

|| 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 >>>](#)

2020年6月2日(火)

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. 新たな開発分野	02
3. 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	05
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. エミクススタト塩酸塩（スターガルト病）	07
2. 遺伝子治療（網膜色素変性）	10
3. PBOS（網膜疾患）	12
4. 宇宙飛行士向け超小型眼科診断装置 SS-OCT	14
5. 新たな開発分野について	15
■ 業績動向	17
1. 2020年12月期第1四半期業績概要	17
2. 2020年12月期の業績見通し	18
3. 財務状況について	19

要約

VAP-1 阻害剤の共同研究開始、 ウェアラブル近視デバイスの開発加速を発表

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クボタビジョン・インクを子会社に持つ持株会社である。現在は、加齢黄斑変性症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開発を主に進めている。また、2019年3月にNASA (米航空宇宙局) と、宇宙飛行士向けの超小型眼科診断装置「Swept Source-OCT * (以下、SS-OCT)」に関する開発受託契約を締結し、2020年2月にフェーズ1の開発が終了している。

* 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。

* 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、スターガルト病治療薬候補の「エミクススタト塩酸塩」については、第3相臨床試験の被験者登録が完了したことを2020年5月1日付で発表している。スターガルト病とは遺伝性の若年性黄斑変性で、症状の進行を抑える治療薬はまだなく、欧米ではオーファンドラッグ指定を受けている。今後2年間の観察期間を経て有効性が確認されれば、販売承認申請を行うとともに販売パートナー契約の締結に向けた交渉を開始する予定にしている。市場規模は2027年に1,600億円規模になるという予測もあり、2年後の臨床試験結果の発表が注目される。また、「PBOS」については、製薬企業またはデバイスメーカーと販売パートナー交渉を進めており、相手先が確定次第、量産型試作機を仕上げて510(k)申請*を目指す方針だ。NASA向けの「SS-OCT」開発プロジェクトについても、フェーズ1の評価が良好であったことから、NASAの予算が付き次第、第2フェーズに進むものと予想される。

* 510(k)申請：市販届出制度。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)。

要約

2. 新たな開発分野

直近では新たな開発分野として2件の取り組みを発表している。1つ目は、皮膚科領域で世界大手の製薬企業であるLEO Pharma A/S(デンマーク)とVAP-1阻害剤に関する共同研究契約を締結したことだ。VAP-1阻害剤は、アトピー性皮膚炎や変形性関節症など自己免疫疾患の治療薬として多くの製薬企業が開発を進めているが、まだ上市した製品はない。同社は副作用が少なく少量でVAP-1を阻害する効果の高い低分子化合物を基礎研究の過程で数十種類発見しており、今回、LEO Pharmaの研究プラットフォームを用いて更なるスクリーニングを実施し、化合物の絞り込みと開発の可能性を探っていくことになる。また、皮膚科領域以外での開発パートナーの探索も並行して進めていく予定だ。2つ目は、近視の進行を抑制または改善する効果が期待されるウェアラブル近視デバイス「クボタメガネ」の開発を加速していくというもので、2020年後半に実証試験を終え、2020年内のプロトタイプ完成を目標としている。近視の進行を抑制または改善するデバイスの開発に成功すれば画期的であり、今後の動向が注目される。

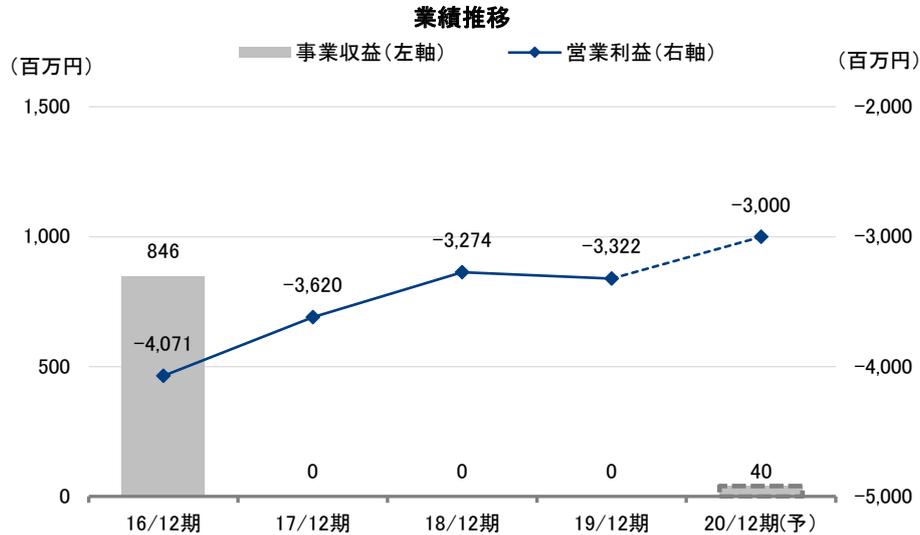
3. 業績動向

2020年12月期第1四半期の連結業績は、事業収益の計上がなく、営業損失で741百万円(前年同期は750百万円の損失)とほぼ会社計画通りに進捗したが、通期見通しに関しては研究開発費の増額により、営業損失を期初計画の2,500百万円から3,000百万円(前期は3,322百万円の損失)に修正した。早期研究段階の医薬品、医療機器プロジェクトへの研究開発費を増額したほか、スターガルト病を対象とする臨床試験において新型コロナウイルス感染症の拡大を受け、当初予定よりも多くの被験者登録を実施したことが要因となっている。なお、2020年3月末の手元キャッシュは約76億円となっており、当面の事業活動資金は確保している。

Key Points

- ・スターガルト病を対象とした第3相臨床試験は被験者登録が完了、2年後に試験結果の発表を予定
- ・革新的な遠隔診断ソリューションとなる「PBOS」は販売パートナーの選定に向けた交渉を継続中
- ・2020年12月期は研究開発費を当初計画より増額し、営業損失で30億円と前期並みの損失を見込む

要約



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<4589>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・インクは同年11月末で上場廃止）。

創業以来、「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適応対象とした「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月に発表された第2相後期 / 第3相臨床試験の結果を受け、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第3相臨床試験を自社で進めている。

※ 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。

本資料のご利用については、必ず巻末の重要事項（ディスクレマー）をお読みください。

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

会社概要

そのほか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をモニタリング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。

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第2相後期/第3相臨床試験を開始
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」の第2相臨床試験を開始 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」の第2相後期/第3相臨床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と新規バイオメテ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、及び、第2相前期臨床試験開始
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」の第2相臨床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」において第2相前期臨床試験の結果を踏まえ、第3相臨床試験の準備を開始
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第2相臨床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」の第3相臨床試験を開始
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
2020年 4月	子会社の米アキュセラ・インクの屋号をクボタビジョン・インクに変更

出所：会社資料よりフィスコ作成

資金負担が少なく事業効率の高いトランスレーショナル研究領域にフォーカス

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クボタビジョン・インク（2020年4月にアキュセラ・インクから改称）の連携体制は、眼科医であり研究者として視覚サイクルモジュレーション技術を発明した会長、社長兼最高経営責任者の窪田良氏を筆頭に構築されている。

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、事業開発など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。さらに、2020年より研究開発担当上級副社長として、渡邊雅一（わたなべまさかず）氏が就任、同氏は眼科領域のグローバル大手であるアルコン<ALC>のアジア地域における研究開発部門のヘッドを務めた人物で、同社の研究開発をけん引していくことになる。そのほかにも眼科領域において著名な大学教授や医師など豊富な知見を持つアドバイザーとの広範なネットワークを構築している。2020年5月現在、従業員数は12名で、開発プロジェクトについては外部機関を活用しながら進めている。

(2) 技術開発力と知財戦略

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おり、知財戦略も推進している。医薬品開発分野では成立特許で29件、申請中で19件となっており、医療機器では成立特許で6件、申請中で17件、申請予定で2件となっている。

(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ほか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を獲得することで収益成長を目指していく戦略となっている。

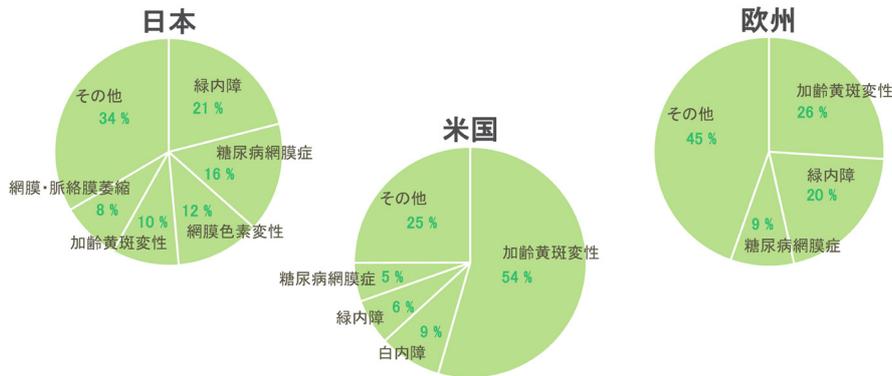
※ POC (Proof of Concept) : 基礎的な研究で予想された薬の効果が、実際にヒトへの投与試験により証明されること。

会社概要

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、糖尿病網膜症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大きく飛躍する可能性がある。

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

スターガルト病を対象とした第3相臨床試験は被験者登録が完了、2年後に試験結果の発表を予定

1. エミクススタト塩酸塩（スターガルト病）

エミクススタト塩酸塩のうち、スターガルト病を適応症とした第3相臨床試験（2018年11月開始、目標被験者登録数162名、世界11ヶ国の医療施設で実施）について、2020年5月1日付で被験者登録が完了したことを発表している。新型コロナウイルス感染症拡大の影響を考慮して、194名と当初の予定よりも被験者数を上積みした。2年の観察期間後に試験データを解析し、試験結果については2022年夏から秋ごろに発表される見通しで、結果が良好であれば製造販売承認申請を欧米で行うことになる。また、販売パートナーとの契約交渉も同結果を見て動き始める公算が高い。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

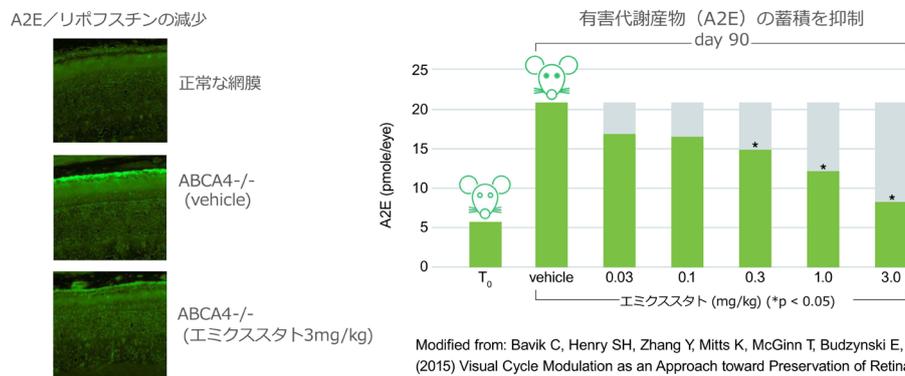
スターガルト病とは、遺伝性の若年性黄斑変性で8千人から1万人に1人の割合で発症し、患者数は日米欧で15万人弱、米国だけで見ると3.2～4万人と推計されている※。小児期から青年期における視力低下や色覚障害等が主な症状として挙げられ、大半の患者が視力0.1以下に低下するとされており、有効な治療法がまだ確立していないアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患の1つである。

※ 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 が過剰に蓄積し、視細胞が損傷を受けることで視機能障害が徐々に進行していくメカニズムとなる。

エミクススタト塩酸塩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。エミクススタト塩酸塩が「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薬理作用があるためと考えられる。エミクススタト塩酸塩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。

エミクススタト塩酸塩による有害なビタミン A 代謝物 A2E の減少効果



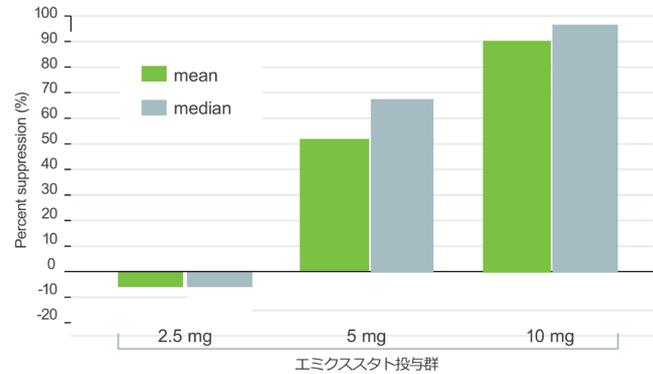
出所：決算説明会資料より掲載

2017年1月より米国で実施した第2相前期臨床試験（22症例）ではエミクススタト投与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。エミクススタトは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ヶ月後にどの程度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るなど、主要評価項目を達成している。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

スターガルト病：第2相前期臨床試験完了

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



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第3相臨床試験では、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。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。スターガルト病は疾患の原因が特定遺伝子の突然変異によるものと明確であることから、同社では比較的薬効証明がされやすいと見ている。エミクススタト塩酸塩は、これまでの臨床試験においてもRPE65の働きを抑制する効果が確認されていることから、弊社では開発が成功する可能性も高いのではないかと考えている。なお、競合薬の開発状況としては、サノフィ<SNY>(フランス)が第1/2相臨床試験を進めていたが、安全上の問題から開発を中止したことを発表している。

スターガルト病治療薬の市場規模としては、2027年に世界で1,600億円になるとの調査会社の予測^{※1}もある。米国に続いて欧州でもオーファンドラッグ指定^{※2}を2019年6月に受けており、開発に成功すれば大きく収益に貢献することが期待される。

^{※1} 出典：WISEGUY RESEARCH CONSULTANTS PVT LTD. (インド)。

^{※2} 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。

また、増殖糖尿病網膜症を適応症としたエクススタト塩酸塩の開発については、2018年1月に第2相臨床試験を完了し、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、黄斑浮腫を改善する可能性が示唆される結果となった。ただ、第3相臨床試験を行うには多額の研究開発資金が必要なため、単独で開発を進めることは難しく、今後はパートナー企業との共同開発の可能性を模索していく方針となっている。

遺伝子治療薬の開発は継続するものの開発費は抑制

2. 遺伝子治療（網膜色素変性）

網膜色素変性を適応症としたヒトロドプシン※¹を用いた遺伝子治療については、2018年1月に SIRION Biotech（ドイツ）とアデノ随伴ウイルスベクター※² 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※³、カプシド※⁴、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。現在は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にあるが、全体の開発資金の効率的な運用が求められるなかで、ほかのパイプラインに優先的に資金を振り向けることもあり、2020年12月期の開発費は従来よりも抑制する計画となっている。

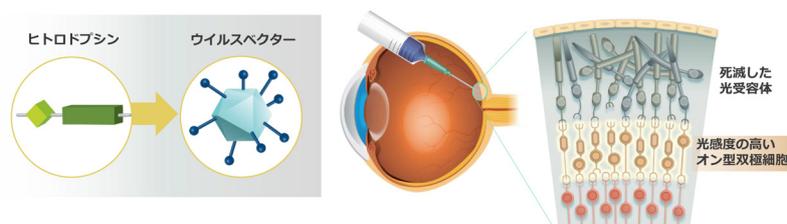
- ※¹ ヒトの網膜の杆体細胞を構成するタンパク質の一種で、光受容体（光信号を電気信号に変えて脳に伝達する）の機能を果たす。
- ※² 治療する細胞に治療遺伝子を導入するために利用されるウイルス。
- ※³ ゲノムから遺伝子の転写が行われるときの、転写開始部分として機能している領域のことを指す。
- ※⁴ ウイルスゲノムを取り囲むタンパク質の殻のことを指し、ウイルスゲノムを核酸分解酵素などから保護し、細胞のレセプター（受容体）への吸着に関与している。カプシドはウイルスが細胞に侵入後、細胞またはウイルス自身の酵素によって取り除かれる。

網膜色素変性は遺伝性の網膜疾患で、米国及び欧州では約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（すいたい）細胞の損傷による色覚異常や中心視力の低下が進行し、最終的には失明を来す恐れがある疾患である。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は3千種類以上あると言われており、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。

同社が開発を進めている遺伝子治療法はオプトジェネティクス（光遺伝学治療）と呼ばれるもので、2016年4月に英国マンチェスター大学と、網膜変性疾患の治療を対象とする開発権並びに全世界での販売権に関する独占契約を締結し、開発をスタートした。オプトジェネティクスとは、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。

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

本資料のご利用については、必ず巻末の重要事項（ディスクレマー）をお読みください。

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

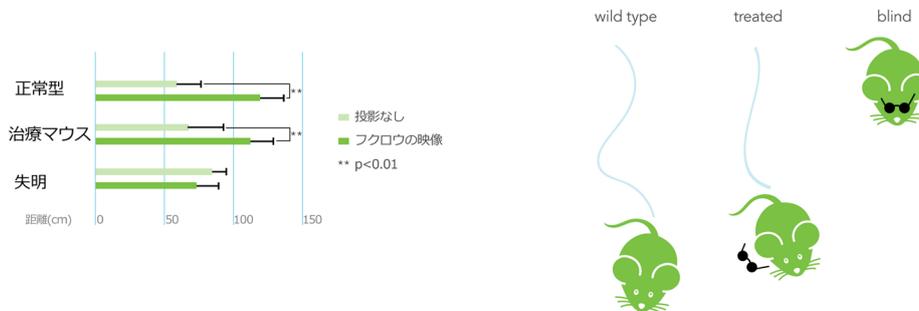
主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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応答を示すなど、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

失明した網膜色素変性症マウスが視覚を回復

- ヒトロドプシンは失明した網膜色素変性症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応答を示した



出所：決算説明会資料より掲載

現在、オプトジェネティクスの開発は複数のベンチャー企業で進められているが、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炎症反応が最小限に抑えられ、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ていることなどから、薬理効果や技術的な競合優位性は高いと考えられる。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ことは間違いなく、今後の開発の進展に期待したい。

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おり、今後共同開発パートナーを模索することも選択肢の 1 つになると考えられる。

※ アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬で、RPE65 の遺伝子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 Therapeutics については 2019 年 6 月までにロシュ・ホールディングが 48 億米ドルで買収を完了している。

革新的な遠隔診断ソリューションとなる「PBOS」は 販売パートナーの選定に向けた交渉を継続中

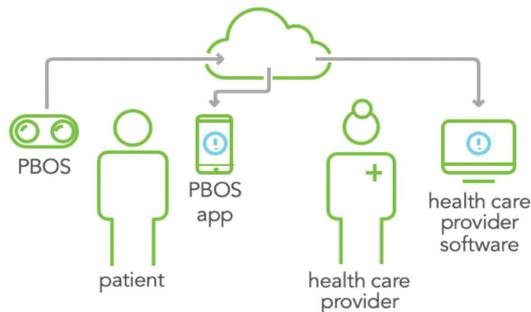
3. PBOS（網膜疾患）

遠隔医療診断機器となる「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（投薬）の必要性の有無を診断するシステムとなる。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。

超小型モバイル OTC

超小型モバイルOCT

インターネットを活用した、
在宅での検査が可能な低コスト眼科医療モニタリングデバイス
目疾患の進行を検知し、通院しないと検査ができないなどの治療負担を軽減



出所：決算説明会資料より掲載

米国で開発を進めている量産型試作機についてはほぼ完成し、現在は販売パートナーの選定を行うべく、候補企業との交渉を進めている段階にある。パートナーごとに「PBOS」に求める機能や性能が異なるため、パートナーが決まった段階で最終仕様を固め、510(k)申請を行う予定となっている。同社としては2020年内に相手先を決定したい考えで、早ければ2021年にも商品化できるものと弊社では予想している。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を行う予定にしている。臨床試験のデザインとしては、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となる可能性が高く、期間として1～2年程度かかるものと予想される。

「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、加齢黄斑変性等の網膜疾患治療の第1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」が有効と考えられるためだ。

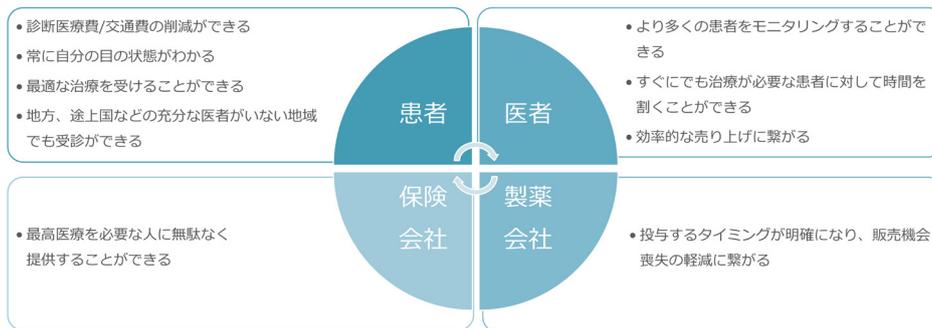
主要開発パイプラインの概要と進捗状況

現在、患者が抱える課題としては、1回当たりの治療費が約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違うため）、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、そのためには定期的に通院検査（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と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おり、「PBOS」を導入することにより短時間で多くの患者をモニタリングできるだけでなく、治療が必要な患者に対して時間を割くことができるため、病院の収益を考えてもメリットが大きい。

そのほか、抗 VEGF 薬を製造販売する製薬企業にとっても「PBOS」が普及すれば、投与タイミングが明確となり、販売機会コストの軽減（＝売上拡大）につながるほか、保険会社にとってもニーズのある保険サービスを提供できることで保険料収入のアップにつながるといったメリットがあり、すべての関係者にとって利益を享受できるソリューションとなっている点が大きな特徴だ。

遠隔医療診断による四方良しの仕組み（米国）



出所：決算説明会資料より掲載

今後の事業化に向けては、前述したとおり販売パートナー先を決定した上で、510(k) 申請を行い、販売を開始していく予定にしている。米国でのビジネスモデルとしては、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。販売パートナーが決まれば初期投資コストの負担も軽減できる見通しであり、今後の動向が注目される。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」を使うと失明しない限りは継続して使用される可能性が高く、ストック型ビジネスとして将来的に安定した収益源に育つ可能性がある。米国で普及が進めば、全世界へと展開していく計画だ。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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を併発すると推定されており※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く1割弱程度と仮定すれば、米国での糖尿病黄斑浮腫の患者数は220万人程度と推計される。これらの試算に基づいた米国での潜在顧客数は340万人強となる。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なども含めれば全世界で1億人を超えると見られ、今後も高齢化社会の進展に伴って益々増加すると予想されるだけに、潜在的な成長ポテンシャルは極めて大きく、今後の販売パートナーとの締結に期待がかかる。

※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）。

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20分程度かかること、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。なお、Notal Visionでも現在、ウェット型加齢黄斑変性症を対象とした家庭用OCTシステムの開発を進めている。

NASA プロジェクトについては予算が付き次第、第2フェーズの開発が始まる見通し

4. 宇宙飛行士向け超小型眼科診断装置 SS-OCT

2019年3月に発表したNASAとの開発受託契約により、宇宙飛行で発症する眼疾患に関する研究を行うための超小型眼科診断装置「SS-OCT」の開発を進めている。2020年2月で第1フェーズの開発を終了し、NASA・TRISHへの報告書提出も終えている。第1フェーズにかかる開発受託収入40百万円については、2020年12月期第2四半期以降に事業収益として計上される見込みとなっている。

今回の共同開発契約では、長期的な宇宙飛行を経験した宇宙飛行士の約69%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（International Space Station、以下、ISS）で使用されている市販のOCTは据え置き型で操作が複雑であり、数ヶ月間の宇宙ステーション滞在中に宇宙飛行士は3回しか検査できていなかった。今回、開発する超小型SS-OCTは携帯可能で、1人でも手軽に測定することができるため、毎日測定して保存しておくことが可能となる。

※ かすみ目や視神経乳頭浮腫、眼球後部平坦化、綿花状白斑等の眼疾患症状が報告されている。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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、耐久性があり、安価な光源であるレーザーを使用した概念実証(POC)の確認で、複数のレーザーを用いて視神経乳頭の形状を高解像度で測定する装置を開発することであった。2020年1月にNASAでデモンストレーションを行ったが、NASAのプロジェクト担当者からも高い評価を受けたようだ[※]。第2フェーズでは同装置を用いて、どのような画像解析手法を用いて宇宙飛行に起因する眼疾患の検証を行うか、運用上で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提携企業と共同で取り組み、2023年ごろの完成を目指している。なお、第2フェーズの開始時期についてはNASAの予算が付き次第となる。現状について見れば、国家予算のなかでヘルスケア関連の予算削減の動きがあるほか、新型コロナウイルス感染症拡大のための費用がかかっていることから、開始時期が遅れる可能性がある。

[※] NASA担当者からは、「小型でありながら操作が簡単で、データ処理が早い。宇宙飛行中の眼球への影響を研究するために、ISSで大いに役立つと信じている」「フェーズ1の使用条件を満たしているだけでなく、期待以上の完成度であった。外見も洗練され、軽くて持ちやすい。フェーズ2での仕上がりが楽しみである」といったコメントを寄せられている。

今回の開発プロジェクト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し、「PBOS」への注目度もあがっている。また、同社は今回のプロジェクトで蓄積したノウハウを基に「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モニタリングデバイス用としての応用展開が可能と考えている。

VAP-1 阻害剤の開発を目的とした共同研究契約の締結とウェアラブルデバイス「クボタメガネ」の開発加速を発表

5. 新たな開発分野について

同社は新たな開発プロジェクトとして、VAP-1 阻害剤の共同研究開始と、近視の進行を抑制または改善する効果が期待されるウェアラブルデバイスの開発を加速することを発表した。

(1) VAP-1 阻害剤の共同研究契約締結

2020年4月16日付で同社は、子会社のクボタビジョンと皮膚科領域におけるグローバル製薬企業であるLEO Pharmaが、VAP-1 阻害剤の治療薬候補の探索に向けて共同研究契約を締結したことを発表した。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

同社が新しい治療薬の研究を進める過程において多くの低分子化合物の開発を行ってきたが、そのなかでアトピー性皮膚炎や変形性関節症などの炎症性疾患に関わっているとされる VAP-1※の働きを阻害する化合物を数十種類発見しており、今回はこれら化合物のなかから有望な化合物をさらに絞り込むため、LEO Pharma の研究ツールと予算を用いて探索していく取り組みとなる。同社の候補化合物は、他社の候補化合物と比較して、VAP-1 の阻害効果が高く、かつ選択制が高いこと（副作用リスクが低い）が in vitro 試験で確認されており、今後、LEO Pharma での研究開発で治療薬候補化合物が絞り込まれれば、前臨床試験や臨床試験に向けた共同開発契約につながっていく可能性がある。

※ VAP-1 (Vascular adhesion protein-1) は血管内皮表面に存在する白血球接着分子のことで、アトピー性皮膚炎や乾癬、変形性関節症、糖尿病性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) などの炎症性疾患では、VAP-1 の異常な活性化が認められている。このため、VAP-1 の働きを阻害することで、これら炎症性疾患の症状を和らげる効果があると考えられている。

VAP-1 阻害剤については、適応範囲が広く潜在的な市場価値が大きいため大手製薬企業でも活発に開発を進めているが上市実績はまだない。このため、開発を進める意義は大きく、今後の共同研究の動向が注目される。また、皮膚科領域以外についてはほかのパートナー企業との共同開発の可能性についても検討していく予定となっている。米国では新型コロナウイルス感染症の重症患者において一定数が、ARDS を発症し死に至ると言われている。VAP-1 阻害剤は、ARDS にも薬効の可能性があるので、現在、米国の研究機関と協議を進めており、補助金を活用した開発を進めていく可能性がある。

(2) ウェアラブル近視デバイス「クボタメガネ」について

同社は5月18日付で、近視の進行を抑制または改善する効果が期待されるウェアラブル近視デバイス「クボタメガネ」の開発を加速していく方針を明らかにした。

近視の種類は、屈折性近視、軸性近視、偽近視、核性近視などに区分されているが、その多くは軸性近視とされている。軸性近視のメカニズムは、眼軸長（角膜から網膜までの長さ）が伸展し、眼球のなかで焦点が網膜より手前に位置づけられることによって、遠くが見えにくくなる。逆に言えば、伸びてしまった眼軸長を元に戻す（短くする）ことで近視の進行を抑制または改善できることになる。

子会社のクボタビジョンが、21～32歳の被験者12人（アジア人7名、白人4名、ヒスパニック1名）に対して、眼に光を用いた刺激を与えるアクティブスティミュレーションを用いた試作機（卓上デバイス）で、眼軸に与える影響を検証した結果、対照眼と比較して眼軸長が短縮したことを確認できたとしている。眼軸長は、通常、加齢とともに伸展、もしくは成長が止まるもので、人工的な光により眼軸長が対照眼と比較して短くなるということは、世界でも前例がなく、同社はこの技術を「クボタメガネ・テクノロジー」とし、今後、ウェアラブル近視デバイスの開発を加速していく方針を決定した。

今後は、「クボタメガネ・テクノロジー」をスマートメガネ、スマートコンタクトレンズに応用し、実用化を目指していく予定で、まずは「クボタメガネ」の実証実験を2020年後半に終え、2020年内にプロトタイプ of 完成を目標としている。近視人口は、スマートフォンの普及拡大もあって世界的に増加傾向にあり、2050年には世界の約半数の人が近視になると予測されている。また、近視の進行によって、緑内障視野障害や白内障などの疾患を合併するリスクが高まることもあり、開発に成功すれば収益面でのインパクトも大きく、今後の開発動向が注目される。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

なお、光を用いた研究については慶應義塾大学医学部の研究チームが2017年に研究結果を発表※している。太陽光のうち紫外線の手前に当たる紫色の光を浴びることで、近視の進行を抑制する遺伝子と考えられている「EGR1 (Early Growth Response 1)」を活性化することが判明したとしている。また、同研究チームによるヒトの臨床データ(10～18歳)を用いた後ろ向き研究(過去の事象について調査する研究)によれば、バイオレット光をカットするメガネやコンタクトレンズを装着している子どもと、バイオレット光を通すものを着用する子どもとで、1年後の眼軸長の伸びを比較したところ、バイオレット光を通す群のほうが眼軸長の伸びが有意に抑制されている結果が出たとしている。つまり、バイオレット光を眼球に浴びることで近視の進行が抑制される可能性のあることが示唆されていると考えられる。同社でも今後、臨床研究の詳細なデータに関する論文を発表する予定にしている。

※出典：EBioMedicine 15 (2017) P.210-219

業績動向

2020年12月期は研究開発費を当初計画より増額し、営業損失で30億円と前期並みの水準を見込む

1. 2020年12月期第1四半期の業績概要

2020年12月期第1四半期の連結業績は、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が740百万円(前年同期比は749百万円の損失)、税引前損失が713百万円(同695百万円の損失)、親会社の所有者に帰属する四半期損失が713百万円(同695百万円の損失)とほぼ前年同期並みの損失となり、おおむね会社計画通りの進捗となった。

費用の内訳を見ると、研究開発費は前年同期比43百万円減少の580百万円となった。スターガルト病を対象とするエミクススタト塩酸塩の第3相臨床試験費用が増加したものの、「PBOS」の開発費用が減少したほか人員削減等により研究開発に係る人件費や諸経費が減少した。一方、一般管理費は同34百万円増加の159百万円となった。前年同期において人員削減に伴い株式報酬費用が少なかったこと、及び当第1四半期において株式報酬費用を計上したことが主な要因となっている。

第1四半期末の従業員数は12名で前期末比横ばいとなった。うち、開発人員は2名(同1名減)となっている。2016年末は従業員数で44名、うち開発人員で23名だったので、3年間で大幅に絞り込んだことになる。絞りすぎたこともあり2020年は若干人員を増やす予定にしている。開発体制についてはプロジェクトごとに外部コンサルタントと契約して進めている。

業績動向

2020年12月期第1四半期業績

(単位：百万円)

	19/12期				20/12期	前年同期比	
	1Q実績	2Q実績	3Q実績	4Q実績	1Q実績	増減率	増減額
事業収益	-	-	-	-	-	-	-
事業費用	749	780	878	912	740	-1.2%	-8
研究開発費	624	645	740	759	580	-7.0%	-43
一般管理費	124	135	137	153	159	27.9%	34
営業利益	-749	-780	-878	-912	-740	-	9
税引前当期利益	-695	-726	-835	-880	-713	-	-17
親会社の所有者に帰属する 四半期利益	-695	-726	-835	-840	-713	-	-17

出所：決算短信よりフィスコ作成

2. 2020年12月期の業績見通し

2020年12月期の連結業績は、事業収益で40百万円、営業損失で3,000百万円、税引前当期損失、親会社の所有者に帰属する当期損失でそれぞれ2,900百万円となる見通し。期初計画に対して、各損失額が500百万円拡大する見込みとなっているが、これは研究開発費の増額が要因となっている。今後の成長と成り得る早期研究段階の医薬品や医療機器プロジェクトへの投資を増額することに加えて、スターガルト病を対象とする第3相臨床試験において、新型コロナウイルス感染症拡大により途中離脱が増えることを想定して、当初予定よりも被験者登録数を32名追加したことが増額要因となっている。このため、損失額としてはほぼ前期並みの水準となる見通しだ。なお、事業収益としてNASAからの開発受託収入を40百万円計上する予定となっている。

2020年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	19/12期	20/12期		前期比増減額
	実績	期初計画	修正計画	
事業収益	-	40	40	40
事業費用	3,322	3,200	3,200	122
研究開発費	2,770	-	-	-
一般管理費	551	-	-	-
営業利益	-3,322	-2,500	-3,000	322
税引前当期利益	-3,138	-2,400	-2,900	238
親会社の所有者に帰属する 当期利益	-3,099	-2,400	-2,900	199

※ 20/12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 出所：決算短信よりフィスコ作成

手元資金は約76億円となり、2年半分の事業活動資金は確保

3. 財務状況について

2020年12月期第1四半期末の総資産は前期末比746百万円減少の7,993百万円となった。主な変動要因は、事業活動に伴う手元資金の支出によるもので、流動資産・非流動資産を合わせた手元資金（現金及び現金同等物、その他金融資産）は前期末比で718百万円減少の7,740百万円となっている。

負債合計は前期末比1百万円減少の662百万円と横ばい水準となった。流動負債で未払債務が55百万円増加した一方で、未払報酬が18百万円、リース負債が流動負債・非流動負債を合わせて43百万円減少した。

資本合計は前期末比745百万円減少の7,331百万円となった。親会社の所有者に帰属する四半期損失713百万円の計上により繰越損失が拡大したことが主因となっている。手元資金については約77億円あるため、当面の事業活動を継続していくための資金については問題がないものの、まだ安定した収入を期待できる体制ではなく、開発投資が先行することから、財務戦略上、資金調達が必要がいずれ出てくるものと考えられる。

財務状態計算書及び経済指標

(単位：百万円)

	17/12 期末	18/12 期末	19/12 期末	20/12 期 1Q 末	増減額
流動資産	11,673	11,177	8,177	7,805	-371
（現金及び現金同等物・その他金融資産）	11,197	10,938	7,970	7,615	-355
非流動資産	1,724	112	563	188	-375
（その他金融資産）	1,566	-	487	124	-362
総資産	13,396	11,290	8,740	7,993	-746
流動負債	327	661	505	535	29
非流動負債	103	85	158	126	-31
負債合計	429	747	663	662	-1
資本合計	12,967	10,542	8,077	7,331	-745
経営指標					
親会社所有者帰属持分比率	96.8%	93.4%	92.0%	91.7%	-
手元資金※	12,762	10,938	8,458	7,740	-718

※現預金及びその他の金融資産の合計

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