

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.6.1 緒言

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
略語一覧.....	3
2.6.1 緒言.....	4
2.6.1.1 非臨床試験計画及び申請資料.....	4
2.6.1.2 効能又は効果、用法及び用量（案）	5

略語一覽

BMI : Body mass index

2.6.1 緒言

2.6.1.1 非臨床試験計画及び申請資料

セマグルチドは米国、欧州、日本を含む複数の国において、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2型糖尿病に対する適用が承認されている。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。オゼンピックの使用時における最大用量は 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。

皮下投与セマグルチドの非臨床試験データパッケージ及び申請資料は、オゼンピックの承認申請時に提出し審査済みである（Module 1.13.1）。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、薬理試験に関しては、肥満症に対する作用メカニズムを詳細に解明するため、脳におけるセマグルチドの作用を検討した、動物を用いた効力を裏付ける試験を新たに2試験実施して申請資料に含めた（表 2.6.1-1）。

表 2.6.1-1 肥満症の適応・新用量を支持する非臨床申請資料の概要

Indication	Obesity disease (NN9536)		
Origin of documents	Type 2 diabetes (Ozempic® original application)	New documents for obesity disease	
Highest clinical dose (subcutaneous)	1.0 mg/week	2.4 mg/week	
<u>Regulatory documents</u>			
2.4 Nonclinical overview	X	X	Revised for new indication with expanded focus on effects in the brain and new exposure ratios
2.6.1 Introduction	X	X	Revised for new indication
2.6.2 Pharmacology written summary	X	X	Two new studies
2.6.3 Pharmacology tabulated summary	X	X	Two new studies
2.6.4 Pharmacokinetic written summary	X	X	-
2.6.5 Pharmacokinetic tabulated summary	X	X	-
2.6.6 Toxicology written summary	X	X	-
2.6.7 Toxicology tabulated summary	X	X	-
Individual study reports (Module 4)	X	X	Two new pharmacology reports

“-”: No new studies have been performed.

2.6.1.2 効能又は効果、用法及び用量（案）

本申請において、以下の効能又は効果、用法及び用量を予定している。

<効能又は効果>

肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・ BMI が 27kg/m^2 以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・ BMI が 35kg/m^2 以上

<用法及び用量>

通常、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として 0.25mg から投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回 0.5mg 、 1.0mg 、 1.7mg 及び 2.4mg の順に増量し、以降は 2.4mg を週1回皮下注射する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.6.2 薬理試験の概要文

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	2
略語一覧.....	3
2.6.2.1 まとめ.....	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.2.1 <i>In vitro</i> 薬理試験.....	5
2.6.2.2.2 <i>In vivo</i> 薬理試験	5
2.6.2.2.2.1 末梢投与後のマウス脳へのセマグルチドの接近 (Module 2.6.3.2、試験番号 : 321411)	5
2.6.2.2.2.2 セマグルチド投与後のマウス脳におけるニューロンの活性化 (Module 2.6.3.2、試験番号 : 321410)	7
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	11
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	11
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	11
2.6.2.6 考察及び結論.....	11
参考文献.....	13

図目次

	ページ
図 2.6.2-1 マウス脳における semaglutide-VT750 の分布	6
図 2.6.2-2 定常状態でのマウス脳領域におけるセマグルチド-VT750 の分布	7
図 2.6.2-3 セマグルチド投与後の c-Fos の誘導	9
図 2.6.2-4 複数のマウス脳領域における c-Fos の誘導に対するセマグルチドの効果.....	9
図 2.6.2-5 CGRP 陽性細胞における c-Fos の反応	10

略語一覧

3D	: 3 dimensional (3 次元)
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)
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)
CeA	: Central amygdala (扁桃体中心部)
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)
cl	: Central lateral (外側中心)
CVO	: Circumventricular organ (脳室周囲器官)
dl	: Dorsal lateral (背外側)
DIO	: Diet induced obese (食餌誘発性肥満)
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)
LSc	: Caudal part of the lateral septal nucleus (外側中隔核)
ME	: Median eminence (正中隆起)
MEPO	: Median preoptic nucleus (正中視索前核)
MM	: Medial mammillary nucleus (内側乳頭体核)
mRNA	: messageRNA (メッセンジャーリボ核酸)
MTN	: Midline group of the dorsal thalamus (背側視床正中核群)
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)
PVH	: Paraventricular nucleus of the hypothalamus (視床下部室傍核)
PVp	: Arcuate nucleus, posterior part (弓状核後部)
PVT	: Paraventricular nucleus of the thalamus (視床室傍核)
RCH	: Retrochiasmatic area (交叉後野)
SEM	: Standard error of the mean (平均値の標準誤差)
semaglutide-VT750	: VT750 labelled semaglutide (VT750 標識セマグルチド)
SF	: Septofimbrial nucleus (中隔線毛核)
SFO	: Subfornical area (脳弓下器官)
SO	: Supraoptic nucleus (視索上核)
TRS	: Triangular nucleus of septum (中隔三角核)
TU	: Tuberal nucleus (隆起核)
V4	: 4th ventricle (第 4 脳室)
VL	: Lateral ventricle (側脳室)

2.6.2.1 まとめ

セマグルチドの2型糖尿病の適応取得時に実施された非臨床薬理試験プログラムは、オゼンピック皮下注 2mg の承認申請時に提出・評価済みであり、肥満症の適応取得に必要な体重調節に対する本薬の効果を特徴付ける試験成績も含まれている（オゼンピック皮下注 2mg Module 2.6.2）。以下に、これらの試験の概要を記載する。

摂餌量の低下に及ぼすセマグルチドの効果及び作用持続時間について、LYD ブタを用いて検討した（試験番号：MmLa050901）。5 nmol/kg (21 µg/kg) で隔日投与することにより、血漿中セマグルチド濃度は定常状態に達した。定常状態に到達後、投薬を停止し、摂餌量を毎日評価した。セマグルチドは、休薬後 7 日間にわたりブタの摂餌量を減少させた。ブタにおいて、摂餌量の減少に関するセマグルチドの効力はリラグルチドと同等であったが、作用持続時間はより長かった。

セマグルチドの体重減少に及ぼす亜急性期の効果を食餌誘発性肥満（DIO）ラットで評価した（試験番号：KiRa080803）。0.3 及び 1.0 nmol/kg (1.2 及び 4.1 µg/kg) の用量で、1 日 1 回、77 日間皮下投与した結果、用量依存的かつ有意に体重減少が認められた。体重減少は、主に脂肪に由来するものであった。さらに、セマグルチドは、全期間にわたり用量依存的かつ有意に摂餌量を減少させ、食餌嗜好性に影響を及ぼした。標準飼料及びチョコレートを自由摂取させた場合には、セマグルチド投与ラットのチョコレートに対する嗜好性は、対照群と比較して低かった。レプチン、総コレステロール及び遊離脂肪酸は、セマグルチド投与後に有意に減少した。

セマグルチドによる体重減少の分子メカニズムとして、視床下部弓状核（ARH）におけるコカイン・アンフェタミン調節転写産物（CART）、ニューロペプチド Y（NPY）、アグーチ関連ペプチド（AgRP）の食欲・空腹シグナルが関与した。げっ歯類に皮下投与後、セマグルチドは視床下部、中隔及び脳幹といった、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体を発現する脳領域に直接到達した（試験番号：JHES151201）。視床下部において、セマグルチドは NPY/AgRP ニューロンによる空腹活性を間接的に阻害し、NPY 及び AgRP メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の発現量を低下させ、同時に食欲減退に関与するプロオピオメラノコルチン（POMC）/CART ニューロンを直接活性化し、CART mRNA 発現量を増加させた（試験番号：JCFJ151203 及び JHES151201）。このことは、CART/POMC ニューロンで発現する GLP-1 受容体と直接相互作用することを示唆している。この仮説と一致して、CART ニューロンではセマグルチドの取り込みが認められた（試験番号：JHES151201）。

これらの試験は体重調節メカニズムを部分的に説明するものであるが、これまで視床下部がエネルギー摂取調節の重要な部位として認識されてきたことから、検討で示された結果は主に視床下部に焦点を絞ったものであった。また、セマグルチドは、脳幹や中隔などの脳の他の部位にも到達することが報告されており、セマグルチドによる体重調節に関与する脳部位の特性を明らかにするため、追加の試験を実施した。

この作用メカニズムを詳細に理解するため、*in vivo* での効力を裏付ける試験を策定し、セマグルチド投与後のニューロン活性化パターンを評価した。さらに、以前にセマグルチドの脳への到達性を評価した試験（試験番号：JHES151201）を実施したが、さらに詳細に検討する *in vivo* 試験を実施した。新

たに実施した試験では、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追加した。

新たに実施した試験で得られたデータから、セマグルチドがエネルギー摂取の恒常的調節に関与する特定の脳領域（視床下部及び脳幹）及び報酬系に関与する脳領域（中隔）に到達することが確認され、このことはこれまでに得られた知見を裏付けるものであった。これらの一次エントリーポイントに作用することにより、一般的に重要な食欲調節因子であることが知られている傍小脳脚核（PB）、報酬への関与が知られている視床及び扁桃体といった脳深部細胞を活性化した。

総合的結論

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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 薬理試験

肥満症の適応取得に際し、セマグルチドを用いた新たな *in vitro* 薬理試験は実施していない。

2.6.2.2.2 *In vivo* 薬理試験

肥満症の適応取得を裏付けるため、以下の薬理試験を 2 試験実施した。

2.6.2.2.2.1 末梢投与後のマウス脳へのセマグルチドの接近（Module 2.6.3.2、試験番号：321411）

〔目的〕

化合物を皮下投与後のマウス脳における蛍光標識セマグルチド（セマグルチド-VT750）の到達性を評価した。

〔材料及び方法〕

VT750 標識セマグルチド（セマグルチド-VT750）は、VivoTag-S® 750 NIR 蛍光色素標識（Perkin Elmer 社、デンマーク国）をペプチドに結合させることにより、自社で合成した。以前に実施した試験（試験番号 JHES151201、オゼンピック皮下注 2mg Module 2.6.2）で示されているように、セマグルチドにフルオロフォアを加えた場合でも本薬の *in vitro* 分子特性に変化はないことが確認された。

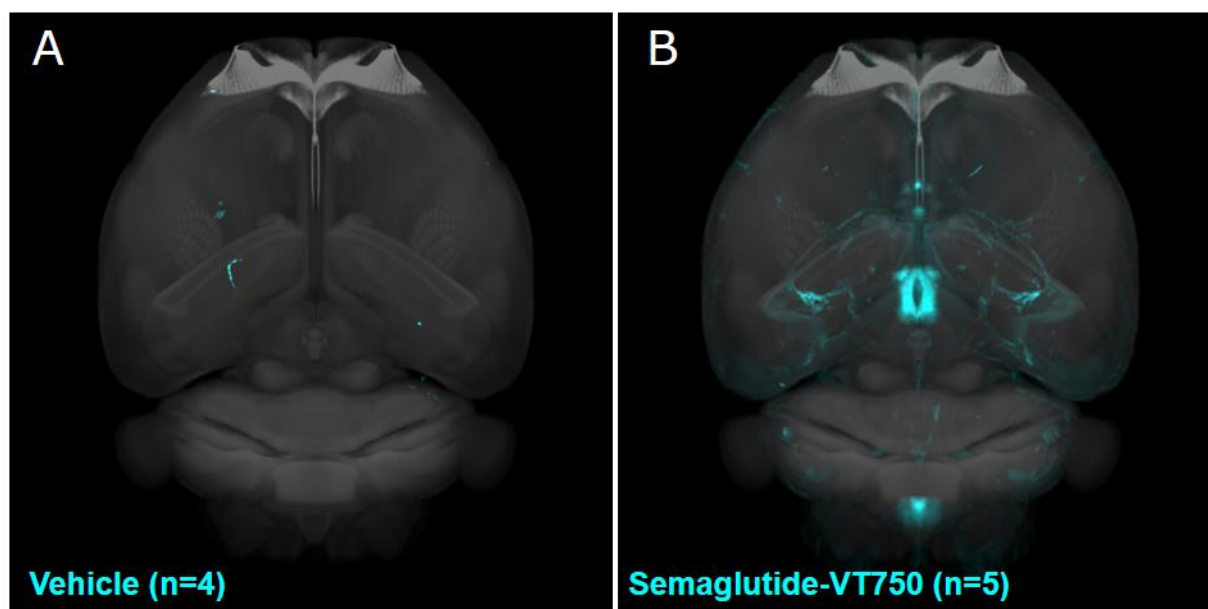
雄性 C57BL/6J マウスにセマグルチド-VT750（0.15 mg/kg、n=5）又は溶媒（n=4、リン酸緩衝生理食塩液、pH 7.4）を 5 日間投与し、最終投与 6 時間後に安楽死させた。採取した脳を 10%中性緩衝ホルマリンに室温で一晩浸漬した後、詳細な画像解析用に透明化处理した。脳におけるセマグルチド-VT750

の分布を光シート蛍光顕微鏡（UltraMicroscope II LSM システム、Lavision Biotec 社、Bielefeld、ドイツ国）による 3 次元（3D）イメージングで評価し、データの取得は 620 nm 蛍光フィルターを用いて自家蛍光を、710 nm 蛍光フィルターを用いて特定シグナルを取得した。

溶媒投与群とセマグルチド投与群の脳のシグナル強度を、多重性の調整をした不等分散の t 検定により比較した。統計学的有意差は、5%に設定した False Discovery Rate（Benjamini-Hochberg による Original False Discovery Rate 法）を用いて、多重比較調整法により求めた。統計解析には Graphpad Prism (Ver.8 GraphPad Software Inc., サンディエゴ、CA、米国) を用いた。

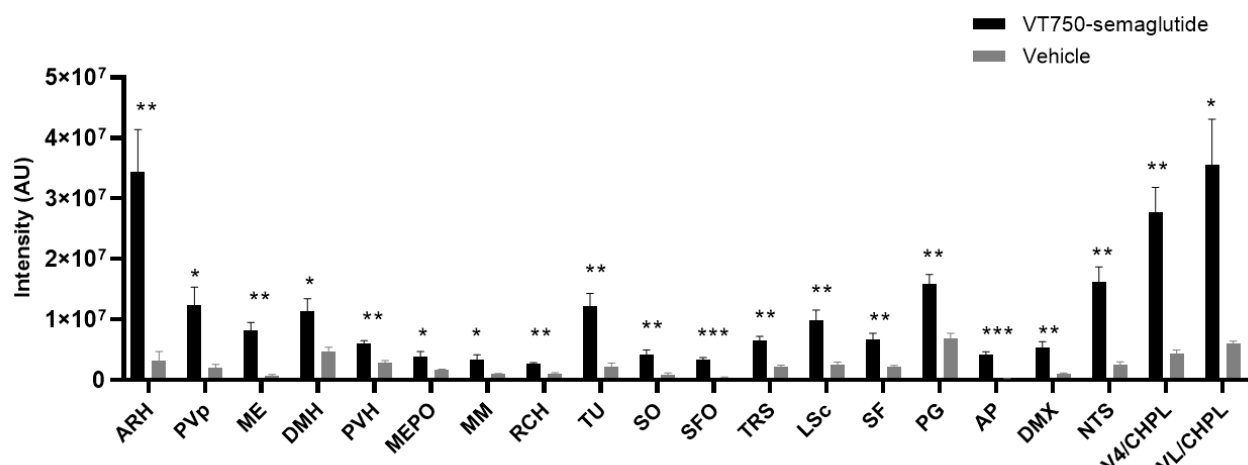
〔結果〕

これまでに知られている GLP-1 受容体の分布パターンに従った均一なセマグルチド-VT750 の分布は認められず、GLP-1 受容体を発現する脳領域の一部でのみ認められた。セマグルチド-VT750 は、視床下部、脳幹及び中隔を含む脳部位で観察された。視床下部では、ARH でセマグルチド-VT750 の強い蛍光シグナルが認められ、正中隆起（ME）、視床下部背内側核及び視床下部室傍核といったその他の視床下部領域では、ARH より弱いものの明瞭なシグナルが認められた。脳幹では、セマグルチド-VT750 は最後野（AP）、孤束核（NTS）及び迷走神経背側運動核（DMX）で観察された。中隔では、セマグルチド-VT750 は中隔三角核（TRS）、外側中隔核（LS）及び中隔線毛核（SF）に局在した。AP 及び ME は血液脳関門が存在しないことが特徴である脳室周囲臓器（CVO）に属するが、セマグルチド-VT750 は、AP、ME に加え、CVO である脳弓下器官（SFO）でも認められた（[図 2.6.2-1](#), [図 2.6.2-2](#)）。



Maximum intensity projection image of the average vehicle (A, n=4) and semaglutide-VT750 (B, n=5) fluorescence signal (blue areas) computed from the individual brains overlaid onto a template from Allen's Brain Institute of Science.

図 2.6.2-1 マウス脳における semaglutide-VT750 の分布



Bar graph showing average and standard error of mean (SEM) of total fluorescence signal in all brain regions that showed 2-fold enrichment and were significant when comparing semaglutide-VT750 (n=5) and vehicle (n=4). Areas were included based on GLP-1R expression. VL and V4 represents CHPL in lateral and fourth ventricle respectively and are included as non-GLP-1R expressing regions. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 semaglutide-VT750 versus vehicle.

Abbreviations: AP: Area postrema; ARH: Arcuate hypothalamic nucleus; CHPL: Choroid plexus; DMH: Dorsomedial hypothalamic nucleus; DMX: Dorsal motor nucleus of the vagus nerve; LSc: Caudal part of the lateral septal nucleus; ME: Median eminence; MEPO: Median preoptic nucleus; MM: Medial mammillary nucleus; NTS: Nucleus of the solitary tract; PG: Pontine gray; PVH: Paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVP: Arcuate nucleus, posterior part; RCH: Retrochiasmatic area; SF: Septofimbrial nucleus; SFO: Subfornical area; SO: Supraoptic nucleus; TRS: Triangular nucleus of septum; TU: Tuberal nucleus; V4: Fourth ventricle; VL: Lateral ventricle.

図 2.6.2-2 定常状態でのマウス脳領域におけるセマグルチド-VT750 の分布

[結論]

末梢投与された蛍光標識セマグルチドは、血液脳関門が存在しないことが明らかになっている CVO を含め、GLP-1 受容体を発現する複数の脳領域に到達した。また、蛍光標識セマグルチドは、脳幹、視床下部、中隔核において、血液脳関門により保護されている脳領域へ到達した。以上より、セマグルチドは、食物摂取の恒常的調節及び報酬的調節に関連する脳領域において、選択された GLP-1 受容体集団に到達した。

2.6.2.2.2.2 セマグルチド投与後のマウス脳におけるニューロンの活性化 (Module 2.6.3.2、試験番号 : 321410)

[目的]

セマグルチドを皮下投与後のマウス脳におけるニューロンの活性化を評価した。

[材料及び方法]

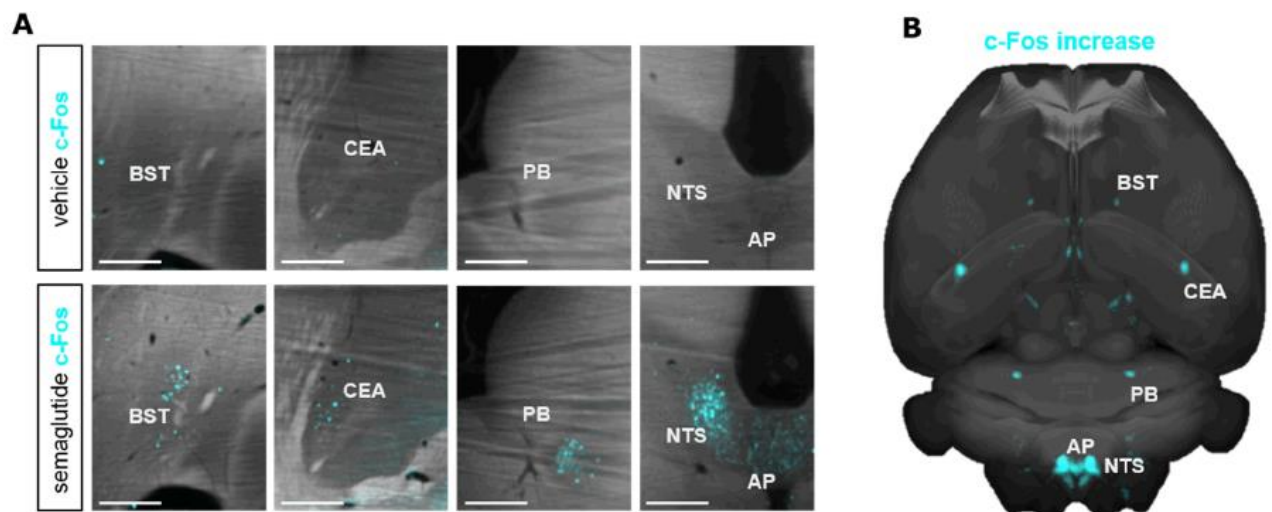
主要試験では、雄性 DIO C57BL/6J マウス (n=8/群) にセマグルチド (0.1 mg/kg) 又は溶媒 (リン酸 50 mmol/L、塩化ナトリウム 70 mmol/L、0.05%ポリソルベート 80、pH 7.4 に調整) を単回皮下投与した。投与 4 時間後、マウスをイソフルランで麻酔し、心臓灌流により安楽死させ、脳を採取し、4%パラホルムアルデヒドに室温で一晩浸漬した。最初期遺伝子である c-Fos を免疫組織化学法により染色することで、脳全体におけるニューロンの活性化を可視化した。c-Fos の免疫反応は、光シート蛍光顕微

鏡 (Ultracopce II LSM システム、Lavision Biotec 社、Bielefeld、ドイツ国) による 3D イメージングにより可視化し、545 nm で自家蛍光を、620nm で c-Fos シグナルを記録した。Automated Image Registration 法に基づき、脳におけるシグナルを定量化した。さらに、雄性 DIO マウスに溶媒 (n=1) 又はセマグルチド (0.1 mg/kg、n=2) のいずれかを投与し、イソフルランで麻酔し、心臓灌流により安楽死させた。脳を採取し、10%中性緩衝ホルマリンに室温で一晩浸漬した。選択した脳領域を c-Fos とカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) との共染色により評価した。

溶媒群及びセマグルチド投与群における c-Fos のヒートマップ強度を、 $\log_{10}$ で変換したデータを用いて、多重性を調整した不等分散の t 検定により比較した。統計学的有意差は、15%に設定した False Discovery Rate を用いて、多重比較調整法により求めた。統計解析には Graphpad Prism (Ver.6 GraphPad Software Inc.、サンディエゴ、CA、米国) を用いた。

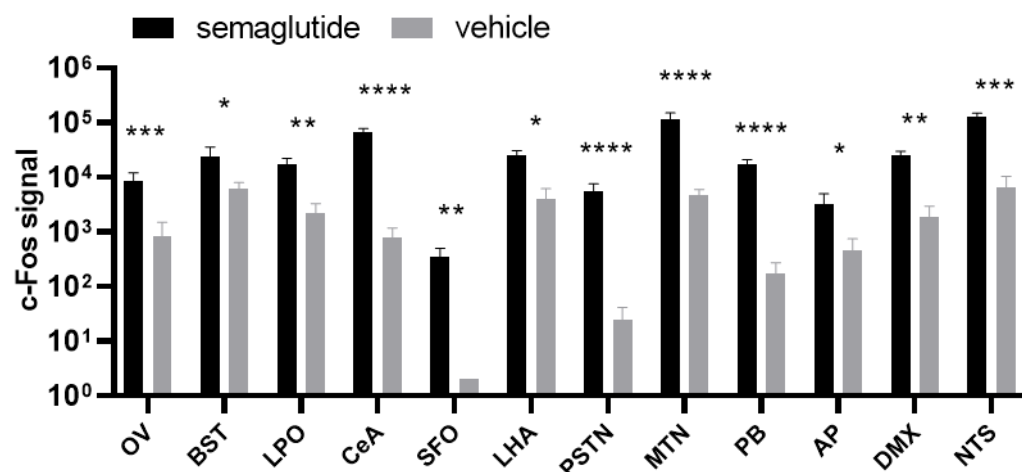
[結果]

脳幹では、セマグルチドの急性期投与後に AP、NTS 及び DMX といった複数の脳領域で c-Fos 活性の増加が認められた ([図 2.6.2-3](#)、[図 2.6.2-4](#))。これらは体重調節に重要な領域であり、GLP-1 受容体を発現することが知られており、末梢からセマグルチド-VT750 が取り込まれたことが示されたこれまでの結果と一致している ([2.6.2.2.2.1](#)、試験番号：321411 及びオゼンピック皮下注 2mg Module 2.6.2.3、試験番号：JHES151201)。c-Fos 活性の増加は PB、背側視床正中核群 (MTN)、分界条床核 (BST) 及び扁桃体中心核 (CeA) でも認められた ([図 2.6.2-3](#)、[図 2.6.2-4](#))。これらは食物摂取の恒常性及び快楽に重要であり、セマグルチド-VT750 が直接到達できなかった領域であった ([2.6.2.2.2.1](#)、試験番号：321411 及びオゼンピック皮下注 2mg Module 2.6.2.3、試験番号：JHES151201) ことから、これらの領域は二次的に活性化されたことが示された。



Representative 2D images (A) viewed in the horizontal plane of cFos immunoreactivity in different brain regions from C57Bl/6J mice administered once s.c. with 0.1 mg/kg semaglutide or vehicle. Panels B represents a projection image of the entire brain showing the average increase in cFos signal following semaglutide administration subtracted the vehicle signal. Scale bars =300 μ m. **Abbreviations:** AP: Area postrema; BST: Bed nucleus of stria terminalis; CeA: Central amygdala; NTS: Nucleus of the solitary tract; PB: Parabrachial nucleus.

図 2.6.2-3 セマグルチド投与後の c-Fos の誘導

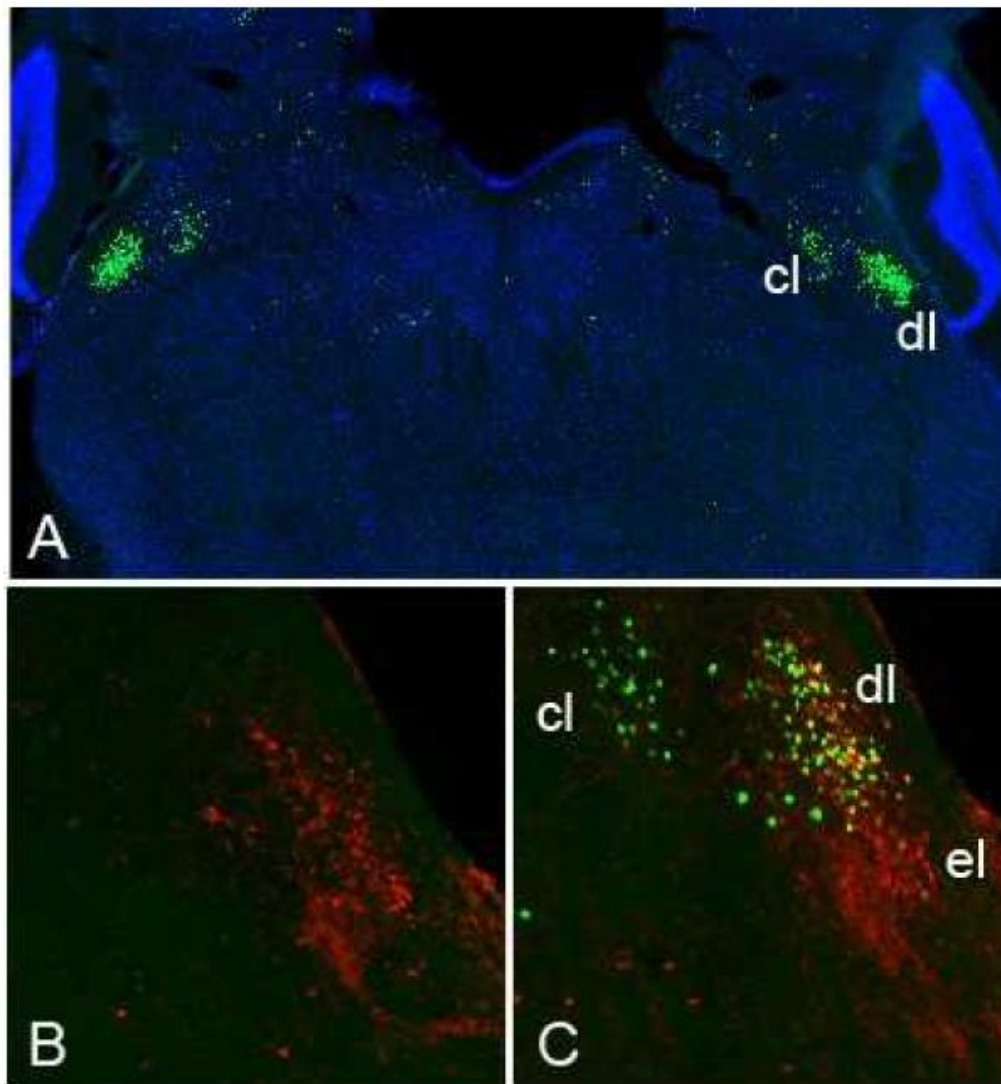


cFos positive signal in different brain regions from C57Bl/6J mice administered once subcutaneously with 0.1 mg/kg semaglutide (n=8) or vehicle (n=8). Data are presented as means of the signal (arbitrary units) $\pm$ SEM. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001, **** p <0.00001 semaglutide vs vehicle.

Abbreviations: AP: Area postrema; BST: Bed nucleus of stria terminalis; CeA: Central amygdala; DMX: Dorsal motor nucleus of the vagus nerve; LHA: Lateral hypothalamic area; LPO: Lateral preoptic area; MTN: Midline group of the dorsal thalamus; NTS: Nucleus of the solitary tract; OV: Organum vasculosum of lamina terminalis; PB: Parabrachial nucleus; PSTN: Para-subthalamic nucleus; SFO: Subfornical area.

図 2.6.2-4 複数のマウス脳領域における c-Fos の誘導に対するセマグルチドの効果

PBにおけるセマグルチド誘発性の c-Fos シグナルをさらに検討した結果、PB の2副核、すなわち、外側中心 (cl) 及び背外側 (dl) で明確な c-Fos の発現が明らかになった。c-Fos と CGRP を共染色したところ、dl PB では大部分が重なり合い、cl PB では重ならなかった (図 2.6.2-5)。



Representative images of semaglutide (A and C) or vehicle (B) induced cFos response in PB. A: cFos immunoreactivity was observed in dl and cl sub nuclei (cFos: green, DAPI, blue). B-C: cFos (green)/CGRP (red) double immunofluorescence on sections from vehicle dosed (B) and semaglutide dosed (C) mice.

図 2.6.2-5 CGRP 陽性細胞における c-Fos の反応

[結論]

マウスの脳において、セマグルチドは食物摂取及び体重調節に関与することが知られている領域を含む複数の脳領域で c-Fos 活性化を誘導した。この脳領域には、食欲の恒常的調節に関与する直接標的領域と、食欲の恒常的調節及び快楽的調節への関与が知られている二次活性化領域が含まれる。

2.6.2.3 副次的薬理試験

肥満症の適応取得に際し、セマグルチドを用いた新たな副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

肥満症の適応取得に際し、セマグルチドを用いた新たな安全性薬理試験は実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

肥満症の適応取得に際し、セマグルチドを用いた新たな薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

効力を裏付ける試験を2試験実施した結果、セマグルチドの皮下投与後にセマグルチドが脳の複数の部位に到達し活性化することが示された。

セマグルチドの急性期投与により、複数のニューロン集団の活性（脳全体における c-Fos 発現ニューロン数の増加を指標として測定）に作用することが示された。セマグルチドの投与により、脳幹のニューロンが活性化されたのみならず、報酬に関与する領域である扁桃体や視床など、一般的に重要な食欲調節因子であることが知られている脳深部構造も活性化された。これらの領域はセマグルチド-VT750 の直接的な標的部位ではなく、GLP-1 受容体を発現し、セマグルチド-VT750 の標的とされる脳領域からニューロン入力を受け取る部位であった。

視床下部（ARH）及び脳幹（AP、NTS）のニューロンは、セマグルチド-VT750 による直接標的部位であり、これらの領域は PB に投射することが知られている^{1.2,3,4}。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し^{1.2,4}、さらに脳幹から CeA 及び BST（セマグルチドの投与によっても活性化される領域）へ情報を伝達することが示唆されている^{5,6}。PB に存在する CGRP 陽性細胞は GLP-1 を含む複数の末梢性満腹ホルモンを介した食事の終了の調節に必須である^{1.6}。PB では、セマグルチドを投与後に CGRP 陽性／c-Fos 陽性を示す細胞集団が認められた。したがって、セマグルチドにより誘導された c-Fos 活性化パターンは、食欲調節経路に関与する脳幹－扁桃体回路と一致する^{2.6}。

セマグルチドは視床、特に視床室傍核（PVT）等から成る MTN ニューロンを活性化した。PVT は皮質、脳幹及び視床下部からのニューロン入力を受ける^{7,8}。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^{7,9}、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（オゼンピック皮下注 2mg Module 2.6.2.3）。さらに、PVT は BST、CeA 及び報酬に関連する主要領域の一つである側坐核に投射する。PVT が作用するこの回路により、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^{7,9,10}。したがって、セマグルチドによる PVT 回路の活性化は、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。

さらに、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。中隔は多くの脳領域により広範囲に支配されており、エネルギー摂取 [10,11,12](#)、報酬及び強化 [13,14,15](#) における役割を含む、多くの機能との関連性がこれまでに報告されている。LS における GLP-1 受容体の活性化は、ドパミン活性及び報酬変化に関与しており [16,17](#)、摂餌量及び動機付けに重要な役割を果たすことが実証されている [18](#)。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。

総括

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節すると考えられる。

参考文献

- [1](#) Carter ME, Soden ME, Zweifel LS, Palmiter RD. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. *Nature*. 2013;503(7474):111-4.
- [2](#) Wu Q, Clark MS, Palmiter RD. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature*. 2012;483(7391):594-7.
- [3](#) 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.
- [4](#) 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.
- [5](#) 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.
- [6](#) Campos CA, Bowen AJ, Schwartz MW, Palmiter RD. Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination. *Cell metabolism*. 2016;23(5):811-20.
- [7](#) Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;56:315-29.
- [8](#) Millan EZ, Ong Z, McNally GP. Paraventricular thalamus: Gateway to feeding, appetitive motivation, and drug addiction. *Progress in brain research*. 2017;235:113-37.
- [9](#) 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.
- [10](#) 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).
- [11](#) Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Research Reviews*. 2004;46(1):71-117.
- [12](#) Sweeney P, Yang Y. An Inhibitory Septum to Lateral Hypothalamus Circuit That Suppresses Feeding. *J Neurosci*. 2016;36(44):11185-95.
- [13](#) 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.
- [14](#) Heath RG. ELECTRICAL SELF-STIMULATION OF THE BRAIN IN MAN. *The American journal of psychiatry*. 1963;120(6):571-7.
- [15](#) 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.
- [16](#) 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.
- [17](#) 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.
- [18](#) 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.

ウゴービ皮下注 0.25mg SD
ウゴービ皮下注 0.5mg SD
ウゴービ皮下注 1.0mg SD
ウゴービ皮下注 1.7mg SD
ウゴービ皮下注 2.4mg SD

2.6.3 薬理試験の概要表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
薬理試験の概要表	3
2.6.3.1 薬理試験一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	4
2.6.3.3 副次的薬理試験	4
2.6.3.4 安全性薬理試験	4
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用	4

薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

Test article: Semaglutide

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study ID	Location in CTD
Primary pharmacodynamics	Mouse/brain activation	Subcutaneous	Novo Nordisk, DK	321410	4.2.1.1-1
	Mouse/brain access	Subcutaneous	Novo Nordisk, DK	321411	4.2.1.1-2
Secondary pharmacodynamics	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Safety pharmacology	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Pharmacodynamic drug interactions	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)

Notes:

(1): No dedicated studies have been performed with semaglutide to support the weight management indication.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study ID
Brain	Mouse/ C57BL/6J	Subcutaneous	0, 0.1	cFos: 8M Co-staining: Vehicle 1M, Treatment 2M	cFos was increased in a number of brain regions involved in regulation of hedonic and homeostatic energy intake. In the parabrachial nucleus, cFos immunoreactivity colocalised with CGRP positive neurons	No	321410
Brain	Mouse/ C57BL/6J	Subcutaneous	0, 0.15	Vehicle 4M Treatment 5M	Semaglutide was detected in discrete brain regions expressing the GLP-1 receptor including several of the circumventricular organs devoid of a blood brain barrier. Semaglutide was also measured in brain regions protected by the blood brain barrier in the brain stem, in the hypothalamus, and in the septum. Semaglutide had access to select GLP-1R populations in brain regions associated with homeostatic and reward related regulation of food intake.	No	321411

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし（新たな試験は実施していない）

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし（新たな試験は実施していない）

2.6.3.5 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）