



JCR ファーマ株式会社

投資家向け R&D 説明会

2022 年 3 月 29 日

イベント概要

[企業名] JCR ファーマ株式会社

[企業 ID] 4552

[イベント言語] JPN

[イベント種類] 投資家カンファレンス

[イベント名] 投資家向け R&D 説明会

[決算期]

[日程] 2022 年 3 月 29 日

[ページ数] 60

[時間] 10:00 – 11:33
(合計：93 分、登壇：65 分、質疑応答：28 分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 5 名
代表取締役 会長兼社長 芦田 信 (以下、芦田)

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

常務取締役 臨床開発・グローバル戦略・事業開発担当

マティアス・シュミット

(以下、シュミット)

常務取締役 研究・経営戦略担当

藺田 啓之 (以下、藺田)

研究本部 基盤技術研究所 基礎探索ユニット 研究員

小野内 貴士 (以下、小野内)

研究本部 基盤技術研究所 基礎探索ユニット 研究員

菅野 泰功 (以下、菅野)

[アナリスト名]*

シティグループ証券

山口 秀丸

大和証券

橋口 和明

クレディ・スイス証券

酒井 文義

モルガン・スタンレーMUFG証券

村岡 真一郎

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本

03-4405-3160

米国

1-800-674-8375

フリーダイヤル

0120-966-744

メールアドレス

support@scriptsasias.com



登壇

司会：JCR ファーマ株式会社の R&D ミーティングをご視聴いただき、誠にありがとうございます。本日は、JCR 独自の血液脳関門通過技術、J-Brain Cargo 技術開発の歴史から、臨床的な応用可能性についてご説明いたします。

ミーティングを始めます前に、ご視聴の皆様にお断り申し上げます。これから行う説明におきまして、現時点の予想に基づく将来の見通しを述べる場合がありますが、それらは全てリスクならびに不確実性を伴っています。投資家の皆様には、実際の結果が見通しと大きく異なる場合があることをあらかじめご了承ください。

また、本日の説明および本日使用する資料は、株主、投資家や報道関係者の皆様への、当社の事業に関する情報の提供を目的としたものです。開発品および医薬品に関する情報は、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。

なお、本日のミーティング開催にあたり、会場では新型コロナウイルス感染拡大防止策を徹底しております。マスクを着用したまま発言させていただくこともありますがご了承ください。

それでは、本日の登壇者をご紹介します。代表取締役会長兼社長の芦田信

芦田：よろしくお願いします。

常務取締役、臨床開発・グローバル戦略・事業開発担当のマティアス・シュミットです。

シュミット：よろしくお願いします。

司会：なお、マティアス・シュミットは米国からのリモート参加となります。

続きまして、常務取締役、研究・経営戦略担当の藺田啓之

藺田：よろしくお願いします。

基盤技術研究所基礎探索ユニット研究員の小野内貴士です。

小野内：よろしくお願いします。

司会：同じく、基盤技術研究所基礎探索ユニット研究員の菅野泰功です。

菅野：よろしくお願いします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



司会：以上、5名です。なお、マティアス・シュミットはアナリスト、投資家の皆様向けのイベントには初めての参加となるため、簡単にご挨拶させていただきます。よろしくお願いいたします。

シュミット*：ありがとうございます。マティアス・シュミットと申します。JCR USA、米国からのリモート参加となります。臨床開発・グローバル戦略・事業開発の担当をしております。

JCRに2年前に入りましたが、ArmaGenのCEOでありました。2020年のことですが、ArmaGenがJCRにより買収されました。そして、私は3年前ですが、ArmaGen社の前は武田におきまして欧州および米国でさまざまなポジションを経験しております。23年前から製薬業界に携わっております。その前はオンコロジー領域でのキャリアにまい進しておりました。以上です。

司会：本日は、はじめにプレゼンテーション、および質疑応答を含めた1時間30分を予定しております。ご質問はプレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。質疑応答の時間は約30分を想定しております。

それでは、早速開始いたします。芦田会長、よろしくお願いいたします。

芦田：こんにちは。皆さん、本日はありがとうございます。

JCRは、今年度はまず、予期しなかったワクチンの製造から始まりました。このワクチンの製造は順調にこなすことができました。そしてもう一つ、JR-141、イズカーゴが初日本で発売になりました。それと、武田薬品工業とのグローバルでの販売契約が成立いたしました。そして、昨日発表いたしましたように、遺伝子治療での武田薬品工業との共同研究の契約ができました。

われわれの会社にとって、J-Brain Cargoは非常にこれからのJCRにとって重要なもので、このJ-Brain Cargoが、JR-141が承認されたことで、そして、患者の方々に長い方は3年半以上投与していただいている、これで有効性、それと安全性が非常にわれわれとして証明できたことで、これからJ-Brain Cargoをいろんな面に使っていただける自信になったものだと思います。

JCRはライソゾーム病の会社である、それと、J-Brain Cargoはライソゾームの酵素に使われるものであるというイメージを持たれている方も多いと思うのですが、なぜわれわれがライソゾーム病に今特化しているかということ、15年以上前からライソゾーム病の研究に取り組んでおりました。そして、GSK グラクソ・スミスクラインと一緒にライソゾーム病も臨床開発しようということも考えてやってきた時期もありました。

それと、JCRの大きさ、サイズ、それから能力で考えると、こういう希少疾病であるライソゾーム病がわれわれの身の丈に合っているのではないかなと、臨床までなんとか持っていけるのではないかなと、このライソゾーム病に取り組んだ経緯があります。

サポート

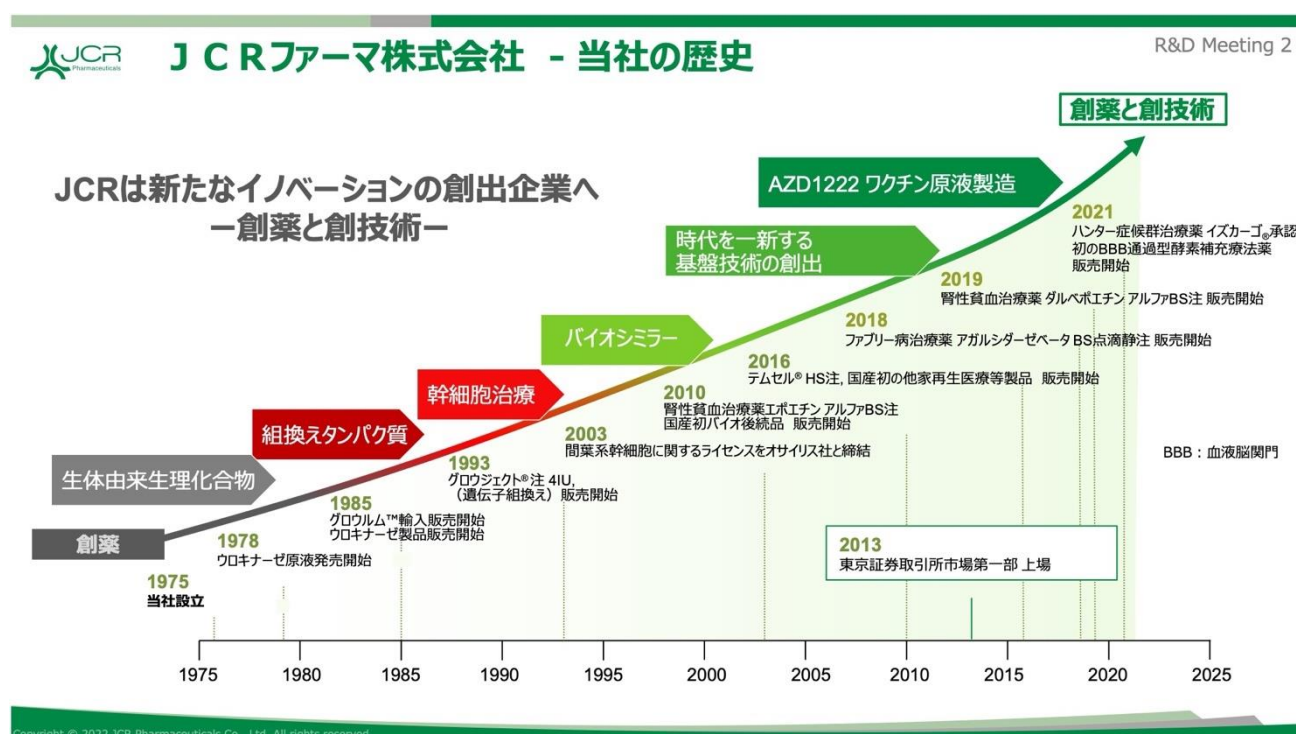
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



この J-Brain Cargo はライソゾーム病以外のもっと幅広いものに使えるということはずっと研究でも考えておったわけですが、この JR-141 が承認されて人に投与されて、先ほど申しましたように安全性と有効性がはっきり分かってきたので、これからわれわれは今、J-Brain Cargo を使っただけのような、いろいろな会社と話を始めております。J-Brain Cargo がこれから、われわれの将来にとって非常に大きな意味を持つものであることが考えられます。

今日はこの J-Brain Cargo について、一つではなく、いろいろなものを持っておりますので、これについてお話しさせていただいて、皆様のご理解をいただければと思っております。よろしくお願いいたします。

司会：引き続き、シュミットよりプレゼンテーションを開始いたします。



シュミット*：ありがとうございます。本日、JCR の活動の概要、および弊社が持つ現在のアセットの可能性を最大限引き出す今後の成長戦略についてお話しできることを光栄に思います。

JCR の 47 年間の歴史を振り返りますと、弊社がバイオ医薬におけるイノベーションへの貢献役からけん引役となる決め手となった場面が何度かありました。安全かつ効果的にバイオ医薬品を製造する組換えタンパク質技術の力を早い段階で認識し、幹細胞治療の可能性にも早期に着目しました。そして、プラットフォーム技術を開発し、血液脳関門を通過するバイオ医薬品によって、中枢神経症状の治療ができるようになりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

これまでの全ての投資が、弊社が救いたいと願う患者様に対して、高い価値を持つ治療薬の承認として実を結びました。MPS II型（ムコ多糖症II型）、またはハンター症候群の治療におけるイズカーゴの承認により、JCRは明らかに本領域のけん引役となりました。また、グローバル開発および商用化に適する弊社初の製品でもあります。

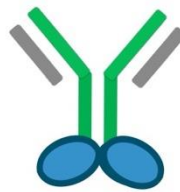


イズカーゴ®日本での承認 JCRの新たな歴史の幕開け

R&D Meeting 3



医薬品として:
MPS II型を含むライソゾーム病の
新たな治療オプションの提供



ライソゾーム病

アルツハイマー病

パーキンソン病

神経腫瘍

神経炎症

J-Brain Cargo®
抗トランスフェリンレセプター
抗体
+
標的分子

技術として:
様々な中枢神経疾患に対する
新たな治療オプションの提供

MPS II型：ムコ多糖症II型（ハンター症候群）

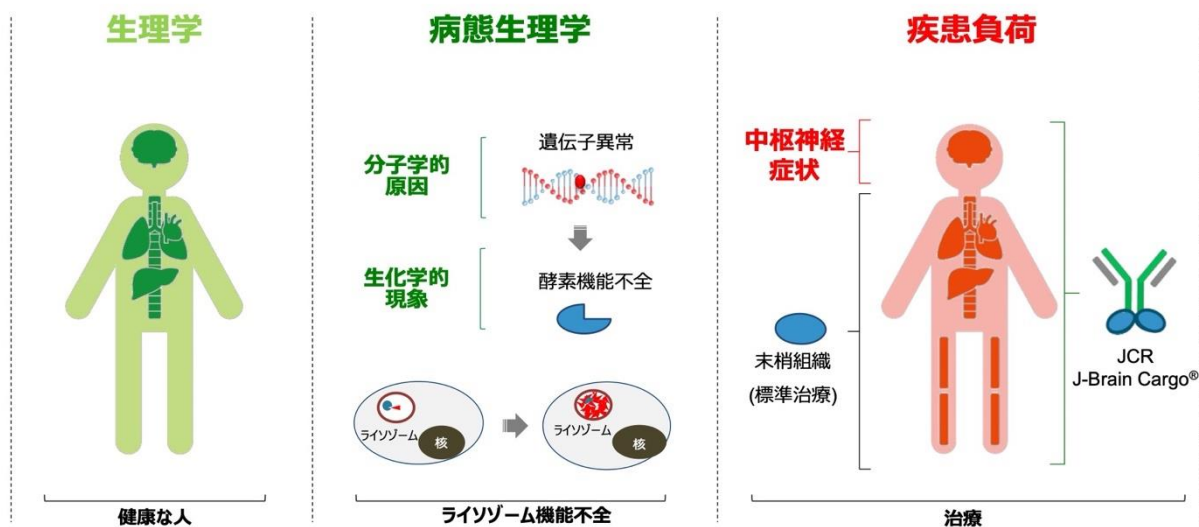
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

イズカーゴの承認は、JCRの新たな歴史の幕開けとなりました。MPS II型は進行性が極めて高く、重篤な中枢神経学的病理を伴いますが、イズカーゴにより治療が再定義され、J-Brain Cargo技術を適用できるほかの重篤な神経学的疾患、アルツハイマー、パーキンソン、脳腫瘍、神経炎症といった疾患への新たな道筋もまた開かれたのです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com





Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

イズカーゴおよびライソゾーム病領域における弊社のポートフォリオの概要に触れる前に、ライソゾーム病疾患のほぼ大半で共通している基本的な病態をおさらいしたいと思います。

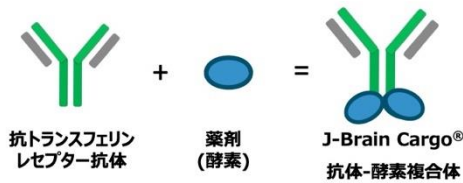
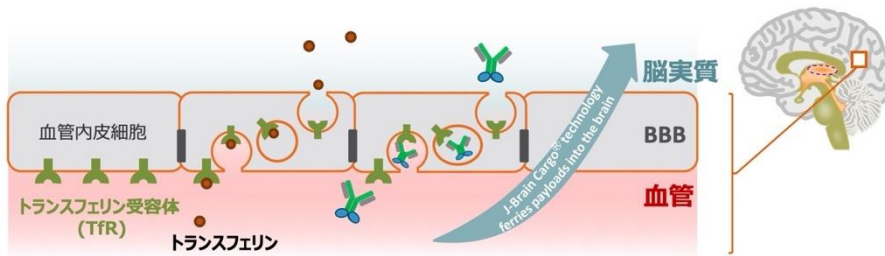
疾患の病態は、一定の酵素の遺伝変異によって細胞内のリサイクル機構であるライソゾーム内の一定の基質が劣化します。酵素の欠損または機能不全によってライソゾーム内に基質が蓄積し、時間の経過とともに大変深刻な病理学的負担が生じます。

およそ 20 年前、全身性の酵素補充療法は本疾患群に対して革新的でしたが、酵素補充療法では血液脳関門は通過せず、中枢神経疾患には効果がなく、結果的に神経認知機能が顕著に低下し発達も遅れます。

イズカーゴが構築された J-Brain Cargo 技術は、中枢神経へ酵素を届ける機序によって脳内の基質の蓄積に対応します。この機序については、次のスライドで説明いたします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



臨床応用:

2021

ムコ多糖症II型治療薬
イズカーゴ®点滴静注用 10mg
日本において販売開始



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

J-Brain Cargo 技術は、生理学的条件の下では既にある高分子を血液脳関門通過させる機序を活用しています。トランスフェリンが重要な分子で、脳内へ鉄を運びます。中枢神経系へは、血液脳関門のトランスフェリン受容体に結合して到達します。

トランスフェリン受容体はトランスフェリンを乗せて、受容体依存性トランスサイトシスと呼ばれる機序で血液脳関門を通過します。J-Brain Cargo 技術は、同じ機序を利用して同じ受容体に対して抗体を使い、トランスフェリンのように血液脳関門を突破し脳実質で放出いたします。

エフェクター分子を抗体に融合させると、中枢神経系で活性化する治療効果を持つ融合タンパク質が生成されます。この機序は極めて直感的でシンプルに聞こえますが、適切な親和性、エピトープ、バインダー、エフェクター、融合部位、リンカーの多様性を見出すことが成功の鍵となります。

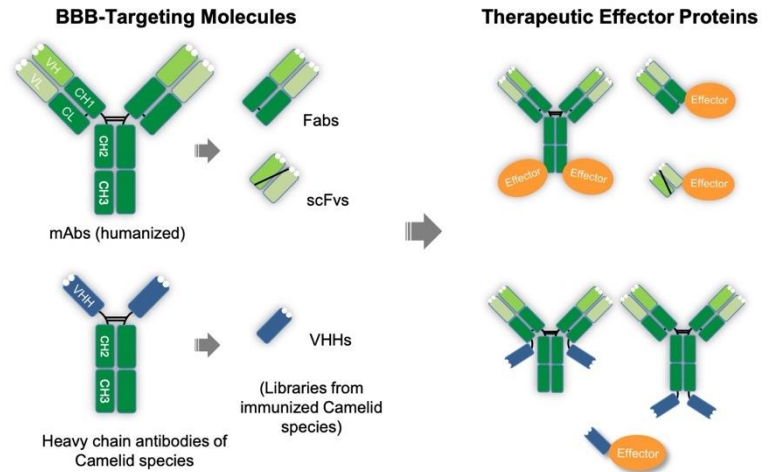
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

治療目的に応じてカスタマイズ可能なモジュール化プラットフォーム技術

- 広範なエピトープと結合親和性をカバー (10⁻⁸ ~ 10⁻¹² M)
- 遺伝子治療におけるベクター化に最適な、ラクダ科動物から得られる抗体ライブラリー
- 神経変性疾患群に適用可能な二重特異性抗体
- 適用薬剤と結合部位の柔軟性
- 特許数* = 出願32, 特許登録15
論文数* = 原著論文9, 総説1

*2022年3月時点

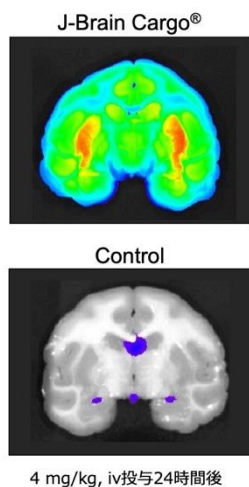


Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

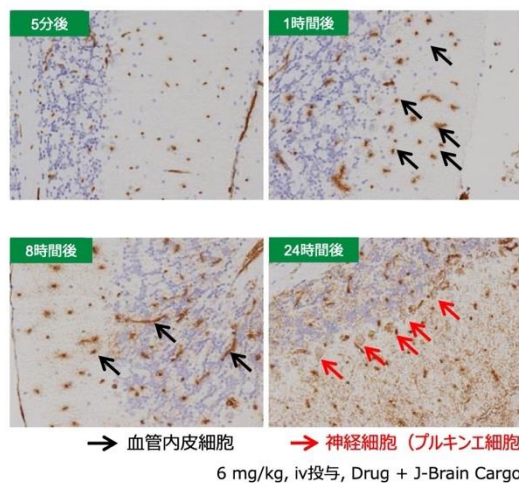
J-Brain Cargo 技術プラットフォームは極めてモジュラーなフォーマットで、広範な親和性、バインダーの異なるフォーマット、そして、二重特異性抗体を二つの標的に対して生成する能力を持ち合わせています。この重要性については、本日後半のセッションの対象となります。

JCR では、本プラットフォーム周辺の知的財産を堅固に築き上げており、現時点で特許出願は 32 件、特許登録 15 件、論文発表は 10 件となっています。

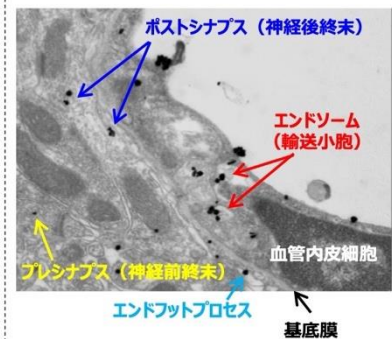
IVISイメージング (カニクイザル脳)



免疫染色 (マウス小脳)



免疫電子顕微鏡 (マウス脳)



JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

簡単に、弊社で単一の分子レベルまで本プラットフォームのバリデーションをどのように実施したかを説明いたします。

スライド左側は、J-Brain Cargo 分子がカニクイザルの脳に浸透している様子が、J-Brain Cargo 技術を利用していないコントロールと比較して分かります。

スライド中央は、マウスモデルでの脳への経時的な浸透を免疫組織化学で示しています。グラフから、分子が脳の毛細血管内皮細胞へ逃げ、脳内に広がり、仮定どおりに神経細胞へ取り込まれていることがよく分かります。

スライド右側は、電子顕微鏡下で、免疫金標識で単一分子が内皮細胞のバリアを通過した後、血液脳関門内膜のさまざまな神経細胞で検出されたことを示しています。



イズカーゴ® (pabinafusp alfa) ムコ多糖症II型治療薬として日本で承認された 世界初のJ-Brain Cargo®適用医薬品

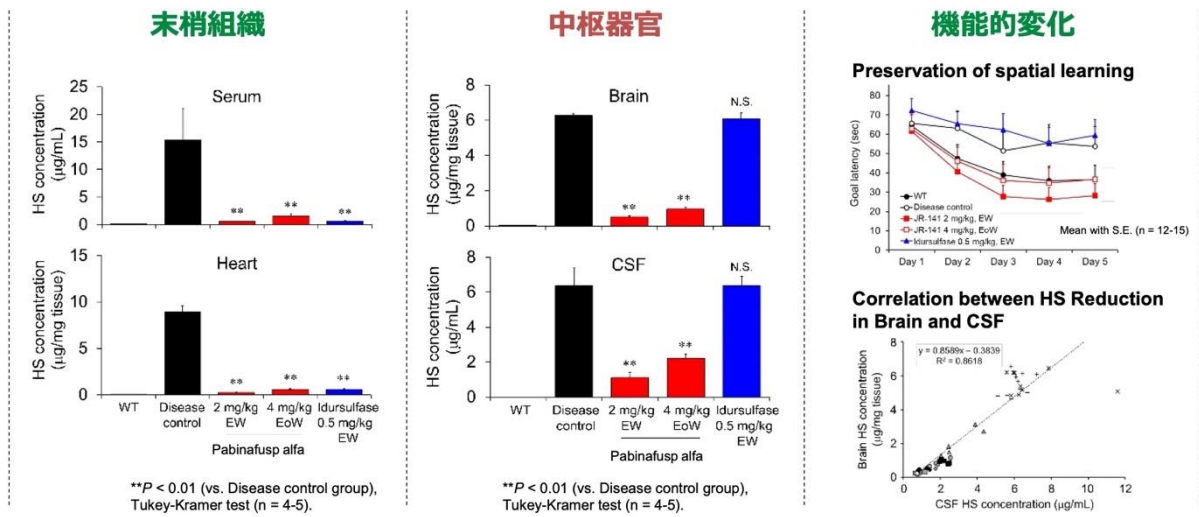
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

ここからは、J-Brain Cargo 技術をもとに承認された初の医薬品、イズカーゴで取得した重要なデータの概要について説明いたします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

IDS KO / hTfR ノックイン マウスに対する試験結果



HS : ヘパラン硫酸 CSF:脳脊髄液 Hideto Morimoto et al., Molecular Therapy, 29(5), 2021, 1853-1861

MPS II型またはハンター症候群のマウスモデルにおいて、イズカーゴの反復投与でほぼ完全に末梢組織および器官中の病原性基質を、左に示すように減少させています。

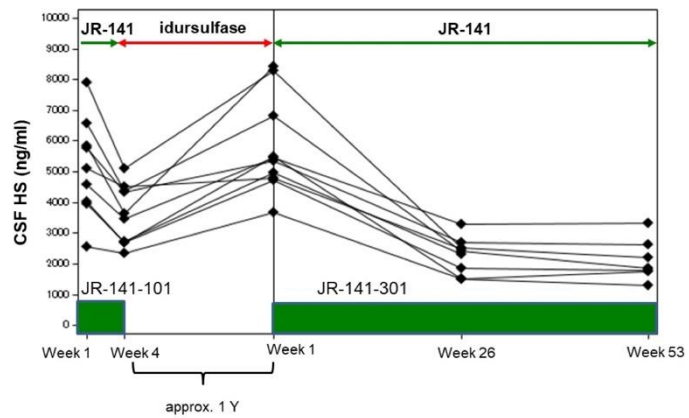
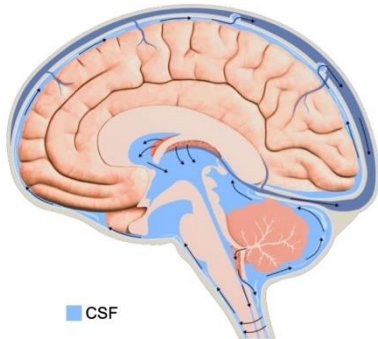
MPS II型の治療法として唯一承認されている全身性酵素補充療法、イデュルスルファアーゼの有効性と顕著な違いは認められませんでした。中枢器官を見てみますと、しかしながらイズカーゴ、または pabinafusp alfa のみが基質濃度を下げており、イデュルスルファアーゼでは減少していませんでした。

肝心なのは、中枢器官の基質濃度の減少が、MPS II型マウスで測定されたモリス水迷路試験の空間学習持続の結果と合致している点です。JCR では、極めて徹底的なバリデーションを脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度の減少について実施しており、脳内基質濃度の減少が脳内および脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度の減少と、用量比例的な相関があると示唆されました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

JR-141-101 (Ph I/II)試験からJR-141-301 (Ph III) 試験を通した
脳髄液 (CSF) 中へパラン硫酸 (HS) 濃度の経時的推移¹



1. JCR Pharmaceuticals Evaluation document at the time of approval: Clinical Overview of JR-141: CTD 2.5.4.3

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

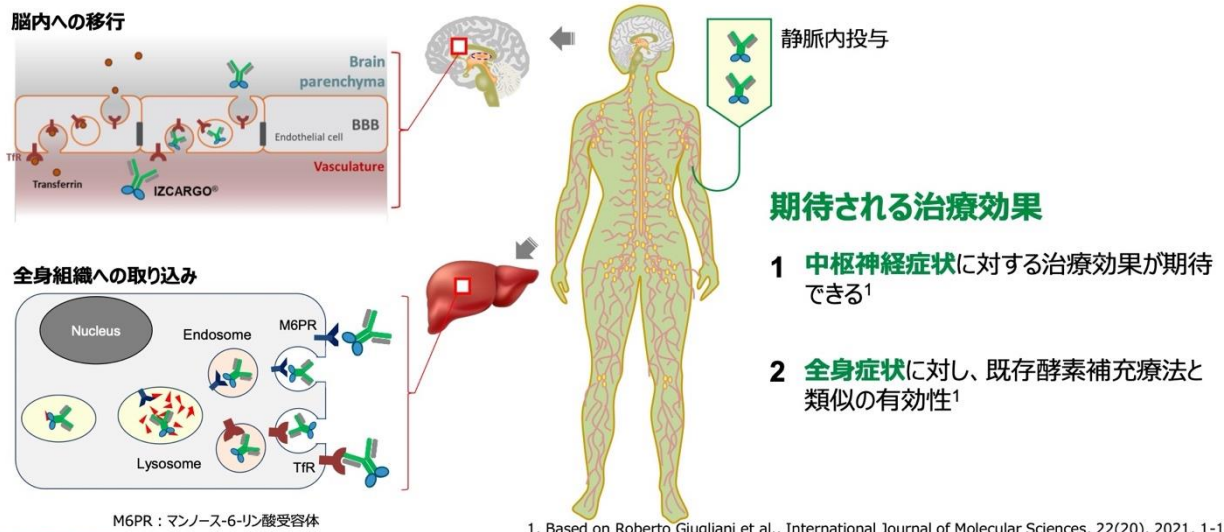
臨床試験で脳生検は実施できないので、腰椎穿刺を行い、脳脊髄液中のへパラン硫酸濃度の減少を臨床試験でモニタリングしました。

グラフからわかるように、脳脊髄液中の基質濃度の顕著な減少が第1相試験で認められました。第1相試験の終了時にイデュルスルファーズ投与へ切り替え、再び基質の顕著な増加が認められました。第1相試験に参加した症例の中には、第3相試験にも参加しており、再び投与を切り替えたことで脳脊髄液中のバイオマーカーの減少が明らかに認められました。

これは興味深いデータであり、pabinafusp alfa の治療にバイオマーカーが明らかに追従することを示していますが、イデュルスルファーズでは認められていません。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

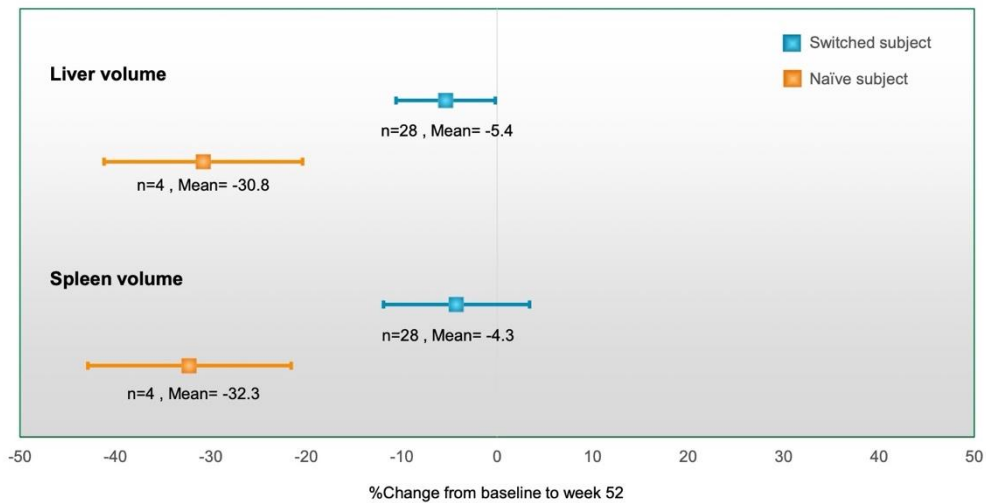


Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

pabinafusp alfa の重要な仮説として、中枢神経系疾患に対する効果のみならず、全身性疾患をイデュルスルファーゼと相対的にコントロールできます。

pabinafusp alfa は、末梢組織や器官にもイデュルスルファーゼが取り込まれる同じ経路として、マンノース-6-リン酸受容体を介して取り込まれます。また、一定の全身組織および器官でも発現するトランスフェリン受容体を介しても取り込まれます。

肝脾容積の相対的変化¹
(Baseline vs week 52 in JR-141-301/302, JR-141-BR21/22 Studies)



1. Based on Roberto Giugliani et al., International Journal of Molecular Sciences, 22(20), 2021, 1-16

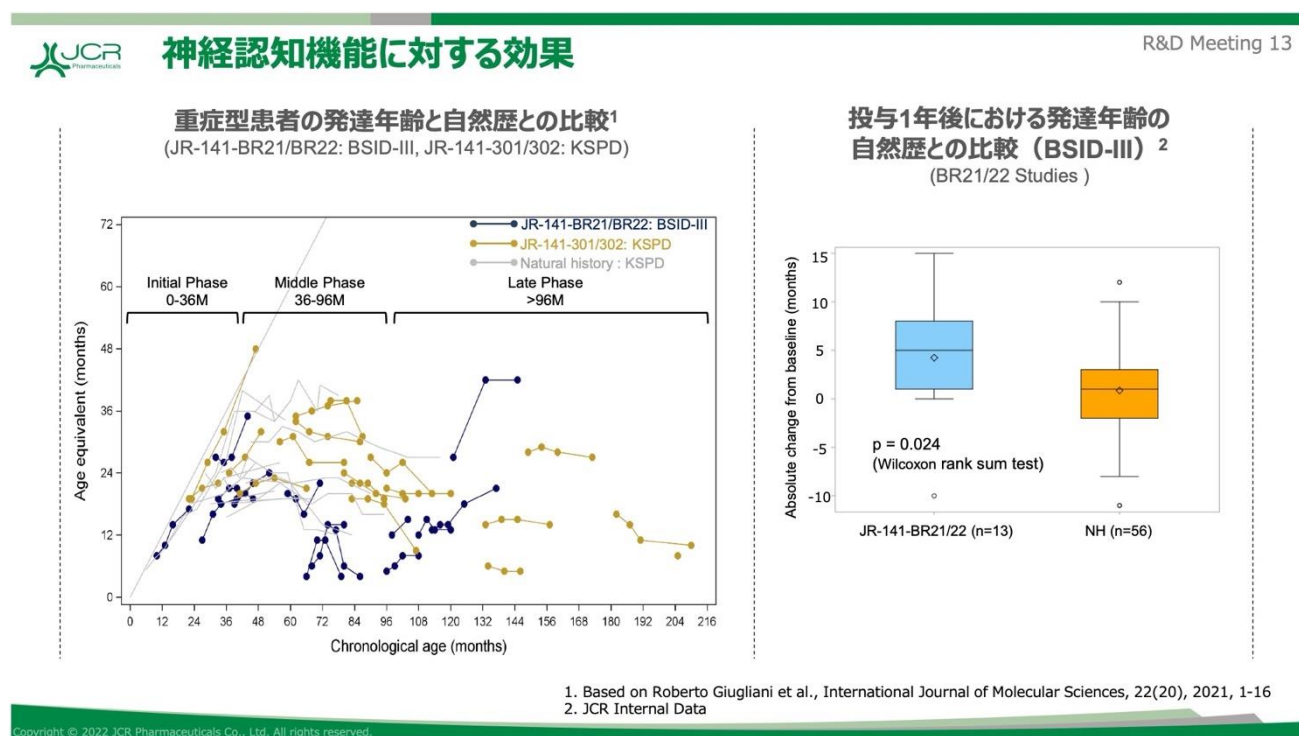
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

極めて適切な測定結果として、全身性疾患のコントロールを確実に示すのが、肝臓と脾臓の容積です。肝脾腫大または肝臓および脾臓の容積増加が、MPS II 型の特徴の一つです。もし pabinafusp alfa がイデュルスルファーゼと同等に臓器容積をコントロールできれば、イデュルスルファーゼから pabinafusp alfa へ切り替える際に違いは認められないはずですが、顕著な減少は、以前に酵素補充療法を受けたことのない患者において認められるはずですが。

このグラフは、まさにそれを物語っています。イデュルスルファーゼから pabinafusp alfa への切替え例では、同等の臓器容積に対し酵素補充療法を未治療の症例では顕著な減少が認められています。



もう一つ重要な点があります。それは神経認知的な効果を証明することです。これは多くの場合、神経認知機能検査が行われます。そして、個人のおおよその発達年齢の機能などが明らかにされます。

こちらのグラフは、JCR の第 2 相試験または第 3 相試験で pabinafusp alfa を投与された患者さんの発達年齢スコアを示したものです。そして、灰色の線は、重症 MPS 患者さんにおけます神経認知機能の経時的な自然経過を示しております。

そして、このデータを解析いたしました。pabinafusp alfa で治療した方、そして、自然的なイデュルスルファーゼで治療した人の間に、統計学的な有意な差があることが確認されたわけでありませ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

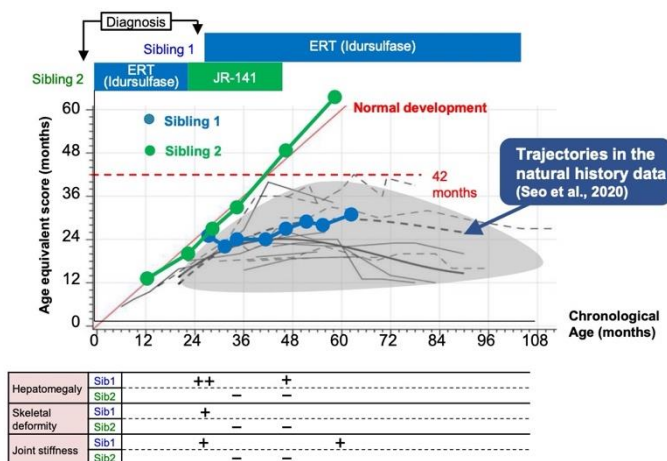
やはり、このデータを統計学的に解析いたしました。右を見ていただきますと、統計学的に非常に大きな差があることが示されたわけであります。pabinafusp alfa で治療した人、そして、イデュルスルファーゼで治療した人の間に有意な差があることが分かったわけです。



同一遺伝子変異を持つ兄弟例での症例報告

R&D Meeting 14

両患者の神経認知発達の推移¹



- 既存の酵素補充療法で治療を受けた患者1の発達年齢スコア（AES）は、自然歴と同様の経過を認めた
- 患者2のASEは、生後42か月以降正常発達を上回っている
- 重症神経型MPS II型患者において、通常は5歳までにAESは低下する²

AES：発達年齢スコア

1. Based on Tomita K et al., JIMD Reports, 2021, 1-6
2. Based on Seo J.-H et al., MGM Reports, vol.24, 2020, 100630

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

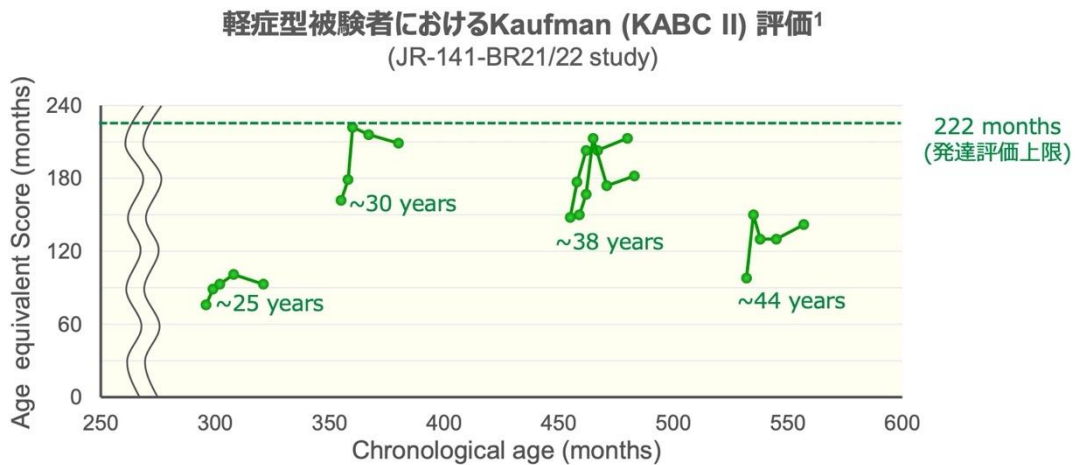
さて、比較いたしました。これは同一遺伝子変異を持つ2人の兄弟のケースストーリーです。兄は青い線です。2歳で治療を開始しました。イデュルスルファーゼと、さらにその後にERT（酵素補充療法）の脳室内投与でありますヒンタラーゼの投与を受けたのに対しまして、弟はより早く治療を開始しました。2歳で pabinafusp alfa を投与されました。緑の線です。

このように、神経認知の結果には非常に大きな差があります。重度の神経細胞障害性、MPS IIの患者さんが5歳になっても正常な発達指数を持つことは、これまで文献上では報告されてはいませんでした。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com





1. Based on Roberto Giuliani et al., Molecular Therapy, 29(7), 2021, 2378-2386

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

重要なのは、JCR が若い患者さんだけでなく、数十年とこの病気に付き合っている人にも効果があることを確認したことであります。このスライドでは、MPS II型の軽症型、成人患者さんをご覧ください。

高齢で機能スコアも低いために、この病気により影響はかなり深刻です。高齢でありますから、神経学的な改善は全く期待できません。しかしながら、pabinafusp alfa の投与によりまして、Kaufman テストのスコアが変化し、認知機能が改善されることが示唆されました。被験者の中には、このテストの成績が最高レベルに達した人さえいました。

サポート

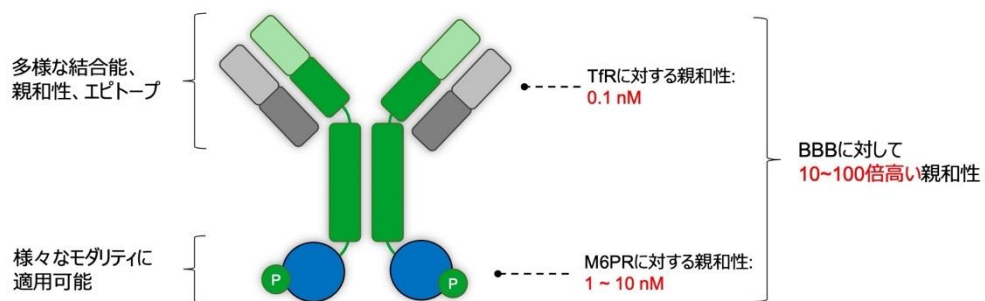
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

J-Brain Cargo®技術の特徴

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

ここで、J-Brain Cargo テクノロジーが、血液脳関門を越えて大きな分子を運ぼうとする、ほかのテクノロジーとどのように違うのかについて触れていきたいと思います。

J-Brain Cargo® 技術の分子デザインにおける特徴



差別化ポイント	なぜ重要か？
BBBをターゲットにしやすい	・ 指向性 BBB > 末梢組織
高親和性	・ 低用量であるため、点滴時間が短く、注入時反応を管理可能
多様な結合能、親和性、エピトープ、モダリティ	・ 様々な疾患・モダリティに適用可能
安全性	・ 確立された安全性プロファイル

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

前のスライドにもありましたように、これらの融合タンパク質は二つの方法で細胞に入ります。一つは、トランスフェリン受容体を介したものです。これは主に、血液脳関門を通過する役割を担っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

もう一つは、体細胞上のマンノース-6-リン酸受容体と酵素上のマンノース-6-リン酸が結合することです。マンノース-6-リン酸受容体は、トランスフェリン受容体よりもはるかに多く発現しているために、トランスフェリン受容体への親和性が高いこと、脳への輸送を担う受容体が優先的に結合することが重要であります。

J-Brain Cargo の分子は、まさにこのように設計されております。血液脳関門を越えて最適に送達されることが可能です。トランスフェリン受容体への親和性が高いことは、J-Brain Cargo 分子の投与量を少なくする必要があることでもあり、それは安全性プロファイルの向上、投与時間の短縮、重篤な注入時反応を避けるために好ましいと考えられます。

このような技術におきまして、私たちは業界で最も優れた安全性プロファイルを有していることが言えると思います。



J-Brain Cargo®技術の応用可能性と 将来の成長戦略



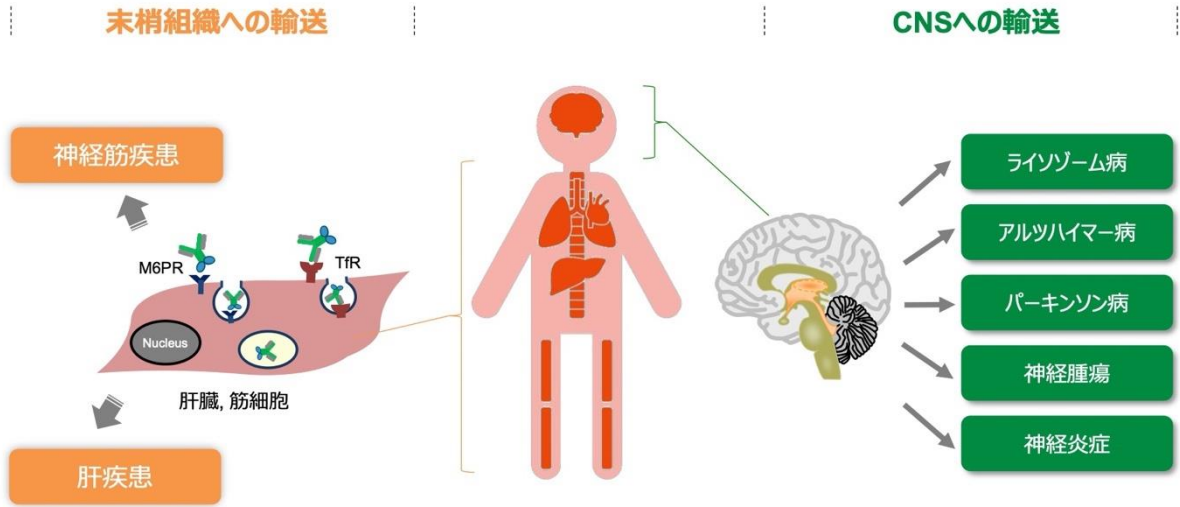
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

次に、J-Brain Cargo 技術の応用性、そこから生まれる成長の機会について触れていきたいと思えます。また、今後の成長に向けて、どのように私たちは応用の計画を立てているかについて説明したいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



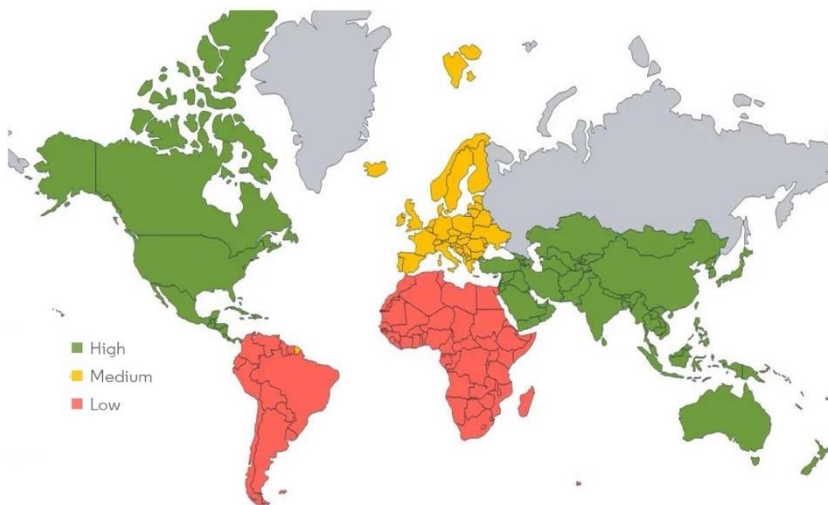


Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このプラットフォームは、他の中枢神経疾患の治療にも大きな可能性を持っていると申し上げました。アルツハイマー病、パーキンソン病、神経腫瘍、そして、神経炎症であります。

また一方で、トランスフェリン受容体のターゲティングは、例えば神経筋疾患の治療のために筋肉や肝臓などの臓器を優先的にターゲティングするという非常に大きな可能性をもたらします。

ライソゾーム病治療薬市場 – 各国・地域の成長性



Source: Mordor Intelligence

- 100億ドル前後の市場性
- 年平均成長率約10% (2020年~2027年)
- 発症頻度: 7.6-25 (10万出生) (先進国)
- 新生児マススクリーニングによる診断数増加
- 80%以上の患者に治療法が提供されていない
- 酵素補充療法: 最も成功率の高い開発領域
- 中枢神経症状での高いアンメット・ニーズ
- 脳への薬物送達: 時代を一新しうる革新技術

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

JCR は、ライソゾーム病の治療に引き続き力を入れております。この LSD（ライソゾーム病）の市場は引き続きダイナミックなものであり、新生児スクリーニングの増加は罹患者の早期発見にも役立っております。

また、代替タンパクは業界で最も高い開発成功率を誇っております。LSD の大部分はまだ標準治療が確立されてはおりません。つまり、ゲームチェンジャー的な新治療で中枢神経系のニーズに応えることが、この分野で最も求められていることと言えます。



ライソゾーム病領域の開発パイプライン

R&D Meeting 21

pabinafusp alfa 本邦承認、その他品目についても臨床段階、または今後18-24ヶ月で臨床入りの見込み

Code	Indication	Preclinical	Clinical trials	Filed	Approved	Time to next value inflection point
JR-141	MPS type II (Hunter Syndrome)	Approved				~FY2026 (Approval in US, EU)
		Filed				
		Phase 3				
JR-171	MPS type I (Hurler Syndrome etc.)	Phase 1/2				FY2023 (pivotal trial)
JR-162	Pompe disease	Preclin.				TBD
JR-441	MPS type III A (Sanfilippo A Syndrome)	Preclin.				FY2022 (phase I)
JR-446	MPS type III B (Sanfilippo B Syndrome)	Preclin.				FY2023 (phase I)
JR-443	MPS type VII (Sly syndrome)	Preclin.				TBD
JR-479	GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs, Sandhoff disease)	Preclin.				~FY2025

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

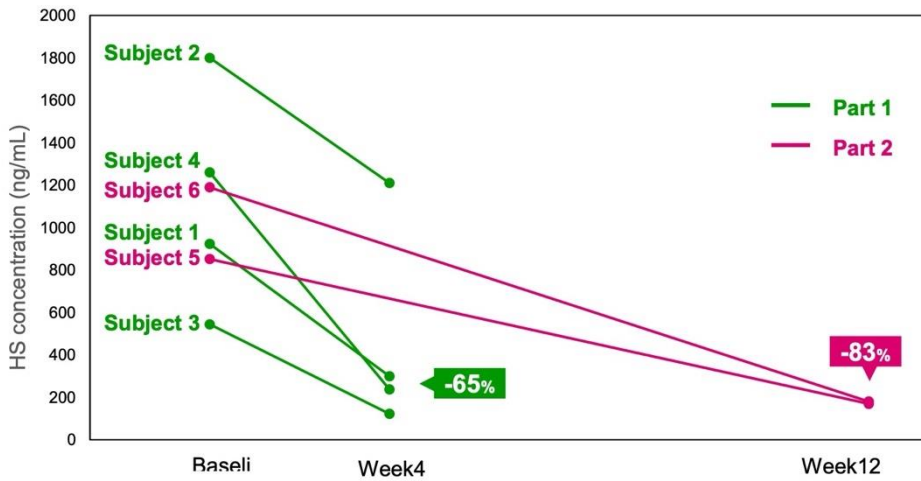
こちらは、より進んだ LSD プログラムの概要です。JR-141 のグローバル第 3 相試験が今年初めに開始されました。JR-171 はブラジル、日本、そして米国で第 1、第 2 相試験を実施中です。また、来年には MPS III の臨床試験が開始される予定であります。非常に期待しています。

JCR はまた最近、コードネームの JR-479 という Tay-Sachs 病を対象としたプログラムの開発について発表いたしました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com





今後の主要なイベント:

- 2022年4月:
EMA、FDAとの後期臨床試験に関するサイエンティフィックアドバイスマーケティングを実施予定
- 2023年:
後期臨床試験開始

EMA : 欧州医薬品庁
FDA : 米国食品医薬品局

1. Based on Takashi Hamazaki et al., Molecular Genetics and Metabolism, 135(2), 2021, 52-53

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

また、脳脊髄液中の基質バイオマーカーが強く減少していることが確認されています。私たちは、この JR-171 について非常に大きな期待をしております。私たちは、患者さんの最初の機能についてのデータを楽しみにしているところであります。

研究開発中の品目

Indication	Basic Research	In vivo PoC	Process Development	Remarks	Time to next value inflection point
Fucosidosis	Progressing	Completed	Completed	• Fucosidase enzyme	FY2024 (phase I)
Batten's Disease Type I (CLN1)	Progressing	Completed	Completed	• Palmitoyl-protein thioesterase 1 enzyme	In compassionate use
Krabbe Disease	Progressing	Completed	Completed	• galactocerebrosidase (GALC) enzyme	FY2024 (phase I)
GM1 Gangliosidosis	Progressing	Completed	Completed	• Beta-galactosidase 1 enzyme	FY2025 (phase I)
Batten's Disease Type II (CLN2)	Progressing	Completed	Completed	• Tripeptidyl peptidase 1 enzyme	TBD
Gaucher disease	Progressing	Completed	Completed	• Glucocerebrosidase enzyme	TBD
α-Mannosidosis	Progressing	Completed	Completed	• Alpha-mannosidase enzyme	TBD
Niemann-Pick disease	Progressing	Completed	Completed	• Acid sphingomyelinase enzyme	TBD
Metachromatic leukodystrophy	Progressing	Completed	Completed	• Arylsulfatase A enzyme	TBD
Galactosialidosis	Progressing	Completed	Completed	• Cathepsin A enzyme	TBD

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

こちらは、ライソゾーム病に関する JCR の先行ポートフォリオを示しております。ほとんど全ての疾患は標準治療が確立されてはおりません。標準治療が確立されているところは、例えば CLN2

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

があります。JCR アセットのより低侵襲の薬剤の投与が、患者さんにとってより大きな付加価値となると信じております。



代表的なライソゾーム病の概況

R&D Meeting 24

確立された既存治療薬の存在しない疾患

Galactosialidosis	
α-Mannosidosis	MPS IIIB
CLN1	MPS IIID
MPS IIIA	Metachromatic leukodystrophy
MPS IIIC	GM1 gangliosidosis
Fucosidosis	GM2 gangliosidosis
Niemann-Pick type C	Krabbe

末梢組織に有効な治療薬のある疾患

Gaucher	Niemann-Pick type A, B
CLN2	Pompe
Fabry	MPS II
MPS I	MPS IV
MPSVI	MPS VII

■ 当社研究開発品目

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

ライソゾーム病の治療状況を見ますと、JCR のポートフォリオは既存の標準治療がある適応症において、画期的なイノベーションを提供することもありますし、また、標準治療が確立されていない適応症において疾患初の資産を提供する、そのどちらかを私たちは満たすことができる立場にあります。

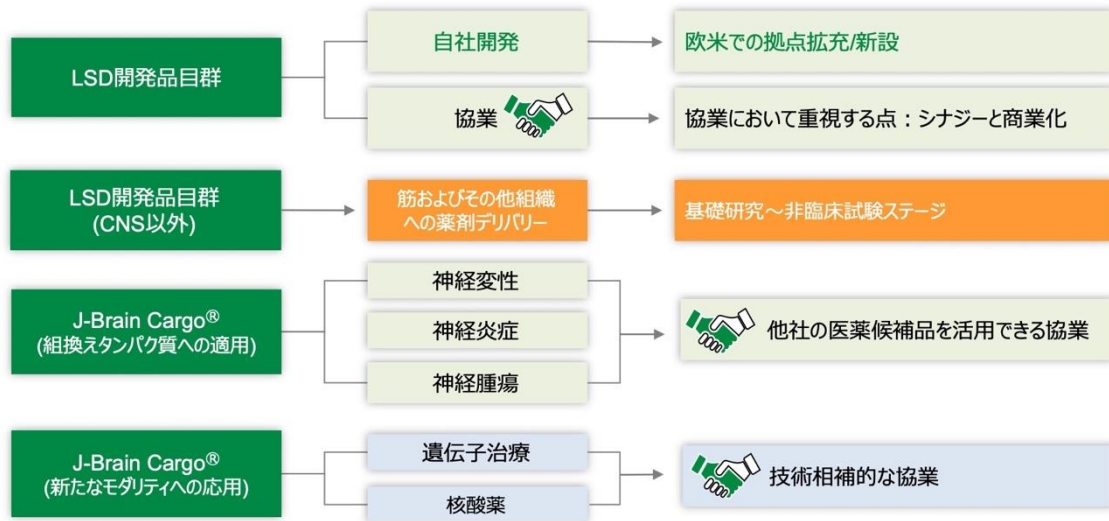
また、患者さんや親御さんは、彼らの希望、夢を叶える治療法を切に待っておられます。JCR は与えられた資源でどのようにこのような豊富なポートフォリオ資産を開発していくかについて考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



他社との協業により、当社の成長と新たな機会が生まれる



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

JCR は、豊富なポートフォリオ資産をいかに開発していくかについて、やはりパートナーシップが JCR の成長加速戦略の中核を成すものだと考えています。

既存のポートフォリオにつきましては、私たちにとって制約となっておりますリソースや能力を持たせてくれるパートナーを探しております。また、自社で開発するプログラムにつきましては、臨床試験を実施する地域、特に臨床試験を実施しようと考えておりますアメリカ、ヨーロッパでのフットプリントを拡大、構築していく予定です。

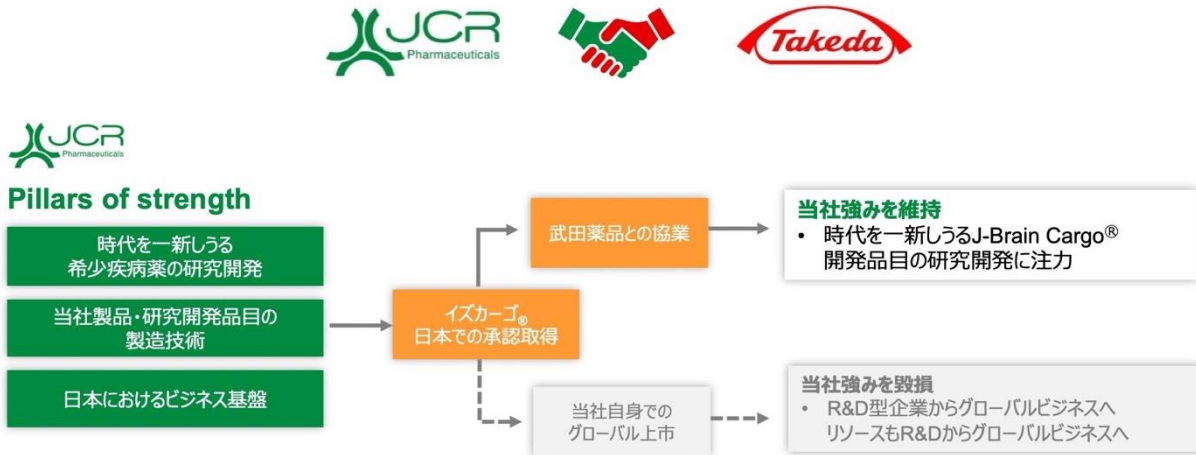
そして、新しい疾患、例えば筋組織への薬剤送達を強化するような治療薬、多くのライソゾーム病で非常に高いアンメット・ニーズとなっている整形外科疾患への対応についても社内研究を進めております。

J-Brain Cargo の技術を JCR のコア業務外の疾患領域に応用する場合は、パートナーとの提携に注力したいと、つまり主にパートナーが既に創出している治療法を実現する予定でおります。

また、新しい治療法、例えば遺伝子治療や核酸薬のような治療法の開発については、JCR が利用できないような技術を提供するパートナーとの提携に注力する予定です。芦田会長からもお話がありましたように、JCR がパートナーとの提携に注力することを予定しております。

サポート

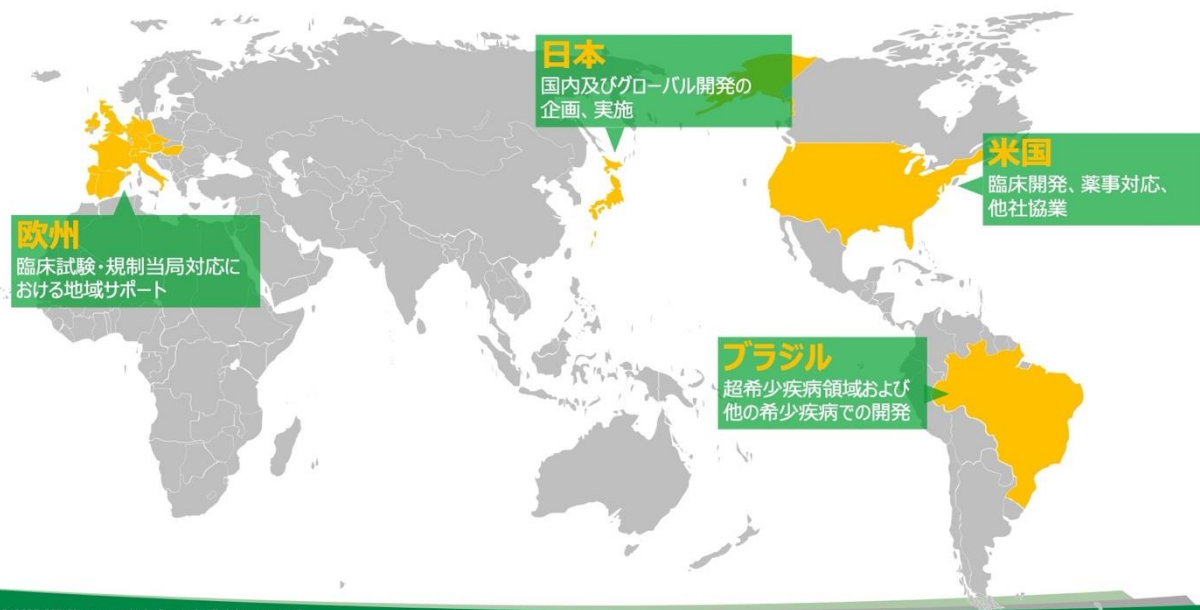
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

また、武田薬品との提携については、JCRの持っているDNAを維持し、そして、ゲームチェンジングな新薬の発見と開発、ポートフォリオの培養、製造、そして、日本での商業化という強みの中核に焦点を当て続けることができる非常に慎重な決断でありました。

武田薬品との提携によりまして、当社はこれらの強みを維持し、新薬の創出からグローバルな商業化に向けて、リソースを振り向けることなく新薬の開発を進めることができるようになりました。



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

国際共同試験におけます当社のプレゼンスを確立、あるいはさらに向上させる予定の地域について説明したいと思います。

日本は引き続き臨床開発、オペレーション、プランニングの重要な拠点であります。ブラジルも特に超希少疾患の臨床試験実施におけます重要な拠点となります。欧州、ヨーロッパについては試験の実施を支援するリージョナルサポートセンターを構築し、この分野の主要なインフルエンサーとのネットワークを強化したいと考えております。また、米国におきましては、臨床開発、臨床業務および薬事に関する知識と能力をさらに向上させたいと考えております。

以上で私の発表を終わり、ここからは菌田さんにバトンを渡したいと思います。非臨床開発パイプラインについてのお話となります。ありがとうございます。



JR-441 (ムコ多糖症IIIA型) JR-446 (ムコ多糖症IIIB型) 非臨床データ

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

菌田：研究本部の菌田でございます。

それでは、私から、ここからは非臨床ステージにあるパイプラインの紹介と、われわれの基盤技術、そして、その将来の方向性についてお話ししたいと思います。よろしくお願いします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

pabinafusp alfa本邦承認、その他品目についても臨床段階、または今後18-24ヶ月で臨床入りの見込み

Code	Indication	Preclinical	Clinical trials	Filed	Approved	Time to next value inflection point
JR-141	MPS type II (Hunter Syndrome)	Approved				~FY2026 (Approval in US, EU)
		Filed				
		Phase 3				
JR-171	MPS type I (Hurler Syndrome etc.)	Phase 1/2				FY2023 (pivotal trial)
JR-162	Pompe disease	Preclin.				TBD
JR-441	MPS type III A (Sanfilippo A Syndrome)	Preclin.				FY2022 (phase I)
JR-446	MPS type III B (Sanfilippo B Syndrome)	Preclin.				FY2023 (phase I)
JR-443	MPS type VII (Sly syndrome)	Preclin.				TBD
JR-479	GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs, Sandhoff disease)	Preclin.				~FY2025

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

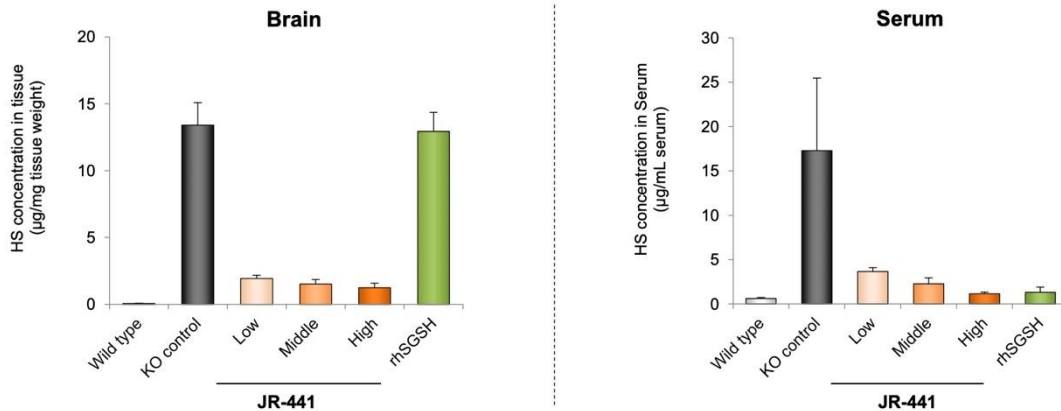
まず、非臨床ステージにあるパイプラインは、先ほどシュミットも紹介しておりましたが、この中で本日は JR-441 と JR-446 について、マウスとサルデータを紹介します。この2種類も既に臨床入りしている JR-141 と JR-171 と同じく、トランスフェリン受容体抗体と酵素の融合タンパクになっています。

JR-441 はサンフィリッポ A 型、JR-446 はサンフィリッポ B 型の治療薬として開発しており、来年度もしくは再来年度の臨床入りを見越しています。JR-171 に続いて臨床入りを見越している二つの JR-441、JR-446 について紹介したいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

JR-441静脈内投与後の組織中のHS濃度



- JR-441は、抗トランスフェリン受容体抗体（J-Brain Cargo®）とhSGSHからなる融合タンパク質
- JR-441は脳内のHS濃度を用量依存的に減少させたが、rhSGSHはHS濃度への影響は認められなかった
- JR-441およびrhSGSHはともに血清中のHS濃度を低下させた

hSGSH: human N-sulfoglucosamine sulfohydrolase

JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

まず、JR-441のマウスのデータになります。このデータはモデルマウスにJR-441を投与して、どれくらい基質が減少したかというグラフになっています。左側が脳、右側が血清のデータになっています。血清のほうは全身症状を反映しているとお考えください。

このグラフの縦軸は蓄積しているヘパラン硫酸、これが病気の原因である基質で、これが貯まっている量を示しています。それぞれのグラフの左から、左が一番正常なマウスですので、何も貯まっていないと、その次が病気のマウスです。この黒いバーですね、これだけ基質が貯まります。その後がJR-441、もしくはBBB通過能のない酵素単体、それを緑で示しています。

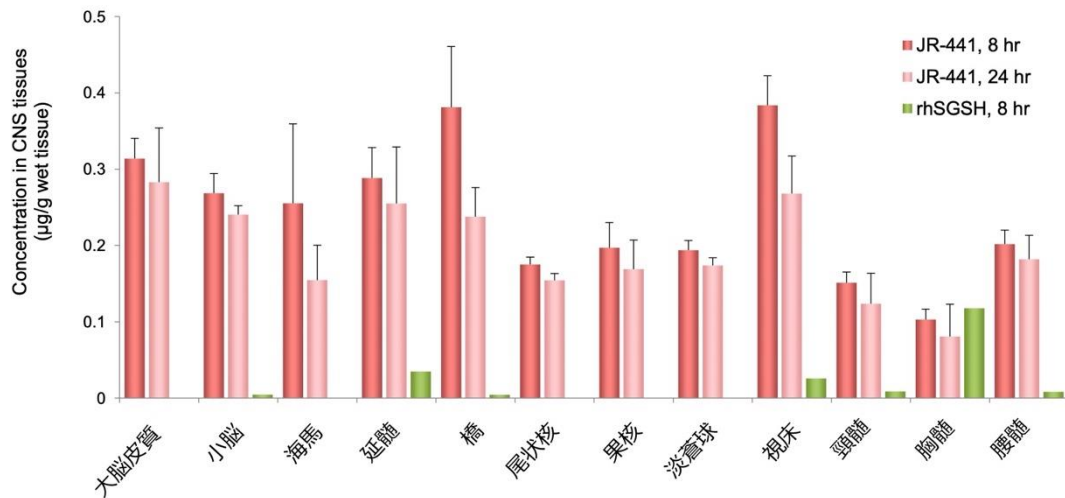
まず緑からいきますと、BBB通過しませんので、頭に到達しない酵素は左側の脳のデータでは基質が減少していません。一方で、右側のSerum、血清では全身の末梢組織を反映していて、ここでは酵素単体でも十分な減少が見られています。

一方で、JR-441はその両方で減少が見られていますので、JR-441のみが脳をふくめた全身症状に効果的だと言えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

JR-441とrhSGSHの静脈内投与後の中枢神経組織における生体内分布
カニクイザルの中中枢神経組織における薬物濃度



JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

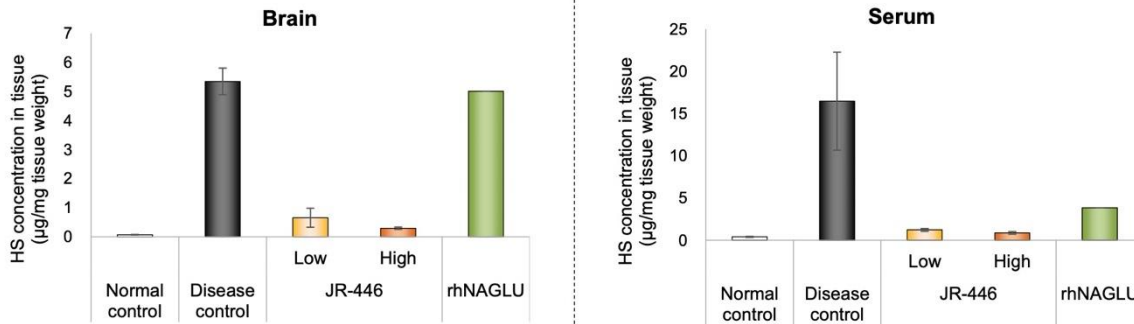
次に、この JR-441 のサルでの CNS（中枢神経）領域への分布、どれくらい頭に行っているのかを示しています。縦軸は薬剤の濃度になります。赤系のバーで示しているのが JR-441、緑で示しているのが酵素単体となっております。

酵素単体でも少し脊髄の一部に分布が認められておりますが、全体を通して JR-441 が治療効果を発揮するのに十分な量の酵素が脳、そして、脊髄のさまざまな部位を通して、濃度に大きな差がなく見られているかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

JR-446静脈内投与後の組織中のHS濃度



- JR-446は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体 (J-Brain Cargo®) とhNAGLUからなる融合タンパク質
- JR-446は脳内HS濃度を低下させたが、rhNAGLUは影響を及ぼさなかった
- 血清中では、JR-446はrhNAGLUよりも効率的にHS濃度を低下させた

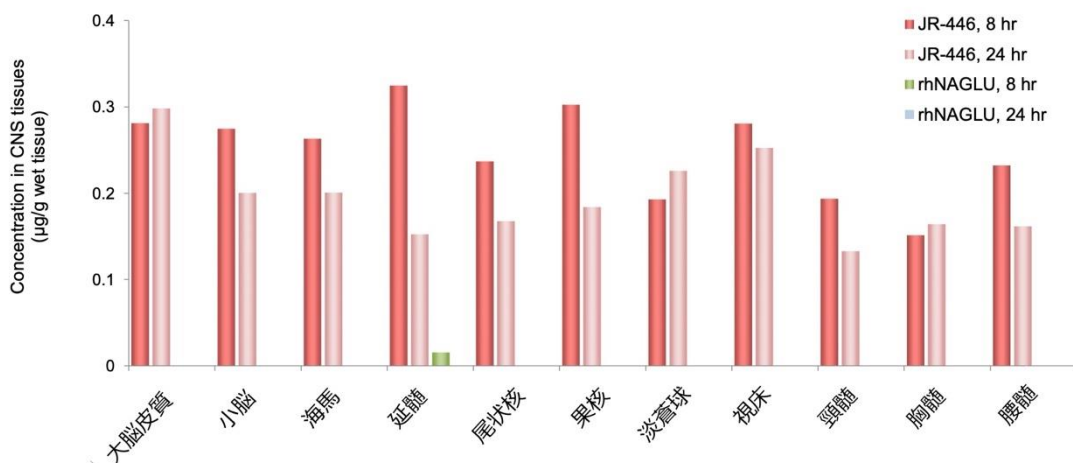
hNAGLU: human α-N-acetylglucosaminidase

JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

次が、JR-446のデータになります。こちらも基本的な見方は先ほどのJR-441と同じです。データの傾向もほとんど同じです。貯まっていた脳の基質とSerum（血清・全身）ですが、全身の基質両方を減らせるのはJR-446のみ、酵素単体は末梢組織にだけ効果があるといった結果になっております。

JR-446およびrhNAGLUの静脈内投与後の中脳神経組織における生体内分布について カニクイザルの中脳神経組織における薬物濃度



JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

同じくサルへの分布になりますが、こちらの縦軸の値もほぼ JR-441 と同じぐらいでして、こちらではほとんど酵素単体では脳ですとか脊髄ですとか、そういったところへの分布は認められず、JR-446 のみが十分な量の分布が見られております。

これらを総合しまして、われわれは非常に強い確信といいますか、自信を持っております。JR-441 と JR-446、おそらくどちらもこれまで JR-141 や JR-171 で見られているような良い結果が臨床でも得られるだろうという確信の下で、今、1 日でも早く治験入りを果たせるように準備を進めているところでございます。



J-Brain Cargo® プラットフォームテクノロジー の 多様なモダリティへの適用

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

では、ここからは話を変えまして、われわれの基盤技術、そして、その方向性について説明したいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

**Protein Engineering
(タンパク質工学)**

**Applicability to
various modalities
(多様なモダリティへの応用)**



**Antibody Engineering
(抗体工学)**

**Combination with
Cutting Edge Technologies
(最先端技術との組合せ)**

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

われわれは約 10 年前に J-Brain Cargo を開発して、その技術を使って多くのパイプラインを生み出してきました。その一方で、並行して J-Brain Cargo 技術そのものの改変、改良、もしくは J-Brain Cargo ではないまた別の基盤技術の創生にも積極的に取り組んできております。

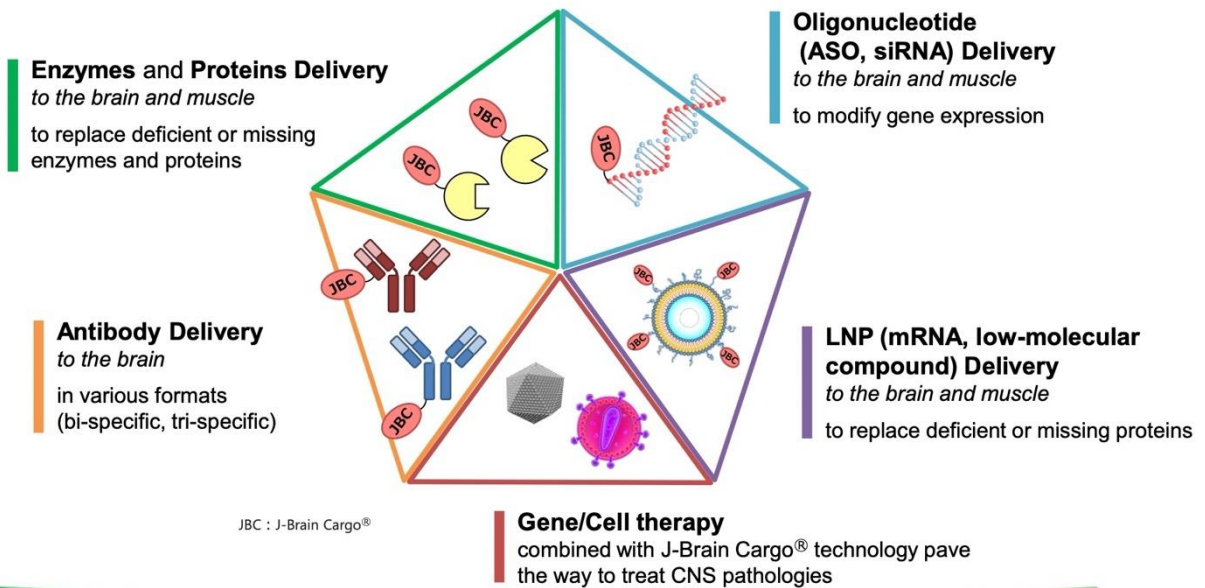
また、それと時期を同じくして、モダリティという言葉が一般的に使われるようになったかなと思いますし、実際にいろいろなモダリティの医薬品が世の中に登場してきていると思います。

われわれは、J-Brain Cargo、これは理論的になんでも頭に薬を運べる技術だと考えておりますが、なかなか新しいモダリティに組み合わせるのは一筋縄ではいかないのがこれまでの結果だったかなと思います。それはわれわれだけではなくて、おそらく他社さんも同じような状況だったかなと思います。

今回、われわれが行ったのは、われわれがずっと長年得意にしているのは、やはりタンパク質工学であったり、抗体工学であったり、脳に持っていく J-Brain Cargo 側の分子をいろいろと改変することができます。この技術を十分に駆使して、さまざまなモダリティに今の J-Brain Cargo が使えるようにしていったのが今の状況でして、かなり先が見えてきたなというところまでできています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

実際にどんなモダリティなのかを具体的に示しているのがこちらの図になります。実際には酵素、これはわれわれがずっとやってきている領域で、酵素に始まり、時計回りにいきますと核酸医薬、そして、ナノ粒子、遺伝子治療やセルセラピー、昨日発表した武田薬品工業株式会社との提携はまさしくここに当てはまります。最後が抗体医薬への適用です。

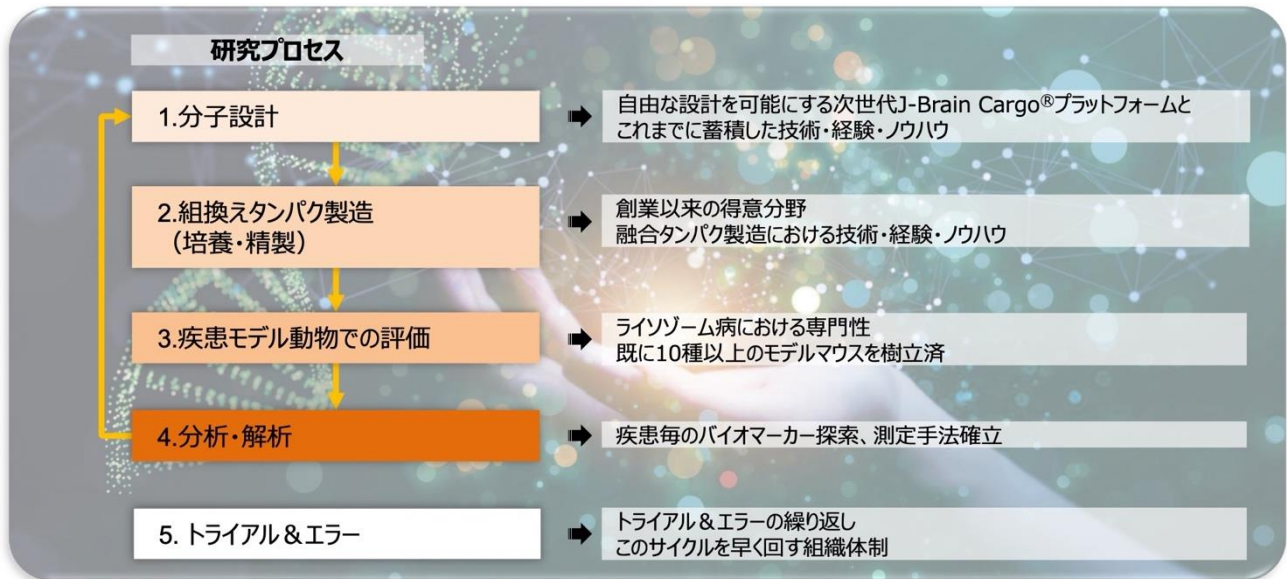
この五つの領域において、既にわれわれは非常にプロミッシングなデータは得ておりますが、残念ながら特許等の関係で核酸医薬とナノ粒子のところ、そして、武田さんとの提携もありますので、ジーンセラピーのところは今回、具体的な成果、データはお示しすることができません。おそらく次の機会以降にそういったデータをお示しできるのではないかなと思っております。

今日は、左側の酵素のところと抗体医薬、これを脳に届けるといったデータを、実際に研究をリードしている研究者からそれぞれ発表したいと思います。

特に酵素に関しては、酵素と J-Brain Cargo をくっつけたものが医薬品になり、その J-Brain Cargo のところの改変は先ほどお話ししたとおりですが、酵素のところの改変も合わさって初めて医薬品として良いものができあがります。今日はそこのところの話もしたいと思っておりますので、ここから実際の研究者にバトンタッチしたいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

小野内： 研究本部の小野内です。よろしくお願いいたします。私からは、主に抗体のプロテインエンジニアリングについて説明いたします。

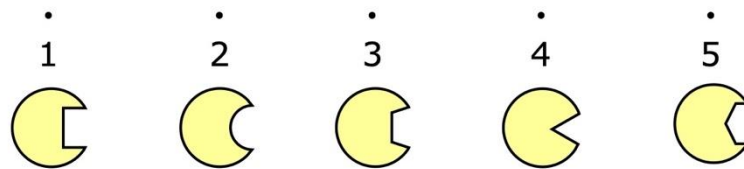
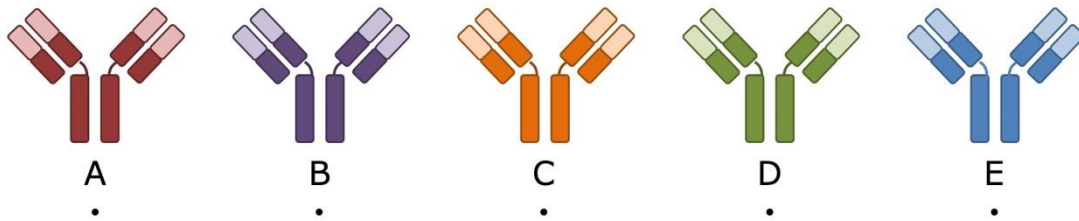
弊社は、タンパク創薬の分野で大きな強みがあります。第1に、適切な分子設計ができる基盤技術があります。これまで蓄積した経験やノウハウをもとに、J-Brain Cargo だけでなく酵素にも最適な分子設計を行えます。その後、適切な培養、精製工程を得て、目的の組換えタンパク質を取得いたします。弊社は創業以来、タンパク質医薬品の開発を続けており、最も得意とするフィールドです。融合タンパク質の製造においても長年のノウハウ、経験、自信を持っております。

その後は疾患モデルマウスを用いて評価を進めます。希少疾患、中でもライソゾーム病における専門性を確立しており、既に10種類以上の疾患モデルマウスを保有しております。目的の疾患モデルマウスで開発することで、適切な非臨床試験を進めることができます。さらに、疾患ごとのバイオマーカー探索や測定方法の確立にも力を入れており、非臨床データと臨床データのつなぎ役を果たします。

この一連の研究サイクルをいかに早く回すかが、多くの新薬を創出するために重要となります。弊社がこれまで培った経験、ノウハウをもとに、このサイクルを早く回す基盤ができております。その結果、現在のような豊富なパイプラインを持つことができております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

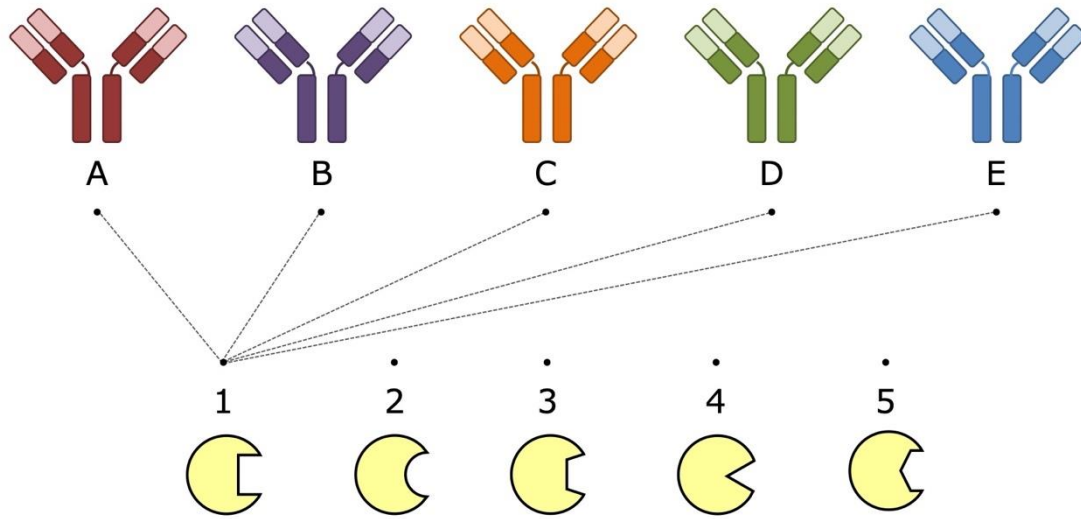
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

われわれが現在開発している分子の多くは、抗体と酵素の融合タンパク質となります。この融合タンパクをどのように創製しているかについて簡単に説明いたします。

上の図で示しているのは、さまざまな抗体のバリエーションです。われわれの J-Brain Cargo は、1種類の抗体ではなく、多くのバリエーションがあります。模式図としましては IgG 様抗体となっておりますが、これに限らず抗体工学で品目ごとに最適なかたちに仕上げております。そして、後ほど、今回初めて発表いたします VHH 抗体も用途に応じて使い分けております。

サポート

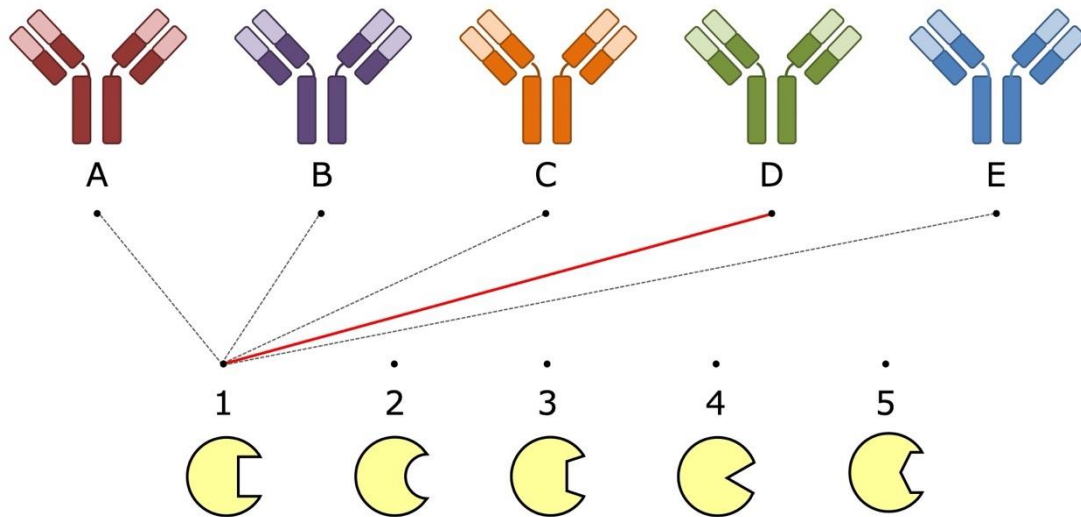
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このように、一つの酵素と複数の抗体との組み合わせを検討いたします。



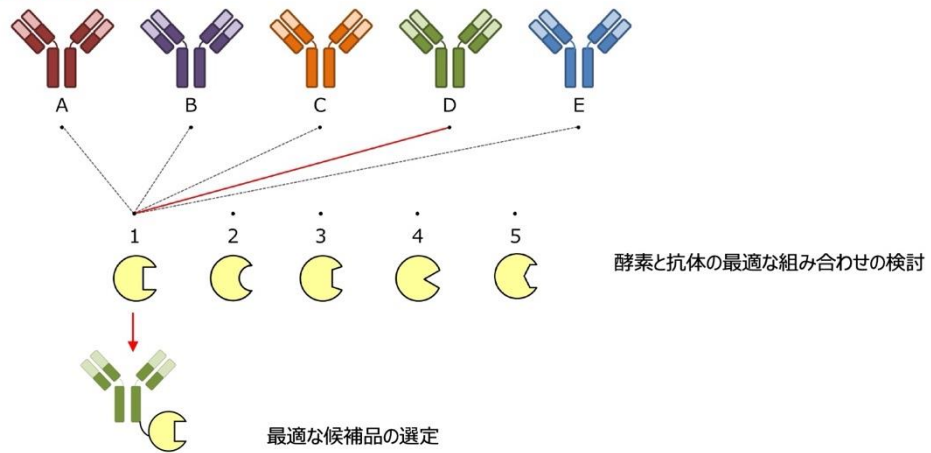
酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

そして、抗原に対する親和性、酵素活性、分子としての安定性、そして、発現量や精製難度等、さまざまな要素を踏まえて、どの組み合わせが最適かを判断いたします。

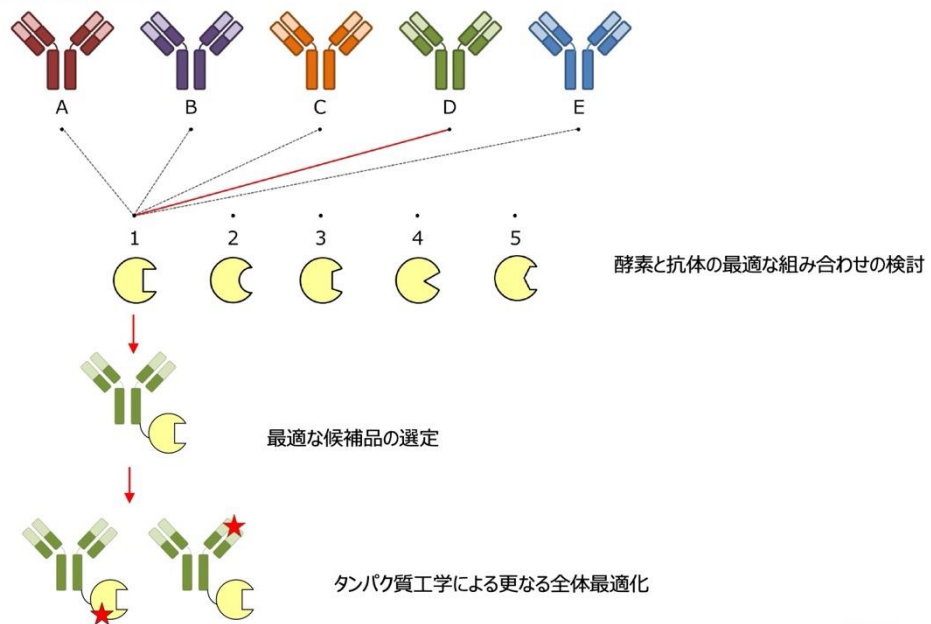
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このようにして最適な抗体と酵素の組み合わせを選び、さらに抗体をどこにどのように結合するか、また、リンカー等の細かい条件等、最適な候補品を選定していきます。

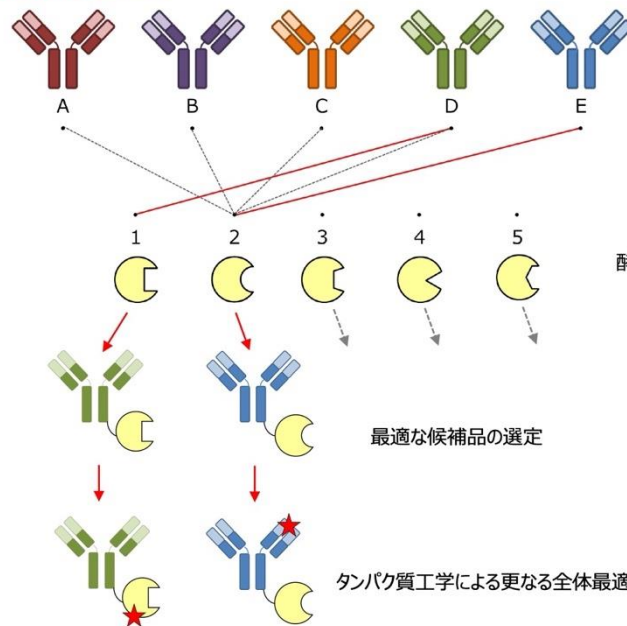


Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

そして、弊社が得意としておりますタンパク質工学に基づいて、抗体や酵素にさらなる最適化を行います。これを現在手掛けている全ての酵素に対して行い、最適化した候補品が現在のパイプラインとなっております。

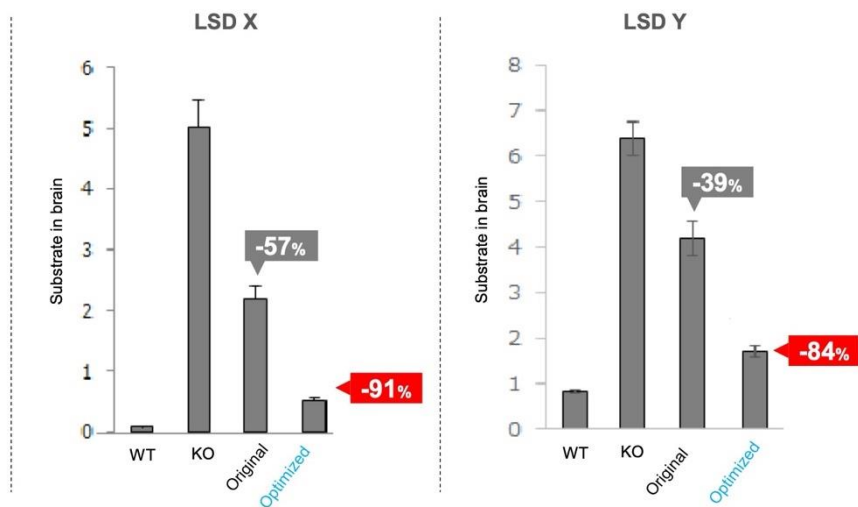
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このサイクルを全ての分子に対して一つ一つ行い、別々の最適化を実施しております。ここにより時間をかけております。この候補品の最適化が非常に重要で、われわれの候補品の高い性能を生み出しております。



主要な結果

- ✓ J-Brain Cargo®技術の最適化により薬効が向上
- ✓ 親和性、価数、融合分子デザイン等の調整が可能
- ✓ 分子ごとにBBB通過性を最適化

JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

こちらのスライドでは、J-Brain Cargo 技術の改良に成功した一例を示しています。二つのグラフをお示ししていますが、それぞれ別々の開発品のデータです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



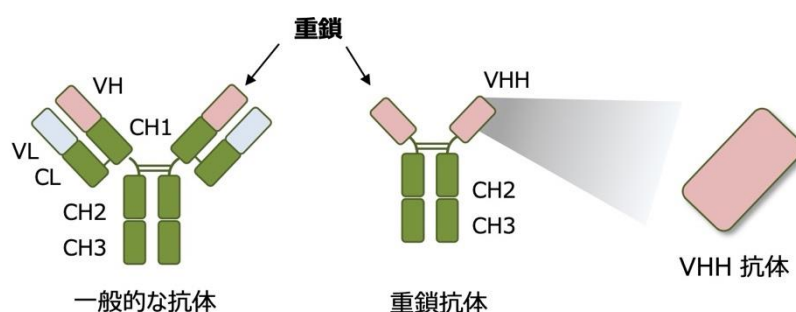
各疾患モデルマウスを用いた薬効試験データの一部で、縦軸は脳内の基質濃度を表しています。それぞれのグラフで共通で、一番左のバーが野生型マウスで基質はほとんど蓄積していません。その右のバーが疾患モデルマウスで、最もバーが高く基質が蓄積していることが分かります。その右のバーは技術改良する前の開発品を投与したケースで、記載されているパーセント分だけ脳内の基質を減少させた、つまり疾患モデルマウスで薬効を示したことを表しています。

そして、一番右のバーが技術改良に成功して最適化した候補品で、左のオリジナルよりも脳内の基質を減少できていることを示しています。このように分子デザインを最適化することで、より薬効の高い候補品の開発に成功しております。



抗トランスフェリン受容体 VHH抗体

R&D Meeting 45



- ・親和性は通常の抗体と同程度
- ・隠れたエピトープも認識可
- ・安定性が高い（熱、有機溶媒、pH）
- ・大腸菌・酵母等で安価に大量生産が可能
- ・加工が容易（二量体化、二重特異性など）

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

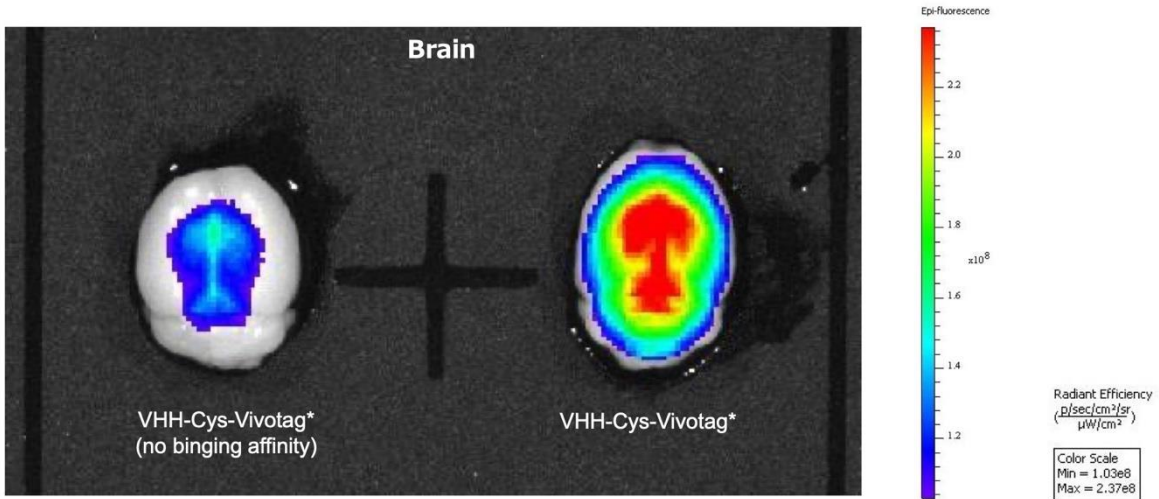
今回新たに発表いたします技術としては、脳移行性能を持つ VHH 抗体です。ここに示すように、ラクダ科の生物は IgG 抗体のほかに重鎖抗体を持っており、このヘビーチェーン領域だけを使用した抗体を一般的に VHH 抗体と呼んでいます。既に臨床応用されている技術となります。

弊社でも以前から VHH 抗体を研究しており、今、医薬品として使用できるフェーズに持ってくることができました。IgG 抗体に対する優位性としては、分子サイズが小さく、隠れたエピトープを認識できること、安定性が高く、熱や有機溶剤でも変性しにくく、さらに大腸菌等で安価に大量に生産できることなどが挙げられます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com





*VivoTag (蛍光標識)はSchott AGの登録商標

JCR Internal Data

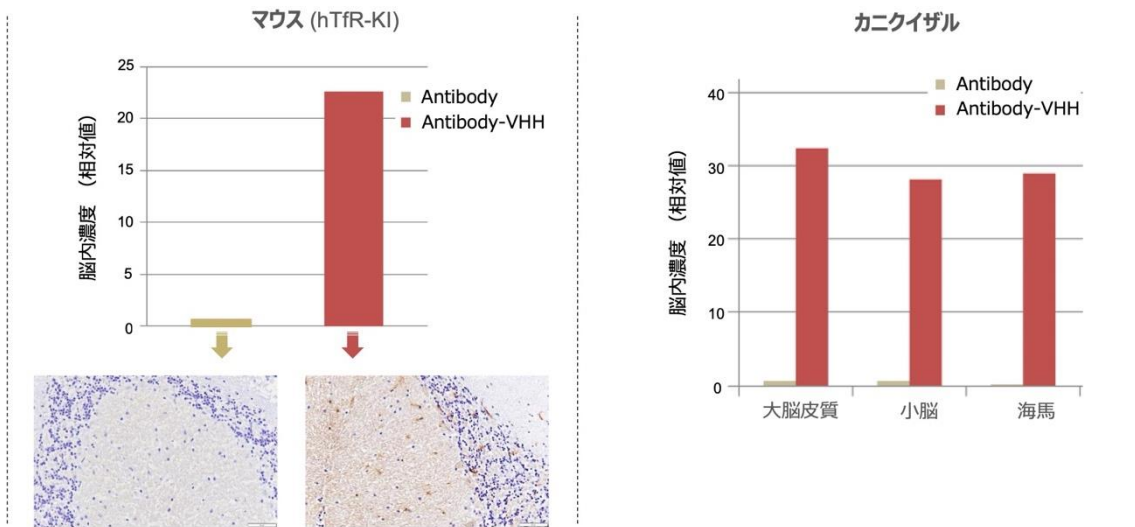
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このスライドでは、VHH 抗体に蛍光色素を化学修飾した試験物質をマウスに投与して、蛍光イメージングで脳における VHH 抗体の集積を評価したデータとなります。左はネガティブコントロールで、右が本命分子を投与したマウスの脳となります。右の縦軸は、赤いほど蛍光強度が強いことを示しています。

右の図は中心部にかけて黄色や赤色になっていることが見て分かると思います。一方、左のネガティブコントロールでは青や紫色を示しており、比較しますと蛍光強度の差は明らかです。このことにより、今回われわれが開発に成功した VHH 抗体が脳移行性能を持っていることが明らかとなりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

こちらのスライドは、抗体医薬品に VHH 抗体を修飾して、脳内への移行性を評価したデータとなります。

現在、弊社が多く開発品に用いている IgG 抗体としての J-Brain Cargo は、抗体薬品に応用するにはどちらかというとな向きなデザインとなっております。抗体医薬以外にも、IgG 型より VHH 抗体型のほうが相性がよいモダリティがいくつかあります。そこで、さまざまな候補分子を開発できるよう、VHH 抗体の開発を進めてまいりました。

左のデータは、ヒト TfR ノックインマウスを使用した試験で、上のグラフの縦軸は脳内濃度を表しています。未修飾の抗体では脳内にほとんど検出されず、下の小脳の免疫染色ではほとんど染色像が確認できません。一方、VHH 修飾抗体は 20 倍以上脳内濃度が高く、かつ免疫染色では神経細胞であるプルキンエ細胞や、アストロサイトのエンドフット等、染まっていることが認められました。

右の図は、カニクイザルを用いた試験結果となります。縦軸は同様に未修飾抗体と VHH 修飾抗体の脳内濃度を表しており、大脳皮質、小脳、海馬等、全ての部位において VHH 修飾抗体が約 30 倍高い脳内濃度を示しております。

以上のことより、既存の J-Brain Cargo の改良や、新たな VHH 抗体の開発に成功したことで、より多くの中枢神経疾患に対する候補品を開発できるようになりました。

サポート

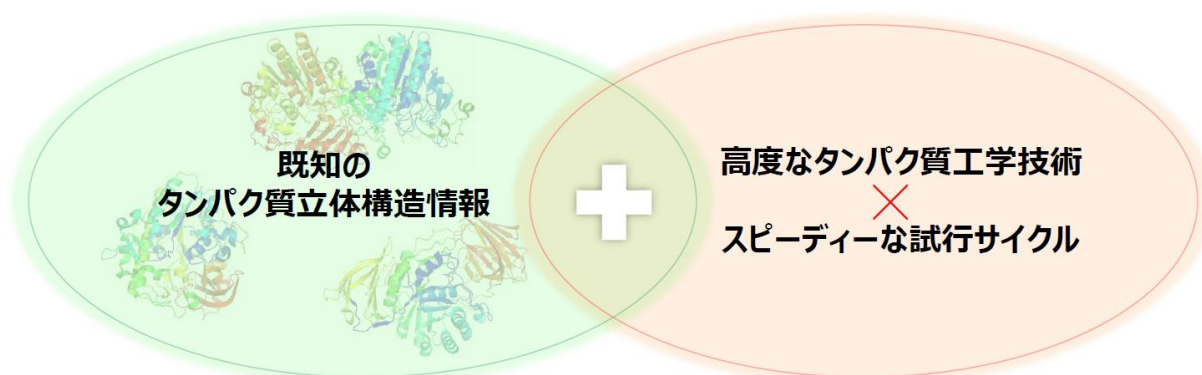
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

菅野：研究本部の菅野でございます。これからお話しするのは、現在弊社で主に取り組んでいるライソゾーム酵素の内容が中心となりますが、そのノウハウは決してライソゾーム酵素だけにとどまるものではなく、ほかのタンパク質にも十分適用可能な技術であることを踏まえて聞いていただけますと幸いです。



分子構造が複雑な候補品でも タンパク質工学を駆使して、開発の障壁となる課題克服をめざす

R&D Meeting 49



タンパク質を種々の手法で改変することにより
発現量や安定性といった課題を克服

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

現在、われわれが取り組んでいる開発候補品の多くは抗体と酵素の融合タンパク質になります。そのため、酵素単体と比較するとその分子構造は複雑であり、発現量や分子自体の安定性において異なる挙動を示すことから、開発の障壁となることがあります。

そういった場合に、今回その詳細はお話しできませんが、既に明らかとなっているタンパク質立体構造情報がある場合には、弊社独自の高度なタンパク質工学技術を駆使し、改変体の候補を絞り込みます。また、構造情報がない場合でも、近年急速に発展してきたタンパク質立体構造予測を用いることで、同様のことが可能と言えます。

また、そのタンパク質工学とは、進化工学的な手法であったり、イン・シリコ(in silico)といった分子シミュレーションを用いたものであったり、ランダムミュレーションを用いるなど多岐にわたりますが、その都度必要な手法を選択する技術も弊社には備わっております。

そうして得られた改変体に対して、その改変体が適しているのかを評価する、いわゆる答え合わせが速やかに実行できる試行サイクルができあがっている弊社だからこそ、この技術を最大限生かし、課題を克服することができております。

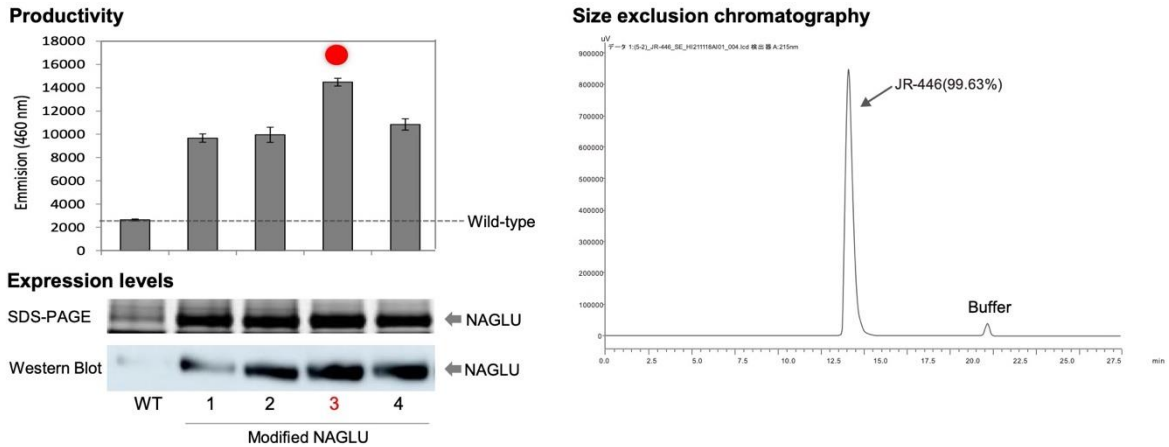
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



背景:

- NAGLU酵素の発現レベルは極めて低く、MPS IIIB型のERT製剤開発の大きな課題



改変型NAGLU#3では商業利用可能な高い発現レベルを達成

JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

それでは、実際に改変に成功した事例のご紹介に移ります。

本スライドは、既に JR-446 として開発が進められているライソゾーム酵素、NAGLU のデータです。この酵素を開発する上での課題は、酵素単体でも CHO 細胞を用いて発現させることが非常に難しく、他社では CHO 細胞以外の細胞を用いた発現系の検討が進められております。

左側に示しておりますのが、上から、培養上清中の活性測定値をバーで表示した図、酵素の発現レベルをバンドで評価できる SDS-PAGE、また、目的のバンドのみを特異的に検出し定量的に見ることが可能な Western Blot の結果になります。

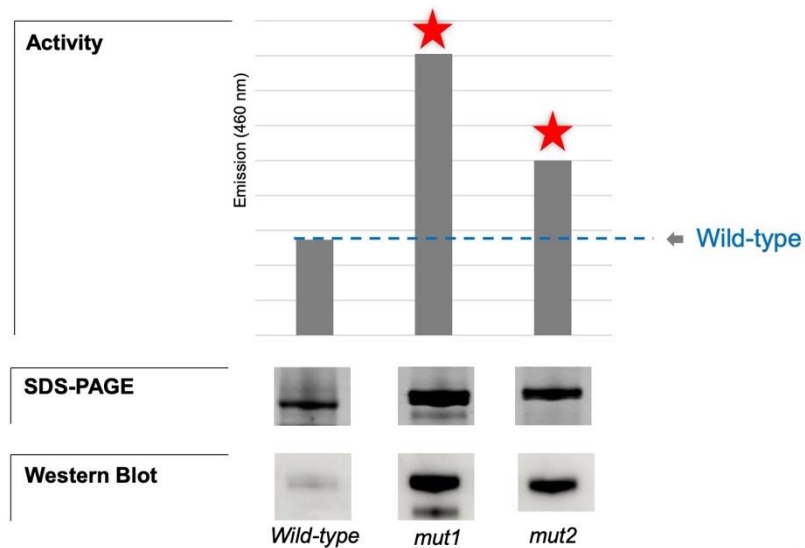
見ていただくと分かる通り、野生型では活性が低くバンドがほとんど見えないため、発現していないことがわかります。しかしながら、弊社のタンパク質工学を適用した改変体 1、2、3、4、全てにおいて数倍の活性が示され、目的のバンドもしっかり確認することができました。

この中で最も優れていた改変体 3 に J-Brain Cargo を適用したところ、その高い発現量は維持されたまま、右側に示しております Size exclusion chromatography による解析では、分子の安定性においても全く問題のないことが確認されました。

JR-446 は、最終的には野生型と比較して 100 倍以上となる非常に高い発現量を示し、十分に商業利用可能な発現レベルに到達しておりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



JCR Internal Data

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

それでは、続いての例です。こちらはまだ名前は公表できませんが、先ほどの例と同様に発現量が低いライソゾーム酵素です。この酵素 Y にも、弊社のタンパク質工学を適用し、野生型と比較して発現量を数倍に向上させることに成功しました。

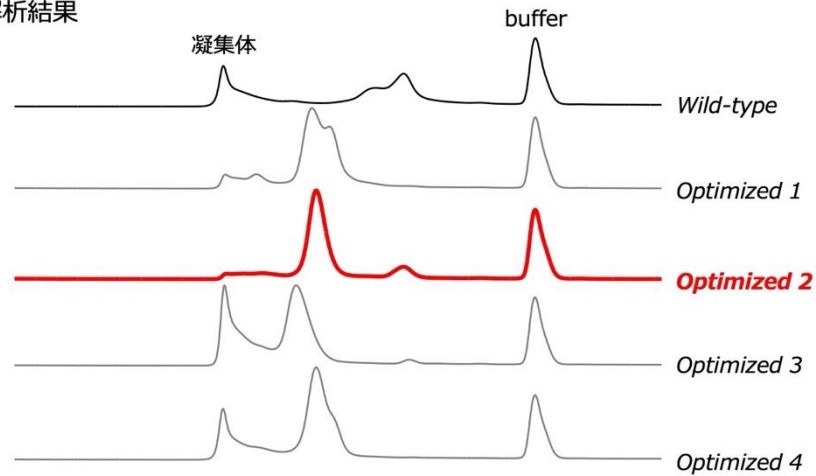
結果はこのスライドに示しておりますように、野生型に比べ改変体 1、改変体 2 は SDS-PAGE や Western Blot でバンドが濃くなっており、発現量が向上していることが分かります。さらに、その培養上清の活性もバンド強度と同様に数倍に上昇しておりました。つまり、活性を維持したまま発現量の向上を達成できたことになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

不安定な分子形態を安定化

Size exclusion chromatography
解析結果



JCR Internal Data

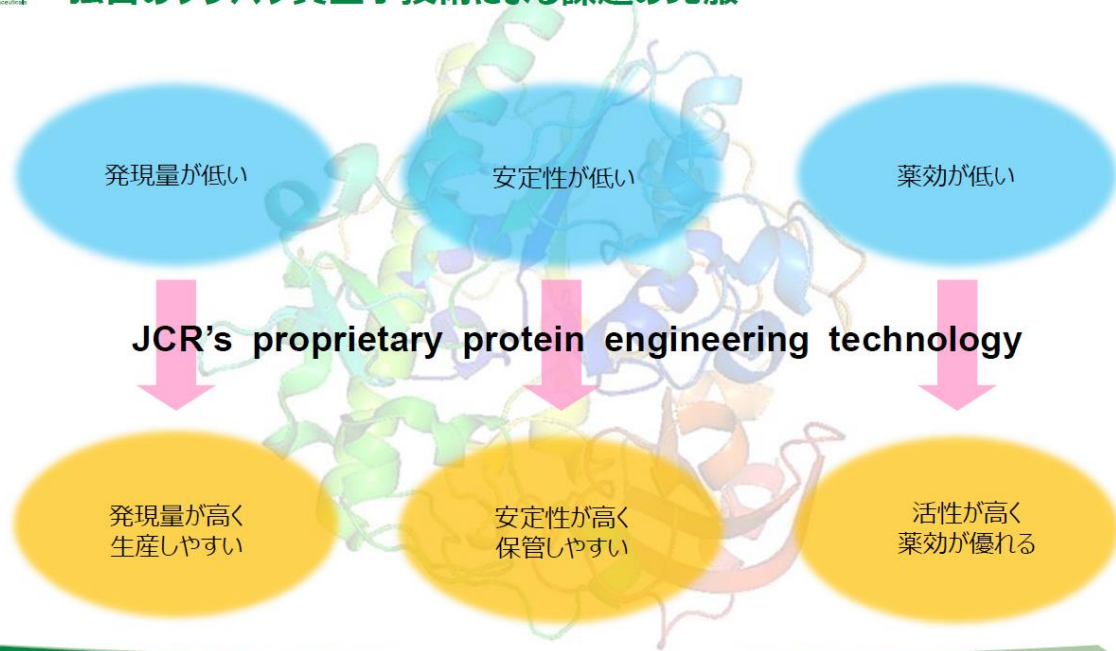
Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

しかし、この酵素は安定性にも非常に問題があり、J-Brain Cargo と融合させると大半が凝集体となっていました。こちらは Size exclusion chromatography の結果で、野生型では目的産物のピークが非常に小さく、凝集体とバッファ由来のピークだけが目立ちます。

先ほどの発現量を向上した手法に、さらに安定性を向上させる改変を加えた結果、改変体 1、2、3、4 では目的産物のピークが増大しました。この中でも特に業種体が少なく、目的産物がきれいなピークとして検出された改変体 2 を候補品として、現在、評価を進めております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

今回ご紹介したのは、現在弊社で研究開発を進めている 17 種類のライソゾーム酵素のうちの 2 種類についてですが、ほかにも同様の課題がある酵素は存在しています。しかし、何度も申し上げますとおり、独自のタンパク質工学技術により改変体を作成し、その改変体を速やかに評価することが実施可能なサイクルが弊社には備わっています。

その結果、上に示しておりますような課題を、下に示しておりますように商業利用可能なレベルまで克服した分子が次々に出てきております。

弊社独自のタンパク質工学技術は、ライソゾーム酵素だけにとどまるものではありません。既にライソゾーム酵素以外のタンパク質に対してもその技術を適用し、研究開発を進めております。

最後になりますが、タンパク質工学技術のみでは、現在の豊富なパイプラインにはなり得ません。改変体を作成し、さまざまな評価を実施する、そういったトライアル&エラーの繰り返しを素早く回す研究開発体制が整っている弊社だからこそ、本技術を最大限に活用することができております。

私の発表は以上です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

**Protein Engineering
(タンパク質工学)**

**Applicability to
various modalities
(多様なモダリティへの応用)**



**Antibody Engineering
(抗体工学)**

**Combination with
Cutting Edge Technologies
(最先端技術との組合せ)**

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

菌田：今、2人の研究者から発表しましたように、われわれのタンパク質工学、抗体工学のところで長年蓄積してきたものが、ようやくここにきて開発品に結びついていることかと思っております。

このタンパク質工学のところ、われわれずっとここをメインにやってきて、ここが一番のスペシャリティがあるところですので一番自信があるのですが、これは先ほど紹介したほかのモダリティの場合でも同じように、このノウハウというか技術が必要だと思っています。

ほかのモダリティであっても、それをデリバリーする分子はわれわれの場合タンパクを使いますので、そこを最適化していくこと、それをチューンアップしていくこと、そして、ほかのモダリティと合わせた後に一つの開発品としてそれを最適化していく。ただ単に結びつけるわけではなくて、さらに深掘りしていく、そういったスキームができるのは良い医薬品を開発していく上では必須のことではないかと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

標的組織へのデリバリー技術



Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

われわれの J-Brain Cargo、これは脳に薬剤を届けることができますし、使い方によっては筋肉に薬剤を届けることができます。

われわれはライソゾーム病をやっていますし、多くの希少疾患をターゲットとしていますが、頭と筋肉以外にも症状の出る疾患はたくさんあります。そういったところにいかに薬を届けるか、これは多くのモダリティにとってとても重要です。モダリティはいろいろありますが、おそらくどれにとってもキーになるのがデリバリーだと思いますので、このデリバリー技術をさらに極めていきたいと思っています。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

標的組織へのデリバリー技術

幅広いモダリティへの応用

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

そして、それを用いて、われわれ自身でも幅広いモダリティへの活用を示していきたい、そして、最終的にいろんなパートナーさんと組む、そうなると思い、それを示していくと、どんなモダリティでも使えることを示していく、これは非常に大切なことかなと思っています。

標的組織へのデリバリー技術

幅広いモダリティへの応用

**バイオ医薬品の
研究開発における
豊富な知見**

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

さらには、それにもう一つのピースをはめると、これはバイオ医薬品の研究開発におけるノウハウになるかと思います。ここでいうノウハウとは、CMC (Chemistry Manufacturing and Control)

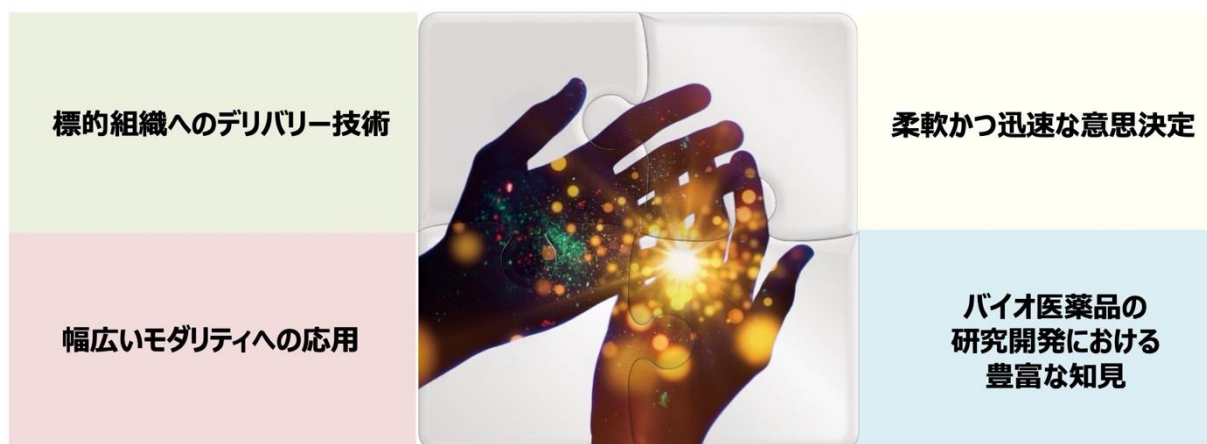
サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com

のところのものづくり、これはわれわれの場合非常に複雑な分子をつくりますので、そこに関する知見ですとか経験、ノウハウです。

もう一つは、皆さんご存じかもしれませんが、今、実験用のサルの需要が非常にひっ迫していて、サルの試験をしたくてもすぐにできない状況があります。これは医薬品開発にとっては結構致命的で、サルの試験をして次のステップに行く、われわれの場合は特に BBB を通過するのもしないのか、ある組織にターゲットするのもしないのか、これは種差の問題もありますので、サルの試験を避けて通れません。

このサルの試験を迅速に実施するために、われわれは数年前から新日本科学さんと業務提携を締結してやっておりますが、今回そのパイプをより太くして、早期にサルでのバリデート、サルでの PoC が取れる体制を敷いております。ここら辺もノウハウの一つだと捉えております。



そして最後のピース、これがわれわれのような R&D、開発には非常に重要かと思っておりますが、柔軟でかつ迅速に意思決定できることです。われわれは 20 年前から比べて社員数が約 4 倍になりました。ただ幸いなことに、この柔軟な意思決定、迅速な意思決定スキームは 20 年前から守られています。今後もこのスキーム、意思決定のスピードは維持したいですし、サイエンティフィックにロジカルに意思決定していくことは変わらないと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Multi-Modality Innovator

Copyright © 2022 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

このピースがうまくまとまったときに、われわれはいろいろなモダリティで組織ターゲティングできる薬をたくさん開発できるだろうと思っています。

われわれが最後まで走れるのは、おそらく希少疾患の領域です。冒頭に芦田が申しましたように、希少疾患の領域は自分たちでコントロールして、自分たちで最後まで患者さんに届けることができるだろうと思っています。

それ以外の疾患には、われわれの技術、ノウハウ、そういったものを使って、第三者と、パートナーと一緒にノンレアの領域に関しても、これからは創薬に取り組んでいきたいと思っています。

ご清聴ありがとうございました。

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptasia.com

質疑応答

司会 [M]：それでは、これより質疑応答に移ります。

本日は限られた時間となりますので、本説明会に関する質問のみとさせていただきます。あらかじめご了承ください。

ご質問の順番がきましたら私より指名させていただきますので、ミュートを解除の上、ご質問をお願いいたします。なお、ご質問は一問一答形式にて、日本語で一人様1回につき2問までとさせていただきますが、何回挙手をいただいても結構ですので、よろしくお願いいたします。

それでは、質疑応答を開始いたします。

はじめに、シティグループ証券の山口様、お願いいたします。

山口 [Q]：山口です。今日はありがとうございます。二つお願いします。

一つ目に、新しいモダリティとしてVHH、重鎖の抗体のご紹介がありました。お話を聞いていると非常に良いモダリティだなという印象を受けました。現在の御社のJBC (J-Brain Cargo) をこのVHHにどこかで全面的にスイッチするお考えなのか、またはこのVHHで、既に発売されたものもう1回VHHでやり直すという話になるのか、VHHの医療的な価値というか、技術的な価値をどう生かすのかを教えてくださいませんか。これが一つ目です。

藺田 [A]：藺田です。お答えいたします。

今、VHHは非常に良いものを採ってきておりますが、このVHHでよいモダリティと、今IgGベースでJR-141やJR-171で使っているものがよいものに分けることができますので、ケースバイケースといいますか、ものに依って使い分けることを考えています。ですので、全てVHHに切り替えることは考えておりません。

山口 [Q]：VHHとIgGで、どちらがどうこうというのは、これからものによってよいものをピックアップしていくことになるのですね。

藺田 [A]：おっしゃるとおりです。ものによってよりけりですし、どちらがよいのだという答えには開発品ごとに最適化した後でないとなかなかお答えしにくいです。ただ、一般的な答えで言うと脳移行性はほぼ同等ですというお答えになります。

山口 [Q]：分かりました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



二つ目はできればシュミットさんにお答えいただければと思うのですが、開発品が続々と開発が進んでいく中で、日本においては開発が早期化できる仕組みがありますが、海外ではフェーズ2の後3をやっていくのは当然、必要があって、ちょっと海外のほうの開発にどうしても時間がかかる部分があります。今後、アメリカでの開発が増えていく中で、できればこの開発時間の短縮ができる患者様にもベネフィットがあると思うのですが、これについては、今後の開発についても何かアイデアがありましたら教えていただけますでしょうか。

シュミット [A]*：ご質問ありがとうございます。

まさにそのとおりであります。非常に臨床試験を早い段階で日本では開始できると、そして、開発を加速できる点に関してはとても感銘を受けております。希少疾患に関しましては、われわれは単一の国に依存することはできません。ですので、やはり地域を拡大していく必要があります。患者ベースを拡大していく必要があります。

時には早期開発に関しても、日本でではなく例えばMPS IIIA型は、非常に患者数が日本では少ないですので、海外に出て全ての必要な患者さんに参加してもらって、また、データのコントロール、そしてその登録の加速化を図ることができます。こういった開発に関しては日本の国外で始めて、そしてフェーズ3は日本も含めるかたちになります。

また、今後の戦略ですが、開発の加速に関しましては、並行で品目によっては開発を進めることも考えております。事例としまして、MPS IIIAとB型は、遺伝系で区別するのは非常に簡単ではありますが、症状で区別するのはとても難しいです。ですので、フェーズ3試験をMPS IIIA型、B型を並行して実施することによって、開発、またサイトの立上げ、患者の登録を加速させることができると思います。今後はやはり実現可能なかたちで開発の加速を図ってまいりたいと思います。

司会 [M]：山口様、ありがとうございます。

それでは、続いてのご質問、大和証券の橋口様、お願いいたします。

橋口 [Q]：大和証券、橋口です。よろしくをお願いいたします。

一つ目の質問は、他社に対しての差別化について、もう少し理解させていただければと思います。今日は抗体への応用についていくつかご紹介いただきましたが、ジェネンテック社も既に抗体に似たような技術を応用して、臨床試験に入っているものがあるかと思います。今日、さまざまご紹介いただいた件が積み重なっていくことによって、全体としてはより多くのものをより早く御社は開発できると理解したのですが、今日ご紹介いただいたものの中で特に決定的な差別化点となり得るとお考えの点がもしあれば、ポイントを一つ二つ挙げていただけるとありがたいなと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



藺田 [A]：藺田からお答えします。

今のお答え、なかなか難しい質問で、一言でお答えできないなと思いながら聞いておったのですが、挙げるとすれば、お話の中でも話しましたように、チューニングできるところかなと思います。例えば、BBB 移行するバインダーを何かにくっつける、これは多分誰でもできるのだと思います。ただ、そのバインダーをどうすればアフィニティがどうなるのか、血中半減期に合わせてどうするのだとか、そういったものに合わせてチューニングしていくのは、そんなに簡単にできるものではないだろうと思います。バインダー側をエンシュアリングできるものにしておかないと、なかなか対応はできません。

ですので、やってみるところにおいてはどこでもできるよねと言われれば、確かにイエスですが、それをチューンアップしてベストな品目に近づけていく、ここの辺りが差別化ポイントになるだろうと、ただ、この差別化ポイントはなかなか明確にこれだということを示すのも難しいところではあり、時間が経てばその辺りの差別化というか、違いが見えてくるのではなかろうかと思っております。

橋口 [Q]：ありがとうございます。

二つ目の質問が、武田との提携についての考え方をもう少しシェアいただいて、今後の提携戦略についての考え方について理解を深めさせていただければと思います。25 ページでご説明いただいた考え方ですと、基本的に自社開発を進めていくのは LSD に対する ERT だけだというように見えます。つまり、今後についてはよりアーリーの段階から他社との提携が中心になっていくと理解したのですが、それでいいのでしょうか。

この遺伝子治療については技術相補的な協業と書いていらっしゃると思いますが、武田に対してどういうことを期待してパートナーに選ばれたのか、武田とこのタイミングで提携したことによって御社が得られるメリットについてご説明いただけませんかでしょうか。

藺田 [M]：マティアスさんからお答えしたいと思います。マティアスさん、お願いします。

シュミット [A]*：ありがとうございます。ご質問感謝します。

このパートナーシップは、やはりこのフィールドで自信のあるパートナーが必要でありました。MPS II 型に関しては明確なパートナーであったということです。今現在のマーケットとして、これは日本以外の地域で MPS のメディケーションの承認といったときに、患者さんへのアクセスにしても、またその制限についても、ERT の制約などについても、やはり 15 年間のこれからの開発を鑑みまして JCR にとって最もふさわしいパートナーは武田であるという考え方です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



今までのところ、武田は素晴らしいパートナーでいてくれております。フェーズ3の臨床試験への責任、そして、それに関しましては私たちに大変素晴らしいアドバイスをくださいましたし、また、支配的な立場ではなく、私たちの意思決定をサポートするかたちでいてくれたということです。そして彼らの経験、何年にもわたりますイデュルスルファージェのマーケティングに関しましての経験においても、やはり JCR にとってはふさわしいパートナーであること、そして、武田がベストカンパニーであることが言えます。イデュルスルファージェからイズカーゴ、もちろん日本以外で承認が取れば、それを迅速に進めていくことができるパートナーであるということです。

将来のパートナーシップのストラテジーということですが、私たちが見ているのはやはり試験とそして臨床試験の経験、そして、リソース、私たちが持っていない部分をサポートしてくれるところをこれから探していくことになります。

これでお答えになったでしょうか。

橋口 [Q]：ありがとうございます。研究開発段階において、武田に期待しているものはありますか。武田薬品は、遺伝子治療はもちろん全くやっていないことはないと思うのですが、業界の中で特別遺伝子治療についてのケイパビリティが強いとはあまり認識していなかったのですが、いかがでしょうか。

シュミット [A]*：武田ですが、非常に積極的に投資しております。遺伝子治療の新しい技術に対して投資しております。非常に素晴らしいポートフォリオを、遺伝子治療において、また、技術において、そして、製造に関しても非常にしっかりとした能力を持っております。シャイアーの買収を通してそのような能力を得ています。ですので、遺伝子治療が、LSD の領域においては次の革新的なかたちになると考えておりますので、武田が最も BBB（血液脳関門）技術の上でも先端的な会社であると思います。

遺伝子治療ですが、BBB を通過させるトランスジーンを全てカバーするわけではありません。アデノウイルス関連のベクターを利用しておりますので、BBB 通過性、また、移行性の上では制約があります。ですので、武田は遺伝子治療に対して非常に積極的な投資をしておりますので、この技術に関して提携関係を組むのは非常に良いことだと考えております。

橋口 [M]：ありがとうございました。

司会 [M]：橋口様、ありがとうございました。

それでは、続いてのご質問、クレディ・スイス証券の酒井様、お願いいたします。

酒井 [Q]：クレディ・スイスの酒井です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



非常に基本的な質問に立ち返ってしまうかもしれませんが、今回ご紹介いくついただいた新しい技術、改変という中で、基本的には J-Brain Cargo、これはトランスフェリン受容体を介して BBB を通過するという、このプリンシプルは変わっていないと思うのですね。

ここに関する今回のご説明の中で、改良、最適化というお話があり、この点についてもう少し具体的に J-Brain Cargo の何が改良されているのか、きたのかということ、基本的なことに立ち返ると申し上げたのはその点なのです。抗体をくっつける、先ほど VHH 抗体という話が出てきて、これについては理解できましたが、ここの J-Brain Cargo との抗体の間のつなぎ役というのですか、ここの部分をどう私たちは理解すればいいのか、この点を教えていただけますか。

藺田 [A]：藺田です。お答えいたします。

まず、TfR を使っているのかというご質問に関しては、イエス&ノーというお答えになります。今日お示したデータは基本的にトランスフェリン受容体を介したデリバリーシステムですが、われわれは ArmaGen と一緒になったことで、インスリン受容体に対しての知財というか、ノウハウも持っております。もともとこの ArmaGen を創設した Dr.Pardridge、彼はこの BBB の領域で 50 年以上研究している方で、非常に深いノウハウや知見を持っています。彼とは定期的にいろいろな話をしていの中で、TfR ではないターゲットに関しても、今いろいろとトライしているのが現実のところ。なので、現在は基本的には TfR がメインストリームですが、それ以外のものもやっているということ。です。

VHH の質問と IgG のつなぎと言われた、このつなぎがリンカーのことなのか、こういったストラテジーで変えていくのかと、どちらの意味なのかを教えてくださいたいのですが、どちらでしたしょうか。

酒井 [M]：後者のほうです。

藺田 [A]：であれば、最初の山口さんのご質問に近いかなと思うのですが、基本的にはものによりけりになるかと思えます。VHH に合っているモダリティはそれを使いますし、そうでないものは IgG を使います。IgG を使うメリットというかアドバンテージとしては、既にわれわれは JR-141 と JR-171 で、安全性なり、薬効なり、そういったものを確認できたもの、それをいろいろなほかの薬剤に展開していけるということですので、ある程度、人でバリデートできていることが言えるかなと思えます。

VHH に関しても、バリデートできている情報を十二分に生かせるような設計にはしていますので、そこで特段懸念点はないですが、やはりものとしては別物になりますので、ファーストチャレ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ンジのときには今使っている IgG のものとは違った目線で、少し注意深く見ていく必要があるかな
とっております。

酒井 [Q]：フォローアップでもう一つだけ、今、リンカーのお話が出てきましたが、リンカーは既
に確立されているものをお持ちなのですね。

藺田 [A]：お答えします。

リンカーに関しては、これももの次第ということがございます。例えば核酸医薬と結合する際に、
ペプチドリンカーではなくて何かしらケミカルリンカーがよいという話になれば、われわれはそこ
はあまり強くないというか専門ではないので、核酸医薬と一緒にコラボレーションする話になつた
ら、そこと一緒にやっていくことになります。アミノ酸リンカーであれば、われわれは自由自在に
そこは改変してつくることができますので、そこはお手のものというか、確立できていると言っ
ていいかと思えます。

酒井 [M]：分かりました。どうもありがとうございます。

司会 [M]：酒井様、ありがとうございました。

続きまして、モルガン・スタンレー-MUFG 証券の村岡様、お願いいたします。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレー、村岡です。ご指名いただきありがとうございます
です。

私からは、サイエンスというよりは組織マネジメントの話になるかもしれませんが、今日のお話
を聞いていても御社のプロテインメニューというか、J-Brain Cargo というか、この辺の技術、そ
して、オプティマイゼーションの総合力、素晴らしいなと思えます。確か、今御社の R&D は、直
近の有報だと 140 人ぐらいの人員だと思うのですが、これはどのくらいまで今後増やしていくこ
とになるのかが、一つです。

そして、これだけ優秀なサイエンティフィックチームは、外の僕らから見ると、この人たちが外に
出ていってしまったらもったいないので、優秀な人材をきちんとつなぎとめられるような策は、ど
ういうのを打っていらっしゃるのか、その辺りを教えてください。

藺田 [A]：藺田からお答えいたします。

まず、研究開発、研究本部、研究所で研究業務に携わっている人数は、今 200 人を超えておりま
す。全体的な人数としては 270 人おりますので、かなり村岡さんが思われているよりも増えてい
るかなと思えます。これは、何人まで増やすのかは、最近、研究所を一つサイトを増やして今、2

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



サイトで運営しています。1 サイトが創薬を専門にするところ、もう1 サイトが CMC 部門ということによっております。

CMC はどうしても人手と時間がかかりますので、今の開発品をこなしていこうと思うとそれに見合った人を入れなくてはならないということで、ここを増やしています。もう一つ、創薬部門に関しては、これは頭数をそろえればどうにかなるものではないと私は思っています。いかに良い発想をして、それを薬に結びつけられるような創薬的なサイエンスに持っていけるかと、ここは考え方、やり方のほうが多分に影響してきますので、人数だけでは語れないところがあるかなと思っております。あまり、なのでここから倍々ゲームで増やすかという、全くそんなつもりはございません。

あと、優秀な人材をどう引き止めるのかというご質問ですが、これは面白い研究ができるようにしておく、と、この一言に尽きるかなと思っております。本人がやる気を持って、自分の研究だと思って取り組める、そういった環境を今つくっていると思いますし、それを今後も継続したいです。研究者にとってみれば、私も昔研究をしていたので分かるのですが、やはり経営層が今の研究を理解している、それをこう使うのだということを明確に社内で伝える、これがとても重要だと思っていますので、そういったメッセージの発信も引き続きやっていきたいと思っております。

村岡 [Q]：ありがとうございます。

もう1 問だけ手短かに、酵素の改変技術の話、JR-446 や酵素 Y など、今日後半でいただいた話で、生産性が飛躍的に上がるのは素晴らしいなと思ったのですが、これは安全性というか、抗原性ということでもいいのですか。人に投与したときにアレルギーとか、そういう反応が起きたら洒落にならないのですが、その辺りは投与しないと分からない話かもしれないのですが、どうマネージして、もしくはどういうふうの問題ないと考えていらっしゃるのかを教えてください。

藺田 [A]：また藺田からお答えいたします。

抗原性に関しては、おっしゃるとおり問題のある可能性はあります。ただ、ライソゾーム病におきましては、基本的に酵素がない方、もしくは変異が入っている方が投与対象になりますので、そもそも酵素補充療法自体が抗原性のリスクをはらんだ治療になります。

この変異を入れたもの、もしくは酵素を改変したものがそのリスクをさらに上回って、治療しないところまでのリスクにいくのかは、これは限りなくノーに近いだろうと考えていますし、今の技術では人に打つまで分からないのは確かなのですが、かなりの確度でイン・シリコ、もしくは T セル

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



アッセイなどを用いて、抗原性の予測ができます。そういったものでリスクを最大限減らしたもので先に進むという戦略をとっております。

村岡 [M]：分かりました。ありがとうございます。以上です。

司会 [M]：終了時刻となりましたので、これにて質疑応答を終了させていただきます。

本日はご参加いただきまして、誠にありがとうございました。

[了]

脚注

1. 音声が不明瞭な箇所に付いては[音声不明瞭]と記載
2. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す
3. 本トランスクリプトは企業の同時通訳音源を書き起こした内容を含む
4. *は企業の同時通訳の書き起こしを示す

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

