ゼップバウンド皮下注 2.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 7.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 10mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 12.5mg アテオス
ゼップバウンド皮下注 15mg アテオス

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　緒言 1
2.4.2　非臨床試験計画概略 1
2.4.3　薬理試験 1
2.4.4　薬物動態試験 1
2.4.5　毒性試験 1
2.4.6　総括及び結論 1
2.4.7　参考文献 4

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　緒言

チルゼパチド（LY3298176）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。チルゼパチドは日本において、2 型糖尿病を適応症として、2022 年 9 月に承認された（製品名：マンジャロ皮下注）。今回、肥満症を適応症として開発したゼップバウンド皮下注の製造販売承認申請を行う。

2.4.2　非臨床試験計画概略

本申請では、チルゼパチドの肥満症に対する効力を裏付ける試験として、以下に示すチルゼパチドの作用を検討する試験を実施した。

- マウス及びヒト脂肪組織での脂肪細胞への結合
- 分化したヒト脂肪細胞における GIP 受容体活性化作用及び脂肪細胞の機能に対する影響
- チルゼパチドを皮下投与した際の脳内の分布及び神経細胞の活性化作用
- 摂食行動への影響
- 食餌誘発性肥満マウスの食餌制限モデルにおける代謝（エネルギー消費量及び脂肪消費量）への影響

新たな薬物動態試験及び毒性試験は実施していない。また、肥満症患者での曝露量を、既提出の毒性試験と比較した曝露量比を算出した。

2.4.3　薬理試験

CTD 第 2.6.2.1 項参照。

2.4.4　薬物動態試験

該当なし。

2.4.5　毒性試験

該当なし。

2.4.6　総括及び結論

一連の効力を裏付ける試験において、チルゼパチドの in vitro 及び in vivo 作用を評価した。

初回承認申請時に提出した効力を裏付ける試験において、チルゼパチドの体重減少作用を評価し、チルゼパチドは GLP-1 受容体アゴニストのセマグルチドと比較して体重を有意に減少させること、またチルゼパチド投与後の体重減少には、投与開始の早い時期から見られる摂食抑制と、その後に見られるエネルギー消費量の増加の 2 つの機序が寄与している可能性が示唆された（既提出申請資料［T2D］CTD 第 2.6.2 項参照）。

GIP 受容体はヒト及びマウスの脂肪細胞上に発現している。In vitro 試験において、チルゼパチドはヒト及びマウスの脂肪組織の脂肪細胞表面に結合することが示された。チルゼパチドは分化したヒト脂肪細胞で GIP 受容体を活性化し、グルコースの取込み、脂質の細胞内への取込み（血

中からの除去）、及び脂肪細胞に貯蔵された脂質の排出（脂肪分解）を促進したことから、主要栄養素の貯蔵と放出の両方に影響を及ぼすことが示された。脂肪分解作用はインスリンによって抑制されることから、チルゼパチドは食事由来脂質の血中からの除去が優位な状態では脂肪細胞への脂質取込みを促進し、インスリン濃度が低く、貯蔵された脂質の放出が優位な状態でのみ脂肪分解を促進することが示唆された。

GIP 及び GLP-1 受容体はともに、食欲、摂食及び体重の制御に関与する脳の領域に存在することが知られている（Adriaenssens et al. 2019; Costa et al. 2022）。マウスの脳を用いた蛍光画像解析の結果、チルゼパチドは皮下投与により GLP-1 受容体及び GIP 受容体が存在する領域に分布し、食欲や体重の制御に関与する脳領域の神経細胞を活性化することが示された。

DIO マウスにおいて、チルゼパチドは用量依存的に体重および累積摂餌量を減少させた。チルゼパチドによる累積摂餌量の減少には、1 回当たりの摂餌量の低下と 1 日当たりの摂餌回数減少の両方が関与することが示された。また、標準試料（低脂肪食）と高脂肪食の選択摂取モデルではチルゼパチド投与により総摂取カロリー及び高脂肪食摂取量の比率が減少したことから、チルゼパチドが主要栄養素の嗜好性を変化させることが示唆された。GLP-1 受容体ノックアウトマウスでこれらの変化は認められなかったことから、GIP 受容体シグナル伝達は摂食嗜好性に影響を及ぼさないことが示唆された。これらの結果から、チルゼパチドは摂食量及び高脂肪食嗜好性を低下させることにより、総摂取カロリーを減少させ、体重を減少させると考えられた。

摂取カロリーの減少により体重を急激に減少させると、代償メカニズムとして代謝率の低下が生じるため、長期体重管理や減量プログラムの全体的な成功が妨げられる。これは代謝適応として知られる現象である。チルゼパチドは非臨床試験において、自由摂食下でエネルギー消費量を有意に増加させたのに対し、セマグルチドでは明らかな増加は認められなかった（既提出申請資料［T2D］CTD 第 2.6.2 項参照）。DIO マウスを用いた CR モデルを用いた検討では、チルゼパチドは脂質の酸化を増加させることで代謝適応を抑制する可能性が示された。チルゼパチド投与による代謝適応の抑制及び脂肪消費量の増加は、GIP 受容体アンタゴニストの併用投与によって抑制されたことから、これらの作用には GIP 受容体アゴニスト作用が主に関与することが示唆された。チルゼパチドによる代謝適応の抑制は、体重減少の程度及び持続性の両方に寄与すると考えられた。

チルゼパチドの毒性試験で得られた曝露量（既提出申請資料［T2D］CTD 第 2.4 項参照）と、肥満症患者にチルゼパチド 15 mg を投与したときの曝露量を比較した曝露量比を表 2.4-1 に示す。

肥満症患者での曝露量（AUC）は 2 型糖尿病患者と比較して明らかな差は認められず、曝露量比は両適応症でおおむね同程度であった。

表 2.4- 1　主要毒性試験におけるチルゼパチド皮下投与時の曝露量比

動物種 用量	$AUC_{0-\tau}$、定常状態 (ng•hr/mL)[a]	曝露量比
ヒト		
15 mg/週	288000[a]	-
反復投与毒性試験		
001178-W（野生型）RasH2 マウス 4 週間（8376621 試験）[b,c]		
1 mg/kg/週 2 回	171500	1.04
3 mg/kg/週 2 回	493000	3.00
30 mg/kg/週 2 回[d]	5165000	31.38
ラット 1 ヵ月間（8325822 試験）[b,e]		
0.15 mg/kg/週 2 回	14050	0.09
0.5 mg/kg/週 2 回	45450	0.28
1.5 mg/kg/週 2 回[d]	133500	0.81
ラット 6 ヵ月間（8337876 試験）[b,f]		
0.5 mg/kg/週 2 回	53950	0.33
1.5 mg/kg/週 2 回	142000	0.86
3 mg/kg/週 2 回[d]	279500	1.70
サル 1 ヵ月間（8325823 試験）[g,h]		
0.05 mg/kg/週 1 回	33300	0.12
0.15 mg/kg/週 1 回	114500	0.40
0.5 mg/kg/週 1 回[d]	424000	1.47
サル 6 ヵ月間（8336517 試験）[g,i]		
0.05 mg/kg/週 1 回	34050	0.12
0.15 mg/kg/週 1 回	111500	0.39
0.5 mg/kg/週 1 回[d]	336500	1.17
がん原性試験		
トランスジェニックマウス 26 週間（8392063 試験）[b,j]		
1 mg/kg/週 2 回	168000	1.02
3 mg/kg/週 2 回	490000	2.98
10 mg/kg/週 2 回[k]	1520000	9.24
ラット 104 週間（8392734 試験）[b,l,m]		
0.15 mg/kg/週 2 回	17600	0.11
0.5 mg/kg/週 2 回	51200	0.31
1.5 mg/kg/週 2 回	145000	0.88
生殖発生毒性試験		
ラット雄の受胎能（00353430 試験）[b,n]		
0.5 mg/kg/週 2 回[o]	43400	0.26
1.5 mg/kg/週 2 回	147000	0.89
3 mg/kg/週 2 回	245000	1.49
ラット雌の受胎能及び着床までの初期胚発生（WIL-353356 試験）[b,p,q]		
0.5 mg/kg/週 2 回	41900	0.25
1.5 mg/kg 週 2 回	129000	0.78
3 mg/kg/週 2 回	269000	1.63
ラット胚・胎児発生（WIL-353354 試験）[r,s]		
0.02 mg/kg/週 2 回	821	0.01
0.1 mg/kg/週 2 回[t]	4010	0.03
0.5 mg/kg/週 2 回	35800	0.22
ウサギ胚・胎児発生（WIL-353355 試験）[u]		
0.01 mg/kg/週 1 回	3560	0.01
0.03 mg/kg/週 1 回[t]	14700	0.05
0.1 mg/kg/週 1 回	56400	0.20

略語：$AUC_{0-\tau}$ = 1 投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI = ボディマス指数、NOEL = 無影響量、NOAEL = 無毒性量、PK = 薬物動態

a　最高臨床用量を示す。母集団 PK モデルを用いて算出した日本人肥満症患者の血漿中チルゼパチドの PK パラメータの事後推定値（平均体重は 92 kg）（CTD 第 5.3.3.5.2 項）。

b　曝露量比は（動物における $AUC_{0-\tau}/\tau$）/（ヒトにおける $AUC_{0-\tau}/\tau$）として算出。τは、マウス及びラットでは 96 時間、ヒトでは 168 時間。定常状態の $AUC_{0-\tau}$値は雌雄のデータがある場合は雌雄平均値。

c　26 日目に求めた血漿中 AUC
d　標的器官毒性に関する NOAEL
e　29 日目に求めた血漿中 AUC
f　176 日目に求めた血漿中 AUC
g　曝露量比は（動物における $AUC_{0-\tau}/\tau$）/（ヒトにおける $AUC_{0-\tau}/\tau$）として算出。τはサル及びヒトでは 168 時間で、サルの定常状態の $AUC_{0-\tau}$値は雌雄平均値。
h　29 日目に求めた血漿中 AUC
i　176 日目に求めた血漿中 AUC
j　358 日目に求めた血漿中 AUC
k　新生物に関する NOEL
l　358 日目に求めた血漿中 AUC
m　甲状腺 C 細胞腫瘍については NOEL を求められなかったが、他のすべての腫瘍については高用量（1.5 mg/kg/週 2 回）が NOEL であった。
n　28 日目に求めた血漿中 AUC
o　生殖毒性に関する NOAEL
p　妊娠 6 日目に求めた血漿中 AUC
q　生殖毒性に関する NOAEL は決定されなかった。
r　曝露量比は（動物における $AUC_{0-\tau}/\tau$）/（ヒトにおける $AUC_{0-\tau}/\tau$）として算出。τは母動物ラットでは 96 時間、ヒトでは 168 時間。
s　妊娠 17 日目に求めた血漿中 AUC
t　発生毒性に関する NOAEL
u　曝露量比は（動物における $AUC_{0-\tau}/\tau$）/（ヒトにおける $AUC_{0-\tau}/\tau$）として算出。τはウサギ及びヒトでは 168 時間。妊娠 14 日目に求めた血漿中 AUC

2.4.7　参考文献

Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, Tadross J, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor-Expressing Cells in the Hypothalamus Regulate Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Nov 5;30(5):987-996.e6.

Costa A, Ai M, Nunn N, Culotta I, et al. Anorectic and aversive effects of GLP-1 receptor agonism are mediated by brainstem cholecystokinin neurons, and modulated by GIP receptor activation. *Mol Metab.* 2022 Jan;55:101407.