

|| 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 >>>](#)

2018年4月24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. 医薬品開発パイプラインの進捗状況                  | 01 |
| 2. 在宅・遠隔医療モニタリング機器「PBOS」の臨床試験を実施中    | 02 |
| 3. 2018年12月期の業績は損失計上が続くものの、前期比では若干縮小 | 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 |
| ■ 開発パイプラインの動向                        | 08 |
| 1. エミクススタト                           | 08 |
| 2. ラノステロール類縁低分子化合物                   | 11 |
| 3. オプトジェネティクス                        | 12 |
| 4. 生体内物質模倣低分子化合物                     | 13 |
| 5. PBOS デバイス                         | 14 |
| ■ 業績動向                               | 15 |
| 1. 2017年12月期の業績概要                    | 15 |
| 2. 2018年12月期以降の業績見通し                 | 16 |
| 3. 財務状況と経営指標                         | 17 |

本レポートは、環境省実施の環境情報開示基盤整備事業に参画している各企業が環境情報開示システムに登録している環境情報を一部参照しています。

## ■ 要約

### 2018年中に希少疾病のスターガルト病を対象としたエミクススタットの臨床第3相試験開始、及び在宅・遠隔医療機器「PBOS」の臨床試験を米国で実施中

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※。研究開発等の事業活動は引き続き米国で行っている。同社株式の38.08%をSBIホールディングス<8473>傘下のSBIインキュベーション(株)が保有しており、筆頭株主となっている。

※ 2016年11月まではアキュセラ・インクが東証マザーズ外国部に上場していたが、国内での認知度向上や潜在的株主価値の向上を目的に、三角合併により窪田製薬ホールディングスを国内で設立、内国株式として再上場した。

#### 1. 医薬品開発パイプラインの進捗状況

同社は2018年1月に、「エミクススタット塩酸塩(以下、エミクススタット)」のスターガルト病に対する臨床第2a相試験、糖尿病網膜症に対する臨床第2相試験の結果を発表した。このうち、スターガルト病に関しては良好な結果が得られたことから、2018年中に臨床第3相試験開始に向けた準備を進めていく方針を明らかにした。スターガルト病は治療法が未確立の希少疾病であり、米国でエミクススタットはオーファンドラッグ認定を受けている。このため臨床第3相試験でも症例数は比較的小規模になることが予想されるため、自社単独で開発を進めていく計画となっている。一方、糖尿病網膜症を対象とした臨床試験では発症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たが、その他のバイオマーカーではプラセボ群との比較で変化は見られず、今後、データの詳細な解析を実施し、開発戦略を策定していくこととなった。その他、網膜色素変性を対象疾患とした遺伝子療法(オプトジェネティクス)の開発では、遺伝子デリバリー技術に関して多くの開発実績を持つ独SIRION Biotech(以下、シリオン)と共同開発契約を締結、今後最適なウイルスベクター※を開発後にIND(臨床試験用の新医薬品)申請に向けた非臨床試験を開始する予定となっている。

※ 治療する細胞に治療用の遺伝子を運び届ける役割を果たすウイルス

## 要約

## 2. 在宅・遠隔医療モニタリング機器「PBOS」の臨床試験を2018年より開始

2018年3月に、網膜疾患患者向けの超小型モバイルOCT※<sup>1</sup>「PBOS (Patient Based Ophthalmology Suite)」の臨床試験実施に関する承認を米国のIRB※<sup>2</sup>より取得し、試作機で臨床試験を開始したことを発表した。この臨床試験から得られたデータを基に性能改善を図り、小型モデルの製品化及び、2019年中の510(k)※<sup>3</sup>での製造販売承認取得を目指していく。従来、網膜疾患の患者は医療施設で網膜の状態を定期検査し、治療を受ける必要があったが、自覚症状がなく検査を受けずにそのまま症状を悪化させてしまう患者も多かった。PBOSの開発により、患者自身で検査したデータを、インターネットを介して医者に送り、診断を受けられるようになれば、適切な時期に治療が可能となり、症状の悪化を防ぐ効果が期待されている。製造・販売については光学機器メーカー等と今後、共同で進めていく可能性が高いが、対象となる患者数は世界で1億人を超えるだけに潜在需要も大きく、今後の動向が注目される。

※<sup>1</sup> 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。

※<sup>2</sup> 研究倫理審査委員会 (Institutional Review Board) は、医学・薬学の専門家と非専門家、医療機関や製品を開発する企業との利害関係を持たない外部委員で構成され、実施される臨床試験を科学的、倫理的観点から審査し、被験者の権利と安全を守ることを主な役割とする審査委員会。

※<sup>3</sup> 米国における医療機器に関する市販届出制度。既に販売されている医療機器と実質的に同等（使用目的や技術的特性が同一）であることが臨床試験で実証できれば、申請後3～4ヶ月と比較的短期間で販売承認が得られる制度。

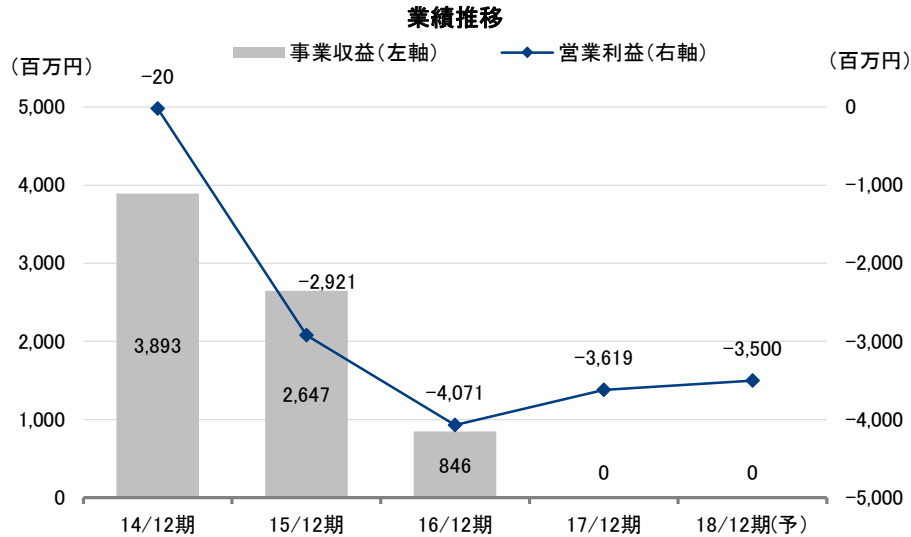
## 3. 2018年12月期の業績は損失計上が続くものの、前期比では若干縮小

2018年12月期の連結業績は、事業収益の予定がなく、研究開発費や一般管理費などの費用計上により営業損失は3,500百万円（前期は3,619百万円）となる見通し。スターガルト病の臨床第3相試験やPBOSの臨床試験費用、その他パイプラインの開発費用等で研究開発費は前期比でやや増加するものの、人件費や間接費の見直しを進めることで営業損失は縮小する見込み。なお、2017年12月期末時点の手元キャッシュは現預金及び短期・長期の金融資産を合わせて127億円となっており、当面は資金面でのリスクはないものと判断される。これに加え、スターガルト病の臨床第3相試験の費用に充当するため、2018年3月には同4月を割当日とする新株予約権を発行し、資金調達を開始しており、財務基盤はより一層強固になると言える。

### 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
- ・2018年12月期はスターガルト病治療薬、PBOSで次の開発ステージに進む
- ・研究開発ステージのため損失計上が続くが、継続的なコスト見直しにより損失額は縮小に向かう

## 要約



注：2015/12期以前はアキュセラ・インクの業績、110円/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

#### 1. 会社沿革

眼科領域に特化した医薬品の開発を行うことを目的に、研究者であり眼科医である窪田良（くぼたしょう）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・インクは11月末で上場廃止）、東証マザーズ内国株式として再上場を果たしている。

**窪田製薬ホールディングス** | 2018年4月24日(火)  
 4596 東証マザーズ | <http://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

会社概要

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「エミクススタ」の開発を開始、2008年には大塚製薬(株)(大塚ホールディングス<4578>グループ会社)と地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性を治療対象とした「エミクススタ」の共同開発及び販売契約を締結したが、2016年5月に発表された臨床第2b/3相試験の結果を受けて、同契約は終了している。現在「エミクススタ」については、スターガルト病を対象とした臨床第3相試験の開始に向けた準備を進めている。その他の開発パイプラインとしては、白内障・老視(老眼)治療薬候補となる「ラノステロール類縁低分子化合物」、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」、糖尿病黄斑浮腫やウェット型加齢黄斑変性等を適応対象とした「生体内物質模倣低分子化合物」の非臨床での開発を進めている段階にある。また、医療デバイスとしては、ウェット型加齢黄斑変性或糖尿病黄斑浮腫等の網膜血管新生による眼疾患を対象に、自宅で網膜の状況を調べられる超小型モバイルOCT機器「PBOS」の開発を進めており、2018年に臨床試験を開始した。

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 3月 | 白内障薬候補となるラノステロール技術の開発に関わる独占契約の権利を取得  |
| 2016年 4月 | 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<br>増殖糖尿病網膜症に対する「エミクススタ塩酸塩」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」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<br>EyeMedics社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 | 「エミクススタ塩酸塩」のスターガルト病治療に対するFDA オ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   |

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基に、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、強みとなっている。

### (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・インクの連携体制を、眼科医であり研究者として同社のエミクススタを発明した会長、社長兼最高経営責任者の窪田良氏を筆頭に構築している。

2018年には、日本でも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を研究開発部長として採用しており、今後、日本での開発プロジェクトを進めていく格好だ。なお、連結従業員数は2017年12月期末で34名（うち、日本3名）となっている。

### (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候補薬のパイプライン拡充を進めており、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の眼科領域におけるトータルソリューションの確立を目指して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

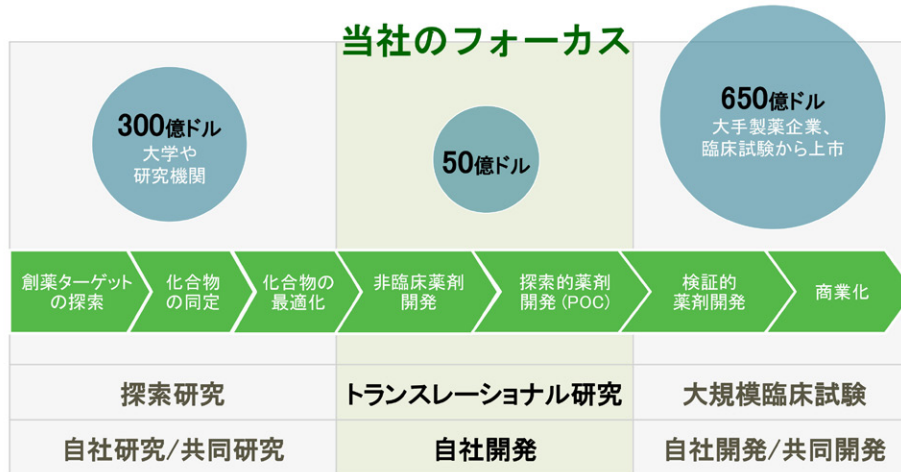
開発戦略においては、Quick Win-Fast Fail（短時間で成否を検証し判断する高効率の開発戦略）を基本としており、非臨床試験から臨床試験へと研究開発を進めてヒトでのPOC※を取得するまでの「トランスレーショナル研究」にフォーカスしていることが特徴となっている。この「トランスレーショナル研究」の領域は、前段階である「探索研究」、後段階である「大規模臨床試験」と比較して、研究開発にかかる投資金額を抑えやすく、同社のようなバイオベンチャーがフォーカスしていく領域として理にかなっていると言える。特に、眼科領域に特化したベンチャーは他の領域と比較しても少ないため、開発に成功すれば注目度も一気に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戦略となる。

※ 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

同社の事業フォーカス



出所：決算説明会資料より掲載

(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や治療薬候補の導入及び共同研究を推進している。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

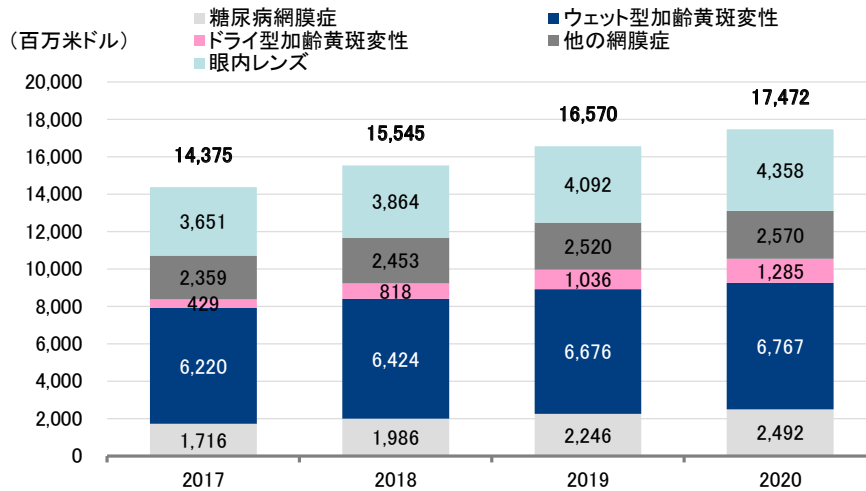
世界の眼科医薬品の市場規模は2014年の21.1億米ドルから2025年には36.5億米ドルと年率5.1%の成長が予測されている※。医薬品全体の成長率は3%程度と予測されており、眼科医薬品は業界の中でも成長性の高い領域と位置付けられている。世界人口が増加していることに加えて、高齢化の進展に伴い加齢黄斑変性や白内障、その他網膜疾患の患者数が増加の一途をたどっていることが背景にある。このうち、同社が開発を進める網膜疾患領域の治療薬と、白内障治療で用いられる眼内レンズの市場規模を合計した世界の市場規模は2017年の143億米ドルから2020年には174億米ドルと年率6.7%の成長が予測されている。

※ Visiongain, Ophthalmic Drugs: World Market Prospects 2015-2025



## 会社概要

## 網膜疾患治療薬及び眼内レンズの世界市場規模

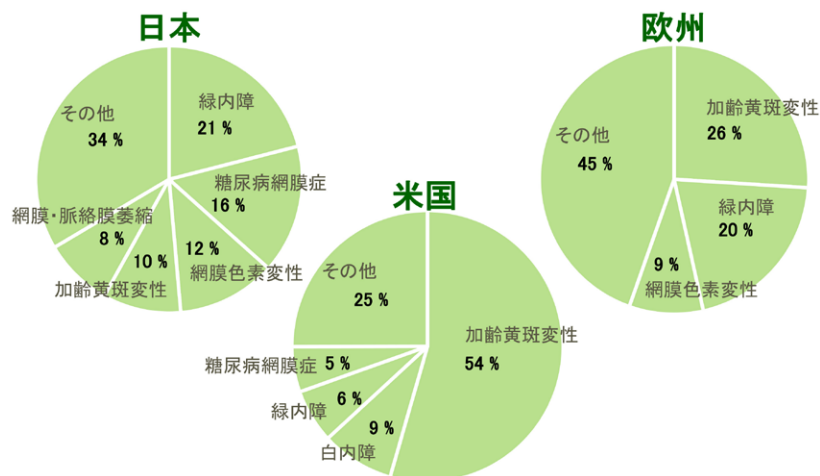


出所：決算説明会資料よりフィスコ作成

同社の現在の開発ポートフォリオは、失明の主要原因となる疾患を対象としたものとなっている。従来から開発を進めている加齢黄斑変性や糖尿病網膜症に加えて、2016年からは白内障や網膜色素変性の治療薬候補についても新たな開発パイプラインに加わり、現状では失明原因とされる大半の疾病を対象とした開発を進めていることになる。これらの眼疾患に関しては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。

## 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

## ■ 開発パイプラインの動向

### 2018年12月期はスターガルト病治療薬、PBOSで次の開発ステージに進む

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（増殖糖尿病網膜症、スターガルト病）、ラノステロール類縁低分子化合物（白内障及び老視）、遺伝子療法（網膜色素変性）、バイオミメティクス（糖尿病黄斑浮腫及びウェット型加齢黄斑変性）の4品目、医療デバイスで在宅・遠隔医療モニタリング機器のPBOS1品目となっている。各開発品目の概要と今後の開発スケジュールは以下のとおりとなる。

#### 開発パイプラインの状況

##### 薬剤

| プロジェクト     | 適応症                     | 非臨床 | 第1相 | 第2相 | 第3相 |
|------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|
| エミクススタト塩酸塩 | 増殖糖尿病網膜症                | ■   |     |     |     |
| エミクススタト塩酸塩 | スターガルト病                 | ■   |     |     |     |
| 低分子化合物     | 白内障、<br>老視（老眼）          | ■   |     |     |     |
| 遺伝子療法      | 網膜色素変性                  | ■   |     |     |     |
| 低分子化合物     | 糖尿病黄斑浮腫、<br>ウェット型加齢黄斑変性 | ■   |     |     |     |

##### デバイス

| プロジェクト              | 詳細                          | デザイン 及び<br>プロトタイプ | 臨床試験 及び<br>製品開発 | 承認・認証<br>510(k) |
|---------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 在宅・遠隔医療<br>モニタリング機器 | 超小型モバイルOCT<br>(網膜、光干渉層撮影機器) | ■                 |                 |                 |

出所：ホームページより掲載

### 1. エミクススタト

エミクススタトについては、地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性に対する開発が終了したものの、臨床試験の結果から、視覚サイクルを制御する網膜内の異性化酵素であるRPE65の働きを阻害することが確認されており、RPE65の働きを阻害することによって治療効果が期待される疾患での研究開発を進めている。具体的には、増殖糖尿病網膜症や希少疾病であるスターガルト病での開発を進めている。

## 開発パイプラインの動向

## (1) 増殖糖尿病網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病の3大合併症の1つで、患者数は2015年に全世界で1億500万人と推計されており、糖尿病患者数の25%以上に相当する<sup>※1</sup>。日本では中高年の失明原因の2位にもなっている主要疾患である。地域別では、米国で約1,038万人、ユーロ圏で約1,124万人、日本で約286万人が罹患している。また、病態は単純期、前増殖期、増殖期へと進行し、同社が現在開発対象とする増殖糖尿病網膜症の患者数については、世界で1,900万人超が罹患しており、2020年までに約2,200万人に達すると予想されている<sup>※2</sup>。

※1 国際糖尿病連合「糖尿病アトラス第7版2015」

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

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

治療法としては、非増殖期（単純期、前増殖期）は経過観察が一般的となっている。増殖糖尿病網膜症と診断された場合は、レーザーによる網膜光凝固術や硝子体手術のほか、抗VEGF薬（新生血管の増殖・成長抑制剤）の眼内注射投与が、また、糖尿病黄斑浮腫では抗VEGF薬やステロイド剤の眼内注射投与、あるいは硝子体手術などが行われている。ただ、いずれも侵襲的な治療法であり、視力低下を引き起こす副作用のリスク（白内障や感染症、網膜合併症等）を伴う。同社が開発を進めているエミクススタは経口薬であるため、低侵襲性で患者の身体的負担も少なく、副作用についても暗順応の遅延や軽度の色視症がみられたケースが臨床試験であったものの予後の影響はなく、安全性に関しては確認されている。開発に成功すれば同疾患に対する治療法を大きく変革する可能性がある。

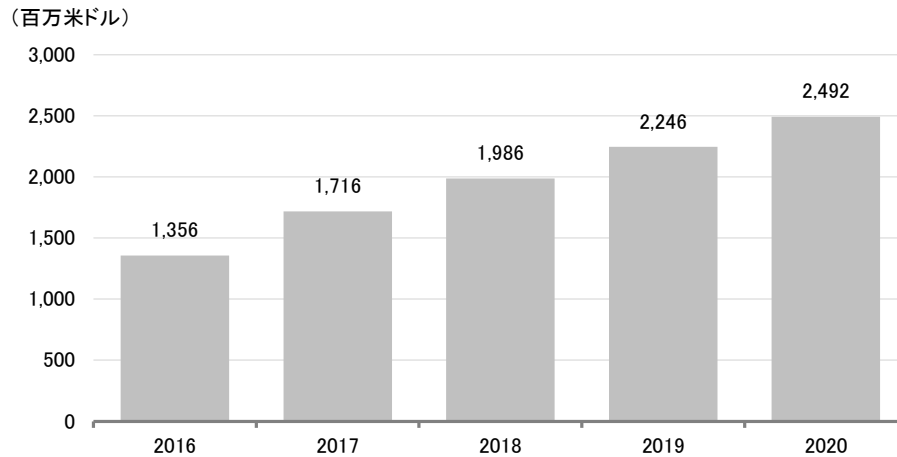
同社では2016年4月より増殖糖尿病網膜症患者（18名）を対象に、安全性と有効性の評価を行う臨床第2相試験を実施し、2018年1月にその結果が発表された。発表によれば、プラセボ投与群との比較において、網膜症の発症や悪化に関連するバイオマーカーであるVEGF（血管内皮増殖因子）濃度の軽度改善が認められた一方で、他のバイオマーカーに関しては大きな変化が認められなかった。同社ではこの結果を受けて、さらに詳細なデータ解析を行い、今後の開発戦略を策定していく方針を示している。

弊社では、仮に臨床第3相試験に進むにしても、大規模治験実施のため多額な研究開発費が必要となるため、共同開発パートナーが現れることが前提となる。また、後述するスターガルト病の開発が順調に進んでいることもあり、増殖糖尿病網膜症に向けた開発については一旦、優先順位を引き下げ、共同開発パートナーが現れば開発を再開していくものと見ている。

なお、糖尿病網膜症 / 黄斑浮腫を対象とした治療薬の市場規模は、2017年の約17億米ドルから2020年には約24億米ドルと年率13.3%成長で拡大すると予測されている。

## 開発パイプラインの動向

## 糖尿病網膜症の世界市場規模



出所：Visiongain よりフィスコ作成

**(2) スターガルト病（遺伝性疾患）**

スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で治療法がまだ未確立な希少疾病の1つである。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が主な症状として挙げられ、大半の患者は視力が0.1以下に低下するとされている。

※ 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。突然変異により視細胞から網膜色素上皮へのビタミン A 輸送機能が損なわれ、リポフスチンの主要構成成分である A2E（ビタミン A 由来の有害副産物）が網膜色素上皮に蓄積する。この A2E に起因する毒性により視細胞が障害され、視力低下や中心暗点などの症状を引き起こすメカニズムとなっている。現在、治療法はなく、網膜に黄斑等の異常が出ればレーザー光を用いて凝固し、症状の悪化を防ぐだけの処置にとどまっている。エミクススタは動物モデルを用いた非臨床試験で、A2E の蓄積を阻害する効果が確認されており、症状の進行を遅らせる効果が期待されている。

2017年1月より臨床第2a相試験を開始し（22症例）、2018年1月に試験結果が発表された。同試験では、エミクススタ投与1ヶ月後に、光退色光への曝露後における杆体（かんたい）b波の振幅がどれくらいの割合で抑制されるかを主要評価項目として実施したが、試験結果では杆体b波の振幅が最大90%を超える抑制効果が見られたこと、及び投与用量における安全性及び忍容性が確認されたことにより、主要評価項目を達成した。同社はこの結果を受けて、臨床第3相試験に向けた準備を進めており、既にFDA（米国食品医薬品局）と基本的な試験デザインについても合意していることから、2018年第4四半期（10月-12月）には臨床試験を開始できる見通しだ。希少疾病のため症例数も小規模で済む見通しであることから、同社単独で開発を進めていく方針となっている。

#### 開発パイプラインの動向

同社では今後、日本や欧州でも試験デザイン等の条件が合えば開発を進めていく意向を示している。なお、スターガルト病は希少疾病となるため、同社のエミクススタも2017年1月にFDAよりオーファンドラッグ認定を受けている。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（希少疾病用医薬品）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后10年間の排他的販売権などの優遇措置が受けられる。

## 2. ラノステロール類縁低分子化合物（白内障・老視（老眼）治療薬）

同社は現在、ラノステロール類縁低分子化合物の開発を進めている。類縁低分子化合物とは、ラノステロールに類似した化合物を意味する。

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

\* Market Scope, Global IOL Market 2015

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

白内障・老視（老眼）治療薬として開発を進めるラノステロール類縁低分子化合物は、現在、IND申請のための白内障モデルのラットを使った非臨床試験を進めている段階にある。開発スケジュールとしては2018年内の臨床第1/2相試験開始及びPOC取得を目標としているが、進捗状況はやや遅れ気味となっており2019年以降にずれ込む可能性もある。



## 開発パイプラインの動向

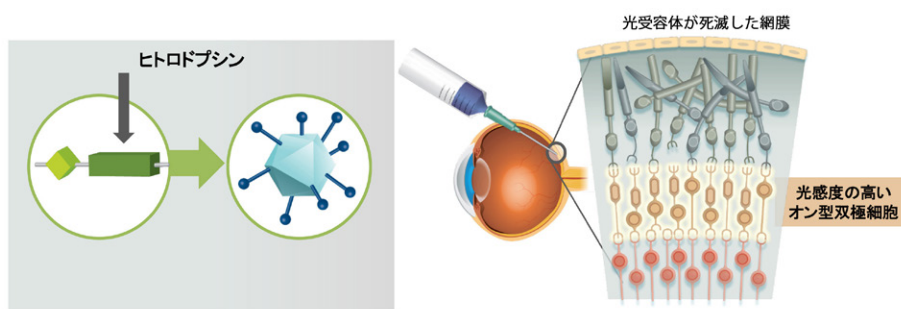
白内障治療薬については、米国のバイオベンチャーである ViewPoint Therapeutics（2014 年設立）が、ワシントン大学及びミシガン大学の研究室で開発された技術をもとに化合物の開発を進めているようだ。開発ステージは非臨床段階であり、開発する化合物は生体物質ではないと見られている。

### 3. オプトジェネティクス（網膜色素変性遺伝子療法）

同社は 2016 年 4 月に英国マンチェスター大学と、網膜色素変性を含む網膜変性疾患の治療を対象とするオプトジェネティクス（光遺伝学治療）の開発権、並びに全世界での販売権を得る独占契約を締結した。オプトジェネティクスとは網膜の光感受性がない細胞に、光によって活性化されるタンパク質を発現させることにより、光感受性機能を網膜に再生させる遺伝子治療法となる。ウイルスベクターを利用し、網膜のオン型双極細胞に光の感受性が高いヒトロドプシン※を注射投与することで、視機能の再生を図る仕組みとなる。

※ 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。

#### 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 人が罹患する希少疾病となる。患者数は世界で約 150 万人※<sup>1</sup>、日本では 2 万人強（難病指定）※<sup>2</sup>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、視力低下などが見られ、時間経過とともに色を認識する錐体細胞の損傷により色覚異常や中心視力が低下し、最終的には失明に至る疾患である。幼少期より視力低下が進行するケースでは、40 歳までに失明する可能性がある。また、網膜色素変性の発症原因となる遺伝子変異の種類は 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。

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

※<sup>2</sup> 日本眼科学会によれば、国内では 10 万人に 18.7 人の患者数があると推定されている。

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

開発パイプラインの動向

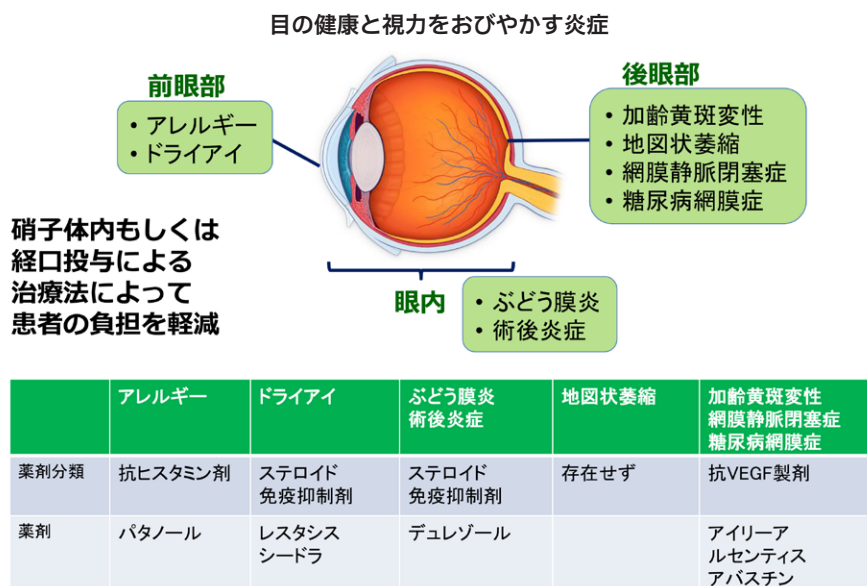
遺伝子治療の開発では、目的の細胞（光感受性を持たない細胞）までヒトロドプシンを送り届けるウイルスベクターを開発することが重要となる。このため、同社では遺伝子デリバリー技術で数多くの開発実績を持つ独シリオンと2018年1月に共同開発契約（2年間）を締結した。今回の提携によって、ウイルスベクターを早期に開発してIND申請のための非臨床試験を行い、2018年後半から2019年までに臨床第2相試験を開始、POCの取得を目指していくことになる。また、オーファンドラッグ認定の申請も行う予定となっている。なお、オプトジェネティクスについては、開発期間の迅速化を図るため日本の条件付き早期承認制度を活用する可能性もある。

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<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のは同社のみであり、他のタンパク質よりも高い光感度が得られるほか、炎症反応も最小限に抑えることができると想定されることから、薬理効果や技術的な競合優位性は高いと見ている。

4. 生体内物質模倣低分子化合物（糖尿病黄斑浮腫及びウェット型加齢黄斑変性治療薬）

2016年12月に、眼科治療薬の開発企業である米EyeMedicsと、眼科治療薬の新規化合物を含むバイオミメティックス（生物模倣技術）において、全世界における製造・開発・販売の独占的実施権取得に関するオプション契約を締結した。同技術はEyeMedicsが南カリフォルニア大学から技術導入したもので、生体内物質の動きを模倣する低分子化合物を開発し、抗炎症剤のプラットフォームとして様々な眼疾患に対する革新的な治療法の確立を目指した技術となる。

眼科領域における炎症性疾患は、アレルギーやドライアイ、ぶどう膜炎、術後炎症など数多くあるが、アレルギーやドライアイは安価な点眼薬で治療可能なため、同社では低侵襲な治療薬がまだなく、潜在市場規模が大きい糖尿病黄斑浮腫及びウェット型加齢黄斑変性を対象に、網膜疾患の初期段階において炎症を調節するまったく新しい薬剤の開発を進めている。



出所：決算説明会資料より掲載



開発パイプラインの動向

眼内の細小血管を損傷することなく、病的な血管新生及び血管漏出を抑制する効果が期待され、従来よりも少ない投与回数による治療法によって患者負担を軽減していくことを目指している。初期段階の in vivo 試験※では抗 VEGF 薬と同等の効果をえられる可能性が示唆されている。

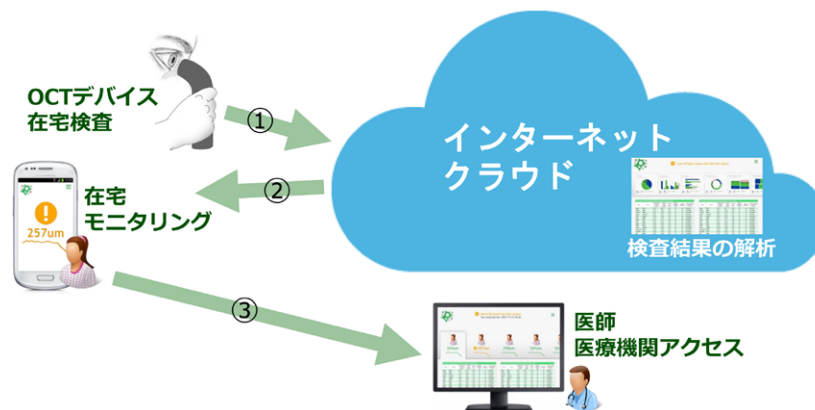
※ in vivo (イン・ビボ) マウスなどの生体内に被験物質を投与し、薬物反応を調べる試験のこと。

今後の開発スケジュールとしては、2018-2019年にIND申請のための非臨床試験を実施し、2019-2020年までに臨床第2相試験の開始、及び2020-2021年にPOCの取得を目標としている。現在、ウェット型加齢黄斑変性治療薬の市場規模は世界で60億ドルを超える巨大市場となっているだけに、今後の開発動向が注目される。

5. PBOS デバイス

同社では眼疾患領域において治療薬だけでなく、医療デバイスの開発も進めている。PBOSと呼ばれる超小型のOCT装置(光干渉断層計)がそれで、網膜疾患の患者が在宅で手軽に網膜の状態を検査するモバイルデバイスとなることを目指す。撮像画像をクラウドサービスで医師に送って診断してもらい、治療の必要性の可否を判断するモニタリングサービスのシステムも同時に提供していく考えだ。

PBOS：システム概要



**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として、眼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

第1段階として、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の網膜血管新生による眼疾患を対象としたモニタリングサービスの展開を計画している。現状、網膜疾患の患者は定期的に病院に通院して、院内に設置してある高額な検査機器で網膜の状態を測定し、医師が症状に合わせて治療を行っていたが、交通事情で定期的に来院することが難しい患者や、自覚症状で視力の低下に気づかずに検査を定期的に行わず、結果的に症状が悪化してしまう患者も少なくない。PBOSが実用化されれば患者自身が自宅で手軽に検査できるため、症状の変化を早期に確認することで最適な治療が可能となり、病状の進行を防ぐ効果が期待される。医師にとっても、業務負担の軽減につながるためメリットは大きく、遠隔医療ソリューションの1つとして今後の普及拡大が期待される。

### 開発パイプラインの動向

同社では、検査結果を解析するソフトウェアのほか、プラットフォームとなるクラウドサービスのシステム開発も進めており、同時に提供することを目指している。病院の検査装置は多機能なため1～3千万円と高価だが、PBOSは必要な機能※のみを搭載した超小型のハンドヘルドデバイスとし、電子部品なども可能な部分は汎用コンポーネントを使うことで10万円以下と大幅な低コスト化の実現を図る。

※ 網膜の断面の構造を見ることができる機能のみを搭載する。

開発状況としては、2018年3月にPBOSの臨床試験実施に関する承認を米国のIRBより取得し、試作機で臨床試験を開始したことを発表した。臨床試験では、約10人の健常者と約30人のウェット型加齢黄斑変性や糖尿病網膜症など血管新生を伴う網膜疾患患者の網膜の状態を試作機で測定し、その精度と解像度を評価する。健常者グループは1日目と最終日の35日目に、患者グループは1日目、30日目、65日目に測定あるいは安全性の確認を行う。ここで得られたデータを基に、試作機の性能改善を図り、小型モデルの製品化、及び、2019年中に510(k)での製造販売承認取得を目指していく。

なお、製造については光学機器メーカーのほかアジアのEMS企業など、販売については医療機器、光学機器メーカーのほか眼科領域に強い製薬企業なども候補となる。

弊社では同社の開発パイプラインの中ではPBOSが最も早く商用化される可能性が高いと見ている。網膜疾患の患者数は全世界で1億人以上いると言われ、潜在需要も大きいだけに今後の動向が注目される。

## 業績動向

### 研究開発ステージのため損失計上が続くが、継続的なコスト見直しにより損失額は縮小に向かう

#### 1. 2017年12月期の業績概要

2017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3,619百万円、税引前損失で3,444百万円、親会社の所有者に帰属する当期損失で3,444百万円となった。前期比の増減要因を見ると、事業収益はエミクススタトに関する大塚製薬との共同開発契約が前期で終了したことに伴い、846百万円の減少となった。

また、研究開発費は前期比44百万円増加の2,379百万円となった。前期に地図状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性の臨床試験が終了したことにより、提携研究費がなくなり981百万円の減少要因となった一方で、糖尿病網膜症やスターガルト病を対象としたエミクススタトの臨床試験費用やPBOSの研究開発費増加により、自社研究が1,025百万円増加した。

窪田製薬ホールディングス | 2018年4月24日(火)  
 4596 東証マザーズ | <http://www.kubotaholdings.co.jp/ir/>

## 業績動向

一般管理費については前期比 1,342 百万円減少の 1,240 百万円となった。主な減少要因としては、三角合併関連費用で 442 百万円、株式報酬費用で 382 百万円、組織再編による人件費や関連費用で 307 百万円それぞれ減少した。

## 2017年12月期連結業績

(単位：百万円)

|                  | 16/12 期 | 17/12 期 |        |        |
|------------------|---------|---------|--------|--------|
|                  | 実績      | 実績      | 前期比    | 増減額    |
| 事業収益             | 846     | -       | -      | -846   |
| 事業費用             | 4,917   | 3,619   | -26.4% | -1,297 |
| 研究開発費            | 2,335   | 2,379   | +1.9%  | +44    |
| 自社研究             | 1,354   | 2,379   | +75.7% | +1,025 |
| 提携研究             | 981     | -       | -      | -981   |
| 一般管理費            | 2,582   | 1,240   | -52.0% | -1,342 |
| 営業利益             | -4,071  | -3,619  | -      | 451    |
| 税引前利益            | -3,910  | -3,444  | -      | 466    |
| 親会社の所有者に帰属する当期利益 | -3,910  | -3,444  | -      | 466    |

出所：決算短信よりフィスコ作成

## 2. 2018年12月期以降の業績見通し

2018年12月期の連結業績は、事業収益の計上予定がなく、営業損失で 3,500 百万円、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 3,370 百万円とそれぞれ前期から若干の損失縮小を見込んでいる。為替の前提レートは 110 円 / ドルとなっている。

## 2018年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

|                  | 17/12 期 | 18/12 期 |     |      |
|------------------|---------|---------|-----|------|
|                  | 実績      | 予想      | 前期比 | 増減額  |
| 事業収益             | -       | -       | -   | -    |
| 営業利益             | -3,619  | -3,500  | -   | +119 |
| 税引前利益            | -3,444  | -3,370  | -   | +74  |
| 親会社の所有者に帰属する当期利益 | -3,444  | -3,370  | -   | +74  |

注：18/12 期の為替レートは 110 円 / ドル前提

出所：決算短信よりフィスコ作成

事業収益については開発及び商業化の資金を提供する製薬企業等とのパートナーシップの可能性を検討し、提携を通じて収益確保を目指していく方針となっている。費用面では研究開発費が若干増加する見通し。スターゲルト病の臨床第 3 相試験や PBOS の臨床試験、その他パイプラインの開発を進めていくことが要因となっている。一方で、一般管理費は若干の減少を見込んでいる。継続的にコスト見直しを進めており、人件費や間接費の減少を見込んでいる。

## 業績動向

なお、既存の開発パイプラインで最も早く販売承認を得られる可能性があるのはPBOSだが、それでも2019年以降となる。医薬品の開発パイプラインでは早くても2020年以降になると見られ、当面は研究開発投資が先行して損失が続くものと予想される。このため、PBOSやスターガルト病の臨床試験の進捗、あるいはオプトジェネティクスにおけるウイルスベクターの今後の開発動向や、パートナー契約の動向などに注目したい。

### 3年分の事業活動資金は手元キャッシュ等で充当可能

#### 3. 財務状況と経営指標

2017年12月期末の総資産は前期末比3,776百万円減少の13,396百万円となった。主に研究開発投資に伴ったその他金融資産が減少したことが主因となっている。負債合計は前期末比218百万円減少の429百万円となった。ドライ型加齢黄斑変性の臨床試験終了に伴い未払債務が114百万円減少したほか、三角合併手続き完了に伴い未払報酬が59百万円減少した。資本合計は前期末比3,557百万円減少の12,966百万円となった。主に親会社の所有者に帰属する当期損失3,444百万円の計上と円高の影響による米子会社の換算差額によるものとなっている。

同社の業績はまだ開発ステージで研究開発費が先行することから、当面は損失が続く見通しであるが、手元キャッシュ（現預金及び短期・長期のその他金融資産）は合計で127億円となっており、今後3年程度の事業活動を継続していただくだけの財務余力は十分であると判断される。これに加え、スターガルト病の臨床第3相試験の費用に充当するため、2018年3月には同4月を割当日とする新株予約権を発行し、資金調達を開始しており、財務基盤はより一層強固になると言える。

なお、SBIホールディングスのグループ会社であるSBIインキュベーションが同社株式の38.08%を占める筆頭株主となっている。中長期投資により、企業価値に資することが保有目的と思われる。

#### 連結財政状態計算書

(単位：百万円)

|               | 16/12期 | 17/12期 | 増減額    |
|---------------|--------|--------|--------|
| 流動資産          | 14,839 | 11,672 | -3,166 |
| （現預金・その他金融資産） | 14,256 | 11,196 | -3,059 |
| 非流動資産         | 2,333  | 1,723  | -609   |
| （その他金融資産）     | 2,218  | 1,565  | -652   |
| 総資産           | 17,172 | 13,396 | -3,776 |
| 流動負債          | 537    | 326    | -210   |
| 非流動負債         | 110    | 102    | -8     |
| 負債合計          | 648    | 429    | -218   |
| 資本合計          | 16,524 | 12,966 | -3,557 |
| 親会社所有者帰属持分比率  | 96.2%  | 96.8%  | +0.6pt |
| 現預金+その他金融資産   | 16,474 | 12,762 | -3,711 |

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・加工することは堅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・譲渡することは堅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