

2022年9月期 通期決算説明会

2022年11月25日

クリングルファーマ株式会社
(東証グロース：4884)

本資料の取り扱いについて

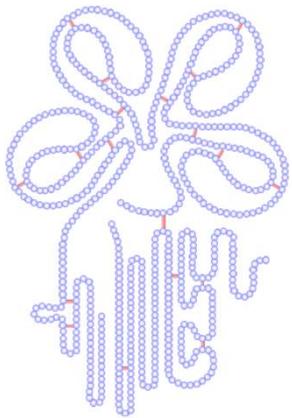
- 本資料には、将来の見通しに関する記述が含まれています。これらの記述は、当該記述を作成した時点における情報に基づいて作成されたものです。さらに、こうした記述は、将来の結果を保証するものではなく、リスクや不確実性を内包するものです。実際の結果は環境の変化などにより、将来の見通しと大きく異なる可能性があることにご留意ください。
- 本資料は、当社に関する情報の開示のみを目的として作成したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。当社の有価証券への投資判断は、ご自身の判断で行うようお願いいたします。
- 本資料に含まれる当社以外に関する情報は、公開情報等から引用したものであり、かかる情報の正確性、適切性等について当社はこれを保証するものではありません。
- 本資料に記載された情報は、事前に通知することなく変更されることがあります。

- **会社概要**
- **2022年9月期 通期決算概況**
2023年9月期 業績予想
- **主な開発パイプラインの進捗状況***
 - 脊髄損傷急性期
 - 声帯癒痕
 - 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
- **今後の成長戦略**
- **質疑応答**

* 急性腎障害に関する資料はAppendixに掲載しております。

企業理念

難治性疾患治療薬の研究開発を行い、難病に苦しむ患者さんに対して画期的な治療手段を提供し、社会に貢献すること



再生創薬シーズ HGF

国際一般名称
Oremepermin Alfa
(オレメペルミン アルファ)



製品のイメージ (医療用医薬品)

会社名	クリングルファーマ株式会社 (証券コード：4884)
設立日	2001年12月21日 大阪大学・慶應義塾大学発 創薬バイオベンチャー
代表者	安達 喜一
本社住所	大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目7-15 彩都バイオインキュベータ207
事業概要	HGFを医薬品とするための研究 開発、製造、販売
資本金	59百万円 (2022年9月末時点)
役員数	取締役6名、監査役3名
従業員数	13名 (2022年9月末時点)



レイトステージ再生創薬 バイオベンチャー

- 希少疾病を対象に自社開発を推進
- レイトステージのパイプライン
 - 第Ⅲ相試験 脊髄損傷急性期*
声帯癒痕
 - 第Ⅱ相試験 ALS
 - 第Ⅰ相試験 急性腎障害

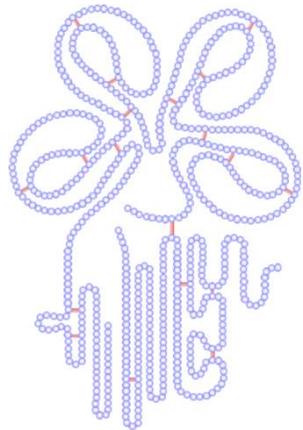


HGF再生治療薬の プラットフォーマー

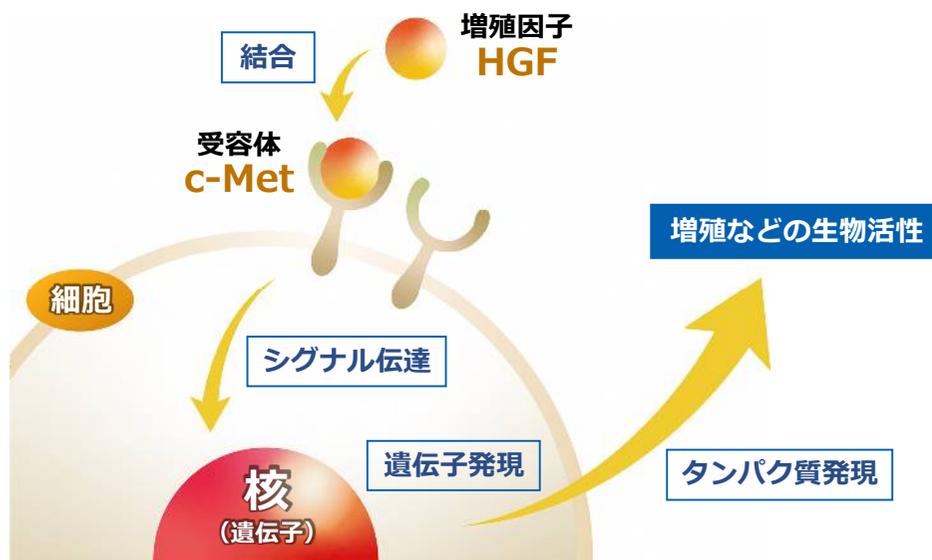
- 組換えHGFタンパク質：ファースト・イン・クラスの開発シーズ
- 医薬品としての製造・量産体制を確立
- 多くの疾患への適応拡大による成長可能性
 - 米国クラリス社への原薬供給により、同社は神経栄養性角膜炎を対象に第Ⅰ/Ⅱ相試験実施中

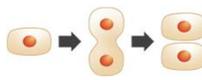
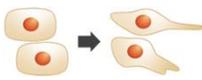
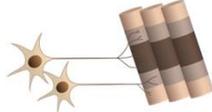
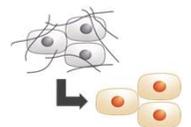
* 希少疾病用医薬品指定番号：(31薬)第442号

HGF（肝細胞増殖因子） ～難治性疾患の再生治療薬～



- 日本で発見された、からだの中に存在するタンパク質
- 692個のアミノ酸がつながる比較的大きな構造
- 複雑な構造（クリングル構造と言う：社名の由来）、19個の分子内架橋
- マルチな生物学的機能
- 組織・臓器を「保護」、「再生」、「修復」



<p>細胞増殖</p> 	<p>細胞保護</p> 	<p>遊走促進</p> 	<p>軸索形成促進</p> 
<p>抗線維化</p> 	<p>器官形成</p> 	<p>血管新生促進</p> 	<p>グリア細胞の機能維持</p> 

HGF再生治療薬のプラットフォーム：当社のビジネスモデル



当社の事業

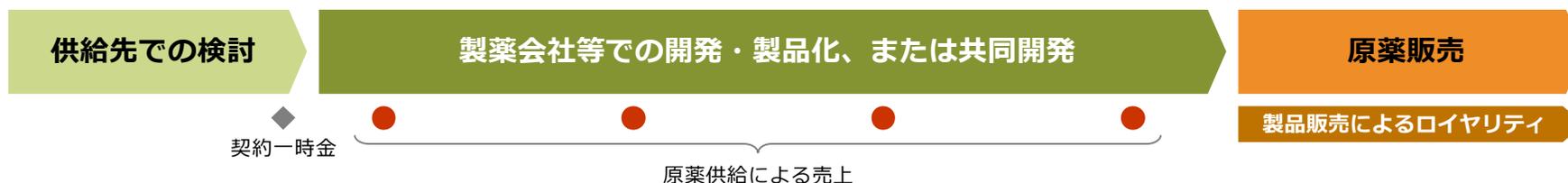
A 自社開発・販売モデル 当社の目指す最終形態、中長期的な収益の最大化を図る



B 導出・共同開発モデル 通常の創薬バイオベンチャーのモデル



C 原薬供給モデル HGF再生治療薬のプラットフォームならではのモデル



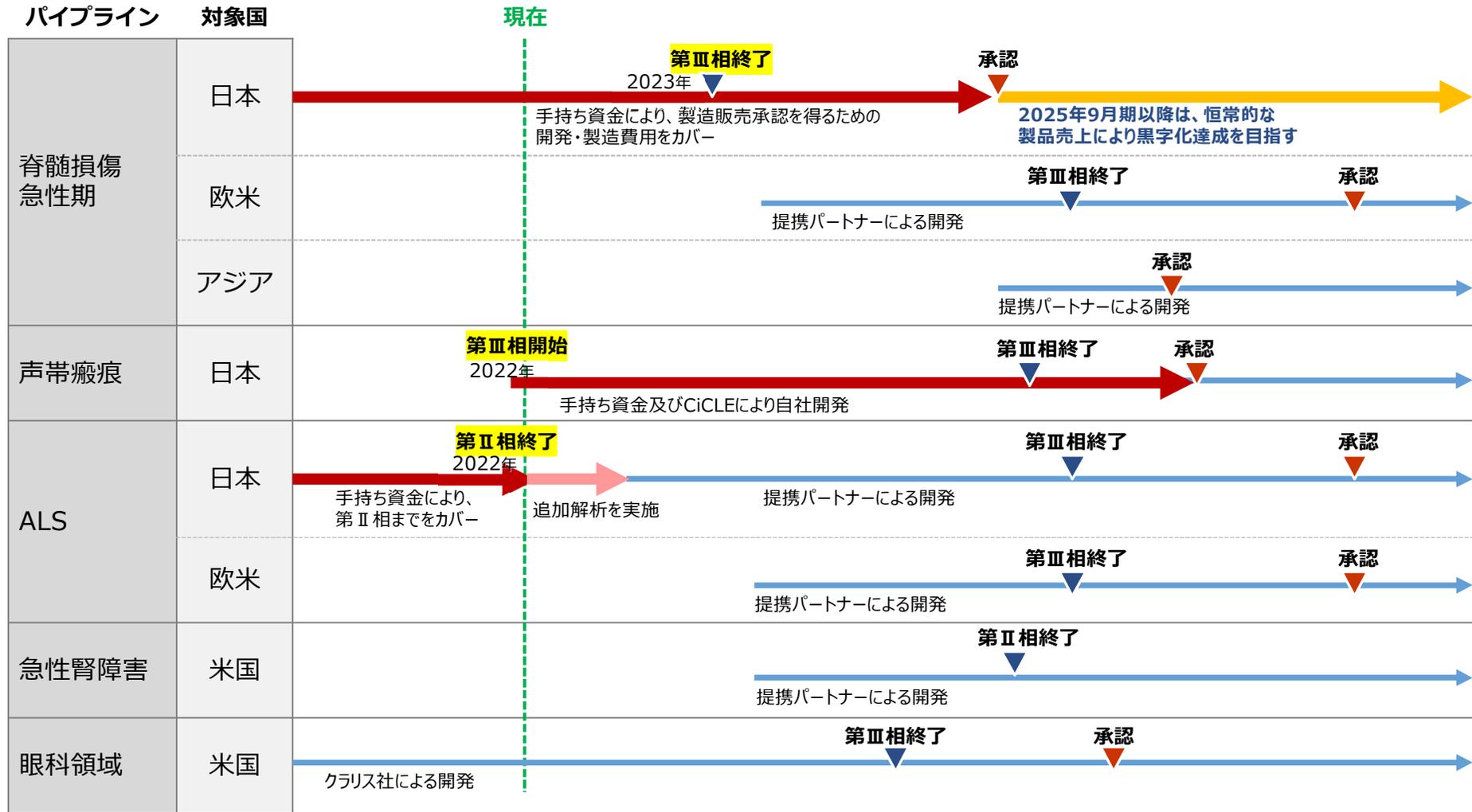
開発パイプラインの概要

- 複数の対象疾患でHGFタンパク質の治験を推進
- **レイトステージのパイプライン**（第Ⅲ相：2件、第Ⅱ相：1件）
- **脊髄損傷急性期、声帯癒痕及びALSを対象とする開発にリソースを投下**

ビジネスモデル	優先順位	対象疾患	開発段階	臨床試験			申請承認	販売
				第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相		
A+B	1	脊髄損傷急性期	第Ⅰ/Ⅱ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)終了、POC取得済み、希少疾病用医薬品指定取得済み、第Ⅲ相試験実施中	終了		実施中	2023年後半終了予定	
A+B	2	声帯癒痕	第Ⅰ/Ⅱ相試験(オープンラベル用量漸増試験)終了(医師主導治験)、 第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)組入れ開始	終了		実施中	2022年11月開始	
B	3	ALS	第Ⅱ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験、医師主導治験)実施中、主要・副次評価項目に統計的有意差なし、追加解析実施予定	終了	終了		追加解析実施予定	
B	4	急性腎障害	第Ⅰa, b相試験(オープンラベル用量漸増試験)終了、安全性、薬物動態確認済み パートナー探索中	終了	パートナー探索中			

赤字部分は2022年9月期第3四半期決算説明会からの更新箇所を示す

クリングルファーマの成長戦略*



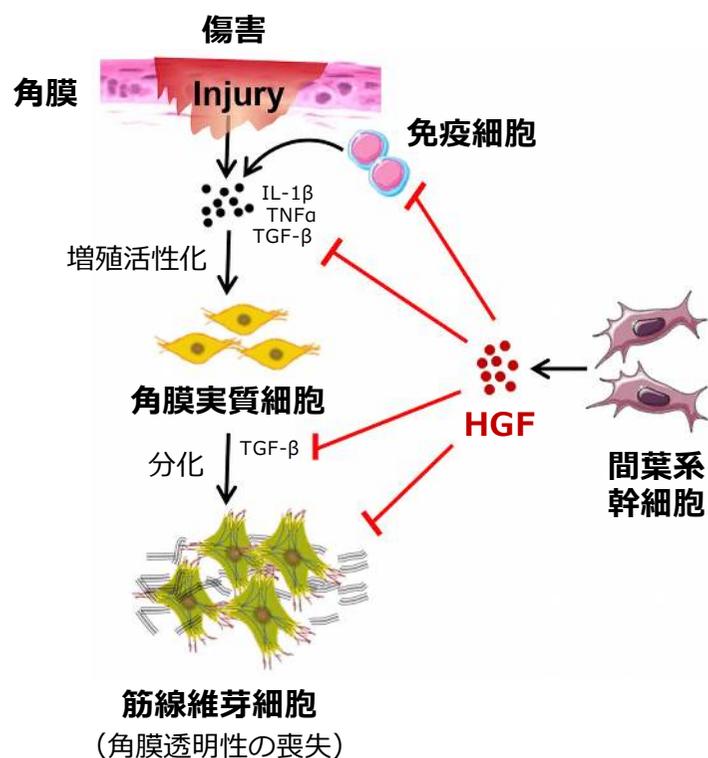
* 全体としての予定であり、本グラフどおりに進行することを保証するものではありません。

ビジネスモデル C : クラリス社への原薬供給による眼科領域での開発

米国ハーバード大学のグループが眼科疾患動物モデルでの治療効果を確認



クラリス・バイオセラピューティクス社設立 当社にコンタクト



Mittal et al, Stem Cell Reports 2016.

- License and Supply Agreement (2020年4月13日発効)
- 当社はクラリス社に、HGF原薬の情報、原薬供給を眼科領域に限定して独占的に許諾
- 当社は、クラリス社の開発品目に関する日本におけるライセンス契約の優先交渉権を保有



- **2021年5月** クラリス社が米国でIND申請 神経栄養性角膜炎を対象とする第 I / II 相試験
- **2021年8月** 第 I / II 相試験の第一例目投与 これを起点として、当社はクラリス社より毎年定額の技術アクセスフィーを受領
- **2022年7月** カナダでも第 I / II 相試験開始

2022年9月期 通期決算概況

2023年9月期 業績予想

2022年9月期の主なニュースリリース（後発事象を含む）

年月	ニュースリリース
2021年12月	特許出願「神経疾患の治療に適したHGF製剤」が欧州にて特許登録、日米欧で権利化
2022年3月	慢性期脊髄損傷に対する治療に関する特許出願（慶應義塾大学との共同研究の成果）
2022年4月	AMED CiCLE 事業開始「組換えHGFタンパク質を用いた難治性線維症治療薬の開発」
2022年5月	脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅲ相試験の治験期間を6か月延長
2022年7月	京都大学とHGFの再生医療への応用研究に関する共同研究開始
2022年7月	声帯癒痕プロジェクトを推進するための資金調達完了（MSワラントの行使完了）
2022年7月	東京医科歯科大学との共同研究の進捗（潰瘍性大腸炎に対する自家腸上皮オルガノイド移植による臨床研究において第1例目が実施）
2022年7月	クラリス社がカナダで神経栄養性角膜炎を対象とする第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始
2022年8月	ALSを対象とする第Ⅱ相試験（医師主導治験）の結果速報（主要・副次評価項目未達）
2022年9月	脊髄損傷に対するHGFとiPS細胞併用治療に関する特許出願（慶應義塾大学との共同研究の成果）
2022年10月	声帯癒痕に対するHGFの第Ⅲ相臨床試験：治験計画届提出
2022年11月	HGFの新たな製造方法に関する特許出願

2022年9月期通期 経営成績の概況

損益計算書の推移 前年対比

(単位：百万円)

	2021年9月期 通期実績	2022年9月期 通期実績	増減	2022年9月期 内容
売上	289	391	102	● クラリス社への原薬供給及び技術アクセスフィー
売上原価	71	88	16	● 一部は費用化（研究開発費）済の原薬を販売
販売管理費	576	729	153	
研究開発費	398	533	134	● 脊髄損傷及びALSの治験費用 ● 声帯癬痕の治験準備費用 ● HGF製造開発に係る各種試験費用
営業損失	△357	△426	△68	
営業外損益	58	95	37	● 補助金収入、為替差益 ● 新株予約権発行費用
経常損失	△299	△330	△30	
法人税等	1	1	-	
当期純損失	△301	△331	△30	

2022年9月期通期 経営成績の概況

通期業績予想との差異

(単位：百万円)

	2022年9月期 業績予想【A】 2021年11月12日	2022年9月期 業績予想(修正) 2022年8月12日	2022年9月期 通期実績【B】	増減 【B-A】	主な増減理由
売上	355	357	 391	36	● クラリス社へのHGF原薬供給は当初の見込どおり
売上原価	138	88	88	△50	● 一部研究用原薬を販売
販売管理費	1,574	766	729	△844	● 研究開発費の減少
研究開発費	1,325	570	 533	△792	● HGF製造開発に関する試験の遅延及び試験項目のスリム化
営業損失	△1,357	△497	△426	931	
営業外損益	62	77	95	33	● 円安伸展による為替差益の発生
経常損失	△1,295	△419	△330	965	
法人税等	1	1	1	-	
当期純損失	△1,297	△421	△331	965	

脊髄損傷急性期での承認申請スケジュールには影響なし

2022年9月期通期 財政状態の概況

貸借対照表の概要 前期末対比

(単位：百万円)

	2021年9月期 期末	2022年9月期 期末	増減	主な増減理由
流動資産	2,634	3,207	573	● 現預金及びたな卸資産の増加
現預金	2,137	2,756	618	● MSワラント資金調達による増加 ● 研究開発費等の支出による減少
固定資産	1	1	-	
資産合計	2,635	3,208	573	
流動負債	127	162	35	● 製造開発に係る未払金の減少
固定負債	2	256	254	● CiCLEに伴う長期預り金の発生
負債合計	129	419	290	
純資産合計	2,506	2,789	283	● MSワラント新株発行による資本増加 ● 当期純損失の発生による減少
負債純資産合計	2,635	3,208	573	
自己資本比率	95.1%	86.9%		

2022年9月期通期 キャッシュ・フローの概況

キャッシュ・フロー計算書の概要 前年対比

(単位：百万円)

	2021年9月期 通期実績	2022年9月期 通期実績	2022年9月期 内容
営業活動による キャッシュ・フロー	△560	15	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期預り金の増加254 ● 補助金の受取額80 ● 税引前当期純損失△327
投資活動による キャッシュ・フロー	—	△254	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期預金の預入△254
財務活動による キャッシュ・フロー	595	603	<ul style="list-style-type: none"> ● 新株予約権行使による収入602
現金及び現金同等物の増減額	34	364	
現金及び現金同等物の期首残高	2,102	2,137	
現金及び現金同等物の期末残高	2,137	2,502	

2023年9月期 業績予想

損益計算書の概要

(単位：百万円)

	2022年9月期 通期実績	2023年9月期 業績予想	増減	主な増減理由
売上	391	 68*	△322	● クラリス社へのHGF原薬供給は発生せず、技術アクセスフィーのみを計上
売上原価	88	—	△88	
販売管理費	729	1,062	332	● 研究開発費の増加
研究開発費	533	 833	300	● 脊髄損傷の薬事申請準備費用の増加 ● 声帯癒痕の開発費用の増加 ● HGF製造開発に係る各種試験費用の増加
営業損失	△426	△993	△567	
営業外損益	95	40	△55	● 補助金収入の減少
経常損失	△330	△953	△623	
法人税等	1	1	-	
当期純損失	△331	△955	△623	

* 新規提携に伴う契約一時金が発生する可能性があります。現時点では不確実であるため売上予想には含めておりません。

2023年9月期 業績予想 – 研究開発費の内訳 –

(単位：百万円)

		2022年9月期 通期実績	2023年9月期 予想	2023年9月期 内容
パイプ ライン	脊髄損傷急性期	116	210	● 薬事申請準備費用等の増加
	声帯癒痕	27	193	● 第Ⅲ相試験の実施費用 ● 治験薬製造及び市販製剤の 開発費
	ALS	80	0	● 第Ⅱ相試験の追加解析費用が 未定なため予算計上なし
HGF製造開発に係る各種試験		224	314	● 脊髄損傷の商品化に向けた製 剤開発等の各種試験費用
その他		84	115	● 新規パイプライン開発に向け ての研究取組強化
研究開発費 合計		533	833	

主な開発パイプラインの進捗状況

開発パイプライン

－ 脊髄損傷急性期 －

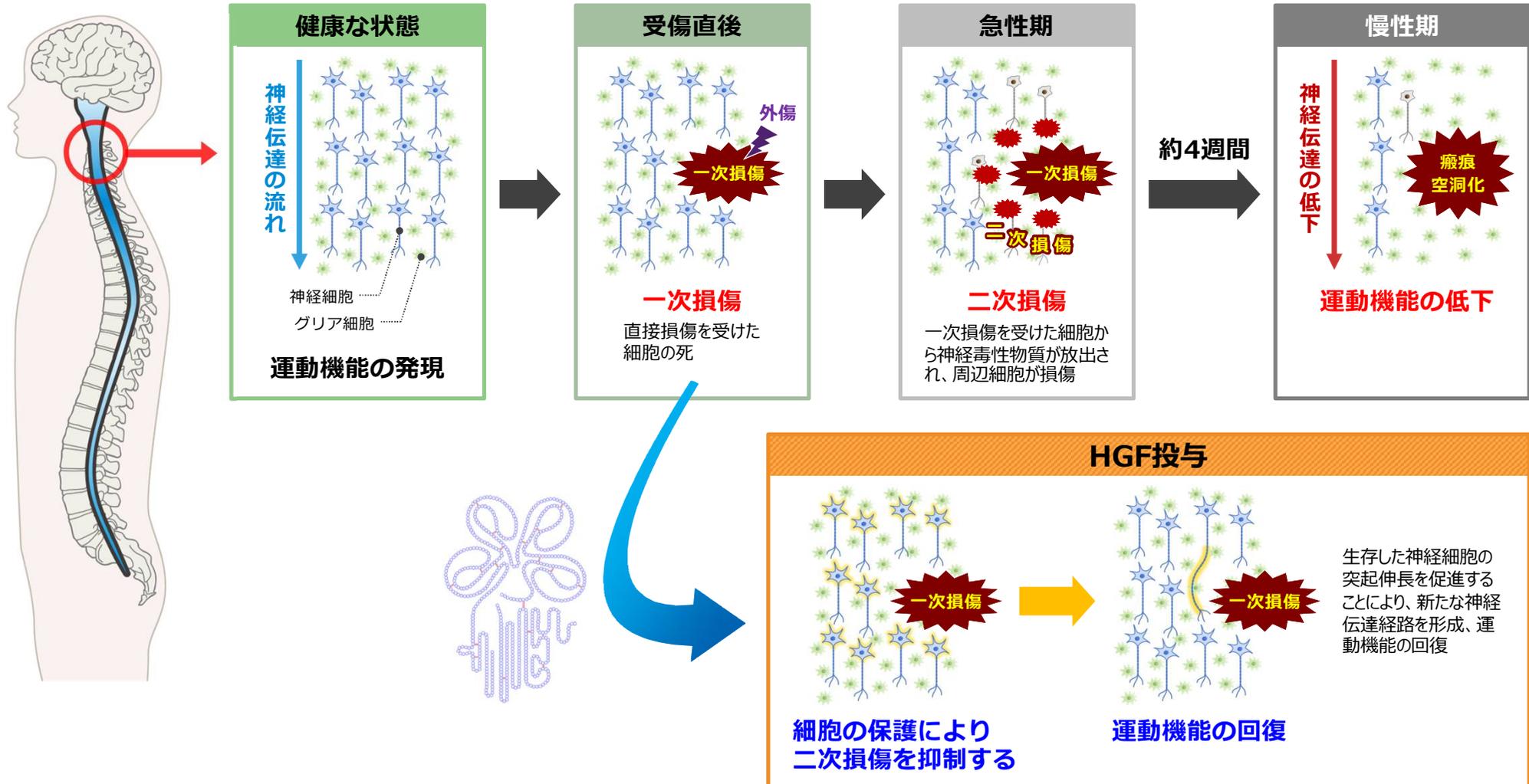
疾患の特徴

- 転倒・事故などで脊髄が損傷
 - － 新規罹患者*：5,000人/年 (日本)、6万人/年 (全世界)
- 運動神経・知覚神経の傷害
- 損傷部位が脳に近いほど広範な麻痺
- **薬剤・手術などによる根本的治療法はない**
 - － ステミラック注 (ヒト (自己) 骨髄由来間葉系幹細胞) は亜急性期
 - － 鎮痛剤、抗炎症剤等の対症療法のみ
- リハビリテーション：長期入院可能な施設は少ない
- 大きな医療経済効果 (患者及び介護者)



* 出典：坂井宏旭ら「わが国における脊髄損傷の現状」(2010)、National Spinal Cord Injury Statistical Center, Facts and Figures at a Glance (2019) 及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

脊髄損傷急性期にHGFに期待する治療効果



脊髄損傷急性期 第 I / II 相試験の結果

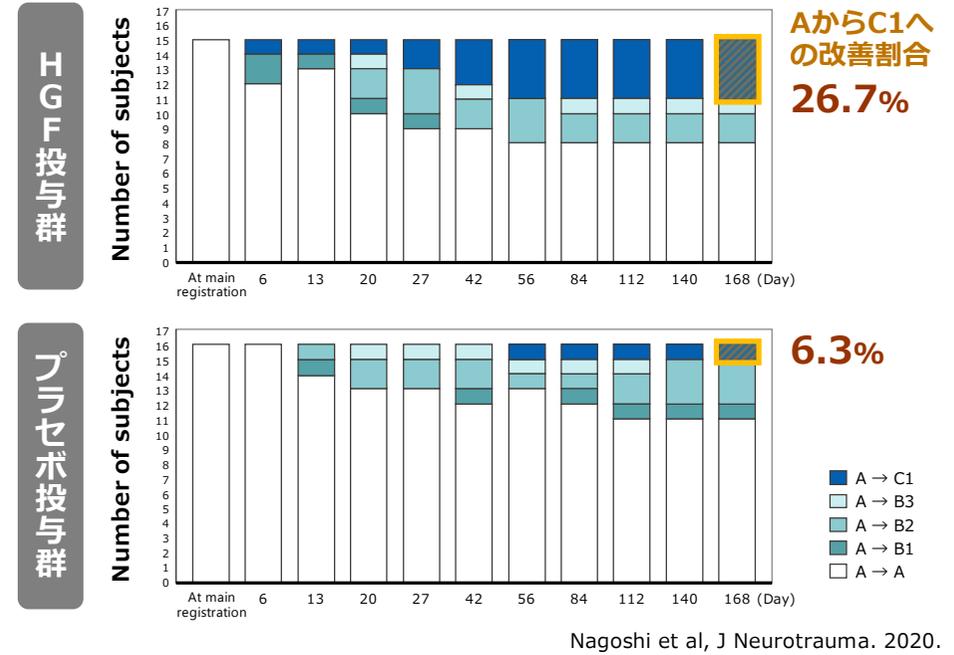


プラセボ対照二重盲検比較試験 (薬剤の有効性を確認するための最も厳格な試験方法)

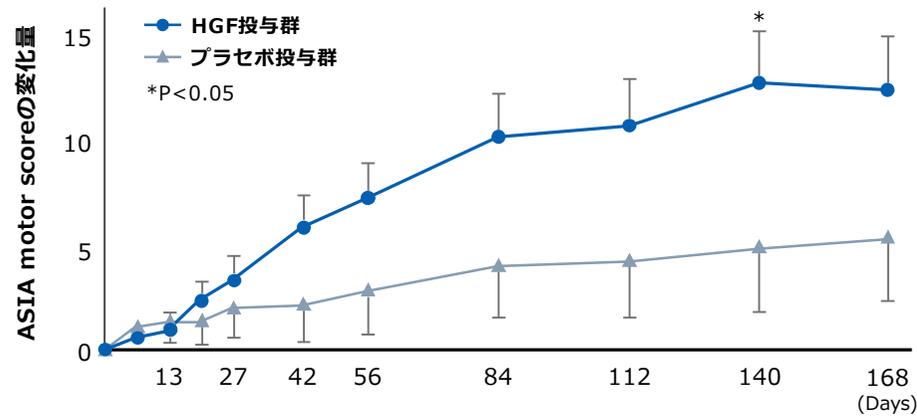
HGF投与群 : 28症例 / プラセボ投与群 : 17症例

安全性について	大きな問題はなかった
有効性について	有効性の示唆を得た (POCが得られた)

改良Frankel分類の経時的な推移 (部分集団解析 投与前Aの症例)



ASIA motor scoreの変化量



2019年9月 本試験結果を踏まえて、希少疾病用医薬品指定 (オーファン指定) を受けた (日本のオーファン指定品目の上市確度は極めて高い*)

* 出典: 日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 70 (2017)

日本のオーファン指定品目の上市確度

希少疾病用医薬品指定（オーファン指定）【医薬品医療機器法 第77条の2】

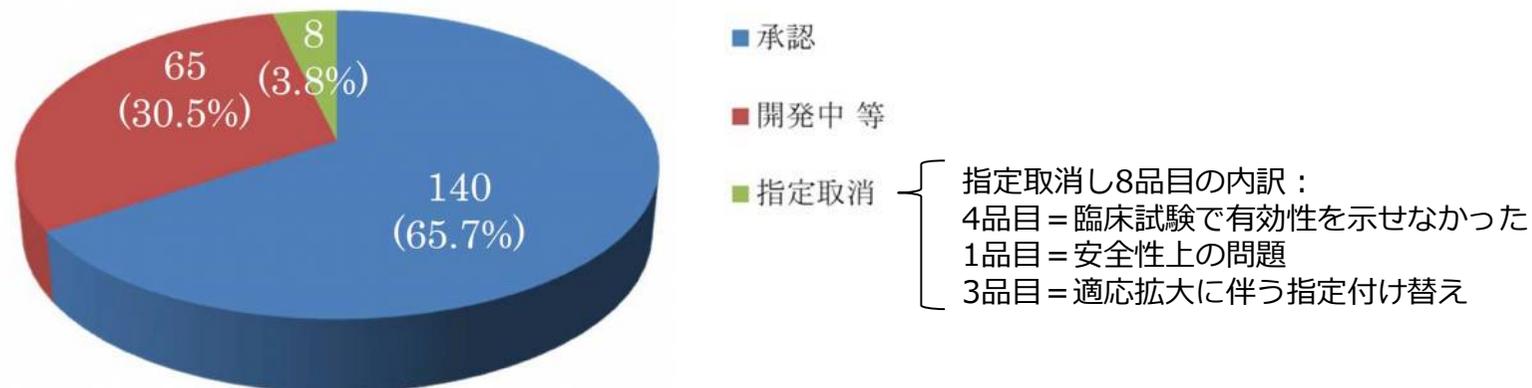
指定基準

- ① 国内における対象者数が5万人未満であること。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと（治療法がない、または既存薬よりも著しく優れている）。
- ③ 開発の可能性が高いこと。←**日本独自の要件、臨床試験による安全性・有効性データが求められる。**

指定によるメリット

- 開発費の助成（上限50%、原則3年間）
- PMDAの優先審査、相談申請手数料の減額
- 再審査期間の延長（10年間の市場独占期間が得られる）

2004年4月～2016年3月にオーファン指定された213品目の開発状況（2016年12月末時点）



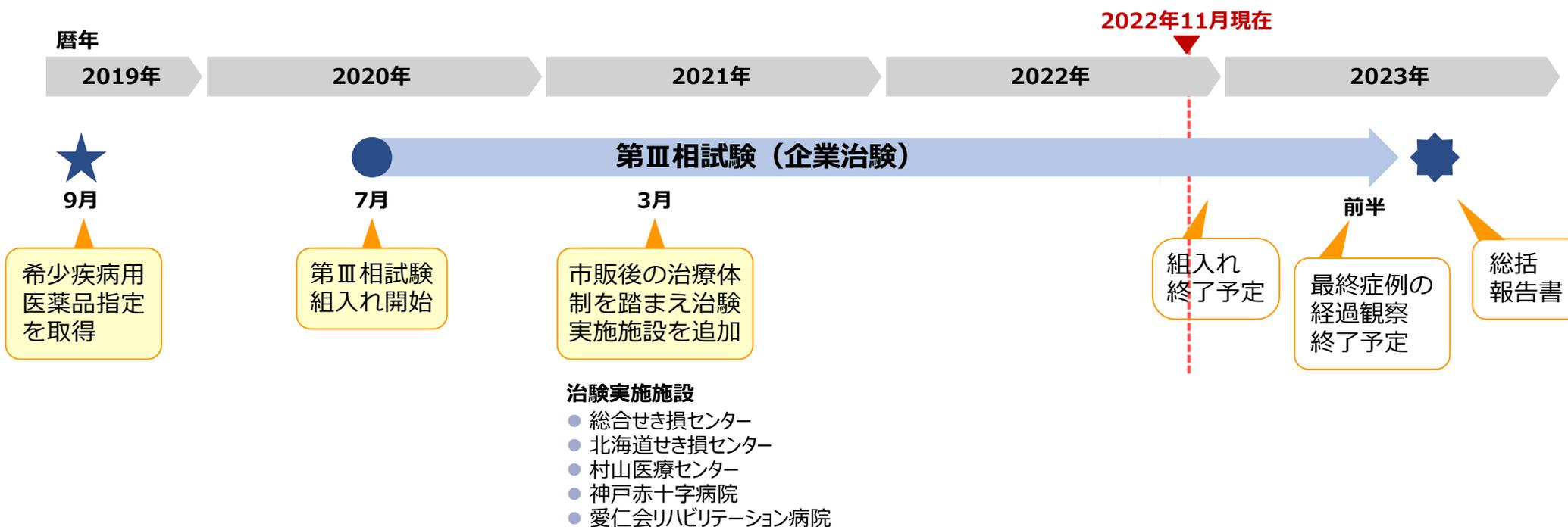
出典：日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究－製薬企業に対するアンケート調査にもとづく検討－
 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 70 (2017)

脊髄損傷急性期 第Ⅲ相試験（医薬品開発の最終段階）

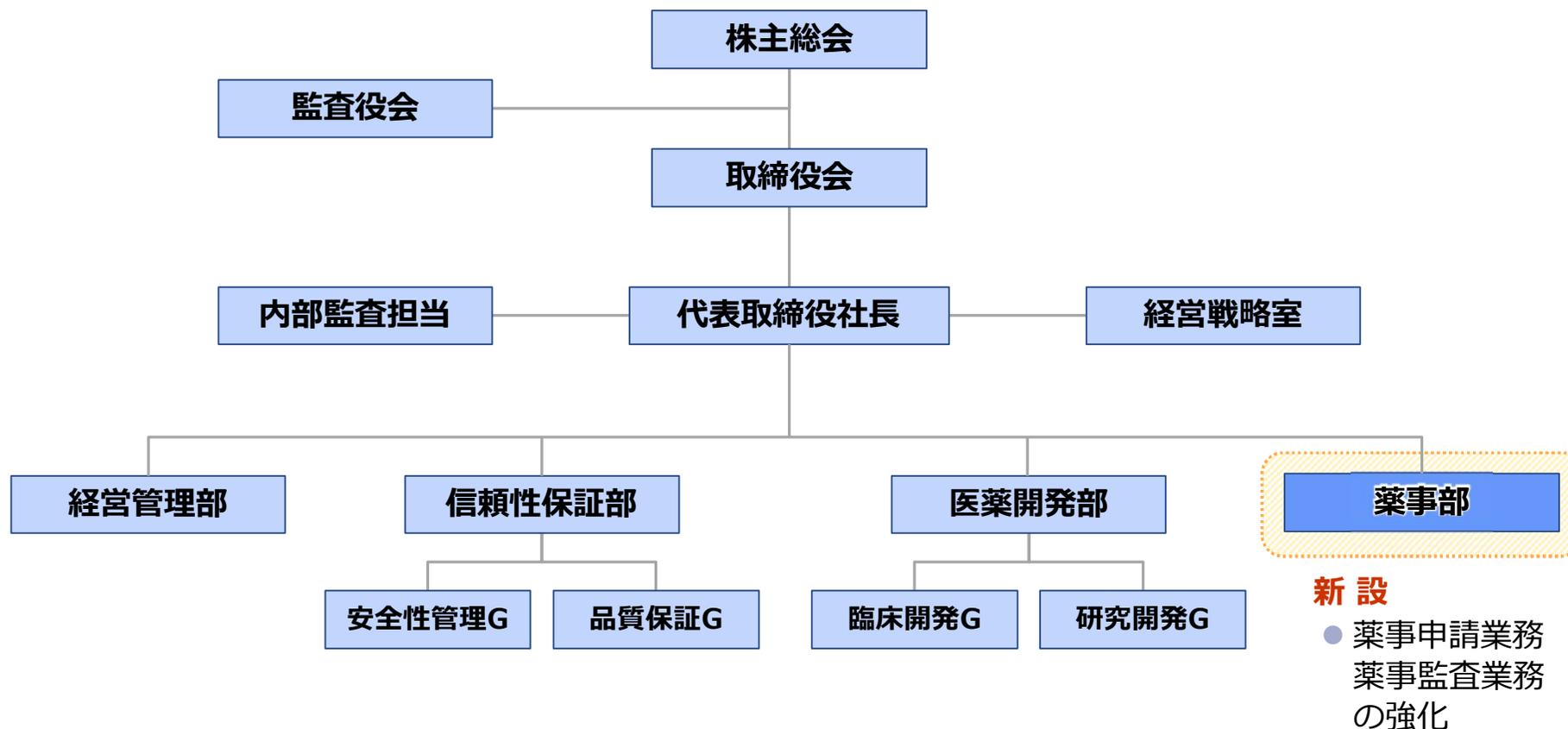
組入れ
継続中



- 試験デザイン： 多施設共同非ランダム化試験
- 目標症例数： 25症例 (HGF投与群のみ)
- 対象患者： 頸髄損傷 (AIS分類：A)、年齢：18～89歳
- 用法： 脊髄腔内投与 (週1回×5回)、観察期間6ヵ月
- 主要評価項目： 治験薬投与後6ヵ月のAISがC以上に改善した症例割合
- 実施施設： 国内5ヶ所

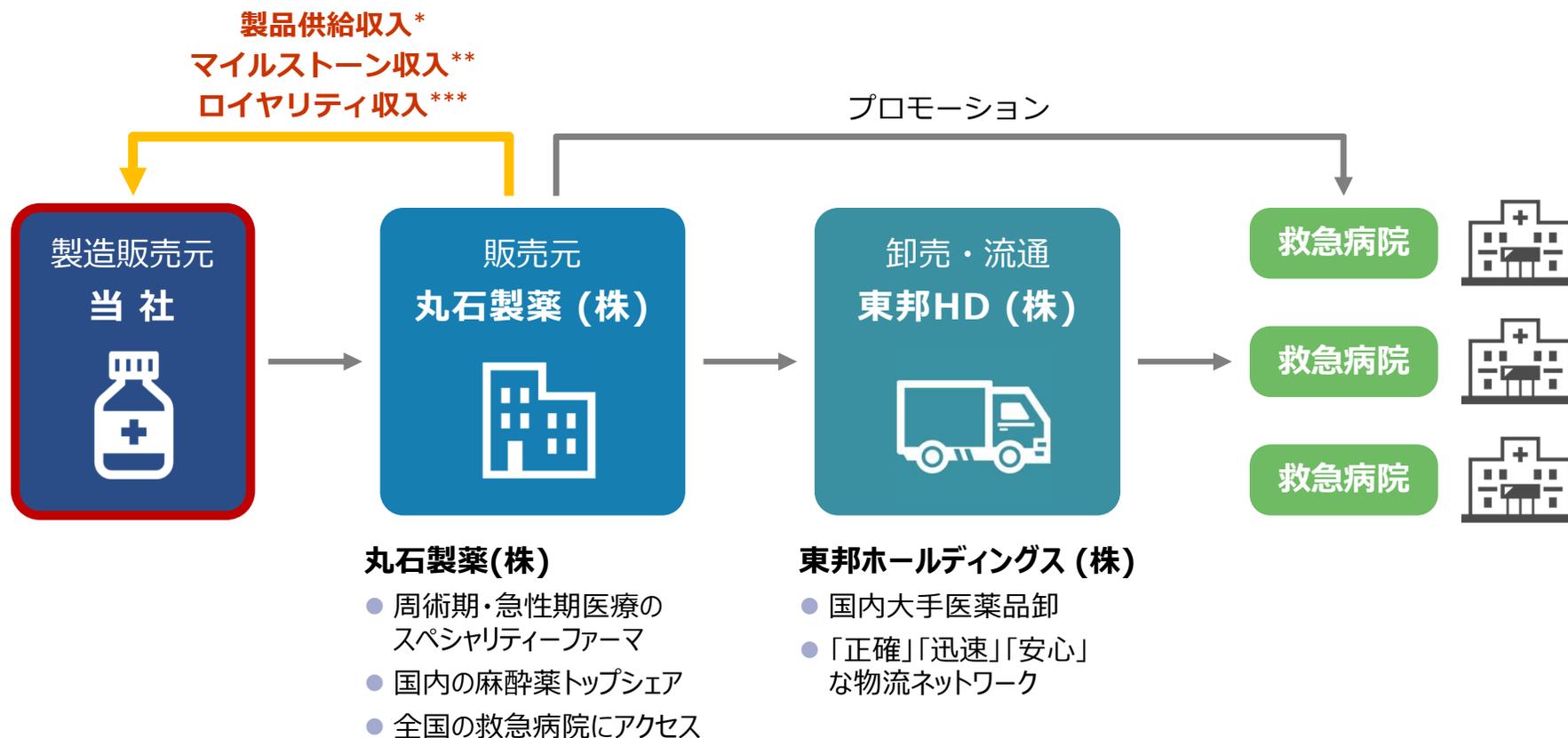


薬事承認申請／取得に向けた社内組織（2023年1月より）*



* 2022年11月22日付け当社ニュースリリース

ビジネスモデル A+B : 脊髄損傷急性期 薬事承認後のサプライチェーン



* 薬価に一定率を乗じた単価で販売

** 開発マイルストーン収入 (製造販売承認申請時、薬価収載時 (先駆的医薬品指定制度の対象品目に指定された場合は一部を先行して受領) 及び適応追加承認時)、販売マイルストーン収入 (売上が年間で一定額を達成した時)

*** 販売開始後、年間売上に一定の料率を掛けた金額

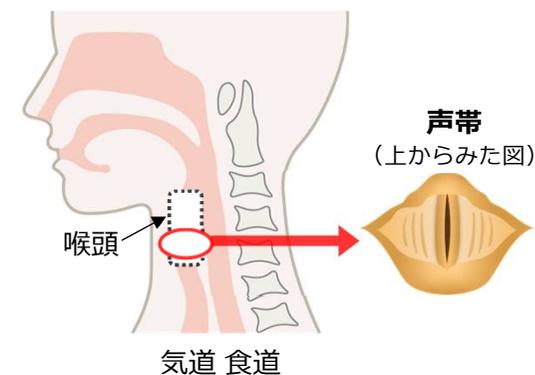
開発パイプライン - 声帯癒痕 -

疾患の特徴

- 1秒間に200~300回振動して発声
- 表面は粘膜、内側は筋肉や靭帯からなる層構造

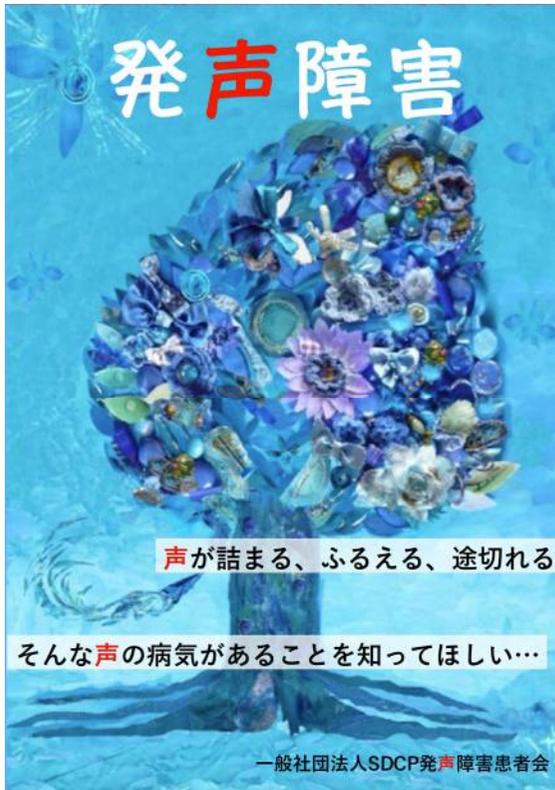
疾患の特徴

- 先天性、後天性 (炎症・外傷に起因) の慢性難治性疾患
- 声帯粘膜の線維化により声帯が硬く変性し、発声が困難になる
- 患者数* : 3,000~12,000人 (日本)、3~12万人 (全世界)
- 有効な治療法はない



* 出典 : 角田紘一 : 声帯溝症の診断治療の確立と標準化に向けたガイドラインの作成に関する研究, 平成21年度総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

発声障害の患者さんの声



一般社団法人SDCP発声障害患者会
リーフレットより転載

授業中いつ当てられるか、ちゃんと声が出るか、毎日毎時間びくびくしてる。

「声が出なくて辛い」って打ち明けたら、「気にするな」って言われた。毎日死にたいほど悩んでるのに。

普通に返事したい。自分の名前言えるようになりたい。

当てられる授業の前は仮病使って保健室に行く。保健室の先生にはたくさん助けられてる。

「声の震えが気になる」と皆の前で指摘を受けた。

発声障害をもっと知ってもらいたい。担任に協力してもらったり、自分でも説明したり頑張ってる。

発表や本読みは辛い。友達が助けてくれます。

新学期の自己紹介が怖い。

教科書読むのを当てられて、途中で声が震えすぎて読めなくなったら、先生に「最後まで読んで」ってキレられた。

声出そうとしてから言えるまで5秒はかかる。誰もそんなに待ってくれない。

挨拶しない人だと思われのが辛い。

本読み。しーんとした教室で、自分の泣いてるみたいな震えた声だけが響く。本当に泣きそうになってくる。

友だちに「声いっつも震えてるからヤギのモノマネ上手そう！やってみて！」っていわれた。

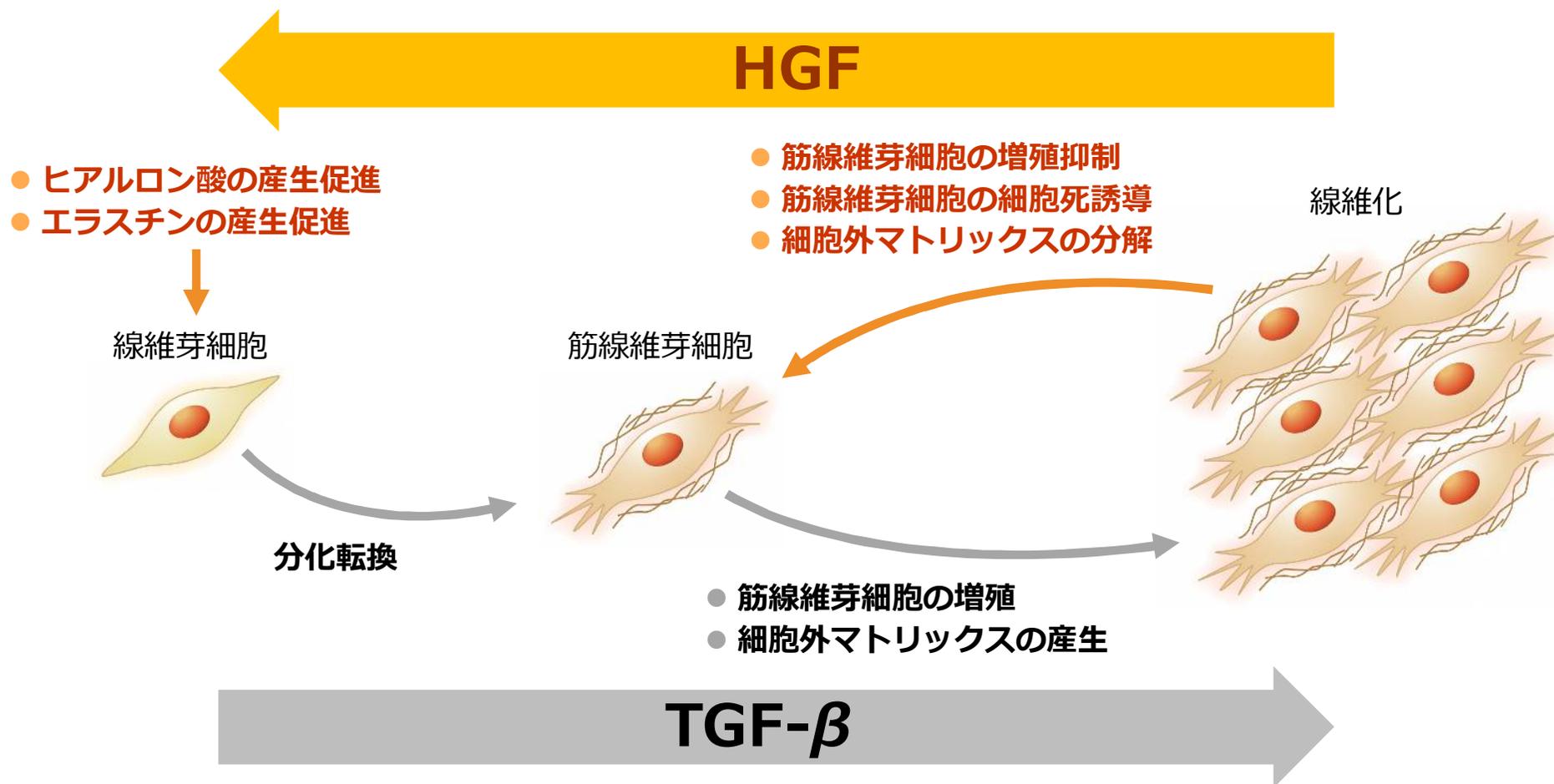
卒業式で返事ができるか、不安。

「おはよう」「ありがとう」「もしもし〇〇です」
誰もが毎日のように言っている言葉。でも、私たちにはそれが上手く言えません。
伝えたいことがあっても、声が出ない・・・
だけど一番つらいのは、理解してもらえないこと。
「声の病気」なんだと知っていただけるだけで 気持ちがラクになります。
そして、私たちの聞きにくい声に ほんの少し耳を傾けようとしていただけたら 本当にうれしいです。

※ ハイライトは当社による

声帯癥痕に対するHGFの作用機序

京都大学平野滋先生（現京都府立医科大学耳鼻咽喉科教授）との共同研究により声帯癥痕モデル動物での薬効を確認



声帯癬痕 第 I / II 相試験の結果

終了

第 I / II 相試験

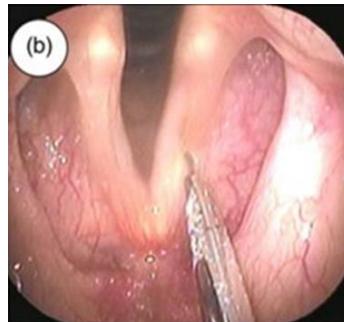
安全性を確認し、有効性評価指標を探索する試験

デザイン	オープンラベル、用量漸増試験 (各群6例)
患者母集団	20歳以上、65歳以下の声帯癬痕患者
用法用量	1 μ g、3 μ g、10 μ g/片側声帯/回 1回/週、計4回、 両側声帯粘膜内局所投与
主要評価項目	安全性 \Rightarrow 良好であった
副次評価項目	有効性評価指標及び評価時期の探索 \Rightarrow 有効性指標として測定した5種類の評価項目のうち3種類の評価項目について改善の傾向がみられた

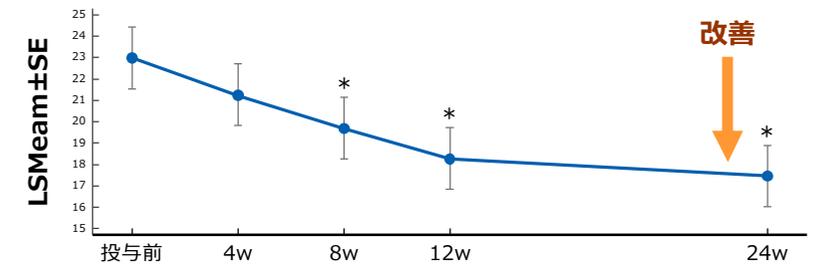


投与方法：

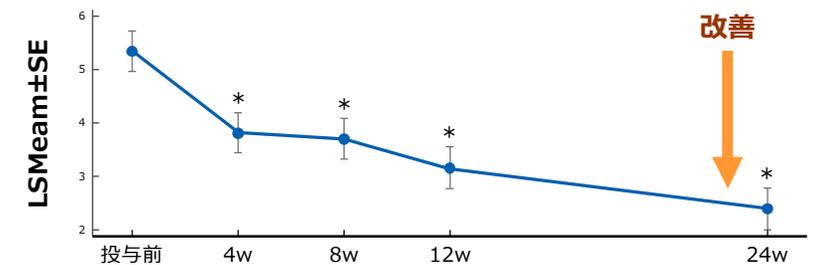
喉頭注射針 (a) を用いて
声帯局所に注射する (b)



VHI-10 (被験者による主観的評価)

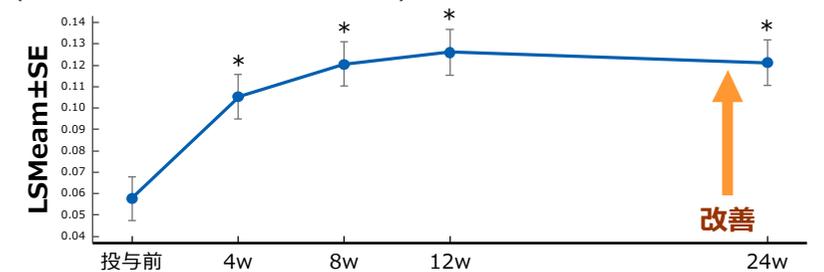


GRBAS (第三者による聴覚的評価)



Vocal fold vibratory amplitude

(声帯の振動振幅の物理的な機能評価)



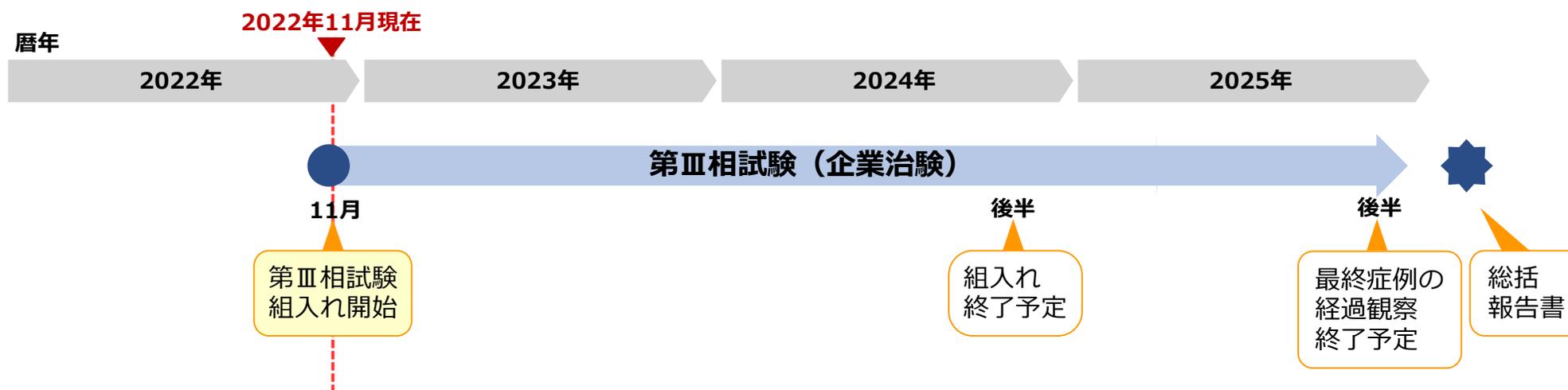
Hirano et al, J Tissue Eng Regen Med. 2018.

声帯癬痕 第Ⅲ相試験（医薬品開発の最終段階）

組入れ
開始



- 試験デザイン： 多施設共同ランダム化試験
- 目標症例数： 62症例（HGF及びプラセボ投与群、各群31症例）
- 対象患者： 声帯癬痕（声帯溝症を含む）患者、年齢：18～75歳
- 用法：
【二重盲検期】声帯粘膜内投与（週1回×4回）、観察期間：24週間
【継続期】希望する患者にはHGFを投与（週1回×4回）、継続観察期間：24週間
- 主要評価項目： 二重盲検期の観察期間24週目におけるVHI-10*スコア改善率
- 実施施設： 京都府立医科大学附属病院を含む国内5施設（予定）



* Voice Handicap Index-10：10項目の質問から、自分の声をハンディキャップと感じている程度を患者本人がスコア化する。各質問は、0（障害なし）から4（最大障害）までの回答が設定されており、症状が悪化するほど高値となる。

開発パイプライン – ALS –

疾患の特徴

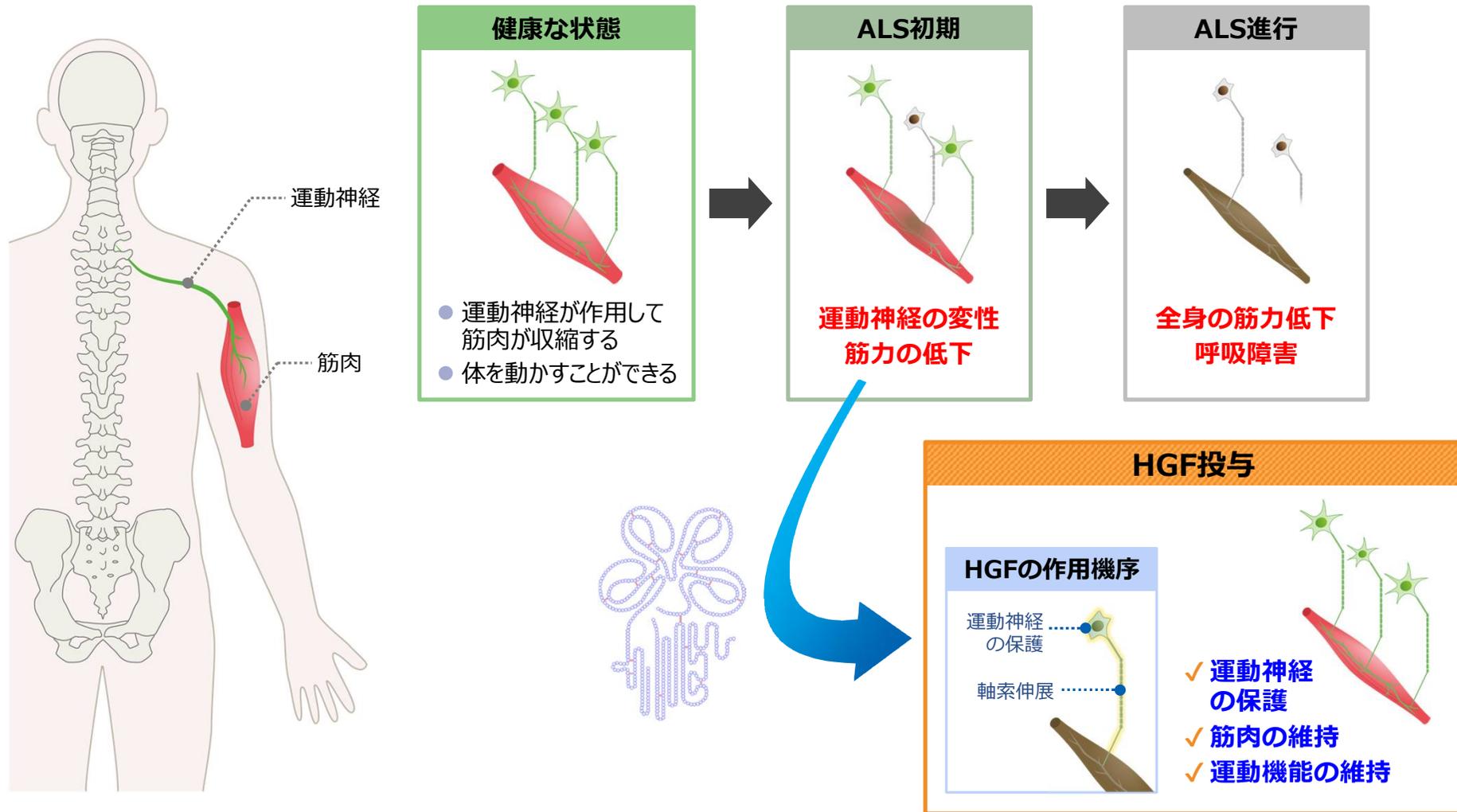
- 運動神経の細胞死に起因する原因不明の疾患
- 患者数*：9,800人 (日本)、8.5万人 (全世界)
- 3～5年以内に80%以上の患者が死亡**
- 遺伝的な家族性ALSは10%程度**
- 発症は30～80歳代 (ピークは65～69歳)**
- 既存薬 (リルゾール、エダラボン) の効果は限定的
- 大きな医療経済効果 (患者及び介護者)



* 出典：平成30年度末現在 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数、Arthur et al. Nat. Commun. (2016)

** 出典：公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター HP、一般社団法人 日本ALS協会 HP、サノフィ社 LIVE TODAY FOR TOMORROW HP

ALSに対するHGFの作用



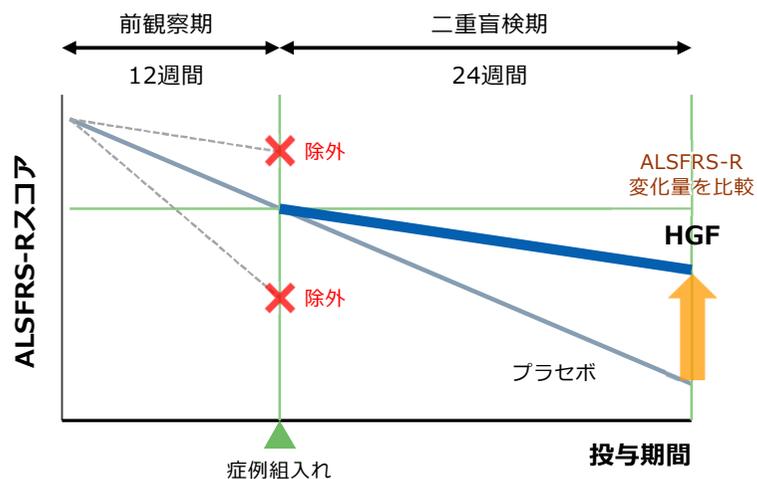
ALS 第Ⅱ相試験（医師主導治験）

追加解析
計画中



- 試験デザイン： プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
- 組入れ症例数： 46症例 (HGF投与群： 32症例、プラセボ群： 14症例)
- 対象患者： 20歳以上、70歳以下のALS患者 (重症度分類が1または2)
- 用法： 脊髄腔内にカテーテルを挿入し、皮下ポートを通じて治験薬を脊髄腔内に投与する
1回投与/2週、24週間 (二重盲検期)+24週間 (継続投与期)
- 主要評価項目： 二重盲検期24週のALSFRS-R*¹スコア変化量の群間差
- 実施施設： 東北大学病院、大阪大学医学部附属病院

主要評価項目のイメージ図



データ解析（速報）

- 主要評価項目に関して統計的有意差はなかった
- 事前に定めた副次評価項目*²に関して統計的有意差はなかった
- KP-100IT投与群において進行抑制が認められた症例もあり、本試験結果の解釈にはさらに詳細な解析が必要

*² UMIN-CTR 臨床試験登録情報
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000025102

追加解析を実施する（東北大学と協議中）

*¹ ALS患者の日常生活活動を見るもので、12項目の動作について各々0～4の5段階で点数化する。

今後の成長戦略

患者数と市場規模

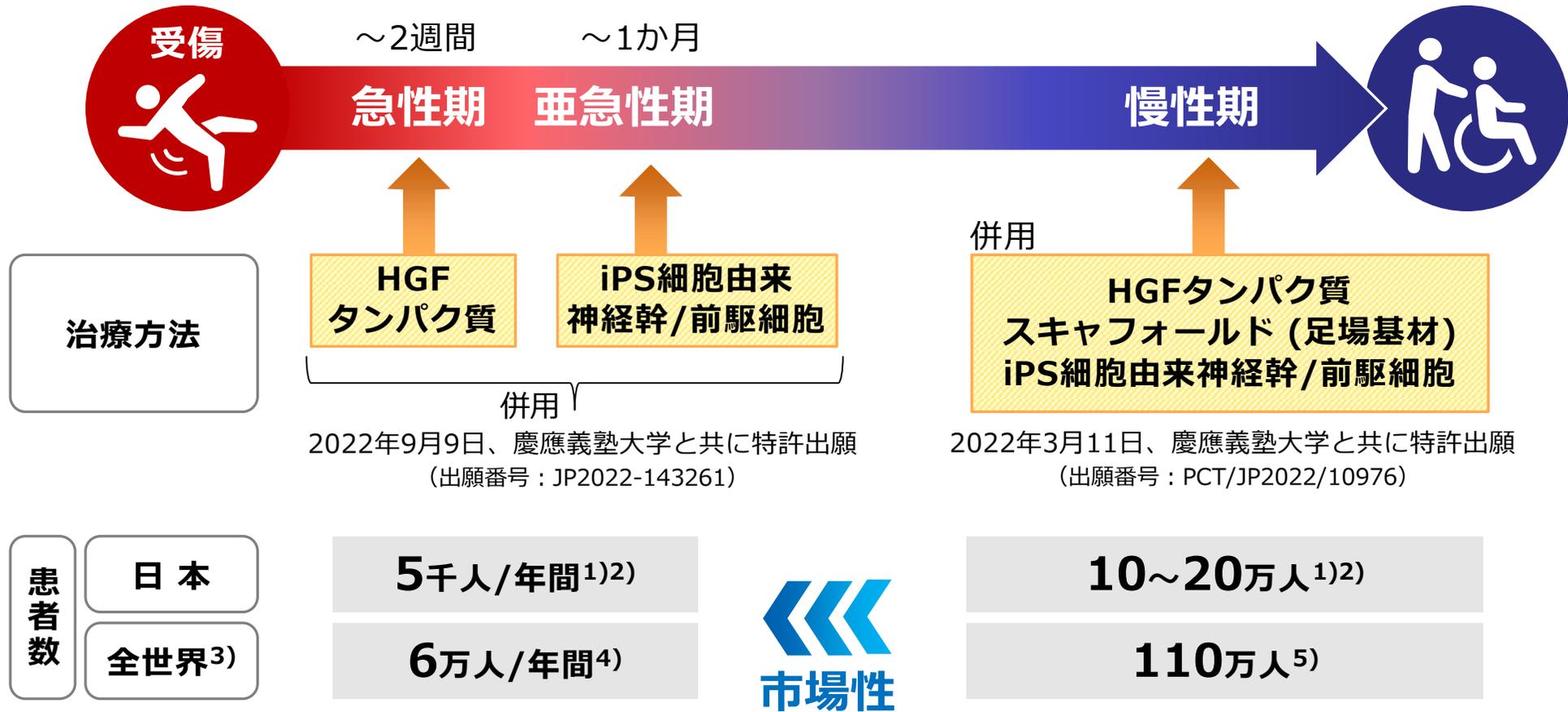
	対象疾患	患者数*1		競合品	HGFタンパク質製剤 市場規模*3
		日本	全世界*2		
神経系疾患	脊髄損傷 急性期	5,000人	60,000人	ステミラック、 細胞治療など ※HGFと併用可能と推定	国内： ~100億円 海外： ~500億円
	ALS	9,800人	85,000人	リルゾール、 エダラボンなど ※HGFと併用可能と推定	国内： ~200億円 海外： ~1,000億円
線維化疾患	声帯癒痕	12,000人	100,000人	喉頭形成術など (効果は限定的) ※薬剤治療はHGFのみ	国内： ~50億円 海外： ~300億円

*1 出典：Medscape Reference HP、難病情報センター HP、The National Spinal Cord Injury Association HP、DATAMONITOR社レポート、内科学第10版、公表論文等、及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

*2 高度治療が可能な先進国

*3 当社予測：想定する患者数、診断率、治療率、薬剤使用率、薬価から算出

脊髄損傷急性期から慢性期への展開



1) 新宮彦助. 脊髄損傷の予防. 日本パラプレジア医学会雑誌13:48-49,2000

2) 坂井宏旭. 疫学調査. 総合リハ36:969-972,2008

3) 高度治療が可能な先進国

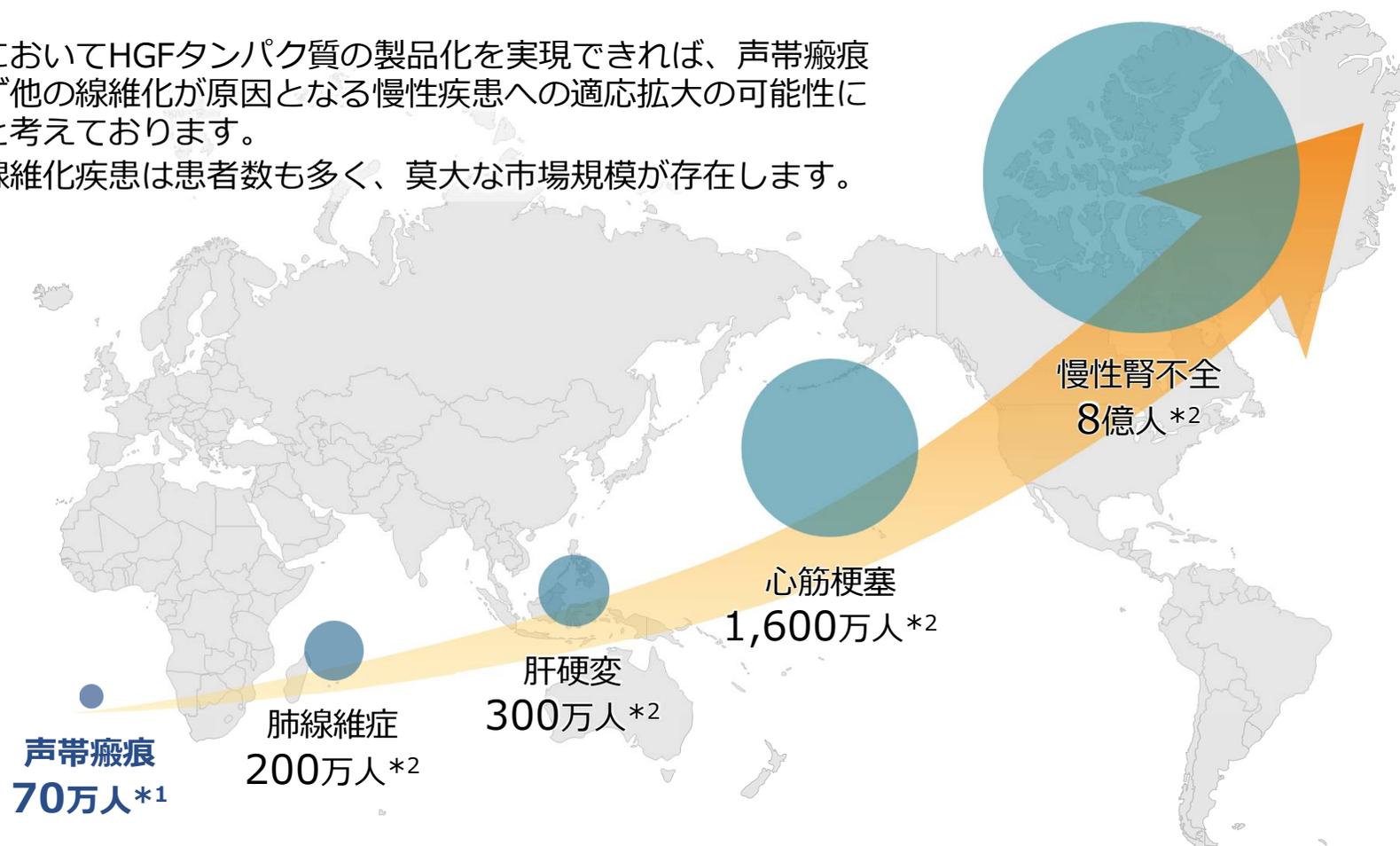
4) 国内の患者数、Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance (2021)、総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

5) Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance (2021)、The International Spinal Cord Injury Society HP、総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

声帯癬痕から他の線維化疾患への展開

声帯癬痕においてHGFタンパク質の製品化を実現できれば、声帯癬痕のみならず他の線維化が原因となる慢性疾患への適応拡大の可能性につながると考えております。

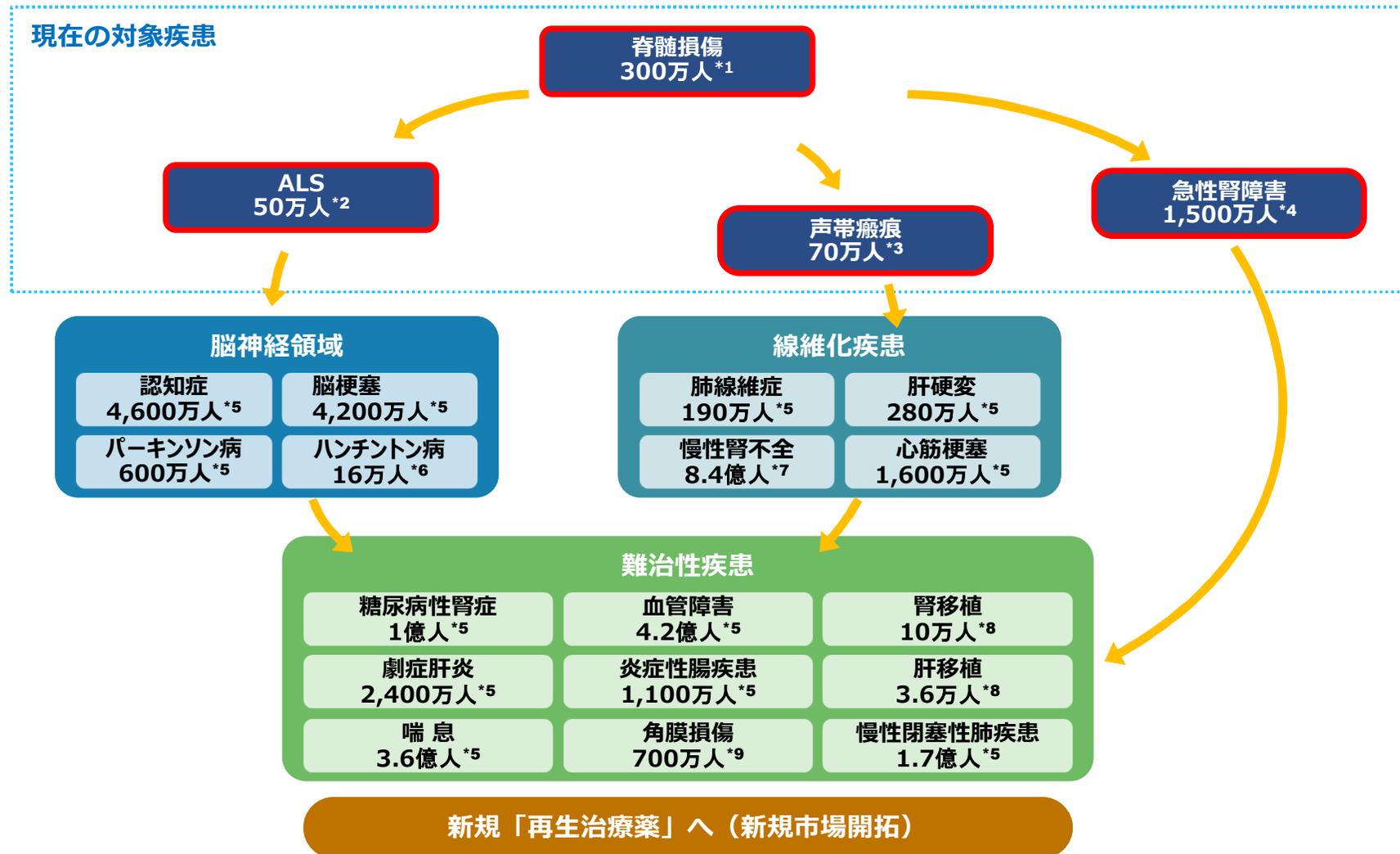
これらの線維化疾患は患者数も多く、莫大な市場規模が存在します。



*1 日本の有病率を基に人口比で算出

*2 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 545–602.

HGF再生治療薬の適応拡大の可能性/全世界での対象患者数



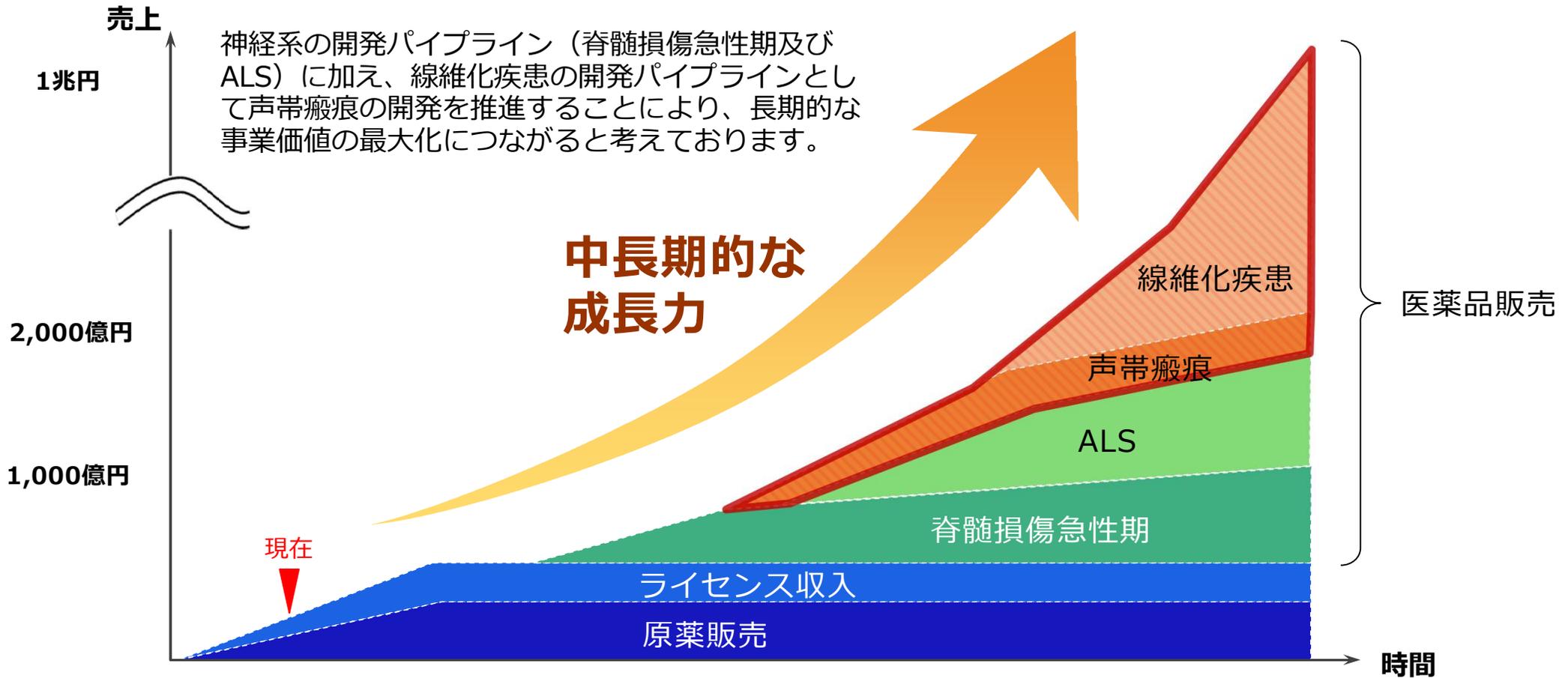
HGF再生治療薬の適応拡大の可能性/全世界での対象患者数（参考文献）

<参考文献>

- *1: The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology, update 2011, global incidence rate. Spinal Cord (2014) 52, 110–116
- *2: The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis, Handbook of Clinical Neurology. 2016;138:225-38.
- *3: 「声帯溝症の診断治療の確立と標準化に向けたガイドラインの作成に関する研究. 平成21年度総括・分担研究報告書」における国内の有病率を基に当社算出
- *4: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury : Online Appendices A-F. Kidney Int Suppl 2 : 1—132, 2013.
- *5: Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 545-602.
(劇症肝炎は急性肝炎として記載)
- *6: The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. 2012 Aug;27(9):1083-91.
- *7: Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney International Supplements (2022) 12, 7–11.
- *8: 移植の国際状況. 『移植』 Vol. 56, No. 2
- *9: Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Burden of Keratitis –Unites States,2010
(角膜損傷は、難治性の角膜損傷として角膜潰瘍の患者数を記載)

収益イメージ図*

ハイブリッドビジネスモデル + 適応拡大 + 海外市場開拓

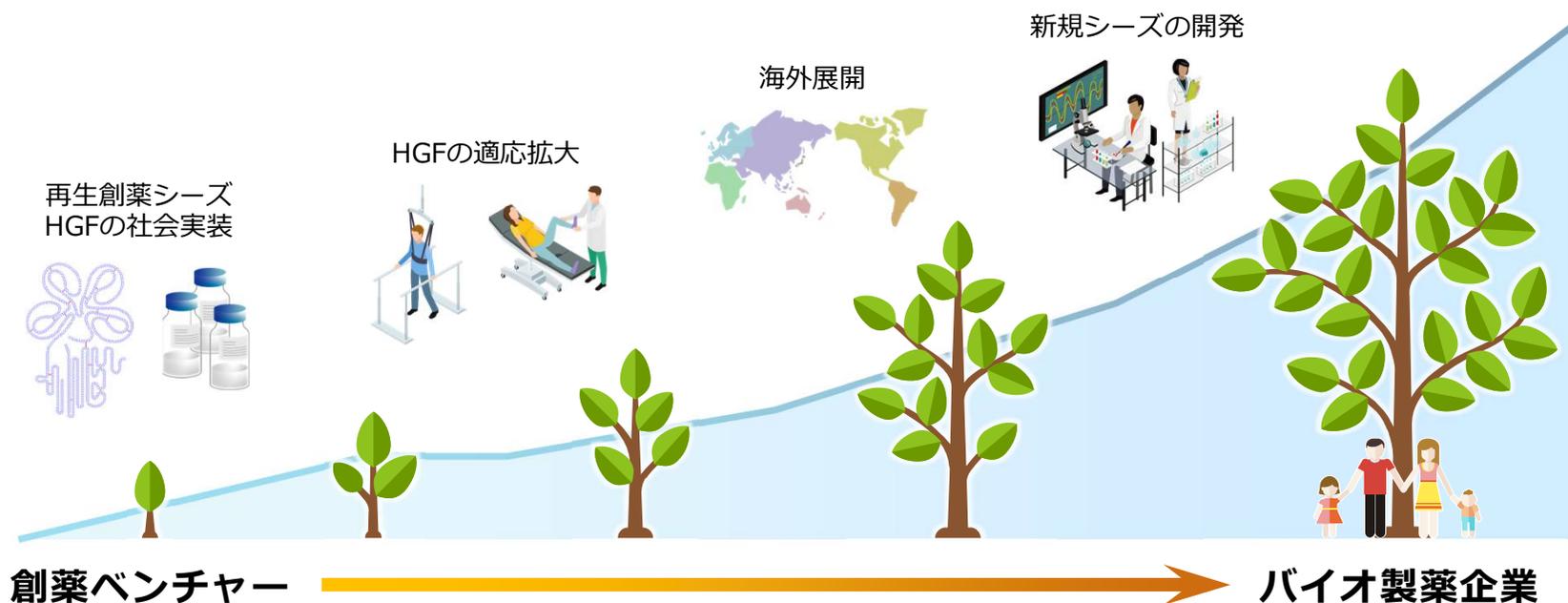


* イメージ図であり、本グラフどおりに進行することを保証するものではありません。

患者さんに新薬を、人々に笑顔を

企業理念

難治性疾患治療薬の研究開発を行い、難病に苦しむ患者さんに対して画期的な治療手段を提供し、社会に貢献すること



ご清聴ありがとうございました。

質疑応答に移らせていただきます。

Appendix

増殖因子とは

増殖因子 (= 成長因子)

- からだの中で特定の細胞の増殖を促すタンパク質
- 増殖以外の機能をもつこともある

代表的な増殖因子

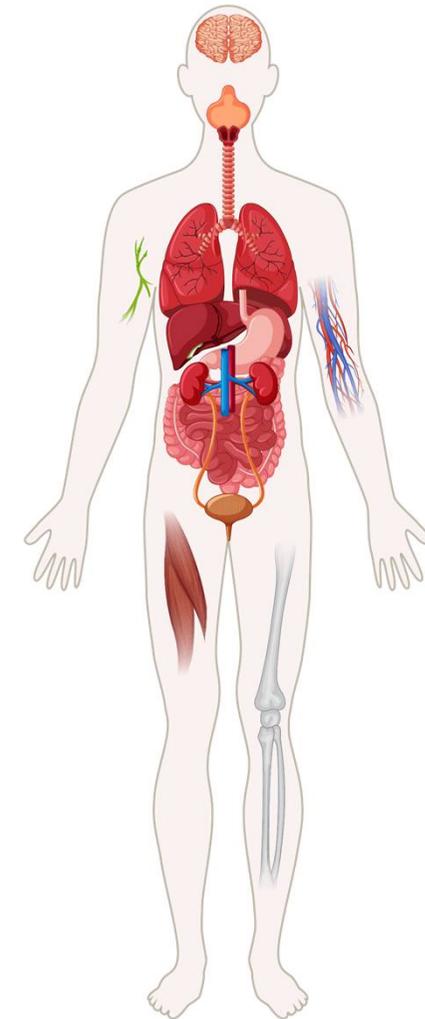
- NGF: Nerve Growth Factor (神経成長因子)
- EGF: Epidermal Growth Factor (上皮細胞増殖因子)
- BMP: Bone Morphogenetic Protein (骨形成因子)
- HGF: Hepatocyte Growth Factor (肝細胞増殖因子)

他、10種以上

医薬品化された増殖因子

- bFGF (塩基性線維芽細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、褥瘡、歯肉炎、鼓膜穿孔 (日本)
- EGF (上皮細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、脱毛症 (一部アジア)
- PDGF (血小板由来増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍 (米国)

HGFの特徴： 結合する受容体は1つ ⇒ 代替するものがない
(他の増殖因子は受容体が複数)



特許リスト（用途、製剤）

2022年11月時点



発明の名称	出願国	出願日	出願番号	権利化状況	特許番号
脊髄損傷治療薬剤	日本	2008/2/28	2009-501304	権利化	JP5419045
	欧州	2008/2/28	8721006.8	権利化	EP2116255 移行国（14カ国）： イギリス、フランス、ドイツ、スイス、 スペイン、ベルギー、オランダ、イタリア、 デンマーク、フィンランド、アイスランド、 ノルウェー、スウェーデン、ポルトガル
	米国	2008/2/28	12/548881	権利化	US8518880
	カナダ	2008/2/28	2675953	権利化	CA2675953
	中国	2008/2/28	200880004651	権利化	ZL200880004651.0
	韓国	2008/2/28	10-2009-7019957	権利化	10-1670677
	香港	2008/2/28	10101945.2	権利化	HK1134445
神経疾患の治療に適したHGF製剤	日本	2015/8/27	2016-547358	権利化	JP6281992
	米国	2015/8/27	15/507886	権利化	US1021385
	米国	2015/8/27	16/235132	権利化	US10702582
	欧州	2015/8/27	15840062.2	権利化	EP3192524
	カナダ	2015/8/27	2958342	権利化	CA2958342
	韓国	2015/8/27	10-2017-7009589	権利化	10-1959916

脊髄損傷の主な競合品（第Ⅱ相以上）

2022年11月時点



企業情報	ステージ	地域	開発品	構造・モダリティ	対象疾患、投与方法
ニプロ	条件期限付き承認	日本	『ステミラック注』	自己骨髄間葉系幹細胞	対象疾患：脊髄損傷亜急性期 投与方法：点滴静注
当社	第Ⅲ相	日本	KP-100 (rhHGF)	組換えヒトタンパク質	対象疾患：脊髄損傷急性期 投与方法：脊髄腔内投与 ※日本でオーファン指定
Eusol Biotech	第Ⅲ相	台湾	ES135 (rhFGF1)	組換えヒトタンパク質	対象疾患：脊髄損傷急性期～慢性期 投与方法：フィブリン糊と共に損傷部位に投与
Neuroplast	第Ⅱ/Ⅲ相	デンマーク スペイン	Neuro-Cells	自己骨髄間葉系幹細胞	対象疾患：脊髄損傷亜急性期 投与方法：脊髄腔内投与 ※欧州でオーファン指定
AbbVie	第Ⅱ相	Global	ABT-555 (Elezanumab)	抗RGMa抗体	対象疾患：脊髄損傷急性期 投与方法：静脈内投与 ※USでオーファン及びファストトラック指定
田辺三菱	第Ⅱ相	Global	MT-3921	抗RGMa抗体	対象疾患：脊髄損傷急性期 投与方法：静脈内投与 ※USでファストトラック指定
University of Zurich	第Ⅱ相	欧州	NG-101	Nogo A抗体	対象疾患：脊髄損傷急性期 投与方法：脊髄腔内投与
StemCyte	第Ⅱ相	US,台湾	MC001	ヒト臍帯血由来単核細胞	対象疾患：脊髄完全損傷慢性期 投与方法：損傷脊髄への移植 ※中国P2で効果と安全性確認済み

ALSの主な競合品（当社以外は第Ⅲ相以上の主なもの）

2022年11月時点



企業情報	ステージ	地域	開発品	構造・モダリティ	対象疾患、投与方法
サノフィ (後発品多数)	承認	Global	リルゾール	グルタミン酸拮抗剤 低分子化合物	対象疾患：ALS、投与方法：経口投与
田辺三菱	承認	日、米等7か国 (欧州取下げ)	エダラボン	フリーラジカル消去剤	対象疾患：脳梗塞急性期、ALS 投与方法：点滴静注 ※エダラボンの経口混濁剤US/カナダ承認、JP/スイス承認申請
Amylyx Pharmaceuticals	承認 承認 申請	カナダ US EU	AMX0035 (sodium phenylbutyrate + taurursodiol)	肝・胆・消化機能改善剤、 尿素サイクル異常症治療薬	対象疾患：ALS（アルツハイマーでP2） 投与方法：経口投与
Biogen	申請 第Ⅲ相 (終了)	US Global	BIIB067 (tofersen)	SOD1遺伝子のアンチセン ス遺伝子治療	対象疾患：SOD1変異による家族性ALS 投与方法：脊髄腔内投与 ※主要評価項目は未達(10/17/2021)であったが、USで承認申請、優先審査指定、審査終了は2023年4月予定
イーザイ/徳島大学	第Ⅲ相 (終了)	日本	E0302 (高用量メチルコバラミン)	活性型ビタミンB12	対象疾患：ALS、投与方法：筋肉注射 ※国内でオーファン指定、2023年度中に承認申請予定
Ferrer	第Ⅲ相	EU	エダラボン (FNP122/FAB122)	フリーラジカル消去剤	対象疾患：ALS、投与方法：経口投与
AB Science	第Ⅲ相	US, ドイツ	AB19001 (masitinib)	経口キナーゼ阻害剤	対象疾患：ALS、投与方法：経口投与
Brainstorm-Cell Therapeutics	第Ⅲ相	US	NurOwn (MSC-NTF cells)	自家骨髄間葉系幹細胞	対象疾患：ALS、投与方法：脊髄腔内投与
MediciNova	第Ⅲ相	US, カナダ	MN-166 (ibudilast)	Leukotriene D4 (LTD4) 阻害剤	対象疾患：ALS、投与方法：経口投与
Cytokinetics	第Ⅲ相	Global	Reldesemtiv	Troponin stimulant	対象疾患：ALS、投与方法：経口投与
当社/東北大学	第Ⅱ相	日本	KP-100 (rhHGF)	組換えヒトタンパク質	対象疾患：ALS、投与方法：脊髄腔内投与

新規「再生治療薬」による新規市場開拓へ ～アカデミアとの共同研究～

慶應義塾大学医学部生理学 岡野栄之教授、同整形外科学 中村雅也教授

- 脊髄損傷急性期、亜急性期、慢性期の各ステージにあわせた最適な次世代治療法の開発
- iPS細胞由来神経幹/前駆細胞とHGFの組み合わせ

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野 岡本隆一教授

- 自家腸上皮幹細胞移植による再生医療の臨床研究
- 移植治療に用いる腸上皮オルガノイドを作製する際にHGFを使用

京都大学医生物学研究所 田畑泰彦教授

- 対象疾患に最適で効果的な次世代再生治療法の探索
- 生物材料（バイオマテリアル）とHGFの組み合わせ

金沢大学がん進展制御研究所 松本邦夫教授

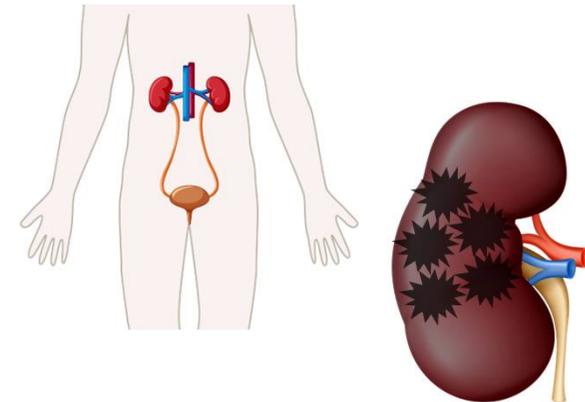
- HGFの次世代製造方法に関する研究

開発パイプライン

－急性腎障害－

疾患の特徴

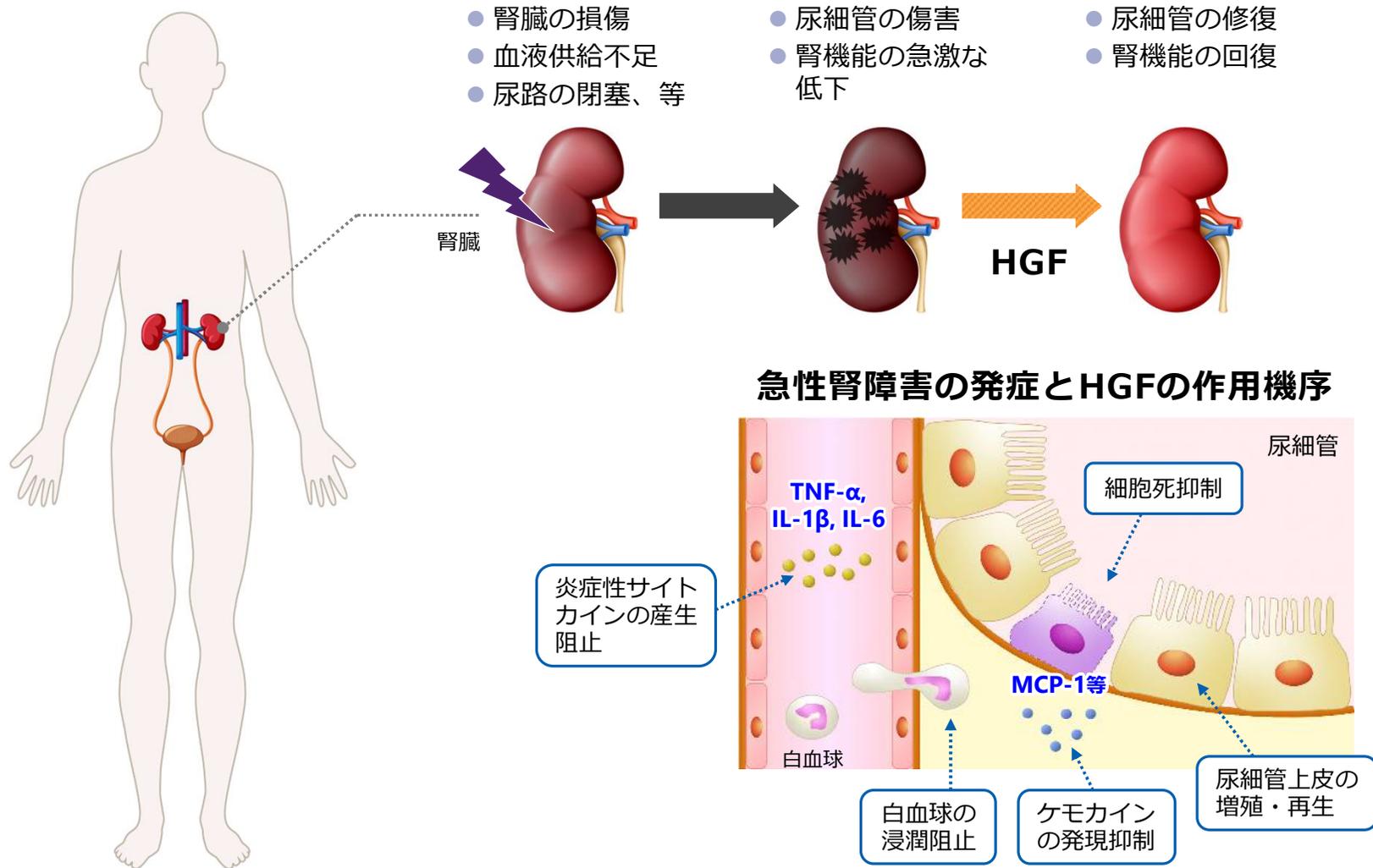
- 原因： 腎虚血、腎炎、造影剤、手術、薬物など
- 患者数*： 7.6万人 (日本)、76万人 (全世界)
- 発症頻度**： 入院患者の5～7%、
ICU入室患者の20～25%
- 死亡率**： 約50% (ICU患者では70%)
- 根本的な治療法はない
- 対症療法： 食事療法 (低タンパク食、減塩、カリウム制限食)、
利尿薬、カリウムイオン交換樹脂、透析 など



* 出典：内科学第10版 (2013)、Medscape Reference HP (2018)、及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

** 出典：Medscape Reference HP (2018)、Liano et al. Kidney Int. (1998)

HGFによる急性腎障害治療の根拠



急性腎障害 第 I a, I b相試験の結果

終了

第 I a, I b相試験 安全性と薬物動態を確認する試験

デザイン	第 I a相：オープンラベル、用量漸増試験 第 I b相：プラセボ対照二重盲検比較試験
患者母集団	18歳以上85歳以下の慢性腎不全患者
用法用量	第 I a相：3用量 (各群3例)、静脈内単回投与 第 I b相：2用量、1回/日、5回、静脈内反復投与
主要評価項目	安全性及び忍容性 ⇒ 重篤な副作用及び死亡例はなかった
副次評価項目	薬物動態の解析 ⇒ 単回投与で投与後速やかに消失し、反復投与で蓄積性はみられなかった

- 当該試験において静脈内投与の安全性と薬物動態が確認された
- 静脈内投与は最も全身性に被験薬が到達するため、安全性の問題が発生しやすい
- 他の投与経路の開発を進める上で、全身暴露の安全性に関する重要な知見が得られた
- 静脈内投与により様々な疾患への適応拡大が検討可能となった

第 II 相試験は、大規模なプラセボ対照二重盲検比較試験となる見込みであるため製薬企業のパートナーを得て実施する方針

用語解説 (1/2)

ページ	用語	意味・内容
5	第Ⅰ相試験	少数の健常人を対象に、安全性（人体に副作用は無いかな）・薬物動態（被験薬が体にどのように吸収・分布・代謝・排泄されていくか）を確認する試験。希少疾病においては、患者を対象に第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験をあわせて第Ⅰ/Ⅱ相試験として行うこともある。
5	第Ⅱ相試験	比較的少数の患者に対して第Ⅰ相試験で安全性が確認された用量の範囲で被験薬が投与され、安全性、有効性、用法、用量を探索する試験。
5	第Ⅲ相試験	多数の患者に対して被験薬を投与し、第Ⅱ相試験の結果で得られた有効性、用法、用量を検証する試験。
5	希少疾病用医薬品	患者数が少なく（日本においては5万人未満）、治療法が確立していない難病に対する医薬品のこと。
5	ファースト・イン・クラス	医薬品のうち、新規性や有用性が高かったり、これまでの治療体系を大きく変えたりするような画期的な医薬品のこと。これまでに無かった化学構造や治療コンセプトであることが多く、一般に開発難易度は高い。
8	POC	新薬候補物質の有用性・効果が、患者を対象とする臨床試験によって確認され、治療薬になり得るといふ仮説（コンセプト）が実証されること。
8	非盲検/オープンラベル	医師及び患者の両方がどのような治療を受けているかがわかっている状態で行う試験。
8	プラセボ	色、重さ、味及び匂いなど物理的特性を可能な限り被験薬（試験実施の目的となる、開発中の未承認有効成分を含む製剤）に似せ、かつ薬効成分を含まない「偽薬」のこと。
8	二重盲検比較試験	医師及び患者の両者がプラセボか被験薬かがわからない状態で行う試験。試験終了後に開鍵し、被験薬投与群とプラセボ群の間で有効性や安全性を比較する。
8	用量漸増試験	被験薬の用量を段階的に増やして投与する試験。

用語解説 (2/2)

ページ	用語	意味・内容
22	改良Frankel分類	四肢麻痺の機能障害を5段階に分類したFrankel分類を、さらに予後の違いから細分化したもの。完全麻痺のAから正常のEまで11段階に分類される。
22	ASIA motor Score	米国脊髄障害学会による運動機能を評価する指標で、上肢（50点）と下肢（50点）の運動機能スコアの合計（100点）で構成される。脊髄の各部位に関連した主要筋肉が動くかどうかを点数化したもの。実施が容易で再現性が高いこと等を理由に広く普及している脊髄損傷急性期の評価項目。
24	AIS	ASIA impairment scale、米国脊髄障害学会が定めた脊髄損傷の機能障害尺度。最も重度のA（完全麻痺）から正常のEまで5段階に分類される。
10 29	TGF-β	Transforming Growth Factor-β、当初、線維芽細胞の形質転換を促進する因子として発見された生体内タンパク質。組織の線維化を促進する因子としても知られる。
30 31	VHI-10	10項目の質問から、自分の声をハンディキャップと感じている程度を患者本人がスコア化する。各質問は、0（障害なし）から4（最大障害）までの回答が設定されており、症状が悪化するほど高値となる。
34	ALS重症度分類	厚生労働省特定疾患研究調査において定められたALSの重症度。軽度の1から重度の5まで5段階に分類される。
34	ALSFRS-Rスコア	ALS患者の日常生活活動を見るもので、12項目の動作について各々0～5の5段階で点数化するもの。
37	iPS細胞由来 神経幹/前駆細胞	人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells; iPS細胞）から樹立され、未分化な状態を保ったまま増殖することが可能な自己複製能と、中枢神経系を構成する3系統の細胞（ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト）へと分化できる多分化能を併せ持つ細胞。