

2021年9月期 通期決算説明会

2021年11月26日

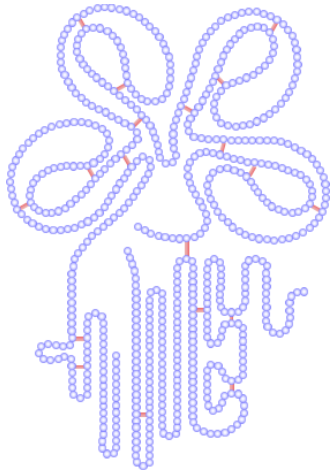
クリングルファーマ株式会社
(東証マザーズ：4884)

- 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。
- 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**
- **2021年9月期 通期決算概況**
2022年9月期 業績予想
- **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
- **今後の成長戦略**
- **質疑応答**

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	51百万円 (2021年9月末時点)
役員数	取締役6名、監査役3名
従業員数	11名 (2021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

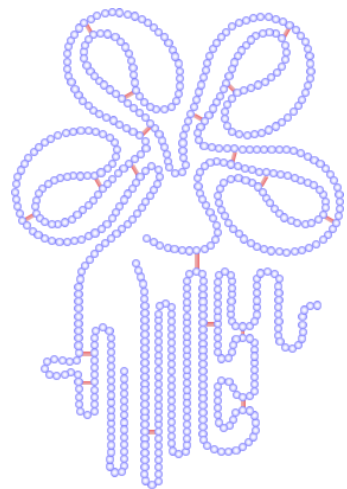
- 希少疾病を対象に自社開発を推進
- レイトステージのパイプライン
 - 脊髄損傷急性期 希少疾病用医薬品指定
第Ⅲ相試験実施中
 - ALS 第Ⅱ相試験実施中
 - 声帯癒痕 第Ⅱ/Ⅲ相試験準備中
 - 急性腎障害 第Ⅰ相試験終了



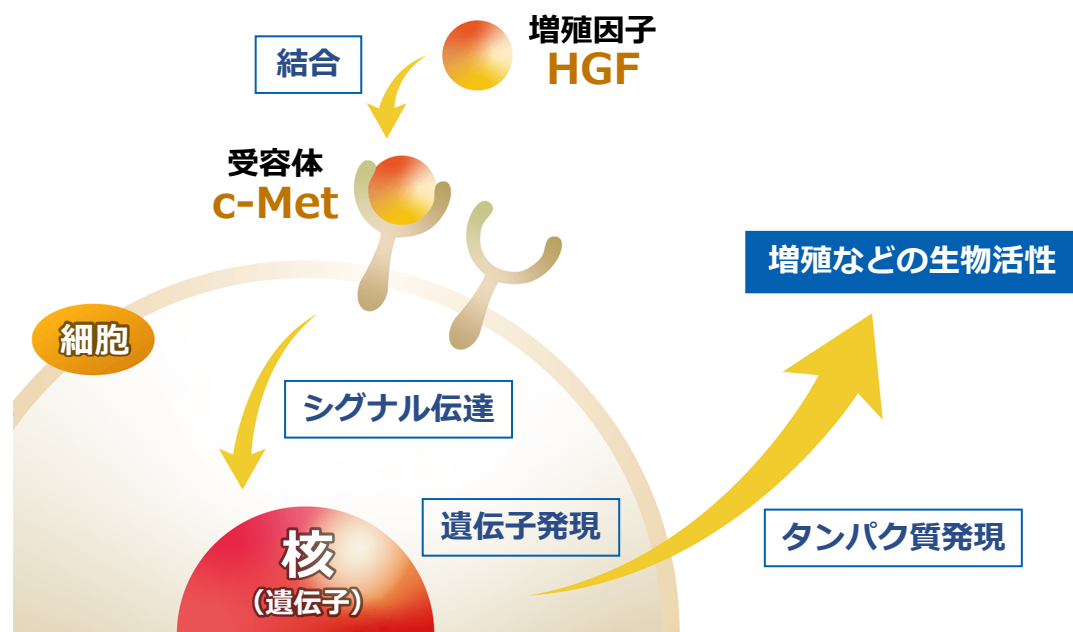
HGF再生治療薬の プラットフォーム

- 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

HGF（肝細胞増殖因子） ～難治性疾患の再生治療薬～



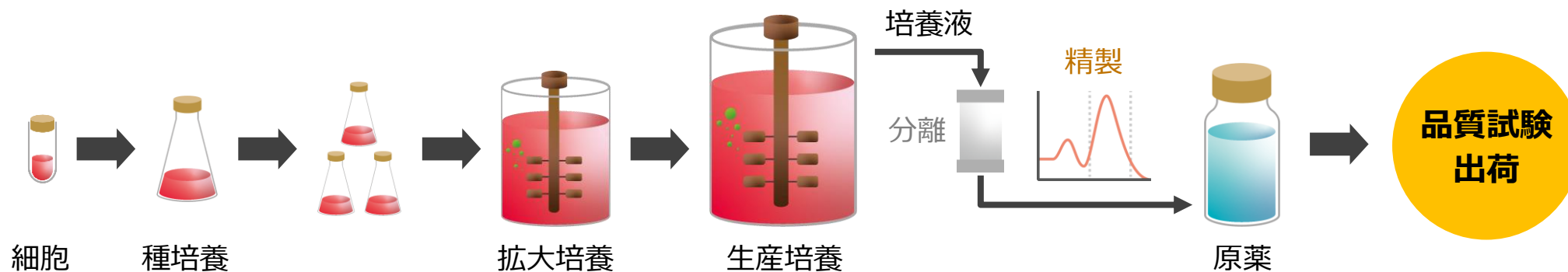
- 日本で発見された、からだの中に存在するタンパク質
- 692個のアミノ酸がつながる比較的大きな構造
- 複雑な構造（クリングル構造と言う：社名の由来）、19個の分子内架橋
- マルチな生物学的機能
- 組織・臓器を「保護」、「再生」、「修復」



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

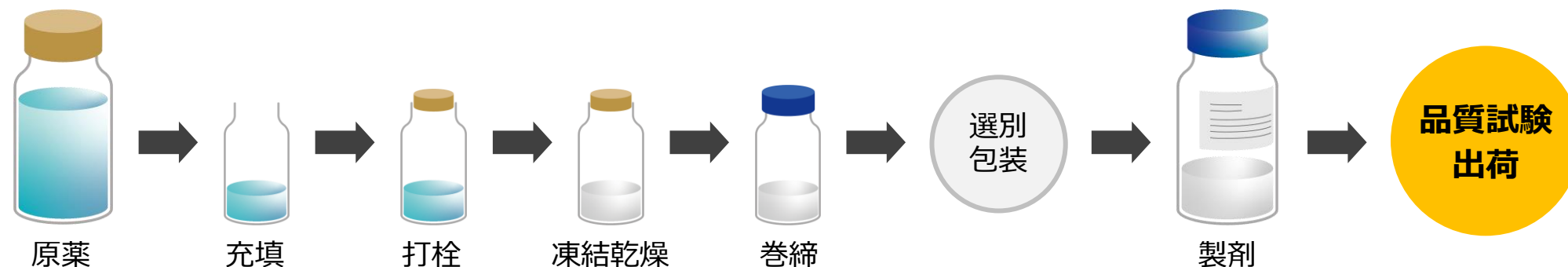
原薬製造

- 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

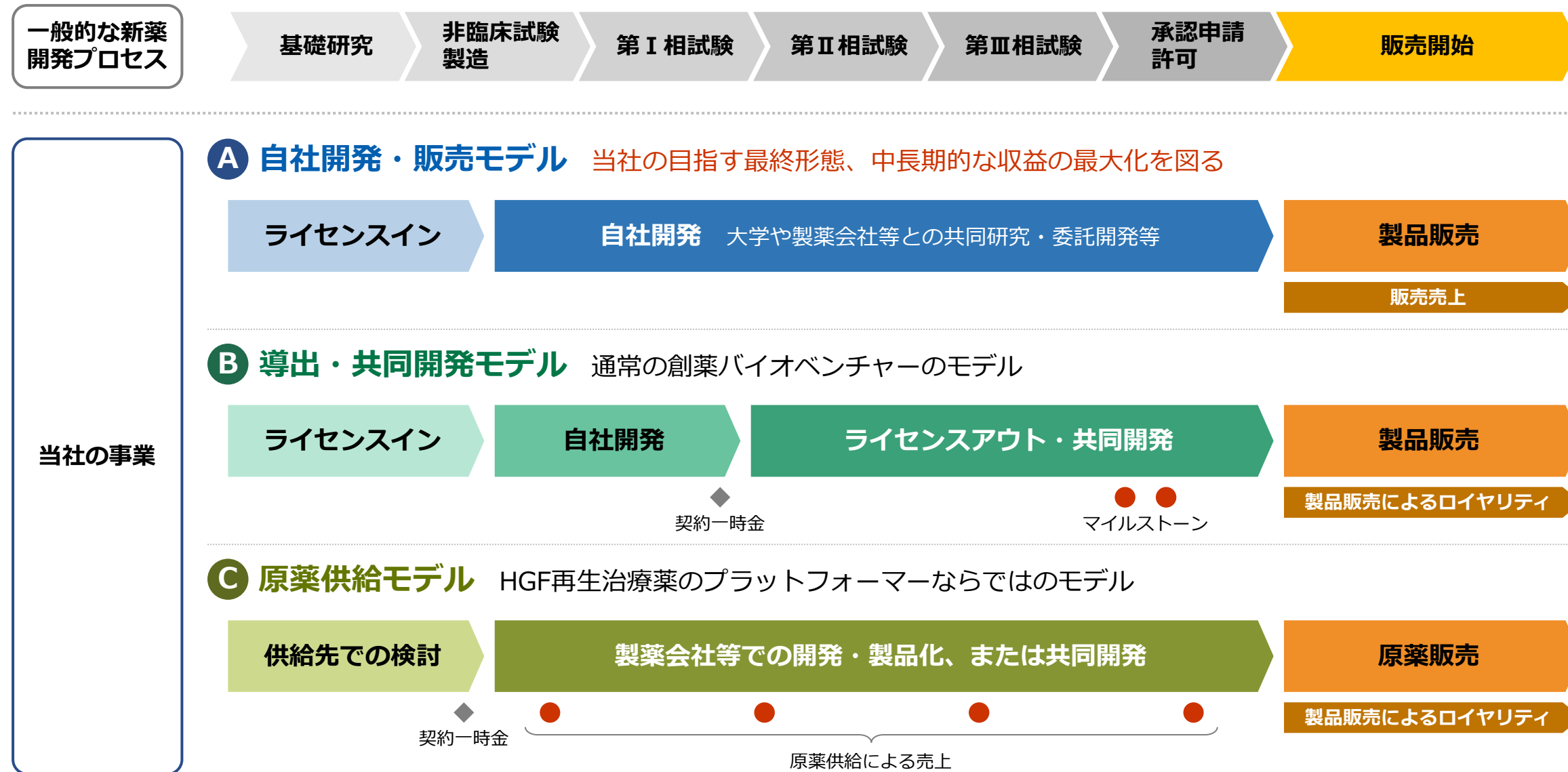


製剤製造

- 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

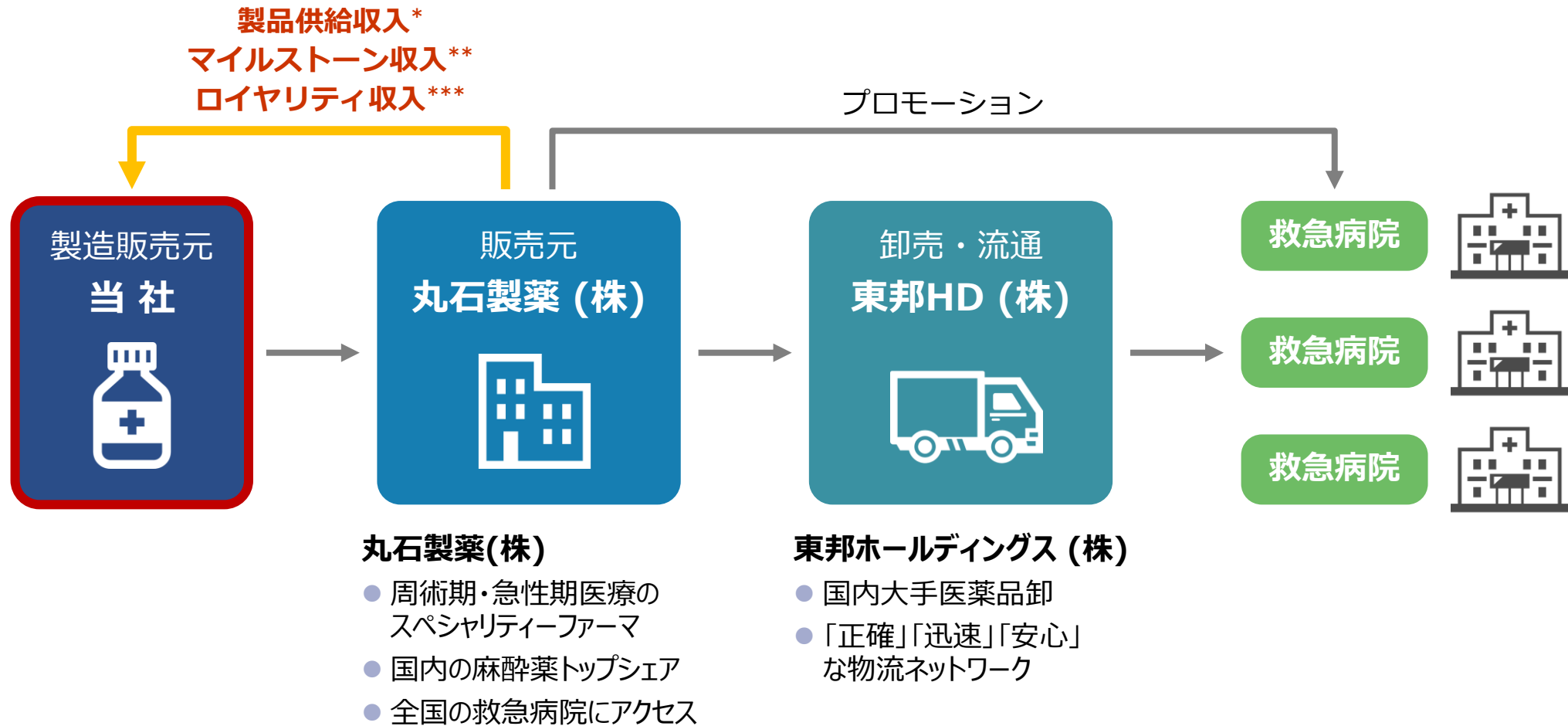


開発パイプラインの状況

- 複数の対象疾患でHGFタンパク質の治験を推進
- これまでは**脊髄損傷急性期、ALSを対象とする開発にリソースを投下**
- 現在実施中の資金調達及びCiCLEにより、**声帯癒痕を対象とする後期臨床試験を開始予定**

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		2022年後半終了予定	
B	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		2022年前半終了予定	
A+B	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) 第 II / III 相試験計画中	終了		計画中	2022年後半開始予定	
B	4	急性腎障害	第 I a、I 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			

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

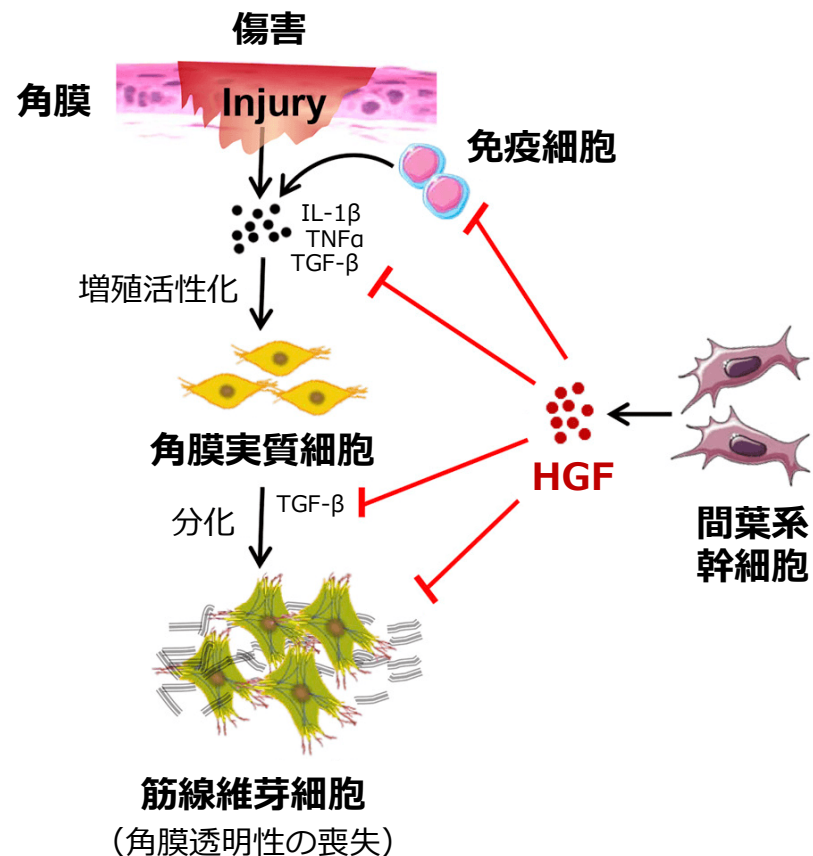
** 開発マイルストーン収入(製造販売承認申請時、薬価収載時(先駆的医薬品指定制度の対象品目に指定された場合は一部を先行して受領)及び適応追加承認時)、販売マイルストーン収入(売上が年間で一定額を達成した時)

*** 販売開始後、年間売上に一定の料率を掛けた金額

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IND申請**
米国において神経栄養性角膜炎を対象とする第 I / II 相試験の新薬治験開始申請
 - **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

	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	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	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

2021年9月期 通期決算概況

2022年9月期 業績予想

2021年9月期のトピックス（重要な後発事象を含む）

年月	トピックス
2020年12月	東京証券取引所マザーズに上場（証券コード：4884）
2021年2月	脊髄損傷に対するHGF治療を応用した複合的研究に関する共同研究契約を締結
2021年3月	脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅲ相試験の治験実施医療機関追加
2021年6月	社内体制の整備（信頼性保証部及び経営戦略室を新設）、臨時株主総会において減資の決議
2021年6月	脊髄損傷急性期の第Ⅰ/Ⅱ相試験に関する学会発表が Best Clinical Research Award を受賞
2021年8月	クラリス社による神経栄養性角膜炎を対象とする第Ⅰ/Ⅱ相試験の第一例目投与
2021年9月	KP-100の国際一般名称が決定：「Oremepermin Alfa」（オレメペルミン アルファ）
2021年10月	第三者割当てによる行使価額修正条項付新株予約権発行の決議
2021年11月	AMED CiCLE 事業に採択：課題名「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」

2021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)

	2020年9月期 通期実績	2021年9月期 通期実績	増減	2021年9月期 内容
売上	467	289	△177	● 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	71	● 前期は費用化（研究開発費）済の原薬を販売、当期より原価計算を開始
販売管理費	639	576	△63	
研究開発費	489	398	△90	● 脊髄損傷及びALSの治験費用 ● HGF製造開発に係る各種試験費用
営業損失	△171	△357	△186	
営業外損益	55	58	2	● 補助金収入、上場関連費用
経常損失	△116	△299	△183	
法人税等	1	1	—	
当期純損失	△117	△301	△183	

2021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)

	2021年9月期 業績予想【A】 2020年12月28日	2021年9月期 業績予想(修正) 2021年8月13日	2021年9月期 通期実績【B】	増減 【B-A】	主な増減理由
売上	206	277	 289	83	● クラリス社へのHGF原薬供給量の増加
売上原価	44	73	71	27	
販売管理費	1,198	592	576	△622	● 研究開発費の減少
研究開発費	998	409	 398	△599	● 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	△1,037	△388	△357	679	
営業外損益	21	59	58	36	
経常損失	△1,015	△328	△299	716	
法人税等	1	1	1	—	
当期純損失	△1,017	△330	△301	716	

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

2021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)

	2020年9月期 期末	2021年9月期 期末	増減	主な増減理由
流動資産	2,349	2,634	285	● 現預金及びたな卸資産の増加
現預金	2,102	2,137	34	● 上場に伴う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	2,350	2,635	285	
流動負債	159	127	△32	
固定負債	2	2	0	
負債合計	161	129	△32	
純資産合計	2,188	2,506	317	● 上場に伴う新株発行による増加 ● 当期純損失の発生による減少
負債純資産合計	2,350	2,635	285	
自己資本比率	93.1%	95.1%		

2021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)

	2020年9月期 通期実績	2021年9月期 通期実績	2021年9月期 内容
営業活動による キャッシュ・フロー	△146	△560	<ul style="list-style-type: none"> ● 補助金の受取額87 ● 税引前当期純損失△299 ● 棚卸資産の増加額△268
投資活動による キャッシュ・フロー	—	—	
財務活動による キャッシュ・フロー	2,082	595	<ul style="list-style-type: none"> ● 株式の発行による収入612 ● 上場関連費用△16
現金及び現金同等物の増減額	1,936	34	
現金及び現金同等物の期首残高	166	2,102	
現金及び現金同等物の期末残高	2,102	2,137	

損益計算書の概要

(単位：百万円)

	2021年9月期 通期実績	2022年9月期 業績予想	増減	主な増減理由
売上	289	 355*	65	● クラリス社へのHGF原薬供給量及び技術アクセスフィーの増加
売上原価	71	138	66	
販売管理費	576	1,574	998	● 研究開発費の増加
研究開発費	398	 1,325	926	● 脊髄損傷及びALSの開発費用の増加 ● 声帯癒痕の開発費用を新たに計上 ● HGF製造開発に係る各種試験費用の増加
営業損失	△357	△1,357	△999	
営業外損益	58	62	4	
経常損失	△299	△1,295	△995	
法人税等	1	1	—	
当期純損失	△301	△1,297	△995	

* 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。

2022年9月期 業績予想 – 研究開発費の内訳 –

(単位：百万円)

		2021年9月期 通期実績	2022年9月期 予想	2022年9月期 内容
パイプ ライン	脊髄損傷急性期	153	250	● 第Ⅲ相試験費用
	ALS	71	97	● 第Ⅱ相試験費用 ● 第Ⅱ相試験データ使用料
	声帯癒痕	—	151	● 第Ⅱ/Ⅲ相試験費用 ● 治験薬の製造・市販製剤の開発
HGF製造開発に係る各種試験		115	709	● 製剤化のための試験及び原薬製造
その他		57	116	● 医薬開発部及び信頼性保証部の人件費等
研究開発費 合計		398	1,325	

資金調達 行使価額修正条項付新株予約権の発行

- 本新株予約権は、**声帯癒痕を対象とした組換えヒトHGFタンパク質の医薬品開発**について、開発加速を目指すことを意図したものです。
- 声帯癒痕においてHGFタンパク質の製品化を実現できれば、声帯癒痕のみならず**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**につながります。
- HGFの価値を最大化し、**当社の企業価値の長期的な向上**を図ります。

	第10回新株予約権
割当日	2021年11月1日 (月)
新株予約権個数	10,000個
潜在株式数 (最大希薄化率)	1,000,000株 (2021年9月30日の発行済株式数に対し23.07%)
想定調達額	880,070,000円 (差引手取概算額) (資金用途*) ① 声帯癒痕を対象とした臨床開発費用 486,070,000円 ② 声帯癒痕用治験薬の製造と市販製剤の開発費用 394,000,000円
行使期間	2021年11月2日 (火) ~ 2023年11月1日 (水)
発行方法	パークレイズ・バンクに対する第三者割当
行使価額修正	行使請求の通知日の直前取引日終値の93%に相当する金額に修正

* 資金用途を変更し、調達額の一部又は全部をCICLEの委託費総額に相当する担保に供する可能性があります。

開発パイプラインの概要

開発パイプライン － 脊髄損傷急性期 －

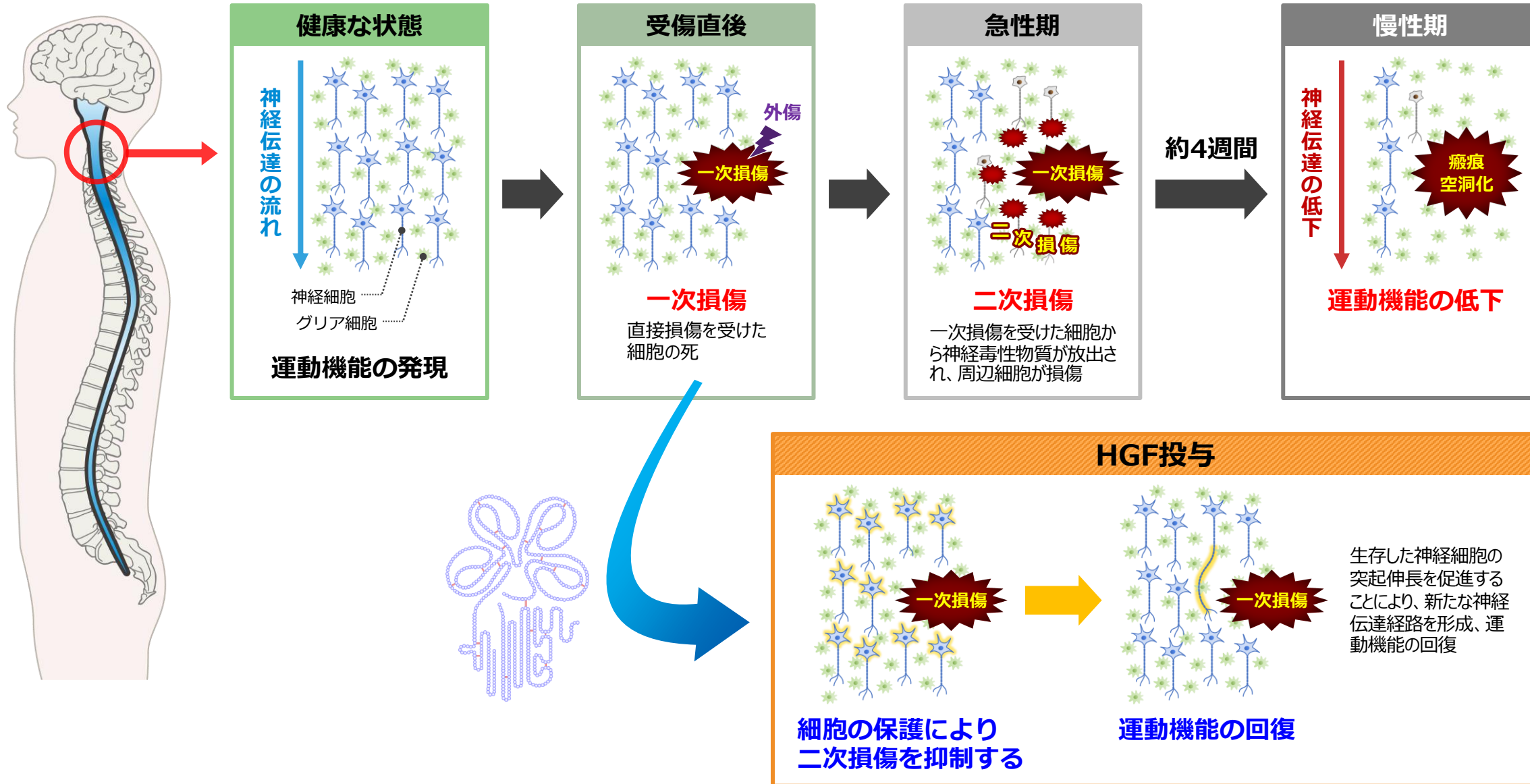
疾患の特徴

- 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



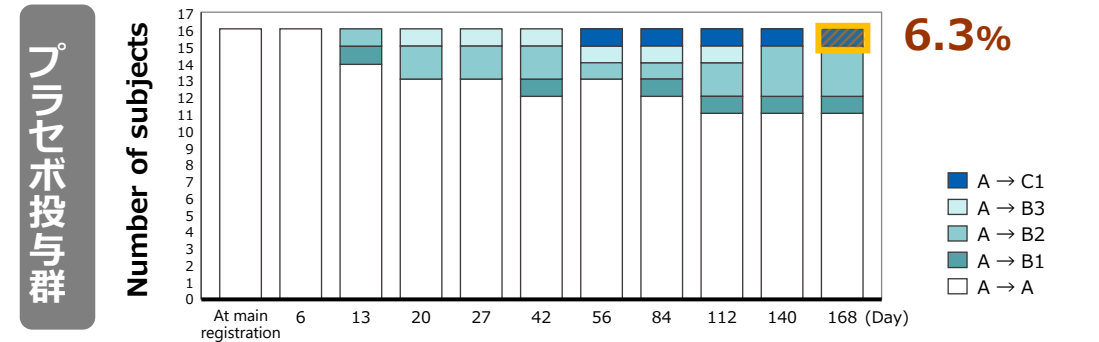
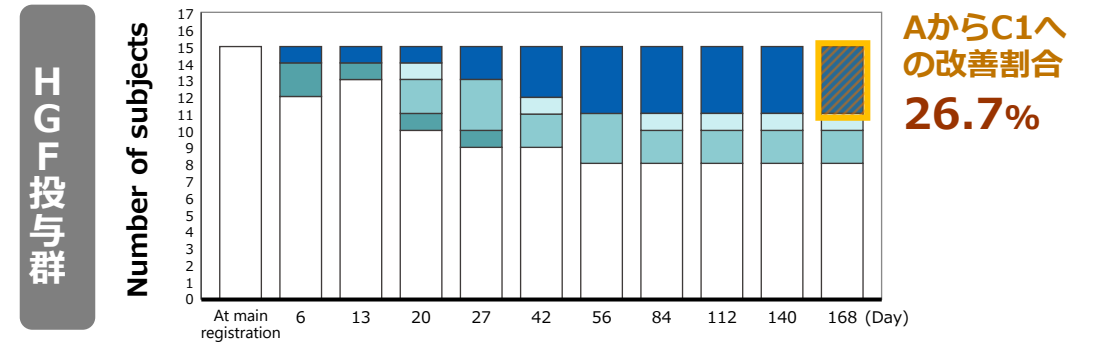
プラセボ対照二重盲検比較試験 (薬剤の有効性を確認するための最も厳格な試験方法)

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**

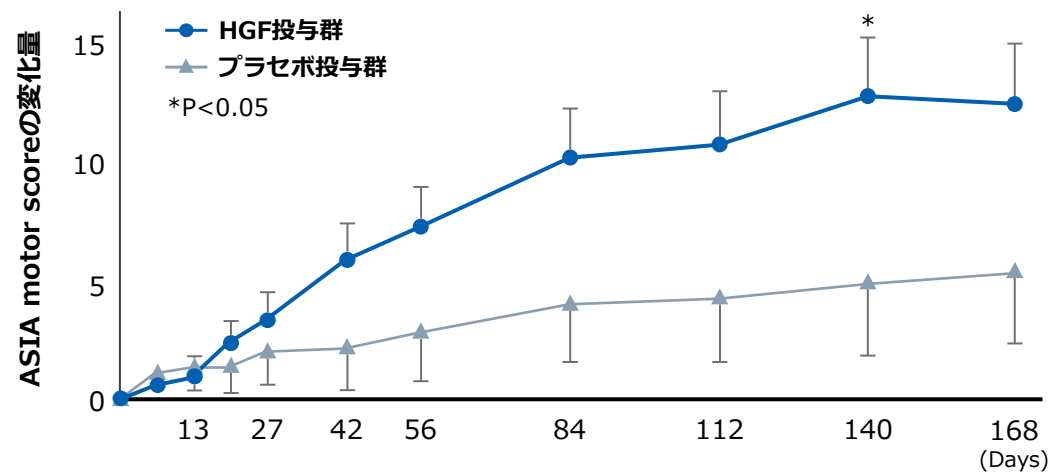
有効性について **有効性の示唆を得た (POCが得られた)**

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)



Nagoshi et al, J Neurotrauma. 2020.

ASIA motor scoreの変化量



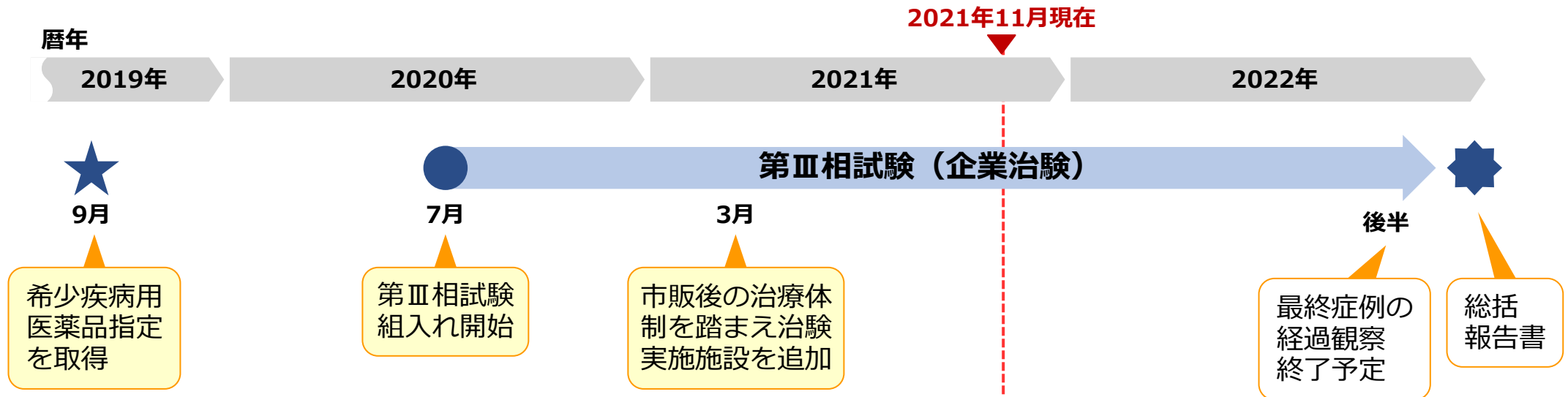
2019年9月 本試験結果を踏まえて、希少疾病用医薬品指定 (オーファン指定) を受けた (日本のオーファン指定品目の上市確度は極めて高い*)

* 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)

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カ月
- 主要評価項目： 治験薬投与後6カ月のAISがC以上に改善した症例割合
- 実施施設： 国内5ヶ所



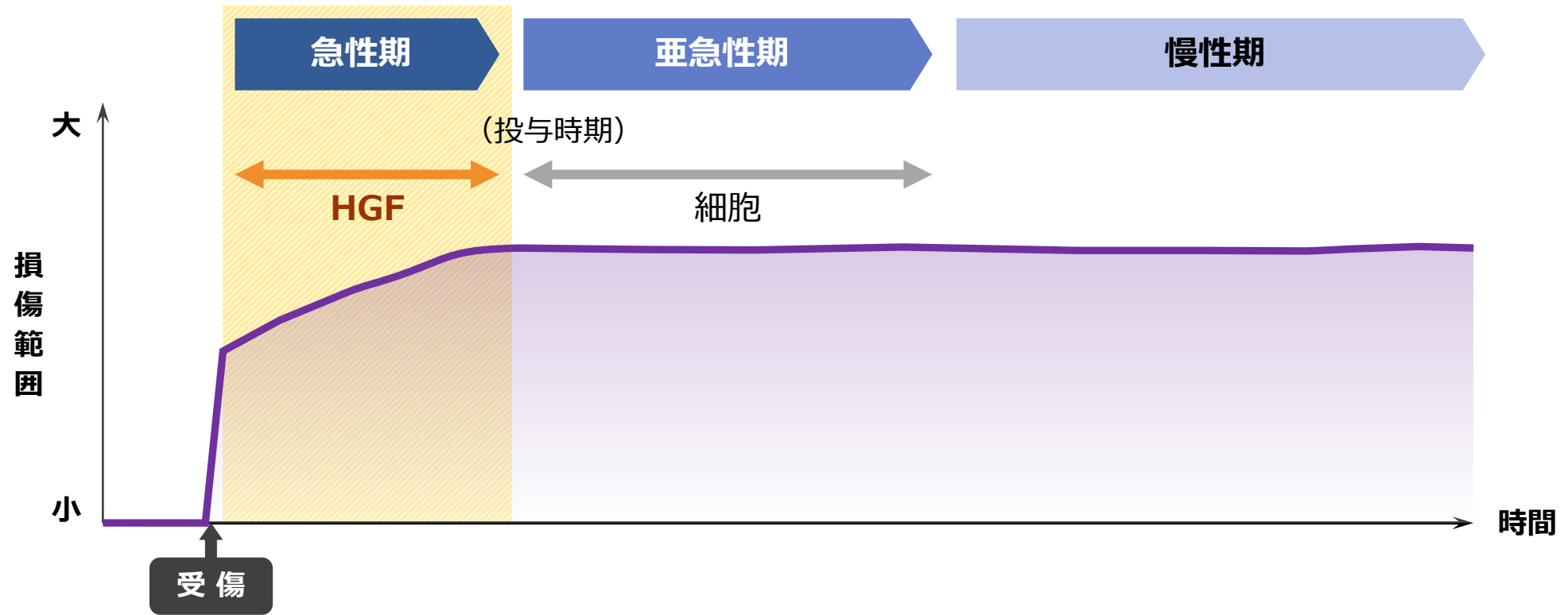
治験実施施設

- 総合せき損センター
- 北海道せき損センター
- 村山医療センター
- 神戸赤十字病院
- 愛仁会リハビリテーション病院

脊髄損傷の主な競合品

企業情報	開発段階	地域	販売品・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	P3	日本	KP-100IT (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
Eusol Biotech	P3	台湾	ES135 (rhFGF1)	組換えヒトタンパク質	対象疾患：脊髄損傷慢性期 投与方法：フィブリン糊と共に損傷部位に投与
AbbVie	P2	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	P2	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
生命科学 インスティテュート	P2	日本	CL2020	Muse細胞 (幹細胞)	対象疾患：脊髄損傷亜急性期 投与方法：静脈内投与

脊髄損傷治療に関するHGFタンパク質と細胞治療薬の比較



	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

開発パイプライン – ALS –

疾患の特徴

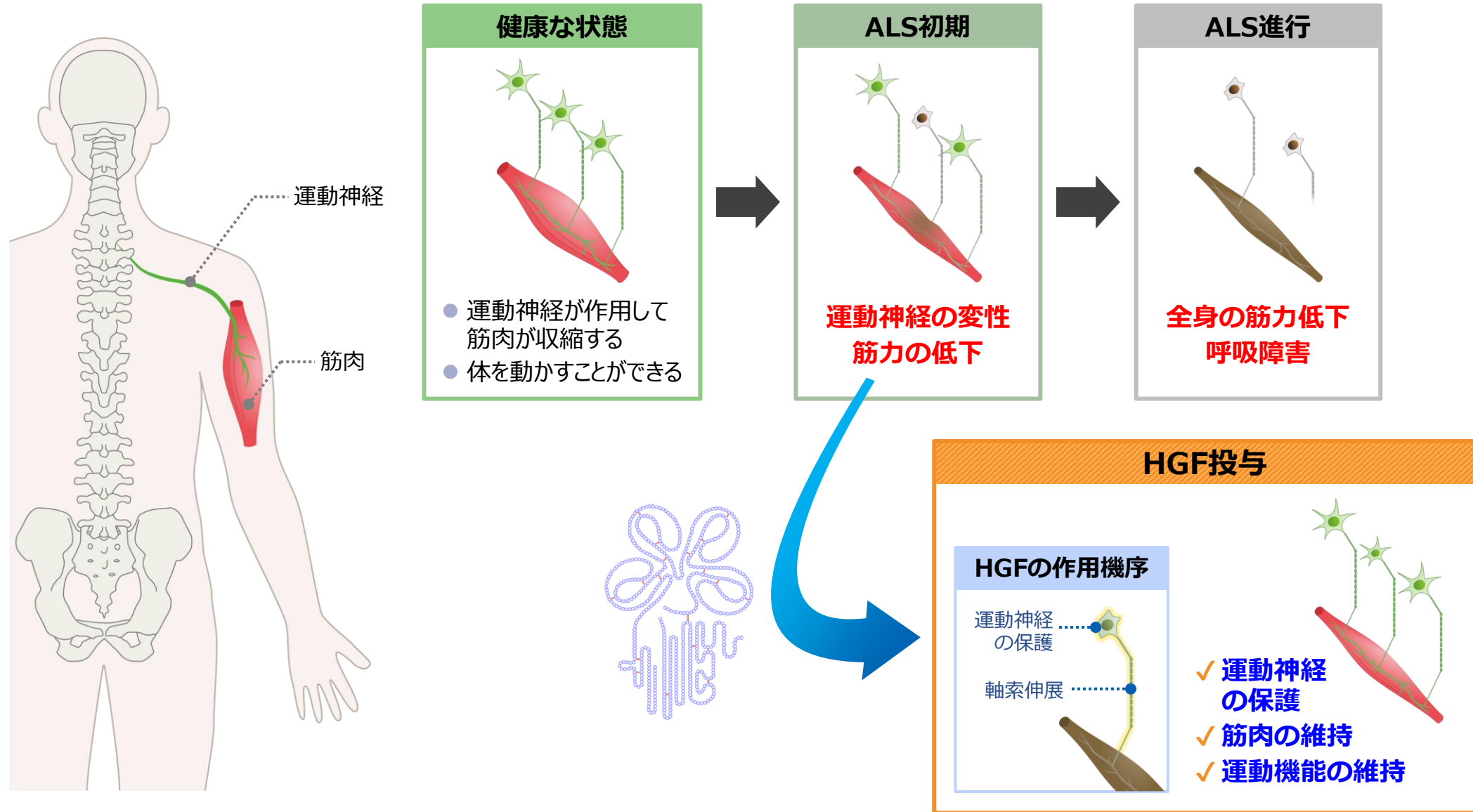
- 運動神経の細胞死に起因する原因不明の疾患
- 患者数*：9,800人 (日本)、8.5万人 (全世界)
- 3～5年以内に80%以上の患者が死亡**
- 遺伝的な家族性ALSは10%程度**
- 発症は30～80歳代 (ピークは65～69歳)**
- 既存薬 (リルゾール、エダラボン) の効果は限定的
- 大きな医療経済効果 (患者及び介護者)



* 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

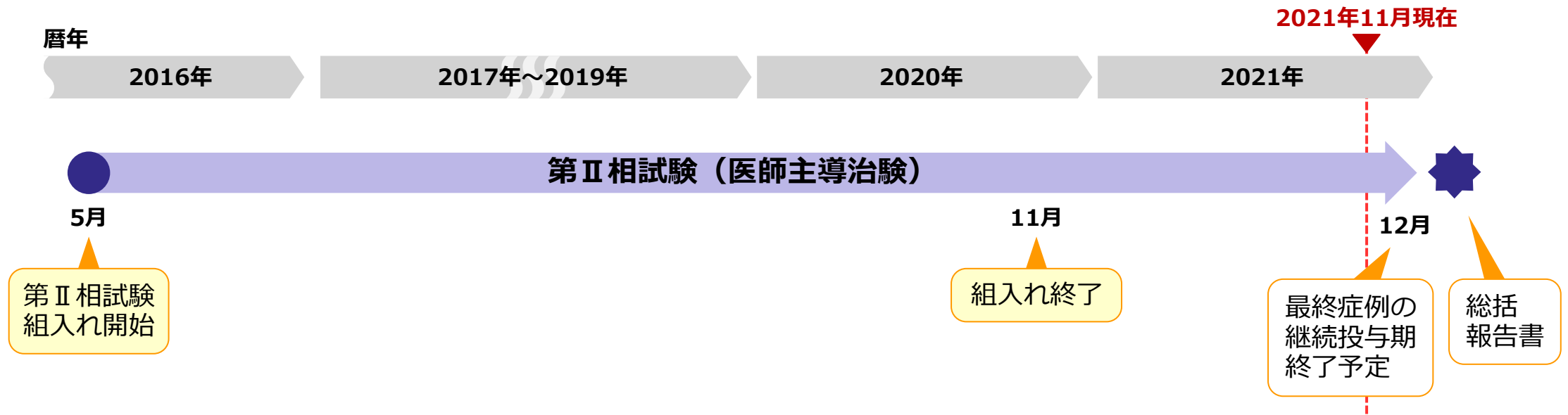
ALSに対するHGFの作用



ALS 第Ⅱ相試験（医師主導治験）

組入れ終了
投与継続中

- 試験デザイン： プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
- 目標症例数： 48症例（HGF投与群：32症例、プラセボ群：16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

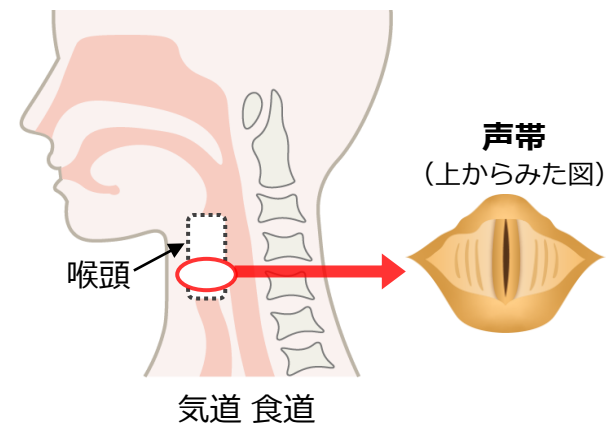


ALSの主な競合品

企業情報	開発段階	地域	販売品・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P3開発中
Amylyx Pharmaceuticals	申請 P3	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	P3	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(2021.10.17)
AB Science	P3	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
慶應義塾大学 ケイファーマ	P1/2a終了	日本	ロピニロール	ドパミンD ₂ 受容体作動薬	対象疾患：ALS (パーキンソン病治療薬) 投与方法：経口投与
当社	P2	日本	KP-100IT (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

開発パイプライン

－ 声帯癒痕 －

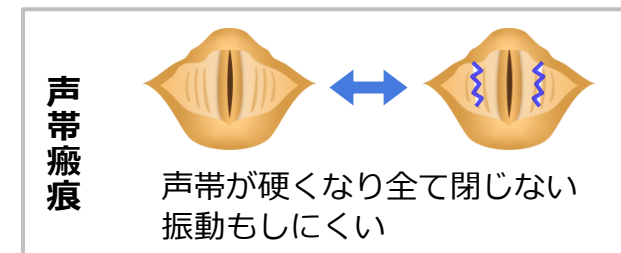


疾患の特徴

- 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



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。

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。

発表や本読みは辛い。友達が助けてくれます。

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。

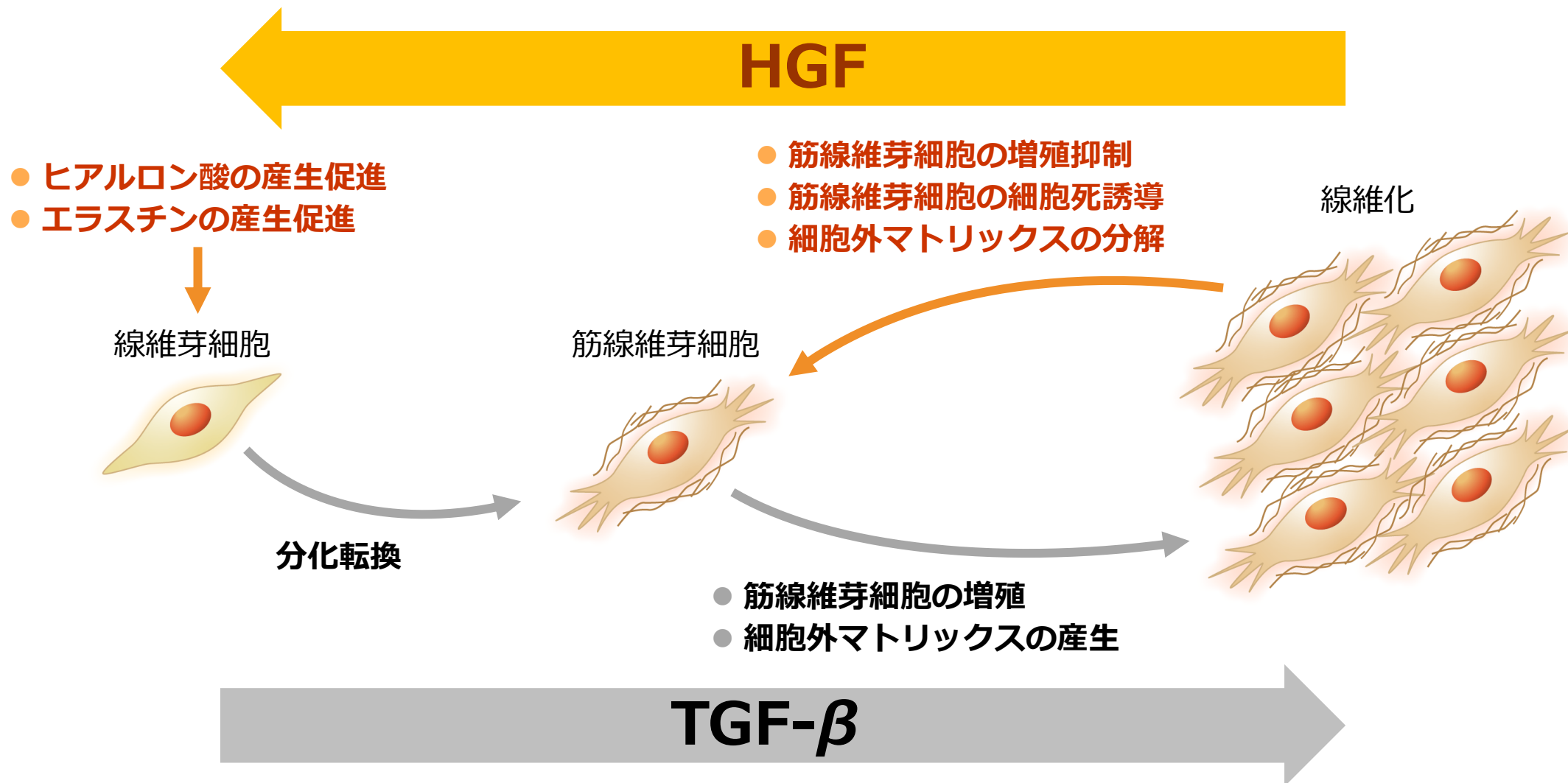
卒業式で返事ができるか、不安。

挨拶しない人だと思われのが辛い。

「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 本当によろしいです。

声帯癬痕に対する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癬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



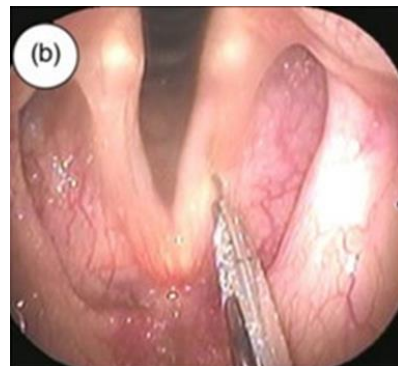
Kringle
Pharma

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

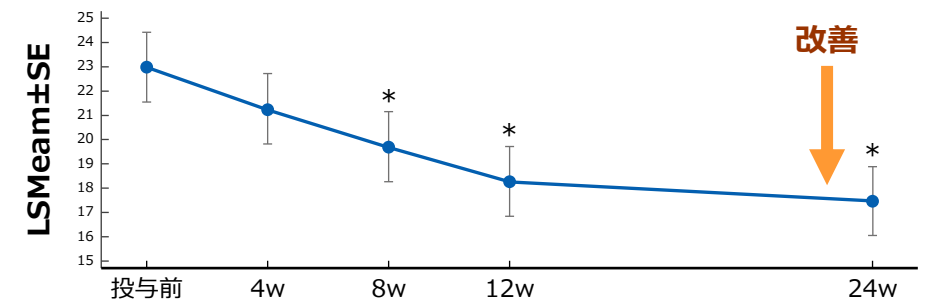
デザイン	オープンラベル、用量漸増試験 (各群6例)
患者母集団	20歳以上、65歳以下の声帯癬痕患者
用法用量	1μg、3μg、10μg/片側声帯/回 1回/週、計4回、 両側声帯粘膜内局所投与
主要評価項目	安全性 ⇒ 良好であった
副次評価項目	有効性評価指標及び評価時期の探索 ⇒ 有効性指標として測定した5種類の評価項目のうち3種類の評価項目について改善の傾向がみられた



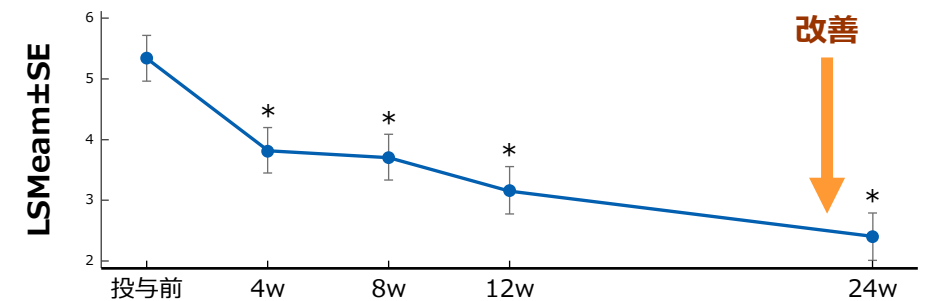
投与方法：

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)

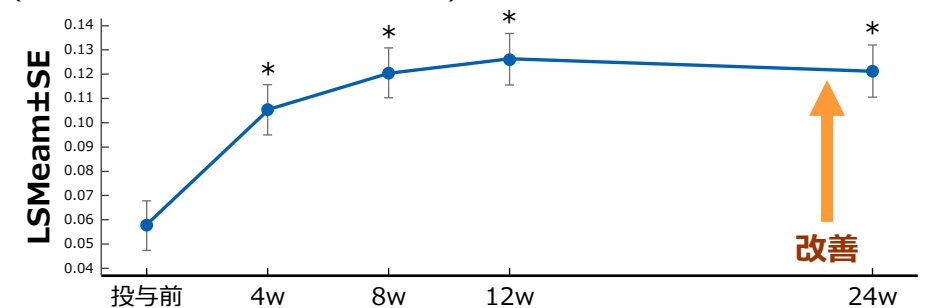


GRBAS (第三者による聴覚的評価)



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.

声帯癬痕を対象とした臨床開発

● 第Ⅱ/Ⅲ相試験計画

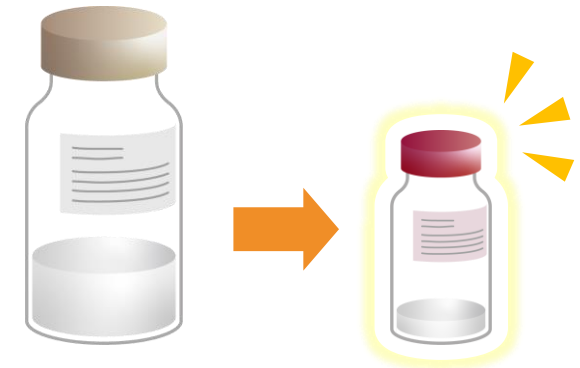
- 試験デザイン： 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
- 対象患者： 声帯癬痕患者
- 用法： 前相用量 (1、3、10 μg /片側声帯/回) をベースにPMDAと協議して決定
1回投与/週、計4回、両側声帯粘膜内局所投与
- 実施施設： 京都府立医科大学、他複数施設

※ 現時点での当社の計画案であり、当該試験の詳細はPMDAと協議の上、変更される可能性があります。

声帯癬痕用治験薬の製造と市販製剤の開発

- 市販用の少量製剤の検討
- 市販スケールでの製造検討及び各種試験を実施

※ 声帯癬痕に対する投与用量は神経系の疾患と比較して10分の1以下であり、声帯癬痕の臨床試験では、脊髄損傷急性期及びALSの臨床試験に使用されている製剤と同じものを希釈して使用するものの、市販に向けては声帯癬痕用の少量製剤が必要になります。

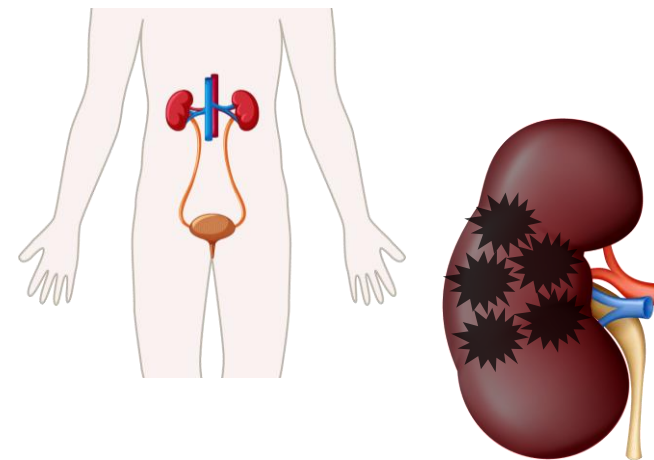


開発パイプライン

－急性腎障害－

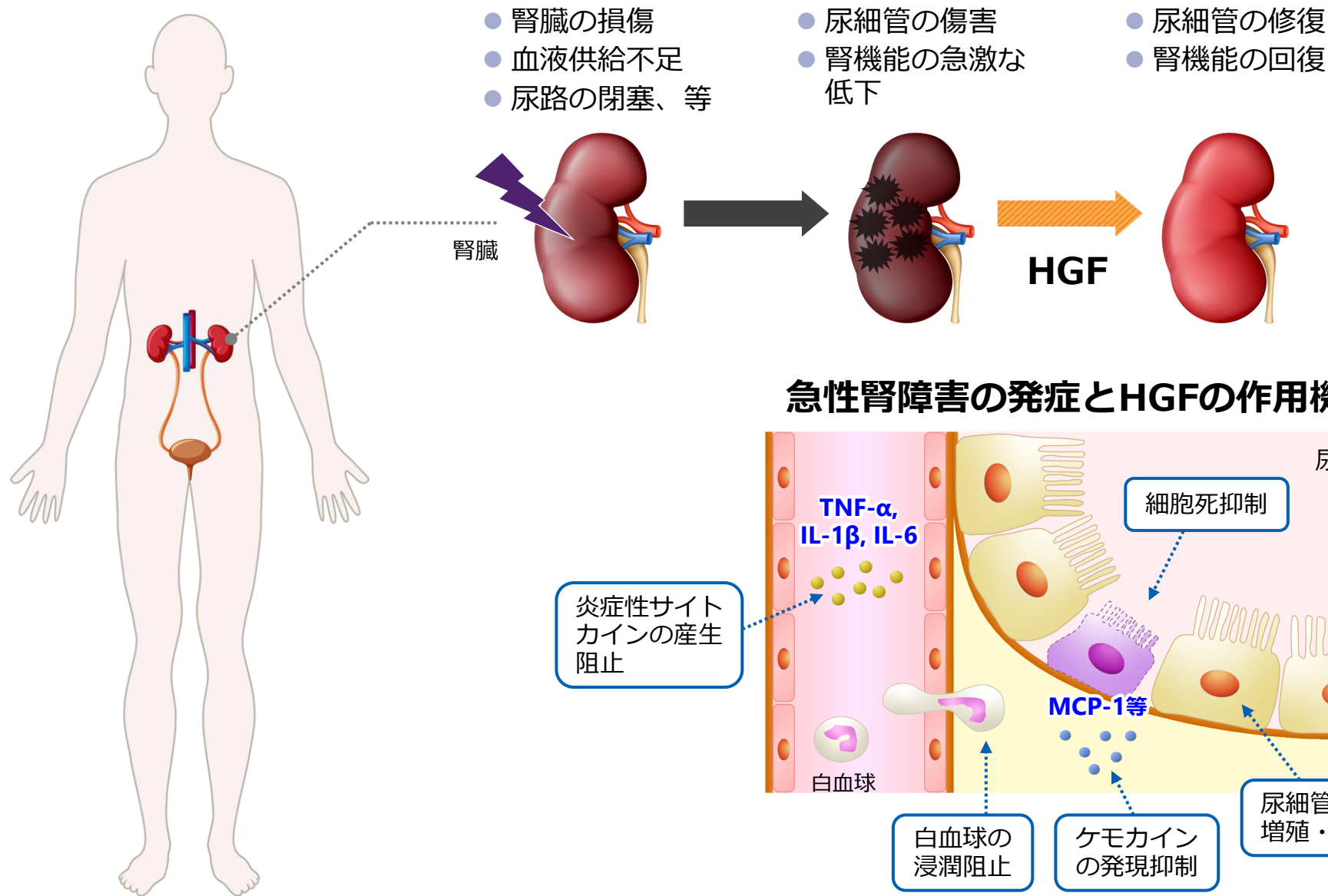
疾患の特徴

- 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)



第 I a、I b相試験 安全性と薬物動態を確認する試験

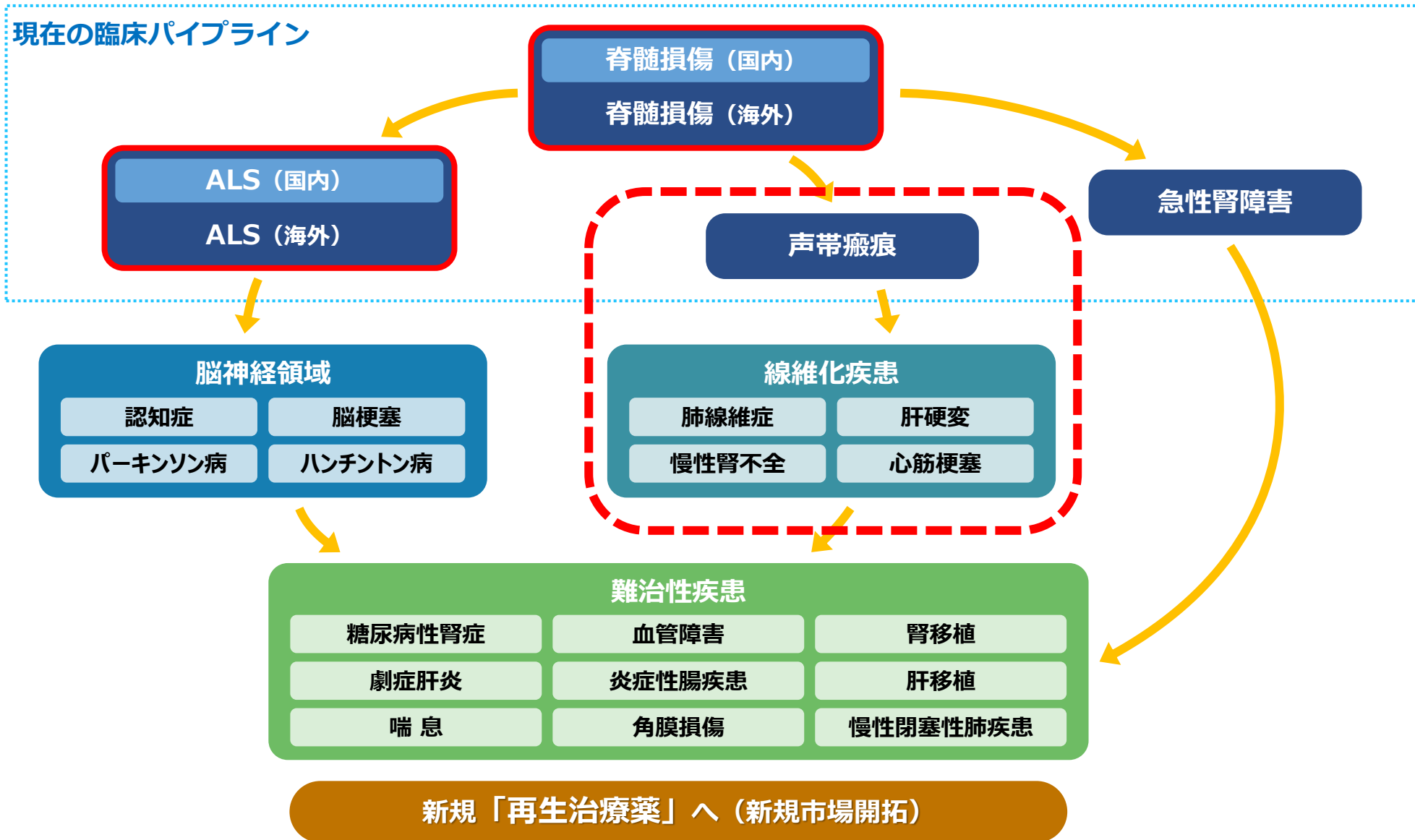
デザイン	第 I a相：オープンラベル、用量漸増試験 第 I b相：プラセボ対照二重盲検比較試験
患者母集団	18歳以上85歳以下の慢性腎不全患者
用法用量	第 I a相：3用量（各群3例）、 静脈内単回投与 第 I b相：2用量、1回/日、5回、 静脈内反復投与
主要評価項目	安全性及び忍容性 ⇒ 重篤な副作用及び死亡例はなかった
副次評価項目	薬物動態の解析 ⇒ 単回投与で投与後速やかに消失し、反復投与で蓄積性はみられなかった

- 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

今後の成長戦略

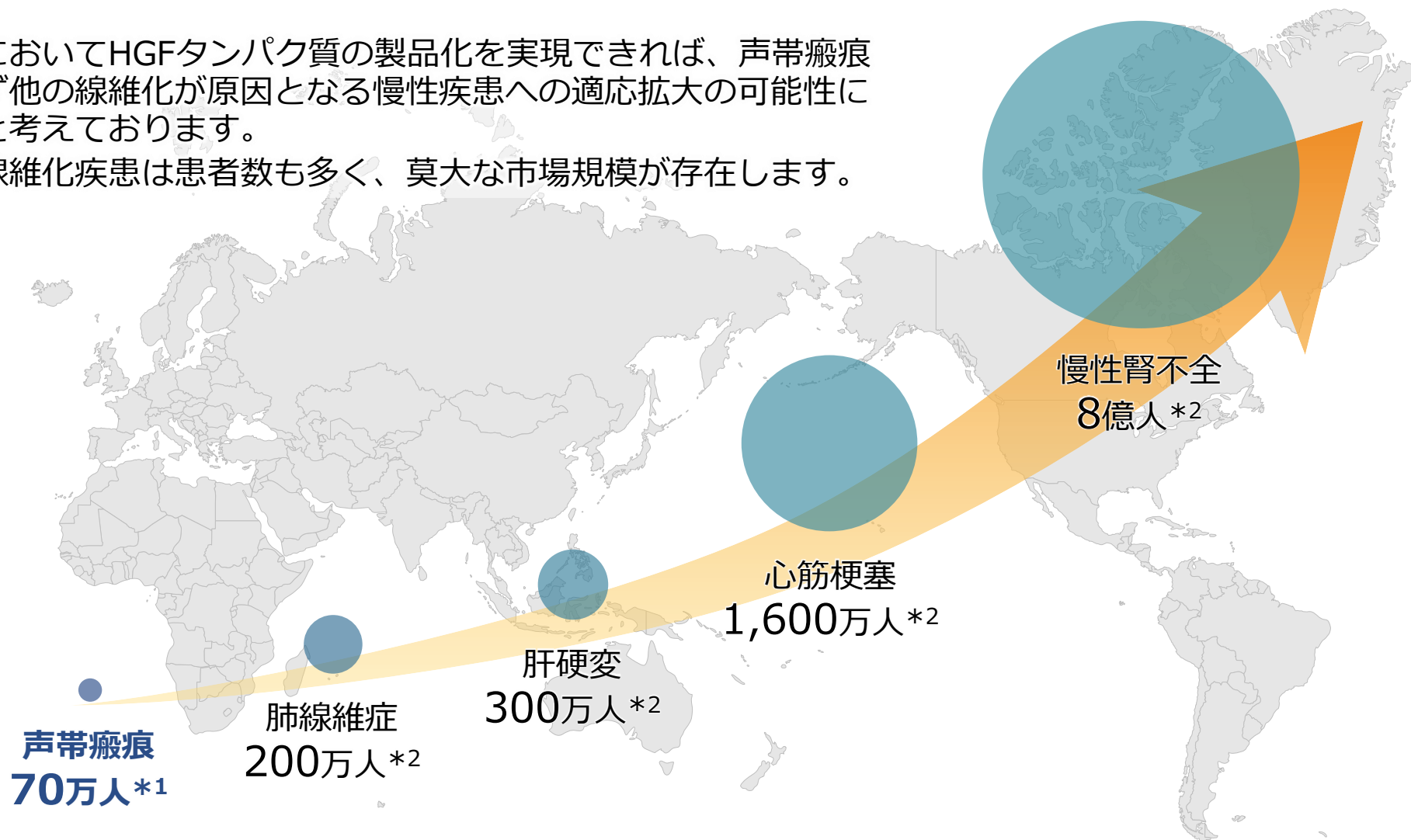
HGF再生治療薬の適応拡大の可能性



線維化疾患への展開：グローバルの患者数

声帯癒痕においてHGFタンパク質の製品化を実現できれば、声帯癒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。

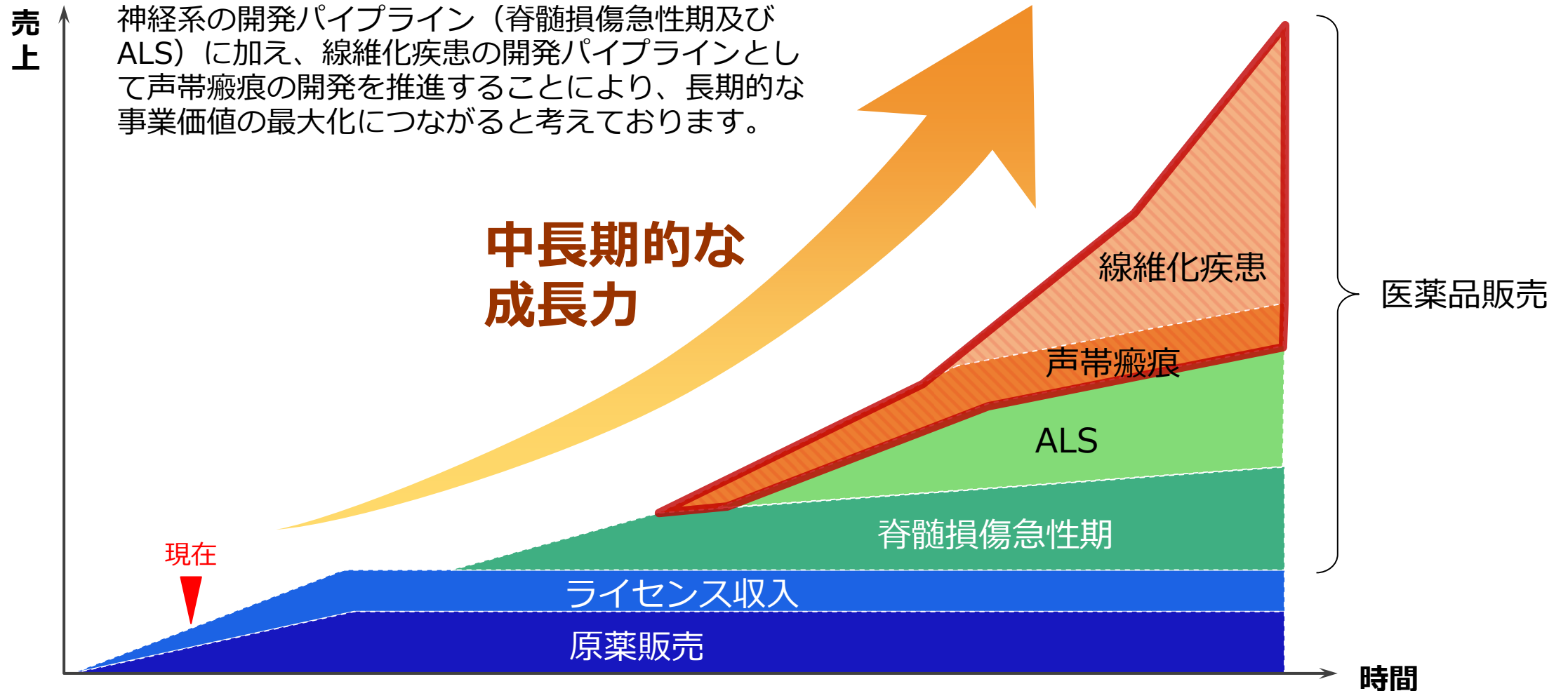
これらの線維化疾患は患者数も多く、莫大な市場規模が存在します。



*1 日本の有病率を基に人口比で算出

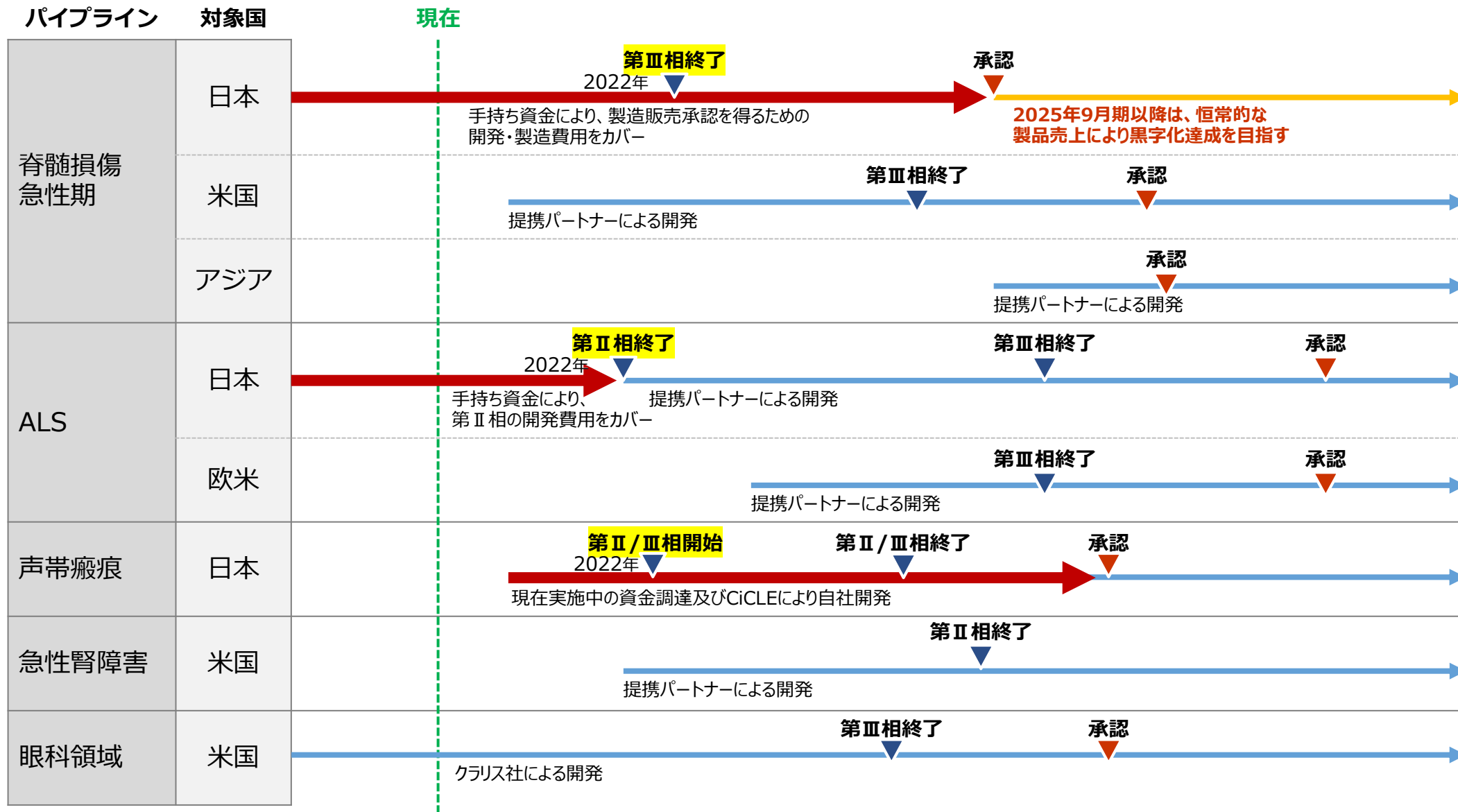
*2 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 545-602.

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。

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。

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



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。

參考資料

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

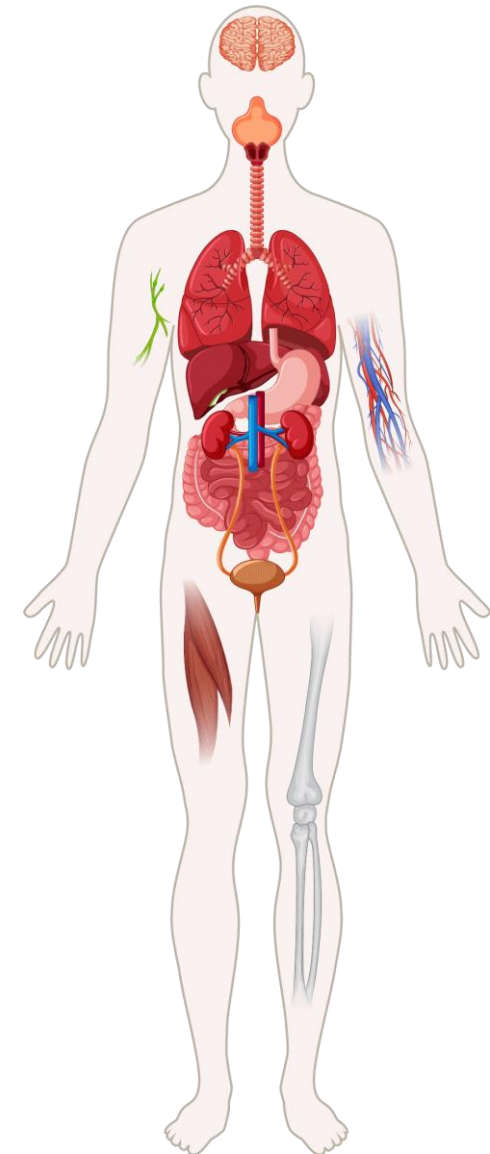
- NGF: Nerve Growth Factor (神経成長因子)
- EGF: Epidermal Growth Factor (上皮細胞増殖因子)
- BMP: Bone Morphogenetic Protein (骨形成因子)
- HGF: Hepatocyte Growth Factor (肝細胞増殖因子)

他、10種以上

医薬品化された増殖因子

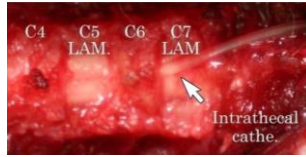
- bFGF (塩基性線維芽細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、褥瘡、歯肉炎、鼓膜穿孔 (日本)
- EGF (上皮細胞増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍、脱毛症 (一部アジア)
- PDGF (血小板由来増殖因子)
 - 対象疾患：潰瘍 (米国)

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

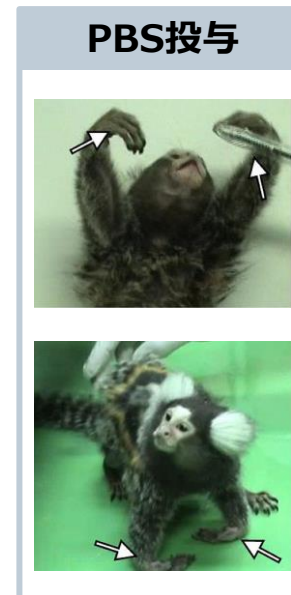
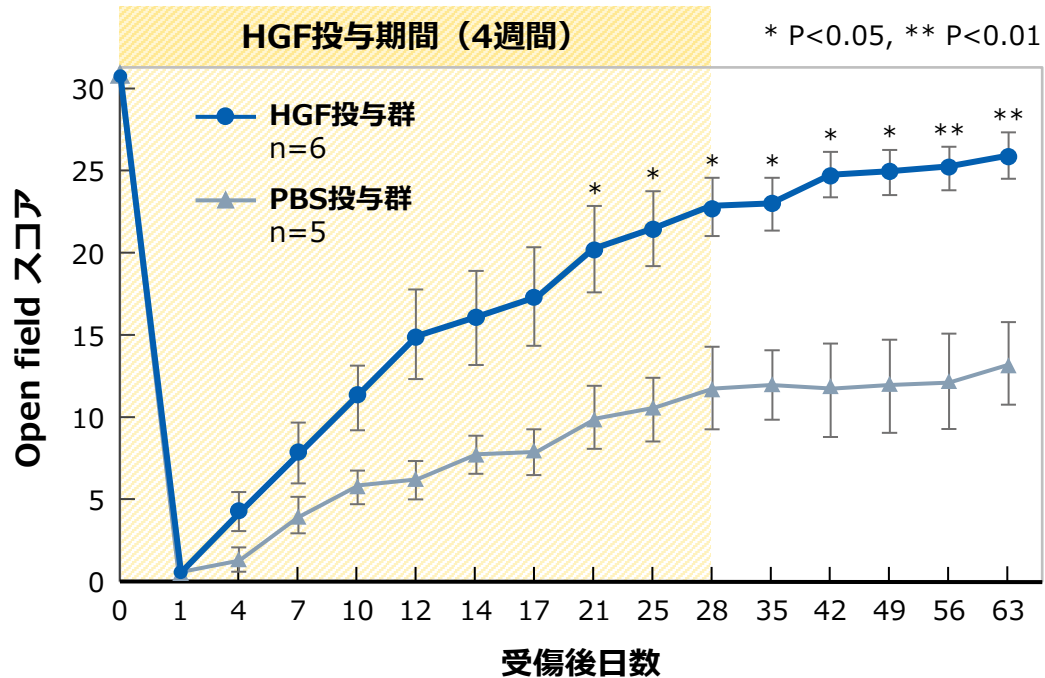
HGFタンパク質を体内埋めこみ型のAilet
浸透圧ポンプより脊髄腔内に4週間持続投与
400 μ g / body / 4wks



脊髄腔への
カテーテル挿入



頸椎C5レベルで圧挫滅に
より脊髄損傷を引き起こす

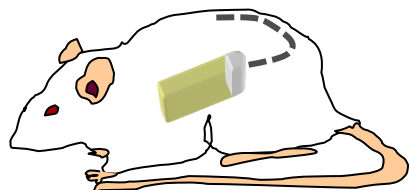


上肢、手掌
の機能回復

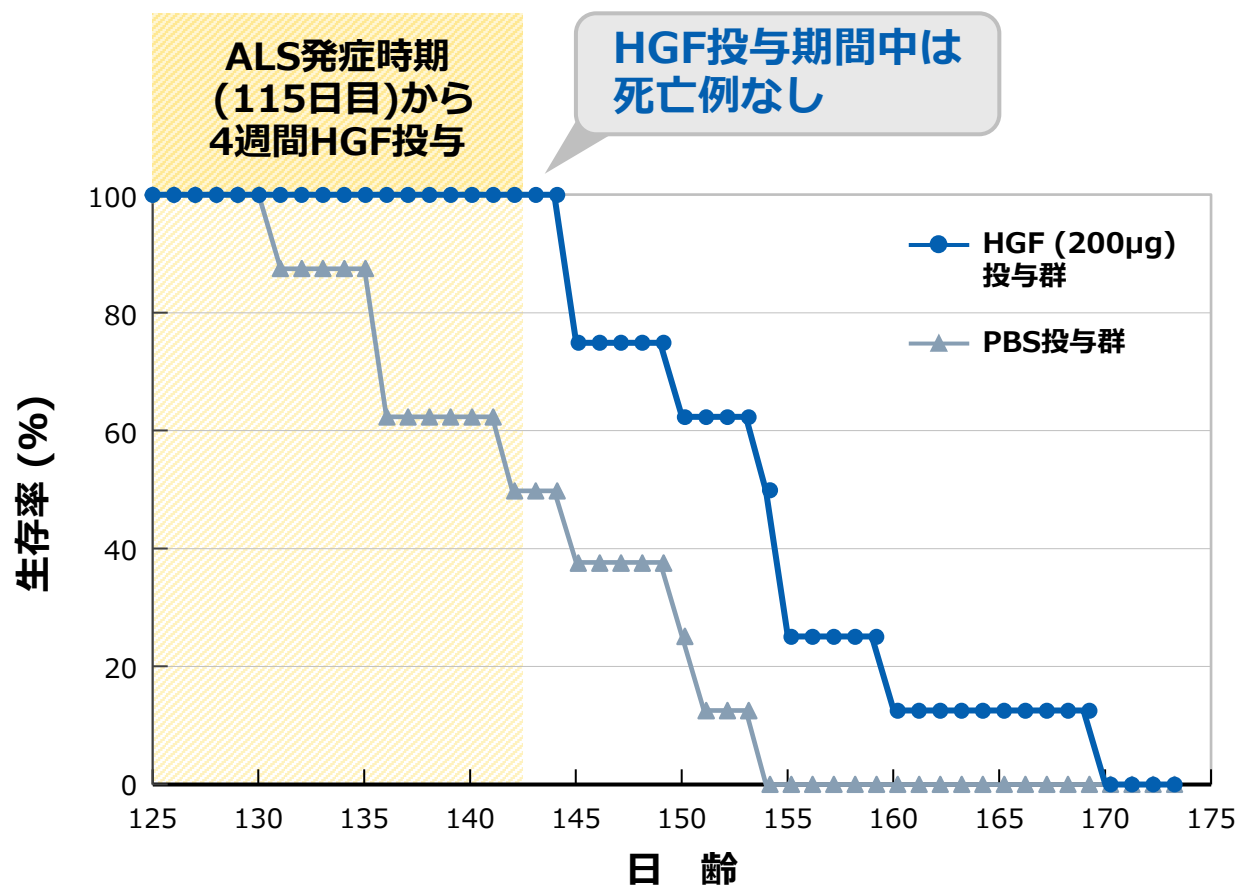
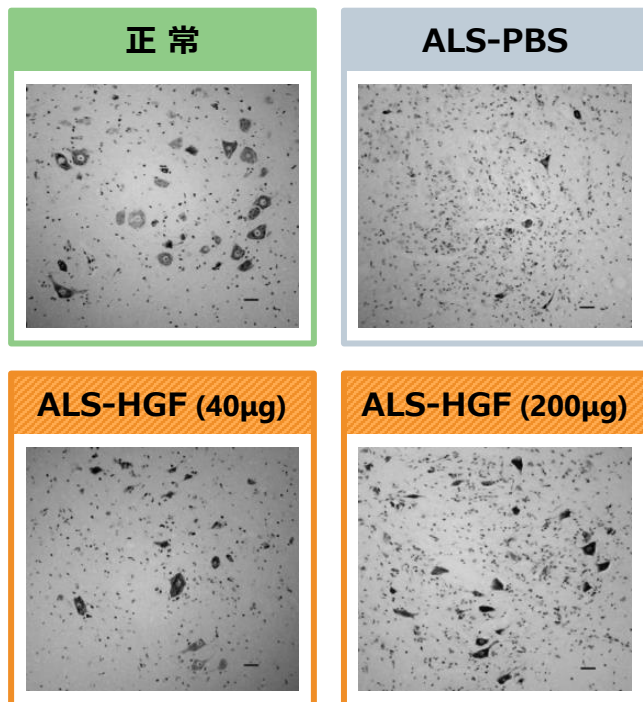
Kitamura et al, PLoS ONE, 6: e27706 (2011).

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



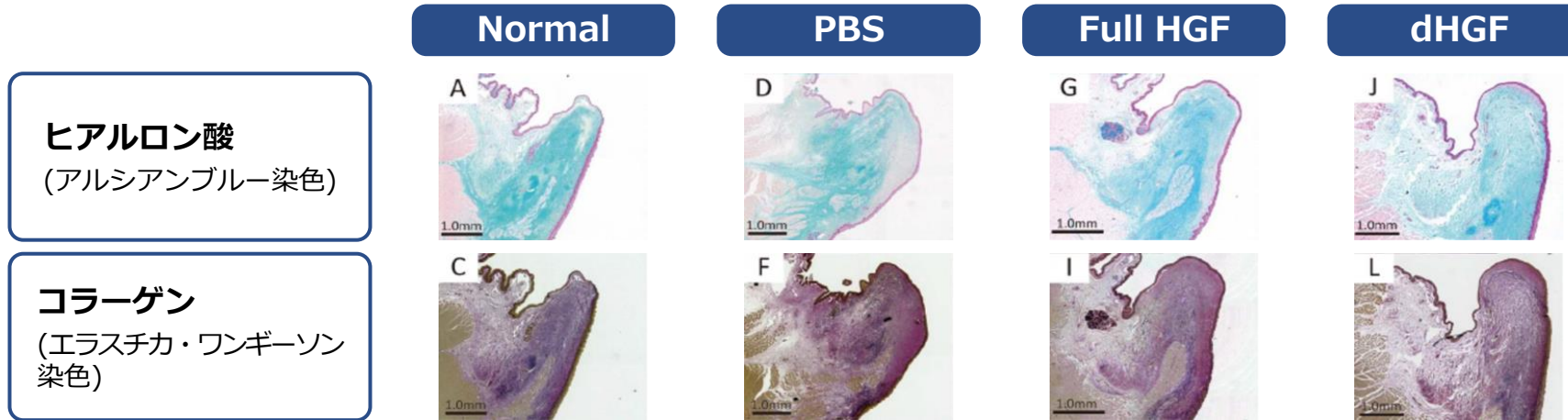
HGF投与群で生存期間が約60%延長

イヌ声帯癥痕モデルにおけるHGFの効果

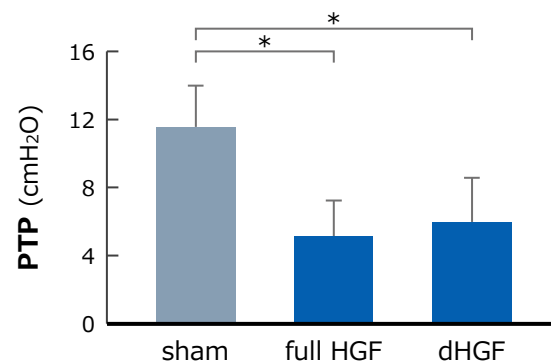


試験物

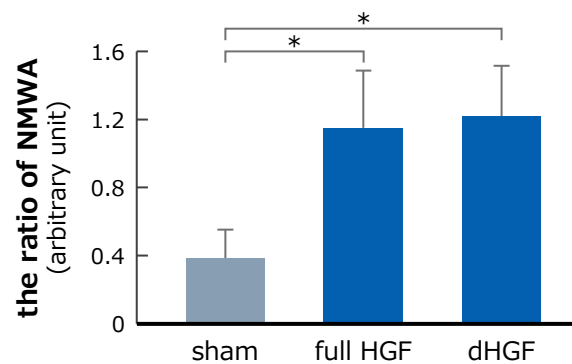
- PBS (0.5mL)
- full HGF (1mg/mL, 0.5mL)
- dHGF (1mg/mL, 0.5mL)



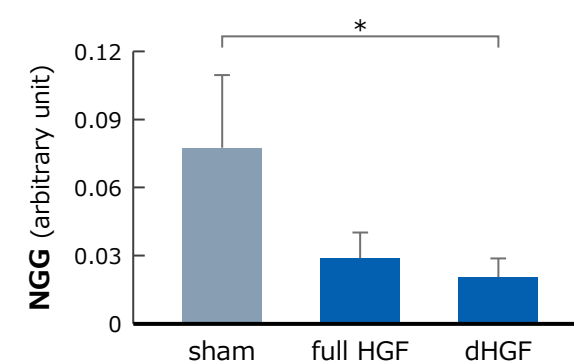
A. 発声閾値声門下圧



B. 声帯振動振幅



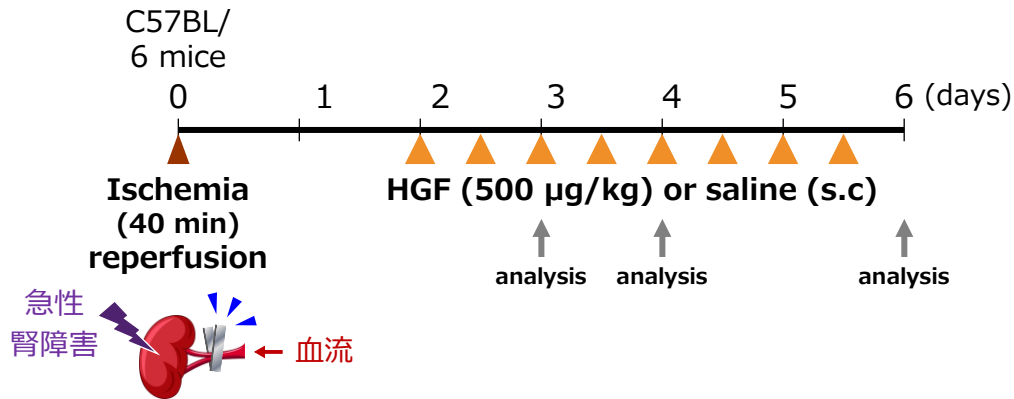
C. 声門間隙



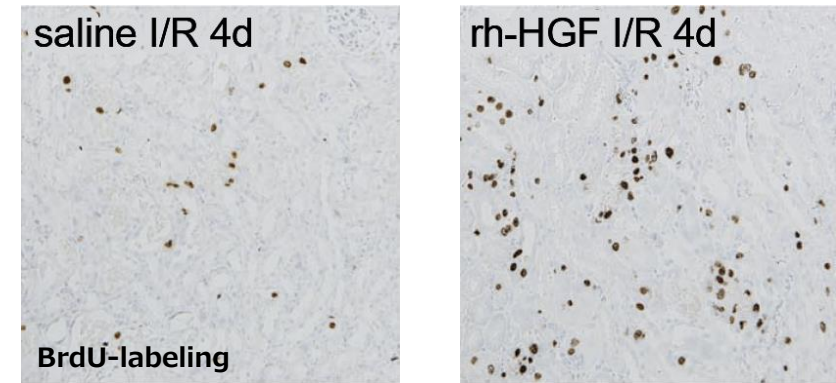
Mizuta M et al, Laryngoscope 2014; 124:E81-E86

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

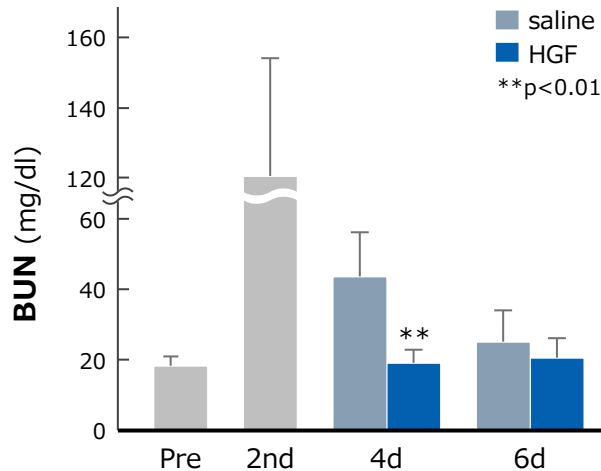
Experimental model



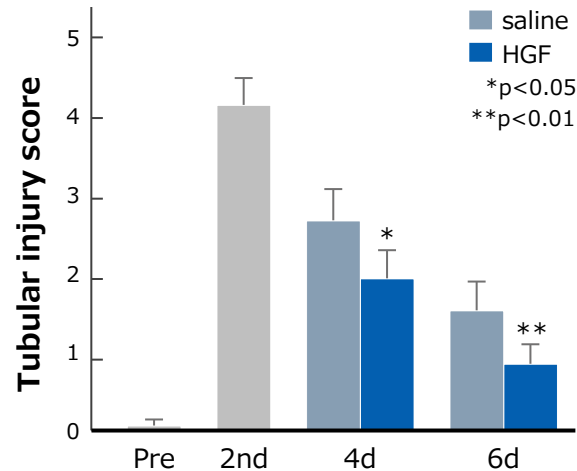
Distribution of proliferating cells



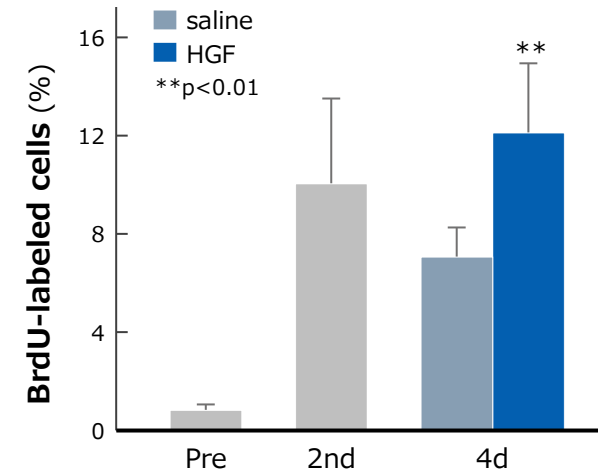
BUN



Tubular injury



Proliferation






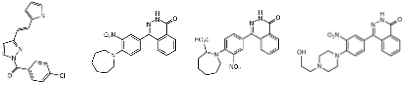
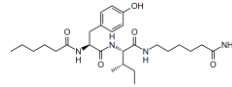

Ohnishi et al. Am J Physiol, 294: F326-F335, 2008

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	特許査定	—
	カナダ	2015/8/27	2958342	権利化	CA2958342
	韓国	2015/8/27	10-2017-7009589	権利化	10-1959916

HGF関連創薬がグローバルで活発化



Kringle
Pharma

企業情報	開発品	構造・モダリティ	対象疾患 (開発段階)、投与方法
当社 東証マザーズ上場 時価総額：26億円	KP-100 (組換えHGFタンパク質)	タンパク質 分子量：約8.5万 	脊髄損傷急性期 (日本第Ⅲ相) – 脊髄腔内投与 ALS (日本第Ⅱ相) – 脊髄腔内投与 声帯癒痕 (日本第Ⅱ相) – 声帯内局所投与 急性腎障害 (米国第Ⅰ相) – 静脈内投与
アンジェス 東証マザーズ上場 時価総額：698億円	ベペルミノゲン ペルプラスミド (HGF遺伝子)	遺伝子  ヒトHGF遺伝子を含む プラスミドDNA 分子量：数百万	慢性動脈閉塞症潰瘍 (日本承認済) 慢性動脈閉塞症安静時疼痛 (日本第Ⅲ相) 慢性動脈閉塞症 (米国第Ⅱ相) – 筋肉内投与
Helixmith (韓国) KOSDAQ上場 時価総額：750億円	Engensis (VM202) (HGF遺伝子)	遺伝子  ヒトHGF遺伝子 (2種類) を含むプラスミドDNA 分子量：数百万	有痛性糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性足部潰瘍 (ともに米国第Ⅲ相)、 ALS (米国第Ⅰ相)、虚血性心疾患、Charcot-Marino-Tooth病 (ともに 韓国第Ⅰ相) – 筋肉内投与
Angion (米国) NASDAQ上場 時価総額：142億円	ANG-3777 (HGFの類似作用)	低分子化合物 ※特許公報より 分子量：300～400 	腎移植に伴う急性腎障害 (米国第Ⅲ相) ※主要評価項目は未達(2021.10.26) 心臓手術に伴う急性腎障害 (米国第Ⅱ相) – 静脈内投与
Athira Pharma (米国) NASDAQ上場 時価総額：622億円	ATH-1017 (HGFの増強作用)	低分子化合物 ※参考：DiHexaの構造 分子量：約500 	アルツハイマー病 (米国第Ⅱ/Ⅲ相) – 皮下投与、経口投与
AgomAb (ベルギー) 未上場 シリーズB：85億円調達	AGMB-101 (HGFの類似作用)	タンパク質 (抗体断片) 分子量：1.2～1.5万  ラマ抗体 Nanobody 2.5nm 4nm	対象疾患非開示 (治験準備中) – 投与方法非開示

※ 時価総額は2021年11月19日時点

HGF関連創薬シーズの比較

	HGFタンパク質	HGF遺伝子	HGFアゴニスト
モダリティ	組換えタンパク質	遺伝子 (プラスミドDNA)	化合物、ペプチド、抗体断片など
分子量	大きい (分子量：約8.5万) ※抗体の分子量は約16万	非常に大きい (分子量：数百万)	低分子～中分子 (分子量：数百～数万)
作用機序	単独で作用可、直接的	HGF遺伝子を投与し、HGFタンパク質を体内で作らせる	HGFの類似作用、増強作用など
製造コスト	比較的高価	比較的安価	比較的安価
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ● HGFのマルチな活性を全て発揮する ● 投与直後から作用する ● 投与量の調整が可能 ● これまでの臨床試験で重篤な副作用がない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 1回の投与で持続的にHGFを作る ● 投与後、HGFタンパク質が作られるまで時間が必要 ● HGFタンパク質の量は調整できない 	<ul style="list-style-type: none"> ● HGFのマルチな活性をフルに発揮できているか不明 ● オフターゲット効果の有無が不明

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。
9	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。
9	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。
9	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。
9	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。
9	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
25	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。
25	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。
26	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。
31	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。
31	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。
11 35	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。
56	アゴニスト	受容体に作用し、生物活性を示すもの。
56	オフターゲット効果	本来の目的ではない作用や効果。