



2024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
(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)

20th Annual *WORLD Symposium*TM 2024 における発表内容のご報告

JCR独自の血液脳関門通過技術「J-Brain Cargo[®]」適用開発品の可能性について言及

当社は、20th Annual *WORLD Symposium*TM 2024（開催：カリフォルニア州サンディエゴ、2024年2月4日～9日(PST)）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（LSD）治療薬候補品の研究開発に注力しており、今回の発表データは、当社の開発品がライソゾーム病治療に対する有効的な治療法となる可能性について示しています。

当社の代表取締役会長兼社長 芦田 信は次のように述べています。
「ライソゾーム病は全身症状ならびに進行性の中樞神経症状のため、患者の皆さんにとって一生の負担となり、生命を脅かす重篤な疾患です。我々はこのような患者の皆さんのアンメット・メディカルニーズに特化した取り組みを進めています。今回発表した臨床データは、ムコ多糖症 II 型（MPS II 型）患者における JR-141 の安全性と有効性の他、複数のライソゾーム病に対し当社の独自技術 **J-Brain Cargo[®]** がもたらす新たな可能性を実証しています。加えて新たに網膜機能と骨の異常に特化した非臨床データも発表いたしました。」

今回、MPS II 型を対象とした治療薬候補品 JR-141 に関し、長期投与における安全性・有効性および行動への影響、ならびに、グローバル臨床第 III 相試験のアップデート、病態マウスの網膜機能回復についての 3 演題を発表しました。JR-141 は日本において 2021 年 3 月に厚生労働省より製造販売承認を取得した酵素補充療法（ERT）で、製品名「イゾカーゴ[®]点滴静注用」として販売されています。

一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター センター長 衛藤義勝医学博士は次のように述べています。

「MPS II 型の患者の皆さんに JR-141 という新たな治療法を提供できることをうれしく思います。我々が JR-141 の長期的な有効性に関するデータを収集し続ける中で、適切な

最新情報を提供できることは嬉しいことでした。これらのデータは、JR-141 が MPS II 型に対する身体的症状だけでなく、重篤で命に関わる神経認知症状に作用することをより確実に示すことができました。」

さらに本シンポジウムでは、下記演題も発表しました。

JR-171 (MPS I 型) : グローバル臨床第 I/II 相試験を含む 52 週間中間データ

JR-171 (MPS I 型) : 病態マウスの骨変形の予防に関する非臨床データ

JR-441 (MPS IIIA 型) : グローバル臨床第 I/II 相試験デザイン

JR-141 発表内容

Integrated long-term efficacy and safety data on enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa for neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (MPS-II): Updated clinical data from Japan and Brazil (Abstract 81)

Presenter: Yoshikatsu Eto, M.D., Ph.D. (Institute of Neurological Disorders, Advanced Clinical Research Center, Kanagawa, Japan)

MPS II 型患者 104 名に対する JR-141 の 260 週間投与における有効性および安全性のデータについて報告。安全性について、被験者 1 名に 4 件の JR-141 に関連する重篤な有害事象（意識障害、血圧低下、発熱、顔面蒼白）が確認されたものの、4 件とも全て管理可能で改善している。投与関連反応については、JR-141 曝露期間が長くなるにつれ、その頻度が徐々に減少することが認められた。神経認知障害に対する JR-141 の有効性評価には、新版 K 式発達検査、Bayley 乳幼児発達検査、K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children)、Vineland 適応行動尺度を採用。年齢相応の神経発達を達成するためには、投与開始時の発達指数 (DQ) が 70 以上であることが、治療効果の最適な予測因子であることが確認された。また、治療開始時の年齢も因子として重要であり、生後 36 ヶ月以前の治療開始が最も良好な反応と関連していることを確認した。適応行動の分析では、軽症例の殆どに全体的な改善傾向が示され、重症例で DQ が 70 以上の患者ではある程度の改善が見られたものの、DQ が 70 未満の場合、変化は限定的であった。肝脾容積、関節の可動域、および左室心筋重量係数に関しても注目すべき身体的有効性が認められた。5 年以上にわたる JR-141 による ERT がもたらす結果は、その安全性および中枢神経ならびに末梢組織への有効性について良好なエビデンスとなる。今後の市販後調査では 10 年間の JR-141 の安全性と有効性について長期的なエビデンスを提供する予定である。

A global phase III study of pabinafusp alfa (JR-141) for neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: updated study design (Abstract 154)

Presenter: Toshiaki Ikeda (JCR Pharmaceuticals)

MPS II 型に対する JR-141 のグローバル臨床第 III 相試験の概要を報告。本試験は 2022 年 2 月に開始し、現在 10 ヶ国に展開。MPS II 型患者計 80 名を 2 コホートに組み入れる。コホート A (試験期間 24 か月) では生後 30~71 ヶ月の重症 (神経障害性) 患者を JR-141 投与群 (2.0mg/kg/週) と従来の ERT 投与群に無作為に割り付け、中枢神経系症状に対する有効性の従来の ERT に対する優越性を検証する。コホート B (試験期間 12 か月) では 6 歳以上の軽症型患者を対象として、身体症状に対する JR-141 の有効性を従来の ERT と

比較する。有効性の主要評価項目は、脳脊髄液（CSF）中 HS 濃度の変化、および神経認知機能検査（BSID-III）、副次評価項目は肝脾容積などである。本試験は中枢神経系症状と全身症状の両方に対する JR-141 の有効性を確立する目的でデザインされている。

Recovery of retinal function in MPS II mice by treatment with pabinafusp alfa (Abstract 155)

Presenter: Atsushi Imakiire (JCR Pharmaceuticals)

MPS II 型の難治性合併症の 1 つである網膜症に対する JR-141 の効果について発表。MPS II 型における網膜障害は、血液網膜関門（BRB）が薬剤の通過を妨げるため、従来の静脈内 ERT に対して耐性があることが知られている。我々は、MPS II 型モデルマウス（hTfR knock-in/Ids knock-out mice）に対する網膜電図（ERG）による評価で、網膜機能が加齢によって悪化することを見出した。本研究では JR-141 が BRB を通過して網膜に送達されることを、免疫組織化学検査および電気化学発光法によるイムノアッセイによって実証した。また、幼齢期の MPS II 型モデルマウスに JR-141 を反復静脈内投与すると、網膜、視神経、および視覚野に蓄積した HS が減少した。さらに JR-141 投与により、MPS II 型モデルマウスの網膜変性が緩和され、ERG 反応は維持・改善した。一方で、J-Brain Cargo[®]非融合 I2S は網膜に到達せず、網膜疾患にほとんど影響を与えなかった。これらの結果は、トランスフェリン受容体標的 I2S である JR-141 が BRB を通過し、MPS II 型における網膜機能障害に有益な効果を発揮する可能性を示している。

JR-171 発表内容

Efficacy and safety data (52-week) from a phase 1/2 trial and extension study of JR-171 (lepunafusp alfa) used in enzyme replacement therapy for patients with MPS I (Abstract 113)

Presenter: Roberto Giugliani, M.D., Ph.D. (Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil)

MPS I 型患者 14 名を対象とした JR-171 の初のヒト試験・非盲検・多施設による臨床第 I/II 相試験を含めた 52 週間の安全性と有効性データを報告。対象 14 名の病型は幅広く、うち 12 名は登録前にラロニダーゼ治療を、1 名は造血幹細胞移植後にラロニダーゼ治療を、残り 1 名は未治療であった。最も一般的な副作用は静脈内投与関連反応で、いずれも投薬中止の必要なく管理可能であった。神経細胞障害に対する作用は、ベースラインから 13 週目、26 週目、52 週目における CSF 中の HS 量測定によって評価し、全患者で有意に減少した。また、早期に治療を開始した重症型の患者数名については、自然歴データとの比較より、神経発達の低下が一部安定していたことが示唆された。また、ほとんどの患者で肝脾容積は安定していた。ラロニダーゼからの切替群では、尿および血清中の HS 及びデルマタン硫酸（DS）濃度を含む身体症状は制御されており、未治療患者ではそれらが有意に低下したのち安定した。これらのデータは、JR-171 が BBB を通過し、適切な安全性プロファイルを維持しながら MPS I 型の中枢神経系症状および身体症状に対応することのエビデンスとなる。さらに JR-171 の有効性と安全性を確立するための臨床第 III 相試験を計画中である。

Enzyme replacement therapy with a blood brain barrier-penetrating antibody-fused alpha-L-iduronidase prevents bone deformities in a mouse model of mucopolysaccharidosis type I (Abstract 229)

Presenter: Hiroki Morioka (JCR Pharmaceuticals)

JR-171 の MPS I 型モデルマウス (hTfR KI/Idua-KO) の CNS および骨異常への効果について報告。24 週間にわたり、JR-171 を 1 週間に 1 回 2.0mg/kg および 4.0mg/kg の用量でマウスに静脈内投与した結果、末梢及び CNS 組織の HS/DS 濃度は著しく低下し組織病理学的変化も改善した。また、マイクロ CT を用いた評価において、MPS I 型マウスは骨量や骨密度の増加が認められたが、JR-171 によってそれらの骨異常が予防または改善された。これらの結果は、神経変性および神経障害に対する JR-171 の潜在的な有効性を示唆するとともに、MPS I 型特有の骨異常に対する有益な効果を実証するものである。

The impact of lepunafusp alfa (JR 171) on the disease burden in MPS I: Patient reported outcomes (Abstract LB-39)

Presenter: Ana Maria Martins (Reference Center in Inborn Errors of Metabolism, Federal University of Sao Paulo, Brazil)

本発表は Late-breaking abstract において受け付けられ、トランスフェリン受容体結合ドメインと α -L-イズロニダーゼの融合タンパクである JR-171 (lepunafusp alfa) を用いた進行中の第 I/II 相試験における患者のケースレポートを報告した。

JR-441 発表内容

A phase I/II clinical trial of JR-441 for treatment of Sanfilippo syndrome type A (MPS IIIA) (Abstract 234):

Presenter: Nicole Muschol, M.D. (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), Hamburg, Germany)

MPS IIIA 型の患者を対象とした JR-441 の臨床第 I/II 相試験の試験デザインについて報告。本試験は初めてヒトに投与する試験である。MPS IIIA 型に対する JR-441 治療における至適用量、安全性/忍容性、薬物動態、および探索的有効性を評価するため、1~18 歳の MPS IIIA 型患者を対象として、非盲検、単一施設にて実施。本試験は、治療期間 52 週間、休薬期間 6 週間、および延長期間 202 週間で構成されている。まず、投与量漸増法で MPS IIIA 型患者 6 名に対し忍容性を確認した後、合計 12 名の MPS IIIA 型患者に対し、約 5 年間の JR-441 投与を実施。その後の休薬期間で、JR-441 の休薬による潜在的なリバウンド効果を評価する。投与量漸増後、すべての被験者は 2 用量に無作為に割り付けられ、至適用量が決定されるまで割り付けられた用量で JR-441 が投与される。至適用量決定後はその用量が被験者全員に適用される。脳脊髄液、血液、尿中の基質レベル、脳、肝臓、脾臓の MRI、神経発達機能検査、適応行動検査、生活の質に関するアンケート、睡眠、食事、排便に関する生活習慣アンケートなど幅広い評価が行われ、将来のグローバル試験のデザインに関する適切なエンドポイントを特定し検証することを目指す。

WORLD Symposium™

このシンポジウムは、ライソゾーム病をテーマに、研究者から医師、患者団体など、ライソゾーム病に携わる方々へ最新の治験や臨床研究の進捗などを報告するために毎年米国で行われる国際学会です。 (<https://worldsymposia.org/>)

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全身作用に加え、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。本契約に基づき、武田薬品はカナダ、欧州およびその他の地域（日本と一部のアジア太平洋諸国を除く）における JR-141 の事業化を独占的に行います。また、武田はグローバル臨床第 III 相試験の完了時に米国における JR-141 の事業化について独占的ライセンスを得るオプション権を取得しています。

J-Brain Cargo®技術について

当社が独自に開発した血液脳関門通過技術であり、中枢神経系にバイオ医薬品を送達することを可能とする。本技術を世界で初めて適用した医薬品として、ムコ多糖症 II 型治療薬イズカーゴ®（国際一般名：pabinafusp alfa）が日本で実用化されている。本技術を適用した JR-141（国際一般名：pabinafusp alfa）、JR-171（国際一般名：lepunafusp alfa）、JR-441 は現在、グローバル臨床開発を進めており、さらに本技術を適用するその他のライソゾーム病治療薬に関しても、2028 年度までに 4 品目の臨床試験入りを目指している。

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。発症頻度は男児約 5 万人に 1 人とされており、世界における患者数は 2,000~3,000 人と推測されている（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るが、特に中枢神経症状の進行抑制が課題となっている。

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）について

ライソゾーム病の一種で、ムコ多糖を体内で分解する酵素（ α -L-イズロニダーゼ）の欠損により発症する常染色体劣性遺伝性疾患。世界における患者数は 3,000~4,000 人と推定され（当社調べ）、中枢神経症状、関節病変、低身長、角膜混濁、心臓弁膜症、肝脾腫など

幅広い症状がある。既存の治療酵素製剤は血液脳関門を通過できないため、脳内で薬効を発揮できず、中枢神経症状に対し効果が期待できないことが重大な課題となっている。ライソゾーム病において唯一、重症患者に対し造血幹細胞移植が標準治療として認められているが、ムコ多糖症 I 型全体においてアンメット・メディカルニーズが存在する。

ムコ多糖症 III 型（サンフィリップ症候群）について

ムコ多糖を体内で分解する酵素の欠損により発症する常染色体劣勢遺伝性疾患。欠損する酵素の種類により、4つの亜型（A型、B型、C型、D型）に分類される。ヘパラン硫酸が蓄積し、症状として特に中枢神経障害が急速に進行し、神経発達は2、3歳をピークとしてその後退行し、7～8歳までに言語は消失することが多い。進行すると、睡眠障害、肝脾腫、けいれん発作の症状がみられる。

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