

|| 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12月23日(月)

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. 開発パイプラインの進捗状況	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進捗状況	07
1. 開発パイプラインの進捗状況について	07
2. 遠隔医療モニタリング機器（網膜疾患）	10
3. エミクススタト（スターガルト病）	12
4. 遺伝子治療（網膜色素変性）	13
5. NASA との小型 OCT 開発受託契約	15
■ 業績動向	16
1. 2019年12月期第3四半期累計業績	16
2. 2019年12月期の業績見通し	17
3. 財務状況について	18

要約

革新的遠隔診断ソリューションの「PBOS」は 2020年の商品化を目指す

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クセセラ・インクを子会社に持つ持株会社で、2016年12月に東証マザーズに上場した。現在は、加齢黄斑変性症や糖尿病黄斑浮腫等の網膜疾患患者向けの遠隔眼科医療モニタリングデバイス「PBOS (Patient Based Ophthalmology Suite)」と、スターガルト病及び網膜色素変性を適応対象とした治療薬候補品の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)※に関する開発受託契約を締結し、開発をスタートしている。

※OCT(Optical Coherence Tomography)は赤外線を利用して網膜の断面を精密に撮影する検査機器のことで、緑内障や加齢黄斑変性症等の網膜疾患患者の診断用として使用される。

1. 開発パイプラインの進捗状況

主要開発パイプラインのうち、最も早く商用化が見込まれる「PBOS」については、2020年内の米国での販売開始に向けた開発が進んでいる。製品仕様に関しては客観的データである網膜の厚み測定をする小型OCTと、主観的データとなる視力測定を行う専用端末をキットにして販売することになる。まずは、視力測定用端末で510(k)※申請を行い、2020年中頃を目途に小型OCTと合わせたシステムでの510(k)認証を取得し、2020年内の販売開始を目指す。販売戦略に関しては現在検討中だが、眼科を通じて患者にサービス提供していくことになるため、医療機器または医薬品メーカーと販売提携して展開していく可能性が考えられる。ただ、米国で保険適用されるためには別途臨床試験を行う必要があるため、本格的な市場の立ち上がりはさらに1~2年の時間を要するものと予想される。米国での事業が軌道に乗ればその他地域への展開も視野に入れている。全世界の網膜疾患患者数が1億人を超えることを考えれば、眼科疾患における革新的診断ソリューションとして成長ポテンシャルは大きいと言え、今後の動向が注目される。

※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、販売の許認可が得られる制度。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)。

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(被験者数約160名)については、2018年11月より欧米を中心に約11ヶ国で開始されているが、稀少疾患ということもあり登録の進捗状況がやや遅れ気味となっており、当初想定していた2019年内の被験者登録終了及び2021年内の試験終了については半年から1年程度先送りされそう。一方、網膜色素変性を対象とした遺伝子治療薬候補品についても、導入ウィルスベクターの最適化に取り組んでいる段階で、非臨床試験の開始時期は2021年、IND(臨床試験用の新医薬品)申請時期は2022年を見込んでいる。

※スターガルト病：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。

要約

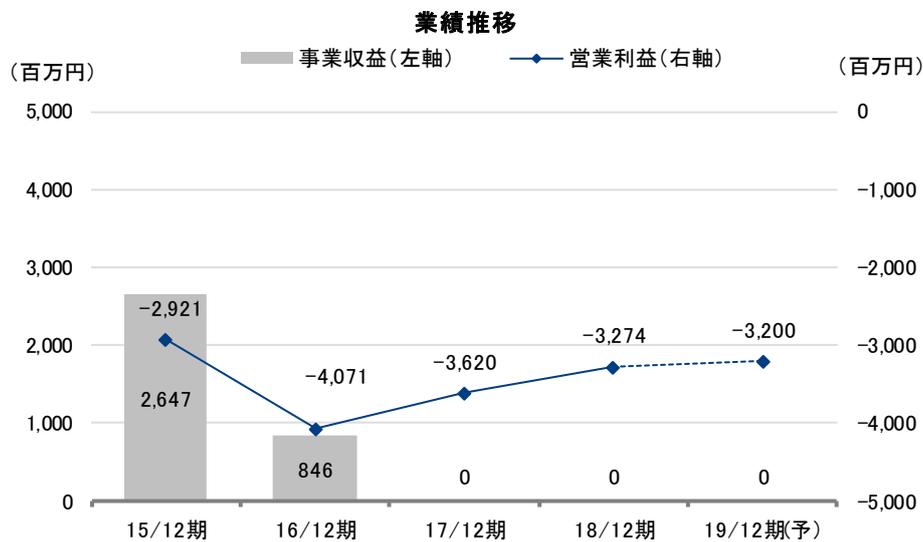
なお、NASA との宇宙飛行士向けの小型 OCT 開発プロジェクトについては、複数の協力企業とグローバルなパートナーチームを組み、2022-2023 年頃の完成を目指している。2020 年初頭に第 1 フェーズ（プロトタイプの実験）の評価を行い、結果が良好であれば、第 2 フェーズに移行することになる。また、第 1 フェーズの開発費用についても金額はわずかではあるものの 2020 年 12 月期に売上計上される見込みとなっている。

2 業績動向

2019 年 12 月期第 3 四半期累計の連結業績は、事業収益の計上がなく、営業損失で 2,408 百万円（前年同期は 2,341 百万円の損失）となった。人件費を中心に一般管理費が前年同期比 182 百万円減少したが、スターガルト病の臨床試験費用や「PBOS」の開発費用等を中心に研究開発費が同 250 百万円増加した。2019 年 12 月期の営業損失は 3,200 百万円（前期は 3,273 百万円の損失）を見込んでおり、予定どおりの進捗となっている。

Key Points

- ・「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
- ・視機能の再生を図る画期的な遺伝子治療薬候補品は 2021 年以降に非臨床試験の開始を目指す
- ・研究開発費の増加を一般管理費の抑制で相殺、2019 年 12 月期は会社計画どおりの進捗



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

■ 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、東証マザーズ内国株式として再上場を果たしている（旧アキュセラ・インク<4589>は同年11月末で上場廃止）。

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「エミクススタト塩酸塩」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「エミクススタト塩酸塩」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、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治療技術。「エミクススタト塩酸塩」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、AI診断により在宅で患者自身が網膜の状態を測定できる遠隔眼科医療モニタリングデバイス「PBOS」の開発を進めている。また、2019年3月にはNASAと宇宙飛行中の宇宙飛行士の網膜の健康状態のモニタリングを可能にする超小型検査装置の開発を進めるため、NASAの関連機関であるTRISH※と開発受託契約を締結したことを発表している。

※ TRISH (Translational Research Institute for Space Health) : 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。

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 4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
2016年 5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相試験を開始 地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性患者に対して「エミクススタト塩酸塩」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
2019年 6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EMA オーフアンドラッグ認定

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治療薬やデバイス、ソリューションの開発を進めてい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。同社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が筆頭に構築される。

会社概要

2018年6月には、執行役最高財務責任者として前川裕貴（まえかわひろき）氏が就任、同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、事業開発等の分野でも豊富な知識と経験を有しており、同社グループの経営管理強化で手腕を発揮している。また、国内での開発や事業化も視野に入れ、元製薬企業で経験を有する人材を1名採用している。

(2) 技術開発力

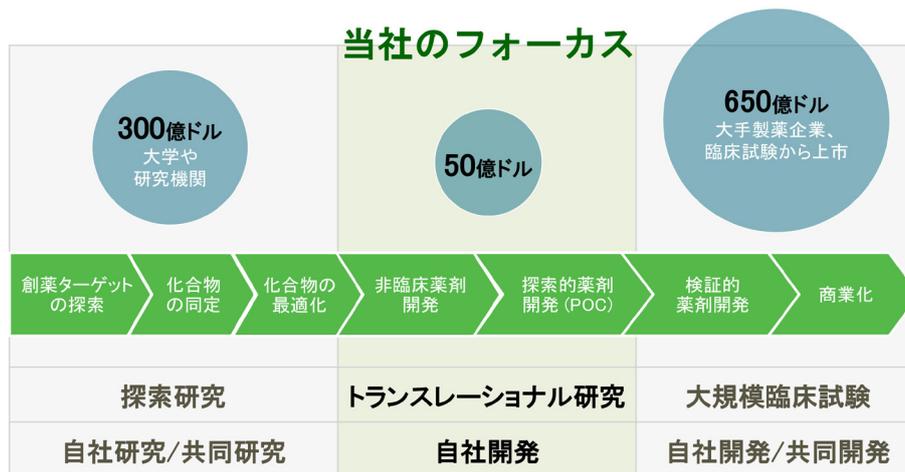
自社開発品だけでなく、将来有望と判断した治療薬候補品や新技術を導入し、自社で開発プロジェクトを進めていくだけの技術開発力を有している点が強みとなる。また、医薬品から医療デバイス、ソリューションに至るまで眼科領域に特化して、幅広い分野で研究開発を行っていることが特徴となっている。

(3) 開発戦略

医薬品の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、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ー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

会社概要

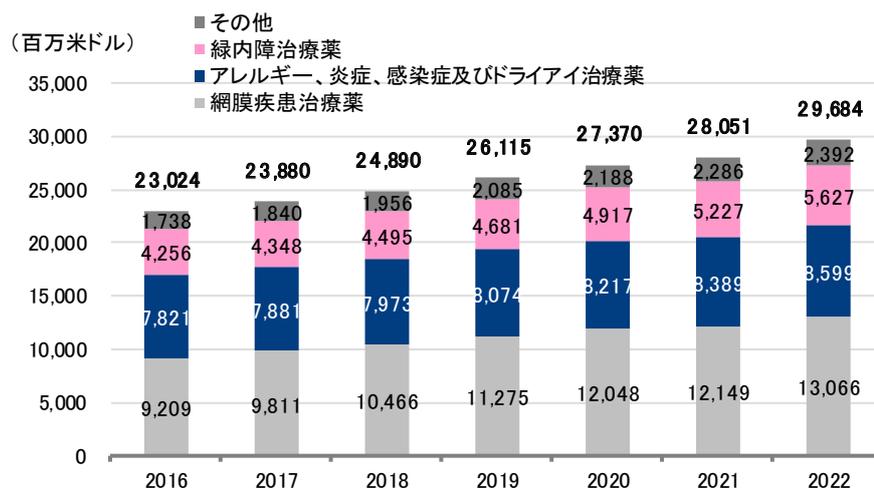
(4) パートナーシップ

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を導入したり、治療候補の共同研究開発等を行ったりしている。2019年3月には、宇宙飛行士が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ことを発表するなど、同社の技術開発力については高く評価されている。今後も国内外の大手製薬企業とのパートナーシップ構築に向けて、技術基盤を強化していく方針となっている。

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領域の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



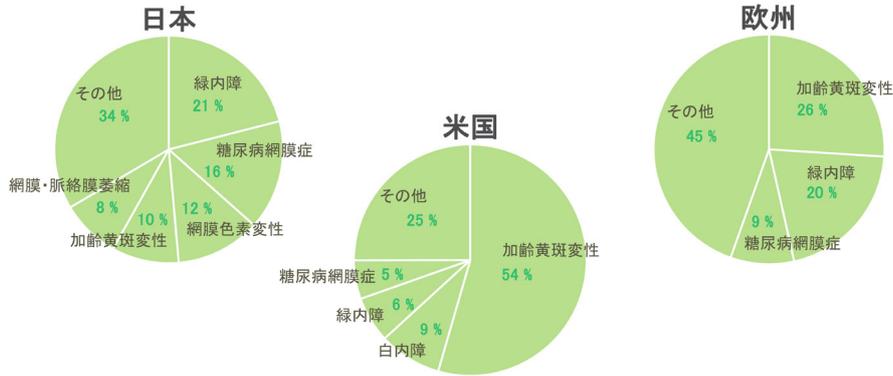
出所：Visiongain2017よりフィスコ作成

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いま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。

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進捗状況

遠隔眼科医療モニタリングデバイス、 スターガルト病及び網膜色素変性治療薬候補品の開発に加え、 NASA 向け小型 OCT の開発を進める

1. 開発パイプラインの進捗状況について

同社が現在進めている開発パイプラインは、医薬品でエミクススタト塩酸塩（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）があり、また、医療デバイスでは遠隔眼科医療モニタリングデバイス「PBOS」がある。また、有人宇宙探査に携行可能な小型 OCT の開発を NASA と共同で進めており、2019年12月期第3四半期までの進捗状況は以下のとおりとなっている。

※ ヒトの網膜の杆体(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。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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

(1) エミクススタト塩酸塩 (スターガルト病)

2019年12月期第3四半期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は臨床第3相試験(2018年11月開始、予定症例数約160例)が世界11ヶ国、約30ヶ所の医療施設で進んでおり、2019年6月には欧州医薬品庁(EMA:European Medicines Agency)からオーファンドラッグ※指定を受けたことを発表している。被験者の登録状況については各医療施設の稼働が遅れたことや、稀少疾患で対象患者数が少ないということもあり、初期段階では遅れ気味で推移していたものの、直近では登録のペースも当初想定並みまで上がってきたようで、今のペースでいくと被験者登録の完了時期は2020年、臨床試験終了時期は2022年となる見通しだ。

※ 欧州では、生命を脅かすような疾患や重篤で慢性的な衰弱状態の疾患で、1万人当たり5人未満の発症率である疾患の診断や治療のための医薬品が指定対象となり、上市後10年間の市場独占販売権、医薬品の製造販売承認申請費用の減額、優先承認審査等のインセンティブを受けられることになる。なお、米国でも2017年1月にオーファンドラッグ指定(上市後7年間の独占販売権)を受けている。

(2) エミクススタト塩酸塩 (増殖糖尿病網膜症)

増殖糖尿病網膜症を適応症とした開発については、2018年1月に臨床第2相試験を完了し、主要評価項目は達成しなかったものの、網膜症の発症や悪化に関連するバイオマーカーであるVEGF(血管内皮増殖因子)濃度の軽度改善が確認されている。また、米国の視覚と眼科学研究協会(ARVO)が発行する学術雑誌「Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)」において、マウスモデルでエミクススタトが低照度環境下における網膜内の過剰なエネルギー消費を抑制し、さらに網膜の酸素需要も減らせることを立証したこと、また、同研究結果から網膜の酸素不足を大きな要因として発症すると考えられている糖尿病網膜症のような虚血性網膜疾患に対してエミクススタトの効果が期待できる、との論文が掲載されたことを2019年12月に発表している。同疾患に関しては今後、これらエビデンスを基に共同開発パートナーの探索を進めていく方針となっている。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

(3) PBOS

米国で開発を進めている「PBOS」については、患者や医師からの要望も反映させるため、客観的データとなる網膜測定デバイスだけでなく、患者の主観的データを収集するための視力測定機器（測定用眼鏡、専用タブレット端末）もセットにして販売していく方針となった。今後の開発スケジュールとしては、まず視力測定機器の510(k)申請を2020年早々に行い、その後に視力測定装置と「PBOS」を合わせたシステムで510(k)申請を行い、2020年内の認証取得と販売開始を目指している。なお、「PBOS」については現在、網膜の厚み測定精度を向上すべく改良を行っている状況だが、開発スケジュールを変更するほどの影響はないもようだ。なお、保険収載の適用を受けるためには臨床試験を実施する必要があるため、販売後に状況を見ながら臨床試験も行う予定にしている。治験デザインとしては、PBOS利用患者と未使用患者（過去データ援用の可能性もあり）で症状の悪化度合いを比較する内容になる可能性が高く、期間として1～2年程度かかるものと予想される。

(4) 遺伝子治療（網膜色素変性）

網膜色素変性を適応症とした遺伝子治療については、2018年1月にSIRION（ドイツ）とアデノ随伴ウイルスベクター※1確立のための共同開発契約を締結し、同年11月よりプロモーター※2、カプシド※3、導入遺伝子（ヒトロドプシン）の最適化プロセス確立に向けた取り組みを開始している。現在、遺伝子の導入効率や発現量の向上に向けてウイルスベクターの改良研究を重ねている段階で、2021-2022年の非臨床試験開始と量産化技術確立、2022年のIND（臨床試験用の新医薬品）申請を目指している。現在は最適化プロセスの確立に向けて、グローバルな共同研究チームによって実験を繰り返し行っている状況にあり、少しずつ前進しているものと思われる。

※1 治療する細胞に治療遺伝子を導入するために利用されるウイルス。

※2 ゲノムから遺伝子の転写が行われるときの、転写開始部分として機能している領域のことを指す。

※3 ウイルスゲノムを取り囲むタンパク質の殻のことを指し、ウイルスゲノムを核酸分解酵素などから保護し、細胞のレセプター（受容体）への吸着に関与している。カプシドはウイルスが細胞に侵入後、細胞またはウイルス自身の酵素によって取り除かれる。

(5) 宇宙飛行士向けモニタリングデバイス

そのほか、2019年3月に発表したNASAとの開発受託契約では、宇宙飛行で発症する眼疾患に関する研究を行うための小型OCTの開発を進めている。2020年初頭にはNASAに対してプロトタイプによるデモを行い、結果が良好であれば、NASAより資金提供を受けて第2フェーズの開発ステージに移行する予定で、最終的には2022-2023年頃の完成を目指している。なお、NASAからの開発委託金については売上計上する見込みとなっている。

「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機器（網膜疾患）

遠隔医療モニタリング機器となる「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の網膜の厚みを患者自身で測定し、撮影した画像をインターネット経由で担当医師に送り、治療の必要性の有無を診断するシステムとなる。前述したとおり視力測定装置もセットにして販売していくことになる。機器の仕様については、操作ボタンの大型化や操作方法を音声ガイダンスでサポートする機能を実装するなど、高齢者の患者に配慮した設計となっているほか、正確な測定を行えるようにするため、支持台を設けた固定式となっているのが特徴だ。

The Kubota System

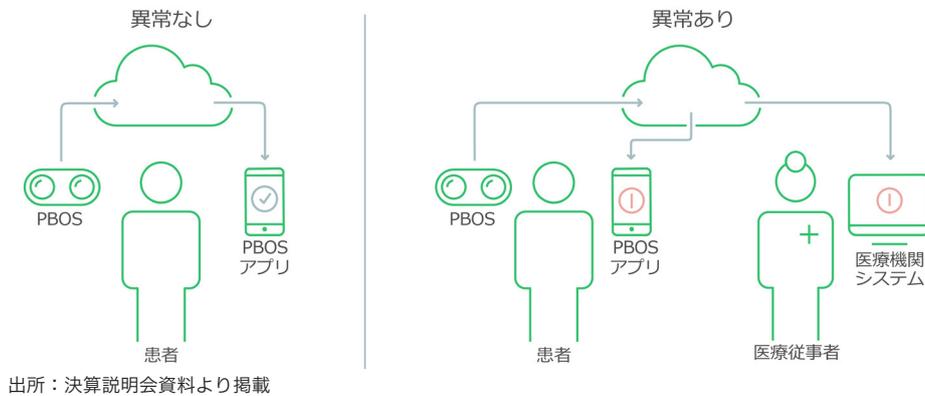


出所：決算説明会資料より掲載

「PBOS」が商品化されれば、潜在需要は大きいと弊社では見ている。現状、加齢黄斑変性症等の網膜疾患治療の第一選択肢は抗 VEGF 薬による眼内注射であるが、適切な治療を実施するうえでいくつか課題があり、これら課題を解決するソリューションとして「PBOS」を位置付けている。現在課題となっているのは、1 回当たりの治療費が 15 万円と高価であること、1～2 ヶ月間隔で継続的な治療が必要となるが、適切な治療タイミングは患者ごとに異なること（症状の進行スピードが異なるため）、最適なタイミングで治療を行うためには網膜の状態をタイムリーに観察する必要があるが、そのためには通院検査（約 3 万円）を受ける必要があり、患者にとって身体的、経済的負担が大きくなること、などが挙げられる。また、医師側から見ても検査のみの患者が増えることで経営効率が悪くなるため、治療が必要な患者をできるだけ増やしたいと考えている。「PBOS」が商品化されれば、患者は在宅で手軽に網膜の状態を測定し、インターネットを介して専門医に画像データをチェックしてもらうことで、適切なタイミングで治療を行うことが可能となる。また、「PBOS」の普及が進めば抗 VEGF 治療薬のメーカーにとってもプラスとなる。従来は自覚症状がなく治療を先延ばしにする患者も多かったが、治療が必要となるタイミングがわかるため、結果的に抗 VEGF 薬の需要も拡大する可能性が高いためだ。このように「PBOS」は、すべての関係者にとってメリットが享受できる遠隔診断ソリューションと言える。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

超小型 OCT デバイスソリューション：PBOS



今後はどのようにビジネスモデルを構築するかが課題となる。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方法となる可能性が高い。保険適用されれば患者負担も大幅に軽減できるため普及も加速していくものと考えられる。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ことや根治治療薬がないことから、一度「PBOS」を使い始めると、失明しない限りは継続して使用される可能性が高いことも魅力の1つと言える。

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性向上につながるため、システムを導入することへのハードルは高くないと考えられる。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、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上り、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となる。仮に月額利用料を千円、普及率30%とすれば年間で120億円の市場が創出されることになる。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全世界で1億人を超えると予想されるだけに、潜在的な成長ポテンシャルは大きいと言えるだろう。

^{※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）

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

なお、OCTの在宅・遠隔モニタリングデバイスとしては、2018年12月に米Notal Visionの「ForeseeHome®」が先に販売承認されているが、対象疾患が中等度のドライ型加齢黄斑変性症向けに限られていること、また、検査時間も「PBOS」が2秒で終わるのに対して「ForeseeHome®」は検査項目が多いこともあり約20分かかると、販売価格が高いこと、などから直接の競合関係にはならないと見ている。

スターガルト病は発症原因が明確でエミクススタットの薬理効果が直接表れやすいため、開発の成功確率が高い

3. エミクススタット塩酸塩（スターガルト病）

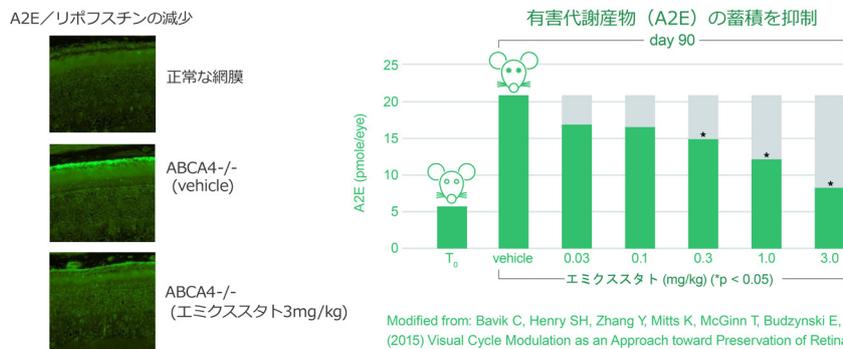
スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で有効な治療法が確立していない稀少疾患の1つである。8千人から1万人に1人の割合で発症し、患者数は日米欧で15万人弱、米国だけで見ると3.2～4万人と推計されている※。小児期から青年期における視力低下や色覚障害等が主な症状として挙げられ、大半の患者が視力0.1以下に低下するとされている。

※ 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となる。有効な治療法がいまだに確立されていないアンメット・メディカルニーズとして、治療薬の開発が望まれている疾患である。

エミクススタッ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。エミクススタットが「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し、視覚サイクルによって生じる老廃物の蓄積を軽減する作用があるためと考えられる。このため、エミクススタッ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ている。

エミクススタットによる有害なビタミンA代謝物A2Eの減少効果



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進捗状況

2017年1月より米国で実施した臨床第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(かんたい)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評価項目に設定した。試験結果によれば、用量依存的で最大90%を超える抑制効果が見られ、また、投与用量における安全性及び忍容性も確認され、主要評価項目を達成している。

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

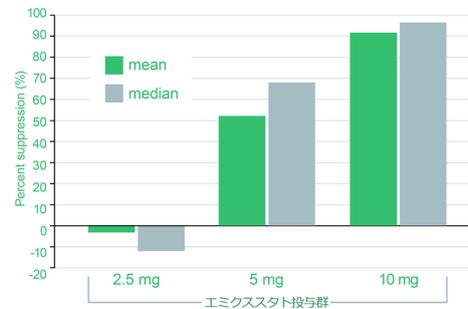
評価項目(薬理作用、安全性、忍容性を評価)：

- ・ 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



2018年11月より開始している臨床第3相試験では、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。欧米を中心に世界約11ヶ国で約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。なお、競合薬の開発状況としては、サノフィ<SNY>(フランス)が臨床第1/2相試験を行っている段階にある。

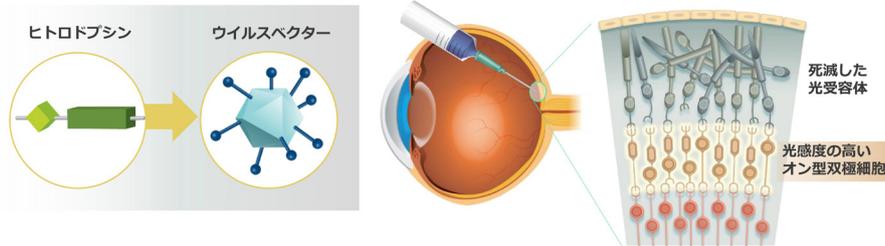
視機能の再生を図る画期的な遺伝子治療薬候補品は2021年以降に非臨床試験の開始を目指す

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技術は、生存する網膜細胞のうちオン型双極細胞(視細胞から情報を受け取る細胞)をターゲットにヒトロドプシンを遺伝子導入(注射投与)することで、光感受性を持つタンパク質(ロドプシン)を発現させ、視機能を再生させる遺伝子療法となる。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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し、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が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。

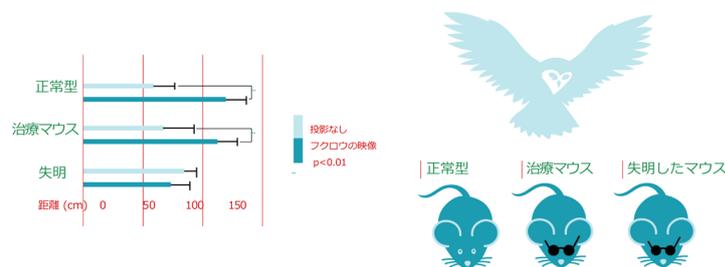
※1 Vaidya P, Vaidya A (2015) Retinitis Pigmentosa: Disease Encumbrance in the Eurozone. Int J Ophthalmol Clin Res 2:030

※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。

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-Kapelanovic et al. 2015, Current Biology 25, 2111-2122

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進捗状況

オプトジェネティクスの開発では、目的のオン型双極細胞（光感受性を持たない細胞）までヒトロドプシンを効率的に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、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、新規の組換えアデノ随伴ウイルスベクターの開発を進めているほか、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ている。その他にも複数のアカデミアと協業しながら、遺伝子のオン型双極細胞への導入効率やロドプシンの発現量の向上など、治療効果を最大化するための研究開発が進められている。今後の開発スケジュールとしては、2021-22年に非臨床試験の開始と大量製造法の開発開始を予定しており、2022年の新医薬品治験（IND）申請を目指す。

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のは間違いない。

なお、眼疾患領域の遺伝子治療薬では2017年12月にSpark Therapeutics<ONCE>（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（現在までに30例程度の治療が実施されたもよう）。国内でも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薬で、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応される。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 Therapeutics については2019年6月までにロシュが48億米ドルで買収を完了している。

宇宙飛行士向け眼疾患診断装置は2022～23年を目途に開発を進め、緑内障診断用デバイスとして転用していく可能性も

5. NASA との小型 OCT 開発受託契約

同社は2019年3月に、NASAの関連機関である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おいて宇宙飛行中にリアルタイムで網膜の状態を計測できる携行可能な小型OCTの開発を開始している。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

今回の共同開発契約は、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※をもとに、宇宙飛行が眼領域に与える影響を研究することが目的となっている。現在、国際宇宙ステーションで使用されている市販のOCTは据え置き型で、耐放射線性がないため、宇宙飛行時の使用には適していなかった。同社が「PBOS」の開発を行っていたことから、NASAより開発の打診があったようだ。

※ 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。

開発フェーズは3ステップに分かれており、第1フェーズのミッションは、視神経乳頭の形状を高解像度で測定するための装置の開発となる。現在、同社とスイスの精密光学機器メーカーを含めた複数社でグローバルなパートナー開発チームを作って開発をスタートさせており、同社からは2人が同チームに参画している。第2フェーズでは、同装置を用いて、どのような画像解析を行い宇宙飛行に起因する眼疾患の検証を行っていくか、といった運用上必要となる要件定義を固める工程となる。最終の第3フェーズでは、実際に宇宙飛行環境において使用可能な装置の開発を行う工程となる。宇宙放射線被ばくに対する耐久性を持ち、かつ無重力環境下で宇宙飛行士自身が操作できるハードウェアの開発に取り組み、2022-2023年の完成を目指している。

なお、開発に要する費用はTRISHを通じてNASAより全額助成され、2020年から事業収益として計上される見込みだ。同契約が業績に与える影響については軽微と考えられるが、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」にとっても大きなプロモーション効果になると考えられる。また、今回のプロジェクトで蓄積したノウハウをベースに「PBOS」の機能拡張を進めていくことも視野に入れている。具体的には、緑内障等の視神経乳頭に影響のある疾患の診断ビジネスに活用できるものと考えている。

業績動向

研究開発費の増加を一般管理費の抑制で相殺、 2019年12月期は会社計画通りの進捗

1. 2019年12月期第3四半期累計業績

2019年12月期第3四半期累計の連結業績は、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が2,408百万円（前年同期は2,341百万円の損失）、税引前四半期損失並びに親会社の所有者に帰属する四半期損失がともに2,257百万円（同2,182百万円の損失）となり、前年同期比では若干損失額が増加したものの概ね会社計画通りの進捗となった。

窪田製薬ホールディングス | 2019年12月23日(月)
 4596 東証マザーズ | <https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

業績動向

費用の内訳を見ると、研究開発費は前年同期比 250 百万円増加の 2,010 百万円となった。人件費及び諸経費が減少したものの、スターガルト病を対象とするエミクススタットの臨床試験費用や「PBOS」の開発費用増が主な増加要因となった。一方、一般管理費は同 182 百万円減少の 398 百万円となった。人員減に伴う人件費の減少や諸経費の削減に取り組んだことによる。なお、同社は 2018 年から経営体制の再構築（費用の適正化）に取り組む、人員についても適正水準まで絞り込みを進めてきたが、2019 年 12 月期第 1 四半期で目標を達成しており、第 3 四半期は前四半期比で若干名増加している。

2019年12月期第3四半期累計業績

(単位：百万円)

	18/12 期 3Q 累計実績	19/12 期 3Q 累計		
		実績	前年同期比	増減額
事業収益	-	-	-	-
事業費用	2,341	2,408	2.9%	67
研究開発費	1,760	2,010	14.2%	250
一般管理費	580	398	-31.4%	-182
営業利益	-2,341	-2,408	-	-67
税引前四半期利益	-2,182	-2,257	-	-75
親会社の所有者に帰属する 四半期利益	-2,182	-2,257	-	-75

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、事業収益の発生を見込んでおらず、営業損失で 3,200 百万円（前期は 3,273 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でそれぞれ 3,000 百万円（同 3,046 百万円の損失）と期初計画を据え置いている（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」、オプトジェネティクス等の開発費用増により、前期の 2,479 百万円からやや増加する見込みだが、経営合理化による一般管理費の減少により相殺し、事業費の総額は前期並みの水準で計画している。なお、2020 年 12 月期についても NASA との共同開発プロジェクトを除けば、研究開発費は 2,500 百万円をベンチマークとし、一般管理費についても 500 ～ 600 百万円の水準が続く見通しとなっている。

2019年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	17/12 期 実績	18/12 期 実績	19/12 期	
			会社計画	前期比増減額
事業収益	-	-	-	-
事業費用	3,619	3,273	3,200	-73
研究開発費	2,379	2,479	-	-
一般管理費	1,240	794	-	-
営業利益	-3,619	-3,273	-3,200	73
税引前利益	-3,444	-3,046	-3,000	46
親会社の所有者に帰属する当期利益	-3,444	-3,046	-3,000	46

注：19/12 期の為替前提レートは 110 円 / ドル

出所：決算短信よりフィスコ作成

手元資金は約 90 億円となり、3 年分の事業活動資金は確保

3. 財務状況について

2019年12月期第3四半期末の総資産は前期末比1,903百万円減少の9,386百万円となった。主な変動要因を見ると、流動資産は現金及び現金同等物、その他の金融資産が2,389百万円減少した。一方、非流動資産はその他の金融資産が510百万円増加したが、これは2019年よりIFRSの会計基準変更に伴い、リース対象資産をバランスシートに反映させることになったもので、その中身はリース債権（主にオフィス資産）となっている。

負債合計は前期末比126百万円減少の620百万円となった。流動負債でリース負債148百万円を計上した一方で、未払債務が153百万円、未払報酬が179百万円それぞれ減少した。また、非流動負債では長期繰延賃借料及びリース・インセンティブ、その他が67百万円減少した一方で、リース負債166百万円を計上した。

資本合計は前期末比1,777百万円減少の8,766百万円となった。親会社の所有者に帰属する四半期損失2,257百万円の計上で繰越損失が拡大したものの、新株予約権の行使に伴い、資本金及び資本剰余金が644百万円増加したことによる。また、2019年12月期第3四半期末の手元資金は9,059百万円と減少傾向が続いているものの、今後3年程度の事業費用は賄える水準となっている。

連結財政状態計算書及び経営指標

(単位：百万円)

	16/12 期末	17/12 期末	18/12 期末	19/12 期 3Q 末	増減額
流動資産	14,839	11,673	11,177	8,771	-2,406
（現金及び現金同等物・その他の金融資産）	14,256	11,197	10,938	8,548	-2,389
非流動資産	2,333	1,724	112	615	503
（その他の金融資産）	2,218	1,566	-	510	510
総資産	17,172	13,396	11,290	9,386	-1,903
流動負債	537	327	661	436	-225
非流動負債	110	103	85	183	98
負債合計	648	429	747	620	-126
資本合計	16,524	12,967	10,542	8,766	-1,777
経営指標					
親会社所有者帰属持分比率	96.2%	96.8%	93.4%	93.4%	0.0pt
手元資金※	16,474	12,763	10,938	9,059	-1,879

※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

免責事項（ディスクレマー）

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。

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、投資その他の行為および行動を勧誘するものではありません。

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。フィスコは本レポートの内容および当該情報の正確性、完全性、的確性、信頼性等について、いかなる保証をするものではありません。

本レポートに掲載されている発行体の有価証券、通貨、商品、有価証券その他の金融商品は、企業の活動内容、経済政策や世界情勢などの影響により、その価値を増大または減少することもあり、価値を失う場合があります。本レポートは将来のいかなる結果をお約束するものでもありません。お客様が本レポートおよび本レポートに記載の情報をいかなる目的で使用する場合においても、お客様の判断と責任において使用するものであり、使用の結果として、お客様になんらかの損害が発生した場合でも、フィスコは、理由のいかんを問わず、いかなる責任も負いません。

本レポートは、対象となる企業の依頼に基づき、企業への電話取材等を通じて当該企業より情報提供を受けて作成されていますが、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、本レポート作成時点におけるものであり、予告なく変更される場合があります。フィスコは本レポートを更新する義務を負いません。

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、フィスコに無断で本レポートおよびその複製物を修正・加工、複製、送信、配布等することは堅く禁じられています。

フィスコおよび関連会社ならびにそれらの取締役、役員、従業員は、本レポートに掲載されている金融商品または発行体の証券について、売買等の取引、保有を行っているまたは行う場合があります。

以上の点をご了承の上、ご利用ください。

■お問い合わせ■

〒107-0062 東京都港区南青山 5-11-9

株式会社フィスコ

電話：03-5774-2443（情報配信部）

メールアドレス：support@fisco.co.jp