

		臨床研究と同様の治験を欧州4施設において実施している。2005年12月に開催された米国血液学会における発表では、登録患者29例のうち17例に遺伝子導入Tリンパ球がAdd-backされ、その14例(82%)に免疫系再構築を確認している。また14例中6例(43%)にAdd-back後の急性GVHDが発症したが、うち5例にGCV製剤が投与されいづれもGVHD症状が完全に沈静化している。免疫系再構築に至った14例では、その後の感染症頻度及び治療関連死が減少しており、途中経過ではあるが800日時点での全般的生存率は46%に上り、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。	究と同様の治験を欧州及びイスラエルの6施設において実施した。Ciceriら(38)によれば、登録患者54例のうち50例に造血幹細胞移植が実施され、うち28例に遺伝子導入Tリンパ球がAdd-backされ、その22例(79%)に免疫系再構築を確認している。また28例中10例(36%)にAdd-back後の急性GVHDが発症したが、うち9例にGCV製剤が投与されいづれもGVHD症状が完全に沈静化している。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。	
(2)	P77、下5~4行 P77、下5~4行	現在、国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室において…	現在、国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室において…	組織名の変更 (10-2)
11	IX.1.1.1 遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会			
(1)	P79、11~下5行 P79、11~下5行	本委員会は国立がんセンター内外の専門家から構成される。 (省略) 国立がんセンター中央病院総合病棟14A 医長 國頭英夫	本委員会は国立がんセンター外の専門家を含む委員から構成される。 (省略) 社会福祉法人三井記念病院呼吸器内科 科長 國頭英夫	効果安全性評価委員会委員の所属・職名変更 (11-1)
12	IX.1.2 本臨床研究の実施手順			
(1)	P80、下8~7行 P80、下8~7行	…Fludarabine製剤、Thiotepa製剤、Thymoglobulin製剤、及び放射線全身照射(total body irradiation;TBI)を用いた骨髄破壊的前処置…	…Fludarabine製剤、Melphalan製剤、Thymoglobulin製剤、及び放射線全身照射(total body irradiation;TBI)を用いた骨髄破壊的前処置…	移植前処置方法の変更、誤記の訂正 (12-1、12-4)
(2)	P80、下4~3行 P80、下4~1行	移植前処置後、CD34陽性細胞の分離細胞4.0×10 <sup>6</sup> 個/kg以上を移植細胞として造血幹細胞移植を行う。	移植前処置後、CD34陽性細胞の分離細胞4.0×10 <sup>6</sup> 個/kg以上を目標として造血幹細胞移植を行う。得られた	目標値未滿のCD34陽性細胞数であつ

			CD34 陽性分離細胞数が $2.0 \times 10^6$ 個/kg 以上 $4.0 \times 10^6$ 個/kg 未満の場合には、総括責任者及び治療にあ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。	でも医師の判断により移植可としたため (12-2)
(3)	P80、下1行～ P81、2行 P81、2～5行	XI.3「臨床研究実施スケジュール」の項に記載に従い、移植直後の転帰の確認及び自発的な免疫系再構築の開始の確認を目的に造血幹細胞移植30日後から40日後の間に被験者の検査・観察を行う。	XI.3「臨床研究実施スケジュール」の項の記載に従い、移植後の転帰の確認を行うとともに、移植した造血幹細胞の生着を確認した後、初回の遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 予定日の前日までの間に自発的な免疫系再構築の開始の有無を確認する。	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(4)	P81、11～17行 P81、15～21行	初回の Add-back …受けた後、自発的な免疫系再構築の開始 (移植後30日から40日の免疫表現型評価で…造血幹細胞移植日を0日として42日目) に $1 \times 10^6$ 個/kg の細胞数の遺伝子導入Tリンパ球を Add-back する。	初回の Add-back …受けた後、移植した造血幹細胞の生着が確認でき、自発的な免疫系再構築の開始 (初回 Add-back 予定日の前日までに免疫表現型評価で…造血幹細胞移植日を0日として21～49日目に $1 \times 10^6$ 個/kg の細胞数の遺伝子導入Tリンパ球を Add-back する。	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(5)	P81、下10～9行 P81、下8～7行	…初回の Add-back から30日後 (造血幹細胞移植日を0日として72日目) に $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	…初回の Add-back から30日後に $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)
(6)	P81、下3～2行 P81、下2～1行	…2回目の Add-back から30日後 (造血幹細胞移植日を0日として102日目) に $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	…2回目の Add-back から30日後に $1 \times 10^7$ 個/kg の細胞数の…	初回 Add-back 日程変更のため (12-3)

(7)	P83、 <input checked="" type="checkbox"/> 21 P83、 <input checked="" type="checkbox"/> 21	<p>Day 42 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>6</sup> 個/kg</p> <p>IR 無</p> <p>Day 72 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>7</sup> 個/kg</p> <p>IR 無</p> <p>Day 102 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>7</sup> 個/kg</p>	<p>Day 21~49 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>6</sup> 個/kg</p> <p>IR 無</p> <p>初回 Add-back 30 日後 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>7</sup> 個/kg</p> <p>IR 無</p> <p>2 回目 Add-back 30 日後 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 1×10<sup>7</sup> 個/kg</p>	初回 Add-back 日程 変更のため (12-3)
13	IX.2.1 ドナーの選択基準及び除外基準			
(1)	P84、21 行 P84、21~22 行	3) 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 93%以上の者。	3) 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 93%以上の者 (経皮的測定でも可)。	記載整備 (13-2)
(2)	P84、下 2 行~ P85、3 行 P84、下 1 行~ P85、4 行	(1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有及び既往のある者。 (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。 (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。 (4) 間質性肺炎の現有及び既往のある者。 (5) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。	(1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有又は既往のある者。 (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有又は既往のある者。 (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有又は既往のある者。 (4) 間質性肺炎の現有又は既往のある者。 (5) 悪性腫瘍の現有又は既往のある者。	記載整備 (13-2)

(3)	P85、12行 P85、13～23行	(14) その他、総括責任者（又は、治療に当たる分担研究者）が不適当と認めた者。	(14) その他、総括責任者（又は、治療に当たる分担研究者）が不適当と認めた者。  なお、以下のいずれかに該当する者は、慎重に適格性を判定する。また、適格と判定された場合でも、G-CSF製剤の投与にあたり、特に慎重に対応する。	学会ガイドラインに合わせ、ドナー適格性判定時及びG-CSF投与時の注意事項を追加（13-1）
<p>(1) <u>治療を必要とする心疾患、肺疾患、腎疾患を有する者。</u></p> <p>(2) <u>治療又は精密検査が必要な臨床検査値異常を有する者（軽度では正可能と考えられる鉄欠乏性貧血を除く）。</u></p> <p>(3) <u>神経障害を有する者。</u></p> <p>(4) <u>薬物治療を必要としない高血圧、糖尿病を有する者。</u></p> <p>(5) <u>高脂血症を有する者。</u></p> <p>(6) <u>白血球増多、血小板増多など骨髓増殖性疾患が疑われる者。</u></p> <p>(7) <u>炎症性疾患を有する者。</u></p>				
14	IX.2.2.1.1 仮登録時選択基準（被験者）			
(1)	P85、下10行 P86、3行	…最新の治療成績で、95%信頼下限が50%を超えている…	…最新の治療成績で、2年生存率の95%信頼下限が50%を超えている…	記載整備（14-1）
(2)	P86、14～15行 P86、下10～9行	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ月以上の生存が可能であると思われる20歳以上の患者。	(4) 造血幹細胞移植後9ヵ月以上の生存が可能であると思われる、仮登録時の年齢が20歳以上60歳以下の患者。	記載整備（14-2）
(3)	P85、19行 P85、下4行	…提供可能なHLA適合または1抗原不一致（血清型）…	…提供可能なHLA一致または1抗原不一致（血清型）…	記載整備（14-1）

15	IX.2.2.1.2 仮登録時除外基準 (被験者)		被験者除外基準の変更 (15-1)
(1)	P86、下7～6行 P87、6～8行	(1) CMV 感染症を発症、又はCMV 抗原血症を呈し、ガンシクロピル製剤にて治療中の患者。 (2) ACV 製剤で治療中の患者。	(1) CMV 感染症を発症、又はCMV 抗原血症を呈し、ガンシクロピル製剤にて治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV 製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。
16	IX.2.2.2.1 本登録時選択基準 (被験者)		
(1)	P87、16行～P88、2行 P87、下6行～ P88、20行	(3) ドナーから採取された純化後のCD34陽性細胞数が $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上の患者。* (省略) (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。 *: (3)の設定根拠 HLAハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低CD34陽性細胞数については…純化後のCD34陽性細胞数としては $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上が必要であるとしました。	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため (16-1)
(1)		(3) ドナーから採取された純化後のCD34陽性細胞数が $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上の患者、あるいは、 $2.0 \times 10^6$ 個/kg以上 $4.0 \times 10^6$ 個/kg未満であって、総括責任者及び治療を担当する分担研究者の協議により移植が適当であると判断された患者。* (省略) (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。 *: (3)の設定根拠 HLAハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低CD34陽性細胞数については…純化後のCD34陽性細胞数としては $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上が必要であると考えられる。しかし、移植するCD34陽性細胞が $2.0 \times 10^6$ 個/kg以上であれば生着が期待できるので、 $2.0 \times 10^6$ 個/kg以上 $4.0 \times 10^6$ 個/kg未満のCD34陽性細胞が得られた場合には、総括責任者及び治療にあたる分担研究者の協議により移植を実施することも可とした。	
17	IX.2.2.2.2 本登録時除外基準 (被験者)		
(1)	P88、4～7行	(1) CMV 感染症を発症、又はCMV 抗原血症を呈し、ガン	(1) CMV 感染症を発症、又はCMV 抗原血症を呈し、ガン

	P88、22~24行	シクロビル製剤にて治療中の患者。 (2) 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない患者。 (3) 治療を必要とするGVHDが発症した患者。 (4) ACV製剤で治療中の患者。	シクロビル製剤にて治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。 (2) ACV製剤で治療中であって、前処置開始までに治療を終えられないと考えられる患者。	変更、誤記の訂正 (17-1、17-2)
18	IX.3.3 被験者の本登録			
(1)	P89、9~10行 P89、下8~7行	…純化後のCD34陽性細胞数が移植に必要な数に満たなかった場合には、…	…純化後のCD34陽性細胞数が移植に最低限必要と考えられる $2.0 \times 10^6$ 個/kgに満たなかった場合には、…	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(18-1)
19	IX.6.2.3.3 CD34陽性細胞分離			
(1)	P92、11~13行 P92、下5~1行	アフレーシス後は、直ちにCD34陽性細胞分離装置を用いCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフレーシス毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。	アフレーシス毎に、又は2日分のアフレーシス産物をまとめて、CD34陽性細胞分離装置を用いてCD34陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34陽性細胞純化確認のため、アフレーシス及びCD34陽性細胞分離毎にCD34陽性細胞数を測定し、分離前後のCD34陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。なお、移植細胞中のCD34陽性細胞数の目標を $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上とする。	CD34陽性細胞分離手順の変更のため、及び目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(19-1、19-2)
20	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植			
(1)	P92、14~17行 P93、1~8行	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植 移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保する。移植日に用意した移植細胞(CD34陽性細胞の分離細胞 $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上)を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。	IX.6.2.4 末梢血幹細胞移植 移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保する。移植日に用意した移植細胞(CD34陽性細胞の分離細胞 $4.0 \times 10^6$ 個/kg以上)を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。 得られた分離後のCD34陽性細胞数が $2.0 \times 10^6$ 個/kg以上 $4.0 \times 10^6$ 個/kg未満の場合には、総括責任者及びび治	目標値未満のCD34陽性細胞数であっても医師の判断により移植可としたため(20-1)

			<p>療にあたる分担研究者の協議により移植を実施すること、及び生着が確認できればAdd-backを行うことも可とする。この場合も本臨床研究の実施方法に沿って治療・検査・観察等を行う。</p>	
21	IX.6.2.5.1 初回の Add-back			
(1)	P92、下9行～ P93、1行 P93、12～22行	<p>IX.6.2.5.1 初回の Add-back 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を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始 (造血幹細胞移植後 30 日から 40 日間の免疫表現型評価で循環血液中 CD3 陽性細胞 &gt; 100 個/<math>\mu</math>l とした場合) が…造血幹細胞移植日を 0 日として 42 日目に細胞数 <math>1 \times 10^6</math> 個/kg の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。 ハプロタイプ一致…Add-back は行わず、造血幹細胞移植後 42 日を 0 日として、XI.3 「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。</p>	<p>IX.6.2.5.1 初回の Add-back 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を受けた後、移植した造血幹細胞の生着が確認でき、自発的な免疫系再構築の開始 (初回 Add-back 予定日の前日までに免疫表現型評価で循環血液中 CD3 陽性細胞 &gt; 100 個/<math>\mu</math>l とした場合) が…造血幹細胞移植日を 0 日として 21～49 日目に細胞数 <math>1 \times 10^6</math> 個/kg の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。 ハプロタイプ一致…Add-back は行わず、自発的な免疫系再構築の開始が確認された日を 0 日として、XI.3 「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観察を行う。</p>	初回 Add-back 日程変更のため (21-1)
22	IX.6.2.5.2 2 回目の Add-back			
(1)	P93、9～10 行 P93、下 3～2 行	<p>…免疫系再構築 (初回の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して…</p>	<p>…免疫系再構築 (初回の Add-back 後 7 日、14 日、21 日、28 日の測定で連続して…</p>	検査日程を見直したため (22-1)
(2)	P93、12～13 行 P94、1 行	<p>…初回の Add-back から 30 日後 (造血幹細胞移植日を 0 日として 72 日目) に <math>1 \times 10^7</math> 個/kg の細胞数の…</p>	<p>…初回の Add-back から 30 日後に <math>1 \times 10^7</math> 個/kg の細胞数の…</p>	初回 Add-back 日程変更のため (22-2)
23	IX.6.2.5.3 3 回目の Add-back			
(1)	P93、下 12～11 行 P94、11～12 行	<p>…免疫系再構築 (2 回目の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して…</p>	<p>…免疫系再構築 (2 回目の Add-back 後 7 日、14 日、21 日、28 日の測定で連続して…</p>	検査日程を見直したため (23-1)

(2)	P93、下9～8行 P94、14行	…2回目のAdd-backから30日後(造血幹細胞移植日を0日として102日目)に $1 \times 10^7$ 個/kgの細胞数の…	…2回目のAdd-backから30日後に $1 \times 10^7$ 個/kgの細胞数の…	初回Add-back日程変更のため(23-2)
24	IX.6.2.5.4 3回目のAdd-back以降			
(1)	P94、1～2行 P94、下11～10行	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して…	…免疫系再構築(3回目のAdd-back後7日、14日、21日、28日の測定で連続して…	検査日程を見直したため(24-1)
25	IX.6.2.6.1 GVHD に対する治療			
(1)	P94、下7行 P95、15行	● 治療開始 7 日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	● 治療開始 5 日目の時点で、不変(特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害)	学会ガイドラインの変更による(25-1)
26	IX.6.2.6.1 GVHD に対する治療 IX.6.2.6.2 GVHD 治療後の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back			
(1)	P94、下2行～ P95、7行 P95、20～下3行	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。  IX.6.2.6.2 GVHD 治療後の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back …Add-back することができる。 発症したGVHDがGCV製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入 T リンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。	…本遺伝子治療実施計画では規定しない。 遺伝子導入 T リンパ球の Add-back 後に発症したGVHDがGCV製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入 T リンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。  IX.6.2.6.2 GVHD 治療後の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back …Add-back することができる。	記載整備(26-1)
27	IX.6.3.1.1 移植前処置			
(1)	P95、下7行～ P96、表15 P96、8行～表15	IX.6.3.1.1 移植前処置 骨髄破壊的前処置法として、TBI (7.5 Gy 単回照射 Day -9) + thiotepa 製剤 (5 mg/kg/q12h Day -8) +	IX.6.3.1.1 移植前処置 骨髄破壊的前処置法として、TBI (7.5 Gy 単回照射 Day -9) + melphalan 製剤 (70 mg/m <sup>2</sup> /日 Day -8～Day -7)	移植前処置方法の変更及び抗胸腺グロブリン(ATC)を1



	<p>fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m<sup>2</sup>/日 Day -7~Day -3) + methylprednisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 [3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) Day -6~Day -2] + 安静 (Day -1) を用いる。</p> <p>移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p>	<p>+ fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m<sup>2</sup>/日 Day -7~Day -3) + methylprednisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 (Merieux, 3 mg/kg/日、Day -6~Day -2) + 安静 (Day -1) を用いる。</p> <p>移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。</p>	<p>品目に限定したため (27-1、27-2)</p>
28	IX.6.3.1.2 前処置薬剤投与方法		
(1)	<p>…前処置薬剤の投与量は、本登録時の身長、体重及び…</p>	<p>…前処置薬剤の投与量は、仮登録時の身長、体重及び…</p>	記載整備 (28-3)
(2)	<p>(1) チオテパ (thiotepa) チオテパ製剤 5 mg/kg/日を 1 日 2 回、4 時間かけて経静脈的に投与する。</p>	<p>(1) メルファラン (melphalan) メルファラン製剤 70 mg/m<sup>2</sup>/日を Day -8 と Day -7 の 2 日間、経静脈的に投与する。</p>	移植前処置方法の変更 (28-1)

表 15 移植前処置

	Day -9	-8	-7
TBI		↓	
thiotepa	7.5 Gy		
fludarabine phosphate	5 mg/kg/q12h	↓	
	40 mg/m <sup>2</sup> /日		
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)		↓
+ methylprednisolone	5 mg/kg/日 (Fresenius)		
	2 mg/kg/日		
末梢血幹細胞移植			

表 15 移植前処置

	Day -9	-8	-7
TBI		↓	
melphalan	7.5 Gy		
fludarabine phosphate	70 mg/m <sup>2</sup> /日	↓	↓
	40 mg/m <sup>2</sup> /日		↓
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)		
+ methylprednisolone	2 mg/kg/日		
末梢血幹細胞移植			