

平成 19 年 6 月 14 日

各位

会社名 アンジェス MG 株式会社  
代表者 代表取締役社長 山田 英  
(コード番号 4563 東証マザーズ)  
問い合わせ先: 社長室 マネージャー  
林 毅俊  
電話番号: 03-5730-2480

### HGF 遺伝子治療薬の国内第 相臨床試験の有効性評価結果について

当社は、HGF 遺伝子治療薬(以下、AMG0001)の末梢性血管疾患(閉塞性動脈硬化症)に対する国内第 相臨床試験(以下、本臨床試験)の中間解析を行いました。その結果、AMG0001群とプラセボ群の間において、有効性に顕著な差が認められましたのでお知らせいたします。

昨日、本臨床試験の独立データモニタリング委員会が開催され、同委員会は、AMG0001 投与による有効性が確認されたことから、プラセボ投与患者に対する倫理上の問題を避けるため本臨床試験を中止するよう当社に勧告いたしました。当社は、本日、この勧告を受け入れ、本臨床試験を中止することを決定いたしました。今後は、規制当局とも相談しながら、承認申請に向けた準備を進めていきたいと考えております。

#### 試験結果の概要

本臨床試験は、AMG0001 の閉塞性動脈硬化症を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験です。

今回の有効性評価は、重症下肢虚血を有する 40 症例を対象として、AMG0001 群 27 症例とプラセボ群 13 症例の間で比較をいたしました(AMG0001 群には、8mg(4mg×2 回)の AMG0001 が投与されました)。

主要評価項目である治験薬投与 12 週後の安静時疼痛(VAS(Visual Analog Scale))又は虚血性潰瘍の大きさの改善率については、プラセボ群の改善率 30.8%に対し、AMG0001 群は改善率 70.4%であり、統計学的に有意な差が認められました(p=0.014)。

一方、安全性については、41 症例(AMG0001 群 28 症例、プラセボ群 13 症例)を対象として評価を行いました。

治験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)については、AMG0001 群とプラセボ群の発現率に同様の傾向が認められました。

重篤な有害事象については AMG0001 群で 6 例 8 件(末梢性虚血、小脳梗塞、処置後血腫、前立腺癌、膀胱穿孔、急性腎不全、腹膜炎、細菌性肺炎)、プラセボ群で 3 例 4 件(塞栓症 2 件、足趾壊疽、大腿部痛)に認められましたが、いずれも治験薬との関連性は無いかあるいは関連性は低いと判断されまし

た。

AMG0001 の他の試験も含めたすべての重篤な有害事象(関連性が否定できないもの)については、社外の安全性評価委員会においても評価され、結論として、現時点において AMG0001 に特に許容できない安全性上の問題は無いとの結論を得おります。

AMG0001 は、有効性評価の結果、プラセボに対する顕著な差が確認されましたが、新規性の高い薬剤であることから、安全性面についても慎重にフォローしながら、本剤の開発を進めていきたいと考えております。

<ご参考>

HGF 遺伝子治療薬の開発状況

対象領域	地域	開発段階	提携先
末梢性血管疾患	日本	<u>申請準備中</u>	第一三共 株式会社
	米国	第 相	
虚血性心疾患	日本	臨床準備中	
	米国	第 相	
パーキンソン		前臨床	未定

(注) 下線部は、今回の変更箇所を示しています。

HGF 遺伝子治療薬の特徴・医療上の意義

HGF は強い血管新生作用を有することが知られていますが、本治療薬は HGF を産生する遺伝子を虚血部位に投与することで、局所に HGF たんぱく質を発現させ血管新生を促して虚血状態の改善を図るもので、国産初の遺伝子治療薬です。本治療薬は、ウイルスベクターを用いない naked DNA であり、ウイルスベクターに由来する副作用を回避できます。また、従来の薬物の作用機序と異なり、血管新生により虚血状態を改善するため、既存の治療法が無効な難治性の末梢性血管疾患や虚血性心疾患に効果が期待できる画期的な治療薬となる可能性があります。

用語の解説

1. 遺伝子治療薬 (gene medicine)

遺伝子または遺伝子の一部を有効成分とする医薬品。

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

肝細胞から発見された増殖因子で、血管新生作用を有する他、発生過程における器官形成や傷害に伴う組織・器官の再生において重要な役割を担う。

3. 末梢性血管疾患 (peripheral arterial disease)

四肢の末梢血管が閉塞することにより、筋肉や皮膚組織が虚血状態に陥り、しびれ、冷感、間歇性跛行、安静時疼痛、下肢潰瘍などの症状を示す。閉塞性動脈硬化症やバージャー病等がある。

4. 虚血性心疾患 (ischemic heart disease)

心臓を養う動脈 (冠動脈) がある程度狭窄すると、労作時に十分な血液が流れず、胸苦しさとか胸痛などの症状を示す狭心症や、冠動脈が完全閉塞し、心筋組織が虚血状態になる心筋梗塞などがある。

5. naked DNA

遺伝子がうまく働くためには、遺伝子が細胞の中に入る必要があるが、遺伝子そのまま細胞に近づけても細胞の中に入っていきことはできない。そこで、細胞の膜を突破し、細胞の中に遺伝子を運ぶ役目をする「運び屋」が必要になる。通常、この「運び屋」としてウイルスを改良して使うことや、リポソームに導入遺伝子を封入して細胞内に取り込ませる方法が一般的だが、本 HGF 遺伝子治療薬では、プラスミド DNA と呼ばれる遺伝子を環状にしたものを使用する (naked DNA 法)。プラスミド DNA だけでは、細胞の膜を突破する力は弱いですが、筋肉内に注射する場合は遺伝子を発現することができる。この方法は、ウイルスやリポソームの持つ感染性や細胞毒性を心配する必要がなく、安全性の高い方法である。

以上