

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告について

【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による
治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告

○ 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書 P. 1

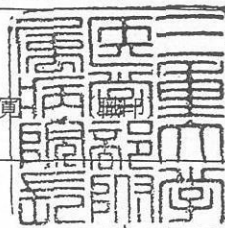
遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請

○ 第一種使用規程承認申請書 P. 17

平成23年 7月 6日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 設	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名 称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5276)
	代 表 者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・竹田 寛



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
MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	国立大学法人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・珠玖 洋

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20年6月9日

研 究 の 名 称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成21年7月17日（承認日）から3年間

総括責任者	所属部局の所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507）	
	所属機関・部局・職	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	
	氏 名	珠玖 洋	
実施の場所	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507）	
	名 称	三重大学医学部附属病院	
	連 絡 先	三重県津市江戸橋二丁目174番地（電話番号 059-232-1111）	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	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	レトロウイルスベクター製剤の品質 管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者、試験登録患者の診療
	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	レトロウイルスベクター製剤の製造 管理責任者、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・ がんワクチン講座・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、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	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・助教	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び 免疫反応の評価、試験登録患者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・教授 三重大学医学部附属病院・ 血液内科、腫瘍内科・科長	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	三重大学医学部附属病院・ がんセンター・准教授、センター長	試験登録患者の診療
	榊屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・准教授	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
	齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・助教	試験登録患者の診療

	大石 晃嗣	三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師	アフェレーシスの管理
	田中 匡介	三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教	試験登録患者の診療
	白石 泰三	三重大学大学院医学系研究科・ 病態解明医学講座・ 腫瘍病理学・教授	病理組織学的診断
	佐藤 永一	東京医科大学・ 人体病理学講座・助教	病理組織学的診断
	大谷 明夫	独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター・ 病理診断科・臨床研究部長	病理組織学的診断
外部協力者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・ 細胞・遺伝子治療センター・センター長	ウイルスベクター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、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

審査委員会の開催状況 及び実施計画の変更を 適 当 と 認 め る 理 由	平成22年11月2日に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の 審査依頼書が提出され、平成22年11月30日、平成23年2月1日及び平成23年6月28日に三 重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、変 更について特に問題はないと判断した。		
	審査委員会の長の職名		氏 名
	三重大学医学部附属病院遺伝子治療 臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・病態解明 医学講座・検査医学分野・教授		登 勉 

研 究 の 区 分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研 究 の 目 的	本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌患者を対象として、腫瘍抗原MAGE-A4をHLA-A2402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により遺伝子導入した自己リンパ球（TCR遺伝子導入リンパ球）輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。 ①主要エンドポイント ・本遺伝子治療の安全性〔有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス（RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕 ②副次エンドポイント ・TCR遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果	
対 象 疾 患	標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌	
変 更 時 期	「共同研究機関である大阪大学及び北野病院に関する実施承認日」以降 大阪大学： 平成23年7月5日 遺伝子治療臨床研究実施計画申請 北野病院： 平成23年7月6日 遺伝子治療臨床研究実施計画申請	

変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	1 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 2 実施施設の名称及びその所在地 3 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由 4 安全性についての評価（ウイルスベクター、遺伝子産物、細胞及びペプチド） 5 遺伝子治療臨床研究の実施計画 6 同意・説明文書 7 添付資料 8 記載整備	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変 更 理 由	1. 人事異動に伴い、研究者の追加・削除及び所属職名等を変更した。 2. 多施設共同臨床研究とするため、大阪大学医学部附属病院、北野病院の2施設を共同実施施設として記載追加した。 3. 新たな文献情報を記載追加した。 4. 新たな文献情報を記載追加した。 5. 多施設共同臨床研究における実施体制や実施手順に関して記載追加・修正した。 6. 多施設共同臨床研究への移行に伴う変更点に関して記載修正した。 7. 1) 人事異動に伴い、研究者の追加・削除及び所属職名等を変更した。2) TCR遺伝子導入リンパ球輸注を実施する病室が追加されたために病室情報を記載追加した。3) 新たな文献情報を記載追加した。4) 院内規程が改正されたため、記載修正した。 8. 誤記訂正、記載事項更新等を行った。 (各変更箇所の変更理由は別紙1のとおり)		
今 後 の 研 究 計 画	変更後の実施計画書に従い、多施設共同臨床研究として実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	登録1例目：2010年5月に登録したが、アフエレーシス後に脳内転移が見つかり、遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。 登録2例目：2010年7月に登録し、2010年8月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 登録3例目：2010年8月に登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。 登録4例目：2011年1月に登録し、2011年4月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 登録5例目：2011年2月に登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。 登録6例目：2011年5月に登録し、2011年6月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 遺伝子導入細胞を投与された3例については、いずれも2011年6月28日時点で遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められていない。		

(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。

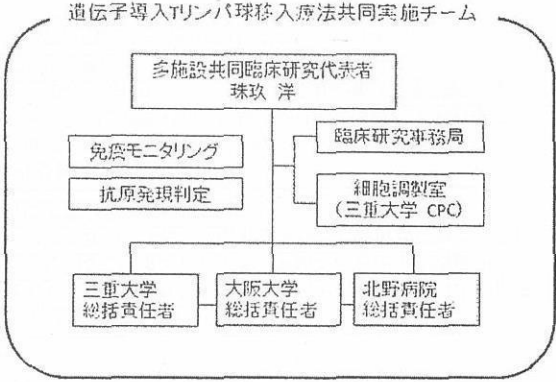
別紙1: 新 旧 対 照 表 (三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2011年7月6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	第 1.4 版 (2010 年 8 月 3 日作成)	第 1.5 版 (2011 年 5 月 18 日作成)	変更理由
表紙 表紙	第 1.4 版：平成 22 年 8 月 3 日作成	第 1.5 版：平成 23 年 5 月 18 日作成	版数の更新
P8、参考資料リスト P8、参考資料リスト	(前略) 参考資料 16：ラット単回皮下投与急性毒性試験 参考資料 17：MAGE-A4 抗原発現検査プロトコール	(前略) 参考資料 16：ラット単回皮下投与急性毒性試験 参考資料 17：MAGE-A4 抗原発現検査プロトコール 参考資料 18：血液・遺伝子導入細胞の搬送手順書	参考資料追加のため
P10、研究者リスト P10、研究者リスト	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 教員	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	記載整備
P10、研究者リスト P10、研究者リスト		宮原 慶裕 三重大学大学院医学系研究科 講師 遺伝子導入細胞製剤の体内 がんワクチン講座 動態及び免疫反応の評価、 試験登録患者の診療	新規追加のため
P11、研究者リスト P11、研究者リスト	佐藤 永一 東京医科大学 助教 病理組織学的診断 病理学講座	佐藤 永一 東京医科大学 助教 病理組織学的診断 人体病理学講座	記載整備
P11、研究者リスト P11、研究者リスト	峰野 純一 タカラバイオ株式会社 センタ ウイルスベクターに関する 細胞・遺伝子治療センター ー長 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	峰野 純一 タカラバイオ株式会社 センタ ウイルスベクターに関する 細胞・遺伝子治療センター ー長 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、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	担当する役割の記載 整備
P12、上 2 行 P12、上 2 行	名称：三重大学医学部附属病院 所在地：三重県津市江戸橋二丁目 174 番地 TEL：059-232-1111 FAX：059-321-5276	Ⅲ.1 当該実施施設の名称及び所在地 名称：三重大学医学部附属病院 所在地：三重県津市江戸橋二丁目 174 番地 TEL：059-232-1111 FAX：059-321-5276 Ⅲ.2 細胞を調製する施設の名称及び所在地 名称：三重大学医学部附属病院	共同実施施設の追加の ため

		所在地：三重県津市江戸橋二丁目 174 番地 TEL：059-232-1111 FAX：059-321-5276 Ⅲ.3 当該実施施設以外に本臨床研究の実施を予定する施設の名称及びその所在地 名称：大阪大学医学部附属病院 所在地：大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号 TEL：06-6879-5111 FAX：06-6879-3259 名称：財団法人 田附典風会医学研究所 北野病院 所在地：大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 TEL：06-6312-8831 FAX：06-6312-8867	
P14、上 4 行 P14、上 4 行	V.2 対象疾患に関する現時点での知見 食道癌は 60 歳代男性に多くみられる疾患であり、本邦での年間罹患数（1999 年、年齢調整）は男性 12,402 人、女性 2,428 人、死亡数（2003 年、年齢調整）は男性 9,397 人、女性 1,651 人である（文献 1：以下(1)と略す）。	V.2 対象疾患に関する現時点での知見 食道癌は 60 歳代男性に多くみられる疾患であり、本邦での年間罹患数（2003 年、年齢調整）は男性 13,658 人、女性 2,742 人、死亡数（2007 年、年齢調整）は男性 9,900 人、女性 1,769 人である（文献 1：以下(1)と略す）。	文献情報更新のため
P16、上 10 行 P16、上 10 行	これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、（中略） なお、上記の NIH Rosenberg SA らのグループは、腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者 17 名中 2 名について転移腫瘍巣の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している（13）。	これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、（中略） なお、上記の NIH Rosenberg SA らのグループは、腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者 17 名中 2 名について転移腫瘍巣の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している（13）。更に、同グループは、より親和性の高い TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者 36 名中 9 名について腫瘍退縮を観察している（14）。	新規文献情報の追加のため
P36、下 5 行 P36、下 6 行	製造に使用する培地及び試薬等を含めた詳細な製造工程、培養条件及び保存条件等を参考資料 5「レトロウイルスベクターMS-bPa の製造方法」に記載する。製造は、本遺伝子治療臨床研究の研究者が製造管理責任者となり、	製造に使用する培地及び試薬等を含めた詳細な製造工程、培養条件及び保存条件等を参考資料 5「レトロウイルスベクターMS-bPa の製造方法」に記載する。製造は、三重大学医学部の研究者が製造管理責任者となり、（以下略）	多施設実施に伴う記載整備
P52、下 13 行 P52、下 13 行	レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識する TCR 遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIH の Rosenberg SA らのグループで既に実績があり（13）、調製された TCR 遺伝子導入リンパ球の品質に起因する有害事象の報告はない（添付資料、54 ページ）。	レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識する TCR 遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIH の Rosenberg SA らのグループで既に実績がある（添付資料、60～62 ページ）。	新規文献情報の追加のため
P52、下 3 行 P52、下 4 行	NIH の Rosenberg SA らは、転移性悪性黒色腫患者 17 例に腫瘍抗原 MART-1 の TCR 遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2 例（12%）に PR（partial response：部分奏効）を認めており（13）（添付資料、54 ページ）、本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。	NIH の Rosenberg SA らは、転移性悪性黒色腫患者 17 例に腫瘍抗原 MART-1 の TCR 遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2 例（12%）に PR（partial response：部分奏効）を認めており（13）（添付資料、60 ページ）、さらに、同グループは、より親和性の高い TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者 36 名中 9 名について腫瘍退縮を観察している（14）（添付資料、62 ページ）。 したがって、本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。	新規文献情報の追加のため

P54、上2行 P54、上2行	IX.1 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画	IX.1 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 IX.1.1 臨床研究実施体制 本臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科の珠玖洋を多施設共同臨床研究代表者として、三重大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、及び田附興風会医学研究所北野病院が参加する多施設共同臨床研究として実施する予定である。安全性、有効性の評価を統一するため、全施設共通の安全・効果評価・適応判定部会を設置する。また、TCR遺伝子導入リンパ球の調製は細胞調製施設を有する三重大学にて行う。(図14参照)  図14 本臨床研究における実施体制	多施設実施体制の説明追加のため
P54、上3行 P54、下8行	IX.1.1 本臨床研究の実施に際し三重大学医学部附属病院内に設置される委員会 遺伝子治療臨床研究審査委員会に安全・効果評価・適応判定部会及び遺伝子製剤検証部会を設置する。 上記の委員会・部会の運営に関しては、別途作成の業務手順書に従うものとする。 IX.1.1.1 遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定部会 安全・効果評価・適応判定部会は、本臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の適応性に関する具体的事項について評価及び判定を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。 1) 適格性評価 一次登録後に各患者が選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認し、本臨床研究の対象患者として適当かどうかを判定する。 2) 用量増加における評価 各コホートの全被験者における day35 までのデータをもとにコホートごとの安全性	IX.1.1.1 本臨床研究の実施に際し医療機関内に設置される委員会 本臨床研究実施の適否及びその他本臨床研究に関する調査審議を行うため、各医療機関に遺伝子治療臨床研究審査委員会を設置する。なお、遺伝子治療臨床研究審査委員会の運営に関しては、医療機関毎に作成した手順書に従うものとする。 IX.1.1.2 安全・効果評価・適応判定中央部会 有効性や安全性の評価基準を統一することを目的とし、本臨床研究では、各医療機関で共通の安全性・効果評価・適応判定を検証するため、安全・効果評価・適応判定中央部会を設置する。なお、安全・効果評価・適応判定中央部会の委員については各医療機関から選出し、本臨床研究の安全性、効果並びに被験者の適応性に関する具体的事項について評価及び判定を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について各医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。 1) 適格性評価 被験者の本臨床研究への登録は、総括責任者から安全・効果評価・適応判定中央部会に被験者登録用紙を提出することで行われる。なお、本臨床研究に関する情報を共有することを目的として、安全・効果評価・適応判定中央部会への被験者登録用紙提出と同時に、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う。 安全・効果評価・適応判定中央部会は提出された被験者登録用紙をもとに、各被験者が全ての選択基準を満たし、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	多施設実施に伴う変更のため

	を判定する。安全性に問題がないと判定された場合、次のコホートに移行する。 3) 重篤な有害事象発現時の対応 重篤な有害事象が発現した場合、本臨床研究との因果関係並びに本臨床研究継続の可否について判定する。 4) 臨床研究の総合判定 全被験者における臨床研究が終了した後、全被験者のデータをもとに本臨床研究の安全性並びに効果について総合的に判定する。	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と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。 3) 重篤な有害事象発現時の対応 安全・効果評価・適応判定中央部会は、総括責任者より提出された重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）をもとに、本臨床研究との因果関係並びに本臨床研究継続の可否について判定する。得られた判定結果については、各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。なお、各医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会は、安全・効果評価・適応判定中央部会からの判定結果をもとに臨床研究の継続に関する審査を行い、医療機関の長及び総括責任者へ審査結果を報告する。 4) 臨床研究の総合判定 臨床研究終了後、安全・効果評価・適応判定中央部会は全ての被験者から得られたデータをもとに本臨床研究の安全性並びに効果について総合的に判定する。得られた判定結果については、各医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会及び総括責任者へ報告する。	
P59、下8行 P61、上1行	IX.3 被験者の同意の取得方法 本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、三重大学医学部附属病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が（中略） また、二次登録時の説明の際は、総括責任者又は分担研究者と利害関係のない三重大学医学部附属病院の治験コーディネーター等が説明補助を行うものとする。	IX.3 被験者の同意の取得方法 本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、三重大学医学部附属病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が（中略） また、総括責任者又は分担研究者以外の臨床研究コーディネーター等が説明補助を行うことも可能とする。	記載整備
P61、上7行 P62、上7行	目標症例数は以下のとおり9例とするが、有害事象が発現した場合には、「IX.1.2 本臨床研究の実施手順」の投与量増加基準に従って、安全性の評価を強化する。	目標症例数は以下のとおり、全施設の症例を合わせて9例とするが、有害事象が発現した場合には、「IX.1.2 本臨床研究の実施手順」の投与量増加基準に従って、安全性の評価を強化する。	多施設実施に伴う変更のため
— P63、下12行	—	IX.5.2.2 遺伝子導入Tリンパ球のながれ 被験者より採血したPBMC画分と血漿は、三重大学に設置している細胞調製施設へ搬送する。また、三重大学にて細胞調製完了後、凍結保存したTCR遺伝子導入用Tリンパ球は各医療機関へ搬送される。なお、細胞調製施設と各医療機関の搬送方法、条件については別途手順書にて定める（参考資料18）。	他の実施施設への血液及び遺伝子導入細胞の搬送手順の明記のため
P63、下15行 P64、下7行	IX.5.4 臨床検査項目及び観察項目 以下のとおり検査・観察を実施する。なお、検査・観察スケジュールについては「X.3 検査・観察スケジュール」に記載する。	IX.5.4 臨床検査項目及び観察項目 以下のとおり検査・観察を実施する。検査・観察スケジュールについては「X.3 検査・観察スケジュール」に記載する。なお、共同実施施設にて本臨床研究が実施される場合においても、TCR遺伝子導入リンパ球血中動態、免疫機能解析（腫瘍特異的免疫反応）、遺伝子導入リンパ球の腫瘍組織浸潤度、RCR および LAM-PCR については、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にて検査を行うものとし、当該検査のうち、PCR法の工程はタカラバイオ（株）が担当する。	多施設実施体制の説明追加のため
P76、下7行 P78、上1行	IX.5.6.3 中止基準 ・被験者ごとの中止基準 本臨床研究期間中に以下のような事例が発生した場合、総括責任者又は分担研究者は当該被験者における本臨床研究を中止する。また、必要な検査・観察を行うとともに、必要に応じて三重大学医学部附属病院院長に本臨床研究を中止した旨を連絡する。なお、有害事象の発現や対象疾患の悪化等、安全性に問題が生じ中止した場合、総括責任者又は分担研究者は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全性が確	IX.5.6.3 中止基準 ・被験者ごとの中止基準 本臨床研究期間中に以下のような事例が発生した場合、総括責任者又は分担研究者は当該被験者における本臨床研究を中止する。また、必要な検査・観察を行うとともに、共同実施医療機関の総括責任者、及び三重大学医学部附属病院院長に本臨床研究を中止した旨を連絡する。なお、有害事象の発現や対象疾患の悪化等、安全性に問題が生じ中止した場合、総括責任者又は分担研究者は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全	多施設実施に伴う変更のため

	認されるまで追跡調査を実施する。	性が確認されるまで追跡調査を実施する。																																					
P77、上 6 行 P78、上 14 行	研究全体の中止 総括責任者又は分担研究者は以下の情報が得られ、臨床研究全体の続行が困難であると考えられる場合、安全・効果評価・適応判定部会と本臨床研究全体の中止について協議のうえ決定する。また、必要な検査・観察を行うとともに三重大学医学部附属病院長に中止した旨を報告する。	研究全体の中止 総括責任者又は分担研究者は以下の情報が得られ、臨床研究全体の続行が困難であると考えられる場合、安全・効果評価・適応判定中央部会に本臨床研究全体の中止について審査を依頼する。審査の結果、中止が決定した場合には、 <u>三重大学医学部附属病院長及び共同実施医療機関の総括責任者に中止した旨を報告する。研究担当者は被験者に対し、可能な限り必要な検査・観察を行う。</u>	多施設実施に伴う変更のため																																				
P77、下 11 行 P78、下 4 行	IX. 5. 7. 2 重篤な有害事象が発現した場合 重篤な有害事象が発生した場合、総括責任者又は分担研究者は、「IX. 5. 7. 1 有害事象が発現した場合」の対応を行う。 総括責任者又は分担研究者は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、重篤な有害事象の発現を知った時点から 72 時間以内に三重大学医学部附属病院長に「重篤な有害事象に関する報告書（速報）」をもって報告を行う。さらに、 <u>重篤な有害事象の発現を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）」をもって、三重大学医学部附属病院長及び安全・効果評価・適応判定部会へ報告を行う。報告を受けた三重大学医学部附属病院長は、被験者が死亡した場合、及び因果関係の否定できない重篤な有害事象が生じた場合は、速やかにその概況及び対処の方針を第一報として厚生労働省大臣官房厚生科学課に報告し、15 日以内を目安に文書をもって厚生労働大臣に報告する。</u> 表 4 有害事象報告の必要性の有無について <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">重篤な有害事象</th><th rowspan="2">非重篤な有害事象</th></tr><tr><th>死亡 (因果関係 問わず)</th><th>否定 できない</th><th>なし</th></tr><tr><td>厚生科学課及び大臣への報告</td><td>必要</td><td>必要</td><td>不要</td><td>不要</td></tr><tr><td>安全・効果評価・適応判定部会 医療機関の長への報告</td><td>必要</td><td>必要</td><td>必要</td><td>不要</td></tr></table>		重篤な有害事象			非重篤な有害事象	死亡 (因果関係 問わず)	否定 できない	なし	厚生科学課及び大臣への報告	必要	必要	不要	不要	安全・効果評価・適応判定部会 医療機関の長への報告	必要	必要	必要	不要	IX. 5. 7. 2 重篤な有害事象が発現した場合 総括責任者又は分担研究者は重篤な有害事象の発生を察知した場合は、「IX. 5. 7. 1 有害事象が発現した場合」の対応を行う。また、総括責任者は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、重篤な有害事象の発現を知った時点から 72 時間以内に三重大学医学部附属病院長及び本臨床研究を実施している全ての総括責任者へ「重篤な有害事象に関する報告書（速報）」をもって報告を行う。なお、 <u>三重大学医学部附属病院長への報告については分担研究者が行うことも可能とする。</u> 総括責任者は、重篤な有害事象の発現を察知した時点から 7 日以内に三重大学医学部附属病院長、本臨床研究を実施している全ての総括責任者及び安全・効果評価・適応判定中央部会へ「重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）」をもって報告を行う。 なお、 <u>三重大学医学部附属病院長は、被験者が死亡もしくは因果関係の否定できない重篤な有害事象（因果関係：「関連なし」以外）に関する報告を受けた場合には、速やかにその概況及び対処の方針を第一報として厚生労働省大臣官房厚生科学課に報告し、15 日以内を目安に文書をもって厚生労働大臣に報告する。</u> 表 4 有害事象報告の必要性の有無について <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">重篤な有害事象</th><th rowspan="2">非重篤な有害事象</th></tr><tr><th>死亡 (因果関係 問わず)</th><th>否定 できない</th><th>なし</th></tr><tr><td>厚生科学課及び大臣への報告</td><td>必要</td><td>必要</td><td>不要</td><td>不要</td></tr><tr><td>安全・効果評価・適応判定中央部会と医療機関の長への報告</td><td>必要</td><td>必要</td><td>必要</td><td>不要</td></tr></table>		重篤な有害事象			非重篤な有害事象	死亡 (因果関係 問わず)	否定 できない	なし	厚生科学課及び大臣への報告	必要	必要	不要	不要	安全・効果評価・適応判定中央部会と医療機関の長への報告	必要	必要	必要	不要	多施設実施に伴う変更のため
	重篤な有害事象			非重篤な有害事象																																			
	死亡 (因果関係 問わず)	否定 できない	なし																																				
厚生科学課及び大臣への報告	必要	必要	不要	不要																																			
安全・効果評価・適応判定部会 医療機関の長への報告	必要	必要	必要	不要																																			
	重篤な有害事象			非重篤な有害事象																																			
	死亡 (因果関係 問わず)	否定 できない	なし																																				
厚生科学課及び大臣への報告	必要	必要	不要	不要																																			
安全・効果評価・適応判定中央部会と医療機関の長への報告	必要	必要	必要	不要																																			
P78、下 8 行 P80、上 1 行	三重大学における保有個人情報の管理に関する事務を総括するものとして理事（総務・企画・評価担当）を総括保護管理者に置き、総括保護管理者の下に保護管理者、保護担当者を置くことにより、個人情報保護管理の徹底を行っている。	三重大学における保有個人情報の管理に関する事務を総括するものとして理事（情報公開・個人情報担当）を総括保護管理者に置き、総括保護管理者の下に保護管理者、保護担当者を置くことにより、個人情報保護管理の徹底を行っている。	記載整備																																				
P80、下 2 行 P82、上 9 行	IX. 5. 10. 4 第三者提供の制限 総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者の同意を得ずに個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が外部協力者として「ウイルスベクター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」に限定し、間接的に関与する。	IX. 5. 10. 4 第三者提供の制限 総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者の同意を得ずに個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が外部協力者として「ウイルスベクター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、 <u>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</u> 」に限定し、間接的に関与する。	外部協力者の役割の記載整備																																				
P82、上 4 行 P84、上 4 行	1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 （平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第二号、平成 16 年 12 月 28 日）	1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 （平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第二号、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、	記載整備																																				

		平成 20 年 12 月 1 日一部改正)	
P94 P96	承認日：2010 年 8 月 9 日	承認日：2011 年 7 月 6 日	承認日変更
P94 P96	第 1.4 版 作成年月日：2010 年 8 月 3 日	第 1.5 版 作成年月日：2011 年 5 月 18 日	版数の更新
P98、上 1 行 P100、上 1 行	4. 遺伝子治療臨床研究の概要について 私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。この臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学（タカラバイオ株式会社との産学連携講座）とタカラバイオ株式会社（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、三重大学医学部附属病院で実施します。	4. 遺伝子治療臨床研究の概要について 私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。この臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学（タカラバイオ株式会社との産学連携講座）を含む複数の医療機関とタカラバイオ株式会社（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、三重大学医学部附属病院で実施します。	多施設実施に伴う記載整備
P111、下 11 行 P113、下 10 行	15. 健康被害の補償について 本臨床研究に関連する健康被害が生じた場合には、最も適切な治療を行います。健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、 <u>私たちとは利害関係のない、この遺伝子治療臨床研究のために当院が独立して設置する「安全・効果評価・適応判定部会」で検討し、この臨床研究との関連が否定できないと判断された副作用の検査や治療に対する医療費は当院が負担いたします。</u> 一方、この臨床研究との関連が認められない健康被害に関する医療費の支払いには、あなたの加入している健康保険が適用されます。また、当院に過失がない限り、補償金は支払われないことをご了承ください。	15. 健康被害の補償について 本臨床研究に関連する健康被害が生じた場合には、最も適切な治療を行います。健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、 <u>本遺伝子治療臨床研究を行っている医療機関が共同で設置する「安全・効果評価・適応判定中央部会」で検討します。</u> なお、「安全・効果評価・適応判定中央部会」は <u>私たちと利害関係はありません。</u> この臨床研究との関連が否定できないと判断された副作用の検査や治療に対する医療費は当院が負担いたします。一方、この臨床研究との関連が認められない健康被害に関する医療費の支払いには、あなたの加入している健康保険が適用されます。また、当院に過失がない限り、補償金は支払われないことをご了承ください。	多施設実施に伴う変更のため
P113、上 17 行 P115、上 6 行	21. 個人情報の第三者への提供の制限について 個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません (中略) 本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイルスベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言に限定し、間接的に関与しています。	21. 個人情報の第三者への提供の制限について 個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません (中略) 本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイルスベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言と <u>遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供に限定し、間接的に関与しています。</u>	外部協力者の役割の記載整備
P114、下 9 行 P116、下 8 行	珠玖 洋：三重大学名誉教授 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 教員	珠玖 洋：三重大学名誉教授 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 大学教員	記載整備
— P117、上 1 行	—	宮原 慶裕：三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 講師	新規追加のため
P115、下 3 行 P117、下 3 行	佐藤 永一：東京医科大学 病理学講座 助教	佐藤 永一：東京医科大学 <u>人体病理学講座</u> 助教	記載整備

<実施計画書添付資料>

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	第1.0版(2008年6月6日作成) (厚生労働大臣の回答を受領した版)	第1.2版(2011年5月18日作成)	変更理由
表紙 表紙	第1.0版：平成20年6月6日作成	第1.2版：平成23年5月18日作成	版数の更新
P7、1行 P7、1行	影山 慎一 (中略) 平成17年4月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学・准教授	影山 慎一 (中略) 平成17年4月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学・准教授 平成22年6月 (兼) 三重大学医学部附属病院外来化学療法部・部長	異動のため
P9 —	日浅 厚則 (以下略)		退職のため
P11、1行 P9、1行	池田 裕明 (中略) 平成18年9月 三重大学大学院がんワクチン学・准教授	池田 裕明 (中略) 平成18年9月 三重大学大学院がんワクチン学・准教授 平成21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・准教授	異動のため
P13、1行 —	西川 博嘉 (以下略)		退職のため
— P11、1行		宮原 慶裕 (以下略)	新たな加入のため
— P13、1行		今井 奈緒子 (以下略)	新たな加入のため
P14、1行 P15、1行	片山 直之 (中略) 平成18年8月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 造血病態内科学分野・教授	片山 直之 (中略) 平成18年8月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 造血病態内科学分野・教授 平成21年7月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 血液・腫瘍内科学・教授	異動のため
P16、1行 P17、1行	榊屋 正浩 (中略) 平成19年10月 三重大学大学院造血病態内科学・准教授	榊屋 正浩 (中略) 平成19年10月 三重大学大学院造血病態内科学・准教授 平成21年7月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 血液・腫瘍内科学・准教授	異動のため
P17、1行 P18、1行	水野 聡朗 (中略) 平成19年4月 三重大学大学院腫瘍・免疫内科学・助教	水野 聡朗 (中略) 平成19年4月 三重大学大学院腫瘍・免疫内科学・助教 平成21年4月 三重大学医学部附属病院腫瘍内科・講師・副科長	異動のため
P18、1行	北野 滋久		退職のため

ー	(以下略)												
ー P19、1行			齋藤 佳菜子 (以下略)	新たな加入のため									
P21、1行 P23、1行	白石 泰三 (中略) 平成 17 年 4 月	三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病態解明学分野・教授	白石 泰三 (中略) 平成 17 年 4 月 平成 21 年 7 月	三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病態解明学分野・教授 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病理学分野・教授	名称変更のため								
P25、1行 P27、1行	峰野 純一 (中略) 平成 16 年 4 月	タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長	峰野 純一 (中略) 平成 16 年 4 月 平成 21 年 6 月	タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長 タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター・センター長	異動のため								
P26、表 1 P28、表 1	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー白血病ウイルス (MS-bPa)		HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)		記載整備								
P26、表 1 P28、表 1	<table><tr><td>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</td><td>治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</td></tr><tr><td>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</td><td>所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 名 称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベル実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベルの実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 レベルの実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくはその冷凍品又は MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運</td></tr></table>		遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為	遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 名 称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベル実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベルの実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 レベルの実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくはその冷凍品又は MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運	<table><tr><td>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</td><td>1. 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄 2. 共同実施施設への運搬 3. 1 及び 2 に付随する行為</td></tr><tr><td>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</td><td>治療施設の所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 治療施設の名称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくは</td></tr></table>		遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	1. 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄 2. 共同実施施設への運搬 3. 1 及び 2 に付随する行為	遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	治療施設の所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 治療施設の名称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくは	多施設実施に伴う変更
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為												
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 名 称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベル実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 レベルの実験室内の安全キャビネット内又は P2 レベルの実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 レベルの実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくはその冷凍品又は MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運												
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	1. 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄 2. 共同実施施設への運搬 3. 1 及び 2 に付随する行為												
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	治療施設の所在地：三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地 治療施設の名称：三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくは												

搬送する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。

(3) MS-bPa 溶液（希釈液を含む）又は MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、滅菌処理（高圧蒸気滅菌処理又は 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液への 2 時間以上の浸漬処理による。以下同じ。）を行った後、三重大学医学部附属病院医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という）に従い廃棄する。

(4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具は使い捨てとし、適切に滅菌処理を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらの滅菌処理を個室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

(5) 投与後 3 日まで、被験者を個室内で管理し、検査等の目的で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切に滅菌処理を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という）の存在が否定されるまで、適切に滅菌処理を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらの滅菌処理を個室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱

その凍結品又は MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。

(3) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して他の共同実施施設に運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ、凍結状態で輸送する。

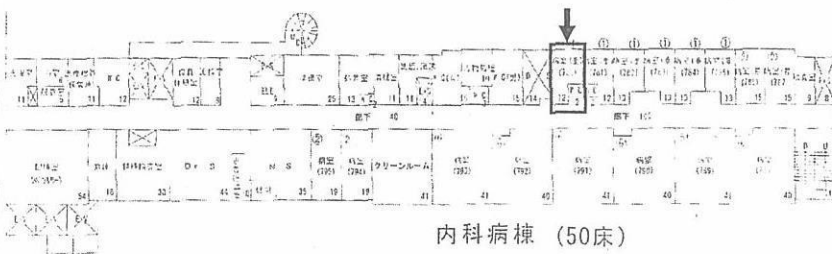
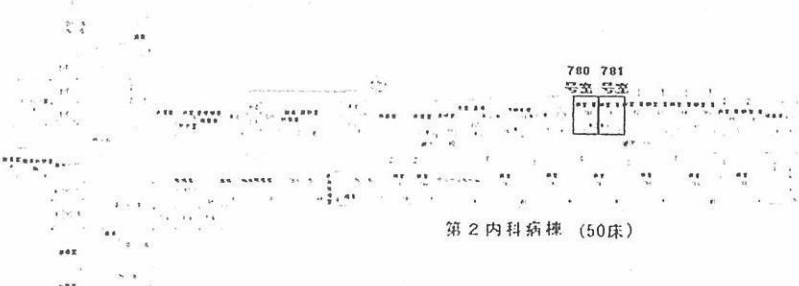
(4) MS-bPa 溶液（希釈溶液を含む_a）又は MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、三重大学医学部附属病院で定められた医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という_a）に従い廃棄する。

(5) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

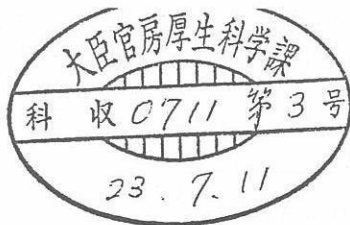
(6) 投与後 3 日まで、被験者を個室内で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。

(7) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者

	いに準じる。 (6) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切に滅菌処理を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄するか、又は十分に洗浄する。なお、これらの滅菌処理又は洗浄を個室以外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (7) 個室における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cell：PBMC）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が確認されたときは、個室における管理を継続する。 (8) 個室における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記(5)から(7)までと同様の措置を執る。	の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。 (8) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (9) 個室における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室における管理を継続する。 (10) 個室における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記(6)から(9)までと同様の措置を執る。	
P29、上1行 P31、上1行	II.2 遺伝子治療を行う施設の見取り図 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注は、三重大学医学部附属病院 7 階東病棟の病室内で実施される。	II.2 遺伝子治療を行う施設の見取り図 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注は、三重大学医学部附属病院 7 階東病棟の病室内（780 号室、781 号室）で実施される。780 号室、781 号室は同じ居住規格である。	TCR 遺伝子導入リンパ球輸注を実施する病室の追加のため

	 内科病棟 (50床) 図 1 遺伝子治療を行う施設の見取り図	 第 2 内科病棟 (50床) 図 1 遺伝子治療を行う施設の見取り図	
— P56、1 行		IV. 3 TCR 遺伝子導入リンパ球の自己組織への反応に関する研究 TCR 遺伝子導入リンパ球が自己組織に反応する可能性に関する公表論文として、Bendle GM らは、様々な抗原特異的マウス TCR 遺伝子をレトロウイルスベクター (中略) (a) SV40_{IV}-Cys-TCR-P2A 遺伝子発現カセットを用いることによる致死性 GVHD の完全阻止を示す Kaplan-Meier 生存図。SV40_{IV}-TCR-IRES Td versus SV40_{IV}-Cys-TCR-P2A Td: P<0.0001。 (Bendle GM et al. Nature Med 16: 565-570, 2010 より)	新規文献情報 追加のため
P54、1 行 P59、1 行	IV. 3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果 米国国立衛生研究所の Rosenberg らのグループは、悪性黒色腫患者 17 名に対して腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者自己リンパ球を輸注する臨床試験の結果を 2006 年に報告した (以下文献参照)。 (中略)	IV. 4 TCR 遺伝子導入ヒト T リンパ球を用いた臨床研究の成果 IV. 4.1 ex vivo 拡大培養 T リンパ球輸注の安全性に関する報告 1998 年から 2008 年までに米国 FDA (食品医薬品局) に申請され、ベイラー医科大学 (Baylor College of Medicine) で実施された T リンパ球輸注臨床試験の安全性情報が報告された (以下文献 1 参照)。 (中略) 以上より、T リンパ球輸注は安全であり輸注後 1 時間の観察で充分で、前投薬の抗ヒスタミン剤は低用量が望ましいと報告された。 IV. 4.2 MART-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験 米国国立衛生研究所の Rosenberg らのグループは、悪性黒色腫患者 17 名に対して腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者自己リンパ球を輸注する臨床試験の結果を 2006 年に報告した (以下文献 2 参照)。 (中略) IV. 4.3 MART-1 又は gp100 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験 同じく Rosenberg らのグループから、高親和性ヒト TCR 由来の MART-1 特異的 TCR 遺伝子 (DMF5)、又はマウス由来の gp100 特異的 TCR 遺伝子 (gp100(154)) をそれぞれ組込んだ 2	新規文献情報 追加のため

		種類のレトロウイルスベクターを用いて (中略) (B)DMF5、gp100(154)導入リンパ輸注1ヶ月後のテトラマー解析(上)、抗原特異的IFN-γ遊離能(ELISPOT)(中)、IL-2遊離能(ELISPOT)(下) (Johnson, et al. Blood 114:535-546, 2009より) 文献: 1)Cruz CR, Hanley PJ, Liu H, et al. Adverse events following infusion of T cells for adoptive immunotherapy: a 10-year experience. <i>Cytotherapy</i> 12:743-749, 2010. 2)Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. <i>Science</i> 314:126-129, 2006. 3)Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. <i>Blood</i> 114:535-546, 2009.	
P56、上3行 P64、上3行	「IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果」参照。	「IV.4 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果」参照。	記載整備
P63、上2行 P65、上2行	V.2.1 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程 (以下略)	V.2.1 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程 (以下略)	規程の改正のため
P66、上1行 P68、上1行	V.2.2 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定 部会内規 (以下略)	V.2.2 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定 部会内規 (以下略)	内規の改正のため
P68、上1行 P70、上1行	V.2.3 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子製剤検証部会内規 (以下略)	V.2.3 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子製剤検証部会内規 (以下略)	内規の改正のため
P70、上1行 P72、上1行	V.2.4 国立大学法人三重大学個人情報保護規程 (以下略)	V.2.4 国立大学法人三重大学個人情報保護規程 (以下略)	規程の改正のため

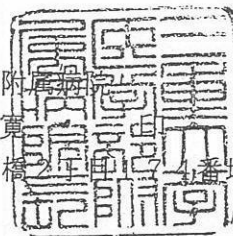


第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 7 月 6 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
環境大臣 江田 五月 殿

氏名 三重大学医学部附属病院
申請者 病院長 竹田 寛
住所 三重県津市江戸橋2丁目17番地



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の種類の名称	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	1. 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄 2. 共同実施施設への運搬 3. 1 及び 2 に付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	治療施設の所在地 三重県津市江戸橋二丁目 174 番地 治療施設の名称 三重大学医学部附属病院 (1) MS-bPa 溶液は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内の P2 レベルの実験室 (以下「P2 実験室」という。) 内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の MS-bPa 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。患者リンパ球への MS-bPa 導入操作、MS-bPa 導入細胞の培養その他の MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いも同様に P2 実験室内の安全キャビネット内又は P2 実験室内で閉鎖系にて行う。MS-bPa 希釈溶液及び MS-bPa 導入細胞の保管は、P2 実験室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、MS-bPa 希釈溶液若しくはその凍結品又は MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通過して他の P2 レベル区域に運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。 (3) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通過して他の共同実施施設に運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ、凍結状態で輸送する。 (4) MS-bPa 溶液 (希釈溶液を含む。) 又は MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化 (高圧蒸気滅菌処理、0.5% 以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。) を行った後、三重大学医学部附属病院で定められた医療廃棄物管理規程 (以下「医療廃棄物管理規程」という。) に従い廃棄する。 (5) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室 (以下「個室」という。) 内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (6) 投与後 3 日まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。 (7) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従

い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 溶液及び MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。

(8) 個室内における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

(9) 個室内における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室内における管理を継続する。

(10) 個室内における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室内における管理下に移し、上記 (6) から (9) までと同様の措置を執る。