

## ちけん 治験結果の説明文書

### BN40423 試験：ハンチントン病の成人患者を対象とした2年間のトミネルセンの試験

治験課題名についてはこの説明文書の最後を参照してください。

#### この説明文書について

この資料は、臨床試験（本文書では「治験」と呼びます）の結果の説明文書で、以下の方々に向けて作成されています。

- 一般の方々
- 治験に参加いただいたすべての患者さん

この説明文書は、作成時点で明らかになっている情報に基づいています。

本治験は2019年7月に開始しましたが、治験薬の効果は期待されるほど十分なものではなかったため、2021年3月に早期に注射を中止しました。この説明文書は本治験が終了した後に作成されたものです。

1つの治験だけでは薬のリスクと利益について、すべてを明らかにすることはできません。知りたいことをすべて明らかにするためには、様々な治験に多くの人々が参加する必要があります。この治験の結果は、同じ薬で実施している他の治験の結果とは異なる可能性があります。

つまり、誰もがこの説明文書1つだけに基づいて判断をするべきではないということです。治療方針について何かを決める前には必ず担当医師にご相談ください。

#### 本治験にご参加いただきありがとうございました

参加いただいた皆様のご協力は、研究者たちが遺伝性の進行性脳疾患であり、思考、気分、運動に問題を引き起こすハンチントン病（HD）に関する重要な知見を得る助けとなりました。さらに、この治験は、研究者が治験薬トミネルセンに関する大切な情報を得るのにも役立ちました。

#### 説明文書の内容

1. この治験に関する一般的な情報は何かですか？
2. この治験にはどのような方々が参加しましたか？
3. どのようにこの治験は行われましたか？
4. この治験でどのような結果が得られましたか？
5. この治験ではどのような副作用が見られましたか？
6. この治験はどのように研究に役立ちますか？
7. 他の治験の計画はありますか？
8. 詳しい情報はどこで確認できますか？

## 治験の概要および主な結果について

- この治験は、トミネルセン（治験薬）がハンチントン病の悪化速度を遅らせることができるかどうか（有効性）を調べるため、また、ハンチントン病の成人患者さんにおける副作用について調べるために実施されました。
- 脊髄と脳を取り囲む液体（脳脊髄液、髄液、またはCSFと呼ばれる）に治験薬を届けるために、トミネルセンは腰部に注射（腰椎穿刺または髄腔内注射）されました。トミネルセンは髄液の中に入り、脳へと流れていきます。
- この治験は、899名の顕性ハンチントン病患者さんを対象とし、18カ国（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、カナダ、チリ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、スイス、英国および米国）において実施されました。
- 当初の注射スケジュールでは、トミネルセンを毎月または2ヵ月ごとに注射することになっており、108名の患者さんが参加されました。その後、別の治験から得られた新たな情報に基づき、トミネルセンの注射スケジュールを2ヵ月ごとまたは4ヵ月ごとに変更し、新たな患者さんが変更後の注射スケジュールに参加しました。
- 注射スケジュールの変更後、791名にトミネルセンを2ヵ月に1回もしくは4ヵ月に1回、またはプラセボを2ヵ月に1回注射しました。それぞれの患者さんが何を注射するか、どのくらいの頻度で注射を受けるかは無作為に決定しました。
- 2021年3月に行われた独立データモニタリング委員会（iDMC）の勧告に従い、BN40423試験でのトミネルセンとプラセボの注射を中止しました。この勧告は、トミネルセンを注射し続けることのリスクと利益を比較検討した総合的な評価に基づいています。
- トミネルセンの有効性を判断するために、複合ハンチントン病統一評価尺度（CUHDRS）と総機能的な能力尺度（TFC）スコアの変化を測定しました。ここで報告している結果は69週目（15ヵ月）までのものです。
- トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは、プラセボのグループと比較して疾患の経過が良くないことが判明しました。トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループの疾患の経過はプラセボのグループと同様でした。
- 重篤な副作用が認められたのは、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは約5名に1名（260名中48名）であったのに対し、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは約10名に1名（261名中25名）、プラセボのグループでは約10名に1名（260名中34名）でした。つまり、副作用や重篤な副作用はトミネルセンが原因ではない可能性があります。

有効性とは、薬がどれだけよく効くかを意味します。

副作用とは、治験期間中に起こる医学的な問題（めまいなど）のことです。これには、治験薬が原因ではない副作用も含まれます。

腰椎穿刺とは、腰に針を刺す方法のことで、髄液に薬を注入（髄注）したり、髄液のサンプルを採取したりします。

髄腔内注射は、腰に針を刺して薬を髄液に注射する方法のことです。

顕性ハンチントン病とは、明確な運動（動作）症状が認められるハンチントン病の段階を指します。

プラセボとは、見た目は同じで、有効成分を含まない偽薬のことです。これは、身体に対する既知の物理的影響がない「ダミー」の治療です。

独立データモニタリング委員会 (iDMC) は、患者さんの安全性を確保するために 4-6 ヶ月ごとに治験データを審査する中立的な立場の独立した専門家からなる委員会のことです。

複合ハンチントン病統一評価尺度 (cUHDRS) は、運動、情報を処理する能力、日常活動を行う能力の 3 つを測定する評価尺度です。ハンチントン病の進行の測定にも使用できます。

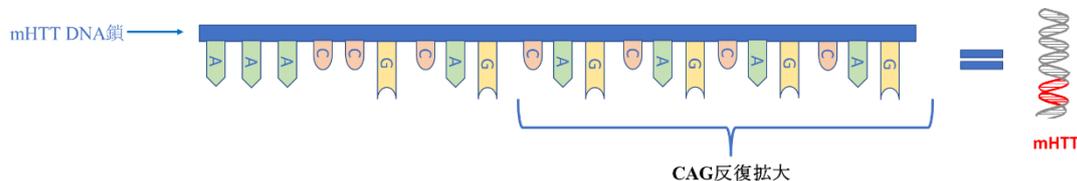
総機能的な能力尺度 (TFC) は、ハンチントン病の機能を評価する評価尺度です。仕事、金銭管理、家事や身の回りの管理などの能力を評価するために用いられます。

## 1. この治験に関する一般的な情報はありますか？

### この治験の目的は何ですか？

ハンチントン病は、脳内の神経細胞が破壊され、思考や気分、運動に問題が生じる遺伝性の希少疾患です。

ハンチントン病の特定の遺伝子を保有している方は、症状がみられない場合でも、変異型ハンチンチン (mHTT) と呼ばれるタンパク質が脳内に蓄積しており、ハンチントン病の症状を引き起こす原因となります。mHTT タンパク質は、ハンチンチン (HTT) と呼ばれる天然のタンパク質の毒性型です。これは、体内の「タンパク質取扱説明書」であるデオキシリボ核酸 (DNA) の間違いが原因で引き起こされます。この間違いには、CAG トリヌクレオチドリピート (CAG はシトシン、アデニン、グアニン [DNA を構成する 4 つの構成要素のうちの 3 つ] を表す) として知られる DNA 断片の異常な伸長が含まれます。



mHTT タンパク質は、脳が正常に機能するのを妨げる有害で望ましくないタンパク質であり、病気が進行すると脳の容積が減少する可能性があります。これにより、思考、気分、動作に問題が生じます。ハンチントン病は時間の経過とともに悪化し、最終的に障害や自立性の喪失に至ることがあります。ハンチントン病の患者さんは、病気の後期にはフルタイムの介護が必要になることもあります。

ハンチントン病は遺伝性の疾患で、親から受け継がれます。ハンチントン病の親を持つ子供がハンチントン病にかかる確率は 50% です。ハンチントン病は男女ともに等しく発症し、通常は運動障害が出始める 30 歳から 50 歳の間までに診断されますが、発症はかなり早い場合も遅い場合もあります。

現在のところ、ハンチントン病を治療する方法や悪化を止める方法はありません。通常の治療は、ハンチントン病の原因である mHTT タンパク質自体を標的とするのではなく、mHTT タンパク質によって引き起こされる症状を軽減することを目的としています。研究者たちは、病気の悪化を遅らせることができる可能性のある治療法を見つけるために、ハンチントン病の原因を調べています。

この治験は、トミネルセンと呼ばれる治験薬を調べるために行われました。トミネルセンは、HTT タンパク質とハンチントン病の原因となる mHTT タンパク質の濃度を低下させるように設計されています。トミネルセンには、病気の進行を遅らせたり、病気の悪化を止めたりする効果があり、それによって生活を改善することが期待されています。

---

CAG はシトシン、アデニン、グアニン（DNA を構成する 4 つの構成要素のうちの 3 つ）を表しています。ハンチントン病患者の DNA には CAG 配列があり、これが何度も繰り返されています。

## この治験で使用した薬は何ですか？

---

この治験では「トミネルセン」という薬を調べました

- トミネルセンは、望ましくない mHTT タンパク質を含む HTT タンパク質の産生を減少させることで作用するように設計されています。
- この薬が病気の悪化を遅らせるかどうかを調べています。

トミネルセンはプラセボと比較されました。

- プラセボはトミネルセンと見た目は同じですが、有効成分は含まれていませんでした。つまり、薬による体への影響はありませんでした。
- 研究者は、トミネルセンが実際にどのような利益や副作用を引き起こすのかを明らかにするため、トミネルセンとプラセボを比較しました。

## 研究者は何を知りたいと思っていましたか？

---

- 過去の治験でトミネルセンはハンチントン病患者の mHTT タンパク質を低下させることが示されたため、本治験が開始されました。
- この治験では、トミネルセンが顕性ハンチントン病患者にどの程度有効で、どの程度安全かを調べたいと考えました。
- また、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射した場合と 4 ヶ月ごとに注射した場合で、トミネルセンの安全性および有効性に差があるかどうかを調べました。

研究者が解明しなかった主な疑問は以下の通りです。

1. トミネルセンは、ハンチントン病患者の症状悪化の速度を遅らせることができるか？なお、共通のハンチントン病総合評価尺度（cUHDRS または TFC）を用いて、ハンチントン病患者の運動、機能的な能力および思考能力を測定する。

研究者が答えなかったその他の質問は以下の通りです。

2. トミネルセンは、測定したそれぞれの項目、運動（総運動スコア [TMS]）、思考（記号数字モダリティーテスト [SDMT]）、ストループワー

ドリーディング [SWR] )、全体的な症状 (臨床全般印象度-重症度 [CGI-S] ) において、ハンチントン病が悪化する速度を遅らせることができるか？

3. トミネルセンは髄液中の不要な mHTT タンパク質濃度をどのように変化させるか？
4. トミネルセンは髄液中のニューロフィラメント軽鎖 (NFL) 濃度をどのように変化させるか？
5. トミネルセンは脳室の大きさに変化をもたらすか？

---

総運動スコア (TMS) は、人の動きを測定する検査のことです。

記号数字モダリティーテスト (SDMT) は、集中力および意思決定能力を測定する検査です。

ストループワードドリーディング (SWR) は、一定数の単語を読むのに要する時間を測定する検査です。

臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) は、患者さんの症状が全体的にどの程度重症であるかを評価するために臨床医が使用する尺度です。

ニューロフィラメント軽鎖 (NFL) は、脳細胞やニューロンに存在するタンパク質の一種で、細胞構造や神経系を介したシグナル伝達において重要な役割を果たしています。

脳室とは、髄液で満たされた脳の空間のことです。

## どのような治験でしたか？

---

本治験は第 III 相試験でした。この第 III 相試験では、多くのハンチントン病患者さんがトミネルセンまたはプラセボの注射を受けました。トミネルセンがハンチントン病の悪化速度を遅らせることができるかどうかを調べるためと、トミネルセンの副作用について調べるためでした。そして、その治療がハンチントン病患者さんに対して承認されるかどうかが決まります。

治験は「無作為化」されました。つまり、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射するのか、4 ヶ月ごとに注射するのがコンピュータによってランダムに決定されました。薬の注射を受ける頻度を無作為に選ぶと、両グループのタイプ (例えば、さまざまな年齢や民族の人) が同様の組み合わせになる可能性が高くなります。無作為に割り付けられたグループは、治験期間中そのグループにとどまりました。薬剤の注射頻度を除いて、治療に関するその他のすべての面ではグループ間で同じでした。

---

第 III 相試験は、より多くの患者さんを対象に新しい治療の有効性と安全性を検討し、既存<sup>きそん</sup>の治療法やプラセボと比較します。

## 治験はいつ、どこで行われましたか？

---

本治験は 2019 年 1 月にはじめの注射スケジュールで開始されましたが、別の治験から得られた結果により、研究者は新たなトミネルセン注射スケジュールに変更しました。変更後の注射スケジュールのもとで、2019 年 7 月に開始され、2021 年 3 月に注射が早期中止されましたが、2022 年 5 月 (最後の患者さんの最終来院)

まで本治験は継続されました。この説明文書には、iDMC の勧告により注射を早期に中止した 2021 年 3 月までの結果を含んでいます。この勧告は、トミネルセン注射の利益とリスクを比較検討した総合評価に基づいています。この説明文書は治験終了後に作成されました。

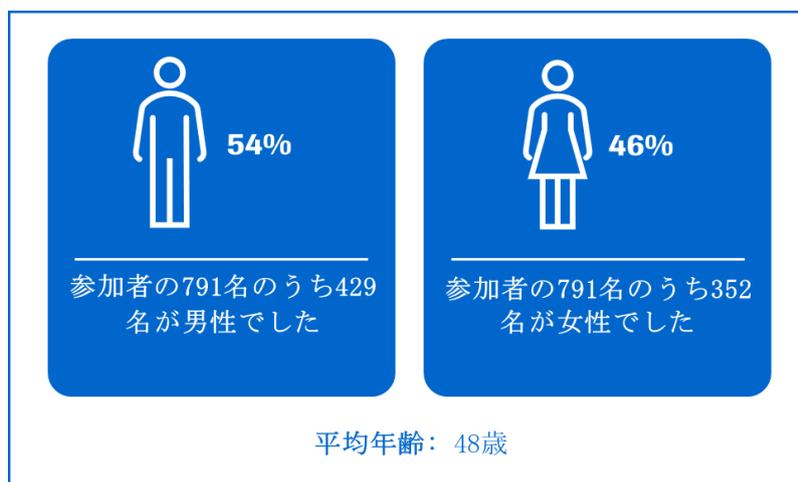
この治験は、18 カ国の 97 施設で実施されました。この治験が行われた国を下図に示します。



## 2. この治験にはどのような方々が参加しましたか？

はじめの注射スケジュールでは顕性ハンチントン病患者 108 名が治験に参加し、変更後の注射スケジュールでは顕性ハンチントン病患者 791 名が参加しました。合わせて 899 名の顕性ハンチントン病患者が参加しました。しかし、10 名の患者さんは様々な理由でトミネルセンの注射を受けませんでした。

参加者の詳細を以下に示します。



 この治験に参加できたのは次のような人たちです	 この治験に参加できなかったのは次のような人たちです
 ハンチントン病と確定診断を受けている	 重篤な病気（ハンチントン病以外）にかかっている
 25～65歳の人	 抗菌薬が必要な感染症にかかっている
 歩くこと、読むことができる人	 偏頭痛の診断を受けたことがある
	 妊娠中もしくは授乳中、または治験中もしくは薬の最終注射後5ヵ月以内に妊娠する予定がある

## 3. どのようにこの治験は行われましたか？

はじめの注射スケジュールでは、108名の患者さんを対象に、毎月または2ヵ月ごとにトミネルセンを注射しました。別の治験から得られた新たな情報に基づき、

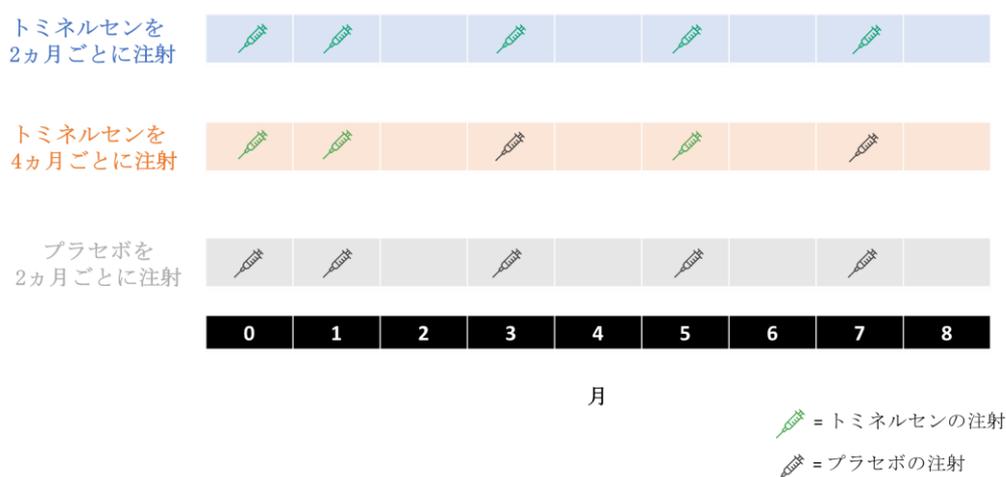
トミネルセンの注射スケジュールを 2 ヶ月ごとまたは 4 ヶ月ごとに変更し、新たな患者さんを本治験に組み入れました。

変更後の注射スケジュールでは、781 名の患者さんがトミネルセンの注射を受けました。トミネルセンを 2 ヶ月ごとまたは 4 ヶ月ごとに注射する患者さんを無作為に選択しました。

治療グループは以下のとおりでした。

- トミネルセン 120 mg を 2 ヶ月ごとに注射する。
- トミネルセン 120 mg を 4 ヶ月ごとに注射する。
- プラセボを 2 ヶ月ごとに注射する。

※本治験の開始時に、両方のトミネルセン注射グループの患者さんにトミネルセンの初回注射を行い、1 ヶ月後に 2 回目の注射を行いました。トミネルセンの注射を 4 ヶ月ごとに受けた患者さんは、プラセボの注射も 2 ヶ月ごとに受けました。

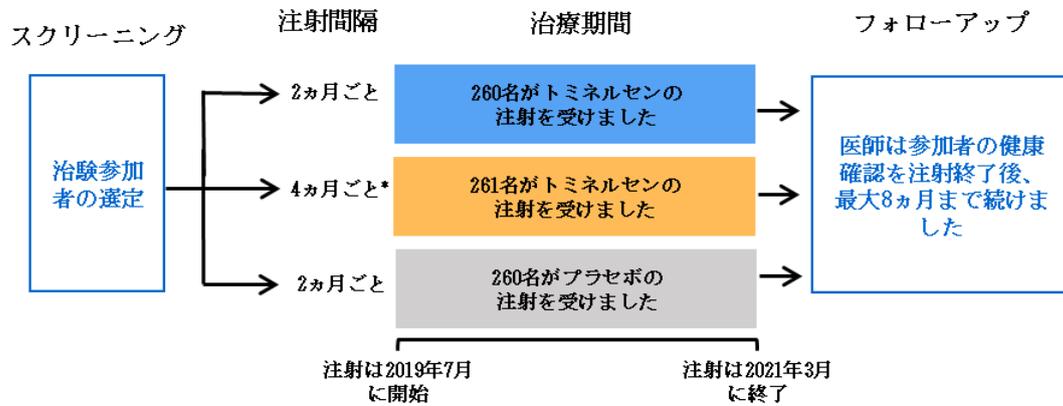


※この図は最初の 8 ヶ月間の注射のみを表しています。

トミネルセンを注射するすべてのグループで、トミネルセンまたはプラセボを腰部に注射し（「腰椎穿刺」または「髄腔内注射」）、「脳脊髄液」または「CSF」と呼ばれる脊髄と脳の周囲にある液体に薬剤を送り込みました。その後、薬はこの液体の中を通り脳へと流れていきます。

当初は、この治験に参加する患者さんにトミネルセンまたはプラセボを約 26 ヶ月間注射する予定でした。治験が早期に終了したため、約 70%の患者さんはトミネルセンまたはプラセボの注射を平均 69 週間（15 ヶ月）受けることになりました。

以下に、この治験で行われたことを詳しく示します。



\*この注射グループではプラセボを2ヵ月ごとに注射しました。

## 4. この治験でどのような結果が得られましたか？

本項では主な結果のみを示します。その他のすべての結果に関する情報は、ウェブサイト（参照「詳しい情報はどこで確認できますか？」）からも確認できます。

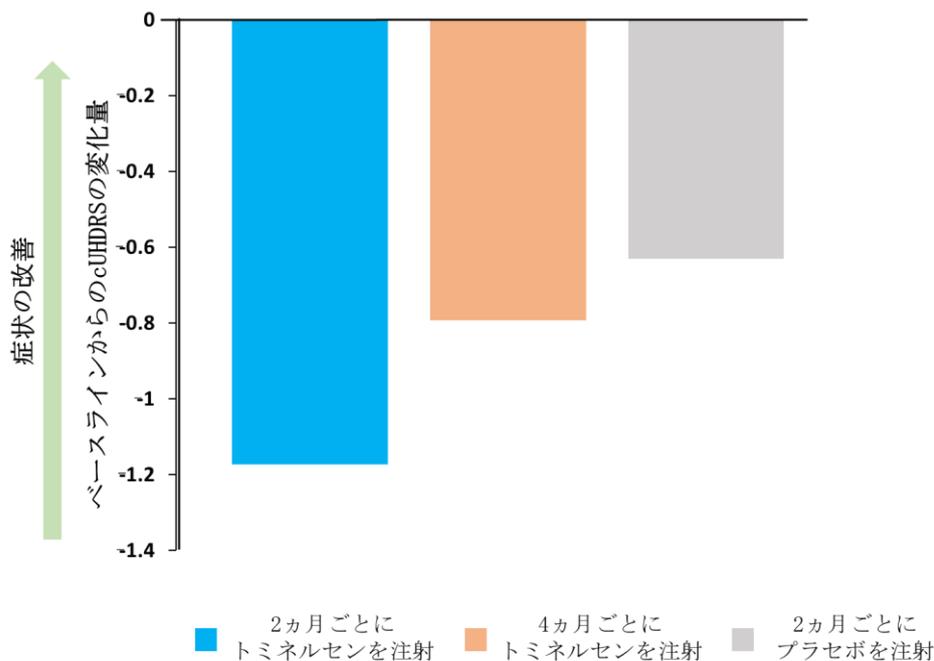
**質問 1:** トミネルセンは、ハンチントン病患者の症状悪化の速度を遅らせることができますか？なお、共通のハンチントン病総合評価尺度（cUHDRS または TFC）を用いて、ハンチントン病患者の運動、機能的な能力および思考能力を測定します。

研究者は、トミネルセンが cUHDRS または TFC スコアにどのような影響を及ぼすかを解明したいと考えていました。

主な結果としては、69 週後に、トミネルセンを 2 ヶ月ごと注射したグループでは、プラセボのグループと比べ、全く利益は認められませんでした。これらの患者さんの状態はプラセボのグループの患者さんより悪化しているように見えました。トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射した患者さんは、プラセボを注射した患者さんと同程度の結果を示しました。

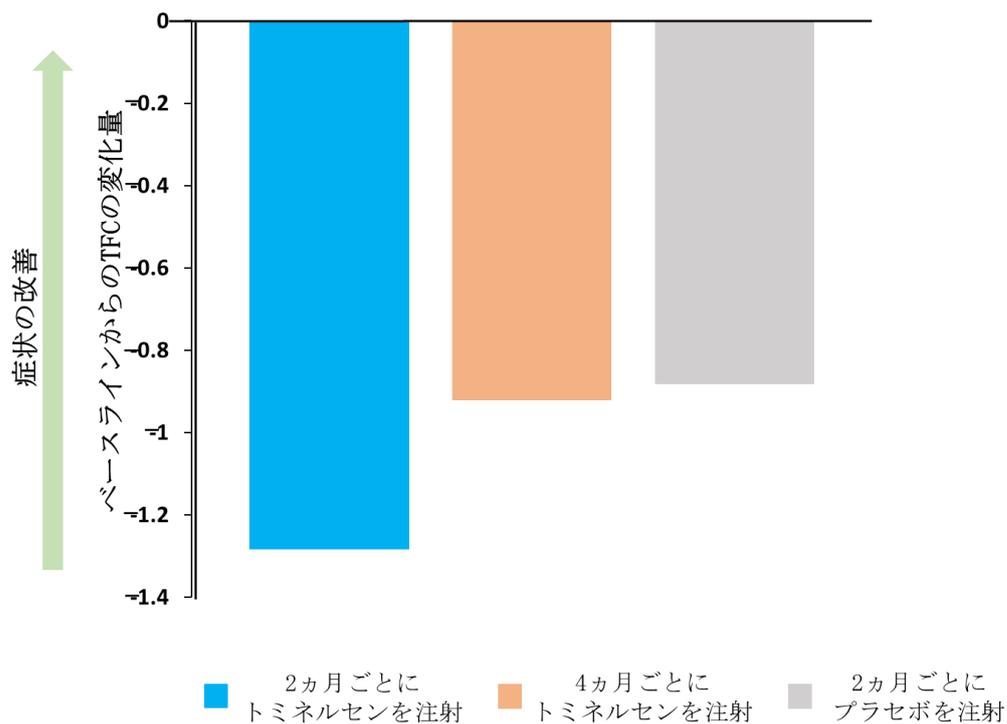
- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループの cUHDRS と TFC スコアは、69 週後のプラセボのグループより悪化していました。
- トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射したグループの cUHDRS および TFC スコアは、69 週間後のプラセボのグループと同程度でした。

### 全ての注射グループにおける 69 週間後の cUHDRS スコア



---

## 全ての注射グループにおける 69 週間後の TFC スコア



---

### 質問 2: トミネルセンは、測定したそれぞれの項目、運動 (TMS)、思考 (SDMT、SWR)、全体的な症状 (CGI-S) において、ハンチントン病が悪化する速度を遅らせることができますか？

---

研究者は、トミネルセンが 69 週時点で TMS、SDMT、SWR および CGI-S のスコアにどのような影響を及ぼすかを明らかにしたいと考えていました。

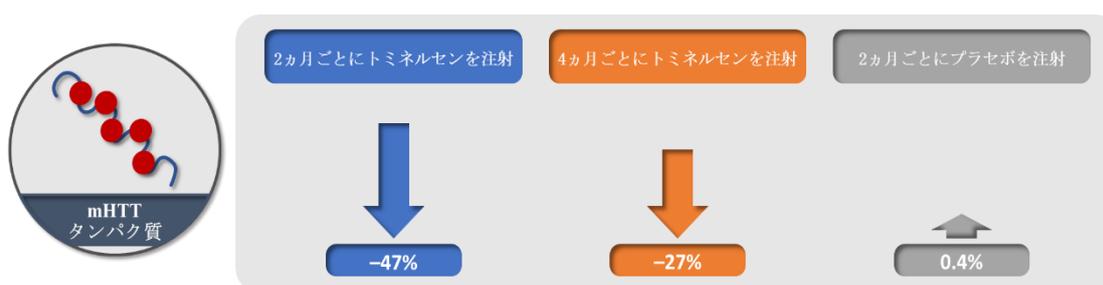
- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループの SDMT と SWR スコアは、プラセボのグループより悪化していました。これは、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループでは、思考力および情報処理能力の測定尺度に関して、プラセボグループよりも平均して成績が悪いことを意味します。
- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループの TMS スコアはプラセボグループと同程度でした。つまり、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループでは、運動能力の測定尺度でプラセボのグループと同程度のスコアが得られたということです。
- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループの CGI-S スコアはプラセボグループと同程度でした。つまり、2 ヶ月に 1 回トミネルセンを注射したグループは、疾患進行の総合評価尺度でプラセボグループと同程度のスコアを示したということです。

- トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループの TMS, SDMT, SWR および CGI-S のスコアは、プラセボのグループと同程度でした。これは、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは、運動能力、思考能力、情報処理能力および全体的な疾患進行に関する測定尺度のスコアがプラセボのグループと同程度であったことを意味します。

### 質問 3: トミネルセンは髄液中の不要な mHTT タンパク質濃度をどのように変化させますか？

トミネルセンは、ハンチントン病患者さんの mHTT タンパク質の産生量を減少させるように設計されました。研究者は、トミネルセンを2ヵ月ごとまたは4ヵ月ごと、あるいはプラセボを69週間注射したハンチントン病患者さんの髄液中にどの程度の mHTT タンパク質が存在するかを調べたいと考えました。

- 69週目の mHTT タンパク質濃度は、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは47%減少し、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは27%減少し、プラセボのグループでは0.4%増加しました。



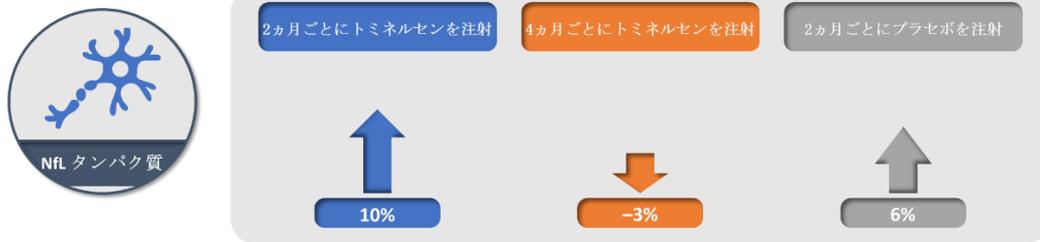
※下向きの矢印は mHTT タンパク質濃度の低下を示します。上向きの矢印は mHTT タンパク質濃度の増加を示します。

### 質問 4: トミネルセンは髄液中の NfL タンパク質濃度をどのように変化させますか？

NfL タンパク質濃度の上昇は、脳の損傷を反映して脳のニューロンに傷害があったことを示しています。研究者は、トミネルセンが69週目に NfL タンパク質にどのような影響を及ぼすかを明らかにしたいと考えました。

- 69週目の髄液中 NfL タンパク質量は、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは10%増加し、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは3%減少し、プラセボのグループでは6%増加しました。
- プラセボのグループと比較して、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは4%増加し、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは9%減少しました。

- トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは、21週目にNFLタンパク質濃度が増加しましたが、徐々にプラセボのグループと同程度まで回復しました。



※上向きの矢印は、髄液中のNFLタンパク質濃度の増加を示します。下向きの矢印はNFLタンパク質濃度の低下を示します。

### 質問 5: トミネルセンは脳室の大きさに変化をもたらしますか？

研究者は、治験開始から69週目までの間にトミネルセンが脳室の大きさに変化を引き起こしたかどうかを明らかにしたいと考えていました。

- 69週後の脳室容積は、2ヵ月ごとに注射したグループで19%、4ヵ月ごとに注射したグループで13%、プラセボのグループで9%増加していました。
- 脳室容積は、プラセボのグループと比較し、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでは11%増加し、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループでは5%増加しました。
- これらの脳室容積の増加の原因および意味は明らかになっていません。



※上向きの矢印は脳室容積の増加を示します。

脳室容積は脳室の大きさを表します。

## 5. この治験ではどのような副作用が見られましたか？

副作用とは、病気への効果のほかに生じてしまう望ましくない作用（めまいなど）のことです。治験薬が原因ではない可能性のある副作用も含まれます。

- プラセボの場合、副作用は薬によって引き起こされたものではありませんが、プラセボか治験薬かどちらを使用しているのか治験担当医師にもわからないため、治験期間中に生じた治験薬との因果関係がわからないもの（例：頭痛や転倒）も副作用としてカウントされます。これは副作用を数える際の標準的な方法です。
- この治験で最も高頻度に報告されたものを、本説明文書に記載します。
- この治験に参加したほとんどの方に少なくとも1つの副作用がみられました。
- 本説明文書に記載されているすべての副作用がすべての人に生じたわけではありません。
- 本説明文書に記載されている副作用は、この治験のみで報告されたものであることにご注意ください。そのため、本説明文書に記載されている副作用は他の治験でみられた副作用とは異なる場合があります。
- 1人の方に複数の副作用がみられることもあります。

※本説明文書に記載されている副作用とトミネルセンとの関係はまだ完全には解明されていません。

この治験で発生し、よくみられた重篤な副作用を以下の項に記載します。

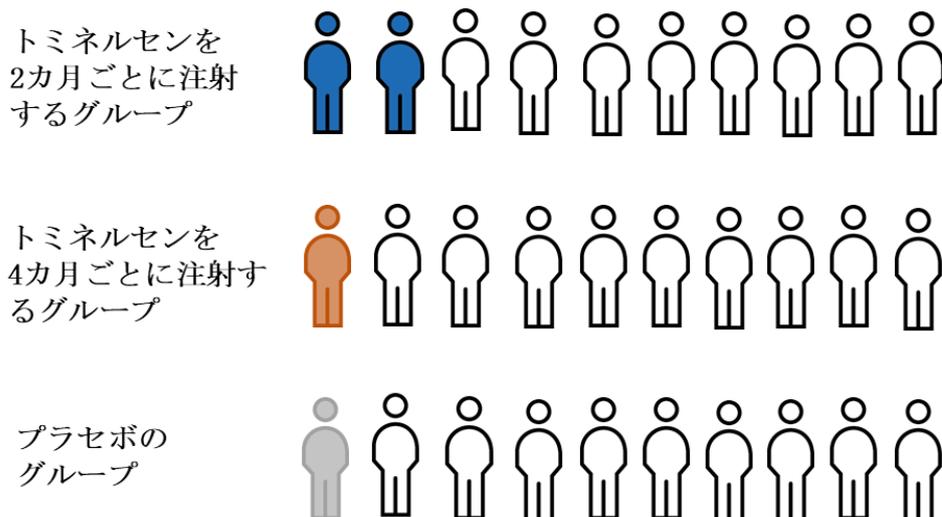
### 重篤な副作用

副作用が「重篤」とみなされるのは、生命を脅かしたり、入院治療が必要となったり、長期的な問題や死亡を引き起こしたり、あるいは医学的に重要であると考えられる場合です。重篤な副作用には、治験薬が原因ではない可能性のある副作用も含まれます。

本治験期間中、重篤な副作用の件数は、トミネルセンを4ヵ月ごとに注射したグループおよびプラセボのグループよりも、トミネルセンを2ヵ月ごとに注射したグループでより多く発生していました。これにはトミネルセンが原因でない可能性のある副作用も含まれていました。各グループで重篤な副作用が発現した患者さんの人数は以下のとおりです。

- トミネルセンを2ヵ月ごとに注射するグループの260名中48名（19%）
- トミネルセンを4ヵ月ごとに注射するグループの261名中25名（10%）
- プラセボのグループの260名中34名（13%）

## 重篤な副作用が発生した方の割合



重篤な副作用の概要を以下の表に示します。

この治験で報告された重篤な副作用*	トミネルセンを 2カ月ごとに注射 するグループ (計 260 名)	トミネルセンを 4カ月ごとに注射 するグループ (計 261 名)	プラセボの グループ (計 260 名)
自殺企図	2% (260 名中 5 名)	0.4% (261 名中 1 名)	1% (260 名中 3 名)
自殺念慮	1% (260 名中 2 名)	0.4% (261 名中 1 名)	0.4% (260 名中 1 名)
腰椎穿刺後の痛み、頭痛、吐き気などの症状	1% (260 名中 3 名)	0% (261 名中 0 名)	0.4% (260 名中 1 名)
転倒	0.4% (260 名中 1 名)	0% (261 名中 0 名)	1% (260 名中 2 名)
上腕骨折	0.4% (260 名中 1 名)	0.4% (261 名中 1 名)	0.4% (260 名中 1 名)
頭蓋と脳の間 の出血 (硬膜下血腫)	1% (260 名中 3 名)	0% (261 名中 0 名)	0% (261 名中 0 名)
けいこつ 脛骨骨折	0.4% (260 名中 1 名)	0% (261 名中 0 名)	1% (260 名中 2 名)

\* いずれかのグループで 3 名以上に発現した副作用を記載しています。

また、1 人の方に複数の副作用がみられることがあり、重篤な副作用と非重篤な副作用の両方がみられることもあります。

この治験では、治験薬に関連している可能性のある副作用により亡くなった方もいました。以下に記載いたします。

- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループでは、260 名中 1 名が窒息により亡くなりました。
- トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射したグループの 261 名中 2 名が心臓発作と原因不明の理由により亡くなりました。
- プラセボのグループの 260 名中 3 名が安楽死、自殺、息詰まりにより亡くなりました。

治験期間中、副作用のために薬の使用を中止することを決めた人もいました。

- トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループの 260 名中 6 名
- トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射したグループの 261 名中 4 名
- プラセボのグループの 260 名中 3 名

---

窒息とは、体に十分な酸素が供給されない状態のことです。

## 最も多く発生した副作用

---

トミネルセンのグループおよびプラセボのグループの 10 名中約 9 名に、重篤ではない副作用が認められました。

5%を超える患者さんで報告された主な副作用を以下の表に示します。これらはすべてのグループで最もよくみられる副作用です。一部の患者さんでは複数の副作用がみられました。この場合、表中の 2 つ以上の副作用にカウントされています。

この治験で報告された主な副作用*	トミネルセンを2ヵ月ごとに注射するグループ (計 260 名)	トミネルセンを4ヵ月ごとに注射するグループ (計 261 名)	プラセボのグループ (計 260 名)
転倒	25% (260 名中 66 名)	23% (261 名中 61 名)	30% (260 名中 77 名)
腰椎穿刺後の頭痛と体調不良	10% (260 名中 27 名)	7% (261 名中 18 名)	8% (260 名中 21 名)
処置による疼痛	9% (260 名中 23 名)	8% (261 名中 21 名)	9% (260 名中 22 名)
内出血 (挫傷)	5% (260 名中 14 名)	5% (261 名中 14 名)	7% (260 名中 18 名)
頭痛	24% (260 名中 61 名)	22% (261 名中 57 名)	23% (260 名中 59 名)
浮動性めまい	8% (260 名中 20 名)	8% (261 名中 22 名)	7% (260 名中 17 名)
感冒 (鼻咽頭炎)	14% (260 名中 36 名)	10% (261 名中 27 名)	17% (260 名中 44 名)
背部痛	21% (260 名中 55 名)	22% (261 名中 57 名)	19% (260 名中 48 名)
1つ以上の関節の痛み (関節痛)	7% (260 名中 18 名)	4% (261 名中 11 名)	9% (260 名中 22 名)
四肢痛	7% (260 名中 19 名)	5% (261 名中 14 名)	6% (260 名中 15 名)
穿刺部位疼痛	9% (260 名中 23 名)	5% (261 名中 13 名)	9% (260 名中 24 名)
下痢	7% (260 名中 17 名)	6% (261 名中 15 名)	7% (260 名中 19 名)
嘔吐	5% (260 名中 14 名)	6% (261 名中 16 名)	6% (260 名中 16 名)
悪心	5% (260 名中 12 名)	5% (261 名中 13 名)	6% (260 名中 15 名)

\* 5% (20 名中 1 名) 以上の方に発現した副作用を記載しています。

## その他の副作用

その他の副作用に関する情報は、この概要の最後に掲載している「[詳しい情報はどこで確認できますか?](#)」に掲載されているウェブサイトからも確認できます。

## 6. この治験はどのように研究に役立ちますか？

本説明文書に掲載した内容は、顕性ハンチントン病患者さん 791 名を対象としたひとつの試験から得たものです。この結果から、研究者らはハンチントン病におけるトミネルセンの有効性と安全性について理解を深めることができました。

この治験では、トミネルセン 120 mg を 2 ヶ月ごとまたは 4 ヶ月ごとに注射しても、今回対象のハンチントン病患者さんのグループにおいて疾患進行を遅らせる効果はないことが示されました。この治験では、トミネルセンを 2 ヶ月ごとまたは 4 ヶ月ごと、あるいはプラセボを注射しました。全体として、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射した患者さんでは、プラセボを注射した患者さんと比較して、疾患の経過がよくないことがこの治験の結果から示されました。トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射した患者さんの経過は、プラセボを注射した患者さんと同様でした。

新たな安全性の懸念は認められませんでした。重篤な副作用は、トミネルセンを 2 ヶ月ごとに注射したグループでは 5 名に約 1 名（260 名中 48 名）、トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射したグループでは 10 名に約 1 名（261 名中 25 名）、プラセボのグループでは 10 名に約 1 名（260 名中 34 名）に認められました。

すべてのグループで最もよくみられた副作用は、転倒、頭痛、腰椎穿刺後の体調不良、注射手技による疼痛、内出血（挫傷）、頭痛、めまい、感冒（鼻咽頭炎）、背部痛、1 つ以上の関節の痛み（関節痛）、四肢痛、穿刺部位疼痛、下痢、嘔吐および悪心でした。

結果的に、この治験はハンチントン病の悪化を遅らせるという目標を達成しませんでした。しかし、研究者らは、トミネルセンが本治験に関わっていただいたすべての方々に対してどの程度有用であったのか確認するため、この治験の実施後にさらにデータを検討しました。これを「事後」解析と呼びます。研究者らは、患者さんの年齢（48 歳以上または 48 歳未満）と **CAG-age product (CAP) スコア**（CAP スコア高値 vs CAP スコア低値; CAP スコアは、患者さんの年齢と CAG 繰り返し数を考慮した、臨床医や科学者が使用するスコアです。変異型ハンチントン病遺伝子の有害作用への生涯ばく露量を推定する方法の 1 つです）に基づいて、真ん中でデータを分けました。研究者は次に、「サブグループ」と呼ばれる 4 つの異なるグループにデータを分けました。これらのグループは、低年齢/低 CAP、低年齢/高 CAP、高年齢/低 CAP、高年齢/高 CAP でした。

事後解析の結果から、トミネルセンを 4 ヶ月ごとに注射したグループのうち、**低年齢/低 CAP のサブグループでトミネルセンの効果がある程度認められたことが示されました**。cUHDRS および TFC のスコアは、プラセボのグループと比較して少し優<sup>すぐ</sup>れていました。

重要な点として、事後解析はこの治験を開始する際に予定されていた解析ではなく、治験の終了後、データが得られた後に実施するため、その結果は絶対ではなく、偶然のものである可能性があります。そのため、得られた結果に対して検討を進める必要があります。この治験の結果により、研究者は、ハンチントン病の

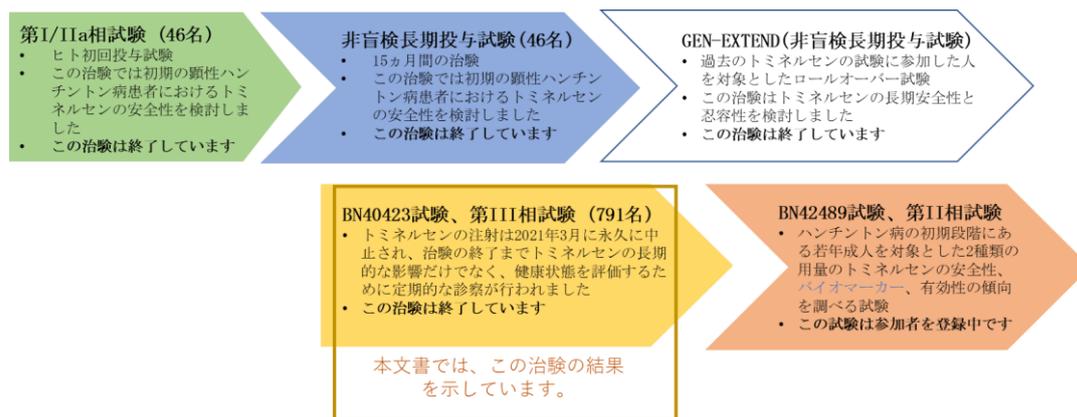
初期段階にある若年成人を対象にトミネルセンの効果についてさらに検討することにしました。

薬のリスクと利益について、一つの治験ではすべてを明らかにすることはできません。多くの治験で多くの方にご参加いただき、さらなる知見を得る必要があります。この治験の結果は、同じ薬の他の治験とは異なる可能性があります。

つまり、この説明文書 1 つに基づいてすべてを判断することはできません。ご自身の治療について決定する前には必ず担当医師に相談してください。

## 7. 他の治験の計画はありますか？

この治験は第 III 相試験であり、顕在ハンチントン病患者さんに対するトミネルセンの有効性及び安全性を検討しましたが、本治験の結果により、研究者は **BN42489 試験** と呼ばれる第 II 相試験でトミネルセンの検討をさらに進めることにいたしました。BN42489 試験は、ハンチントン病の初期段階にある若年成人を対象に、トミネルセンの低用量について検討することを目的とし、海外で実施しています。



バイオマーカーとは、疾患の経過を知るための体内の徴候や物質のことです。

## 8.詳しい情報はどこで確認できますか？

この治験の詳細については、以下のウェブサイトをご覧ください。

- この治験-

ClinicalTrials.gov

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761849>  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002987-14/results>  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrathe-26435.html>

jRCT (Japan Registry of Clinical Trials 臨床研究等提出・公開システム)

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224757>

- 第 I/IIa 相試験-

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>

- 第 I/IIa 相試験の非盲検延長試験-

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>

- ハンチントン病の自然史研究-

[:https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1)

- GEN-PEAK 試験-

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

### この治験に関するお問い合わせ先

この治験に関するお問い合わせ先:

- e-mail: [clinical-trials@chugai-pharm.co.jp](mailto:clinical-trials@chugai-pharm.co.jp)
- Tel: フリーダイヤル 0120-049699
- お願い事項) 上記フリーダイヤルは中外製薬<sup>ちゅうがいがいせいやく</sup>の製品に関する問合せ窓口番号となりますので、電話でのお問合せの際には「トミネルセン（治験薬）の【治験結果の説明文書】に関する問合せ」である旨を最初にご説明ください。

本治験に参加された場合で、結果についてご質問がある場合:

- 治験担当医師または治験実施医療機関のスタッフにご相談ください。

あなた自身の治療についてご質問がある場合:

- ご担当の医師に相談してください。

## この治験を企画し、費用を負担した会社

---

この治験は、スイスのバーゼルに本社を持つ F.Hoffmann-La Roche Ltd と、日本国内に本社を持つ中外製薬株式会社によって企画され、費用が負担されました。

## 本治験の治験課題名およびその他の識別情報

---

この治験の治験課題名は「顕性ハンチントン病患者を対象とした RO7234292 (RG6042) の髄腔内投与の有効性および安全性を評価する無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照第 III 相臨床試験」です。

- この治験は「GENERATION HD1」と呼ばれています。
- この治験の治験実施計画書番号は BN40423 です。
- この治験の ClinicalTrials.gov 識別番号は NCT03761849 です。
- この治験の jRCT 番号は jRCT2080224757 です。
- この治験の EudraCT 番号は 2018-002987-14 です。

## 用語の定義

---

- **記号数字モダリティーテスト (SDMT)** は、集中力および意思決定能力を測定する検査です。
- **顕性ハンチントン病**とは、明確な運動（動作）症状が認められるハンチントン病の段階を指します。
- **髄腔内注射**とは、腰に針を刺して薬を髄液に注射する方法のことです。
- **ストループワードリーディング (SWR)** は、一定数の単語を読むのに要する時間を測定する検査です。
- **総運動スコア (TMS)** は、人の動きを測定する検査のことです。
- **総機能的な能力尺度 (TFC)** は、ハンチントン病の機能を評価する評価尺度です。仕事、金銭管理、家事や身の回りの管理などの能力を評価するために用いられます。
- **第III相試験**は、より多くの患者さんを対象に新しい治療法の有効性と安全性を検討し、既存の治療法やプラセボと比較します。
- **窒息**とは、体に十分な酸素が供給されない状態のことです。
- **独立データモニタリング委員会 (iDMC)** は、患者さんの安全性を確保するために 4-6 ヶ月ごとに治験データを審査する中立的な立場の独立した専門家からなる委員会のことです。
- **ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)** は、脳細胞やニューロンに存在するタンパク質の一種で、細胞構造や神経系を介したシグナル伝達において重要な役割を果たしています。
- **脳室**とは、髄液で満たされた脳の空間のことです。
- **脳室容積**は脳室の大きさを表します。
- **バイオマーカー**とは、病気の経過を知るための体内の徴候や物質のことです。
- **複合ハンチントン病統一評価尺度 (cUHDRS)** は、運動、情報を処理する能力、日常活動を行う能力の 3 つを評価する評価尺度です。ハンチントン病の進行の測定にも使用できます。
- **副作用**とは、治験期間中に起こる医学的な問題（めまいなど）のことです。これには、治験薬が原因ではない副作用も含まれます。
- **プラセボ**とは、見た目は同じで、有効成分を含まない偽薬のことです。これは、身体に対する既知(きち)の物理的影響がない「ダミー」の治療です。
- **変異ハンチンチン (mHTT) タンパク質**は、脳細胞を死滅させ、脳の正常な機能を停止させ、ハンチントン病症状を引き起こす毒性のある望ましくないタンパク質のことです。
- **有効性**とは、薬がどれだけよく効くかを意味します。

- **腰椎穿刺**とは、腰に針を刺す方法のことで、髄液に薬を注入（髄注）したり、髄液のサンプルを採取したりします。
- **ランダム化**とは、被験者がプラセボと治験薬のどちらの注射を受けるかをコンピュータがランダムに決定することを意味します。
- **臨床全般印象-重症度（CGI-S）**は、患者さんの症状が全体的にどの程度重症であるかを評価するために臨床医が使用する尺度です。
- **CAG** はシトシン、アデニン、グアニン（DNA を構成する 4 つの構成要素のうち 3 つ）を表しています。ハンチントン病患者の DNA には CAG 配列があり、これが何度も繰り返されています。
- **CAG-age product（CAP）スコア**は、患者の年齢および CAG の繰り返し数を考慮に入れた、臨床医および科学者が使用するスコアです。これは、変異型ハンチントン遺伝子の有害作用に対する生涯ばく露量を推定する方法のひとつです。