

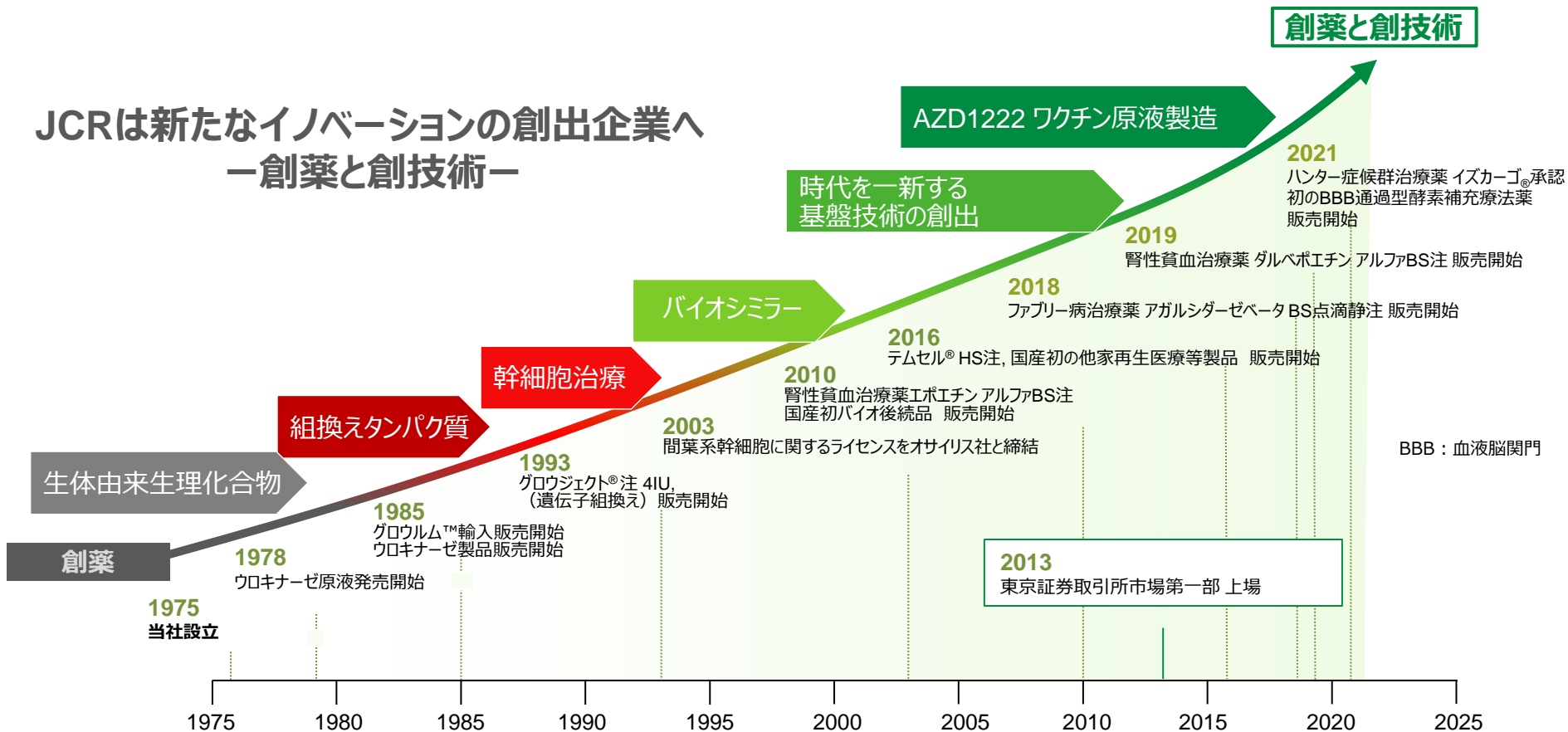


Multi-Modality Innovator

JCRファーマ株式会社 R&D Meeting

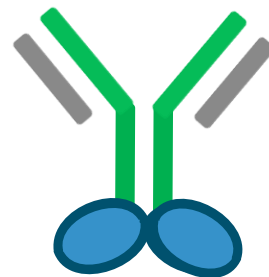
2022年3月29日

JCRは新たなイノベーションの創出企業へ —創薬と創技術—

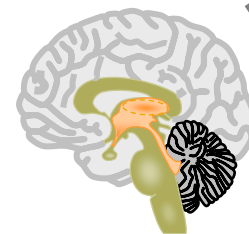




医薬品として:
MPS II型を含むライソゾーム病の
新たな治療オプションの提供



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

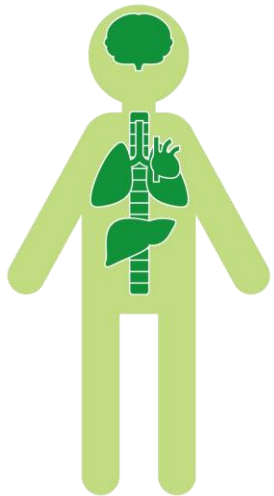


- ライソゾーム病
- アルツハイマー病
- パーキンソン病
- 神経腫瘍
- 神経炎症

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

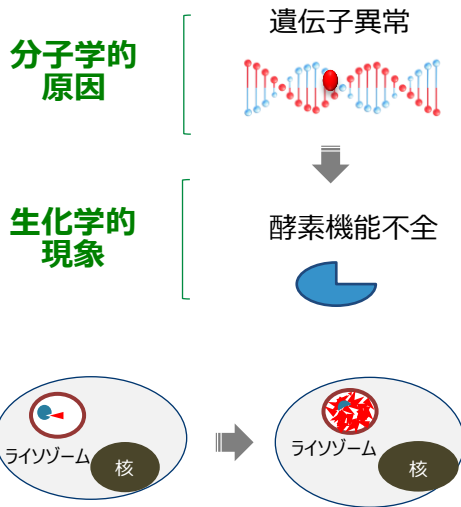
MPS II型 : ムコ多糖症II型 (ハンター-症候群)

生理学



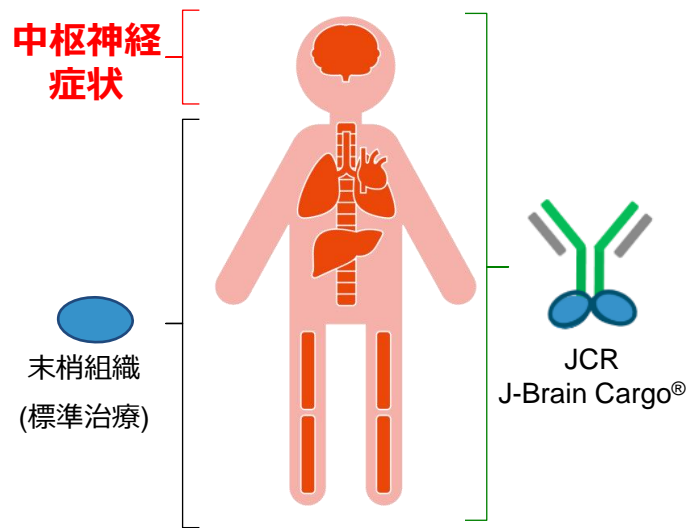
健康な人

病態生理学

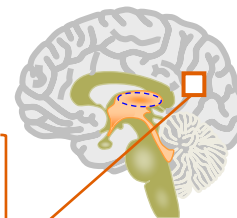
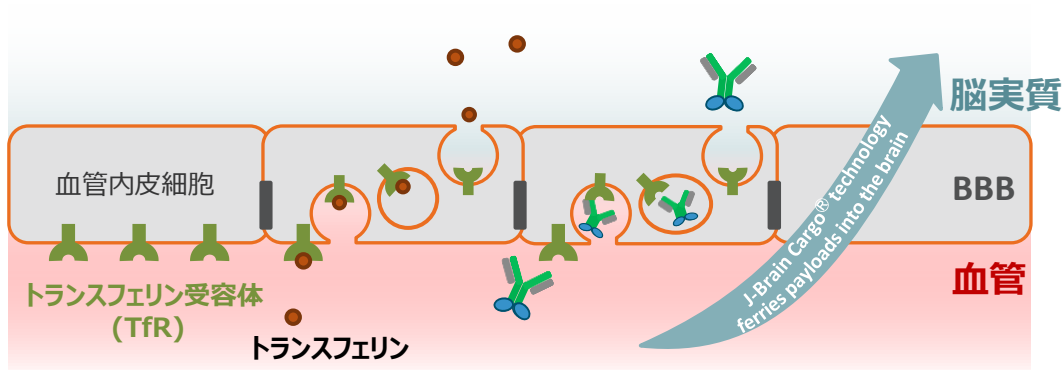


ライソゾーム機能不全

疾患負荷



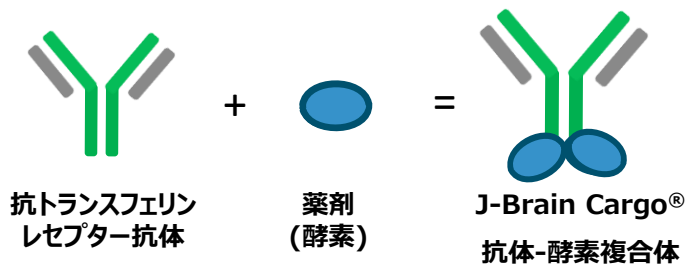
治療



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



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
($10^{-8} \sim 10^{-12}$ 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

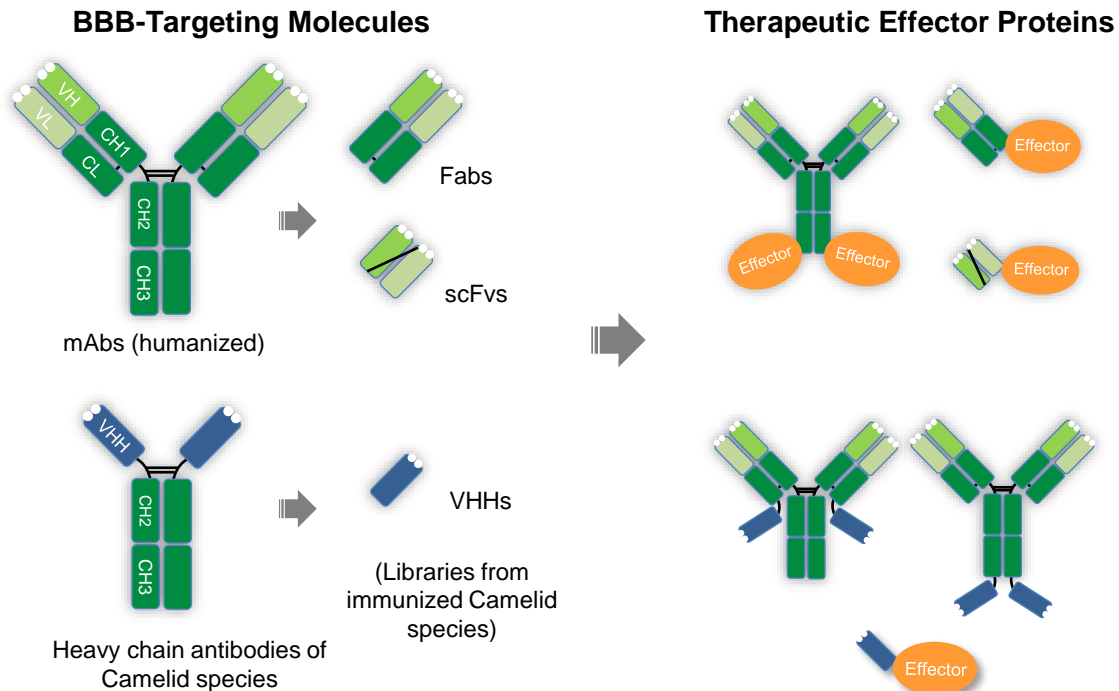
神経変性疾患群に適用可能な
二重特異性抗体

適用薬剤と結合部位の柔軟性

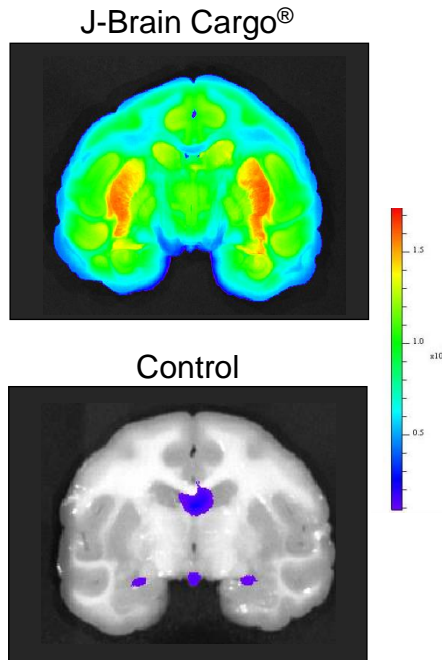
特許数* = 出願32, 特許登録15

論文数* = 原著論文9, 総説1

*2022年3月時点



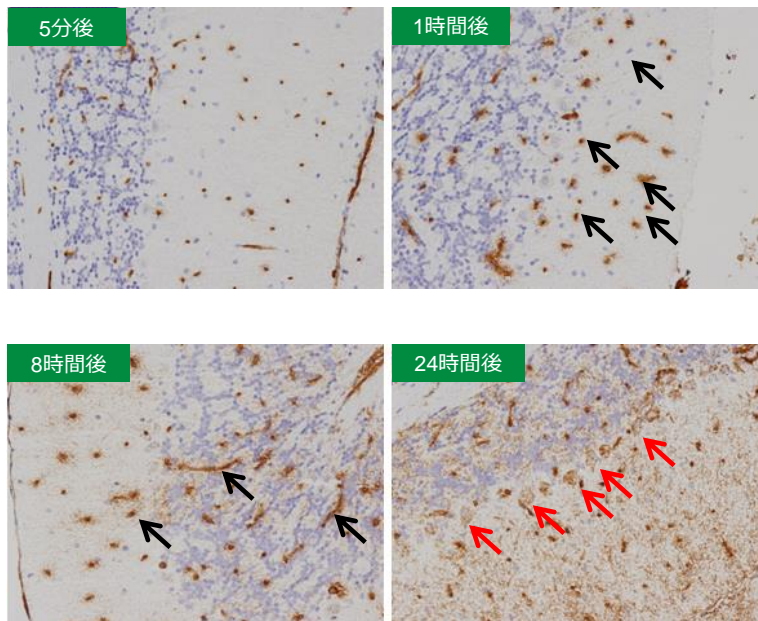
IVISイメージング (カニクイザル脳)



4 mg/kg, iv投与24時間後

iv : 静脈内

免疫染色 (マウス小脳)

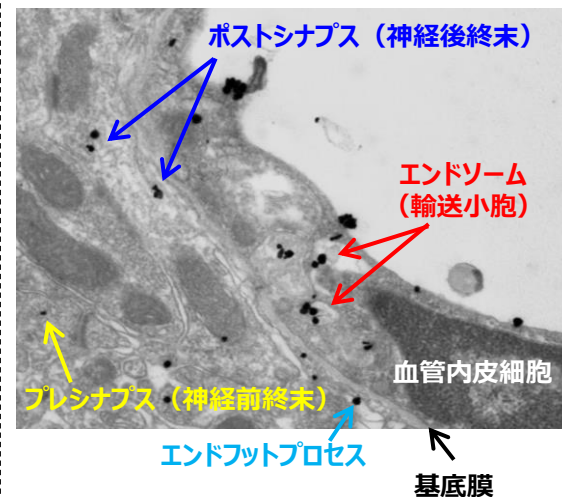


→ 血管内皮細胞

→ 神経細胞 (プルキンエ細胞)

6 mg/kg, iv投与, Drug + J-Brain Cargo®

免疫電子顕微鏡 (マウス脳)



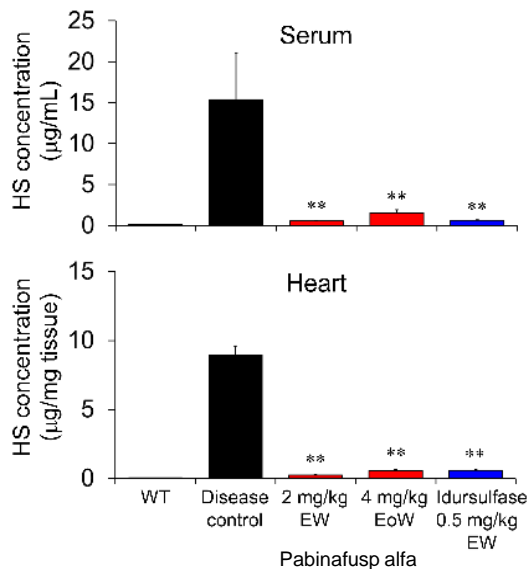
JCR Internal Data

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

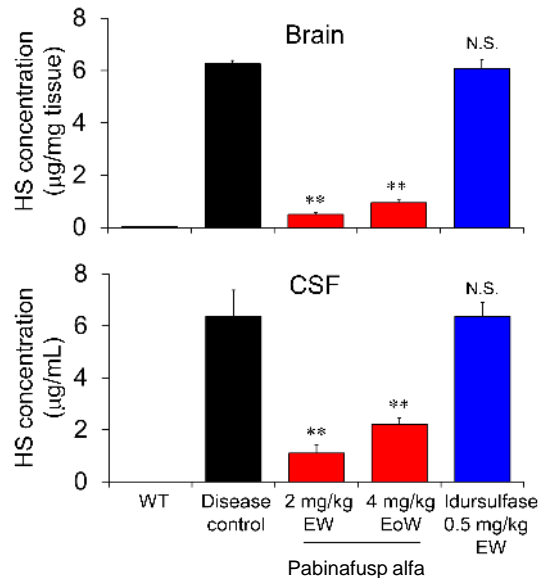
IDS KO / hTfR ノックイン マウスに対する試験結果

末梢組織



** $P < 0.01$ (vs. Disease control group), Tukey-Kramer test (n = 4-5).

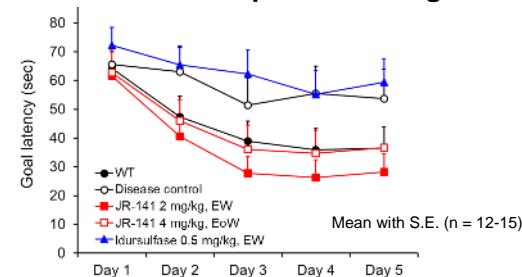
中枢器官



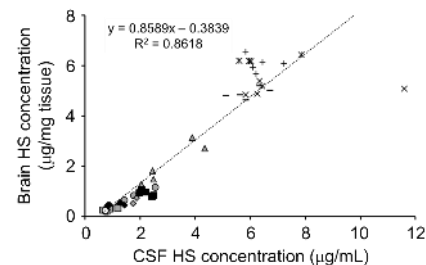
** $P < 0.01$ (vs. Disease control group), Tukey-Kramer test (n = 4-5).

機能的変化

Preservation of spatial learning

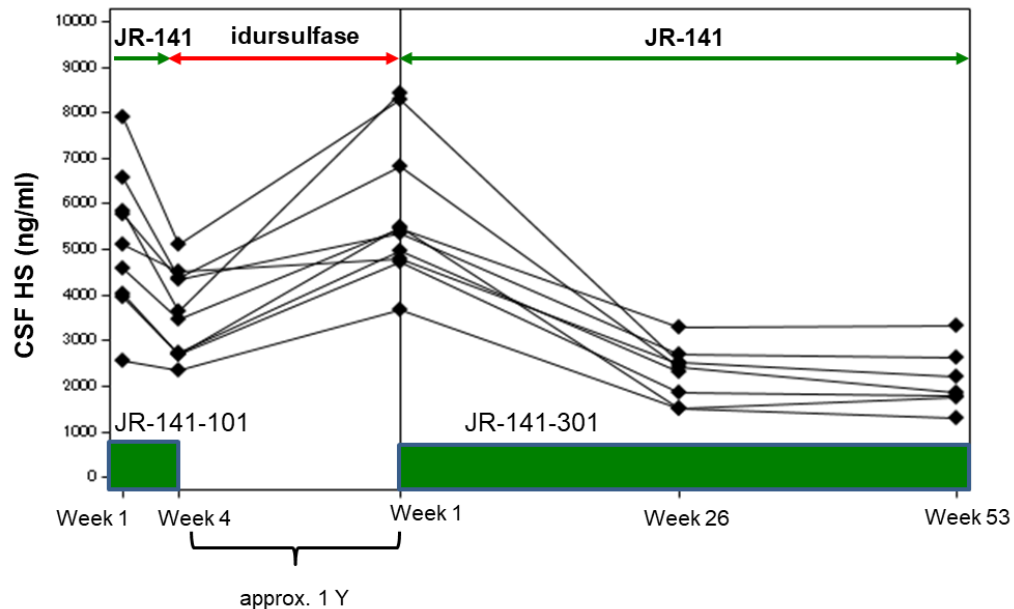
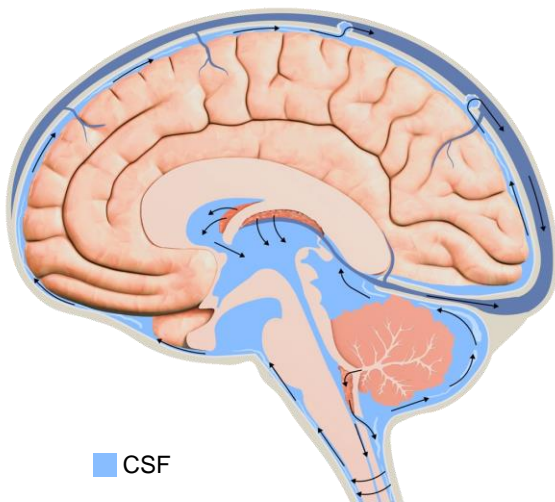


Correlation between HS Reduction in Brain and CSF



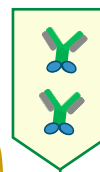
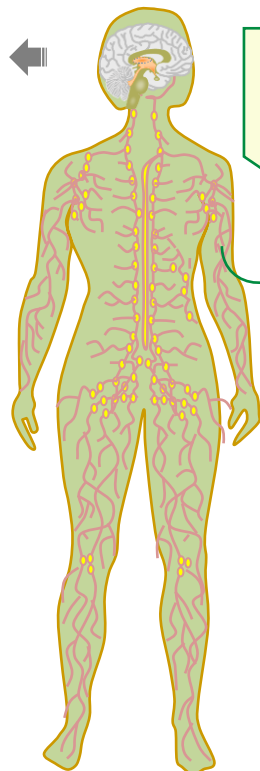
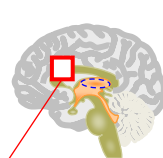
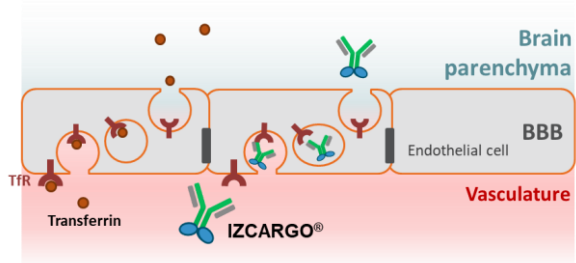
脳脊髄液中へパラン硫酸の減少は、 pabinafusp alfa投与時にのみ認められた

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



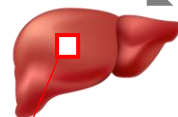
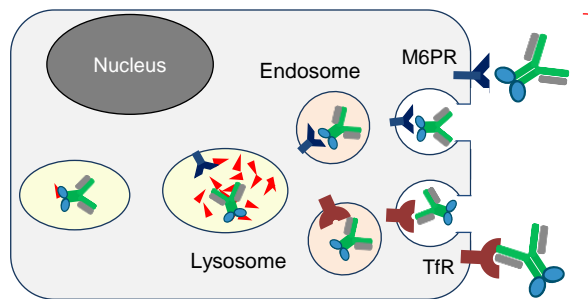
1. JCR Pharmaceuticals Evaluation document at the time of approval: Clinical Overview of JR-141: CTD 2.5.4.3

脳内への移行



静脈内投与

全身組織への取り込み



期待される治療効果

- 1 **中枢神経症状**に対する治療効果が期待できる¹
- 2 **全身症状**に対し、既存酵素補充療法と類似の有効性¹

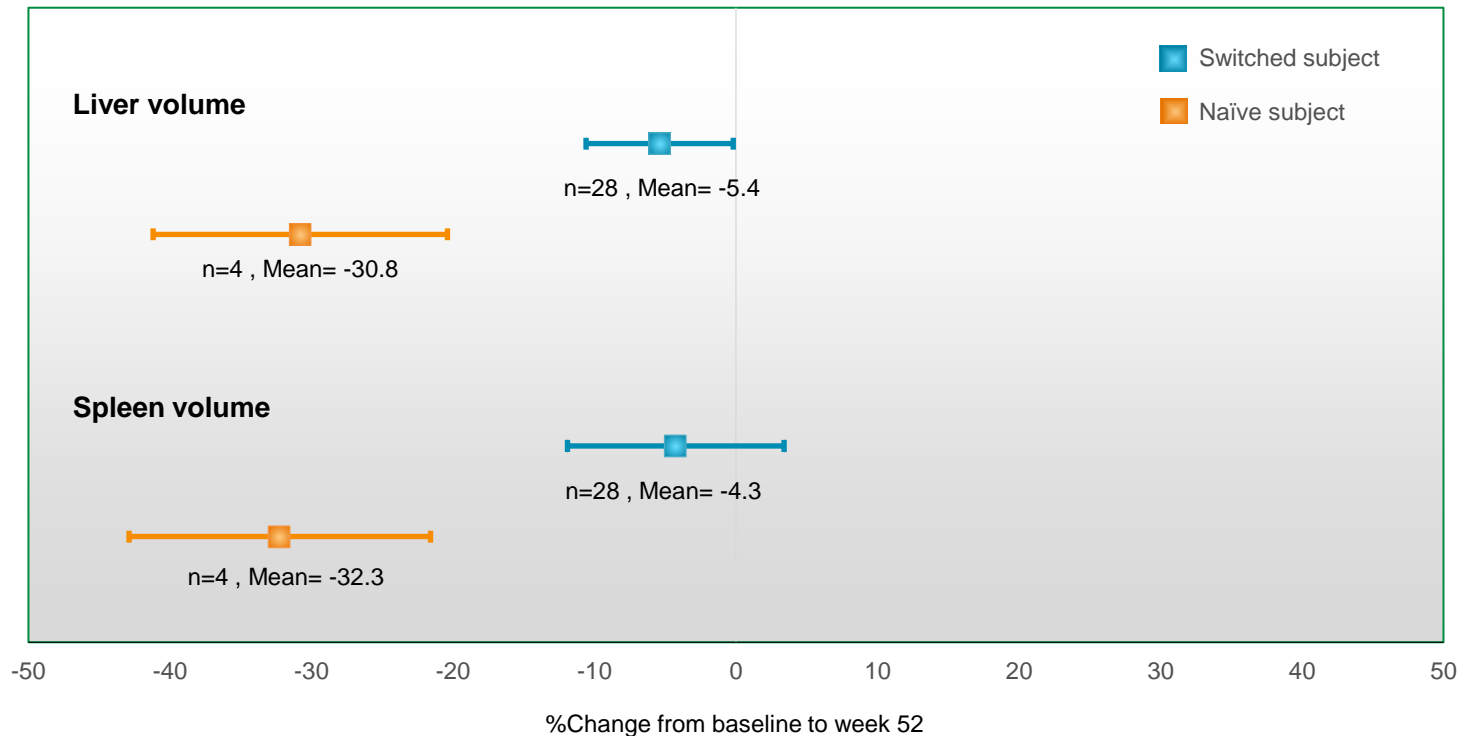
M6PR : マンノース-6-リン酸受容体

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

pabinausp alfaの全身症状に対する効果

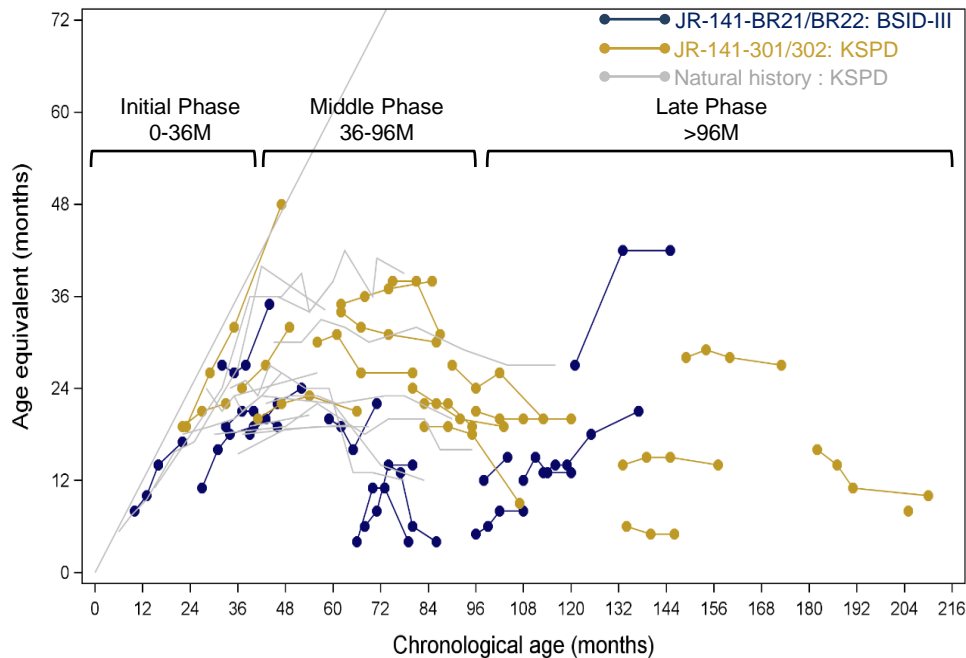
肝脾容積の相対的変化¹

(Baseline vs week 52 in JR-141-301/302, JR-141-BR21/22 Studies)

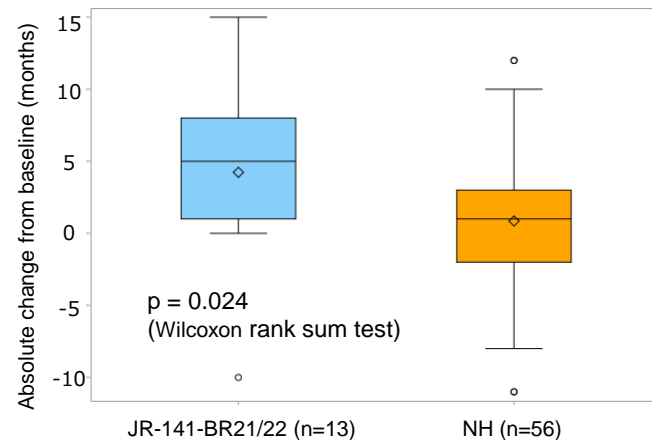


1. Based on Roberto Giuliani et al., International Journal of Molecular Sciences, 22(20), 2021, 1-16

重症型患者の発達年齢と自然歴との比較¹ (JR-141-BR21/BR22: BSID-III, JR-141-301/302: KSPD)

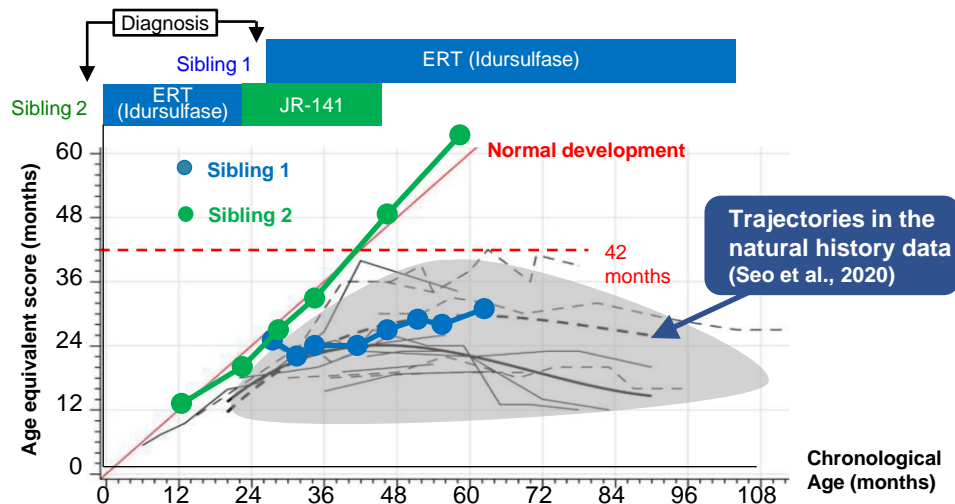


投与1年後における発達年齢の 自然歴との比較 (BSID-III)² (BR21/22 Studies)



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

両患者の神経認知発達の推移¹



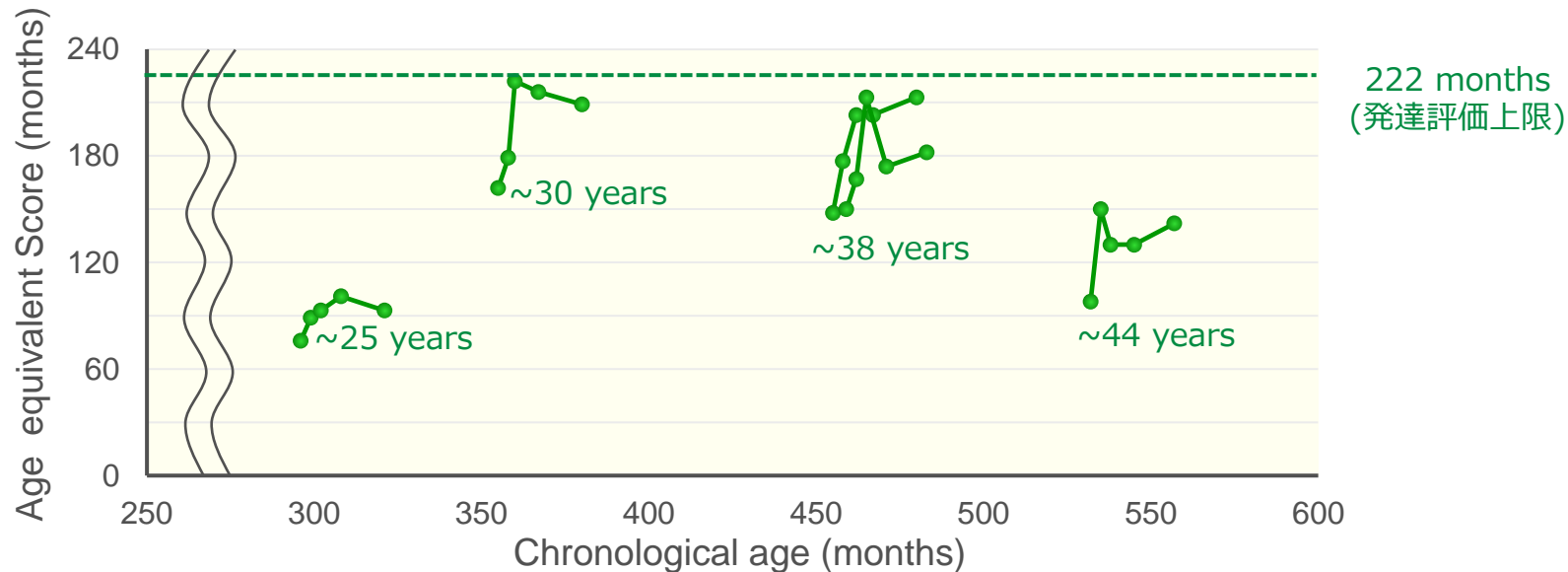
- 既存の酵素補充療法で治療を受けた患者 1 の発達年齢スコア (AES) は、自然歴と同様の経過を認めた
- 患者 2 のASEは、生後42か月以降正常発達を上回っている
- 重症神経型MPS II型患者において、通常は5歳までにAESは低下する²

AES : 発達年齢スコア

Hepatomegaly	Sib1	----- ++ ----- +
	Sib2	----- - -----
Skeletal deformity	Sib1	----- + -----
	Sib2	----- - -----
Joint stiffness	Sib1	----- + ----- +
	Sib2	----- - -----

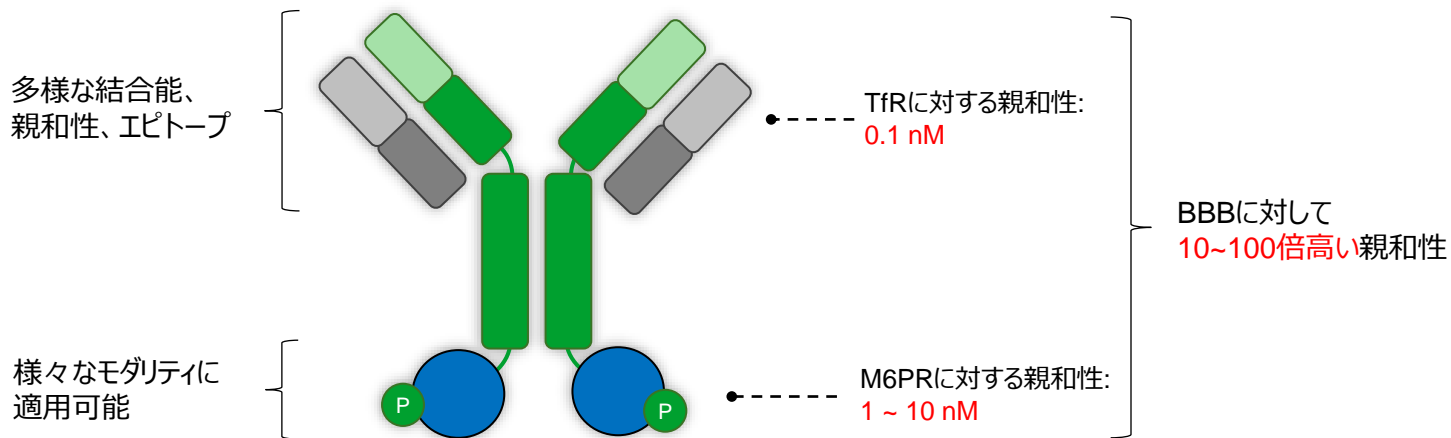
1. Based on Tomita K et al., JIMD Reports, 2021, 1-6
 2. Based on Seo J.-H et al., MGM Reports, vol.24, 2020, 100630

軽症型被験者におけるKaufman (KABC II) 評価¹ (JR-141-BR21/22 study)



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

J-Brain Cargo[®]技術の特徴

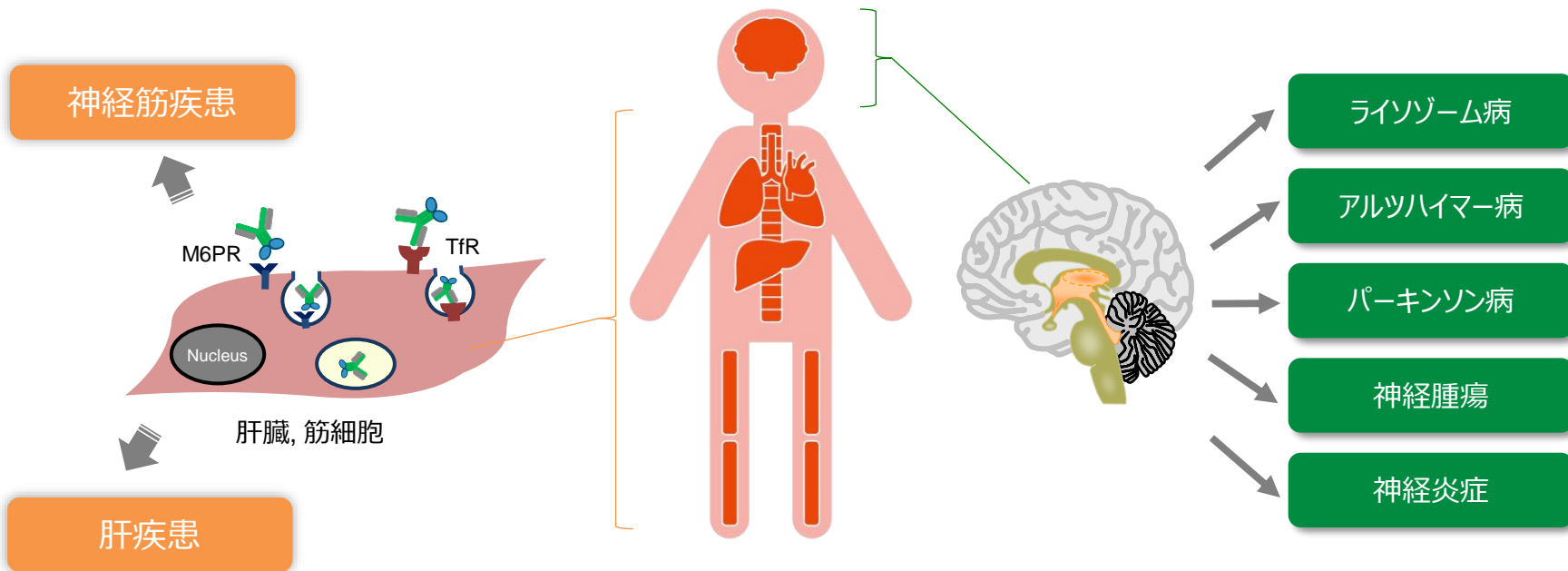


差別化ポイント	なぜ重要か？
BBBをターゲットにしやすい	<ul style="list-style-type: none"> 指向性 BBB > 末梢組織
高親和性	<ul style="list-style-type: none"> 低用量であるため、点滴時間が短く、注入時反応を管理可能
多様な結合能、親和性、エピトープ、モダリティ	<ul style="list-style-type: none"> 様々な疾患・モダリティに適用可能
安全性	<ul style="list-style-type: none"> 確立された安全性プロファイル

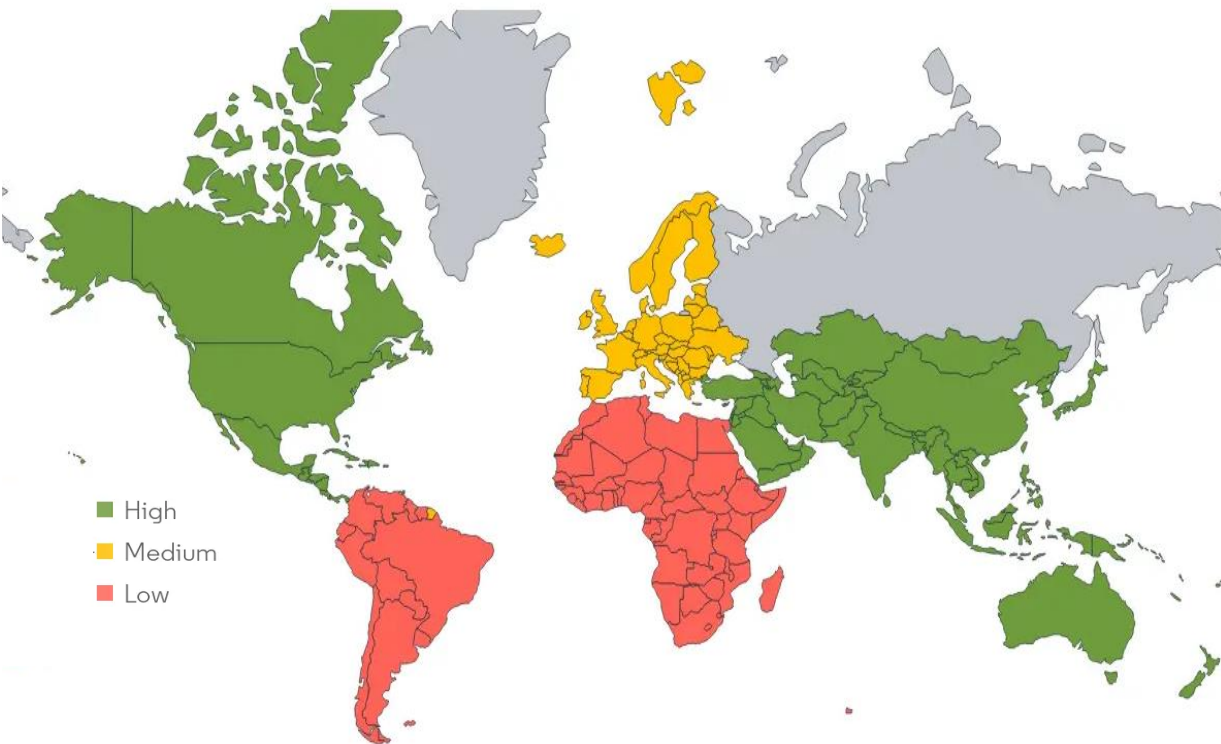
J-Brain Cargo[®]技術の応用可能性と 将来の成長戦略

末梢組織への輸送

CNSへの輸送



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

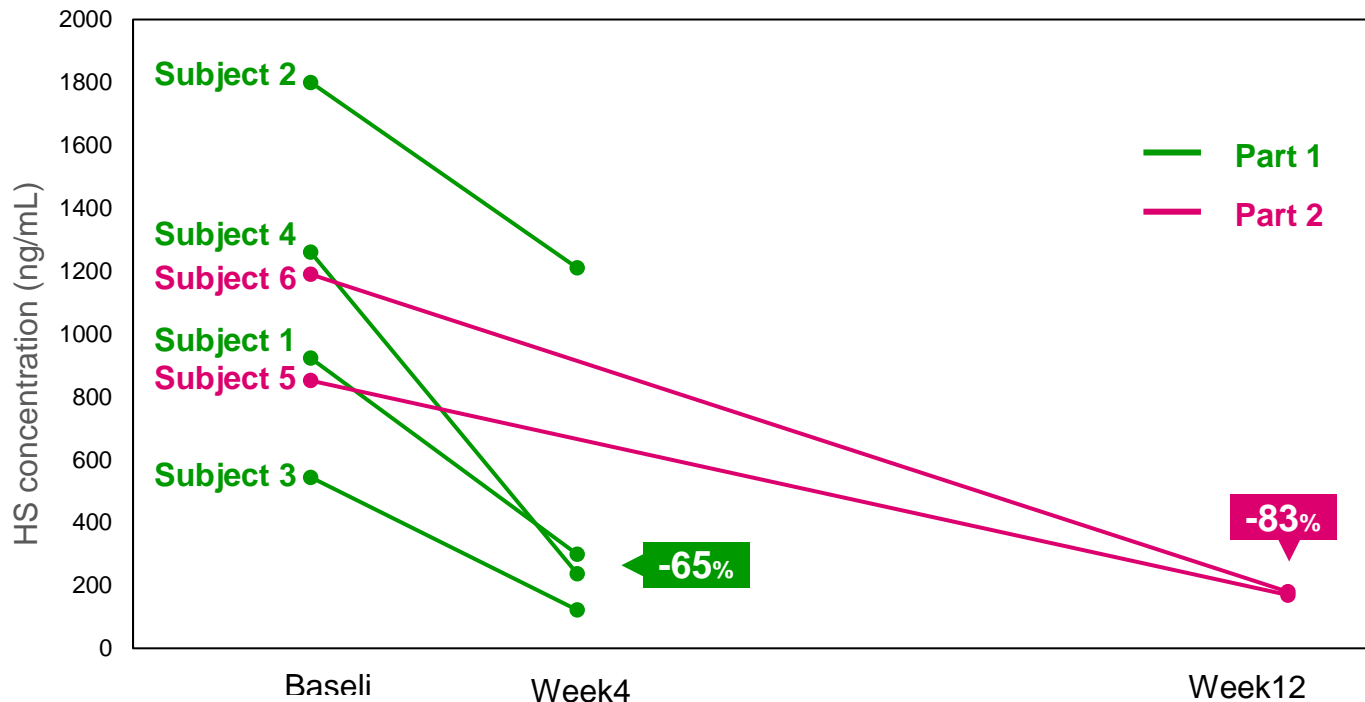
中枢神経症状での高い
アンメット・ニーズ

脳への薬物送達：
時代を一新しうる革新技術

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

Phase I/II Interim Results with JR-171: 全ての患者においてバイオマーカーの減少を認めた¹



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

研究開発中の品目

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

確立された既存治療薬の存在しない疾患

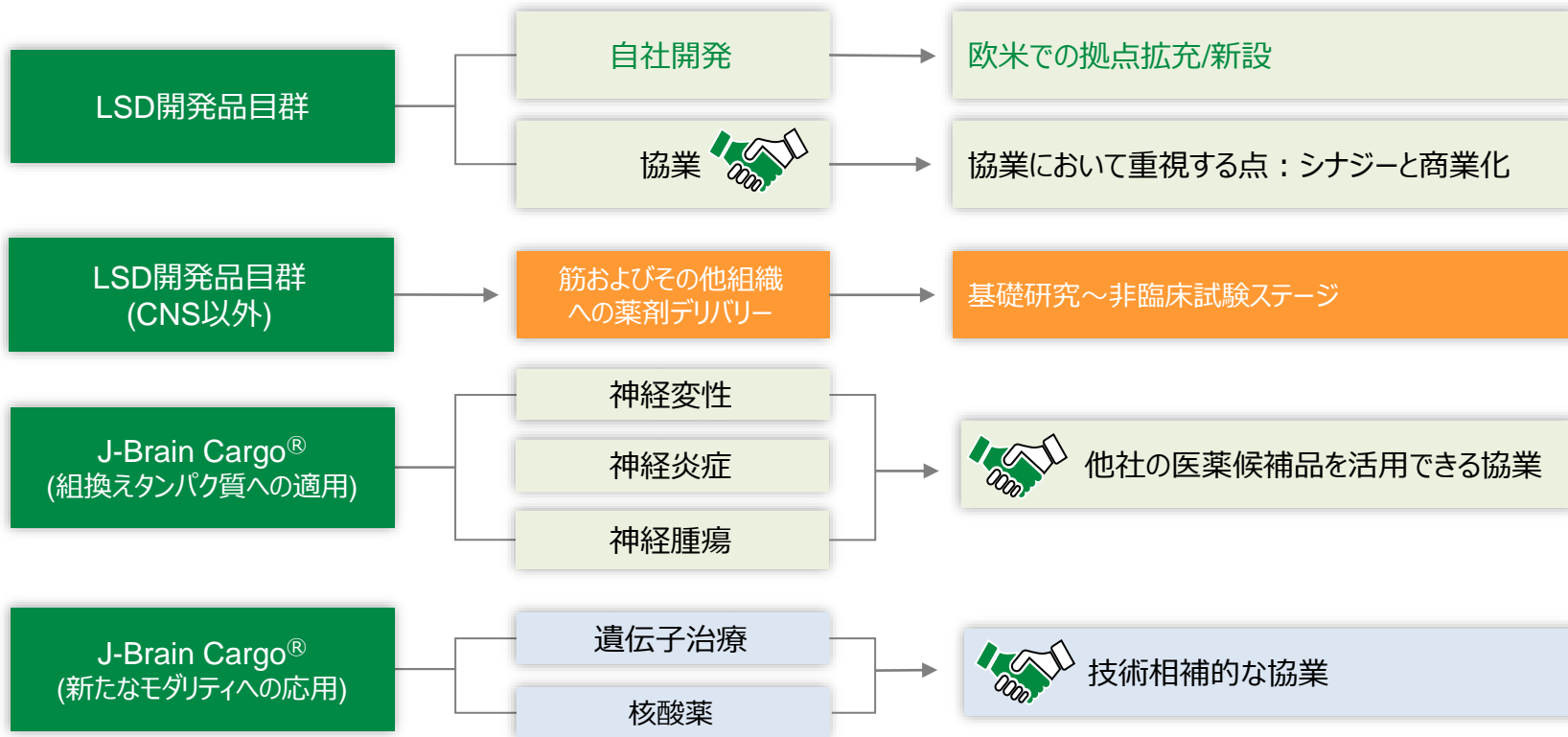
Galactosialidosis	
α-Mannosidosis	MPS IIIB
CLN1	MPS IIID
MPS IIIA	Metachromatic leukodystrophy
MPS IIIC	GM1 gangliosidosis
Fucosidosis	GM2 gangliosidosis
Niemann-Pick type C	Krabbe

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

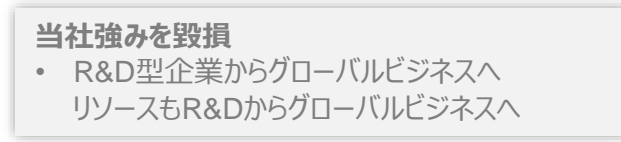
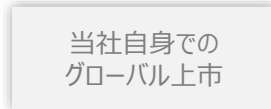
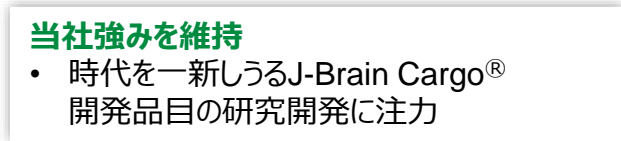
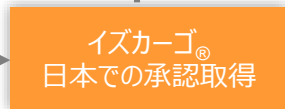
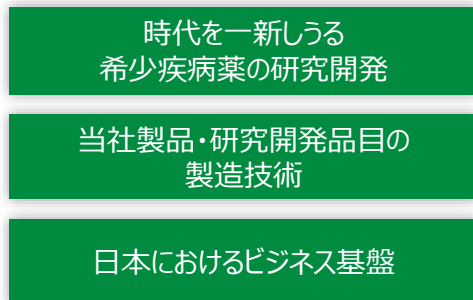
■ 当社研究開発品目

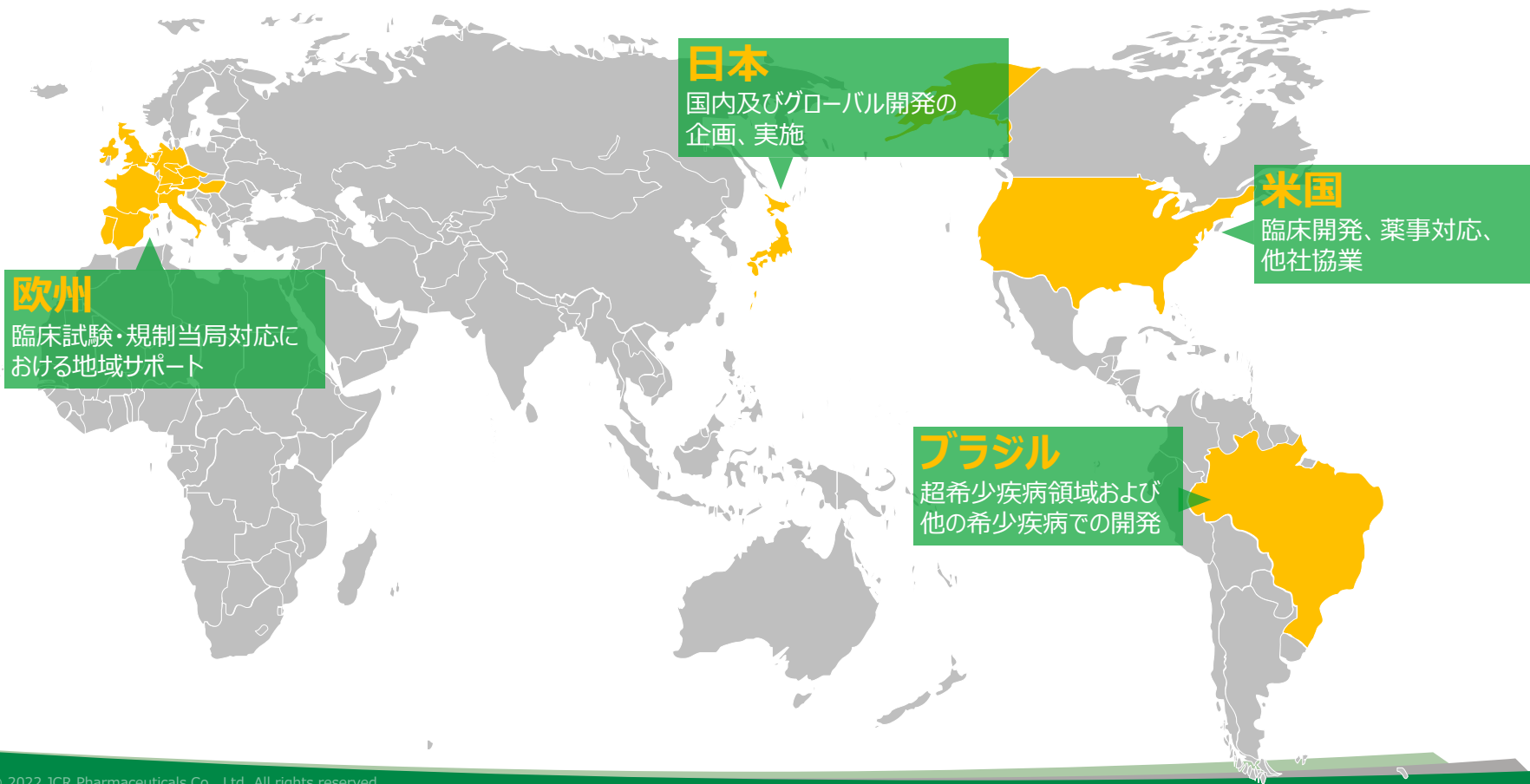
他社との協業により、当社の成長と新たな機会が生まれる





Pillars of strength













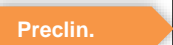




JR-441 (ムコ多糖症IIIA型)

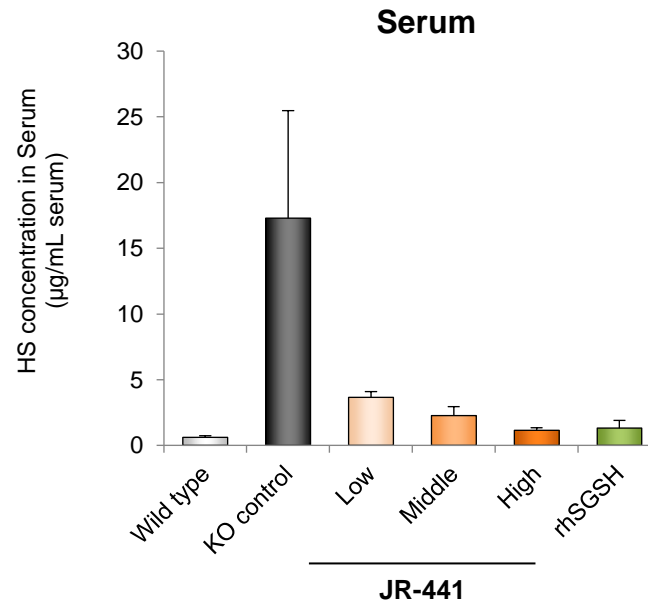
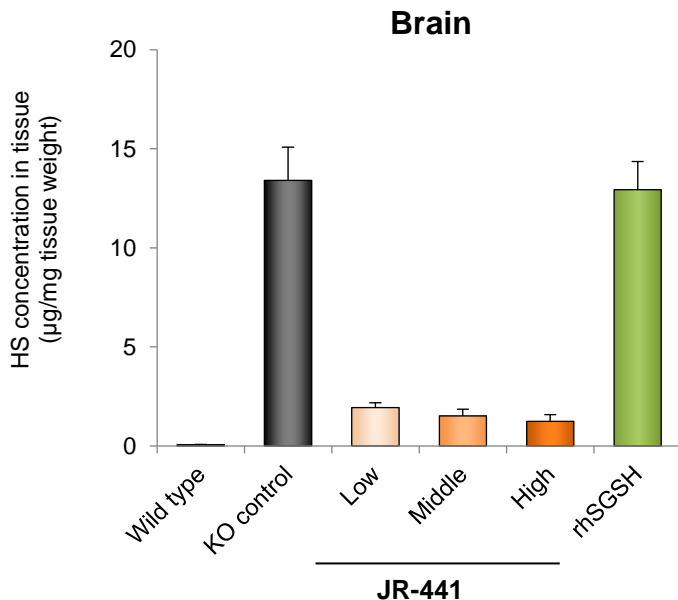
JR-446 (ムコ多糖症IIIB型)

非臨床データ

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

JR-441静脈内投与後の組織中のHS濃度

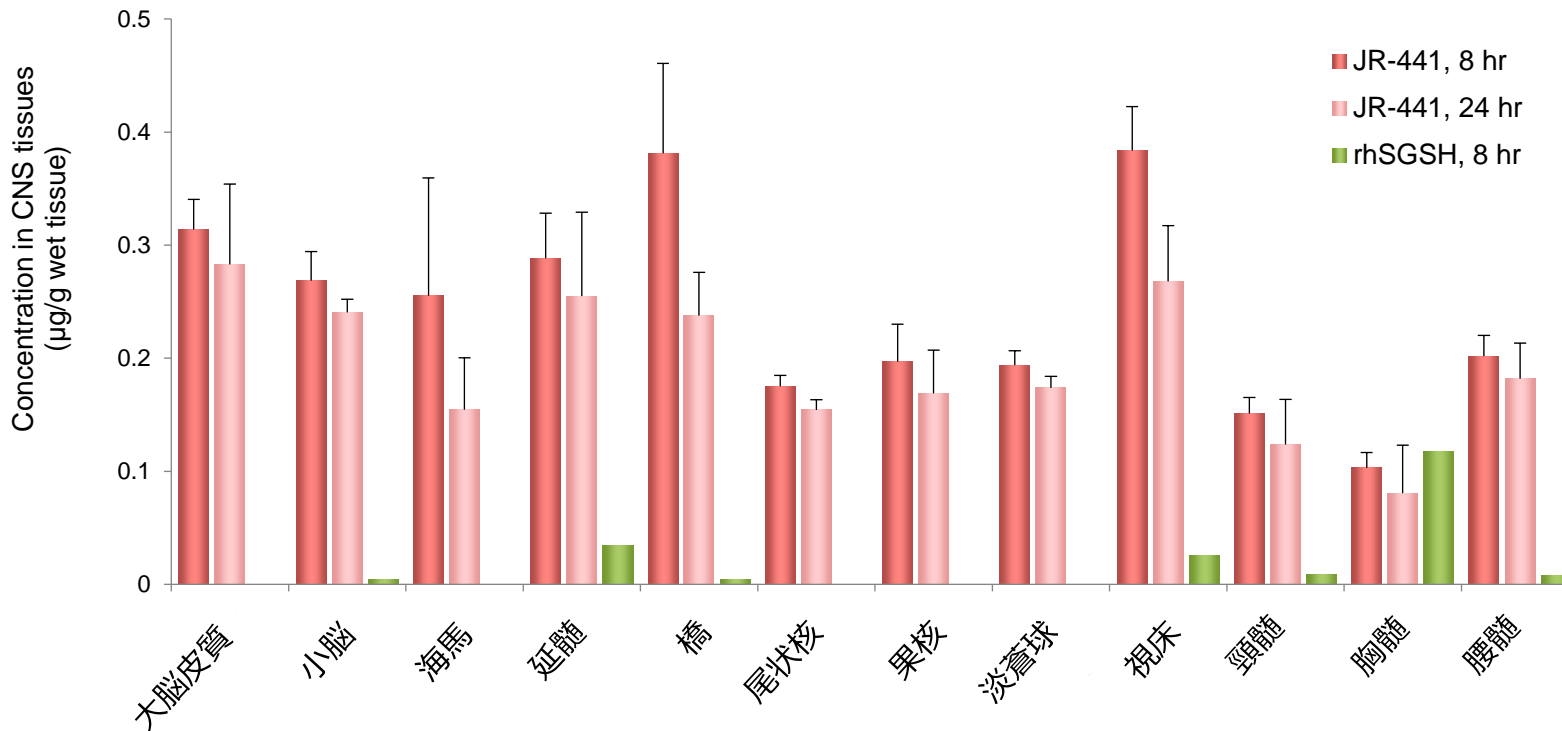


- JR-441は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体（J-Brain Cargo®）とhSGSHからなる融合タンパク質
- JR-441は脳内のHS濃度を用量依存的に減少させたが、rhSGSHはHS濃度への影響は認められなかった
- JR-441およびrhSGSHはともに血清中のHS濃度を低下させた

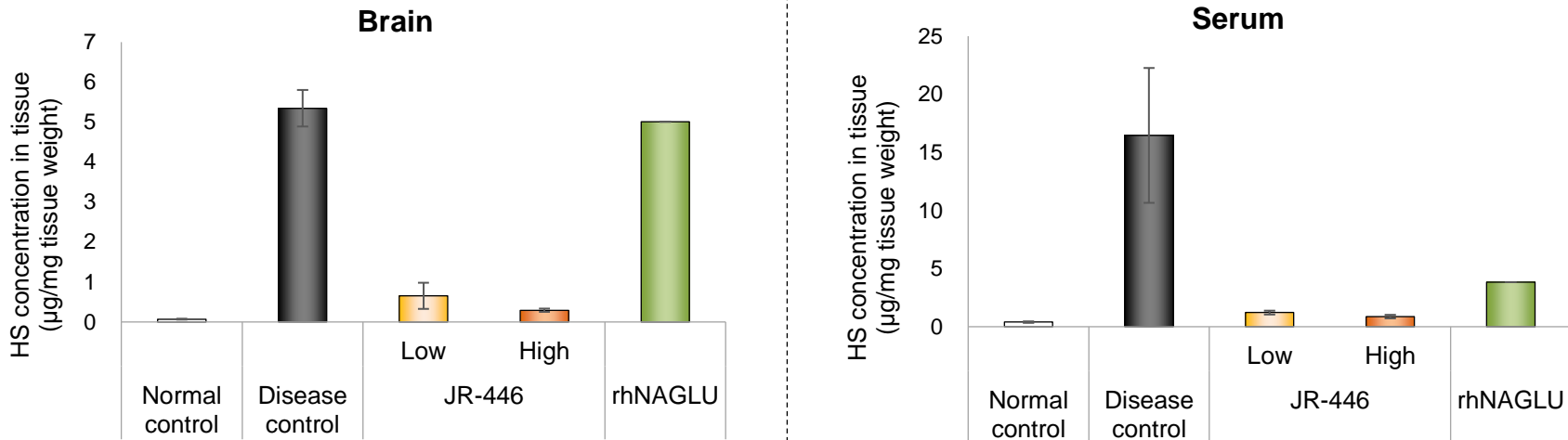
hSGSH: human N-sulfoglucosamine sulfohydrolase

JCR Internal Data

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
カニクイザルの中枢神経組織における薬物濃度

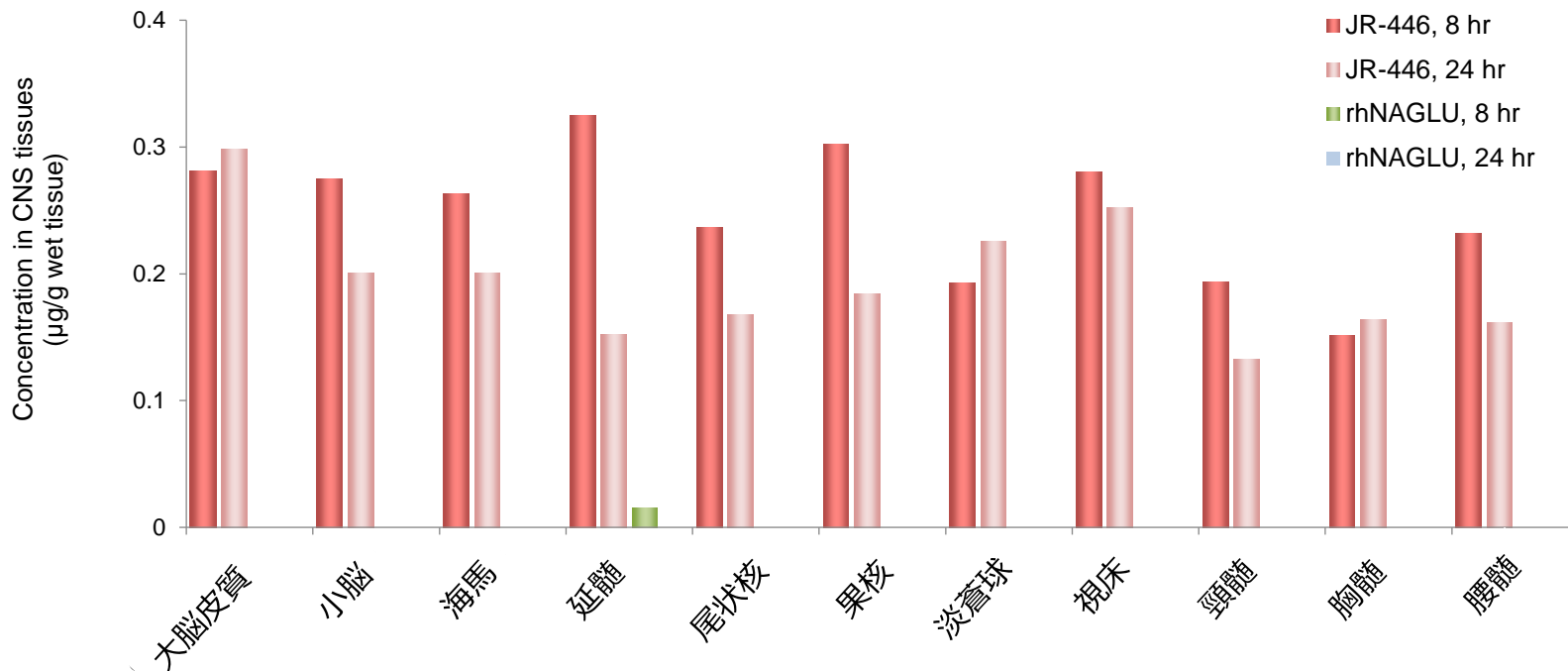


JR-446静脈内投与後の組織中のHS濃度



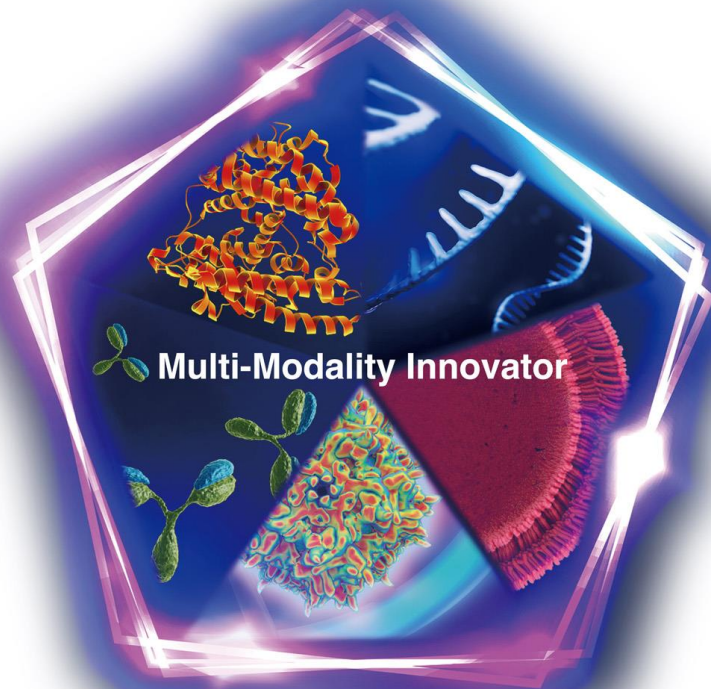
- JR-446は、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体（J-Brain Cargo®）とhNAGLUからなる融合タンパク質
- JR-446は脳内HS濃度を低下させたが、rhNAGLUは影響を及ぼさなかった
- 血清中では、JR-446はrhNAGLUよりも効率的にHS濃度を低下させた

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



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

**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)**

Enzymes and Proteins Delivery

to the brain and muscle

to replace deficient or missing enzymes and proteins

Antibody Delivery

to the brain

in various formats
(bi-specific, tri-specific)

Oligonucleotide (ASO, siRNA) Delivery

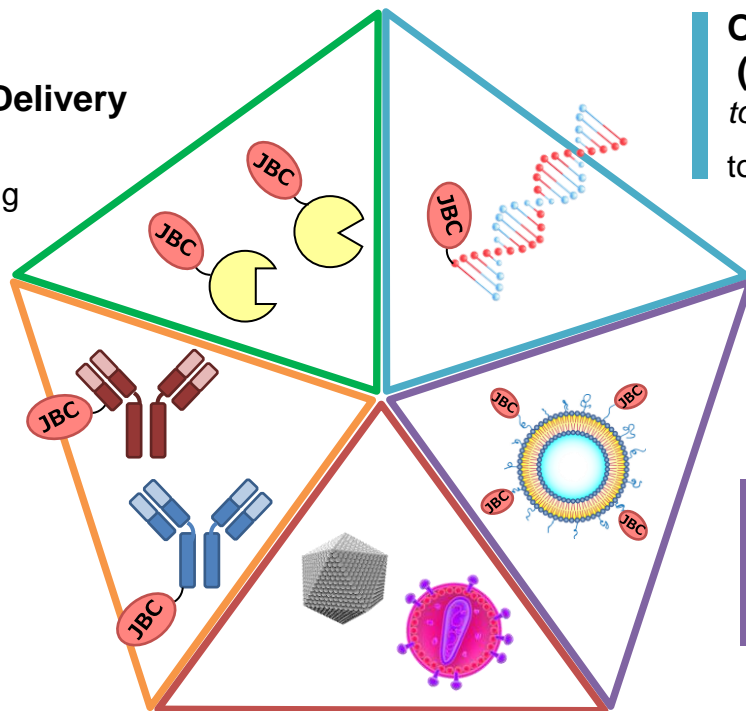
to the brain and muscle

to modify gene expression

LNP (mRNA, low-molecular compound) Delivery

to the brain and muscle

to replace deficient or missing proteins



JBC : J-Brain Cargo®

Gene/Cell therapy

combined with J-Brain Cargo® technology pave the way to treat CNS pathologies

研究プロセス

1. 分子設計

自由な設計を可能にする次世代J-Brain Cargo®プラットフォームと
これまでに蓄積した技術・経験・ノウハウ

2. 組換えタンパク製造
(培養・精製)

創業以来の得意分野
融合タンパク製造における技術・経験・ノウハウ

3. 疾患モデル動物での評価

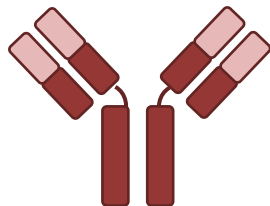
ライソゾーム病における専門性
既に10種以上のモデルマウスを樹立済

4. 分析・解析

疾患毎のバイオマーカー探索、測定手法確立

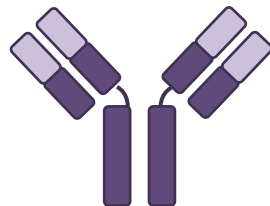
5. トライアル&エラー

トライアル&エラーの繰り返し
このサイクルを早く回す組織体制



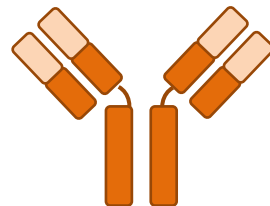
A

•



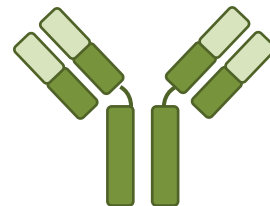
B

•



C

•



D

•

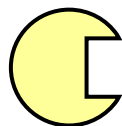


E

•

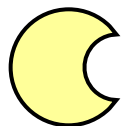
•

1



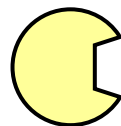
•

2



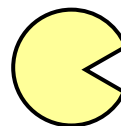
•

3



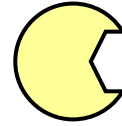
•

4

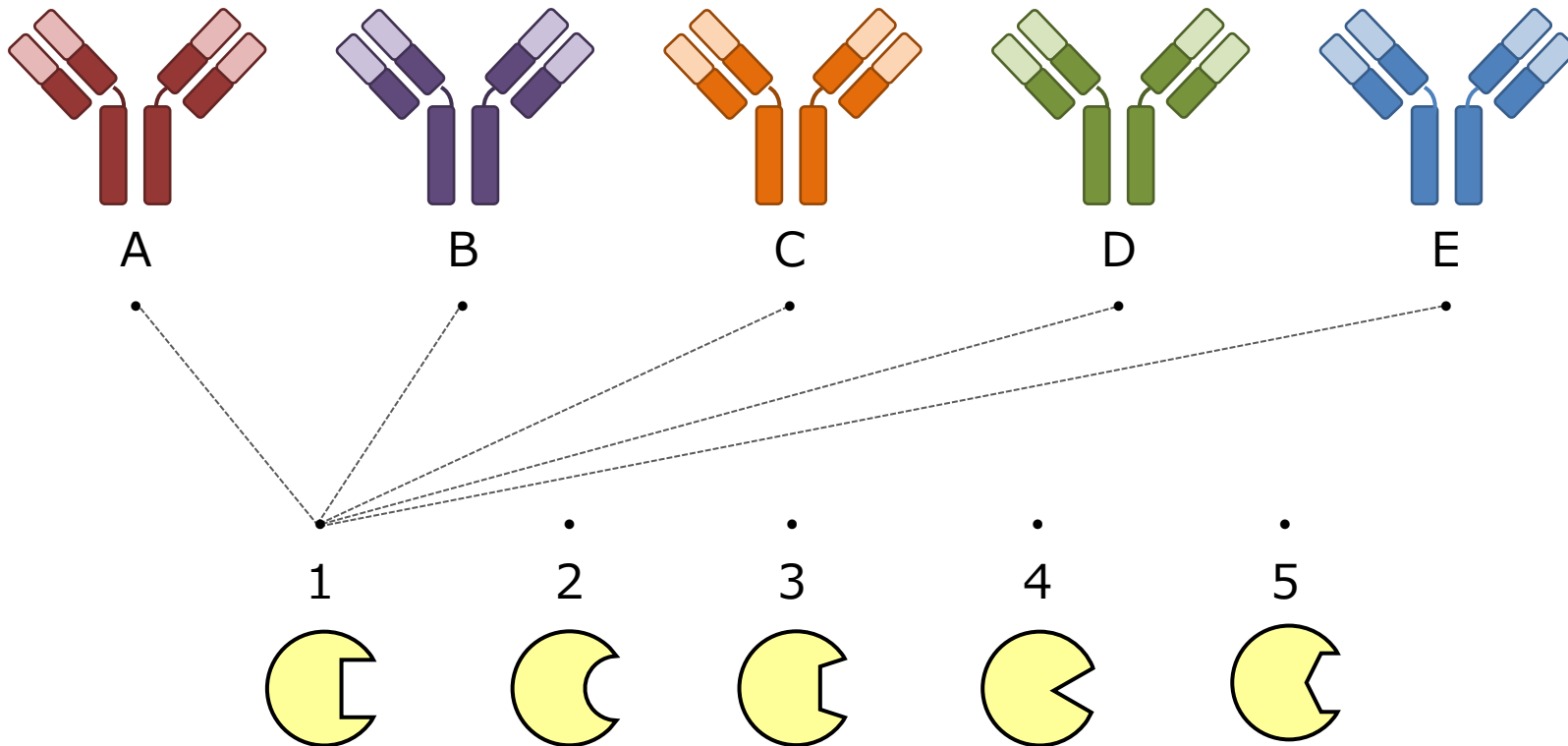


•

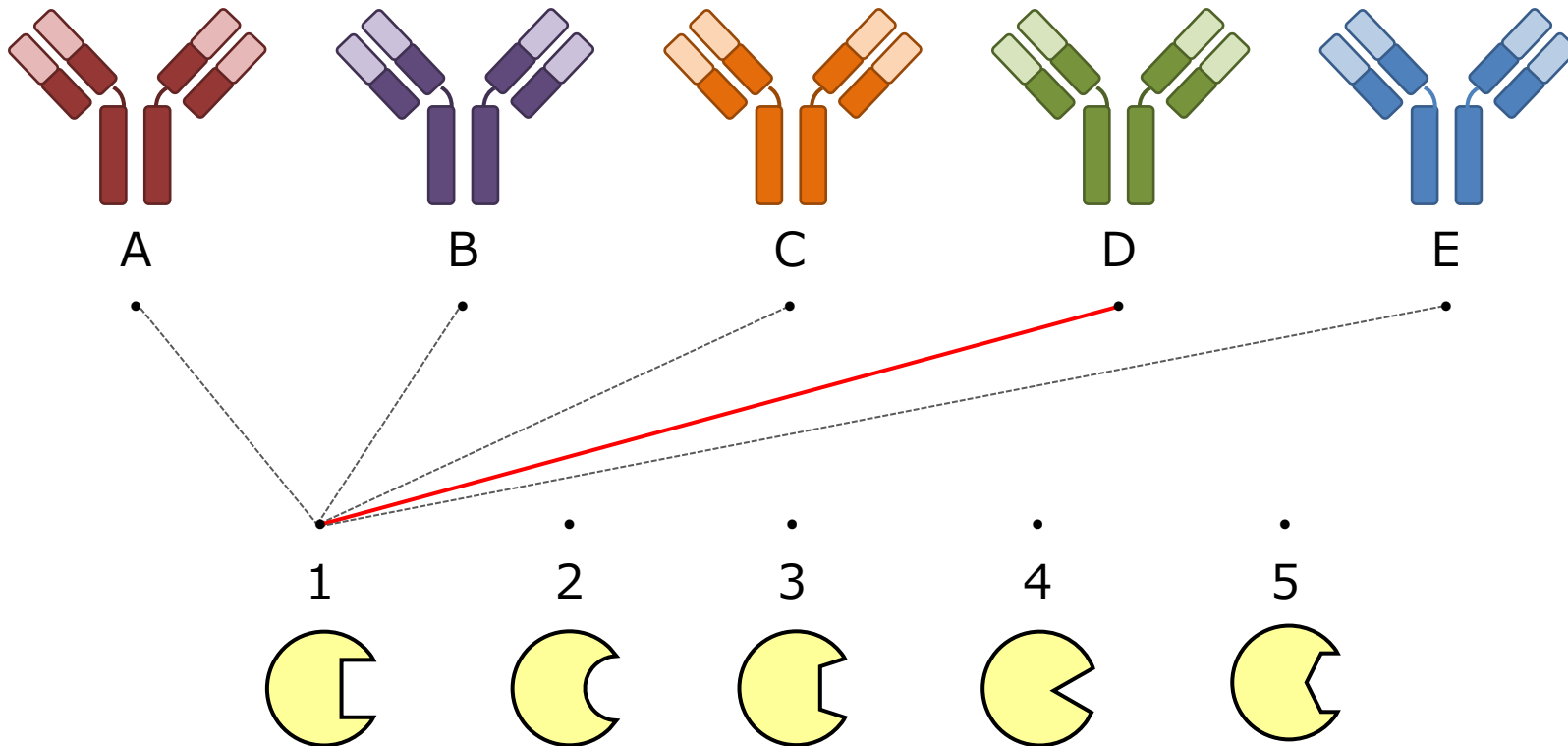
5



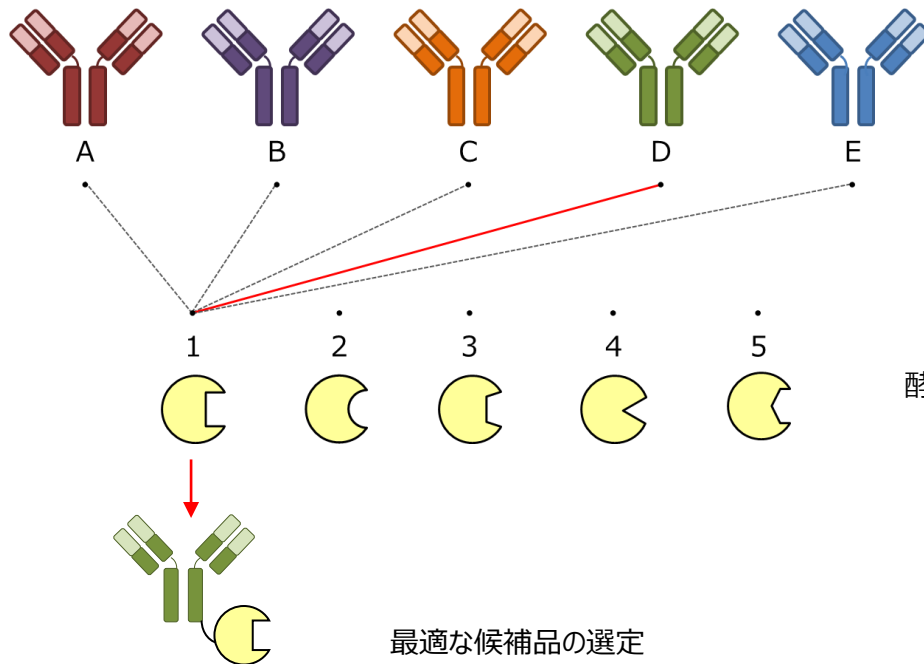
酵素と抗体の最適な組み合わせの検討



酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

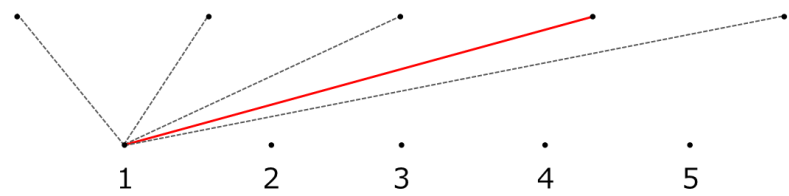
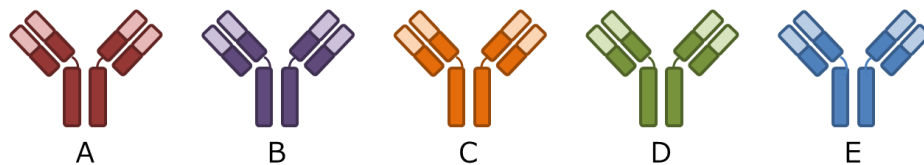


酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

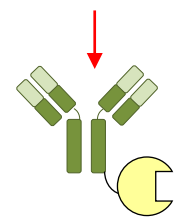


酵素と抗体の最適な組み合わせの検討

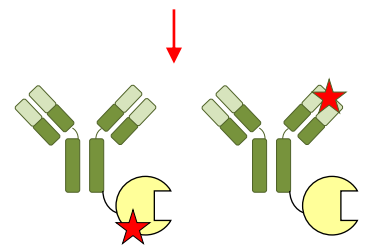
最適な候補品の選定



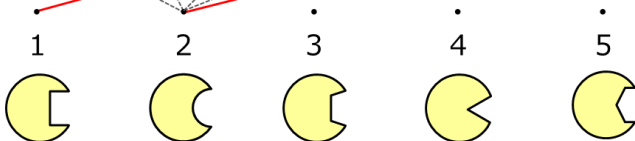
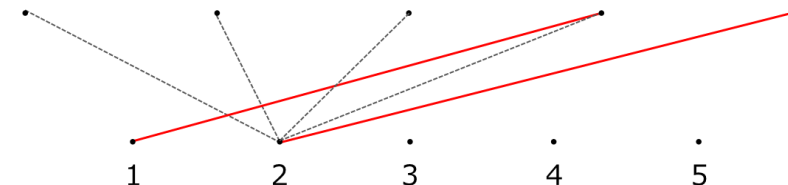
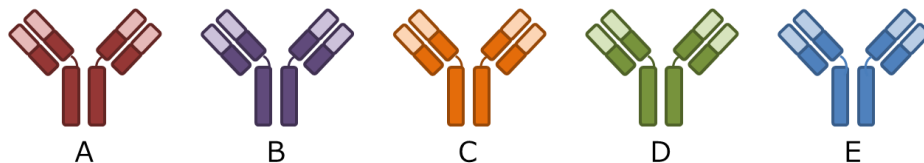
酵素と抗体の最適な組み合わせの検討



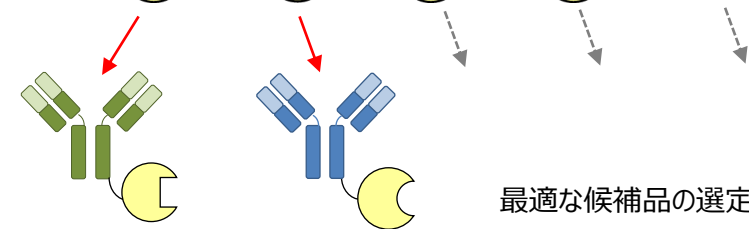
最適な候補品の選定



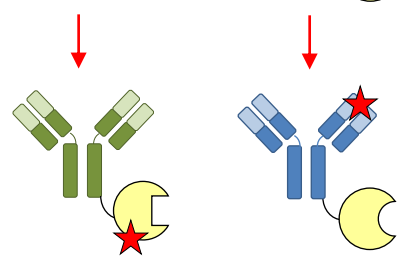
タンパク質工学による更なる全体最適化



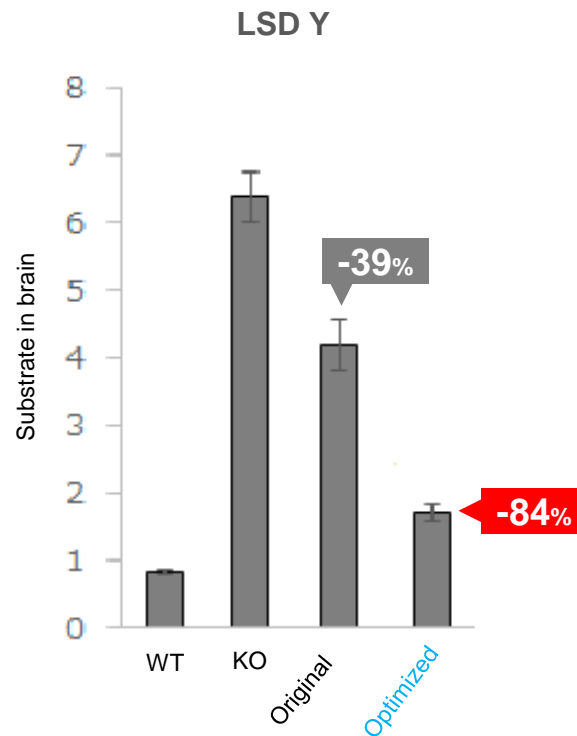
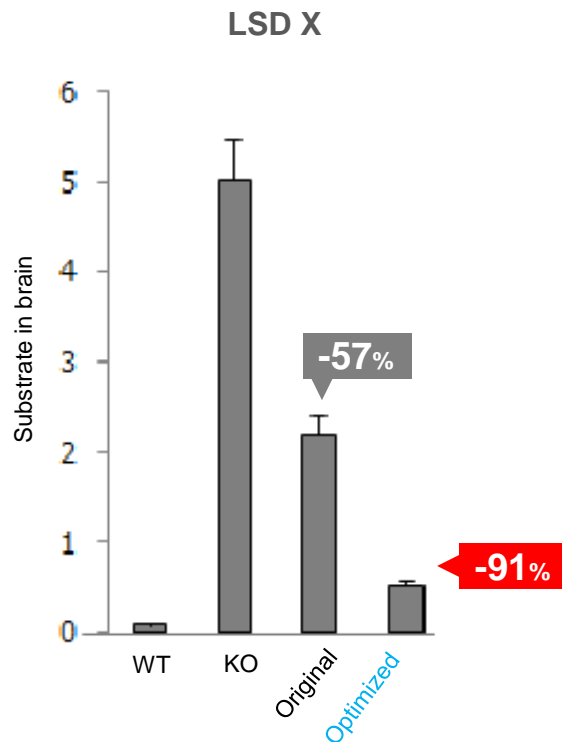
酵素と抗体の最適な組み合わせの検討



最適な候補品の選定

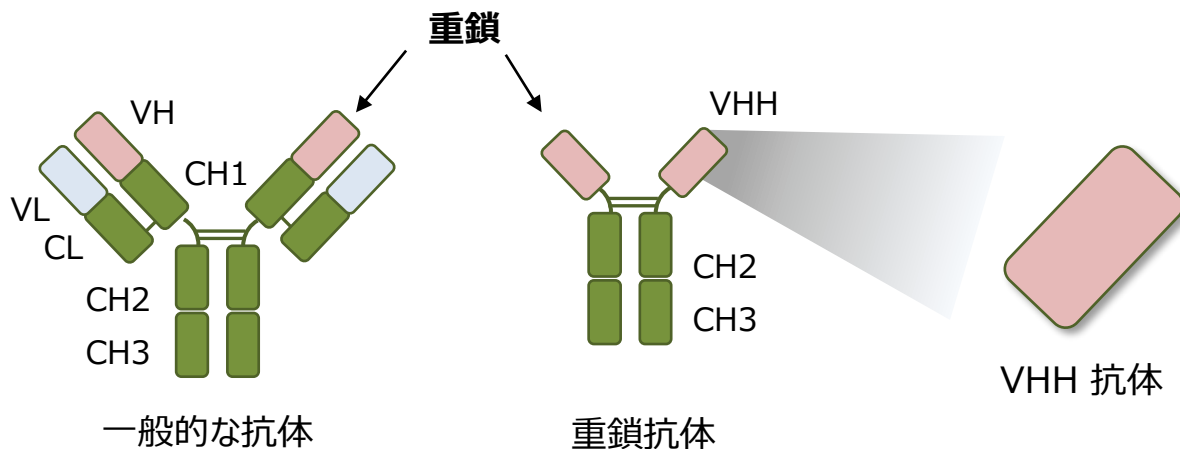


タンパク質工学による更なる全体最適化

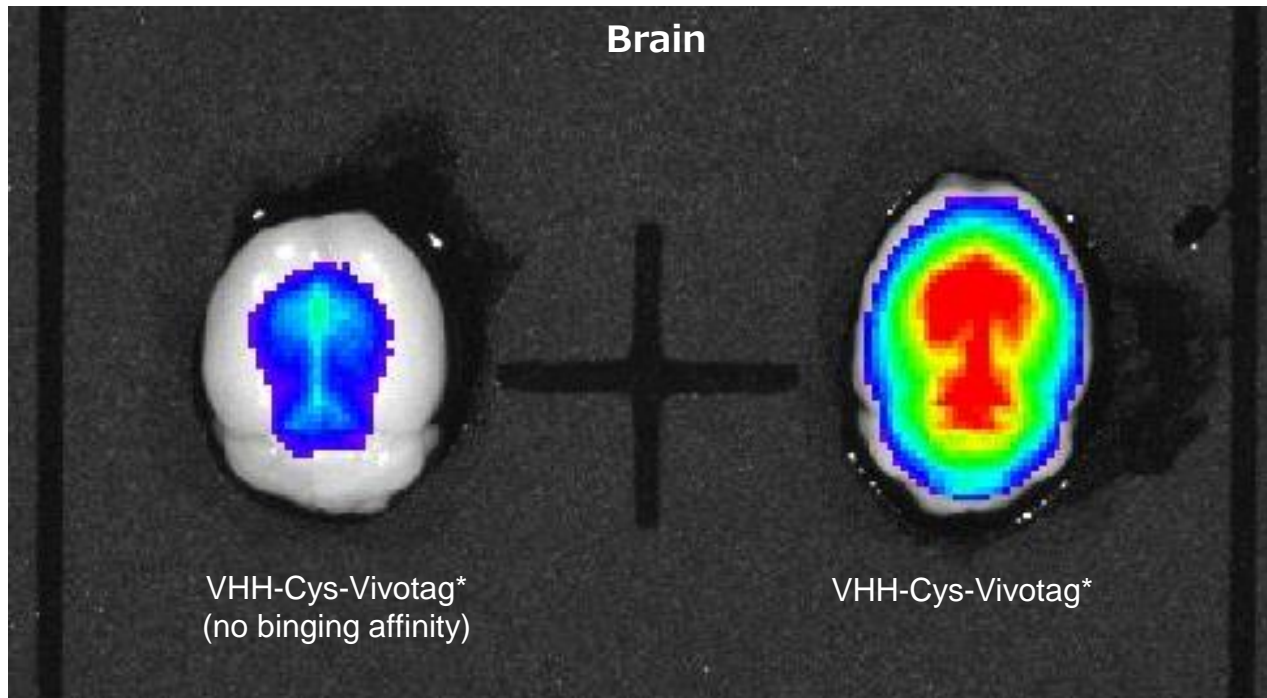


主要な結果

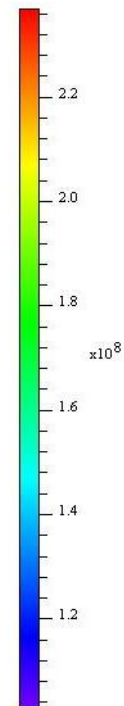
- ✓ J-Brain Cargo[®]技術の最適化により薬効が向上
- ✓ 親和性、価数、融合分子デザイン等の調整が可能
- ✓ 分子ごとにBBB通過性を最適化



- ・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）



Epi-fluorescence



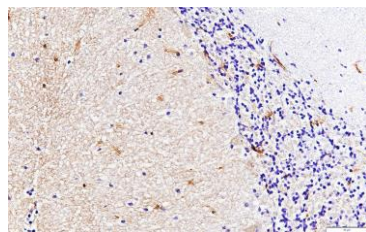
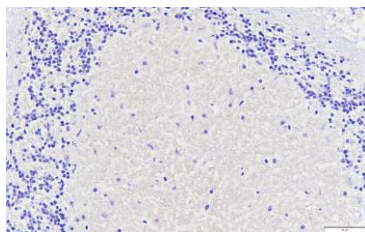
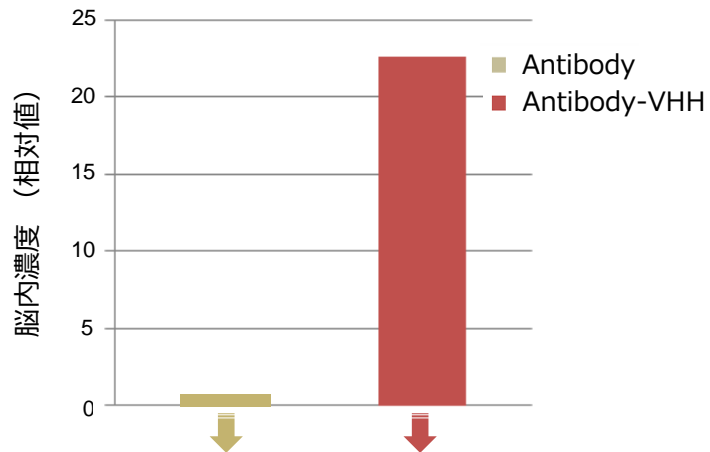
Radiant Efficiency
 $\left(\frac{\text{p/sec/cm}^2/\text{sr}}{\mu\text{W/cm}^2}\right)$

Color Scale
 Min = 1.03e8
 Max = 2.37e8

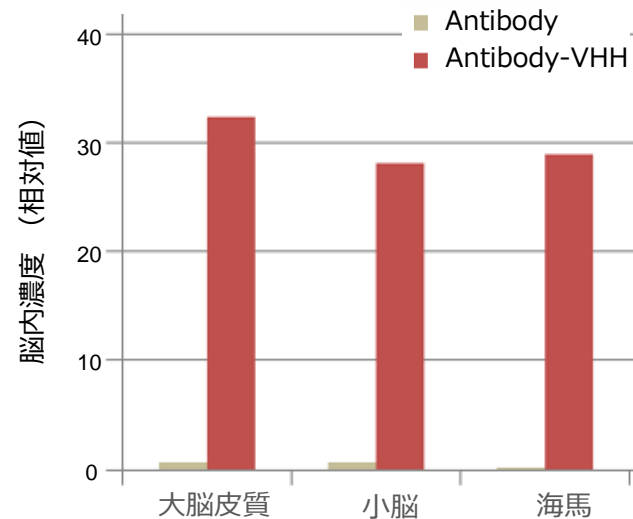
*VivoTag (蛍光標識) はSchott AGの登録商標

JCR Internal Data

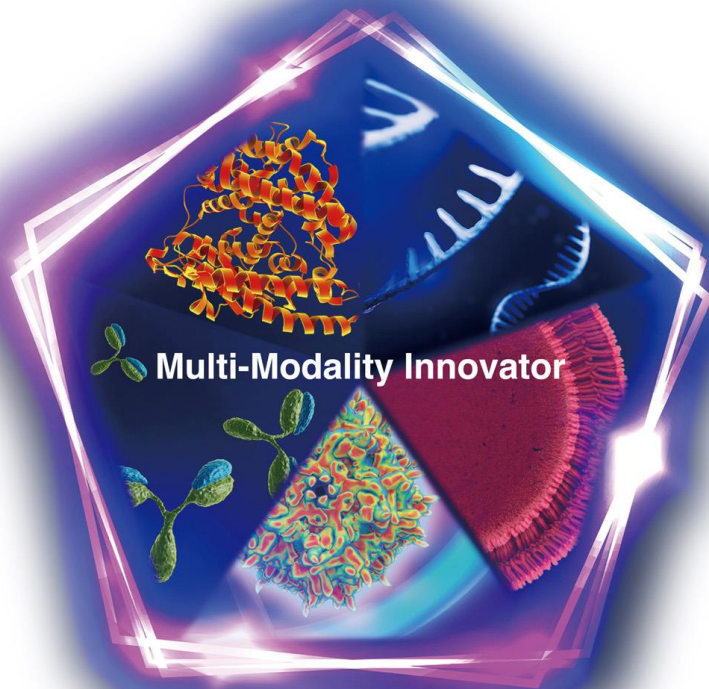
マウス (hTfR-KI)



カニクイザル



**Protein Engineering
(タンパク質工学)**

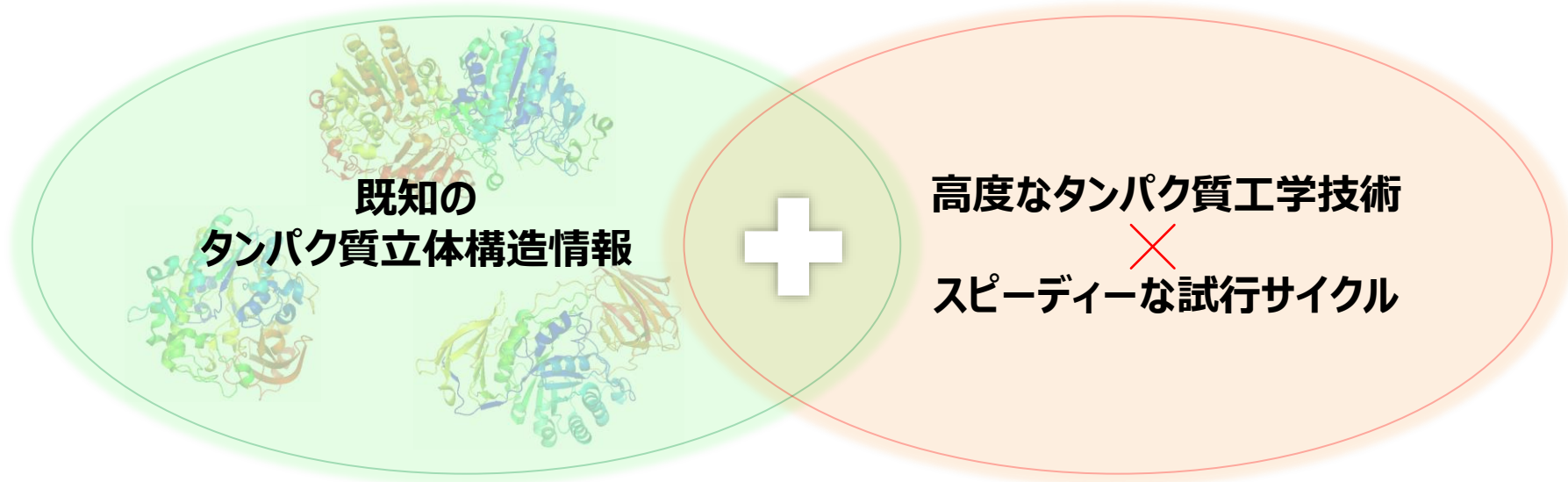


**Applicability to
various modalities
(多様なモダリティへの応用)**

**Antibody Engineering
(抗体工学)**

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

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

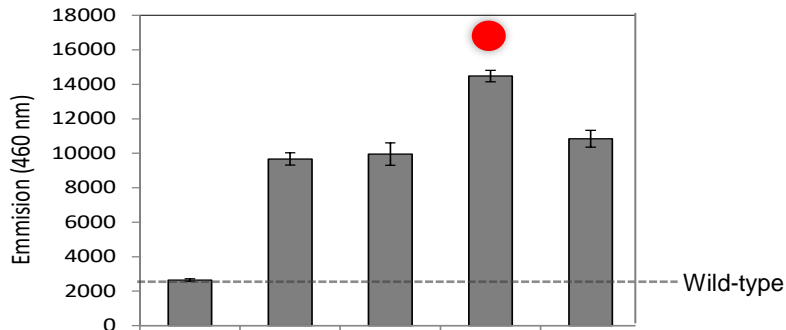


タンパク質を種々の手法で改変することにより
発現量や安定性といった課題を克服

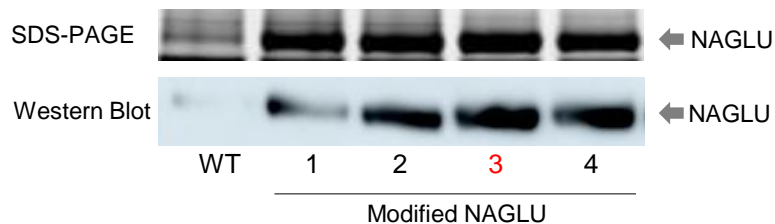
背景:

- 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

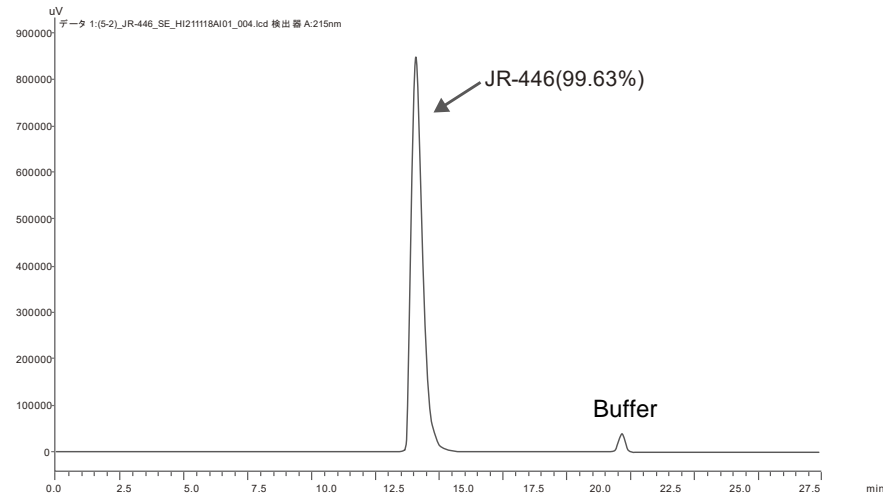
Productivity



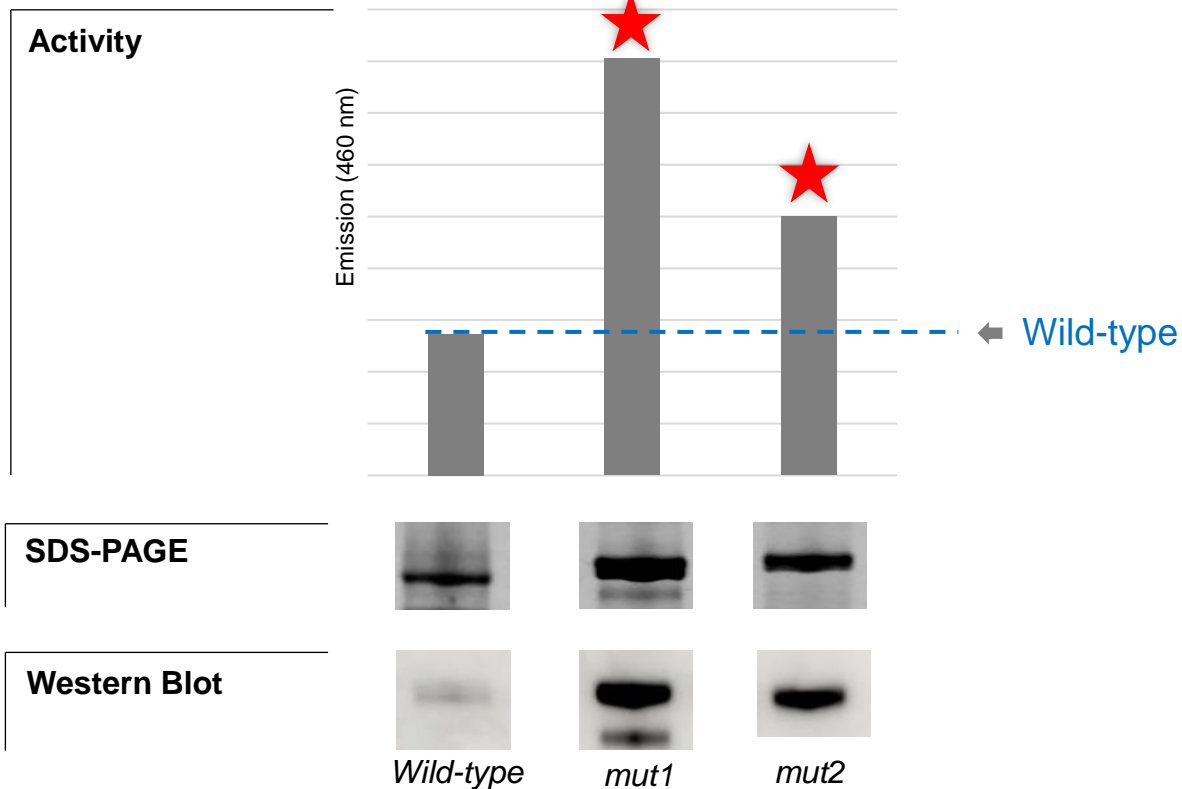
Expression levels



Size exclusion chromatography

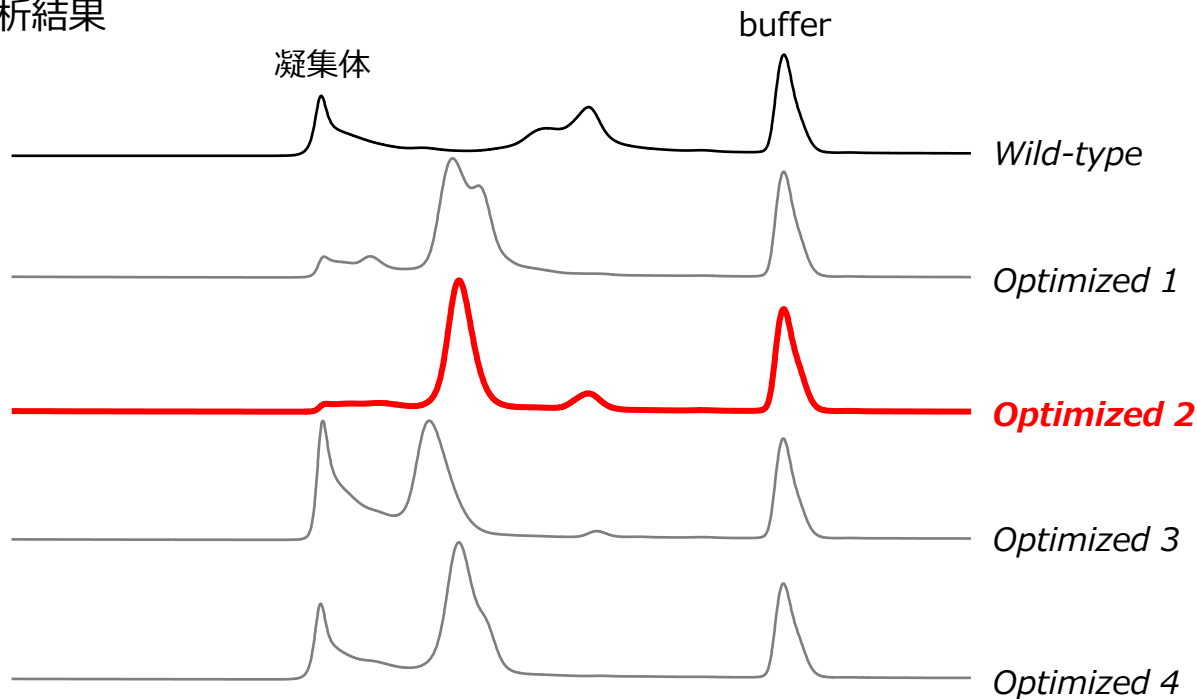


改変型NAGLU#3では商業利用可能な高い発現レベルを達成



不安定な分子形態を安定化

Size exclusion chromatography
解析結果



発現量が低い

安定性が低い

薬効が低い

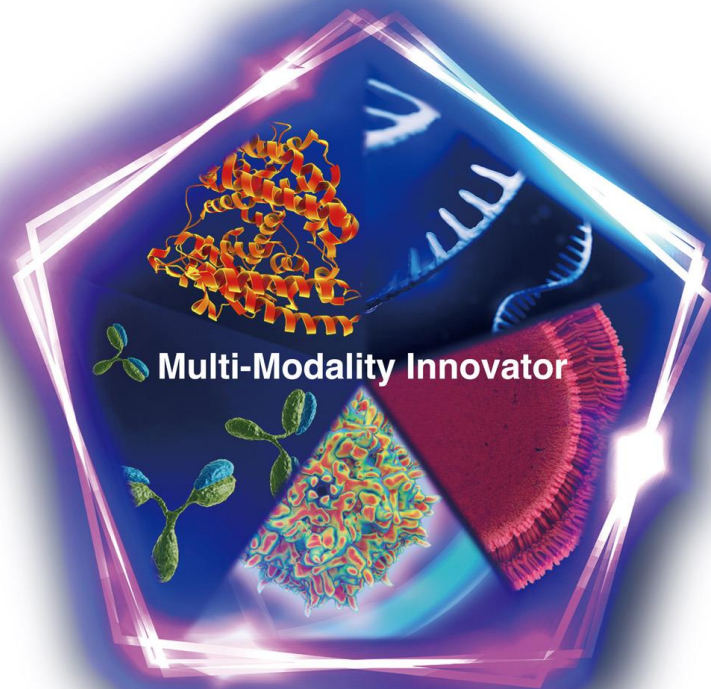
JCR's proprietary protein engineering technology

発現量が高く
生産しやすい

安定性が高く
保管しやすい

活性が高く
薬効が優れる

**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)**

標的組織へのデリバリー技術



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



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

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



柔軟かつ迅速な意思決定

バイオ医薬品の
研究開発における
豊富な知見



Multi-Modality Innovator

A conceptual image representing multi-modality innovation. On the left, a green DNA double helix is partially visible. In the center, a human hand is shown from the palm up, holding a glowing, interconnected network of white nodes and lines. The background is a dark teal color with numerous out-of-focus bokeh lights in shades of blue, green, and orange. The text "Multi-Modality Innovator" is centered in white, bold font.

Multi-Modality Innovator

注意事項

本資料中の開発見通し等の将来に関する記述は、当社が現在得ている情報をもとになされた当社の判断に基づくものであり、既知あるいは未知のリスクや不確実な要素を含んでいます。実際の結果は、様々な要因によりこれら将来に関する記述内容とは大きく異なる可能性があることをご承知ください。そのような要因の例としては、経済情勢の悪化、法律・行政制度の変化、新製品上市の遅延、競合会社の価格・製品戦略による圧力、当社製品の販売力の低下、生産中断、当社の知的財産権に対する侵害、重大な訴訟における不利な判決等がありますが、これらに限定されるものではありません。

本資料は医薬品（開発中の物を含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではなく、また、今後の結果を保証するもの、開発中の製品の効能・効果を保証するものではありません。また、当社の会社説明・事業説明に関する情報の提供を目的としたものであり、当社が発行する有価証券の投資を勧誘することを目的としたものではありません。

本資料に掲載した臨床開発のデータは、現時点で学会発表ならびに査読のある学術誌に公表されていないものが含まれております。今後、公表するように努めます。

フェア・ディスクロージャー・ルールにのっとり、本資料に掲載した以外のデータは、質疑応答においても公表いたしません。ご理解いただきますようお願いいたします。