

# 窪田製薬ホールディングス株式会社

## 2018年第3四半期決算説明資料

2018年11月14日



# 免責事項



本資料は関係情報の開示のみを目的として作成されたものであり、有価証券の取得または売付けの勧誘または申込みを構成するものではありません。本資料は、正確性を期すべく慎重に作成されていますが、完全性を保証するものではありません。また本資料の作成にあたり、当社に入手可能な第三者情報に依拠しておりますが、かかる第三者情報の実際の正確性および完全性について、当社が表明・保証するものではありません。当社は、本資料の記述に依拠したことにより生じる損害について一切の責任を負いません。また本資料の情報は、事前の通知なく変更される可能性があります。

本資料には将来予想に関する見通し情報が含まれます。これらの記述は、現在の見込、予測およびリスクを伴う想定（一般的な経済状況および業界または市場の状況を含みますがこれらに限定されません）に基づいており、実際の業績とは大きく異なる可能性があります。今後、新たな情報、将来の事象の発生またはその他いかなる理由があっても、当社は本資料の将来に関する記述を更新または修正する義務を負うものではありません。

# 会社概要および市場環境



## 世界中で眼疾患に悩む皆さまの視力維持と回復に貢献する、 最先端のサイエンスを基に眼科領域に医療革新をもたらす企業

名称 窪田製薬ホールディングス株式会社  
(英名 Kubota Pharmaceutical Holdings, Co., Ltd.)  
設立 2015年12月  
所在地 東京都千代田区霞が関3-7-1 霞が関東急ビル 4F  
代表者 代表執行役会長、社長兼最高経営責任者 窪田 良 MD, PhD  
子会社 アキュセラ・インク (米国ワシントン州シアトル市)

2002年4月 アキュセラ・インクを設立 (米国ワシントン州シアトル市)  
2006年3月 本社および研究所を米国ワシントン州ボセル市に移転  
2006年8月 東京都品川区に東京オフィスを開設  
2013年9月 東京都渋谷区に東京オフィスを移転  
2014年2月 東京証券取引所マザーズ市場へ外国企業として上場  
2015年12月 東京都渋谷区に国内子会社設立  
2016年12月 国内子会社を親会社、アキュセラ・インクを完全子会社とする三角合併を経て、  
窪田製薬ホールディングス株式会社が、内国企業として東京証券取引所マザーズ市場へテクニカル上場



# 窪田製薬グループの強み

## 人材

- 業界経験豊富な経営陣
- 眼科領域における研究開発において、卓越した能力を持つ社員と外部の人材へのアクセス

## 自社技術

- 自社開発品に加え、技術導入におけるライセンス契約によるパイプラインの拡充
- 医薬品から医療デバイスにいたるまで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す研究開発

## 開発戦略

- Quick Win – Fast Fail : 短期間で成否を検証し判断する高効率の開発戦略
- 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「トランスレーショナル研究」に注力

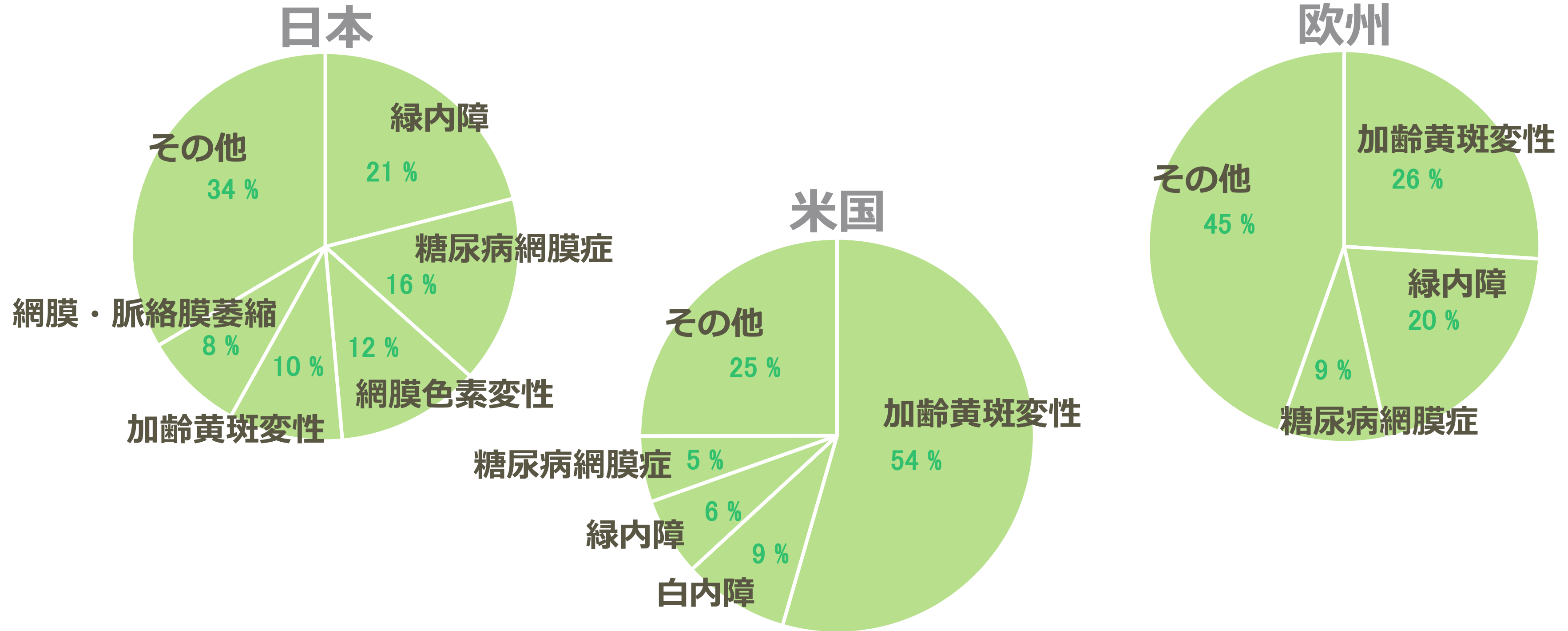
## パートナーシップ

- 欧米を中心に、最先端技術を有する大学や研究機関からの積極的な技術導入および共同研究を推進
- 国内外で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強化

# 失明の主要原因



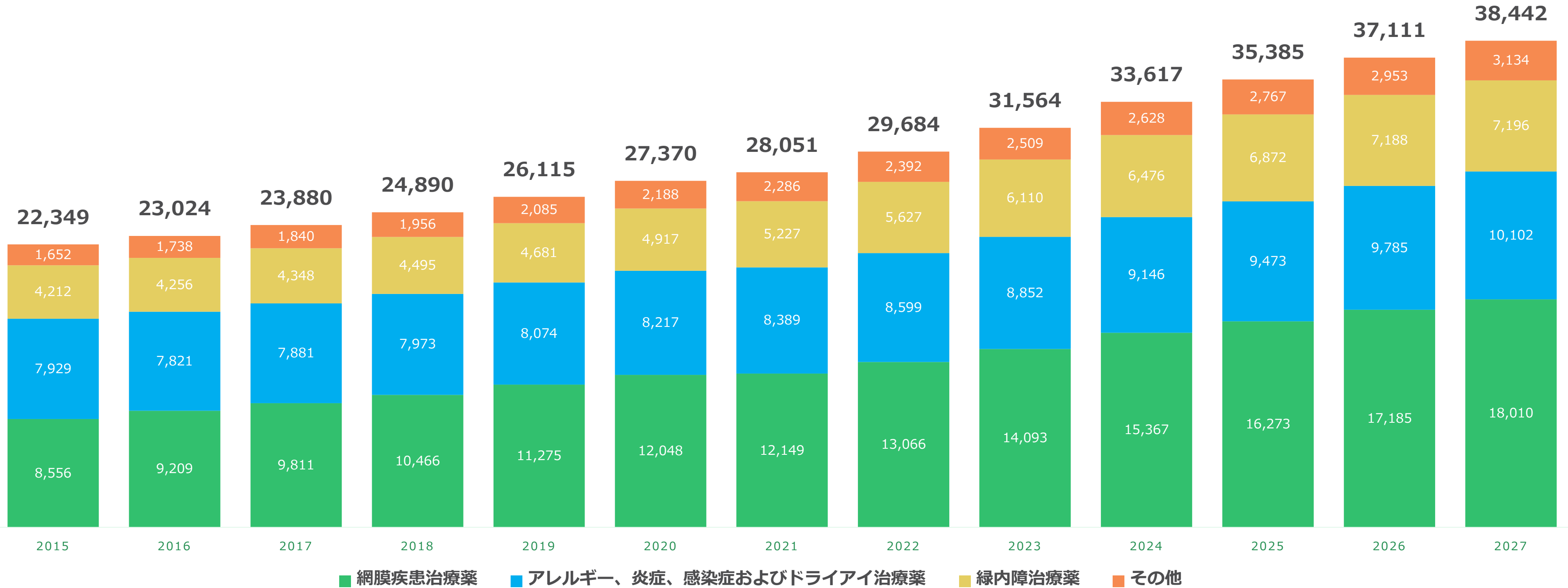
世界では、3,300万人が失明し、1億9,100万人が視覚障害に悩む



# 眼科領域薬剤の世界市場予測



2027年には世界市場は4.2兆円規模に達する見込み  
網膜疾患治療薬の市場成長率は平均6.3%と予想される



source: visiongain 2017 US Dollars in millions

# 事業フォーカスおよびパイプライン



# 窪田製薬グループの事業フォーカス



少額投資で収益性の高い研究開発プロジェクトを優先的に選択し、  
非臨床・探索的薬剤開発における自社開発の機会創出を目指す



# 研究開発パイプライン



低分子化合物	適応症	前臨床	第1相	第2相	第3相	ターゲット市場
エミクススタト塩酸塩	スターガルト病	■				全世界
エミクススタト塩酸塩	増殖糖尿病網膜症	■				全世界
化合物 - 2	白内障、 老視（老眼）	■				全世界
化合物 - 3	糖尿病黄斑浮腫、 ウェット型加齢黄斑変性	■				全世界

遺伝子治療	適応症	前臨床	第1相	第2相	第3相	ターゲット市場
ヒトロドプシン	網膜色素変性	■				全世界

デバイス	詳細	デザイン 及び プロトタイプ	臨床試験 及び 製品開発	承認・認証 510(k)	ターゲット市場
在宅・遠隔医療モニタリング機器 PBOS: Patient Based Ophthalmology Suite	超小型モバイルOCT (網膜、光干渉断層撮影機器)	■			全世界

# 2018年度上期の主な動き



## 研究開発

- 1月 **遺伝子治療**：ドイツSIRION社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
- 1月 **エミクススタト**：スターガルト病に対する臨床第2a相試験完了、主要評価項目を達成
- 1月 **エミクススタト**：増殖糖尿病網膜症に対する臨床第2相試験完了、バイオマーカーの改善を示唆
- 3月 **PBOS**：研究倫理審査委員会(IRB)より承認を得て臨床試験を開始
- 6月 **エミクススタト**：スターガルト病に対する第3相臨床試験デザインに関する開発会議を米国にて開催
- 6月 **エミクススタト**：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
- 6月 **遺伝子治療**：ドイツにてグローバル開発会議を開催
- 6月 **PBOS**：スイスにてグローバル開発会議を開催

## 財務

- 4月 新株予約権発行（調達目標額 約22億円）

## 組織・人事

- 6月 執行役最高財務責任者に前川裕貴氏が就任



# 2018年度下期を目標とする主なマイルストーン



- **エミクススタト :** スターガルト病に対する第3相臨床試験開始  
**11月完了**
- **PBOS :** 臨床試験終了  
**10月完了**
- **遺伝子治療 :** プロモーター最適化プロセス開始  
カプシド最適化プロセス開始  
導入遺伝子（ヒトロドプシン）最適化プロセス開始

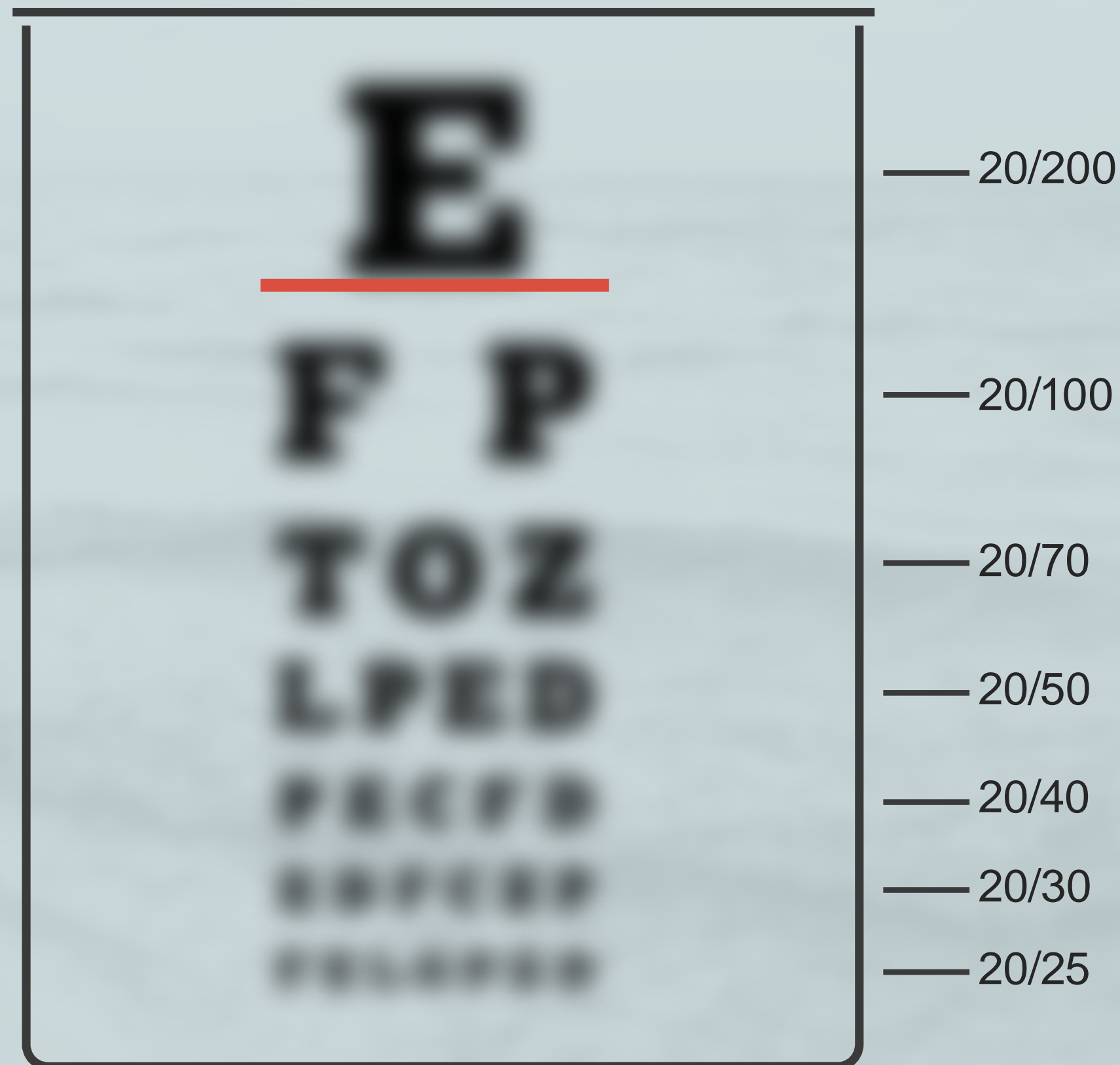


**スターガルト病治療薬候補  
エミクススタト塩酸塩**



# スターガルト病

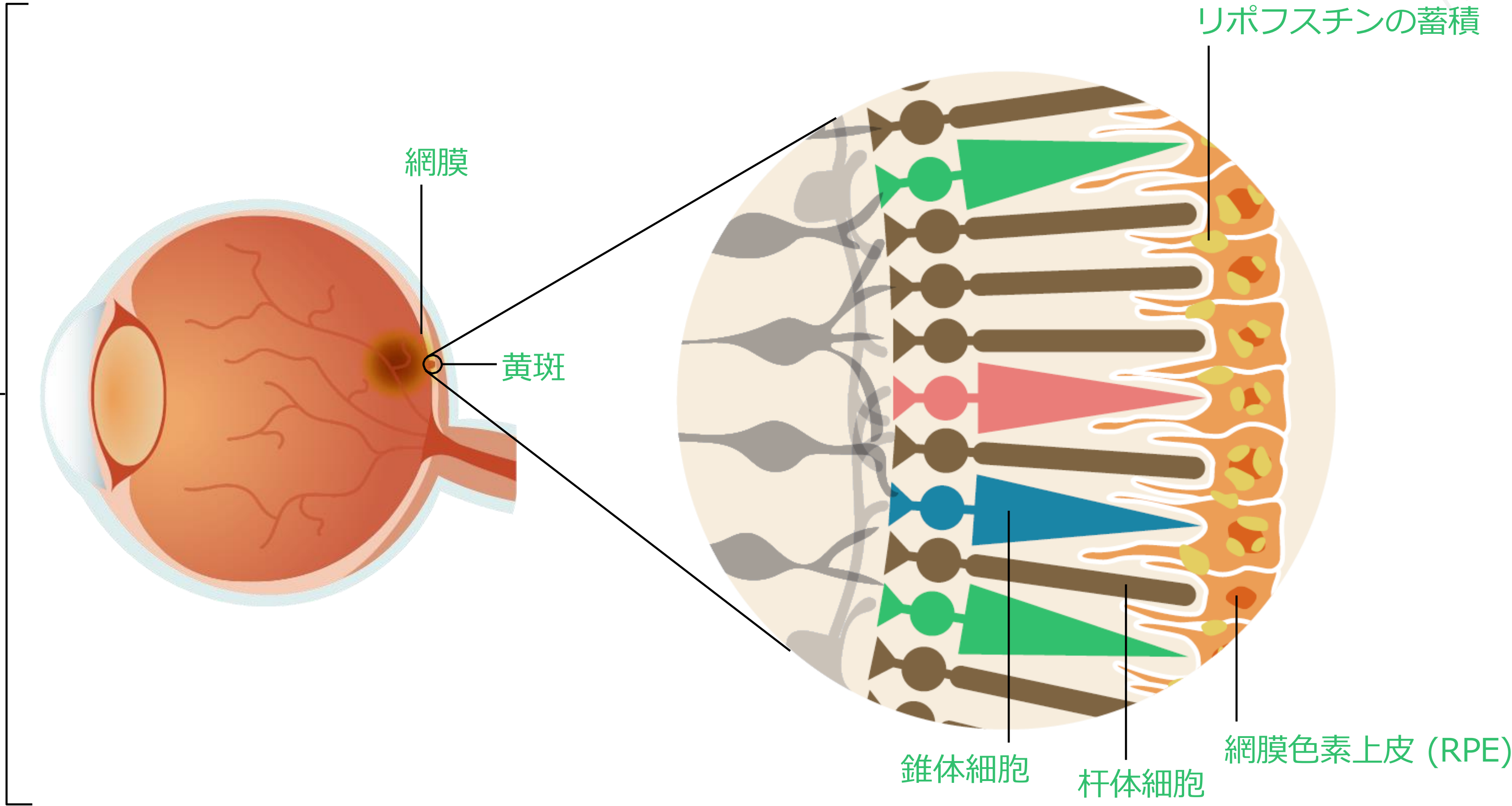
- 遺伝性の若年性黄斑変性
- 8千人から1万人に1人の割合で発症。米国、欧州、日本において合計15万人弱の患者がいると推定
- 発症原因は、網膜中のABCA4遺伝子の突然変異で、現在、有効な治療法がない
- ABCA4遺伝子は光を感じる働きを司る「視覚サイクル」によって生じたビタミンA等の代謝物・老廃物を処理しており、本遺伝子が異常になると老廃物が蓄積することで発症
- 両眼で緩やかに進行する中心暗転、色覚障害、周辺視野に障害をきたすなど様々な症例があるが、ほとんどの患者の視力は0.1以下に低下
- 当社のエミクススタトは2017年1月に米国食品医薬品局(FDA)よりオーファンドラッグ認定



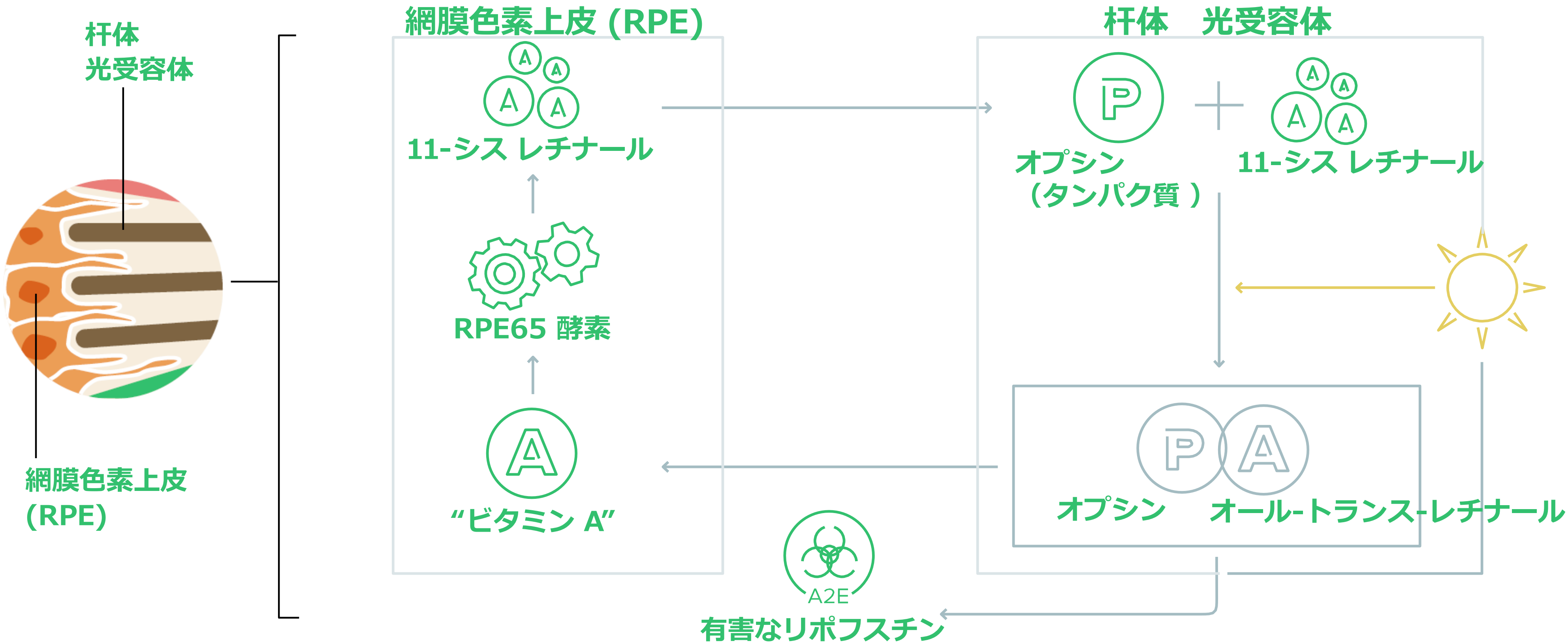
# スターガルト病の症状



A2E  
有害な  
リポフスチン

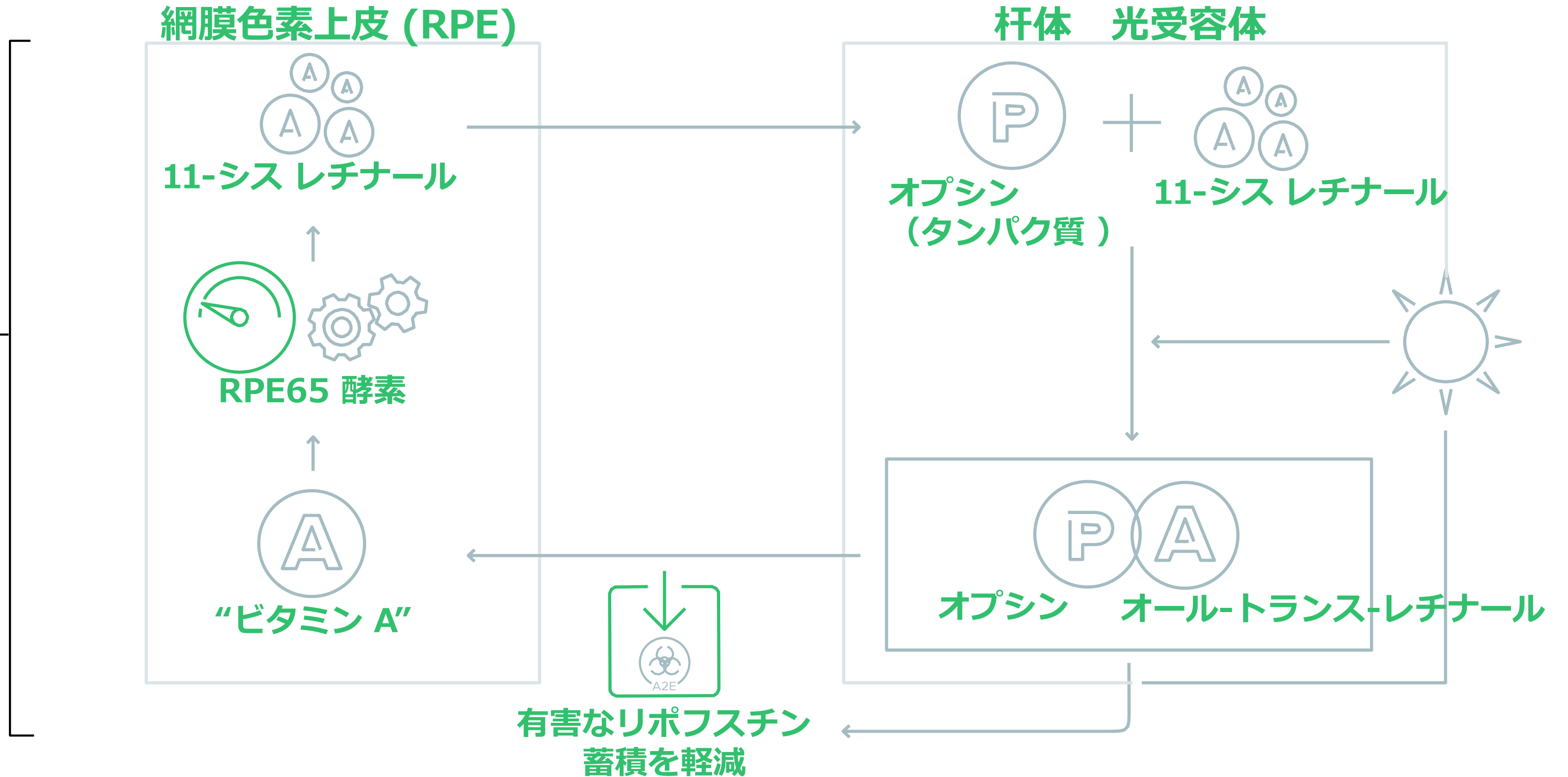


# 視覚サイクル (簡略図)



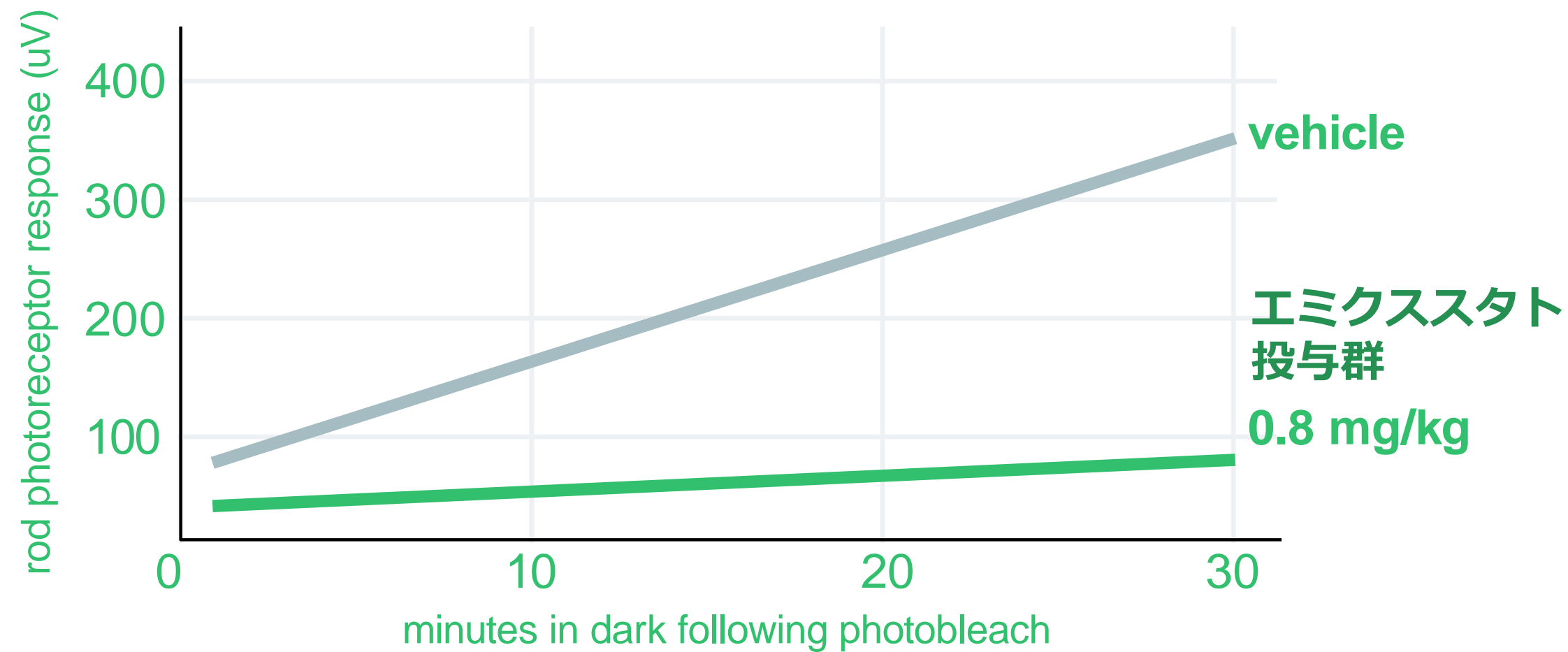
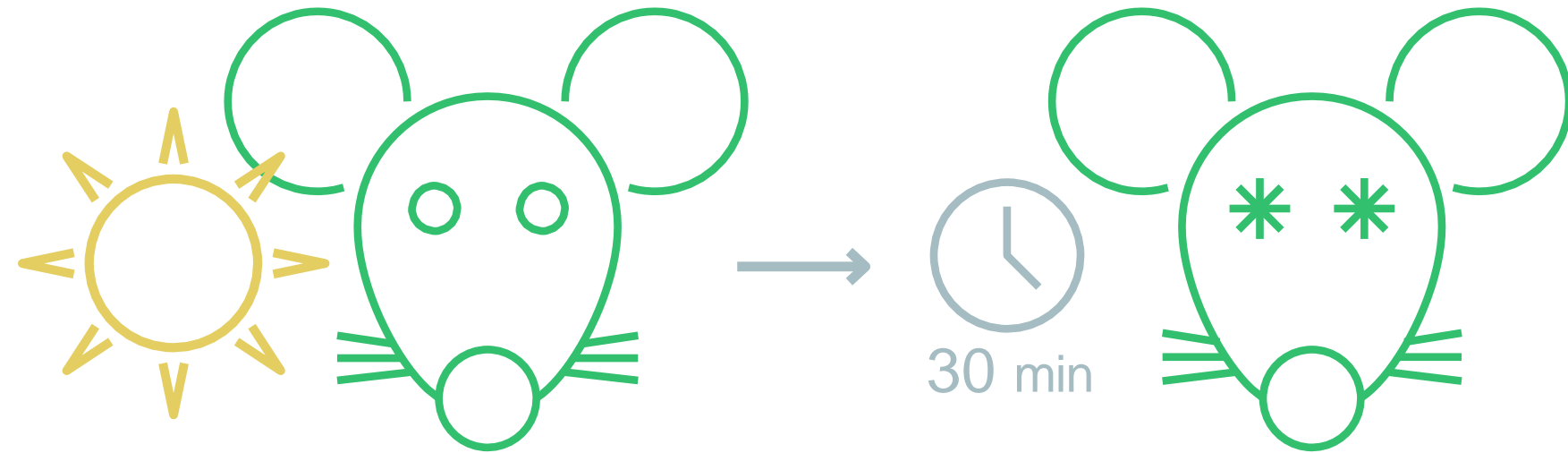
# エミクススタトの作用機序

エミクススタトは視覚サイクル中の重要な酵素であるRPE65を選択的に阻害することで視覚サイクルによって生じる老廃物を減らす効果があり、本疾患の抑制が期待される

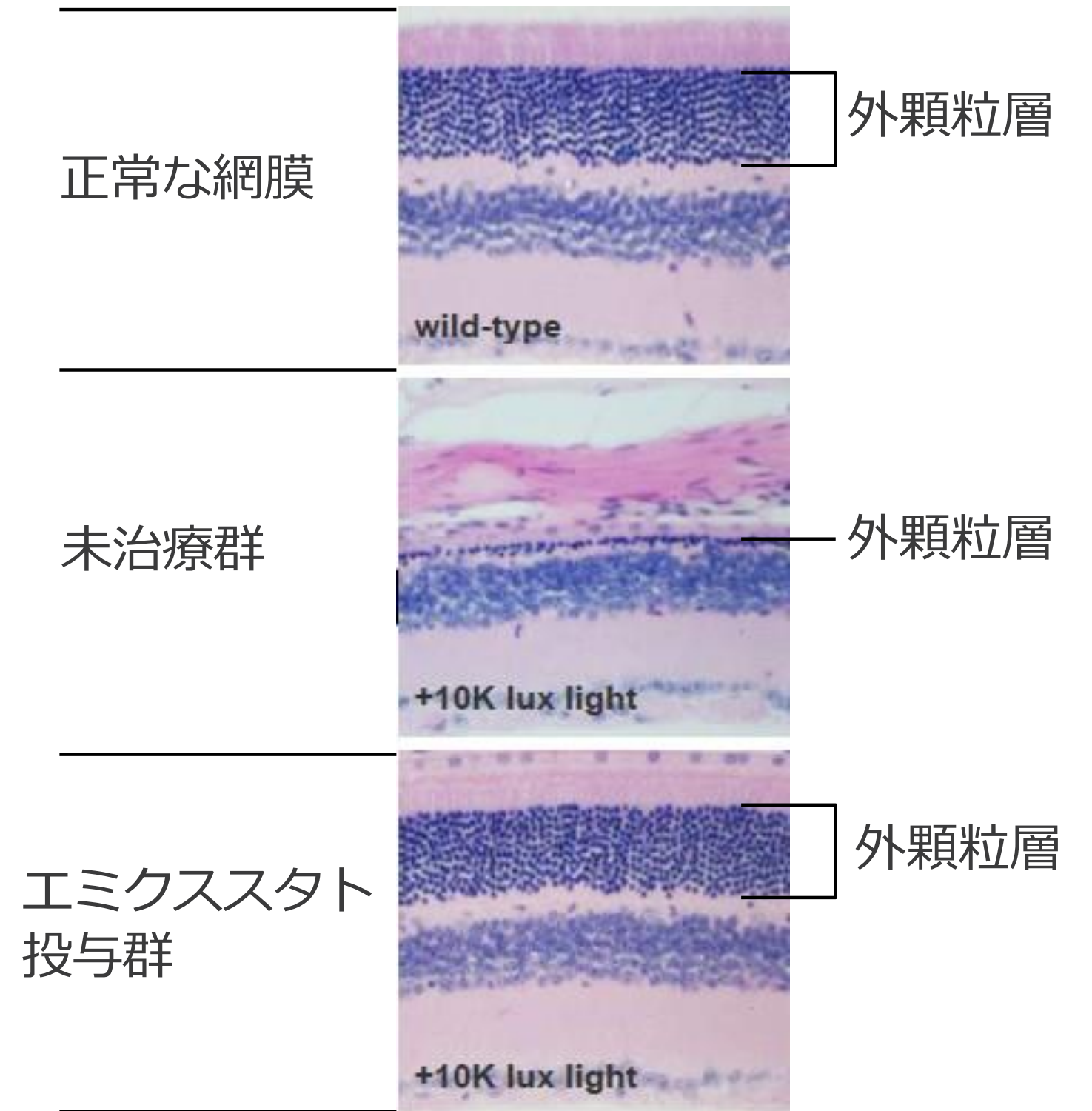


# エミクススタトは 11-シス レチナールの産生と光障害を抑制

杆体細胞の光受容体機能の回復を用量依存的に抑制したことを網膜電図で計測



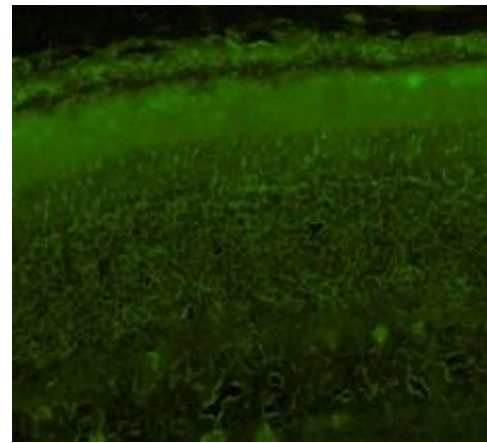
網膜保護作用  
(マウス光障害モデル)



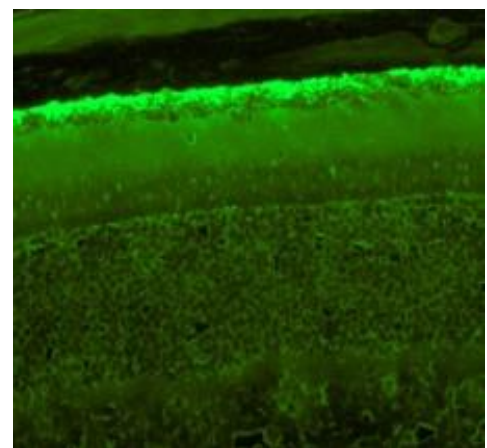
# エミクススタトによる有害なビタミンA代謝物A2Eの減少効果



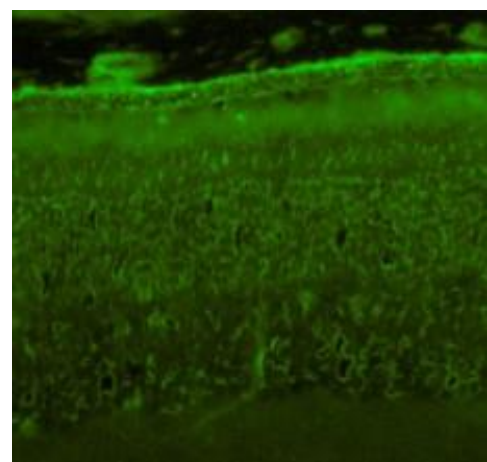
A2E／リポフスチンの減少



正常な網膜

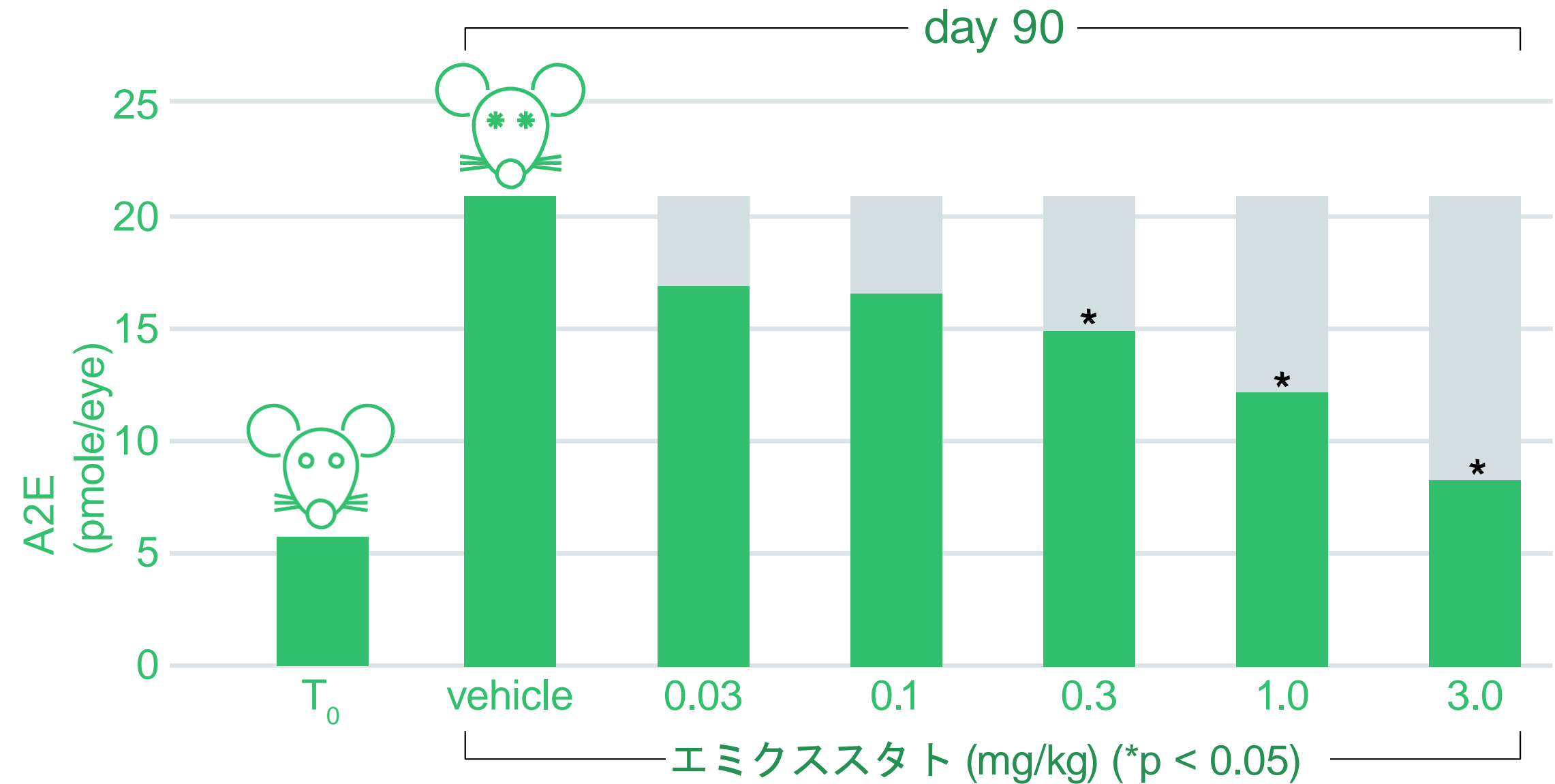


ABCA4-/-  
(vehicle)



ABCA4-/-  
(エミクススタト3mg/kg)

有害代謝産物 (A2E) の蓄積を抑制



Modified from: Bavik C, Henry SH, Zhang Y, Mitts K, McGinn T, Budzynski E, et al. (2015) Visual Cycle Modulation as an Approach toward Preservation of Retinal Integrity. PLoS ONE 10(5): e0124940. doi:10.1371/journal.pone. 0124940.

# 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

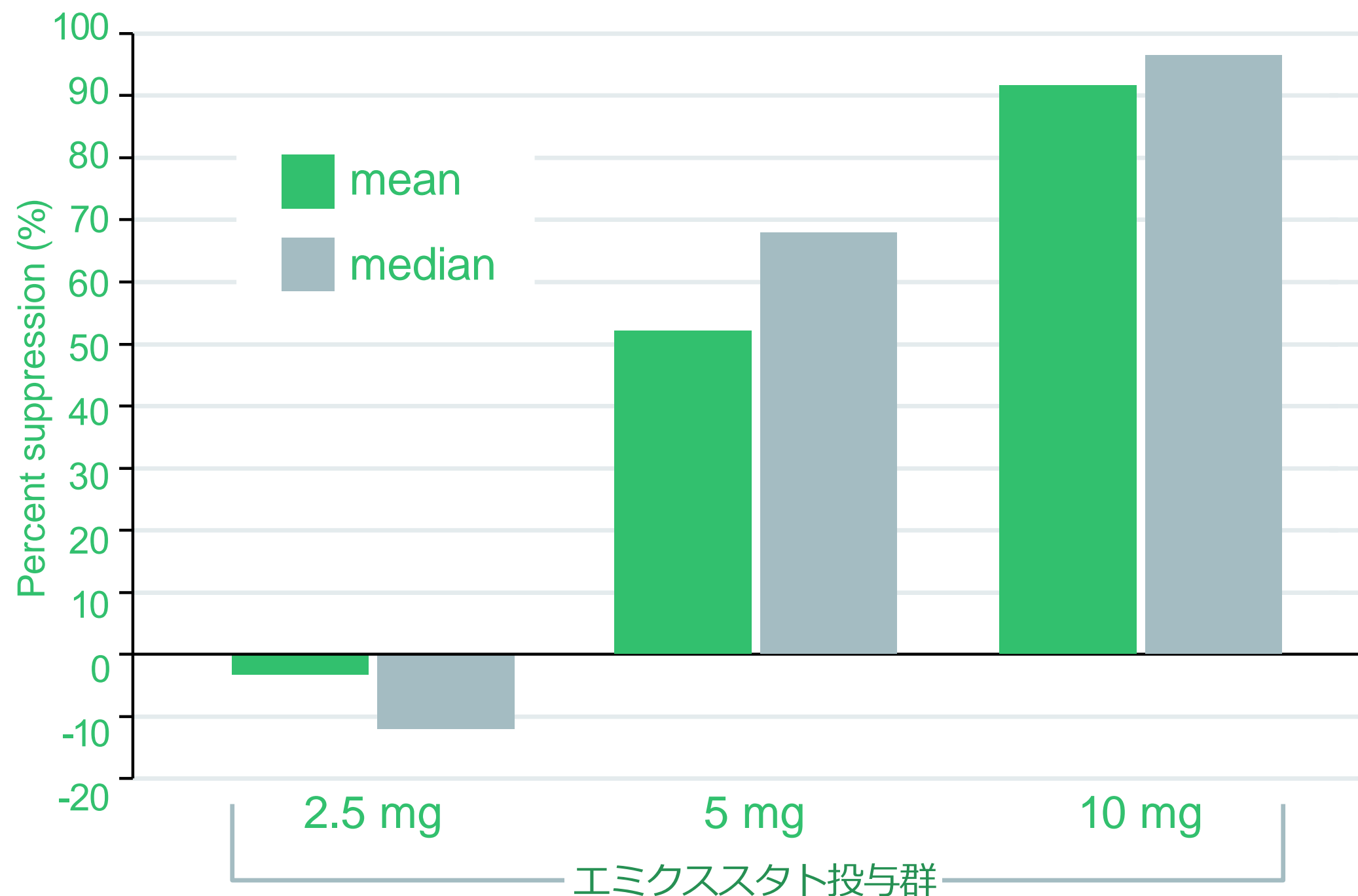
22名の被験者を1対1対1の割合で、2.5mg、5mg、10mg の投与群に割り当て、1ヶ月間1日1回夕方にエミクススタトを経口投与

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気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)
- 2018年第4四半期に臨床第3相試験を開始予定





# スターガルト病：臨床第3相試験開始

2018年11月7日（米国時間）、最初の被験者登録（FPFV, First Patient First Visit）を実施

→ 多施設共同（約10カ国、約30施設）、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験

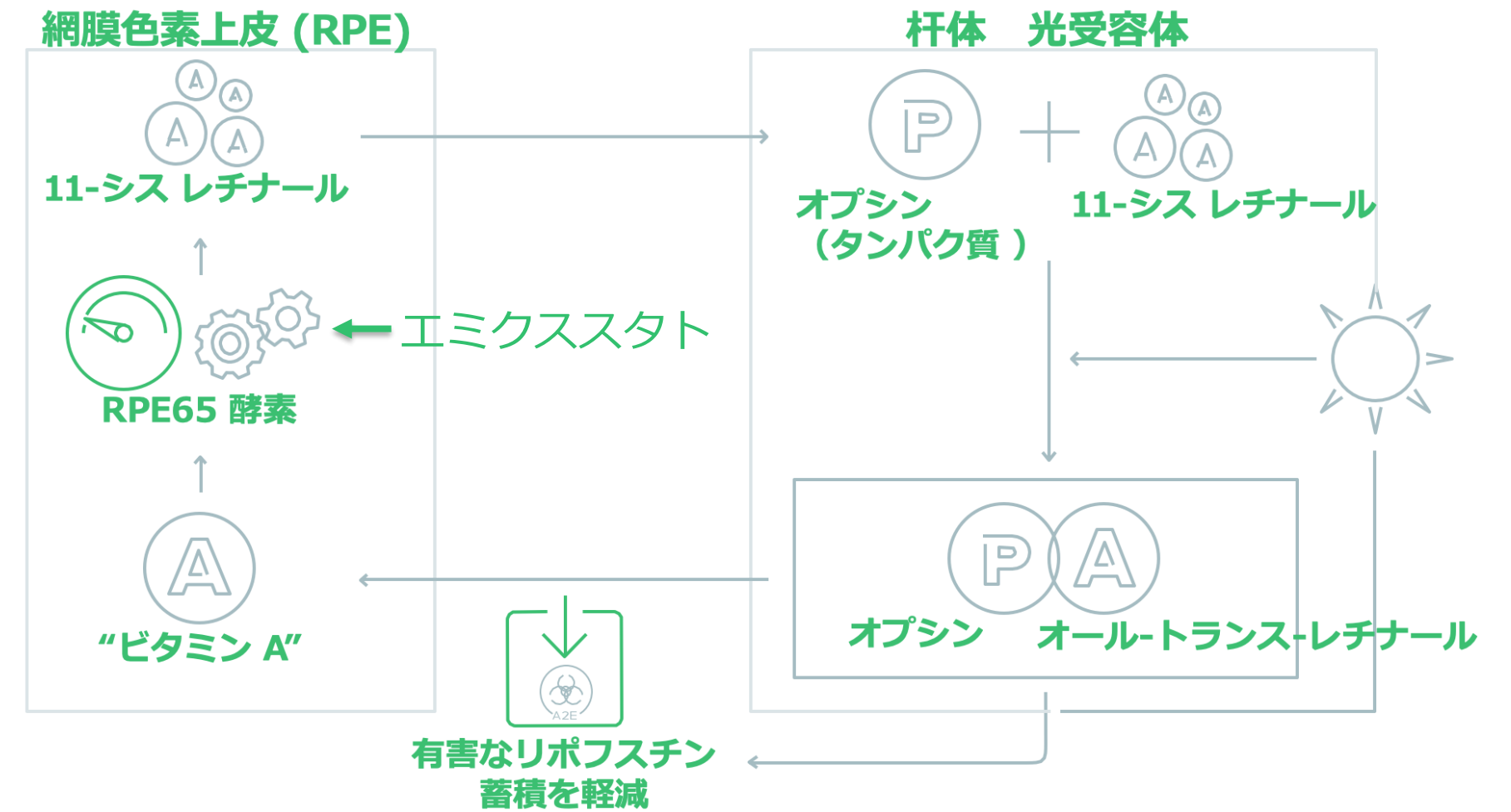
約160名の被験者をランダムに10mgのエミクススタト投与群とプラセボ群に2対1で割り当て、1日1回の経口投与にて24ヶ月間実施

## 主要評価項目：

- プラセボに対し、被験薬のスターガルト病患者における黄斑部の萎縮の進行を抑制する効果を検証

## 副次的評価項目：

- 最良矯正視力のスコア
- 読速度などの視機能、など



**在宅・遠隔医療モニタリング機器  
超小型OCTデバイスソリューション**



# 光干渉断層計(OCT)を用いた網膜疾患治療

- 加齢黄斑変性(AMD)をはじめとする血管新生を伴う網膜疾患は主要な失明原因であり、高齢化とともに増加している
- 現時点では、網膜疾患治療の第一選択肢は抗体薬である抗VEGF薬の眼内注射であるが、課題がある：
  - 高い薬価（1本約15万円）
  - 繰り返し投与が必要
  - 適切な投与タイミングが患者ごとに異なる
  - 患者ごとに最適な治療をするには網膜の状態をタイムリーに観察することが必要
- 網膜の観察には画像診断装置である光干渉断層計（OCT）が用いられるが、課題がある：
  - 高価な機器（1,000万円以上）
  - 的確に読影するには専門医の知識が必要

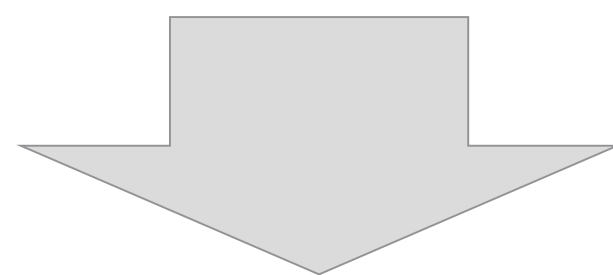


安価でポータブルな測定機器が存在し、患者が自宅で測定しデータを専門医に送付する事が出来れば、タイムリーな診察が可能となり、患者ごとに最適な治療が達成出来る

# 超小型OCTデバイスソリューション

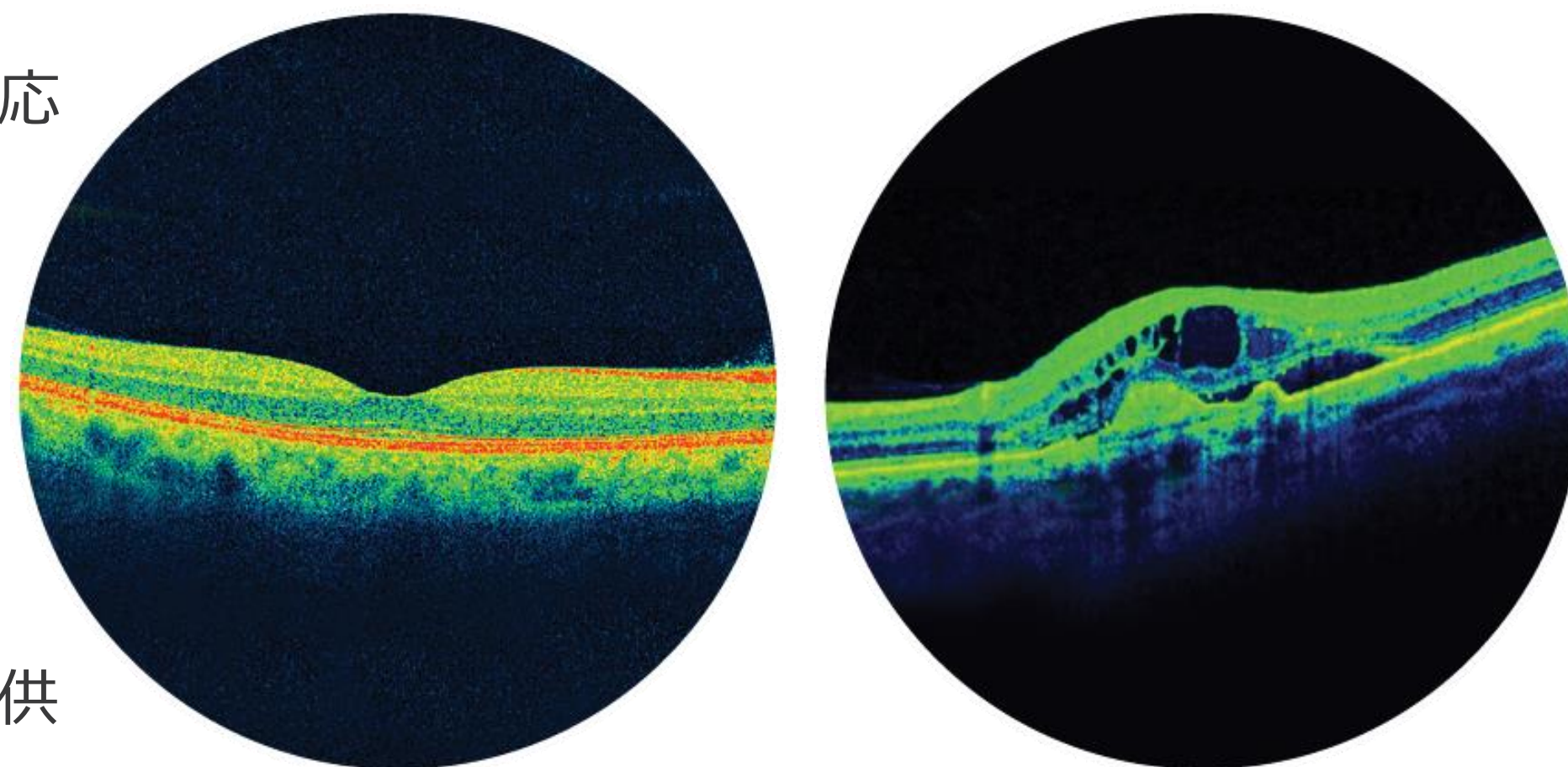
PBOS (Patient Based Ophthalmology Suite) は自社技術をもとに開発している低コスト眼科医療ソリューション

- 患者が自分で検査をするための光干渉断層計 (OCT) デバイス
- 眼疾患治療時のリアルタイム・モニタリングを提供
- 在宅・遠隔医療分野 (モバイルヘルス) での需要の増大に対応



第一段階として、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫をはじめとする、網膜血管新生による眼疾患のモニタリングを提供

網膜の構造や視力の変化といった病状の経過を、患者が検査をし、医師が遠隔で診断できるシステムを確立することにより、個別の患者に適した眼科治療の実現を目指す

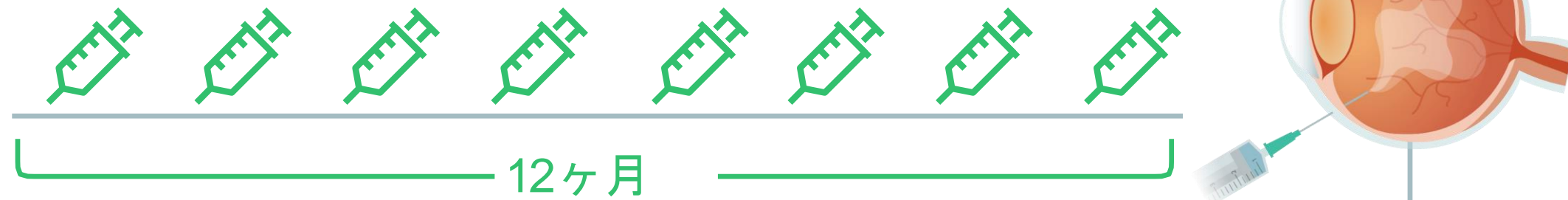


光干渉断層計(OCT)

# 加齢黄斑変性治療薬投与頻度と視力改善比較



スケジュール通りに投与する臨床試験



医療現場の現実

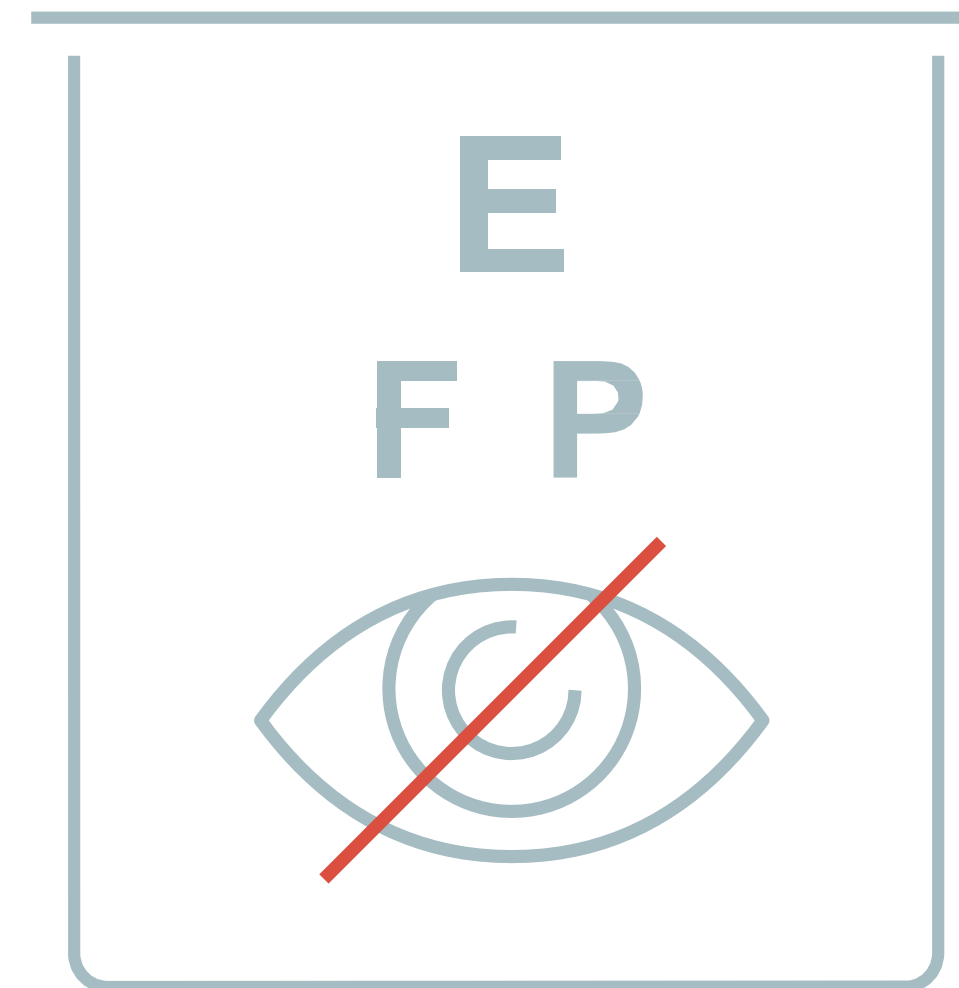


7.7  
眼内注射の  
年間回数

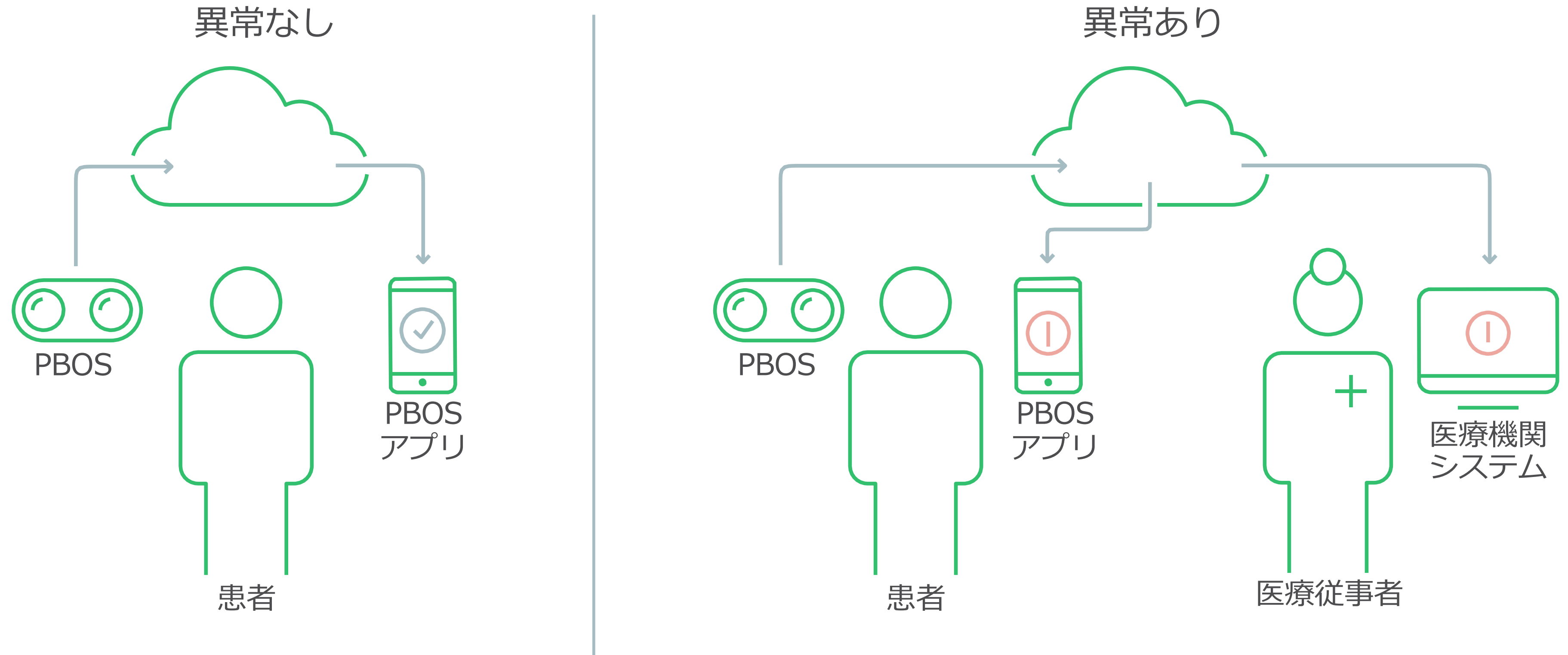
8.0  
ETDRS 視力  
検査表を用い  
た際の読める  
文字数

5.2  
眼内注射の  
年間回数

4.0  
ETDRS 視力  
検査表を用い  
た際の読める  
文字数

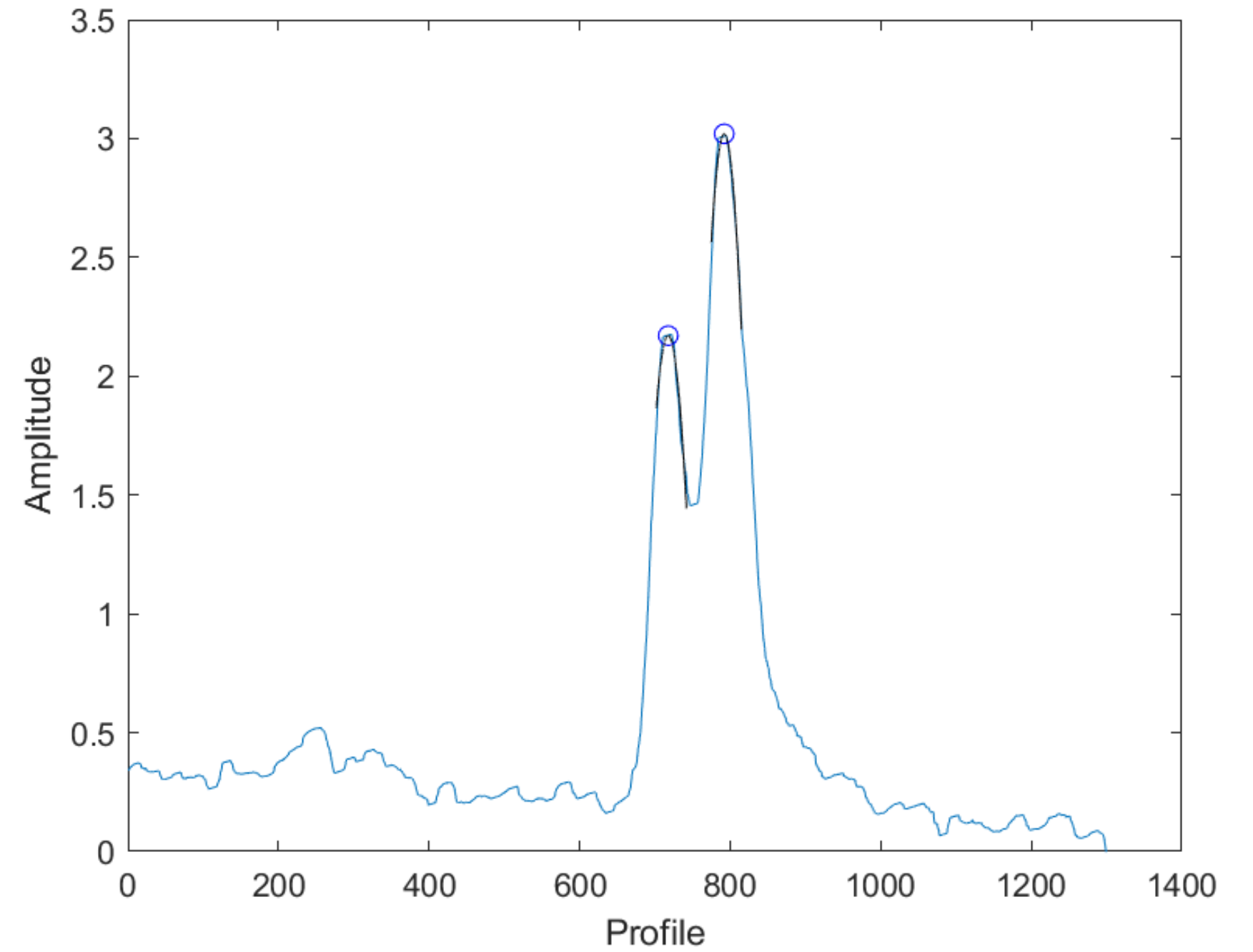
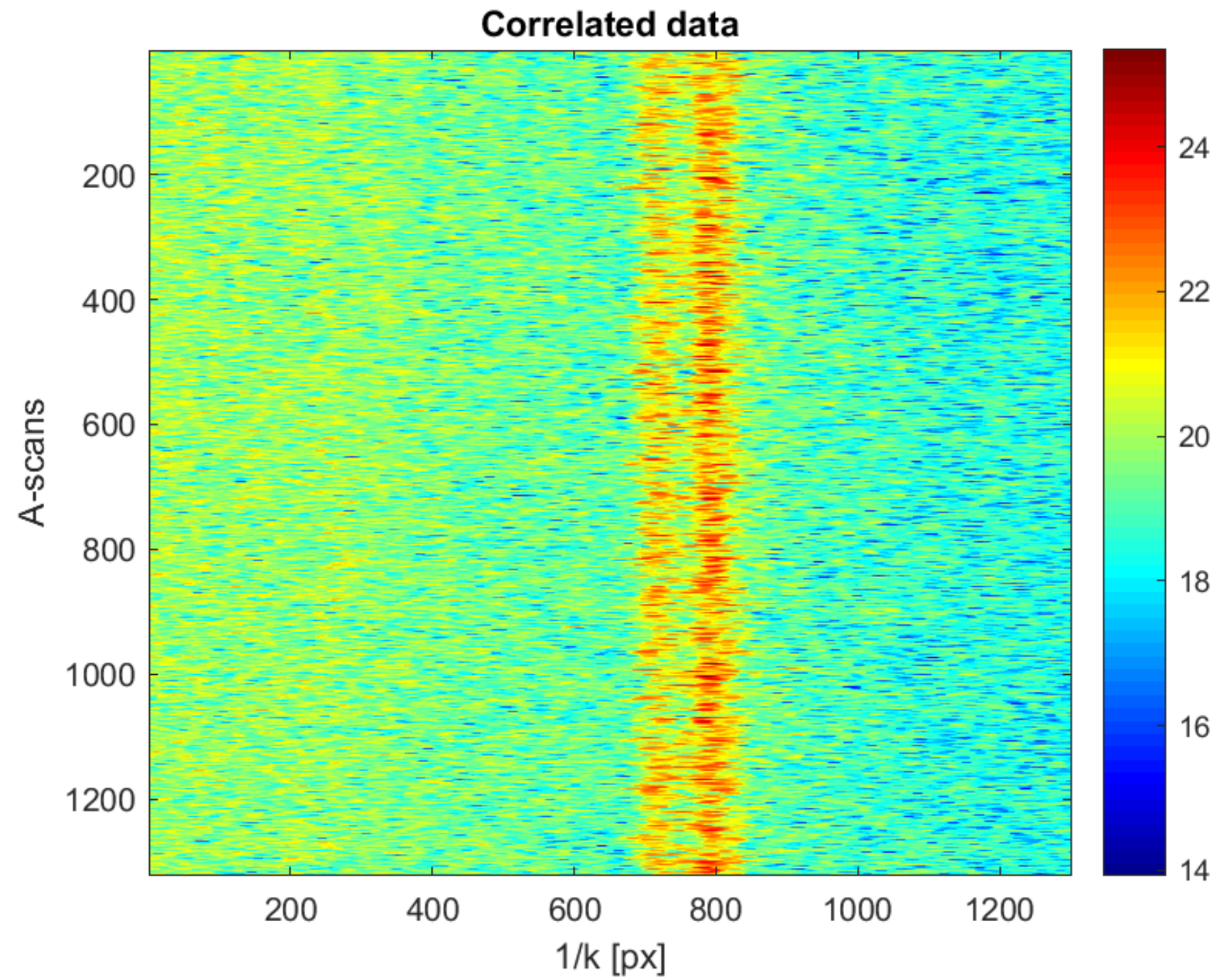


# 超小型OCTデバイスソリューション：PBOS



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

# 臨床測定結果の一例



# PBOS臨床試験完了

試作機での臨床試験を完了し、評価項目を達成

→ 単独施設（米国）

12人の健常者と20人のウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫などの網膜疾患の患者を対象に、PBOS試作機で網膜の状態を測定し、その精度と解像度を評価。

健常者グループは1日目と35日目に、患者グループは1日目、30日目、65日目に測定。

臨床試験は2018年3月23日（米国時間）に開始し、2018年10月8日（米国時間）に完了（LPLV, Last Patient Last Visit）。

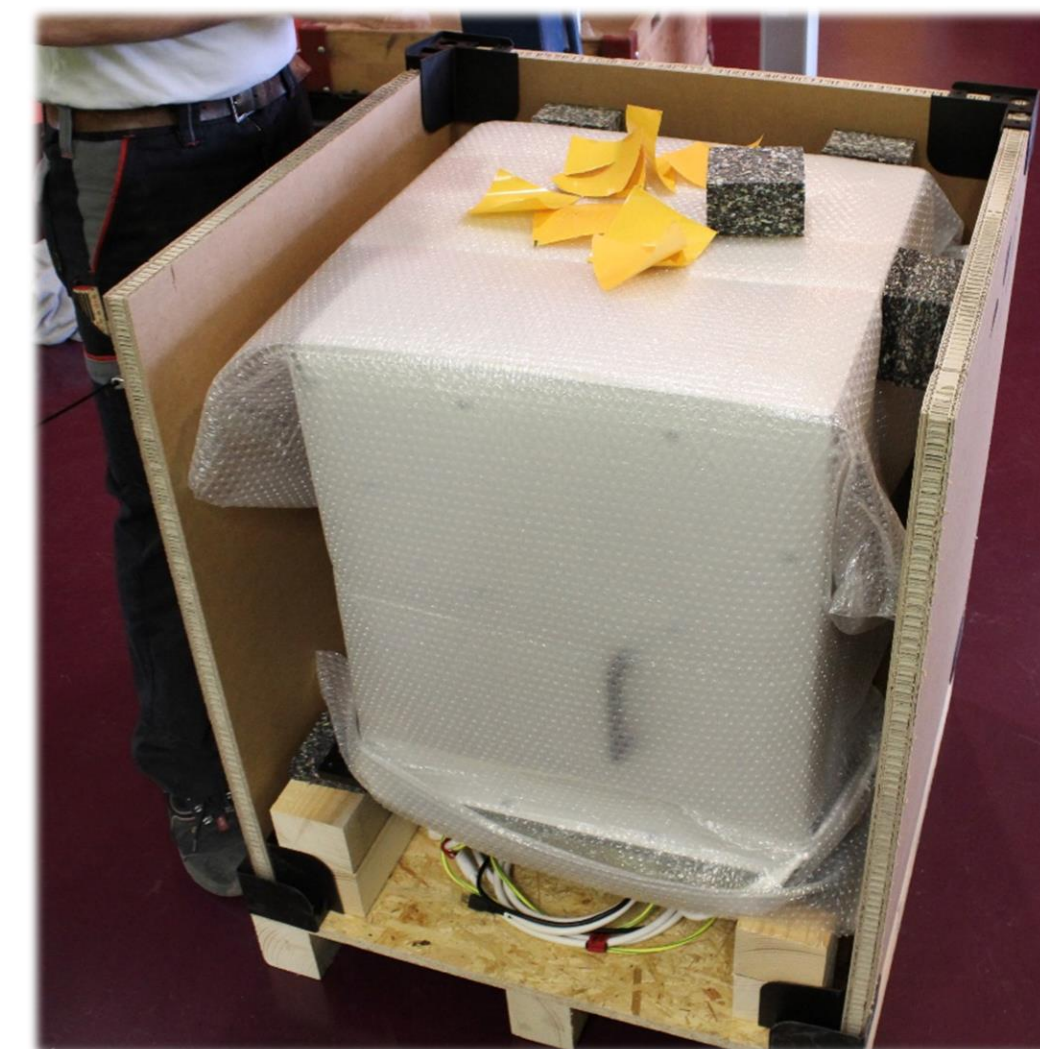
評価項目および結果：

健常者と網膜疾患患者を対象に

- 網膜の厚みの計測における再現性の評価
- 網膜の厚みの変化を捉える性能の評価
- 医療機関等で使用されている設置型OCTと比較し相関性の確認の評価

→ 全ての評価ポイントにおいて、良好な結果が得られた

	2018年			
	Q1	Q2	Q3	Q4
臨床試験				



# 超小型OCTデバイスソリューション：PBOS開発



2018

- 臨床試験
- 製品開発
- 製品仕様確定を目指す

2018

2019

- 量産型試作機作成と評価を目指す
- 承認および認証を目指す

2019

2020

- 量産体制の確立を目指す



# 網膜色素変性治療 遺伝子治療



# 網膜色素変性

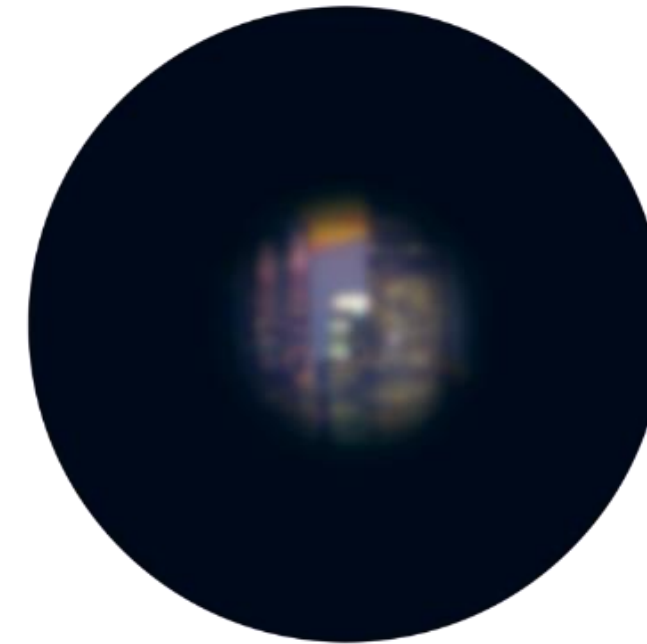
世界で4,000人に1人がかかる稀少疾病であり、約150万人が罹患し、失明をきたす恐れがある遺伝性網膜疾患



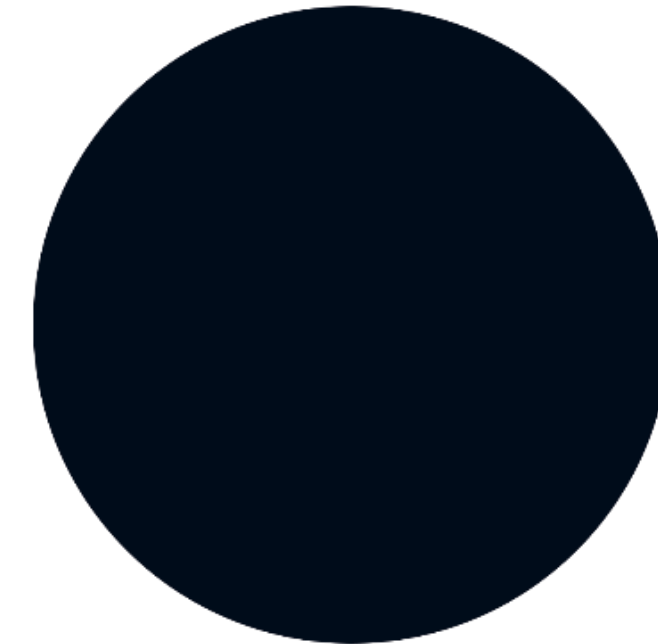
正常な視力



低下した視力



視野狭窄



失明

- 初期を含め夜盲症、視力低下、視野狭窄などが特徴的な症状
- 日本では約5,000人に一人が発症、現時点で有効な治療法は無い
- 幼少期に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
- 網膜色素変性は遺伝性網膜疾患で、起因する遺伝子変異は100種以上

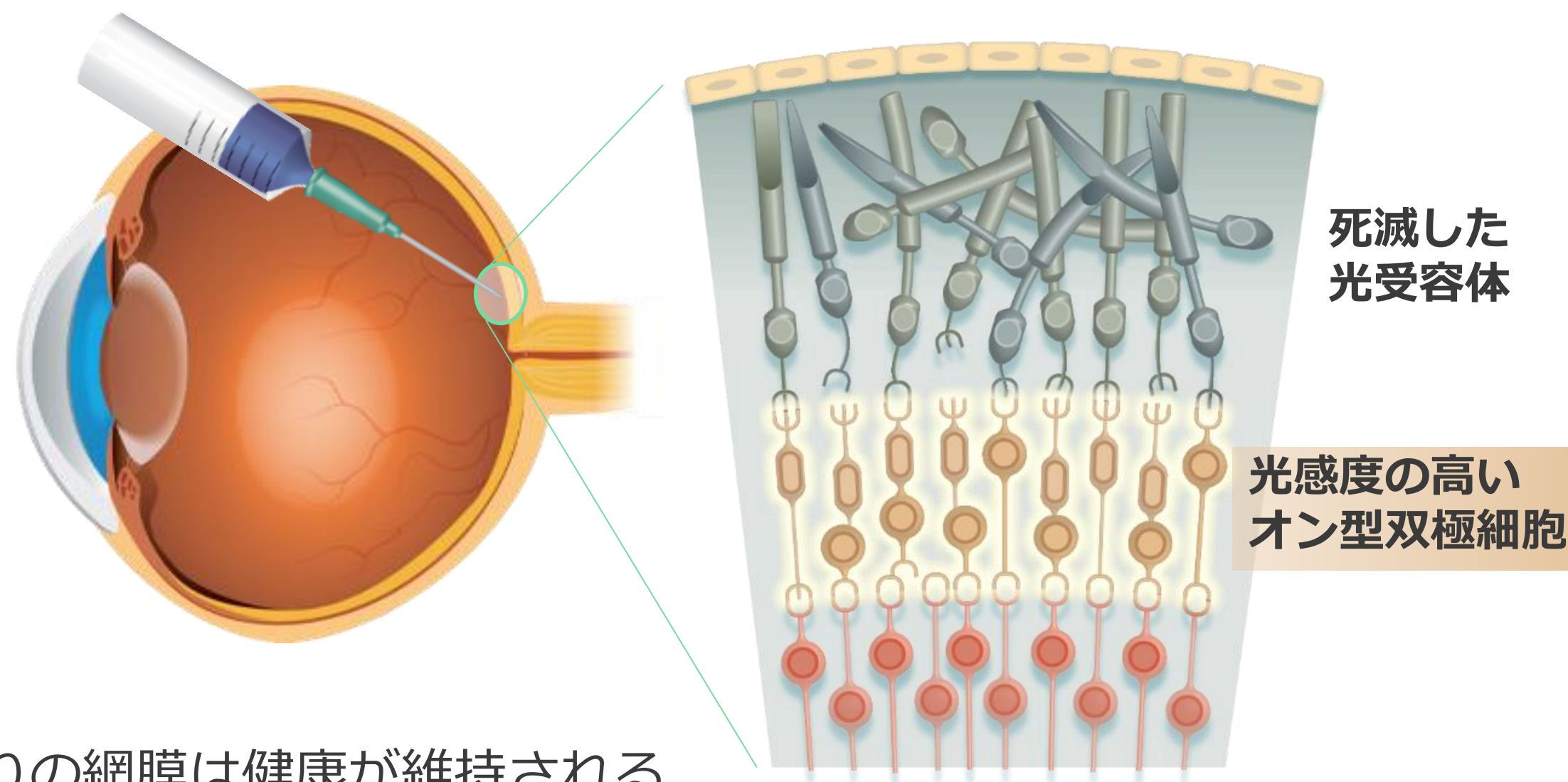
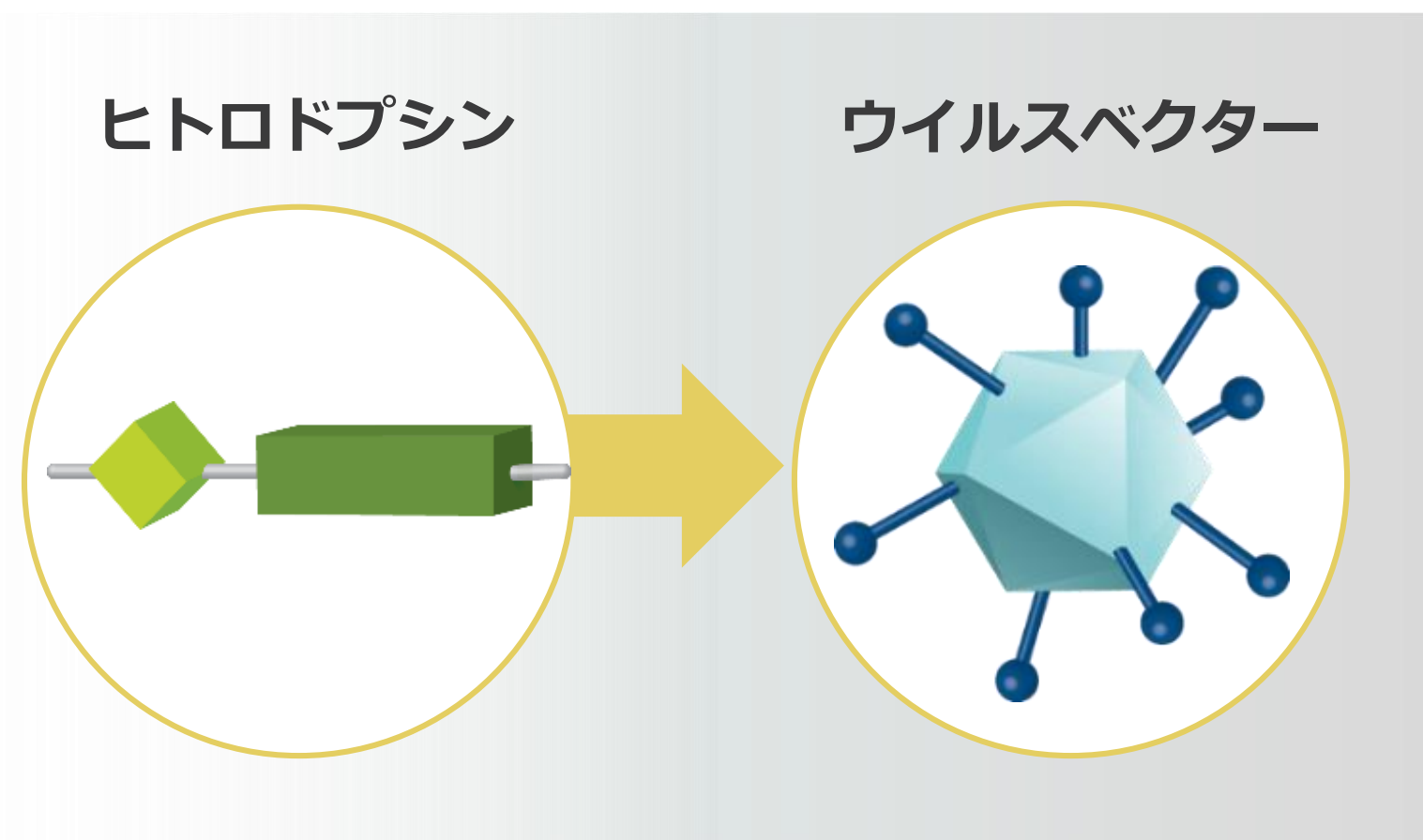
# 遺伝子治療（オプトジェネティクス）

- 本治療は、患者の網膜中にウイルスベクターを用いてヒト型のロドプシンを形質導入する
- ヒトロドプシンを用いることで患者の光感受性を再生するとともに、拒否反応等の懸念も解消する
- 導入ベクターにはヒトに使用経験のある安全性の高いアデノ随伴ウイルスベクターを用いる
- 動物実験では、失明したマウスに本治療を施行し、光に反応した



# 遺伝子治療 - オプトジェネティクス技術

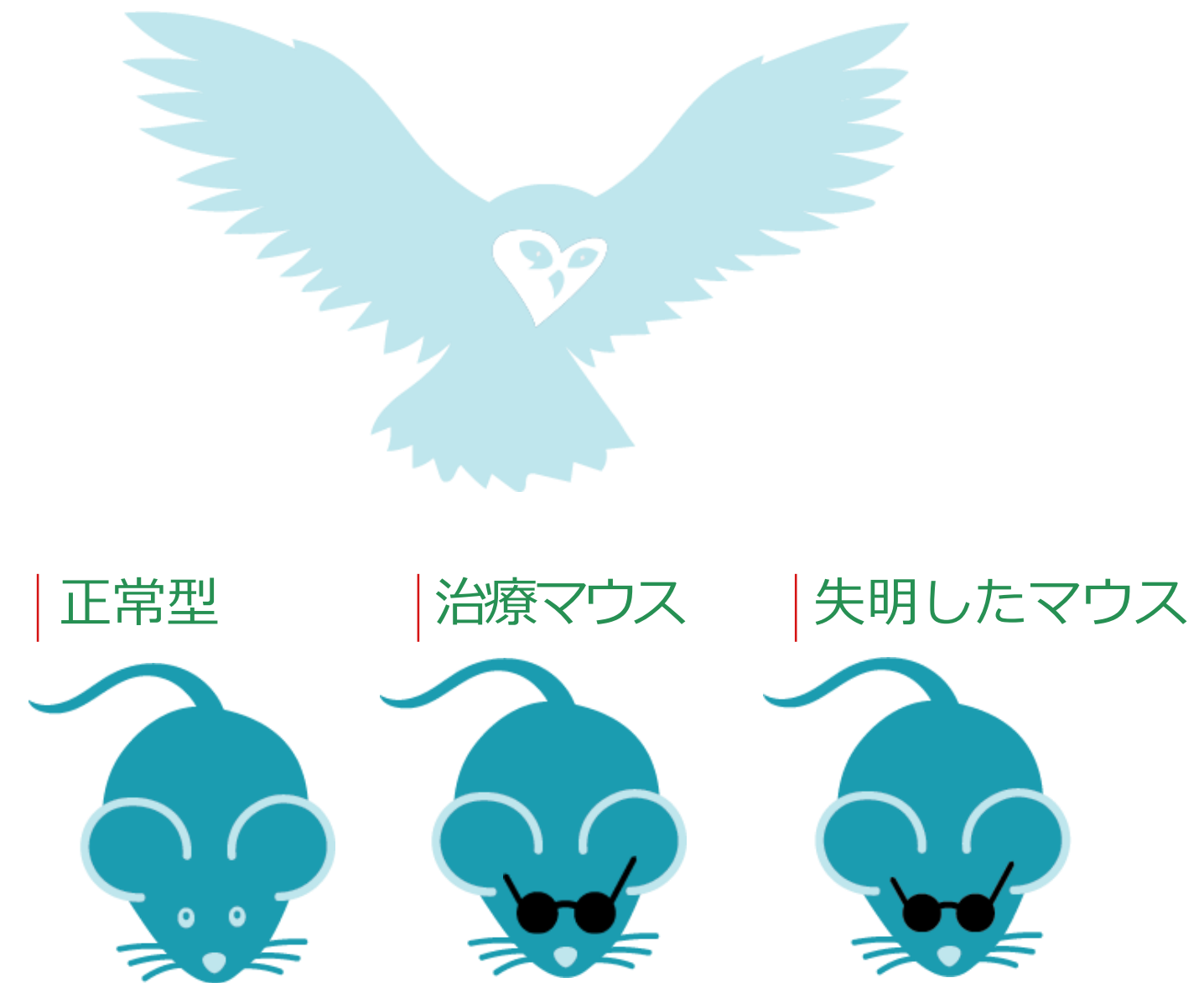
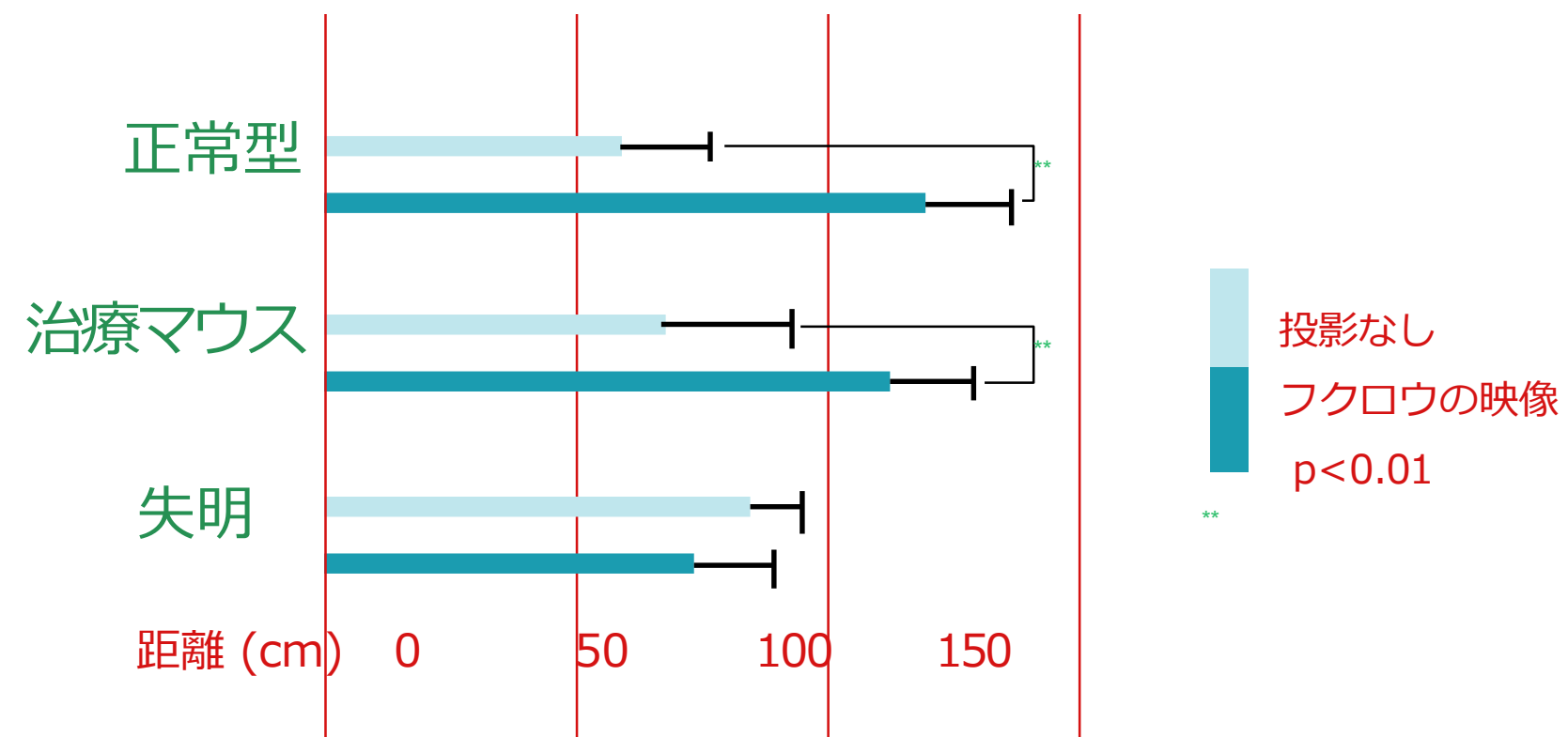
網膜色素変性患者を対象に、ウイルスベクターを利用し、網膜のオン型双極細胞にヒトロドプシンを形質導入



- 網膜色素変性患者の光受容体は死滅しても、残りの網膜は健康が維持される
- 光受容体の位置も機能も近い双極細胞をターゲットに治療を検討
- オン型双極細胞でオプシンを発現させることで視力を再生
- ヒトロドプシンを用いることで、他のタンパク質よりも高い光感度の獲得が期待される
- ヒト型タンパク質であるため、免疫監視機構により誘導される炎症反応を最小限に抑えることができると想定
- 遺伝子変異に依存しない

# 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-Kapetanovic et al. 2015, Current Biology 25, 2111-2122

# 網膜色素変性：遺伝子治療開発



2018  
2019

- プロモーター、カプシド及び導入遺伝子の最適化を目指す

2020

- CMCプロセスの確立を目指す
- 非臨床試験開始を目指す

2021

- IND (臨床試験用の新医薬品) 申請を目指す



# 2018年第3 四半期決算概要



# 連結損益計算書の概要 (IFRS)



単位：百万円	2017年 第3四半期	2018年 第3四半期	増減額	増減の主な要因
事業収益	—	—	—	
事業費用	2,922	2,341	△ 581	
研究開発費	1,895	1,761	△ 135	<ul style="list-style-type: none"> <li>エミクススタトの増殖糖尿病網膜症やスターガルト病を対象とした研究開発費の減少</li> <li>コスト削減の諸施策の効果及び株式報酬費用の減少 他</li> </ul>
一般管理費	1,027	581	△ 446	<ul style="list-style-type: none"> <li>人員減等による人件費の減少（株式報酬を含む）：△237百万円</li> <li>IFRS移行プロジェクトや三角合併関連費用の減少：△137百万円 他</li> </ul>
営業損失（△）	△ 2,922	△ 2,341	+ 581	
当期損失（△）	△ 2,794	△ 2,183	+ 611	

# 連結財政状態計算書の概要 (IFRS)



単位：百万円	2017年12月末	2018年9月末	増減額	増減の理由
<b>流動資産</b>	<b>11,673</b>	<b>10,229</b>	<b>△ 1,444</b>	
現金及び現金同等物、 その他の金融資産	11,197	9,911	△ 1,285	(※)
<b>非流動資産</b>	<b>1,724</b>	<b>1,610</b>	<b>△ 113</b>	
その他の金融資産	1,566	1,462	△ 104	(※)
<b>資産合計</b>	<b>13,396</b>	<b>11,840</b>	<b>△ 1,557</b>	
<b>流動負債</b>	<b>327</b>	<b>400</b>	<b>+ 74</b>	未払債務や買掛金の増加
<b>非流動負債</b>	<b>103</b>	<b>95</b>	<b>△ 8</b>	
<b>資本</b>	<b>12,967</b>	<b>11,344</b>	<b>△ 1,623</b>	・ 四半期損失等による減少 ・ 新株予約権行使による増加
<b>負債及び資本合計</b>	<b>13,396</b>	<b>11,840</b>	<b>△ 1,557</b>	
<b>(※) 手元資金</b>				・ 営業CF：△2,028百万円 ・ 新株予約権行使による資金調達： +449百万円（124万株）
現金及び現金同等物、その他の 金融資産(流動・非流動)の合計	12,763	11,373	△ 1,390	

# 2018年度の見通しと資金調達



単位：百万円	事業収益	営業利益	税引前利益	当期利益
2018年度（予想）	—	△3,500	△3,370	△3,370
2017年度（実績）	—	△3,620	△3,445	△3,445

※1 想定為替レート：1米ドル=110円  
※2 2018年2月13日発表の業績予想からは変更ありません。

## ● 事業収益

➤ 様々な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す。

## ● 営業利益（損失）

➤ スターガルト病を対象とした臨床第3相試験や、PBOS他の開発パイプラインの開発により研究開発費は増加。  
➤ 継続的なコスト評価で人件費や間接費の販売管理費は減少。

## ● 資金調達

➤ 行使価額修正条項付き第21回新株予約権40,000個を2018年4月に発行。  
➤ 調達予定額は21億79百万円（当初行使価額による概算）。

本プレゼンテーション資料に含まれる将来の財務情報および予測にかかる記述は、2018年11月14日付「2018年12月期第3四半期決算短信」に基づいて記載されています。これらの将来の財務情報および予測は当初の開示の時点の記述であり、既に開示されている将来の財務情報および予測を更新するものでも正確性を保証するものでもありません。

ありがとうございました

