

小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A の
安全性確認試験
統計解析計画書

改定履歴 :

2026 年 1 月 27 日 計画書 第 1.0 版作成

目次

略語一覧.....	1
用語一覧.....	1
1. 試験の目的.....	1
1.1. 治験デザイン.....	1
1.2. 目標症例数の設定根拠.....	1
1.3. 主要エンドポイント.....	1
1.4. 副次エンドポイント.....	1
1.5. 探索的評価項目.....	1
2. 統計解析における全般的事項.....	2
2.1. 中間解析.....	2
2.2. 最終解析.....	2
2.3. 欠落・不採用データの取り扱い.....	2
2.4. 有意水準および信頼区間.....	2
2.5. 多重性の調整.....	2
3. 解析対象集団.....	3
3.1. 解析対象集団の定義.....	3
3.2. 統計解析項目との対応.....	3
4. 一般事項.....	3
4.1. 要約統計量.....	3
4.2. 度数分布表.....	3
4.3. 統計解析の実施時期.....	3
4.4. 統計解析に用いるソフトウェア.....	3
5. 被験者の内訳および投与状況の解析計画.....	3
5.1. 被験者の内訳.....	3
5.2. 解析対象集団の内訳.....	4
5.3. 中止例または中断例の集計.....	4
5.4. 試験機器の使用状況.....	4
6. 被験者背景の解析計画.....	4
7. 主要エンドポイントの解析計画.....	5
8. 副次エンドポイントの解析計画.....	5
8.1. 有効性の解析.....	5
8.1.1. 奏効割合、臨床的有效割合.....	5
8.1.2. 全生存期間、全生存割合.....	5
8.1.3. 無増悪生存期間、無増悪生存割合.....	5
8.1.4. QOL.....	6
8.2. 安全性の解析.....	6

8.2.1. 有害事象／不具合の解析計画.....	6
8.3. その他の解析.....	6
8.3.1. 臨床所見、血液検査および尿検査等の解析計画.....	6
8.3.2. 併用薬・併用療法.....	6
8.3.3. 胸部 X 線、および心電図.....	6
8.3.4 総合効果判定の結果.....	6
9. 探索的評価項目の解析計画.....	6
10. 亜群解析（サブグループ解析）.....	6
10.1. 亜群解析計画.....	6
11. Appendix.....	7
11.1. タイムウィンド.....	7
12. 変更履歴.....	7

略号および用語の定義

略語一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CR	complete response	完全奏効
Cre	Creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
ECOG	Eastern Clinical Oncology Group	東部地域臨床腫瘍学グループ
EDC	Electric data capturing system	電子的データ収集システム
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	Sodium	ナトリウム
PR	partial response	部分奏効
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
RIG	Radiation-Induced Glioma	放射線誘発性グリオーマ
SD	stable disease	安定
T.Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン

用語一覧

用語	定義
SAS	試験機器使用例のうち、安全性の観察が1回以上なされた全例を含む集団とする。
FAS	SAS から不適格例および重大な GCP 違反があった症例を除いた集団とする。
PPS	FAS から脱落例を除いた集団とする。
同意取得例	本試験参加の同意を取得した症例
試験機器使用例	登録例のうち、試験機器使用による治療が短期でもなされた症例
適格例	登録例のうち、「試験実施計画書 3.1. 適格規準」を満たし、かつ「試験実施計画書 3.2. 除外規準」にも抵触していない症例
不適格例	登録例のうち、適格例に該当しない症例
脱落例	適格例のうち、観察不備により抗腫瘍効果判定が行えなかった症例、試験機器の使用方法の不遵守、禁忌とされる併用療法など重大な試験実施計画書違反があった症例
観察期間	試験実施計画書上の記載：最終症例登録日から2年間（最終2026年9月まで） 試験経過から効果・安全性評価委員会が承認した観察期間終了日：2025年9月30日
打ち切り	全生存割合 <ul style="list-style-type: none"> ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。 ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。 無増悪生存割合 <ul style="list-style-type: none"> ・増悪または再発と判断されていない生存例では臨床的に増悪あるいは再発がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

1. 試験の目的

本試験は、成人の膠芽腫に対して日米で製造販売承認を取得している治療機器である NovoTTF-100A について、同疾患である膠芽腫の小児患者への安全性データを収集し、同機器の適応年齢の拡大に資することを目的とした。

1.1. 試験デザイン

中央登録制による多施設共同非比較オープン試験

1.2. 目標症例数の設定根拠

目標症例数：10 例

【症例数設定の根拠】

我が国の 15 歳未満の膠芽腫の発生数はテント上とテント下を合わせて年間約 30 例と極めて少ない。本試験の参加予定 4 施設への症例数アンケートでは、適格症例は平均して 1 施設あたり年間約 1 例と見積もられ、実現可能性の観点から本試験の登録症例数は限られることが想定される。本試験では安全性情報を得ることを主目的とし、主要評価項目を「NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象／不具合の発生割合」と定義する。10 例を登録し、観察期間内に重篤な副作用が 0 例であった場合、当該割合の正確な 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) の上限は約 30.9%となり、重篤な副作用頻度が極端に高い可能性 (概ね 30%以上) を否定するための初期データとして位置づけられる。このことから、限定された医療機関で 2 年間に集積可能な最大の目標症例数として 10 例を設定した。

1.3. 主要エンドポイント

➤ NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象／不具合の発生割合

1.4. 副次エンドポイント

【有効性】

- 治療奏効割合
- 臨床的有效割合
- 全生存期間
- 全生存割合
- 無増悪生存期間 (1 年および 2 年)
- 無増悪生存割合 (6 ヶ月および 1 年)
- QOL

【安全性】

- 全有害事象／不具合の発生割合と重症度

1.5. 探索的評価項目

本試験では、「1.3. 主要エンドポイント」および「1.4. 副次エンドポイント」以外に探索的評

価項目は設定しない。

2. 統計解析における全般的事項

2.1. 中間解析

本臨床試験は先進医療 B として実施する。我が国ではこれまで小児に対する TT フィールド療法が行われたことがないため、本試験は同治療の経験がなくても先進医療を行い得る「保険外併用療養に関する特例」医療機関である東京都立小児総合医療センター単施設で開始する。

最初の 3 症例の第 1 コースの安全性データが集積された時点で新規症例登録を一旦中止し、安全性と実行可能性に関する中間解析を実施する。3 例において重篤な副作用（因果関係のある重篤な有害事象または重篤な結果をもたらした不具合）の発生が認められなかった場合に早期安全性が確認されたと考え、3 例すべてにおいて 1 日平均 18 時間以上の治療実施が可能だった際に実行可能性が確保されたと考える。これらの結果について、効果・安全性評価委員会の評価を経て、先進医療技術審査部会へ報告するとともに、多施設共同臨床試験としての継続を併せて申請し、承認が得られた後に症例登録を再開する。

2025 年度末に本試験のスポンサーである国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）へ報告書を提出する目的で、2025 年度に終了するよう、すべてのエンドポイントについて暫定的解析を行う。「7. 主要エンドポイントの解析計画」、「8. 副次エンドポイントの解析計画」、「9. 探索的評価項目の解析計画」、「10. 亜群解析」に示した解析を行う。本解析の結果は基本的に公表せず、この結果に基づく試験計画の変更は行わない。

2.2. 最終解析

追跡期間終了（最終症例の観察が完了した時点）後、最終調査によりデータを確定した後に、すべてのエンドポイントに対して、「7. 主要エンドポイントの解析計画」、「8. 副次エンドポイントの解析計画」、「9. 探索的評価項目の解析計画」、「10. 亜群解析」に示した解析を再度行う。このデータに基づき、主たる解析レポートおよび最終解析レポートを作成する。

2.3. 欠落・不採用データの取り扱い

解析時の欠測データの補完は行わない。

2.4. 有意水準および信頼区間

検定の有意水準は両側 5%とする。P 値は小数第 3 位未満を四捨五入して小数第 3 位まで表示する。ただし、小数第 3 位未満を四捨五入した値が 0.000 となる場合は<0.001 と表示し、小数第 3 位未満を四捨五入した値が 1.000 となる場合は>0.999 と表示する。

信頼区間は両側 95%信頼区間とする。信頼区間の小数点以下の表示桁数は点推定値と同じ規則とする。

2.5. 多重性の調整

本試験では、多重性の調整は行わない。

3. 解析対象集団

3.1. 解析対象集団の定義

解析対象集団は以下の3つで解析を行う。

➤ 安全性解析対象集団：SAS (Safety Analysis Set)

試験機器使用による治療が開始され、安全性の観察が1回以上なされた全例を含む集団。

➤ 最大の解析対象集団：FAS (Full Analysis Set)

SAS から不適格例および重大な法規制違反があった症例を除いた集団。

➤ 治験実施計画書に適合した対象集団：PPS (Per Protocol Set)

FAS から脱落例 (5.1 被験者の内訳に記載) を除いた集団。

3.2. 統計解析項目との対応

主要エンドポイントと副次エンドポイントの安全性評価については、SAS を対象に解析を行う。副次エンドポイントの有効性評価については、FAS を対象とした解析に加え、参考としてPPS を対象とした解析も行う。

4. 一般事項

4.1. 要約統計量

要約統計量は度数、平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値とする。平均値、標準偏差、中央値について、EDC に入力された小数点以下の桁数+2 桁を四捨五入して+1 桁で表示する。最大値、最小値について、EDC に入力された小数点以下の桁数と同桁で表示する。

4.2. 度数分布表

度数分布表は、度数、相対度数とする。相対度数は小数第1位未満を四捨五入して小数第1位までの%表示とする。

4.3. 統計解析の実施時期

データ最終固定後に解析を実施する。

4.4. 統計解析に用いるソフトウェア

Statistical Analysis System Analysis Pro version Long-Term Support 2025.09 を使用する。

5. 被験者の内訳および投与状況の解析計画

5.1. 被験者の内訳

同意取得例を対象に被験者の内訳を図で示す。内訳は以下のとおりである。

➤ 同意取得例

本試験参加の同意を取得した症例

➤ 登録例

本試験へ登録された症例

➤ 試験機器使用例

登録例のうち、試験機器による治療が短期でもなされた症例

➤ 適格例

登録例のうち、「試験実施計画書 3.1. 適格規準」を満たし、かつ「試験実施計画書 3.2. 除外規準」にも抵触していない症例

➤ 不適格例

登録例のうち、適格例に該当しない症例

➤ 脱落例

適格例のうち、観察不備により抗腫瘍効果判定が行えなかった症例、試験機器の使用方法の不遵守、禁忌とされる併用療法など重大な試験実施計画書違反があった症例

5.2. 解析対象集団の内訳

各解析対象集団（FAS、PPS、SAS）について、度数分布表を作成する。

5.3. 中止例または中断例の集計

中止の有無について度数分布表を作成する。また、中止理由について集計を行う。ただし、中止理由は重複を許容する。

- (1) 再発／再燃：原病の再発／再燃による治療中止
- (2) 有害事象：治験責任医師／治験分担医師がプロトコール治療継続を困難と判断した場合
- (3) 拒否（有害事象）：有害事象に関連する被験者の拒否による治療中止
- (4) 拒否（その他）：有害事象に関連しない被験者の拒否による治療中止
- (5) 死亡：プロトコール治療中に被験者が死亡した場合（治療との関連を問わない）
- (6) その他：1～5 以外の理由による治療中止

5.4. 試験機器の使用状況

SAS を対象に症例単位、コース単位および全体それぞれに対して試験機器使用時間の要約統計量（平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）を算出する。

6. 被験者背景の解析計画

FAS、PPS および SAS を対象に以下の項目について集計を行う。

➤ 性別 [男性、女性]

➤ 年齢（歳）

生年月（当該月の1日）および登録日を用いて算出する。

➤ 身長（cm）

➤ 体重（kg）

➤ 頭位（cm）

➤ 登録時病理診断結果

◇ 病理組織型 [膠芽腫／びまん性小児型抗悪性度膠腫, H3 野生型および IDH 野生型／びまん性正中膠腫, H3 K27 異状／びまん性大脳半球膠腫, H3 G34 変異]

◇ 二次性悪性腫瘍 (RIG) [該当、非該当]

➤ Karnofsky/Lansky performance status (PS)スコア

➤ 疾患ステータス [新規診断、第一再発]

➤ 抗悪性腫瘍剤の併用療法 [有、無]

➤ 試験治療開始前の外科手術 [腫瘍摘出術、生検]

➤ 試験治療開始前の放射線治療 [有、無] (有の場合、照射線量 [Gy])

同一患者において複数回の放射線治療が実施されている場合は、各照射が一連の照射として実施されたか否かに基づき、線量の集計方法を定義する。

➤ 試験治療開始前の合併症 [有、無]

7. 主要エンドポイントの解析計画

SAS を対象に、NovoTTF-100A に因果関係のある有害事象／不具合の発生割合を算出し、その正確な両側 95%信頼区間を推定する。主要エンドポイントに係る有害事象および不具合について、それぞれ種類、頻度、発現時期および転帰の一覧表を作成する。因果関係については効果・安全性評価委員会の判断を採用するが、研究責任医師／研究分担医師の判断と異なる場合にはその旨を明記する。

8. 副次エンドポイントの解析計画

8.1. 有効性の解析

8.1.1. 奏効割合、臨床的有効割合

FAS および PPS のうち、登録時に測定可能病変を有する（病変の評価が可能と判断される）症例のみを対象とし、「試験実施計画書 11.1.6. 総合効果判定規準」に記載の規準により判断された効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。同様に、効果が CR、PR、SD のいずれかである患者の割合を臨床的有効割合とする。奏効割合および臨床的有効割合は、Macdonald 規準および RANO 規準のそれぞれについて、二項分布を用いた正確な両側 95% 信頼区間を併せて算出する。

8.1.2. 全生存期間、全生存割合

FAS および PPS を対象に、登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間を基に、Kaplan-Meier 法により登録日から 1 年後および 2 年後の全生存割合を算出する。また、それぞれの全生存期間の中央値と、Greenwood の公式を用いた正確な両側 95% 信頼区間を求める。

8.1.3. 無増悪生存期間、無増悪生存割合

FAS および PPS を対象に、登録日を起算日として、増悪あるいは再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を基に、Kaplan-Meier 法を用いて 6 か月時

点および1年時点における無増悪生存割合を算出する。また、それぞれの全生存期間の中央値と、Greenwoodの公式を用いた正確な両側95%信頼区間を求める。

8.1.4. QOL

PedsQL™ Core scale & brain tumor module を用いて評価する。ベースラインおよびプロトコール治療3コース後のQOL評価を受けた全患者を対象とし、治療実施に伴うQOLの変化を、原疾患関連と治療関連の2つの観点から、探索的に解析する。

8.2. 安全性の解析

8.2.1. 有害事象／不具合の解析計画

SASを対象に、全有害事象／不具合の発生割合を算出し、その正確な両側95%信頼区間を推定する。それぞれの有害事象および不具合について、種類、頻度、発現時期および転帰の一覧表を作成する。

8.3. その他の解析

8.3.1. 臨床所見、血液検査および尿検査等の解析計画

SASを対象に以下の項目について測定結果およびベースラインの要約統計量を算出する。

➤ 血液検査

血算（白血球、ヘモグロビン、血小板）および白血球分画：好中球%、リンパ球%

生化学：AST、ALT、LDH、T.Bil、ALP、Alb、TG、T-cho、BUN、Cre、Na、K、Ca、血糖、CRP

凝固系：PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン

8.3.2. 併用薬・併用療法

SASを対象に併用薬・併用療法の一覧表を作成する。

8.3.3. 胸部X線、および心電図

SASを対象に測定結果の一覧表を作成する。

8.3.4 総合効果判定の結果

SASを対象に測定結果の一覧表を作成する。

9. 探索的評価項目の解析計画

本試験では、主要評価項目および副次評価項目以外に探索的評価項目は設定しない。

10. 亜群解析（サブグループ解析）

10.1. 亜群解析計画

有害事象発生割合で因果関係の有無で有が発生した場合に因果関係の有無に分けて亜群解析

を行う。有効性の解析では、以下の因子を層別因子とした亜群解析を実施する。

- 疾患ステータス（新規発症または再発）
- 病理組織型（3群）
 - 膠芽腫／びまん性小児型高悪性度膠腫，H3 野生型および IDH 野生型（非 RIG）
 - 膠芽腫／びまん性小児型高悪性度膠腫，H3 野生型および IDH 野生型（RIG）
 - 上記以外

11. Appendix

11.1. タイムウィンド

検査項目の測定ポイント	許容範囲
登録前	症例登録日 -14 日（同一曜日）以下
症例登録時	当日
治療開始前	登録日以後
1~24 コース（投与前）	各コース治療終了日 ±3 日
プロトコール治療中止後 28 日	プロトコール治療中止日 +27 日以下
研究終了時	当日

12. 変更履歴

日付	氏名	変更点
2026/1/27	佐藤 船斗	新規作成

署名欄

東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 湯坐 有希

署名: 湯坐 有希

東京都立病院機構 研究推進センター 佐藤 船斗

署名: 佐藤 船斗