

2026年3月13日

報道関係各位

**フェニルケトン尿症(PKU)治療薬候補化合物「repinatrabit」
青年期 PKU 患者に対する有効性を示唆する長期非盲検延長試験のデータを
米国臨床遺伝学会議(ACMG)年次総会にて発表**

- 「repinatrabit(開発コード:JNT-517)」は、大塚製薬が開発中の経口低分子化合物であり、米国食品医薬品局(FDA)から、フェニルケトン尿症(PKU)の治療薬候補化合物として、オーファンドラッグ指定および小児希少疾患医薬品指定を取得している
- 長期非盲検延長試験において、本剤1日2回低用量(75mg)を投与された青年期患者は、継続投与開始1ヵ月時点で血中フェニルアラニン濃度の低下が確認された(ベースラインから平均67%の減少)
- 現在、成人 PKU 患者を対象に日本を含めたグローバルフェーズ3(PheORD)試験が進行中

大塚製薬株式会社(本社:東京都、代表取締役社長:井上 眞、以下「大塚製薬」)および米国子会社の Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.(所在地:米国ニュージャージー州・プリンストン、以下「OPDC」)は、3月12日(米国時間)、2026年米国臨床遺伝学会議(ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics meeting)年次総会において、フェニルケトン尿症(PKU)の治療薬候補化合物である「repinatrabit(開発コード:JNT-517)」に関する新たな長期非盲検延長試験(OLE: Open-Label Extension)データを発表しました。本データでは、PKUの青年期患者(12-17歳)において、血中フェニルアラニン(Phe)濃度がベースラインから平均67%の減少が確認されました。また、本学会では、成人を対象としたグローバルフェーズ3(PheORD)試験(NCT06971731)の試験デザインについても発表しています¹。

OPDCの上級副社長兼医学責任者 John Kraus は、「これらのデータは、PKUの理解と治療の進展に向けた当社の取り組みにおける重要なマイルストーンです。血中 Phe 濃度の適切な管理を維持することは、青年期患者さんにとって依然として大きな課題であり、高濃度の Phe は実行機能障害をはじめとするさまざまな認知機能障害を引き起こす可能性があります。repinatrabit は Phe 濃度を低下させることで、PKU 患者さんにおける治療選択肢を拡大する可能性を有しています」と述べています。

PKU は Phe の体内蓄積を特徴とし、それにより脳の発達と機能に悪影響が及ぶ可能性があります。血中 Phe 濃度の適切な管理・維持は、PKU 患者さんにとって極めて重要な課題であり、とりわけ青年期には食事管理が小児期よりも困難になることから、神経発達が著しいこの時期に高い Phe 濃度が認知機能の低下や精神疾患の合併を引き起こす可能性があるため、その重要性が一層高まります。

本試験において、本化合物 75 mg を1日2回投与された青年期患者は、OLEにおいて最初に評価可能となる時点(投与開始56日目/OLE開始1ヵ月目)で持続的な Phe 低下を示し、ベースライ

ンから平均 67%の Phe 濃度減少を示しました。なお、青年期患者対象としたフェーズ 2 試験は引き続き盲検化が維持されているため、今回の青年期患者の OLE 試験参加前のデータは公開していません。無作為化期間における初期治療データについては、今後発表する予定です。青年期患者で観察された Phe 低下およびその一貫性は、成人を対象としたフェーズ 2 試験で報告された結果と同様の傾向を示しており、本化合物が幅広い年齢層において高い治療可能性を有することを示唆しています。repinatrabit は良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルは成人を対象としたフェーズ 2 試験の結果と一致していました。新たな有害事象は認められず、重篤な有害事象も報告されていません。

これらの結果を支持する形で、大塚製薬は成人 PKU 患者を対象とし日本を含めたグローバルフェーズ 3(PheORD)試験を現在実施しています。本試験は、repinatrabit の 2 つの経口投与群(75 mg または 150 mg を 1 日 2 回)とプラセボを比較し、有効性および安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。第 1 治療期間では、約 120 名の患者が 1:1:1 の比率で、2 つの repinatrabit 群またはプラセボ群に無作為に割り付けられ、6 週間の投与を受けます。主要評価項目は、第 2 週、第 4 週および第 6 週における血中 Phe 濃度の短期平均減少率です。続く第 2 治療期間では、当初 repinatrabit 群に割り付けられた参加者は同用量でさらに 46 週間の投与を継続し、プラセボ群の参加者は repinatrabit 150 mg を 1 日 2 回投与へ移行します。全参加者を対象として、合計 52 週間にわたる安全性および有効性の追跡調査が実施されます。

本試験は、疾患の重症度や過去の治療経験にかかわらず、幅広い成人 PKU 患者を登録することで、実臨床を反映した評価を目指しています。主要評価項目の達成は 2026 年末に予定されており、試験全体は 2028 年に完了する見込みです。

repinatrabit について

repinatrabit(JNT-517)は、フェニルアラニン輸送体 SLC6A19 を標的とする選択的低分子阻害剤であり、年齢や遺伝子型を問わず、すべての PKU 患者を対象とした経口治療薬として初のクラスとなる可能性を有しています。本化合物は、新規に同定された潜在的アロステリック部位に作用し、腎臓におけるフェニルアラニンの再吸収を阻害することで血中 Phe 濃度を低下させる新たな治療アプローチを提供します。repinatrabit は、2024 年 9 月に大塚製薬の完全子会社となった Jnana Therapeutics 社によって創製された独自の革新的な創薬基盤である RAPID プラットフォームを用いて開発された化合物です。また、repinatrabit は PKU の治療薬として、米国食品医薬品局(FDA)より希少疾病用医薬品指定および小児希少疾病指定を取得しています。

フェニルケトン尿症について

フェニルケトン尿症(Phenylketonuria: PKU)は、常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝性疾患です。先天性のアミノ酸代謝異常症で、フェニルアラニン代謝に関与する遺伝子(代表例として PAH 遺伝子)に病的変異が生じることでフェニルアラニンという必須アミノ酸をチロシンに変換する酵素(フェニルアラニン水酸化酵素:PAH)の働きが生まれつき弱い、または補酵素(テトラヒドロビオプテリン: BH4)の生合成に関わる酵素に異常があるために発症します。この結果、血液中にフェニルアラニンが蓄積し、脳の発達や機能に悪影響を及ぼす疾患です。発生頻度は世界で年間約 24,000 人に 1 人、米国では約 10,000 人に 1 人と推定されています²。食事のタンパク質を制限してフェニルアラニン摂取を抑え、

不足するタンパク質やビタミン、ミネラルを治療用ミルクで補う食事療法や、PAH や BH4 を補う薬物療法が行われています。しかし、これらの治療を行っても血中フェニルアラニン濃度を十分に管理できない場合があります、PKU に対するより有効な治療法の確立が望まれています³。

大塚製薬株式会社について

大塚製薬は、一人ひとりの可能性に向き合うトータルヘルスケアカンパニーです。"Otsuka-people creating new products for better health worldwide"の企業理念のもと、未充足の医療ニーズに新たな価値を提供する医療関連事業と、科学的根拠をもった独創的な製品やサービスにより日々の健康維持・増進をサポートするニュートラシューティカルズ関連事業を通じて、人々のウェルビーイングの実現に向けて取り組んでいます。詳細はコーポレートサイト www.otsuka.co.jp をご覧ください。

1. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. "A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of JNT-517 in Participants With Phenylketonuria (PKU)." Clinicaltrials.Gov, clinicaltrials.gov/study/NCT06971731.
2. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2016 Dec 1;7:155-163. doi: 10.2147/PHMT.S49329. PMID: 29388626; PMCID: PMC5683291
3. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, Chiesa AE, Christodoulou J, Đorđević M, Desviat LR, Eliyahu A, Evers RAF, Fajkusova L, Feillet F, Bonfim-Freitas PE, Giżewska M, Gundorova P, Karall D, Kneller K, Kutsev SI, Leuzzi V, Levy HL, Lichter-Konecki U, Muntau AC, Namour F, Oltarzewski M, Paras A, Perez B, Polak E, Polyakov AV, Porta F, Rohrbach M, Scholl-Bürgi S, Spécola N, Stojiljković M, Shen N, Santana-da Silva LC, Skouma A, van Spronsen F, Stoppioni V, Thöny B, Trefz FK, Vockley J, Yu Y, Zschocke J, Hoffmann GF, Garbade SF, Blau N. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020 Aug 6;107(2):234-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32668217; PMCID: PMC7413859.