



2023年2月27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
(コード番号 4552 東証プライム市場)
問合せ先 上席執行役員管理本部長 本多 裕
(TEL 0797-32-1995)

19th Annual WORLD Symposium™ 2023 における発表内容のご報告
～ライソゾーム病治療のアンメット・メディカルニーズに対する
JCR の継続的な取り組みを報告～

当社は、2023年2月22日から26日(EST)にフロリダ州オーランドで開催された 19th Annual WORLD Symposium™ 2023 において、当社のライソゾーム病治療薬の研究開発に関する 10 演題の発表を行いました。当社は、独自で開発した血液脳関門(以下、BBB)通過技術 J-Brain Cargo® を適用した複数のライソゾーム病治療薬候補品の研究開発を進めており、今回の発表データにより、当社の開発品がライソゾーム病治療に対するアンメット・メディカルニーズを満たす新たな価値となることが期待されます。

今回発表を行った 10 演題のうち 4 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] に関するものです。これらは、JR-141 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変化に焦点を当てたもので、MPS II 患者に対する早期診断・早期治療の重要性を示唆するものです。

また、MPS I (ハーラー、ハーラー・シャイエ、シャイエ症候群)を対象疾患とした JR-171 [国際一般名: lepunafusp alfa] の臨床第 I/II 相試験の最新の安全性および有効性データを発表しました。

それらの発表に加え、下記演題の発表を行いました。

- ・ 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 投与による全身症状および中枢神経症状への作用
- ・ フコシドーシスモデルマウスに対する JR-471 投与による中枢神経症状および末梢組織症状への作用
- ・ フコシドーシス患者および介護者が直面する困難に関する調査結果
- ・ クラッベ病モデルマウスに対する J-Brain Cargo® 適用新薬候補品の投与結果
- ・ 神経セロイドリポフスチン症 I 型 (CNL1 病) 患者に対する AGT-194 投与の症例報告

現在、JR-141 は米国・ブラジル・欧州にてグローバル臨床第 III 相試験を実施中です。また、2023 年度には、JR-441、JR-446 のグローバル臨床 I 相試験の開始、JR-171 のグローバル臨床第 III 相試験の開始を計画しています。

Real-world data of enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa for neuronopathic MPS-II: Updated clinical data from Japan

発表者：Yoshikatsut Eto, M.D. (Advanced Clinical Research Centre & Asian Lysosomal Storage Disorder Centre, Institute of Neurological Diseases, Kanagawa, Japan)

2021年5月に日本で承認された pabinafusp alfa の市販後臨床試験(JR-141-302 and JR-141-401)及び市販後調査から、今日までに同薬を投与された MPS II 患者 69名の臨床データを報告した。忍容性は概ね良好で、輸注反応の大半は中等度で前投薬や輸液時間の調節によって対応できるものであった。輸注反応は投与後 26 週から減少する傾向がみられた。神経障害に関する治療効果は、治療開始時の発達年齢に関連するようであった。身体症状への有効性の指標としての臓器容積では、未治療患者、従来治療からの切り替え患者とともに良好な反応がみられた。Pabinafusp alfa の早期投与開始は、いわゆる重症型 MPS II の神経認知機能の維持に重要であると考えられた。以上のデータから、MPS II 患者に対する pabinafusp alfa 長期投与の妥当性が示された。

Changes in quality of life reflecting neurobehavioral improvements observed by caregivers/physicians of patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis: An interview-based survey from Brazil following clinical trials with pabinafusp alfa

発表者：Ana Maria Martins, M.D., Ph.D. (Reference Center in Inborn Errors of Metabolism, Universidade Federal de São Paulo, Brazil)

神経障害型 MPS II 患者とその家族が日常生活において直面する実際の困難を明確化するために、104 週間にわたる pabinafusp alfa の酵素補充療法を受けている 9名の患者の介護者に対して標準化された質問紙による調査を実施した。患者の理解力、日常生活における行動、情動の状態、行動・身体・心理の三面における症状の著明な改善が観察された。こうした改善の結果、年余に亘り病状のために途絶していた外出、外食が可能になり、両親が夜間介護のために睡眠が中断されることがなくなるなどの生活面での変化も多く報告された。こうした微細ながらも重要な変化は、治療の早期効果の指標である可能性が示唆され、今後の精査を要する。

Long-term neurodevelopmental changes in subjects with MPS II following long-term treatment with pabinafusp alfa: An integrated analysis from pre- and post-approval clinical trials in Brazil and Japan

発表者：Roberto Giugliani, M.D., Ph.D. (Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil)

日本及びブラジルで JR-141 臨床試験に参加した MPS II 患者 48名における 3年間の神経発達評価の結果を報告する。試験開始時の発達指数 (DQ) 及び重症度で患者を層別化し、発達検査と適応行動検査の結果を分析した。JR-141 投与開始時の DQ が 70 以上の MPS II 患者では神経認知機能が正常発達する可能性が示唆され、DQ が 70 未満の患者においても JR-141 による発達年齢の維持がみられた。また、適応行動検査では、重症度に関係なく、コミュニケーション、日常生活スキル、社会性の領域で維持や改善が認められた。ほとんどの患者で発達検査及び適応行動検査の好適な変化が認められ、従来分類にいう重症型・軽症型の区別によらず全ての MPS II 患者に JR-141 の奏効する可能性が示唆された。

Intravenous treatment with pabinafusp alfa dose-dependently prevents neurological impairment and bone deformities in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II

発表者：Hideto Morimoto (JCR)

Pabinafusp alfa を MPS II モデルマウスへ長期反復投与すると、末梢及び中枢神経系組織に蓄積した基質の減少作用、病理組織学的変性の改善効果及び行動学的空間認識能力の改善効果が、いずれも同様の投与用量依存性を示した。また、当該病態モデルマウスで認められる骨量や骨密度増加等の骨格異常に対しても用量依存的な効果を示した。これらの結果から、MPS II に特徴的な中枢神経系の症状や骨変形に対し、pabinafusp alfa が治療効果を示すことが期待される。本研究結果は、MPS II における中枢神経症状と脳脊髄液 (CSF) 中へパラン硫酸 (HS) 濃度との定量的な相関を非臨床面から示唆するものである。

JR-171 発表内容

Interim results of a phase 1/2 study of JR-171 (lepunafusp alfa), a novel brain-penetrant enzyme replacement therapy for MPS I

発表者：Paul Harmatz, M.D. (UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, United States)

JR-171 の第 I/II 相試験に参加した MPS I 患者 18 例のデータの間報報告を行った。MPS I の中枢神経症状に対する効果の指標である HS の髄液中濃度は JR-171 の投与で全例で著明に減少し、一部症例では神経行動学的な改善も認められた。末梢症状の指標である HS 及びデルマタン硫酸の尿/血清中濃度及び肝脾容積は、既存酵素補充療法から JR-171 に切り替えた後も十分にコントロールされた。安全性の懸念はこれまで認められていない。以上より、MPS I における中枢神経症状及び末梢症状に対する JR-171 の治療効果が示唆された。

JR-441 発表内容

Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety profiles of anti-human transferrin receptor antibody-fused N-sulfoglucosamine sulfohydrolase for mucopolysaccharidosis type IIIA

発表者：Asuka Inoue, Ph.D. (JCR)

JR-441 は、マウス及びサルへ静脈内投与すると、末梢組織のみならず BBB を通過し中枢神経 (CNS) 組織に到達することが示された。また、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の抑制と網膜機能の改善を認めた。サルを用いた毒性試験において、JR-441 に起因する毒性学的な所見は認められなかった。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。

JR-471 発表内容

A fusion protein of anti-human transferrin receptor antibody and alfa-L-fucosidase 1 is a prospective candidate for the treatment of the symptoms in CNS and visceral tissues of fucosidosis

発表者：Eiji Yoden (JCR)

JR-471 をフコシドーシスモデルマウスに反復静脈内投与することにより、中枢神経系及び末梢組織に蓄積した基質が減少し、神経細胞の脱落や神経炎症などの病理組織学的な変性が抑制された。本結果より、JR-471 はフコシドーシス患者の中枢神経系及び末梢組織症状を改善することが期待される。

International online survey of fucosidosis: Key symptoms and the family experience

発表者：Kohtaro Hamauchi (JCR)

フコシドーシスは世界で約 120 例の報告がある超希少なライソゾーム病で、有効な治療法は確立されていない。フコシドーシス患者および介護者が直面する困難を把握するために、患者団体である ISMRD (The International Advocate for Glycoprotein Storage Diseases) および MPS Society UK に所属する患者家族に対して質問票による調査を実施し、13 カ国から全フコシドーシス患者の約 4 分の 1 にあたる 28 名の回答を受領した。生存中の患者の平均年齢は 17.8 歳、既に亡くなった患者の平均年齢は 9.8 歳で、患者の 14% が造血幹細胞移植を受けていた。移植の有無によらず、話すことができない、認知能力の低下、車椅子の使用等の症状が報告された。患者の年齢や疾患の重篤度に関わらず、言語的コミュニケーション、学習や理解力、歩行異常が最も治療の望まれる症状であるとされた。本調査はフコシドーシス患者家族が実際に直面する困難を明確にし、これらの負担を軽減し QOL を向上させるための取り組みが急務であることを示唆した。

その他疾患

Life-span extension in Krabbe disease mice by treatment with a transferrin receptor-targeted galactocerebrosidase

発表者：Atsushi Imakiire (JCR)

J-Brain Cargo[®]適用 galactocerebrosidase (GALC) は、静脈内投与でマウス脳へ移行性を示した。Krabbe 病モデルマウスへの反復静脈内投与では、体重増加及び延命効果を認め、さらに標的組織に蓄積した基質の減少、運動機能や病理組織学的な変性抑制効果もみられた。本結果より、J-Brain Cargo[®]適用 GALC はクラッベ病患者の重篤な中枢及び末梢神経症状を改善することが期待される。

Treatment of CLN1 disease with a blood-brain barrier penetrating lysosomal enzyme AGT-194

発表者：Andreas Hahn M.D., Ph.D. (Department of Child Neurology, Justus-Liebig University Gießen, Gießen, Germany.)

CNL1 病は目下治療法のないライソゾーム病で、進行性の重篤な神経変性により早期に死亡する。同病の欠損酵素に抗ヒトインスリン受容体抗体を融合させた AGT-194 を、人道的使用として 26 カ月に亘り投与した 68 カ月齢の男児を報告する。患児は生後 6 カ月で精神身体発達の遅滞を呈し 18 カ月で CNL1 病の遺伝診断がなされ、抗てんかん薬抵抗性の様々なてんかん発作が急速に増悪していた。42 か月時に AGT-194 の毎週静注を開始した。低血糖などの有害事象は特に認めず、全身状態は徐々に安定し、特に痙攣は改善して、全身性强直間代痙攣は 12 カ月以上消失している。情動的にも安定し、生活の質も改善した。本例は経静脈的投与により BBB を通過する酵素製剤の CNL1 病に対する初回投与例であり、示唆された有効性および安全性の諸所見は今後臨床試験によって更に検討する必要がある。

JR-141 (pabinafusp alfa) について

JR-141 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、JR-141 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、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}。また現在、JR-141 の長期投与を検討するために複数の試験を進行中です。

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、特に中枢神経症状の進行抑制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. *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 Neuronopathic 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.
- 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