マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 5mg アテオス
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 10mg アテオス
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 15mg アテオス

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 3
2.6.4.2.1　Tirzepatide の分析法 3
2.6.4.2.2　放射性標識化合物 3
2.6.4.2.3　薬物活性分析法 3
2.6.4.3　吸収 8
2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態 8
2.6.4.3.1.1　ラットにおける薬物動態 8
2.6.4.3.1.2　ウサギにおける薬物動態 8
2.6.4.3.1.3　サルにおける薬物動態 9
2.6.4.3.2　反復投与時のトキシコキネティクス 10
2.6.4.3.2.1　マウスにおける反復投与時のトキシコキネティクス 10
2.6.4.3.2.2　ラットにおける反復投与時のトキシコキネティクス 11
2.6.4.3.2.2.1　反復投与毒性試験 11
2.6.4.3.2.2.2　ラットがん原性試験 12
2.6.4.3.2.2.3　ラット生殖・発生毒性試験 13
2.6.4.3.2.3　ウサギにおける反復投与時のトキシコキネティクス 14
2.6.4.3.2.4　サルにおける反復投与時のトキシコキネティクス 15
2.6.4.4　分布 16
2.6.4.4.1　組織分布 16
2.6.4.4.2　タンパク結合 17
2.6.4.5　代謝 17
2.6.4.5.1　In Vitro 代謝 17
2.6.4.5.2　In Vivo 代謝 17
2.6.4.5.2.1　ラットにおける代謝 21
2.6.4.5.2.2　サルにおける代謝 21
2.6.4.6　排泄 21
2.6.4.6.1　ラットにおける排泄 21
2.6.4.6.2　サルにおける排泄 22
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 22
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 22
2.6.4.9　考察及び結論 22
2.6.4.10　図表 23
2.6.4.11　参考文献 23

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

Tirzepatide（LY3298176 又は LSN3298176）は、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide：GIP）及びグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1：GLP-1）の両受容体にアゴニスト活性を示す合成ペプチドである（Coskun et al. 2018）。

本項では、tirzepatide の吸収、分布、代謝及び排泄を評価するために実施した一連の非臨床薬物動態試験（表 2.6.4-1）の結果を詳述する。毒性試験で用いた主要な動物種であるウサギ、ラット及びサルに単回投与したときの tirzepatide の薬物動態（pharmacokinetics：PK）、並びにマウス、ラット及びサルに反復投与したときのトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した。さらに、生殖発生毒性試験において妊娠ラット及び妊娠ウサギに tirzepatide を皮下投与したときの TK も評価した。すべての毒性試験において、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography with mass spectrometry：LC/MS）法を用いて血漿中 tirzepatide 濃度を測定し、TK 評価を行った。分布試験は、雄 Sprague Dawley ラット（白色）及び雄 Long Evans ラット（有色）を用いて実施した。代謝及び排泄試験は、雄 Sprague Dawley ラット及び雄カニクイザルを用いて実施した。

得られた主な成績を以下に示す。

- マウス、ラット及びサルに tirzepatide を皮下投与したときの平均最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 24 時間以内であった。
- サルに tirzepatide を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 83%であった。
- サルに tirzepatide を単回皮下投与したときの消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）は約 55 時間であった。
- ラット及びサルに[^{14}C]tirzepatide を単回投与したとき、血漿中の主要循環物質は未変化体であった。ラット及びサルにおける tirzepatide（未変化体）の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from 0 to infinity：$AUC_{0-\infty}$）は、総放射能の血漿中曝露量のそれぞれ 87%及び 84%を占めていた。
- マウス、ラット、ウサギ及びサルに皮下投与したときの tirzepatide の曝露量はおおむね用量比例的に増加したが、例外として、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物の曝露量に明確な用量比例性は認められなかった。
- Tirzepatide をマウス及びラットに週 2 回又はサルに週 1 回の頻度で最長 6 ヵ月間反復皮下投与したとき tirzepatide の蓄積は認められなかった。
- Tirzepatide の血漿中濃度及び算出した TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。
- ラット及びサル毒性試験、並びにラット及びウサギ生殖発生毒性試験の一部として、細胞を用いた定性的薬物活性分析を実施した。その結果、これらの試験の投与観察期間を通して、tirzepatide 投与動物で活性薬物が存在することが示された。
- ラットを用いた[^{14}C]tirzepatide の組織分布試験において、組織中放射能濃度は投与後 6～48 時間に最高値に達し、投与部位の濃度が最も高く、次いで腎臓の濃度が高かった。
- Tirzepatide の血漿タンパク結合率は高く、サルで 99.15%、ラットで 97.70%であった。

- Tirzepatide は代謝により消失し、ラット及びサルの排泄物中に未変化体は検出されなかった。ラット及びサルにおける tirzepatide の消失に寄与する主な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 二塩基脂肪酸部分のβ-酸化及びアミド加水分解であった。
- ラット及びサルを用いた[^{14}C]tirzepatide の排泄／マスバランス試験から、tirzepatide は腎臓及び肝胆道系経路の両方を介して排泄されることが示された。無処置ラット及び胆管カニュレーション（bile-duct cannulated：BDC）処置ラットでは、放射能は尿中及び糞中／胆汁中に等しく回収された。無処置サルでは放射能の主な排泄経路は尿中排泄であり、次いで糞中排泄であった。ラット及びサルいずれについても、放射能の消失は長時間にわたり、ラットで投与後 336 時間、サルで投与後 672 時間まで排泄物中に放射能が検出された。

表 2.6.4-1　試験の概要

試験の種類（期間）	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験番号
吸収				
単回投与試験 PK	ウサギ	SC	0.3	8332485
単回投与試験 PK	サル	IV 又は SC	0.2	8301451 LO PK
反復投与試験 TK（4 週間）	マウス	SC	1、3、30	8376621
がん原性試験 TK	マウス	SC	1、3、10	8392063
反復投与試験 TK（1 ヵ月間）	ラット	SC	0.15、0.5、1.5	8325822
反復投与試験 TK（6 ヵ月間）	ラット	SC	0.5、1.5、3	8337876
雄受胎能試験 TK	ラット	SC	0.5、1.5、3	00353430
雌受胎能試験 TK	ラット	SC	0.5、1.5、3	WIL-353356
胚・胎児発生試験 TK	ラット	SC	0.02、0.1、0.5	WIL-353354
PPND 試験 TK	ラット	SC	0.02、0.1、0.25	00353460
幼若動物試験 TK	ラット	SC	0.15、0.5、1.5	00353469
がん原性試験 TK	ラット	SC	0.15、0.5、1.5	8392734
胚・胎児発生試験 TK	ウサギ	SC	0.01、0.03、0.1	WIL-353355
反復投与試験 TK（1 ヵ月間）	サル	SC	0.05、0.15、0.5	8325823
反復投与試験 TK（6 ヵ月間）	サル	SC	0.05、0.15、0.5	8336517
分布				
分布試験／QWBA	ラット	SC	3 (133 μCi/kg)	8404127
血漿タンパク結合率	ラット、サル	NA	NA	LY3298176-fu
代謝				
代謝試験	ラット	SC	3 (133 μCi/kg)	8404-127ME
代謝試験	サル	SC	0.5 (20 μCi/kg)	8404128ME
排泄				
PK／排泄試験	ラット	SC	3 (133 μCi/kg)	8404127
PK／排泄試験	サル	SC	0.5 (20 μCi/kg)	8404128

略語：PK = 薬物動態、SC = 皮下、IV = 静脈内、TK = トキシコキネティクス、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー、NA = 該当なし、PPND = 出生前及び出生後の発生

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　Tirzepatide の分析法

（添付資料 4.2.2.1.1、170034VKM_EII_R1 試験）
（添付資料 4.2.2.1.2、140498VKM_EII_R1 試験）
（添付資料 4.2.2.1.3、151686VKM_EII_R1 試験）
（添付資料 4.2.2.1.4、140501VKM_EII_R1 試験）
（添付資料 4.2.2.1.13、201224PVDJS_EII 試験）

血漿試料中の tirzepatide 濃度は LC/MS 法を用いて測定した。タンパク沈殿抽出法により定量対象物質を抽出し高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography：HPLC）／精密質量分析法を用いて、全長ペプチド及びアシル側鎖からなる tirzepatide 未変化体を定量した。単回投与 PK 試験では、適格性確認済み LC/MS 法を使用した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）適用の毒性試験では、バリデートされた LC/MS 法によりマウス、ラット、ウサギ及びサル血漿中の tirzepatide 濃度を測定した。すべての動物種について、分析法のバリデーションは [redacted] によって実施された。血漿中 tirzepatide 濃度の測定に使用した分析法の定量範囲、精度、真度及び安定性を表 2.6.4-2 に示す。定量上限を超える試料は検量線範囲内の結果が得られるように希釈した後、再分析した。マウス、ラット、ウサギ及びサル試験について、再現性確認のため実試料の再分析（incurred sample reanalysis：ISR）を実施し、使用した分析法が ISR 合格判定基準に適合していることを確認した。試料の処理及び分析は、試料の安定性が立証された条件下で実施した。

2.6.4.2.2　放射性標識化合物

（添付資料 4.2.2.1.11、LY3298176-C14-syn-nonclin 試験）
（添付資料 4.2.2.1.12、LY3298176-C14-syn-clinical 試験）

[^{14}C]tirzepatide は、LY3298176-C14-syn-nonclin 試験及び LY3298176-C14-syn-clinical 試験の最終報告書に記載の方法で合成した。放射化学的純度は、非臨床試験用合成ロットで 97%、臨床試験用合成ロットで 95.7%と算出された。[^{14}C]tirzepatide の 4 ヵ所の標識位置を図 2.6.4-1 に示す。

2.6.4.2.3　薬物活性分析法

（添付資料 4.2.2.1.5、[redacted]-14-061-255 試験）
（添付資料 4.2.2.1.6、[redacted]-14-061-251 試験）
（添付資料 4.2.2.1.7、[redacted]-15-061-365 試験）
（添付資料 4.2.2.1.8、[redacted]-15-061-367 試験）
（添付資料 4.2.2.1.9、[redacted]-14-061-253 試験）
（添付資料 4.2.2.1.10、[redacted]-14-061-257 試験）

ラット、ウサギ及びサル毒性試験の TK 評価用動物で活性薬物が血中に存在することを確認するため、細胞を用いた定性的薬物活性分析法を開発し、[redacted] で分析法のバリデーションを実施した。薬物活性分析法は、ELHEK-GLP1R 細胞（GLP-1 受容体を発現させた HEK293 細胞）又は HEK293-GIPR 細胞（GIP 受容体を発現させた HEK293 細胞）のいずれかを用いて、これらの

細胞が tirzepatide に曝露されると、ルシフェラーゼが産生されることを利用して活性 tirzepatide の存在を測定する生物活性分析法である。

Tirzepatide の非臨床試験において、薬力学的（pharmacodynamic：PD）活性の変化、予期せぬ曝露量の変化、及び免疫介在性反応を示唆する所見は確認されていないことから、tirzepatide の非臨床毒性試験では、抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の評価は実施しなかった。医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation：ICH）S6(R1) ガイダンスには、PD マーカーが利用できない状況で予期せぬ曝露量の変化が認められた場合に ADA を測定すべきであると記載されており、このアプローチは ICH S6(R1)の推奨事項に一致することから妥当であると考える。

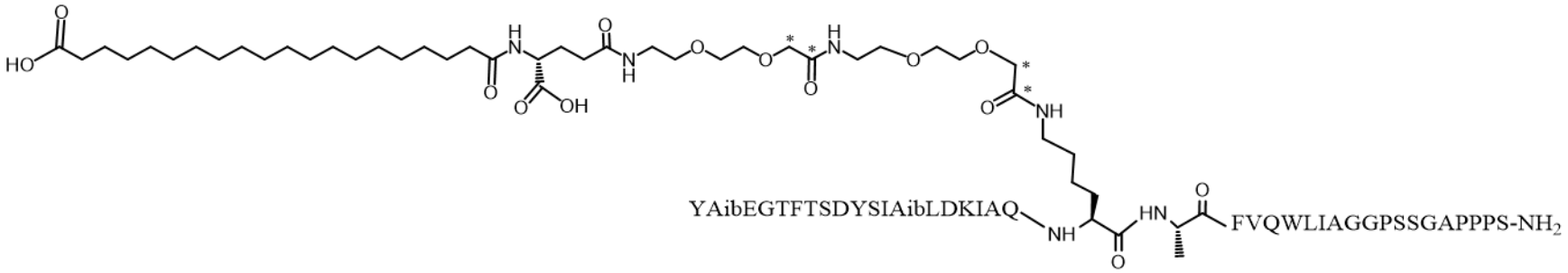
血清中の薬物活性測定に使用した分析法の定量範囲、精度、真度及び安定性を表 2.6.4-3 に示す。試料の処理及び分析は、試料の安定性が立証された条件下で実施した。

血漿中 tirzepatide 濃度測定及び定性的薬物活性分析により、毒性試験の投与期間を通して血中に活性薬物が存在していたことが示され、tirzepatide 投与により中和抗体が産生されないことが示唆された。毒性試験において tirzepatide で予測される PD 反応（すなわち、体重減少又は体重増加抑制）が認められたことからも、活性薬物が血中に存在していたことが支持される。

表 2.6.4-2　Tirzepatide の分析法バリデーション

バリデーション実施施設 測定法	試験番号	動物種	生体試料	測定対象	バリデーション範囲 （ng/mL） 希釈倍率	分析間精度（%RSD） 及び 真度（%RE）	安定性
[redacted] 170034VKM_EII_R1 LC/MS 法	8376621 8392063	マウス	血漿	Tirzepatide	バリデーション範囲： 15～1000 希釈倍率：40 倍	（%RSD） ≤17.6% （%RE） -1.3%～6.7%	F/T サイクル数：5 回 STS：室温で 24 時間 LTS：-70°C で 181 日間
[redacted] 201224PVDJS_EII LC/MS 法	8392063	マウス	血漿	Tirzepatide	バリデーション範囲： 15～1000 希釈倍率：40 倍	（%RSD） ≤13.1% （%RE） -3.3%～0.0%	F/T サイクル数：5 回 STS：室温で 24 時間 LTS：-70°C で 181 日間
[redacted] 140498VKM_EII_R1 LC/MS 法	8325822 8337876 00353430 WIL-353356 WIL-353354 00353460 00353469 8392734	Sprague Dawley ラット	血漿	Tirzepatide	バリデーション範囲： 15～1000 希釈倍率：40 倍	（%RSD） ≤7.5% （%RE） -4.7%～0.8%	F/T サイクル数：5 回 STS：室温で 24 時間 LTS：-70°C で 115 日間
[redacted] 151686VKM_EII_R1 LC/MS 法	WIL-353355	ニュージーランドホワイトウサギ	血漿	Tirzepatide	バリデーション範囲： 15～1000 希釈倍率：40 倍	（%RSD） ≤5.4% （%RE） -0.7%～3.0%	F/T サイクル数：5 回 STS：室温で 24 時間 LTS：-70°C で 199 日間
[redacted] 140501VKM_EII_R1 LC/MS 法	8325823 8336517	カニクイザル	血漿	Tirzepatide	バリデーション範囲： 15～1000 希釈倍率：40 倍	（%RSD） ≤11.3% （%RE） -8.0%～0.3%	F/T サイクル数：5 回 STS：室温で 2 時間 LTS：-70°C で 105 日間

略語：%RE = %相対誤差、%RSD = %相対標準偏差、F/T = 凍結-融解、LC/MS = 液体クロマトグラフィー／質量分析、STS = 短期安定性、LTS = 長期安定性。



* [14C]放射性標識位置を示す。

図 2.6.4-1　放射性標識位置を示した[14C]tirzepatide の構造

表 2.6.4-3　Tirzepatide の薬物活性分析法

バリデーション実施施設 方法の種類	試験番号	動物種	生体試料	測定対象	バリデーション範囲 （nM）	分析間精度（%RSD） 及び 真度（%RE）	安定性
[redacted]-14-061-255 薬物活性分析 ELHEK-GLP1R 細胞株	8325822 8337876 00353430 WIL-353356 WIL-353354 00353460 00353469 8392734	ラット	血清	Tirzepatide	0.004～0.866	（%RSD） 9.3～15.1% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 20 時間 STS：室温で 2 時間 LTS：-80°C で 12 ヵ月間
[redacted]-14-061-251 薬物活性分析 HEK293-GIPR 細胞株	8325822 8337876 00353430 WIL-353356 WIL-353354 00353460 00353469 8392734	ラット	血清	Tirzepatide	0.004～0.403	（%RSD） 14.0～19.5% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 14 時間 STS：室温で 2 時間 LTS：-80°C で 6 ヵ月間
[redacted]-15-061-367 薬物活性分析 ELHEK-GLP1R 細胞株	WIL-353355	ウサギ	血清	Tirzepatide	0.005～2.326	（%RSD） 7.8～18.0% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 17 時間 STS：室温で 3 時間 LTS：-80°C で 6 ヵ月間
[redacted]-15-061-365 薬物活性分析 HEK293-GIPR 細胞株	WIL-353355	ウサギ	血清	Tirzepatide	0.005～1.082	（%RSD） 9.5～12.5% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 17 時間 STS：室温で 3 時間 LTS：-80°C で 12 ヵ月間
[redacted]-14-061-257 薬物活性分析 ELHEK-GLP1R 細胞株	8325823 8336517	サル	血清	Tirzepatide	0.004～0.866	（%RSD） 11.4～14.1% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 20 時間 STS：室温で 2 時間 LTS：-80°C で 24 ヵ月間
[redacted]-14-061-253 薬物活性分析 HEK293-GIPR 細胞株	8325823 8336517	サル	血清	Tirzepatide	0.004～0.866	（%RSD） 12.9～24.0% （%RE） ≤ 30%	F/T サイクル数：6 回 STS：2～8°C で 15 時間 STS：室温で 2 時間 LTS：-80°C で 9 ヵ月間

略語：%RE = %相対誤差、%RSD = %相対標準偏差、F/T = 凍結-融解、GIPR = グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド受容体、GLP1R = グルカゴン様ペプチド-1 受容体、STS = 短期安定性、LTS = 長期安定性。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態

Tirzepatide を皮下投与したときの PK を評価するため、雄 Sprague Dawley ラット、雌ニュージーランドホワイトウサギ及び雄カニクイザルを用いた単回投与試験を実施した。

2.6.4.3.1.1 ラットにおける薬物動態

（添付資料 4.2.2.5.1、8404127 試験、概要表 2.6.5.3-1）

雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]tirzepatide を 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの tirzepatide 及び tirzepatide 由来放射能（以下、総放射能）の PK パラメータを算出した（8404127 試験）。各時点の動物数は雄 3 例であった。ラット血漿中の tirzepatide 及び総放射能の PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す（概要表 2.6.5.3-1）。[^{14}C]tirzepatide は皮下投与後に吸収され、tirzepatide 及び総放射能の T_{max} は同じであった。総放射能の最高濃度（C_{max}）は全血に比べて血漿で約 2 倍高かった。投与後 1～12 時間の血漿中 tirzepatide 濃度は血漿中放射能濃度に比べて高かった（2 倍未満）が、この結果は、血漿中 tirzepatide 濃度分析法（LC/MS 法）及び総放射能濃度分析法（シンチレーション計数法）の 2 種類の方法間の測定値の変動の範囲内であった。Tirzepatide の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、総放射能の血漿曝露量の約 87%を占めており、血中総放射能の大部分は未変化体であるが、代謝物も存在することが示唆された。Tirzepatide の血漿中 $t_{1/2}$ は総放射能に比べて短いことから、代謝物の $t_{1/2}$ は tirzepatide より長いことが示唆された。

表 2.6.4-4 雄ラットに[14C]tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態パラメータ

投与量	3 mg/kg（133 μCi/kg）		
パラメータ	全血中総放射能	血漿中総放射能	血漿中 tirzepatide
C_{max}（ng-eq/g 又は ng/mL）	8340	16300	19600
T_{max}（hr）	6.00	6.00	6.00
$t_{1/2}$（hr）	57.2	25.6	9.03
AUC_{0-t}（ng-eq•hr/g 又は ng•hr/mL）	284000	551000	477000
$AUC_{0-\infty}$（ng-eq•hr/g 又は ng•hr/mL）	285000	551000	478000

略語：C_{max} = 最高血中又は血漿中濃度、T_{max} = 最高血中又は血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 消失半減期、AUC_{0-t} = 投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの血中又は血漿中濃度−時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 投与後 0 時間から無限大時間までの血中又は血漿中濃度−時間曲線下面積、eq = [^{14}C]tirzepatide 当量。

注：スパースサンプリング法を行い、各時点 3 例の血漿中濃度の平均値からコンポジット解析により PK パラメータを算出した。

2.6.4.3.1.2 ウサギにおける薬物動態

（添付資料 4.2.2.2.1、8332485 試験、概要表 2.6.5.3-2）

雌ニュージーランドホワイトウサギに tirzepatide を 0.3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの PK を評価した（8332485 試験）。2 例では投与後 336 時間まで、他の 1 例は投与後 168 時間まで（試験 8 日目に動物愛護の観点から早期に安楽死処置したため）、血漿中に tirzepatide が確認さ

れた。算出された PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。ウサギで得られた PK プロファイルから、ウサギを用いた胚・胎児発生試験における週 1 回投与の妥当性が支持された（概要表 2.6.5.3-2）。

表 2.6.4-5　雌ニュージーランドホワイトウサギに 0.3 mg/kg の tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態パラメータ

投与経路		$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
皮下	平均値	279000	3300	24	44.9	1.02
	SD	20000	510	0	2.35	0.05
	N	3	3	3	3	3

略語：$AUC_{0\text{-}168hr}$ = 投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 消失半減期、CL/F = クリアランス／バイオアベイラビリティ、N = 動物数、SD = 標準偏差。

2.6.4.3.1.3　サルにおける薬物動態

（添付資料 4.2.2.2.2、8301451 LO PK 試験、概要表 2.6.5.3-3）

（添付資料 4.2.2.5.2、8404128 試験、概要表 2.6.5.3-1）

雄カニクイザルに tirzepatide を 0.2 mg/kg の用量で単回静脈内又は皮下投与したときの tirzepatide の PK を評価した（8301451 LO PK 試験）。両投与経路で投与したときの PK パラメータを表 2.6.4-6（概要表 2.6.5.3-3）に示す。サルに tirzepatide を単回皮下投与したときの T_{max} は 8 時間、$t_{1/2}$ は約 55 時間であり、バイオアベイラビリティは静脈内投与時の約 83%であった。

さらに、雄カニクイザル 4 例に[^{14}C]tirzepatide を 0.5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの tirzepatide 及び tirzepatide 由来放射能（以下、総放射能）の PK パラメータを算出した（8404128 試験、表 2.6.4-7）。[^{14}C]tirzepatide は皮下投与した後吸収され、tirzepatide 及び血漿中総放射能の T_{max} は類似していた。総放射能の C_{max} は全血に比べて血漿で約 2 倍高かった。投与後 4～24 時間の血漿中 tirzepatide 濃度は総放射能濃度に比べて高かったが（2 倍未満）、この結果は、血漿中 tirzepatide 濃度分析法（LC/MS 法）及び総放射能濃度分析法（シンチレーション計数法）の 2 種類の方法間の測定値の変動の範囲内であった。Tirzepatide の曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）は、総放射能の血漿曝露量の約 84%を占めており、血中総放射能の大部分は未変化体であるが、代謝物も存在することが示唆された。血漿中の tirzepatide の $t_{1/2}$ は総放射能に比べて短く、代謝物の $t_{1/2}$ は長いことが示唆された。

表 2.6.4-6　サルに 0.2 mg/kg の tirzepatide を単回静脈内又は皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態パラメータ

投与経路（N）	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL 又は CL/F (mL/hr/kg)
静脈内（N = 2）	NA	6230, 6580	301000, 364000	50, 61	0.66, 0.55
皮下（N = 2）	12, 4	2580, 3600	292000, 260000	55, 54	0.68, 0.77

略語：N = 動物数、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、C_{max} = 最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 消失半減期、CL = クリアランス、CL/F = クリアランス／バイオアベイラビリティ、NA = 該当なし。

注：データは 2 例の個別値を示す。

表 2.6.4-7 雄サルに[14C]tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide の薬物動態パラメータ

投与量	0.5 mg/kg（20 μCi/kg）		
パラメータ	全血中総放射能	血漿中総放射能	血漿中 tirzepatide
C_{max}（ng-eq/g 又は ng/mL）	2830 (250)	5160 (650)	6410 (520)
T_{max}（hr）	15.0 (6.0)	18.0 (6.9)	15.0 (6.0)
$t_{1/2}$（hr）	101 (16)	103 (13)	56.3 (2.7)
AUC_{0-t}（ng-eq•hr/g 又は ng•hr/mL）	378000 (20000)	649000 (41000)	541000 (27000)
$AUC_{0-\infty}$（ng-eq•hr/g 又は ng•hr/mL）	381000 (21000)	654000 (43000)	549000 (28000)

略語：C_{max} = 最高血中又は血漿中濃度、T_{max} = 最高血中又は血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 消失半減期、AUC_{0-t} = 投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの血中又は血漿中濃度−時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 投与後 0 時間から無限大時間までの血中又は血漿中濃度−時間曲線下面積、eq = [14C]tirzepatide 当量。
注：データは 4 例の平均値（± 標準偏差）。

2.6.4.3.2 反復投与時のトキシコキネティクス

マウス、ラット、ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験で tirzepatide の TK を評価した（表 2.6.4-1）。マウスの TK は、4 週間反復投与毒性試験及び 26 週間がん原性試験で評価した。ラットの TK は、1 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験、並びに 2 年間がん原性試験で評価した。サルの TK は、1 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で評価した。さらに、生殖発生毒性試験の裏付けとして、妊娠ラット及び妊娠ウサギに tirzepatide を投与したときの TK も評価した。

2.6.4.3.2.1 マウスにおける反復投与時のトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.1、8376621 試験、概要表 2.6.7.7-1）

（添付資料 4.2.3.4.2.1、8392063 試験、概要表 2.6.7.10-1）

マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、雌雄の 00178-W（野生型）RasH2 マウスに 1、3 又は 30 mg/kg の用量の tirzepatide を週 2 回皮下投与したときの tirzepatide の TK を評価した（8376621 試験、概要表 2.6.7.7-1）。また 4 週間試験の成績に基づき、26 週間がん原性試験の用量を設定した。26 週間がん原性試験では、雌雄の 00178-W（野生型）マウスに用量 1、3 又は 10 mg/kg の tirzepatide を週 2 回の頻度で皮下投与（合計 52 回投与）したときの tirzepatide の TK を評価した（8392063 試験、概要表 2.6.7.10-1）。

Tirzepatide を皮下投与したときの T_{max} は投与後 4～12 時間であった。4 週間及び 26 週間試験において、tirzepatide の曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量増加に伴ってほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-8）。両試験における tirzepatide の曝露量は雌雄で類似していた。マウスに tirzepatide を週 2 回の頻度で 4 週間又は 26 週間皮下投与したときの、投与 26 日目及び 176 日目における tirzepatide の曝露量は投与 1 日目に比べて高かったが、その差はいずれも 2 倍未満であった。両試験の対照群（溶媒対照）の血漿中濃度はすべて定量下限（15.0 ng/mL）未満であった。マウスの毒性試験では、薬物活性評価は実施しなかったが、26 週間がん原性試験では、すべての

tirzepatide 投与群において試験期間を通して薬理作用に関連した体重低下並びに摂餌量減少が確認された（CTD 第 2.6.6.5.1 項参照）。

表 2.6.4-8 26 週間がん原性試験で 001178-W（野生型）マウスに 1、3 又は 10 mg/kg の tirzepatide を週 2 回皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ

	投与量（mg/kg）					
	1		3		10	
パラメータ	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)
1 日目						
C_{max} (ng/mL)	3500	3880	13500	11400	41100	39900
SD C_{max} (ng/mL)	612	206	624	321	5870	7740
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	109000	102000	359000	332000	1220000	1140000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	11600	4530	12600	7700	39900	41600
176 日目						
C_{max} (ng/mL)	5270	5660	15500	18500	45700	53100
SD C_{max} (ng/mL)	598	417	819	700	6990	2290
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	166000	171000	484000	498000	1520000	1530000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	6280	4310	14600	6350	61200	51500

略語：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 投与間隔における血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差。

注：3 例／性／群／時点とし、C_{max} は血漿中濃度の平均値が最大となった時点おける血漿中濃度の平均値を示した。スパースサンプリング法により血漿中濃度 - 時間曲線を作成し、コンポジット解析により AUC を算出した。

2.6.4.3.2.2 ラットにおける反復投与時のトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.2、8325822 試験、概要表 2.6.7.7-2）

（添付資料 4.2.3.2.3、8337876 試験、概要表 2.6.7.7-3）

2.6.4.3.2.2.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において、雌雄の Sprague Dawley ラットに tirzepatide を週 2 回の頻度で 1 ヵ月又は 6 ヵ月間皮下投与したときの tirzepatide の TK を評価した。投与量は 1 ヵ月間試験（8325822 試験）で 0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg、6 ヵ月間試験（8337876 試験）で 0.5、1.5 又は 3 mg/kg であった。

両試験において、tirzepatide 濃度は概して投与後 24 時間までに最高値に達した。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$）は検討した用量範囲でおおむね用量比例的に増加した（表 2.6.4-9）。ラットにおける tirzepatide の曝露量に性差は認められなかった。Tirzepatide を週 2 回の頻度で最長 6 ヵ月間反復投与したとき、明らかな蓄積は認められなかった。両試験の対照群（溶媒対照）の動物の血漿中濃度はすべて定量下限（15 ng/mL）未満であった。

表 2.6.4-9 Sprague Dawley ラットに 0.5、1.5 又は 3 mg/kg の tirzepatide を週 2 回 6 ヵ月間皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ

	投与量（mg/kg）					
	0.5		1.5		3	
パラメータ	雄 (N = 3)	雌 (N = 3[a])	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)	雄 (N = 3)	雌 (N = 3[a])
1 日目						
C_{max} (ng/mL)	1130	1020	3610	3040	13800	5470
SD C_{max} (ng/mL)	65.1	59.7	625	721	4000	839
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	44400	33800	113000	92600	279000	173000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	1790	1140	8680	4450	17000	10000
176 日目						
C_{max} (ng/mL)	1040	1310	3320	3950	5580	6980
SD C_{max} (ng/mL)	89.5	45.1	605	749	1290	352
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	45600	62300	128000	156000	257000	302000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	2670	2870	7030	7270	11000	12500

略語：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 投与間隔における血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 各時点の動物数、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差。

[a] 3 例／性／群／時点とし、C_{max} は血漿中濃度の平均値が最大となった時点おける血漿中濃度の平均値を示した。スパースサンプリング法により血漿中濃度 - 時間曲線を作成し、コンポジット解析により AUC を算出した。ただし、0.5 及び 3 mg/kg 群の雌では投与 176 日目の投与後 4 時間及び投与前の試料については、外れ値を削除したため（削除したデータは同じ時点に得られた他の雌雄動物データの ± 3 SD の範囲外であった）、N = 2 であった。

2.6.4.3.2.2.2 ラットがん原性試験

（添付資料 4.2.3.4.1.1、8392734 試験、概要表 2.6.7.10-2）

2 年間がん原性試験において、雌雄 Sprague Dawley ラットに 0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg の tirzepatide を週 2 回の頻度で雄は 614 日間、雌は 589 日間皮下投与したときの tirzepatide の TK を評価した（8392734 試験）。

T_{max} は、投与 1 日目では投与後 12 時間、投与 358 日目では投与後 12～24 時間であった。TK を評価したすべての試験日において、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量増加（0.15～1.5 mg/kg）に伴って増加した（表 2.6.4-10）。投与 1 日目及び投与 358 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$ は用量増加にほぼ比例した。すべての用量群及び評価したすべての試験日で、曝露量に性差は認められなかった。雌で 589 日目まで、雄で 614 日目まで tirzepatide への曝露が確認された。Tirzepatide を週 2 回の頻度で、雌で 589 日間、雄で 614 日間反復皮下投与しても、tirzepatide の蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-10 がん原性試験で Sprague Dawley ラットに 0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg の tirzepatide を週 2 回皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ

	投与量（mg/kg）					
	0.15		0.5		1.5	
パラメータ	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)	雄 (N = 3)	雌 (N = 3)
1 日目						
C_{max} (ng/mL)	567	524	1380	1480	5660	4020
SD C_{max} (ng/mL)	53.5	125	367	235	1490	1100
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	13700	14300	42000	44900	157000	135000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	459	772	3210	2490	10700	6050
358 日目						
C_{max} (ng/mL)	341	398	1050	1140	3060	3370
SD C_{max} (ng/mL)	80.9	67.5	175	56.9	294	310
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	16600	18600	49200	53300	130000	159000
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (ng•hr/mL)	894	585	3080	3120	4650	5790

略語：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 投与間隔における血漿中濃度−時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 各時点の動物数、SD = 標準偏差、SEM = 平均値の標準誤差。

注： 3 例／性／群／時点とし、C_{max} は血漿中濃度の平均値が最大となった時点おける血漿中濃度の平均値を示した。スパースサンプリング法により血漿中濃度 - 時間曲線を作成し、コンポジット解析により AUC を算出した。

2.6.4.3.2.2.3 ラット生殖・発生毒性試験

（添付資料 4.2.3.5.1.1、00353430 試験、概要表 2.6.7.12-1）

（添付資料 4.2.3.5.1.2、WIL-353356 試験、概要表 2.6.7.12-2）

（添付資料 4.2.3.5.2.2、WIL-353354 試験、概要表 2.6.7.13-1）

（添付資料 4.2.3.5.3.1、00353460 試験、概要表 2.6.7.14-1）

（添付資料 4.2.3.5.4.2、00353469 試験、概要表 2.6.7.15-1）

Sprague Dawley ラットを用いた雌雄の受胎能に関する試験、胚・胎児発生（embryo fetal development：EFD）に関する試験、出生前及び出生後の発生（PPND）に関する試験及び幼若動物を用いた毒性試験の一部として、tirzepatide の TK を評価した。雄受胎能試験（00353430 試験、概要表 2.6.7.12-1）及び雌受胎能試験（WIL-353356 試験、概要表 2.6.7.12-2）では、ラットに 0.5、1.5 又は 3 mg/kg の tirzepatide を週 2 回の頻度で皮下投与した。EFD 試験では、Sprague Dawley 系妊娠ラットに 0.02、0.1 又は 0.5 mg/kg の tirzepatide を、器官形成期（妊娠 6、10、13 及び 17 日）に合計 4 回皮下投与した（WIL-353354 試験、概要表 2.6.7.13-1）。PPND 試験では、Sprague Dawley 系妊娠ラットに 0.02、0.1 又は 0.25 mg/kg の tirzepatide を、妊娠 6、10、13、17、20 日及び授乳 4、7、11、14、18 日に皮下投与した（00353460 試験）。幼若動物を用いた毒性試験では、幼若 Sprague Dawley ラットに 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg の tirzepatide を分娩後 21 日目（Postnatal day 21：PND 21）から PND 84 まで 3 日に 1 回皮下投与した（00353469 試験）。

Tirzepatide 投与群の動物では、血漿中 tirzepatide 濃度は概して投与後 12 時間までに最高値に達した。すべての試験において、tirzepatide 曝露量は検討した用量範囲でおおむね用量比例的に増加したが、例外として、EFD 試験では、曝露量に明確な用量比例性は認められなかった（表

2.6.4-11）。PPND 試験では、各用量群の妊娠 6 日と授乳 4 日の血漿中 tirzepatide 濃度はおおむね同程度であり、反復投与による蓄積は認められなかった（概要表 2.6.7.14-1）。幼若ラットにおける tirzepatide の曝露量に性差はなく、反復投与による tirzepatide の蓄積は認められなかった（概要表 2.6.7.15-1）。全試験を通して、対照群（溶媒対照）の動物の血漿中 tirzepatide 濃度はすべて定量下限（15 ng/mL）未満であった。

表 2.6.4-11　Sprague Dawley 妊娠ラットに 0.02、0.1 又は 0.5 mg/kg の tirzepatide を妊娠 6 日から週 2 回の頻度で皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ

	投与量（mg/kg）					
	0.02[a]（N = 4）		0.1（N = 3）		0.5（N = 4）	
パラメータ	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
妊娠 6 日						
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	8570	1220	53200	12700
C_{max} (ng/mL)	26.2	NA	329	66.9	1740	331
妊娠 17 日						
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	821	393	4010	1490	35800	3650
C_{max} (ng/mL)	52.2	17.0	174	46.6	1480	287

略語：$AUC_{0\text{-last}}$ = 投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数、NA = 該当なし、SD = 標準偏差。

a. 妊娠 6 日は N = 2。妊娠 6 日の 0.02 mg/kg 群の 4 例のうち、2 例は外れ値のため解析から除外した。残りの 2 例では妊娠 6 日の多くの測定時点で定量下限未満であったため AUC を算出しなかった。

2.6.4.3.2.3　ウサギにおける反復投与時のトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.5.2.4、WIL-353355 試験、概要表 2.6.7.13-2）

ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験において、ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギの器官形成期（妊娠 7 日及び妊娠 14 日）に、0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg の tirzepatide を皮下投与したときの tirzepatide の TK を評価した（WIL-353355 試験）。

Tirzepatide 投与群における妊娠 7 日及び妊娠 14 日の T_{max} は 24～48 時間であった。Tirzepatide の曝露量は検討した用量範囲において、おおむね用量比例的に増加した（表 2.6.4-12）。すべての用量において、妊娠 7 日及び妊娠 14 日の曝露量は類似しており、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。対照群（溶媒対照）の動物の血漿中 tirzepatide 濃度はすべて定量下限（15 ng/mL）未満であった。

表 2.6.4-12 ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギに用量 0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg の tirzepatide を妊娠 7 日及び妊娠 14 日に皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ（平均値 ± 標準偏差）

	投与量（mg/kg）					
	0.01 (N = 4)		0.03 (N = 3～4)		0.1 (N = 4)	
パラメータ	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
妊娠 7 日						
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/mL)	3220	334	14000	959	55500	3360
C_{max} (ng/mL)	54.3	8.91	192	6.85	632	69.7
妊娠 14 日						
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/mL)	3560	450	14700	2450	56400	2380
C_{max} (ng/mL)	46.6	2.92	159	37.0	567	14.2

略語：$AUC_{0\text{-}168hr}$ = 投与間隔における血漿中濃度−時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数、SD = 標準偏差。

2.6.4.3.2.4 サルにおける反復投与時のトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.4、8325823 試験、概要表 2.6.7.7-4）

（添付資料 4.2.3.2.5、8336517 試験、概要表 2.6.7.7-5）

雌雄のカニクイザルに 0.05、0.15 又は 0.5 mg/kg の tirzepatide を週 1 回の頻度で約 1 及び 6 ヵ月間皮下投与したときの tirzepatide の TK を評価した（8325823 試験及び 8336517 試験）。

Tirzepatide の T_{max} はおおむね 24 時間以内であった。両試験で tirzepatide の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$）は用量増加に伴ってほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-13）。サルにおける tirzepatide の曝露量に性差は認められなかった。週 1 回の頻度で最長 6 ヵ月間反復投与したとき、tirzepatide の明らかな蓄積は認められなかった。1 ヵ月間試験の 29 日目の動物 1 例を除いて、対照群の動物の血漿中濃度はすべて定量下限（15 ng/mL）未満であった。

表 2.6.4-13 サルに用量 0.05、0.15 又は 0.5 mg/kg の tirzepatide を週 1 回 6 ヵ月間にわたり皮下投与したときの tirzepatide のトキシコキネティクスパラメータ

	投与量（mg/kg）					
	0.05		0.15		0.5	
パラメータ	雄 (N = 4)	雌 (N = 4)	雄 (N = 4)	雌 (N = 4)	雄 (N = 7)	雌 (N = 7)
1 日目						
C_{max} 平均値 (ng/mL)	306	336	1140	1070	4590	4800
C_{max} SD (ng/mL)	21.1	84.6	214	85.8	995	615
$AUC_{0\text{-}168hr}$ 平均値 (ng•hr/mL)	26200	28300	91100	86500	333000	340000
$AUC_{0\text{-}168hr}$ SD (ng•hr/mL)	2370	4420	11100	10200	45200	27700
176 日目						
C_{max} 平均値 (ng/mL)	389	438	1340	1210	4190	4580
C_{max} SD (ng/mL)	15.0	128	250	42.4	605	1030
$AUC_{0\text{-}168hr}$ 平均値 (ng•hr/mL)	34000	34100	121000	102000	342000	331000
$AUC_{0\text{-}168hr}$ SD (ng•hr/mL)	3540	19300	18300	11200	19000	62000

略語：$AUC_{0\text{-}168hr}$ = 投与間隔における血漿中濃度−時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数、SD = 標準偏差。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

（添付資料 4.2.2.5.1、8404127 試験、概要表 2.6.5.5-1 及び 2.6.5.5-2）

雄 Sprague Dawley ラット（白色）及び雄 Long Evans ラット（有色）に[^{14}C]tirzepatide を 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの tirzepatide の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）法により評価した（8404127 試験）。雄有色ラットにおける主な組織中の PK パラメータを表 2.6.4-14 に示す（有色ラットの他の組織及び白色ラットの組織の PK パラメータは、概要表 2.6.5.5-1 及び 2.6.5.5-2 を参照）。

有色ラットに tirzepatide を皮下投与したときの組織中放射能濃度は、皮下投与部位で最も高く、次いで腎臓、盲腸、膀胱、椎間靭帯、動脈壁、肺、肝臓の順であった。組織中最高放射能濃度は投与後 12～48 時間に認められた。多くの組織では、組織中放射能濃度は最高値に達した後、経時的に減少し、投与後 336 時間までに定量下限未満となったが、投与部位、動脈壁及び椎間靭帯では投与後 672 時間まで放射能濃度が測定可能であった。Tirzepatide 又は tirzepatide 由来放射能がラットの脳内で検出された。有色ブドウ膜及び有色皮膚への分布から、[^{14}C]tirzepatide 関連放射能はメラニン含有組織に分布するが、その濃度は経時的に減少したことから、[^{14}C]tirzepatide 関連放射能のメラニンへの結合は可逆的であることが示唆された。

表 2.6.4-14　雄有色ラットに [^{14}C]tirzepatide を 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの組織中薬物動態パラメータ

生体試料又は組織	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng-eq•hr/g)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng-eq•hr/g)	C_{max} (ng-eq/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
動脈壁	264949	NC	4710	12	NC
血液	249473	251847	7430	12	30.6
骨	7823	9884	248	12	40.7
脳	6044	7045	105	12	28.8
盲腸	269421	272548	5220	48	25.0
投与部位	21155752	21170570	202000	1.0	88.5
ブドウ膜	171232	181844	3040	12	147
脂肪（腹部）	14263	16636	297	12	28.7
脂肪（褐色）	85333	92439	1550	12	53.1
椎間靭帯	389908	422161	4830	12	246
腎臓	1449494	1461997	11600	48	46.6
肝臓	272516	277770	4530	12	27.4
肺	194817	197845	4590	12	32.5
膵臓	104393	108146	2070	12	34.7
皮膚（有色）	96869	102938	1360	24	42.6
胃	91268	93473	2220	12	32.9
膀胱	303046	310937	5150	48	30.7

略語：AUC = 投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点（t）又は無限大時間（∞）までの組織中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高組織中濃度、NC = 算出せず、T_{max} = 最高組織中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 消失半減期。

2.6.4.4.2　タンパク結合

（添付資料 4.2.2.3.1、LY3298176-fu 試験、概要表 2.6.5.6-1）

ラット及びサル血漿を用いて、蛍光偏光法により tirzepatide の血漿タンパク結合率を測定した（LY3298176-fu 試験）。Tirzepatide は自家蛍光を発しないため、蛍光標識体を用いた。*N*-又は *C*-末端を蛍光標識した tirzepatide を用いて血漿タンパク結合率を検討した結果、これらの標識体の血漿中タンパク結合率が同等であったことから、アルブミンとの相互作用は tirzepatide のペプチド骨格の標識位置に依存しないことが示された。一定濃度（0.05 μM）の蛍光標識 tirzepatide の存在下で、ラット血清アルブミン、ラット血漿、サル血清アルブミン又はサル血漿について、それぞれタンパク濃度（0.120～200 μM）の範囲でタンパク結合率を測定した（概要表 2.6.5.6-1）。血漿中での蛍光標識 tirzepatide のタンパク結合はアルブミンに対する結合と考えられるため、アルブミン結合の解離定数（K_d）及び血漿中のアルブミン濃度からラット又はサル血漿中での非結合型分率（Fu）を算出し、血漿中での蛍光標識 tirzepatide のタンパク結合率を求めた。サル血漿での tirzepatide のタンパク結合率は高く（99.15%）、ラット血漿でのタンパク結合率はこれよりわずかに低かった（97.70%）（ヒト血漿タンパク結合率の結果は、CTD 第 2.7.2.2.1.1 項参照）。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　In Vitro 代謝

動物の生体試料を用いた in vitro 代謝試験は実施しなかった。ヒト生体試料を用いて実施した試験については、CTD 第 2.7.2.2.1 項を参照のこと。

2.6.4.5.2　In Vivo 代謝

（添付資料 4.2.2.4.1、8404-127ME 試験、概要表 2.6.5.9-1）

（添付資料 4.2.2.4.2、8404128ME 試験、概要表 2.6.5.9-2）

[^{14}C]tirzepatide を無処置ラット及び BDC 処置ラットに 3 mg/kg の用量で（8404-127ME 試験）、又は無処置サルに 0.5 mg/kg の用量で（8404128ME 試験）単回皮下投与した後の tirzepatide の in vivo 代謝を評価した。ラット及びサルの生体試料中で検出された未変化体及び代謝物を表 2.6.4-15 に示す。また特定された 6 種類の血漿中代謝物を図 2.6.4-2 に、推定される tirzepatide の主要代謝経路を図 2.6.4-3 に示す。ラット及びサルの各測定時点の血漿、並びに AUC プール血漿中の放射能の大部分は未変化体であった（表 2.6.4-16）。

表 2.6.4-15 ラット及びサルの血漿、尿、胆汁及び糞中で検出された tirzepatide 代謝物

	ラット				サル		
代謝物 ID	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	糞
Tirzepatide	X	-	-	-	X	-	-
M1	X	-	X	-	X	-	-
M2	X	-	-	-	X	-	-
M3	X	-	-	-	X	-	-
M4	X	-	-	-	X	-	-
M5	-	-	X	-	-	X	X
M6	-	-	X	-	-	-	-
M7	-	-	X	-	-	-	-
M8	-	-	X	-	-	-	-
M9	-	-	X	-	-	-	-
M10	-	-	X	-	-	-	-
M11	-	X	-	-	-	X	X
M12	-	X	-	X	-	X	X
M13	X	-	-	-	X	-	-
M14	-	-	-	-	X	-	-
M15	-	-	-	-	-	X	-
M16	-	-	-	-	-	X	-

略語：X＝該当する生体試料中に代謝物が検出された、M＝代謝物、-＝該当する生体試料中に代謝物が検出されなかった。

表 2.6.4-16 ラット及びサルに[^{14}C]tirzepatide を単回皮下投与したときの tirzepatide 及び代謝物の血漿中濃度

動物種	投与量 (mg/kg)	定量対象物質	ng-eq/g[a]						
			AUC プール[b]	3 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	168 hr
ラット	3	tirzepatide	1971	8878	5988	1355	403	87	6
		M1 + M13[c]	65	25	73	167	152	67	12
		M2	127	174	237	132	95	42	6
		M3	255	608	491	241	121	51	8
		M4[d]	287	446	582	424	197	58	6
			AUC プール[b]	4 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	240 hr
サル	0.5	tirzepatide	1300	3420	3930	2920	2090	1200	302
		M1 + M13[c]	93.1	NQ	58.7	108	111	107	108
		M2	26.9	NQ	29.3	31.0	35.9	31.3	22.0
		M3	118	32.8	34.2	81.3	98.7	121	88.6
		M4 + M14[d]	115	152	186	228	138	110	36.2

略語：M＝代謝物、AUC＝曲線下面積、LC/MS＝液体クロマトグラフィー質量分析、NQ＝定量不能（ピーク高さ 10 cpm 未満）。

a 抽出回収率で補正した後の各代謝物の血漿中濃度（ng-eq/g）。

b ラットは 0～168 時間、サルは 0～336 時間における各測定時点の血漿サンプルをプールした試料を測定した。

c 二次 LC/MS による単離物のラジオプロファイルから、2 種類の主要成分を含む画分であることが示された。二次ラジオプロファイルに基づく M1 及び M13 の分布は類似していた。

d 二次 LC/MS により単離した M4 のラジオプロファイルから、その単離画分には、最初のラジオプロファイルにおいてテーリングピークとして溶出した未変化体を含む可能性が示された。したがって、未変化体の血漿中濃度はピークテーリングのため、やや過小評価されている可能性がある。

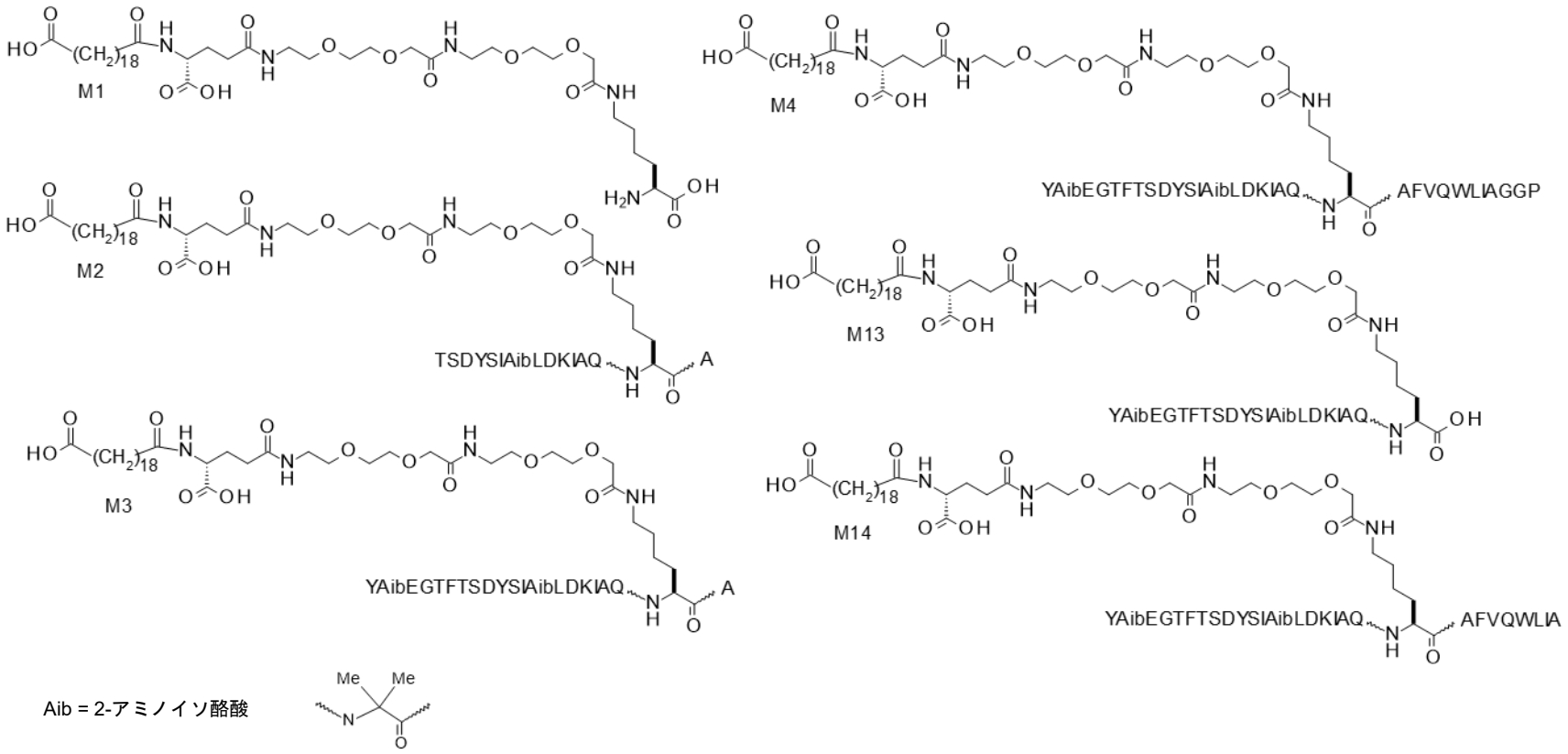


図 2.6.4-2　ラット及びサル血漿中の tirzepatide の代謝物

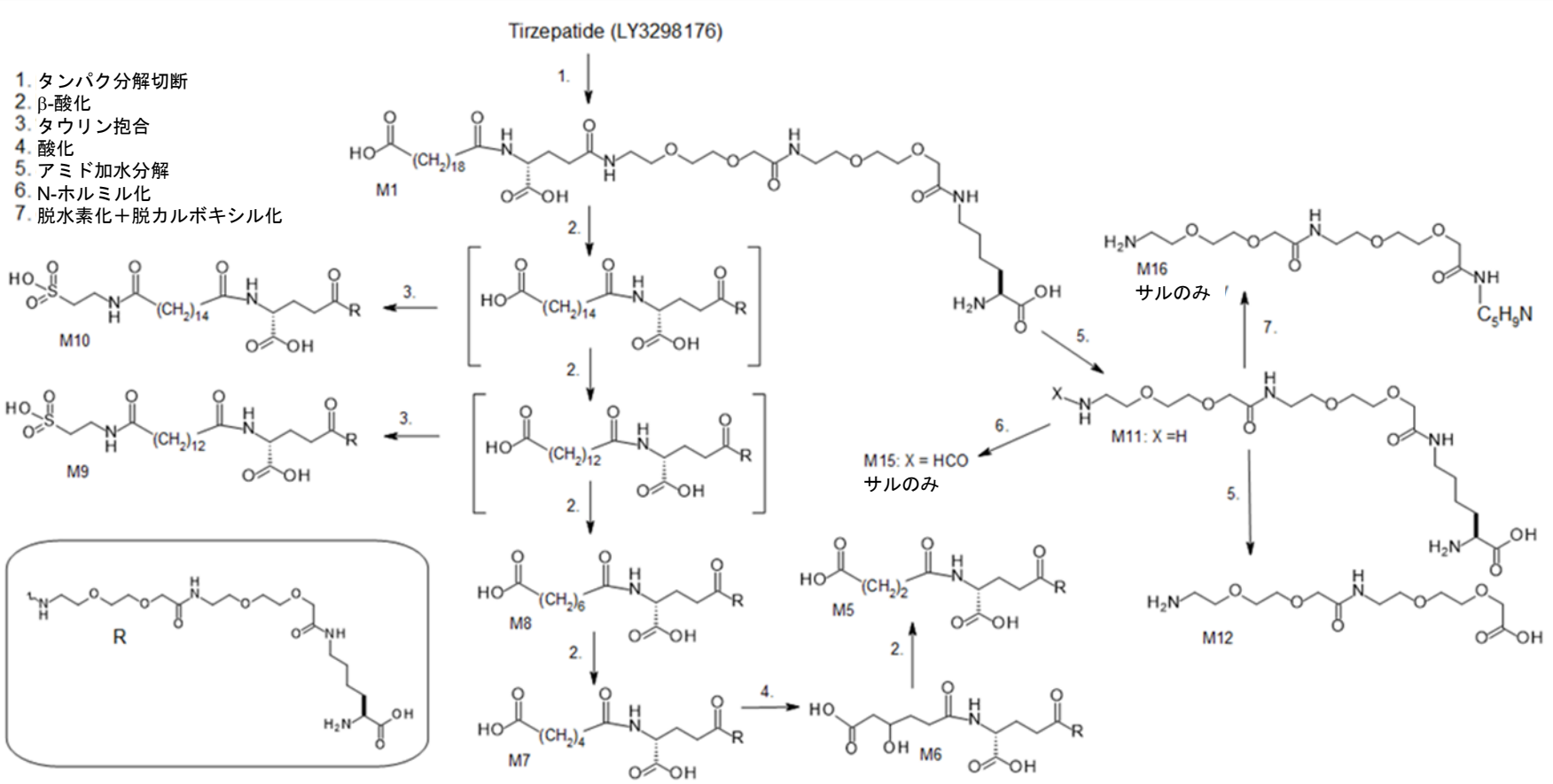


図 2.6.4-3　ラット及びサルにおける tirzepatide の推定代謝経路

2.6.4.5.2.1　ラットにおける代謝

（添付資料 4.2.2.4.1、8404-127ME 試験、概要表 2.6.5.9-1）

LC/MS 法により、ラットの血漿、尿、糞及び胆汁中で tirzepatide 及び 13 種類の代謝物が定量・特定された（8404-127ME 試験）。ラットの $AUC_{0\text{-}168hr}$ プール血漿中の主要成分は tirzepatide であり、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解により生じる 5 種類の微量代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M13）が特定された（図 2.6.4-2）。$AUC_{0\text{-}168hr}$ プール血漿中で総放射能の 10%超を占める代謝物はなかった。Tirzepatide は代謝により消失し、糞、胆汁及び尿中に未変化体は認められなかった。排泄物中に 9 種類の代謝物（M1、M5～M12）が検出され、特定された。これらの代謝物は、2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）酢酸［2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy) acetic acid：AEEA］結合リジン部位でのペプチド骨格分解、C20 二塩基脂肪酸部分のβ-酸化（C4、C6、C8、C14 及び C16 アシル鎖長への分解）及びタウリン抱合（あり又はなし）、並びにリンカー領域のアミド加水分解などを介して生成された（図 2.6.4-3）。

2.6.4.5.2.2　サルにおける代謝

（添付資料 4.2.2.4.2、8404128ME 試験、概要表 2.6.5.9-2）

LC/MS 法により、サルの血漿、尿及び糞中で tirzepatide 及び 11 種類の代謝物が定量・特定された（8404128ME 試験）。サルの $AUC_{0\text{-}336hr}$ プール血漿中の主要成分は tirzepatide であり、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解により生じる 6 種類の微量代謝物（M1～M4、M13、M14）が特定された（図 2.6.4-2）。$AUC_{0\text{-}336hr}$ プール血漿中で総放射能の 10%超を占める代謝物はなかった。Tirzepatide は代謝により消失し、尿及び糞中に未変化体は認められなかった。排泄物中に合計 5 種類の代謝物（M5、M11、M12、M15、M16）が検出され、特定された。これらの代謝物は、AEEA 結合リジン部位でのペプチド骨格分解、C20 二塩基脂肪酸部分のβ-酸化（C4 アシル鎖長への分解）及びリンカー領域のアミド加水分解などを介して生成された（図 2.6.4-3）。

2.6.4.6　排泄

Tirzepatide 及びその代謝物の排泄経路を明らかにするため、ラット及びサルに[^{14}C]tirzepatide を単回皮下投与する排泄試験を実施した。

2.6.4.6.1　ラットにおける排泄

（添付資料 4.2.2.5.1、8404127 試験、概要表 2.6.5.13-1 及び 2.6.5.13-2）

無処置及び BDC 処置 Sprague Dawley 雄ラットに[^{14}C]tirzepatide を 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの排泄プロファイルを評価した（8404127 試験）。無処置ラット及び BDC 処置ラットにおいて、[^{14}C]tirzepatide 由来放射能（以下、放射能）は緩徐に排泄され、投与後 336 時間まで放射能が測定可能であったが、投与した放射能の約 92%が投与後 120 時間までに回収された（概要表 2.6.5.13-2）。無処置ラットでは尿及び糞中への放射能の排泄量は同程度であり、BDC 処置ラットでは尿及び胆汁中への放射能の排泄量は同程度であった（表 2.6.4-17）。

表 2.6.4-17 雄ラットに用量 3 mg/kg の[14C]tirzepatide を単回皮下投与したときの放射能の累積排泄率

排泄経路	無処置ラット N = 4 %	胆管カニュレーション処置ラット N = 4 %
尿	45.0 ± 2.3	47.9 ± 3.1
糞	47.1 ± 0.8	7.49 ± 3.13
胆汁	NA	47.1 ± 3.6
合計 [a]	112 ± 2	110 ± 1

略語：BDC = 胆管カニュレーション、N = 動物数、NA = 該当なし。
[a] 合計には、ケージすすぎ液、ケージ洗浄液、ケージ拭き取り、尿拭き取り、糞拭き取り、揮発性物質、呼気、呼気バックアップ、屍体も含まれ、BDC 処置ラットの場合は胆管カニューレ及びジャケットすすぎ液も含まれる。
注：値は平均値±標準偏差。試料採取時間は無処置ラット及び BDC 処置ラット共に 0～336 時間であった。

2.6.4.6.2 サルにおける排泄

（添付資料 4.2.2.5.2、8404128 試験、概要表 2.6.5.13-1）

雄カニクイザルに[14C]tirzepatide を 0.5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの排泄プロファイルを評価した（8404128 試験）。[14C]tirzepatide 由来放射能（以下、放射能）は緩徐に排泄され、投与後 672 時間まで放射能が測定可能であったが、投与した放射能の約 80%が投与後 240 時間までに回収された（概要表 2.6.5.13-1）。投与した放射能の多くは尿中に回収され（約 49%）、これよりやや少ない量が糞中に回収された（約 35%）（表 2.6.4-18）。放射能の主な排泄経路は尿中であり、次いで糞中であった。

表 2.6.4-18 雄サルに用量 0.5 mg/kg の[14C]tirzepatide を単回皮下投与したときの放射能の累積排泄率

排泄経路	サル N = 4 %
尿	49.4 ± 4.6
糞	35.0 ± 2.5
合計 [a]	97.2 ± 1.8

略語：N = 動物数。
[a] 合計には、ケージすすぎ液、ケージ洗浄液、ケージ拭き取り、ケージ残渣及び尿拭き取りも含まれる。
注：値は平均値±標準偏差。サルでの試料採取時間は 0～672 時間であった。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

動物を用いた tirzepatide の薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

非臨床疾患モデルを用いた tirzepatide の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット、ウサギ及びサルに tirzepatide を単回投与したときの PK、並びにマウス、ラット、ウサギ及びサルに反復投与したときの TK を評価した。TK における tirzepatide 濃度の測定にはバリデ

ートされた LC/MS 法を用いた。サルに tirzepatide を単回皮下投与したときの T_{max} は 8 時間、$t_{1/2}$ は約 55 時間であった。サルに tirzepatide を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは、静脈内投与時の約 83%であった。Tirzepatide を反復投与したときの曝露量（AUC_{0-t} 及び C_{max}）は、いずれの動物種においても、概して用量増加に伴って増加し、おおむね用量比例性が認められた。Tirzepatide を反復投与したときの T_{max} は、ラットで 4～24 時間、サルで 9.33～24 時間であった。いずれの動物種でも、tirzepatide の血漿中濃度及び TK に明らかな性差は認められなかった。マウス及びラットに tirzepatide を週 2 回又はサルに週 1 回の頻度で最長 6 ヵ月間皮下投与したとき、tirzepatide の蓄積は認められなかった。定性的薬物活性分析の結果から、毒性試験の投与期間を通して、tirzepatide 投与動物で血中に活性薬物が存在することが示された。TK データから、毒性試験のすべての動物種で tirzepatide への十分な曝露が得られたことが確認された。

ラットに[^{14}C]tirzepatide を皮下投与したとき、[^{14}C]tirzepatide 由来放射能は組織に広範に分布した。有色ラットでは大部分の組織で投与後 168 時間まで放射能が検出可能であり、投与後 336 時間までに定量下限未満となったが、例外として、動脈壁、投与部位及び椎間靭帯では、投与後 672 時間まで放射能濃度が測定可能であった。[^{14}C]tirzepatide 由来放射能は有色ブドウ膜及び有色皮膚に分布したが、メラニンへの結合は可逆的であった。Tirzepatide の血漿アルブミンへの結合率は高く、サルで 99.15%、ラットで 97.70%であった。

ラット、サル及びヒトを用いた[^{14}C]tirzepatide の排泄／マスバランス及び代謝試験において、血漿中総放射能の 10%超を占める代謝物は認められなかった。ヒト血漿中の tirzepatide の代謝物（CTD 第 2.7.2.2.2.3 項）がすべて、ラット及びサルの血漿中で特定された。排泄試験から、ラット及びサルに tirzepatide を皮下投与したとき、腎臓及び肝胆道系経路の両方を介して排泄されることが示された。ラット及びサルの排泄物中に未変化体が検出されなかったことから、tirzepatide は代謝により消失することが示された。ヒトに[^{14}C]tirzepatide を皮下投与したときにも同様の排泄プロファイルが認められた（I8F-MC-GPHX 試験、CTD 第 2.7.2.2.2.3 項参照）。ラット及びサルでの tirzepatide の消失に寄与する主な代謝経路は、一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 二塩基脂肪酸部分のβ-酸化及びアミド加水分解であった。

以上より、ラット及びサルにおける tirzepatide の体内動態は同様であった。ラット及びサルを用いた tirzepatide の薬物動態試験成績から、毒性試験でこれらの動物種を使用したことの妥当性が確認された。

2.6.4.10　図表

表及び図は該当する項に提示する。

2.6.4.11　参考文献

Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;Dec,18:3-14.

マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 5mg アテオス
マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 10mg アテオス
マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス
マンジャロ皮下注 15mg アテオス

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports 2
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 3
2.6.5.4 Absorption After Repeated Doses 6
2.6.5.5 Organ Distribution 7
2.6.5.6 Plasma Protein Binding 13
2.6.5.7 Placental Transfer 14
2.6.5.8 Other Distribution Studies 14
2.6.5.9 Metabolism In Vivo 15
2.6.5.10 Metabolism In Vitro 17
2.6.5.11 Proposed Metabolic Pathways for Tirzepatide in Rat and Monkey 18
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 19
2.6.5.13 Excretion 20
2.6.5.14 Drug-Drug Interactions 23
2.6.5.15 Other Pharmacokinetics Studies 23

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Table 2.6.5.1–1. Overview of Pharmacokinetics Studies

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID
Absorption				
Single dose PK	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8404127 (4.2.2.5.1)
Single dose PK	New Zealand Rabbit	SC	[redacted]	8332485 (4.2.2.2.1)
Single dose PK	Cynomolgus Monkey	IV, SC	[redacted]	8301451 LO PK (4.2.2.2.2)
Single dose PK	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	8404128 (4.2.2.5.2)
Distribution				
QWBA	Long Evans Rat, Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8404127 (4.2.2.5.1)
Protein binding	In vitro: rat, monkey, human	NA	Eli Lilly and Company	LY3298176-fu (4.2.2.3.1)
Metabolism				
Metabolism, in vivo ^{14}C	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8404-127ME (4.2.2.4.1)
Metabolism, in vivo ^{14}C	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	8404128ME (4.2.2.4.2)
Excretion				
Single dose excretion	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8404127 (4.2.2.5.1)
Single dose excretion	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	8404128 (4.2.2.5.2)
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Not applicable				
Other Studies				
Not applicable				

Abbreviations: IV = intravenous, NA = not applicable; PK = pharmacokinetics, QWBA = quantitative whole-body autoradiography, SC = subcutaneous.

2.6.5.2. Analytical Methods and Validation Reports

See Section 2.6.4, Pharmacokinetics Written Summary.

2.6.5.3. Absorption after Single Dose Administration

Table 2.6.5.3–1. Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Rat and Monkey Following Administration of [^{14}C]Tirzepatide

Document ID:	8404127			8404128		
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley			Monkey/Cynomolgus		
Sex/Number of animals:	Male/3/time point			Male/4/time point		
Feeding condition:	Fed			Fed		
Vehicle/Formulation:	10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution			10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution		
Salt Form:	NA			NA		
Isomeric/Racemic mixture (if applicable):	NA			NA		
Radionuclide:	^{14}C			^{14}C		
Sample:	Plasma/Blood			Plasma/Blood		
Assay:	LC-MS and LSC			LC-MS and LSC		
Dose:	3 mg/kg (133 µCi/kg)			0.5 mg/kg (20 µCi/kg)		
Route:	Subcutaneous			Subcutaneous		
	PK Parameters[a]			Mean PK Parameters ± SD		
	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	Plasma	^{14}C Blood	^{14}C Plasma	Plasma
C_{max} (ng-eq/g or ng/mL)	8340	16300	19600	2830 ±250	5160 ±650	6410 ±520
AUC_{0-t} (ng-eq•hr/g or ng•hr/mL)	284000	551000	477000	378000 ±20000	649000 ±41000	541000 ±27000
$AUC_{0-\infty}$ (ng-eq•hr/g or ng•hr/mL)	285000	551000	478000	381000 ±21000	654000 ±43000	549000 ±28000
T_{max} (hr)	6.00	6.00	6.00	15.0±6.0	18.0±6.9	15.0±6.0
$t_{1/2}$ (hr)	57.2	25.6	9.03	101±16	103±13	56.3±2.7

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from zero to last time point; $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration-time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; eq = equivalents [^{14}C]LY3298176; hr = hour; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}.

a Rat PK parameters were generated from a composite analysis from sparse sampling to enable a complete plasma profile in the rat. PK parameters were calculated using mean plasma concentration (3animals/time point).

Table 2.6.5.3–2. Absorption After a Single Dose in Rabbit

Study Title: Pharmacokinetics of LY3298176 in Female New Zealand White Rabbits Following a Single Subcutaneous Dose of 0.3 mg/kg LY3298176	
Sample: Plasma	Document ID: 8332485
Analyte: Tirzepatide	
Species / Strain: Rabbit / New Zealand White	Vehicle / Formulation: 10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, 0.02% Polysorbate 80, pH 7.0 / Solution
Sex / Number of animals: Female / 3 animals/time point	Route: Subcutaneous
Feeding condition: Fed	Dose: 0.3 mg/kg
	Assay: LC-MS

	Mean PK parameters ± SD
C_{max} (ng/mL)	3300 ± 510
$AUC_{0\text{-}336hr}$ (ng•hr/mL)	296000 ± NC
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/mL)	279000 ± 20000
T_{max} (hr)	24 ± 0.0
CL/F (mL/hr/kg)	1.02 ± 0.05
$t_{1/2}$ (hr)	44.9 ± 2.35

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; CL/F = clearance/bioavailability; C_{max} = maximum observed concentration; hr = hour; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; SD = standard deviation; T_{max} = time to C_{max}.

Table 2.6.5.3–3. Absorption After a Single Dose in Monkey

Study Title: Pharmacokinetics of LSN3298176 in Cynomolgus Monkeys after a Single Intravenous or Subcutaneous Administration of LSN3298176		
Sample: Plasma		Document ID: 8301451 LO PK
Analyte: Tirzepatide	Vehicle / Formulation: 20mM Citrate Buffer, pH 7.0 / Solution	
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus	Route: Intravenous, Subcutaneous	
Sex / Number of animals: Male/ 2/ group/time point	Dose: 0.2 mg/kg	
Feeding condition: Fasted	Assay: LC-MS	
	Mean PK parameters	
Route	Intravenous	Subcutaneous
C_{max} (ng/mL)	6410	3090
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	333000	276000
T_{max} (hr)	NA	8
CL or CL/F (mL/hr/kg)	0.61	0.73
$t_{1/2}$ (hr)	56	55

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; CL = clearance; CL/F = clearance/bioavailability; C_{max} = maximum observed concentration; hr = hour; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; NA = not appliable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}.

2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses

See Section 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.

2.6.5.5. Organ Distribution

Table 2.6.5.5–1. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male)

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [14C]LY3298176 in Male Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [14C]LY3298176 in Male Long Evans and Male Sprague Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Dose of [14C]LY3298176 (PK/Excretion/QWBA Sections)

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley
Radionuclide: ^{14}C
Document ID: 8404127
Sex/Number of animals: Male/1/time point
Specific activity: 44.3 µCi/mg
Feeding condition: Fed
Sampling time: 1, 6, 12, 24, 96, and 168 hr
Vehicle / Formulation: 10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2 / Solution
Dose: 3 mg/kg
Salt Form: NA
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Route: Subcutaneous
Assay: QWBA

	Nonpigmented Rat Data		
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)
Adrenal gland (s)	91976	1510	12.0
Arterial wall	305938	4750	24.0
Blood (QWBA)	269240	5500	12.0
Bone	8611	150	6.00
Bone marrow	146915	1790	24.0
Brain (whole)	1937	94.9	12.0
Brain cerebellum	2342	120	24.0
Brain cerebrum	2061	102	12.0
Brain choroid plexus	42252	896	6.00
Brain medulla	1495	70.2	6.00
Brain olfactory lobe	9939	138	12.0
Bulbo-urethral gland	196645	2350	6.00
Cecum	159851	2100	6.00
Diaphragm	51779	731	24.0
Dose site	19578200	201000	24.0
Epididymis	100007	1580	12.0

(continued)

Table 2.6.5.5–1. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male) (Continued)

	Nonpigmented Rat Data (continued)		
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)
Esophagus	113849	1780	24.0
Exorbital lacrimal gland	100913	1240	12.0
Eye lens	318	53	24.0
Eye uveal tract	113105	1710	12.0
Eye vitreous humor	18179	179	24.0
Eye(s)	24150	303	24.0
Fascia	102736	1500	24.0
Fat (abdominal)	20104	296	12.0
Fat (brown)	145867	1500	24.0
Harderian gland	84385	907	12.0
Intervertebral ligament(s)	313412	4660	24.0
Intra-orbital lacrimal gland	81745	973	12.0
Kidney cortex	1582222	18400	24.0
Kidney medulla	733856	6590	96.0
Kidney(s)	1484995	16700	24.0
Large intestine	142232	1780	12.0
Liver	285586	4840	24.0
Lung(s)	195410	3940	6.00
Lymph node(s)	173788	2370	24.0
Muscle	29441	367	24.0
Myocardium	113798	1820	12.0
Nasal turbinates	41439	540	6.00
Pancreas	101190	1370	12.0
Pituitary gland	103304	1290	12.0
Plasma (QWBA)	568981	12100	12.0
Preputial gland	61904	911	12.0
Prostate gland	107681	1840	24.0
Salivary gland(s)	106358	1150	12.0
Seminal vesicle(s)	12469	167	24.0

(continued)

Table 2.6.5.5–1. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male) (Concluded)

	Nonpigmented Rat Data (concluded)		
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)
Skin (nonpigmented)	55552	690	24.0
Small intestine	120964	2240	12.0
Spinal cord	2063	103	6.00
Spleen	142382	1800	12.0
Stomach	83246	1260	24.0
Testis(es)	104222	1060	24.0
Thymus	50984	550	24.0
Thyroid	132134	1710	24.0
Urinary bladder	713063	12200	6.00

Abbreviations: AUC= area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum tissue or organ concentration; eq = equivalents; hr = hour; ; NA = not appliable; QWBA = quantitative whole body autoradiography; T_{max}= time to C_{max}.

Table 2.6.5.5–2. Organ Distribution: QWBA (Long Evans Rat, Male)

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [14C]LY3298176 in Male Sprague Dawley Rats, and Distribution of Radioactivity Associated with [14C]LY3298176 in Male Long Evans and Male Sprague Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Dose of [14C]LY3298176 (PK/Excretion/QWBA Sections)

Species/Strain: Rat/Long Evans
Radionuclide: ^{14}C
Document ID: 8404127
Sex/Number of animals: Male/1/time point
Specific activity: 44.3 µCi/mg
Feeding condition: Fed
Sampling time: 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 504, and 672hr
Vehicle / Formulation: 10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2 / Solution
Dose: 3 mg/kg
Salt Form: NA
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Route: Subcutaneous
Assay: QWBA

	Pigmented Rat Data				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Adrenal gland (s)	100777	115021	2230	12.0	63.7
Arterial wall	264949	NC	4710	12.0	NC
Blood (QWBA)	249473	251847	7430	12.0	30.6
Bone	7823	9884	248	12.0	40.7
Bone marrow	121482	126794	2350	12.0	36.8
Brain	6044	7045	105	12.0	28.8
Brain cerebellum	5587	6794	126	12.0	27.3
Brain cerebrum	6669	7644	101	12.0	25.8
Brain choroid plexus	37244	38695	1450	12.0	19.1
Brain medulla	2586	3629 [a]	72.3	12.0	25.5
Brain olfactory lobe	11449	13365	223	48.0	23.9
Bulbo-urethral gland	184137	186888	2610	24.0	23.3
Cecum	269421	272548	5220	48.0	25.0
Diaphragm	84242	86903	1340	48.0	31.2
Dose site	21155752	21170570	202000	1.00	88.5
Epididymis	122442	125012	1290	24.0	58.4

(continued)

Table 2.6.5.5–2. Organ Distribution: QWBA (Long Evans Rat, Male) (Continued)

	Pigmented Rat Data (continued)				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Esophagus	114019	116084	2100	24.0	28.4
Exorbital lacrimal gland	85363	92518	1180	12.0	42.8
Eye lens	7010	12046 [a]	167	48.0	44.3
Eye uveal tract	171232	181844	3040	12.0	147
Eye vitreous humor	24113	25817	260	48.0	42.3
Eye(s)	35341	39865	469	12.0	52.4
Fascia	139628	146096	3110	12.0	36.2
Fat (abdominal)	14263	16636	297	12.0	28.7
Fat (brown)	85333	92439	1550	12.0	53.1
Harderian gland	113810	116046	917	48.0	62.7
Intervertebral ligament(s)	389908	422161	4830	12.0	246
Intra-orbital lacrimal gland	97717	109539	1220	24.0	50.3
Kidney cortex	1583595	1585519	13100	24.0	52.7
Kidney medulla	517828	544900	6680	48.0	37.3
Kidney(s)	1449494	1461997	11600	48.0	46.6
Large intestine	166287	172117	2100	12.0	32.9
Liver	272516	277770	4530	12.0	27.4
Lung(s)	194817	197845	4590	12.0	32.5
Lymph node(s)	145746	152979	2000	24.0	37.7
Muscle	29034	31008	395	12.0	40.4
Myocardium	123508	128944	3040	12.0	39.2
Nasal turbinates	61084	64857	998	24.0	41.2
Pancreas	104393	108146	2070	12.0	34.7
Pituitary gland	80179	88847	1610	12.0	43.9
Plasma (QWBA)	511422	515257	17400	12.0	29.2
Preputial gland	77665	81575	1090	48.0	33.4
Prostate gland	74240	76953	1310	12.0	32.7
Salivary gland(s)	122165	130817	1950	12.0	41.9
Seminal vesicle(s)	35630	37003	459	72.0	37.4

(continued)

Table 2.6.5.5–2. Organ Distribution: QWBA (Long Evans Rat, Male) (Concluded)

	Pigmented Rat Data (concluded)				
Tissues/organs	AUC_{0-t} (ng eq•hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Skin (nonpigmented)	66554	69994	770	48.0	34.7
Skin (pigmented)	96869	102938	1360	24.0	42.6
Small intestine	132975	137316	2410	48.0	38.4
Spinal cord	8075	10847[a]	125	12.0	47.4
Spleen	160273	165530	2660	24.0	34.1
Stomach	91268	93473	2220	12.0	32.9
Testis(es)	117306	138653	1560	12.0	61.9
Thymus	102630	106547	1040	24.0	28.9
Thyroid	123684	130885	3020	12.0	47.1
Urinary bladder	303046	310937	5150	48.0	30.7

Abbreviations: AUC= area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum tissue or organ concentration; eq = equivalents; hr = hour; NA= not applicable; NC = not calculated; QWBA = quantitative whole body autoradiography; T_{max}= time to C_{max}; $t_{1/2}$ = half-life.

[a] The extrapolated portion of the $AUC_{0-\infty}$ was >25% and therefore there may be greater uncertainty around this value.

2.6.5.6. Plasma Protein Binding

Table 2.6.5.6–1. In Vitro Protein Binding

Study Title: In Vitro Protein Binding of Fluorescent N-Labeled LY3298176 in Human Serum Albumin, Human Alpha-1-Acid Glycoprotein, Human Plasma, Rat Serum Albumin, Rat Plasma, Monkey Serum Albumin, and Monkey Plasma

Study system: In vitro　　Document ID: LY3298176-fu

Sample: Plasma, Serum albumin, Alpha-1-acid glycoprotein

Methods: Fluorescence polarization

Tirzepatide concentration: 50 nM

Number of samples: 3/matrix

	% Protein Binding (mean ± SD)						
	Rat plasma	Rat serum albumin	Monkey plasma	Monkey serum albumin	Human plasma[a]	Human serum albumin	Human α1-acid glycoprotein
Protein concentration (μM)	0.1 to 200	0.02 to 50	0.07 to 150	0.02 to 40	0.12 to 250	0.01 to 20	NA
	97.70 ± 0.22	99.68 ± 0.00	99.15 ± 0.34	99.76 ± 0.02	99.06 ± 0.28	99.77 ± 0.02	No binding

Abbreviations: NA = not applicable; SD = standard deviation.

[a] 6 samples.

2.6.5.7. Placental Transfer

Not applicable.

2.6.5.8. Other Distribution Studies

Not applicable.

2.6.5.9. Metabolism In Vivo

Table 2.6.5.9–1. Metabolites Identified in Rat Plasma, Urine, Feces, and Bile After a Single Subcutaneous Dose of 3 mg/kg [^{14}C]Tirzepatide to Bile-Cannulated Rat

Study Title : Metabolite Profiling and Identification of [14C]LY3298176 in Sprague Dawley Rats Following a Single 3 mg/kg (133 µCi/kg Subcutaneous Dose)			
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley	Document ID:	8404-127ME
Sex / Number of animals:	Male/ 4	Route:	Subcutaneous
Feeding condition:	Fed	Dose:	3 mg/kg, 133 µCi/kg
Vehicle/Formulation:	10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution		
Radionuclide:	^{14}C		

	Matrix			
Metabolite:	Plasma	Urine	Feces	Bile
P	X	-	-	-
M1	X	-	-	X
M2	X	-	-	-
M3	X	-	-	-
M4	X	-	-	-
M5	-	-	-	X
M6	-	-	-	X
M7	-	-	-	X
M8	-	-	-	X
M9	-	-	-	X
M10	-	-	-	X
M11	-	X	-	-
M12	-	X	X	-
M13	X	-	-	-
RU1	-	X	-	-
RU2	-	X	-	-
RU3	-	X	-	-
RU4	-	-	X	-
RU5	-	-	X	-
RU6	-	-	X	-
RU7	-	-	X	-
RU8	-	-	X	-
RU9	-	X	-	-

Abbreviations: - = metabolite not detected; M = metabolite; P = parent; RU= unknown radioactive peak integrated in rat excreta; X = metabolite was detected in the matrix.

Table 2.6.5.9–2. Metabolites Identified in Monkey Plasma, Urine, and Feces After a Single Subcutaneous Dose of 0.5 mg/kg [^{14}C]Tirzepatide

Study Title : Metabolite Profiling and Identification of [14C]LY3298176 in Cynomolgus Monkeys Following a Single 0.5 mg/kg (20 µCi/kg Subcutaneous Dose)

Species/Strain:	Monkey/Cynomolgus
Sex /Number of animals:	Male/ 4
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution
Route:	Subcutaneous
Radionuclide:	^{14}C
Dose:	0.5 mg/kg, 20 µCi/kg
Document ID:	8404128ME

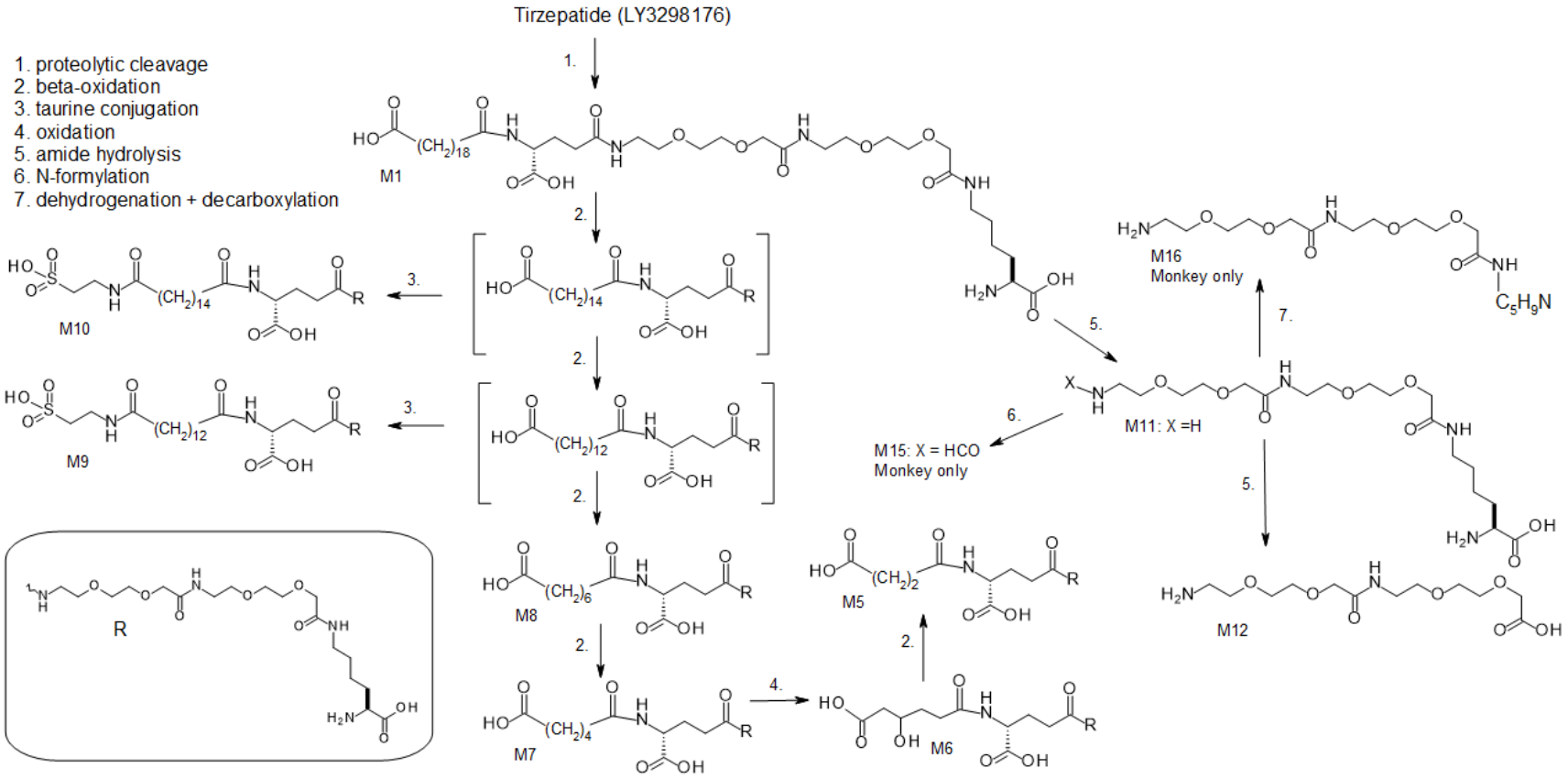
	Matrix		
Metabolite:	Plasma	Urine	Feces
P	X	-	-
M1	X	-	-
M2	X	-	-
M3	X	-	-
M4	X	-	-
M5	-	X	X
M11	-	X	X
M12	-	X	X
M13	X	-	-
M14	X	-	-
M15	-	X	-
M16	-	X	-
MKU1	-	X	X
MKU5	-	X	-
MKU7	-	X	X
MKU8	-	X	X
MKU9	-	X	X
MKU10	-	X	-
MKU11	-	X	-
MKU12	-	-	X

Abbreviations: - = metabolite not detected; M = metabolite; MKU = unknown radioactive peak integrated in monkey excreta; P = parent; X = metabolite was detected in the matrix.

2.6.5.10. Metabolism In Vitro

Not applicable.

2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways for Tirzepatide in Rat and Monkey



2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes

Not applicable.

2.6.5.13. Excretion

Table 2.6.5.13–1. Excretion from Intact Rat and Monkey

Document ID:	8404127				8404128			
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley				Monkey/Cynomolgus			
Sex/ Number of animals:	Male/4				Male/4			
Feeding condition:	Fed				Fed			
Vehicle/ Formulation:	10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution				10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution			
Radionuclide:	^{14}C				^{14}C			
Dose:	3 mg/kg (133 µCi/kg)				0.5 mg/kg (20 µCi/kg)			
Assay:	LSC				LSC			
Route:	Subcutaneous				Subcutaneous			
	Mean % Dose Excreted							
Excretion Route	Urine	Feces	Other[a]	Total	Urine	Feces	Other[b]	Total
0 to 12 hr	1.95	NA	NA	1.95	1.31	NA	NA	1.31
12 to 24/0 to 24[c]	4.14	0.04	1.88	6.05	2.68	0.27	0.93	3.88
24 to 48 hr	9.67	2.89	4.56	17.1	6.50	1.44	0.77	8.72
48 to 72 hr	10.0	16.5	3.82	30.4	7.05	1.53	1.16	9.74
72 to 96 hr	6.25	14.9	2.34	23.5	6.40	6.61	0.96	14.0
96 to 120 hr	4.24	6.81	1.77	12.8	4.36	3.63	1.13	9.12
120 to 144 hr	2.97	2.77	1.11	6.86	4.36	5.16	0.97	10.5
144 to 168 hr	2.27	0.85	0.70	3.83	3.47	2.69	0.84	7.01
168 to 192 hr	1.44	1.66	0.39	3.49	2.93	2.41	0.47	5.81
192 to 216 hr	0.64	0.21	0.81	1.66	2.23	2.43	0.46	5.11
216 to 240 hr	0.51	0.18	0.25	0.94	1.92	2.52	0.34	4.77
240 to 264 hr	0.32	0.10	0.14	0.56	1.59	1.20	0.33	3.13
264 to 288 hr	0.24	0.06	0.14	0.44	1.27	1.38	0.23	2.87
288 to 312 hr	0.19	0.05	0.09	0.33	1.05	0.98	0.17	2.20
312 to 336 hr	0.12	0.07	1.60	1.79	0.84	0.99	3.71	5.53
336 to 360 hr	NA	NA	NA	NA	0.27	0.23	0.03	0.53
360 to 384 hr	NA	NA	NA	NA	0.20	0.28	0.03	0.50
384 to 408 hr	NA	NA	NA	NA	0.19	0.20	0.02	0.41
408 to 432 hr	NA	NA	NA	NA	0.15	0.20	0.03	0.37

(continued)

Table 2.6.5.13–1. Excretion from Intact Rat and Monkey (Concluded)

	8404127				8404128			
	Mean % Dose Excreted							
Excretion Route	Urine	Feces	Other[a]	Total	Urine	Feces	Other[b]	Total
432 to 456 hr	NA	NA	NA	NA	0.12	0.17	0.02	0.31
456 to 480 hr	NA	NA	NA	NA	0.09	0.13	0.02	0.24
480 to 504 hr	NA	NA	NA	NA	0.09	0.14	0.01	0.24
504 to 528 hr	NA	NA	NA	NA	0.10	0.08	0.02	0.19
528 to 552 hr	NA	NA	NA	NA	0.07	0.06	0.01	0.15
552 to 576 hr	NA	NA	NA	NA	0.06	0.09	0.01	0.15
576 to 600 hr	NA	NA	NA	NA	0.05	0.06	0.00	0.12
600 to 624 hr	NA	NA	NA	NA	0.04	0.05	0.00	0.09
624 to 648 hr	NA	NA	NA	NA	0.03	0.04	0.00	0.07
648 to 672 hr	NA	NA	NA	NA	0.03	0.06	0.14	0.22
0 to 336 hr/0 to 672hr[d]	45.0	47.1	19.6	112	49.4	35.0	12.8	97.2

Abbreviations: hr = hour; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable.

[a] Cage rinse, cage wash, cage wipe, volatiles, expired air, expired air backup, and residual carcass.

[b] Cage rinse, cage wash, cage debris, and urine wipe. Cage debris was collected and radioanalyzed at time points 0 to 336 and 336 to 672 hours postdose.

[c] For urine and total, the collection interval is 12 to 24 hours. For feces and other, the collection interval is 0 to 24 hours.

[d] 0 to 336 hr from study 8404127, 0 to 672 hr from study 8404128.

Table 2.6.5.13–2. Excretion into Bile from Rat

Document ID:	8404127								
Species/Strain:	Rat/Sprague Dawley								
Sex/ Number of animals:	Male/4								
Feeding condition:	Fed								
Vehicle/Formulation:	10 mM Tris buffer, 150 mM NaCl, and 0.02% polysorbate 80 buffer at pH 7.0 ± 0.2/Solution								
Radionuclide:	^{14}C								
Dose:	3 mg/kg (133 µCi/kg)								
Assay:	LSC								
Route:	Subcutaneous								
	Mean % Dose Excreted								
	Bile-Duct Cannulated					Intact			
Excretion Route	Urine	Feces	Bile	Other	Total[a]	Urine	Feces	Other	Total[b]
0 to 6 hr	1.45	NA	1.50	NA	2.95	NA	NA	NA	NA
6 to 12 hr/0 to 12 hr[c]	1.30	NA	3.55	NA	4.85	1.95	NA	NA	1.95
12 to 24 hr/0 to 24 hr[d]	3.43	0.02	9.70	0.57	13.7	4.14	0.04	1.88	6.05
24 to 48 hr	10.7	0.10	17.7	0.64	29.2	9.67	2.89	4.56	17.1
48 to 72 hr	10.1	1.32	8.44	0.63	20.5	10.0	16.5	3.82	30.4
72 to 96 hr	6.76	1.64	3.37	0.76	12.5	6.25	14.9	2.34	23.5
96 to 120 hr	4.72	1.69	1.35	0.55	8.31	4.24	6.81	1.77	12.8
120 to 144 hr	3.22	0.67	0.66	0.37	4.93	2.97	2.77	1.11	6.86
144 to 168 hr	2.09	0.56	0.33	0.42	3.40	2.27	0.85	0.70	3.83
168 to 192 hr	1.43	0.43	0.21	0.16	2.22	1.44	1.66	0.39	3.49
192 to 216 hr	0.93	0.30	0.12	0.17	1.52	0.64	0.21	0.81	1.66
216 to 240 hr	0.66	0.23	0.06	0.11	1.06	0.51	0.18	0.25	0.94
240 to 264 hr	0.44	0.20	0.04	0.08	0.76	0.32	0.10	0.14	0.56
264 to 288 hr	0.27	0.13	0.02	0.08	0.50	0.24	0.06	0.14	0.44
288 to 312 hr	0.20	0.11	0.01	0.04	0.36	0.19	0.05	0.09	0.33
312 to 336 hr	0.13	0.09	0.01	3.38	3.60	0.12	0.07	1.60	1.79
0 to 336 hr	47.9	7.49	47.1	7.93	110	45.0	47.1	19.6	112

Abbreviations: hr = hour; LSC = liquid scintillation counting; NA = not applicable.

[a] Urine wipe, feces wipe, cage rinse, cage wash, cage wipe, bile cannula, jacket rinse, and residual carcass.

[b] Cage rinse, cage wash, cage wipe, volatiles, expired air, expired air backup, and residual carcass.

[c] For Bile-Duct Cannulated, the collection interval is 6 to 12 hours. For Intact, the collection interval is 0 to 12 hours.

[d] For urine, bile, and total, the collection interval is 12 to 24 hours. For feces and other, the collection interval is 0 to 24 hours.

2.6.5.14. Drug-Drug Interactions

Not applicable.

2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies

Not applicable.