

X.2 引用文献

1. がん研究振興財団. がんの統計 2009 年版
2. 横山 顕. 12-12 食道がん、頭頸部がんのリスクとアルコール代謝酵素の関連に関する研究 (厚生労働省がん研究助成金研究)
3. The Japan Society for Esophageal Disease. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan (1998, 1999) and long-term results of esophagectomy in Japan (1988-1997) 3rd Edition, 2002.
4. 日本食道疾患研究会. 食道癌治療ガイドライン 2007 年 4 月版
5. Haier J, Owzcareck M, Guller U, et al. Expression of MAGE-A cancer/testis antigens in esophageal squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 26:2281-2287, 2006.
6. Akcakanat A, Kanda T, Tanabe T, et al. Heterogeneous expression of GAGE, NY-ESO-1, MAGE-A and SSX proteins in esophageal cancer: implications for immunotherapy. *Int J Cancer* 118:123-128, 2006.
7. Friess H, Fukuda A, Tang WH, et al. Concomitant analysis of the epidermal growth factor receptor family in esophageal cancer: overexpression of epidermal growth factor receptor mRNA but not of c-erbB-2 and c-erbB-3. *World J Surg* 23:1010-1018, 1999.
8. Laskin JJ, Sandler AB. Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 30:1-17, 2004.
9. Yee C, Thompson JA, Byrd D, et al. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8⁺ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: In vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16168-16173, 2002.
10. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 298:850-854, 2002.
11. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23:2346-2357, 2005.
12. Mackensen A, Meidenbauer N, Vogl S, et al. Phase I study of adoptive T-cell therapy using antigen-specific CD8⁺ T cells for the treatment of patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 24(31):5060-5069, 2006.
13. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314:126-129, 2006.

14. 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. *Blood* 114(3):535-546, 2009.
15. Gattinoni L, Klebanoff CA, Palmer DC, et al. Acquisition of full effector function in vitro paradoxically impairs the in vivo antitumor efficacy of adoptively transferred CD8⁺ T cells. *J Clin Invest* 115(6):1616-1626, 2005.
16. Gattinoni L, Powell DJ Jr, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat Rev Immunol* 6(5):383-393, 2006.
17. Overwijk WW, Theoret MR, Finkelstein SE, et al. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8⁺ T cells. *J Exp Med* 198(4):569-580, 2003.
18. Lou Y, Wang G, Lizée G, et al. Dendritic cells strongly boost the antitumor activity of adoptively transferred T cells in vivo. *Cancer Res* 64(18):6783-6790, 2004.
19. Antony PA, Piccirillo CA, Akpınarli A, et al. CD8⁺ T cell immunity against a tumor/self-antigen is augmented by CD4⁺ T helper cells and hindered by naturally occurring T regulatory cells. *J Immunol* 174(5):2591-2601, 2005.
20. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8⁺ T cells. *J Exp Med* 202(7):907-912, 2005.
21. Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells. *J Clin Invest* 117(2):492-501, 2007.
22. Powell DJ Jr, Dudley ME, Hogan KA, et al. Adoptive transfer of vaccine-induced peripheral blood mononuclear cells to patients with metastatic melanoma following lymphodepletion. *J Immunol* 177(9):6527-6539, 2006.
23. Noguchi Y, Chen YT and Old LJ. A mouse mutant p53 product recognized by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(8):3171-3175, 1994.
24. Nava-Parada P, Forni G, Knutson KL, et al. Peptide vaccine given with a Toll-like receptor agonist is effective for the treatment and prevention of spontaneous breast tumors. *Cancer Res* 67(3):1326-1334, 2007.
25. Boon T and Old LJ. Cancer Tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 9(5):681-683, 1997.
26. Boon T, Coulie PG, Van den Eynde BJ, et al. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol* 24:175-208, 2006.
27. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic

- evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 4(3):321-327, 1998.
28. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 411(6835):380-384, 2001.
 29. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, et al. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 188:22-32, 2002.
 30. Simon RM, Steinberg SM, Hamilton M, et al. Clinical trial designs for the early clinical development of therapeutic cancer vaccines. *J Clin Oncol* 19(6):1848-1854, 2001.
 31. Weber JS, Hua FL, Spears L, et al. A phase I trial of an HLA-A1 restricted MAGE-3 epitope peptide with incomplete Freund's adjuvant in patients with resected high-risk melanoma. *J Immunother* 22(5):431-440, 1999.
 32. Cormier JN, Salgaller ML, Prevette T, et al. Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan A. *Cancer J Sci Am.* 3(1):37-44, 1997.
 33. Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, et al. Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. *Cancer Res* 56(20):4749-4757, 1996.
 34. Wang F, Bade E, Kuniyoshi C, et al. Phase I trial of a MART-1 peptide vaccine with incomplete Freund's adjuvant for resected high-risk melanoma. *Clin Cancer Res* 5(10):2756-2765, 1999.
 35. Odunsi K, Qian F, Matsuzaki J, et al. Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specificities induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(31):12837-12842, 2007.
 36. Miyahara Y, Naota H, Wang L, et al. Determination of cellularly processed HLA-A2402-restricted novel CTL epitopes derived from two cancer germ line genes, MAGE-A4 and SAGE. *Clin Cancer Res* 11(15):5581-5589, 2005.
 37. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270:475-480, 1995.
 38. Onodera M, Ariga T, Kawamura N, et al. Successful peripheral T-lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Blood* 91:30-36, 1998.
 39. Riddell SR, Elliott M, Lewinsohn DA, et al. T-cell mediated rejection of gene-modified HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-infected patients. *Nat Med* 2:216-23, 1996.

40. Heslop HE, Ng CY, Li C, et al. Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. *Nat Med* 2:551-555, 1996.
41. Dunbar C, Kohn D. Retroviral mediated transfer of the cDNA for human glucocerebrosidase into hematopoietic stem cells of patients with Gaucher disease. A phase I study. *Hum Gene Ther* 7:231-253, 1996.
42. Toneguzzo F, Hayday AC, Keating A. Electric field-mediated DNA transfer: transient and stable gene expression in human and mouse lymphoid cells. *Mol Cell Biol* 6:703-706, 1986.
43. Ohtani K, Nakamura M, Saito S, et al. Electroporation: application to human lymphoid cell lines for stable introduction of a transactivator gene of human T-cell leukemia virus type I. *Nucleic Acids Res* 17:1589-1604, 1989.
44. Harui A, Suzuki S, Kochanek S, et al. Frequency and stability of chromosomal integration of adenovirus vectors. *J Virol* 73:6141-6146, 1999.
45. Hanazono Y, Brown KE, Dunbar CE. Primary T Lymphocytes as Targets for Gene Therapy. *J Hematother Stem Cell Res* 9:611-622, 2000.
46. Miller AD, Garcia JV, von Suhr, et al. Construction and properties of retrovirus packaging cells based on gibbon ape leukemia virus. *J Virol* 65:2220-2224, 1991.
47. 渡辺 格、福見秀雄 編集. ウイルスの研究 181, 1984.
48. Weiss R, et al. RNA TUMOR VIRUSES, 901-911, 1982.
49. Kim S, Lee K, Kim MD, et al. Factors affecting the performance of different long terminal repeats in the retroviral vector. *Biochem Biophys Res Commun* 343(4):1017-1022, 2006.
50. Yu SS, Kim J-M, Kim S. High efficiency retroviral vectors that contain no viral coding sequences. *Gene Therapy* 7:797-804, 2000.
51. Lee J-T, Yu SS, Han E, et al. Engineering the splice acceptor for improved gene expression and viral titer in an MLV-based retroviral vector. *Gene Therapy* 11:94-99, 2004.
52. Miller AD, Buttimore C. Redesign of retrovirus packaging cell lines to avoid recombination leading to helper virus production. *Mol Cell Biol* 6:2895-2902, 1986.
53. 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.
54. Chong H, Vile RG. Replication-competent retrovirus produced by a 'split-function' third generation amphotropic packaging cell line. *Gene Therapy* 3:624-629, 1996.

55. Takeuchi Y, Cosset FL, Lachmann PJ, et al. Type C retrovirus inactivation by human complement is determined by both the viral genome and the producer cell. *J Virol* 68:8001-8007, 1994.
56. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302:415-419, 2003.
57. Check E. Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433:561, 2005.
58. Commentary from the Board of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT) Fourth case of leukaemia in the first SCID-X1 gene therapy trial, and the diversity of gene therapy.
59. Recommendations of the Gene Therapy Advisory Committee/Committee on Safety of Medicines Working Party on Retroviruses. *Hum Gene Ther* 16:1237-1239, 2005.
60. Thrasher A and Gaspar B. Severe Adverse Event in Clinical Trial of Gene Therapy for X-SCID. (http://www.esgct.org/upload/X-SCID_statement_AT.pdf) December 18, 2007.
61. Board of the European Society of Gene and Cell Therapy, Executive Committee of the Clinigene Network of Excellence, Executive of the Consort Integrated Project. Case of Leukaemia Associated with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Gene Therapy Trial in London. *Hum Gene Ther* 19(1):3-4, 2008.
62. 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. *Mol Ther* 15(12):2058-2059, 2007.
63. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. *Lancet* 371:2044-2047, 2008.
64. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 360(5):447-458, 2009.
65. Considerations from the Gene Therapy Discussion Group meeting June 10, 2004 (Revised in February 2005)
66. Baum C, Kustikova O, Modlich U, et al. Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 17:253-263, 2006.
67. Recchia A, Bonini C, Magnani Z, et al. Retroviral vector integration deregulates gene expression but has no consequence on the biology and function of transplanted T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1457-1462, 2006.
68. Dudley ME, Wunderlich J, Nishimura MI, et al. Adoptive transfer of cloned

- melanoma-reactive T lymphocytes for the treatment of patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 24:363-373, 2001.
69. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 25:243-251, 2002.
 70. Schumacher TNM. T-cell-receptor gene therapy. *Nature Rev Immunol* 2:512-519, 2002.
 71. Sauce D, Tonnelier N, Duperrier A, et al. Influence of ex vivo expansion and retrovirus-mediated gene transfer on primary T lymphocyte phenotype and functions. *J Hematother Stem Cell Res* 11:929-40, 2002.
 72. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nature Rev Cancer* 3:666-675, 2003.
 73. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC, et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus⁺ Hodgkin's disease. *J Exp Med* 200:1623-1633, 2004.
 74. Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10(9):909-915, 2004.
 75. Rosenberg SA, Dudley ME. Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:14639-14645, 2004.
 76. Guidance for Industry Gene therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events
 77. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000.

X.3 検査・観察スケジュール

表5 検査・観察スケジュール

臨床研究期間 日数	スクリーニング 期間		治療期間										追跡 調査 期間
	同意 取得日	アフェレーシス 実施日	day0 *	day1	day2	day3	day7	day14 ±3	day16 ±3	day28 ±3	day30 ±3	day35 ±3	
入院		○	○						○		○		
同意取得	○		○										
一次登録	○												
二次登録			○										
被験者背景	○												
アフェレーシス		○											
TCR 遺伝子導入 リンパ球投与			○										
MAGE-A4 ペプチド 投与								○		○			
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血酸素分圧/動 脈血酸素飽和度	○		○										
一般状態 (PS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○												
血液学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○ ²	○			○	○		○		○	○
血液凝固能検査	○		○ ²									○	○
免疫血清 (CRP)	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
尿検査	○		○ ²	○			○	○		○		○	○
腫瘍マーカー	○		○ ^{2,4}									○ ⁴	○ ⁴
胸部 X 線検査	○		○ ²									○	○ ⁵
12 誘導心電図	○		○ ²									○	○ ⁵
頭部・胸部・ 腹部・骨盤 CT	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
PET-CT			○ ³									○	○ ⁵
上部消化管 内視鏡検査	○ ¹		○ ³									○	○ ⁵
腫瘍組織生検			○ ³									○	○ ⁵
TCR 遺伝子導入 リンパ球 血中動態用採血 ⁶			○ ⁷	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫機能解析 用採血			○ ²					○		○		○	○
TCR 遺伝子導入 リンパ球の 腫瘍組織浸潤度、 MAGE-A4 発現検査			○ ³									○	○ ⁵
RCR ⁶				○ ⁸								○	○
LAM-PCR ⁶												○	○
採血量 (mL)	15	-	110	23	10	10	18	68	10	68	10	70	70
有害事象													

*アフェレーシス実施日より約 40 日後 (遺伝子導入細胞製剤の調製・QC に要する日数により異なる)。

1. スクリーニング期間開始前 12 週間以内の成績の利用を可とする。
2. 治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする。
3. 治療期間開始前 7 日以内の成績の利用を可とする。
4. スクリーニング期間中の測定値が高値例のみ実施。
5. 必要に応じて実施。
6. 臨床研究終了後も 1 年に 1 回の頻度でサンプリングを実施。
7. TCR 遺伝子導入リンパ球投与前 (治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする)、投与 1 時間後、3 時間後、6 時間 (± 2 時間) 後、及び 12 時間 (± 2 時間) 後。
8. 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。

X.4 TNM 病期分類 (TNM Classification of Malignant Tumours)

表 6 TNM 病期分類

病期分類			
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II A 期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
II B 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III 期	T3	N1	M0
	T4	N に関係なく	M0
IV 期	T, N に関係なく		M1
IVA 期	T, N に関係なく		M1a
IVB 期	T, N に関係なく		M1b

[UICC International Union Against Cancer - 第 6 版 (2002 年) 抜粋-]

T : 原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 粘膜固有筋層又は粘膜下層に浸潤する腫瘍
- T2 固有筋層に浸潤する腫瘍
- T3 外膜に浸潤する腫瘍
- T4 周囲組織に浸潤する腫瘍

N : 所属リンパ節

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 所属リンパ節転移あり

M : 遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

- 胸部上部食道腫瘍 : M1a 頸部リンパ節への転移
- M1b 他の遠隔転移
- 胸部中部食道腫瘍 : M1a 該当なし
- M1b 所属リンパ節以外の転移又は他の遠隔転移
- 胸部下部食道腫瘍 : M1a 腹腔動脈周囲リンパ節への転移
- M1b 他の遠隔転移

X.5 Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG))

表 7 Performance Status

Grade	Performance Status (PS)
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務等。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助が要ることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助が要り、日中の50%以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助が要り、終日就床を必要としている。

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。〔出典先 : Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982〕

X.6 RECIST ガイドライン (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

測定可能病変及び測定不能病変

測定可能病変とは、少なくとも一次元で正確に測定でき、最大径（以下、長径）が従来の検査法で ≥ 20 mmあるいはヘリカルCTで ≥ 10 mmの病変である。

測定不能病変とは、それ以外の全ての病変であり、小病変（長径が従来の検査法で < 20 mm又はヘリカルCTで < 10 mm）と真の測定不能病変を含む。

標的病変及び非標的病変の選択

登録時に認められた測定可能病変のうち、長径の大きい順に5つまでを選択して標的病変とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径、全ての標的病変の長径の和（以下、長径和）を記録する。

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず全て非標的病変として部位、検査方法、検査日を記録する。

腫瘍縮小効果の判定

標的病変及び非標的病変の評価を登録時と同じ検査方法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失又は増悪の有無を記録する。

標的病変の効果判定基準

- ・完全奏効（CR）：全ての標的病変の消失。
- ・部分奏効（PR）：治療開始前の長径和と比較して標的病変の長径和が30%以上減少。
- ・進行（PD）：治療開始以降の最小の長径和と比較して標的病変の長径和が20%以上増加。
- ・安定（SD）：PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない。

$$\text{長径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100$$

$$\text{長径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100$$

非標的病変の効果判定基準

- ・完全奏効（CR）：全ての非標的病変が消失。
- ・不完全奏効/安定（IR/SD）：1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーが院内基準値上限を超える（測定を行った場合）。
- ・進行（PD）：既存の非標的病変の明らかな増悪。

新病変出現の有無

「RECIST ガイドライン」における「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが、総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

例えば、標的病変の長径和の増大割合 $< 20\%$ 、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変=SD、非標的病変=IR/SD、新病変出現あり」として、「総合効果=PD」とする。

総合効果

総合効果は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下にしたがって判定する。

表 8 標的病変と非標的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	任意	任意	PD
任意	PD	任意	PD
任意	任意	あり	PD

CR=complete response (完全奏効)、IR/SD=incomplete response/stable disease (不完全奏効)、PR=partial response (部分奏効)、SD=stable disease (安定)、PD=progressive disease (進行)