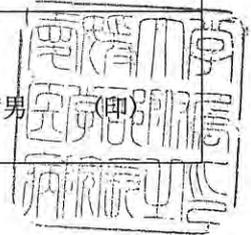


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 27 年 3 月 6 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 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



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

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 	
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）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	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
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 大学教員	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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

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 27年2月18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、今回の変更は研究者の役職、研究実施期間の延長であり、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 

研 究 の 区 分	<u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 目 的	<p>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。</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>a) 本遺伝子治療の安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態</p> <p>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)</p> <p>c) 免疫機能解析</p> <p>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す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</p>

	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3月6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 2. 実施期間及び目標症例数 3. 外部共同研究者 峰野純一氏の役割一部を修正	別紙1のとおり 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	別紙1のとおり 承認日から4年間 LAM-PCRに関する技術 提供
変 更 理 由	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で、期間を2年間延長した。 3. 役割の一部を記載整備		
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	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性症候群の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。		

(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. 大学等にあつては、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。

MS8-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)

2015 年 2 月 3 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 15 日作成) 第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 2.1 版 (2015 年 2 月 3 日作成) 第 2.1 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由																																																																																																
表紙 表紙		版数の更新																																																																																																	
12 頁 12 頁	<table border="1"> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </table>	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	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	<table border="1"> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </table>	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	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	職名の変更																																																																																				
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																																																																																																	
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																																																																																																	
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																																																																																																	
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																																																																																																	
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																																																																																																
74 頁、9 行目 74 頁、9 行目	<p>初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)</p> <ol style="list-style-type: none"> 同意取得 (二次登録) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度 Performance status 臨床検査型) <table border="1"> <tr> <th colspan="2">血液生化学的検査</th> <th colspan="2">血液学的検査</th> <th colspan="2">尿検査</th> </tr> <tr> <td>AST (GOT)</td> <td>尿酸 (UA)</td> <td>白血球数 (WBC)</td> <td>尿定性</td> <td>糖・蛋白・潜血)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT)</td> <td>血糖値</td> <td>白血球分画</td> <td>尿沈査</td> <td>(糖・蛋白・潜血)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>総ビリルビン (T-Bil)</td> <td>赤血球数 (RBC)</td> <td>ヘマトクリット (Ht)</td> <td>尿沈査</td> <td>(赤血球・白血球)</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>総蛋白 (TP)</td> <td>ヘマトクリット (Ht)</td> <td>血小板数</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>γ-GTP</td> <td>アルブミン (Alb)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Na</td> <td>尿酸窒素 (BUN)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>K</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	血液生化学的検査		血液学的検査		尿検査		AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	糖・蛋白・潜血)		ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	尿沈査	(糖・蛋白・潜血)		ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	ヘマトクリット (Ht)	尿沈査	(赤血球・白血球)	LDH	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)	血小板数			γ-GTP	アルブミン (Alb)					Na	尿酸窒素 (BUN)					K						<p>初回 TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与前検査 (day 0)</p> <ol style="list-style-type: none"> 同意取得 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度 Performance status 臨床検査 <table border="1"> <tr> <th colspan="2">血液生化学的検査</th> <th colspan="2">血液学的検査</th> <th colspan="2">尿検査</th> </tr> <tr> <td>AST (GOT)</td> <td>尿酸 (UA)</td> <td>白血球数 (WBC)</td> <td>尿定性</td> <td>糖・蛋白・潜血)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT)</td> <td>血糖値</td> <td>白血球分画</td> <td>尿沈査</td> <td>(糖・蛋白・潜血)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>総ビリルビン (T-Bil)</td> <td>赤血球数 (RBC)</td> <td>ヘマトクリット (Ht)</td> <td>尿沈査</td> <td>(赤血球・白血球)</td> </tr> <tr> <td>LDH</td> <td>総蛋白 (TP)</td> <td>ヘマトクリット (Ht)</td> <td>血小板数</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>γ-GTP</td> <td>アルブミン (Alb)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Na</td> <td>尿酸窒素 (BUN)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>K</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	血液生化学的検査		血液学的検査		尿検査		AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	糖・蛋白・潜血)		ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	尿沈査	(糖・蛋白・潜血)		ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	ヘマトクリット (Ht)	尿沈査	(赤血球・白血球)	LDH	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)	血小板数			γ-GTP	アルブミン (Alb)					Na	尿酸窒素 (BUN)					K						記載整備のため
血液生化学的検査		血液学的検査		尿検査																																																																																															
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	糖・蛋白・潜血)																																																																																															
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	尿沈査	(糖・蛋白・潜血)																																																																																															
ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	ヘマトクリット (Ht)	尿沈査	(赤血球・白血球)																																																																																														
LDH	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)	血小板数																																																																																																
γ-GTP	アルブミン (Alb)																																																																																																		
Na	尿酸窒素 (BUN)																																																																																																		
K																																																																																																			
血液生化学的検査		血液学的検査		尿検査																																																																																															
AST (GOT)	尿酸 (UA)	白血球数 (WBC)	尿定性	糖・蛋白・潜血)																																																																																															
ALT (GPT)	血糖値	白血球分画	尿沈査	(糖・蛋白・潜血)																																																																																															
ALP	総ビリルビン (T-Bil)	赤血球数 (RBC)	ヘマトクリット (Ht)	尿沈査	(赤血球・白血球)																																																																																														
LDH	総蛋白 (TP)	ヘマトクリット (Ht)	血小板数																																																																																																
γ-GTP	アルブミン (Alb)																																																																																																		
Na	尿酸窒素 (BUN)																																																																																																		
K																																																																																																			

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

108 頁、下 1 行目 108 頁、下 1 行目	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Cl Ca</td> <td style="width: 33%;">クレアチニン (Cr)</td> <td style="width: 33%;">免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)</td> </tr> </table> <p>5) 画像診断 ・胸部 X 線検査^{※1)}、心臓超音波検査 6) 12 誘導心電図^{※1)} 7) 血液像検査 (末梢血) 8) 骨髄検査 染色体異常が認められる場合には、染色体検査等も併せて実施すること (骨髄穿刺不能例、リスクを伴う場合は除く) 9) TCR 遺伝子導入 T リンパ球血中動態^{※1)} ・リアルタイム PCR、テトラマー解析 10) 免疫機能解析^{※1)} ・テトラマー解析、ELISPOT アッセイ、細胞内サイトカイン染色 11) WT1 抗原発現検査^{※2)} ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて 12) LAM-PCR 13) 長期保存用検体の採血 ※1) : TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与開始 3 日以内の検査結果利用を可とする。 ※2) : TCR 遺伝子導入 T リンパ球投与開始 7 日以内の検査結果利用を可とする。</p>	Cl Ca	クレアチニン (Cr)	免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">K Cl Ca</td> <td style="width: 33%;">尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)</td> <td style="width: 33%;">血小板数</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)</td> </tr> </table> <p>5) 画像診断 ・胸部 X 線検査、心臓超音波検査 6) 12 誘導心電図 7) 血液像検査 (末梢血) 8) 骨髄検査 染色体異常が認められる場合には、染色体検査等も併せて実施すること (骨髄穿刺不能例、リスクを伴う場合は除く) 9) TCR 遺伝子導入 T リンパ球血中動態 ・リアルタイム PCR、テトラマー解析 10) 免疫機能解析 ・テトラマー解析、ELISPOT アッセイ、細胞内サイトカイン染色 11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて 12) LAM-PCR 13) 長期保存用検体の採血 14) 二次登録</p>	K Cl Ca	尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)	血小板数			免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)	
Cl Ca	クレアチニン (Cr)	免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)										
K Cl Ca	尿素窒素 (BUN) クレアチニン (Cr)	血小板数										
		免疫血清 C 反応性蛋白 (CRP)										
134 頁、下 3 行目 134 頁、下 3 行目	<p>第 2.0 版 作成年月日：2014 年 8 月 15 日</p> <p>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</p>	<p>第 2.1 版 作成年月日：2015 年 2 月 3 日</p> <p>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</p>	版数の更新									
134 頁、下 1 行目 134 頁、下 1 行目	<p>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</p>	<p>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</p>	職名の変更									
135 頁、ヘッダー 135 頁、ヘッダー	<p>第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML</p>	<p>第 2.1 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML</p>	版数の更新									
136 頁、ヘッダー 136 頁、ヘッダー	<p>第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML</p>	<p>第 2.1 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML</p>	版数の更新									

2015年2月3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 1.5 版 (2014 年 8 月 15 日作成) 第 1.5 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 1.6 版 (2015 年 2 月 3 日作成) 第 1.6 版：平成 27 年 2 月 3 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由 版数の更新
22 頁 22 頁	2010 年 7 月 16 日現在 研究者の略歴及び研究業績	2015 年 2 月 3 日現在 研究者の略歴及び研究業績	職名の変更のため
ふりがな	かげ やま しん いち	かげ やま しん いち	かげ やま しん いち
氏名	影山 慎一	影山 慎一	影山 慎一
所属・職名	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	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	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
学歴 (大学)	三重大学・医学部・1981 年卒	三重大学・医学部・1981 年卒	三重大学・医学部・1981 年卒
勤務歴	1985 年 4 月 ~ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ~ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ~ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ~ 現在：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ~ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長	1985 年 4 月 ~ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ~ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ~ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ~ 現在：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ~ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長	1985 年 4 月 ~ 1987 年 6 月：恩賜財団済生会松阪総合病院 内科・医員 1987 年 4 月 ~ 2005 年 3 月：三重大学医学部附属病院 第二内科・助手 2005 年 4 月 ~ 2007 年 3 月：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・助教授 2007 年 4 月 ~ 2014 年 12 月：同・准教授 (呼称変更) 2010 年 6 月 ~ 現在：(兼) 三重大学医学部附属病院 外来化学療法部・部長 2015 年 1 月 ~ 現在：三重大学大学院遺伝子・ 免疫細胞治療学講座・教授

2010年 7月 16日現在

研究者の略歴及び研究業績

ふりがな	いけ だ ひろ あき
氏名	池 田 裕 明
所属・職名	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
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒
勤務歴	1996年 4月 ~ : 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 1999年 1月 1999年 2月 ~ : 米国ワシントン大学医学部・リサーチア 2004年 2月 ソシエイト 2004年 3月 ~ : 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御 2006年 8月 分野・助教授 2006年 9月 ~ : 三重大学大学院医学系研究科がんワクタ 2009年 4月 ソ講座 准教授 2009年 5月 ~ : 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 現在 准教授

2015年 2月 3日現在

研究者の略歴及び研究業績

ふりがな	いけ だ ひろ あき
氏名	池 田 裕 明
所属・職名	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
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒
勤務歴	1996年 4月 ~ : 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 1999年 1月 1999年 2月 ~ : 米国ワシントン大学医学部・リサーチア 2004年 2月 ソシエイト 2004年 3月 ~ : 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御 2006年 8月 分野・助教授 2006年 9月 ~ : 三重大学大学院医学系研究科がんワクタ 2009年 4月 ソ講座 准教授 2009年 5月 ~ : 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 2014年 12月 准教授 2015年 1月 ~ : 同・教授 現在

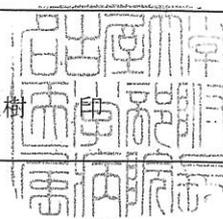
職名の変更のため

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成27年3月20日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 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



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

(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29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 	
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・病院助教	被験者の診療
外部共同研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	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 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
	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
	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	<p>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27年2月16日から平成27年2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。</p>	
	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	<p><u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究</p>
研究の目的	<p>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。</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>a) 本遺伝子治療の安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態</p> <p>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)</p> <p>c) 免疫機能解析</p> <p>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す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。</p>
対象疾患	<p>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</p>

変 更 時 期	平成27年2月20日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究期間の更新 ・ 研究分担者及び共同研究者の職名変更 ・ 変更に伴う本文中の記載の整備 	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	5名の患者より同意取得、HLA検査を実施し、2名が一次登録された。1例目は一次登録後に患者から同意撤回された。2例目は二次登録を行い、平成27年2月23日に第1回目のTCR遺伝子導入Tリンパ球輸注を実施し、今後、2回目の輸注を行う予定である。		

(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. 大学等にあつては、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 (名古屋大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2015 年 1 月 29 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 20 日作成)	変更後：第 2.1 版 (2015 年 1 月 29 日作成)	変更理由																								
表紙 表紙	第 2.0 版：平成 26 年 8 月 20 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 1 月 29 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新																								
12 頁 12 頁	<table border="1"> <thead> <tr> <th>寺倉 精太郎</th> <th>名古屋大学医学部附属病院 血液内科・医員</th> <th>被験者の診療</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>珠玖 洋</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者</td> </tr> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	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	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 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	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>寺倉 精太郎</th> <th>名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教</th> <th>被験者の診療</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>珠玖 洋</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の製造及び 品質管理者</td> </tr> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教	被験者の診療	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 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	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	職名の変更
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																									
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 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																									
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																									
寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・病院助教	被験者の診療																									
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 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																									
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																									
70 頁、8 行目 70 頁、8 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、下 1 行目 108 頁、下 1 行目	(バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2014 年 12 月 2 日)	(バイオ先端介入研究専門審査委員会 承認日： 2015 年 1 月 29 日)	新たに審査・承認を受けるため																								

2015年1月29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 1.3 版 (2014 年 8 月 20 日作成) 第 1.3 版：平成 26 年 8 月 20 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 1.4 版 (2015 年 1 月 29 日作成) 第 1.4 版：平成 27 年 1 月 29 日 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由 版数の更新
表紙 表紙	西暦 2011年12月1日現在 研究者の略歴及び研究業績	西暦 2015年1月29日現在 研究者の略歴及び研究業績	職名の更新のため
11 頁 11 頁	西暦 2011年12月1日現在 研究者の略歴及び研究業績	西暦 2015年1月29日現在 研究者の略歴及び研究業績	
ふりがな	てらくら せいたろう	てらくら せいたろう	
氏名	寺倉 精太郎	寺倉 精太郎	
所属・職名	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 医員	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 病院助教	
学歴 (大学)	名古屋大学 医学部 西暦 1997年卒	名古屋大学 医学部 西暦 1997年卒	
勤務歴	西暦 1997年 4月 ~ 西暦2003年 3月：名古屋第一赤十字病院 嘱託研修医・血液内科 西暦 2003年 4月 ~ 西暦2006年 5月：名古屋大学大学院 医学系研究科 博士課程 西暦 2006年 6月 ~ 西暦2008年 3月：名古屋大学大学院 医学系研究科 COE研究員 西暦 2008年 4月 ~ 西暦2008年 8月：名古屋大学大学院 医学系研究科 客員研究員 西暦 2008年 9月 ~ 西暦2011年 9月：Fred Hutchinson Cancer Research Center (米国) 西暦 2011年10月 ~ 現在 ：名古屋大学医学部附属 病院 血液内科 医員	西暦 1997年 4月 ~ 西暦2003年 3月：名古屋第一赤十字病院 嘱託研修医・血液内科 西暦 2003年 4月 ~ 西暦2006年 5月：名古屋大学大学院 医学系研究科 博士課程 西暦 2006年 6月 ~ 西暦2008年 3月：名古屋大学大学院 医学系研究科 COE研究員 西暦 2008年 4月 ~ 西暦2008年 8月：名古屋大学大学院 医学系研究科 客員研究員 西暦 2008年 9月 ~ 西暦2011年 9月：Fred Hutchinson Cancer Research Center (米国) 西暦 2011年10月 ~ 西暦2014年 3月：名古屋大学医学部附属 病院 血液内科 医員 西暦 2014年 4月 ~ 現在 ：同・病院助教	

2010年 7月 16日現在		2015年 1月 29日現在	
研究者の略歴及び研究業績		研究者の略歴及び研究業績	
ふりがな	いけ だ ひろ あき	いけ だ ひろ あき	
氏名	池田 裕 明	池田 裕 明	
所属・職名	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・ <u>准教授</u>	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・ <u>教授</u>	
学歴 (大学)	長崎大学・医学部・1990年卒	長崎大学・医学部・1990年卒	
勤務歴	1996年 4月 ~ 1999 年 1月 : 三重大学医学部付属病院第二内科・医員 1999年 2月 ~ 2004 年 2月 : 米国ワシントン大学医学部・リサーチ 年 2月 ソシエイト 2004年 3月 ~ 2006 年 8月 : 北海道大学遺伝子橋間御研究所免疫制御 分野・助教授 2006年 9月 ~ 2009 年 4月 : 三重大学大学院医学系研究科がんワクテ ン治療学講座 准教授 2009年 5月 ~ 現 在 : 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	1996年 4月 ~ 1999 年 1月 : 三重大学医学部付属病院第二内科・医員 1999年 2月 ~ 2004 年 2月 : 米国ワシントン大学医学部・リサーチ 年 2月 ソシエイト 2004年 3月 ~ 2006 年 8月 : 北海道大学遺伝子橋間御研究所免疫制御 分野・助教授 2006年 9月 ~ 2009 年 4月 : 三重大学大学院医学系研究科がんワクテ ン治療学講座 准教授 2009年 5月 ~ 2014 年 12月 : 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 2015年 1月 ~ 現 在 : 同 教授	職名の変更のため

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年1月18日

厚生労働大臣 殿
 (文部科学大臣)

実 施 設	所在地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98 (郵便番号 470-1192)
	名称	藤田保健衛生大学病院 (電話番号 0562-93-2111)
	代表者 役職名・氏名	藤田保健衛生大学病院 病院長 湯澤 由紀夫 (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	藤田保健衛生大学医学部 血液内科 教授 恵美 宣彦



(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	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	所属機関・ 部局・職	藤田保健衛生大学医学部血液内科 教授	
	氏 名	恵美 宣彦 	
実施の場所	所 在 地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	名 称	藤田保健衛生大学病院	
	連 絡 先	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（電話番号 0562-93-2111）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	被験者の診療
	山本 幸也	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・講師	被験者の診療
	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 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
	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
	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

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平成26年11月10日付けで審査依頼があり、藤田保健衛生大学遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会を持ち回り審議を行った。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
	藤田保健衛生大学 遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会 副委員長（委員長代行）	松浦 晃洋 

研究の区分	<u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>本臨床研究は、薬物療法等の標準的な治療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。</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>a) 本遺伝子治療の安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) TCR遺伝子導入Tリンパ球の血中動態</p> <p>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)</p> <p>c) 免疫機能解析</p> <p>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す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。</p>

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18日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究に必要なTCR遺伝子遺伝子Tリンパ球を確保す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、別紙1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	<p>遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成27年1月18日現在、多施設共同研究として3例の急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対して、遺伝子治療を実施している。遺伝子治療臨床研究期間の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。今後も慎重に安全を評価しながら実施する。</p>		

(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. 大学等にあつては、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。

遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会審議概要

申請日 平成 26 年 11 月 10 日
申請者 恵美宣彦（血液内科、教授）、赤塚美樹（血液内科、教授）
申請課題 「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」
委員長代行 松浦晃洋
審査委員 佐藤 芳、土田邦博、赤塚大樹、伊藤弘子、石井潤一、吉川哲史、近藤一直、市原慶和、長谷川みどり

「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」の実施計画書等の改訂について審議された。

迅速審査のため持ち回りで本申請について審査することとなった。

改訂点については、原案どおり承認することとなった。

佐藤 芳	承認する
土田 邦博	承認する
赤塚 大樹	承認する
伊藤 弘子	承認する
石井 潤一	承認する
吉川 哲史	承認する
近藤 一直	承認する
市原 慶和	承認する
長谷川みどり	承認する

以上

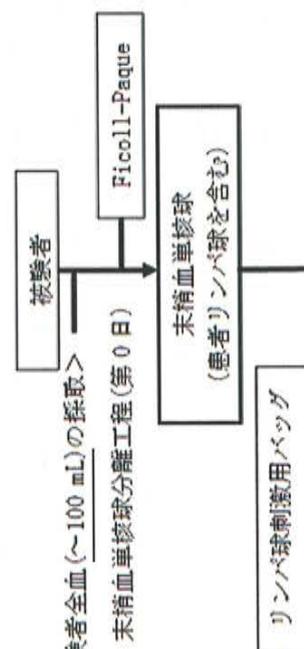
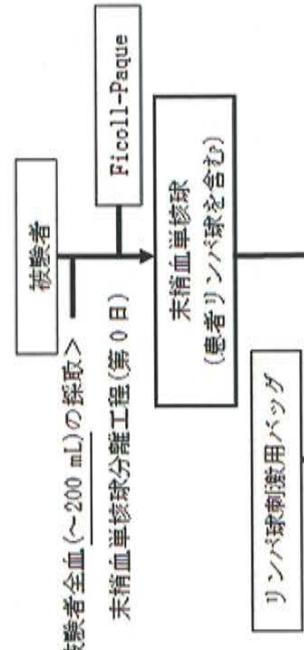
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究
別紙 1: 新旧対照表 (藤田保健衛生大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

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) 第 1.6 版：平成 25 年 5 月 1 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 2.0 版 (2014 年 8 月 15 日作成) 第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由
表紙 表紙 6 頁～9 頁 6 頁～9 頁	目次 (省略) <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	目次 (省略) <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	版数の更新 本文の変更に合 わせて適宜修正
12 頁 12 頁	峰野 純一 タカラバイオ 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	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	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	レトロウイルス 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	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	臨床試験の情報 追加のため

MS3-WT1-sTCR 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

18 頁、18 行目 18 頁、下 14 行目	<p>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)。</p>	<p>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)。</p>	同上
50 頁、13 行目 50 頁、12 行目 19 行目	<p>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・・・</p> <p>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) 欠損症のイタリヤでの遺伝子治療においては、10 例中 8 例で酵素補充療法が必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されている (70)。</p>	<p>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・・・</p> <p>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)、ウイコット・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)。</p> <p>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) 欠損症のイタリヤ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ている (75)。さらに最近の報告では、イタリヤでは 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 例で酵素補充療法が必要がなくなり、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 5 例のうち 4 例においても、グロブリン補充療法が必要がなくなり、白血病患者を維持して長期間寛解の状態を保っている。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)。</p>	臨床試験の情報追加のため
53 頁 54 頁	<p><被験者全血 (~100 mL) の採取></p> 	<p><被験者全血 (~200 mL) の採取></p> 	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	<p>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。</p>	<p>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。</p>	同上
63 頁、3 行目 64 頁、3 行目	<p>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</p>	<p>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</p>	記載整備のため

<p>67 頁、下 11 行目 68 頁、下 11 行目</p>	<p>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ち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。</p>	<p>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ち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。</p>	<p>67 頁、下 11 行目 68 頁、下 11 行目</p>	<p>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・・・</p>	<p>併用禁止薬及び併用制限薬の設定変更のため</p>
<p>68 頁、下 13 行目 69 頁、下 15 行目</p>	<p>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まない被験者 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 (プレドニゾン換算にて 0.5mg/kg/day 以上) を使用している被験者</p>	<p>同上</p>	<p>68 頁、下 13 行目 69 頁、下 15 行目</p>	<p>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まない被験者 2) 局所投与を除く免疫抑制剤を使用している被験者</p>	<p>同上</p>
<p>70 頁、6 行目 71 頁、3 行目</p>	<p>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。</p>	<p>1 回あたりの採血量変更のため</p>	<p>70 頁、6 行目 71 頁、3 行目</p>	<p>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。 * ただし、体重 40kg 以下の被験者については最大採血量を 150mL とする。</p>	<p>1 回あたりの採血量変更のため</p>
<p>71 頁、下 9 行目 72 頁、下 12 行目</p>	<p>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ン換算にて 0.5 mg/kg/day 以下、</p>	<p>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 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安全性・試験薬の有効性に影響を及ぼす可能</p>	<p>71 頁、下 9 行目 72 頁、下 12 行目</p>	<p>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)</p>	<p>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 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安全性・試験薬の有効性に影響を及ぼす可能</p>

	<p>ヒドロコルチゾンとして2.0 mg/kg/day 以下とする。</p>	<p>性は低いと判断し、これら設定を削除することとした</p>													
<p>72 頁、15 行目 73 頁、4 行目</p>	<p>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</p>	<p>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、骨髄像はその限りでない。 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)、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</p>	<p>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</p>												
<p>72 頁 73 頁</p>	<table border="1"> <tr> <th>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>尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)</td> </tr> </table>	血液生化学的検査	血液学的検査	尿検査	AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	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)	尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)	<table border="1"> <tr> <th>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>尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)</td> </tr> </table>	血液生化学的検査	血液学的検査	尿検査	AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	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)	尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)	<p>記載整備のため</p>
血液生化学的検査	血液学的検査	尿検査													
AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	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)	尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)													
血液生化学的検査	血液学的検査	尿検査													
AST (GOT) ALT (GPT) ALP LDH γ-GTP Na K Cl Ca	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)	尿定性 (糖・蛋白・潜血) 尿沈査 (赤血球・白血球)													
<p>74 頁、下 13 行目 75 頁、12 行目</p>	<p>11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現</p>	<p>11) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて</p>	<p>同上</p>												
<p>77 頁、下 12 行目 78 頁、8 行目 82 頁、9 行目 82 頁、下 10 行目</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ PCR 法による WT1 発現</p>	<p>10) WT1 抗原発現検査 ・ RT-PCR 法による WT1 発現 (末梢血、骨髄*) *1 骨髄は必要に応じて</p>	<p>同上</p>												
<p>87 頁、14 行目 87 頁、下 2 行目</p>	<p>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.g)。</p>	<p>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.g)。</p>	<p>誤記修正</p>												

<p>94 頁、6 行目 94 頁、下 13 行目</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) メモロandum/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/研究事務局長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には報告する。</p>	<p>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</p>
<p>97 頁、1 行目 98 頁、1 行目</p>	<p>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. <u>J Clin Oncol</u> 29(7):917-924, 2011.</p> <p>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.</p>	<p>臨床試験の情報追加のためなお、本文中に引用した文献番号についても適宜修正を行った。</p>
<p>100 頁、下 13 行目 101 頁、下 12 行目</p>	<p>70. Williams DA. An international conversation on Stem Cell Gene Therapy. 4th Stem Cell Conference on Stem Cell Gene Therapy, Thessaloniki, Greece, 13-17 September 2007. <u>Mol Ther</u> 15(12):2058-2059, 2007.</p> <p>71. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. <u>Lancet</u> 371:2044-2047, 2008.</p> <p>72. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, et al. Gene Therapy of Chronic Granulomatous Disease: The Engraftment Dilemma. <u>Mol Ther</u> 19(1):28-35, 2011.</p>	<p>同上</p>

MS3-WT1-sTCR 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

		<p>73. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, et al. Gene Therapy for primary immunodeficiencies. Hum Gene Ther 23(7):668-675, 2012.</p> <p>74. Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, et al. Development of novel efficient SIN vectors with improved safety feature for Wiskott-Aldrich Syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm 8:1525-1537, 2011.</p>	
106 頁 108 頁	第 16 版 作成年月日：2013 年 5 月 1 日	版数の更新	
117 頁、15 行目 119 頁、15 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
117 頁、下 5 行目 119 頁、下 4 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ことがあることを明確にするため
117 頁、下 1 行目 120 頁、3 行目	第 I 段階：T リンパ球への TCR 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「W1」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A*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 リンパ球への TCR 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「W1」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A*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。なお、体重が 40kg 以下の患者さまについては安全のため最大採血量を 150ml としています。	採血量変更のため
122 頁、下 6 行目 124 頁、下 3 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
125 頁、8 行目 127 頁、12 行目	-	また、アメリカの国立衛生研究所で行われた MAGE-A3/12 抗原を認識する TCR 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り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	臨床試験の情報追加のため

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

		<p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>125 頁、8 行目 127 頁、下 5 行目</p>	<p>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。</p>	<p>また、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。</p>	<p>同上</p>
<p>127 頁、8 行目 129 頁、下 5 行目</p>	<p>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。</p>	<p>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、ウイスコット・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) 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。</p>	<p>同上</p>
<p>132 頁 135 頁 133 頁 136 頁</p>	<p>—</p>	<p>第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML</p>	<p>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</p>

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成27年3月18日

厚生労働大臣 殿
 (文部科学大臣)

実施施設	所在地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98 (郵便番号 470-1192)
	名称	藤田保健衛生大学病院 (電話番号 0562-93-2111)
	代表者 役職名・氏名	藤田保健衛生大学病院 病院長 湯澤 由紀夫 (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	藤田保健衛生大学医学部 血液内科 教授 恵美 宣彦



(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	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	所属機関・ 部局・職	藤田保健衛生大学医学部血液内科 教授	
	氏 名	恵美 宣彦 	
実施の場所	所 在 地	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（郵便番号 470-1192）	
	名 称	藤田保健衛生大学病院	
	連 絡 先	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98（電話番号 0562-93-2111）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	被験者の診療
	山本 幸也	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・講師	被験者の診療
	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 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
	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
	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

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切と認める理由	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平成27年2月18日付けで審査依頼があり、藤田保健衛生大学遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会で開催された審議を行った。変更点が極軽微のため委員長決裁で進めることとなった。改訂点については、原案どおり承認することとなった。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	藤田保健衛生大学 遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究審査委員会 副委員長（委員長代行）	松浦 晃洋 

研究の区分	<u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>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。</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>a) 本遺伝子治療の安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>2) 副次評価項目</p> <p>a) TCR遺伝子導入Tリンパ球の血中動態</p> <p>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）</p> <p>c) 免疫機能解析</p> <p>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す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。</p>

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3月18日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験の実施期間延長 ・ 研究担当者の職名変更 ・ 版数の変更 	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、別紙1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	<p>遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成 27 年 3 月 18 日現在、多施設共同研究として 3 例の急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対して、遺伝子治療を実施し経過観察している。遺伝子治療臨床研究期間の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。今後も慎重に安全を評価しながら実施する。</p>		

(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. 大学等にあつては、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。

遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会審議概要

申請日 平成 27 年 2 月 18 日
申請者 恵美宣彦（血液内科、教授）、赤塚美樹（血液内科、教授）
申請課題 「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」
委員長代行 松浦晃洋
審査委員 佐藤芳、土田邦博、赤塚大樹、伊藤弘子、石井潤一、吉川哲史、近藤一直、市原慶和、長谷川みどり

「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」の計画書の改訂について審議された。変更点が極軽微のため委員長決裁で進めることとなった。

改訂点については、原案どおり承認することとなった。

以上

2015 年 2 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 2.0 版 (2014 年 8 月 15 日作成) 第 2.0 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更後：第 2.1 版 (2015 年 2 月 15 日作成) 第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	変更理由																		
表紙 表紙			版数の更新																		
12 頁 12 頁	<table border="1"> <tr> <td>赤塚 美樹</td> <td>藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授</td> <td>被験者の診療</td> </tr> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管理 責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </table>	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	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 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	<table border="1"> <tr> <td>赤塚 美樹</td> <td>藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授</td> <td>被験者の診療</td> </tr> <tr> <td>影山 慎一</td> <td>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</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の品質管 理責任者</td> </tr> <tr> <td>池田 裕明</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> </table>	赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	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	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	職名の変更
赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・准教授	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 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																			
赤塚 美樹	藤田保健衛生大学医学部 血液内科・臨床教授	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																			
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																			
70 頁、5 行目 70 頁、5 行目	<p>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。</p>		臨床試験の実施 期間延長のため																		
108 頁、下 1 行目 108 頁、下 1 行目	<p>第 2.0 版 作成年月日：2014 年 8 月 15 日</p>		版数の更新																		
134 頁、11 行目 134 頁、11 行目	<p>赤塚 美樹：藤田保健衛生大学医学部 血液内科 准教授</p>	<p>美樹：藤田保健衛生大学医学部 血液内科 臨床教授</p>	職名の変更																		
134 頁、下 3 行目 134 頁、下 3 行目	<p>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</p>	<p>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</p>	職名の変更																		
134 頁、下 1 行目 134 頁、下 1 行目	<p>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</p>	<p>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</p>	職名の変更																		

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

135 頁、ヘッダー 135 頁、ヘッダー	第 20 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 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 20 版：平成 26 年 8 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	第 2.1 版：平成 27 年 2 月 15 日作成 計画書 No. siTCR-WT1-AML	版数の更新

