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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1 緒言

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
DS （dermatan sulfate）	デルマタン硫酸
ERT （enzyme replacement therapy）	酵素補充療法
GAG （glycosaminoglycan）	グリコサミノグリカン
HS （heparan sulfate）	ヘパラン硫酸
IDS （iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IV （intravenous）	静脈内
MPSII （mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型

目次

頁
略号一覧表 2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 参考文献 5

図一覧

頁
図 2.6.1-1 GC1123 のアミノ酸配列 4

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

GC1123（イデュルスルファーゼ ベータ）はヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）の遺伝子組換え糖タンパク質であり、その基質であるデルマタン硫酸（DS）及びヘパラン硫酸（HS）の O-結合型硫酸基を加水分解する酵素である。GC1123 は約 77 kDa のタンパク質である。GC1123 のアミノ酸配列を図 2.6.1-1 に示す。青字は N-結合型糖鎖部位を示す。

図 2.6.1-1　GC1123 のアミノ酸配列

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ 50
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE 100
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD 150
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY 200
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED 250
VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN 300
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE 350
KLFPYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCPVP 400
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW 450
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV 500
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

Blue N: N-Glycosylation site (N6, N90, N119, N221, N255, N300, N488, N512);
Red C: Formylglycine site (Cys59);
Green C: Disulfide bond (C146-C159, C397-C407)

イデュルスルファーゼ ベータは、遺伝子組換えヒト 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 [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 DS 及び HS が組織内に蓄積し、組織変性が起こる。現在 MPSII の根治薬はないが、ERT により症状を軽減し、進行を遅らせることが可能である。ERT は、ゴーシェ病（サデルガ®）、ファブリー病（ファブラザイム®）、ムコ多糖症 I 型（アウドラザイム®）及び MPSII（Hunterase®及びエラプレース®）を含むいくつかのライソゾーム病にて使用実績がある。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 ベータの脳室内投与製剤（GC1123）を開発した。

GC1123 の薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を実施した。これらの結果は、GC1123 を MPSII 患者に使用することを支持するものであった。非臨床試験のデータは 2.6.2 項及び 2.6.3 項（薬理試験）、2.6.4 項及び 2.6.5 項（薬物動態試験）、2.6.6 項及び 2.6.7 項（毒性試験）に示す。

2.6.1.1　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)

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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2 薬理試験の概要文

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
CSF （cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
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
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
LAMP-2 （lysosome associated membrane protein-2）	ライソゾーム関連膜タンパク質-2
LC-MS/MS （liquid chromatography-tandem mass spectrometry）	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MPSII （mucopolysaccharidosis type II）	ムコ多糖症 II 型
MRI （magnetic resonance imaging）	核磁気共鳴画像法
WT （wild type）	野生型
ρ	スピアマンの順位相関係数

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 IKO マウスを用いた GC1123 の単回 ICV 投与薬理試験 4
2.6.2.2.2 IKO マウスを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復 ICV 投与薬理試験 8
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 11
2.6.2.6 考察及び結論 12
2.6.2.7 参考文献 13

表一覧

表 2.6.2-1 IKO マウスを用いた単回投与薬理試験の試験デザイン 4
表 2.6.2-2 IKO マウスを用いた反復投与薬理試験の試験デザイン 8

図一覧

図 2.6.2-1 GC1123 投与による脳内 GAG 濃度の変化 5
図 2.6.2-2 GC1123 投与による脳内 HS 濃度の変化 5
図 2.6.2-3 GC1123 投与による CSF 中 HS 濃度の変化 6
図 2.6.2-4 脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度の相関、及び CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関（スピアマン相関係数） 6
図 2.6.2-5 GC1123 投与による主要組織内 GAG 濃度の変化 7
図 2.6.2-6 GC1123 反復投与による脳内及び CSF 中 HS 濃度の変化 9
図 2.6.2-7 CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関（ピアソン相関係数） 9
図 2.6.2-8 GC1123 反復投与による脳室の相対面積の変化 9
図 2.6.2-9 GC1123 反復投与によるオープンフィールド試験の各測定値の経時変化 10
図 2.6.2-10 GC1123 反復投与による恐怖条件付け試験の各測定値の経時変化 11

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

GC1123 の薬理試験はマウス病態モデルを用いた効力を裏付ける試験、並びに雄性カニクイザルを用いて中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響を検討した安全性薬理試験から構成される。安全性薬理試験は、GLP を遵守して実施した。

ムコ多糖症 II 型（MPSII）の動物モデルであるイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）ノックアウトマウス（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。GC1123 の単回投与薬理試験では、脳内グリコサミノグリカン（GAG）濃度の変化、並びに脳内及び脳脊髄液（CSF）中ヘパラン硫酸（HS）濃度の変化を検証した。反復投与薬理試験では、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。

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。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。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　IKO マウスを用いた GC1123 の単回 ICV 投与薬理試験

雄性 IKO マウスと野生型（WT）マウスに GC1123 を 0（媒体対照）、3、10 及び 30 μg、並びにイデュルスルファーゼ（エラプレース®原薬）を 30 μg の用量で単回脳室内（ICV）投与した。投与 7、14 及び 28 日後に脳組織と CSF を採取し、心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓を摘出した。脳内 GAG 濃度はアルシアンブルー染色を用いて測定し、脳内及び CSF 中 HS 濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。加えて、心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓内の GAG 濃度もアルシアンブルー染色を用いて測定した（表 2.6.2-1、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）。

表 2.6.2-1　IKO マウスを用いた単回投与薬理試験の試験デザイン

Group	Genotype	Treatment	Dose Level (μg/body)	Sampling points	No. of animals
1	WT	Vehicle	0	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5
2	IKO	Vehicle	0	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5
3		GC1123	3	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5
4			10	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5
5			30	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5
6		Elaprase	30	7, 14, 28 days after dosing	Day 7: 4 Day 14: 4 Day 28: 5

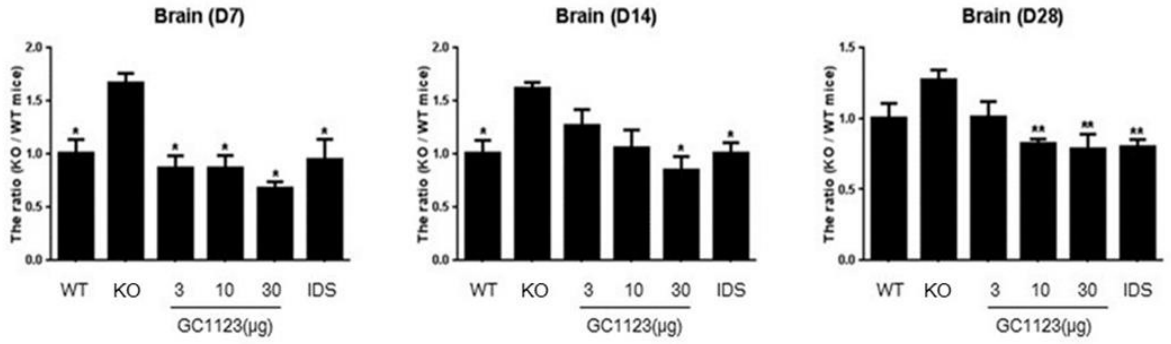
Vehicle: 150 mM NaCl and 0.05 mg/mL Polysorbate 20

MPSII の神経学的症状は、主に脳内 GAG の蓄積が原因である。GAG は 4 つのグループ（HS、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヒアルロン酸）に分類される。これらのうち、HS が脳に蓄積する主要な GAG であり、MPSII で認められる神経変性のメカニズムに関与することが知られている。そこで我々は、脳内 GAG と HS 濃度に加えて、臨床でも評価可能な CSF 中の HS 濃度も測定した。また、脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度、及び脳内 HS 濃度と CSF 中 HS 濃度の相関も検討した。

脳内 GAG 濃度を測定した結果、IKO マウスの脳内に GAG の蓄積が認められ、GC1123 投与により GAG 濃度が顕著に減少した。10 μg 及び 30 μg 投与群では、投与後 28 日目まで効果が持続した（図 2.6.2-1）。また、同じ方法で心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓内の GAG 濃度を測定した結果、IKO マウスで認められた各組織内 GAG の蓄積は、GC1123 投与により顕著に減少した（図 2.6.2-5）。

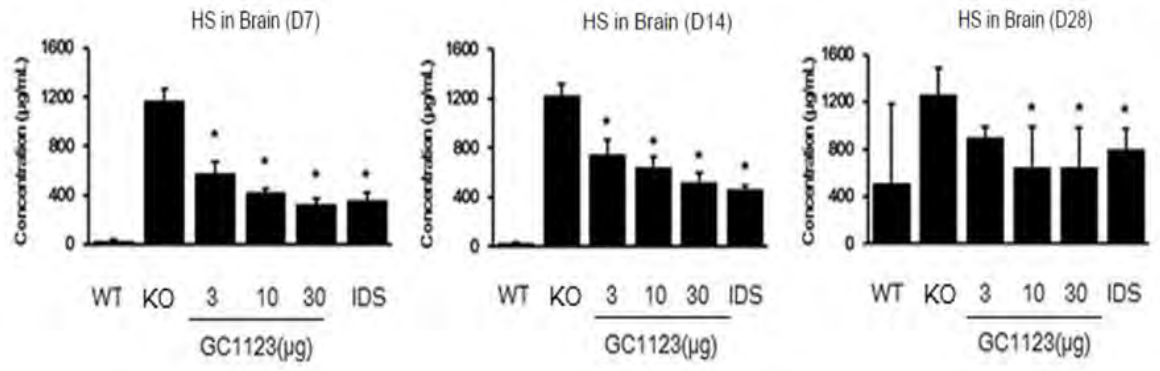
脳内及び CSF 中 HS 濃度を測定した結果、GAG 濃度の場合と同様に、IKO マウスで高い HS 濃度が認められ、GC1123 投与により HS 濃度が顕著に減少した（図 2.6.2-2、図 2.6.2-3）。比較対照のイデュルスルファーゼ 30 μg 投与群では、GC1123 の 30 μg 投与群と同様に、GAG 及び HS 濃度が減少した。

図 2.6.2-1　GC1123 投与による脳内 GAG 濃度の変化



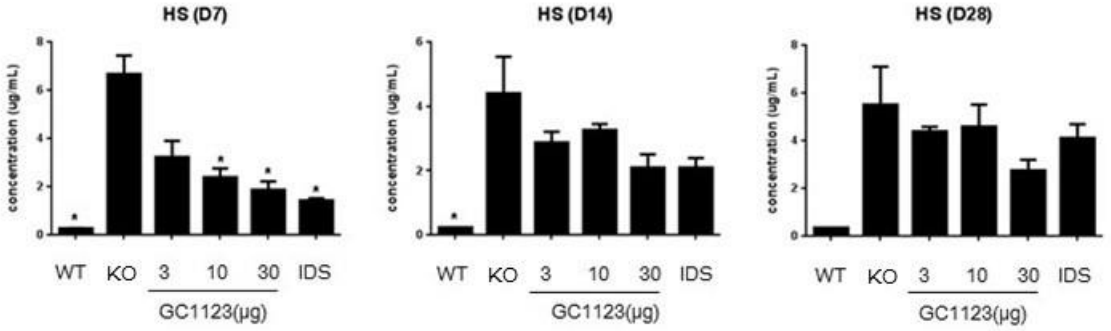
*: P<0.05, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test

図 2.6.2-2　GC1123 投与による脳内 HS 濃度の変化



*: P<0.05, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test

図 2.6.2-3　GC1123 投与による CSF 中 HS 濃度の変化



*: *P<0.05*, vs KO-vehicle, Dunnett test

脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度の関係、及び脳内と CSF 中の HS 濃度の関係をスピアマンの順位相関係数（ρ）及び線形回帰を用いて評価した。脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度は有意に正の相関を示した（ρ=0.3921、p<0.005）。同様に脳内と CSF 中の HS 濃度は有意に正の相関を示した（ρ=0.7686、p<0.001）（図 2.6.2-4）。

図 2.6.2-4　脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度の相関、及び CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関（スピアマン相関係数）

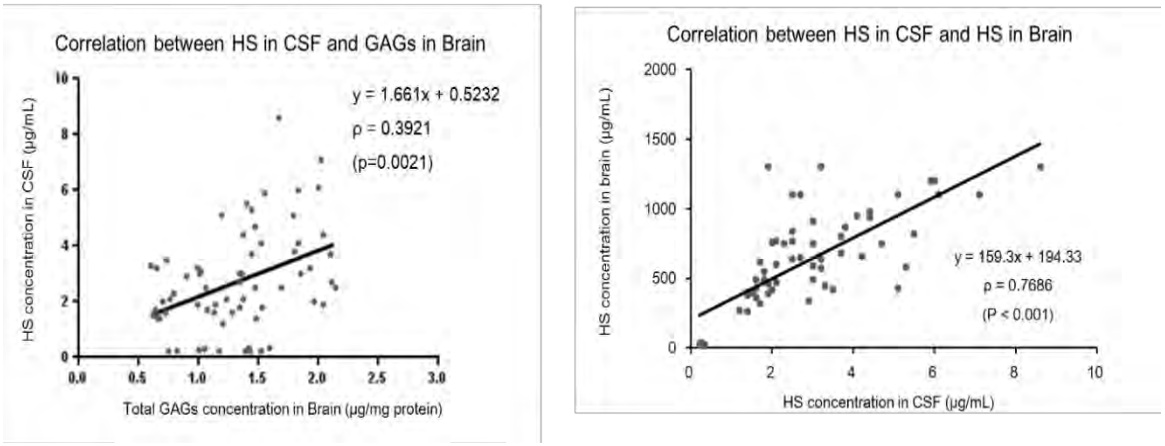


図 2.6.2-5　GC1123 投与による主要組織内 GAG 濃度の変化

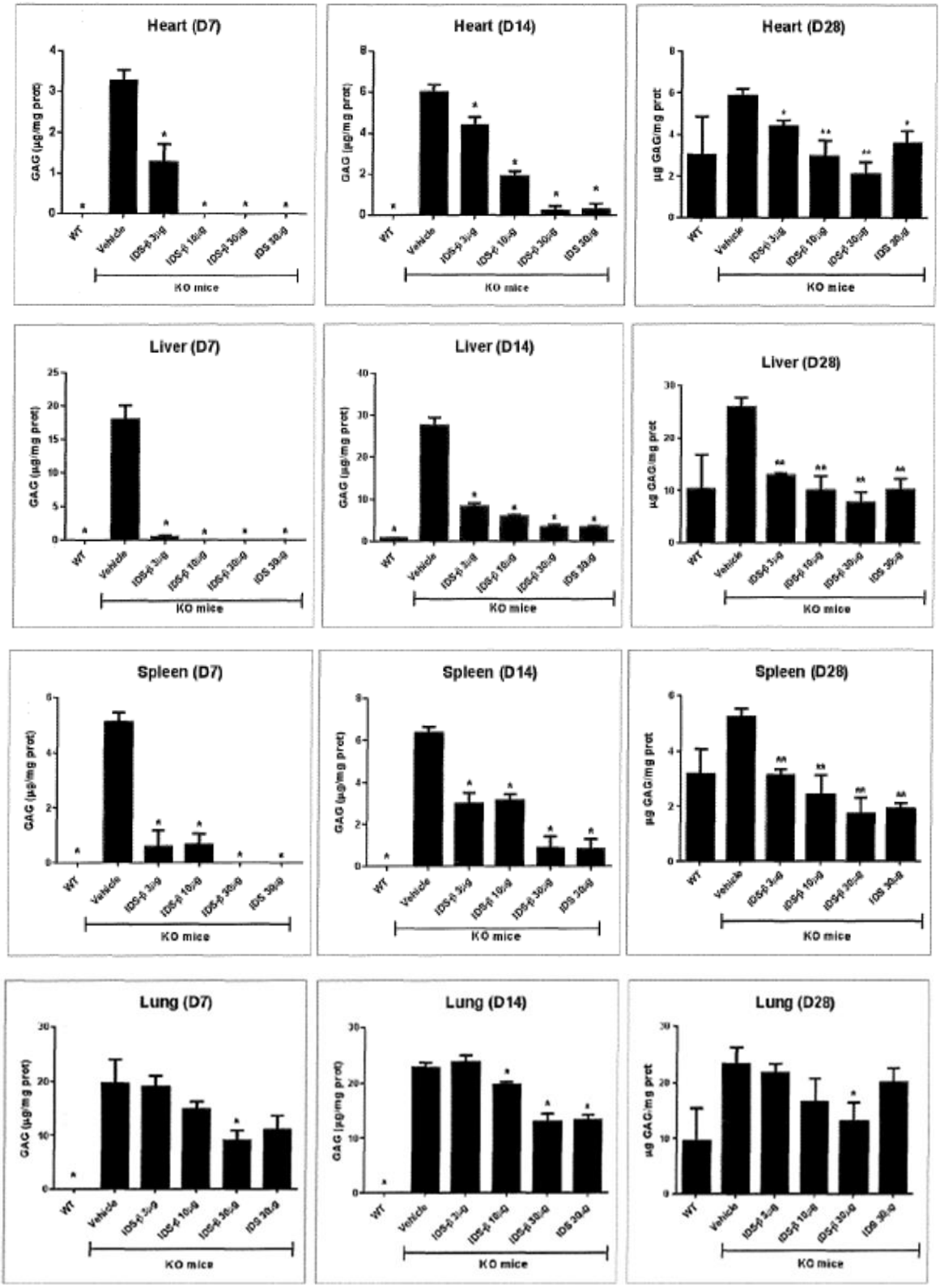
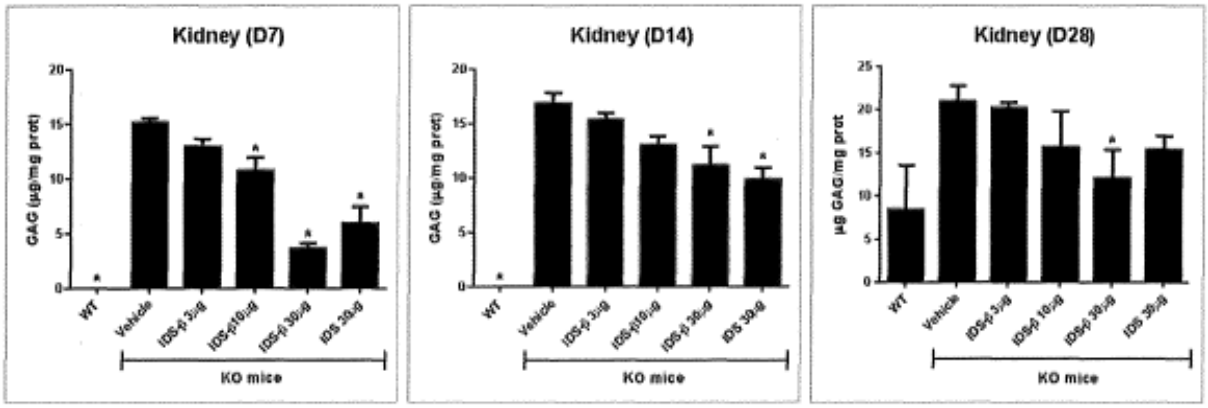


図 2.6.2-5　GC1123 投与による主要組織内 GAG 濃度の変化（続き）



本試験では、GC1123 を 3 用量（3、10 及び 30 μg）で単回 ICV 投与することの有効性が実証され、その薬効は用量依存的であることが確認された。更に、GC1123 の 10 及び 30 μg 投与群では、投与後 28 日目まで薬効が持続しており、4 週間に 1 回、十分な量の GC1123 を脳内に投与することで、脳内 GAG の蓄積を抑制できる可能性が示唆された。

2.6.2.2.2　IKO マウスを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復 ICV 投与薬理試験

本試験の目的は GC1123 の反復 ICV 投与による、IKO マウスの脳内及び CSF 中 HS 濃度、病理組織学的変化、並びに記憶/学習機能に対する薬理作用を検討し、これらの有効性パラメータ間の関係を明らかにすることである。

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、脳内及び CSF 中 HS 濃度を LC-MS/MS 法にて測定した。脳内と CSF 中の HS 濃度の相関はピアソンの相関係数を用いて評価した。試験期間中にマウスの脳機能を評価するために、様々な行動試験を実施した。神経病理学的評価は、脳組織の免疫組織化学染色及び MRI を用いて実施した（表 2.6.2-2、4.2.1.1-2/試験番号 20141103002）。

表 2.6.2-2　IKO マウスを用いた反復投与薬理試験の試験デザイン

Group	Genotype	Treatment	Dose Level (μg/body)	No. of animals	Dosing	Evaluation		
						Brain MRI	Behavioral test**	Sacrifice
1	WT	Vehicle*	0	12	Once a month (at month 0, 1, 2, 3, 4, 5)	At month 6	Once a month	At month 6
2	IKO	Vehicle	0	12				
3		GC1123	30	12				

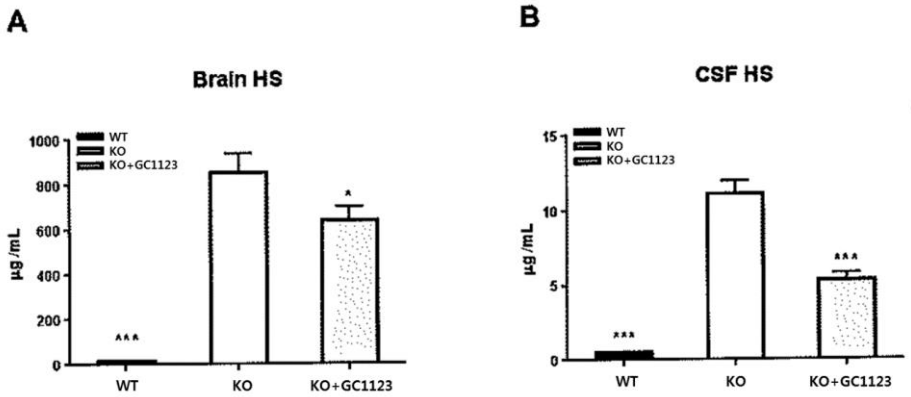
*Vehicle: 150 mM NaCl and 0.05 mg/mL Polysorbate 20
**Behavioral test: Open field test, Fear conditioning test, Y-maze test, T-maze test

最終投与 28 日後の脳内及び CSF 中 HS 濃度を、LC-MS/MS 法により定量した。その結果、GC1123 投与により脳内及び CSF 中 HS 濃度が有意に減少した（図 2.6.2-6）。また、脳内と CSF 中の HS 濃度は有意に正の相関を示した（r=0.847、p<0.001）（図 2.6.2-7）。

GC1123 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（図 2.6.2-8）。脳の病理組織学的検査では、GC1123 投与により組織のヘマトキシリン・エオシン染色でみられた細胞内

空胞が減少し、免疫組織化学染色でも、LAMP-2 が減少した。

図 2.6.2-6　GC1123 反復投与による脳内及び CSF 中 HS 濃度の変化



*: P<0.05, ***: P<0.001, vs KO-vehicle, Holm-Sidak's multiple comparison test

図 2.6.2-7　CSF 中 HS 濃度と脳内 HS 濃度の相関（ピアソン相関係数）

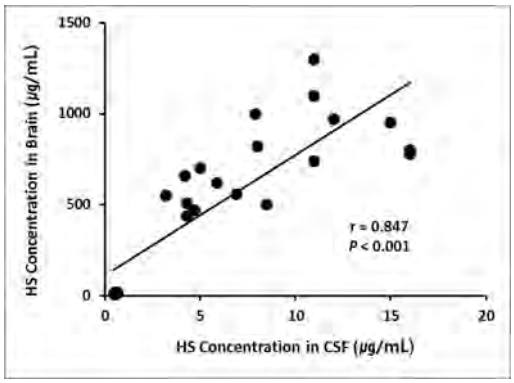
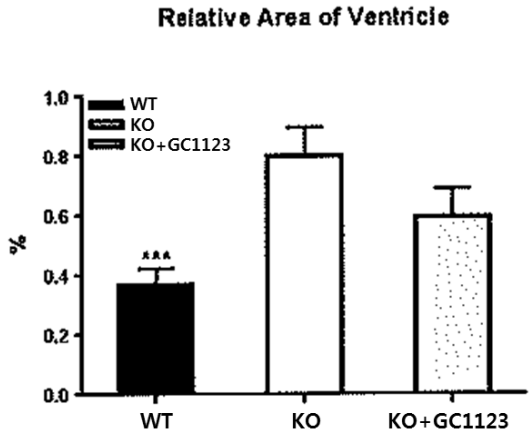


図 2.6.2-8　GC1123 反復投与による脳室の相対面積の変化

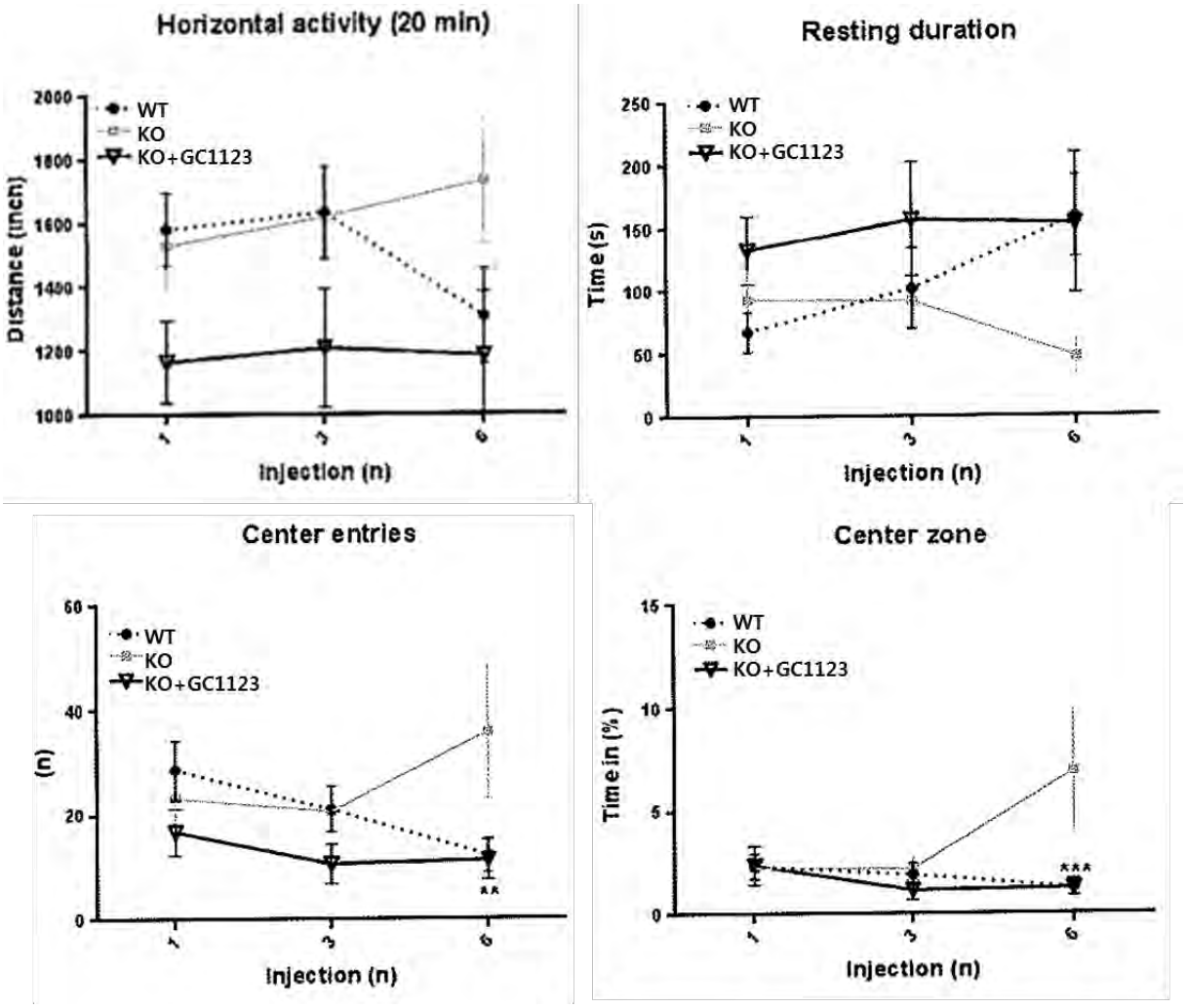


***: P<0.001, vs KO-vehicle, Mann-Whitney U test

MPSII の重症患者の多くは、多動性、攻撃性が増し、恐怖心が欠如することが知られている[1)2)]。

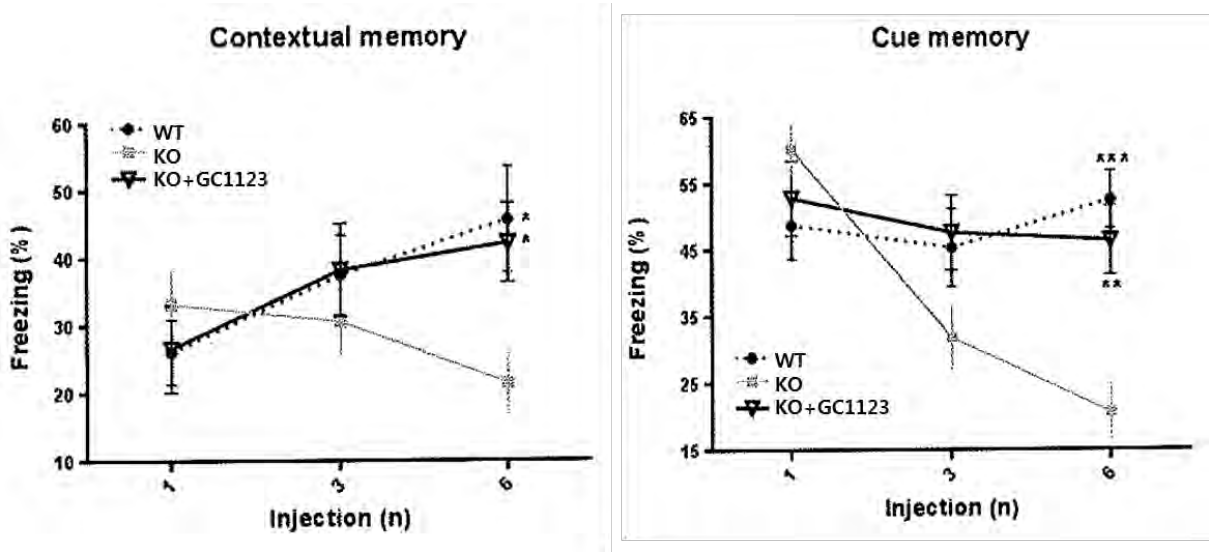
オープンフィールド試験では、GC1123 の ICV 投与により IKO マウスの多動性及び危険感知の低下が改善した（図 2.6.2-9）。更に、GC1123 を投与した IKO マウスは環境状況と合図、どちらの嫌悪的な刺激に対しても記憶力が高かった（図 2.6.2-10）。また、投与期間中の T-迷路及び Y-迷路試験における IKO マウスの行動に関しては、WT マウスとの間に差は認められなかった。

図 2.6.2-9　GC1123 反復投与によるオープンフィールド試験の各測定値の経時変化



**: P<0.01, ***: P<0.001, vs KO-vehicle, Holm-Sidak's multiple comparison test

図 2.6.2-10　GC1123 反復投与による恐怖条件付け試験の各測定値の経時変化



**: P<0.01, ***: P<0.001, vs KO-vehicle, Holm-Sidak's multiple comparison test

本試験結果から、MPSII モデルマウスにおいて GC1123 の ICV 投与は、バイオマーカーとしての HS（又は GAG）だけでなく、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。脳内と CSF 中の HS 濃度が相関することは、CSF 中 HS 濃度が MPSII のようなライソゾーム病における中枢神経系の症状を評価する代替バイオマーカーになり得ることを裏付けた。また、これらの結果は、GC1123 の ICV 投与が脳の病理学的特質を改善し、脳機能の改善を引き起こすことを示しており、ICV 投与が MPSII 患者の中枢神経系症状を治療し得るという非臨床における根拠を示した。

2.6.2.3　副次的薬理試験

試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響は、GC1123 の反復投与毒性試験を用いて評価し、単独の安全性薬理試験は実施しなかった。この 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、計 7 回 ICV 投与した（4.2.1.3-1/試験番号 SBL249-009）。一般的な行動、神経行動学的機能は、ホームケージと観測機能から成る機能観察総合評価法（FOB）を用いて評価した。各パラメータを観察し、評価スコアを記録した。また、血圧、血液ガス、心電図及び呼吸数を測定した。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 GC1123 に関連した変化は認められなかった。

2.6.2.5　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

MPSII は希少疾患であり、発症率は出生 10 万人に対して 1 人と推定され、主に男性に発症する[3)4)]。いくつかの IDS 遺伝子の変異が MPSII と関係する。これらの変異により IDS の酵素活性が減弱又は消失し、その結果、ライソゾーム内に GAG が蓄積する[4)]。MPSII は進行性疾患であり、症状は若く（2～4 歳）に現れる。中枢神経障害を伴う重症 MPSII 患者の生存期間は 10～20 年である[5)6)]。

MPSII モデルマウスの 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、並びに脳内及び CSF 中 HS 濃度の変化を検討した。反復投与薬理試験では、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。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。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。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 濃度は有意に減少した。加えて、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。

脳内 GAG 濃度と CSF 中 HS 濃度、及び脳内と CSF 中の 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していた。

中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響は、GC1123 のサル反復投与毒性試験を用いて評価した。その結果、サル反復投与毒性試験の ICV 投与において、最高用量である 55 mg までの用量で中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に GC1123 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）。

2.6.2.7　　参考文献

1) Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - Neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017;122:1-7 (4.3-5)
2) D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1258. (4.3-6)
3) Gajula P, Ramalingam K, Bhadrashetty D. A rare case of mucopolysaccharidosis:Hunter syndrome. J Nat Sci Biol Med. 2012;3(1):97-100. (4.3-7)
4) Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. Biologics. 2008;2(2):311-20. (4.3-8)
5) Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018;125(4):322-31. (4.3-9)
6) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2012;107:513-20. (4.3-10)

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
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3 薬理試験概要表

クリニジェン株式会社

目次

頁
2.6.3　薬理試験概要表 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 5
2.6.3.4　安全性薬理試験 5
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 5

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Overview				Test Article: GC1123		
Type of Study/Description	**Test System**	**Method of Administration**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Study Number**	**CTD Location**
Primary Pharmacodynamics						
Single-dose efficacy in a mouse model of MPSII	Mouse; WT and IDS knock-out	ICV	No	[redacted] (Korea)	PHX0143471	4.2.1.1-1
Correlation analysis between HS in brain and HS in CSF	Mouse; WT and IDS knock-out	ICV	No	[redacted] (Japan)	R904-EI-006-R5	4.2.1.1-1.1
Development of analytical method for HS and DS in brain	Mouse; WT and IDS knock-out	ICV	No	[redacted] (Japan)	R904-EC-006-R4	4.2.1.1-1.2
6-month repeat-dose efficacy in a mouse model of MPSII	Mouse; WT and IDS knock-out	ICV	No	[redacted] (Korea)	20141103002	4.2.1.1-2
Secondary Pharmacodynamics: No studies conducted.						
Safety Pharmacology						
Cardiovascular, respiratory and central nervous systems	Cynomolgus monkey	ICV	Yes	[redacted] (Japan)	SBL249-009	4.2.1.3-1
Pharmacodynamic Drug Interactions: No studies conducted.						

CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; DS: dermatan sulfate; GLP: Good Laboratory Practice; HS: heparan sulfate; ICV: intracerebroventricular; IDS: iduronate-2-sulfatase; MPSII: mucopolysaccharidosis type II; WT: wild type.

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

Primary Pharmacodynamics					Test Article: GC1123	
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number (CTD Location)**
Single-dose efficacy in a mouse model of MPSII	Mouse: WT and IDS knockout	ICV; single dose	WT mice: 0 µg/body IDS KO mice: 0 µg/body IDS KO mice: GC1123: 3, 10, 30 µg/body Elaprase: 30 µg/body	12-13 males/group	GAG concentration in brain and HS concentration in brain and CSF were significantly reduced, generally in a dose dependent manner at 7, 14, 28 days after a single ICV administration of GC1123. Correlation between GAG concentration in brain and HS concentration in CSF and correlation between HS concentration in brain and HS concentration in CSF were both highly correlated. Effects were similar between GC1123 and the comparator Elaprase. Treatment with GC1123 resulted in a generally dose dependent reduction of tissue GAG levels in liver, heart, spleen, lung and kidney.	PHX0143471 (4.2.1.1-1) R904-EI-006-R5 (4.2.1.1-1.1) R904-EC-006-R4 (4.2.1.1-1.2)
6-month repeat-dose efficacy in a mouse model of MPSII	Mouse; WT and IDS knockout	ICV; monthly for 6 months	WT mice: 0 µg/body IDS KO mice: 0 µg/body IDS KO mice: GC1123: 30 µg/body	12 males/group	In IDS-KO mice, 6-month ICV administration of GC1123 (30 µg/body) significantly reduced HS concentration in brain and CSF. Treatment with GC1123 resulted in improved brain pathology and cognitive function in IDS-KO mice. In open field test, ICV-administered GC1123 improved hyperactivity and a reduced sense of danger. Also, GC1123 treated KO mice had a good memory of the aversive stimulus for both context-fear response and cue-fear response. In addition, the enlargement of the ventricle is reduced by GC1123 administration in MRI. Histopathological examination of the brain showed that intracellular cannulas found in H&E staining of tissues decreased by administration of GC1123, and even in immunohistochemical staining, LAMP-2 decreased.	20141103002 (4.2.1.1-2)

CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; GAG: glycosaminoglycan; H&E: hematoxylin and eosin, HS: heparan sulfate; ICV: intracerebroventricular; IDS: iduronate-2-sulfatase; KO: knock-out; LAMP-2: lysosome associated membrane protein-2; MPSII: mucopolysaccharidosis type II; MRI: magnetic resonance imaging; WT: wild type.

2.6.3.3　副次的薬理試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.

2.6.3.4　安全性薬理試験

Safety Pharmacology					Test Article: GC1123		
Organ Systems Evaluated	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Doses (mg/body)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number (CTD Location)**
Cardiovascular, respiratory and central nervous systems	Cynomolgus monkey; 3-6 years at dosing initiation	ICV	0, 8, 20, 55 (monthly for 6 months)	4-7 males/group	General behavior, neurobehavioral function, respiratory rate, blood pressure, blood gas, heart rate and ECG were measured. There were no test article-related changes in any group during the dosing or recovery period.	Yes	SBL249-009 (4.2.1.3-1)

CTD: Common Technical Document; ECG: electrocardiogram; GLP: Good Laboratory Practice; ICV: intracerebroventricular.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.