



株主通信 2015年1月1日 ▶ 2015年12月31日

アキュセラ・インク
証券コード：4589

設立当初より変わらぬ 「眼疾患に革新的な治療をもたらし、社会に貢献する」 という信念のもと、事業拡大に邁進

株主、投資家の皆様には、平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。2002年創業以来、アキュセラは、「世界から失明を撲滅する」というミッションのもと、数々の革新的な治療薬・医療技術の開発に取り組んでまいりました。

2016年5月、大きなマイルストーンである加齢黄斑変性治療薬候補「エミクススタト塩酸塩」の臨床第2b/3相試験を完了し、トップラインデータを開示させていただきました。残念ながら主要評価項目において地図状萎縮病変の進行抑制に統計学的有意差が認められず、有効性が確認できなかったことを重く受けとめております。

弊社におきまして、他の進行中の主な研究開発を中断する予定はないということをご最初に申し上げ、今後のビジネス戦略についてご説明をさせていただきます。

「エミクススタト塩酸塩」は、糖尿病網膜症、スターガルト病を適応症として開発を継続いたします。糖尿病網膜症は、日本では中高年の失明原因の第2位となる眼疾患で、世界では1億5000万人が罹患していると言われている疾患です。弊社は増殖糖尿病網膜症の臨床第2相試験を現在実施しております。スターガルト病は、若くして中心視野が失われ失明に至る恐れのある遺伝性の網膜疾患です。この有効な治療法のない希少疾患に対しまして、1日でも早く臨床第2相試験を始めるべく研究を進めております。また、地図状萎縮を伴わない病態の加齢黄斑変性への適応も検討してまいります。

今年の3月に、導入を発表いたしました白内障治療薬候補の「ラノステロール」につきましては、年内に非臨床試験を開始し、2017年下旬または2018年初旬までには白内障患者を対象とした臨床第1/2相試験を実施する方向で研究を進めております。

網膜色素変性に対する遺伝子療法「オプトジェネイクス」につきましても予定どおり研究開発を進めてまいります。弊社では、2016年から2018年にかけて、非臨床試験を行い、2018年には臨床第2相試験を実施することを目指しております。

弊社は眼科に特化した最先端医療ソリューションカンパニーとして、今後数々の革新的な治療薬・医療技術の探索および開発に取り組んでいく所存です。

私があキュセラを創業した背景には、研究者、臨床眼科医の時代から、治療法のない眼の病気をわずらう患者さんを目の当たりにし、世の中のない革新的な治療法を確立したいという想いがありました。医療革新は、外科的な侵襲性の高い治療から、患者さんへの身体的負担が軽い治療への技術進歩により実現します。イノベーションを生み出すためには、人材の多様性を確保することが重要です。そのために私が実行したことは、眼科界の逸材が集まる米国での創業です。この決意をしたおかげで、私が発明した新薬候補を台成できる科学者に出会うことができ、自社の研究開発力を強化するために必要な人材も集まりました。

日本人が生み出したアイデアをもとに、多様な価値観を持った多国籍のアカキュセラ研究開発チームに対して、多くの日本の株主様や投資家様が変わってくださいますことを改めてお礼申し上げます。おかげさまで、2014年には、創業初期からの投資家様が望んでくださり、米国企業として初の東証マザーズ単独上場をさせていただきました。しかしながら、外国企業であるために、会社四季報や日経会社情報といった、日本の上場会社の情報を得るために投資家様を利用される刊行物への情報が限られるなどの課題もありました。

このようなことを踏まえ、今後は、今までの以上に、私どもの活動を皆様にご理解い



Photo: Hideji Umetsani

窪田 良 (MD, PhD)
会長、社長兼最高経営責任者(CEO)
アキュセラ・インク

ただややくなるように、内国株式会社として上場をさせていただく方針を固めました。研究開発という事業のコアは、引き続きシアトルを中心に推進し、日本は持株会社としてIR活動を強化し、また、日本における共同研究などの機会創出に注力し、国内の事業基盤を築いてまいります。日本では、再生医療推進法の成立により、最先端医療の開発を進めやすくなりました。当社が手がける「オプトジェネイクス」に基づく網膜疾患に対する遺伝子療法も、これの対象になりますので、日本だからこその特長を生かして企業成長につなげていきたいと考えております。

さらに、国内に持株会社を移すことで、外国証券への投資ができない機関投資家様にも投資をご検討いただけるようになります。

株主総会で可決され、内国会社として上場が承認された際には、持株会社の社名を「窪田製薬ホールディングス株式会社」とし、「アキュセラ・インク」は米国子会社といたします。社名決定に際し、次なるステージへの成長を誓うとともに、世界に通用する医療技術を生み出すという会社がわが国に由来することがより一層明確になることで、次世代の皆様の活力につながるかと考えております。また、創業者である前に眼科医として「患者さんを失明から救う」という私の理念が永遠に継承される願いが込められています。

現在、アキュセラの研究開発は、糖尿病網膜症をはじめとする網膜疾患や白内障等、失明の主要原因となる眼疾患を対象にしています。その中でもアンメット・メデイカル・ニーズへの対応を優先的に、既存の標準治療を変えていく革新的な医療技術の研究開発を通じて世の中に貢献し、企業価値を向上させてまいります。

私どもの治療薬を1日でも早く患者さんにお届けできることを願い、引き続き社員一丸となって革新的な医療技術開発に邁進してまいります。これからも、より一層の企業価値の向上に努めてまいりますので、変わらぬご支援ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

2016年8月

新薬は、候補物質探索にはじまり、さまざまな研究や試験を行い、長い研究開発期間をかけようやく患者さんのものに届けられます。アキュセラ・インクは、新薬開発のために日々奮闘しています。

開発品ポートフォリオ						
開発品	適応性	非臨床	第1相	第2相	第3相	POC目標 ¹
増殖障害病縮腺症						2017年
VCM ² / エミクスタト縮腺症						2018年
中期加齢黄斑変性						2019年
ラノステロール						2018年
オプトジュネティクス (遺伝子療法)						2019年

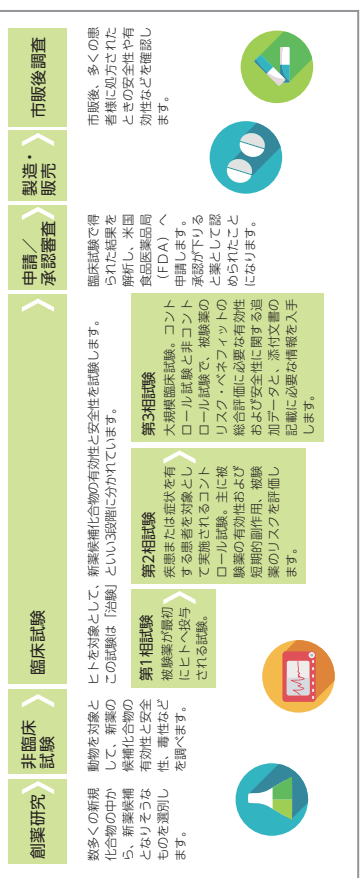
¹ POC (プルーフ・オブ・コンセプト)：開発概念の検証。ヒトを対象に新薬候補の安全性と有効性を探索し確認することを指します。創薬の研究開発のマイルストーンのひとつで、自標年です。スターゲルト病に関しては薬力学的な初期結果になります。
² VCM (複製サイクルモジュレーター)：複製サイクルの速度を抑制し、調面します。(複製サイクルとは、細胞内において生物学的に光量子を電子信号に変換し続けるために必要な仕組み)
³ スターゲルト病：疾患名として、「スターゲート」、「スターゲルト」、「スターゲルト」と呼ばれる場合がありますが、全て同じ眼疾患を示します。

開発品ポートフォリオ

開発品	適応性	非臨床	第1相	第2相	第3相	POC目標 ¹
増殖障害病縮腺症						2017年
VCM ² / エミクスタト縮腺症						2018年
中期加齢黄斑変性						2019年
ラノステロール						2018年
オプトジュネティクス (遺伝子療法)						2019年

¹ POC (プルーフ・オブ・コンセプト)：開発概念の検証。ヒトを対象に新薬候補の安全性と有効性を探索し確認することを指します。創薬の研究開発のマイルストーンのひとつで、自標年です。スターゲルト病に関しては薬力学的な初期結果になります。
² VCM (複製サイクルモジュレーター)：複製サイクルの速度を抑制し、調面します。(複製サイクルとは、細胞内において生物学的に光量子を電子信号に変換し続けるために必要な仕組み)
³ スターゲルト病：疾患名として、「スターゲート」、「スターゲルト」、「スターゲルト」と呼ばれる場合がありますが、全て同じ眼疾患を示します。

新薬ができるまでのプロセス



マネージメントチーム

<p>窪田 良 MD, PhD 会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)</p>	<p>テッド・ダンス MBA 最高事業責任者 (CBO)</p>
<p>ジョン・ガブハート MBA 最高財務責任者 (CFO)、会計責任者および秘書役</p>	<p>ルーカス・シャイブラー PhD 研究開発担当上級副社長</p>

役員

<p>三田 四郎 PhD 社外取締役、株式会社エムズサイエンス社長兼最高経営責任者</p>	<p>浅子 信太郎 社外取締役、DeNA West 最高経営責任者</p>
<p>ロバート・タケウチ 社外取締役、RTコンサルティング・インク社長</p>	<p>中村 栄作 社外取締役、一般社団法人こいのぼり理事</p>

積極的な技術導入と
自社研究開発を強化することにより、
革新的な眼科製品ポートフォリオの充実を目指す

Q 2016年5月26日に発表されたトップラインデータの結果について説明してください。

A 地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性を適応症とする「エミクススタト塩酸塩」の臨床第2b/3相試験においては、残念ながら主要評価項目である地図状萎縮病変の進行抑制に統計学的有意差が認められず、有効性が確認できませんでした。今後は、中期加齢黄斑変性への適応を検討してまいります。

Q 大塚製薬との契約解消について説明してください。

A トップラインデータの結果を受けて、2016年6月13日、当社は、大塚製薬株式会社との間で締結されたエミクススタト塩酸塩契約およびOPA-6566契約を完全に終了すると書面による通知を同社から受領しました。それぞれの契約の条項にしたがい、2016年6月27日にエミクススタト塩酸塩契約およびOPA-6566契約が終了いたしました。

なお、エミクススタト塩酸塩契約に基づき当社が大塚製薬に付与した権利は、契約終了日付で、当社に返還されました。また、契約終了日付で、大塚製薬は、「エミクススタト塩酸塩」を開発、製造または販売するために必要な、特定の知的財産およびデータに関する無期限かつ完全払込済の非排他的ライセンス(サブプライセンス権を含む)を当社に対して付与しております。

Q 「エミクススタト」のその他の適応に関して説明してください。

A 「エミクススタト塩酸塩」は、糖尿病網膜症、スター・ガルト病を適応症として開発を継続いたします。

糖尿病網膜症は、糖尿病の3大合併症のひとつであり、病態は単純期、前増殖期、増殖期へと進行します。弊社は、重度の増殖糖尿病網膜症を対象に臨床試験を実施し、将来的には、前増殖型、単純型、ならびに合併症である糖尿病黄斑浮腫への適応も視野に入れています。糖尿病網膜症は、日本では中高年の失明原因の第2位となる眼疾患で、世界では1億500万人が罹患していると言われている病気です。弊社は増殖糖尿病網膜症の臨床第2相試験を現在実施しています。

スター・ガルト病は、若くして中心視野が失われ失明に至る恐れのある遺伝性網膜疾患です。現在は有効な治療法のない希少疾患であり、早期に臨床第2相試験を始められるべく研究を進めています。



Q 白内障治療薬候補の「ラノステロール」に関して説明してください。

A 年内に非臨床試験を開始し、2017年下旬または2018年初旬までには白内障患者を対象とした臨床第1/2相試験を実施する方向で研究を進めています。

白内障は、世界の失明原因の51%を占めており、眼球内にある水晶体を構成するタンパク質が凝集することにより混濁を生じる疾患です。一般には老視(老眼)もしくは加齢に伴い発症すると考えられています。先進国を中心に、中等度から重度の患者さんには眼内レンズを移植する手術が治療の選択肢として提供されています。その数は世界で年間2,400万件に及びます。

現在、白内障に対し、薬剤による非侵襲的な根治療法はありません。そのため、点眼薬で水晶体の混濁を解消し視力を改善する侵襲性の低い薬物治療が可能になれば、眼科医療に飛躍的な進歩をもたらすと、弊社は考えています。

Q 網膜色素変性に対する遺伝子療法「オプジーネイクス」について説明してください。

A 2016年から2018年にかけて、非臨床試験を行い、2018年には臨床第2相試験を実施することを目指しています。



網膜色素変性は、遺伝性の網膜疾患で、幼少期に発症する例も多く見られます。欧米およびアジアでは約4,000人に1人、世界で約140万人が患っていると言われる希少疾患で、厚生労働省が難病に指定しています。現在のところ網膜色素変性に対する有効な治療法はありません。

Q 財務戦略に関して説明してください。

A 現在、約160億円の資金を保有しており、戦略的に開発を遂行するには十分であると考えています。

Q 戦略的事業計画について説明してください。

A 革新的な眼科製品ポートフォリオを開発していくために、自社研究開発努力および当社の視覚サイフルモジュレーションの専門知識を活用し、眼科製品開発パイプラインを拡大することに焦点を当てています。当社の計画は以下の4つの柱に基づいています。

1. 「エミクススタット塩酸塩」の糖尿病網膜症、スターガルト病や中期加齢黄斑変性などに対する治療的有效性を確立すること
2. 「ラノステロール」の治療的有效性を確立すること
3. 「オプトジェネティクス」の治療的有效性を確立すること
4. 自社研究、M&Aおよびその他パートナーシップまたはインライセンス機会を通じて、眼科領域における開発パイプラインを拡大すること



白内障に対する非侵襲的な薬学的治療

「ラノステロール」

白内障は世界で9億人が罹患しており、2020年には10億人に及ぶことが推定されます。

■ 侵襲性の低い薬学的治療
■ ヒトの生体内物質として存在する
■ タンパク質凝集を阻害する
■ 水晶体混濁を解消する

ラノステロールが眼内の重蛋白内障を軽減

治療前 治療後

6週間投与

正常 軽度 中等度 重度

水晶体混濁 方塊状血

網膜色素変性（希少疾患）に対する遺伝子療法

「オプトジェネティクス」

オプトジェネティクスによる遺伝子療法:

網膜色素変性は欧米およびアジアでは約4,000人に1人が発症し、世界で約140万人が罹患していると言われる目の難病です。「オプトジェネティクス」は、感受性がない細胞に、光によって活性化されるタンパク質を発現させることにより、光感受性機能を網膜に再生させる治療法。

視覚治療した盲目マウスが捕食動物から回避しようとした行動反応

行動距離 (cm)

■ 映像非投影 ■ 映像投影

Control - GFP non-specific promoter 制御マウス

Human Rod Opsh 盲目マウス

Wild type 制御マウス

死滅した光感受体

オン型光感受体細胞が高い光感受性を得

神経細胞

光感受体が死滅した網膜

フォトスイッチ 遺伝子

ウイルスベクター

出典: Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Nature. 2015. Jul 30;523(7562):607-11.
Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch Ophthalmol. 1993 Jun;111(6):831-6.
Prajna NV, Bayliss TD, Srinivasan S. Cataract Surgery. In: Essential Surgery, Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 1). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015. Apr 02. Chapter 11: Ophthalmic Clinical Practice Guideline - Care of the Adult Patient with Cataract. AMERICAN OPTOMETRIC ASSOCIATION. 1995-243 N. Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63141-7881
Buchen L. Nature. 2010;465(7294):26-28.
Francis PJ, et al. Transl Vis Sci Technol. 2013;2(7):4. Epub 2013 Nov 21.

日本への本社機能の移転

2016年10月に開催される定時株主総会で日本への本社機能移転の承認を得た上で、新商号のもと、新体制で事業に邁進してまいります。

日米に拠点を置くメリットを生かしつつ、内国会社となることで、流動性を向上させ、株主価値向上につなげてまいります。

- 持株会社：窪田製薬ホールディングス株式会社
- 子会社(米国)：Acucela Inc.



当社が毎週開催している日本経営クラスの模様

直近のイベント

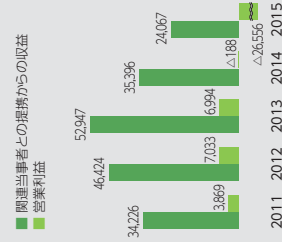
- 2016年3月17日**
「ラノステロール」の開発に関わる独占契約の権利取得
- 2016年3月29日**
三角合併による日本法人の持株会社化、内国株式会社としての上場申請および付属定款の一部変更のお知らせ
- 2016年4月5日**
「オプトジェネティクス」による網膜色素変性の遺伝子療法に関する独占契約を取得
- 2016年4月19日**
加齢黄斑変性治療薬候補「エミクススタ外塩酸塩」の臨床第2b/3相試験、最終被験者入院 (LPLV) を完了
- 2016年5月9日**
増殖糖尿病網膜症に対する「エミクススタ外塩酸塩」の臨床第2相試験開始
- 2016年5月26日**
「エミクススタ外塩酸塩」の適応症として地固状萎縮を伴う加齢黄斑変性患者を対象に実施した臨床第2b/3相試験において、萎縮病変の進行抑制に統計学的有意差が認められず、主要評価項目達成に至らず
- 2016年6月14日**
大塚製薬株式会社とのエミクススタ外塩酸塩契約およびOPA-6566契約の終了および定時株主総会開催の延期および基準日の変更に関するお知らせ
- 2016年8月10日**
三角合併による日本法人の持株会社化に係る三角合併契約締結および当社子会社の商号確定に関するお知らせ

	12月31日終了年度				
	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
	(単位：千米ドル(千円))				
提携からの収益	34,226 (4,127,998)	46,424 (5,599,199)	52,947 (6,385,938)	35,396 (4,269,112)	24,067 (2,902,721)
営業利益(損失)	3,869 (466,640)	7,033 (848,251)	6,994 (843,547)	△188 (△22,674)	△26,556 (△3,202,919)
税引前当期利益(損失)	3,786 (456,630)	6,825 (823,164)	7,182 (866,221)	353 (42,577)	△25,459 (△3,070,610)
当期純利益(損失)	6,266 (755,743)	4,178 (503,909)	4,299 (518,502)	△2,006 (△241,942)	△25,509 (△3,076,641)
基本的1株当たり 当期純利益(損失) (米ドル(円))	0.14 (17)	0.09 (11)	0.10 (12)	△0.06 (△7)	△0.71 (△86)
資産	41,495 (5,004,712)	47,024 (5,671,565)	54,048 (6,518,729)	196,966 (23,756,065)	175,950 (21,221,334)
株主資本	20,840 (2,513,512)	25,607 (3,088,460)	31,124 (3,753,866)	184,363 (22,236,021)	166,434 (20,073,606)

[円]で表示されている金額は、1米ドル=120.61円(2015年12月30日現在)で換算された金額です。

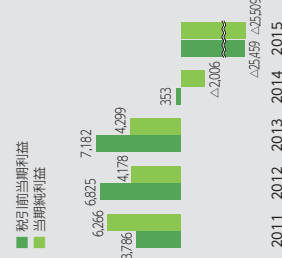
関連当事者との提携からの収益/ 営業利益

(単位：千米ドル)



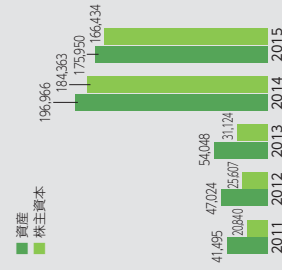
税引前当期利益/当期純利益

(単位：千米ドル)



資産/株主資本

(単位：千米ドル)



* 財務データは該当する事業年度の当社監査済財務諸表からの抜粋です。当該財務諸表は、アーンスト・アンド・ヤング・エルエルピーにより監査済みです。

企業情報および株主情報

所在地 米国本社：
アメリカ合衆国、98101ワシントン州、シアトル市、セカンド・アベニュー1301、スイート4200
(1301 Second Avenue, Suite 4200, Seattle, Washington)

日本子会社：
〒150-6018 東京都渋谷区恵比寿4-20-3
恵比寿ガーデンプレイスタワー18F

設立年月日 2002年4月25日

従業員数 49名(2015年12月31日現在)

代表者 窪田 良 MD, PhD
会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)

非従業員 三田 四郎

取締役
(2016年6月30日現在) 中村 栄作

ロバート・タケウチ

浅子 信太郎

発行済株式総数 37,508,741株(2016年6月30日現在)

株主数 13,861名(2016年6月30日現在)

大株主の状況 (2016年6月30日現在)

株主名	所有株式数	持株比率
窪田良	10,250千株	27.3%
SBIインキュベーション株式会社	8,028千株	21.4%
SBIキャピタルマネジメント株式会社	2,036千株	5.4%
大塚製薬株式会社	1,888千株	5.0%
SBIバイオ・ライフサイエンス投資事業有限責任組合	1,871千株	5.0%
バイオビジョン・ライフ・サイエンス・ファンド1号	1,777千株	4.7%
株式会社大塚製薬工場	1,515千株	4.0%
日本証券金融株式会社	508千株	1.4%

※ 2016年6月30日にSBIホールディングス株式会社により関東財務局に提出された大量保有報告書の変更報告書によれば、SBIグループ会社により保有または支配される株式およびSBIグループ会社により管理される投資ファンドが考慮される場合、SBIグループ会社の保有割合の総計は37.9%となります。

株主メモ

- **証券コード**
東証マザーズ4589
- **決算期**
12月31日
- **売買単位**
100株
- **株式事務取扱機関**
東京都千代田区丸の内一丁目4番5号
三菱UFJ信託銀行株式会社
- **事務取扱場所**
東京都江東区東砂七丁目10番11号
三菱UFJ信託銀行株式会社 証券代行部
- **株主名簿管理人**
Computershare Inc.
250 Royall Street Canton, MA
02021

免責事項

本資料は関係情報の開示のみを目的として作成されたものであり、有価証券の取得または売付けの勧誘または申込みを構成するものではありません。本資料は、正確性を期すべく慎重に作成されていますが、完全性を保証するものではありません。また本資料の作成にあたり、当社に入手可能な第三者情報に依拠しておりますが、かかる第三者情報の実際の正確性および完全性について、当社が表明・保証するものではありません。当社は、本資料の記述に依拠したことにより生じる損害について一切の責任を負いません。

また本資料の情報は、事前の通知なく変更される可能性があります。

本資料には将来予想に関する見通し情報が含まれます。これらの記述は、現在の見込、予測およびリスクを伴う想定（一般的な経済状況および業界または市場の状況を含みますがこれらに限定されません）に基づいており、実際の業績とは大きく異なる可能性があります。今後、新たな情報、将来の事象の発生またはその他いかなる理由があっても、当社は本資料の将来に関する記述を更新または修正する義務を負うものではありません。

アキュセラ・インク

(日本子会社)

〒150-6018

東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー18F

電話：03-5789-5872