



2022年9月期 第2四半期決算説明会

2022年5月20日

クリングルファーマ株式会社
(東証グロース：4884)

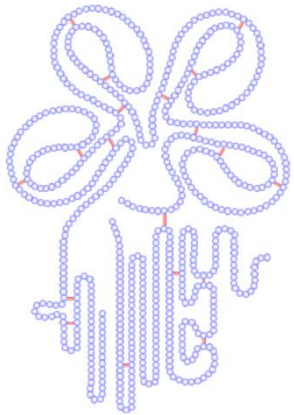
本資料の取り扱いについて

- 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**
 - 当社の特徴
 - ビジネスモデル
- **開発パイプラインの進捗状況**
 - 脊髄損傷急性期
 - 筋萎縮性側索硬化症（ALS）
 - 声帯癒痕
 - 今後の成長戦略
- **2022年9月期第2四半期決算概況**
 - 2022年9月期第2四半期のトピックス
 - 経営成績の概況
 - 財政状態の概況

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

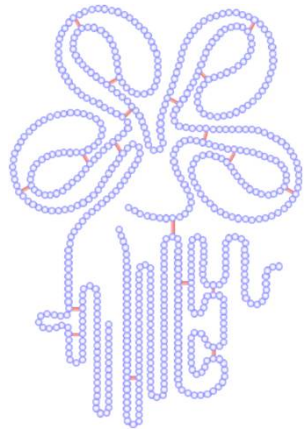
国際一般名称
Oremepermin Alfa
(オレメペルミン アルファ)



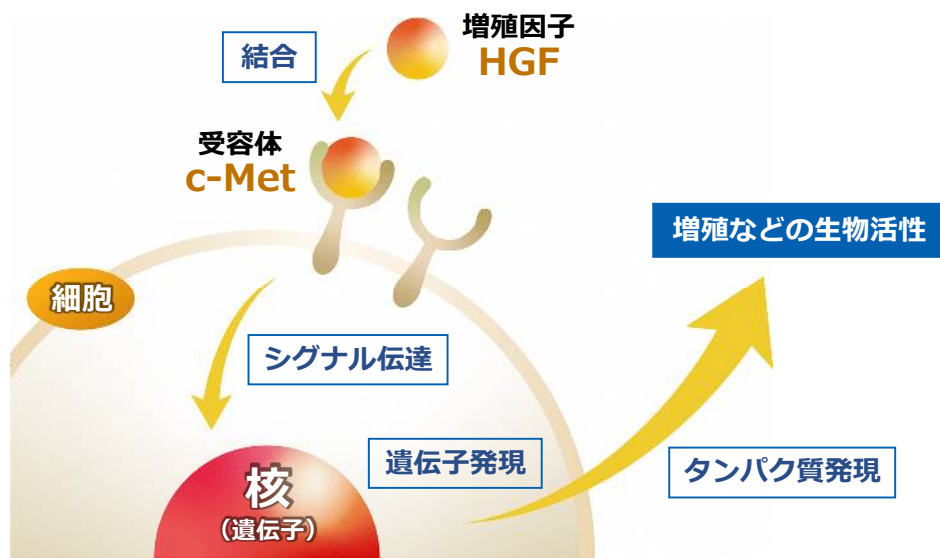
製品のイメージ (医療用医薬品)

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	248百万円 (2022年3月末時点)
役員数	取締役6名、監査役3名
従業員数	12名 (2022年3月末時点)

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> 



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
 - 声帯癬痕 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

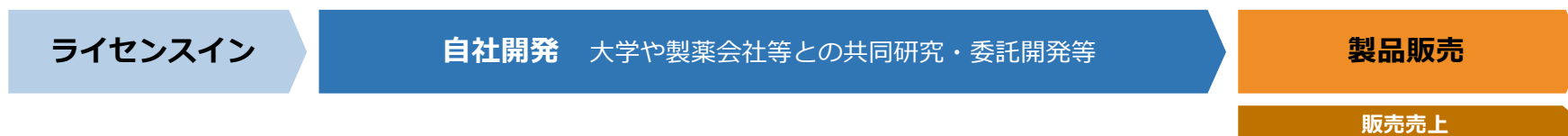
* 指定番号：(31薬)第442号

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

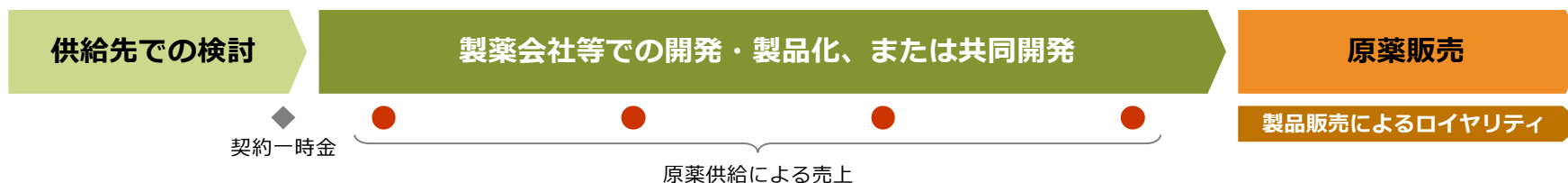
A 自社開発・販売モデル 当社の目指す最終形態、中長期的な収益の最大化を図る



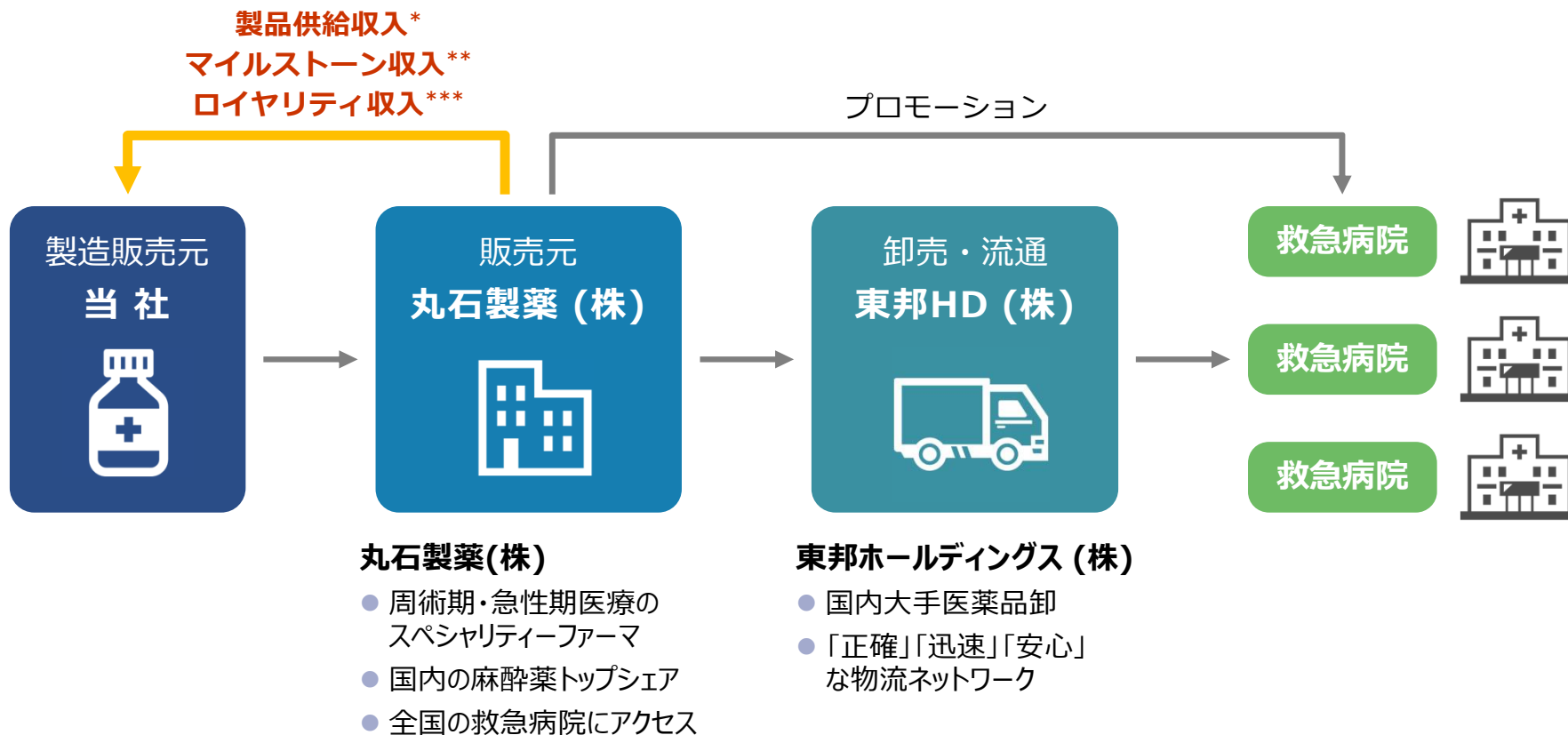
B 導出・共同開発モデル 通常の創薬バイオベンチャーのモデル



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



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)

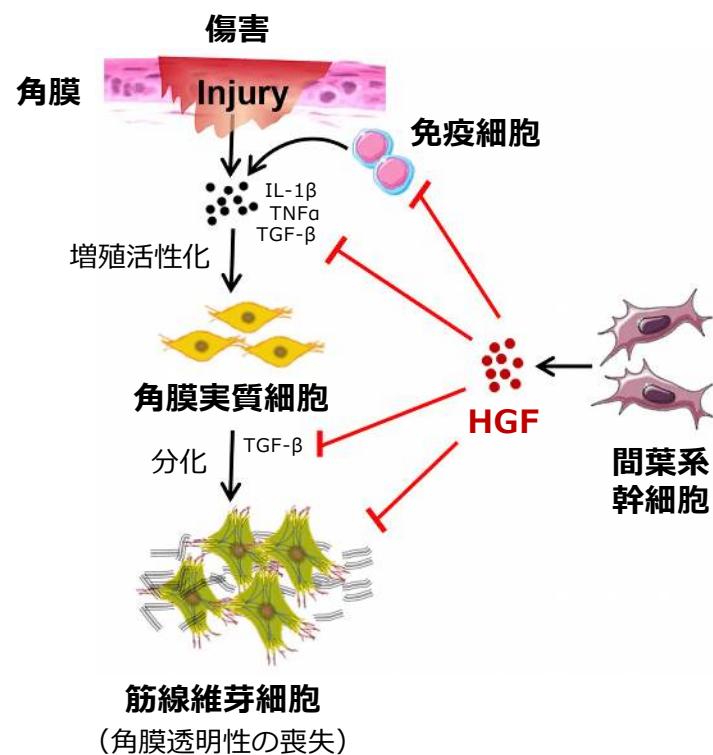
*** 販売開始後、年間売上に一定の料率を掛けた金額

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

開発パイプラインの進捗状況

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）
- **脊髄損傷急性期、ALS及び声帯癒痕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年前半終了予定(6か月延長)	
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、最終症例の最終観察日終了	終了	実施中		2022年後半解析終了予定	
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 －

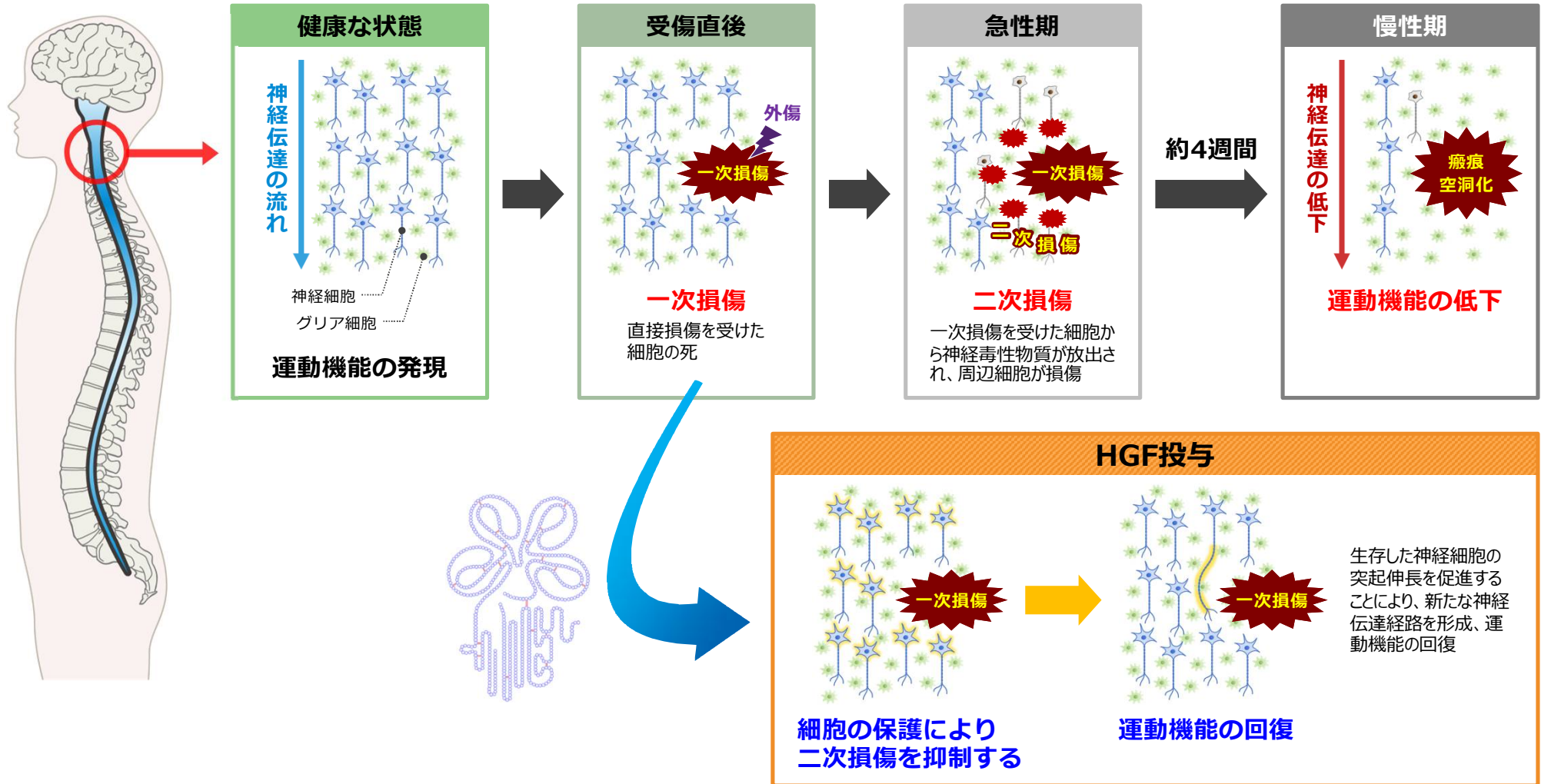
疾患の特徴

- 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)



* 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

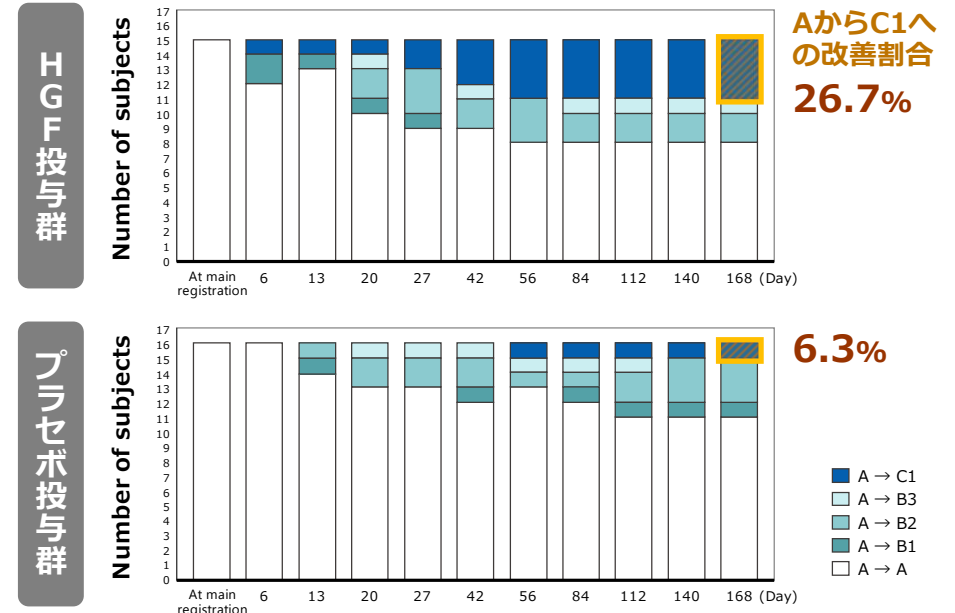


プラセボ対照二重盲検比較試験 (薬剤の有効性を確認するための最も厳格な試験方法)

HGF投与群 : 28症例 / プラセボ投与群 : 17症例

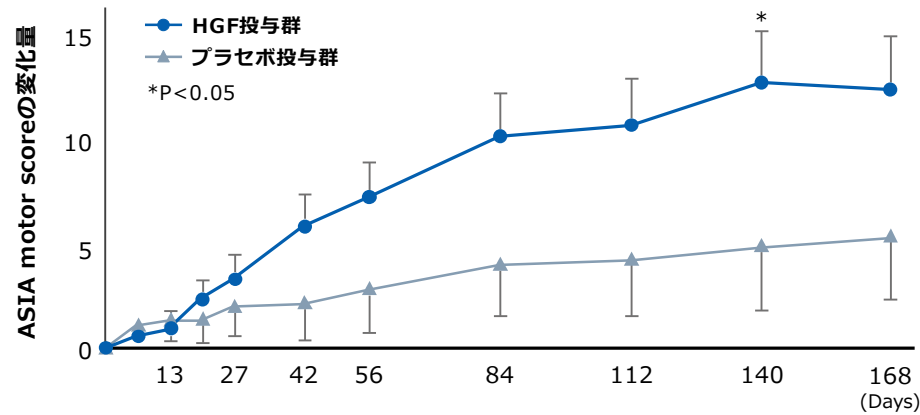
安全性について	大きな問題はなかった
有効性について	有効性の示唆を得た (POCが得られた)

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*)

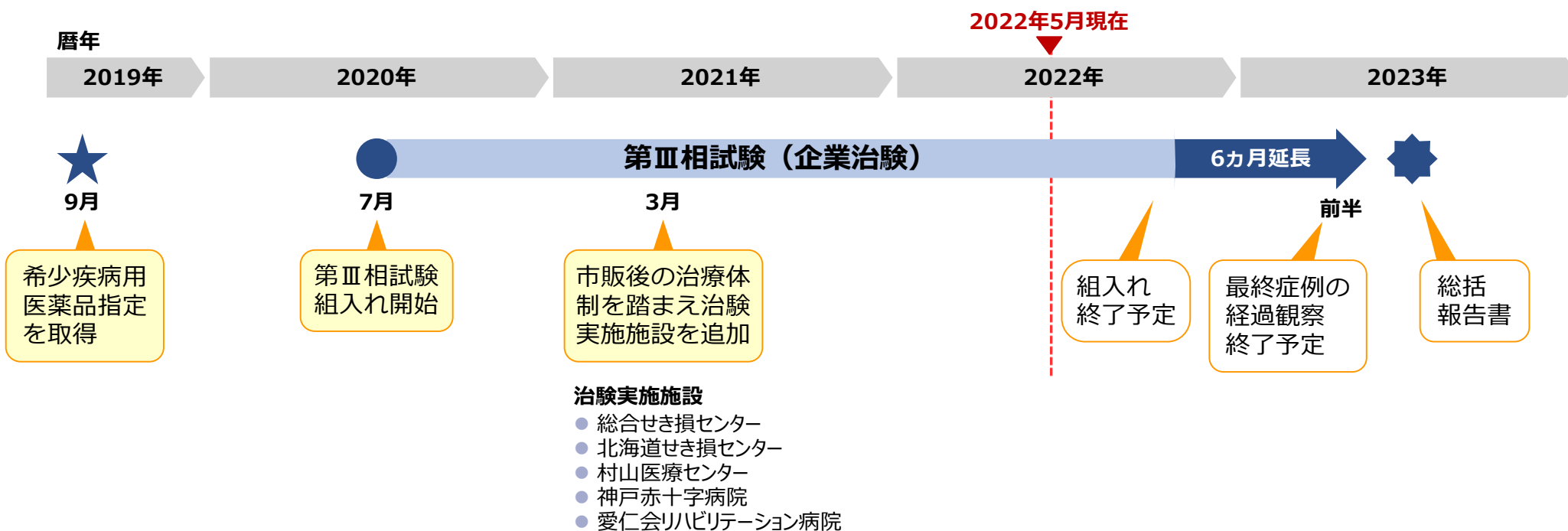
* 出典: 日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 70 (2017)

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



脊髄損傷の主な競合品（第Ⅱ相以上）

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
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
Lineage Cell Therapeutics	第Ⅰ/Ⅱa相 (終了)	US	OPC1	オリゴデンドロサイト前駆細胞	対象疾患：脊髄損傷亜急性期 投与方法：Neurgain PSD systemによる投与 ※USでオーファン指定

開発パイプライン – ALS –

疾患の特徴

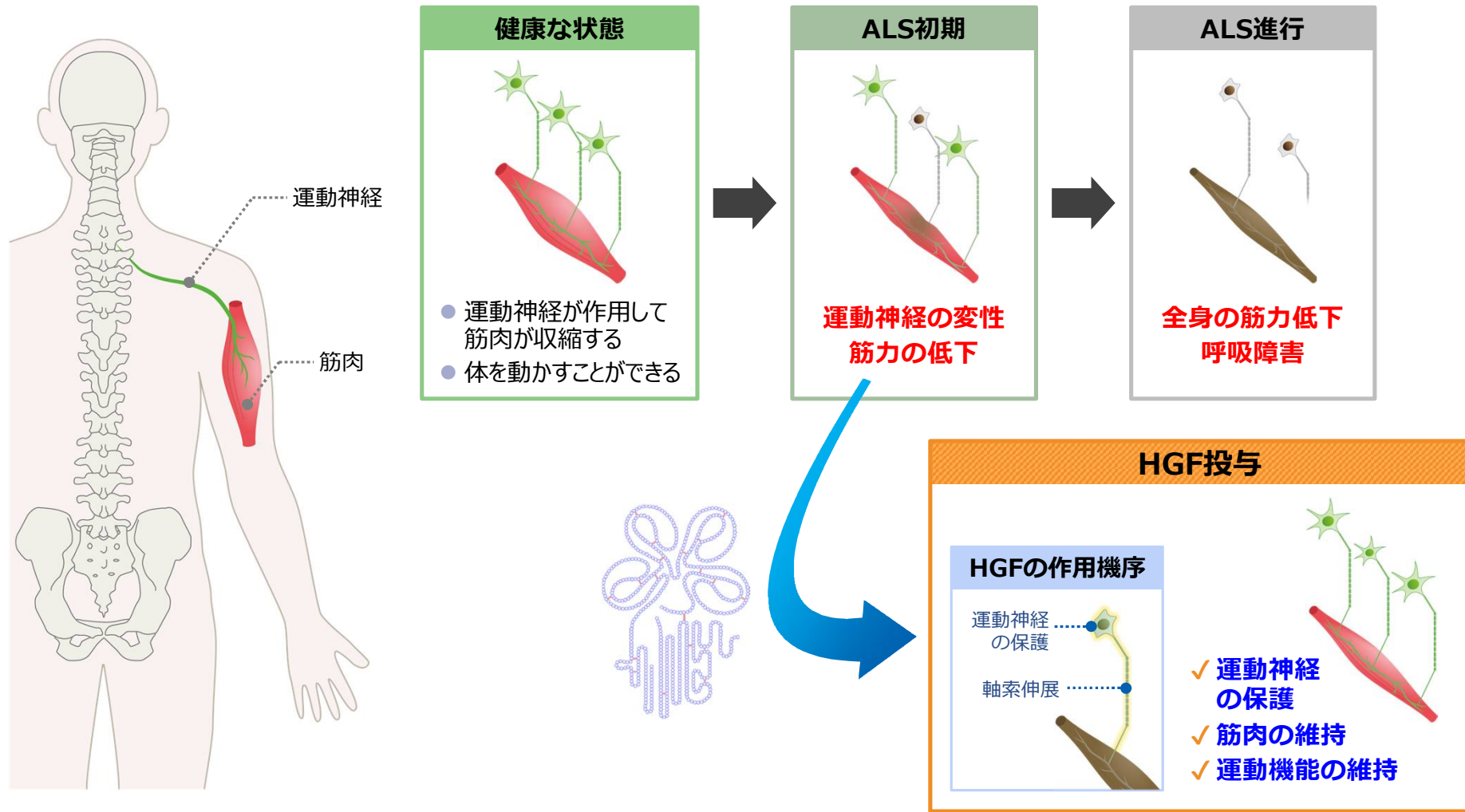
- 運動神経の細胞死に起因する原因不明の疾患
- 患者数*：9,800人 (日本)、8.5万人 (全世界)
- 3～5年以内に80%以上の患者が死亡**
- 遺伝的な家族性ALSは10%程度**
- 発症は30～80歳代 (ピークは65～69歳)**
- 既存薬 (リルゾール、エダラボン) の効果は限定的
- 大きな医療経済効果 (患者及び介護者)



* 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

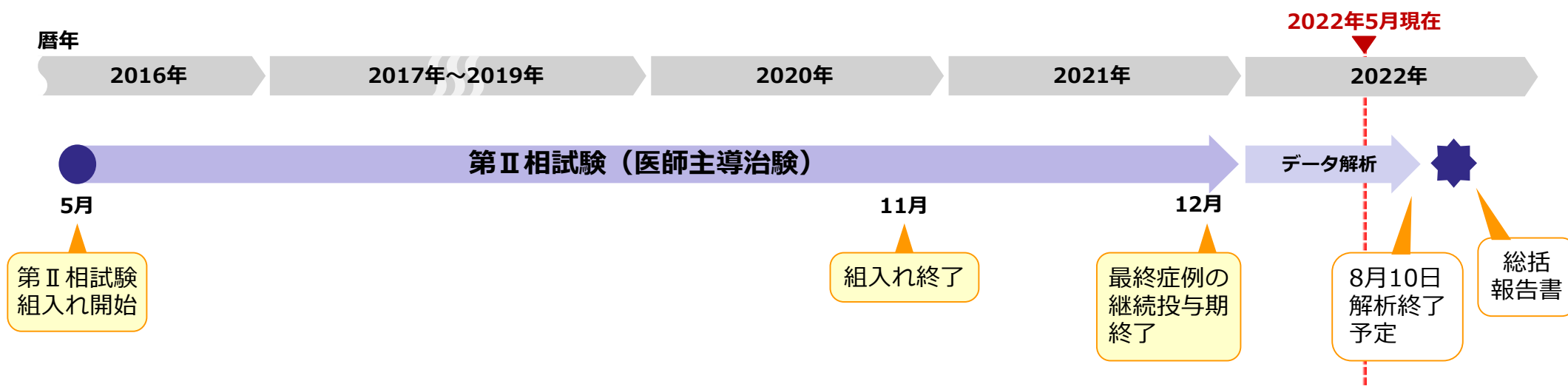


ALS 第Ⅱ相試験（医師主導治験）

組入れ終了
投与終了



- 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（当社以外は第Ⅲ相以上の主なもの）

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承認、JP/スイス申請
エーザイ/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
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
Amylyx Pharmaceuticals	申請 第Ⅲ相	US,カナダ 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	第Ⅲ相	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)
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

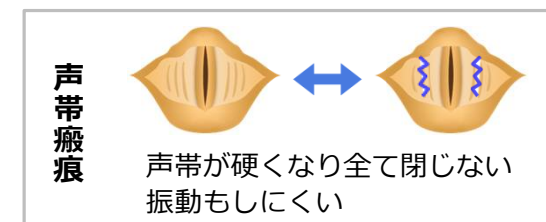
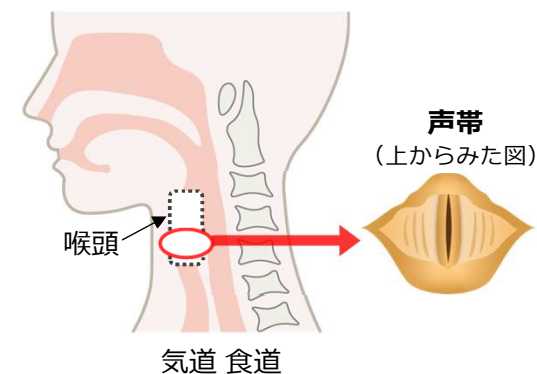
開発パイプライン － 声帯癒痕 －

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

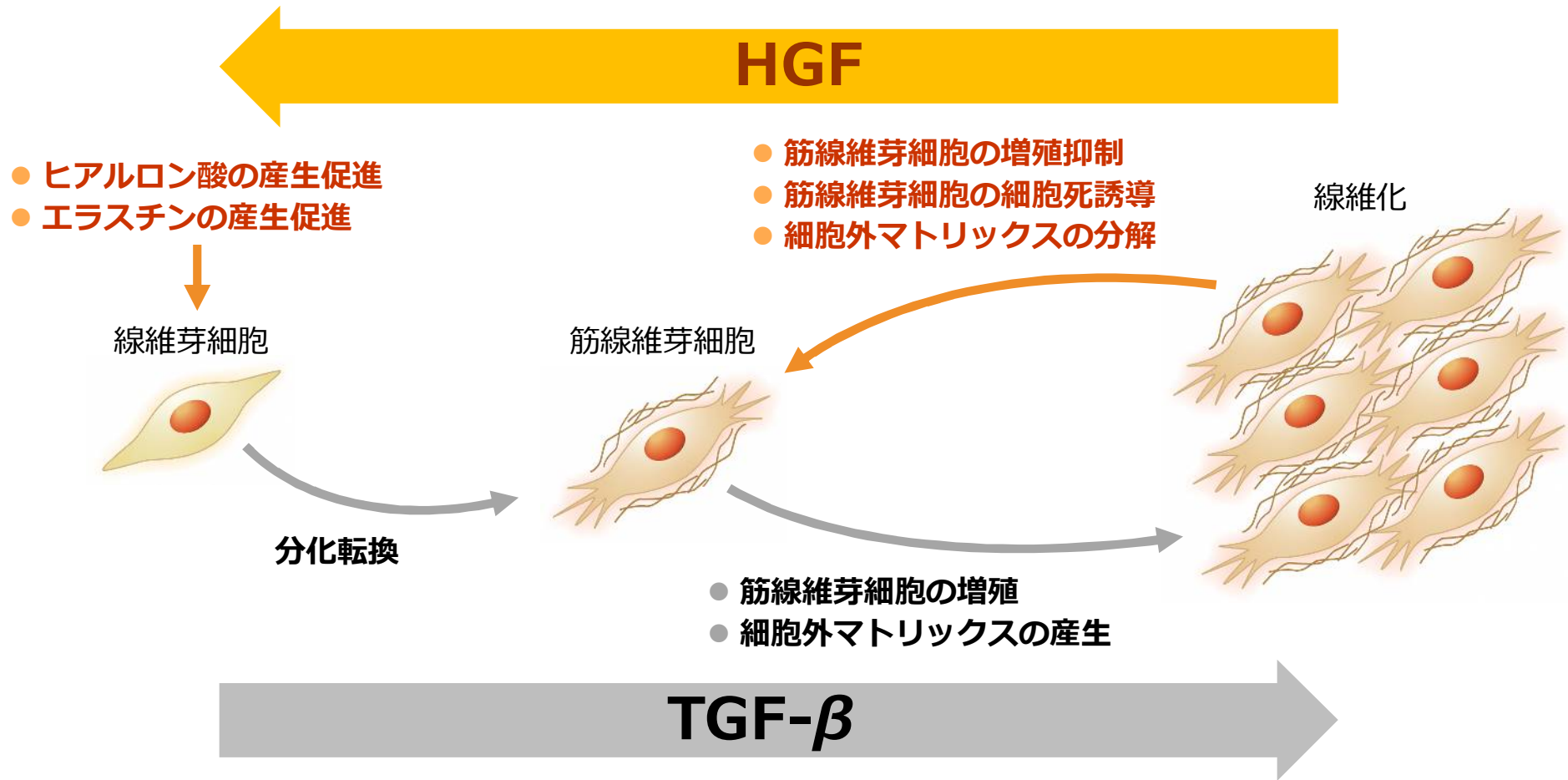
- 先天性、後天性 (炎症・外傷に起因) の慢性難治性疾患
- 声帯粘膜の線維化により声帯が硬く変性し、発声が困難になる
- 患者数* : 3,000～12,000人 (日本)、3～12万人 (全世界)
- 有効な治療法はない



* 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

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

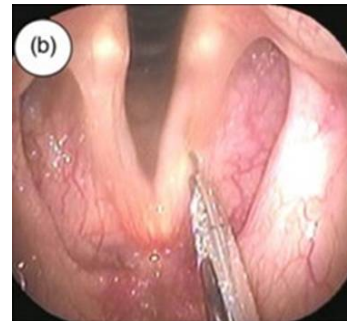
安全性を確認し、有効性評価指標を探索する試験

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

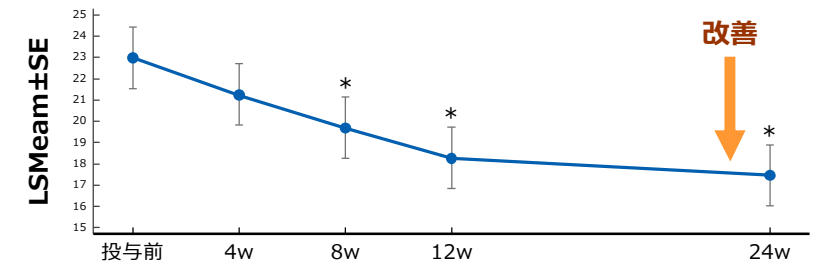


投与方法：

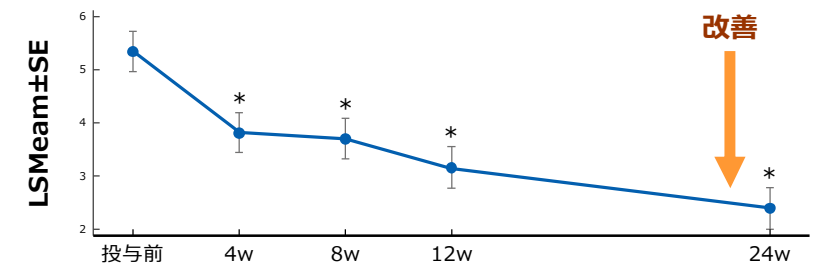
喉頭注射針 (a) を用いて
声帯局所に注射する (b)



VHI-10 (被験者による主観的評価)

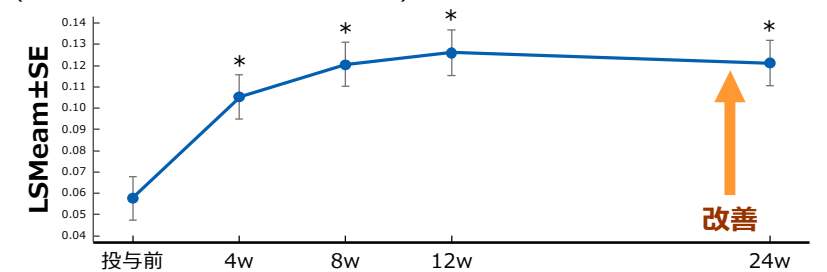


GRBAS (第三者による聴覚的評価)



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

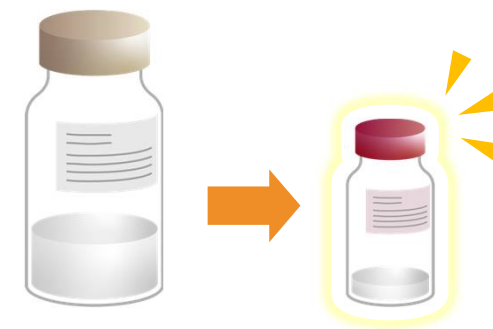
- 試験デザイン： 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
- 対象患者： 声帯癬痕患者
- 用法： 前相用量 (1、3、10 μg /片側声帯/回) をベースにPMDAと協議して決定
1回投与/週、計4回、両側声帯粘膜内局所投与
- 実施施設： 京都府立医科大学、他複数施設

※ 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。

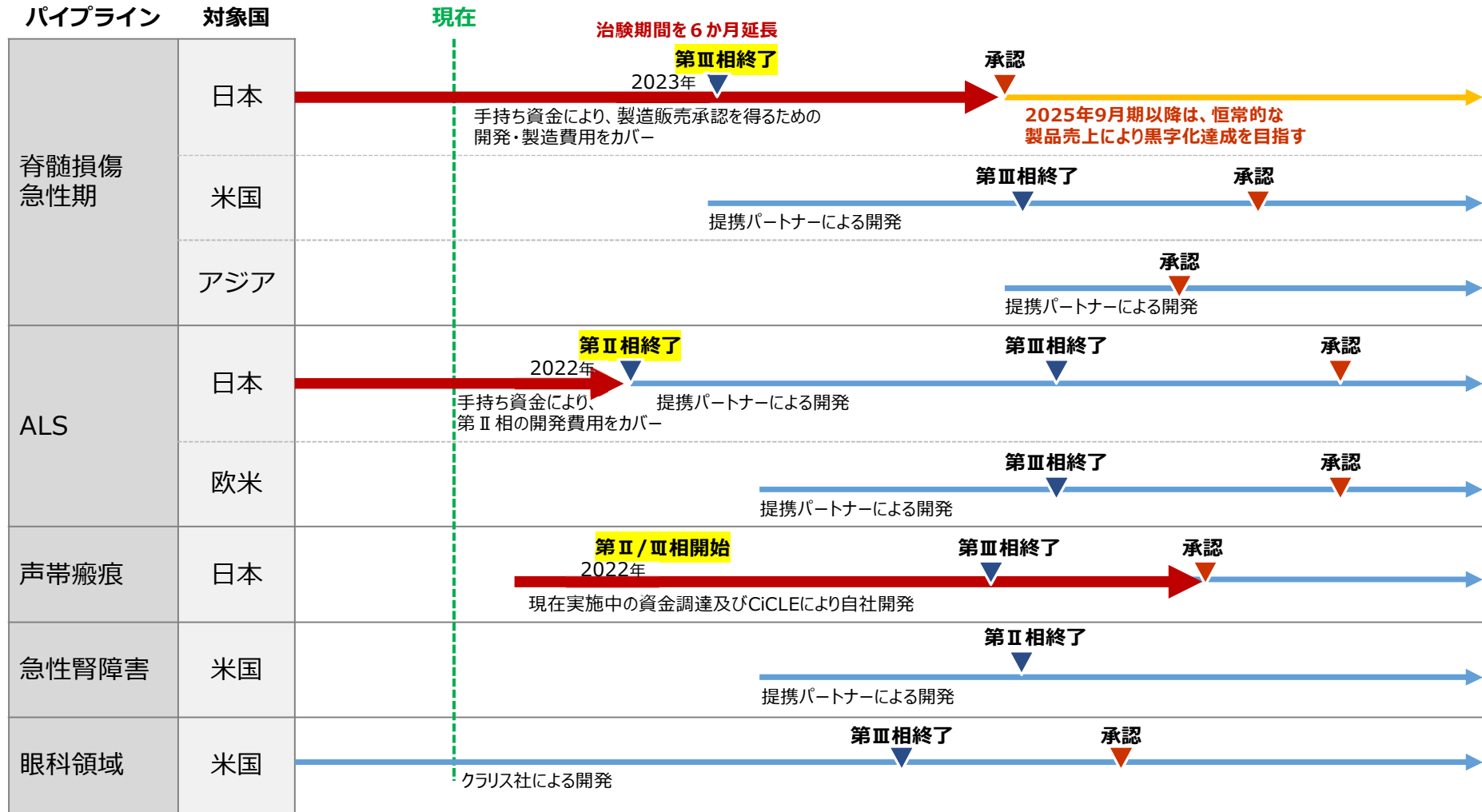
声帯癬痕用治験薬の製造と市販製剤の開発

- 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。



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。

患者数と市場規模

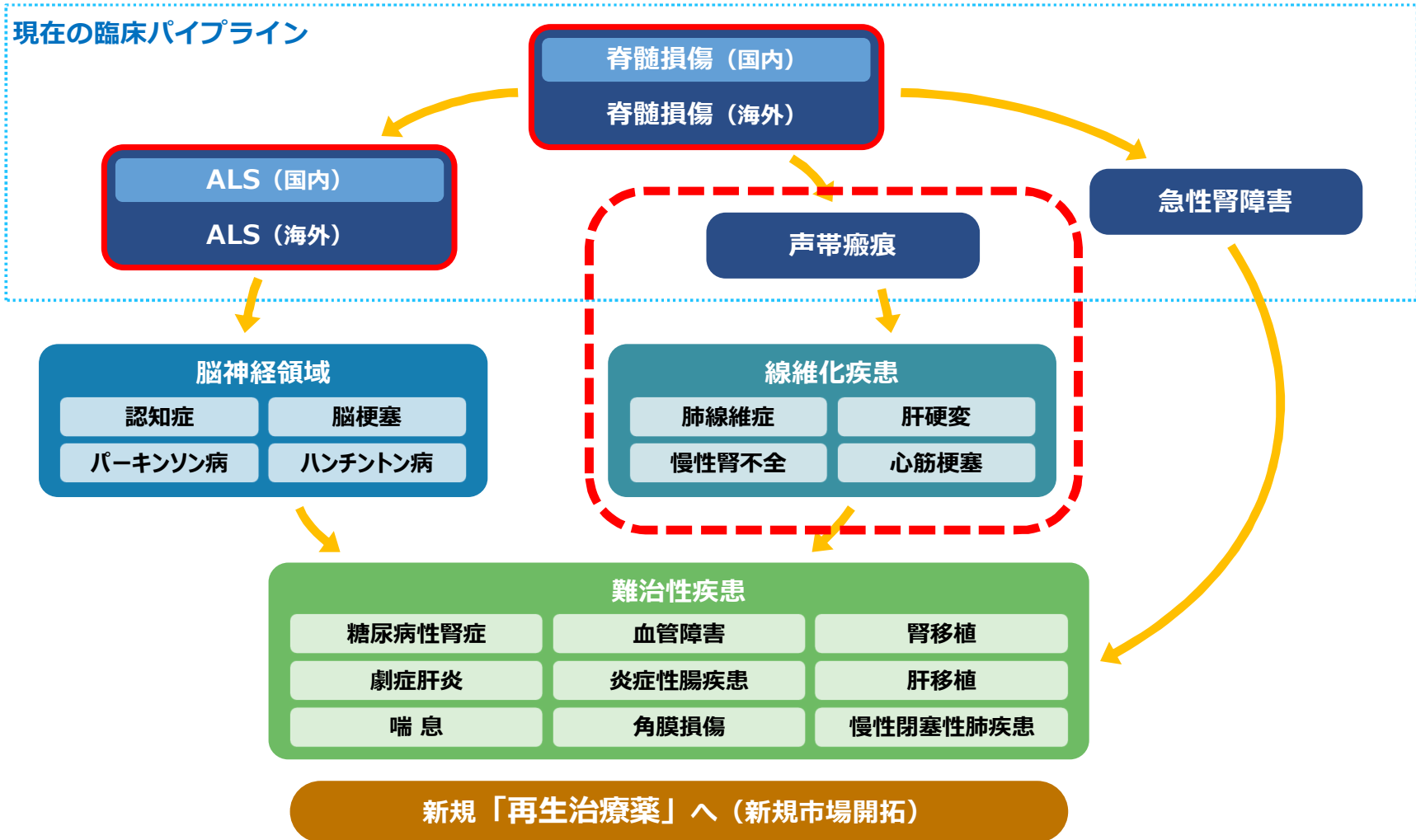
	対象疾患	患者数*1		競合品	HGFタンパク質製剤 市場規模*3
		日本	全世界*2		
神経系疾患	脊髄損傷 急性期	5,000人	60,000人	ステミラック、 細胞治療など ※HGFと併用可能	国内： ~100億円 海外： ~500億円
	ALS	9,800人	85,000人	リルゾール、 エダラボンなど ※HGFと併用可能	国内： ~200億円 海外： ~1,000億円
線維化疾患	声帯癒痕	12,000人	100,000人	喉頭形成術など (効果は限定的) ※薬剤治療はHGFのみ	国内： ~50億円 海外： ~300億円

*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

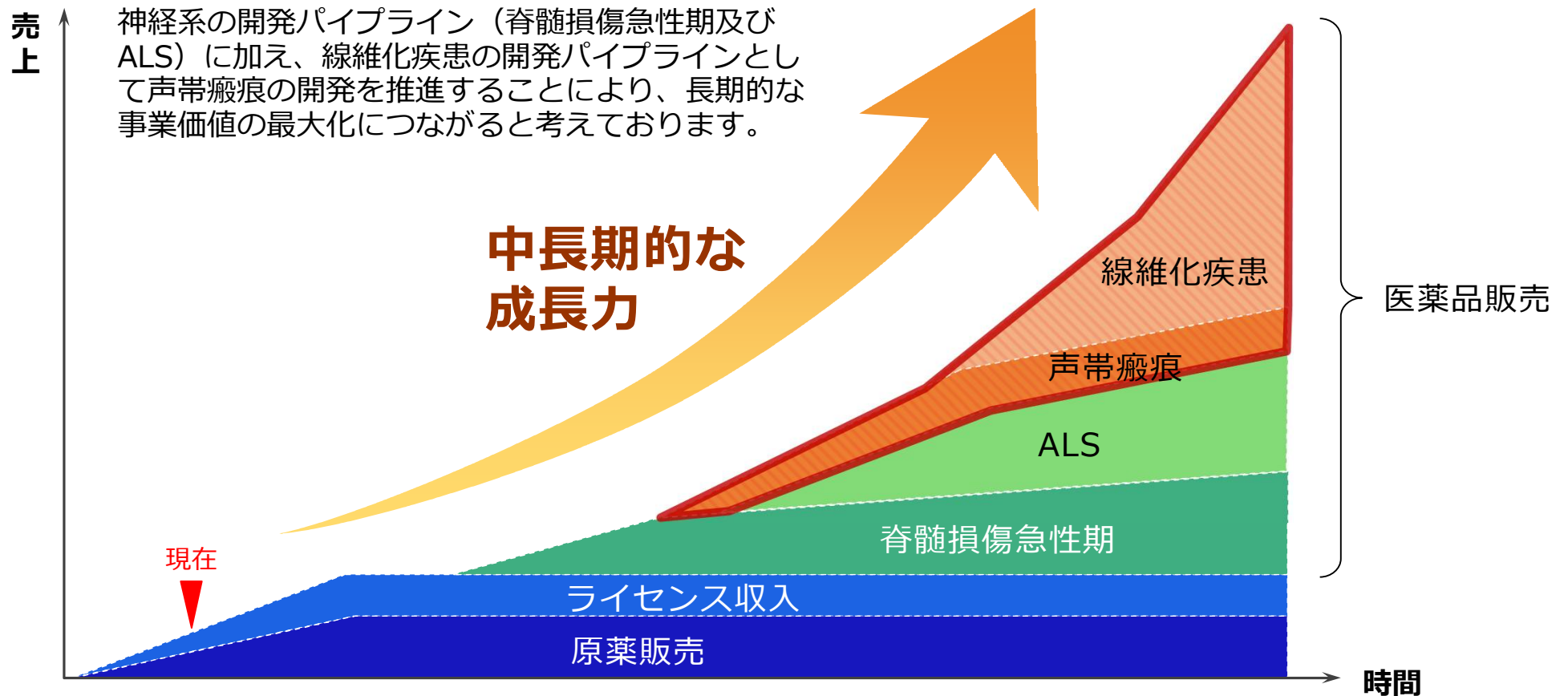
*3 当社予測：想定する患者数、診断率、治療率、薬剤使用率、薬価から算出

HGF再生治療薬の適応拡大の可能性



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



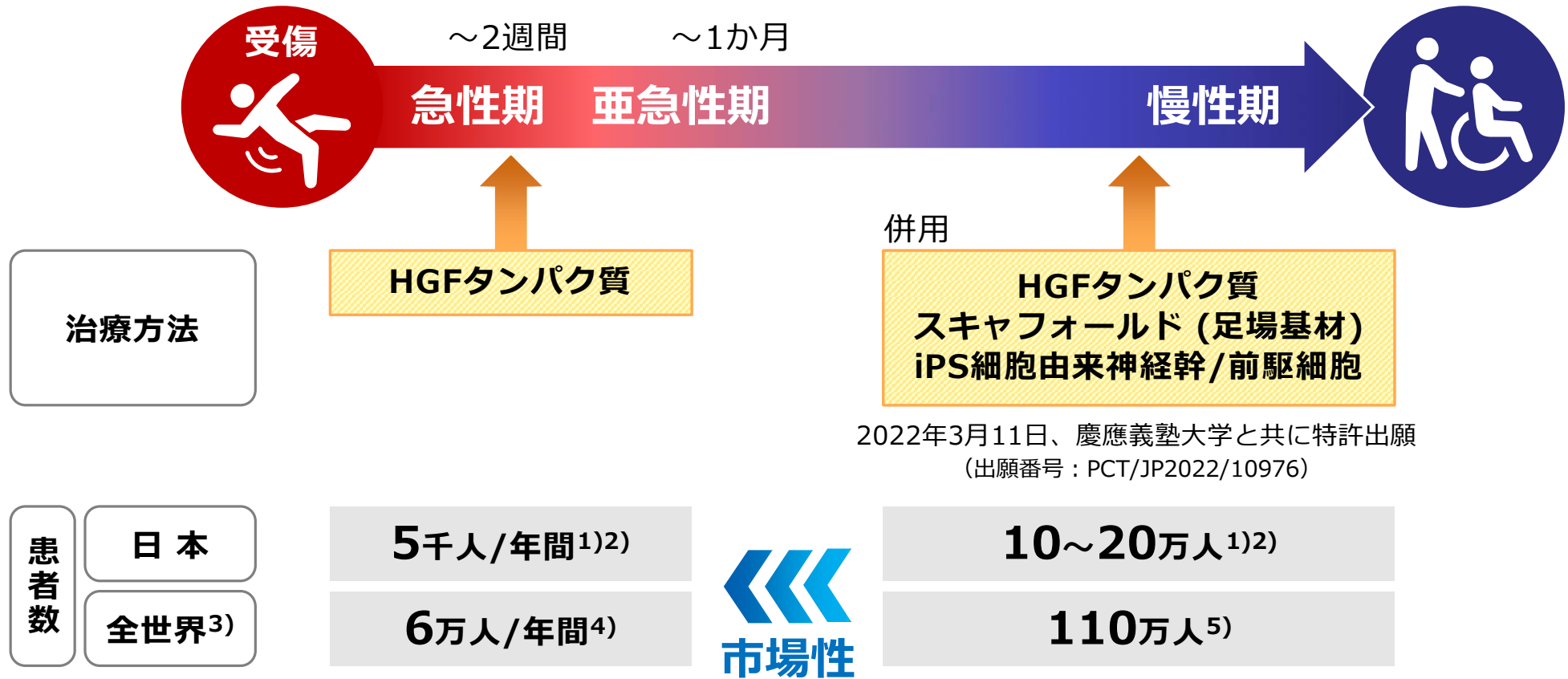
* イメージ図であり、本グラフどおりに進行することを保証するものではありません。

2022年9月期第2四半期決算概況

2022年9月期第2四半期のトピックス（後発事象を含む）

年月	トピックス
2022年3月	慶應義塾大学医学部岡野栄之教授が当社科学アドバイザーに就任
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 事業の契約締結 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」 令和4年度受領予定の委託費と同額の定期預金担保を AMED に提供
2022年4月	脊髄損傷急性期を対象とする組換えヒト HGF タンパク質の開発費用に対する 希少疾病用医薬品試験研究助成金の 2021 年度交付額が8千万円に決定
2022年5月	脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅲ相臨床試験の治験期間を6か月延長

脊髄損傷急性期から慢性期への治療戦略



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

2022年9月期第2四半期 経営成績の概況

損益計算書の概要 前年対比

(単位：百万円)

	2021年9月期 第2四半期	2022年9月期 第2四半期	2022年9月期第2四半期 内容	2022年9月期 通期業績予想
売上	117	27	● クラリス社からの技術アクセスフィー	355*
売上原価	—	—		138
販売管理費	287	338		1,574
研究開発費	191	238	● 脊髄損傷及びALSの治験費用 ● 声帯癒痕の治験準備費用 ● 製造開発に係る各種試験費用	1,325
営業損失	△169	△310		△1,357
営業外費用	22	8	● 新株予約権発行費用	17
経常損失	△191	△318		△1,295
法人税等	0	0		1
四半期純損失	△192	△319		△1,297

* 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月期第2四半期 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 第2四半期末	増減	主な増減理由
流動資産	2,634	2,908	273	● 現預金の増加
現預金	2,137	2,373	236	● 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	0	
資産合計	2,635	2,909	274	
流動負債	127	326	198	● 製造開発に係る未払金の増加
固定負債	2	2	0	
負債合計	129	328	198	
純資産合計	2,506	2,581	75	● MSワラント新株発行による増加 ● 当四半期純損失の発生による減少
負債純資産合計	2,635	2,909	274	
自己資本比率	95.1%	88.7%		

2021年9月期第2四半期 キャッシュ・フローの状況

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 第2四半期	2022年9月期 第2四半期	2022年9月期第2四半期 内容
営業活動による キャッシュ・フロー	△268	△150	<ul style="list-style-type: none"> ● 未払金の増加額184 ● 税引前四半期純損失△318 ● 棚卸資産の増加額△111
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	597	386	<ul style="list-style-type: none"> ● 新株予約権の行使による株式の発行による収入394
現金及び現金同等物の増減額	328	△18	
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四半期末残高	2,430	2,119	

新株予約権発行による資金調達 進捗状況

第10回新株予約権	
資金調達の目的	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の加速
資金使途	①声帯癒痕を対象とした臨床開発費用 ②声帯癒痕用治験薬の製造と市販製剤の開発費用
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%)
行使期間	2021年11月2日 (火)～2023年11月1日 (水)
発行方法	バークレイズ・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
コミット条項	一定の場合を除き、175取引日以内に7,000個を行使
行使状況	2021年11月2日～2022年4月30日まで <ul style="list-style-type: none"> ● 行使された新株予約権の数：6,996個 (発行総数の69.9%) ● 行使による調達額：430百万円

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

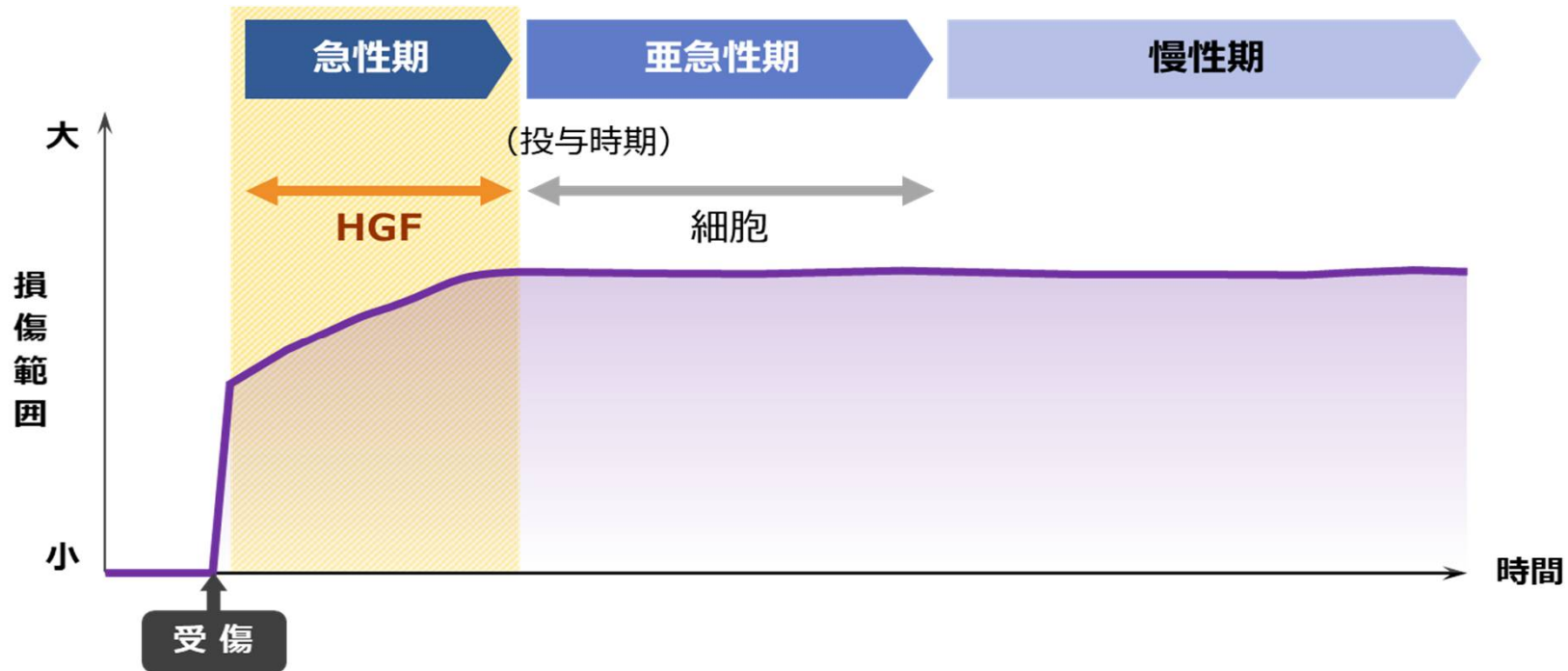


ご清聴ありがとうございました。

質疑応答に移らせていただきます。

Appendix

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




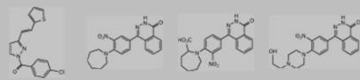
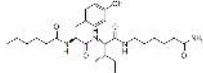

特許リスト（用途、製剤）

2022年3月末時点



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

HGF関連創薬の競合他社

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：28億円	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：559億円	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、イスラエル/トルコ申請準備中) 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：803億円	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、間欠性跛行 (ともに米国第Ⅱ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：52億円	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) ※主要評価項目は未達(2021.12.9) – 静脈内投与
Athira Pharma (米国) NASDAQ上場 時価総額：385億円	ATH-1017 (HGFの増強作用)	低分子化合物 ※参考：  分子量：約500	アルツハイマー病 (米国第Ⅱ/Ⅲ相) パーキンソン病 (米国第Ⅱ相) – 皮下投与 (経口剤の第Ⅰ相試験準備中)
AgomAb (ベルギー) 未上場 シリーズB：95億円調達	AGMB-101 (HGFの類似作用)	タンパク質 (抗体断片)  ラマ抗体 分子量：→ 2.5nm Nanobody 4nm	対象疾患非開示 (治験準備中) – 投与方法非開示

開発中止

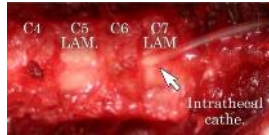
※ 時価総額は2022年5月13日時点

HGF関連創薬シーズの比較

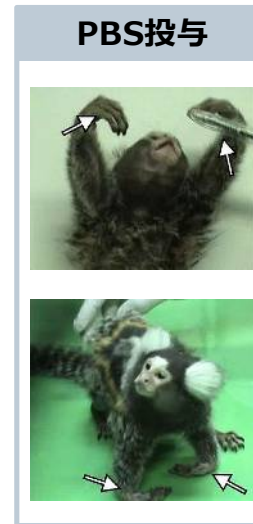
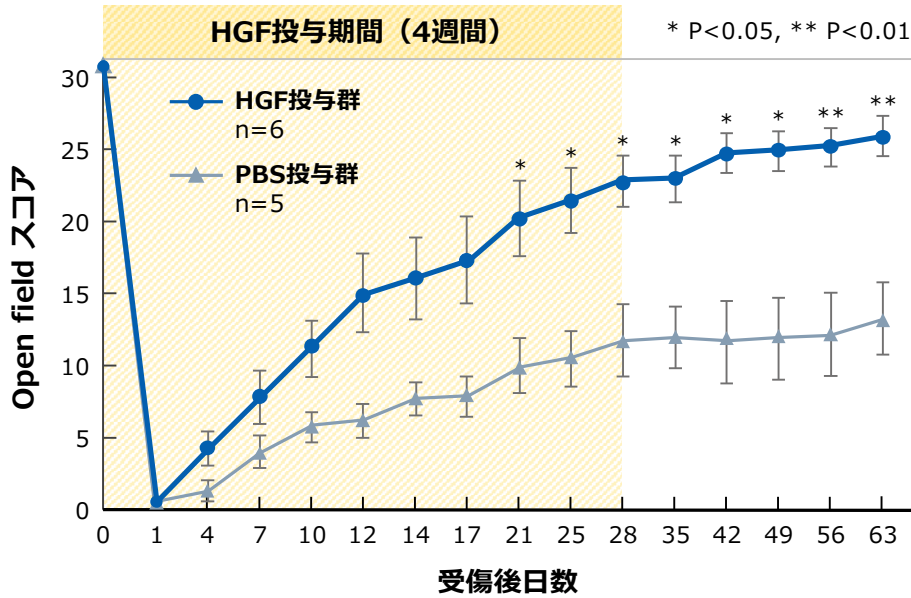
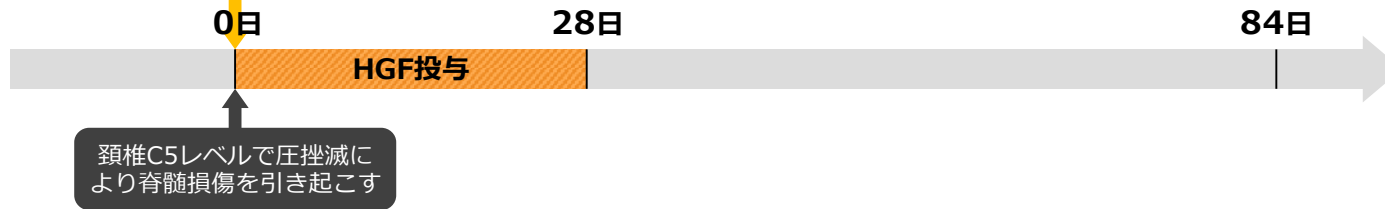
	HGFタンパク質	HGF遺伝子	HGFアゴニスト
モダリティ	組換えタンパク質	遺伝子 (プラスミドDNA)	化合物、ペプチド、抗体断片など
分子量	大きい (分子量：約8.5万) ※抗体の分子量は約16万	非常に大きい (分子量：数百万)	低分子～中分子 (分子量：数百～数万)
作用機序	単独で作用可、直接的	HGF遺伝子を投与し、HGFタンパク質を体内で作らせる	HGFの類似作用、増強作用など
製造コスト	比較的高価	比較的安価	比較的安価
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ● HGFのマルチな活性を全て発揮する ● 投与直後から作用する ● 投与量の調整が可能 ● 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

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



上肢、手掌
の機能回復

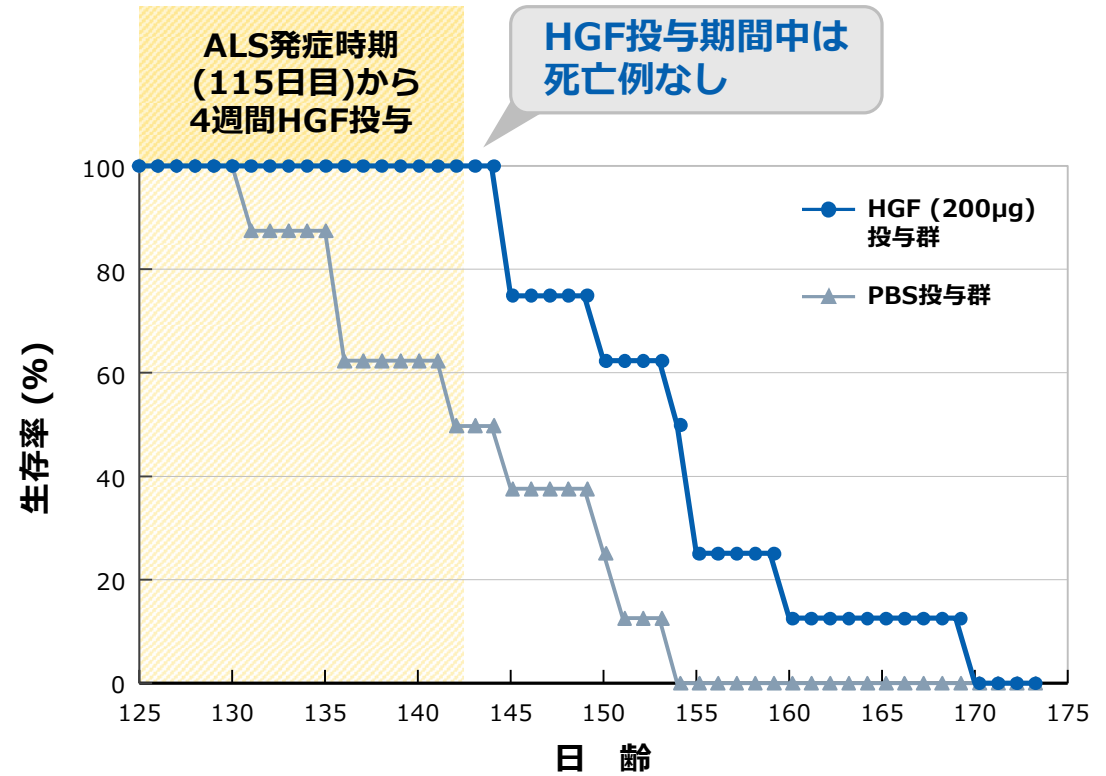
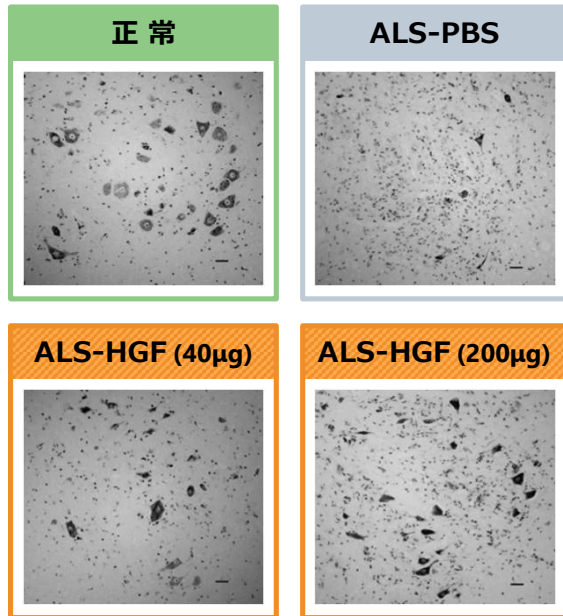
Kitamura et al, PLoS ONE, 6: e27706 (2011).

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



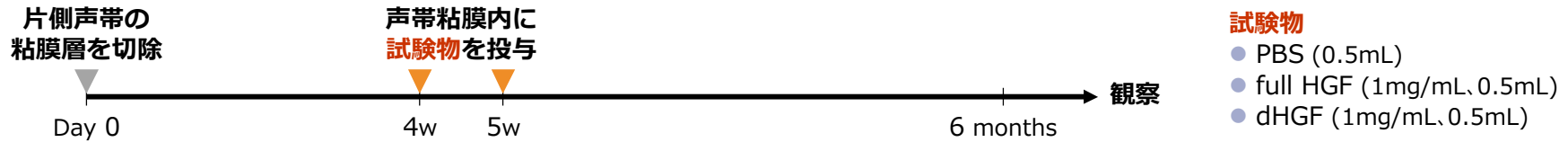
運動神経の残存の様子



HGF投与群で生存期間が約60%延長

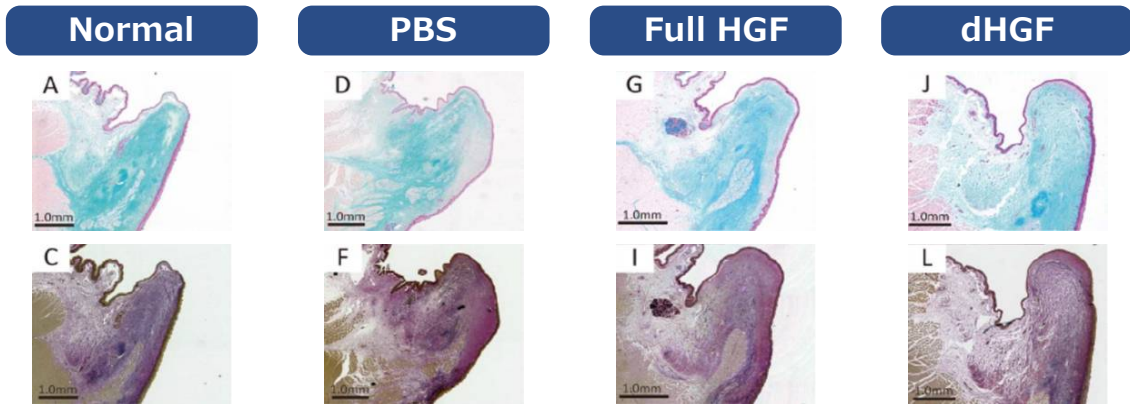
Ishigaki et al, J Neuropathol Exp Neurol 66: 1037-1044, 2007.

イヌ声帯癒痕モデルにおけるHGFの効果

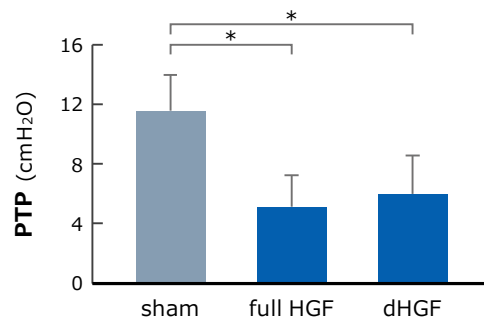


ヒアルロン酸
(アルシアンブルー染色)

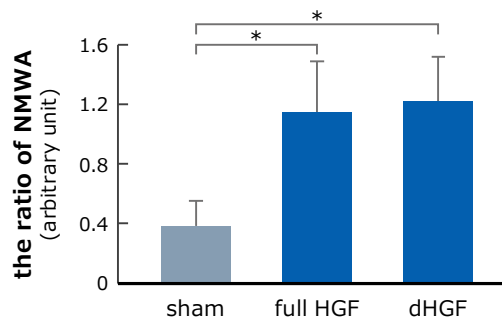
コラーゲン
(エラスチカ・ワンギーソン染色)



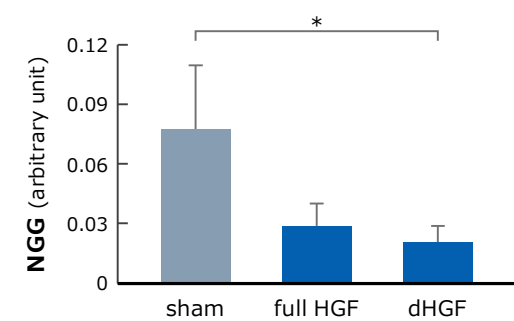
A. 発声閾値声門下圧



B. 声帯振動振幅



C. 声門間隙



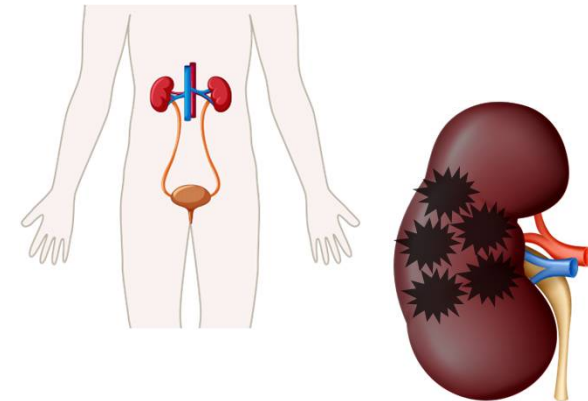
Mizuta M et al, Laryngoscope 2014; 124:E81-E86

開発パイプライン

－急性腎障害－

疾患の特徴

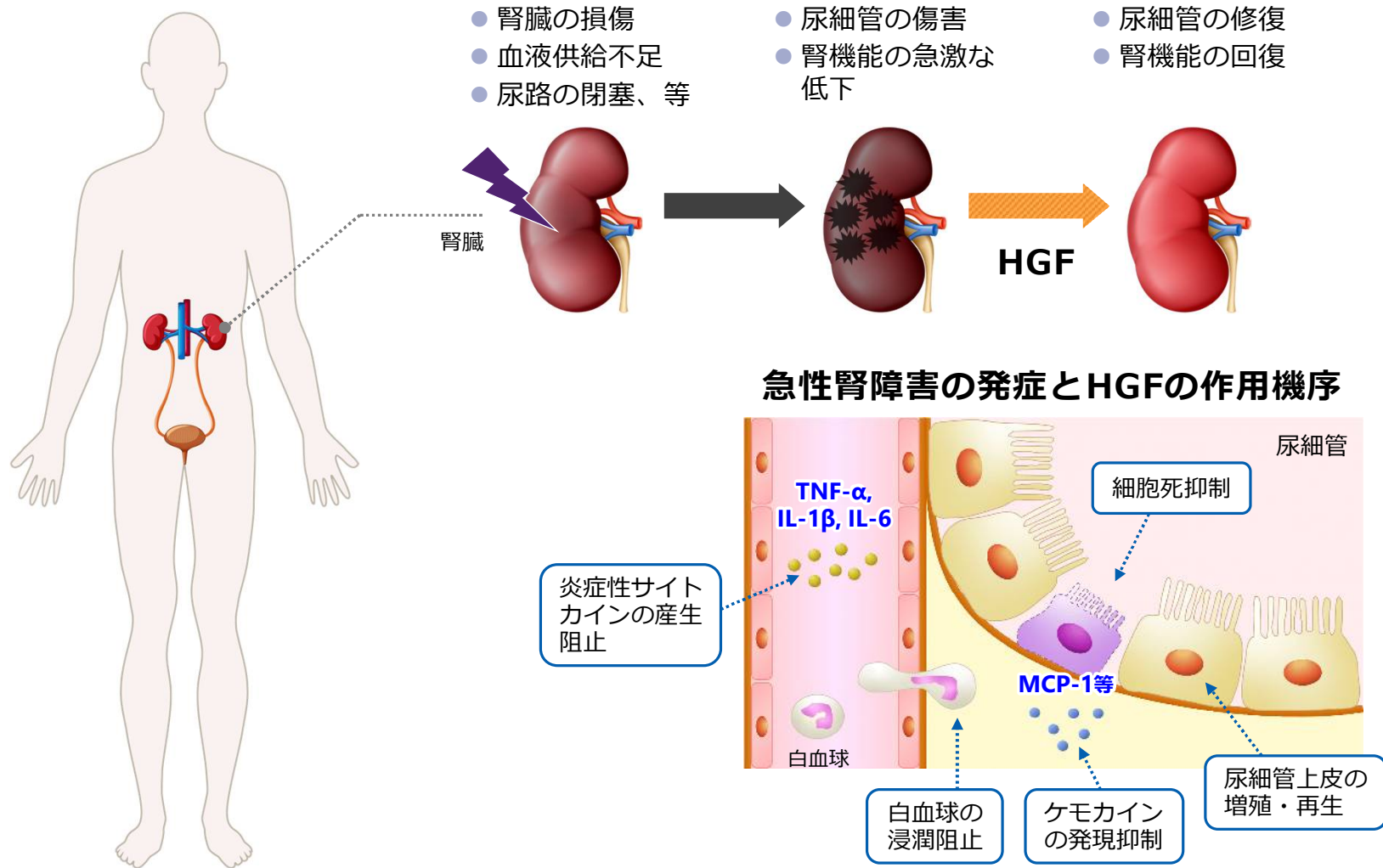
- 原因： 腎虚血、腎炎、造影剤、手術、薬物など
- 患者数*： 7.6万人 (日本)、76万人 (全世界)
- 発症頻度**： 入院患者の5～7%、
ICU入室患者の20～25%
- 死亡率**： 約50% (ICU患者では70%)
- 根本的な治療法はない
- 対症療法： 食事療法 (低タンパク食、減塩、カリウム制限食)、
利尿薬、カリウムイオン交換樹脂、透析 など



* 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

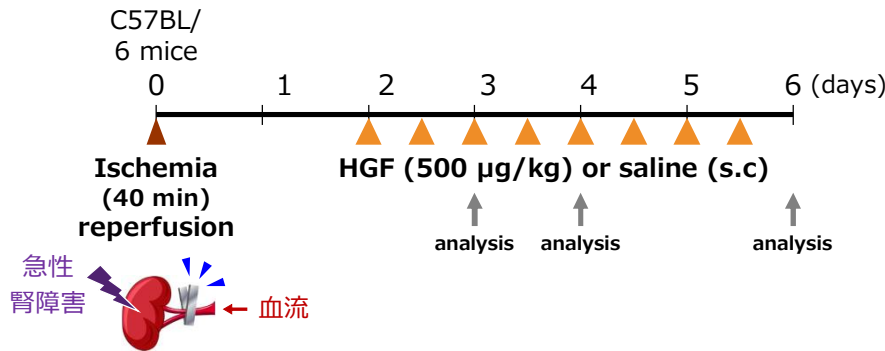
** 出典：Medscape Reference HP (2018)、Liano et al. Kidney Int. (1998)

HGFによる急性腎障害治療の根拠

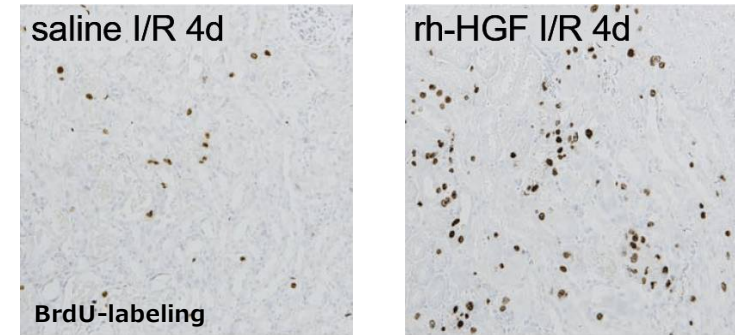


腎虚血によるマウス急性腎障害モデルにおけるHGFの効果

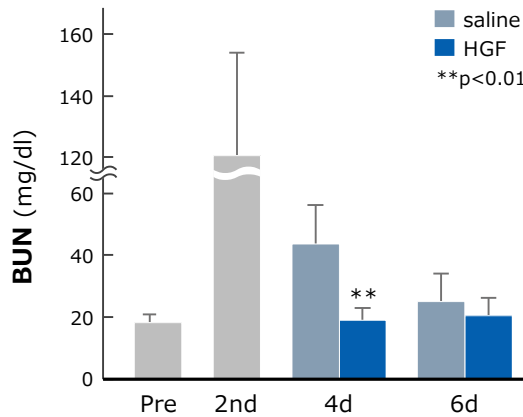
Experimental model



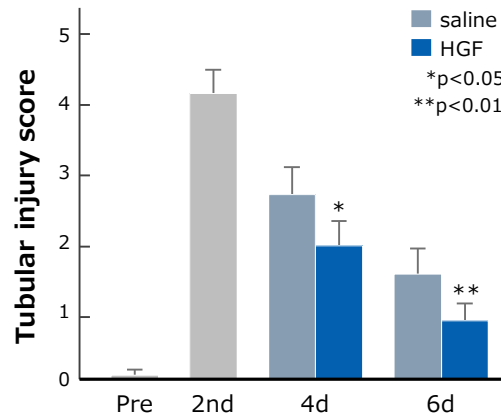
Distribution of proliferating cells



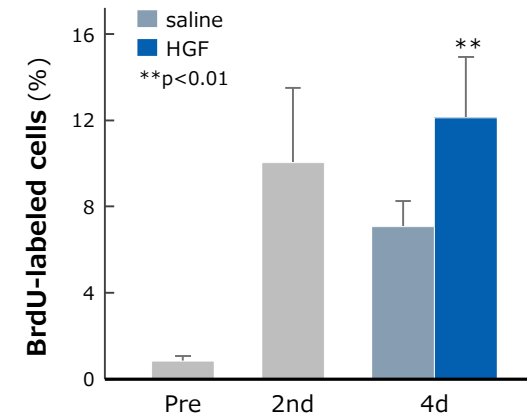
BUN



Tubular injury



Proliferation



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

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