

(3)	P97、10～13行 P98、1～3行	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin) 抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日を Day -6 から Day -2 の 5 日間投与する。	ATG を 1 品目に限定したため (28-2)
29	IX.6.3.3 併用禁止療法			
(1)	P98、下 6～5 行 P99、11～16 行	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GCV 製剤・ACV 製剤の投与は禁止する。CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GVHD 発症時の治療としての GCV 投与を除き、GCV 製剤及び同様の作用機序を有する ACV 製剤・バラシクロビル製剤等の投与は、やむを得ない場合 (単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹に対する局所投与又は経口投与) を除き原則禁止とする (但し、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前 24 時間以内は不可)。 CMV の再活性化の場合には、GCV 製剤の投与は避け、…	薬剤使用基準の変更 (29-1)
30	IX.6.4.1 被験者の適格性他の確認に関する検査・観察			
(1)	P99、19 行 P100、4 行	…HLA 適合又は 1 抗原不一致の血縁ドナーの有無…	…HLA 一致又は 1 抗原不一致の適切なドナーの有無…	誤記の訂正 (30-1) 記載整備 (30-2)
31	IX.6.4.6 原疾患に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行 P100、下 1 行～ P101、1 行	…分子学的検査、キメラリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)、血清 M 蛋白・尿中 M 蛋白、画像診断	…分子生物学的検査 (キメラ遺伝子 mRNA の定量)、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)	不要な検査項目の削除 (31-1) 誤記の訂正及び説明の補足 (31-2)
32	IX.6.4.8 免疫系再構築の判定に関する検査・観察			
(1)	P100、12～13 行	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	(1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数	検査・観察の実施時

	P101、下12行～ P102、19行	<p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。</p> <p>(3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子 生物学的解析 細胞内サイトカインの測定、<u>Pentamer</u>解析…により評 価する。 (省略) <u>Pentamer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。</p>	<p><u>XI.3「臨床研究実施スケジュール」に記載のスケジュー ールに加え、免疫系再構築後2週、1カ月、3カ月、6 カ月及び1年に実施する。</u></p> <p>(2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型 末梢血中の…FACS解析により評価する。 <u>免疫系再構築後2週、1カ月、3カ月、6カ月及び1 年に実施する。</u></p> <p>(3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子 生物学的解析 細胞内サイトカインの測定、<u>Multimer (Tetramer又は Pentamer)解析…</u>により評価する。 (省略) <u>Multimer</u>解析とは、…検証する。 (省略) なお、上記の解析方法は、…行なうこととする。 <u>細胞内サイトカインの測定及びMultimer解析は免疫 系再構築後2週、1カ月、3カ月、6カ月及び1年に、 T細胞レパトア解析及びTREC解析は免疫系再構築後2 週、6カ月及び1年に実施する。</u></p>	期の明確化 (32-1) 記載整備 (32-2)
33	IX.6.4.10.5 研究終了後の追跡調査			
(1)	P102、下9行 P103、12～13行	(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)	(4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)	当該検査・観察は臨 床研究終了後に実 施することを明確

			なお、免疫系再構築に関する検査・観察の一部は本臨床研究終了後に実施する。	化 (33-1)
34	IX.6.6.1.2 安全性に関する判定基準・評価方法			
(1)	P106、10～11行 P107、2～3行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日～	日本語訳改版のため (34-1)
(2)	P106、下1行～ P107、表18 P107、7行～表18	…以下の4分類で判定する (表18)。 表18 因果関係の分類	…以下の3分類で判定する (表18)。 表18 因果関係の分類	因果関係の分類の変更 (34-2)
		因果関係 判定基準	因果関係 判定基準	
		(1) 関連あり (省略)	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がある。	
		(2) 関連があるかもしれない	明らかに遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係がない。	
		(3) おそらく関連なし (省略)	(評価時点における) 情報不足	
		(4) 関連なし (省略)	または情報欠如等の理由により、遺伝子導入Tリンパ球 Add-back との因果関係の評価が困難である。	
35	IX.6.6.2.2 免疫系再構築に関する判定基準・評価方法			
(1)	P108、9行 P107、下2～1行	(1) XI.3 「臨床研究実施スケジュール」に従い、免疫表現系に関する検査を行い、…	(1) XI.3 「臨床研究実施スケジュール」に従い、末梢血中のCD3陽性リンパ球数の測定を行い、…	記載整備 (35-1)
(2)	P108、15行 P108、5行	(3) 細胞内サイトカインの測定、Pentamer解析、…	(3) 細胞内サイトカインの測定、Multimer解析、…	記載整備 (35-1)

36	IX.6.6.4.1 個々の被験者での中止				
(1)	P109、8～10行 P108、下9～5行	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合 ● 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合 	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合 ● 分離後のCD34陽性細胞数が2.0×10^6個/kg以上、4.0×10^6個/kg未満であり、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しない場合 ● 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合 	<p>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 (36-1)</p>	
(2)	P109、下11～9行 P109、9～10行	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● 重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時 ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	<ul style="list-style-type: none"> ● 被験者の同意が撤回された場合 ● 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合 	<p>中止判定基準の変更 (36-2)</p>	
(3)	P110、8～10行 P109、下7～6行	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● 重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時 ● RCRの出現が認められた時 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤なGVHDが発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時 ● RCRの出現が認められた時 	<p>中止判定基準の変更 (36-2)</p>	
37	IX.6.7 重篤な有害事象が発現した場合の措置				
(1)	P111、13～14行 P110、下1行～ P111、1行	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日～	<p>日本語訳改版のため (37-1)</p>	
38	IX.6.10.2 個人情報取得と利用に関する制限				
(1)	P114、5行 P113、下10行	…規程等の柔軟な意運用を…	…規程等の柔軟な運用を…	<p>記載整備 (38-1)</p>	
39	X. 用語説明				

(1)	P117、8～10行 P117、8～12行	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、現在イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、ドイツ 1 施設、ギリシャ 1 施設の実施中。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、ドイツ 1 施設、ギリシャ 1 施設の実施中。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。	最新の情報に更新 (39-1)																																																																																																																																												
40	XI. 遵守する法令／省令など																																																																																																																																															
(1)	P119、6～7行 P119、6～7行	(2) 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日)	(2) 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百十五号、平成 20 年 7 月 31 日)	指針改正のため (40-1)																																																																																																																																												
41	XI.3. 臨床研究実施スケジュール																																																																																																																																															
(1)	P128～129、表 19 P128～129、表 19		<table border="1" data-bbox="766 1097 1340 1702"> <tr> <td rowspan="2">(省略)</td> <td colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</td> <td rowspan="2">患者生存中 1 年毎</td> </tr> <tr> <td>42 日以前</td> <td>42 日</td> <td>72 日</td> <td>102 日</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>O²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>O²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td>O³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>O⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>O⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				患者生存中 1 年毎	42 日以前	42 日	72 日	102 日	(省略)						自覚症状・他覚所見 (PS 等)						血液学的検査	O ²				O	血液生化学的検査	O ²					免疫学的検査	O ³					感染症検査	O ⁴					尿定性	O ⁴					(省略)						原疾患に関する検査・観察						(省略)						<table border="1" data-bbox="766 358 1340 1030"> <tr> <td rowspan="2">(省略)</td> <td colspan="4">幹細胞移植後 (移植日を 0 として)</td> <td rowspan="2">患者生存中 1 年毎</td> </tr> <tr> <td>生着確認後</td> <td>21～49 日</td> <td>初回の 30 日後</td> <td>2 回目の 30 日後</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>自覚症状・他覚所見 (PS 等)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>O²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td>O²</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>免疫学的検査</td> <td>O³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>感染症検査</td> <td>O⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>尿定性</td> <td>O⁴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>O</td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(省略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				患者生存中 1 年毎	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後	(省略)						自覚症状・他覚所見 (PS 等)						血液学的検査	O ²				O	血液生化学的検査	O ²				O	免疫学的検査	O ³				O	感染症検査	O ⁴				O	尿定性	O ⁴				O	(省略)						原疾患に関する検査・観察						(省略)					
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				患者生存中 1 年毎																																																																																																																																											
	42 日以前	42 日	72 日	102 日																																																																																																																																												
(省略)																																																																																																																																																
自覚症状・他覚所見 (PS 等)																																																																																																																																																
血液学的検査	O ²				O																																																																																																																																											
血液生化学的検査	O ²																																																																																																																																															
免疫学的検査	O ³																																																																																																																																															
感染症検査	O ⁴																																																																																																																																															
尿定性	O ⁴																																																																																																																																															
(省略)																																																																																																																																																
原疾患に関する検査・観察																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																
(省略)	幹細胞移植後 (移植日を 0 として)				患者生存中 1 年毎																																																																																																																																											
	生着確認後	21～49 日	初回の 30 日後	2 回目の 30 日後																																																																																																																																												
(省略)																																																																																																																																																
自覚症状・他覚所見 (PS 等)																																																																																																																																																
血液学的検査	O ²				O																																																																																																																																											
血液生化学的検査	O ²				O																																																																																																																																											
免疫学的検査	O ³				O																																																																																																																																											
感染症検査	O ⁴				O																																																																																																																																											
尿定性	O ⁴				O																																																																																																																																											
(省略)																																																																																																																																																
原疾患に関する検査・観察																																																																																																																																																
(省略)																																																																																																																																																

			<p>染した状態) および消化管出血が知られています。…治療することとしています。</p> <p>動物実験の結果から、<u>女性が妊娠しにくくなったり男性の精子を作る能力が低下したりするおそれがあります</u>。また、動物実験において、<u>催奇形性(妊娠中に使用すると胎児に奇形を起こす性質)、変異原性(突然変異を起こす性質)及び発がん性が報告されています</u>。</p>	
44	同上、7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の	<p>遺伝子治療臨床研究・治療の状況</p>	<p>論文が発表されたため(44-1) 総括責任者及び筑波大学の組織名変更のため(44-2)</p>	
(1)	<p>P156、10行～ P157、12行～ P154、10行～ P155、13行</p>	<p>〈国内の治験・遺伝子治療臨床研究〉 (省略)…課題名で行われています(総括責任者:長瀬俊郎 筑波大学臨床医学系血液内科教授)。 (省略) 〈海外の治験〉 (省略)…2007年9月時点で、51名の症例登録が完了しており、そのうち27名の患者さんに実際に遺伝子導入されたドナーTリンパ球が輸注されています。安全性・有効性に関する最終報告書は作成されたとの報告はありませぬ。</p> <p>最新の途中解析の結果報告によりまずと、免疫能の回復についての評価では、遺伝子導入ドナーTリンパ球が輸注された27名中22名(およそ80%)で初期の有効性が確認されています。</p> <p>一方、有害事象(治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと)は、51名の登録症例において375件が報告されています。このうち283件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生しており、そのうち、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした(GVHD、発熱など)。また、</p>	<p>〈国内の治験・遺伝子治療臨床研究〉 (省略)…課題名で行われています(総括責任者:千葉滋 筑波大学人間総合科学研究所血液内科教授)。 (省略) 〈海外の治験〉 (省略)…2002年8月から2008年3月までの間に54名の症例登録が完了しており、そのうち28名の患者さんに実際に遺伝子導入されたドナーTリンパ球が輸注されています。安全性・有効性に関する最終報告書はまだ作成されていません。</p> <p>最新の途中解析の結果報告によりまずと、免疫能の回復についての評価では、遺伝子導入ドナーTリンパ球が輸注された28名中22名(およそ80%)で初期の有効性が確認されています。</p> <p>一方、有害事象(治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと)については、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした(GVHD、発熱など)。また、重篤な有害事象は92件報告されており、このうち遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2件</p>	

		重篤な有害事象は108件報告されており、このうち81件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生し、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2件のGVHDが報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、急性のGVHDはgrade Iが1例、grade IIが7例、grade IIIが1例、及びgrade IVが1例の計10例で発症し、慢性のGVHDは1例で発症しました。	のGVHDが報告されています。なお、感染症については造血幹細胞移植された50症例において重篤感染症は70例発生し、内53例は造血幹細胞移植後130日以内に発生しましたが、遺伝子導入ドナーリンパ球を投与し免疫再構築を獲得した症例では再構築していない場合より感染症の発生数、重篤性ともに低いと報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、急性のGVHDはgrade Iが1例、grade IIが7例、grade IIIが1例、及びgrade IVが1例の計10例で発症し、慢性のGVHDは1例で発症しました。	
45	同上、9.1 今回の遺伝子治療の対象となる患者さん			
(1)	P158、3~4行 P155、下2~1行	…HLA 適合または1座不一致の適切なドナーが見つからず…	…HLA 一致または1抗原不一致の適切なドナーが見つからず…	血清型によりHLA適合を判断することを明確化 (45-1) 記載整備 (45-2)
(2)	P158、4~5行 P156、1行	…血縁者間HLAハプロタイプ不一致以外に適切なドナーが見つからない患者さん…	…血縁者間HLAハプロタイプ一致以外に適切なドナーが見つからない患者さん…	記載整備 (45-2)
(3)	P158、14行 P156、10~11行	・高リスク急性リンパ性白血病初寛解期	・高リスク急性リンパ性白血病初寛解期 ・急性リンパ性白血病の第二以上の寛解期	記載整備 (45-2)
46	同上、9.4 治療スケジュールと検査項目			