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
2.6.6 毒性試験の概要文

クリニジェン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ADA （anti-drug antibody）	抗薬物抗体
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
C_{max} （maximum concentration）	最高濃度
COP （colloid osmotic pressure）	膠質浸透圧
CSF （cerebrospinal fluid）	脳脊髄液
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
ICV （intracerebroventricular）	脳室内
IDS （iduronate-2-sulfatase）	イズロン酸-2-スルファターゼ
IV （intravenous）	静脈内
NOAEL （no observed adverse effect level）	無毒性量
SD （Sprague-Dawley）	Sprague-Dawley
$t_{1/2}$ （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

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.3.1 雄性カニクイザルを用いた 4 週間の回復期間を伴った GC1123 の 6 ヵ月間反復 ICV 投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 7
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 7
2.6.6.6.1 SD ラットを用いた雄生殖毒性試験 7
2.6.6.7 局所刺激性試験 8
2.6.6.8 その他の毒性試験 8
2.6.6.8.1 雄性カニクイザルを用いた高張アルブミン溶液の単回 ICV 投与試験 8
2.6.6.9 考察及び結論 9
2.6.6.10 参考文献 9

表一覧

表 2.6.6-1 GC1123 の毒性試験 4
表 2.6.6-2 カニクイザルを用いた 6 ヵ月間毒性試験の試験デザイン 5
表 2.6.6-3 雄性カニクイザルの CSF 中 GC1123 濃度：6 ヵ月間毒性試験 6
表 2.6.6-4 雄性カニクイザルにおける GC1123 の TK パラメータ（血清中）: 6 ヵ月間毒性試験 7
表 2.6.6-5 肉眼的所見と病理組織学的所見の関係 8

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　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、これまでに実施した GC1123 の毒性試験には主として雄性動物を用いた。毒性試験は、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復脳室内（ICV）投与毒性試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験、カニクイザルを用いたその他の毒性試験から構成される。その他の毒性試験を除き、試験は GLP を遵守して実施した（表 2.6.6-1）。

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条件下において、最高用量である 55 mg ま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 と同質の遺伝子組換えイズロン酸-2-スルファターゼ（IDS）を含有する GC1111［イデュルスルファーゼ ベータの静脈内（IV）投与製剤］を用いた。本試験では、イデュルスルファーゼ ベータ IV 投与による全身曝露時の雄生殖能への影響を評価できることから、GC1123 を用いた別途の生殖発生毒性試験は実施しなかった。本試験において、GC1111 は雄性 Sprague-Dawley（SD）ラットの生殖能に対して有害な所見を示さず、イデュルスルファーゼ ベータの NOAEL は最高用量である 5 mg/kg と考えられた。

表 2.6.6-1　GC1123 の毒性試験

Study Type	GLP	Route of Administration	Species
Repeat-dose toxicity* (six-month)	Yes	ICV	Monkey
Fertility in males	Yes	IV	Rat
Local Tolerance	Yes	ICV	Monkey
Other toxicity	No	ICV	Monkey

* In addition to the above, safety pharmacology study was conducted in monkeys and the results are described in Sections 2.6.2.4 and 2.6.3.4/ Study SBL249-009.

2.6.6.2　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していない。なお、雄性カニクイザルを用いた 4 週間の回復期間を伴った 6 ヵ月間反復投与毒性試験（4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009）で、初回投与後の毒性を評価した。初回投与後の所見として、一過性の白血球数増加及び血液生化学的検査でのカルシウム値の減少が認められた。この変動について検討した結果、一過性の白血球数増加は、投与前及び対照群でも認められていることから、偶発的なものであると判断した。カルシウム値の減少は、用量依存性が認められず、投与前の値と差がなかったことから、偶発的であったと判断した。その他（一般症状、体重等）には、初回投与後、投薬に関連した影響は認められなかった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　雄性カニクイザルを用いた 4 週間の回復期間を伴った GC1123 の 6 ヵ月間反復 ICV 投与毒性試験

本 GLP 試験は、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、GC1123 の長期的な影響を評価するために実施した。投与開始時 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、投与期間終了時又は 4 週間の回復期間終了時に屠殺した。トキシコキネティクス（TK）評価、及び免疫原性評価も実施した。試験デザインの概要は表 2.6.6-2 に示し、詳細な試験結果は 4.2.3.2-1/試験番号 SBL249-009、4.2.3.2-

1.1/試験番号 G119049 及び 4.2.3.2-1.2/試験番号 G119050 に示した。

表 2.6.6-2　カニクイザルを用いた 6 ヵ月間毒性試験の試験デザイン

Group	Test and Control Articles	Dose Level (mg/body)	Dose volume (mL/body)	Sex	Necropsy	Number of Animals (Animal No.)
G1	Vehicle*	0	1	Male	ERC EDA	3 (1 to 3) 4 (4 to 7)
G2	GC1123	8	1	Male	MOR EDA	2 (8 and 9) 2 (10 and 11)
G3	GC1123	20	1	Male	MOR EDA	2 (13 and 15) 2 (14 and 23)
G4	GC1123	55	1	Male	ERC EDA	3 (16 to 18) 4 (20 to 22, and 24)

G1-G4: Groups 1- Group 4
Vehicle : 150 mmol/L Sodium Chloride · 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution
EDA: End of the dosing period
ERC: End of the recovery period
MOR: Moribundity
Animal No.8: Euthanized on Day 87 of dosing because the indwelling needle was damaged before the fourth dosing [Administration and examinations were not conducted after the fourth dosing day (Day 84 of dosing) and only clinical signs and food consumption were conducted until [redacted], 20[redacted].]
Animal No. 9: Died on Day 168 of dosing
Animal No. 13: Euthanized on Day 116 of dosing due to moribundity
Animal No. 15: Euthanized on Day 78 of dosing due to moribundity
Animal No. 12 was excluded from the study because the indwelling needle slipped out before the first dosing.
Animal No. 19 was excluded from the study because the indwelling needle slipped out before the first dosing.

死亡率、一般状態観察、体重、摂餌量、剖検時の肉眼的所見、臓器重量を評価した。また、投与後に、血圧、呼吸数、血液ガス及び心電図の測定、並びに眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、脳脊髄液（CSF）生化学的検査、及び病理組織学的検査を実施した。その結果､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。これらの動物において、一般状態で、後肢及び/又は前肢の麻痺、刺激に対する反応性の低下、伏臥位又は側臥位、異常呼吸、及び/又は低体温が認められた。また、これらの動物及び投与期間終了時に生存していた一部の動物で、剖検時に投与部位、大脳、又は脊髄表面に、赤色巣若しくは黄色巣、又は暗赤色の変色が認められた。これらの変化は、病理組織学的検査で、異物及び/又は細菌を伴う炎症に対応しており、瀕死状態及び死亡は、中枢神経系の細菌性脳脊髄炎によって引き起こされたと考えられた。回復期間終了時に生存していた動物で、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、異物は埋め込まれた留置針由来のシリコンで、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。

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（COP）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。

一般行動、神経行動学的機能、体重、摂餌量、血圧、呼吸数、血液ガス及び心電図の測定、並びに眼科検査、尿検査、血液学的検査、CSF 生化学的検査、剖検所見、臓器重量に関して、いずれの投与群においても投与期間中に被験物質に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、55 mg 投与群の 1 例において、Day 174（初回投与から 174 日後）及び回復期間の Day 27 に総コレステロールの減少が認められた。同じ群の他の動物では同様の変化

が認められず、また関連する検査値及び組織病理にも変化がなかった。この動物では投与前の値に比べて投与期間及び回復期間中の体重が減少していたことから、この変化は低栄養状態に起因する可能性が考えられた。

回復期間中又は回復期間終了時に、1 例の動物で副腎の束状帯にわずかなびまん性肥大が観察され、これは炎症によるストレスによって引き起こされた可能性が考えられた。他の検査項目において、いずれの動物でも被験物質に関連した変化は認められなかった。

CSF 中 GC1123 濃度は、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）に定量下限未満［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（表 2.6.6-3）。Day 167（初回投与から 167 日後）に 8 及び 55 mg 投与群のそれぞれ 1 例で、CSF 中に抗 GC1123 抗体［抗薬物抗体（ADA）］が検出されたが、抗体価は低く、TK プロファイルとの関連は認められなかった。

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。その後緩やかに減少した。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、t_{max} 及び $t_{1/2}$ に 3 用量間で顕著な差は認められなかった。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 2.6.6-4）。Day 168（初回投与から 168 日後）に 8 mg 投与群の 2 例及び 55 mg 投与群の 3 例で、血清中に ADA が検出された。ADA の発現頻度は CSF より高かったが、GC1123 の TK プロファイルには影響を及ぼさなかった。

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。

表 2.6.6-3　雄性カニクイザルの CSF 中 GC1123 濃度：6 ヵ月間毒性試験

Group	Dose level (mg/body)	concentration (ng/mL)					
		Day 33 of acclimation	Day 1	Day 83	Day 85	Day 167	Day 169
2	8	BLOQ	11,200 ±5,600	BLOQ	6,970 ±1,690	BLOQ	8,990 ±NC
3	20	BLOQ	16,000 ±7,600	BLOQ	28,300 ±17,000	BLOQ	19,900 ±NC
4	55	BLOQ	162,000 ±125,000	BLOQ	80,100 ±30,000	BLOQ	30,900 ±31,400

Values are mean ± standard deviations.
BLOQ: Below lower limit of quantification
NC: Not calculated.
Group2 (n=4): n=3 on Day 85 and Day 167, n=2 on Day 169
Group3 (n=2): n=3 Day 83 and Day 85, n=2 on Day 167 and Day 169
Group4 (n=7)

表 2.6.6-4　雄性カニクイザルにおける GC1123 の TK パラメータ（血清中）: 6 ヵ月間毒性試験

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

Values are mean ± standard deviations.
NC: Not calculated.
AUC: Area under the curve; CL: total body clearance; C_{max}: maximum concentration; $t_{1/2}$: apparent terminal half life

2.6.6.4　遺伝毒性試験

GC1123 はタンパク質製剤であることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

試験は実施していない。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　SD ラットを用いた雄生殖毒性試験

イデュルスルファーゼ ベータが雄生殖能に及ぼす影響を検討するため、GC1111 を用いて GLP 毒性試験を実施した（4.2.3.5-1.1/試験番号 S28464）。雄性ラットに GC1111 を 0（媒体対照）、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 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。雌性ラットには投与しなかった。雄性ラットは交尾確認後に屠殺し剖検した。雌性ラットは妊娠 14 日に屠殺した。

評価項目は、死亡率、一般状態観察、摂餌量、体重、雄生殖器重量、肉眼的病理、精子の形態と数（媒体対照群及び 5 mg 投与群のみ）、精子の運動性、受精率［妊娠動物数/交配動物数（%）］、受胎率［妊娠動物数/交尾動物数（%）］、子宮重量、黄体数、着床前後の損失数、着床数、吸収胚数、及び胎児数とした。

試験期間中の死亡例はなく、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。媒体対照群も含め、全ての群で若干の脱毛が認められた。1.5 mg 投与群で認められた約 6%の摂餌量減少は、体重変化と相関せず、用量依存的でなかった。5 mg 投与群の雄性ラット 1 例（No.82）では、精巣及び精巣上体が小さく、この動物から採取した試料には精子が含まれていなかった。SD ラットでの精巣萎縮は背景データとして既に報告されている [1]。よって、この変化は投与に関連すると判断しなかった。雄において、それ以外の剖検所見及び精子への影響は認められなかった。5 mg 投与群における精子の形態検査、並びに全ての投与群における精子の運動性及び数に関して、媒体対照群と比較して明らかな異常は認められなかった。受精率及び受胎率は、全ての用

量群で媒体対照群と同様であった。要約すると、GC1111 の IV 投与は雄性 SD ラットの生殖能に対して有害な所見を示さなかった。本試験において、生殖能に関するイデュルスルファーゼ ベータの NOAEL は、最高用量である 5 mg/kg と考えられた。

2.6.6.7　局所刺激性試験

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 6 ヵ月間反復投与毒性試験で投与部位を評価した。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）。20 mg 投与群の 1 例（No.13）で、脊髄に同様の変化が認められた。8 mg 投与群の 1 例（No.9）でヘマトキシリン・エオシン染色ではみられなかった細菌が、ギムザ及びグロコット染色にて認められた。炎症は中枢神経系の他の部位にも広がっていたが、ほとんどの動物で軽度であった（4.2.3.6-1/試験番号 SBL249-009）。

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（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-5　肉眼的所見と病理組織学的所見の関係

Organ/tissue	Gross changes	Histopathological changes
Central nervous system (including injection site)	Red focus Dark red discoloration Yellow focus	Inflammation accompanied by a foreign body and/or bacteria

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　雄性カニクイザルを用いた高張アルブミン溶液の単回 ICV 投与試験

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。ヒトで頭蓋内圧の亢進が原因で起こる臨床症状として意識障害が知られている。このことから、反復投与毒性試験で認められたこれらの所見は、高張液投与により CSF の COP 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（4.2.3.7-7.1/試験番号 SBL249-015）。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。本試験で用いたアルブミン溶液の濃度（85 及び 125 mg/mL）は、雄性カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の GC1123 の 55 mg 投与群で使用した投与液の COP（17.9 mmHg）の約 2 及び 4 倍となるように調製した。その結果、85 mg 投与群の雄 1 例には変化は認められなかった。125 mg 投与群の雄 2 例では、投与後に一般状態の変化として傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気、嘔吐及び/又は振戦が認められた。傾眠及び自発運動の低下は主に投与約 4～8 時間後に認められた。投与 24 時間後には異常は認められなかった。125 mg 投与群の雄 1 例では、摂餌量の減少も認められた。

これらの結果より、反復投与毒性試験で認められた傾眠などの一般状態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。

2.6.6.9　　考察及び結論

カニクイザルを用いた GC1123 の反復 ICV 投与毒性試験（GLP 適合）を実施した。毒性試験の最高用量は推定臨床用量に基づき設定した。GC1123 は全ての用量で良好な忍容性を示し、有害所見は認められなかった。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。

反復投与毒性試験において TK パラメータを評価した結果、AUC は用量依存的に増加し、その増加は用量比を上回った。各投与翌日の CSF 中 GC1123 濃度は、用量依存的に増加し、各投与 27 日後に BLOQ 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。

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。これは高張液投与により CSF の COP 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。この一般状態の変化は、高張アルブミン溶液を用いた追加の毒性試験でも確認された。125 mg のアルブミン溶液投与群の雄 2 例では、投与後に一般状態の変化として傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気、嘔吐及び/又は振戦が一時的に認められたが、投与 24 時間以内に回復した。これらの結果より、反復投与毒性試験で認められた傾眠などの一般状態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。

反復投与毒性試験で評価した局所刺激性に関して、複数の動物で投与部位に炎症が認められた。しかしながら、この炎症は留置針に由来する異物（シリコン）及び/又は細菌に起因する細菌性の炎症であると考えられ、被験物質に関連しないと判断された。

SD ラットを用いた雄生殖発生毒性試験（GLP 適合）において、イデュルスルファーゼ ベータを含有する GC1111 の投与に関連した有害な所見は認められなかった。精子の数、運動性及び形態に顕著な影響はなく、受精率及び受胎率は媒体対照群と同様であった。GC1111 を週 2 回、反復 IV 投与したときの NOAEL は、最高用量である 5 mg/kg と考えられた。

以上、非臨床毒性試験結果より得られた GC1123 の安全性プロファイルは、GC1123 を先天性 IDS 欠損患者へ使用することを支持するものであった。

2.6.6.10　　参考文献

1)　Greaves, P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 3rd ed. Slovenia: Elsevier, 2007. (4.3-11)

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
2.6.7 毒性試験概要表

クリニジェン株式会社

目次

頁
2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：使用ロット 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 6
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 6
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 7
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 29
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 29
2.6.7.10 がん原性試験 29
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 29
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 30
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 34
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 34
2.6.7.15 新生児を用いた試験 34
2.6.7.16 局所刺激性試験 35
2.6.7.17 その他の毒性試験 37

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

Overview of Toxicology Studies			Test Article: GC1123				
Type of Study	**Species and Strain**	**Duration of Dosing**	**Doses**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Study Number**	**CTD Location**
Repeat-Dose Toxicity							
6-month ICV toxicity study with 4-week recovery	Cynomolgus monkeys; male	Monthly for 6 months	0 (vehicle control) *, 8, 20, 55 mg/body	Yes	[redacted] (Japan)	SBL249-009	4.2.3.2-1
				Yes	[redacted] (Korea)	G119049 (ADA in Serum)	4.2.3.2-1.1
				Yes	[redacted] (Korea)	G119050 (ADA in CSF)	4.2.3.2-1.2
Genotoxicity: No study conducted.							
Carcinogenicity: No study conducted.							
Reproductive and Developmental Toxicity: (Test Article: GC1111)							
Male fertility study	Sprague-Dawley rats	Twice weekly for 4 weeks prior to and throughout mating	0 (vehicle control) **, 0.5, 1.5, 5 mg/kg	Yes	[redacted] (Spain)	S28464	4.2.3.5-1.1
Local Tolerance							
6-month ICV toxicity study with 4-week recovery	Cynomolgus monkeys; male	Monthly for 6 months	0 (vehicle control) *, 8, 20, 55 mg/body	Yes	[redacted] (Japan)	SBL249-009	4.2.3.6-1
Other Toxicity Studies: (Test Article: BSA)							
Single ICV toxicity study	Cynomolgus monkeys; male	Single dose	Hypertonic albumin solution 85, 125 mg/body	No	[redacted] (Japan)	SBL249-015	4.2.3.7-7.1

ADA: anti-drug antibody; BSA: albumin, from bovine serum; CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; GLP: Good Laboratory Practice; ICV: intracerebroventricular.
* Control: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution
** Control: 0.225% $NaH_2PO_4.H_2O$, 0.099% $Na_2HPO_4.7H_2O$, 0.8% NaCl and 0.022% Polysorbate 20 in water for injection pH 6

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Overview of Toxicokinetics Studies		Test Article: GC1123			
Type of Study	**Test System**	**Doses (mg/body/month)**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**CTD Location**
6-month ICV toxicity and TK study with 4-week recovery	Cynomolgus male monkeys Serum samples on Days 0, 84, and 168	0 (vehicle control) *, 8, 20, and 55	Yes	SBL249-009	4.2.3.2-1
6-month ICV toxicity and TK study with 4-week recovery	Cynomolgus male monkeys CSF samples on Day 33 of acclimation and Days 1, 83, 85, 167, 169	0 (vehicle control) *, 8, 20, and 55	Yes	SBL249-009	4.2.3.2-1

CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; GLP: Good Laboratory Practice; ICV: intracerebroventricular; TK: toxicokinetic(s).
* Control: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Overview of Toxicokinetics Data					Test Article: GC1123			
Species	**Dose (mg/body)**	**Male AUC (ng·h/mL) or Concentration (ng/mL)**	**Female AUC**	**Time Points**	**Study Duration, Dosing**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**CTD Location**
Monkey Serum (ICV)	8	21,700 (D0) * 24,800 (D84) 9,500 (D168)	N/A	Days 0, 84, and 168	once 4 weeks for 24 weeks; 7 doses	Yes	SBL249-009	4.2.3.2-1
	20	43,000 (D0) 53,500 (D84) NC (D168)	N/A					
	55	239,000 (D0) 220,000 (D84) 195,000 (D168)	N/A					
Monkey CSF (ICV)	8	BLOQ (D-33) ** 11,200 (D1) BLOQ (D83) 6,970 (D85) BLOQ (D167) 8,990 (D169)	N/A	Day 33 of acclimation and Days 1, 83, 85, 167 and 169	once 4 weeks for 24 weeks; 7 doses	Yes	SBL249-009	4.2.3.2-1
	20	BLOQ (D-33) 16,000 (D1) BLOQ (D83) 28,300 (D85) BLOQ (D167) 19,900 (D169)	N/A					
	55	BLOQ (D-33) 162,000 (D1) BLOQ (D83) 80,100 (D85) BLOQ (D167) 30,900 (D169)	N/A					

AUC: area under the curve; BLOQ: below the lower limit of quantification; CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; D: day; GLP: Good Laboratory Practice; ICV: intracerebroventricular; N/A: not applicable; NC: not calculated.
*AUC_{0-t} (AUC calculated to the last observable concentration at time t; ng·h/mL).
** Concentration (ng/mL).

2.6.7.4　毒性試験：使用ロット

Test Article: GC1123
Batch No.: 0121401E

2.6.7.5　単回投与毒性試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test article: GC1123
Pilot repeat-dose studies: no studies conducted.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Toxicokinetics in Serum				
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)				
Day 0	BLOQ	21.7	43.0	239
Day 84	BLOQ	24.8	53.5	220
Day 168	BLOQ	9.50	NC	195
C_{max} (µg/mL)				
Day 0	BLOQ	2.24	3.66	21.1
Day 84	BLOQ	2.06	3.97	19.6
Day 168	BLOQ	1.08	NC	23.9
GC1123 in CSF (µg/mL)				
Pre-dose	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
Day 1	BLOQ	11.2	16.0	162
Day 83	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
Day 85	BLOQ	6.97	28.3	80.1
Day 167	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
Day 169	BLOQ	8.99	19.9	30.9
Mortality or Euthanasia [a]	0	2	2	0
Body Weight (mean ± SD; kg)				
During the Dosing Period				
Pre-dose	4.697 ± 0.805	4.203 ± 0.555	4.178 ± 0.505	4.513 ± 0.667
Week 25	4.963 ± 0.639	4.660	4.265	4.651 ± 0.596

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**			**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Food Consumption (mean ± SD; g/day)				
<u>During the Dosing Period</u>				
Pre-dose (Week -6)	108.00 ± 0.00	97.80 ± 17.26 [c]	108.00 ± 0.00	106.29 ± 4.54
Week 1	107.63 ± 0.98	102.00 ± 6.73	106.73 ± 2.55	105.06 ± 4.18
Week 4	107.01 ± 2.61	101.58 ± 4.34 [c]	108.00 ± 0.00	107.50 ± 0.98
Week 5	107.51 ± 1.29	92.58 ± 15.98 [d]	108.00 ± 0.00	104.83 ± 5.71
Week 24	108.00 ± 0.00	90.87 ± 24.66 [d]	108.00	107.27 ± 1.93
Week 25	106.29 ± 4.54	75.43 ± 54.94	108.00	104.70 ± 4.81
Clinical Observations (No. of observed heads)				
<u>During the Dosing Period</u>				
Somnolence	0	0	0	4
Vomiting	2	1	0	4
Paralysis, prone position, abnormal respiration, hypothermia [b]	0	0	2	0
General Behavior and Neurobehavioral Function				
<u>During the Dosing Period</u>	-	-	-	-
Blood Pressure				
<u>During the Dosing Period</u>	-	-	-	-
Respiration Rate				
<u>During the Dosing Period</u>	-	-	-	-

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Blood Gas (mean ± SD)				
During the Dosing Period				
pH				
Pre-dose	7.4609 ± 0.0717	7.4453 ± 0.0396	7.4883 ± 0.0349	7.4711 ± 0.0810
Week 13 (3 h)	7.4787 ± 0.0324	7.4920 ± 0.0370	7.4440 ± 0.0360	7.5011 ± 0.0214
Week 13 (8 h)	7.4184 ± 0.0799	7.4490 ± 0.0397	7.4850 ± 0.0367	7.5090 ± 0.0241 [d]
Week 13 (24 h)	7.4733 ± 0.0530	7.4350 ± 0.0420	7.5010 ± 0.0252	7.4937 ± 0.0232
pO_2 (mmHg)				
Pre-dose	99.4 ± 2.6	99.3 ± 1.7	100.0 ± 3.5	91.1 ± 4.1 [c]
Week 13 (3 h)	94.7 ± 3.4	86.0 ± 6.9 [d]	89.3 ± 5.5	86.6 ± 3.3 [c]
Week 13 (8 h)	96.1 ± 6.5	89.7 ± 3.2	90.3 ± 9.0	86.9 ± 4.1 [d]
Week 13 (24 h)	93.4 ± 3.4	91.3 ± 6.0	89.0 ± 3.5	88.7 ± 4.4
Ophthalmology				
During the Dosing Period	-	-	-	-
Electrocardiography				
During the Dosing Period	-	-	-	-

Hematology (mean ± SD)				
During the Dosing Period				
RBC (10^6/μL)				
Pre-dose 1	6.049 ± 0.360	6.168 ± 0.420	5.348 ± 0.353 [d]	5.823 ± 0.300
Pre-dose 2	5.659 ± 0.300	5.643 ± 0.386	5.133 ± 0.302 [d]	5.524 ± 0.254
Week 1	5.571 ± 0.390	5.510 ± 0.409	5.028 ± 0.252	5.441 ± 0.374
Week 13	5.596 ± 0.240	5.543 ± 0.150	4.937 ± 0.401 [c]	5.396 ± 0.226
Week 25	5.629 ± 0.250	5.750	5.025	5.309 ± 0.254
WBC (10^3/μL)				
Pre-dose 1	16.123 ± 10.502	13.453 ± 3.438	9.908 ± 1.528	15.214 ± 14.893
Pre-dose 2	10.593 ± 1.824	12.788 ± 3.680	9.550 ± 0.806	15.839 ± 14.600
Week 1	10.421 ± 1.884	13.608 ± 2.611	9.605 ± 0.891	16.474 ± 12.431
Week 13	9.896 ± 2.112	14.087 ± 3.359 [d]	9.843 ± 1.140	10.307 ± 2.032
Week 25	9.493 ± 1.562	12.005	7.715	9.213 ± 2.720
LUC (10^3/μL)				
Pre-dose 1	0.163 ± 0.238	0.133 ± 0.050	0.055 ± 0.024	0.253 ± 0.463
Pre-dose 2	0.064 ± 0.020	0.085 ± 0.029	0.070 ± 0.024	0.243 ± 0.427
Week 1	0.059 ± 0.023	0.085 ± 0.035	0.053 ± 0.017	0.216 ± 0.269
Week 13	0.056 ± 0.017	0.107 ± 0.032 [c]	0.057 ± 0.025	0.069 ± 0.020
Week 25	0.037 ± 0.011	0.080 [c]	0.045	0.057 ± 0.018
PT (s)				
Pre-dose 1	10.36 ± 0.36	10.28 ± 0.15	9.90 ± 0.24 [d]	10.13 ± 0.21
Pre-dose 2	9.84 ± 0.16	9.73 ± 0.24	9.43 ± 0.32 [d]	9.74 ± 0.13
Week 1	9.79 ± 0.28	9.70 ± 0.14	9.50 ± 0.32	9.64 ± 0.21
Week 13	10.14 ± 0.19	9.80 ± 0.17 [d]	9.50 ± 0.20 [c]	9.81 ± 0.13 [c]
Week 25	9.97 ± 0.18	9.90	9.60	9.67 ± 0.15 [d]
Blood Chemistry	-	-	-	-
CSF Chemistry (mean ± SD)				
During the Dosing Period				
Lymphocyte (%)				
Pre-dose 1	37.69 ± 17.00	25.63 ± 21.41	61.13 ± 19.10	28.34 ± 15.40
Pre-dose 2	54.43 ± 17.45	44.75 ± 12.09	50.15 ± 21.88	38.71 ± 17.99
Week 1	26.43 ± 20.26	24.00 ± 15.58	25.00 ± 17.78	12.71 ± 8.12
Week 13	24.29 ± 12.65	32.33 ± 16.50	16.33 ± 6.81	15.86 ± 12.27
Week 25	13.57 ± 5.32	36.00 [d]	40.00 [d]	13.57 ± 12.12
Urinalysis (mean ± SD)				
During the Dosing Period				
Na (mEq)				
Pre-dose	2.997 ± 0.977	4.593 ± 1.947	4.963 ± 3.064	2.866 ± 1.196

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Week 13	3.921 ± 1.993	4.263 ± 0.797	5.093 ± 1.721	4.804 ± 4.566
Week 25	3.984 ± 0.922	7.275	10.515 [d]	4.803 ± 2.833
K (mEq)				
Pre-dose	9.303 ± 2.034	10.393 ± 0.186	10.415 ± 3.950	11.916 ± 3.827
Week 13	10.489 ± 1.444	14.950 ± 2.555 [d]	12.100 ± 3.001	11.793 ± 2.366
Week 25	10.441 ± 2.805	8.390	10.615	10.874 ± 2.976
Cl (mEq)				
Pre-dose	6.501 ± 2.073	6.555 ± 0.803	9.445 ± 4.157	7.404 ± 4.084
Week 13	6.991 ± 1.459	8.190 ± 2.224	8.323 ± 1.671	6.949 ± 2.677
Week 25	6.883 ± 1.149	4.935	11.435 [d]	6.709 ± 1.930

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**			**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Organ Weights **End of the Dosing Period**	-	-	-	-
Gross Pathology (No. of observed heads) **End of the Dosing Period**				
Red focus at the injection site	0	1 (found dead)	0	1
Yellow focus at the injection site	0	0	0	1
Dark red discoloration in the spinal cord	0	0	1 (moribund euthanasia)	0
Red focus in the cerebrum	0	0	1 (moribund euthanasia)	0
Histopathology (No. of observed heads) **End of the Dosing Period**				
Adrenal glands				
Hypertrophy, very slight	1/4	0/2	0/2	1/4
Cerebellum				
Inflammation, very slight	2/4	2/2	2/2	3/4
Cerebrum (diencephalon)				
Inflammation, very slight	1/4	2/2	2/2	4/4
Cerebrum (parietal lobe)				
Inflammation, very slight	0/4	2/2	1/2	2/4
Cerebrum (temporal lobe)				
Inflammation, very slight	0/4	2/2	2/2	3/4
Epididymis				
Immature	0/4	1/2	1/2	2/4
Infiltrate, mononuclear cell	1/4	0/2	0/2	0/4
Eyeball				
Inflammation, very slight	0/4	0/2	0/2	1/4

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Dosing Period				
Heart (atrium to ventricle)				
Degeneration/necrosis, slight	0/4	0/2	0/2	1/4
Infiltrate, very slight	1/4	1/2	1/2	0/4
Fibrosis, very slight	1/4	0/2	0/2	0/4
Injection site (lateral ventricle)				
Bacterium, insertion site	0/4	0/2	1/2	2/4
Foreign body, insertion site	1/4	0/2	1/2	3/4
Inflammation, granulomatous, very slight	0/4	1/2	1/2	1/4
Inflammation, granulomatous, slight	1/4	0/2	1/2	2/4
Inflammation, mononuclear, very slight	3/4	1/2	1/2	1/4
Inflammation, mononuclear, slight	1/4	1/2	1/2	3/4
Inflammation, suppurative, very slight	0/4	2/2	0/2	0/4
Inflammation, suppurative, moderate	1/4	0/2	1/2	2/4
Kidney				
Glomerulosclerosis, very slight	0/4	0/2	0/2	1/4
Infiltrate, mononuclear cell, very slight	3/4	1/2	2/2	4/4
Mesangiolysis, glomerulus, very slight	1/4	0/2	0/2	1/4
Regeneration, tubule, very slight	2/4	0/2	0/2	0/4
Lung				
Alveolar macrophage aggregate	0/4	1/2	0/2	0/4
Inflammation, very slight	2/4	2/2	1/2	3/4
Medulla oblongata				
Inflammation, mononuclear cell, very slight	4/4	2/2	1/2	4/4

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Dosing Period				
Optic nerve				
Degeneration, very slight	0/4	0/2	1/2	0/4
Degeneration, slight	0/4	0/2	1/2	0/4
Pancreas				
Goblet cell metaplasia, acinus	1/4	0/2	0/2	0/4
Pituitary				
Cyst	0/4	1/2	0/2	0/4
Pons				
Inflammation, mononuclear cell, very slight	3/4	2/2	2/2	3/4
Prostate				
Immature	0/4	1/2	1/2	1/4
Infiltrate, mononuclear cell, very slight	0/4	0/2	1/2	2/4
Seminal vesicle				
Immature	0/4	1/2	1/2	3/4
Spinal cord (thoracic)				
Degeneration, very slight	0/4	0/2	0/2	1/4
Inflammation, mononuclear cell, very slight	1/4	1/2	2/2	2/4
Inflammation, suppurative, very slight	0/4	1/2	0/2	0/4
Stomach (body)				
Inflammation, very slight	1/4	0/2	0/2	1/4
Stomach (pylorus)				
Inflammation, very slight	2/4	2/2	1/2	1/4
Testis				

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Atrophy, very slight	1/4	0/2	0/2	1/4

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Dosing Period				
Testis				
Immature	0/4	1/2	1/2	2/4
Stasis, sperm, very slight	0/4	1/2	0/2	1/4
Thymus				
Atrophy, very slight	1/4	0/2	0/2	1/4
Atrophy, slight	0/4	0/2	1/2	0/4
Atrophy, moderate	1/4	0/2	0/2	0/4
Cyst	3/4	0/2	1/2	0/4
Thyroid				
Ectopic thymus	2/4	1/2	0/2	0/4
Infiltrate, macrophage, very slight	0/4	0/2	1/2	1/4
Ultimobranchial cyst	1/4	0/2	0/2	0/4

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**			**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
Interim Death (no. 9 of 8 mg/body; no. 13, 15 of 20 mg/body) [a]	N/A			N/A
Adrenal glands				
Hypertrophy, zona fasciculata, slight		0/1	1/2	
Cerebellum				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	1/2	
Inflammation, suppurative, very slight		1/1	1/2	
Cerebrum (diencephalon)				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	2/2	
Cerebrum (gross lesion)		N/A		
Bacterium			1/1	
Histopathology (No. of observed heads)				
Interim Death (no. 9 of 8 mg/body; no. 13, 15 of 20 mg/body) [a]	N/A			N/A
Cerebrum (gross lesion)		N/A		
Foreign body			1/1	
Inflammation, suppurative, marked			1/1	
Cerebrum (parietal lobe)				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	0/2	
Inflammation, mononuclear cell, slight		0/1	1/2	
Cerebrum (temporal lobe)				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		0/1	2/2	
Epididymis				
Immature		0/1	1/2	

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Infiltrate, mononuclear cell, very slight		1/1	0/2	
Heart				
Degeneration/necrosis, very slight		1/1	1/2	
Injection site (lateral ventricle)				
Foreign body, insertion site		1/1	2/2	
Inflammation, granulomatous, moderate		1/1	0/2	
Inflammation, mononuclear cell, slight		1/1	1/2	
Inflammation, suppurative, moderate		1/1	1/2	
Bacterium (Grocott, Giemsa)		1/1	N/A	
Kidney				
Dilation, distal tubule, very slight		0/1	2/2	
Infiltrate, mononuclear cell, very slight		1/1	1/2	

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**	**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)	**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks	
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min	
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution	**GLP Compliance:** Yes

Special Features:

No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body

Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
Interim Death (no. 9 of 8 mg/body; no. 13, 15 of 20 mg/body) [a]	N/A			N/A
Lung (including bronchus)				
Hemorrhage, very slight		1/1	0/2	
Inflammation, very slight		0/1	2/2	
Lymph node (mesenteric)				
Atrophy, very slight		0/1	1/2	
Atrophy, slight		1/1	1/2	
Lymph node (submandibular)				
Atrophy, very slight		0/1	2/2	
Atrophy, slight		1/1	0/2	
Medulla oblongata				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	2/2	
Optic nerve				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	0/2	
Pancreas				
Atrophy, slight		0/1	1/2	
Peyer's patch (ileum)				
Atrophy, very slight		1/1	0/2	
Atrophy, slight		0/1	1/2	
Pituitary				
Cyst		0/1	1/2	
Pons				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		1/1	1/2	

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
Interim Death (no. 9 of 8 mg/body; no. 13, 15 of 20 mg/body) [a]	N/A			N/A
Prostate				
Immature		0/1	1/2	
Seminal vesicle				
Concretion, very slight		1/1	0/2	
Immature		0/1	1/2	
Skin				
Atrophy, adipose tissue, very slight		0/1	1/2	
Spinal cord (lumbar, gross lesion)		N/A		
Bacterium			1/1 (no. 13)	
Inflammation, suppurative, marked			1/1 (no. 13)	
Spinal cord (thoracic)				
Inflammation, mononuclear cell, very slight		0/1	1/2	
Inflammation, suppurative, marked		0/1	1/2	
Spleen				
Atrophy, very slight		0/1	1/2	
Atrophy, slight		1/1	1/2	
Testis				
Immature		0/1	1/2	
Thymus				
Atrophy, slight		1/1	1/2	
Thyroid				
Ultimobranchial cyst		1/1	0/2	

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Mortality (No. of observed heads) **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Body Weight (mean ± SD; kg) **During the Recovery Period**		N/A	N/A	
Week 1	5.057 ± 0.770			4.770 ± 0.185
Week 4	5.113 ± 0.758			4.753 ± 0.458
Food Consumption (mean ± SD; g/day) **During the Recovery Period**		N/A	N/A	
Week 1	108.00 ± 0.00			107.43 ± 0.98
Week 4	105.43 ± 2.27			103.43 ± 7.91
Clinical Observations **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
General Behavior and Neurobehavioral Function **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Blood Pressure **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Respiration Rate **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Blood Gas **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Ophthalmology **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-
Electrocardiography **During the Recovery Period**	-	N/A	N/A	-

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Hematology **During the Recovery Period**	- 	N/A 	N/A 	-
Blood & CSF Chemistry **During the Recovery Period**	- 	N/A 	N/A 	-
Urinalysis **During the Recovery Period**	- 	N/A 	N/A 	-
Organ Weight **End of the Recovery Period**	- 	N/A 	N/A 	-
Gross Pathology (No. of observed heads) **End of the Recovery Period** *Small thymus*	 0/3	N/A 	N/A 	 1/3
Histopathology (No. of observed heads) **End of the Recovery Period** Adrenal glands *Hypertrophy, cortex, very slight* *Hypertrophy, zona fasciculata, slight* Bone marrow (femoral) *Atrophy, adipose tissue, marked* Bone marrow (sternal) *Hypocellularity, slight* Cerebellum *Inflammation, mononuclear cell, very slight* Cerebrum (diencephalon) *Inflammation, mononuclear cell, very slight* *Inflammation, mononuclear cell, slight*	 0/3 0/3 0/3 0/3 0/3 0/3 0/3 1/3	N/A 	N/A 	 1/3 1/3 1/3 1/3 1/3 1/3 2/3 0/3

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**			**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Recovery Period		N/A	N/A	
Cerebrum (parietal lobe)				
Inflammation, mononuclear cell, very slight	1/3			0/3
Inflammation, mononuclear cell, slight	1/3			0/3
Gall bladder				
Necrosis, slight	1/3			0/3
Heart				
Atrophy, marked	0/3			1/3
Infiltrate, mononuclear cell, very slight	0/3			1/3
Injection site (lateral ventricle)				
Bacterium, insertion site	0/3			1/3
Foreign body, insertion site	0/3			2/3
Inflammation, granulomatous, very slight	1/3			1/3
Inflammation, granulomatous, slight	0/3			1/3
Inflammation, mononuclear cell, very slight	2/3			1/3
Inflammation, mononuclear cell, slight	0/3			2/3
Inflammation, suppurative, slight	1/3			1/3
Inflammation, suppurative, moderate	0/3			1/3
Kidney				
Angiectasis, very slight	1/3			0/3
Dilatation, bowman's capsule, very slight	0/3			1/3
Dilatation, bowman's capsule, slight	0/3			1/3
Glomerulosclerosis, very slight	1/3			0/3
Infiltrate, mononuclear cell, very slight	1/3			3/3

Study No. SBL249-009	**Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period**			**Test Article: GC1123**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Recovery Period		N/A	N/A	
Lung				
Alveolar macrophage aggregate, very slight	1/3			1/3
Inflammation, very slight	2/3			2/3
Lymph node (mesenteric)				
Atrophy, moderate	0/3			1/3
Lymph node (submandibular)				
Atrophy, slight	0/3			1/3
Medullar oblongata				
Inflammation, mononuclear cell, very slight	0/3			1/3
Pancreas				
Atrophy, slight	0/3			1/3
Pons				
Inflammation, mononuclear cell, very slight	0/3			1/3
Prostate				
Infiltrate, mononuclear cell, very slight	1/3			1/3
Seminal vesicle				
Concretion, very slight	1/3			0/3
Immature	1/3			1/3
Skin				
Atrophy, adipose tissue, marked	0/3			1/3
Spleen				
Atrophy, moderate	0/3			1/3
Stomach (body)				

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Inflammation, very slight	1/3			0/3

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Recovery Period		N/A	N/A	
Stomach (body)				
Inflammation, slight	1/3			0/3
Stomach (pylorus)				
Inflammation, very slight	2/3			0/3
Testis				
Atrophy (left), very slight	1/3			0/3
Atrophy (right), slight	0/3			1/3
Atrophy (left), moderate	0/3			1/3
Thymus				
Atrophy, very slight	1/3			0/3
Atrophy, slight	1/3			0/3
Atrophy, moderate	0/3			1/3
Thyroid				
Infiltrate, macrophage, very slight	0/3			1/3
Ultimobranchial cyst	0/3			1/3

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.2-1 ADA in Serum: 4.2.3.2-1.1 ADA in CSF: 4.2.3.2-1.2
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
ate of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4** [a]	**4** [a]	**4 (+ 3 for Recovery)**
Additional Examinations/Parameters				
Immunogenicity (No. of observed heads) (presence of ADA)				
CSF				
Pre-dose	0/7	0/4	0/4	0/7
Day 27	0/7	0/4	0/4	0/7
Day 55	0/7	0/4	0/4	0/7
Day 83	0/7	0/4	0/3	0/7
Day 111	0/7	0/3	0/3	0/7
Day 139	0/7	0/3	0/2	0/7
Day 167	0/7	1/3(120 [e])	0/2	1/7(50 [e])
Day 27 of recovery	0/3	N/A	N/A	0/3
Serum				
Pre-dose	0/7	0/4	0/4	0/7
Day 28	0/7	0/4	0/4	0/7
Day 56	0/7	1/4(63 [f])	0/4	0/7
Day 84	0/7	1/4(92 [f])	0/3	0/7
Day 112	0/7	1/3(27 [f])	0/3	1/7(36 [f])
Day 140	0/7	1/3(44 [f])	0/2	1/7(19 [f])
Day 168	0/7	2/3(46~58 [f])	0/2	3/7(12~87 [f])
Day 27 of recovery	0/3	N/A	N/A	2/3(25~88 [f])

-: No noteworthy finding; ADA: anti-drug antibody; AUC_{0-t}: area under the curve calculated to the last observable concentration at time t; BLOQ: below the lower limit of quantification; Cl: chloride; C_{max}: maximum concentration; CSF: cerebrospinal fluid; CTD: Common Technical Document; GLP: Good Laboratory Practice; h: hour(s); K: potassium; LUC: large unstained cell count; Na: sodium; N/A: not applicable; NC: not calculated; s: second(s); pO_2: oxygen tension; PT: prothrombin time; RBC: red blood cell; SD: standard deviation; WBC: white blood cell.
a. Interim death: 1 animal was died (animal no. 9; 8 mg/body) on Day 168, 3 animals were euthanized on Day 78 (no. 15; 20 mg/body), Day 87 (no. 8; 8 mg/body), Day 116 (no. 13; 20 mg/body) due to moribund condition or indwelling needle problem. Animal no. 8 was not subjected to 4^{th} dosing and excluded from the histopathological examination.

b. Findings were observed only in the moribund sacrificed animals; animal no. 13, no. 15 (20 mg/body group)
c. Statistical significance compared to control group: $p<0.01$
d. Statistical significance compared to control group: $p<0.05$
e. Anti-GC1123 antibodies titer in CSF (undetectable titer; <50)
f. Anti-GC1123 antibodies titer in Serum (undetectable titer; <10)

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

Test Article: GC1123

No studies conducted.

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

Test Article: GC1123

No studies conducted.

2.6.7.10　がん原性試験

Test Article: GC1123

No studies conducted.

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: GC1123

No studies conducted.

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Study No. S28464	Study Title: Toxicity Study on Male Fertility in the Sprague Dawley Rat	Test Article: GC1111
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** M: 4 weeks prior to pairing, throughout mating (twice weekly dosing), and until confirmed mating. F: not treated. **Day of Mating/Insemination:** GD 0 **Day of C-Section:** N/A	**Location in CTD:** 4.2.3.5-1.1
Initial Age: M: 10-11 weeks F: 13-15 weeks at pairing		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intravenous	
	Vehicle/Formulation: Vehicle control: 0.225% $NaH_2PO_4.H_2O$, 0.099% $Na_2HPO_4.7H_2O$, 0.8% NaCl and 0.022% Polysorbate 20 in water for injection pH 6	**GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 5 mg/kg

Dose (mg/kg) **Frequency: Twice Weekly**	**0 (Control)**	**0.5**	**1.5**	**5**
No. Evaluated	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**
No. Died or Scarified Moribund M/F	0	0	0	0
Clinical Observations M/F: Hair loss M: Tail desquamation/crust	 + (F) -	 + -	 + -	 + -
Food Consumption (g/kg/day) M F	 - -	 - -	 - -5.8%* (GD 7-14)	 - -
Body Weight (%) M/F	 -	 -	 -	 -
Necropsy Findings: M Abscess in epididymis Small testes/epididymides	 - -	 - -	 1 -	 - 1£
Organ Weight: M	-	-	-	-
Sperm Evaluation: M Motility Count Morphology	 - - -	 - N/A N/A	 - N/A N/A	 - -£ -

Study No. S28464	Study Title: Toxicity Study on Male Fertility in the Sprague Dawley Rat			Test Article: GC1111
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** M: 4 weeks prior to pairing, throughout mating (twice weekly dosing), and until confirmed mating. F: not treated. **Day of Mating/Insemination:** GD 0 **Day of C-Section:** N/A			**Location in CTD:** 4.2.3.5-1.1
Initial Age: M: 10-11 weeks F: 13-15 weeks at pairing				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intravenous			
	Vehicle/Formulation: Vehicle control: 0.225% $NaH_2PO_4.H_2O$, 0.099% $Na_2HPO_4.7H_2O$, 0.8% NaCl and 0.022% Polysorbate 20 in water for injection pH 6			**GLP Compliance:** Yes
Special Features: None				
No Observed Adverse Effect Level: 5 mg/kg				
Dose (mg/kg) **Frequency: Twice Weekly**	**0 (Control)**	**0.5**	**1.5**	**5**
No. Evaluated	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**	**M:22** **F:22**
Mean No. Days Prior to Mating F: Differences from control	- -	- -	- -	- -
No. of Males that Mated	22	22	22	22
No. of Females that Mated	22	22	22	22
No. of Pregnant Females	20	22	20	21
No. of Females with Live Conceptus at Termination	20	22	20	21
Fertility Index (%)	90.9	100.0	90.9	100.0
Number of Dams Evaluated	**20**	**22**	**20**	**21**
Corpora Lutea	338	386	341	362
Mean (+)	16.9	17.5	17.1	17.2
SD	2.4	3.0	2.1	3.0
Pre-Implantation Loss	40	64	41	58
% of corpora lutea (#)	11.8	16.6 #	12.0	16.0
Mean (+)	2.0	2.9	2.1	2.8
SD	2.4	4.0	1.7	2.9
No. dams affected	13	16	17	17

Study No. S28464	Study Title: Toxicity Study on Male Fertility in the Sprague Dawley Rat	Test Article: GC1111
Species/Strain: Rat/Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** M: 4 weeks prior to pairing, throughout mating (twice weekly dosing), and until confirmed mating. F: not treated. **Day of Mating/Insemination:** GD 0 **Day of C-Section:** N/A	**Location in CTD:** 4.2.3.5-1.1
Initial Age: M: 10-11 weeks F: 13-15 weeks at pairing		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intravenous	
	Vehicle/Formulation: Vehicle control: 0.225% $NaH_2PO_4.H_2O$, 0.099% $Na_2HPO_4.7H_2O$, 0.8% NaCl and 0.022% Polysorbate 20 in water for injection pH 6	**GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 5 mg/kg

Dose (mg/kg) **Frequency: Twice Weekly**	**0 (Control)**	**0.5**	**1.5**	**5**
Number of Dams Evaluated	**20**	**22**	**20**	**21**
Implantation Sites	298	322	300	304
% of corpora lutea (#)	88.2	83.4 #	88.0	84.0
Mean (+)	14.9	14.6	15.0	14.5
SD	1.9	2.7	1.7	1.9
Post-Implantation Loss	45	37	18	37
% of implantation Sites (#)	15.1	11.5	6.0 ##	12.2
Mean (+)	2.3	1.7	0.9	1.8
SD	2.4	1.6	1.4	1.9
No. Dams affected	17	17	9	15
Embryonic Resorptions	45	37	18	37
Total Embryos	253	285	282	267
% of implantation Sites (#)	84.9	88.5	94.0 ##	87.8
Mean (+)	12.7	13.0	14.1	12.7
SD	3.2	3.5	2.1	3.2
Live Embryos	253	285	282	267
Dead Embryos	0	0	0	0
Gravid Uterine Weight	-	-	-	-

-: No noteworthy findings; C-Section: caesarean section; CTD: Common Technical Document; F: female; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; M: male; N/A: not applicable; SD: standard deviation.

*: DUNNETT Test based on pooled variance significant at 1%

+: Steel test significant at level 5%

#/##: Fisher's Exact Test significant at level 5% (#) or 1% (##)

£: Animal # 82 did not show any sperm in the sample obtained. This animal showed a small testis and epididymides at necropsy. This event was not considered treatment related and is likely caused by a genetic alteration.

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.

2.6.7.15　新生児を用いた試験

Test Article: GC1123
No studies conducted.

2.6.7.16　局所刺激性試験

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period			Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)			**Location in CTD:** 4.2.3.6.1
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min			
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution			**GLP Compliance:** Yes
Special Features:				
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body				
Dose (mg/body)	**0**	**8**	**20**	**55**
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4 [a]**	**4 [a]**	**4 (+ 3 for Recovery)**
Gross Pathology (No. of observed heads)				
End of the Dosing Period				
Red focus at the injection site	0	1 (found dead)	0	1
Yellow focus at the injection site	0	0	0	1
Dark red discoloration in the spinal cord	0	0	1 (moribund euthanasia)	0
Red focus in the cerebrum	0	0	1 (moribund euthanasia)	0
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Dosing Period				
Injection site (lateral ventricle)				
Bacterium, insertion site	0/4	0/2	1/2	2/4
Foreign body, insertion site	1/4	0/2	1/2	3/4
Inflammation, granulomatous, very slight	0/4	1/2	1/2	1/4
Inflammation, granulomatous, slight	1/4	0/2	1/2	2/4
Inflammation, mononuclear, very slight	3/4	1/2	1/2	1/4
Inflammation, mononuclear, slight	1/4	1/2	1/2	3/4
Inflammation, suppurative, very slight	0/4	2/2	0/2	0/4
Inflammation, suppurative, moderate	1/4	0/2	1/2	2/4
Gross Pathology (No. of observed heads)				
End of the Recovery Period				
Injection site (lateral ventricle)	-	N/A	N/A	-

イデュルスルファーゼ　ベータ

Study No. SBL249-009	Study Title: A 6-month Toxicity Study of Idursulfase-beta Administered monthly by Intracerebroventricular Injection to Male Cynomolgus Monkeys with a 4-week Recovery Period	Test Article: GC1123
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 24 weeks (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168)	**Location in CTD:** 4.2.3.6.1
Initial Age: 3-6 years	**Duration of Recovery:** 4 weeks	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 µL/min	
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution	**GLP Compliance:** Yes
Special Features:		
No Observed Adverse Effect Level: 55 mg/body		

Dose (mg/body)	0	8	20	55
Number of Animals, Male only	**4 (+ 3 for Recovery)**	**4 [a]**	**4 [a]**	**4 (+ 3 for Recovery)**
Histopathology (No. of observed heads)				
End of the Recovery Period		N/A	N/A	
Injection site (lateral ventricle)				
Bacterium, insertion site	0/3			1/3
Foreign body, insertion site	0/3			2/3
Inflammation, granulomatous, very slight	1/3			1/3
Inflammation, granulomatous, slight	0/3			1/3
Inflammation, mononuclear cell, very slight	2/3			1/3
Inflammation, mononuclear cell, slight	0/3			2/3
Inflammation, suppurative, slight	1/3			1/3
Inflammation, suppurative, moderate	0/3			1/3
Histopathology (No. of observed heads)				
Interim Death (no. 9 of 8 mg/body; no. 13, 15 of 20 mg/body) [a]	N/A			N/A
Injection site (lateral ventricle)				
Foreign body, insertion site		1/1	2/2	
Inflammation, granulomatous, moderate		1/1	0/2	
Inflammation, mononuclear cell, slight		1/1	1/2	
Inflammation, suppurative, moderate		1/1	1/2	
Bacterium (Grocott, Giemsa)		1/1		

CTD: Common Technical Document; GLP: Good Laboratory Practice; N/A: not applicable.

a. Interim death: 1 animal was died (animal no. 9; 8 mg/body) on Day 168, three animals were euthanized on Day 78 (no. 15; 20 mg/body), Day 87 (no. 8; 8 mg/body), Day 116 (no. 13; 20 mg/body) due to moribund condition or indwelling needle problem. Animal no. 8 was not subjected to 4th dosing and excluded from the histopathological examination.

2.6.7.17　その他の毒性試験

Study No. SBL249-015	**Study Title: Preliminary Study of Hypertonic Albumin Solution in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Intracerebroventricular Administration**	**Test Article: BSA**
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** Single	**Location in CTD:** 4.2.3.7-7.1
Initial Age: 5-6 years	**Duration of Recovery:**	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Intracerebroventricular, at a rate of 100 μL/min	
	Vehicle/Formulation: 150 mmol/L Sodium Chloride and 0.05 mg/mL Polysorbate 20 Solution	**GLP Compliance:** No
Special Features:		
No Observed Adverse Effect Level:		
Dose (mg/body)	**85**	**125**
Dosing Period Evaluation **Number of Animals Evaluated**	**M:1**	**M:2**
Clinical Signs (No. of observed heads)		
Somnolence	-	2/2
Vomiting	-	2/2
Decrease in spontaneous activity	-	2/2
Retching	-	1/2
Tremor	-	1/2
Body Weight	-	-
Food Consumption	-	-

-: No abnormal signs; BSA: albumin, from bovine serum; CTD: Common Technical Document; GLP: Good Laboratory Practice; M: male.