



## アキュセラ (Acucela Inc.) 第3四半期決算説明資料

東京

2016年11月15日、17日

アキュセラは、臨床開発段階の眼科医療ソリューション・カンパニーです。失明や視力低下をまねく眼疾患に対する治療、または疾患の進行を遅らせる革新的な治療薬・医療技術の探索および開発に取り組んでいます。



# 免責事項

## 将来の見通しに関する記述に係る免責事項

本公表文には、当社が本三角合併を実行できる可能性およびその効力発生予定日、当社普通株式の上場廃止予定日、本三角合併において見込まれる各種の利益を実現できる可能性、当社およびアキュセラ・ジャパン株式会社（日本持株会社）が本三角合併の実行条件を充足することができる可能性、当社の戦略プランおよびその実行、経営企画活動および事業の最終的な成功に関する見込み、当社の開発計画および製品候補を製品化することができる可能性、当社および提携先による現在進行中の臨床試験および前臨床試験活動の時期および結果、当社および提携先の製品候補の効能、将来の開発計画および製品化の可能性、現在進行中の製品候補の開発計画の進行状況および潜在的な可能性、ならびに当社の業績の見通しに関する記述等、1934年米国証券取引所法Section 21Eおよび1995年米国私募証券訴訟改革法において定義される将来の見通しに関する記述（forward-looking statements）が含まれています。かかる将来の見通しに関する記述は、典型的には、「予想する」、「見込む」、「期待する」、「予測する」、「企図する」、「計画する」、「目標とする」、「予定する」、「考える」等の用語や、これらに類似の用語・表現を使用して記載されている場合があります。将来の見通しに関する記述は、現時点の予想および仮定に基づくものです。当社がかかる予想及び過程は合理的なものと考えておりますが、これらの予想及び仮定が正確であったと証明される保証はなく、実際の結果は大きく変わることがあります。例えば、(1) 当社が本三角合併を取りやめる可能性、(2) 本三角合併の実行条件が充足されない可能性または2016年12月1日に予定されている効力発生日までに充足されない可能性、(3) 当社の本社の日本への移転に伴う問題により、会社運営の実効性・効率性が低下する可能性、(4) 本三角合併について想定外の費用、責任または遅延が生じる可能性、(5) 本三角合併を取り巻く不確実性により当社の事業が毀損する可能性、(6) 当社が本三角合併において期待された利益を実現できない可能性、(7) 本三角合併が当社の従業員、供給元、提携先、同業者および投資家等との関係に悪影響を及ぼす可能性、(8) 本三角合併に対する批判的な報道等により当社の事業や当社の普通株式の株価に悪影響が生じる可能性、(9) 本三角合併により当社および当社の普通株主に対する課税上の悪影響が生じる可能性、(10) その他の経済、事業または競争上の要素により当社が悪影響を受ける可能性、(11) 当社が研究中の製品候補が期待された安全性および効能を示さない可能性、(12) 当社による前臨床試験から新たな製品候補が生まれえない可能性、(13) 当社または提携先の各製品候補について、その開発に失敗する可能性、規制当局の承認を受けられない可能性、または遅延により商業的価値を失う可能性、ならびに(14) 極めて競争的である眼科用医薬品市場における新規開発に伴い当社の臨床試験計画の変更が必要となる可能性、その他米国証券取引委員会（以下「SEC」）に提出された書類に記載のリスクがありますが、これらに限られません。これらの将来の見通しに関する事項や、SECに提出されたフォーム10-Kに基づく年次報告書、フォーム10-Qに基づく四半期報告書その他の書類の「リスク要因」の章に記載された当社の事業に影響を及ぼすその他のリスクおよび不確実性を、アキュセラ・ジャパン株式会社が本三角合併に関して2016年3月30日付でSECに対して提出し、同年8月12日付で修正済みのフォームS-4（File No. 333-210469）（以下「フォームS-4」）に基づく登録届出書（Registration Statement）の「リスク要因」の章に記載されたリスクおよび不確実性ととも、慎重に考慮していただく必要があります。

# 免責事項

本公表文に含まれる全ての将来の見通しに関する記述は、本公表文の日付現在において当社により利用可能な情報に基づくものであり、当社はこれらの将来の見通しに関する記述を更新または修正する義務を負いません。当社は将来の見通しに関する記述に含まれている予想は合理的なものと考えておりますが、これらの記述に含まれている将来の結果、業績または出来事および環境が実現されるまたは生じるという保証はなく、実際の結果が将来の見通しに関する記述において期待または示唆されたものと大きく異なる可能性があります。法律上必要となる場合を除き、当社は、新たな情報、今後の事態の進展その他いかなる事由の結果によるものかを問わず、将来の見通しに関する記述を公に更新または修正する義務を負いません。当社についてより十分な情報を得るためには、当社がSECに提出した書類をお読みいただきますようお願いいたします。これらの書類は、SECのウェブサイト（[www.sec.gov](http://www.sec.gov)）のEDGARのページおよび当社のIRウェブサイト（<http://ir.acucela.com/>）のいずれからも閲覧可能です。

## 追加情報およびその取得場所

本公表は、証券の売付けの申込み、買付けの申込みの勧誘、または議決権行使もしくは承認の勧誘を構成するものではなく、また、当該法域の証券法に基づき未登録または無資格で行うかかる申込み、勧誘または売付けが違法とされるような法域において証券の売付けを行うものでもありません。アキュセラ・ジャパン株式会社は、2016年3月30日付でSECに対してフォームS-4を提出し、同年8月12日付で修正しており、当該登録届出書には、アキュセラ・ジャパン株式会社の予備的目論見書や当社の予備的委任勧誘状が含まれています。また、アキュセラ・ジャパン株式会社および当社のそれぞれは、SECに対し、本三角合併に係る関連書類を提出する予定です。SECは、2016年8月17日にフォームS-4が効力発生した旨を公表しており、最終委任勧誘状・目論見書は、同年9月15日に当社の株主に対して郵送済みです。委任勧誘状・目論見書（それらの全ての訂正および追補を含みます。）その他SECに提出される関連書類には、アキュセラ・ジャパン株式会社、当社および本三角合併に関する重要な情報が含まれる予定ですので、投資家および株主の皆様におかれましては、入手可能となり次第、これらの書類を注意してお読みいただくようお願いいたします。投資家および株主の皆様は、委任勧誘状・目論見書その他SECに提出される関連書類について、（それらが閲覧可能な状態になった時点で）SECのウェブサイト（[www.sec.gov](http://www.sec.gov)）または当社のIRウェブサイト（[ir.acucela.com](http://ir.acucela.com)）からそれらの写しを無償で取得することができます。投資家および株主の皆様は、当社またはアキュセラ・ジャパン株式会社によりSECに提出された報告、届出その他の情報を、ワシントンD.C.20549、100 F Street, N.E.に所在するSECの公開閲覧室において、閲覧および謄写することもできます。SECの公開閲覧室に関する追加情報については、SECまで電話（電話番号：1-800-SEC-0330）をしていただくか、またはSECのウェブサイトでご確認いただきますようお願いいたします。投資家および株主の皆様は、委任勧誘状・目論見書その他SECに提出される関連書類について、（それらが閲覧可能な状態になった時点で）当社のIR室（Investor Relations）に直接郵送（住所：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）または電話（電話番号：(206) 805-8300）で依頼することにより、無料でそれらの写しを取得することもできます。

# 免責事項

## 委任状勧誘の主体

当社ならびにその取締役および執行役は、本三角合併に関して、当社の株主の皆様からの委任状を勧誘した主体とみなされる可能性があります。当社の取締役および執行役についての情報は、2016年3月11日にSECに提出された当社のフォーム10-Kに基づくアニュアル・レポートに記載されており、また、フォームS-4ならびに1934年米国証券取引所法（その後の改正を含みます。）に基づきその後に取り締役および執行役により提出される書類に含まれています。これらの書類は上記の情報源から無料で取得可能です。投資家および株主の皆様は、入手可能となり次第、委任勧誘状・目論見書その他SECに提出される本三角合併に係る関連書類をお読みいただくことにより、当社の取締役および執行役の利害が当社の一般株主の皆様の利害と異なる可能性があることについて、追加情報を取得することができます。

アキュセラのロゴである「Acucela」および「Kubota」は、様々な法域において当社の登録商標または商標となっています。

# 当社の強み

## 最先端のサイエンスを基に、眼科領域に特化した企業

### 人材と戦略

- 業界経験豊富な経営陣
- 眼科領域における研究、開発において幅広いスキルを持つ人材
- 革新的な事業展開を可能とする戦略的事業計画

### 技術

- 有効な治療法が存在しない網膜疾患に対する革新的なアプローチ
- 視覚サイクルモジュレーターとして、網膜に特異的に作用する「エミクススタ」
- 白内障治療を目的とする低分子化合物「ラノステロール」
- 希少疾患の網膜色素変性に対する遺伝子療法「オプトジェネティクス」

### パートナーシップ

- カリフォルニア大学サンディエゴ校との「ラノステロール」に関する提携
- マンチェスター大学との「オプトジェネティクス」に基づく遺伝子治療技術に関する提携

### 財務

- 2016年第3四半期の現金および現金同等物、投資は148百万米ドル
- 安定した財務内容

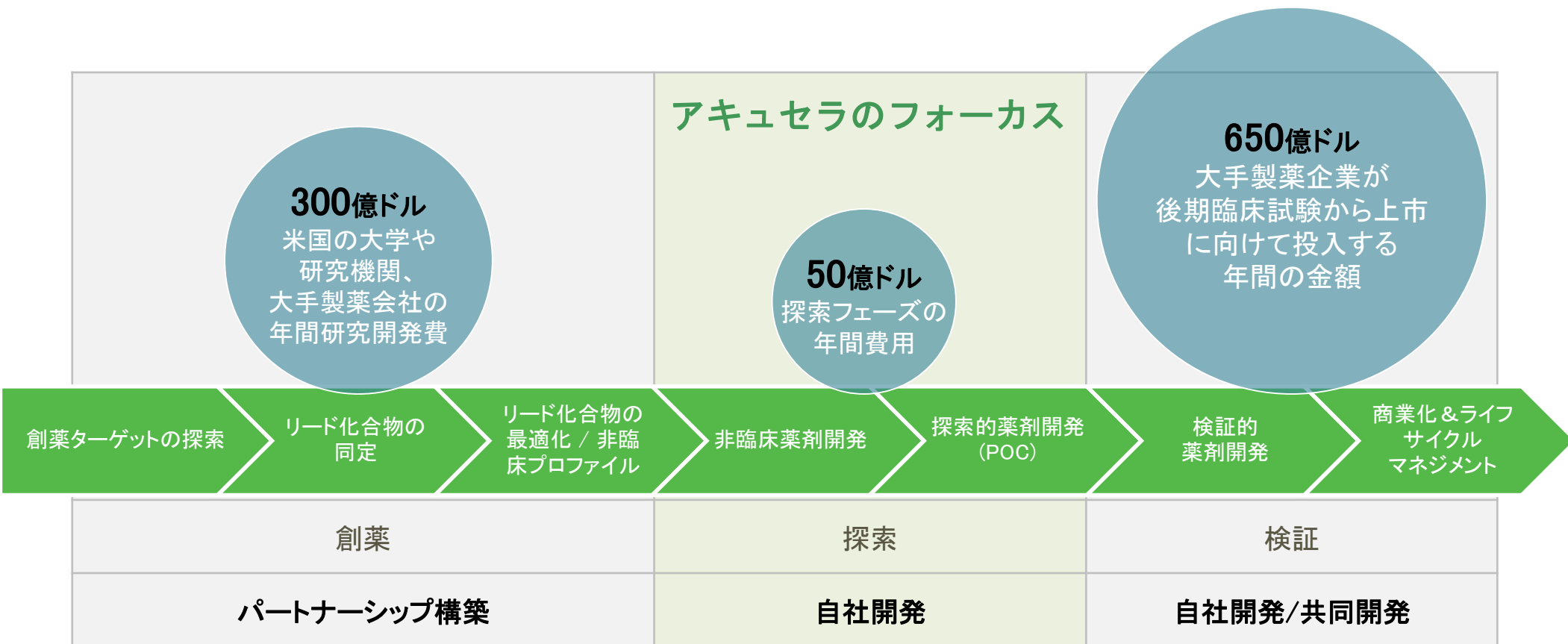
# 成長戦略

## 眼科領域における革新的なポートフォリオの構築

既存 パイプライン	<p>糖尿病網膜症、スターガルト病および中期加齢黄斑変性の治療薬候補「エミクススタト塩酸塩」</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 増殖糖尿病網膜症: 臨床第2相試験を2016年第2四半期に開始</li><li>- スターガルト病: 2017年初旬に臨床試験開始を予定</li><li>- 中期加齢黄斑変性: 治療薬候補として可能性を検証</li></ul> <p>白内障、老視(老眼)に対する非侵襲的な薬物療法「ラノステロール」</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 2017年下旬もしくは2018年初旬に白内障患者を対象に臨床第1/2相試験を開始予定</li></ul> <p>網膜色素変性に対する遺伝子療法「オプトジェネティクス」</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 2018年に臨床第2相試験を開始予定</li></ul>
新規開発	<p>自社研究開発の強化とイン・ライセンス</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 眼科領域に特化した、企業とのパートナーリングおよびイン・ライセンス</li><li>- 自社研究開発投資を増加</li></ul>
企業体制	<p>国内に本社機能を移転し、米国は研究開発拠点</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 三角合併を経て日本法人「窪田製薬ホールディングス」を持株会社化し、内国株式として2016年12月に上場予定</li></ul>

# アキュセラの事業フォーカス

少額投資で収益性の高い研究開発プロジェクトを優先的に選択し、非臨床・探索的薬剤開発段階における自社開発の機会創出を目指す



出典: Give to Cure 2015

## 2016年第3四半期決算概要



# 直近のイベント

日付	イベント
2016年3月17日	ラノステロール技術の開発に関わる独占契約の権利取得のお知らせ
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症の遺伝子療法に関する独占契約を取得
2016年5月26日	ドライ型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相試験におけるトプラインデータについて: SEATTLE 試験の主要評価項目において地図状萎縮病変の進行抑制に差が認められず
2016年6月14日	大塚製薬株式会社とのエミクススタト塩酸塩契約および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7月13日	定時株主総会に係る基準日および総会開催日に関するお知らせ 1. 定時株主総会に係る基準日: 2016年8月10日(日本時間および米国西海岸夏時間) 2. 定時株主総会の開催日: 2016年10月18日(米国西海岸夏時間)
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
2016年10月18日	2016年定時株主総会(米国シアトル開催)の結果、三角合併契約締結の承認
2016年10月28日	「窪田製薬ホールディングス株式会社」の上場承認に関するお知らせ

# 損益計算書の概要

(単位:千米ドル、千円)

9月30日終了の9か月間	2015年	2016年	2015年	2016年	差異の理由
損益計算書	米ドル	米ドル	日本円	日本円	
提携からの収益	21,524	7,341	2,176,507	742,322	大塚製薬に対し請求可能であったフルタイム従業員の数および活動が減少したことにより、前年同期に比べ減少。 なお、地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性に対する治療薬候補としての「エミクススタト塩酸塩」に関連する臨床プログラムは、2016年5月に終了し、かかる臨床試験結果により大塚製薬は当社との間の提携契約を終了。現在は、契約終了通知日の翌日から6か月間にわたる活動終了期間中。
費用	39,536	35,738	3,997,881	3,613,826	
研究開発費	17,764	17,329	1,796,296	1,752,308	
エミクススタト塩酸塩	16,569	9,976	1,675,462	1,008,791	「エミクススタト塩酸塩」に関する臨床第2b/3相試験が終了し、かかる臨床試験に関連した活動が縮小したため、前年同期に比べ減少。
OPA 6566	4	5	359	476	活動終了に伴う活動。
社内研究	1,191	7,348	120,475	743,041	当社の戦略的事業計画にもとづき、新規化合物のインライセンスに関わる費用や社内研究費の増加により、前年同期に比べ増加。
一般管理費	21,772	18,409	2,201,585	1,861,518	前年同期と比較して減少した主な要因：(1)株式報酬費用約4.2百万米ドル(419.9百万円)、(2)2015年5月の臨時株主総会に関連して発生した一時費用2.2百万米ドル(227.3百万円)、(3)賞与および従業員残留手当1.4百万米ドル(142.0百万円)および(4)退職金の支払い約0.7百万米ドル(71.0百万円)。上記費用の減少は、本社移転取引に関連する弁護士費用などに起因する2.7百万米ドル(273.6百万円)の費用増加および株価連動型アワードの権利確定2.7百万米ドル(268.0百万円)により一部相殺。
営業損失	-18,012	-28,397	-1,821,374	-2,871,504	
四半期純損失	-17,228	-27,318	-1,742,097	-2,762,397	

(注) 2016年9月30日の為替レートを使用(1米ドル = 101.12円)

# 貸借対照表の概要

(単位：千米ドル、千円)

	2015年 12月31日	2016年 9月30日	2015年 12月31日	2016年 9月30日	差異の理由
貸借対照表	米ドル	米ドル	日本円	日本円	
<b>流動資産</b>	120,201	122,456	12,154,727	12,382,760	
現金および現金同等物、 短期投資	112,010	118,790	11,326,452	12,012,054	
その他	8,191	3,666	828,275	370,706	提携からの未収金の減少により、前年同期に比べ減少。
<b>固定資産</b>	55,749	31,201	5,637,339	3,155,044	
長期投資	54,515	29,097	5,512,557	2,942,288	
その他	1,234	2,104	124,782	212,756	
<b>資産合計</b>	175,950	153,657	17,792,066	15,537,804	
<b>流動負債</b>	8,412	4,636	850,623	468,800	
<b>長期負債</b>	1,104	989	111,636	100,008	リース・インセンティブ償却費の減少により、前年同期に比べ減少。
<b>株主資本</b>	166,434	148,032	16,829,807	14,968,996	前年同期に比べ減少。当期純損失の増加が、ストック・オプションの行使に伴う普通株式の発行による普通株式の増加により一部相殺。
現金および現金同等物、投資	166,525	147,887	16,839,009	14,954,342	営業活動により使用された現金支払いにより減少。ストック・オプションの行使に伴う普通株式の発行による収入により一部相殺。

(注)2016年9月30日の為替レートを使用(1米ドル = 101.12円)

# 今後の見通し

- **提携からの収益に関わる見通し**

- － 大塚製薬とのエミクススタ塩酸塩契約終了に伴い、短期的には収益は大幅に減少することが予想される

- **営業利益(損失)に関わる見通し**

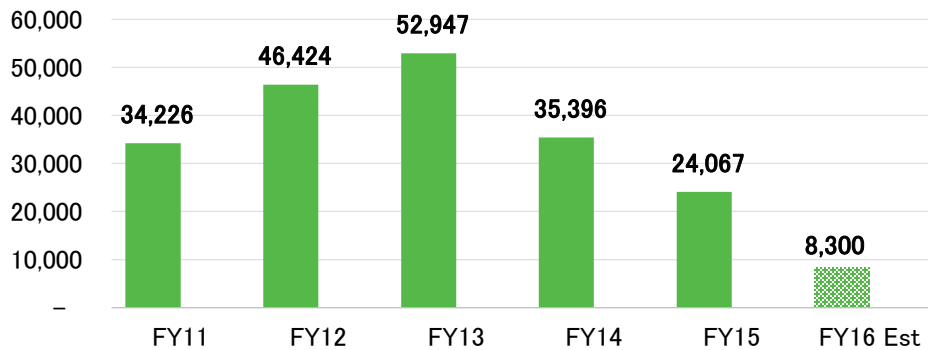
- － 戦略的事業計画に基づいた、複数の適応症を対象とした製品候補の開発ならびにインライセンス取引の実行による前払金およびマイルストーン支払いにより、研究開発費用が近い将来において増加することが予想される
- － 一般管理費においては、短期的に、提案されている本社移転に関わる追加費用が計上されると予想される
- － 経費削減を進めると同時に、費用増加を抑えるよう根本的に見直し中

本プレゼンテーション資料に含まれる将来の財務情報および予測にかかる記述は、2016年11月4日付「2016年12月期第3四半期決算短信」ならびに2016年11月4日付「Form10-Qによる四半期報告書」に基づいて記載されています。これらの将来の財務情報および予測は当初の開示の時点の記述であり、既に開示されている将来の財務情報および予測を更新するものでも正確性を保証するものでもありません。

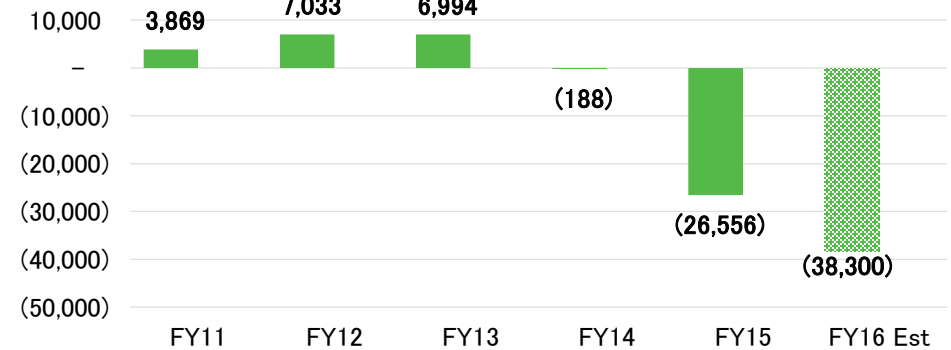
# 財務概要

(単位:千米ドル)

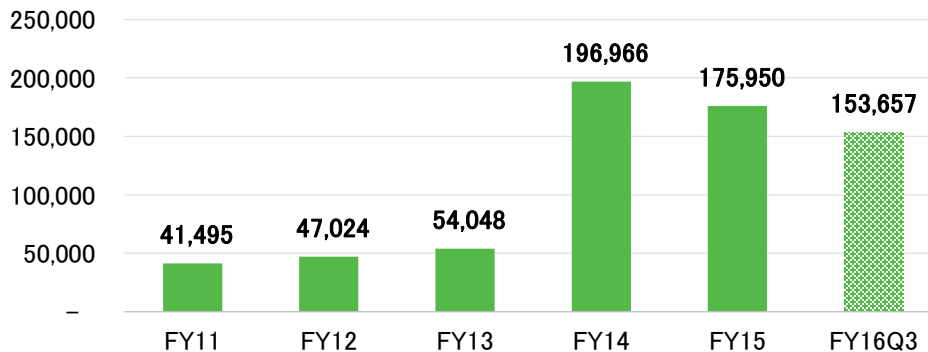
## 提携からの収益



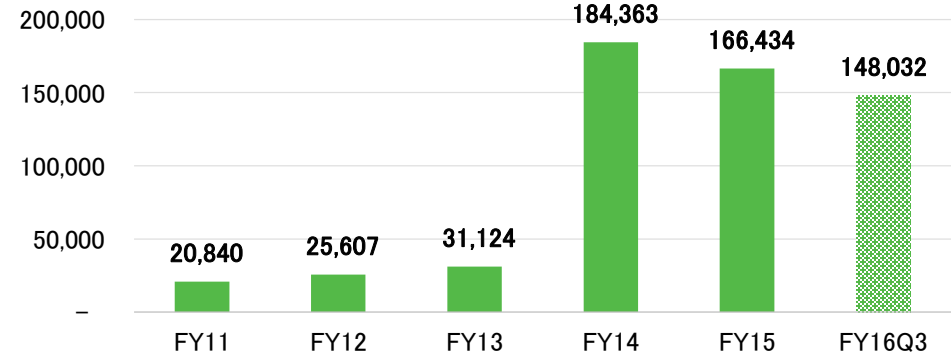
## 営業利益(損失)



## 資産合計



## 株主資本合計



本プレゼンテーション資料に含まれる将来の財務情報および予測にかかる記述は、2016年11月4日付「2016年12月期第3四半期決算短信」ならびに2016年11月4日付「Form10-Qによる四半期報告書」に基づいて記載されています。これらの将来の財務情報および予測は当初の開示の時点の記述であり、既に開示されている将来の財務情報および予測を更新するものでも正確性を保証するものでもありません。

## 開発パイプライン

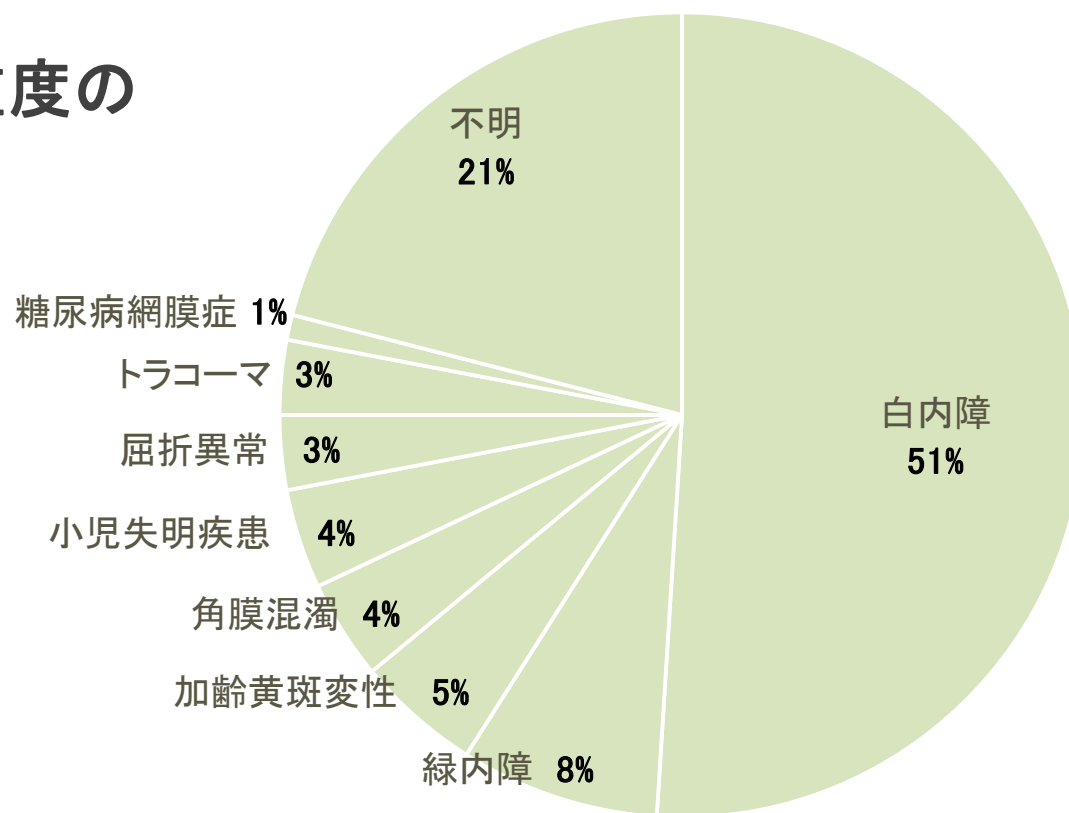
エミクススタト塩酸塩  
ラノステロール  
オプトジェネティクス



# 失明の主要原因

世界では、3,300万人が失明し  
1億9,100万人が中等度から重度の  
視覚障害に悩む

世界の失明原因

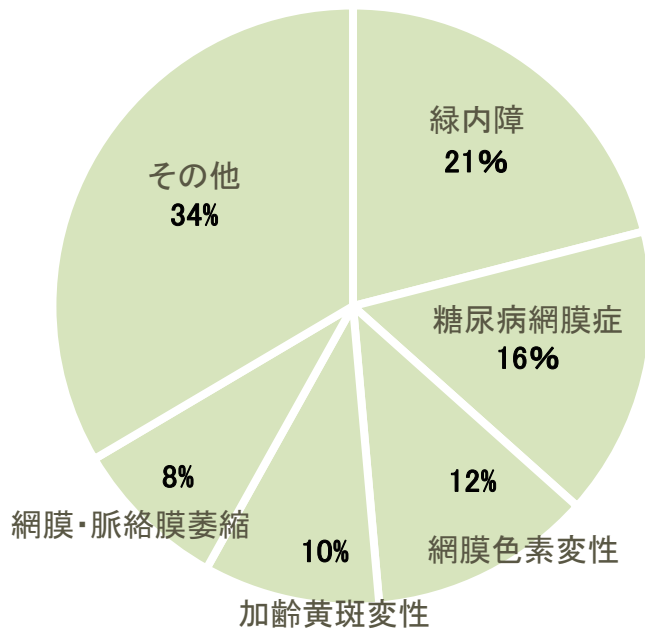


出典: Stevens GA. et al. Global prevalence of vision impairment and blindness. *Ophthalmology* 120 (12). 2377-84 (2013)

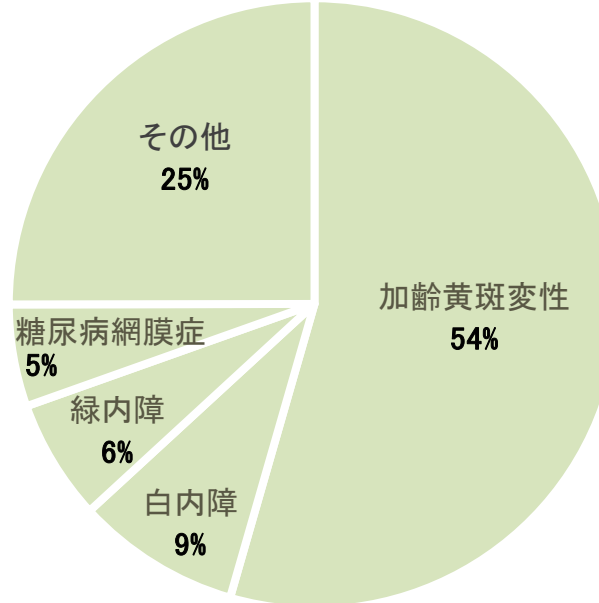
Pascolini D. Global estimates of visual impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology*. 96(5):614-8 (2012)

# 失明の主要原因 <日本、米国、欧州>

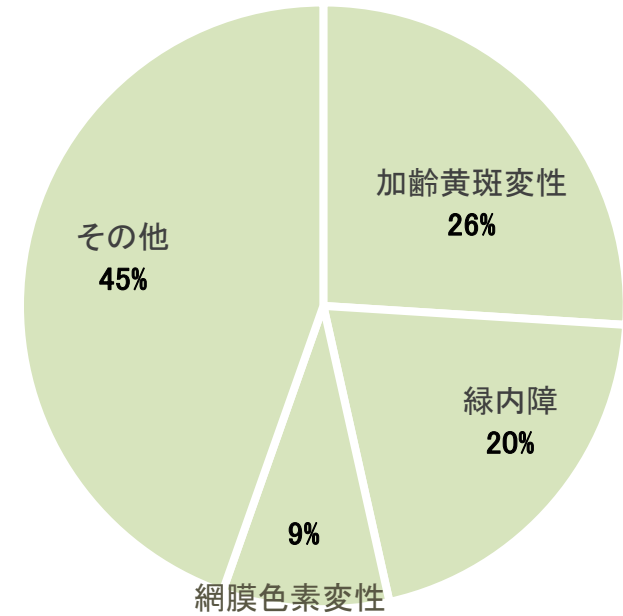
## 日本(1)



## 米国(2)



## 欧州(3)



出典:

1)厚生労働省 難治性疾患等克服研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究 平成25(2013)年度」報告書

2)Nathan C. et al. Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*.122 (2004)

3)Kocur I, Resnikoff S. Visual Impairment and blindness in Europe and their prevention. *British Journal of Ophthalmology* 86, 716-722 (2002)

# 開発品パイプライン

開発品	適応症	非臨床	第1相	第2相	第3相	POC目標*
VCM** エイクススタ 塩酸塩	増殖糖尿病網膜症	■				2017年
	スターガルト病***	■				2018年
	中期加齢黄斑変性	■				2019年
ラノステロール	白内障、 老視(老眼)	■				2018年
オプトジェネティクス (遺伝子療法)	網膜色素変性	■				2019年

\*: POC(ブルー・オブ・コンセプト): 開発概念の実証。ヒトを対象に新薬候補の安全性や有効性を探索し確認することを指し、創薬の研究開発のマイルストーンのひとつ。

\*\* : VCM(視覚サイクルモジュレーター): 視覚サイクルの速度を抑制し、調節します。(視覚サイクルとは、網膜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)

\*\*\*: スターガルト病: 疾患名として、「スターガート」、「スターガルト」、「スタルガルト」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。

# エミクススタト開発

- 地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性におけるエミクススタトの臨床第2b/3相試験結果
  - エミクススタトは、地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性患者を対象とした臨床試験において、プラセボ投与群との比較で病変進行抑制に有意差を得られず
  - 本臨床試験のデータから、エミクススタトは視覚サイクルを制御している網膜内の異性化酵素であるRPE65を阻害することを確認
- 今後のエミクススタト開発
  - 増殖糖尿病網膜症：臨床第2相試験を2016年第2四半期に開始
  - スターガルト病：2017年初旬に臨床試験開始を予定
  - 中期加齢黄斑変性：治療薬候補としての可能性を引き続き検討
- 市場規模
  - 糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性の世界市場は2025年に推定130億ドル<sup>(1)</sup>
  - スターガルト病は8千～1万人にひとりが罹患し、米国、欧州および日本において約15万人、世界では約100万人に影響していると推定<sup>(2)</sup>

出典：

1) Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Other Retinal Diseases: 2015-2025

2) Market Scope社が2015年に発行した「Retinal Pharma & Biologics Market」と「UN World Population Prospects 2015」をもとに、米国、欧州、日本のスターガルト病患者数を自社で算出

# 「エミクススタ外塩酸塩」 糖尿病網膜症治療薬候補



# 糖尿病網膜症： 視力低下をきたす糖尿病3大合併症のひとつ

- 糖尿病で最も起こりやすい合併症で、細小血管障害を起こす<sup>(1)</sup>
- 多因子性疾患<sup>(2)</sup>
- 成人の主な失明原因のひとつ

- 2型糖尿病患者の生涯リスク: 50-60%<sup>(2)</sup>
- 1型糖尿病患者の生涯リスク: 90%<sup>(2)</sup>
- 糖尿病網膜症患者の10%以下が失明をきたす重症ステージに進行<sup>(2)</sup>

- 糖尿病網膜症は進行性の疾患であり、非増殖糖尿病網膜症と重度の増殖糖尿病性網膜症に分類
- 糖尿病黄斑浮腫は、糖尿病網膜症のどの段階においても発現する可能性がある

出典:

1) Stitt AW et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clinical Science* 125, 1-17 (2013)

2) Wong TY et al. Diabetic Retinopathy. *Nature Review Disease Primer*. 2, 16012. (2016)

# 糖尿病網膜症： 成人が失明する主要原因の一つ

初期から進行期を含め世界で約1億500万人が患う

2015年の有病率：米国（3.2%）、欧州（2.7%）、日本（2.2%）



糖尿病網膜症・黄斑浮腫  
国別件数（千件）<sup>(1)</sup>

	 米国	 欧州	 日本	 世界
2015年	10,381	11,247	2,864	104,742
2020年	11,230	12,039	3,037	117,362
CAGR <sup>(2)</sup>	1.6%	1.4%	1.2%	2.3%

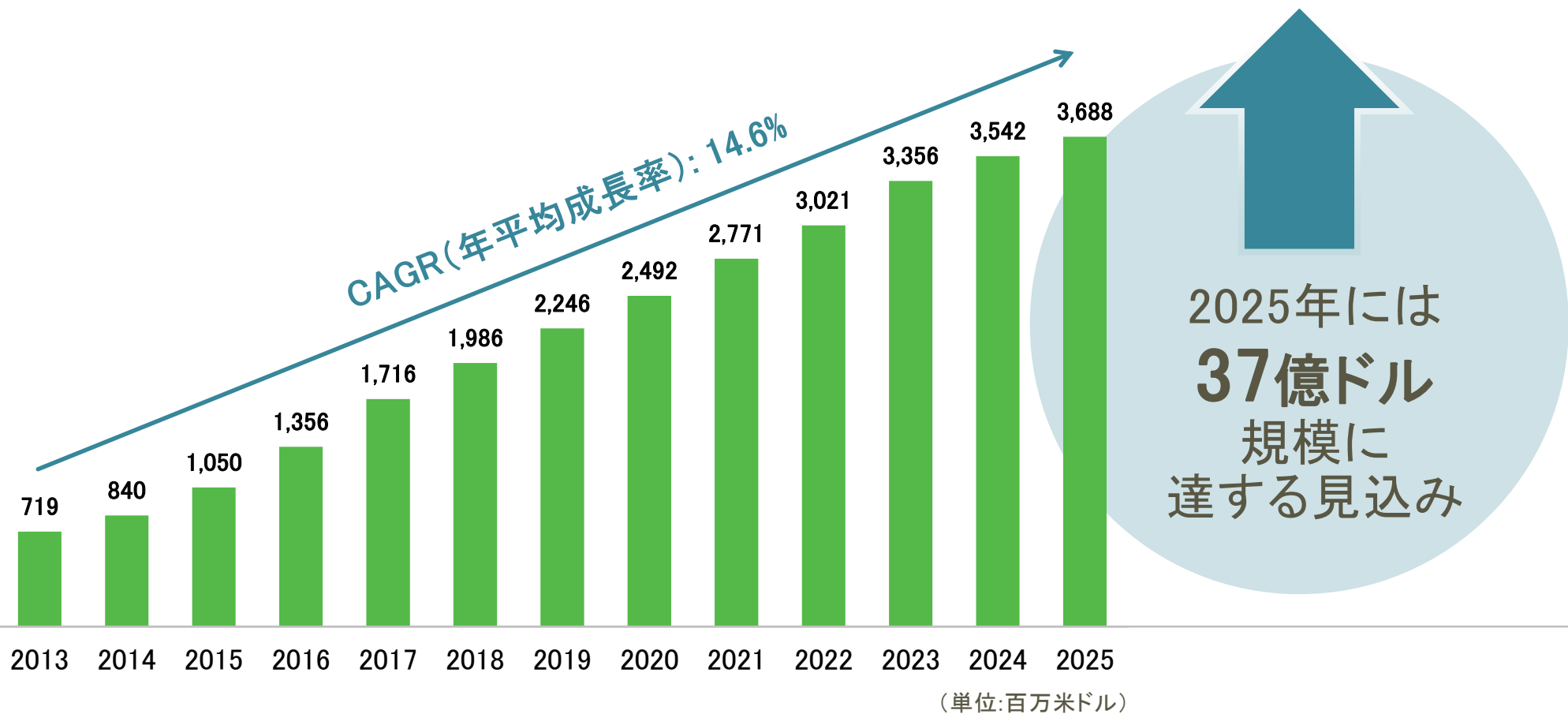
出典：

1) Market Scope. The Global Retinal Pharmaceuticals & Biologic Market. 2015.

\*略語：CAGR、compound annual growth rateとは、年平均成長率を指す。

# 糖尿病網膜症：グローバル市場規模

2013年から2025年の年平均成長率は14.6%となる見込み



出典: Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Other Retinal Diseases: 2015-2025.

# 糖尿病網膜症：病期による分類

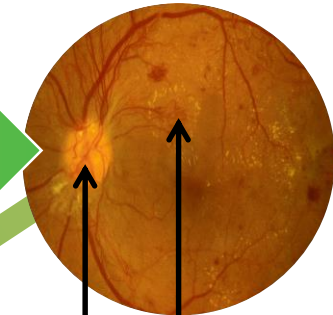
## 非増殖糖尿病網膜症



網膜出血

より重度

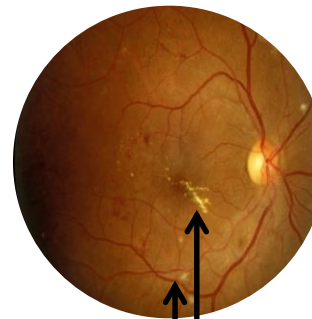
## 増殖糖尿病網膜症



新生血管

新生血管の周りに形成された硬性白斑

## 糖尿病黄斑浮腫



綿花様白斑

網膜中心窩に形成された硬性白斑

出典：

Yau JWY et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 35, 556-564 (2012)

Lee et al. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss, *Eye and Vision*. 2: 17 (2015)

# 糖尿病網膜症：進行段階と治療法

## 非増殖糖尿病網膜症

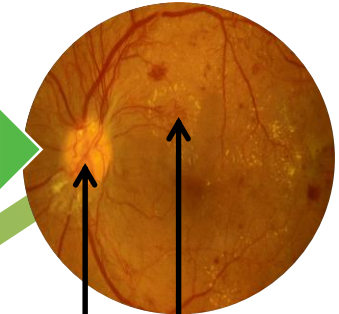


網膜出血

初期は治療ではなく、経過観察が一般的

より重度

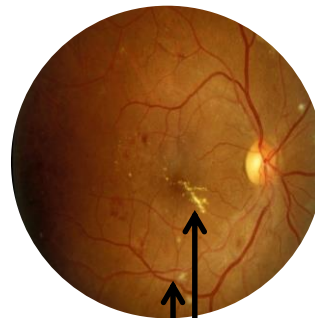
## 増殖糖尿病網膜症



新生血管

新生血管の周りに形成された硬性白斑

## 糖尿病黄斑浮腫



綿花様白斑

網膜中心窩に形成された硬性白斑

網膜光凝固術

硝子体手術

抗VEGF薬\*

硝子体手術

ステロイド

抗VEGF薬\*

出典：

Stitt AW et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clinical Science* (2013) 125, 1-17.

\*略語：VEGF、vascular endothelial growth factorとは、血管内皮増殖因子を指す。

# 糖尿病網膜症の現行療法における課題



## 網膜光凝固術

- 一時的な視力低下
- 出血
- 治療適応に限界あり



## 硝子体手術

- 網膜合併症
- 視力低下
- 感染症
- 白内障



## 硝子体内注射

- 白内障
- 感染症および炎症
- 眼圧上昇（ステロイド注射の場合）
- 牽引性網膜剥離
- 通院と繰り返しの注射

## <現治療法の限界>

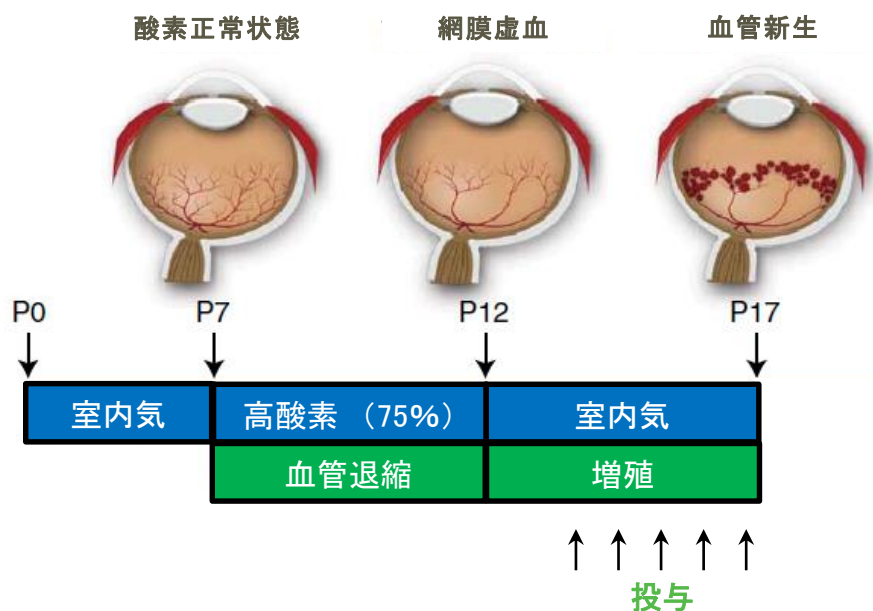
- 侵襲的である
- 視力低下をきたす副作用がある
- 患者負担が大きい

出典: Preferred Practice Pattern Guidelines. American Academy of Ophthalmology 2016.

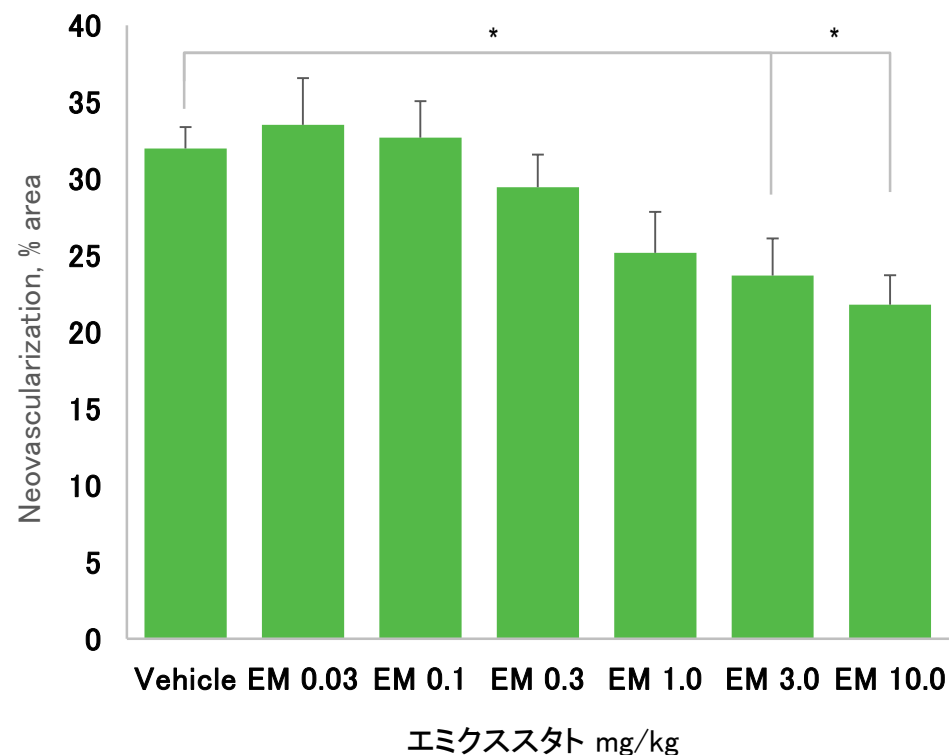
Available at: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. Accessed May 11, 2016

# エミクススタ： 酸素誘導網膜症モデルにおいて血管新生を抑制

## 酸素誘導網膜症モデル<sup>(1)(2)</sup>



## エミクススタによる用量依存性の血管新生の抑制<sup>(2)</sup>



出典：

1) Connor KM et al. Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nature Protocols* 4, 1565-1573 (2009)

2) Bavik C et al. Visual Cycle Modulation as an Approach toward Preservation of Retinal Integrity. *PLoS One* 10:e0124940 (2015)および自社データに基づき会社作成

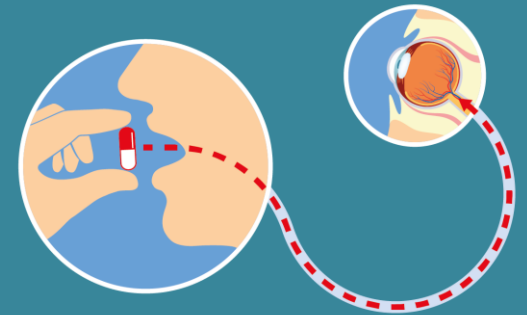
# エミクススタ： 糖尿病網膜症治療におけるパラダイムシフトの可能性

## 糖尿病網膜症に対する 全く新しいアプローチ



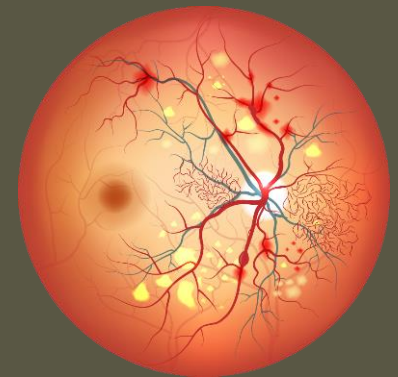
## 経口投与

より侵襲性の低い  
治療法を目指す



## より多くの患者さんのために

- 最初に重度の増殖糖尿病網膜症への適応を目指す
- 次に、非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への進行抑制、あるいは合併症である糖尿病黄斑浮腫の発症抑制の可能性を評価



# 増殖糖尿病網膜症患者を対象に エミクススタトの臨床第2相試験を実施中

	2016年			2017年				2018年				2019年	
	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2
臨床第2相 <sup>(1)(2)</sup>	■												

- 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ比較
- 被験者にエミクススタトあるいはプラセボを1日1回85日間にわたり経口投与
- 評価項目
  - 増殖糖尿病網膜症におけるバイオマーカーの変化
  - 網膜出血、血管新生、および視力への効果

出典:

1) ClinicalTrials.gov identifier NCT02753400. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02753400?term=emixustat&rank=1>. Accessed May 13, 2016.

2) Acucela press release. May 8, 2016. Available at: [http://acucela.com/Read-About-Us/Press-Releases/160508\\_PDR](http://acucela.com/Read-About-Us/Press-Releases/160508_PDR).

# 「エミクススタト塩酸塩」 スターガルト病治療薬候補



# スターガルト病

## 遺伝性網膜疾患のスターガルト病

- **小児期から青年期における視力低下が典型的な症状**
  - 成人期になるまで視力低下を認識しない症例もある
- **ABCA4遺伝子の突然変異がスターガルト病の発症原因**
  - ABCA4は、光受容体内で毒性ビタミンA代謝物の前駆物質を排除するタンパク質を生成
  - 突然変異が起きたABCA4タンパク質により、リポフスチンの主要な要素である毒性ビタミンAが網膜に蓄積
  - 黄斑部でリポフスチンの沈着が進むと、網膜が障害をきたし、光受容体の死滅や視野の中心部が見えづらくなる中心暗点などの症状が出現

出典: National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/stargardt/star\\_facts](https://nei.nih.gov/health/stargardt/star_facts). Retrieved July 2, 2016

# スターガルト病： 疾患の進行とエミクススタトの作用機序

遺伝子異常：ABCA4

フリーラジカルの産生と補体活性化を促進するリポフスチンの蓄積  
(脂質、タンパク質、毒性ビタミンA)

網膜色素上皮細胞の機能障害

網膜色素上皮細胞の死滅

光受容細胞の死滅

# スターガルト病： 疾患の進行とエミクススタトの作用機序

遺伝子異常：ABCA4

フリーラジカルの産生と補体活性化を促進するリポフスチンの蓄積  
(脂質、タンパク質、毒性ビタミンA)

エミクススタト

リポフスチンと  
毒性ビタミンAの  
蓄積を阻害

網膜色素上皮細胞の機能障害

網膜色素上皮細胞の死滅

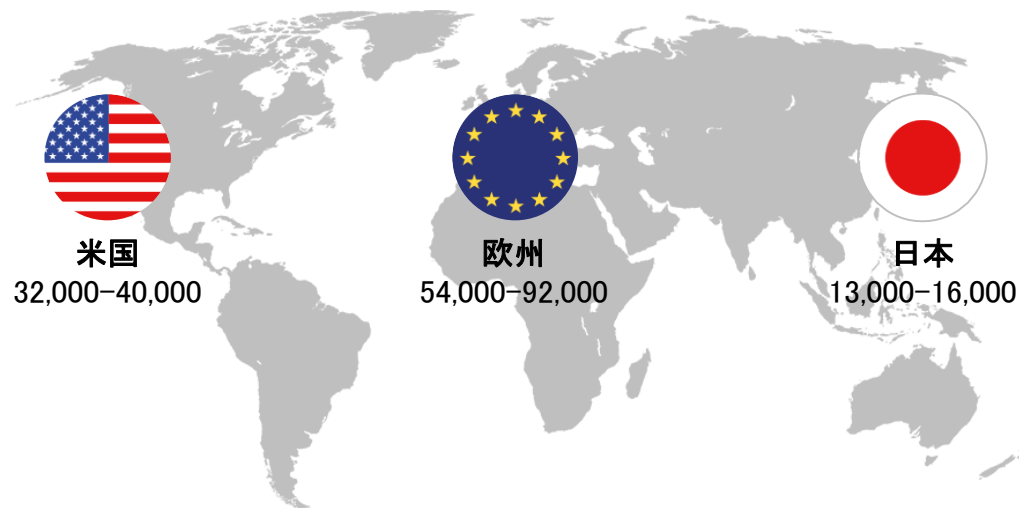
光受容細胞の死滅

# スターガルト病：症状と患者数

世界的に8千～1万人にひとりがスターガルト病を罹患し、  
約100万人が視覚障害を患っていると推定

両眼で緩やかに進行する中心暗転、色覚障害、周辺視野に障害をきたすなど様々な症例がある

- ほとんどの患者の視力は0.1以下に低下



出典:

National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/stargardt/star\\_facts](https://nei.nih.gov/health/stargardt/star_facts). Retrieved July 2, 2016

Market Scope社が2015年に発行した「Retinal Pharma & Biologics Market」と「UN World Population Prospects 2015」をもとに、米国、欧州、日本のスターガルト病患者数を自社で算出

# スターガルト病：アンメット・メディカル・ニーズ

## スターガルト病は治療法未確立の希少疾患

- 重篤なアンメット・メディカル・ニーズであり、米国、欧州、日本において合計15万人弱が罹患していると推定
- 米国における患者数が4万人弱であるため、希少疾患として米オーファンドラッグ法の対象

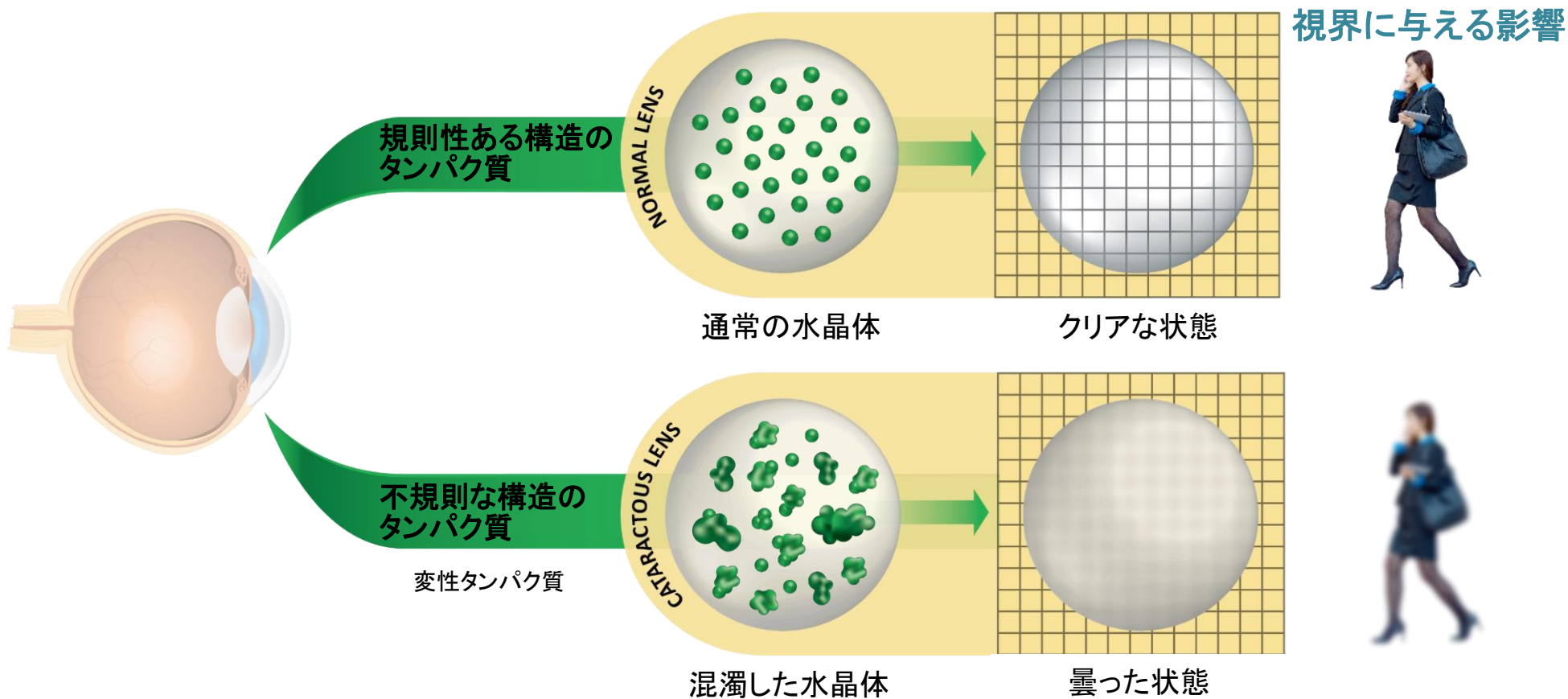
スターガルト病患者を対象にエミクススタトを評価する臨床試験は2017年初旬に開始予定

出典：National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/stargardt/star\\_facts](https://nei.nih.gov/health/stargardt/star_facts). Retrieved July 2, 2016

# ラノステロール 白内障および老視(老眼)治療薬候補



# 白内障の発生機序 水晶体のタンパク質凝集

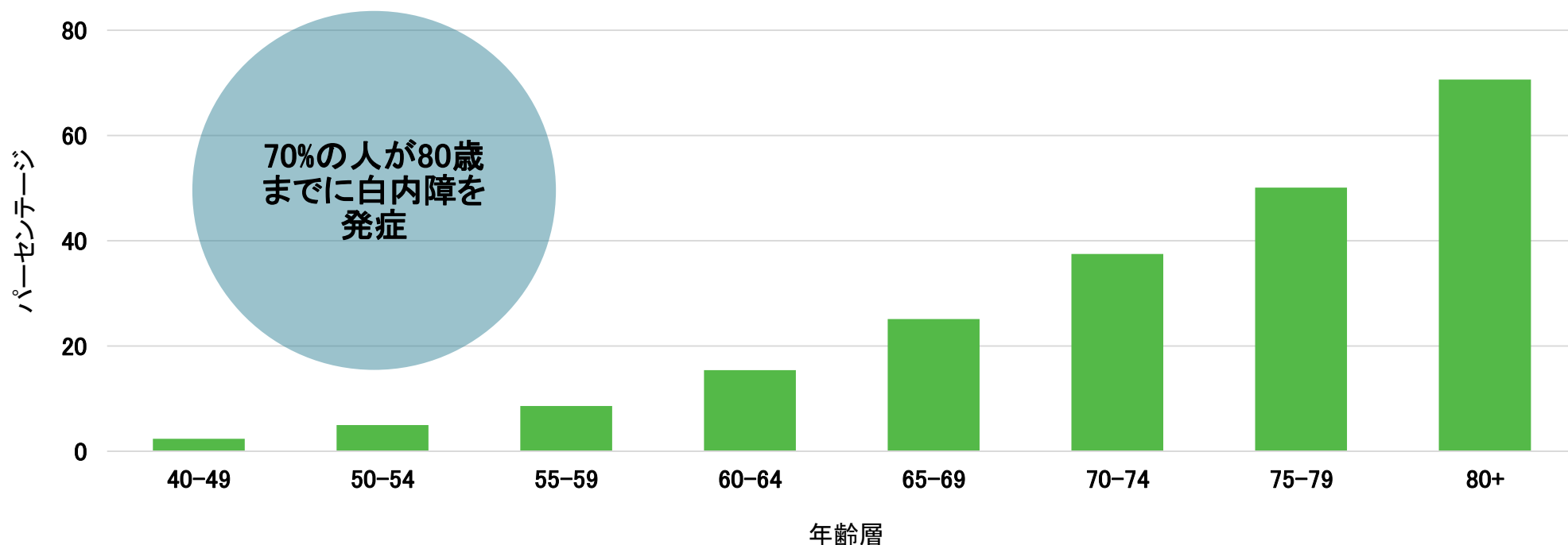


変性したタンパク質の凝集により混濁し、視覚障害を発症

出典: Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 523 (7562). 607-611 (2015)  
National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract\\_facts](https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract_facts). Retrieved July 2, 2016

# 加齢に伴う白内障患者数の増大

2015年の年齢層別白内障患者数



2015年のデータでは、白内障は世界で9億人が罹患しており、2020年には10億人と推定

出典: Market Scope. Global IOL Market 2015

# 白内障手術の世界市場規模

1



水晶体を摘出するために  
角膜を切開

2



超音波白内障手術装置で液  
化して吸引（水晶体乳化）

3



水晶体があった場所に透  
明な眼内レンズを移植

4



切開箇所は眼圧により自  
己閉鎖（保護シールドをつ  
けるケースもある）

- 眼内レンズ市場規模は 2015年に 3,682 億円、2020年には 4,924 億円と推定<sup>(1)</sup>
- 手術用機器市場規模は 2014年に 1,582 億円、2019年には 2,486 億円と推定<sup>(2)</sup>

出典:

1) Market Scope. Global IOL Market 2015 (1米ドル=113日本円 換算)

2) Market Scope. The Global Cataract Surgical Equipment Market. 2015 (1米ドル=113日本円 換算)

# ラノステロール： 白内障および老視治療の新たな可能性



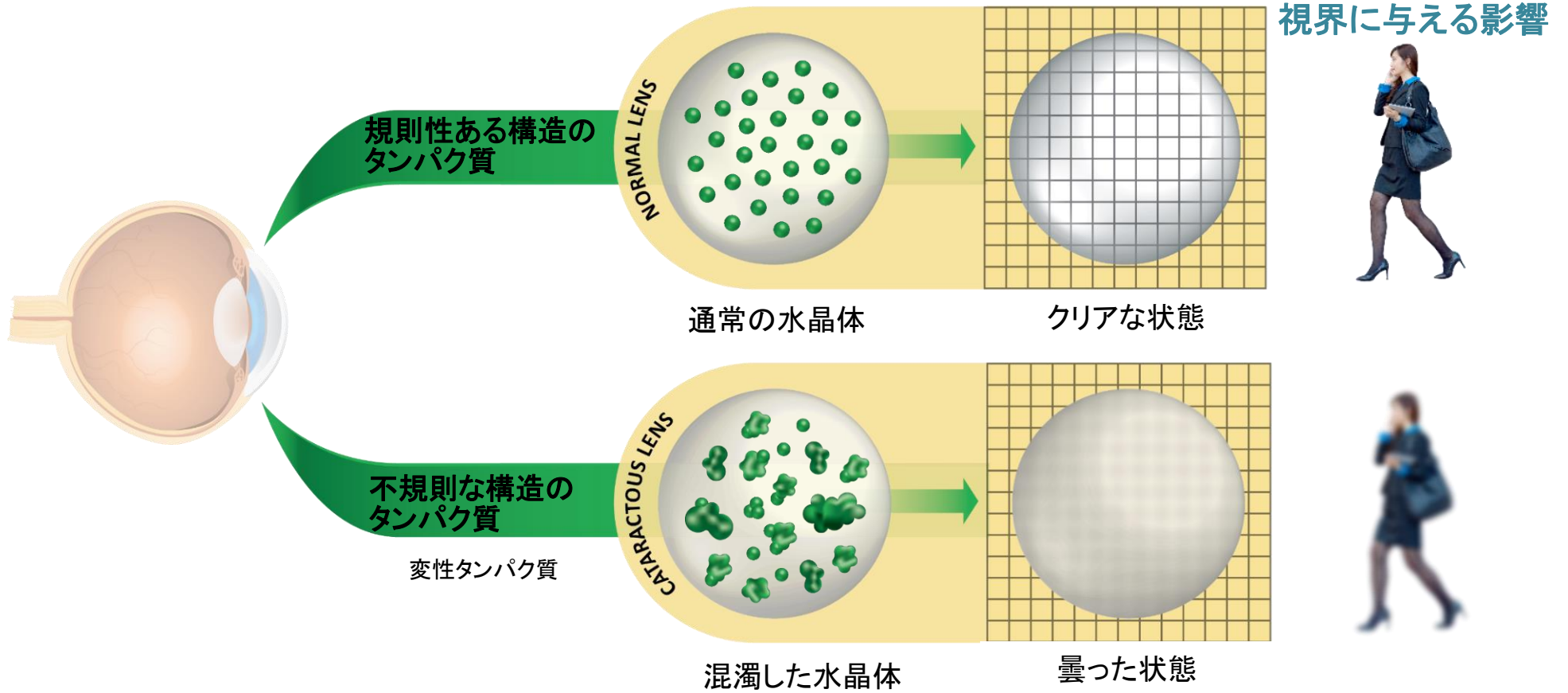
白内障に対する非侵襲的な治療薬

ヒト生体内物質として存在

タンパク質凝集の阻害

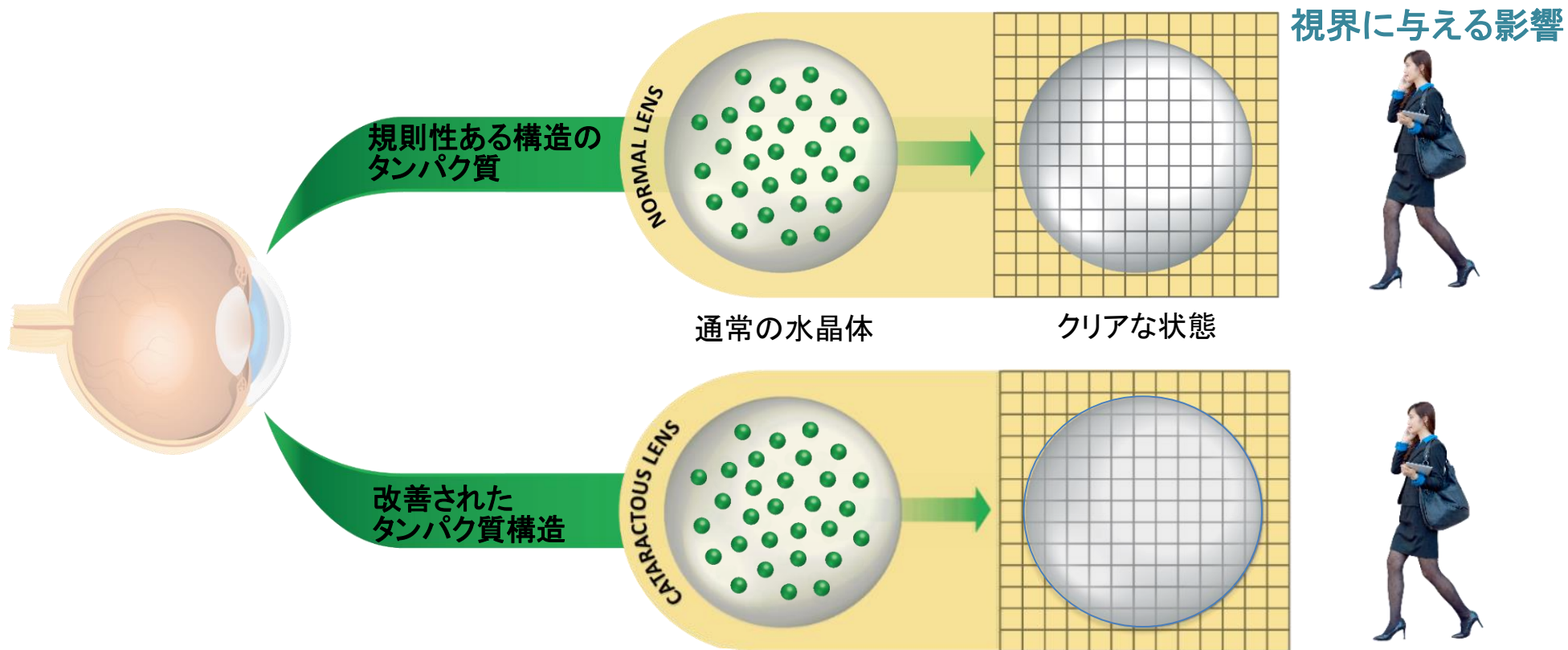
動物モデルにおける水晶体混濁の解消

# ラノステロールの作用機序



出典: Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 523 (7562). 607-611 (2015)  
National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract\\_facts](https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract_facts). Retrieved July 2, 2016

# ラノステロールの作用機序

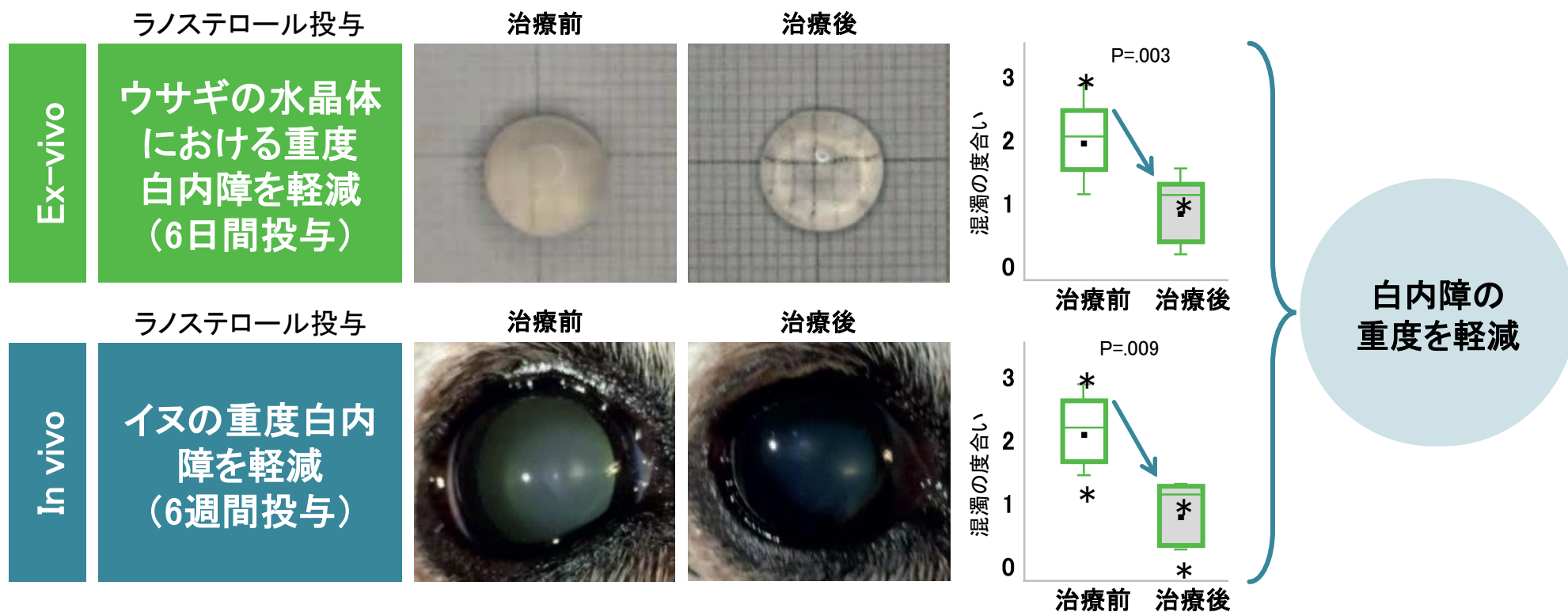


ラノステロールが水晶体混濁を解消

出典: Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 523 (7562). 607–611 (2015)  
National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract\\_facts](https://nei.nih.gov/health/cataract/cataract_facts). Retrieved July 2, 2016

# 非臨床：白内障の症状を軽減

## ラノステロールはタンパク質の凝集を阻害し混濁を解消する



出典: Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature* 523 (7562). 607-611 (2015)

# ラノステロール： 白内障および老視に対する研究開発計画

## 2016年に非臨床試験を実施

- 処方開発

## 2017年下旬もしくは2018年初旬に 白内障患者を対象とする 臨床第1/2相試験を開始予定

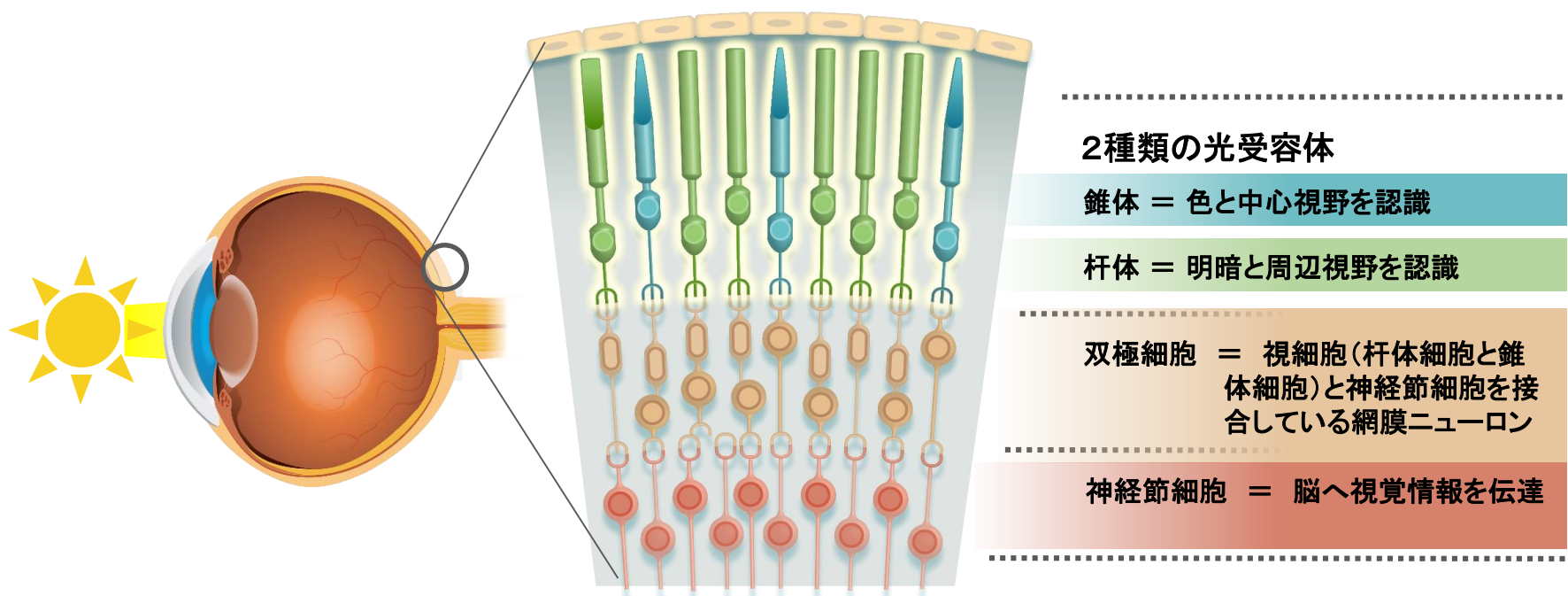
- ヒトによる水晶体混濁度の評価
- 近見視力の評価

# オプトジェネティクス 網膜色素変性遺伝子療法



# 光受容体の働き

## 光受容体は光を電気信号に変えて脳に伝達

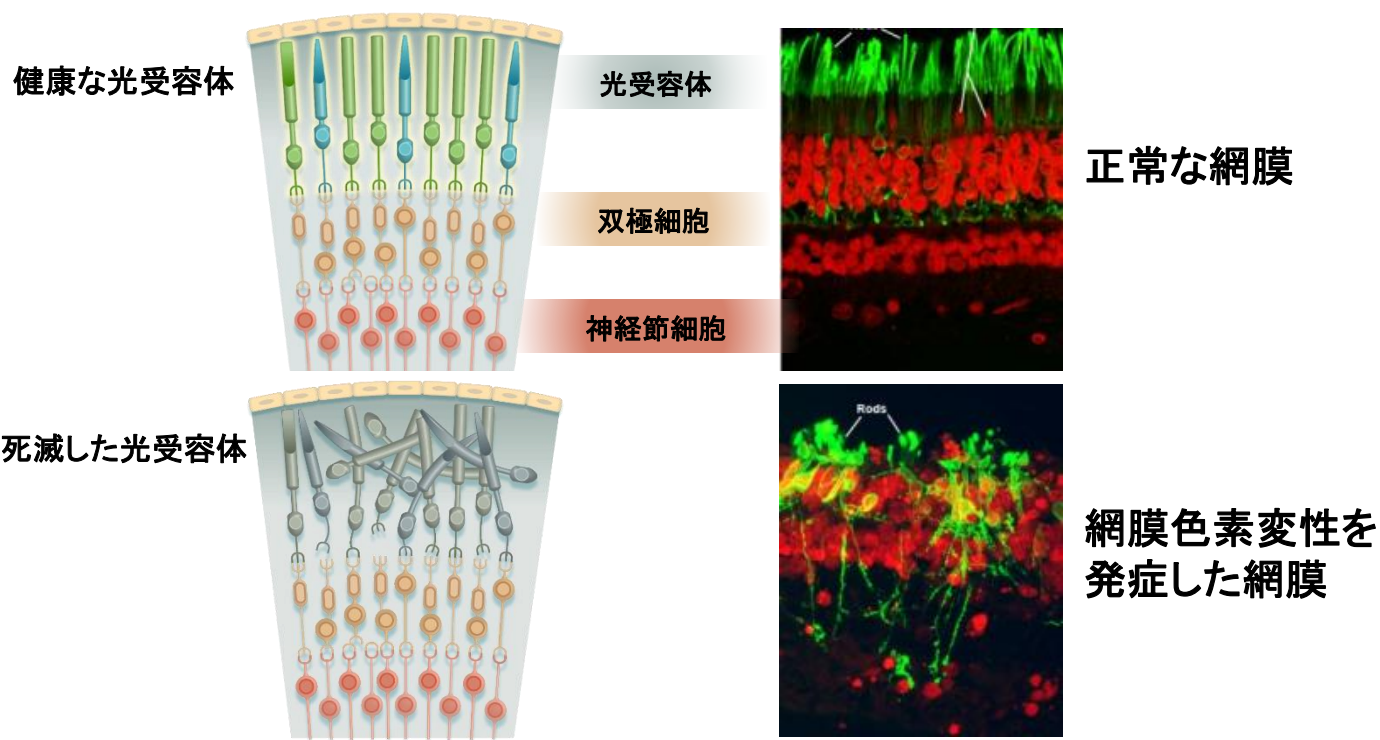


出典: Retina Australia WA. [http://www.rawa.com.au/inherited\\_retinal\\_diseases/retinitis-pigmentosa/](http://www.rawa.com.au/inherited_retinal_diseases/retinitis-pigmentosa/). Retrieved July 2 2016

National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/pigmentosa/pigmentosa\\_facts](https://nei.nih.gov/health/pigmentosa/pigmentosa_facts). Retrieved July 2, 2016

# 光受容体の萎縮を伴う網膜色素変性

光受容体が徐々に損傷することにより光感度を失い視力を喪失



出典: Retina Australia WA. [http://www.rawa.com.au/inherited\\_retinal\\_diseases/retinitis-pigmentosa/](http://www.rawa.com.au/inherited_retinal_diseases/retinitis-pigmentosa/). Retrieved July 2 2016

National Eye Institute. [https://nei.nih.gov/health/pigmentosa/pigmentosa\\_facts](https://nei.nih.gov/health/pigmentosa/pigmentosa_facts). Retrieved July 2, 2016

# 失明をきたす網膜色素変性

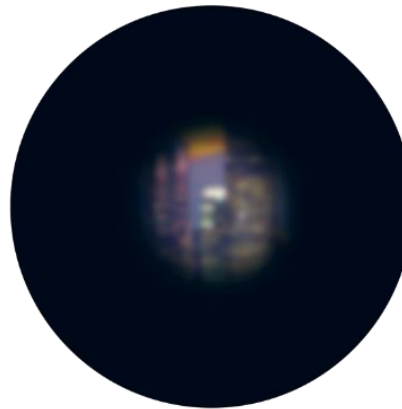
- 世界で4,000人に1人が患う希少疾患であり<sup>(1)</sup>、約150万人が罹患<sup>(2)</sup>
- 初期を含め夜盲症、視力低下、視野狭窄などが特徴的な症状<sup>(3)</sup>
- 幼少期に視力低下が進行するケースでは40歳までに失明する可能性がある<sup>(4)</sup>
- 網膜色素変性は遺伝性網膜疾患で、起因する遺伝子変異は100種以上<sup>(5)</sup>



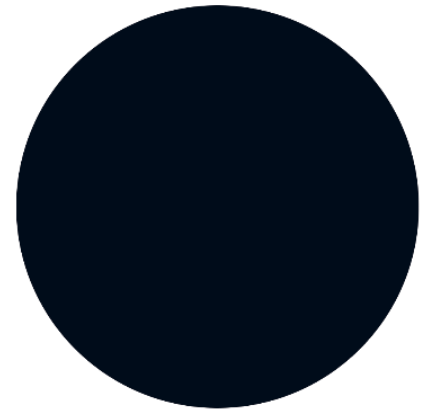
正常な視力



低下した視力



視力狭窄



失明

出典:

1) Genetics Home Reference, Retinitis Pigmentosa. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/retinitis-pigmentosa>. Retrieved Nov 7, 2016

2) Vaidya P, Vaidaya A. Retinitis Pigmentosa: Disease Encumbrance in the Eurozone. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2:030 (2015)

3) MedilinePlus, Retinitis Pigmentosa. <https://medlineplus.gov/ency/article/001029.htm>. Retrieved Nov 7, 2016

4) American Academy of Ophthalmology. Retinitis Pigmentosa Causes. <http://www.aao.org/eye-health/diseases/retinitis-pigmentosa-cause>, Retrieved July 2, 2016

5) National Human Genome Research Institute. Learning About Retinitis Pigmentosa. <https://www.genome.gov/13514348/>. Retrieved Nov 7, 2016

# オプトジェネティクス： 網膜色素変性における視機能改善の可能性



遺伝子変異に依存しない治療法

遺伝子変異の種類に依存せず視機能を回復する可能性



高い光感度<sup>(1)</sup>

室内光のレベルで反応



アンメットメディカルニーズに対応

現在、有効な治療法は未確立

当社はこの技術により、法定盲（矯正視力 0.1 未満）とみなされている患者の視機能を少しでも回復できるよう、研究開発を進める予定

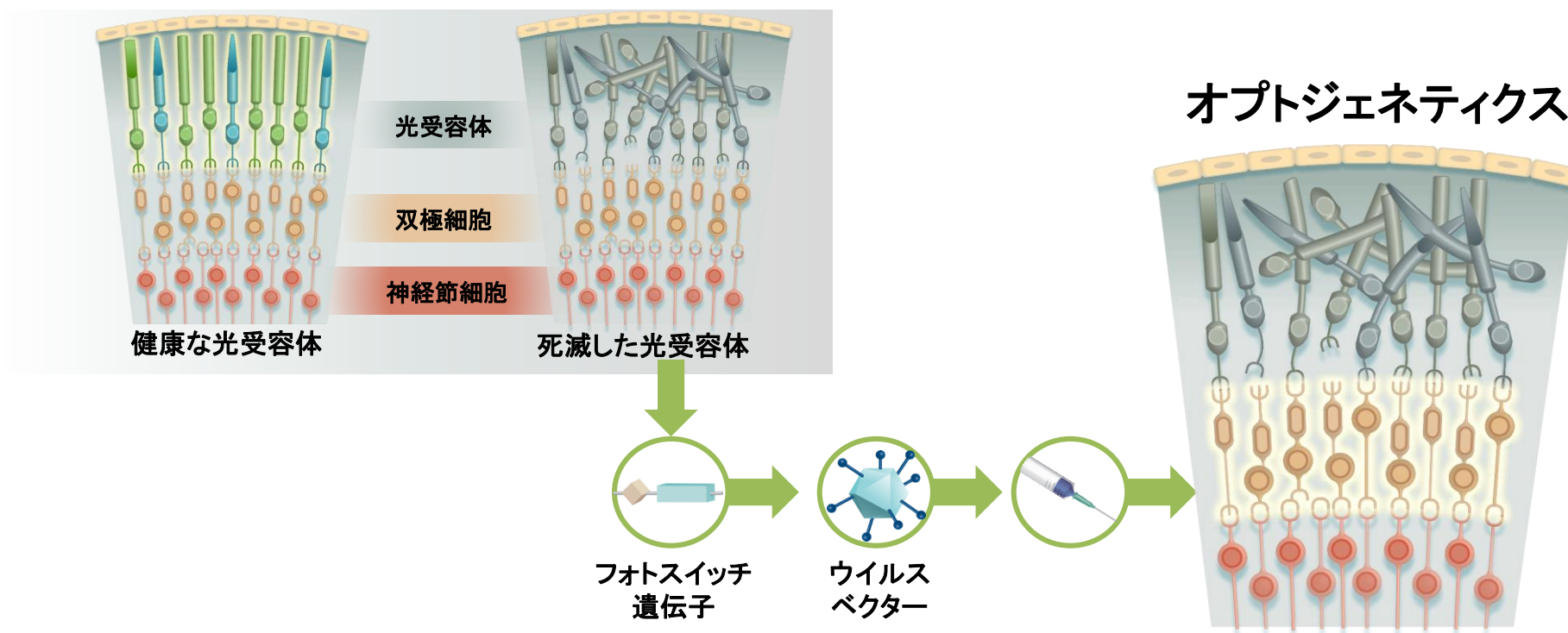
出典：

1) Cehajic-Kapetanovic et al. Restoration of Vision with Ectopic Expression of Human Rod Opsin. *Current Biology* 25. 2111-2122 (2015)

# オプトジェネティクスによる視機能再生

## 遺伝子療法:

光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、光感受性機能を再生させる治療法



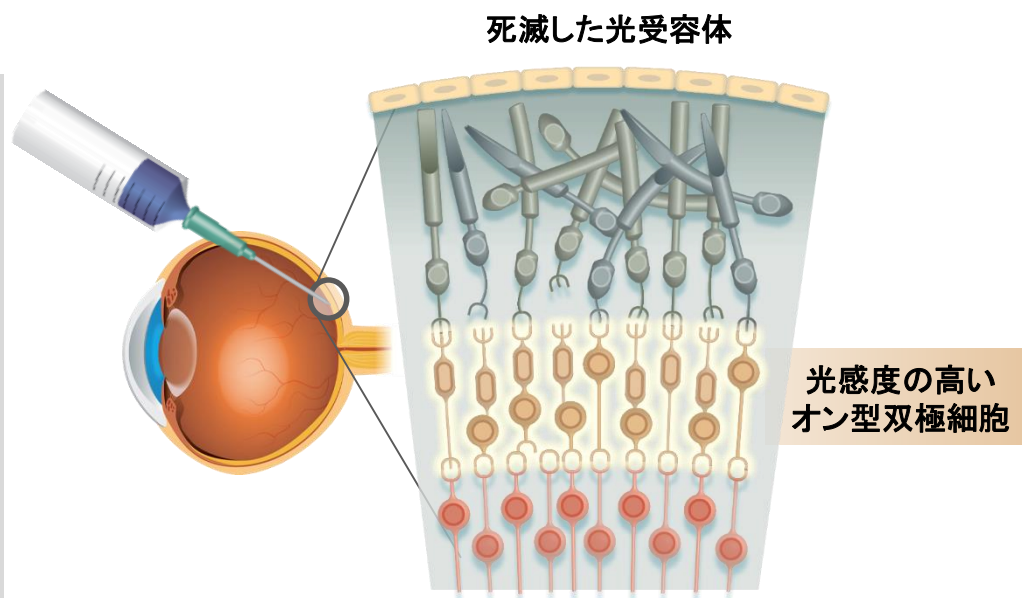
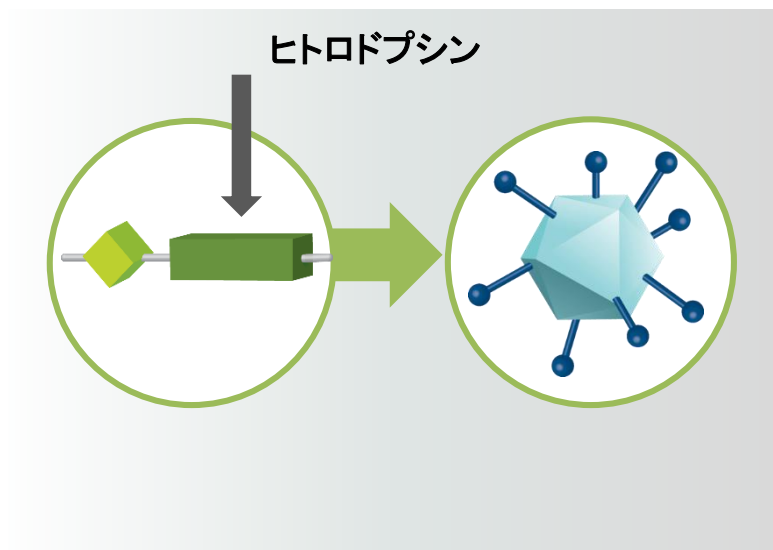
出典: Buchen L. Illuminating the brain. *Nature* 465. 26–28 (2010)

Francis PJ, Mansfield B, Rose S. Proceedings of the first International Optogenetic Therapies for Vision Symposium. *Trans Vis Sci Tech.* 2(7):4 (2013)

# オプトジェネティクス技術

ウイルスベクターを利用し、網膜のオン型双極細胞にヒトロドプシン\*を形質導入  
ヒトロドプシンを用いることで、他のタンパク質よりも高い光感度の獲得が期待される

ヒト型タンパク質であるため、免疫監視機構により誘導される炎症反応を最小限に抑えることができると想定



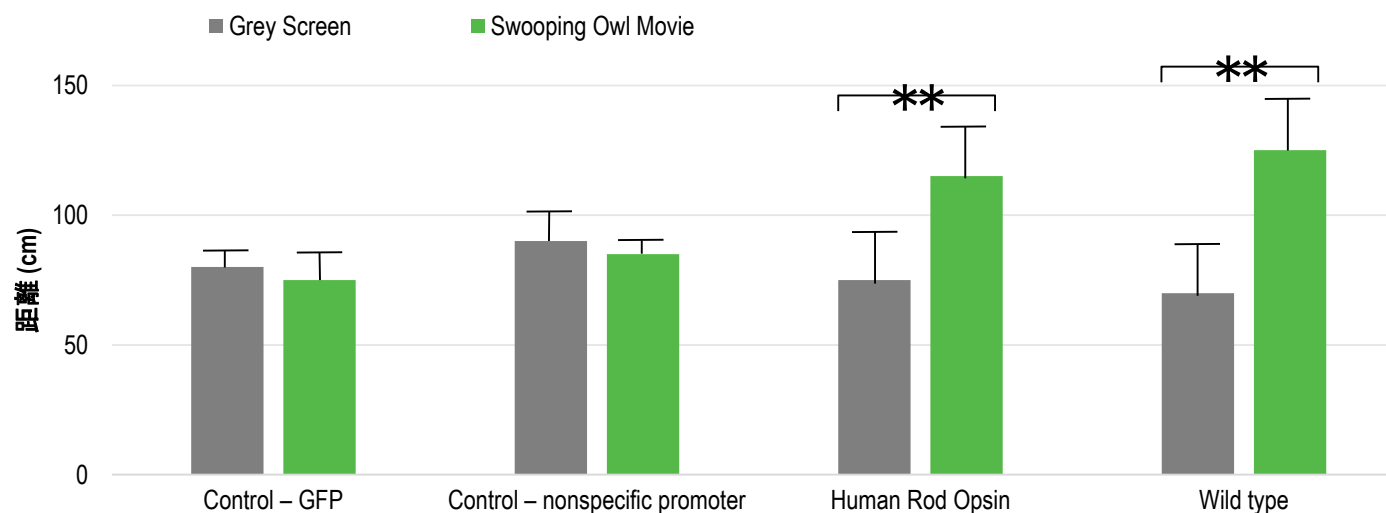
出典: Buchen L. Illuminating the brain. *Nature* 465. 26-28 (2010)

\*ヒトロドプシン (杆体細胞の視物質で光を受容するタンパク質)

# オプトジェネティクス： 失明したマウスの視力回復

細胞特異的なプロモーターの制御下において、視覚反応の回復にヒトロドプシンが有効であることを網膜変性モデルマウスで実証

治療したマウスが、襲いかかるフクロウの映像に対して行動的反応を示したことを確認



治療したマウスが捕食動物から回避しようとした距離

\*\*p < 0.01

出典: Cehajic-Kapetanovic et al. Restoration of Vision with Ectopic Expression of Human Rod Opsin. *Current Biology* 25. 2111-2122 (2015)

# オプトジェネティクス開発計画

網膜色素変性は希少疾患であるため、オーファン・ドラッグ認定を申請予定

2016-2018

IND\*申請のための非臨床開発を実施予定

2018

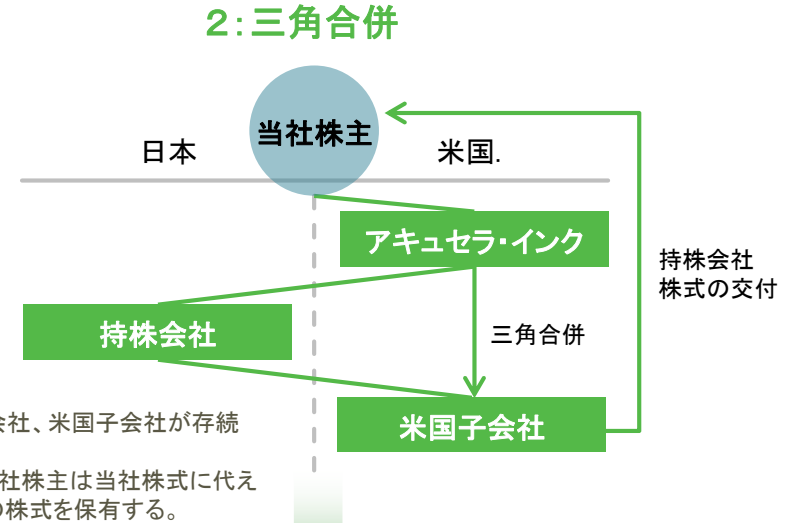
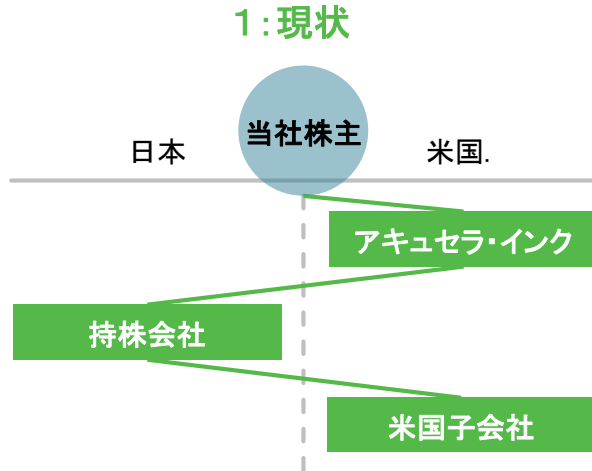
臨床第2相試験の開始を目指す

\*略語:IND、investigational new drug とは、臨床試験用の新医薬品を指す。

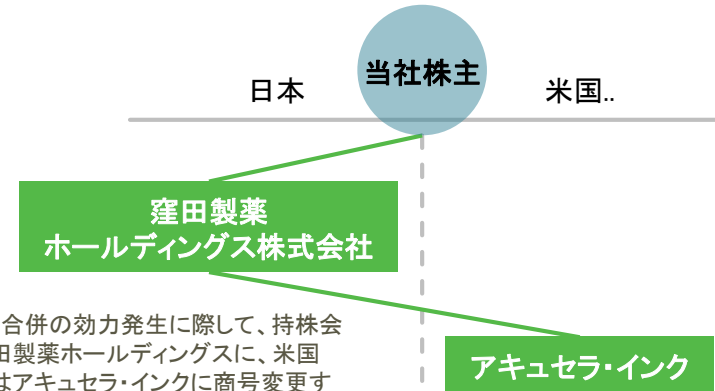
# 三角合併による日本法人の持株会社化 内国株式としての上場



# 日程およびスキーム図



**3:三角合併完了後**



注:三角合併の効力発生に際して、持株会社は窪田製薬ホールディングスに、米国子会社はアキュセラ・インクに商号変更する予定。

2016年	項目
8月	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 三角合併契約締結</li> <li>• 基準日の確定</li> </ul>
10月	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 定時株主総会開催(米国、シアトル)の結果、三角合併契約の承認</li> <li>• 窪田製薬ホールディングス(株)上場承認</li> </ul>
11月	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 上場廃止(アキュセラ・インク)(予定)</li> </ul>
12月	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 三角合併効力発生(予定)</li> <li>• 窪田製薬ホールディングス株式会社の上場(予定)</li> </ul>

# 日本法人持株会社の設立に関わるQ&A

質問	回答
本社機能移転取引とは何ですか。	日本法に準拠した上場持株会社の設立につながる組織再編を実現するための方法です。本社機能移転取引の結果、当社（現アキュセラ・インク）は、窪田製薬ホールディングスの完全子会社である米国子会社に吸収合併され、米国子会社は窪田製薬ホールディングスの完全子会社として本社機能移転取引後も存続します。本社機能移転取引の直後から、窪田製薬ホールディングスは、その子会社を通じて本社機能移転取引以前に当社が運営していた事業を継続します。詳しくは、「日程およびスキーム図」をご確認ください。
なぜ本社機能移転をするのですか。	本社機能を米国から日本に移転することにより、内国会社となり、外国株式ではなく内国株式として東京証券取引所で取引が可能となるためです。内国会社となることにより、以下の点で潜在的な株式価値の増加があると想定しています。 <ul style="list-style-type: none"><li>- 日本国内の投資家に対して発信できる情報量の増加に伴い、認知度向上を図れる。「会社四季報」や「日経会社情報」において内国会社と同等レベルの情報量が掲載されるため、国内の投資家に対するコミュニケーションを効率化できる。</li><li>- 内国会社として、持株会社は東証マザーズ指数の算出対象として追加され得る。</li><li>- 外国証券に投資ができなかった機関投資家が投資機会を得る。</li><li>- 本三角合併後に持株会社の上場株式の需要が増加する場合、機関投資家からの需要が喚起され、アナリストリサーチにおいてカバーされる機会が増える。</li></ul>
当社はどうなりますか。	窪田製薬グループは本社を東京に移転することになりますが、当社における事業は引き続きワシントン州シアトルで行います。
当社普通株式はどうなりますか。	当社普通株式は、窪田製薬ホールディングスの株式に転換されます。本社機能移転取引の対価としては、本社機能移転取引の効力発生時の直前に当社株主が保有する各普通株式は消滅し、窪田製薬ホールディングスの株式1株を受取る権利に転換されます。

# 日本法人持株会社の設立に関わるQ&A

質問	回答
窪田製薬ホールディングス株式を受取るために、必要な手続きはありますか。	証券保管振替機構（JASDEC）を通じて保有されている株主様（日本語招集通知およびJASDECによる議決権行使指図書を送付されている株主様）は、手続きはございません。現在、米国の株主名簿管理会社（Computershare）もしくはDTC経由で保有されている株主様は、日本に口座を開設し、当該口座を通じて保有する形式に移行していただく必要がございます。対象の株主様には、既に通知はお送りしておりますが、ご不明な点がございましたら、日本事務所までご連絡ください。
テクニカル上場とは何ですか。	上場会社が非上場会社と合併することによって解散する場合や、株式交換、株式移転により非上場会社の完全子会社となる場合に、その非上場会社が発行する株券について、上場廃止基準に定める流動性基準への適合状況を中心に確認し、速やかな上場を認める制度です。2016年（10月現在）は、8社がテクニカル上場を承認され、上場廃止・再上場の手続きを経ていきます。（出典：東京証券取引所ホームページ）
上場廃止はいつですか。	上場廃止は2016年11月28日（月）を予定しています。
何故、上場廃止にするのですか。	当社は、米国子会社との本三角合併に伴い消滅し解散することによって、東京証券証券取引所マザーズ市場の上場廃止基準に該当することになるためです。そのうえで、上場会社に変更されるため、株式の振替を含む様々な事務処理が発生いたします。当社の場合、米国でも株式が保管されているため、全ての株式を移管するのに、それ相応の時間を有することが想定されています。
最終取引日はいつですか。	最終取引日は2016年11月25日（金）を予定しています。
再上場日はいつですか。	上場日は2016年12月6日（火）を予定しています。
新会社の設立はいつですか。	本社機能移転取引は2016年12月1日（木）に効力発生することを予定しています。
上場市場は変わりますか。	当社同様に、東京証券取引所マザーズ市場に上場され取引される予定です。

# 日本法人持株会社の設立に関するQ&A

質問	回答
証券コードは変わりますか。	証券コードは、「4596」となります。
窪田製薬ホールディングスの役員は変わりますか。	窪田製薬ホールディングスの取締役は、窪田良氏、浅子信太郎氏、三田四郎氏、中村栄作氏およびロバート・タケウチ氏であり、現在は当社の取締役です。
本社機能移転後の株主総会はどこで実施されますか。	今後は、日本の会社法に基づいた株主総会を日本で実施することが可能となります。

注1：持株会社（窪田製薬ホールディングス）に関する詳細は、当該持株会社化の詳細については、2016年3月29日付当社プレスリリース「三角合併による日本法人の持株会社化、内国株式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8月10日付当社プレスリリース「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」および2016年10月28日付当社プレスリリース「「窪田製薬ホールディングス株式会社」の上場承認に関するお知らせ」をご参照ください。

注2：本プレゼンテーション資料に含まれる将来の財務情報および予測にかかる記述は、当初が既に開示の時点の記述であり、既に開示されている将来の財務情報および予測を更新するものでも正確性を保証するものでもありません。また今後の日程は、東京証券取引所が決定次第、公表される予定です。

## 付属資料



# マネージメントチーム

## グローバルかつ眼科領域において実績ある経営陣



**窪田 良, MD, PhD**  
会長、社長兼最高経営責任者



**ルーカス・シャイブラー, PhD**  
研究開発担当上級副社長

Alcon  
Novartis Pharmaceuticals



**ジョン・ゲブハート, MBA**  
最高財務責任者

Qliance Medical Management Consultant to  
Remote Medical International, Ventripoint,  
and others



**テッド・ダンス, MBA**  
最高事業責任者

Neurotech Pharmaceuticals, Inc.  
ISTA Pharmaceuticals Inc., Allergan, Inc.,  
Coopervision, Bausch & Lomb ,  
Schering-Plough

# 役員紹介

役員	経歴
 <p>窪田 良 MD、PhD</p>	アキュセラ・インク創業者 会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)
 <p>浅子 信太郎</p>	DeNA West 最高経営責任者 前職: MediciNova, Inc.、最高財務責任者
 <p>三田 四郎 PhD</p>	株式会社エムズサイエンス 社長兼最高経営責任者 前職: 参天製薬株式会社、薬剤開発担当執行取締役
 <p>中村 栄作</p>	一般社団法人こいのぼり 理事 前職: バイオサイトキャピタル株式会社、取締役兼部長、Berevno Corporation、最高経営責任者兼社長、CanBas Corporation、社外取締役、株式会社アクティバスファーマ 社外取締役
 <p>ロバート・タケウチ</p>	RTコンサルティング・インク 社長 前職: Softbank Investment America Corporation、社長、Softbank America、財務部長および秘書役、Credit Suisse First Boston社、国際エクイティ・セールスのディレクター、SBIインベストメント株式会社およびQuark Pharmaceuticals, Inc.、取締役



アキュセラは、臨床開発段階の眼科医療ソリューション・カンパニーです。失明や視力低下をまねく眼疾患に対する治療、または疾患の進行を遅らせる革新的な治療薬・医療技術の探索および開発に取り組んでいます。

