

COMPANY RESEARCH AND ANALYSIS REPORT

|| 企業調査レポート ||

アンジェス

4563 東証グロース市場

[企業情報はこちら >>>](#)

2023年7月19日(水)

執筆：客員アナリスト

佐藤 譲

FISCO Ltd. Analyst **Yuzuru Sato**



FISCO Ltd.

<https://www.fisco.co.jp>

目次

| | |
|---------------------------------|----|
| ■ 要約 | 01 |
| 1. 「コラテジェン®」と「ゾキンヴィ」の製造販売承認申請へ | 01 |
| 2. その他の主な開発パイプラインの動向 | 02 |
| 3. 業績動向 | 02 |
| ■ 会社概要 | 03 |
| 1. 会社沿革 | 03 |
| 2. 事業の特徴とビジネスモデル | 05 |
| ■ 主要開発パイプラインの動向 | 07 |
| 1. HGF 遺伝子治療用製品 | 08 |
| 2. NF- κ B デコイオリゴ | 10 |
| 3. ゾキンヴィ | 12 |
| 4. 新型コロナウイルス感染症予防 DNA ワクチン及び治療薬 | 13 |
| 5. 高血圧 DNA ワクチン | 15 |
| ■ EmendoBio の開発状況 | 15 |
| 1. ゲノム編集と OMNI プラットフォームの特徴 | 15 |
| 2. 今後の事業戦略 | 17 |
| ■ 業績動向 | 20 |
| 1. 2023年12月期第1四半期の業績概要 | 20 |
| 2. 2023年12月期の業績見通し | 21 |
| 3. 財務状況について | 22 |
| ■ 今後の成長戦略 | 23 |

■ 要約

「コラテジェン®」と「ゾキンヴィ」の製造販売承認申請を2023年5月に行う

アンジェス <4563> は、1999年に設立された大阪大学発のバイオベンチャーで、遺伝子医薬を中核とした開発を進めており、長期ビジョンとして「遺伝子医薬のグローバルリーダー」になることを目指している。新薬候補品を開発し、販売パートナーとの販売権許諾契約によって得られる契約一時金や、開発の進捗状況などによって得られるマイルストーン収入、上市後の製品売上高にかかるロイヤリティ収入を獲得するビジネスモデルである。2020年12月に米国で先進ゲノム編集技術の開発を行う EmendoBio Inc. (以下、Emendo) を子会社化した。

1. 「コラテジェン®」と「ゾキンヴィ」の製造販売承認申請へ

2023年5月に国内で「コラテジェン®」と「ゾキンヴィ」の製造販売承認申請を行った。「コラテジェン®」は慢性動脈閉塞症の潰瘍改善の効能効果で2019年3月に条件及び期限付きで承認され、その後市販後調査で一定の症例データを蓄積し、データの再現性が得られたことで本承認申請を行った。条件付きで承認された品目では初の本承認申請となる。審査期間は定められていないものの、一度審査を実施していることもあり通常審査よりも短期間で済むものと予想され、同社は薬価についても適正な利潤が得られる水準となるように協議していく意向だ。また、米国では後期第2相臨床試験の被験者登録が完了し、2024年前半にも結果が判明する見通しで、好結果が得られれば早期承認制度を活用して承認申請を行いたい考えだ。一方、米 Eiger Bio Pharmaceuticals Inc. (以下、アイガー) から導入したハッチンソン・ギルフォード・プロジェクトリア症候群 (以下、HGPS) 及びプロジェクトロイド・ラミノパチー (以下、PL) ※1 を適応症とした治療薬「ゾキンヴィ」※2 は、2023年3月にオーファン・ドラッグ指定を受けており、年内もしくは2024年早々にも承認が降りる公算が大きい。対象患者数は10人未満と少ないが、薬価次第では年間数億円程度の売上になる可能性もある。

※1 HGPS や PL は遺伝子の突然変異により発症し、平均 14.5 歳までに心臓病 (動脈硬化症) で死亡するのが一般的とされる。病気の症状としては深刻な成長障害、強皮症に似た皮膚、全身性脂肪性筋萎縮症、脱毛症、骨格形成不全、心血管系の衰えを伴う全身性動脈硬化の促進、衰弱性の脳卒中が含まれる。世界の患者数は 600 人程度で、日本でも難病指定されており、数名程度の患者が確認されている。

※2 HGPS の死亡リスク低減、プロセシング不全性早老性 PL の治療薬として、2020 年 11 月に米国、その後欧州でも承認された。臨床試験の結果では HGPS 患者において死亡率を 60% 減少させ、平均生存期間を 2.5 年延長させることができたとしている。開発元はメルクでアイガーはメルクから全世界での独占的権利をライセンスされた。

要約

2. その他の主な開発パイプラインの動向

国内で椎間板性腰痛症を適応症とした NF- κ B デコイオリゴ DNA の第 2 相臨床試験を 2023 年内に開始する予定となっている。米国で実施した後期第 1 相臨床試験では、痛みを長期間にわたって軽減する効果が確認されており、国内でも 2～3 年かけて同様の試験を実施し再現性を確認する。2023 年 3 月には第 2 相臨床試験の一部費用負担に関する契約を塩野義製薬 <4507> と締結しており、同試験結果が良好であればライセンス契約に発展し、次の開発ステージに進むものと予想される。一方、子会社の Emendo では希少遺伝性疾患である ELANE（好中球エラスターゼ遺伝子）関連重症先天性好中球減少症（以下、SCN）※を対象としたゲノム編集治療薬の臨床試験を 2023 年 10～12 月に米国で開始し、2027 年の実用化入りを目指している。Emendo はその他にも複数の開発パイプラインで前臨床試験を進めているほか、開発プラットフォームのライセンスビジネスに向けた交渉も 10 社程度と進めており、年内にも成果を出したい考えだ。Emendo では今後、IPO も選択肢に含め、研究開発費を自力で調達していくことを目指している。

※ 顆粒球系細胞の成熟障害により発症する好中球減少症で、発症すると細菌感染などが起きやすくなり、中耳炎や気道感染症、皮膚感染症等を繰り返し、敗血症等により死亡することもある。

3. 業績動向

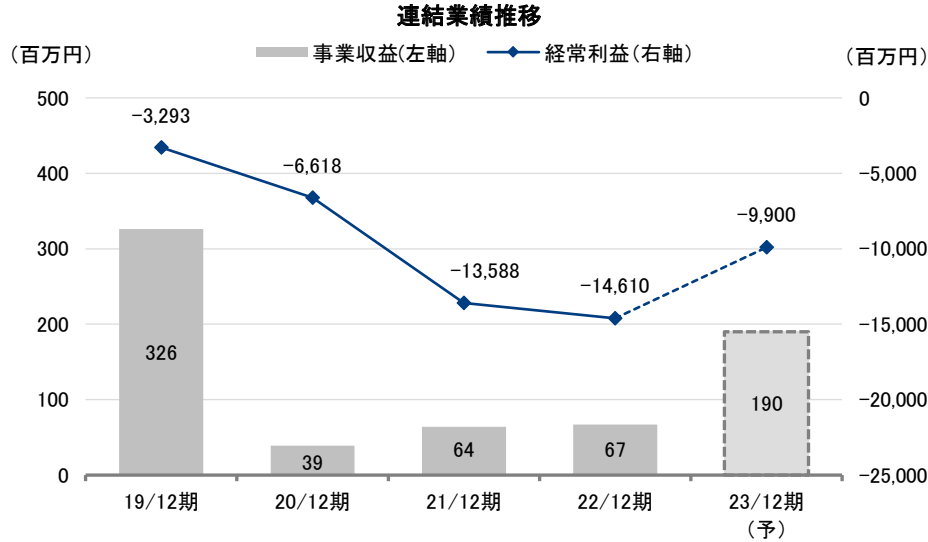
2023 年 12 月期第 1 四半期の事業収益は前年同期比 7.9% 増の 16 百万円、営業損失は 3,036 百万円（前年同期は 3,543 百万円の損失）となった。事業収益は希少遺伝性疾患のオプションスクリーニング検査による手数料収入が増加した。費用面では、円安に伴うのれん償却額の増加（前年同期比 87 百万円増）があったものの、国内での新型コロナウイルスワクチン開発に関する費用がなくなったことにより研究開発費が 688 百万円減少し、営業損失の縮小要因となった。

2023 年 12 月期の業績は事業収益で前期比 123 百万円増の 190 百万円、営業損失で同 816 百万円縮小の 15,500 百万円を見込む。事業収益は主にオプションスクリーニング検査業務の拡大が増収要因となるが、「コラテジェン®」も若干の増収を見込んでいる。費用面では販管費が若干の増加を見込むが、研究開発費が若干減少し営業損失の縮小要因となる。また、営業外収支で新型コロナウイルスワクチン開発に関連した補助金収入の計上が見込まれるため、経常損失は 9,900 百万円と前期の 14,610 百万円から大幅縮小する。なお、同社は今後の研究開発費用等の資金調達を目的として、2023 年 7 月に第三者割当による行使価額修正条項付き新株予約権の発行を予定している。当初行使価額は 122 円（下限行使価額 74 円）で潜在株式数は 44,639 千株、希薄化率は 24.99% となる。

Key Points

- ・「コラテジェン®」は国内で 2023 年 5 月に本承認を申請、米国の後期第 2 相臨床試験は 2024 年前半に結果が判明する見通し
- ・NF- κ B デコイオリゴ DNA は椎間板性腰痛症を対象とした第 2 相臨床試験を日本で開始予定。同試験結果が良好であれば、塩野義製薬とのライセンス契約に発展する見通し
- ・Emendo は 2023 年内の臨床試験開始と 2024 年以降の IPO、大型共同開発契約の早期実現を目指す
- ・2023 年 12 月期の経常損失は補助金収入の計上により縮小見込み

要約



出所：決算短信よりフィスコ作成

■ 会社概要

大阪大学発のバイオベンチャーで、 遺伝子医薬に特化した開発を進める

1. 会社沿革

同社は1999年に設立された大阪大学発のバイオベンチャーで、HGF 遺伝子（肝細胞増殖因子）の投与による血管新生作用の研究成果を事業化することを目的に設立された。

HGF 遺伝子治療用製品では、田辺三菱製薬（株）と2012年に米国市場、2015年に国内市場で末梢性血管疾患を対象とした独占的販売権許諾契約を締結している。2019年3月に国内で慢性動脈閉塞症患者向けに条件及び期限付製造販売承認を取得し、同年9月から田辺三菱製薬を通じて販売を開始し、2023年5月に条件付きの解除に向けた承認申請を行った。また、米国にて2020年2月より後期第2相臨床試験を実施している（2023年3月被験者登録完了）。

会社概要

その他のパイプラインでは、椎間板性腰痛症を対象とする核酸医薬品である NF- κ B デコイオリゴ DNA について 2018 年より米国で実施した後期第 1 相臨床試験の良好な結果を得て、2023 年より国内で第 2 相臨床試験を開始する方針を決定した。また、高血圧症を対象とする DNA ワクチンについては、2018 年よりオーストラリアで実施した第 1 相 / 前期第 2 相臨床試験の結果で、プラスミド DNA の発現量に課題を残したため、現在技術改良に取り組んでいる。そのほか、2022 年 5 月にアイガーと希少遺伝性疾患である HGPS 及び PL を適応症とした治療薬「ゾキンヴィ」の国内での販売契約を締結し、2023 年 5 月に製造販売承認申請を行った。2022 年 9 月には、国内で進めていた新型コロナウイルス感染症（武漢型）向け DNA ワクチンの開発中止と合わせて、新型コロナウイルス感染症の変異株を含むウイルス性肺疾患を対象とした改良型 DNA ワクチンの経鼻投与製剤について、米スタンフォード大学と共同研究契約を締結したことを発表している。2020 年 12 月に子会社化した米 Emendo では、希少遺伝性疾患である ELANE 関連 SCN を対象とした臨床試験の開始に向け、FDA（米国食品医薬品局）との協議を進めている。

アライアンス戦略としては、2018 年に共同開発契約を締結したカナダの Vasomune が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）及び ARDS を対象とした治療薬候補品「AV-001」の臨床試験を実施しているほか（2023 年 3 月に 273 百万円を出資）、2018 年にマイクロバイオームの研究開発を行うイスラエルの MyBiotics Pharma Ltd. に出資した（2022 年 11 月にも転換社債 74 百万円を引き受け）。

また、医薬品開発以外の事業として 2021 年 4 月に希少遺伝性疾患の検査を主目的とした衛生検査所 ACRL（アンジェスクリニカルリサーチラボラトリー）を開設し、（一社）希少疾患の医療と研究を推進する会（CReARID（クレアリッド））と連携して同年 7 月よりオプションスクリーニング検査（有償検査）の受託業務を開始している。

会社概要

会社沿革

| 年月 | 沿革 |
|----------|---|
| 1999年12月 | 遺伝子治療用製品、核酸医薬及び遺伝子の機能解析を行う研究用試薬の研究開発を目的として設立 |
| 2001年10月 | 米国での臨床開発を目的として、アンジェス インク（連結子会社）を設立 |
| 2002年 6月 | 欧州での臨床開発を目的として、英国にアンジェス ユーロ リミテッドを設立（2019年に清算） |
| 2002年 9月 | 東京証券取引所マザーズ市場に上場 |
| 2006年12月 | ムコ多糖症VI型治療薬「ナグラザイム®」の国内での販売に関し、米国 BioMarin Pharmaceutical と提携 |
| 2008年 4月 | ムコ多糖症VI型治療薬の国内での販売開始 |
| 2010年12月 | NF- κ B デコイオリゴ DNA のアトピー性皮膚炎分野において、塩野義製薬と共同開発するライセンス契約を締結 |
| 2012年10月 | 田辺三菱製薬との間で HGF 遺伝子治療薬の米国における末梢性血管疾患を対象とした独占的販売権許諾契約を締結 |
| 2014年10月 | HGF 遺伝子治療用製品の国際共同第 3 相臨床試験開始（2016年6月に中断、開発方針を変更） |
| 2015年 6月 | 田辺三菱製薬との間で HGF 遺伝子治療用製品の国内における末梢性血管疾患を対象とした独占的販売権許諾契約を締結 |
| 2015年10月 | DS ファーマアニマルヘルス（株）と高血圧 DNA ワクチンの動物用医薬品に関する共同開発契約を締結 |
| 2016年 7月 | 新たなドラッグデリバリーシステムについて大阪大学と共同研究契約を締結 |
| 2016年 8月 | 米国 Vical Incorporated に追加出資 |
| 2016年12月 | CIN 治療ワクチンの開発・製造・販売権を森下仁丹に再許諾 DNA ワクチン分野で米 Vical と戦略的事業提携契約を締結 |
| 2018年 1月 | 国内で HGF 遺伝子治療用製品（慢性動脈閉塞症）の再生医療等製品の製造販売承認を申請 |
| 2018年 2月 | 米国で椎間板性腰痛症を対象疾患とした NF- κ B デコイオリゴ DNA の後期第 1 相臨床試験開始 |
| 2018年 4月 | オーストラリアで高血圧 DNA ワクチンの第 1/ 前期第 2 相臨床試験を開始 |
| 2018年 7月 | カナダの Vasomune と提携し、急性呼吸不全等の治療薬に関する共同開発契約を締結 イスラエルの MyBiotics Pharma と資本提携 |
| 2019年 3月 | 国内で慢性動脈閉塞症における「潰瘍の改善」を効能とした HGF 遺伝子治療用製品の条件及び期限付製造販売承認を取得 米国の EmendoBio と資本提携 ナグラザイム®の販売権を BioMarin Pharmaceutical の日本法人に承継 |
| 2019年 8月 | イスラエルのバイオハイテク企業である Barcode Diagnostics と資本提携 |
| 2019年 9月 | 国内で HGF 遺伝子治療用製品「コラテジェン®」の販売を開始 |
| 2019年10月 | 国内で慢性動脈閉塞症における「安静時疼痛」の改善を目的とした HGF 遺伝子治療用製品の第 3 相臨床試験を開始 |
| 2020年 2月 | 米国で下肢潰瘍を有する閉塞性動脈硬化症を対象とした HGF 遺伝子治療用製品の後期第 2 相臨床試験を開始 |
| 2020年 3月 | 大阪大学との新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの共同開発を発表 |
| 2020年 6月 | 国内で新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの第 1/2 相臨床試験を開始 |
| 2020年 9月 | 米 Brickell Biotech（旧、Vical）と新型コロナウイルス感染症 DNA ワクチンの共同開発契約を締結 |
| 2020年12月 | 国内外で新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの第 2/3 相臨床試験を開始 EmendoBio を完全子会社化 Vasomune と共同開発を進めている新型コロナウイルス感染症治療薬「AV-001」の第 1 相臨床試験を米国で開始 |
| 2021年 4月 | 国内で希少遺伝性疾患を対象としたオプションスクリーニング検査を行う「アンジェスクリニカルリサーチラボラトリー」を設立 |
| 2022年 5月 | ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロジェロイド・ラミノパチーを適応症とした治療薬「ゾキンヴィ」の国内での独占販売契約を米 Eiger Bio Pharmaceuticals Inc. と締結 |
| 2022年11月 | （株）安評センターと、薬剤スクリーニングを目的としたトランスジェニックゼブラフィッシュモデルに関する共同研究開発契約を締結 |

出所：有価証券報告書、会社資料、決算説明会資料よりフィスコ作成

2. 事業の特徴とビジネスモデル

同社の事業の特徴は、遺伝子の働きを活用した医薬品である遺伝子治療用製品、核酸医薬、そして DNA ワクチンを遺伝子医薬として定義し、社会的な使命であるとともに確実な需要が存在する「難治性疾患」や「有効な治療法がない疾患」を開発対象領域としていることにある。また、自社開発品以外にもこうした事業方針と合致する開発候補品を海外のベンチャーや大学などの研究機関から導入して、開発パイプラインの強化とリスク分散を行っている。

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

同社のビジネスモデルの軸は、研究開発に特化し（製造は外部の専門機関に委託）、開発品についての共同開発や独占製造販売権許諾契約を大手製薬企業と締結することで、契約一時金や開発の進捗状況に応じたマイルストーン収入を獲得し、また、上市後の製品売上高に対して一定料率で発生するロイヤリティ収入を獲得するモデルである。

臨床試験の規模や期間は対象疾患等によって異なるが、第1相から第3相試験までおよそ3～7年程度かかると言われている。臨床試験の結果が良ければ規制当局に製造販売の承認申請を行い、おおむね1～2年の審査期間を経て問題がなければ承認・上市といった流れとなる。新薬開発の成功確率は低く、基礎研究段階に特定した候補品が新薬として発売される確率は、約3万分の1と言われている。このため、HGF 遺伝子治療用製品を条件付き承認とは言え、上市までこぎつけたことはバイオベンチャーとして一定の成果が得られたものと評価される。

一般的な新薬開発のプロセスと期間

| プロセス | 期間 | 内容 |
|-------|------|-----------------------------------|
| 基礎研究 | 2～3年 | 医薬品ターゲットの同定、候補物質の創製及び絞り込み |
| 前臨床試験 | 3～5年 | 実験動物を用いた有効性及び安全性の確認試験 |
| 臨床試験 | 3～7年 | 第1相：少数の健康人を対象に、安全性及び薬物動態を確認する試験 |
| | | 第2相：少数の患者を対象に、有効性及び安全性を確認する試験 |
| | | 第3相：多数の患者を対象に、有効性及び安全性を最終的に確認する試験 |
| 申請・承認 | 1～2年 | 国（厚生労働省）による審査 |

出所：有価証券報告書よりフィスコ作成

また2021年から新たな事業として、希少遺伝性疾患のオプションスクリーニング検査事業を開始した。生後間もない乳児から採血して希少遺伝性疾患の有無の可能性を調べ、発症前の早期段階から治療を始めることで、症状の進行を抑える効果が期待されている。自治体が公費で実施するマススクリーニング検査（20疾患を対象）以外の希少遺伝性疾患について希望者に対して有償で検査を実施している。CReARIDでは2018年から一部の医療機関と連携して普及啓蒙活動に取り組んでおり、現在検査可能な疾患はムコ多糖症やファブリー病（男子のみ）など9種類※¹だが、今後も増やしていく意向となっている。検査件数は連携医療機関の増加や認知度向上もあって年々増加傾向にあり※²、2022年度は約2.0万人の検査を実施し（2020年度約1.2万人、2021年度約1.7万人）、このうち同社で約1万人分を受託している。CReARIDの資料によれば約2.0万人の検査のうち検査判定が出たのは30件で、その後の精密検査で5件が確定診断された。

※¹ 検査対象は、ムコ多糖症（I型、II型、IVA型、VI型）、ボンベ病、ファブリー病（男子のみ）、副腎白質ジストロフィー（男子のみ）、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症の9種類。

※² 連携医療機関は首都圏を中心に74施設（13都道府県）となっており、検査実施率は院内出産児の6～8割程度となっている。

■ 主要開発パイプラインの動向

同社の主要開発パイプラインには、HGF 遺伝子治療用製品、NF- κ B デコイオリゴ DNA、新型コロナウイルス感染症 DNA ワクチン、高血圧 DNA ワクチン等がある。各パイプラインの概要と進捗状況、今後の開発方針は以下のとおり。

主要開発パイプラインの状況

■条件及び期限付き承認制度

| プロジェクト | 地域 | 導出先 | 適応症 | 開発ステージ | 対象患者数 |
|--------------|----|--------|-----------------|--|-----------------------|
| HGF 遺伝子治療用製品 | 日本 | 田辺三菱製薬 | 慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善) | 条件・期限付き製造販売承認を 2019 年 3 月に取得、同年 9 月より発売を開始するとともに、市販後調査を実施。2023 年 5 月に条件解除に向け製造販売承認を申請。 | 慢性動脈閉塞症 80 万人 (日本) ※1 |

■通常の承認制度

| プロジェクト | 地域 | 導出先・提携先 | 適応症 | 開発ステージ | 対象患者数 |
|---------------------------|---------|-------------|--------------------|---|-------------------------|
| HGF 遺伝子治療用製品 | 米国 | 田辺三菱製薬 | 慢性動脈閉塞症 (潰瘍、血流の改善) | 第 2b 相臨床試験中、2023 年 3 月に被験者登録を完了し、経過観察中。(2020 年 2 月～、予定症例数：60 例) | 閉塞性動脈硬化症 780 万人 (米国) ※2 |
| | イスラエル | Kamada | 慢性動脈閉塞症 | Kamada が 2022 年 12 月にイスラエルで製造販売承認申請 | - |
| | トルコ | Er-Kim | 慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善) | Er-Kim で申請準備中 | - |
| NF- κ B デコイオリゴ DNA | 米国 | - | 慢性椎間板性腰痛症 | 米国で第 1b 相臨床試験完了 (25 例、2018 年 2 月～2021 年) | 577 万人 (米国) ※3 |
| | 日本 | 塩野義製薬 | 慢性椎間板性腰痛症 | 日本で第 2 相臨床試験について塩野義製薬との協力に関する契約を締結。PMDA に治験計画を提出、2023 年内に開始予定。 | 167 万人 ※4 |
| DNA ワクチン (治療用) | オーストラリア | - | 高血圧 | オーストラリアで第 1/2a 相臨床試験完了 (24 例、2018 年 4 月～2021 年) 技術的な課題の改善策を検討中 | 6,200 万人 (米国) ※5 |
| DNA ワクチン (予防用) | 米国 | - | COVID-19 | 改良型 DNA ワクチンの経鼻投与製剤に関する共同研究をスタンフォード大学と実施中 (2022 年 9 月～、3 年間の予定) | - |
| Tie2 受容体アゴニスト化合物「AV-001」 | 米国 | Vasomune | COVID-19 及び ARDS | 2018 年 7 月に Vasomune と共同開発契約を締結、米国で第 2a 相臨床試験を実施中 (2022 年 1 月～) | ARDS 26 万人 (米国) ※6 |
| Zokinvy (ロナファルニブ) | 日本 | Eiger (導入元) | 早老症 (HGPS・PL) | Eiger 社の治験データを援用して、2023 年 5 月に製造販売承認を申請 (同年 3 月にオーファン・ドラッグ指定) | 10 人未満 (日本) |

注：出典は、※1 IMS Health、※2 Foster Rosenblatt、※3 Health Policy Institute 及び Pain Med.、※4 IQVIA、※5 AHA Journals、※6 Am J Resp Crit Care Med.

出所：決算説明会資料等よりフィスコ作成

HGF 遺伝子治療用製品は国内で 2023 年 5 月に本承認申請を行い、 米国では後期第 2 相臨床試験の結果が 2024 年前半に判明する見通し

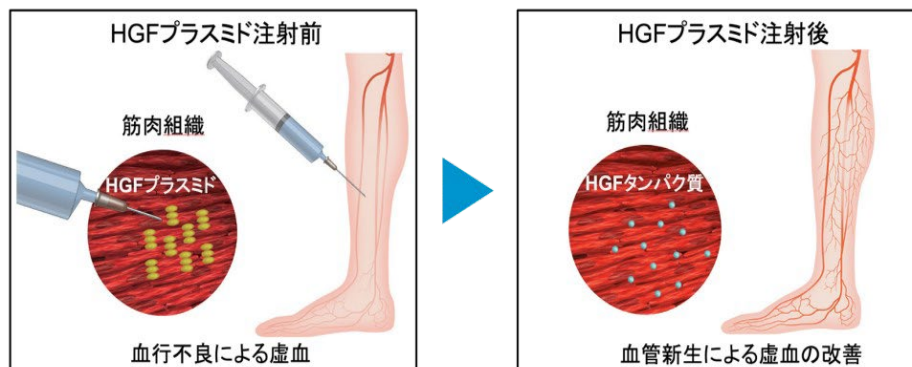
1. HGF 遺伝子治療用製品

HGF 遺伝子治療用製品は血管新生作用の効果を活用して、閉塞性動脈硬化症のなかでも症状が進行した慢性動脈閉塞症向け治療薬として開発が進められてきた。慢性動脈閉塞症とは、血管が閉塞することによって血流が止まり、組織が潰瘍・壊疽を起こして最終的に下肢切断を余儀なくされることもある重篤な疾患である。治療法としてはカテーテル治療や血管バイパス手術などが行われているが、手術ができない状態になっているケースも多く、新たな治療法の開発が望まれていた。

HGF 遺伝子治療用製品は、血管が詰まっている部位周辺に注射投与することによって新たな血管を作り出し、血流回復によって潰瘍の改善を図るというもの。国内では 2019 年 3 月に「標準的な薬物治療の効果が不十分で、血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善」を効能、効果または性能として、条件及び期限付販売承認を取得し※、同年 9 月より「コラテジェン® 筋注用 4mg」として提携先の田辺三菱製薬を通じて販売を開始した。用法は、虚血部位に対して筋肉内投与を 4 週間間隔で 2 回行い (4mg/回)、症状が残存する場合には 4 週間後に 3 回目の投与を行うことも可能となっている (薬価は約 61 万円 /1 瓶 (4mg))。

※ 本承認の条件は、承認日から 5 年以内に、1) 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること、2) 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと、の 2 項である。

HGF 遺伝子治療用製品による血管新生



出所：決算説明会資料よりフィスコ作成

主要開発パイプラインの動向

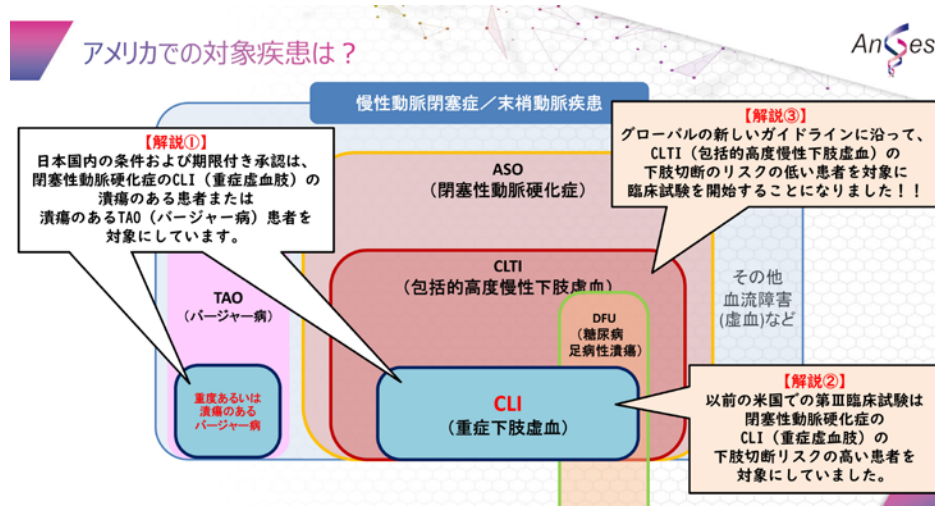
条件及び期限付承認となるため、製造販売後承認条件評価を実施^{※1}し、同結果をもって2023年5月31日付で本承認の申請を行った。承認された場合は、再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度の導入後で初めて条件解除の承認を受ける製品となる。審査期間については特に定めはないが、一度承認審査を実施していることから通常の審査よりも短期間になるものと予想される。また、同社では薬価引き上げの要望も合わせて行いたいと考えて、市販後調査のデータ結果次第では価格が見直される可能性もある。国内の慢性動脈閉塞症の患者数は約80万人だが、このうち「コラテジェン[®]」が使用可能な患者数^{※2}は0.5～2万人程度と同社では推計している。現在の薬価(約61万円×2回)を前提にすれば、61～244億円の潜在需要が見込めることになる。

※1 120症例のデータを収集し、非投与群(プラセボ)80症例との比較を行い有効性の確認を実施した。
 ※2 投与対象肢の動脈に閉塞又は狭窄部位が認められ、かつ潰瘍を有していること(平均10cm程度、最大約30cmまで)。血行再建術の適応が困難なこと。既存の内科的治療や処置による症状改善が認められないこと。血行動態の指標が一定水準以下であること等。

一方、米国では2020年2月より開始していた後期第2相臨床試験の被験者登録が2022年12月に目標症例60例の投与を完了し、さらに脱落例を考慮して数例を追加し2023年3月に登録を完了した。2019年6月に閉塞性動脈硬化症のうち、包括的高度慢性下肢虚血についてのグローバル治療指針[※]が公表され、同治療指針を踏まえて下肢切断リスクの低いステージ1～2の患者を対象とした臨床試験を実施している。国内では症状が比較的重度の患者を対象としていたのに対し、米国では軽度な患者を対象としているため、開発に成功すれば大きな需要が見込めることになる。

※グローバル治療指針(Global Vascular Guidelines ; GVG) : 包括的高度慢性下肢虚血(CLTI : Chronic limb-threatening ischemia)の初期段階から適切な治療マネジメントを提供することで患者のQOLの向上を図ることを推奨している。本ガイドラインでは臨床ステージを4段階(clinical stage1～4)に分け、それぞれのステージにおける治療方針が示されており、今回の試験では下肢切断リスクの低いclinical stage1と2を対象としている。このステージの患者には、まず潰瘍の治療を考慮することがガイドラインで推奨されており、該当する患者数は米国で約90万人、このうち10～20万人が「コラテジェン[®]」による治療対象になると同社では見ている。

米国で臨床試験開始の対象疾患



出所：決算説明会資料より掲載

主要開発パイプラインの動向

主要評価項目は「潰瘍の改善」と「血流の改善」で、治験プロトコルは HGF 遺伝子治療用製品またはプラセボを4週間の間隔を置いて4回投与するというもの。被験者を4mg/回、8mg/回、プラセボの3群に分けて各20症例について1年の観察期間を設けてデータ収集する。臨床試験の結果は2024年前半にも判明する見通しで、結果が良好であれば次の開発ステージに進むことになり、導出先の田辺三菱製薬と協議していくことになるが、結果内容が極めて良好だった場合には RMAT^{※1} 指定制度を用いて早期承認を目指すことも選択肢の一つとして考えている。米国における閉塞性動脈硬化症の患者数は日本の10倍以上と格段に多いだけに、同試験結果の内容が注目される。そのほか、2022年12月に提携先の Kamada^{※2} がイスラエル保健省に製造販売承認申請を行い、現在審査中となっている。イスラエルでは通常、審査期間が1年から1年半程度と言われており、順調に進めば2024年前半にも承認取得できる可能性がある。

^{※1} RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy) : 重篤な疾患を開発対象とした再生医療の先端治療法で、臨床試験で一定の効果を示したものである。RMAT 指定を受けた品目は優先審査と迅速承認の機会を得ることができる。

^{※2} 2019年2月に Kamada とイスラエルを対象国とした導出(独占的販売権許諾)に関する基本合意書を締結した。

なお、「コラテジェン®」は販売承認を条件付きながらも国内で得られたことで、国内初の遺伝子治療用製品となっただけでなく、世界初のプラスミド(DNA分子)製品及びHGF実用化製品、末梢血管を新生する治療用製品、循環器医療領域での治療用製品となり、遺伝子医薬のグローバルリーダーを目指す当社にとっては大きな第一歩を踏み出したものと評価される。

NF- κ B デコイオリゴ DNA は椎間板性腰痛症を対象とした第2相臨床試験を日本で開始予定、開発協力契約を塩野義製薬と締結

2. NF- κ B デコイオリゴ DNA

NF- κ B デコイオリゴ DNA は、人工核酸により遺伝子の働きを制御する「核酸医薬」の一種で、生体内で免疫・炎症反応を担う転写因子となるタンパク質(NF- κ B)に対する特異的な阻害剤となる。NF- κ B がゲノムの特定の配列領域(炎症を引き起こすゲノム)に結合し、スイッチが入ることで痛みなどの炎症の原因となるタンパク質が生成されるが、NF- κ B デコイオリゴ DNA を体内に入れることで、炎症を引き起こすゲノムと NF- κ B が結合しにくくなり、炎症の原因となるタンパク質の生成を抑制するメカニズムとなる。

現在は、椎間板性腰痛症を対象とした臨床開発を進めている。椎間板性腰痛症の患部に NF- κ B デコイオリゴ DNA (開発コード AMG0103) を注射投与することによって、慢性腰痛に対する鎮痛効果とともに椎間板変性に対する進行抑制や修復を促す効果が期待される。新タイプの腰痛症治療薬として2018年2月より米国で後期第1相臨床試験(25症例、対象患者は32~70歳、平均年齢53.5歳)を実施し、全症例の投与後12ヶ月間におけるトップラインデータを2021年4月に発表した。

主要開発パイプラインの動向

臨床試験はプラセボ対照無作為化二重盲検試験となり、「AMG0103」を椎間板内に単回注射投与し（0.3mg、3.0mg、10.0mgの3群に分類）、12ヶ月後までの経過観察を実施した。主要評価項目として忍容性と安全性を評価し、そのほか有効性の評価として腰痛の改善度、投与6ヶ月後の椎間板の高さの変化、患者自身の満足度の評価などを行った。発表資料によれば、12ヶ月間の観察期間を通じて重篤な有害事象は認められず高い安全性が確認されたこと、有効性についても10.0mg投与群では、投与後早期に腰痛が大幅に軽減し、腰痛の抑制効果も投与12ヶ月後まで継続したことが確認されたとしている。また、患者自身からも高い満足度が得られており、良好な結果が得られたものと同社では評価している。

臨床試験の有効性に関する結果

■腰痛、下肢痛のほか腰痛に伴う日常生活動作障害について PGI-C、RMDQ、ODI など各種評価スケールを用いて評価

腰痛評価において、投与後6ヶ月で用量依存的な腰痛改善効果を確認。経時的には10mg単回投与群で投与後14日で腰痛が投与前と比較し約50%減少し、6ヶ月間での中央値では84%軽減し、プラセボ対照群の14%に対して腰痛を有意に改善した(p=0.033)。さらに、10mg単回投与群は12ヶ月まで腰痛をさらに改善し、中央値で97.5%まで軽減し、プラセボ対象群に対して有意差を得られた(p=0.045)

■投与6ヶ月後の椎間板の高さ変化

プラセボ対照群では椎間板が縮小したのに対して、AMG0103投与群では伸長が認められ、椎間板変性を抑制する可能性が示唆された

■患者自身の満足度評価

投与6ヶ月後で用量依存的な改善が認められ、10mg投与群では12ヶ月の観察期間を通してプラセボ対照群よりも優れていた。PGI-Cスコアでは、10mg投与群がプラセボ対照群と比較して6ヶ月後に平均2.83点(p=0.001)、12ヶ月後に平均1.67点(p=0.042)改善した。また、日常生活動作障害の評価スケールとなるRDMQスコアでは、投与後6ヶ月後にAMG0103投与群で平均20～50%改善したのに対して、プラセボ対照群は平均15%悪化した。また、投与12ヶ月後も10mg投与群では平均38%改善したのに対して、プラセボ対照群では平均45%悪化した

■その他

臨床試験参加者は、オピオイドによる自己治療は認められていないが、突発的な痛みに対してレスキュー薬を使用することが認められている。試験期間中にレスキュー薬を使用した被験者は、AMG0103投与群ではいなかった（プラセボ対照群では複数人有り）

出所：会社リリースよりフィスコ作成

治験責任医師からも、「AMG0103は素晴らしい安全性プロファイルを有し、12ヶ月にわたり腰痛を有意に軽減しており、慢性椎間板性腰痛症に苦しむ患者に対して画期的治療薬となる可能性があると考えています。さらに、腰痛の軽減に加えて、椎間板の高さを回復させる可能性が示唆されたことは注目に値します。」とのコメントを得ている。現在、慢性椎間板性腰痛症に関しては、一般療法としてステロイド注射（対処療法）が使用されることが多いが、同治療薬との比較においても同等以上の効果が得られたとしている。ステロイドが一時的な対処療法であるのに対してAMG0103は炎症を抑制する効果があり、その結果として腰痛の症状が改善することが理由と考えられる。

主要開発パイプラインの動向

同社ではこの臨床試験結果を受け、国内での開発を進める方針を決定した。国内でも慢性椎間板性腰痛症患者は多く、事業化が可能と判断したためだ。第2相臨床試験計画書を（独）医薬品医療機器総合機構に提出しており、2023年内にも開始できる見通しとなっている。試験内容や主要評価項目は米国で実施した臨床試験とほぼ同様で、投与量については10mg投与群の有効性が高かったことから、10mgを中心に複数に分類し実施する。症例数は約90例で試験期間としては2～3年を見込んでいる。なお、第2相臨床試験については塩野義製薬と開発協力に関する契約を締結しており、費用の一部を塩野義製薬が拠出する。価格面を考えると鎮痛効果だけでは既存治療法と差別化が難しいため、椎間板変性に対する進行抑制効果や修復促進効果などが確認できれば、導出に向けて大きく前進するものと弊社では見ている。2026年頃に判明する第2相臨床試験の結果が良好であれば、次の開発ステージに向けて塩野義製薬と協議していくことになる。AMG0103の開発に成功すれば、慢性椎間板性腰痛症に使用される世界初の核酸医薬品となる可能性があり、同臨床試験の結果が注目される。

「ゾキンヴィ」は2023年5月に販売承認申請、 2023年内か2024年の年明け早々に承認取得の可能性

3. ゾキンヴィ

同社は2022年5月に米バイオ医薬品企業のアイガーと、希少遺伝性疾患で早老症とも呼ばれるHGPS及びPLを適応症とした治療薬「ゾキンヴィ」について、日本における独占販売契約を締結した。その後、2023年3月にオーファン・ドラッグ指定※を受け、同年5月12日付で厚生労働省に国内製造販売承認申請を行ったことを発表した（米国での治験データを援用）。過去にも希少遺伝性疾患であるムコ多糖症VI型治療薬「ナグラザイム®」の独占販売契約を米BioMarin Pharmaceutical Inc.と2006年に締結し、販売してきた実績がある（契約解消に伴い2019年12月期第2四半期で販売終了）。当時はオーファン・ドラッグ指定後に承認申請を行い、約7ヶ月で承認を取得したことから、「ゾキンヴィ」も早ければ2023年内か2024年の年明け早々に承認を取得する可能性がある。承認された場合には、アイガーから製品を仕入れて販売していくことになる。なお、契約一時金及び開発進捗に応じたマイルストーンとして最大150万米ドルを支払う契約となっている。

※オーファン・ドラッグは希少疾病用医薬品のことで、指定基準としては患者数が5万人未満と少なく、治療法が未だ確立されておらず代替する医薬品がないこと、またはすでにある治療薬に対して非常に高い有効性または安全性が期待される医薬品であることなどが挙げられる。オーファン・ドラッグ指定を受けると、研究開発費用の助成金が交付されるほか、優先審査を受けることが可能となる。

主要開発パイプラインの動向

HGPS 及び PL は、患者数が世界でも合わせて 600 人程度と極めて少ない致死性の高い遺伝的早老症のことで、HGPS は LMNA 遺伝子の点突然変異により、ファルネシル化※された異常タンパク質であるプロジェリンが生成されることにより発症する。また、PL は LMNA や ZMPSTE24 遺伝子の変異によりプロジェリンとは異なるファルネシル化タンパク質を生成し老化を促進する。「ゾキンヴィ」は HGPS やプロセシング不全性早老性 PL の小児及び若年成人において、核膜と強固な結合を形成するファルネシル化した欠陥タンパク質（細胞の不安定化と早期老化を惹起）の蓄積を阻害する作用を持つ。臨床試験の結果では HGPS 患者の死亡率を 60% 減少させ、平均生存期間を 2.5 年延長させることができたとしている。また、安全性についても多くの PL 患者が 10 年以上にわたって「ゾキンヴィ」治療を継続しており、副作用も嘔吐や下痢、悪心等その大半が軽度または中等度のものとなっている。2020 年 11 月に米国、2022 年 7 月に欧州で相次いで販売承認されたことから、国内でも承認される可能性は高い。

※ タンパク質に行われる修飾の一種。ファルネシル化により、タンパク質の末端には疎水性のプレニル基が結合する。末端が疎水性になったタンパク質は、その疎水性の部分細胞膜内に挿入するため、タンパク質は細胞膜（細胞の内側）につなぎ留められる。つまり、ファルネシル化されたタンパク質は、細胞の内側の細胞膜上に存在するようになる。

なお、売上規模に関しては薬価や投与患者数次第（患者数は国内で 10 人未満）となるが、米国での販売価格（年間 1 億円強）を参考にすれば「ナグラザイム®」と同様かやや上回る規模になると見られる（「ナグラザイム®」のピーク時売上高は 2018 年 12 月期 382 百万円）。また、同社は製造販売承認取得と並行して、新生児のオプショナルスクリーニングを行う ACRL で、HGPS や PL も検査可能疾患として加える予定にしている。

新型コロナウイルス感染症 DNA ワクチンは経鼻投与製剤での開発を目指すべく米アカデミアと共同研究を開始

4. 新型コロナウイルス感染症予防 DNA ワクチン及び治療薬

(1) 新型コロナウイルス感染症予防 DNA ワクチン

同社は 2022 年 9 月 7 日付で新型コロナウイルス感染症（武漢型）向け DNA ワクチンの開発中止と合わせて、変異株（オミクロン BA.5 等）に対する改良型 DNA ワクチンの経鼻投与製剤について、米スタンフォード大学と共同研究契約を締結して開始することを発表した。これまでの研究開発の知見を生かして、プラスミド※の発現効率や導入効率の向上等、プラットフォームの見直しを行い、将来発生する可能性のある新たな変異株への対応も視野に入れ、安全でより効果の高い改良型 DNA ワクチンの経鼻投与製剤の研究開発を進める方針だ。

※ プラスミド (plasmid) とは、大腸菌などの細菌や酵母の核外に存在し、細胞分裂によって娘細胞へ引き継がれる DNA 分子の総称。一般的に環状の 2 本鎖構造を取り、染色体の DNA からは独立して複製を行う。その独立した遺伝子複製機構から、遺伝子組み換え操作のベクターとして創薬などで利用されている。このプラスミドを大腸菌に導入し、大腸菌の大量培養により目的の DNA を増幅する。プラスミド製法では、HGF 遺伝子治療用製品「コラテジェン®」が上市済みであり、製法そのものについての安全性は確認されている。

主要開発パイプラインの動向

スタンフォード大学が開発した「Gold-Nanostar Octopod」技術を用いて作製した経鼻投与ワクチン（武漢型の遺伝子配列を持つプラスミド DNA）でマウス実験を実施したところ、ワクチン投与後に血清中の抗体（IgG、IgA、IgM）上昇が確認されたほか、β株等の変異株に対しても中和活性を示し、組織学的な検討によりリンパ節・脾臓においてスパイクタンパク質に対する細胞性免疫反応、液性免疫反応が確認された。また、経鼻投与によって感染経路となる鼻や喉などの気道部分に免疫を作ることで感染防止効果も高まることから、同技術を用いて研究開発を行う価値があると判断した。共同研究の期間としてはおおむね3年程度、研究費は約3百万米ドルを見込んでいる。コロナワクチンの主流となっている mRNA ワクチンは保存温度の条件がマイナス70℃以下だが、DNA ワクチンはマイナス20℃以下でよく、また凍結乾燥剤にすれば室温での保存も可能となる。このため、冷蔵設備や低温物流等のインフラが整備されていない発展途上で需要があると同社では見ており、順調に開発が進めばライセンス契約も視野に入れ海外で臨床試験を行うことを想定している。

なお、今まで実施してきた新型コロナウイルス感染症（武漢型）向けワクチンの研究開発費用は国の補助金等で賄われており、入金された補助金は監査が完了した分を営業外収益として計上する。2022年12月期末に前受金として5,764百万円を計上しており、今後、開発プロジェクトの実績報告書について関係当局が監査・承認を行った段階で補助金等の金額が確定（補助金収入として計上）することになり、2023年12月期の営業外収益として計上する見込みとなっている。

(2) 新型コロナウイルス感染症治療薬「AV-001」の開発状況

カナダの Vasomune との共同開発品である「AV-001」（Tie2 受容体アゴニスト化合物）※は、もともと2018年より全世界を対象に急性呼吸不全など血管の不全を原因とする疾患を対象とした治療薬として共同開発を進めてきたものだが、中等度から重度の新型コロナウイルス感染症肺炎患者向けの治療薬としても効果があると判断し、2022年1月より米国で前期第2相臨床試験を実施している（目標症例数は約120例）。ただ、新型コロナウイルス感染症の変異株に関しては重篤な肺炎を発症する感染者が急減している状況を鑑み、現在は対象疾患をインフルエンザ等のウイルス性及び細菌性肺炎を含む ARDS に拡大しており（FDA 承認済み）、2023年内に目標症例数の登録完了を目指している。

※ 同社は2018年7月に Vasomune と、急性呼吸不全など血管の不全を原因とする疾患を対象とした「AV-001」の全世界を対象とした共同開発契約を締結した。開発費用と将来の収益を折半し、また、同社が Vasomune に対して契約一時金及び開発の進捗に応じたマイルストーンを支払う契約となっている。ARDS の患者数は米国だけで26万人いる。

なお、「AV-001」の開発にあたっては、米国及びカナダの政府関係機関から Vasomune が助成金を獲得しており、開発費負担分に応じて同社も Vasomune から補助金の一部を受領している。2023年12月期第1四半期は32百万円（前年同期は84百万円）を受領し、補助金収入として営業外収益に計上した。

高血圧 DNA ワクチンはプラスミド DNA の発現量改善に向けた技術改良等の検討を進める

5. 高血圧 DNA ワクチン

プラスミド DNA 製法を用いたワクチンの 1 つとして、高血圧症を対象とした DNA ワクチン (AGMG0201) の開発を進めている。同ワクチンは大阪大学の森下竜一 (もりしたりゅういち) 教授の研究チームにより基本技術が開発されたもので、血圧の昇圧作用を有する生理活性物質アンジオテンシン II に対する抗体の産生を誘導し、アンジオテンシン II の作用を減弱させることで長期間安定した降圧作用を発揮するワクチンとなる。

現在販売されている主な高血圧治療薬としては ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (経口薬)) があるものの、毎日服用する必要があるため、長期的に見た患者 1 人当たりの治療コストは高くなる。同社が開発する DNA ワクチンは既存薬よりも高薬価になると想定されるが、薬効の持続期間によってはトータルの治療コストが既存治療薬を下回る可能性もある。

同社がオーストラリアで 2018 年 4 月から実施した第 1 相 / 前期第 2 相臨床試験 (症例数 24 例) の結果については、2021 年 10 月 17 日付で Hypertension Research に論文として掲載された。要旨としては、安全性に問題がなく、DNA ワクチンを投与した患者では、特に高用量群で抗アンジオテンシン II 抗体の産生が多く認められ、全体として同ワクチンに対する忍容性は良好であるとの結果であった。ただ、被験者ごとに抗体価にバラつきがあるため、今後はプラスミド DNA の発現量を増やすための技術的な改善が必要であり、当面は技術改良に向けた検討を進めていく予定である。なお、高血圧 DNA ワクチンに関しては 2020 年 6 月に日本で、7 月に米国でそれぞれ製剤特許及び用途特許を取得している。

EmendoBio の開発状況

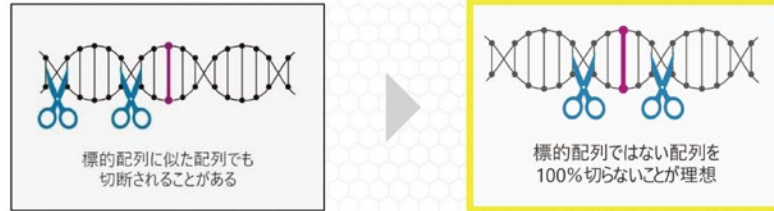
安全性の高いゲノム編集技術を強みに、遺伝性疾患の治療薬開発に取り組む

1. ゲノム編集と OMNI プラットフォームの特徴

ゲノム編集とは、特定の塩基配列 (ターゲット配列) のみを切断する DNA 切断酵素 (ヌクレアーゼ) を利用して、狙った遺伝子を改変する技術を指す。以前からゲノム編集技術はあったが、2012 年にこれまでの技術よりも短時間で簡単に標的とする DNA 配列を切断できる CRISPR/Cas9 (クリスパーキャスナイン) と呼ばれる革新的な技術が登場したことで、製薬業界においてもゲノム編集技術を用いて新薬の開発を行う動きが活発化した。ただ、これらの技術は狙った遺伝子とは異なる箇所 (標的 DNA 配列と似た配列) を切断してしまう「オフターゲット効果」があり、安全性という面で課題となっていた。

EmendoBio の開発状況

オフターゲット効果の回避を目指して



オフターゲット効果を回避することが重要

- オフターゲット効果低減のために、
- ゲノム内に標的配列に類似した配列がないか検索
 - 類似配列が存在する標的は避け、別の標的配列を探す

これまでの技術では、狙った遺伝子と違うところを切ってしまう
“オフターゲット効果”が懸念されていましたが、
Emendo社の技術では、ヌクレアーゼを改良し、オフターゲット効果のない、
安全性の高いゲノム編集の確立と医療への応用を目指しています

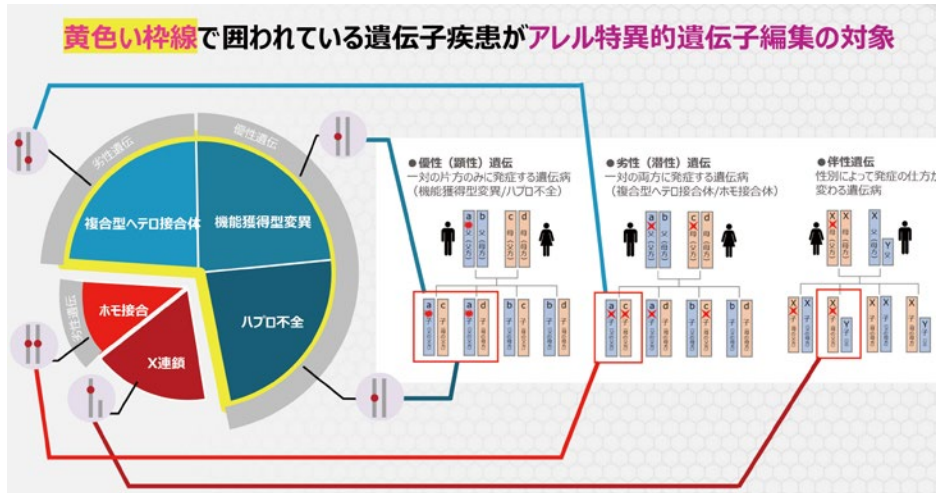
出所：決算説明会資料より掲載

これに対して、Emendo が独自開発した OMNI プラットフォーム技術では、標的の DNA 配列を高精度に切り取る独自のヌクレアーゼ（OMNI ヌクレアーゼ）を AI 技術によって効率的に探索し、最適化することで「オフターゲット効果」のない安全性の高いゲノム編集が可能となる。自社開発したヌクレアーゼのうち 250 超については特許も申請している。ゲノム編集による医薬品の開発を進める場合には、効率性だけでなく安全性も強く求められるため、OMNI プラットフォームの持つ特徴は優位性があると弊社では評価している。

また、もう 1 つの特徴としてはアレル特異的遺伝子編集が可能である点が挙げられる。アレル特異的遺伝子編集とは、対をなすアレル（対立遺伝子）の一方を傷つけることなく、異常のある遺伝子のみをターゲットにして編集することを言う。ヒトは父型と母型の 2 つのアレル（対立遺伝子）を一对として持っており、片方のアレルが異常配列となることで発症する遺伝病を優性遺伝（機能獲得型変異 / ハプロ不全）、両方のアレルに必要な遺伝子が欠損することで発症する遺伝病を劣性遺伝（複合型ヘテロ接合体 / ホモ接合体）、または伴性遺伝（性別によって発症の仕方が異なる遺伝病）と呼ぶ。遺伝性疾患のうち、アレル特異的遺伝子編集の対象となるのは優性遺伝と劣性遺伝のうちの一部で、遺伝性疾患の過半を占めることになる。これは OMNI プラットフォームを活用したゲノム編集による治療薬の開発領域が幅広いことを意味している。Emendo の調べによれば、遺伝性疾患の治療薬の市場規模は全体で約 2 兆円の規模があり、このうち 1.1 兆円が OMNI プラットフォームの対象領域になりうると見ており、潜在的な成長ポテンシャルは大きい。

EmendoBio の開発状況

見込まれる適応症



出所：決算説明会資料より掲載

Emendo は 2023 年内の臨床試験開始と 2024 年以降の IPO、大型共同開発契約の早期実現を目指す

2. 今後の事業戦略

Emendo での今後の事業戦略は、自社開発による収益化と OMNI プラットフォーム技術のライセンス供与による収益獲得の 2 軸で展開する方針である。

自社開発については、ELANE 変異による SCN を対象とした臨床開発を進めるべく、IND（新薬臨床試験開始）申請に向けた FDA との協議が進んでおり、2023 年 10～12 月頃の臨床試験入りが見込まれる。SCN とは骨髄における顆粒球系細胞の成熟障害により発症する好中球減少症のことで、遺伝子変異により出生後の早期から好中球減少による中耳炎、気道感染症、蜂窩織炎、皮膚感染症を反復し、肺炎や敗血症など他の疾患に至るケースもある。100 万人に 2 人の割合で発症する希少疾患で、SCN の約 7 割は ELANE 変異によるものとなっている。

現在の治療法は、ST 合剤（抗生剤、スルファメトキサゾール・トリメトプリム）による感染予防が一般的で、感染症がコントロールできない場合には G-CSF※を使用して好中球の誘導を促すことになる。ただ、G-CSF を高用量で使用した場合、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病へ移行し、造血幹細胞移植が必要となるケースもある。Emendo では患者から造血幹細胞を取り出し、OMNI ヌクレアーゼを用いて正常な機能を有する ELANE を発現させたうえで患者の体内に戻し、好中球の機能を回復させる根治療法の開発を目指している。Emendo が実施した動物実験では、正常な遺伝子を傷つけずに、異常な遺伝子のみを正確に区別して破壊し、その結果、造血幹細胞が好中球に分化できるようになったことを確認しており、2022 年 6 月には世界最大の遺伝子治療及び細胞治療の研究者の団体のジャーナルにも論文が掲載された（Emendo のホームページでも公開）。

※ G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）：サイトカインの一種で顆粒球産出の促進、好中球の機能を高める作用がある。

EmendoBio の開発状況

Emendo ではまず ELANE 関連 SCN での POC 取得を最優先課題として取り組み、その後に家族性高コレステロール血症※などの肝疾患や眼疾患の臨床開発を進めていくことにしている。家族性高コレステロール血症については前臨床試験において既存薬よりも高い薬効を期待できるデータが確認されており、今後の開発進展が期待される。

※ 家族性高コレステロール血症は、高 LDL コレステロール血症、早発性冠動脈疾患、腱・皮膚結節性黄色腫を特徴とし、肝細胞に LDL コレステロールを取り込む働きをする LDL 受容体が遺伝子変異の影響によって正常に機能しなくなることで、血中の LDL コレステロール値が上昇するメカニズムとなる。このため、若い年齢で動脈硬化が進行し、心筋梗塞や狭心症などを発症しやすくなる。罹患率は日本で 500 人に 1 人、米国で 250 人に 1 人とされている。

Emendo の開発パイプライン

| 開発パイプライン | 開発コード | 開発ステージ | 共同開発先 |
|---------------------|---------|-----------|---------|
| (血液疾患) | | | |
| ELANE 関連重症先天性好中球減少症 | EMD-101 | IND 申請前段階 | ワシントン大学 |
| (眼疾患) | | | |
| 網膜色素変性症 | EMD-201 | 前臨床試験 | コロンビア大学 |
| 錐体桿体ジストロフィー | EMD-202 | 前臨床試験 | 単独 |
| 黄斑ジストロフィー | EMD-203 | 前臨床試験 | 単独 |
| (肝疾患) | | | |
| 家族性高コレステロール血症 | EMD-301 | 前臨床試験 | 単独 |
| 高脂血症 | EMD-302 | リードの最適化 | 単独 |

出所：Emendo ホームページよりフィスコ作成

一方、OMNI プラットフォームのライセンス供与については、バイオベンチャーからメガファーマまで合計 10 社程度の引き合いがきており、複数社と交渉を進めている段階にある。特に、CAR-T 療法の開発企業からの関心度が高い。CAR-T 療法は免疫細胞療法の 1 つで、がん患者の T 細胞に標的抗原に対する CAR (Chimeric antigen receptor: キメラ免疫受容体) をコードする遺伝子を導入することで、がん細胞に対する攻撃力を高める治療法だが、先進のゲノム編集技術を用いることで、治療効果の高い新薬を効率的に開発できる可能性があるためだ。CRISPR/Cas9 技術を使った開発も進められているが、既述のとおり「オフターゲット効果」がない OMNI プラットフォーム技術の高い安全性が評価されており、現在前臨床試験が進んでいる。同試験の結果が良ければ、ライセンス契約が締結される可能性が高いと弊社では見ている。なお、契約交渉については特定の開発プロジェクトで同技術を利用したい企業と、複数の開発プロジェクトで包括的に同技術を利用したい企業があるようだ。いずれにしても Emendo では疾患別に非独占的ライセンス契約を締結する方針で、ペプチドリーム <4587> のようなビジネスモデルを志向しており、2023 年内には少なくとも 1 件の契約締結を目指している。

Emendo の人員は 2020 年の子会社化時点で 50 名強程度であったが、その後開発体制を強化し 2022 年 12 月末時点では 100 名程度となっており、うち 8 割が研究開発人員で 75 名が博士号を持つなど優秀な人材が集結している。現状は研究開発費の半分以上が Emendo で占められており、今後もパイプラインの開発進展により開発費がさらに増加するものと予想される。このため、Emendo に関しては 2024 年 12 月期以降に米国で IPO を行い、独自で株式市場から開発資金を調達することも選択肢の 1 つとして考えている。

EmendoBio の開発状況

米国ではゲノム編集技術を用いた臨床開発段階のバイオベンチャーが複数社上場しており、時価総額は収益化前段階でも数億米ドル（数百億円）から数十億米ドル（数千億円）規模で評価されている。国内でゲノム編集技術のバイオベンチャーとしてはモダリス <4883> が上場しているが、時価総額は 80 億円程度に過ぎない。開発の進捗状況やパイプラインの潜在価値、ライセンス契約の有無等によって異なるものの、総じて米国のほうがゲノム編集技術に対する投資家の期待値の高いことがうかがえ、Emendo も IPO を実施し独自で資金調達を行うほうが効率的と考えられ、同社の資金負担も大幅に軽減されることになる。また、米国ではこれらゲノム編集技術を持つベンチャーと大手製薬企業が共同開発契約を締結する事例も増えており、Emendo においても共同開発契約を締結する可能性は十分に考えられる。2022 年の事例を見ると、契約一時金で数十億円規模、マイルストーン収入で 1,000 億円以上と大型契約が締結された事例もあるだけに、今後の動向に注目したい。

ゲノム編集技術を用いたバイオベンチャーの研究開発費、当期利益、時価総額

（単位：百万米ドル）

| 会社名 | 研究開発費 | 当期利益 | 時価総額 | 会社名 | 研究開発費 | 当期利益 | 時価総額 |
|-----------------------|-------|------|-------|--------------------|-------|------|-------|
| CRISPR Therapeutics | 461 | -650 | 4,423 | Verve Therapeutics | 130 | -157 | 1,149 |
| Intellia Therapeutics | 419 | -474 | 3,612 | Sana Biotechnology | 285 | -269 | 1,093 |
| Beam Therapeutics | 311 | -289 | 2,424 | Editas Medicine | 174 | -220 | 657 |

※研究開発費、当期利益は 2022 年 12 月期、時価総額は 2023 年 6 月 23 日時点
 出所：各社ホームページよりフィスコ作成

ゲノム編集技術を用いたバイオベンチャーの共同開発契約事例

| 契約年月 | 会社名 | 相手先 | 契約金 (百万米ドル) | マイルストーン (百万米ドル) | 共同開発内容 |
|----------|-----------------------|-----------------------|----------------|--------------------|---|
| 2022年1月 | Mammoth Biosciences | Bayer | 40 | 1,000 以上 | Mammoth の CRISPR-Cas システムを用いて肝疾患向けに開発 |
| 2022年1月 | Beam Therapeutics | Pfizer | 300 | 1,050 | Beam 独自のゲノム編集技術と脂質ナノ粒子 (LNP) によるデリバリー技術を用いて肝臓、筋肉、中枢神経系疾患向けに開発 |
| 2022年6月 | Precision BioSciences | Novartis | 75 | 1,400 | Precision のゲノム編集技術を用いて、ヘモグロビン異常症を対象に開発 |
| 2022年11月 | Metagenomi | Ionis Pharmaceuticals | 80 | 非開示 | Metagenomi の CRISPR-Cas 技術を用いて肝疾患を対象に開発 |

出所：各社発表資料よりフィスコ作成

業績動向

研究開発費の減少で2023年12月期第1四半期の営業損失は縮小

1. 2023年12月期第1四半期の業績概要

2023年12月期第1四半期の事業収益は前年同期比7.9%増の16百万円、営業損失は3,036百万円（前年同期は3,543百万円の損失）、経常損失は2,897百万円（同2,934百万円の損失）、親会社株主に帰属する四半期純損失は2,911百万円（同2,938百万円の損失）となった。

2023年12月期第1四半期連結業績

（単位：百万円）

| | 22/12期1Q 実績 | 23/12期1Q 実績 | 前年同期比 | | 主な変動要因 |
|----------------------|----------------|----------------|--------|------|-----------------------------------|
| | | | 増減率 | 増減額 | |
| 事業収益 | 15 | 16 | 7.9% | 1 | ACRL手数料収入16百万円(+1百万円) |
| 売上原価 | 16 | 25 | 53.0% | 8 | ACRL原価の増加 |
| 研究開発費 | 2,267 | 1,579 | -30.3% | -688 | 新型コロナウイルスワクチンの国内開発中止による減少 |
| 販管費 | 1,275 | 1,448 | 13.6% | 173 | 円安に伴うのれん償却額の増加(+87百万円) |
| 営業利益 | -3,543 | -3,036 | - | 507 | |
| 経常利益 | -2,934 | -2,897 | - | 37 | 為替差益の減少(-412百万円)、補助金収入の減少(-52百万円) |
| 特別損益 | - | -1 | - | -1 | |
| 親会社株主に帰属する 四半期純利益 | -2,938 | -2,911 | - | 26 | |

出所：決算短信よりフィスコ作成

事業収益は、ACRLにおいて実施している希少遺伝性疾患のオプションスクリーニング検査による手数料収入が前年同期比1百万円増加の16百万円となった。「コラテジェン®」に関しては当面の治療に必要な数量の出荷を完了していることから、売上高は0百万円となっており、計画通りの進捗となっている。売上原価は同8百万円増加の25百万円となった。ACRLにおける新規検査機器導入に伴う減価償却相当額が同5百万円増加したほか、「コラテジェン®」の使用期限切れによる廃棄が見込まれる製品の評価損3百万円を計上した。

研究開発費は同688百万円減少の1,579百万円となった。前期に新型コロナウイルス感染症向けワクチンの国内での開発を中止したことにより、研究用材料費が200百万円、外注費が491百万円減少した。また、販管費は同173百万円増加の1,448百万円となった、為替の円安進行によりEmendoののれん償却額が同87百万円増加の725百万円となったほか、Emendoにおける弁護士等専門家及びコンサルタントへの報酬増加により、支払手数料が24百万円増加した。営業外収支は469百万円悪化した。外貨預金及びEmendoへの貸付金の期末評価替えに伴う為替差益が412百万円減少したほか、補助金収入が52百万円減少したことによる。この結果、経常損失は37百万円の縮小にとどまった。

2023年12月期の経常損失は補助金収入の計上により縮小見込み

2. 2023年12月期の業績見通し

2023年12月期の業績は事業収益で前期比123百万円増加の190百万円、営業損失で同816百万円縮小の15,500百万円、経常損失で同4,710百万円縮小の9,900百万円、親会社株主に帰属する当期純損失で同4,714百万円縮小の10,000百万円と期初計画を据え置いた。為替の前提レートは133円/米ドル（前期は131.64円/米ドル）としている。

2023年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

| | 22/12期 実績 | 23/12期 | |
|---------------------|--------------|---------|--------|
| | | 計画 | 前期比増減額 |
| 事業収益 | 67 | 190 | 123 |
| 営業利益 | -16,316 | -15,500 | 816 |
| 経常利益 | -14,610 | -9,900 | 4,710 |
| 親会社株主に帰属する 当期純利益 | -14,714 | -10,000 | 4,714 |

※期中平均為替レート：22/12期131.64円/米ドル、23/12期133円/米ドル
出所：決算短信よりフィスコ作成

事業収益は、「コラテジェン®」の製品売上高で約20百万円、オプションスクリーニング検査の手数料収入で約170百万円を見込んでおり、手数料収入が主な増収要因となる。スクリーニング検査件数の増加を見込んでいるほか、下期からは簡便なスクリーニング検査に加えて確定検査業務にも広げ、「ゾキンヴィ」の適応症となるHGPS及びPLも検査項目に加える予定としている。また、将来的には治療効果をモニタリングするためのバイオマーカーの検査にも展開し、希少遺伝性疾患に対する診断から治療までの包括的な検査体制を構築していく。同社ではこうした検査体制を構築することで、希少遺伝性疾患領域での新たな開発品候補を見出し、パイプラインの拡充を進めていく戦略となっている。

研究開発費については、新型コロナウイルスワクチン関連の開発費用がなくなることで同社単体では減少するものの、EmendoでELANE関連SCNの臨床試験を開始するなど開発費の増加を見込んでいることから、通期では100億円程度と前期の10,999百万円から若干の減少で計画に織り込んでいたが、第1四半期の進捗状況を見ると、70億円程度に収まる可能性もある。一方、販管費は若干の増加を見込み、人員については連結ペースで前期末比横ばい水準を予定している（前期末138名、うち単体39名）。

なお、経常損失が前期比で大幅に縮小する見込みとなっているが、前述のとおり国内における新型コロナウイルスワクチン開発に関連した補助金収入が計上される予定となっているためだ。前受金として5,764百万円を計上しているが、諸費用を除いて約54億円の計上を計画に織り込んでいる。一方で、前期に計上した為替差益1,322百万円がなくなること前提としている（為替が前提レート133円/米ドルよりも円安に進めば発生する可能性がある）。

研究開発資金調達のため第三者割当による新株予約権を発行

3. 財務状況について

2023年12月期第1四半期末の財務状況を見ると、資産合計は前期末比1,627百万円減少の37,193百万円となった。流動資産では、「コラテジェン®」の第2四半期以降の出荷に備えるため、製品と原材料及び貯蔵品が合計で543百万円増加した一方で、現金及び預金が1,540百万円、未収消費税等が337百万円それぞれ減少した。固定資産ではのれんが584百万円減少し、Vasomuneへの出資により投資有価証券が282百万円増加した。

負債は前期末比102百万円増加の8,497百万円となった。未払金が175百万円、未払法人税等が79百万円それぞれ減少した一方で、「コラテジェン®」の原薬購入に伴い買掛金が412百万円増加した。純資産は前期末比1,729百万円減少の28,695百万円となった。新株予約権の行使に伴い資本金及び資本剰余金がそれぞれ538百万円増加したほか、のれんに係る為替変動の影響により為替換算調整勘定が83百万円増加した一方で、親会社株主に帰属する四半期純損失2,911百万円の計上により利益剰余金が減少した。

連結貸借対照表

(単位：百万円)

| | 20/12期 | 21/12期 | 22/12期 | 23/12期1Q | 前期末比 |
|----------|--------|--------|--------|----------|--------|
| 流動資産 | 14,166 | 21,426 | 12,896 | 11,528 | -1,367 |
| (現金及び預金) | 11,537 | 17,899 | 11,035 | 9,494 | -1,540 |
| 固定資産 | 24,187 | 24,029 | 25,924 | 25,664 | -259 |
| (のれん) | 22,713 | 22,675 | 23,254 | 22,670 | -584 |
| 総資産 | 38,354 | 45,455 | 38,820 | 37,193 | -1,627 |
| 負債 | 5,674 | 6,821 | 8,395 | 8,497 | 102 |
| (前受金) | 3,594 | 5,119 | 5,764 | 5,764 | - |
| (有利子負債) | - | - | - | - | - |
| 純資産 | 32,679 | 38,634 | 30,425 | 28,695 | -1,729 |
| 経営指標 | | | | | |
| 自己資本比率 | 84.8% | 84.8% | 78.1% | 76.8% | -1.3pt |
| 有利子負債比率 | - | - | - | - | - |

出所：決算短信よりフィスコ作成

なお、同社は今後の研究開発費用等の資金調達を目的として、2023年7月に第三者割当による行使価額修正条項付き新株予約権の発行を予定している。当初行使価額は122円（下限行使価額74円）で潜在株式数は44,639千株、希薄化率は24.99%となる。想定調達金額は5,418百万円で、このうち3,218百万円を「コラテジェン®」の国内における正式承認に向けた製造販売費用並びにグローバルでの製品価値最大化に向けた製法・生産プロセスの効率化を企図した研究開発費用並びに米国での臨床試験費用に充当する。また、1,500百万円を「ゾキンヴィ」の原薬購入費用や販売に向けたマーケティング費用、アイガーに対するマイルストーンの支払い費用に充当し、残り700百万円を慢性椎間板性腰痛症NF-κBデコイオリゴDNAの国内における臨床試験費用やアカデミアとの共同研究費用等に充当する予定である。

業績動向

第 43 回第三者割当による新株予約権発行の際の調達予定額と使途

(単位：百万円)

| 使途 | 想定金額 | 支出予定時期 |
|--|-------|------------------|
| 慢性動脈閉塞症の HGF 遺伝子治療薬の正式承認に向けた製造販売費用及びグローバルでの製品価値最大化のための研究開発費用 | 3,218 | 2023年7月～2025年6月 |
| 早老症治療剤「ゾキンヴィ」の正式承認に向けた製造販売費用 | 1,500 | 2023年7月～2025年6月 |
| 慢性椎間板性腰痛症治療用 NF- κ B デコイオリゴ DNA の国内における第 2 相臨床試験費用 | 700 | 2023年7月～2025年12月 |
| 合計 | 5,418 | |

出所：会社リリースよりフィスコ作成

■ 今後の成長戦略

治療法がない疾病分野や希少遺伝性疾患などを対象に開発を進め、 遺伝子医薬のグローバルリーダーを目指す

同社は経営理念として、「治療法がない疾病分野や難病・希少疾患などを対象にした革新的な遺伝子医薬の開発・実用化を通じて、人々の健康と希望にあふれた暮らしの実現に貢献する」ことを掲げ、長期ビジョンとして「遺伝子医薬のグローバルリーダー」になることを目指している。

黒字化の時期に関しては、開発パイプラインの進捗状況次第となる。特に、米国で HGF 遺伝子治療用製品の開発に成功した場合には、数十億円規模のマイルストーン収入（既に受領した契約一時金含む）が得られる見通しとなっているため、2024 年前半にも発表される後期第 2 相臨床試験の結果が注目される。また、椎間板性腰痛症を対象とした NF- κ B デコイオリゴ DNA についても、国内での第 2 相臨床試験の開始を決定したことで、2026 年頃に判明する試験結果の内容によって導出の可能性が出てくる。オプションスクリーニング検査事業についても規模は小さいものの、今後も検査数の拡大により売上高の増加が見込まれ、早晚利益貢献することが予想される。Emendo を子会社化したことで研究開発費負担が重くなっているが、Emendo が開発を進めるパイプライン導出の可能性や「OMNI プラットフォーム」を活用した共同開発契約の実現、IPO の実施などによって資金負担の軽減を図りながら早期の収益化を目指す。これらの取り組みが順調に進めば 2020 年代後半には連結業績も黒字化する可能性があると思われ、弊社では見ている。

成長戦略としては、グローバル化に向けた組織強化や人材育成、並びに技術プラットフォームの深化と拡大に取り組みながら、1) 「コラテジェン®」の製品価値最大化、2) パイプラインの継続的拡大、3) 欧米を中心としたグローバル展開の推進、4) 検査事業も含めた希少遺伝性疾患への取り組み強化などに注力し、企業価値の向上を目指す。希少遺伝性疾患のオプションスクリーニング検査事業を行うことで、希少遺伝性疾患領域での新たな開発品候補を見出し、Emendo の「OMNI プラットフォーム」を活用して治療薬の開発につなげていくという好循環を作り出すことができれば、「遺伝子医薬のグローバルリーダーを目指す」という同社の長期ビジョンの実現に一歩近づくことになるだけに、今後の動向が注目される。

重要事項（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・表示したのですが、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 5-13-3

株式会社フィスコ

電話：03-5774-2443（IR コンサルティング事業本部）

メールアドレス：support@fisco.co.jp