

<p>(1) P159、<input checked="" type="checkbox"/> P157、<input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>1回目の補助的追加輸注：造血幹細胞移植日を0日として、42日時点で免疫系の再構築が確認されない場合に投与されます。</p> <p>2回目の補助的追加輸注：1回目の追加輸注 (Add-back) から30日後に免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に投与されます。</p> <p>3回目の補助的追加輸注：2回目の追加輸注 (Add-back) から30日後に免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に投与されます。</p>		<p>1回目の補助的追加輸注：造血幹細胞移植日を0日として、前日まで免疫系の再構築が確認されない場合に投与されます。</p> <p>2回目の補助的追加輸注：免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に、1回目の追加輸注 (Add-back) から30日後に投与されます。</p> <p>3回目の補助的追加輸注：免疫系再構築が確認されず、GVHDが発症しなかった場合または発症したGVHDがGrade Iの場合に、2回目の追加輸注 (Add-back) から30日後に投与されます。</p>	<p>初回 Add-back 日程変更のため (46-1)</p>
<p>(2) P159、<input checked="" type="checkbox"/> P157、<input checked="" type="checkbox"/></p>	<p>1年ごとに診察・検査があります。</p>	<p>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。</p>	<p>長期フォローアップ日程の明確化 (46-2)</p>	
<p>(3) P160、10~15行 P158、10~16行</p>	<p>…十分な免疫系の再構築が確認できない場合には、移植から42日目に、免疫系再構築を促進させる目的で、遺伝子導入ドナーTリンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) を行います。この追加輸注 (Add-back) によっても十分な免疫系再構築が確認できない場合には、72日目にも第2回目の追加輸注 (Add-back)、その後の状態によってはさらに102日目にも第3回目の追加輸注 (Add-back) を行いますので、…</p>	<p>…十分な免疫系の再構築が確認できない場合には、移植から21~49日目に、免疫系再構築を促進させる目的で、遺伝子導入ドナーTリンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) を行います。この追加輸注 (Add-back) によっても十分な免疫系再構築が確認できない場合には、初回の追加輸注 (Add-back) から30日後にも第2回目の追加輸注 (Add-back)、その後の状態によってはさらに第2回目の追加輸注 (Add-back) から30日後にも第3回目の追加輸注 (Add-back) を行いますので、…</p>	<p>初回 Add-back 日程変更のため (46-1)</p>	

(4)	P160、下10行 P158、下10～9行	…それ以降も毎年1回、…	…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日程の明確化 (46-2)
(5)	P161、2～4行 P159、2～4行	移植後の免疫系の再構築の状況によって、42日、72日、102日に追加輸注(Add-back)が必要となる場合も想定されます。	移植後の免疫系の再構築の状況によって、21～49日、その30日後、さらにその30日後に追加輸注(Add-back)が必要となる場合も想定されます。	初回Add-back日程変更のため(46-1)
(6)	P161、6行 P159、6～8行	…の時点で行います。それ以降は毎年1回、…	…の時点で行います。さらに、免疫系が再構築されてから2週、1カ月、3カ月の時点に免疫系再構築に関する検査を行います。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日程の明確化 (46-2)
(7)	P162、表 P160、表			初回Add-back日程変更のため(45-1) 免疫系再構築に関する検査日程の明確化(45-2) 記載整備(46-3)

	移植後 (移植日を0として)				1年毎	研究終了後
	42日以前	42日	72日	102日		
診察	○				○	○
臨床検査のための採血	○				○	○
尿検査	○					○
(省略)						
病気に関する検査・観察						(省略) ○
(省略)						
レトロウイルスベクターの増殖の検査						○
挿入変異の検査のための採血						○
免疫系再構築の判定に関する検査・観察	○	○				○ ○
GVHDの観察	○	○	○	○		○
(省略)						

	移植後 (移植日を0として)				1年毎	研究終了後
	42日以前	42日	72日	102日		
診察	○				○	○
臨床検査のための採血	○				○	○
尿検査	○					○
(省略)						
病気に関する検査・観察						(省略) ○
(省略)						
レトロウイルスベクターの増殖の検査						○
挿入変異の検査のための採血						○
免疫系再構築の判定に関する検査・観察	○	○				○ ○
GVHDの観察	○	○	○	○		○
(省略)						

	(省略)	1: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と造血幹細胞移植後 30日から40日の間に1回	(省略)	1: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回 2: 研究終了からの1年間に2回	
(8)	P162、下3~1行 P160、下4~1行	それ以降は毎年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。この長期フォローアップとしての診察・検査は原則外来で受診いただき、1年間に1回となります。	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。この長期フォローアップとしての診察・検査は原則外来で受診いただきます。	免疫系再構築に関する検査日程の明確化 (46-2)	
47	同上、9.7 遺伝子治療臨床研究の中止について				
(1)	P163、下14~11行 P161、下14~10行	より安全にCD34陽性細胞を移植するためには、患者さんの体重1kg当たり 4×10^6 個以上のCD34陽性細胞が必要とされています。本遺伝子治療臨床研究では、ドナーの方より必要な細胞数が採取できなかった場合は、安全に造血幹細胞移植を実施することが困難なため、本研究を中止させていただきます。	CD34陽性細胞を移植するためには、患者さんの体重1kg当たり 2×10^6 個以上、より安全に移植するためには 4×10^6 個以上のCD34陽性細胞が必要とされています。本遺伝子治療臨床研究では、ドナーの方より最低限必要な細胞数のCD34陽性細胞が採取できなかつた場合は、安全に造血幹細胞移植を実施することが困難なため、本研究を中止させていただきます。	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 (47-1)	
48	同上、13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師				
(1)	P168、下13~11行 P166、下13~11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 平家勇司 薬物療法部長 高上洋一 薬物療法部 (職名・医師名・診療科)	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 臨床試験・治療開発部 (職名・医師名・診療科) 臨床検査部長 高上洋一 臨床検査部 (職名・医師名・診療科)	組織名の変更及び人事異動 (48-1)	TEL: 03-3542-2511

49	XI.8 同意説明文書及び同意文書（ドナー用）、2.4 血縁者間のハプロタイプ一致造血幹細胞移植の問題点と遺伝子治療臨床研究	
(1)	P177、図1 P175、図1 入院のう え、G-CSF 投与、 末梢血幹細胞採取（2～5日）	記載整備（49-3） 入院のう え、G-CSF 投与（2～5日）、 末梢血幹細胞採取、健康診断（5日）
(2)	P177、図1 P175、図1 終了	記載整備（49-3） 終了 ↓ 末梢血幹細胞採取後健康診断（12日）
(3)	P177、図1 P175、図1 T細胞除去CD34陽性細胞分離 （左記と同日）	CD34陽性細胞分離 手順の変更による （49-1） T細胞除去CD34陽性細胞分離 （左記と同日、又は翌日に2日分まとめて分離）
(4)	P177、図1 P175、図1 3：末梢血幹細胞が6日あるいは7日に実施された場合、6日あるいは7日にも実施されることがあります。最終的に必要な数のCD34陽性細胞が採取できなかつたときには臨床研究は中止となります。 4：末梢血幹細胞採取終了の翌日に行われるため、7日、8日となります。またあります。	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（49-2） 記載整備（49-3） 3：末梢血幹細胞採取が6日あるいは7日に実施された場合、6日あるいは7日にも実施されることがあります。最終的に必要な数のCD34陽性細胞が採取できなかつたときには臨床研究は中止となります。 4：末梢血幹細胞採取終了の翌日に行われるため、7日あるいは8日となります。またあります。 5：末梢血幹細胞採取終了の7日後に行われるため、13日あるいは14日となります。またあります。
50	同上、6. 採取前後の健康診断	
(1)	P182、3～14行 P180、6～17行 …以下の1～8、採取後に1～3の項目の健康診断を受けていただきます。（省略） 4. 血液凝固能検査 5. 尿一般検査 6. 感染症検査 7. 心電図検査 8. 胸部X線単純撮影 9. 腹部超音波検査	記載整備（50-1） …以下の1～8、G-CSF投与中に2、末梢血幹細胞採取前、採取直後、採取翌日及び採取7日後に1～3の項目の健康診断を受けていただきます。（省略） 4. 尿一般検査 5. 感染症検査 6. 心電図検査 7. 胸部X線単純撮影 8. 腹部超音波検査

51	同上、9. 臨床研究を担当する医師		国立がんセンター中央病院 TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 薬物療法部 (職名・医師名・診療科) 薬物療法部長 高上洋一 薬物療法部 (職名・医師名・診療科)	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 TEL: 03-3542-2511 幹細胞移植療法室医長 平家勇司 臨床試験・治療開発部 (職名・医師名・診療科) 臨床検査部長 高上洋一 臨床検査部 (職名・医師名・診療科)	組織名の変更及び 人事異動 (51-1)
----	-------------------	--	--	---	-------------------------

別紙 2

変更理由一覧

1-1	実施計画書改定のため。
2-1	記載整備。
3-1	院内の組織名が変更されたため。
4-1	人事異動のため。
4-2	本遺伝子治療臨床研究における役割分担が変更されたため。
5-1	移植前処置に使用する抗胸腺細胞免疫グロブリン製剤の動態に関する研究によると、造血幹細胞移植の 21 日後には胸腺細胞特異的 IgG の血中濃度がリンパ球に影響を及ぼさなくなるレベルにまで低下すると報告されている (Mastaglio S et al., EBMT 2009 Annual Meeting, P617)。このため、初回 Add-back のスケジュールを造血幹細胞移植の「42 日後」から「21~49 日後」に変更した。早期の Add-back により免疫系再構築の時期が早まることが期待されるので患者のメリットになると考えられ、倫理上の問題はないと判断した。
5-2	記載整備。
6-1	論文が発表されたため、海外の臨床試験に関する記載を更新した。
6-2	国内の治験に関して、最新の情報に更新した。
6-3	記載整備。
7-1	HLA の適合を血清型により判断することが明確になる記載に改めた。
7-2	チオテパ製剤が近く販売中止になるために移植前処置法を変更した。
7-3	移植する CD34 陽性細胞数を 4.0×10^6 個/kg 以上としていたが、ドナーの個人差により細胞数を確保できない場合がありうること、及び 2×10^6 個/kg 以上であれば生着が期待できること (Butt NM, et al. Leuk Lymphoma 44:1509-1513, 2003、Novitzky N and Thomas V. Biol Blood Marrow Transplant 13:107-115, 2007) から、原則として 4.0×10^6 個/kg 以上を移植するが、得られた CD34 陽性細胞数が 2×10^6 個/kg 以上、 4.0×10^6 個/kg 未満の場合には総括責任者及び治療に当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し、移植を行った場合には Add-back を実施できることとした。他に有効な治療法のない患者を被験者とするので、倫理上の問題はないと判断した。
7-4	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
7-5	記載整備。

8-1	血清型により HLA 適合を判断することを明確化した (7-1 と同じ)。
8-2	記載整備。
9-1	原材料の使用量を変更しても遺伝子導入細胞の調製が可能であることが判明したため。
10-1	論文が発表されたため (6-1 と同じ)。
10-2	院内の組織名が変更されたため (3-1 と同じ)。
11-1	委員の所属・職名変更のため。
12-1	移植前処置法を変更した (7-2 と同じ)。
12-2	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 の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
12-3	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
12-4	誤記の訂正。
13-1	日本造血細胞移植学会及び日本輸血学会の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した。
13-2	記載整備。より正確な表現にした。
14-1	記載整備。
14-2	記載整備。年齢の適格性を判断する際には、仮登録時の年齢によることを明確化した。
15-1	前処置開始までに抗ウイルス剤治療を終えられれば登録は可能と判断した。
16-1	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 の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
17-1	前処置開始までに抗ウイルス剤治療を終えられれば登録は可能と判断した (15-1 と同じ)。
17-2	除外基準(2)及び(3)は移植前の本登録時には該当せず、誤りであったので削除した。
18-1	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 の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
19-1	2 日分のアフエーシス産物をまとめて CD34 陽性細胞分離に付すことは様々な施設で行われていることから、本臨床研究でも可とした。
19-2	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 の場合には、医師

	の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
20-1	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 の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (7-3 と同じ)。
21-1	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
22-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった。
22-2	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
23-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった (22-1 と同じ)。
23-2	初回 Add-back のスケジュールを変更したため (5-1 と同じ)。
24-1	検査日程を見直し、表 19 との整合性をとった (22-1 と同じ)。
25-1	日本造血細胞移植学会のガイドラインが変更されたため。
26-1	記載整備。
27-1	移植前処置法を変更したため (7-2 と同じ)。
27-2	抗胸腺グロブリン製剤を 1 品目に限定した。
28-1	移植前処置法を変更したため (7-2 と同じ)。
28-2	抗胸腺グロブリン製剤を 1 品目に限定した (27-2 と同じ)。
28-3	記載整備。
29-1	GCV と同様の作用機序を有する抗ウイルス剤の局所投与及び経口投与は、遺伝子導入 T リンパ球への影響が少ないと考えられるので、やむを得ない場合は可とした。
30-1	誤記の訂正。
30-2	記載整備。
31-1	不要な検査項目を削除した。
31-2	誤記の訂正及び説明の補足。
32-1	免疫系再構築に関する検査・観察項目ごとの実施時期を明確化した。
32-2	記載整備。
33-1	免疫系再構築後 6 ヶ月及び 1 年に実施する検査・観察は臨床研究終了後となるので、そのことを明確化した。
34-1	CTCAE 日本語訳の改版のため。

34-2	治験の依頼にかかわる統一書式に合わせ、因果関係を3分類とした。
35-1	記載整備。
36-1	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の場合には、医師の判断により移植できることとしたため(7-3と同じ)。
36-2	IX.6.3.3併用禁止療法の(3)の規定に合わせ、CMV感染症に対してGCV製剤を投与しても臨床研究中止とはしないこととした。
37-1	CTCAE日本語訳の改版のため(34-1と同じ)。
38-1	記載整備。
39-1	最新の情報に更新した。
40-1	臨床研究に関する倫理指針が改正されたため。
41-1	初回Add-backのスケジュールを変更したため(5-1と同じ)。
41-2	免疫系再構築に関する検査日程を明確化した(32-1と同じ)。
41-3	記載整備。
41-4	誤記の訂正。
42-1	院内の組織名変更及び人事異動のため(3-1及び4-1と同じ)
43-1	GCV製剤(デノシン)添付文書が変更されたため。
44-1	論文が発表されたため(6-1と同じ)。
44-2	筑波大学における臨床研究の総括責任者及び筑波大学の組織名が変更されたため。
45-1	血清型によりHLA適合を判断することを明確化した(7-1と同じ)。
45-2	記載整備。
46-1	初回Add-backのスケジュールを変更したため(5-1と同じ)。
46-2	免疫系再構築後6ヵ月及び1年に実施する検査・観察は臨床研究終了後となるので、長期フォローアップの日程を明確化した(33-1と同じ)。
46-3	記載整備。
47-1	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の場合には、医師の判断により移植できることとしたため(7-3と同じ)。
48-1	院内の組織名変更及び人事異動のため(3-1及び4-1と同じ)
49-1	CD34陽性細胞調製手順変更のため(19-1と同じ)

49-2	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 の場合には、医師の判断により移植できることとしたため (5-3 と同じ)。
49-3	記載整備。
50-1	記載整備。
51-1	院内の組織名変更及び人事異動のため (3-1 及び 4-1 と同じ)