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
2.6.4 薬物動態試験の概要文

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
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
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
CV （coefficient of variation）	変動係数
ELISA （enzyme linked immunosorbent assay）	酵素免疫測定
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
HPC （high positive control）	高陽性対照
ICV （intracerebroventricular）	脳室内
LPC （low positive control）	低陽性対照
MRT （mean residence time）	平均滞留時間
NC （not calculated）	算出せず
NCO （negative cutoff）	陰性カットオフ
QC （quality control）	品質管理
QWBA （quantitative whole body autoradiography）	定量的全身オートラジオグラフィー
r	相関係数
R^2	決定係数
RSD （relative standard deviation）	相対標準偏差
SD （standard deviation）	標準偏差
SE-HPLC （size-exclusion high performance liquid chromatography）	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
$t_{1/2}$ （terminal half-life）	消失半減期
TK （toxicokinetics）	トキシコキネティクス
t_{max}	最高濃度到達時間

（time at maximum concentration）	
UV （ultraviolet）	紫外
Vd （volume of distribution）	分布容積

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 GC1123 の物理化学的分析法に関するバリデーション試験 6
2.6.4.2.2 ELISA 法によるサル血清中及び CSF 中 GC1123 濃度分析法に関するバリデーション試験 6
2.6.4.2.3 ELISA 法によるサル CSF 中抗 GC1123 抗体検出法に関するバリデーション試験 6
2.6.4.2.4 ELISA 法によるサル血清中抗 GC1123 抗体検出法に関するバリデーション試験 7
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 単回投与薬物動態試験 7
2.6.4.3.1.1 カニクイザルを用いた GC1123 の単回投与薬物動態試験 7
2.6.4.3.2 反復投与薬物動態試験 9
2.6.4.3.2.1 カニクイザルを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復投与 TK 試験 9
2.6.4.3.2.2 カニクイザルを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復投与 TK 試験時の抗 GC1123 抗体の発現 10
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.4.1 体内分布 10
2.6.4.4.2 タンパク結合及び血球移行性 12
2.6.4.4.3 胎盤移行 12
2.6.4.5 代謝 12
2.6.4.6 排泄 13
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 13
2.6.4.9 考察及び結論 13
2.6.4.10 参考文献 13

表一覧

表 2.6.4-1 カニクイザルにおける GC1123 単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ（CSF 中） 8
表 2.6.4-2 カニクイザルにおける GC1123 単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ（血清中） 9
表 2.6.4-3 カニクイザルにおける GC1123 反復 ICV 投与後の TK パラメータ（血清中） 10
表 2.6.4-4 カニクイザルにおける GC1123 反復 ICV 投与後の CSF 中及び血清中抗 GC1123 抗体の発現状況 10
表 2.6.4-5 カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の t_{max} 及び C_{max} 11

図一覧

図 2.6.4-1　カニクイザルにおける CSF 中 GC1123 濃度の時間推移 8
図 2.6.4-2　カニクイザルにおける血清中 GC1123 濃度の時間推移 8
図 2.6.4-3　カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の血清中及び CSF 中[^{125}I]GC1123 濃度推移 12
図 2.6.4-4　カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の組織中[^{125}I]GC1123 濃度推移（脳組織及び脳組織以外） 12

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ムコ多糖症 II 型は 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 の薬物動態試験及びトキシコキネティクス（TK）試験には主として雄性動物を用いた。吸収の試験では、カニクイザル単回脳室内（ICV）投与試験にて脳組織及び全身への薬物曝露を検討するため、脳脊髄液（CSF）及び血清中の薬物濃度に基づく薬物動態評価を実施した。TK 試験は毒性試験に関連するデータであるため、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。分布の試験では、カニクイザルに[^{125}I]GC1123 を単回 ICV 投与し、体内分布を検討した。GC1123 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。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　GC1123 の物理化学的分析法に関するバリデーション試験

本試験の目的は GC1123 の原薬であるイデュルスルファーゼ ベータの特性評価、及び 150 mmol/L 塩化ナトリウムと 0.05 mg/mL ポリソルベート 20 溶液を媒体として含む GC1123 製剤中のイデュルスルファーゼ ベータ濃度測定における、定量法［紫外（UV）分光法］と純度測定法［サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）法］の信頼性を確保することである。

純度測定法（SE-HPLC 法）は特異性（試料溶液と媒体間のピークに干渉がない）、直線性（[redacted]～[redacted] µg/mL の濃度範囲での相関 r≥[redacted]）、オートサンプラー内の安定性（100.0±[redacted]%以内）、併行精度［相対標準偏差（RSD）≤[redacted]%］、定量限界（RSD≤[redacted]%）、及び日間再現性（RSD ≤ [redacted]%）の基準を満たしていた。定量法（UV 分光法）についても、特異性（280 nm 付近に媒体の吸収極大がない）、直線性（[redacted]～[redacted] µg/mL の濃度範囲で r≥[redacted]）、測定試料の安定性（100.0 ± [redacted]%以内）、真度と併行精度（真度の平均値：100.0±[redacted]%以内、併行精度：RSD ≤ [redacted]%）、及び日間再現性（RSD≤[redacted]%）の基準を満たしていた（4.2.2.1-2/試験番号 SBL249-007：非 GLP）。

2.6.4.2.2　ELISA 法によるサル血清中及び CSF 中 GC1123 濃度分析法に関するバリデーション試験

ELISA 法によるカニクイザル血清中及び CSF 中 GC1123 濃度測定の分析手順に関するバリデーション試験を実施した。その結果、本分析法は[redacted] µL の血清及び CSF（50 倍希釈前）を用いて、[redacted]～[redacted] ng/mL の濃度範囲で、カニクイザル血清中及び CSF 中 GC1123 濃度を測定するために十分な真度及び精度を有することが確認された［R^2 ≥ [redacted]、変動係数（CV） ≤ [redacted]%］。更に、カニクイザル血清中及び CSF 中 GC1123 は様々な条件下で安定であった。品質管理（QC）試料は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] ng/mL のものを使用し、全ての QC 試料の平均逆回帰濃度は設定濃度の[redacted]～[redacted]%の範囲内であり、適合基準を満たしていた。よって、本 ELISA 法はサル血清中及び CSF 中 GC1123 濃度の測定法として適していると考えられた（4.2.2.1-1/試験番号 PRD14-192：非 GLP）。

2.6.4.2.3　ELISA 法によるサル CSF 中抗 GC1123 抗体検出法に関するバリデーション試験

ELISA 法によるカニクイザル CSF 中の抗 GC1123 抗体検出法の GLP バリデーション試験を実施した。陰性カットオフ（NCO）値は 15 例の個々のサルブランク CSF 試料より決定した。日内

再現性及び日間再現性は適合基準を満たしていた（CV ≤ [redacted]%）。測定感度は 43.3 ng/mL であり、この方法で、少なくとも 43.3 ng/mL のサル CSF 中抗 GC1123 抗体が検出可能と考えられた。本分析法は免疫除去法（確認試験）及び抗体価の精度（± [redacted] 倍希釈以内）の適合基準を満たしていた。高陽性対照（HPC）において、シグナルが NCO 値に達する薬物濃度（drug tolerance limit）は、使用できる最高薬物濃度である [redacted] µg/mL を上回ると推定された。一方、低陽性対照（LPC）における drug tolerance limit は 3.2 µg/mL であった。試料の希釈に用いる目的で、生体マトリックス（CSF）と代替マトリックス（[redacted]%[redacted]）間の差を 6 例の動物を用いて評価した。その結果、CSF と [redacted]%[redacted]の間で差は認められなかった。サル CSF 中抗 GC1123 抗体は室温保存で [redacted] 時間後、及び [redacted] 回の凍結・融解サイクル後も安定であることが確認された。結論として、本分析法はサル CSF 中抗 GC1123 抗体の測定法として適していると考えられた（4.2.2.1-4/試験番号 G119014：GLP）。

2.6.4.2.4　ELISA 法によるサル血清中抗 GC1123 抗体検出法に関するバリデーション試験

ELISA 法によるカニクイザル血清中の抗 GC1123 抗体検出法の GLP バリデーション試験を実施した。NCO 値は 40 例の個々のサルブランク血清試料より決定した。日内再現性及び日間再現性は適合基準を満たしていた（CV ≤ [redacted]%）。測定感度は 93.7 ng/mL であり、この方法で、少なくとも 93.7 ng/mL のサル血清中抗 GC1123 抗体が検出可能と考えられた。本分析法は免疫除去法（確認試験）及び抗体価の精度（± 2 倍希釈以内）の適合基準を満たしていた。HPC における drug tolerance limit は、使用できる最高薬物濃度である [redacted] µg/mL でも算出できなかった。このことから、HPC における drug tolerance limit は [redacted] µg/mL より高いと考えられた。一方、LPC における drug tolerance limit は 3.2 µg/mL であった。サル血清中抗 GC1123 抗体は室温保存で [redacted] 時間後、及び [redacted] 回の凍結・融解サイクル後も安定であることが確認された。結論として、本分析法はサル血清中抗 GC1123 抗体の測定法として適していると考えられた（4.2.2.1-3/試験番号 G119013：GLP）。

2.6.4.3　吸収

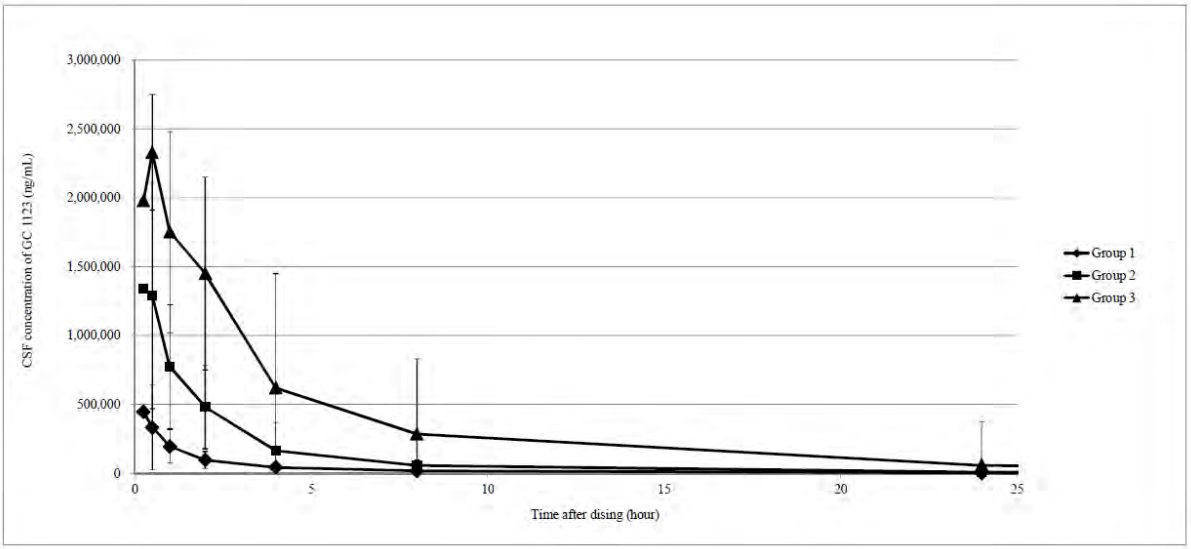
2.6.4.3.1　単回投与薬物動態試験

2.6.4.3.1.1　カニクイザルを用いた GC1123 の単回投与薬物動態試験

薬物動態評価のため、雄性カニクイザル（各群 4 例）に GC1123 をそれぞれ 3、10 及び 30 mg の用量で単回 ICV 投与（100 µL/分で 1 mL）し、血清及び CSF を採取した。被験物質は側脳室内に固定した留置針を介して投与した。CSF は投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後、並びに投与 2、3、4、5、6 及び 7 日後に大槽内に埋め込まれたカテーテルを介して採取し、血清は投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後、並びに投与 2、3、4、5 及び 6 日後に大腿静脈から採取した。

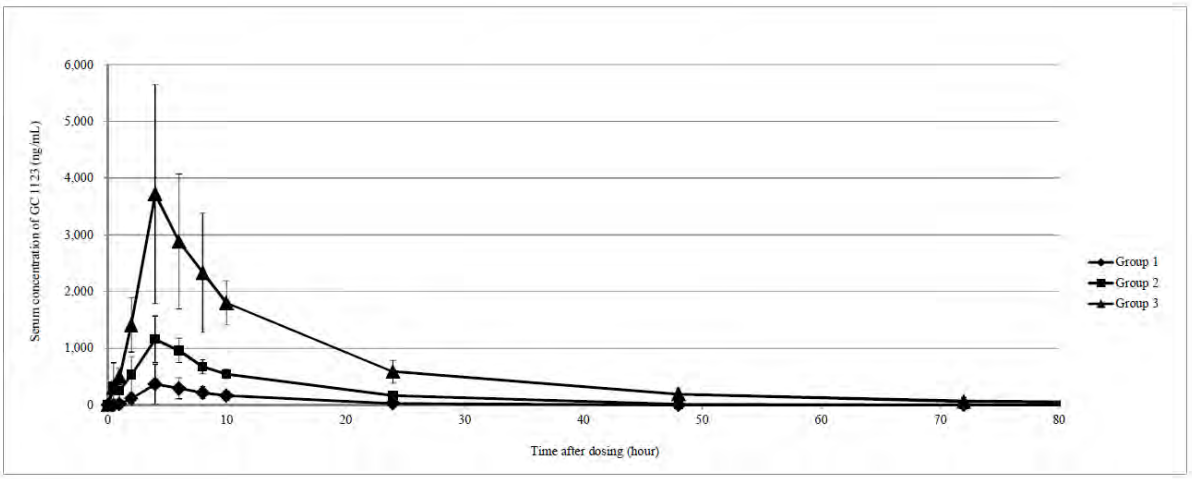
CSF 中 GC1123 濃度は経時的に低下し（図 2.6.4-1）、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 6、3 及び 6 日後には定量下限未満［BLOQ（＜50.0 ng/mL）］となった。血清中 GC1123 濃度は経時的に徐々に増加し、投与 4 又は 6 時間後には C_{max} に達し、その後徐々に低下し（図 2.6.4-2）、3、10 及び 30 mg 投与群において、それぞれ投与 2、3 及び 5 日後に BLOQ（＜50.0 ng/mL）となった。GC1123 の平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は血清中及び 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（表 2.6.4-1、表 2.6.4-2、4.2.2.2-1/試験番号 SBL249-010）。

図 2.6.4-1　カニクイザルにおける CSF 中 GC1123 濃度の時間推移



Group 1: 3 mg/body; Group 2: 10 mg/body; Group 3: 30 mg/body

図 2.6.4-2　カニクイザルにおける血清中 GC1123 濃度の時間推移



Group 1: 3 mg/body; Group 2: 10 mg/body; Group 3: 30 mg/body

表 2.6.4-1　カニクイザルにおける GC1123 単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ（CSF 中）

Dose (mg/body)	N=4	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Vd (L)	CL (mL/h)	MRT (h)
3	Mean	9.90	0.313	461,000	980,000	981,000	0.0502	3.19	4.23
	SD	10.19	0.125	285,000	226,000	224,000	0.0622	0.73	2.70
10	Mean	6.04	0.313	1,490,000	3,530,000	3,540,000	0.0272	3.05	3.53
	SD	0.82	0.125	590,000	940,000	940,000	0.0131	1.08	1.10
30	Mean	7.12	0.333	2,410,000	11,200,000	11,200,000	0.0354	3.77	6.08
	SD	3.48	0.144	670,000	8,000,000	8,000,000	0.0260	2.45	2.68

$t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time at maximum concentration; C_{max}: maximum concentration; AUC: area under the curve; Vd: volume of distribution; CL: clearance; MRT: mean residence time.

表 2.6.4-2　カニクイザルにおける GC1123 単回 ICV 投与後の薬物動態パラメータ（血清中）

Dose (mg/body)	N=4	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Vd (L)	CL (mL/h)	MRT (h)
3	Mean	8.08	4.50	398	3,030	3,920	11.0	883	13.7
	SD	4.20	1.00	322	2,240	1,900	8.7	336	5.8
10	Mean	8.59	4.00	1,160	13,100	14,500	8.67	715	12.8
	SD	2.64	0.00	410	3,100	3,200	2.23	157	2.5
30	Mean	16.4	4.67	3,770	51,800	53,600	13.1	616	18.2
	SD	7.3	1.15	1,930	18,400	19,000	1.5	244	4.8

$t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time at maximum concentration; C_{max}: maximum concentration; AUC: area under the curve; Vd: volume of distribution; CL: clearance; MRT: mean residence time.

2.6.4.3.2　反復投与薬物動態試験

2.6.4.3.2.1　カニクイザルを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復投与 TK 試験

本試験の目的は、雄性カニクイザルに GC1123 を月 1 回、6 ヵ月間（24 週間）反復 ICV 投与したときの、CSF 中及び血清中への曝露を評価することである。CSF 試料は各投与翌日（Day 1、85 及び 169）、並びに各投与から 27 日後（Day 83 及び 167）に各 1 回、血清試料は Day 0（初回投与日）、84（4 回目投与日）及び 168（7 回目投与日）において、投与前、投与 2、4、8、10 及び 24 時間後（計 6 回）に採取した。

各分析法の真度及び信頼性は TK 評価の適合基準を満たしていた。TK 評価試料は、安定性が確認された期間内［採取から 3 ヵ月（92 日）以内］、及び 3 回以内の凍結・融解サイクルで使用され、全ての分析バッチの検量線及び QC 試料が適合基準内であった。

CSF に関して、投与前の GC1123 濃度は BLOQ（< 50.0 ng/mL）であり、各投与翌日（Day 1、85 及び 169）に用量依存的に増加し、各投与から 27 日後（Day 83 及び 167）に BLOQ（< 50.0 ng/mL）となった。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（4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009）。

血清に関する結果を要約すると、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（表 2.6.4-3、4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009）。

表 2.6.4-3　カニクイザルにおける GC1123 反復 ICV 投与後の TK パラメータ（血清中）

		8 mg/body (n=4)	20 mg/body (n=4)	55 mg/body (n=7)
C_{max} (ng/mL)	Day 0	2,240 ± 980	3,660 ± 2,160	21,100 ± 8,600
	Day 84	2,060 ± 310	3,970 ± 880	19,600 ± 7,300
	Day 168	1,080 ± 950	NC	23,900 ± 25,100
t_{max} (h)	Day 0	3.50 ± 1.00	6.00 ± 2.31	5.14 ± 1.95
	Day 84	2.67 ± 1.15	4.67 ± 3.06	4.29 ± 2.69
	Day 168	NC	NC	3.14 ± 1.07
$t_{1/2}$ (h)	Day 0	7.27 ± 1.62	NC	5.30 ± 0.60
	Day 84	7.68 ± 0.58	NC	6.64 ± 2.03
	Day 168	NC	NC	6.38 ± 2.25
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day 0	21,700 ± 12,400	43,000 ± 12,800	239,000 ± 89,000
	Day 84	24,800 ± 500	53,500 ± 10,100	220,000 ± 75,000
	Day 168	9,500 ± 8,610	NC	195,000 ± 116,000
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Day 0	25,300 ± 13,800	NC	290,000 ± 83,000
	Day 84	28,600 ± 500	NC	237,000 ± 79,000
	Day 168	NC	NC	207,000 ± 114,000

AUC: area under the curve; C_{max}: maximum concentration; $t_{1/2}$: apparent terminal half-life

2.6.4.3.2.2　カニクイザルを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復投与 TK 試験時の抗 GC1123 抗体の発現

カニクイザルを用いた GC1123 の 6 ヵ月間反復投与 TK 試験における、CSF 中及び血清中での抗 GC1123 抗体の発現状況を表 2.6.4-4 に示す。

表 2.6.4-4　カニクイザルにおける GC1123 反復 ICV 投与後の CSF 中及び血清中抗 GC1123 抗体の発現状況

Classification	Dose	Animal No. (Time of expression)
ADA positive in CSF (Cut point: 50)	8 mg/body	No.9 (Day 167 [120])
	20 mg/body	ND
	55 mg/body	No.16 (Day 167 [50])
ADA positive in serum (Cut point: 10)	8 mg/body	No.8 (Day 56 [63], Day 84 [92]) No.9 (Day 168 [46]) No.10 (Day 112 [27], Day 140 [44], Day 168 [58])
	20 mg/body	ND
	55 mg/body	No.16 (Day 168 [87], Day 27 of recovery [88]) No.18 (Day 168 [63], Day 27 of recovery [25]) No.24 (Day 112 [36], Day 140 [19], Day168 [12])

ADA: anti-drug antibody; ND: not detectable
[ ]: ADA titer

GC1123 の TK プロファイルへの抗体産生の影響については、得られている非臨床試験の結果からは明確な傾向は認められなかった（4.2.3.2-1.1/試験番号 G119049、4.2.3.2-1.2/試験番号 G119050 ）。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　体内分布

本試験の目的は、雄性カニクイザルに、被験物質である[^{125}I]GC1123 を単回 ICV 投与した後、組織摘出とガンマ線測定、及び定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）にて放射能の体内分布を検討することであった。

[^{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、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。表 2.6.4-5 のとおり、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）。血清中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（表 2.6.4-5、図 2.6.4-3、図 2.6.4-4）。

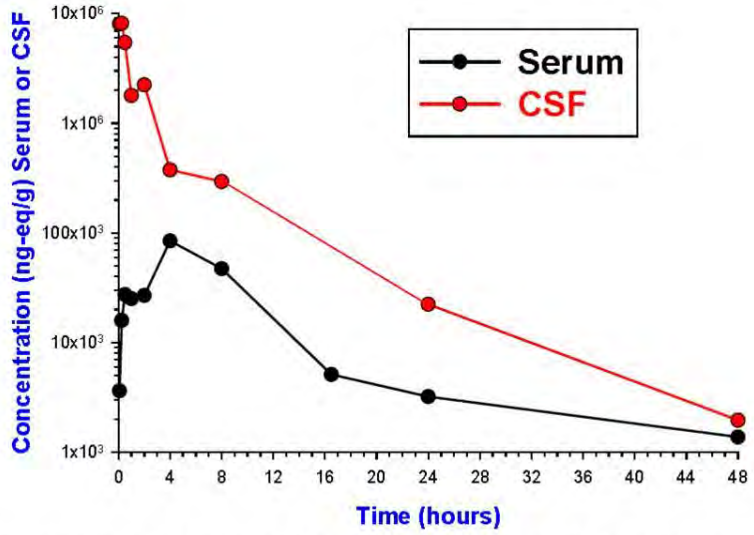
QWBA での t_{max} は、CSF 中と血清中でそれぞれおおむね投与 5 分後と 4 時間後と見積もり、これら 2 時点にて分析した。QWBA での投与 5 分後の分布は限局的であったが、4 時間後にはより広範な分布が認められた。

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（4.2.2.3-1/試験番号 1852-037）。

表 2.6.4-5　カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の t_{max} 及び C_{max}

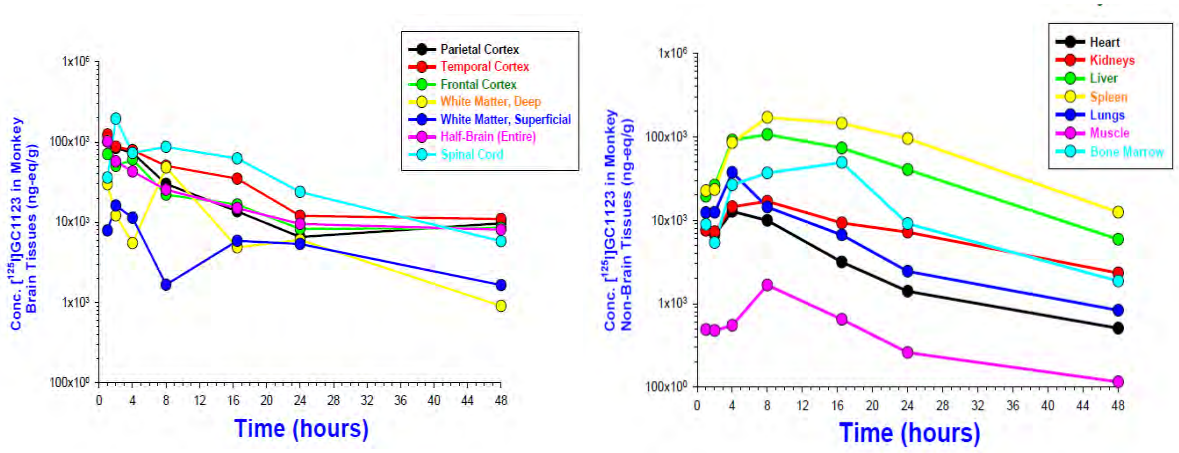
Tissue	t_{max} (h)	C_{max} (ng-eq/g)
Brain tissues		
CSF	0.25	8,157,100
Spinal cord	2	195,610
Cerebral cortex, temporal	1	124,400
Half-Brain, entire	1	101,880
Cerebral cortex, parietal	1	101,370
Cerebral cortex, frontal	1	70,493
White matter, deep	8	48,211
White matter, superficial	2	16,142
Non-brain tissues		
Serum	4	84,514
Spleen	8	169,550
Liver	8	105,890
Lungs	4	37,270
Bone marrow	16.5	48,929
Kidneys	8	16,779
Heart	4	12,739
Muscle	8	1,667

図 2.6.4-3　カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の血清中及び CSF 中[^{125}I]GC1123 濃度推移



*PLEASE NOTE: Gap in plot for CSF is a result of lack of collection of CSF at the 16.5 hour timepoint (difficulties encountered with collecting).

図 2.6.4-4　カニクイザルにおける[^{125}I]GC1123 単回 ICV 投与後の組織中[^{125}I]GC1123 濃度推移（脳組織及び脳組織以外）



2.6.4.4.2　タンパク結合及び血球移行性

試験は実施していない。

2.6.4.4.3　胎盤移行

試験は実施していない。

2.6.4.5　代謝

試験は実施していない。

2.6.4.6　　排泄

試験は実施していない。

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

試験は実施していない。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

試験は実施していない。

2.6.4.9　　考察及び結論

ヒトで想定している投与経路である ICV 投与後の GC1123 の薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$、薬物曝露量及び CL を含む）を算出するため、薬物動態試験を実施した。これらの試験は、単独の試験（雄性カニクイザルを用いた試験）、又は毒性試験（雄性カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験）の一部として実施した。

カニクイザルにおける単回投与薬物動態試験において、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} に達した。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。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 BLOQ となった。GC1123 の平均 C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$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。

カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、各分析法の真度及び信頼性は TK 評価の適合基準を満たしていた。CSF 中 GC1123 濃度は用量に依存して増加した。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（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。

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

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。

2.6.4.10　　参考文献

該当なし。