



JCR ファーマ株式会社

2021年3月期第2四半期決算説明会（プレゼンテーション）

2020年11月2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]	決算説明会
[イベント名]	2021 年 3 月期第 2 四半期決算説明会（プレゼンテーション）
[決算期]	2020 年度 第 2 四半期
[日程]	2020 年 11 月 2 日
[ページ数]	38
[時間]	13:00 – 13:34 (合計：34 分、登壇：34 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]	3 名
	代表取締役会長兼社長 芦田 信 (以下、芦田)
	上席執行役員 管理本部担当 管理本部長 葉口 明宏 (以下、葉口)
	執行役員 開発本部長 谷澤 和紀 (以下、谷澤)

登壇

芦田：JCR ファーマ株式会社の芦田信でございます。本日は JCR ファーマ、2021 年 3 月期第 2 四半期の決算説明会の動画をご覧いただき、誠にありがとうございます。投資家の皆様におかれましては、平素より当社への格別のご理解とご支援を賜り、誠にありがとうございます。

本日の説明会では、2021 年 3 月期第 2 四半期累計の決算概要、研究開発の状況説明について、後ほど各担当者からご説明をいたします。私からはじめに、ライソゾーム治療薬に関するライセンス契約についてお話をいたします。

今年 5 月に開催いたしました決算説明会におきまして、上期中に契約できる見込みであると申し上げましたが、コロナ禍において、対面での交渉を行うことが困難になったため、われわれが当初想定いたしましたよりも交渉が進捗いたしませんでした。

また、後ほどお話いたしますが、アストラゼネカ社との新型コロナワクチン原液の国内製造に関する協議を同じ時期に行うことになり、関連する人員がその対応に当たったことなどもあり、9 月末までの契約締結には至りませんでした。

このことにより、業績予想を修正させていただき、株主、投資家の皆様へご心配をおかけしたことにつきまして、深くお詫び申し上げます。

さて、研究開発においては、JR-141、JR-171 などの新薬開発はスケジュールどおりに進捗しております。JR-141 については、9 月末に日本での製造販売承認申請を行いました。ブラジルでも本年中の製造販売承認申請に向け、確実に進捗しております。また、グローバルでの臨床第 3 相試験開始も目前に迫っております。JR-171 については、グローバルでの臨床 1/2 相試験が 7 月に日本で治験届が受理され、10 月にはブラジルでも治験届が受理されました。この後、アメリカを含め、臨床試験を進めてまいります。

これら新薬開発は、極めて順調に進捗しておりますので、ライソゾーム治療薬に関するライセンス契約は、今期中には契約が締結できると考えております。

次に、アストラゼネカ社との新型コロナウイルスワクチンの原液の国内製造に関する件についてお話いたします。

すでにお知らせをいたしましたとおり、アストラゼネカ社が開発中のアデノウイルスベクターを用いた COVID-19 に対するワクチンについて、日本国内における原液製造に関し、当社が製造受託することについて協議しております。

このワクチン原液製造については、当社が有しているバイオ医薬品製造技術、遺伝子治療技術を高く評価していただいたものと考えており、これらの技術を活用して、1日も早くこのワクチンを日本国内に安定供給できるよう、全社を挙げて、鋭意、取り組んでおり、正式に決定した際には、速やかに原液の生産を開始いたします。

また、このワクチンを供給するため、医薬品の流通を安定的に支える社会インフラ企業であるメディopalホールディングスにも事業参画していただくこととなります。新型コロナウイルスの影響による経済活動は回復に向けて動いておりますが、感染拡大の脅威ははまだ解決されていません。早期収束と人々の健康に貢献できるよう取り組んでまいります。

この上期は、新型コロナウイルスの影響により、ライセンス契約がずれこんだり、ワクチンの原液製造の協議を行うなど、当初予想していなかった事象が発生しましたが、現在開発中のライソゾーム治療薬を含め、すべての研究開発は順調に推移しており、また将来に向けての遺伝子治療など、開発をさらに進めるために研究体制の充実を図っています。また、将来新薬の商業生産を担う製造設備の増強についても検討を進めております。今後とも、投資家の皆様のご理解とご支援を賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

第2四半期
実績
(2021年3月期)

 第2四半期公表予想を
売上高、各利益ともに下回る結果

(単位：百万円)

	公表予想値 (2020/5/12)	第2四半期 実績	差異
売上高	14,400	10,951	△3,449 (△24.0%)
営業利益	3,600	1,307	△2,293 (△63.7%)
経常利益	3,600	1,351	△2,249 (△62.5%)
親会社株主に帰属 する四半期純利益	2,900	1,227	△1,673 (△57.7%)

- グロウジェクト®およびテムセル®HS注など医薬品売上は当初予想比増収となったが、新型コロナウイルス感染症の影響で対面交渉が困難な状況になったことなどにより、第2四半期に見込んでいた契約金収入が第3四半期以降に繰り越されたことから、売上高は当初予想比で減収となった。
- 業務の効率化を推進したことなどにより、研究開発費を含む販売及び一般管理費は当初予想比減少したが、売上高減収の影響により営業利益・経常利益・四半期純利益のいずれも当初予想を下回った。

葉口：管理本部の葉口でございます。2021年3月期第2四半期の決算概要につきましてご報告申し上げます。まず、当初予想との比較をご覧ください。

売上高は、当初予想に比べて24%減少いたしました。その結果、109億5,000万円を計上いたしております。これは、グロウジェクトやテムセルなどの医薬品の売上高は当初予想比で増収となりましたが、新型コロナウイルス感染症の影響で対面交渉が困難となったことなどにより、第2四半期に見込んでおりました契約金収入が第3四半期以降に繰り越されたことが主な要因でございます。

利益面におきましては、業務の効率化を推進したことなどにより、研究開発費を含む販売費及び一般管理費は予想に比べて減少いたしました。売上高減収の影響により、営業利益、経常利益、四半期純利益のいずれも当初予想を下回る結果となりました。

なおJR-141、ハンター症候群治療薬をはじめとするライソゾーム病治療薬の研究開発は順調に進捗いたしております。導出契約につきましても、当期中の合意が見込まれておりますため、通期の業績予想につきましては変更ございません。

(単位：百万円)

連結	2020年3月期 4-9月	2021年3月期4-9月 A		2021年3月期	
			前年同期比	予想 B	対予想進捗率 A/B
売上高	11,236	10,951	△2.5%	27,200	40.3%
売上原価	3,173	3,513	10.7%	6,800	51.7%
売上総利益	8,063	7,438	△7.8%	20,400	36.5%
販売・一般管理費	3,809	3,723	△2.3%	8,000	46.5%
研究開発費	3,255	2,407	△26.0%	6,400	37.6%
営業利益	998	1,307	31.0%	6,000	21.8%
経常利益	981	1,351	37.7%	6,000	22.5%
親会社株主に帰属する 四半期 / 当期純利益	922	1,227	33.0%	4,800	25.6%

【ご参考】

共同開発先による負担控除前の 研究開発費	3,539	2,607	△26.3%	7,600	34.3%
-------------------------	-------	--------------	---------------	-------	-------

次に、前期との比較をご覧ください。このページに、中央から左に当第2四半期の数値と前期比を、右に通期予想に対する進捗を表示いたしております。

売上高は、当初予想比では24%の減収となりましたが、前期比では2.5%の減収に留まっております。契約金収入が減少したことなどにより、売上原価率は3.5ポイント上昇して、32.1%となり、売上総利益は、前年に比べて7.8%減少して、74億円となりました。

一方、販売・一般管理費は、新型コロナウイルス感染症への対応を含めて、業務の効率化に取り組みました結果、2.3%減少して、37億円。研究開発費は、前期におきましては、ArmaGen社への支払いを計上いたしておりましたため、当期においては、前期比26%減少して、24億円という結果でございます。

以上、売上高は減収となりましたが、営業利益、経常利益、四半期純利益のいずれも30%以上の増益を確保することができました。通期の予想につきましては、先ほど申し上げましたとおり、当初の予想に変更はございません。



売上高内訳（連結）

（単位：百万円）

品目	2020年3月期4-9月		2021年3月期4-9月 A			2021年3月期	
		構成比		構成比	前年同期比	予想 B	対予想進捗率 A/B
グロウジェクト®	6,235	55.5%	6,538	59.7%	4.9%	13,270	49.3%
腎性貧血治療薬	2,272	20.3%	3,390	31.0%	49.2%	6,540	51.8%
エポエチンアルファ BS 注「JCR」	2,272	20.3%	1,696	15.5%	△25.4%	3,350	50.6%
ダルベポエチンアルファ BS 注「JCR」	—	—	1,694	15.5%	—	3,190	53.1%
テムセル® HS 注	1,527	13.6%	784	7.2%	△48.6%	2,110	37.2%
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注「JCR」	123	1.1%	220	2.0%	79.1%	1,060	20.8%
その他製商品	74	0.6%	7	0.0%	△90.5%	0	—
医薬品等合計	10,234	91.1%	10,941	99.9%	6.9%	22,980	47.6%
契約金収入	1,002	8.9%	10	0.1%	△99.0%	4,220	0.2%
売上高合計	11,236	100%	10,951	100.0%	△2.5%	27,200	40.3%

Copyright © 2020 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

Financial 3

続いて、売上高の内訳をご覧ください。このページでは、売上高の内訳につきまして、中央から左に前年との比較、右側に通期予想に対する進捗を表示いたしております。

本年4月に薬価改定がございましたが、販売数量の増加により、成長ホルモン製剤グロウジェクト、腎性貧血治療薬及びファブリー病治療薬アガルシダーゼベータ BS は、いずれも前期に比べて増収となりました。

腎性貧血治療薬につきましては、昨年11月に発売したダルベポエチンアルファ BS の販売が好調に推移したことにより、エポエチンアルファ BS との合計で、前期に比べて49%の増収となっております。

テムセルは、在庫確保のために実施した供給制限の影響もあり、48%の減収となりましたが、医薬品合計では、前期比6.9%増加して、109億4,000万円となっております。

一方、冒頭に申しあげましたとおり、第2四半期に見込んでいた契約金収入が第3四半期以降に繰り越されたことから、売上高合計では、前期比2.5%減の109億5,000万円を計上いたしております。以上、売上高の内訳をご覧ください。

(単位：百万円)

	2020年 3月末	2020年 9月末	主な増減		2020年 3月末	2020年 9月末	主な増減
流動資産	28,342	37,504	現預金 +8,937 売上債権 △1,462 たな卸資産 +1,562	流動負債	10,434	20,755	短期借入金 +8,720 未払法人税等 +504
				固定負債			4,761
固定資産	19,433	22,204	有形固定資産 △474 特許権 +3,126	負債合計	15,195	26,236	+11,040
				純資産 合計			32,579
合計	47,775	59,708	+11,932	合計	47,775	59,708	+11,932

設備投資	5,296	306
-------------	-------	------------

自己資本 率	66.6%	54.8%
-------------------	-------	--------------

続きまして、貸借対照表をご覧ください。6 ページです。当第 2 四半期におきましては、二つのトピックスがございます。

一つは、新型コロナウイルス感染症への対応として、手元資金を積み増したことでございます。これにより、現預金及び借入金が、それぞれ約 90 億円増加いたしました。現時点までにライソゾーム病治療薬の導出交渉以外には、すなわち生産、研究開発、営業などの各活動には影響を受けておりません。ただし、世界経済の見通しが不透明感を増す中、今後のグローバル展開に向けて、手元資金の充実を図ったものでございます。

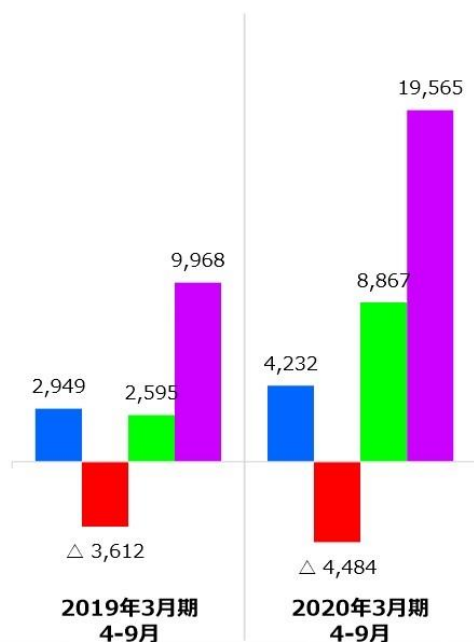
2 点目は特許権の計上です。本年 4 月に ArmaGen 社を子会社化したことに伴い、特許権 31 億円を計上いたしております。これらの結果、資産合計は、前期末比で 119 億円増加して、597 億円となっております。自己資本比率は 11.8 ポイント低下して、54.8%となりました。貸借対照表につきましては、以上でございます。



キャッシュ・フロー（連結）

（単位：百万円）

- 営業活動によるCF
- 投資活動によるCF
- 財務活動によるCF
- 期末 現金及び現金同等物



	2020年3月期 4-9月 A	2021年3月期 4-9月 B	増減 B-A
税金等調整前純利益	1,098	1,381	283
減価償却費	658	872	213
売上債権	2,098	1,462	△636
棚卸資産	△860	△1,562	△702
その他	△45	2,078	2,124
営業活動によるCF	2,949	4,232	1,283
有価証券	239	0	△239
設備投資	△3,852	△1,437	2,415
その他	0	△3,047	△3,047
投資活動によるCF	△3,612	△4,484	△871
借入金	3,200	9,420	6,220
配当金・自己株式	△515	△516	△1
その他	△89	△36	53
財務活動によるCF	2,595	8,867	6,272
期末現金及び 現金同等物	9,968	19,565	9,596

Copyright © 2020 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. All rights reserved.

Financial 8

最後に、キャッシュフローをご覧ください。8 ページです。

営業活動によるキャッシュフローは、前期に比べて 12 億円増加して、42 億円の収入となりました。

投資活動によるキャッシュフローは、設備投資及び特許権の取得によりまして、44 億円の支出となっております。

一方、財務活動によるキャッシュフローは、手元資金充実のために借入を実行したことに伴いまして、88 億円の収入となりました。

これらの結果、9 月末の現金及び現金同等物は、前期末に比べて約 96 億円増加して、195 億円となっております。以上、当第 2 四半期の経営成績及び財政状態につきましてご覧いただきました。ご清聴、ありがとうございました。

開発番号	適応症	前臨床	臨床試験	申請	承認	備考
JR-141	ムコ多糖症II型 (ハンター症候群)		製造販売承認申請 臨床第2相試験 終了			酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用
JR-171	ムコ多糖症I型 (ハーラー症候群、ハーラー・シャイエ症候群、シャイエ症候群)		臨床第1/2相試験			酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用 J-MIG System® 採用
JR-162	ポンパ病	前臨床				酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用
JR-441	ムコ多糖症IIIA型 (サンフィリップ症候群A型)	前臨床				酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用
JR-443	ムコ多糖症VII型 (スライ症候群)	前臨床				酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用
JR-446	ムコ多糖症IIIB型 (サンフィリップ症候群B型)	前臨床				酵素補充療法 J-Brain Cargo® 採用
JR-401X	SHOX異常症における 低身長症		臨床第3相試験			グロウシエト® 適応拡大
JR-041	不妊治療		臨床第1/2相試験			あすか製薬(株)に導出
JR-142	小児成長ホルモン分泌不全性低 身長症		臨床第1相試験 終了			J-MIG System® 採用
JR-031EB	表皮水疱症		製造販売承認申請取り下げ			テムセル®HS注 適応拡大
JR-031HIE	新生児低酸素性虚血性脳症		臨床第1/2相試験			テムセル®HS注 適応拡大
JTR-161/ JR-161	急性期脳梗塞		臨床第1/2相試験			帝人(株)と共同開発

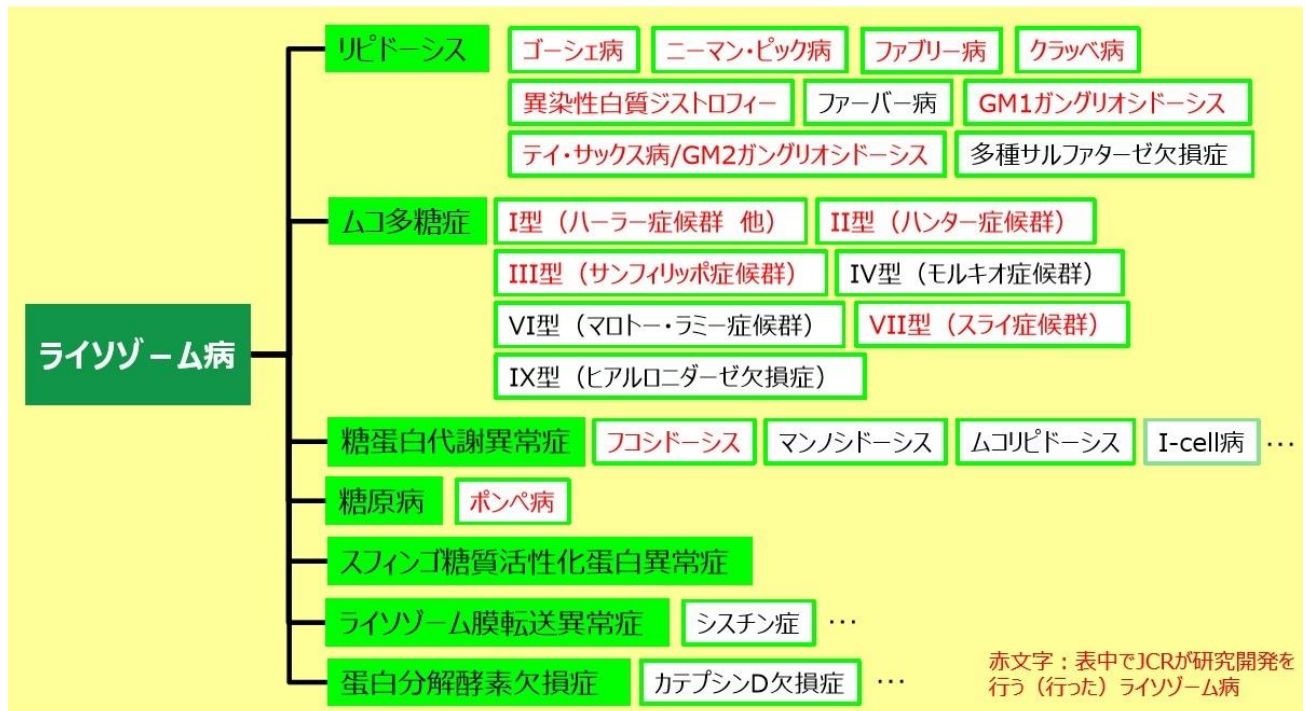
谷澤：開発本部の谷澤でございます。私から研究開発の進捗についてご報告を申し上げます。

こちらにお示ししておりますのが開発パイプラインになります。緑色でお示ししておりますのが、ライソゾーム病治療酵素、紫色がタンパク質製剤、オレンジ色が再生医療等製品となります。

- 2020年
- 6月17日：アガルシダーゼ ベータBS点滴静注JCR 臨床試験結果の論文掲載（Molecular Genetics and Metabolism）
 - 7月31日：JR-171 グローバル臨床試験として日本における臨床第1/2相試験治験届受理 
 - 7月31日：西神工場における生産能力拡大に向けた設備投資
 - 8月26日：ブラジル連邦共和国への事業展開を正式に決定 
 - 9月15日：成長ホルモン製剤治療における服薬管理スマートフォンアプリケーションソフトウェア 新たな臨床研究への提供
 - 9月18日：JR-141 希少疾病用医薬品指定 
 - 9月29日：JR-141（パビナフスプ アルファ） 製造販売承認申請 
 - 10月15日：JR-141（パビナフスプ アルファ） 日本臨床第2/3相試験結果の論文掲載（Molecular Therapy）
 - 10月23日：服薬アドヒアランスの向上を目指した成長ホルモン製剤治療における服薬管理アプリケーションソフトウェア「めろん日記®」の公開

研究開発のニュースリリースのハイライトをお示ししています。7月31日には、JR-171の日本における臨床第1/2相試験の治験届が受理されました。また8月には、ブラジルへの事業展開を正式に決定いたしました。また9月の末、29日には、JR-141の製造販売承認申請を行っております。

指定難病および小児慢性特定疾病に指定されている**先天代謝異常症**の一種。
 ライソゾーム内の分解酵素の働きが弱い、または酵素がないため、本来分解されるべき物質が体内に蓄積してしまう希少疾病。働きの低下した酵素の種類によって蓄積する物質や症状が異なる。



ここからは、JR-141 の開発状況についてご説明を申し上げます。こちらにお示ししておりますライソゾーム病のうち、赤字でお示ししているものが、現在 JCR が取り組んでいるライソゾーム病の疾患になります。

適応症 : **ムコ多糖症II型 (MPSII型、ハンター症候群)**

患者数*1 : 約250人 (日本)、約7,800人 (WW)

市場規模*2 : 約76億円 (2019年/日本)、約870億円 (2019年/WW)

疾患概要 : ムコ多糖を体内で分解する酵素 (Iduronate-2-sulfatase) の欠損により発症するX染色体連鎖劣性遺伝性疾患。
 ヘパラン硫酸 (HS) やデルマタン硫酸 (DS) が全身の組織へ蓄積し、網膜変性、知能低下、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、拘束性肺疾患、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形及び巨舌等の臨床症状を引き起こす。

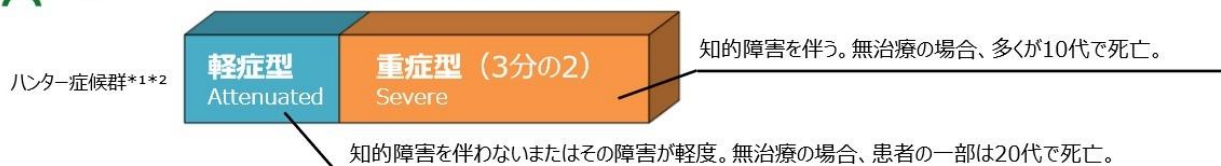
治療法 : 個々の症状に対応した対症療法と、原因療法である造血幹細胞移植と酵素補充療法に分けられる。

酵素補充療法 : 日本を含め世界的に使用。尿中HS,DSの減少の他、肝脾腫の改善、6分間歩行距離、努力肺活量及び関節可動域の増大といった臨床症状の改善が確認されており、比較的安全な治療であることから治療の第一選択となっている。

*1 患者数 : 厚生労働省班研究等の公開情報を元にJCRで算出 *2 市場規模 : 既存薬を扱っている会社の公開情報の他、Evaluate Pharma、IQVIAを引用

このうちムコ多糖症II型、ハンター症候群について、現在 JR-141 の開発を行っております。ムコ多糖症II型は、こちらにお示しいたしておりますとおり、Iduronate-2-sulfatase の欠損により発症する X 染色体連鎖劣性遺伝性疾患でございます。

ヘパラン硫酸やデルマタン硫酸が全身の組織、あるいは中枢に蓄積することによりまして、こちらに示しております様々な臨床症状が発症いたします。



◆ **中枢神経症状が患者のQOLを大きく低下させている。**

中枢神経症状として、知能低下だけでなく、行動の異常や過活動、睡眠障害、けいれん発作などが生じ*3、これらは重症型のみならず軽症型の患者でもみられる

◆ **従来の酵素補充療法は血液脳関門 (BBB) により酵素が脳内に移行せず中枢神経系に作用しない*2*4**

(ムコ多糖症 (MPS) II型診療ガイドライン2019,日本先天代謝異常学会編集)*5
 酵素タンパクのような高分子化合物はBBBを通過することができないため、ハンター症候群の約70%に認められる精神発達遅滞や神経退行症状に対する治療効果は期待できない

中枢神経症状の発現には脳内へのHS蓄積が関与しているとされており、
脳実質内に蓄積したHSを減少させることが
中枢神経症状の改善に向けた直接的アプローチとして重要*6*7*8*9

【参考文献】

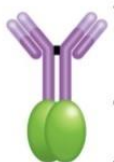
*1: Muenzer J, et al. Eur J Pediatr. 2012; 171: 181-8. *2: Tanaka A, et al. Mol Genet Metab. 2012; 107: 513-20. *3: 奥山虎之. 小児内科; 2009; 41: 466-70. *4: 田中あけみ. 先天代謝異常症候群 (第2版) 下. 株式会社 別冊 日本臨牀社; 2012. p. 533-8. *5: 日本先天代謝異常学会 編集. 診断と治療社; 2019. 24p.
 *6: 戸松俊治ら. ムコ多糖症UPDATE. 株式会社イーエヌメディアックス; 2011. p. 15-9. *7: 田中あけみ. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 190-6.
 *8: 闊野達雄ら. 株式会社 診断と治療社; 2011. p. 51-5. *9: Sato Y. et al. Int J Mol Sci. 2020; 21: 400.

ハンター症候群では、3分の2の患者さんが知的障害を伴うと言われておりまして、これら中枢神経症状が患者のQOLを大きく低下させております。ここに関しましての現在治療法がないということが大きなアンメットメディカルニーズになっておりまして、JCRではこれを141の開発で解決すべく、取り組んでおります。

その際にわれわれが着目いたしましたのは、脳実質内に蓄積したヘパラン硫酸、これを減少させることが中枢神経症状の改善に向けた直接的アプローチとして重要と考えています。

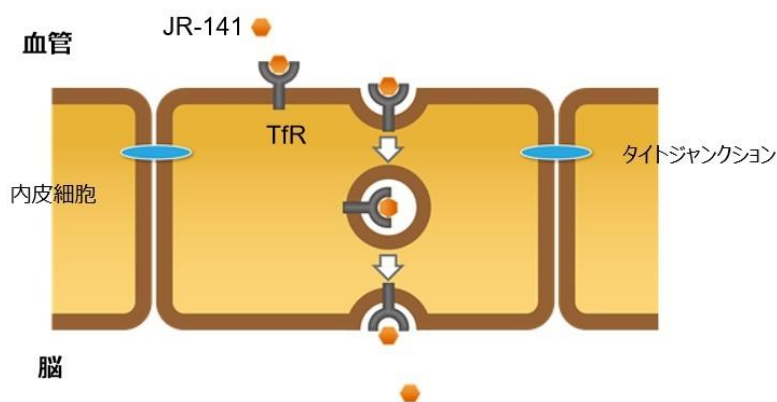
➤ JR-141概要とJ-Brain Cargo®の推定輸送経路

<JR-141>



J-Brain Cargo®
(抗ヒトトランスフェリン
受容体抗体)
hIDS (2 mols)

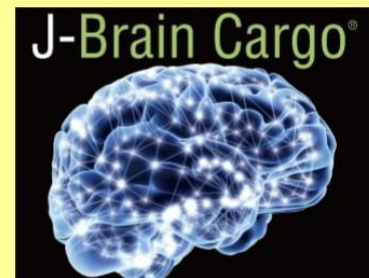
- ヒトトランスフェリン受容体(TfR)を特異的に認識するヒト化抗体 (J-Brain Cargo®) と、ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ (hIDS : human iduronate-2-sulfatase) の遺伝子組換え融合タンパク質
- CHO細胞により産生
- 点滴静注用の凍結乾燥注射剤



JR-141 は、国際一般名としてパピナフスプアルファという名前をいただいております。JR-141 は、J-Brain Cargo 部分、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体部分と、2分子の IDS 酵素から成り立っております。

この JR-141 が脳毛細血管上の内皮細胞上に発現しておりますトランスフェリンレセプターと結合し、トランスサイトosisを経て、脳実質に移行することで、BBB 通過能を発揮しております。

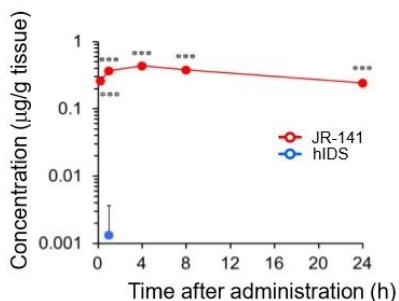
- 2005年
 - **血液脳関門通過技術の開発着手**
- (2007年) (日本におけるハンター症候群酵素補充療法治療薬 承認)
- 2014年
 - **血液脳関門を通過するハンター症候群治療酵素製剤 (JR-141) の開発に着手**
 - 非臨床試験の開始
 - **BBB通過による中枢神経系への薬物到達の確認**
(Sonoda H, et al. Mol Ther. 2018; 26(5):1366-74.)
 - **MPSII型モデルマウス (hTfR KI/Ids KOマウス) にて中枢神経症状の進行抑制を確認**
(論文投稿中)
- 2017年
 - 日本における臨床第1/2相試験開始
 - **J-Brain Cargo®がヒトでも有効であることを示唆**
(Okuyama T, et al. Mol Ther. 2019; 27(2):456-64.)
- 2018年
 - 日本で「**先駆け審査指定制度**」の対象品目に指定
 - ブラジルにおける臨床第2相試験開始
 - 日本における臨床第2/3相試験開始
(Okuyama T, et al. Mol Ther. 2020; 2020 Sep 30;S1525-0016(20)30496-2)
 - 米国でオーファンドラッグに指定
- 2019年
 - 欧州でオーファンドラッグに指定
- 2020年
 - 日本で希少疾病用医薬品に指定
 - **日本で製造販売承認申請**



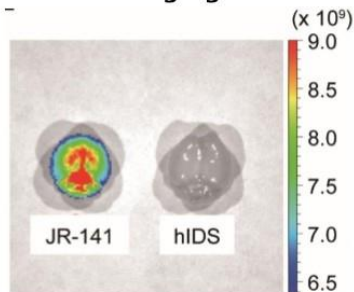
JR-141の開発は15年前からもうすでに行われておりまして、非常に長い期間開発を行っております。ただ、ご覧いただけますように、2017年に第1/2相試験を開始いたしまして、現在2020年に製造販売承認申請を行えたということは、非常に開発期間としては短いものとわれわれは認識しております。ここは患者の方々、あるいは先生方の非常に大きな期待の結果と認識しております。

➤ JR-141がBBBを通過し、脳の神経細胞に取り込まれていることを確認

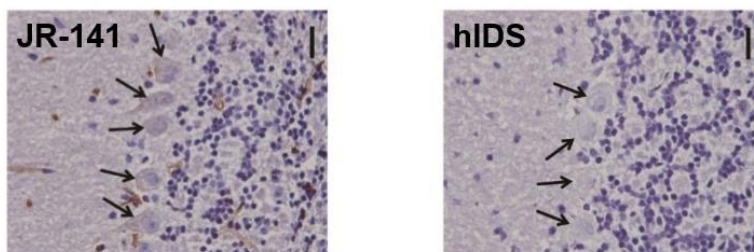
A Distribution to the brain



B Fluorescent imaging of mouse brains



C Immunohistochemical detection of JR-141 in the brain

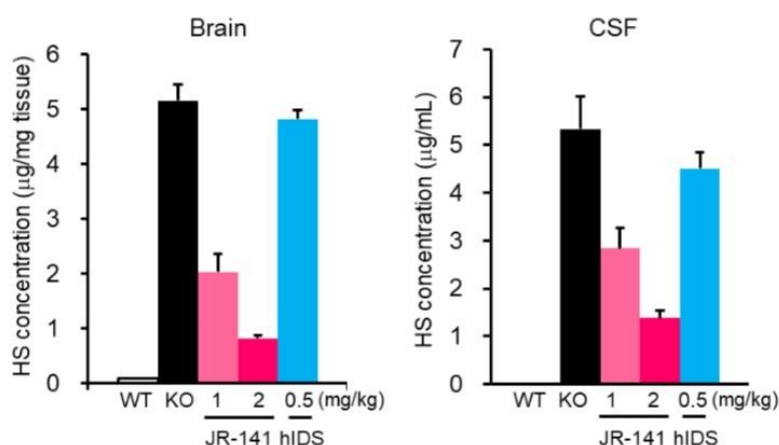


Sonoda et al., Mol Ther. 2018; 26: 1366-1374(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.02.032>)

R&D 10

こちらに、非臨床試験の結果をお示ししております。論文化されておりますので、詳細はご説明いたしませんけれども、JR-141がBBBを通過して、脳の神経細胞に取り込まれていることが確認できます。

➤ Effect on HS accumulation in MPS II mice



- JR-141が脳中および脳脊髄液（CSF）中HSを減少させることを確認
- 脳中HS濃度とCSF中HS濃度の相関から、臨床においてCSF中HS濃度を測定することにより、脳内HS濃度の変化を推定できることが示唆された

Tanaka et al., Mol Genet Metab. 2018; 125: 53-58 (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.013>) にて論文掲載

こちらは、ヘパラン硫酸の減少をノックアウトマウスで確認したものになります。これは脳の中と、CSF 中と、両方見たものになります。ご覧いただけますように、用量依存的にヘパラン硫酸が減少している様子がおわかりいただけるかと思えます。

また、もう 1 点補足させていただきますと、脳内の基質の減少と CSF 中の基質の減少とが非常によく相関していることもおわかりいただけるかと思えます。

このデータが意味するところとしましては、臨床試験で確認されました CSF 中のヘパラン硫酸の減少が脳内の蓄積物の減少を表している、ここを示唆するものであります。



国内臨床第3相試験（JR-141-301）：試験概要



主要評価項目	脳脊髄液（CSF）中ヘパラン硫酸（HS）濃度
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 発達評価（認知機能、適応行動） • CSF中デルマタン硫酸（DS）濃度 • 血中及び尿中HS/DS • 肝臓容積、脾臓容積 • 6分間歩行試験 • 関節可動域
組み入れ被験者数	28人（目標組み入れ被験者数 20人）
論文	Okuyama T, et al. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.039

ここからは、国内臨床第3相試験の試験概要についてご説明を申し上げます。

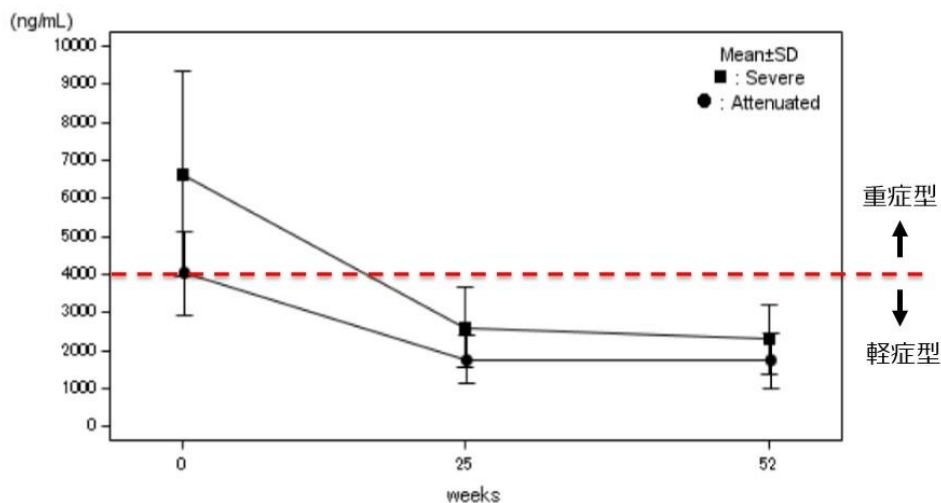
すでに第3相試験は完了いたしておりまして、現在302試験という継続投与試験で多くの患者の方々がJR-141の投与を受けております。

主要評価項目は、脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度、副次評価項目としまして、発達評価でありますとか、血中尿中のヘパラン硫酸、デルマタン硫酸の濃度、あるいは6分間歩行等の検討を行っております。19の全国の施設から28名の患者の方々にご参加をいただきました。



国内臨床第3相試験（JR-141-301）：結果

➤ CSF中HS濃度の経時的推移



➤ JR-141投与52週後のCSF中の基質濃度は全被験者で減少したことから、JR-141がBBBを通過し、中枢神経系において基質分解作用を発揮することを確認

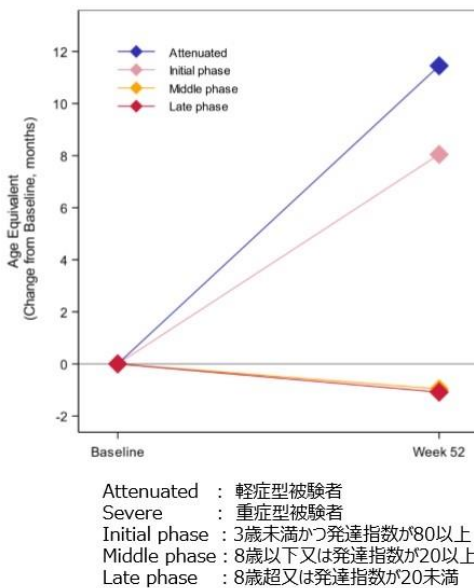
続きまして、その値が治療後にどうなったかをこちらでお示ししております。四角が重症型、丸がattenuated、軽症型のデータです。

両方、重症型におきましても、25週、52週にかけて、ヘパラン硫酸の濃度は減少して、最終的には2,000ぐらいの値まで減少しています。これは十分に軽症型のレベルと言えるかと思えます。



国内臨床第3相試験 (JR-141-301) : 結果

➤ 52週治療後の発達年齢(AES*)の変化 (重症度別) *Age Equivalent Score



Disease phenotype	No Subjects	Slope
Attenuated	8	0.9543
Severe: initial phase	2	0.6705
Severe: middle phase	11	-0.0802
Severe: late phase	5	-0.0904

- 軽症型および重症型の低年齢層において、発達年齢の上昇が確認された
- 重症型の他の年齢区分においては、発達年齢の維持が確認された
- 以上より、JR-141が中枢神経症状の悪化を抑制または改善する効果が示唆された

この試験の中では、発達年齢の評価も行っています。左の図を見ていただきたいのですが、一番上の青い線が軽症型患者の結果です。52週、約1年間ですね、12カ月の治療をした結果、12カ月に近い発達年齢の上昇が認められておりますので、この結果としましては、正常な発達が認められたということができると思います。

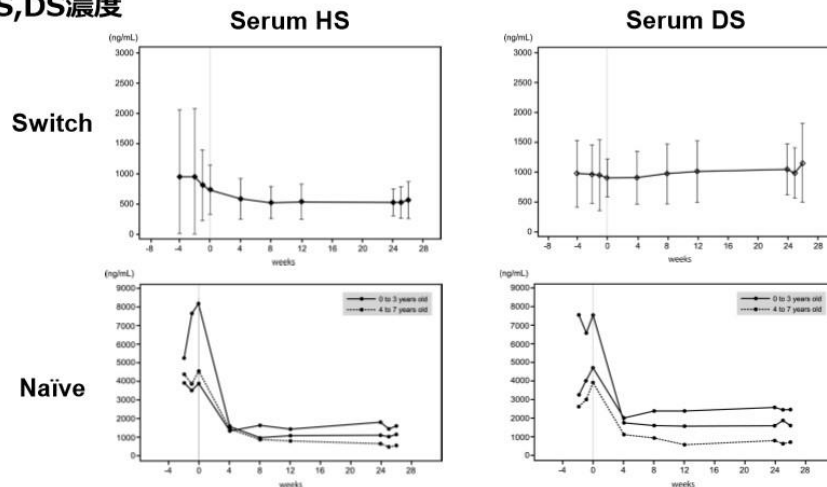
その下の線が3歳未満の重症患者のデータになります。ご覧いただけますように、12カ月の治療後に発達年齢の上昇が認められました。

3歳以上の患者の方々に関しましては、すでに開始時点で発達年齢が低下しているという特徴がございます。そのの方々に関しては、治療後、その発達年齢が維持されたと、そういう結果と認識しております。



国内臨床第3相試験 (JR-141-301) : 結果

➤ 血中HS,DS濃度



- 既存酵素製剤からの切り替え被験者においては血中基質濃度の維持、新規被験者においては減少が確認された
- その他副次評価項目より、JR-141は全身症状に対し既存酵素補充療法と同程度の効果が期待される

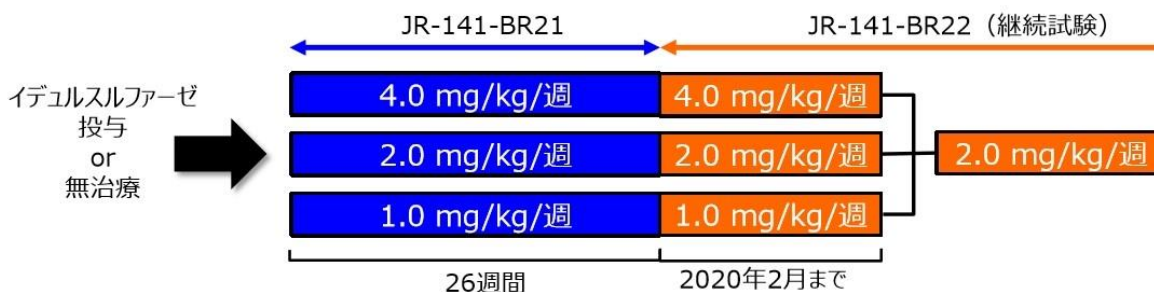
JR-141 は酵素補充療法でございますので、全身に対する評価が非常に重要です。こちらにお示しましたのは、血中のヘパラン硫酸、デルマタン硫酸濃度の推移です。

上が切り替え患者、下が今回 141 を初めて使われた患者の方々の方々のデータです。ご覧いただけますように、切り替え例におきましては、血中のヘパラン硫酸、デルマタン硫酸とも安定して推移していることがわかりいただけるかと思えます。新規例に関しましては、期待どおり、投与とともに急速に濃度が減少して、そのまま維持されております。

その他、副次評価項目の検討を行っておりますので、JR-141 は全身症状に対しては、既存酵素補充療法と同程度の効果が期待されると考えています。



ブラジル臨床第2相試験 (JR-141-BR21) : 試験概要



主要評価項目	安全性の確認
副次評価項目 探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 脳脊髄液、血清、尿中における基質濃度 (HS, DS) 発達評価 (認知機能、適応行動) 等
組み入れ被験者数	20人 (目標組み入れ数 18人)
発表	WORLDSymposium 2020 口頭およびポスター

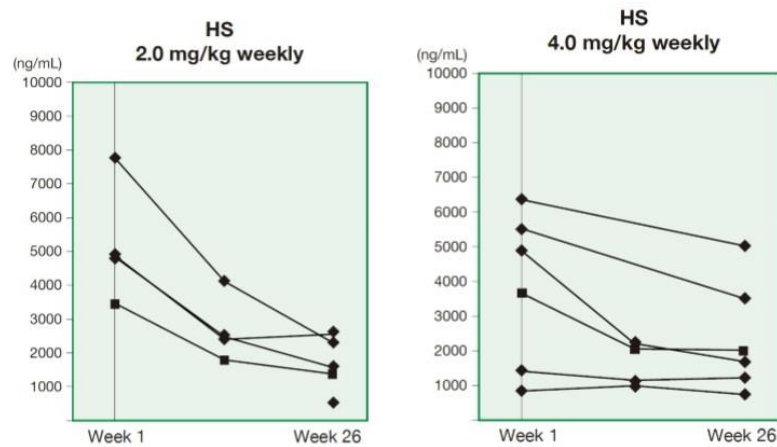
ここからは、ブラジルの試験結果に移りたいと思います。

ブラジルの試験の特徴は、1 mg、2 mg、4 mg という 3 用量の検討が行われたこととなります。この試験でも、脳脊髄液、血中尿中のバイオマーカーの評価でありますとか、発達年齢の評価を行っております。



ブラジル臨床第2相試験 (JR-141-BR21) : 結果

➤ CSF中HS濃度



➤ 2.0 mg投与群および4.0 mg投与群の全被験者でCSF中HS濃度が減少したことから、JR-141がBBBを通過し、中枢神経系において基質分解作用を発揮することを確認

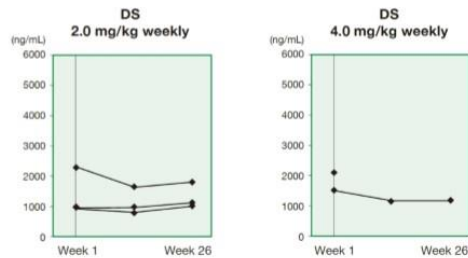
先ほど日本の結果でもお示ししましたとおり、ブラジルでも同様の結果が得られております。まずCSF中のヘパラン硫酸濃度に関しては、2 mg、4 mg、いずれも全例においてCSFのヘパラン硫酸濃度は減少いたしました。



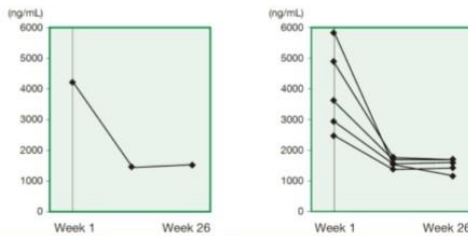
ブラジル臨床第2相試験 (JR-141-BR21) : 結果

➤ 血中DS濃度

<Switch>



<Naïve>



➤ 血中DS濃度は、いずれの投与群においても切替え患者では維持、新規患者では減少が認められたことから、JR-141が血中DS濃度を減少させる効果を有し、かつ、その効果は既存酵素補充療法と同程度であることが示唆された

こちらは、血中のデルマタン硫酸濃度を示しております。

デルマタン硫酸は全身症状に非常によく関連しているということが知られておりますので、このマーカーを見ていくことは非常に重要です。日本の結果と同様に、切り替え例では維持、新規例では減少が確認されました。

➤ 被験者の変化に関する治験参加医師からの報告



国内臨床第3相試験 (JR-141-301)

【言語】

語彙が増えた、理解力が増した、口頭の指示が理解できるようになった

【表情】

笑顔が増えた、気分が落ち着いた、よく眠れるようになった

【運動】

長く歩くようになった、できなかった動作ができるようになった



ブラジル臨床第2相試験 (JR-141-BR21)

【言語】

有意語が出るようになった、発話が増えた、口頭での返答が増えた、再び歌を歌うようになった、文章で話そうとするようになった

【表情・活気】

以前より活気が出た、笑うようになった、鼻歌を歌う、機嫌がよくなった、表情が豊かになった

【運動】

長く歩けるようになった、数年ぶりに座れるようになった、筋力が増えた

おそらくこのスライドは非常に重要になるかと思えます。日本の試験、ブラジルの試験ともに被験者の変化に関する情報を治験責任医師から収集いたしまして、このようにまとめております。

ご覧いただけますように、言語面、表情面、運動面で、様々な改善が認められております。特に、ご注目をいただきたいのは言語面でございます。語彙が増えた、理解力が増した、口頭の指示が理解できるようになった、またブラジルでは、文章で話そうとするようになったと、こういった報告がございます。

ただ、この報告といいますのは主観的なものでございます。今後、臨床試験で有効性を述べていく上では、このデータに加えて、客観的な指標での裏付けが必要になります。

そこでわれわれは現在ほかで実施をいたしました Bayley-III スコアでありますとか、Vineland のスコアでありますとか、そういったところと、この行動学的変化の改善を評価いたしました。

その結果、Vineland スコアのサブドメインになりますけれども、言語面での改善であるとか、コミュニケーション面での改善というところが、スコアの改善として確認することができましたので、こうした行動学的改善が客観的指標によって裏付けられたと考えております。

- これまでの試験において、JR-141投与に関連する **重篤な有害事象は認められなかった**
- **中枢神経症状や兆候に対する有効性を確認**
- 既存治療酵素製剤と同じ静脈内投与であり、**治療への導入が容易で継続した治療が可能**
- **非臨床試験から臨床試験まで一貫して、疾患モデルにおける脳内HS濃度と相関するCSF中HS濃度の減少が認められており**、ヒトにおける脳内基質濃度減少の代替評価指標であるCSF中HSの有用性が示された
- 中枢神経症状への有効性を期待する酵素製剤として、製造販売承認申請に至ったのは**世界においても本剤が初めて**

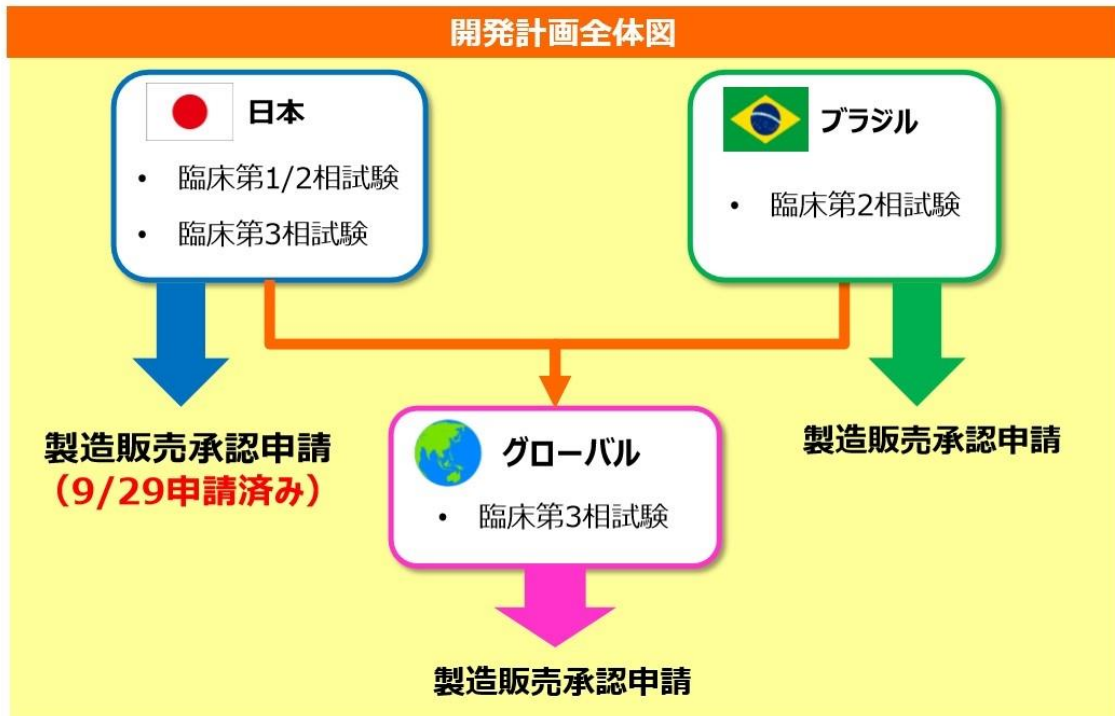
低年齢から使用することで中枢神経症状の進行を妨げ、ムコ多糖症II型の画期的な第一選択薬になり得る可能性

ここまで、ご報告を申しあげました臨床試験の内容をまとめております。これまでの試験において、JR-141投与に関連する重篤な有害事象は認められませんでした。また中枢神経症状、兆候に対する有効性は確認できたものと考えております。

本剤は、静脈内投与でございますので、既存の酵素製剤と同様に、治療への導入が容易で継続した治療が可能です。

非臨床試験から一貫してお示ししましたとおり、バイオマーカーですね、疾患モデルにおける脳内のヘパラン硫酸濃度と相関するヘパラン硫酸濃度の減少、CSF内でのヘパラン硫酸濃度の減少が認められているということで、ヒトにおける脳内基質濃度減少の代替評価指標であるヘパラン硫酸の有用性は、この試験を通じて示されたと考えています。

本剤は、9月の段階で製造販売承認申請を行いました。先駆け指定も受けておりますので、期待どおりであれば、来年の3月には承認が得られる見込みと考えております。これは、世界でも初めてのことでないかと思えます。



それでは、ここから開発状況の全体像についてご説明申し上げます。

日本については、先ほどご説明を申し上げました。ブラジルにつきましても、本年中の製造販売承認申請を予定しております。それと並行しまして、グローバルでの臨床第3相試験の実施を計画しております。



グローバル臨床第3相試験 (JR-141-GS) : 試験概要

- 実施予定国 : 米国、ブラジル、欧州 (ドイツ、フランス、イギリス)
- 目的 : 中枢神経症状および全身症状に対する有効性を示す
- 試験概要 :
- **2コホート 標準治療薬対照並行群間比較試験**
 - 組み入れ被験者数 : 計50人 (男性)

	対象	標準治療群	JR-141投与群	試験期間
CohortA	<ul style="list-style-type: none"> • Neuronopathic patients • 3-6歳 IQ 55-85 	15人	15人	105週
CohortB	<ul style="list-style-type: none"> • Attenuated patients • 6歳以上 IQ 85以上 	10人	10人	53週

- 主要評価項目 :
- CSF中HS、中枢神経症状 (認知、行動、注意力)
 - 全身症状
- 試験詳細 : [Clinical Trials.gov Identifier : NCT04573023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04573023)

このスライドから、現在計画中のグローバル臨床第3相試験についてご説明を申し上げます。

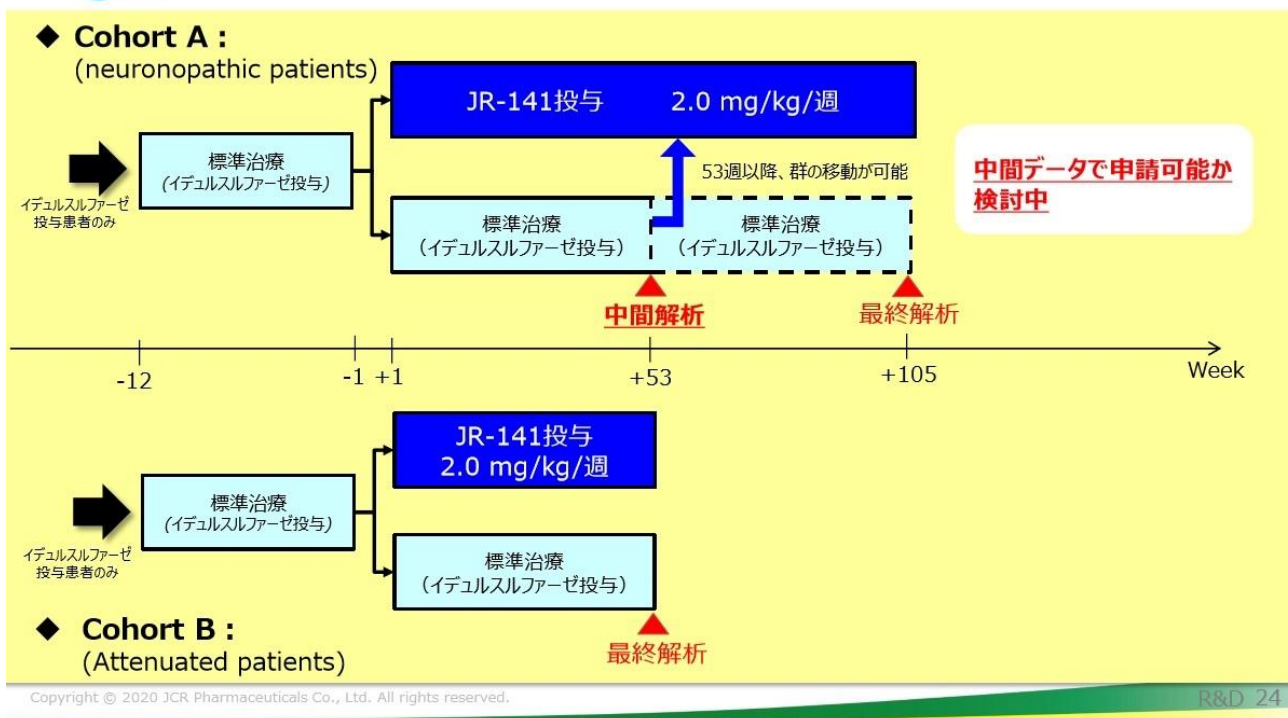
実施予定国は、米国、ブラジル、欧州の3カ国です。試験の目的は、中枢神経症状及び全身症状に対する有効性を示すことです。

試験の特徴としましては、まず二つの患者群を設定したということがございます。また、標準治療薬対照の並行群間比較試験であるところも特徴かと思えます。この試験につきましては、約50名の患者の方々のリクルートを予定しています。

主要評価項目は、CSF中のヘパラン硫酸に加えて、中枢神経症状でありますとか、全身症状でありますとか、そういったところを併せて評価する予定としております。



グローバル臨床第3相試験 (JR-141-GS) : 試験概要



こちらに試験概要をお示ししております。

Cohort A、先ほど申しました、3歳から6歳の重症型の被験者をリクルートいたします。この疾患は、緩やかに中枢神経症状の悪化が進行するという特性を持っておりますので、今回 Cohort A に関しましては、2年間の評価期間を設定いたしました。

一方で、中枢神経症状に対して効果が期待できないとされている標準治療を2年間続けることに関しましては、多くの先生方から倫理的な懸念ということでご意見をいただいております。そういったところを解決するために、今回の試験では、52週以降、中間以降は、ある一定の基準を満たした場合には JR-141 の投与群に切り替えられると、群をまたいで切り替えるという設定をしております。

Cohort B は、1年間の解析になっております。ですので、ご覧いただけますように、Cohort B での1年間の結果、また Cohort A での中間解析の結果をもちまして、全身症状並びに中枢神経症状に対する有効性が期待できるとされた場合には、中間データでの申請を検討したいと考えております。



欧州

- 2019年2月に欧州医薬品庁よりオーファンドラッグに指定



日本

- 2018年3月に厚生労働省より、「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定
- 臨床第3相試験：全例が継続試験 (JR-141-302) へ参加

詳細は **WORLDSymposium 2021** で発表予定

- 2020年9月：**
希少疾病用医薬品に指定
製造販売承認申請
⇒先駆け審査により、**2021年3月に承認見込み**



米国

- 2018年10月に米国食品医薬品局よりオーファンドラッグに指定



ブラジル

- 臨床第2相試験：全例が最終観察を終了し、継続試験 (JR-141-BR22) へ参加

詳細は、**WORLDSymposium 2021** で発表予定



2020年中に製造販売承認申請予定
⇒2021年5月に承認見込み



2020年度内にグローバル臨床第3相試験を開始予定

先ほど日本におきましての申請の状況についてご説明を申し上げましたが、ブラジルでは、2020年中に製造販売承認申請を予定しております。その場合、予想どおりであれば、2021年の5月には承認が得られる見込みでございます。以上、JR-141のご説明を申し上げました。

JR-171 血液脳関門通過型 遺伝子組換え α -L-アイズロニダーゼ

適応症 : **ムコ多糖症I型（ハーラー症候群、ハーラー・シャイエ症候群、シャイエ症候群）**
患者数*1 : 約60人（日本）、約3,600人（WW）
市場規模*2 : 約16億円（2019年/日本）、約280億円（2019年/WW）
疾患概要 : ムコ多糖を体内で分解する酵素（ α -L-iduronidase）の欠損により発症する常染色体劣性遺伝性疾患。幅広い症状があるなか、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。

*1 患者数：厚生労働省班研究等の公開情報を元にJCRで算出 *2 市場規模：既存薬を扱っている会社の公開情報の他、Evaluate Pharma、IQVIAを引用

● **グローバル臨床第1/2相試験**

2020年7月に日本において、10月にブラジルにおいて治験計画届受理

- 目標組み入れ被験者数 : 19名
- 試験実施国 : 日本、米国、ブラジル
- 投与期間 : 12週間
- 主要評価項目 : 安全性
- 副次評価項目 : 中枢神経症状および全身症状に対する有効性
血漿中薬物動態

そこに引き続き開発品目としまして、現在 JR-171 の開発を行っております。

JR-171 はムコ多糖症I型でございます。アンメットメディカルニーズとしましては、やはり中枢神経症状に対する有効な治療薬がないというところがございます。すでに2020年7月、日本において、また10月にブラジルにおいて、治験計画届が受理されておりますので、今後リクルートを進捗していきたいと考えております。

※テロップ表示：2020年10月28日に、第一例目となる被験者の方に治験薬の投与が開始されました。

JCRが取り組むライソゾーム病治療薬の開発ステージ

	既存薬あり (WW)	既存薬なし (WW)
製造販売承認申請	JR-141 ムコ多糖症II型 (ハンター症候群)	赤枠：3年以内の臨床試験開始を目指す
臨床試験	JR-171 ムコ多糖症I型 (ハーラー症候群 他)	
前臨床	JR-162 ポンペ病	JR-441 ムコ多糖症IIIA型 (サンフィリップ症候群A型)
製法検討	JR-443 ムコ多糖症VII型 (スライ症候群)	JR-446 ムコ多糖症IIIB型 (サンフィリップ症候群B型) GM1 ガングリオシドース フコシドース
動物モデルでの薬効確認	ニーマンピック病 ゴーシェ病 バッテン病 遅発乳児型 (CLN2)	バッテン病 乳児型 (CLN1) クラッペ病 異染性白質 ジストロフィー α-マンノシドース
基礎研究		テイサックス病

JCR が取り組むライソゾーム病治療薬の開発ステージです。

JR-171 に続きましては、右側に記載しております、JR-441、ムコ多糖症 III A 型の開発を行います。また JR-162、ポンペ病、JR-443、ムコ多糖症 VII 型、JR-446、ムコ多糖症 III B 型につきましても、3年以内の治験実施を目指します。

今後の想定タイムライン（ライソゾーム病）

*2021年以降は現時点での予定

	2020年	2021年	2022年	2023年
JR-141 Pabinafusp alfa (ムコ多糖症II型)	日本：製造販売承認申請済み ブラジル：製造販売承認申請予定	グローバル： 臨床第3相試験開始		
JR-171 (ムコ多糖症I型)	グローバル：臨床第1/2相試験 (実施中)			臨床第3相試験 開始
JR-441 (ムコ多糖症IIIA型)	非臨床試験 (実施中)		臨床第1/2相試験 開始	
JR-162 (ボンベ病)	非臨床試験 (実施中)		臨床第1/2相試験 開始	
JR-443 (ムコ多糖症VII型)	非臨床試験 (実施中)		臨床第1/2相試験 開始	
JR-446 (ムコ多糖症IIIB型)	非臨床試験 (実施中)		臨床第1/2相試験 開始	

こちらにタイムラインをお示ししています。先ほど申しましたとおり、JR-441 に関しましては、2022年の試験開始を目指しております。



今後の想定タイムライン（成長ホルモン領域）

*2021年以降は現時点での予定



今後の想定タイムライン（細胞治療・再生医療等製品）

*2021年以降は現時点での予定



以上が、ライソゾーム病治療薬の開発進捗でございますけれども、そのほか成長ホルモン領域についても治験が進捗しております。

JR-142、長期作用型の成長ホルモン製剤につきましては、2020年に臨床第1相試験を完了しております。現在、来年の第2相試験開始に向けて、当局並びに先生方と協議を行っているところでございます。

JR-401X、SHOX異常症における低身長症、これはグロウジェクトの適応拡大のプロジェクトでございます。こちらに関しましても、本年の6月に登録を完了いたしましたので、データが得られ次第、予定どおり申請を行いたいと思います。

再生医療等製品に関しましては、JTR-161に関しまして、帝人株式会社さんとの共同開発を行っております。また、自社で開発を行っておりますJR-031HIE、新生児低酸素性虚血性脳症に関しましては、現在リクルートの最終段階まで順調に推移しております。

以上、ライソゾーム病疾患、タンパク製剤、再生医療等製品に関しまして、プロジェクトの進捗について、ご報告を申し上げます。ありがとうございました。

[了]

脚注

1. 音声不明瞭な箇所については[音声不明瞭]と記載

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をしてはなりません。

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。