

世界に先駆けて遺伝子医薬の実現を目指す、 アンジェスMGの現状について

山田 英

はじめに

アンジェスMGの創業は、1999年12月17日に遡ります。創業者である大阪大学大学院医学研究科森下竜一教授は、1990年代初め、米国スタンフォード大学で研究生活を送っており、学生らが起業するのを目の当たりにし、1994年に帰国しました。米国では遺伝子組換え技術で、従来のタンパク製剤であるインシュリンや成長ホルモンなどを遺伝子組換え体に変えさせたGenentech社が創業したのが1976年で、エリスロポエチンなど遺伝子組換え体として初めて医薬品として登場させたアムジェンの創業が1980年、それから15年から20年の歳月を経て、次の世代のバイオ医薬品が次々と考案された時代でした。遺伝子組換えによるタンパク製剤の効用は言うまでもなく革命的なことでしたが、その後、核酸としてアンチセンス薬や遺伝子組換え体としての多種多様な抗体の開発など多くの挑戦が繰り返されました。米国では1980年代からヒトゲノム計画が進められヒトの遺伝子の構造と機能が解明されていましたが、全構造の解析には至らず、まだまだの感がありました。

そのような状況の中で、森下教授は、1990年から米国ですでに始まっていた遺伝子治療と創薬の標的として転写因子とそのメカニズムに注目しました。しかも、日本で新しく発見された数少ない遺伝子群の中でも、肝細胞増殖因子（HGF: hepatocyte growth factor）が、血管新生機能を有することを発見し、特効薬のない難病であ

る重症の閉塞性動脈硬化症の遺伝子治療薬を実現させる価値があるとの考えに至りました。また、長い間の研究で転写因子NF- κ Bが炎症に関わる病気を遍く支配していることが分かり、当該因子を結合させるNF- κ Bデコイオリゴヌクレオチドの発明に至りました。そのような状況の中で、最初は、製薬メーカーと一緒に開発していただけないかとお声を掛けましたが、当時としては世界の中でも先端の医療そのものであり、なかなか合意には至りませんでした。このような状況の中で、まさにスタンフォード大学で体験してきた起業を考えるに至りました。やはり、自身の体験がこういう時には決定づけるのだと思われませんが、特に長い間循環器領域の医者として、苦しんでおられる患者さんを診てきた経験から、自分が温めてこられたアイデアである治療法を是非適応してみたいという思いは捨てきれないものだったと感じます。そうして創業に至った訳です。

開発の経緯

2000年には米国クリントン大統領と英国ブレア首相が全世界の力を結集したゲノム解析によってヒトの全遺伝子配列の解読が完了したことを発表しました。また、循環器領域でも遺伝子治療に注目が集まってきた時代でした。そのような中、当時の第一製薬（現第一三共）の森田清社長も遺伝子治療などの新しい発想が創薬では大事であると思っていた時でした。そのような中でHGF遺伝子治療薬に興味を持たれ、話が進み、第一製

アンジェスMG株式会社

<会社概要>

設 立 1999年12月17日
代 表 山田 英（代表取締役社長）
資 本 金 15,214百万円（2015年6月末現在）
従業員数 58名（2015年6月末現在；連結）
事業内容 遺伝子医薬品の研究開発
U R L <https://www.anges-mg.com>
本 社 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目7番15号
彩都バイオインキュベータ4階

<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。

業には国内外における独占的販売権を持っていただくに至りました。当社は開発の主体となって国内外の臨床開発を進めることになり、第一製薬は当社に開発資金を提供する契約締結に至りました。ベンチャーにとっては開発資金の提供は願ってもないことであり安定した経済的基盤を得ることができました。当社にとって森田社長は命の恩人です。現在はこの提携は終了し国内と米国の権利は田辺三菱製薬と契約を締結しています。

特に遺伝子治療薬の本格的な臨床開発は日本で初めてでした。また、遺伝子治療薬を製造する施設すら国内にはありませんでした。当時、閉塞性動脈硬化症は、糖尿病の後期に発症し重度になると潰瘍や壊死を起し足の切断に至る病気でした。歌手の村田英雄さんはこの病気で両足を切断され、その後亡くなられました。この疾患では特效薬がなく血管新生を有するHGF遺伝子治療薬は画期的な効果を示すことが動物試験などで分かっていました。ヒトへの投与試験は、最初、大阪大学における臨床研究から出発しました。2001年に最初の患者さんに投与されましたが、翌2002年には車椅子だった患者さんは自分の足でゴルフコースを回れるまでに快復されました。その後、さらに症例数が増えて多くの方で回復が認められました。

その後、臨床研究のデータをもとに当社が治験を開始し、中間解析で有意差が得られたことから申請に至りました。しかし、承認に至るには症例数が十分ではないことを指摘され、海外を含めた国際共同治験を再考せざるを得ませんでした。そのような中で、新たに安倍内閣が発足し、成長戦略の一つとして医療が重点分野に位置づけられました。この方針の下で再生医療領域で条件および期限付き承認制度が導入されるに至り、遺伝子治療薬にも当該制度が適用されることになり、国内での開発が再開されることになりました。現在、国内では臨床試験の最終段階にあります^{2,3)}。また、米欧を中心に海外でも第III相臨床試験を進めています。特に、米国の重症虚血肢の潜在患者数は50万人と推定されており、no option患者、つまり現在の治療（バルーン療法など血管内治療、外科的バイパス手術）の適応とならない患者、およびpoor option患者、つまり血管内治療の適応とならない、かつ外科的バイパス手術は医学的ハイリスクと判断される患者は、現在有効な治療選択肢がないことから、こういった方を対象患者としています。

HGF遺伝子治療薬は、さらにリンパ管新生機能をも有することが分かってきました。大変興味深いことに、HGFは血管新生と同様にリンパ管新生の役割も担っていることとなります。そのような状況から、現在は原発

性のリンパ浮腫を対象に第I/II相臨床試験を進めています。リンパ浮腫は、リンパ管の障害によりリンパ流が停滞して手足などが高度に腫れる疾患です。原発性の疾患に加えて、乳がんや子宮がんの術後にリンパ節を切除することから起こることが多く有効な治療法がありません。原発性リンパ浮腫の国内推定潜在患者数は約3000人、二次性リンパ浮腫は10万人以上とされています。海外では特に二次性リンパ浮腫がさらに多いことが報告されています。発生率も子宮がん術後28.1%、乳がん術後21-50.9%、また加齢によるリンパ浮腫も増えてきています。このような状況の中で、この試験は世界で初めてのリンパ浮腫に対する遺伝子治療薬の臨床試験になります。

また、当該治療薬は心疾患を適応症として米国で第I相臨床試験を実施し安全性を確認していますが、当時目論んでいた薬剤を投与するためのカテーテルがまだ十分ではないことから様子を見ているところです。他に、パーキンソン氏病など他の疾患でも有効であることが動物試験などで明らかになっていることから今後はさらに適応拡大の可能性を検討していきたいと考えています。

NF-κBデコイオリゴヌクレオチドは、広く炎症に関わることから種々検討を重ねてきました。透析シャントの血管狭窄を有する被験者を対象として、メディキット社が開発したPTAバルーンカテーテルの外表面に塗布した新規医療機器の臨床試験を進めており、全症例の観察期間が終了するところまで到達しました。

また、軟膏剤としてアトピー性皮膚炎を対象に第III相臨床試験を今春から開始しました。顔面に中等症以上の皮疹を有するアトピー性皮膚炎患者約200例を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を進めています。アトピー性皮膚炎の適用については、製剤の研究に大分時間を費やしました。そういう意味ではオリゴヌクレオチドの皮膚科領域での製剤開発は今後も重要な課題と言えます。さらに、椎間板性腰痛症にも有効であることが動物試験などで明らかになっており、当初、日本での開発を検討しておりましたが、米国での先進的な治療環境のほうが開発を進めるには適切であるとの判断で、開発の場所を米国に移し、米国カリフォルニア大学サンジエゴ校での臨床試験を開始すべく準備を進めています。

2008年に上市したムコ多糖症VI型治療薬ナグラザイムは、米国バイオマリン社から導入したものです。当該治療薬は、国内の患者さんが数人しかいないという現実から当時製薬企業の受け手がない状況でしたが、ムコ多糖症に関わっていた小児科の先生からお声が掛かりまし

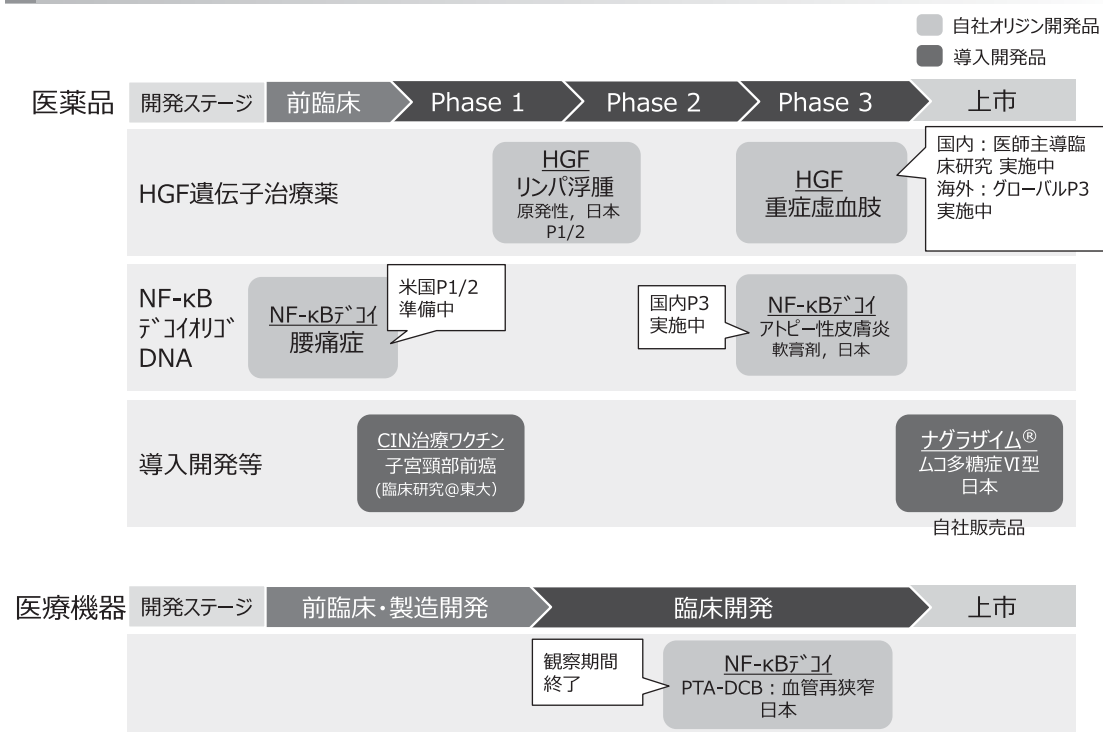
た。ナグラザイムは海外で承認されていましたが、当時日本では未承認薬として扱われていたために患者さんの親御さんが大変な負担をされて個人輸入をしておられました。当社は、この患者さんの救済とともに、この治療薬は酵素製剤であり、将来この治療薬が遺伝子治療薬に置き換われれば、現行で頻回投与を要する患者さんの負担が軽減するものと考え、この治療薬を上市させてから遺伝子治療の可能性を検討しようと引受ました。このように遺伝子欠損によって起こる病気はまさに遺伝子治療薬の対象になることが予想されます。また、我々はこのナグラザイムを引き受けることによって当該領域の実情や広く稀少疾患の重要性を改めて認識することになり、また新しい展開を考えているところです。

当社は、東京大学と新しい治療用の子宮頸がんワクチンであるCIN (cervical intraepithelial neoplasia, 子宮頸部上皮内腫瘍性病変) 治療ワクチンの開発を進めています。また、すでに世界中で上市されているヒトパピローマウイルス (HPV) 子宮頸がん予防ワクチンの副作用が指摘されており、特に10代の若い学生らが予期しない副作用で悩まされています。HPV感染と子宮頸がんの関係は明白ですが、WHOが公開している全世界の推定年間罹患者数は、子宮頸がん45万人、中・高度異形

成1000万人、軽度異形成3000万人、HPV感染者3億人と報告されています。特に、子宮頸がんに移行する前の前がん状態の組織ではE7抗原が発現しており、この抗原を標的としてワクチン療法が展開されてきました。しかしながら、システミックな投与 (全身投与) 法で免疫を誘導する治療が試みられましたがうまくいきませんでした。一方、韓国のバイオテック会社であるバイオリーダーズ社は、乳酸菌*L. casei*の表面に抗原を発現する技術を確立することに成功していました。東京大学の川名敬准教授は、この乳酸菌*L. casei*にE7抗原を発現させ患者さんに経口投与して免疫を誘導し治療を試みました。その結果、投与した全17例において薬剤に由来すると考えられる有害事象の発生は見られませんでした。また、至適用量を服用した被験者の70%で投与開始後9週目の時点で前がん病変の明らかな退縮が見られました。つまり、前がん病変の指標であるCIN3 (高度異形成, 上皮内がん) がCIN2 (中程度異形成) に変化し、退縮していることが分かりました。このことにより、子宮頸がんへの移行が食い止められ、また、患者さんが円錐切除手術を回避することができるようになるかと期待されます。

また、DNAワクチン技術を活用してエボラ出血熱抗

臨床開発ステージにある重点プロジェクトの状況



血清製剤の開発を進めています。ウイルスのタンパク質をコードしたDNAワクチンをウマに接種し、抗体を作らせ血清を精製して抗血清製剤を製造するものです。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や治療薬はありません。また、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状況です。当社は、罹患者の治療用、感染リスクの高い医療従事者などの携帯用、あるいは備蓄用などの緊急対策用の需要を想定して、当該プロジェクトを進めているところです。

さらに、遺伝子治療薬の一環として、大阪大学と高血圧治療用の新しいDNAワクチンの開発も進めています。アンジオテンシンIIを標的とした治療用ワクチンで大変興味深い結果が得られています。我々が進めているプロジェクトは治療薬のない分野に新たな治療薬や治療法を導入することにあり、我々の使命は患者さんの救済にあります。

まとめ

1999年の設立から15年が経過しました。当社にとってまさに2015年は節目の年であり、第2の創業期に突入したと考えています。今年、10年後のあるべき姿である「2025年ビジョン」を策定し3つの目標を掲げました。その1は、遺伝子医薬のグローバルリーダーとして、世界で認知される遺伝子治療・核酸医薬のスペシャリストとなること。その2は、新市場の創出、治療法のない病気の新薬を実用化すること。その3は、売上高500億円以上を実現すること。特に、当社は研究開発に特化しているので、この売上はマイルストーンや販売後のロイヤルティの収入に相当し、利益率がきわめて高いものを見込んでいます。

2012年に脂質代謝異常症（リポタンパク質リパーゼLPL欠損症）の治療薬としてLPL発現アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター、Glyberaが欧州医薬品庁EMAで審査され、欧州委員会ECから承認を受け欧州で販売されるに至りました。先進国で初めての遺伝子治療薬となりました。適応症は、重篤なすい臓炎となるきわめて稀な疾患であるLPL欠損症であります。

新しい話題として血友病に対する遺伝子治療薬の開発の開始があげられます。血友病の治療薬である凝固因子は遺伝子組換えで作られ供給されてきました。最近、英国ロンドン大学が、AAVベクターを使って血液凝固第IX因子の臨床試験を行い、長期にわたって治療効果を上げることに成功しました。改良したAAVベクターを

静脈注射することで、血友病B患者の凝固因子の定期投与が不必要になり、投与回数を減少することができるようになったということです。まさに画期的なことです。また、1回の薬剤投与で効果が3年以上持続することが確認されています。血友病は遺伝病の中でも患者数が多く、投与回数が減少して効果の持続期間が長ければ患者の負担も軽減され医療費の観点からも削減効果が見込まれます。当社が上市しているナグラザイムの導入先である米国バイオマリン社でもすでに血友病の遺伝子治療薬の臨床試験に着手しています。このことはきわめて画期的なことであり、従来タンパク製剤として供給されていたものが、場合によっては、遺伝子治療薬にとって代わることも十分にありうることを示唆しています。

我々の役割は、新しい治療薬や治療法の開発にあり、バイオ技術を駆使して患者さんを救済することが使命です。1970年代からそれぞれの時代の技術に応じてバイオテック企業は進化を遂げてきましたが、科学の進歩は著しく、バイオテック企業の進化は益々続くものと考えます。遺伝子治療ではさらに進化を遂げて遺伝子を根本から治療する、ゲノム領域特異的にゲノムの欠失や挿入を行うゲノム編集（genome editing）の開発が始まりました。当該技術により疾患の原因遺伝子を修復し、正常な配列に戻すことは究極の遺伝子治療になると期待が高まっています。この技術を駆使することで今までに想像すらしなかった治療が現実のものとなってくるに違いありません。尊い生命を守るという大事な使命が、永遠に続く科学の進歩によって後押しされることは間違いありません。

医学生物学を基本としたバイオの研究開発は、多大な時間と資金を、そして優秀な人材をとりわけ必要とします。他の業種と比べられていろいろと揶揄されますが、尊い生命を守るためには如何なる批判にも耐えて最高の製品を患者さんに届けなければなりません。若い方々に是非とも挑戦して貰いたい領域です。生命の神秘と尊厳が幾層にも重なりあったこの領域で、新しい考え方やルールを作っていくことの面白さや無限に広がる希望を拡大して、さらに後世に伝えていっていただきたいと心から願ってやみません。

文 献

- 1) 山田 英：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、**41**, 350 (2010).
- 2) Suda, H. *et al.*: *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **12**, 1145 (2014).
- 3) AnGes, M. G.: *Nature Biotechnology*, biopharmadealmakers, B8-B9, June (2015).