



アンジェス株式会社

2019年12月期第2四半期 決算説明会

～「遺伝子医薬のグローバルリーダー」を目指して～

代表取締役社長 山田 英

2019年7月30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



## 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)
  - ✓準備が整い次第販売開始。(販売は田辺三菱製薬が担当)
- 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。(2019年3月末日)
  - ⇒弊社での販売は在庫分を含め終了。

# 02

## 2019年12月期第2四半期 決算概要





# 2019年度第2四半期 連結業績ハイライト



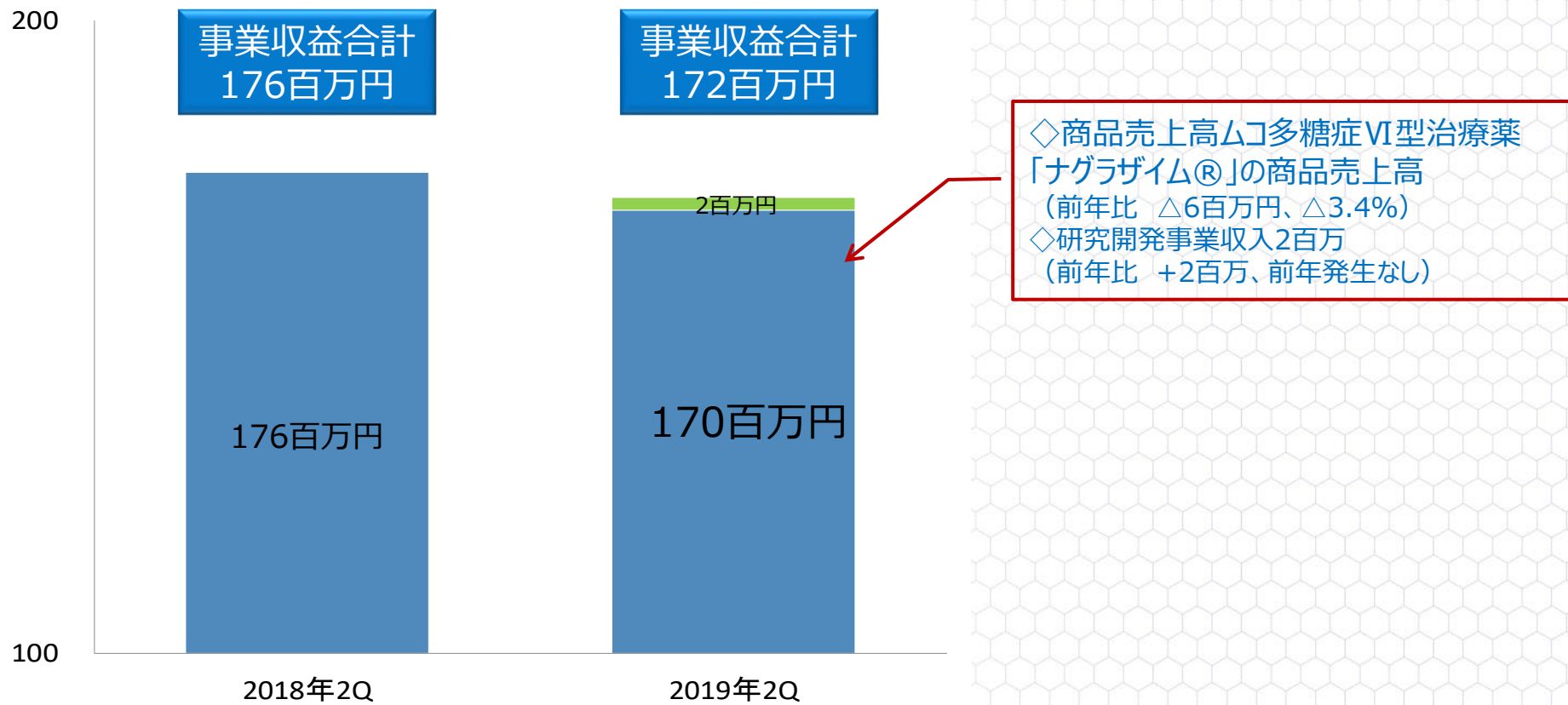
さ(単位：百万円)	2018年度 2Q	2019年度 2Q	増減額	増減の主な要因
事業収益	176	172	△3	◇事業収益（前年比98.1%） ナグラザイム売上170百万(前年比96.6%) ナグラザイム販売は当第2四半期にて終了
事業費用	1,381	1,882	+500	◇事業費用（前年比136.2%） 各種試験の完了に伴う外注費、材料評価 替による研究材料費等で研究開発費が 増加。販売管理費は、コンサルティング費 用等により増加。
営業損失（△）	△1,205	△1,709	△504	
営業外収支※	△0	△24	△23	◇営業外収支 ・為替差益6百万円(前期3百万) ・株式交付費35百万円(前期10百万)
経常損失（△）	△1,206	△1,733	△527	
特別利益/損失※	64	△234	△299	◇特別利益/特別損失 ・新株予約権戻入益8百万 ・投資有価証券評価損243百万
親会社株主に帰属する 当期純損失（△）	△1,147	△1,973	△826	

※：△は損失

# 事業収益の内容



(単位：百万円)



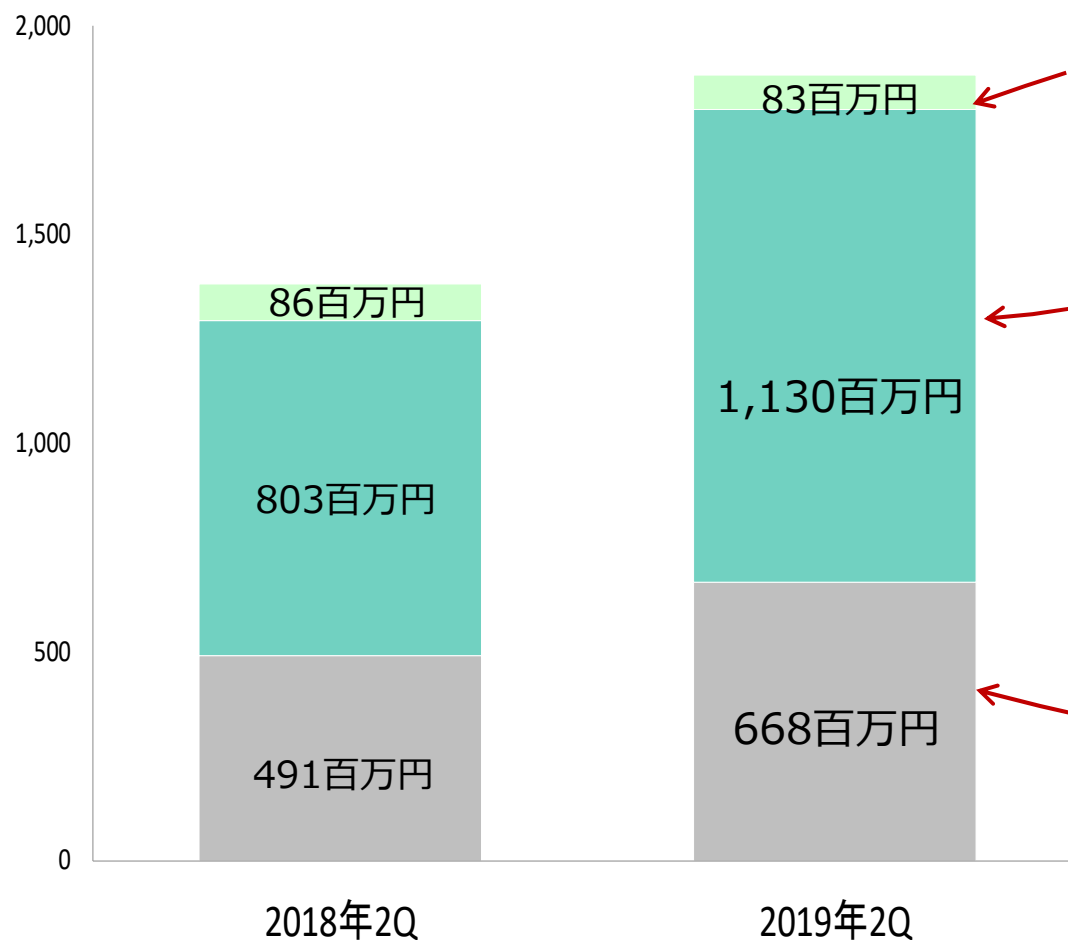
# 事業費用の内容



事業費用合計  
1,381百万円

事業費用合計  
1,882百万円

(単位：百万円)



◇売上原価  
(前年比  $\Delta$ 3百万円、 $\Delta$ 1.9%)

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 +326百万円、+40.6%)

前渡金に計上していた外注費が+219百万円、材料評価替及びHGF遺伝子治療用製品の出荷前試験に伴い研究材料費が+113百万円増加。研究所機能移転に伴う人員減少により給与及び手当が $\Delta$ 21百万円減少。

◇販売費及び一般管理費  
(前年比 +176百万円、+36.0%)

コンサルティング費用の増加に伴い支払手数料が+62百万円増加。



# 連結貸借対照表 ハイライト

(単位：百万円)

	2018年12月末	2019年6月末	増減額
流動資産	7,542	12,409	4,867
現金及び預金	5,784	11,291	5,506
固定資産	508	1,512	1,003
総資産	8,050	13,922	5,871
負債合計	316	245	△71
純資産	7,734	13,677	5,942

## (2019年度に実施した資金調達)

2019年5月までに行使完了 第33回新株予約権（第三者割当て） （調達総額10,566百万円）  割当先：三田証券	7,718 百万円※  ※ 行使金額	<ul style="list-style-type: none"> <li>・開発パイプラインの拡充</li> <li>・国内HGF遺伝子治療用製品の製造販売後調査の実施</li> <li>・運転資金</li> </ul>
--	-----------------------------	--

# 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

## ➤ 2018年度からの主な変動要因

- 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評価減の減少などから研究開発費が減少。

## ➤ 2019年2月1日発表から現時点では変更なし。

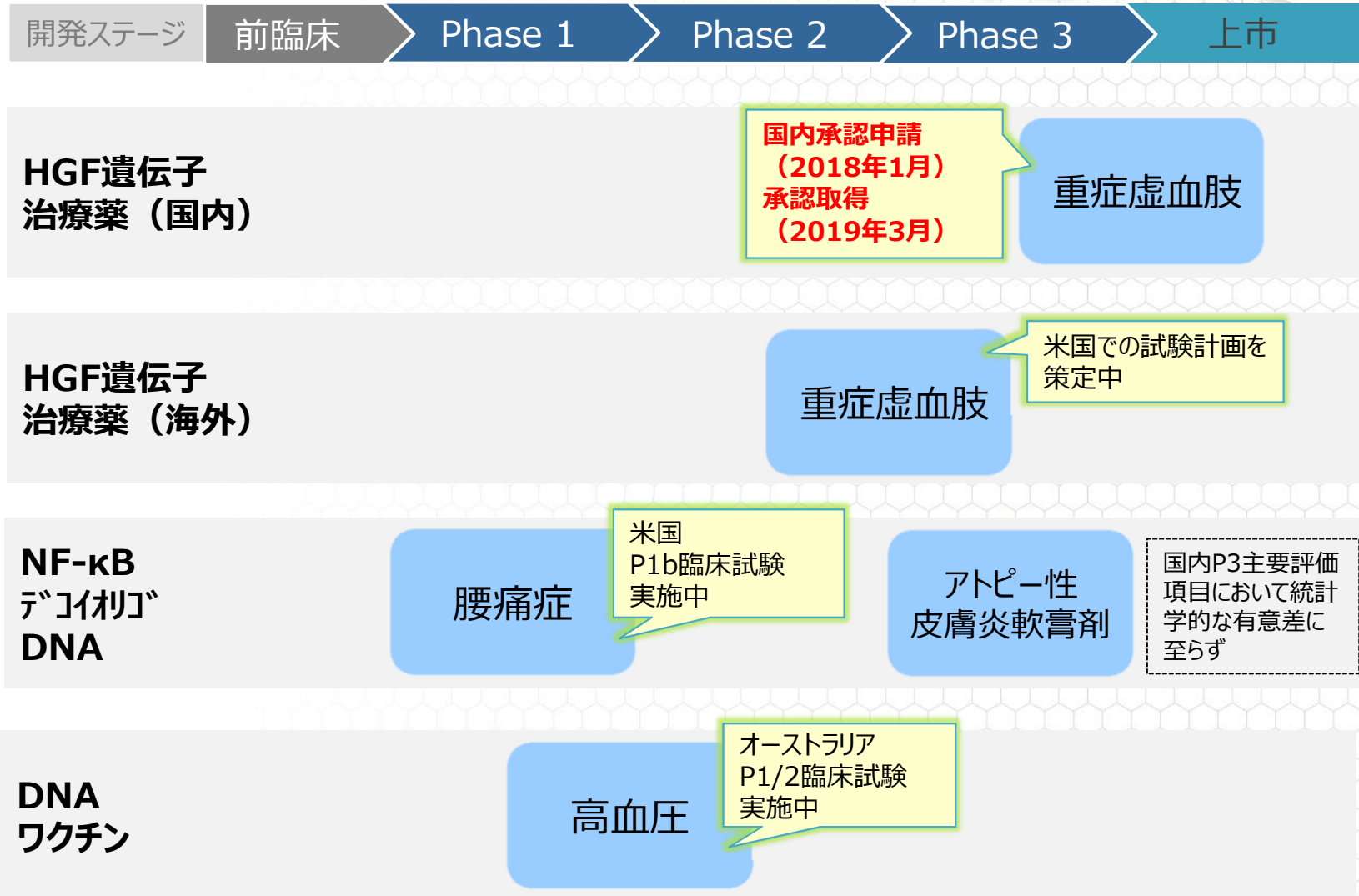
# 03

## 開発プロジェクトの進捗状況





# 臨床開発ステージにあるプロジェクトの状況



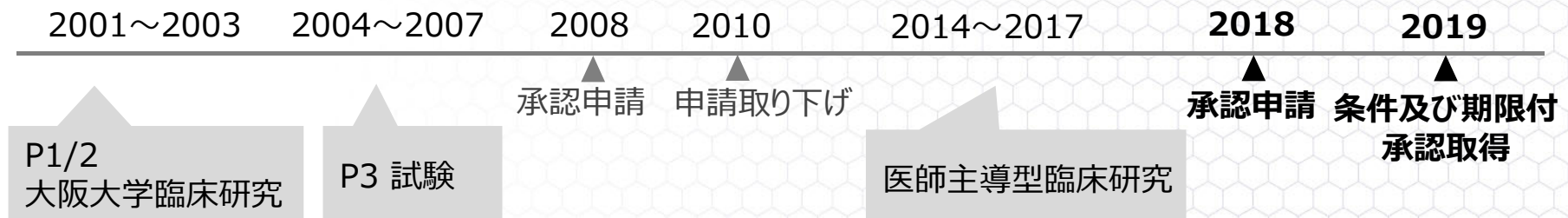
# HGF遺伝子治療薬 開発状況

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



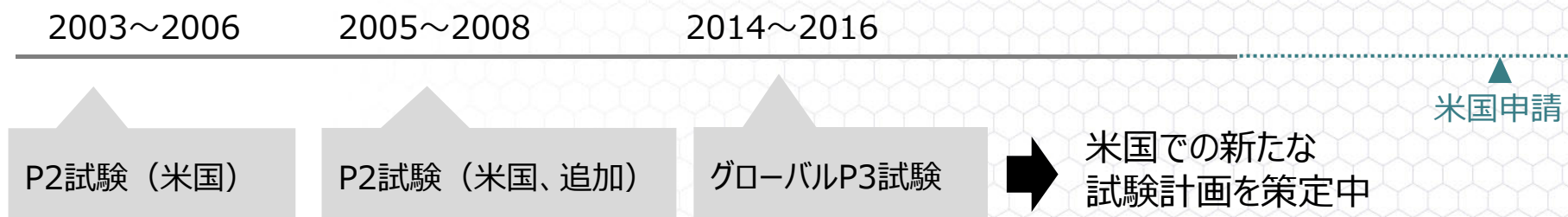
- 2019年3月厚生労働省から日本初の遺伝子治療用製品として条件及び期限付製造販売承認を取得。  
潰瘍の改善が効能、効果又は性能。  
※標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善
- 準備が整い次第販売開始。
- 2015年、田辺三菱製薬と国内における末梢性血管疾患を対象とする独占的販売権許諾契約を締結。



# 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。準備が整い次第FDAとの協議を開始。
- 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。

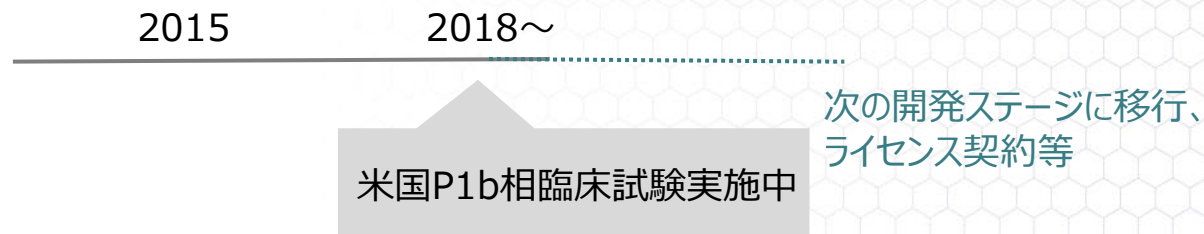
▶ 椎間板性腰痛症

次世代型デコイを開発中。

▶ キメラデコイ

# NF-κB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～）



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例の椎間板性腰痛症患者

- 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。

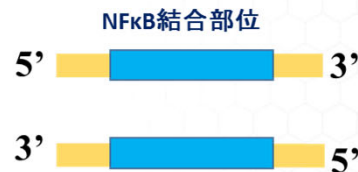


# 次世代型「キメラデコイ」の開発

- 「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

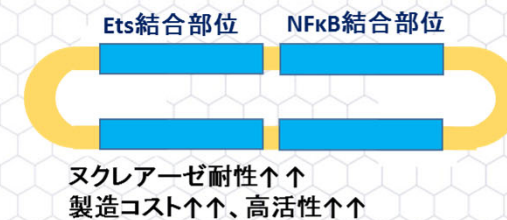
### 1. 従来型デコイ



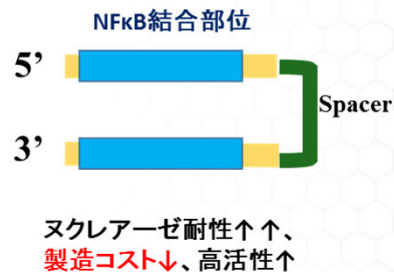
### 2. リボン型デコイ



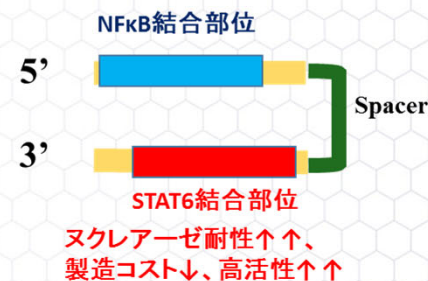
### 3. リボン型キメラデコイ



### 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



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。



## 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)。  
準備が整い次第販売開始。
- 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。



# ゲノム編集の医療への応用 — Emendo社の取り組み —

社長室担当部長 村上晶彦



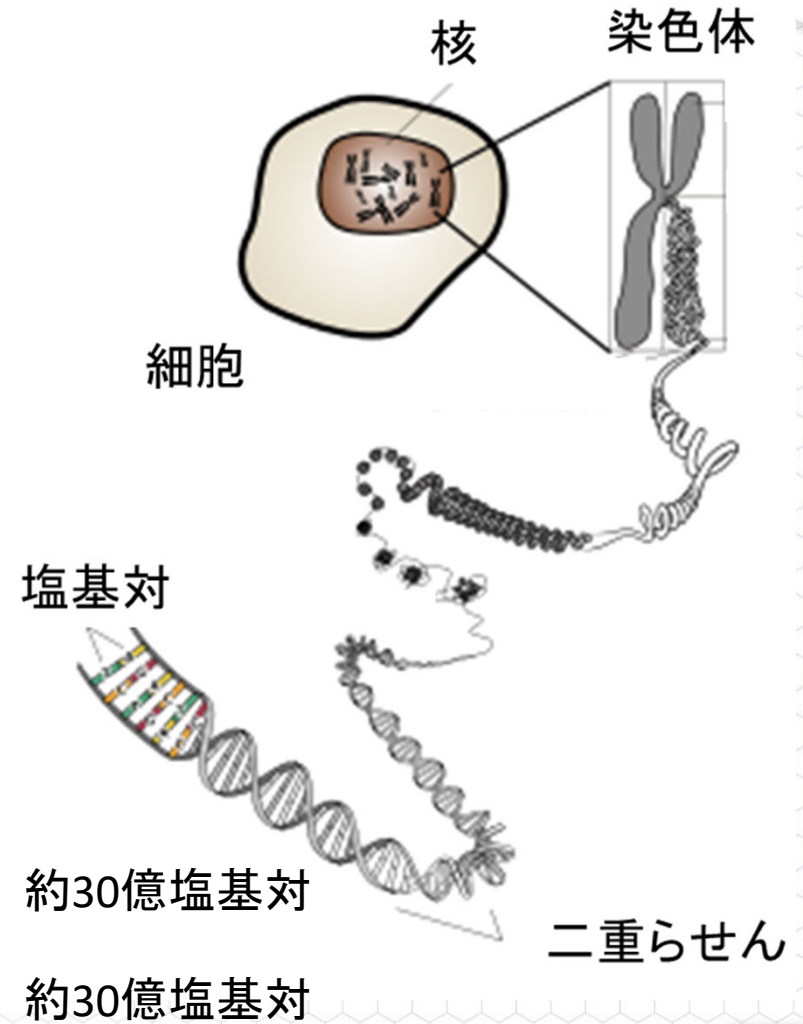
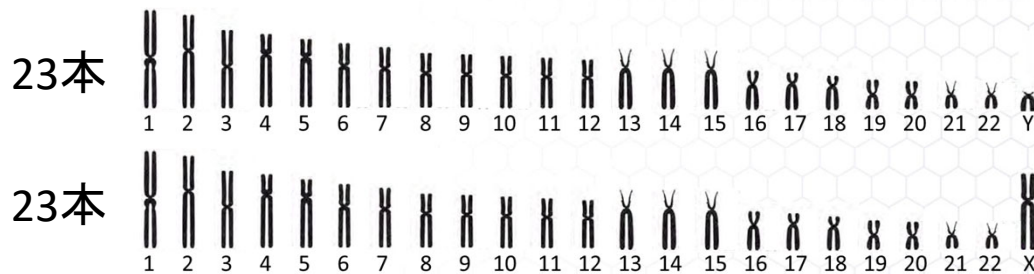
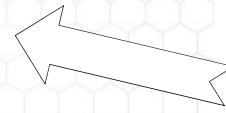
アンジェス株式会社  
2019年7月30日



# ゲノムとは

Genome = Gene + -ome  
遺伝子の総体

5' -AGTCCTGGATCCGATCTGCCA-3'  
3' -TCAGGACCTAGGCTAGACGGT-5'





# 部位特異的ヌクレアーゼ

## ◆ジンクフィンガーヌクレアーゼ

(Zinc Finger Nucleases)

## ◆ターレン

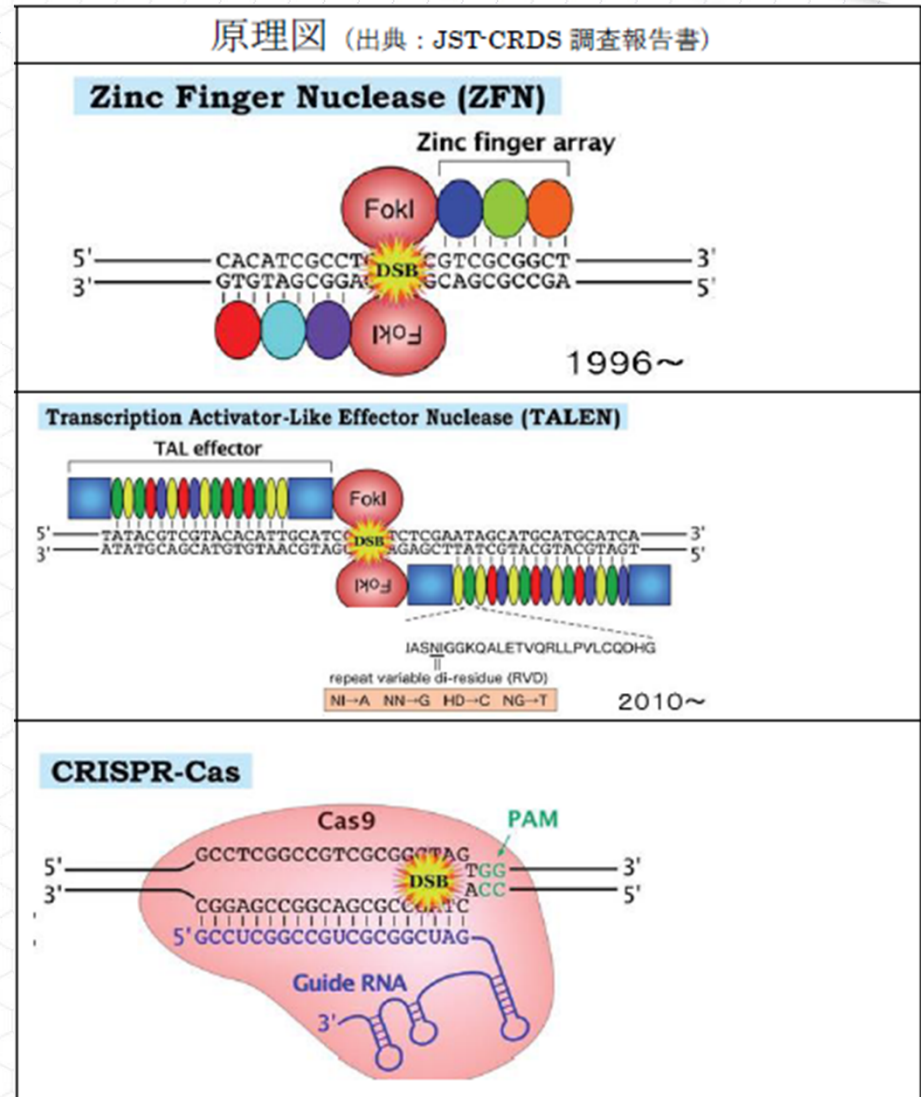
(Transcription Activator-Like Effector Nuclease)

上記は、標的配列に合わせて  
ヌクレアーゼを設計

## ◆クリスパー/キャス

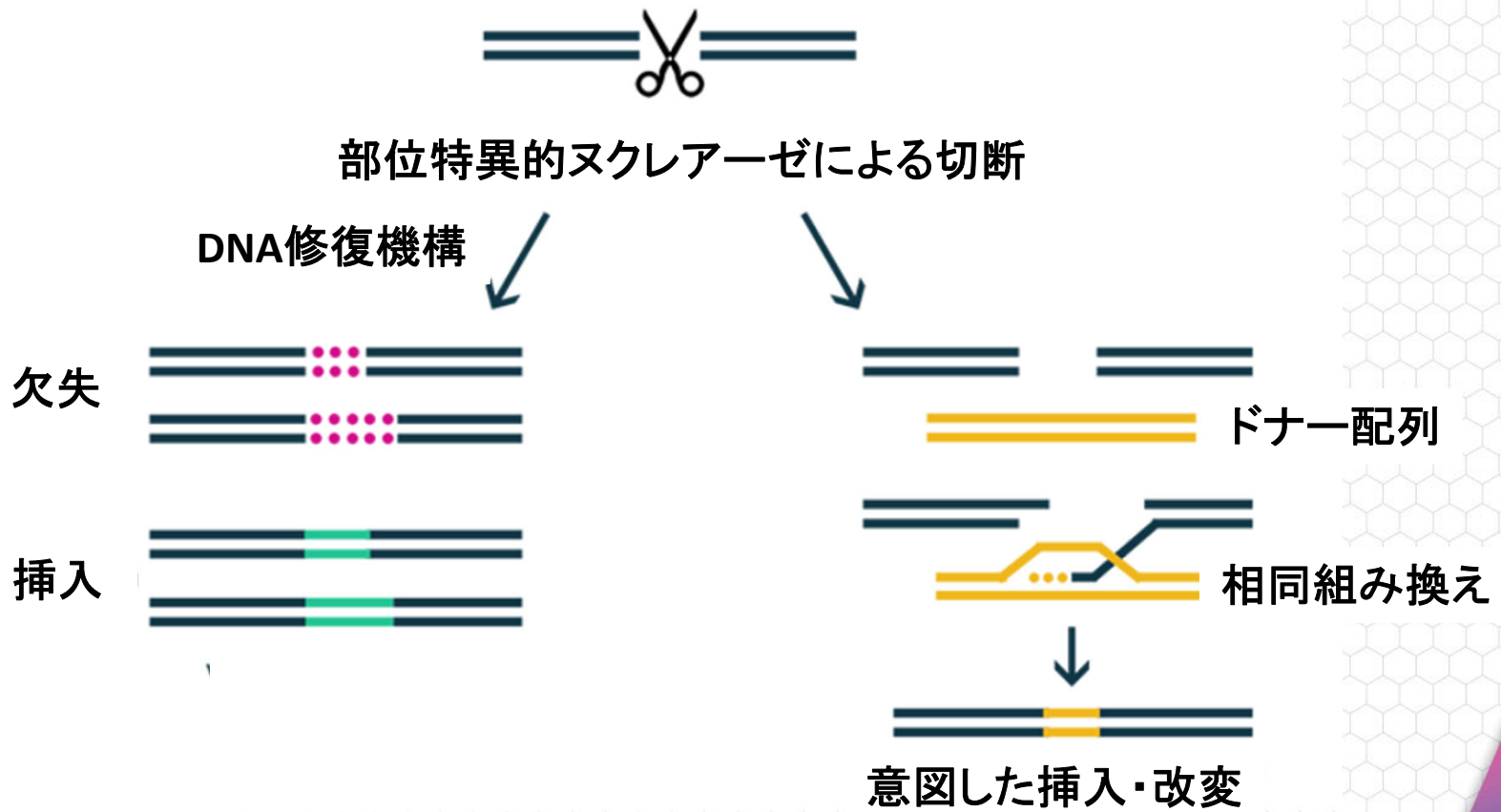
(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated proteins)

ヌクレアーゼは使い廻し



# 塩基配列の編集（変異の導入）

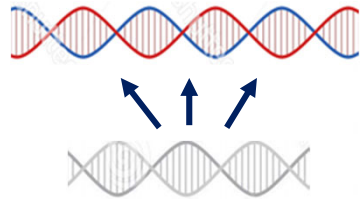
- ヌクレアーゼはDNAを切断する**だけ**
- 変異の導入は細胞のDNA修復機構による



# 従来の遺伝子組み換えとの違い

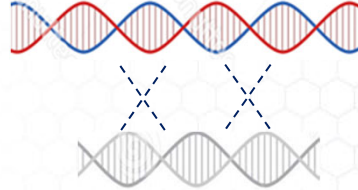
## 従来の遺伝子組み換え

### 遺伝子の挿入



導入されたDNA断片が、宿主ゲノムDNAに挿入されることがある。ただし、どこに挿入されるかは不定。

### 遺伝子ターゲティング



狙った部位と同じ塩基配列を含むDNA断片が、狙った部位に挿入されることがある。



上記のイベントが起きる頻度はかなり低いので、目的の組換え体を選別するために、薬剤耐性遺伝子等、挿入したい遺伝子以外の遺伝子を導入する必要がある。

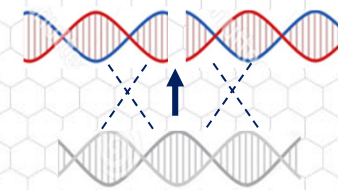
## ゲノム編集

### 狙った部分を切断する



切断されたDNAが修復される過程で変異が生じる

### 狙った部分に目的の配列を挿入する



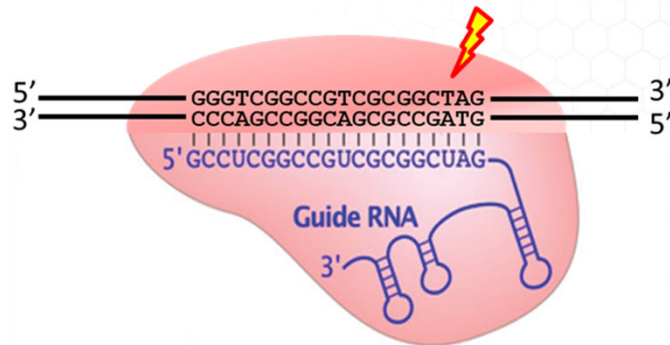
共存させたDNA配列が相同組換えによって切断された部分に挿入される



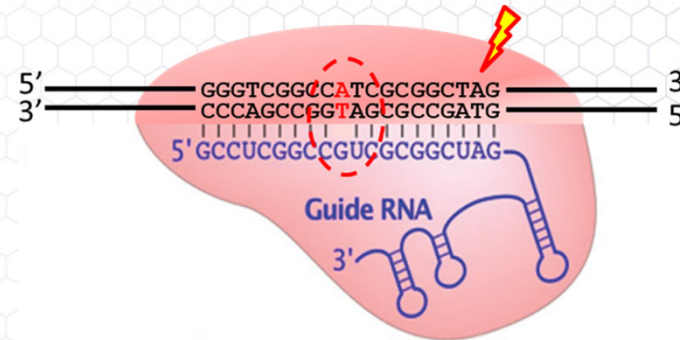
ゲノム上の狙った部位に変異(塩基の挿入・欠失・置換)を誘導して意図した形質を導入する



# オフターゲット効果



標的配列：  
100%相補的⇒切断



標的配列に似た配列：  
100%相補的でなくても切断されることがある

オフターゲット効果

ガイドRNA設計の際に；

- 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

← - - - オフターゲット効果低減のために、

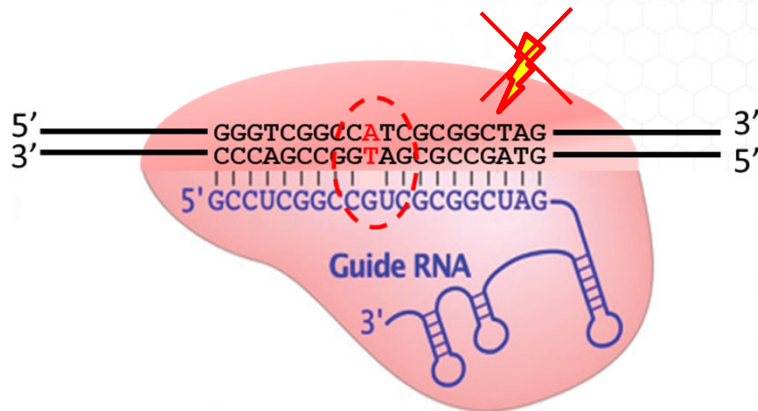
# Emendo社の取り組み



標的配列に類似した配列が存在しても  
100%一致しなければ切断しない



オフターゲット効果の回避



- 精度が高いヌクレアーゼ  
(100%一致しなければ切断しない)
- 標的配列ごとにヌクレアーゼを作出
- ヌクレアーゼの汎用性は損なわれるが、  
より特異性が高いヌクレアーゼを作出
- 高精度なヌクレアーゼを  
迅速に作出する手法を開発
- オフターゲット効果の懸念がないので、  
標的配列の選択の自由度が向上
- 高度な特異性により、安全性の向上に寄与

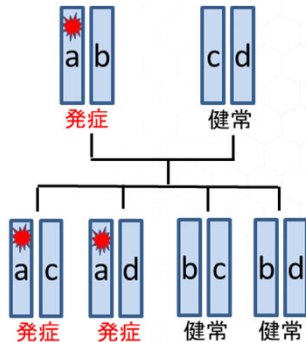


ゲノム編集による遺伝子疾患の治療



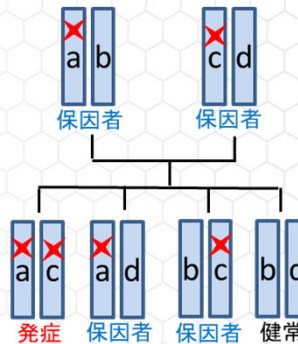
# ゲノム編集による遺伝子疾患の治療

常染色体顕性遺伝



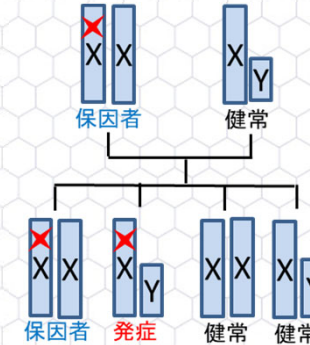
異常な遺伝子が働いて発症する

常染色体潜性遺伝



必要な遺伝子が欠損して発症する

伴性遺伝



- 常染色体顕性遺伝子疾患では、片方の染色体上の特定の遺伝子の異常が原因で発症する。
- 正常な遺伝子をウイルスベクター等で導入することでは治療できず、異常な遺伝子が発現しないようにする必要がある。
- 一对の染色体上の特定の遺伝子の塩基配列は同じであるため、オフターゲット効果が懸念されるゲノム編集によって異常な遺伝子を破壊しようとする、もう片方の正常な遺伝子(対立遺伝子)を傷つけてしまう危険がある。
- Emendo社では、対立遺伝子のわずかな違いを確実に識別できる高精度なゲノム編集の確立を目指している。



- ゲノム編集とは  
部位特異的ヌクレアーゼを用いて  
ゲノム上の特定の部位に変異を誘導する  
遺伝子改変技術である。
- Emendo社では  
オフターゲット効果がない、  
安全性の高いゲノム編集技術の確立と、  
医療への応用をめざしている。



「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>