ウゴーヒ皮下注 0.25mg SD
ウゴーヒ皮下注 0.5mg SD
ウゴーヒ皮下注 1.0mg SD
ウゴーヒ皮下注 1.7mg SD
ウゴーヒ皮下注 2.4mg SD

2.4 非臨床試験の概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概要 5
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 10
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 10
2.4.3 薬物動態試験 11
2.4.4 毒性試験 11
2.4.4.1 製剤中の不純物及び溶出物の安全性評価 11
2.4.4.2 添加物の評価 12
2.4.4.3 最大臨床用量（2.4 mg/週）での曝露量との比較 12
2.4.5 総合的考察及び結論 14
参考文献 15

図目次

ページ

図 2.4-1　げっ歯類の脳において認められた、エネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節に関与する選択・確立された経路とセマグルチドとの相互作用 10

表目次

ページ

表 2.4-1　提案する製品使用時の評価基準におけるセマグルチド不純物レベルの安全性確認..... 11
表 2.4-2　重要な毒性試験における動物とヒトとの曝露量比 13

略語一覧

ACB	:	Nucleus accumbens（側坐核）
AGRP	:	Agouti-related peptide（アグーチ関連ペプチド）
AP	:	Area postrema（最後野）
ARH	:	Arcuate hypothalamic nucleus（視床下部弓状核）
AUC	:	Area under the plasma drug concentration-time curve（濃度－推移曲線下面積）
BBB	:	Blood-brain-barrier（血液脳関門）
BST	:	Bed nucleus of stria terminalis（分界条床核）
CART	:	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript（コカイン・アンフェタミン調節転写産物）
C_{avg}	:	Average plasma concentration（平均血漿中濃度）
CeA	:	Central amygdala（扁桃体中心部）
C_{max}	:	Maximum drug concentration observed in plasma（最高血漿中濃度）
CGRP	:	calcitonin gene-related peptide（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）
CHPL	:	Choroid plexus（脈絡叢）
CVO	:	Circumventricular organ（脳室周囲器官）
DMX	:	Dorsal motor nucleus of the vagus nerve（迷走神経背側運動核）
GLP-1	:	Glucagon like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
LS	:	Caudal part of the lateral septal nucleus（外側中隔核）
ME	:	Median eminence（正中隆起）
MRHD	:	Maximum recommended human dose（最大臨床用量）
MTN	:	Midline group of the dorsal thalamus（背側視床正中核群）
NOAEL	:	No observed adverse effect level（無毒性量）
NPY	:	Neuropeptide Y（ニューロペプチド Y）
NTS	:	Nucleus of the solitary tract（孤束核）
OV	:	Organum vasculosum of lamina terminalis（終板脈管器官）
PB	:	Parabrachial nucleus（傍小脳脚核）
POMC	:	Pro-opiomelanocortin（プロオピオメラノコルチン）
PVT	:	Paraventricular nucleus of the thalamus（視床室傍核）
SF	:	Septofimbrial nucleus（中隔線毛核）
SFO	:	Subfornical area（脳弓下器官）
tau	:	Dosing interval（投与間隔）
TRS	:	Triangular nucleus of septum（中隔三角核）
VTA	:	Ventral tegmental area（腹側被蓋野）

2.4 非臨床試験の概括評価

セマグルチドは、長時間持続型ヒトグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬であり、米国、欧州、日本、カナダ等でオゼンピック（英名 Ozempic、皮下投与製剤）及びリベルサス（英名 Rybelsus、経口投与製剤）の商品名で承認されている。セマグルチドは 2017 年 12 月に米国で初めてオゼンピックの承認を取得した。本邦では、2018 年 3 月にオゼンピック皮下注 2mg、2020 年 3 月にオゼンピック皮下注 0.25mg SD、0.5mg SD 及び 1.0mg SD が承認され、2020 年 6 月にはリベルサス錠 3mg、7mg 及び 14mg が承認されている。オゼンピックは 2 型糖尿病に対して適応があり、使用される最大用量は 1.0 mg/週である。本承認申請は、日本人を対象に肥満症の効能又は効果、新用量である 1.7 mg/週（漸増用量）及び 2.4 mg/週（維持用量／最大用量）の承認を取得することを目的としている。

本非臨床試験の概括評価は、肥満症に対するセマグルチド 2.4 mg の週 1 回皮下投与の申請を裏付けるものである。非臨床試験は、オゼンピック皮下注 2mg の 2 型糖尿病の適応症の承認申請時に提出し審査済みである（Module 1.13.1）。本文書には、肥満症の適応症に対する承認申請に際して、最新の文献における知見を追加し、新たに実施した動物を用いた 2 種類の効力を裏付ける試験（脳で生じる体重に関連したセマグルチドの効果の検討）を薬理試験の項に記載した。また、2 型糖尿病の臨床用量（1.0 mg/週）よりも肥満症の臨床用量（2.4mg/週）は高いことから、動物／ヒト曝露量比を評価して示している。

2.4.1 非臨床試験計画概要

2 型糖尿病の適応取得時に実施されたセマグルチドの非臨床試験の包括的なデータパッケージは、オゼンピック皮下注 2mg の承認申請時に提出し審査済みである。非臨床安全性試験及び薬物動態試験に関して、これらの非臨床試験成績は肥満症の適応及び新たに設定する用量においても使用可能であることから、セマグルチドを用いた新たな非臨床安全性試験及び薬物動態試験は実施していない。

一方、効力を裏付ける試験に関しては、オゼンピック皮下注 2mg の 2 型糖尿病の適応取得時にすでに肥満症の適応にも使用可能な複数の効力を裏付ける試験を提出し審査済みであるが、肥満症の適応取得に向けて、これらの試験に加え、脳を介したセマグルチドの体重減少メカニズムを詳細に検討した、動物を用いた効力を裏付ける試験を新たに 2 試験実施した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

2 型糖尿病の適応取得時にセマグルチドを用いて実施された非臨床薬理試験において、セマグルチドは複数の動物モデルにおいて体重減少、摂餌量の減少及び食餌嗜好性の変化を引き起こすことが示されており、マウスの脳におけるセマグルチドの到達性及び満腹・空腹シグナルに関連する神経制御を検討した試験により、体重減少の分子メカニズムが評価されている。体重減少のメカニズムを詳細に理解して肥満症の適応取得を裏付けるため、セマグルチド投与後のニューロンの活性化パターンを評価する薬理試験と、セマグルチドの脳への到達性に関する詳細な知見を得る薬理試験を新たに実施した（Module 2.6.2.2）。後者の試験では、Automated Image Registration 法に基づき、脳におけるセマグルチドの分布に関する定量的解析を実施した。いずれの試験も、セマグルチドによるエネルギー摂取の低下とそれによる体重減少の作用機序を解明するために実施した。げっ歯類モデルにおいてセマグルチドがどのように体重を減少させるかを記載したこれらのデータは、2020 年に発表した論文にまとめている[1]。

GLP-1 が制御するエネルギー摂取における脳の役割

食後に内因性末梢 GLP-1 濃度が増加し[2]、ヒトに GLP-1 を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少する[3,4,5]ことから、エネルギー摂取量及び体重調節における GLP-1 の生理的な作用が示唆されている。一般的に脳は食欲調節に重要な役割を果たすことから、セマグルチドは論理的思考部位である脳に直接作用し、エネルギー摂取調節を司ると考えられる。このことは、ヒトの肥満度の指標である BMI に関連する遺伝子座が脳に豊富にあることを示すデータからも裏付けられている[6,7]。エネルギー恒常性に対する GLP-1 の作用は、そのメカニズムに関する包括的な文献により裏付けられている。GLP-1 受容体は脳に広く分布しており、げっ歯類と非ヒト霊長類でほぼ同様の発現パターンを示したことから、ヒトへの外挿性も良好であることが示されている[8,9]。GLP-1 受容体は、脳にシグナルを伝える迷走神経で認められる[10,11,12]。迷走神経における GLP-1 受容体の作用に関して、急性期のエネルギー摂取に対する作用を部分的に説明可能であるものの、長期の体重調節は、脳における GLP-1 受容体の作用がより重要と考えられる[11,13,14]。GLP-1 をラット中枢に投与すると用量依存的に摂餌量が低下することが初めて報告され[15]、GLP-1 受容体作動薬の体重減少効果には脳内の GLP-1 受容体発現ニューロンが重要であることが示された[11,16]。リラグルチドを用いた試験から、長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬の体重に対する作用は、グルタミン酸作動性の GLP-1 受容体集団が関与することが示された[16]。脳における GLP-1 受容体の作用はヒトでも示されており、食後の内因性末梢 GLP-1 濃度の増加は、満腹感及び食事摂取に関連する領域、特に視床下部及び前頭前野のニューロン活動の変化と正の相関が認められた[17]。現時点では、ヒトの試験に適用可能な技術を用いても、GLP-1 受容体作動薬が関与する特定の神経細胞集団を評価することは不可能である。したがって、これらのメカニズムをより詳細に理解するために、げっ歯類を用いた試験が必要である。要約すると、脳はヒトにおけるエネルギー摂取の重要なメディエーターであり、複数のデータから、脳における GLP-1 の作用はエネルギー摂取の調節と関連することが示されている。このことには、上述したヒトの生理学的研究で得られた多くの証拠、ならびに GLP-1 受容体の脳内発現パターンは非ヒト霊長類とげっ歯類でほぼ同様であること、げっ歯類を用いた試験結果はヒトへ外挿し得ることが含まれる。

セマグルチドの脳への到達性

エネルギー摂取の調節は、恒常性・快楽・認知の 3 システムからなる、複雑に分布する神経回路の結果として成り立っている[18]。複数の脳領域は、扁桃体、視床下部、側坐核（ACB）といった領域が司る恒常的情報及び快楽的情報と、前頭前野及び海馬が司る認知的情報とのバランスをとるよう、これらの回路の中継基地として作用する[19,20,21]。GLP-1 はこれらの回路と様々な方法で相互作用することが可能である。視床下部及び脳幹は、末梢シグナルがエネルギー摂取に関連した神経回路に作用する、重要な一次エントリーポイントであることがこれまでに知られている[22,23,24]。視床下部では、複数の小領域〔特に視床下部弓状核（ARH）、視床下部背内側部及び視床下部室傍核〕が GLP-1 受容体を発現している [8,9]。後脳では、最後野（AP）及び孤束核（NTS）が GLP-1 受容体の発現領域であり、食事摂取の調節に重要な役割を果たしている [8,9,22,24]。大部分の神経細胞集団は血液脳関門（BBB）によって保護されていることから、血管系に直接接触することはないが、一部の領域では、ある種の化合物を脳の近傍領域に通過させる有窓毛細血管が存在し、これらは脳室周囲器官（CVO）と呼ばれている[25]。CVO は AP、脳弓下器官（SFO）、正中隆起（ME）、終板脈管器官（OV）、神経下垂体及び脈絡叢（CHPL）の器官血管からなる [25]。セマグルチドは CVO の一部（AP、SFO、ME 及び CHPL）で検出されたほか、BBB により保護された領域〔視床下部：特に ARH、脳幹：NTS 及び迷走神経背側運動核（DMX）の両方〕で認められ、さらに、中隔〔外側中隔核（LS）、中隔三角核（TRS）及び中隔線毛核（SF）〕でも認められた。セマグルチドが検出された領域は、CHPL を除き、いずれも GLP-1 受容体を強力に発現する領域である [8,9]。GLP-1 及び GLP-1 アナログは BBB を通過することが知られている[26,27,28]。しかしながら、脳では GLP-1 受容体が高発現しているものの、セマグルチドは上述した個々の脳領域でしか検出されなかったことから、セマグルチドは GLP-1 受容体を発現する全ての脳領域には到達しないものと考えられる。多くの脳領域において低濃度のセマグルチドが到達していた可能性は完全に否定できないものの、セマグルチドの脳への到達性は一般的に BBB を通過する経路を介して生じるというよりは、むしろ CVO 及び隣接する領域といった、特殊な脳領域に取り込まれることによって生じると考えられる。

視床下部におけるセマグルチドの作用

セマグルチドが脳に到達することによるニューロンの活性化に関して、エネルギー摂取の恒常的調節、快楽的調節及び認知的調節に重要な役割を果たすことが知られている脳領域との関連性が解析されている。視床下部では、ARH ニューロンはプロオピオメラノコルチン（POMC）由来ペプチド及びコカイン・アンフェタミン調節転写産物（CART）を産生する摂食抑制ニューロン、ならびにニューロペプチド Y（NPY）／アグーチ関連ペプチド（AgRP）を産生する摂食亢進ニューロンを含む、複数の神経ペプチドを発現する。要約すると、NPY／AGRP ニューロン及び POMC／CART ニューロンはエネルギー摂取調節に重要な一次エントリーポイントである [22,23,29,30,31,32]。以前にリラグルチドを用いて実施された試験では、広範囲にわたる検討からリラグルチドが体重に及ぼす効果に寄与する上で POMC ニューロンの重要性が強調されている [13,33]。以前に示したように、セマグルチドの投与により POMC ニューロンの活性が亢進し、ARH における CART mRNA 発現量が増加し、同時に NPY ニューロン活性が減弱し、ARH における NPY 及び AgRP mRNA 発現量が減少した（オゼンピック Module 2.6.2.3）。セマグルチドは ARH で検出されたことから、これらの内因性空腹・食欲調節神経ペプチド

の産生・分泌は、セマグルチドの作用の重要なメディエーターである可能性が高い。このことと一致して、CART ニューロンでセマグルチドの取り込みが観察された。

ARH はセマグルチドが作用する標的の 1 つであるが、エネルギー摂取量の減少に関してセマグルチドが作用する部位は ARH のみではない。セマグルチドの投与により作用するその他の脳領域について、最初期遺伝子である c-Fos を免疫組織化学染色することによりニューロンの活性化を評価した。ニューロンは刺激に応答する複数のシグナル伝達経路及び転写機構を利用しており、c-Fos は十分に確立された神経活性化の転写マーカーである[34]。c-Fos は全ての神経活性化を反映するものではなく、抑制性シグナルを捕捉するものでもないが、現在の技術では脳の抑制性シグナルの広範な変化を測定することができないため、c-Fos がマーカーとして広く用いられている。

セマグルチドにより誘導されるニューロン活性化パターンを、エネルギー摂取調節に重要な役割を果たすことが報告されている特定の神経回路と比較した。セマグルチドを急性期投与したところ、脳全体で c-Fos を発現するニューロン数の増加が確認され、複数のニューロン集団が活性化された。セマグルチドは、AP、NTS、DMX、OV 及び SFO のような、セマグルチドが直接標的とする領域のニューロンを活性化した。セマグルチドの投与により、これらのニューロンの活性化に加えて、傍小脳脚核（PB）、分界条床核（BST）、扁桃体中心部（CeA）及び背側視床正中核群（MTN）といった、セマグルチドが直接標的としないニューロンも活性化した。これらの領域はすべて、セマグルチドが標的とした一次脳領域からのニューロンの入力を受けている。したがって、セマグルチドは視床下部、後脳及び中隔からの投射を介して間接的にこれらの脳深部領域に作用する可能性が考えられる。

傍小脳脚核におけるセマグルチドの作用

脳幹では、ニューロンが PB や視床といった脳深部構造に投射しており、これらの部位はエネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節に関与している[20,35]。PB は脳幹[24]のほか、視床下部[32,36]のようなその他の脳領域からも入力を受け、PB はさらに脳幹から CeA 及び BST へ情報を伝達する[37,38]。PB は、脳幹からの内臓・味覚情報と共に、視床下部のエネルギー恒常性シグナルの重要な統合因子として機能することが示唆されている[24,35,36]。セマグルチドは、脳幹（AP 及び NTS）及び視床下部（いずれも PB に投射）のニューロンを直接標的とした。PB の内、背側 PB の細胞集団は、c-Fos 及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）の両方とも陽性であった。CGRP は GLP-1 を含む複数の末梢性満腹ホルモンによって誘導される食事の終了の調節に重要な細胞集団である[36,38]。視床下部では、AgRP 発現ニューロンが PB の CGRP ニューロンに抑制的に投射し、引き続き CGRP ニューロンの摂食抑制作用を阻害する[32,36,38]。セマグルチドは視床下部の AgRP/NPY ニューロン活性を阻害することにより、CGRP ニューロンのシグナル伝達の抑制が解除され、食事の終了が早まったと考えられる。したがって、セマグルチドの投与により、脳幹及び視床下部における GLP-1 受容体との相互作用を介して、PB によるエネルギー摂取抑制が増強される可能性が考えられる。

視床におけるセマグルチドの作用

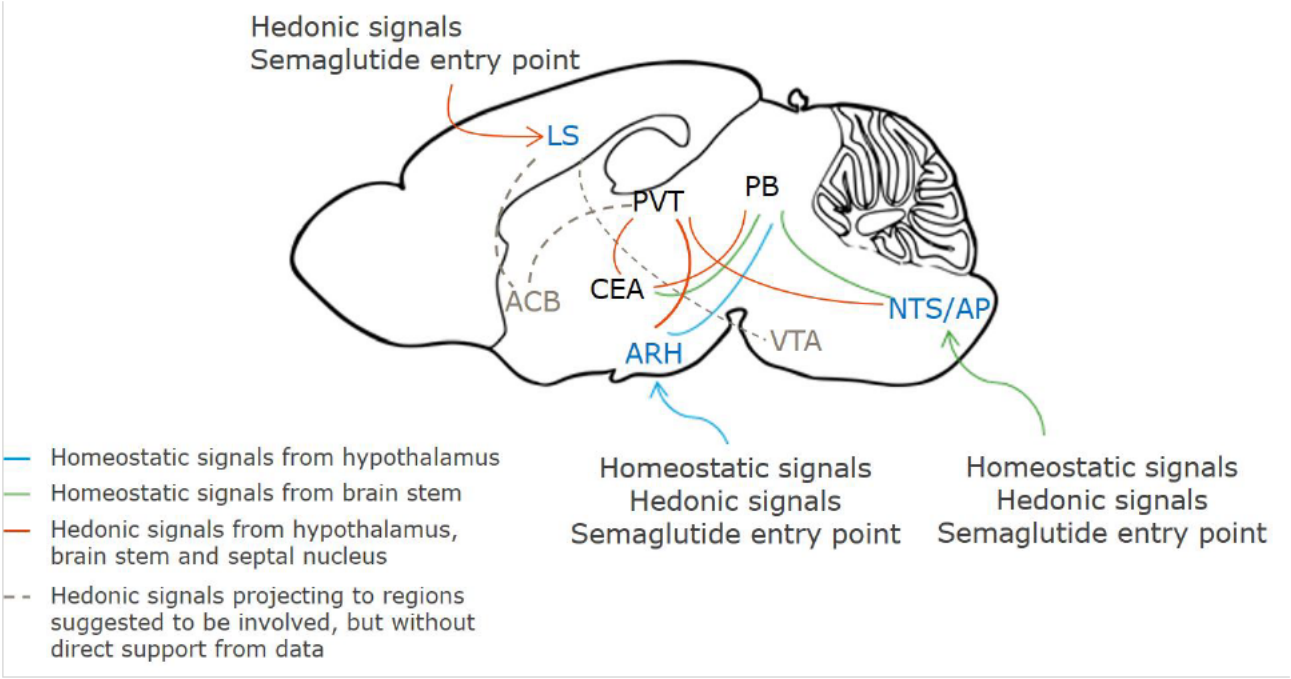
その他の脳深部領域もエネルギー摂取の調節に重要であることが示唆されており、そのうちの一つが視床〔特に皮質、脳幹、視床下部からのニューロン入力を受ける視床室傍核（PVT）〕である[20,21]。

PVT は、BST 及び CeA への投射と、報酬に関連する主要領域の一つである ACB への投射を含む回路の一部である [20,21,39]。PVT が作用するこれらの回路により、当該領域は食事・報酬に関連した入力と皮質からの入力との重要な境界面であることから、動機づけ過程と認知的調節とのバランスをとることが報告されている [20,21,39]。セマグルチドは視床、特に PVT 等から成る MTN ニューロンを活性化した。視床下部では、PVT 投射ニューロンは CART／NPY ニューロンにより部分的に構成されており [20,39]、CART／NPY ニューロンはセマグルチドの投与による制御を受ける。したがって、セマグルチドによる PVT 回路の活性化は、皮質における実行機能とエネルギー消費に関する報酬とのバランスに寄与する可能性が考えられる。

中隔におけるセマグルチドの作用

セマグルチドは LS、TRS、SF のような複数の中隔核を直接標的とした。中隔はげっ歯類及びヒトのいずれにおいても報酬系の重要な部分として以前から報告されている[40,41]。中脳辺縁系のドパミン経路と連携しており、視床下部、PVT、扁桃体、ACB のようなエネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節に関与する脳領域を神経支配する [19,42,43]。LS に加えて、TRS 及び SF は、エネルギー摂取、報酬及び強化にも関与している [19,42,44,45,46]。LS、TRS、SF はいずれも、げっ歯類及び非ヒト霊長類の脳で GLP-1 受容体を発現し [8,9]、LS における GLP-1 受容体の刺激は、局所的な中隔ドパミン濃度の制御を介した、及び腹側被蓋野（VTA）からのドパミン放出の制御を介した、ドパミン活性及び報酬変化に関与している[47,48]。最近の論文では、LS における GLP-1 受容体が摂餌量及び動機付けに重要な役割を果たすことが強調されている[49]。したがって、セマグルチドによる中隔 GLP-1 受容体の作用は、エネルギー摂取の快楽的調節に関与すると考えられる。

エネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節の両方が、GLP-1 受容体が発現し、セマグルチドが直接到達する脳領域〔ARH、NTS/AP 及び中隔（ここでは LS として示す）〕と、セマグルチドにより間接的に活性化される脳深部構造（PVT、CEA、PB）に対してどのように相互作用するかを図 2.4-1 に要約する。この図には、エネルギー摂取の快楽的調節を行うことがすでに知られており、セマグルチドの関与が示唆されたその他の領域（VTA、ACB）も要約している。



In **black**: Brain regions that are directly engaged by semaglutide (semaglutide distribution) or activated by semaglutide (cFos). In **grey**: Brain regions that are suggested to be involved through known circuitries described in the literature but without direct evidence of engagement in the current semaglutide data. In **blue** are the regions directly targeted by semaglutide. **Lines with arrows** describe incoming signals to the primary GLP-1 receptor expressing regions targeted by semaglutide. **Lines without arrows** illustrate connections from those primary regions to secondary regions and between secondary regions. **Dotted lines** describe connections to the areas without cFos signal. **Abbreviations.** AP: Area postrema, ARH: arcuate nucleus, ACB: nucleus accumbens, CEA: central amygdala, PB: parabrachial nucleus, LS: lateral septal nucleus, NTS: nucleus of the solitary tract, PVT: paraventricular thalamic nucleus, VTA: ventral tegmental area.

図 2.4-1　　げっ歯類の脳において認められた、エネルギー摂取の恒常的調節及び快楽的調節に関与する選択・確立された経路とセマグルチドとの相互作用

結論として、GLP-1 はエネルギー摂取の生理的調節因子であり、GLP-1 受容体はエネルギー摂取調節に重要な複数の脳領域に存在する。試験結果から、セマグルチドは視床下部及び脳幹において食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域に直接作用することが示唆される。また、セマグルチドは中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的・間接的作用を介して、報酬系にも作用する。これらの部位の活性化を通して、セマグルチドは脳の実行機能を伴う恒常的調節機構及び快楽的調節機構に作用し、エネルギー摂取、食欲、報酬及び食物選択を調整すると考えられる。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.2.3　安全性薬理試験

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.3　薬物動態試験

該当なし（新たな試験は実施していない）。

2.4.4　毒性試験

新たな試験は実施していない。なお、肥満症を対象としたセマグルチド製剤の臨床用量が既承認の用量より高い（2.4 mg/週）ことから、動物／ヒト曝露量比を新たに算出した。

2.4.4.1　製剤中の不純物及び溶出物の安全性評価

不純物の安全性は、2 型糖尿病の適応取得時に実施した毒性試験プログラムの一部で確認されている（Module 1.13.1）。強制劣化製剤を用いた 4 週間投与毒性試験（オゼンピック皮下注 2mg：試験番号 209159）で検討された不純物レベルと提案する製品使用時の評価基準との比較を表 2.4-1 に示す。

表 2.4-1　提案する製品使用時の評価基準におけるセマグルチド不純物レベルの安全性確認

Impurity group	In-use acceptance criteria [a] (%)	Impurity level tested in 4-week rat toxicity study (%)	Impurity dose at NOAEL in rat [b] (mg/kg/week)	Impurity dose at NOAEL converted to HED [c] (mg/kg/week)	Human impurity dose at 2.4 mg [d] (mg/kg/ week)	Animal to human ratio (fold)
Hydrophilic impurities	≤5.4	5.8	0.35	0.070	≤0.0022	32
Hydrophobic impurities 1	≤4.7	6.9	0.42	0.083	≤0.0019	44
Hydrophobic impurities 2	≤1.5	1.7	0.10	0.021	≤0.0006	35
HMWP	≤2.1	2.3	0.14	0.028	≤0.0008	35

Abbreviations: HED: Human equivalent dose; HMWP: High Molecular Weight Protein; NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

[a] Acceptance criteria for the highest dose 2.4 mg (3.2.P.5.1 Specification for Drug Product 3.2 mg/ml)

[b] NOAEL in toxicity study (ID 209159): 0.86 mg/kg/day. Impurity dose: 0.86 mg/kg/day *impurity level * 7 days/week

[c] Conversion to HED by dividing rat dose with 5 in accordance with ICH Q3C, Appendix 3[50]

[d] Calculated as: 2.4 mg/week * in-use impurity limit / 60 kg in Japanese

セマグルチド製剤から同定された不純物について、提案する製品使用時の評価基準と類似の濃度での非臨床試験が実施されている。強制劣化製剤を用いた 4 週間反復投与毒性試験では、NOAEL での動物への不純物としての投与量は、すべての不純物で想定されるヒトでの投与量の 32～44 倍高かった。したがって、セマグルチド製剤から同定された不純物は、非臨床試験で安全性が確認されているものと考えられ、提案する製品使用時の評価基準は妥当と考えられる。

一次包装からの有機溶出物が認められたが、患者に安全性上の懸念を及ぼさないと考えられる（Module 3.2.P.2.4）。

2.4.4.2　添加物の評価

セマグルチドの肥満症用製剤に用いられた添加物〔リン酸水素二ナトリウム（1.42 mg/mL）及び塩化ナトリウム（8.25 mg/mL）〕は、市販の長期皮下投与医薬品での使用実績がある。さらに、いずれの添加物も主要国の薬局方〔欧州薬局方（Ph. Eur.）、米国薬局方（USP）及び日本薬局方（JP）〕及び FDA の皮下投与用データベース“Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products”に収載されている。したがって、セマグルチド製剤に含まれる添加物は、ヒトに対して長期間皮下投与された場合の安全性が適切に確認されたものと考えられる。

2.4.4.3　最大臨床用量（2.4 mg/週）での曝露量との比較

表 2.4-2 に、重要な毒性試験の試験終了時に測定された全用量におけるセマグルチドの曝露量を示し、最大臨床用量（MRHD）である 2.4 mg/週を肥満患者に投与時の定常状態の曝露量と比較した。ヒトの曝露量は、第 3 相臨床試験である STEP 1（4373 試験）、STEP 2（4374 試験）及び STEP 6（4382 試験）に組み入れられた日本人の肥満症患者の母集団 PK モデリング解析により推定した。詳細は、phase 3a modelling report（Module 5.3.5.3、Table 5-2）を参照のこと。

表 2.4-2　　重要な毒性試験における動物とヒトとの曝露量比

Species, Study type and Dose	C_{max}	$AUC_{tau,steady\ state}$ (h * nmol/L)	$C_{average}$ [a] (nmol/L)	Exposure multiple [b]
Human (obese) – 2.4 mg/week	Not available	14,280	85	-
Repeated Dose Toxicity				
Rat, 26-week (207377)				
0.60 mg/kg/day (NOAEL)	964	18,100	754	9
0.13 mg/kg/day	211	3,855	161	1.9
0.03 mg/kg/day	48	902	38	0.4
Monkey, 52-week (207288)				
0.36 mg/kg/twice-weekly	1,115	54,700	760	9
0.06 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	169	9,235	128	1.5
0.01 mg/kg/twice-weekly	27	1,460	20	0.2
Carcinogenicity				
Mouse, 2-year (207362)				
3.0 mg/kg/day (males only)	3,450	39,500	1,646	19
1.0 mg/kg/day	882	11,435	476	6
0.3 mg/kg/day	235	3,085	129	1.5
0.1 mg/kg/day (females only)	84	1,110	46	0.5
Rat, 2-year (207363)				
0.1 mg/kg/day	184	3,815	159	1.9
0.025 mg/kg/day	28	641	27	0.3
0.01 mg/kg/day	18	293	12	0.1
0.0025 mg/kg/day	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Reproductive and development toxicity				
Rat, Embryo-Foetal Development (207361) [c]				
0.09 mg/kg/day	48.5	735	31	0.4
0.03 mg/kg/day	15.4	247	10	0.1
0.01 mg/kg/day (NOAEL)	6.6	82.9	3	0.04
Rabbit, Embryo-Foetal Development (207360) [f]				
0.0075 mg/kg/day	73.6	1,530	64	0.8
0.0025 mg/kg/day	9.9	208	9	0.1
0.0010 mg/kg/day (NOAEL)	1.5	20.2	1	0.01
Monkey, Embryo-Foetal Development (208486) [g]				
0.15 mg/kg/twice-weekly	625	30,000	417	5
0.075 mg/kg/twice-weekly	224	10,400	144	1.7
0.015 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	42.1	2,000	28	0.3
Monkey, Pre- and Postnatal Development (210061) [h]				
0.15 mg/kg/twice-weekly	349	14,400	200	2
0.075 mg/kg/twice-weekly	166	6,720	93	1.1
0.015 mg/kg/twice-weekly (NOAEL)	29	1,320	18	0.2
Rat, Juvenile Toxicity (214479)				
0.6 mg/kg/day (NOAEL)	770	15,000	625	7
0.13 mg/kg/day	191	3,610	150	1.8
0.02 mg/kg/day	27	456	19	0.2

Abbreviations: BLQ: Below limit of quantification, NOAEL: No observed adverse effect level

[a] $C_{average}$ = AUC_{tau}/tau e.g. $AUC_{0\text{-}168h}$/168h in humans. [b] Exposure multiples calculated as: $C_{average}$ in animals/$C_{average}$ in humans at steady state

[c] Geometric mean estimate for $AUC_{0\text{-}168h}$ at steady state at 2.4 mg/week of semaglutide in obese subjects (Population PK modelling for Japan)

[e] Average exposure of Gestation Day 6 (GD6) and GD17 (animals in steady state from GD6 and onwards)

[f] Exposure on GD19, [g] Exposure on GD 50, [h] Exposure on GD 140.

2.4.5　総合的考察及び結論

新たに実施された効力を裏付ける試験から、セマグルチドは視床下部及び脳幹において食事摂取の恒常的調節に関与する脳領域に直接作用することが示唆される。また、セマグルチドは中隔、視床及び扁桃体を含む脳領域における直接的・間接的作用を介して、報酬系にも作用する。これらの部位の活性化を通して、セマグルチドは脳の実行機能を伴う恒常的調節機構及び快楽的調節機構に作用し、エネルギー摂取、食欲、報酬及び食物選択を調整すると考えられる。

参考文献

1 Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. JCI insight. 2020;5(6).

2 Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scandinavian journal of gastroenterology. 1996;31(7):665-70.

3 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101(3):515-20.

4 Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276(5):R1541-4.

5 Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4382-9.

6 Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. Nat Neurosci. 2012;15(10):1343-9.

7 Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206.

8 Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C, et al. Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (Macaca mulatta) brain. Endocrinology. 2015;156(1):255-67.

9 Jensen CB, Pyke C, Rasch MG, Dahl AB, Knudsen LB, Secher A. Characterization of the Glucagonlike Peptide-1 Receptor in Male Mouse Brain Using a Novel Antibody and In Situ Hybridization. Endocrinology. 2018;159(2):665-75.

10 Richards P, Parker HE, Adriaenssens AE, Hodgson JM, Cork SC, Trapp S, et al. Identification and characterization of GLP-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model. Diabetes. 2014;63(4):1224-33.

11 Varin EM, Mulvihill EE, Baggio LL, Koehler JA, Cao X, Seeley RJ, et al. Distinct Neural Sites of GLP-1R Expression Mediate Physiological versus Pharmacological Control of Incretin Action. Cell reports. 2019;27(11):3371-84.e3.

12 Plamboeck A, Veedfald S, Deacon CF, Hartmann B, Wettergren A, Svendsen LB, et al. The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pyloroplasty. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2013;304(12):G1117-27.

13 Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014;124(10):4473-88.

14 Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. J Clin Invest. 2014;124(6):2456-63.

15 Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature. 1996;379(6560):69-72.

16 Adams JM, Pei H, Sandoval DA, Seeley RJ, Chang RB, Liberles SD, et al. Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Expressing Glutamatergic Neurons. Diabetes. 2018;67(8):1538-48.

17 Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. NeuroImage. 2007;35(2):511-7.

18 Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight.(Report). The American Journal of Public Health. 2014;104(7):1169.

19 Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. Brain Research Reviews. 2004;46(1):71-117.

20 Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2015;56:315-29.

21 Millan EZ, Ong Z, McNally GP. Paraventricular thalamus: Gateway to feeding, appetitive motivation, and drug addiction. Progress in brain research. 2017;235:113-37.

22 Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778):661-71.

23 Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. Annual review of psychology. 2000;51:255.

24 Wu Q, Clark MS, Palmiter RD. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. Nature. 2012;483(7391):594-7.

25 Morita S, Miyata S. Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain. Cell Tissue Res. 2012;349(2):589-603.

26 Kastin AJ, Akerstrom V. Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2003;27(3):313-8.

27 Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. Journal of molecular neuroscience : MN. 2002;18(1-2):7-14.

28 McClean PL, Parthsarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2011;31(17):6587-94.

29 Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature. 1998;393(6680):72-6.

30 Cansell C, Denis RG, Joly-Amado A, Castel J, Luquet S. Arcuate AgRP neurons and the regulation of energy balance. Frontiers in endocrinology. 2012;3:169.

31 Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. Science. 2005;310(5748):683-5.

32 Wu Q, Boyle MP, Palmiter RD. Loss of GABAergic signaling by AgRP neurons to the parabrachial nucleus leads to starvation. Cell. 2009;137(7):1225-34.

33 Burmeister MA, Ayala JE, Smouse H, Landivar-Rocha A, Brown JD, Drucker DJ, et al. The Hypothalamic Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Is Sufficient but Not Necessary for the Regulation of Energy Balance and Glucose Homeostasis in Mice. Diabetes. 2017;66(2):372-84.

34 Lyons MR, West AE. Mechanisms of specificity in neuronal activity-regulated gene transcription. Prog Neurobiol. 2011;94(3):259-95.

35 Söderpalm AH, Berridge KC. The hedonic impact and intake of food are increased by midazolam microinjection in the parabrachial nucleus. Brain Res. 2000;877(2):288-97.

36 Carter ME, Soden ME, Zweifel LS, Palmiter RD. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. Nature. 2013;503(7474):111-4.

37 Campos CA, Bowen AJ, Han S, Wisse BE, Palmiter RD, Schwartz MW. Cancer-induced anorexia and malaise are mediated by CGRP neurons in the parabrachial nucleus. Nature neuroscience. 2017;20(7):934-42.

38 Campos CA, Bowen AJ, Schwartz MW, Palmiter RD. Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination. Cell metabolism. 2016;23(5):811-20.

39 Lee JS, Lee EY, Lee HS. Hypothalamic, feeding/arousal-related peptidergic projections to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. Brain Res. 2015;1598:97-113.

40 Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol. 1954;47(6):419-27.

41 Heath RG. ELECTRICAL SELF-STIMULATION OF THE BRAIN IN MAN. The American journal of psychiatry. 1963;120(6):571-7.

42 Sweeney P, Yang Y. An Inhibitory Septum to Lateral Hypothalamus Circuit That Suppresses Feeding. J Neurosci. 2016;36(44):11185-95.

43 Deng K, Yang L, Xie J, Tang H, Wu GS, Luo HR. Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus. Biology open. 2019;8(7).

44 Sweeney P, Yang Y. An excitatory ventral hippocampus to lateral septum circuit that suppresses feeding. Nature communications. 2015;6:10188.

45 Sweeney P, Li C, Yang Y. Appetite suppressive role of medial septal glutamatergic neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(52):13816-21.

46 Luo AH, Tahsili-Fahadan P, Wise RA, Lupica CR, Aston-Jones G. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. Science. 2011;333(6040):353-7.

47 Reddy IA, Pino JA, Weikop P, Osses N, Sørensen G, Bering T, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation regulates cocaine actions and dopamine homeostasis in the lateral septum by decreasing arachidonic acid levels. Translational psychiatry. 2016;6(5):e809.

48 Harasta AE, Power JM, von Jonquieres G, Karl T, Drucker DJ, Housley GD, et al. Septal Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Expression Determines Suppression of Cocaine-Induced Behavior. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015;40(8):1969-78.

49 Terrill SJ, Holt MK, Maske CB, Abrams N, Reimann F, Trapp S, et al. Endogenous GLP-1 in lateral septum promotes satiety and suppresses motivation for food in mice. Physiol Behav. 2019;206:191-9.

50 ICH Q3C(R6). Impurities: Guideline for Residual Solvents. Final version. Adopted on 20 October 2016.