

遺伝子治療臨床研究に関する 実施施設からの報告について

【九州大学病院】

課題名：血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非
伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚
血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新
生遺伝子治療臨床研究

- 重大事態等報告書..... P1
○変更報告書..... P6

【筑波大学附属病院】

課題名：同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイ
ルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨
床研究

- 変更報告書..... P24

【国立がんセンター】

課題名：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 HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 “Add-back” 療法

- 変更報告書..... P79

別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成21年11月27日

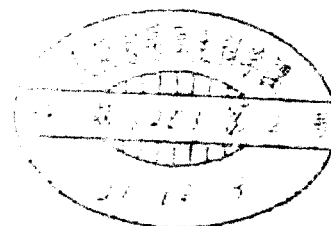
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)	
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))	
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春	(職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パージャーマ病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦




別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで

総括責任者	所属部署の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 臨床分野からの研究計画の推進 ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩 (放射線科・教授)、池田 康博 (眼科・助教)、郡谷 篤史 (第2外科・医員) (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介 (ウイルス学・教授)、中川 和憲 (病理病態学・講師)、 岡野 慎士 (病理病態学・臨床助教)、鬼丸 満穂 (病理病態学・助教) (九州大学大学院薬学研究院) 吉田 久美 (客員助教) (外部研究協力者) 永井 美之 (理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授) 古森 公浩 (名古屋大学血管外科・教授)、今泉 勉 (久留米大学第3内科・教授) 室原 豊明 (名古屋大学器官制御内科・教授) 加藤 篤 (国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長) 長谷川 護 (ディナベック株式会社・代表取締役社長)		

審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院腫瘍制御学分野・教授	片野 光男 (印)
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOL の悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [FontaineⅢ度あるいはⅣ度 (Rutherford 慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度 6 群を除く)] で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2 週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ 40 歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	2009 年 6 月 9 日 なお本重大事態については、研究者の確認がなされた 2009 年 9 月 18 日を以て、本重大事態の認知日時とした。	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>〔経過〕</p> <p>2007 年 3 月 30 日：本臨床研究への症例登録</p> <p>2007 年 5 月 15 日：臨床研究薬投与実施。以後安静時疼痛が軽快し、外来フォロー</p> <p>2007 年 7 月末：安静時疼痛の再燃、潰瘍の拡大により再入院</p> <p>2007 年 8 月 21 日：左第 3・4・5 趾切断術＋左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）を実施</p> <p>* 重大事態として所轄官庁へ報告</p> <p>2007 年 11 月 16 日：臨床研究薬投与後 6 か月の visit / 調査期間終了。</p> <p>【以後、追跡期間として月 1 度の外来フォローを実施】</p> <p>2008 年 12 月 31 日：左下腿腫脹、発赤出現（被験者より聴取）</p> <p>2009 年 1 月 5 日：福岡東医療センターにて WBC:2,200/μl、CRP:-</p> <p>2009 年 1 月 9 日：当科にて左下腿潰瘍と診断、抗生剤（セフトロキサーム）投与開始。</p> <p>2009 年 1 月 13 日：臀部血腫出現のため、ワーファリンの投与休止</p> <p>2009 年 1 月 16 日：末梢血より芽球検出。 下肢発赤は軽快のため、抗生剤投与中止、創洗浄開始</p> <p>2009 年 1 月 19 日：血液腫瘍内科受診。骨髓穿刺を実施 3 系統より異型を認め、骨髓異形成症候群 (RAEB-1 疑い) と診断。</p> <p>* 重大事態として所轄官庁へ報告</p> <p>(次ページへ続く)</p>	

	<p>【以下、今回の重大事態の認知までの経過】</p> <p>外来)左下肢第2趾根部2か所ピンホール状の潰瘍あり、外来にて創処置を継続。</p> <p>2009年3月7日：発熱、下肢潰瘍部より排膿あり。抗生剤(ABPC/SBT 3.0g/日×6日間、TEIC 800mg/日×6日間、FOX 3000mg/日×7日間)開始。 以後3月18日まで入院にて抗生剤投与、創処置を継続。 入院期間中、3月11日に血液内科にてフォロー。 MDSに著変無く経過観察とされる。 腫張、発赤ならびに炎症所見の改善を認め、退院、外来にて創処置を継続フォロー。</p> <p>2009年5月11日：外来受診。原疾患に著変無く、歩行用装具により歩行しやすくなったとの言有り。味覚障害を訴え、耳鼻科受診予定とするも、福岡東医療センター入院中とのことで受診せず。</p> <p>2009年5月25日：外来受診。「息苦しくてきつい」と訴えあるも、翌日福岡東医療センターにて精査の予定であるとのことであり、経過観察とする。 血液内科受診。データ上著変無く、MDSは経過観察とされる。</p> <p>2009年9月16日：担当CRCが6～8月の被験者の外来受診が無いことに気付く、家族へ電話連絡。家族より、「6月9日、福岡東医療センターで肺炎により亡くなりました」と情報を得る。 至急東医療センターへ照会するも、担当医休暇中のため診療情報を得られず、当該被験者死亡の確認が取れず。 担当医が出勤する18日に直接面談の上、死因他診療情報の提供を受けることとした。</p> <p>2009年9月18日：米満吉和特任教授(当時：臨床研究分担研究者)ならびに内山麻希子(九大病院高度先端医療センター特任助教)が福岡東医療センター担当医である田尾義昭医師(呼吸器内科)と面談。 被験者の死因は「間質性肺炎の急性増悪」による呼吸不全であることを確認し、診療情報(カルテの一部コピー、CT、胸部XPの複製画像)の提供を受けた。 なお、剖検は行われなかったとの旨。</p> <p>重大事態について、研究者の確認がなされた9月18日を以て、本重大事態の認知日時とした。</p> <p>* 重大事態として、第一報(速報)を所轄官庁へファックスにて送付</p>
その後の対応状況	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より2週間以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた(開催日2009年9月24日)。</p> <p>本委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見(遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象(症例登録番号105:被験者の死亡)に関する報告書)が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1)当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2)今回の重大事態の認知が遅れた原因の分析とその対応策について、先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。</p> <p>その結果、</p> <p>(1)本被験者の死因は、併存疾患である間質性肺炎の急性増悪であろうとする福岡東医療センターの担当医ならびに研究者の判断は妥当であり、またその過程で臨床研究薬の投与が何らかの影響を与えた可能性は否定できないものの、直接的な影響を与えた可</p>

能性を積極的に示唆する所見は少ないという結論に至り、結果として臨床研究の継続は可と判断された。

また、

(2) 本重大事態の認知までに死亡後3ヶ月経過してしまったこと、またその結果、貴重な症例の剖検がなされず、結果として死因の特定ができなかったことは、本臨床研究のフォローアップについて即刻体制を整備すべきであるとされ、1) 担当医あるいは担当臨床研究コーディネータによる月一度の来院確認ならびに被験者および家族への他医療機関受診時における実施施設への連絡の徹底、および、2) 同意説明文書追補(本臨床研究において発生した「重大事態(投与後に死亡された患者さんの件)」に関するご説明)による本有害事象の発生に関する被験者全員への周知する旨、総括責任者へ指示された。

先進医療適応評価委員会における以上の検討内容を踏まえ、2009年11月18日付で開催された遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的検討が行われた。その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、概ね妥当であると結論した。

なお同委員会においては、1) 同意説明文書追補について、一部平易な文言へ修正し、さらに最新の学術情報(従来カリニ原虫と呼ばれていた病原体は、最近の遺伝子解析により真菌の一種に分類されていること)を反映すること、2) 他医療機関受診時における実施施設への連絡先として、連絡先担当者を明記すること、3) 被験者のフォローアップをより確実に実施するために、他医療機関受診時に提示するための「遺伝子治療臨床研究被験者カード(仮称)」を作成すべき、との意見が出された。

遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会は、研究者より提出された同意説明文書追補修正案を書面にて確認後、これを了承とした。また同時に研究者より「遺伝子治療臨床研究被験者カード(仮称)」原案が提出されたが、今後同委員会にて詳細を検討・修正の後、所定の手続きの後に早期に発行することとされた。

以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。

以上

(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. 字は墨・インク等を用い、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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

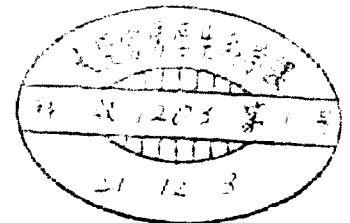
平成 21 年 11 月 27 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦




別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

受付番号	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パージャヤー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	(変更前)平成18年1月31日(承認日)から平成21年1月31日(36ヶ月間)まで (変更後)平成18年1月31日(承認日)から平成23年1月31日(60ヶ月間)まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1(郵便番号812-8582)	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦(まえはら よしひこ) 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1(郵便番号812-8582)	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1(電話番号092(642)5461)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・教授	副総括責任者、臨床分野、臨床研究の評価と総括
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科 ・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・准教授	臨床分野からの研究計画の推進
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩(放射線科・教授)、池田 康博(眼科・助手)、郡谷 篤史(第2外科・医員) 岡野 慎士(病理部・臨床助教)、 (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介(ウイルス学・教授)、中川 和憲(病理病態学・講師)、 鬼丸 満穂(病理病態学・助教) (九州大学大学院薬学研究院) 吉田 久美(客員助教) (外部研究協力者) 永井 美之(理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授) 古森 公浩(名古屋大学血管外科・教授)、今泉 勉(久留米大学第3内科・教授) 室原 豊明(名古屋大学器官制御内科・教授) 加藤 篤(国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長) 長谷川 護(ディナベック株式会社・代表取締役社長)		

<p>審査委員会 の開催状況及び実 施計画書の変更を 適当と認める理由</p>	<p>九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会では、提出された実施計画書、遺伝子治療臨床研究実施計画書変更報告書を慎重に審査した。</p> <p>1. 研究期間の延長 臨床研究の開始より当初予定の36ヶ月を経過し、現在予定症例12例中11例までの投与が終了している。最終症例の候補も既に診療科へ紹介されており、最終被験者投与後の6ヶ月の観察、その後の症例報告書固定、各種委員会での最終レビュー、終了報告書作成までの期間を勘案し、平成23年1月31日までの臨床研究期間の延長は妥当と判断した。</p> <p>2. 研究者他の異動等 臨床研究に関わる研究者の異動等に関する変更については、現状が正確に反映されており問題ないと判断した。</p> <p>3. 審査体制改変の関わる実施計画書等の改訂 従来、2部局（大学病院、医学研究院）に独立して3委員会（大学病院：先進医療適応評価委員会ならびに医学研究院：医学研究院等倫理委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会）が存在し、審議過程が煩雑であったが、本年度に審査体制が改変され、1部局（大学病院）2委員会（先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会）に整理された。改訂した実施計画書は新たな体制に伴って審査実施体制および臨床研究の手順等が適切に反映されており、また新しい規程・内規も添付された。従って改変は妥当であると判断した。</p> <p>4. 同意説明文書追補（別紙14）の追加 症例登録番号105の死亡に関し、重篤な有害事象の発生と各委員会における審議内容ならびに判断が適切に反映されており、妥当と判断した。</p> <p>以上から、九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会は、提出された実施計画書ならびに遺伝子治療臨床研究実施計画書変更報告書は適切であると判断し、遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書、ならびに改訂した実施計画書を所轄官庁へ提出することを平成21年11月18日付で承認した。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p>	<p>氏名</p>
	<p>九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学・教授</p>	<p>片野 光男 (印)</p>
<p>研究の区分</p>	<p style="text-align: center;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </p>	
<p>研究の目的</p>	<p>Fontaine III・IV度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見い出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	

対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [Fontaine III 度あるいは IV 度 (Rutherford 慢性虚血肢重症度分類 III 度 6 群を除く)] で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2 週間の継続した薬物療法 (血管拡張剤および/または抗血小板剤) で改善が見られない患者、かつ 40 歳以上の症例。		
変更時期	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議され、平成 21 年 11 月 18 日に計画変更案が承認された。 なお期間延長については、平成 21 年 2 月 26 日ならびに同 7 月 24 日に先進医療適応評価委員会にて事情説明ならびに事前報告、同 3 月 26 日に医学研究院等倫理委員会および遺伝子治療臨床研究審査専門委員会に事前報告がなされた。 その後、同 5 月 1 日付で新審議組織体制へ移行され、以後より新体制で実施が開始されたが、各規程が一部改訂され、同 7 月 15 日の病院運営会議にて最終承認となった。 従って、今回の実施計画書改訂は以上が全て反映されている。		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究期間の延長	1. 別紙「新旧対照表」のとおり	1. 別紙「新旧対照表」のとおり
	2. 研究者他の異動等	2. 別紙「新旧対照表」のとおり	2. 別紙「新旧対照表」のとおり
	3. 審査体制改変の関わる実施計画書等の改訂	3. 別紙「新旧対照表」のとおり	3. 別紙「新旧対照表」のとおり
	4. 同意説明文書追補 (別紙 14) の追加	4. 別紙「別紙 14」のとおり	4. 別紙「別紙 14」のとおり
変更理由	<p>1. 研究期間の延長 臨床研究の開始より当初予定の 36 ヶ月を経過し、現在予定症例 12 例中 11 例までの投与が終了している。最終症例の候補も既に診療科へ紹介されており、最終被験者投与後の 6 ヶ月の観察、その後の症例報告書固定、各種委員会での最終レビュー、終了報告書作成までの期間を勘案し、平成 23 年 1 月 31 日までの臨床研究期間の延長 (計 60 ヶ月) とした。</p> <p>2. 研究者他の異動等 発令された人事異動を踏まえ、適切に変更した。</p> <p>3. 審査体制改変の関わる実施計画書等の改訂 従来、2 部局 (大学病院、医学研究院) に独立して 3 委員会 (大学病院：先進医療適応評価委員会ならびに医学研究院：医学研究院等倫理委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会) が存在し、審議過程が煩雑であったが、本年度に審査体制が改変され、1 部局 (大学病院) 2 委員会 (先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会) に整理された。改訂した実施計画書は新たな体制に伴って審査実施体制および臨床研究の手順等を適切に反映し、また新しい規程・内規も添付した。</p> <p>4. 同意説明文書追補 (別紙 14) 症例登録番号 105 の死亡に関し、重篤な有害事象の発生と各委員会における審議</p>		

	内容ならびに判断が適切に反映した。
今後の研究計画	新たな実施計画書ならびに審査体制に従い臨床試験を実施する。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>1. これまでの研究結果 計 12 例の予定症例中、11 例への投与が完了。うち 10 例で 6 ヶ月の試験期間を終了している。 重大事態（重篤な有害事象）は 2 例 4 件（症例登録番号 103：1 件、同 105：3 件）に発生している。いずれもステージ 1 であり、死亡例は 1 件（同 105）。いずれも因果関係は必ずしも否定できないものの、臨床研究薬の関与を強く示唆する事象ではなく、臨床研究の継続は可と判断されている。 ステージ 3 までの集計では、複数の症例で安静時疼痛の消失、最大歩行距離の 3 倍程度の延長、趾尖脈波の出現等、血行動態の改善を示唆する所見を認めている。</p> <p>2. 公表状況 第 49 回日本脈管学会総会（平成 20 年 10 月 24 日、東京） パネルディスカッション：どの血管新生療法が臨床で最も有効か 伊東啓行「慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告」</p>

（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. この報告書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は、墨・インク等を用い、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には、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙1. 実施計画書3版(平成19年7月23日)から4版への変更点に関する新旧対照表

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P1(P1)	確定日	平成19年7月23日	平成21年11月18日	改訂
P1(P1)	①分担研究者	伊東啓行 九州大学病院・第2外科・講師	松本拓也 九州大学病院・第2外科・助教	異動
P1(P1)		米満吉和 九州大学大学院医学研究院・特任教授	米満吉和 九州大学大学院薬学研究院・革新的バイオ医薬創成学・客員教授	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学病院 眼科 助手 池田康博	九州大学病院 眼科 助教 池田康博	職名変更
P2(P2)	②その他の研究協力者	(なし)	九州大学病院 第2外科 医員 野谷篤史	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学病院 第2外科 医員 井口博之	(削除)	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 病理病態学 助手 鬼丸満穂	九州大学大学院医学研究院 病理病態学 助教 鬼丸満穂	職名変更
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 病理病態学 大学院生 吉田久美	(削除)	職名変更
P2(P2)		(なし)	九州大学大学院薬学研究院・革新的バイオ医薬創成学・助教 吉田久美	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	(なし)	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学 大学院生 岩佐 憲臣	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 病理病態学 助手 岡野慎士	九州大学病院 医員・臨床助教(病理部) 岡野 慎士	異動
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学 大学院生 高野壮史	(削除)	異動
P6(P6)	②遺伝子導入法	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P26(P26)	本臨床研究の実施に際し設置される委員会	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P31(P31)		研究実施期間 承認時より36ヶ月	研究実施期間 承認時より60ヶ月	研究期間の延長
P35(P35)	記録・報告内容	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P38(P38)	1)重大事態発生の対応・報告手順 (1)報告手順	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P38(P38)	2)重大事態でない有害事象の対応・報告手順	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P38(P38)	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	九州大学医学部倫理委員会	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	審査体制の改変
P49(P49) P78(P78)	説明・同意書(第1回目及び第2回目)	第10版(作成日:平成19年7月23日)	第11版(作成日:平成21年11月18日)	改訂
P50(P50) P79(P79)	遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師	居石 克夫(九州大学病院病理部・部長)	(削除)	異動
P50(P50) P79(P79)	遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師	伊東 啓行(九州大学病院第2外科)	松本 拓也(九州大学病院第2外科・助教)	異動

FGF遺伝子治療臨床研究

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P50(P50) P79(P79)	遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師	江頭 健輔(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)	江頭 健輔(九州大学大学院医学研究院循環器内科学-准教授)	追記
P50(P50) P79(P79)	遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師	米満 吉和(九州大学大学院医学研究院 特任教員)	米満 吉和(九州大学大学院薬学研究院-客員教授)	職名変更
P70(P70) P99(P99)	2-2)本臨床研究に関わる研究者と研究関連企業との関係について	本臨床研究に関わる医師のうち、総括責任医師である前原喜彦第2外科教授、分担責任医師である妙川賢二循環器内科教授、江頭健輔同准教授、そして伊東啓行第2外科講師は、研究関連企業との利益相反に関わる関係は一切ありません。	本臨床研究に関わる医師のうち、総括責任医師である前原喜彦第2外科教授、分担責任医師である妙川賢二循環器内科教授、江頭健輔同准教授、そして松本拓也第2外科助教は、研究関連企業との利益相反に関わる関係は一切ありません。	異動
P70(P70) P99(P99)	2-2)本臨床研究に関わる研究者と研究関連企業との関係について	動物実験データ収集など、本臨床研究に至るまでの基礎研究をディナベック株式会社と共同で行ってきた分担研究医師である居石克夫教授は、本臨床研究計画における役割は、ベクターの生体内挙動の検査などの基礎研究分野関連業務に限定されています。すなわち、本臨床研究における治療行為の実施、九州大学病院先進医療適応評価委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ安全性や効果などの臨床的判断を行う議決組織の全てにおいて、居石克夫教授は一切除外されています。	(削除)	異動
P70(P70) P99(P99)		分担研究医師である米満吉和特任教授は、現在は千葉大学大学院医学研究院客員教授であり、本臨床研究で使用するベクターに関する専門家として九州大学へ招聘され兼任することにより、本臨床研究へ参画しております。米満吉和特任教授はセンダイウイルスベクターに関する専門的知識を産学連携活動へ活用するため、平成18年4月よりディナベック株式会社の技術顧問に就任しております。米満吉和特任教授は、技術顧問としての技術指導に相応する報酬を同社から受けておりますが、同特任教授の家族を含め、同社に関わる株式、出資金、ストックオプション、受益権等は保有していません。また、本臨床研究における治療行為の実施、九州大学病院先進医療適応評価委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ安全性や効果などの臨床的判断を行う議決組織の全てにおいて、米満特任教授は一切除外されています。	分担研究医師である米満吉和客員教授は、センダイウイルスベクターに関する専門的知識を産学連携活動へ活用するため、平成18年4月よりディナベック株式会社の技術顧問に就任しております。米満吉和客員教授は、技術顧問としての技術指導に相応する報酬を同社から受けておりますが、同客員教授の家族を含め、同社に関わる株式、出資金、ストックオプション、受益権等は保有していません。また、本臨床研究における治療行為の実施、九州大学病院先進医療適応評価委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ安全性や効果などの臨床的判断を行う議決組織の全てにおいて、米満客員教授は一切除外されています。	異動
P71(P71) P100(P100)	2-3)本臨床研究により得られたデータに対し客観性を担保する方法について	(1)居石教授、米満特任教授は、被験薬に関する臨床データを閲覧・変更できる権限をいっさい持ちません。ただし、両者は高度な専門的知識・技術を必要とする被験薬の安全性に関わる検査(ベクター検査等)については、被験者の個人情報等を閲覧しないかたちで実施いたします。 (2)居石教授、米満特任教授は、被験者の氏名・住所などの個人情報を一っさい閲覧できません。	(1)(削除)米満客員教授は、被験薬に関する臨床データを閲覧・変更できる権限をいっさい持ちません。ただし、両者は高度な専門的知識・技術を必要とする被験薬の安全性に関わる検査(ベクター検査等)については、被験者の個人情報等を閲覧しないかたちで実施いたします。 (2)(削除)米満客員教授は、被験者の氏名・住所などの個人情報を一っさい閲覧できません。	異動
P75(P75) P104(P104)	【疑問点や質問について】	分担研究者:伊東啓行	分担研究者:松本拓也	異動
P75(P75) P104(P104)	【疑問点や質問について】	分担研究者:居石克夫	分担研究者:米満吉和	異動

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P112(P112) 別紙1(別紙1)	分担研究者 履歴書 九州大学病院先進医療適応評価委員会規程	伊東啓行 (審議事項) 第2条 委員会は、次の各号に掲げる事項を審議する。 (1)試験責任医師より提出された先進医療プロトコールが、委員会での適応評価の対象の可否 (2)先進医療実施予定の個別の候補患者についての適応の有無 (3)先進医療の実施に関する監査 (4)その他先進医療適応評価のために必要と認める事項 2 委員会は、審議の結果を直ちに病院長に報告しなければならない。	松本拓也 (任務) 第2条 委員会は、次の各号に掲げる事項を審議する。 (1)試験責任医師より提出された先進医療プロトコールの適応評価審査に関すること。 (2)先進医療実施予定の個別の候補患者についての適応評価審査に関すること。 (3)先進医療の実施の監査に関すること。 (4)その他先進医療適応評価に関すること。 2 委員会は、審議の結果を直ちに病院長に報告しなければならない。	異動 記述を見直した。
別紙1(別紙1)	九州大学病院先進医療適応評価委員会規程	(組織) 第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。 (1)分子細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学、放射線診断学等の専門家 (2)精神科学、心身医学、臨床心理学、看護学等の専門家 (3)法律に関する専門家 (4)生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの 2 委員会は、男性委員及び女性委員から構成され、かつ、外部委員を含み、10人以上の委員で組織する。 3 委員は、病院長が選考の上、委嘱する。 4 委員の任期は2年とし、再任することができる。ただし、委員に欠員が生じた場合の後任者は、前任者の任期期間とする。 5 委員会に委員長及び副委員長を置き、委員の互選により定める。 6 委員長は委員の中の教授又は助教授のうちから選出するものとする。 7 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。 8 委員長に事故があるときは、副委員長がその職務を代行する。	(組織) 第3条 委員会は、次の各号に掲げる委員を持って組織する。 (1)分子細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学、放射線診断学等の専門家 (2)精神科学、心身医学、臨床心理学、看護学等の専門家 (3)法律に関する専門家 (4)生命倫理に関する(削除)識見を有する者 2 委員会は、必要があると認めるときは、前条前号の審議に係る専門家を先進医療毎に特別委員として置くことができる。 3 委員会は、男性委員及び女性委員から構成され、かつ、外部委員を含み、10人以上の委員で組織する。 (委員長及び副委員長) 第4条 委員会に委員長を置き、病院長が委嘱する。 2 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。 3 委員会に副委員長を置き、委員のうちから委員長が指名する。 4 副委員長は、委員長を補佐し、委員長に事故があるときは、その職務を代行する。 (委員及び特別委員) 第5条 委員及び特別委員は、病院長が委嘱する。 (任期) 第6条 第3条第1号から第4号までの委員の任期は2年とし、再任することができる。ただし、委員に欠員が生じた場合の後任者の任期は、前任者の残任期間とする。 2 第3条第2項特別委員の任期は、委員会において先進医療毎に決定する。	特別委員及び委員長に事故あるときの職務の代行に関して規定した。 また、全体的に記述を見直した。

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由	
別紙1(別紙1)	九州大学病院先進医療適応評価委員会規程	<p>(議事)</p> <p>第4条 委員会は、次の各号を充足しない限り議事を開き、議決をすることができない。</p> <p>(1) 外部委員を含む6名以上の委員の出席があること。</p> <p>(2) 委任状に明記した代理出席者を含めて過半数の出席があること。</p> <p>2 議事は、出席した委員の過半数をもって決し、可否同数の時は議長の決するところによる。この場合において、代理出席者は採決には加わることができない。</p> <p>3 委員長が必要と認めるときは、委員以外の者に出席を求めて意見を聴くことができる。</p>	<p>(議事)</p> <p>第7条 委員会は、次の各号を充足しない限り議事を開き、議決をすることができない。</p> <p>(1) 6名以上の委員及び特別委員の出席があること。</p> <p>(2) 必ず外部委員の出席を必要とする。</p> <p>(3) 委任状を含めて過半数の出席があること。</p> <p>2 議事は、出席した委員及び特別委員の過半数を持って決し、可否同数の時は、議長の決するところによる。ただし、当該先進医療の実施計画書に掲載されている委員は、当該研究に関する審議及び採決には参加できないものとする。</p> <p>3 委員長及び副委員長が前項ただし書きにより、審議及び採決に参加できない場合は、出席した委員の合議により、議長を選出する。</p> <p>4 委員長が必要と認めるときは、委員以外の者に出席を求めて意見を聴くことができる。</p>	出席が必要な最低人数に特別委員を含め、議決権を付与した。当事者の審議及び採決への関与を否定した。委員長及び副委員長が欠席の場合の取扱について明記した。	
		九州大学病院先進医療適応評価委員会内規	<p>(事務)</p> <p>第5条 委員会に関する事務は、九州大学病院事務部医療管理課において処理する。</p>	<p>(事務)</p> <p>第8条 委員会に関する事務は、九州大学病院事務部戦略企画課において処理する。</p>	担当事務局の変更。
			<p>(設置)</p> <p>第1条 この内規は、九州大学病院先進医療適応評価委員会規程(以下「規程」という。)に基づき、その任務および組織に関し、必要かつ具体的な運用事項を定めるものとする。</p>	<p>(設置)</p> <p>第1条 この内規は、九州大学病院先進医療適応評価委員会規程(以下「規程」という。)に基づき、その任務及び組織に関し、必要かつ具体的な(削除)事項を定めるものとする。</p>	記述を見直した。
		<p>第2条</p> <p>2 委員会は、規程第2条の審議事項について、次の各号により審議する。</p> <p>(1) 試験責任医師より提出されたプロトコルが、適応評価の対象となるか(プロトコル審査)</p> <p>(2) 適応評価の対象になると認定されたプロトコルに参加する患者が、治療適応とする。</p> <p>(個別症例の適応評価)</p> <p>(3) 先進医療の実施に関する監査</p> <p>(4) その他必要と認める案件に関する審議</p>	<p>(2項 削除)</p>	記述を見直した。	
		<p>第3条 規程第3条第7項の委員会は、毎月1回、定期に開催するものとする。</p> <p>2 委員会は、必要に応じて臨時の委員会を開催することができるものとする。</p> <p>3 試験責任医師は、緊急を要する事例が生じた際には、委員会の開催を委員長に依頼することができる。</p>	<p>第3条 委員長は、必要と認めるときは、委員会を招集する。</p> <p>(削除)</p> <p>2 試験責任医師は、緊急を要する事例が生じた際には、委員会の開催を委員長に依頼することができる。</p>	記述を見直した。	

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
別紙1(別紙1)	九州大学病院先進医療適応評価委員会内規	<p>(プロトコル審査)</p> <p>第4条 委員会において、適応評価を受けることを希望する試験責任医師は、プロトコル及び倫理審査承認書のコピーを添えて、審議依頼書を提出するものとする。</p> <p>2 申請書及び資料は、医療管理課へ提出するものとする。</p> <p>3 申請されたプロトコルが、適応評価の対象となると決定された際には、委員長はすみやかに病院長へ文書によって報告しなくてはならない。</p>	<p>(プロトコルの適応評価)</p> <p>第4条 委員会は、規程第2条第1号に掲げる事項を次の各号により審議するものとする。</p> <p>(1) 試験責任医師より提出された審議依頼書、プロトコル及び倫理審査承認書に基づき、プロトコルが適応評価の対象に成り得るかを判定する。</p> <p>(2) (削除)プロトコルが適応評価の対象と(削除)判定された場合には、委員長は、速やかに病院長へ文書によって報告しなければならない。</p>	記述を見直した。
		<p>(個別症例の適応評価)</p> <p>第5条 委員会において、個別症例の先進医療適応について審議をする際には、試験実施診療科の医師、看護師等が出席しなければならない。</p> <p>2 委員長は、審議結果を直ちに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。</p>	<p>(個別症例の適応評価)</p> <p>第5条 委員会は、プロトコル審査が終了した後、規程第2条第2号に掲げる事項を次の各号により審議するものとする。</p> <p>(1) 先進医療実施予定の個別の候補患者に対する試験実施診療科の医師或いは看護師等の説明に基づき、先進医療適応の有無を判定する。</p> <p>(2) 委員長は、判定結果を直ちに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。</p>	記述を見直した。
		<p>(先進医療の実施に関する監査)</p> <p>第6条 先進医療の実施状況、及び質の保証のために、委員会は定期的に監査を行うものとする。</p> <p>2 委員長は、監査結果を直ちに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。</p> <p>(承認)</p> <p>第7条 病院長は、前2条の報告に基づき承認したときは、文書により試験責任医師へ通知する。</p>	<p>(先進医療の実施に関する監査)</p> <p>第6条 委員会は、先進医療の実施状況及び質の保証のために、監査を行うものとする。</p> <p>2 委員長は、監査結果を直ちに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。</p> <p>3 病院長は、前項の報告を承認したときは、文書により試験責任医師へ通知する。</p>	記述を見直した。
		<p>(議事録の作成と保管)</p> <p>第8条 議事録は、試験責任医師が原案を作成し委員会へ送付する。</p> <p>2 委員長は、前項の原案をもとに議事録の最終案を作成し、委員会で確定する。</p> <p>3 議事録は、九州大学病院事務部医療管理課にて保管する。</p>	<p>(議事録の作成と保管)</p> <p>第7条 議事録は、試験責任医師が原案を作成し、委員会へ送付する。</p> <p>2 委員長は、前項の原案をもとに、議事録の最終案を作成し、委員会で確定する。</p> <p>3 議事録は、九州大学病院事務部戦略企画課にて保管する。</p>	担当事務局の変更。

FGF遺伝子治療臨床研究

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
別紙1(別紙1)	九州大学病院先進医療適応評価委員会内規	(会議内容の公開) 第9条 患者、患者家族、報道機関等より会議内容の公開が求められた際は、原則として公開する。 2 会議内容の公開に当たっては、患者個人情報の保護を最優先事項とする。 (会議内容公開の方法) 第10条 会議内容公開の可否とその内容及び範囲については、委員会で検討し、その結果を病院長へ報告する。 2 病院長は、委員会からの報告に基づき、会議内容の公開の可否とその内容を決定する。 3 会議内容の公開は病院長名で行う。	(会議内容の公開) 第8条 患者、患者家族、報道機関等より会議内容の公開が求められた際は、原則として公開する。 2 会議内容の公開に当たっては、患者個人情報の保護を最優先事項とする。 3 会議内容の公開の可否とその内容及び範囲については、委員会で検討し、その結果を病院長へ報告する。 4 病院長は、委員会からの報告に基づき、会議内容の公開の可否とその内容を決定する。 5 会議内容の公開は、病院長名で行う。	記述を見直した。
別紙3(別紙3)	実施計画書作成・改訂の流れ	倫理委員会	(削除)	審査体制の改変。
		遺伝子治療臨床研究審査専門委員会	遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	名称の変更。
別紙4(別紙4)	重大事態等発生時の流れ	倫理委員会	(削除)	審査体制の改変。
		遺伝子治療臨床研究審査専門委員会	遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	名称の変更。
		認知から12日以内	認知から15日以内	誤記。
		(なし)	高度先端医療センター	報告書書式との整合性を確保するため。
別紙5(別紙5)	その他の審査の流れ	倫理委員会	(削除)	審査体制の改変。
		遺伝子治療臨床研究審査専門委員会	遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会	名称の変更。
別紙7(別紙7)	先進医療適応評価委員会出欠リスト(A5)	(右記修正理由を参照のこと)	(右記修正理由を参照のこと)	委員の変更。
	先進医療適応評価委員会名簿(A7)	(右記修正理由を参照のこと)	(右記修正理由を参照のこと)	委員の変更。

作成日：平成21年11月18日

追補

血管新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ：

本臨床研究において発生した
「重大事態(投与後に死亡された患者さんの件)」に関するご説明

臨床研究課題名

血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換え
センダイウイルスベクターによる
慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する
血管新生遺伝子治療臨床研究

総括責任者

前原喜彦

九州大学病院第2外科・科長
九州大学大学院医学研究院・消化器総合外科学・教授

- 注：
- 1) 本追補は被験者全員を対象とする
 - 2) 第1回目の同意取得の際、本追補に関する説明を実施すること
 - 3) 説明後、署名・捺印部分(6ページ)を保管のこと

【この説明書の対象となる方】

九州大学病院において実施されている、「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」（以下、「血管新生遺伝子治療」とよびます）について、

1. 既に投与をお受けになった方
2. これからの参加をご希望の方

全ての方が対象となります。

【特別な説明が必要な理由】

これまでに九州大学病院において、この血管新生遺伝子治療をお受けになった方の中で、お一人（治療を受けた3番目の患者さん、ステージ1）が臨床研究薬投与後25ヶ月に亡くなられたことが明らかになりました。

（本臨床研究薬の投与を受けた方11名のうち、初めての死亡となります）

医学的見地から、この方がお亡くなりになった原因は、既存疾患（臨床研究薬投与前から患^{わづら}っていたらっしゃったご病気）が急性に悪化したものであると考えられておりますが、現在の医学では、この病気の急性の悪化に臨床研究薬（ウイルスベクター）と全く関係ないと言い切ることはできません。

このような状況が、今後再び起こり得る可能性を考慮し、これまで本臨床研究をお受けになった方、ならびに今後参加を希望される方に対しては、このような特別な説明を別途行い、情報を開示することが九州大学の第三者委員会（遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会）から指示されております。

従いまして、このご説明を十分に理解していただいた上で、本臨床研究へご参加なさるかどうかが判断をして頂きたいと考えています。

【この患者さんがお亡くなりになるまでの経緯】

まず、この患者さんがお亡くなりになるまでの経緯をご説明いたします。

患者さんは臨床研究薬投与時（2007年）、66歳の男性の方で、両方の脚の動脈が慢性的に閉塞（閉塞性動脈硬化症）していました。1996年から歩くと脚が痛くなる症状（間歇性跛行：フォンテインⅡ度）があり、2006年に右脚のバイパス術を実施。その2ヶ月後に左脚に対し手術を試みられましたが、バイパスはできませんでした。その後痛みと潰瘍（ただれ：フォンテインⅣ度）が発生、強い痛みのためにご自分で歩くことが出来なくなり、2007年に遺伝子治療臨床研究に参加されました。

この時点で、既に 20 年来に渡り「**器質化肺炎**」(後に説明します)の治療のため、ステロイドホルモンの投与を受けていらっしゃいました。

臨床研究薬の投与後、2ヶ月ほどは痛みも和らぎ、ご自分で歩くことができるようになりました。しかしその後、痛みが再発。次第に潰瘍のサイズも大きくなり、潰瘍部分の細菌感染がひどくなってしまいましたため、潰瘍部を含めて第3-4趾を切断されました。

(参考：本件は、重大事態として厚生労働省へ報告されました)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/12/dl/s1227-11g.pdf>

手術後、全身状態は次第に安定し、外来で継続して様子を見ておりましたが、2009年1月の血液検査にて異常な細胞があることを指摘され、「**骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)**」を診断されました。

詳細は同意説明文書追補「本臨床研究において発生した「重大事態(骨髄異形成症候群(こつずいいけいせいしょうこうぐん))」に関するご説明」をご参照下さい。

(参考：本件は、重大事態として厚生労働省へ報告されました)

<http://www.mhlw.go.jp/za/0729/c17/c17-26.pdf>

以後、外来にて経過を観察させていただいておりました。

その後、2009年5月末に呼吸困難感ならびに発熱を訴え、20年来通院している医療機関(福岡東医療センター)を受診。器質化肺炎が急性に悪化したと診断され、治療を開始されましたが改善がみられず、6月上旬に永眠されました。

【器質化肺炎とは？】

器質化肺炎とは簡単に申し上げますと、原因不明で肺に炎症が発生し、細い気道から肺胞(酸素と二酸化炭素を交換する小さな空間)が次第にふさがれて行く治療が難しい病気です。

この病気は40-50歳に始まることが多く、目立った性差はありません。

症状は、せき、発熱、身体のだるさ、体重減少など、風邪やインフルエンザのような症状がみられることが多いとされています。

多くの患者さんはステロイド薬で回復しますが、時にステロイドを止めるとすぐ再発したり、まれに急激に悪化することがあります。

【九州大学病院第三者委員会における検討結果について】

九州大学病院では、福岡東医療センターより死亡までの診療記録などの資料のご提供を頂き、第三者委員会（先進医療適応評価委員会および遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会）が死因について、特に遺伝子治療との関係があるか、という観点から詳しく検討を行いました。

その結果、

1) 患者さんの死因：

福岡東医療センターにて解剖による検査が実施されていないために明言はできないが、臨床経過ならびに画像診断から、福岡東医療センターにおける「器質化肺炎が急性に悪化した」とする診断は妥当である。

2) 器質化肺炎が急性に悪化した原因：

長期に免疫系を抑えるステロイド薬を使用されていたこと、昨年末に痰からカビの一種ニューモシスチス・イロベチイ（旧来、カリニ原虫と呼ばれていた微生物）が検出されたことがあり、また趾切断端潰瘍部の細菌感染が持続していたこと、さらに骨髄異形成症候群（MDS）も存在し、血液細胞の機能が低下していたことが想定されることから、「易感染状態」にあったことが予測される。

従って、今回の器質化肺炎の急速な悪化は、何かしらの病原体の感染がきっかけになり、誘発されたと考えることが妥当である。

3) 器質化肺炎の悪化に臨床研究薬が関与した可能性について：

(1) 2009年1月の時点（投与後20ヶ月）で、少なくとも血中には臨床研究薬は検出されていない、

(2) 動物での試験において本臨床研究薬は投与後2～4週でほぼ完全に排除されているデータがある、

ことなどから、可能性は完全に否定し得ないものの、臨床研究薬が体内に残存し、直接的に間質性肺炎を惹起・増悪に寄与した可能性を積極的に支持する所見は乏しいと考えられる。

という結論に至りました。

【今後の方針について】

以上が、今回本臨床研究の実施中に発生し、厚生労働省へ報告した重大事態ですが、この患者さんは遺伝子治療の対象である疾患（閉塞性動脈硬化症）以外のご病気で他院へ入院され、そこでお亡くなりになったために、九州大学病院が事実を把握するまでに約3ヶ月間情報がありませんでした。

私達はこの事実について私達が患者さんのご退院後の状態についての把握力が十分でなかったことを反省致しており、今後他の患者さんで同様なことが発

生しないように十分注意して行きたいと思っております。

同意説明時に皆様へお伝えしておりますとおり、本臨床研究で使用している「センダイウイルスベクター」は、世界でも初めて使用されるものであるため、投与を受けた患者さんがどのような経過をたどるかについて、5年間追跡することになっております。

従いまして、以下の2点について、ご了解とご協力をお願い致します。

1. 九州大学病院からのご連絡：

本臨床研究へご参加なさった方は、投与を受けて後5年間については、担当医あるいは担当臨床研究コーディネーター（CRC）から月に一度程度お電話などの手段にて、現在の病状等についてお尋ねさせて頂くように致しますので、ご了解下さい。

2. ご本人ならびにご家族へのお願い：

患者さんご本人ならびにご家族におかれましても、脚の病気だけでなく他に身体の不調などにお気づきの場合、また他の病院を受診なさることがありましたら、その旨お気軽に担当医あるいは担当CRCまでご一報頂きますよう、重ねて宜しくお願いいたします。

また、他の病院を受診なさる際は、お渡しする『遺伝子治療臨床研究参加カード』を医師にご提示いただきますようお願いいたします。

ご連絡先：九州大学病院第二外科外来

【担当医： _____】

(電話 092-642-5479)

九州大学病院高度先端医療センター

【担当臨床研究コーディネーター： _____】

(電話 092-642-5858)

以上

追補

血管新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ：

本臨床研究において発生した
「重大事態(投与後に死亡された患者さんの件)」に関するご説明

私は「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」に協力するにあたり、担当医師である、

_____ 医師および、_____ 医師より、
この度発生した「投与後に死亡された患者さんの件」に関する説明を受け、その内容を理解致しました。

以上を十分に理解した上で、誰からも強制されたものではなく、私の自由な意思で本臨床研究へ参加することに同意しました。

以上の内容を証明するため、ここに署名・捺印致します。

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

本人氏名（自署） _____ ㊟

私は本人の本臨床研究へ参加することに同意し、ここに署名・捺印いたします。

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

家族氏名（本人との続柄）（自署） _____ ㊟

説明をした医師および説明日

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

（署名） _____ ㊟ （署名） _____ ㊟

補足的な説明をした臨床研究コーディネーター及び説明日

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

（署名） _____ ㊟

（主治医は全員の署名捺印後に、6ページを保管すること）

遺伝子治療臨床研究参加カード見本

******臨床研究に参加しています******

わたしは九州大学病院で、
遺伝子治療 の臨床試験に参加しています。

開始日は平成 年 月 日で、
開始日から 5年間 の予定です。

<医療関係者の方へ>

遺伝子治療臨床研究参加中の患者様に関するお願い

この患者様は、九州大学病院で実施中の『血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）
遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈
硬化症、パージャーマ病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究』に参加しています。

本遺伝子治療臨床研究に参加している患者様については、臨床研究薬投与後5年間注意
深く経過観察することが義務付けられています。

この患者様を貴院にてご加療いただく場合には、下記までご連絡ください。

第2外科： _____
臨床研究コーディネーター： _____

平日（8:30～17:30）

高度先端医療センター 092-642-5516・5517・5858

第2外科外来 092-642-5479

夜間・土・日祝日 092-642-（ ）

九州大学病院

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成21年11月27日

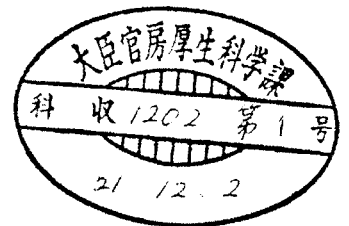
厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院 TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	代表者 役職 氏名	筑波大学附属病院長 五十嵐 徹也 職印

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記


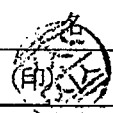
遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対する ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入 ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科・教授 総括責任者 千葉 滋



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成13年9月17日

(申請年月日)

研究の名称	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究		
研究実施期間	平成14年3月14日 から 平成24年3月13日 (10年間)		
総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1	〒305-8575
	所属機関・部局・職	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 教授	
	氏名	千葉 滋	
実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1	〒305-8576
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	
総括責任者以外の研究	氏名	所属機関・部局・職	役割
	須磨崎 亮	筑波大学人間総合科学研究科・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	福島 敬	筑波大学人間総合科学研究科・講師	末梢血単核球分離・細胞保存
	鈴木 和己	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (小児科)
	大越 靖	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	金子 新	筑波大学人間総合科学研究科・非常勤講師 東京大学医科学研究所・助教	分子生物学的検査
	大塚 藤男	筑波大学人間総合科学研究科・教授	内科的診療 (内科)
	野口 雅之	筑波大学人間総合科学研究科・教授	遺伝子導入、安全管理
	中内 啓光	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	大津 真	東京大学医科学研究所・教授	移植片対宿主病の診断
	小野寺 雅史	東京大学医科学研究所・助教	免疫学的検査の管理と指導
	坂巻 壽	国立成育医療センター研究所・部長	PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析
大橋 一輝	国立成育医療センター研究所・部長	遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言	
土田 昌宏	都立駒込病院血液内科・副院長	適応患者の選定 (内科)	
小池 和俊	都立駒込病院血液内科・医長	適応患者の選定 (内科)	
加藤 俊一	茨城県立こども病院小児科・病院長	適応患者の選定 (小児科)	
	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)	
	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定 (小児科)	
審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を 適当と認める理由	別紙 (筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見) のとおり		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	筑波大学人間総合科学研究科・教授	赤座 英之 	

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロビル (GCV) を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHD の沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLI において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入T細胞が GVHD 発症の際に、GCV の投与により患者体内で死滅し、それにより GVHD が沈静化するのか。 		
対象疾患	<p>本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLI が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。</p>		
変更時期	平成21年11月20日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究期間の変更ならびに異動に伴う研究者変更 2. 所属部局名の変更 3. 研究者役割分担の変更 4. 7-1-2「患者に投与する物質の純度および安全性」の変更 5. 7-3-1「培養細胞の純度」における検査発注先の追加 6. 7-3-3「被験者に投与する細胞の安全性」の変更 7. 8「遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠」の追加 8. 9-5-2「遺伝子導入方法 (安全性および有効性に関する事項を除く)」の変更 9. 9-5-4「臨床検査項目及び観察項目」の変更 10. 10「関連文献」56、58、59の変更及び60、61の追加並びに別添17、18、19の追加 11. 別添1-1、1-2及び別添2の「説明および同意書」に最新の情報を追記 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり 9. 別紙1のとおり 10. 別紙1のとおり 11. 別紙1のとおり 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり 9. 別紙1のとおり 10. 別紙1のとおり 11. 別紙1のとおり

	12. 資料「2. 実施施設の施設設備」に筑波大学附属病院 CPF 室を追加 13. 添付資料3の変更及び添付資料5の追加 14. 別紙3「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究に参加される皆様へ」を追加	12. 別紙1のとおり 13. 別紙1のとおり 14. 別紙1のとおり	12. 別紙1のとおり 13. 別紙1のとおり 14. 別紙1のとおり
変更理由	別紙2のとおり		
今後の研究計画	上記変更内容を含む遺伝子治療臨床研究計画書をもとに遺伝子治療を進める。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	平成18年10月23日付けで、5症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成した。 平成18年度に、日本血液学会総会において本治療の経過を報告した。 平成20年度に、日本輸血・細胞治療学会、日本小児血液学会において本治療の経過を報告した。 平成21年度に、欧州骨髄移植会議、日本遺伝子治療学会において本治療の経過を報告した。		

(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. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

筑波大学附属病院長 五十嵐 徹也 殿

筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究」の変更に係る審査報告書

筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の遺伝子治療臨床研究実施計画に係る審査状況及び実施計画の変更が適当であると承認した理由は、次のとおりである。

1. 審査の経過状況

- (1) 平成11年12月20日付けで基礎医学系中内啓光教授から申請された「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究」は3度に亘る筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」、第1回平成12年2月14日、第2回平成12年6月7日、第3回平成13年6月28日）で慎重な審議がなされ、本研究が臨床研究であることを考慮し、総括責任者を中内啓光教授から臨床医学系血液内科長澤俊郎教授に変更、また筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則第8条に基づき、速やかな対応を必要とする事項に対応できるよう新たに「専門委員会（遺伝子治療実行委員会）」をもうけた上で、本申請書が文部省告示第79号、厚生省告示第23号、及び筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則の必要要件を満たしていることを委員全員で承認した。
- (2) 審査委員会の承認を受け、平成13年9月17日付けで筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究実施計画申請書は文部科学省および厚生労働省に提出された。これを受け、遺伝子治療臨床研究（がん）審査ワーキンググループ・がん遺伝子治療臨床研究作業委員会が2度に亘り開催され（第1回平成13年11月14日、第2回平成14年1月29日）、慎重な審議の結果、平成14年3月14日付けで、筑波大学遺伝子治療臨床研究実施計画は文部科学省および厚生労働省から承認された。
- (3) フランスで行われたX連鎖性重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療において有害事象（単クロナールT細胞増殖）が発症したことから、平成14年10月28日に第1回遺伝子治療実行委員会が開催され、今後の対応が検討された。その結果、本臨床研究の修正項目として遺伝子治療を受ける患者へのインフォームド・コンセントの変更、遺伝子導入細胞のクロナリティーの解析法の確立、ならびにイタリアで同様の遺伝子治療を受けている患者の情報収集体制の強化などが求められた。これに対して修正された実施計画書ならびに患者用説明文書が第2回遺伝子治療実行委員会（平成14年12月25日）に提出され、第3回遺伝子治療実行委員会（平成15年3月4日）において慎重な審議の結果、修正は適当と認められ、上記有害事象に係る修正項目が審査委員会で審議されることが決定した。
- (4) 平成16年11月2日に行われた第1回遺伝子治療臨床研究において対象となった再発白血病患者が同年12月19日死亡（重大事態の発生）したことから、平成17年1月20日に遺伝子治療審査委員会が開催され、その対応が検討された。その結果、死因は病理解剖より白血病による多臓器不全と診断され、今回の遺伝子治療との直接的な因果関係は否定された。しかし、今後も安全性の確認、治療効果の把握ならびに有害事象が起きないように遺伝子治療の継続が求められた。また、第一症例の経過と結果を踏まえ、遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与ならびに患者に投与する物質の純度および安全性検査の採択順位の変更等、さらには個人情報の保護に関する修正の申請があり、これらについても適当と判断し、本臨床研究実施計画の変更について承認した。
- (5) 平成18年10月23日付けで、5症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成し、厚生労働省へ報告した。その報告を含め本院の臨床計画に対し厚生科学審議会科学技術部会ががん遺伝子治療作業委員会からの指導事項があり、その指導事項に対する回答を

基に本臨床研究実施計画を変更したことから、平成19年1月31日に第6回遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催された。その結果、研究実施期間の延長(8年間)、目標症例数10例の実施、臨床計画の変更及び同意書の修正について承認された。

第6回遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認された実施計画変更について、平成19年10月31日付けで厚生労働省へ報告した。

- (6) 平成19年12月に厚生労働省から、イギリスにおいて遺伝子治療中の患者が白血病を発症した旨の連絡があり、本臨床研究実施計画の同意書の内容の修正を検討することとした。
- (7) 遺伝子治療臨床研究の対象である症例7の患者が、平成20年10月31日に死亡(重大事態の発生)したこと、また、治療終了者(5名)の最長約4年に亘る長期治療成績を受け、より治療効果の期待できる改定遺伝子導入プロトコール(抗CD3/CD28抗体による刺激と遺伝子導入開始時期および培養終了時期の短縮)を使用すること、改定プロトコールにより治療される症例(5名)は治療終了者(5名)とは別群として解析・評価を行うこと、院内に新しく設置された細胞調製室を遺伝子導入等に用いること、新規参加症例向けに現在までの治療成績と今後の変更点についての補足説明文書を追加すること等に関する変更の申請があり、平成21年7月14日に第7回遺伝子治療審査委員会が開催された。その結果、委員会において、死因については病理解剖により白血病の増悪とそれに伴う肺炎と診断され、今回の遺伝子治療との直接的な因果関係は否定され、また、上記内容の本臨床研究実施計画の変更について、適当と判断した。

第7回遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認された実施計画変更について、平成21年7月31日付けで厚生労働省へ連絡した。

- (8) 平成19年1月31日付けで承認された研究実施期間が平成22年3月13日までであり、改定遺伝子導入プロトコールでの遺伝子治療後には十分な観察期間を設定することが必要と判断し、平成21年11月16日から20日にかけて、持ち回り審議により第8回遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催された。その結果、研究実施期間を延長(2年間)する実施計画の変更について承認された。

2. 変更を適当と認める理由

審査委員会は、遺伝子治療臨床研究に係る変更された遺伝子治療臨床研究実施計画書等を慎重に審議した結果、本審査委員会に提出された変更項目は適当と判断し、また本臨床研究が「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号・平成16年12月28日全部改正)及び筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則の必要要件を満たしているものと結論した。

平成21年11月20日

遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 赤座 英之



同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミ

ジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究新旧対照表

(新)

(旧) (筑波大学・平成21年11月)

<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成24年3月13日(10年間)</p> <p>(2) 総括責任者 筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 教授 千葉 滋 ○ 総括責任者であった血液内科の前教授の後任者として就任したことによる変更。</p> <p>(3) 総括責任者以外の研究者 須磨崎 亮 筑波大学・人間総合科学研究科・教授 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科) 長谷川 雄一 筑波大学・人間総合科学研究科・講師 内科的診療(内科)</p>	<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成22年3月13日(8年間)</p> <p>(2) 総括責任者 筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 講師 小野寺 雅史(代理・副総括責任者)</p> <p>(3) 総括責任者以外の研究者 小野寺 雅史 筑波大学・人間総合科学研究科・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析 小島 寛 筑波大学・人間総合科学研究科・准教授 患者の選定、患者への</p>
---	--

		<u>末梢血単核球分離・細胞保存</u>			<u>説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)</u>
福島 敬	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (小児科)	須磨崎 亮	筑波大学・人間総合科学研究科・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)
鈴木 和己	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)			
		<u>分子生物学的検査</u>			
大越 靖	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)	長谷川 雄一	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
		<u>遺伝子導入、安全管理</u>	向井 陽美	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
金子 新	筑波大学・人間総合科学研究科・非常勤講師	<u>遺伝子導入条件の設定</u>	大越 靖	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	東京大学医科学研究所・助教	<u>遺伝子導入細胞の動態解析、免疫学的検査、ウイルスベクターの安全管理、PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析、総括責任者の補佐</u>	福島 敬	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (小児科)
大塚 藤男	筑波大学・人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断	大塚 藤男	筑波大学・人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
野口 雅之	筑波大学・人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断	野口 雅之	筑波大学・人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
			松井 良樹	筑波大学・人間総合科学研究科・助教	<u>末梢血単核球分離・細胞保存</u>
			金子 新	筑波大学・人間総合科学研究科・講師	遺伝子導入細胞の動態解析
中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所・助教	PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析	大津 真	東京大学医科学研究所・助教	<u>ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析</u>
			坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)
			大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)

小野寺 雅史 国立成育医療センター研究所・室長 遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言

坂巻 壽 都立駒込病院血液内科・副院長 適応患者の選定 (内科)

大橋 一輝 都立駒込病院血液内科・医長 適応患者の選定 (内科)

土田 昌宏 茨城県立こども病院小児科・病院長 適応患者の選定 (小児科)

小池 和俊 茨城県立こども病院小児科・部長 適応患者の選定 (小児科)

加藤 俊一 東海大学・総合医学研究所・教授 適応患者の選定 (小児科)

担当研究者の異動に伴い、修正。

(4) 変更時期

平成21年11月20日

2 遺伝子治療臨床研究実施計画書

(1) 2-2 副総括責任者氏名およびその担当する役割
削除

担当研究者転出に伴い、副総括責任者を廃止する。

土田 昌宏 茨城県立こども病院小児科・部長 適応患者の選定 (小児科)

小池 和俊 茨城県立こども病院小児科・医員 適応患者の選定 (小児科)

加藤 俊一 東海大学総合医学研究所・教授 適応患者の選定 (小児科)

(4) 変更時期

平成19年4月1日

2 遺伝子治療臨床研究実施計画書

(1) 2-2 副総括責任者氏名およびその担当する役割

小野寺 雅史

筑波大学・人間総合科学研究科・講師

ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析

(2) 4. 遺伝子治療臨床研究の目的

3. GCV 投与による GVHD の沈静化

GVHD 発症時に GCV の投与を行った症例に対し、その GVHD 沈静化の程度を「急性 GVHD の Grade (別添 8)」を参考に判定する (例 皮膚 III→0)。また、同時に抗 LINGFR 抗体を用いた Flow cytometry 解析ならびに HSV-TK 遺伝子に対する polymerase chain reaction (PCR) 法にて遺伝子導入細胞の推移を測定する。CMV 発症の際に GCV を投与した症例に関しては、上記 Flow cytometry、PCR にて遺伝子導入細胞の推移を検討し、GCV 投与による遺伝子導入細胞の排除率を測定する。

[○ 正式な表記に変更]

(3) 6-2. 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに標的細胞とした理由

本臨床研究の標的細胞はドナー由来の末梢血 T 細胞である。これは GVL 効果のメカニズムが未だ解明されていないものの、GVL 効果を担う免疫担当細胞がドナー由来の T 細胞であることが多くの実験から支持されているためである。最近これら T 細胞が GVHD の原因となる T 細胞と

(2) 4. 遺伝子治療臨床研究の目的

3. GCV 投与による GVHD の沈静化

GVHD 発症時に GCV の投与を行った症例に対し、その GVHD 沈静化の程度を「急性 GVHD の Grade (別添 8)」を参考に判定する (例 皮膚 III→0)。また、同時に抗 LINGFR 抗体を用いた FACS 解析ならびに HSV-TK 遺伝子に対する polymerase chain reaction (PCR) 法にて遺伝子導入細胞の推移を測定する。CMV 発症の際に GCV を投与した症例に関しては、上記 FACS、PCR にて遺伝子導入細胞の推移を検討し、GCV 投与による遺伝子導入細胞の排除率を測定する。

(3) 6-2. 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに標的細胞とした理由

本臨床研究の標的細胞はドナー由来の末梢血 T 細胞である。これは GVL 効果のメカニズムが未だ解明されていないものの、GVL 効果を担う免疫担当細胞がドナー由来の T 細胞であることが多くの実験から支持されているためである。最近これら T 細胞が GVHD の原因となる T 細胞と

異なることが示唆されているが、現実的には両者を区別することは不可能であるため、本研究においてはリコンビナント・ヒト・インターロイキン 2 (rhIL-2) と抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズにて刺激した末梢血リンパ球 (T 細胞) 全体が標的細胞として使用される。

末梢血リンパ球は上記のサイトカインの存在下で長期間培養可能であり、レトロウイルスの感染効率も極めて高いことが過去の臨床治験より証明されている (42、43)。

(4) 6-4-4. ウイルスベクターの生物学的特徴

パッケージング細胞株 Am12 はアンフトロピック系のパッケージング細胞株で、感染宿主は広範であり、マウス、ラット、サル、ヒト等の細胞に感染する。ただレトロウイルスの場合、静止期の細胞には感染せず、遺伝子導入に際しては種々のサイトカインで標的細胞に刺激を与え、細胞を細胞周期に誘導しなければならない。本臨床研究では末梢血 T 細胞を rhIL-2 と抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズで刺激する。レトロウイルスベクターにより導入された遺伝子は一般的に安定で、細胞分裂ごとに娘細胞へと伝えられていくが、導入された遺伝子発現に関しては in vivo において、種々の shut off 機構により減弱していくことが知られている。本臨床研究で使用されるウイルスベクターは増殖能を欠いているので、RCR が存在しない限り、感染した末梢血 T 細胞から周囲の細胞へ感染することはない。

異なることが示唆されているが、現実的には両者を区別することは不可能であるため、本研究においてはリコンビナント・ヒト・インターロイキン 2 (rhIL-2) と抗 CD3 抗体 (OKT3) にて刺激した末梢血リンパ球 (T 細胞) 全体が標的細胞として使用される。

末梢血リンパ球は上記のサイトカインの存在下で長期間培養可能であり、レトロウイルスの感染効率も極めて高いことが過去の臨床治験より証明されている (42、43)。

(4) 6-4-4. ウイルスベクターの生物学的特徴

パッケージング細胞株 Am12 はアンホトロピック系のパッケージング細胞株で、感染宿主は広範であり、マウス、ラット、サル、ヒト等の細胞に感染する。ただレトロウイルスの場合、静止期の細胞には感染せず、遺伝子導入に際しては種々のサイトカインで標的細胞に刺激を与え、細胞を細胞周期に誘導しなければならない。本臨床研究では末梢血 T 細胞を rhIL-2 と OKT3 で刺激する。レトロウイルスベクターにより導入された遺伝子は一般的に安定で、細胞分裂ごとに娘細胞へと伝えられていくが、導入された遺伝子発現に関しては in vivo において、種々の shut off 機構により減弱していくことが知られている。本臨床研究で使用されるウイルスベクターは増殖能を欠いているので、RCR が存在しない限り、感染した末梢血 T 細胞から周囲の細胞へ感染することはない。

○ 近年、抗 CD3 抗体 (OKT3) に替えて抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズ (ClinExVivo) を用いて樹立した TK-T 細胞は、白血病治療に有効な強い抗原反応性を維持していることがヒト化マウスモデルで報告されたため (Bondanza A et al Blood 2006, Kaneko S et al Blood 2008)

(5) 7-1-1. 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度

(略)

レトロウイルスベクター産生細胞の品質検査項目

試験内容	方法	結果
ΔLNGFR の発現 (細胞解凍時、および 8 週目)	Flow cytometry 解析	>95%

○ 正式な表記に変更

(6) 7-1-2. 患者に投与する物質の純度および安全性

患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清は、ウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血 T 細胞培養に際しては

(5) 7-1-1. 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度

(略)

レトロウイルスベクター産生細胞の品質検査項目

試験内容	方法	結果
ΔLNGFR の発現 (細胞解凍時、および 8 週目)	FACS 解析	>95%

(6) 7-1-2. 患者に投与する物質の純度および安全性

患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清は、ウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血 T 細胞培養に際しては

ドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に関しては、遺伝子導入細胞を凍結保存する前に 3%ドナー自己血漿を含む PBS で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細胞の一部を SRL 社ならびに筑波大学附属病院検査部に提出し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。

なお RCR テストの一種である PG-4 S⁺L⁻テストは最終結果が判明するまで約 4 週間かかるため、逆転写酵素活性が測定感度以下であることならびに PCR により env 遺伝子が増幅されないことを確認された遺伝子導入ドナーリンパ球は RCR テスト陰性と判断され、患者に投与できるものとする。ただし、同検体を用いた PG-4 S⁺L⁻テストが後に陽性と判明した際は、速やかに投与後の患者末梢血ならびに血漿を用いて逆転写酵素活性と PCR による env 遺伝子増幅検査を行い、その結果、いずれの一つでも陽性と判明した場合は RCR 陽性と判断し、GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与する。いずれも陰性の場合 S⁺L⁻テストを再度行い、陽性の場合ガンシクロビル投与を行う。S⁺L⁻テスト陰性であれば次の定期検査までの経過観察とする。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後の定期検査中に、上記 2 検査により RCR 陽性が疑われた場合も GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与

ドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に関しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に 3%ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。

尚、RCR テストにおける PG-4 S⁺L⁻テストは最終結果が判明するまで約 4 週間かかるため、患者投与に際しては逆転写酵素活性が測定感度以下ならびに PCR により env 遺伝子が増幅されないことを確認の上、調整細胞を投与できるものとする。ただし、後に判明した PG-4 S⁺L⁻テストにて陽性が確認された場合は、即座に患者末梢血ならびに血漿を用いて逆転写酵素活性の測定、PCR 法による env 遺伝子の増幅、PG-4 S⁺L⁻テストを行い、いずれの一つでも陽性と判明した場合は GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与し、遺伝子導入細胞を死滅させる。更に抗ウイルス剤等も併用し、最善の治療を行う。そして、上記検査がすべて陰性化するまで患者を外界との接触を断った個室にて管理する（「遺伝子組み換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく）。その過程でリンパ腫を含む異常細胞の増殖が確認された場合、種々の検査結果を基に最適な治療法を選択し、治療を開始する。患者細胞を用いた検査にて

する。その他にも抗ウイルス薬など病態に適した治療が存在する場合は、それを併用する。そして、上記検査がすべて陰性化するまで患者を外界との接触を断った個室にて管理する（「遺伝子組み換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく）。その過程でリンパ腫を含む異常細胞の増殖が確認された場合、種々の検査の基に最適な治療法を選択し、治療を開始する。患者細胞を用いた検査にて陰性と判明した場合でも定期的に野生型ウイルスの存在を確認する。

1. 無菌性（細菌、真菌、マイコプラズマ）
2. 細胞の RCR テスト（逆転写酵素活性、env 遺伝子、Mus dunni 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト；治療開始時の RCR の存在は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって判定する。）
3. 上清中の RCR テスト（逆転写酵素活性、env 遺伝子、Mus dunni 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト；治療開始時の RCR の存在は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって判定する。）
4. Flow cytometry によるドナー細胞の Δ LNGFR 発現
5. エンドトキシン (LAL、gelation test)
6. 細胞状態
7. GCV の感受性

陰性と判明した場合でも定期的に野生型ウイルスの存在を確認する。

1. 無菌性（細菌、真菌、マイコプラズマ）
2. 細胞の RCR テスト（Mus dunni 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う。）
3. 上清中の RCR テスト（Mus dunni 細胞への感染後の PG-4 S⁺L⁻テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う。）
4. FACS によるドナー細胞の Δ LNGFR 発現
5. エンドトキシン (LAL、gelation test)
6. 細胞状態
7. GCV の感受性

○ 筑波大学附属病院検査部において施行可能な検査項目（無菌性試験、env 遺伝子 PCR）が増えたため。

(7) 7-1-3. 増殖性ウイルス出現の可能性

本研究で使用するレトロウイルスベクターDNA SFCMM-3は野生型レトロウイルス由来の gag、pol、env をコードする遺伝子の全部、もしくは一部を欠除しており、また用いるパッケージング細胞株 GP+envAm12 においても gag、pol を発現する DNA 断片と env を発現する DNA 断片とが異なったベクターにより発現されることから RCR の出現は極めて少ないと考えられる。また、過去の症例においても細胞傷害性は報告されていない。実際の治療に使用される SFCMM-3 ウイルスベクター上清は使用前に MolMed 社により RCR が存在しないことが確認されたものを使用する。また、治療開始以後の患者体内での RCR の有無に関しても、患者の細胞や血清を用いて SRL 社もしくは筑波大学附属病院検査部において測定する（別添 12）。

○ ウイルス汚染の検査は、筑波大学附属病院検査部においても可能なため修正。

(7) 7-1-3. 増殖性ウイルス出現の可能性

本研究で使用するレトロウイルスベクターDNA SFCMM-3は野生型レトロウイルス由来の gag、pol、env をコードする遺伝子の全部、もしくは一部を欠除しており、また用いるパッケージング細胞株 GP+envAm12 においても gag、pol を発現する DNA 断片と env を発現する DNA 断片とが異なったベクターにより発現されることから RCR の出現は極めて少ないと考えられる。また、過去の症例においても細胞傷害性は報告されていない。実際の治療に使用される SFCMM-3 ウイルスベクター上清は使用前に MolMed 社により RCR が存在しないことが確認されたものを使用する。また、治療開始以後の患者体内での RCR の有無に関しても、患者の細胞や血清を用いて SRL 社に輸送して RCR の測定を依頼する（別添 11）。

(8) 7-1-5. 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

本遺伝子治療臨床研究では、標的細胞としてのドナー末梢血 T リンパ球に試験管内で HSV-TK 遺伝子および ΔLNGFR 遺伝子を導入し、導入細胞のみを患者に投与することから、標的細胞以外の細胞に遺伝子が導入される可能性は RCR が存在しない限りあり得ない。また、マウス細胞由来のパッケージング細胞株より産生されたレトロウイルスベクターの場合、ヒト血清（補体）により直ちに不活化されるため、たとえレトロウイルスベクター粒子が感染細胞の細胞膜表面に付着することで患者体内に混入されても、それが原因で新たな細胞に遺伝子導入が起こることは極めて少ない。

〔 ○ 遺伝子導入前に T リンパ球のみに純化するため。 〕

(9) 7-1-7. 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

事実、フランスおよびイギリスの X 連鎖性重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する造血前駆細胞 (CD34 陽性細胞) を用いた遺伝子治療において発症した白血病 5 例のうち 4 例において、使用したレトロウイルスベクターが患者染色体上の癌原遺伝子 LMO-2 近傍に挿入されていたとの報告もある (56)。

(8) 7-1-5. 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

本遺伝子治療臨床研究では、標的細胞としてのドナー末梢血単核球に試験管内で HSV-TK 遺伝子および ΔLNGFR 遺伝子を導入し、導入細胞のみを患者に投与することから、標的細胞以外の細胞に遺伝子が導入される可能性は RCR が存在しない限りあり得ない。また、マウス細胞由来のパッケージング細胞株より産生されたレトロウイルスベクターの場合、ヒト血清（補体）により直ちに不活化されるため、たとえレトロウイルスベクター粒子が感染細胞の細胞膜表面に付着することで患者体内に混入されても、それが原因で新たな細胞に遺伝子導入が起こることは極めて少ない。

(9) 7-1-7. 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

事実、フランス X 連鎖性重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する造血前駆細胞 (CD34 陽性細胞) を用いた遺伝子治療において、使用したレトロウイルスベクターが患者染色体の LMO-2 近傍に挿入され、2 例において白血病が発症したとの報告もある (56)。

〔 ○ イギリスでの報告を追記し、引用文献も更新。 〕

(10) 7-3-1. 培養細胞の純度

培養細胞間の細胞汚染を防ぐために、各ドナー細胞への遺伝子導入は日時を変えて行う。また、各々の細胞は培養器の別個の棚を用いて培養される。また、微生物の汚染を防ぐために、全ての操作はP2レベルの実験室で行われる。細胞の取り扱いはクラスIIの安全キャビネット内で行われ、細胞自体や未知の感染性微生物の相互混入を防ぐ。無菌性の検査は遺伝子導入前、及び導入後の凍結貯蔵直前に行われる。検査項目として好気性、嫌気性細菌、真菌ならびにマイコプラズマ、RCRを含むウイルス汚染の検査である。これらの検査はSRL社ならびに筑波大学附属病院検査部によって行われる。

〔 ○ ウイルス汚染の検査は、筑波大学附属病院検査部においても可能なため追記。 〕

(11) 7-3-3. 被験者に投与する細胞の安全性

投与する細胞はレトロウイルスベクターSFCMM-3を導入したドナー由来の末梢血T細胞である。現在、再発

(10) 7-3-1. 培養細胞の純度

培養細胞間の細胞汚染を防ぐために、各ドナー細胞への遺伝子導入は日時を変えて行う。また、各々の細胞は培養器の別個の棚を用いて培養される。また、微生物の汚染を防ぐために、全ての操作はP2レベルの実験室で行われる。細胞の扱扱いはクラスIIの安全キャビネット内で行われ、細胞自体や未知の感染性微生物の相互混入を防ぐ。無菌性の検査は遺伝子導入前、及び導入後の凍結貯蔵直前に行われる。検査項目として好気性、嫌気性細菌、真菌ならびにマイコプラズマ、RCRを含むウイルス汚染の検査である。これらの検査はSRL社によって行われる。

(11) 7-3-3. 被験者に投与する細胞の安全性

投与する細胞はレトロウイルスベクターSFCMM-3を導入したドナー由来の末梢血T細胞である。現在、再発

白血病に対する治療としてドナー由来の末梢血リンパ球を患者に投与する DLI は広く行われており、GVHD を除いてドナーT 細胞の投与自体では患者に重大な影響を及ぼさない。また、細胞培養の際に使用した抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズ、rhIL-2 の洗浄後の残存濃度は極めて微量で、これらの抗体やサイトカインが生体に及ぼす影響は限りなく無に等しい。

細胞の安全性として、 Δ LINGFR 発現細胞の分離度を 90% とすると 10% 程度の細胞は非ウイルスベクター導入細胞であり、これらの細胞が導入細胞と一緒に患者に投与されることとなる。また、 Δ LINGFR 発現細胞の 10% 以下の割合で短縮した HSV-TK 発現細胞が混入している可能性がある(57)。これら非導入細胞と短縮 HSV-TK 発現細胞は GVHD 発症の際に GCV の投与によっても細胞死に至らず、GVHD が持続する可能性がある。しかし、1 細胞にウイルスベクターが 1 コピーのみ入っているという条件の元に、投与量から換算するとこれら GCV 不応細胞は多くても 1.9×10^7 cells/kg を超えず、この程度の量では重症 GVHD が起こりにくいことが報告されているので(58)、GCV 投与に加え従来の免疫抑制療法を併用することで重篤な GVHD は沈静化するものと思われる。

白血病に対する治療としてドナー由来の末梢血リンパ球を患者に投与する DLI は広く行われており、GVHD を除いてドナーT 細胞の投与自体では患者に重大な影響を及ぼさない。また、細胞培養の際に使用した OKT3、rhIL-2 の洗浄後の残存濃度は極めて微量で、これらサイトカインが生体に及ぼす影響は限りなく無に等しい。

細胞の安全性として、 Δ LINGFR 発現細胞の分離度 90% とすると 10% 程度の細胞は非ウイルスベクター導入細胞であり、これらの細胞が導入細胞と一緒に患者に投与されることとなる。これら非導入細胞は GVHD 発症の際に GCV の投与によっても細胞死に至らず、GVHD が持続する可能性がある。しかし、投与量から換算するとこれら非導入細胞は多くても 10×10^6 cells/kg を超えず、この程度の量では重症 GVHD が起こりにくいことが報告されているので、GCV 投与に加え従来の免疫抑制療法を併用することで重篤な GVHD は沈静化するものと思われる。

○ 抗 CD3 抗体 (OKT3) に替えて抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズ (ClinExVivo) を用いる予定であるため、GCV 非感受性細胞の存在を計算に反映した。

(1 2) 8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠

以下の理由により本臨床研究は実施可能と判断される。

1. 現在、白血病の治療や EBV-LPD に対して広く DLI が行われ、白血病治療における DLI の位置づけがある程度確立していること。また、遺伝子導入率を 90%とした時、GCV の投与により患者体内に残存するドナー T 細胞は 1.9×10^7 cells/kg 以下と考えられ、GVHD を引き起こす可能性が比較的低下すること。

○ GCV 非感受性細胞の存在を計算に反映した。

3. 本研究で使用されるベクターはイタリアの Claudio Bordignon 博士との共同研究で MolMed 社から供与または購入されるものであり、同博士はイタリアで同ベクターを用い 51 名の白血病患者に遺伝子治療を行い、遺伝子導入細胞の安全性、GVL 効果と GVHD 発症の際の GCV による GVHD の沈静化を報告していること。(59)

(1 2) 8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠

以下の理由により本臨床研究は実施可能と判断される。

1. 現在、白血病の治療や EBV-LPD に対して広く DLI が行われ、CML に対する DLI の有効性は既に確立していること。また、遺伝子導入率を 90%とした時、GCV の投与により患者体内に残存するドナー T 細胞は 1×10^7 cells/kg 程度と考えられ、この程度のドナー T 細胞では現行の DLI から考えて GVHD を引き起こす可能性が比較的低いこと。

3. 本研究で使用されるベクターはイタリアの Claudio Bordignon 博士との共同研究で MolMed 社から供与されるものであり、同博士はイタリアで同ベクターを用い 23 名の白血病患者に遺伝子治療を行い、遺伝子導入細胞の安全性、GVL 効果と GVHD 発症の際の GCV による GVHD の沈静化を報告していること。

○ 治療症例数が増えたため。

4. 本臨床研究の研究者である金子はイタリア・サンラファエレ研究所の Bordignon 博士、Bonini 博士（再発白血病に対する TK 遺伝子治療の臨床研究の開発者）の元で3年にわたり、SFCMM-3 ベクターを用いた T 細胞遺伝子治療の基礎研究・臨床研究を行っており、本遺伝子治療に用いられる手法に関して熟知していること。

5. 本臨床研究の研究者である大津は平成 7 年ならびに平成 16 年に北海道大学で行われた日本初の ADA-SCID に対する遺伝子治療臨床研究において中心的な役割を果たしており、遺伝子治療臨床研究における遺伝子導入法について熟知していること。また、米国国立衛生研究所のブレース博士（世界初の遺伝子治療での中心的人物）の元で3年半にわたり、遺伝子治療臨床研究に使用されるベクターの開発に携わっており、レトロウイルス一般に関することも熟知していること。

6. 本臨床研究の研究者である小野寺は平成 7 年に北海道大学で行われた日本初の ADA-SCID に対する遺伝

4. 本臨床研究の研究者である小野寺は平成 7 年に北海道大学で行われた日本初の ADA-SCID に対する遺伝

子治療臨床研究において中心的な役割を果たしており、遺伝子治療臨床研究における遺伝子導入法について熟知していること。また、米国国立衛生研究所のブレース博士（世界初の遺伝子治療での中心的人物）の元で3年半にわたり、遺伝子治療臨床研究に使用されるベクターの開発に携わっており、レトロウイルス一般についても熟知していること。

以上のことから本研究の実施は理論的にも、実質的にも可能と思われる。

○ 遺伝子治療臨床研究を行うにあたり、レトロウイルスの研究者である小野寺の他に、遺伝子導入法並びに遺伝子治療に精通している大津と金子について説明。

(13) 9-1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

3. 上記遺伝子導入T細胞が重篤なGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、重篤GVHDが沈静化するかどうか。

GVHD発症時にGCVの投与を行った症例に対し、そのGVHD沈静化の程度を「急性GVHDのGrade(別添8)」を参考に判定する(例 皮膚 III → 0)。また、同時に抗

子治療臨床研究において中心的な役割を果たしており、遺伝子治療臨床研究における遺伝子導入法について熟知していること。また、米国国立衛生研究所のブレース博士（世界初の遺伝子治療での中心的人物）の元で3年半にわたり、遺伝子治療臨床研究に使用されるベクターの開発に携わっており、レトロウイルス一般についても熟知していること。

以上のことから本研究の実施は理論的にも、実質的にも可能と思われる。

(13) 9-1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

3. 上記遺伝子導入T細胞が重篤なGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、重篤GVHDが沈静化するかどうか。

GVHD発症時にGCVの投与を行った症例に対し、そのGVHD沈静化の程度を「急性GVHDのGrade(別添8)」を参考に判定する(例 皮膚 III → 0)。また、同時に抗

LNGFR 抗体を用いた Flow cytometry 解析ならびに HSV-TK 遺伝子に対する PCR 法にて遺伝子導入細胞の推移を測定する。CMV 発症の際に GCV を投与した症例に関しては、上記 Flow cytometry、PCR にて遺伝子導入細胞の推移を検討し、GCV 投与による遺伝子導入細胞の排除率を測定する。

[○ 正式な表記に変更]

(1 4) 9-3 被験者の同意の取得方法

本遺伝子治療臨床研究を開始するにあたっては、主治医は患者の同意を得るに際して先ず説明用資料（別添 1-1 後半の「本研究の詳細な説明」）を用いて当該遺伝子治療の概略を患者に説明し、その後「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法を考慮しておられる方、あるいは親族の方へ」を参考に、下記の 1~7 に関して再度患者に説明し、自由意志による本治療参加の同意を文書にて得る（別添 1-1）。患者の同意を得ることが困難な場合には、その代理人等（家族、配偶者、保護者、親権者を含む）の同意を文書にて得るものとする。

(1 5) 9-5-2 遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する

LNGFR 抗体を用いた FACS 解析ならびに HSV-TK 遺伝子に対する PCR 法にて遺伝子導入細胞の推移を測定する。CMV 発症の際に GCV を投与した症例に関しては、上記 FACS、PCR にて遺伝子導入細胞の推移を検討し、GCV 投与による遺伝子導入細胞の排除率を測定する。

(1 4) 9-3 被験者の同意の取得方法

本遺伝子治療臨床研究を開始するにあたっては、主治医は患者の同意を得るに際して先ず説明用資料（別添 1-1 の「本研究の詳細な説明」）を用いて当該遺伝子治療の概略を患者に説明し、その後「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法」を考慮しておられる方へ）を参考に、下記の 1~7 に関して再度患者に説明し、自由意志による本治療参加の同意を文書にて得る（別添 1-1）。患者の同意を得ることが困難な場合には、その代理人等（家族、配偶者、保護者、親権者を含む）の同意を文書にて得るものとする。

(1 5) 9-5-2 遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する事

事項を除く)

9-5-2-2. ドナーリンパ球への遺伝子導入

採取された末梢血単核球分画を用いて遺伝子操作を行う (添付資料3参照)。培養時に使用される血漿としては 56°C、30 分で非働化されたドナー血漿を用い、培養液は 3% ドナー血漿、2.5µg/ml アンフォテリシン B (ファンギゾン、プリストル)、100U/ml penicillin、100µg/ml streptomycin、600U/ml rhIL-2 (イムネース 塩野義、セロイク 武田薬品、またはプロロイキン カイロン)、3x10⁶beads/ml 抗 CD3/ CD28 抗体結合磁気ビーズ (ClinExVivo CD3/CD28 Beads インビトロジェン) を添加した X-vivo10 培地 (BioWhittaker、Cambrex) あるいは RPMI1640 (シグマ) を用いる。この培養液を用いて細胞濃度を 1x10⁶/ml に調整し、CO₂ 透過性バッグ (Cultilife、タカラバイオ) を用いて、37°C、5%CO₂ インキュベーター内で 48 時間培養する。48 時間後、バッグを遠心して細胞を集め、10µg/ml 硫酸プロタミンを含むレトロウイルスベクター-SFCMM-3 産生細胞培養上清液で 1x10⁶/ml の濃度になるように調整し、ファイブロネクチンコートバック、またはフラスコを用いて 1000xg、2 時間の遠心後、ウイルス上清を培養液に置換し、37°C、5%CO₂ インキュベーター内で 24 時間培養する。翌日、再度同様の遺伝子導入操作を行う (59)、(60)。

項を除く)

9-5-2-2. ドナーリンパ球への遺伝子導入

採取された末梢血単核球分画を用いて遺伝子操作を行う (添付資料3参照)。培養時に使用される血漿としては 56°C、30 分で非働化されたドナー血漿を用い、培養液は 3% ドナー血漿、2.5µg/ml アンホテリシン B (ファンギゾン、プリストル)、100U/ml penicillin、100µg/ml streptomycin、600U/ml rhIL-2 (イムネース 塩野義、またはセロイク 武田薬品)、30ng/ml OKT3 (抗 CD3 抗体、Orthoclone OKT3、ヤンセン - 協和醗酵) を添加した X-vivo10 培地 (BioWhittaker、Cambrex) あるいは RPMI1640 を用いる。この培養液を用いて細胞濃度を 1x10⁶/ml に調整し、CO₂ 透過性バッグ (オプティサイト、Nexelle) を用いて、37°C、5%CO₂ インキュベーター内で 72 時間培養する (58)。72 時間後、バッグを遠心して細胞を集め、4µg/ml 硫酸プロタミンを含むレトロウイルスベクター-SFCMM-3 産生細胞培養上清液で 1x10⁶/ml の濃度になるように調整し、ファイブロネクチンコートバック、またはフラスコを用いて 1000xg、2 時間の遠心後、ウイルス上清を培養液に置換し、37°C、5%CO₂ インキュベーター内で 24 時間培養する。翌日、再度同様の遺伝子導入操作を行う。ファイブロネクチンの使用により遺伝子導入率が飛躍的に向上することが確かめられてお

○ 現在、本邦においてはセロイク（武田薬品）、イムネース（塩野義製薬）に加えてプロロイキン（カイロン/ニプロ）が GMP グレードの rhIL-2 として入手可能であるため、追記した。

(16) 9-5-2-3. 遺伝子導入細胞の選択

48 時間にわたるウイルスベクター導入操作終了後、細胞をマウス抗ヒト LNGFR 抗体 (20.4, MolMed 社より供与) と 22°C にて 20 分間反応させ、さらにヤギ抗マウス IgG 抗体磁気ビーズ (Dynabeads M-450 goat anti-mouse IgG) を結合させて、磁気細胞分離装置により遺伝子導入細胞 (ヒト ΔLNGFR 発現細胞) を分離する。分離された細胞をさらに 24 時間培養し、磁気ビーズを磁石により取り除く。細胞の増殖を観察しながら、さらに 3~5 日程度培養を続け、最終的に 3% ドナー血漿 PBS にて 3 回洗浄した後、-80°C 冷凍庫にて使用時まで保存する。遺伝子導入率、ならびにその純度は Flow cytometry にて解析され、ヒト ΔLNGFR 発現細胞の陽性率が 90% 以上を超えたドナー T 細胞のみ本遺伝子治療臨床研究で使用される。

○ 正式な表記に変更

り (59)、当該遺伝子治療においては宝酒造より供与される。

(16) 9-5-2-3. 遺伝子導入細胞の選択

48 時間にわたるウイルスベクター導入操作終了後、細胞をマウス抗ヒト LNGFR 抗体 (20.4, MolMed 社より供与) と 22°C にて 20 分間反応させ、さらにヤギ抗マウス IgG 抗体磁気ビーズ (Dynabeads M-450 goat anti-mouse IgG) を結合させて、磁気細胞分離装置により遺伝子導入細胞 (ヒト ΔLNGFR 発現細胞) を分離する。分離された細胞をさらに 24 時間培養し、磁気ビーズを磁石により取り除く。細胞の増殖を観察しながら、さらに 3~5 日程度培養を続け、最終的に 3% ドナー血漿にて 3 回洗浄した後、-80°C 冷凍庫にて使用時まで保存する。遺伝子導入率、ならびにその純度は FACS にて解析され、ヒト ΔLNGFR 発現細胞の陽性率が 90% 以上を超えたドナー T 細胞のみ本遺伝子治療臨床研究で使用される。

(17) 9-5-2-4. 遺伝子導入ドナーリンパ球の輸注

全対象疾患に対し遺伝子導入ドナーリンパ球の目標投与数を $1 \times 10^8 / \text{kg}$ と設定するが、最終的に回収できる遺伝子導入ドナーリンパ球数はドナーリンパ球の状態によりかなりのばらつきが見られることが、過去のイタリアの遺伝子治療臨床研究において報告されている。このため、最終的に投与する遺伝子導入ドナーリンパ球数を $1 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上で $1 \times 10^8 / \text{kg}$ を越えない範囲の全細胞とする。イタリアの症例から平均投与数は概ね $2 \sim 5 \times 10^7 / \text{kg}$ 程度と予想される。遺伝子導入ドナーリンパ球を以下のスケジュールで投与する。ドナーリンパ球輸注にともない、Grade I の急性 GVHD が出現した場合には、そのまま経過観察する。Grade II の急性 GVHD が認められた場合には、主治医は総括責任者と協議し、総括責任者の判断のもとで GVHD に対する治療を開始してもよい。Grade III 以上の GVHD が出現した場合には、直ちに GVHD の治療を開始する。ドナーリンパ球輸注前に chlorpheniramine (成人 10mg、学童 4-6mg、幼児 2-3mg) または hydroxyzine (1mg/kg) およびハプトグロビン製剤を静注投与してもよい。各リンパ球輸注後 4 週間は入院にて経過観察するが、Grade II 以上の GVHD を認めな

(17) 9-5-2-4. 遺伝子導入ドナーリンパ球の輸注

全対象疾患に対し遺伝子導入ドナーリンパ球の目標投与数を $1 \times 10^8 / \text{kg}$ と設定するが、最終的に回収できる遺伝子導入ドナーリンパ球数はドナーリンパ球の状態によりかなりのばらつきが見られることが、過去のイタリアの遺伝子治療臨床研究において報告されている。このため、最終的に投与する遺伝子導入ドナーリンパ球数を $1 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上で $1 \times 10^8 / \text{kg}$ を越えない範囲の全細胞とする。イタリアの症例から平均投与数は概ね $2 \sim 5 \times 10^7 / \text{kg}$ 程度と予想される。遺伝子導入ドナーリンパ球を以下のスケジュールで投与する。ドナーリンパ球輸注にともない、Grade I の急性 GVHD が出現した場合には、そのまま経過観察する。Grade II の急性 GVHD が認められた場合には、主治医は総括責任者(不在の際には、副総括責任者)と協議し、総括責任者の判断のもとで GVHD に対する治療を開始してもよい。Grade III 以上の GVHD が出現した場合には、直ちに GVHD の治療を開始する。ドナーリンパ球輸注前に chlorpheniramine (成人 10mg、学童 4-6mg、幼児 2-3mg) または hydroxyzine (1mg/kg) およびハプトグロビン製剤を静注投与してもよい。抗癌剤、インターフェロンなどによる併用治療は

いときは、以後の経過を外来で観察しても良い。

○ 副総括責任者を置かなくなったため、関連する記載を削除した。抗癌剤、インターフェロンなどによる併用治療の取り扱いは、別項目として9-5-3に記載した。

(18) 9-5-2-5. GVHD 発症時の対応

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に、①Grade III 以上の急性 GVHD を認めた場合、②Grade II であっても GVHD の治療が優先すると主治医が判断する場合、③治療が必要と判断される慢性 GVHD を認めた場合には、5 mg/kg の GCV を 1 日 2 回 7 日間点滴静注する。これら GCV の投与法はイタリアの遺伝子治療臨床研究のプロトコールに準じて行われる。7 日間の GCV 投与によって GVHD が改善しない場合には、ステロイド、サイクロスポリンなどの免疫抑制剤を投与する。止むを得ぬと考えられる場合には、主治医は総括責任者と協議し、総括責任者の判断のもとで 7 日間の GCV 投与終了前であっても、これらの免疫抑制療法を併用してもよい。一方、充分ではないものの GCV による改善傾向が明らかな場合は、総括責任者の判断のもとで 7 日目以降も他の免疫抑制療法と GCV を併用してもよい。

行わない。各リンパ球輸注後 4 週間は入院にて経過観察するが、Grade II 以上の GVHD を認めないときは、以後の経過を外来で観察しても良い。

(18) 9-5-2-5. GVHD 発症時の対応

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に、①Grade III 以上の急性 GVHD を認めた場合、②Grade II であっても GVHD の治療が優先すると主治医が判断する場合、③治療が必要と判断される慢性 GVHD を認めた場合には、5 mg/kg の GCV を 1 日 2 回 7 日間点滴静注する。これら GCV の投与法はイタリアの遺伝子治療臨床研究のプロトコールに準じて行われる。7 日間の GCV 投与によって GVHD が改善しない場合には、ステロイド、サイクロスポリンなどの免疫抑制剤を投与する。止むを得ぬと考えられる場合には、主治医は総括責任者と協議し、総括責任者(不在の際には、副総括責任者)の判断のもとで 7 日間の GCV 投与終了前であっても、これらの免疫抑制療法を併用してもよい。

○ 基礎実験において、7日間の投与では十分な効果が得られないものの、14日間の投与で有効であった事例を認めたため。

(19) 9-5-2-7. 細菌、真菌感染症
症状に応じて、適当な抗生剤、抗真菌剤を投与する。

(20) 9-5-3. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用
以下の場合には総括責任者の判断の元に遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与ならびに他の抗白血病療法を併用、または追加してもよい。

1. 初回の遺伝子導入ドナーリンパ球投与で、初回投与日から12週経過し、別添9の血液学的評価でCHRかつ細胞遺伝学的評価が施行可能であった場合はMCR以上であり、GVHD以外の有害事象が認められないか、またはGVHDが認められても既に沈静化し、かつ9-2-3の選択基準、9-2-4の除外基準を満たす症例では、繰り返し投与を行っても良い。繰り返し投与に際しては、遺伝子治療実行委員会において当該症例のこれま

(19) 9-5-2-7. 細菌、真菌感染症
症状に応じて、適当な抗生剤、抗真菌剤が投与される。

(20) 9-5-3. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用
以下の場合には遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与ならびに他の抗白血病療法を併用、または追加してもよい。

1. 初回の遺伝子導入ドナーリンパ球投与で、初回投与日から12週経過し、別添9の血液学的評価でCHRかつ細胞遺伝学的評価が施行可能であった場合はMCR以上であり、GVHD以外の有害事象が認められないか、またはGVHDが認められても既に沈静化し、かつ9-2-3の選択基準、9-2-4の除外基準を満たす症例では、繰り返し投与を行っても良い。繰り返し投与に際しては、遺伝子治療実行委員会において当該症例のこれまでの臨床

での臨床経過、特に有害事象、治療効果について報告した上で適格性を判断し、さらに別添1-2の繰り返し投与用の同意説明文書を用いてあらためて被験者の同意を取得する。ドナーより末梢血単核球を採取する必要がある場合は、再度ドナーからの同意も取得する。

2. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック (STI1571) 投与の適応があると判断される場合、2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後2ヶ月以内であるが、白血球増多、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。

3. ALL、AML、MDSの再発、CMLの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病療法を減らすことが必要と判断される場合。

4. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。

経過、特に有害事象、治療効果について報告した上で適格性を判断し、さらに別添1-2の繰り返し投与用の同意説明文書を用いてあらためて被験者の同意を取得する。ドナーより末梢血単核球を採取する必要がある場合は、再度ドナーからの同意も取得する。

2. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック (STI1571) 投与の適応があると判断される場合、2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以内であるが、白血球増加、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。

3. ALLの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、ALL、MDSの血液学的再発 (hematological relapse)、CMLの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病療法を減らすことが必要と判断される場合。

4. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。

○ 移植後再発の検出において、より感度の高い細胞分子生物学的検査（キメリズム検出、定量的PCR法、Flow cytometry など）が一般診療に普及したため。

(21) 9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後以下の診察を行う。
ドナーリンパ球輸注後3年間は2ヶ月に1~4回の診察を外来にて継続する。

1. 体温、血圧、脈拍、その他自他覚所見（入院：毎日；
外来：必要時）
2. performance status 評価（入院：週1回；外来：外来受診時）
3. 血算（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球）
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：受診時）
生化学検査（総タンパク、アルブミン、AST、ALT、LDH、Alp、 γ GTP、Bil、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、CRP、血糖）
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：受診時）

(21) 9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後8週間は定期的に以下の観察、健康診断を行う。以後3年間は月に1~2回の健康診断を外来にて継続する。

1. 体温、血圧、脈拍、その他自他覚所見（入院：毎日；
外来：週1回）
2. performance status（週1回）
3. 血算（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球）
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：週1回）
生化学検査（総タンパク、アルブミン、AST、ALT、LDH、Alp、 γ GTP、Bil、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、CRP、血糖）
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：週1回）

時)	回)
<p>4. 血液凝固能 (PT、APTT、Fbg、FDP) (入院：週1回、必要に応じて適宜追加；外来：必要時)</p> <p>5. 尿一般検査 (タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣) (入院：2週に1回、必要に応じて適宜追加；外来：必要時)</p> <p>6. IgG、IgA、IgM (入院：月1回；外来：必要時)</p> <p>7. CMV antigenemia、β-D-glucan などの感染症検査、各種培養検査 (必要時)</p> <p>8. 骨髄穿刺および骨髄染色体検査、FISH、PCR (必要時)</p> <p>9. GVHD 評価のための肝生検、皮膚生検、消化管粘膜生検 (必要時)</p> <p>10. HSV-TK に対する免疫学的検査 (必要時：HSV-TK に対する CTL の存在は、治療開始後の患者リンパ球を治療前に保存していた末梢血リンパ球と HSV-TK 遺伝子発現自己リンパ球への細胞傷害性能に関して比較・検討することで行う。)</p> <p>11. 遺伝子導入細胞のクロナリティー解析のため LAM-PCR (必要時)</p> <p>○ 検査の必要性と受診患者 (特に外来患者) の利便性を考慮して見直しを行ったため。</p>	<p>4. 血液凝固能 (PT、APTT、Fbg、FDP) (週1回、必要に応じて適宜追加)</p> <p>5. 尿一般検査 (タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣) (2週に1回、必要に応じて適宜追加)</p> <p>6. IgG、IgA、IgM (月1回)</p> <p>7. CMV antigenemia、β-D-glucan などの感染症検査、各種培養検査 (必要時)</p> <p>8. 骨髄穿刺および骨髄染色体検査、FISH、PCR (月1~2回)</p> <p>9. GVHD 評価のための肝生検、皮膚生検 (必要時)</p> <p>10. HSV-TK に対する免疫学的検査 (HSV-TK に対する CTL の存在は、治療開始後の患者リンパ球を治療前に保存していた末梢血リンパ球と HSV-TK 遺伝子発現自己リンパ球への細胞傷害性能に関して比較・検討することで行う。)</p> <p>11. 遺伝子導入細胞のクロナリティー解析のため LAM-PCR (適宜)</p>

(22) 9-5-5-1. ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性

ドナー末梢血リンパ球採取は、Baxter 社 CS-3000, Cobe 社 Spectra などの血球分離装置を用いて行われる。リンパ球採取中はクエン酸ナトリウム (ACD-A 液) が抗凝固剤として用いられるため、低カルシウム血症を来すことがあるので、これを予防するためにカルシウムを補充しながら行う。

リンパ球採取は通常は末梢静脈ラインを確保することによって可能であるが、ドナーの体格、血管の状態などにより十分な血流が確保できないときには、中心静脈ラインを確保する必要がある。この場合、ごく稀に静脈血栓症、動静脈瘻などを合併することがある。

リンパ球採取後の血球減少に関しても幾つかの報告がある。白血球に関しては一過性の好中球減少を合併したとの報告があるが、易感染性を来すまでには至らない。ヘモグロビン値が 2g/dl 以上低下する症例が 23.5%に、血小板数が 50,000/ μ l 以下に低下する症例が 10.8%に認められるという報告もあり、注意を要する。

以上の合併症に充分注意を払い、中心静脈穿刺に際し

(22) 9-5-5-1. ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性

ドナー末梢血リンパ球採取は、Baxter 社 CS-3000, Cobe 社 Spectra などの血球分離装置を用いて行われる。リンパ球採取中はクエン酸ナトリウム (ACD-A 液) が抗凝固剤として用いられるため、低カルシウム血症を来すことがあるので、これを予防するためにカルシウムを補充しながら行う。

リンパ球採取は通常は末梢静脈ラインを確保することによって可能であるが、ドナーの体格、血管の状態などにより十分な血流が確保できないときには、中心静脈ラインを確保する必要がある。この場合、ごく稀に静脈血栓症、動静脈瘻などを合併することがある。

リンパ球採取後の血球減少に関しても幾つかの報告がある。白血球に関しては一過性の好中球減少を合併したとの報告があるが、易感染性を来すまでには至らない。ヘモグロビン値が 2g/dl 以上低下する症例が 23.5%に、血小板数が 50,000/ μ l 以下に低下する症例が 10.8%に認められるという報告もあり、注意を要する。

以上の合併症に充分注意を払い、中心静脈穿刺に際し

ては習熟した医師が行うことが大切であるが、ドナーからのリンパ球採取は基本的には安全な確立された手技である。本臨床研究によってドナーに何らかの障害が生じた際には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行う。

[○ ドナーへの保障の範囲について言及した。]

(23) 9-5-5-2. ドナー末梢血リンパ球投与に伴う患者への危険性

遺伝子導入ドナーリンパ球投与時に、患者に発熱、悪寒、筋痛等を認めたときには鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。重症のGVHDを発症したときには、前述の原則(9-5-2-5)に従い治療をすすめる。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に発症したGVHDは、理論上はGCV投与によって収束するが、GCV投与によってドナーリンパ球を排除できない可能性を完全には否定できない。その他、本臨床研究によって何らかの障害が生じた際には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行う。

[○ 患者への保障の範囲について明記した。]

ては習熟した医師が行うことが大切であるが、ドナーからのリンパ球採取は基本的には安全な確立された手技である。

(23) 9-5-5-2. ドナー末梢血リンパ球投与に伴う患者への危険性

遺伝子導入ドナーリンパ球投与時に、患者に発熱、悪寒、筋痛等を認めたときには鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。重症のGVHDを発症したときには、前述の原則(9-5-2-5)に従い治療をすすめる。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に発症したGVHDは、理論上はGCV投与によって収束に向かうが、GCV投与によってドナーリンパ球を排除できない可能性を完全には否定できない。その他、本臨床研究によって何らかの障害が生じた際には、主治医が適切な処置を行う。

- (24) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前
1. 磁気ビーズ処理前後での Δ LNGFR 発現率を Flow cytometry で確認することで、遺伝子導入効率と抗体を用いたウイルスベクター導入細胞の回収率を決定する。さらに in vitro において GCV を添加することで遺伝子導入細胞の死滅も確認する。
 2. 細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシンの混入の有無を検査する。
 3. 遺伝子導入細胞の表面形質 (CD3、CD4、CD8、CD56、CD19、CD20、CD14、CD11b) を Flow cytometry にて解析する。
 4. RCR の出現を否定するために、遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。

[○ 正式な表記に変更]

- (25) 9-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
- 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に以下の検査を行う。全治療終了後も3年間または遺伝子導入ドナーリンパ球が完全に消退するまで、下記の1、2の検査を繰り返す。検査の時期は、投与後4-6週目に1回、その後は3ヵ月毎とし、2年目からは年に1回とする。3、4に関

- (24) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前
1. 磁気ビーズ処理前後での Δ LNGFR 発現率を FACS で確認することで、遺伝子導入効率と抗体を用いたウイルスベクター導入細胞の回収率を決定する。さらに in vitro において GCV を添加することで遺伝子導入細胞の死滅も確認する。
 2. 細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシンの混入の有無を検査する。
 3. 遺伝子導入細胞の表面形質 (CD3、CD4、CD8、CD56、CD19、CD20、CD14、CD11b) を FACS にて解析する。
 4. RCR の出現を否定するために、遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。

- (25) 9-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
- 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に以下の検査を行う。全治療終了後も3年間または遺伝子導入ドナーリンパ球が完全に消退するまで、下記の1、2の検査を繰り返す。検査の時期は、投与後4-6週目に1回、その後は3ヵ月毎とし、2年目からは年に1回とする。3、4に関

しては必要時に検査を行う。

1. 末梢血中での遺伝子導入ドナーリンパ球の存在を Flow cytometry、PCR によって確認する。また、そのクロナリティーを LAM-PCR を用いて経時的に確認する。
2. RCR 出現の可能性を否定するために、患者末梢血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。
3. GVHD が出現した際には、生検材料を用いて抗 LNGFR 抗体による免疫染色、PCR によって輸注リンパ球の組織への浸潤を観察する。
4. GVHD 治療目的で GCV が投与された際には、最初の週は毎日、その後は1週間おきに Flow cytometry、PCR にて遺伝子導入細胞の消退を観察する。

[○ 正式な表記に変更]

(26) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の血液学的評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を行うと

しては必要時に検査を行う。

1. 末梢血中での遺伝子導入ドナーリンパ球の存在を FACS、PCR によって確認する。また、そのクロナリティーを LAM-PCR を用いて経時的に確認する。
2. RCR 出現の可能性を否定するために、患者末梢血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の発現の有無を検討する。
3. GVHD が出現した際には、生検材料を用いて抗 LNGFR 抗体による免疫染色、PCR によって輸注リンパ球の組織への浸潤を観察する。
4. GVHD 治療目的で GCV が投与された際には、最初の週は毎日、その後は1週間おきに FACS、PCR にて遺伝子導入細胞の消退を観察する。

(26) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法

遺伝子導入遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の血液学的評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を

もに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、核型解析、PCR、FISH法のうち施行可能なものを全て行い、残存病変を評価し、細胞遺伝学的評価を効果判定に付記する。核型解析、PCR、FISH法の減少率が異なった場合、FISH法、核型解析、PCRの順で再現性、定量性に優れていると考えられる。よって、核型解析、PCR、FISH法の減少率が異なった場合や、三者全てを行えないまたは判定に使用できない場合は、施行したまたは判定に使用可能な検査のうちFISH法、核型解析、PCRの順で最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

〔 ○ 正式な表記に変更 〕

(27) 10. 関連文献

56. De Ravin SS, Malech HL. Partially corrected X-linked severe combined immunodeficiency: long-term problems and treatment options. Immunol Res. 43: 223-42, 2009.

57. (略)

58. Shiobara S, Nakao S, Ueda M, Yamazaki H, Takahashi S, Asano S, Yabe H, Kato S, Imoto S, Manuta A, Yoshida T, Gondo H, Morishima Y, Kodera Y. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation.

行うとともに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、核型解析、PCR、FISHのうち施行可能なものを全て行い、残存病変を評価し、細胞遺伝学的評価を効果判定に付記する。核型解析、PCR、FISHの減少率が異なった場合、FISH法、核型解析、PCRの順で再現性、定量性に優れていると考えられる。よって、核型解析、PCR、FISHの減少率が異なった場合や、三者全てを行えないまたは判定に使用できない場合は、施行したまたは判定に使用可能な検査のうちFISH法、核型解析、PCRの順で最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

(27) 10. 関連文献

56. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science 302: 415-419, 2003.

57. (略)

58. Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nushbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science

indications and dose escalation Ther Apher 5. 40-5. 2001.

59. Bonini C, Bondanza A, Perna SK, Kaneko S, Traversari C, Ciceri F, Bordignon C. The suicide gene therapy challenge: how to improve a successful gene therapy approach. Mol Ther. 15:1248-52. 2007.

60. Bondanza A, Valtolina V, Magnani Z, Ponzoni M, Fleischhauer K, Bonyhadi M, Traversari C, Sanvito F, Toma S, Radrizzani M, La Seta-Catamancio S, Ciceri F, Bordignon C, Bonini C. Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. Blood 107:1828-36. 2006.

61. Kaneko S, Mastaglio S, Bondanza A, Ponzoni M, Sanvito F, Aldrighetti L, Radrizzani M, La Seta-Catamancio S, Provasi E, Mondino A, Nagasawa T, Fleischhauer K, Russo V, Traversari C, Ciceri F, Bordignon C, Bonini C. IL-7 and IL-15 allow the generation of suicide gene-modified alloreactive

[○ 本臨床研究に深く関連する最新の論文を追加]

3 別添1 一1 「同意取得の際に用いられる説明および同意書 (患者用)」

288: 69-72. 2000.

59. Dardalhon V, Noraz N, Pollok K, Rebouissou C, Boyer M, Bakker AQ, Spits H, Taylor N. Green fluorescent protein as a selectable marker of fibronectin-facilitated retroviral gene transfer in primary human T lymphocytes. Hum Gene Ther. 10: 5-14. 1999.

3 別添1 「同意取得の際に用いられる説明および同意書 (患者用)」

別添1-2「同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者繰り返し投与用）」

○ 被験者の説明同意書の「6. 予想される副作用と危険性」の「(2) ベクターの危険性」に国内外のレトロウィルスベクター遺伝子治療に関する最新の情報を追記する。ドナーへの説明同意文書も最新の情報を追記する。また、「8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益」を含め修正。

- (1) 6. 予想される副作用と危険性 (別添1-1)
5. 予想される副作用と危険性 (別添1-2)
(2) ベクターの危険性

(略)

ところが、2002年4月になってリンパ球が増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。ただ、この方はすぐ化学療法を受けられ、2002年10月には白血病は寛解状態になっています。現在のところなぜ治療を受けられた方に白血病が発症したのかはよくわかっていませんが、治療

- (1) 6. 予想される副作用と危険性
(2) ベクターの危険性

(略)

ところが、2002年4月になってリンパ球が増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。この患者の方はすぐに化学療法を受け、2002年10月現在白血病は寛解状態になっています。この様な例は現在まで3例報告され、白血病になった原因が病気(X-SCID)によるものなのか、ある

に使用したレトロウイルスベクターが染色体に組み込まれた際、近くにあったがんに関係のある遺伝子も一緒に活性化させたためと考えられています。このように遺伝子治療を受けられて白血病を発症した方は現在まで4名おられ、うち1名の方は残念ながら白血病の治療に抵抗性を示し、死亡いたしました。また、同様な治療をおこなっているイギリスのグループでも10症例中1名の患者に白血病を発症しております(平成20年夏時点)。このような白血病の発症の報告を受け、一時的に遺伝子治療は見合わせられた時期がありましたが、遺伝子治療を受けることにより利益とその危険性について、治療を受けられる方ならびにそのご家族がこれら情報も含めて十分に理解した上で、ご本人(あるいは後見人)の同意を得て施行することは妥当であると考えられます。

1990年、アデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全

いはレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において一般的に起こりうるのかはいまだよくわかりませんが、レトロウイルスベクターの組み込みが白血病の発症に関与している遺伝子の近くでおこり、その結果この遺伝子を活性化してしまった可能性が極めて高いと推測されています。つまりレトロウイルスがたまたまがん遺伝子の近くに組み込まれて、がん遺伝子を活性化してしまった可能性があるということです。この患者様はリンパ球が少し増えはじめた時期に水痘に感染していますが、これがリンパ球のさらなる増殖の引き金になったのかも知れません。また、この患者様の家族には遺伝性と思われるがんの方がいますので、もともとがんになりやすい体質であったことも否定はできません。このフランスの報告を受けて、米国ではX-SCIDに対する遺伝子治療を一時中止し、なぜこのようなことが起こったかを公聴会で議論し、その結果を公開しま

症の患児に対してレトロウイルスベクターを用いて遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けられた方は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症した初めての報告です。今回、私たちが行っている遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用していますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。しかし、私たちが同様の遺伝子治療（ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子を用いた遺伝子治療）が現在までに海外4施設で50名以上の方に行われており、このような副作用は全く認められておりません。また、私たちの筑波大学附属病院でも平成16年より5名の患者さまに今回の遺伝子治療を行っておりますが、白血病やその他の疾患の発症などの副作用を認められておりません。以上のことから今回の遺伝子治療において

した。アメリカの公聴会の結論は、今回起こったことを患者様およびそのご家族に正しく伝えた上で、遺伝子治療を再開しようというものでした。

1990年にアデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全の患者に対してレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた人は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症したはじめての報告です。今回、私たちが計画している遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用しますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、T細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去ることができる可能性があります。もしあなたが

白血病が発症する危険性は極めてすくないものと考えま
すし、また、万が一白血病またはリンパ腫が発症したとし
ても、投与する細胞には自殺遺伝子が導入されていますの
で、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去る
ことができる可能性が高いとも考えられます。もしあなた
が遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症して
しまった場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学
療法を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていた
だきます。

- (2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益 (別添 1
- 1)

7. 本研究に参加されることでの治療上の不利益 (別添 1
- 2)

造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球
輸注療法は、現在多くの医療機関で日常的に行われている治

遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症してしま
った場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法
を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていただきます。

- (2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益

造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球輸
注療法は、現在多くの医療機関で日常的に行われている治療

療法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発症し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。

この臨床研究では、これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに何か健康被害が生じたら、すぐに担当医に連絡してください（連絡先はこの説明文の最後にあります）。速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行います。また、本臨床研究では医療費の補助や報酬、過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行えませんので、ご了承ください。

法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発症し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。

今回の臨床研究によって副作用、障害が生じた場合には、当院で最善の治療を行わせていただきます。ただしこのような副作用、障害が発生しても、当院および当大学の研究担当者の過失による場合以外は、本研究にかかわる損害賠償には応じられません。

(3) 1 2. 担当医連絡先 (追記) (別添1-1)

1 1. 担当医連絡先 (追記) (別添1-2)

ご心配なことがございましたら、なんなりと下記ま
でご連絡ください。

<u>担当医師氏名</u>	<u>連絡先 (直通電話)</u>
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____

4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ド
ナー用)

(1) 7. 遺伝子解析の御協力のお願い

2002年、フランスで行われた先天性免疫不全症に対する遺
伝子治療において、治療用のレトロウイルスベクターによっ
て白血病が発症したとの報告がありました。現在まで遺伝子
治療を受けられて白血病を発症した方は4名おられ、うち1

4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナ
ー用)

(1) 7. 遺伝子解析の御協力のお願い

2002年、フランスで行われた遺伝子治療において、治療
用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと
の報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用した
レトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになり

名の方は残念ながら白血病のために亡くなっております。ただ、同様の治療を行っているイギリスのグループでも 10 症例中 1 名の患者に白血病を発症しております (平成 20 年夏時点)。ただ、私たちと同様の遺伝子治療を受けられた 50 名以上の方においても同様の副作用を全く認めていません。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。

- 5 別添 1 7 Bonodanza A. et al. Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. Blood 107 : 1828 - 36 , 2006.
- 6 別添 1 8 Kaneko S. et al. IL-7 and IL-15 allow the generation of suicide gene-modified alloreactive self-renewing central memory human T lymphocytes. Blood. 113 : 1006 - 15 , 2009.
- 7 別添 1 9 Porter D. et al. A phase 1 trial of donor lymphocyte infusions expanded and activated ex vivo via CD3/CD28 costimulation . Blood. 107 : 1325 - 31 , 2006.

やすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。

(略)

8 資料

(1) 添付資料 3 A SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (電子ファイル版)

添付資料 3 B SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (遺伝子導入 SOP)

[○ 最新のものに改訂した。改定部分は本文中に赤字で表示した。]

添付資料 3 C 末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (SOP 定義マニュアル)

添付資料 5 遺伝子治療実行委員会委員名簿

[○ 実行委員会委員名簿を添付した。]

(2) 2. 実施施設の施設設備の状況

当該遺伝子治療臨床研究は、筑波大学附属病院の遺伝子・細胞治療室及び細胞調製室 (Cell Processing Factory)にて行う。これらの室内にはクラス II 安全キャビネット、遠心器や高圧滅菌器を備えており、その物理的封じ込めレベルは P2 である (添付資料 1)。

8 資料

(1) 添付資料 3 SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法

(2) 2. 実施施設の施設設備の状況

当該遺伝子治療臨床研究は、筑波大学附属病院遺伝子・細胞治療室にて行う。この治療室内にはクラス II 安全キャビネット、遠心器や高圧滅菌器を備えており、その物理的封じ込めレベルは P2 である (添付資料 1)。

9 別紙3

「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究に参加される皆様へ」

〔○ 今回の計画変更も含め、これまでの臨床研究に関し、被験者に対する適切な情報提供をするために追加した。〕

「遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書」変更理由

我々の研究グループでは 2003 年 12 月より「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対する自殺遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法の臨床研究」を開始し、現在までに 5 症例に対して自殺遺伝子導入ドナーリンパ球輸注 (TK-DLI) を行った (表 1、2)。

投与時から TK リンパ球が末梢血中から検出されなくなるまでの期間 (中央値 28 日、図 1) に予想外の有害事象は観察されていないことや、体外で調製した TK リンパ球ならびに投与後の患者検体に増殖性レトロウイルスを含む微生物汚染が検出されていないことから、治療そのものは安全に行われており、第一相試験としての成果は得られつつある。また一例ではあるがガンシクロビル (GCV) 使用例において、使用直後から HSV-TK 遺伝子コピー数と TK リンパ球クローンの減少を認め、TK リンパ球がヒト体内においてもガンシクロビル感受性を保持していることが確認された。これらの中間結果に更に 5 例の症例を追加することでより確実性の高い情報が得られると考えられる。

一方 TK-DLI の治療効果については、骨髓異形成症候群 (MDS) 患者 1 例が TK-DLI 後も約 4 年間に亘り完全寛解を維持しているが、その他の急性白血病 4 症例ではいずれも 60 日以内に原病の増悪を確認し、5 例終了時点での長期奏功率は 20%と満足できる結果ではなかった。自験例の臨床経過と T リンパ球輸注療法に関する基礎研究・臨床研究の報告 (後述) を検討し、再発早期の TK-DLI と TK リンパ球のクオリティ向上が治療効果の改善に寄与すると考え、後半 5 症例を対象に今回の変更申請に至った。以下にまずその概要に触れ、詳細は個々の変更内容として列記する。

- 1、再発早期の TK-DLI：一般に T リンパ球数とターゲット細胞数の比 (E:T ratio) が高いほど T リンパ球のターゲット細胞障害効果が高くなることが知られる。したがって TK 遺伝子の有無に関わらず DLI 時の腫瘍量は少ないほど治療効果が期待される (Kolb et al, *Blood*, 2008)。腫瘍量が少ない段階での治療は、再発検出後に TK リンパ球を速やかに調製し、安全性検査を迅速に終えて TK-DLI を行うことで達成されうる。前回の変更申請では、投与前検体の検査は *env* 遺伝子 PCR 増幅および逆転写酵素活性検査によって代替し、同じ検体を用いた S+L-テストは投与前検体の安全性確認を補足する検査として位置付け直した。これにより従来は 40 日以上かかっていた安全性検査を 1 週間程度に短縮できる。また、今回の変更申請における後述の遺伝子導入プロトコール変更により、安全性を損なうことなく TK リンパ球の体外培養期間を 14 日から 10 日に短縮できる。つまり現行法に比べて合計で約 1 ヶ月の短縮が可能であり、症例の治療成績向上に寄与すると考え、変更申請した。
- 2、TK リンパ球のクオリティ：現行プロトコールを用いて遺伝子導入と 14 日間の体外培養を行った場合、十分な細胞数は得られるものの、培養開始前のドナー T リンパ球に比してドナーリンパ球の抗原反応性や生体内での生存能が著しく減少する

ことが、初回申請後の 2002 年からの数年間のうちに前臨床試験ならびに臨床試験の双方において広く知られるようになった (Sauce D. *Blood*. 2002、 Merktel S. *Blood*. 2002、 Bondanza A. *Blood*. 2006、 Kaneko S. *Blood*. 2009)。また、機能低下のメカニズムがフェノタイプの変化を伴う“細胞疲労”であることについても多くの知見が得られるようになった (June CH. *JCI*. 2007)。実際、我々の 5 症例においても、投与時点で TK リンパ球は活性化マーカー CD25 の発現を既に減じており、移植後に検出可能であった期間も PCR レベルで中央値 28 日と効果を発揮するには不十分であった (表 3)。近年、欧米において自家移植あるいは同種移植後の双方で CD3/CD28 共刺激を用いた T リンパ球養子免疫療法の臨床試験が報告され、急性白血病 (Porter DL et al. *Blood*. 2006) 悪性リンパ腫 (Laport GG, *Blood*. 2003)、骨髄腫に伴う免疫不全 (Rapoport AP et al. *Nat Med*. 2005) においても治療成績向上が認められている。そこで我々は抗 CD3/CD28 抗体による CD3/CD28 共刺激を採用したプロトコールによって産生した TK-T リンパ球と現行プロトコールによって産生した TK-T リンパ球との相違点を、*in vitro* ならびにヒト化マウス *in vivo* モデルを用いて詳細に検討した (Bondanza A. Kaneko S)。その結果、CD3/CD28 共刺激による TK リンパ球は、従来の TK リンパ球に比して同種抗原反応性が有意に高く、生体内での生存も長期であり、通常の DLI に比した場合でも非劣勢であることが明らかになった。その一方で GCV 感受性に変化は無く、*in vitro*、*in vivo* とも GCV 投与で従来の TK リンパ球同様の細胞死を誘導可能であり、安全性に変化をもたらさないことを確認した。 更には CD3/CD28 共刺激が細胞周期回転と活性化を促進し、細胞死を抑制することから、遺伝子導入率と体外培養中の増殖率が向上し計 10 日間で目的の細胞数が得られるようになった。細胞調製ならびに同種抗原反応性、輸注リンパ球の生存可能性が有意に向上していること、GCV 感受性に変化がなく安全性が担保されていること、欧米では Phase I/II 試験が展開され一定の成績を収めていることなどから、本研究における細胞調製にも CD3/CD28 共刺激を取り入れることが、治療成績の向上、対象症例の利益につながると考え、変更申請を行った。

以下は変更報告書の各項目に対応する。

1. 総括責任者、総括責任者以外の研究者の異動があったため。
2. 一部の研究施設(東京大学・医科学研究所)で改組があったため。
3. 研究者の異動に伴い、担当できる役割分担に制限が生じたため。
4. S/Lテストは検査結果が確定するまでに 40 日を要する。S/Lテストの結果を待つと適切な治療時期を逃す可能性が高いため、投与前検体の検査は *env* 遺伝子 PCR 増幅および逆転写酵素活性検査によって代替し、同じ検体を用いた S/Lテストは投与前検体の安全性確認を補足する検査として位置付け直した。具体的には、3 種の検査を投与前に提出後、*env* 遺伝子 PCR 増幅および逆転写酵素活性検査の結果をもって投与を開始し、検査提出 40 日後に S/Lテストの結果が陽性であった場合は、速やかに投与後の患者末梢血ならびに血漿を用いて *env* 遺伝子 PCR および逆転写酵素活性検査を行い、いずれの一つでも陽性と判明したときは RCR 陽性と判断し、ガンシクロビル投与を行う。いずれも陰性の場合は S/Lテストを再度行い、陽性の場合にはガンシクロビル投与を行う。S/Lテスト陰性であれば次回の定期検査までの経過観察とする。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後の定期検査中に、上記 2 検査により再び RCR 陽性が疑われた場合には、S+L-テストによる確認検査を提出し、その結果を待たずに速やかにガンシクロビル投与を開始する。
5. SRL 社へコンサルトの結果、筑波大学附属病院検査部において施行可能な検査項目(無菌性試験、*env* 遺伝子 PCR 増幅、*Mus dunni* 細胞との共培養後の PG-1 S/Lテスト)が増えたため。
6. 抗 CD3 抗体 (OKT3) に替えて抗 CD3/CD28 抗体結合ビーズ (ClinExVivo) を用いる予定のため。
7. 初回申請後に一部の研究者が、本研究の遂行に直接的に有用な知見を得る機会を持ったため。
- 8① 一般に末梢血 T リンパ球はナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞への終末分化に伴い細胞障害性は増強するものの、リンパ節へのホーミング機能や抗原反応性を減じ、細胞死感受性が高くなることが知られている (Sallusto F. *Nature*. 1999. 図 2)。特に抗 CD3 抗体と高濃度 IL-2 を用いた末梢血 T リンパ球の長期体外培養は上述の終末分化を促進する。同条件によって 10 日間を超える拡大培養を行った結果、大部分の T リンパ球がエフェクターメモリー T リンパ球 (EM) あるいはエフェクター T リンパ球 (TE) となり、免疫記憶と抗原反応性の維持に関わるナイーブ T リンパ球ならびにセントラルメモリー (CM) T リンパ球を豊富に含む新鮮末梢血リンパ球と比較して、大きくその分布を変えることが知られる (Bondanza A *et al. Blood*. 2006. 図 3)。さらには、T リンパ球レパトワの偏移現象が起きることも知られており (Coito S *et al. Stem Cells Dev*. 2004)、結果的に抗原反応性が低く、細胞死感受性の高い短命なリンパ球集団、すなわち治療効果を期待し難い T リンパ球集団が長期拡大培養により産生されている。CD28 分子は T リン

バ球表面分子の一つで、抗原提示細胞上にある B7 分子からの刺激を細胞内に伝えて IL-2 の産生を促進して T リンパ球の活性化を推進する機能や、TCR を中心とした免疫シナプスを形成することでより強い TCR シグナルを細胞に伝える機能があり、CD3/CD28 分子の共刺激は遺伝子導入 T リンパ球の効果的な活性化に広く用いられる。欧米では GMP 基準に適合した臨床用の抗 CD3/CD28 抗体結合磁気ビーズが販売されており、それを用いたいくつかの臨床研究が報告されている (Laport GG et al. *Blood* 2003. Porter DL et al. *Blood*. 2006. Rapoport AP et al. *Nat. Med.* 2005)。我々の臨床研究では初期 5 例において体外遺伝子導入に伴う T リンパ球の終末分化が顕著であったため、臨床グレードの抗 CD3/CD28 抗体結合磁気ビーズを採用した HSV-TK 遺伝子導入プロトコルを開発し、同プロトコルで樹立された T リンパ球が抗原反応性を充分保っている長命な CM-T リンパ球であり、安全性確保に十分な GCV 感受性を備えていることを *in vitro* と *in vivo* (ヒト化動物モデル) で示した。具体的には、また抗 CD3/CD28 抗体刺激の採用により、T リンパ球の活性化に必要な時間が短縮され、刺激 48 時間後の活性化分子マーカーの発現が従来 72 時間以降の同マーカー発現と同等以上であることを確認した (Kaneko S et al. *Blood*. 2008. 図 4.5)。以上の研究結果ならびに欧米におけるフェイズ I 試験で CD3/CD28 刺激同種リンパ球の安全性が確認されたことから (Porter DL et al. *Blood*. 2006)、本遺伝子治療臨床研究における遺伝子導入プロトコルとして抗 CD3/CD28 抗体による刺激を採用した。(別添 17、18、19) なお ClinExVivo は米国 FDA により承認された Clinical grade の製品であり、本邦では Invitrogen 社の正規代理店であるベリタス社が、臨床研究用試薬として輸入・販売している。また、遺伝子導入プロトコル変更が治療成績へ影響を与える可能性があるため、改定プロトコルにより治療される症例(5名を予定)は治療の終了した 5 名とは別群として各種解析と評価を行う予定である。

②現在、本邦においてはセロイク (武田薬品)、イムネース (塩野義製薬) に加えてプロロイキン (カイロン/ニプロ) が GMP グレードの rhIL-2 として入手可能であるため、追記した。

③副総括責任者職を廃止したため、同職に関する記述を削除した。

④動物モデルによる基礎実験、ならびにイタリアにおける本遺伝子治療症例において、GVHD のコントロールのために 7 日間以上の GCV 投与が有効な例があったため、総括責任者の判断において GCV 投与を延長することができることとした。

9. 本プロトコルを遵守した場合、特に外来での経過観察症例において、医療上・研究上にも必要と思われる以上に頻回の検体採取がなされる例があったため、

10. 本臨床研究に深く関連する最新の論文を追加した。

11. 2007 年 12 月に英国において遺伝子治療に関連する白血病の発症例があったため

12. 筑波大学附属病院内に新たに、従来の施設に比して清浄度とセキュリティレベルの高い P2 レベル CPF が設置されたため、体外無菌操作を同所にて行う。

13. SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法について、最新のものに改訂した。また、実行委員会委員名簿を添付した。

14. 症例登録再開にあたり、現在までの 5 例の治療成績と今回の計画変更点についての情報提供が必要と考えたため。

表1 Characteristics of patients treated by TK-DLI

Case No.	Age	Disease	Donor	CR	Relapse	Notes
3	60/M	2ndary AML (M7)	MR NST	9	16	HR, Blast 75% in BM, CTx refractory
7	14/M	ALL (Precursor B)	MMR	30	12	HR, Blast 93% in BM
9	50/M	ALLL (Precursor T)	MR	7	26	HR, LN infiltration

MR: matched related donor, MMR: mismatched related donor, NST: non-myeloablative stem cell transplantation, HR: hematological relapse, BM: bone marrow, CTx: chemotherapy, IS: immunosuppressant, LN: Lymph node

表2 Clinical outcome of patients treated by TK-DLI

Case No.	Disease	BM	CR	LN	Day 7	Day 28
3	2ndary AML (M7)	75% in BM	7.7	-	1.0% Day 7	1.97
7	ALL (Precursor B)	9% in BM	6.7	17.0	NA	0.61
9	ALLL (Precursor T)	LN infiltration	8.6	4.1	3.4% Day 7	0.96

Case No.	Disease	PD	Notes	Day 28	Day 29
3	2ndary AML (M7)	PD	acute (grade II from day 18)*	18	38 [†]
7	ALL (Precursor B)	PD	-	14	954 [†]
9	ALLL (Precursor T)	PD	-	58	291 [†]

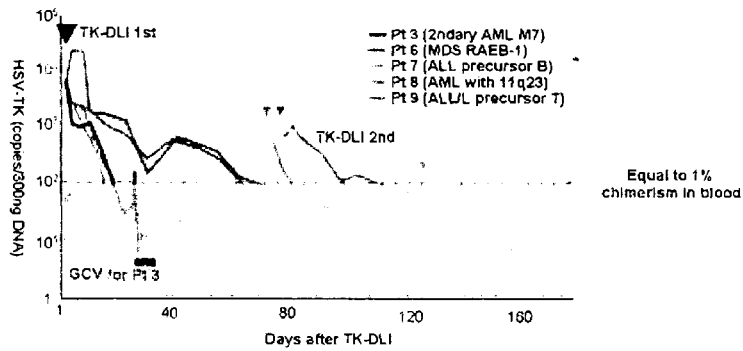
CR: complete remission, BM: bone marrow, PD: Progressive disease, *: with stage I skin lesion and stage I liver injury, †: set on day 24 as stage I skin lesion then progressed and extended with lip injury, **: complete remission in skin injury with drastic elimination of TK-T lymphocytes, but liver injury progressed due to an infiltration of leukemia cells, LN: Lymph node, ‡: dead patient, §: additional SCT from a matched unrelated donor have been performed on Dec/2006.

表3 Preparation and immuno-phenotypic characterization of genetically modified donor lymphocytes

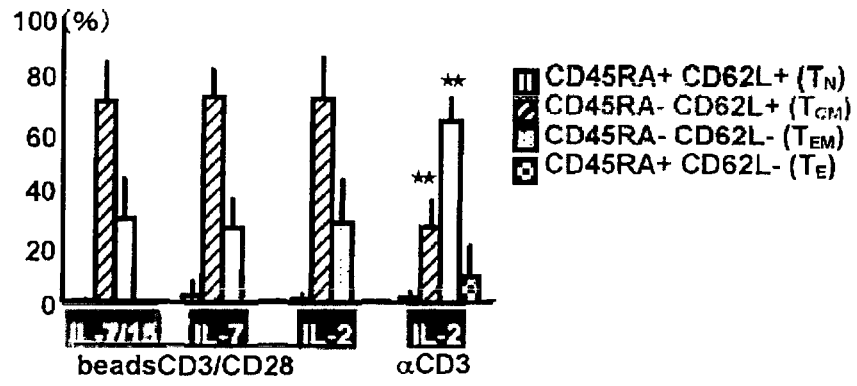
3	18.7	68.8	97.2	10.0 (23)	1.72					
7	10.0	83.0	64.9	7.1 (20)	4.94					
9*	16.6	94.2	91.7	7.2 (18)	2.92					
3	96.6	10.7	85.9	3.4	<1.0	<1.0	<1.0	15.6	NA	NA
7	96.9	52.1	42.7	7.4	<1.0	NA	NA	11.1	98.7	34.4
9*	97.3	28.8	64.9	7.1	<1.0	NA	NA	40.3	98.5	63.3

*: Ex vivo TK-T cell manipulation was finished on day 11, then TK-T lymphocytes were harvested and stored.

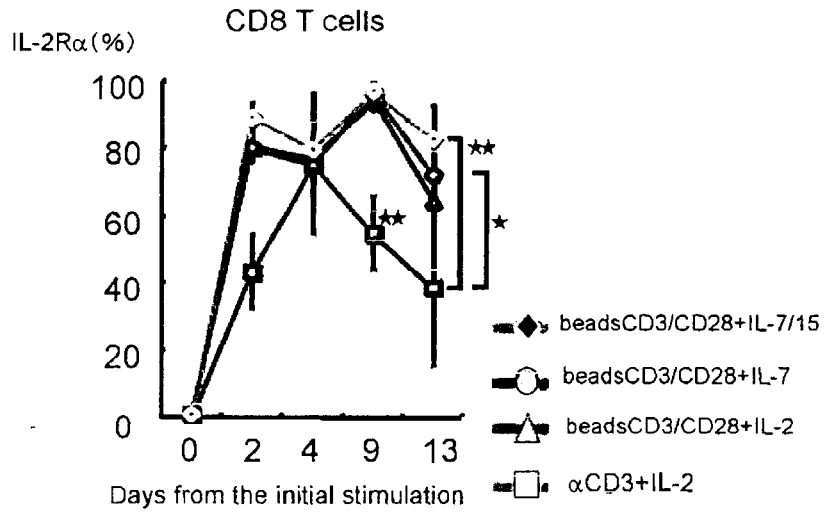
图1 Progressive elimination of TK-T lymphocytes in patients



☒ 4



☒ 5



「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナー Tリンパ球輸注療法」の臨床研究に参加される皆様へ

この文書は、あなたにお渡しした同意説明書の内容をおぎなう目的で2009年7月に作られました。

この治療研究が2003年に始まってから、すでに5人の患者さんがこの治療を受けました。その結果、遺伝子治療（遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法）をおこなっても、予想をしていなかったような重い副作用はおこらず、この治療が安全であることや、「ガンシクロビル」というお薬が患者さんの体の中から遺伝子が入ったリンパ球を除去する作用があることを確認しました。今後さらに、あなたを含めて5人の患者さんにこの治療を行い、安全であることを確かめたいと考えています。効果については、この遺伝子治療を行ったのち特別な治療を行わずに4年以上白血病が再発していない患者さんがいらっしゃる一方で、白血病細胞に対する治療効果が不十分で、別のドナーさんからもう一度移植をしたり、あるいはお亡くなりになったりした患者さんもいらっしゃいます。今、生存なさっている方は5人中2人ですが、遺伝子治療を行ったのち治療をしていない患者さんはこの2人中1人のみで、もう1人は別のドナーさんからもう一度移植を受けて生存していらっしゃいます。つまりこの遺伝子治療が効いた方は、現時点で20%です。この成績は決して満足できるものではなく、より効果のある治療法を開発するために、私たちははじめに治療した5人の患者さんの治療の内容や外国で行われている同じような治療法の内容を分析し、また試験管の中での実験や動物を用いた実験を繰り返して、より効果が出るように改良を加えました。

改良したのは、ドナーさんからのリンパ球を増やす方法です。同意説明書に書いてあるように、「レトロウイルスベクター」という「遺伝子の運び屋」を使って治療のための遺伝子をリンパ球に入れますが、そのためにドナーさんのTリンパ球に加える薬品を、今までの「抗CD3抗体」から、「抗CD3/CD28抗体結合ビーズ」へと変更したのです。このことによって最終的に得られる治療用ドナーTリンパ球の質がかなり良くなりました。動物実験では、白血病細胞が表面に出している「めじるし」を攻撃する力が強くなり、患者さんの体の中で治療用のTリンパ球が長く生き残るようになりました。一方、このリンパ球を「ガンシクロビル」でいつでも除去できるという特長に変わりはなく、「移植片対宿主病」などの危険な副作用がおこってもこれを止めることができることには変わりはありません。また、治療用ドナーTリンパ球を作る期間が短くなるので、いままでよりも一ヶ月ほど早く治療を受けられる可能性があります。

なお今までにこの研究で遺伝子治療を行った5人の患者さんの治療の内容、海外での成績や基礎的な実験（培養実験と動物実験）の結果、あるいは細胞調製法の詳しい内容などについて、更にお知りになりたい場合は、担当医までご相談ください。

説明者 _____ 説明日 _____

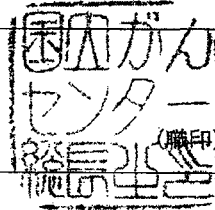
別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 21年 12月 7日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名称	国立がんセンター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567
	代表者 役職名・氏名	国立がんセンター 総長 廣橋 説雄



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
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 HSV-1 TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長 平家 勇司

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

初回申請年月日：平成20年6月9日

研究の名称	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HSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法
研究実施期間	平成21年5月11日（承認日）から3年間

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	
	氏名	平家 勇司	
実施の場所	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	国立がんセンター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部 部長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者
	青木 一教	国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者
	高上 洋一	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 臨床検査部長	臨床効果の評価
	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 第一領域外来部長	臨床効果の評価
	森 慎一郎	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 細菌検査室 医長	投与患者の診療
	金 成元	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13B病棟 医師	投与患者の診療
	福田 隆浩	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 12B病棟 医長	投与患者の診療
田野崎 隆二	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 輸血管理室 医長	投与患者の診療	
外部共同研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター-SFCMM -3に関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	<p>今回の変更報告は、研究者の職名変更、論文発表等による記載整備と変更及び一部研究計画の変更によるものであったが、いずれも軽微であると考えられた。</p> <p>以上のことから、迅速審査により、今回の変更報告を適当と認めることで差し支えないと判断した。</p> <p style="text-align: right;">国立がんセンター遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 国立がんセンター中央病院 院長 土屋 了介</p>		
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究	
研究の目的	<p>高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクター-SFCMM-3 を用いて単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK) 遺伝子を導入した同一ドナー由来の T リンパ球を追加輸注 (Add-back) する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討する。</p> <p><主要エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「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 HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」の安全性 ・ HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能 <p><副次的エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「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 HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」における感染症頻度、無病生存率、及び全般生存率 		
対象疾患	ヒト白血球抗原 (HLA) 一致又は 1 抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者		
変更時期	平成 21 年 9 月 17 日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	別紙 1 のとおり		
変更理由	別紙 2 のとおり		
今後の研究計画	変更後の遺伝子治療臨床研究実施計画書に基づき臨床研究を実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	まだ被験者は登録されていない。		


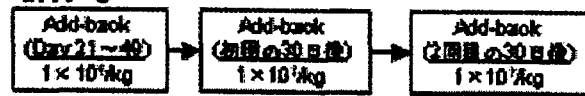
(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この報告書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

新旧対照表

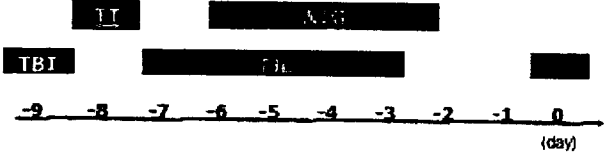
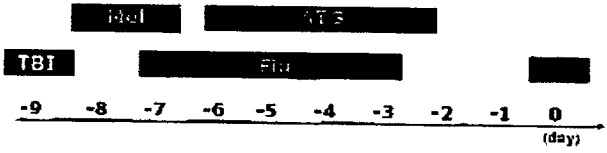
(第 4.7 版実施計画書からの変更事項表)

変更内容	変更前 (第 4.7 版)	変更後 (第 5.0 版)	変更理由 (変更理由一覧の No.)																									
1	表紙																											
(1)	P1、下 2～1 行 P1、下 2～1 行	作成年月日：平成 21 年 2 月 27 日 版番号： 4.7	作成年月日：平成 21 年 11 月 19 日 版番号： 5.0	改定のため (1-1)																								
2	記号・略号一覧表																											
(1)	P2、20 行 P2、20 行	LAM linear amplification-mediated PCR	LAM-PCR linear amplification-mediated PCR	記載整備 (2-1)																								
3	II.1 総括責任者の氏名																											
(1)	P7、5 行 P7、5 行	国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室・医長	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	組織名の変更 (3-1)																								
4	II.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割																											
(1)	P7、表 1 P7、表 1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部</td> <td>部長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室</td> <td>室長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者	青木一教	国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部</td> <td>部長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室</td> <td>室長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者	青木一教	国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者	人事異動 (4-1) 役割分担の変更 (4-2)
氏名	所属	役職	役割分担																									
吉田輝彦	国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者																									
青木一教	国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者																									
氏名	所属	役職	役割分担																									
吉田輝彦	国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者																									
青木一教	国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者																									

		高上洋一 国立がんセンタ ー中央病院 ・薬物療法部	薬物療 法部長	臨床効果の評価	高上洋一 国立がんセンタ ー中央病院 ・臨床検査部	臨床検 査部長	臨床効果の評価		
5	IV. 遺伝子治療臨床研究の目的								
(1)	P10、10～12行 P10、10～12行	…レトロウイルスベクター*3により導入し、 <u>ex vivo</u> で 拡大培養して遺伝子導入細胞を調製する。			…レトロウイルスベクター*3により <u>ex vivo</u> で導入し、 遺伝子が導入された細胞を分離後、拡大培養して遺伝子 導入細胞を調製する。			記載整備 (5-2)	
(2)	P10、図1 P10、図1	ステップ① 			ステップ① 			初回 Add-back 日程 変更のため (5-1)	
6	V.1.1 対象疾患に関する現時点での知見								
(1)	P18、2～11行 P18、2～10行	…と結論している。単一施設の結果としては極めて優れ た成績であると評価されており、欧米からの報告とは異 なっている。まとめると以下のとおりであった。 (省略) ・ HLA の適合度は臍帯血移植のほうが低かった。 (省略) 本邦からの東京大学医科学研究所附属病院の報告は、…			…と結論している。まとめると以下のとおりであった (省略) ・ HLA の一致度は臍帯血移植のほうが低かった。 (省略) 東京大学医科学研究所附属病院の報告は、…			記載整備 (6-3)	
(2)	P20、10行 P20、10行	造血細胞移植			造血幹細胞移植			記載整備 (6-3)	
(3)	P32、22～26行 P32、22～28行	その後、臨床プロトコルの改訂により目標症例数が 30 症例に増加されており、2008 年 3 月時点で進行中 である。2008 年 3 月～4 月に行なわれた欧州骨髄移植学 会での発表及びモルメド社から入手した情報によると、 2007 年 9 月時点で、51 例の症例登録が完了している。			その後、臨床プロトコルの改訂により目標症例数が 30 症例に増加されており、2008 年 10 月時点で進行中 である。Ciceri F らの文献(38)及びモルメド社から入 手した情報によると、2008 年 10 月時点で、54 例の症 例登録が完了している。そのうち 28 例に遺伝子導入ドナ ーT			論文が発表された ため (6-1)	

		そのうち 27 例に遺伝子導入ドナー T リンパ球が Add-back され、22 例で免疫系再構築が達成された。	リンパ球が Add-back され、22 例で免疫系再構築が達成された。 <u>造血幹細胞移植実施症例を対象とした intention-to-treat 解析によれば、完全寛解期の de novo 急性白血病症例における移植後 3 年全生存率は 49% であり、EBMT が集計した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のみの場合に比し、有意に改善を示している。</u>	
(4)	P32、下 5～P33、1 行 P32、下 3 行～ P33、2 行	【タカラバイオ株式会社の治験概要 (予定)】 モルメド社から輸入した本臨床研究と同一のレトロウイルスベクターを用いた治験が、タカラバイオ (株) により計画されている。この治験では…投与される。タカラバイオ (株) は第 I 相試験を国立がんセンター中央病院で平成 20 年度に開始する予定である。	【タカラバイオ株式会社の治験概要】 モルメド社から輸入した本臨床研究と同一のレトロウイルスベクターを用いた治験 (第 I 相試験) が、タカラバイオ (株) により国立がんセンター中央病院で平成 20 年度に開始された。この治験では…投与される。	最新の情報に更新 (6-2)
(5)	P12、6～12 行	…特に、HLA が適合した血縁者間での造血幹細胞移植は、既に確立した治療手段となっている。しかし、2 人の兄弟姉妹間で HLA が一致する確率は 1/4 であり、患者の他に 2 人の兄弟姉妹が存在するとしても、約 60% の患者は血縁者に HLA 適合ドナーが存在しない。このような場合、まずは、骨髄バンクを介して、HLA が適合又は 1 座不適合の非血縁者ドナーを探すこととなる。日本骨髄バンク (http://www.jmdp.or.jp/index.html) は、全米骨髄バンク (NMDP)、台湾骨髄バンク (BTCSCC)、韓国骨髄バンク (KMDP) と相互検索を提携して、HLA 1 座不適合までのドナーを高い確率で見出すシステムを充実させてきたが、…	…特に、HLA が一致した血縁者間での造血幹細胞移植は、既に確立した治療手段となっている。しかし、2 人の兄弟姉妹間で HLA が一致する確率は 1/4 であり、患者の他に 2 人の兄弟姉妹が存在するとしても、約 60% の患者は血縁者に HLA 一致ドナーが存在しない。このような場合、まずは、骨髄バンクを介して、HLA が一致又は 1 座不一致の非血縁者ドナーを探すこととなる。日本骨髄バンク (http://www.jmdp.or.jp/index.html) は、全米骨髄バンク (NMDP)、台湾骨髄バンク (BTCSCC)、韓国骨髄バンク (KMDP) と相互検索を提携して、HLA 1 座不一致までのドナーを高い確率で見出すシステムを充実させてきたが、…	記載整備 (6-3)
(6)	P15、表 2 P15、表 2	(省略) HLA 適合度 (省略) (省略)	(省略) HLA 一致度 (省略) (省略)	記載整備 (6-3)
(7)	P16、表 3	(省略)	(省略)	記載整備 (6-3)



	P16、表 3	HLA 適合度 $4/6 \geq 65\%$ (省略)	HLA 一致度 $4/6 \geq 65\%$ (省略)	
7	V.1.2 当該遺伝子治療臨床研究の概要			
(1)	P35、6、7行 P35、6、7行	2) HLA 適合又は HLA 1 座不一致の適切なドナーがない 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 座不一致の血縁ドナーがいる	2) HLA 適合 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切なドナーがない 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 抗原不一致の血縁ドナーがいる	血清型により HLA 適合を判断することを明確化 (7-1)
(2)	P35、下 9 行 P35、下 9 行	…<品質試験項目-2>は Add-back 後に試験を…	…<品質試験項目-2>は Add-back 前に試験を…	記載整備 (7-5)
(3)	P35、下 5 行 P35、下 5 行	…HLA 適合又は HLA 1 座不一致の血縁ドナーが見当たらない…	…HLA 一致又は HLA 1 抗原不一致の適切なドナーが見当たらない…	血清型により HLA 適合を判断することを明確化及び記載整備 (7-1、7-5)
(4)	P36、下 10~9 行 P36、下 11~8 行	…分取し、 4×10^6 個/kg を最少量として患者に移植する。	…分取する。 4.0×10^6 個/kg 以上を目標とし、得られた CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満の場合は、総括責任者及び治療に当たる分担研究者が協議して造血幹細胞移植を行うか否かを判断する。	目標値未満の CD34 陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため (7-3)
(5)	P36、下 7~6 行 P36、下 7~6 行	T 細胞除去ミスマッチ移植時の前処置は、モルメド社の治験 (TK007) と同様の内容で実施する計画である (図 9)。	T 細胞除去ミスマッチ移植時の前処置は、モルメド社の治験 (TK007) におけるチオテパ製剤をメルファラン製剤に変更して実施する計画である (図 9)。	移植前処置方法の変更 (7-2)

<p>(6)</p>	<p>P37、図9 P37、図9</p>	<p>Conditioning regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> - TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy - TI: Thioplea 13mg/kg - Flu: Fludarabine 40mg/m² - ATG: Anti-Thymocyte Globuline(Fresenius®) 5 mg/kg  <p style="text-align: center;">(day)</p> <p style="text-align: center;">HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p>Conditioning regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> - TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy - Mel: Melphalan 70mg/m² - Flu: Fludarabine 40mg/m² - ATG: Thymoglobulin (Merieux) 3 mg/kg  <p style="text-align: center;">(day)</p> <p style="text-align: center;">HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p>移植前処置方法の変更 (7-2)</p>												
<p>(7)</p>	<p>P37、2~8行 P37、2~8行</p>	<p>自発的な免疫系再構築の開始が確認されない場合には、T細胞除去ミスマッチ移植後の造血幹細胞の生着が見込まれる移植後42日目に、上記により調製したHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球1×10⁶個/kgを追加輸注(Add-back)する。その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、移植後72日目の時点で、1×10⁷個/kgのHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球を再度Add-backする。更に、その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、移植後102日目の時点で1×10⁷個/kgをAdd-backする。</p>	<p>自発的な免疫系再構築の開始が確認されない場合には、T細胞除去ミスマッチ移植後の造血幹細胞の生着を確認したうえで移植後21~49日目に、上記により調製したHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球1×10⁶個/kgを追加輸注(Add-back)する。その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、初回Add-back後30日目の時点で、1×10⁷個/kgのHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球を再度Add-backする。更に、その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、2回目Add-back後30日目の時点で1×10⁷個/kgをAdd-backする。</p>	<p>初回Add-back日程変更のため(7-4)</p>												
<p>(8)</p>	<p>P38、表12 P38、表12</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">評価事項</td> <td>モニタリング実施項目</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>移植生着</td> <td>骨髄像、キメリズム</td> </tr> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	移植生着	骨髄像、キメリズム	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">評価事項</td> <td>モニタリング実施項目</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>原疾患に 関する検</td> <td>臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関</td> </tr> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	原疾患に 関する検	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関	<p>記載整備(7-5)</p>
評価事項	モニタリング実施項目															
(省略)	(省略)															
移植生着	骨髄像、キメリズム															
評価事項	モニタリング実施項目															
(省略)	(省略)															
原疾患に 関する検	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関															

				査・観察	連症状	
		免疫系再構築	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等)	免疫系再構築	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等)、細胞生物学的解析及び分子生物学的解析	
		(省略)	(省略)	(省略)	(省略)	
8	V.1.3 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由					
(1)	P39、2～3行 P39、2～3行	本遺伝子治療の対象患者は、HLA 適合又は HLA 1 座不一致の血縁ドナーが見当たらない高リスク造血器悪性腫瘍患者である。		本遺伝子治療の対象患者は、HLA 適合 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切なドナーが見当たらない高リスク造血器悪性腫瘍患者である。		血清型により HLA 適合を判断することを明確化 (8-1)
(2)	P42、8行 P42、8行	…これらの点においても本遺伝子治療は…		…これらの点においても本遺伝子治療は…		記載整備 (8-2)
9	VII.3.1 遺伝子導入細胞の調製方法					
(1)	P73、下1行～ P74、3行 P73、下1行～ P74、5行	…抗 LNGFR 抗体を添加 (最大使用量を 2.5 mg として、 5×10^6 個の細胞あたり $1 \mu\text{g}$ の抗体) し、反応させる。細胞を SB で洗浄した後、 MgSO_4 液 (0.3 mL のマグネゾール)、組換えヒト DNase (5 mL の Pulmozyme) 及びマウス IgG に対する二次抗体結合磁気ビーズ (最大使用量を 20 mL として、…		…抗 LNGFR 抗体を添加 (最大使用量を 1 又は 2 培養ユニット数の場合は 1.25 mg、3 又は 4 培養ユニット数の場合は 2.5 mg として、 5×10^6 個の細胞あたり $1 \mu\text{g}$ の抗体) し、反応させる。細胞を SB で洗浄した後、 MgSO_4 液 (0.3 mL のマグネゾール)、組換えヒト DNase (5 mL の Pulmozyme) 及びマウス IgG に対する二次抗体結合磁気ビーズ (最大使用量を 1 又は 2 培養ユニット数の場合は 10 mL、3 又は 4 培養ユニット数の場合は 20 mL として、…		遺伝子導入細胞調製法の変更 (9-1)
10	VIII. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由					
(1)	P77、5～15行 P77、5～15行	またモルメド社は、これを用いて調製した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球に対して、造血幹細胞移植における付加的治療として、2003 年に欧州におけるオーファン医薬品の指定を受けており、 <u>現在</u> 、同ベクターを用いて本		またモルメド社は、これを用いて調製した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球に対して、造血幹細胞移植における付加的治療として、2003 年に欧州におけるオーファン医薬品の指定を受けており、同ベクターを用いて本臨床研		論文が発表されたため (10-1)

		臨床研究と同様の治験を欧州4施設において実施している。2005年12月に開催された米国血液学会における発表では、登録患者29例のうち17例に遺伝子導入Tリンパ球がAdd-backされ、その14例(82%)に免疫系再構築を確認している。また14例中6例(43%)にAdd-back後の急性GVHDが発症したが、うち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ている。免疫系再構築に至った14例では、その後の感染症頻度及び治療関連死が減少しており、途中経過ではあるが800日時点での全般生存率は46%に上り、EBMTが集計した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のみの場合に比し、有意に改善を示している。	究と同様の治験を欧州及びイスラエルの6施設において実施した。Ciceriら(38)によれば、登録患者54例のうち50例に造血幹細胞移植が実施され、うち28例に遺伝子導入Tリンパ球がAdd-backされ、その22例(79%)に免疫系再構築を確認している。また28例中10例(36%)にAdd-back後の急性GVHDが発症したが、うち9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ている。造血幹細胞移植実施症例を対象としたintention-to-treat解析によれば、完全寛解期のde novo急性白血病症例における移植後3年全生存率は49%であり、EBMTが集計した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のみの場合に比し、有意に改善を示している。	
(2)	P77、下5~4行 P77、下5~4行	現在、国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室において…	現在、国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室において…	組織名の変更 (10-2)
11	IX.1.1.1 遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会			
(1)	P79、11~下5行 P79、11~下5行	本委員会は国立がんセンター内外の専門家から構成される。 (省略) 国立がんセンター中央病院総合病棟 14A 医長 國頭英夫	本委員会は国立がんセンター外の専門家を含む委員から構成される。 (省略) 社会福祉法人三井記念病院呼吸器内科 科長 國頭英夫	効果安全性評価委員会委員の所属・職名変更 (11-1)
12	IX.1.2 本臨床研究の実施手順			
(1)	P80、下8~7行 P80、下8~7行	…Fludarabine 製剤、Thiotepa 製剤、Thymoglobulin 製剤、及び放射線全身照射 (total body irradiation;TBI) を用いた骨髄破壊的前処置…	…Fludarabine 製剤、Melphalan 製剤、Thymoglobulin 製剤、及び放射線全身照射 (total body irradiation;TBI) を用いた骨髄破壊的前処置…	移植前処置方法の変更、誤記の訂正 (12-1、12-4)
(2)	P80、下4~3行 P80、下4~1行	移植前処置後、CD34 陽性細胞の分離細胞 4.0×10^6 個/kg 以上を移植細胞として造血幹細胞移植を行う。	移植前処置後、CD34 陽性細胞の分離細胞 4.0×10^6 個/kg 以上を目標として造血幹細胞移植を行う。得られた	目標値未満の CD34 陽性細胞数であつ

			CD34 陽性分離細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満の場合には、総括責任者及び治療にあたる分担研究者が協議して造血幹細胞移植を行うか否かを判断する。	ても医師の判断により移植可としたため (12-2)
(3)	P80、下1行～ P81、2行 P81、2～5行	XI. 3「臨床研究実施スケジュール」の項の記載に従い、移植直後の転帰の確認及び自発的な免疫系再構築の開始の確認を目的に造血幹細胞移植30日後から40日後の間に被験者の検査・観察を行う。	XI. 3「臨床研究実施スケジュール」の項の記載に従い、移植後の転帰の確認を行うとともに、移植した造血幹細胞の生着を確認した後、初回の遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 予定日の前日までの間に自発的な免疫系再構築の開始の有無を確認する。	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(4)	P81、11～17行 P81、15～21行	<u>初回の Add-back</u> …受けた後、自発的な免疫系再構築の開始（移植後30日から40日の免疫表現型評価で…造血幹細胞移植日を0日として42日目に 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。	<u>初回の Add-back</u> …受けた後、移植した造血幹細胞の生着が確認でき、自発的な免疫系再構築の開始（初回 Add-back 予定日の前日までに行う免疫表現型評価で…造血幹細胞移植日を0日として21～49日目に 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。	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(5)	P81、下10～9行 P81、下8～7行	…初回の Add-back から30日後（造血幹細胞移植日を0日として72日目）に 1×10^7 個/kg の細胞数の…	…初回の Add-back から30日後に 1×10^7 個/kg の細胞数の…	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(6)	P81、下3～2行 P81、下2～1行	…2回目の Add-back から30日後（造血幹細胞移植日を0日として102日目）に 1×10^7 個/kg の細胞数の…	…2回目の Add-back から30日後に 1×10^7 個/kg の細胞数の…	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)

<p>(7)</p>	<p>P83、 21 P83、 21</p>	<pre> graph TD A[Day 42 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg] -- IR 無し --> B[Day 72 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] B -- IR 無し --> C[Day 102 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] </pre>	<pre> graph TD A[Day 21~49 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg] -- IR 無し --> B[初回 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] B -- IR 無し --> C[2回目 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg] </pre>	<p>初回 Add-back 日程変更のため (12-3)</p>
<p>13</p>	<p>IX.2.1 ドナーの選択基準及び除外基準</p>			
<p>(1)</p>	<p>P84、21行 P84、21~22行</p>	<p>3) 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。</p>	<p>3) 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 (経皮的測定でも可)。</p>	<p>記載整備 (13-2)</p>
<p>(2)</p>	<p>P84、下 2 行~ P85、3 行 P84、下 1 行~ P85、4 行</p>	<p>(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。</p>	<p>(1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有又は既往のある者。 (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有又は既往のある者。 (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有又は既往のある者。 (4) 間質性肺炎の現有又は既往のある者。 (5) 悪性腫瘍の現有又は既往のある者。</p>	<p>記載整備 (13-2)</p>

(3)	P85、12行 P85、13～23行	(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。	(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。 <u>なお、以下のいずれかに該当する者は、慎重に適格性を判定する。また、適格と判定された場合でも、G-CSF製剤の投与にあたり、特に慎重に対応する。</u> (1) <u>治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する者。</u> (2) <u>治療又は精密検査が必要な臨床検査値異常を有する者（軽度で是正可能と考えられる鉄欠乏性貧血を除く）。</u> (3) <u>神経障害を有する者。</u> (4) <u>薬物治療を必要としない高血圧、糖尿病を有する者。</u> (5) <u>高脂血症を有する者。</u> (6) <u>白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる者。</u> (7) <u>炎症性疾患を有する者。</u>	学会ガイドラインに合わせ、ドナー適格性判定時及びG-CSF投与時の注意事項を追加（13-1）
14	IX.2.2.1.1 仮登録時選択基準（被験者）			
(1)	P85、下10行 P86、3行	…最新の治療成績で、95%信頼下限が50%を超えている…	…最新の治療成績で、 <u>2年生存率の95%信頼下限が50%</u> を超えている…	記載整備（14-1）
(2)	P86、14～15行 P86、下10～9行	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ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。	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ月以上の生存が可能であると思われる、 <u>仮登録時の年齢が20歳以上60歳以下</u> の患者。	記載整備（14-2）
(3)	P85、19行 P85、下4行	…提供可能なHLA <u>適合</u> または1抗原不一致（血清型）…	…提供可能なHLA <u>一致</u> または1抗原不一致（血清型）…	記載整備（14-1）

15	IX.2.2.1.2 仮登録時除外基準 (被験者)			
(1)	P86、下7~6行 P87、6~8行	(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。	(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であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV 製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。	被験者除外基準の変更 (15-1)
16	IX.2.2.2.1 本登録時選択基準 (被験者)			
(1)	P87、16行~P88、2行 P87、下6行~ P88、20行	(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。* (省略) (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。 *: (3) の設定根拠 HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低 CD34 陽性細胞数については…純化後の CD34 陽性細胞数としては 4.0×10^6 個/kg 以上が必要であると <u>した。</u>	(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、あるいは、 <u>2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満であって、総括責任者及び治療を担当する分担研究者の協議により移植が適当であると判断された患者。</u> * (省略) (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。 *: (3) の設定根拠 HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低 CD34 陽性細胞数については…純化後の CD34 陽性細胞数としては 4.0×10^6 個/kg 以上が必要であると考えられる。しかし、移植する CD34 陽性細胞が 2.0×10^6 個/kg 以上であれば生着が期待できるので、 <u>2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満の CD34 陽性細胞が得られた場合には、総括責任者及び治療にあたる分担研究者の協議により移植を実施することも可とした。</u>	目標値未満の CD34 陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため (16-1)
17	IX.2.2.2.2 本登録時除外基準 (被験者)			
(1)	P88、4~7行	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガン	(1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガン	被験者除外基準の

	P88、22～24行	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。	シクロビル製剤にて治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。	変更、誤記の訂正 (17-1、17-2)
18	IX.3.3 被験者の本登録			
(1)	P89、9～10行 P89、下8～7行	…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、…	…純化後のCD34陽性細胞数が移植に最低限必要と考えられる 2.0×10^6 個/kgに満たなかった場合には、…	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(18-1)
19	IX.6.2.3.3 CD34陽性細胞分離			
(1)	P92、11～13行 P92、下5～1行	アフエーシス後は、直ちにCD34陽性細胞分離装置を用いCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフエーシス毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。	アフエーシス毎に、又は2日分のアフエーシス産物をまとめて、CD34陽性細胞分離装置を用いてCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフエーシス及びCD34陽性細胞分離毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。なお、移植細胞中のCD34陽性細胞数の目標を 4.0×10^6 個/kg以上とする。	CD34陽性細胞分離手順の変更のため、及び目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(19-1、19-2)
20	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植			
(1)	P92、14～17行 P93、1～8行	IX.6.2.4 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する。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。	IX.6.2.4 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する。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以上を目標とする)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。 得られた分離後のCD34陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg以上 4.0×10^6 個/kg未満の場合には、総括責任者及び治	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(20-1)

			療にあたる分担研究者の協議により移植を実施すること、及び生着が確認できればAdd-backを行うことも可とする。この場合も本臨床研究の実施方法に沿って治療・検査・観察等を行う。	
21	IX.6.2.5.1 初回の Add-back			
(1)	P92、下9行～ P93、1行 P93、12～22行	IX.6.2.5.1 初回の Add-back 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を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始（造血幹細胞移植後30日から40日間の免疫表現型評価で循環血液中CD3陽性細胞 >100 個/ μ lとなった場合）が…造血幹細胞移植日を0日として42日目に細胞数 1×10^6 個/kgの遺伝子導入Tリンパ球をAdd-backする。 ハプロタイプ一致…Add-backは行わず、造血幹細胞移植後42日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。	IX.6.2.5.1 初回の Add-back 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を受けた後、移植した造血幹細胞の生着が確認でき、自発的な免疫系再構築の開始（初回Add-back予定日の前日までに行う免疫表現型評価で循環血液中CD3陽性細胞 >100 個/ μ lとなった場合）が…造血幹細胞移植日を0日として21～49日目に細胞数 1×10^6 個/kgの遺伝子導入Tリンパ球をAdd-backする。 ハプロタイプ一致…Add-backは行わず、自発的な免疫系再構築の開始が確認された日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。	初回Add-back日程変更のため(21-1)
22	IX.6.2.5.2 2回目の Add-back			
(1)	P93、9～10行 P93、下3～2行	…免疫系再構築（初回のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築（初回のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(22-1)
(2)	P93、12～13行 P94、1行	…初回のAdd-backから30日後（造血幹細胞移植日を0日として72日目）に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	…初回のAdd-backから30日後に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	初回Add-back日程変更のため(22-2)
23	IX.6.2.5.3 3回目の Add-back			
(1)	P93、下12～11行 P94、11～12行	…免疫系再構築（2回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築（2回目のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(23-1)

(2)	P93、下9～8行 P94、14行	…2回目のAdd-backから30日後(造血幹細胞移植日を0日として102日目)に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	…2回目のAdd-backから30日後に 1×10^7 個/kgの細胞数の…	初回Add-back日程変更のため(23-2)
24	IX.6.2.5.4 3回目のAdd-back以降			
(1)	P94、1～2行 P94、下11～10行	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(24-1)
25	IX.6.2.6.1 GVHDに対する治療			
(1)	P94、下7行 P95、15行	● 治療開始7日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	● 治療開始5日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	学会ガイドラインの変更による(25-1)
26	IX.6.2.6.1 GVHDに対する治療 IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back			
(1)	P94、下2行～ P95、7行 P95、20～下3行	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。 IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back …Add-backすることができる。 <u>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。</u>	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。 <u>遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back後に発症した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。</u> IX.6.2.6.2 GVHD治療後の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back …Add-backすることができる。	記載整備(26-1)
27	IX.6.3.1.1 移植前処置			
(1)	P95、下7行～ P96、表15 P96、8行～表15	IX.6.3.1.1 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) +	IX.6.3.1.1 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) + melphalan 製剤(70 mg/m ² /日 Day -8～Day -7)	移植前処置方法の変更及び抗胸腺グロブリン(ATG)を1

		<p>fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m²/日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 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。 移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p> <p style="text-align: center;">表 15 移植前処置</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">Day</th> <th style="text-align: center;">-9</th> <th style="text-align: center;">-8</th> <th style="text-align: center;">-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TBI</td> <td>7.5 Gy</td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>thiotepa</td> <td>5 mg/kg/q12h</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>fludarabine phosphate</td> <td>40 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>Thymoglobulin</td> <td>3 mg/kg/日 (Merieux)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 mg/kg/日 (Fresenius)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+methylpredonisolone</td> <td>2 mg/kg/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢血幹細胞移植</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Day	-9	-8	-7	TBI	7.5 Gy		↓			thiotepa	5 mg/kg/q12h			↓		fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓	Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)						5 mg/kg/日 (Fresenius)					+methylpredonisolone	2 mg/kg/日					末梢血幹細胞移植						<p>+ fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m²/日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 (Merieux, 3 mg/kg/日, Day -6~Day -2) + 安静 (Day -1) を用いる。 移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p> <p style="text-align: center;">表 15 移植前処置</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">Day</th> <th style="text-align: center;">-9</th> <th style="text-align: center;">-8</th> <th style="text-align: center;">-7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TBI</td> <td>7.5 Gy</td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>melphalan</td> <td>70 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>fludarabine phosphate</td> <td>40 mg/m²/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>Thymoglobulin</td> <td>3 mg/kg/日 (Merieux)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>+methylpredonisolone</td> <td>2 mg/kg/日</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢血幹細胞移植</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Day	-9	-8	-7	TBI	7.5 Gy		↓			melphalan	70 mg/m ² /日			↓	↓	fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓	Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)					+methylpredonisolone	2 mg/kg/日					末梢血幹細胞移植						<p>品目に限定したため (27-1、27-2)</p>
		Day	-9	-8	-7																																																																																									
TBI	7.5 Gy		↓																																																																																											
thiotepa	5 mg/kg/q12h			↓																																																																																										
fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓																																																																																									
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)																																																																																													
	5 mg/kg/日 (Fresenius)																																																																																													
+methylpredonisolone	2 mg/kg/日																																																																																													
末梢血幹細胞移植																																																																																														
		Day	-9	-8	-7																																																																																									
TBI	7.5 Gy		↓																																																																																											
melphalan	70 mg/m ² /日			↓	↓																																																																																									
fludarabine phosphate	40 mg/m ² /日				↓																																																																																									
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)																																																																																													
+methylpredonisolone	2 mg/kg/日																																																																																													
末梢血幹細胞移植																																																																																														
28	IX.6.3.1.2 前処置薬剤投与法																																																																																													
(1)	P96、2行 P96、下4行	…前処置薬剤の投与量は、本登録時の身長、体重及び…	…前処置薬剤の投与量は、仮登録時の身長、体重及び…	記載整備 (28-3)																																																																																										
(2)	P96、下9~8行 P97、9~10行	(1) <u>チオテパ (thiotepa)</u> チオテパ製剤 5 mg/kg/を1日2回、4時間かけて経静脈的に投与する。	(1) <u>メルファラン (melphalan)</u> メルファラン製剤 70 mg/m ² /日を Day -8 と Day -7 の2日間、経静脈的に投与する。	移植前処置方法の変更 (28-1)																																																																																										

(3)	P97、10～13行 P98、1～3行	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	ATG を 1 品目に限定したため (28-2)
29	IX.6.3.3 併用禁止療法			
(1)	P98、下 6～5 行 P99、11～16 行	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GCV 製剤・ACV 製剤の投与は禁止する。CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GVHD 発症時の治療としての GCV 投与を除き、GCV 製剤及び同様の作用機序を有する ACV 製剤・バラシクロビル製剤等の投与は、やむを得ない場合 (単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹に対する局所投与又は経口投与) を除き原則禁止とする (但し、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前 24 時間以内は不可)。CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	薬剤使用基準の変更 (29-1)
30	IX.6.4.1 被験者の適格性他の確認に関する検査・観察			
(1)	P99、19 行 P100、4 行	…HLA 適合又は 1 抗原不一致の血縁ドナーの有無…	…HLA 一致又は 1 抗原不一致の適切なドナーの有無…	誤記の訂正 (30-1) 記載整備 (30-2)
31	IX.6.4.6 原疾患に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行 P100、下 1 行～ P101、1 行	…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	…分子生物学的検査 (キメラ遺伝子 mRNA の定量)、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)	不要な検査項目の削除 (31-1) 誤記の訂正及び説明の補足 (31-2)
32	IX.6.4.8 免疫系再構築の判定に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	検査・観察の実施時

	<p>P101、下12行～ P102、19行</p>	<p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。</p> <p>(3) 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 細胞内サイトカインの測定、<u>Pentamer</u>解析…により評価する。 (省略) <u>Pentamer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。</p>	<p><u>XI.3「臨床研究実施スケジュール」に記載のスケジュールに加え、免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p> <p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。 <u>免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p> <p>(3) 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 細胞内サイトカインの測定、<u>Multimer (Tetramer 又は Pentamer)</u>解析…により評価する。 (省略) <u>Multimer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。 <u>細胞内サイトカインの測定及びMultimer解析は免疫系再構築後2週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び1年に、T細胞レパトア解析及びTREC解析は免疫系再構築後2週、6ヵ月及び1年に実施する。</u></p>	<p>期の明確化 (32-1) 記載整備 (32-2)</p>
<p>33</p>	<p>IX.6.4.10.5 研究終了後の追跡調査</p>			
<p>(1)</p>	<p>P102、下9行 P103、12～13行</p>	<p>(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)</p>	<p>(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)</p>	<p>当該検査・観察は臨床研究終了後に実施することを明確</p>

			なお、免疫系再構築に関する検査・観察の一部は本臨床研究終了後に実施する。	化 (33-1)																		
34	IX.6.6.1.2 安全性に関する判定基準・評価方法																					
(1)	P106、10～11行 P107、2～3行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日～	日本語訳改版のため (34-1)																		
(2)	P106、下1行～ P107、表18 P107、7行～表18	<p>…以下の4分類で判定する (表18)。</p> <p style="text-align: center;">表18 因果関係の分類</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>因果関係</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) 関連あり</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(2) 関連がある かもしれない</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(3) おそらく 関連なし</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>(4) 関連なし</td> <td>(省略)</td> </tr> </tbody> </table>	因果関係	判定基準	(1) 関連あり	(省略)	(2) 関連がある かもしれない	(省略)	(3) おそらく 関連なし	(省略)	(4) 関連なし	(省略)	<p>…以下の3分類で判定する (表18)。</p> <p style="text-align: center;">表18 因果関係の分類</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>因果関係</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>否定できない</td> <td>明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。</td> </tr> <tr> <td>否定できる</td> <td>明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。</td> </tr> </tbody> </table>	因果関係	判定基準	否定できない	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。	否定できる	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。	不明	(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。	因果関係の分類の変更 (34-2)
因果関係	判定基準																					
(1) 関連あり	(省略)																					
(2) 関連がある かもしれない	(省略)																					
(3) おそらく 関連なし	(省略)																					
(4) 関連なし	(省略)																					
因果関係	判定基準																					
否定できない	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。																					
否定できる	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。																					
不明	(評価時点における) 情報不足または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。																					
35	IX.6.6.2.2 免疫系再構築に関する判定基準・評価方法																					
(1)	P108、9行 P107、下2～1行	(1) XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、 <u>免疫</u> 表現系に関する検査を行い、…	(1) XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従い、 <u>末梢</u> 血中のCD3陽性リンパ球数の測定を行い、…	記載整備 (35-1)																		
(2)	P108、15行 P108、5行	(3) 細胞内サイトカインの測定、 <u>Pentamer</u> 解析、…	(3) 細胞内サイトカインの測定、 <u>Multimer</u> 解析、…	記載整備 (35-1)																		

36	IX.6.6.4.1 個々の被験者での中止			
(1)	P109、8～10行 P108、下9～5行	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● <u>分離後のCD34陽性細胞数が2.0×10^6個/kg以上、4.0×10^6個/kg未満であり、総括責任者及び治療にあたる分担研究者の協議により移植を実施しない場合</u> ● 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 	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため（36-1）
(2)	P109、下11～9行 P109、9～10行	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● <u>重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時</u> ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	中止判定基準の変更（36-2）
(3)	P110、8～10行 P109、下7～6行	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● <u>重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時</u> ● RCRの出現が認められた時 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● RCRの出現が認められた時 	中止判定基準の変更（36-2）
37	IX.6.7 重篤な有害事象が発現した場合の措置			
(1)	P111、13～14行 P110、下1行～ P111、1行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日～	日本語訳改版のため（37-1）
38	IX.6.10.2 個人情報の取得と利用に関する制限			
(1)	P114、5行 P113、下10行	…規程等の柔軟な意運用を…	…規程等の柔軟な運用を…	記載整備（38-1）
39	X. 用語説明			

(1)	P117、8～10行 P117、8～12行	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、現在イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設の計 4 施設での臨床第 I-II 相試験 (TK007) を実施中。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、ドイツ 1 施設、ギリシャ 1 施設の計 6 施設での臨床第 I-II 相試験 (TK007) を実施した。また、イタリアで臨床第 III 相試験 (TK008) を開始し、欧州を中心とした多施設に拡大する計画である。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	最新の情報に更新 (39-1)
-----	--------------------------	--	---	-----------------

40	XI. 遵守する法令/省令など			
(1)	P119、6～7行 P119、6～7行	(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)	(2) 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百十五号、平成 20 年 7 月 31 日)	指針改正のため (40-1)

41 XI.3. 臨床研究実施スケジュール

(1)	P128～129、表 19 P128～129、表 19	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(省略)</th> <th colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</th> <th rowspan="2">(省略)</th> <th rowspan="2">患者生存中 1 年毎</th> </tr> <tr> <th>42 日以前</th> <th>42 日</th> <th>72 日</th> <th>102 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 1 年毎	42 日以前	42 日	72 日	102 日	(省略)							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	○ ²						免疫学的検査							感染症検査	○ ⁴						尿定性	○ ⁴						(省略)							原疾患に関する検査・観察							(省略)							<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">(省略)</th> <th colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</th> <th rowspan="2">(省略)</th> <th rowspan="2">患者生存中 中止時 1 年毎</th> </tr> <tr> <th>生着確認後</th> <th>21～49 日</th> <th>初回の 30 日後</th> <th>2 回目の 30 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>○²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>○⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 中止時 1 年毎	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後	(省略)							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	○ ²					○	免疫学的検査						○	感染症検査	○ ⁴					○	尿定性	○ ⁴					○	(省略)							原疾患に関する検査・観察						○	(省略)							<p>初回 Add-back 日程変更のため (41-1) 免疫系再構築に関する検査日程の明確化 (41-2) 記載整備 (41-3) 誤記の訂正 (41-4)</p>
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 1 年毎																																																																																																																																																																
	42 日以前	42 日	72 日	102 日																																																																																																																																																																		
(省略)																																																																																																																																																																						
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	○ ²																																																																																																																																																																					
免疫学的検査																																																																																																																																																																						
感染症検査	○ ⁴																																																																																																																																																																					
尿定性	○ ⁴																																																																																																																																																																					
(省略)																																																																																																																																																																						
原疾患に関する検査・観察																																																																																																																																																																						
(省略)																																																																																																																																																																						
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				(省略)	患者生存中 中止時 1 年毎																																																																																																																																																																
	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後																																																																																																																																																																		
(省略)																																																																																																																																																																						
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	○ ²					○																																																																																																																																																																
免疫学的検査						○																																																																																																																																																																
感染症検査	○ ⁴					○																																																																																																																																																																
尿定性	○ ⁴					○																																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																																						
原疾患に関する検査・観察						○																																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																																						

		(省略) **：末梢血幹細胞採取終了翌日に行われるため、7日、8日の場合もある。	有害事象*6 (省略) **：末梢血幹細胞採取前及び終了直後、並びに最終回末梢血幹細胞採取の翌日及び7日後に行われる。	
42	XI.7 同意説明文書及び同意文書（被験者用）、2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者			
(1)	P139、16～21行 P137、16～21行	総括責任者：平家勇司（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室 医長） 分担研究者：(省略) 高上洋一（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・薬物療法部長）	総括責任者：平家勇司（国立がんセンター中央病院・臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長） 分担研究者：(省略) 高上洋一（国立がんセンター中央病院 臨床検査部 臨床検査部長）	組織名の変更及び人事異動（42-1）
43	同上、5.2.3 ガンシクロビル（Ganciclovir: GCV）の使用に伴い予期される危険（副作用）			
(1)	P152、3～13行 P150、3～18行	なお、サイトメガロウイルス感染症の治療薬としてのガンシクロビル（GCV）の重大な副作用として、汎血球減少（血液中の赤血球、白血球、血小板、全ての血球が減少した状態）、重篤な白血球減少、重篤な血小板減少、腎不全（腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態）、膵炎（すい臓の炎症で腹部・背部の痛みがある）、深在性血栓性静脈炎（主に足の静脈に血液の塊ができ、その部分の血流が悪くなり、炎症をおこした状態。その塊が血流に乗って他臓器に運ばれ障害を起こすこともある）、昏睡、錯乱、けいれん発作、敗血症（細菌が血液中に入って、全身が感染した状態）および消化管出血が知られています。…治療することとしています。	なお、サイトメガロウイルス感染症の治療薬としてのガンシクロビル（GCV）の重大な副作用として、 <u>骨髄抑制</u> （骨髄が障害され、血球成分が減少した状態）、汎血球減少（血液中の赤血球、白血球、血小板、全ての血球が減少した状態）、 <u>再生不良性貧血</u> 、白血球減少、 <u>好中球減少</u> 、 <u>貧血</u> 、 <u>血小板減少</u> 、腎不全（腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態）、膵炎（すい臓の炎症で腹部・背部の痛みがある）、深在性血栓性静脈炎（主に足の静脈に血液の塊ができ、その部分の血流が悪くなり、炎症をおこした状態。その塊が血流に乗って他臓器に運ばれ障害を起こすこともある）、昏睡、錯乱、けいれん発作、 <u>精神病性障害</u> 、 <u>幻覚</u> 、 <u>激越</u> （感情が高ぶってじっとしてられない状態）、敗血症（細菌が血液中に入って、全身が感	GCV 製剤添付文書の変更による（43-1）

			<p>染した状態) および消化管出血が知られています。…治療することとしています。</p> <p><u>動物実験の結果から、女性が妊娠しにくくなったり男性の精子を作る能力が低下したりするおそれがあります。また、動物実験において、催奇形性(妊娠中に使用すると胎児に奇形を起こす性質)、変異原性(突然変異を起こす性質)及び発がん性が報告されています。</u></p>	
44	同上、7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況			
(1)	<p>P156、10行～ P157、12行 P154、10行～ P155、13行</p>	<p><国内の治験・遺伝子治療臨床研究> (省略)…課題名で行われています(総括責任者:長澤俊郎 筑波大学臨床医学系血液内科教授)。 (省略) <海外の治験> (省略)…2007年9月時点で、51名の症例登録が完了しており、そのうち27名の患者さんに実際に遺伝子導入されたドナーTリンパ球が輸注されています。安全性・有効性に関する最終報告書は作成されたとの報告はありません。</p> <p>最新の途中解析の結果報告によりますと、免疫能の回復についての評価では、遺伝子導入ドナーTリンパ球が輸注された27名中22名(およそ80%)で初期の有効性が確認されています。</p> <p>一方、有害事象(治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと)は、51名の登録症例において375件が報告されています。このうち283件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生しており、そのうち、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした(GVHD、発熱など)。また、</p>	<p><国内の治験・遺伝子治療臨床研究> (省略)…課題名で行われています(総括責任者:千葉滋 筑波大学人間総合科学研究科血液内科教授)。 (省略) <海外の治験> (省略)…2002年8月から2008年3月までの間に54名の症例登録が完了しており、そのうち28名の患者さんに実際に遺伝子導入されたドナーTリンパ球が輸注されています。安全性・有効性に関する最終報告書はまだ作成されていません。</p> <p>最新の途中解析の結果報告によりますと、免疫能の回復についての評価では、遺伝子導入ドナーTリンパ球が輸注された28名中22名(およそ80%)で初期の有効性が確認されています。</p> <p>一方、有害事象(治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと)については、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした(GVHD、発熱など)。また、重篤な有害事象は92件報告されており、このうち遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2件</p>	<p>論文が発表されたため(44-1) 総括責任者及び筑波大学の組織名変更のため(44-2)</p>

		重篤な有害事象は 108 件報告されており、このうち 81 件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生し、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2 件の GVHD が報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、急性の GVHD は grade I が 1 例、grade II が 7 例、grade III が 1 例、及び grade IV が 1 例の計 10 例で発症し、慢性の GVHD は 1 例で発症しました。	の GVHD が報告されています。なお、感染症については造血幹細胞移植された 50 症例において重篤感染症は 70 例発生し、内 53 例は造血幹細胞移植後 130 日以内に発生しましたが、遺伝子導入ドナーリンパ球を投与し免疫再構築を獲得した症例では再構築していない場合より感染症の発生数、重篤性ともに低いと報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、急性の GVHD は grade I が 1 例、grade II が 7 例、grade III が 1 例、及び grade IV が 1 例の計 10 例で発症し、慢性の GVHD は 1 例で発症しました。	
45	同上、9.1 今回の遺伝子治療の対象となる患者さん			
(1)	P158、3～4 行 P155、下 2～1 行	…HLA 適合または 1 座不一致の適切なドナーが見つからず…	…HLA 一致または 1 抗原不一致の適切なドナーが見つからず…	血清型により HLA 適合を判断することを明確化 (45-1) 記載整備 (45-2)
(2)	P158、4～5 行 P156、1 行	…血縁者間 HLA ハプロタイプ不一致以外に適切なドナーが見つからない患者さん…	…血縁者間 HLA ハプロタイプ一致以外に適切なドナーが見つからない患者さん…	記載整備 (45-2)
(3)	P158、14 行 P156、10～11 行	・高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期	・高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期 ・急性リンパ性白血病の第二以上の寛解期	記載整備 (45-2)
46	同上、9.4 治療スケジュールと検査項目			

<p>(1)</p>	<p>P159、☒ P157、☒</p>	<p>Day 42 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg</p> <p>IR無</p> <p>Day 72 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg</p> <p>IR無</p> <p>Day 102 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg</p> <p>1回目の補助的追加輸注：造血幹細胞移植日を0日として、42日時点で免疫系の再構築が確認されない場合に投与されます。</p> <p>2回目の補助的追加輸注：1回目の追加輸注（Add-back）から30日後に免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に投与されます。</p> <p>3回目の補助的追加輸注：2回目の追加輸注（Add-back）から30日後に免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に投与されます。</p>	<p>Day 21~49 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁶個/kg</p> <p>IR無</p> <p>初回 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg</p> <p>IR無</p> <p>2回目 Add-back 30日後 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 1×10⁷個/kg</p> <p>1回目の補助的追加輸注：造血幹細胞移植日を0日として、<u>前日</u>までに免疫系の再構築が確認されない場合に投与されます。</p> <p>2回目の補助的追加輸注：免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に、<u>1回目の追加輸注（Add-back）</u>から30日後に投与されます。</p> <p>3回目の補助的追加輸注：免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に、<u>2回目の追加輸注（Add-back）</u>から30日後に投与されます。</p>	<p>初回 Add-back 日程変更のため（46-1）</p>
<p>(2)</p>	<p>P159、☒ P157、☒</p>	<p>1年ごとに診察・検査があります。</p>	<p>最初の1年間は2~3回、それ以降は1年ごとに診察・検査があります。</p>	<p>長期フォローアップ日程の明確化（46-2）</p>
<p>(3)</p>	<p>P160、10~15行 P158、10~16行</p>	<p>…十分な免疫系の再構築が確認できない場合には、移植から42日目に、免疫系再構築を促進させる目的で、遺伝子導入ドナーTリンパ球の補助的追加輸注（Add-back）を行います。この追加輸注（Add-back）によっても十分な免疫系再構築が確認できない場合には、72日目にも第2回目の追加輸注（Add-back）、その後の状態によってはさらに102日目にも第3回目の追加輸注（Add-back）を行いますので、…</p>	<p>…十分な免疫系の再構築が確認できない場合には、移植から21~49日目に、免疫系再構築を促進させる目的で、遺伝子導入ドナーTリンパ球の補助的追加輸注（Add-back）を行います。この追加輸注（Add-back）によっても十分な免疫系再構築が確認できない場合には、<u>初回の追加輸注（Add-back）</u>から30日後にも第2回目の追加輸注（Add-back）、その後の状態によってはさらに第2回目の追加輸注（Add-back）から30日後にも第3回目の追加輸注（Add-back）を行いますので、…</p>	<p>初回 Add-back 日程変更のため（46-1）</p>

(4)	P160、下10行 P158、下10~9行	…それ以降も毎年1回、…	…それ以降も <u>最初の1年間は2~3回</u> 、2年目からは毎年1回、…	長期フォローアップ日程の明確化 (46-2)																																																																																																																																																																																																											
(5)	P161、2~4行 P159、2~4行	移植後の免疫系の再構築の状況によって、 <u>42日、72日、102日に追加輸注 (Add-back) が必要となる場合も想定</u> されます。	移植後の免疫系の再構築の状況によって、 <u>21~49日、その30日後、さらにその30日後に追加輸注 (Add-back) が必要となる場合も想定</u> されます。	初回 Add-back 日程変更のため (46-1)																																																																																																																																																																																																											
(6)	P161、6行 P159、6~8行	…の時点で行います。それ以降は毎年1回、…	…の時点で行います。 <u>さらに、免疫系が再構築されてから2週、1ヵ月、3ヵ月の時点に免疫系再構築に関する検査を行います。</u> それ以降、 <u>最初の1年間は2~3回</u> 、2年目からは毎年1回、…	長期フォローアップ日程の明確化 (46-2)																																																																																																																																																																																																											
(7)	P162、表 P160、表	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">移植後 (移植日を0として)</th> <th rowspan="2">研究終了後</th> </tr> <tr> <th>(省略)</th> <th>42日以前</th> <th>42日</th> <th>72日</th> <th>102日</th> <th>(省略)</th> <th>1年毎</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>診察</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>臨床検査のための採血</td> <td></td> <td>○¹</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尿検査</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>病気になる検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>レトロウイルスペクターの増殖の検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>挿入変異の検査のための採血</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>免疫系再構築の判定に関する検査・観察</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>GVHDの観察</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		移植後 (移植日を0として)				研究終了後	(省略)	42日以前	42日	72日	102日	(省略)	1年毎	診察		○					○	臨床検査のための採血		○ ¹					○	尿検査		○					○	(省略)								病気になる検査・観察								(省略)								レトロウイルスペクターの増殖の検査							○	挿入変異の検査のための採血							○	免疫系再構築の判定に関する検査・観察		○	○				○	GVHDの観察		○	○	○	○		○	(省略)								<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">移植後 (移植日を0として)</th> <th rowspan="2">中止時</th> <th rowspan="2">研究終了後</th> </tr> <tr> <th>(省略)</th> <th>生着確認後</th> <th>21~49日</th> <th>初回の30日後</th> <th>2回目の30日後</th> <th>(省略)</th> <th>1年毎</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>診察</td> <td></td> <td>○¹</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>臨床検査のための採血</td> <td></td> <td>○¹</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尿検査</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>病気になる検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>レトロウイルスペクターの増殖の検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>挿入変異の検査のための採血</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>免疫系再構築の判定に関する検査・観察</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>GVHDの観察</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		移植後 (移植日を0として)				中止時	研究終了後	(省略)	生着確認後	21~49日	初回の30日後	2回目の30日後	(省略)	1年毎	診察		○ ¹					○	臨床検査のための採血		○ ¹					○	尿検査		○					○	(省略)								病気になる検査・観察							○	(省略)								レトロウイルスペクターの増殖の検査							○	挿入変異の検査のための採血							○	免疫系再構築の判定に関する検査・観察		○	○				○	GVHDの観察		○		○	○		○	(省略)								初回 Add-back 日程変更のため (45-1) 免疫系再構築に関する検査日程の明確化 (45-2) 記載整備 (46-3)
	移植後 (移植日を0として)				研究終了後																																																																																																																																																																																																										
	(省略)	42日以前	42日	72日		102日	(省略)	1年毎																																																																																																																																																																																																							
診察		○					○																																																																																																																																																																																																								
臨床検査のための採血		○ ¹					○																																																																																																																																																																																																								
尿検査		○					○																																																																																																																																																																																																								
(省略)																																																																																																																																																																																																															
病気になる検査・観察																																																																																																																																																																																																															
(省略)																																																																																																																																																																																																															
レトロウイルスペクターの増殖の検査							○																																																																																																																																																																																																								
挿入変異の検査のための採血							○																																																																																																																																																																																																								
免疫系再構築の判定に関する検査・観察		○	○				○																																																																																																																																																																																																								
GVHDの観察		○	○	○	○		○																																																																																																																																																																																																								
(省略)																																																																																																																																																																																																															
	移植後 (移植日を0として)				中止時	研究終了後																																																																																																																																																																																																									
	(省略)	生着確認後	21~49日	初回の30日後			2回目の30日後	(省略)	1年毎																																																																																																																																																																																																						
診察		○ ¹					○																																																																																																																																																																																																								
臨床検査のための採血		○ ¹					○																																																																																																																																																																																																								
尿検査		○					○																																																																																																																																																																																																								
(省略)																																																																																																																																																																																																															
病気になる検査・観察							○																																																																																																																																																																																																								
(省略)																																																																																																																																																																																																															
レトロウイルスペクターの増殖の検査							○																																																																																																																																																																																																								
挿入変異の検査のための採血							○																																																																																																																																																																																																								
免疫系再構築の判定に関する検査・観察		○	○				○																																																																																																																																																																																																								
GVHDの観察		○		○	○		○																																																																																																																																																																																																								
(省略)																																																																																																																																																																																																															

		(省略) 1: 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	(省略) 1: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回 2: 研究終了からの1年間に2回	
(8)	P162、下3~1行 P160、下4~1行	それ以降は毎年1回、長期フォローアップとして診察・ 検査が必要となります。この長期フォローアップとして の診察・検査は原則外来で受診いただき、1年間に1回 となります。	それ以降は、最初の1年間は2~3回、2年目からは毎 年1回、長期フォローアップとして診察・検査が必要と なります。この長期フォローアップとしての診察・検査 は原則外来で受診いただきます。	免疫系再構築に関 する検査日程の明 確化(46-2)
47	同上、9.7 遺伝子治療臨床研究の中止について			
(1)	P163、下14~11 行 P161、下14~10 行	より安全にCD34陽性細胞を移植するためには、患者 さんの体重1kg当たり 4×10^6 個以上のCD34陽性細胞が 必要とされています。本遺伝子治療臨床研究では、ドナ ーの方より必要な細胞数のCD34陽性細胞が採取できな かった場合は、安全に造血幹細胞移植を実施することが 困難なため、本研究を中止させていただくことになりま す。	CD34陽性細胞を移植するためには、患者さんの体重 1kg当たり 2×10^6 個以上、より安全に移植するためには 4×10^6 個以上のCD34陽性細胞が必要とされています。 本遺伝子治療臨床研究では、ドナーの方より最低限必要 な細胞数のCD34陽性細胞が採取できなかった場合は、 安全に造血幹細胞移植を実施することが困難なため、本 研究を中止させていただくことになります。	目標値未満のCD34 陽性細胞数であっ ても医師の判断に より移植可とした ため(47-1)
48	同上、13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師			
(1)	P168、下13~11 行 P166、下13~11 行	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 薬物療法部 (職名・医師名・診療科) 薬物療法部長 高上洋一 薬物療法部 (職名・医師名・診療科)	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 臨床試験・治療開発部 (職名・医師名・診療科) 臨床検査部長 高上洋一 臨床検査部 (職名・医師名・診療科)	組織名の変更及び 人事異動(48-1)

49	XI.8 同意説明文書及び同意文書（ドナー用）、2.4 血縁者間のハプロタイプ一致造血幹細胞移植の問題点と遺伝子治療臨床研究			
(1)	P177、図1 P175、図1	入院のうえ、G-CSF投与、 末梢血幹細胞採取（2～5日）	入院のうえ、G-CSF投与（2～5日）、 末梢血幹細胞採取、健康診断（5日）	記載整備（49-3）
(2)	P177、図1 P175、図1	終了	終了 ↓ 末梢血幹細胞採取後健康診断（12日）	記載整備（49-3）
(3)	P177、図1 P175、図1	T細胞除去 CD34陽性細胞分離 （左記と同日）	T細胞除去 CD34陽性細胞分離 （左記と同日、又は翌日に2日分まとめて分離）	CD34陽性細胞分離 手順の変更による （49-1）
(4)	P177、図1 P175、図1	3:末梢血幹細胞が6日あるいは7日に実施された場合、 6日あるいは7日にも実施されます。最終的に必要な 数のCD34陽性細胞が採取できなかったときには臨床 研究は中止となります。 4:末梢血幹細胞採取終了の翌日に行われるため、7日、 8日となることもあります。	3:末梢血幹細胞採取が6日あるいは7日に実施された 場合、6日あるいは7日にも実施されることがありま す。最終的に最低限必要な数のCD34陽性細胞が採取 できなかったときには臨床研究は中止となります。 4:末梢血幹細胞採取終了の翌日に行われるため、7日 あるいは8日となることもあります。 5:末梢血幹細胞採取終了の7日後に行われるため、13 日あるいは14日となることもあります。	目標値未満のCD34 陽性細胞数であっ ても医師の判断に より移植可とした ため（49-2） 記載整備（49-3）
50	同上、6. 採取前後の健康診断			
(1)	P182、3～14行 P180、6～17行	…以下の1～8、採取後に1～3、末梢血幹細胞採取前に 1～9、採取後に1～3の項目の健康診断を受けていた きます。 （省略） 4. 血液凝固能検査 5. 尿一般検査 6. 感染症検査 7. 心電図検査 8. 胸部X線単純撮影 9. 腹部超音波検査	…以下の1～8、G-CSF投与中に2、末梢血幹細胞採取前、 採取直後、採取翌日及び採取7日後に1～3の項目の健 康診断を受けていただきます。 （省略） 4. 尿一般検査 5. 感染症検査 6. 心電図検査 7. 胸部X線単純撮影 8. 腹部超音波検査	記載整備（50-1）

51	同上、9. 臨床研究を担当する医師			
(1)	P185、下8～6行 P184、1～3行	国立がんセンター中央病院 TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 <u>薬物療法部</u> (職名・医師名・診療科) 薬物療法部長 高上洋一 <u>薬物療法部</u> (職名・医師名・診療科)	国立がんセンター中央病院 <u>臨床試験・治療開発部</u> TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 <u>臨床試験・治療開発部</u> (職名・医師名・診療科) <u>臨床検査部長</u> 高上洋一 <u>臨床検査部</u> (職名・医師名・診療科)	組織名の変更及び 人事異動 (51-1)

別紙 2

変更理由一覧

1-1	実施計画書改定のため。
2-1	記載整備。
3-1	院内の組織名が変更されたため。
4-1	人事異動のため。
4-2	本遺伝子治療臨床研究における役割分担が変更されたため。
5-1	移植前処置に使用する抗胸腺細胞免疫グロブリン製剤の動態に関する研究によると、造血幹細胞移植の 21 日後には胸腺細胞特異的 IgG の血中濃度がリンパ球に影響を及ぼさなくなるレベルにまで低下すると報告されている (Mastaglio S et al., EBMT 2009 Annual Meeting, P617)。このため、初回 Add-back のスケジュールを造血幹細胞移植の「42 日後」から「21~49 日後」に変更した。早期の Add-back により免疫系再構築の時期が早まることが期待されるので患者のメリットになると考えられ、倫理上の問題はないと判断した。
5-2	記載整備。
6-1	論文が発表されたため、海外の臨床試験に関する記載を更新した。
6-2	国内の治験に関して、最新の情報に更新した。
6-3	記載整備。
7-1	HLA の適合を血清型により判断することが明確になる記載に改めた。
7-2	チオテパ製剤が近く販売中止になるために移植前処置法を変更した。
7-3	移植する CD34 陽性細胞数を 4.0×10^6 個/kg 以上としていたが、ドナーの個人差により細胞数を確保できない場合がありうること、及び 2×10^6 個/kg 以上であれば生着が期待できること (Butt NM, et al. Leuk Lymphoma 44:1509-1513, 2003、Novitzky N and Thomas V. Biol Blood Marrow Transplant 13:107-115, 2007) から、原則として 4.0×10^6 個/kg 以上を移植するが、得られた CD34 陽性細胞数が 2×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg 未満の場合には総括責任者及び治療に当たる分担研究者が協議して造血幹細胞移植を行うか否かを判断し、移植を行った場合には Add-back を実施できることとした。他に有効な治療法のない患者を被験者とするので、倫理上の問題はないと判断した。
7-4	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
7-5	記載整備。

8-1	血清型により HLA 適合を判断することを明確化した (7-1 と同じ)。
8-2	記載整備。
9-1	原材料の使用量を変更しても遺伝子導入細胞の調製が可能であることが判明したため。
10-1	論文が発表されたため (6-1 と同じ)。
10-2	院内の組織名が変更されたため (3-1 と同じ)。
11-1	委員の所属・職名変更のため。
12-1	移植前処置法を変更した (7-2 と同じ)。
12-2	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
12-3	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
12-4	誤記の訂正。
13-1	日本造血細胞移植学会及び日本輸血学会のガイドラインに合わせ、ドナー適格性判定時及び G-CSF 投与時の注意事項を追加した。
13-2	記載整備。より正確な表現にした。
14-1	記載整備。
14-2	記載整備。年齢の適格性を判断する際には、仮登録時の年齢によることを明確化した。
15-1	前処置開始までに抗ウイルス剤治療を終えられれば登録は可能と判断した。
16-1	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
17-1	前処置開始までに抗ウイルス剤治療を終えられれば登録は可能と判断した (15-1 と同じ)。
17-2	除外基準(2)及び(3)は移植前の本登録時には該当せず、誤りであったので削除した。
18-1	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
19-1	2 日分のアフエーシス産物をまとめて CD34 陽性細胞分離に付すことは様々な施設で行われていることから、本臨床研究でも可とした。
19-2	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師

	の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
20-1	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
21-1	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
22-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった。
22-2	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
23-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった (22-1 と同じ)。
23-2	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
24-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった (22-1 と同じ)。
25-1	日本造血細胞移植学会のガイドラインが変更されたため。
26-1	記載整備。
27-1	移植前処置法を変更したため (7-2 と同じ)。
27-2	抗胸腺グロブリン製剤を 1 品目に限定した。
28-1	移植前処置法を変更したため (7-2 と同じ)。
28-2	抗胸腺グロブリン製剤を 1 品目に限定した (27-2 と同じ)。
28-3	記載整備。
29-1	GCV と同様の作用機序を有する抗ウイルス剤の局所投与及び経口投与は、遺伝子導入 T リンパ球への影響が少ないと考えられるので、やむを得ない場合は可とした。
30-1	誤記の訂正。
30-2	記載整備。
31-1	不要な検査項目を削除した。
31-2	誤記の訂正及び説明の補足。
32-1	免疫系再構築に関する検査・観察項目ごとの実施時期を明確化した。
32-2	記載整備。
33-1	免疫系再構築後 6 ヶ月及び 1 年に実施する検査・観察は臨床研究終了後となるので、そのことを明確化した。
34-1	CTCAE 日本語訳の改版のため。

34-2	治験の依頼にかかわる統一書式に合わせ、因果関係を3分類とした。
35-1	記載整備。
36-1	分離後のCD34陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg以上、 4.0×10^6 個/kgの場合には、医師の判断により移植できることとしたため(7-3と同じ)。
36-2	IX.6.3.3 併用禁止療法の(3)の規定に合わせ、CMV感染症に対してGCV製剤を投与しても臨床研究中止とはしないこととした。
37-1	CTCAE日本語訳の改版のため(34-1と同じ)。
38-1	記載整備。
39-1	最新の情報に更新した。
40-1	臨床研究に関する倫理指針が改正されたため。
41-1	初回Add-backのスケジュールを変更したため(5-1と同じ)。
41-2	免疫系再構築に関する検査日程を明確化した(32-1と同じ)。
41-3	記載整備。
41-4	誤記の訂正。
42-1	院内の組織名変更及び人事異動のため(3-1及び4-1と同じ)
43-1	GCV製剤(デノシン)添付文書が変更されたため。
44-1	論文が発表されたため(6-1と同じ)。
44-2	筑波大学における臨床研究の総括責任者及び筑波大学の組織名が変更されたため。
45-1	血清型によりHLA適合を判断することを明確化した(7-1と同じ)。
45-2	記載整備。
46-1	初回Add-backのスケジュールを変更したため(5-1と同じ)。
46-2	免疫系再構築後6ヵ月及び1年に実施する検査・観察は臨床研究終了後となるので、長期フォローアップの日程を明確化した(33-1と同じ)。
46-3	記載整備。
47-1	分離後のCD34陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg以上、 4.0×10^6 個/kgの場合には、医師の判断により移植できることとしたため(7-3と同じ)。
48-1	院内の組織名変更及び人事異動のため(3-1及び4-1と同じ)
49-1	CD34陽性細胞調製手順変更のため(19-1と同じ)

49-2	分離後の CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (5-3 と同じ)。
49-3	記載整備。
50-1	記載整備。
51-1	院内の組織名変更及び人事異動のため (3-1 及び 4-1 と同じ)