

機械器具 12 理学診療用器具
高度管理医療機器 交流電場腫瘍治療システム (58845003)

再使用禁止 特定保守管理医療機器 NovoTTF-100A システム (G2 システム)

【禁忌・禁止】

1. 併用医療機器 (【使用上の注意】[相互作用—併用禁忌 (併用しないこと)] の項参照)

- ・水頭症治療用シャント、水頭症シャント用コネクタ、水頭症シャント用ホルダ、水頭症シャント用脳脊髄液過剰流出防止補助弁
[電場がシャントに影響を及ぼすか否か、またプログラミングに影響が発生するか否かが確認されていないため。]
- ・植込み型心臓ペースメーカ、除細動機能なし植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ、除細動機能付植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ、自動植込み型除細動器、心筋形成術電気刺激装置、血圧頸動脈洞枝電気刺激装置、振せん用脳電気刺激装置
[植込み型医療電気機器が電磁放射に対し十分に保護されていない可能性があり、TTフィールド環境内で正しく機能しないおそれがあるため。]

2. 使用方法

- ・INEトランスデューサーアレイは再使用しないこと。

【形状・構造及び原理等】

[機器の概要]

NovoTTF-100A システム (G2 システム) (以下、本品) は、非侵襲的な INE トランスデューサーアレイを用いて、脳内で腫瘍治療電場 (Tumor Treating Fields: TTFields、以下、TT フィールド) と呼ばれる交流電場を形成することを目的とした、携帯バッテリー (G2) 又は AC 電源アダプター (G2) の電源によって動作する医療機器である。INE トランスデューサーアレイは電気的に絶縁されており、電流が患者に伝わることはない。INE トランスデューサーアレイは、伝導性ゲル層及び低刺激性医療テープの層からなり、頭髪を剃り落とした患者の頭皮に装着する。TT フィールド療法は、脳内の腫瘍細胞にみられる急速な細胞分裂を阻害する抗有糸分裂療法である。本品は、主に2つの構成部品から構成される: (1) 既定の TT フィールドを提供するように製造元によりパラメーターをプログラムされた TT フィールドジェネレーター (G2) (以下、本体)、及び (2) INE トランスデューサーアレイ。2組 (白・黒) の INE トランスデューサーアレイを、中継ケーブル/接続ボックス (G2) を介して本体に取り付ける。各 INE トランスデューサーアレイには、9 個の直列接続された絶縁トランスデューサーが装備されており、そのうちの 8 個にサーミスターが含まれている。INE トランスデューサーアレイは、アレイ表面積で最大 50 mA RMS/cm² の電流を出力し、各 INE トランスデューサーアレイの表面積は 28.3 cm² である。同条件下で動作することにより、絶縁体の誘電損失、又は頭皮/組織の誘導電場による過熱が発生しないように設計されている。付加的な安全機能として、頭皮温度は温度センサーによりモニターされており、温度が 41℃ を超えると、本体の電源が自動的に切れる。伝導性ゲル層により、INE トランスデューサーアレイと頭皮との間の電氣的接触が維持されている。INE トランスデューサーアレイは、低刺激性医療テープにより患者の頭皮に装着され、生体適合性のある粘着フォーム製ミニパッドが、INE トランスデューサーアレイを機械的に支える。INE トランスデューサーアレイは、滅菌状態で提供され、単回使用品として設計されており、週に 2~3 回交換することを意図する。

【機器の構成】

< G2 システム >



- 構成部品: ①TT フィールドジェネレーター (G2)
②INE トランスデューサーアレイ (単回使用)
③AC 電源アダプター (G2)
④携帯バッテリー (G2)
⑤バッテリー充電器 (G2)
⑥中継ケーブル/接続ボックス (G2)
- 附属品: ⑦バッグ・サイドストラップ
⑧携帯バッテリーケース

【機器の分類】

- ・電撃に対する保護の形式による分類:
 - AC 電源アダプター使用時 (モード 1): クラス II 機器
 - 携帯バッテリー使用時 (モード 2): 内部電源機器
- ・電撃に対する保護の程度による装着部の分類: BF 形装着部
- ・水の有害な浸入に対する保護の程度による分類: IP22
- ・作動 (運転) モードによる分類: 連続作動機器
- ・電磁両立性 (EMC): IEC 60601-1-2:2007 適合

【電氣的定格】

- ・TT フィールドジェネレーター (G2): DC 22-34 V (2.8 A 最大)
- ・AC 電源アダプター (G2) 定格
 - 入力: AC 100-240 V (1.1 A)
 - 出力: DC 28 V (2.8 A)
- ・携帯バッテリー (G2): DC 28.8-29.6 V (91-96 Wh)
 - 携帯バッテリー (G2) (1 台) での動作時間:
最低 90 分、最大 210 分
 - 充電時間: 4 時間
- ・バッテリー充電器 (G2)
 - 入力: AC 100-240 V (3.15 A)
 - 出力: 3×33.6 V (2.6 A)

【作動原理】

- ・正弦波の信号を生成する。
- ・増幅器では、最大 2A、200 kHz、±240 V の信号を生成可能。

- ・ ソフトウェアを使用したマイクロコントローラーが、出力信号の振幅を制御し、信号パラメーターをモニターする。
- ・ 治療パラメーターを患者が変更することはできない。
- ・ 以下のエラー状態が確認された場合は、本体は自動的に TT フィールドの出力が停止され、警告音が鳴るとともに赤色の「ERROR」インジケーターが点灯する。また、エラーログファイルを記録する。
 - 200 kHz \pm 5 KHz を外れる誤った信号周波数が出力された場合。
 - 内蔵増幅器の温度が 72°C を超え装置が過熱した場合。
 - 治療電流が 2,600 mApp を超えた場合。
 - 治療中に INE トランスデューサーアレイが外れた場合。
 - INE トランスデューサーアレイの密着が不十分な場合。
 - INE トランスデューサーアレイの温度が 41°C を超えた場合。
 - 内部変圧器の出力電圧が DC 260 V を超えた場合。
 - サーマスターの温度が 20°C の場合。
 - 装置の電源投入後、10 分以内に治療が開始されない場合。
 - 出力電流とリターン電流の差が 30% 以上ある場合。
 - ショート（抵抗が 20 Ω を下回る）した場合。
 - 電源電圧が低下した場合
 - AC 電源アダプター (G2) 使用時：DC21 V を下回った場合。
 - 携帯バッテリー (G2) の場合：DC23 V を下回った場合。
 - ファンの回転数が 30 回転（最低速度設定時）を下回った場合。
 - 出力波形が正弦波でない場合。
 - 外部電源作動時に入力電圧が 26V を下回るか 28.5V を超える場合。
 - 携帯バッテリー (G2) データが 100 秒間に読み取れない場合。
 - 電源モジュールの周波数がゼロの場合。
 - 電流値が最小であるが温度が目標値を超えている場合。
 - 電流値が最小以下である場合、電圧値が 240V を超えている場合。
 - 自己診断時の以下の異常：
 - 内部負荷回路の抵抗（100 Ω ）の測定値が 20% の境界内でない。
 - 自己診断時の消費電力が 20W を超えている。
 - フラッシュメモリへのアクセスができない。
 - デバイス設定チェックサムが、直近の記録と異なる。

【使用目的又は効果】

本品は、テント上膠芽腫と診断された成人患者で、すべての可能な外科手術及び放射線治療施行後の治療に適用される。

[使用目的又は効果に関する注意]

(治療時間に関する注意)

- ・ 最大の治療の効果を得るには、最低 1 日 18 時間使用すること。18 時間未満の使用では、治療の効果が減少する可能性がある。推奨する 1 日 18 時間の治療ができない場合であっても、本品の使用を中止しないよう患者に指導すること。

【使用方法等】

1. 使用の準備

< INE トランスデューサーアレイ装着のための頭髪の準備 >

- ・ 低刺激性シャンプーで洗髪する。
- ・ INE トランスデューサーアレイを交換する場合は、頭皮に残る以前の INE トランスデューサーアレイの接着剤を、ベビーオイルで拭き取る。

- ・ 電動かみそりを使用して頭髪をすべて剃る。剃り残しがないように注意し、頭皮をアルコールで清拭する。
- ・ 頭皮に発赤が見られる場合は市販のヒドロコルチゾン（ステロイド）軟膏を塗布する。医師の指示に従って、頭皮の皮膚潰瘍を処置する。この軟膏を使用した場合、少なくとも 15 分待ち、もう一度、アルコールで頭皮を清拭する。頭皮が乾いた後、INE トランスデューサーアレイを装着する。

< INE トランスデューサーアレイの準備 >

- ・ INE トランスデューサーアレイを使用する前に、滅菌包装に破損（破れ、穴あき等）がないことを確認する。
- ・ INE トランスデューサーアレイが入った滅菌包装の開封部両端を丁寧に左右に引っ張って開封する。
- ・ INE トランスデューサーアレイには、黒色のコネクタが装備されたものと、白色のコネクタが装備されたものの 2 種類がある。前頭部及び後頭部に黒色のコネクタが装備されたものを、右側頭部及び左側頭部に白色のコネクタが装備されたものを装着する。
- ・ INE トランスデューサーアレイからゲルを覆う剥離紙を剥がし、アレイ・レイアウトマップに従って頭部の所定の位置に装着する。
- ・ 4 つの INE トランスデューサーアレイのコネクタを接続ボックス (G2) にしっかりと差し込む。INE トランスデューサーアレイのケーブルをまとめ、必要に応じて、短く切ったテープでケーブルを束ねる。
- ・ 中継ケーブル (G2) を中継ケーブルソケットに差し込む。

2. 使用中

< 本体を使用した治療の開始 >

- ・ TT フィールドジェネレーター (G2) に充電済みの携帯バッテリー (G2) 又は AC 電源アダプター (G2) が接続されていることを確認する。
- ・ 本体裏面パネルにある電源ボタンをオンにする。
- ・ 「POWER」インジケーターが緑色に点灯するまで待つ。
- ・ TT フィールド治療開始 / 停止ボタンを押して、治療を開始する。治療を開始すると、「TTFIELDS」インジケーターが青色点灯し、治療中は点灯し続ける。
- ・ 本体は自動システムである。TT フィールド治療は可能な限り継続し、治療の中断はできるだけ短時間に限ること。
- ・ 4 つの INE トランスデューサーアレイは、1 週間に 2 ~ 3 回交換する。
- ・ 「BATTERY」インジケーターが黄色に点灯したら、フル充電された携帯バッテリー (G2) と交換する。携帯バッテリー (G2) を交換する場合は、本体裏面パネルにある電源ボタンをオフにして本体の電源を切る。
- ・ 治療中にエラーが発生した場合は、自動的に TT フィールド治療が停止し、警告音が鳴るとともに赤色の「ERROR」インジケーターが点灯する。前面パネルの TT フィールド治療開始 / 停止ボタンを押すと、警告音が停止し、赤色の「ERROR」インジケーターが消灯する。
- ・ 本体はバッグでのみ収納可能である。バッグを肩にかける場合は、サイドストラップを利用してストラップを延長する。

3. 使用後

- ・ 治療を停止する場合は、TT フィールド治療開始 / 停止ボタンを押す - TT フィールド治療開始 / 停止ボタン上部の「TTFIELDS」インジケーターが消灯し、治療が停止する。
- ・ 本体裏面パネルにある電源ボタンをオフにして、本体の電源を切る。
- ・ 治療を停止する際（入浴等）は、INE トランスデューサーアレイ

イを中継ケーブル / 接続ボックス (G2) から取り外す。

<携帯バッテリーの充電>

- 使用していない3つの携帯バッテリー (G2) は常に充電する。携帯バッテリー (G2) を充電する場合、バッテリー充電器 (G2) のバッテリースロットにセットする。バッテリー充電器 (G2) の電源ケーブルをコンセントに接続し、背面にある電源ボタンをオンにする。
- 充電が完了した携帯バッテリー (G2) は、バッテリースロットから取り外して保管する。

【使用上の注意】

[重要な基本的注意]

- 過去に心電用又は経皮的末梢神経電気刺激 (TENS) の電極に使用されている導電性ヒドロゲルにより炎症やアレルギー反応があった患者は、赤疹等の皮膚の炎症 (軽度の発疹) が生じるおそれがある。[本品で使用されているゲルが皮膚に接触することにより、一般に発赤やかゆみを悪化させるおそれがあり、稀にショック又は呼吸不全等重篤なアレルギー反応を起こすことがある。]
- INE トランスデューサーアレイの適用部位に赤疹等の頭皮の炎症 (軽度の発疹) が生じた場合、INE トランスデューサーアレイ交換時に、局所用ステロイド軟膏を使用すること。[局所用ステロイド軟膏を使用しない場合、頭皮の炎症が悪化し、頭皮の損傷、感染症、痛み、及び疱疹等に発展するおそれがある。]
- 本品は、再発多形性膠芽腫における化学療法併用治療での使用経験がなく、有効性及び安全性が確立されていないため、十分に注意して使用すること。[EF-11 臨床試験では、本品による単独療法のみ評価された。]
- 本品は、初発多形性膠芽腫治療におけるテモゾロミド以外の化学療法併用治療及び単独療法の有効性及び安全性が確立されていないため、十分に注意して使用すること。[EF-14 臨床試験では、本品とテモゾロミドの併用療法のみ評価された。]
- 臨床的に重大な肝疾患、腎疾患、又は血液疾患がある患者には使用経験がなく、安全性が確立されていない。[EF-11 臨床試験では、重大な肝疾患、腎疾患、又は血液疾患がある患者を対象として行われていないため、使用により発生しうる副作用、又は有効性については検証されていない。]
- 重大な神経疾患 (原発性発作性疾患、認知症、進行性の神経変性疾患、髄膜炎又は脳炎、頭蓋内圧増加に関連する水頭症) がある患者には使用経験がなく、安全性が確立されていない。[EF-11 臨床試験では、重大な神経疾患がある患者を対象として行われていないため、使用により発生しうる副作用、又は有効性については検証されていない。]
- 本品を、頭蓋骨に「体内固定用プレート」や「体内固定システム」が埋め込まれた患者に適用する場合、INE トランスデューサーアレイを装着する際には、それらの位置を避けること。[触診可能な体内固定用プレートや体内固定システムが埋め込まれた位置に INE トランスデューサーアレイを装着すると、頭皮を損傷するおそれがある。]
- 2時間以上外出する場合、使用中の携帯バッテリーが切れたときのために、予備の携帯バッテリー (G2) 及び / 又は AC 電源アダプター (G2) を携帯すること。[予備の携帯バッテリー (G2) 及び / 又は AC 電源アダプター (G2) を携帯していないと、治療が中断されるおそれがある。治療の中断により、治療の効果が減少するおそれがある。]
- ノボキア株式会社が提供するトレーニングコースを修了した医師、看護師、及びその他の医療従事者を含む有資格者が、本品を取り扱うことができる。また、治療を受ける患者、家族等は、ノボキア株式会社が提供するトレーニングを受けること。

[トレーニングには、取扱説明書の詳細な説明、及び本品の取り扱いに関する練習、治療中に問題が発生した場合の対処法も含まれている。このトレーニングを受けずに本品を使用した場合、稀に頭皮の発疹、頭皮潰瘍、アレルギー反応、さらには電気ショック発生のリスクが増加するおそれがある。]

- 携帯バッテリー (G2) は、繰り返しの使用により充電・放電の能力が低下し交換が必要になる。[100 サイクル (100 回の充電及び放電) 間のバッテリー性能について検証されている。]
- 携帯バッテリー (G2) の性能低下は、フル充電された携帯バッテリーで本体が動作する時間が短くなることで分かる。[例: フル充電された携帯バッテリーで治療を開始し、1.5 時間以内で本体のローバッテリー インジケーターが点滅する場合。携帯バッテリー (G2) が切れた時に交換用の携帯バッテリー (G2) を常備しておかないと、治療が中断され、治療の効果が減少するおそれがある。]
- 本体にある換気口を塞がないこと。[本体が過熱状態になり、電源がオフになって、治療の中断につながる。万一、換気口が塞がれ過熱状態になった場合には、換気口を開放し、5 分間待つてから本体を再起動する。]
- バッテリー充電器 (G2) の側面の換気口を塞がないこと。[バッテリー充電器 (G2) が過熱するおそれがある。過熱すると、携帯バッテリー (G2) の充電ができなくなることがある。]
- 本品の構成部品、付属品は濡らさないこと。[破損するおそれがあり、適切な時間治療を受けられなくなるおそれがある。INE トランスデューサーアレイを過度に湿らせると、頭皮から外れやすくなるおそれがある。頭皮から外れた場合、本体の電源が切れ、INE トランスデューサーアレイを交換する必要が発生する。]
- INE トランスデューサーアレイの頭皮への着脱を行う場合、本体の電源スイッチがオフになっていることを確認すること。[本体の電源がオンの状態で INE トランスデューサーアレイを取り外すと、本体の警告音が鳴り、本体を損傷させるおそれがある。]
- 各ケーブルは、絞扼の原因となるおそれがあるため、首の周りにかけないこと。
- * 接続ケーブルに絡んで転倒するおそれがある。ケーブルをベルトに固定するなど考慮すること。
- 本品は金属探知機を作動させるおそれがある。

[相互作用-併用禁忌 (併用しないこと)]

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水頭症治療用シャント	併用医療機器に不具合が生じるおそれがある。	電場がシャントに影響を及ぼすか否か、またプログラミングに影響が発生するか否かが確認されていないため。
水頭症シャント用コネクタ		
水頭症シャント用ホルダ		
水頭症シャント用脳脊髄液過剰流出防止補助弁		

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
植込み型心臓ペースメーカー	植込み型医療機器に不具合が生じるおそれがある。	植込み型医療電気機器が電磁放射に対し十分に保護されていない可能性があり、IT フィールド環境内で正しく機能しないおそれがあるため。
除細動機能なし植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ		
除細動機能付植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ		
自動植込み型除細動器		
心筋形成術電気刺激装置		
血圧変動脈洞枝電気刺激装置		
振せん用脳電気刺激装置		

[不具合・有害事象]

<その他の不具合>

警告音、エラーインジケータ点灯、INE トランスデューサーアレイ外れ、INE トランスデューサーアレイ密着不良、電源投入後 10 分以内に治療が開始されない、接続不良、携帯バッテリー充電不良、携帯バッテリー早期消耗

<その他の有害事象>

胃腸障害（悪心、嘔吐、便秘、下痢等）、血液及びリンパ系障害（貧血、血小板減少症等）、感染症及び寄生虫症（肺炎、敗血症、カンジダ症等）、呼吸器・胸郭・縦隔障害（呼吸困難等）、代謝及び栄養障害（悪液質、体重減少等）、耳及び迷路障害（耳痛、聴力障害等）、眼障害（充血、眼瞼炎、ドライアイ等）、筋骨格系及び結合組織障害（関節痛、関節炎、骨折等）、神経系障害（不全片麻痺、けいれん発作等）、腎及び尿路障害（尿閉、腎結石等）、血管障害（高血圧症、肺塞栓症等）、精神障害（動揺、抑鬱、精神状態の変化等）、皮膚及び皮下組織傷害（発疹、蜂巣炎等）、一般・全身傷害及び投与部位の状態（脱力感、転倒等）、臨床検査（血液検査における結果異常等）、内分泌障害（糖尿病、クッシング症等）、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）、心臓障害（不整脈、胸痛等）、傷害・中毒・処置合併症（INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応を含む）

[妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用]

- ・ 妊娠又は妊娠の可能性がある、又は妊娠を試みている患者には使用経験がなく、安全性が確立されていない。[妊娠可能な女性には、本品を使用している間は、避妊を行わなければならない。臨床試験では、妊婦を対象として行われていないため、使用により発生しうる副作用、又は有効性については検証されていない。]
- ・ 17 歳以下の患者には使用経験がなく、安全性が確立されていない。[臨床試験では、17 歳以下の患者を対象として行われていないため、使用により発生しうる副作用、又は有効性については検証されていない。]

[その他の注意]

- ・ 米国及び EU 諸国における市販後安全調査を基に、ペバシズマブ単独療法における本品の使用 (n=15)、及びペバシズマブとテモゾロミド併用療法における本品の使用 (n=33) の安全性は確認されており、本品使用に関連した皮膚反応又は手術創治療障害の発生率の増加は見られなかった、との報告がある。
- ・ EF-14 臨床試験において、695 人の患者中 18 人が初期手術でギリアドルウエハーを埋植しており、これら 18 人の患者中、本品とテモゾロミドの併用療法を受けた 13 人の患者における有害事象の発生は、EF-14 臨床試験の患者集団の有害事象発生と同等であり、OS (全生存期間) は、テモゾロミド単独療法群の患者よりも長かった、との報告がある。

[臨床成績]

1. 再発多形性膠芽腫の臨床試験 (EF-11)

[デザイン]

ピボタル試験 (ISO 14155 準拠) は、無作為化オープン並行群間比較試験で、もっとも有効な化学療法 (Best Standard of Care: BSC) と比較した場合の、NovoTTF-100A システムの安全性及び有効性の評価を目的とした。被験者は、1:1 の比率で治療群に割り当てられ、死亡までフォローされた。臨床的フォローアップには、疾患増悪までの毎月の外来通院及び隔月の脳 MRI が含まれた。有効性の主評価項目は全生存率とした。有効性の副次的評価項目には、6 か月後の無増悪生存率、1 年生存率、画像上の治療奏効率、及び疾患増悪までの期間が含まれた。試験には、EORTC QLQ-C30 質問

表に基づいた、患者のクオリティー オブ ライフの評価も含まれた。

[患者選択基準・除外基準]

<患者選択基準>

1. WHO 分類基準を用いた多形性膠芽腫の病理学的証拠があること。
2. 18 歳以上であること。
3. 追加の放射線治療又は外科手術の候補者ではないこと。
4. 登録前 4 週間以内に CT 又は MRI で疾患進行が認められた患者であること (Macdonald 基準 >25% 又は新規病変)。
5. KPS が 70 以上であること。
6. 平均余命が最低 3 か月以上であること。
7. 妊娠可能年齢の者は有効な避妊法を行うこと。
8. すべての被験者は書面によるインフォームドコンセントに署名すること。

<患者除外基準>

1. 他の治療に積極的に参加している者
2. 再発手術後 4 週間以内の者
3. 4 週間以内に化学療法を受けた者
4. 4 週間以内に放射線治療を受けた者
5. 妊娠中の者
6. 患者登録の 4 週間以内に、以下の著しい症状の併存症が認められた者:
 - 1) 著しい肝機能障害: AST 又は ALT が正常値上限の 3 倍を超える
 - 2) 総ビリルビン: 正常値上限を超える
 - 3) 著しい腎機能障害: 血清中クレアチニンが 1.7 mg/dL を超える
 - 4) 凝固障害: 抗凝固療法を経験していない者で PT 又は APTT がコントロール推奨値の 1.5 倍を超える
 - 5) 血小板減少症: 血小板算定が $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満
 - 6) 好中球減少症: 絶対好中球数が $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満
 - 7) 貧血症: ヘモグロビン量が 10 g/dL 未満
 - 8) 重度の急性感染症
7. ペースメーカ、除細動器又は脳深部刺激装置が植え込まれた者
8. テント下膠芽腫の者
9. 頭蓋内圧の上昇 (midline shift が 5 mm を超える、臨床上著しい乳頭浮腫、嘔吐と吐き気、又は意識レベルの低下) が認められる者

[主要評価項目]

- ・ 全生存期間の中央値

[副次評価項目]

- ・ 6 か月後の無増悪生存率
- ・ 疾患の増悪までの平均期間
- ・ 1 年後の生存率
- ・ 画像上の治療奏効率 (Macdonald 基準)
- ・ QOL の評価 (EORTC QLQ-C30)
- ・ 有害事象の重篤度と頻度

[ピボタル試験の結果]

<ベースライン特性>

再発多形性膠芽腫の被験者 237 名 (NovoTTF-100A 群 120 名、BSC 群 117 名) が、本試験に登録された。ベースライン特性は次のとおり: 平均年齢が 53.6 歳、KPS 値が $81.6 \pm 10.9\%$ 、腫瘍の大きさが $16.2 \pm 12.4 \text{ cm}^2$ 、増悪数が 1.4 ± 0.9 (1 ~ 6 の範囲)、再手術済みが 26%、男性が 70%、低悪性度グリオーマ既往が 10%、過去のペバシズマブ治療の失敗が 19% であった。ベースライン特性は、両治療群において類似しているが、BSC 群よりも NovoTTF-100A 群ではわずかに男性が多い (77% vs. 62%)、BSC 群よりも

NovoTTF-100A 群において前頭葉腫瘍の発症率が低い (32% vs. 50%)、及び中央 KPS 値は両群において 80% であったが、BSC 群よりも NovoTTF-100A 群において平均 KPS 値がわずかに高い (83% vs. 80%) 等の差が見られた。全生存期間に関する、すべての事前指定された、又はすべての統計学的に有意なベースライン共変量への調整解析は、試験の結果に変化を及ぼさなかった。本試験の被験者は、過去の多くの再発多形性膠芽腫の試験 (例、ペバシズマブ及びギリアデルウエハー試験) と比較して、予後ベースライン特性がより不良であった点に留意することが重要である。本試験被験者の半数以上が 2 度以上の再発であり、ベースライン腫瘍は極めて大きかった (直径 > 5 cm)。さらに、過去にペバシズマブ治療の失敗の既往歴がある被験者は、全生存率に関し予後が不良であることが示されており、これはピボタル試験でも確認されている。

<解析集団>

有効性解析は、以下の被験者集団において実施された：

1. 包括解析 (Intent-To-Treat: ITT)：治療の有無に関わらず、すべての無作為化された被験者。
2. 修正 ITT (Modified ITT: mITT)：少なくとも 1 クールの予め規定された NovoTTF-100A 治療 (4 週間) を受けたすべての NovoTTF-100A 被験者、及び少なくとも 1 クールのいずれかの化学療法を受けた BSC 群に無作為化されたすべての被験者を含む「治療済み」群。

すべての安全性解析は、安全性集団において実施され、試験でいずれかの治療を受けた両群のすべての被験者を含むものとした。

<有効性に関する主評価項目>

有効性の評価に使用されるもっとも保守的な解析集団である ITT 集団において、全生存期間は NovoTTF-100A 群において BSC 群よりもわずかに長かった (それぞれ中央値 OS=6.6 か月 vs. 6.0 か月、HR=0.86 (95% CI 0.66-1.12)；p=0.27)。文献的対照群と比較した場合、NovoTTF-100A 治療が無効な化学療法よりも有意に有効であり (それぞれ 6.6 か月 vs. 3.7 か月、p<0.025)、ITT 集団の BSC 治療と同程度に (劣らず) 有効であることを示した。この分析は、95% CI of HR, 1.12 の上限を考慮に入れており、これは、無効な化学療法と有効な化学療法の死亡リスクを比較した推定 HR (1.94) よりもかなり低い。

NovoTTF-100A の真の有効性を評価するために、本品を使ったプロトコル規定の治療クール (NovoTTF-100A システムを使った 4 週間の治療) を受けなかった NovoTTF-100A 群の被験者は、mITT 集団から除外した。次の表に示すように、mITT 集団において、BSC 群の被験者の中央 OS 値が 6.0 か月であったのに比べ、所定の治療クールを受けた NovoTTF-100A 群被験者の中央 OS 値は 7.8 か月であった。mITT 解析において、BSC 群被験者と比較した NovoTTF-100A 群被験者における OS 値の増加は、臨床的及び統計学的の両方において有意であった (ログランク p=0.012；HR=0.69)。mITT 解析は、試験の両治療群において同量の治療を受けた被験者を比較することから、データ解析において臨床的及び科学的に信頼できるアプローチを提供する。

ピボタル試験データの ITT 及び mITT の結果を組み合わせると、NovoTTF-100A 療法は全生存期間の延長において、少なくとも最も有効な化学療法と同等に有効であることを証明する。

全生存結果の概要				
解析集団	NovoTTF-100A	BSC ※	HR (95% CI) NovoTTF-100A vs. BSC*	ログランク P 値
包括解析				
中央 OS (95% CI)	6.6 (5.6, 7.8)	6.0 (5.2, 7.4)	0.86 (0.66, 1.12)	0.27

mITT				
中央 OS (95% CI)	7.8 (6.7, 9.5)	6.0 (5.2, 7.4)	0.69 (0.52, 0.92)	0.012

*BSC:最も有効な化学療法。

<有効性に関する副次的評価項目及びサブグループ解析>

副次的評価項目の結果は、NovoTTF-100A 治療を受けた被験者における全生存率の肯定的な結果を支持している。1 年生存率は、ITT 集団において NovoTTF-100A 群、及び BSC 群共に同等であり (22.2%)、mITT 集団では NovoTTF-100A 群が BSC 群より高かった (27.7% vs. 22.2%)。2 年、3 年、4 年での生存率は、NovoTTF-100A 群で BSC 群よりも一貫して高かった (それぞれ、9.3% vs. 6.6%；8.4% vs. 1.4%；8.4% vs. 0.0%)。6 か月での無増悪生存 (PFS6) は、ITT 集団において NovoTTF-100A 群が BSC 群よりも高く、mITT 集団においてはよりその傾向が顕著であった (26.2% vs. 15.2%；p=0.0357)。画像上の治療奏効率もまた、ITT 及び mITT の両方において NovoTTF-100A 群が BSC 群よりも高かった (ITT:14% vs. 9.6%；mITT: 15.9% vs. 9.6%)。

さらに、臨床的関心 (例、試験参加前のペバシズマブ治療の失敗、低悪性度グリオーマ既往、手術未経験被験者) の特定の被験者サブグループにおける OS 事後解析、及び試験での NovoTTF-100A とペバシズマブの直接比較において、NovoTTF-100A 群が BSC 群よりも全体的な生存への利益がより顕著であることが示された (生存期間中央値において 2 ~ 3 倍の増加、p<0.05)。

<安全性>

NovoTTF-100A 群よりも、極めて多数の BSC 群被験者において化学療法のほぼすべての典型的な有害事象が確認された。胃腸障害 (30% vs. 8%；p<0.0001)、血液疾患 (19% vs. 4%；p=0.0009)、及び感染症 (12% vs. 4%；p=0.0376) が例としてあげられる。INE トランスデューサーアレイ下の皮膚反応 (「処置合併症」) は、NovoTTF-100A 群被験者の 16% でのみ観察された。これらの症状の重症度は軽度から中程度で、すべての症状が治療中止後に解決し、すべて局所用ステロイド軟膏の使用及び INE トランスデューサーアレイの位置を定期的にずらすことで簡単に治癒した。

概して、両治療群間で、神経学的及び精神医学的な有害事象、及び本試験で収集されたいかなる特定の事象においても、統計学的に有意な差は確認されなかった。NovoTTF-100A 治療に関連して、治験責任医師による評価の対象となる事象は発生しなかった。

項目	NovoTTF-100A (n=116)	BSC(n=91)	P 値*
胃腸障害 (悪心、嘔吐、便秘、下痢等)	9 (7.8%)	27 (29.7%)	<.0001
血液及びリンパ系障害 (貧血、血小板減少症等)	5 (4.3%)	17 (18.7%)	0.0009
感染症及び寄生虫症 (肺炎、敗血症、カンジダ症等)	5 (4.3%)	11 (12.1%)	0.0376
呼吸器・胸部・縦隔障害 (呼吸困難等)	7 (6.0%)	10 (11.0%)	0.1975
代謝及び栄養障害 (悪液質、体重減少等)	9 (7.8%)	12 (13.2%)	0.1992
耳及び迷路障害 (耳痛、聴力障害等)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	0.2066
眼障害 (充血、眼炎、ドライアイ等)	3 (2.6%)	5 (5.5%)	0.2813
筋骨格系及び結合組織障害 (関節痛、関節炎、骨折等)	6 (5.2%)	8 (8.8%)	0.3034
神経系障害 (不全片麻痺、けいれん発作等)	50 (43.1%)	33 (36.3%)	0.319
腎及び尿路障害 (尿閉、腎結石等)	7 (6.0%)	3 (3.3%)	0.3619

血管障害 (高血圧症、肺塞栓症等)	5 (4.3%)	6 (6.6%)	0.4673
精神障害 (動揺、抑鬱、精神状態の変化等)	12 (10.3%)	7 (7.7%)	0.5118
皮膚及び皮下組織障害 (発疹、蜂巣炎等)	9 (7.8%)	9 (9.9%)	0.5891
一般・全身障害及び投与部位の状態 (脱力感、転倒等)	15 (12.9%)	14 (15.4%)	0.6137
臨床検査 (血液検査における結果異常等)	8 (6.9%)	5 (5.5%)	0.6798
内分泌障害 (糖尿病、クッシング症等)	2 (1.7%)	2 (2.2%)	0.8059
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (1.7%)	2 (2.2%)	0.8059
心臓障害 (不整脈、胸痛等)	8 (6.9%)	6 (6.6%)	0.9313
傷害・中毒・処置合併症 (INE トランスデューサーアレイ下の皮膚刺激反応を含む)	21 (18.1%)	1 (1.1%)	<.0001

*カイ二乗検定による。

< QOL - クオリティー オブ ライフ >

6 つ中 5 つの QLQ-C30 一般的評価尺度及び 9 つ中 7 つの症状評価尺度において、NovoTTF-100A 治療を受けた被験者は、BSC 化学療法を受けた被験者と比較して、クオリティー オブ ライフがより向上したことが報告されている。特に、嘔吐、悪心、痛み、下痢、便秘、認知機能及び情緒的機能を含む重要なサブスケール ドメインにおいて、NovoTTF-100A 治療を受けた被験者のクオリティー オブ ライフは BSC 化学療法のそれよりも優れていた。これらの症状のすべては、化学療法中に症状を訴えた被験者の特徴であった。

< 被験者及び技術者のインターフェイス >

- 平均総治療時間パーセント >60%
- 機器関連の重篤な有害事象発生 <5%
- 24 時間以上の機器関連の治療中断はなし。
- INE トランスデューサーアレイ ケーブルの長さに関する被験者の苦情はなし
- 中継ケーブルの長さに関する被験者の苦情はなし

< 使用に関するワーストケースのシナリオ >

機器関連の重篤な有害事象は、60% 未満の治療期間に参加した被験者には見られなかった。

[結論及びリスク&ベネフィット分析]

ピボタル試験の結果は、少なくとも 1 クールの治療を完了した NovoTTF-100A 被験者を、いずれかの化学療法を少なくとも 1 クール完了した BSC 被験者と比較した場合、全生存期間における NovoTTF-100A の治療効果は、今日施術可能な最善の有効化学療法よりも優れていることを示した (中央 OS 値 7.8 か月 vs. 6.0 か月、p=0.012)。ITT 集団において、NovoTTF-100A の全生存期間に対する効果は、少なくとも BSC 化学療法と同程度に優れていた (それぞれ中央 OS 値 6.6 か月 vs. 6.0 か月、HR=0.86)。ITT 集団における NovoTTF-100A と BSC 化学療法の比較性を示す同様の結果が、有効性に関する副次的評価項目のすべてにおいて見られた。特に、ITT 及び mITT の両集団において、PFS6 及び画像上の治療奏効率 (RR) の両方が NovoTTF-100A 群で BSC 群よりも高かった。一般に、BSC 対照群と比較して、NovoTTF-100A 被験者で有害事象を経験した者はより少なく、治療関連の有害事象は有意に少なく、また、胃腸、血液、感染性の有害事象の発生率は有意に低かった。唯一観察された機器関連の有害事象は、INE トランスデューサーアレイ下に生じた軽度から中程度の頭皮の炎症で、局所性ステロイド軟膏で容易に治癒した。最終的に、有効な BSC 化学療法と比較した場

合、クオリティー オブ ライフは NovoTTF-100A 被験者においてより優れていた。ITT 集団における NovoTTF-100A システムと最善の有効化学療法の同程度の有効性、及び mITT 集団における機器の優れた有効性を考慮すると、再発多形性膠芽腫患者を治療するための NovoTTF-100A システムの便益はリスクを有意に上回る。これは、機器の優れた安全性、及び BSC 化学療法と比較した場合のクオリティー オブ ライフの有意な向上によってさらに裏づけられた。

2. 初発多形性膠芽腫の臨床試験 (EF-14)

[デザイン]

初発多形性膠芽腫患者における“テモゾロミド+ NovoTTF-100A 治療 (以下「TTF/TMZ 治療」という)”と“テモゾロミド単独治療 (以下「TMZ 単独治療」という)”の有効性と安全性を比較する前向き、無作為化オープン並行群間比較試験。

試験のオブジェクト:

TTF/TMZ 治療又は TMZ 単独治療した初発多形性膠芽腫患者における無増悪生存期間と全生存期間の前向き、比較評価すること。初発多形性膠芽腫患者における本品使用の安全性の証拠を収集すること。

[患者選択基準・除外基準]

< 患者選択基準 >

1. WHO 区分基準を用いた多形性膠芽腫の病理学的証拠があること。
2. 18 歳以上であること。
3. 最大限の摘出手術及びテモゾロミド併用の放射線治療 (45 - 70 Gy) を受けている:
 - 臨床試験参加前にギリアデルウエハー治療を受けていても、本試験に登録することができる。
 - 登録前に受けた他の一切の治療は、除外基準のひとつと見なされる。
 - 併用放射線治療の最小限照射量は 45 Gy
4. KPS が 70 以上であること。
5. 推定余命が最低 3 か月以上であること。
6. 妊娠可能年齢の者は有効な避妊法を行うこと。
7. すべての被験者は書面によるインフォームドコンセントに署名すること。
8. 治療開始日は、外科手術から最低でも 4 週間後
9. 治療開始日は、最後の併用テモゾロミド投与又は放射線治療のうち何れかの最近の日から少なくとも 4 週間後、但し 7 週間後以内

< 患者除外基準 >

1. 進行性疾患 (Macdonald 基準による)。疑似進行が疑われる場合、真の増悪の可能性を除外するために追加の画像診断を行わなければならない。
2. 他の臨床試験に積極的に参加している。
3. 妊娠中である。
4. ベースライン時におけるテモゾロミド維持治療の障害となり得る著しい共存症
 - 血小板減少症 (血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満)
 - 好中球減少症 (絶対好中球数 $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満)
 - CTC グレード 4 の非血液学的毒性 (脱毛症、悪心、嘔吐を除く)
 - 著しい肝機能障害 - AST 又は ALT > 正常上限値の 3 倍
 - ビリルビン総量 > 正常上限値
 - 著しい腎障害 (血清クレアチニン > 1.7mg/ dL)
5. 植込みされているペースメーカ、プログラム可能なシャント、除細動器、脳深部刺激機器、その他の脳内の植込み型電子機器や、又は記録されている臨床的に著しい不整脈
6. テント下腫瘍

7. 頭蓋内圧亢進の証拠（正中線偏位 > 5mm、臨床的に重篤な乳頭浮腫、嘔吐及び悪心又は意識水準の低下）
8. テモゾロミドに対する過敏反応歴又は DTIC（ダカルバジン）に対する過敏症歴

[主要評価項目]

有効性評価項目：

- ・ 無増悪生存期間（PFS）

[副次評価項目]

有効性評価項目：

- ・ 全生存期間（OS）
- ・ 6 か月後の無増悪生存率（PFS6）
- ・ 1 年及び 2 年生存率
- ・ 画像診断による奏効率（Macdonald 基準）
- ・ QOL 評価（EORTC QLQ-C30）

安全性評価項目：

- ・ 有害事象の重篤性及び頻度

[治療群]

TTF/TMZ 治療群：TMZ 治療 + NovoTTF-100A 治療

TMZ 治療群：TMZ 治療

TTF 治療：本品の使用法とおりに使用、1 か月を 1 クールとし、複数回実施する。24 か月、2 度目の増悪、又は医師の判断で使用中止されるまで継続する。TTF 治療は、TMZ 治療による毒性又は画像診断上の増悪のみでは中断しない。画像診断上の増悪の場合、TMZ 治療は、最善の標準二次選択療法（再手術、局所的放射線療法、二次化学療法、又はそれらの組み合わせ）と置き換える。

TMZ 治療：二次増悪と医師が判断するまで TMZ 療法は 6 クール実施する。その後の TMZ 治療の継続は医師の判断で実施する。初回投与量 150mg/m²/日、28 日クール（5 日連続投与、23 日休業）。セカンドクール以降、投与量は 200mg/m²/日まで増量できる（TMZ の添付文書に従う）。TMZ は、画像診断上の増悪確認又は受容不能な毒性があった場合、最善の標準二次選択療法（再手術、局所的放射線療法、二次化学療法、又はそれらの組み合わせ）と置き換える。

[経過観察]

1. 月 1 回、外来及びラボでの経過観察。
2. 疾病の増悪あるいは 24 か月どちらか早い方まで頭部 MRI を 2 か月に 1 回実施。
3. 増悪が発生した場合、医師が増悪を知り得てから 1 週間以内に予定していない MRI を実施する（2 度目の増悪以降は、MRI は不要）。
4. 中央 MRI 評価は、2 つの治療群が盲検化された神経放射線科医により実施する。
5. メディカル経過観察は、毒性における治療情報を得るために治療中止後 2 か月間実施する。
6. 3 か月に一度の QOL アンケート
7. 月一度の電話による生存確認 - 死亡又は 24 か月まで

[解析]

中間解析：最低 18 か月経過観察が終了した 315 症例

最終解析：695 症例全症例

[プロトコルからの逸脱]

重大なプロトコルからの逸脱とは、「本治験の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に影響を与える可能性のある逸脱」と定義

された。中間解析において、重大な逸脱は合計 13 件、最終解析においては合計 24 件の重大逸脱があった。

中間解析データセットにおいて、2 症例（各治療群 1 症例ずつ）が、テモゾロミドと併用して他の臨床試験の化学療法を受けた。加えて、TMZ 単独の治療群の被験者 11 症例が、他の医療機関で TTF 治療を受けた。

最終解析において、2 症例の被験者（各治療群 1 症例ずつ）が、TMZ 治療と併用して他の臨床試験の化学療法を受けた。加えて、TMZ 単独治療群の被験者 22 症例が、他の医療機関で TTF 治療を受けた。プロトコル、治験依頼者又は治験責任医師の許可なく TTF 療法が実施されたこの逸脱は「クロスオーバー」とした。

[解析集団]

無増悪生存期間：

中間解析：315 症例（ITT）（TTF/TMZ：210、TMZ 単独：105）

最終解析：695 症例（ITT）（TTF/TMZ：466、TMZ 単独：229）

全生存期間：

中間解析：280 症例（PP）（TTF/TMZ：196、TMZ 単独：84）

最終解析：609 症例（PP）（TTF/TMZ：429、TMZ 単独：180）

[患者背景]

中間解析は、315 症例の被験者が登録された。（TTF/TMZ：210、TMZ 単独：105）

中間解析の患者背景（ITT）

ベースライン患者背景	治療群		
	TTF/TMZ	TMZ 単独	
	(N=210)	(N=105)	
	n (%)	n (%)	
性別			
男性	140 (66.67)	67 (63.81)	
女性	70 (33.33)	38 (36.19)	
中央施設における MGMT 評価			
無効	24 (11.43)	11 (10.48)	
不明	58 (27.62)	30 (28.57)	
メチル化あり	49 (23.33)	26 (24.76)	
メチル化なし	79 (37.62)	38 (36.19)	
切除範囲			
生検	23 (10.95)	11 (10.48)	
全摘出	135 (64.29)	67 (63.81)	
部分摘出	52 (24.76)	27 (25.71)	
地域			
ROW	83 (39.52)	41 (39.05)	
USA	127 (60.48)	64 (60.95)	
腫瘍の位置			
データ欠落	0 (0)	3 (2.86)	
脳梁	12 (5.71)	3 (2.86)	
前頭葉	64 (30.48)	32 (30.48)	
後頭葉	7 (3.33)	4 (3.81)	
頭頂葉	35 (16.67)	27 (25.71)	
側頭葉	92 (43.81)	36 (34.29)	
腫瘍の場所			
データ欠落	0 (0)	1 (0.95)	
両側	2 (0.95)	1 (0.95)	
脳梁	8 (3.81)	3 (2.86)	
左側	93 (44.29)	41 (39.05)	
右側	107 (50.95)	59 (56.19)	
KPS	中央値	90	90
	最小、最大	60, 100	70, 100
年齢 (歳)	中央値	57	58
	最小、最大	20, 83	21, 80
TMZ 治療クール数	中央値	6	4
	最小、最大	1, 26	1, 24

TTF 治療クール数	中央値	9	0
	最小、最大	1, 58	0, 0
多形性膠芽腫診断から無作為割付けまでの期間 (日数)	中央値	115	113
	最小、最大	59, 171	43, 170

上記の通り、全てのベースライン特性は両治療群間で同様の特性であった。又、PP 解析集団のベースライン特性とも同様の結果であった。組織の MGMT メチル化状態検査は、35 症例 (11.11%) で評価不能で、88 症例 (27.9%) で実施しなかった。

最終解析には、解析実施時点で CRF 情報が利用可能な 695 症例を含めた。(TTF/TMZ : 466, TMZ 単独 : 229)

最終解析の患者背景 (ITT)

ベースライン患者背景	治療群		
	TTF/TMZ	TMZ 単独	
	(N=466)	(N=229)	
	n (%)	n (%)	
性別			
男性	316 (67.81)	157 (68.56)	
女性	150 (32.19)	72 (31.44)	
中央施設における MGMT 評価			
無効	46 (9.87)	18 (7.86)	
不明	106 (22.75)	57 (24.89)	
メチル化あり	127 (27.25)	67 (29.26)	
メチル化なし	187 (40.13)	87 (37.99)	
切除範囲			
生検	61 (13.09)	30 (13.10)	
全摘出	253 (54.29)	124 (54.15)	
部分摘出	152 (32.62)	75 (32.75)	
地域			
ROW	245 (52.58)	111 (48.47)	
USA	221 (47.42)	118 (51.53)	
腫瘍の位置			
データ欠落	31 (6.65)	15 (6.55)	
脳梁	21 (4.51)	9 (3.93)	
前頭葉	142 (30.47)	67 (29.26)	
後頭葉	14 (3.00)	4 (1.75)	
頭頂葉	77 (16.52)	50 (21.83)	
側頭葉	181 (38.84)	84 (36.68)	
腫瘍の場所			
データ欠落	30 (6.44)	12 (5.24)	
両側	12 (2.58)	3 (1.31)	
脳梁	12 (2.58)	7 (3.06)	
左側	193 (41.42)	93 (40.61)	
右側	219 (47.00)	114 (49.78)	
KPS	中央値	90	90
	最小、最大	60, 100	70, 100
年齢 (歳)	中央値	56	57
	最小、最大	19, 83	19, 80
TMZ 治療クール数	中央値	5	4
	最小、最大	1, 26	1, 24
TTF 治療クール数	中央値	6	0
	最小、最大	1, 58	0, 0
多形性膠芽腫診断から無作為割付けまでの期間 (日数)	中央値	113	111
	最小、最大	59, 498	43, 500

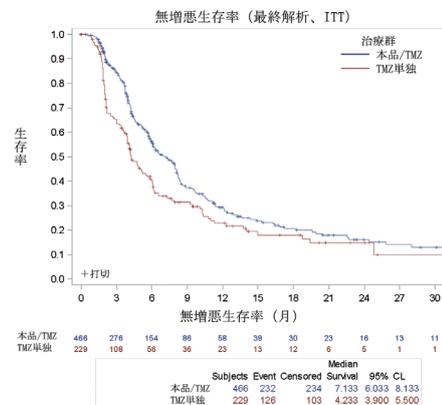
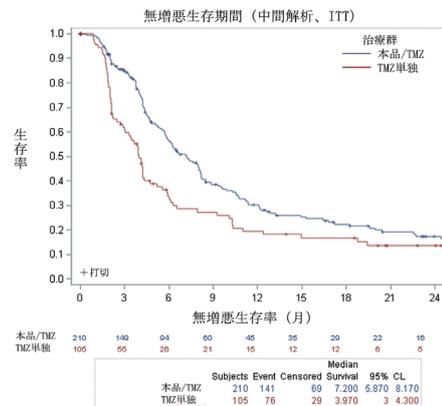
上記の通り、全てのベースライン特性は両治療群間で同様の特性であった。又、全てのベースライン特性は ITT 解析集団の両治療群間で同様の特性であった。組織の MGMT メチル化状態検査は、64 症例 (9.21%) で評価不能で、163 症例 (23.45%) で実施しなかった。

[有効性評価結果]

主要評価項目：中間解析での PFS 無増悪生存期間

中間解析において、Lan-DeMets O' Brien-Fleming 法に基づいた統計的有意性の閾値は前もって p=0.0134 と設定されており、プロトコルに従って ITT 集団を対象として検証が実施されることとなっていた。ITT 解析集団とは、登録した無作為割付した全ての被験者 (TTF/TMZ : 210, TMZ 単独 : 105) であり、ITT 集団における中間解析時の PFS は、この閾値に達していた。

PFS 中央値の差は 3 か月以上であり、TTF に高度に臨床的有意性がある。PFS のハザード比は 0.621 であった。これは、TMZ 単独治療と比較した TTF/TMZ 治療群は増悪リスクを 37.9% 低減させることを意味する。695 症例を含む最終解析における PFS は、TTF/TMZ 治療群に顕著に臨床的有意性があり、ハザード比は 0.694 であった。



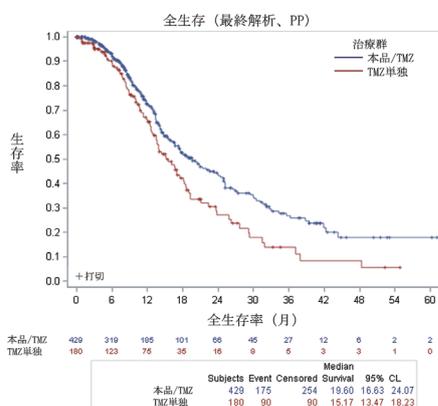
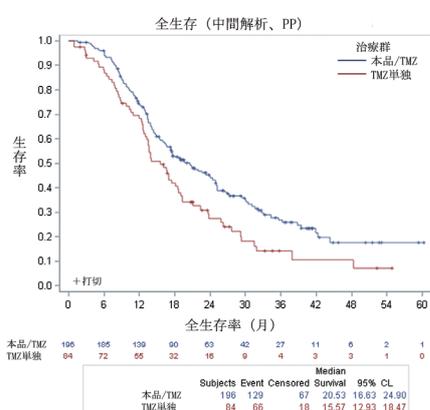
	中間解析		最終解析	
	TTF/TMZ	TMZ 単独	TTF/TMZ	TMZ 単独
中央値 (95% 信頼区間)	7.2 (5.9, 8.2)	4.0 (3.0, 4.3)	7.1 (6.0, 8.1)	4.2 (3.9, 5.5)
ログランク検定	p=0.0013		p=0.0010	
ハザード比 (95% CI)	0.621 (0.468, 0.823)		0.694 (0.558, 0.863)	

プロトコルに事前に設定していなかったが、中間解析と最終解析で、PP 解析集団を用いた PFS 解析を実施した。PP 解析集団における PFS 中央値は、中間解析の ITT 解析集団の値と同じであり、最終解析における ITT 解析集団よりわずかに長かった。特に、中間解析と最終解析において、PP 解析集団における

PFS 中央値は、TMZ 単独治療群に比較して TTF/TMZ 治療群の方が顕著に高かった。

検出力を指定した副次的評価項目：中間解析 OS

OS は検出力を指定した副次的評価項目の一つである。中間解析の全生存期間 (OS) は、Lan-DeMets O' Brien-Fleming 法 (α 消費関数) に基づいた統計的有意性の閾値は前もって $p=0.00598$ と設定されており、プロトコルに従って PP 解析集団を対象として検証が実施されることとなっていた。治療を規定通りに受けた患者である、PP 解析集団 (TTF/TMZ : 196, TMZ 単独 : 84) では、TMZ 単独治療群に比べ TTF/TMZ 治療群で OS は顕著に長かった。観察された約 5 か月の延長は、臨床的に極めて有意である。OS のハザード比は 0.666 であった。これは、TMZ 単独治療群と比較し、TTF/TMZ 治療群は死亡リスクを 33.4% 低減させることを意味する。609 症例 (TTF/TMZ : 429, TMZ 単独 : 180) を含めた最終解析の全生存期間 (OS) は臨床的に極めて有意である。OS のハザード比は 0.683 であった。



	中間解析		最終解析	
	TTF/TMZ	TMZ 単独	TTF/TMZ	TMZ 単独
中央値 (95% 信頼区間)	20.5 (16.6, 24.9)	15.6 (12.9, 18.5)	19.6 (16.6, 24.1)	15.2 (13.5, 18.2)
ログランク検定	$p=0.0042$		$p=0.0030$	
ハザード比 (95% CI)	0.666 (0.495, 0.898)		0.683 (0.529, 0.882)	

プロトコルに事前に設定していないが、ITT 解析集団で OS の解析を実施した。中間解析で、ITT 解析集団で OS は TMZ 単独治療群に比較して TTF/TMZ 治療群の方が約 20% 顕著に高かった。OS 中央値は、TTF/TMZ 治療群で 19.6 か月 (95% CI 16.5-24.1) で、TMZ 単独治療

群で 16.6 か月 (95% CI 13.5-19.1) であった。3 か月の延長は、解析結果極めて統計学的 (ログランク $p=0.0338$) にも、臨床的に極めて有意であった。コックス回帰分析を用いた OS のハザード比は 0.744 であった。これは、TMZ 単独治療と比較した TTF/TMZ 治療群は、死亡リスクを 25.6% 低減させることを意味する。

さらに、最終解析で、ITT 解析集団で OS は TMZ 単独治療群に比較して TTF/TMZ 治療群の方が約 17% 顕著に高かった。OS 中央値は TTF/TMZ 治療群で 19.4 か月 (95% CI 16.5-23.8) で、TMZ 単独治療群で 16.6 か月 (95% CI 13.7-18.5) であった。3 か月の延長は解析結果極めて統計学的 (ログランク $p=0.0229$) にも、臨床的に極めて有意であった。コックス回帰分析を用いた OS のハザード比は 0.754 であった。これは、TMZ 単独治療と比較した TTF/TMZ 治療群は、死亡リスクを 24.6% 低減させることを意味する。

副次的評価項目：

副次的評価項目において、TMZ 単独治療群に比較して TTF/TMZ 治療群の方に利点がみられた。315 症例 (TTF/TMZ : 210, TMZ 単独 : 105) を含む中間解析における試験結果を下記に示す。

評価項目	TTF/TMZ	TMZ 単独	P 値
PFS6 (ITT)	56.7%	33.7%	0.0004
1 年生存率 (PP)	75%	69%	0.151
2 年生存率 (PP)	48%	32%	0.0058
完全奏効率 (ITT)	9%	3.5%	NA

追加で、評価項目に設定していなかったが、中間解析における ITT 解析集団を用いて、1 年、2 年生存率の解析を実施した。中間解析における ITT 解析集団を用いた 1 年生存率は、TTF/TMZ 治療群で 48%、TMZ 単独治療群で 34% (p 値 = 0.162) であった。中間解析における ITT 解析集団を用いた 2 年生存率は、TTF/TMZ 治療群で 75%、TMZ 単独治療群で 70% (p 値 = 0.0122) であった。さらに、最終解析での 1 年生存率を下記に示す。

評価項目	TTF/TMZ	TMZ 単独	P 値
1 年生存率 (PP)	69%	63%	0.131
1 年生存率 (ITT)	69%	66%	0.265

QOL - クオリティー オブ ライフ

QOL アセスメントは、中間解析コーホート 315 症例を対象に実施した。QOL、認知機能、機能状態は全て、TTF 治療中良好であったことから、TTF の使用は患者の QOL、認知機能、日常生活動作能力を低下させなかった。

[安全性評価結果]

安全性評価結果：

安全性評価は、解析時に治療を受けた全ての被験者に関して実施した (TTF/TMZ : 437, TMZ 単独 : 207)。いくつかの器官に見られたグレード 1-2 の有害事象がわずかに TTF/TMZ 治療群において高かった。TTF/TMZ 治療群は、TMZ 単独群よりも TMZ の投与期間が長かったためであると考えられる (中央値で、TMZ 単独治療群が 4 クールであったのに対し、TTF/TMZ 治療群は 6 クール)。グレード 3-5 の有害事象は、両群間で同様の結果であった。グレード 3 皮膚刺激 1% 以外、医師により TTF に関連性のあると判断された器官毎のグレード 3-5 の有害事象はなかった。

器官毎の全ての有害事象と重篤度（安全性評価解析集団）

器官別分類	TTF/TMZ (N=437)			TMZ 単独 (N=207)		
	軽～中程度	重度	致命的	軽～中程度	重度	致命的
≥ 1 AE の患者数	214 (49%)	169 (39%)	15 (3%)	91 (44%)	82 (40%)	7 (3%)
血液及びリンパ系障害	86 (20%)	47 (11%)	0	49 (24%)	21 (10%)	0
心疾患	12 (3%)	4 (1%)	3 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	0
耳及び内耳迷路障害	25 (6%)	0	0	8 (4%)	0	0
内分泌系障害	11 (3%)	0	0	4 (2%)	0	0
眼障害	36 (8%)	3 (1%)	0	15 (7%)	2 (1%)	0
胃腸障害	202 (46%)	18 (4%)	0	76 (37%)	4 (2%)	0
全身障害及び投与局所状態	175 (40%)	27 (6%)	1 (<1%)	76 (37%)	10 (5%)	1 (<1%)
肝胆汁性疾患	1 (<1%)	1 (<1%)	0	5 (2%)	0	0
肝障害	1 (<1%)	0	0	3 (1%)	0	0
免疫系障害	10 (2%)	0	0	7 (3%)	0	0
感染症及び寄生虫症	117 (27%)	19 (4%)	3 (1%)	50 (24%)	6 (3%)	1 (<1%)
傷害、毒性及び処置合併症	216 (49%)	20 (5%)	0	13 (6%)	4 (2%)	0
臨床検査	58 (13%)	19 (4%)	0	26 (13%)	7 (3%)	1 (<1%)
代謝及び栄養障害	89 (20%)	12 (3%)	0	44 (21%)	6 (3%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	98 (22%)	16 (4%)	0	44 (21%)	8 (4%)	0
良性、悪性、非特定の新生物（のう胞とポリープを含む）	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
神経系障害	190 (43%)	83 (19%)	3 (1%)	75 (36%)	42 (20%)	0
精神障害	108 (25%)	16 (4%)	0	38 (18%)	6 (3%)	0
腎及び尿路障害	42 (10%)	0	0	8 (4%)	2 (1%)	0
生殖器系及び乳腺障害	8 (2%)	0	0	3 (1%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	65 (15%)	9 (2%)	2 (<1%)	17 (8%)	4 (2%)	0
皮膚及び皮下組織障害	104 (24%)	0	0	32 (15%)	1 (<1%)	0
外科的及び内科的処置	2 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0
血管障害	48 (11%)	16 (4%)	1 (<1%)	19 (9%)	10 (5%)	3 (1%)

TTF/TMZ 治療群の被験者の PFS は延長され、テモゾロミド曝露時間も同様に延長されたため、TTF/TMZ 治療群の被験者におけるテモゾロミドに関連した有害事象及び重度の有害事象が発生したためである。TTF 療法に起因した可能性のある有害事象は、本治療の被験者の 45% に見られた既知の皮膚刺激性（重度 1%）、本品を携帯している被験者に僅かに発生率が高かった転倒、アレイの 24 時間装着と関連性のある頭痛、本品及びアレイを日常生活に組み入れる必要性に起因した可能性のある軽微な精神医学的症状（不安、不眠症、混乱状態）のみであった。本品の適用と関連性があると見なされた重度の有害事象はなかった。結論として、TTF は、主に頭皮へのアレイ接触と関連性のある軽度から中等度の刺激性を有するが、忍容性が極めて高い。

考察：

本品は、初発多形性膠芽腫患者に TT フィールドを印加する携帯型バッテリー駆動の医療機器である。
 本試験の中間解析結果は、TMZ 単独療法と比較し、TTF/TMZ 治療は無増悪生存期間及び全生存期間を有意に延長した。TMZ 治療に TTF 治療を追加することによる有害事象は、優位な差はなかった。
 中間解析の QOL アセスメントにより、認知機能、機能状態は、TTF/TMZ 治療に起因して QOL を低下させなかった。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

以下の保管条件で保管すること。

- ・ 電気機器にあたる構成部品：-5℃～40℃、15～93%RH
- ・ INE トランスデューサーアレイ：5℃～27℃

2. 有効期間

- ・ INE トランスデューサーアレイ：滅菌後 9 か月

3. 耐用期間

- ・ 以下の構成部品：耐用年数 5 年（自己認証）
 - TT フィールドジェネレーター (G2)
 - AC 電源アダプター (G2)
 - バッテリー充電器 (G2)
 - 中継ケーブル/接続ボックス (G2)
- ・ 携帯バッテリー (G2)：耐用サイクル：100 サイクル（充電・放電を 1 サイクルとして）

【保守・点検に係る事項】

<使用者による保守点検事項>

詳細は取扱説明書を参照すること。

<業者による保守点検事項>

詳細は保守点検マニュアルを参照すること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

選任製造販売業者：ノボキア株式会社

** 外国製造業者：ノボキア ゲーエムベーハー
 Novocure GmbH (スイス)