



2022年8月3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)

**血液脳関門通過型ムコ多糖症 II 型治療剤（開発番号：JR-141）
ブラジル連邦共和国における製造販売承認申請に関する報告**

当社は、ブラジル連邦共和国に有する連結子会社である JCR DO BRASIL FARMAC EXPORTAÇÃO LTDA.（以下、JCR DO BRASIL）が実施していた血液脳関門通過型ムコ多糖症 II 型治療剤（開発番号：JR-141 国際一般名：pabinafusp alfa）に関するブラジル国家衛生監督庁（ANVISA）への製造販売承認申請について、この度非承認となりましたことをお知らせいたします。

ブラジルにおける製造販売承認申請は、バイオマーカーである脳脊髄液中のヘパラン硫酸の減少を主要評価項目として実施した臨床試験において示された臨床的有効性をもとに実施されました。ANVISAは、このバイオマーカーの減少と臨床的改善の相関について科学的小および臨床的な妥当性が十分証明されていないと指摘しております。なお、JR-141の安全性に関する懸念は示されておられません。

本件が現在実施中のグローバル臨床第 III 相試験のスケジュールおよび内容に与える影響はありません。当該試験では、現在の標準治療である酵素補充療法薬を比較対照として、神経障害性症状および全身症状を主要評価項目としてその有効性を評価いたします。

当該試験の試験結果を用いて、JCR DO BRASILは再度、JR-141のブラジルにおける製造販売承認申請を行うことを予定しています。

当社は日本において、2021年3月に厚生労働省よりムコ多糖症 II 型治療剤「イズカーゴ®点滴静注用10mg」として製造販売承認を取得し、2021年5月より販売を開始しています。

当社は希少疾病領域のスペシャリティファーマとして、J-Brain Cargo®を適用した複数のライソゾーム病治療酵素製剤の研究開発に注力し、より多くの患者の皆さんの治療に貢献できるよう、引き続き取り組んでまいります。

本件に関する今期(2023年3月期)の当社連結業績への影響はございません。

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、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 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.
- 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