

平成 19 年 10 月 29 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: 経営企画部長 林 毅俊
電話番号: 03-5730-2480

HGF 遺伝子治療薬の国内第 相臨床試験データの学会発表について

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)の中間解析結果について、長野県松本市で開催されました「第 48 回日本脈管学会総会」において発表されましたのでお知らせいたします。

発表内容の概要

【試験の概要】

本臨床試験は全国 57 施設の多施設共同治験として実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験です。血行再建術の適応が困難でかつ既存の内科的治療が無効な Fontaine Ⅲ度あるいはⅣ度の重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症患者を対象としました。治験実施計画書の基準に適合した被験者を AMG0001 群あるいはプラセボ群に 2:1 にランダム化し、治験薬を下肢の虚血部位に 4 週間の間隔をあけて 2 回筋肉内投与し、その後 8 週間観察しました(治療期間:12 週間)。

有効性を検証するための主要評価項目は、「治験薬投与 12 週後の安静時疼痛(VAS(Visual Analogue scale))又は虚血性潰瘍の大きさの改善率」としました。

なお、有効性については、40 例(AMG0001 群 27 例、プラセボ群 13 例)を対象とし、安全性については、41 例(AMG0001 群 28 例、プラセボ群 13 例)を対象として評価いたしました。

【解析結果】

1)主要評価項目

治験薬投与 12 週後の安静時疼痛又は虚血性潰瘍の大きさの改善率は、AMG0001 群の 70.4%(19/27 例)に対し、プラセボ群は 30.8% (4/13 例)であり、両群の差は統計学的に有意でありました(p=0.014)。

主要評価項目 (12週後における改善の有無)

Fontaine 分類	群	例数	改善の有無		改善率の 95%信頼区間	差	検定 ¹⁾
			なし	あり			
度	AMG0001群	16	8 (50.0)	8 (50.0)	24.7 ~ 75.3	25.0	p=0.388
	プラセボ群	8	6 (75.0)	2 (25.0)	3.2 ~ 65.1		
度	AMG0001群	11	0 (0.0)	11 (100.0)	71.5 ~ 100.0	60.0	p=0.018
	プラセボ群	5	3 (60.0)	2 (40.0)	5.3 ~ 85.3		

括弧内は百分率、1)Fisherの直接確率計算法

対象:FAS

層(本登録時Fontaine分類)を調整(主要評価変数)

改善率の差	95%信頼区間	Mantel Haenszel検定
38.7%	9.4 ~ 68.0	p=0.014

有意水準: 0.02

2)その他の評価項目

- ・Fontaine 度の被験者における虚血性潰瘍の改善率は、AMG0001 群の 100.0%(11/11 例)に対し、プラセボ群は 40.0%(2/5 例)でした (p=0.018)。
- ・Fontaine 度の被験者における安静時疼痛の改善率は、AMG0001 群の 50.0%(8/16 例)に対し、プラセボ群は 25.0%(2/8 例)でした (p=0.388)。
- ・クオリティー・オブ・ライフ(QOL)については、SF-36 の下位尺度(「身体的機能」、「日常役割機能(身体)」、「体の痛み」、「全体的健康感」、「心の健康」、「日常役割機能(精神)」、「社会生活機能」、「活力」)の 8 項目中、「日常役割機能(身体)」以外の 7 項目において AMG0001 群で改善する方向にあり、特に 2 項目(「体の痛み」および「心の健康」)において、AMG0001 群はプラセボ群に比較し有意に改善させました (p=0.036、p=0.023)。
- ・安全性については、血清中の HGF 濃度については、AMG0001 による上昇は認められず、本臨床試験の用法・用量において AMG0001 は HGF 全身循環に影響を与えないことが示唆されました。
- ・副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)については、AMG0001 群(28 例)では 18 例 28 件、プラセボ群(13 例)では 7 例 15 件であり、両群の発現率は同様でありました。
- ・重篤な有害事象については、AMG0001 群(28 例)では 6 例 8 件、プラセボ群(13 例)では 3 例 4 件に発生しましたが、いずれも治験薬との因果関係は無いかあるいは関連性は低いと判断されました。

当社は、本臨床試験によって、重症虚血肢に対する AMG0001 による血管新生療法の有用性が明確に示されたことは、医療上の意義が高いものと考えております。

一方、AMG0001 については、新規性の高い薬剤でもあり、当社は、今後も、長期の安全性面等について慎重にフォローしながら、承認取得に向けた準備を進めてまいります。

<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	申請準備中	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

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、HGF 遺伝子治療薬は 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のことです。

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います。

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る疾患で、閉塞性動脈硬化症やバージャー病等があります。

閉塞性動脈硬化症の重症度には、Fontaine 分類が一般的に用いられ、度：無症状、度：間歇性跛行、度：安静時疼痛、度：下肢潰瘍・壊疽と症状が進行します。特に度と度は、「重症虚血肢」と呼ばれ、何らかの治療を行わなければ、肢切断を余技なくされることもある最も重篤な病態です。

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ります。

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ません。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」が必要になります。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ですが、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します (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ものの、筋肉内に注射する場合は遺伝子を発現することができます。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す。

6. SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey)®

SF 健康調査表は、健康関連のクオリティー・オブ・ライフ (QOL) を測定するために開発された、科学的な信頼性、妥当性を持つ尺度です。SF 健康調査表は、現在、50 カ国語以上に翻訳され、国際的に広く使用されています。

SF-36®は、8つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っています。8つの概念とは、「身体的機能」、「日常役割機能(身体)」、「体の痛み」、「全体的健康感」、「心の健康」、「日常役割機能(精神)」、「社会生活機能」、「活力」です。

以上