

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 経口セマグルチドによるパーキンソン病の疾患修飾療法に関する研究開発  
(英語) Study of oral semaglutide on Parkinson's disease

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 木村 康義  
(英語) Yasuyoshi Kimura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人大阪大学・医学系研究科・助教  
(英語) Assistant Professor, Osaka University Graduate School of Medicine

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

(和文)

本研究開発の標的疾患であるパーキンソン病（Parkinson's disease, PD）の罹患者数は、高齢化に伴い世界的に増加の一途を辿ると予測されている。国内では推定 15～20 万人以上が罹患している進行性の神経難病で、患者の生命予後や健康寿命を制限し、介護者の負担や社会経済的な負担、さらに医療経済を圧迫するため、治療法の確立は喫緊の課題となっている。現在の標準治療は、レポドパ補充療法を中心とする薬物療法・デバイス治療や手術・リハビリテーションによる対症療法であり、根本的治療法や疾患の進行を抑制する疾患修飾療法はアンメットニーズとなっている。そのため、世界中で PD の疾患修飾療法の確立を目的として、精力的な研究や治験が実施されている。その中で、特に有望と期待される標的の一つがグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体である。糖尿病の治療薬である GLP-1 受容体作動薬は、PD モデル動物に対して神経保護的に作用しパーキンソン病病理の進展を遅延させることが複数報告されている。近年、英国の疫学研究では GLP1 受容体作動薬を内服している糖尿病患者では新規のパーキンソン病発症率が低下したことが報告されている。欧米において GLP1 受容体作動薬の PD に対する治験が複数実施されており、先行するエキセナチド皮下注製剤の第 1・2 相試験では、休薬後も持続する症状改善効果が報告されている。一方、本邦では GLP1 受容体作動薬の PD に対する治験は実施されていない。

GLP-1 受容体作動薬はペプチド製剤のため、皮下注射製剤として開発されてきた。近年、Novo Nordisk A/S が初の経口製剤（経口セマグルチド、商品名リベルサス）の開発に成功し、2020 年に日本でも 2 型糖尿病に対して承認されている。経口製剤の PD に対する治験はまだ行われておらず、運動症状を呈する PD 患者にとって、皮下注製剤に比べて使いやすさやアドヒアランスなどの点で優位性を持つと考えた。

これらの背景を元に、本研究開発では、経口セマグルチドの PD に対する治験の実施を計画する。令和 3 年度の臨床研究・治験推進研究事業：医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験のプロトコル作成に関する研究【準備（ステップ 1）】では、実行性の高い治験プロコルの作成および治験実施体制の構築を主目的とし、大阪大学 ARO（未来医療開発部）、関連部門、企業、候補実施施設との連携により開発を推進した。研究開発のねらいは、医師主導治験の準備を行い令和 4 年度の臨床研究・治験推進研究事業の【実施（ステップ 2）】に申請し治験を行うことである。

基礎研究は充足していること、承認薬であることから安全性の情報も得られていること、先行する GLP-1 受容体作動薬の治験の情報が一部得られていることに基づいて、最初に開発戦略の策定を行った。PMDA レギュラトリーサイエンス医薬品戦略相談を実施し、初回の事前相談・対面助言で全体開発戦略について策定し、用量探索を含む探索的試験の実施準備を行うことに決定した。2 回目の事前相談・対面助言では作成した探索的試験（第 2 相治験）のプロトコル骨子について受け入れ判断を得た。治験プロトコルについては、ARO や実施施設の医師・CRC などの多職種での検討を重ね実行性を高めた。実施体制の構築については、ARO・生物統計学者などの参画に加えて、大阪大学医学部附属病院を含めた多施設の実施体制を構築した。企業提携に関しては、Novo Nordisk A/S は本治験への治験薬・プラセボ供与に興味を表明しており、国内審査を経て、現在国際審査に申し込み審査を受けている。また、副課題として大阪大学の有するレジストリを活用した観察研究を計画していたが、レジストリに登録されている PD と糖尿病を合併する患者の数が後方視的な解析には不十分であったため、これを終了した。観察研究としては、医師主導治験後のフォローアップによる長期効果の評価を目的とした研究計画の準備を行い、並行して実施することについて上述の PMDA 対面助言で見解を得た。

以上の進捗状況に基づいて、令和4年度のAMED臨床研究・治験推進研究事業の「既に作成済みのプロトコルに基づいて実施する臨床研究・医師主導治験の推進【実施（ステップ2）】」に申請し、本研究開発課題が採択されており、医師主導治験実施のための準備をさらに推進している。

本研究開発の推進により、医師主導治験が実施されれば、国内初のGLP-1受容体作動薬のPD治験となる。経口のGLP-1受容体作動薬の治験としては世界初の治験となり、PDの治療法開発に大きく貢献すると考える。また、有望な結果が得られた場合は、企業主導の検証的治験の実施を経て最終的に企業からの薬事申請を実施することでPDに対する経口セマグルチドの新効能が取得されることが期待される。新しいクラスの薬剤として、疾患修飾効果や長期改善効果を示唆する効果が確認された場合は、PD治療に革新的な進歩をもたらす患者・介護者に画期的な治療薬を提供するのみならず、医療経済の改善及び社会福祉の向上を図ることができると期待される。

(In English)

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder affecting more than 150,000-200,000 people in Japan and 6,000,000 people worldwide. Although anti-PD treatment centering on dopamine replacement therapy can ameliorate the symptoms of PD patients, no disease modifying therapy (DMT) that slows or halts disease progression is available. Since PD shortens patients' life, impairs QOL of patients and care givers, and damage social welfare and medical economy, development of DMT has become an unmet urgent need. Vigorous basic researches and approximately 150 clinical trials have been ongoing worldwide to develop DMT on PD. Among them, one of the most attractive therapeutic targets is a glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor and its downstream pathway. Neuron and glia in brain express the GLP-1 receptor, and its stimulation by agonists such as exenatide and semaglutide resulted in neuroprotection, the modulation of neuroinflammation, and the suppression of progression of PD pathology in PD animal models. GLP-1 receptor agonists (GLP1-RAs) has been available as drugs for type 2 diabetes mellitus (T2DM), and one recent study of 100,000 diabetic patients demonstrated that usage of GLP1-RAs and/or DPP4 inhibitors reduced the risk of developing PD. Subcutaneous injection of exenatide improved motor symptoms of PD patients and exhibited a potential disease modifying effect on the phase I and II clinical trials. Repositioning of GLP1-RAs on PD will be promising, whereas no clinical trial of GLP1-RAs has been performed in Japan.

Recently, Novo Nordisk Pharma ltd. developed oral formulation of a long-acting GLP1-RA, semaglutide. To perform the world's first clinical trial of oral semaglutide on PD patients and test its safety and efficacy in Japanese PD population, we proceed with this project. By this step 1 "preparation" period, we consulted twice with PMDA to determine the roadmap of development and the protocol outline of the clinical trial. According to regulatory science consultation, we decided to prepare a phase 2 exploratory clinical trial including dose-finding, and our protocol outline is accepted by PMDA. The academic research organization of Osaka University and several study sites have joined our project to perform the trial. Novo Nordisk A/S has expressed interest in providing trial drug to the study, and our proposal is now under the review of Novo Nordisk global. Once the pharmaceutical company approve to provide us the study drugs including placebo, we will start the further steps. Based on the progress, AMED have determined to fund and support us to perform the investigator-sponsored study.

When the result of the planned trial is promising, we may move to the next phase of the trial (Phase III). If oral GLP1-RA is approved for PD in future through this project, it will substantially contribute to the treatment for PD patients, caregivers, society and science.