

| | |
|--------------|--|
| 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 |
| 適応症 | 原発性 AL アミロイドーシス患者 |
| 内容 | <p>(先進性)</p> <p>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。前治療後の再発・難治性症例において高い効果が得られる点で臨床的にも高い先進性・意義があるものと考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>ボルテゾミブ (B)、メルファラン (M) をデキサメタゾンに併用して用いる。ボルテゾミブ (B)、メルファラン (M) を B は 1.0~1.3 mg/m² を第 1 日目、4 日目、8 日目、11 日目に静脈投与、M は 8mg/m² を第 1 日目~4 日目に経口投与、この治療を 28 日間ごと (休薬期間 16 日を含む 1 サイクル) に最大 4 回繰り返すことで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) を下げ病勢の進行を抑える。</p> <p>(効果)</p> <p>現在、第一選択されているメルファラン+デキサメタゾンの併用療法における血液学的寛解 (PR 以上) が過去の報告より 67% 程度とされている。今回ボルテゾミブを追加した BMD 療法の効果は海外文献より最大で 94% との報告があり、また治療開始 2 サイクル程度と速やかに血液学的寛解を得られることから、臨床効果 (臓器効果) の改善及び生存期間延長が図れるものと期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>113,940 円 (当該治療に用いるボルテゾミブは製造企業より無償提供。)</p> |
| 申請 (調整) 医療機関 | 社会保険京都病院 |
| 協力医療機関 | 札幌医科大学附属病院 国立病院機構西群馬病院 日本赤十字社医療センター 金沢大学附属病院 愛知医科大学病院 九州大学病院 熊本大学医学部附属病院 |

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【対象疾患】

原発性(AL)アミロイドーシス

診断には以下の2点が重要である。

1. 全身諸臓器に AL アミロイドの沈着を認める。
2. 原因となる基礎疾患あるいは共存する合併症がない。

1 について：複数の臓器からの生検組織でアミロイドの沈着を確認し、かつ少なくとも一つの臓器ではそれが AL アミロイドであることを免疫組織学的に証明する。生検部位としては消化管（胃・直腸）、腹壁脂肪が簡便かつ有用である。免疫組織学的検討は山口大学構造制御病態学教室へ未染標本 10 枚を郵送し、中央診断する。

2 について：多発性骨髄腫の有無を調べるため骨髄穿刺は必ず行う。国際骨髄腫作業グループ（International Myeloma Working Group）による monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) の診断基準を満たすことを確認する。ただし、「骨病変を含む臓器障害がない」との項目は「骨病変がない」とする。

1. 血清 M 蛋白 < 3g/dL
2. 骨髄中クローン性形質細胞 < 10%
3. 他の B 細胞増殖疾患がない
4. 骨病変がない

【適格基準】

- (1) AL アミロイドーシスと診断された症例
- (2) 20 歳以上 65 歳以下
- (3) 既治療（化学療法 3 コース以内）の症例
- (4) 移植非適応者
- (5) 以下のすべてを満たす

血清クレアチニン $\leq 2.5\text{mg/dl}$

血清 ALT, AST 正常上限の 2.5 倍以下

血清 A1P 正常上限の 3 倍以下

血清直接ビリルビン $\leq 2\text{mg/dl}$

白血球 $\geq 3000/\mu\text{l}$ (好中球 $\geq 2000/\mu\text{l}$)、血小板 $\geq 75000/\mu\text{l}$

- (6) 治療に支障をきすような慢性疾患（とくに呼吸器および神経系の疾患、重度の糖尿病）がない
- (7) 肝炎ウイルスや HTLV1 ウイルス、HIV ウイルスのキャリアでない

【除外基準】

- (1) 未治療例
- (2) ボルテゾミブ (BOR) による治療歴のある症例
- (3) リスク分類 poor risk の症例 (Skinner et al. Ann Intern Med140:85, 2004)
 - 1) 非代償性心不全 (NYHA ≥ 3)
 - 2) Ejection fraction < 0.40
 - 3) 持続性胸水貯留
 - 4) 収縮期血圧 $< 90 \text{ mmHg}$
 - 5) 酸素飽和度 $< 95\%$, room air
 - 6) PS 3 以上
- (4) 神経障害（末梢神経障害、起立性低血圧、麻痺性イレウス）のある症例
手根管症候群は除く
- (5) 消化器症状のある症例
- (6) 心不全のある症例 (3)-1), 2) に加え
NT-proBNP 332 pg/ml (BNP 50 pg/ml) 以上の症例
- (7) 肺合併症のある症例（間質性肺炎、肺繊維症、肺アミロイドーシスなど）
CT による評価で異常のある症例
KL-6, SP-D, SP-A 高値を示す症例

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

| | |
|---------------------------|--|
| 先進医療 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 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等) | <input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普及性 | <input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 今回の多施設での使用経験とデータの科学的分析の結果を踏まえて保険収載を考えるべきと思われる。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: |

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「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（高度医療整理番号 027）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

社会保険京都病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

| | |
|---|--|
| 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 | |
| 適応症：原発性 AL アミロイドーシス患者 | |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>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）を下げる事が可能であり、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。前治療後の再発・難治性症例において高い効果が得られる点で臨床的にも高い先進性・意義があるものと考えられる。</p> <p>（概要）</p> <p>ボルテゾミブ（B）、メルファラン（M）をデキサメタゾンに併用して用いる。ボルテゾミブ（B）、メルファラン（M）を B は 1.0～1.3 mg/m² を第 1 日目、4 日目、8 日目、11 日に静脈投与、M は 8 mg/m² を第 1 日目～4 日目に経口投与、この治療を 28 日間ごと（休薬期間 16 日を含む 1 サイクル）に最大 4 回繰り返すことで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）を下げ病勢の進行を抑える。</p> <p>（効果）</p> <p>現在、第一選択されているメルファラン+デキサメタゾンの併用療法における血液学的寛解（PR 以上）が過去の報告より 67% 程度とされている。今回ボルテゾミブを追加した BMD 療法の効果は海外文献より最大で 94% との報告があり、また治療開始 2 サイクル程度と速やかに血液学的寛解を得られることから、臨床効果（臓器効果）の改善及び生存期間延長が図れるものと期待される。</p> <p>（高度医療に係る費用）</p> <p>2,752,884 円：製薬企業から薬剤提供がない場合の金額として記入した。 （ただしメルファランについては患者自費にて購入）</p> | |
| 申請医療機関 | 社会保険京都病院 |
| 協力医療機関 | 札幌医科大学附属病院 国立病院機構西群馬病院 日本赤十字社医療センター 金沢大学附属病院 愛知医科大学病院 九州大学病院 熊本大学医学部附属病院 |

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成22年6月25日(金) 10:30～12:30
(第18回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

社会保険京都病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第18回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第18回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

社会保険京都病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

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 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 |
| <p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <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。従来の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"> 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。 | |

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 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>（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。）</p> | |
| <p>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。）</p> | |

【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 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>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</p> | |

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。） 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。 試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。 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。 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。

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。あくまで本研究の実施責任者は第3項先進医療届出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

平成 22 年 12 月 22 日
社会保険京都病院血液内科
島崎 千尋

「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)」評価結果に対する回答書

最初に、協力医療機関に変更があり、最終的に下記の 8 施設に増加しましたことを報告させていただきます。

- ・札幌医科大学附属病院第一内科
- ・日本赤十字社医療センター血液内科
- ・信州大学医学部附属病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
- ・愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科
- ・金沢大学附属病院血液内科
- ・九州大学病院血液腫瘍内科
- ・熊本大学医学部附属病院血液内科
- ・国立病院機構西群馬病院血液内科

1. 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。

社会保険京都病院 院内倫理委員会の体制を「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た体制に改め、再度、倫理委員会に本臨床研究の審査を申請し承認を得ました。

2. 試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。

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第 3 項先進医療届出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した。

3. 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。

データ管理の独立性・透明性を担保するために、データセンター機能及び責任者と研究事務局及び責任者を独立させました。データセンターは熊本大学医学部附属病院 血液内科に設置し、研究事務局を社会保険京都病院に設置することとしました。これらの変更を試験計画書に反映し施設倫理委員会において改めて承認を得ました。

4. 効果安全性評価委員会の体制を見直すこと。

効果安全性評価委員として名古屋市立大学病院 血液・化学療法内科 飯田真介先生を加え委員会としての体制を整えました。この効果安全性評価委員会の変更を試験実施計画書に反映し、改めて施設倫理委員会において承認を得ました。

平成 23 年 2 月 16 日
社会保険京都病院血液内科
島崎 千尋

「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)」評価結果に対する回答書

5. ベルケイドの添付文書に「本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。」とあるが、信州大学、愛知医大など膠原病内科でベルケイドの使用経験がないところを認めるのか気になります。

両施設とも緊急時には十分に対応できる体制を有する医療施設であり、また本試験は原発性 AL アミロイドーシスに対して行うものであり、両施設とも本疾患に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで行われるものと考えている。また本剤の投与が適切である症例選択については、本試験計画書中で選択基準及び除外基準において規定しており、選択/除外基準に逸脱が無いかどうかについては試験事務局である社会保険京都病院に症例登録票が送られ、事前に確認したうえで症例登録番号が発行されることから問題が無いと考えている。信州大学においては輸血部所属の血液専門医と連携して行うことから申請書の実施体制を変更させていただきました。愛知医科大学においてはすでにボルテゾミブの使用経験があり、また両施設とも適宜、ボルテゾミブ使用経験のある血液専門医のコンサルテーションを受けることが可能であり安全管理は担保されるものと考えています。

平成 23 年 7 月 1 日
社会保険京都病院血液内科
島崎 千尋

「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)」評価結果に対する回答書

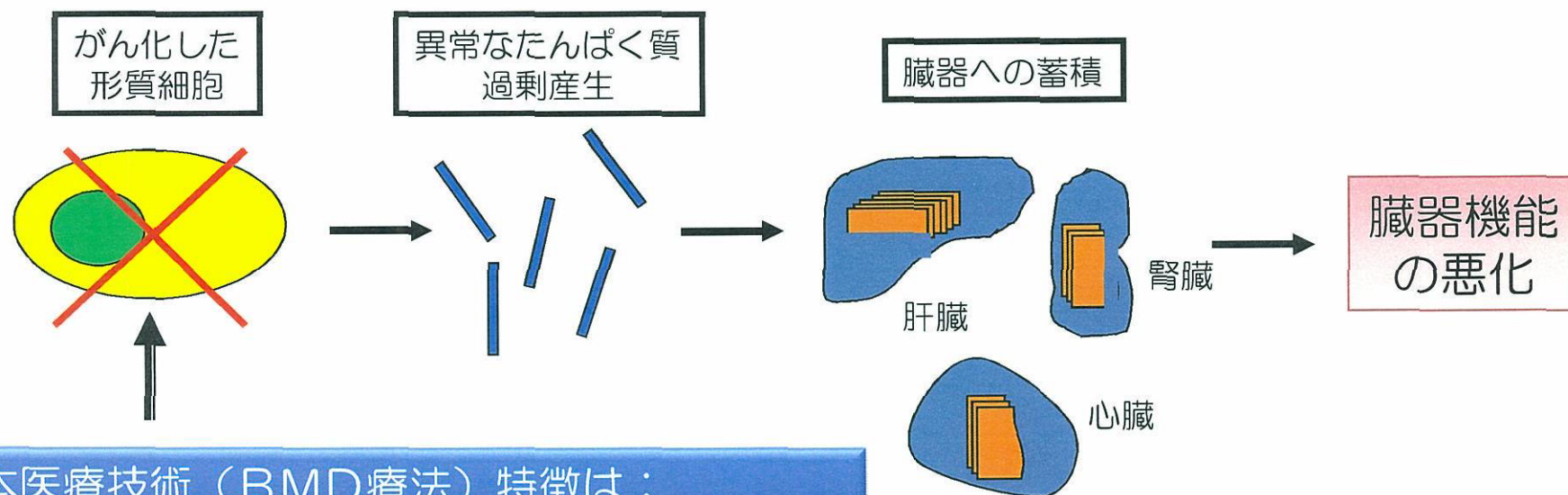
6. ボルテゾミブを使ったことの経験のない医師チームだけで了承するのは高度医療の趣旨から
いっても困難だと考える。高度医療申請チーム内に血液内科の医師でボルテゾミブの治療経験の
ある者を入れることはできないでしょうか。

ご指摘に対応できない信州大学医学部附属病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科に
つきましては、協力医療機関としての参加を見送ることに致します。

医療技術の概念図

原発性アミロイドーシスとは

骨髄にある形質細胞ががん化し、アミロイドと呼ばれる異常なたんぱく（免疫グロブリン軽鎖）を過剰に産生します。その結果、アミロイドが心臓、肺、皮膚、舌、甲状腺、腸管、肝臓、腎臓、血管等の様々な臓器（全身性）に蓄積し、正常な臓器機能に障害を起こさせるまれな病気です。

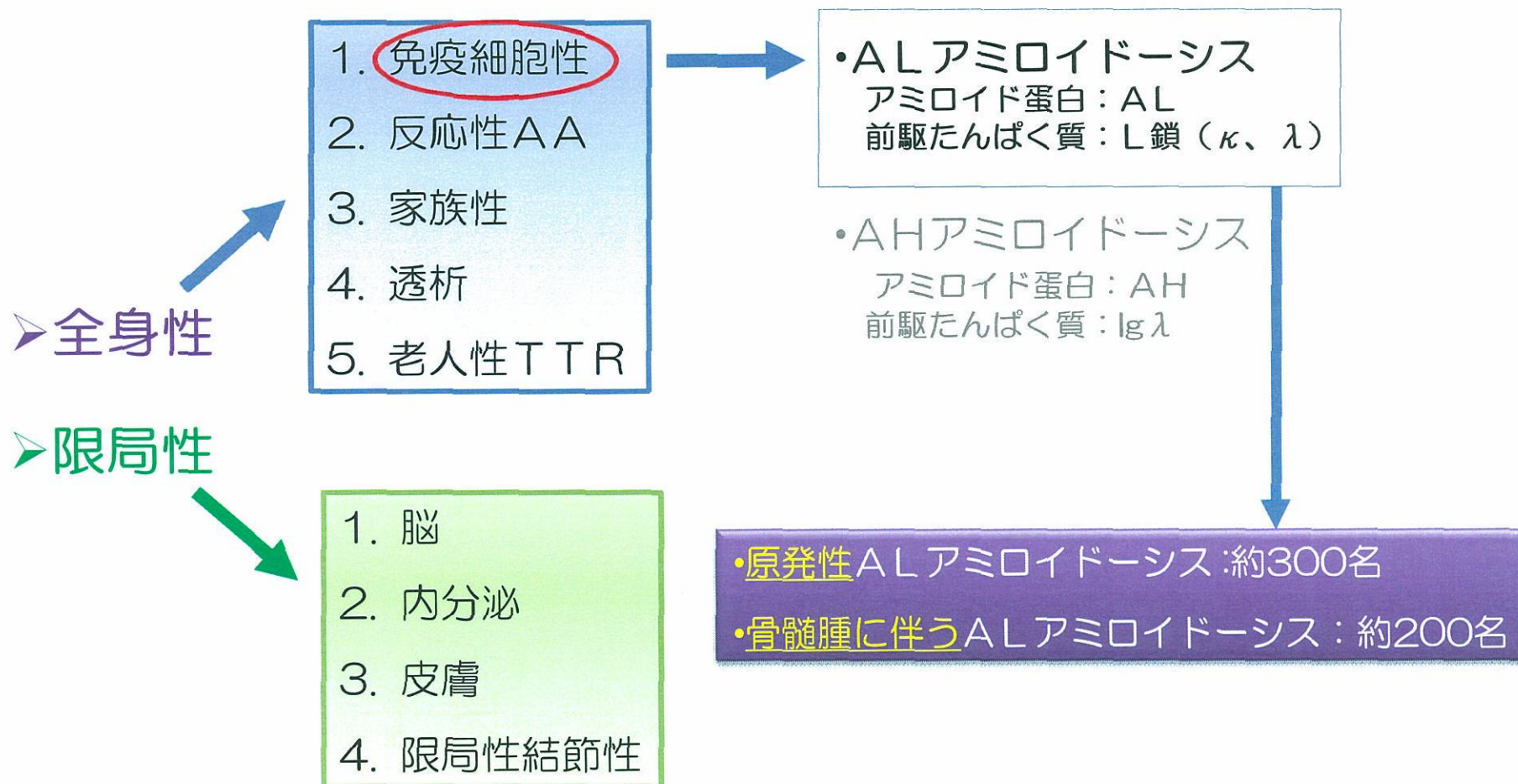


本医療技術（BMD療法）特徴は：
ボルテゾミブ+メルファラン+デキサメタゾン

1. 早期にがん化した形質細胞からの異常なたんぱく質の産生を抑制する。
2. 異常なたんぱく質の産生の原因であるがん化した形質細胞を殺す。
3. 1及び2の効果により臓器機能障害を改善する。

アミロイドーシスの分類

(厚生労働省特定疾患調査研究班新分類)



治療スケジュール

| Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| ボルテゾミブ（静注） 1.0mg/m ² 又は1.3mg/m ² | ○ | | | ○ | | | | ○ | | | ○ | | |
| メルファラン（経口） 8mg/m ² | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | |
| デキサメタゾン（経口） 20mg/body | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | ○ | ○ | |

BMD療法としてボルテゾミブは1.0 mg/m² 又は 1.3 mg/m²を週2回 day1, 4, 8, 11に投与し14日間（2週間）休薬する。メルファランは8 mg/m²をday1, 2, 3, 4日に投与、デキサメタゾンは20 mg/bodyをボルテゾミブ投与当日及び翌日に経口で投与する。この4週間を1サイクル（28日周期）までとして最大4サイクル実施する。

原発性 AL Amyloidosisに関する臨床試験エビデンス

海外既存エビデンス(試験番号①)

- 試験依頼者: ミレニウムファーマシューティカル社 (試験情報公開登録番号: NCT00298766)
- 試験タイトル: 原発性ALアミロイドーシスに対するベルケイド(ボルテゾミブ)注射剤の非盲検、第I/II相試験
- 試験目的: 治療歴を有し、さらに治療が必要な全身性ALアミロイドーシス患者に対するベルケイド単剤療法の推奨用量検討

海外で現在進行の臨床試験(試験番号②)

- 試験依頼者: Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (試験情報公開登録番号: NCT00520767)
- 試験タイトル: 症候性ALアミロイドーシス又は免疫グロブリン軽鎖沈着疾患に対するボルテゾミブ(ベルケイド)、メルファラン、デキサメタゾン(VM-D)療法の多施設共同、第II相試験
- 試験目的: 症候性ALアミロイドーシス又は免疫グロブリン軽鎖沈着疾患に対してボルテゾミブ(ベルケイド)とメルファラン、デキサメタゾンの併用方法を検討する


海外で現在準備中の臨床試験(試験番号③)

- 試験依頼者: Eastern Cooperative Oncology Group (試験情報公開登録番号: NCT01078454)
- 試験タイトル: 造血幹細胞移植非適応で未治療の全身性ALアミロイドーシスに対するメルファラン+デキサメタゾン併用療法とボルテゾミブ+メルファラン+デキサメタゾン併用療法の第III相ランダム化比較試験
- 試験目的: 未治療の全身性ALアミロイドーシスに対してメルファラン+デキサメタゾン併用療法にボルテゾミブの併用効果を検証する。

本臨床研究

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・デキサメタゾン療法の安全性と有用性に関する研究臨床第I/II相試験

薬事承認申請までのロードマップ①



| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|----------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|
| 第Ⅰ/Ⅱ相試験 試験番号① (ボルテゾミブ単剤療法) | 終了 (9月) | | | | 全てのエビデンス論文を評価 |
| 第Ⅱ相試験 試験番号② (BMD療法) | 終了 (12月) | | | | |
| 第Ⅱ相試験 本臨床研究 (BMD療法) | | 開始予定 (5月) | | 終了予定 (5月) | 公知申請・治験 の可能性を検討する |
| 第Ⅲ相試験 試験番号③ (BMD療法) | | 開始予定 (1月) | 終了予定 (5月) | | |

対象医療用医薬品：ボルテゾミブ（製品名：ベルケイド）

適応症：原発性ALアミロイドーシス

原発性 AL Amyloidosisに関する臨床試験エビデンス

海外既存エビデンス(ボルテゾミブ単剤の用量・投与スケジュール設定試験)

NCT00298766 / Sponsor : Millennium Pharmaceuticals, Inc.

Study title: An Open-Label [Phase 1/2 Study](#) of VELCADE (Bortezomib) for Injection in Subjects With Light-Chain (AL)-Amyloidosis.

Study Purpose: This is a phase 1/2 open-label, dose-escalation study investigating single-agent therapy with VELCADE in patients with previously treated systemic AL-amyloidosis who require further treatment.

海外で現在進行の臨床試験(本臨床研と同レジメン)

NCT00520767 / Sponsor : Barbara Ann Karmanos Cancer Institute

Study title: A Multicenter [Phase II Trial](#) of Bortezomib (Velcade), Melphalan, and Dexamethasone (V-MD) in Patients With Symptomatic AL-Amyloidosis or Light Chain Deposition Disease

Study Purpose: This phase II trial is studying how well giving bortezomib together with melphalan and dexamethasone works in treating patients with primary amyloidosis or light chain deposition disease.

海外で現在準備中の臨床試験(本臨床研と同レジメン)

NCT01078454/ Sponsor :Eastern Cooperative Oncology Group

Study title: A Randomized [Phase III Trial](#) of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients With Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis Ineligible for Autologous Stem-Cell Transplantation.

Study Purpose: This randomized phase III trial is studying melphalan and dexamethasone to see how well they work with or without bortezomib in treating patients with previously untreated systemic amyloidosis.

本臨床研究

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・デキサメタゾン療法の安全性と有用性に関する研究臨床第I/II相試験