

ALD遺伝子治療推進研究プロジェクト

厚生労働省難治性疾患克服事業“ライソゾーム病
ALD&ベルオキシゾーム病”調査研究班支援事業

ALD遺伝子治療の日本人治験参加者募集について



米ブルーバードバイオ社が開発を行っているALD遺伝子治療薬Lenti-Dの日本人治験参加者を1~2名募集致します。現在17名が治験に参加しており良好な中間結果が報告されています。下記の条件を満たす患者様がおられましたらご協力をお願い致します。

試験対象患者基準

- ✓ 極長鎖脂肪酸の上昇
- ✓ MRIによる中枢神経系異常（ガドリニウム増強、Loes Score 0.5-9.0）*別表①参照
- ✓ Neurological Function Score ≤ 1 *別表②参照
- ✓ 17歳以下の男児
- ✓ インフォームドコンセント

除外基準

- ✓ 同種移植または遺伝子治療の既往あり
- ✓ HLA一致同胞ドナーの可能性あり
- ✓ 極長鎖脂肪酸低下のための、スタチン、ロレンツォオイル、食事療法（対象者は使用を中止しなければならない）
- ✓ 60日前に3ヶ月以内の試験結果に影響する可能性がある試験薬または処置を受けている
- ✓ MRI実施を妨げる条件（麻酔へのアレルギー、造影剤を含む）
- ✓ 末梢血好中球 < 1500cells/mm³ 或 血小板数 < 100,000cells/mm³ 或 ヘモグロビン < 10g/dL 或 出血性疾患
- ✓ AST > 2.5x正常上限 或 ALT > 2.5x正常上限 或 総ビリルビン > 3.0mg/dL ジルベール症候群除く
- ✓ 腎機能異常（クレアチニン・クリアランス < 50mL/min）
- ✓ 左心室駆出率 < 40%
- ✓ 家族性癌症候群の可能性
- ✓ 細菌、ウイルス、真菌、寄生虫感染
- ✓ HIV1、HIV2、B型肝炎、C型肝炎、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス1
- ✓ 処置に禁忌を示す、心疾患、肺疾患、その他疾患

【ALD遺伝子治療推進会議】

委員メンバー

- 奥山 虎之 (国立成育医療研究センター)
- 下澤 伸行 (岐阜大学)
- 大橋 十世 (東京慈恵会医科大学)
- 加我 牧子 (都立東部療育センター)
- 衛藤 義勝 (財団法人脳神経疾患研究所)

お問い合わせ

事務局 柏崎 雅代
財団法人脳神経疾患研究所
TEL: 044-322-0654 (電子音後3229)
FAX: 044-966-0133
Mail: m.kashiwazaki@jikei.ac.jp

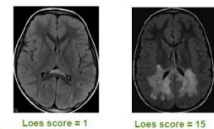
別表① Loes Score

| | | |
|---|-------------------------------------|----|
| Parietal, occipital white matter (頭頂部、後頭部の白質) | Periventricular (脳質周囲) | 1 |
| | Central (中心部) | 1 |
| | Subcortical (皮質下) | 1 |
| Anterior temporal white matter (前側頭葉の白質) | Periventricular (脳質周囲) | 1 |
| | Central (中心部) | 1 |
| | Subcortical (皮質下) | 1 |
| Frontal white matter (前頭葉の白質) | Periventricular (脳質周囲) | 1 |
| | Central (中心部) | 1 |
| | Subcortical (皮質下) | 1 |
| Corpus callosum (脳梁) | Periventricular (脳質周囲) | 1 |
| | Central (中心部) | 1 |
| | Subcortical (皮質下) | 1 |
| Visual pathway (視覚路) | Optic tract (視索) | 1 |
| | Optic radiation (視放射) | 1 |
| | Meyer's loop (マイヤー係路) | 1 |
| Auditory pathway (聴覚路) | Lateral geniculate body (外側膝状体) | 1 |
| | Optic tract (視索) | 1 |
| | Medial geniculate body (内側膝状体) | 1 |
| Pyramidal system (錐体路) | Brain stem (脳幹) | 1 |
| | Internal capsules (内包) | 1 |
| | Pyramidal system (錐体路) | 1 |
| Cerebellum (小脳) | Cerebellum (小脳) | 1 |
| | Atrophy (萎縮) | 1 |
| | Basal ganglia (基底核) | 1 |
| Anterior thalamus (視床前部) | Anterior thalamus (視床前部) | 1 |
| | Branch to inferior colliculus (下丘隆) | 1 |
| | Lateral geniculate body (外側膝状体) | 1 |
| Global atrophy (広範囲の萎縮) | Mild global (軽度広範囲) | 1 |
| | Moderate global (中等度広範囲) | 1 |
| | Severe global (重度広範囲) | 1 |
| Severity score (重症度スコア) | Brain stem (脳幹) | 1 |
| | Internal capsules (内包) | 1 |
| | Pyramidal system (錐体路) | 1 |
| Severity score (重症度スコア) | | 34 |

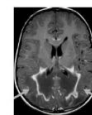
各部位について、原則、所見の有無で、1点加算する。例外は
1. Global atrophyについては1~3点のいずれか
2. 片側性であった場合は0.5点
3. Questionableであり、かつ他の異常が無い場合0.5点の加算とする

「造血細胞移植学会ガイドライン第2巻 [8]先天代謝異常症 (2014年3月)」から引用 (改変)
http://www.jhct.com/guideline/pdf/13n_imd.pdf#search=Loes%20score%20Corpus%20Atrophy%20G

Loes MRI severity score¹⁾: measurement of white matter changes by degree and extent of pathological hyperintense regions (0-34)



Gadolinium enhancement: indicator of active inflammation in untreated patients (+/-)



別表② Neurological Function Score(NFS)

| NFS Component | Score | NFS Component | Score |
|--------------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| Hearing/auditory processing problems | 1 | Walking difficulties/spasticity | 1 |
| Aphasia/apraxia | 1 | Spastic gait (needs assistance) | 2 |
| Loss of communication | 3 | Wheelchair dependence | 2 |
| Vision impairment | 1 | No voluntary movement | 3 |
| Cortical blindness | 2 | Episodes of incontinence | 1 |
| Swallowing dysfunctions | 2 | Total incontinence | 2 |
| Tube feeding | 2 | Non-febrile seizures | 1 |
| Running difficulties | 1 | Possible Total | 25 |

* Major Functional Disability(MFDs): 上記の主要症状6項目

【試験方法】

単群のオープンラベル試験 (ALD-102, 第2/3相試験)

本試験では、ALD患者に対しLenti-D (レンチウイルスベクター) を用いて ex vivoにて、ALD患者で欠損しているヒトABCD1蛋白の遺伝子を導入した自家CD34+造血幹細胞の有効性と安全性を評価します。

まず、被験者の造血幹細胞をアフレーションにより採取し、培養します。この培養した幹細胞に、Lenti-Dを用いてヒトABCD1のcDNAを導入します。その間、被験者はアズルファンとシクロホスファミドによる骨髄破壊的前処置を受けます。骨髄破壊的前処置の後、被験者に対してLenti-Dで修飾された自家幹細胞を静脈内に単回投与します。

【主要エンドポイント】

Lenti-D投与後24ヶ月時点でのMajor Functional Disability (MFDs) のない患者の割合

ALD 遺伝子治療に於ける試験スケジュールの概要

