

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

【 東京大学医学部附属病院 】

課題名 : 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療 (ウイルス療法)

○ 重大事態等報告書 P. 1

【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

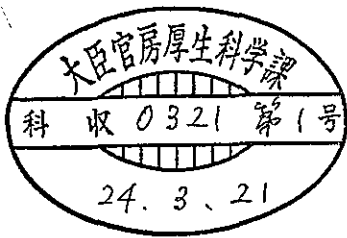
○ 変更報告届 P. 5

○ 重大事態等報告書 P. 11

【 国立がん研究センター 】

課題名 : ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去 造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

○ 変更報告届 P. 17



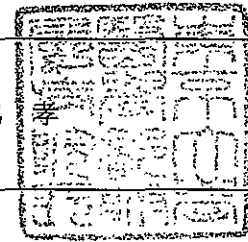
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成24年3月19日

厚生労働大臣 小宮山 洋子 殿

実施施設	所在地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代表者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 門脇 孝



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

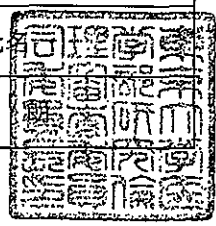
遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療(ウイルス療法)の臨床研究	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授 藤堂 具紀

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日)
平成 19 年 10 月 23 日

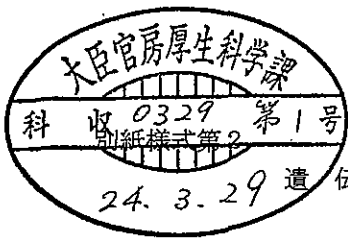
研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学・医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理。
	田中 実	東京大学・医学部附属病院・輸血部・助教	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・トランスレーショナルリサーチセンター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。
	辛 正廣	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師	患者の手術と術前術後管理。
	武笠 晃丈	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師（病院）	患者の手術と術前術後管理。
	斎藤 邦昭	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。
甲賀 智之	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。	

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）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と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授	赤林 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型であるG47Δの定量的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間によりG47Δの効果を評価する。
対象疾患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が1cm以上であること、年齢18歳以上、3か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択規準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外規準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。
重大事態等の発生時期	平成24年3月7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 原病である膠芽腫の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 54歳女性（発病時）。平成21年11月に頭痛でMRIを施行したところ、右前頭葉に脳腫瘍病変が見つかった。経過を見ていたが病変が増大したため、平成22年4月、紹介元病院にて開頭・腫瘍摘出術を行い膠芽腫の診断となった。紹介元病院にて放射線照射（60Gy）と化学療法（テモゾロミド）による治療を受けた。平成22年8月のMRIにて腫瘍の再発が認められ、同年10月のMRIでさらに増大が見られたため当院外来を紹介受診した。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成22年11月24日適格性判定委員会にて適格と判定され、11月26日当院入院（入院時55歳）。12月2日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（1×10^9 pfu）を腫瘍内2箇所投与した。12月9日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量のG47Δを同部位に投与した。G47Δに関連する重篤な有害事象は認められなかった。第2回投与7日後（12月16日）のMRIで標的病変の面積の25%以上の増大が認められたため、PD（progressive disease）と判定された。プロトコル治療中止とし、平成22年12月17日自宅退院となった。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 外来にてテモゾロミドによる化学療法を継続したが、腫瘍は次第に増大し、左片麻痺も徐々に進行した。平成23年9月1日より他院で並行してベバシズマブの投与を開始した。10月31日のMRIにて反対側（左大脳）に新出病変を認めたため、ガンマナイフ治療を行った。12月下旬から意識レベルが低下し、経口摂取が困難となってきたため、平成24年1月17日、東大病院に入院した。1月20日のMRIでは左大脳に進展する新たな病変が認められた。入院後はテモゾロミドに加え、インターフェロン投与を開始した。2月4日、紹介元病院に転院。3月6日夜から呼吸が微弱となり、3月7日死亡した。同日、紹介元病院から東大病院に連絡があった。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与1週間後（平成22年12月16日）の時点で治療前に比べて原病変の増大が認められ、その後のMRIでも経時的に腫瘍は増大し、平成23年10月からは原発部位の反対側への進展を認めていたこと、腫瘍発見から死亡まで28ヶ月、第一回開頭手術からは23ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は再発の膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中G47Δに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。（参考：東大病院におけるテント上膠芽腫の過去の治療成績は、初発からの生存期間中央値が、放射線照射60Gyの場合12.4ヶ月、80-90Gyの場合16.2ヶ月、2年生存率が前者11.4%、後者38.4%である。また文献上、膠芽腫の術後放射線治療+テモゾロミドの生存期間中央値は14.6ヶ月と報告されている。）</p>

その後の対応状況	<p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>第1回目と第2回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、G47ΔのDNAは検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、壊死巣や変性を伴う腫瘍組織が認められたが、脳炎の所見は観察されなかった。G47Δ第2回投与7日後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後の頭部MRI検査では、腫瘍病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。</p>
----------	--



正 本

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 3 月 26 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・竹田 真 (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
MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌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実施計画変更報告書

(受付番号)	初回申請年月日：平成20年6月9日
--------	-------------------

研究の名称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成21年7月17日（承認日）から4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）	
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	レトロウイルスベクター製剤の品質管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者、試験登録患者の診療
	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	レトロウイルスベクター製剤の製造管理責任者、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
	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、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	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・助教	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・教授	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	三重大学医学部附属病院・ がんセンター・准教授、センター長	試験登録患者の診療
	榎屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・准教授	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・助教	試験登録患者の診療	

	大石 晃嗣 田中 匡介 白石 泰三 佐藤 永一 大谷 明夫	三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師 三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教 三重大学大学院医学系研究科・ 病態解明医学講座・腫瘍病理学・教授 東京医科大学・ 人体病理学講座・助教 独立行政法人国立病院機構 水戸医療セン ター・病理診断科・臨床研究部長	アフェレーシスの管理 試験登録患者の診療 病理組織学的診断 病理組織学的診断 病理組織学的診断
外部 協力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・ 細胞・遺伝子治療センター・センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言 及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の 提供と助言、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

審査委員会の開催状況 及び実施計画の変更を 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の審査依頼書が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に提出された。今回の変更は、原料入手が困難となった細胞培養用培地を変更するものであり、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。		
	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・病態解明 医学講座・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	
研究の目的	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食道癌患者を対象として、腫瘍抗原MAGE-A4をHLA-A2402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により遺伝子導入した自己リンパ球（TCR遺伝子導入リンパ球）輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。 ①主要エンドポイント ・本遺伝子治療の安全性〔有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス（RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕 ②副次エンドポイント ・TCR遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果		
対象疾患	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食道癌		
変更時期	平成 24年 3月12日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1 遺伝子導入細胞の調製方法	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	2 記載整備	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更理由	1. 基本培地GT-T503の原料入手が困難となり、使用培地を変更する必要があるため。 2. 版数変更による記載整備のため。 (各変更箇所の変更理由は別紙1のとおり)		

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>・コホート1では6例が一次登録され、3例に遺伝子導入細胞が投与された。残りの3例は二次登録に至らず、遺伝子導入細胞の投与前に試験を中止した。遺伝子導入細胞を投与された3例については、いずれも2012年2月16日時点で遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められていない。</p> <p>登録1例目：2010年5月に一次登録したが、アフエレーシス後に脳内転移が見つかり、遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2010年9月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録2例目：2010年7月に一次登録し、2010年8月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2010年10月に臨床研究を終了した。2011年8月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録3例目：2010年8月に一次登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2011年1月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録4例目：2011年1月に一次登録し、2011年4月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2011年6月に臨床研究を終了した。2011年10月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録5例目：2011年2月に一次登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2011年3月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録6例目：2011年5月に一次登録し、2011年6月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2011年7月に臨床研究を終了した。</p> <p>・コホート1の登録・投与症例について遺伝子治療臨床研究審査委員会（2011年8月に安全・効果評価・適応判定部会、製剤検証部会を開催）にて安全性の評価が行われ、コホート2への移行が許可された。</p> <p>・コホート2では現在までに3例が登録されて1例に遺伝子導入細胞が投与された。残りの2例のうち1例は二次登録に至らず、遺伝子導入細胞の投与前に試験を中止し、1例は投与待ちの状態である。</p> <p>登録7例目：2011年10月に一次登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。</p> <p>登録8例目：2011年10月に一次登録し、2012年3月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例)</p> <p>登録9例目：2012年1月に一次登録し、遺伝子導入細胞を2012年5月頃に投与予定である。</p> <p>研究成果の公表状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2011年6月 第15回 日本がん免疫学会総会 ・2011年7月 第17回 日本遺伝子治療学会 ・2011年10月 第70回 日本癌学会学術総会

(注意)

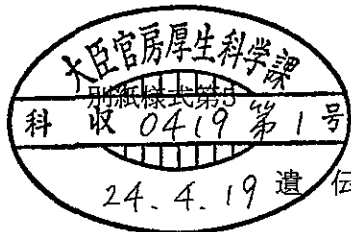
1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙1： 新旧対照表（三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書）

2012年3月2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	第1.7版 (2011年12月1日作成)	第1.8版 (2012年3月2日作成)	変更理由
表紙 表紙	第1.7版：平成23年12月1日作成	第1.8版：平成24年3月2日作成	版数の更新
P47、上8行 P47、上8行	採取された患者リンパ球を細胞調製施設内に持ち込み、セルプロセッサを用いて患者リンパ球の濃縮とPBS/11.8% ACD-A 溶液による洗浄を行った後、生細胞数及び細胞生存率を測定する。抗CD3抗体(30 ng/mL)を添加した培養用培地〔基本培地GT-T503、600 IU/mL rhIL-2、1%非働化患者血漿、0.2% HSA 及び2.5 µg/mL アムホテリシンB含有。〕に患者リンパ球を $1(\pm 0.1) \times 10^6$ 個/mLとなるように懸濁し、ガス透過性培養用バッグを使用し、37℃、5% CO ₂ インキュベーター内にて培養を開始する。 遺伝子導入用バッグにレトロネクチンCH-296 (20 µg/mL) を添加して薬用保冷庫にて保存する。 基本培地GT-T503の組成及びレトロネクチンCH-296の試験成績書を参考資料10-1及び10-2に示す。	採取された患者リンパ球を細胞調製施設内に持ち込み、セルプロセッサを用いて患者リンパ球の濃縮とPBS/11.8% ACD-A 溶液による洗浄を行った後、生細胞数及び細胞生存率を測定する。抗CD3抗体(30 ng/mL)を添加した培養用培地〔基本培地GT-T-Retro III、600 IU/mL rhIL-2、1% 非働化患者血漿、60 µg/mL 硫酸ストレプトマイシン及び2.5 µg/mL アムホテリシンB含有。〕に患者リンパ球を $1(\pm 0.1) \times 10^6$ 個/mLとなるように懸濁し、ガス透過性培養用バッグを使用し、37℃、5% CO ₂ インキュベーター内にて培養を開始する。 遺伝子導入用バッグにレトロネクチンCH-296 (20 µg/mL) を添加して薬用保冷庫にて保存する。 基本培地GT-T-Retro IIIの組成及びレトロネクチンCH-296の試験成績書を参考資料10-5及び10-2に示す。	基本培地GT-T503の原料入手が困難となり、使用培地を変更する必要があるため
P94 P94	第1.7版 作成年月日：2011年12月1日	第1.8版 作成年月日：2012年3月2日	同意説明文書の版数を実施計画書の版数と揃えるため



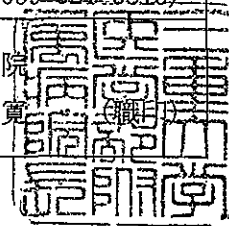
正本

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 24 年 4 月 17 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・竹田 寛



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
MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌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20年6月9日
--------	------------------------

研 究 の 名 称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成21年7月17日(承認日)から4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)	
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	レトロウイルスベクター製剤の品質管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者、試験登録患者の診療
	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	レトロウイルスベクター製剤の製造管理責任者、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
	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、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	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・助教	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療

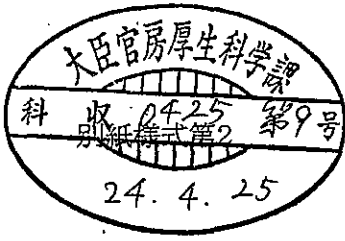
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科・ 臨床医学系講座・ 血液・腫瘍内科学・教授	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	三重大学医学部附属病院・ がんセンター・准教授、センター長	試験登録患者の診療
	榎屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 臨床医学系講座・ 血液・腫瘍内科学・准教授	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
	齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・助教	試験登録患者の診療
	大石 晃嗣	三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師	アフェレーシスの管理
	田中 匡介	三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教	試験登録患者の診療
	白石 泰三	三重大学大学院医学系研究科・ 基礎医学系講座・ 腫瘍病理学・教授	病理組織学的診断
	佐藤 永一	東京医科大学・ 人体病理学講座・助教	病理組織学的診断
	大谷 明夫	独立行政法人国立病院機構 水戸医療 センター・病理診断科・臨床研究部長	病理組織学的診断
外部 協力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・ 細胞・遺伝子治療センター・センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言 及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の 提供と助言、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	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。		
	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	

<p>研 究 の 概 要</p>	<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食道癌患者を対象として、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A2402 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により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入リンパ球) 輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。</p> <p>①主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本遺伝子治療の安全性 [有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス (RCR)、linear amplification mediated-PCR (LAM-PCR)] <p>②副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果
<p>対 象 疾 患</p>	<p>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食道癌</p>
<p>重 大 事 態 等 の 発 生 時 期</p>	<p>平成 24 年 4 月 6 日</p>
<p>重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因</p>	<p>内容 被験者死亡 原因 食道癌増悪による全身衰弱 経過</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>74 歳(死亡時)男性。平成 22 年 8 月食道癌発症、臨床病期Ⅲの進行期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は放射線及び化学療法（シスプラチン、5FU）を施行した。本治療では効果乏しく、化学療法をシスプラチン、TS-1 に変更するも徐々に悪化し、経口食の通過が困難になり、平成 23 年 3 月 28 日に食道ステントを留置し、経口摂取可能となった。</p> <p>この時点で治療抵抗性食道癌と判断し、三重大学医学部附属病院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会での適格判定を経て、平成 23 年 5 月 13 日日本遺伝子治療臨床研究に一次登録された。5 月 20 日に成分採血を実施、遺伝子導入細胞の調製を行った。二次登録後、平成 23 年 6 月 21 日遺伝子導入細胞輸注を実施した。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>遺伝子治療実施後、安全性評価期間である 35 日間において、ペプチド投与による皮膚硬結、掻痒、発赤（いずれもグレード 1）が観察された以外、遺伝子治療に関連する有害事象は観察されず、平成 23 年 7 月 26 日には安全性評価を行い、遺伝子治療については安全と判断した。その後、腫瘍増大により留置食道ステントも閉塞し経口食の通過が不能となり、8 月 2 日に胃瘻を造設した。9 月 9 日よりドセタキセルによる化学療法を開始、3 コースまで実施し、若干の腫瘍縮小をみたが、栄養状態が徐々に悪化し、全身状態が低下した。</p> <p>平成 24 年 1 月よりは積極的な治療はせずに、在宅診療を受けながら、栄養管理、疼痛治療が行われてきた。4 月からはさらに全身衰弱が進み、平成 24 年 4 月 6 日死亡した。剖検は行われなかった。</p>

	<p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、9 か月後の食道癌増悪に伴う全身衰弱による死亡である。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、増殖性ウイルスは観察されなかった。</p> <p>以上より、遺伝子治療との関連はないと判断した。</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 24 年 4 月 12 日現在、本例を含め 5 例の食道癌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重篤な治療関連有害事象は観察されず、増殖性ウイルスも観察されていない。今後 4 例の実施を予定しているが、慎重に安全性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。



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 4 月 20 日

厚生労働大臣 殿

実 施 設	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名称	国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567
	代表者 役職名・氏名	国立がん研究センター 理事長 堀田 知




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

記


遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長 平家 勇司

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20年6月9日
研究の名称	ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法	
研究実施期間	平成21年5月11日から5年間	

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長	
	氏名	平家 勇司	

実施の場所	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	国立がん研究センター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木 一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長・副院長	臨床効果の評価
	山下 卓也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長	投与患者の診療
	黒澤 彩子	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療
	金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療

	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長	投与患者の診療
	田野崎 隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長	投与患者の診療
	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター SFCMM-3 に関する基礎的助言及び遺伝子 導入 Tリンパ球調製技術の提供と助言
審査委員会の開催状況 及び実施計画の変更を 適当と認める理由	<p>今回の変更内容は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研究実施期間の変更 2. 研究者・協力者・役割分担の変更 3. ドナーリンパ球の培養条件の変更 <p>の 3 点であり、いずれも医学的・科学的に問題なく、迅速審査により承認が妥当であると判断した。</p> <p>独立行政法人国立がん研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 独立行政法人国立がん研究センター研究所 ウイルス発がん研究分野長 清野透</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>高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクター SFCMM-3 を用いて単純ヘルペスウイルス 1 型 - チミジンキナーゼ (herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK) 遺伝子を導入した同一ドナー由来の T リンパ球を追加輸注 (Add-back) する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討する。</p> <p><主要エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」の安全性 ・ HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能 <p><副次的エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」における感染症頻度、無病生存率、及び全般生存率 		
対象疾患	ヒト白血球抗原 (HLA) 一致又は 1 抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者		
変更時期	平成 24 年 4 月 11 日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究実施期間	承認日から 3 年間	平成 21 年 5 月 11 日から 5 年間
	2. 総括責任者以外の研究者	別紙のとおり	別紙のとおり
	3. 基本培地の変更	GT-T503	GT-T-RetroIII

変 更 理 由	<p>1. 今後も、患者投与後の安全性及び有効性の評価を解析していくためには、残り3症例の蓄積が必要である。過去に1年間で2例を集積出来た実績から、2年延長することで3例の集積が可能であると考えたため。</p> <p>2. 院内の人員の変更によるもの。</p> <p>3. 基本培地 GT-T503 の原料入手が困難となり、使用培地を変更する必要があるため、培養検討を行った上変更する。</p> <p>※ 変更内容の詳細については別紙のとおり。</p>
今後の研究計画	変更後の遺伝子治療臨床研究実施計画書に基づき臨床研究を実施する。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>これまでに2例の登録を行った。</p> <p>本研究の治療を受けた患者のうち1例は、平成22年9月に移植ならびに“Add-back”療法を実施した。その後、重度のGVHD発症によりガンシクロビルを投与し、期待したGVHDの沈静化が確認できた。現在は研究期間を完了し、長期追跡調査中である。</p> <p>もう1例は平成23年1月に移植ならびに“Add-back”療法を実施した。平成23年3月に感染症により死亡している。</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. 備考欄には、「第4その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法
 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書 新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
遺伝子治療 臨床研究実 施計画変更 報告書	研究実施期間 承認日 から 3年間	研究実施期間 承認日 から 5年間	今後も、患者投与後の安全性及び有効性の評価を解析していくためには、残り3症例の蓄積が必要である。過去に1年間で2例を集積出来た実績から、2年延長することで3例の集積が可能であると考えたため。

別紙1

変更箇所	変更前			変更後			変更理由	
遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書	総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割	氏名	所属機関・部局・職	役割	
		吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者	吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者	研究者の変更
		青木 一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者	青木 一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者	
		飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長・副院長	臨床効果の評価	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長・副院長	臨床効果の評価	
		森 慎一郎	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長	投与患者の診療	山下 卓也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長	投与患者の診療	
		金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療	黒澤 彩子	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療	
		福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長	投与患者の診療	金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療	
		田野崎 隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長	投与患者の診療	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長	投与患者の診療	
		峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター SFCMM-3に関する基礎的助言及び遺伝子 導入リンパ球調製技術の提供と助言	田野崎 隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長	投与患者の診療	
					峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター SFCMM-3に関する基礎的助言及び遺伝子 導入リンパ球調製技術の提供と助言	

別紙 1

変更箇所	変更前	変更後	変更理由																																																																												
表紙	作成年月日：平成 22 年 12 月 14 日 版番号：6.0	作成年月日：平成 24 年 4 月 11 日 版番号：7.0	改訂のため																																																																												
P.7(表1 総括責任者以外の研究者・協力者と役割分担)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野</td> <td>副所長・ 研究分野長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野</td> <td>研究分野長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者</td> </tr> <tr> <td>飛内賢正</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>副院長・科 長</td> <td>臨床効果の評価</td> </tr> <tr> <td>森慎一郎</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>外来・ 病棟医長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>金 成元</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>医員</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>福田隆浩</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>副科長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>田野崎隆二</td> <td>国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科</td> <td>副科長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>峰野純一</td> <td>タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター</td> <td>センター長</td> <td>遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・ 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者	青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者	飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副院長・科 長	臨床効果の評価	森慎一郎	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	外来・ 病棟医長	投与患者の診療	金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療	福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副科長	投与患者の診療	田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科	副科長	投与患者の診療	峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター	センター長	遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野</td> <td>副所長・ 研究分野長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野</td> <td>研究分野長</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者</td> </tr> <tr> <td>飛内賢正</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>副院長・科 長</td> <td>臨床効果の評価</td> </tr> <tr> <td>山下卓也</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>外来・ 病棟医長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>黒澤彩子</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>医員</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>金 成元</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>医員</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>福田隆浩</td> <td>国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</td> <td>副科長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>田野崎隆二</td> <td>国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科</td> <td>副科長</td> <td>投与患者の診療</td> </tr> <tr> <td>峰野純一</td> <td>タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター</td> <td>センター長</td> <td>遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・ 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者	青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者	飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副院長・科 長	臨床効果の評価	山下卓也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	外来・ 病棟医長	投与患者の診療	黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療	金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療	福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副科長	投与患者の診療	田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科	副科長	投与患者の診療	峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター	センター長	遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言	研究者の変更
氏名	所属	役職	役割分担																																																																												
吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・ 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者																																																																												
青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者																																																																												
飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副院長・科 長	臨床効果の評価																																																																												
森慎一郎	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	外来・ 病棟医長	投与患者の診療																																																																												
金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療																																																																												
福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副科長	投与患者の診療																																																																												
田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科	副科長	投与患者の診療																																																																												
峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター	センター長	遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言																																																																												
氏名	所属	役職	役割分担																																																																												
吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・ 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者																																																																												
青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者																																																																												
飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副院長・科 長	臨床効果の評価																																																																												
山下卓也	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	外来・ 病棟医長	投与患者の診療																																																																												
黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療																																																																												
金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療																																																																												
福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副科長	投与患者の診療																																																																												
田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科	副科長	投与患者の診療																																																																												
峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター	センター長	遺伝子導入用レトロウ イルスベクター SFCMM-3に関する基 礎的助言及び遺伝子導 入Tリンパ球調製技術の 提供と助言																																																																												
P.73、13-17 行	セルプロセッサを用いてドナーリンパ球の濃縮とPBS/11.8% ACD-A液による洗浄を行ったあと、生細胞数及び細胞生存率を測定する。抗CD3抗体(30 ng/mL)を添加した培養用培地(基本培地GT-T503。620~720 IU/mL rhIL-2、1~3%非働化ドナー血漿、0.2%ヒト血清アルブミン及び2.5 µg/ml アムホテリシンB含有。)にドナーリンパ球を1(±0.1)×10 ⁶ 個/mLとなるように懸濁し、ガス透過性培養用バッグを使用し、37℃、5% CO ₂ インキュベーター内にて培養を開始する。 基本培地GT-T503の組成を参考資料7に示す。	セルプロセッサを用いてドナーリンパ球の濃縮とPBS/11.8% ACD-A液による洗浄を行ったあと、生細胞数及び細胞生存率を測定する。抗CD3抗体(30 ng/mL)を添加した培養用培地(基本培地GT-T-RetroIII。620~720 IU/mL rhIL-2、1~3%非働化ドナー血漿、60 µg/mL硫酸ストレプトマイシン及び2.5 µg/ml アムホテリシンB含有。)にドナーリンパ球を1(±0.1)×10 ⁶ 個/mLとなるように懸濁し、ガス透過性培養用バッグを使用し、37℃、5% CO ₂ インキュベーター内にて培養を開始する。 基本培地GT-T-RetroIIIの組成を参考資料7に示す。	基本培地GT-T503の原料入手が困難となり、使用培地を変更する必要があるため、培養検討を行った上変更する。																																																																												

別紙1

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P. 78、1行	飛内賢正、 <u>森慎一郎</u> 、金 成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治験並びに医師主導の臨床試験の実績がある。	飛内賢正、 <u>山下卓也</u> 、 <u>黒澤彩子</u> 、金 成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治験並びに医師主導の臨床試験の実績がある。	研究者の変更
P. 91、27頁	実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から最長 <u>3</u> 年間である。	実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から最長 <u>5</u> 年間である。	今後も、患者投与後の安全性及び有効性の評価を解析していくためには、残り3症例の蓄積が必要である。過去に1年間で2例を集積出来た実績から、2年延長することで3例の集積が可能であると考えたため。

別紙1

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P.137 (2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者)	分担研究者：吉田輝彦 (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長) 青木一教 (国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療分野 研究分野長) 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長) 森慎一郎 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長) 金 成元 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員) 福田隆浩 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長) 田野崎隆二 (国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長)	分担研究者：吉田輝彦 (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長) 青木一教 (国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療分野 研究分野長) 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長) 山下卓也 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長) 黒澤彩子 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員) 金 成元 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員) 福田隆浩 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長) 田野崎隆二 (国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長)	研究者の変更
P.166 (13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師)	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長 森慎一郎 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 黒澤彩子 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	研究者の変更

別紙1

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P.184 (9. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師)	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長 森慎一郎 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 金成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 黒澤彩子 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 金成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	研究者の変更