



2021年10月15日

各 位



会社名 J C R 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)

血液脳関門通過型ムコ多糖症 II 型治療酵素製剤

[pabinafusp alfa, 開発番号: JR-141]

臨床・非臨床結果の *Internal Journal of Molecular Sciences* 掲載に関するお知らせ

血液脳関門通過技術「J-Brain Cargo®」を適用したムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）治療酵素製剤〔国際一般名：pabinafusp alfa、開発番号：JR-141（血液脳関門通過型遺伝子組換えイズロン酸-2-スルファターゼ）〕について、この度、これまでに得られた非臨床および臨床試験のエビデンスをまとめた論文が、[MDPI](#) が発行するオープンアクセス誌である [Internal Journal of Molecular Sciences](#) の [ライソゾーム病特集号](#) に掲載されましたのでお知らせいたします。

本剤は 2021 年 5 月より日本において製品名「イズカーゴ®点滴静注用 10mg」として販売を開始しました。また、ブラジルでは 2020 年 12 月に製造販売承認申請を行い、さらに、米国・ブラジル・欧州においてグローバル臨床第 3 相試験の投与開始に向けた準備を進めています（ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT04573023](#)）。

本論文の概要は以下の通りです。

◆ 論文タイトル：

Enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa for neuronopathic mucopolysaccharidosis II: an integrated analysis of preclinical and clinical data

（神経障害型ムコ多糖症 II 型に対する、パピナフスプアルファを用いた酵素補充療法：非臨床および臨床データの統合解析）

Int. J. Mol. Sci. 2021, Volume 22, Issue 20, 10938

◆ DOI (Digital Object Identifier : デジタルオブジェクト識別子) :

[10.3390/ijms222010938](https://doi.org/10.3390/ijms222010938)

◆ 論文概要：

ムコ多糖症Ⅱ型に対する従来の酵素補充療法は、血液脳関門を酵素が通過しないために同症の中樞神経症状には無効で、酵素の脳室内・髄腔内投与も試みられてきたが、長期反復投与の負担が課題であった。イズロン酸-2-スルファターゼと抗トランスフェリン受容体抗体を融合したパビナフスプアルファは、静注後、血液脳関門を通過する機能を有するため、身体症状と中樞神経症状の双方に有効である。本論は、これまでに行われた本剤の主要な非臨床試験結果と、日本・ブラジルにおける62名の患者の有効性・安全性の長期臨床データとを統合して報告するとともに、ムコ多糖症における神経変性の治療法の研究開発における諸課題を論じる。

JR-141 について

JR-141 は、マンノース-6-リン酸受容体を介した作用に加え、当社独自の血液脳関門通過技術「J-Brain Cargo®」によりトランスフェリン受容体を介して血液脳関門（以下、BBB）を通過させることによる中樞神経症状に対する作用を期待し、分子設計の段階から非臨床、臨床にいたるまで必要なエビデンスを構築しながら開発を進めて参りました。非臨床試験においては、トランスフェリン受容体への親和性だけでなく、JR-141 が BBB を通過し神経細胞へ到達することを電子顕微鏡下において確認し、また、脳の各組織中への酵素取り込み、蓄積基質の減少を確認いたしました^{1,2}。これらの結果に基づき実施した臨床試験においては、中樞神経症状に対する有効性の代替評価指標である脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度において、非臨床試験にて得られた結果と矛盾しない結果を得ております。また、中樞神経症状への作用と考えられる結果も得ております^{3,4,5,6}。

日本においては、「イズカーゴ®点滴静注用 10mg」の販売名で厚生労働省より承認を取得し、2021年5月より販売しています。

また、2021年9月に、武田薬品工業株式会社と特定地域における独占的な共同開発およびライセンス契約を締結しました。両社はJCRが実施するグローバル臨床第3相試験の終了後、本治療薬を一日でも早く患者の皆さんにお届けできるよう協力してまいります。

参考文献

- 1: Sonoda, et al. A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Molecular Therapy*. 2018;26(5):1366-1374.
- 2: Morimoto, et al. Clearance of heparin sulfate in the brain prevents neurodegeneration and neurocognitive impairment in MPS II mice. *Mol. Ther.* 2021.
- 3: Okuyama, et al. Iduronate-2-sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2020; 27(2): 456-464.
- 4: Okuyama, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2020; 29(2): 671-679.
- 5: Giugliani, et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-human transferrin receptor antibody, pabinafusp alfa, for treatment of neuronopathic and non-neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Report of a phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther.* 2021.
- 6: Giugliani, et al. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: an Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, Volume 22, Issue 20, 10938.