

## 窪田製薬 ホールディングス

4596 東証マザーズ

<http://www.kubotaholdings.co.jp/ir/index.html>

2016年12月15日（木）

Important disclosures  
and disclaimers appear  
at the back of this document.

企業調査レポート  
執筆 客員アナリスト  
佐藤 譲

[企業情報はこちら >>>](#)

## ■ 三角合併により内国株式として東証マザーズに上場

従来、東証マザーズ市場で外国株式だった旧アキュセラ・インク（Acucela Inc.）は上場を廃止し、2016年12月に三角合併により窪田製薬ホールディングス〈4596〉が持株会社として、東証マザーズの内国株式市場に2016年12月6日付で再上場した。事業活動については米国子会社のアキュセラ・インクで眼科領域に特化した新薬の研究開発を進めていくことに変わりはない。なお、旧アキュセラ・インクの既存株主には1:1の比率で同社の株式が交付されている。内国株式となることで認知度の向上が進むほか、外国株に投資できなかった機関投資家の投資対象にもなり得ることから、潜在的な株式価値の向上につながるものと期待される。

開発パイプラインの状況として、自社開発品の「エミクススタ塩酸塩（以下、エミクススタ）」に関しては2016年4月より増殖糖尿病網膜症を対象とした臨床第2相試験を米国で実施しており、2017年第2四半期を目途に終了する見込みとなっており、結果を見て今後の開発方針を決定する。また、希少疾患であるスターガルト病を対象とした臨床試験も2017年初旬に開始する予定となっている。導入品となる白内障・老眼（老視）治療薬候補の「ラノステロール」については、2017年下旬から2018年初旬に臨床第1/2相試験を、また、網膜色素変性の遺伝子治療に向けた「オプトジェネティクス」については2018年に臨床第2相試験の開始を目指している。開発に成功すれば失明を防ぐ画期的な治療となるだけに、その動向が注目される。

尚、2016年12月14日に低分子化合物を用いた眼科治療薬の開発を手がけるEyeMedics社（本社：米国カリフォルニア州）と、眼科治療薬の新薬候補化合物を含むバイオミメティクス技術（生物模倣技術）において全世界における製造・開発・販売の独占的実施権取得に関するオプション契約を締結している。加齢黄斑変性、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫など、血管新生を伴う網膜疾患において、初期段階の炎症過程で放出される内因性因子を全く新しいメカニズムで調節することを目指すとして発表しており、その治療対象となる領域が広いことから、今後の展開が期待される。

2016年12月期の業績は「エミクススタ」の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開発が中止となったことで、提携からの収益は前期比65.5%減の8,300千ドル、営業損失は38,300千ドル（前期は26,556千ドル）となる見通し。来期以降は複数のパイプラインで臨床試験を開始する予定となっているほか、引き続き有望と思われる新薬候補や技術等のインライセンスも継続していく方針のため、研究開発費の増加により営業損失も拡大する可能性がある。ただ、手元キャッシュは2016年9月末時点で現預金及び短期・長期投資合わせて147,887千ドルあり、当面は資金面でのリスクはないものと判断される。

## ■ Check Point

- ・新規開発品目が追加され、その他の各開発品目の開発も着実に進んでいる
- ・エミクススタは糖尿病網膜症、スターガルト病などで開発を進める
- ・当面は自力での研究開発が続く、進捗状況によっては営業損失が拡大

## ■ 会社概要

### 窪田製薬ホールディングスを内国株式として再上場

#### (1) 会社沿革

眼科領域に特化した医薬品の開発を行うことを目的に、研究者であり眼科臨床医であった窪田良（くぼたりのう）博士が2002年に米国シアトルにて旧アキュセラ・インクを設立。2014年2月に東証マザーズに上場したのちに、2016年12月に三角合併方式により、日本法人を窪田製薬ホールディングスとして持株会社化し（旧アキュセラ・インクは11月末で上場廃止）、東証マザーズ内国株式として再上場を果たしている。

創業来「眼疾患に革新的な治療薬・医療技術をもたらし、社会に貢献する」という経営理念を掲げ、事業活動を行っている。2006年に視覚サイクルモジュレーション技術を用いた治療薬「エミクススタ」の開発を開始、2008年には大塚製薬（株）（大塚ホールディングス〈4578〉グループ会社）と地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性を治療対象とした「エミクススタ」の共同開発及び販売契約を締結したが、2016年5月に発表された臨床第2b/3相試験の結果を受けて、同契約は解消されている。現在は「エミクススタ」について、増殖糖尿病網膜症に対する臨床第2相試験、スターガルト病及び中期加齢黄斑変性に関する研究を独自で行っているほか、2016年に入って技術導入した白内障・老眼（老視）治療薬候補となる「ラノステロール」、網膜色素変性を適応対象とした遺伝子治療技術「オプトジェネティクス」の非臨床での開発を進めている段階にある。

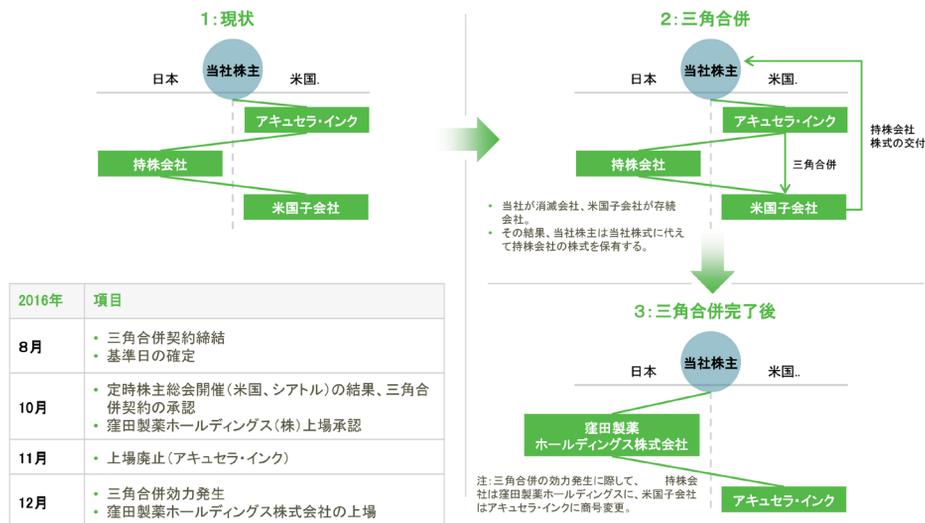
#### 沿革

年月	主な沿革
2002年 4月	変性眼疾患の治療法及び医薬品のスクリーニング・システムの開発を目的に米国にて創業
2005年10月	視覚サイクルモジュレーターの研究を開始
2006年 4月	「エミクススタ」の開発を開始
2007年 7月	「エミクススタ」の新薬臨床試験開始申請に向けた前臨床試験を開始
2008年 5月	「エミクススタ」の臨床第1a相試験を開始
2008年 9月	大塚製薬（株）と「エミクススタ」の共同開発及び共同販売契約を締結
2009年 7月	「エミクススタ」の臨床第1b相試験を開始
2010年 1月	「エミクススタ」の地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性患者に対する臨床第2a相試験を開始
2013年 2月	地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性患者に対する「エミクススタ」の臨床第2b/3相試験を開始
2014年 2月	東京証券取引所マザーズ市場に上場
2015年12月	日本法人を設立
2016年 3月	白内障薬候補となるラノステロール技術の開発に関わる独占契約の権利を取得
2016年 4月	網膜変性疾患の治療に向けたオプトジェネティクス（光遺伝学治療）の開発販売に関する独占契約を締結 増殖糖尿病網膜症に対する「エミクススタ」の臨床第2相試験を開始
2016年 5月	地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性患者に対して「エミクススタ」の臨床第2b/3相試験で統計的有意差が認められなかったことを発表
2016年 6月	大塚製薬との「エミクススタ」及び「OPA-6566」に関する開発・販売契約を解消
2016年12月	三角合併方式により窪田製薬ホールディングスを持株会社とし、東証マザーズ内国株式として再上場 EyeMedics社と新規バイオメディック技術における全世界製造・開発・販売の独占的実施権取得に関するオプション契約締結

## (2) 三角合併による日本法人の持株会社化と内国株式としての上場の狙い

今回の三角合併のスキームを簡単に説明すると、旧アキュセラ・インクの本社機能を日本法人である窪田製薬ホールディングスに移管し、旧アキュセラ・インクを消滅会社にすると同時に、新たに事業活動を行う米国子会社アキュセラ・インクを存続会社とするというもの。なお、旧アキュセラ・インクの株主に対しては1:1の割合で同社の株式が付与されている。

日程およびスキーム図



出所：会社資料

東証マザーズ市場の内国株式として再上場した狙いは、認知度の向上と潜在的な株式価値の増加にある。内国株式となることで、「会社四季報」や「日経会社情報」等において同社の情報量が増加し、投資家への認知度が向上するだけでなく、従来は外国株扱いで投資ができなかった機関投資家も同社の株式を投資対象とすることが可能となるため、株式価値が向上する可能性がある。また、本社機能が日本に移転するため、今後は株主総会も日本で開催することになるほか、2017年2月には東証主催のIRフェスタにも出展を予定するなど、国内投資家とのコミュニケーション機会も増加する見通しだ。さらには、認知度の向上に伴い、国内製薬会社及び学術研究機関との提携を通じた研究体制の強化や、研究開発及び薬剤開発におけるパートナーシップの確立等の機会を得られる可能性も高まることになる。

## (3) 経営陣

研究開発の拠点となる米アキュセラ・インクについての経営体制は従来と変わりなく、眼科領域のグローバル企業で活躍してきた人材が結集した体制となっている。例えば、2015年8月に研究開発担当上級副社長として任命されたルーカス・シャイブラー氏は眼科領域の医薬品大手ノバルティス(NYSE<NVS>)の元医薬品開発の責任者で、アルコン(NYSE<ACL>) (2011年にノバルティスが買収)でも引き続き眼科部門を指揮してきた経歴を持ち、業界では著名な人物である。また、同年5月に最高事業責任者として任命されたテッド・ダンス氏は眼科医薬品大手のアラガン(NYSE<AGN>)のアジアパシフィック法人のプレジデントを歴任する(東京在住7年)など眼科領域で30年以上の経験を持ち、最高財務責任者として任命されたジョン・ゲブハート氏を含め、現在4名の経験豊富な経営陣によって、事業が進められている。

2016年12月15日（木）

※1 Visiongain, Ophthalmic Drugs: World Market Prospects 2013-2023, p45

※2 POC (Proof of Concept) 基礎的な研究で予想された薬の効果が、実際に動物またはヒトへの投与試験により証明されること。

#### (4) 眼疾患領域の市場動向と社長の研究開発戦略について

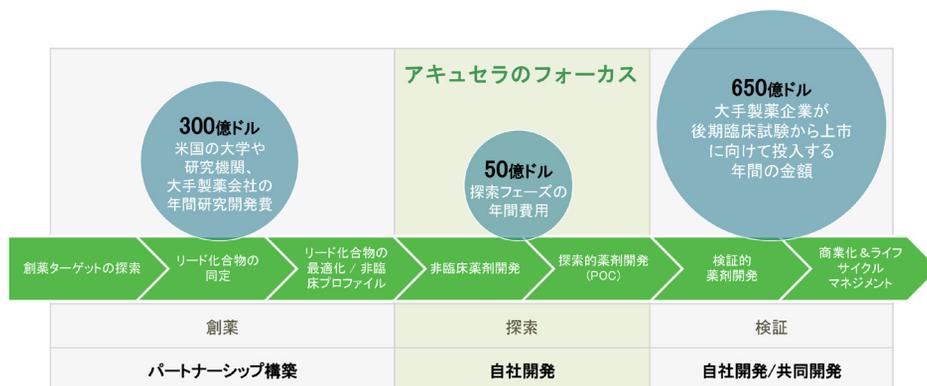
世界の眼科医薬品の市場規模は2011年の約1兆8,000億円から2023年には3兆5,000億円と年率6%の成長が予測されている※1。同期間の医薬品全体の成長率は3%程度と予測されており、眼科医薬品は業界の中でも成長性の高い領域と位置付けられている。世界の人口が増加していることに加えて、高齢化の進展に伴い加齢黄斑変性や白内障、その他網膜疾患などの患者数が増加の一途をたどっていることが背景にある。このため、ここ数年はメガファーマの眼科専門企業に対するM&Aが活発化しているほか、新規参入を図るベンチャー企業も増加する傾向にあり、医薬品業界の中でも注目される領域となってきた。



こうした市場環境下において、同社は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ことに事業フォーカスを充て、眼科領域に特化した研究開発活動を行っている。米国における医薬品の開発にかかる費用を、創薬ターゲットの探索から商業化に至るまでの段階で分けると、創薬ターゲットの探索からリード化合物の最適化 / 非臨床プロファイルの確立までの基礎研究段階で300億米ドル、また、後期臨床試験から上市に至るまでの間で650億米ドルの研究開発費が年間で投入されているのに対して、非臨床薬剤開発から探索的薬剤開発 (POC ※2 取得まで) までの研究開発費は50億米ドルと圧倒的に規模が小さくなっている。

このため、同社のような薬剤開発のベンチャー企業が成長していくうえでは、同領域で研究開発を進めていくことが最も理に適っていると見える。

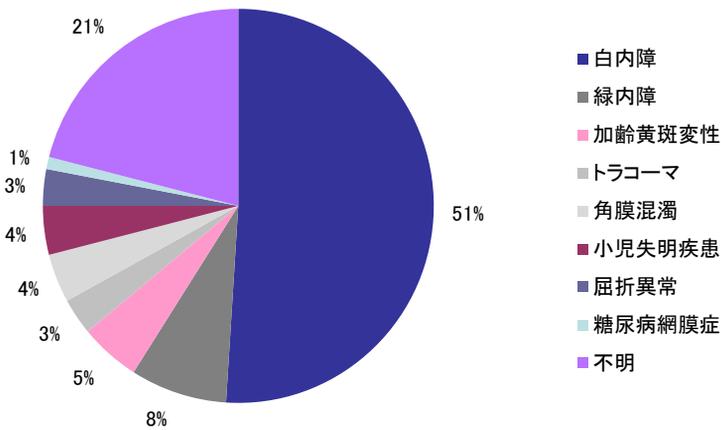
#### アキュセラの事業フォーカス



出所：説明会資料

同社の現在の開発ポートフォリオは、失明の主要原因となる疾患を対象としたものとなっている。従来から開発を進めている加齢黄斑変性や糖尿病網膜症に加えて、2016年からは白内障や網膜色素変性の治療薬候補についても新たな開発パイプラインに加わり、現状では失明原因とされる大半の疾病を対象とした開発を進めていることになる。これらの眼疾患に関しては未だ革新的な治療法が確立されていないのが現状であり、開発に成功すれば同社は眼科領域において世界でも有数の企業となる可能性もある。

世界の失明原因



出所：説明会資料

## ■ 開発パイプラインの状況

### 各開発品目に大きな進捗はないが開発は着実に進んでいる

同社の現在の開発パイプラインは、エミクススタ、ラノステロール、オプトジェネティクス、バイオメテック技術の4品目となっており、2016年12月期の第3四半期（2016年7月～9月）において、各開発品目に大きな進捗は見られなかったものの開発は着実に進んでいる。各開発品目の概要と今後の開発スケジュールは以下のとおりとなる。

開発パイプラインの状況

開発品	適応症	非臨床	第1相	第2相	第3相	オリジネーター	POC 取得目標
VCM※- エミクススタ 塩酸塩	増殖糖尿病網膜症	→	→	→		アキュセラ	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	→	→	→		カリフォルニア大学 サンディエゴ校	2018年
オプトジェネティクス	網膜色素変性	→	→	→		マンチェスター大学	2019年

出所：会社 HP

※ 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、調節する作用のこと。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気信号に変換し続けるために必要な仕組みを指す。

※ バイオメテック技術は、新規に導入された化合物であるため、開発パイプラインの状況には未だ含まれていない。

2016年12月15日（木）

※ Market Scope, The Global Retinal Pharmaceuticals & Biologic Market, 2015

## (1) エミクススタト

エミクススタトについては、地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性に対する開発が終了したものの、臨床試験の結果から、視覚サイクルを制御する網膜内の異性化酵素であるRPE65の働きを阻害することが確認されており、RPE65の働きを阻害することによって治療効果が期待される疾病での研究開発を進めている。具体的には、増殖糖尿病網膜症や希少疾患であるスターガルト病での開発を進めていく。また、加齢黄斑変性についても、RPE65の働きを阻害することで網膜内の有害物質の蓄積を軽減できることから、中期段階での治療薬候補（病変の進行を抑制する治療薬）としての開発の可能性を今後、検証していくことにしている。

### a) 増殖糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症の1つで、患者数は2015年に全世界で1億500万人と推計されており、糖尿病患者数の25%以上に相当する。国別で見ると、米国で約1,038万人、ユーロ圏で約1,124万人、日本で約286万人が罹患しており、2020年までに全世界で年率2.3%のペースで患者数が増加すると予測されている※。また、糖尿病網膜症を発症した患者の10%以下が失明につながる重症ステージまで症状が進行し、日本では中高年の失明原因の2位にもなっている主要疾病となっている。

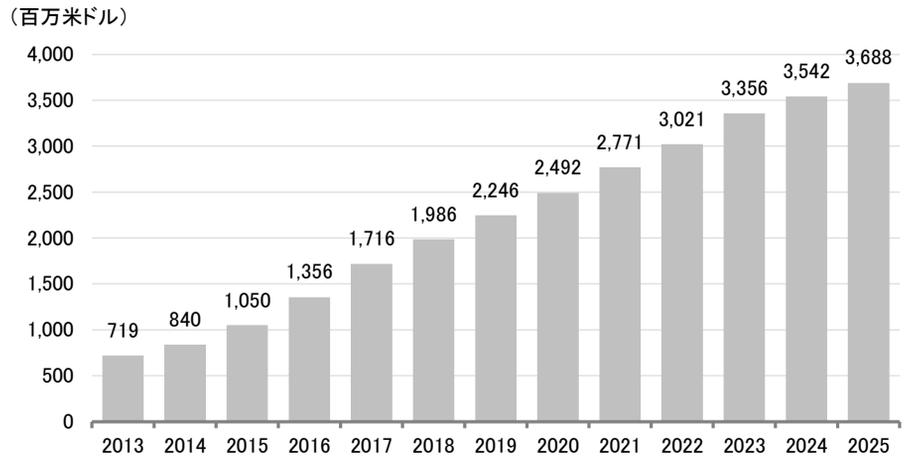
糖尿病網膜症とは、慢性的な高血糖により網膜内の血液の流れが悪くなることで、毛細血管瘤を引き起こし、血管新生や眼底出血によって視力が低下していくもので、病態は日常生活に支障を来さない非増殖期から増殖期（新生血管の発現・増殖）と段階を経て進行し、最終的に失明に至る疾患である。また、糖尿病網膜症の合併症で、網膜内の血管から水分が漏れ出ることによって黄斑に浮腫を引き起こす糖尿病黄斑浮腫は視力への影響も大きい。

治療法としては、非増殖期は経過観察が一般的となっている。増殖糖尿病網膜症と診断された場合は、レーザーによる網膜光凝固術や硝子体手術のほか、抗VEGF薬（新生血管の増殖・成長抑制剤）の眼内注射投与が、また、糖尿病黄斑浮腫では抗VEGF薬やステロイド剤の眼内注射投与、あるいは硝子体手術などが行われている。ただ、いずれの治療法も侵襲的な治療法であり、視力低下を引き起こす副作用のリスク（白内障や感染症、網膜合併症等）があるなど十分な治療法とは言えない状況にある。同社が開発を進めているエミクススタトは経口薬であるため、低侵襲性で患者の身体的負担も少なく、副作用についても一時的に軽度な夜盲症や色視症となるケースが臨床試験であったものの、予後の影響はなく、開発に成功すれば同疾患に対する治療法を大きく変革する可能性がある。

同社ではエミクススタトが動物モデルにおいて血管新生を抑制する効果があることを確認しており、最初は重度の増殖糖尿病網膜症を適応対象とした開発を進め、次に非増殖期から増殖期への進行抑制、あるいは糖尿病黄斑浮腫の発症抑制の可能性を評価していく方針となっている。2016年4月から増殖糖尿病網膜症患者を対象に、安全性と有効性の評価を行う臨床第2相試験を実施している。症例数は20人を予定しており、エミクススタトまたはプラセボを1日1回、85日間経口投与する。評価項目としては、複数のバイオマーカーの変化や網膜出血、血管新生抑制の効果並びに視力変化などをプラセボ投与群と比較試験する。2017年第2四半期を目途に試験が終了する見込みで、結果を見て今後の開発方針を決定していくことになる。

なお、糖尿病網膜症 / 黄斑浮腫を対象とした治療薬の市場規模は、2015年の約10億ドルから2025年には約37億米ドルに拡大すると予測されている。

### 糖尿病網膜症の世界市場規模



出所: Visiongain

#### b) スターガルト病（遺伝性疾患）

スターガルト病は遺伝性の網膜疾患となり、小児期から青年期における視力低下が主な症状として挙げられ、大半の患者は視力が0.1以下に低下するとされている。現在、治療法はなくアンメット・メディカル・ニーズの強い疾患となる。発症原因は、網膜内にある ABCA4 遺伝子の突然変異にあると考えられている。突然変異により視細胞から網膜色素上皮へのビタミン A 輸送機能が損なわれ、リポフスチンの主要構成成分の A2E（ビタミン A 由来の有害副産物）が網膜色素上皮に蓄積する。この A2E に起因する毒性が視細胞障害を引き起こし、視力低下や中心暗点などの症状を引き起こす。エミクススタは動物モデルを用いた非臨床試験で、こうした A2E の蓄積を阻害する効果が確認されていることから、同疾患での開発を進めていく。

スターガルト病の患者数は世界で約 100 万人となり、このうち日米欧で約 15 万人、米国だけで見ると 3.2 ～ 4 万人と推計されている※1。米国では希少疾患としてオーファンドラッグ法の対象となることから、今後、認定申請を行う可能性がある。開発スケジュールとしては、臨床試験を 2017 年初旬に開始し、2018 年中の POC 取得を目指している。

※1 Market Scope, 「Retinal Pharma & Biologics Market」  
「UN World Population Prospects 2015」をもとに、同社が推計。

※2 Market Scope, Global IOL Market 2015

#### (2) ラノステロール（白内障・老眼（老視）治療薬）

同社は 2016 年 3 月に、米バイオベンチャーの YouHealth 社から、白内障の薬剤候補となるラノステロールの開発に関わる独占契約の権利を取得した。契約金は 5.0 百万米ドルで、2016 年 12 月期第 1 四半期の研究開発費に含まれている。

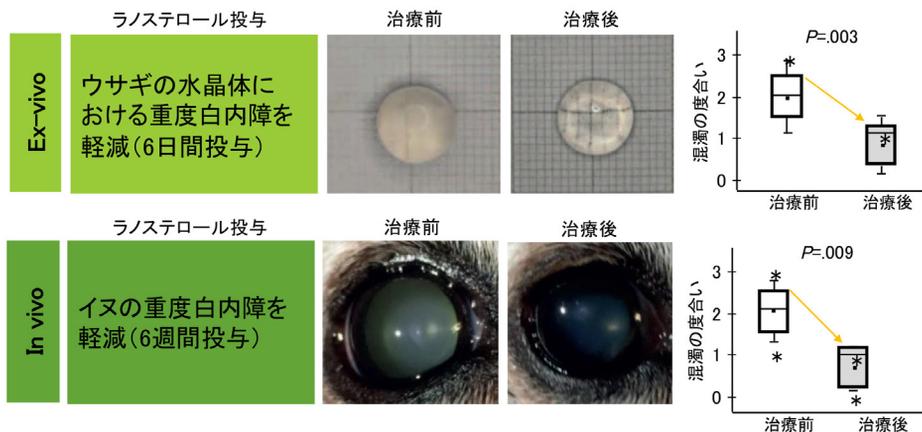
白内障は眼の中でレンズ部分に当たる水晶体が変性したタンパク質の凝集によって混濁し、視力が低下する疾患を指す。白内障を発症する要因の大半は加齢に伴うもので、40 代後半から発症率が上昇し、80 歳までに 70% の人が発症するとされている。世界の失明原因の 51% を占める眼科領域の主要疾患で、2015 年のデータでは世界で約 9 億人の罹患者数が、2020 年には 10 億人まで拡大することが予想されている※2。

現在の治療法としては薬剤による根治療法はなく、中等度から重度の患者に対して人工の眼内レンズを移植する外科的手術が行われている。眼内レンズの手術件数は年間約 2,830 万件程度だが、そのうち約 4 割は欧米、日本などの先進国で占められている。手術に要する費用は日本で約 20 万円（単焦点眼内レンズで片目の場合）だが、投薬、入院費用、その後の矯正手術なども含めると、白内障手術にかかる総医療費は世界で数兆円規模に達することになる。また、新興国ではこうした手術を受けることすらできず、そのまま失明に至るケースも多い。このため、薬剤で非侵襲的な根治療法が開発されれば、社会的意義の極めて大きい革新的な治療薬となる可能性がある。

※ Kang Rui は中国の主要な後発医薬品メーカーで、今回同社が開発の権利を取得した YouHealth 社の親会社。

今回、白内障・老眼（老視）治療薬として開発を進めるラノステロールとは、ヒトの生体内物質であることが知られている。このラノステロールに関して、カリフォルニア大学サンディエゴ校のカン・ザン博士（Dr. Kang Zhang）と Guangzhou Kang Rui Biological Pharmaceutical Technology Co. Ltd.（中国、以下 Kang Rui）※の研究者による共同研究において、ラノステロールがタンパク質の凝集を阻害し、水晶体の混濁を解消する薬理効果があることが非臨床試験で確認された。同研究内容は世界的権威のある学術誌「Nature」（2015年、Vol.523 607-614）にも掲載されており、動物実験ではイヌの重度白内障に対して、ラノステロールを眼内注射により6週間投与後に、水晶体の透明度が改善されたという。

非臨床：白内障の症状を軽減



出所：会社資料

今後の開発スケジュールとしては、2016年内に非臨床試験を実施し、処方や製剤開発を進め、2017年下旬もしくは2018年初旬に軽度の白内障患者を対象として臨床第1/2相試験を開始する予定となっている。評価項目としては安全性のほか、ヒトによる水晶体混濁度の評価、視力変化等となり、2018年中のPOC取得を目指している。なお、POC取得までの開発コストは10百万米ドル程度を見込んでいる（50百万米ドルの契約金含む）。

同社では軽度の白内障患者に対する開発が順調に進めば、中等度から重度の患者及び老視（老眼）まで適応範囲を拡大することも視野に入れている。老視は、加齢による水晶体の弾力低下や水晶体の厚みを調節するための毛様体筋の衰えが原因とされているが、ラノステロールは水晶体の弾力を回復する可能性があると同社では見ている。臨床第1/2相試験において、その効果も確認する予定だ。

なお、ラノステロールの開発が順調に進めば、YouHealth社に対してマイルストーンを支払うこととなるが、2016年12月期第1四半期の四半期報告書の記載内容によれば、臨床第3相試験の開始、及び複数の適応症に関する新薬申請の承認など一定のマイルストーンを達成した際に最高で300百万米ドル、また、承認後の販売許可に関するマイルストーンを達成した際には追加で最高90百万米ドルを支払うこととなる。このうち、白内障だけに限って見れば3分の1以下の水準になると推察される。金額的には大きいものの、革新的な治療薬となるため開発が順調に進めば、好条件でのサブライセンス契約を締結できる可能性が高く、資金面での問題はないものと思われる。また、上市後は売上高の1ケタ台中盤のパーセンテージに相当するロイヤリティを支払う契約となっている。

YouHealth Eyetch 社とのオプション及びライセンス契約について

契約内容	中国、台湾、香港を除くすべてのテリトリーにおいて眼科治療のためのラノステロールを含む製品の開発・販売権を獲得するオプションを付与。かかるライセンスには、サブライセンスの権利も含む。
行使期限と行使額	行使期限は2019年6月30日、行使額は10百万米ドル（前払金5百万米ドルを2016年第1四半期に支払済み）
マイルストーンによる支払見込み額	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床第3相試験の開始、及び複数の適応症（老視等）に関する新薬申請の承認など、同社が一定の規制マイルストーンを達成した際に、追加で最高300百万米ドル、承認後の販売許可に関するマイルストーンを達成した際は追加で90百万米ドルを支払う。</li> <li>販売開始後は年間純売上高に対して1ヶ台中盤のパーセンテージに相当するロイヤリティを支払う（一定の年間純売上高を超過した場合は、1ヶ台中盤の後半に引き上げられる可能性がある）。</li> <li>ロイヤリティは特定の国における最初の販売日から10年後、または一定のYouHealthの製品に関する特許クレームが最後に失効する日のいずれか遅いほうまで、製品ごと及び国ごとに適用される。また、製品を保護する有効な特許クレームがない場合は、ロイヤリティ率が50%削減される。ジェネリック製品との競合が発生した場合はロイヤリティが終了する可能性がある。</li> </ul>

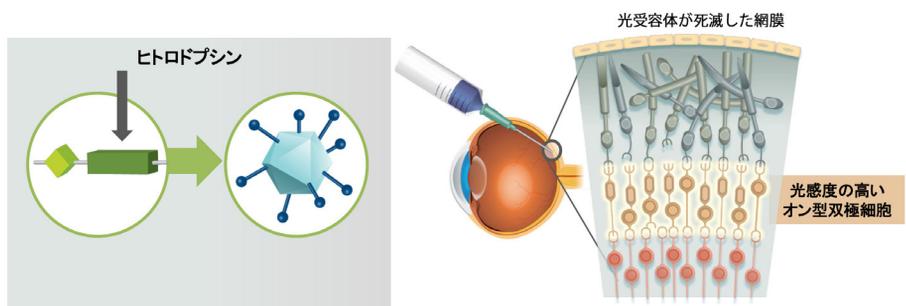
出所：有価証券報告書（2016年第1四半期）

白内障治療薬については、同社が把握している範囲では米国のバイオベンチャーであるViewPoint Therapeutics（2014年設立）が、ワシントン大学及びミシガン大学の研究室で開発された技術をもとに化合物の開発を進めているようだ。開発ステージは非臨床段階であり、開発する化合物もラノステロールとは異なり生体物質ではないと見られている。

(3) オプトジェネティクス（網膜色素変性遺伝子療法）

同社は2016年4月に英国マンチェスター大学と、網膜色素変性を含む網膜変性疾患の治療を対象とするオプトジェネティクス（光遺伝学治療）の開発権、並びに全世界での販売権を得る独占契約を締結した。オプトジェネティクスとは網膜の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、光感受性機能を網膜に再生させる治療法となる。ウイルスベクターを利用し、網膜のオン型双極細胞に光の感受性が高いヒドロブシン※1を注射投与することで、視機能の再生を図る仕組みとなる。今回の契約はマンチェスター大学の技術移転機関であるUMIP（University of Manchester Intellectual Property）との間で締結しており、契約額0.2百万ドルを当第2四半期に計上している。

オプトジェネティクスの技術



出所：説明会資料

網膜色素変性は遺伝性の網膜疾患で、4,000人に1人が罹患する希少疾患となる。患者数は世界で約140万人※2、日本では2万人強（難病指定）※3と推計されている。光の明暗を認識する桿体細胞が遺伝子変異により損傷されることで、初期症状として夜盲症や視野狭窄、視力低下などが見られ、時間経過とともに色を認識する錐体細胞の損傷により色覚異常や中心視力が低下し、最終的には失明に至る疾患である。幼少期より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。また、網膜色素変性の発症原因となる遺伝子変異の種類としては100種類が確認されており、現段階で有効な治療法は確立されていない。

※1 ヒトの網膜の桿体（かんたい）細胞を構成するタンパク質の一種で、光受容体（光信号を電気信号に変えて脳に伝達する）の機能を果たす。  
 ※2 Vaidya P, Vaidya A (2015) Retinitis Pigmentosa: Disease Encumbrance in the Eurozone. Int J Ophthalmol Clin Res 2:030  
 ※3 日本眼科学会によれば、国内では10万人に18.7人の患者数があると推定されている。

同社ではオプトジェネティクスの開発を進めることで、社会的失明（矯正視力 0.1 未満）とみなされている患者の視機能の回復を目指している。マンチェスター大学におけるマウスを使った実験によれば、オプトジェネティクスで治療したマウスが、スクリーンに投影された襲いかかろうとするフクロウの映像に対して、正常なマウスとほぼ同じ距離の回避行動的応答を示すなど、網膜がもつ視機能のうち光受容の機能が回復したであろうことが確認されている。

現在、オプトジェネティクスの開発では複数のベンチャー企業が臨床試験を行っているが、同社の開発する技術は遺伝子変異の種類に依存しないこと、また、ヒト由来のロドプシンを使っているのは同社のみで高い光感度が得られることなどから、技術的な優位性は高いと見ている。

同社では今後の開発スケジュールとして、2018 年までに IND※申請のための非臨床開発を進め、2018 年中に臨床第 2 相試験を開始し、2019 年を目途に POC の取得を目指している。また、希少疾患であるため、米国でのオーファンドラッグ認定の申請も行う予定となっている。

## ■ 視覚サイクルモジュレーション技術について

### エミクススタは糖尿病網膜症、スターガルト病などで開発を進める

自社開発品であるエミクススタは同社が開発した視覚サイクルモジュレーション技術がベースとなっている。視覚サイクルとは、眼球の後部にある網膜内で外部から入ってくる光信号を電気信号に変換する一連の流れを指し、ここで変換された電気信号が脳で映像として認知されている。この視覚サイクルの中で、過剰な光を受け続けると網膜内に有害副産物が少しずつ蓄積され、それが視覚障害を引き起こす原因となることが様々な研究で明らかになっている。

同社はこの視覚サイクルの働きから、有害副産物の蓄積を軽減するためには、網膜細胞のエネルギー消費を抑制することが重要との仮説を立て、検証を進めてきた。そこで網膜にしか存在しないタンパク質に選択的に作用する化合物を使って光に対する感度が高い杆体細胞を休ませることで、視覚サイクルの動きを調節（モジュレーション）し、網膜の細胞層を保護する技術を開発、これを視覚サイクルモジュレーション技術と命名した。

#### 糖尿病網膜症治療におけるパラダイムシフトの可能性



出所：会社資料

この視覚サイクルモジュレーション技術をベースに開発した化合物が、エミクススタトとなる。エミクススタトの特徴は、網膜のみに作用することである。これまでに、一時的に夜盲症や色視症が出る例はあったが、重篤な全身的有害事象は確認されていない。経口剤となるため患者の身体的負担も少ない。また、エミクススタトは新規化合物であり、非臨床試験において有害副産物の蓄積、光障害により生じる網膜変性、新生血管の増殖を軽減することが証明されている。地図状萎縮を伴う後期のドライ型加齢黄斑変性患者を対象とした臨床第2b/3相試験では、プラセボ投与群との比較において地図状萎縮の病変進行に統計学的有意差が得られなかったものの、異性化酵素であるRPE65の働きを阻害していることは確認された。このため、血管新生の抑制効果が期待される糖尿病網膜症、あるいはスターガルト病などでの開発を進めていくほか、加齢黄斑変性についても中期の患者に対して病変の進行を抑制するための治療薬としての開発の可能性を検証していく方針となっている。

## ■業績動向

### 当面は自力での研究開発が続く、進捗状況によっては営業損失が拡大

#### (1) 2016年12月期第3四半期累計の業績概要

旧アキュセラ・インクの2016年12月期第3四半期累計（2016年1月～9月）の業績は、提携からの収益が前年同期比65.9%減の7,341千米ドル（742百万円）となった。地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性に対するエミクススタトの契約終了に伴い、大塚製薬から得られる収益が減少したことが要因だ。なお、大塚製薬から契約終了の通知を前年同期比2016年6月13日に受領しており、現在はその後6ヶ月間にわたる活動終了期間中となっている。このため、第4四半期も若干ながら提携からの収益が続く見込みとなっている。

費用面では研究開発費が前年同期比2.4%減の17,329千米ドル（1,752百万円）となった。エミクススタトにかかる開発費が地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性を適応対象とした臨床試験の終了に伴い、同39.8%減の9,976千米ドル（1,008百万円）と大きく減少したことが要因となっている。一方で社内研究費用は、ラノステロールの契約金5,000千米ドル（505百万円）の計上を主因として、同517.0%増の7,348千米ドル（743百万円）となった。

また、一般管理費は前年同期比15.4%減の18,409千米ドル（1,861百万円）となった。本社移転取引に関連する弁護士費用等で2.7百万米ドル（273百万円）の費用増加、及びストックオプションの権利確定2.7百万米ドル（268百万円）が増加要因となったものの、前年同期に計上した株式報酬費用4.2百万米ドル（419百万円）、臨時株主総会に関連した一時費用2.2百万米ドル（227百万円）、賞与及び従業員残留手当1.4百万米ドル（142百万円）、及び退職金の支払い約0.7百万米ドル（71百万円）が減少要因となった。

この結果、営業損失は28,397千米ドル（2,871百万円）（前年同期は18,012千米ドル（1,821百万円）の損失）、四半期純損失は27,318千米ドル（2,762百万円）（同17,228千米ドル（1,742百万円）の損失）とそれぞれ損失額が拡大する格好となった。

2016年12月15日（木）

## 2016年12月期第3四半期累計業績

（単位：千米ドル、百万円）

	15/12期	16/12期		15/12期	16/12期
	3Q累計	3Q累計		3Q累計	3Q累計
	米ドル	米ドル	前年同期比	日本円	日本円
提携からの収益	21,524	7,341	-65.9%	2,176	742
研究開発費	17,764	17,329	-2.4%	1,796	1,752
エミクススタ塩酸塩	16,569	9,976	-39.8%	1,675	1,008
社内研究※	1,191	7,348	517.0%	120	743
一般管理費	21,772	18,409	-15.4%	2,201	1,861
営業利益	-18,012	-28,397	-	-1,821	-2,871
四半期純利益	-17,228	-27,318	-	-1,742	-2,762

※：同社の創薬研究活動に関する研究開発費（主にVCM化合物）、インライセンス費用  
為替レートは2016年9月30日の為替レート101.12円/米ドルで算出

出所：短信、説明会資料よりフィスコ作成

## (2) 2016年12月期の業績見通し

窪田製薬ホールディングスの2016年12月期の業績予想は、売上高（提携からの収益）が897百万円、営業損失が4,140百万円、当社株主に帰属する当期純損失が3,988百万円とそれぞれ損失を見込んでいる。提携からの収益は、大塚製薬との契約終了に伴い、これまで計上してきたエミクススタの臨床試験にかかる払い戻しが大幅に減少することが要因。また、営業損失は研究開発費以外の経費削減を進めるものの、提携からの収益が減少することや自社研究開発費の増加によって、前期から損失額は拡大する見通しだ。

## 2016年12月期業績見通し

（単位：千米ドル、百万円）

	15/12期	15/12期	16/12期
	実績	実績	会社予
	米ドル	日本円	日本円
売上高（提携からの収益）	24,067	2,433	897
営業利益	-26,556	-2,685	-4,140
当社株主に帰属する 当期純利益	-25,509	-2,579	-3,988

※為替レートは2016年9月30日の為替レート101.12円/米ドルで算出

また、2017年以降の見通しとしては大塚製薬との契約終了に伴って提携からの収益が見込めなくなることから、短期的な収益は大幅に減少することが予想される。一方で、研究開発費用については現在開発を進めているパイプラインにおいて臨床試験を進めていくこと、並びにインライセンス取引の実行に基づく前払金及びマイルストーン支払いにより、増加する見通しとなっている。

以上から、当面は自力での研究開発が続く見通しであり、その進捗状況によっては営業損失が拡大するリスクがある。同社では開発パイプラインにおいて、POCを取得した後にライセンス活動を進めていく方針であり、早ければ糖尿病網膜症を対象としたエミクススタで2017年内に取得できる見通しであることから、その開発動向が注目される。

### (3) 財務状況

旧アキュセラ・インクの財務状況は、2014年2月の株式上場により調達した資金があり、当面の事業活動資金には十分な備蓄があると言える。2016年12月期第3四半期末の総資産は前期末比22,293千米ドル減少の153,657千米ドル（15,537百万円）となったが、主に期間損失の計上に伴う長期投資の減少が要因となっている。株主資本は四半期純損失27,318千米ドル（2,762百万円）の計上があった一方で、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があったため、前期末比では18,402千米ドル減少の148,032千米ドル（14,968百万円）となった。

現預金及び短期・長期投資を合わせた手元キャッシュは147,887千米ドル（14,954百万円）となっており、今後3年程度の事業活動を継続していく資金はあると判断される。逆に言えば3年間で新たな販売パートナー契約の締結等の事業進捗がなければ、資金調達を行って開発を進めていく必要性が生じることになる。

なお、SBIホールディングス<8473>が同社の株式の37.6%を占める筆頭株主となっている。上場前よりグループ会社で同社株を保有していたが、地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性での臨床試験結果発表後の株価急落局面で、出資比率を引き上げた格好となっている。中長期投資により、企業価値に資することが保有目的となっており、今後も筆頭株主として同社の事業活動をサポートしていく意向となっている。

#### 貸借対照表

（単位：千米ドル、百万円）

	15/12 期末		16/12 期 3Q 末		15/12 期末	16/12 期 3Q 末
	米ドル	米ドル	米ドル	増減額	日本円	日本円
流動資産	120,201	122,456		2,255	12,154	12,382
現預金・短期投資	112,010	118,790		6,780	11,326	12,012
固定資産	55,749	31,201		-24,548	5,637	3,155
長期投資	54,515	29,097		-25,418	5,512	2,942
総資産	175,950	153,657		-22,293	17,792	15,537
流動負債	8,412	4,636		-3,776	850	468
長期負債	1,104	989		-115	111	100
株主資本	166,434	148,032		-18,402	16,829	14,968
現預金、投資合計	166,525	147,887		-18,638	16,839	14,954

注：為替レートは2016年9月30日の為替レート101.12円/米ドルで算出

出所：説明会資料

#### ディスクレーマー（免責条項）

株式会社フィスコ（以下「フィスコ」という）は株価情報および指数情報の利用について東京証券取引所・大阪取引所・日本経済新聞社の承諾のもと提供しています。“JASDAQ INDEX”の指数値及び商標は、株式会社東京証券取引所の知的財産であり一切の権利は同社に帰属します。

本レポートはフィスコが信頼できると判断した情報をもとにフィスコが作成・表示したのですが、その内容及び情報の正確性、完全性、適時性や、本レポートに記載された企業の発行する有価証券の価値を保証または承認するものではありません。本レポートは目的のいかんを問わず、投資者の判断と責任において使用されるようお願い致します。本レポートを使用した結果について、フィスコはいかなる責任を負うものではありません。また、本レポートは、あくまで情報提供を目的としたものであり、投資その他の行動を勧誘するものではありません。

本レポートは、対象となる企業の依頼に基づき、企業との電話取材等を通じて当該企業より情報提供を受けていますが、本レポートに含まれる仮説や結論その他全ての内容はフィスコの分析によるものです。本レポートに記載された内容は、資料作成時点におけるものであり、予告なく変更する場合があります。

本文およびデータ等の著作権を含む知的所有権はフィスコに帰属し、事前にフィスコへの書面による承諾を得ることなく本資料およびその複製物に修正・加工することは強く禁じられています。また、本資料およびその複製物を送信、複製および配布・譲渡することは強く禁じられています。

投資対象および銘柄の選択、売買価格などの投資にかかる最終決定は、お客様ご自身の判断でなさるようお願いいたします。

以上の点をご了承の上、ご利用ください。

株式会社フィスコ