

## 「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-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>&lt;主要エンドポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「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</li> <li>・ 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</li> </ul> <p>&lt;副次的エンドポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「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</li> </ul>		
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。		

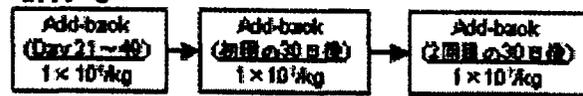
(注意)

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

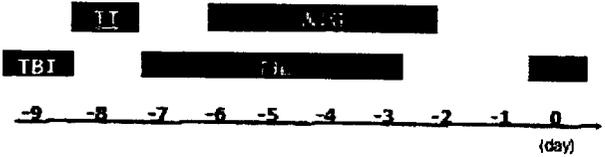
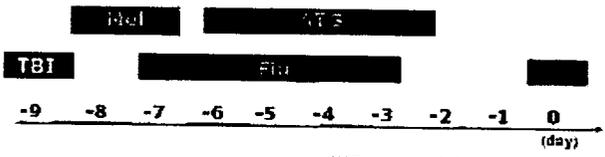
(第 4.7 版実施計画書からの変更事項表)

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	<b>ステップ①</b> 			<b>ステップ①</b> 			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 ( <a href="http://www.jmdp.or.jp/index.html">http://www.jmdp.or.jp/index.html</a> ) 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 ( <a href="http://www.jmdp.or.jp/index.html">http://www.jmdp.or.jp/index.html</a> ) 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 ≥ 65% (省略)	HLA 一致度 4/6 ≥ 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、 $4 \times 10^6$ 個/kg を最少量として患者に移植する。	…分取する。 $4.0 \times 10^6$ 個/kg 以上を目標とし、得られた CD34 陽性細胞数が $2.0 \times 10^6$ 個/kg 以上 $4.0 \times 10^6$ 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><b>Conditioning regimen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy</li> <li>- TI: Thioplea 13mg/kg</li> <li>- Flu: Fludarabine 40mg/m<sup>2</sup></li> <li>- ATG: Anti-Thymocyte Globuline(Fresenius®) 5 mg/kg</li> </ul>  <p style="text-align: center;">(day)</p> <p style="text-align: center;">HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p><b>Conditioning regimen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy</li> <li>- Mel: Melphalan 70mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Flu: Fludarabine 40mg/m<sup>2</sup></li> <li>- ATG: Thymoglobulin (Merieux) 3 mg/kg</li> </ul>  <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1×10<sup>6</sup>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、1×10<sup>7</sup>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1×10<sup>7</sup>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1×10<sup>6</sup>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、1×10<sup>7</sup>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1×10<sup>7</sup>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、 $5 \times 10^6$ 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、 $\text{MgSO}_4$ 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、 $5 \times 10^6$ 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、 $\text{MgSO}_4$ 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日時点での全般的生存率は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 $4.0 \times 10^6$ 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 $4.0 \times 10^6$ 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 $2.0 \times 10^6$ 個/kg 以上 $4.0 \times 10^6$ 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	<b>初回の Add-back</b> …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 $1 \times 10^6$ 個/kg の細胞数の遺伝子導入Tリンパ球を Add-back する。	<b>初回の Add-back</b> …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 $1 \times 10^6$ 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 $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	…初回の Add-back から30日後に $1 \times 10^7$ 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 $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	…2回目の Add-back から30日後に $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)