

## HDF シンポジウム 2024 年 DAY 1 から

2024 年 8 月に開催された遺伝病財団（Hereditary Disease Foundation : HDF）によるシンポジウムで、HDBuzz の共同創始者でもあるエド・ワイルド教授（ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン）が臨床試験に関する最新の動向について報告しています。そこで原文 <https://en.hdbuzz.net/374> の「A light at the end of the tunnel ? (トンネルの先に光?)」以下の抄訳をお届けします。

なお、HD 治療に関する様々なプレスリリースやニュース記事を私たちはどう読むべきかについて、いま一度 <https://www.jhdn.org/hdbuzz-044/> (和文) の「黄金律十か条：科学ニュースの読み方」での確認をお勧めします。

### トンネルの先に光？

まず、エドは前回 2022 年に、このシンポジウムに集まった当時の状況について振り返りました。いくつも行われていた HD の臨床試験について、がっかりさせられる悲しいニュースが、まさに相次いでいたのです。HDBuzz の読者もよく覚えておられるでしょう。このところ HD 治療薬を探索している沢山の企業より、喉から手が出るほど望んでいた良いニュースが次から次へともたらされています。それではエドにまとめてもらいましょう。



#### 1. ロシュ社のトミネルセン

最初にエドが取り上げるのは、ロシュ社の薬トミネルセンです。ロシュ社はこの薬にまだ見込みがあるかどうか確かめるため、GENERATION-HD1 試験で得られたデータをくまなく懸命に調べてきました。

現在ロシュ社は GENERATION-HD2 試験を進めています。これは第 2 相の臨床試験で、GENERATION-HD1 試験よりも若くて HD の症状もはっきり現れていない人たちを対象に比較的低用量でトミネルセンを試験するものです。以前は初期の HD 患者を対象とする薬の試験は困難でした。というのも症状がはっきり現れていない人と薬が効いているかどうかを確かめるのが難しかったのです。今ではそれができるようになりました。HD を専門とする研究者や医師が協力して HD のための新しい病期診断システムを考案し、比較的若い人たちを対象にした場合でも測定可能な項目を明らかにしたのです。

HD の初期段階で薬を試験する企業が多くなってきたからといって、症状が現れている人たちはもう手遅れだというわけではありません。HD を予防したり、進行を遅らせるのに有効ならば、おそらく、より進んだ段階にある人たちにもあるいは有効かもしれません。

ロシュ社の GENERATION-HD2 試験について詳細は [HDBuzz に最近掲載された記事](#)をお読みください。

#### 2. PTC セラピューティクス社の PTC-518

次にエドが語ったのは PTC セラピューティクス社から先ごろもたらされた良いニュースです。これについては先日 [HDBuzz でも取り上げました](#)。PTC セラピューティクス社はハンチンチン低下薬 PTC-518 の試験を行っています。この薬は低分子で、錠剤での摂取となります。PTC-518 は用量依存的に、すなわち多く摂取すればそれだけ大きくハンチンチンレベルを低下させます。

同社が先ごろ更新したデータからは、ハンチンチン低下が必ずしも高レベルの NfL（これが高いことはニューロンが損傷を受けていることを意味します）をもたらすものではないことが分かりました。そんなのは当たり前のように思えますが、実際のところはついこの間まで分かっていなかったのです。

ハンチンチン低下を試すこれまでの試験ではすべて、NfL レベルの一時的な上昇がみられました。つまり NfL のような分子化合物は脳細胞が損傷を受けると上昇します。したがって、NfL レベルの一時的な上昇は、その薬剤や脳外科手術のために起こった脳の腫れによって引き起こされていると研究者たちは考えました。しかし実際には誰にもわかりませんでした。でも、もう違います！ PTC-518 の投与を受けた人たちの NfL レベルに変化はなく、このことはこれまでの臨床試験で見られた一時的な NfL レベルの上昇の原因がハンチンチン低下そのものではなかったことを示しています。嬉しいニュースです！

PTC-518 のような薬をスプライシング調整薬といいますが、この種の薬でも HD 治療に安全性が見込めるということも分かりました。この療法は試験が中止になったノバルティス社のプラナプラムと同じタイプのものであるだけに、今回のニュースは歓迎すべき嬉しいニュースです！

また PTC 社は、PTC-518 を服用した人の HD 症状の進行が遅くなっているようで、この薬はおそらく期待に沿うものであろうともしています。しかしながら、今回は小規模の試験なので、こうした情報は割り引いて受け取らなければなりません。素晴らしいことに、PTC 社は PTC-518 の第 3 相試験に向けて準備を進めています。

### 3. ウェーブ・ライフ・サイエンス社の WVE-003

次にエドはウェーブ・ライフ・サイエンス社からの最新情報を紹介しました。これも先日 [HDBuzz に掲載しました](#)。ウェーブ社は伸長したハンチンチンだけをターゲットにするというハンチンチン低下戦略で試験に臨んでいます。この戦略では伸長していない方はそのままなので体や脳ではその作用が残され、ハンチンチンの通常の機能が働きます。WVE-003 もまた、こうしたことをまさにやっつけてのけているようなのです！

この試験から得られる NfL データからも目を離さないようにすべきだともしています。というのも幾人かでデータに多少の上昇が見られるからです。対象をさらに広げてこの薬を試験する前に HD 研究者は協力してこのことを解明する必要があるというのがエドの考えです。

### 4. ユニキュア社の AMT-130

エドが次に紹介するのはユニキュア社からの最新情報です。これについて詳しくは[この記事](#)をどうぞ。この試験ではさらに異なるハンチンチン低下戦略が試されています。無害なウイルスを使って必要な個所に届けられる薬を一回だけ投与するというもので、脳外科手術を要します。こうしたアプローチの場合、事を十分慎重に進め、全過程を通してステップごとに安全性を担保していかなければなりません。

ユニキュア社の薬 AMT-130 では NfL が当初上昇しましたが、どんな脳外科手術でも少なくとも一時的には脳細胞に損傷を与えるものなのでこれは想定内でした。けれども、NfL は基準値まで下がっているようで、おそらくは基準値を下回ろうとしています。この傾向が続くかどうか注目しましょう！

ユニキュア社は AMT-130 が HD の進行を抑えていると考えられるデータも発表しましたが、ここでもまた、その対象が少人数であることに注意することが重要です。したがって、今回の結果も慎重に解釈しなければなりません。ただ、私たちにしてみれば膠着状態を好転させるものであれば何であれ歓迎すべきニュースではあります！

## 5. スカイホーク・セラピューティクス社の SKY-0515

次はスカイホーク・セラピューティクス社に関する最新情報です。先日、[スカイホーク社は SKY-0515 というハンチンチン低下薬の第 1 相試験からのデータを発表](#)しました。この薬は錠剤で経口摂取可能です。

今回、発表された情報にはあまり多くのデータは含まれていませんでしたが、ハンチンチンを用量依存的に低下できることは明らかになりました。つまり、この薬は同社の期待に応えたというわけです！そこでスカイホーク社は第 1 相試験の 3 つの目の被験者群の HD 患者を対象に SKY0515 を試験しようとしています。

## 6. プリレニア社のプリドピジン

エドはプリレニア社についても取り急ぎ報告しました。エドはプリドピジンが同社の最近行った臨床試験では主要評価項目ならびに副次的評価項目は達成できなかったことを強調しました。このように失敗したにもかかわらず、プリレニア社がこれからどのように事を進めようとしているかについていろいろニュースを目にした方もいらっしゃるでしょう。

要するにプリレニア社は試験終了後にそのデータを細かく断片化して解析することにより、何とか一定の見通しをつけようとしたのです。こうした見通しは最終的なものではありません。というのも、今回の試験はそれを確かめるようにはデザインされていなかったからです。こうした本来の目的や設計に沿わない、偏った見方や分析方法を通して、プリレニア社は神経遮断薬がプリドピジンの作用に影響を与えている可能性があると考えているのです。

神経遮断薬は、HD にしばしば付随する抑うつなどの精神症状をコントロールするために HD 患者によく処方される抗精神病薬で、多くの HD 患者にとって治療の重要な一部分となっています。

エドは神経遮断薬をめぐって引き起こされている混乱について何某かの懸念を抱いています。HD 患者の服用すべき薬を決定するには、前もって臨床試験のデータを知っておくべきだとエドは考えています。

神経科の医師に神経遮断薬を処方してもらっているなら、いかなる場合でも、まず自分が診てもらっている医療関係者に相談してからでなければ、服薬を止めるべきではありません。HD の重篤性に神経遮断薬がどのような影響を与えているかについて何であれ結論を導くには、まず盲検化された臨床試験が行われる必要があるはずで