

3) 個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続き

4) 苦情の申し出先

本臨床研究においては、1)、2)、4)について同意・説明文書に明記した。また、3)については、それらの手続きができることを同意・説明文書に明記し、その申し出に応じて、手続きの詳細を三重大学医学部附属病院の保有する個人情報管理規程に従い、被験者に説明する。

総括責任者は被験者から当該被験者が識別される保有する個人情報についての開示、訂正、利用停止等について、三重大学医学部附属病院の保有する個人情報管理規程に従い求めがあった場合は、遅滞なく必要な対応を行う他、対応結果について被験者に通知しなければならない。

さらに、三重大学医学部附属病院では個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口を設置し、被験者からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応できる体制を整えている。

**【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】**

三重大学医学部附属病院 個人情報相談窓口

診療に関すること：医療サービス課 診療案内係 (TEL：059-231-5072)

教育・研究に関すること：総務課 文書広報係 (TEL：059-231-5045)

## X. その他必要な事項

### X.1 遵守する法令/省令等

本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令/省令等を遵守して実施される。

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)
2. 「臨床研究に関する倫理指針」  
(厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日)
3. 「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」  
(薬食発第 0219011 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 16 年 2 月 19 日)
4. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」  
(薬発第 1062 号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成 7 年 11 月 15 日)
5. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」  
(医薬発第 329004 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成 14 年 3 月 29 日)
6. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」  
(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)

## X.2 引用文献

1. がん研究振興財団. がんの統計 2005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) 3<sup>rd</sup> Edition
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. 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.
15. Gattinoni L, Powell DJ Jr, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat Rev Immunol* 6(5):383-393, 2006.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Antony PA, Piccirillo CA, Akpınarlı 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Boon T and Old LJ. Cancer Tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 9(5):681-683, 1997.
  25. Boon T, Coulie PG, Van den Eynde BJ, et al. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol* 24:175-208, 2006.
  26. 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.
  27. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 411(6835):380-384, 2001.
  28. 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.
29. 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.
  30. 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.
  31. Cormier JN, Salgaller ML, Prevetie 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
41. 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.
  42. 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.
  43. Harui A, Suzuki S, Kochanek S, et al. Frequency and stability of chromosomal integration of adenovirus vectors. *J Virol* 73:6141-6146, 1999.
  44. Hanazono Y, Brown KE, Dunbar CE. Primary T Lymphocytes as Targets for Gene Therapy. *J Hematother Stem Cell Res* 9:611-622, 2000.
  45. 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.
  46. 渡辺 格、福見秀雄 編集. ウイルスの研究 181, 1984.
  47. Weiss R, et al. RNA TUMOR VIRUSES, 901-911, 1982.
  48. 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.
  49. Yu SS, Kim J-M, Kim S. High efficiency retroviral vectors that contain no viral coding sequences. *Gene Therapy* 7:797-804, 2000.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. Chong H, Vile RG. Replication-competent retrovirus produced by a 'split-function' third generation amphotropic packaging cell line. *Gene Therapy* 3:624-629, 1996.
  54. 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.
  55. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LM02-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 302:415-419,

- 2003.
56. Check E. Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433:561, 2005.
  57. 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.
  58. Recommendations of the Gene Therapy Advisory Committee/Committee on Safety of Medicines Working Party on Retroviruses. *Hum Gene Ther* 16:1237-1239, 2005.
  59. 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](http://www.esgct.org/upload/X-SCID_statement_AT.pdf)) December 18, 2007.
  60. 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.
  61. 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.
  62. Fischer A and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. *Lancet* 371:2044-2047, 2008.
  63. 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.
  64. Considerations from the Gene Therapy Discussion Group meeting June 10, 2004 (Revised in February 2005)
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.

69. Schumacher TNM. T-cell-receptor gene therapy. Nature Rev Immunol 2:512-519, 2002.
70. 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.
71. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. Nature Rev Cancer 3:666-675, 2003.
72. 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.
73. Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nat Med 10(9):909-915, 2004.
74. 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.
75. Guidance for Industry Gene therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events
76. 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4 検査・観察スケジュール

| 臨床研究期間<br>日数        | スクリーニング<br>期間 |                | 治療期間             |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                | 追跡<br>調査<br>期間 |
|---------------------|---------------|----------------|------------------|------|------|------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
|                     | 同意<br>取得日     | アフェレーシス<br>実施日 | day0<br>*        | day1 | day2 | day3 | day7 | day14<br>±3 | day16<br>±3 | day28<br>±3 | day30<br>±3 | day35<br>±3    | day63<br>±3    |                |
| 入院                  |               | ○              | ○                |      |      |      |      |             | ○           | ○           | ○           |                |                |                |
| 同意取得                | ○             |                | ○                |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| 一次登録                | ○             |                |                  |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| 二次登録                |               |                | ○                |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| 被験者背景<br>アフェレーシス    | ○             | ○              |                  |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| TCR 遺伝子導入<br>リンパ球投与 |               |                | ○                |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| MAGE-A4 ペプチド<br>投与  |               |                |                  |      |      |      |      | ○           |             | ○           |             |                |                |                |
| バイタルサイン             | ○             | ○              | ○                | ○    | ○    | ○    | ○    | ○           | ○           | ○           | ○           | ○              | ○              |                |
| 一般状態 (PS)           | ○             | ○              | ○                | ○    | ○    | ○    | ○    | ○           | ○           | ○           | ○           | ○              | ○              |                |
| 感染症検査               | ○             |                |                  |      |      |      |      |             |             |             |             |                |                |                |
| 血液学的検査              | ○             | ○              | ○ <sup>2</sup>   | ○    |      |      | ○    | ○           |             | ○           |             | ○              | ○              |                |
| 血液生化学的検査            | ○             | ○              | ○ <sup>2</sup>   | ○    |      |      | ○    | ○           |             | ○           |             | ○              | ○              |                |
| 血液凝固能検査             | ○             |                | ○ <sup>2</sup>   |      |      |      |      |             |             |             |             | ○              | ○              |                |
| 免疫血清 (CRP)          | ○             |                | ○ <sup>2</sup>   | ○    |      |      | ○    | ○           |             | ○           |             | ○              | ○              |                |
| 尿検査                 | ○             |                | ○ <sup>2</sup>   | ○    |      |      | ○    | ○           |             | ○           |             | ○              | ○              |                |
| 腫瘍マーカー              | ○             |                | ○ <sup>2,4</sup> |      |      |      |      |             |             |             |             | ○ <sup>4</sup> | ○ <sup>4</sup> |                |
| 胸部 X 線検査            | ○             |                | ○ <sup>2</sup>   |      |      |      |      |             |             |             |             | ○              | ○ <sup>5</sup> |                |
| 12 誘導心電図            | ○             |                | ○ <sup>2</sup>   |      |      |      |      |             |             |             |             | ○              | ○ <sup>5</sup> |                |



|  |                |   |                |                |    |    |    |    |    |    |    |    |                |
|--|----------------|---|----------------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------|
| 頸部・胸部・<br>腹部・骨盤 CT                             | ○ <sup>1</sup> |   | ○ <sup>3</sup> |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○ <sup>5</sup> |
| PET-CT   |                |   | ○ <sup>3</sup> |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○ <sup>5</sup> |
| 上部消化管<br>内視鏡検査                                 | ○ <sup>1</sup> |   | ○ <sup>3</sup> |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○ <sup>5</sup> |
| 腫瘍組織生検   |                |   | ○ <sup>3</sup> |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○ <sup>5</sup> |
| TCR 遺伝子導入<br>リンパ球<br>血中動態用採血 <sup>6</sup>      |                |   | ○ <sup>2</sup> | ○              | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○              |
| 免疫機能解析<br>用採血                                  |                |   | ○ <sup>2</sup> |                |    |    |    | ○  |    | ○  |    | ○  | ○              |
| TCR 遺伝子導入<br>リンパ球の<br>腫瘍組織浸潤度、<br>MAGE-A4 発現検査 |                |   | ○ <sup>3</sup> |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○ <sup>5</sup> |
| RCR <sup>6</sup>                               |                |   |                | ○ <sup>7</sup> |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○              |
| LAM-PCR <sup>6</sup>                           |                |   |                |                |    |    |    |    |    |    |    | ○  | ○              |
| 採血量 (mL)                                       | 15             | - | 70             | 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14~40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. 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 5 TNM 病期分類

| 病期分類   |            |         |     |
|--------|------------|---------|-----|
| 0 期    | Tis        | NO      | MO  |
| I 期    | T1         | NO      | MO  |
| II A 期 | T2         | NO      | MO  |
|        | T3         | NO      | MO  |
| II B 期 | T1         | N1      | MO  |
|        | T2         | N1      | MO  |
| III 期  | T3         | N1      | MO  |
|        | T4         | N に関係なく | MO  |
| 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
- NO 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
- MO 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6 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ではできるが、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 $\geq 20$  mmあるいはヘリカルCTで $\geq 10$  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 7 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)

## 臨床研究ご参加についての説明書

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

この臨床研究の内容は人権と安全性に最大限の配慮をして、当院に設置されている倫理委員会において、患者さまの人権が保護され、科学的・倫理的に妥当であることが確認されております。

(遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日： 年 月 日 )

作成年月日：2009年〇〇月〇〇日

|   |    |
|---|----|
| 1. はじめに-----                                    | 3  |
| 2. 臨床研究について-----                                | 3  |
| 3. あなたの食道癌について-----                             | 4  |
| 4. 遺伝子治療臨床研究の概要について-----                        | 5  |
| 5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について-----                | 6  |
| 6. 臨床研究の方法-----                                 | 7  |
| 7. 参加できる方、参加できない方-----                          | 9  |
| 8. 臨床研究のスケジュール-----                             | 10 |
| 9. 期待される効果-----                                 | 13 |
| 10. 予想される危険性および副作用-----                         | 13 |
| 11. 臨床研究への参加予定期間-----                           | 17 |
| 12. 臨床研究への参加患者数-----                            | 17 |
| 13. 他の治療法について-----                              | 18 |
| 14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて-----               | 18 |
| 15. 健康被害の補償について-----                            | 18 |
| 16. 新たな情報のお知らせについて-----                         | 18 |
| 17. 遺伝子治療臨床研究の中止について-----                       | 19 |
| 18. あなたに守っていただきたいこと-----                        | 19 |
| 19. あなたの費用負担について-----                           | 19 |
| 20. 個人情報の保護について-----                            | 20 |
| 21. 個人情報の第三者への提供の制限について-----                    | 20 |
| 22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の<br>窓口について----- | 20 |
| 23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について-----                    | 21 |
| 24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制-----                    | 21 |

## 1. はじめに

近年、癌細胞の表面のみに発現する“目印”（この目印を「癌抗原」といいます）が存在することが科学的に解明され、また、この癌抗原を認識して、癌を攻撃・破壊することができる細胞（この細胞を「細胞傷害性 T 細胞」といいます）の存在も証明されました。

本臨床研究では、患者さま自身の細胞をいったん体の外に取り出し、そこに細胞傷害性 T 細胞が癌抗原を認識するために必要な「アンテナ」の遺伝子を導入した後、再びその細胞を患者さまに戻すことによって、治療効果を得る遺伝子治療を考えています。

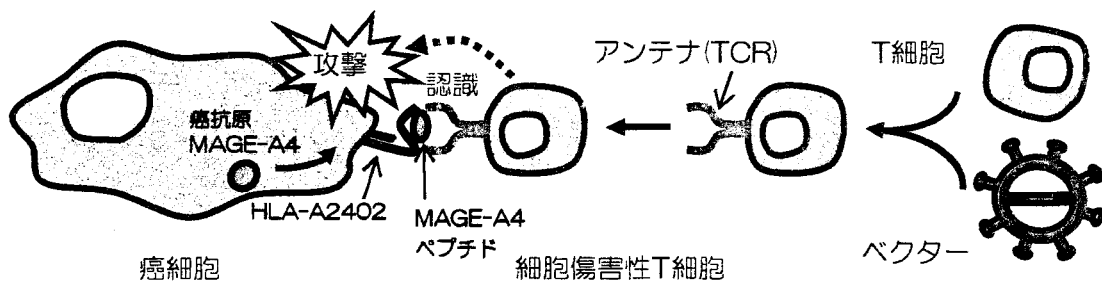


図 1 細胞傷害性 T 細胞による癌抗原の認識

## 2. 臨床研究について

これまでに多くの病気の原因が解明され、また、たくさんの「薬」や「治療法」が開発され、広く一般に使用されるようになりました。どの「薬」や「治療法」も、患者さまに使っていただけるようになるためには、はじめに試験管等を使った実験により、目的とする作用を持ったいくつかの「薬」や「治療法」を選び出し、次に動物を使ってそれがどれくらい効くか（効果）、また、安全かどうか（安全性）を調べる実験が行われます。そして、最終的に実際の患者さまに試みて、効果と安全性を検討する必要があります。

患者さまを対象にして、「薬」や「治療法」を評価するために行うものを臨床研究といいます。一般的に臨床研究には、安全性を調べる段階（第Ⅰ相試験）、効果（例えば、癌であればどの程度縮小するか）を調べる段階（第Ⅱ相試験）、現在一般的に使われている「薬」や「治療法」と比較する段階（第Ⅲ相試験）があり、段階を踏みながら進んでいきます。このように臨床研究には、研究的な一面があることを十分ご理解ください。

今回、患者さまに説明する臨床研究は、安全性を調べることを目的とした臨床研究（第Ⅰ相試験）に相当するものです。本臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、当院の倫理委員会（臨床研究を実施する者から独立した委員会）と国の審議会の厳しい審査を受け、承認されたものです。



### 3. あなたの食道癌について

癌にはその進行の程度をあらわす分類法があり、癌がどのくらいの大きさになっているか（深達度）、周辺のリンパ節にどれほど転移しているか（リンパ節転移）、遠く離れた臓器への転移があるか（他臓器の転移）、の3つの要素によって決められています。以下にその分類を示します。

表1 食道癌の病期分類（TNM分類一部改変）

| 病期分類 |                                    |                        |                |
|------|------------------------------------|------------------------|----------------|
| I期   | T1（粘膜下層にとどまる腫瘍）                    | NO（リンパ節転移なし）           | MO<br>（遠隔転移なし） |
| IIA期 | T2（固有筋層に浸潤する腫瘍）<br>T3（外膜に浸潤する腫瘍）   | NO（リンパ節転移なし）           |                |
| IIB期 | T1（粘膜下層にとどまる腫瘍）<br>T2（固有筋層に浸潤する腫瘍） | N1（リンパ節転移あり）           |                |
| III期 | T3（外膜に浸潤する腫瘍）<br>T4（周囲組織に浸潤する腫瘍）   | N1（リンパ節転移あり）<br>Nに関係なし |                |
| IV期  | T, Nに関係なし                          |                        | M1<br>（遠隔転移あり） |

食道癌に対する一般的な治療法として、内視鏡粘膜切除（内視鏡を用いて粘膜上の癌を切除する方法）、手術（身体から癌を切除する方法）、化学療法（抗癌剤による治療）および放射線療法（癌に放射線を照射する治療）の4つの治療法があります。

現在あなたは、

- 根治切除が不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）に抵抗性となったⅢ期、Ⅳ期の食道癌
- 術後あるいは初回放射線化学療法（化学療法と放射線療法を組み合わせたもの）後に再発転移をきたし、その後の治療に抵抗性となった食道癌

であることが判明しました。

食道癌では、初回の治療がきちんと行われたにもかかわらず再発することが多いですが、化学療法や放射線療法が効果を示すことがあり、しばらくはこれらの治療をおこないます。しかし、効果がみられなくなった際に、その後の治療法について確立されたものがないのが実情で、病気による苦痛をとってQOL（「生活の質」といいます）の改善をはかる治療をするのが現状です。（本臨床研究以外の他の治療法については、後ほど説明します。）

#### 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）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。

- 1) 食道癌に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「MAGE-A4」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A2402」である患者さまから末梢血（「末梢血」とは血管の中を流れている血液のことをいいます）中のリンパ球を採取します。
- 2) 採取した末梢血中のリンパ球に、MAGE-A4 を認識するアンテナ（これを「T 細胞受容体：TCR」といいます）の遺伝子を、レトロウイルスベクターという運び屋を使って導入します。
- 3) TCR 遺伝子を導入したリンパ球を体外で培養して数を増やした後に、再び患者さま自身に投与します。
- 4) MAGE-A4 ペプチド（蛋白の小さいもので、9 個のアミノ酸からできたもの）を投与し、患者さまの体内での TCR 遺伝子導入リンパ球の活性化（あるいは増殖）を図ります。
- 5) 癌細胞を認識するアンテナ（TCR）を発現した細胞が、患者さまの体内で活性化され、癌細胞を攻撃・破壊することが期待されます。

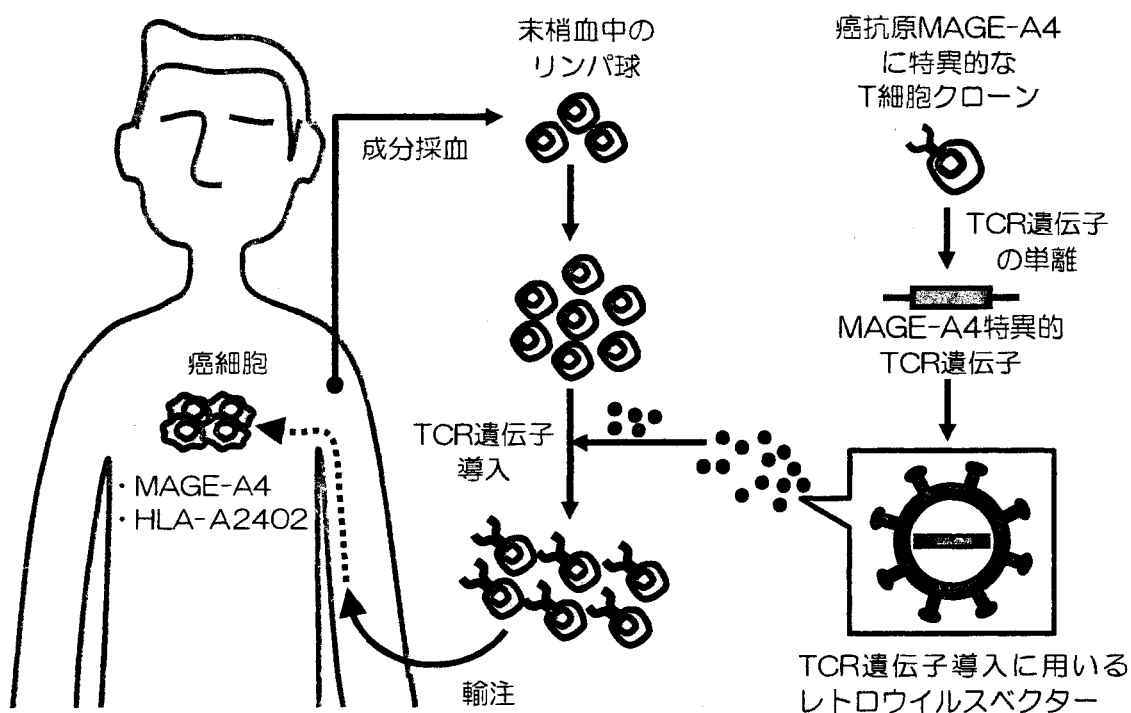


図2 遺伝子治療臨床研究の概要

### リンパ球について

血液は、<sup>けっしょう</sup>血漿という液体成分と血球という細胞成分からできていて、血球には赤血球、白血球、血小板の3種類の細胞があります。リンパ球は、白血球のうち約25%を占める細胞のことで、免疫系にかかわるB細胞（Bリンパ球）、T細胞（Tリンパ球）等から構成されています。

### HLA (human leukocyte antigen : ヒト白血球抗原) について

HLAとは白血球の型のことで、自己と非自己を区別して認識する重要な抗原であり、ヒトの6番染色体に存在します。ここには多数の遺伝子が存在しますが、HLAの検査では、A、B、DRの3種類の遺伝子座が検査されます。ヒトの細胞はA抗原、B抗原、DR抗原の遺伝子を各2個、計6個有しており、これらの抗原が細胞表面に発現しています。HLA-A2402の日本人における頻度はおよそ60%です。

### T細胞受容体 (TCR) について

T細胞（Tリンパ球）とは例えば癌細胞のような標的細胞を攻撃する役割と、抗体の産生を調節する役割を担う重要な細胞であり、免疫系の司令塔的な役割を担っています。T細胞の表面に出ている、抗原を認識するためのアンテナをT細胞受容体（TCR）といいます。

### MAGE-A4 について

MAGE-A4とは癌組織のみに過剰に発現する“目印”蛋白であり、正常組織では精巢以外ほとんど発現が認められません。MAGE-A4は食道癌の他に、頭頸部癌や肺癌等の多くの癌で発現が確認されていますが、個々のケースでは、MAGE-A4が適切に癌細胞に発現していることを調べる必要があります。しかし、現在、この蛋白の発現を直接調べる方法がないため、MAGE-A4蛋白のもととなるRNAの量で推定しています。

### レトロウイルスベクターについて

ベクターとは『運び屋』という意味で、細胞や体に異種のDNAを入れる際に用いる、二本鎖の環状DNAや無毒化したウイルス等を指します。また、レトロウイルスとは遺伝子を導入するベクターとして最も応用が早く進んだウイルスであり、これを用いて遺伝子を導入することで、導入した遺伝子が標的細胞の染色体に組み込まれるため、細胞分裂後も確実に娘細胞に伝達され、長期間安定に遺伝子を発現させることが可能です。

## 5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について

アメリカの国立衛生研究所において、私たちの計画と同じくTCR遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験が行われ、2006年にその報告がされました。ただし、この臨床試験は、あなたと同じ食道癌ではなく、悪性黒色腫<sup>こくしょくしゅ</sup>

(メラノーマと呼ばれる皮膚癌の一種です)の患者さまを対象として行われたものです。

進行性の転移性悪性黒色腫の患者さま 17 名に対して、悪性黒色腫に特有な癌抗原(ここではこれを「MART-1」といいます)を認識する 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さま自身のリンパ球を輸注したものです。この臨床試験において、17 名の患者さまのいずれにおいても、TCR 遺伝子導入細胞の輸注による毒性は認められませんでした。また、そのうち 2 名の患者さまでは、輸注された TCR 遺伝子導入細胞が、輸注後 1 年を超えても末梢血単核球(白血球の約 25%を占めるリンパ球と、約 5%を占める単球の総称)中の 40%前後という非常に高い水準で維持され、この 2 名の患者さまでは癌の明らかな縮小が観察されました。なお、この臨床試験の後に行われた、MART-1 抗原との反応性がより強い TCR 遺伝子を使った臨床試験では、自己免疫反応と思われる目および耳の障害が発生したとの情報があります。

ただし、TCR 遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験は、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。また、標的となるがん抗原、導入された TCR 遺伝子、TCR に対して抗原ペプチドを提示する HLA 分子の種類、投与されたペプチドの種類などが、アメリカの国立衛生研究所で行われた試験とあなたが受けようとしている今回の試験とは異なるために、安全性や効果の程度が異なる可能性があります。

また、今回の臨床研究で使う TCR 遺伝子については、レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した細胞が、これまで人に投与されたことはありません。

## 6. 臨床研究の方法

本臨床研究は以下のステップで行います。

### 第 I 段階：T 細胞への TCR 遺伝子の導入

#### 1) T リンパ球の採取

あなたの全身状態に問題がないことを確認し、採取機械を使ってあなたの末梢血から T リンパ球を採取します。これをアフエーシス(成分採血)といいます。

あなたの腕(あるいは太もも)の静脈血管から約 90 分かけて約 5,000 mL の血液を採取し、リンパ球の濃縮された成分、およびその T リンパ球を培養するために必要な血漿(～最大 400 mL)を採血します。残りの血液は採血した腕と反対の腕からあなたに戻します。

#### 2) TCR 遺伝子導入細胞の調製

三重大学内の細胞処理センターにおいて、採取されたリンパ球に前述したレトロウイルスベクターを使って TCR 遺伝子が導入されます。この施設では細胞の処理はすべて無菌操作で行います。遺伝子導入を含めて試験管内で 7 日間培養