

COMPANY RESEARCH AND ANALYSIS REPORT

|| 企業調査レポート ||

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

企業情報はこちら >>>

2019 年 4 月 3 日 (水)

執筆：客員アナリスト

佐藤 譲

FISCO Ltd. Analyst Yuzuru Sato



FISCO Ltd.

<http://www.fisco.co.jp>

目次

■ 要約	01
1. 遠隔医療モニタリングデバイス「PBOS」の開発状況	01
2. 業績動向	02
■ 会社概要	03
1. 会社沿革	03
2. 同社の特徴と強み	04
3. 眼疾患領域の市場動向	06
■ 主要開発パイプラインの概要と開発動向	07
1. 開発パイプラインの進捗状況	07
2. 遠隔医療モニタリングデバイス（網膜疾患）	09
3. エミクススタト（スターガルト病）	11
4. 遺伝子治療（網膜色素変性）	13
5. NASA との共同開発契約	15
■ 業績動向	15
1. 2018 年 12 月期の業績概要	15
2. 2019 年 12 月期の業績見通し	16
3. 財務状況	17

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

要約

眼疾患領域における革新的な遠隔医療デバイス「PBOS」の 2019 年中の販売承認申請を目指す

窪田製薬ホールディングス <4596> は革新的な眼疾患治療薬及び医療デバイスの開発を進める米アキュセラ・インクを子会社を持つ持株会社で、2016 年 12 月に東証マザーズに上場した。現在は、スターガルト病と網膜色素変性を適応対象とした治療薬、及び網膜疾患患者向けの在宅遠隔医療モニタリングデバイス「PBOS (Patient Based Ophtalmology Suite)」の 3 つのパイプラインを中心に開発を進めている。また、2019 年 3 月に NASA (米航空宇宙局) と宇宙飛行士の眼疾患診断用小型 OCT (光干渉断層計) に関する共同開発契約を締結したことを発表している。

1. 遠隔医療モニタリングデバイス「PBOS」の開発状況

網膜疾患患者向けの在宅・遠隔医療モニタリングデバイスとして開発を進めている超小型モバイル OCT ※¹ 「PBOS」について、2019 年内にも米国で 510(k) ※² による販売承認申請を行う見通しだ。量産型試作機完成後に、2018 年に試作機で実施した臨床試験結果との再現性評価を行い、その後に販売承認申請を行う。「PBOS」は患者自身が在宅で網膜の厚さを測定し、インターネット経由で医者に撮影画像を送信、医者が治療の必要性の有無を診断する。このため患者は適切なタイミングで治療を受けることが可能となり、治療遅れによる症状悪化を防ぐことが可能となる。ビジネスモデルとしては、患者の初期コスト負担が掛からないよう毎月の利用料を徴収する方式となる可能性が高い。このため販売開始当初は同社のコスト負担となるが、普及が進めば安定した収益源として業績に貢献することが見込まれる。まずは米国市場で展開し、いずれは世界での普及拡大を目指している。網膜疾患患者は世界で 1 億人を超えるだけに潜在需要は大きく、高齢化が進むにつれて患者数の増加が見込まれることから、眼科疾患の診断ソリューションにおける新たなイノベーションとして注目を浴びることになるだろう。

※¹ OCT (Optical Coherence Tomography) は光干渉断層計という網膜の診断画像を撮影する検査機器のことで、網膜疾患や黄斑部の病変の診断用として使用される。

※² 510(k) 申請…市販前届出制度。米国内で医療機器を販売する際に、既に販売されている類似製品があれば安全性や有効性において同等以上であることを確認できるデータを FDA (米国食品医薬品局) に提出することで、販売の許可が得られる制度。申請後、FDA が 90 日以内に販売承認の可否判断を行う (質問・追加データ要請等の時間を除く)。

医薬品の開発パイプラインでは、スターガルト病※を適応症とするエミクススタットの臨床第 3 相試験が 2018 年 11 月より開始されており、2021 年内の試験終了を目指している。また、網膜色素変性を対象とした遺伝子療法については、2020 年の非臨床試験開始、及び 2021 年の IND (臨床試験用の新医薬品) 申請を目指し開発が進められている。眼科疾患の遺伝子治療薬としては 2017 年 12 月に米 Spark Therapeutics Inc. の「ラクスターナ」が遺伝性網膜疾患 (稀少疾患) 向けに世界で初めて販売承認されており、両目で 85 万米ドルの薬価で販売されたことが話題となった。同社が開発を進めている遺伝子療法も失明患者の視機能回復を目指しており、今後の動向が注目される。

※ スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で、症状の進行とともに視力の低下や色覚障害を引き起こし、有効な治療法がいまだ確立されていない稀少疾患。患者数は欧米、日本で合計約 15 万人弱と少ない。

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

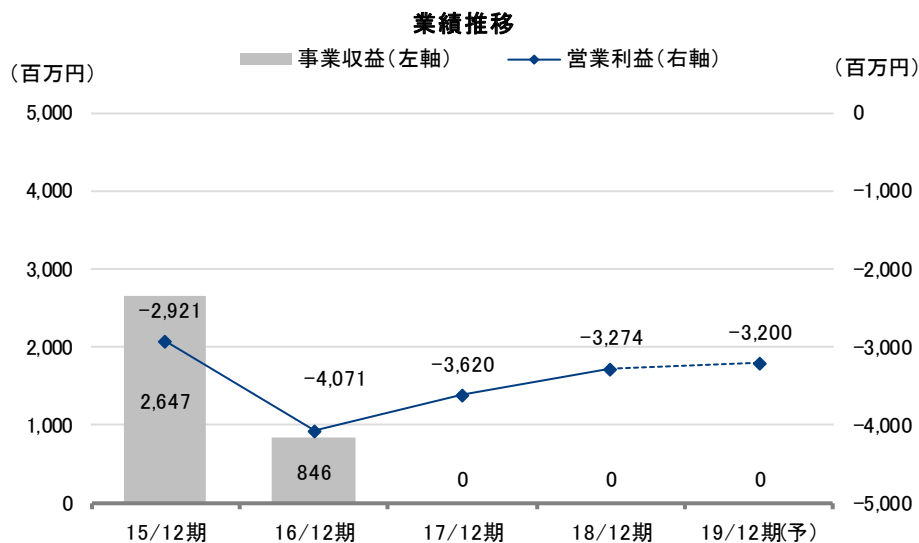
要約

2. 業績動向

2018 年 12 月期の連結業績は、事業収益の計上がなく、営業損失で 3,274 百万円（前期は 3,620 百万円の損失）となった。臨床試験費用の増加により研究開発費が前期比 100 百万円増加したものの、人件費等を中心に一般管理費が同 446 百万円減少したことが損失額の縮小要因となった。2019 年 12 月期中に事業収益として計上されるかは明らかにしていないが、2019 年 3 月に発表した NASA との共同開発をはじめ、様々なパートナーシップの可能性が実り、提携を通じた収益が計上される可能性はある。営業損失については 3,200 百万円と前期並みの水準を見込んでいる。なお、2018 年 12 月期末の手元資金は 10,938 百万円となっており、当面の事業活動資金は確保されている。

Key Points

- ・眼科領域に特化して革新的な医薬品・医療機器の開発を目指す米国発のベンチャー企業
- ・スターガルト病治療薬、「PBOS」の開発が順調に進む
- ・スターガルト病の開発費用は新株予約権の行使と手元資金で充当していく方針
- ・NASA との共同開発を発表、有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置を開発



注：2015/12 期はアキュセラ・インクの業績、110 円 / 米ドルで換算
出所：決算短信よりフィスコ作成

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

■ 会社概要

眼科領域に特化して革新的な医薬品・医療デバイスの開発を目指す 米国発のベンチャー企業

1. 会社沿革

眼科領域に特化した医薬品・医療デバイスの開発を行うことを目的に、研究者であり眼科医でもある窪田良（くぼた りょう）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外国株式として上場した後に、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株式会社として持株会社化し（旧アキュセラ・インク <4589> は同年 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」という企業理念を掲げ、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※を用いた治療薬候補「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）と地固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、同契約は終了している。現在は、遺伝性の網膜疾患となるスターガルト病を適応対象とした臨床第 3 相試験が進んでいる。

※ 視覚サイクルモジュレーション技術…視覚サイクル（眼球の後部にある網膜内にて光子が電気信号へと変換する仕組み）によって網膜に蓄積する有害副産物を減少させ、また酸化ストレスによる網膜の障害を軽減し、光ダメージから網膜を保護する効果が期待される技術。「エミクススタ」は視覚サイクルで重要な働きを示す RPE65 と呼ばれる酵素を選択的に阻害する効果があることが臨床試験の結果から確認されている。

その他の主な開発パイプラインは、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」のほか、医療デバイス分野でウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の網膜疾患を対象に、在宅で患者自身が網膜の厚みを測定できる超小型モバイル OCT 機器「PBOS」の開発を進めている。また、「PBOS」とは別に、新たな超小型 OCT として、有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置の開発を NASA と共同で進めていく。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

会社概要

沿革

年月	主な沿革
2002年 4月	網膜変性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
2006年 4月	視覚サイクルモジュレーター「エミクススタト塩酸塩」の開発を開始
2008年 9月	大塚製薬（株）と「エミクススタト塩酸塩」の共同開発及び共同販売契約を締結
2013年 2月	「エミクススタト塩酸塩」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 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 4月	遺伝性網膜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「エミクススタト塩酸塩」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「エミクススタト」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「エミクススタト塩酸塩」及び「OPA-6566」に関する開発・販売契約を終了
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会社として再上場 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
2017年 1月	「エミクススタト塩酸塩」のスターガルト病治療に対する FDA オーフアンドラッグ認定、および、臨床第 2a 相試験開始
2017年 2月	「Patient Based Ophthalmology Suite」に関わる在宅眼科医療デバイスソリューション開発開始
2018年 1月	眼科遺伝子療法の研究を目的とする遺伝子デリバリー技術において SIRION Biotech GmbH と共同開発を開始
2018年 1月	増殖糖尿病網膜症に対する「エミクススタト塩酸塩」の臨床第 2 相試験においてバイオマーカーの改善を示唆
2018年 1月	スターガルト病治療薬候補「エミクススタト塩酸塩」において臨床第 2a 相試験の結果を踏まえ、臨床第 3 相試験の準備を開始
2018年 3月	眼科在宅・遠隔医療モニタリングデバイス「PBOS」の臨床試験実施に対する承認を研究倫理審査委員会より取得し、臨床試験を米国で開始
2018年 4月	新株予約権発行（調達目標額 約 22 億円）
2018年 6月	増殖糖尿病網膜症に対する臨床第 2 相試験の解析結果で黄斑浮腫改善の可能性を示唆
2018年 6月	執行役最高財務責任者に前川裕貴氏が就任
2018年10月	眼科在宅・遠隔医療モニタリングデバイス「PBOS」の臨床試験において評価項目を達成
2018年11月	スターガルト病に対する「エミクススタト塩酸塩」の臨床第 3 相試験を開始
2019年 3月	NASA のディープスペースミッションに向け、小型 OCT（光干渉断層計）の開発受託契約を締結

出所：会社資料よりフィスコ作成

2. 同社の特徴と強み

同社の特徴は、最先端のサイエンスをもとに、眼科領域に特化した企業であることが挙げられる。また、以下の 4 点が同社の特徴であり、強みとなる。

(1) 人材

同社の強みの 1 つとして、眼科領域で長く活躍してきた経験豊富な経営陣によって事業が進められていることが挙げられる。窪田製薬グループとして国内本社と研究開発拠点となる米アキュセラ・インクの連携体制は、眼科医であり研究者として「エミクススタト」を発明した会長、社長兼最高経営責任者の窪田良氏を筆頭に構築される。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

会社概要

2018 年からは、国内で開発プロジェクトを進めていくことを視野に入れつつ、日米欧での連携を推進すべく眼科領域の製薬企業で長く研究開発に携わってきた人材の採用を強化している。また、同年 6 月には執行役最高財務責任者に前川裕貴（まえかわひろき）氏が就任した。前川氏はバイオテック及び製薬企業で最高財務責任者として手腕を発揮してきた人物で、人事や経営管理、事業開発等の分野においても豊富な知識と経験を有しており、現在、同社グループの経営管理強化に取り組んでいる。

(2) 技術開発力

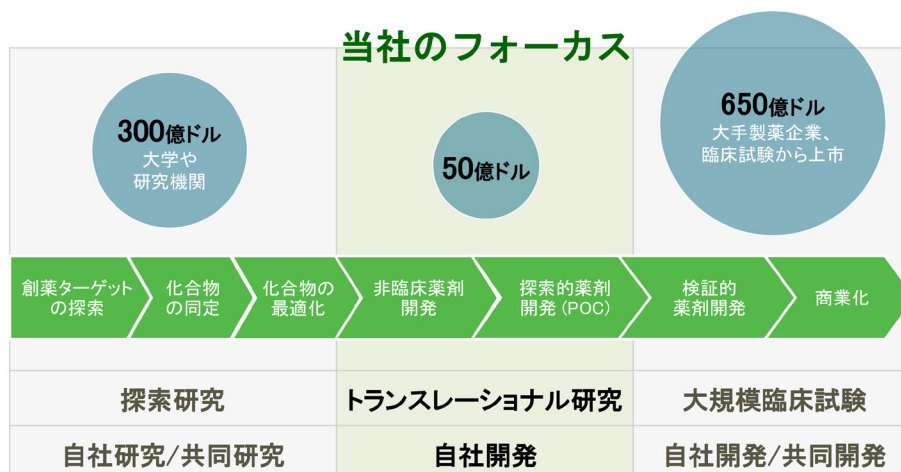
自社開発品だけでなく、技術導入により治療薬候補のパイプラインを拡充するなど、自社で開発プロジェクトを進めていくだけの技術開発力を有している点が強みとなる。また、医薬品から医療デバイスに至るまで眼科領域に特化して幅広い分野で研究開発を行っていることが特徴となっている。

(3) 開発戦略

開発戦略においては、非臨床試験から臨床試験へと研究開発を進めてヒトでの POC※を取得するまでの「トランスレーショナル研究」にフォーカスしていることが特徴となっている。この「トランスレーショナル研究」の領域は、前段階の「探索研究」、後段階の「大規模臨床試験」と比較して、研究開発にかかる投資金額を抑えやすく、同社のように世界的な研究ネットワークを有し、目利きができる専門性を備えたバイオベンチャーがフォーカスしていく領域として理にかなっている戦略と言える。特に、眼科領域に特化したベンチャーは他の領域と比較して少ないため、開発に成功すれば注目度も一気に高まることが予想される。同社では、ヒトでの POC を取得した段階で、製薬企業と共同開発・販売ライセンス契約を締結し、その後のマイルストーン収益や上市後の販売ロイヤリティを獲得することで収益成長を目指していくことを基本戦略としている。

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

同社の事業フォーカス



出所：決算説明会資料より掲載

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

会社概要

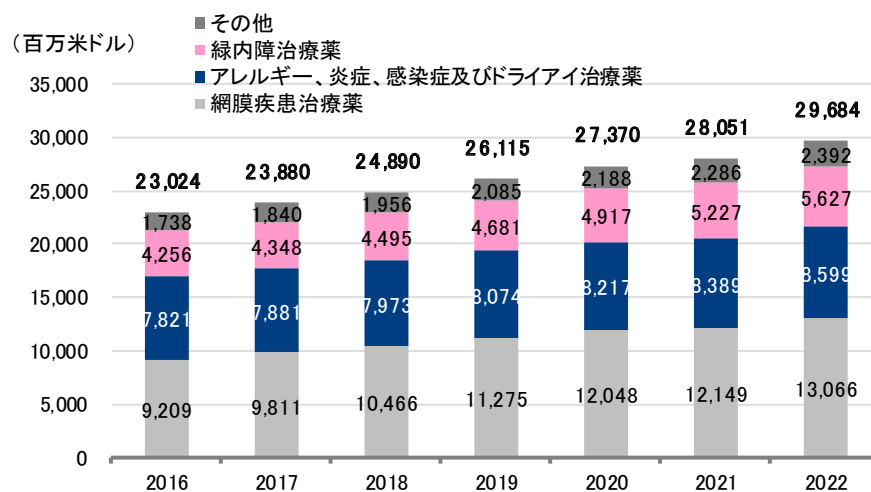
(4) パートナースhip

同社は欧米を中心に、最先端技術を有する大学や研究機関と幅広いネットワークを構築しており、その中から有望と思われる技術や治療薬候補の共同研究を推進している。2019 年 3 月に、有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置の開発を NASA と共同で進めていくと発表した。また、国内外の大手製薬企業とのパートナーシップに向けた技術基盤の強化も進めている。

3. 眼疾患領域の市場動向

医薬品全体の市場規模は 2017 年から 2022 年にかけて年率 3% の成長が見込まれているのに対して、眼科領域は年率 4.4% 成長、中でも同社がメインターゲットとして開発を進めている網膜疾患治療薬に関しては年率 5.9% 成長と最も高い伸びが予測されている。世界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。

眼科領域の医薬品世界市場見通し



出所：Visiongain, 2017 よりフィスコ作成

現在、同社が主要パイプラインとして治療薬の開発に取り組んでいるスターガルト病や網膜色素変性のほか、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの網膜疾患は失明の主要原因とされている。これら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、あるいは、患者への身体的負担を軽減しながらもより効果の高い治療法が求められているのが現状であり、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がある。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

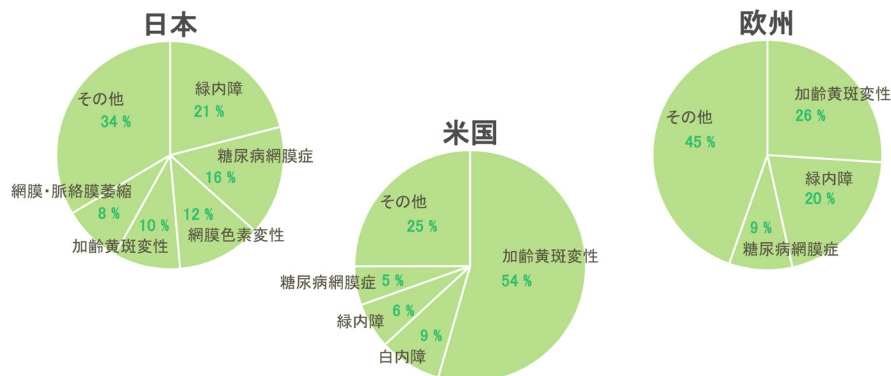
2019 年 4 月 3 日 (水)

<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

会社概要

失明の主要原因

世界では、3,300万人が失明し、1億9,100万人が視覚障害に悩む



出所：決算説明会資料より掲載

主要開発パイプラインの概要と開発動向

スターガルト病治療薬候補、「PBOS」、網膜色素変性の遺伝子療法、有人宇宙探査に携行可能な超小型 OCT の開発に注力

1. 開発パイプラインの進捗状況

同社の現在の開発パイプラインは、医薬品でエミクススタト（適応症：スターガルト病、増殖糖尿病網膜症）、ヒトロドプシン※を用いた遺伝子治療（適応症：網膜色素変性）のほか、白内障及び老視を適応症とした低分子化合物、糖尿病黄斑浮腫やウェット型加齢黄斑変性を適応症とした低分子化合物がある。一方、医療デバイスでは在宅・遠隔医療モニタリングデバイスである「PBOS」の開発や、有人宇宙探査に携行可能な超小型 OCT の開発を NASA と共同で進める。

※ ヒトの網膜の杆体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。

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

主要開発パイプラインの概要と開発動向

研究開発パイプライン

低分子化合物	適応症	前臨床	第 1 相	第 2 相	第 3 相	ターゲット市場
エミクススタト塩酸塩	スターガルト病					全世界
エミクススタト塩酸塩	増殖糖尿病網膜症					全世界
化合物 - 2	白内障、 老視（老眼）					全世界
化合物 - 3	糖尿病黄斑浮腫、 ウェット型加齢黄斑変性					全世界
遺伝子治療	適応症	前臨床	第 1 相	第 2 相	第 3 相	ターゲット市場
ヒトロドプシン	網膜色素変性					全世界
デバイス	詳細	デザイン 及び プロトタイプ	臨床試験 及び 製品開発	承認・認証 510(k)	ターゲット市場	
在宅・遠隔医療モニタリング機器 PBOS: Patient Based Ophthalmology Suite	超小型モバイルOCT (網膜、光干渉断層撮影機器)					全世界

出所：決算説明会資料より掲載

2018 年 12 月期の開発の進捗状況について見ると、エミクススタトのうち、スターガルト病を適応症とした開発については臨床第 2a 相試験が 2018 年 1 月に完了し、主要評価項目を達成したことから、2018 年 11 月より臨床第 3 相試験を開始した。また、増殖糖尿病網膜症を適応症とした開発については、同年 1 月に臨床第 2 相試験を完了し、主要評価項目については達成しなかったものの、バイオマーカーの改善を示唆するデータが得られたことから、今後の開発戦略を検討している。

また、「PBOS」は同年 3 月に試作機での臨床試験を開始し、同年 10 月に完了、主要評価項目を達成したことから、現在は量産型試作機の開発を進めている。網膜色素変性を適応症とした遺伝子療法については、同年 1 月に SIRION (ドイツ) とアデノ随伴ウイルスベクター確立のための共同開発契約を締結し、同年 11 月にはプロモーター、カプシド、導入遺伝子 (ヒトロドプシン) の最適化プロセスを開始した。

2019 年 3 月、NASA のディープスペースミッションに向け、小型 OCT (光干渉断層計) の開発受託契約を締結したと発表。今後は、有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置の開発を NASA と共同で進めていく。開発に要する費用は TRISH (NASA の関連機関) を通じて NASA より全額助成される。

同社は、経営リソースの有効活用を図るため、当面は開発が進んでいる PBOS、スターガルト病治療薬、網膜色素変性治療薬の 3 つのパイプラインに加え、宇宙探査に携行可能な小型 OCT の開発に注力していく方針を示している。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

主要開発パイプラインの概要と開発動向

「PBOS」は眼疾患領域における革新的な遠隔診断ソリューションとなる可能性

2. 遠隔医療モニタリングデバイス（網膜疾患）

遠隔医療モニタリングデバイスとなる「PBOS」は、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の網膜疾患の患者 20 人と健常者 12 人を対象とした臨床試験が 2018 年 3 月から同年 10 月まで実施された。「PBOS」を使って網膜の状態を測定（1 日目、30 日目、65 日目に測定）し、その精度について医療機関等で実際に使われている OCT（光干渉断層計）との比較評価を行う試験で、その結果によれば、網膜の「厚みの計測における再現性」「厚みの変化を捉える性能」及び「医療機関等で使用されている OCT で撮影した画像との相関性」のすべての評価ポイントにおいて、良好な結果が得られたとしている。

同結果を受けて、現在はモバイルタイプの超小型量産機（重量 500 ～ 700g）の開発に着手している段階にある。既に基本機能については開発を終えており、あとは周辺機能を確定させるだけとなっており、まもなく量産型試作機が完成する見込みとなっている。同社は量産型試作機で、臨床試験で得られた結果との再現性を確認する試験を行い、2019 年内に米国での販売承認申請を行い、2020 年の量産体制確立を目指している。このため、製造委託先についても今後探索していくことになる。

「PBOS」が製品化されれば、患者自身が自宅で網膜の状態を測定し、そのデータをインターネット経由で担当の医師が遠隔診断し、異常がある場合に通院を促し、病院で改めて OCT による検査を行った後に治療することになる。特に、患者数が多い加齢黄斑変性に関しては 1 ～ 2 ヶ月おきに治療薬の投与（抗 VEGF 薬の眼球注射）が必要となるのだが、適切な投与タイミングは個々の患者によって異なる。網膜の状態をタイムリーに観察する必要があるのに対して、患者の経済的・身体的な負担があったり、自覚症状がなかったりする場合もあり、適切なタイミングでの通院検査と治療が行えず、結果的に症状を悪化させてしまうケースが多いことが問題となっていた。

「PBOS」を使うことで患者自身が在宅で網膜の状態を簡単に測定し、遠隔診断できるシステムが確立されれば、適切なタイミングで治療を受けることが可能となり、症状を悪化させる患者が大幅に減少するメリットが期待できる。また、製薬企業にとっても、適切に治療を受ける患者が増えることで治療薬の販売が増加する効果が期待できるほか、医者にとっても通院患者に占める治療患者の比率が上昇する（診断のみで治療が不要な患者が減少する）ため、収益改善につながるなど、全ての関係者にとってメリットが享受できるシステムであり、業界初となる革新的なソリューションと言える。このため、米国での販売承認が下りれば普及・拡大に向かう可能性は高いと弊社では見ている。

窪田製薬ホールディングス

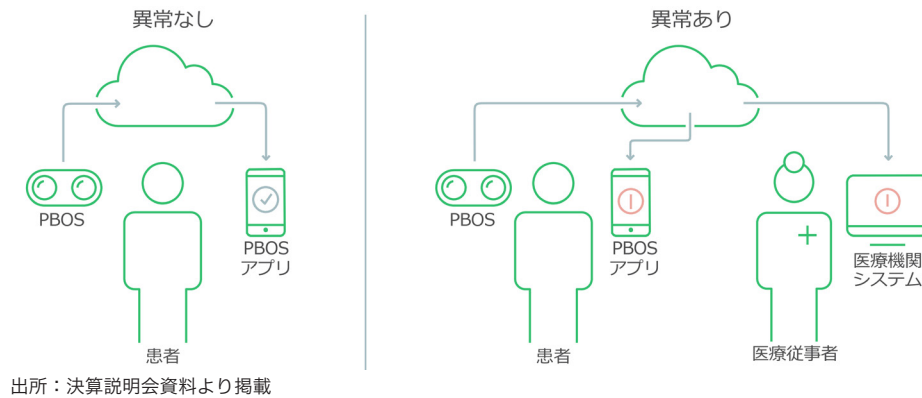
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

主要開発パイプラインの概要と開発動向

超小型 OCT デバイスソリューション：PBOS



今後はビジネスモデルをどのように設定するかが課題で、現在検討を重ねている段階にある。国によって医療行政や保険の仕組みが異なるため、それぞれの地域に合わせた販売手法を展開していく必要がある。現在開発を進めている米国では、患者の初期負担が軽減されるレンタルサービスとして、毎月利用料を徴収するスタイルになる可能性が高い。保険適用されれば患者の負担も大幅に軽減できるため普及も進みやすい。同社にとっては、販売開始当初はコスト負担になるものの、一定期間を超えれば利益化するため、ストック型のビジネスモデルとして安定した収益源に育つ可能性がある。加齢黄斑変性などの網膜疾患は経過観察が重要であるため、一度「PBOS」を使い始めると、治療中は使われ続けることが予想される。

販売方法については、眼科医とのネットワークを持つ医療機器メーカーや卸商社、製薬企業などを対象に販売パートナー契約を締結し、効率的に普及拡大を進めていく考えだ。医師にとっても「PBOS」を患者が利用することで収益改善につながる事が期待される。また、製造に関してはすべて外部委託となる。販売地域に関しては、米国で普及が進めば全世界へ展開していく計画となっている。

潜在的な市場規模は、当面は米国におけるウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の患者が対象となる。2015 年の調査※1によれば、加齢黄斑変性の患者数は全世界で 1.38 億人と推定され、うち米国は 1,230 万人程度と言われている。このうちウェット型は約 10% の 123 万人程度となる。また、糖尿病は世界で約 4.15 億人の患者数にのぼり、その 3 割となる約 1.24 億人が糖尿病網膜症を引き起こすと言われている。日本のデータによれば糖尿病網膜症患者の約 2 割が糖尿病黄斑浮腫と推定されており※2、世界で試算すると 1.24 億人 × 20% で約 2,480 万人となる。米国での患者比率が加齢黄斑変性と同じと仮定すれば、米国での糖尿病黄斑浮腫の患者数は 220 万人程度と推定される。米国市場では両疾患合わせた 340 万人強が当面の潜在顧客になると見られる。仮に月額利用料千円と仮定した場合、30% 普及したとすれば年間 120 億円の市場が生まれることになる。潜在顧客数は加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫だけでなくその予備軍等も含めれば将来的に全世界で 1 億人を超えると予想されるだけに、今後の展開が注目される。

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

※2 第 114 回日本眼科学会総会（糖尿病黄斑浮腫は糖尿病網膜症の 20% に合併するという報告に基づく）。

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

主要開発パイプラインの概要と開発動向

スターガルト病治療薬候補の臨床第 3 相試験は順調

3. エミクススタト (スターガルト病)

スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で有効な治療法が確立していない稀少疾患の 1 つである。8 千人から 1 万人に 1 人の割合で発症し、患者数は日米欧で 15 万人弱、米国だけで見ると 3.2 ～ 4 万人と推計されている※。小児期から青年期における視力低下や色覚障害等が主な症状として挙げられ、大半の患者が視力 0.1 以下に低下すると言われている。

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

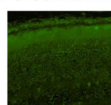
発症原因は、網膜内にある ABCA4 遺伝子の突然変異によるものと考えられている。ABCA4 遺伝子は光を感じる働きを司る「視覚サイクル」によって生じる有害なリポフスチン（以下、A2E）を処理する役割を果たすが、本遺伝子が突然変異により本来の役割を果たさなくなることで網膜内に A2E が蓄積し、視力低下が徐々に進行していくメカニズムで、有効な治療法が確立されておらず、アンメット・メディカルニーズ※として開発が望まれている疾患となる。

※ いまだに治療法が見つからない疾患に対する医療ニーズ。

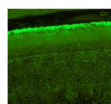
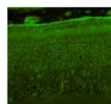
エミクススタトは動物モデルを用いた前臨床試験において、この A2E の蓄積を抑制する効果が確認されている。エミクススタトが「視覚サイクル」において重要な役割を果たす RPE65 と呼ばれる酵素を選択的に阻害するため、視覚サイクルによって生じる老廃物を減らす作用があるためと考えられる。このため、エミクススタトの投与によりスターガルト病の症状の進行を抑制する効果が期待される。

エミクススタトによる有害なビタミン A 代謝物 A2E の減少効果

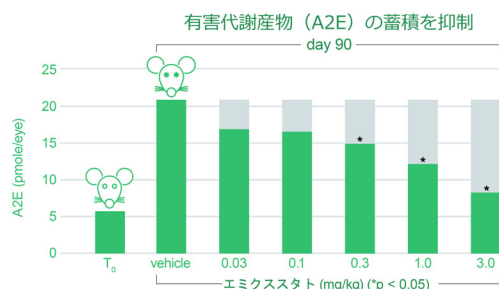
A2E/リポフスチンの減少



正常な網膜


ABCA4-/-
(vehicle)

ABCA4-/-
(エミクススタト3mg/kg)

出所：決算説明会資料より掲載



Modified from: Bavik C, Henry SH, Zhang Y, Mitts K, McGinn T, Budzynski E, et al. (2015) Visual Cycle Modulation as an Approach toward Preservation of Retinal Integrity. PLoS ONE 10(5): e0124940. doi:10.1371/journal.pone.0124940.

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

主要開発パイプラインの概要と開発動向

2017 年 1 月より実施した臨床第 2a 相試験 (22 症例) ではエミクススタ投与 1 ヶ月後に、網膜電図を用いて点滅光に対する網膜の電氣的応答の変化を検証した。杆体の反応は、網膜電図では b 波で示される。エミクススタは視覚サイクルにおいて重要な役割を果たす酵素 RPE65 を阻害して杆体を休ませることで、視覚サイクルを抑制する働きが確認されている。このことから、本試験ではスターガルト病患者に対して、杆体 b 波の振幅が投与 1 ヶ月後にどれくらいの割合で抑制されるかを主要項目に設定して実施した。その結果、用量依存的で最大 90% を超える抑制効果が見られた。また、投与用量における安全性及び忍容性が確認され、主要評価項目を達成した。

スターガルト病：臨床第 2a 相試験完了

用量依存的に最大90%を超える本剤の効果が認められ、投与用量における安全性および忍容性が確認された

→ 多施設 (米国 6 施設)、無作為化、二重盲検

22名の被験者を1対1対1の割合で、2.5mg、5mg、10mg の投与群に割り当て、1ヶ月間1日1回夕方にエミクススタを経口投与

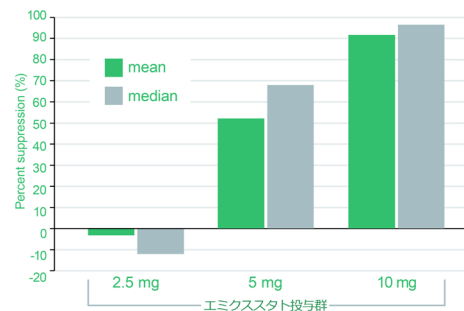
評価項目(薬理作用、安全性、忍容性を評価)：

- ・ 網膜電図を用いて、点滅光に対する網膜の電氣的応答の変化を検証
- ・ 光退色光への曝露後における杆体b波の振幅と抑制の割合

結果：

- ・ 主要評価項目の達成：杆体b波の振幅が最大90%を超える抑制効果が見られ、投与用量における安全性および忍容性が確認された (2018年1月15日発表)

出所：決算説明会資料より掲載



同社ではこの結果を受けて、臨床第 3 相試験を 2018 年 11 月に開始した。本臨床試験ではプラセボとの二重盲検比較試験を行い、1 日 1 回、10mg の経口投与を 24 ヶ月間実施する。欧米の約 10 ヶ国、約 30 施設で合計約 160 名の被験者登録を見込んでいる。主要評価項目は、プラセボ群に対する黄斑部の萎縮進行の抑制効果を検証するというもの。また、副次的評価項目として最良矯正視力のスコアや読速度などの視機能の変化も見る。米国では 2017 年に FDA からオーファンドラッグ※認定を受けている。被験者登録については、2019 年末から 2020 年初の段階で完了を目指している。24 ヶ月の試験となるため、最終被験者への投与を開始してから 2 年後に臨床試験が終了する。なお、競合薬の開発状況としては、サノフィ (フランス) が臨床第 1/2 相試験を行っている段階にある。

※オーファンドラッグ (稀少疾病用医薬品) とは

米国では、米国内の患者数が 20 万人未満の疾病、または 20 万人以上でも開発及び販売にかかる費用の回収が困難と思われる疾病を適応とする薬剤又は生物製剤が指定される。オーファンドラッグ指定を受けると、7 年間の排他的先発販売権が与えられるほか、米国政府から補助金が得られたり、治験実施計画書の審査に対して優遇措置が受けられる。また、欧州では、治験プロトコルへの助言支援、経費の一部免除のほか、ヨーロッパにおける上市後 10 年間の排他的販売権などの優遇措置が受けられる。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

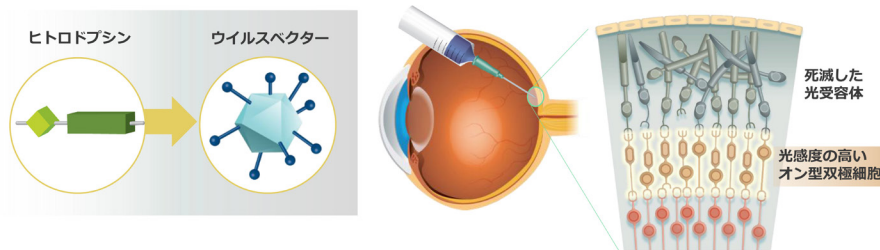
主要開発パイプラインの概要と開発動向

視機能の再生を図る画期的な遺伝子療法の開発に挑戦

4. 遺伝子治療（網膜色素変性）

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で、光感受性機能を網膜に再生させる遺伝子療法となる。今回は網膜色素変性の治療法として、患者の網膜中にウイルスベクターを用いて光感受性が高いヒトロドプシンを注射投与することで、視機能の再生を図る技術の確立を目指している。

オプトジェネティクスの技術



出所：決算説明会資料より掲載

網膜色素変性は遺伝性の網膜疾患で、4,000 人に 1 人が罹患する稀少疾患であり、患者数は世界で約 150 万人※1、日本では 2 万人強（難病指定）※2と推計されている。光の明暗を認識する杆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、視力低下などを呈し、時間経過とともに色を認識する錐体細胞の損傷による色覚異常や中心視力が低下、最終的には失明に至る。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は 100 種類以上あり、現段階で有効な治療法は確立されていないアンメット・メディカルニーズの強い疾患となる。

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

※2 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計されている。

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反応を示すなど、網膜が持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。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

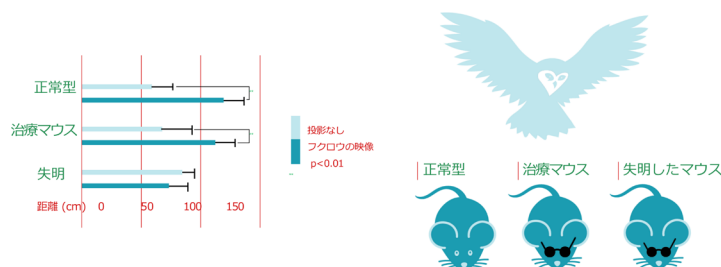
2019 年 4 月 3 日 (水)

<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

主要開発パイプラインの概要と開発動向

遺伝子治療 - オプトジェネティクス技術

- ・ ヒトロドプシンは、失明したマウスの視力再生に有効であることが示されている
- ・ オプトジェネティクスで治療したマウスが、襲いかかろうとするフクロウの映像に対して行動的反応を示した



source: Cehajic-Kapetanovic et al. 2015, Current Biology 25, 2111-2122

出所：決算説明会資料より掲載

遺伝子治療の開発では、目的の細胞（光感受性を持たない細胞）までヒトロドプシンを送り届けるためのウイルスベクターのほか、プロモーターやカプシドの最適化を図ることが重要となる。このため、同社は遺伝子デリバリー技術で数多くの開発実績を持つシリオン（ドイツ）と 2018 年 1 月に共同開発契約（2 年間）を締結したほか、プロモーターではサーキュラリス（米国）とも共同開発を進め、その他アカデミアなどとも協業しながらオプトジェネティクスを開発を進めている。開発スケジュールとしては、2018 年にヒトロドプシン、プロモーター、カプシド等の最適化に向けた取り組みを開始しており、2019 年に最適化作業を完了し、2020 年に CMC プロセスの確立と非臨床試験を開始、2021 年の臨床試験入りを目指している。

現在、オプトジェネティクスを開発では複数のベンチャー企業やアステラス製薬 <4503> 等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ため他のタンパク質よりも高い光感度が得られることが期待されるほか、炎症反応も最小限に抑えられると考えられ、薬理効果や技術的な競合優位性は高いと見られる。同技術の開発に成功すれば、失われた視機能が回復する画期的な技術として世界的に注目を浴びるものと予想される。

なお、眼疾患領域の遺伝子治療薬では 2017 年 12 月に Spark Therapeutics Inc.（米国）の「ラクスターナ」※が遺伝性網膜疾患（稀少疾患）向けに米国で初めて販売承認され、両目で 85 万米ドルの高薬価で販売されたことが話題となった。国内では 2019 年 3 月に参天製薬 <4536> が遺伝性疾患に関する遺伝子治療薬の研究開発を開始したことを発表するなど、眼科領域においても注目度が上がってきているだけに、今後の同社での開発の進展が期待される。

※ アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療で、両アレル性 RPE65 変異を伴う網膜ジストロフィー患者の治療に適用される。2018 年 1 月にノバルティス <NVS> が米国外における開発・販売ライセンス契約を締結した。Spark については 2019 年 2 月にロシュが 43 億米ドルで買収することで合意したと発表している。

窪田製薬ホールディングス
4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)
<https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

主要開発パイプラインの概要と開発動向

NASA と宇宙飛行士向け眼疾患診断装置の共同開発を開始する

5. NASA との共同開発契約

2019 年 3 月 18 日付で同社は NASA の関連機関である Translational Research Institute for Space Health (以下、TRISH) ※と小型 OCT の開発受託契約を締結したこと、及び CEO の窪田氏が NASA より有人火星探査を含むディープスペースミッションの Principal Investigator (研究代表者) に任命されたことを発表した。これにより、同社は有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置の開発を今後、NASA と共同で進めていくことになる。開発費用は TRISH を通じて NASA より全額助成される。

※ TRISH は、NASA との共同契約を通じた提携により、NASA のディープスペースミッションにおける、宇宙飛行士の精神的、身体的健康を保護、維持するための革新的な技術に資金供与を行うコンソーシアム。

今回の契約の背景には、長期的な宇宙飛行を経験した宇宙飛行士の約 63% が、視力障害や失明の恐れがある神経眼症候群を患っているという研究報告※を契機に、宇宙飛行中にリアルタイムで網膜の状態を計測することへの需要の高まりが挙げられる。現在、国際宇宙ステーションで使われている市販の OCT は据え置き型で、耐放射線性が無いため、宇宙飛行時での使用には適さないという課題があり、携帯型診断機器の開発が求められていた。同社が PBOS の開発を行っていることから、2018 年末に NASA から開発の打診があったと言う。同社は今後 3 年程度かけて耐放射線性のある超小型 OCT を開発していくことになる。

※ かすみ目や眼球後部平坦症、視神経炎症等の眼疾患症状が報告されている。

同契約が業績に与える影響については、今後、TRISH からの開発助成金が事業収益として計上されると想定されるが、ほぼ同額分が研究開発費用に充当されるため、利益への影響は軽微と考えられる。ただ、NASA との共同開発契約を発表したことで同社の認知度が向上するだけでなく、宇宙飛行向け超小型 OCT の開発に成功すれば、同社の技術開発力に対する評価も高まり、今後世界での販売展開を目指している「PBOS」にとって絶大なプロモーション効果になると考えられる。

業績動向

研究開発ステージのため当面は損失計上が続く見通し

1. 2018 年 12 月期の業績概要

2018 年 12 月期の連結業績は、事業収益の計上がなく、研究開発費や一般管理費の計上により営業損失で 3,274 百万円 (前期は 3,620 百万円の損失)、税引前損失で 3,046 百万円 (同 3,445 百万円の損失)、親会社の所有者に帰属する当期損失で 3,046 百万円 (同 3,445 百万円の損失) となり、前期比及び会社計画比で損失額は若干縮小した。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019 年 4 月 3 日 (水)

https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/

業績動向

費用の内訳を見ると、研究開発費は前期比 100 百万円増加の 2,479 百万円となった。エミクススタのスターガルト病での開発が臨床第 3 相試験に入ったことや、「PBOS」の臨床試験費用並びに量産型試作機の開発費用等の計上が増加要因となった。一方、一般管理費は同 446 百万円減少の 794 百万円となった。主に人員減に伴う人件費の減少 (207 百万円減)、IFRS への移行及び三角合併関連費用等の減少 (143 百万円減)、2017 年 12 月期に実施したシアトルオフィス移転時の固定資産除却損が無くなったこと及び移転に伴う賃借料の減少 (30 百万円減)、その他経費の見直しに取り組んだこと (66 百万円減) などが減少要因となっている。なお、期末の従業員数は 2018 年 12 月に米子会社の研究開発体制を見直したこともあり、前期末比 12 名減の 22 名となっている。

2018 年 12 月期連結業績

(単位：百万円)

	17/12 期		18/12 期		
	実績	会社計画	実績	前期比増減率	前期比増減額
事業収益	-	-	-	-	-
事業費用	3,620	3,500	3,274	-9.6%	-346
研究開発費	2,380	-	2,479	4.2%	100
一般管理費	1,240	-	794	-35.9%	-446
営業利益	-3,620	-3,500	-3,274	-	346
税引前利益	-3,445	-3,370	-3,046	-	398
親会社の所有者に帰属する当期利益	-3,445	-3,370	-3,046	-	398

出所：決算短信よりフィスコ作成

2. 2019 年 12 月期の業績見通し

2019 年 12 月期の連結業績は、事業収益の計上が本期中に計上されるかは明らかにしていないが、2019 年 3 月に発表した NASA との共同開発をはじめ、様々なパートナーシップの可能性を検討しており、提携を通じた収益確保を目指している。営業損失は 3,200 百万円 (前期は 3,274 百万円の損失)、税引前損失、親会社の所有者に帰属する当期損失はそれぞれ 3,000 百万円 (同 3,046 百万円の損失) を見込んでいる (為替前提レートは 110 円 / 米ドル)。研究開発費はスターガルト病の臨床第 3 相試験や「PBOS」他の開発パイプラインの開発により増加する見込みだが、前期末に実施した経営合理化策のコスト削減効果により、事業費総額の増加を抑制し、前期並みの損失額の水準を計画している。NASA と共同で開発を進めていく有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置の開発費用は TRISH を通じて NASA より全額助成される。

2019 年 12 月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	18/12 期	19/12 期		
	実績	予想	前期比増減率	前期比増減額
事業収益	-	-	-	-
営業利益	-3,274	-3,200	-	73
税引前利益	-3,046	-3,000	-	46
親会社の所有者に帰属する当期利益	-3,046	-3,000	-	46

注：19/12 期の想定為替レートは 110 円 / 米ドル

出所：決算短信よりフィスコ作成

第 21 回新株予約権の行使が完了、 当面は手元資金で事業活動資金を充当していく方針

3. 財務状況

2018 年 12 月期末の総資産は前期末比 2,106 百万円減少の 11,290 百万円となった。主な変動要因を見ると、流動資産は現預金及びその他の金融資産が 258 百万円減少したほか、前払いの臨床開発費用の費用化等によりその他の流動資産が 238 百万円減少した。非流動資産はその他金融資産を流動資産に振り替えた影響等により 1,611 百万円減少した。

負債合計は前期末比 318 百万円増加の 747 百万円となった。スターガルト病の臨床第 3 相試験開始等に伴い、未払債務が 229 百万円増加したほか、未払報酬が 45 百万円増加した。また、非流動負債は長期繰延賃借料を中心に 17 百万円減少した。資本合計は前期末比 2,424 百万円減少の 10,543 百万円となった。新株発行に伴い資本金及び資本剰余金が合計 731 百万円増加した一方で、親会社の所有者に帰属する当期損失を 3,046 百万円計上したことにより欠損金が拡大したほか、対米ドルの為替レートが前期末比でやや円高になったことで、その他の包括利益が 244 百万円減少したことが要因となっている。

なお、スターガルト病の臨床第 3 相試験費用を調達することを目的に 2018 年 4 月に発行した第 21 回新株予約権に関しては、2019 年 3 月までに全て行使が完了している。調達額は 2018 年 12 月までで 711 百万円、2019 年 1 月以降に 582 百万円、合計で 1,293 百万円となった。株価低迷が続いたことから当初の調達想定額 2,179 百万円に対して約 6 割の調達額にとどまった。今回の資金調達は 2020 年までの臨床試験費用として約 21 億円（2018 年 699 百万円、2019 年 741 百万円、2020 年 608 百万円）を計画していたが、8 億円の未達分については手元資金で充足していく予定となっている。研究開発費の水準は「PBOS」の開発費用が重なる 2019 年 12 月期がピークとなる可能性が高く、今後 2 ～ 3 年は現在の手元資金で事業活動資金を賄うことが可能と見られる。

連結貸借対照表

(単位：百万円)

	16/12 期	17/12 期	18/12 期	増減額
流動資産	14,839	11,673	11,177	-496
（現預金・その他の金融資産）	14,256	11,197	10,939	-258
非流動資産	2,333	1,724	113	-1,611
（その他の金融資産）	2,218	1,566	-	-1,566
総資産	17,172	13,396	11,290	-2,106
流動負債	537	327	662	335
非流動負債	111	103	85	-17
負債合計	648	429	747	318
資本合計	16,524	12,967	10,543	-2,424
親会社所有者持分	96.2%	96.8%	93.4%	-3.4pt
手元資金※	16,474	12,763	10,939	-1,824

※現金及び現金同等物、その他の金融資産（流動・非流動資産）の合計

出所：決算短信よりフィスコ作成

重要事項（ディスクレーマー）

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・表示したものです。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