

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

【 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

○ 変更申請書 P. 1

【 愛媛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. 13

【 名古屋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. 23

【 藤田保健衛生大学病院 】

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

○ 変更報告書 P. 43

【 岡山大学病院 】

課題名 : 頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

○ 重大事態等報告書 P. 51

○ 重大事態等報告書 P. 57

【 東京大学医学部附属病院 】

課題名 : ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究

○ 重大事態等報告書	．．．．．	P. 63
○ 重大事態等報告書	．．．．．	P. 67

【 筑波大学附属病院 】

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

○ 終了報告書	．．．．．	P. 71
---------	-------	-------

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 書

平成 27 年 4 月 30 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

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 知光



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
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 造血幹細胞移植科 病棟医長 山下卓也

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 平成37年12月19日 (遺伝子治療終了日 平成22年12月20日 から 15年)

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 造血幹細胞移植科 病棟医長	
	氏 名	山下 卓也 	
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病院 血液腫瘍科 科長	臨床効果の評価
	黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 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 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 造血幹細胞移植科 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
吉村清	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野 分野長 先端医療科	長期追跡調査の検体の解析
峰野純一	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	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	以下のように医学的にも科学的にも問題なく、迅速審査により承認が妥当であると判断した。 議論すべき実質的な変更内容は追跡期間の変更（生涯から15年間へ短縮）であるが、FDAガイダンス、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」との整合性も問題ない。さらに、本遺伝子治療は造血幹細胞ではなくTリンパ球への遺伝子導入であることを考慮すれば、変更は適当であると認められる。なお、15年目以降も紹介施設などとの連携をとりながら遺伝子治療に関連する有害事象などの発生時には担当医（あるいは当該診療科）に連絡が来るような体制構築をとることが望ましい旨を研究者に通知し、体制構築を研究者が検討している。		
	審査委員会の長の職名	氏 名	
	研究所 発がん・予防研究分野 主任分野長	清野 透 (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	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。 <主要エンドポイント> 「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 <副次的エンドポイント> 「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	
	平成26年10月22日 研究計画書第8.0版	

変 更 時 期			
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	別紙（新旧対照表）のとおり	別紙（新旧対照表）のとおり	別紙（新旧対照表）のとおり
変 更 理 由	別紙（新旧対照表）のとおり		
今 後 の 研 究 計 画	被験者登録は終了したが、変更後の遺伝子治療臨床研究実施計画書に基づき被験者の長期追跡調査を実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまでに2例の登録を行った。 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。 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。		

(注意)

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

新 旧 対 照 表
(第 7.0 版実施計画書からの変更事項表)

変更内容	頁・箇所 (行数は頁上から数え、空行、図、表はカウントしない) 上段：第 7.0 版 下段：第 8.0 版	変更前 (第 7.0 版)	変更後 (第 8.0 版)	変更理由																		
1	表紙																					
	P1, 下 2～1 行 P1, 下 2～1 行	作成年月日：平成 <u>24</u> 年 <u>4</u> 月 <u>11</u> 日 版番号： <u>7.0</u>	作成年月日：平成 <u>26</u> 年 <u>10</u> 月 <u>22</u> 日 版番号： <u>8.0</u>	改訂のため																		
2	目次																					
	P3-P5 P3-P5	目次 <u>(省略)</u>	目次 <u>(省略)</u>	改訂により																		
3	Ⅱ.1 総括責任者の氏名																					
	P7, 5-6 行 P7, 5-6 行	<u>平家勇司</u> 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> 医長	<u>山下卓也</u> 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 <u>病棟</u> 医長	実施体制変更のため																		
4	Ⅱ.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割、表 1 総括責任者以外の研究者・協力者との役割分担																					
	P7, 表 1 P7, 表 1	<table><tr><th>氏名</th><th>所属</th><th>役職</th></tr><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></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></tr></table>	氏名	所属	役職	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研究分野	研究分野長	<table><tr><th>氏名</th><th>所属</th><th>役職</th></tr><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></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></tr></table>	氏名	所属	役職	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研究分野	研究分野長	実施体制変更のため
氏名	所属	役職																				
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研究分野	研究分野長																				
氏名	所属	役職																				
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研究分野	研究分野長																				

		飛内賢正 山下卓也 黒澤彩子 金 成元 福田隆浩 田野崎隆二 峰野純一	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 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 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 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 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 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 タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター	副院長・科長 外来・病棟医長 医員 医員 副科長 副科長 センター長	飛内賢正 黒澤彩子 金 成元 福田隆浩 田野崎隆二 峰野純一	国立がん研究センター 中央病院血液腫瘍科 国立がん研究センター 中央病院造血幹細胞移植科 国立がん研究センター 中央病院造血幹細胞移植科 国立がん研究センター 中央病院造血幹細胞移植科 国立がん研究センター 中央病院輸血療法科 タカラバイオ株式会社・バイオ産業支援事業部門	科長 医員 医員 科長 科長 常務取締役 本部長	
5	VII. 1. 3. 1 レトロウイルスベクターの安全性							
	P64, 下 6-8 行 P64, 下 6-8 行	また、治療開始後には患者末梢血中の RCR を RT-PCR 法により、最終 add-back 後、1 ヶ月後の 14 日目及び 28 日目、3 ヶ月後の 14 日目、6 ヶ月後の 28 日目並びにそれ以後の患者生存期間中は 1 年ごとに測定する。	また、治療開始後には患者末梢血中の RCR を RT-PCR 法により、最終 add-back 後、1 ヶ月後の 14 日目及び 28 日目、3 ヶ月後の 14 日目、6 ヶ月後の 28 日目並びにそれ以後の最初の 5 年間は 1 年ごと及び必要時に測定する。追跡調査開始 5 年目時点で陽性が確認された場合は、6 年目から 15 年目について期間を通じて検査を実施する（ 72, 73 ）。	FDA 及び EMEA のガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料 1－3 参照				
6	VIII. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由							
	P77, 下 10 行 - P78, 3 行 P77, 下 5-8 行	(3) 本研究総括責任者である平家勇司は、国立がんセンター（現独立行政法人国立がん研究センター）研究所並びに中央病院において、細胞療法並びに遺伝子治療の開発研究を行ってきた。また、1997～1998 年にかけて、米国アラバマ大学遺伝子治療センターにおいて、アデノウイルスベクター開発に携わると共に遺伝子治	(3) 本研究総括責任者である山下卓也は、東京都立駒込病院及び現独立行政法人国立がん研究センター中央病院において、造血幹細胞移植の臨床及び研究開発を行い、治験及び医師主導臨床試験の主任研究者及び分担研究者としての実績がある。本研究についても、2011 年 4 月より分担研究者として研究の遂行に携わっている。分担研究者であ	実施体制変更のため				

		療臨床研究の研修を行った。前勤務地である国立病院四国がんセンター（現独立行政法人国立病院機構四国がんセンター）では、治験を含む複数の臨床研究に携わった。現在、国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科において細胞療法並びに遺伝子治療の開発研究を行うと共に、固形腫瘍に対する骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植療法の臨床開発に従事している。分担研究者である、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究所において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、山下卓也、黒澤彩子、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。	る、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究所において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、黒澤彩子、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。	
7	IX. 1. 2 本臨床研究の実施手順、4. 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後のフォローアップ			
	P82, 下 1 行 P81, 下 1 行	本研究終了後も、被験者の <u>生存期間中</u> にわたり、追跡調査を行う。	<u>遺伝子治療終了後 15 年間にわたり</u> 、追跡調査を行う（1 年毎）。	FDA 及び EMEA のガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料 1－3 参照
8	IX. 5 実施期間及び目標症例数			
	P91, 下 5 行 P90, 下 5 行	各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後 6 ヶ月迄で、臨床研究終了後も <u>当該被験者の生存期間</u> にわたり長期追跡調査を実施する。	各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後 6 ヶ月迄で、 <u>遺伝子治療終了後 15 年間にわたり</u> 長期追跡調査を実施する（1 年毎）。	FDA 及び EMEA のガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料 1－3 参照
9	IX. 6. 10. 5 研究終了後の追跡調査			
	P103, 下 4-5 行 P102, 下 4-5 行	遺伝子治療を受けた患者については、本臨床研究終了後も <u>生存期間中</u> にわたり、以下の項目について追跡調査を行う。	遺伝子治療を受けた患者については、 <u>遺伝子治療終了後 15 年間にわたり</u> 、以下の項目について追跡調査を行う（1 年毎）。	FDA 及び EMEA のガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を

				変更した。資料 1－3 参照
10	IX. 6. 6 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準			
	P106, 下 6-15 行 P105, 下 1-15 行	本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入 T リンパ球最終 Add-back 後 6 ヶ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入 T リンパ球のクローナルな増殖、RCR 出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については臨床研究終了後も生存期間中にわたり、国立がん研究センター中央病院にて以下の項目について年 1 回の <u>フォローアップ</u> を行う。 (1) RCR 出現の有無 (2) 血中遺伝子導入 T リンパ球比率測定 (3) LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティーの解析 (4) 転帰（原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日）	本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入 T リンパ球最終 Add-back 後 6 ヶ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入 T リンパ球のクローナルな増殖、RCR 出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については遺伝子治療終了後 15 年間にわたり、国立がん研究センター中央病院にて以下の項目について年 1 回の <u>追跡調査</u> を行う（最終 Add-back 施行時を起点に最初の 5 年間は 1 年毎及び必要時に以下の(1) から(4)の検査・観察を行い、6 年目から 15 年目までは(4)の観察を行う）。 (1) RCR 出現の有無 (2) 血中遺伝子導入 T リンパ球比率測定 (3) LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティーの解析 (4) 転帰（原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日） <u>ただし、追跡調査開始 5 年目時点で(1)が陽性又は、(3)でクローナリティーが観察された場合は 6 年目から 15 年目について、(1)は期間を通じて、(3)はクローナリティーが認められなくなるまで検査を実施する。</u>	FDA 及び EMEA のガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料 1－3 参照
11	XI. 2 引用文献			
	P125, 下 10-11 行 P125, 下 6-10 行	<u>72. 早川堯夫、山崎修道、延原正弘 編集、バイオ医薬品の品質・安全性評価 第 2 部、第 1 章、第 1 節 レトロウイルスベクター, 351-363.</u> (以下省略)	<u>72. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events, 2006.</u> <u>73. Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products – EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007</u> <u>74. 早川堯夫、山崎修道、延原正弘 編集、バイオ医薬品の品質・安全性評価 第 2 部、第 1 章、第 1 節 レトロウイルスベクター, 351-363.</u> (以下省略)	内容変更に伴い参考資料が増えたため。
12	XI. 3. 1 臨床研究実施スケジュール（患者）、表 19 臨床研究実施スケジュール（患者）			
	P128, 右上	<u>患者生存期間中</u>	<u>15 年間</u>	FDA 及び EMEA の

	P128, 右上			ガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
13	XI. 7 同意説明文書(被験者用) 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者			
	P137, 下1-18行 P137, 下1-11行	総括責任者：平家勇司 (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) 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)	総括責任者：山下卓也 (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 病棟医長) 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 科長) 黒澤彩子 (国立がん研究センター中央病院 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 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 造血幹細胞移植科 科長) 田野崎隆二 (国立がん研究センター中央病院 輸血療法科 科長)	実施体制変更のため
14	XI. 7 同意説明文書(被験者用) 9. 4 治療スケジュールと検査項目			

	P157, 表下 P157, 表下	最初の1年間は2～3回、それ以降は1年ごとに診察・検査があります。	最初の1年間は2～3回、それ以降は、 <u>最後の追加輸注後15年が経過するまで</u> 、1年ごとに診察・検査があります。	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
	P158, 下10-12行 P158, 下10-12行	最後の追加輸注（Add-back）から約6ヵ月間は、定期的な受診により診察・検査を受けていただき臨床研究は終了となりますが、それ以降も最初の1年間は2～3回、2年目からは毎年1回、長期フォローアップのための受診をお願いいたします。	最後の追加輸注（Add-back）から約6ヵ月間は、定期的な受診により診察・検査を受けていただき <u>遺伝子治療は終了となりますが、それ以降も最初の1年間は2～3回、2年目から15年目までは毎年1回</u> 、長期フォローアップのための受診をお願いいたします。	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
	P159, 上8-9行 P159, 上8-9行	それ以降、最初の1年間は2～3回、2年目からは毎年1回、長期フォローアップのための診察・検査となります。	それ以降、最初の1年間は2～3回、2年目から <u>15年目までは毎年1回</u> 、長期フォローアップのための診察・検査となります。	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
	P159, 下1-3行 P159, 下1-3行	<u>臨床研究が終了した後の毎年1回のフォローアップ検査で、レトロウイルスベクターが増殖していないことの検査も行います。</u>	<u>遺伝子治療が終了した後も、最後の追加輸注後15年まで毎年1回行うフォローアップ検査の中で、レトロウイルスベクターが増殖していない事を確認する検査を行います。</u>	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
	P160, 表上 P160, 表上	<u>研究終了後</u>	<u>最後の追加輸注後15年目まで</u>	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を変更した。資料1－3参照
	P160, 下1-4行 P161, 上1-4行	それ以降は、最初の1年間は2～3回、2年目からは毎年1回、長期フォローアップとして診察・検査が必要となります。	それ以降は、最初の1年間は2～3回、2年目から <u>15年目までは毎年1回</u> 、長期フォローアップとして診察・検査が必要となります。	FDA及びEMAのガイドラインを参考にして長期追跡調査期間を

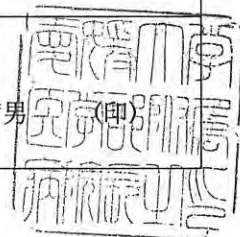
				変更した。資料 1－3 参照
15	XI.7 同意説明文書(被験者用) 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師			
	P166, 下 6 行 - P167, 2 行 P166, 下 1 行 - P167、上 6 行	国立がん研究センター中央病院 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> TEL: 03-3542-2511 <u>医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> 医員 黒澤彩子 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> 医員 金 成元 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科</u>	国立がん研究センター中央病院 <u>造血幹細胞移植科</u> TEL: 03-3542-2511 <u>科長 飛内賢正 血液腫瘍科</u> <u>病棟医長 山下卓也 造血幹細胞移植科</u> 医員 黒澤彩子 <u>造血幹細胞移植科</u> 医員 金 成元 <u>造血幹細胞移植科</u> <u>科長 福田隆浩 造血幹細胞移植科</u> <u>科長 田野崎隆二 輸血療法科</u>	実施体制変更のため
16	XI.8 同意説明文書(ドナー用) 9. 臨床研究を担当する医師			
	P184, 9-16 行 P184, 10-16 行	国立がん研究センター中央病院 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> TEL: 03-3542-2511 <u>医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> 医員 黒澤彩子 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> 医員 金 成元 <u>血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科</u> <u>副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科</u>	国立がん研究センター中央病院 <u>造血幹細胞移植科</u> TEL: 03-3542-2511 <u>科長 飛内賢正 血液腫瘍科</u> <u>病棟医長 山下卓也 造血幹細胞移植科</u> 医員 黒澤彩子 <u>造血幹細胞移植科</u> 医員 金 成元 <u>造血幹細胞移植科</u> <u>科長 福田隆浩 造血幹細胞移植科</u> <u>科長 田野崎隆二 輸血療法科</u>	実施体制変更のため

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 27 年 3 月 6 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号 791-0295)
	名 称	愛媛大学医学部附属病院 (電話番号 089-960-5296)
	代 表 者 役職名・氏名	愛媛大学医学部附属病院 病院長 檜垣 實男



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	愛媛大学大学院 医学系研究科血液・免疫・感染症内科学 教授 安川 正貴

別紙様式第2の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

(受付番号)

初回申請年月日：平成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	愛媛県東温市志津川（郵便番号 791-0295）	
	所属機関・ 部局・職	愛媛大学大学院 医学系研究科血液・免疫・感染症内科学 教授	
	氏 名	安川 正貴 	
実施の場所	所 在 地	愛媛県東温市志津川（郵便番号 791-0295）	
	名 称	愛媛大学医学部附属病院	
	連 絡 先	愛媛県東温市志津川（電話番号 089-960-5296）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	藤原 弘	愛媛大学医学部附属病院 第一内科 講師	被験者の診療
	東 太地	愛媛大学医学部附属病院 第一内科 講師	被験者の診療
	山之内 純	愛媛大学医学部附属病院 第一内科 講師	被験者の診療
	谷本 一史	愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 助教	被験者の診療
	朝井 洋晶	愛媛大学医学部附属病院 腫瘍センター 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
	珠玖 洋	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	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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

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
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 LAM-PCR 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 27年2月18日に愛媛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、今回の変更は研究者の役職、研究実施期間の延長であり、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
	愛媛大学医学部附属病院 遺伝子治療審査委員会 委員長 愛媛大学大学院医学系研究科 分子・機能糖尿病内科学 教授	大澤 春彦 

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	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。 1) 主要評価項目 a) 本遺伝子治療の安全性 ・有害事象発現の有無 ・臨床検査値異常変動の有無 ・増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無 ・TCR 遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティの検討 2) 副次評価項目 a) TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態 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 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。		
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27年3月6日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	1. 総括責任者以外の研究者の役職 2. 実施期間及び目標症例数 3. 外部共同研究者 峰野純一氏の役割一部を修正	別紙1のとおり 承認日から2年間 クローナリティ検査に関する技術提供	別紙1のとおり 承認日から4年間 LAM-PCRに関する技術提供
変 更 理 由	1. 人事異動に伴い、研究者の役職を変更した。 2. 当初の研究実施期間での臨床研究の完了が見込めないので、期間を2年間延長した。 3. 役割の一部を記載整備		
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	遺伝子治療の安全性の確認 平成27年2月6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性症候群の3例に対して、遺伝子治療を実施した。これまで遺伝子治療臨床研究期間における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。		

(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。

2015 年 2 月 3 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 2.0 版 (2014 年 8 月 15 日作成)	変更後：第 2.1 版 (2015 年 2 月 3 日作成)	変更理由																																																																																																																
表紙 表紙	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新																																																																																																																
12 頁 12 頁	<table><tr><td>影山 慎一</td><td>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</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>	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	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	<table><tr><td>影山 慎一</td><td>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 教授</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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 教授</td><td>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</td></tr></table>	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者	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 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	職名の変更																																																																																																				
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																																																																																																																	
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																																																																																																																	
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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者																																																																																																																	
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 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																																																																																																																	
70 頁、4 行目 70 頁、4 行目	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 2 年間 とする。	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 4 年間 とする。	臨床試験の実施 期間延長のため																																																																																																																
74 頁、9 行目 74 頁、9 行目	<table><tr><td colspan="4">初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)</td></tr><tr><td colspan="4">1) 同意取得 (二次登録)</td></tr><tr><td colspan="4">2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度</td></tr><tr><td colspan="4">3) Performance status</td></tr><tr><td colspan="4">4) 臨床検査①</td></tr><tr><td colspan="2">血液生化学的検査</td><td>血液学的検査</td><td>尿検査</td></tr><tr><td>AST (GOT)</td><td>尿酸 (UA)</td><td>白血球数 (WBC)</td><td>尿定性</td></tr><tr><td>ALT (GPT)</td><td>血糖値</td><td>白血球分画</td><td>(糖・蛋白・潜血)</td></tr><tr><td>ALP</td><td>総ビリルビン (T-Bil)</td><td>赤血球数 (RBC)</td><td>尿沈査</td></tr><tr><td>LDH</td><td>Bil</td><td>ヘモグロビン (Hb)</td><td>(赤血球・白血球)</td></tr><tr><td>γ-GTP</td><td>総蛋白 (TP)</td><td>ヘマトクリット (Ht)</td><td></td></tr><tr><td>Na</td><td>アルブミン (Alb)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>K</td><td>尿素窒素 (BUN)</td><td>血小板数</td><td></td></tr></table>	初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)				1) 同意取得 (二次登録)				2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度				3) Performance status				4) 臨床検査①				血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査	AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)	ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	尿沈査	LDH	Bil	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)	γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)		Na	アルブミン (Alb)			K	尿素窒素 (BUN)	血小板数		<table><tr><td colspan="4">初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)</td></tr><tr><td colspan="4">※以下の実施項目については TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前 7 日から実施を可能とする。</td></tr><tr><td colspan="4">1) 同意取得</td></tr><tr><td colspan="4">2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度</td></tr><tr><td colspan="4">3) Performance status</td></tr><tr><td colspan="4">4) 臨床検査</td></tr><tr><td colspan="2">血液生化学的検査</td><td>血液学的検査</td><td>尿検査</td></tr><tr><td>AST (GOT)</td><td>尿酸 (UA)</td><td>白血球数 (WBC)</td><td>尿定性</td></tr><tr><td>ALT (GPT)</td><td>血糖値</td><td>白血球分画</td><td>(糖・蛋白・潜血)</td></tr><tr><td>ALP</td><td>総ビリルビン (T-Bil)</td><td>赤血球数 (RBC)</td><td>尿沈査</td></tr><tr><td>LDH</td><td>Bil</td><td>ヘモグロビン (Hb)</td><td>(赤血球・白血球)</td></tr><tr><td>γ-GTP</td><td>総蛋白 (TP)</td><td>ヘマトクリット (Ht)</td><td></td></tr><tr><td>Na</td><td>アルブミン (Alb)</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>総蛋白 (TP)</td><td>ヘマトクリット (Ht)</td><td></td></tr><tr><td></td><td>アルブミン (Alb)</td><td></td><td></td></tr></table>	初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)				※以下の実施項目については TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前 7 日から実施を可能とする。				1) 同意取得				2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度				3) Performance status				4) 臨床検査				血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査	AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)	ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	尿沈査	LDH	Bil	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)	γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)		Na	アルブミン (Alb)				総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)			アルブミン (Alb)			記載整備のため
初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)																																																																																																																			
1) 同意取得 (二次登録)																																																																																																																			
2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度																																																																																																																			
3) Performance status																																																																																																																			
4) 臨床検査①																																																																																																																			
血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査																																																																																																																
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性																																																																																																																
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)																																																																																																																
ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	尿沈査																																																																																																																
LDH	Bil	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)																																																																																																																
γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)																																																																																																																	
Na	アルブミン (Alb)																																																																																																																		
K	尿素窒素 (BUN)	血小板数																																																																																																																	
初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)																																																																																																																			
※以下の実施項目については TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前 7 日から実施を可能とする。																																																																																																																			
1) 同意取得																																																																																																																			
2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度																																																																																																																			
3) Performance status																																																																																																																			
4) 臨床検査																																																																																																																			
血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査																																																																																																																
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性																																																																																																																
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)																																																																																																																
ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	尿沈査																																																																																																																
LDH	Bil	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)																																																																																																																
γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)																																																																																																																	
Na	アルブミン (Alb)																																																																																																																		
	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)																																																																																																																	
	アルブミン (Alb)																																																																																																																		

	C1 Ca	クレアチニン (Cr)	免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)		K Cl Ca	尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)	血小板数	
108 頁, 下 1 行目 108 頁, 下 1 行目	5) 画像診断 ・胸部 X 線検査、心臓超音波検査 6) 12 誘導心電図型) 7) 血液像検査 (末梢血) 8) 骨髄検査 染色体異常が認められる場合には、染色体検査等も併せて実施すること (骨髄穿刺不能例、リスクを伴う場合は除く) 9) TCR 遺伝子導入 T リンパ球血中動態型) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析 10) 免疫機能解析型) ・テトラマー解析、ELISPOT アッセイ、細胞内サイトカイン染色 11) WT1 抗原発現検査型) ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて 12) LAM-PCR 13) 長期保存用検体の採血 ※1) : TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与開始 3 日以内の検査結果利用を可とする。 ※2) : TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与開始 7 日以内の検査結果利用を可とする。				第 2.0 版 作成年月日 : 2014 年 8 月 15 日			版数の更新
134 頁, 下 3 行目 134 頁, 下 3 行目	かげやま 影山	しんいち 慎一	三重大学大学院医学系研究科 進教授		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			職名の変更
134 頁, 下 1 行目 134 頁, 下 1 行目	いけだ 池田	ひろあき 裕明	三重大学大学院医学系研究科 進教授		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			職名の変更
135 頁, ヘッダー 135 頁, ヘッダー	第 2.0 版 : 平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML							版数の更新
135 頁, ヘッダー 136 頁, ヘッダー	第 2.0 版 : 平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML							版数の更新

2015 年 2 月 3 日

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 1.5 版 (2014 年 8 月 15 日作成) 第 1.5 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 1.6 版 (2015 年 2 月 3 日作成) 第 1.6 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由																			
表紙 表紙	22 頁 22 頁	2015 年 2 月 3 日現在 研究者の略歴及び研究業績	版数の更新 職名の変更のため																			
	2010 年 7 月 16 日現在 研究者の略歴及び研究業績 <table><tr><td>ふりがな</td><td>かげ やま しん いち</td></tr><tr><td>氏名</td><td>影 山 慎 一</td></tr><tr><td>所属・職名</td><td>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</td></tr><tr><td>学歴 (大学)</td><td>三重大学・医学部・1981 年卒</td></tr><tr><td>勤務歴</td><td>1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 現在：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長</td></tr></table>	ふりがな	かげ やま しん いち	氏名	影 山 慎 一	所属・職名	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	学歴 (大学)	三重大学・医学部・1981 年卒	勤務歴	1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 現在：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長	2015 年 2 月 3 日現在 研究者の略歴及び研究業績 <table><tr><td>ふりがな</td><td>かげ やま しん いち</td></tr><tr><td>氏名</td><td>影 山 慎 一</td></tr><tr><td>所属・職名</td><td>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・教授</td></tr><tr><td>学歴 (大学)</td><td>三重大学・医学部・1981 年卒</td></tr><tr><td>勤務歴</td><td>1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 2014 年 12 月：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長 2015 年 1 月 ～ 現在：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・教授</td></tr></table>	ふりがな	かげ やま しん いち	氏名	影 山 慎 一	所属・職名	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・教授	学歴 (大学)	三重大学・医学部・1981 年卒	勤務歴	1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 2014 年 12 月：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長 2015 年 1 月 ～ 現在：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・教授
ふりがな	かげ やま しん いち																					
氏名	影 山 慎 一																					
所属・職名	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																					
学歴 (大学)	三重大学・医学部・1981 年卒																					
勤務歴	1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 現在：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長																					
ふりがな	かげ やま しん いち																					
氏名	影 山 慎 一																					
所属・職名	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・教授																					
学歴 (大学)	三重大学・医学部・1981 年卒																					
勤務歴	1985 年 4 月 ～ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ～ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ～ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ～ 2014 年 12 月：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ～ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長 2015 年 1 月 ～ 現在：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・教授																					

2010年 7月 16日現在

研究者の略歴及び研究業績

ふりがな	いけ だ ひろ あき
氏名	池 田 裕 明
所属・職名	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
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒
勤務歴	1996 年 4 月 ～ : 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 1999 年 1 月 1999 年 2 月 ～ : 米国ワシントン大学医学部・リサーチア 2004 年 2 月 ソシエイト 2004 年 3 月 ～ : 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御御 2006 年 8 月 分野・助教授 2006 年 9 月 ～ : 三重大学大学院医学系研究科がんワクテ 2009 年 4 月 ン講座 准教授 2009 年 5 月 ～ : 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 現在 准教授

2015年 2月 3日現在

職名の変更のため

研究者の略歴及び研究業績

ふりがな	いけ だ ひろ あき
氏名	池 田 裕 明
所属・職名	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・教授
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒
勤務歴	1996 年 4 月 ～ : 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 1999 年 1 月 1999 年 2 月 ～ : 米国ワシントン大学医学部・リサーチア 2004 年 2 月 ソシエイト 2004 年 3 月 ～ : 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御御 2006 年 8 月 分野・助教授 2006 年 9 月 ～ : 三重大学大学院医学系研究科がんワクテ 2009 年 4 月 ン講座 准教授 2009 年 5 月 ～ : 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 2014 年 12 月 准教授 2015 年 1 月 ～ : 同 教授 現在

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成27年3月20日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号 466-8560)
	名 称	名古屋大学医学部附属病院 (電話番号 052-741-2111) (FAX番号 052-744-2161)
	代 表 者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院 病院長 石黒直樹

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	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教 西田 徹也

別紙様式第2の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 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）から平成29年3月21日まで

総括責任者	所属部局 の所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地（郵便番号 466-8560）	
	所属機関・ 部局・職	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教	
	氏 名	西田 徹也 	
実施の場所	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地	
	名 称	名古屋大学医学部附属病院	
	連 絡 先	電話番号：052-744-2145	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・講師	被験者の診療
	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教	被験者の診療
外部共同研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	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 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
	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 LAM-PCR 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	総括責任者から本遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更についての計画変更申請書が提出され、名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会バイオ先端介入研究専門審査委員会で平成27年2月16日から平成27年2月19日の期間においてメール審議を行った。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
	生命倫理審査委員会 委員長	植村 和正 印
	バイオ先端介入研究専門審査委員会 委員長	長谷川 好規 

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	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。 1) 主要評価項目 a) 本遺伝子治療の安全性 ・有害事象発現の有無 ・臨床検査値異常変動の有無 ・増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無 ・TCR 遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティの検討 2) 副次評価項目 a) TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態 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 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。
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

変 更 時 期	平成27年2月20日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	・研究期間の更新 ・研究分担者及び共同研究者の職名変更 ・変更に伴う本文中の記載の整備	別添の 新旧対照表を 参照	別添の 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	5名の患者より同意取得、HLA検査を実施し、2名が一次登録された。1例目は一次登録後に患者から同意撤回された。2例目は二次登録を行い、平成27年2月23日に第1回目のTCR遺伝子導入Tリンパ球輸注を実施し、今後、2回目の輸注を行う予定である。		

(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 (名古屋大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2015 年 1 月 29 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 2.0 版 (2014 年 8 月 20 日作成)	変更後：第 2.1 版 (2015 年 1 月 29 日作成)	変更理由																								
表紙 表紙	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 20 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 1 月 29 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新																								
12 頁 12 頁	<table><tr><td>寺倉 精太郎</td><td>名古屋大学医学部附属病院 血液内科・医員</td><td>被験者の診療</td></tr><tr><td>珠玖 洋</td><td>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 教授</td><td>遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者</td></tr><tr><td>影山 慎一</td><td>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</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・医員	被験者の診療	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者	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	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	<table><tr><td>寺倉 精太郎</td><td>名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教</td><td>被験者の診療</td></tr><tr><td>珠玖 洋</td><td>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 教授</td><td>遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者</td></tr><tr><td>影山 慎一</td><td>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 教授</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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 教授</td><td>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</td></tr></table>	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教	被験者の診療	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者	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 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	職名の変更
寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・医員	被験者の診療																									
珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者																									
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																									
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																									
寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教	被験者の診療																									
珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者																									
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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者																									
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 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																									
70 頁、8 行目 70 頁、8 行目	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 2 年間 とする。	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 4 年間 とする。	臨床試験の実施 期間延長のため																								
108 頁、下 1 行目 108 頁、下 1 行目	(バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2014 年 12 月 2 日)	(バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2015 年 10 月 10 日)	新たに審査・承認を受けるため																								

17 頁 17 頁	2010年 7月 16日現在	2015年 1月 29日現在	職名の変更のため
研究者の略歴及び研究業績			
ふりがな	いけ だ ひろ あき	いけ だ ひろ あき	
氏名	池 田 裕 明	池 田 裕 明	
所属・職名	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	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・教授	
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒	長崎大学・医学部・1990年卒	
勤務歴	1996年 4月 ～ 1999 年 1月	1996年 4月 ～ 1999 年 1月	三重大学医学部付属病院第二内科・医員
	1999年 2月 ～ 2004 年 2月	1999年 2月 ～ 2004 年 2月	米国ワシントン大学医学部・リサーチ ソシエイト
	2004年 3月 ～ 2006 年 8月	2004年 3月 ～ 2006 年 8月	北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御 分野・助教授
	2006年 9月 ～ 2009 年 4月	2006年 9月 ～ 2009 年 4月	三重大学大学院医学系研究科がんワクチ ン治療学講座 准教授
	2009年 5月 ～ 現在	2009年 5月 ～ 2014 年 12月	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
	2015年 1月 ～ 現在	2015年 1月 ～ 現在	同・教授

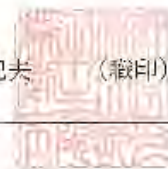
別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年1月18日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	愛知県豊明市春掛町田楽ヶ窪1番地98 (郵便番号 470-1192)
	名称	藤田保健衛生大学病院 (電話番号 0562-93-2111)
	代表者 役職名・氏名	藤田保健衛生大学病院 病院長 湯澤 由紀夫 (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-sitTCR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	藤田保健衛生大学医学部 血液内科 教授 恵美 宣彦



(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	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	所属機関・ 部局・職	藤田保健衛生大学医学部血液内科 教授	
	氏 名	恵美 宣彦	
実施の場所	所 在 地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	名 称	藤田保健衛生大学病院	
	連 絡 先	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（電話番号 0562-93-2111）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	被験者の診療
	山本 幸也	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・講師	被験者の診療
	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理 者
	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
	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
	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

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、PCR検査及びLAM-PCR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平成26年11月10日付けで審査依頼があり、藤田保健衛生大学遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会を持ち回り審議を行った。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
	藤田保健衛生大学 遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会委員長（委員長代行）	松村 見洋 

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、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-VSG-WT1-gfTCR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。 1) 主要評価項目 a) 本遺伝子治療の安全性 ・有害事象発現の有無 ・臨床検査値異常変動の有無 ・増殖性レトロウイルス（RCR）出現の有無 ・TCR遺伝子導入Tリンパ球のタローリゲイの検出 2) 副次評価項目 a) TCR遺伝子導入Tリンパ球の体内動態 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 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生体動態等の結果に差が無いことを確認することとしている。	

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		
変 更 時 期	平成27年1月18日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	・研究に必要なTCR遺伝子遺伝子Tリンパ球を確保する被験者全血採取量の変更 ・除外基準（一次登録、二次登録）の一部見直し ・研究計画書の内容変更を行う場合の規定の修正 ・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	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	遺伝子治療の安全性の確認 平成 27 年 1 月 18 日現在、多施設共同研究として 3 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ている。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。今後も慎重に安全を評価しながら実施する。		

(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。

遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会審議概要

申請日 平成 26 年 11 月 10 日
申請者 恵美宣彦（血液内科、教授）、赤塚美樹（血液内科、教授）
申請課題 「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」
委員長代行 松浦晃洋
審査委員 佐藤 芳、土田邦博、赤塚大樹、伊藤弘子、石井潤一、吉川哲史、 近藤一直、市原慶和、長谷川みどり

「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」の実施計画書等の改訂について審議された。

迅速審査のため持ち回りで本申請について審査することとなった。

改訂点については、原案どおり承認することとなった。

佐藤 芳	承認する
土田 邦博	承認する
赤塚 大樹	承認する
伊藤 弘子	承認する
石井 潤一	承認する
吉川 哲史	承認する
近藤 一直	承認する
市原 慶和	承認する
長谷川みどり	承認する

以上

別紙 1: 新 旧 対 照 表 (藤田保健衛生大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2014 年 8 月 15 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 1.6 版 (2013 年 5 月 1 日作成)	変更後：第 2.0 版 (2014 年 8 月 15 日作成)	変更理由
表紙 表紙	第 1.6 版：平成 25 年 5 月 1 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 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)	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	<実施計画書に添付すべき資料> 遺伝子治療臨床計画実施計画書添付資料	<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	峰野 純一 タカラバイオ 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	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	所属名の変更及び記載整備のため
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

67 頁、下 11 行目 68 頁、下 11 行目	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、とも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。	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、とも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したうえで、次のコホートに移行する。	併用禁止薬及び併用制限薬の設定変更のため
67 頁、下 11 行目 68 頁、下 11 行目	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・・・	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・・・	併用禁止薬及び併用制限薬の設定変更のため
68 頁、下 13 行目 69 頁、下 15 行目	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	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	同上
70 頁、6 行目 71 頁、3 行目	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。	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。	1 回あたりの採血量変更のため
71 頁、下 9 行目 72 頁、下 12 行目	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、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 日の投与量はプレドニゾン換算にて 0. 5 mg/kg/day 以下、	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)	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 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及び併用制限薬の設定が被験者の安全性・試験薬の有効性に影響を及ぼす可能

	ヒドロコルチゾンとして 2.0 mg/kg/day 以下とする。			性は低いと判断し、これら設定を削除することとした																																																																																
72 頁、15 行目 73 頁、4 行目	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	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：末梢血、骨髄*1）※、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		一次登録時の検査の許容範囲を明確にするため、及び記載整備のため																																																																																
72 頁 73 頁 74 頁 74 頁 77 頁 77 頁 81 頁 82 頁	<table><tr><th colspan="2">血液生化学的検査</th><th>血液学的検査</th><th>尿検査</th></tr><tr><td>AST (GOT)</td><td>尿酸 (UA)</td><td>白血球数 (WBC)</td><td>尿定性</td></tr><tr><td>ALT (GPT)</td><td>血糖値</td><td>白血球分画</td><td>(糖・蛋白・潜血)</td></tr><tr><td>ALP</td><td>総ビリルビン</td><td>赤血球数 (RBC)</td><td>尿沈査</td></tr><tr><td>LDH</td><td>(T-Bil)</td><td>ヘモグロビン (Hb)</td><td>(赤血球・白血球)</td></tr><tr><td>γ-GTP</td><td>総蛋白 (TP)</td><td>ヘマトクリット (Ht)</td><td></td></tr><tr><td>Na</td><td>アルブミン</td><td>血小板数</td><td></td></tr><tr><td>K</td><td>(Alb)</td><td>免疫血清</td><td></td></tr><tr><td>Cl</td><td>尿素窒素 (BUN)</td><td>C 反応性蛋白 (CRP)</td><td></td></tr><tr><td>Ca</td><td>クレアチニン (Cr)</td><td></td><td></td></tr></table>	血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査	AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)	ALP	総ビリルビン	赤血球数 (RBC)	尿沈査	LDH	(T-Bil)	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)	γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)		Na	アルブミン	血小板数		K	(Alb)	免疫血清		Cl	尿素窒素 (BUN)	C 反応性蛋白 (CRP)		Ca	クレアチニン (Cr)			<table><tr><th colspan="2">血液生化学的検査</th><th>血液学的検査</th><th>尿検査</th></tr><tr><td>AST (GOT)</td><td>尿酸 (UA)</td><td>白血球数 (WBC)</td><td>尿定性</td></tr><tr><td>ALT (GPT)</td><td>血糖値</td><td>白血球分画</td><td>(糖・蛋白・潜血)</td></tr><tr><td>ALP</td><td>総ビリルビン</td><td>赤血球数 (RBC)</td><td>尿沈査</td></tr><tr><td>LDH</td><td>(T-Bil)</td><td>ヘモグロビン (Hb)</td><td>(赤血球・白血球)</td></tr><tr><td>γ-GTP</td><td>総蛋白 (TP)</td><td>ヘマトクリット (Ht)</td><td></td></tr><tr><td>Na</td><td>アルブミン</td><td>血小板数</td><td></td></tr><tr><td>K</td><td>(Alb)</td><td>免疫血清</td><td></td></tr><tr><td>Cl</td><td>尿素窒素 (BUN)</td><td>C 反応性蛋白 (CRP)</td><td></td></tr><tr><td>Ca</td><td>クレアチニン (Cr)</td><td></td><td></td></tr></table>	血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査	AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)	ALP	総ビリルビン	赤血球数 (RBC)	尿沈査	LDH	(T-Bil)	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)	γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)		Na	アルブミン	血小板数		K	(Alb)	免疫血清		Cl	尿素窒素 (BUN)	C 反応性蛋白 (CRP)		Ca	クレアチニン (Cr)				記載整備のため
血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査																																																																																	
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性																																																																																	
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)																																																																																	
ALP	総ビリルビン	赤血球数 (RBC)	尿沈査																																																																																	
LDH	(T-Bil)	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)																																																																																	
γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)																																																																																		
Na	アルブミン	血小板数																																																																																		
K	(Alb)	免疫血清																																																																																		
Cl	尿素窒素 (BUN)	C 反応性蛋白 (CRP)																																																																																		
Ca	クレアチニン (Cr)																																																																																			
血液生化学的検査		血液学的検査	尿検査																																																																																	
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性																																																																																	
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	(糖・蛋白・潜血)																																																																																	
ALP	総ビリルビン	赤血球数 (RBC)	尿沈査																																																																																	
LDH	(T-Bil)	ヘモグロビン (Hb)	(赤血球・白血球)																																																																																	
γ-GTP	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)																																																																																		
Na	アルブミン	血小板数																																																																																		
K	(Alb)	免疫血清																																																																																		
Cl	尿素窒素 (BUN)	C 反応性蛋白 (CRP)																																																																																		
Ca	クレアチニン (Cr)																																																																																			
74 頁、下 13 行目 75 頁、12 行目	11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現	11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*1) *1 骨髄は必要に応じて	同上																																																																																	
77 頁、下 12 行目 78 頁、8 行目 82 頁、9 行目 82 頁、下 10 行目	10) WT1 抗原発現検査 ・ PCR 法による WT1 発現	10) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*1) *1 骨髄は必要に応じて	同上																																																																																	
87 頁、14 行目 87 頁、下 2 行目	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)。	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)。		誤記修正																																																																																

94 頁、6 行目 94 頁、下 13 行目	—	<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。	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
97 頁、1 行目 98 頁、1 行目	—	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. 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA, Dec 2013.	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。
100 頁、下 13 行目 101 頁、下 12 行目	—	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. <u>Mol Ther</u> 15(12):2058-2059, 2007. 71. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. <u>Lancet</u> 371:2044-2047, 2008. 72. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene Therapy of Chronic Granulomatous Disease: The Engraftment Dilemma. <u>Mol Ther</u> 19(1):28-35, 2011.	同上

		73. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, et al. Gene Therapy for primary immunodeficiencies. Hum Gene Ther 23(7):668-675, 2012. 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.	
106 頁 108 頁	第 16 版 作成年月日：2013 年 5 月 1 日	第 20 版 作成年月日：2014 年 8 月 15 日	版数の更新
117 頁、15 行目 119 頁、15 行目	⑦ 免疫抑制剤又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、下 5 行目 119 頁、下 4 行目	-	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、それを利用させていただくことがあります。	同意取得前に実施された検査結果等を利用することがあることを明確にするため
117 頁、下 1 行目 120 頁、3 行目	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「W ²⁵¹⁻²⁵⁷ 」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。	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「W ²⁵¹⁻²⁵⁷ 」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。	採血量変更のため
122 頁、下 6 行目 124 頁、下 3 行目	表 1 遺伝子治療臨床研究の検査・観察のスケジュール	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。	記載漏れの修正
125 頁、8 行目 127 頁、12 行目	—	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により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	臨床試験の情報追加のため

		ついて調査した結果、<u>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。</u> 一方、<u>N Y-ESO-1 抗原を認識する T C R 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。</u>	
125 頁、8 行目 127 頁、下 5 行目	ただし、体外にて <u>T C R 遺伝子を被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。</u>	未だ、体外にて <u>T C R 遺伝子を被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。</u>	同上
127 頁、8 行目 129 頁、下 5 行目	この遺伝子治療では、<u>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。</u>	この遺伝子治療では、<u>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、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、血小板減少と湿疹を伴う免疫不全症となる病変) 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
132 頁 135 頁 133 頁 136 頁	—	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	臨床研究参加同意書、同意撤回所の版数及び作成年月日を明確にするため

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27年3月18日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	愛知県豊明市杣掛町山楽ヶ窪1番地98 (郵便番号 470-1192)
	名称	藤田保健衛生大学病院 (電話番号 0562-93-2111)
	代表者 役職名・氏名	藤田保健衛生大学病院 病院長 湯澤 白紀夫 (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 骨髓異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	藤田保健衛生大学医学部 血液内科 教授 恵美 宜彦



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4年間

総括責任者	所属部局 の所在地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	所属機関・ 部局・職	藤田保健衛生大学医学部血液内科 教授	
	氏 名	恵美 宣彦 	
実施の場所	所 在 地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	名 称	藤田保健衛生大学病院	
	連 絡 先	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（電話番号 0562-93-2111）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	被験者の診療
	山本 幸也	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・講師	被験者の診療
	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	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 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
	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

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 2Sバイオ産業支援事業部 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IAM-PCR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平成27年2月18日付けで審査依頼があり、藤田保健衛生大学遺伝子治療・造血幹細胞臨床研究審査委員会で持ち回り審議を行った。変更点が軽微のため委員長決裁で進めることとなった。改訂点については、原案どおり承認することとなった。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	藤田保健衛生大学 遺伝子治療・造血幹細胞臨床研究審査委員会 副委員長（委員長代行）	松浦 晃作 (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	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-MSC-WT1-gTCR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等を以下の項目について評価することを目的とする。 1) 主要評価項目 a) TCR遺伝子治療の安全性 ・有害事象発生の有無 ・臨床検査値異常変動の有無 ・増殖性レトロウイルス（RCR）出現の有無 ・TCR遺伝子導入Tリンパ球のタロ・コリダイの検出 2) 副次評価項目 a) TCR遺伝子導入Tリンパ球の血中動態 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 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加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。	

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		
変 更 時 期	平成27年3月18日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	・臨床試験の実施期間延長 ・研究担当者の職名変更 ・版数の変更	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	遺伝子治療の安全性の確認 平成27年3月18日現在、多施設共同研究として3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経過観察している。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。今後も慎重に安全を評価しながら実施する。		

(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。

遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会審議概要

申請日 平成 27 年 2 月 18 日
申請者 恵美宣彦（血液内科、教授）、赤塚美樹（血液内科、教授）
申請課題 「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」
委員長代行 松浦晃洋
審査委員 佐藤 芳、土田邦博、赤塚大樹、伊藤弘子、石井潤一、吉川哲史、近藤一直、市原慶和、長谷川みどり

「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」の計画書の改訂について審議された。変更点が極軽微のため委員長決裁で進めることとなった。

改訂点については、原案どおり承認することとなった。

以上

別紙 1: 新 旧 対 照 表 (藤田保健衛生大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2015 年 2 月 15 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 2.0 版 (2014 年 8 月 15 日作成)	変更後：第 2.1 版 (2015 年 2 月 15 日作成)	変更理由																		
表紙 表紙	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新																		
12 頁 12 頁	<table><tr><td>赤塚 美樹</td><td>藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授</td><td>被験者の診療</td></tr><tr><td>影山 慎一</td><td>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</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	被験者の診療	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	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	<table><tr><td>赤塚 美樹</td><td>藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授</td><td>被験者の診療</td></tr><tr><td>影山 慎一</td><td>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 教授</td><td>遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者</td></tr><tr><td>池田 裕明</td><td>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 教授</td><td>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</td></tr></table>	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	被験者の診療	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者	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 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	職名の変更
赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	被験者の診療																			
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																			
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																			
赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	被験者の診療																			
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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者																			
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 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																			
70 頁、5 行目 70 頁、5 行目	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 2 年間とする。	IX. 4 実施期間及び目標症例数 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 4 年間とする。	臨床試験の実施 期間延長のため																		
108 頁、下 1 行目 108 頁、下 1 行目	第 2.0 版 作成年月日：2014 年 8 月 15 日	第 2.1 版 作成年月日：2015 年 2 月 15 日	版数の更新																		
134 頁、11 行目 134 頁、11 行目	あかつか 美樹：藤田保健衛生大学医学部 血液内科 准教授	あかつか 美樹：藤田保健衛生大学医学部 血液内科 臨床教授	職名の変更																		
134 頁、下 3 行目 134 頁、下 3 行目	かげやま 慎一：三重大学大学院医学系研究科 准教授	かげやま 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 教授	職名の変更																		
134 頁、下 1 行目 134 頁、下 1 行目	いげだ 裕明：三重大学大学院医学系研究科 准教授	いげだ 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 教授	職名の変更																		

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

135 頁、ヘッダー 135 頁、ヘッダー	第 20 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新
136 頁、ヘッダー 136 頁、ヘッダー	第 20 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 3 月 11 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野 博史 (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
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学・准教授・白川 靖博

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)

平成23年 11月 14日

研 究 の 名 称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 24 年 8 月 23 日から 平成 27 年 8 月 22 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
	氏 名	白川 靖博 印	
実施の場所	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名 称	岡山大学病院	
	連 絡 先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	山本 和秀	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	谷本 光音	岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・消化管外科・助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定

田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理、分子生物学的解析
野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理
浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ（株） 代表取締役社長	ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施

審 査 委 員 会 の 意 見	アメリカ合衆国でのテロメラインの第一相臨床試験では、副作用はテロメライン投与後すぐに出現しており、投与1週間までに軽快している。本症例の場合は、最終の投与から、3か月以上経過しており、当該試験薬との因果関係は否定され、原病である腫瘍の進行による死亡であると判定することを確認した。	
	審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	伊達 勲 (印) 

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 概 要	Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85%以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。 本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL、嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。 Telomelysinは、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象としたTelomelysinの第Ⅰ相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics社にて製造したTelomelysinの臨床ロットを輸入して使用する。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。
対 象 疾 患	本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成27年2月18日
重大事態等の内容及びその原因	患者は、縦隔リンパ節転移を伴うStage IIIの胸部食道癌の79歳男性で、岡山市内の総合病院にて標準的な化学療法（5-FU＋シスプラチン）を2クール施行されたが、画像上で進行（Progression; PD）と診断されたため、胃瘻造設後に本臨床研究への5例目の登録候補となった。平成26年10月22日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、平成26年10月29日に承認の後、平成26年10月31日（第1回）と11月17日（第2回）に1×10^{10} vp (virus particles)のTelomelysinの腫瘍内投与を行ったが、原発巣の進行による食道狭窄のために内視鏡が通過せず、限局的なTelomelysin投与となった。11月4日から放射線治療を開始、Grade 3のリンパ球減少がみられたため、11月19日から放射線治療を2週間中断したが、リンパ球の改善はわずかであった。プロトコール上の放射線治療の中断は2週間までであり、長期中断で放射線治療の効果も減弱するため12月3日から放射線治療を再開したが、12月8日にGrade 4のリンパ球減少を認めた。CTにて間質性肺臓炎、両側胸水貯留と頸部リンパ節転移の増大、腋窩・腹部リンパ節転移の出現から進行（PD）と判断し、本臨床試験から脱落

	症例とした。その後、リンパ球は正常値まで回復し、ステロイド療法、胸腔ドレナージなどの保存的加療にて肺臓炎や胸水が軽快した。食道癌は進行していたが、経口摂取と胃瘻からの経腸栄養により栄養状態が維持できており、平成27年1月30日自宅退院となった。近医の疼痛治療科に紹介し、緩和ケアを施されていたが、平成27年2月18日病勢進行により永眠された。米国でのTelomelysinの第Ⅰ相臨床試験で、投与後すぐに認められた感冒様症状は1週間以内に全例軽快している。本例では、最終のTelomelysin投与からすでに約3ヶ月経過しており、試験薬との因果関係は否定的であり、腫瘍進行による死亡と考えられる。
その後の対応状況	Telomelysin投与と因果関係はないと推察されるが、原発巣と縦隔リンパ節転移を含む放射線照射が高齢の患者においてリンパ球減少や肺臓炎の誘因となった可能性があり、今後は広範囲な所属リンパ節転移を伴う症例の照射野の設定はさらに慎重に行うこととする。

(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。

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成27年3月30日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野 博史 (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
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学・准教授・白川 靖博

(受付番号)

平成23年 11月 14日

研 究 の 名 称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 24 年 8 月 23 日から 平成 27 年 8 月 22 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
	氏 名	白川 靖博 	
実施の場所	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名 称	岡山大学病院	
	連 絡 先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督の支援
	那須 保友	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行、画像診断、臨床観察、効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	山本 和秀	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	谷本 光音	岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科・科長	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定

田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定
田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教	ウイルスの管理・調製、ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理、分子生物学的解析
野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与、臨床観察、効果判定、標本の管理・処理
浦田 泰生	オンコリスバイオファーマ（株） 代表取締役社長	ウイルスの提供、輸入手続、受け入れ試験の実施

審 査 委 員 会 の 意 見	まず、遺伝子治療審査専門委員会安全・効果評価・適応判定部会を招集し、全員より原病による死亡と判断された。審査専門委員会として改めて審査を行ったが、原病（進行食道癌）のリンパ節転移が進行し、肺炎による呼吸状態の増悪、腫瘍からの出血が死亡原因となっていることはあきらかである。Telomelysin投与最終から3ヶ月経過していることから薬剤との直接関係は考えにくく、原病死と判断できると、専門委員会としての結論に至った。 本件については、最終的に患者死亡という転帰であったが、この結果を真摯に受け止め、これからも研究を進めるにあたって研究責任者・研究分担者は実施計画書を遵守し進めて行くことを確認した。	
	審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	伊達 勲（印） 

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 概 要	Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85% 以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。 本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌、食道癌、肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL、嚥下機能、呼吸機能、疼痛軽減、Performance Status、など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。 Telomelysin は、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象とした Telomelysin の第 I 相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics 社にて製造した Telomelysin の臨床ロットを輸入して使用する。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。
対 象 疾 患	本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌、食道癌、非小細胞肺癌を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成27年2月18日
重大事態等の内容及びその原因	患者は、切歯から25-30cmの食道に亜全周性の扁平上皮癌を有する68歳の男性で、初診時に#106recRリンパ節転移を認めるStage IIIであった。食道癌を対象とした最も強力な化学療法（ドセタキセル+シスプラチン+5-FU）を2クール施行したが、画像上および内視鏡上で進行（Progression; PD）と診断されたため、本臨床研究への4例目の登録候補となった。この時点で、切歯から22cmの主病巣の手前で#106recRリンパ節転移が食道壁外から圧迫浸潤しており、cT4N1M0 Stage IVaであった。他に治療の選択肢がないため、平成26年10月1日、遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会に申請し、平成26年10月9日に承認の後、平成26年10月10日（第1回）、10月27日（第2回）、11月10日（第3回）、1×10^{10} vp (virus particles) の Telomelysin の腫瘍内投与を行い、10月14日から12月1日まで60Gyの放射線治療を行った。その間、10月30日に食道狭窄に対して胃瘻造設を行い経腸栄養を開始し、11月13日の40Gyの時点のCTでは原発巣の縮小はみられるものの、リンパ節転移の増大があり不変（Stable disease）との判断であった。経口摂取不良で胃瘻からの経腸栄養が中心であっ

	たが、大きな有害事象なく12月4日に自宅退院となった。治療終了後1ヶ月目の平成27年1月5日外来受診時は、発熱を認め、CTにて原発巣は軽度縮小みられるも、右上縦隔リンパ節転移が右肺上葉に穿破して肺瘻、肺炎を生じており、頸部リンパ節転移、胸壁・腹壁転移が出現していた。その後、地元の鳥取県倉吉市の紹介医および近医で緩和ケアを受けていたが、1月29日に肺炎増悪にて近医に入院、小康状態保っていたが、2月18日吐血により永眠された。本例では、最終のTelomelysin投与から約3ヶ月以上経過しており、試験薬との因果関係は否定的であり、増大したリンパ節転移が右鎖骨下動脈に浸潤・穿破したための出血による死亡と推察される。
その後の対応状況	Telomelysin投与と明らかな因果関係は認められないが、治療およびその後の経過についてまとめた重大事態等報告書を作成し、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会で承認の後、厚生労働大臣、文部科学大臣に報告する。

(注意)

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

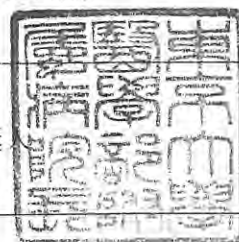
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 4 月 20 日

厚生労働大臣 塩崎恭久 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 斉藤 延



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
ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医学部附属病院・ 泌尿器科・男性科・准教授 福原 浩

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 23 年 9 月 22 日

研究の名称	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 Δ を用いたウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 7 日 から 平成 29 年 8 月 6 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・泌尿器科・男性科・准教授	
	氏名	福原 浩	
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
	藤堂具紀	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・教授	遺伝子治療臨床研究における指導。ウイルス管理と準備。
	稲生靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・准教授	ウイルス管理と準備、標本の管理と処理。
	本間之夫	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・教授	臨床研究における指導。
	藤村哲也	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・講師	患者の術前術後管理。
	竹島雄太	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・助教	患者の術前術後管理。
	森川鉄平	東京大学医学部附属病院・病理部・講師	病理学的評価・解析。

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 東京大学医学部附属病院薬剤部 教授	鈴木 洋史

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）
研 究 の 概 要	本研究は、前立腺非摘出でホルモン治療後に再燃してきた再燃前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（herpes simplex virus1、以下 HSV-1）である G47Δ を前立腺内に投与する。コホート単位で 3 段階に用量を増加し、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、血清前立腺特異抗原値（PSA 値）の変化により抗腫瘍効果を評価する。
対 象 疾 患	本研究は、前立腺非摘出で、ホルモン療法が無効となった再燃前立腺癌患者を対象とする。前立腺全摘除術を受けずにホルモン療法を行っていた前立腺癌患者で、ホルモン療法が無効となったと判断された者（腹骨盤部 CT 検査や骨シンチグラフィの画像検査にて遠隔転移を認める者も含み、抗癌剤ドセタキセル投与の有無は問わない）、ホルモン療法無効と判断された後で前立腺癌の存在が病理学的に確認された者、Performance Status (PS) が 0 または 1 であること、などの選択規準を満たし、かつ除外規準に該当しない者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成 27 年 3 月 28 日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容 被験者死亡 原因 原病である前立腺癌の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 23 年 2 月 8 日に PSA 112.57ng/mL の高値のため他院にて前立腺針生検を施行し、病理検査にて Adenocarcinoma, Gleason score 4+4=8 の前立腺癌と診断された。CT および骨シンチ検査にて明らかな転移を認めないものの右水腎尿管を認め、前立腺癌 cT3N1M0 として、同年 2 月 23 日よりゴセレリン＋クロルマジノンのホルモン療法（MAB 療法）を開始した。クロルマジノン（平成 23 年 7 月 29 日）ピカルタミド（平成 24 年 5 月 11 日）、フルタミド（平成 24 年 7 月 13 日）に抵抗性となり、平成 24 年 7 月より salvage radiotherapy 76Gy/38Fr 行った。平成 25 年 3 月 29 日には PSA 再上昇認めゴセレリン＋エチニルエストラジオールに、さらに全身倦怠感・下肢浮腫・体重増加などの副作用出現にてゴセレリン＋エストラムスチンに変更したもののさらなる PSA 上昇認め、平成 25 年 6 月 10 日に東大病院に紹介受診となった。平成 25 年 7 月 3 日に前立腺針生検を施行して前立腺癌が確認され、登録前 PSA 値は 11.03ng/mL であった。 2. ウイルス療法の実施 平成 25 年 7 月 17 日の適格性判定委員会にて適格と判定され、7 月 24 日当院入院（入院時 86 歳）。7 月 25 日、局所麻酔下に G47Δ（3×10^8 pfu）を経直腸超音波ガイド下に会陰部で経皮的に投与した。8 月 8 日にも、局所麻酔下に、同量の G47Δ を同様に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。 3. ウイルス療法後の経過 第 2 回投与 3 ヶ月後（10 月 28 日）の PSA 値 37.60ng/mL で、25% 以上の上昇が 2 回連続して見られ PD（progressive disease）と判定された。その後外来にてゴセレリンのホルモン療法は継続し、平成 26 年 2 月 19 日よりゴセレリンをデガレリクスに変更、4 月 16 日よりデキサメサゾン 1mg 内服開始した。また、平成 25 年 10 月 28 日より尿道カテーテル留置となった。また、貧血のため、平成 26 年 1 月 20 日、2 月 17 日、6 月 25 日、10 月 27 日、平成 27 年 1 月 5 日、2 月 23 日に輸血を行った。3 月 3 日より緩和医療目的に松原アーバンクリニックに入院していたが、3 月 28 日に永眠された。

	4. ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与3ヶ月後(平成25年10月28日)の時点で治療前に比べてPSA値の上昇が認められ、その後のCTおよび骨シンチでも経時的に前立腺や骨転移は増大していたこと、癌発見から死亡まで49ヶ月、MAB療法のホルモン抵抗性となってから45ヶ月、登録されてから20ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は前立腺癌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：ホルモン療法抵抗性症例を対象とした、抗癌剤ドセタキセルの大規模臨床試験(RCT)2種類の結果では、対照群の生存期間中央値は15-16ヶ月と報告されている。)
その後の対応状況	本ウイルス療法の安全性の確認 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、4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、第2回投与7日後にはG47ΔのDNAは検出されなかった。G47Δ第2回投与3ヶ月、6ヶ月の腹骨盤部CT検査では骨転移巣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。

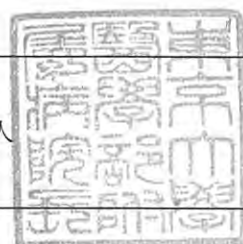
別紙様式第 5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 6 月 11 日

厚生労働大臣 塩崎恭久 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 斉藤 延人



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
ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究	東京大学医学部附属病院・ 泌尿器科・男性科・准教授 福原 浩

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 23 年 9 月 22 日

研究の名称	ホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 Δを用いたウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 7 日 から 平成 29 年 8 月 6 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・泌尿器科・男性科・准教授	
	氏名	福原 浩	
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
	藤堂具紀	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・教授	遺伝子治療臨床研究における指導。ウイルス管理と準備。
	稲生靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野・准教授	ウイルス管理と準備、標本の管理と処理。
	本間之夫	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・教授	臨床研究における指導。
	藤村哲也	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・講師	患者の術前術後管理。
	竹島雄太	東京大学医学部附属病院・泌尿器科・男性科・助教	患者の術前術後管理。
	森川鉄平	東京大学医学部附属病院・病理部・講師	病理学的評価・解析。

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 東京大学医学部附属病院薬剤部 教授	鈴木 洋史

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）
研 究 の 概 要	本研究は、前立腺非摘出でホルモン治療後に再燃してきた再燃前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（herpes simplex virus1, 以下HSV-1）であるG47Δを前立腺内に投与する。コホート単位で3段階に用量を増加し、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、血清前立腺特異抗原値（PSA 値）の変化により抗腫瘍効果を評価する。
対 象 疾 患	本研究は、前立腺非摘出で、ホルモン療法が無効となった再燃前立腺癌患者を対象とする。前立腺全摘除術を受けずにホルモン療法を行っていた前立腺癌患者で、ホルモン療法が無効となったと判断された者（腹骨盤部CT検査や骨シンチグラフィの画像検査にて遠隔転移を認める者も含み、抗癌剤ドセタキセル投与の有無は問わない）、ホルモン療法無効と判断された後で前立腺癌の存在が病理学的に確認された者、Performance Status (PS) が0 または1 であること、などの選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成27年5月8日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容 被験者死亡 原因 原病である前立腺癌の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成25年7月にPSA 22.8ng/mLの高値のため他院にて前立腺針生検を施行し、病理検査にてAdenocarcinoma, Gleason score 5+5=10の前立腺癌と診断された。CTおよび骨シンチ検査にて直腸浸潤疑い、左外腸骨リンパ節転移を認め、前立腺癌cT4N1M0として、同年8月12日よりゴセレリン+ビカルタミドのホルモン療法（CAB療法）を開始した。ビカルタミドに抵抗性となり、平成26年1月16日に東京大学医学部附属病院に紹介受診となった。2月3日にビカルタミドは中止とした。2月26日に前立腺針生検を施行して前立腺癌が確認され、登録前PSA値は25.52ng/mLであった。 2. ウイルス療法の実施 平成26年3月19日の適格性判定委員会にて適格と判定され、3月26日当院入院（入院時74歳）。3月27日、局所麻酔下にG47Δ（3×10^8 pfu）を経直腸超音波ガイド下に会陰部で経皮的に投与した。4月10日および4月17日にも、局所麻酔下に、同量のG47Δを同様に投与した。G47Δに関連する重篤な有害事象は認められなかった。 3. ウイルス療法後の経過 治療後PSAの低下を認めたが、第3回投与3ヶ月後（7月8日）のPSA値27.10ng/mLとなり、25%以上の上昇が2回連続して見られPD（progressive disease）と判定された。その後外来にてゴセレリンのホルモン療法は継続したが、第3回投与6ヶ月後（10月1日）のPSA値85.12ng/mLと上昇を認め、10月8日より尿道カテーテル留置となった。抗癌剤ドセタキセル投与の方針となり、紹介元病院に転院の方針となった。 平成26年11月10日より紹介元病院に転院し、平成26年12月2日、平成27年1月6日にドセタキセル110mgを投与したが、肛門からの出血のために投与中止となった。2月25日に出血コントロール目的に人工肛門造設術が施行された。4月27日より緩和医療目的に紹介元病院に入院していたが、5月8日に永眠された。

	4. ウイルス療法との関連 G47Δ第3回投与3ヶ月後(平成26年7月8日)の時点で、一時低下していたPSA値の再上昇が認められ、その後のCT検査でも経時的にリンパ節転移は増大していたこと、CAB療法のホルモン抵抗性となってから15ヶ月、登録されてから14ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は前立腺癌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：ホルモン療法抵抗性症例を対象とした、抗癌剤ドセタキセルの大規模臨床試験(RCT)2種類の結果では、対照群の生存期間中央値は15-16ヶ月と報告されている。)
その後の対応状況	本ウイルス療法の安全性の確認 第1回目、第2回目と第3回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目、4日目および第3回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、第3回投与7日後にはG47ΔのDNAは検出されなかった。G47Δ第3回投与3ヶ月、6ヶ月の腹骨盤部CT検査ではリンパ節転移巣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。

別紙様式第4

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成27年 6月 2日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	(郵便番号 305-8575) 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名 称	筑波大学附属病院 (電話番号 029-853-3900) (FAX番号 029-853-3904)
	代 表 者 役職名・氏名	筑波大学附属病院長 松 村 明



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総括責任者の所属・職・氏名
同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究（実施計画変更後）	筑波大学医学医療系 教授 総括責任者 千葉 滋

Page 2

THE UNITED STATES OF AMERICA

DEPARTMENT OF JUSTICE

OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL

WASHINGTON, D.C.

February 1, 1954

Dear Sir:

Reference is made to your letter of January 28, 1954.

The Bureau has received your letter of January 28, 1954.

Very truly yours,

JOHN EDGAR HOOVER, Director

Enclosed for the Bureau are two copies of the report of the Special Agent in Charge, New York, dated January 28, 1954.

The report of the Special Agent in Charge, New York, dated January 28, 1954, is being furnished to the Bureau for its information.

Very truly yours,

JOHN EDGAR HOOVER, Director

遺伝子治療臨床研究終了報告書

(受付番号)

(初回申請年月日)

平成13年9月17日

研 究 の 名 称	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究（実施計画変更後）
研 究 実 施 期 間	平成14年3月14日から 平成27年3月13日まで

総括責任者	所属部局の所在地	茨城県つくば市天王台1-1-1 (郵便番号 305-8575)	
	所属機関・部局・職	筑波大学・医学医療系・教授	
	氏 名	千葉 滋  (印)	
実施の場所	所 在 地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 (郵便番号 305-8576)	
	名 称	筑波大学附属病院	
	連 絡 先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 (電話番号 029-853-3900)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	須磨崎 亮	筑波大学・医学医療系・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科) 内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存 内科的診療 (小児科) 分子生物学的検査 内科的診療 (内科) 遺伝子導入、安全管理 遺伝子導入条件の設定、遺伝子導入細胞の動態解析、免疫学的検査、ウイルスベクターの安全性の管理、PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析、総括責任者の補佐 移植片対宿主病の診断 免疫学的検査の管理と指導 PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析 遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言 適応患者の選定 (内科) 適応患者の選定 (内科) 適応患者の選定 (小児科) 適応患者の選定 (小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学・医学医療系・准教授	
	福島 敬	筑波大学・医学医療系・准教授	
	大越 靖	筑波大学・医学医療系・准教授	
	金子 新	筑波大学・医学医療系・非常勤講師 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授	
	野口 雅之	筑波大学・医学医療系・教授	
	中内 啓光	東京大学・医科学研究所・教授	
	大津 真	東京大学・医科学研究所・准教授	
	小野寺 雅史	国立成育医療センター研究所・部長	
	坂巻 諒	都立駒込病院・血液内科・名誉院長	
	大橋 一輝	都立駒込病院・血液内科・部長	
	土田 昌宏	茨城県立こども病院・小児科・病院長	
	小池 和俊	茨城県立こども病院・小児科・小児専門診療部長	

審査委員会の開催状況	平成27年5月28日、終了報告書を基に審議し、報告の内容について承認された。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	筑波大学医学医療系・教授	川上 康 (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	本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いてHSV-TK遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロビル (GCV) を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHDの沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われるDLIにおいて、レトロウイルスベクターによるHSV-TK遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入T細胞がGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、それによりGVHDが沈静化するのか。 注) 我々の研究グループは平成15年度より5症例に対し表題の臨床研究を行った。うち一例でGVHDが発症し、GCVの投与でTK遺伝子導入ドナーリンパ球を効率よく排除できることを確認した。しかし全ての症例において、体外での遺伝子導入操作に起因すると思われるTリンパ球の生着不良が認められ、再発白血病に対する本来の治療効果を減じる一因となっていた。その点を改善すべく我々はCD28を介した副刺激シグナルならびにメモリーTリンパ球の分化や維持に中心的な役割を果たすα鎖サイトカインの有用性に着目し、抗CD3抗体と高濃度IL-2を用いる従来の方法に変えて、抗CD3/28抗体結合磁気ビーズと低濃度IL-2あるいは低濃度IL-7, IL-15を併用することで、抗原反応性と増殖性に富む遺伝子改変ヒトCentral Memory Tリンパ球を作り出すことに成功した。同手法を用いることで、TK遺伝子による安全性を保持したまま再発白血病に対する治療効果を向上させることが期待されるため、抗CD3/28抗体結合磁気ビーズと低濃度IL-2を用いて樹立したTK遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法 (TK-DLI) の臨床研究として平成21年11月20日に変更申請を行った。	
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療としてDLIが考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。	
実施方法	研究グループは、本手法における①安全性、②TK-Tリンパ球の生着、③輸注後TK-Tリンパ球の免疫学的動態、特にGVL効果、③GCVによるGVHD鎮静化などを評価することを目的とし、血縁者間同種造血幹細胞移植後再発でHLA-A24を持つWT-1陽性MDS患者5名を対象に、筑波大学附属病院内の細胞調製施設 (CPF) で作製したTK-Tリンパ球を用いてTK-DLIを行う。 CREILは本研究の遂行に関して、CPFの使用許可、SOPを含む公式文書の作製支援、CRC室やデータセンターによる症例フォローアップ支援等を行う。	
研究結果の概要及び考察	変更申請前に施行した5症例はいずれも急性白血病/骨髄異形成症候群 (MDS) であり、骨髄あるいは組織標本の顕微鏡観察において明らかな血液学的再発を来していた。TK-Tリンパ球の調製はいずれの症例も再発の確認後に開始され、11~14日をかけて調製された。遺伝子導入率は平均15%であり、その後に磁気ビーズによる遺伝子導入細胞の純化操作を経て、最終的には90%以上の純度で平均13.5×10^3個のTK-Tリンパ球を得た。TK-Tリンパ球の平均投与量は初回、二回目 (一部症例) とともに体重当たり9×10^7前後であった。	

	投与からTK-Tリンパ球が末梢血中に検出されなくなるまでの期間の中央値は28日であったが、いずれの症例でもTK-Tリンパ球の観察された全期間において予想外の重篤な有害事象は観察されなかった。体外で調製したTK-Tリンパ球ならびに投与後の患者検体に増殖性レトロウイルスを含む微生物汚染が検出されていないことから、TK-Tリンパ球の調製と治療そのものは安全に行われており、第I相試験として一定の成果は得られたと考えている。また一例ではあるがGCV使用例において、使用直後からHSV-TK遺伝子コピー数とTKリンパ球クローンの減少、GVHD症状の軽減を認め、TKリンパ球がヒト体内においてもガンシクロビル感受性を保持していることを確認した。 一方TK-DLIの治療効果については、MDS患者1例がTK-DLI後も5年以上の無病生存を示しているが、急性白血病4症例ではいずれも60日以内に原病の増悪を確認した。5例での治療奏効率は20%、5年無病生存は当該MDS症例のみであった。MDS症例において治療効果が認められた要因として、再発時の骨髄芽球比率が5%と比較的少数であったこと、造血幹細胞移植から間もなくの再発であったためTK-DLI前まで免疫抑制剤が用いられておりTK-Tリンパ球の拒絶が起きにくかったこと、疾患そのものの進行が緩徐であったことなどが推察される。なお本症例では投与後12年を経過してもTK-Tリンパ球投与によると思われる有害事象は観察されていない。 本研究の一部計画変更（主に細胞調製法の変更）について、平成21年12月に第54回厚生科学審議会科学技術部会において確認され、研究期間が平成27年3月13日までに延長された。しかし、それ以来今日まで適格症例がなく、本計画全体で10例の実施を予定していたところ変更以前の5例実施で終了した。 変更後も登録数そのものが少なかった（変更以来のエントリー数＝1）理由として、以下のような要因が考えられる。 1. DLI需要の減少。移植後再発に対するDLIの効果が、急性白血病では限定的であることが明らかになった。 加えて、効果がもっとも明確であった慢性骨髄性白血病に対しては、チロシンキナーゼ阻害剤の効果が近年益々明らかになり、慢性期で移植が行われる機会がほとんどなくなった。 2. 初期に行った5例は高度進行期の患者が多く、効果判定を行うことがしばしば困難であった。 このため、変更後は高度進行期患者のエントリーには慎重にならざるを得なかった。すなわち、DLIの絶対数が少なかった上に、再発後の進行が緩徐である患者のエントリーを心がけたため、その結果、エントリー数の減少という結果になったと考える。 今回の臨床研究において、製法変更後のTK-Tリンパ球の有用性等を検討する機会は得られなかった。しかし諸外国ではTK-T細胞や類似のシステムを用いた臨床研究や治験症例の報告があることから、今後も対象疾患や用法の設定によっては、TK-Tリンパ球あるいはその類似システムの臨床的有効性を示せる余地はあると考える。
研究成果の公表状況	金子新, 千葉滋, 同種免疫反応の制御: graft-versus-host disease (GVHD) に対する遺伝子治療, 移植<日本移植学会雑誌>45: 577-583: 2010

(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。