



2018年3月29日

# 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～

- ◆ 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。

**1. 最新のトピックス ～ 本日本日お伝えしたいこと**

**2. 会社概要と特徴**

**3. 開発プロジェクトの進捗状況**

**4. 資金調達の状況と今期の見通し**

- HGF遺伝子治療薬【重症虚血肢】
  - ✓厚生労働省に対し再生医療等製品の製造販売承認申請。  
(2018年1月22日)
  - ✓一般的に申請から承認まで一年程度といわれていることから、  
2019年における承認を見込む。
- NF- $\kappa$ Bデコイオリゴ【椎間板性腰痛症】
  - ✓第1b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】
  - ✓オーストラリアにおける第1/2相臨床試験の実施準備完了。  
今後、対象患者を特定次第開始。

1. 最新のトピックス ～ 本日本日お伝えしたいこと

**2. 会社概要と特徴**

3. 開発プロジェクトの進捗状況

4. 資金調達の状況と今期の見通し

## 「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

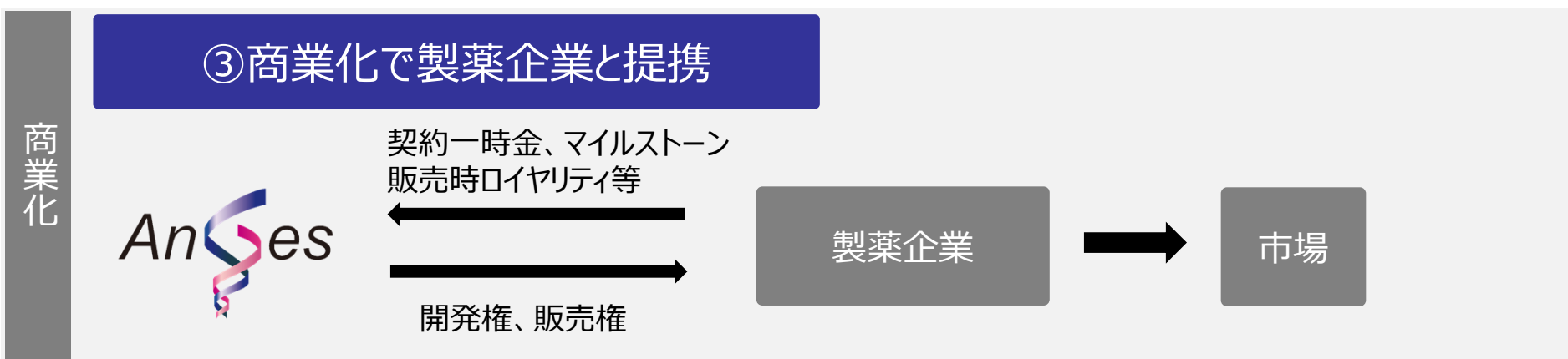
- 1999年12月 大阪大学医学部の研究成果をもとに「株式会社メドジーン」設立  
(2001年に社名を「アンジェス MG株式会社」に変更)
- 2002年 9月 東証マザーズ上場 (産学連携の創薬バイオベンチャーとして初)
- 2017年 7月 社名を「アンジェス株式会社」に変更

### ➤ 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

研究開発

	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
	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	Ang II 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






# 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
		米国	
NF-κB 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	 BIOMARIN® 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）

## <戦略的提携>

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	 Vical バイカル （アメリカ）



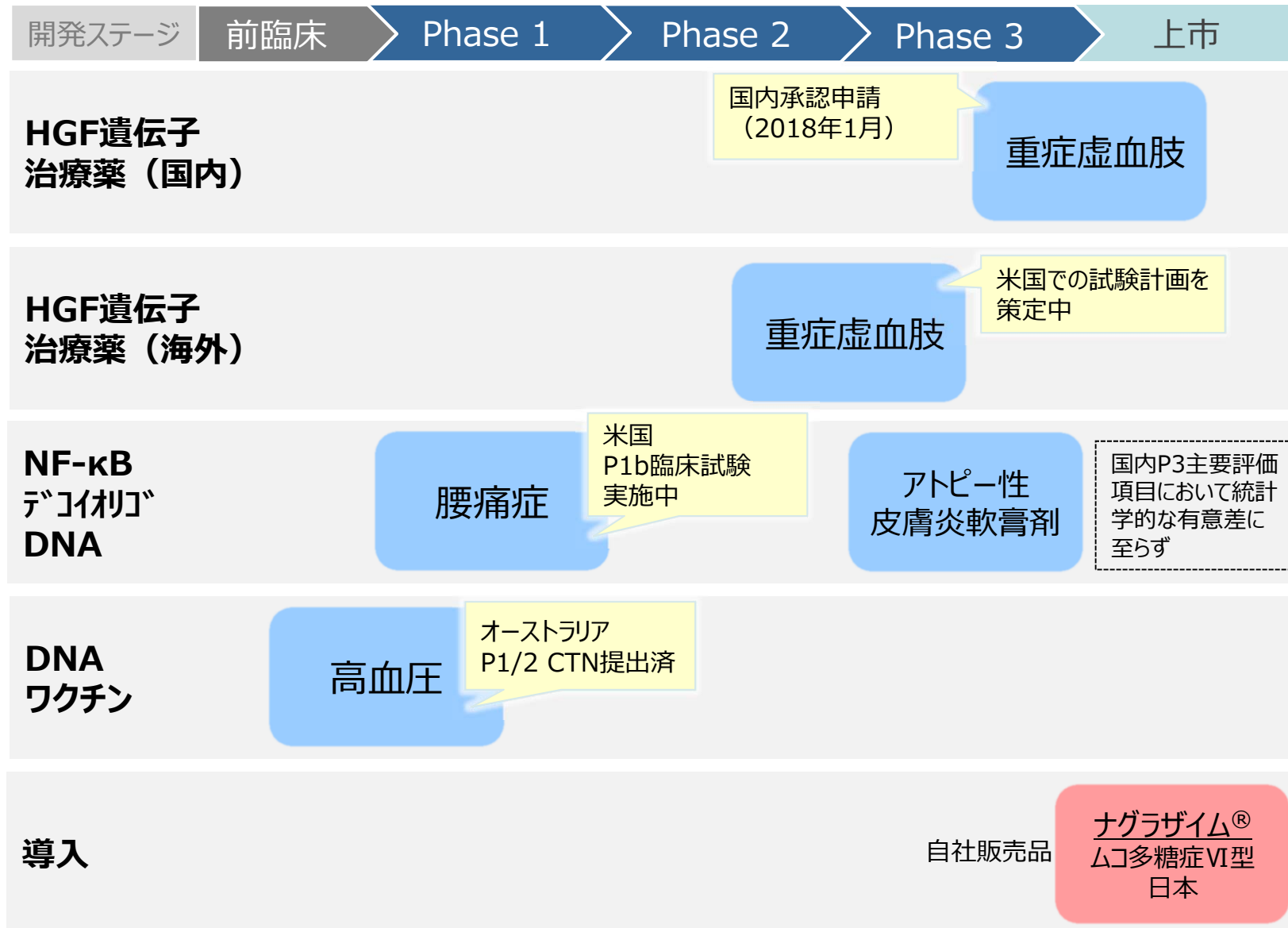
1. 最新のトピックス ～ 本日も伝えたいこと

2. 会社概要と特徴

**3. 開発プロジェクトの進捗状況**

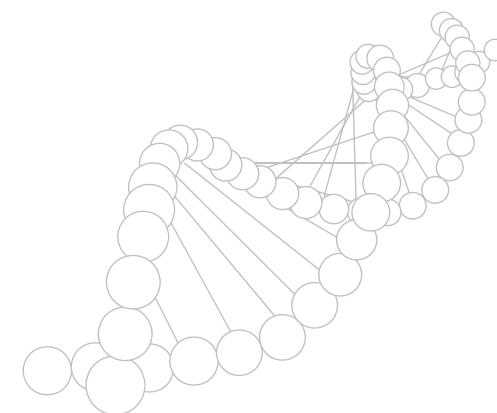
4. 資金調達の状況と今期の見通し

# 臨床開発ステージにあるプロジェクトの状況



■ 自社オリジン開発品

■ 導入開発品



# HGF遺伝子治療薬 開発状況

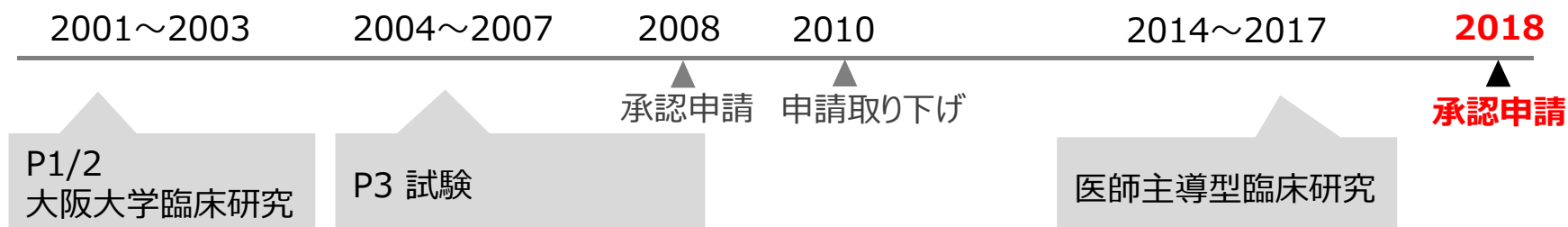
HGF遺伝子をコードしたプラスミド製剤。  
HGFは血管、リンパ管、神経など生体の様々な臓器・組織の形成・再生において重要な役割をもつ。

▶ 重症虚血肢

# HGF遺伝子治療薬（重症虚血肢、国内）



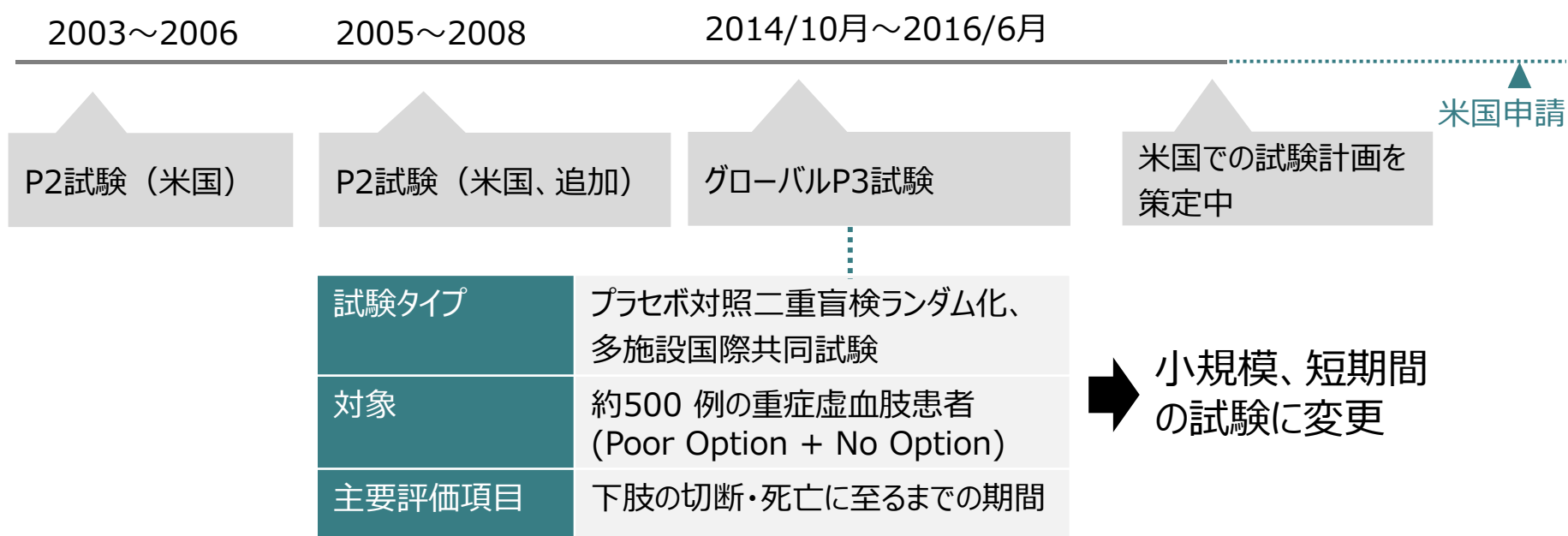
対象疾患	重症虚血肢
開発状況	2018年1月 厚生労働省に対し製造販売承認申請



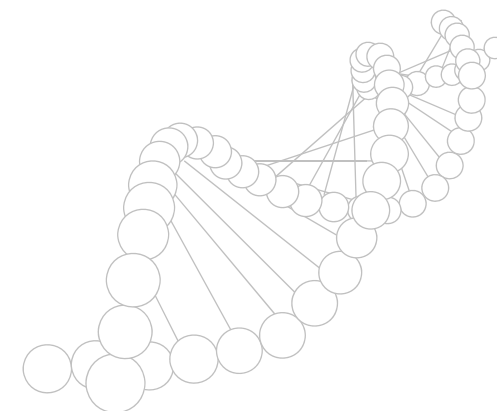
- 大阪大学医学部附属病院が主導となり、先進医療B制度を活用した医師主導型臨床研究を実施。
- 申請が可能となる結果を得ることが出来たことから2018年1月厚生労働省に対し製造販売承認申請。一般的に申請から承認まで一年程度といわれていることから、2019年における承認を見込む。
- 2015年6月に田辺三菱製薬と国内の末梢性血管疾患を対象とする独占的販売権許諾契約を締結。

# HGF遺伝子治療薬 (重症虚血肢、グローバル)

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



- 米国での潜在患者数は年間50万人。
- そのうち、現在有効な治療選択肢がない患者を対象。



# 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。

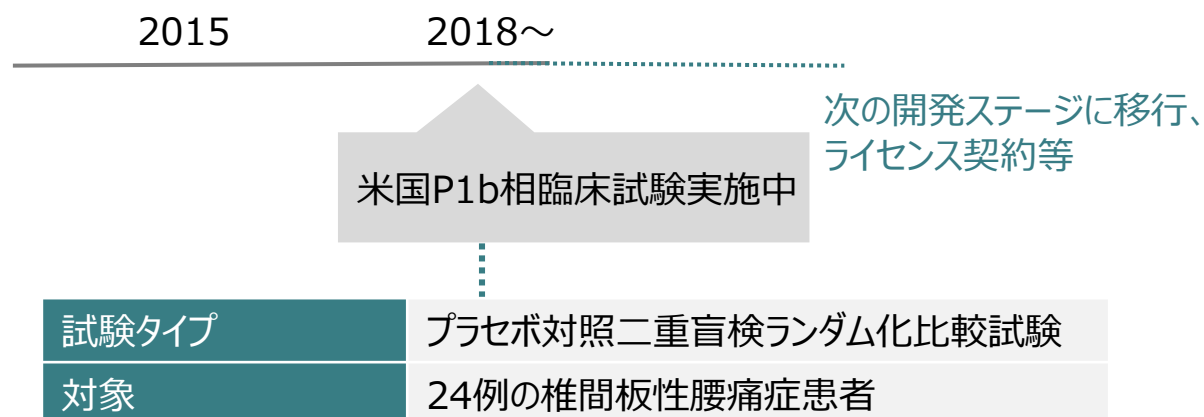
▶ 椎間板性腰痛症

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。
- 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

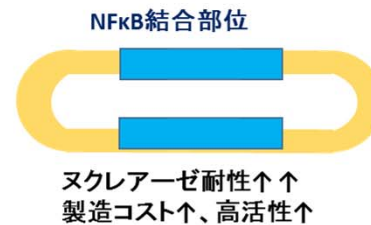
- 「STAT6」と「NF-κB」という炎症に関わる二つの重要な転写因子を同時に抑制する働きを持つため、従来のNF-κBデコイに比べ、炎症を抑える効果が格段に高いことが期待される。
- NF-κB デコイと比べ生体内の安定性に優れ、かつ生産コストが低い。

## 次世代型「キメラデコイ」開発の経緯

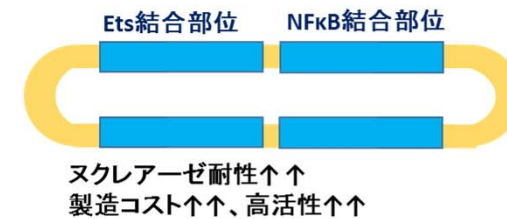
### 1. 従来型デコイ



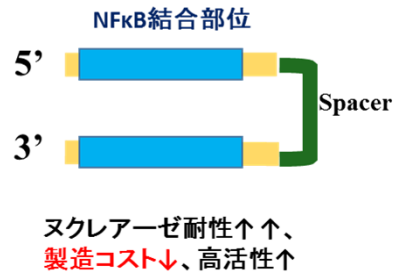
### 2. リボン型デコイ



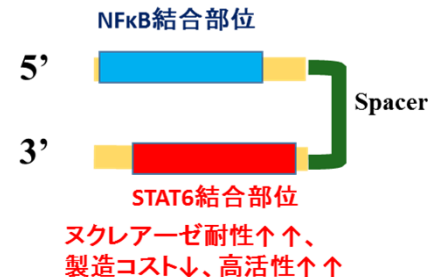
### 3. リボン型キメラデコイ



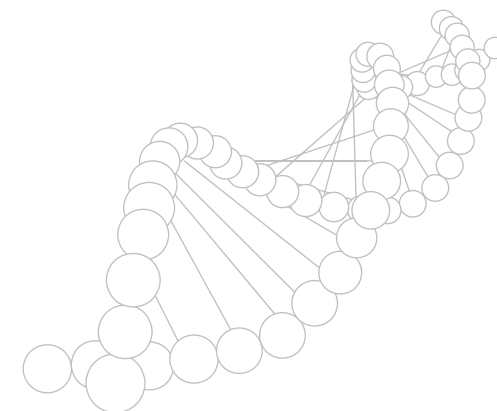
### 4. ハイブリッドデコイ



### 5. キメラデコイ







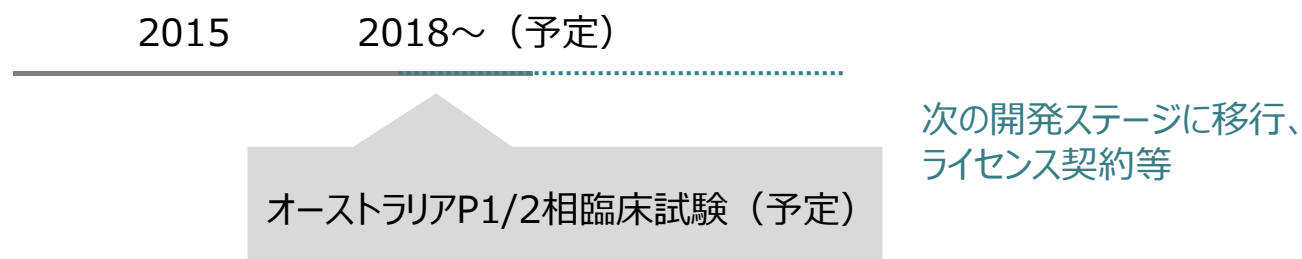
# DNAワクチン 開発状況

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。

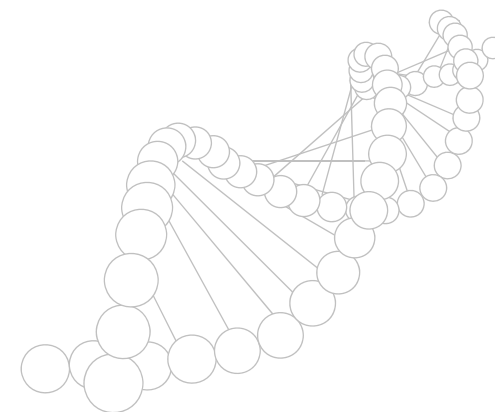
▶ 高血圧

# 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相臨床試験CTN提出済



- オーストラリアの規制当局である薬品・医薬品行政局（TGA）に臨床試験届け（CTN）提出済（2017年7月）、準備完了。今後対象患者を特定次第P1/2相臨床試験を開始予定（2018年）。
- 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。
- 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。）



# 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

# 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

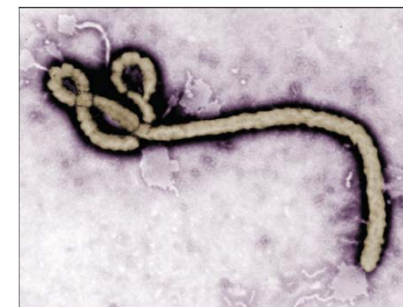
- 米Vical社と慢性B型肝炎の治癒を目指した遺伝子治療薬を共同開発することを合意、契約を締結（2017年4月）。
- 持続的なウイルス感染者（キャリア）は、国内で130万人以上、世界で約3億5000万人。現在の標準的な治療法である抗ウイルス剤の投与は、ウイルスを完全に排除することができないため治癒には至らず、基本的には生涯にわたって薬剤を服用し続ける必要。
- 共同開発を行っている遺伝子治療薬は慢性B型肝炎の治癒を目的としたもの。現在、慢性B型肝炎を治癒する薬が存在していないため、大きな潜在市場。

# 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

※ Vaccine and Infectious Disease Organization -International Vaccine Centre (VIDO-InterVac)

1. 最新のトピックス ～ 本日本日お伝えしたいこと

2. 会社概要と特徴

3. 開発プロジェクトの進捗状況

4. 資金調達の状況と今期の見通し

2017年8月28日発表

## 第31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：12,000,000株
- 当初行使価額：671円（行使価額修正条項付）
- 調達額：約80億円
  - ※新株予約権の払込総額（61,800,000円）を含む。当初行使価額671円での概算額
- 割当先：リーディング証券株式会社
- 資金使途：HGF遺伝子治療薬の開発のための米国における新たな臨床試験の実施において必要となる費用及び運転資金の一部

# 2018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
2018年度通期 (予想)	<b>365</b>	<b>△2,500</b>	<b>△2,500</b>	<b>△2,500</b>
2017年度通期 (実績)	365	△3,288	△3,307	△3,764

## (主な変動要因)

- 米国におけるHGF遺伝子治療薬の旧国際共同第Ⅲ相臨床試験の中止にかかる施設の閉鎖費用等の減少。
- NF-κBデコイオリゴDNAの椎間板性腰痛症を対象とした米国での第Ⅰ b 相臨床試験とDNAワクチンの高血圧を対象としたオーストラリアでの第Ⅰ / Ⅱ 相臨床試験開始による費用の減少。



## 今後の予定 (2018年)

---

### HGF遺伝子治療薬 (重症虚血肢、国内)

厚生労働省に対し製造販売承認申請済 (2018年1月) 。今後承認に向けた当局対応。

### HGF遺伝子治療薬 (重症虚血肢、米国)

新試験の設計に向け作業中。

### NF- $\kappa$ B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～) 。

### DNAワクチン (高血圧)

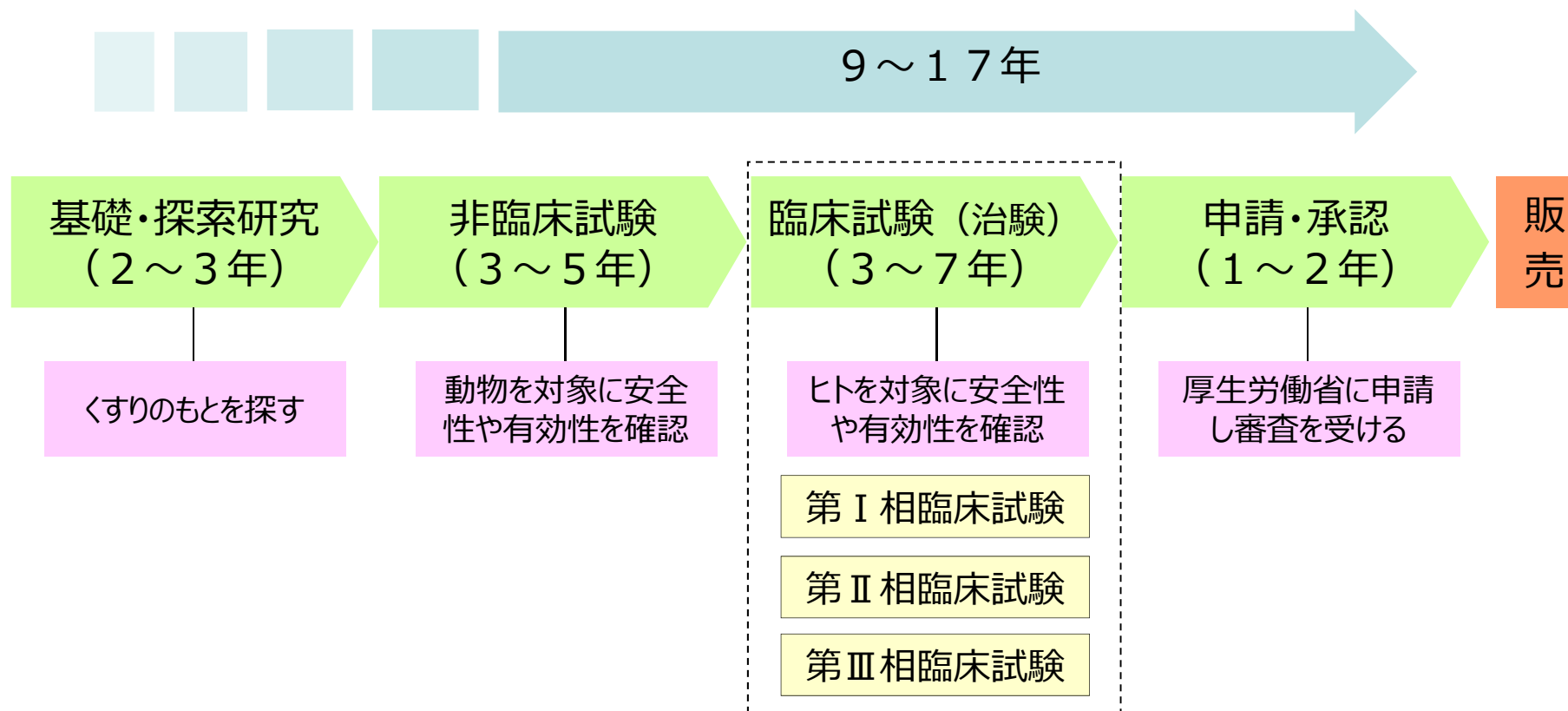
オーストラリアTGAにCTN提出済、準備完了。今後オーストラリアでP1/2相臨床試験を開始 (2018年) 。

# ご参考資料



# 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、難易度が上昇

# 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】

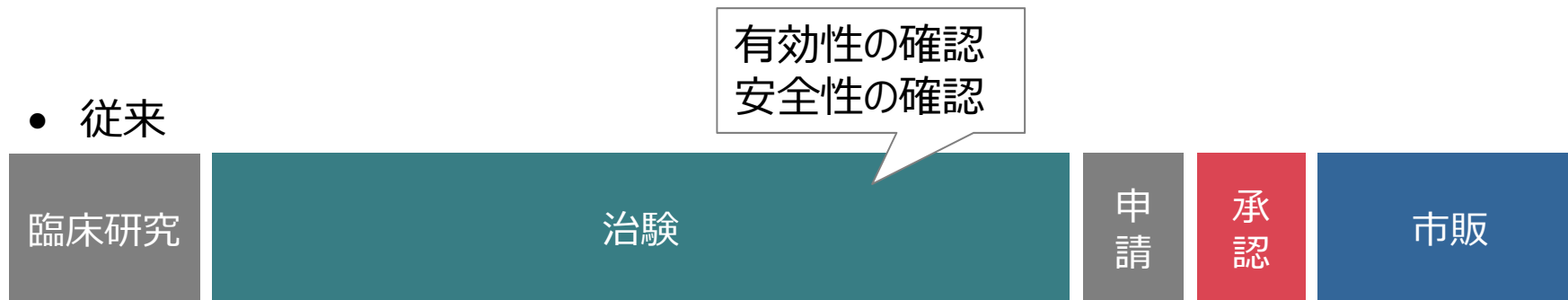
(2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

※ 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

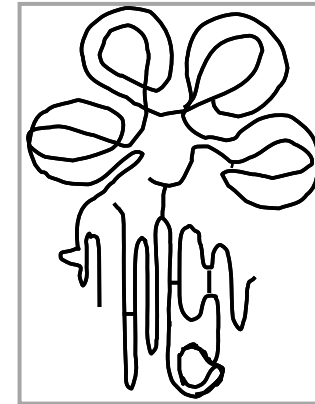


- 条件及び期限付承認制度



- 重症虚血肢を対象としたHGF遺伝子治療薬において本制度の活用を予定する他、その他の開発品についても検討を進める。

## 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。

## ヒトHGF遺伝子をコードしたDNAプラスミド製剤



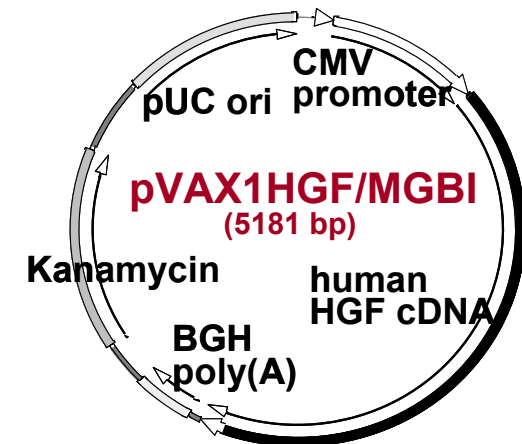
- 一般名：ベperlミノゲンペルプラスミド (beperrminogene perplasmid)  
開発コード：AMG0001 (注射剤)
- 「非ウイルスベクター型」遺伝子治療薬。



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

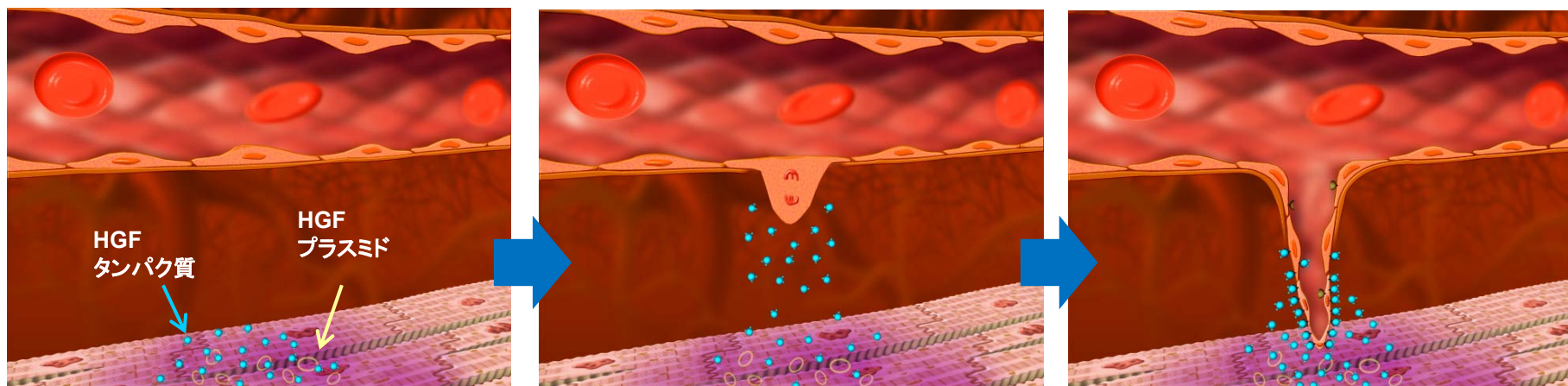
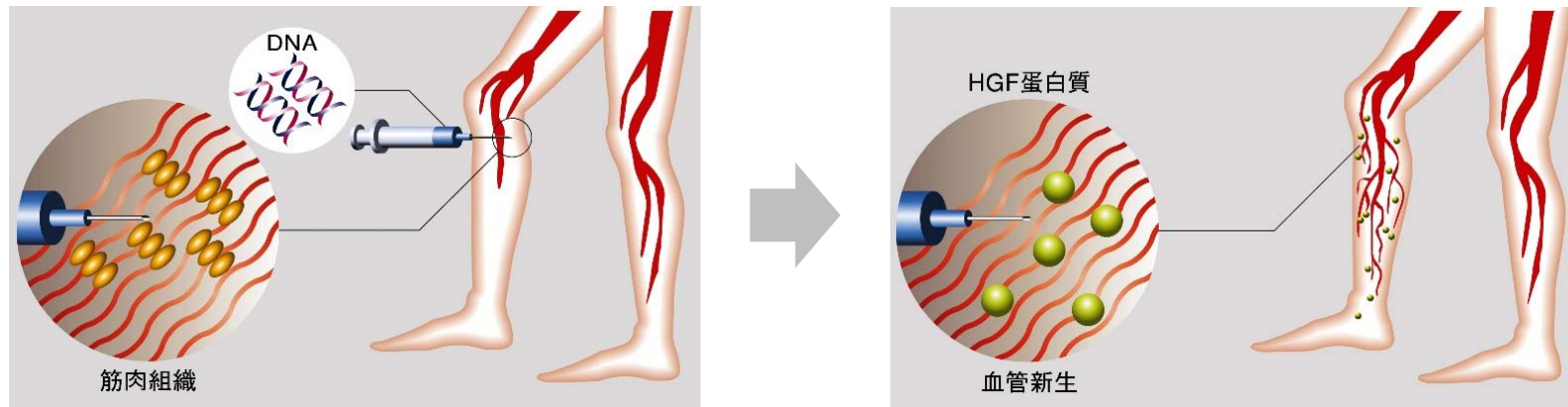
プラスミドに遺伝子を挿入し、大腸菌に導入して培養して増やせばプラスミドも一緒に増えるため、短期間で大量に目的のプラスミドをつくること  
ができる。



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。

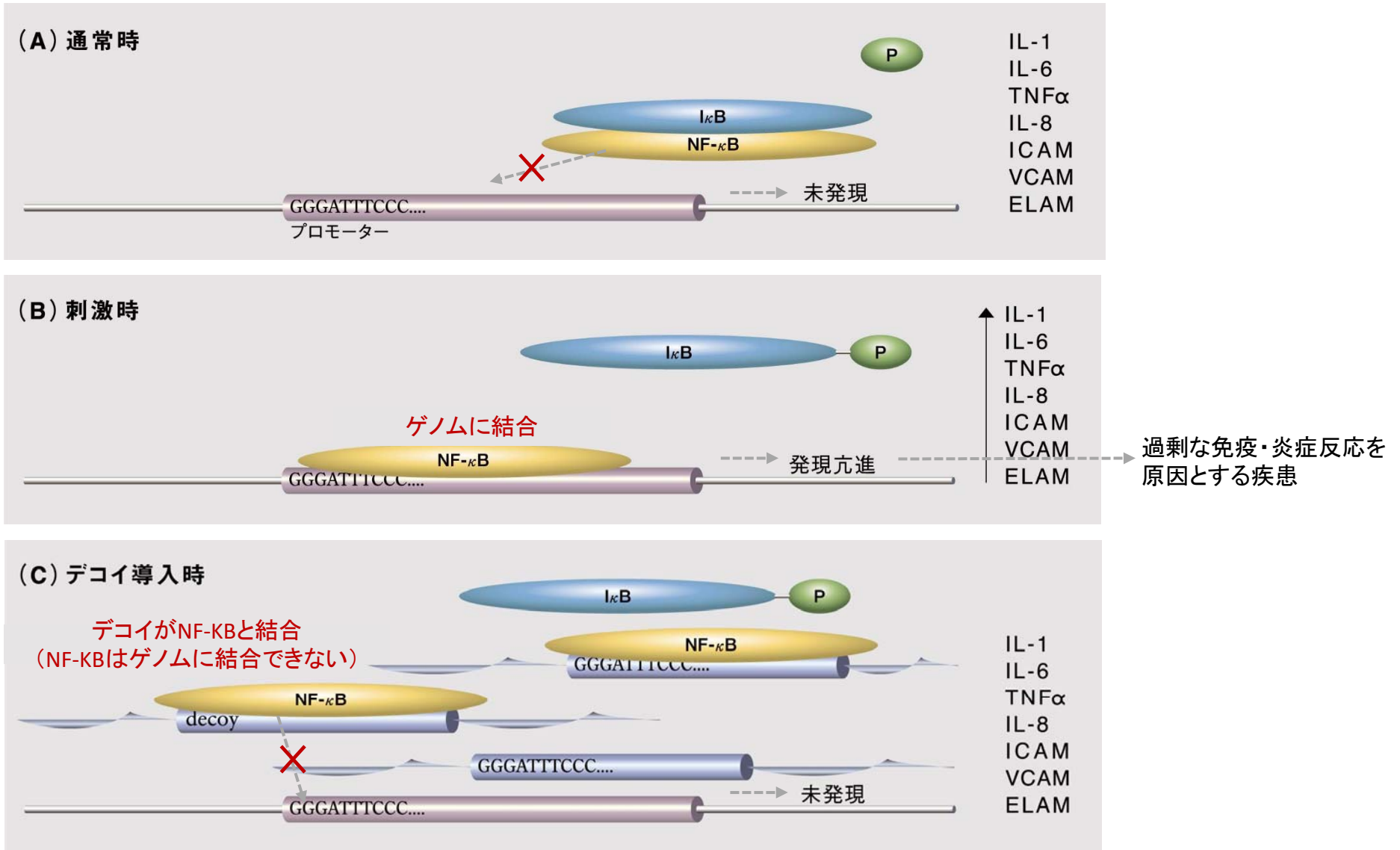
【Fontaine分類】	
I： 無症状	薬物療法
II： 間欠性跛行	血行再建術、薬物療法、運動療法
III： <b>安静時疼痛</b>	血行再建術、薬物療法、 (疼痛：持続硬膜外麻酔)
<p>静かにしていても足や足の指先に痛みを感じます。この時の血管は、ほとんど詰まっている状態です。</p>	
IV： <b>虚血性潰瘍・壊死</b>	血行再建術 潰瘍局所療法
<p>血管が完全に詰まり、血流が遮断され、栄養や酸素の不足により、ちょっとした傷でも治癒できず、虚血性の潰瘍や壊疽を起こします。</p>	

症状の進行

重症虚血肢

# NF-κBデコイオリゴ (エヌエフカッパビーデコイオリゴ)

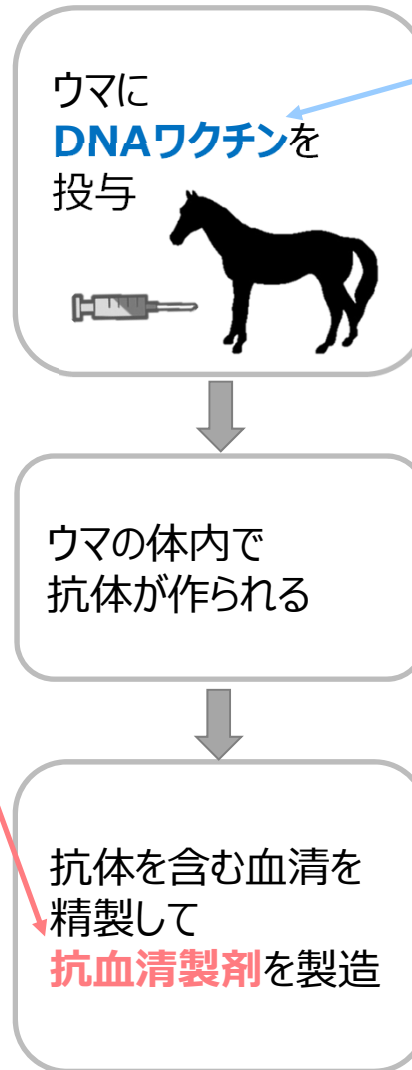
## メカニズム



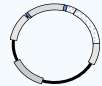
# エボラ出血熱抗血清製剤

## 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。

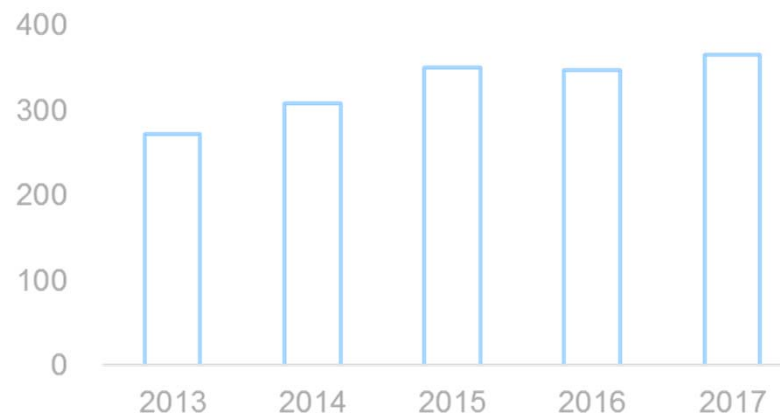
ナグラザイム®はムコ多糖症VI（6型/MPS VI）型の治療薬。  
先天的に作ることができない酵素を直接的に補充する。

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。



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



# CIN治療ワクチン

子宮頸がん前がん状態の組織を退縮させ、子宮頸がんへの移行・円錐切除手術を回避する。乳酸菌L.caseiをベースとした経口投与の治療薬。

対象疾患	子宮頸がん前がん病変
開発状況	森下仁丹に開発を移管

- 森下仁丹に開発・製造・販売権を再許諾することで合意。開発主体は森下仁丹に移管。当社は契約一時金および上市後にはロイヤリティを受領する（2016年12月6日発表）。



# 2017年12月期 決算概要

# 2017年度 連結業績ハイライト

(単位：百万円)	2016年度	2017年度	増減額
事業収益	514	365	△149
事業費用	5,277	3,653	△1,623
営業損失 (△)	△4,763	△3,288	+1,474
営業外収支※	△83	△18	+65
経常損失 (△)	△4,847	△3,307	+1,540
特別利益/損失※	86	△437	△523
当期純損失 (△)	△4,776	△3,764	+1,012

※：△は損失

## 増減の主な要因

### ◇事業収益 (前年比△29.0%)

2017年提携企業からの契約一時金発生なし。  
ナグラザイム販売は前年比105%

詳細：P40

### ◇事業費用 (前年比△30.8%)

HGF遺伝子治療薬の国際共同第Ⅲ相臨床試験、NF-κBデコイオリゴのアトピー性皮膚炎治療薬の第Ⅲ相臨床試験にかかる研究開発費の減少。

詳細：P41

### ◇営業外収支

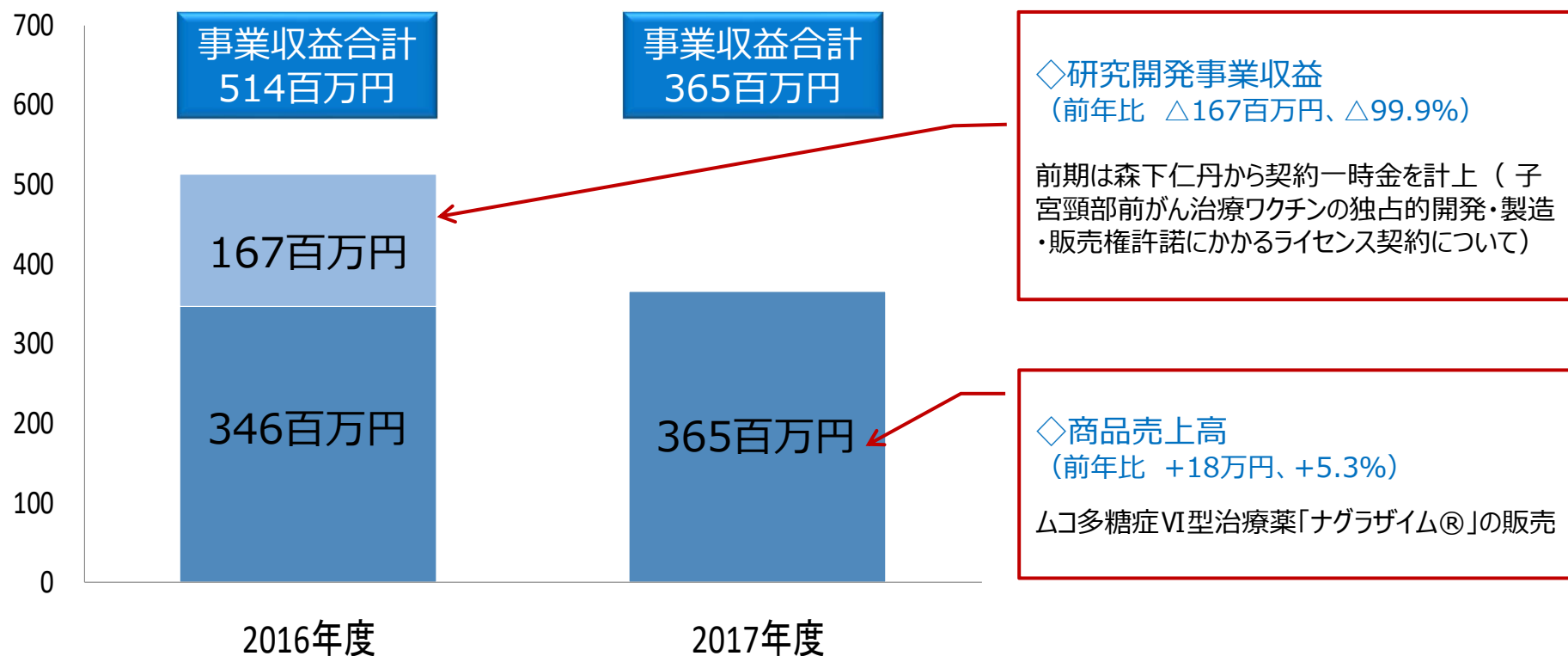
為替差益+2百万円 (前年度は為替差損△4百万円)、株式交付費△25百万円 (前年度△86百万円)。

### ◇特別利益/特別損失

特別利益：投資有価証券売却益+130百万円、新株予約権戻入益+21百万円。  
特別損失：投資有価証券評価損△476百万円、減損損失△112百万円。

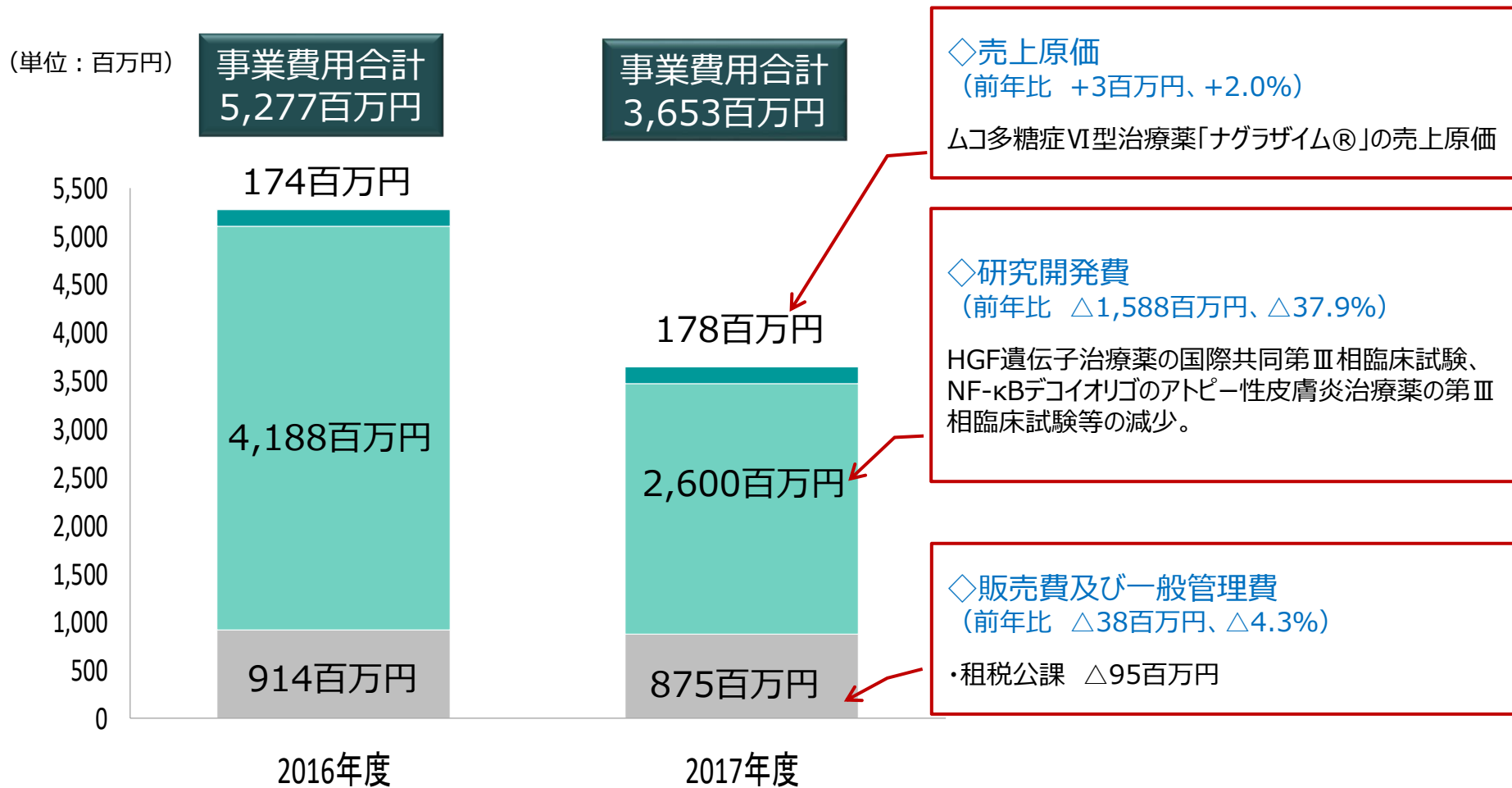
# 事業収益の内容

(単位：百万円)





# 事業費用の内容



# 連結貸借対照表 ハイライト

(単位：百万円)

	2016年12月末	2017年12月末	増減額
流動資産	3,619	3,433	△185
現金及び預金	995	1,147	+152
固定資産	919	530	△389
総資産	4,539	3,963	△575
負債合計	669	341	△328
純資産	3,869	3,621	△247

## (2017年度に実施した資金調達)

2017年6月 <sup>※1</sup> 第29回新株予約権（第三者割当て） （行使価額修正条項付） 割当先：クレディ・スイス証券	2,364 百万円 行使完了	・HGF遺伝子治療薬 米国における新たな臨床試験の実施において必要となる費用 米国における新たな臨床試験実施 関連費用
2017年12月 <sup>※2</sup> 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	575 百万円 <sup>※2</sup> <sup>※1</sup> 払込完了月 <sup>※2</sup> 行使率8.3%	・DNA ワクチン事業の推進に関連して必要となる 費用  ・運転資金

「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>