



AnGes

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～



2020年3月27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。

本日お話しすること

01 第37回新株予約権(第三者割当)の発行に関して

02 現在取り組んでいる事業と開発パイプライン全体

03 ゲノム創薬事業領域 開発パイプラインの進捗報告

04 新規事業領域の進捗報告

05 今後のビジョン

■ 質疑応答

01

第37回新株予約権(第三者割当)の発行に関して

2月17日に発表した、第37回新株予約権（第三者割当）発行による資金調達
に関してご説明させていただきます。

2020年2月17日発表

第37回新株予約権（第三者割当）発行による資金調達

- 対象株数 : 16,000,000株
- 行使価額 : 行使開始後、前取引日終値の92%
- 割当先 : フィリップ証券株式会社
- 調達目標額 : 9,367,120,000円（差引手取概算額）
- 資金使途 :
 - ・さらなる開発品パイプラインの拡充
 - ・HGF遺伝子治療用製品の原薬の製造委託費用
 - ・運転資金

02

現在取り組んでいる事業と開発パイプライン全体

現在取り組んでいる事業と開発パイプライン全体像

核酸医薬（コア事業）

HGF遺伝子治療薬 日本国内における慢性動脈閉塞疾患の潰瘍
日本国内における慢性動脈閉塞疾患の疼痛
米国における包括的慢性下肢虚血の臨床
イスラエルでの販売申請

NF-kBデコイオリゴ 腰痛症の炎症を鎮痛

高血圧DNAワクチン 高血圧の降圧作用

新型コロナウイルス予防用DNAワクチン

など

新規事業

ゲノム編集による難病治療
Emendo Biotherapeutics

（がん）診断事業
Barcode Diagnostics

マイクロバイオーム事業
MyBiotics Pharma

難病・新生児遺伝子診断

03

ゲノム創薬事業領域 開発パイプラインの進捗報告

臨床開発ステージにあるプロジェクトの状況

■ 条件及び期限付き承認制度

プロジェクト	地域	導出先	適応症状	基礎研究	非臨床試験	臨床試験（治験）		承認・審査	条件・期限付き承認	販売	市販後調査	本承認	市販
						第Ⅰ相	第Ⅱ相				第Ⅲ相		
HGF遺伝子治療製品	日本	田辺三菱製薬	慢性動脈閉塞症 潰瘍	→	→	→	→	→	承認済	販売中	実施中		


■ 通常の承認制度

プロジェクト	地域	導出先	適応症状	基礎研究	非臨床試験	臨床試験（治験）			承認・審査	承認	販売	市販
						第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相				
HGF遺伝子治療製品	日本	田辺三菱製薬	慢性動脈閉塞症 安静時疼痛	→	→	→	→	→	申請準備中			
HGF遺伝子治療製品	米国	田辺三菱製薬	慢性動脈閉塞症	→	→	→	後期実施中					
HGF遺伝子治療製品	イスラエル	Kamada	慢性動脈閉塞症	→	→	→	→	→	申請準備中			
NF-kBデコイオリゴDNA	国内外	-	腰痛症	→	→	実施中			患者投与完了 (2020年2月) NEW			
DNAワクチン	海外	-	高血圧	→	→	実施中			患者投与完了 (2020年3月) NEW			
DNAワクチン	国内外	-	新型コロナウイルス 感染症(COVID-19)	実施中								
Tie2受容体 アゴニスト化合物	海外		急性呼吸 窮迫症候群	→	→							
慢性B型肝炎	海外			→								
エボラ出血熱 抗血清製剤	海外		エボラ出血熱	→								

NEW

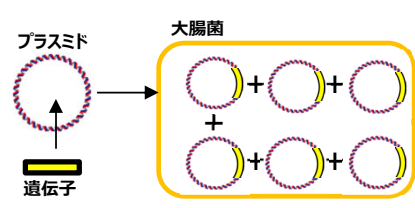
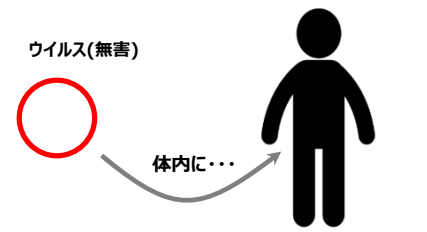
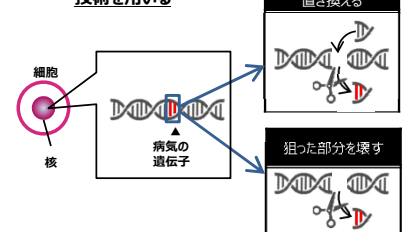
DNAワクチン 開発状況

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。

- ▶ 新型コロナウイルス 
- ▶ 高血圧

HGFでプラスミドの実績があるので、今回新型コロナウイルスに対するDNAワクチン開発を決めました！



①プラスミド	②ウイルスベクター	③ゲノム編集
<p>遺伝子組み換え操作のベクターとしてプラスミドを用いる</p>  <p>プラスミド 遺伝子 大腸菌</p>	<p>ウイルスが細胞に感染する機構を利用した遺伝子導入法</p>  <p>ウイルス(無害) 体内に...</p>	<p>標的ゲノムの配列を自在に変える技術を用いる</p>  <p>狙った部分を置き換える 狙った部分を壊す</p>
<p>大腸菌などの細菌に存在する環状のプラスミドDNAに遺伝子を挿入し、それを大腸菌に導入することによって大量培養するため、短時間で大量にプラスミドを作ることが可能。</p>	<p>人に対して病気を起こさせることのない無害なウイルスをベクターに用いて、患者の体内に遺伝子を補充する。 *ベクターとは、遺伝子を核の中に導入するための道具</p>	<p>生命の設計図である遺伝情報(ゲノム)の狙った場所を切断し、正常な遺伝子に書き換える技術。</p>
<p>2019年製品化 HGF アンジェス株式会社 (日本)</p> <p>プラスミドDNAを用いた世界初となる遺伝子治療製品 日本国内初となる遺伝子治療製品</p>	<p>2012年製品化 グリベラ 株式会社ユニキュア (オランダ)</p> <p>遺伝子治療世界初!</p>	<p>(まだ製品化されていない)</p>

【遺伝子治療薬の3つの治療方法】
※自社作成資料

新型コロナウイルスに対するDNAワクチン開発 3月5日発表概要



- ◆ 大阪大学とアンジェス社が有するプラスミドDNA製品の開発実績を活用し、共同で新型コロナウイルス対策のための予防用DNAワクチンの開発に着手
- ◆ DNAワクチンの製造は、危険な病原体を一切使用せず、安全かつ短期間で製造プロセスを確立することが可能
- ◆ プラスミドDNAの製造はタカラバイオ社が協力

3月13日発表

- ◆ 細胞内へ薬剤を送達する新規投与デバイス技術で、ダイセル社が参画

NEW

DNAワクチン（新型コロナウイルス）



対象疾患	新型コロナウイルス感染症
開発状況	検証試験に向けてDNAワクチン製造中。（2020年3月）

2020年2月

2020年3月～

基礎研究開始

試験薬製造開始
ダイセル参画

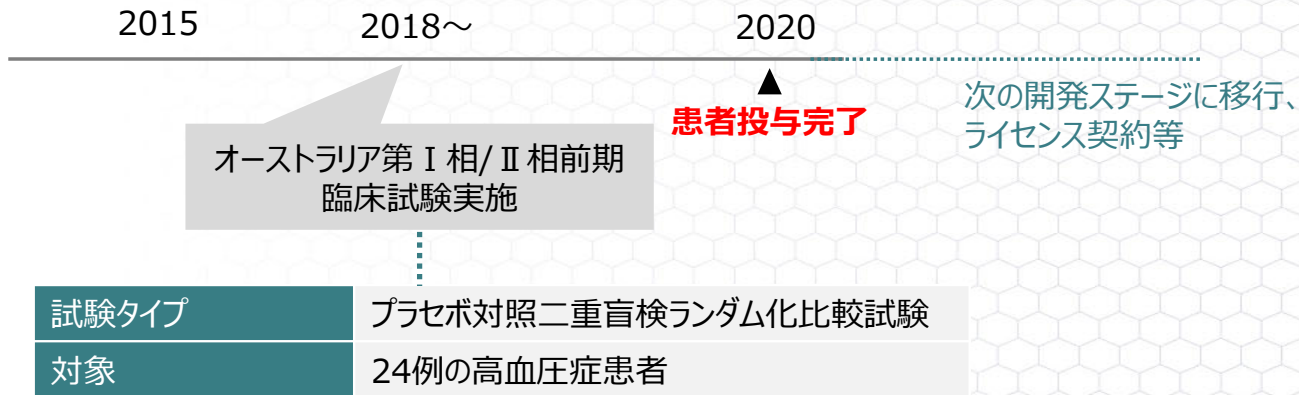
2020年3月：大阪大学と共同でコロナウイルスの予防用DNAワクチン開発を開始。
タカラバイオ社はDNAワクチンの製造、ダイセル社は新規投与デバイス技術で参画。

アンジェスおよび大阪大学が有するプラスミドDNA製品の開発実績を活かし、コロナウイルスの予防用DNAワクチンを共同開発に着手。出来る限り早い時期での臨床試験開始を目指す。
なお、プラスミドDNAワクチンは12種類のDNAワクチン臨床試験で計1,400人以上の健常人に投与され、安全性に対する懸念は一度もない。

高血圧DNAワクチン



対象疾患	高血圧
開発状況	オーストラリア第 I 相/ II 相前期臨床試験の患者投与が完了。(2020年3月)



2020年3月 : オーストラリアにて第 I 相/ II 相前期臨床試験の患者投与が完了。
 今後、二重盲検下で約6ヶ月間の安全性と有効性を評価。
 その後約6ヶ月の非盲検下で長期安全性および有効性を評価

2018年4月 : オーストラリアにて第 I 相/ II 相前期臨床試験を開始。

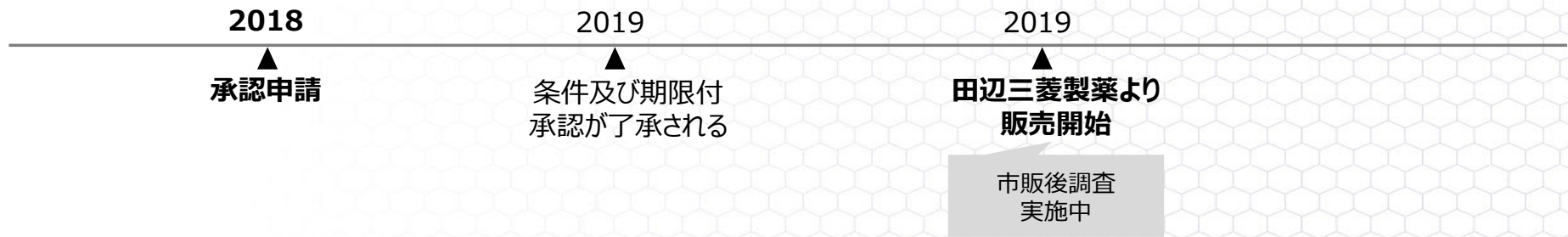
HGF遺伝子治療薬 開発状況

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。

▶ 慢性動脈閉塞症の症状の改善

HGF遺伝子治療用製品 (慢性動脈閉塞症の潰瘍、国内)

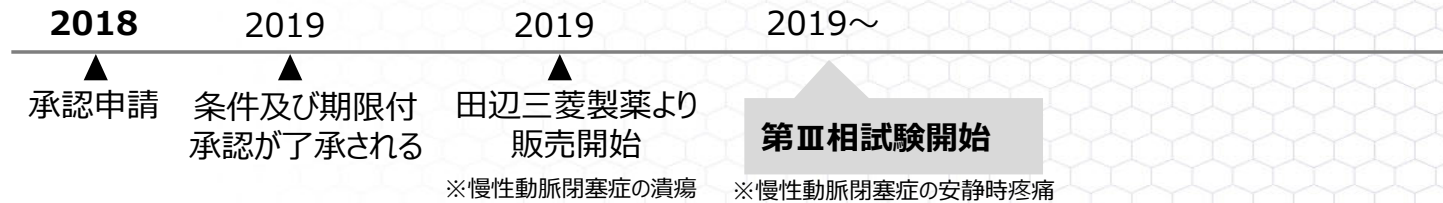
対象疾患	慢性動脈閉塞症の潰瘍
開発状況	2019年9月10日より 田辺三菱製薬より販売開始。 市販後調査実施中。



- 2019年9月：田辺三菱製薬より販売開始
- 2019年2月：厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会にて条件及び期限付製造販売の承認。
- 2018年1月：厚生労働省に対し製造販売承認申請。
- 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。

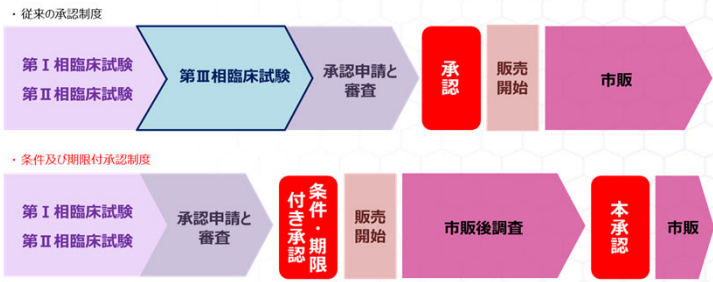
HGF遺伝子治療用製品（慢性動脈閉塞症の安静時疼痛、国内）

対象疾患	慢性動脈閉塞症の安静時疼痛
開発状況	第Ⅲ相臨床試験を実施中（2019年10月～）



2019年10月：本承認に向け、約2年で約40の症例数の第Ⅲ相臨床試験を開始。

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。



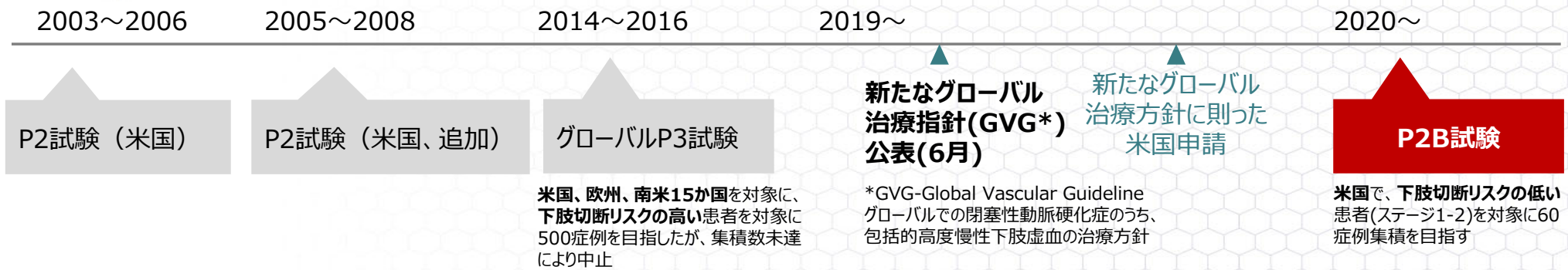
条件及び期限付承認制度を活用し、当製品の適応症拡大

HGF遺伝子治療用製品の適応症拡大となる「安静時疼痛」の承認を目指している。「安静時疼痛」の承認に向けたプロセスは、左図の新制度における「潰瘍の改善」について条件解除（本承認と称する）に併せて第Ⅲ相臨床試験による効能追加を申請。

HGF遺伝子治療用製品 (慢性動脈閉塞症の潰瘍、海外)



対象疾患	慢性動脈閉塞症の潰瘍
開発状況	米国での臨床試験を実施中 (2020年2月～)



2020年：米国でのP2b試験を開始。
 現在、日本より市場規模が大きい米国において、新たなガイドライン (Global Vascular Guideline) に沿った治験を実施中。



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。現在、申請準備中。



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。



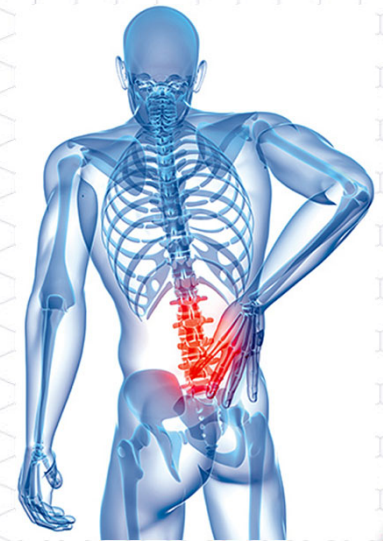
NF-κBデコイオリゴDNA 開発状況

生体内で免疫・炎症反応を担う転写因子NF-κBに対する特異的な阻害剤。
NF-κB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。

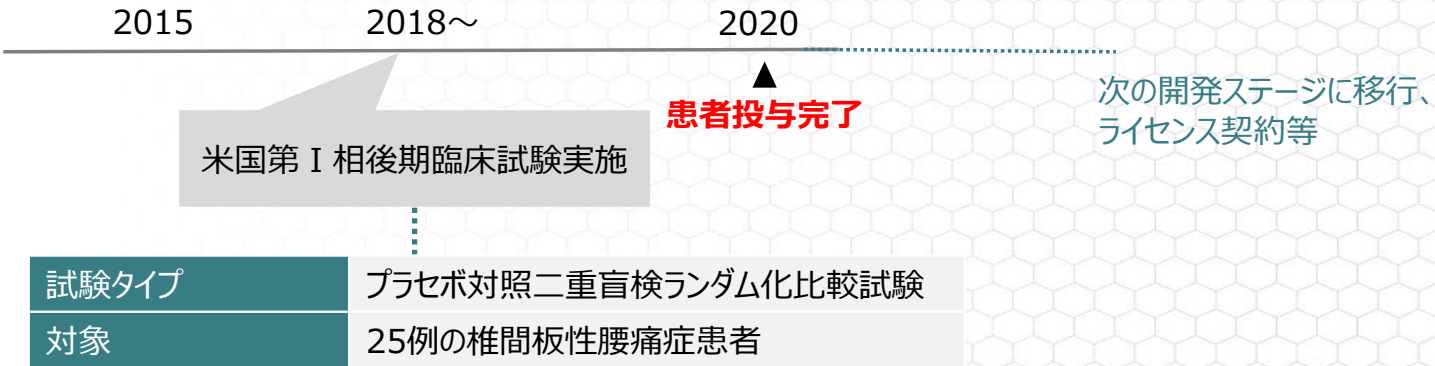
▶ キメラデコイ



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	米国第 I 相後期臨床試験で25例の患者投与が完了 (2020年2月)



2020年2月：米国にて第 I 相後期臨床試験の25例の患者投与が完了。
 今後、投与された患者を二重盲検で約6ヶ月間安全性と有効性を評価、その後6ヶ月の非盲検観察期間で長期安定性、忍容性および有効性を評価

2018年2月：米国にて第 I 相後期臨床試験を開始。

※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。

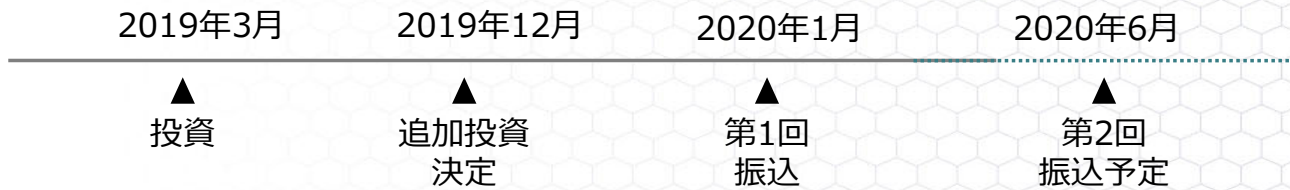
04

新規事業領域の進捗報告

ゲノム編集による難病治療 状況

ゲノム編集による難病治療

対象事業	ゲノム編集
提携会社	Emendo Biotherapeutics 社（米国）
提携会社事業内容	重篤な疾患や障害の原因となる細胞の遺伝子異変を修飾、除去することができるゲノム編集技術（OMNI遺伝子編集）の開発
提携内容	2020年6月に当社持株比率が約32%になるため、持分法適用関連会社となる



2019年12月12日（木）発表リリース 「ゲノム編集における先進技術を持つ Emendo Biotherapeutics 社への追加出資による 関連会社化決定のお知らせ」について

昨年末にこちらを発表させていただきました。



2019年12月12日

各位

会社名 アンジェス株式会社
代表者名 代表取締役社長 山田 英
(コード番号 4563 東証マザーズ)

ゲノム編集における先進技術を持つ Emendo Biotherapeutics 社への追加出資による 関連会社化決定のお知らせ

当社は、本日開催の取締役会においてイスラエルを拠点とする米国のバイオ企業 Emendo Biotherapeutics 社（以下 Emendo 社）への追加出資を決定しましたのでお知らせいたします。
なお、この追加出資により Emendo 社は当社の持分法適用関連会社となります。

1. 関連会社化の目的

安全性が高く標的選定の自由度が高いゲノム編集技術を持つ Emendo 社とより緊密な関係を築き、同社が現在開発中のいくつかの対象疾患についても、当社での導入を検討することを目的としております。

Emendo 社は、重篤な疾患や障害の原因となる細胞の遺伝子異変を修復、除去することができる新たなゲノム編集の技術開発を行っているイスラエルを拠点とする米国のバイオ企業です。

ゲノム編集とは、
特定の塩基配列（ターゲット配列）のみを切断する
DNA切断酵素（ヌクレアーゼ）を利用して、
思い通りに遺伝子を改変する技術。

爆発的に普及してきていますが、未だ医療で実用化に至っていない理由がある。
それは、狙ったところと違うところを切ってしまう“オフターゲット効果”が課題・・・

オフターゲット効果とは？



標的配列を100%
切断することが理想。



標的配列に似た配列でも
切断されることがある。

オフターゲット効果

オフターゲット効果低減のために、

- 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

Emendo社の技術 (OMNI遺伝子編集技術) のすごいところ:



標的配列に類似した
配列が存在しても100%
相補的でなければ切断しない。

オフターゲット効果の回避

- 100%相補的でなければ切断しないヌクレアーゼを、標的配列ごとに迅速に作出する手法を開発
- DNA切断酵素の汎用性は損なわれるが、高度な特異性により、安全性の向上に寄与
- ゲノム内に標的配列と似た配列が存在しても、それを切断することなく、標的配列の選択の自由が向上

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、
医療への応用を目指している

【参考】クisperキラス9 開発者が創設したベンチャー企業の現在の評価額

インテリアセラピューティクス (時価総額：1,534億円)	ダウドナが共同創業（2015年上場）
エディタス・メディシン (時価総額：1,943億円)	フェン・チャンが共同創業（2015年上場）
CRISPRセラピューティクス (時価総額：3,101億円)	シャルパンティエが創業（2015年上場）



(がん) 診断事業 状況

NEW

(がん) 診断事業

対象事業	(がん) 診断事業
提携会社	Barcode Diagnostic社 (イスラエル)
提携会社事業内容	個々のガン患者に最も有効な抗がん剤を選択するための意思決定ツールとしてのバーコードナノパーティクルによる診断技術の提供
提携内容	資本提携

2019年8月

2020年2月～

▲
資本提携

公益財団法人がん研究会と
共同研究を開始


2020年2月：


診断技術の早期の実用化に向け、公益財団法人がん研究会と共同開発を開始

本共同研究では、がん研究会の持つ最先端の知見を活用し、Barcode社の診断技術の評価を行うとともに、実用化に向けた実験的検討を進めることで、Barcodeの診断技術をいち早くがん治療に役立てることができるよう協力していく。

2020年2月7日（金）発表リリース 「Barcode Diagnostics 社技術の実用化に向け、 公益財団法人がん研究会と共同研究を開始」について

先日こちらを発表しました。





2020年2月7日

各位

会社名 アンジェス株式会社
代表者名 代表取締役社長 山田 英
(コード番号 4563 東証マザーズ)

Barcode Diagnostics 社技術の実用化に向け、公益財団法人がん研究会と共同研究を開始
— 個々の患者さんに有効な抗がん剤を特定する診断技術に関する研究 —

当社は今般、2019年8月26日に資本提携(当社が株式を取得)を発表いたしましたイスラエルのバイオハイテク企業 **Barcode Diagnostic** 社(以下 **Barcode** 社)が開発した、個々の患者さんにとって有効な抗がん剤を迅速に特定する診断技術の早期の実用化に向け、公益財団法人がん研究会(所在地 東京都江東区、理事長 馬田一、以下、がん研究会)と共同研究契約を締結いたしましたので、お知らせいたします。

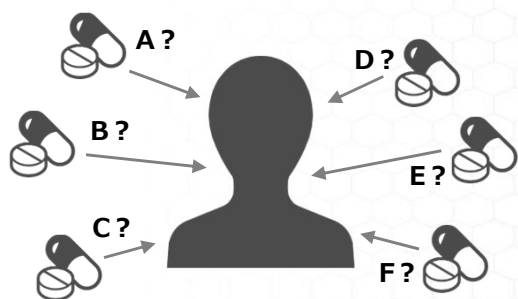
現在、抗がん剤によるがん治療では、個々の患者さんに最も有効な抗がん剤を事前に見出すことは困難で、実際に抗がん剤を投与してその効果を確認するまでの間、有効でないかもしれない抗がん剤を投与し続け、不要な副作用を被る可能性があります。

Barcode 社は、患者さんにとって有効性が期待できる数種類の抗がん剤を、本格的な治療に先立って、極少量ずつ一度に投与することによって、副作用を発生させることなく、個々の患者さんにとって最も有効な抗がん剤を迅速に特定するための診断技術を開発しています。

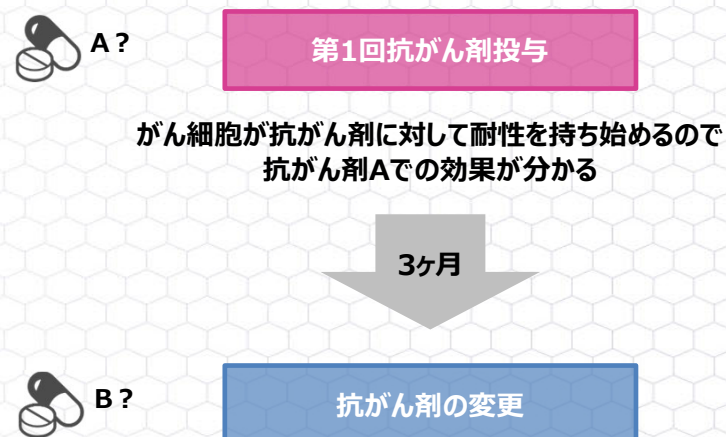
現在の抗がん剤による、がん治療は・・・

現在の抗がん剤を利用するがん治療では、複数の抗がん剤を順に投与して効果を確認するため、有効な抗がん剤を選定するために時間が要するのが課題とされている。

【従来の治療】



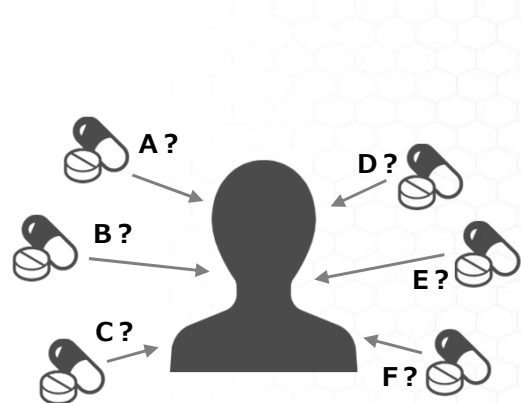
一つずつ投与していくので、
有効な抗がん剤を見つけるのに
時間がかかる場合がある。
また、副作用が起こることもある。



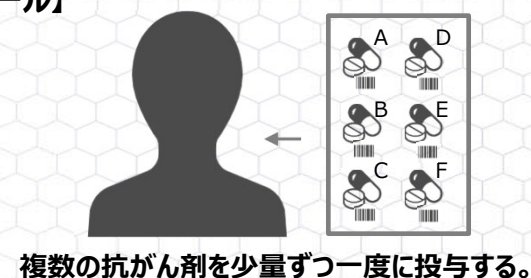
患者への最適な抗がん剤の選択（Barcode社）

Barcode社は、
多種類の抗がん剤をごく少量ずつ一度に投与して、短時間（72時間以内）で、
個々の患者ごとに最も有効な抗がん剤を選択するBarcodeナノパーティクルを用いた診断ツールを開発している。

【Barcode社の診断ツール】



一つずつ投与していくので、
有効な抗がん剤を見つけるのに
時間がかかる場合がある。
また、副作用が起こることもある。



抗がん剤投与後（72時間以内）



がん細胞を摘出して、どの薬が有効かが判断でき、
その患者さんに一番最適な抗がん剤を特定することができる。

マイクロバイオーム事業 状況

マイクロバイオーーム事業

対象事業	マイクロバイオーーム事業
提携会社	MyBiotics Pharma 社（イスラエル）
提携会社事業内容	マイクロバイオーーム研究開発
提携内容	資本提携

2018年7月

▲
資本提携

2020年1月

EIC Accelerator Pilotの
資金援助先に選抜

2020年1月

EIC Accelerator Pilotの資金援助先に選抜

マイバイオティクス社が申請していた、あらゆる民族、年齢性別関係なく、さらに病気や慢性疾患の治癒や健康サプリや薬品としての目的など、世界初となる1人1人にパーソナライズされた腸内細菌を生成することを可能にする『MB Select』というプロジェクトが、専門家の厳正な審査を経て評価され、約200万ユーロの資金援助を受けることになりました。

マイクロバイオーム事業とは

■ マイクロバイオームとは

マイクロバイオームは、ヒト微生物叢のゲノムとそれが発現する遺伝子群および微生物叢とヒトの相互作用を含む広い概念を表しています。この微生物叢とヒトは共生しており、ヒトの身体は微生物叢との集合体といえます。近年では生活習慣の変化がマイクロバイオームの生理状態の変化を誘導しそれが各疾患の増加に関係しているとの報告があり、**菌を活用して医療やヘルスケアに役立てるための研究が行われています。**



05

今後のビジョン

アンジェス株式会社は、

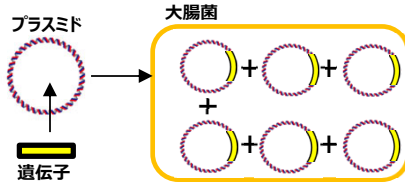
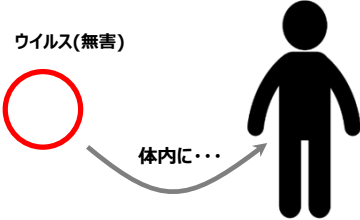
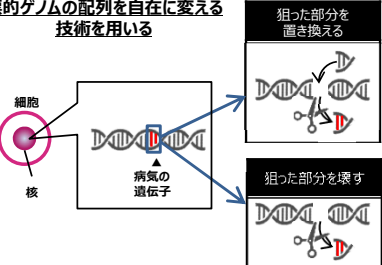
遺伝子医薬のグローバルリーダー

を目指しています。

どうやって、グローバルリーダーになるか？

HGF 遺伝子治療薬は“プラスミドDNA”を採用！



①プラスミド	②ウイルスベクター	③ゲノム編集
<p>遺伝子組み換え操作のベクターとしてプラスミドを用いる</p>  <p>大腸菌などの細菌に存在する環状のプラスミドDNAに遺伝子を挿入し、それを大腸菌に導入することによって大量培養するため、短期間で大量にプラスミドを作ることが可能。</p>	<p>ウイルスが細胞に感染する機構を利用した遺伝子導入法</p>  <p>ウイルス(無害) 体内に...</p> <p>人に対して病気を起こさせることのない無害なウイルスをベクターに用いて、患者の体内に遺伝子を補充する。 *ベクターとは、遺伝子を核の中に導入するための道具</p>	<p>標的ゲノムの配列を自在に変える技術を用いる</p>  <p>狙った部分を置き換える 狙った部分を壊す</p> <p>生命の設計図である遺伝情報(ゲノム)の狙った場所を切断し、正常な遺伝子に書き換える技術。</p>

プラスミドDNAを用いた世界初となる遺伝子治療製品

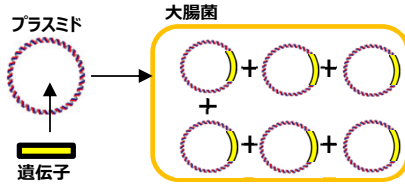
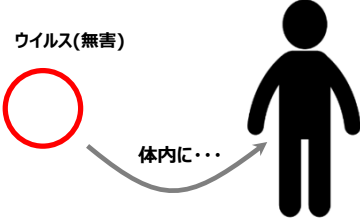
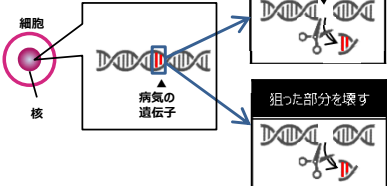
日本国内初となる遺伝子治療製品

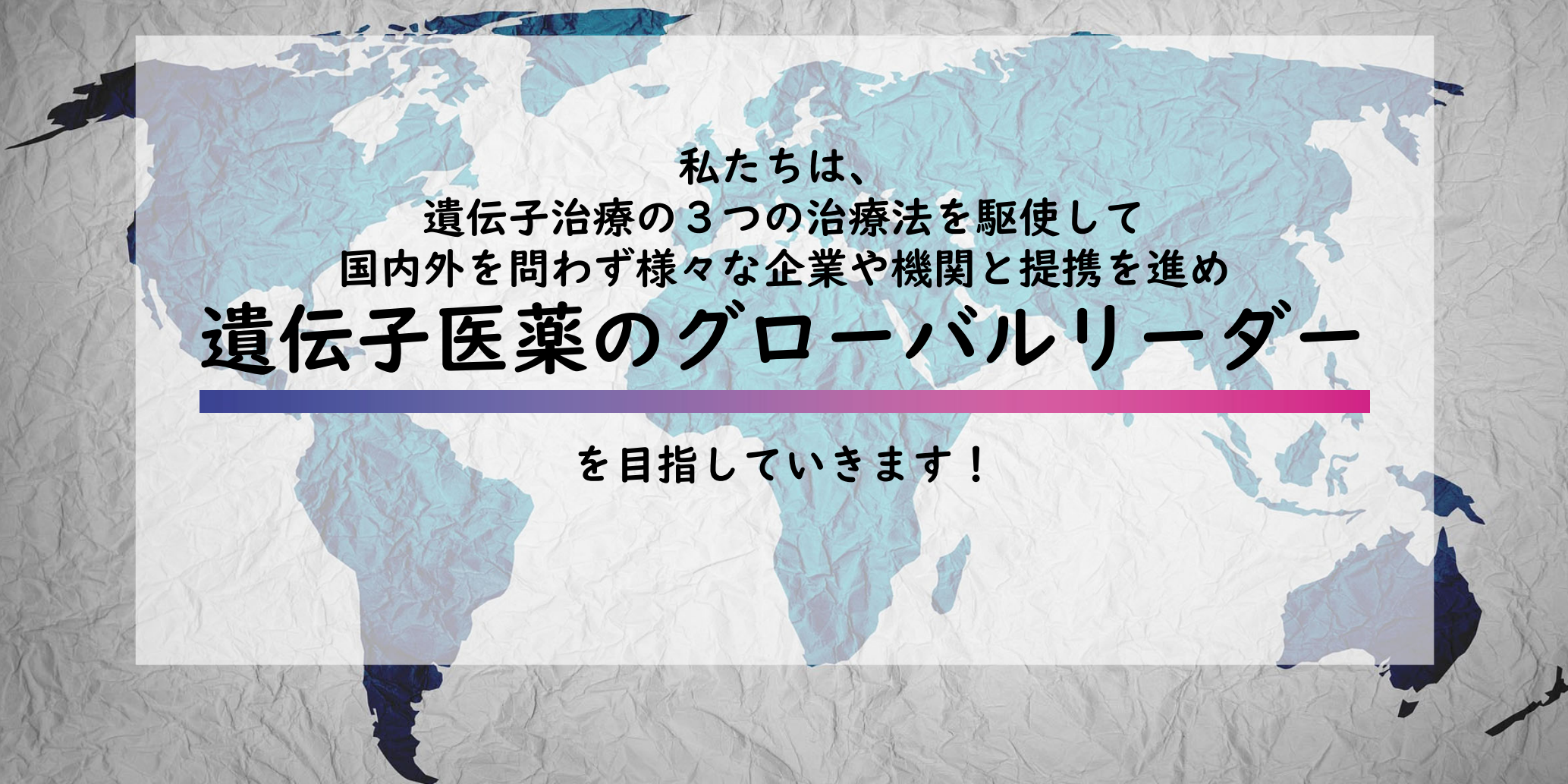
2019年製品化
HGF
アンジェス株式会社
(日本)

2012年製品化
グリベラ
株式会社ユニキュア
(オランダ)

(まだ製品化されていない)

“ウイルスベクター”と“ゲノム編集”を狙いたい！

①プラスミド	②ウイルスベクター	③ゲノム編集
<p>遺伝子組み換え操作のベクターとしてプラスミドを用いる</p>  <p>大腸菌などの細菌に存在する環状のプラスミドDNAに遺伝子を挿入し、それを大腸菌に導入することによって大量培養するため、短期間で大量にプラスミドを作ることが可能。</p>	<p>ウイルスが細胞に感染する機構を利用した遺伝子導入法</p>  <p>ウイルス(無害)</p> <p>体内に...</p> <p>人に対して病気を起こさせることのない無害なウイルスをベクターに用いて、患者の体内に遺伝子を補充する。</p> <p>*ベクターとは、遺伝子を核の中に導入するための道具</p>	<p>標的ゲノムの配列を自在に変える技術を用いる</p>  <p>狙った部分を置き換える</p> <p>狙った部分を壊す</p> <p>生命の設計図である遺伝情報(ゲノム)の狙った場所を切断し、正常な遺伝子に書き換える技術。</p>
<p>2019年製品化</p> <p>HGF アンジェス株式会社 (日本)</p> <p>プラスミドDNAを用いた世界初となる遺伝子治療製品</p> <p>日本国内初となる遺伝子治療製品</p>	<p>2012年製品化</p> <p>グリベラ 株式会社ユニキュア (オランダ)</p> <p>遺伝子治療世界初!</p>	<p>(まだ製品化されていない)</p>



私たちは、
遺伝子治療の3つの治療法を駆使して
国内外を問わず様々な企業や機関と提携を進め
遺伝子医薬のグローバルリーダー

を目指していきます！

本日は、説明会後の個別ご挨拶を控えさせていただきます。
 「ご質問カード」にいただいた質問はアンジェスHPのブログにて回答いたしますので、
 よろしければHPへのアクセスをお願いいたします。

(アンジェスHP:<http://www.anges.co.jp/>)



広報ブログ

更新の通知等はありませんので、
 随時チェックをお願いいたします。

HPへのアクセス参考

下記QRコードを読み取ると
 HPへアクセスいただけます。



QRコードの読み取り方 (スマートフォン)

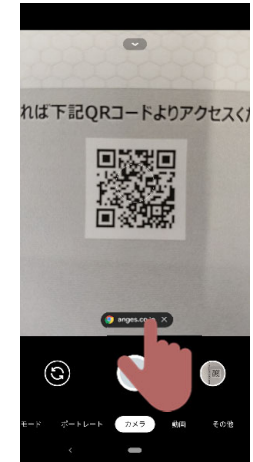
【iPhone】

カメラを立ち上げ、
 コードに近づけて、タッチをする



【android】

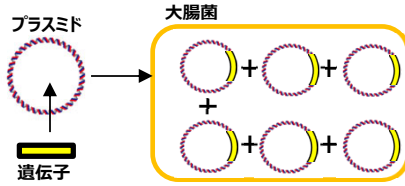
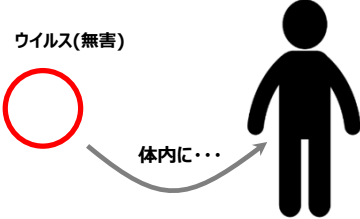
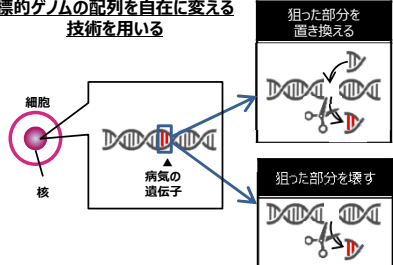
カメラを立ち上げ、
 コードに近づけて、タッチする



06

ご参考資料① HGF遺伝子治療薬関連

現在の遺伝子治療には、3つの方法があります

①プラスミド	②ウイルスベクター	③ゲノム編集
<p>遺伝子組み換え操作のベクターとしてプラスミドを用いる</p>  <p>大腸菌などの細菌に存在する環状のプラスミドDNAに遺伝子を挿入し、それを大腸菌に導入することによって大量培養するため、短期間で大量にプラスミドを作ることが可能。</p>	<p>ウイルスが細胞に感染する機構を利用した遺伝子導入法</p>  <p>人に対して病気を起こさせることのない無害なウイルスをベクターに用いて、患者の体内に遺伝子を補充する。 *ベクターとは、遺伝子を核の中に導入するための道具</p>	<p>標的ゲノムの配列を自在に変える技術を用いる</p>  <p>狙った部分を置き換える 狙った部分を壊す</p>
<p>2019年製品化 HGF アンジェス株式会社 (日本)</p>	<p>2012年製品化 グリベラ 株式会社ユニキュア (オランダ)</p>	<p>(まだ製品化されていない)</p>

プラスミドDNAを用いた世界初となる遺伝子治療製品

日本国内初となる遺伝子治療製品

HGF遺伝子治療薬の
1つの**国内初**と4つの**世界初**

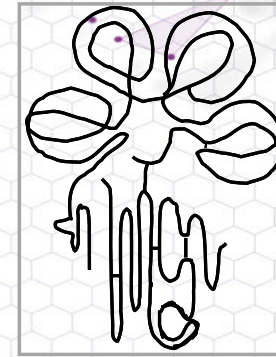
- ① **国内初**の遺伝子治療用製品である
- ② **世界初**のプラスミド（DNA分子）製品である
- ③ **世界初**のHGF実用化製品である
- ④ **世界初**の末梢血管を新生する治療用製品である
- ⑤ **世界初**の循環器医療領域での治療用製品である

先進国で承認された遺伝子治療一覧

承認時期	製品名	対象疾患	開発会社	承認地域
NEW 2019年	コラテジエン	慢性動脈閉塞症 (重症虚血肢)	アンジェス (日本)	日本
2019年	Zolgensma (ゾルゲンスマ)	脊髄性筋萎縮症	ノバルティス (スイス)	米国
2017年	Kymriah (キムリア)	急性リンパ芽球性白血病	ノバルティス (スイス)	米国
	Yescarta (イエスカクタ)	大細胞型B細胞リンパ腫	カイト・ファーマ (米国)	米国
	Luxturna (ラクスターナ)	遺伝性網膜ジストロフィー	スパーク・セラピューティクス (米国)	米国
2016年	Strimvelis (ストリムベリス)	ADA欠損症	サンラファエルテレソン研究所 (イタリア)	欧州
	Zalmoxis (ザルモクシス)	GVHD予防	モルメド (イタリア)	欧州
2015年	Imlygic (イムリジック)	悪性黒色腫 (メラノーマ)	アムジェン (米国)	米国
2012年	Glybera (グリベラ)	リポたんぱくリパーゼ欠損症	ユニキュア (オランダ)	欧州

HGFとは？（肝細胞増殖因子）

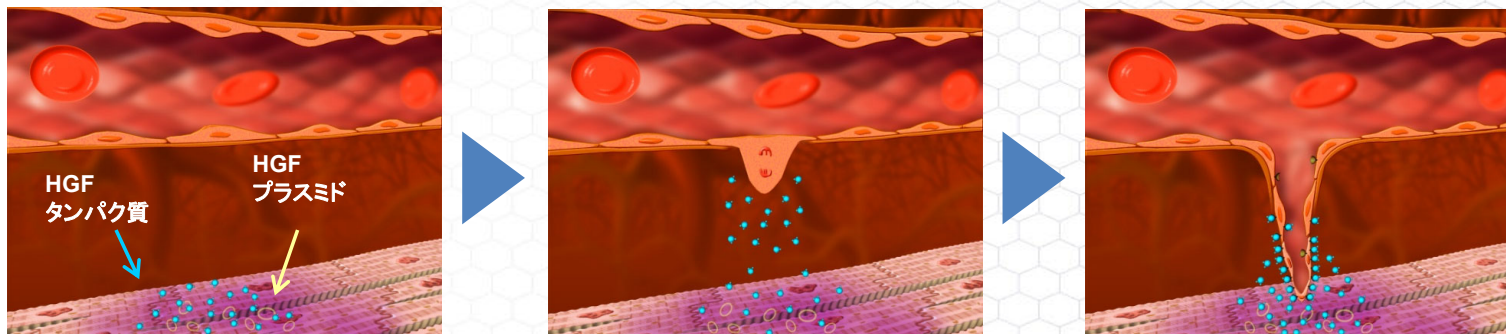
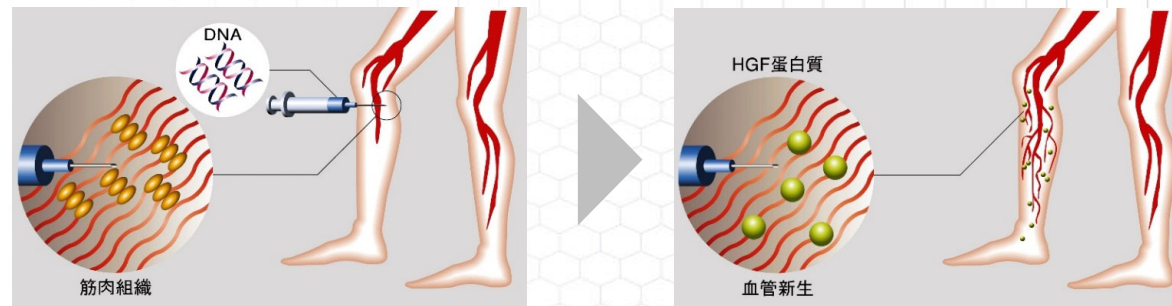
肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor : HGF)



- 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。
- 1995年に大阪大学の研究チームが、
HGFに「血管を新生する」能力があることを発見した。

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られるのではないかと考え、研究を続けた結果、コラテジェン[®]の発売にいたった。



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: 安静時疼痛	血行再建術、薬物療法、 (疼痛：持続硬膜外麻酔)
IV: 虚血性潰瘍・壊死	血行再建術 潰瘍局所療法

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。

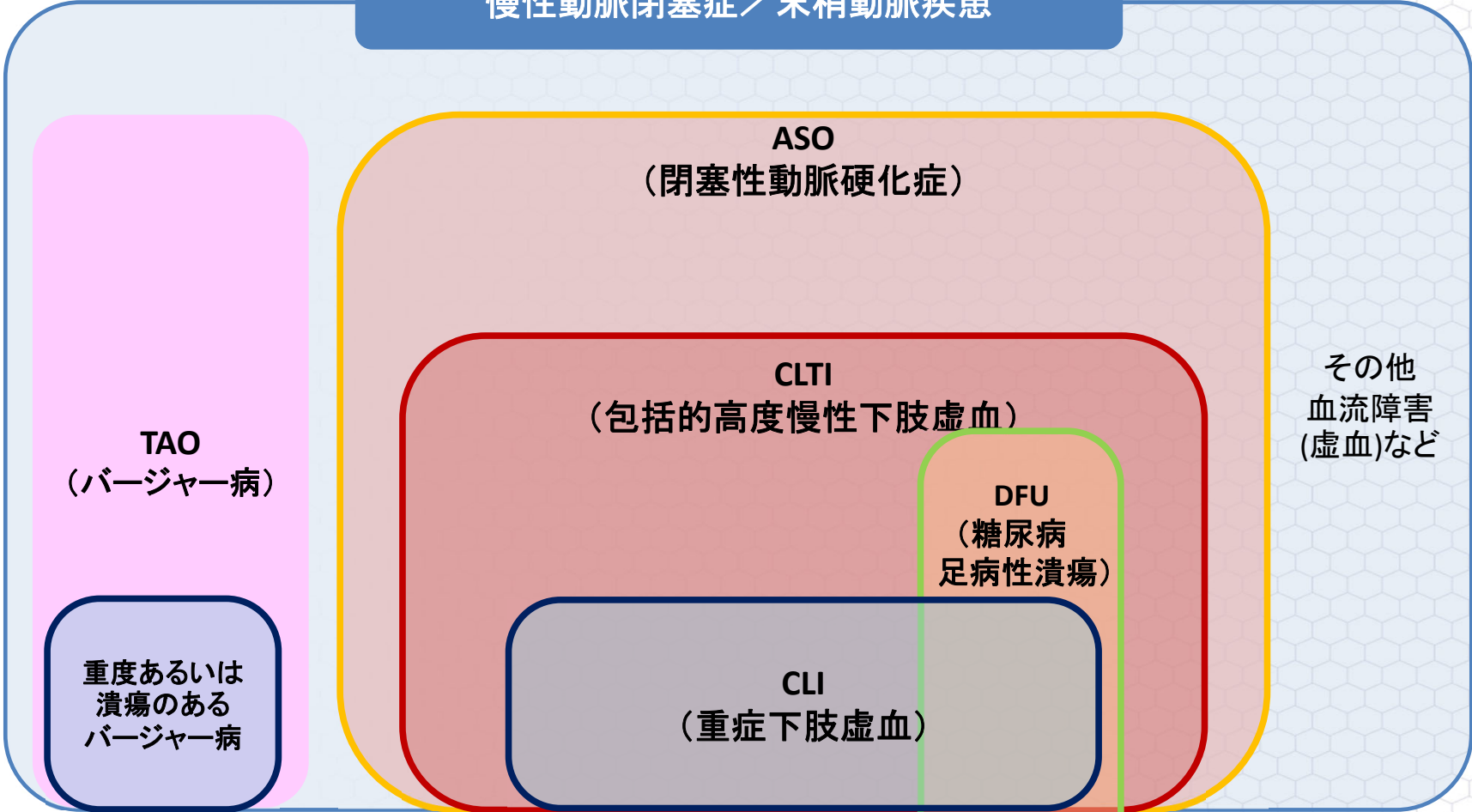


血管が完全に詰まり、血流が遮断され、栄養や酸素の不足により、ちょっとした傷でも治癒できず、虚血性の潰瘍や壊疽を起こします。

重症虚血肢

末梢動脈疾患の図

慢性動脈閉塞症／末梢動脈疾患



※自社作成資料

アメリカでの対象疾患は？

慢性動脈閉塞症／末梢動脈疾患

【解説①】

日本国内の条件および期限付き承認は、閉塞性動脈硬化症のCLI（重症虚血肢）の潰瘍のある患者または潰瘍のあるTAO（バージャー病）患者を対象にしています。

TAO
(バージャー病)

重度あるいは潰瘍のあるバージャー病

ASO
(閉塞性動脈硬化症)

CLTI
(包括的高度慢性下肢虚血)

DFU
(糖尿病足病性潰瘍)

CLI
(重症下肢虚血)

その他
血流障害
(虚血)など

【解説③】

グローバルの新しいガイドラインに沿って、CLTI（包括的高度慢性下肢虚血）の下肢切断のリスクの低い患者を対象に臨床試験を開始することになりました！！

【解説②】

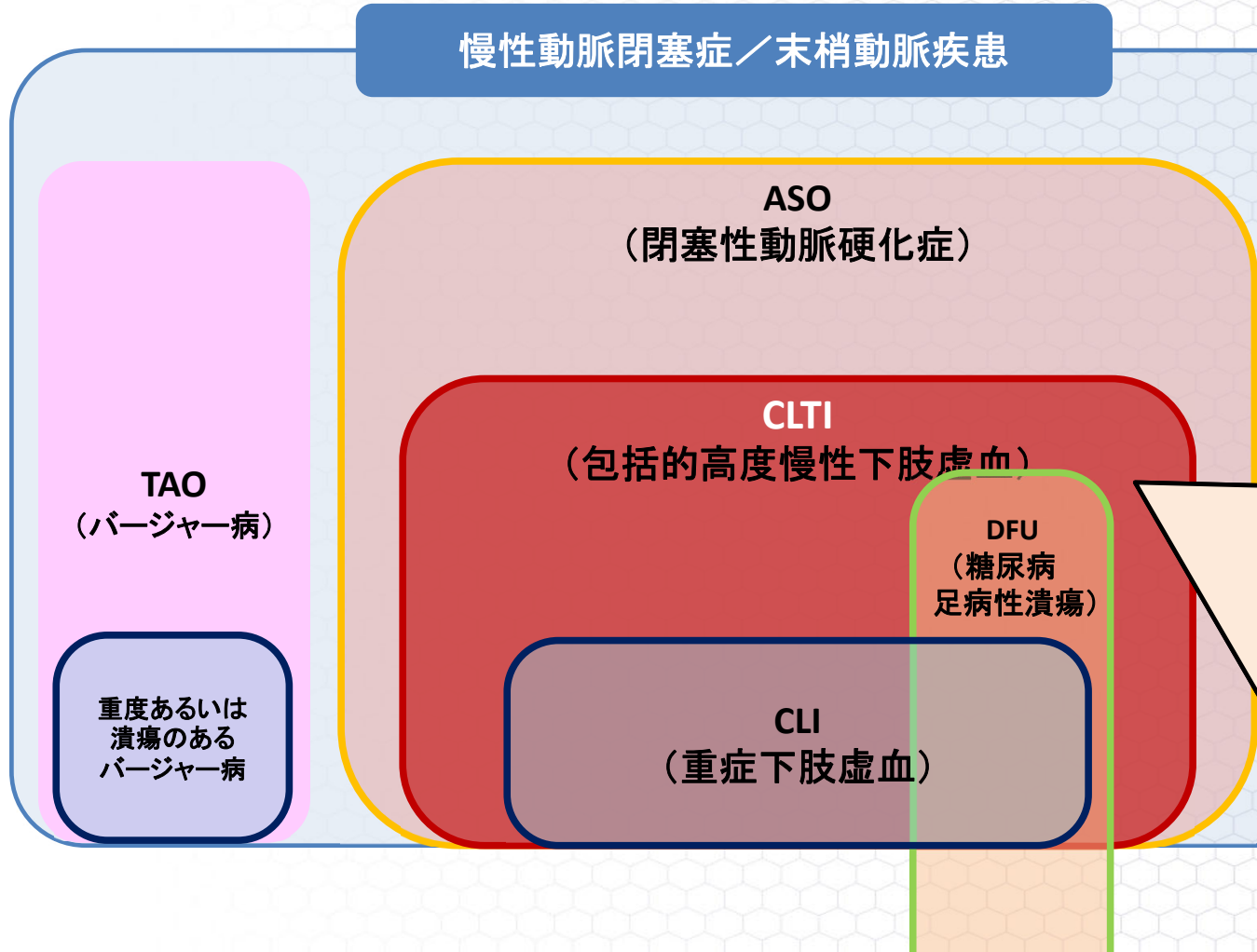
以前の米国での第Ⅲ臨床試験は閉塞性動脈硬化症のCLI（重症虚血肢）の下肢切断リスクの高い患者を対象にしていました。

※自社作成資料

グローバル バスキュラー ガイドラインとは？

Global Vascular Guidelines (GVG™)

慢性動脈閉塞症／末梢動脈疾患



【解説④】

2014年、血管外科学会 (SVS)、欧州血管外科学会 (ESVS)、および世界血管学会 (WFVS) が協力して、血管疾患の臨床診療ガイドラインの新しいグローバルコンソーシアムGVG (Global Vascular Guidelines) を立ち上げました。

GVGの初期プロジェクトは、慢性的な四肢を脅かす虚血 (CLTI患者) の評価と管理に関するガイドラインで、CLIの治療にはCLTIの観点から、初期症状の患者を含めて治療対象とし治療方法を改善していく必要があると、2019年6月に新しいガイドラインとして改定されました。

※自社作成資料

FDAの承認制度とは？

Food and Drug Administration (FDA)

■ FDAとは？

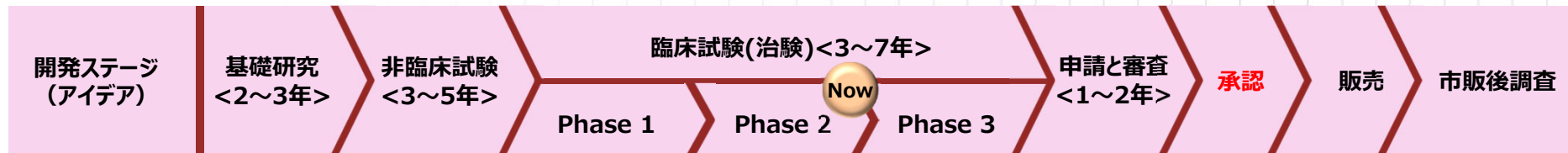
アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）の略称で、医薬品や食品などを取り締まるアメリカ合衆国の政府機関。

例えると日本の厚生労働省に似た役割を持っています。

FDAは、消費者が通常の生活を行う際に接する機会がある様々な製品（食品、医薬品、動物薬、化粧品、医療機器、玩具など）の安全性・有効性を確保するための機関です。

■ FDAの承認制度

従来の日本の制度と同じです。



■ 米国の薬価のつけ方について

米国では、患者にとって最適な医薬品価格は市場競争の下でもたらされるという概念のもと、製薬企業が自社製品の企画性・有効性・安全性・マーケットシェアなどを参考して自由裁量で決定します。国の干渉はなく、海外価値を参照することはありません。

ご参考資料② ゲノム編集関連

ゲノム編集とは (第1～第2世代)

ゲノム編集には3つの技術があります。

★第1世代：ZNF ジンクフィンガーヌクレアーゼ (Zinc finger Nuclease)

→1990年代中頃、
ゲノム上の特定部位にアプローチできる新たな
技術として注目されたが、正確性には課題は課題があった。

★第2世代：TALEN ターレン (Transcription activator like effector)

→2010年、
狙ったDNA配列を認識する難しさ、特異性の問題を大きく改善した。

標的とするDNA配列ごとに対応したタンパク質を新たに作成しつつ必要があり、
ノウハウと時間、労力を要することが課題であった…

★第3世代 : CRISPR-Cas9 クリスパーキャスナイン

(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats or CRISPR-associated)

→2012年、

これまでよりも、短時間で簡単に標的とするDNA配列を切断できる革命的な技術である。クリスパーの場合は、RNAが特定の塩基配列を認識します。これをガイドRNAと言います。ガイドRNAをくわえ込むようにして、タンパク質とRNAの複合体として、部位特異的ヌクレアーゼが構成されていて、ガイドRNAによって認識された塩基配列のところで、ヌクレアーゼが働いて、特定の塩基配列が切断されます。クリスパーの場合は、特定の塩基配列毎にヌクレアーゼを設計する必要はなく、切断したい配列に合わせて、ガイドRNAを設計すればよいわけです。そして、ヌクレアーゼの方は、同じものを使い廻しすればよいので、ジンクフィンガーやターレンとは比べ物にならない利便性があり、急速に普及した。

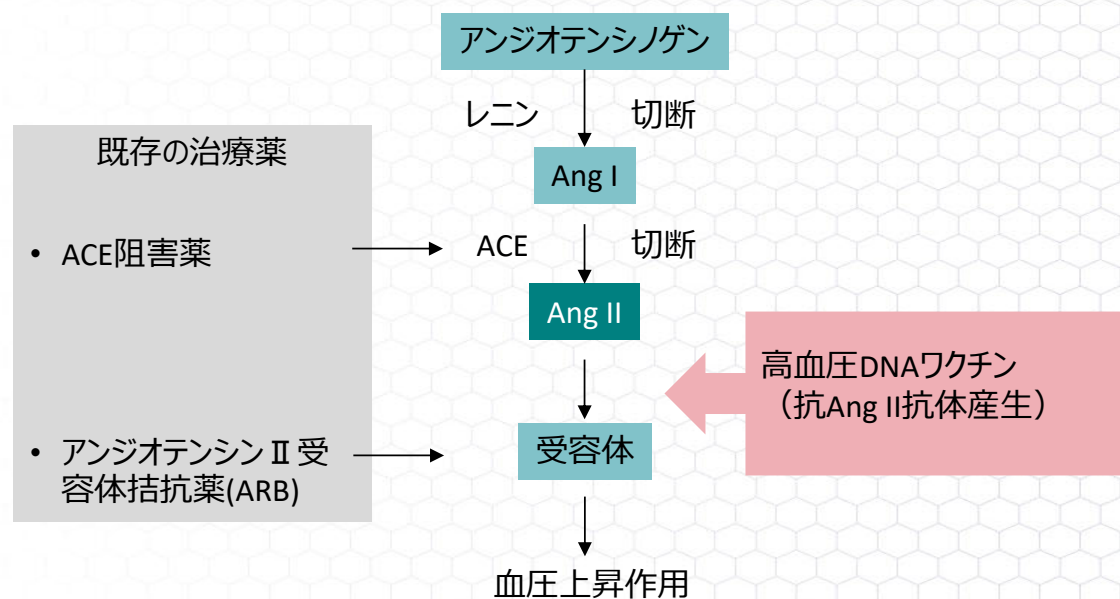
爆発的に普及はしたが、未だ医療で実用化に至っていない理由がある。
それは、狙ったところと違うところを切ってしまう“オフターゲット効果”が課題・・・

ご参考資料③ 高血圧DNAワクチン関連

高血圧DNAワクチン



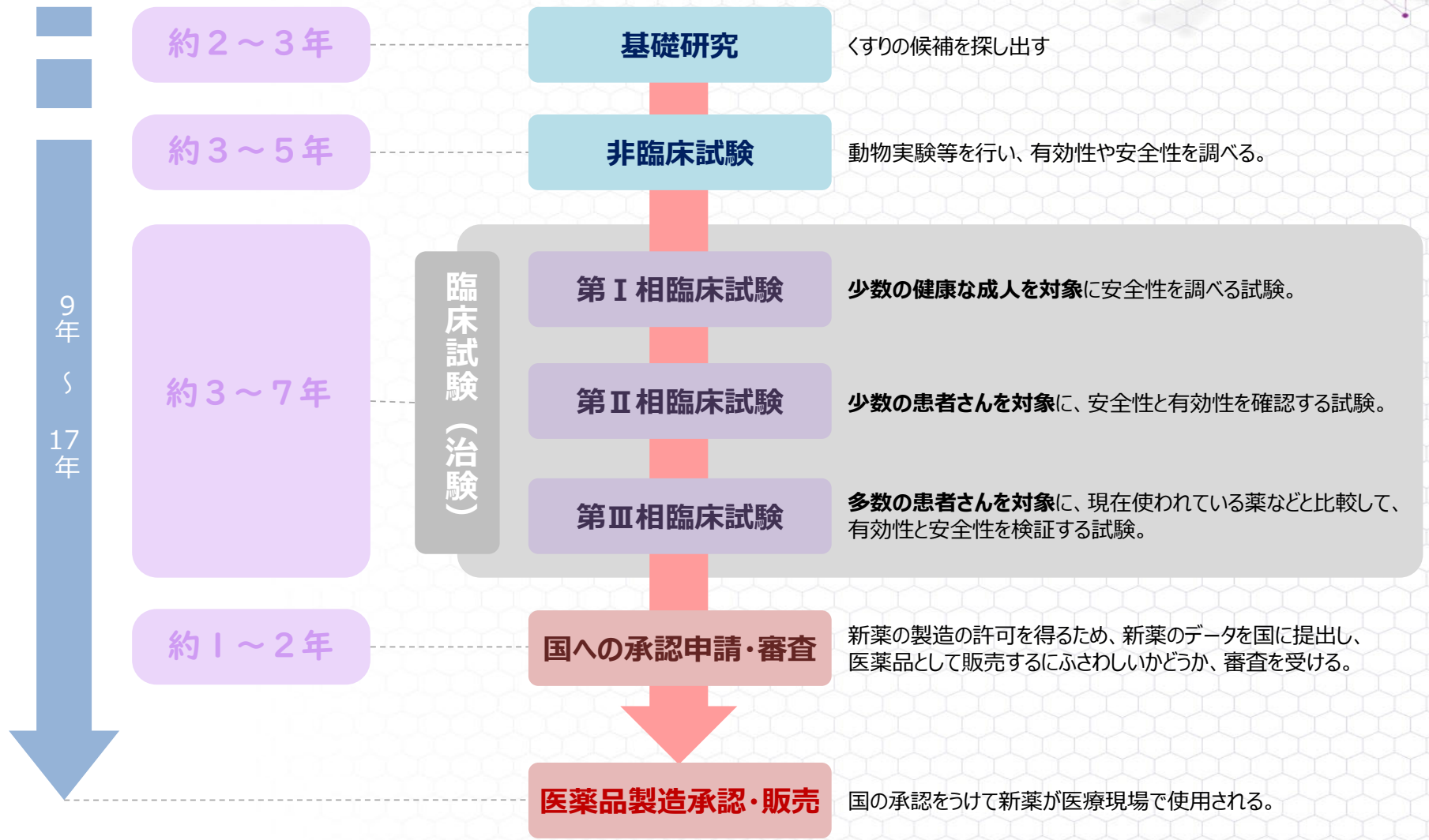
昇圧作用を有する生理活性物質アンジオテンシンⅡに対する抗体の産生を誘導し、アンジオテンシンⅡの作用を減弱させることで長期間安定した降圧作用を発揮する。



- 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。)

ご参考資料④ 医薬品の開発と遺伝子治療

医薬品の開発には・・・



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。

【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。

遺伝子治療を含む再生医療等製品が定義される

【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

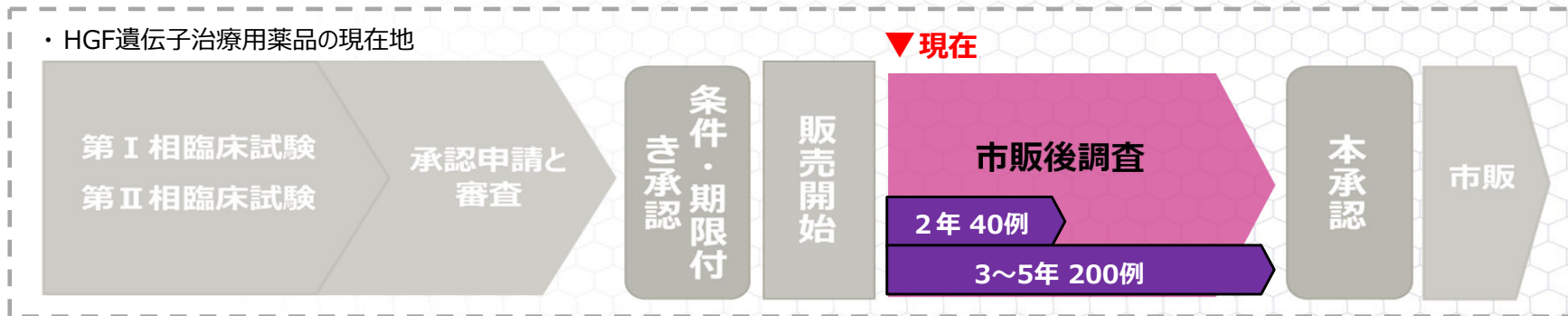
・従来の承認制度



・条件及び期限付承認制度



・HGF遺伝子治療用薬品の現在地



ご参考資料⑤ 会社概要と特徴

「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

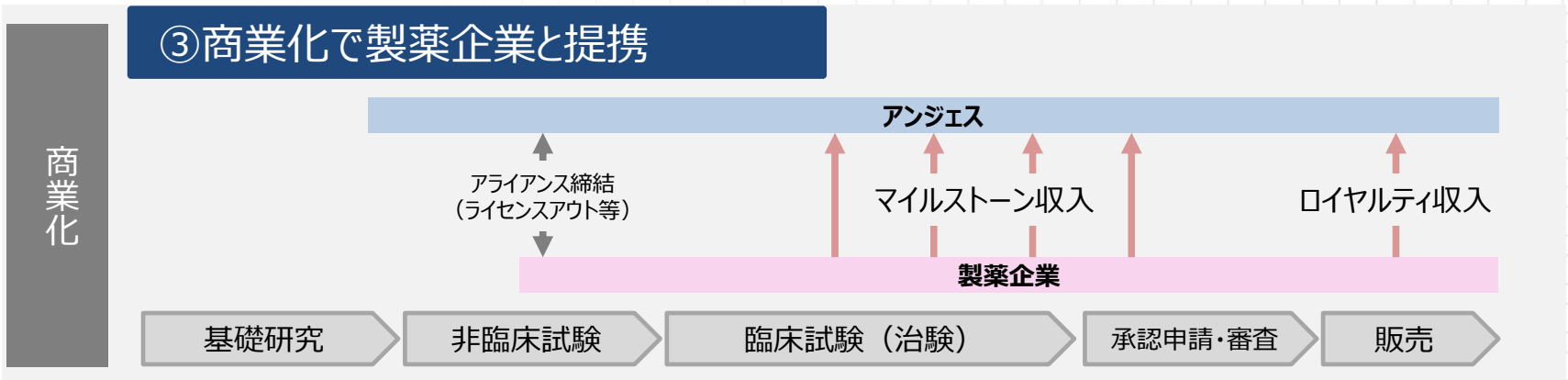
- 1999年12月 大阪大学医学部の研究成果をもとに「株式会社メドジーン」設立
(2001年に社名を「アンジェス MG株式会社」に変更)
- 2002年 9月 東証マザーズ上場 (産学連携の創薬バイオベンチャーとして初)
- 2017年 7月 社名を「アンジェス株式会社」に変更
- 2018年 1月 HGF遺伝子治療用製品の製造販売承認申請
- 2019年 2月 HGF遺伝子治療用製品の条件及び期限付製造販売承認が了承される
- 2019年 9月 HGF遺伝子治療用製品コラテジェン®発売開始

◆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

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		慢性動脈閉塞症
	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
DNAワクチン	プラスミドDNAワクチン		新型コロナウイルス感染症予防	



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	慢性動脈閉塞症	日本	田辺三菱製薬
		米国	
		イスラエル	KAMADA High Quality Pharmaceuticals
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
CIN治療ワクチン	子宮頸部病変	日米英中の開発販売権	バイオーダーズ (韓国、導入元) 森下仁丹 (再許諾先)

<提携>

プロジェクト名	対象	提携先
資本提携	ゲノム編集	EMENDO BIOTHERAPEUTICS エメンド (アメリカ)
	マイクロバームー常在菌の培養、製剤化	MYBIOTICS マイバイオティクス (イスラエル)
	抗がん剤選択のための診断技術	BARCODE DIAGNOSTICS バーコード (イスラエル)
共同開発	急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)	Vāsomune Therapeutics バソミューン (カナダ)
資本提携	DNAワクチンその他	BrickellBio ブリッケル (アメリカ) Vicalと合併
共同開発	新型コロナウイルス (COVID-19) 感染症に対するDNAワクチン	大阪大学 (開発) TaKaRa (製造) DAICEL (新規投与デバイス)



ご参考資料⑥

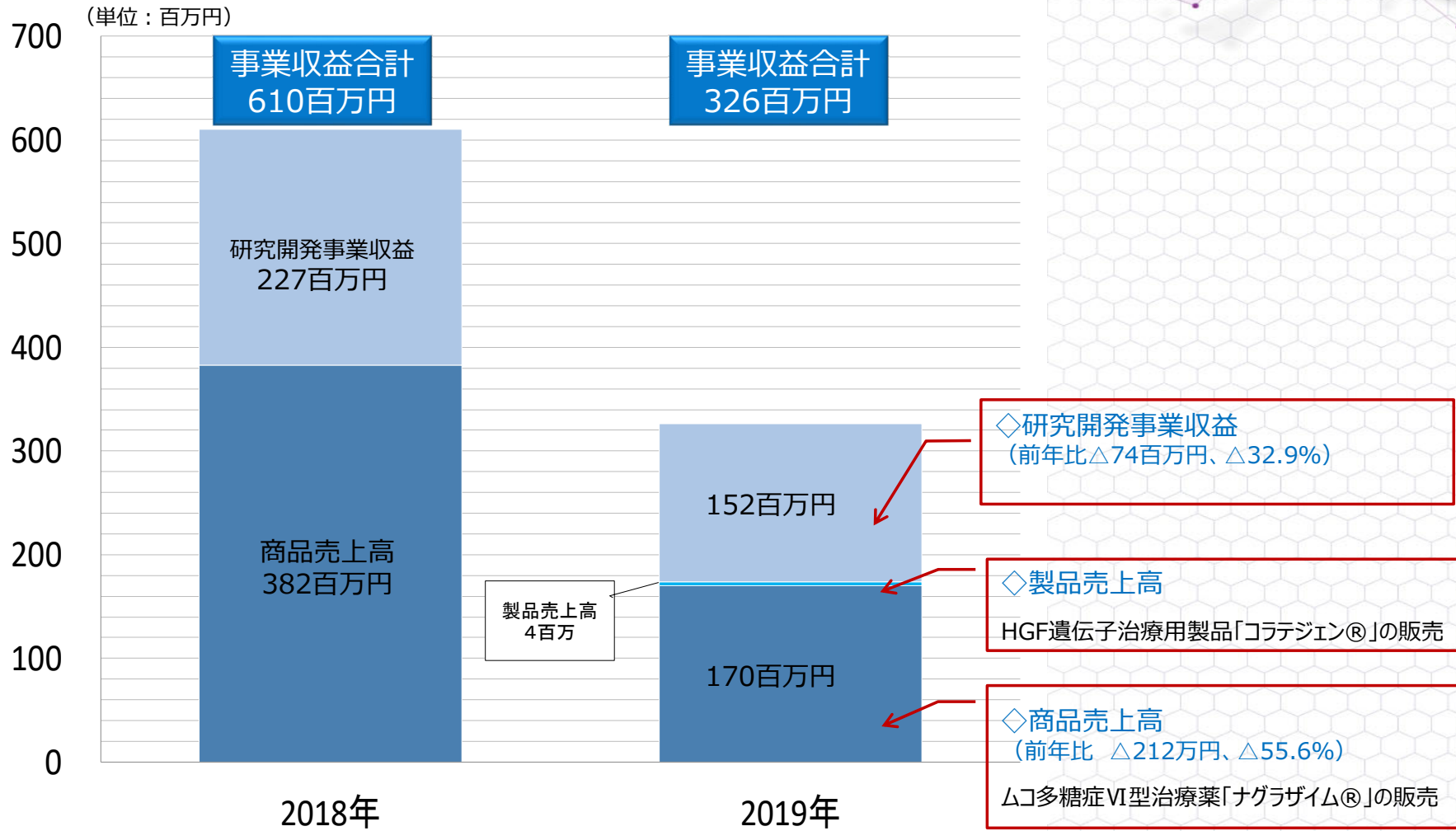
2019年12月期決算概要

2019年度 連結業績ハイライト

(単位：百万円)	2018年度	2019年度	増減額	増減の主な要因
事業収益	610	326	△283	◇事業収益（前年比53.6%） ナグラザイム売上170百万(前年比44.4%) コラテジエン売上 4百万（前年比－） 研究開発事業収入152百万(前年227百万)
事業費用	3,675	3,596	△78	◇事業費用（前年比97.9%） ・ナグラザイム販売終了による売上原価の減少 ・海外提携先への共同開発費減少等研究開発費の減少 ・コラテジエン販売開始に伴うマーケティング費用等販管費の増加
営業損失（△）	△3,065	△3,270	△204	
営業外収支※	△30	△23	△7	◇営業外収支 ・為替差益9百万円(前年1百万) ・株式交付費△41百万円(前年△42百万)
経常損失（△）	△3,096	△3,293	△197	
特別利益/損失※	93	△458	△551	◇特別利益/特別損失 ・投資有価証券評価損△468百万円(前年－) ・新株予約権戻入益10百万円(前年62百万) ・投資有価証券売却益－(前年31百万)
当期純損失（△）	△2,996	△3,750	△754	

※：△は損失

事業収益の内容

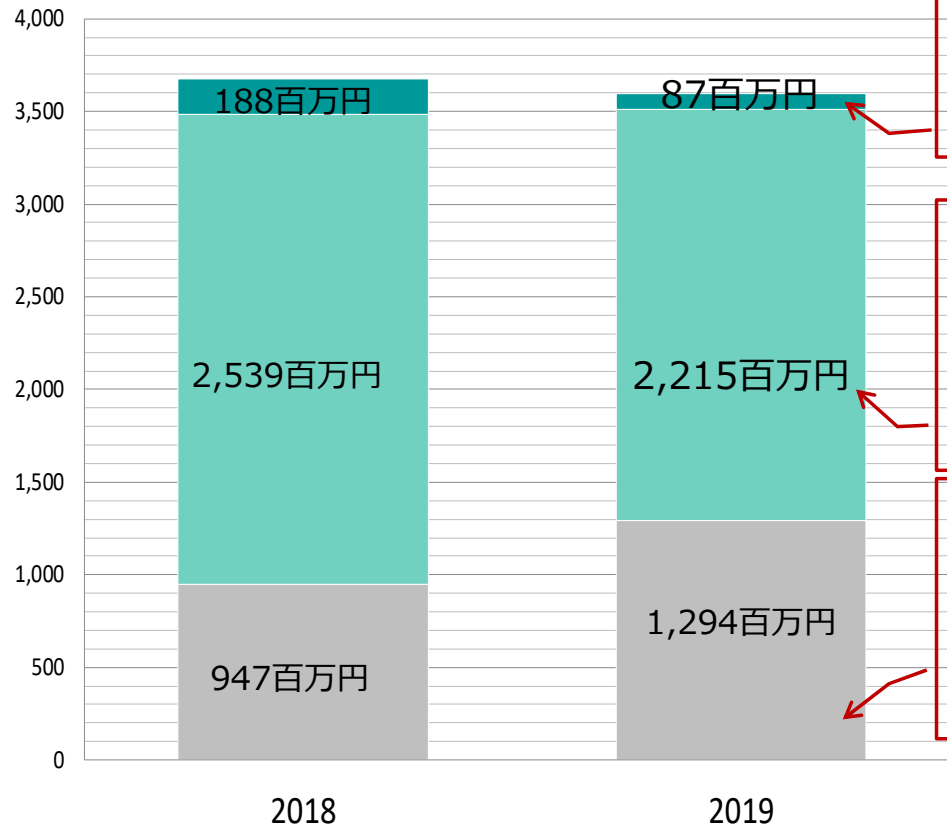


事業費用の内容

事業費用合計
3,653百万円

事業費用合計
3,596百万円

(単位：百万円)



◇売上原価
(前年比 Δ 100百万円、 Δ 53.7%)
「ナグラザイム®」「コラテジエン®」の売上原価

◇研究開発費
(前年比 Δ 324百万円、 Δ 12.8%)
・研究材料費：材料評価減等の減少 Δ 195百万
・外注費：海外提携先との共同開発費用の減少 Δ 108百万

◇販売費及び一般管理費
(前年比 +347百万円、+36.6%)
・支払手数料：コラテジエン販売に伴うマーケティング費用の増加 +141百万
・租税公課：増資に伴う資本割法人事業税の増加 +45百万

連結貸借対照表 ハイライト

(単位：百万円)

	2018年12月末	2019年12月末	増減額
流動資産	7,542	10,992	+3,450
現金及び預金	5,784	10,040	+4,255
固定資産	508	1,532	+1,023
総資産	8,050	12,524	+4,473
負債合計	316	469	+153
純資産	7,734	12,055	+4,320

(2019年度に実施した資金調達)

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	7,718 百万円 (10,566百万※) ※払込累計額	<ul style="list-style-type: none"> ・開発品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 後調査の実施試験の実施 ・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>