



---

事業計画及び  
成長可能性に関する事項の開示

---

株式会社ティムス

2022年11月

- 本資料は、企業情報等の提供のみを目的として当社が作成したものであり、米国、日本国またはそれ以外の一切の法域における有価証券の売付けの申し込みまたは買付けの申し込みの勧誘を構成する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。
- 本資料には、当社に関する予想、見通し、目標、計画等の将来に関する記述がなされています。将来予想に関する記述には、これに限りませんが「信じる」、「予期する」、「計画」、「戦略」、「期待する」、「予想する」、「予測する」、「見込み」または「可能性」や将来の事業活動、業績、出来事や状況を説明するその他類似した表現を含みます。将来予想に関する記述は、現在入手可能な情報をもとにした当社の経営陣の判断に基づいています。そのため、これらの将来に関する記述は、様々なリスクや不確定要素に左右され、実際の業績は将来に関する記述に明示または黙示された予想とは大幅に異なる場合があります。したがって、将来予想に関する記述に全面的に依拠することのないようご注意ください。
- 本資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能なあらゆる情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としていますが、その真実性、正確性あるいは完全性について、当社は何ら表明及び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。
- 本資料の更新は、今後、本決算の発表時期を目途に開示を行う予定です。

## 1 巨大な市場機会を有するTMS-007の適応症において Gold-Standard Endpointを達成

- Ph2aにおいて急性期脳梗塞（AIS）の**Gold-Standard Endpoint（mRSスコア0-1転帰率）を達成**
- 適応症である急性期脳梗塞（AIS）は**25年以上<sup>1</sup>、治療薬の新規承認がない疾患領域**
- 適応対象となる可能性のある患者数は、**2021年薬剤推定売上高約21億ドル<sup>2</sup>のt-PAの5倍程度となる可能性があり、薬価は、t-PAよりも優れた有効性と安全性から、t-PAを上回る可能性有り<sup>3</sup>**

## 2 差別化された革新的なパイプラインを保有

- **世界的にアンメット・メディカル・ニーズの高い神経血管・炎症性疾患がターゲット**
- TMS-007：次世代の血栓溶解薬となる可能性
- TMS-008：急性期へのアプローチが期待される新たな抗炎症剤候補

## 3 TMS-007のPh2a試験の成功とBiogenへの資産譲渡

- TMS-007のAISの臨床試験で**SMTP化合物ファミリー**が有効であることが確認された
- **BiogenはTMS-007**をSMTP関連の全てのIP及び資産とともに取得、当社は最大3億3,500万ドルのマイルストーン一時金と薬剤売上高の1桁%台後半から10%台前半のロイヤリティを受領する可能性

1. 米国でt-PAが最初に承認されて以来

2. Informaによる2021年のデータ。Activase®とActilyse®の2021年推計売上高の合計値として算出。実際の市場規模は、統計資料や出版物の正確さには限界があるため、推定値と異なる場合があります

3. P30の当社試算に基づく。当社はBiogenがTMS-007を販売した際にロイヤリティを受け取る権利を保有

## Ph2aでGold-Standard Endpointを達成

AIS臨床試験のGold Standard評価項目、90日後mRS0-1の比率で、プラセボ群に対して統計的に優位な差を達成

## アンメット・メディカル・ニーズへの対応

- AIS治療薬としてFDA<sup>1</sup>が唯一承認しているt-PAは、主に安全性の懸念から生じる制限により、10%未満<sup>2</sup>のAIS患者のみに使用
- TMS-007はPh2aで良好な安全性を示した

## 巨大なTAMの存在

- t-PAの推定売上高は、10%未満の使用率でも約21億ドル<sup>3</sup> (2021年)
- TMS-007の対象となる可能性のある患者数はt-PAの5倍以上と推定<sup>4</sup>
- 薬価もt-PAを上回る可能性

1. FDA: Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬品局)

2. Audebert et al. Nat. Rev. Neurol. 10.675-676, 2014 'Time is brain' after stroke, regardless of age and severity

3. Informaによる2021年のデータ。Activase®とActilyse®の2021年推計売上高の合計値として算出。実際の市場規模は、統計資料や出版物の正確さには限界があるため、推定値と異なる場合があります

4. p.30の当社試算に基づく。当社はBiogenがTMS-007を販売した際にロイヤリティを受け取る権利を保有

1. 企業概要	5
2. SMTP化合物	13
3. TMS-007 次世代の急性期脳梗塞治療薬候補	18
4. TMS-008/009 新たな抗炎症剤候補	35
5. Appendix	41



## 企業概要

会社名	株式会社ティムス
設立	2005年2月17日 (東京農工大学発ベンチャー)
決算期	2月
代表者	代表取締役社長 若林 拓朗
所在地	東京都府中市府中町一丁目9番地
事業内容	医薬品の研究開発
役員数	取締役6名、監査役4名
従業員数	14名 (2022年11月1日現在) ※臨時雇用者を除く

年月	沿革
1996年10月	SMTF化合物に関する最初の論文がThe Journal of Antibioticsに掲載
2000年3月	TMS-007に関する最初の論文がThe Journal of Antibioticsに掲載
2005年2月	東京農工大学発酵学研究室(蓮見恵司教授)の医薬シーズを実用化することを目的として、東京都渋谷区に当社を設立
2005年6月	本店所在地を東京都港区に移転
2007年8月	TMS-007の原薬製造を開始
2008年8月	本店所在地を東京都府中市幸町三丁目に移転
2011年6月	本店所在地を東京都稲城市に移転
2011年10月	独立行政法人科学技術振興機構(JST)「研究成果最適展開支援事業 フィージビリティスタディ 可能性発掘タイプ(シーズ顕在化)」に採択
2014年8月	TMS-007の日本における第Ⅰ相臨床試験開始
2015年9月	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)「中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業」に採択
2015年10月	TMS-007の日本における第Ⅰ相臨床試験終了
2017年5月	本店所在地を東京都府中市宮町一丁目に移転
2017年11月	TMS-007の日本における前期第Ⅱ相臨床試験開始
2018年6月	TMS-007を米国バイオジェン社に導出するオプション契約を締結
2019年8月	TMS-008の原薬製造を開始
2020年11月	TMS-007前期第Ⅱ相臨床試験の組入完了(90症例)
2021年2月	TMS-008のGLP非臨床試験を開始
2021年5月	米国バイオジェン社がTMS-007に関するオプション権を行使、TMS-007を同社に導出
2021年8月	TMS-007の日本における前期第Ⅱ相臨床試験終了
2022年2月	本店所在地を東京都府中市府中町一丁目に移転

バイオ医薬品の創薬・研究開発・商業化に関する幅広い専門知識を有する経験豊富なチーム



**若林 拓朗**  
MBA  
代表取締役社長

- 2018年より当社代表取締役社長
- 2011年より2018年まで当社共同代表取締役
- Biogenへの導出契約を主導し成功に導く
- 東京大学卒業、INSEADにてMBA取得



**蓮見 恵司**  
Ph.D.  
創業者/取締役会長

- 創業者、2005年より当社チーフサイエンティスト
- 2011年より2018年まで当社の共同代表取締役、TMS-007の開発を指揮
- SMTP化合物ファミリーを発見（TMS-007、TMS-008を含む）
- 2003年より東京農工大学教授



**稲村 典昭**  
Ph.D.  
取締役 R&D担当

- 2020年より当社取締役
- ボナックの常務執行役員 R&D・事業開発を担当
- アステラス製薬 研究所長 抗真菌薬「ミカファンギン」の開発に従事
- 生化学工業 研究所長
- サノフィ PM
- 京都大学 修士課程及び Ph.D.を修了



**伊藤 剛**  
取締役 管理担当

- 2018年より当社取締役
- サイエントピア 管理部長
- それ以前は仙台の会計事務所にて税務・会計分野で様々なビジネスを支援
- 東北大学卒業

上記以外に社外取締役として2名が在籍

## 高梨 健

2004年 米国公認会計士登録  
株式会社新日本科学 代表取締役副社長  
当社の他、Wave Life Sciences、Satsuma Pharmaceuticals等の取締役及び監査役を務める

## 並川 玲子

1979年 医師免許取得  
2022年3月までPromethera Biosciences, Board Member  
独立コンサルタントとして非臨床・臨床開発戦略、事業開発を支援

<p><b>小林 伸明</b></p>	<p>常勤監査役（社外）</p>	<p>元 (株)三和銀行（現(株)三菱UFJ銀行）、(株)イオン銀行、イオンフィナンシャルサービス(株)、イオンペット(株)等</p>
<p><b>本田 一男</b> 薬学博士</p>	<p>常勤監査役</p>	<p>元 三菱化成工業(株)（現三菱ケミカル(株)）、山之内製薬(株)（現アステラス製薬(株)）、昭和大学薬学部教授等</p>
<p><b>中村 健一</b> 公認会計士・税理士</p>	<p>非常勤監査役（社外）</p>	<p>中村健一公認会計士事務所代表</p>
<p><b>長谷川 紘之</b> 弁護士</p>	<p>非常勤監査役（社外）</p>	<p>片岡総合法律事務所パートナー</p>

- TMS-007 Ph2a完了: Biogenが開発・販売予定のリード医薬品候補
- TMS-008 IND申請準備段階: Biogenからの無償使用許諾のもとで当社が開発中

開発コード	適応症	MoA	Pre-Clinical	IND	Ph1	Ph2	Ph3	開発&商業化	次のマイルストーン
TMS-007	急性期脳梗塞	sEH阻害 プラスミノゲン		日本でのPh2aが完了 <sup>1</sup>				Biogen	Biogenが実施する予定のPh2bの臨床試験 <sup>2</sup>
TMS-008 <sup>3</sup>	急性腎障害	sEH阻害						ティムス	2024年2月期にIND申請、Ph1開始予定
	がん悪液質	sEH阻害						ティムス	
TMS-009 <sup>3</sup>	TBD	sEH阻害						ティムス	
共同プログラム		sEH阻害						ティムス	経口投与可能なリード化合物の特定

     次ステップの予定

上記の情報には、現在入手可能な情報に基づく当社の判断による、将来に関する記述が含まれています。そのため、上記の情報は様々なリスクや不確実性に左右され、実際の開発状況はこれらの見通しとは大きく異なる可能性があることをご承知おきください。

1. BiogenのInvestor Day資料（2021年9月21日）、Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update  
 2. Biogen, Third Quarter 2022 Financial Results and Business Update (2022年10月25日)  
 3. Biogenからの無償使用許諾に基づき開発中のTMS-008及びTMS-009は、当社の開発権利が特定の適応症に限定されており、TMS-009はTMS-008のバックアップ化合物となる可能性があります

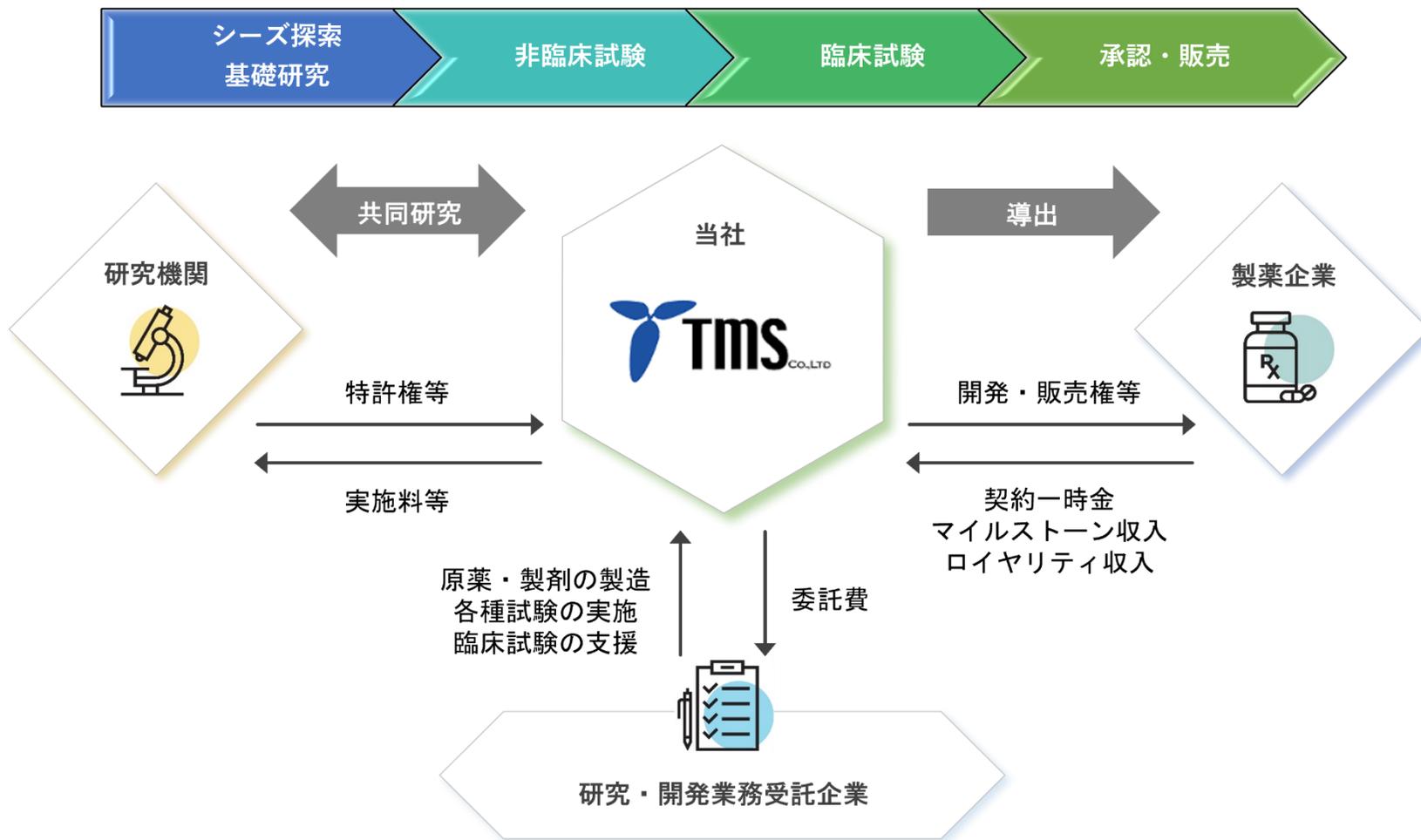
## 1 SMTP化合物群により成長基盤を確立

- TMS-007は、Ph2aにおいて急性期脳梗塞（AIS）の**Gold-Standard Endpoint（mRSスコア0-1）**を達成し、**Biogenに導出**
- 急性期脳梗塞（AIS）を適応症とするTMS-007は、**FDAによる唯一の承認薬t-PAの売上高（2021年 推定約21億ドル<sup>1</sup>）を大幅に上回るブロックバスターとなる可能性がある<sup>2</sup>**
- TMS-008は、新たな作用機序による抗炎症薬として、急性期を中心とした炎症性疾患の新たな治療薬としての可能性が期待される

## 2 日本のアカデミア創薬シーズとグローバル製薬産業の架け橋

- 研究段階のアカデミアの創薬シーズを、単独で前期第Ⅱ相臨床試験完了及びヒトPOC取得まで完了
- グローバルに展開する国外の製薬会社との提携を実現
- 日本のバイオベンチャーでは稀な存在であり、SMTP以外の新たな創薬シーズを見出し、同様のストーリーを実現していくことで更なる成長を目指す

大学等の研究機関による研究シーズを開発し、大手製薬企業等に  
導出するモデルが基本形



(千円)

貸借対照表					
	2021/2期	2022/2期		2021/2期	2022/2期
流動資産	1,212,616	2,722,891	流動負債	86,380	285,284
固定資産	657	16,890	固定負債	—	1,495
—	—	—	純資産	1,126,892	2,453,001
資産合計	1,213,273	2,739,781	負債/純資産合計	1,213,273	2,739,781

損益計算書			
		2021/2期	2022/2期
営業収益		—	1,946,520
営業費用		721,156	810,884
研究開発費		603,235	304,275
その他の販売費及び一般管理費		117,921	506,609
営業利益又は営業損失 (△)		△721,156	1,135,635
経常利益又は経常損失 (△)		△720,362	1,079,304
特別損失 (△)		△1,620	—
当期純利益又は当期純損失 (△)		△722,932	1,076,859

キャッシュ・フロー計算書			
		2021/2期	2022/2期
営業活動によるキャッシュ・フロー		△737,808	1,261,786
投資活動によるキャッシュ・フロー		△499	△16,958
財務活動によるキャッシュ・フロー		1,101,162	246,482

※ 経営上の目標の達成状況を判断するための客観的な指標等について

現在研究開発段階にある当社は、経営上の目標の達成状況を判断するための客観的な指標等の設定はしていません。しかしながら、パイプラインの充実に図っていくことを最も重要な経営目標と考えており、研究開発から上市までのプロセス管理を行っていくことが、当面最も重要な経営管理と考えております。



# SMTP化合物

## SMTF



Stachybotrys  
Microspora  
Triprenyl  
Phenol

カビの一種であるスタキボトリス・  
ミクロスポラにより産出される  
低分子化合物



**蓮見 恵司** 取締役会長 創業者

高脂血症治療薬**スタチン<sup>1</sup>**の発見者である  
遠藤章博士（東京農工大学 特別栄誉教  
授：2008年ラスカー賞受賞）と17年間に  
わたり研究活動を共にし、1997年から研  
究室を引き継ぐ

プラスミノーゲンの修飾薬として  
SMTF化合物を同定

**TMS-007**  
日本でPh1を開始

**TMS-007**  
急性期脳梗塞患者を  
対象としたPh2aを開始

**TMS-007**  
Ph2aを完了

**TMS-007**  
IND申請準備試験を開始

**TMS-007**  
Ph1を完了

**TMS-008**  
IND申請準備試験を開始

1990s

2005

2011

2014

2015

2017

2018

2020

2021

株式会社ティムス設立  
(2005年2月17日)

東京農工大学からスピノフ

Biogen<sup>2</sup>とオプション契約を締結

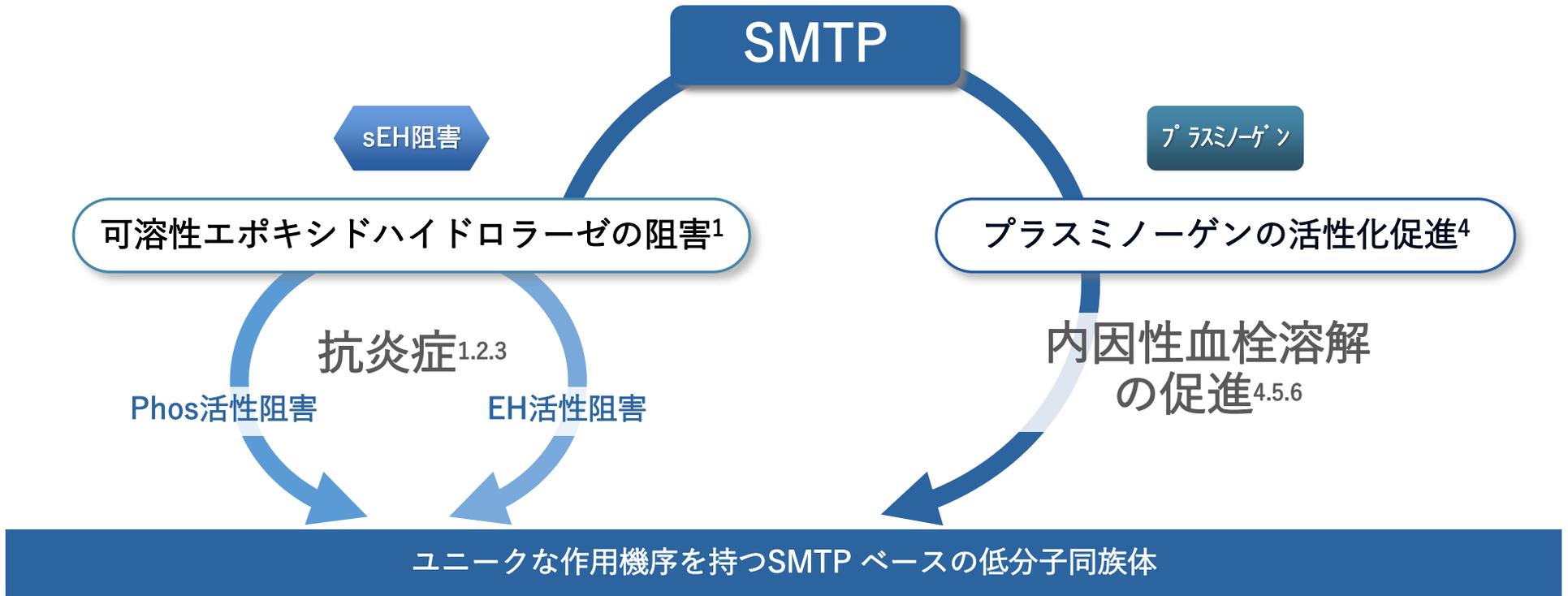
権利対象：TMS-007及びSMTF化合物群の  
全てのIPと資産の権利

Biogen<sup>2</sup>、オプション権を行使

TMS-007及びSMTFに係るIPと資産を全て  
取得

1. HMG-CoA還元酵素阻害薬。歴史上最も売れた医薬品の一つ  
2. Biogen MA Inc.

2つの作用機序「抗炎症作用」と「血栓溶解作用」を併せ持つ



## TMS-008

- 強力な**抗炎症**作用
- 十分な治療薬が存在しない**急性炎症性疾患**向けに開発中



## TMS-007

- **抗炎症**作用と**血栓溶解**作用
- **急性期脳梗塞治療**のための理想的なプロファイル

1. Matsumoto et al. (2014) J Biol Chem
2. Shibata et al. (2011) N-S Arch Pharmacol
3. Ito et al. (2014) Brain Res
4. Hasumi et al. (2010) FEBS J
5. Hu et al. (2012) Thrombosis J
6. Miyazaki et al. (2011) Stroke

当社は、炎症性疾患及び血栓性疾患に關与する各標的に作用する、斬新なSMTP治療薬の開発におけるパイオニアであり第一人者です

## TMS-007: 血栓溶解と神経保護を促す候補化合物

TMS-007は急速な血栓溶解と神経保護を促進する可能性を有する

TMS-007

プラスミノゲンとフィブリンの結合

血栓溶解

抗炎症作用

神経保護



- AIS (急性期脳梗塞)



## TMS-008: 抗炎症作用を有する候補化合物

TMS-008は炎症性疾患や自己免疫性疾患の抗炎症薬としての可能性を有する

TMS-008

抗炎症作用



- 急性腎障害
- がん悪液質

広範な炎症性疾患や自己免疫性疾患への適応可能性<sup>1</sup>

当社は差別化されたプロファイルを持つ革新的なパイプラインによる価値創造を目指します

	TMS-007	TMS-008
ポジショニング	次世代型の血栓溶解薬候補	新たな抗炎症剤候補
適応症	急性期脳梗塞 (AIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性腎障害 (AKI)</li> <li>がん悪液質</li> </ul>
MoA (Mode of Action)	抗炎症作用、血栓溶解作用	抗炎症作用
有効性	Ph2aで強力な血栓溶解効果を示し、患者の機能的自立性を大幅に改善	非臨床試験で抗炎症作用に関する有望な結果を確認
市場	<ul style="list-style-type: none"> <li>AIS治療薬として唯一FDAが承認しているt-PAは、AIS患者の10%未満<sup>1</sup>のみに使用</li> <li>2021年のt-PAの薬剤推定売上高約21億ドル<sup>2</sup>を代替し、急性期脳梗塞 (AIS) 患者に対する適応拡大により、市場を大幅に拡大できる可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本、米国、欧州5カ国のAKI患者数は1,090万人<sup>3</sup></li> <li>AKIは命に関わる疾患であるにもかかわらず、<b>確立された治療法は存在しない<sup>4</sup></b></li> <li>限られた治療法しか存在しない</li> </ul>
開発状況	Ph2aを完了し、 <b>Gold-Standard Endpoint (mRSスコア 0-1) を達成し、有効性と安全性を確保</b>	IND申請準備段階
開発戦略	Biogenが今後の臨床試験を実施し、開発・製造・商業化に係る費用及び経費についてBiogenが単独で負担する予定	ヒトPOC試験の完了を目指す

1. Intern Med 54: 171-177, Prehospital Delay and Stroke-related Symptoms

2. Informaによる2021年のデータ。Activase®とActilyse®の2021年推計売上高の合計値として算出。実際の市場規模は、統計資料や出版物の正確さには限界があるため、推定値と異なる場合があります

3. For 2020, Delveinsight, "Acute Kidney Injury - Market Insights, Epidemiology, and Market Forecast—2030"

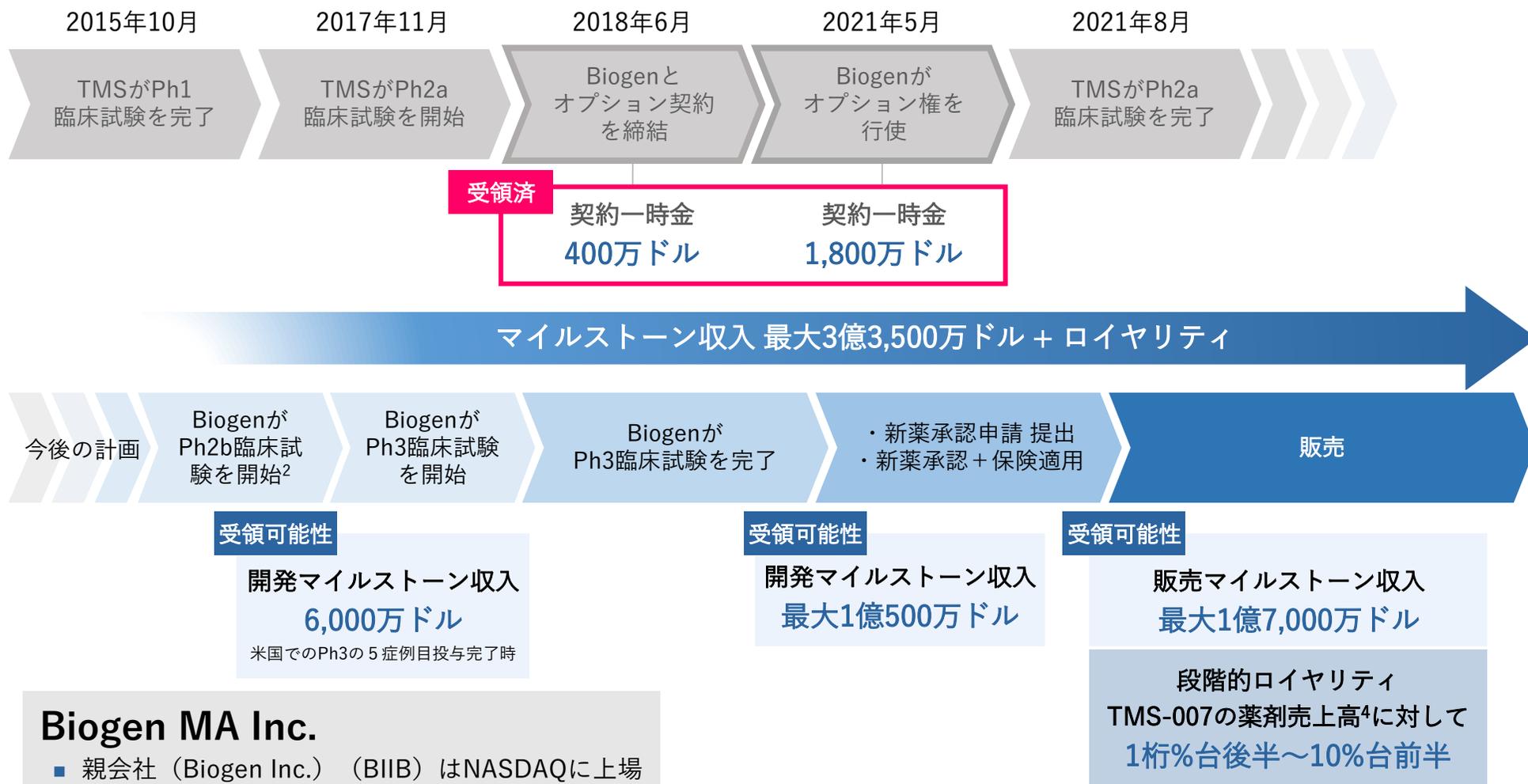
4. Matsuura (2019), "Review on AKI biomarkers"

A woman's profile is shown in silhouette against a light background. Overlaid on her head is a vibrant, multi-colored brain visualization composed of a network of glowing points and lines, resembling a neural network or a digital brain scan. The colors transition from purple and blue on the left to red and orange on the right.

TMS-007

次世代の急性期脳梗塞治療薬候補

Biogenは2021年5月にTMS-007及びSMTP化合物に係るすべてのIPと資産を取得するオプション権を行使<sup>1</sup>

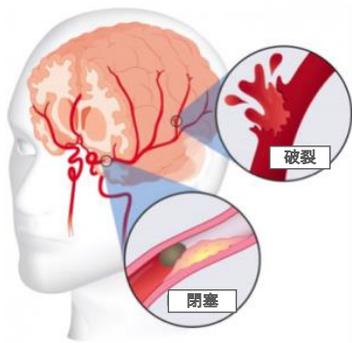


## Biogen MA Inc.

- 親会社 (Biogen Inc.) (BIIB) はNASDAQに上場しており、時価総額は～約300億ドル<sup>3</sup>
- 世界で最初のグローバルバイオテック企業の一つ
- 神経系疾患が主なターゲット

1. Biogenプレスリリース (2021年5月12日)
2. Biogen, Third Quarter 2022 Financial Results and Business Update (2022年10月25日)
3. Biogen Inc (BIIB) の時価総額は2022年9月15日時点
4. TMS-007の全世界における年間売上高に対する割合 (一定の状況下、上限の変更に伴い支払額が減少する可能性があります)

## 急性期脳梗塞（AIS）の概要



- 急性期脳梗塞（AIS：Acute Ischemic Stroke）は、脳への血液供給が滞ることで生じる
- 脳の**永久的な損傷**に繋がる可能性：  
片麻痺、記憶障害、言語障害、読解力・理解力の低下、その他の合併症
- 脳梗塞患者数：約130万人/年（主要7カ国計）であり、増加が予想される

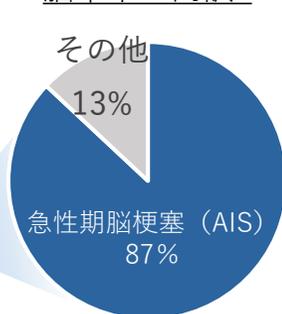


## 重要なアンメット・メディカル・ニーズ

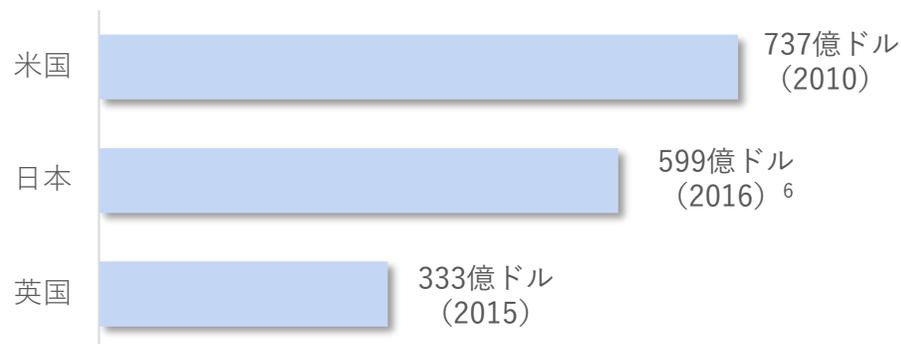
### 米国の死亡要因<sup>3</sup>（2019）

#	病名	割合
1	心臓病	23.1%
:	:	:
4	慢性下気道疾患	5.5%
<b>5</b>	<b>脳卒中</b>	<b>5.3%</b>
6	アルツハイマー病	4.3%

#### 脳卒中の内訳<sup>4</sup>



### 脳卒中による巨大な経済損失<sup>5</sup>



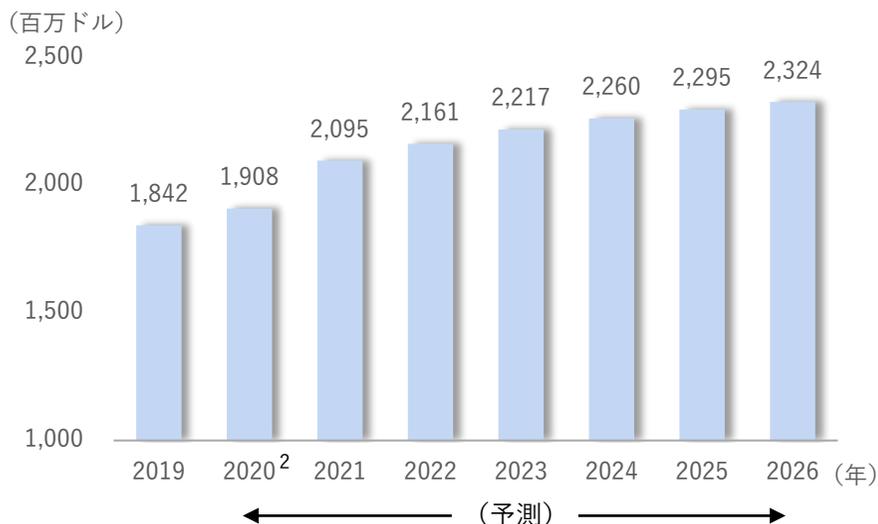
1. Datamonitor Healthcare, "Stroke Epidemiology", Ref Code:DMKC0201444, Published on 07 January 2019  
 2. 欧州5カ国はドイツ、フランス、イタリア、スペイン、英国を指す  
 3. Centers for Disease Control and Prevention, "National Vital Statistics Reports volume 70"

4. Tsao et al. (2022) Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association  
 5. National Stroke Association, Explaining stroke 101, 2011; Current, future and avoidable cost of stroke in the UK, 2017; Yamaga et al. (2016), "Cost of illness in cerebrovascular disease" Calculation based on exchange rates; USD/JPY=110, USD/GBP=1.3  
 6. 2015年11月までの1年間の脳卒中に関する直接費・間接費に基づくCOIの推計値

## FDAが承認した唯一の脳梗塞治療薬 t-PA の概要

### t-PA / 市場規模<sup>1</sup>

#### ■ t-PAの2021年の市場規模は約21億ドルと推定



- t-PA (組織型プラスミノゲン・アクティベータ) : FDAに承認されている**唯一**の急性期脳梗塞の治療薬 (血栓溶解薬)

- 原則的に発症後**4.5時間以内**の投与が必要であり、脳梗塞患者全体の**10%未満**にしか使用されていない<sup>3</sup>

1. Informa; 各年のActivase®とActilyse®の売上高を合計して推定  
 2. 2020年のActilyse®の売上高が不明なため、2019年のActilyse®の売上高を使用して推定  
 3. Audebert et al. Nat. Rev. Neurol. 10.675-676, 2014 "Time is brain" after stroke, regardless of age and severity  
 4. 7日後の発症率  
 5. 90日後の死亡率  
 6. Emberson et al. (2014), "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials"

### t-PAの課題

#### 致死性頭蓋内出血の発症率<sup>4, 6</sup>

出血による死亡リスクが大幅に増大



#### 死亡率<sup>5, 6</sup>

トータル死亡率を改善しない



### 医師のコメント

有害性が証明された今、t-PAによる治療が本当に有益なのか、もう一度問うべき時だ

(Fatovich 2020)<sup>7</sup>

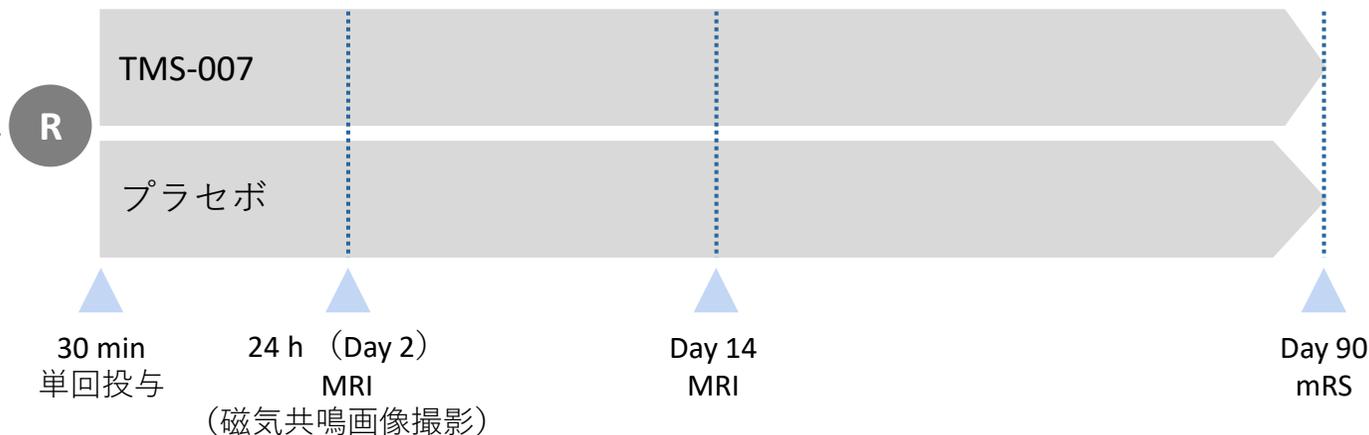
2005年に行われた調査では、救急医の40%が「使用に適した状況であってもt-PAを使うことはないだろう」と回答している (Dewar et al. 2020)<sup>8</sup>

7. Fatovich (2020), "The 'Fragility' of Stroke Thrombolysis"  
 8. Dewar et al. (2020), "tPA for Acute Ischemic Stroke and Its Controversies: A Review"

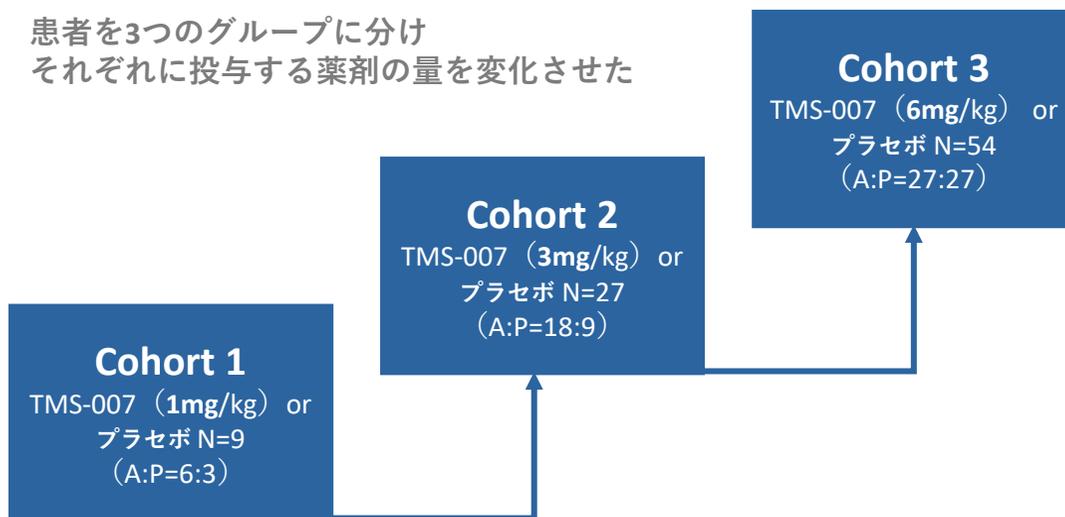
## TMS-007 Ph2a 臨床試験デザイン

### 本試験の主要組入条件

- LKN<sup>1</sup>から12時間以内
- t-PAまたは血栓溶解療法に不適格なAIS患者
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) : 6~23
- 対象年齢 : 18歳以上88歳以下



患者を3つのグループに分け  
それぞれに投与する薬剤の量を変化させた



A (実薬) : P (プラセボ)

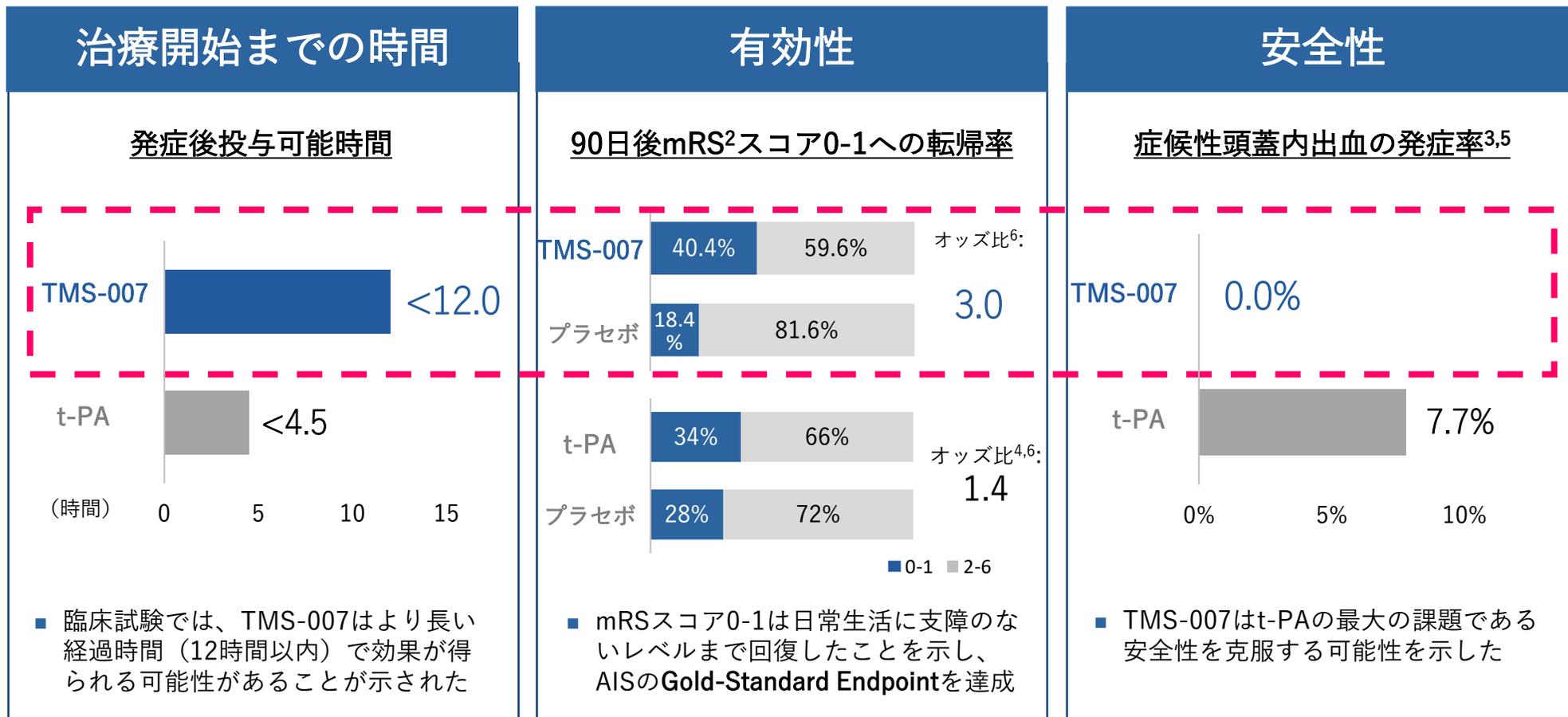
### 主要評価項目:

症状悪化 (24時間後のNIHSS4点以上の悪化) を伴う症候性頭蓋内出血の発生率

### 副次的有効性評価項目抜粋:

- 90日後のmodified Ranking Scale (mRS) スコア
- 24時間後のMRA (磁気共鳴血管画像撮影) による再開通率

TMS-007はt-PAの課題を克服し、AIS治療の第一選択薬となる可能性がある<sup>1</sup>



1. 上記のデータ比較は、TMS-007とt-PAを比べた臨床試験に基づくものではありません。TMS-007はN=52、t-PAはN=3,391・N=2,488

2. mRSはmodified Rankin Scaleの略で、日常生活自立度を指す

3. BiogenのInvestor Day資料（2021年9月21日）、Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update

4. Emberson et al. (2014), "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials", N=3,391

5. Wardlaw et al. (2012), "Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis", N=2,488

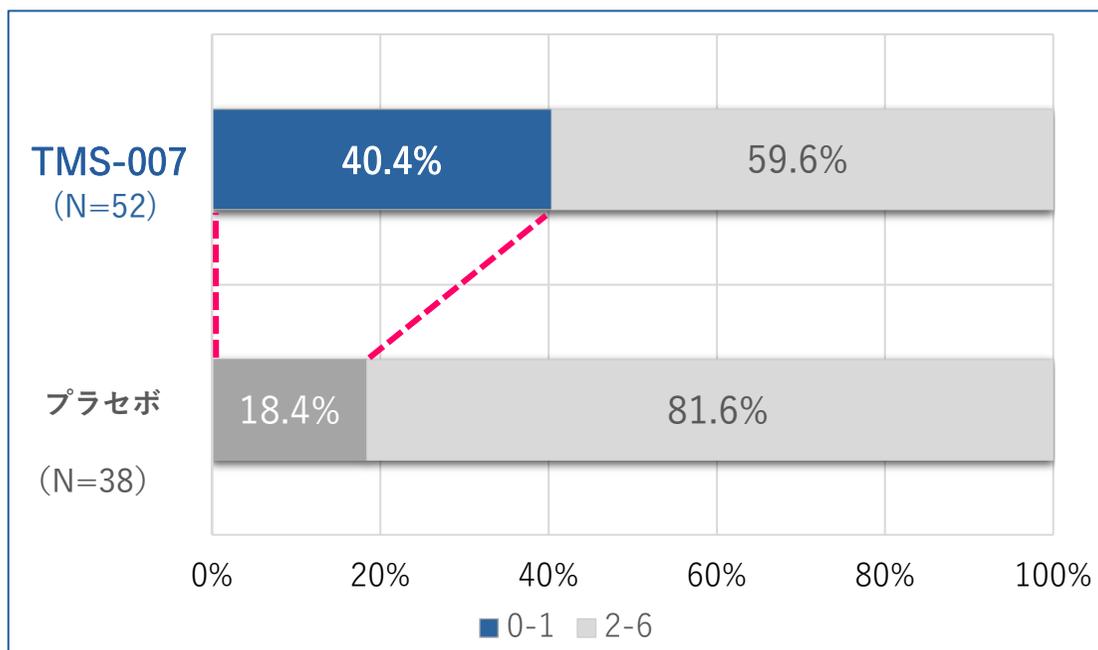
6. 各オッズ比の算出;  
 TMS-007: 単純オッズ比 3.0=(40.4%/59.6%)/(18.4%/81.6%)、  
 調整オッズ比 3.34 (他の予測変数を制御するために統計的に調整されたオッズ比。出典: ISC2022 Poster)  
 t-PA : オッズ比 1.4=(34%/66%)/(28%/72%)

## TMS-007はAIS臨床試験のGold-Standard Endpointである90日後のmRS 0-1転帰率において、統計的に有意な改善を達成

TMS-007を投与して90日後のmRSスコアが0または1であれば、機能的自立を意味する

- TMS投与群の患者数 52 / mRSスコア0-1転帰 患者数 21 転帰率 40.4%
- プラセボ群の患者数 38 / mRSスコア0-1転帰 患者数 7 転帰率 18.4%

### 90日後mRSでの0-1のスコア転帰率<sup>1</sup>



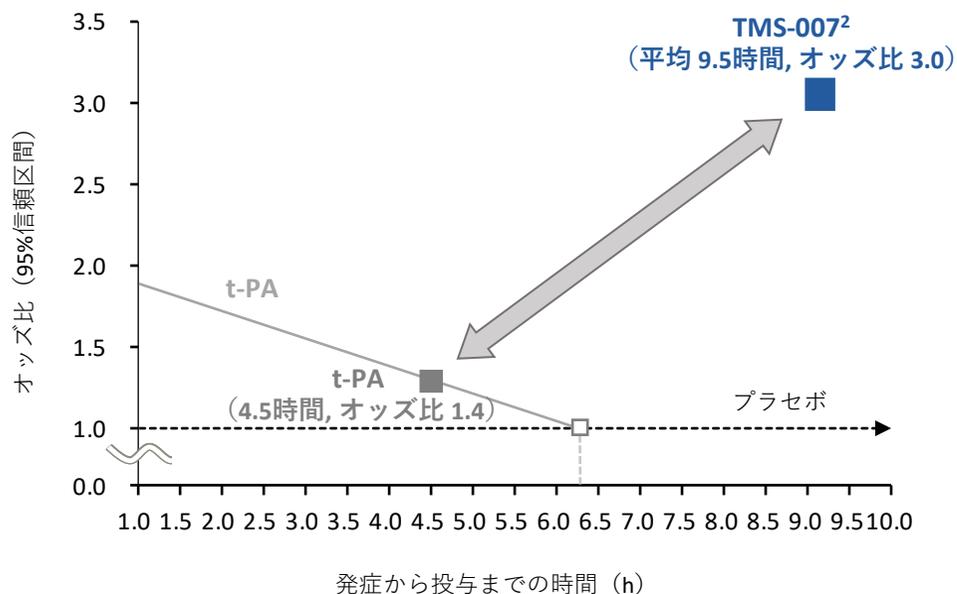
mRS (modified Rankin Scale)		
	<b>0</b>	まったく症候がない
	<b>1</b>	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
	<b>2</b>	<b>軽度の障害：</b> 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、 自分の身の回りのことは介助なしに行える
	<b>3</b>	<b>中等度の障害：</b> 何らかの介助を必要とするが、 歩行は介助なしに行える
	<b>4</b>	<b>中等度から重度の障害：</b> 歩行や身体的要求には 介助が必要である
	<b>5</b>	<b>重度の障害：</b> 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
	<b>6</b>	死亡

1. BiogenのInvestor Day資料 (2021年9月21日), Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update

## 発症後9.5時間で有効性が確認されたことはt-PAよりも有望な結果

### TMS-007 Ph2a vs t-PAのメタ解析<sup>1</sup>

t-PA治療のタイミングが脳卒中の転帰率に与える影響 (mRS 0-1)



- 治療法: 52名の患者に脳卒中の症状発現から12時間後までにTMS-007を投与
- 投与までの平均時間は9.5時間

発症から病院到着までの経過時間	NNT <sup>3</sup>
TMS-007 < 12h	4.5 <sup>2</sup>
t-PA < 3h	10.2
t-PA 3-4.5h	19.2
t-PA > 4.5h	50.0

- NNT<sup>3</sup>: t-PAより広い時間帯において、より優れたNNTを達成 — t-PAの10.2～50.0に対して**TMS-007は4.5**と非常に低い

1. Emberson et al. (2014), "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials"  
 以下のデータ比較は、TMS-007とt-PAを比べた臨床試験に基づくものではありません。TMS-007はN=52、t-PAはN=3,391

2. BiogenのInvestor Day資料 (2021年9月21日), Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update

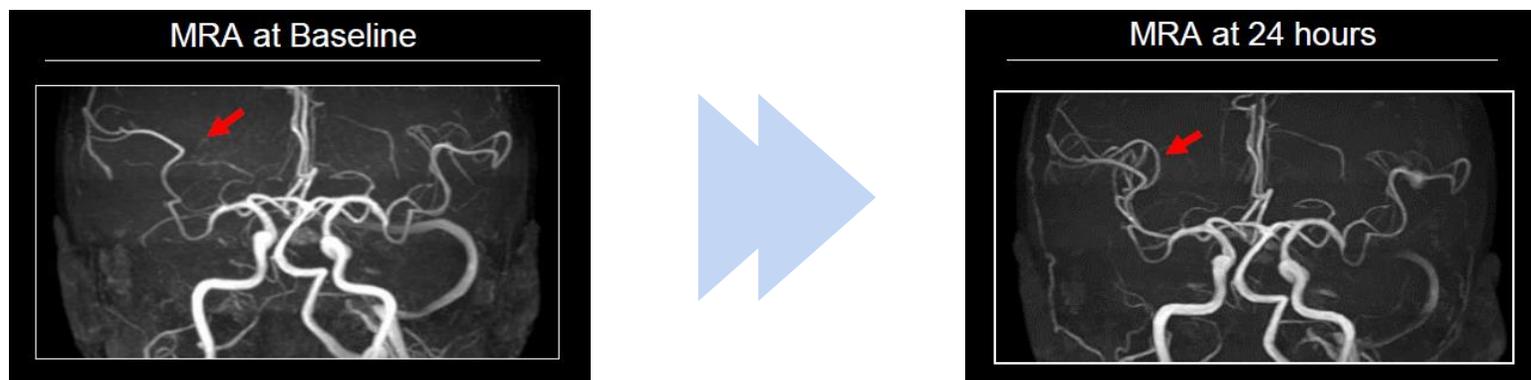
3. 一人の人間に効果が生じるために必要な治療人数

TMS-007の有効な効果は、良好な血管再開通に裏付けられる<sup>1</sup>

## 画像による血管再開通効果を確認

血管の全部または一部閉塞が画像上確認された患者において、TMS-007を投与された被験者のうち、再開通を達成した割合はプラセボを投与された被験者よりも高い傾向を示した

全部又は部分的再開通



	プラセボ群	TMS-007投与群
被験患者数	15 (100)	24 (100)
再開通が確認された被験患者数 (%)	4 (26.7)	<b>14 (58.3)</b>
オッズ比の推定値 (TMS-007 vs プラセボ)	-	4.23
オッズ比の95%信頼区間	-	0.99, 18.07

1. BiogenのInvestor Day資料 (2021年9月21日), Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update

t-PAの最大の課題、症候性頭蓋内出血（sICH）発症率<sup>1</sup>に対する安全性が示された

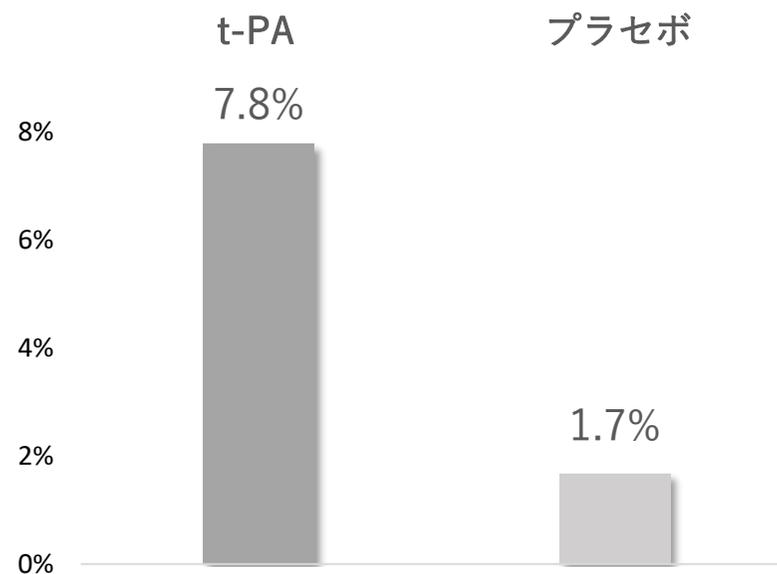
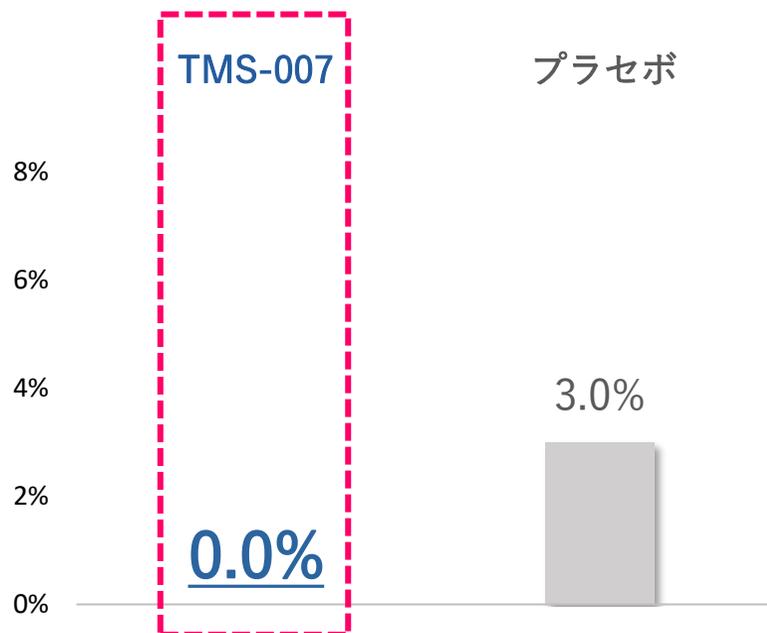
## 症候性頭蓋内出血（sICH）発症率<sup>1</sup>

TMS-007 vs プラセボ<sup>2</sup>

Ph2a

t-PA vs プラセボ<sup>3</sup>

メタ解析



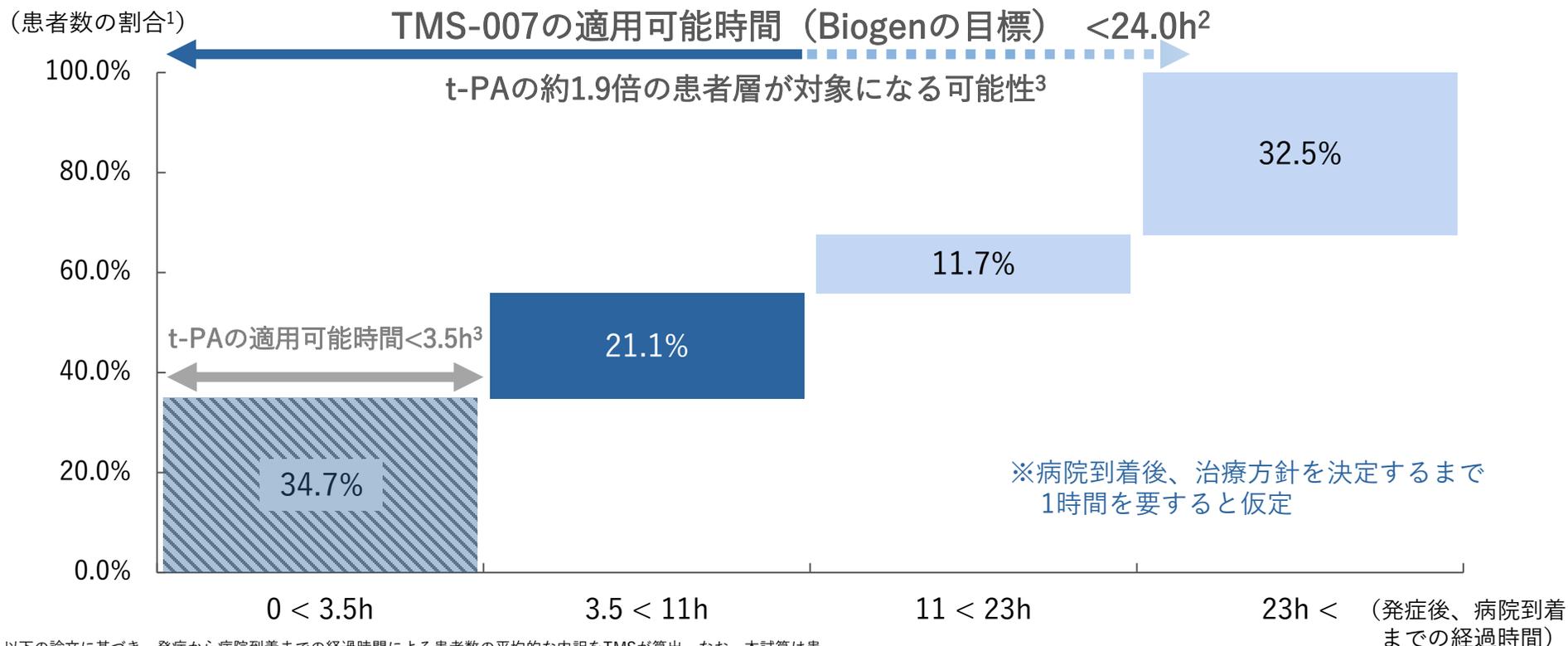
N	52	38
病院到着までの時間	9.5時間 (平均値)	9.3時間 (平均値)

N	3,384	3,330
病院到着までの時間	6時間以内	

1. 以下のデータ比較は、TMS-007とt-PAを比べた臨床試験に基づくものではありません。TMS-007はN=52、t-PAはN=3,384  
 2. BiogenのInvestor Day資料 (2021年9月21日), Q4 and Full Year 2021: Financial Results and Business Update  
 3. Wardlaw et al. (2012), "Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis"

## 発症から病院到着までの経過時間と治療の関係<sup>1</sup>

- t-PAの投与が可能な患者数は病院へ到着した患者全体の一部
- TMS-007の発症後投与可能時間が24時間まで拡大した場合<sup>2</sup>：  
TMS-007はt-PAの約1.9倍の患者数をカバー出来る可能性（患者の適合性を考慮せず）



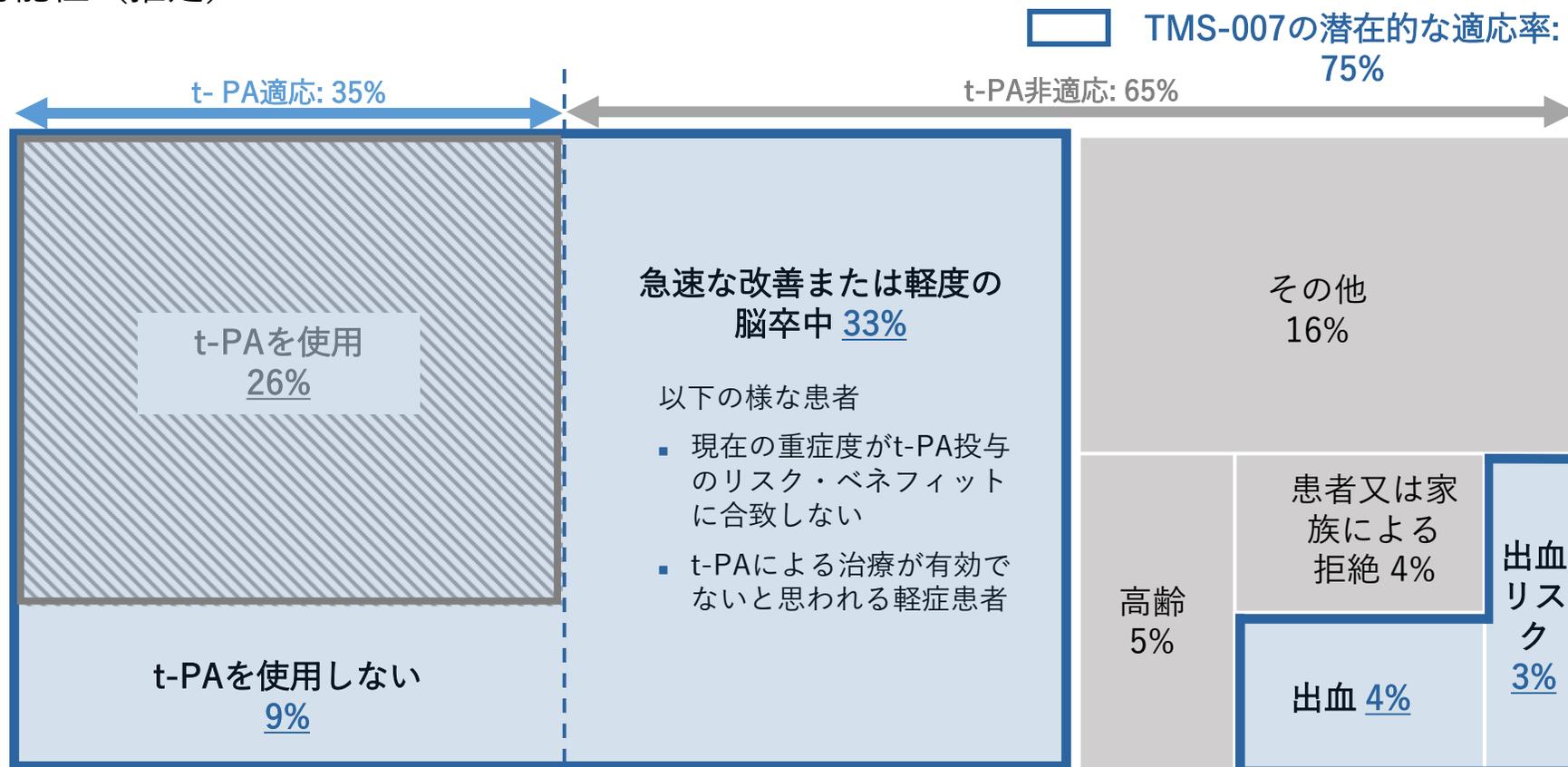
1. 以下の論文に基づき、発症から病院到着までの経過時間による患者数の平均的な内訳をTMSが算出。なお、本試算は患者の適格性等の特定の条件は考慮せず、上記に記載された適用可能時間を含む前提に基づき行われており、臨床試験によって示されたものではありません  
 Tong et al. (2012), "Times From Symptom Onset to Hospital Arrival in the Get With The Guidelines–Stroke Program 2002 to 2009"  
 Harraf (2002), "A multicenter observational study of presentation and early assessment of acute stroke"  
 Kim (2011), "Stroke awareness decreases prehospital delay after acute ischemic stroke in Korea"  
 Matsuo (2017), "Association Between Onset-to-Door Time and Clinical Outcomes After Ischemic Stroke"

2. 12時間を超える時間枠の拡大（最大24時間）は、現時点では特定の臨床試験による裏付けはありませんが、Biogenは自社HP、Q4 2021 Earnings Call Transcript（2022年2月3日）及びInvestor R&D Day（2021年9月21日）にて投与時間帯を24時間以内とする可能性についてコメントしています  
 3. 治療方針を決定するまでに必要な時間を1時間と仮定した場合

## 発症後2時間以内に病院に到着した患者へのt-PAによる治療<sup>1</sup>

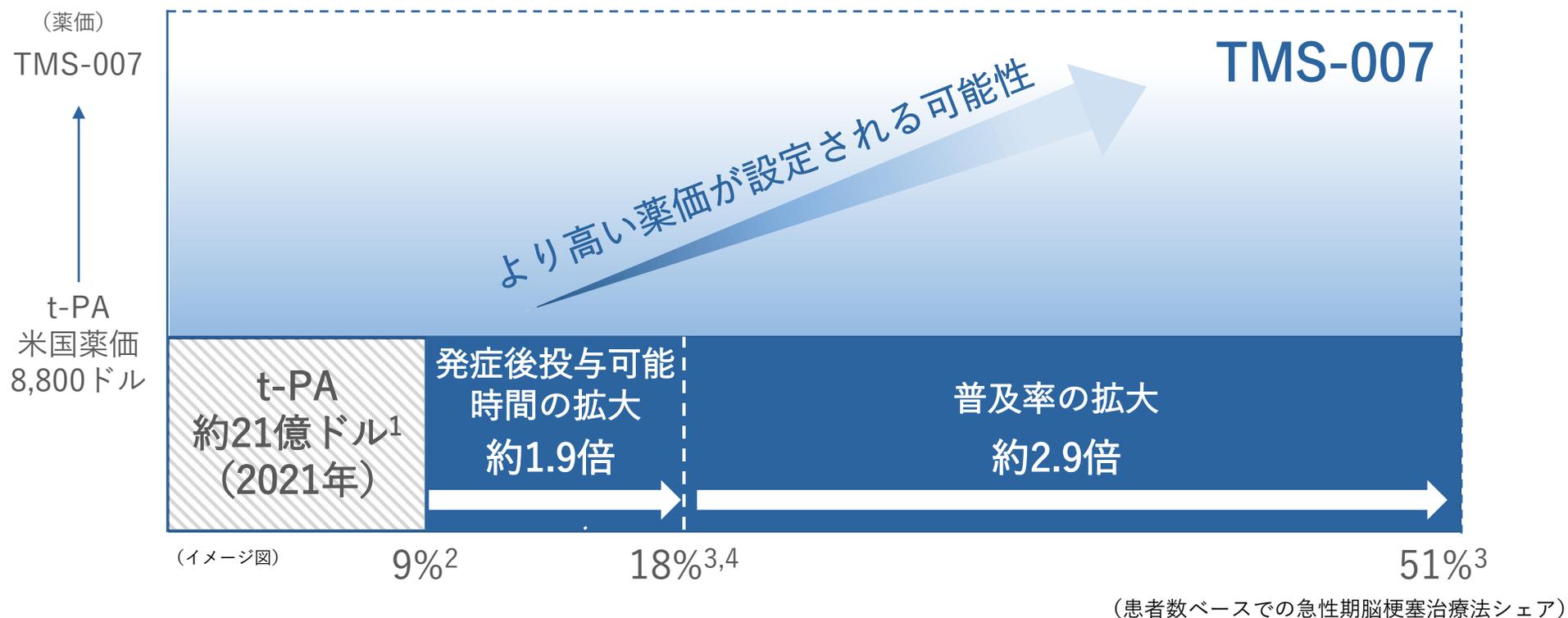
- t-PAで治療された患者はわずか26%
- TMS-007は最大75%の患者に使用される可能性

その安全性の高さから、発症後投与可能時間を考慮しない場合：t-PAの約2.9倍の普及率となる可能性（推定）



1. Messe (2016), "Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV t-PA"

## 優れた有効性と安全性を持つ可能性のあるTMS-007の潜在的な市場規模



- TMS-007はt-PAよりも優れた有効性と安全性を有する可能性  
発症後、投与可能時間の拡大も実現できる可能性を保有
- TMS-007の適用が可能な患者数は、t-PAの5倍程度となる可能性
- t-PAよりも優れた有効性と安全性を有することから高い薬価が設定される可能性  
(2021年のt-PAの推定売上高は約21億ドル<sup>1</sup>)

1. Informaによる2021年のデータ。Activase®とActilyse®の2021年推計売上高の合計値として算出。実際の市場規模は、統計資料や出版物の正確さには限界があるため、推定値と異なる場合があります。

2. 発症から病院到着までの経過時間が3.5時間未満の患者の割合34.7% × t-PAで治療した患者の割合（発症から2時間以内に搬送）26%により算出。

3. 発症後投与可能時間の拡大と普及率の拡大は、発症後投与可能時間を12時間及び24時間、それぞれ普及率を75%として算出。

4. 12時間を超える時間帯の拡大（最大24時間）は、現時点では特定の臨床試験による裏付けはありませんが、Biogenは自社HP、Q4 2021 Earnings Call Transcript（2022年2月3日）及びInvestor R&D Day（2021年9月21日）にて投与時間帯を24時間以内とする可能性についてコメントしています

1996年のt-PAのFDA承認以降の26年間、急性期脳梗塞に対するFDA承認薬はない<sup>1</sup>

## 主要競合開発品（開発中のAIS治療薬候補）<sup>2-5</sup>

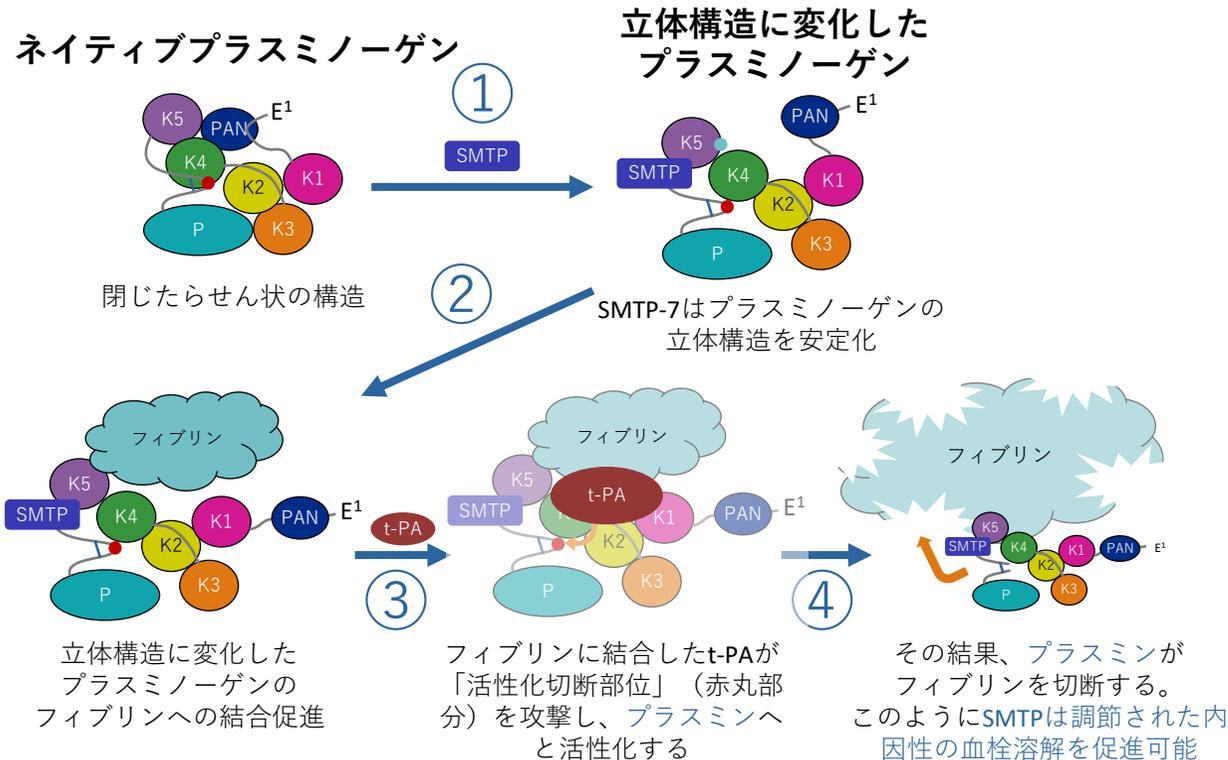
開発会社	製品名	作用機序	モダリティ	開発状況	パートナー
Genentech	TNKase®	血栓溶解	低分子	Ph3	-
NoNO	Nerinetide (NA-1)	抗炎症作用	低分子	Ph3	-
Pharmazz, Inc.	Sovatel tide (PMZ-1620)	細胞死抑制、抗炎症作用、抗酸化作用	ペプチド	Ph3	-
Athersys	Multistem	抗炎症作用	細胞治療	Ph2/3	ヘリオス
DiaMedica Therapeutics	DM199	抗炎症作用	低分子	Ph2/3	-
塩野義	S-005151	抗炎症作用	ペプチド	Ph2	ステムリム
Lumosa Therapeutics	LT3001	血栓溶解・抗酸化作用	ペプチド+低分子	Ph2	Shanghai Pharmaceuticals

- AIS治療薬の主要競合開発品の中で、「mRSスコア 0-1転帰率」を達成しているのはTMS-007のみ  
※ AISの臨床試験において、90日後mRS（modified Rankin Scale）スコア0-1はGold-Standard Endpoint
- 今後の臨床試験において、Ph2aと同様の結果が得られれば、AIS治療薬としてFDA承認を後押しすることが見込まれる

1. Polta et al. (2022), "Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review" 各社HP  
2. 各社HP  
3. Hill et al. (2020), "Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE NA1): a multicentre, double blind, randomised controlled trial"

4. DiaMedicaプレスリリース（2020年5月13日）  
5. Pharmazz, Inc. Introduction August 2022

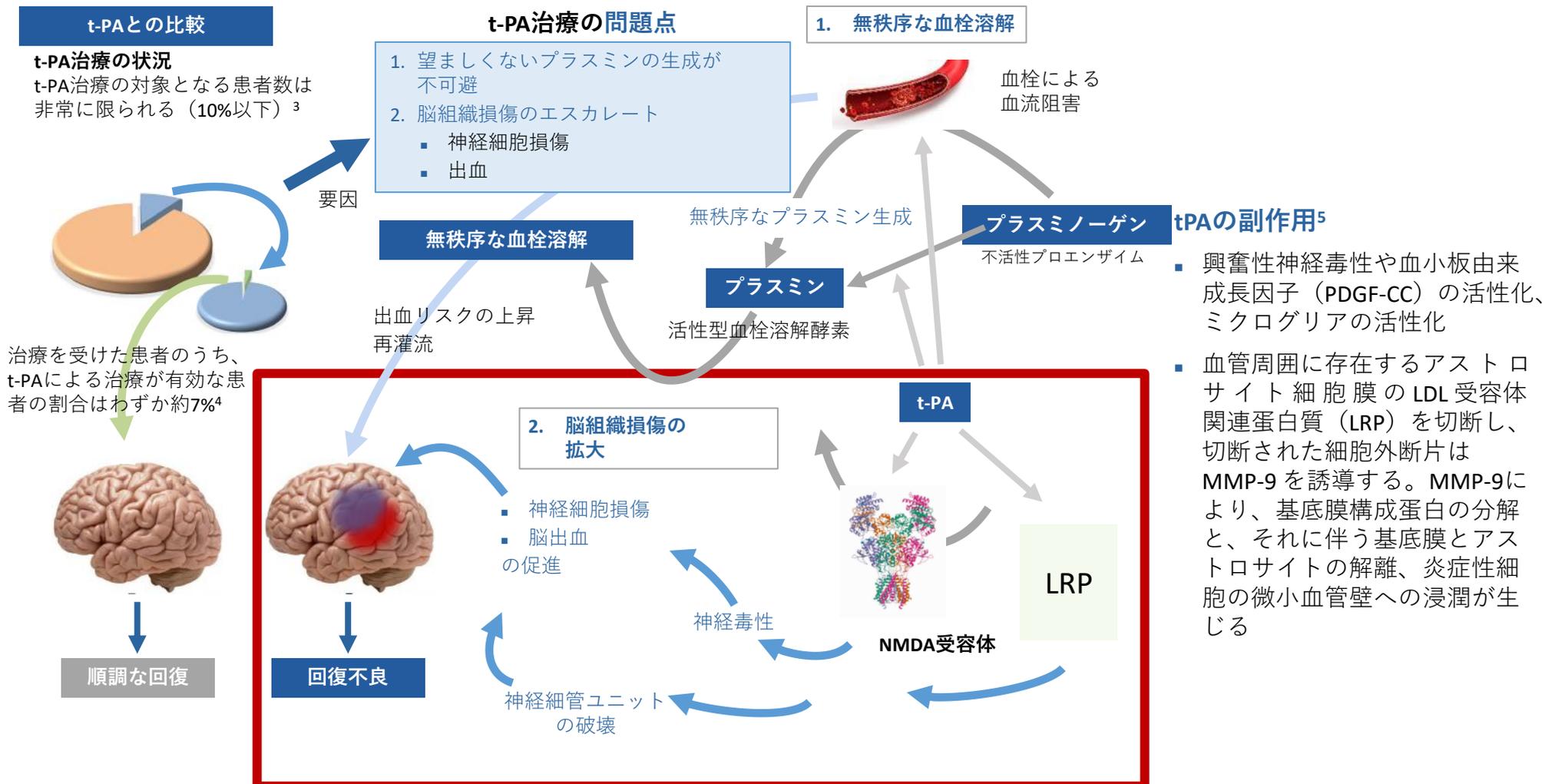
- 外因性t-PA投与はプラスミノゲンを過剰に活性化し、その結果生じるプラスミンは一方的に血栓溶解を促進する。これは出血のような重大な副作用を引き起こす
- 一方、TMS-007はそれ自体がプラスミノゲンの活性化作用を持つわけではなく、プラスミノゲンの立体構造を変化させることにより、その後の血栓部位における線溶系の働きを活性化させる。すなわち、**生体の要求に応じて血栓を溶解可能**
- この特徴から、TMS-007では、t-PAに関する主要な課題である過剰出血の症例数がより少なくなることが予想される



## TMS-007の血栓溶解に係るメカニズム<sup>1</sup>

- ① 生体内のプラスミノゲンに結合し立体構造を変化させる
- ② 立体構造に変化したプラスミノゲンはフィブリンへの結合が促進される
- ③ フィブリンに結合したプラスミノゲンに対し、生体内のt-PAが作用することによりプラスミンへと活性化
- ④ 活性化したプラスミンにより血栓が溶解される

- t-PAは (1) 無秩序なプラスミン生成、(2) 神経毒性やMMP-9誘導を介した組織障害を引き起こすことが知られている<sup>1,2</sup>

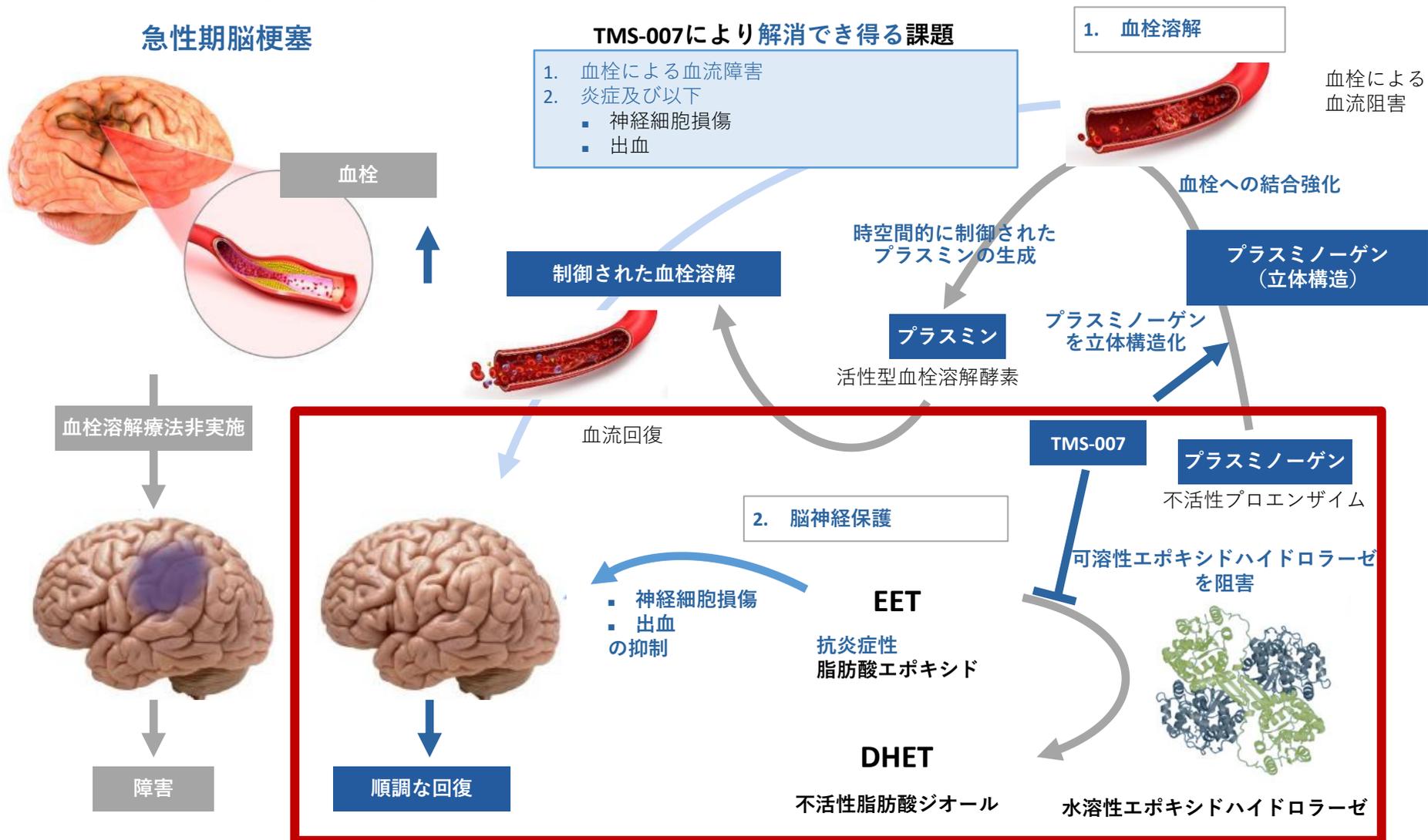


1. 図は当社作成  
 2. Medcalf & Keragala (2021), "The Fibrinolytic System: Mysteries and Opportunities"  
 3. Audebert et al. Nat. Rev. Neurol. 10:675-676, 2014 'Time is brain' after stroke, regardless of age and severity

4. Emberson et al. (2014), "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials"  
 5. Lin & Hu (2015), "Tissue Plasminogen Activator: Side Effects and Signaling"

# TMS-007の作用メカニズムと強み（3）

- TMS-007は、内因性の線溶を促進することにより効果を発揮するため、t-PAで問題となる副作用を軽減することが可能。また、t-PAにはない抗炎症作用も保有<sup>1</sup>



1. 蓮見、鈴木(2021), "Impact of SMTP Targeting Plasminogen and Soluble Epoxide Hydrolase on Thrombolysis, Inflammation, and Ischemic Stroke". 図は当社作成

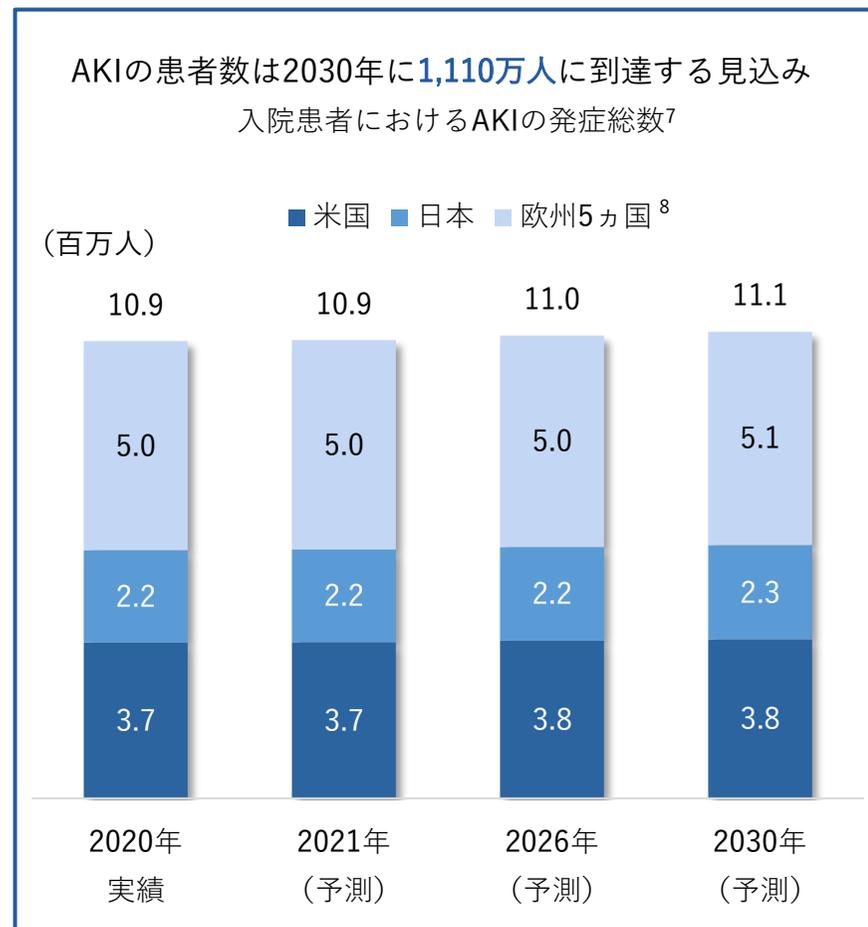


# TMS-008/009

## 新たな抗炎症剤候補

## TMS-008は、強力な抗炎症作用を活かし、研究開発を進行中

症状	<p>不要な毒素はきっちり捨て、 必要な蛋白質は漏らさない</p> <p>糸球体が傷んでいるため 蛋白質が漏れてしまう</p>
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性腎障害（AKI: Acute Kidney Injury）は数時間～数日の間に腎機能が急激に低下する疾患</li> <li>入院中のAKI患者の死亡率は20～25%にも上るとの報告</li> <li>心肺バイパスや腎毒性などさまざまな要因で引き起こされる</li> </ul>
患者数	<ul style="list-style-type: none"> <li>欧州5ヵ国: 最大508万人</li> <li>米国: 最大380万人</li> <li>日本: 最大230万人</li> </ul> <p>(2020年時点の2030年における想定患者数)</p>
治療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認された治療薬はなし<sup>5</sup></li> <li>ステロイド治療は推奨されていない<sup>6</sup></li> </ul>



1. Nature Reviews Nephrology volume 16, pages747–764 (2020)  
 2. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(4):194-204  
 3. Nephron. 2017 ; 137(4):297-301  
 4. Delveinsight, “Acute Kidney Injury - Market Insights, Epidemiology, and Market Forecast—2030”

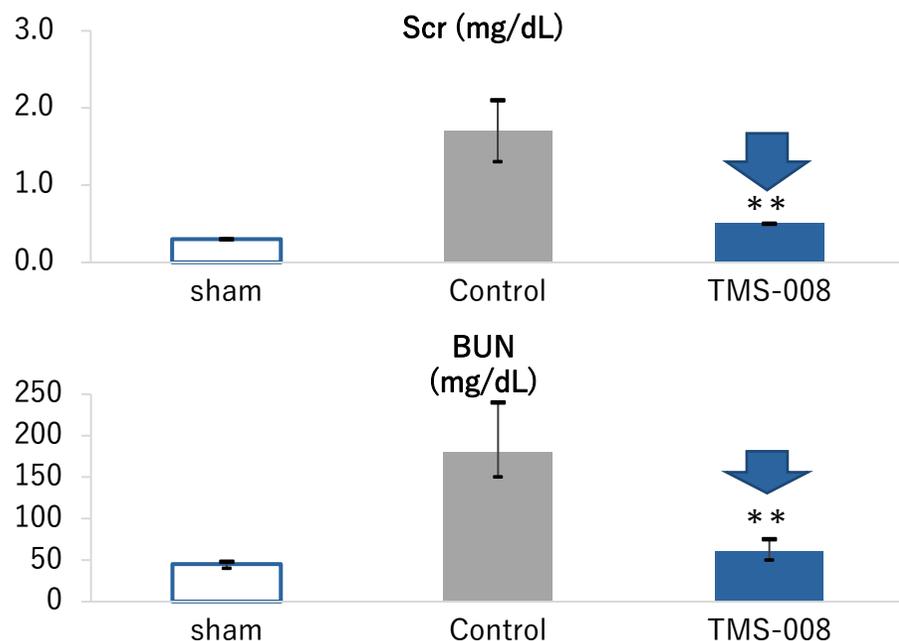
5. Perioperative renal protection, Current Opinion in Critical Care December 2021 - Volume 27 - Issue 6 pages 676-685  
 6. Canadian Medical Association Journal, March 04, 2019 191 (9) E247-E256  
 7. Delveinsight, “Acute Kidney Injury - Market Insights, Epidemiology, and Market Forecast—2030”  
 8. 欧州5カ国はドイツ、フランス、イタリア、スペイン、英国を指す

日本の大学との共同研究により、急性腎不全モデルマウスを用いた前臨床試験において急性腎不全の新たな治療薬としての可能性を確認

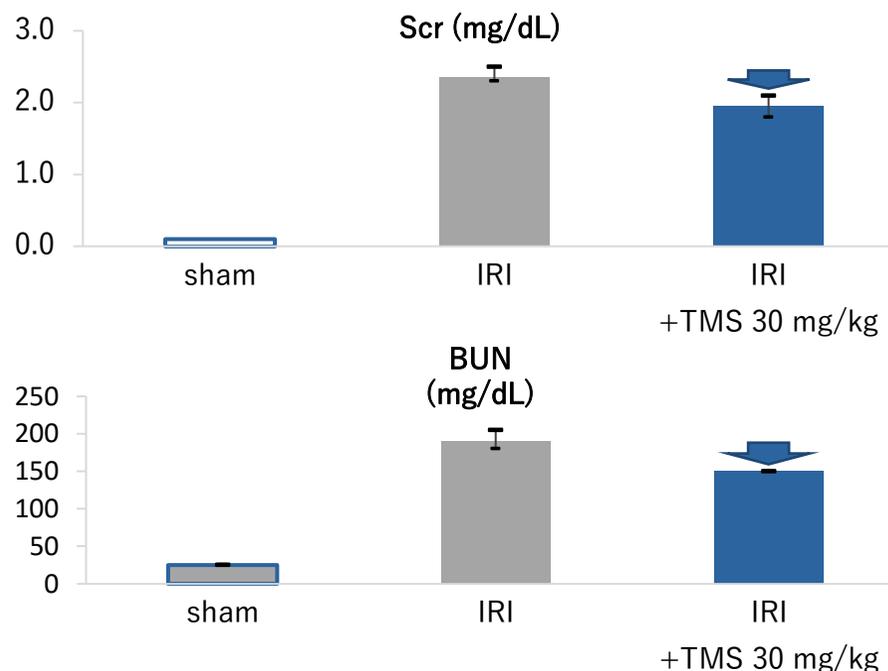
前臨床試験において2つの動物モデルにて有効性を確認、TMS-008実用化の可能性が示された

- 腎機能パラメーターであるScr（血清クレアチニン）、BUN（尿素窒素）の改善を確認

## 昭和大学におけるAKIモデルマウス実験<sup>1</sup> <術中投与>



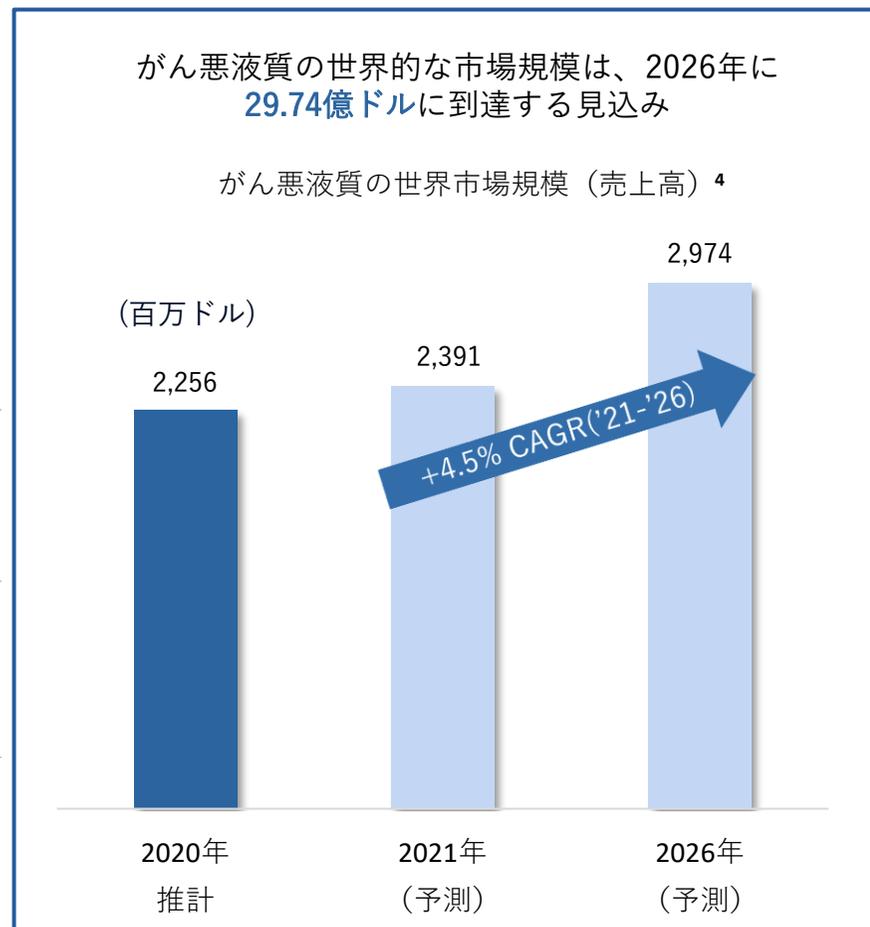
## 自治医科大学におけるAKIモデルマウス実験<sup>2</sup> <術前投与>



1. 平均値±標準偏差(N=6)で表示。コントロールグループと比較した場合\*:p値<0.05、\*\*:p値<0.01で表記、初めに一元分散分析(ANOVA)を行い、Bonferroniの検定を実施  
2. IRIは虚血再灌流傷害を指す

TMS-008は、強力な抗炎症作用を活かし、研究開発を進行中

<p>症状</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>健康な状態</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>がん悪液質の状態</p> </div> </div>
<p>概要</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 進行がん患者の80%が悪液質の症状を呈する</li> <li>■ がん患者の死因の20%が悪液質による</li> <li>■ がん悪液質の本質は全身性炎症という説が有力</li> </ul>
<p>患者数</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 欧州: 約100万人</li> <li>■ 米国: 約43万人</li> <li>■ 日本: 約17万人</li> </ul> <p>(2013/14時点の想定患者数)</p>
<p>治療法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 国内においてがん悪液質を対象として承認された薬剤は1つのみ<sup>3</sup> (作用機序は食欲亢進)</li> <li>■ 抗炎症を作用機序とした薬剤が求められている</li> </ul>



1. The Journal of Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Vol.23 No.4 2008  
 2. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2016; 7: 507-509  
 3. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2021; 12: 14-16  
 4. Mordor Intelligence, "Global Cancer Cachexia Market (2021 - 2026)"

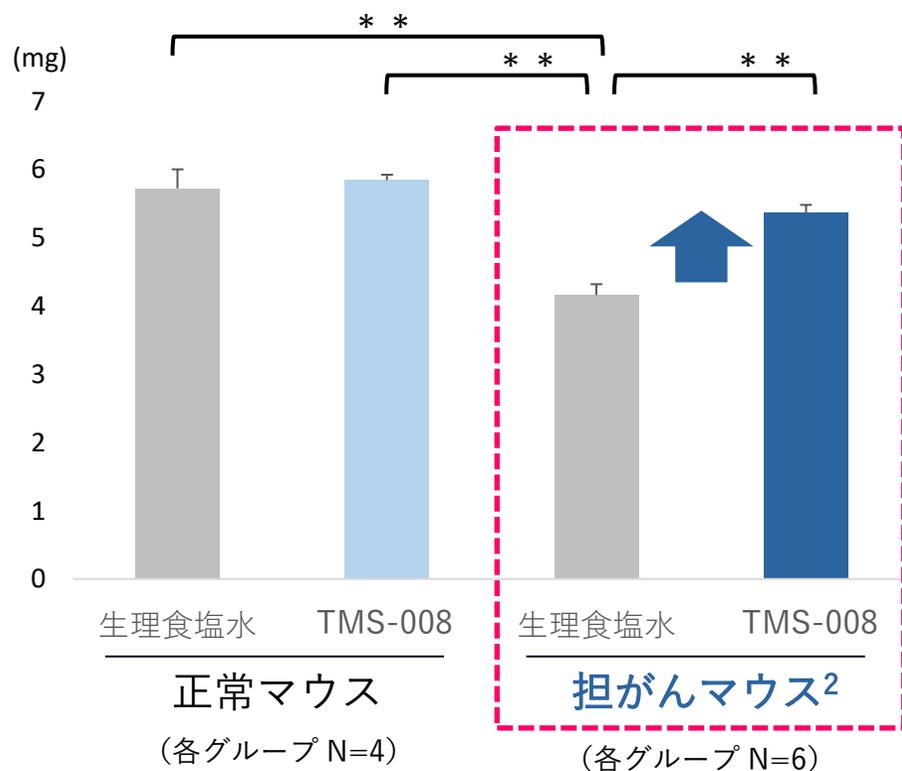
非臨床試験において、抗炎症作用によるがん悪液質の治療薬として有望な結果を確認

## マウスモデルにおいて筋肉量低下の抑制を確認<sup>1</sup>

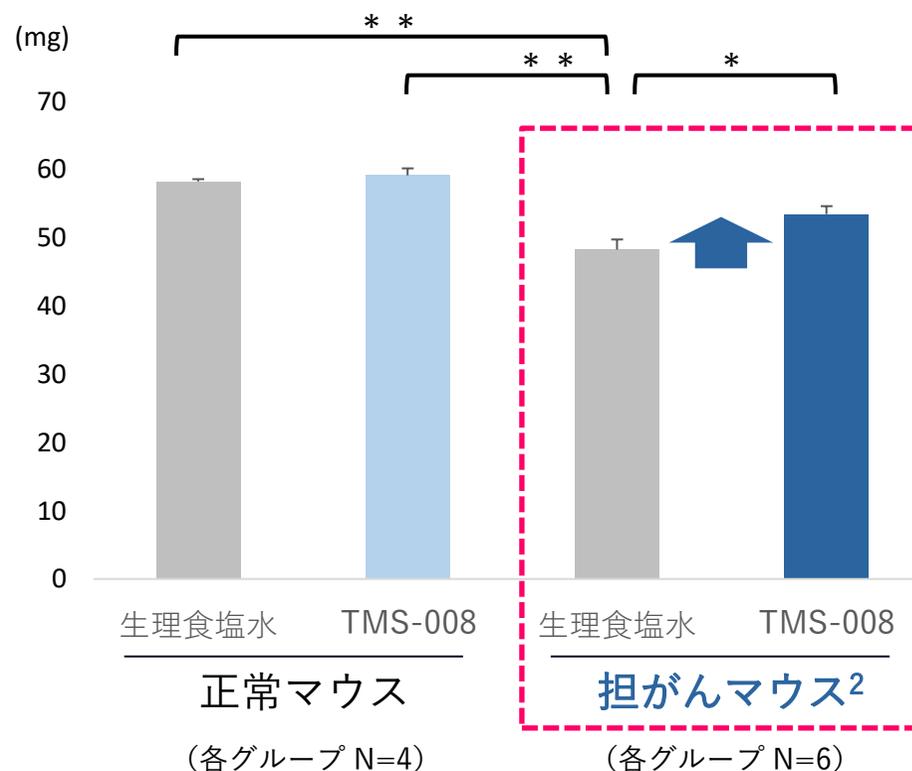
ヒラメ筋、脛骨筋の筋肉量の低下抑制に効果あり

TMS-008投与方法：  
10 mg/kg, i.p., 隔日, 20日間

### ヒラメ筋



### 脛骨筋



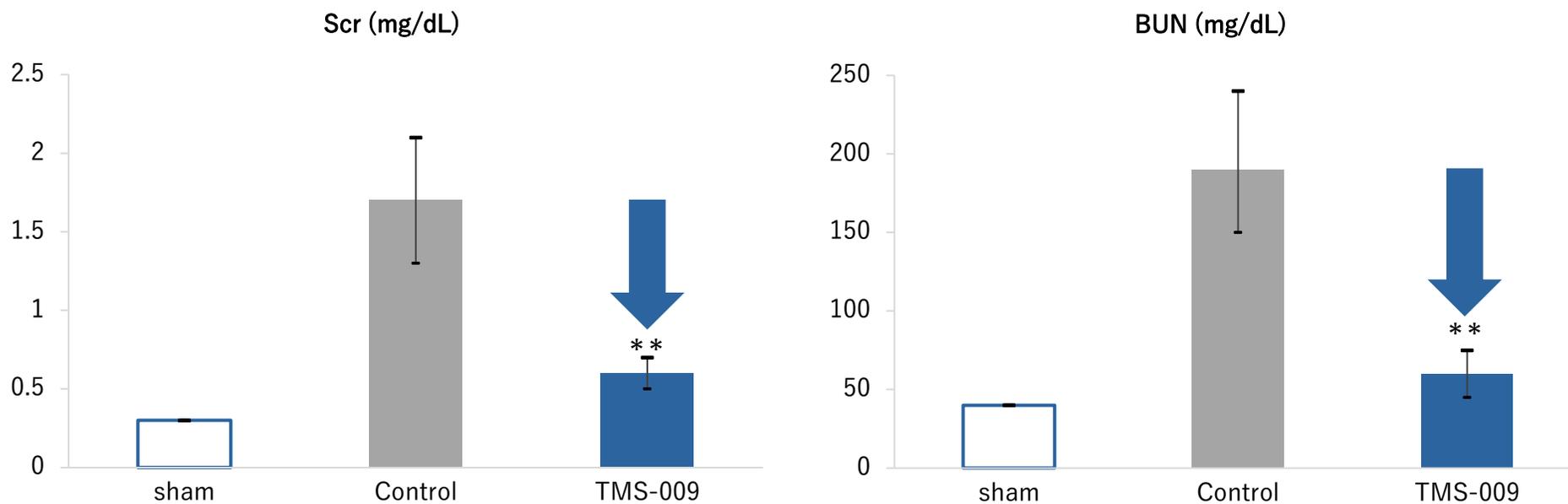
1. TMSによる実験データ参照 \* p 値 <0.05、統計的に優位 \*\* p 値 <0.01、統計的に優位  
2. 大腸がん移植モデルマウス

TMS-009は、強いsEH<sup>1</sup>阻害活性を示し、抗炎症剤として有望

TMS-009はAKIモデルマウスにおいて腎機能保護作用を示す

- In vitro<sup>2</sup>、in vivo<sup>3</sup> 試験でTMS-008と同等の薬理活性を示す
- 化学構造や安全性プロファイルが異なることより、TMS-008のバックアップ臨床候補として位置付ける

## 昭和大学におけるAKIモデルマウス実験

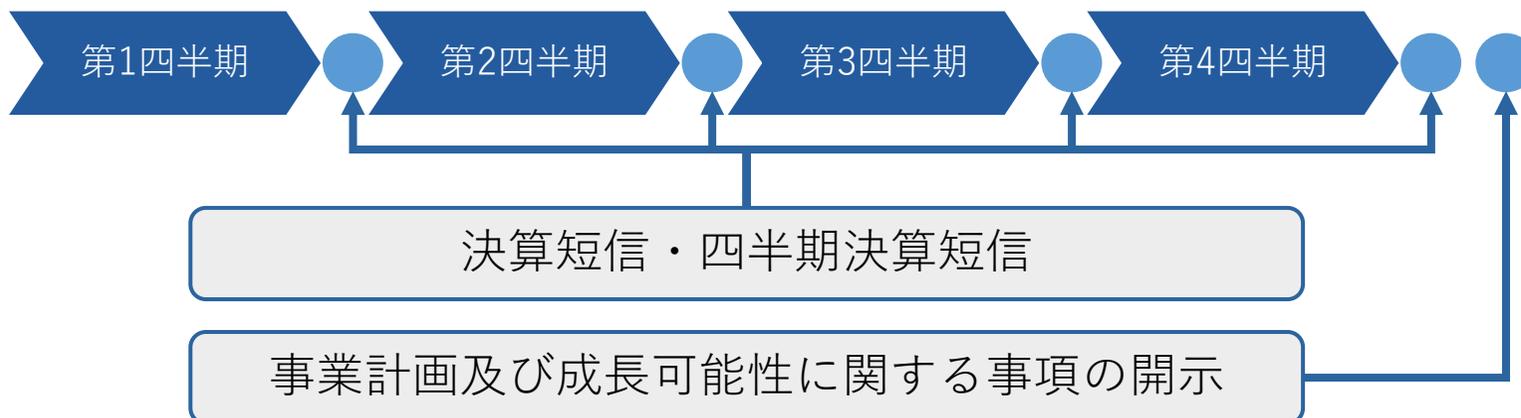


1. sEHは可溶性エポキシドヒドロラーゼを指す  
2. in vitroは試験管や培養器などの中でヒトや動物の組織を用いて薬物の反応を検出する試験を指す  
3. in vivoは実験動物や人間などの生体内や細胞内での薬物の反応を検出する試験を指す



# Appendix

## 開発の進捗状況の開示



## 上場時の調達資金の使途

	2023年 2月期	2024年 2月期	2025年 2月期	2026年 2月期
① 創薬研究及びパイプラインの開発にかか かる研究開発直接費 ・ TMS-008及びTMS-009研究開発費用 ・ 新たな開発パイプライン獲得のための創薬研究費、 外部の研究機関の研究成果の導入推進費用	150 百万円	600 百万円	450 百万円	120 百万円
② 研究開発人件費、諸経費等の研究 開発経費	35 百万円	170 百万円	170 百万円	32 百万円

項目	主要なリスク	リスクの概要	当社の対応方針
医薬品の研究開発、医薬品業界に関するリスク	新薬開発の不確実性	開発の長期化や、開発を断念するリスク	パイプラインとなる化合物や対象疾患の拡充を図るとともに、プロジェクトを推進する体制を構築。
	脳梗塞治療薬の開発	他の競合パイプラインが先行して承認を取得するリスク、当社パイプラインよりも優れた治療薬となるリスク	バイオジェン社による開発がスムーズに進むように側面的に支援。
事業遂行上のリスク	特定のパイプラインに関する提携契約への依存、収益の変動と不確実性	収益計画の大部分をTMS-007に依存しており、バイオジェン社の開発動向等により収益に影響がもたらされるリスク	バイオジェン社による開発がスムーズに進むように側面的な支援を継続するとともに、パイプライン及びその対象疾患を拡充することにより、収益の早期の安定化を図る。
	小規模組織及び少数の事業推進者への依存	人材の流出等により事業遂行に影響がもたらされるリスク	やりがいを感じることでできる風土を醸成するとともに、新規採用も含め社内体制の強化を進める。
	知的財産権	特許紛争に巻き込まれたり他社特許に抵触することで事業上の制約を受けるリスク	他社の特許権等を侵害しないことを確認する調査等によりリスクの低減を図るとともに、第三者との間で係争が生じた際には、顧問弁護士及び弁理士と連携し、当該係争に迅速に対応する。

◆ 上記以外のリスク事項、及びより詳細なリスク情報については、有価証券届出書等の「事業等のリスク」をご覧ください