

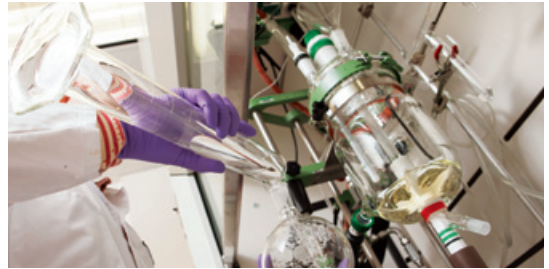


株主通信

2017年1月1日 ▶ 2017年12月31日

窪田製薬ホールディングス株式会社

証券コード:4596



Kubota

2016年12月1日

三角合併により
窪田製薬ホールディングス発足

2016年12月6日

窪田製薬ホールディングス
東京証券取引所マザーズ市場へ上場

2018年1月9日

シリオン社と眼科遺伝子療法に関する
遺伝子デリバリー技術の共同開発契約を締結

2018年1月15日

増殖糖尿病網膜症治療薬候補エミクススタト塩酸塩の
臨床第2相試験結果を発表

スターガルト病治療薬候補エミクススタト塩酸塩の
臨床第2a相試験結果を発表



2017年2月13日

眼科在宅・遠隔医療モニタリングデバイス
「PBOS」の開発開始

2017年1月5日

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オーファンドラッグ認定

2017年1月27日

スターガルト病治療薬候補エミクススタト塩酸塩の
臨床第2a相試験開始

2018年3月12日

眼科在宅・遠隔医療モニタリングデバイス
「PBOS」の臨床試験実施の承認を
倫理審査委員会 (IRB) より取得



株主・投資家の皆様へ

平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

当社は、創業当初から技術力の進展に事業成長の可能性を見出しながら、創薬支援、自社創薬、医療デバイス開発と、眼科医療ソリューションカンパニーとして、一步一步地盤を固めてまいりました。

とりわけ2017年は、基礎研究と開発パイプラインの進展に注力してまいりました。2018年はさらなる進捗と成果をご報告できる年になります。

エミクススタト塩酸塩について

2018年1月に、自社で開発した網膜疾患に対する経口投与可能な治療薬候補「エミクススタト塩酸塩」における二つの臨床試験の結果をご報告させていただきました。

一つは、糖尿病の三大合併症で失明の主要原因とされる糖尿病網膜症に対する臨床第2相試験です。本試験の対象は糖尿病網膜症の中でも重度の病態である増殖糖尿病網膜症という、網膜に病的な新生血管が生じ、血液成分が漏出して硝子体(水晶体の後ろにある透明なゼリー状の組織)に出血が広がったり、網膜剥離を引き起こしたりする恐れがある疾患です。

エミクススタトは、血管新生を抑制する働きが期待され、2016年4月から2017年11月まで、増殖糖尿病網膜症の患者さんを対象とする臨床第2相試験を米国で実施しました。その結果、プラセボ投与群に比べ、エミクススタト投与群では糖尿病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）濃度に軽度の改善が認められました。他のバイオマーカーには大きな変化は見られませんでした。血管新生に関係するバイオマーカーにこうした結果が得られたということは貴重なデータと考えられますので、引き続き社内で検討を進めてまいります。将来的に、これまでの外科的な治療法とは異なる、経口投与の治療薬として世の中に送り出せる日を目指しています。

もう一つは、現在有効な治療法が存在しない稀少疾病であるスターガルト病に対する臨床第2a相試験です。この疾患は、網膜にある遺伝子の突然変異による病気で、若年性黄斑変性とも呼ばれます。スターガルト病を発症すると徐々に視細胞が損傷され、視野の欠損、色覚異常、歪み、ぼやけ、中心部が見えにくいといった様々な症状が見られます。一般的に、小児期から青年期にかけて発症しますが、中には成人期まで視力低下を自覚しないこともあります。

この病気に対する治療薬候補としての可能性を調べるために、2017年1月から2017年12月まで米国でスターガルト病患者を対象に臨床第2a相試験を実施しました。その結果、エミクススタトの作用メカニズムである視覚サイクルの抑制を網膜電図で確認したところ、用量依存的で最大90%を超える抑制効果が認められました。同時に投与用量における安全性および忍容性が確認されたことを受け、主要評価項目は達成されたと判断し、2018年中に本剤の有効性を検証するための臨床第3相試験を実施する計画です。また、エミクススタトは2017年1月にスターガルト病の新規治療薬候補として米国食品医薬品局（FDA）からオーファンドラッグ認定を受けています。

さて、エミクススタトのほか、現在、社内研究をしております開発品につきましても、進捗をご報告いたします。

ラノステロール類縁低分子化合物について

白内障の治療薬候補として、水晶体を構成するタンパク質の凝集を阻害し、水晶体混濁を解消するラノステロール類縁低分子化合物の開発を進めております。現在、臨床試験に必要なIND申請（臨床試験実施申請）に向けた製剤開発のための非臨床試験を行っております。

病気の進行抑制および水晶体混濁を解消できる根本的な治療法になることを期待しています。まず軽度の白内障の治療薬として開発し、将来的には老視や病期が進んだ白内障への適応を視野に入れております。

網膜色素変性に対する遺伝子療法について

次に、当社では、網膜色素変性等の網膜疾患によって失明した患者さんに対する遺伝子療法の開発も進めております。これは、光感度を持たない細胞に光感受性の高いタンパク質を導入することによって光感度を持たせる方法で、細胞の電気信号を活用します。

非臨床試験では、失明していたマウスにこの治療を施行したところ、襲いかかるフクロウの映像に対して回避しようとする反応を示したことを確認しました。網膜色素変性の発症と進行に影響する原因として100種類以上の遺伝子変

異が報告されていますが、当社は、遺伝子変異に依存しない治療法の開発を目指しています。遺伝子療法には、病原性を持たず安全にウイルスを運搬するアデノ随伴ウイルスベクターを用いますが、この技術においては2018年からドイツのシリオン社と共同開発しています。

生体内物質を模倣する低分子化合物について

さらに、現在、生体内物質を模倣する低分子化合物の研究開発に取り組んでおります。糖尿病黄斑浮腫、ウェット型加齢黄斑変性など、血管新生を伴う網膜疾患の初期段階におこる炎症を抑える治療法の確立を目的としております。非臨床試験では、網膜の細小血管を損傷することなく病的な血管新生および血液成分の漏出を抑える働きにおいて、既存の抗VEGF療法と同等の効果が得られる可能性が示唆されました。当社としましては、この低分子化合物が標準治療で投与される抗VEGF製剤よりも投与回数を減らせる可能性があるものと考え、引き続き研究を続けてまいります。

在宅・遠隔医療を見据えた眼科医療デバイスについて

現在当社では、眼科における治療薬のみならず、医療デバイスの開発にも力を入れています。PBOS (Patient Based Ophthalmology Suite) と呼び、眼科医療の現場で網膜検査に用いられるOCT (光干渉断層計) の超小型モデルを開発しています。高齢化が進み、同時にインターネットの普及に伴って在宅や遠隔医療分野が充実することが見込まれます。眼科に対してもその需要は高まるものと考えられますので、当社ではウェット型加齢黄斑変性或糖尿病黄斑浮腫等の血管新生を伴う網膜疾患を対象に、患者さんが自宅で網膜の状態を測定する検査デバイスとしてPBOSを開発しています。インターネットを介して、網膜の構造や視力の変化といった病状の経過を、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、個々の患者さんに最適な眼科治療を実現し、目の健康維持を目指そうというものです。特に重度の網膜疾患の患者さんの多くは、一定の間隔で目に注射をして薬剤を投与することが必要であるため、治療のタイミングが非常に重要です。「もう少し早く来院していれば、悪化を抑えることができたのに」といったことのないよう、日々、網膜の状態をモニターできる仕組みを提供したいと考えており、2018年3月に臨床試験を開始する予定です。

以上が開発に関する進捗でございます。医薬品や医療デバイスの開発は臨床データを取りながら進めていくため、ご報告までに時間をいただくこともございますが、1日でも早く良い知らせをお届けできるよう、社員一丸となり、事業に邁進する所存でございます。

今後とも、ご指導ご鞭撻のほど、宜しくお願い申し上げます。

2018年3月吉日

窪田製薬ホールディングス株式会社
代表執行役会長、社長兼最高経営責任者
(MD, PhD)

窪田 良



私たちが得る情報の約8割は視覚によるものと考えられています。目から入る光は、目の表面にあり眼球を保護するとともにレンズの役割も果たす角膜、光量を調整する瞳孔、ピントを合わせるレンズである水晶体を通して、目の奥にある網膜に届きます。網膜で光が電気信号に変わり視神経に送られ、脳に視覚情報が伝わることによって、私たちはモノを見ることができます。

網膜の中心には、文字を読んだりモノを詳細に見たりといった視力に重要な役割を果たす黄斑という部分があります。網膜には、主に明るい所で動き、色を識別する錐体細胞と、色を識別することは出来ませんが暗い所でもわずかな光を捉える光感度が高い杆体細胞という光受容体があり、黄斑の中心になるほど錐体細胞が多く分布しています。明るくしないとモノが見えにくいというのは、網膜がこのような構造になっているからです。

網膜の外側を覆うのが網膜色素上皮で、網膜内に入る余分な光を吸収し、散乱を防ぐなどの働きがあります。

こうした働きを損なう目の病気は、遺伝や糖尿病、加齢など様々な原因で生じ、失明につながる場合も少なくありません。患者さんのQOLを維持向上するための治療技術や新薬の開発は世界的に進められています。窪田製薬グループは、最先端のサイエンスを基に医療革新を生み出す企業であり続けるとともに、世界中で眼疾患に悩む皆様の視力維持と回復に貢献してまいります。

増殖糖尿病網膜症：臨床第2相試験完了

多施設(米国6施設)

無作為化

二重盲検

プラセボ比較試験

18名の被験者にエミクススタト塩酸塩あるいはプラセボを1日1回12週間にわたり経口投与、エミクススタト投与群は5mgから40mgの漸増試験を実施

評価
項目

- 増殖糖尿病網膜症に関連するバイオマーカーの変化
- 網膜出血や血管新生の抑制、および視力への効果

結果

- 増殖糖尿病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 (2018年1月15日発表)

2018 データ解析し今後の開発方針を策定

スターガルト病：臨床第2a相試験完了

多施設(米国6施設)

無作為化

二重盲検

22名の被験者をほぼ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塩酸塩の経口投与を実施

評価
項目

- 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波の振幅が用量依存的に最大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 臨床第3相試験開始を2018年Q4に予定

PBOS(Patient Based Ophthalmology Suite)は自社技術をもとに開発する低コストの在宅眼科医療機器ソリューションです。中心となるPBOSデバイスは超小型OCT*(光干渉断層計)です。インターネットを活用し、在宅で網膜の病変をモニタリングするデバイスとして、眼疾患の進行をリアルタイムで検知するほか、通院しないと検査ができないといった患者の負担を軽減し、治療効果の向上に貢献することが期待されます。



PBOSで測定されたデータはクラウドにアップロードされ、AI技術で解析されます。医療従事者にそのデータが提供されるため、眼疾患治療におけるリアルタイムでのモニタリングが可能になります。今後ますます拡大する在宅・遠隔医療(モバイルヘルス)の需要に対応するソリューションとなります。



第一段階は、ウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫などの網膜血管新生による眼疾患の進行のモニタリングを可能にします

網膜の構造や視力の変化といった病状の経過を、患者の測定に基づき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、患者ごとに適した治療を目指します

臨床試験を開始予定

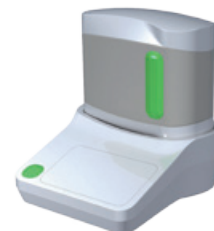
デバイスの試作機に実装した各性能を検証します。約10人の健常者と約30人のウェット型加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫など血管新生を伴う網膜疾患患者の網膜の状態をPBOS試作機で測定し、その精度と解像度を評価します。この臨床試験で得られたデータに基づき、超小型OCT装置の完成に向けた最終段階の開発を進めていく予定です。

医療機器の開発は、臨床試験を通して医療機器としての安全性や性能を確認しながら、製品化に向けて改良していくため、上市の確実性が高いのが特徴です。第1相から第3相と長期にわたる臨床試験で仮説を検証する必要がある薬剤の開発と比べ、臨床試験も含めた開発期間は大幅に短くなることが期待されます。

2017 ▶ デザインとプロトタイプ的设计・製作完了

2018 ▶ 製品化に向けた臨床試験を開始予定

2019 ▶ 承認および認証を目指す



* OCT(Optical Coherence Tomography)は光干渉断層計という網膜の断面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で使われます。

新薬は候補物質探索にはじまり、さまざまな研究や試験を行い、長い研究開発期間をかけようやく患者のもとに届けられます。窪田製薬グループは、新薬や医療デバイスの開発に日々邁進しております。

開発品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、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、ウェット型加齢黄斑変性				

デバイス

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

新薬ができるまでのプロセス

基礎研究

数多くの新規化合物の中から、新薬候補となりそうなものを選別します。



非臨床試験

動物を対象として、新薬候補化合物の有効性と安全性、毒性などを調べます。



臨床試験

ヒトを対象として、新薬候補化合物の有効性と安全性を試験します。この試験は「治験」といい3段階に分かれています。

第1相試験

被験薬が最初にヒトへ投与される試験。

第2相試験

疾患または症状を有する患者を対象として実施されるコントロール試験。主に被験薬の有効性および短期的副作用、被験薬のリスクを評価します。

第3相試験

大規模臨床試験。コントロール試験と非コントロール試験で、被験薬のリスク・ベネフィットの総合評価に必要な有効性および安全性に関する追加データと、添付文書の記載に必要な情報を入手します。

申請承認審査

臨床試験で得られた結果を解析し、米国食品医薬品局(FDA)や日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)等へ申請します。承認が下りると薬として認められたこととなります。



製造販売

製造販売は規制当局の審査を受け、製造販売業あるいは製造業などの許可を取得して行います。



市販後調査

市販後、多くの患者に処方されたときの安全性や有効性などを確認します。

経営陣



窪田 良
MD, PhD

窪田製薬ホールディングス株式会社
代表執行役会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)
アクセラ・インク*
会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)

*アクセラ・インクは当社の完全子会社です。



ジョン・ゲブハート
MBA

窪田製薬ホールディングス株式会社
最高財務責任者 (CFO)
アクセラ・インク*
最高財務責任者 (CFO)

取締役



窪田 良
MD, PhD

窪田製薬ホールディングス株式会社
代表執行役会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)
アクセラ・インク*
会長、社長兼最高経営責任者 (CEO)



浅子 信太郎

株式会社ディー・エヌ・エー
執行役員 CFO 経営企画本部長



三田 四郎
PhD

株式会社エムズサイエンス
社長兼最高経営責任者



中村 栄作

一般社団法人こいのぼり
監事



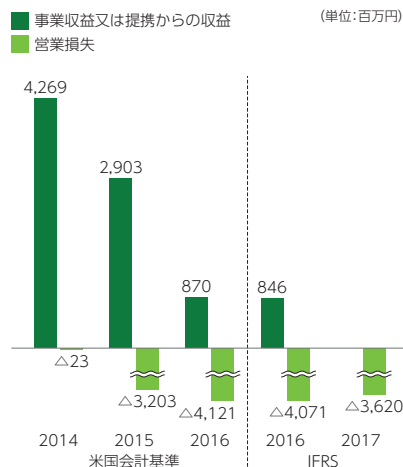
ロバート・タケウチ

RTコンサルティング・インク
社長

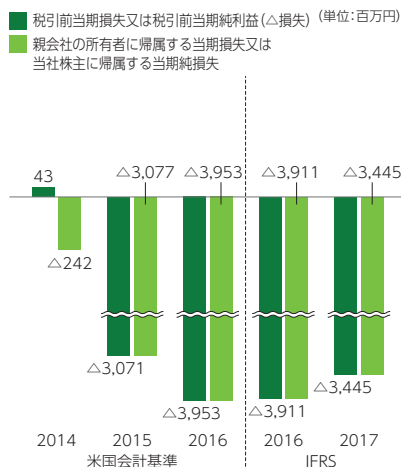
	2014年度 (米国会計基準)	2015年度 (米国会計基準)	2016年度 (米国会計基準) (IFRS)		2017年度 (IFRS)
事業収益又は提携からの収益 (百万円)	4,269	2,903	870	846	—
税引前当期損失又は税引前当期純利益(△損失) (百万円)	43	△3,071	△3,953	△3,911	△3,445
親会社の所有者に帰属する当期損失又は当社株主に帰属する当期純損失 (百万円)	△242	△3,077	△3,953	△3,911	△3,445
基本的1株当たり当期損失又は1株当たり当社株主に帰属する当期純損失 (円)	△7.24	△85.63	△105.64	△104.52	△90.85
資産合計又は総資産 (百万円)	23,756	21,221	17,169	17,172	13,396
資本合計又は株主資本 (百万円)	22,236	20,074	16,520	16,524	12,967

- ※1. 2014年度から2015年度までは旧アクセラ・インクの財務データです。
- ※2. 2014年度から2015年度までの「円」で表示されている金額は、1米ドル=120.61円(2015年12月30日現在)で換算された金額です。
- ※3. 2017年度よりIFRSを適用して連結計算書類を作成しております。また、2016年度分につきましては、ご参考としてIFRSに準拠した諸数値も記載しております。
- ※4. 基本的1株当たり当期損失又は1株当たり当社株主に帰属する当期純損失は、期中平均発行済株式数に基づき算出しております。
- ※5. 2016年12月1日付で普通株式1株を3,783,961.9株に株式分割しております。2016年度の期首に当該株式分割が行われたと仮定して基本的1株当たり当期損失又は1株当たり当社株主に帰属する当期純損失を算定しております。

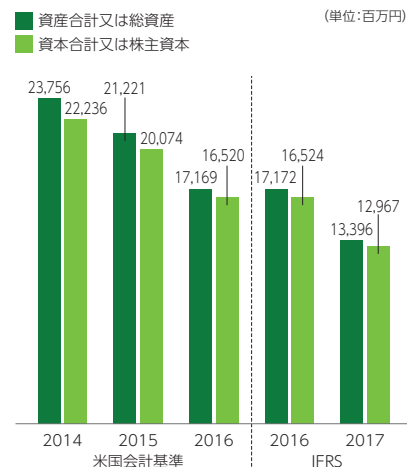
事業収益又は提携からの収益／営業損失



税引前当期損失又は税引前当期純利益(△損失)／親会社の所有者に帰属する当期損失又は当社株主に帰属する当期純損失



資産合計又は総資産／資本合計又は株主資本



※財務データは該当する事業年度の当社監査済財務諸表からの抜粋です。2014年度から2015年度までは旧アクセラ・インクの財務データです。

》 企業情報および株主情報

名 称	窪田製薬ホールディングス株式会社
英 文 名 称	Kubota Pharmaceutical Holdings Co., Ltd.
設 立	2015年12月
所 在 地	東京都千代田区霞が関三丁目7番1号 霞が関東急ビル4F
電 話 番 号	03-6550-8928 (代表)
執 行 役	窪田 良 MD, PhD (2018年2月28日現在) 代表執行役会長、社長兼最高経営責任者 (CEO) ジョン・グブハート MBA 最高財務責任者 (CFO)
取 締 役	窪田 良 MD, PhD (2018年2月28日現在) 浅子 信太郎 三田 四郎 PhD 中村 栄作 ロバート・タケウチ

発行済株式総数	38,055,547株 (2018年2月28日現在)	
株 主 数	11,491名 (2018年2月28日現在)	
大株主の状況	(2018年2月28日現在)	
	株主名	持株比率
	SBIインキュベーション株式会社	38.06%
	窪田 良	26.93%
	株式会社大塚製薬工場	3.98%
	CHASE MANHATTAN BANK GTS CLIENTS ACCOUNT ESCROW	1.71%
	日本証券金融株式会社	0.95%
	株式会社東京ウエルズ	0.73%
	信越化学工業株式会社	0.58%
	DNP HOLDING USA CORPORATION	0.58%
	MORGAN STANLEY SMITH BARNEY LLC CLIENTS FULLY PAID SEG ACCOUNT	0.54%
	山崎 尚	0.34%

株主メモ

- 証券コード
東証マザーズ4596
- 決算期
12月31日
- 定時株主総会議決権基準日
2月末
- 売買単位
100株
- 株主名簿管理人・特別口座の口座管理機関
三菱UFJ信託銀行株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目4番5号
- 事務取扱場所
三菱UFJ信託銀行株式会社 証券代行部
東京都府中市日鋼町1-1
電話 0120-232-711 (通話料無料)
同郵送先
〒137-8081 新東京郵便局私書箱第29号
三菱UFJ信託銀行株式会社 証券代行部

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。