

|| 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7月12日(金)

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）	12
5. NASA との小型 OCT 開発受託契約	14
■ 業績動向	15
1. 2019年12月期第1四半期の業績実績	15
2. 2019年12月期の業績見通し	16
3. 財務状況と主要株主の変動について	17

要約

開発パイプラインは順調に進捗、 当面は「PBOS」の量産型試作機の動向に注目

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、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 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。

※ 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進捗状況は予定どおりに推移している。このうち、加齢黄斑変性症等の網膜疾患患者向け在宅・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 「PBOS」 は、2019年内に米国で 510(k) ※による承認申請を目指しており、現在は量産型機の最終仕様の確定作業と製造委託先メーカーの選定を進めている段階にある。量産型試作機を完成後に、2018年に実施した臨床試験結果との再現性評価を行った上で承認申請を行い、2020年内の販売開始を目指す。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1億人を超えており、今後も高齢化の進展によって患者数の増加が見込まれることから、眼科疾患の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。

※ 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月より欧米約 10 カ国で開始されており、2019年内の被験者登録終了及び 2021年内の試験終了に向けて順調に進んでいるものと見られる。また、網膜色素変性を対象とした遺伝子治療については、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、遺伝子治療薬の開発ノウハウを持つ企業と共同で開発が進められており、今のところスケジュールどおりに進んでいる模様だ。同社が開発を進めている遺伝子治療は失明患者の視機能回復を目指すプロジェクトであることから、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。

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、3~4年を目標に開発を進めていく計画となっている。開発受託費用については売上高として計上される可能性が高い。業績への影響は軽微なものの、NASA との共同開発を開始したことによるレピュテーション効果が期待される。

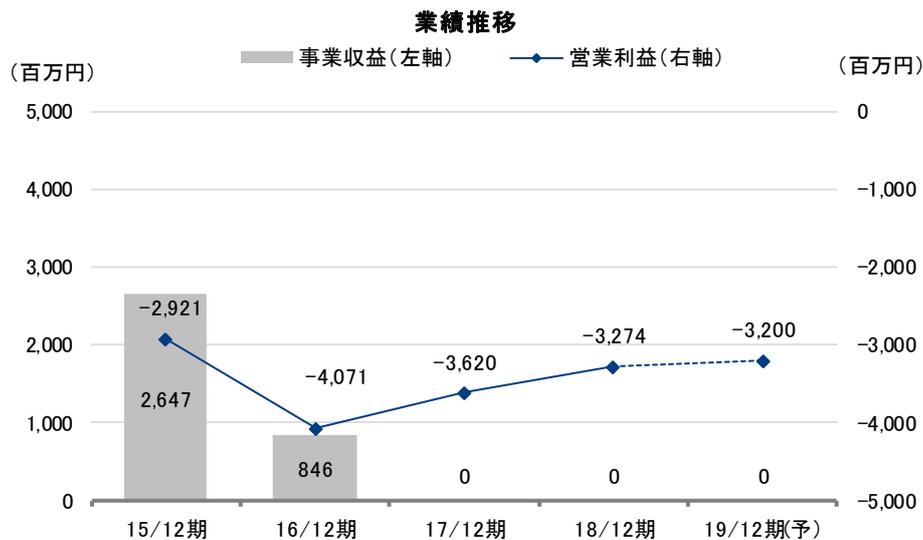
要約

2. 業績動向

2019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749百万円（前年同期は750百万円の損失）となった。臨床試験費用の増加により研究開発費が前年同期比75百万円増加した一方で、人件費等を中心に一般管理費が同76百万円減少したことにより、営業損失額は前年同期並みの水準となった。2019年12月期の営業損失は3,200百万円（前期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。なお、2019年12月期第1四半期末の手元資金は11,063百万円となっており、当面の事業活動資金は確保されている。

Key Points

- ・「PBOS」、スターガルト病治療薬候補、網膜色素変性の遺伝子治療に加えて、新たに有人宇宙探査に携行可能な超小型OCTの開発にも注力
- ・「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
- ・開発ステージのため損失が続くものの、経営体制の再構築は完了する



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」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）と地円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」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治療技術。「エミクススタト」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、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NASAと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共同で進めるべく、2019年3月に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）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。

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
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。

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、国内での事業化も視野に入れており、製薬企業からの人材採用も行っている。2019年4月にはアステラス製薬 <4503> で長く遺伝子治療薬の研究開発に携わってきた人材を採用し、オプトジェネティクスの開発グループに加わっている。

(2) 技術開発力

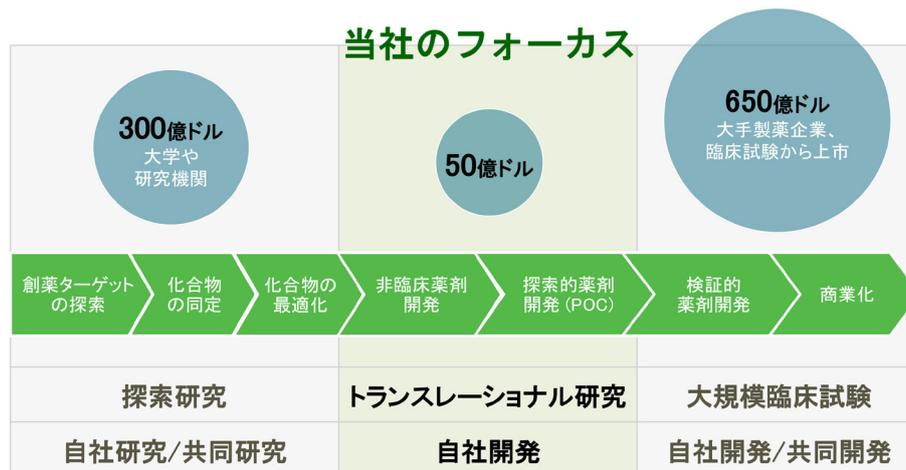
自社開発品だけでなく、技術導入により治療薬候補のパイプラインを拡充するなど、自社で開発プロジェクトを進めていくだけの技術開発力を有している点が強みとなる。また、医薬品から医療デバイスに至るまで眼科領域に特化して、幅広い分野で研究開発を行っていることが特徴となっている。

(3) 開発戦略

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

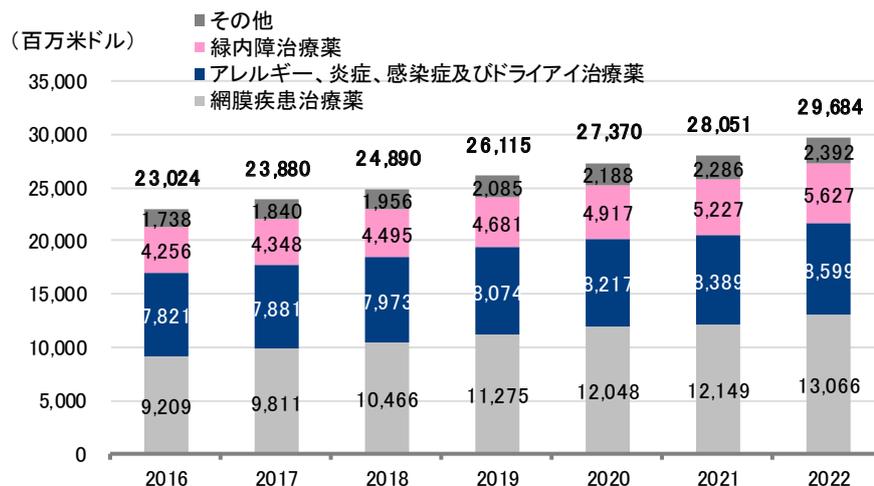
(4) パートナーシップ

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等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



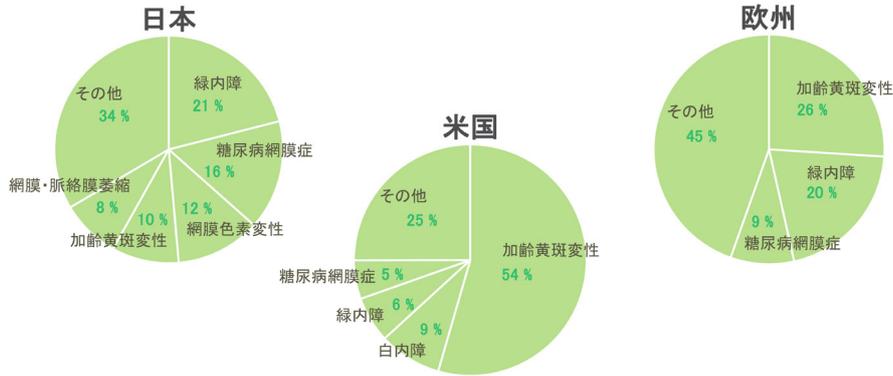
出所：Visiongain,2017よりフィスコ作成

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

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

1. 開発パイプラインの進捗状況について

同社は開発パイプラインとして、医薬品ではエミクススタト（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）の開発に注力しており、また、医療デバイスは在宅・遠隔医療モニタリングデバイス「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 と共同で進めている。

※ 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。

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
ヒトロドブシン	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

2019年12月期第1四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)が順調に進んでおり、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。2019年内に被験者登録を完了させ、2021年内の臨床試験終了を目標としている。

※ 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、2019年4月28日から5月2日にカナダで開催された「ARVO(視覚と眼科学研究協会会議)2019年年次総会」において、臨床試験責任医師であるChirag Jhaveri博士から、「エミクススタトの投与により糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫の進行に関連のある網膜の厚みや網膜全体の容積において改善する効果が認められた」との発表があった。同社はこれを受けて、今後の開発戦略の検討を進めている段階だが、臨床第3相試験に進むためには共同開発パートナーとの契約締結が必要となるため、契約締結を可能とする有効なデータの蓄積が今後の課題となる。

「PBOS」については2018年10月に試作機での臨床試験が完了し、主要評価項目を達成したことから、現在は実際に販売する量産機の最終仕様の確定作業と製造委託先の選定を進めている段階にある。2019年内に米国で510(k)による承認申請を目指している。

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(ヒトロドブシン)の最適化プロセス確立に向けた取り組みを開始した。2020年の非臨床試験開始、2021年のIND(臨床試験用の新医薬品)申請を目指している。

そのほか、2019年3月に発表したNASAとの小型OCTに関する開発受託契約では、有人火星探査に携行可能な超小型眼科診断装置を開発する。開発期間は3～4年で、開発に要する費用はTRISHを通じてNASAより全額助成される。

「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）

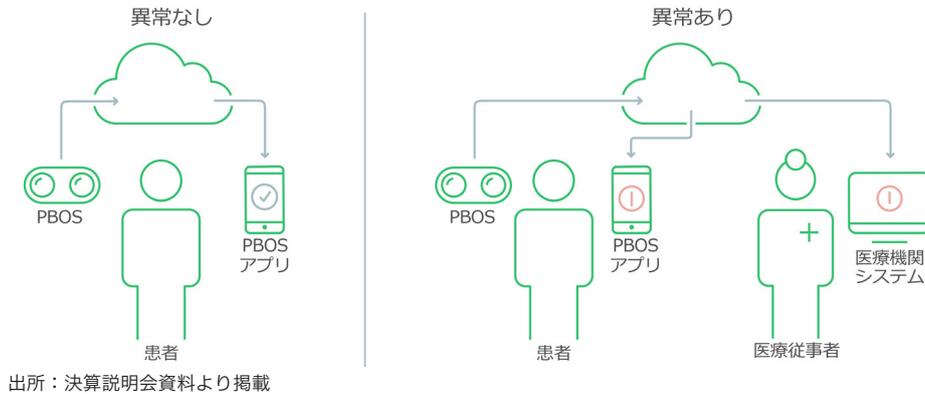
遠隔医療モニタリングデバイスとなる「PBOS」は、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の網膜疾患の患者の網膜の厚みを患者自身で測定し、撮影した画像をインターネット経由で担当医師に送り、治療の必要性の有無を診断するシステムとなる。まもなく量産型試作機が完成する見込みとなっており、量産型試作機で臨床試験結果との再現性を確認したのちに米国で承認申請を行い、2020年内の量産体制確立と販売開始を目指している。

「PBOS」は携帯型の超小型機（重量500～700g）のため、患者はどこにいても網膜の状態を測定でき、医師の診断を仰ぐことが可能となる。診断の結果、治療の必要性が認められた場合のみ、病院で改めてOCTによる検査を行って、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、患者によって治療に要する期間が異なるため（1ヶ月～数ヶ月おきに治療薬の投与（抗VEGF薬の眼球注射）が必要）、網膜の状態をタイムリーに観察することが症状の悪化を防ぐために重要であるが、患者の経済的・身体的な負担があったり、自覚症状がない場合もあり、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の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効果が期待できる。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、治療薬の販売が従来よりも増加する可能性があるほか、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）ため収益の改善につながり、すべての関係者にとってメリットが享受できるシステムと言える。このため、米国での販売承認が下りれば革新的な遠隔診断ソリューションとして普及・拡大に向かう可能性は高いと弊社では見ている。

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。また、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）。

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、据え置き型であり対象も中等度のドライ型加齢黄斑変性症向けであることから、同社の「PBOS」とは直接の競合関係にはならないと見られる。

スターガルト病を対象とした 臨床第3相試験は2021年末の完了を目標とする

3. エミクススタト (スターガルト病)

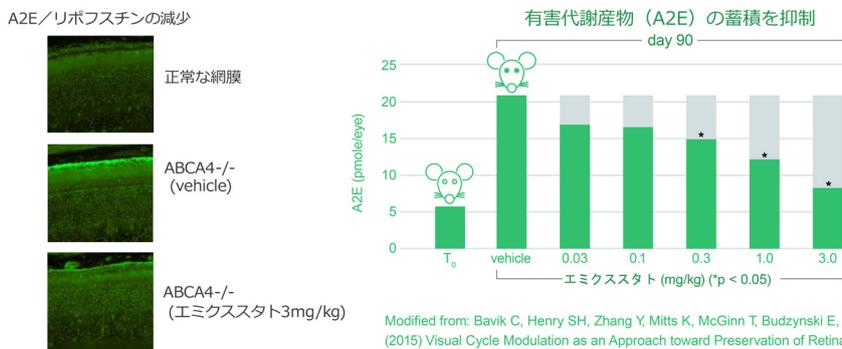
スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で有効な治療法が確立していない稀少疾患の1つである。8千人から1万人に1人の割合で発症し、患者数は日米欧で15万人弱、米国だけで見ると3.2～4万人と推計されている*。小児期から青年期における視力低下や色覚障害等が主な症状として挙げられ、大半の患者が視力0.1以下に低下すると言われている。

* 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月より実施した臨床第2a相試験(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が確認され、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トを経口投与

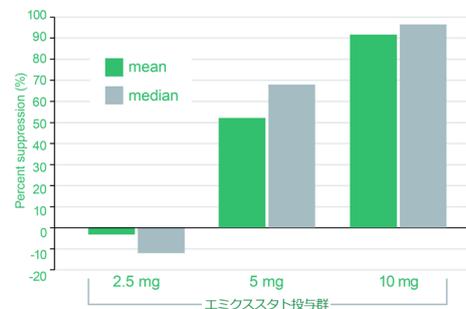
評価項目(薬理作用、安全性、忍容性を評価)：

- ・ 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。2019年内に被験者登録を終え、2021年内の臨床試験完了を目標としている。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。

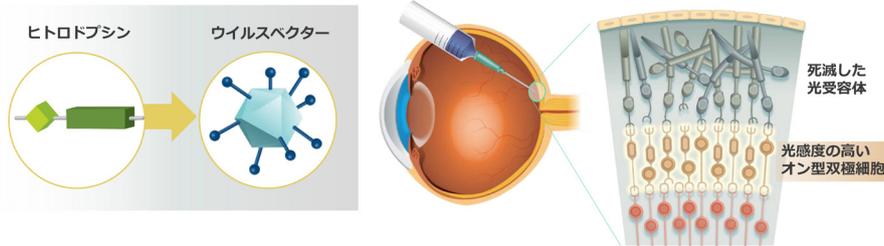
視機能の再生を図る画期的な遺伝子治療薬は2021年の臨床試験入りを目指して開発が進む

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。

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、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。

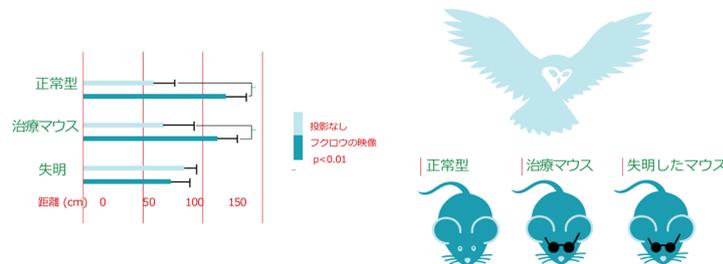
※1 Vaidya P, Vaidya A (2015) Retinitis Pigmentosa: Disease Encumbrance in the Eurozone. Int J Ophthalmol Clin Res 2:030

※2 日本眼科学会によれば、国内では10万人に18.7人の患者がい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

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※¹のほか、プロモーター※²、カプシド※³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、効率よく治療用ウイルスを運ぶための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オプトジェネティクスの確立を目指している。

※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 プロモーターとは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 カプシドとは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。

開発スケジュールとしては、ヒトロドプシンやウイルスベクター、プロモーター、カプシド等の最適化作業を2019年中に完了し、2020年にCMCプロセスの確立と非臨床試験の開始、2021年にIND申請と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の開発では複数のベンチャー企業やアステラス製薬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85万米ドルの高単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6月までにロシュが48億米ドルで買収が完了することを発表している。

宇宙飛行士向け眼疾患診断装置は3～4年を目途に開発を進め、「PBOS」の機能拡張にも期待

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超小型OCTの開発を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、売上高として計上される可能性が高い。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2019年7月12日(金)

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

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。今回、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。

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バーチャル開発チームを作り、開発をスタートさせている。同社からは2人が同チームに参画している。毎年、マイルストーン計画に沿って開発が進められ、3～4年を目途に耐放射線性のある超小型OCTを開発していくことになる。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」にとっても絶大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技術をベースに、「PBOS」の機能を向上させ適応対象を緑内障患者まで拡大できる可能性もあり、今後の動向が注目される。

業績動向

開発ステージのため損失が続くものの、経営体制の再構築は完了する

1. 2019年12月期第1四半期の業績実績

2019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で749百万円（前年同期は750百万円の損失）、税引前損失並びに親会社の所有者に帰属する四半期損失はともに695百万円（同696百万円の損失）となり、前年同期並みの損失額となった。

費用の内訳を見ると、研究開発費は前年同期比75百万円増加の624百万円となった。人員削減やコスト削減の効果により、人件費及び諸経費が減少したものの、エミクススタットのスターガルト病を対象とする臨床試験費用、及び「PBOS」の量産型試作機の開発費が主な増加要因となった。一方、一般管理費は同76百万円減少の124百万円となった。主に人員減に伴う人件費の減少によるものとなっている。なお、人員の見直しなど、2018年から取り組んできた経営体制の再構築（費用の適正化）については、当第1四半期で完了したことになる。

窪田製薬ホールディングス | 2019年7月12日(金)
 4596 東証マザーズ | <https://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

業績動向

2019年12月期第1四半期業績

(単位：百万円)

	18/12期				19/12期		
	1Q実績	2Q実績	3Q実績	4Q実績	1Q実績	前年同期比	増減額
事業収益	-	-	-	-	-	-	-
事業費用	750	737	853	932	749	-0.2%	-1
研究開発費	549	544	666	718	624	+13.8%	+75
一般管理費	201	192	186	213	124	-38.1%	-76
営業利益	-750	-737	-853	-932	-749	-	1
税引前利益	-696	-687	-798	-863	-695	-	0
親会社の所有者に帰属する 四半期利益	-696	-687	-798	-863	-695	-	0

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、事業収益の計上が今期中に計上されるかは明らかにしていないが、NASAとの共同開発を始め、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3,273百万円の損失）、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、経営合理化によるコスト削減効果で一般管理費が減少し、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、一般管理費ともに横ばい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	18/12期	19/12期	
	実績	実績	会社計画	前期比増減額
事業収益	-	-	-	-
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

筆頭株主のSBI インキュベーションが保有株を処分するも、系列色がなくなった点はプラスに評価

3. 財務状況と主要株主の変動について

2019年12月期第1四半期末の総資産は前期末比156百万円増加の11,446百万円となった。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301百万円減少した。また、非流動資産はその他の金融資産が426百万円増加したが、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129百万円増加の866百万円となった。流動負債ではリース負債162百万円を計上した一方で、未払報酬が117百万円、繰延賃借料及びリース・インセンティブが76百万円減少した。また、非流動負債では長期繰延賃借料及びリース・インセンティブ他が67百万円減少した一方で、リース債務が235百万円増加した。

資本合計は前期末比36百万円増加の10,579百万円となった。親会社の所有者に帰属する四半期損失695百万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646百万円増加したことによる。また、2019年12月第1四半期末の手元キャッシュは11,063百万円となっており、今後3年程度の事業費用は賄える水準となっている。

なお、2018年12月期末時点で同社株式の35.9%を保有し、筆頭株主であったSBI インキュベーション（株）が、同社株式の売却を進め、2019年6月末時点ではほぼゼロになったと推定される。株式市場内で短期間に売却を進めたため株価の下落要因ともなったが、同社は系列色がなくなったことで他の金融会社や製薬企業等を対象としたファンディングも行いやすくなったとの認識であり、むしろプラスに受け止めている。

連結貸借対照表

(単位：百万円)

	16/12期	17/12期	18/12期	19/12期1Q	増減額
流動資産	14,839	11,673	11,177	10,904	-272
（現預金・その他の金融資産）	14,256	11,197	10,938	10,637	-301
非流動資産	2,333	1,724	112	541	+428
（その他の金融資産）	2,218	1,566	-	426	+426
総資産	17,172	13,396	11,290	11,446	+156
流動負債	537	327	661	613	-47
非流動負債	110	103	85	253	+167
負債合計	648	429	747	866	+119
資本合計	16,524	12,967	10,542	10,579	+36
経営指標					
親会社所有者持分	96.2%	96.8%	93.4%	92.4%	-1.0pt
手元資金※	16,474	12,763	10,938	11,063	+125

※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