遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請書

平成 27 年 4 月 30 日

厚生労働大臣 殿 (文部科学大臣)

実	所 在 地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
施施	名 称	国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567	
設	代 表 者 役職名・氏名	国立がん研究センター 理事長 堀田 知光	国内がん師

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の変更に対する意見を求めます。

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
													国立がん研究センター中央病院
ハラ	プロタ	イプ	一致	ドナー	- 由来	(丁細	胞除	去造」	血幹絲	田胞移	植後	のHSV	造血幹細胞移植科
-TK遺伝子導入Tリンパ球 "Add-back"療法									病棟医長				
													山下卓也

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書

(郊回申請年月日) 平成20年6月9日

研	究	0		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遺伝子リンパ球"Add-back"療法							
研	究	実	施	期	間	平成21年5月11日 から 平成37年12月19日 (遺伝子治療終了日 平成22年12月20日 から 15年	F)						

総	所属部局の所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地王	丁目1番1号			
括責任	所属機関・部局・職	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 病棟医長				
者	氏 名	山下 卓也				
実施	所 在 地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地	也五丁目1番1号			
の場所	名称	国立がん研究センター中央病院				
	連 絡 先	(電話番号) 03-3542-2511				
	氏 名	所属機関・部局・職	役割			
総括	吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任 者			
責任者	青木一教	国立がん研究センター研究所遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任 者			
以外の	飛内賢正					
研究者	黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療			
	金成元	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療			
	福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長	投与患者の診療			

田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長	投与患者の診療
吉村清	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野 分野長 先端医療科	長期追跡調査の検体の解析
峰野純一	タカラバイオ株式会社 常務取締役 バイオ産業支援事業部門本部長	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

審査委員会の開催状況 及び実施計画の変更を 適 当 と 認 め る 理 由 以下のように医学的にも科学的にも問題なく、迅速審査により承認が妥当であると判断した。

議論すべき実質的な変更内容は追跡期間の変更(生涯から15年間へ短縮)であるが、FDAガイダンス、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」との整合性も問題ない。さらに、本遺伝子治療は造血幹細胞ではなくTリンパ球への遺伝子導入であることを考慮すれば、変更は適当であると認められる。なお、15年目以降も紹介施設などとの連携をとりながら遺伝子治療に関連する有害事象などの発生時には担当医(あるいは当該診療科)に連絡が来るような体制構築をとることが望ましい旨を研究者に通知し、体制構築を研究者が検討している。

診療科)に連絡が来るような体制構築をとることが望 体制構築を研究者が検討している。 審査委員会の長の職名 研究所発がん・予防研究分野 主任分野長 清野 透 (印)

研	究	0	区	分	遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研	究	Ø	目	的	高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen: HLA)ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクターSFCMM-3を用いて単純ヘルペスウイルス1型ーチミジンキナーゼ(herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK)遺伝子を導入した同一ドナー由来のTリンパ球を追加輸注(Add-back)する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討する。 <主要エンドポイント> ・「ハプロタイプー致ドナー由来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」の安全性 ・ HSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後の免疫系再構築並びにGVHD発症頻度及び制御能 <副次的エンドポイント> ・「ハプロタイプー致ドナー由来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」における感染症頻度、無病生存率、及び全般生存率
対	象		疾	患	ヒト白血球抗原 (HLA) 一致又は1抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者
					平成26年10月22日 研究計画書第8.0版

変	更	時	期							
			容	実施計画書における事項	変	更	前	変	更	後
変	更	内		別紙(新旧対照表)のとおり	別紙り	(新旧対照表)	のとお	別紙り	(新旧対照表)	のとお
変	更	理	由	別紙(新旧対照表)のとおり						
今後	後の研	千究 計	十画	被験者登録は終了したが、変見 長期追跡調査を実施する。	更後の記	遺伝子治療臨尿	 床研究実	施計画	回書に基づき被	皮験者の
	これまでの研究結果及び研究結果の公表状況			これまでに2例の登録を行った本研究の治療を受けた患者の変を実施した。その後、重度のの沈静化が確認できた。現在にもう1例は平成23年1月に移植な染症により死亡している。	ち1例 WHD発掘 は研究基	定によりガンミ 朝間を完了し、	/クロビ 長期追	ルを挑跡調査	没与し、期待し ኟ中である。	たGVHD

- 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. 大学等にあっては、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。

新旧対照表

(第7.0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、表 カウ、図トしない) 上段:第7.0 版 下段:第8.0	受更前 (第 7.0 版)				変更後 (第 8.0 版)						
1	表紙											
	P1,下2~1行 P1,下2~1行	作成年月日: 版番号: <u>7.0</u>	平成 <u>24</u> 年 <u>4</u> 月 <u>11</u> 日		作成年月日:平成 <u>26</u> 年 <u>10</u> 月 <u>22</u> 日 版番号: <u>8.0</u>			改訂のため				
2	目次											
	P3-P5 P3-P5	目次			目次 (省略)			改訂により				
3	Ⅱ.1 総括責任者	の氏名			<u>'</u>							
	P7, 5-6 行 P7, 5-6 行		国立がん研究センター! 細胞移植科 医長	中央病院 血液腫	<u>山下卓也</u> 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 造血幹細 胞移植科 <u>病棟</u> 医長			実施体制変更のため				
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、表1 総括責	任者以外の研究	者・協力者との役割分	担					
	P7,表1 P7,表1	氏名 吉田輝彦 青木一教	所属 国立がん研究センタ 一研究所遺伝医学研 究分野 国立がん研究センタ 一研究所遺伝子細胞 治療研究分野	役職 副所長·研究分野 長 研究分野長	氏名 吉田輝彦 青木一教	所属 国立がん研究センタ 一研究所遺伝医学研 究分野 国立がん研究センタ 一研究所遺伝子細胞 治療研究分野	役職 副所長・研究分野 長 研究分野長	実施体制変更のため				

		飛内賢正	国立がん研究センタ	副院長・科長	飛内賢正	国立がん研究センタ	科長		
			一中病院血液腫瘍			一中病院血液腫瘍科			
			科•造血幹細胞移植科		黒澤彩子	国立がん研究センタ	医員		
		<u>山下卓也</u>	国立がん研究センタ	外来・病棟医長		一中央病院造血幹細			
			一中央病院血液腫瘍			胞移植科			
		H >H <<	科・造血幹細胞移植科		金 成元	国立がん研究センタ	医員		
		黒澤彩子	国立がん研究センタ	医員		一中央病院造血幹細			
			一中央病院 <u>血液腫瘍</u>		岩田塚沙	胞移植科 国立がん研究センタ	ın E		
		金 成元	科・造血幹細胞移植科 国立がん研究センタ	医員	福田隆浩	国立かん研究センタ 一中央病院造血幹細	科長		
		立 双儿	一中央病院血液腫瘍			一中天柄院垣皿軒厢			
			科·造血幹細胞移植科		田野崎隆二	国立がん研究センタ	科長		
		 福田隆浩	国立がん研究センタ	副科長	四月剛性一	一中央病院輸血療法	71 12		
		ППНТТП	一中央病院血液腫瘍			科			
			科·造血幹細胞移植科		峰野純一	タカラバイオ株式会	常務取締役		
		田野崎隆二	国立がん研究センタ	副科長		社・バイオ産業支援事	本部長		
			一中央病院 <u>病理科·臨</u>			業部門			
			床検査科			<u> </u>	<u>. </u>		
		峰野純一	タカラバイオ株式会	<u>センター長</u>					
			社・細胞・遺伝子治療						
			センター						
5	VII.1.3.1 レト	ロウイルスべク	クターの安全性						
	P64,下6-8行	また、治療開	始後には患者末梢血中の	の RCR を RT-PCR 法	また、治療開	FDA 及び EMEA の			
	P64,下6-8行	により、最終	add-back後、1ヵ月後	後の14日目及び28					
		日目、3ヵ月1	後の 14 日目、6 ヵ月後の	の 28 日目並びにそ	3 ヵ月後の14 日目、6 ヵ月後の28 日目並びにそれ以後の 参考にして長期				
		れ以後の <u>患者</u>	<u>生存期間中</u> は1年ごとし	に測定する。		は1年ごと <u>及び必要時</u> 0		追跡調査期間を	
					開始5年目時	点で陽性が確認されたな	場合は、6年目から15	変更した。資料	
					年目について	期間を通じて検査を実力	施する (72,73) 。	1-3参照	
6	VIII. 遺伝子治療	景臨床研究の実	施が可能であると判断	した理由	1			,	
	P77, 下 10 行	(3) 本研究総持	舌責任者である平家勇司	は、国立がんセン	(3) 本研究総料	舌責任者である山下卓也	は、東京都立駒込病	実施体制変更の	
	- P78,3 行		行政法人国立がん研究			「 行政法人国立がん研究」		ため	
	P77,下5-8行		院において、細胞療法			幹細胞移植の臨床及び			
			行ってきた。また、19			臨床試験の主任研究者			
			バマ大学遺伝子治療セ			る。本研究についても、			
			スベクター開発に携わ			研究の遂行に携わってい			
<u> </u>	1								

		療臨床研究の研修を行った。前勤務地である国立病院四国がんセンター(現独立行政法人国立病院機構四国がんセンター)では、治験を含む複数の臨床研究に携わった。現在、国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科において細胞療法並びに遺伝子治療の開発研究を行うと共に、固形腫瘍に対する骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植療法の臨床開発に従事している。分担研究者である、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究所において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、山下卓也、黒澤彩子、金成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治験並びに医師主導の臨床試験の実績がある。	る、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がん研究センター研究所において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。飛内賢正、黒澤彩子、金 成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治験並びに医師主導の臨床試験の実績がある。						
7	IX.1.2 本臨床研究の実施手順、4. 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後のフォローアップ								
	P82,下1行 P81,下1行	本研究終了後も、被験者の <u>生存期間中</u> にわたり、追跡 調査を行う。	遺伝子治療終了後 15 年間にわたり、追跡調査を行う(1年毎)。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照					
8	IX.5 実施期間Z	及び目標症例数							
	P91,下5行 P90,下5行	各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後 6 ヵ月迄で、臨床研究終了後 <u>も当該被験者の生存期間</u> にわたり長期追跡調査を実施する。	各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後 6 ヵ月迄で、 <u>遺伝子治療終了後 15 年間</u> にわたり長期追跡調査を実施する <u>(1 年毎)</u> 。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照					
9	IX. 6. 10. 5 研究約	終了後の追跡調査							
	P103,下4-5 行 P102,下4-5 行	遺伝子治療を受けた患者については、本臨床研究終了後 <u>も生存期間中</u> にわたり、以下の項目について追跡調査を 行う。	遺伝子治療を受けた患者については <u>、遺伝子治療終了後15年間</u> にわたり、以下の項目について追跡調査を行う <u>(1年年)</u> 。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を					

				変更した。資料1-3参照
10	IX. 6.6 遺伝子治	療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準		
	P106,下6-15行 P105,下1-15行	本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入Tリンパ球最終Add-back後6ヵ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入Tリンパ球のクローナルな増殖、RCR出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については臨床研究終了後も生存期間中にわたり、国立がん研究センター中央病院にて以下の項目について年1回のフォローアップを行う。 (1) RCR出現の有無 (2) 血中遺伝子導入Tリンパ球比率測定 (3) LAM-PCRによる遺伝子導入Tリンパ球クローナリティーの解析 (4) 転帰(原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)	本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入 T リンパ球最終 Add-back 後 6 ヵ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入 T リンパ球のクローナルな増殖、RCR 出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については遺伝子治療終了後 15 年間にわたり、国立がん研究センター中央病院にて以下の項目について年 1 回の追跡調査を行う(最終 Add-back 施行時を起点に最初の 5 年間は 1 年毎及び必要時に以下の(1) から(4)の検査・観察を行い、6年目から 15 年目までは(4)の観察を行う)。 (1) RCR 出現の有無 (2) 血中遺伝子導入 T リンパ球比率測定 (3) LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティーの解析 (4) 転帰(原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)ただし、追跡調査開始 5 年目時点で(1)が陽性又は、(3)でクローナリティーが観察された場合は 6 年目から 15 年目について、(1) は期間を通じて、(3) はクローナリティーが認められなくなるまで検査を実施する。	参考にして長期 追跡調査期間を
11	XI.2 引用文献			
	P125, 下 10-11 行 P125, 下 6-10 行	72. 早川堯夫、山崎修道、延原正弘 編集、バイオ医薬品の品質・安全性評価 第2部、第1章、第1節 レトロウイルスベクター,351-363. (以下省略)	72. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events. 2006. 73. Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products – EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007 74. 早川堯夫、山崎修道、延原正弘 編集、バイオ医薬品の品質・安全性評価 第2部、第1章、第1節 レトロウイルスベクター、351-363. (以下省略)	内容変更に伴い 参考資料が増え たため。
12	XI. 3.1 臨床研究	実施スケジュール(患者)、表 19 臨床研究実施スケジュ・	ール(患者)	
	P128, 右上	患者生存期間中	15 年間	FDA 及び EMEA の

	P128, 右上				ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
13	XI.7 同意説明了	て書(被験者用) 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設	:、担当者 		
	P137,下1-18行 P137,下1-11行	総括責任者: 平家勇司 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長) 分担研究者: 吉田輝彦 (国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長) 青木一教 (国立がん研究センター研究所遺伝子細胞治療分野 研究分野長) 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副院長・科長) 山下卓也 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科外来・病棟医長) 黒澤彩子 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員) 金 成元 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員) 福田隆浩 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員)	総括責任者: 山下卓也 分担研究者: 吉田輝彦 青木一教 飛内賢正 黒澤彩子 金 成元 福田隆隆二	(国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 病棟医長) (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研 究分野長) (国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療分野 研究分野 長) (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医員) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長) (国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長)	実施体制変更のため
14	XI.7 同意説明 5	<u>副</u> 科長) 田野崎隆二(国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長) て書(被験者用) 9.4 治療スケジュールと検査項目			

P157, 表下 P157, 表下	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。	最初の1年間は2~3回、それ以降は <u>、最後の追加輸注後</u> 15年が経過するまで、1年ごとに診察・検査があります。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
P158,下10-12 行 P158,下10-12 行	最後の追加輸注(Add-back)から約6ヵ月間は、定期的な受診により診察・検査を受けていただき臨床研究は終了となりますが、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のための受診をお願いいたします。	最後の追加輸注(Add-back)から約6ヵ月間は、定期的な受診により診察・検査を受けていただき <u>遺伝子治療は</u> 終了となりますが、それ以降も最初の1年間は2~3回、2年目から15年目までは毎年1回、長期フォローアップのための受診をお願いいたします。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
P159, 上 8-9 行 P159, 上 8-9 行	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のための診察・検査となります。	それ以降、最初の1年間は2~3回、2年目から <u>15年目まで</u> は毎年1回、長期フォローアップのための診察・検査となります。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
P159,下1-3行 P159,下1-3行	臨床研究が終了した後の毎年1回のフォローアップ検査で、レトロウイルスベクターが増殖していないことの検査も行います。	遺伝子治療が終了した後も、最後の追加輸注後 15 年まで 毎年1回行うフォローアップ検査の中で、レトロウイルス ベクターが増殖していない事を確認する検査を行います。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
P160, 表上 P160, 表上	研究終了後	最後の追加輸注後 15 年目まで	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を 変更した。資料 1-3参照
P160,下1-4行 P161,上1-4行	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。	それ以降は、最初の1年間は2~3回、2年目から <u>15年目</u> <u>まで</u> 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。	FDA 及び EMEA の ガイドラインを 参考にして長期 追跡調査期間を

				変更した。資料1-3参照		
15	XI.7 同意説明文書(被験者用) 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師					
	P166,下6行- P167,2行 P166,下1行- P167、上6行	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 黒澤彩子 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 飛内賢正 血液腫瘍科	実施体制変更のため		
16	XI.8 同意説明文書(ドナー用) 9. 臨床研究を担当する医師					
	P184, 9-16 行 P184, 10-16 行	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科外来・病棟医長 山下卓也 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 黒澤彩子 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科医員 金 成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 TEL: 03-3542-2511 飛内賢正 血液腫瘍科 病棟医長 山下卓也 造血幹細胞移植科 医員 黒澤彩子 造血幹細胞移植科 医員 金成元 造血幹細胞移植科 科長 福田隆浩 造血幹細胞移植科 科長 田野崎隆二 輸血療法科	実施体制変更のため		