

## 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

### 【 自治医科大学附属病院 】

課題名 : CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究

- 変更申請書 . . . . . P. 1
- 変更報告書 . . . . . P. 15

### 【 千葉大学医学部附属病院 】

課題名 : 切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

- 変更報告書 . . . . . P. 21

### 【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

- 変更報告書 . . . . . P. 31
- 重大事態等報告書 . . . . . P. 45

### 【 九州大学病院 】

課題名 : 神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第 3 世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究

- 重大事態等報告書 . . . . . P. 51



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 書

平成 26 年 11 月 27 日

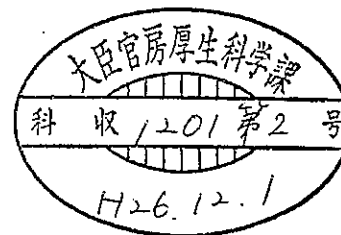
厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 設	所 在 地	(郵便番号) 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
	名 称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 安田 是利 (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の変更に対する意見を求めます。

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
CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 Tリンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究	東京大学医科学研究所 附属病院 院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 内科学講座血液学部門 客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 (責任者) 小澤 敬也






別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書


(受付番号)	(初回申請年月日) 平成25年7月3日
--------	---------------------

研究の名称	CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 Tリンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成 26 年 3 月 4 日(承認日) から平成 29 年 3 月 3 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所 附属病院 院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 内科学講座血液学部門 客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 (責任者)	
	氏名	小澤 敬也 	
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-44-2111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	神田 善伸	自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授	実施責任者および試験登録患者の診療
	大嶺 謙	自治医科大学 内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	実務担当責任者および臨床分野からの研究計画の推進
	塚原 智典	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の製造管理責任者
	内堀 亮介	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 助教	基礎分野からの研究計画の推進
	翁 家国	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	実務担当副責任者および CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理副責任者
	室井 一男	自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授	臨床用細胞プロセッシング室の管理責任者および試験登録患者の診療
	岡塚 貴世志	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理責任者、遺伝子治療プロトコルの作成及び試験登録患者の診療
	永井 正	自治医科大学 内科学講座血液学部門 准教授	試験登録患者の診療

	鈴木 隆浩	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	佐藤 一也	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	藤原 慎一郎	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	多々良 礼音	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	遺伝子治療プロトコルの作成及び 試験登録患者の診療
	水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部 教授	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	卜部 匡司	自治医科大学 遺伝子治療研究部 講師	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	福嶋 敬宜	自治医科大学 病理診断部 教授	病理組織学的診断
	吉尾 卓	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 センター長	試験実施の支援
	山崎 晶司	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 副センター長	試験実施の支援
外部 協力者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援部門 本部長	レトロウイルスベクター製剤の品質 管理者、遺伝子導入Tリンパ球 調製技術の提供と助言、遺伝子導 入Tリンパ球製剤の体内動態検 査、RCR 検査及び LAM-PCR に関 する技術提供
	Renier J Brentjens	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Associate Member	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	Isabelle Riviere	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Gene Transfer & Somatic Cell Engineering Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	Michel Sadelain	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Center for Cell Engineering Founding Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子 治療プロトコルの作成の助言
	西川 博嘉	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	基礎分野からの研究計画の推進
	中村 祐輔	シカゴ大学 医学部内科・外科 教授	基礎分野からの研究計画の推進
	醍醐 弥太郎	東京大学医科学研究所附属病院 抗体・ワクチンセンター 特任教授	基礎分野からの研究計画の推進

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	平成26年5月2日に遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。緊急時の対応及び体制を明確にする必要があるとし、5月20日の病院執行部会議に諮り、統括責任者とは別に実施責任者（血液科科長）を置くとの決定がなされた。これを受けて、本委員会では、書面審議を行い、病院執行部会議が決定した体制であれば緊急時に円滑に対応できると判断した。
--------------------------------------	---

		審査委員会の長の職名	氏 名
		自治医科大学地域医療学センター教授、センター長	梶井 英治 

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>本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象とした養子免疫遺伝子療法の第I/II相臨床研究である。</p> <p>CD19抗原を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR: chimeric antigen receptor）の遺伝子を導入した自己Tリンパ球（以下、CAR遺伝子導入Tリンパ球）を輸注し、その安全性を検証することを目的とする。併せて、臨床効果とCAR遺伝子導入Tリンパ球の体内動態を評価する。</p>		
対象疾患	再発・難治性CD19陽性B細胞性リンパ腫		
変更時期	平成26年10月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	別紙の通り	別紙の通り	別紙の通り
変更理由	<p>米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センター（MSKCC）で遂行中のB細胞性急性リンパ球性白血病（B-ALL）患者を対象としたCD19 特異的CAR遺伝子導入Tリンパ球臨床試験において、当該遺伝子治療との関連性が否定できない2例の死亡例が報告された。2例の死因には、CAR-T輸注後に生じた高サイトカイン血症が関わっていると考えられている。この報告は「遺伝子治療臨床研究の実施に影響をおよぼすおそれのある情報を得た場合」に該当するため、研究実施計画書の記載に基づき、厚生労働省に報告を行った。</p>		
今後の研究計画	<p>上述の死亡例における CAR-T の輸注量は <math>3 \times 10^6</math> /kg であったが、本遺伝子治療研究における CAR-T の開始輸注量は <math>1 \times 10^6</math> 個/kg であり、比較的少量となっている。現在、MSKCC における ALL に対する CAR-T 臨床試験では、<math>1 \times 10^6</math> 個/kg の CAR-T 輸注が行なわれているが、これまでのところ重篤な有害事象は出現していない模様である。</p> <p>本臨床研究では、米国の施設から報告された文献および MSKCC とのミーティング、MSKCC 視察にて得た情報を参考に、高サイトカイン血症が関与する重篤な有害事象（低血圧、呼吸不全、けいれん、意識障害等）への対策を講じた。</p> <p>CAR 療法時に高腫瘍量であることなど、高サイトカイン血症の高リスク症例では、抗けいれん薬の予防的投与を行い、CAR-T 輸注後に、輸液に反応しない低血圧を認めた場合にはトシリズマブ（抗 IL-6 レセプター抗体医薬）、エタネルセプト（抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体医薬）等による抗サイトカイン療法を行う。同療法により改善を認めなかった場合には、高用量ステロイド療法を行う。</p> <p>集中治療部と綿密な連携をとり、患者の状態に応じて、速やかに集中治療部における診療を行うことが可能な体制を整えた（集中治療部への説明会および打ち合わせ：平成26年5月26日）。</p> <p>高サイトカイン血症に伴う重篤な有害事象では、けいれん、混迷、失語等の神経症状の出現が特徴的である。また、けいれん重積は死亡に繋がる可能性があり、当該症状に対する早期の専門的な治療介入を要する。そこで、神経症状出現時には、神経内科と連携して診療する体制を整えた（神経内科への説明会および打ち合わせ：平成26年10</p>		

	<p>月1日)。</p> <p>また、実務担当責任者である大嶺は、共同研究者の Renier J Brentjensが勤務する米国MSKCCにおいてCAR-T遺伝子治療臨床試験の視察および研修を行った。引き続き、同センターの医療スタッフからの助言が得られる体制にある。</p> <p>患者説明書の「10. 予想される副作用及び不利益」の項に、上述の死亡例について追記した。また、高サイトカイン血症に関する記載に、抗サイトカイン療法について追記した。</p>
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまでに、本臨床研究に登録した患者はいない。

(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。



臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
(平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
1 計画書表紙 同意・説明文書 P.1/1 添付資料表紙	記載整備	CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究  第3.3版：2014年4月1日作成	CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた再発・難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究  実施計画書/同意説明文書 第4.1版：2014年11月5日作成 第4.2版：2014年11月26日作成  添付資料 第4.0版：2014年10月1日作成
2 計画書P.11/11 同意・説明文書 P.28/30 概要書P.1/1	人事異動によるもの/記載整備	小澤 敬也 東京大学医科学研究所 附属癌院 院長 自治医科大学 内科学講座血液学部門 (客員教授) 分子病治療研究センター遺伝子治療研究部 (客員教授) 免疫遺伝子細胞治療学 (タカラバイオ) 講座 (客員教授:責任者)	小澤 敬也 東京大学医科学研究所 附属癌院 院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 内科学講座血液学部門 客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学 (タカラバイオ) 講座 客員教授 (責任者)
3 計画書 P.11/11-12 同意・説明文書 P.28/29 概要書P.1- 2/1-2	人事異動によるもの/業務内容に合わせ変更	なし ----- 中略 ----- 永井 正 役割分担 副総括責任者および試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 大嶺 謙 役割分担 臨床分野からの研究計画の推進及び試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 翁 家国 役割分担 CAR遺伝子導入Tリンパ球製剤の品質管理副責任者、遺伝子治療プロトコルの作成及び試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 多々良 礼音 役割分担 遺伝子治療プロトコルの作成及び試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 上原 英輔 以下略  水上 浩明 役職 准教授 ----- 中略 ----- 吉尾 卓 所属 自治医科大学附属病院 臨床試験センター 役職 センター長  山崎 昌司 所属 自治医科大学附属病院 臨床試験センター 役職 副センター長 ----- 中略 ----- 峰野 純一 所属 タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター 役職 センター長	神田 善徳 自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授 ----- 中略 ----- 永井 正 役割分担 試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 大嶺 謙 役割分担 業務担当責任者および臨床分野からの研究計画の推進 ----- 中略 ----- 翁 家国 役割分担 業務担当副責任者およびCAR遺伝子導入Tリンパ球製剤の品質管理副責任者 ----- 中略 ----- 多々良 礼音 役割分担 試験登録患者の診療 ----- 中略 ----- 水上 浩明 役職 教授 ----- 中略 ----- 吉尾 卓 所属 自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 役職 部長  山崎 昌司 所属 自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 役職 副部長 ----- 中略 ----- 峰野 純一 所属 タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門 役職 本部長
4 計画書-P.13 概要書-P.2	共同研究先追加	-	中村 祐輔 所属 シカゴ大学 医学部内科・外科 役職 教授 役割分担 基礎分野からの研究計画の推進  龍崎 弥太郎 所属 東京大学医科学研究所 附属癌院 抗体・ワクチンセンター 役職 特任教授 役割分担 基礎分野からの研究計画の推進
5 計画書P.15/15 概要書P.3/3、 P.11/11	誤記修正	② 副次的評価項目 ・腫瘍縮小効果 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球のサブセット解析 ・ human anti-mouse antibody (HAMA) テスト	② 副次的評価項目 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球の抗腫瘍効果 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球のサブセット解析 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球の免疫原性
6 計画書P.16- 17/16-17	記載整備	WHO分類では悪性リンパ腫が病態的に独立した数多くの病型単位から成り立っていることが示されており、治療方針は各病型によって異なる。1970年代に複数の化学療法剤を組み合わせたCHOP療法 (シクロホスファミド、アドリマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) が開発され、悪性リンパ腫の治療成績の飛躍的な改善がもたらされた (1)。1980年代には治療早期に交差耐性の少ない薬剤を組み合わせて、dose intensityを高めることが治療成績の向上に繋がるとの理論に基づき、第二、第三世代と呼ばれるm-BACOD、MACOP-B療法などが開発された。その後、中高悪性度NHLに対するCHOP療法と第二・第三世代化学療法を比較した多施設共同のランダム化試験が行われた (2)。その結果、両者で生存期間に差がなく、安全性と利便性がCHOP療法が優れているとの結果が得られた。更に同様の治療成績が報告されたことから、1990年代以降、CHOP療法が中高悪性度NHLに対する標準的治療法として用いられている。 ----- 中略 ----- 自家移植を併用した超大量化学療法は、通常化学療法以上に抗腫瘍効果が期待でき、抗がん剤に感受性のある症例を治療に導くことが可能である。	今日、日常臨床で広く用いられているWHO分類では悪性リンパ腫を病態的に独立した数多くの病型単位に分けており、治療方針は各病型によって異なる。1970年代に複数の化学療法剤を組み合わせたCHOP療法 (シクロホスファミド、アドリマイシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) が開発され、悪性リンパ腫の治療成績の飛躍的な改善がもたらされた (1)。1980年代には治療早期に交差耐性の少ない薬剤を組み合わせて、dose intensityを高めることが治療成績の向上に繋がるとの理論に基づき、第二、第三世代化学療法と呼ばれるm-BACOD、MACOP-B療法などが開発された。その後、中高悪性度NHLに対するCHOP療法と第二・第三世代化学療法を比較した多施設共同のランダム化試験が行われた (2)。その結果、両者で生存期間に差がなく、安全性と利便性がCHOP療法が優れているとの結果が得られた。更にこの結果を裏付ける報告が相次いだことから1990年代以降、CHOP療法が中高悪性度NHLに対する標準的治療法として用いられている。 ----- 中略 ----- 自家移植を併用した超大量化学療法を用いることで、通常化学療法以上に長期予後成績を改善できる可能性がある。
7 計画書P.17/17	記載整備	【非ホジキンリンパ腫に対する同種造血幹細胞移植】 上述のように、悪性リンパ腫に対する自家移植は、化学療法に感受性のある再発・難治例に対して行われ一定の成績を得ているが、化学療法に全く感受性がない症例や、濾過性リンパ腫などの後継に進行するタイプのリンパ腫では適応とならない。	【非ホジキンリンパ腫に対する同種造血幹細胞移植】 上述のように、悪性リンパ腫に対する自家移植は、化学療法に感受性のある再発・難治性中高悪性度リンパ腫に対して行われ一定の成績を得ているが、化学療法に全く感受性がない症例や、Bなどの後継に進行するタイプのリンパ腫の初回再発例では適応とならない。
8 計画書P.19/19	記載整備	CARは Tリンパ球に発現させた抗体 (antibody) の一部を組み合わせた遺伝子発現であるため、"T-body" と呼ばれることがある。	CARを発現させたTリンパ球は、Tリンパ球と抗体分子 (一部) を組み合わせた形であるため、"T-body" と呼ばれることがある。
9 計画書P.56/56	記載整備	投与日：凍結保存バッグにて保存されたCAR遺伝子導入Tリンパ球を投与前に37℃温浴にて急速に解凍し、インフュージョンポンプを用いて静脈内に投与する。	投与日：凍結保存バッグにて保存されたCAR遺伝子導入Tリンパ球を投与前に37℃温浴にて急速に解凍し、静脈内に投与する。

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
(平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
10 計画書P. 63/63	記載整備および記載もれ	IX.1.1.1 遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定部会 安全・効果評価・適応判定部会は、本臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の適応性に関する具体的事項について評価及び判定を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。 ----- 中略 ----- 4) 臨床研究の総合判定 全被験者における臨床研究が終了した後、全被験者のデータをもとに本臨床研究の安全性並びに効果について総合的に判定する。	IX.1.1.1 遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定部会 安全・効果評価・適応判定部会(以下、部会)は、本臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の適応性に関する具体的事項について評価及び判定を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。 ----- 中略 ----- 4) 臨床研究の総合判定 全被験者における臨床研究が終了した後、全被験者のデータをもとに本臨床研究の安全性並びに効果について総合的に判定する。 5) 個室管理解除 CAR遺伝子導入Tリンパ球を最初の被験者3名に輸注後、RCRが検出されなかった場合、4週目以降の被験者を個室管理の対象から外すかを判定する。 6) その他 総括責任者または委員が部会開催を必要と判断した場合。
11 計画書P. 64/64	入手したSAR情報を受けアップデート及び対応追加	(2) 治療開始前の手続き 腫瘍病態症候群予防として、経口のアロプリノールを輸液(150 mL/時)と共に投与する。予防投与はCAR遺伝子導入Tリンパ球輸注後、最長で3日間行う。	(2) 治療開始前の手続き 腫瘍病態症候群予防として、経口のアロプリノールを輸液(150 mL/時)と共に投与する。予防投与はCAR遺伝子導入Tリンパ球輸注後、最長で3日間行う。また、高サイトカイン血症に伴うけんれんの予防として、抗けんれん薬を適宜投与する。
12 計画書P. 68-69/P. 68-69 同意・説明文書P. 12/12 概要書P. 9/9	記載整備	5. 主要臓器予備能が以下の基準を満たす事 ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤による好中球減少はこの限りではない) ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤による血小板減少はこの限りではない) ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ④ AST(GOT)、ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/dL}$ (リンパ腫の肝浸潤による肝障害はこの限りではない) ⑤ ALP正常上限値の1.5倍以下 ⑥ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ⑦ $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ (酸素吸入なしの状態)	5. 主要臓器予備能が以下の基準を満たす事 ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤による好中球減少はこの限りではない) ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤による血小板減少はこの限りではない) ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ (リンパ腫の肝・胆道系浸潤による場合はこの限りではない) ④ AST(GOT)、ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/dL}$ (リンパ腫の肝浸潤による肝障害はこの限りではない) ⑤ ALP正常上限値の1.5倍以下 (リンパ腫の肝・胆道系浸潤による場合はこの限りではない) ⑥ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ ⑦ $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ (酸素吸入なしの状態)
13 計画書P. 74/74	直挿した記載があるため	患者からの末梢血採取(採取量最大600 mLまで)は、自治医科大学附属病院において実施する。末梢血採取は、①一般的な採血法または、②液血を伴う採血法で行う。①及び②の採血に当たり、「日本自己血輸血学会 貯血式自己血輸血実施基準(2013)」を参考とし、被験者のHb量が $11.0 \text{ g/dL}$ 以上またはHt値33%以上を原則とする。採取量の上限は、400 mLあるいは循環血液量(70 mL $\times$ 体重kg)の10%以内(採取量最大600 mL)の何れかとする。体重50 kg以下の患者は、400 mL $\times$ 患者体重/50kgを原則とする。 ①一般的な採血法について 無菌の採血針または血液バッグに採血する。これらを凍心し、血漿、buffy coat、赤血球に分離する。赤血球は破棄し、buffy coatをPicol1-Paqueに重層し、MNCを分離する。血漿は細胞調製を行うために用いる。 ②液血を伴う採血法について 自己血貯血用血液バッグに採血する。バッグを凍心し、血漿、buffy coat、赤血球に分離する。赤血球は、直ちに患者に返血する。buffy coatをPicol1-Paqueに重層し、MNCを分離する。血漿は細胞調製を行うために用いる。目標とする採血量によっては、午前1回と午後1回の2回行う。 ①と②の採血後の一連の細胞処理は、自治医科大学の臨床用細胞プロセッシング室内で行う。専用のラベルを発行し、採血した血液バッグに貼付する。ラベルには、患者氏名、生年月日、カルテID番号を記載する。採血バッグに貼付する。採血バッグは臨床用細胞プロセッシング室の保冷庫内の専用ボックスで患者ごとに保管する。	「VII.3.1 CAR遺伝子導入Tリンパ球の調製方法」に倣い、PBMC及び血漿の採取を行う。
14 計画書P. 75-76/P. 75-76	記載整備および記載もれ	同意取得日(スクリーニング期間) 6) 感染症検査 ・ Hbs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体 ----- 中略 ----- ・ 尿検査：尿定性、尿沈査	一次登録時(スクリーニング期間) 6) 感染症検査 ・ Hbs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体、Hbc抗体、HBV-DNA ----- 中略 ----- ・ 尿検査：尿定性、尿沈査、尿hCG(妊娠可能な女性のみ)
15 計画書P. 76/76	記載整備	4) Performance status (P.114参照)	4) Performance status (P.118参照)
16 計画書P. 77/76-77、P. 115/115	記載もれ及び記載整備	day -3または、day -4 <sup>※1</sup> (二次登録時) (P.77) 2) 臨床検査 ----- 中略 ----- ・ 尿検査：尿定性、尿沈査 3) 画像診断 ----- 中略 ----- ※2 4週間以内の成績の利用を可とする。 スケジュール表 (P.115) 2次登録時 問診・バイタルサイン - 2次登録時 Performance status - 2次登録時 感染症検査 - 2次登録時 LAM-PCR、RCR検査・HAMAテスト -	day -3または、day -4 <sup>※1</sup> (二次登録時) (P.76,77) 2) 問診・身体所見 ・ バイタルサイン、診察 ・ 身長・体重 3) Performance status 4) 感染症検査 <sup>※2</sup> ・ Hbs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体、Hbc抗体、HBV-DNA 5) 臨床検査 ----- 中略 ----- ・ 尿検査：尿定性、尿沈査、尿hCG <sup>※3</sup> (妊娠可能な女性のみ) ----- 中略 ----- 6) 画像診断 ----- 中略 ----- 10) LAM-PCR <sup>※3</sup> 11) HAMAテスト(サンプリングを行い、必要時に検査を実施する) <sup>※3</sup> ----- 中略 ----- ※2 二次登録時4週間以内の成績の利用を可とする。 ※3 二次登録時からday-1までの間に1回実施する。 スケジュール表 (P.115) 二次登録時 問診・バイタルサイン Q 二次登録時 Performance status Q 二次登録時 感染症検査 Q <sup>1</sup> 二次登録時~Day-1 LAM-PCR・HAMAテスト Q <sup>5</sup>

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
(平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
17 計画書 P. 78/78、 P. 115	記載もれ	day -2または day -3及びday -2 <sup>※1</sup> (前治療期間) 5) Tリンパ球サブセット解析 6) 有害事象 (臨床検査値の異常変動含む) ・ 内容、発現日、Grade、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 ※ 前処置にシクロホスファミドを投与する場合はDay -2、ベンダムステンを投与する場合は、Day -3及びDay -2に実施する。  スケジュール表 (P. 115) 前処置時 LAM-PCR、RCR検査・HAMAテスト -	day -2または day -3及びday -2 <sup>※1</sup> (前治療期間) 5) Tリンパ球サブセット解析 6) LAM-PCR <sup>※2</sup> 7) HAMAテスト (サンプリングを行い、必要時に検査を実施する) <sup>※2</sup> 8) 有害事象 (臨床検査値の異常変動含む) ・ 内容、発現日、Grade、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 ※1 前処置にシクロホスファミドを投与する場合はDay -2、ベンダムステンを投与する場合は、Day -3及びDay -2に実施する。 ※2 二次登録時に既に実施している場合は不要とする。  スケジュール表 (P. 115) 二次登録時~Day-1 LAM-PCR・HAMAテスト ○ <sup>5</sup>
18 計画書 P. 79/P. 78- 79、P. 115/115	記載もれ及び 記載整備	day -1 (前治療期間) (P. 79) 4) 血漿サイトカイン ・ IFN-γ、TNF-α、GM-CSF、IL-6、IL-8、IL-10等 5) HAMAテスト (サンプリングを行い、必要時に検査を実施する) <sup>※</sup> 6) 有害事象 (臨床検査値の異常変動含む) ・ 内容、発現日、Grade、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係  スケジュール表 (P. 115) Day -1 RCR検査・HAMAテスト ○	day -1 (前治療期間) (P. 78, 79) 4) 血漿サイトカイン ・ IFN-γ、TNF-α、GM-CSF、IL-6、IL-8、IL-10等 5) LAM-PCR <sup>※</sup> 6) HAMAテスト (サンプリングを行い、必要時に検査を実施する) <sup>※</sup> 7) 有害事象 (臨床検査値の異常変動含む) ・ 内容、発現日、Grade、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 ※ 二次登録時に既に実施している場合は不要とする。  スケジュール表 (P. 115) 二次登録時~Day-1 LAM-PCR・HAMAテスト ○ <sup>5</sup>
19 計画書 P. 76/76、 P. 91/91、 93/93、 115/116	誤記修正	同意取得後日 (P. 76) ・ 腫瘍マーカー検査 (抗IL-2レセプター抗体) Day 56 (P. 91) ・ 腫瘍マーカー検査: 抗IL-2レセプター抗体 Day 84 (P. 93) - スケジュール表 (P. 115) Day84 腫瘍マーカー検査 -	一次登録時 (P. 76) ・ 腫瘍マーカー検査: 可溶性IL-2レセプター Day 56 (P. 91) - Day 84 (P. 93) 6) 腫瘍マーカー検査: 可溶性IL-2レセプター スケジュール表 (P. 116) Day84 腫瘍マーカー検査 ○
20 計画書P. 94/94	記載整備	day 84以後の検査・観望についてはCAR遺伝子導入Tリンパ球投与後3年間については、少なくとも2か月に1回の頻度、5年間までは少なくとも6か月に1回の頻度で行う。その後の検査・観望の頻度については、各担当医師の判断で行われるが、15年間は少なくとも1回の頻度で行う。	day 84以後の臨床検査・診察等についてはCAR遺伝子導入Tリンパ球投与後3年間については、少なくとも2か月に1回の頻度、5年間までは少なくとも6か月に1回の頻度で行う。その後の臨床検査・診察等の頻度については、各担当医師の判断で行われるが、15年間は少なくとも1回の頻度で行う。
21 計画書P. 95/95	共同研究追加 によるもの及び 記載整備	Tリンパ球サブセット解析、制御性T細胞の解析の項目については免疫遺伝子細胞治療学講座研究室において検査を行う。 ----- 中略 ----- ④ 検体の一部は以下に送付し、解析を行う。 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態、LAM-PCR、RCR検査等の解析: タカラバイオ ・ 制御性T細胞の解析: 大阪大学	Tリンパ球サブセット解析、制御性T細胞の解析、TCR解析の項目については免疫遺伝子細胞治療学 (タカラバイオ) 講座研究室において検査を行う。 ----- 中略 ----- ④ 検体の一部は以下に送付し、解析を行う。 ・ CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態、LAM-PCR、RCR検査等の解析: タカラバイオ ・ 制御性T細胞の解析: 大阪大学 ・ TCR解析: シカゴ大学、東京大学医科学研究所附属病院
22 計画書 P. 96、97/97	入手したSAE情 報を受けアップ デート及び 対応追加	2) 高サイトカイン血症 CAR遺伝子導入Tリンパ球の輸注後、1週間以内に高サイトカイン血症とそれに伴う発熱等の症状が出現する可能性がある。重篤化し、低血圧、呼吸不全、けいれん、意識障害等が出現した症例も報告されている。この場合、高用量ステロイド療法やエタネルセプト (抗TNFα薬)、トシリズマブ (抗IL-6レセプター抗体) 等の抗サイトカイン療法を行う。	2) 高サイトカイン血症 CAR遺伝子導入Tリンパ球の輸注後、1週間以内に高サイトカイン血症とそれに伴う発熱等の症状が出現する可能性がある。重篤化し、低血圧、呼吸不全、けいれん、意識障害等が出現し、集中治療部での全身管理を要した症例も報告されている。本臨床研究においても、高サイトカイン血症とそれに伴う合併症が出現した場合には、米国における臨床報告を参考に、抗サイトカイン療法 (抗IL-6レセプター抗体薬) 等の抗サイトカイン療法を行う。特に高サイトカイン血症に伴う重篤なけいれんを合併する危険性が高いと判断される場合には、抗けいれん薬の予防的投与を行う。エタネルセプトは、TNFαおよびβの両分子と特異的に結合し、TNFが細胞表面の受容体と結合するのを特異的に阻害する可溶性受容体である。本剤では関節リウマチおよび若年性関節リウマチに対して効果・効果が承認されている。一方、トシリズマブは関節リウマチ、若年性関節リウマチおよびキャスルマン病の治療薬として承認されている抗IL-6受容体抗体薬である。近年、エタネルセプト (81) とトシリズマブ (82) の造血幹細胞移植後GVHDに対する一定の有効性と安全性が、それぞれ報告されている。
23 計画書-P. 97 概要書-P. 10 -11	入手したSAE情 報を受けアップ デート及び 対応追加	-	また患者の状況に応じて、速やかに神経内科へのコンサルテーションおよび集中治療部における診療を行うことが可能な体制を整えている。
24 計画書P. 99/99	記載整備	3. HAMAテスト: CAR遺伝子導入Tリンパ球の免疫原性を検討するため、被験者血清中のHAMAを検索する	3. CAR遺伝子導入Tリンパ球の免疫原性を検討するため、被験者血清中のHAMAを検索する。
25 計画書P. 105/ 106	共同研究追加 によるもの	本臨床研究では、外部協力者としてタカラバイオが「レトロウイルスベクターの製造や品質管理、CAR遺伝子導入Tリンパ球の調製技術の提供・助産と遺伝子導入Tリンパ球製剤の体内動態検査、RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供」、大阪大学が「制御性T細胞の解析」に限定し、間接的に関与する。したがって、タカラバイオ及び大阪大学の担当者が研究協力のために一部データを閲覧する予定であるが、個人を特定できない措置を講じて個人情報保護を確保する。	本臨床研究では、外部協力者としてタカラバイオが「レトロウイルスベクターの製造や品質管理、CAR遺伝子導入Tリンパ球の調製技術の提供・助産と遺伝子導入Tリンパ球製剤の体内動態検査、RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供」、大阪大学が「制御性T細胞の解析」、シカゴ大学及び東京大学医科学研究所附属病院が「TCR解析」に限定し、間接的に関与する。したがって、タカラバイオ、大阪大学、シカゴ大学及び東京大学医科学研究所附属病院の担当者が研究協力のために一部データを閲覧する予定であるが、個人を特定できない措置を講じて個人情報保護を確保する。
26 計画書P. 109/ 109	該当文書が改 訂されたため	22. 注射用シクロホスファミド2010年6月(改訂第5版)、医薬品インテビューフォーム 23. トレアキシ点滴静注用100mg 2012年5月改訂(第3版)、医薬品インテビューフォーム	22. 注射用シクロホスファミド2013年4月(改訂第8版)、医薬品インテビューフォーム 23. トレアキシ点滴静注用100mg 2013年4月改訂(第4版)、医薬品インテビューフォーム
27 計画書P. 114/ 114	新たな文献が 出版されたこ とによる情報 のアップデート	-	81. Levine JE, Paczesny S, Mitsuishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. Blood 111:2470-2475, 2008. 82. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 17:1855-1877, 2011.

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
(平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
28 計画書P.115/ 115-116 概要書P.13/13 -14	記載整備	表の体裁を変更	表の体裁を変更 ・一次登録時~Day 28 (入院期間) (P.115) (省略) ・ Day 35~Day 84または中止時 (P.116) (省略)
29 計画書 P.76/76、 85/85、 92/92、115/ 115-116 同意・説明文書 P.16/16 概要書P.13/13 -14	共同研究追加 のため	検査項目：二 実施日：二	検査項目：TCR解析 実施日：末梢血採取時、Day 12、Day 70
30 計画書P.115/ 115-116 概要書P.13/13 -14	記載整備及び 誤記修正	Day2~5 血漿サイトカイン O <sup>1</sup> Day2~5 CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態 O <sup>2</sup> Day2~5 Tリンパ球サブセット解析 O <sup>3</sup> Day2~5 RCR検査・HAMAテスト O <sup>3</sup> Day2~5 予定末梢血採取量 (mL) 18 1. 同意取得時はスクリーニング期間開始前12週間以内、2次登録時は4週間以内の成績の利用を可とする。 2. 1回目 CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8 hr、2回目CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8、24、48、72、96 hr 3. Day 2のみ実施 4. 中止時は出来るだけ早い時期に可能な限りすべての中止時の検査を行う。	Day2~5 血漿サイトカイン O <sup>1</sup> Day2~5 CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態 O <sup>1</sup> Day2~5 Tリンパ球サブセット解析 O <sup>2</sup> Day2~5 RCR検査 O <sup>2</sup> Day2~5 予定末梢血採取量 (mL) 28 <sup>2</sup> 1. 同意取得時はスクリーニング期間開始前12週間以内、2次登録時は4週間以内の成績の利用を可とする。 2. Day 2のみ実施、Day 2採血量：32 mL 3. 中止時は出来るだけ早い時期に可能な限りすべての中止時の検査を行う。 4. CAR遺伝子導入Tリンパ球2/3用量輸注後：24 (Day2)、48 (Day3)、72 (Day4)、96 (Day5) hr 5. 二次登録時からDay -1の間に1回実施する。
31 計画書P.115/ 115-116 同意・説明文書 P.16/16 概要書P.13/14	記載整備及び 誤記修正	予定末梢血採取量 (mL) : 一次登録時 末梢血採取時 二次登録時 前処置時 day-1 12 8 46 28 18 day0 day1 48* 48* day2~5 day6,7 day9,11 day12 day14 day17,20,22 day25 18 8 8 二 18 二 28 day28 day35,42,49 day56 day63,70 day77 day84または中止時 <sup>1</sup> 28 二 21 二 28 28	予定末梢血採取量 (mL) : 一次登録時 末梢血採取時 二次登録時 前処置時 day-1 20 29 49 20 25 day0 (1/3量輸注) day1 (2/3量輸注) 前 1hr 3hr 8hr 前 1hr 3hr 8hr 32 18 16 16 28 16 16 16 day2~5 day6,7 day9,11 day12 day14 day17,20,22 day25 25 <sup>2</sup> 9 9 20 20 9 29 day28 day35,42,49 day56 day63 day70 day77 day84または中止時 <sup>2</sup> 39 9 37 9 29 29 39
32 計画書P.115/ 115-116 概要書P.13/14	表の体裁変更 によるもの	欄外: ※ 個室管理に該当する期間は、その規定に従う。 * Day 0およびDay 1はそれぞれ採血を4回施行する。採血量は各18 mL、10 mL、10 mL、10mL 1. 同意取得時はスクリーニング期間開始前12週間以内、2次登録時は4週間以内の成績の利用を可とする。 2. 1回目 CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8 hr、2回目CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8、24、48、72、96 hr 3. Day 2のみ実施 4. 中止時は出来るだけ早い時期に可能な限りすべての中止時の検査を行う。	欄外: ※ 個室管理に該当する期間は、その規定に従う。 1. 同意取得時はスクリーニング期間開始前12週間以内、2次登録時は4週間以内の成績の利用を可とする。 2. Day 2のみ実施、Day 2採血量：32 mL 3. 中止時は出来るだけ早い時期に可能な限りすべての中止時の検査を行う。 4. CAR遺伝子導入Tリンパ球2/3用量輸注後：24 (Day2)、48 (Day3)、72 (Day4)、96 (Day5) hr 5. 二次登録時からDay -1の間に1回実施する。
33 同意・説明文書 P.5/5	実施計画書に 合わせ記載変更	また、一部の解析については、大阪大学免疫学フロンティア研究センターとの共同研究に基づいて実施します。	また、一部の解析については、大阪大学、シカゴ大学および東京大学医科学研究所附属病院との共同研究に基づいて実施します。
34 同意・説明文書 P.5/5	記載整備	(2) 採取した血液中のリンパ球に、CD19を認識するCAR遺伝子を、レトロウイルスベクターを使って導入します。	(2) 採取した血液中のリンパ球に、CD19を認識するキメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子を、レトロウイルスベクターを使って導入します。
35 同意・説明文書 P.16/16	記載整備	表の体裁を変更	表の体裁を変更
36 同意・説明文書 P.16/16	実施計画書に 合わせ記載整備	欄外: ※ 同意時の検査は過去のデータが利用できる場合、一部利用することがあります。 * Day 0およびDay 1はそれぞれ採血を4回施行する。採血量は各18 mL、10 mL、10 mL、10mL # 2次登録時、前処置時、25日と77日は制御性T細胞の解析のみ実施 1: 1回目 CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8hr 2回目CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後：1、3、8、24、48、72、96 hr 2: 個室管理について (該当する場合、以下の対応を取らせていただきます)	欄外: ※ 同意時の検査は過去のデータが利用できる場合、一部利用することがあります。 * Day 0およびDay 1はそれぞれ採血を輸注前、輸注1時間後、3時間後、8時間後の計4回施行する。 それぞれの採血量はDay 0が32 mL、16 mL、16 mL、16 mL、Day 1が25 mL、16 mL、16 mL、16 mL 1: CAR遺伝子導入Tリンパ球1/3用量輸注前及び輸注後：1、3、8時間 CAR遺伝子導入Tリンパ球2/3用量輸注前及び輸注後：1、3、8、24 (Day2)、48 (Day3)、72 (Day4)、96 (Day5) 時間 2: Day 70にTCR解析、Day 77にT細胞の解析を行います。 3: 血漿サイトカイン測定のみ 4: いずれかの来院時に1回実施 5: 個室管理について (該当する場合、以下の対応を取らせていただきます)

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
 (平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
37 同意書/P.17	入手したSAE情報を 受けアップ デート		<p>(1) これまでに報告された重篤な有害事象                  米国におけるCAR遺伝子治療において死亡例が報告されています。以下に死亡                  例について記載します。なお、下記(ア) (イ) (ウ)の3例はメモリアル・スロ                  ン・ケタリング病センターから、(エ) (オ)は米国立がん研究所から報告され                  ました。</p> <p>(ア) 慢性リンパ性白血病の症例はCAR遺伝子導入Tリンパ球投与20時間後に発                  熱、血圧低下、呼吸障害が出現し、集中治療室管理となりました。その後、多                  臓器不全となり投与2日後に死亡しています。この症例は、直接の死亡原因が                  感染症だったと推測されていますが、高サイトカイン血症の影響も否定できま                  せん。</p> <p>(イ) 急性リンパ性白血病の症例は心臓の合併症にて死亡しました。本例は                  過去に心不全を起したことがありました。</p> <p>(ウ) 別の急性リンパ性白血病の症例は2回のCAR遺伝子導入Tリンパ球投与を                  受けました。1回目のCAR遺伝子導入Tリンパ球投与後にけいれん発作が出現し                  ましたが、治療により回復しました。2回目の投与時に再び発熱とけいれんが                  出現しました。このけいれんは治療に反応せず死に至りました。死亡後に行わ                  れた病理解剖では、発熱の原因は特定されませんでした。</p> <p>(エ) 遠隔性リンパ腫の症例は、比較的強力な化学療法後にCAR遺伝子導入Tリ                  ンパ球が投与されたところ18日後にインフルエンザ肺炎と大腸菌の敗血症、心                  内膜炎と肺梗塞を合併し、死亡しました。</p> <p>(オ) CD19を標的とした遺伝子治療と異なりますが、HER2という分子を標的                  としたCAR遺伝子導入Tリンパ球を用いた大腸癌に対する遺伝子治療において、                  CAR遺伝子導入Tリンパ球を投与した15分後に呼吸障害が出現し、5日後に死                  した例があります。本例は病理解剖の結果、投与したCAR遺伝子導入Tリンパ球                  が肺に発現しているHER2分子を認識したことで、肺障害が起こったことが分か                  りました。</p>
38 同意・説明文書 P.18/18	入手したSAE情 報を受けアップ デート、誤 記修正及び記 載整備、対応 追加	<p>(3) 高サイトカイン血症                  -----中略-----                  時に重症化し、血圧低下、呼吸障害、けいれんや意識障害が出現すること                  があります。「5. CD19を標的としたCAR遺伝子治療臨床試験の海外での                  状況」に示した米国の臨床研究においても、高サイトカイン血症に関連する                  死亡例や重篤な有害事象が報告されています。メモリアル・スローン                  ・ケタリング病センターの症例は、CAR遺伝子導入Tリンパ球投与20時間後に                  発熱、血圧低下、呼吸障害が出現し、集中治療室管理となりました。その                  後、多臓器不全となり投与2日後に死亡しています。この症例は、直接の                  死亡原因が感染症だったと推測されていますが、高サイトカイン血症の影響                  も否定できません。</p>	<p>(4) 高サイトカイン血症                  -----中略-----                  時に重症化し、血圧低下、呼吸障害、けいれんや意識障害が出現することが                  あります。けいれんを合併する危険性が高いと判断された場合には、予めけいれ                  ん薬の投与を行うことがあります。</p> <p>「5. CD19を標的としたCAR遺伝子治療臨床試験の海外での状況」に示した米                  国の臨床研究においても、前述の死亡例を含めて高サイトカイン血症に関連す                  る重篤な有害事象が報告されています。</p> <p>メモリアル・スローン・ケタリング病センターで行われた急性リンパ性白血                  病の臨床試験では、3例が高サイトカイン血症に関連する合併症で、人工呼吸                  器管理が必要になりました。その後、3例とも治療により回復にまっていま                  す。</p>
39 同意・説明文書 P.18/19	入手したSAE情 報を受けアップ デート、誤 記修正及び記 載整備、対応 追加	<p>この症例の高サイトカイン血症は治療により速やかに改善しています。ま                  た、HER2という分子を標的としたCAR遺伝子導入Tリンパ球を用いた大腸癌                  に対する遺伝子治療においても、高サイトカイン血症に関連する死亡例が                  報告されています。高サイトカイン血症の発症時には、副腎皮質ステロ                  イド剤やサイトカインを抑制する薬剤の投与を行います。前述のペンシルバ                  ニア大学の重症化した症例では、高サイトカイン血症に対して、エタネル                  セプトおよびトシリズマブという薬剤の投与したところ、有効であったこ                  とが報告されています。重症化した場合には、集中治療室での管理が必要                  になることもあります。</p>	<p>この症例の高サイトカイン血症は治療により速やかに改善しています。高サイ                  トカイン血症の発症時には、副腎皮質ステロイド剤やサイトカインを抑制する                  作用のあるトシリズマブやエタネルセプトの投与を行います。両剤ともに、造                  血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) と呼ばれるサイトカインが関与する合                  併症に対する有効性が報告されています。前述のペンシルバニア大学の重症化                  した症例では、高サイトカイン血症に対して、エタネルセプトおよびトシリ                  ズマブという薬剤を投与したところ、速やかな治療効果が認められています。                  トシリズマブとエタネルセプトを高サイトカイン血症の治療に用いる場合に                  は「適外使用」になります。「適外使用」とは医師の判断で、国内で承認                  された効能以外の目的で医薬品を使用することで、国内では承認が得られてい                  ない効能に関して、一定の科学的根拠に基づいて有効性や安全性が推定される                  場合に、患者の同意の下に行われます。</p> <p>なお、トシリズマブはIL-6という高サイトカイン血症に上昇するサイトカ                  インを抑制する働きがある薬剤で、「キヤッスルマン病、関節リウマチおよび若                  年性関節リウマチ」に対する治療薬として承認されています。トシリズマブを                  キヤッスルマン病や関節リウマチに対する治療に用いたときの主な副作用とし                  ては鼻咽喉炎、脂質異常、肝機能異常、白血球減少があります。頻度は低いで                  す。また、GVHDに対する治療に用いた際には、重篤な感染症を合併したとの報                  告があります。</p> <p>一方、エタネルセプトは、「関節リウマチおよび若年性関節リウマチ」対                  する効能・効果が承認されている薬剤で、TNFというサイトカインを抑制する働                  きがあります。関節リウマチに対する治療薬として投与した際に出現した主な                  副作用としては、感染症および注射部位の皮膚があります。</p> <p>高サイトカイン血症が重症化した場合には、集中治療室での管理が必要にな                  ることもあります。</p>
40 同意・説明文書 P.21/23	承認が得られ たためアップ デート	2010年0月0日から3年間を目途に・・・	2014年3月4日から3年間を目途に・・・
41 同意・説明文書 P.23/24	記載整備	その結果、この臨床研究との関連が否定できないと判断された場合は、その 治療に対する検査や医療費は、本臨床研究グループが支払いますので、 患者さんの医療費負担はありません。また、臨床研究に参加することで生 じた医療費は、症状が安定するまで(最長1年まで)のあなたが自己負 担する分の医療費を本臨床研究グループが支払います。	その結果、この臨床研究との関連が否定できないと判断された場合は、その治 療に対する医療費のうち、あなたが自己負担で支払う部分は、症状が安定する まで(最長1年まで)本臨床研究グループが支払いますので、あなたの医療費 負担はありません。

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
(平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
42 同意・説明文書 P.24/25-26	被験者の安全性を考慮し追加	(1) 他の診療科や病院を受診していたり、他の治療を受けている場合、またそこでもらった薬や薬局で買われているお薬がありましたら本臨床研究の担当医師(総括責任者または分担研究者)にお知らせください。 (2) 臨床研究中は、使用するのを制限されているお薬があります。他の診療科や病院を受診されるときは、本臨床研究の担当医師(総括責任者または分担研究者)にお知らせください。 (3) 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください(通院中)。ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。 (4) 住所や電話など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。 (5) いつもと体調が違うと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。 (6) あなた又はあなたのパートナーが妊娠していることが判明した場合には、速やかに担当医師に連絡してください。仮に妊娠が判明した場合には、適切な検査とカウンセリングを行います。	(1) 他の診療科や病院を受診していたり、他の治療を受けている場合、またそこでもらった薬や薬局で買われているお薬がありましたら本臨床研究の担当医師(総括責任者または分担研究者)にお知らせください。また、他科・他院の先生や薬剤師さんに「臨床研究参加カード」をご提示ください。 (2) 臨床研究中は、治療に影響を及ぼす可能性のあるお薬があります。他の診療科や病院を受診されるときは、本臨床研究の担当医師(総括責任者または分担研究者)にお知らせください。 (3) 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください(通院中)。ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。 (4) 次の来院までのご自宅でのあなたの症状を「症状等の記録ノート」に記録して、次の来院時にお持ちください。 (5) 住所や電話など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。 (6) いつもと体調が違うと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。ただし、以下の症状が認められた場合は、次の予約の有無に関わらず速やかに外来を受診してください。 ● 吐き気 ● 悪寒、のどがいがらっぽい、発熱(38℃以上の場合) ● 言葉が出にくい、意識の低下、錯乱(頭が混乱して考えがまとまらない、物事を正確に判断できない) ● けいれん ● 強い筋肉痛、力が入らない ● 低血圧、頻脈、呼吸困難 ● 全身の強いむくみ ● 発疹 (7) あなた又はあなたのパートナーが妊娠していることが判明した場合には、速やかに担当医師に連絡してください。仮に妊娠が判明した場合には、適切な検査とカウンセリングを行います。
43 同意・説明文書 P.26/26	権利に関する事項追記	この臨床研究の経費の一部には、共同研究先であるタカラバイオ株式会社から提供された資金が使用されています。	この臨床研究の経費の一部には、共同研究先であるタカラバイオ株式会社から提供された資金が使用されています。本臨床研究の結果、特許などの知的財産権が生み出される可能性があります。この場合、これらの権利は自治医科大学とタカラバイオの共有となります。
44 同意・説明文書 P.26/26	実施計画書に 合わせ記載変更	あなたの血液の一部は、あなたの名前などの個人を識別できないように、割り振られた番号(被験者識別コード)がつけられ、自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座に、匿名化されたまま厳重に保存され、必要に応じ解析します(解析の一部は共同研究者のタカラバイオまたは大阪大学が行います)。	あなたの血液の一部は、あなたの名前などの個人を識別できないように、割り振られた番号(被験者識別コード)がつけられ、自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座に、匿名化されたまま厳重に保存され、必要に応じ解析します(解析の一部は共同研究者のタカラバイオ、大阪大学、シカゴ大学または東京大学医学研究所附属病院が行います)。
45 添付資料P.6/6	人事異動によるもの	2008年 自治医科大学分子病態治療研究センター・センター長(兼任) ----- 中略 ----- 2014年 東京大学医学研究所附属病院長 自治医科大学内科学講座血液学部門客員教授 同 分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座客員教授; 責任者	2008年 自治医科大学分子病態治療研究センター・センター長(兼任) ----- 中略 ----- 2014年 東京大学医学研究所附属病院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野教授 自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座客員教授; 責任者
46 添付資料P.-/7	人事異動によるもの	-	沖田 善雄 (省略)
47 添付資料 P.11/12	記載整備	岡塚 貴世志 (省略) 2012年 自治医科大学血液内科助教	岡塚 貴世志 (省略) 2012年 自治医科大学内科学講座血液学部門助教
48 添付資料P.18/ -	人事異動によるもの	上原 英輔 (省略)	削除
49 添付資料 P.19/19	人事異動によるもの	水上 浩明 (省略) 2011年 同准教授	水上 浩明 (省略) 2011年 同准教授 2014年 同教授
50 添付資料 P.24/24	人事異動によるもの 最新の文献に アップデート	峰野 純一 ----- 中略 ----- 2009年 タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 2012年 タカラバイオ株式会社 常務執行役員 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 ----- 中略 ----- Iwamura K, Kato T, Miyahara Y, Naota H, Mineno J, Ikeda H, Shiku H: siRNA-mediated silencing of PD-1 ligands enhances tumor-specific human T-cell effector functions. <i>Gene Ther</i> 19(10): 959-966, 2011. Nagai K, Ochi T, Fujiwara H, An J, Shirakata T, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Melenhorst JJ, Gostick E, Price DA, Ishii E, Yasukawa M: Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective anti-leukemia reactivity. <i>Blood</i> 119: 368-376, 2012.	峰野 純一 ----- 中略 ----- 2009年 タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 2012年 タカラバイオ株式会社 常務執行役員 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 2014年 タカラバイオ株式会社 常務取締役 バイオ産業支援事業部門本部長 ----- 中略 ----- Saito N, Chono H, Shibata H, Agetama N, Yasutomi Y, Mineno J, CD4(+) T Cells Modified by the Endoribonuclease MazF Are Safe and Can Persist in SHIV-infected Rhesus Macaques. <i>Mol Ther Nucleic Acids</i> . 2014;3:a166. Dodo K, Chono H, Saito N, Tanaka Y, Tahara K, Nukaya I, Mineno J. An efficient large-scale retroviral transduction method involving preloading the vector into a RetroNectin-coated bag with low-temperature shaking. <i>PLoS One</i> . 2014. 9(1):e86275.
51 添付資料P.- /39	共同研究追加のため	-	中村 祐輔 (省略)
52 添付資料P.- /40	共同研究追加のため	-	齋藤 亮太郎 (省略)
53 添付資料 P.65/68	誤記修正	5例(うち4例は輸注前に微小残存病変;MRD陽性)全例で分子生物学的寛解が認められた。	5例(うち2例は輸注前に非寛解、別の2例は微小残存病変;MRD陽性)全例で分子生物学的寛解が認められた。
54 添付資料P.- /69-72	新たな文献が 出版されたこと による情報の アップデート	-	2014年2月に本臨床試験を改訂した報告がなされた。 (省略) 図IV-12 CAR-T治療を受けた患者の管理計画

臨床研究実施計画書等の新旧対照表  
 (平成26年11月26日付第4.2版実施計画書・同意説明文書、10月1日付第4.0版添付資料への修正)

変更箇所 (変更前/後の ページ)	変更理由	旧	新
55 添付資料 P. 74/80	誤記修正及び 入手したSAE情 報を受けアッ プデート	CD19-CAR遺伝子治療臨床試験では、IV. 4. 2で示したMSKCCの遺伝子治療臨床試験、及びIV. 4. 3で示したNIHの遺伝子治療臨床試験で1例ずつ死亡例があったものの、共にCD19-CAR導入Tリンパ球が原因とは結論付けられておらず、その他の施設でもCD19-CAR導入Tリンパ球が原因で起きた死亡例は報告されていない(表IV-4: Table 2)。	CD19-CAR遺伝子治療臨床試験では、IV. 4. 2で示したMSKCCの遺伝子治療臨床試験、及びIV. 4. 3で示したNIHの遺伝子治療臨床試験で死亡例が報告されている。 MSKCCでは上述の表IV-5で示した難治性ALLに対する遺伝子治療において、2014年4月に2例のCD19-CAR遺伝子導入Tリンパ球が原因と考えられる死亡例が報告された(nonsonal communicationによる情報)。1例目は心疾患の既往がある症例で、臨床試験に参加する時点では、心機能に問題はなかったが、CAR-T輸注後、心不全により死亡した。2例目はコントロールが困難な症例により死亡した。本例はCAR-T輸注が2回行われた。1回目のCAR-T輸注後に高サイトカイン血症を伴う症候群が出現したが、治療により完全に回復し、白血球は寛解に至った。その後、同種造血幹細胞移植が予定されていたが、再発したため2回目のCAR-T療法が行われた。1回目と同量のCAR-Tを輸注後、再び高サイトカイン血症を伴う症候群が出現した。その後血清サイトカインレベルは低下したが、症候群が遷延し、最終的に死に至った。 2例の死亡を踏まえて、MSKCCは臨床試験プロトコルを以下の様に修正した。 1. 心疾患を有する患者は患者選択基準から除外する。同様に心疾患の既往のある患者は、登録時に、これが解決されていても除外する。 2. CAR-T療法時に中枢神経にかかわる有害事象の出現を認められた患者は、再発時に2回目のCAR-T療法を行わない。 3. (形態的)寛解に至っていない患者に対するCAR-Tの輸注量を $3 \times 10^6$ 個/kgから $1 \times 10^6$ 個/kgに減量する。
56 添付資料 P. 75/81	新たな文献が 出版されたこ とによる情報 のアップデート	7) Brentjens RJ, et al. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Sci Transl Med</i> 5(177): 177ra38, 2013 8) Davila ML, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Sci Transl Med</i> 6(224): 224ra25, 2014 9) Kochenderfer JN, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. <i>Blood</i> 119:2709-2720, 2012.	7) Brentjens RJ, et al. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Sci Transl Med</i> 5(177): 177ra38, 2013 8) Davila ML, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Sci Transl Med</i> 6(224): 224ra25, 2014 9) Kochenderfer JN, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. <i>Blood</i> 119:2709-2720, 2012.
57 概要書P.10/10 (7.2 CAR遺伝 子導入Tリンパ 球輸注に伴う 副作用)	実施計画書に 合わせ記載整 備	2) 高サイトカイン血症: 高用量ステロイド療法やエタネルセプト(抗TNF $\alpha$ 薬)、トシリズマブ(抗IL-6レセプター抗体)等の抗サイトカイン療法を行う。	2) 高サイトカイン血症: 米国における臨床報告を参考に、抗いれん薬、高用量ステロイド療法やエタネルセプト(抗TNF $\alpha$ 抗体薬)、トシリズマブ(抗IL-6レセプター抗体薬)等の抗サイトカイン療法を行う。また患者の状態に応じて、集中治療部で診療する。特に高サイトカイン血症に伴う重篤なけいれんを合併する危険性が高いと判断される場合には、抗いれん薬の予防的投与を行う。
58 全体(対象部 分)	記載整備	難治性B細胞性悪性リンパ腫	再発・難治性B細胞性悪性リンパ腫
59 全体	記載整備	1回目CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注 2回目CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注	CAR遺伝子導入Tリンパ球1/3用量輸注 CAR遺伝子導入Tリンパ球2/3用量輸注





遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成26年11月27日

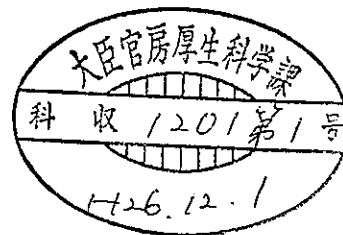
厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 設	所在地	(郵便番号)329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
	名称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代表者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 安田 是和 (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
CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた再発・難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究	東京大学医科学研究所 附属病院 院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 内科学講座血液学部門 客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 (責任者) 小澤 敬也






## 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25年7月3日

研究の名称	CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 Tリンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成26年3月4日(承認日) から平成29年3月3日まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所 附属病院 院長 同 先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 教授 自治医科大学 内科学講座血液学部門 客員教授 同 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 (責任者)	
	氏名	小澤 敬也 	
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-44-2111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	神田 善伸	自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授	実施責任者および試験登録患者の診療
	大嶺 謙	自治医科大学 内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	実務担当責任者および臨床分野からの研究計画の推進
	塚原 智典	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の製造管理責任者
	内堀 亮介	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 助教	基礎分野からの研究計画の推進
	翁 家国	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	実務担当副責任者および CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理副責任者
	室井 一男	自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授	臨床用細胞プロセッシング室の管理責任者および試験登録患者の診療
	岡塚 貴世志	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	CAR 遺伝子導入 Tリンパ球製剤の品質管理責任者、遺伝子治療プロトコルの作成及び試験登録患者の診療
	永井 正	自治医科大学 内科学講座血液学部門 准教授	試験登録患者の診療

	鈴木 隆浩	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	佐藤 一也	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	藤原 慎一郎	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診療
	多々良 礼音	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	遺伝子治療プロトコルの作成及び 試験登録患者の診療
	水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部 教授	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	卜部 匡司	自治医科大学 遺伝子治療研究部 講師	ウイルスベクター及び遺伝子導入 T リンパ球調製に関する助言
	福嶋 敬宜	自治医科大学 病理診断部 教授	病理組織学的診断
	吉尾 卓	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 センター長	試験実施の支援
	山崎 晶司	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 副センター長	試験実施の支援
外部 協力者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援部門 本部長	レトロウイルスベクター製剤の品質 管理者、遺伝子導入 T リンパ球調製技 術の提供と助言、遺伝子導入 T リンパ 球製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供
	Renier J Brentjens	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Associate Member	マスターセルバンクの提供、遺伝子治 療プロトコルの作成の助言
	Isabelle Riviere	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Gene Transfer & Somatic Cell Engineering Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子治 療プロトコルの作成の助言
	Michel Sadelain	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Center for Cell Engineering Founding Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子治 療プロトコルの作成の助言
	西川 博嘉	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	基礎分野からの研究計画の推進
	中村 祐輔	シカゴ大学 医学部内科・外科 教授	基礎分野からの研究計画の推進
	醍醐 弥太郎	東京大学医科学研究所附属病院 抗体・ワクチンセンター 特任教授	基礎分野からの研究計画の推進

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	平成26年5月2日に遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。緊急時の対応及び体制を明確にする必要があるとし、5月20日の病院執行部会議に諮り、統括責任者とは別に実施責任者（血液科科長）を置くとの決定がなされた。これを受けて、本委員会では、書面審議を行い、病院執行部会議が決定した体制であれば緊急時に円滑に対応できると判断した。
----------------------------------	---

		審査委員会の長の職名	氏 名
		自治医科大学地域医療学センター教授、センター長	梶井 英治 (印)

研究の区分	[遺伝子治療臨床研究] 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を対象とした養子免疫遺伝子療法の第I/II相臨床研究である。</p> <p>CD19抗原を特異的に認識するキメラ抗原受容体（CAR: chimeric antigen receptor）の遺伝子を導入した自己Tリンパ球（以下、CAR遺伝子導入Tリンパ球）を輸注し、その安全性を検証することを目的とする。併せて、臨床効果とCAR遺伝子導入Tリンパ球の体内動態を評価する。</p>		
対象疾患	再発・難治性CD19陽性B細胞性リンパ腫		
変更時期	平成26年10月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	別紙の新旧対応表を参照	別紙の新旧対応表を参照	別紙の新旧対応表を参照
変更理由	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 初回申請後、人事異動があった為、当該者の所属または本研究における役割が変更となった。</li> <li>2. 新たに共同研究者を追加した為。</li> <li>3. 共同研究者が所属する米国メモリアル・スローンケタリング癌センターから、本研究に関連する新たな情報が得られたため。</li> <li>4. 医薬品の添付文書の改訂。</li> <li>5. 新たな文献が出版されたことによる情報のアップデート。</li> <li>6. 患者説明文書に知財に関する事項を追加。</li> <li>7. 誤記、記載漏れ、記載の重複。</li> </ol>		
今後の研究計画	別紙の新旧対応表を参照のこと		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまでに、本臨床研究に登録した患者はいない。		

(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。



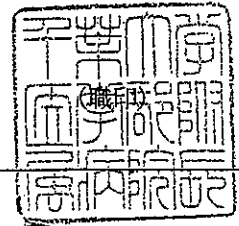
別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成26年11月13日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

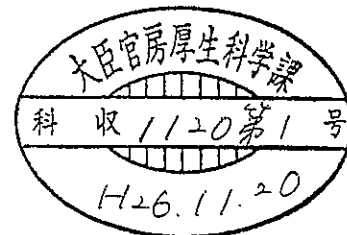
施設	所在地	〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
	名称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号) 043-222-7171 (FAX番号) 043-224-3830
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長  山本 修一



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
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎




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

	平成23年10月27日
	一部修正 平成26年11月13日

研 究 の 名 称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究
研 究 実 施 期 間	厚生労働大臣による当初承認の日より3年間

総 括 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授
	氏 名	巽 浩一郎 
実 施 の 場 所	所 在 地	千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (郵便番号 260-8677)
	名 称	千葉大学医学部附属病院
	連 絡 先	千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (郵便番号 260-8670) 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 (電話番号 043-222-7171 内線 5471)



氏名	所属機関・部局・職	役割	
総括責任者以外の研究者	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院 診断病理学 教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床試験の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院 副院長 呼吸器外科部長 アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学 教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床試験の実施
	北村 淳史	聖路加国際病院 呼吸器内科 医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 美弥子	多摩総合医療センター 呼吸器内科 医師	患者の選定、治療効果判定
	北園 聡	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 医師	患者の選定、治療効果判定
	岩澤俊一郎	千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部 助教	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
	芦沼 宏典	千葉県がんセンター 呼吸器内科 医師	患者の選定、治療効果判定
	田川 雅敏	千葉県がんセンター がん治療開発グループ 部長、 千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍生物学 客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
	新行内雅斗	千葉県がんセンター 呼吸器内科 医長	患者の選定、治療効果判定
	島田 英昭	東邦大学大森病院 一般消化器外科 教授 千葉大学医学部附属病院 疾患プロテオミクス研究部門 客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定

松下 一之	千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学 准教授	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
白川 利朗	神戸大学大学院医学系研究科感染症センター 准教授	ベクターの作製・保存
鈴木 貴明	千葉大学医学部附属病院薬剤部 副部長	ベクターの保存・調製
今井 千晶	千葉大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所 腫瘍動態制御研究分野 教授	生物学的反応の検討

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>総括責任者から本遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更について審査依頼書が千葉大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に提出された。</p> <p>今回の変更は、(1) 総括責任者以外の研究者の変更及び(2) 本遺伝子治療臨床研究の質的レベルを担保するため、新たにモニタリング、データ管理及び監査についての手順書を制定するものであり、科学的・倫理的に問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p> <p>千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長</p>	<p>氏名</p> <p>松原 久裕 (印)</p>

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>HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、またVEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定されている。NK4はHGFα鎖由来の分子で、HGFとその受容体であるc-Metとの結合を阻害する。その結果NK4はHGF/c-Metのシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらにNK4はVEGF、bFGFによる血管新生作用も阻害することが知られている。本研究</p>

	<p>は、HGF/c-Metのシグナル伝達や血管新生がその進展に関与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4遺伝子を発現するアデノウイルスベクター（Ad5CMV-NK4）を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。</p> <p>すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対してQOL（Quality of Life）の評価、疼痛の評価、Performance Statusの評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。</p>		
対 象 疾 患	切除不能悪性胸膜中皮腫		
変 更 時 期	平成26年11月1日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<p>(1) 2.2. 総括責任者以外の共同研究者及び臨床研究分担医師の氏名と担当する役割</p> <p>(2) 同上</p> <p>(3) 12. モニタリング</p> <p>(4) 添付書類34の追加</p> <p>(5) 添付資料15の一部追加</p>	別紙「新旧対照表」のとおり	別紙「新旧対照表」のとおり

<p>変 更 理 由</p>	<p>(1) 総括責任者以外の共同研究者及び臨床研究分担医師である多田裕司が、講師に昇任し、異動したため。</p> <p>(2) 同共同研究者である北田光一が日本病院薬剤師会会長に就任し、本臨床研究の業務であるベクターの保存・調整を実施することが実質的に困難となり、千葉大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長・鈴木貴明がこれに代わって当該業務を実施するため。</p> <p>(3) 本研究の実施にあたり、当該研究の質的レベルを担保するため、新たにモニタリング、データ管理および監査についての手順書を作成したので、12. モニタリングと監査における記載を一部変更し、(4) 当該手順書を添付資料 34 として追加するため。</p> <p>(5) 添付資料 15 の症例報告書の充実と臨床データ登録の促進を図るため、同報告書に症例登録票および終了・中止時の症例報告書を追加したため。</p> <p>なお、上記変更に従い、</p> <p>(A) 遺伝子治療臨床研究実施計画書の上記変更に伴い、遺伝子治療臨床研究計画概要書における「総括責任者以外の共同研究者」の記載の箇所を上記(1)(2)と同様に変更する。</p> <p>(B) 遺伝子治療臨床研究実施計画書の目次に関して(3)の変更にしたがって、これを変更する。</p> <p>(C) 上記(2)の変更に従い、添付資料 1 「研究者の略歴及び研究業績」より北田光一を削除し、鈴木貴明の当該資料を追加する。</p>
<p>今 後 の 研 究 計 画</p>	<p>本臨床計画に関して、対象患者への薬物投与はまた実施されていない。引き続き、選択基準に適合する対象被験者の選定を行い、同対象者が見つかれば、遺伝子治療臨床研究実施計画書に沿って臨床研究を進める予定である。</p>
<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>本臨床研究に関して、実際の対象患者への薬剤投与はまだなく、当該研究の研究結果・研究成果の公表はまだない。</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。

略歴：

- 平成9年 3月 東京理科大学薬学部薬学科卒業  
平成11年 3月 千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了  
平成11年 4月 千葉大学医学部附属病院薬剤部  
平成24年 3月 博士（薬学）取得（千葉大学）

研究業績：

- 1) 山口洪樹、三浦剛、石井晃、石田敬一、鈴木貴明、有吉範高、松宮護郎、石井伊都子：薬剤師と医師による定期処方協働入力の試みとその評価。日本病院薬剤師会雑誌 *in press*, 2014.
- 2) 金谷典子、新井健一、山崎香織、増田和司、鈴木貴明、田口奈津子、首藤潔彦、中世古知昭、仲佐啓詳、有吉範高、北田光一：難治性口内炎に対するインドメタシンスプレー使用後のQOL評価。日本病院薬剤師会雑誌 50(3)：275-279, 2014.
- 3) 宮本 仁、鈴木貴明、他：造血幹細胞移植後のシクロスポリンによる腎障害の危険因子の解析。医療薬学 39(1)：45-51, 2013.
- 4) Ishii I, Suzuki T, Kaneko H, Uchida M, Suzuki Y, Higashi K, Yagi S, Ariyoshi N, Igarashi K, Kitada M. Correlation between antizyme and differentiation of vascular smooth muscle cells cultured in honeycomb-like type-I collagen matrix. *Amino Acids*. 42:565-575. 2012.
- 5) Suzuki T, Takeuchi M, Saeki H, Yamazaki S, Koga H, Abe D, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Super-acute onset of tumor lysis syndrome accompanied by hypercytokinemia during treatment of Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy. *Clin Ther*. 32:527-531. 2010.
- 6) Suzuki T, Ishii I, Kotani A, Masuda M, Hirata K, Ueda M, Ogata T, Sakai T, Ariyoshi N, Kitada M. Growth Inhibition and Differentiation of Cultured Smooth Muscle Cells Depend on Cellular Crossbridges Across the Tubular Lumen of Type-I Collagen Matrix Honeycombs. *Microvasc Res*. 77:143-149. 2009.
- 7) Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Probable Interaction Between Warfarin and Antitumor Agents Used in R-ESHAP Chemotherapy. *Clin Ther*. 30: 1155-1159. 2008.
- 8) Ishii I, Tomizawa A, Kawachi H, Suzuki T, Kotani A, Koshushi I, Itoh H, Morisaki N, Bujo H, Saito Y, Ohmori S, Kitada M. Histological and functional analysis of vascular smooth muscle cells in a novel culture system with honeycomb-like structure. *Atherosclerosis* 158: 377-384. 2001.



新旧対照表

1. 遺伝子治療臨床研究に関する申請書類

切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究  
遺伝子治療臨床研究実施計画書

第1版(2011年10月提出) 第2版(2012年2月提出) 第3版(2012年5月提出) 第4版(2012年6月提出) 第5版(2012年10月提出)  
第6版(2013年7月提出) 第7版(2014年10月提出)

変更前 第6版の ページ数・変更後 第7版のページ数 等	項目	変更前 第6版(下線部が該当箇 所)	変更後 第7版(下線部が変更点)	変更理由・その 他
P12・P12	目次	12. モニタリング	12. モニタリングと監査	本文の記載変更 に伴う目次の変 更
P12・P12	目次	12.1. 定期モニタリング	12.1. 定期モニタリングと監査	本文の記載変更 に伴う目次の変 更
P15・P15	目次		添付資料34 「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4遺伝子発現型アデノウイルスベク ターによる臨床研究」に関するモニタリン グ、データ管理および監査についての手 順書	資料追加に伴う 目次の変更
P16・P16	2. 総括責任者及び その他の研究者の 氏名並びに当該臨 床研究における役 割	多田 裕司 千葉大学医学部附属 病院 呼吸器内科 助教	多田 裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学 講師	昇任・異動に伴 う変更
P1・P1	研究事務局	多田裕司 千葉大学医学部附属病 院 呼吸器内科	多田裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学	同上
P4・P4	0.6. 問い合わせ先	多田裕司 千葉大学医学部附属病 院 呼吸器内科	多田裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学	同上
P17・P17	2. 総括責任者及び その他の研究者の 氏名並びに当該臨 床研究における役 割	北田 光一 千葉大学未来医療教 育研究センター 特任教授	鈴木 貴明 千葉大学医学部附属病 院 薬剤部 副部長	研究者の変更
P59・P59	12. モニタリング	12. モニタリング	12. モニタリングと監査	標題の変更
P59・P59	12.1. 定期モニタ リング	12.1. 定期モニタリング	12.1. 定期モニタリングと監査	標題の変更
P59・P59	12.1. 定期モニタ リング	研究が安全に実施されているか、 データが正確に収集されているか を確認する目的で、原則として年2 回定期モニタリングが行われる。モ ニタリングは研究事務局に収集さ れる症例報告書(添付書類14)の記 入データに基づいて行われる	研究が安全に実施されているか、デ ータが正確に収集されているかを確 認する目的で、原則として年2回定 期モニタリングが行われる。モニ タリングは研究事務局に収集され る症例報告書(添付書類14)の記 入データに基づいて行われる。 また監査は年一回実施する。モニ タリングと監査は、本研究に関す るモニタリング、データ管理およ び監査についての手順書(添付書 類34)に沿って実施する。	添付資料34の追 加に伴う、監査 に関する記載の 追加
P59・P59	12.1.1. モニタリン グの項目	12.1.1. モニタリングの項目	12.1.1. モニタリングの項目(添付 書類34参照)	標題の変更
添付資料1			北田光一 分を削除し鈴木貴明分を追加	研究分担者の変 更に伴う関係書 類の差し替え
添付資料15			添付資料15の症例報告書に症例登録 票および症例報告書終了・中止時を追 加	症例報告書の充 実と臨床データ 登録の促進を図 るため
添付資料34			「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4遺伝子発現型アデノウイルスベク ターによる臨床研究」に関するモニタリン グ、データ管理および監査についての手 順書を追加	臨床研究の質的 向上のため

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

第1版(2011年10月提出) 第2版(2012年2月提出) 第3版(2013年7月提出) 第4版(2019年10月提出)

変更前 第3版の ページ数・変更後 第7版のページ数 等	項目	変更前 第3版(下線部が該当箇 所)	変更後 第4版(下線部が変更点)	変更理由・その 他
P1・P1	総括責任者以外の 研究者	多田 裕司 千葉大学医学部附属 病院 呼吸器内科 助教	多田 裕司 千葉大学大学院医学研究 院 呼吸器内科学 講師	昇任・異動に伴 う変更
P2・P2	総括責任者以外の 研究者	北田 光一 千葉大学未来医療教 育研究センター 特任教授	鈴木 貴明 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 副部長	研究者の変更

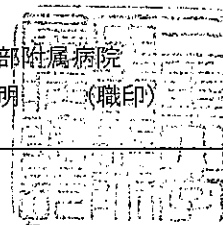


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 26 年 10 月 23 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

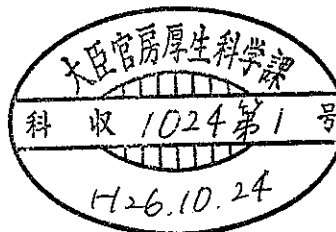
実 施 設	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名 称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5645)
	代 表 者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・伊藤 正明 (職印)



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
MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・ 大学教員・珠玖 洋







(受付番号)

初回申請年月日：平成24年7月23日

研究の名称	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成25年3月22日（承認日）から2年間

総括責任者	所属部局の所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507）	
	所属機関・部局・職	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・大学教員	
	氏名	珠玖 洋 	
実施の場所	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507）	
	名称	三重大学医学部附属病院	
	連絡先	三重県津市江戸橋二丁目174番地（電話番号 059-231-5187） 遺伝子・免疫細胞治療学講座	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者 被験者の診療
	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座血液・腫瘍内科学 教授 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長	被験者の診療

	梶屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学 准教授	被験者の診療
	俵 功	三重大学医学部附属病院 血液内科 助教	被験者の診療
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 バイオ産業支援事業部門本部長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者、遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及びクローナリティ検査に関する技術提供

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	総括責任者から遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更について審査依頼があり、平成26年10月1日に三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議を行った。その結果、今回の変更は科学的・倫理的に問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	三重大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・臨床医学系講座・ 検査医学分野・特任教授	登 勉 

研 究 の 区 分	<u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 目 的	<p>本臨床研究は、薬物療法等の標準的な治療法の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者を対象として、WT1 抗原を HLA-A*24:02 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) α鎖及びβ鎖の遺伝子をレトロウイルスベクターMS3-WT1-siTCR により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入 Tリンパ球) 輸注の安全性、体内動態及び臨床効果を以下の項目について評価することを目的とする。</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>a) 本遺伝子治療の安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現の有無</li> <li>・臨床検査値異常変動の有無</li> <li>・増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無</li> <li>・TCR 遺伝子導入 Tリンパ球のクローナリティの検討</li> </ul> <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) TCR 遺伝子導入 Tリンパ球の血中動態</p>

	<p>b) 血液学的効果 (PCR 等を用いた分子生物学的完全寛解の確認を含む) c) 免疫機能解析</p> <p>また、TCR 遺伝子治療を実用化し、多くの患者へ投与するためには、細胞調製施設を有していない医療機関においても遺伝子導入細胞を投与することが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置された細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へ TCR 遺伝子導入 T リンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。</p>		
対 象 疾 患	薬物療法等の標準的な治療の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者		
変 更 時 期	平成26年10月23日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究に必要な TCR 遺伝子導入 T リンパ球を確保する被験者全血採取量の変更</li> <li>・ 除外基準 (一次登録、二次登録) の一部見直し</li> <li>・ 研究計画書の内容変更を行う場合の規定の修正</li> <li>・ 研究担当者の所属変更、組織変更に伴う担当窓口係名の変更及び文言整理</li> </ul>	別紙1 新旧対照表を参照	別紙1 新旧対照表を参照
変 更 理 由	各変更箇所の理由については、別紙1新旧対照表を参照		
今 後 の 研 究 計 画	変更後の実施計画書に従い、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	<p>遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成 26 年 10 月 23 日現在、多施設共同研究として急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群の 3 例に対して、遺伝子治療を実施している。これまで遺伝子治療臨床研究期間の治療関連有害事象は観察されていない。また、増殖性レトロウイルスも観察されていない。今後も慎重に安全性を確認しながら実施していく。</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。



MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究  
別紙 1: 新旧対照表 (三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2014年8月6日

<実施計画書>

頁・箇所 (行数は、空行、 図、表はカウント しない) 上段：変更前 下段：変更後	変更前：第 1.8 版 (2013 年 7 月 1 日作成) 変更後：第 2.0 版 (2014 年 8 月 6 日作成)	変更理由
表紙 表紙	第 1.8 版：平成 25 年 7 月 1 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML 第 2.0 版：平成 26 年 8 月 6 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新
6 頁～9 頁 6 頁～9 頁	目次 (省略)	本文の変更に合 わせて適宜修正
9 頁、2 行目 9 頁、2 行目	目次 (省略) <実施計画書に添付すべき資料> 遺伝子治療臨床研究実施計画書添付資料	誤記修正
12 頁 12 頁	宮原 慶裕 三重大学大学院医学系研究科 がんワクワクチン講座 講師 峰野 純一 タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業本部副本部長 細胞・遺伝子治療センター長	所属名の変更
	宮原 慶裕 峰野 純一	
	遺伝子導入細 胞製剤の体内 動態及び 免疫反応の評 価 被験者の診療 レトロウイルス スベクター製 剤の製造・品質 管理責任者 遺伝子導入 T リンパ球調製 技術の提供と 助言、遺伝子導 入細胞製剤の 体内動態検査、 RCR 検査及び LAM-PCR に 関する技術提 供	遺伝子導入細 胞製剤の体内 動態及び 免疫反応の評 価 被験者の診療 レトロウイル スベクター製 剤の製造・品質 管理責任者 遺伝子導入 T リンパ球調製 技術の提供と 助言、遺伝子導 入細胞製剤の 体内動態検査、 RCR 検査及び LAM-PCR に 関する技術提 供

MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

18 頁、17 行目 18 頁、17 行目	—	また、近年、同グループによる高親和性ヒト NY-ESO-1 特異的 TCR 遺伝子 (c259) をレトロウイルスベクターにて導入した T リンパ球を用いた臨床試験では、悪性黒色腫患者 11 名中 5 名、滑膜肉腫患者 6 名中 4 名で腫瘍退縮が認められた (14)。更に、同遺伝子をレンチウイルスベクターにて導入した細胞を用いた試験がメリーランド大学などで行われ、多発性骨髄腫患者 20 名中 15 名において抗腫瘍効果が認められている (15)。	臨床試験の情報追加のため
18 頁、18 行目 18 頁、下 14 行目	また、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない (参考資料 19)。	一方、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない (参考資料 19)。	同上
50 頁、13 行目 50 頁、13 行目 50 頁、19 行目	VII.1.8 癌原性の有無 レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症 (CGD) のドイツでの遺伝子治療において、2 例中 2 例に骨髄異形成症候群 (MDS) の発症が報告されている (68, 69)。	VII.1.8 癌原性の有無 レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症 (CGD) のドイツでの遺伝子治療において、15 例中 3 例の骨髄異形成症候群 (MDS) の発症が報告されており (70-73)、ウイスコット・アルドリッチ症候群 (WAS) での遺伝子治療においても 18 例中 4 例の白血病の発症が報告されている (71, 74)。	臨床試験の情報追加のため
53 頁 54 頁	<p>&lt;被験者全血 (~100 mL) の採取&gt;</p>	<p>&lt;被験者全血 (~200 mL) の採取&gt;</p>	1 回あたりの採血量変更のため、変更にあたっては全体会議を開催し、他施設を含めた総括責任者及びその他の研究者による検討を行い、安全性を確保し研究に必要な細胞数を確保しうる採血量として 1 回あたりの最大採血量を 200mL とした。
54 頁、5 行目 55 頁、5 行目	被験者から全血の採取 (最大採血量 100 mL) は、各医療機関において実施する。	被験者から全血の採取 (最大採血量 200 mL) は、各医療機関において実施する。	同上



<p>63 頁、3 行目 64 頁、3 行目</p>	<p>1) 適応性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査することで行われる。なお、安全・効果評価・適応判定中央部会への被験者登録用紙を提出する前に、本臨床研究参加医療機関の総括責任者に対して被験者情報の提供を行い、適格性判定に関する総意を得る。 安全・効果評価・適応判定中央部会は適応判定委員会の判定結果をもとに、被験者が全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認し、本臨床研究の対象被験者として適切かどうかを判定する。得られた判定結果については被験者登録を行った医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会を通じて総括責任者へ報告する。 2) 用量増加における評価 コホート毎に規定された症例数を満了した場合、安全・効果評価・適応判定中央部会はコホート毎の各被験者から得られた、臨床研究終了・中止時検査までのデータを全てもとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会を通じて総括責任者へ報告したうえで、次のコホートに移行する。</p>	<p>1) 適格性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査することで行われる。なお、安全・効果評価・適応判定中央部会への被験者登録用紙を提出する前に、本臨床研究参加医療機関の総括責任者に対して被験者情報の提供を行い、適格性判定に関する総意を得る。 安全・効果評価・適応判定中央部会は適応判定委員会の判定結果をもとに、被験者が全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認し、本臨床研究の対象被験者として適切かどうかを判定する。得られた判定結果については被験者登録を行った医療機関の総括責任者を通じて遺伝子治療臨床研究審査委員会へ報告する。 2) 用量増加における評価 コホート毎に規定された症例数を満了した場合、安全・効果評価・適応判定中央部会はコホート毎の各被験者から得られた、臨床研究終了・中止時検査までのデータを全てもとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会を通じて総括責任者へ報告したうえで、次のコホートに移行する。</p>	<p>記載整備のため</p>
<p>67 頁、下 11 行目 68 頁、下 12 行目</p>	<p>IX. 2. 1. 2 除外基準 (一次登録) 7) 局所投与を除く免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン換算にて 0. 5mg/kg/day 以上) を使用している被験者 8) 本臨床研究の参加同意に影響を及ぼすような...</p>	<p>IX. 2. 1. 2 除外基準 (一次登録) (削除) 7) 本臨床研究の参加同意に影響を及ぼすような...</p>	<p>併用禁止薬及び併用制限薬の設定変更のため</p>
<p>68 頁、下 13 行目 69 頁、下 16 行目</p>	<p>IX. 2. 2. 2 除外基準 (二次登録) 1) TCR 遺伝子導入 Tリンパ球投与後に 3 ヶ月以上の生存が見込まない被験者 2) 局所投与を除く免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン換算にて 0. 5mg/kg/day 以上) を使用している被験者</p>	<p>IX. 2. 2. 2 除外基準 (二次登録) 1) TCR 遺伝子導入 Tリンパ球投与後に 3 ヶ月以上の生存が見込まない被験者 2) 局所投与を除く免疫抑制剤を使用している被験者</p>	<p>同上</p>
<p>70 頁、6 行目 71 頁、3 行目</p>	<p>IX. 5. 2 遺伝子導入方法 IX. 5. 2. 1 採血 遺伝子を導入するための Tリンパ球を得るため、被験者より末梢血を最大 100mL 採血する。採血には、手技に習熟した医師又は医師の指示に従い看護師が被験者の状態を十分に観察しながら実施する。</p>	<p>IX. 5. 2 遺伝子導入方法 IX. 5. 2. 1 採血 遺伝子を導入するための Tリンパ球を得るため、被験者より末梢血を最大 200mL 採血する。採血には、手技に習熟した医師又は医師の指示に従い看護師が被験者の状態を十分に観察しながら実施する。 * ただし、体重 40kg 以下の被験者については最大採血量を 150mL とする。</p>	<p>採 1 回あたりのため 血量変更のため</p>
<p>71 頁、下 9 行目 72 頁、下 13 行目</p>	<p>IX. 5. 4. 2 臨床研究期間中に行うその他の治療 IX. 5. 4. 2. 1 併用禁止療法及び併用禁止薬 併用禁止薬及び併用禁止療法 以下の薬剤及び併用療法について、遺伝子を導入するための Tリンパ球を採取する日より 4 週間以内および、二次登録 4 週間前から臨床研究終了時までの間、使用・実施を禁止する。 1) 抗癌剤 2) 免疫抑制剤 (局所投与を除く) 3) 放射線療法 IX. 5. 4. 2. 2 併用制限薬 局所投与を除く副腎皮質ステロイドについて、遺伝子を導入するための Tリンパ球を採取する日より 4 週間以内および、二次登録 4 週間前から臨床研究終了時までの間、</p>	<p>IX. 5. 4. 2 臨床研究期間中に行うその他の治療 IX. 5. 4. 2. 1 併用禁止療法及び併用禁止薬 併用禁止薬及び併用禁止療法 以下の薬剤及び併用療法について、二次登録 4 週間前から臨床研究終了時までの間、使用・実施を禁止する。 1) 抗癌剤 2) 免疫抑制剤 (局所投与を除く) 3) 放射線療法 (削除)</p>	<p>全体会議において 併用禁止薬及び併用制限薬の設定期間・内容について再検討を行い、遺伝子を導入するための Tリンパ球を採取する日より 4 週間以内の併用禁止薬の設定が被験者の</p>

<p>72 頁、15 行目 73 頁、3 行目</p>	<p>投与を以下のとおり制限する。 1) 規定期間中、発熱などの症状緩和を目的とした投与は可能とする。ただし、投与は連続5日以内とし、1日の投与量はブレドニゾン換算にて0.5 mg/kg/day 以下、ヒドロコルチゾンとして2.0 mg/kg/day 以下とする。</p>	<p>安全性・試験薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと判断し、これら設定を削除することとした</p>						
<p>74 頁、15 行目 74 頁、3 行目</p>	<p>臨床研究参加時検査（一次登録） 1) 同意取得 2) 被験者背景 ・性別、生年月日、診断名、身長、体重、既往歴、合併症、過敏症の有無、前治療、併用療法・併用薬、妊娠の有無（閉経前の女性のみ）、HLA 型、WT1 発現の有無（PCR 法）、他の臨床試験（臨床研究）への参加の有無 ※ HLA タイピング、WT1 発現の有無については、過去に行った検査結果の使用を可とする</p>	<p>臨床研究参加時検査（一次登録） ※各検査は適格性審査依頼書の作成日より2週間以内に実施した結果を採用することとする。ただし、身長・体重、HLA 型、WT1 発現の有無、骨髄像はその限りでない。 1) 同意取得 2) 被験者背景 ・性別、生年月日、診断名、身長、体重、既往歴、合併症、過敏症の有無、前治療、併用療法・併用薬、妊娠の有無（閉経前の女性のみ）、HLA 型、WT1 発現の有無（RT-PCR 法）、未梢血、骨髄<sup>*)</sup> 等、他の臨床試験（臨床研究）への参加の有無 *1 骨髄は必要に応じて *2 HLA タイピング、WT1 発現の有無については、過去に行った検査結果の使用を可とする</p>						
<p>72 頁 73 頁 74 頁 74 頁 77 頁 77 頁 81 頁 81 頁</p>	<table border="1"> <tr> <td>血液生化学的検査 AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca</td> <td>血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)</td> <td>尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)</td> </tr> </table>	血液生化学的検査 AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)	<p>記載整備のため</p> <table border="1"> <tr> <td>血液生化学的検査 尿酸 (UA) 血糖値 総ビリルビン (T-Bil) 総蛋白 (TP) アルブミン (Alb) 尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)</td> <td>血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)</td> <td>尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)</td> </tr> </table>	血液生化学的検査 尿酸 (UA) 血糖値 総ビリルビン (T-Bil) 総蛋白 (TP) アルブミン (Alb) 尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)	血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)
血液生化学的検査 AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)						
血液生化学的検査 尿酸 (UA) 血糖値 総ビリルビン (T-Bil) 総蛋白 (TP) アルブミン (Alb) 尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)	血液学的検査 白血球数 (WBC) 白血球分画 赤血球数 (RBC) ヘモグロビン (Hb) ヘマトクリット (Ht) 血小板数 免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	尿検査 尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)						
<p>74 頁、下 13 行目 75 頁、11 行目</p>	<p>11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現</p>	<p>11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて</p>						
<p>77 頁、下 13 行目 78 頁、10 行目</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ PCR 法による WT1 発現</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて</p>						
<p>82 頁、8 行目 82 頁、下 7 行目</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ PCR 法による WT1 発現</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて</p>						

		<p>#1 骨髄は必要に応じて</p>	
<p>87 頁、14 行目 88 頁、3 行目</p>	<p>3) 血液学的効果判定 以下の基準に従い、効果判定を行う (X. 5)。</p>	<p>3) 血液学的効果判定 以下の基準に従い、効果判定を行う (X. 5)。</p>	<p>誤記修正</p>
<p>94 頁、下 1 行目 95 頁、5 行目</p>	<p>【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】 三重大学医学部附属病院 個人情報相談窓口 診療に関すること：医療サービスマネジメント課 診療案内係 (TEL: 059-231-5072) 教育・研究に関すること：総務課 企画第 1 係 (TEL: 059-231-5261)。</p>	<p>【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】 三重大学医学部附属病院 個人情報相談窓口 診療に関すること：医療サービスマネジメント課 診療案内係 (TEL: 059-231-5072) 教育・研究に関すること：総務課 研究支援係 (TEL: 059-231-5045)。</p>	<p>担当窓口変更のため</p>
<p>95 頁、6 行目 95 頁、6 行目</p>	<p>—</p>	<p><u>IX. 5. 12 研究実施計画書の内容変更</u> 総括責任者は、研究計画の変更が必要となった場合には、以下の基準に基づき研究実施計画書の内容変更について検討を行い、必要に応じて安全・効果評価・適応判定中央部会及び遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査を受ける。 1) 改正 (Amendment) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に影響を及ぼす研究実施計画書の部分的変更。安全・効果評価・適応判定中央部会及び遺伝子治療臨床研究審査委員会での承認を要する。 2) 改訂 (Revision) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に影響を及ぼさない研究実施計画書の変更。安全・効果評価・適応判定中央部会の承認は不要とする。遺伝子治療臨床研究審査委員会での承認については各施設の規定に従う。 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum) 研究実施計画書内容の変更ではなく、多施設間で本研究を実施する上での文面解釈上の疑義等の調整や、特に注意を喚起するなどの目的で、臨床試験調整医師/研究事務局から試験の関係者に配布する研究実施計画書の補足説明。遺伝子治療臨床研究審査委員会には報告する。</p>	<p>研究実施計画書の内容変更を行う場合の規定を明確にするため</p>
<p>97 頁、1 行目 98 頁、1 行目</p>	<p>—</p>	<p>14. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. <u>J Clin Oncol</u> 29(7):917-924, 2011. 15. Rapoport AP, Stadtmauer EA, Vogl DT, et al. Engineered T-cells expressing an HLA-restricted affinity-enhanced TCR in advanced multiple myeloma patients post auto-SCT engraft and are associated with encouraging post auto-SCT responses. <u>55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA, Dec 2013.</u></p>	<p>臨床試験の情報追加のため なお、本文中に引用した文献番号についても適宜修正を行った。</p>

MS9-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

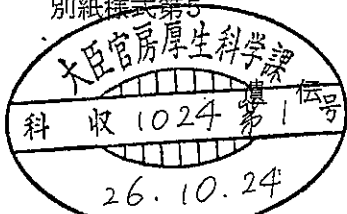
100 頁、下 18 行 目 101 頁、下 9 行目		<p>70. Williams DA. An international conversation on Stem Cell Gene Therapy. 4th Stem Cell Conference on Stem Cell Gene Therapy, Thessaloniki, Greece, 13-17 September 2007. Mol Ther 15(12):2058-2059, 2007.</p> <p>71. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet 371:2044-2047, 2008.</p> <p>72. Grez M, Reichenbach J, Schwable J, et al. Gene Therapy of Chronic Granulomatous Disease: The Engraftment Dilemma. Mol Ther 19(1):28-35, 2011.</p> <p>73. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, et al. Gene Therapy for primary immunodeficiencies. Hum Gene Ther 23(7):668-675, 2012.</p> <p>74. Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, et al. Development of novel efficient SIN vectors with improved safety feature for Wiskott-Aldrich Syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm 8:1525-1537, 2011.</p>	同上
106 頁 108 頁	第 18 版 作成年月日 2013 年 7 月 1 日	第 20 版 作成年月日 2014 年 8 月 6 日	版数の更新
114 頁、14 行目 116 頁、14 行目	<p>【個人情報に関する相談窓口】 三重大学医学部附属病院 個人情報相談窓口 ・診療に関すること：医療サービス課 診療案内係 (TEL: 059-231-5072) ・教育・研究に関すること：総務課 企画第 1 係 (TEL: 059-231-5261)</p>	<p>【個人情報に関する相談窓口】 三重大学医学部附属病院 個人情報相談窓口 ・診療に関すること：医療サービス課 診療案内係 (TEL: 059-231-5072) ・教育・研究に関すること：総務課 研究支援係 (TEL: 059-231-5045)</p>	担当窓口変更のため
116 頁、下 4 行目 118 頁、下 4 行目	<p>⑤ 本臨床研究参加時点の年齢が 20 歳以上の方 ⑥ 細胞採取時に前治療（化学療法等）終了から 4 週間以上の経過が見込まれる方</p>	<p>⑤ 本臨床研究参加時点の年齢が 20 歳以上の方 ⑥ 細胞採取時に前治療（化学療法等）終了から 4 週間以上の経過が見込まれる方</p>	T リンパ球を採取する日より 4 週間以内の併用禁止薬の設定を削除したため
117 頁、下 14 行目 119 頁、下 16 行目	⑦ 免疫抑制剤は一定量以上の副腎皮質ステロイド剤を使用している方	⑦ 二次登録前 4 週間以内に免疫抑制剤を使用している方	併用制限薬の設定を削除したため
117 頁、1 行目 119 頁、下 2 行目		<p>検査はすべて、あなたが本臨床研究への参加を同意した後で行われます。しかし、過去の治療などにおいて既に採取された血液や既に測定されている検査結果などが利用できる場合は、それを利用していただくことがあります。</p>	同意取得前に実施された検査結果等を利用する可能性があることを明確にするため

MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

<p>118 頁、4 行目 120 頁、5 行目</p>	<p>第 I 段階：T リンパ球への TCR 遺伝子の導入 1) 腫瘍細胞に癌抗原 (本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1」といいます) が発現し、白血球の型が「HLA-A*24:02」である患者さまから注射器にて血液を最大で 100ml 採血します。</p>	<p>第 I 段階：T リンパ球への TCR 遺伝子の導入 1) 腫瘍細胞に癌抗原 (本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1」といいます) が発現し、白血球の型が「HLA-A*24:02」である患者さまから注射器にて血液を最大で 200ml 採血します。なお、体重が 40kg 以下の患者さまについては、安全のため最大採血量を 150ml としています。</p>	<p>採血量変更のため</p>
<p>122 頁、下 9 行目 124 頁、下 5 行目</p>	<p>表 1 遺伝子治療臨床研究の検査・観察のスケジュール</p>	<p>表 1 遺伝子治療臨床研究の検査・観察のスケジュール ※1 あなたの健康状態を考慮したうえで、採血量 (20ml、30ml、40ml、50ml) を決定します。</p>	<p>記載漏れの修正</p>
<p>125 頁、3 行目 127 頁、7 行目</p>	<p>—</p>	<p>また、アメリカの国立衛生研究所で行われた MAGE-A3/12 抗原を認識する TCR 遺伝子を用いた臨床試験では、9 例中 5 例において腫瘍の縮小が観察されましたが、9 例中 3 例で神経毒性が認められ、そのうち 2 例が死亡しました。死亡例について調査した結果、脳に MAGE-A12 が発現していることが確認され、正常な脳細胞が傷害されたことよって引き起こされたと説明されています。さらに、アメリカのペンシルベニア大学で行われた、MAGE-A3 抗原を認識する TCR 遺伝子を用いた別の臨床試験では、2 例中 2 例が心不全により死亡しました。死亡例について調査した結果、MAGE-A3 抗原以外の心臓に存在する予期しない抗原を誤って認識したことによる副作用であったことが明らかとなり、2013 年に報告されました。</p> <p>一方、NY-ESO-1 抗原を認識する TCR 遺伝子を用いた臨床試験では、アメリカの国立衛生研究所で行われた滑膜肉腫患者 6 例中 4 例、悪性黒色腫患者 11 例中 5 例で腫瘍の縮小が観察され、遺伝子導入細胞による副作用は認められなかったことが 2011 年に報告されています。さらに、メリーランド大学などで行われた多発性骨髄腫患者を対象とした試験では、途中経過として、20 例中 15 例で抗腫瘍効果が認められたことが 2013 年の学会で発表されています。</p>	<p>臨床試験の情報追加のため</p>
<p>125 頁、3 行目 127 頁、下 9 行目</p>	<p>ただし、体外にて TCR 遺伝子を検験者本人の細胞に導入してから患者さまの体内へ戻す臨床試験は、悪性黒色腫を対象とした上に述べる試験以外には報告がなく、悪性黒色腫以外の癌にどの程度効果があるかは未知数です。</p>	<p>未だ、体外にて TCR 遺伝子を検験者本人の細胞に導入してから患者さまの体内へ戻す臨床試験に関する報告は限られており、報告のあった癌種以外の癌にどの程度効果があるかは未知数です。</p>	<p>同上</p>

MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

127 頁、2 行目 129 頁、下 12 行 目	この遺伝子治療では、6 例中 2 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。	この遺伝子治療では、15 例中 3 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。また、 <u>ウィスコット・アルドリッチ症候群 (WASP と呼ばれる遺伝子に先天的に異常があるため、血小板減少と過疹を伴う免疫不全症となる病気に) に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療においても 18 例中 4 例の白血病の発症が報告されています。</u>	同上
131 頁、下 8 行目 134 頁、下 8 行目	みやはら よしひろ 宮原 慶裕 : 三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u>	みやはら よしひろ 宮原 慶裕 : 三重大学大学院医学系研究科 <u>遺伝子・免疫細胞治療学講座</u>	所属名の変更

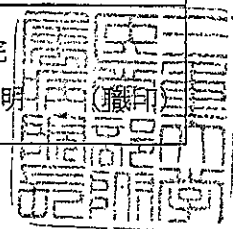


子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 26 年 10 月 20 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 施	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名 称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5815)
	代 表 者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・伊藤 正明 (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
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 大学教員 珠玖 洋








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 24 年 7 月 23 日
研 究 の 名 称	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成 25 年 3 月 22 日 (承認日) から 2 年間	

総括責任者	所属部局の所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	所属機関・部局・職	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 大学教員	
	氏 名	珠玖 洋 	
実施の場所	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	名 称	三重大学医学部附属病院	
	連 絡 先	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (電話番号 059-232-1111) 遺伝子・免疫細胞治療学講座	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者 被験者の診療
	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科臨床医学系 講座血液・腫瘍内科学 教授 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長	被験者の診療

	梶屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学 准教授	被験者の診療				
	俵 功	三重大学医学部附属病院 血液内科 助教	被験者の診療				
外部協力者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者、遺伝子導入 T リンパ球調製技術の提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供				
審査委員会の意見	<p>今回の死亡例については、遺伝子治療による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認に努めながら遺伝子治療臨床研究を継続するよう、研究実施者に要望する。</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;">審査委員会の長の職名</th> <th style="width: 30%;">氏名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     三重大学医学部附属病院                      遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長                      三重大学大学院医学系研究科・臨床医学系講座・検査医学分野・教授                 </td> <td style="text-align: center;">                     登 勉  </td> </tr> </tbody> </table>			審査委員会の長の職名	氏名	三重大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・臨床医学系講座・検査医学分野・教授	登 勉 
審査委員会の長の職名	氏名						
三重大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・臨床医学系講座・検査医学分野・教授	登 勉 						
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>本臨床研究は、薬物療法等の標準的な治療法の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者を対象として、WT1 抗原を HLA-A*24:02 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) α 鎖及び β 鎖の遺伝子をレトロウイルスベクター-MS3-WT1-siTCR により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入 T リンパ球) 輸注の安全性、体内動態及び臨床効果を以下の項目について評価することを目的とする。</p> <p>① 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本遺伝子治療の安全性                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現の有無</li> <li>・臨床検査値異常変動の有無</li> <li>・増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無</li> <li>・TCR 遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティの検討</li> </ul> </li> </ul> <p>② 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態</li> <li>● 血液学的効果 (PCR 等を用いた分子生物学的完全寛解の確認を含む)</li> <li>● 免疫機能解析</li> </ul>						

	<p>また、TCR 遺伝子治療を実用化し、多くの患者へ投与するためには、細胞調製施設を有していない医療機関においても遺伝子導入細胞を投与できることが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置された細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へ TCR 遺伝子導入 T リンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。</p>
対 象 疾 患	薬物療法等の標準的な治療法の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者
重大事態等の発生時期	平成 26 年 10 月 4 日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 急性骨髄性白血病に合併した感染症 経過</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>2012 年 12 月急性骨髄性白血病を発症、鈴鹿回生病院にて寛解導入療法が実施されたが、寛解に到達しなかった。その後も化学療法が継続されたが、非寛解・治療抵抗性と判断された。2013 年 7 月より G-CSF 併用化学療法 (CAG 療法: シタラピン、アクリルピシン、G-CSF) が実施されたが、十分な改善は得られなかった。被験者は当臨床研究参加を目的に 2013 年 9 月当院を受診し、研究参加のための適格性の確認等がなされた。そして院内の適応判定小委員会において適格性判定が行われ、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査し、当臨床研究に登録された。2013 年 11 月に採血を実施し、遺伝子導入細胞の調製を開始したが、急性骨髄性白血病の増悪を認めたため、同月に鈴鹿回生病院にて CAG 療法が実施された。CAG 療法後には改善傾向が認められ同院を退院した。</p> <p>2013 年 11 月 28 日に当臨床研究参加に係る再同意が得られ、2 月 3 日遺伝子導入リンパ球輸注目的にて当院に入院となった。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>2014 年 2 月 4 日および 3 月 4 日に遺伝子導入 T リンパ球輸注を実施した。関連する有害事象は観察されず、4 月 1 日に当臨床研究に係る安全性と効果の評価を行い、4 月 3 日に当臨床研究を終了となった。</p> <p>4 月 1 日の血液検査では白血球数 <math>980/\mu\text{l}</math> (芽球 26%)、ヘモグロビン値 <math>7.8\text{ g/dl}</math>、血小板数 <math>4.0\text{ 万}/\mu\text{l}</math> であった。化学療法が必要と考えられ、前医に 4 月 15 日に入院となった。同院にて 4 月 30 日より CAG 療法が施行されたが 5 月 9 日に肺炎を合併、その後も血球の回復は得られず、5 月 28 日の血液検査では白血球数 <math>800/\mu\text{l}</math> (芽球 21%)、血小板数 <math>3.4\text{ 万}/\mu\text{l}</math> であり、急性骨髄性白血病の悪化が認められた。以後は抗生物質投与、輸血など対症的治療が行われたが、白血球数は 7 月 23 日に <math>23,000/\mu\text{l}</math> (芽球</p>

	<p>98%)、9月24日には67,700/<math>\mu</math>lとなった。以後白血球数は90,000/<math>\mu</math>lを超え、感染症を発症し10月4日に死亡した。剖検は行なわれなかった。</p> <p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、6か月後の急性骨髄性白血病の病勢進行および正常造血能低下に伴う感染症による死亡である。遺伝子治療臨床研究期間において、遺伝子導入Tリンパ球による関連有害事象は観察されなかった。また、増殖性レトロウイルスは観察されなかった。以上より、遺伝子治療との関連はないものとする。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>本遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成26年10月16日現在、本例を含め2例の急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対して、遺伝子治療を実施した。遺伝子治療臨床研究期間の治療関連有害事象は観察されていない。また、増殖性レトロウイルスも観察されていない。今後7例の実施を予定しているが、慎重に安全を評価しながら実施する。</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. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は黒・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙( )のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

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 26 年 10 月 23 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

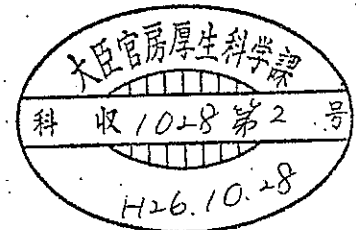
実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5082 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5088 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 石橋 達郎 (職印)



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
神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科 助教 池田 康博







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22年9月29日

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成24年8月23日（承認日）から平成29年8月23日（承認時より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 眼科・助教	
実施の場所	氏名	池田 康博（いけだ やすひろ） 	
	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 眼科病棟、手術部、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092-642-5648）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・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
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学病院・眼科・臨床助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	協力研究者	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学 教授 飛松 省三 ディナベック株式会社 代表取締役社長 長谷川 護、取締役 上田 泰次、研究員 伴 浩志 信州大学医学部・眼科学 教授 村田 敏規 山口大学大学院医学系研究科・眼科学 教授 園田 康平 国際医療福祉大学・リハビリテーション学部 教授 後藤純信 摂南大学薬学部・生薬学 教授 矢部武士 九州医療センター 医長（眼科）久富 智朗 佐賀大学医学部眼科学教室 教授 江内田 寛 九州大学病院 医員（眼科）吉田 倫子、医員（眼科）久保 夕樹 九州大学大学院医学研究院 大学院生 中武 俊二 九州大学大学院薬学研究院 特任助教 吉田 久美	

審査委員会の意見	「その後の対応状況」に記載	
	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 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
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>遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化する、最大の障害である死を 1.0 と仮定した場合、失明の障害度の相対値は 0.624 で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP 患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。</p> <p>本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。</p> <p>SIV-hPEDF ベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン嚢下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p>	
対象疾患	<p>以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。</p> <p>1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2 名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者 (ゲノム診断は実施しない)</p> <p>2) 成人 (満 40 歳以上)</p> <p>3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して 1 年以上記録・保管されている患者</p>	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2014 年 9 月 5 日 (認知日：2014 年 9 月 5 日)</p> <p>重大事態の概略：右膝外側内側半月板損傷による右膝関節鏡手術 (臨床研究薬投与 14 ヶ月後)</p>	
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>夜盲の自覚は高校生ぐらいからあった。</p> <p>2002 年より他院を受診。両眼網膜色素変性と診断され、以後、定期的に経過観察していた。</p> <p>2005 年 10 月 12 日：当科紹介初診。矯正視力 右) 0.4、左) 0.4。眼底検査にて両眼の網膜変性、視野検査にて両眼の求心性視野狭窄を認めた。さらに、網膜電図にて両眼 a 波、b 波の振幅消失を認め、両眼網膜色素変性と診断した。以後、定期的に外来経過観察し、両眼の視力低下を認めている。以上の経過より、本臨床研究への参加を検討した。主たる既往は高血圧、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、左半月板損傷、両変形性膝関節症 (2006 年より定期的にヒアルロン酸の両膝関節内注射を施行)</p> <p>手術歴：                  2001 年頃：胃ポリープ切除術                  2005 年頃：左半月板損傷内視鏡手術</p>	



	<p>2006年頃：子宮脱手術 2011年：椎間板ヘルニア手術、脊椎管狭窄症手術</p> <p>【経過】</p> <p>2013年5月14日：本臨床研究参加について文書による第1回同意を取得。本臨床研究への症例登録(症例登録番号:TR02-01-03、被験者識別番号:RP-03)</p> <p>2013年7月1日：先進医療適応評価委員会・書面審議において、本臨床研究の適応ありと判断される。 同日、第2回目の同意取得。</p> <p>2013年7月2日：右眼に臨床研究薬投与(2.5×10<sup>7</sup>TU/mL・120μL・3カ所)。 右水晶体再建術、右硝子体切除術実施。</p> <p>2013年7月16日：臨床研究薬投与部下方に剥離拡大のため、網膜剥離手術(硝子体切除術、眼内光凝固術、液—ガス置換術)実施。(重大事態として既報)</p> <p>2013年8月2日：術後の経過は特に問題なく、全身的な術後の経過も良好で退院となる。以後、月1回調査期間のためフォロー。</p> <p>2014年6月24日：(臨床研究薬投与後12ヶ月)、右眼視力0.06、経過は順調であった。</p> <p>2014年8月10日頃：家事の最中に右膝痛増強を自覚し、他院A整形外科を受診。</p> <p>2014年8月21日：手術目的で他院Bを紹介受診。安静時・歩行時・階段昇降時の疼痛を訴え、右膝半月板検査においては、マクマレーテスト・過伸展時疼痛ともに陽性であった。レントゲン検査においては明らかな異常は認められなかったが、MRIにて内側半月板断裂、外側半月板損傷疑い、変形性膝関節症と診断され、右膝関節鏡手術が計画された。</p> <p>2014年9月2日：九州大学病院に規定来院(臨床研究薬投与後14ヶ月)。本人より、右半月板損傷のため、2014年9月5日に他院Cへ入院し、9月6日に、手術予定であることを確認。</p> <p>2014年9月5日：右半月板損傷に対する膝関節鏡手術目的のため、他院Cへ入院したことを確認。</p> <p>2014年9月6日：右膝関節鏡手術(外側半月板前節、内側半月板後節に断裂を認め部分切除、内側の滑膜ヒダ(タイプC)を認め切除)が施行された。術者より、加齢変性による半月板断裂と考えられること、および特異的な異常所見はなく、関節滑膜の過剰な増生は認めなかったとの所見を得た。術後経過は良好で、自制内での歩行も可能な状態であることを確認。</p> <p>2014年9月16日：9月13日に退院したことを確認。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より15日以内に、先進医療適応評価委員会における審議が行われた(委員会審議:2014年9月16日、2014年9月29日報告書発行)。</p> <p>先進医療適応評価委員会では、重大事態発生に関する各委員への周知、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:RP-03、右膝関節鏡手術)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)臨床研究の継続の可否について詳細に検討された。2014年9月16日開催審議において手術所見の確認が必要と決議され、他院の手術執刀医より本資料を入手後、2014年9月19日より書面回議にて確認し、2014年9月25日に決議された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与約14ヶ月後に発生した右膝関節鏡手術(当該有害事象)については、</p> <p>(1) 当該有害事象は併存疾患である変形性膝関節症の自然経過によるものであり、臨床研究薬と有害事象の因果関係は否定できる。</p> <p>(2) 研究継続は可能である。</p>

	<p>と決議された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2014年10月2日に遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会において審議した結果、</p> <p>(1) 本症例は臨床研究薬投与前より両変形性膝関節症が存在し、他院整形外科にてヒアルロン酸関節内注射による治療を定期的に受け、臨床研究薬投与後も他院整形外科にて外来経過観察されており、臨床研究薬投与後に急速に病状が悪化したという病歴ではない。よって当該有害事象は変形性膝関節症の自然経過として発生したものであり、臨床研究薬と有害事象との間の因果関係は否定的であると判断した。</p> <p>(2) 研究継続は可能である。</p> <p>と結論した。</p> <p>ただし、今後の加療の際に可能であれば関節液を採取し、抗体検査やPCR検査を実施すること、および今後同様の事例があった際には、手術で取り出した組織を採取・保存・検査することに留意する旨、総括責任者へ申し伝えた。</p> <p>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。</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。