

を行う。

本研究終了後も、被験者の生存期間中にわたり、追跡調査を行う。

2. ドナー・被験者の選択基準及び除外基準

①ドナーの選択基準及び除外基準

・選択基準

- 1) 被験者の 4 親等以内の血縁者である者。4 親等以内には、父母、兄弟姉妹、祖父母、孫、叔父叔母、甥姪、従兄弟などが含まれる。
- 2) 患者との HLA が 2 抗原あるいは 3 抗原(血清型)不一致のドナーである者。なお、不一致の対象となる HLA 抗原は HLA-A、B、DR とする。
- 3) 登録時の年齢が 20 歳以上 65 歳以下である者。
- 4) ECOG Performance Status が 0 である者。
- 5) ドナーとしてじゅうぶんな心・肺・腎・肝機能を有する者。
 - ▷ 心電図上虚血性変化や治療を要する不整脈を認めない者。
 - ▷ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満及び血清総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下の者。
 - ▷ 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 93%以上の者。
 - ▷ AST が 56 IU/L 未満の者。
 - ▷ ALT が 66 IU/L 未満の者。
- 6) ドナーとしてじゅうぶんな造血能を有する者。
 - ▷ 白血球数が 3,000/ μ L 以上の者。
 - ▷ 血小板が 130,000/ μ L 以上の者。
 - ▷ ヘモグロビン濃度が 13.0 g/dL 以上の男性、又は 11.0 g/dL 以上(鉄剤服用後でも可)の女性。
- 7) 本臨床研究協力に対する自由意思による同意が本人から文書により得られている者。

・除外基準

- 1) 自己免疫疾患(膠原病を含む)の現有及び既往のある者。
- 2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。
- 3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。
- 4) 間質性肺炎の現有及び既往のある者。
- 5) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。
- 6) 薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病を現有する者。
- 7) 脾腫を認める者。
- 8) 臨床研究参加に対する同意に影響を及ぼす精神的疾患、薬物依存がある者。
- 9) 重篤な薬剤アレルギーの既往がある者。
- 10) G-CSF 製剤に対するアレルギーがある者。
- 11) 妊婦あるいは妊娠している可能性がある者及び授乳中である者。
- 12) HBs 抗原、HIV 抗体のいずれかが陽性の者。
- 13) 他の臨床試験・臨床研究に参加している者。
- 14) その他、総括責任者(又は、治療に当たる分担研究者)が不適当と認めた者。

②被験者の選択基準及び除外基準

・仮登録時の選択基準及び除外基準

仮登録時選択基準

造血器悪性腫瘍患者の診断及び分類は新 WHO 分類に従うものとし、本遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが予測され、かつ以下の 1)~8)の全てを満たす患者を対象とする。

なお、選定にあたっては、提供可能な HLA 適合または 1 抗原不一致(血清型)の適切な血縁ドナーの存在の確認及び骨髄バンクの検索サービスを用いての非血縁ドナーの存在の確認を行い、さらに日本さい帯血バンクネットワークの検索システムを用いての移植可能な臍帯血の存在を確認するものとする。なお、患者の疾患、病期、候補となる臍帯血ユニットの細胞数及び HLA 等を慎重に検討した上で、選定の時点で得られている日本さい帯血バンクネットワークの登録データで 2 年生存率が 50%以上期待できる場合には、臍

帯血移植を優先する。

- 1) 以下のいずれかを満たす患者
 - ▷ 高リスク急性骨髄性白血病の初回寛解期。高リスクとは、1回の寛解導入療法にて完全寛解が得られなかった、初発時白血球数が 20,000/ μ l 以上、二次性白血病、M0、M6、M7、又は予後不良染色体異常〔複雑な異常、-7, -5, abn(3q), del(5q)〕を有する、のうちいずれかの条件を満たす例とする。
 - ▷ 急性骨髄性白血病(二次性含む)の第二以上の寛解期。
 - ▷ 骨髄異形成症候群のうち、IPSS(International Prognosis Scoring System) Intermediate-2 以上の予後不良群。
 - ▷ 骨髄異形成症候群であり、週 10 単位以上の血小板輸血、もしくは 2 週に 2 単位以上の赤血球輸血を要する輸血依存例。
 - ▷ 慢性骨髄性白血病の第一慢性期以降の慢性期、又は移行期。メシル酸イマチニブによる治療歴を有する例に限る。
 - ▷ 高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期。高リスクとは、初発時年齢が 30 歳以上、初発時白血球数 30,000/ μ l 以上、表面形質が mature B-cell 又は early T-cell である、予後不良の染色体異常〔t(9;22), t(4;11), t(1;19), hypodiploid, -7, +8〕を有する例、寛解導入に 4 週間以上要した、のうちいずれかの条件を満たす例とする。
 - ▷ 急性リンパ性白血病の第二以上の寛解期。
 - ▷ 3 回目又はそれ以降の寛解期にある悪性リンパ腫の患者。
 - ▷ 自家移植後に再発、あるいは悪化した多発性骨髄腫の患者。
- 2) 提供可能な HLA 適合(1 抗原不一致(血清型)含む)の適切な血縁ドナー及び非血縁ドナーがいない患者。
- 3) 選択基準に合致し、除外基準に抵触しないドナーを有している患者。
- 4) 造血幹細胞移植後 9 ヶ月以上の生存が可能であると思われる 20 歳以上 60 歳以下の患者。
- 5) ECOG Performance Status 0 又は 1 の患者。
- 6) 以下の全ての主要臓器機能が保たれている患者。
 - ▷ 酸素非投与下での動脈血中酸素飽和度が 93%以上(経皮的測定でも可)
 - ▷ 血清クレアチニン値が施設基準値上限(男性:1.1 mg/dL、女性:0.7 mg/dL)の 2 倍以内
 - ▷ 血清ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下
 - ▷ AST が施設基準値上限(33 IU/L)の 3 倍以内
 - ▷ ALT が施設基準値上限(男性:42 IU/L、女性:27 IU/L)の 3 倍以内
 - ▷ 心電図上、治療を要する異常を認めない
- 7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。
- 8) 治療開始にあたり、自由意思により文書で同意が得られた患者。

仮登録時除外基準

- 1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中の患者。
- 2) ACV 製剤で治療中の患者。
- 3) 心エコーにて安静時の心駆出率が 50%未満の患者。
- 4) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する患者。
- 5) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- 6) 本臨床研究の参加に対する同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症などの疾患を有する患者。
- 7) 治療を要するアレルギー、又は本臨床研究で用いられる薬剤に対してアレルギーのある患者。
- 8) 活動性の感染症を有する患者。
- 9) 中枢神経系にコントロール不能な明らかな腫瘍細胞の浸潤を認める患者。
- 10) 活動性の重複癌がある患者。
- 11) 過去に TBI、全身リンパ節照射(TLI)を実施した患者。
- 12) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、又は HCV 抗体陽性の患者。
- 13) 妊婦、妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者又は臨床研究終了後 5 年間の避

妊に協力できない患者。

- 14) 他の臨床試験・臨床研究に参加している患者。
- 15) その他、総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が不適当と認めた患者。

・本登録時の選択基準及び除外基準

本登録時選択基準

- 1) 本臨床研究への参加の同意の撤回がない患者。
- 2) 本臨床研究における Add-back に必要な量の遺伝子導入 T リンパ球が得られた患者
- 3) ドナーから採取された純化後の CD34 陽性細胞数が 4.0×10^6 個/kg 以上の患者。
- 4) 造血幹細胞移植後 9 ヶ月以上の生存が可能であると思われる患者。
- 5) ECOG Performance Status 0 又は 1 の患者。
- 6) 以下の全ての主要臓器機能が保たれている患者。
 - ▷ 酸素非投与下での動脈血中酸素飽和度が 93% 以上(経皮的測定でも可)
 - ▷ 血清クレアチニン値が施設基準値上限(男性: 1.1 mg/dL、女性: 0.7 mg/dL)の 2 倍以内
 - ▷ 血清ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下
 - ▷ AST が施設基準値上限(33 IU/L)の 3 倍以内
 - ▷ ALT が施設基準値上限(男性: 42 IU/L、女性: 27 IU/L)の 3 倍以内
 - ▷ 心電図上、治療を要する異常を認めない
- 7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。

本登録時除外基準

- 1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中の患者。
- 2) 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない患者。
- 3) 治療を必要とする GVHD が発症した患者。
- 4) ACV 製剤で治療中の患者。
- 5) 心エコーにて安静時の心駆出率が 50% 未満の患者。
- 6) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する患者。
- 7) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- 8) 本臨床研究の参加に対する同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症などの疾患を有する患者。
- 9) 治療を要するアレルギー、又は本臨床研究で用いられる薬剤に対してアレルギーのある患者。
- 10) 体表面積当たりのクレアチニン・クリアランスが 20 mL/分/m^2 未満[標準体表面積 1.48 m^2 で算出した場合のクレアチニン・クリアランスが 30 mL/分 未満]。
- 11) 活動性の感染症を有する患者。
- 12) 中枢神経系にコントロール不能な明らかな腫瘍細胞の浸潤を認める患者。
- 13) 活動性の重複癌がある患者。
- 14) 過去に TBI、TLI を実施した患者。
- 15) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、又は HCV 抗体陽性の患者。
- 16) 妊婦、妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者又は臨床研究終了後 5 年間の避妊に協力できない患者。
- 17) 他の臨床試験・臨床研究に参加している患者。
- 18) その他、総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が不適当と認めた患者。

3. 登録

①ドナーの登録

自由意思による文書同意を得た後、適格性確認に必要な検査・観察を行う。適格性が確認できた場合、遺伝子治療臨床研究実施事務局にドナーの登録を依頼する。

②被験者の仮登録

自由意思による文書同意を得た後、適格性確認に必要な検査・観察を行う。適格性が確認できた場合、遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の仮登録を依頼する。

③被験者の本登録

遺伝子導入 Tリンパ球の調製及び移植細胞の採取後に、被験者の適格性を確認する。遺伝子導入 Tリンパ球が調製後の品質試験に不合格となった場合、本臨床研究における Add-back に必要な細胞数の遺伝子導入 Tリンパ球の確保ができなかった場合、及び純化後の CD34 陽性細胞数が移植に必要な数に満たなかった場合には、本登録には移行せず、臨床研究は中止とする。適格性が確認できた場合は、遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の本登録を依頼する。

4. ドナー・被験者に対する説明及びその同意の取得方法

①被験者に対する説明及びその同意の取得方法

開始に先立ち、被験者の同意を得るに際し、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、又は説明するときに渡し、内容にそって口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する。なお、同意を取得する前には、質問する機会と臨床研究に参加するか否かを判断するじゅうぶんな時間を被験者本人に与えることとし、質問についてはじゅうぶんに答える。

②ドナーに対する説明及びその同意の取得方法

ドナーより PBMC 及び血漿を採取するに先立ち、ドナーの同意を得るに際し、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、又は説明するときに渡し、内容にそって口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する。なお、同意を取得する前には、質問する機会と臨床研究に参加するか否かを判断するじゅうぶんな時間をドナー本人に与えることとし、質問についてはじゅうぶんに答える。

③ドナー・被験者に対する説明の体制

被験者の同意を取得する前には、移植専門医に加えて血液科医師等が参加するカンファレンスにて当該被験者の症例を紹介し、客観的な判断に基づいた確認を得るものとする。被験者への説明の際には、総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)からの説明に加え、がん専門看護師から異なる立場で説明補助を行う。さらに、必要に応じ院内外の移植専門医が中立的立場での説明を行うものとする。

ドナーに対する説明は、被験者と別に行うものとする。また、ドナーとなることに同意する以前に患者より有形・無形の圧力がかからないように配慮する。

5. 実施期間及び目標症例数

実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から最長3年間である。各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 後6ヵ月迄で、臨床研究終了後も当該被験者の生存期間にわたり長期追跡調査を実施する。

目標症例数は10例とする。なお5例終了時点で、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会にて、以降の研究の継続の可否について審議を行うものとする。審議により、当該遺伝子治療臨床研究の目的がじゅうぶんに評価されうと判断された場合には、その5例をもって当該遺伝子治療臨床研究は終了とする。

6. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

①対照群の設定方法

特に設けない。

②遺伝子導入方法、遺伝子導入 Tリンパ球の追加輸注(Add-back)等

「ドナーからの PBMC の採取」～「CD34 陽性細胞採取」については別表に定めた「①臨床研究実施スケジュール(ドナー)」で実施する。

・ドナーからの PBMC の採取

ドナーの選択・除外基準に関する適否を確認した後、ドナーの健康診断を行い、異常がないことを確認する。同意取得日から採取当日までの使用薬剤についても確認する。血

球分離装置にてドナーより PBMC 画分を採取する。採取する細胞数は、輸注に必要な遺伝子導入 Tリンパ球の必要量によって異なるが、 1×10^{10} 個を採取目標量の最大とし、1 回のアフエーシスにつき最大 200 mL/kg の血液を処理する。

ドナーからの PBMC 画分採取は、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局での本臨床研究へのドナーの登録、被験者の仮登録後に行う。

・**遺伝子導入 Tリンパ球の調製**

採取されたドナー-PBMC 画分を用いて、「安全性についての評価 3. 細胞の安全性 ① 遺伝子導入細胞の調製方法」の記載に従い、細胞調製を行う。細胞調製後、「安全性についての評価 3. 細胞の安全性 ④被験者に投与する細胞の安全性」の記載に従い、遺伝子導入 Tリンパ球としての品質を確認したうえで、Add-back に用いる。

・**CD34 陽性細胞採取**

CD34 陽性細胞の動員・採取は「同種末梢血幹細胞移植のための健常人からの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン(日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003 年 4 月 21 日 改訂第 3 版)」に準じて行う。なお、動員・採取中はもとより採取終了後もドナーを慎重に観察し、安全の確保に努める。

・**末梢血幹細胞移植**

移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保し、移植日に用意した移植細胞(CD34 陽性細胞の分離細胞 4.0×10^6 個/kg 以上)を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。

・**遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back**

「実施計画 1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 ②本臨床研究の実施手順 造血幹細胞移植後～遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back」の記載に従う。

GVHD 発症時の対応

GVHD に対する治療: 遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back 後、GVHD 発症時には免疫系再構築の有無にかかわらず、以下に従う。

Grade I の急性 GVHD が発症した場合には、そのまま経過観察を行う。

Grade II の急性 GVHD 又は慢性 GVHD が発症した場合には、総括責任者の判断のもと、治療を行ってもよい。

Grade III 以上の急性 GVHD を発症した場合、又は Grade II の急性 GVHD 又は慢性 GVHD を発症しかつ総括責任者により治療が必要であると判断された場合、GCV 製剤 5 mg/kg/回を 1 日 2 回 7～14 日間点滴静注する。GVHD が改善しない場合は、免疫抑制剤(例、タクロリムス製剤、メチルプレドニゾン製剤及びシクロスポリン A 製剤)を総括責任者の判断により投与する。GVHD の改善の判断は、日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン-GVHD の診断と治療に関するガイドライン」に示された「標準的な secondary treatment の治療適応」に記載の基準に従う。

重篤な GVHD が発症し、GCV 製剤を投与しても GVHD が改善しない場合の secondary treatment は本実施計画では規定しない。

GVHD 治療後の遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back: 遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back 後に、Grade II 以上の GVHD が発症し、GCV 製剤投与により、じゅうぶんに沈静化できた場合には、GCV 製剤投与直前の遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back が初回あるいは 2 回目の場合に限り、GCV 製剤投与終了後、総括責任者の判断により 1×10^6 個/kg の細胞数の遺伝子導入 Tリンパ球を Add-back することができる。発症した GVHD が GCV 製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入 Tリンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。

CMV 感染症時の対応

適宜ホスカルネットナトリウム製剤を投与する。

細菌、真菌感染症時の対応

本実施計画では規定しない。症状に応じて、適切な抗生剤、抗真菌剤を投与する。

再発時の対応

研究を中止し、以降の治療については規定しない。

③前処置及び併用療法の有無

・**移植前処置**

骨髄破壊的前処置法として、TBI(7.5 Gy 単回照射 Day -9)+ thiotepa 製剤(5 mg/kg/q12h Day -8)+ fludarabine phosphate 製剤(40 mg/m²/日 Day -7～Day -3)+

methylprednisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 [3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) Day -6 ~ Day -2] + 安静 (Day -1) を用いる。

・許容される併用療法

メシル酸イマチニブ

慢性骨髄性白血病に対しては、前処置開始までに終了する。

感染症予防薬

細菌感染症予防: 前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与。

真菌感染症予防: フルコナゾール製剤 200 mg/日 を前処置開始時から免疫系再構築確認時まで投与。カリニ肺炎予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤を前処置開始前は連日少なくとも2週間、好中球の生着後から少なくとも免疫系再構築確認時まで週に2回、1日4錠の2分割投与。

ウイルス感染症予防: 単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹予防のため、ピダラビン製剤を Day -7 から Day 35 まで 1,500 mg/日、点滴静注で投与。CMV 感染予防として、CMV 抗原血症検査 (C7-HRP あるいは C10/C11) を生着後 Day 100 まで週に1回ずつ施行する。CMV 抗原血症検査の結果に基づいて適宜ホスカルネットナトリウム製剤を投与。

・併用禁止療法

▷ 移植前処置開始時以降、臨床研究参加期間中を通じ、移植前処置で用いる以外の抗がん剤治療は禁止。ただし、仮登録から移植前処置開始までの期間については、他の抗がん剤による治療を禁止しない。

▷ 末梢血幹細胞移植後のシクロスポリン A 製剤の使用は禁止。又、原則として G-CSF 製剤の投与も禁止。

▷ 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GCV 製剤・ACV 製剤の投与は禁止。

④臨床検査項目及び観察項目

被験者の適格性他の確認、本臨床研究における安全性の判定、免疫系再構築の判定、GCV 製剤投与による GVHD 沈静化の判定、治療反応性の判定 等のために以下の検査・観察を別表に定めた「②臨床研究実施スケジュール(患者)」で実施する。

・被験者の適格性他の確認に関する検査・観察

ドナー背景: HLA の型、現有、既往、自覚症状、他覚所見 (Performance Status 等)、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、感染症検査、胸部 X 線検査、動脈血液中酸素飽和度 等

被験者仮登録時: HLA の型、臨床診断名・病歴、現有、既往、HLA 適合又は1抗原不一致の血縁ドナーの有無、妊娠の有無、自覚症状、他覚所見 (Performance Status 等)、心エコー、心電図、動脈血液中酸素飽和度、胸部 X 線検査 (感染症の検査として)、血液学的検査、血液生化学、感染症検査 等

被験者本登録時: 現有、既往、妊娠の有無、自覚症状、他覚所見 (Performance Status 等)、心エコー、心電図、動脈血液中酸素飽和度、胸部 X 線検査 (感染症の検査として)、血液学的検査、血液生化学検査、感染症検査、ドナーからの採取 CD34 陽性細胞数、遺伝子導入 T リンパ球数、クレアチニン・クリアランス、尿定性 等

・移植細胞数

移植された CD34 陽性細胞数、及びこれに含まれる CD3 陽性細胞数

・輸血状況

輸血日、血小板輸血量 (単位)、赤血球輸血量 (単位)

・併用薬剤使用状況

併用薬剤名、1日用法用量、併用期間、使用目的

・遺伝子導入 T リンパ球数

輸注した遺伝子導入 T リンパ球数

・原疾患に関する検査・観察

臨床検査 [芽球の有無、ヘモグロビン量、好中球数、血小板数、LDH、CRP、血清電解質 (Ca)]、骨髓像 (有核細胞数、腫瘍細胞割合、骨髓球の成熟、形態学的異常、巨核球数、M/E 比)、細胞遺伝学的検査、分子学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)、血清 M 蛋白・尿中 M 蛋白、画像診断

・安全性の判定に関する検査・観察

臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、免疫学的検査、感染症検査、尿定性検査等)、有害事象 (感染事象、GVHD、臨床検査値異常変動含む)、RCR 発現の有無、

	<p>LAM-PCRによる遺伝子導入Tリンパ球クローナリティー解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・免疫系再構築の判定に関する検査・観察 <ul style="list-style-type: none"> 末梢血中のCD3陽性リンパ球数、末梢血中のリンパ球の免疫表現型、末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 ・GCV製剤投与によるGVHD沈静化能の判定に関する検査・観察 <ul style="list-style-type: none"> GVHD症状評価、GCV製剤投与無効時の免疫抑制剤使用頻度、GVHD発症組織における遺伝子導入Tリンパ球の存在確認(実施可能な場合) ・その他の検査・観察 <p>無病生存率 腫瘍性疾患に関わる検査、転帰、最終確認日</p> <p>全般生存率 転帰、最終確認日</p> <p>感染症の頻度 治療を要した感染事象の頻度、事象確認日、転帰、最終確認日</p> <p>輸注後血中動態 抗LNGFR抗体を用いたFACS解析、又はPCR法を用いて測定された血中遺伝子導入Tリンパ球濃度の推移</p> <p>研究終了後の追跡調査 本臨床研究終了後も生存期間中にわたり、以下の項目について追跡調査を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷RCR出現の有無 ▷LAM-PCRによる遺伝子導入Tリンパ球クローナリティーの解析 ▷転帰(原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日) <p>⑤予測される副作用及びその対処方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性 <ul style="list-style-type: none"> ドナーからのリンパ球採取は基本的に安全性が確立した手技であるが、特に以下の4点には注意を払う。対処法については、下記の記載のほか、「日赤成分採血マニュアル」の記載に従うこととする。 ▷低カルシウム血症 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 予防のため、カルシウムを補充。 ▷中心静脈確保の必要性 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 習熟した医師が行う。合併症発生時には症状にあわせ薬剤投与・処置を行う。 ▷リンパ球採取後の血球減少 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 原則的に経過観察する。血小板については、必要に応じて返血を行う。 ▷一時的な血圧低下 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 生理食塩水の点滴により対処可能。 ・ドナー末梢血幹細胞採取に伴うドナーへの危険性 <ul style="list-style-type: none"> 「ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性」で示した以外に、以下の2点に注意を払う。 ▷血管迷走神経反射を認めることがある。 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 必ずECGモニターを用い、硫酸アトロピン、エチホール、エフェドリンなどを直ちに静注するための準備を行う。 ▷採取後に血小板減少が高頻度(50%以上)に見られ、50,000/μL未満の高度の血小板減少も少なからず見られる。 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 採取終了後1週間くらいは血小板数を確認し、採取前値への回復を確認する。PBSC動員から採取終了までアスピリン製剤は使用しない。 ・T細胞除去造血幹細胞移植に伴う被験者への危険性 <ul style="list-style-type: none"> ▷感染症を主要因とする移植関連死 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 本遺伝子治療実施計画では規定しないが、医師の判断による適切な予防投薬等の徹底した予防策を実施し、早期発見により早期治療を行う。 ▷原疾患の再発 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 本遺伝子治療臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。 ・遺伝子導入Tリンパ球Add-backに伴う被験者への危険性 <ul style="list-style-type: none"> ▷投与時に被験者に発熱、悪寒、筋痛等を認めることがある。 <ul style="list-style-type: none"> (対処法) 鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。
--	---

- ▷重篤なアレルギー反応を認めることがある。
(対処法) 輸注速度を遅くし、経過観察を行う。
- ▷重症の GVHD を発症することがある。
(対処法)「実施計画 6. 遺伝子治療臨床研究の実施方法 ②遺伝子導入方法、遺伝子導入 T リンパ球の追加輸注(Add-back)等・遺伝子導入 T リンパ球の Add-back GVHD 発症時の対応」の記載に従う。
- ・**ガンシクロビル(GCV)製剤投与に伴う被験者への危険性**
遺伝子導入 T リンパ球を輸注した被験者における GVHD 発症に対する治療に使用される用量(10 mg/kg/日)は、CMV 感染に対する治療に使用される用量であり、腎機能に障害がある場合にはその程度に応じて適宜減量する。GCV 製剤の使用には、骨髄抑制、消化管障害、腎機能障害等の副作用を伴う可能性があるため、じゅうぶんな観察を行い、減量若しくは投与を中止する等の適切な処置を講じる。
- ・**RCR の危険性**
本臨床研究においては RCR が出現する可能性は極めて低いが、出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、被験者の経過を注意深く観察して対処するものとする。

⑥遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

安全性、免疫系再構築、GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能等に関する検査・観察スケジュールは、別表に定めた「②臨床研究実施スケジュール(患者)」に記載の通りである。

本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入 T リンパ球最終 Add-back 後 6 ヶ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入 T リンパ球のクローナルな増殖、RCR 出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については臨床研究終了後も生存期間中にわたり、以下の項目について年 1 回のフォローアップを行う。

- ▷RCR 出現の有無
- ▷LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティーの解析
- ▷転帰(原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)

・安全性の判定方法、基準

安全性に関する判定に必要な検査・観察項目

- ▷臨床検査
- ▷有害事象
- ▷RCR
- ▷LAM-PCR

安全性に関する判定基準・評価方法

- ▷臨床検査については、検査値の異常及び異常変動を判定する。
臨床検査値の異常の判定は、国立がんセンター中央病院の基準範囲を逸脱した場合とする。
異常変動「有」の判定は、正常値→異常値、もしくは異常値→異常値の増強がみられた場合に、その臨床的意義を考慮して判断する。これに該当しない場合においても、その変動の臨床的意義を考慮した結果、異常変動「有」と判断された場合も含まれる。
- ▷開始時より終了時までの臨床研究期間中を通して発生した有害事象について、その症状、発現時期、程度、臨床研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、遺伝子導入 T リンパ球輸注との因果関係、転帰(回復した場合にはその回復日)を調査し、そのグレード及び遺伝子導入 T リンパ球 Add-back との因果関係を判定する。
有害事象のグレードは、2003 年米国 National Cancer Institute (NCI) が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004 年 10 月 27 日～」に従い、判定を行う。
因果関係は、被験者の状態、既往歴、合併症、併用薬、Add-back と有害事象発現の時間的關係及び Add-back 自体の影響等を考慮し、「関連あり・関連があるかもしれない・おそらく関連なし・関連なし」の 4 分類で判定する。
- ▷末梢血中の RCR を RT-PCR 法により測定する。
- ▷LAM-PCR については、遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティーを検討する。

・免疫系再構築の判定方法、基準

免疫系再構築の判定に必要な検査・観察項目

	<p>▷末梢血中の CD3 陽性リンパ球数</p> <p>▷末梢血中のリンパ球の免疫表現型</p> <p>▷末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析</p> <p>免疫系再構築に関する判定基準・評価方法</p> <p>▷別表に定めた「②臨床研究実施スケジュール(患者)」に従い、免疫表現型に関する検査を行い、「GVHD 発症の有無に関係なく、2 回の連続した検査で CD3 陽性細胞数が 1 μl あたり 100 を超えるとき免疫再構築が達成されたと判定する。」という基準に従い、免疫系再構築の達成を評価する。</p> <p>▷末梢血中のリンパ球の免疫表現型をヒトリンパ球マーカーに対する各種抗体 (CD3、CD4、CD8、CD11c、CD56、CD123 等) を用いた FACS 解析により評価する。</p> <p>▷細胞内サイトカインの測定、Pentamer 解析、T 細胞受容体レパトア解析、TREC 法を用いた解析等により評価する。</p> <p>・GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能の判定方法、基準</p> <p>GCV 製剤による GVHD 沈静化能の判定に必要な検査・観察項目</p> <p>▷GVHD 症状評価</p> <p>▷GCV 製剤投与無効時の免疫抑制剤使用頻度</p> <p>▷GVHD 発症組織における遺伝子導入 T リンパ球の存在確認(実施可能な場合)</p> <p>GCV 製剤による GVHD 沈静化能に関する判定基準・評価項目</p> <p>▷GCV 製剤投与による GVHD 沈静化の評価を行う。</p> <p>▷GVHD に対し GCV 製剤を投与したが、GVHD が改善せず免疫抑制剤を投与した場合を集計し、その頻度を検討する。</p> <p>▷組織診断用の検体採取が可能な場合、組織切片を作製し、抗 LNGFR 抗体を用いた免疫染色により遺伝子導入 T リンパ球の存在を確認する。もしくは、検体から DNA を抽出してリアルタイム PCR を用いてレトロウイルススペクター-SFCMM-3 に特異的な領域を測定することにより遺伝子導入 T リンパ球の存在を確認する。</p> <p>・臨床研究の中止判定基準</p> <p>個々の被験者での中止</p> <p>同意取得から前処置までの開始前: 以下の場合には、遺伝子導入ドナー T リンパ球の Add-back を行わず、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷被験者あるいはドナーの同意が撤回された場合 ▷被験者あるいはドナーが選択基準に合致していないことが判明した場合 ▷被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合 ▷症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 ▷有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 ▷その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 <p>前処置開始後から遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前: 以下の場合には、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷被験者の同意が撤回された場合 ▷重篤な CMV 感染症が発症し、GCV 製剤を投与するに至った時 ▷移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 ▷初回の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back より前に、治療を必要とする GVHD が発症した場合 ▷有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 ▷症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 ▷その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断した場合 <p>遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後: 以下の場合には、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷被験者の同意が撤回された場合 ▷重篤な GVHD が発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時
--	--

- ▷重篤な CMV 感染症が発症し、GCV 製剤を投与するに至った時
- ▷RCR の出現が認められた時
- ▷有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- ▷症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- ▷その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合

臨床研究全体の中止

以下に該当する被験者の安全性に重大な影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、又は臨床研究継続に関する遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を変更する可能性がある情報を得た場合は、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会に意見を求め、その提言を参考にして分担研究者と協議し、本臨床研究の中止を決定することができる。

- ▷最初の 5 例の遺伝子治療実施例に、免疫系再構築を確認できた症例がなかった旨の情報
- ▷最終 Add-back 後 6 カ月以内の被験者の死亡に関する情報
- ▷重篤な有害事象に関する情報
- ▷遺伝子導入 T リンパ球 Add-back との因果関係を否定できない grade IV 以上の有害事象（副作用）に関する情報
- ▷遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後の GCV 製剤投与により沈静化できない GVHD 発症例に関する情報
- ▷その他、総括責任者並びに分担研究者が中止すべきと判断する情報

⑦重篤な有害事象が発現した場合の措置

臨床研究との因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象が発現した場合は、適切な処置を行うとともに、国立がんセンター中央病院の規定に従い、国立がんセンター総長に報告する。国立がんセンター総長はその旨を速やかに厚生労働省に報告する。

⑧症例記録に関する記録用紙等の様式

カルテとは別に本臨床研究専用の症例報告書を作成する。

⑨記録の保存及び成績の公表の方法

記録の保存は、国立がんセンター総長が指名した保管責任者が適切に行う。

成績の公表は、ドナー・被験者本人の同意のもと、研究者全員の合意を得て行う。公表の際には、被験者のプライバシーにじゅうぶんに配慮し、個人情報が入り込まないよう必要な措置を行う。

⑩個人情報の保護の徹底

・個人情報保護に関する責務

国立がんセンターの保有する個人情報の適切な管理のために必要な措置について定めた国立がんセンター保有個人情報管理規程に従い、保有する個人情報の漏洩、毀損などを防止し、適正な管理を図る。

・個人情報の取得と利用に関する制限

▷診療・研究機関としての国立がんセンター中央病院における一般的な取扱

国立がんセンター中央病院は、社会的な使命の実現に向けて、一般的な診療行為等に関する限定された目的に限り、患者の個人情報を使用する。

▷その他本遺伝子治療臨床研究の遂行に必要な被験者の個人情報の利用・取扱い

本臨床研究の遂行における個人情報の利用・取り扱いについては、総括責任者はあらかじめ被験者の個人情報の利用を公開している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し、又は公表しなければならない。

特別の目的で使用する場合は、事前に被験者に再度説明し了解を得てから使用する。

また、本臨床研究の成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開する。

▷個人情報保護に関する安全管理措置

	<p>国立がんセンター総長は国立がんセンター保有個人情報管理規程に従い、個人情報保護に関して、組織的に安全管理措置を実施し、個人情報の漏洩、滅失又は棄損の防止に関する措置を講じている。さらに本臨床研究では、死者に関する個人情報をも生存する個人と同様に死者に関する個人情報についても同様の管理下で取り扱う。</p> <p>▷外部共同研究者が閲覧可能なデータ 遺伝子導入 T リンパ球の安全性や機能に関する客観的な記録を外部共同研究者が閲覧することを可能とするが、遺伝子導入用レトロウイルスベクター-SFCMM-3 及び遺伝子導入 T リンパ球の調製に限定されたものであり、本臨床研究のデータの客観的かつ公正な記録はその意向に影響を受けることはない。 閲覧目的を限定した上で外部共同研究者がデータを閲覧する場合でも、治験と同様に被験者識別コードを用いることにより、個人を特定できない措置を講じて個人情報を保護する。</p> <p>▷第三者提供の制限 総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、外部共同研究者が個人情報を保護した上で一部データの閲覧を行う予定であるが、あらかじめ、その旨を被験者等に通知し同意を得る。</p> <p>▷個人情報の開示、訂正、利用停止等 本臨床研究においては、「臨床研究実施機関の名称」、「個人情報の利用目的」、「苦情の申出先」について同意説明文書に明記した。また、「個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続き」については、それらの手続きができることを同意説明文書に明記し、その申し出に応じて、手続きの詳細を国立がんセンター個人情報開示等取扱規程に従い、被験者に説明する。</p>
<p>備 考</p>	<p>1. 本遺伝子治療臨床研究実施計画については、平成 18 年 8 月 15 日から国立がんセンター遺伝子治療臨床研究審査委員会 で慎重な審議がなされ、その科学的および倫理的妥当性について平成 19 年 3 月 30 日付けで承認されている。</p> <p>2. 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果 国立がんセンター中央病院 11 階に設置された P2 レベル、クラス 10,000 の無菌細胞調整施設において、3 バッチの HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球の試験調製を行った。閉鎖系での作業が可能な工程については閉鎖系で行い、それ以外の作業は無菌細胞調整施設内に設置したクラス II 安全キャビネット内で行った。 品質試験結果は、3 バッチとも、あらかじめ定めた規格に合格するものであった。</p> <p>3. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況 HSV-TK 遺伝子及び ΔLNGFR 遺伝子を含むレトロウイルスベクターで遺伝子導入されたヒト T リンパ球を用いた、造血器悪性腫瘍に対する臨床研究・治験としては、イタリアで 2 件の臨床研究、イタリアで 1 件の治験、日本で 1 件の臨床研究、及びイタリアで 1 件の治験(モルメド社の臨床第 I / II 相試験)が実施されている。 イタリアの DL1 としての臨床研究では、遺伝子治療を受けた患者 23 例中、解析可能な患者が 17 例あり、その内 3 例に Grade II 以上の急性 GVHD が発症し、1 例に慢性 GVHD が発症した。これら 4 例に GCV が投与され、急性 GVHD の 3 例では完全な沈静化が認められ、慢性 GVHD の 1 例では部分的な沈静化が認められた。造血器悪性腫瘍に対する治療効果としては、解析可能であった 17 例中、完全寛解は 6 例、部分寛解は 5 例であった。 イタリアの add-back としての臨床研究では、8 例の患者に造血幹細胞移植後、Add-back にて漸増用量で遺伝子導入リンパ球が輸注された。1 × 10⁷ 個/kg の HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球を投与された 1 例に急性 GVHD が発症し、GCV の投与により GVHD の症状は完全に沈静化された。Add-back による免疫系再構築に有効な遺伝子導入リンパ球の用量としては、1 × 10⁷ 個/kg が有望であることが示された。 日本での臨床研究としては、筑波大学附属病院での DL1 としての臨床研究が実施されており、9 例の症例に対して遺伝子導入細胞が調製され、5 例に計 8 回の遺伝子導入細胞の投与が行われた(3 例では 2 回投与)。このうち 1 例で急性 GVHD を発症し、GCV を投</p>

与することによって末梢血中の遺伝子導入リンパ球は減少して GVHD は沈静化した。原疾患の進行により GCV 投与後 38 日に死亡した。残り 4 例は、遺伝子治療実施から約 4 か月～2 年の時点でいずれも生存中である。

モルメド社の臨床第 I / II 相試験では、登録患者 29 例の内 17 例に遺伝子導入 T リンパ球が Add-back され、その 14 例に免疫系再構築が確認された。また、14 例中 6 例に Add-back 後の急性 GVHD が発症したが、その内の 5 例に GCV 製剤が投与されいずれも GVHD 症状が完全に沈静化した。登録された患者は高リスク造血器悪性腫瘍患者にもかかわらず、Add-back を受けた 17 例中 7 例に再発を認めずに過ぎなかった。免疫系再構築に至った 14 例では、その後の感染症エピソード及び治療関連死が極端に少なくなっており、特に CMV 感染による死亡例は、評価対象 16 例中わずか 1 例であった。以上より、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の Add-back により、早期免疫系再構築を促進し、移植後の感染死を含む治療関連死を予防し、全体としての生存率を上げることが確認された。

これらの臨床研究・治験の結果から、HSV-TK 遺伝子及び ΔLNGFR 遺伝子をレトロウイルスベクターで導入したヒト T リンパ球について、ヒト体内において遺伝子治療に関連する重篤な副作用報告はなく、その免疫機能により発症した GVHD 症状は、HSV-TK の自殺機能により期待通り沈静化している状況である。

モルメド社の臨床第 I / II 相試験実施計画と本臨床研究実施計画は類似するものである。主要評価項目及び副次的評価項目に含まれる項目はほぼ同様であるが、安全性については本臨床研究では主要評価項目であるのに対し、モルメド社の臨床第 I / II 相試験では副次的評価項目である。これに関連して、本臨床研究では治療効果を期待しつつ安全性の評価を行うことを目的とするために、IL-2 を併用することなく、短期間により多くの遺伝子導入リンパ球を Add-back する用法・用量とした。その他、適格性確認の時点、再発時の対応等に相違があるが、評価に大きな影響を及ぼすものではなく計画全体としてはほぼ同様であると考えられる。一方で、筑波大学附属病院の臨床研究とは同一の遺伝子ベクターを用いるという点を除いて対象・治療法が大きく異なり、計画全体としては類似するものではない。

モルメド社の臨床第 I / II 相試験実施計画との主な異同

	モルメド社の 臨床第 I / II 相試験	本遺伝子治療
遺伝子ベクター	● モルメド社由来 SFCMM-3	● モルメド社由来 SFCMM-3
細胞調製法	● 遠心法による遺伝子導入 ● 培養期間が 10 日間	● 遠心法による遺伝子導入 ● 培養期間が 10 日間
対象疾患	● 移植が適応となる高リスク白血病	● 移植が適応となる高リスク白血病
実施期間	● 当初計画では 2 年間	● 3 年間
目標症例数	● 18 症例	● 10 症例
治療概要	● ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去移植 42 日後に遺伝子導入リンパ球を Add-back する療法	● ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去移植 42 日後に遺伝子導入リンパ球を Add-back する療法
用法・用量	● 1×10^6 /kg (Day 42) → 1×10^7 /kg (Day 72) → 1×10^6 /kg + IL-2 (Day 102) → 1×10^7 /kg + IL-2 (Day 132) の 4 回の Add-back	● 1×10^6 /kg (Day 42) → 1×10^7 /kg (Day 72) → 1×10^7 /kg (Day 102) の 3 回の Add-back
主要評価項目	● 免疫系再構築 ● GCV 製剤投与による GVHD 沈	● 安全性 ● 免疫系再構築

	静化 ・ GVL 効果 ・ (安全性は副次的評価項目)	・ GCV 製剤投与による GVHD 沈 静化
GVHD 対応	・ GCV を 14 日間点滴静注	・ GCV を 7～14 日間点滴静注

4. 類似の遺伝子治療臨床研究の成果
 HSV-TK 遺伝子を含むレトロウイルスベクター(ΔLNGFR を含まず)により遺伝子導入された Tリンパ球を用いた造血器悪性腫瘍に対する臨床研究・治験としては、フランスで 1 件の臨床研究、ドイツで 1 件の臨床研究、アメリカで 2 件の臨床研究について、学術論文が発表されている。
 これらの結果から、HSV-TK の自殺機能による遺伝子導入リンパ球の消失及び GVHD の沈静化が確認されている。

5. 本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令/省令等を遵守して実施される。

- ①「遺伝子治療臨床研究に関する指針」
 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第二号、平成 16 年 12 月 28 日)
- ②「臨床研究に関する倫理指針」
 (厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日)
- ③「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」
 (薬食発第 0219011 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 16 年 2 月 19 日)
- ④「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」
 (薬発第 1062 号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成 7 年 11 月 15 日)
- ⑤「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」
 (医薬発第 329004 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成 14 年 3 月 29 日)
- ⑥「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」
 (平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)
- ⑦行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律
 (平成 15 年 5 月 30 日法律第 58 号)
- ⑧厚生労働省保有個人情報管理規程
 (平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省訓令第 3 号)

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は黒・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 備考欄には、「第4その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

②臨床研究実施スケジュール(患者)

	幹細胞移植前			幹細胞移植日	幹細胞移植後 (移植日を0として)				最終 Add-back ¹ 後 (最終 Add-back ¹ 日を0として)								患者生存期間中 1年毎		
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後		0	42日以前	42日	72日	102日	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週		18週	24週
同意取得	○																		
仮登録	○																		
本登録		○																	
患者背景	○																		
自覚症状 ・他覚所見 (PS 等)	○	○		○	○ ²				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査	○	○		○	○ ²				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学的検査	○	○		○	○ ³				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
免疫学的検査	○	○							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
感染症検査	○	○			○ ⁴				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿定性		○			○ ⁴							○	○	○	○	○	○	○	
ケルチン・グリタン		○																	
動脈血液中 酸素飽和度	○	○																	
心電図	○	○																	
心エコー	○	○																	
胸部 X 線検査	○	○																	
原疾患に関する 検査・観察	○	○							4週に1回、中止あるいは終了時他、 治療上で必要な時期										
移植前処置			○																
造血幹細胞移植				○															
遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back						○	○	○											
輸血・併用療法 状況確認									実施期間を通して確認										
RCR									○ ⁵			○		○				○	○
LAM-PCR ⁵												○	○	○	○	○	○	○	○
免疫系再構築の判定 に関する検査・観察					○ ⁶	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 評価 ⁶					○ ⁶	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 発症組織の遺伝子 導入 Tリンパ球の 存在確認									GVHD 発症時、GCV 製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日										
血中遺伝子導入 Tリンパ球濃度測定					○ ⁷				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象									実施期間を通して確認										

¹: 診察日時点から見て最終(直近)の遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back をさし、初回あるいは 2 回目の Add-back が最終(直近)の場合にも上記スケジュールに従う

²: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回

³: 造血の確認(生着)が確認されるまでは週3回と造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回

⁴: 造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回

⁵: 検査検体採取を行う。検査実施は必要時

⁶: GVHD 発症時等、必要時にはスケジュールに定められた以外でも実施する

⁷: 最終 Add-back 後、1~3 日の間に 1 回

・ 造血幹細胞移植は臨床研究実施スケジュールに定められた日から 7 日以内に実施する。

・ 最終 Add-back 後の検査・観察は定められた週のいずれかの日に実施する。

XI.7 同意説明文書及び同意文書（被験者用）

同意取得の際に用いられる説明文書及び同意書

「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純
ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入
T リンパ球 ^{アド} ^{バック} “Add-back” 療法」

<被験者用>