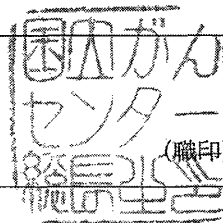


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 21年 12月 7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	国立がんセンター 総長 廣橋 説雄



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

記


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総 括 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長 平家 勇司

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



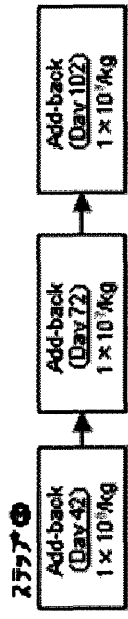

	初回申請年月日：平成20年6月9日
--	-------------------

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（承認日）から3年間

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	
	氏名	平家 勇司 	
実施の場所	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	国立がんセンター中央病院	
	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	国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部 部長	遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者
	青木 一教	国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長	遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者
	高上 洋一	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 臨床検査部長	臨床効果の評価
	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 第一領域外来部長	臨床効果の評価
	森 慎一郎	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 細菌検査室 医長	投与患者の診療
	金 成元	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13B 病棟 医師	投与患者の診療
	福田 隆浩	国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 12B 病棟 医長	投与患者の診療
田野崎 隆二	国立がんセンター中央病院 臨床検査部 輸血管理室 医長	投与患者の診療	
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 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター-SFCMM-3 に関する基礎的助言及び遺伝子導入 T リンパ球調製技術の提供と助言



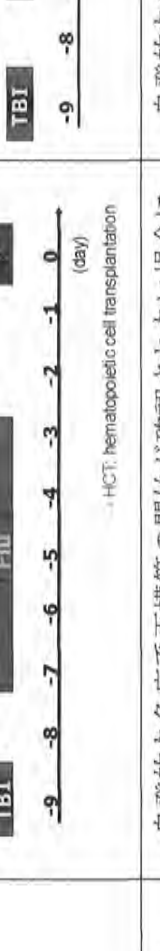
新旧対照表
(第 4.7 版実施計画書からの変更事項表)

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 4.7 版 下段：第 5.0 版	変更前 (第 4.7 版)	変更後 (第 5.0 版)	変更理由 (変更理由一覧の No.)																								
1	表紙																											
(1)	P1、下 2～1 行 P1、下 2～1 行	作成年月日：平成 21 年 2 月 27 日 版番号： 4.7	作成年月日：平成 21 年 11 月 19 日 版番号：5.0	改定のため (1-1)																								
2	記号・略号一覧表																											
(1)	P2、20 行 P2、20 行	LAM linear amplification-mediated PCR	LAM-PCR linear amplification-mediated PCR	記載整備 (2-1)																								
3	II.1 総括責任者の氏名																											
(1)	P7、5 行 P7、5 行	国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室・医長	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	組織名の変更 (3-1)																								
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																											
(1)	P7、表 1 P7、表 1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部</td> <td>部長</td> <td>遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室</td> <td>室長</td> <td>遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部	部長	遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者	青木一教	国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者	<table border="1"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吉田輝彦</td> <td>国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部</td> <td>部長</td> <td>遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者</td> </tr> <tr> <td>青木一教</td> <td>国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室</td> <td>室長</td> <td>遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属	役職	役割分担	吉田輝彦	国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部	部長	遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者	青木一教	国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者	人事異動 (4-1) 役割分担の変更 (4-2)
氏名	所属	役職	役割分担																									
吉田輝彦	国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部	部長	遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者																									
青木一教	国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者																									
氏名	所属	役職	役割分担																									
吉田輝彦	国立がんセンター 一研究所・腫瘍ゲ ノム解析・情報研 究部	部長	遺伝子導入細胞 製剤の品質管理 責任者																									
青木一教	国立がんセンター 一研究所・がん宿 主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞 製剤の製造管理 責任者																									

		高上洋一 国立がんセンター 中央病院 ・薬療法部	薬療法 法部長	臨床効果の評価	高上洋一 国立がんセンター 中央病院 ・臨床検査部	臨床検査 査部長	臨床効果の評価
5	IV. 遺伝子治療臨床研究の目的						
(1)	P10、10～12行 P10、10～12行	…レトロウイルスベクター ^{*3} により導入し、 <u>ex vivo</u> で 拡大培養して遺伝子導入細胞を調製する。		…レトロウイルスベクター ^{*3} により <u>ex vivo</u> で導入し、 遺伝子が導入された細胞を分離後、拡大培養して遺伝子 導入細胞を調製する。	記載整備 (5-2)		
(2)	P10、  1 P10、  1				初回 Add-back 日程 変更のため (5-1)		
6	V.1.1 対象疾患に関する現時点での知見						
(1)	P18、2～11行 P18、2～10行	…と結論している。単一施設の結果としては極めて優れた成績であると評価されており、欧米からの報告とは異なっている。まとめると以下のとおりであった。 (省略) ・ HLA の適合度は臍帯血移植のほうが低かった。 (省略) 本邦からの東京大学医学研究所附属病院の報告は、…		…と結論している。まとめると以下のとおりであった (省略) ・ HLA の一致度は臍帯血移植のほうが低かった。 (省略) 東京大学医学研究所附属病院の報告は、…	記載整備 (6-3)		
(2)	P20、10行 P20、10行	造血細胞移植		造血幹細胞移植	記載整備 (6-3)		
(3)	P32、22～26行 P32、22～28行	その後、臨床プロトコルの改訂により目標症例数が30症例に増加されており、2008年3月時点で進行中である。2008年3月～4月に行なわれた欧州骨髓移植学会での発表及びモルメド社から入手した情報によると、2007年9月時点で、51例の症例登録が完了している。		その後、臨床プロトコルの改訂により目標症例数が30症例に増加されており、2008年10月時点で進行中である。Ciceri Fらの文献(38)及びモルメド社から入手した情報によると、2008年10月時点で、54例の症例登録が完了している。そのうち28例に遺伝子導入ドナーT	論文が発表されたため (6-1)		

	そのうち27例に遺伝子導入ドナーTリンパ球がAdd-backされ、22例で免疫系再構築が達成された。	リンパ球がAdd-backされ、22例で免疫系再構築が達成された。造血幹細胞移植実施症例を対象としたintention-to-treat解析によれば、完全寛解期のde novo急性白血病症例における移植後3年全生存率は49%であり、EBMTが集計した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のみの場合に比し、有意に改善を示している。	
(4)	P32、下5～P33、1行 P32、下3行～ P33、2行	【タカラバイオ株式会社の治験概要（予定）】 モルメド社から輸入した本臨床研究と同一のレトロウイルスベクターを用いた治験が、タカラバイオ（株）により計画されている。この治験では…投与される。タカラバイオ（株）は第I相試験を国立がんセンター中央病院で平成20年度に開始する予定である。	最新の情報に更新 (6-2)
(5)	P12、6～12行	…特に、HLAが適合した血縁者間での造血幹細胞移植は、既に確立した治療手段となっている。しかし、2人の兄弟姉妹間でHLAが一致する確率は1/4であり、患者の他に2人の兄弟姉妹が存在するとしても、約60%の患者は血縁者にHLA適合ドナーが存在しない。このような場合、先ずは、骨髄バンクを介して、HLAが適合又は1座不適合の非血縁者ドナーを探すこととなる。日本骨髄バンク (http://www.jmdp.or.jp/index.html) は、全米骨髄バンク (NMDP)、台湾骨髄バンク (BTCSCC)、韓国骨髄バンク (KMDP) と相互検索を提携して、HLA 1座不適合までのドナーを高い確率で見出すシステムを充実させてきたが、…	記載整備 (6-3)
(6)	P15、表2 P15、表2	(省略) HLA 適合度 (省略) (省略)	記載整備 (6-3)
(7)	P16、表3	(省略) (省略)	記載整備 (6-3)

	P16、表 3	HLA 適合度 4/6 ≧ 65% (省略)	HLA 一致度 4/6 ≧ 65% (省略)	
7	V.1.2 当該遺伝子治療臨床研究の概要			
(1)	P35、下 6、7 行 P35、下 6、7 行	2) HLA 適合又は HLA I 座不一致の適切なドナーがい ない 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 座不一致の血 縁ドナーがいる	2) HLA 適合 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切な ドナーがい ない 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 抗原不一致の血 縁ドナーがいる	血清型により HLA 適 合を判断すること を明確化 (7-1)
(2)	P35、下 9 行 P35、下 9 行	…<品質試験項目-2>は Add-back 後に試験を…	…<品質試験項目-2>は Add-back 前に試験を…	記載整備 (7-5)
(3)	P35、下 5 行 P35、下 5 行	…HLA 適合又は HLA II 座不一致の血縁ドナーが見当 たらない…	…HLA 一致又は HLA I 抗原不一致の適切なドナーが見 当たらない…	血清型により HLA 適 合を判断すること を明確化及び記載 整備 (7-1、7-5)
(4)	P36、下 10~9 行 P36、下 11~8 行	…分取し、 4×10^6 個/kg を最少量として患者に移植する。	…分取する。 4.0×10^6 個/kg 以上を目標とし、得られた CD34 陽性細胞数が 2.0×10^6 個/kg 以上 4.0×10^6 個/kg 未満の場合は、総括責任者及び治療に当たたる分担研究者 が協議して造血幹細胞移植を行うか否かを判断する。	目標値未満の CD34 陽性細胞数であつ ても医師の判断に より移植可とした ため (7-3)
(5)	P36、下 7~6 行 P36、下 7~6 行	T 細胞除去ミスマッチ移植時の前処置は、モルメド社 の治験 (TK007) と同様の内容で実施する計画である (図 9)。	T 細胞除去ミスマッチ移植時の前処置は、モルメド社 の治験 (TK007) におけるチオアラブ製剤をメルファラン 製剤に変更して実施する計画である (図 9)。	移植前処置方法の 変更 (7-2)

(6)	P37、図9 P37、図9	<p>Conditioning regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy IT: Thiotepa 13mg/kg Flu: Fludarabine 40mg/m² ATG: Anti-Thymocyte Globuline(Fresenius®) 5 mg/kg  <p style="text-align: center;">-HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p>移植前処置方法の変更 (7-2)</p>						
(7)	P37、2~8行 P37、2~8行	<p>Conditioning regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy Mel: Melphalan 70mg/m² Flu: Fludarabine 40mg/m² ATG: Thymoglobulin (Merieux) 3 mg/kg  <p style="text-align: center;">-HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p>初回Add-back日程変更のため (7-4)</p>						
(8)	P38、表12 P38、表12	<p>Conditioning regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> TBI: Total Body Irradiation 7.5 Gy IT: Thiotepa 13mg/kg Flu: Fludarabine 40mg/m² ATG: Anti-Thymocyte Globuline(Fresenius®) 5 mg/kg  <p style="text-align: center;">-HCT: hematopoietic cell transplantation</p>	<p>記載整備 (7-5)</p>						
		<p>自発的な免疫系再構築の開始が確認されない場合は、T細胞除去ミスマッチ移植後の造血幹細胞の生着を見込まれる移植後42日目に、上記により調製したHSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球1×10⁶個/kgを追加輸注 (Add-back) する。その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、移植後72日目の時点で、1×10⁷個/kgのHSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球を再度Add-backする。更に、その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、2回目Add-back後30日目の時点で1×10⁷個/kgをAdd-backする。</p>	<p>自発的な免疫系再構築の開始が確認されない場合は、T細胞除去ミスマッチ移植後の造血幹細胞の生着を確認したうえで移植後21~49日目に、上記により調製したHSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球1×10⁶個/kgを追加輸注 (Add-back) する。その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、初回Add-back後30日目の時点で、1×10⁷個/kgのHSV-TK 遺伝子導入Tリンパ球を再度Add-backする。更に、その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、2回目Add-back後30日目の時点で1×10⁷個/kgをAdd-backする。</p>						
		<table border="1"> <tr> <td>評価事項</td> <td>モニタリング実施項目</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検</td> <td>臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメラ解析、腫瘍関</td> </tr> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	原疾患に関する検	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメラ解析、腫瘍関	
評価事項	モニタリング実施項目								
(省略)	(省略)								
原疾患に関する検	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメラ解析、腫瘍関								
		<table border="1"> <tr> <td>評価事項</td> <td>モニタリング実施項目</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>移植生着</td> <td>骨髄像、キメラ</td> </tr> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	移植生着	骨髄像、キメラ	
評価事項	モニタリング実施項目								
(省略)	(省略)								
移植生着	骨髄像、キメラ								

			<table border="1"> <tr> <td>免疫系再構築 (省略)</td> <td>リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等)</td> </tr> </table>	免疫系再構築 (省略)	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等)	<table border="1"> <tr> <td>免疫系再構築 (省略)</td> <td>リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等) 細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 (省略)</td> </tr> </table>	免疫系再構築 (省略)	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等) 細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 (省略)	連症状
免疫系再構築 (省略)	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等)								
免疫系再構築 (省略)	リンパ球免疫表現型 (CD3+, CD4+, CD8+等) 細胞生物学的解析及び分子生物学的解析 (省略)								
8	V.1.3 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由								
(1)	P39、2～3行 P39、2～3行	本遺伝子治療の対象患者は、HLA 適合又は HLA I 座不一致の血縁ドナーが見当たらない高リスク造血器悪性腫瘍患者である。	本遺伝子治療の対象患者は、HLA 適合 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切なドナーが見当たらない高リスク造血器悪性腫瘍患者である。	血清型により HLA 適合を判断することを明確化 (8-1)					
(2)	P42、8 行 P42、8 行	…これらの点においても本遺伝子治療は…	…これらの点においても本遺伝子治療は…	記載整備 (8-2)					
9	VII.3.1 遺伝子導入細胞の調製方法								
(1)	P73、下1行～ P74、3 行 P73、下1行～ P74、5 行	…抗 LINGFR 抗体を添加 (最大使用量を 2.5 mg として、 5×10^6 個の細胞あたり $1 \mu\text{g}$ の抗体) し、反応させる。細胞を SB で洗浄した後、 MgSO_4 液 (0.3 mL のマグネゾール)、組換えヒト DNase (5 mL の Pulmozyme) 及びマウス IgG に対する二次抗体結合磁気ビーズ (最大使用量を 20 mL として、…	…抗 LINGFR 抗体を添加 (最大使用量を 1 又は 2 培養ユニット数の場合は 1.25 mg、3 又は 4 培養ユニット数の場合は 2.5 mg として、 5×10^6 個の細胞あたり $1 \mu\text{g}$ の抗体) し、反応させる。細胞を SB で洗浄した後、 MgSO_4 液 (0.3 mL のマグネゾール)、組換えヒト DNase (5 mL の Pulmozyme) 及びマウス IgG に対する二次抗体結合磁気ビーズ (最大使用量を 1 又は 2 培養ユニット数の場合は 10 mL、3 又は 4 培養ユニット数の場合は 20 mL として、…	遺伝子導入細胞調製法の変更 (9-1)					
10	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								
(1)	P77、5～15 行 P77、5～15 行	またモルメド社は、これを用いて調製した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球に対して、造血幹細胞移植における付加的治療として、2003 年に欧州におけるオーファン医薬品の指定を受けており、現在、同ベクターを用いて本	またモルメド社は、これを用いて調製した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球に対して、造血幹細胞移植における付加的治療として、2003 年に欧州におけるオーファン医薬品の指定を受けており、同ベクターを用いて本臨床研	論文が発表されたため (10-1)					