

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

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）経口セマグルチドのパーキンソン病に対する有効性検証および用量探索試験
（英 語）Phase 2 study of oral semaglutide tablet for patients with Parkinson's disease

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日（予定）

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・大学院医学系研究科神経内科学・特任講師（常勤）
（英 語）Specially Appointed Lecture, Department of Neurology, The University of Osaka Graduate School of Medicine

II 研究開発の概要

(和文)

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は、国内で 20 万人以上、世界で 600 万人以上が罹患し、2040 年には世界で 1200 万人以上が罹患すると推定されている神経変性疾患である。現在の治療法は症状改善療法であり、疾患の進行を抑制ないし停止させる疾患修飾療法は存在しない。進行性の神経難病で、運動症状や多彩な非運動症状により、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。そのため、世界中で精力的な研究や治験が実施されており、その中で、有望と期待される標的がグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体とそのシグナル経路である。GLP-1 受容体作動薬は、PD 動物モデルの病理進行を抑制し神経保護的に作用し、疫学研究では糖尿病患者の PD 発症リスクを低下させることが報告されている。欧米では PD に対する GLP-1 受容体作動薬の治験が複数実施されているが、日本では PD に対する治験は実施されていなかった。また、これまでの治験は全て皮下注射製剤で実施されたが、Novo Nordisk 社が初の経口製剤である経口セマグルチド錠を開発し 2020 年に日本でも 2 型糖尿病に対して承認されており、経口製剤は高齢者が多く運動症状をもつ PD 患者にとって利便性が高く、競合優位性を持つと考える。

本研究開発の目的は、経口 GLP-1 受容体作動薬である経口セマグルチド錠の PD に対する有効性、安全性、糖尿病承認用量内での用量探索を行うことである。治験は第 2 相、多施設共同、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 (3 群) であり、最大 99 名の孤発性 PD 患者における有効性と安全性を検証する。国内 8 施設において、オン時のホーエン・ヤール重症度分類ステージ (H&Y) 1~2.5 の PD 患者を、H&Y 1-1.5 と H&Y 2-2.5 の 2 層に層別し、経口セマグルチド錠 7 mg 群、経口セマグルチド錠 14 mg 群またはプラセボ群の 3 群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダムに割り付ける。治験薬は、従来のパーキンソン病治療薬への上乗せとして、1 日 1 回起床時に 2 型糖尿病で承認された用法用量に従い投与される。実薬群は 3 mg 錠 4 週間、7 mg 錠 4 週間ののち維持量 (7 mg 錠または 14 mg 錠) が 36 週目まで投与され、その後治験薬を 12 週間休薬し、48 週後に最終評価を行った。主要評価項目は、48 週時点における、臨床的に定義されたオフ状態 (12 時間以上抗パーキンソン病薬を使用していない状態) での Movements Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part 3 スコアのベースラインからの変化量の 3 群間比較と設定する。副次評価項目では、36 週時点のオフ時 MDS-UPDRS part 3、36 週または 48 週時点のオフ時 MDS-UPDRS part 3 の実薬対プラセボの 2 群比較、48 週時点のドパミントランスポーターイメージング (DaTSCAN) の Specific Binding Ratio 値、36 週または 48 週時点の MDS-UPDRS part 1, part 2, part 3 (オン時), part 4 の各スコア、The Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) の総スコア、Montreal Cognitive Assessment (MoCA)、Symbol Digit Modality Test (SDMT)、数唱、ノイズパレイドリア検査、Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) の各スコアの、各々のベースラインからの変化量、および 36 週と 48 週時点の Patient Global Impression - Change) を評価する。またバイタルサイン、体重変化、安全性と忍容性、服薬順守率、食欲質問票等についても評価を行う。探索的項目として、血漿中セマグルチド濃度の測定や、血漿中セマグルチド濃度と主要評価指標との相関や体重変化との相関について解析を行うこととする。統計解析については、有効性結果の解析は最大の解析対象集団を対象として、主解析としてベースラインの修正 HY 重症度と MDS-UPDRS part 3 スコアを調整因子とした共分散分析を用い、多重性の調整には Bonferroni の方法を用いる。感度解析として Mixed effect models for repeated measures (MMRM) を用いる。主要評価項目については、結果の頑健性を確認するために、実施計画書適合集団を対象とした感度解析を行う。安全性については、安全性データの解析対象集団を対象に、集計を行い、有害事象の発現頻度の群間比較については Fisher の正確検定を用いる。また血中セマグルチド濃度を含む探索的項目について検証する。治験実施にあたり、治験のプロトコルについて PMDA から受け入れ可能であるという見解を得た。医師主導治験のプロトコルについて Novo Nordisk 社での審査を受けて、プラセボを含む治験薬無償供与契約を締結し治験薬供与を受けた。

治験の実施体制を、弘前大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、名古屋大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、大阪大学医学部附属病院、市立豊中病院、近畿大学病院、九州大学病院の国内8医療機関で整え、各施設で倫理委員会での承認を得て、治験届を提出した。全例で文章による同意を取得した。2023年11月6日に治験の登録を開始し、同日、第一被験者が登録された。2024年9月30日までの登録期間に104名から同意を取得し、96名が適格例と判定され症例登録された。そのうち94名に治験薬投与が開始された。治験期間中はリスク解析と対応、モニタリング、監査、安全性情報に基づく対応などを適切に実施した。最終被験者最終評価は2025年10月8日に実施した。その後、症例検討会を実施し、事前に設定した統計解析計画に基づき得られたデータの解析を行った。治験終了届を提出し、総括報告書を作成し、監査を受けた。治験の結果については、公表可能となり次第報告する。

本治験により得られた、日本人PD患者を対象とする経口セマグルチド錠のPDへの有効性および安全性に関する知見は、医学・科学の進歩に貢献し、PDに対する疾患修飾療法開発に貢献すると考える。また得られたデータや検体の追加解析を行うことにより、より多くの知見を得て治療法開発の進歩に貢献できるものとする。

(英文)

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder affecting over 200,000 individuals in Japan and 6 million globally, with projections exceeding 12 million by 2040. Current therapies offer symptomatic relief, leaving an urgent, unmet medical need for disease-modifying therapies that halt or slow disease progression to reduce socioeconomic and healthcare burdens. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor signaling has emerged as a promising therapeutic target; GLP-1 receptor agonists have demonstrated neuroprotective effects in PD animal models and reduced PD incidence in epidemiological studies of diabetic patients. While multiple subcutaneous GLP-1 trials have been initiated overseas, no clinical trials had been conducted for PD in Japan. Oral semaglutide, approved in Japan in 2020 for type 2 diabetes, offers superior convenience and competitive advantages over injectable formulations for elderly PD patients experiencing motor deficits.

The objective of this study was to evaluate the efficacy, safety, and optimal dose within the approved diabetic range of oral semaglutide in patients with sporadic PD. This study is a phase 2, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in 99 participants with PD. Patients with PD (Hoehn & Yahr [H&Y] stages 1-2.5) at eight sites in Japan will be randomly assigned in a 1:1:1 ratio to one of three groups: oral semaglutide tablets (7 mg or 14 mg) or placebo. The study drugs will be administered once daily as an add-on to conventional medical treatment for PD. After 36 weeks of treatment, the participants will be treated without the study drugs for 12 weeks. The efficacy outcomes include Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), Parkinson's Disease Questionnaire-39, cognitive tests (Montreal Cognitive Assessment, Symbol Digit Modality Test, Digit span, Noise Pareidolia test) and dopamine transporter imaging. The primary endpoint is the change in the MDS-UPDRS part 3 score in the practically defined off-medication state from baseline at 48 weeks between the treatment allocation groups. The safety and tolerability will also be evaluated. Exploratory endpoints included plasma semaglutide concentrations and their correlation with primary outcomes and weight changes. Efficacy analyses were performed on the full analysis set using an Analysis of Covariance (ANCOVA) adjusted for baseline modified H&Y severity and MDS-UPDRS Part 3 scores as the primary analysis. Multiplicity was controlled using the Bonferroni method. Mixed-effect models for repeated measures (MMRM) served as sensitivity analyses. Safety data were analyzed using Fisher's exact test for adverse event frequencies.

The study protocol was approved by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan and the study was approved by the institutional review boards at each study site. A clinical trial agreement was established with Novo Nordisk for the complimentary supply of investigational drugs, including placebos. All participants are required to provide informed consent. Patient enrollment commenced on November 6, 2023. During the enrollment window closing September 30, 2024, 104 patients provided informed consent, 96 were deemed eligible and registered, and 94 initiated investigational treatment. Robust risk management, monitoring, auditing, and safety protocols were enforced throughout. Following a case review meeting, data analysis was executed according to the predefined statistical analysis plan. The clinical trial completion notification has been submitted, and the final clinical study report has been created and audited. Results will be reported once they become available for public disclosure.

The efficacy and safety insights obtained from this trial are expected to significantly advance medical science and contribute to the global development of disease-modifying therapies for PD.