

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

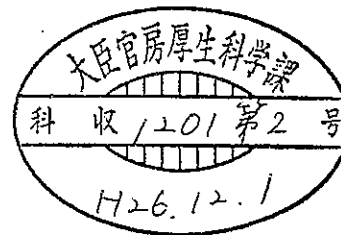
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 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 3×10^6 /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 1×10^6 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、1×10^6 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 TNFα 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) 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 東京大学医学研究所 附属病院 院長 同 先端医家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 ----- 大橋 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 晶司 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 ----- 大橋 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 晶司 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 勉輔 所属 シンゴ大学 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 醍醐 敦太郎 所属 東京大学医学研究所 附属病院 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、遺伝性リンパ腫などの領域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、以下の領域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タンパク質であるため、"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リンパ球を投与直前に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リンパ球を投与直前に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) 個案管理解除 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項目以降の被験者を個案管理の対象から外すかを判定する。 6) その他 連絡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 腫瘍崩壊症候群予防として、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 腫瘍崩壊症候群予防として、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 $\geq 1,500 /\mu\text{L}$ (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 $\geq 10 \times 10^4 /\mu\text{L}$ (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	重複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返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 肝血式自己血輸血実施基準(2011)」を参考とし、被験者のHctが 11.0 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 無菌の採血管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Picoll-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返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Picoll-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回の計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、養身を記載する。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】に従い、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 ^{※1} (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 ^{※1} (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 ^{※2} ・ 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 ^{※2} (妊娠可能な女性のみ) ----- 中略 ----- 6) 画像診断 ----- 中略 ----- 10) LAM-PCR ^{※3} 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) ^{※3} ----- 中略 ----- ※2 二次登録前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) 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~Day-1 LAM-PCR・HAMAテスト ○ ⁸

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 [※] (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-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 ^{※1} (前治療期間) 5) Tリンパ球サブセット解析 6) LAM-PCR ^{※2} 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) ^{※2} 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-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 ○ ⁵
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) [※] 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 [※] 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) [※] 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 ○ ⁵
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 -	二次登録時 (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・観察については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カ月に1回の頻度、5年間までは少なくとも6カ月に1回の頻度で行う。その後の検査・観察の頻度については、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・観察については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カ月に1回の頻度、5年間までは少なくとも6カ月に1回の頻度で行う。その後の臨床検査・観察の頻度については、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TNF α 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、抗けいれん薬、高用量ステロイド療法やエタネルセプト (抗TNF α 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。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症例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、TNF α および β の両分子と特異的に結合し、TNFが細胞表面上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。本報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も認められている。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腫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、速やかに神経内経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・助言と遺伝子導入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・助言と遺伝子導入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)、医薬品インタビューフォーム 23. トレアキシ点滴静注用100mg 2012年5月改訂(第3版)、医薬品インタビューフォーム	22. 注射用シクロホスファミド2013年4月(改訂第6版)、医薬品インタビューフォーム 23. トレアキシ点滴静注用100mg 2013年4月改訂(第4版)、医薬品インタビューフォーム
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, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. <i>Blood</i> 111:2470-2475, 2008. 82. Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 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 ¹ Day2~5 CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態 O ² Day2~5 Tリンパ球サブセット解析 O ³ Day2~5 RCR検査・HAMAテスト O ⁴ 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 ¹ Day2~5 CAR遺伝子導入Tリンパ球血中動態 O ¹ Day2~5 Tリンパ球サブセット解析 O ² Day2~5 RCR検査 O ² Day2~5 予定末梢血採取量 (mL) 25 ² 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 2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 = 18 = 28 day28 day35,42,49 day56 day63,70 day77 day84または中止時 ⁴ 28 = 21 = 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 30 25 day0 (1/3量輸注) day1 (2/3量輸注) 前 1hr 3hr 8hr 前 1hr 3hr 8hr 32 16 16 16 25 16 16 16 day2~5 day6,7 day9,11 day12 day14 day17,20,22 day25 25 ² 9 9 20 30 9 28 day28 day35,42,49 day56 day63 day70 day77 day84または中止時 ⁴ 28 9 37 9 29 29 29
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、10 mL 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学部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、10 mL # 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: 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: いずれかの末梢時に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)～(ウ)の3例はメモリアル・スローン・ケタリング癌センターから、(エ)～(オ)は米国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、直接的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。木柄は過労に心不全を経験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) 播種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前後と大腸菌の敗血症、心臓病と副腎炎を合併し、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日後に死亡した例があります。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 ----- 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・ケタリング癌センターの症例は、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、直接的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 ----- 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・ケタリング癌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達しています。</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。薬剤ともに、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。</p> <p>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「適応外使用」になります。「適応外使用」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及び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鼻咽喉炎、腹痛異常、肝機能異常、白血球減少があります。頻度は低いですが、重篤な副作用として、ショック、間質性肺炎、腸穿孔が報告されています。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」に対する効能・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表示した主な副作用としては、感染症および注射部位の皮膚炎があります。</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健康被害は、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) いつもと体調が違ったり感じられた場合は、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) いつもと体調が違ったり感じられた場合は、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(頭が混乱して覚えがまとまらない、物を正しく判断できない) ● 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.25/26	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)課程に、匿名化されたまま厳重に保存され、必要に応じて解析します(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)課程に、匿名化されたまま厳重に保存され、必要に応じて解析します(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科学研究所附属医院が行います)。
45 添付資料P.5/6	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 東京大学医科学研究所附属病院長 自治医科大学内科学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 東京大学医科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部客員教授 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	-	神田 善伸 (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部長 細胞・遺伝子治療センター長 Iwamura K, Kato T, Miyahara Y, Noto H, Mineno T, 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 T, Kuzushima K, Shiku H, Melanhorst J, Costick E, Price DA, Ishij 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: 365-376, 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副部長 中略 Saito N, Chono H, Shibata H, Aoyama N, Yasutomi Y, Mineno T. 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:e168. Dodo K, Chono H, Saito N, Tanaka Y, Tahara K, Nukaya I, Mineno T. 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	-	醍醐 弥太郎 (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NCI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(non-personal 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痙攣により死亡した。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痙攣発作が出現したが、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痙攣発作が出現した。その後血清サイトカインレベルは低下したが、痙攣発作が連続し、最終的に死亡に至った。 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 3×10^6 個/kgから 1×10^6 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) Kochenderfer JM, 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):224ra26, 2014 9) Kochenderfer JM, 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 α 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、抗けいれん薬、高用量ステロイド療法やエタネルセプト(抗TNF α 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、集中治療室で診療する。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、抗け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

