



## アンジェス株式会社 会社説明会

～「遺伝子医薬のグローバルリーダー」を目指して～

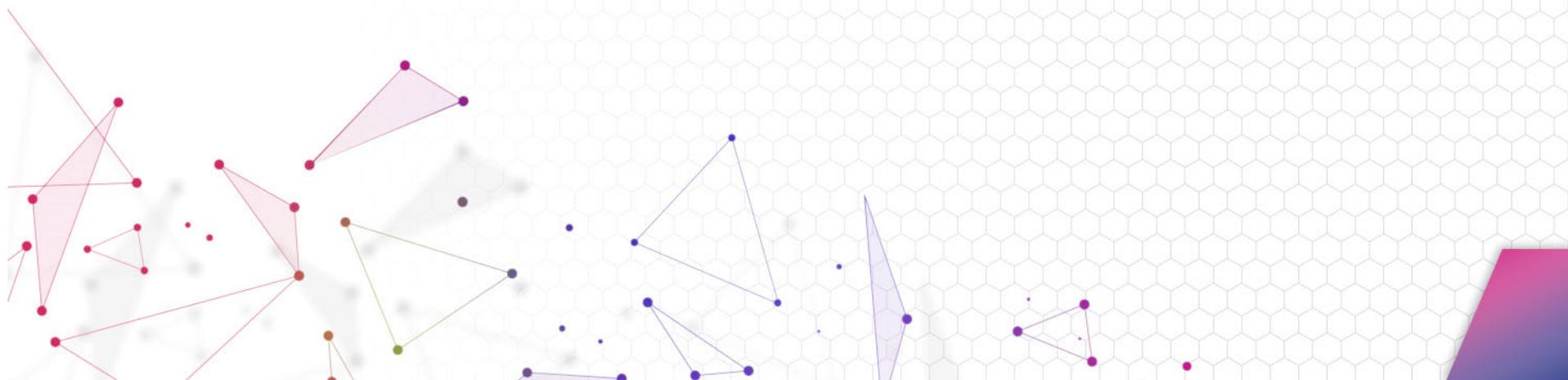


2019年3月28日

- ◆ 本資料に記載されている業績予想、将来見通し等は、現時点で入手可能な情報に基づき当社が判断した予想・見通しであり、潜在的なリスクや不確実性が含まれています。
- ◆ それらのリスクや不確実性には、当社を取り巻く経済情勢の変化、研究開発の進捗状況、規制当局からの取得承認、国内外各国の制度改正や法規制等が含まれます。
- ◆ 様々な要因の変化により、実際の業績は記述している予想とは大きく異なる結果となる可能性があります。

# 01

最新のトピックス ～ 本日本お伝えしたいこと



## 最新のトピックス

- HGF遺伝子治療用製品【重症虚血肢】
  - ✓厚生労働省から条件及び期限付製造販売承認を取得。(2019年3月26日)
  - ✓薬価収載の手続き終了次第販売開始。(田辺三菱製薬)
- NF-κBデコイオリゴ【椎間板性腰痛症】
  - ✓第1 b相臨床試験を米国にて実施中。(2018年2月～)
- DNAワクチン【高血圧】
  - ✓第1 / 2相臨床試験をオーストラリアにて実施中。(2018年4月～)
- ナクラザイム【ムコ多糖型VI型治療薬】
  - ✓日本国内での製造販売承認及び販売をBioMarin Pharmaceutical Japan株式会社に承継予定。(2019年3月末日)  
⇒3月末日以降も在庫のある間は当社にて販売。

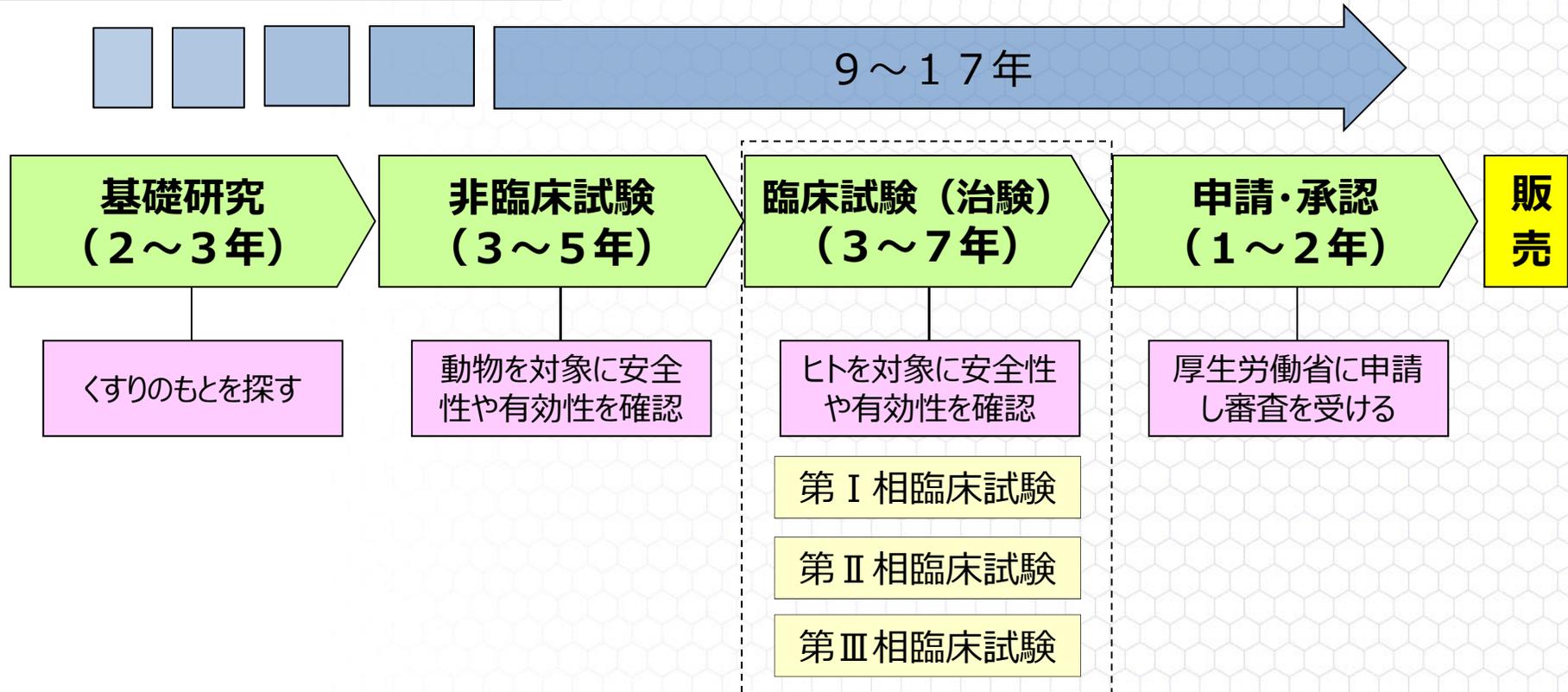
# 02

## 医薬品の開発と遺伝子治療



# 医薬品の開発には・・・

➤ 10年以上の時間



➤ 多額の費用

➤ 成功確率は年々低下、難易度上昇

# 国内では遺伝子治療薬の早期実用化が可能に

## 「条件及び期限付承認制度」の導入

医薬品医療機器等法（2014年11月施行、改正薬事法）に導入された遺伝子治療を含む「再生医療等製品」に対する早期承認制度。

遺伝子治療を含む再生医療等製品が定義される

### 【医薬品・医療機器と別個の定義付け】

(1) 医薬品や医療機器とは別に「再生医療等製品」を新たに定義し、再生医療等製品の「章」を設ける

<再生医療等製品の範囲>

- ・人の細胞に培養等の加工を施したものであって、①身体の構造・機能の再建・修復・形成や、②疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
  - ・遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの
- ※これらはいずれも人の細胞等を用いることから、品質が不均一であり、有効性の予測が困難な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

### 【条件及び期限付承認制度の導入】

(2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

※ 条件及び期限については、販売先を専門的な医師や設備を有する医療機関等に限定する条件や、原則として7年を超えない範囲内の期限を想定。また、承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して、再度承認申請を行うことが必要。

遺伝子治療薬の早期実用化が可能に

# 条件及び期限付承認制度

- 従来

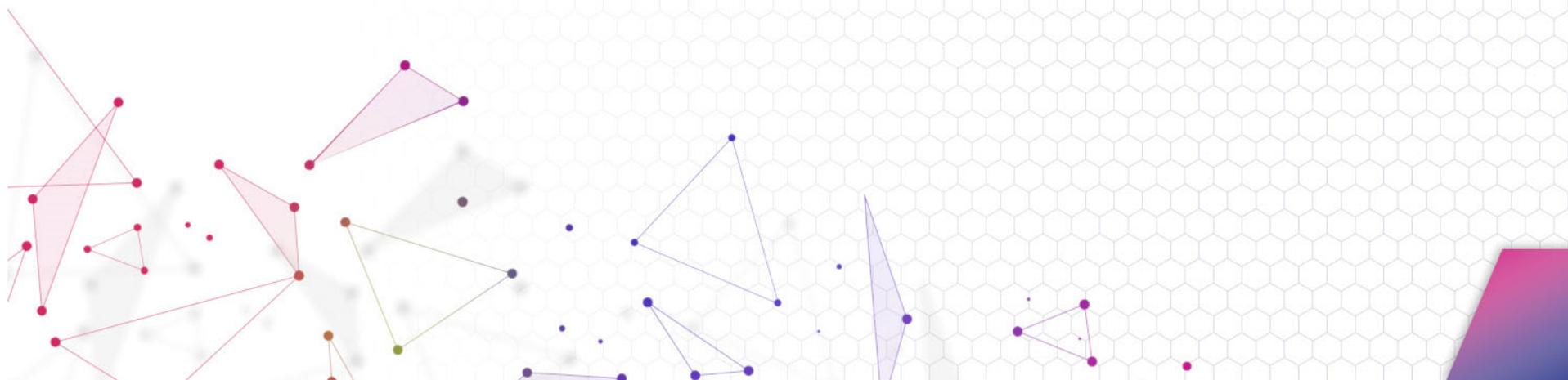


- 条件及び期限付承認制度



# 03

## 会社の概要と特徴



## 「遺伝子医薬のグローバルリーダー」を目指す創薬バイオベンチャー

### ➤ 沿革

- 1999年12月 大阪大学医学部の研究成果をもとに「株式会社メドジーン」設立  
(2001年に社名を「アンジェス MG株式会社」に変更)
- 2002年 9月 東証マザーズ上場 (産学連携の創薬バイオベンチャーとして初)
- 2017年 7月 社名を「アンジェス株式会社」に変更
- 2018年 1月 HGF遺伝子治療用製品の製造販売承認申請
- 2019年 3月 **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**

### ➤ 企業理念

生命が長い時間をかけて獲得した遺伝子の力を借りて画期的な遺伝子医薬を開発・実用化し、人々の健康と希望にあふれた暮らしの実現に貢献します

# ビジネスモデルと特徴

## ① 遺伝子医薬の研究開発に特化

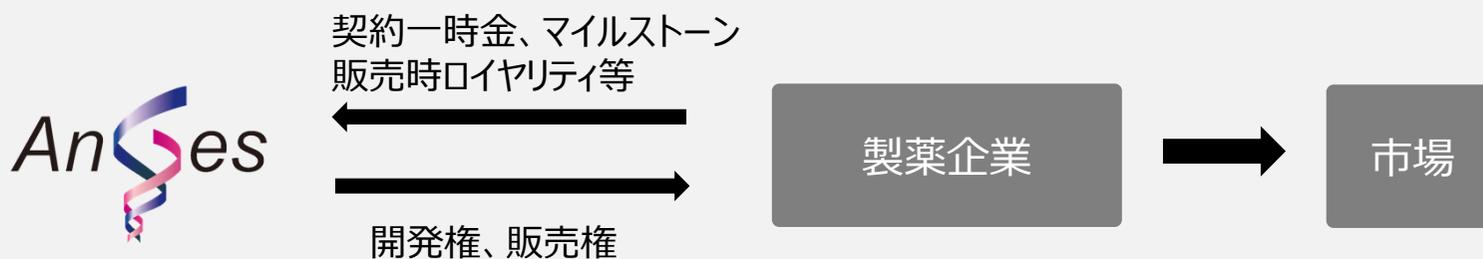
## ② 有効な治療法のない疾患を対象

研究開発

	開発品	対象疾患
遺伝子治療薬	HGF遺伝子治療薬	重症虚血肢
核酸医薬	NF-κBデコイオリゴ、次世代デコイ	椎間板性腰痛、アトピー性皮膚炎
DNAワクチン	高血圧DNAワクチン	高血圧
その他	ナグラザイム（上市済）	ムコ多糖症

## ③ 商業化で製薬企業と提携

商業化



# 提携状況

## <自社開発品の導出（販売権供与）>

プロジェクト名	適応症	地域	提携先
HGF遺伝子治療薬	重症虚血肢	日本	 田辺三菱製薬 Kamada社
		米国	
		イスラエル	
NF-kB デコイオリゴDNA	皮膚疾患全般	全世界	 塩野義製薬株式会社

## <導入品>

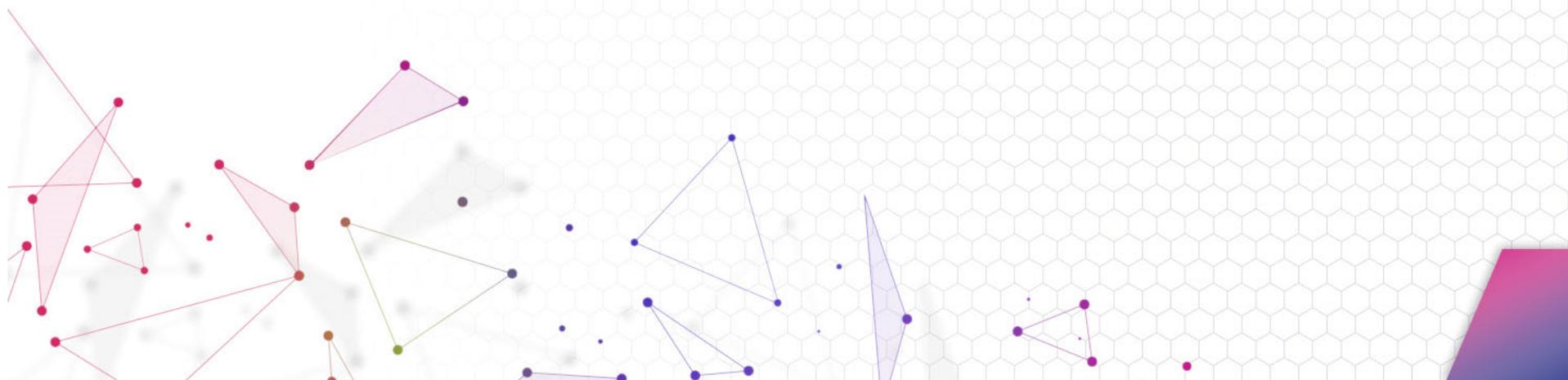
プロジェクト名	適応症	当社の権利	提携先
ナグラザイム®	ムコ多糖症VI型	日本の開発販売権	 <b>B:OMARIN®</b> バイオマリン（アメリカ）
CIN治療ワクチン	子宮頸部前癌	日米英中の開発販売権	 バイオリーダーズ （韓国、導入元）
			 森下仁丹（再許諾先）

## <提携>

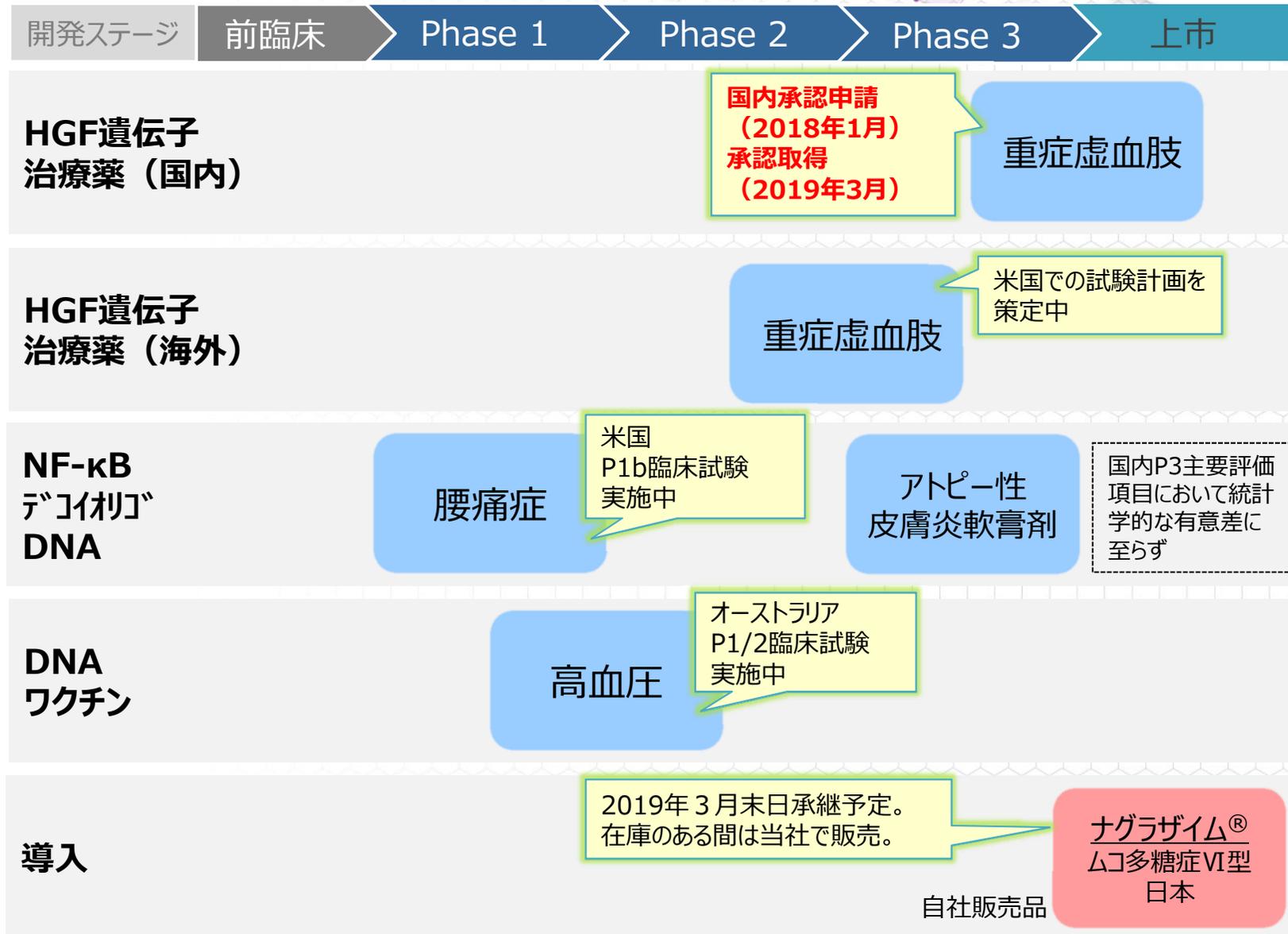
プロジェクト名	対象	当社の権利	提携先
資本および事業提携	DNAワクチンその他	9.4%出資	 <b>Vical</b> バイカル （アメリカ）
共同開発	急性呼吸窮迫症候群（ARDS）	全世界を対象 将来の収益を折半	Vasomune社

# 04

## 開発プロジェクトについて



# 臨床開発ステージにあるプロジェクトの状況



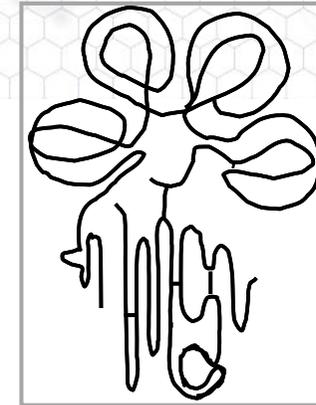
# HGF遺伝子治療薬 開発状況

HGF遺伝子をコードしたプラスミド製剤。  
HGFは血管、リンパ管、神経など生体の様々な臓器・組織の形成・再生において重要な役割をもつ。

▶ 重症虚血肢

# HGFとは？（肝細胞増殖因子）

## 肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor : HGF)



- 1984年に日本で発見された成長因子。最も再生能力の高い臓器である肝臓で最初に発見されたため、肝細胞増殖因子（Hepatocyte Growth Factor : HGF）と呼ばれる。
- その後、肝臓のみならず、**血管、リンパ管、神経など生体の様々な臓器・組織の形成・再生において主要な役割を果たしていることがわかった。**

# アンジェスのHGF遺伝子治療薬



## ヒトHGF遺伝子をコードしたDNAプラスミド製剤



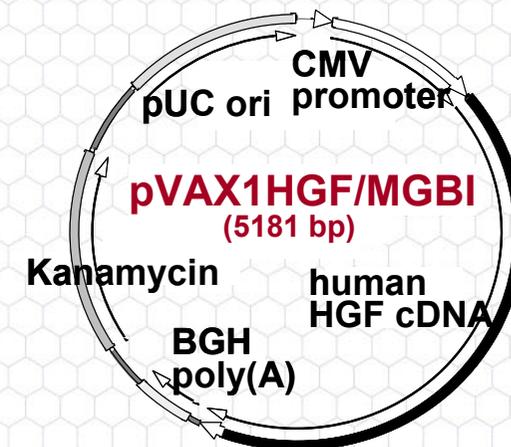
- 一般名：ベperlミノゲンperlプラスミド (beperrminogene perlplasmid)  
開発コード：AMG0001 (注射剤)
- 「非ウイルスベクター型」遺伝子治療薬。



プラスミドとは？

大腸菌などの細菌等に存在する環状のDNA

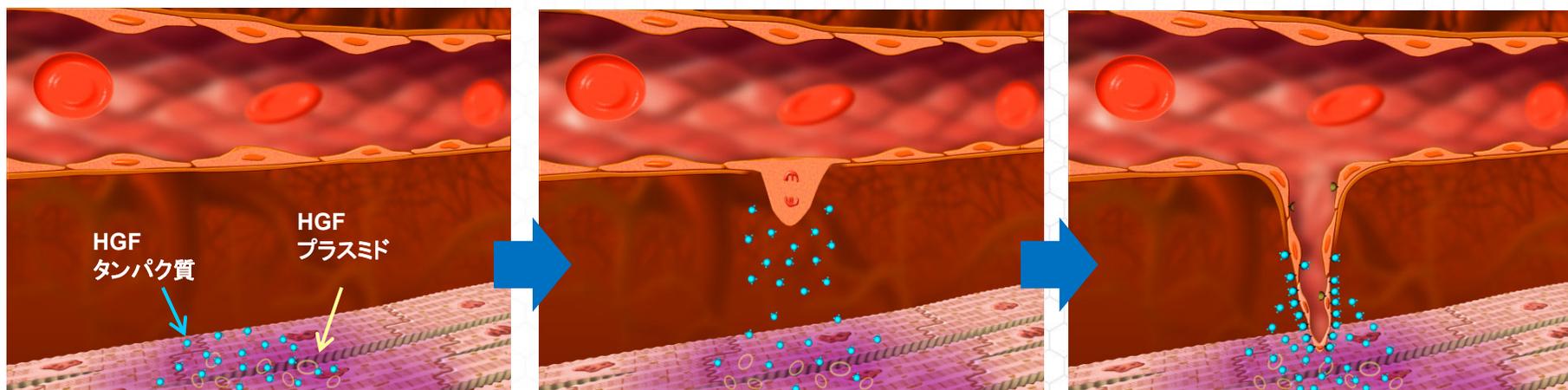
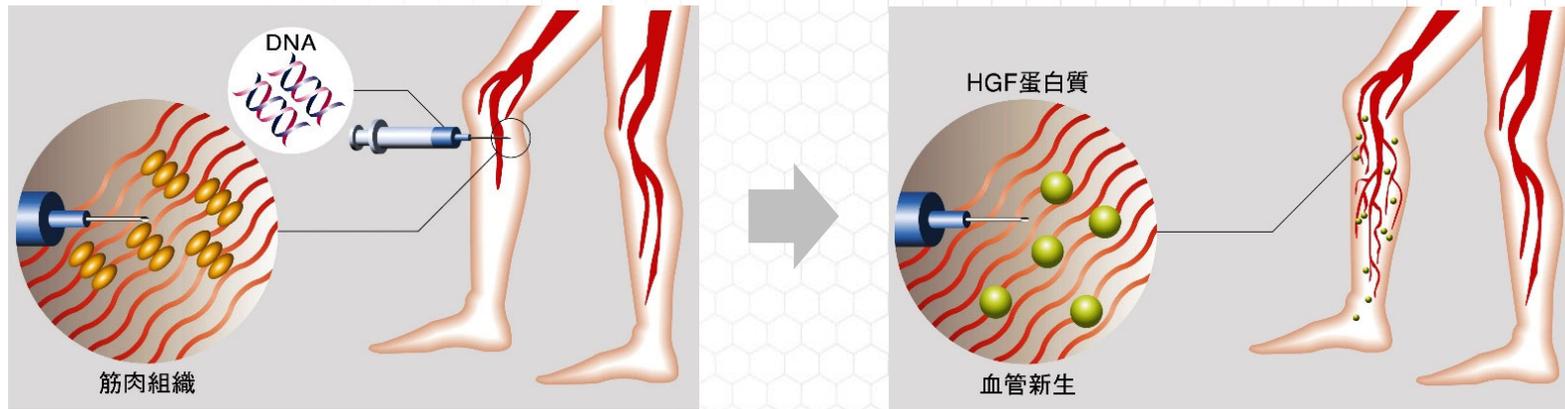
プラスミドに遺伝子を挿入し、大腸菌に導入して培養して増やせばプラスミドも一緒に増えるため、短期間で大量に目的のプラスミドをつくること  
ができる。



HGFプラスミドDNA

# HGF遺伝子治療薬による血管新生

HGFの**血管新生作用**により虚血部位の血流を回復させる



# 重症虚血肢（CLI）とは？

重症虚血肢は、重症の末梢性血管疾患であり、以下のFontaine分類のⅢ度およびⅣ度に相当する。下肢切断を余儀なくされることもある重篤な病態。

症状の進行

【Fontaine分類】

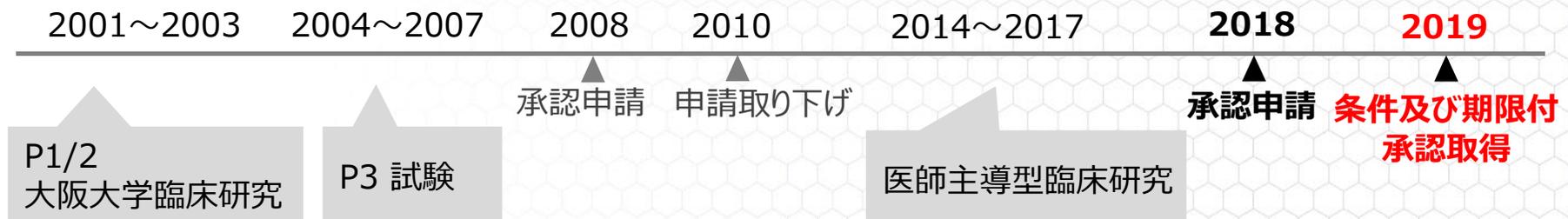
I： 無症状	薬物療法
II： 間欠性跛行	血行再建術、薬物療法、運動療法
III： <b>安静時疼痛</b>	血行再建術、薬物療法、 (疼痛：持続硬膜外麻酔)
<p>静かにしていても足や足の指先に痛みを感じます。この時の血管は、ほとんど詰まっている状態です。</p>	
IV： <b>虚血性潰瘍・壊死</b>	血行再建術 潰瘍局所療法
<p>血管が完全に詰まり、血流が遮断され、栄養や酸素の不足により、ちょっとした傷でも治癒できず、虚血性の潰瘍や壊疽を起こします。</p>	

重症虚血肢

# HGF遺伝子治療用製品（重症虚血肢、国内）

対象疾患 重症虚血肢

開発状況 **2019年3月 条件及び期限付製造販売承認を取得**



- 2018年1月厚生労働省に対し製造販売承認申請。
- 2019年3月厚生労働省から**日本初の遺伝子治療用製品として**条件及び期限付製造販売承認を取得。  
潰瘍の改善が効能、効果又は性能。

※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（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善

- 2015年、田辺三菱製薬と国内における末梢性血管疾患を対象とする独占的販売権許諾契約を締結。

# HGF遺伝子治療用製品（重症虚血肢、海外）



対象疾患	重症虚血肢
開発状況	米国での試験計画を策定中



- 2016年、グローバルP3試験を中止。
- 現在、日本より市場規模が大きい米国において、新たな試験計画を策定中。
- 2012年、田辺三菱製薬と米国における末梢性血管疾患を対象とする独占的販売権許諾契約を締結。
- 2019年、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Kamada社と締結。

# NF- $\kappa$ BデコイオリゴDNA 開発状況

生体内で免疫・炎症反応を担う転写因子NF- $\kappa$ Bに対する特異的な阻害剤。  
NF- $\kappa$ Bの活性化による過剰な免疫・炎症反応を原因とする疾患の治療薬として研究開発中。

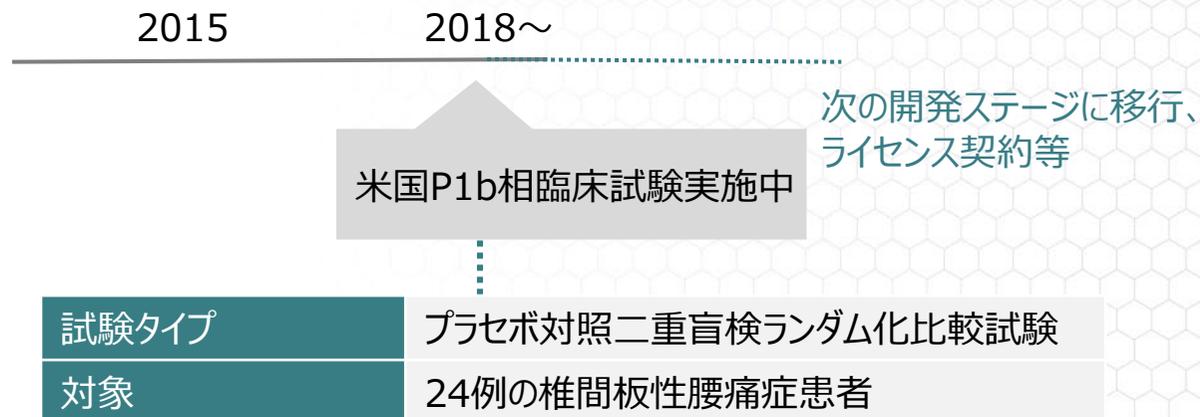
▶ 椎間板性腰痛症

次世代型デコイを開発中。

▶ キメラデコイ

# NF- $\kappa$ BデコイオリゴDNA（椎間板性腰痛症治療薬）

対象疾患	椎間板性腰痛症
開発状況	米国P1b相臨床試験実施中（2018年2月～）



- 米国にて2018年2月よりP1b相臨床試験を開始。  
⇒当初計画より若干遅れがあるものの特段の問題なく患者登録中。
- 米国を含め世界での市場規模が大きい。
- 米国では椎間板内注射による治療は一般的でこの手技に習熟している医師は多く、また患者数も多い。

# 次世代型「キメラデコイ」の開発

- 「STAT6」と「NF-κB」という炎症に関わる二つの重要な転写因子を同時に抑制する働きを持つため、従来のNF-κBデコイに比べ、炎症を抑える効果が格段に高いことが期待される。
- NF-κB デコイと比べ生体内の安定性に優れ、かつ生産コストが低い。

## 次世代型「キメラデコイ」開発の経緯

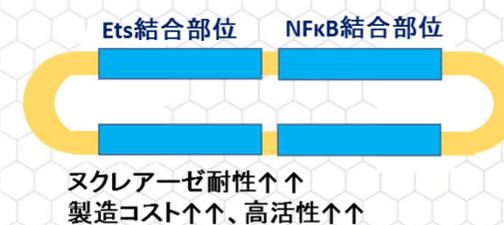
### 1. 従来型デコイ



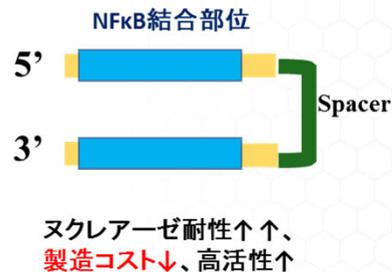
### 2. リボン型デコイ



### 3. リボン型キメラデコイ



### 4. ハイブリッドデコイ



### 5. キメラデコイ



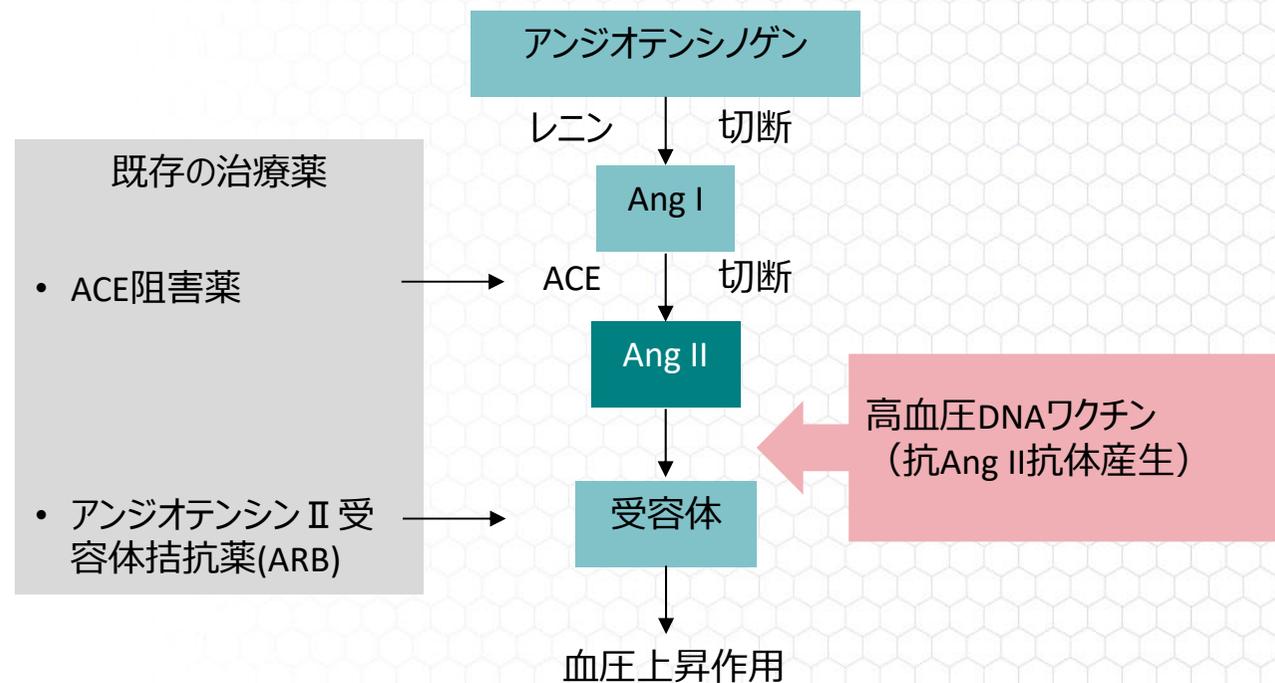
# DNAワクチン 開発状況

DNAを利用した治療ワクチン。  
作用する期間が長いなど、既存のワクチンに比べ様々な  
長所を持つ。潜在的な市場規模は大きい。

▶ 高血圧

# 高血圧DNAワクチン

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。



- 犬慢性心不全を対象とした動物用医薬品としても開発中。(2015年10月5日、D S ファーマアニマルヘルス (大日本住友製薬子会社) と共同開発契約締結を発表。)

# 高血圧DNAワクチン



対象疾患

高血圧

開発状況

オーストラリアP1/2臨床試験実施中（2018年4月～）

2015

2018～

オーストラリアP1/2臨床試験実施中

次の開発ステージに移行、  
ライセンス契約等

試験タイプ

プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験

対象

24例の高血圧症患者

- オーストラリアにて2018年4月よりP1/2相臨床試験を開始。  
⇒特段の問題はなく計画通りに患者登録中。
- 高血圧治療の医薬品市場は、国内だけで5,000億円以上。  
発展途上国では薬価の高いARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）は医療経済上の問題から使用は限定的。

# その他の開発プロジェクト

- ▶ 慢性B型肝炎
- ▶ エボラ出血熱抗血清製剤
- ▶ 急性呼吸窮迫症候群

# 慢性B型肝炎



対象疾患

慢性B型肝炎

開発状況

米Vical社との共同開発で動物実験を実施中

2017.4～

マウスを使った実験を共同で実施中

良い結果が得られた場合にはその後、次の段階に進むことを米Vical社との間で協議

- 米Vical社と慢性B型肝炎の治癒を目指した遺伝子治療薬を共同開発することを合意、契約を締結（2017年4月）。
- 持続的なウイルス感染者（キャリア）は、国内で130万人以上、世界で約3億5000万人。現在の標準的な治療法である抗ウイルス剤の投与は、ウイルスを完全に排除することができないため治癒には至らず、基本的には生涯にわたって薬剤を服用し続ける必要。
- 共同開発を行っている遺伝子治療薬は慢性B型肝炎の治癒を目的としたもの。現在、慢性B型肝炎を治癒する薬が存在していないため、大きな潜在市場。

# エボラ出血熱抗血清製剤

エボラ出血熱の治療薬。DNAワクチンをウマに接種し、血清から抗体を精製して抗血清製剤を製造する。

対象疾患	エボラ出血熱
開発状況	動物試験の実施

- サスカチュワン大学※と共同で実施した動物実験（中間報告）において、抗血清を投与した群では対照群に比べ死亡や体重減が抑制されるという効果を確認（2017年12月発表）。
- 今後、さらに動物試験を実施し良好なデータを得られれば、製薬企業に導出あるいは権利売却。
- 米Vical社より国内の独占的開発販売権を取得済み。
- 罹患者の治療用、感染リスクの高い医療従事者等の携帯用、備蓄用等の緊急対策用の需要を想定。



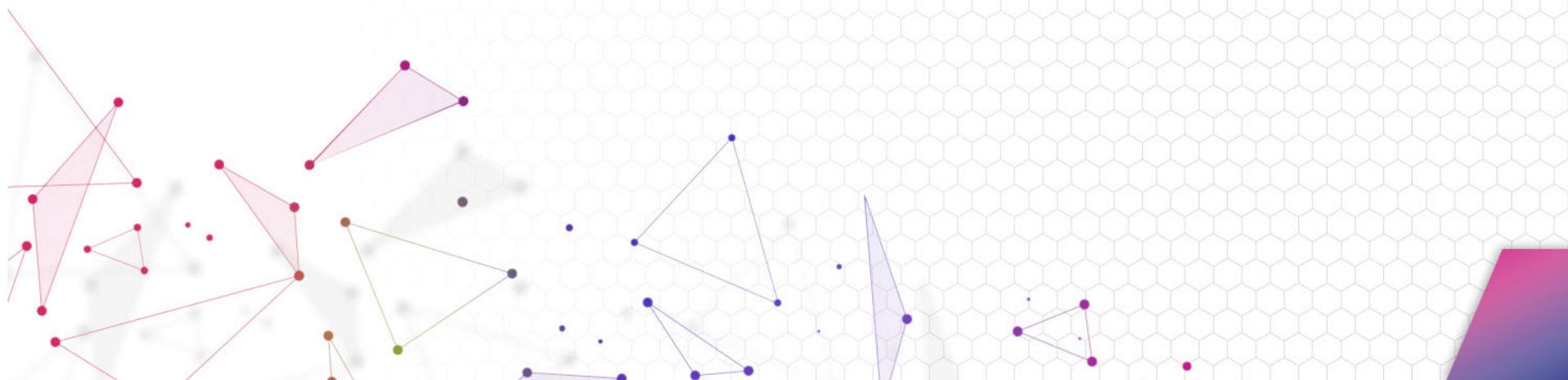
エボラ出血熱ウイルス

## Vasomune社との共同開発について

- Vasomune社が創製したTie 2 受容体アゴニスト化合物について、全世界を対象とした共同開発。開発費用、将来の収益をそれぞれ折半。
- 最初の適応疾患として重症の呼吸不全である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を想定した非臨床開発を実施、2年後をめどに臨床開発開始を目指す。POCを獲得した段階で導出することを想定。
- ARDSに対する根本的な治療薬はなく、有効な治療薬の開発が望まれている（高いアンメット・メディカル・ニーズ）。有効なARDS治療薬が開発できた場合の潜在的な事業機会は25億ドル以上と期待。将来は喘息など他の疾患にも共同開発を広げる可能性。
- 当社は、HGF遺伝子治療薬の開発を通じ血管疾患に関する知見とノウハウを蓄積。今回の共同開発ではそうした当社の強みを活かす。

# 05

## 資金調達の状況と今期の見通し



2018年9月25日発表

## 第33回新株予約権（第三者割当て）発行による資金調達

- 対象株数：16,000,000株
- 当初行使価額：590円（行使価額修正条項付）
- 割当先：三田証券株式会社
- 2月末までの調達額：約4,688百万円
- 資金使途：
  - ・開発パイプラインの拡充
  - ・国内におけるHGF遺伝子治療薬の製造販売後調査の実施
  - ・運転資金

# 2019年度通期業績見通し



(単位：百万円)

	事業収益	営業利益	経常利益	当期純利益
2019年度通期 (予想)	<b>335</b>	<b>△2,800</b>	<b>△2,800</b>	<b>△2,800</b>
2018年度通期 (実績)	610	△3,065	△3,096	△2,996

## ➤ 主な変動要因

- ムコ多糖症VI型治療薬「ナグラザイム®」販売については、Bio Marin Pharmaceutical Japan 株式会社への承継による減少見込む。
- 国内におけるHGF遺伝子治療薬については提携先の田辺三菱製薬株式会社からのマイルストーン及びロイヤリティ収入の発生を見込む。
- HGF遺伝子治療薬の国内における市販後調査にかかる費用等の発生により販売費及び一般管理費の増加。
- 2018年度に計上した原材料の評価減が発生しないことなどから研究開発費が減少。

## ➤ 2015年発表「2025年ビジョン」の一部修正について

- 「2025年ビジョン」のうち「2019年を目途に黒字化」及び「2025年に売上高500億円以上」についてはいったん取り下げ。
- 米国によるHGF遺伝子治療薬の進展状況等がビジョン策定時より遅れていることなどが要因。

# 06

## 今後の予定 (開発プロジェクト関係)



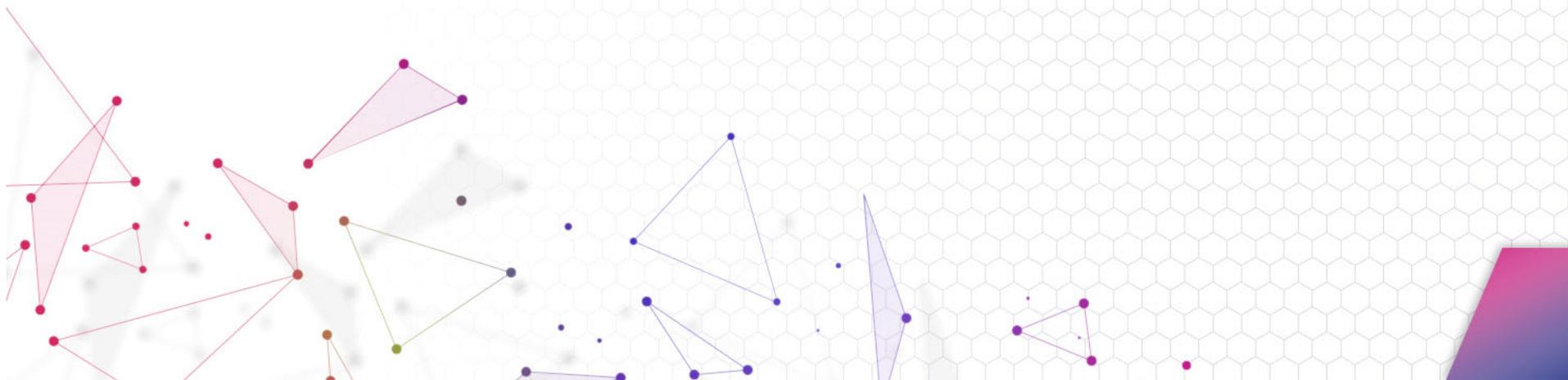
## 今後の予定 (2019年)



- HGF遺伝子治療用製品 (重症虚血肢、国内)  
厚生労働省から条件及び期限付製造販売承認取得 (2019年3月)。薬価収載に向け当局対応中。
- HGF遺伝子治療用製品 (重症虚血肢、海外)  
米国において新試験の設計に向け作業中。  
今後米国、イスラエル以外の地域についても積極的に導出先の確保を進めていく。
- NF-κBデコイオリゴ (椎間板性腰痛)  
米国にてP1b相臨床試験を実施中 (2018年2月～)。  
当初計画より若干の遅れはあるものの特段の問題はなく患者登録中。
- DNAワクチン (高血圧)  
オーストラリアにてP1/2相臨床試験を実施中 (2018年4月～)。  
特段の問題はなく計画通りに患者登録中。

# 07

## ご参考資料



# ナグラザイム®



ナグラザイム®はムコ多糖症VI（6型/MPS VI）型の治療薬。  
先天的に作ることができない酵素を直接的に補充する。

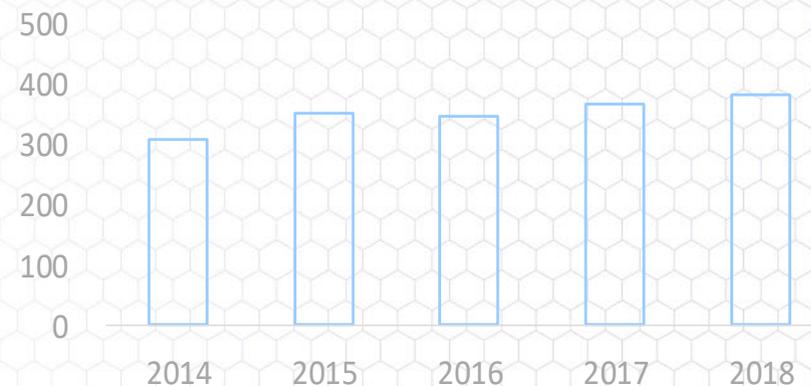
米国バイオマリン社から国内における開発販売権を2006年12月に取得し、  
2008年4月に国内での販売を開始。

2019年3月末日をもって国内における製造販売承認及び販売を当社から  
バイオマリン社日本法人に承継。  
3月末日以降も在庫のある間は当社にて販売。



ナグラザイム®点滴静注液5mg

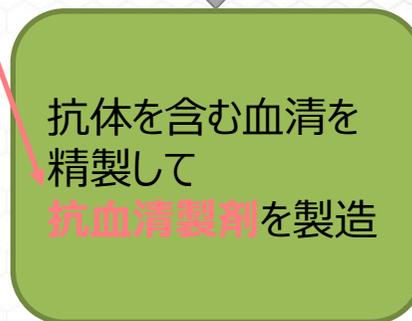
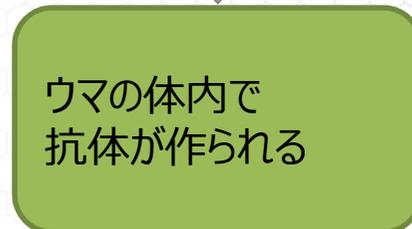
(百万円) ナグラザイム売上高の推移



# エボラ出血熱抗血清製剤

## 抗血清製剤

- 抗血清製剤は、ハブ、まむし、ボツリヌス等の抗毒素製剤として使用されてきた長い歴史があり、安全性・有効性への懸念が少ない。
- 感染予防ワクチンと異なり、すでにウイルスに感染してしまった患者の病態の重篤化を抑制する。
- DNAワクチンを用いることで極めて短期間に製造・供給が可能。緊急の対策を要するエボラ出血熱治療薬として適している。



## エボラ出血熱 DNAワクチン

- 抗原となるエボラウイルスの表面糖タンパク質（GP）をコードしたプラスミド製剤
  - 弱毒化ワクチンと異なり、ウイルス自体の取り扱いが無いため、安全
  - プラスミド法（大腸菌を用いて製造）により、短期間で大量に生産が可能
- プラスミド
- Vical/NIH ヒトでのP1試験実施（2003年、2008年）※

現在、エボラ出血熱を適応症として承認されているワクチン・治療薬はない。患者の治療には未承認の治療薬や、すでにウイルスに感染し回復した患者の血液や血清が試験的に使用されている。

（2003年）プラセボ対照無作為化二重盲検試験。被験者20名中19名でGPに対する抗体価の上昇が認められた。  
（2008年）プラセボ対照二重盲検試験。被験者の80%でGPに対する抗体価の上昇が認められた。

# 2018年12月期 決算概要

# 2018年度 連結業績ハイライト

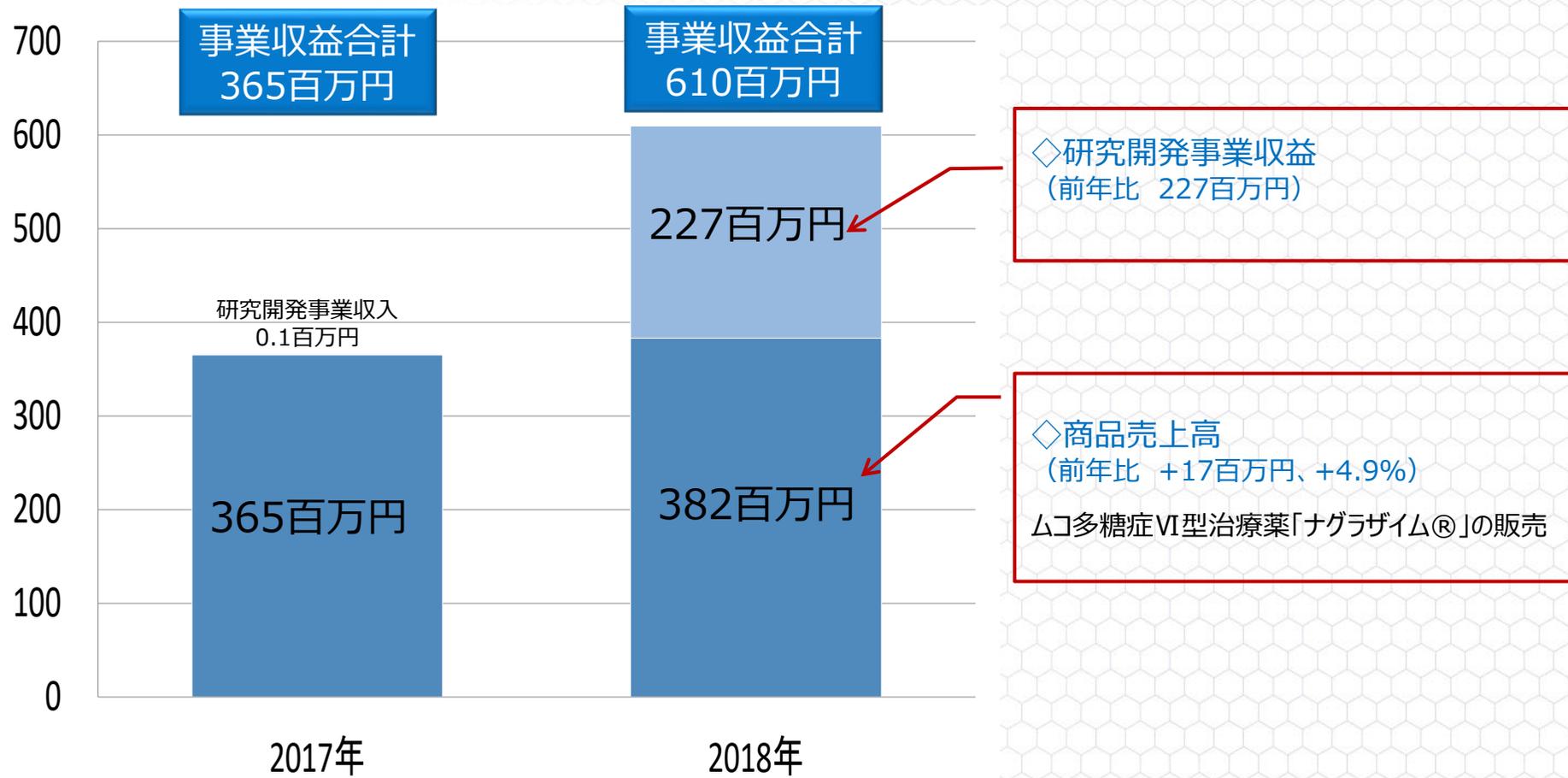


(単位：百万円)	2017年度	2018年度	増減額	増減の主な要因
事業収益	365	610	+244	◇事業収益（前年比167.1%） ナグラザイム売上382百万(前年比104.9%) 研究開発事業収入227百万(前年0.1百万) 詳細:P42
事業費用	3,653	3,675	△21	◇事業費用（前年比100.6%） HGF遺伝子治療薬の国際共同第Ⅲ相 臨床試験費用の減少、廃棄及び評価替 による研究材料費の増加 詳細:P43
営業損失（△）	△3,288	△3,065	+223	
営業外収支※	△18	△30	△12	◇営業外収支 ・補助金収入3百万円(前期－) ・株式交付費42百万円(前期25百万)
経常損失（△）	△3,307	△3,096	+210	
特別利益/損失※	△437	93	+530	◇特別利益/特別損失 ・投資有価証券売却益31百万 ・新株予約権戻入益62百万
当期純損失（△）	△3,764	△2,996	+768	

※：△は損失

# 事業収益の内容

(単位：百万円)



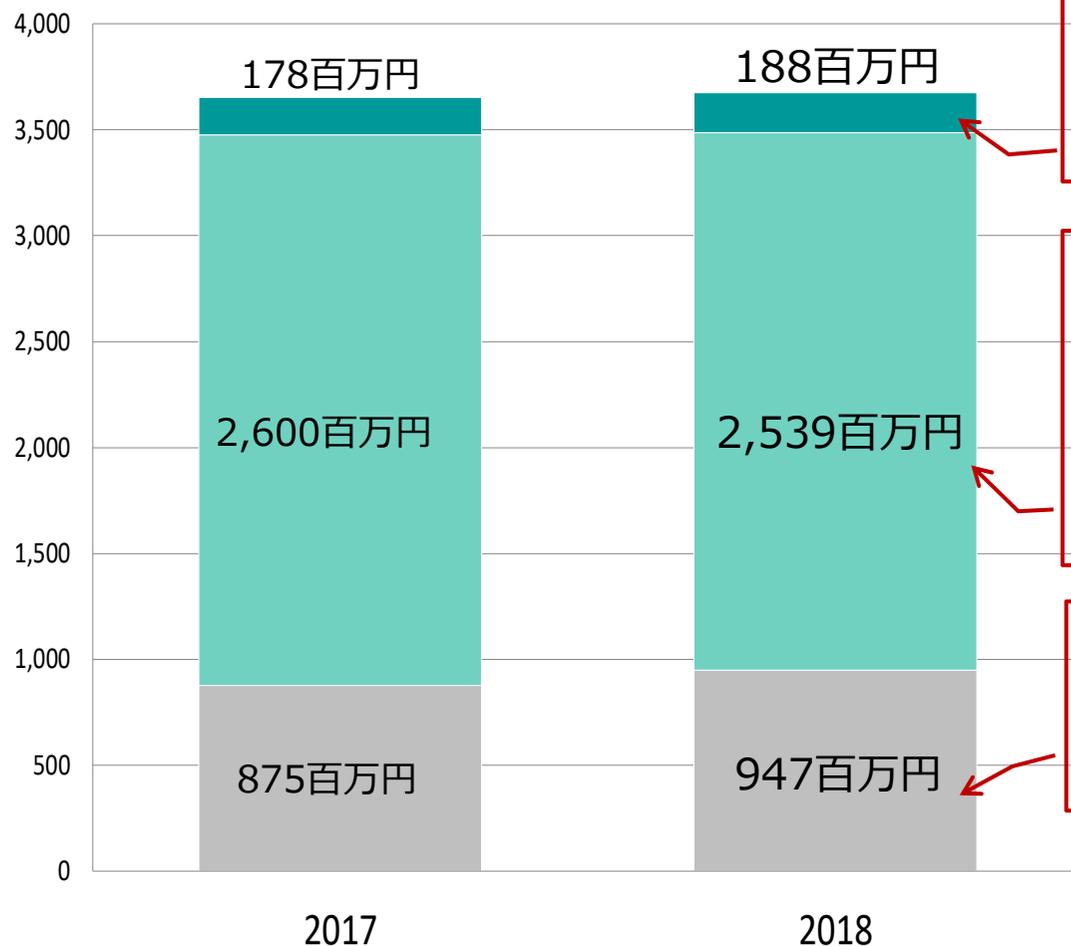
# 事業費用の内容



事業費用合計  
3,653百万円

事業費用合計  
3,675百万円

(単位：百万円)



◇売上原価  
(前年比 +10百万円、+5.7%)  
ムコ多糖症VI型治療薬「ナグラザイム®」の売上原価

◇研究開発費  
(前年比 △60百万円、△2.3%)  
HGF遺伝子治療薬にかかる臨床試験費用の減少により外注費△196百万円、人員の減少に伴い給与等△119百万円、評価替による研究材料費の増加により+403百万円等

◇販売費及び一般管理費  
(前年比 +71百万円、+8.2%)  
・租税公課 +50百万円 (増資に伴う法人事業税資本割の増加)

# 連結貸借対照表 ハイライト

(単位：百万円)

	2017年12月末	2018年12月末	増減額
流動資産	3,433	7,542	+4,108
現金及び預金	1,147	5,784	+4,637
固定資産	530	508	△21
総資産	3,963	8,050	+4,087
負債合計	341	316	△25
純資産	3,621	7,734	+4,112

## (2018年度に実施した資金調達)

第31回新株予約権（第三者割当て/ 行使価額修正条項付） 割当先：リーディング証券 2018年8月で完了 第33回新株予約権（第三者割当て/ 行使価額修正条項付） 割当先：三田証券	4,475 百万円 (5,050百万※) ※払込累計額	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HGF遺伝子治療薬の米国における新たな臨床試験の実施に関連して必要となる費用</li> <li>・運転資金</li> </ul>
	2,847 百万円	<ul style="list-style-type: none"> <li>・開発品パイプラインの拡充</li> <li>・国内におけるHGF 遺伝子治療薬の製造販売後調査の実施試験の実施</li> <li>・運転資金</li> </ul>



「遺伝子医薬のグローバルリーダー」を目指す創薬バイオベンチャー



アンジェス ホームページ  
<https://www.anges.co.jp>