



# 第三者割当てによる行使価額修正条項付 新株予約権発行に関する補足説明

2021年10月15日

**クリングルファーマ株式会社**  
(東証マザーズ：4884)

- **会社概要**
- **開発パイプラインの状況**
- **新株予約権発行の目的**
  - 声帯癒痕とは
  - HGFによる声帯癒痕治療の可能性
  - 線維化疾患への展開
  - 成長イメージ
- **新株予約権の概要**
- **新株予約権に関するQ&A**

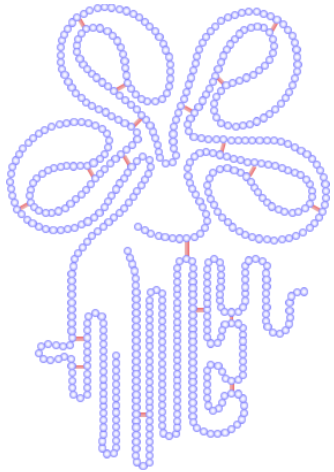
---

# 会社概要

---

## 企業理念

難治性疾患治療薬の研究開発を行い、難病に苦しむ患者さんに対して画期的な治療手段を提供し、社会に貢献すること



再生創薬シーズ HGF

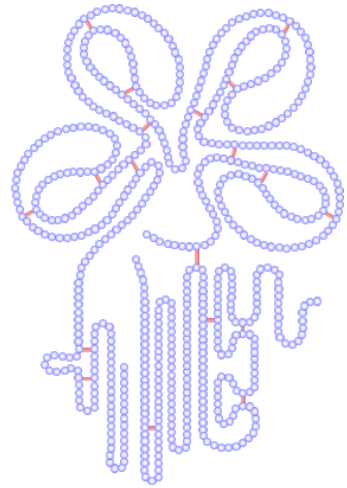
国際一般名称  
**Oremepermin Alfa**  
(オレメペルミン アルファ)



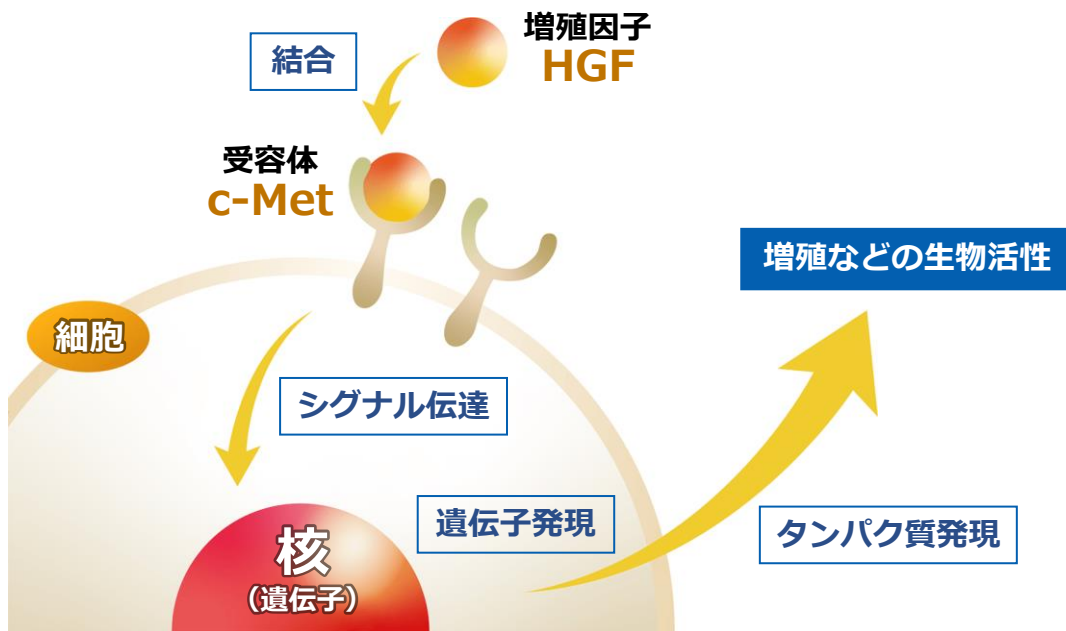
製品のイメージ (医療用医薬品)

会社名	クリングルファーマ株式会社 (証券コード：4884)
設立日	2001年12月21日 大阪大学発創薬バイオベンチャー
代表者	安達 喜一
本社住所	大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目7-15 彩都バイオインキュベータ207
事業概要	HGFを医薬品とするための研究 開発、製造、販売
資本金	51百万円 (2021年9月末時点)
役員数	取締役6名、監査役3名
従業員数	11名 (2021年9月末時点)

# HGF（肝細胞増殖因子） ～難治性疾患の再生治療薬～



- 日本で発見された、からだの中に存在するタンパク質
- 692個のアミノ酸がつながる比較的大きな構造
- 複雑な構造（クリングル構造と言う：社名の由来）、19個の分子内架橋
- マルチな生物学的機能
- 組織・臓器を「保護」、「再生」、「修復」



# 開発パイプラインの状況

- 複数の対象疾患でHGFタンパク質の治験を推進
- これまでは**脊髄損傷急性期、ALSを対象とする開発にリソースを投下**
- 今回の資金調達により、**声帯癒痕を対象とする後期臨床試験を開始する**

優先順位	対象疾患	開発段階	臨床試験			申請承認	販売
			第 I 相	第 II 相	第 III 相		
1	脊髄損傷急性期	第 I / II 相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) 終了、POC取得済み、希少疾病用医薬品指定取得済み、第 III 相試験実施中	終了	実施中		2022年後半終了予定	
2	ALS	第 II 相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) 実施中 (医師主導治験) 症例組入れ終了、投与期間継続中	終了	実施中		2022年前半終了予定	
3	声帯癒痕	第 I / II 相試験 (オープンラベル用量漸増試験) 終了 (医師主導治験) 次相試験計画中	終了		計画中		
4	急性腎障害	第 I a、I b 相試験 (オープンラベル用量漸増試験) 終了、安全性、薬物動態確認済み パートナー探索中	終了	パートナー探索中			

---

# 新株予約権発行の目的

---

## 音声障害

- 音声障害とは：「音質、声の高さ、声の大きさ、発声努力などの変化によりコミュニケーションを損なう、あるいは声のQOLが低下すること」

### 【分類】（音声障害診療ガイドラインより）

「喉頭が原因（組織異常・炎症・外傷）」・・・声帯癥痕  
「全身性疾患が原因」、「臓器が原因」、「心理的・精神的な原因」  
「神経疾患」、「その他」

## 治療法（音声障害として）

- 薬物療法（抗菌薬、抗炎症薬、ステロイド、ボツリヌストキシン、抗不安薬）
  - 音声治療（発声習慣の改善、音声訓練、声の衛生指導）
  - 手術治療（ポリープ・腫瘍除去、喉頭枠組み手術など）
- ➔ 声帯そのものの機能改善を目指すものはない

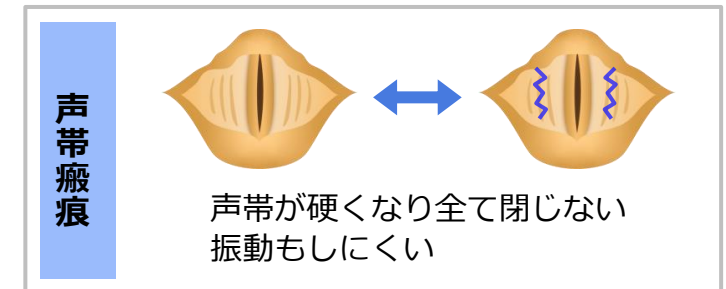
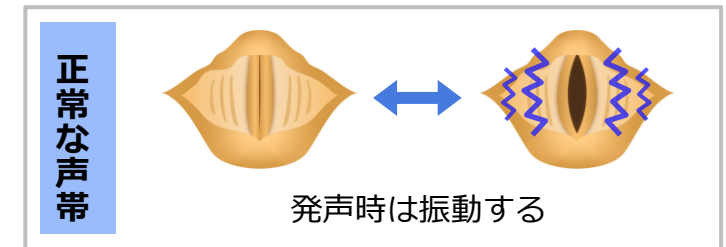
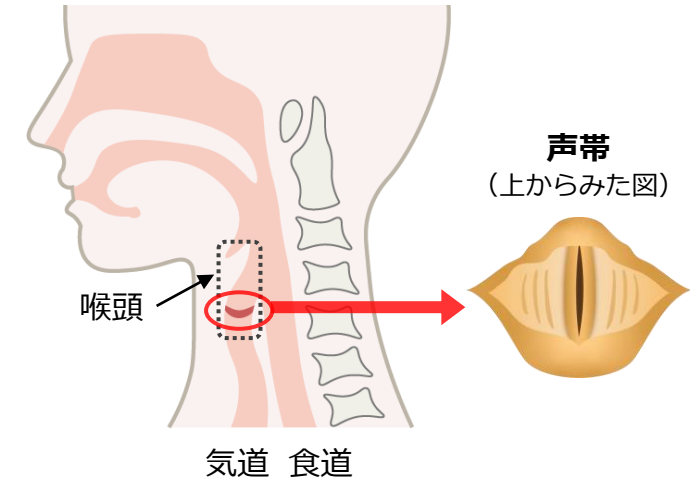
## 声帯

- 1秒間に200～300回振動して発声
- 表面は粘膜、内側は筋肉や靭帯からなる層構造

## 声帯癥痕の特徴

- 声帯が硬くなり、発声が困難になる**重度の音声障害**
- 声帯の硬さは「**線維化**」が原因
- 先天性、後天性（炎症・外傷に起因）の慢性難治性疾患
- 患者数\*：3,000～12,000人（日本）、3～12万人（先進国）

出典：角田紘一 声帯溝症の診断治療の確立と標準化に向けたガイドラインの作成に関する研究、平成21年度総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克服研究事業、及び総務省統計局「世界人口の推移」を基に当社推計







一般社団法人SDCP発声障害患者会  
リーフレットより転載

授業中いつ当てられるか、ちゃんと声が出るか、毎日毎時間びくびくしてる。

「声が出なくて辛い」って打ち明けたら、「気にするな」って言われた。毎日死にたいほど悩んでるのに。

普通に返事したい。自分の名前言えるようになりたい。

当てられる授業の前は仮病使って保健室に行く。保健室の先生にはたくさん助けられてる。

「声の震えが気になる」と皆の前で指摘を受けた。

発声障害をもっと知ってもらいたい。担任に協力してもらったり、自分でも説明したり頑張ってる。

新学期の自己紹介が怖い。

教科書読むのを当てられて、途中で声が震えすぎて読めなくなったら、先生に「最後まで読んで」ってキレられた。

声出そうとしてから言えるまで5秒はかかる。誰もそんなに待ってくれない。

発表や本読みは辛い。友達が助けてくれます。

本読み。しーんとした教室で、自分の泣いてるみたいな震えた声だけが響く。本当に泣きそうになってくる。

友だちに「声いっつも震えてるからヤギのモノマネ上手そう！やってみて！」っていわれた。

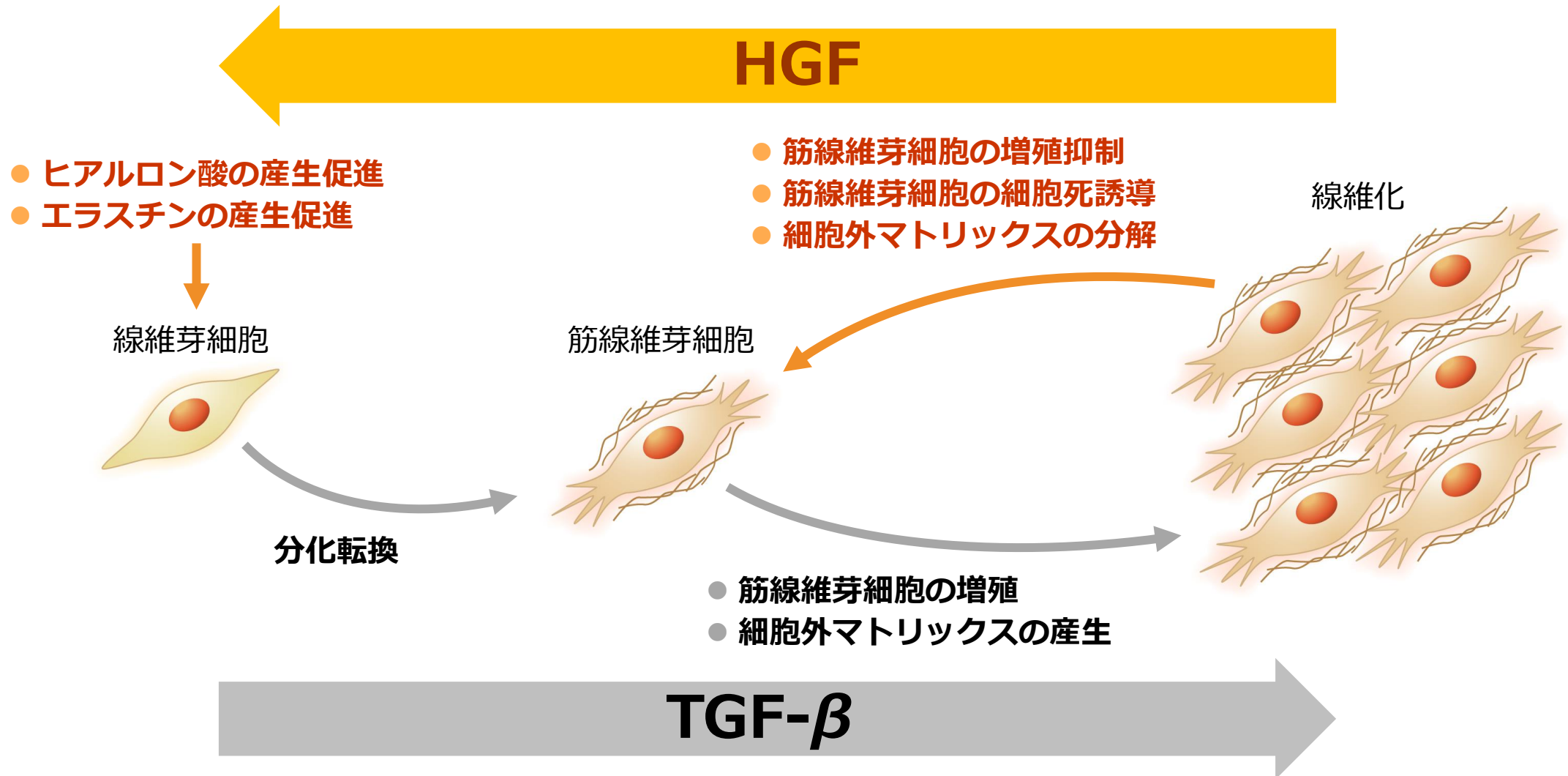
挨拶しない人だと思われるのが辛い。

卒業式で返事ができるか、不安。

「おはよう」「ありがとう」「もしもし〇〇です」  
誰もが毎日のように言っている言葉。でも、私たちにはそれが上手く言えません。  
伝えたいことがあっても、声が出ない・・・  
だけど一番つらいのは、理解してもらえないこと。  
「声の病気」なんだと知っていただけるだけで 気持ちがラクになります。  
そして、私たちの聞きにくい声に ほんの少し耳を傾けようとしていただけたら 本当によろしいです。

# 声帯癬痕に対するHGFの作用機序

京都大学平野滋先生（現京都府立医科大学耳鼻咽喉科教授）との共同研究により声帯癬痕モデル動物での薬効を確認



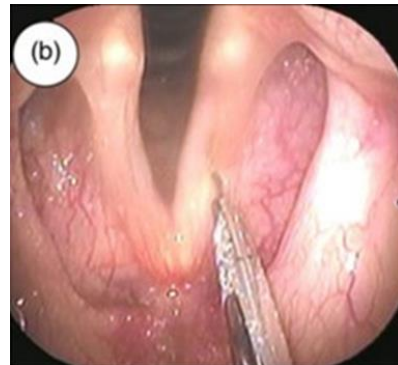
# 声帯癬痕 第 I / II 相試験の結果

終了

## 第 I / II 相試験

安全性を確認し、有効性評価指標を探索する試験

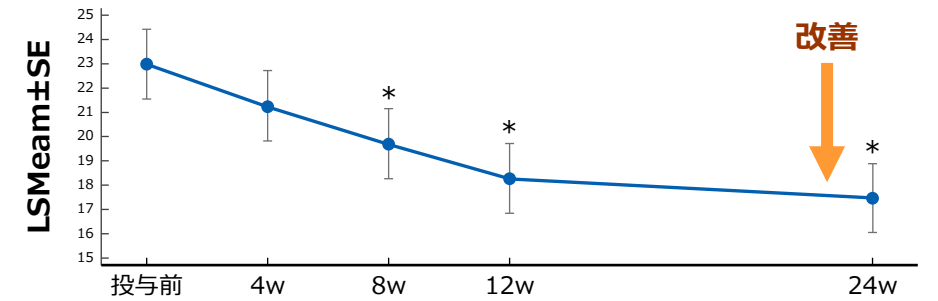
デザイン	オープンラベル、用量漸増試験 (各群6例)
患者母集団	20歳以上、65歳以下の声帯癬痕患者
用法用量	1μg、3μg、10μg/片側声帯/回 1回/週、計4回、 <b>両側声帯粘膜内局所投与</b>
主要評価項目	安全性 ⇒ <b>良好であった</b>
副次評価項目	有効性評価指標及び評価時期の探索 ⇒ <b>有効性指標として測定した5種類の評価項目のうち3種類の評価項目について改善の傾向がみられた</b>



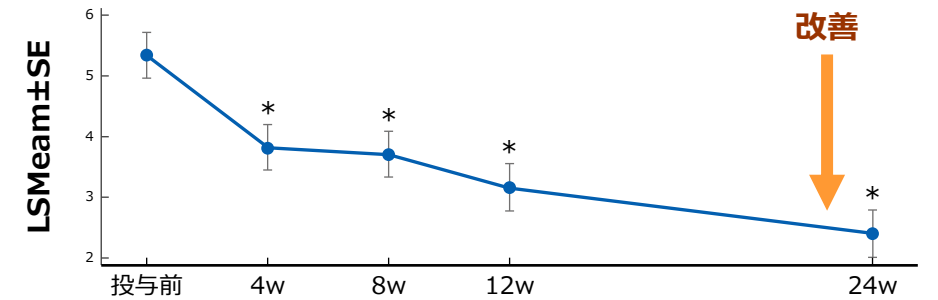
### 投与方法：

喉頭注射針 (a) を用いて  
声帯局所に注射する (b)

### VHI-10 (被験者による主観的評価)

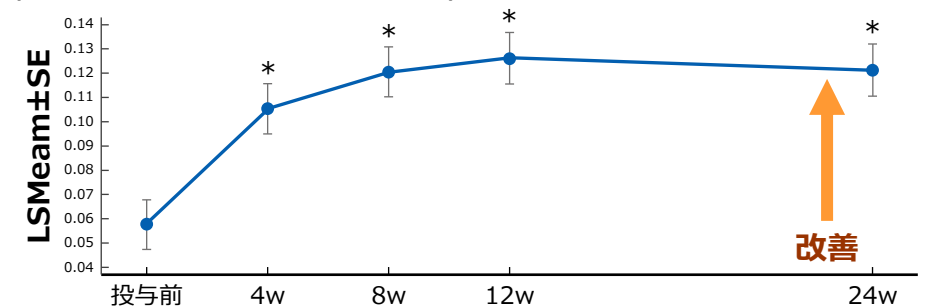


### GRBAS (第三者による聴覚的評価)



### Vocal fold vibratory amplitude

(声帯の振動振幅の物理的な機能評価)



Hirano et al, J Tissue Eng Regen Med. 2018.

## 声帯癬痕を対象とした臨床開発

### ● 第Ⅱ/Ⅲ相試験計画

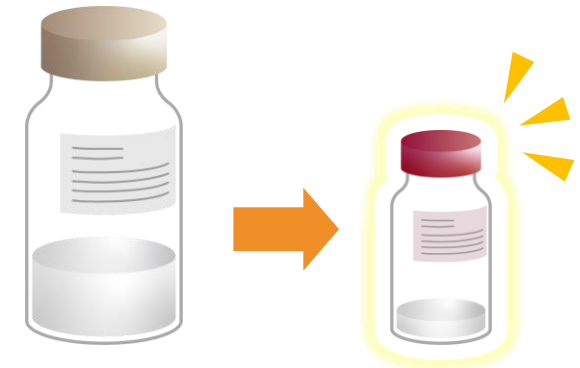
- 試験デザイン： 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
- 対象患者： 声帯癬痕患者
- 用法： 前相用量 (1、3、10  $\mu\text{g}$ /片側声帯/回) をベースにPMDAと協議して決定  
1回投与/週、計4回、両側声帯粘膜内局所投与
- 実施施設： 京都府立医科大学、他複数施設

※ 現時点での当社の計画案であり、当該試験の詳細はPMDAと協議の上、変更される可能性があります。

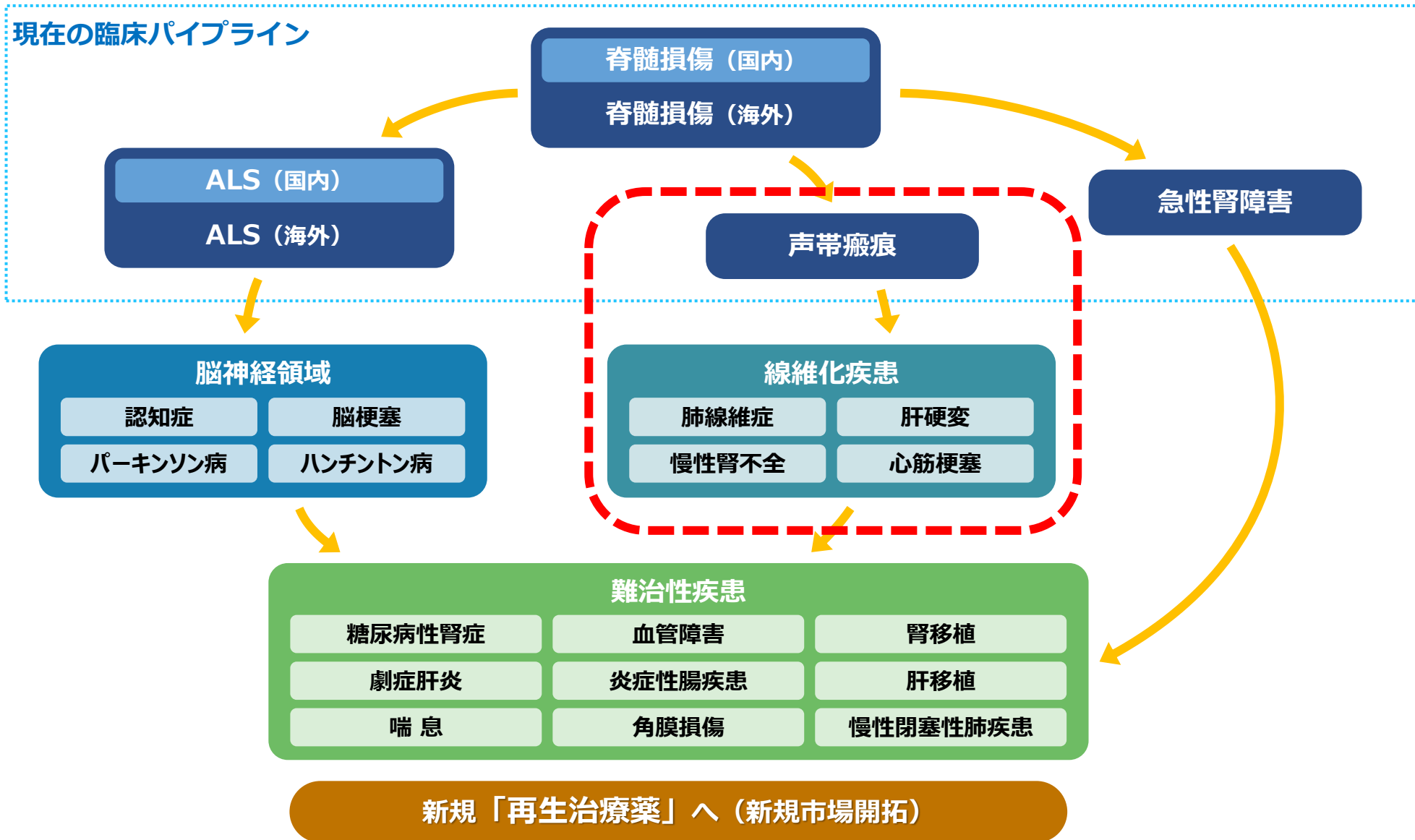
## 声帯癬痕用治験薬の製造と市販製剤の開発

- 市販用の少量製剤の検討
- 市販スケールでの製造検討及び各種試験を実施

※ 声帯癬痕に対する投与用量は神経系の疾患と比較して10分の1以下であり、声帯癬痕の臨床試験では、脊髄損傷急性期及びALSの臨床試験に使用されている製剤と同じものを希釈して使用するものの、市販に向けては声帯癬痕用の少量製剤が必要になります。



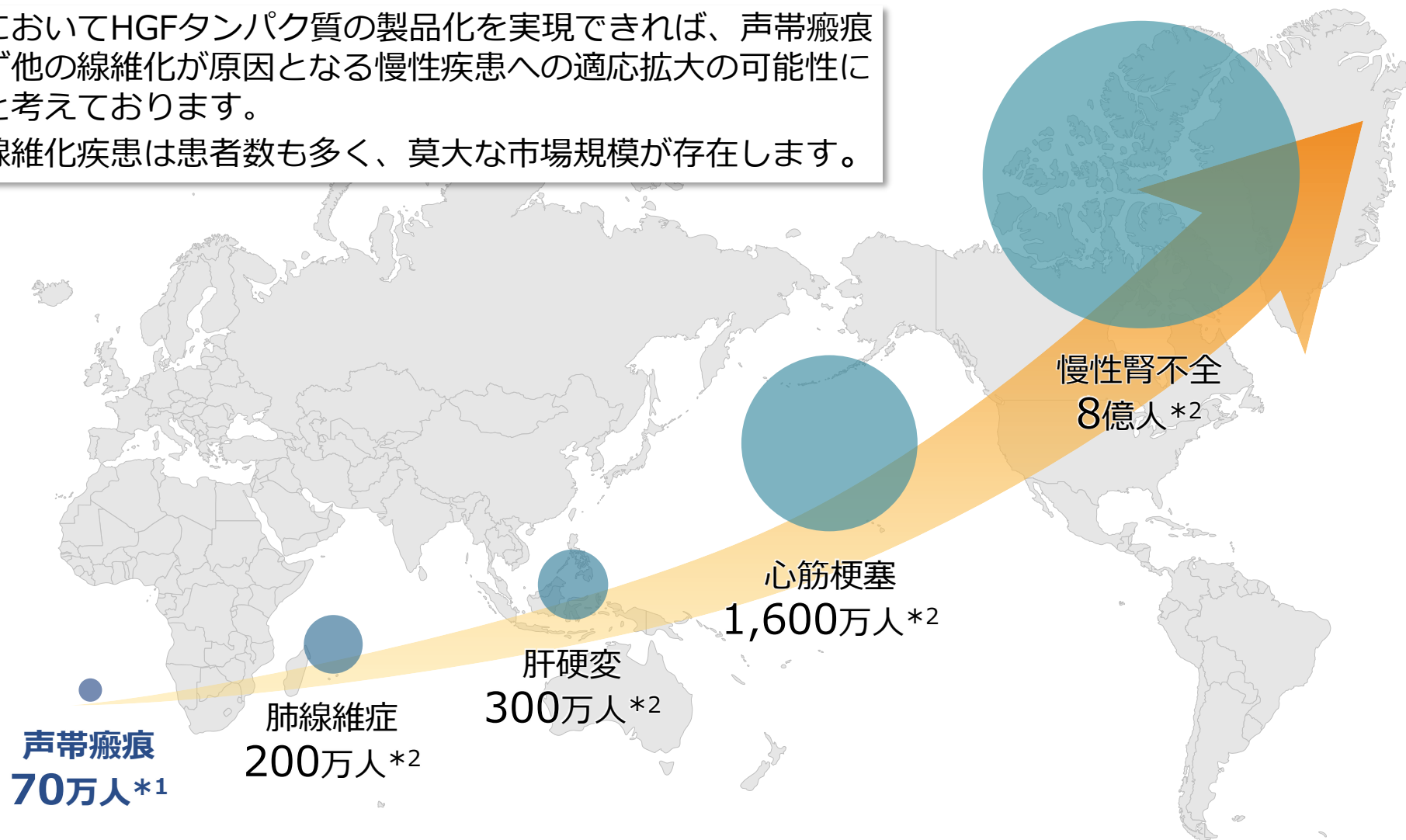
# HGF再生治療薬の適応拡大の可能性



# 線維化疾患への展開：グローバルの患者数

声帯癒痕においてHGFタンパク質の製品化を実現できれば、声帯癒痕のみならず他の線維化が原因となる慢性疾患への適応拡大の可能性につながると考えております。

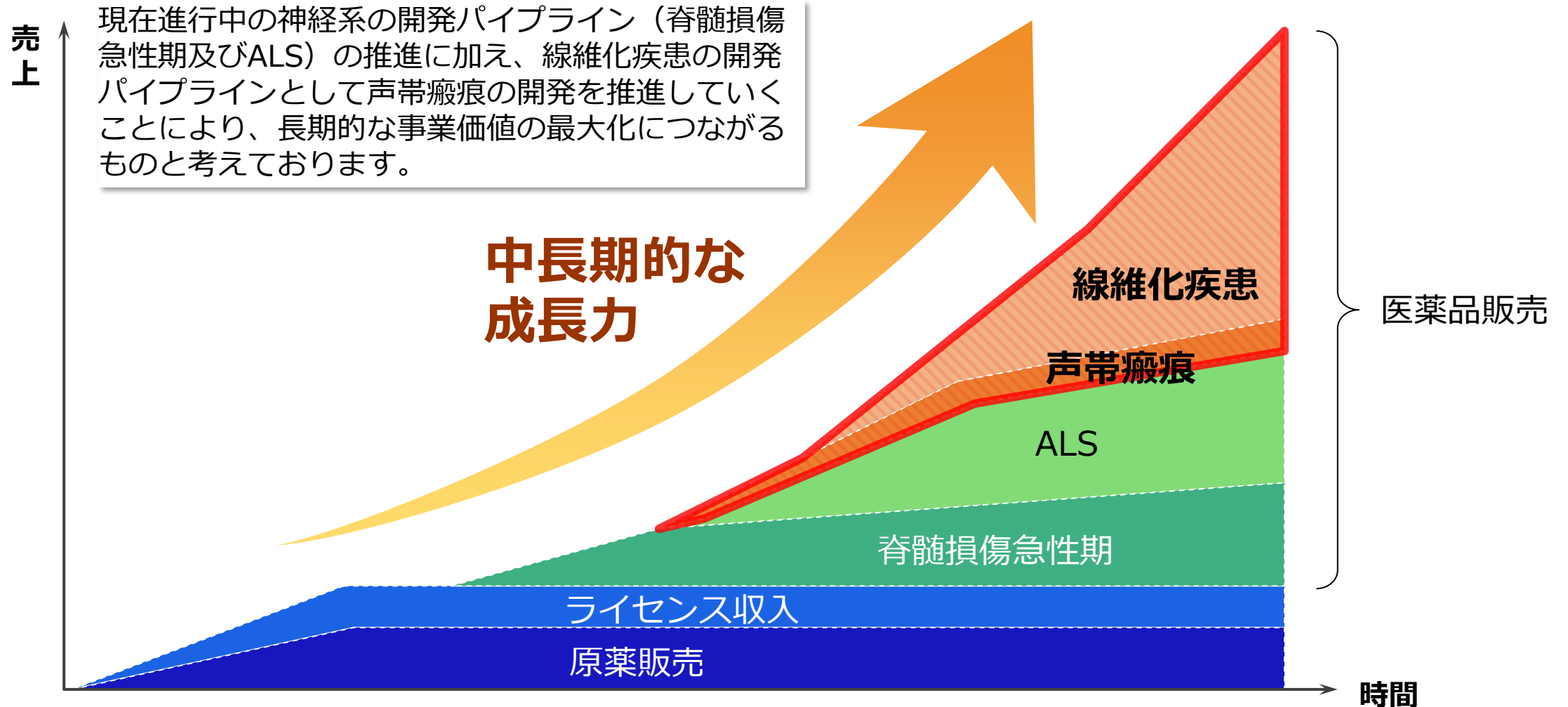
これらの線維化疾患は患者数も多く、莫大な市場規模が存在します。



\*1 日本の有病率を基に人口比で算出

\*2 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 545-602.

## ハイブリッドビジネスモデル + 適応拡大 + 海外市場開拓



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

---

# 新株予約権の概要

---



# 本新株予約権の概要

- 株価動向によらず、最大発行株式数は1,000,000株に固定（2021年9月30日の発行済株式数に対し23.07%に固定）

	第10回新株予約権
割当日	2021年11月1日（月）
新株予約権個数	10,000個
潜在株式数（最大希薄化率）	1,000,000株（2021年9月30日の発行済株式数に対し23.07%）
想定調達額	880,070,000円（差引手取概算額）
行使期間	2021年11月2日（火）～2023年11月1日（水）
発行方法	パークレイズ・バンクに対する第三者割当
当初行使価額	891円
上限行使価額	なし
下限行使価額	535円（発行決議日前取引日終値×60%）
行使価額修正	行使請求の通知日の直前取引日終値の93%に相当する金額に修正
コミット条項	一定の場合*を除き、175取引日以内に7,000個を行使
その他	行使停止、取得条項、譲渡制限

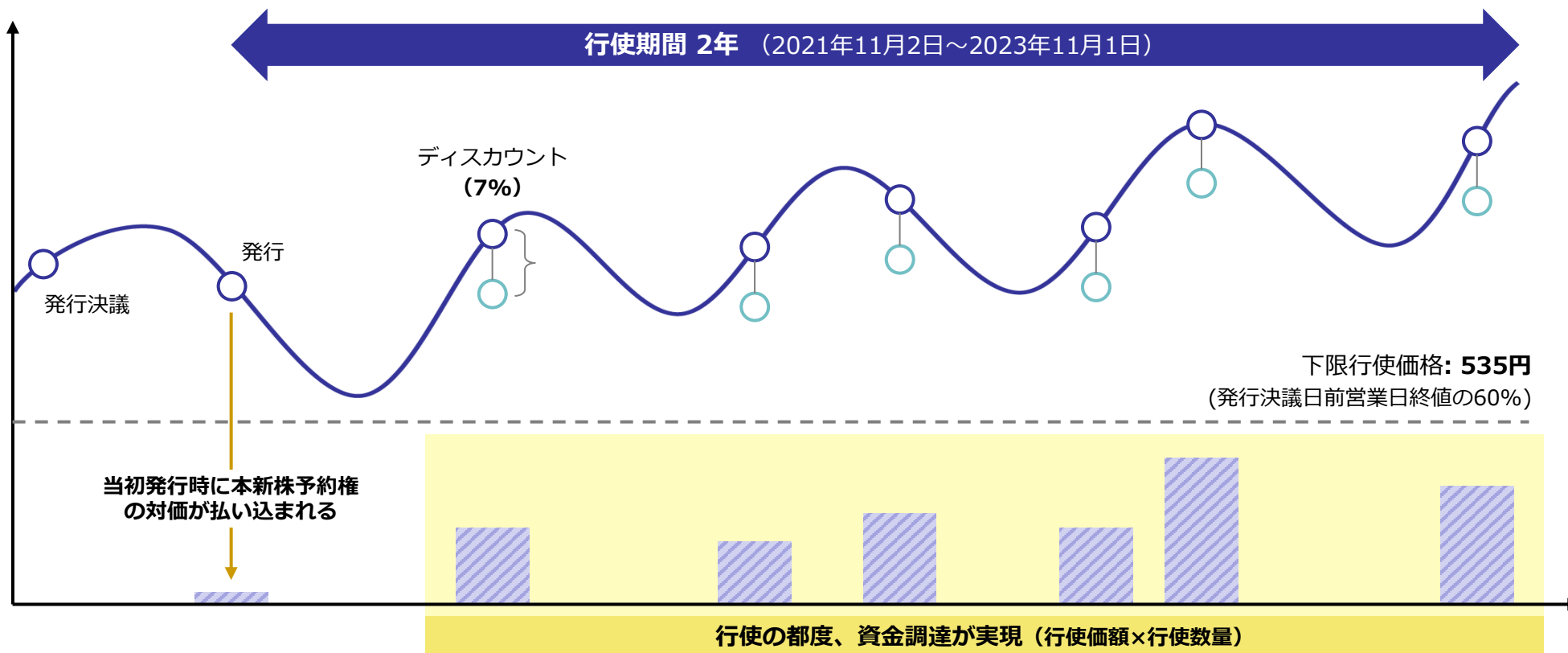
\* 当該取引日における行使価額が本新株予約権の下限行使価額となる場合や、当該取引日における当社普通株式の株価が一度でも直前取引日の当社普通株式の終値の93%以下となった場合等、第三者割当契約に定める一定の場合に該当する取引日を除きます。

- 本新株予約権は、声帯癒痕を対象とした組換えヒトHGFタンパク質の医薬品開発について、開発加速を目指すことを意図したものです。

具体的な使途	金額 (千円)	支出予定時期
① 声帯癒痕を対象とした臨床開発費用	486,070	2021年11月～2026年12月
② 声帯癒痕用治験薬の製造と市販製剤の開発費用	394,000	2021年11月～2026年12月

# 本新株予約権による資金調達の仕事

- 割当先 (バークレイズ・バンク) は、市場動向を踏まえた上で行使請求を行うことができ、当該行使に係る株式の対価として代金 (行使価額) を払い込む (権利行使により徐々に資金調達が実現)
  - 行使価額は、行使請求の通知日の直前取引日の終値の93%に相当する価格に修正される (行使価額修正条項)
  - 修正後の価額が下限行使価額を下回った場合、下限行使価額が行使価額となる (本新株予約権の行使は想定されない)
- 割当先 (バークレイズ・バンク) は、本新株予約権の行使によって得た株式を株価および株式市場動向等を勘案し適宜売却していく方針



注) 上記はイメージであり、当社株価が上記のとおり推移することをお約束するものではありません。

# 本新株予約権に関するQ&A (1/2)

質問	回答	参照ページ
<p><b>新株予約権とは何ですか？</b></p>	<p>新株予約権とは、発行会社に対してそれを行行使することにより、当該発行会社の株式の交付を受けることができる権利です。新株予約権の割当予定先であるバークレイズ・バンクが当該権利を行行使することで、当社は行使価額相当の金銭の払込を受け、バークレイズ・バンクに当社普通株式を交付します。これにより当社は資金調達及び資本増強を行います。</p>	<p>P. 1、2</p>
<p><b>今回の資金調達スキームを選んだ理由は？</b></p>	<p>当社は、事業計画の遂行に資する実現性の高い資金調達手法かどうか、既存株主の皆様の利益に充分配慮するため、株価への影響の軽減や過度な希薄化の抑制が可能となる仕組みが備わっているかどうか、また資本政策の柔軟性が確保された資金調達手法かどうかを最も重視いたしました。その結果、以下に記載した本新株予約権のメリットを踏まえ、当社は、本新株予約権が当社のニーズを充足し得る現時点での最良の選択肢であると判断しました。</p>	<p>P. 5</p>
<p><b>本資金調達スキームのメリットは？</b></p>	<p>バークレイズ・バンクは、取得する本新株予約権10,000個のうち7,000個を原則として175取引日以内に行行使する義務を負うため、一定金額について短期間における資金調達の実現性を高めることが可能となります。本新株予約権に係る潜在株式数が1,000,000株と一定であること、当社が株価動向や市場環境等を勘案して適宜停止指示を行えることから、過度な希薄化の抑制が可能です。</p> <p>上記に記載のとおり、当社が株価動向や市場環境等を勘案して適宜停止指示を行えること、行使価額が各行行使請求の通知日の直前取引日の終値を基準として修正される仕組みとなっており複数回による行使の分散が期待され、当社株式の供給が一時的に過剰となる事態が回避されやすいこと、下限行使価額が535円に設定されていることから、株価への影響の軽減が可能です。</p> <p>当社の判断により、残存する本新株予約権をいつでも取得することができ、資本政策の柔軟性を確保できます。</p>	<p>P. 5、6</p>
<p><b>本資金調達スキームのデメリットは？</b></p>	<p>本新株予約権の下限行使価額は535円に設定されており、当社普通株式の株価が下限行使価額を下回る水準で推移した場合には、本新株予約権が行使されず、当社の想定した資金調達ができない可能性があります。</p> <p>当社普通株式の流動性によっては、本新株予約権が行使されず、想定より資金調達に時間を要する又は当社の想定した資金調達ができない可能性があります。</p>	<p>P. 6</p>

注) 参照ページは、2021年10月15日付「第三者割当てによる行使価額修正条項付第10回新株予約権の発行及びコミットメント条項付き第三者割当契約の締結に関するお知らせ」におけるページを表しております。

# 本新株予約権に関するQ&A (2/2)

質問	回答	参照ページ
株式はいつ発行されますか？ 株価への配慮はどうなっていますか？	行使期間は、2021年11月2日から2023年11月1日までですが、当社とバークレイズ・バンクとの間で締結予定の第三者割当契約において、バークレイズ・バンクが一定条件のもとで、本新株予約権7,000個について原則175取引日以内での行使コミットを行うことにより、当社は一定金額について短期間における資金調達の実現性を高めることが可能となります。また、当社の資金需要動向に応じて当社がバークレイズ・バンクに対して停止指示を行うことができるほか、停止指示を通じて、株価動向や市場環境等に応じて、当社が株価への影響を一定程度コントロールできる設計としています。	P. 7
希薄化の規模は？	本新株予約権の全てが行使された場合には、2021年9月30日の発行済株式数4,334,700株に対し23.07%の希薄化が生じます。	P. 6
公募増資等と比較して株価への影響は？	公募増資又は第三者割当てによる新株の発行は、資金調達が一時に可能となりますが、同時に1株当たり利益の希薄化をも一時に引き起こすため、株価に対する直接的な影響が大きいと考えられます。	P. 6
割当先としてバークレイズ・バンクを選んだ理由は？	バークレイズ証券株式会社からの提案が、株価や既存株主の利益に十分に配慮しながら必要資金を高い実現性を持って調達したいという当社のニーズに最も合致するものであったこと等を総合的に勘案し、バークレイズ証券の提案を採用し、バークレイズ・バンクを割当予定先として選定いたしました。	P. 12
今回、バークレイズ・バンクへ貸株を行う予定はありますか？	当社並びに当社の役員、役員関係者及び大株主から貸株を行う予定はありません。	P. 13
もし株価が下落し続けた場合はどうなりますか？	株価の下落局面では、行使価額が下方修正されることにより、調達額が当初行使価額に基づき想定される金予定額を下回る可能性があります。但し、行使価額は下限行使価額（535円）を下回ることはありません。	P. 6
資金調達が想定どおりに進まない場合の対応はどうなりますか？	手元資金の活用や他の方法による資金調達の実施により充当する予定です。	P. 9
今期業績に与える影響は？	2022年9月期の当社の業績に与える影響は、軽微であります。なお、今回の資金調達は、プレスリリース本文記載の用途に充当することにより、将来の業績に寄与するものと考えております。	P. 14

注) 参照ページは、2021年10月15日付「第三者割当てによる行使価額修正条項付第10回新株予約権の発行及びコミットメント条項付き第三者割当契約の締結に関するお知らせ」におけるページを表しております。

## 患者さんに新薬を、人々に笑顔を

### 企業理念

難治性疾患治療薬の研究開発を行い、難病に苦しむ患者さんに対して画期的な治療手段を提供し、社会に貢献すること

- 慶應義塾大学
- 東北大学
- 大阪大学 etc.

再生創薬シーズ  
HGF

HGF医薬品



- 本資料には、将来の見通しに関する記述が含まれています。これらの記述は、当該記述を作成した時点における情報に基づいて作成されたものです。さらに、こうした記述は、将来の結果を保証するものではなく、リスクや不確実性を内包するものです。実際の結果は環境の変化などにより、将来の見通しと大きく異なる可能性があることにご留意ください。
- 本資料は、当社に関する情報の開示のみを目的として作成したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。当社の有価証券への投資判断は、ご自身の判断で行うようお願いいたします。
- また、本資料に含まれる当社以外に関する情報は、公開情報等から引用したものであり、かかる情報の正確性、適切性等について当社はこれを保証するものではありません。