



成長可能性に関する説明資料

2020年12月

クリングルファーマ株式会社
(証券コード：4884)

- 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。
- 上記の実際の結果に影響を与える要因としては、国内外の経済情勢や当社の関連する業界動向等が含まれますが、これらに限られるものではありません。
- 今後、新しい情報・将来の出来事等があった場合において、当社は、本資料に含まれる将来に関するいかなる情報についても、更新・改訂を行う義務を負うものではありません。
- また、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。

● 会社概要

- マネジメントチーム
- 当社の特徴
- 再生創薬シーズ：HGF（肝細胞増殖因子）
- ビジネスモデル

● 開発パイプラインの概要

- 脊髄損傷急性期
- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
- 声帯癒痕
- 急性腎障害

ビジネスモデル (P12)

A + B

B

A + B

B

● 成長可能性

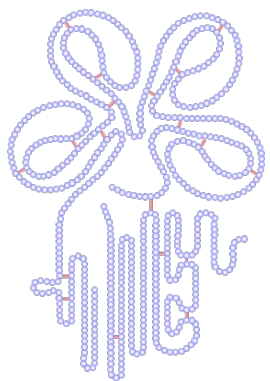
- 知財戦略
- 適応拡大による成長戦略
 - クラリス社への原薬供給
- 当社のビジョン

C

● Appendix

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



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
設立日	2001年12月21日 大阪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	300百万円 (2020年11月末時点)
役員数	取締役5名、監査役3名
従業員数	10名 (2020年11月末時点)

年月	沿革
2001年12月	大阪市北区にクリングルファーマ(株)を設立
2005年 5月	中村敏一氏（大阪大学名誉教授）より、HGFタンパク質の開発実施権の許諾を得て、開発を開始（開発コード：KP-100）
2007年 6月	HGFタンパク質原薬（医薬品グレード）を量産する製造方法を確立
2012年 4月	米国において、腎不全患者を対象とするHGFタンパク質の第Ⅰb相試験を終了
2015年 3月	日本において、ALS患者を対象としたHGFタンパク質の第Ⅰ相試験を終了
2016年11月	日本において、声帯癒痕患者を対象としたHGFタンパク質の第Ⅰ/Ⅱ相試験（医師主導）を終了
2018年10月	日本において、脊髄損傷急性期患者を対象としたHGFタンパク質の第Ⅰ/Ⅱ相試験を終了
2019年 9月	厚生労働省が 脊髄損傷急性期を対象とするHGFタンパク質を希少疾病用医薬品として指定
2020年 3月	東邦ホールディングス(株)と資本業務提携 （脊髄損傷急性期を対象とするHGFタンパク質の卸売流通体制を構築）
2020年 4月	米国クラリス・バイオセラピューティクス社とライセンス及び供給契約を締結
2020年 7月	日本において、 脊髄損傷急性期患者を対象としたHGFタンパク質の第Ⅲ相試験を開始
2020年 8月	丸石製薬(株)と資本業務提携 （脊髄損傷急性期を対象とするHGFタンパク質の販売体制を構築）

バイオベンチャーの経営を熟知した経験豊富なマネジメントチーム



代表取締役社長 安達 喜一

Paradigm Genetics, Inc.、(株)三井物産戦略研究所バイオテクノロジーセンター、2004年4月より当社研究開発部長、取締役副社長、取締役事業開発部長を歴任、2016年12月より当社代表取締役社長 (現任)

取締役医薬開発部長 橋村 悦朗

大塚製薬(株)、アース製薬(株)

2016年11月より当社医薬開発部長兼品質保証部長 (現任)、2017年12月より取締役 (現任)

取締役経営管理部長 松浦 裕

監査法人浩陽会計社、監査法人トーマツ、太陽ASG有限責任監査法人、公認会計士松浦会計事務所、2017年10月より当社経営管理部長 (現任)、2018年12月より取締役 (現任)

取締役 友保 昌拓

雪印乳業(株)、中外製薬(株)、三菱UFJキャピタル(株)、(株)キノファーマ取締役 (現任)、MyMetagenome(株)取締役 (現任)、アニコムキャピタル(株)取締役 (現任)、(株)ジェナヘッドバイオ 社外取締役 (現任)、フライミュン(株)社外取締役 (現任)、2016年12月より当社取締役 (現任)

社外取締役 吉野 公一郎

日本オルガノン(株)、カルナバイオサイエンス(株)代表取締役社長 (現任)、(株)メディネット社外取締役 (現任)、2018年12月より当社社外取締役

監査役 二宮 和人

(株)クラレ、(株)エムズサイエンス
(株)日本ステントテクノロジー
アドバンテック研修センター(株)、2018年12月より当社社外監査役 (現任)

監査役 本川 雅啓

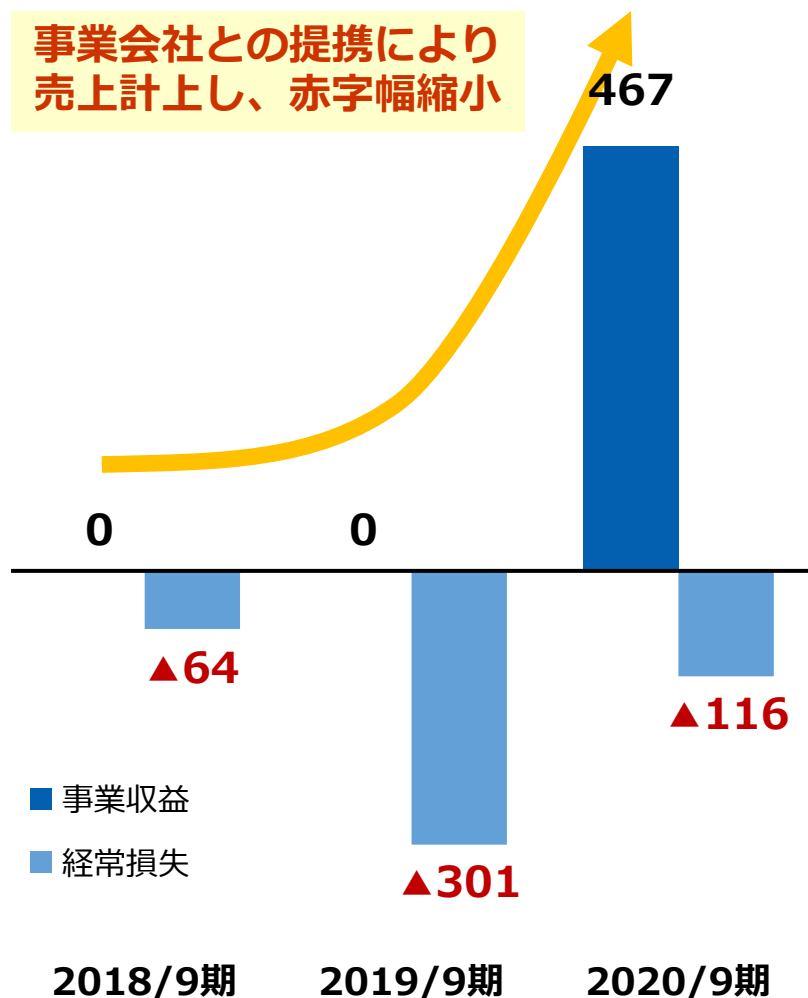
ベリングポイント(株)、あずさ監査法人、
D&A総合会計事務所所長 (現任)、新月有限
責任監査法人 (現任)、(株)テレノイドケア社
外監査役 (現任)、KOTAIバイオテクノロ
ジーズ(株)社外取締役 (現任)、2018年12月
より当社社外監査役 (現任)

監査役 山口 要介

北浜法律事務所、(株)大阪証券取引所に出向、
岩谷・村本・山口法律事務所 (現任)、
iCureテクノロジー(株)社外監査役 (現任)、
(株)MJE社外監査役 (現任)、akippa(株)社外監
査役 (現任)、2018年12月より当社社外監
査役 (現任)

事業収益と経常損失

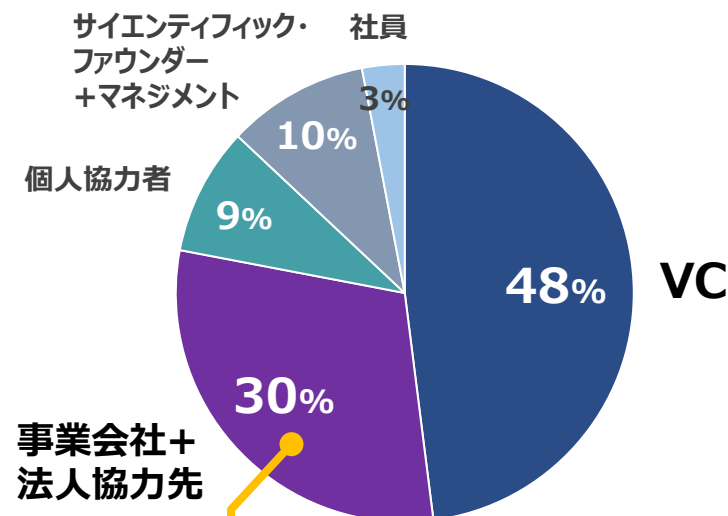
単位：百万円



株主構成 (2020年11月末時点、上場前)

株式総数：4,132,700株

(うち、潜在株式数：485,000株)



製薬・メディカル関連企業の株主

上場企業	エムスリー株式会社 帝人ファーマ株式会社 H.U.グループホールディングス株式会社 東邦ホールディングス株式会社 CYBERDYNE株式会社 株式会社リプロセル
非上場企業	日本全薬工業株式会社 丸石製薬株式会社 ゼノアックリソース株式会社

貸借対照表

(千円)	2018/9期	2019/9期	2020/9期
流動資産合計	565,897	250,837	2,349,211
現金及び預金	505,278	166,476	2,102,538
固定資産合計	1,031	1,031	1,031
資産合計	566,928	251,868	2,350,242
負債合計	48,485	35,475	161,721
資本金	100,000	100,000	300,000
資本剰余金合計	764,042	764,042	2,654,002
利益剰余金合計	△345,599	△647,649	△765,481
株主資本合計	518,443	216,393	2,188,521
純資産合計	518,443	216,393	2,188,521
負債純資産合計	566,928	251,868	2,350,242

損益計算書

(千円)	2018/9期	2019/9期	2020/9期
事業収益	—	—	467,616
事業費用合計	223,605	371,741	639,219
研究開発費	156,703	265,796	489,508
販売費及び一般管理費	66,902	105,945	149,710
営業損失 (△)	△223,605	△371,741	△171,603
営業外収益合計	160,228	70,111	63,355
営業外費用合計	757	—	8,093
経常損失 (△)	△64,134	△301,630	△116,341
税引前当期純損失 (△)	△64,134	△301,630	△116,341
法人税等合計	420	420	1,490
当期純損失 (△)	△64,554	△302,050	△117,831

レイトステージ再生創薬バイオベンチャー

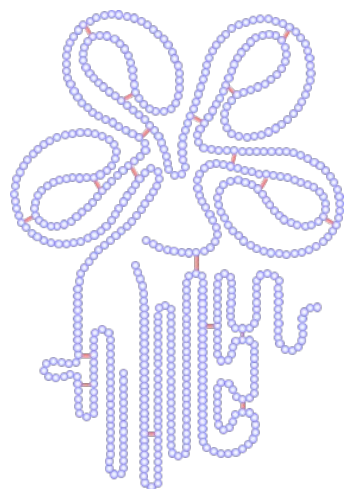
- 希少疾病を対象に自社開発を推進
- 脊髄損傷急性期パイプラインの事業化の見通し
 - 第 I / II 相試験により有効性を示唆→希少疾病用医薬品指定*を取得
 - 第 III 相試験実施中 (HGF投与群のみ、全25症例)
 - サプライチェーン確立済み (丸石製薬(株)、東邦ホールディングス(株))

HGF再生治療薬のプラットフォーマー

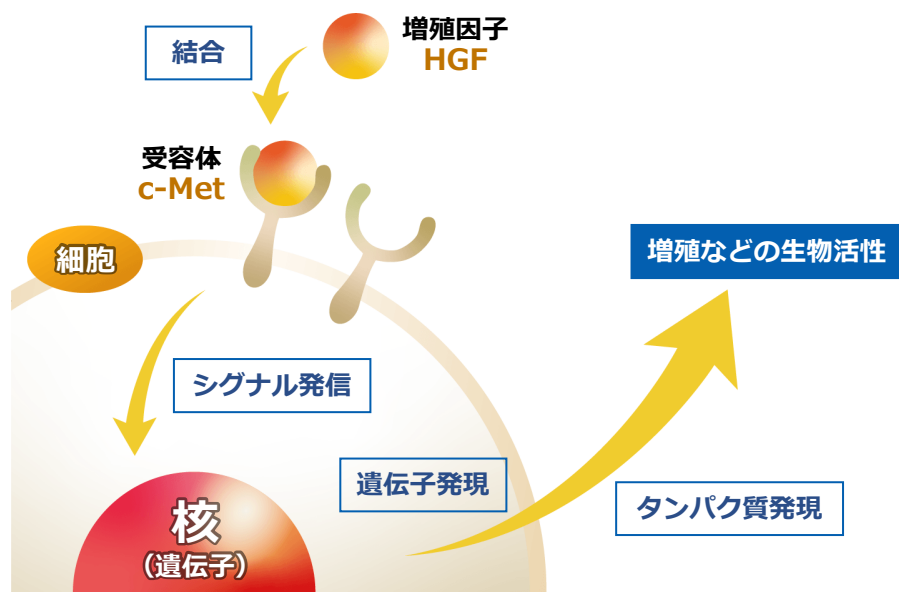
- 組換えHGFタンパク質：ファースト・イン・クラスの開発シーズ
- 医薬品としての製造・量産体制を確立
- 多くの疾患への適応拡大による成長可能性
 - 米国クラリス社への原薬供給による眼科領域での開発

* 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～



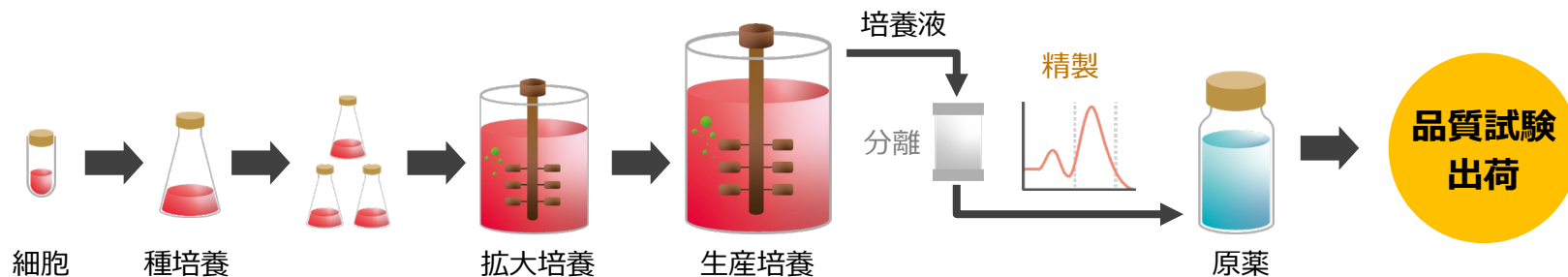
- 日本で発見された、からだの中に存在するタンパク質
- 692個のアミノ酸がつながる比較的大きな構造
- 複雑な3次元構造（クリングル構造と言う：社名の由来）
- マルチな生物学的機能
- 組織・臓器を「保護」、「再生」、「修復」



HGF再生治療薬のプラットフォーム：HGFタンパク質の量産体制

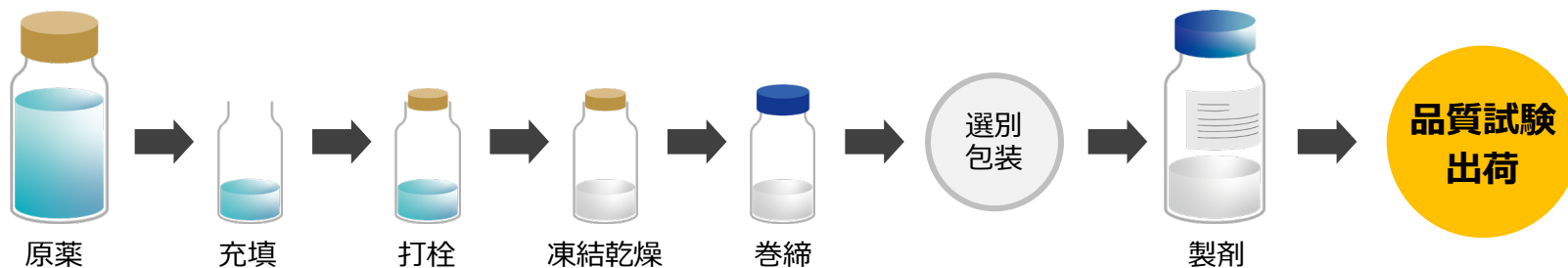
原薬製造

- 細胞を安定的に増殖させ、HGFを高発現させる培養工程
- 不純物を取り除き、HGFの純度を高める精製工程



製剤製造

- HGFを長期間安定化させる製剤組成
- 用途に応じた複数の製剤組成の特許を取得



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

一般的な
新薬開発
プロセス



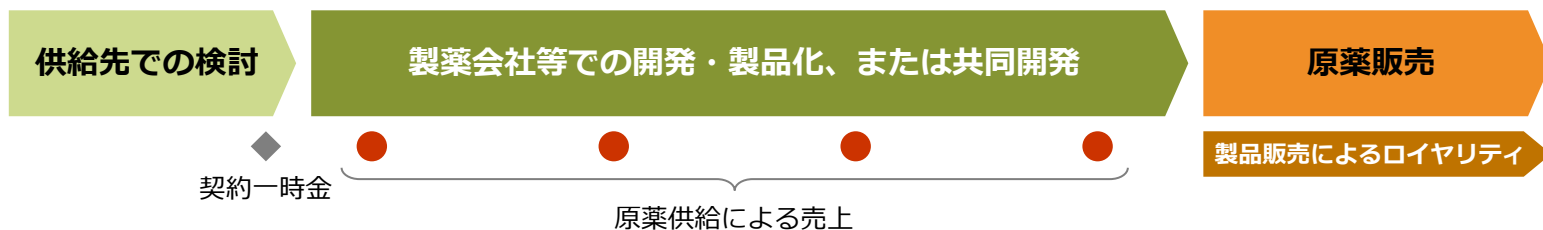
A 自社開発・販売モデル 当社の目指す最終形態、中長期的な収益の最大化を図る



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

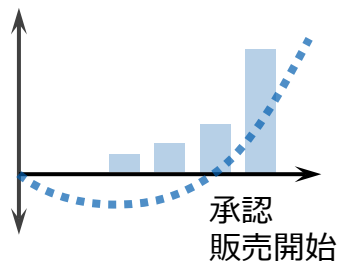


C 原薬供給モデル HGF再生治療薬のプラットフォームならではのモデル



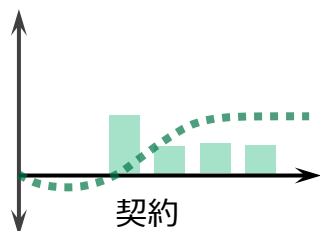
当社の
事業

A 自社開発・販売モデル



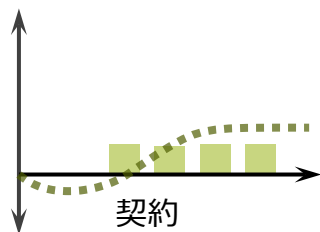
当社の目指す最終形態
長期的な売上拡大

B 導出・共同開発モデル



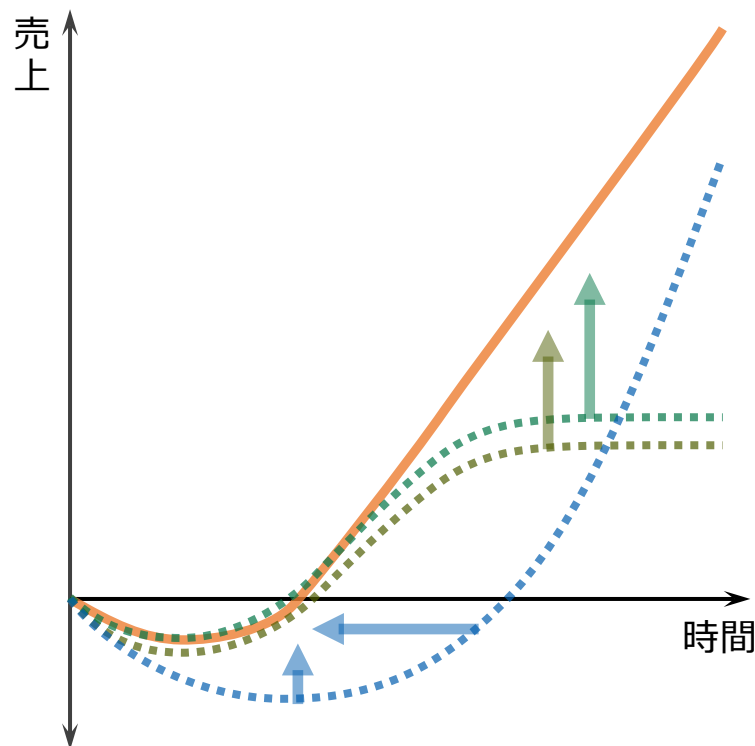
短期的、散発的な売上

C 原薬供給モデル



継続的な売上

Aを基本方針としつつ、B及びC
とハイブリッド化することにより、
中長期的な収益の最大化を図る



● 会社概要

- マネジメントチーム
- 当社の特徴
- 再生創薬シーズ：HGF（肝細胞増殖因子）
- ビジネスモデル

● 開発パイプラインの概要

- 脊髄損傷急性期
- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
- 声帯癒痕
- 急性腎障害

ビジネスモデル (P12)

A+B

B

A+B

B

● 成長可能性

- 知財戦略
- 適応拡大による成長戦略
 - クラリス社への原薬供給
- 当社のビジョン

C

● Appendix

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：1件、第Ⅱ相：2件）
- 最も開発ステージの進んでいる**脊髄損傷急性期を対象とした医薬品開発に注力し、自社で薬事承認を得る**ことにリソースを集約

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		
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		
2	ALS	第Ⅱ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）実施中（医師主導治験） 症例組入れ終了、投与期間継続中	終了	実施中			
3	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） 次相試験計画中	終了		計画中		
4	急性腎障害	第Ⅰa、Ⅰb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			

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）



開発の経緯

- 慶應義塾大学・大阪大学との共同研究により脊髄損傷モデル動物での薬効を確認
- 「脊髄損傷治療薬剤」特許を慶應義塾大学・大阪大学と共同出願、各国で権利化
- 以下の公的資金を活用し、脊髄損傷急性期に対する第 I / II 相試験を終了、第 III 相試験を実施中

公的資金による支援

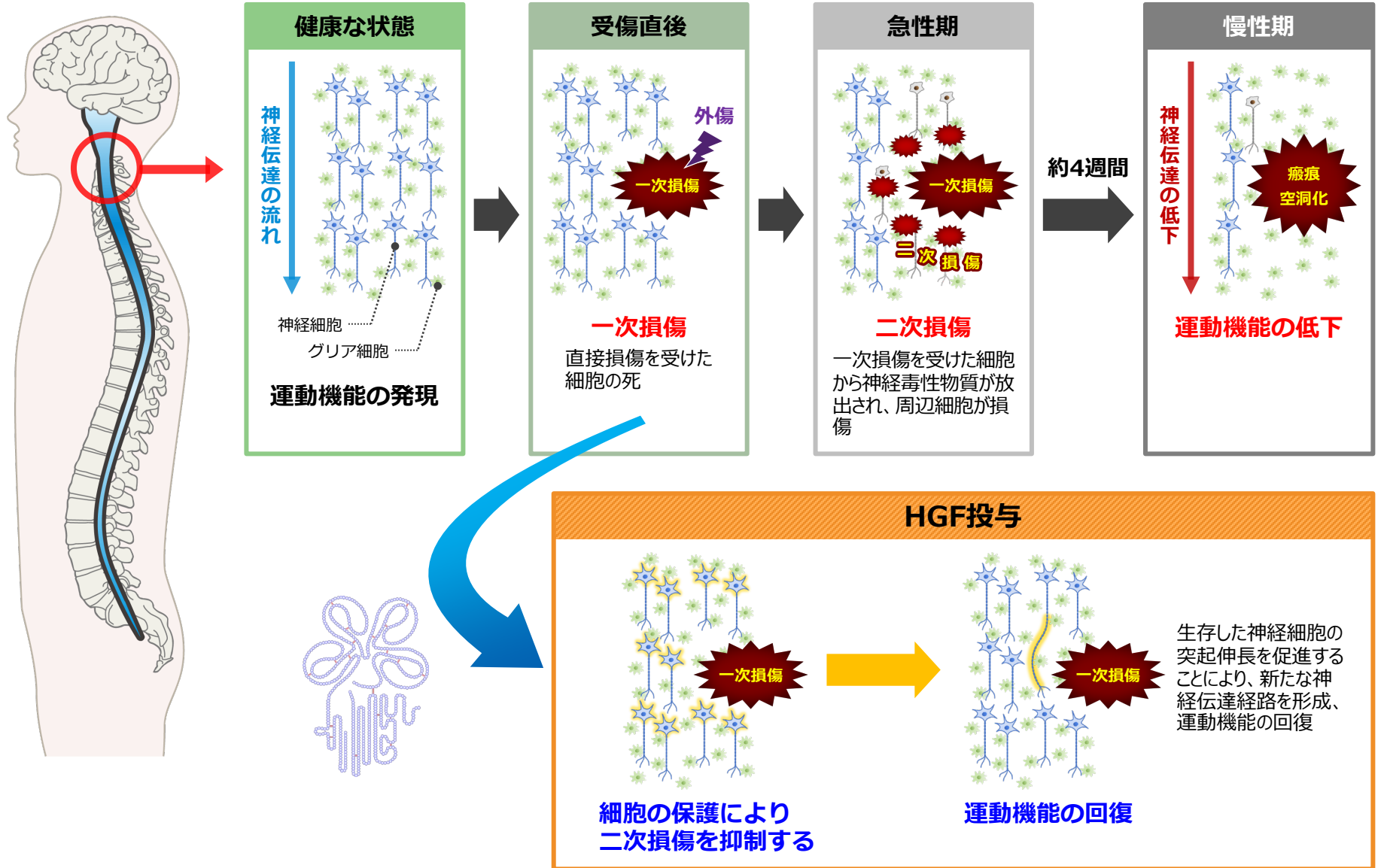
- 科学技術振興機構「A-STEP 創薬開発」（2011～2014年度）
- 日本医療研究開発機構（AMED）医療分野研究成果展開事業（2015～2016年度）
- AMED 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業（2016～2018年度）
- 医薬基盤・健康・栄養研究所 希少疾病用医薬品試験研究助成金（2019年度～）

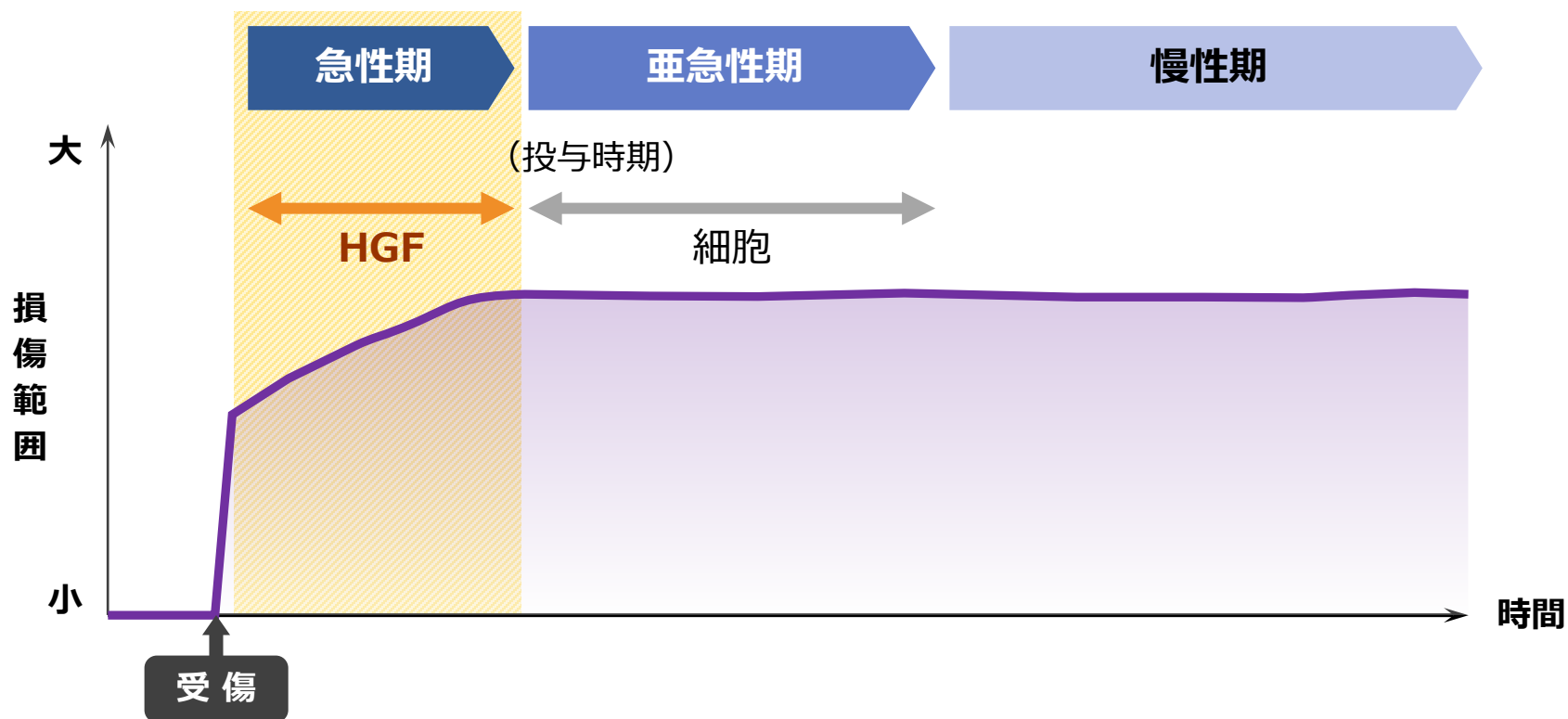
* 出典：坂井宏旭ら「わが国における脊髄損傷の現状」（2010）、National Spinal Cord Injury Statistical Center, Facts and Figures at a Glance (2019) 及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

脊髄損傷急性期にHGFに期待する治療効果



Kringle
Pharma





	HGFタンパク質	細胞治療薬
受傷後の使用	速やかに使用可	待機時間が必要
受診機関	全国の救急病院	限定的
費用	比較的安価	高価

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

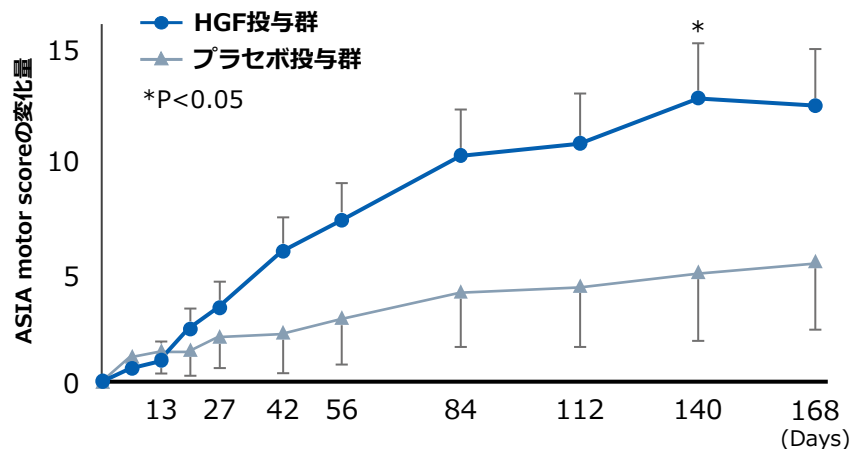
安全性について

大きな問題はなかった

有効性について

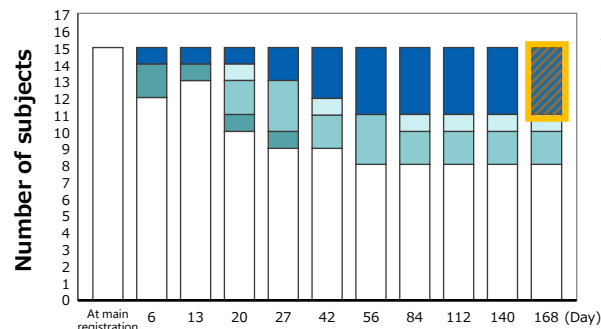
有効性の示唆を得た
(POCが得られた)

ASIA motor scoreの変化量

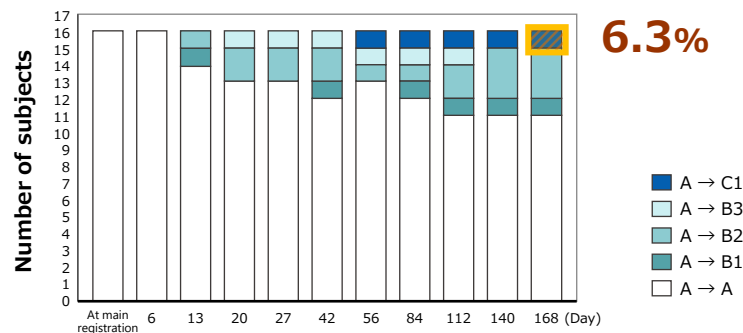


改良Frankel分類の経時的な推移 (部分集団解析 投与前Aの症例)

HGF投与群



プラセボ投与群



Nagoshi et al, J Neurotrauma. 2020.

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*)

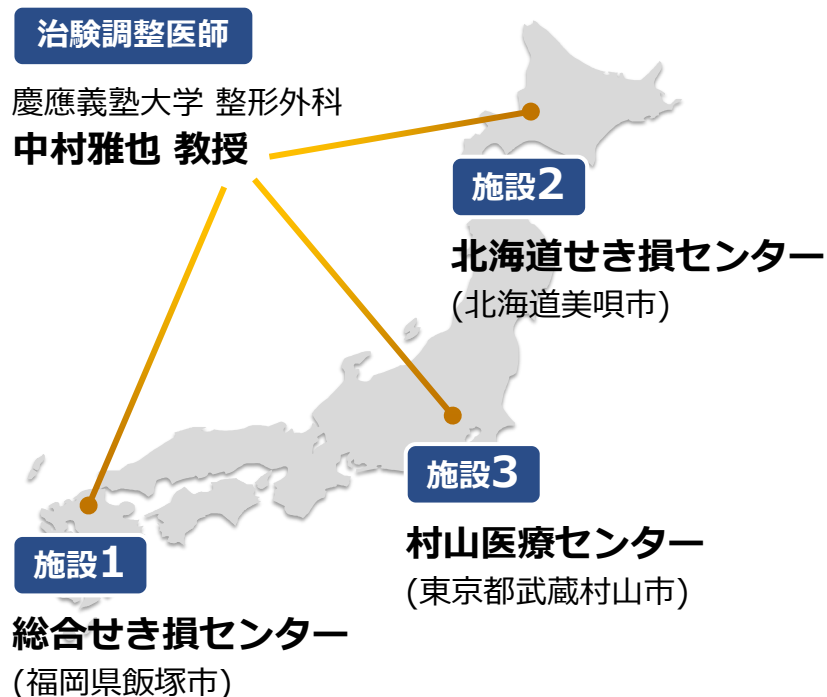
* 出典: 日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 70 (2017)

脊髄損傷急性期 第Ⅲ相試験（医薬品開発の最終段階）

実施中

- 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3ヶ所

実施施設



AIS分類

(米国脊髄損傷学会による機能障害尺度)

A (完全) 運動・知覚完全麻痺の最も重度な症例

B (不全)

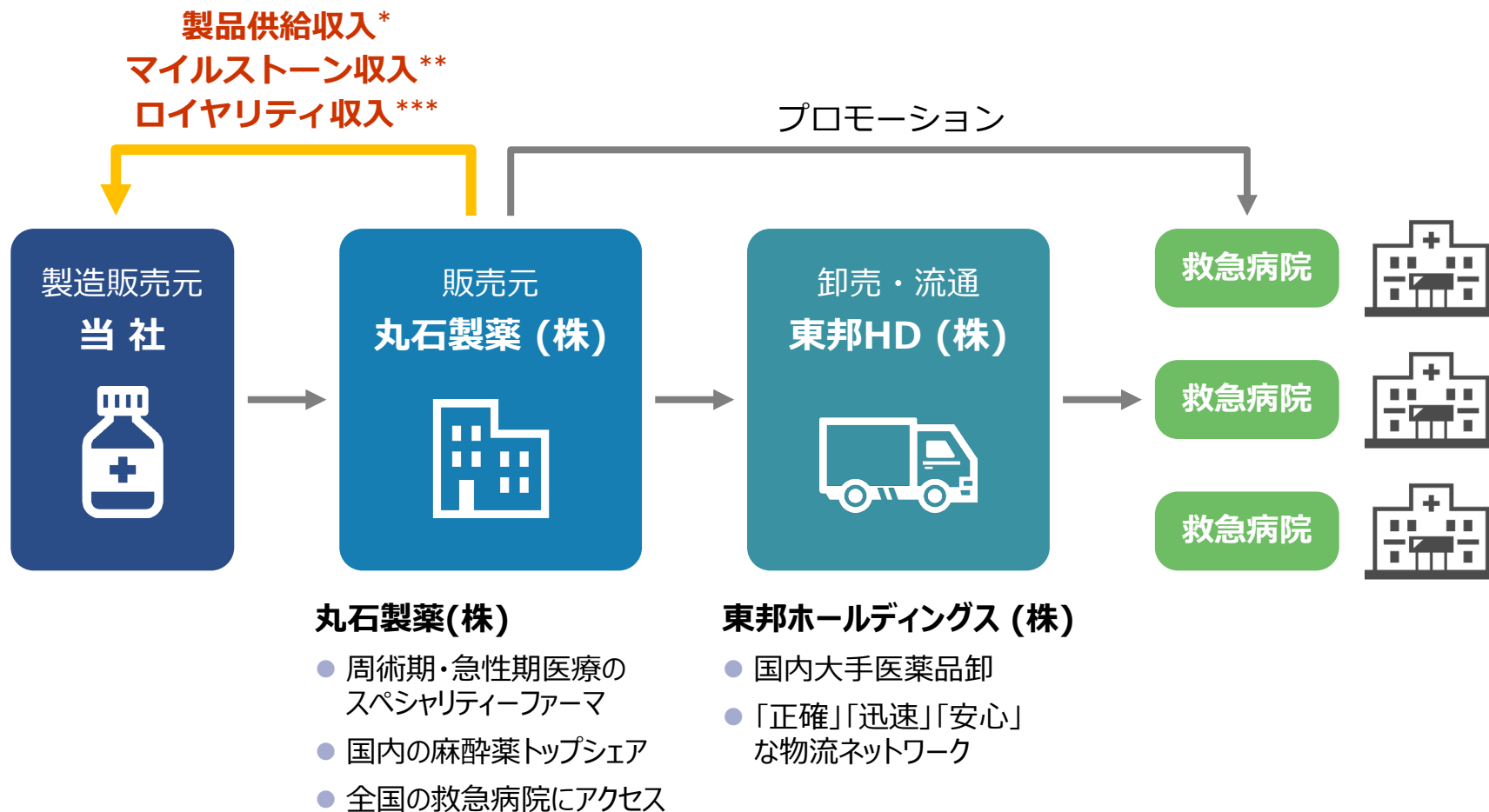
C (不全)

D (不全)

E (正常) 知覚・運動機能は正常



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 – 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）



開発の経緯

- 東北大学・大阪大学との共同研究によりALSモデル動物での薬効を確認
- 東北大学青木正志教授との共同研究により、ALSに対する第Ⅰ相試験（企業治験）を終了、第Ⅱ相試験（医師主導治験）を実施中（以下の公的資金を活用）
- 「神経疾患の治療に適したHGF製剤」特許を当社単独で出願、各国で権利化

公的資金による東北大学への支援

（当社は分担研究者として参画）

- 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（2009～2014年度）
- 日本医療研究開発機構（AMED）
難治性疾患実用化研究事業（2015～2017年度、2018年度～）

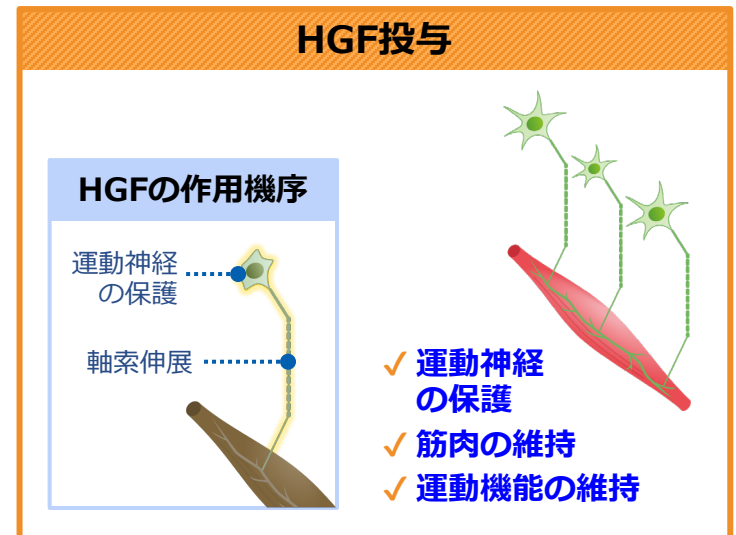
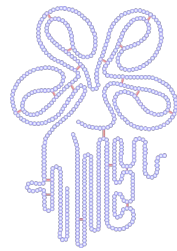
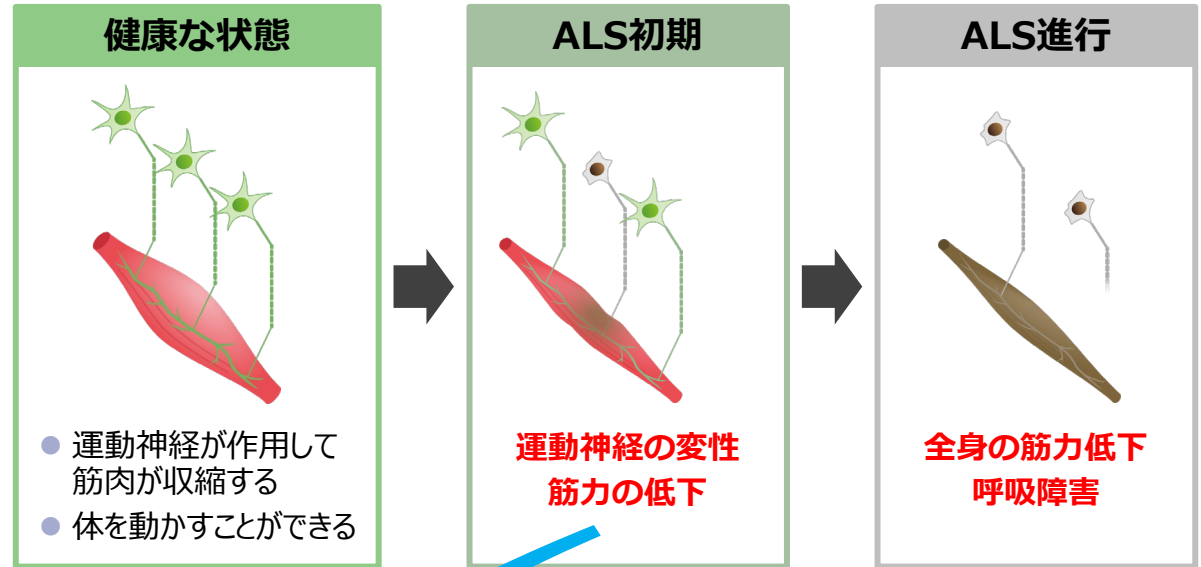
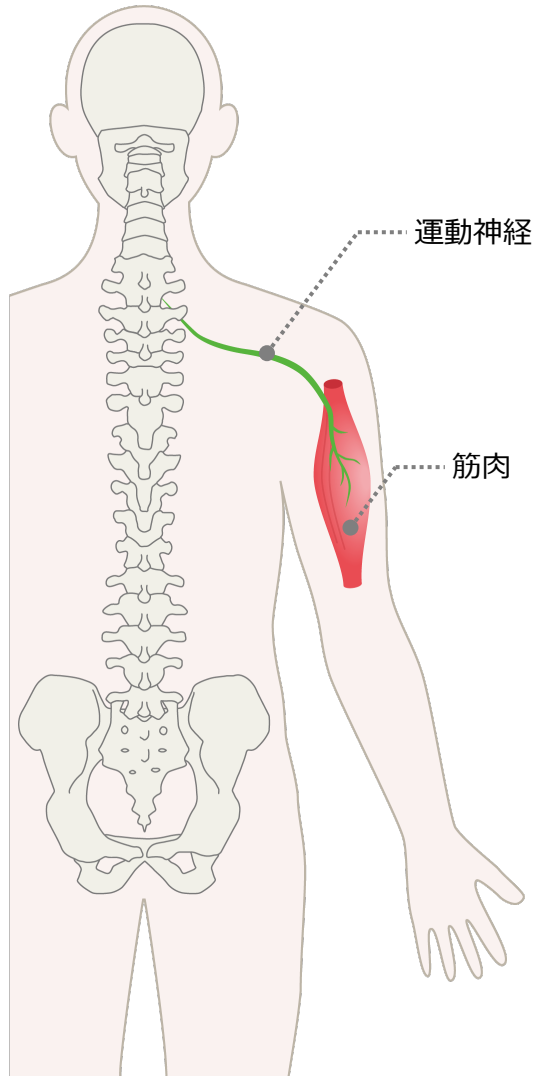
* 出典：平成30年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数、Arthur et al. Nat. Commun. (2016)

** 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



Kringle
Pharma



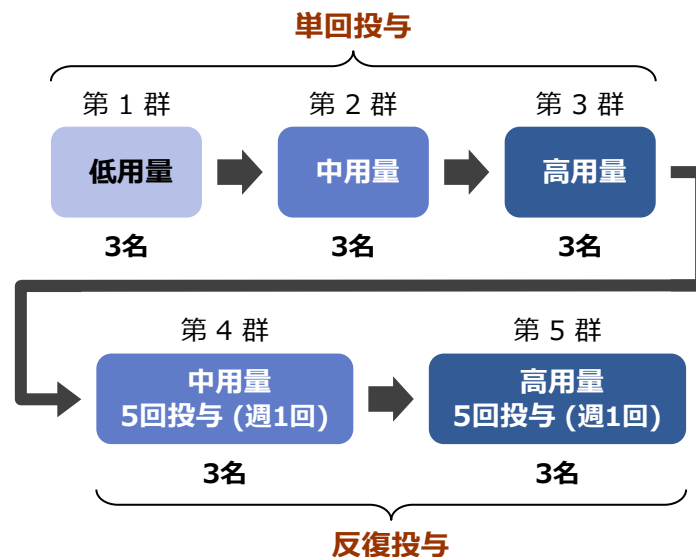
ALS第Ⅰ相試験の結果及び第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験

安全性と薬物動態を確認する試験

終了

デザイン	オープンラベル、用量漸増試験、単回投与3群、 反復投与2群 (各群3例)
患者母集団	20歳以上、65歳未満のALS患者 発症後3年以内、ALS重症度分類が1または2の患者
用法用量	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した 単回投与は0.2mg、0.6mg、2.0mgで実施した 反復投与 (1週ごとに5回投与) は、0.6mg、2.0mgの 2用量で実施した
主要評価項目	安全性及び忍容性 ⇒ いずれも良好であった
副次評価項目	薬物動態の解析、抗体の産生の有無 ⇒ 反復投与による蓄積性はなかった。血中への移行は ほとんどなかった。抗体の産生は認められなかった



Warita et al, J Clin Pharmacol. 2019.

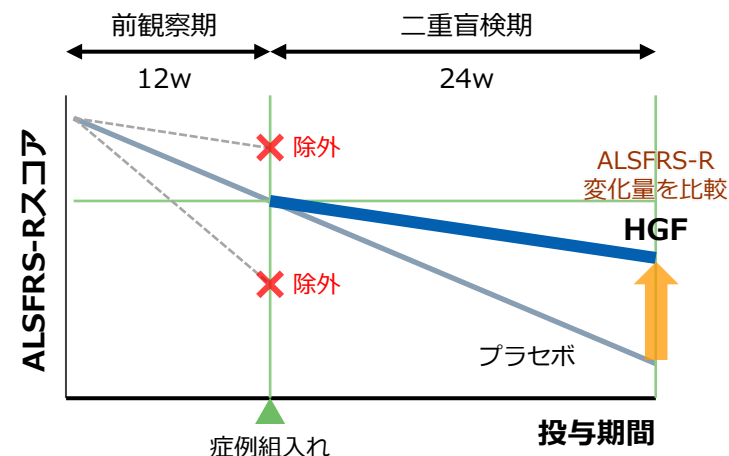
第Ⅱ相試験

有効性 (POC) を確認する試験

実施中

デザイン	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (非盲検非対照継続投与期を含む) (医師主導)
患者母集団	20歳以上、70歳以下のALS患者 目標症例数：48症例 (HGF投与群：32症例、プラセボ群：16症例)
用法用量	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 2.0mg/回、1回/2週、24週間 (二重盲検期) + 継続投 与期がある場合は24週 (用法用量は同じ)
主要評価項目	二重盲検期24週のALSFRS-Rスコア変化量の群間差
副次評価項目	長期投与における有効性及び安全性を確認する

主要評価項目のイメージ図



開発パイプライン － 声帯癒痕 －

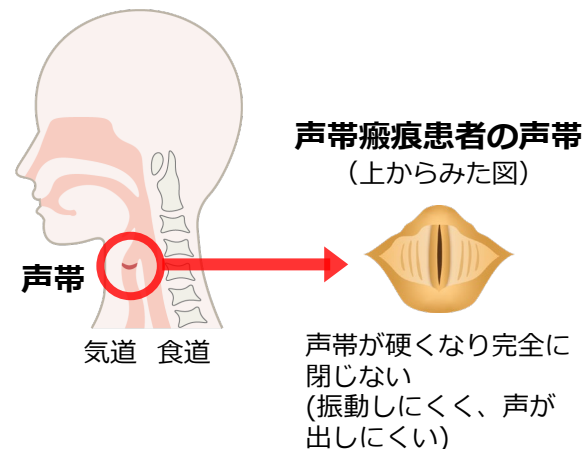
開発パイプライン：声帯癒痕

声帯

- 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



開発の経緯

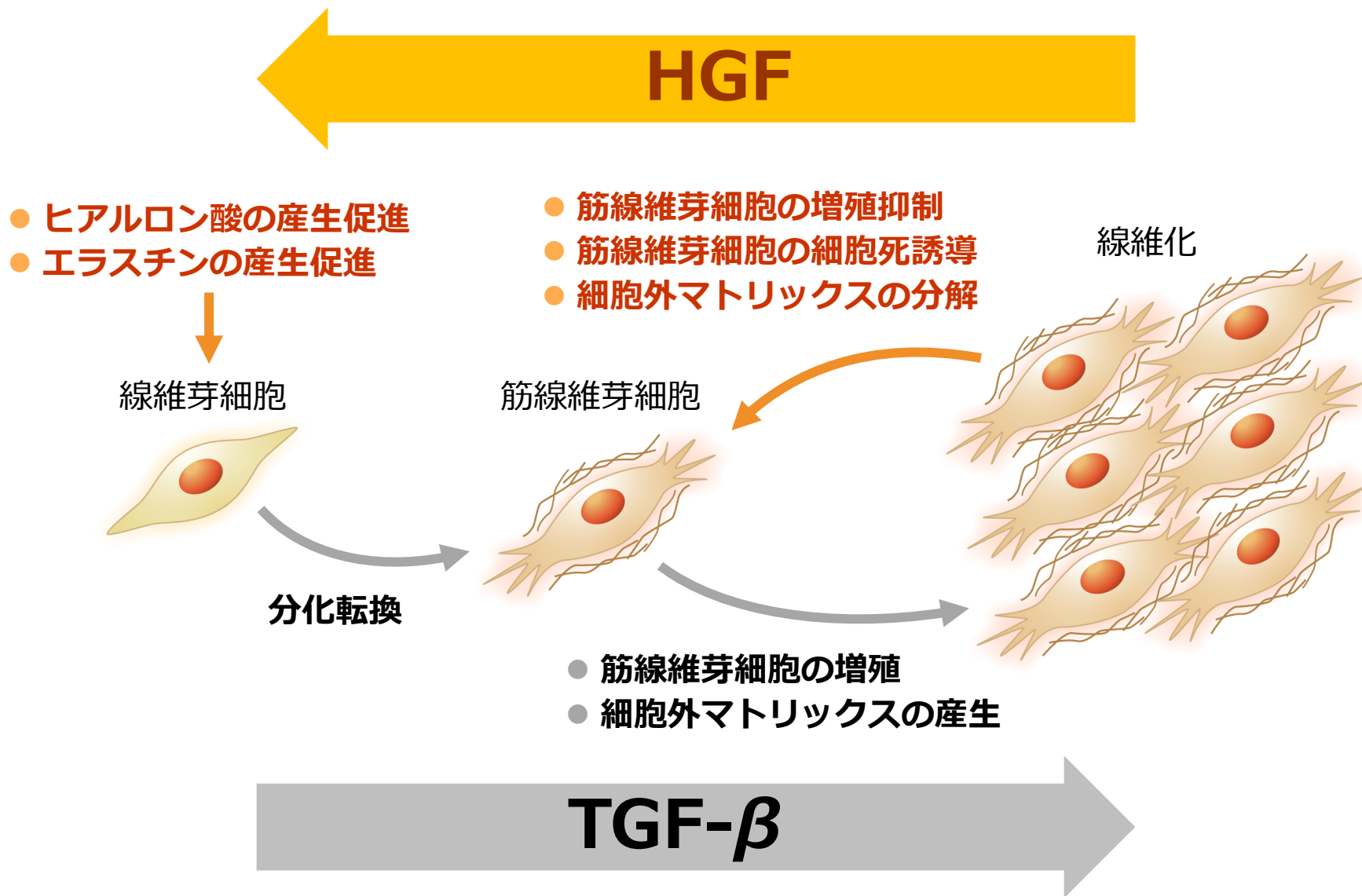
- 京都大学平野滋先生（現京都府立医科大学耳鼻咽喉科教授）との共同研究により声帯癒痕モデル動物での薬効を確認
- 京都大学・先端医療振興財団（現神戸医療産業都市推進機構）との共同開発により、声帯癒痕に対する第 I / II 相試験（医師主導治験）を終了（以下の公的資金を活用）

公的資金による京都大学への支援

（当社は研究協力者として参画）

- 厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業（2013、2014年度）
- 日本医療研究開発機構（AMED）臨床研究・治験推進研究事業（2015、2016年度）

* 出典：角田統一：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，厚生労働省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



声帯癬痕 第 I / II 相試験の結果



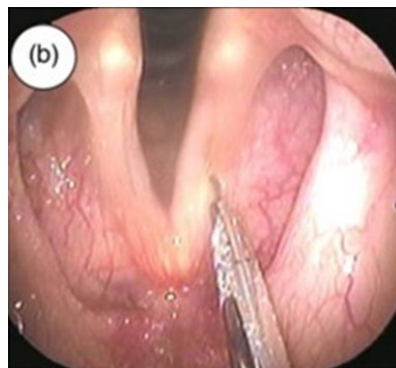
Kringle
Pharma

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

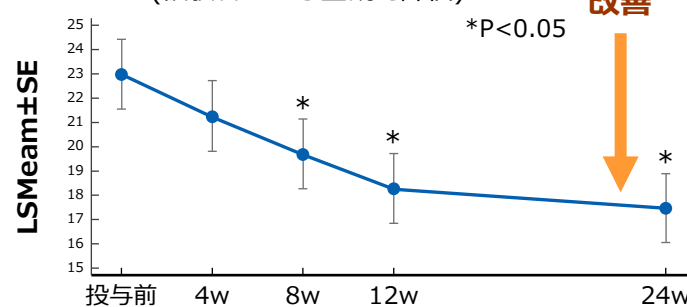
終了

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

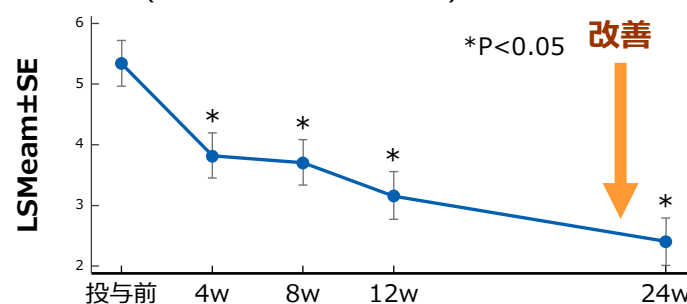


投与方法：
喉頭注射針 (a) を用いて声帯局所に注射する (b)

VHI-10 (被験者による主観的評価)

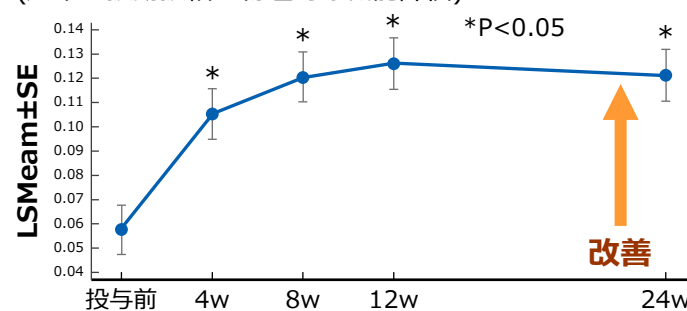


GRBAS (第三者による聴覚的評価)



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.

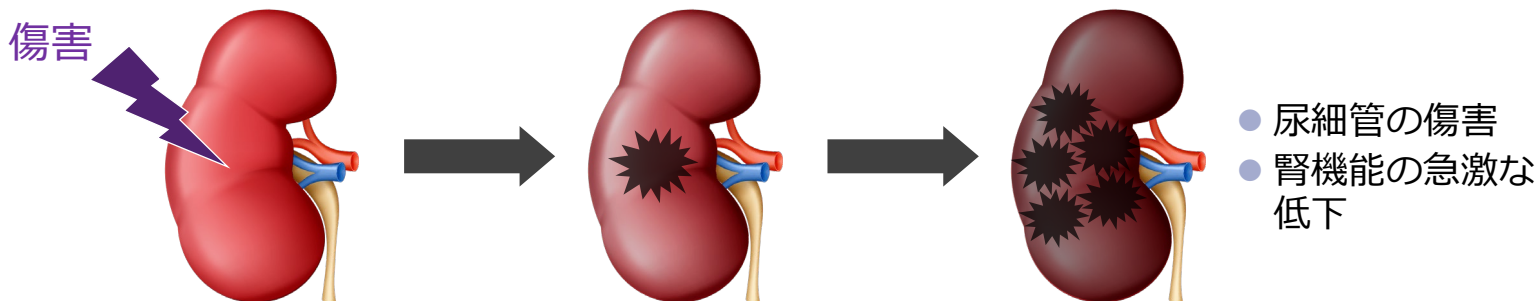
開発パイプライン －急性腎障害－

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

開発の経緯

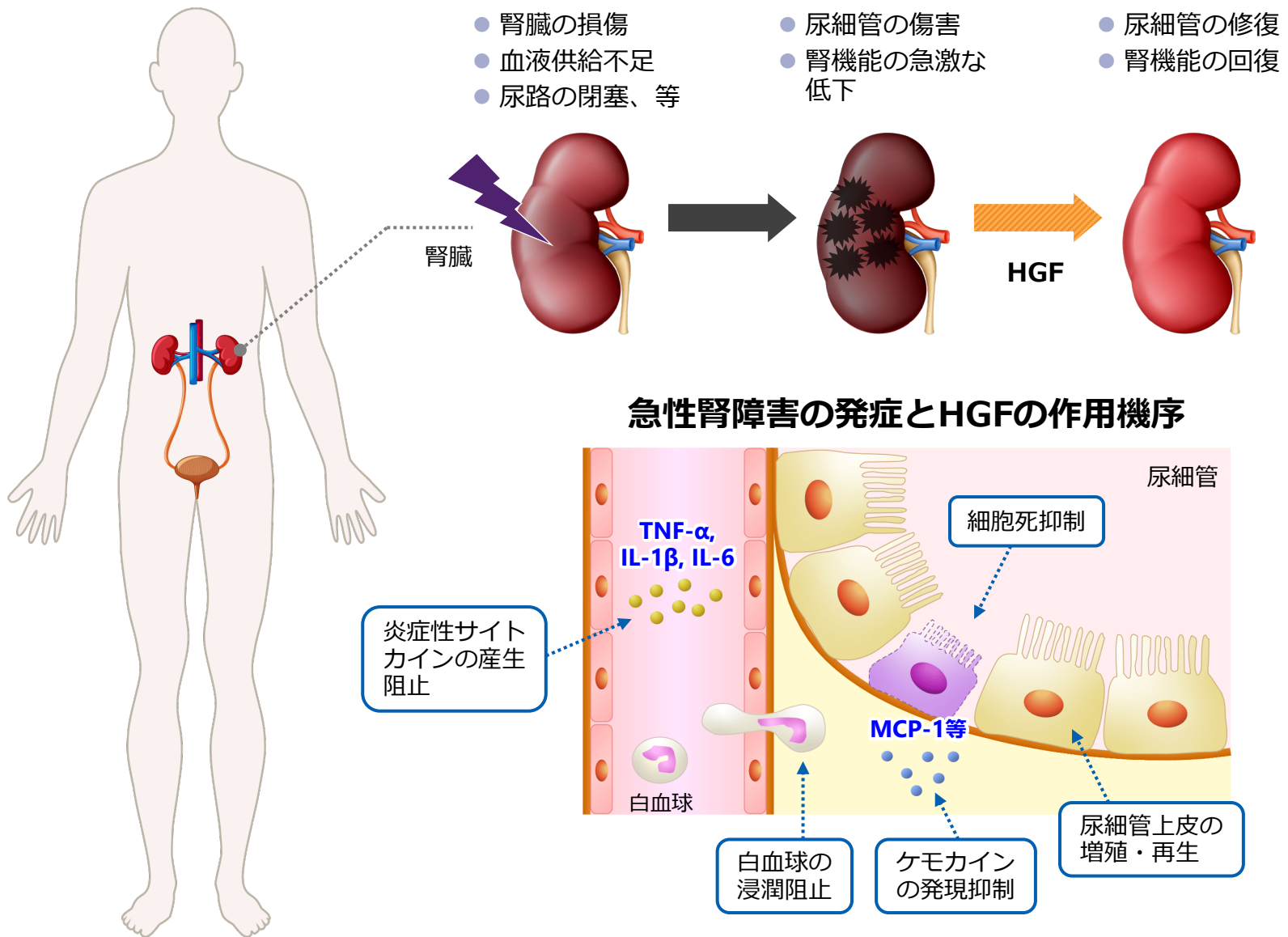
- 大阪大学をはじめ、急性腎障害モデル動物での薬効に関する論文発表
- 米国Rogovin Institute (New York Presbyterian Hospitalに属する腎専門研究・診療機関) と、急性腎障害を対象とする臨床試験を米国において共同で行うことに合意

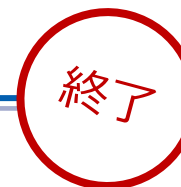


* 出典：内科学第10版 (2013)、Medscape Reference HP (2018)、及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計

** 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





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

● 会社概要

- マネジメントチーム
- 当社の特徴
- 再生創薬シーズ：HGF（肝細胞増殖因子）
- ビジネスモデル

● 開発パイプラインの概要

- 脊髄損傷急性期
- 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
- 声帯癒痕
- 急性腎障害

ビジネスモデル (P12)

A + B

B

A + B

B

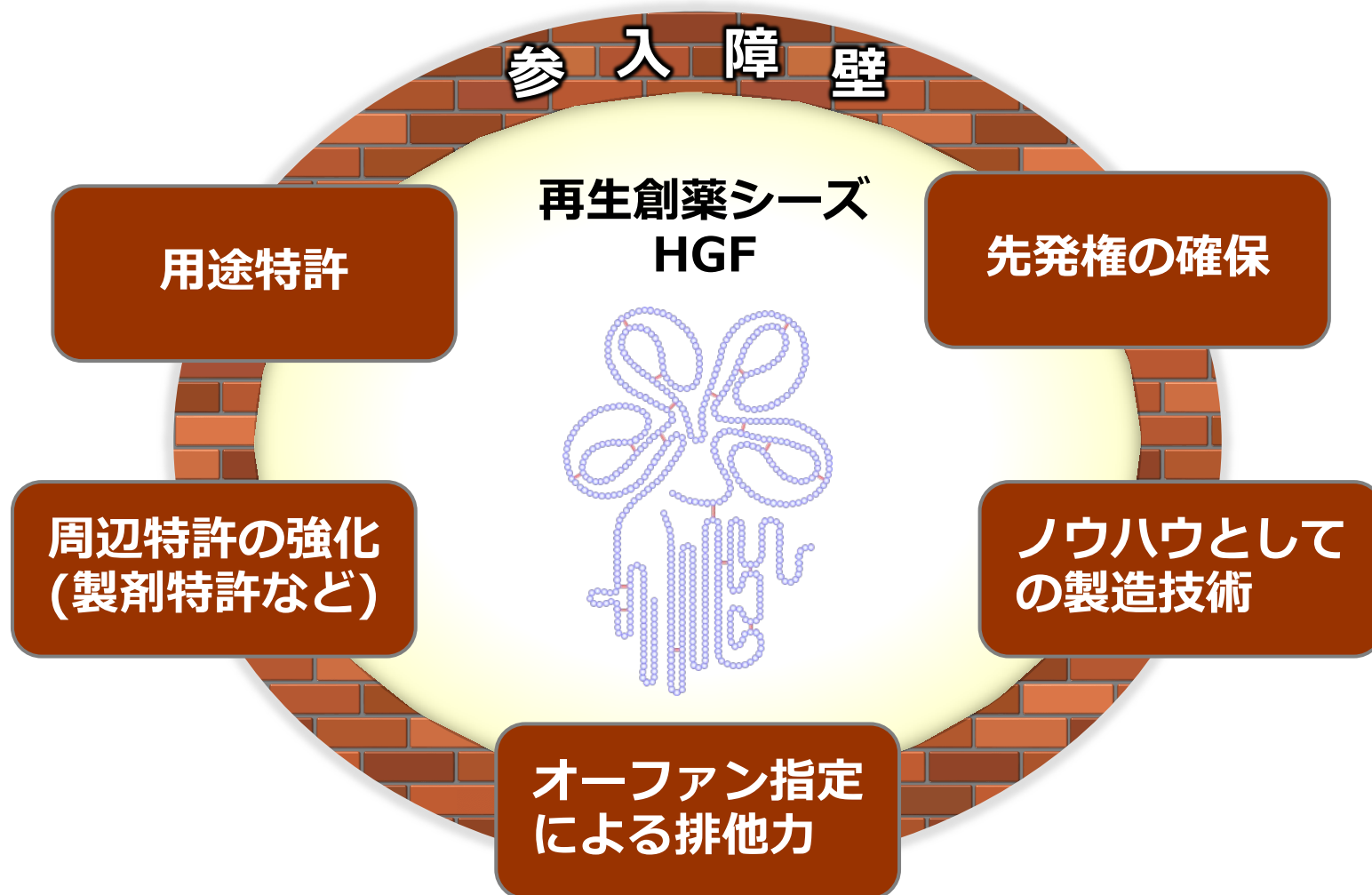
● 成長可能性

- 知財戦略
- 適応拡大による成長戦略
 - クラリス社への原薬供給
- 当社のビジョン

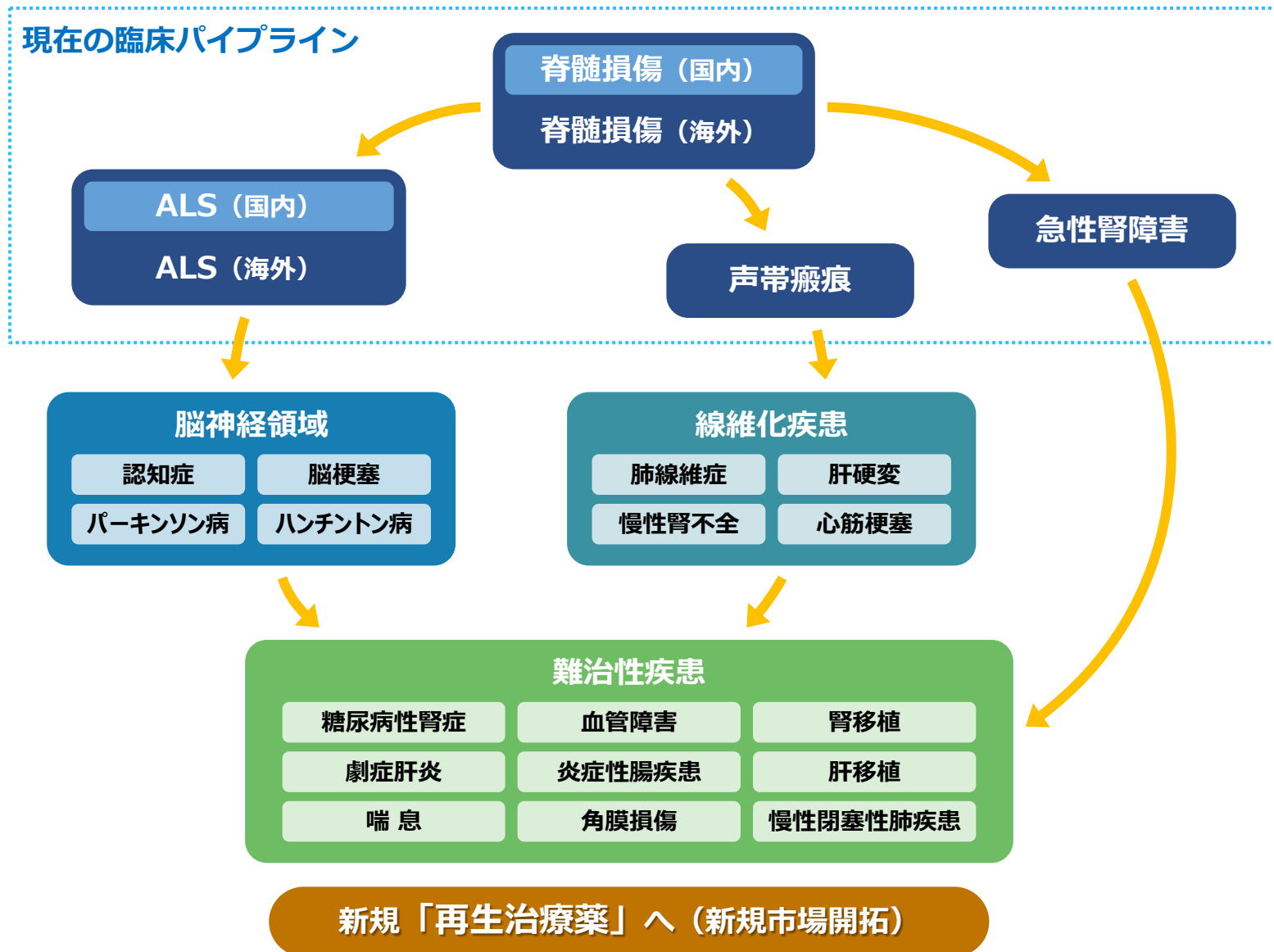
C

● Appendix

下記により多面的複合的に参入障壁を強化

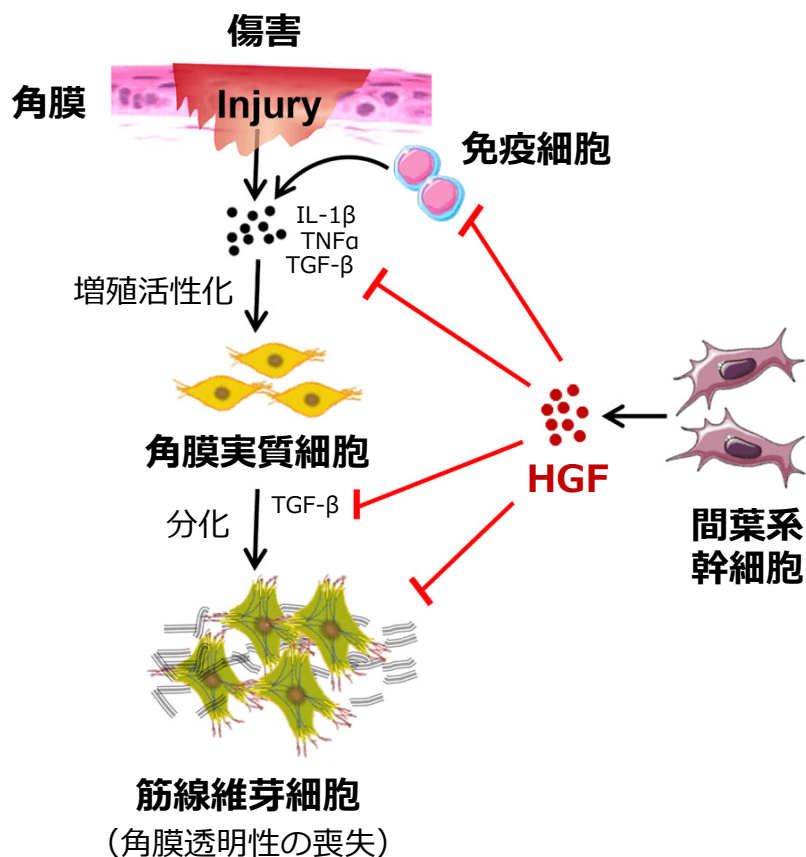


HGF再生治療薬の適応拡大の可能性



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

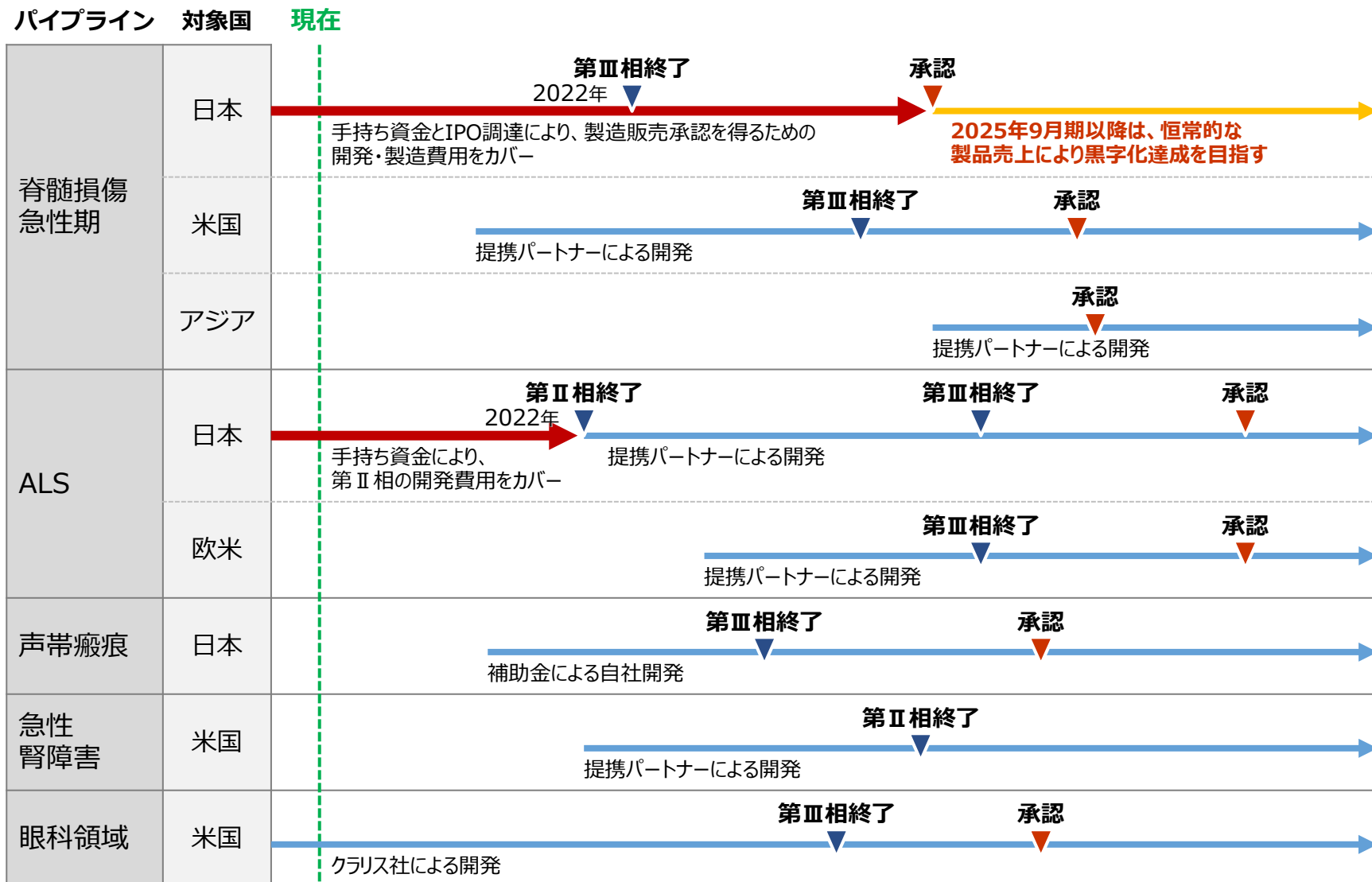
クラリス・バイオセラピューティクス社設立 当社にコンタクト



Mittal et al, Stem Cell Reports 2016.

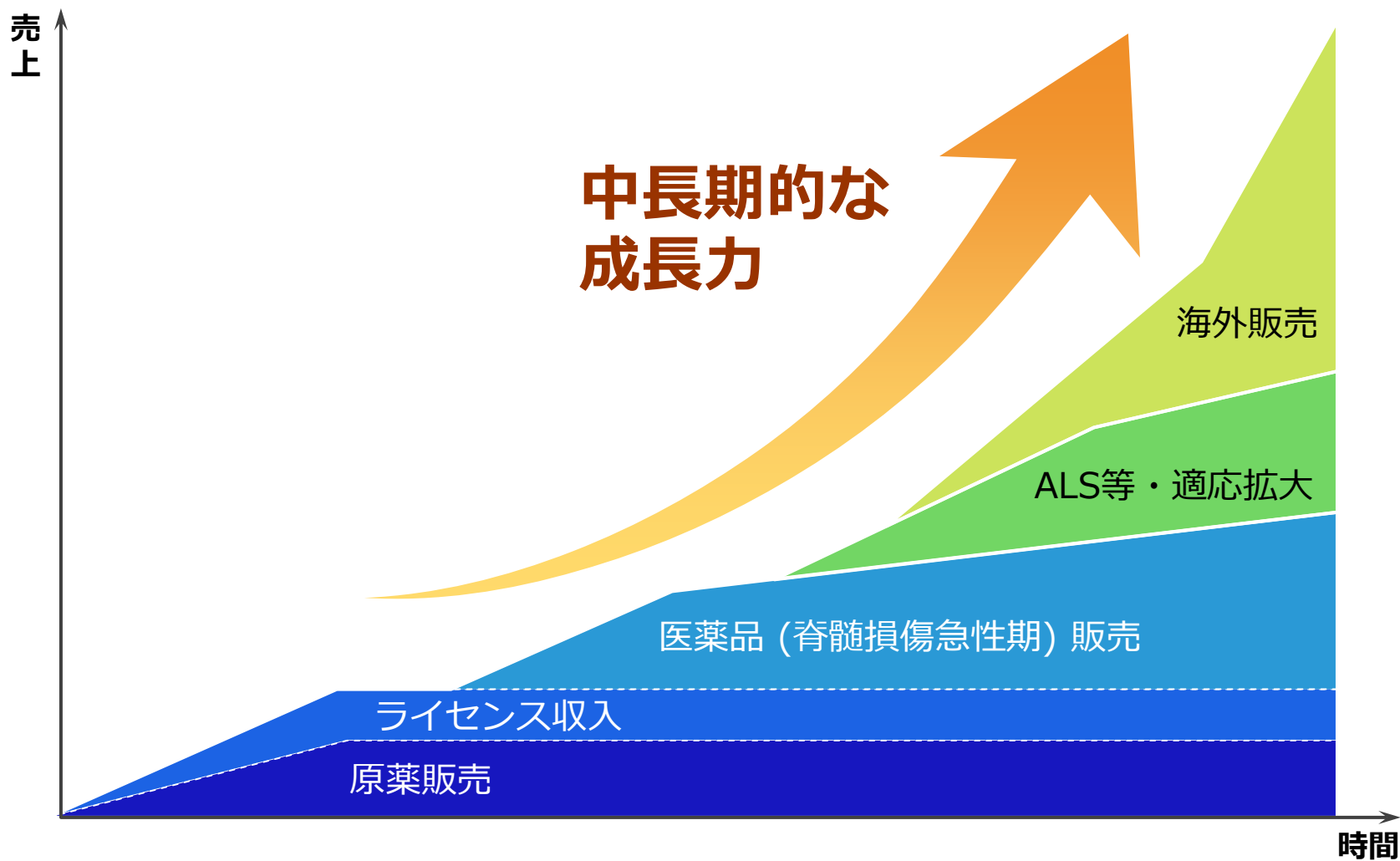
- License and Supply Agreement (2020年4月13日発効)
- 当社はクラリス社に、HGF原薬の情報、原薬供給を眼科領域に限定して独占的に許諾
- 当社は対価として以下を收受
 - 契約一時金
 - 技術アクセスフィー収入
 - クラリス社による開発（非臨床及び臨床試験）に必要なHGF原薬を定額の単価で販売
- 当社は、クラリスの開発品目に関する日本におけるライセンス契約の優先交渉権を保有

クリングルファーマの成長戦略*



* 全体として予定であり、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。

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

- 慶應義塾大学
- 東北大学
- 大阪大学 etc.

再生創薬シーズ
HGF

HGF医薬品



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

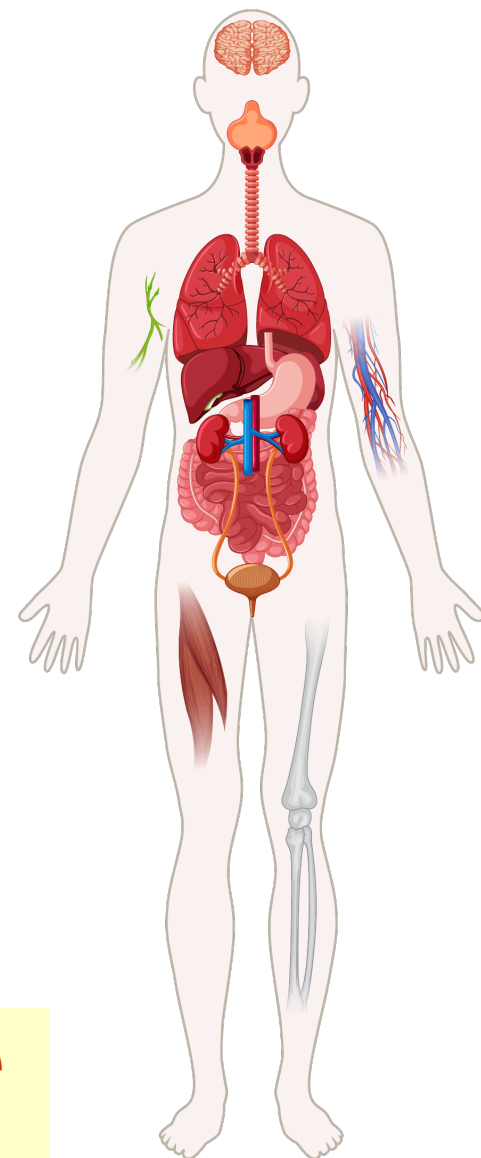
代表的な増殖因子

- 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

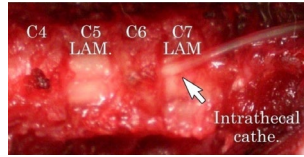
- bFGF (塩基性線維芽細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、褥瘡、歯肉炎、鼓膜穿孔 (日本)
- EGF (上皮細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、脱毛症 (一部アジア)
- PDGF (血小板由来増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍 (米国)

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)

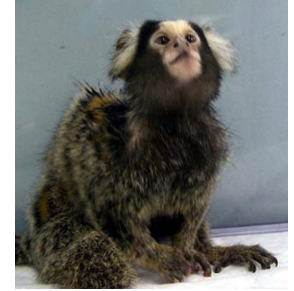


脊髄損傷マーモセットモデルにおけるHGFの効果

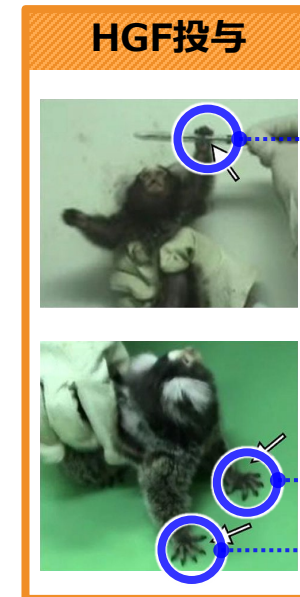
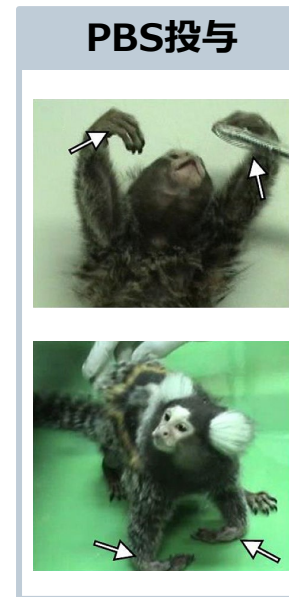
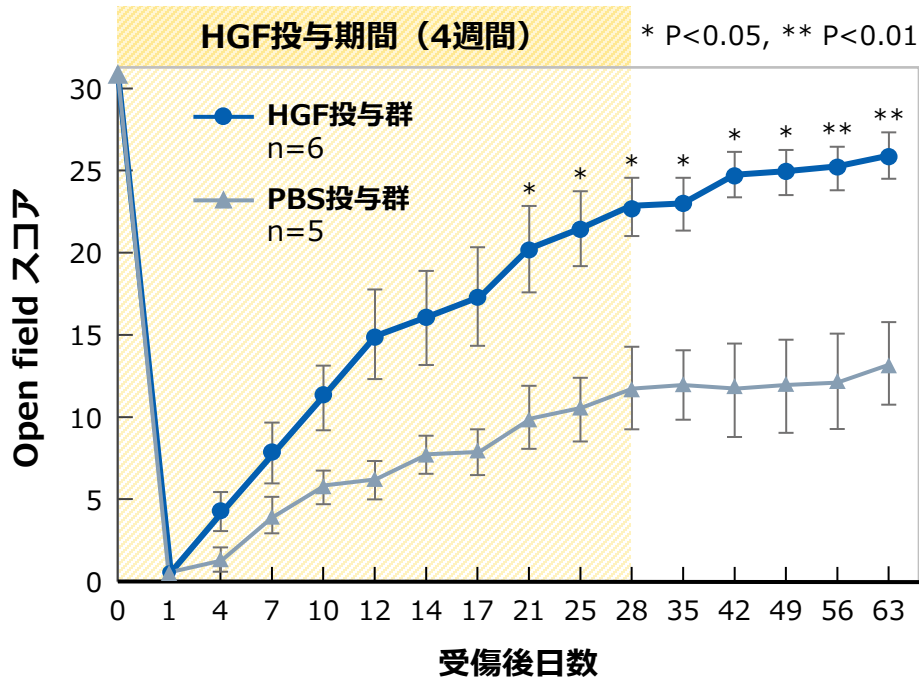
HGFタンパク質を体内埋めこみ型のAlzet浸透圧ポンプより脊髄腔内に4週間持続投与
400 μ g / body / 4wks



脊髄腔への
カテーテル挿入



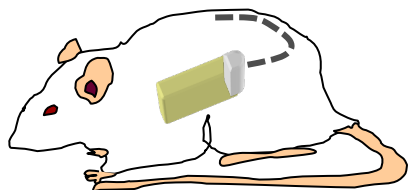
頚椎C5レベルで圧挫滅により脊髄損傷を引き起こす



上肢、手掌
の機能回復

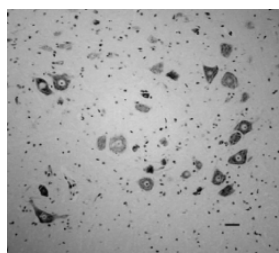
SOD1遺伝子改変ALSモデル（ラット）におけるHGFの効果

HGFタンパク質をポンプにより脊髄腔内に持続投与

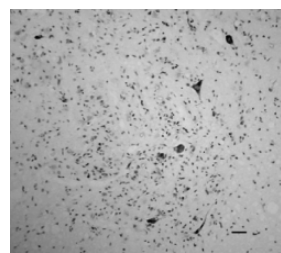


運動神経の残存の様子

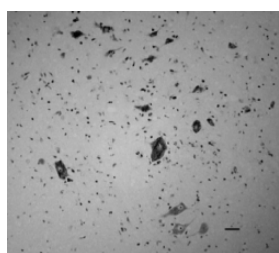
正常



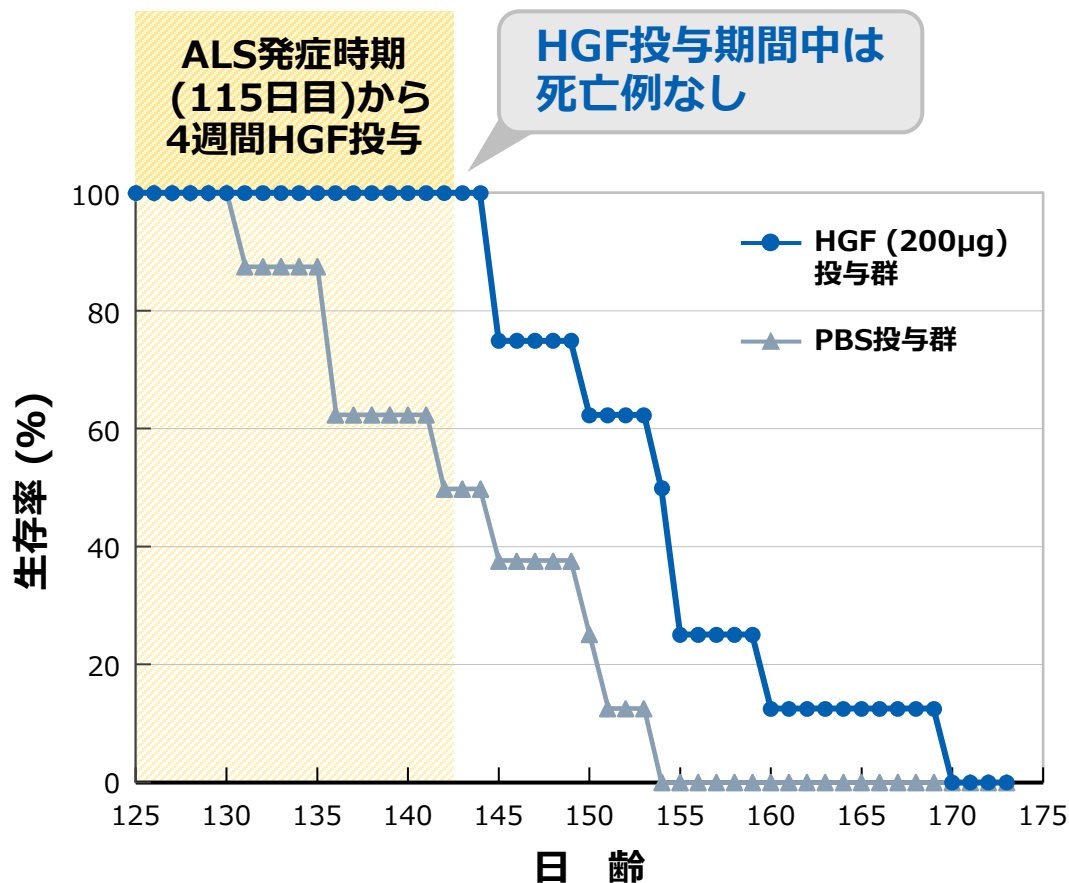
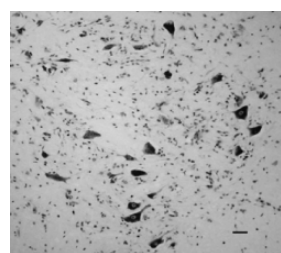
ALS-PBS



ALS-HGF (40μg)



ALS-HGF (200μg)



HGF投与群で生存期間が約60%延長

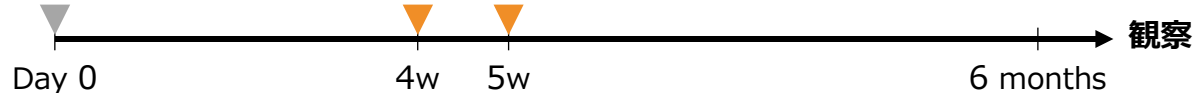
イヌ声帯癒痕モデルにおけるHGFの効果

片側声帯の
粘膜層を切除

声帯粘膜内に
試験物を投与

試験物

- PBS (0.5mL)
- full HGF (1mg/mL, 0.5mL)
- dHGF (1mg/mL, 0.5mL)



Normal

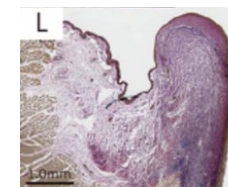
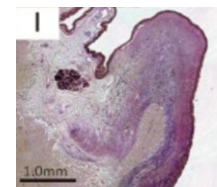
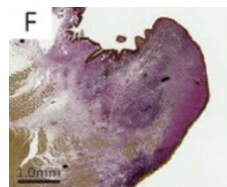
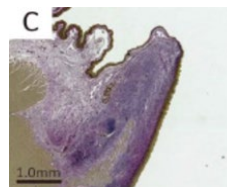
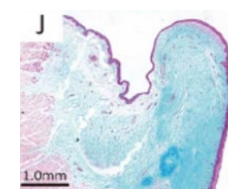
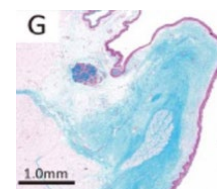
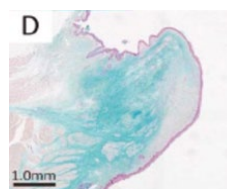
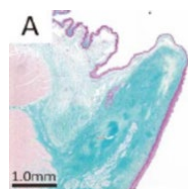
PBS

Full HGF

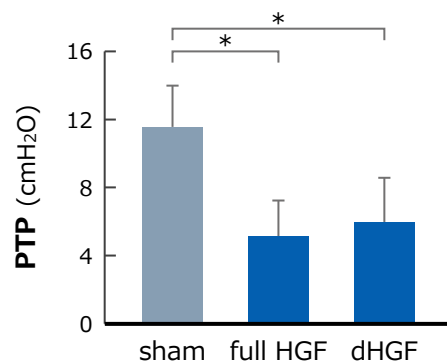
dHGF

ヒアルロン酸
(アルシアンブルー染色)

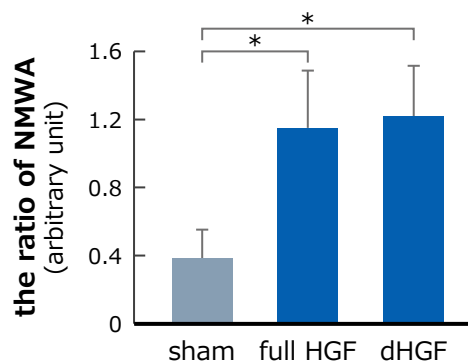
コラーゲン
(エラスチカ・ワンギーソン染色)



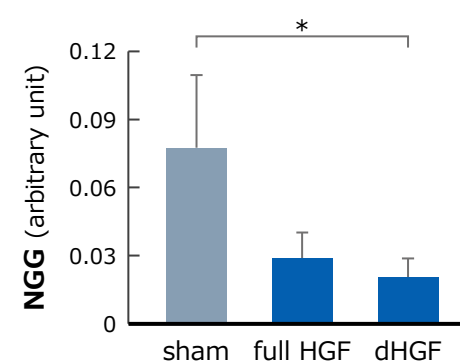
A. 発声閾値声門下圧



B. 声帯振動振幅



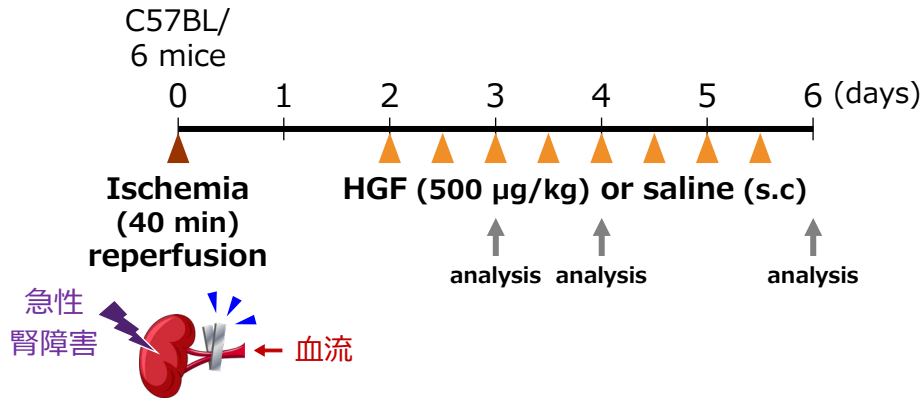
C. 声門間隙



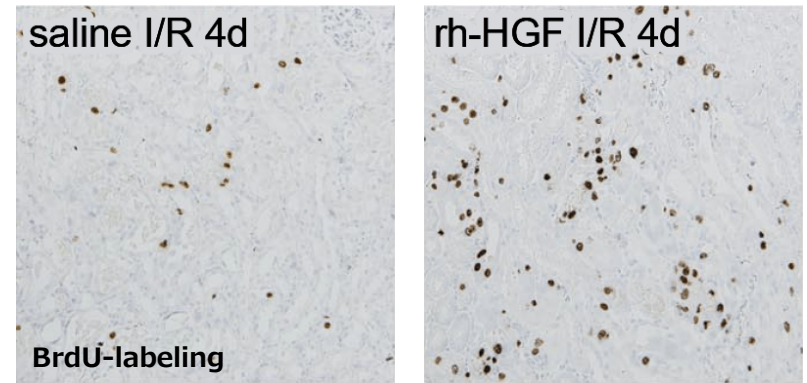
Mizuta M et al, Laryngoscope 2014; 124:E81-E86

腎虚血によるマウス急性腎障害モデルにおけるHGFの効果

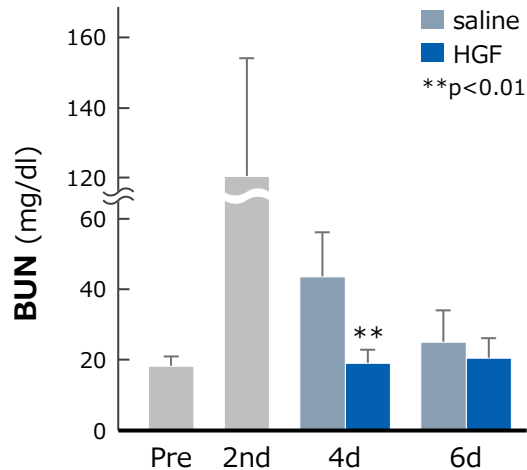
Experimental model



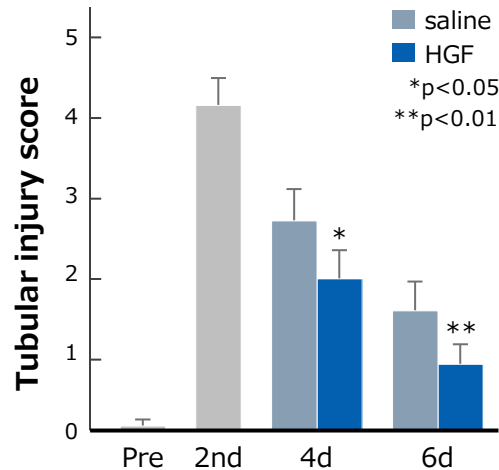
Distribution of proliferating cells



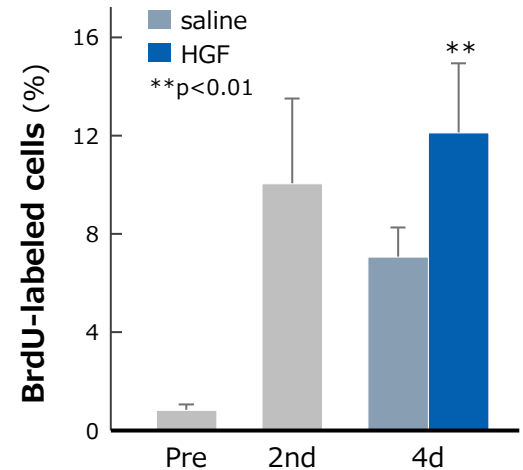
BUN



Tubular injury



Proliferation



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	審査係属中	-
	カナダ	2015/8/27	2958342	権利化	CA2958342
	韓国	2015/8/27	10-2017-7009589	権利化	10-1959916

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）・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。
9	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。
15	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。
15	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。
15	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（治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。
15	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。
15	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。

ページ	用語	意味・内容
20	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の。完全麻痺のAから正常のEまで11段階に分類される。
20	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。
21	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。
26	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。
26	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0～4の5段階で点数化するもの。
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。
36	先発権	日本では、新有効成分医薬品なら8年間の再審査期間が設けられ、この間は、同一成分の他社品が承認されることはない。これを先発権と称し、特許とは別の枠組みで独占が許される。なお、希少疾病用医薬品指定を受けると再審査期間が10年間に延長される。
46	Full HGF, dHGF	ヒトHGFには697個のアミノ酸からなる全長型HGF (Full HGF)と692個のアミノ酸からなる5残基欠損型HGF (dHGF) が天然に存在し、両者はHGF mRNAの選択的スプライシングによって生成される。Full HGF及びdHGFの生物活性、物理化学的特性及び薬理学的特性はほぼ同等である。