

|| 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3月27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. エミクススタト塩酸塩（スターガルト病）	10
3. 遺伝子治療（網膜色素変性）	11
4. 遠隔医療モニタリング機器（網膜疾患）	13
5. NASA との超小型 SS-OCT 開発受託契約	16
■ 業績動向	17
1. 2019年12月期の業績概要	17
2. 2020年12月期の業績見通し	18
3. 財務状況について	18

要約

遠隔医療モニタリングデバイスで販売パートナー契約の締結を目指す

窪田製薬ホールディングス <4596> は革新的な眼疾患治療薬及び医療デバイスの開発を進める米アキュセラ・インク（2020年4月よりクボタビジョン・インクに屋号変更）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、2020年2月にフェーズ1の開発が終了し、2ヶ月以内に開発レポートを提出する予定となっている。

※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、今回開発戦略を変更したことを発表した。当初は2020年内の米国での販売開始に向け、510(k)申請※を行う予定であったが、製薬企業またはデバイスメーカーとの販売パートナー契約の締結を優先することとした。現在、複数社と交渉を進めているが、相手先によってPBOSに求める機能や性能が異なるためだ。2020年中にパートナーを確定した上で量産型試作機を仕上げ、510(k)申請を目指すことになる。販売パートナー先が決定すれば、収益化への道筋が従来よりも明確に見えてくるため、そ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）。

一方、スターガルト病※を適応症とする「エミクススタト塩酸塩」の第3相臨床試験（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ヶ国で進められており、2020年1月末までに108名の登録が完了し、2020年内にすべての症例登録を終える見通しだ。観察期間は2年となるため、順調に進めば2023年にも販売承認される可能性がある。スターガルト病治療薬はまだなく、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、今後の進捗が期待される。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は、導入ウイルスベクターの最適化に向けた開発を進めている。従来は2021年の非臨床試験入りを目指していたが、現時点では開発資金の効率を考慮して優先順位がやや下がった状況となっている。

※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。

なお、NASAから開発受託した宇宙飛行士向けの超小型眼科診断装置「Swept Source-OCT（以下、SS-OCT）」プロジェクトについては、2020年2月に第1フェーズが完了し、今後、第2フェーズに移行するものと予想される。同社では2022年-2023年頃の製品化を目指して開発を進めていく考えだ。

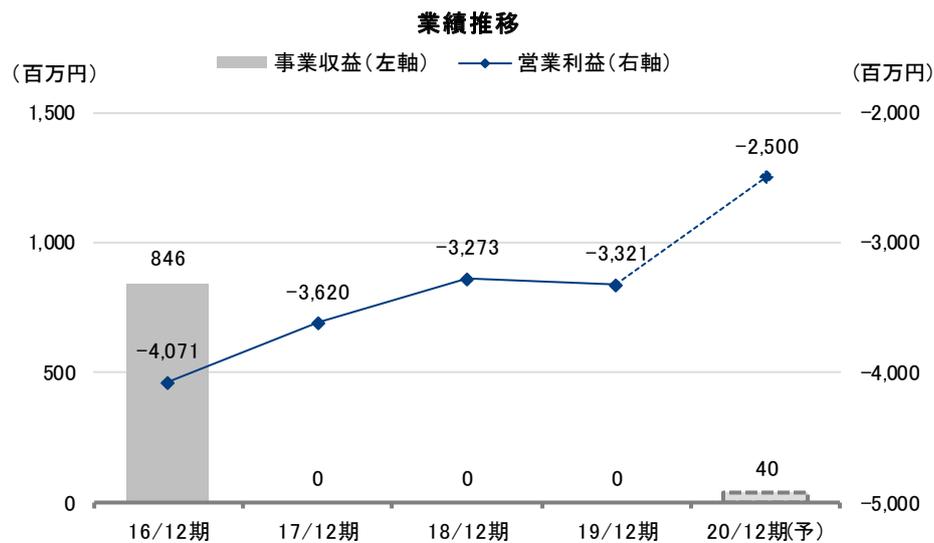
要約

2. 業績動向

2019年12月期の連結業績は、事業収益の計上がなく、営業損失で3,321百万円（前期は3,273百万円の損失）となった。人件費を中心に一般管理費が前期比242百万円減少したが、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290百万円増加した。2020年12月期はNASAプロジェクトの開発受託金40百万円を事業収益として計上し、営業損失は研究開発費の削減により2,500百万円と前期から縮小する計画となっている。

Key Points

- ・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
- ・スターガルト病を対象とした第3相臨床試験は順調に進捗、PBOSは販売パートナー契約の締結を優先して進める方向に見直し
- ・2020年12月期は研究開発費の大幅削減により損失額が縮小する見通し



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 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）と地固状萎縮を伴うドライ型加齢黄斑変性を治療対象とした「エミクススタト塩酸塩」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。

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、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

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。

会社概要

(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「エミクススタト塩酸塩」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。

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。

同社グループの事業フォーカス


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.

会社概要

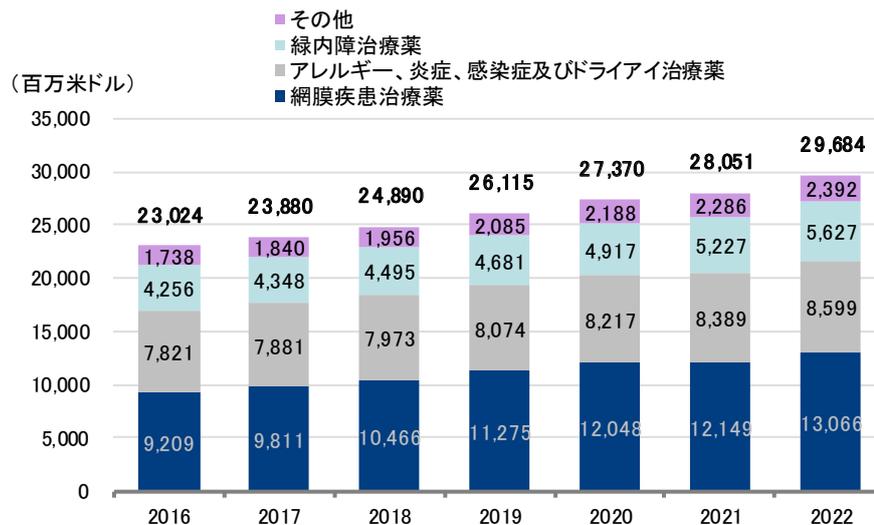
(4) パートナーシップ

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、治療薬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や医療機器メーカー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



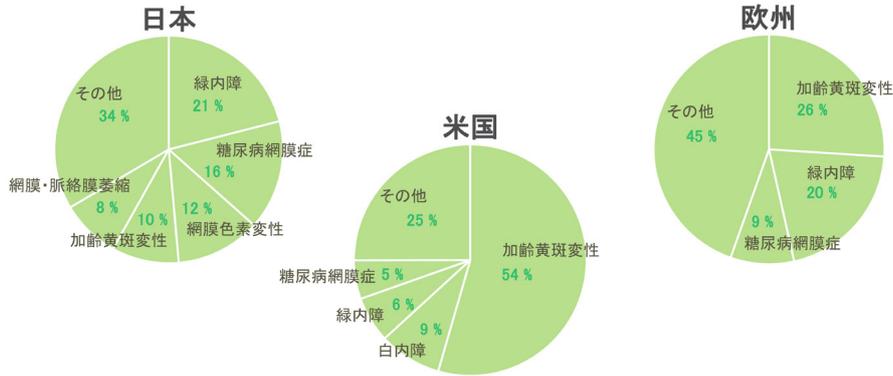
出所：決算説明会資料よりフィスコ作成（2017年2月ビジョンゲイン社調べ）

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大きく飛躍する可能性がある。

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

スターガルト病を対象とした第3相臨床試験は順調に進捗、PBOSは販売パートナー契約の締結を優先して進める方向に見直し

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超小型眼科診断装置SS-OCTの開発をNASAと共同で進めており、2019年12月期までの進捗と今後の開発方針は以下のとおりとなっている。

※ 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
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	
NASA高解像度デバイス	NASA宇宙飛行士 モニタリングデバイス				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）

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開発は第3相臨床試験（2018年11月開始、目標被験者登録数162例）が世界11ヶ国、30ヶ所の医療施設で進んでおり、2020年1月までに108名の被験者登録が完了している。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こともあり、初期段階ではスローペースだったが、直近では登録ペースも順調に進んでおり、2020年内の登録完了が視野に入ってきている。2年間の観察期間があるため、第3相臨床試験の終了は早くても2022年後半になるものと予想される。

また、スターガルト病治療薬で承認された医薬品はなく、アンメット・メディカルニーズの高い分野であり、2027年には世界市場規模で約1,600億円になるとの調査会社の予測^{※1}もある。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^{※2}を受けたことを発表している。

^{※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。

(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塩酸塩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塩酸塩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もと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) 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を用い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にある。今後の開発スケジュールに関して、従来は2021年-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）申請を目標としていたが、今回、具体的なスケジュール目標については非公表とした。研究開発は進めているものの、開発資金の効率的な運用が求められるなかで、他のパイプラインに優先的に資金を振り向ける方針としたためだ。

※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。

(4) PBOS

米国で開発を進めている「PBOS」については、2018年後半に臨床試験を終了し、量産型試作機の完成を待って510(k)申請を2020年前半に行い、年内の商品化を目指していたが、今回、事業戦略を見直し販売パートナーとの契約締結後に510(k)申請を行う方針とした。試作品がほぼ出来上がったことで、関心を持つ製薬企業やデバイスメーカーと具体的な交渉が進むようになり、そうしたなかで「PBOS」に対して求める機能や性能が相手先企業によって異なることがわかったためだ。このため、まずはパートナー先を決定し、その後に量産型試作機を仕上げ510(k)申請を行うことにした。同社としては2020年内に相手先を決定したい考えで、そうならば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。

(5) 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超小型眼科診断装置SS-OCTの開発を進めている。2020年1月にNASAに対してプロトタイプによるデモを行い、良好な評価を受けている。2月末で第1フェーズの開発を終了しており、今後2ヶ月間で開発レポートをNASA・TRISHに提出、順調に進めば第2フェーズに入る可能性が高い。ただ、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り、その状況次第では第2フェーズの開始時期が遅れる可能性もある。開発プロジェクトは第3フェーズまであり、最終的には2022年-2023年頃の完成を目指している。なお、第1フェーズの開発受託収入40百万円は2020年12月期の事業収益として計上される予定となっている。

エミクススタト塩酸塩は順調に第3相臨床試験へ。 開発成功への期待高まる

2. エミクススタト塩酸塩（スターガルト病）

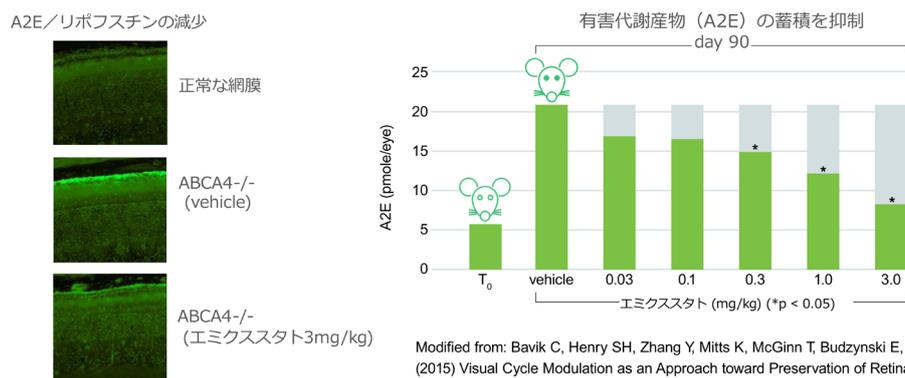
スターガルト病は遺伝性の若年性黄斑変性で有効な治療法が確立していない稀少疾患の1つである。8千人から1万人に1人の割合で発症し、患者数は日米欧で15万人弱、米国だけで見ると3.2～4万人と推計されている*。小児期から青年期における視力低下や色覚障害等が主な症状として挙げられ、大半の患者が視力0.1以下に低下すると言われている。

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

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。有効な治療法が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



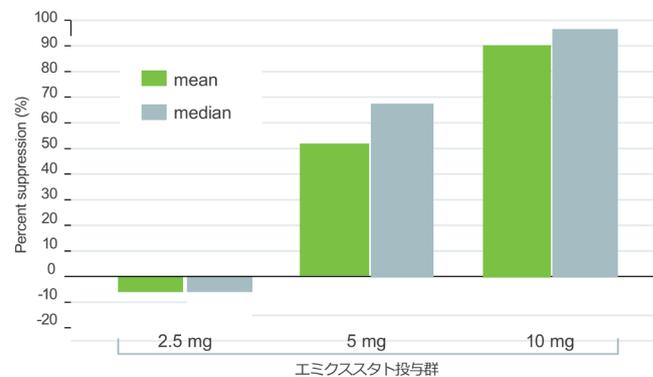
出所：決算説明会資料より掲載

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気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：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順調で高い薬効が見られることから、弊社では開発が成功する可能性が高まっていると見ている。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相臨床試験を行っている段階にある。

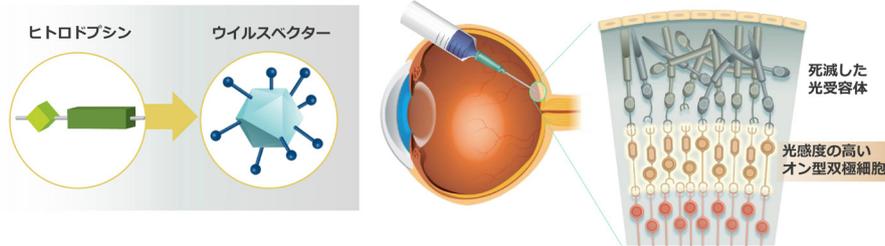
網膜色素変性を対象とした 遺伝子治療薬の開発はしばらく時間がかかる見通し

3. 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の低下が進行し、最終的には失明をきた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

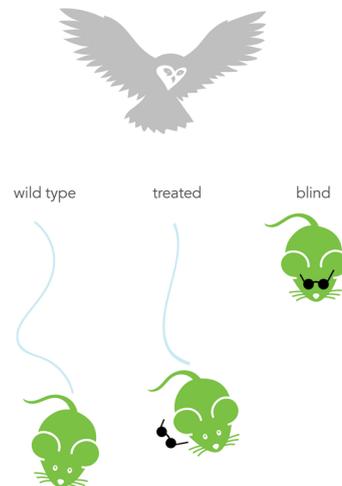
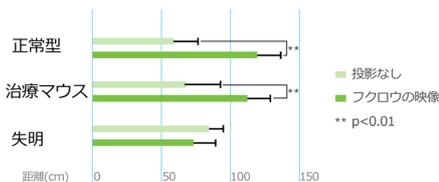
※2 日本眼科学会によれば、国内では10万人に18.7人の患者数があると推計されている。

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

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反応を示した



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。前述したように、開発資金の効率運用を考え2020年12月期は積極的な資金投下をしないものの、シリオンとの契約に関しては更新しており、今後も粛々と開発を進めていく方針となっている。

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<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、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 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。

「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

4. 遠隔医療モニタリング機器（網膜疾患）

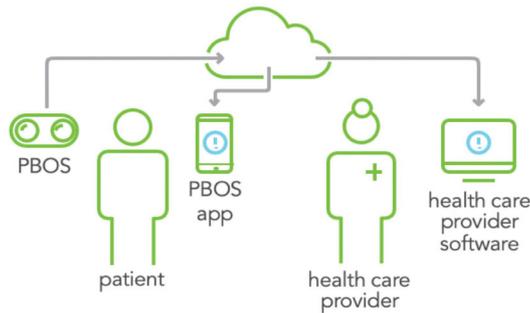
遠隔医療モニタリング機器となる「PBOS」は、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫等の網膜疾患の患者の網膜の厚みを患者自身で測定し、撮影した画像をインターネット経由で担当医師に送り、治療（投薬）の必要性の有無を診断するシステムとなる。機器の仕様については、操作ボタンの大型化や操作方法を音声ガイダンスでサポートする機能を実装するなど、高齢者の患者に配慮した設計となっているほか、正確な測定を行えるようにするため、支持台を設けた固定式となっているのが特徴だ。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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

「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」が位置付けられる。

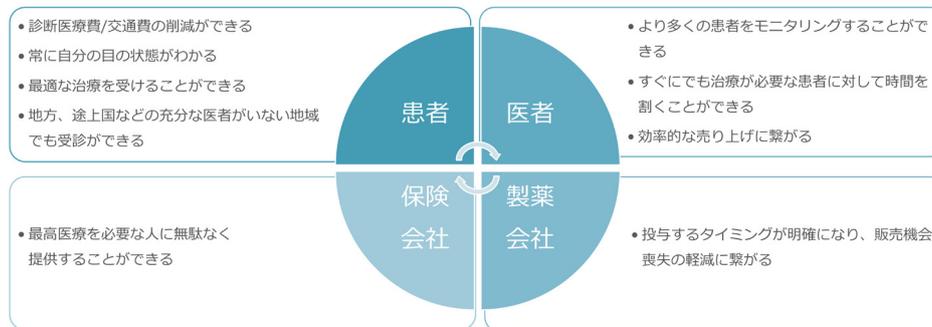
現在、患者が抱える課題としては、1回当たりの治療費が約 15 万円と高価であること、1～2ヶ月間隔で継続的な治療が必要となるが、適切な治療タイミングは患者ごとに異なること（症状の進行スピードが違うため）、最適なタイミングで治療を行うためには網膜の状態をタイムリーに観察する必要があるが、そのためには通院検査（約 3 万円）を受ける必要があり、患者にとって身体的、経済的負担が大きくなること、などが挙げられる。

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」を導入することでより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ある。

そのほか、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、販売機会ロスの軽減（＝売上拡大）につながるメリットがある。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るなど、すべての関係者にとって利益を享受できるシステムとなっている点が特徴と言えるだろう。

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

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。既に眼科領域における製薬企業やデバイスメーカー複数社から問い合わせも入り、今後、交渉を進めていくことになるが2020年内の契約締結を目指している。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く、同社にとっ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、全世界へ展開していく計画だ。

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同一と仮定すれば、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。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等も含めれば全世界で1億人を超えると思われるほか、今後も高齢化社会の進展にともな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いと言える。

^{※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。

窪田製薬ホールディングス

4596 東証マザーズ

2020年3月27日(金)

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

主要開発パイプラインの概要と進捗状況

宇宙飛行士向けモニタリングデバイスは第1フェーズが終了、高い評価を受ける

5. NASA との超小型 SS-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と超小型SS-OCTプロジェクトに関する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SS-OCTの開発を開始している。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。

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、数カ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は携帯可能なため、1人で手軽に測定することができ、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。

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の評価は高かったようである※。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取り組み、2022年-2023年の完成を目指している。

※ 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。

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し、「PBOS」への注目度も上がっている。同社では、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。

業績動向

2020年12月期は研究開発費の大幅削減により 損失額が縮小する見通し

1. 2019年12月期の業績概要

2019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が3,321百万円（前期は3,273百万円の損失）、税引前当期損失が3,138百万円（同3,046百万円の損失）、親会社の所有者に帰属する当期損失が3,098百万円（同3,046百万円の損失）と前期並みの損失となり、おおむね会社計画どおりに着地した。

費用の内訳を見ると、研究開発費は前期比290百万円増加の2,770百万円となった。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242百万円減少の551百万円となった。人員や諸経費の削減など経営合理化を進めたことによる。

期末従業員数は12名で前期末比8名減となった。うち、開発人員は3名（同7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。2020年1月には研究開発部門の責任者を1名採用した。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。

2019年12月期連結業績

(単位：百万円)

	18/12期		19/12期		
	実績	会社計画	実績	前期比増減率	前期比増減額
事業収益	-	-	-	-	-
事業費用	3,273	3,200	3,321	1.5%	47
研究開発費	2,479	-	2,770	11.7%	290
一般管理費	794	-	551	-30.6%	-242
営業利益	-3,273	-3,200	-3,321	-	-47
税引前当期利益	-3,046	-3,000	-3,138	-	-92
親会社の所有者に帰属する 当期利益	-3,046	-3,000	-3,098	-	-52

出所：決算短信よりフィスコ作成

業績動向

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2,500百万円、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2,400百万円と前期から損失額が縮小する見通しとなっている。事業収益に関してはNASAからの開発受託収入を計上する予定だ。費用面では、一般管理費が人員増によって増加するものの、研究開発費を前期から10億円程度削減する予定となっている。「PBOS」の開発戦略を見直し、510(k)申請を保留して現金の支出を抑制する方針としたこと、また、前臨床段階の研究プロジェクトについても再評価を行い、研究活動の更なる効率化を進めることが減少要因となる。なお、医療デバイスについては「PBOS」以外の新規プロジェクトの探索活動を継続していく予定だ。

2020年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	19/12期 実績	20/12期	
		会社計画	前期比増減額
事業収益	-	40	40
営業利益	-3,321	-2,500	821
税引前当期利益	-3,138	-2,400	738
親会社の所有者に帰属する 当期利益	-3,098	-2,400	698

注：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

手元資金は85億円となり、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月期末の総資産は前期末比2,549百万円減少の8,740百万円となった。主な変動要因は、流動資産は現金及び現金同等物、その他の金融資産で、合計2,968百万円の減少である。一方、非流動資産はその他の金融資産が487百万円増加したが、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50百万円減少の696百万円となった。流動負債でリース負債141百万円を計上した一方で、未払債務が136百万円、未払報酬が164百万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140百万円を計上した。

資本合計は前期末比2,499百万円減少の8,043百万円となった。新株予約権の行使に伴い、資本金及び資本剰余金が653百万円増加した一方で、親会社の所有者に帰属する当期損失3,098百万円の計上により繰越損失が拡大したことによる。また、2019年12月期末の手元資金は8,458百万円と減少傾向が続いているものの、今後3年程度の事業活動資金は賄える水準となっている。とはいえ、まだ安定した収入を期待できる体制ではないことから、財務戦略上、資金調達必要性がいずれ出てくるものと考えられる。

業績動向

連結財政状態計算書

(単位：百万円)

	16/12 期末	17/12 期末	18/12 期末	19/12 期末	増減額
流動資産	14,839	11,673	11,177	8,177	-2,999
（現金及び現金同等物・その他の金融資産）	14,256	11,197	10,938	7,970	-2,968
非流動資産	2,333	1,724	112	563	450
（その他の金融資産）	2,218	1,566	-	487	487
総資産	17,172	13,396	11,290	8,740	-2,549
流動負債	537	327	661	538	-122
非流動負債	110	103	85	158	72
負債合計	648	429	747	696	-50
資本合計	16,524	12,967	10,542	8,043	-2,499
経営指標					
親会社所有者帰属持分比率	96.2%	96.8%	93.4%	92.0%	-
手元資金※	16,474	12,762	10,938	8,458	-2,480

※ 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