イデュルスルファーゼ　ベータ
ヒュンタラーゼ

第 2 部 CTD の概要

2.4 非臨床試験の概括評価

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
AUC （area under the curve）	薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$ （area under the curve from time zero to infinity）	投与 0 時間から無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{0-t} （area under the curve calculated to the last observable concentration at time t）	投与 0 時間から t 時間後までの AUC
BBB （blood brain barrier）	血液脳関門
BLOQ （below the lower limit of quantification）	定量下限未満
CL （clearance）	クリアランス
C_{max} （maximum concentration）	最高濃度
CSF （cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
ELISA （enzyme linked immunosorbent assay）	酵素免疫測定
ERT （enzyme replacement therapy）	酵素補充療法
GAG （glycosaminoglycan）	グリコサミノグリカン
GLP （Good Laboratory Practice）	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HS （heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
ICH （International Conference on Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use）	医薬品規制調和国際会議
ICV （intracerebroventricular）	脳室内
IDS （iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IKO マウス （iduronate-2-sulfatase knock-out mouse）	IDS ノックアウトマウス
IV （intravenous）	静脈内
LAMP-2 （lysosome associated membrane protein-2）	ライソゾーム関連膜タンパク質-2
MPSII （mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型
MRI （magnetic resonance imaging）	核磁気共鳴画像法
MRT （mean residence time）	平均滞留時間
NOAEL （no observed adverse effect level）	無毒性量
QWBA （quantitative whole body autoradiography）	定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$ （terminal half-life）	消失半減期

TK （toxicokinetics）	トキシコキネティクス
t_{max} （time at maximum concentration）	最高濃度到達時間
Vd （volume of distribution）	分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.1.1 緒言 5
2.4.1.2 非臨床試験計画 5
2.4.1.3 薬理試験概要 5
2.4.1.4 薬物動態試験概要 6
2.4.1.5 毒性試験概要 6
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 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 吸収 7
2.4.3.1.1 単回投与薬物動態試験 7
2.4.3.1.2 反復投与薬物動態試験 7
2.4.3.2 分布 8
2.4.3.3 代謝 8
2.4.3.4 排泄 8
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.4.4 毒性試験 9
2.4.4.1 単回投与毒性試験 9
2.4.4.2 反復投与毒性試験 9
2.4.4.3 遺伝毒性試験 9
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 9
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 その他の毒性試験 10
2.4.5 総括及び結論 10
2.4.6 参考文献 11

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　緒言

イデュルスルファーゼ ベータは、遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）であり、ムコ多糖症 II 型（MPSII、ハンター症候群）を適応とした静脈内（IV）投与用の酵素補充療法（ERT）製剤として、2012 年より韓国で販売されている（販売名：Hunterase®、コード名：GC1111）[1)2)]。MPSII は、グリコサミノグリカン（GAG）の代謝経路を担うライソゾーム酵素の IDS の欠損により誘発される[3)]。その結果、GAG であるデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸（HS）が組織内に蓄積し、組織変性が起こる。現在 MPSII 患者に対する ERT として 2 つの遺伝子組換えタンパク質、イデュルスルファーゼ（Elaprase®, Shire Human Genetic Therapies, Inc. Lexington, MA, USA）及びイデュルスルファーゼ ベータ（Hunterase®, Green Cross Corporation, Yongin, Korea）が世界で販売されている。エラプレース®（Elaprase®）は IV 投与用 ERT 製剤として、国内でも 2007 年に承認された。

重症 MPSII 患者では、症状の進行に伴って精神遅滞及び神経変性症状などの中枢神経系症状が現れ、これらの症状は加齢とともに徐々に悪化する。IV 投与されたイデュルスルファーゼ ベータのような高分子は、血液脳関門（BBB）により脳への移行が制限されるため[4)]、現在の ERT でこれらの症状を治療することには限界があると考えられてきた。そこで、我々は脳に直接投与し、脳内 GAG の蓄積を抑えるイデュルスルファーゼ ベータの脳室内（ICV）投与製剤（GC1123）を開発した。

2.4.1.2　非臨床試験計画

MPSII は X 連鎖性劣性遺伝性疾患であり、主に男性に発症する。したがって、GC1123 の非臨床試験には主として雄性動物を用いた。予定する適応症の臨床開発を裏付けるため、マウス及びサルを用いて広範な非臨床試験を実施した。非臨床試験パッケージは効力を裏付ける試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、反復投与毒性試験及び雄の生殖発生毒性試験から構成される。主要な毒性試験及び生殖発生毒性試験は GLP を遵守して実施した。GC1123 は酵素であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸へと分解されると考えられることから、代謝及び排泄の試験は実施しなかった。更に、GC1123 は内在性酵素の遺伝子組換えタンパク質であることから、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。GC1123 の臨床投与経路は ICV 投与であることから、全ての *in vivo* 試験は ICV 投与で実施したが、例外として、雄生殖発生毒性試験では IV 投与で実施した。なお、雄生殖発生毒性試験では、GC1123 と同質の IDS の遺伝子組換えタンパク質を含有する GC1111（イデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤）を用いた（2.3.S.5.1 項）。

非臨床試験では、効力を裏付ける反復投与試験を除き、原薬ロット 0121401E を使用した。効力を裏付ける反復投与試験（試験番号 20141103002）では、原薬ロット 847R15001 含有の製剤ロット 849R15001 を使用したが、本製剤は臨床試験用ロットと同じ工程で製造された。原薬ロットの 0121401E と 847R15001 の間で、品質及び特性における差異は認められなかった（2.3.S.2.6.2 項）。

2.4.1.3　薬理試験概要

IDS ノックアウトマウス（IKO マウス）に GC1123 を単回又は反復 ICV 投与した結果、脳内 GAG 濃度、並びに脳内及び脳脊髄液（CSF）中 HS 濃度が減少した。反復投与試験では、IKO マウスにおける中枢神経系の病変、並びに認知機能が改善した。

更に、安全性薬理試験では被験物質に関連した変化は認められなかった。

2.4.1.4　　薬物動態試験概要

雄性カニクイザルに GC1123 を単回又は反復 ICV 投与し、血清及び CSF への GC1123 の曝露を確認した。更に、雄性カニクイザルに GC1123 を単回 ICV 投与し、脳組織及び全身への分布を確認した。

2.4.1.5　　毒性試験概要

雄性カニクイザル 6 ヵ月間反復 ICV 投与試験で、GC1123 の毒性を評価した。本試験の条件下で、最高用量である 55 mg までの用量で被験物質に関連した変化は認められなかった。本試験における無毒性量（NOAEL）は 55 mg と考えられた。

生殖発生毒性試験では、雄の生殖能に対して有害な所見は認められなかった。

2.4.2　　薬理試験

薬理試験では GC1123 の作用特性を広範に明らかにするため、*in vivo* 試験を用いた。MPSII の動物モデルである IKO マウスにおける GC1123 の効果を検証するため、2 つの試験を行った。単回投与試験では、IKO マウスに GC1123 を ICV 投与したときの薬理作用として、脳内 GAG 濃度の変化、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度の変化を検証した。反復投与試験では、脳内及び CSF 中の HS 濃度の変化に加え、認知機能及び病理組織学的変化を評価した。

2.4.2.1　　効力を裏付ける試験

［試験番号 PHX0143471（4.2.1.1-1）、評価資料］
［試験番号 R904-EI-006-R5（4.2.1.1-1.1）、評価資料］
［試験番号 R904-EC-006-R4（4.2.1.1-1.2）、評価資料］
［試験番号 20141103002（4.2.1.1-2）、評価資料］

雄性 IKO マウスに GC1123 を 3、10 及び 30 µg の用量で単回 ICV 投与した結果、投与 7、14 及び 28 日後において脳内 GAG 濃度、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度は顕著に減少し、おおむね用量依存的であった（4.2.1.1-1/試験番号 PHX0143471、4.2.1.1-1.1/試験番号 R904-EI-006-R5 及び 4.2.1.1-1.2/試験番号 R904-EC-006-R4）。比較対照のイデュルスルファーゼ（エラプレース®原薬）30 µg の ICV 投与群では、脳内 GAG 濃度、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度は GC1123 の 30 µg 投与群と同程度に減少した。加えて、GC1123 の ICV 投与により、心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓の GAG 蓄積が顕著に減少することが示され、GC1123 は ICV 投与後に全身に分布し、脳以外に対しても薬理作用を及ぼすことが示唆された。脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度、及び脳内 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度はいずれも正の相関を示した。このことは、CSF 中 HS 濃度が脳内 GAG 濃度を評価するための代替バイオマーカーになり得ることを示唆するものである。

同様に、IKO マウスに GC1123 を 30 µg の用量で月 1 回、6 ヵ月間反復 ICV 投与した結果、脳内及び CSF 中の HS 濃度は顕著に減少した（4.2.1.1-2/試験番号 20141103002）。オープンフィールド試験では、GC1123 の ICV 投与により IKO マウスの多動性及び危険感知の低下が改善した。更に、GC1123 を投与した IKO マウスは環境状況と合図、どちらの嫌悪的な刺激に対しても記憶力が高かった。加えて、GC1123 の投与により、脳室拡大が抑制されたことが MRI で確認された。脳の病理組織学的検査では、組織のヘマトキシリン・エオシン染色でみられる細胞内空胞が

GC1123 の投与により減少し、免疫組織化学染色でも、LAMP-2 が減少した。本試験結果から、GC1123 の ICV 投与は、バイオマーカーである HS（又は GAG）だけでなく、MPSII マウスにおける中枢神経系の病変、並びに認知機能を改善する有効な手段であることが示された。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当する試験は実施しなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

［試験番号 SBL249-009（4.2.1.3-11）、評価資料］

GC1123 の中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響は、反復投与毒性試験（GLP 適合）を用いて評価し、単独の安全性薬理試験は実施しなかった。6 ヵ月間反復投与毒性試験では、雄性カニクイザルに GC1123 を 0（媒体対照）、8、20 及び 55 mg の用量で月 1 回、6 ヵ月間反復 ICV 投与し、一般的な行動、神経行動学的機能、呼吸数、血圧、血液ガス及び心電図を測定した（4.2.1.3-1/試験番号 SBL249-009）。その結果、いずれの群においても投与期間中及び回復期間中に被験物質に関連した変化は認められなかった。

2.4.3　薬物動態試験

GC1123 の薬物動態及びトキシコキネティクス（TK）は、カニクイザル単回 ICV 投与試験及びカニクイザル 6 ヵ月間反復 ICV 投与毒性試験にて評価した。これらの試験において、血清中及び CSF 中 GC1123 濃度は ELISA 法を用いて測定した。サル血清中及び CSF 中 GC1123 測定法について、バリデーションを実施した（4.2.2.1-1/試験番号 PRD14-192）。バリデートされた方法は精度及び真度の基準を満たしており、またサル血清中及び CSF 中 GC1123 の安定性を担保するものであった。

2.4.3.1　吸収

2.4.3.1.1　単回投与薬物動態試験

［試験番号 SBL249-010（4.2.2.2.1）、評価資料］

サル単回投与時の薬物動態を評価するため、雄性カニクイザルに GC1123 を各群それぞれ 3、10 及び 30 mg の用量で単回 ICV 投与（100 µL/分で 1 mL）した後、血清及び CSF を採取した。CSF 中 GC1123 濃度は経時的に低下し、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 6、3 及び 6 日後には定量下限未満（BLOQ）となった。血清中 GC1123 濃度は経時的に徐々に増加し、投与 4 又は 6 時間後には C_{max} に達し、その後徐々に低下し、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 2、3 及び 5 日後に BLOQ となった。GC1123 の平均 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$値は血清中及び CSF 中の両方で、用量依存的に増加した。t_{max}、$t_{1/2}$、Vd、CL 及び MRT に 3 用量間で顕著な違いは認められなかった（4.2.2.2-1/試験番号 SBL249-010）。

2.4.3.1.2　反復投与薬物動態試験

［試験番号 SBL249-009（4.2.3.2-1）、評価資料］

サル反復投与試験では、雄性カニクイザルに GC1123 を各群それぞれ 8、20 及び 55 mg の用量で月 1 回、6 ヵ月間反復 ICV 投与し、血清及び CSF を採取した。CSF 中 GC1123 濃度は、用量依存的に増加した。8 及び 20 mg 投与群では、CSF 中 GC1123 濃度に反復投与による差は認められ

なかったが、55 mg 投与群においては反復投与により減少する傾向が認められた。血清中 GC1123 濃度は経時的に緩やかに上昇し、投与 2～10 時間後で C_{max} に達した。その後全ての投与群で緩やかに減少した。血清中 GC1123 濃度は用量に依存して上昇し、平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$値は用量依存的に増加したが、全ての投与群での血清中 GC1123 濃度に投与回数に基づく明確な差は認められなかった。

2.4.3.2　分布

［試験番号 1852-037（4.2.2.3-1）、評価資料］

[^{125}I]GC1123 を 30 mg（100 μCi）の用量で雄性カニクイザルへ単回 ICV 投与し、組織摘出は投与 1、2、4、8、16.5、24 及び 48 時間後に、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）は投与 5 分後と 4 時間後に実施し、放射能の体内分布を検討した。

各測定時点で摘出した組織は、頭頂葉、側頭葉、前頭葉の大脳皮質、深部及び脳表の白質、脳全体の右半分のほか、脊髄、心、腎、肝、脾、肺、筋肉、及び骨髄であった。加えて、CSF と血清も各組織と同じ時点で採取した。それぞれの試料中の放射能を測定し、結果は試料重量当たりの[^{125}I]GC1123 当量（ng-eq/g）で示した。その結果、組織摘出分析での C_{max} は脳組織と CSF 中で 16,142～8,157,100 ng-eq/g と、脳組織以外の組織及び血清中の 1,667～169,550 ng-eq/g と比較して高値であった。CSF 中の C_{max} は、血清中の C_{max} の 96.5 倍であった（8,157,100 対 84,514 ng-eq/g）。最大分布への到達に関して、CSF 中と脳組織では非常に早い時点であり、CSF 中では投与 0.25 時間後、また脊髄とほとんどの脳組織では投与 1～2 時間後であった（深部の白質における t_{max} は 8 時間であった）。血清及び脳組織以外の組織（主要な組織）での最大分布は、投与 4～8 時間後に認められた。

QWBA での t_{max} は、CSF 中と血清中でそれぞれおおむね投与 5 分後と 4 時間後と見積もり、これら 2 時点にて分析した。QWBA での投与 5 分後の分布は限局的であったが、4 時間後にはより広範な分布が認められた。

本分布試験では、単回 ICV 投与後の早期においては脳組織及び CSF 中への GC1123 曝露は脳組織以外及び血清中よりも高いこと、またその後に遅れての全身への分布が確認された。

2.4.3.3　代謝

ICH S6 ガイドライン（1997 年）及び補遺［ICH S6（R1）、2012 年］（2012 年 3 月 23 日 薬食審査発 0323 第 1 号審査管理課長通知）に従い、バイオ医薬品で想定される代謝は、ペプチド及びアミノ酸への分解であると考えられることから、従来の低分子量医薬品で必要とされるような生体内変化を調べる試験は実施しなかった。

2.4.3.4　排泄

ICH S6 ガイドライン（1997 年）及び補遺［ICH S6（R1）、2012 年］（2012 年 3 月 23 日 薬食審査発 0323 第 1 号審査管理課長通知）に従い、バイオ医薬品はタンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸へと分解され、最終的に体内のアミノ酸プールに取り込まれると考えられることから、従来のマスバランスを評価するための試験は必要ないと考えた。

2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

GC1123 の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。タンパク質性バイオ医薬品が肝

臓のチトクローム P450 酵素又はその他の肝酵素を介した低分子量医薬品の代謝に影響することは考えにくいため、一般的にバイオ医薬品が薬物相互作用を示す可能性は低い。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。サルを用いた反復投与毒性試験において、GC1123 を臨床試験の最高通常投与量（30 mg）の 18.3 倍に相当する*55 mg までの用量で投与しても、急性毒性は認められなかった。

*）サルとヒト（小児）の脳重量比より
Brian R. Vuillemenot et al. Toxicol Sci. 2016; 152(1): 3-9.

2.4.4.2　反復投与毒性試験

［試験番号 SBL249-009（4.2.3.2-1）、評価資料］

雄性カニクイザル 6 ヵ月間反復 ICV 投与試験で、GC1123 の毒性を評価した（4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009）。投与開始時に 3～6 歳齢の動物に、GC1123 を 0（媒体対照）、8、20 及び 55 mg の用量で月 1 回投与し、投与期間終了時（4 例/群）又は 4 週間の回復期間終了時（3 例/0 mg 投与群及び 55 mg 投与群）に屠殺した。なお、最高用量は推定臨床用量に基づき設定した。投与期間中及び回復期間中のいずれの群でも、被験物質に関連した変化は認められなかった。

20 mg 投与群の 2 例が Day 116（初回投与から 116 日後）又は Day 78（初回投与から 78 日後）に瀕死のため安楽死され、8 mg 投与群の 1 例が Day 168（初回投与から 168 日後）に死亡した。この瀕死状態及び死亡は、中枢神経系の病理組織学的所見（異物及び/又は細菌を伴う炎症）から、細菌性脳脊髄炎によって引き起こされたと考えられた。一般状態では、55 mg 投与群で一過性の傾眠が投与終了後に認められ、これは高張液投与により CSF の膠質浸透圧が上昇し、頭蓋内圧が亢進したことに起因すると考えられた。

結論として、本試験の条件下で、最高用量である 55 mg までの用量で被験物質に関連した変化は認められなかった。本試験における NOAEL は 55 mg と考えられた。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

GC1123 が DNA と相互作用するとは考えにくいため、ICH S6 ガイドライン（1997 年）及び補遺［ICH S6（R1）、2012 年］（2012 年 3 月 23 日 薬食審査発 0323 第 1 号審査管理課長通知）に従い、GC1123 の遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.4　がん原性試験

バイオ医薬品においては、標準的ながん原性試験は一般的に不適当である、と記載されている ICH S6 ガイドライン、バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（1997 年 7 月 16 日）の考え方に従い、GC1123 のがん原性試験は実施しておらず、また計画もしていない。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

［試験番号 S28464（4.2.3.5-1.1）、評価資料］

生殖発生毒性試験では、雄性ラットに GC1111 を 5 mg/kg までの用量で週 2 回、交配前 4 週間、交配期間及び交尾確認まで反復 IV 投与した（4.2.3.5-1.1/試験番号 S28464）。GC1111 は GC1123 と

同質の IDS の遺伝子組換えタンパク質を含有するイデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤であり、Hunterase®の販売名で 2012 年より韓国で販売されている。GC1111 全身曝露時の生殖発生毒性試験結果が既に得られていることから、GC1123 の生殖発生毒性試験の結果として評価し得ると考えた。死亡例はなく、体重及び一般状態に投与に関連した変化は認められなかった。更に、GC1111 投与群における雄生殖器重量、肉眼的病理、精子の形態と数、精子の運動性、受精率、受胎率、子宮重量、着床前後の損失数は、媒体対照群と同程度であった。このように、GC1111 は雄の生殖能に対して有害な所見を示さなかった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

［試験番号 SBL249-009（4.2.3.6-1）、評価資料］

単独の局所刺激性試験は実施しなかったが、雄性カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で投与部位を評価した（4.2.3.6-1/試験番号 SBL249-009）。いずれの動物においても、被験物質に関連した変化は認められなかった。

投与期間終了時の全ての群の全ての動物（死亡又は瀕死による安楽死動物も含む）において、投与部位に膿、肉芽腫、及び単核細胞に特徴づけられる炎症が観察された。全ての群にわたる 8 例の動物で、炎症は異物及び/又は細菌感染を伴っていた（Nos. 5、9、13、15、23、21、22 及び 24）。回復期間終了時に生存していたカニクイザルで、中枢神経系の主に投与部位で起きた炎症は、細菌によるものと考えられた。炎症はほとんどのケースで異物及び細菌を伴っており、異物は留置針由来のシリコンと考えられた。何らかの原因で細菌に汚染されたシリコンが投与部位に侵入し、炎症を引き起こしたと考えられた。

2.4.4.7 その他の毒性試験

［試験番号 SBL249-015（4.2.3.7-7.1）、参考資料］

雄性カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で、GC1123 を 55 mg の用量で ICV 投与した結果、7 例中 4 例で一過性の傾眠が認められた。これらの所見は、高張液投与により CSF の膠質浸透圧が上昇し、頭蓋内圧が亢進したことに起因する可能性が考えられた。そこで本試験では、高張アルブミン溶液を ICV 投与したときの影響を評価した。

本試験では、雄性カニクイザルに高張アルブミン溶液を 85 及び 125 mg の用量で単回 ICV 投与し（それぞれ 1 及び 2 例に各 1 mL）、一般状態の観察を行った。その結果、125 mg 投与群の投与 4～8 時間後に傾眠及び自発運動の低下が認められたが、投与 24 時間後には認められなかった（4.2.3.7-7.1/試験番号 SBL249-015）。これらの結果より、傾眠及びその他の変化は高張液を ICV 投与したことで発現したと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

GC1123 は、MPSII 患者に ICV 投与することで、脳に直接イデュルスルファーゼ ベータ（IDS の遺伝子組換えタンパク質）を供給することを目的としている。

重症 MPSII 患者では、症状の進行に伴って精神遅滞及び神経変性症状などの中枢神経系症状が現れ、これらの症状は加齢とともに徐々に悪化する。IV 投与されたイデュルスルファーゼ ベータのような高分子は、BBB により脳への移行が制限されるため[4]、現在の ERT でこれらの症状を治療することには限界があると考えられてきた。そこで、我々は脳に直接投与し、脳内 GAG の

蓄積を抑えるイデュルスルファーゼ ベータの ICV 投与製剤（GC1123）を開発した。

MPSII は X 連鎖性劣性遺伝性疾患であり、主に男性に発症する。したがって、GC1123 の非臨床試験には主として雄性動物を用いた。

薬力学試験は IKO マウスモデルを用いて実施した。これらの試験で、GC1123 を 30 μg までの用量で単回 ICV 投与、又は月 1 回、6 ヵ月間反復 ICV 投与した結果、脳内 GAG 濃度、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度の顕著な減少が認められ、おおむね用量依存的であった（4.2.1.1-1/試験番号 PHX0143471、4.2.1.1-1.1/試験番号 R904-EI-006-R5、4.2.1.1-1.2/試験番号 R904-EC-006-R4 及び 4.2.1.1-2/試験番号 20141103002）。GAG 及び HS 濃度の減少は、比較対照薬であるイデュルスルファーゼを同様の用量で投与した場合と少なくとも同程度であった。加えて、中枢神経系の病変、並びに認知機能が改善されることが確認された。

吸収に関する試験では、脳及び全身曝露を確認するため、3、10 及び 30 mg の用量における CSF 中及び血清中の薬物濃度に基づき薬物動態特性を評価した。GC1123 の血清中及び CSF 中の平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加した。t_{max}、$t_{1/2}$、Vd、CL 及び MRT について、3 用量間で顕著な違いは認められなかった。分布に関する試験では、単回 ICV 投与後の早期において脳組織及び CSF 中への GC1123 曝露は脳組織以外及び血清中よりも高いこと、またその後に遅れての全身への分布が確認された。

TK 試験は毒性試験に関連するデータであるため、6 ヵ月間反復投与毒性試験にて評価した。6 ヵ月間反復投与 TK 試験での CSF 中 GC1123 濃度は、用量依存的に増加した。8 及び 20 mg 投与群では、CSF 中 GC1123 濃度に反復投与による差は認められなかったが、55 mg 投与群においては反復投与により減少する傾向が認められた。6 ヵ月間反復投与 TK 試験での血清中 GC1123 濃度は、経時的に緩やかに上昇し、投与 2～10 時間後で C_{max} に達した。その後全ての投与群で緩やかに減少した。血清中 GC1123 濃度は用量（8、20 及び 55 mg）に依存して上昇し、平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$値は用量依存的に増加したが、全ての投与群での血清中 GC1123 濃度に投与回数に基づく明確な差は認められなかった。GC1123 はタンパク質の異化経路により分解されると考えられることから、代謝及び排泄の試験は実施しなかった。

サルに GC1123 を月 1 回、6 ヵ月間反復 ICV 投与した結果、最高用量である 55 mg までの用量で被験物質に関連した毒性学的変化は認められなかった（4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009）。サルの中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に、最高用量である 55 mg までの用量で GC1123 の反復 ICV 投与に関連した有害所見は認められなかった（4.2.1.3-1/試験番号 SBL249-009）。反復投与毒性試験における NOAEL は最高用量である 55 mg と考えられた。雄生殖発生毒性試験では、GC1123 と同質の IDS の遺伝子組換えタンパク質を含有する GC1111（イデュルスルファーゼ ベータの IV 投与製剤）を用いた。ラットに GC1111 を週 2 回、反復 IV 投与した結果、5 mg/kg までの用量で雄の生殖能に対して被験物質に関連した有害所見を示さなかった。得られた結果から、受胎能及び交尾行動への影響に基づく雄生殖毒性における NOAEL は 5 mg/kg と考えられた（4.2.3.5-1.1/試験番号 S28464）。

以上、非臨床試験結果より得られた GC1123 の有効性・安全性プロファイルは、GC1123 を先天性 IDS 欠損患者の治療薬として使用することを支持するものである。

2.4.6　参考文献

1) Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).

Orphanet J Rare Dis. 2013;8:42. (4.3-1)

2) Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin DK. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. Mol Genet Metab. 2015;114(2):156-60. (4.3-2)

3) Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics. 2009;124(6):e1228-39. (4.3-3)

4) Garcia AR, DaCosta JM, Pan J, Muenzer J, Lamsa JC. Preclinical dose ranging studies for enzyme replacement therapy with idursulfase in a knock-out mouse model of MPS II. Mol Genet Metab. 2007;91:183-90. (4.3-4)