



事業計画及び成長可能性に関する事項

株式会社ティムス

2023年5月



証券コード：4891

- 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、日本、米国、その他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。
- 本資料に含まれている医薬品（開発中のものを含みます）に関する情報は、当該医薬品の勧誘、宣伝または広告や、医学的アドバイスを目的とするものではありません。
- 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。
- 次回の「事業計画及び成長可能性に関する事項」の開示は2024年5月を予定しております。

飽くなき探求心と挑戦で、世界を変えるクスリを創る

Create impactful therapeutics by the power of
relentless exploration and challenge

企業概要



会社名	株式会社ティムス (銘柄コード：4891)
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 (2023年2月末日現在) ※臨時雇用者を除く

年月	沿革
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の原薬製造検討を開始
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
2011年11月	TMS-007の非臨床開発を開始
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
2022年11月	東京証券取引所 グロース市場 上場

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
研究担当

- 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2023年3月まで東京農工大学 教授



稲村 典昭
Ph.D.
取締役 開発担当

- 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>小林 伸明</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>本田 一男 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>中村 健一 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>長谷川 紘之 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>

SMTP



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

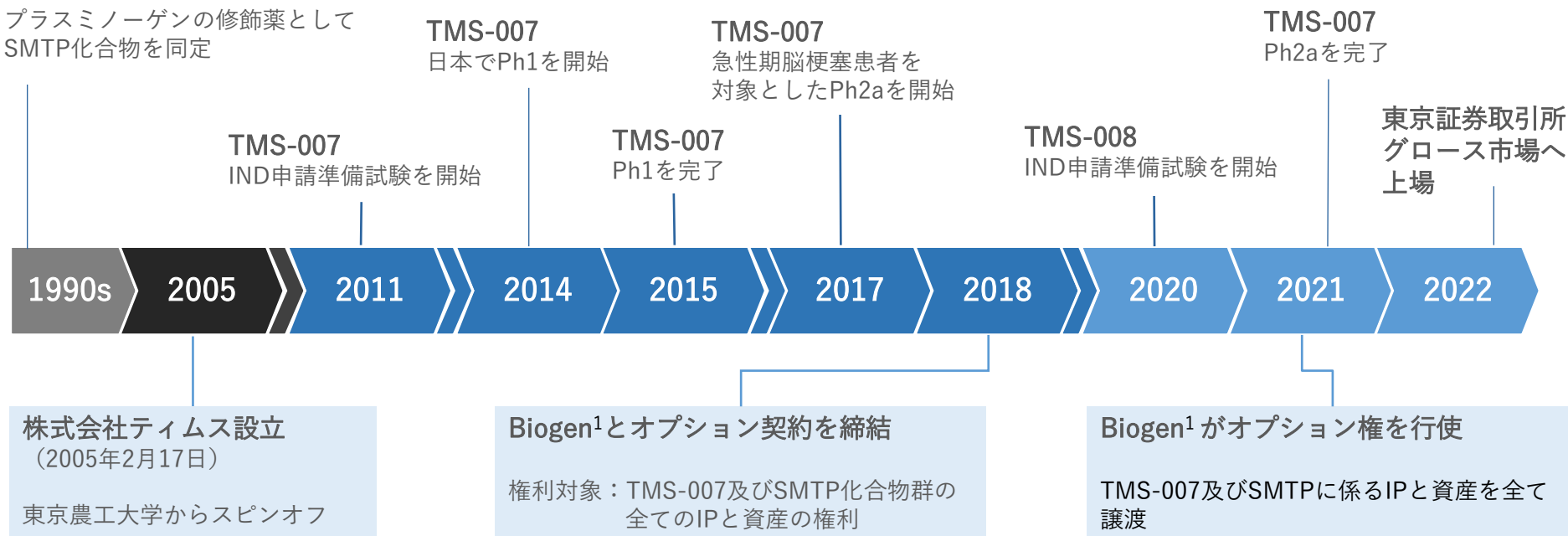
遠藤章博士と17年間にわたり研究活動を共にし、1997年に遠藤博士の研究室を引き継ぐ

遠藤 章 博士

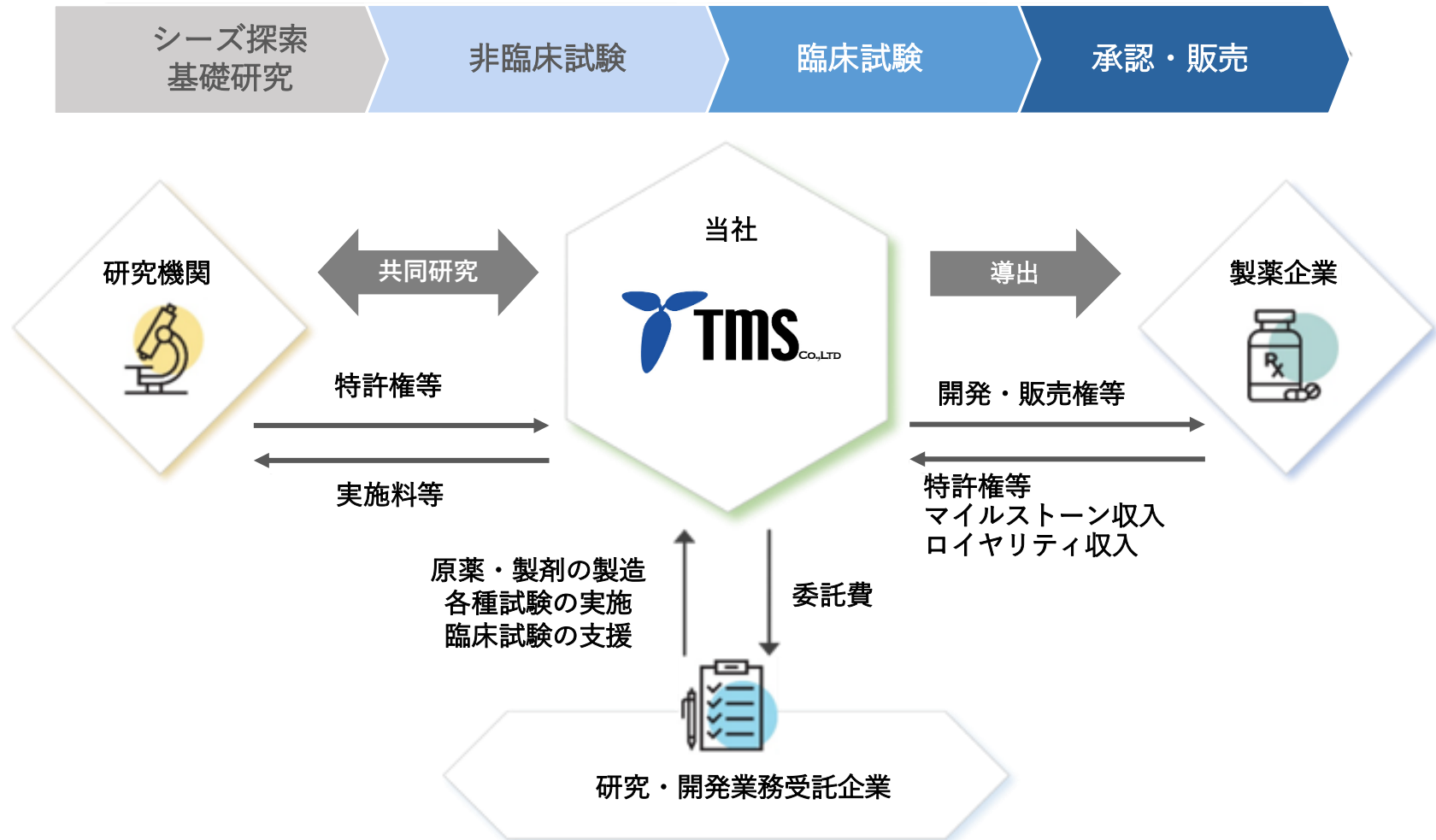
東京農工大学
特別名誉教授

高脂血症治療薬**スタチン**を発明
(HMG-CoA還元酵素阻害薬)
歴史上最も売れた医薬品の一つ

プラスミノゲンの修飾薬として
SMTP化合物を同定



1. 契約当事者はBiogen MA Inc.



- アカデミア等の研究機関との共同研究や受託企業との連携により医薬品開発のシーズ探索から早期臨床試験段階まで開発を行い、国内外の製薬会社と提携して製品化
- 疾患分野により、自社において製品化・販売まで手掛けることも視野に

TMS-007 当社でPh2a完了 : Biogenに導出したリード医薬品候補
 TMS-008 非臨床・GLP試験段階 : 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	研究	非臨床・GLP	Ph1	Ph2	Ph3	開発&商業化	次の開発ステップ
TMS-007 (BIIB13)	急性期 脳梗塞	sEH阻害 プラスミノゲン	当社にてPh2aまで完了				Biogenへ導出 Ph2b ¹	Biogen	Biogenが実施予定のPh2b臨床試験 ^{1,2}
TMS-008 ³	急性腎障害		→			次ステップの予定		ティムス	2024年2月期に治験届の提出、Ph1開始予定
	がん悪液質	sEH阻害	→					ティムス	
	他疾患		→						
TMS-009 ³	TBD	sEH阻害	→						
パイプライン候補 (社内)			→		新規sEH (可溶性エポキシドヒドロラーゼ) 阻害化合物探索等				
パイプライン候補 (社外)			→		多数の社外プログラムを評価中				

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 からClinicalTrials.govへ登録(2023年3月10日) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05764122>
 2. Biogenは、P2b臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表しています (Q1 2023 Biogen Earnings Presentation : 2023年4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

成長戦略



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¹）を大幅に上回るブロックバスターとなる可能性がある²**
- 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

✓ TMS-007

- 次期期臨床試験準備が進捗し、後期第Ⅱ相臨床試験の概要が開示
Biogenによる次期臨床試験準備が進捗し、2023年3月10日には[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)に後期第Ⅱ相臨床試験の概要が登録、4月17日に治験開始予定の表示¹
- Biogenが、後期第Ⅱ相臨床試験開始の一時停止を発表
2023年4月25日の同社2023年第1四半期決算発表において、TMS-007（BIIB131）の後期第Ⅱ相臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表
当社はこれを受け、当該発表の事実の開示、及び当社見解の補足説明の開示を実施²
- [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)の登録情報が更新
2023年4月26日には[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)の登録された情報が更新され、後期第Ⅱ相臨床試験の予想開始時期は、2023年8月21日とされた³。Biogenが更新した意図は確認できていない。

Biogenが臨床試験の予想開始時期を更新した意図、およびBiogenによる再評価の結果については、2023年5月31日時点において、確認できておりません。
Biogenによる再評価の結果や臨床試験の開始に関する方針は、確認できましたら適時開示いたします。

✓ TMS-008

- 第Ⅰ相臨床試験開始に向け、引き続きCMC検討及びGLP安全性試験を実施中
- 2024年2月期中の治験開始を目指す
- 急性腎障害・がん悪液質以外の疾患への応用についても検討を継続

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05764122?A=2&B=3&C=merged#StudyPageTop>

2. https://www.tms-japan.co.jp/ja/ir/news/auto_20230426552551/pdfFile.pdf , https://www.tms-japan.co.jp/ja/ir/news/auto_20230427555250/pdfFile.pdf

3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05764122>

✓ TMS-009

- バックアップ化合物として各種予備検討を開始予定

✓ パイプラインの拡充

■ 社内プログラム

- 新規sEH阻害剤（経口剤を含む）の探索等を実施
- AI活用等、探索手法自体について独自手法の開発に着手
- 新たなターゲットに対する化合物の探索も計画中

■ 社外プログラム

- 国内外の大学、研究機関、ベンチャー企業のシーズを探索・評価
- 北海道大学と特定化合物に関する独占評価契約を締結

(単位：百万円)

	2022年2月期 実績	2023年2月期 実績	増減	備考	2024年2月期 費用見込
営業費用	810	520	△290		850～1,250
研究開発費	304	297	△6	TMS-007関連の費用が掛からなくなったこと、他のプロジェクトは研究段階であることから、低水準で推移	500～800
現預金残高	2,598	3,584	986	株式公開時の資金調達による増加	—

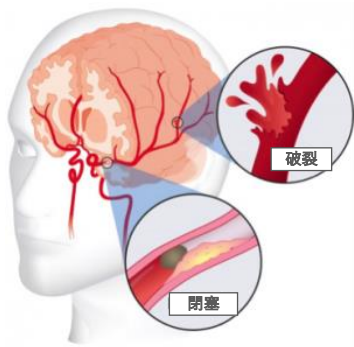
- ✓ 現有現預金により約3期分の支出をカバーできるように支出をコントロールする（大きな計画変更が無い場合）
- ✓ 成長戦略達成のために、研究開発費を効率よく費消する

TMS-007

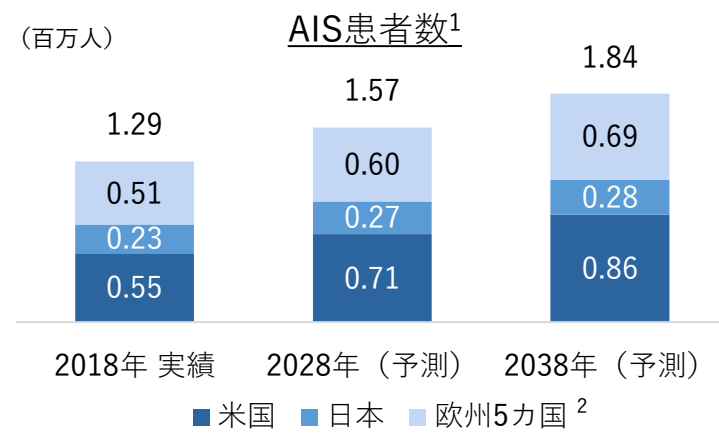
次世代の急性期脳梗塞
治療薬候補



急性期脳梗塞 (AIS) の概要



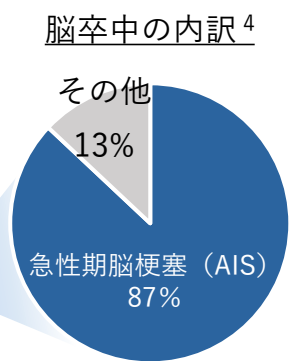
- 急性期脳梗塞 (AIS: Acute Ischemic Stroke) は、脳への血液供給が滞ることによって生じる
- 脳の**永久的な損傷**に繋がる可能性：
片麻痺、記憶障害、言語障害、読解力・理解力の低下、その他の合併症
- 脳梗塞患者数：約130万人/年（主要7カ国計）であり、増加が予想される



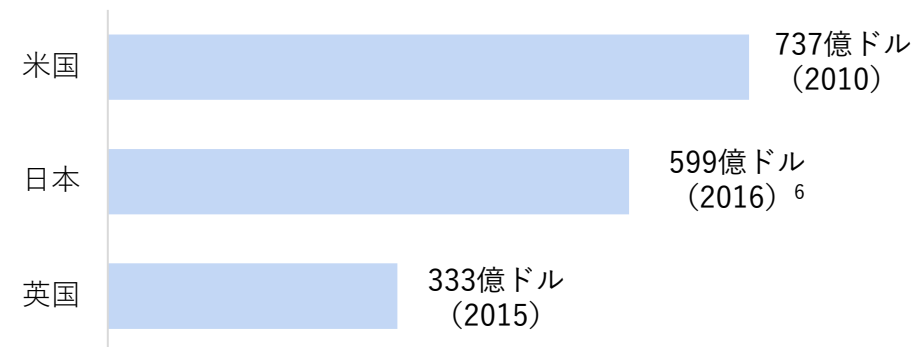
重要なアンメット・メディカル・ニーズ

米国の死亡要因³ (2019)

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



脳卒中による巨大な経済損失⁵



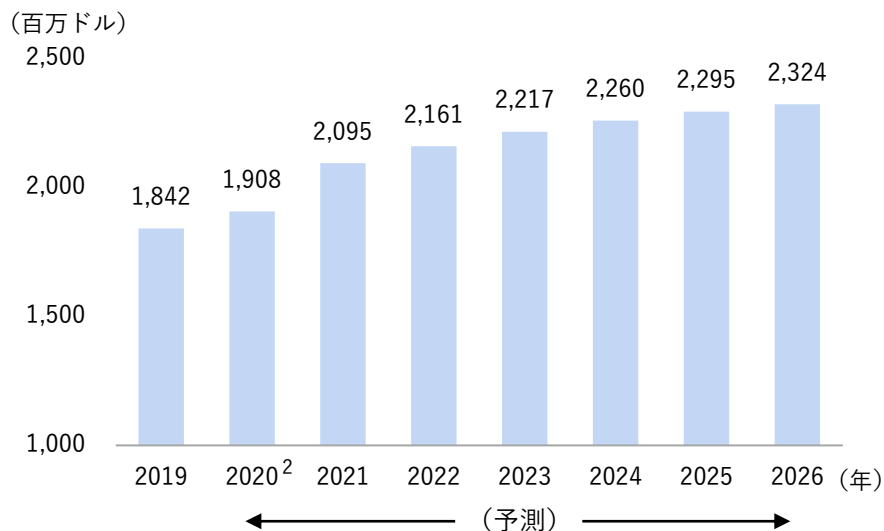
1. Datamonitor Healthcare, "Stroke Epidemiology", Ref Code:DMKC0201444, Published on 07 January 2019
 2. 欧州5カ国はドイツ、フランス、イタリア、スペイン、英国を指す
 3. Centers for Disease Control and Prevention, "National Vital Statistics Reports volume 70"

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

既存薬の市場規模¹

t-PAの2021年の市場規模は約21億ドルと推定



既存薬における課題

致死性頭蓋内出血の発症率^{3,5}



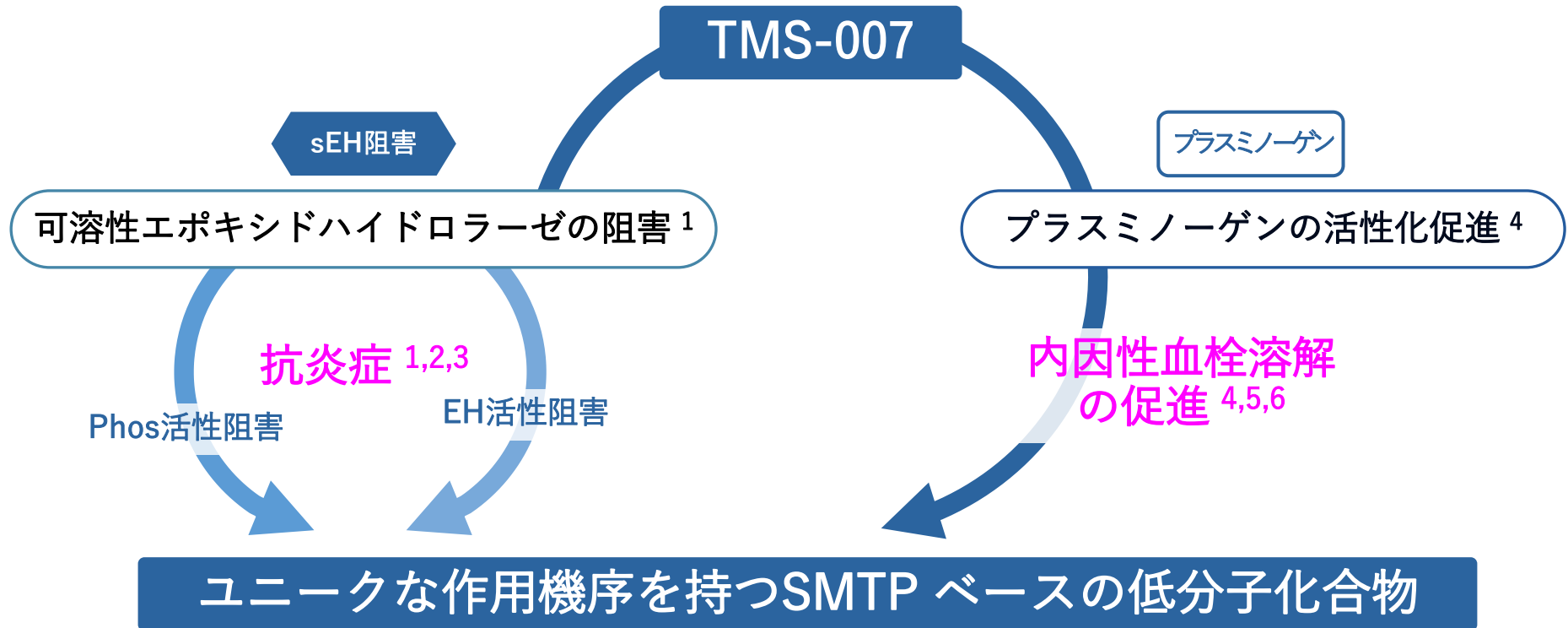
死亡率^{4,5}



- 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**の対応が必要であり、実際に投与されているのは脳梗塞患者全体の**10%未満**⁶

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. 7日後の発症率
4. 90日後の死亡率
5. 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"
6. Audebert et al. Nat. Rev. Neurol. 10.675-676, 2014 'Time is brain' after stroke, regardless of age and severity

2つの作用機序「**抗炎症作用**」と「**血栓溶解作用**」を併せ持つ



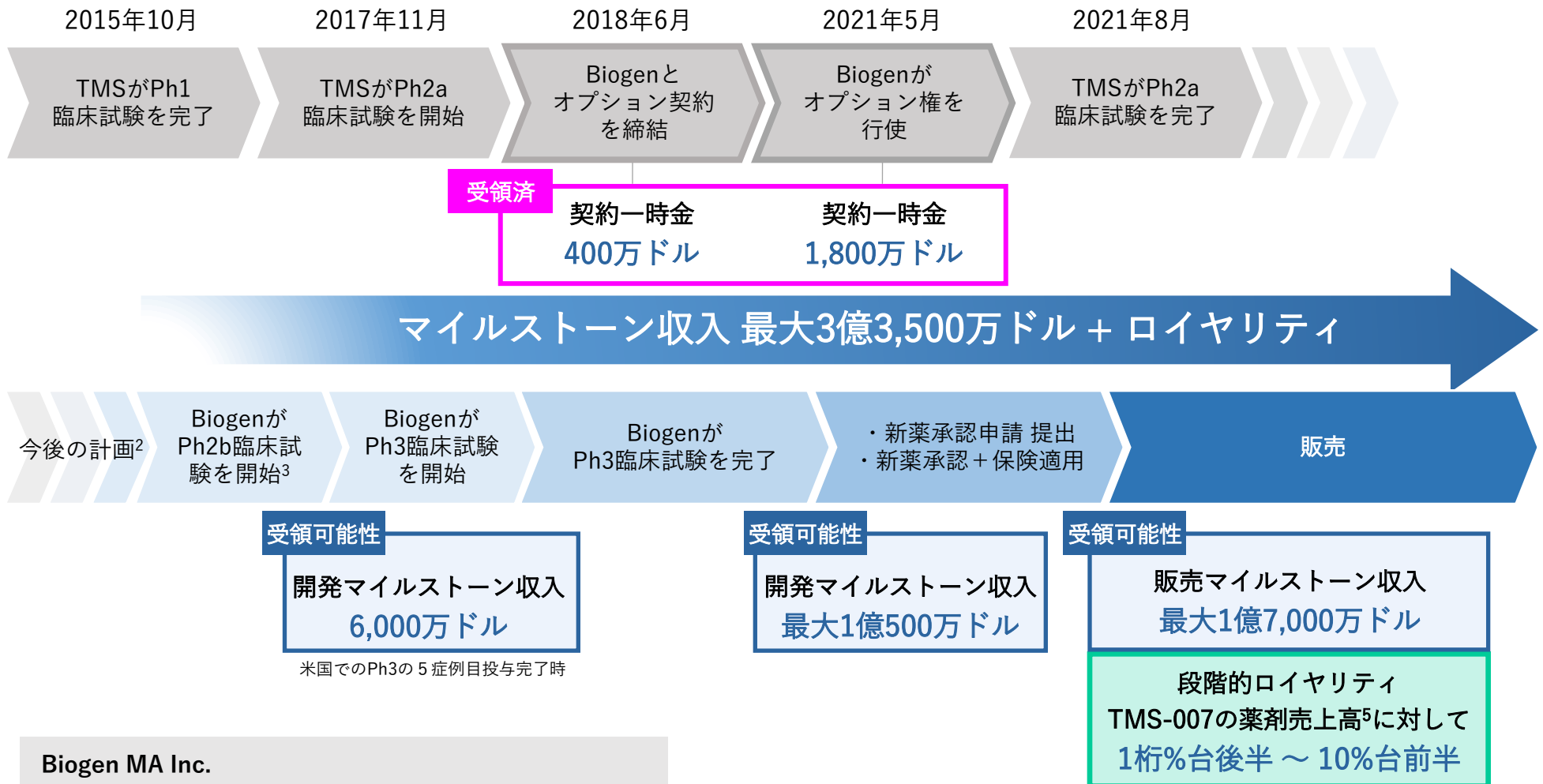
抗炎症作用と**血栓溶解作用**
急性期脳梗塞治療のための理想的なプロファイル

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

TMS-007 (BIIB131) : Biogenとの契約



Biogenのオプション権行使によりTMS-007を含むSMTP化合物に係るすべてのIPと資産を譲渡 (2021年5月)¹



Biogen MA Inc.

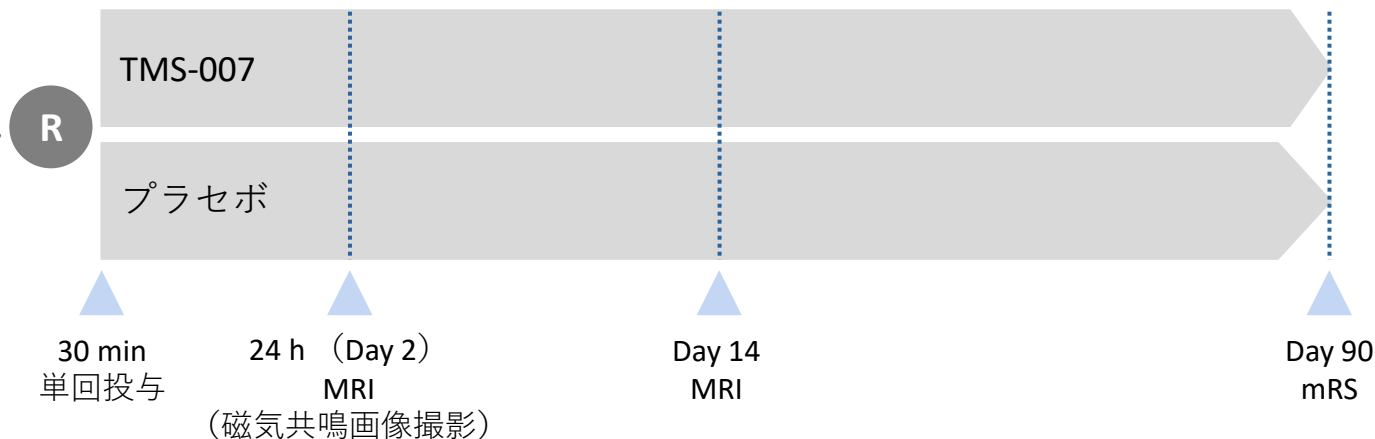
- 親会社 (Biogen Inc.) (BIIB) はNASDAQに上場しており、時価総額は約390億ドル⁴
- 世界で最初のグローバルバイオテック企業の一つ
- 神経系疾患が主なターゲット

1. 当社およびBiogen共同プレスリリース (2021年5月12日)
2. 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
3. Biogenは、P2b臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表しています (Q1 2023 Biogen Earnings Presentation : 2023年4月25日)
4. Biogen Inc (BIIB) の時価総額は2023年2月末日時点
5. 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)

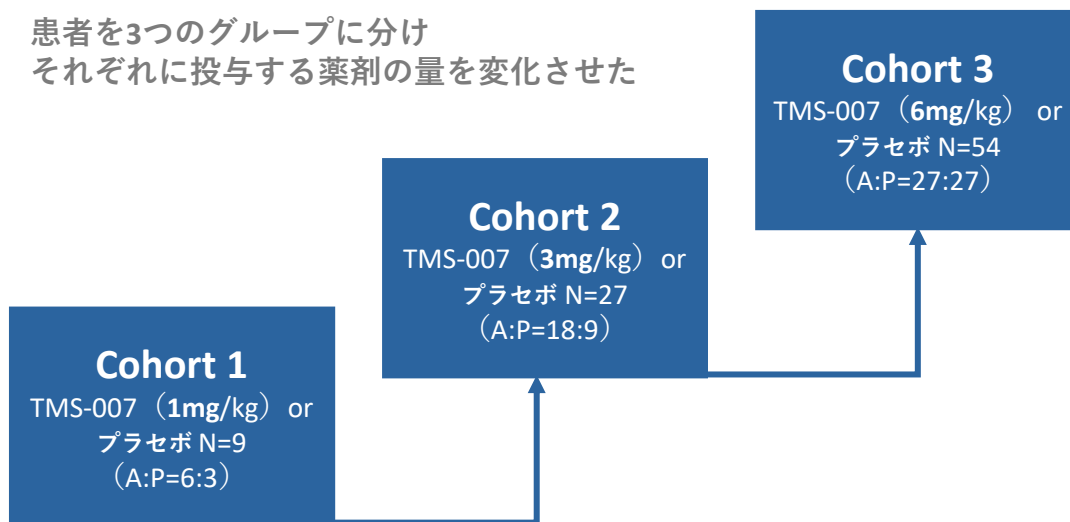
TMS-007 Ph2a 臨床試験デザイン

本試験の主要組入条件

- LKN¹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:

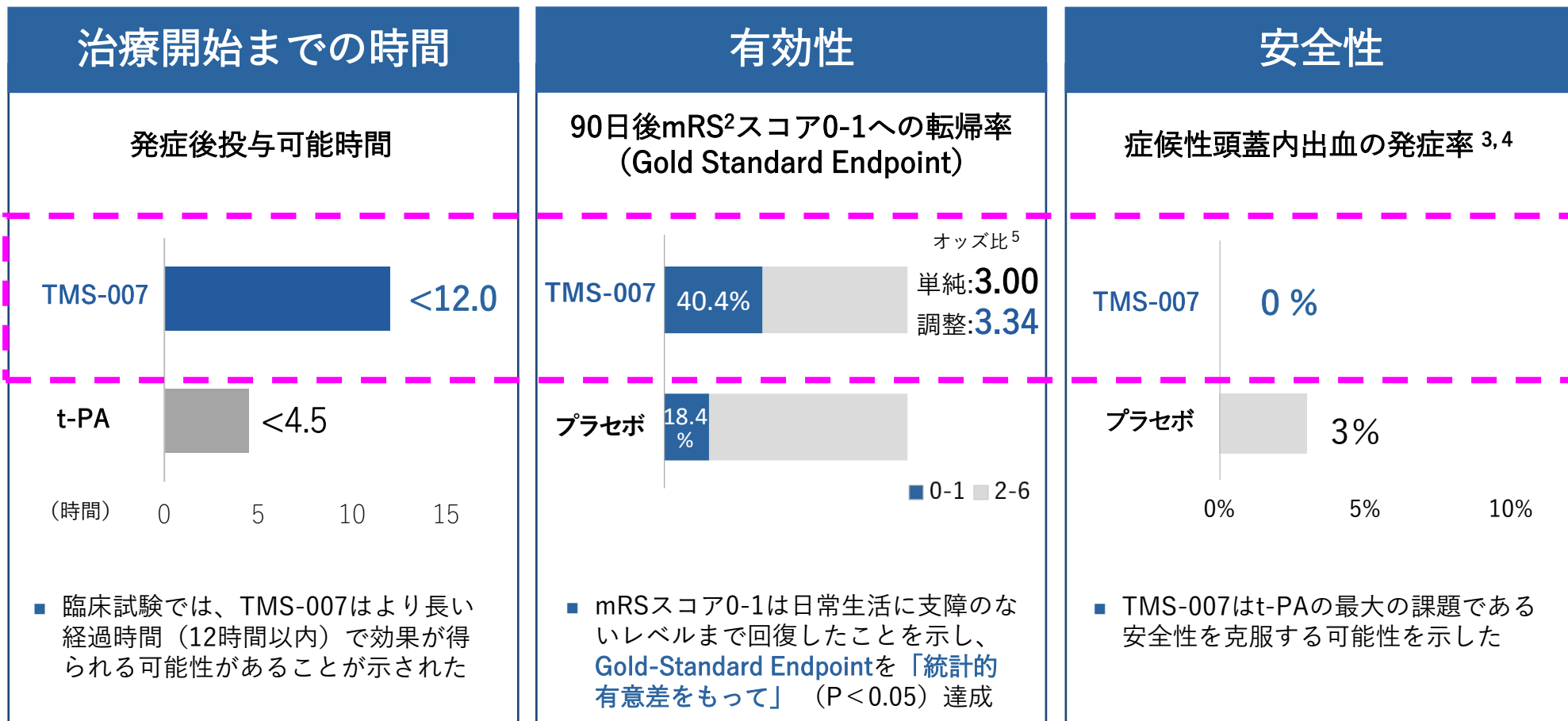
症状悪化 (24時間後のNIHSS4点以上の悪化) を伴う症候性頭蓋内出血の発生率

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

1. LKN:最後に正常であった事が確認された時期

TMS-007は、急性期脳梗塞治療の第一選択薬となる可能性がある¹



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

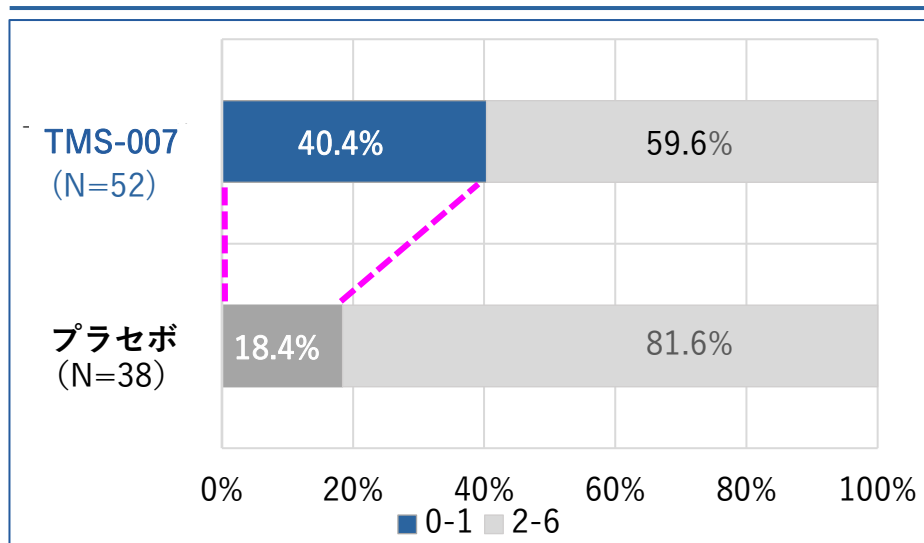
5. 各オッズ比の算出;
TMS-007: 単純オッズ比 3.0=(40.4%/59.6%)/(18.4%/81.6%),
調整オッズ比 3.34 (他の予測変数を制御するために統計的に調整されたオッズ比。出典:ISC2022 Poster)

特に重視される「90日後mRS スコア」において統計的有意差を伴う有効性を達成

	プラセボ投与群	TMS-007投与群
被験患者数 (N数)	38	52
mRSスコア0-1転帰患者数	7	21
転帰率	18.4%	40.4%

- 単純オッズ比 3.00, 調整オッズ比 3.34
- P値 < 0.05

90日後mRSでの0-1のスコア転帰率¹

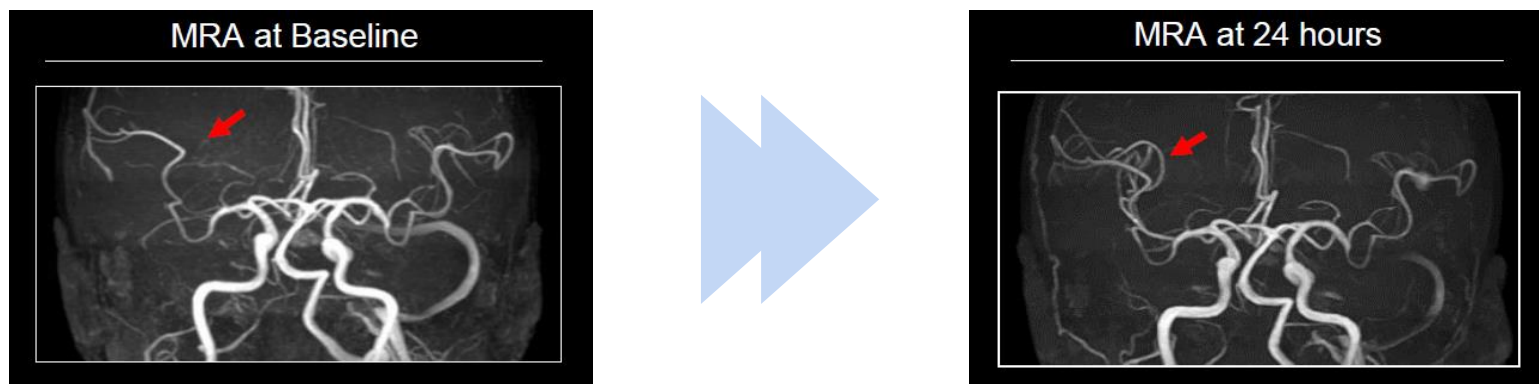


mRS (modified Rankin Scale)	
	0 まったく症候がない
	1 症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
	2 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
	3 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
	4 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である
	5 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
	6 死亡

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

TMS-007の有望な効果は、良好な血管再開通に裏付けられる¹

血管の全部、または一部閉塞が確認された患者の血管再開通効果 (MRA画像)



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

	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)	14 (58.3)
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¹に対する安全性が示された

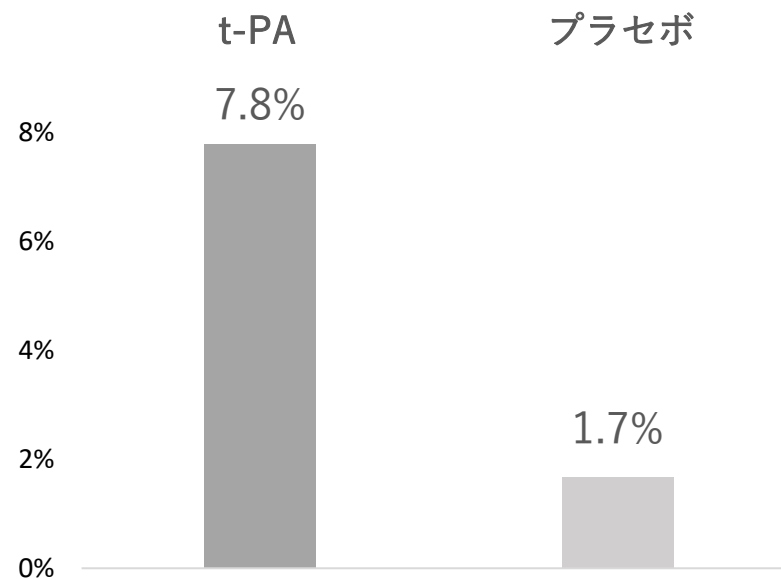
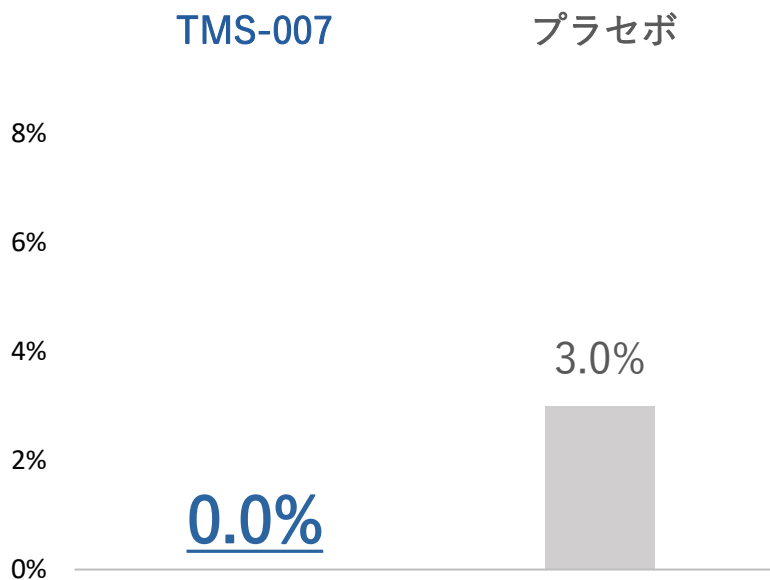
症候性頭蓋内出血（sICH）発症率¹

TMS-007 vs プラセボ²

Ph2a

t-PA vs プラセボ³

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. 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"

Biogen登録の公開情報を基に、当社で概要をまとめた内容²

概 要

- 多施設・シームレス・二重盲検・用量設定・プラセボ対照・ランダム化・群間比較
- 予想症例数：760名
- 予想実施期間：2023年4月～2025年7月

主要組入条件

- 「画像診断で血栓部位が確認できる患者」³または「ペナンブラ⁴領域が10mL以上と推測できる患者」⁵
- LKW⁶からの経過時間4.5時間～24時間
- 血管内治療の有無による制限に関する記述はない
- 年齢18～85歳

Part1

低用量・中用量・高用量・プラセボの4群

主要評価項目

- 血管再開通⁷
- 梗塞箇所を特定できない患者についてはペナンブラと推定される領域の90%以上の縮小⁸

Part 2

Part1で選択された用量・プラセボの2群

主要評価項目

- 90日後のmodified Ranking Scale (mRS) スコア

1. Biogenは、P2b臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表しています (Q1 2023 Biogen Earnings Presentation : 2023年4月25日)。
Ph2臨床試験が再開されるかは2023年5月31日時点では明らかになっていません。

2. BiogenによりClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05764122>)へ登録された内容を基に当社でまとめた内容であり、正確性を保証するものではありません。

3. CTAまたはMRAで、頭蓋内内頸動脈、中大脳動脈のM1・M2・遠位部分枝、前大脳動脈、後大脳動脈のいずれかに閉塞が確認できる患者

4. 脳梗塞を発症後早期(超急性期)の病態において、血流量が低下し虚血状態にありながら細胞の壊死まで至っていない脳領域を指し、速やかな血管再開通により梗塞への移行を阻止できると期待される部位

5. 灌流画像によるTmax>6sの領域が10mL以上の患者

6. LKW:最後に正常であった事が確認された時期

7. 治療後4±2時間の時点(血管内治療を行った患者については最初の血管撮影時点)におけるAOLスコア2または3の患者

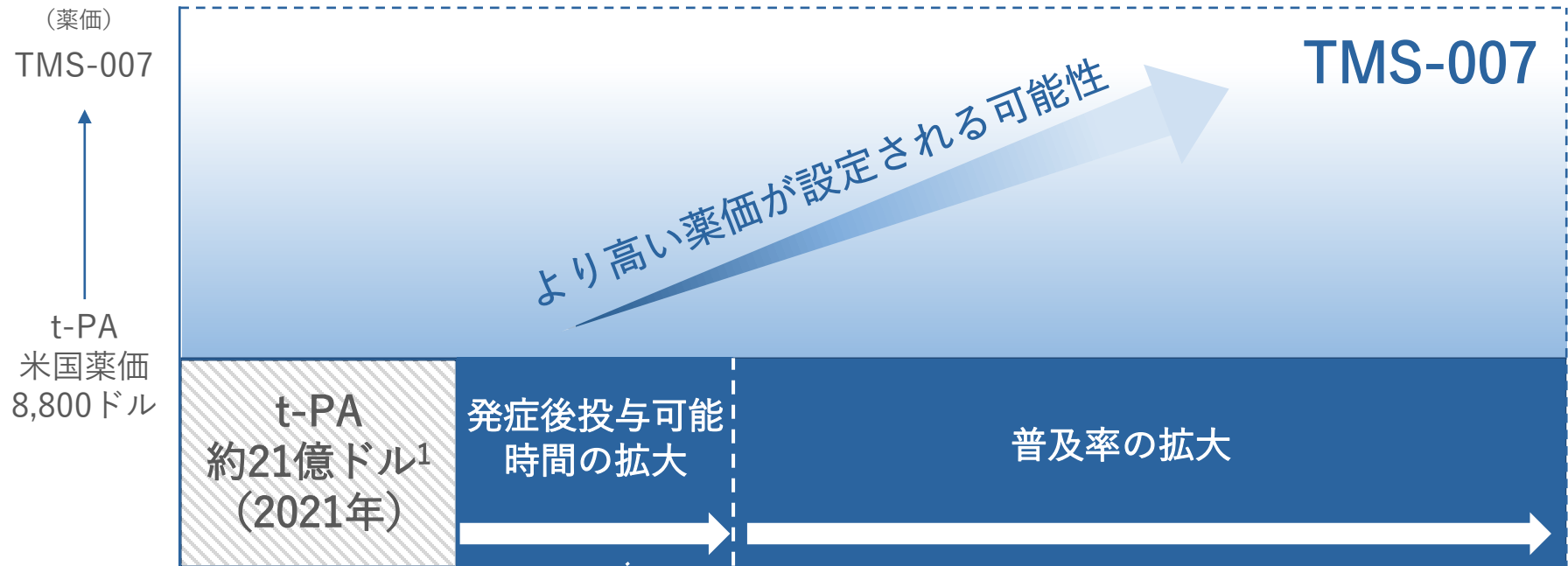
8. ベースラインにおいて閉塞が確認できなかった患者の場合、治療後4±2時間の時点における、Tmax>6sの領域が90%以上縮小した患者

Biogen登録の公開情報を基に、当社で概要をまとめた内容²

	Ph2a	Ph2b
基本デザイン	1ステージ	2ステージ (Part 1、Part 2)
症例数	90	760 (想定)
主な有効性評価項目	mRS 0-1の比率	Part 1・血管再開通 ・ペナンブラ縮小率90%以上 Part 2・mRSの数値
対象年齢	男性：20～88歳 女性：60～88歳	18～85歳
時間帯	発症後12時間以内	LKW後4.5～24時間
血管内治療	行わない患者のみ対象	行う患者も対象
治療前NIHSSスコア	6～23 (中程度)	≧5 (重症患者も対象)

1. Biogenは、P2b臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表しています (Q1 2023 Biogen Earnings Presentation : 2023年4月25日)。
Ph2臨床試験が再開されるかは2023年5月31日時点では明らかになっていません。
2. BiogenによりClinicalTrials.govへ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05764122>) 登録された内容を基に当社でまとめた内容であり、正確性を保証するものではありません。

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



(イメージ図)

(患者数ベースでの急性期脳梗塞治療法シェア)

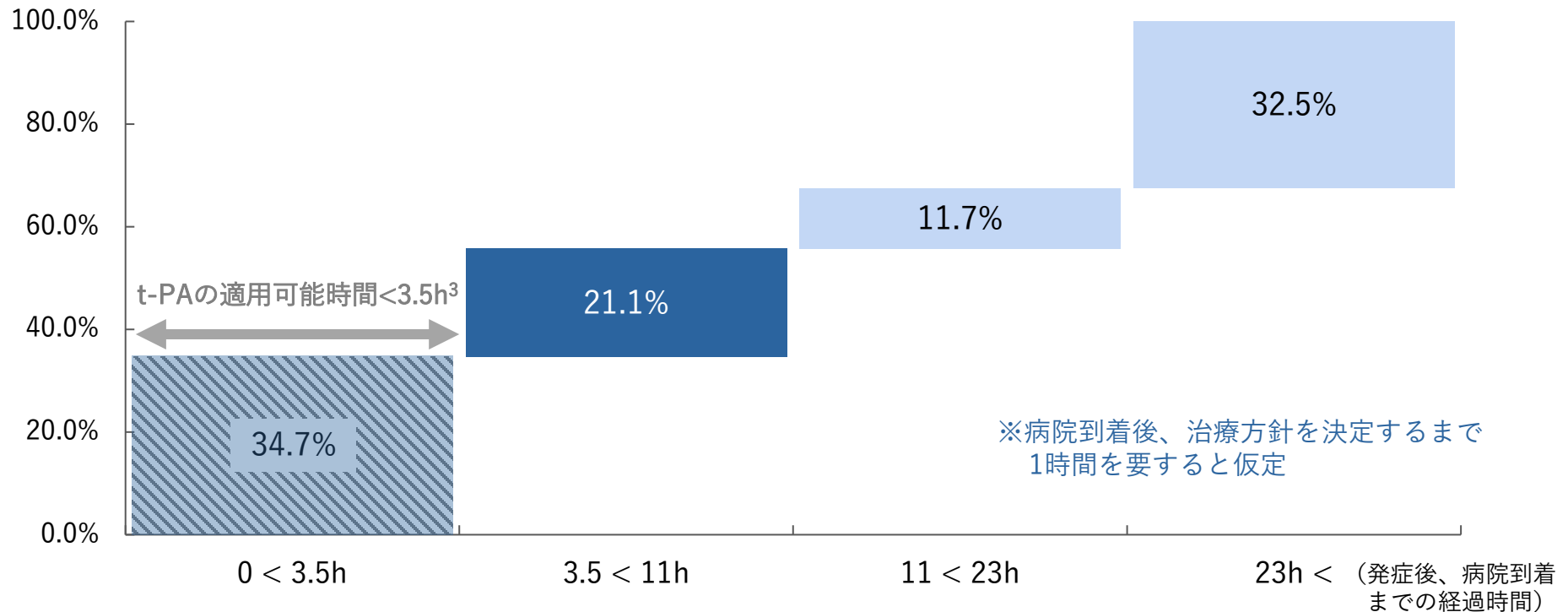
- 発症後の投与可能時間の拡大を実現できる可能性
⇒ TMS-007投与による治療適用患者数が大幅に拡大する可能性
- t-PAよりも優れた有効性と安全性を実現した場合、より高い薬価が設定される可能性も期待できる
(2021年のt-PAの推定売上高は約21億ドル¹)

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。

発症から病院到着までの経過時間と治療の関係¹

- 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拡大することで、対象患者層も拡大の可能性²

(患者数の割合¹)

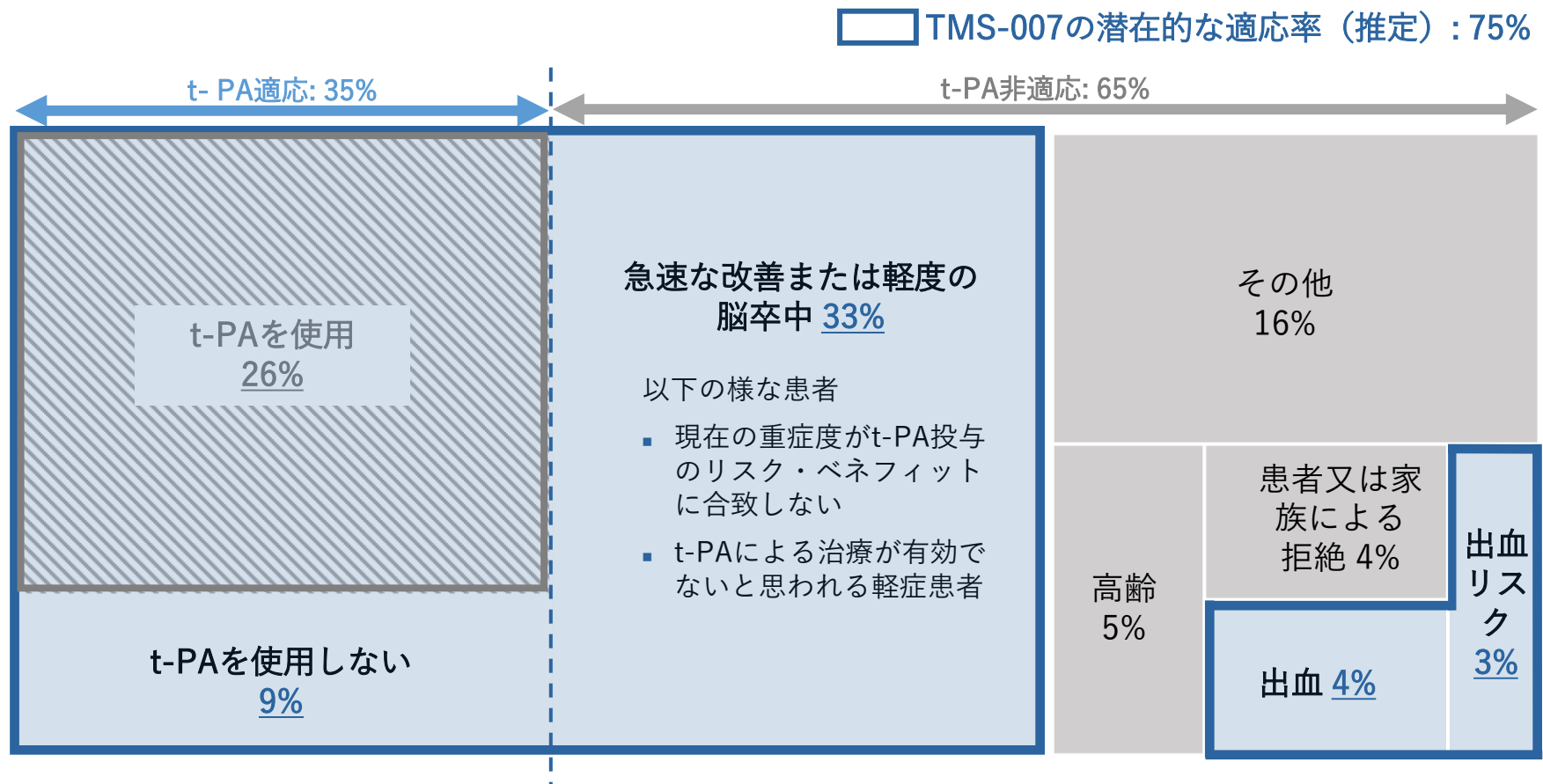


1. 以下の論文に基づき、発症から病院到着までの経過時間による患者数の平均的な内訳をTMSが算出。なお、本試算は患者の適格性等の特定の条件は考慮せず、上記に記載された適用可能時間を含む前提に基づき行われており、臨床試験によって示されたものではありません
 Tong et al. (2012), "Times From Symptom Onset to Hospital Arrival in the Get With The Guidelines–Stroke Program 2002 to 2009"
 Harraf (2002), "A multicenter observational study 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、BiogenによるClinicalTrials.govへの登録（2023年3月10日）の内容による。
 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¹

- 安全性の高さから TMS-007の普及率は拡大する可能性
- 最大75%の患者に使用される可能性がある^{と推定}（投与可能時間帯内）



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

1996年のt-PAのFDA承認以降、急性期脳梗塞に対するFDA承認薬はない¹

主要競合開発品（開発中のAIS治療薬候補）²⁻⁵

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	タンパク質	Ph3	Boehringer Ingelheim
NoNO	Nerinetide (NA-1)	細胞死抑制、抗炎症作用	ペプチド	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	Ph3	ヘリオス
DiaMedica Therapeutics	DM199	抗炎症作用	ペプチド	Ph2/3	Fosun Pharma
塩野義製薬	Redasemtide (S-005151)	再生誘導、抗炎症作用	ペプチド	Ph2	ステムリム
Lumosa Therapeutics	Oldatrotide (LT3001)	血栓溶解・抗酸化作用	ペプチド+低分子	Ph2	Shanghai Pharmaceuticals

- 主要競合開発品の中で、「**mRSスコア 0-1転帰率**」の統計的有意差を得たのは**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（2023年3月28日）
 5. Pharmazz, Inc. Introduction February 2023
 6. 塩野義製薬株式会社プレスリリース（2023年4月10日）

TMS-008/009

急性腎障害等

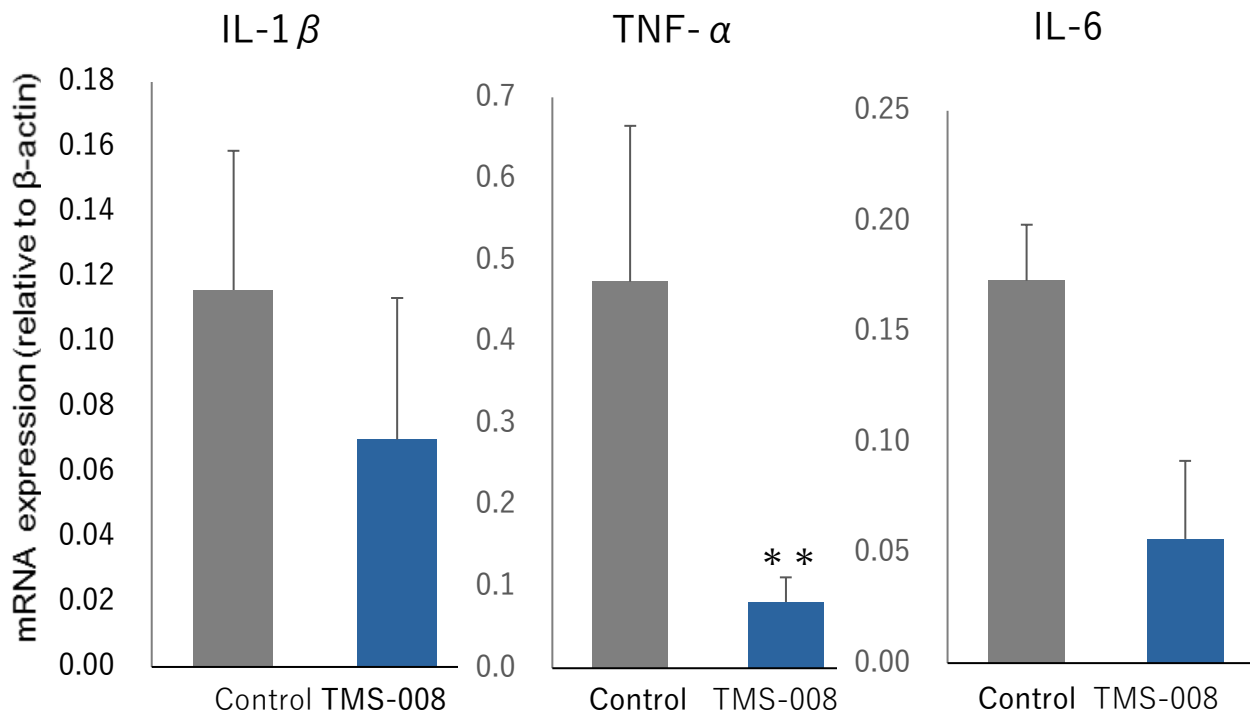


高い抗炎症作用および高い抗酸化活性を有する

マウス脳梗塞モデルを用いた炎症関連パラメータ¹

- 虚血開始から1時間後に10mg/kgを30分間、静脈内連続投与。24時間後の脳スライスを用いたRT-PCR法により評価

Mean ± SE (N=6)

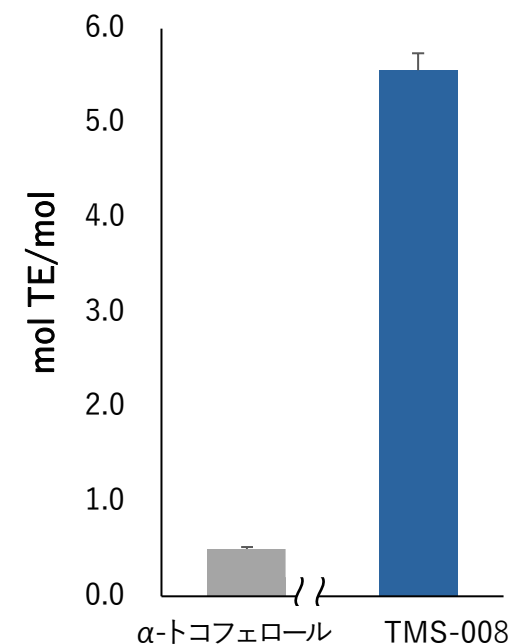


** P<0.01、* P<0.05 (vs. control)

抗酸化作用試験^{1,2}

- H-ORAC：hydrophilic oxygen radical absorbance capacity 法

Mean ± SE (N=3)

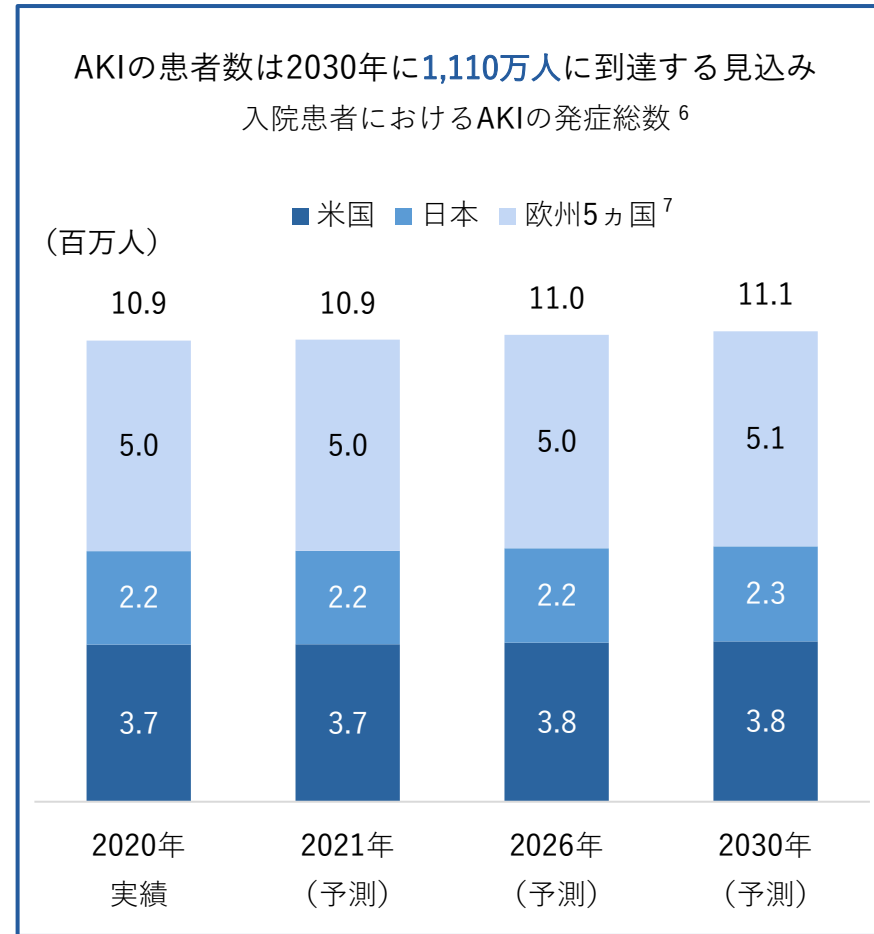


1. 出典：European Journal of Pharmacology Volume 818, 5 January 2018, "Evaluation of the effects of a new series of SMTPs in the acetic acid-induced embolic cerebral infarct mouse model"
国際公開番号：WO 2011/004620

2. 結果はトロロックス当量 (TE) で示す。α-トコフェロールのORAC値は参考値 (Huang et al., J. Agric. Food Chem., 50, 1815-1821 (2002))

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>腎機能の低下は、心臓等他臓器に悪影響を及ぼす</p>
概要	<ul style="list-style-type: none"> 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 入院中のAKI患者の死亡率は20～25%にも上るとの報告 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 慢性腎臓病 (CKD) や末期腎不全 (ESRD) の原因となる
患者数	<ul style="list-style-type: none"> 欧州5ヵ国: 最大508万人 米国: 最大380万人 日本: 最大230万人 <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"> 承認された治療薬はなし⁵



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

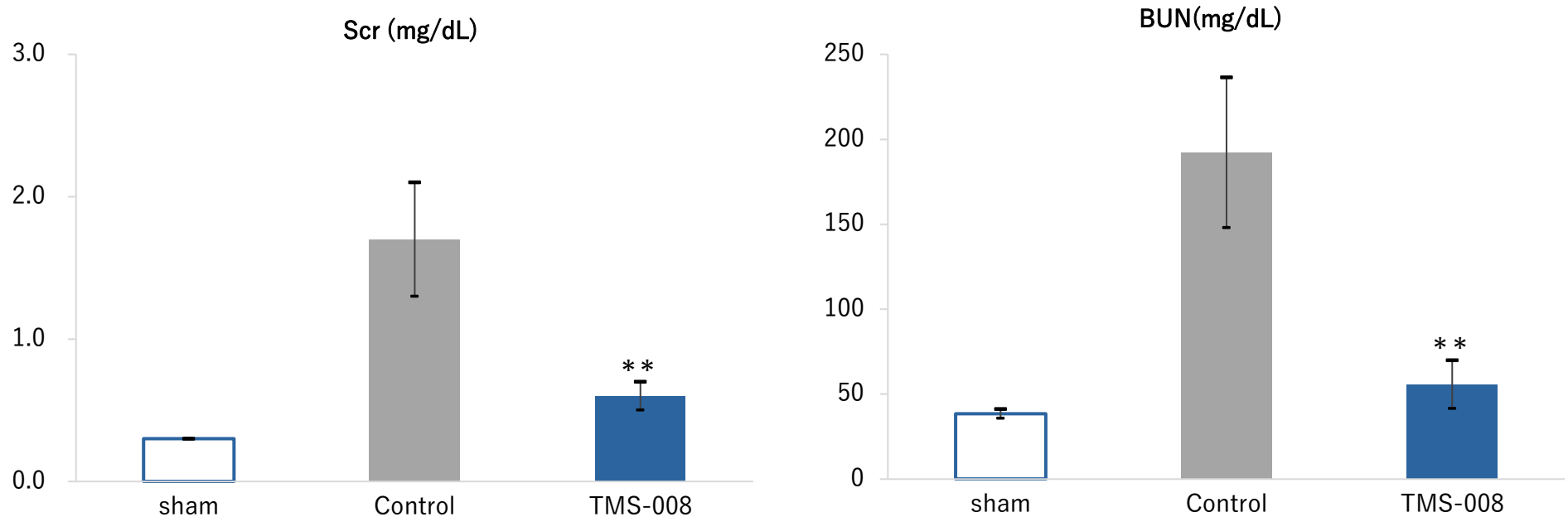
- Perioperative renal protection, Current Opinion in Critical Care December 2021 - Volume 27 - Issue 6 pages 676–685
- Delveinsight, “Acute Kidney Injury - Market Insights, Epidemiology, and Market Forecast—2030”
- 欧州5ヵ国はドイツ、フランス、イタリア、スペイン、英国を指す。

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非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

非臨床試験において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

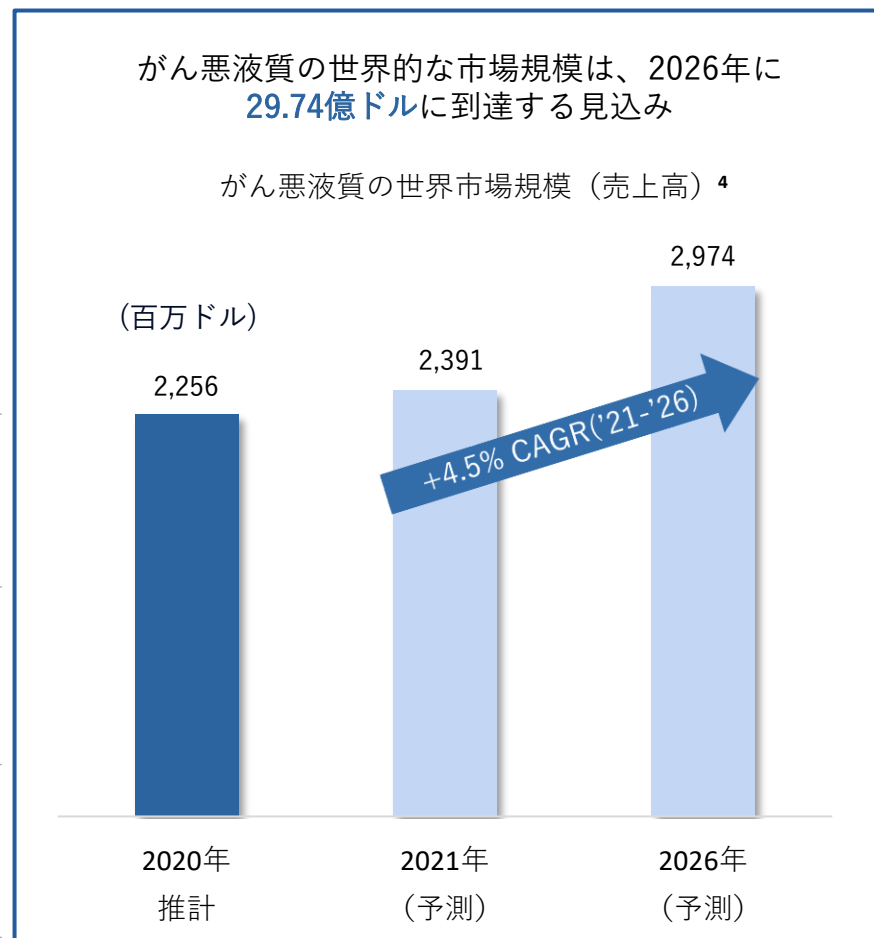
昭和大学におけるAKIモデルマウス実験¹



1. 平均値±標準誤差(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

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"> ■ 進行がん患者の80%が悪液質の症状を呈する ■ がん患者の死因の20%が悪液質による ■ がん悪液質の本質は全身性炎症という説が有力
<p>患者数</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 欧州: 約100万人 ■ 米国: 約43万人 ■ 日本: 約17万人 <p>(2013/14時点の想定患者数)</p>
<p>治療法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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³ (作用機序は食欲亢進) ■ 抗炎症を作用機序とした薬剤が求められている



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)"

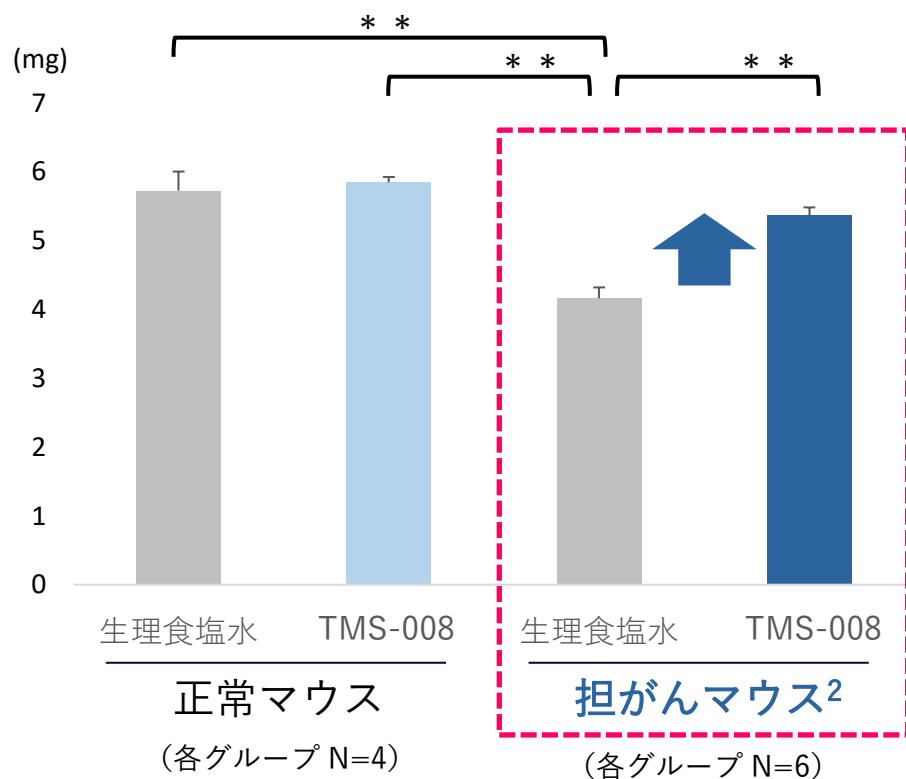
非臨床試験において、抗炎症作用によるがん悪液質の治療薬として有望な結果を確認

マウスモデルにおいて筋肉量低下の抑制を確認¹

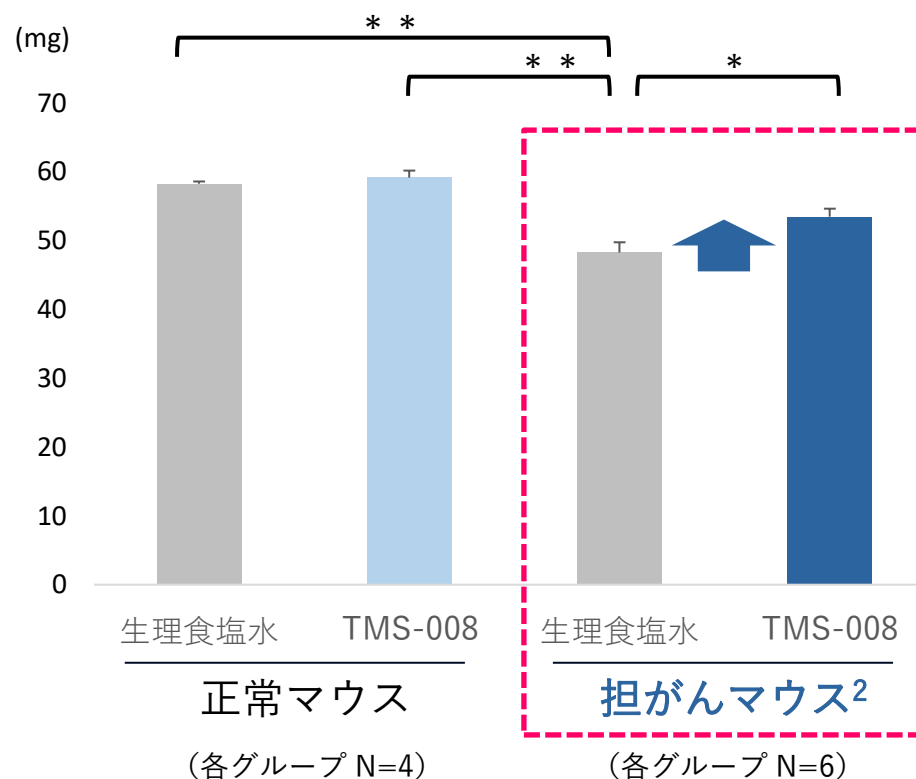
ヒラメ筋、脛骨筋の筋肉量の低下抑制に効果あり

TMS-008投与方法：
10 mg/kg, i.p., 隔日, 20日間

ヒラメ筋



脛骨筋



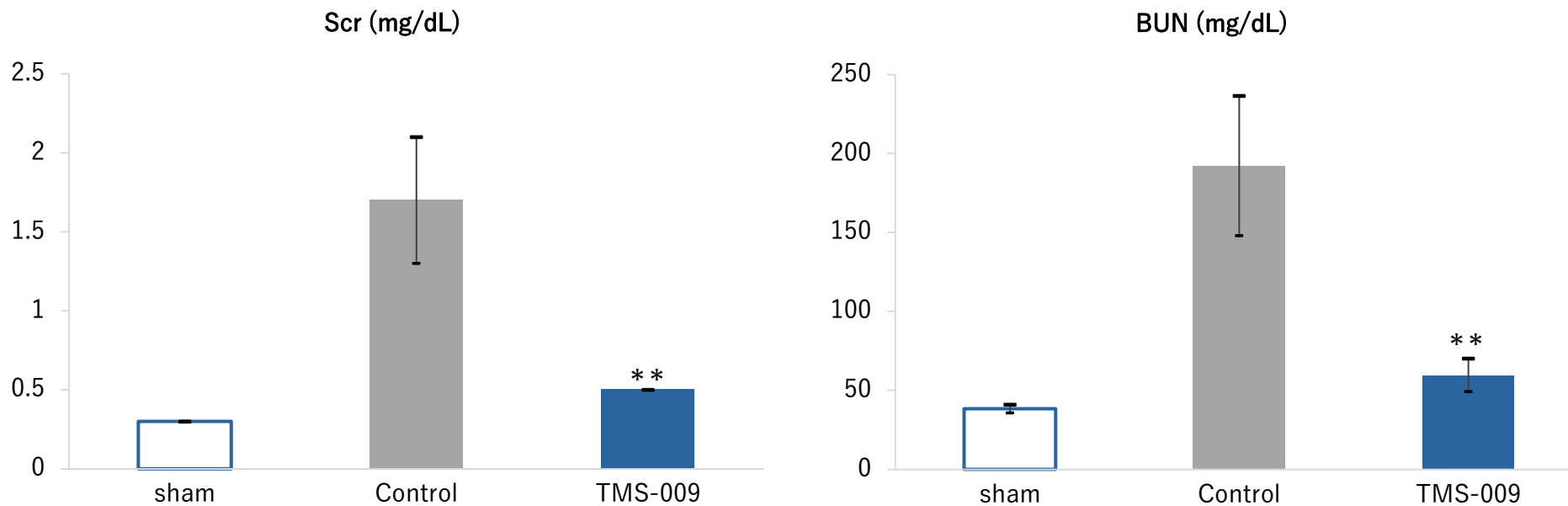
1. TMSによる実験データ参照 * p 値 <0.05、統計的に優位 ** p 値 <0.01、統計的に優位
2. 大腸がん移植モデルマウス

TMS-009は、強いsEH¹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 vitro²、in vivo³ 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

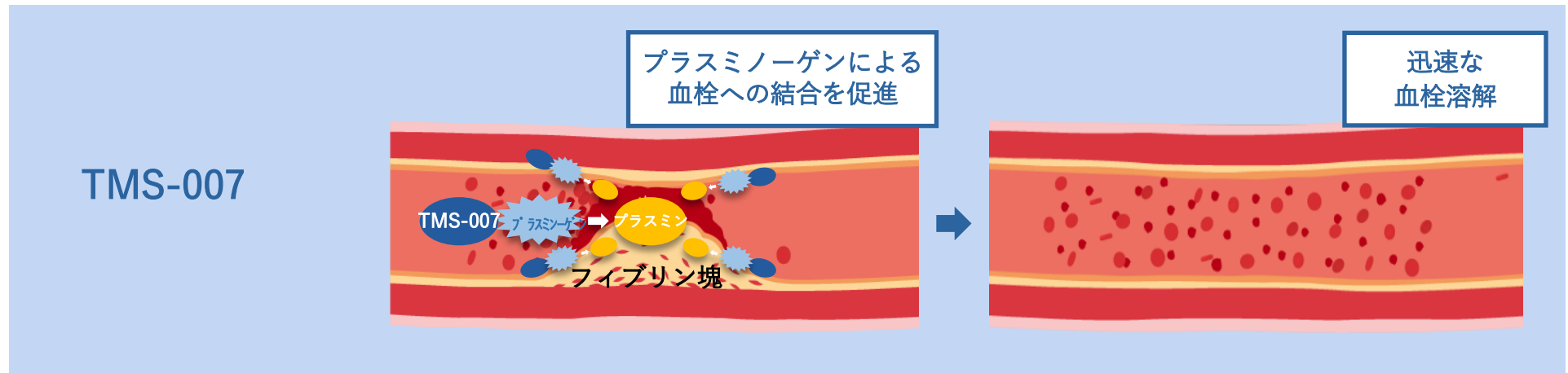
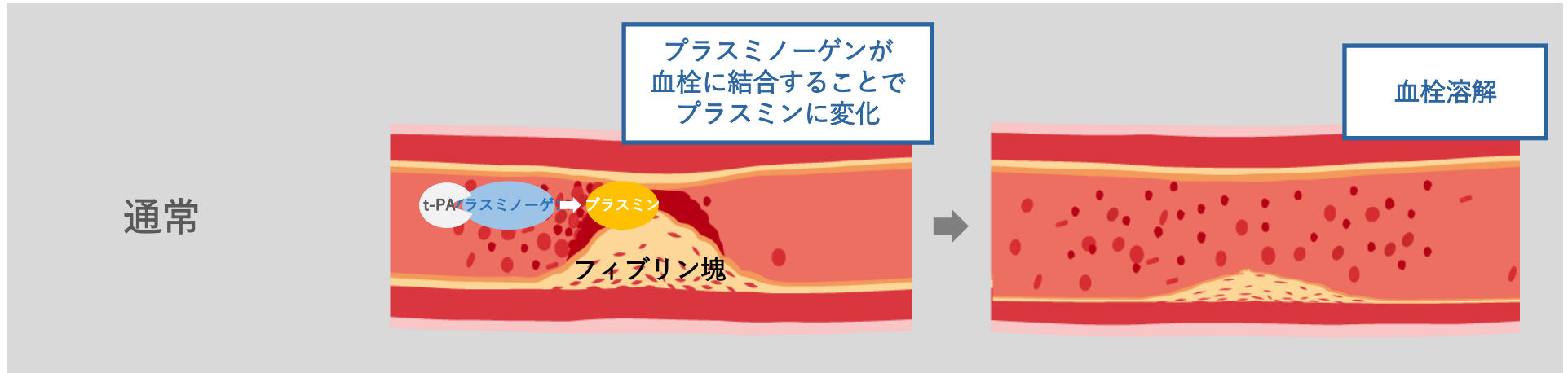
昭和大学におけるAKIモデルマウス実験



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

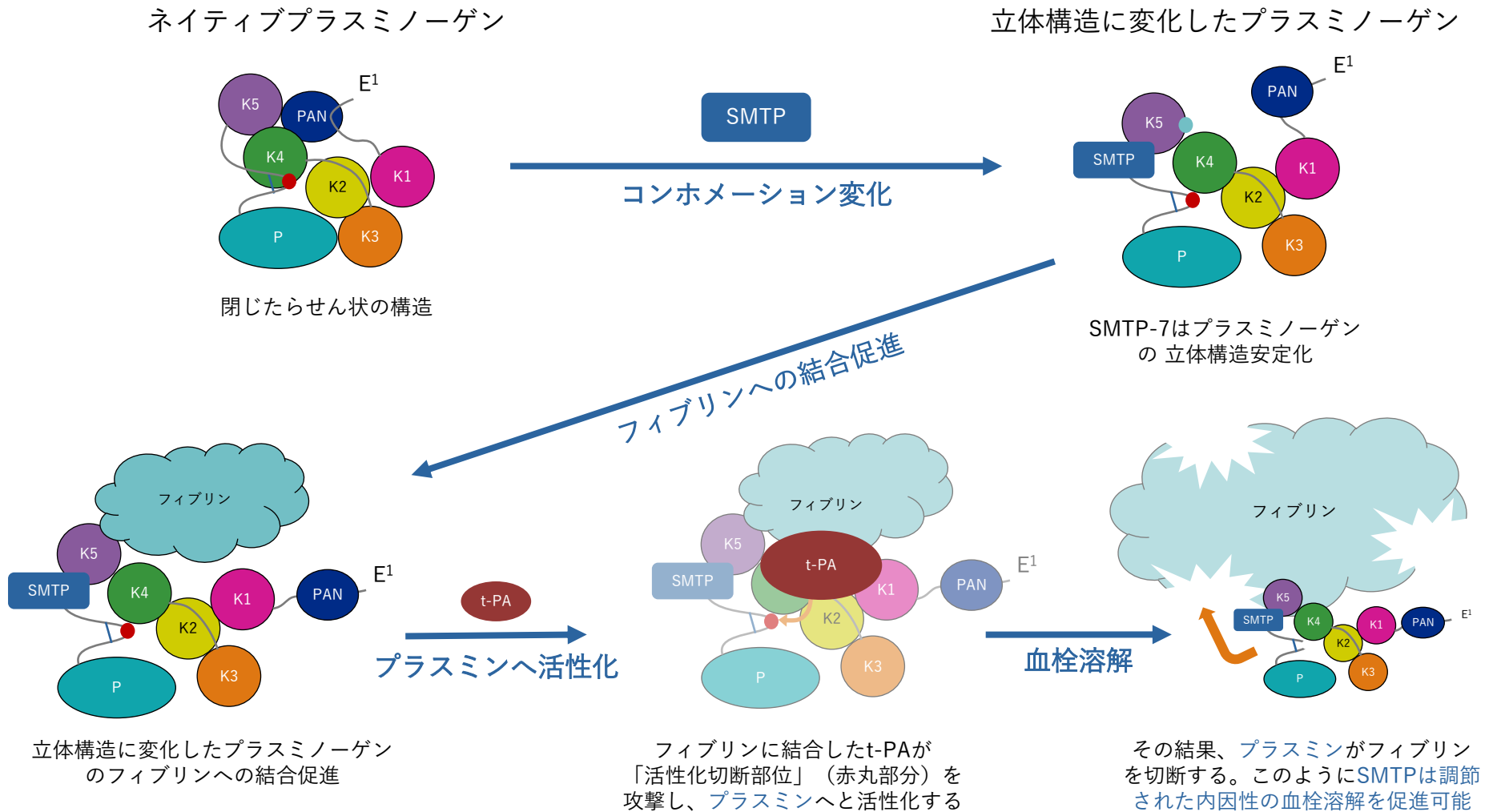
Appendix





1. 上記図はイメージです

TMS-007がフィブリンと血栓の結合を促進¹



1. 蓮見、鈴木(2021), "Impact of SMTP Targeting Plasminogen and Soluble Epoxide Hydrolase on Thrombolysis, Inflammation, and Ischemic Stroke". 上図は元の図より当社改変
上記図はイメージです

2023年2月期の充当状況

- 「研究開発直接費」は、充当予定額150百万円に対して支出額は10百万円
 - TMS-008非臨床試験費用の支出時期が一部来期となったこと、パイプライン拡充に向けた外部アセット導入費用が想定を下回ったこと等から、充当額が140百万円減少
- 「研究開発経費」については、充当予定額35百万円に対して予定通り支出

充当見込み

- 2023年2月期の変動及び今後の変動可能性を踏まえ、「研究開発直接費」の充当予定時期を変更（充当予定項目及び充当予定金額合計に主な変更なし）

項目		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る研究開発直接費 (充当予定金額合計：1,320百万円)	変更前	150百万円	600百万円	450百万円	120百万円
	変更後	(実績) 10百万円	300~600百万円	300~500百万円	210~710百万円※
② 研究開発人件費・諸経費等の研究開発経費 (充当予定金額合計：407百万円)	(変更なし)	(実績) 35百万円	170百万円	170百万円	32百万円

※ 「①創薬研究及びパイプラインの開発にかかる研究開発直接費」に充当予定の1,320百万円の内、2025年2月期終了時点での未充当額を、2026年2月期に充当いたします。2026年2月期の充当予定額は、それまでの進捗に応じて最大で710百万円を予定しております。

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	<p>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</p> <p style="border: 1px dashed gray; padding: 5px;">バイオジェン社は、2023年4月25日の2023年第1四半期決算発表において、TMS-007 (BIIB131) の後期第II相臨床試験の開始を一時停止し、当該臨床試験を開始すべきかどうかを再評価すると発表し (Q1 2023 Biogen Earnings Presentation)、2023年4月26日には、ClinicalTrials.govの登録情報が更新され、当該試験の予想開始時期は、2023年8月21日とされておりす。</p>	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とともに、一時停止されているTMS-007 (IBBI131) の臨床試験のプロセスが再開された場合には、バイオジェン社とのより一層の連携を図り、その開発がスムーズに進むように側面的な支援を継続する。
	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、及び上記リスクのより詳細な情報については、有価証券報告書の「事業等のリスク」をご参照ください。



www.tms-japan.co.jp