



2022年2月14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)

18th Annual *WORLD Symposium™* 2022 における
発表内容のご報告

当社のライソゾーム病開発品に関するデータから
独自の血液脳関門通過技術「J-Brain Cargo®」の有用性を示唆

当社は、2022年2月7日から11日(PST)にカリフォルニア州サンディエゴで開催された18th Annual *WORLD Symposium™* 2022において、当社の研究開発に関する6演題の発表を行いました。当社が開発中のライソゾーム病(LSD)治療薬は、独自の血液脳関門(以下、BBB)通過技術J-Brain Cargo®を適用しており、今回の発表データより、J-Brain Cargo®がアンメットメディカルニーズを満たす治療の選択肢となることが期待されます。

今回発表を行った6演題のうち2演題は、当社のムコ多糖症II型(MPS II、ハンター症候群)を対象疾患としたJR-141[国際一般名:pabinafusp alfa、BBB通過型遺伝子組換えイズロン酸-2-スルファターゼ]の長期投与における安全性と有効性、および臨床症状への作用に焦点を当てたものです。なお、JR-141は日本において、2021年3月に厚生労働省より承認され、販売名「イズカーゴ®点滴静注用10mg」として販売されています。

また、JR-141の2演題に加え下記演題の発表を行いました。

- ・ ムコ多糖症I型(MPS I、ハーラー、ハーラー・シャイエ、シャイエ症候群)モデルマウスに対するJR-171投与による中枢神経症状への作用
- ・ MPS I患者を対象としたJR-171グローバル臨床第I/II相試験から得られた最新の安全性データ、および有効性データ
- ・ ムコ多糖症IIIA型(MPS IIIA、サンフィリップ症候群A型)モデルマウスに対するJR-441の有効性
- ・ ファブリー病の研究プログラムより得られた前臨床データ

JR-141 は、日本とブラジルで実施された臨床試験で得られた結果に基づき、脳脊髄液 (CSF) 中のヘパラン硫酸 (HS、中枢神経症状の原因基質に対する薬剤の有効性を評価するバイオマーカー) の濃度を顕著に減少させることが認められ、厚生労働省にムコ多糖症 II 型治療剤「イズカーゴ®点滴静注用 10mg」として承認されました。これらの臨床試験では、既存の酵素補充療法 (ERT) 未経験の被験者における血中デルマタン (DS) 濃度の低下、および既存 ERT から JR-141 に切り替えた被験者における DS 濃度の安定化も確認され、また、重症および軽症患者における神経学的な作用と考えられるデータも得ております。

これらの臨床結果および日本における厚生労働省の製造販売承認取得に基づき「イズカーゴ®点滴静注用 10mg」は、WORLD Symposium™2022 において New treatment award (新治療法アワード) を受賞しました。本賞は、ライソゾーム病の患者の皆さんに価値を提供し、一般的な治療として認められている新規の治療法を表彰するものです。

JR-141 発表内容

Long term efficacy and safety of pabinafusp-alfa (JR-141) in Hunter syndrome (MPS-II): 104-week data from the clinical trials in Japan and Brazil (Abstract 99)

発表者：Roberto Giugliani, M.D., Ph.D. (Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil)
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 4.0mg/kg/週の投与を 25 週間実施し、現在 2.0 mg/kg/週に用量を統一して継続投与試験が進行中である。今回、試験開始後 104 週までの長期の試験結果を報告する。

すべての被験者で脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度は減少し、長期的に低値が維持されていた。ほとんどの被験者で発達年齢の上昇または維持を認め、とりわけ、成人の non-neuronopathic 患者で著しい改善を認めた。肝臓及び脾臓容積は、既存の酵素製剤から JR-141 への切り替え患者では維持され、酵素治療経験のない新規治療患者では減少を認めた。JR-141 の長期投与による安全性上の特筆すべき問題はなかった。これらの結果は、長期間の JR-141 投与による全身及び中枢神経症状に対する有効性と安全性を示すものである。

Behavioral improvement in a 9-year-old patient with MPS II undergoing enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa: A case report (Abstract 289)

発表者：Carolina Souza, M.D., Ph.D. (Serviço de Genética Médica, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Brazil)

2 歳時にハンター症候群 (MPS II) と診断され、イデュルスルファーゼによる酵素補充療法を開始した 9 歳男児について報告した。神経心理学的な症状は年齢とともに進行し、4 歳でけいれん発作、6 歳で難聴が発症した。6 歳時から JR-141 の治療に参加し、JR-141 投与後 24 ヶ月でけいれん発作の消失、興奮の抑制、社会的交流の改善、及び理解力の向上が認められた。これらの予備的な所見は、JR-141 が重症型 MPS II 患者の行動や神経心理学的な症状を改善し、生活の質の向上に寄与する可能性を示唆するものである。

JR-171 発表内容

Enzyme replacement with a blood-brain barrier-penetrating antibody-fused alpha-L-iduronidase prevents neurobehavioral performance of mucopolysaccharidosis type I mice (Abstract 205)

発表者：Hideto Morimoto (JCR)

ハーラー症候群 (MPS I) のモデルマウスへ JR-171 を長期反復投与した結果、中枢組織及び末梢組織へ蓄積した GAG が減少し、病理組織学的な変性と中枢神経系の症状の発症が抑制された。このことから、JR-171 は MPS I 患者の全身症状に加えて中枢神経症状を改善することが期待される。

A phase I/II clinical study of intravenous administration of JR-171, a blood-brain barrier-crossing enzyme, in mucopolysaccharidosis type I: An update (Abstract 113)

発表者：Takashi Hamazaki, M.D., Ph.D. (Osaka City University Graduate School of Medicine, Japan)

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、非盲検他施設共同のグローバル治験として実施している。現在、小児患者を含めた第 2 期が進行中で、12 週間の全投与を完了した小児被験者の速報結果を報告する。中枢神経症状に対する効果の指標となる脳脊髄液中のへパラン硫酸濃度は、JR-171 の投与により著しい減少を認めた。安全性の懸念は認められなかった。

その他の研究開発プログラム

Efficacy of an anti-human transferrin receptor antibody-fused N-sulfoglucosamine sulfohydrolase in mucopolysaccharidosis type IIIA mice (Abstract 135)

発表者：Asuka Inoue, Ph.D. (JCR)

JR-441 は、マウス及びサルへの静脈内投与後に BBB を通過し脳に到達することが示された。また、サンフィリップ症候群 A 型 (MPS IIIA) モデルマウスへの反復静脈内投与によって、中枢組織及び末梢組織に蓄積した基質が減少し、病理組織学的な変性と網膜機能の改善を認めた。このことから、JR-441 は MPS IIIA 患者の全身症状に加えて中枢神経症状を改善することが期待される。

Suppression of anti-alpha-GalA antibody production by blockade of T-cell costimulation in mice (Abstract 89)

発表者：Tomoki Fukatsu (JCR)

ファブリー病酵素補充療法 (ERT) 治療薬である α -GalA の長期反復投与により、anti- α -GalA 抗体 (ADA: anti-drug antibody) が産生されることが知られており、薬効の阻害要因となっている。mCTLA4-mFc (CD80/86-CD28 の結合阻害) 及び anti-CD40L(CD154)scFv-mFc (CD40-CD40L の結合阻害) の 2 剤をマウスへ腹腔内投与し、T 細胞共刺激因子の遮断による ERT 時の免疫反応抑制効果を検証した。高用量では 2 剤併用時と単剤投与時の双方で免疫反応をほぼ完全に抑制できた。一方、低用量では mCTLA4-mFc 単剤投与で免疫反応抑制効果を認めたが、anti-CD40L(CD154)scFv-mFc 単剤では抑制効果はなかった。このことから、CD80/86-CD28 の結合の阻害が anti- α -GalA の抗体産生抑制に特に有効であることが示された。

Pabinafusp alfa (JR-141) について

Pabinafusp alfa について、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枢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、

Pabinafusp alfa が BBB を通過し神経細胞へ到達することを確認し、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、中枢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、中枢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。両社は当社が実施するグローバル臨床第 III 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。

ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）について

ライソゾーム病の一種であり、遺伝子異常により全身の細胞においてライソゾーム内の特定の加水分解酵素（イズロン酸-2-スルファターゼ）が欠損又は働きが低下することでムコ多糖（グリコサミノグリカン）が過剰蓄積する X 染色体連鎖劣性遺伝性疾患です。発症頻度は男児約 5 万人に 1 人とされており、現在世界で 7,800 症例と推測されています（当社調べ）。主な症状として、関節拘縮や骨変形、肝臓・脾臓の肥大、呼吸障害、弁膜疾患等、幅広い症状が挙げられますが、特に中枢神経症状が課題となっています。

ニュースリリースは株主・投資家の皆さまや報道関係者へ、当社の事業に関する最新情報の提供を目的としたものです。本資料に含まれている医薬品（開発中の物を含む）に関する情報は宣伝広告、医学的アドバイス等を目的とするものではありません。

参考文献

- 1: Sonoda, et al. A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Mol. Ther.* 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; 29(5): 1853-1861.
- 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.* 2021; 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; 29(7): 2378-

2386.

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.

以 上