

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) NovoTTF-100A の小児膠芽腫への適応拡大を目指した先進医療臨床試験
(英語) A clinical trial based on the Advanced Medical Care administration system to obtain regulatory approval of NovoTTF-100A for pediatric glioblastoma

研究開発実施期間: 令和 2 年 6 月 29 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 湯坐 有希
(英語) Yuki Yuza

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科 部長
(英語) Division Head, Department of Hematology / Oncology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo Metropolitan Hospital Organization

II 研究開発の概要

和文:

膠芽腫はグリア細胞を起源とする中枢神経系腫瘍のうち、悪性度が最も高い亜型である。成人では、膠芽腫は全脳腫瘍の 11.1%を占め、脳腫瘍全国集計調査報告 (2014) では 1,489 例が登録されている。好発年齢域は 45～79 歳で全体の 79%を占める。15 歳未満の小児例は 2.4%といわれており、年間 30 例程度 (当該研究提案で対象とするテント上発生のは 20 例未満) の発症と考えられる非常に希な疾患である。

手術のみで経過観察された場合の生存期間中央値は 4 ヶ月であり、放射線治療の追加によって延命効果がみられるが、生存期間中央値はおおよそ 12 ヶ月、1 年生存率は 50%前後に止まっている。現在、成人では抗悪性腫瘍剤としては有効性が示されたテモゾロミド、根治手術、放射線照射を合わせて標準治療と考えられている。小児でも成人と同様の治療が行われているが、その再発率は高く、再発した場合に有効な治療方法がないため、成人例と同様に、単一の悪性腫瘍として最悪の予後をもつ疾患である。

腫瘍治療電場 (TTF) 療法は、電荷を帯びた腫瘍成分に物理的な力を及ぼす低強度の交流電場を脳内で発生させ、腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導することで、腫瘍細胞の成長を抑制する治療方法であり、医療機器 NovoTTF-100A (承認番号: 22700BZI00010000) を使用する。その使用の実際は、セラミックディスクを配列した「アレイ」と呼ばれる粘着性シートを、剃毛した頭皮に前後・左右 4 枚貼付し、腫瘍磁

場産生装置と接続し、脳内に 200kHz の交流電場を形成して行う。家庭では腫瘍磁場産生装置を電源につないで
使用し、移動の際にはバッテリーを使用できる。最低 1 日 18 時間の装着が推奨されている。我が国では、成人
の再発膠芽腫（2015 年 3 月）および新規発症膠芽腫（2016 年 12 月）の効能で承認され、後者については保険
適応となっている。

NovoTTF-100A を使用した腫瘍治療電場療法（Tumor-Treating Fields 療法、TTF 療法）は、各種診療ガイド
ラインにおいて成人膠芽腫の標準治療と見なされるほど有効性が高く、かつ毒性は極めて軽微であり、今後、脳
腫瘍以外への治療開発も期待されており、「がん研究 10 カ年戦略」の領域 4「患者に優しい新規医療技術」のモ
デルとなり得る。このような優れた治療が、年齢という障壁のみで小児脳腫瘍患者に応用されないのは人道的に
も大きな問題である。

そこで、小児膠芽腫を対象とした TTF 療法を、先進医療臨床試験として実施することにより、必要な小児患
者に本治療をいち早く利用できる体制を構築することを考えた。その方法について製造販売元のノボキユア株式
会社との協議の結果、企業主導、医師主導ともに治験の実施についてはグローバル本社の許可を得ることが困難
であった。このため、研究者主導臨床試験による開発を提案し、機器（NovoTTF-100A）の貸出、および同社の
デバイスサポートスペシャリストによるサポート提供の合意に至った。NovoTTF-100A は、小児膠芽腫には適応
外であるから、臨床研究法が規定する特定臨床研究として実施することが必須であり、将来的に当該臨床試験の
データを利用して適応拡大を目指すとするれば、先進医療会議での承認を得て、先進医療の臨床試験として実施す
るべきであり、そのように計画した。

本研究開発のねらいは、小児膠芽腫における TTF 療法の安全性を評価するための先進医療臨床試験を実施し、
予期せぬ副作用や合併症を注意深く観察しつつ、本治療の安全性と実行可能性を確認するとともに、探索的な有
効性評価を行うことである。また、現状では実地診療で小児に使用することができない NovoTTF-100A を、本
臨床試験に参加することによる治療提供を可能とする。コンパッションネートユース制度の確立していない我が国
で、予後絶対不良な膠芽腫の小児患者に対し「患者に優しい新規医療技術」を提供する機会を創出することもね
らいのひとつであった。当然のことながら、臨床試験の結果が有望であれば、それをもって TTF 療法の小児膠
芽腫への適応拡大を行う事を最終目標としている。

令和 2 年度から令和 6 年度までの 5 年間の研究開発期間のうち、令和 2 年度は、臨床試験実施計画書を作成
し、認定臨床研究審査委員会、先進医療会議および先進医療技術審査部会の承認を経て、先進医療 B 臨床試験を
開始できる体制を構築した。なお、臨床試験実施計画の概要と進捗は、臨床研究等提出・公開システム〔JRCT〕
(<https://jrct.mhlw.go.jp/re/reports/detail/88388>) にて閲覧可能である。

令和 3 年度から 4 年度にかけて国家戦略特区区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関である東京都
立小児総合医療センターにて、先行して症例登録、試験治療の実施、患者の観察／評価を開始し、3 症例の安全
性評価が終了した時点で効果・安全性評価委員会および先進医療技術審査部会に諮り、他の 3 施設（国立成育医
療研究センター、埼玉県立小児医療センター、大阪市立総合医療センター）を含めた多施設共同研究として継続
した。令和 6 年 5 月に最終症例の登録が完了し、その後は臨床試験実施計画書による治療および観察の継続が行
われた。

当初予定では、令和 5 年度までに登録を完了し、最終年度の令和 6 年度で結果の取りまとめを行う予定であっ
たが、もともと国内発生が年間 30 症例未満の希少疾患であることに加え、令和 3 年度から 4 年度の新型コロナ
ウィルスの流行に伴って生じた医療機関の入院制限や他院からの紹介・転院の減少により、当初予定よりも 1 年
以上の登録期間延長を余儀なくされた。それでも、定められた研究期間内に目標症例数の登録を完了できたこと
は一定の評価に値すると考えている。

現在も 1 症例が試験治療を継続しており、最終的なデータを固定し、最終解析をすることができなかった。こ
のため、本報告書の作成の時点で一旦データ収集を行い、暫定解析報告書を作成した。未公表データのため、こ
こでは詳細は述べられないが、少なくとも成人と変わらない安全性プロファイルと実行可能性を確認できたと思
っている。また、探索的な評価ではあるが、一定の有効性も示唆されたと考えている。

今後、必要に応じて医薬品医療機器総合機構との相談を進め、最終目標である TTF 療法の小児膠芽腫への適応拡大の可能性を検討していく。この目標達成の可能性を高めるため、最終症例のデータ成熟を待って最終解析を実施し、臨床試験の総括報告書を作成して結果公表を進めるとともに、関連学会や患者会と協働しながら、厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」への要望書を作成し、適応拡大への動きを加速する予定である。

なお、脳腫瘍の国際分類である WHO Classification of Tumors, Central Nervous System Tumors の 2021 年改訂第 5 版（以下、「WHO2021 分類」）が、2022 年 2 月に出版され、この改訂によって従来用いられていた小児膠芽腫（pediatric glioblastoma）という用語が用いられなくなった。しかしながら、Novo-TTF100A の小児患者への適応拡大という本研究開発の目的に鑑み、本研究開発の中では小児膠芽腫という用語を引き続き使用している。なお、対象としては、従来通りの「成人膠芽腫と同様の病理学的所見を有する悪性神経膠腫」という定義に加え、WHO2021 分類にてグレード 4 の悪性度とされている(1) びまん性正中膠腫, H3 K27 変異型、(2) びまん性半球性膠腫, H3 G34 変異型、または、(3) びまん性小児高悪性度膠腫を含めるものとしている。

英文：

Tumor-Treating Fields (TTFields) therapy, a novel treatment modality utilizing a medical device called NovoTTF-100A (Optune®, Novocure), which generates alternating electric fields at a low intensity and intermediate frequency has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States and its counterparts in other countries as a treatment for glioblastoma (GBM), one of the most aggressive types of malignant central nervous system (CNS) tumor in adults. TTFields therapy has been tested in multiple phase III trials and has shown promise in treating both recurrent and primary GBM. Several clinical guidelines consider TTFields therapy as one of the standard forms of care for adult patients with GBM.

Pediatric, diffuse high-grade glioma (pediatric HGG), which is now included in the latest World Health Organization (WHO) classification of CNS tumors, was previously regarded as the counterpart of adult GBM (so that we describe it as GBM/HGG here in this report). The physical mechanism of TTFields therapy and similarities between pediatric GBM/HGG and adult GBM, such as the dismal prognosis, pathological features, and pattern of treatment response, may justify the application of TTFields therapy to pediatric HGG. However, the safety, feasibility, and efficacy of TTFields therapy for children awaits rigorous testing in a clinical trial.

The Optune® system consists of two primary components, an electric field generator and two pairs of transducer arrays, which are placed on opposite sides of the head with the tumor positioned directly between them to deliver the TTFields non-invasively to the lesion. The prevailing theory suggests that TTFields disrupt localization and orientation of polar molecules related to mitotic microtubules, including tubulin and septin, and finally inhibit tumor cell proliferation and induce tumor cell death. In addition, TTFields may also inhibit DNA damage repair, impair cellular migration and invasion, upregulate autophagy, enhance tumor immunity, and so forth.

Our team launched an investigator-initiated clinical trial named “A safety/efficacy trial of NovoTTF-100A for pediatric glioblastoma” in March 2021. In Japan, off-label use of medical devices is almost impossible because the national health insurance system does not cover the cost of off-label use of drugs and medical devices and associated supportive care. Therefore, pediatric neuro-oncologists and neurosurgeons in Japan cannot apply TTFields therapy to the treatment of pediatric GBM (currently, pediatric HGG) even if the scientific evidence is sufficient to warrant its use.

Due to such regulatory issues in Japan, the target population of the scheduled trial is limited to pediatric patients with GBM/HGG. The goal of the trial is to overcome the regulatory hurdles for expanding the use of the second-generation Optune® for pediatric GBM/HGG treatment, that is, to effect at least a partial change in the regulatory status and labeling of Optune® for the treatment of pediatric GBM/HGG. Given the rarity of pediatric GBM/HGG (less than 30 patients per year in Japan), only a small trial is likely to be feasible.

Discussions with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the regulatory agency in Japan, led to a tentative consensus that the accumulated data on the efficacy of Optune® for adult GBM may be extrapolatable to pediatric GBM/HGG if the trial is able to demonstrate efficacy equivalent to that found in previous, adult studies. On the other hand, the combination of the pediatric safety data gathered in this trial and the findings of international studies, including clinical trials and post-marketing surveillance studies, may expedite approval of the device for pediatric GBM/HGG treatment.

The trial aims to evaluate the safety and efficacy of NovoTTF-100A in pediatric patients with GBM/HGG. The inclusion criteria are (1) histopathological diagnosis of GBM/HGG; (2) the main disease site in the supratentorial region; (3) age between 5 and 17 years; (4) newly diagnosed or first-recurrence GBM; (5) completion of clinically indicated surgical resection of the tumor; (6) completion of clinically indicated

radiation therapy or completion expected within 14 days from enrollment, (7) Karnofsky/Lansky performance status equal to or more than 70; and (8) written informed consent from the patient and/or legal guardian.

All the patients will receive TTFields therapy using NovoTTF-100A for 28 days per course for up to 26 courses until the end-of-therapy criteria are met. Concomitant treatment with chemotherapy will be allowed. The primary endpoint is the adverse event rate with causality. The secondary endpoints include the response rate, clinical benefit rate, PFS rate (six months and one year), OS rate (one and two years), PFS, OS, QoL, and adverse event rate. In view of the unavoidable lifestyle drawbacks of wearing the transducer arrays all day, QoL will be evaluated in detail using PedsQL™, including both the Core scale and the Brain Tumor Module. The clinical trial has been approved by the Advanced Medical Care administration system and the data could be used for the application of a partial change in the regulatory status and labeling of Optune® for the treatment of pediatric GBM/HGG.

In total ten patients would have been enrolled from March 2021 through March 2024. However, the recruitment of eligible patients was delayed more than 1 year because of the world-wide outbreak of COVID-19, which limited capability of participating institutions to enroll patients to the clinical trial. Therefore, one patient is still on treatment and we cannot close the trial at this moment. At the timing of this final report for the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), our research team performed tentative analyses for each endpoint. Although the data is still immature and inappropriate to disclose here, we have a confidence that our data will support sufficient safety and feasibility of NovoTTF-100A in pediatric patients with GBM/HGG.

After the final analyses completed, we plan to discuss the possibility of obtaining regulatory approval of Optune® for pediatric GBM/HGG treatment with PMDA, based on the final results of the clinical trial.