

## 高度医療 評価表 (番号 027 )

評価委員 主担当：伊藤

副担当：堀田 副担当：佐藤

|           |  |
|-----------|--|
| 高度医療の名称   | 原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法   |
| 申請医療機関の名称 | 社会保険京都病院   |
| 医療技術の概要   | 原発性 AL アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイド蛋白が沈着し機能不全をきたす厚労省特定疾患に指定されている難病のひとつであり、確立された治療法がない。今回、ボルテゾミブとメルファランを用いた併用療法は早期にアミロイド蛋白の前駆体である血中の M 蛋白濃度 (M 蛋白軽鎖: FLC) を下げることが可能であり、今までの化学療法にない早期効果発現と高い血液学的有効性を示すことが期待され、また病勢の進行を抑えることも期待される。 |

【実施体制の評価】 評価者：堀田

|  |  |
|--|--|
| 1. 実施責任医師等の体制  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適            |
| 2. 実施医療機関の体制   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適            |
| コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)   |  |
| <p>原発性 AL アミロイドーシスは多発性骨髄腫の類縁疾患であるが、腫瘍性増殖よりはアミロイドの沈着による臓器障害の進行を特徴とする予後不良の稀少疾患である。従来化学療法では十分な治療効果は期待できず、有効とされる造血幹細胞移植も年齢や臓器障害の程度によっては適応とならない例が少なくない。申請された医療技術は難治性の原発性 AL アミロイドーシスに対して海外臨床試験で高い有効性を示す成績が報告されており、有用性は十分期待できる。使用薬剤と用法・用量は多発性骨髄腫治療に準拠しており、実施責任医師を始めとする協力医療機関の医師はいずれも多発性骨髄腫ならびに原発性 AL アミロイドーシスの治療に習熟しており、実施上の問題はない。</p> <p>ただし、医療機関の実施体制として以下の問題点がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 当直体制が内科系および外科系医師各 1 名であったり、全科共通で 1 名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。</li> <li>2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。</li> <li>3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。</li> <li>4. 効果・安全性評価委員会の委員が 1 名であり、委員会としての体制になっていない。</li> </ol> |  |

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

1. 緊急時の診療体制を確保すること(血液内科のオンコール体制など)
2. データセンターの組織体制を整備すること
3. 効果・安全性評価委員会を整備すること。

【倫理的観点からの評価】評価者：佐藤\_\_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書  | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適            |
| 5. 補償内容   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)  |  |
| 申請医療機関における倫理審査委員会の構成に問題があるように考える(外部委員が1名であるし、人文・社会科学の有識者および一般の立場を代表する委員が、当該病院の事務局長および他の社会福祉法人の財務・総務担当者である)。 |  |
| 患者相談の対応などは問題がない。また、利益相反においては、申請医療機関に委員会がないため、他の大学の委員会においてマネージされている。   |  |
| (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)   |  |
| 実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)   |  |

【プロトコールの評価】 評価者：伊藤\_\_\_\_\_

|  |  |
|--|--|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法   | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適            |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法   | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適            |
| 14. 患者負担の内容  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)   |  |
| 最近の総説によれば原発性ALアミロイドーシスは多発性骨髄腫と同様、形質細胞の増殖的な障害であり、軽鎖が組織に沈着し臓器機能不全を引き起こすが、原発性ALアミロイドーシスの頻度は多発性骨髄腫の1/10程度であるが、ALアミロイドーシスの10%は多発性骨髄腫と併存している。しかしALアミロイドーシスから多発 |  |

性骨髄腫への進展は 1%とされる。本申請は、原発性 AL アミロイドーシスの治療に多発性骨髄腫の治療を適応するものであり、すでに複数の文献で治療成績が発表されており、ボルテゾミブを用いることによって治療成績の向上が期待されることは異論がない。また、申請施設の担当医師のボルテゾミブ、メルファランの投与経験（≡多発性骨髄腫の治療経験）に問題はない。

しかしながら、倫理審査委員会の体制整備ならびに当直体制などの懸念は指摘されている。試験事務局、データセンターが今回の申請者になっていること、効果安全性評価委員が 1 名であることもあり、モニタリング体制、記録の保管等で信頼性が確保されているとは言い難い。提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない、熊本大学の実施責任者と第 3 項先進医療届出書における実施責任者が違っている点など明確に整理すべきである。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。モニタリング体制、記録の保管などは透明性が保たれる体制に整備しなおすこと。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

| 総合評価   | 適      | 条件付き適 | 継続審議   | 不適           |
|--|--------|-------|--------|--------------|
| 予定症例数  | 18～21例 |       | 予定試験期間 | 承認日～2014年10月 |
| 実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）<br>倫理審査については指針に準拠した体制のもとに承認を得ること。<br>試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。<br>データ管理の独立性・透明性が担保できる体制にすること。<br>効果安全性評価委員会の体制を見直すこと。 |        |       |        |              |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）   |        |       |        |              |

平成22年6月15日

「原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法  
(027)」に関するコメント

1. 当直体制が内科系および外科系医師各1名であったり、全科共通で1名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。
2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。
3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。
4. 効果・安全性評価委員会の委員が1名であり、委員会としての体制になっていない。

平成 22 年 6 月 17 日

「原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法  
(027)」に関するコメントへの回答書

1. 当直体制が内科系および外科系医師各 1 名であったり、全科共通で 1 名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。

【コメント 1 への回答】

参加施設はそれぞれ専門診療科を含めたオンコール体制を整えており、緊急時にも専門医に対する迅速な連絡が確保されており、適切な対応が出来るような体制は構築されているものと考えております。

2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。

【コメント 2 への回答】

臨床研究に関する倫理指針に準拠するように法律の専門家を外部委員として招聘準備中であり、倫理委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠した段階で倫理委員会を開催し再度審査を行います。

3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。

【コメント 3 への回答】

データ管理の独立性を担保できるように院内あるいは院外にデータ管理部門を設置し、倫理委員会を開催し再度審査を行います。

4. 効果・安全性評価委員会の委員が 1 名であり、委員会としての体制になっていない。

【コメント 4 への回答】

現在、効果・安全性委員を選考中であり、委員会としての体制を構築し、倫理委員会を開催し再度審査を行います。

社会保険京都病院血液内科  
島崎 千尋

平成22年6月18日

「原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法  
(027)」に関するコメント

提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない。

熊本大学の実施責任者と第3項先進医療届出書における実施責任者が違っている点を明確に整理すべきである。

平成 22 年 6 月 19 日

「原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法  
(027)」に関するコメント

提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない。

【コメントに対する回答】

本臨床研究（試験実施計画書）は金沢大学神経内科山田正仁教授を班長とする厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班の活動の一部として位置付けていることから、試験実施計画書中の試験代表者が本試験全体の統括の役割を担うものと考え金沢大学を試験代表にしております。また、金沢大学血液内科は本申請が承認されたのちに施設倫理委員会に諮り協力施設として本試験に参加する予定であることも申し添えさせていただきます。

熊本大学の実施責任者と第3項先進医療届出書における実施責任者が違っている点を明確に整理すべきである。

【コメントに対する回答】

当該施設の講座代表を本申請書中の実施責任者として記載いたしましたが、あくまで本研究の実施責任者は宣誓書に記載されている医師でございます。従いまして申請書中の当該部分の実施責任者を第3項先進医療届出書に記載されている医師に変更いたします。

社会保険京都病院血液内科

島崎 千尋