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

【 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．　１

【 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．１５

【 三重大学医学部附属病院 】
課題名　：　MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告書　・・・・・・・・・・・・・・・・・　Ｐ．２９

課題名　：　免疫抑制前処理後の 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研究

○ 変更報告書　・・・・・・・・・・・・・・・・・　Ｐ．３７

【 東京大学医科学研究所附属病院 】
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）の臨床研究

○ 重大事態報告書　・・・・・・・・・・・・・・・・・　Ｐ．４５

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30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　（印）

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

記

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

大臣官房厚生科学課
科　収　2202第1号
H27.2.2

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　(印)
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）

	氏　名	所属機関・部局・職	役　割
総括責任者以外の研究者	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

	氏　名	所属機関・部局・職	役　割
外部共同研究者	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　愼一	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 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者 遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、 遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、 RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	総括責任者から遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更について審査依頼があり、平成26年9月25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　(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できることが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置され

	た細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へTCR遺伝子導入Tリンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。		
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３０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リンパ球を確保しう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	平成27年1月21日現在、当院に於いて3例の登録、2症例の遺伝子導入細胞の作製、1症例に細胞輸注を行い、その安全性と臨床効果を確認している。また、本試験は他施設との共同研究であり、上記症例を含めて現在まで3症例に遺伝子導入細胞の輸注を修了し、同様に臨床効果と安全性を確認している。これまで、当科を含めた研究グループとしての臨床試験の取組みの様子は、国内外の学術集会や海外の雑誌を含めて論文等でも紹介している。		

（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．大学等にあっては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

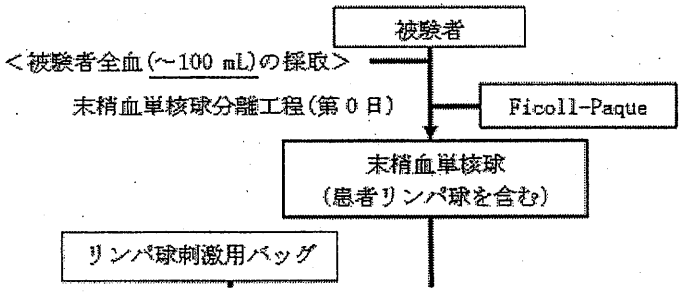
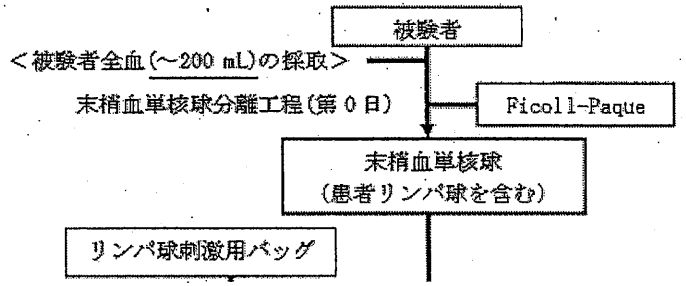
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

別紙 1:　新　旧　対　照　表（愛媛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
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 ／ タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業本部副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 ／ 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	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	所属名の変更
18 頁、17 行目 18 頁、17 行目	—	また 近年、同グループによる高親和性ヒト NY-ESO-1 特異的 TCR 遺伝子（c259）をレトロウイルスベクターにて導入した T リンパ球を用いた臨床試験では、悪性黒色腫患者 11 名中 5 名、滑膜肉腫患者 6 名中 4 名で腫瘍退縮が認められた(14)。更に、同遺伝子をレンチウイルスベクターにて導入した細胞を用いた試験がメリーランド大学などで行われ、多発性骨髄腫患者 20 名中 15 名において抗腫瘍効果が認められている(15)。	臨床試験の情報追加のため

18 頁、18 行目 18 頁、下 14 行目	また、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない（参考資料 19）。	一方、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない（参考資料 19）。	同上
50 頁、12 行目 50 頁、12 行目	Ⅶ.1.8 癌原性の有無 レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症（CGD）のドイツでの遺伝子治療において、2 例中 2 例に骨髄異形成症候群（MDS）の発症が報告されている(68,69)。一方、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞としたアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症のイタリアでの遺伝子治療においては、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、長期フォローアップにおいて癌化が見られなかったと報告されている(70)。	Ⅶ.1.8 癌原性の有無 レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、 CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症（CGD）での遺伝子治療においては、15 例中 3 例の骨髄異形成症候群（MDS）の発症が報告されており(70-73)、ウィスコット・アルドリッチ症候群（WAS）での遺伝子治療においても 18 例中 4 例の白血病の発症が報告されている(71,74)。 一方、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞としたアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症のイタリアでの遺伝子治療においては、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、長期フォローアップにおいて癌化が見られなかったと報告されている(75)。さらに最近の報告では、イタリアでは 18 症例中 15 例、イギリスでは 8 症例中 4 例、アメリカでは 14 症例中 10 例で酵素補充療法の必要がなくなり、白血病の発症の報告はないとされている(71)。また、白血病発症の報告のあった X-SCID を対象とした臨床試験においても約半数の症例で免疫グロブリン補充療法の必要がなくなり、白血病を発症した 5 例のうち 4 例においても、現在まで部分的な免疫回復を維持して長期間寛解の状態を保っていると報告されており、また、CGD 及び WAS を対象とした臨床試験においても、それぞれ臨床効果が認められたことが報告されている(71)。	臨床試験の情報追加のため
53 頁 54 頁			1 回あたりの採血量変更のため。 変更にあたっては全体会議を開催し、他施設を含めた総括責任者及びその他の研究者による検討を行い、安全性を確保し研究に必要な細胞数を確保しうる採血量として 1 回あたりの最大採血量を 200mL とした。
54 頁、5 行目 55 頁、5 行目	被験者から全血の採取（最大採血量 100 mL）は、各医療機関において実施する。	被験者から全血の採取（最大採血量 200 mL）は、各医療機関において実施する。	同上
63 頁、3 行目 64 頁、3 行目	1)適応性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査する	1)適格性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定小委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査す	記載整備のため

	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もとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会を通じて総括責任者へ報告したうえで、次のコホートに移行する。	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もとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の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。	
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（プレドニゾロン換算にて 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めない被験者 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（プレドニゾロン換算にて 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めない被験者 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。	1 回あたりの採血量変更のため
71 頁、下 10 行目 72 頁、下 13 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ロン換算にて 0.5 mg/kg/day 以下、ヒドロコルチゾンとして 2.0 mg/kg/day 以下とする。	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の T リンパ球を採取する日より 4 週間以内の併用禁止薬の設定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性は低いと判断

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>し、これら設定を削除することとした</td></tr>
<tr><td>72 頁、15 行目
73 頁、5 行目</td><td>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</td><td>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、骨髄像は採用幅を設定しない。
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）*2、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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>72 頁
73 頁

74 頁
74 頁

77 頁
77 頁

81 頁
81 頁</td><td><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）
ALT（GPT）
ALP
LDH
γ-GTP
Na
K
Cl
Ca</td><td>尿酸（UA）
血糖値
総ビリルビン（T-Bil）
総蛋白（TP）
アルブミン（Alb）
尿素窒素（BUN）
クレアチニン（Cr）</td><td>白血球数（WBC）
白血球分画
赤血球数（RBC）
ヘモグロビン（Hb）
ヘマトクリット（Ht）
血小板数
免疫血清
C 反応性蛋白（CRP）</td><td>尿定性（糖・蛋白・潜血）
尿沈査（赤血球・白血球）
PCR 検査
WT1 定量（末梢血、骨髄※）
※必要に応じて</td></tr></table></td><td><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）
ALT（GPT）
ALP
LDH
γ-GTP
Na
K
Cl
Ca</td><td>尿酸（UA）
血糖値
総ビリルビン（T-Bil）
総蛋白（TP）
アルブミン（Alb）
尿素窒素（BUN）
クレアチニン（Cr）</td><td>白血球数（WBC）
白血球分画
赤血球数（RBC）
ヘモグロビン（Hb）
ヘマトクリット（Ht）
血小板数
免疫血清
C 反応性蛋白（CRP）</td><td>尿定性（糖・蛋白・潜血）
尿沈査（赤血球・白血球）</td></tr></table></td><td>記載整備のため</td></tr>
<tr><td>74 頁、下 12 行目
75 頁、13 行目</td><td>11) WT1 抗原発現検査
・RT-PCR 法による WT1 発現</td><td>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</td><td>同上</td></tr>
<tr><td>77 頁、下 12 行目
78 頁、13 行目</td><td>10) WT1 抗原発現検査
・PCR 法による WT1 発現</td><td>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</td><td>同上</td></tr>
</table>

82 頁、8 行目 82 頁、下 2 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 88 頁、6 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.6）。	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
95 頁、1 行目 95 頁、1 行目	—	IX.5.12 研究実施計画書の内容変更 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。 i) 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での審査は不要である。	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. J Clin Oncol 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
100 頁、下 13 行目 101 頁、下 12 行	—	70. Williams DA. An international conversation on Stem Cell Gene Therapy. 4th Stem Cell Conference on Stem Cell Gene Therapy, Thessalonik	同上

目		i, Greece, 13-17 September 2007. Mol Ther 15(12):2058-2059, 2007. 71 . Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet 371:2044-2047, 2008. 72 . Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene Therapy of Chromic Granulomatous Disease: The Engraftment Dilemma. Mol The 19(1):28-35, 2011. 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 feautre for Wiskott-Aldrich Syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm 8:1525-1537, 2011.	
106 頁 108 頁	第 1.6 版　作成年月日:2013 年 5 月 1 日	第 2.0 版　作成年月日：2014 年 8 月 15 日	版数の更新
117 頁、下 12 行目 119 頁、下 12 行目	⑧　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	⑧　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
118 頁、2 行目 120 頁、2 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可能性があることを明確にするため
118 頁、5 行目 120 頁、8 行目	第 I 段階：T（ティー）リンパ球への TCR（ティーシーアール）　遺伝子の導入 1）腫瘍細胞に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1（ダブリュウティーワン）」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA（エイチエルエー）-A（エー）*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（ティー）リンパ球への TCR（ティーシーアール）　遺伝子の導入 1）腫瘍細胞に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1（ダブリュウティーワン）」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA（エイチエルエー）-A（エー）*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。	採血量変更のため
122 頁、下 15 行目 124 頁、下 11 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
124 頁、下 2 行目 127 頁、4 行目	—	また、アメリカの国立衛生研究所で行われた MAGE（メイジ）-A3／12 抗原を認識する TCR（ティーシーアール）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	臨床試験の情報追加のため

		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って引き起こされたと説明されています。さらに、アメリカのペンシルベニア大学で行われた、MAGE-A3 抗原を認識する TCR 遺伝子を用いた別の臨床試験では、2 例中 2 例が心不全により死亡しました。死亡例について調査した結果、MAGE-A3 抗原以外の心臓に存在する予期しない抗原を誤って認識したことによる副作用であったことが明らかとなり、2013 年に報告されました。 一方、NY-ESO-1 抗原を認識する TCR 遺伝子を用いた臨床試験では、アメリカの国立衛生研究所で行われた滑膜肉腫患者 6 例中 4 例、悪性黒色腫患者 11 例中 5 例で腫瘍の縮小が観察され、遺伝子導入細胞による副作用は認められなかったことが 2011 年に報告されています。さらに、メリーランド大学などで行われた多発性骨髄腫患者を対象とした試験では、途中経過として、20 例中 15 例で抗腫瘍効果が認められたことが 2013 年の学会で発表されています。	
124 頁、下 1 行目 127 頁、下 13 行目	ただし、体外にて TCR 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。	未だ、体外にて TCR 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。	同上
126 頁、下 1 行目 129 頁、下 13 行目	この遺伝子治療では、2 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。	この遺伝子治療では、15 例中 3 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。また、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気）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。	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1月22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　印

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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的 TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び 骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教　西田　徹也

大臣官房厚生科学課
科　収　0205第1号
H27 2 5

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27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　(印)	
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・医員	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　愼一	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26年11月12日から平成26年11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
	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	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できることが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置された細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へTCR遺伝子導入Tリンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。
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26年12月2日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	・本文中の記載の整備及び変更（採血量の変更、併用禁止薬および併用制限薬の設定変更）	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	平成25年3月22日付で厚生労働大臣より臨床研究実施が差し支えない旨の回答を受け、その後、平成25年7月9日に計画変更申請を行い、平成25年8月9日に変更が差し支えないとの回答を受けている。 被験者登録については一次登録が２例行われた。現時点では二次登録は行われていない。		

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

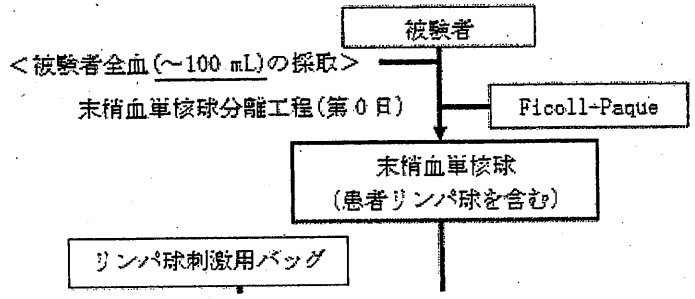
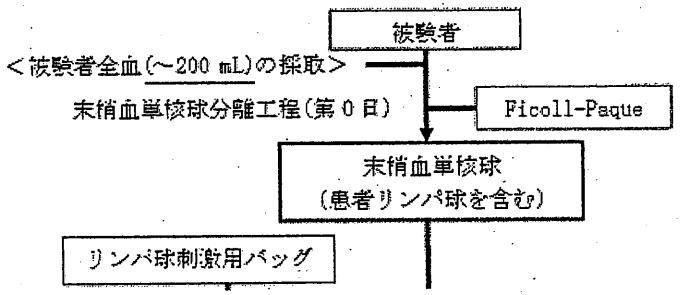
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究

別紙 1: 新 旧 対 照 表（名古屋大学遺伝子治療臨床研究実施計画書）

2014 年 8 月 20 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 1.4 版（2013 年 6 月 4 日作成）	変更後：第 2.0 版（2014 年 8 月 20 日作成）	変更理由
表紙 表紙	第 1.4 版：平成 25 年 6 月 4 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 20 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新
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 ／ タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業本部副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 ／ 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	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	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

18 頁、下 19 行目 18 頁、下 14 行目	また、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない（参考資料 19）。	一方、国内では三重大学において、本遺伝子治療臨床研究で使用されるベクターと類似のレトロウイルスベクターを用いて、治療抵抗性食道癌患者を対象とした遺伝子治療臨床研究が実施されており、現在までに RCR を含めた安全性の問題は起きていない（参考資料 19）。	同上
50 頁、13 行目 50 頁、13 行目 下 18 行目	**Ⅶ. 1. 8 癌原性の有無** レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症（CGD）のドイツでの遺伝子治療において、2 例中 2 例に骨髄異形成症候群（MDS）の発症が報告されている(68, 69)。一方、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞としたアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症のイタリアでの遺伝子治療においては、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、長期フォローアップにおいて癌化が見られなかったと報告されている(70)。	**Ⅶ. 1. 8 癌原性の有無** レトロウイルスベクターの染色体への組み込みが・・・ また、 CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞とした慢性肉芽腫症（CGD）での遺伝子治療においては、15 例中 3 例の骨髄異形成症候群（MDS）の発症が報告されており(70-73)、ウィスコット・アルドリッチ症候群（WAS）での遺伝子治療においても 18 例中 4 例の白血病の発症が報告されている(71, 74)。 一方、CD34 陽性細胞を遺伝子導入の標的細胞としたアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症のイタリアでの遺伝子治療においては、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、長期フォローアップにおいて癌化が見られなかったと報告されている(75)。さらに最近の報告では、イタリアでは 18 症例中 15 例、イギリスでは 8 症例中 4 例、アメリカでは 14 症例中 10 例で酵素補充療法の必要がなくなり、白血病の発症の報告はないとされている(71)。また、白血病発症の報告のあった X-SCID を対象とした臨床試験においても約半数の症例で免疫グロブリン補充療法の必要がなくなり、白血病を発症した 5 例のうち 4 例においても、現在まで部分的な免疫回復を維持して長期間寛解の状態を保っていると報告されており、また、CGD 及び WAS を対象とした臨床試験においても、それぞれ臨床効果が認められたことが報告されている(71)。	臨床試験の情報追加のため
53 頁 54 頁			1 回あたりの採血量変更のため。 変更にあたっては全体会議を開催し、他施設を含めた総括責任者及びその他の研究者による検討を行い、安全性を確保し研究に必要な細胞数を確保しうる採血量として 1 回あたりの最大採血量を 200mL とした。
54 頁、5 行目 55 頁、5 行目	被験者から全血の採取（最大採血量 100 mL）は、各医療機関において実施する。	被験者から全血の採取（最大採血量 200 mL）は、各医療機関において実施する。	同上
63 頁、3 行目 64 頁、3 行目	1)適応性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査する	1)適格性評価 被験者の本臨床研究への登録は、各医療機関の適応判定小委員会において適格性判定が行われた後、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査す	記載整備のため

	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もとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会を通じて総括責任者へ報告したうえで、次のコホートに移行する。	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もとにコホート毎の安全性を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、全ての医療機関の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。	
67 頁、下 8 行目 68 頁、下 9 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（プレドニゾロン換算にて 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 10 行目 69 頁、下 11 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めない被験者 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（プレドニゾロン換算にて 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めない被験者 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、8 行目 71 頁、6 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。	1 回あたりの採血量変更のため
71 頁、下 6 行目 72 頁、下 9 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ロン換算にて 0.5 mg/kg/day 以下、ヒドロコルチゾンとして 2.0 mg/kg/day 以下とする。	**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の T リンパ球を採取する日より 4 週間以内の併用禁止薬の設定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性は低いと判断

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>し、これら設定を削除することとした</td></tr>
<tr><td>72 頁、下 13 行目
73 頁、7 行目</td><td>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</td><td>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、骨髄像は採用幅を設定しない。
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）*2、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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>72 頁
73 頁

74 頁
74 頁

77 頁
77 頁

81 頁
82 頁</td><td><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）
ALT（GPT）
ALP
LDH
γ-GTP
Na
K
Cl
Ca</td><td>尿酸（UA）
血糖値
総ビリルビン（T-Bil）
総蛋白（TP）
アルブミン（Alb）
尿素窒素（BUN）
クレアチニン（Cr）</td><td>白血球数（WBC）
白血球分画
赤血球数（RBC）
ヘモグロビン（Hb）
ヘマトクリット（Ht）
血小板数
免疫血清
C 反応性蛋白（CRP）</td><td>尿定性（糖・蛋白・潜血）
尿沈査（赤血球・白血球）
PCR 検査
WT1 定量（末梢血、骨髄※）
※必要に応じて</td></tr></table></td><td><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）
ALT（GPT）
ALP
LDH
γ-GTP
Na
K
Cl
Ca</td><td>尿酸（UA）
血糖値
総ビリルビン（T-Bil）
総蛋白（TP）
アルブミン（Alb）
尿素窒素（BUN）
クレアチニン（Cr）</td><td>白血球数（WBC）
白血球分画
赤血球数（RBC）
ヘモグロビン（Hb）
ヘマトクリット（Ht）
血小板数
免疫血清
C 反応性蛋白（CRP）</td><td>尿定性（糖・蛋白・潜血）
尿沈査（赤血球・白血球）</td></tr></table></td><td>記載整備のため</td></tr>
<tr><td>74 頁、下 9 行目
75 頁、13 行目</td><td>11）WT1 抗原発現検査
・RT-PCR 法による WT1 発現</td><td>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</td><td>同上</td></tr>
<tr><td>77 頁、下 12 行目
78 頁、13 行目

82 頁、9 行目
82 頁、下 1 行目</td><td>10）WT1 抗原発現検査
・PCR 法による WT1 発現</td><td>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</td><td>同上</td></tr>
<tr><td>87 頁、14 行目
88 頁、5 行目</td><td>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.6）。</td><td>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）。</td><td>誤記修正</td></tr>
</table>

94頁、11行目 94頁、下3行目	—	IX.5.12研究実施計画書の内容変更 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での審査は不要である。	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. J Clin Oncol 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
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, Thessalonikі, Greece, 13-17 September 2007. Mol Ther 15(12):2058-2059, 2007. 71. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet 371:2044-2047, 2008. 72. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene Therapy of Chromic Granulomatous Disease: The Engraftment Dilemma. Mol The 19(1):28-35, 2011.	同上

		73 . Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, et al. Gene Therapy for primary immuno deficiencies. Hum Gene Ther 23(7):668-675, 2012. 74. Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, et al. Development of novel eff icient SIN vectors with improved safety feautre for Wiskott-Aldrich S yndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm 8:1525-1537, 2011.	
106 頁 108 頁	（バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2013 年 6 月 4 日）	（バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2014 年 9 月●日）	版数の更新
114 頁、下 10 行目 116 頁、下 10 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
115 頁、12 行目 117 頁、12 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可能性があることを明確にするため
115 頁、14 行目 117 頁、下 13 行目	第 I 段階：T（ティー）リンパ球への TCR（ティーシーアール） 遺伝子の導入 1）腫瘍細胞に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1（ダブリュウティーワン）」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA（エイチエルエー）-A（エー）*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（ティー）リンパ球への TCR（ティーシーアール） 遺伝子の導入 1）腫瘍細胞に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「WT1（ダブリュウティーワン）」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA（エイチエルエー）-A（エー）*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。	採血量変更のため
118 頁、下 5 行目 120 頁、下 1 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
122 頁、下 11 行目 124 頁、14 行目	—	また、アメリカの国立衛生研究所で行われた MAGE（メイジ）-A3／12 抗原を認識する TCR（ティーシーアール）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って引き起こされたと説明されています。さらに、アメリカのペンシルベニア大学で行われた、MAGE（メイジ）-A3 抗原を認識する TCR（ティーシーアール）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、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。 一方、NY-ESO-1抗原を認識するTCR遺伝子を用いた臨床試験では、アメリカの国立衛生研究所で行われた滑膜肉腫患者 6 例中 4 例、悪性黒色腫患者 11 例中 5 例で腫瘍の縮小が観察され、遺伝子導入細胞による副作用は認められなかったことが 2011 年に報告されています。さらに、メリーランド大学などで行われた多発性骨髄腫患者を対象とした試験では、途中経過として、20 例中 15 例で抗腫瘍効果が認められたことが 2013 年の学会で発表されています。	
122 頁、下 11 行目 124 頁、下 1 行目	ただし、体外にてTCR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。	未だ、体外にてTCR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。	同上
124 頁、下 10 行目 127 頁、下 10 行目	この遺伝子治療では、2 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。	この遺伝子治療では、15 例中 3 例で、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。また、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気）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。	同上
133 頁 136 頁 134 頁 137 頁	—	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 20 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

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

別紙 1:　新　旧　対　照　表（名古屋大学遺伝子治療臨床研究実施計画書　添付資料）

2014 年 8 月 20 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 1.2 版（2013 年 6 月 4 日作成）	変更後：第 1.3 版（2014 年 8 月 20 日作成）	変更理由
表紙 表紙	第 1.2 版：平成 25 年 6 月 4 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 1.3 版：平成 26 年 8 月 20 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新
19 頁 19 頁	西暦　2010年　7月　20日現在 研究者の略歴及び研究業績 ふりがな：みねの　じゅんいち 氏名：峰　野　純　一 所属・職名：タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 学歴（大学）：京都大学　農学部　西暦1984年卒 勤務歴： 西暦1984年 4月 ～ 西暦1989年 3月：宝酒造株式会社 楠工場スタッフ 西暦1989年 4月 ～ 西暦1998年 3月：宝酒造株式会社 中央研究所研究員 西暦1998年 4月 ～ 西暦2003年 1月：宝酒造株式会社 バイオ研究所主任研究員 西暦2003年 2月 ～ 西暦2009年 5月：タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター長 西暦2009年 6月 ～ 現在：タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長　細胞・遺伝子治療センター長	西暦　2014年　4月　1日現在 研究者の略歴及び研究業績 ふりがな：みねの　じゅんいち 氏名：峰　野　純　一 所属・職名：タカラバイオ株式会社　バイオ産業支援事業部門本部長 学歴（大学）：京都大学　農学部　西暦1984年卒 勤務歴： 西暦1984年 4月 ～ 西暦1989年 3月：宝酒造株式会社 楠工場スタッフ 西暦1989年 4月 ～ 西暦1998年 3月：宝酒造株式会社 中央研究所研究員 西暦1998年 4月 ～ 西暦2003年 1月：宝酒造株式会社 バイオ研究所主任研究員 西暦2003年 2月 ～ 西暦2009年 5月：タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター長 西暦2009年 6月 ～ 西暦2014年 3月：タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター長 西暦2014年 4月 ～ 現在：タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門本部長	所属名の変更のため

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 2 月 12 日

厚生労働大臣　殿
（文部科学大臣）

実施施設	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 （郵便番号　514-8507）
	名称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 （電話番号　059-232-1111） （FAX番号　059-321-5645）
	代表者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・伊藤　正明　（職印）

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

記

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

大臣官房厚生科学課
科 収 0217第1号
H27.2.17

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　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 059-231-5187) 遺伝子・免疫細胞治療学講座

総括責任者以外の研究者			
	氏名	所属機関・部局・職	役割
	影山　慎一	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座　教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者 被験者の診療
	池田　裕明	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座　教授	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	宮原　慶裕	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座　講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療
	片山　直之	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座血液・腫瘍内科学　教授 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科　科長	被験者の診療
	桝屋　正浩	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座　血液・腫瘍内科学 准教授	被験者の診療

	俵　　功	三重大学医学部附属病院 血液内科　助教	被験者の診療
外部共同研究者	氏　　名	所属機関・部局・職	役　　割
	峰野　純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門 本部長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者、遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR検査及び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、研究者の役職、研究実施期間の延長であり、科学的・倫理的観点からは問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。	
	審査委員会の長の職名	氏　名
	三重大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会　委員長 三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座　検査医学分野　教授	登　勉　（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

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">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。</td></tr>
<tr><td>対象疾患</td><td colspan="3">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</td></tr>
<tr><td>変更時期</td><td colspan="3">平成　27年　2月12日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">変更内容</td><td>実施計画書における事項</td><td>変更前</td><td>変更後</td></tr>
<tr><td>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　峰野純一氏の役割の一部を修正</td><td>別紙1 の通り
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</td><td>別紙1 の通り
承認日から4年間
LAM-PCRに関する技術提供</td></tr>
<tr><td>変更理由</td><td colspan="3">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年延長した。
3.　役割の一部を記載整備</td></tr>
<tr><td>今後の研究計画</td><td colspan="3">変更後の実施計画書に従い、臨床研究を実施する。</td></tr>
<tr><td>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</td><td colspan="3">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成症候群の 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。</td></tr>
</table>

（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．大学等にあっては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

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

別紙1: 新 旧 対 照 表（三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書）

2015 年 2 月 1 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 6 日作成）	変更後：第 2.1 版（2015 年 2 月 1 日作成）	変更理由
表紙 表紙	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 6 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 1 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新
12 頁 12 頁	影山 慎一 ／ 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 ／ 遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者 被験者の診療 池田 裕明 ／ 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 准教授 ／ 遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療	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 被験者の診療 池田 裕明 ／ 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教授 ／ 遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 被験者の診療	職名の変更
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
108 頁 108 頁	第2.0版 作成年月日：2014年8月6日	第2.1版 作成年月日：2015年2月1日	版数の更新
134 頁、9 行目 134 頁、9 行目	かげやま しんいち 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	かげやま しんいち 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	職名の変更
134 頁、11 行目 134 頁、11 行目	いけだ ひろあき 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	いけだ ひろあき 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	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 6 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 1 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 2.0 版：平成 26 年 8 月 6 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 1 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新

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26日

厚生労働大臣　殿
（文部科学大臣）

実施施設	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 （郵便番号　514-8507）
	名称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 （電話番号　059-232-1111） （FAX番号　059-321-5645）
	代表者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・伊藤　正明　（職印）

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

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入T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

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25年1月25日

研究の名称	免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入T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25年2月26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 059-231-5187) 遺伝子・免疫細胞治療学講座	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	影山　愼一	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	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 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、試験登録患者の診療
	宮原　慶裕	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療
	石原　幹也	三重大学医学部附属病院 がんセンター　助教	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 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科　科長	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　センター長	試験登録患者の診療
	桝屋　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
	枚本　由香	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 助教	試験登録患者の診療
	藤枝　敦史	三重大学医学部附属病院 血液内科　助教	試験登録患者の診療
	門間　文彦	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 助教	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	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　准教授	アフェレーシスの管理
	濱田　康彦	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　准教授	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 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、研究者の役職、所属、担当する役割の変更、研究実施期間の延長であり、科学的・倫理的観点からは問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	三重大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・臨床医学系講座・検査医学分野・教授	登　勉　（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、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、シクロホスファミド投与による免疫抑制性前処置を行い、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A*24:02 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体（T cell receptor：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 T リンパ球）を輸注し、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）主要評価項目 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（replication competent retrovirus：RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕 2）副次評価項目 a）TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 b）腫瘍特異的免疫反応 c）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27年 1月26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、所属及び担当する役割	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	2. 個人情報相談窓口	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	3. 実施期間及び目標症例数	承認日から2年間	承認日から4年間
変更理由	1. 人事異動に伴い、研究者の所属職名等を変更した。 2. 組織変更に伴い、個人情報相談窓口を変更した。 3. 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年延長した。		
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	平成25年2月26日付で厚生労働大臣より臨床研究実施が差し支えない旨の回答を受け、臨床研究を開始して登録例を集めている段階であり、現時点では被験者登録は行われていない。		

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

課題名：免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Ｔ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

2015年１月５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1.1版（2013年５月１日作成）	第1.2版（2015年１月５日作成）	変更理由
表紙 表紙	第1.1版：平成25年5月1日作成	第1.2版：平成27年1月5日作成	版数の更新
P10、11 P10、11	影山慎一　遺伝子・免疫細胞治療学　准教授 池田裕明　遺伝子・免疫細胞治療学　准教授 宮原慶裕　がんワクチン講座　講師 大石晃嗣　輸血部　講師 佐藤永一　東京医科大学人体病理学講座　講師 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	影山慎一　遺伝子・免疫細胞治療学　教授 池田裕明　遺伝子・免疫細胞治療学　教授 宮原慶裕　遺伝子・免疫細胞治療学講座　講師 大石晃嗣　輸血部　准教授 佐藤永一　東京医科大学人体病理学講座　准教授 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	組織、役職、役割分担、変更
P85　下３行目	三重大学医学部附属病院　個人情報相談窓口 診療に関すること・・・(略) 教育・研究に関すること：総務課企画第１係（TEL：059-231-5261）	三重大学医学部附属病院　個人情報相談窓口 診療に関すること・・・(略) 教育・研究に関すること：総務課研究支援係（TEL：059-231-5045）	組織変更
P99	第1.1版　作成年月日：2013年５月１日	第1.2版　作成年月日：2015年１月５日	版数の更新
P107　下12行目	三重大学医学部附属病院　個人情報相談窓口 診療に関すること・・・(略) 教育・研究に関すること：総務課企画第１係（TEL：059-231-5261）	三重大学医学部附属病院　個人情報相談窓口 診療に関すること・・・(略) 教育・研究に関すること：総務課研究支援係（TEL：059-231-5045）	組織変更
P126、127 P126、127	影山慎一　遺伝子・免疫細胞治療学　准教授 池田裕明　遺伝子・免疫細胞治療学　准教授 宮原慶裕　がんワクチン講座　講師 大石晃嗣　輸血部　講師 佐藤永一　東京医科大学人体病理学講座　講師	影山慎一　遺伝子・免疫細胞治療学　教授 池田裕明　遺伝子・免疫細胞治療学　教授 宮原慶裕　遺伝子・免疫細胞治療学講座　講師 大石晃嗣　輸血部　准教授 佐藤永一　東京医科大学人体病理学講座　准教授	組織、役職、変更

以上

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2月9日

厚生労働大臣　塩崎　恭久　殿

実施施設	所在地	東京都港区白金台４－６－１　（郵便番号 108-8639）
	名称	東京大学医科学研究所附属病院　（電話番号 03-3443-8111）
	代表者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院　病院長　小澤 敬也

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	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授 藤堂　具紀

大臣官房厚生科学課
科 収 02-13 第1 号
H27.2.13

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

	（初回申請年月日） 平成25年2月20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　２５年　３月　２２日　から　平成　３０年　３月　２１日　まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台４－６－１
	所属機関・部局・職	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（脳腫瘍外科）・教授
	氏名	藤堂　具紀
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台４－６－１
	名称	東京大学医科学研究所附属病院
	連絡先	03-3443-8111

	氏名	所属機関・部局・職	役割
総括責任者以外の研究者	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（脳腫瘍外科）・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、治療前後の診察、同意説明。
	田中　実	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（脳腫瘍外科）・特任講師	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、治療前後の診察、同意説明。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・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。

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本研究を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	長村　　文孝

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の定位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、KPS ≧ 60%、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基準を満たし、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基準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。（KPS = Karnofsky Performance Scale ）
重大事態等の発生時期	平成２７年 ２月 １日
重大事態等の内容及びその原因	内容　　被験者死亡 原因　　原病である膠芽腫の増悪 経過 １．　ウイルス療法実施までの経過 平成24年（2012年）6月、言語障害にて発症（発症時61歳）。MRIにて左側頭葉脳腫瘍が発見され、翌7月、紹介元病院にて開頭腫瘍摘出術を受けた。病理診断は膠芽腫であった。初期治療として放射線治療(60Gy)とテモゾロミドによる化学療法を受けた。以後、維持化学療法としてテモゾロミドの投与を受けたが、平成25年（2013年）7月に再発しテモゾロミドは中止された。平成25年（2013年）8月から計8回、再発病変に対し紹介元病院にてVEGFRワクチン療法を受けたが効果はPD（progressive disease）と判定された。平成25年（2013年）11月、同病院にて再発病変に対して開頭腫瘍摘出術を受けた。平成25年12月、同ワクチン療法が再開され計2回の投与を受けたが翌平成26年（2014年）1月に再再発を認め、同月、東大医科研病院を紹介受診した。 ２．　ウイルス療法の実施 平成26年2月7日に東大医科研病院に入院（入院時62歳）。平成26年2月12日および2月19日、試験薬G47Δが投与された。試験薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。ウイルス療法7日後（2月26日）のMRIで標的造影病変の25%以上の増大が認められPDと判定された。平成26年2月27日退院し、テモゾロミドを再開した。 ３．　ウイルス療法後の経過 MRIにて腫瘍のさらなる増大を認め、ウイルス療法3か月後（平成26年5月19日）からインターフェロンの投与を開始した。ウイルス療法4か月後（平成26年6月23日）のMRIには腫瘍の髄腔内播種の所見がみられた。以後、神経症状は徐々に進行したが外来通院が可能であったため、テモゾロミドとインターフェロンを継続した。ウイルス療法9か月後頃から薬の内服が困難となったためテモゾロミドを中止し、外来通院が困難となったためインターフェロンも中止した。意識障害の悪化により、平成26年12月25日に医科研病院に再入院となった。腫瘍は入院後も増大し続け、平成27年（2015年）2月1日腫瘍の増大に伴う脳ヘルニアにより死亡した。病理解剖の説明と説得を行ったが、家族から承諾を得られなかった。 ４．　ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与7日後（平成26年2月26日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後MRIにて経時的に病変の増大が見られたことと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回開頭手術から31ヶ月、再発から19ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は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。

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、壊死組織が主体の病理所見が観察され、脳炎の所見はなかった。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。