

## 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

### 【 三重大学医学部附属病院 】

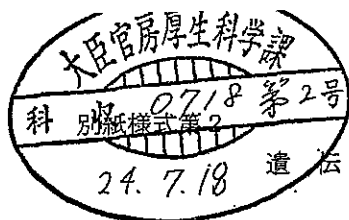
課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による  
治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告書 . . . . . P. 1

### 【 岡山大学病院 】

課題名 : 前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized  
Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルス  
ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告書 . . . . . P. 13



# 正本

## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 7 月 9 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 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 059-321-5645)
	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 (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
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


(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4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
	石原 幹也	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・医員	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・ 臨床医学系講座・ 血液・腫瘍内科学・教授	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
	楢屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 臨床医学系講座・ 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	アフターケアの管理
	濱田 康彦	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・ 基礎医学系講座・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	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24年6月25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を開催して審議を行った。その結果、今回の変更は、臨床研究を円滑に行うための変更であり、被験者への影響は少なく倫理的にも問題無いと判断し、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
	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・臨床医学系講 座・検査医学分野・教授	登勉 

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、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）<math>\alpha</math>鎖及び<math>\beta</math>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。</p> <p>①主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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）】</li> </ul> <p>②副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・腫瘍特異的免疫反応</li> <li>・腫瘍縮小効果</li> </ul>
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	平成 24年 7月 9日			
変更内容	実施計画書における事項		変更前	変更後
	1	研究協力者の所属・職名等の変更	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	2	臨床研究を円滑に行うため実施計画の一部変更	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	3	その他、記載整備 ※変更箇所の詳細については別紙1 新旧対照表を参照	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更理由	各変更箇所の変更理由は別紙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>・ これまでに12名の患者を登録し6名の被験者に遺伝子導入細胞を投与しているが、2012年6月27日現在、遺伝子導入細胞によると考えられる有害事象は認められていない。また、投与前に原疾患の悪化により遺伝子導入細胞の投与が不適格と判断した被験者は5名である。残りの1名については現在、遺伝子導入細胞を調製中である。</p> <p>なお、低用量群であるコホート1として3名投与され、中用量群のコホート2として3名が投与されている。</p> <p>コホート1の結果</p> <p>登録1例目：2010年5月に一次登録したが、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。2010年9月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録2例目：2010年7月に一次登録し、2010年8月に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) 遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はなく、2010年10月に臨床研究を終了した。2011年8月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録3例目：2010年8月に一次登録したが、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。2011年1月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録4例目：2011年1月に一次登録し、2011年4月に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) 遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はなく、2011年6月に臨床研究を終了した。2011年10月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録5例目：2011年2月に一次登録したが、原病悪化のため遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2011年3月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録6例目：2011年5月に一次登録し、2011年6月に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) 遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はなく、2011年7月に臨床研究を終了した。2012年4月に原病悪化のため死亡。</p> <p>・ コホート1の登録・投与症例について遺伝子治療臨床研究審査委員会（2011年8月に安全・効果評価・適応判定部会、製剤検証部会を開催）にて安全性の評価が行われ、コホート2への移行が許可された。</p> <p>・ コホート2では現在までに6例が登録され、3例に遺伝子導入細胞が投与された。残りの3例のうち2例は原疾患進行のため、遺伝子導入細胞の投与前に試験を中止し、1例は遺伝子導入細胞を調製している段階である。</p>			

	<p>登録7例目：2011年10月に一次登録したが、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。2012年4月に原病悪化のため死亡。</p> <p>登録8例目：2011年10月に一次登録し、2012年3月に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) 遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はなく、2012年5月に臨床研究を終了した。</p> <p>登録9例目：2012年1月に一次登録し、2012年5月上旬に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) その後、5月下旬来院時に原病悪化が認められ、被験者宅近隣の医療機関へ入院することとなったため臨床研究を中止することとした。なお、遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はない。</p> <p>登録10例目：2012年3月に一次登録し、2012年4月に遺伝子導入細胞を投与した。 (投与例) 遺伝子導入細胞との因果関係が疑われる有害事象等はなく、2012年6月に臨床研究を終了した。</p> <p>登録11例目：2012年3月に一次登録したが、原病悪化のため遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。</p> <p>登録12例目：2012年6月に一次登録し、現在細胞調製を行っている状態である。</p> <p>研究成果の公表状況</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2011年6月 第15回 日本がん免疫学会総会</li> <li>・2011年7月 第17回 日本遺伝子治療学会</li> <li>・2011年10月 第70回 日本癌学会学術総会</li> <li>・2012年6月 第18回 日本遺伝子治療学会</li> </ul>
--	--

(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)

2012年6月1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1.8版(2012年3月2日作成)	第1.9版(2012年6月1日作成)	変更理由
表紙 表紙	第1.8版:平成24年3月2日作成	第1.9版:平成24年6月1日作成	版数の更新
P10 P10	記載なし	石原 幹也   三重大学医学部附属病院 腫瘍内科   医員   試験登録患者の診療	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P10 P10	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 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科   教授 科長   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 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科   教授 科長   試験登録患者の診療	組織の名称変更のため
P10 P11	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	榊屋 正浩   三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学   准教授   試験登録患者の診療	組織の名称変更のため
P10 —	田中 匡介   三重大学医学部附属病院 光学医療診療部   医員   試験登録患者の診療	削除	異動に伴い削除
— P11	記載なし	濱田 康彦   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	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P10 P11	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	白石 泰三   三重大学大学院医学系研究科 基礎医学系講座 腫瘍病理学   教授   病理組織学的診断	組織の名称変更のため
P62、下8行目 P62、下9行目	IX.5.2.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の投与 各コホートにて設定された細胞数の TCR 遺伝子導入リンパ球(単回投与)を静脈内投与する。凍結保存されたリンパ球浮遊液を含むバッグを37℃恒温槽内で解凍、被験者静脈内へ投与し、投与直後より問診とバイタルサインを取りながら十分な観察を行	IX.5.2.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の投与 各コホートにて設定された細胞数の TCR 遺伝子導入リンパ球(単回投与)を静脈内投与する。凍結保存されたリンパ球浮遊液を含むバッグを37℃恒温槽内で解凍、被験者静脈内へ投与し、投与直後より問診とバイタルサインを取りながら十分な観察を行	臨床研究実施の円滑化のため

	い、有害事象が発現した場合には、「IX. 5. 5. 2 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注に伴う副作用」に従い、適切な処置を施す。	う。TCR 遺伝子導入リンパ球投与後、Day4 までの間に TCR 遺伝子導入リンパ球投与との因果関係が否定できない有害事象が発生しておらず、退院後も被験者と安全性確保のための連絡体制が取れるのであれば、Day 4 以降での退院も可能とする。 有害事象が発現した場合には、「IX. 5. 5. 2 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注に伴う副作用」に従い、適切な処置を施す。	
P63、上 2 行目 P63、上 4 行目	IX. 5. 3. 2 MAGE-A4 <sub>143-151</sub> ペプチド投与 1 回量 300 μg の MAGE-A4 <sub>143-151</sub> ペプチドを、TCR 遺伝子導入リンパ球投与日を 0 日として 14 日目及び 28 日目の 2 日間の計 2 回、不完全フロイントアジュバント(商品名: MONTANIDE™ ISA 51、SEPPIC 社)との懸濁液として皮下投与する。 なお、有害事象が発現した場合には、「IX. 5. 5. 3 ペプチド投与に伴う副作用」に従い、適切な処置を施す。	IX. 5. 3. 2 MAGE-A4 <sub>143-151</sub> ペプチド投与 1 回量 300 μg の MAGE-A4 <sub>143-151</sub> ペプチドを、TCR 遺伝子導入リンパ球投与日を 0 日として 14 日目及び 28 日目の 2 日間の計 2 回、不完全フロイントアジュバント(商品名: MONTANIDE™ ISA 51、SEPPIC 社)との懸濁液として皮下投与する。2 回目のペプチド投与については被験者の安全性を十分に確保できるのであれば、外来にて投与することも可能とする。 なお、有害事象が発現した場合には、「IX. 5. 5. 3 ペプチド投与に伴う副作用」に従い、適切な処置を施す。	臨床研究実施の円滑化のため
P64、下 3 行目 P65、上 2 行目	day 0 (治療期間) 1) 同意取得 (二次登録)	day 0 (治療期間) ※二次登録時の同意取得については輸注予定日より 1 週間以内に行うこととする。 1) 同意取得 (二次登録) 2) 問診、バイタルサイン	血液検査等については輸注日より 1 週間前の結果を利用可としていることから、同意についても 1 週間前に取得すれば良いことを明記した
P73、下 10 行目 P73、下 5 行目	総括責任者又は分担研究者は、本臨床研究実施期間中に発現した有害事象について、その内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 (明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない、関連なし) を調査する。なお、本臨床研究との因果関係を否定できない有害事象については、原則として消失又は軽快するまで追跡調査を行う。	総括責任者又は分担研究者は、本臨床研究実施期間中に発現した有害事象について、その内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置 (継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 (関連あり、関連があるかもしれない、おそらく関連なし、関連なし) を調査する。なお、本臨床研究との因果関係を否定できない有害事象については、原則として消失又は軽快するまで追跡調査を行う。	CRF の判定基準と不整合のため訂正
P94 P95	第 1.8 版 作成年月日: 2012 年 3 月 2 日	第 1.9 版 作成年月日: 2012 年 6 月 1 日	実施計画書の改訂及び同意説明文書本文の記載内容変更のため
P114、上 12 P115、上 12	23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について 緊急時、またこの臨床研究について何かご心配やご質問がありましたら、下記にご連絡ください。  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 TEL: 059-231-5187 休日・夜間の緊急連絡先 TEL: 059-231-5187 又は 059-231-5103 (三重大学医学部附属病院 7 階 東内科病棟)	23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について 緊急時、またこの臨床研究について何かご心配やご質問がありましたら、下記にご連絡ください。  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 TEL: 059-231-5187 休日・夜間の緊急連絡先 TEL: 059-231-5187 又は 059-231-5103 (三重大学医学部附属病院 11 階 病棟)	新病棟へ移転したため



- P116、上5行目	記載なし	石原 幹也：三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 医員	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P115、上5行目 P116、上7行目	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	片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 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	組織の名称変更のため
P115、上9行目 P116、上11行目	榎屋 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	榎屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学 准教授	組織の名称変更のため
P115、上15行目 -	田中 匡介：三重大学医学部附属病院 光学医療診療部 助教	削除	異動のため削除
- P116、上17行目	記載なし	濱田 康彦：三重大学医学部附属病院 光学医療診療部 助教	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P115、上16行目 P116、上18行目	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	白石 泰三：三重大学大学院医学系研究科 基礎医学系講座 腫瘍病理学 教授	組織の名称変更のため

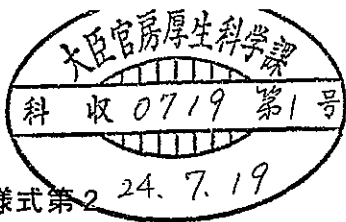
<実施計画書添付資料>

頁：箇所 (行数は、空白 行、図、表は カウントしない) 上段：変更前 下段：変更後	第1.3版 (2011年12月1日作成)	第1.4版 (2012年6月1日作成)	変更理由
表紙 表紙	第1.3版：平成23年12月1日作成	第1.4版：平成24年6月1日作成	版数の更新
P14	記載なし	<p>石原 幹也</p> <p>略歴：平成16年3月 三重大学医学部卒業            平成16年4月 財団法人 田附興風会 北野病院 初期研修医            平成18年4月 国立がんセンター東病院 レジデント            平成21年4月 国立がんセンター東病院 がん専門修練医            平成22年4月 三重大学大学院遺伝子・免疫細胞治療学講座 大学院生            平成24年6月 三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 医員</p> <p>専門：腫瘍内科学            業績：            1) Mukai K, Yasutomi Y, Watanabe M, Kenjo A, Aota T, Wang L, Nishikawa H, Ishihara M, Fujita T, Kuribayashi K, Shiku H. HER2 peptide-specific CD8 (+) T cells are proportionally detectable long after multiple DNA vaccinations. Gene Ther 9(13):879-888, 2002.            2) Ishihara M, Tawara I, Wang L, Takahashi Y, Shiku H. Elimination of CD4+ T cells may overcome suppression of anti-HER2 immune responses in tumor-bearing hosts. Int J Oncol 22(5):1135-1139, 2003.            3) Ishihara M, Mukai H, Nagai S and Mukohara T. Cardiac safety of trastuzumab as adjuvant treatment for Japanese patients with early breast cancer. Int J Clin Oncol 14(5):431-435, 2009.            4) がん診療レジデントマニュアル 第5版 第11章胚細胞腫瘍 174-185.            5) EBM がん化学療法・分子標的治療 2011-2012 IV 乳癌 C. 進行・再発乳がん b. 内分泌療法 334-342. 石原 幹也、向井 博文</p>	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P15 P15	<p>片山 直之</p> <p>略歴：昭和55年3月 三重大学医学部卒業            昭和59年3月 三重大学大学院医学研究科博士課程修了            昭和61年7月 三重大学医学部附属病院第二内科・助手            昭和62年7月 三重大学医学部内科学第二講座・助手            平成12年11月 三重大学医学部附属病院第二内科・講師            平成16年2月 三重大学医学部附属病院血液内科・講師            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</p>	<p>片山 直之</p> <p>略歴：昭和55年3月 三重大学医学部卒業            昭和59年3月 三重大学大学院医学研究科博士課程修了            昭和61年7月 三重大学医学部附属病院第二内科・助手            昭和62年7月 三重大学医学部内科学第二講座・助手            平成12年11月 三重大学医学部附属病院第二内科・講師            平成16年2月 三重大学医学部附属病院血液内科・講師            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            平成24年4月 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学・教授</p>	組織の名称変更のため

P17 P17	榎屋 正浩 略歴：昭和61年3月 愛媛大学医学部卒業 昭和61年5月 三重大学医学部附属病院第二内科・研修医 昭和62年7月 三重県立志摩病院内科・医員 昭和63年4月 三重大学大学院医学博士課程入学 平成4年3月 三重大学大学院医学博士課程修了 平成4年4月 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 平成4年7月 天理よろず相談所病院血液内科・医員 平成7年7月 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 平成11年4月 三重大学医学部附属病院第二内科・助手 平成13年4月 米田サウスカロライナ医科大学実験血液学教室 ・リサーチフェロー 平成15年7月 三重大学医学部附属病院輸血部・講師 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	榎屋 正浩 略歴：昭和61年3月 愛媛大学医学部卒業 昭和61年5月 三重大学医学部附属病院第二内科・研修医 昭和62年7月 三重県立志摩病院内科・医員 昭和63年4月 三重大学大学院医学博士課程入学 平成4年3月 三重大学大学院医学博士課程修了 平成4年4月 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 平成4年7月 天理よろず相談所病院血液内科・医員 平成7年7月 三重大学医学部附属病院第二内科・医員 平成11年4月 三重大学医学部附属病院第二内科・助手 平成13年4月 米田サウスカロライナ医科大学実験血液学教室 ・リサーチフェロー 平成15年7月 三重大学医学部附属病院輸血部・講師 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 平成24年4月 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学・准教授	組織の名称変更のため
P22 -	田中 匡介 略歴：平成8年3月 三重大学大学医学部卒業 平成8年4月 三重大学医学部附属病院第二内科・研修医 平成13年4月 愛知県がんセンター消化器内科レジデント 平成17年3月 三重大学大学院医学研究科博士課程内科系修了 平成17年4月 三重大学医学部附属病院光学医療診療部・医員 平成20年1月 三重大学医学部附属病院光学医療診療部・助教 専門：消化器内科学 業績： 1) Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Hamada Y, Kosaka R, Matsuzaki S, Shiraishi T, Imoto I, Takei Y. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. <i>Gastrointest Endosc</i> 67:430-437, 2008. 2) Tanaka K, Toyoda H, Hamada Y, Aoki M, Kosaka R, Noda T, Katsurahara M, Nakamura M, Ninomiya K, Inoue H, Imoto I. Duodenal metastasis of malignant melanoma observed by magnification endoscopy. <i>Endoscopy</i> 2008 Feb 18. 3) Tanaka K, Toyoda H, Imoto I, Hamada Y, Aoki M, Kosaka R, Noda T, Takei Y. Anemia caused by a gastric inflammatory fibroid polyp. <i>Gastrointest Endosc</i> 67:345-346, 2008. 4) Tanaka K, Toyoda H, Hamada Y, Aoki M, Kosaka R, Noda T, Katsurahara M, Nakamura M, Ninomiya K, Inoue H, Imoto I, Takei Y. A relapse case of acute necrotizing esophagitis. <i>Endoscopy</i> 39(S1):E305, 2007. 5) Tanaka K, Toyoda H, Aoki M, Noda T, Aota T. An incarcerated prosthetic tooth in the vermiform appendix. <i>Gastrointest Endosc</i> 66(2):400-401, 2007. 6) Tanaka K, Toyoda H, Inoue H, Hamada Y, Aoki M, Kosaka R, Takamura M, Imoto I. Depressed-type early duodenal carcinoma (carcinoma in situ) observed by enhanced magnification endoscopy. <i>Endoscopy</i> 39(S1):E125, 2007. 7) Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Hamada Y, Kosaka R, Yamanaka M, Imoto I. Use of proton pump inhibitors may cause squamous epithelial masking of intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus. <i>Endoscopy</i> 39(S1):E105, 2007. 8) Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Kosaka R, Shiraishi T, Imoto I, Shiku H, Adachi Y. Features of early gastric cancer and gastric adenoma by enhanced-magnification	削除	異動に伴い削除

	endoscopy. J Gastroenterol 41:332-338, 2006.		
一 P22	記載なし	<p>濱田 康彦</p> <p>略歴：平成10年3月 三重大学医学部卒業  平成14年12月 三重大学医学部附属病院第二内科 医員  平成15年4月 三重大学医学部附属病院消化器肝臓内科 医員  平成21年4月 広島大学病院内視鏡診療科 臨床研究医  平成23年4月 三重大学医学部附属病院光学医療診療部 医員  平成23年7月 三重大学医学部附属病院光学医療診療部 助教</p> <p>専門：内科学（消化器内科）、消化器内視鏡診断、治療</p> <p>業績：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hamada Y, Tanaka K, Tano S, Katsurahara M, Kosaka R, Noda T, Aoki M, Toyoda H, Takei Y, Katayama N. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal carcinoid tumors. Eur J Gastroenterol Hepatol. 24(7):770-774, 2012.</li> <li>2) Kadowaki S, Tanaka K, Toyoda H, Kosaka R, Imoto I, Hamada Y, Katsurahara M, Inoue H, Aoki M, Noda T, Yamada T, Takei Y, Katayama N. Ease of early gastric cancer demarcation recognition: a comparison of four magnifying endoscopy methods. J Gastroenterol Hepatol. 24(10):1625-1630, 2009.</li> <li>3) Tanaka K, Aoki M, Hamada Y, Kosaka R, Noda T, Imoto I, Takei Y. Wernicke's encephalopathy caused by pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 69(6):1170-1171. 2009.</li> <li>4) Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Hamada Y, Kosaka R, Matsuzaki S, Shiraishi T, Imoto I, Takei Y. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. Gastrointest Endosc. 67(3):430-437, 2008.</li> <li>5) Tanaka K, Toyoda H, Imoto I, Hamada Y, Aoki M, Kosaka R, Noda T, Takei Y. Anemia caused by a gastric inflammatory fibroid polyp. Gastrointest Endosc. 67(2):345-346. 2008.</li> </ol>	組織体制を見直し、研究協力者を追加することとした
P74、上1行目 P74、上1行目	<p>(監査責任者)</p> <p>第6条 本学に、内部監査責任者1名を置き、<u>総務部長</u>をもって充てる。</p> <p>2 監査責任者は、保有個人情報の管理の状況について、定期に又は随時に内部監査を行い、その結果を総括保護管理者に報告する。</p>	<p>(監査責任者)</p> <p>第6条 本学に、内部監査責任者1名を置き、<u>企画総務部長</u>をもって充てる。</p> <p>2 監査責任者は、保有個人情報の管理の状況について、定期に又は随時に内部監査を行い、その結果を総括保護管理者に報告する。</p>	組織内の職名変更のため
P80、下2行目 P80、下4行目	<p>附 則</p> <p>この規程は、平成22年4月1日から施行する。</p>	<p>附 則</p> <p>この規程は、平成22年4月1日から施行する。</p> <p>附 則</p> <p>この規程は、平成23年4月1日から施行する。</p>	規程の改訂のため
P4 下2行目	資料 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、遺伝子製剤検証部会 委員名簿	資料 2. 同左 (改訂版)	三重大学内組織体制変更に伴うもの



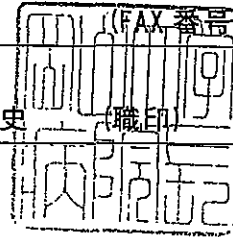


遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成24年7月5日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-6505)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野博史 (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
前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた 遺伝子治療臨床研究	岡山大学病院新医療開発研究センター 教授 那須保友

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21年7月6日
--------	------------------------


研究の名称	前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成23年1月6日から最終症例の治療終了後5年間まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	
	氏名	那須保友 印	
実施の場所	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(泌尿器病態学分野)及び岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (電話番号 086-235-7287) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(泌尿器病態学分野)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	江原伸	岡山大学病院・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調製、ベクターの投与、臨床観察、基礎的効果判定
	渡部昌実	岡山大学病院・新医療研究開発センター・准教授	ベクターの投与、臨床観察、分子生物学的解析
	賀来春紀	岡山大学病院・新医療研究開発センター・講師	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察

柳井 広之	岡山大学病院・病理診断科・教授	病理組織学的解析
佐々木 克己	岡山大学病院・泌尿器科・助教	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
佐藤 威文	北里大学医学部泌尿器科・講師	免疫学的解析
公文 裕巳	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授 岡山大学新医療創造支援本部長	研究の円滑な遂行のための包括的アドバイス
清水 憲二	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(分子遺伝学分野)・教授	組織内における REIC/Dkk-3 遺伝子の同定
山田 雅夫	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻(病原ウイルス学分野)・教授	ウイルスベクター力価の測定
中山 睿一	川崎医療福祉大学・教授	免疫学的解析
七條 茂樹	久留米大学医学部免疫学講座・准教授	C.T.L 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定
Timothy C. Thompson	テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科・教授	遺伝子治療臨床研究における全般的指導
Malcolm K. Brenner	ベイラー医科大学・小児科・教授・遺伝子・細胞治療センター所長	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
谷本 竜太	岡山大学病院・泌尿器科・助教	ウイルスベクター・遺伝子治療に関する情報の提供
Simon J. Hall	マウントサイナイ・医療センター・准教授(米国・ニューヨーク)	米国臨床研究に関する情報提供



Crawford Brown	Eden Biodesign、 CEO (英国・リバプール)	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
Marc Gaal	The SAFC Project Manager (米国・サンディエゴ)	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
Richard Rpwenthal	Pacific-Link Consulting (米国・サンディエゴ)	米国臨床研究に関する情報提供
塩見均	桃太郎源株式会社 代表取締役社長	アデノウイルスベクターの供与

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	別紙のとおり (末尾に添付)	
	審査委員会の長の職名	氏名
	岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長	伊達勲 

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	<p>本臨床研究は、</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (以下: REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で投与した場合、</p> <p>もしくは、</p> <p>B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを術前 neoadjuvant 療法として投与した場合に</p> <p>1) 安全性の検討(最大耐量の推定)を行うことを本試験の主な目的とする(主要エンドポイント)。</p> <p>2) 治療効果の観察(評価可能症例)を行い、治療効果判定を総合的に解析する(副次エンドポイント)。</p> <p>3) 当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応を解析し、同治療効果の病理学的な評価を行う(副次エンドポイント) 特に B) に関しては外科的切除後の病理学的な評価も含む</p> <p>A) 遠隔転移の有無にかかわらず、内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で前立腺腫瘍内もしくは局所ないし遠隔転移(軟部組織を含む)病巣内に直接投与する。</p> <p>また、</p> <p>B) 外科的切除の適応があるが、術後再発の可能性が高いと考えられる、ハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、術前 neoadjuvant 療法として、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺腫瘍内へ投与後に通常的外科的切除を行う。</p> <p>その際の質的、量的安全性を確認し、治療効果の判定、を行うとともに、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する際の根拠となる、組織学的(外科的切除後の病理学的な評価も含む)、分子生物学的効果、ベクターの感染、mRNA レベル及びたんぱく質レベルでの REIC/Dkk-3 遺伝子の発現について総合的に解析することを目的とした第 I/II 相試験とする。</p> <p>本臨床研究は米国ベイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコルを参考に、同医科大学(現:テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科)の Timothy C. Thompson 博士等の研究協力者と岡山大学の研究者間で実施される共同研究であり、製造販売承認を目的とした治験ではない。本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、(株)桃太郎源社が製造委託した、米国 SAFC 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。</p>	

対 象 疾 患	<p>1. 対象疾患</p> <p>本研究では病理組織学的に前立腺癌と診断され、</p> <p>A) 内分泌療法で治療された患者のうち、経過中に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA:Prostate Specific Antigen) を用いた生化学診断上、内分泌療法が無効と診断された症例、もしくは</p> <p>B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌を対象とし、以下のカテゴリーに分類する。</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌</p> <p>①. 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌：(非転移症例)</p> <p>外科的切除により根治不能な局所的に進行した前立腺癌症例で、内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSAを用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者。</p> <p>②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(有転移症例)</p> <p>前立腺全摘出術の有無により、2カテゴリーに分類する。</p> <p>②-1：前立腺全摘出手術未施行例</p> <p>前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有し、外科的切除により根治不能な進行前立腺癌症例で内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSAを用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断された患者。</p> <p>②-2：前立腺全摘出手術施行例</p> <p>根治的前立腺全摘術後に局所ないし遠隔転移(軟部組織を含む)にて再発した前立腺癌症例で、内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSAを用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。</p> <p>B) ハイリスク初発限局性前立腺癌(未治療例)</p> <p>遠隔転移を有さない限局性初発前立腺癌(未治療例)と診断され、外科的切除の適応があるが、術後再発のリスクが高いと判断された患者。具体的には、血清前立腺特異抗原値(PSA)、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測(ノモグラム評価)において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例(総得点115点以上)</p>
変 更 時 期	平成 24 年 7 月 17 日
変 更 内 容	本臨床研究に用いられるプロトコールの一部変更を行う。A群、B群ともにベクターのドーズレベル4(3×10 <sup>12</sup> vp)を設定し、患者に投与を行い安全性・有効性の評価を行う。

変 更 理 由	B 群におけるプロトコール上の最大投与量である $1 \times 10^{12}$ vp の投与でも現時点で 6 例全て grade2 以上の有害事象を認めず、 $1 \times 10^{12}$ vp の投与量は、プロトコール上で確認すべき、Maximum tolerable dose (MTD) に達していないと判断されるため MTD を設定すべく、さらなる高用量ベクターの投与ドーズレベル 4 ( $3 \times 10^{12}$ vp) を投与するという変更を、申請した。
今後の研究計画	新たに設定したドーズレベル 4 ( $3 \times 10^{12}$ vp) において A, B 群それぞれ 6 人に対して治療を行う。6 例全てにおいてごく軽微な有害事象しか観察されず、ドーズレベル 4 ( $3 \times 10^{12}$ vp) においても MTD に明らかに達していないと考えられる場合、さらなる高用量のベクター投与を実施するか否かに関しては改めて検討することとする。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	現時点(平成 24 年 7 月 1 日)で、計 17 名の前立腺癌患者において REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた治療を実施し、Grade2 以上の重篤な有害事象は認められず、当該治療の安全性が確認されている。また、一部の症例においては、一過性ではあるが前立腺癌の腫瘍マーカーである血中の前立腺特異抗原 (PSA) の値の低下を認め、また、前立腺標本において抗癌免疫の活性化を示唆する組織学的所見が認められている。本臨床研究の終了後に、当該研究結果をまとめた上、公表することとしている。

## 別紙理由書

### 岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が 研究計画の変更を適当と認める理由

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が、本遺伝子治療臨床研究実施計画の変更は適当であると認める理由は、次のとおりであります。

#### 1. 審査の経過状況

岡山大学病院新医療研究開発センター・那須保友教授から、平成24年5月16日付けで岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という。）規定に基づき、「前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究（「以下本研究」という。）の変更申請書の提出があった。

平成24年5月23日に審査委員会を開催し、平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日告示：平成16年12月28日全部改正：平成20年12月1日一部改正）に基づき、本研究の変更の内容について審査を行った。

審査委員会では、本研究の実施計画変更に関し、総括責任者である新医療研究開発センター那須教授ほか臨床研究者から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明を求め、慎重に検討を行った。特に、今回ベクター投与量を増量するにあたり患者への危険性等について説明を求め、慎重に検討を行った。

#### 2. 実施を適当と認める理由

審査委員会は、提出された本研究実施計画変更書、添付資料、当日のプレゼンテーション、質疑応答を基に慎重に審査した。その結果、B群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）において、今回プロトコール上で実施したベクタードーズレベル（ $1 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{11}$ 、 $1 \times 10^{12}$ vp）では、安全性が確認され、臨床的有効性を示唆する所見が得られた。一方、プライマリーエンドポイントである Maximum tolerable dose（MTD：最大耐用量）に関しては、 $1 \times 10^{12}$ vpはMTDに達していないと考えられた。そのため、今回ベクター投与量を増量して研究を継続することは妥当であると判断し、変更は適当であるとの合意に達し、研究計画の一部変更を承認した。

平成24年7月5日

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長

伊達

