



2021年7月29日

各 位



会社名 JCRファーマ株式会社  
代表者名 代表取締役会長兼社長 芦田 信  
(東証第1部 コード番号4552)  
問合せ先 執行役員 管理本部長 本多 裕  
(TEL 0797-32-1995)

**16<sup>th</sup> International Symposium on MPS and Related Diseases** における  
発表内容のご報告

当社は、2021年7月23日から25日に開催された16th International Symposium on MPS and Related Diseases (MPS2021)において、血液脳関門(以下、BBB)通過技術「J-Brain Cargo®」を適用した開発中のライソゾーム病治療薬について、2件の口頭発表および3件のポスター発表を行いました。その発表概要を下記に示します。

口頭発表 (2件)

演題名
Enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa (JR-141) for neuropathic and non-neuropathic MPS-II: a report on integrated efficacy and safety data from three clinical trials in Japan and Brazil
Phase I/II clinical trial for mucopolysaccharidosis type I with an intravenously administered blood-brain barrier-crossing enzyme (JR-171): preliminary results

ポスター発表 (3件)

演題名
Efficacy and safety of a blood-brain barrier-penetrable antibody-fused alfa-L-iduronidase in non-clinical studies
Neurologic and systemic effectiveness of a blood-brain barrier-penetrable N-sulfoglucosamine sulfohydrolase in a mouse model of Mucopolysaccharidosis IIIA
Therapeutic effects of a blood-brain barrier-penetrable $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase in a mouse model of Mucopolysaccharidosis IIIB

開発コード	演題名
JR-141	Enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa (JR-141) for neuropathic and non-neuropathic MPS-II: a report on integrated efficacy and safety data from three clinical trials in Japan and Brazil

#### 【概要】

ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）患者を対象として、日本及びブラジルで JR-141 の臨床試験を実施した。日本では 2.0 mg/kg/週の投与を 52 週間、ブラジルでは 1.0、2.0 または 4.0 mg/kg/週の投与を 25 週間実施し、いずれの国においても続く継続投与試験において 2.0 mg/kg/週の投与を続けている。今回、中枢神経症状に対する JR-141 の有効性を中心に、長期のデータを含めた試験結果について報告する。

#### 【結果概要】

- ・ JR-141 を 2 mg/kg/週以上の用量で投与したムコ多糖症 II 型患者では、病型に関わらず、脳脊髄液中へパラン硫酸濃度の減少が確認された。
- ・ ほとんどのムコ多糖症 II 型患者において、長期間にわたり発達年齢の上昇または維持が認められた。特に、早期より JR-141 の投与を開始したムコ多糖症 II 型患者において、正常発達の維持が認められた。また、「語彙が増えた」「落ち着きが増した」などの変化が報告された。
- ・ 全身症状に対する有効性の指標である肝臓及び脾臓容積については、既存酵素製剤からの JR-141 への切り替え患者において維持が確認され、既存酵素製剤を投与されていない新規治療患者において JR-141 の投与後に減少が確認された。
- ・ 104 週時点までの安全性の結果では、JR-141 の忍容性が確認され、薬剤に関連した重篤な有害事象は認められなかった。
- ・ 以上の結果より、ムコ多糖症 II 型の中枢神経症状及び全身症状に対する JR-141 の長期の有効性が示され、また、安全性上の特筆すべき問題はなかった。今後、グローバル臨床第 3 相試験を実施し、既存酵素製剤を対照群とした JR-141 の有効性を確認する予定である。

開発コード	演題名
JR-171	Phase I/II clinical trial for mucopolysaccharidosis type I with an intravenously administered blood-brain barrier-crossing enzyme (JR-171): preliminary results

#### 【概要】

ムコ多糖症 I 型（ハーラー、ハーラー・シャイエ、シャイエ症候群）患者を対象とした JR-171 の臨床第 1/2 相試験は、非盲検多施設共同のグローバル治験として実施中である。第 1 期では、成人のムコ多糖症 I 型患者 4 名を対象として JR-171 投与を行った。第 1 期の速報結果を発表する。

#### 【結果概要】

- ・ 第 1 期では、4 名の成人ムコ多糖症 I 型患者に対して用量漸増により 4 週間の JR-171 投与を行った。
- ・ 被験者はすべて 10 年以上の酵素補充療法を継続している軽症型（シャイエ症候群）の患者であった。
- ・ JR-171 の血漿中薬物動態を評価した結果、用量依存的な血漿中濃度の増加がみられ、JR-171 の投与翌日には消失することが示された。
- ・ 中枢神経症状についての効果の指標となる脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度は、JR-171 の投与によって 4 名すべてにおいて減少した。（減少割合の平均は 65%）
- ・ 全身症状についての効果の指標となる血清中のヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸濃度は、治験期間を通して大きな変化がなく安定して推移した。
- ・ 現時点で安全性に懸念はなく、第 2 期が進行中である。

開発コード	演題名
JR-171	Efficacy and safety of a blood-brain barrier-penetrable antibody-fused $\alpha$ -L-iduronidase in non-clinical studies

#### 【概要】

ムコ多糖症 I 型 (MPS I) は、 $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA) 遺伝子の欠損により、ヘパラン硫酸やデルマタン硫酸などのグリコサミノグリカンが全身の細胞へ蓄積し、中枢神経系をはじめとした、幅広い臨床症状を呈する疾患である。我々は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体とヒト IDUA からなる融合タンパク質 (JR-171) を開発し、マウス及びサルを用いて、有効性と安全性を評価した。

#### 【結果概要】

JR-171 をマウス及びカニクイザルへ静脈内投与すると、BBB を通過し脳内へ移行することが示された。MPS I モデルマウスに JR-171 を反復投与することで、末梢組織だけでなく、中枢神経系組織に蓄積した基質の減少効果が認められた。また JR-171 の投与によって、病態対照で認められる神経細胞体内の空胞化に改善が認められた。サルにおける反復投与毒性試験では、JR-171 を高用量で反復投与した際に、JR-171 起因と考えられる毒性的所見は認められなかった。以上の結果から、JR-171 は MPS I 患者に対する治療効果並びに安全性を有すると期待される。

開発コード	演題名
JR-441	Neurologic and systemic effectiveness of a blood-brain barrier-penetrable N-sulfoglucosamine sulfohydrolase in a mouse model of Mucopolysaccharidosis IIIA

#### 【概要】

ムコ多糖症 IIIA 型 (サンフィリップ症候群 A 型、MPS IIIA) は、N-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH) 遺伝子の遺伝的欠損により、グリコサミノグリカンであるヘパラン硫酸 (HS) が全身に蓄積し、重篤な神経症状と軽度の骨格変形が生じる疾患である。我々は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体の Fab フラグメントと SGSH からなる融合タンパク質である JR-441 を開発し、マウス及びサルを用いて JR-441 の生体内分布と薬効を評価した。

#### 【結果概要】

JR-441 をマウス及びカニクイザルに静脈内投与したところ、中枢神経系 (CNS) 及び末梢組織に分布することが明らかとなり、免疫組織化学染色により、JR-441 が神経細胞内に送達されることが示された。また、MPS IIIA モデルマウスで観察されるミクログリアの活性化は、JR-441 投与により著明に抑制された。さらに、JR-441 は末梢組織だけでなく、CNS 組織中に蓄積した HS 濃度を著しく低下させた。このことから、JR-441 は MPS IIIA に対する治療効果が期待される。

開発コード	演題名
JR-446	Therapeutic effects of a blood-brain barrier-penetrable $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase in a mouse model of Mucopolysaccharidosis IIIB

#### 【概要】

ムコ多糖症 IIIB 型（サンフィリップ症候群 B 型、MPS IIIB）は、 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAGLU）の欠損または不足に起因し、全身のヘパラン硫酸（HS）の蓄積によって重度の中樞神経症状と中度の末梢症状を呈する。今回、中樞神経系及び末梢組織へ効率的に薬物を送達するために設計された、抗トランスフェリンレセプター（hTfR）抗体と遺伝子組み換えヒト NAGLU からなる融合タンパクである JR-446 を開発した。マウス及びカニクイザルに JR-446 を静脈内投与し、その薬理作用及び薬物動態を解析した。

#### 【結果概要】

JR-446 を hTfR-KI マウス及びカニクイザルに静脈内投与すると、脳内で JR-446 が検出された。また、JR-446 反復投与後の MPS IIIB モデルマウス（hTfR-KI/Naglu-KO）における中樞神経系及び末梢組織中の HS 濃度は、病態対照群と比較して統計学的有意に減少した。加えて、中樞神経系の組織病理学的変化は JR-446 投与群で抑制された。以上の結果より、JR-446 は MPS IIIB の中樞神経及び末梢症状に対する治療効果が期待される。

以 上