

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Mothers)

発行日 2018年8月27日

がんを溶かす腫瘍溶解薬の価値は数百億円規模か

がんを溶かす腫瘍溶解薬テロメライシン

オンコリスバイオフーマ社の主力開発品は、テロメライシンという遺伝子を改変した腫瘍溶解ウイルスである。テロメライシン(OBP-301)は、がん細胞にも正常細胞にも感染するが、がん細胞で活性が高いテロメラーゼ酵素によりウイルスの増殖スイッチが入りがん細胞を溶解し、がん細胞の細胞死を発生させる。感染したがん細胞は溶解した後、増殖した腫瘍溶解性ウイルスを放出して他のがん細胞に感染してだけでなく、がんの抗原も放出することで抗腫瘍免疫活性も上昇させる。従って、現在流行しているオプジーボやキイトルーダ等の免疫チェックポイント阻害剤との併用で抗がん効果がさらに増大する可能性も高い。

食道がん対象とした開発が進行

食道がんは心臓や肺が近いため、手術も比較的難易度が高いがん種であり、十分な標準治療がない。切除不能の場合は、放射線化学療法が用いられるが、化学療法の副作用も軽視できない。テロメライシンは、食道がんを対象に放射線との併用で国内第Ⅰ相臨床試験(Ph1)が進行中であるが、2018年7月、重篤な副作用がないうえ、奏効率も高いという結果が発表された。会社は、年内にPh1を完了し、来年から第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(Ph2/3)に進行すべく当局との協議を開始した。将来、初期治療の標準治療として期待される。また、進行度の高い食道がん、免疫チェックポイント阻害剤と併用試験も本格化させる予定である。腫瘍溶解剤の治験は世界で100例以上あるが、食道がんを対象としているのは当社のみで、開発の成功は、患者に大きな光明をもたらすだろう。

テロメライシンのパイプライン価値は、食道がん対象だけでも大きい

オンコリスバイオフーマ社は6月に総額14.47億円規模となるファイナンスを発表したが、これに向こう2年間の開発費は、ほぼカバーされよう。テロメライシンのパイプライン価値は、食道がん(ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲでの放射線併用療法及びステージⅣで免疫チェックポイント阻害剤併用療法)のみを対象としても、167~245億円程度(対象地域:日本・北米)と試算される。対象地域の拡大、胃がんなど患者数の多い他の消化器系がんへの適応拡大、またアジアでの肝細胞がんでの承認も視野に入れると、その価値は、さらにその数倍に膨らむ可能性がある。これらの開発を着実に進めるため、メガファーマなど有力なパートナーとの共同開発やライセンスアウトが早期に実現されることを期待する。

ベーシックレポート

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会社概要	概要
所在地	東京都港区
代表者	浦田 泰生
設立年月	2004年3月
資本金	5,802百万円
上場日	2013年12月
URL	www.oncolys.com
業種	医薬品
従業員数	30人(単独)
主要指標 2018/8/23 現在	
株価	554
52週高値終値	1,161
52週安値終値	491
発行済株式数	11,086千株
売買単位	100株
時価総額	6,599百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	-126.3円
予想PER	NA倍
実績BPS	205.57円
実績PBR	2.69倍

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	売上高 百万円	前期比 %	営業利益 百万円	前期比 %	経常利益 百万円	前期比 %	当期純利益 百万円	前期比 %	EPS 円	年度終値株価 円	
										高値	安値
2015/12 通期実績	121	321.2	-952	NA	-855	NA	-857	NA	-93.4	900	562
2016/12 通期実績	178	47.0	-861	NA	-864	NA	-931	NA	-101.2	1,850	403
2017/6 上期実績	19	-55.5	-510	NA	-517	NA	-519	NA	-53.9	1,092	770
2017/12 通期実績	229	28.5	-1,078	NA	-1,087	NA	-1,091	NA	-106.2	1,092	616
2018/6 上期実績	90	354.4	-643	NA	-639	NA	-641	NA	-57.9	1,161	656
2018/12 会社予想	230	0.4	-1,400	NA	-1,400	NA	-1,400	NA	-126.3		

会社概要・経営理念

オンコリスバイオフーマ社は、ウイルス学に立脚した技術で、「がんと重感染症」を対象とした新薬を創出する一方、プラットフォーム技術であるウイルスの遺伝子改変技術を活用して新しい検査サービスを提供する研究開発型創薬企業

オンコリスバイオフーマ株式会社(以下、オンコリスバイオフーマ社)は、主に、遺伝子を改変したウイルスを用いて、がん(腫瘍)を溶解するという腫瘍溶解薬の研究開発を行っていることで注目されているユニークな創薬企業である。

経営理念は、「ウイルス学に立脚した創薬技術を駆使して、がんや重感染症の治療法にイノベーションを起こし、世界の医療に貢献したい」というものである。会社は、医薬品事業と検査事業の2つのセグメントから構成されている。医薬品事業では、腫瘍溶解薬など、がんや重症感染症などの難病を対象に新薬を創出し、開発した医薬品候補のライセンスアウトと上市後のロイヤリティ収入で収益を獲得するビジネスモデルとなっている。検査事業は、医薬品事業の一つの基盤となっているウイルスの遺伝子改変技術を用いた新しい技術で、従来の検査法よりも高い検出率で、がんの転移や再発を診断する検査薬と検査サービスの開発を行っており、ライセンス先からの収入(契約一時金、マイルストーン、ロイヤリティなど)、検査薬の販売、検査サービスの受託で収益を上げるビジネスモデルを計画している。

沿革

腫瘍溶解薬テロメライシンの開発が創業の原点

オンコリスバイオフーマ社は、2004年に現代表取締役社長の浦田泰生氏によって設立された。浦田社長は、小野薬品工業と日本たばこ産業(JT)で医薬品の開発に携わっていた。JTでは免疫系と抗がん剤のプロジェクトにかかわっていたが、JTががん領域からの撤退を決定したことから、創業に至る。

創業前からウイルス治療分野に着目していたところ、交流のあった岡山大学の田中紀章前教授と助手時代の藤原俊義教授から腫瘍溶解ウイルスのアイデアを得て、アデノウイルスを基とした腫瘍溶解薬であるテロメライシンとその応用のがん検査薬テロメスキャンの事業化を企図して設立に至る。2006年7月にFDAからIND申請が受理され、同年年末から米国で第I相臨床試験(Ph1)(対象:固形がん)を開始し、2008年末に完了し良好な結果が得られた。しかし、その後は、リーマンショックの影響で資金調達に苦勞し、開発が停滞することとなる。

一時、資金難で開発が停滞するが、HIV治療薬候補品のライセンスアウト成功とマザーズ上場で資金調達し、開発が再開加速されることとなる。(HIV薬はその後、提携先の戦略上の都合で、契約を解消された)

転機が訪れたのは2010年12月である。かねてよりパイプラインを充実させるために米国Yale大学から導入したHIV感染症治療薬候補品のOBP-601(商品名センサブジン)を、米国のBristol-Myers Squibb Co.(以下、BMS社)へライセンスアウトすることに成功した。(2013年には、OBP-601の第IIb相臨床試験(Ph2b)を完了し、良好な結果も得られた。)また、2013年12月に、オンコリスバイオフーマ社は、東証マザーズに上場し、市場からの資金調達も果たす。(ところで、OBP-601の方は、2014年4月にBMS社から、製品ポートフォリオ戦略上の都合で契約解除となり、現在では、開発の優先度は後退している。)

アジアでの肝細胞がん、日本での食道がん、米国でのメラノーマを対象としたプロジェクトなど複数のプロジェクトが同時並行で進行している。

また、次世代のテロメライシンの開発にも着手している。

テロメライシンを応用した、がん早期発見や再発転移を検出するテロメスキャンも開発中

このような環境変化を反映し、テロメライシンの開発は再び進行し始める。2013年より岡山大学にて末期の食道がんを対象にした医師主導の臨床研究が開始された。また、戦略的提携契約を結んでいた台湾の Medigen Biotechnology Corp.(以下、Medigen 社)と共に、2014年から肝細胞がん(韓国・台湾)を対象に第 I / II 相臨床試験(Ph1/2)を開始した。2016年11月には、中国の Jiangsu Hengrui Medicine Co.Ltd., (以下、ハンルイ社)と中国・マカオ・香港を対象とした独占的ライセンス契約を締結するに至る。そして、2017年7月から、国内で食道がん放射線併用を対象とした Ph1 企業治験がスタート、米国でもメラノーマ(悪性黒色腫)を対象とした第 II 相臨床試験(Ph2)がスタートした。さらに、今流行している免疫チェックポイント阻害剤との併用試験も始まっている。2017年12月、国内で、キイトルーダとの併用を対象とした医師主導治験がスタートした。また、米国でも同様の試験を計画中である。現在では、このように複数のプロジェクトが並走している状態になっている。また、2015年7月には、第2世代のテロメライシンの研究開発を開始したことを発表している。

さらにオンコリスバイオファーマ社では、世界的にトップクラスのアデノウイルスの改変技術を保有する米国バイオベンチャーに出資することで、遺伝子改変アデノウイルスを用いたウイルス療法のプラットフォームを拡充し、ビジネスチャンスを広げることを企図している。2017年3月にアデノウイルスを基にしたジカウイルス等新興感染症ワクチンの研究開発に特化した米バイオベンチャーの Precision Virologics Inc.(以下プレシジョン社)へ出資、また、2018年2月に、米バイオベンチャーの Unleash Immuno Oncolytics, Inc.(以下アンリーシュ社)へ出資を発表している。また、テロメライシンをより取扱いが容易な製剤とするため、2018年5月英 Stabilitech Biopharma Limited と製剤改良に関する導入契約を締結している。これにより、テロメライシン製剤の特許保護期間が最長で2031年3月まで延長された。

検査薬のテロメスキャンの方も徐々に開発が進展してきている。2012年に国内で研究目的の受託検査サービスを開始している。2016年10月にはDNAチップ研究所と去勢抵抗性前立腺がん治療薬のコンパニオン診断薬の可能性を検討する共同開発研究契約を、2017年11月には、順天堂大学と血中循環がん細胞(CTC)の検査法開発及びシステム構築のための共同開発研究契約を締結している。また、海外に関しては、改良型のテロメスキャン F35について2014年12月に韓国の WONIK Cube Corp.(以下 WONIK 社)と韓国での独占的ライセンス契約を、また2015年11月に米国 Liquid Biotech USA, Inc.(以下 Liquid Biotech)とライセンス契約と北米での事業展開に関する業務提携を締結し、肺がんを中心とした臨床的応用を検討している。

年表 オンコリスバイオファーマ社の歴史

年月	主な出来事
2004年3月	腫瘍溶解ウイルスの開発を目的に会社設立
2006年3月	米国FDAヘテロメライシン治験申請（IND）
2006年6月	米国Yale大学から新規HIV治療薬（OBP601）を導入
2006年10月	米国でテロメライシンのPh1試験開始
2008年3月	台湾Medigen社とテロメライシンに関する戦略的提携
2008年3月	米国FDAへOBP601の治験申請（IND）
2008年5月	米国でOBP601のPh1a開始
2008年8月	フランス保険製品衛生安全庁にOBP601のPh1b/2a試験の実施許可申請
2009年1月	フランスにてOBP601のPh1b/2aの試験開始
2009年10月	アステラス製薬から新規分子標的抗がん剤（OBP801）を導入
2010年12月	OBP601を米国BMS社へ導出
2012年4月	テロメスキヤンの研究目的受託検査を開始
2013年11月	岡山大学テロメライシンに関する放射線併用医師主導臨床研究開始（対象：食道がん）
2013年12月	東証マザーズ上場
2014年4月	BMS社とのOBP601に関する契約が打ち切られる
2014年11月	台湾でテロメライシンのPh1/2試験を開始
2014年11月	米国FDAへOBP801の治験申請
2014年12月	韓国WONIK社ヘテロメスキヤンF35を導出（対象地域：韓国）
2015年5月	米国でOBP801のPh1試験開始
2015年8月	テロメライシンの後継候補OBP702及びOBP405の開発開始
2015年11月	米国Liquid Biotech社ヘテロメスキヤンを導出（対象地域：北米）
2016年8月	国立がんセンター東病院とテロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤の併用（対象：進行性または転移性固形がん）の医師主導治験契約
2016年8月	米国でテロメライシンPh2（対象：メラノーマ）のプロトコール申請
2016年11月	中国ハンルイ社ヘテロメライシン導出（対象地域：中国・マカオ・香港）
2017年3月	日本でテロメライシンの食道がん放射線併用Ph1を企業治験申請→7月開始
2017年3月	米国プレジジョン社へ出資（目的：新興感染症ワクチンの研究開発）
2017年7月	米国でテロメライシンPh2（対象：メラノーマ）を開始
2017年11月	順天堂大学とテロメスキヤンに関する共同研究契約締結
2017年12月	日本でテロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤併用の医師主導治験開始
2018年2月	米国アンリーシュ社へ出資（目的：スーパーテロメライシンの研究開発）
2018年5月	英スタビリティック社とテロメライシン製剤改良に関する導入契約
2018年7月	日本臨床腫瘍学会で岡山大学によるテロメライシン医師主導臨床研究（放射線併用）の結果発表

（出所）有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

主要な開発候補品は、テロメライシン、OBP-801、テロメスキヤンの3つ

主要パイプライン

オンコリスバイオフーマ社の主要なパイプラインは、医薬品事業においては、固形がんを対象とした腫瘍溶解ウイルスのテロメライシン及びその後継品候補、固形がんや眼科での応用を対象とした分子標的薬 OBP-801 の2つである。HIV 感染症治療薬の OBP-601(センサブジン)は沿革の項で既述したような経緯もあり、現在は開発の優先度は低下している。検査薬事業では、がんの早期発見、転移・再発の発見を企図して、テロメスキヤンの開発が行われている。以下では、(1)テロメライシン、(2)OBP-801、(3)テロメスキヤンの概要について説明する。

図1 パイプライン

医薬品事業

パイプライン / 開発プロジェクト	適応症	開発段階				
		探索	前臨床	臨床試験		
				Phase I	Phase II	Phase III
腫瘍溶解ウイルス Telomelysin® テロメライシン®	食道がん					
	メラノーマ					
	肝細胞がん					
分子標的薬 OBP-801	各種固形がん					
	眼科領域					
抗ウイルス薬	OBP-601 (Censavudine)					
	OBP-AI-004					

検査薬事業

領域	パイプライン / 開発プロジェクト	適応症	開発段階		
			基礎研究	臨床研究	臨床性能試験
がん検査薬	ウイルス TelomeScan® OBP-401/1101	各種がん			

(出所)オンコリスバイオフーマ社 HP

(参考) HIV 感染症治療薬について

HIV 治療薬には、大別して、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI)、非核酸系逆転酵素阻害剤 (NNRTI)、核酸系逆転酵素阻害剤 (NRTI)、侵入阻害剤 (CCR5 阻害剤) の 5 種類があり、OBP-601 は核酸系逆転酵素阻害剤 (NRTI) の一種である。現在では、INSTI+NRTI2 剤の多剤療法が主流となっており、インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) としてドルテグラル (DTG) (商品名 Tivicay) と核酸系逆転酵素阻害剤 (NRTI) のアバカビル (ABC) とラミブジン (3TC) の 2 剤もしくはその合剤が推奨療法として確立されている。また、核酸系逆転酵素阻害剤 (NRTI) では、アバカビル、ラミブジンの他、既に、テノホビル、ジドブジン、サニルブジン、ジダノシン、エムトリシタビンが存在する。

腫瘍溶解ウイルスはがん細胞を溶かすだけでなく、免疫活性も向上させる。

先進国での上市例は、米国アムジェン社のイムリジック(メラノーマ対象)のみ

1.テロメライシン®

現在、オンコリスバイオフーマ社が現在最も開発に注力している分野は、遺伝子改変ウイルスを用いた腫瘍溶解薬(テロメライシン)である。まず、ここでは、腫瘍溶解薬の歴史・種類などについて概観した後、オンコリスバイオフーマ社が開発しているテロメライシンの特徴、そして、その後継品候補について概観したい。

(1) 腫瘍溶解ウイルスの歴史と現状

腫瘍溶解性ウイルスは、正常細胞にもがん細胞にも感染するが、がん細胞に直接局所投与することが出来る。また、活性の高い酵素によりがん細胞特異的に増殖することによって細胞を溶解し、細胞死を発生させるウイルスである。感染したがん細胞は溶融した後、増殖した腫瘍溶解性ウイルスを放出して他のがん細胞に感染してだけでなく、がんの抗原も放出することで抗腫瘍免疫活性も上昇させる効果が期待されている。

腫瘍溶解ウイルス研究の歴史は意外に長い。1800年代後半から、がん患者の中には、ウイルス感染後に一時的とはいえ寛解に入る患者がいることが医師により確認されてきた。例えば、1971年に学会で発表された例、バーキットリンパ腫の黒人の少年が、麻疹に感染し治癒したところ、リンパ腫が完全寛解した現象は有名である。20世紀半ばになると、ウイルスの予防接種や意図的な感染によるがん治療が試みられるようになり、1960年代から、ウイルスを厳選し、臨床開発の俎上に上がるようになっていった。しかし、初期は、ウイルス感染制御の失敗で合併症を惹起したり、免疫反応が活性化されてウイルス自体が破壊され、がん細胞の破壊に至らなかつたり、奏功に至らぬ例が多かったようだ。この間、化学療法など他の療法が発展し、ウイルス療法は一旦後退したかのような状況となる。ところが、1990年代、ウイルスの遺伝子を改変する技術が登場すると、比較的無害でがん細胞選択的な攻撃性を有するウイルスが開発されるようになり、新しいステージに入る。さらに、ウイルスが免疫療法を強化することが認識されたことで、最近では、免疫チェックポイント阻害剤との併用試験が増加するなど、さらに腫瘍溶解性ウイルスへの関心が高まっている。

現在、先進国で承認された例は、2015年10月にFDAが認可した米国 Amgen 社のイムリジック(通称T-VEC、一般名 talimogene laherparepvec)のみである。これは、単純ヘルペスウイルス I 型に遺伝子改変を加えたもので、進行性悪性黒色腫(メラノーマ)を対象にしたものである。また、中国では、2005年に遺伝子改変アデノウイルスを用いた Oncorin が頭頸部がんを対象に承認されている(効果については諸説あり)。

腫瘍溶解ウイルスの治験が世界中で盛んだが、食道がん対象の治験はオンコリスバイオファーマだけ

2018年1月現在では、世界中で、腫瘍溶解性ウイルスは、102の様々な段階の治験が登録されている。なかでも、単純ヘルペス、アデノウイルス、レオウイルスを用いられたものが多く、がん種では、効果が比較的解析しやすいメラノーマが対象のものが多い。(図2 がんウイルス療法 臨床試験競合状況 参照)

図2 がんウイルス療法 臨床試験競合状況

適応がん腫	臨床試験数	主な治験実施企業
メラノーマ	16	Amgen, Provectus, Takara Bio, Virttu, Viralytics, 弊社
固形がん	11	VBL, Silla Jen, Targovax, Remplimune, VCM
脳腫瘍 (GBM含)	10	VBL, DNAtrix, Virttu, VCN
肝臓がん (肝転移含)	9	Amgen, Silla Jen, Virttu, 弊社
肉腫と骨髄腫	7	Amgen, Oncolytics Biotech
頭頸部がん	6	Amgen, PsiOxus, Vyriad, Virttu
膀胱がん	6	PsiOxus, Cold Genesys
乳がん	5	Amgen
非小細胞肺癌	5	Shanghai Sunway, Turnstone, Viralytics, Vyriad
卵巣がん	5	VBL, PsiOxus, Genelux
膵臓がん	4	Amgen, Takara Bio, VCN, Lokon
大腸がん	3	SillaJen, PsiOxus
中皮腫	2	Virttu, Targovax
食道がん	2	弊社のみ
その他	11	—
合計	102	

出所: ClinicalTrials.gov 2018年1月時点データほか公開資料より当社作成

(出所)オンコリスバイオファーマ社作成

わが国でも、オンコリスバイオファーマ社の他、タカラバイオが Canerpaturev(旧称 HF10:単純ヘルペス I 型改変)で、メラノーマを対象とした国内 Ph2 が進行中で、患者投与が完了し、申請準備中である。また、米国でもメラノーマを対象とした Ph2 が終了、2018年1月から免疫チェックポイント阻害剤との併用による医師主導 Ph2 を開始している。加えて、国内で膵がんを対象とした Ph1 も行っている。さらに、東京大学医科学研究所が第一三共をパートナーとして、G-47Δ(単純ヘルペス I 型改変)で悪性神経膠腫を主対象とした Ph2 を実行中である。

(2) テロメライン®の特徴

テロメラインの説明をする前に、その名の由来となった、「テロメア」の説明が必要であろう。テロメアとは、細胞内の染色体の末端構造のことで、細胞分裂時の DNA の複製時に最末端は複製することができないため、細胞分裂のたびにテロメアは短くなり、一定の長さになると細胞分裂を停止する。これが細胞の老化である。正常細胞では、細胞分裂の度にテロメアの長さが短くなっていき、最終的には細胞分裂が停止するが、がん細胞では、テロメアを還元する酵素「テロメラゼ」が働き無限に増殖していく。(がん細胞以外では、生殖細胞や幹細胞といった未分化の細胞でテロメラゼの活性が高い。)テロメラゼの活性化に重要な役割を果たしているのが、テロメアに特異的に DNA 配列を付け加える逆転写酵素(TERT)である(hTERT はヒトの TERT)。

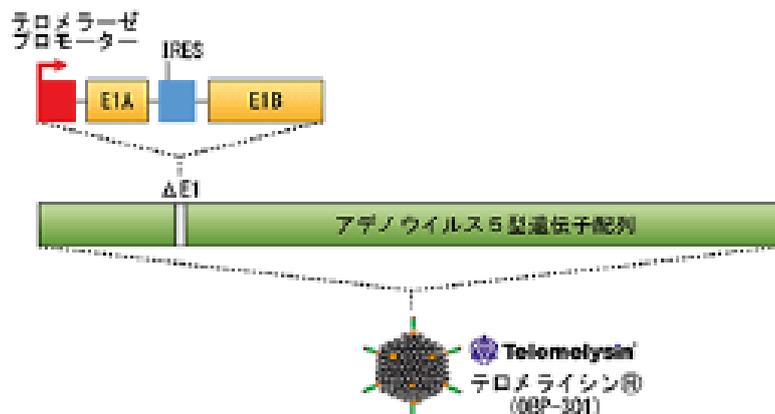
テロメラインは、テロメラゼ活性の高い細胞≡がん細胞だけで増殖し、細胞を破壊する

(注)テロメラーゼ活性阻害剤について

テロメラーゼの活性を阻害することで、がん細胞の増殖を抑制できるという発想から、一時期テロメラーゼ活性阻害剤の開発が注目された。しかし、まだ成功例はない。幹細胞やがん細胞では、TERT 以外の機能も未分化性の維持にかかわっている可能性が指摘されている。テロメライシンはテロメラーゼ活性阻害剤ではなく、テロメラーゼ活性の高い細胞で増殖するように設計されたウイルスである。

テロメライシンは、テロメラーゼ活性の高い細胞で増殖するようアデノウイルス 5 型を改変したウイルス製剤である。その構造は、アデノウイルス 5 型の E1 領域(ウイルスの複製に係る部分、E1A と E1B の 2 つの部分から構成)を除去して、代わりに(hTERT プロモーター+E1A+IRES+E1B)を組み込んだもので、hTERT プロモーターによって、テロメラーゼ活性の高い細胞(がん細胞)でのみ、E1A と E1B の機能を発現させて、ウイルスの増殖を行う仕組みとなっている。したがって、正常な細胞への影響は少ない。このようなメカニズムで、テロメライシンは、アデノウイルス本来の機能である細胞溶解を、がん細胞だけで実行する。

図3 テロメライシンの構造



(出所)有価証券報告書

もともと風邪のウイルスであるアデノウイルスを遺伝子改変したものであるため安全性は高い。がん幹細胞にも効果があり、放射線治療との相乗効果もある

また、テロメライシンには、3つの長所が挙げられる。

- ① CAR(コクサッキー・アデノウイルス・レセプター)のある組織でのみ増殖するため、血液細胞や神経細胞、生殖細胞に影響は与えない。アデノウイルスは、空気中に存在し、風邪の症状をもたらすウイルスで、発熱などの症状は引き起こすものの、他のウイルス製剤に対して安全性が高い。
- ② がん細胞だけではなく、化学放射線治療に抵抗性のあるがん幹細胞にも、腫瘍溶解効果が期待できる(注1参照)。
- ③ 放射線への感受性を増強する効果がある(注2参照)。

注1: 化学療法では、がん細胞は死んでも、がん幹細胞が生き残り、再発・転移の可能性が残存する。がん幹細胞は、細胞分裂の休止状態にあるため、シスプラチンなどの化学療法剤が効きにくいからだ。テロメライシンは、細胞分裂の休止期にある細胞を強制的にS期へ誘導することで作用が発揮されると考えられている。

注2: テロメライシンの持つE1Bが、ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) のリン酸化を阻害することで、放射線照射によって切断されたDNAの修復を抑制すると考えられている。

(3) テロメライシン®の開発状況

米国に於いて実施されたPh1(2006年~2008年: 固形がん対象)では、単回投与16例及び反復投与6例の試験が行われ、問題となる副作用は認められず、一部患者で腫瘍縮小効果があった。一時、開発の停滞期を迎えたが、2013年以降、開発が再開・加速し、現在では、日本、米国、台湾・韓国で複数の開発プロジェクトが同時進行している。中国でも開発の準備が進行中である。

① 国内 食道がん(放射線併用)

2013年から岡山大学で行われている医師主導の臨床研究が終了し、2018年7月の日本臨床腫瘍学会にて結果の発表があった。この研究は、手術不能・化学療法不応性の食道がん13例を対象にテロメライシンと放射線の併用投与を行ったもので、完全奏効例が8例、部分奏効例が3例となり、合計して85%の奏効率となった。また、重篤な副作用も報告されていない。

同社では、2018年内にすべての症例についての治験を完了する予定である。今後は、これまでの結果を踏まえ、先駆け審査指定制度を用いた早期承認を目指していく考えで、既にPMDAと事前相談を開始している。順調な進展を仮定すれば、2019年から、10施設で30症例をベースとしたPh2/3が開始され、2020-2021年の申請が考えられる。

表1 放射線併用Ph1の途中結果(国内、食道がん)

	医師主導臨床研究(岡山大学)				医師主導臨床研究+企業治験			
	全例	比率	うちステージII・III	比率	全例	比率	うちステージII・III	比率
症例数	13例		7例		17例		9例	
完全奏効	8例	62%	4例	57%	12例	71%	6例	67%
部分奏効	3例	23%	2例	29%	3例	18%	2例	22%
奏効合計	11例	85%	6例	86%	15例	88%	8例	89%

(参考)放射線単独の効果

	全例	比率	うちステージII・III	比率
症例数	257		123	
完全奏効	109	42%	33	27%

日本食道学会2009-2011年のデータ

(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会内容よりフェアリサーチ作成

国内では、手術不能・化学療法不応性の食道がんで治験が進行し、良好な結果が得られている。年内にPh1を終了し、来年にはPh2/3へ入るべく、当局と交渉中

将来は、初期治療の標準療法になる可能性も視野に入れ開発

進行性・転移性の食道がんでは、免疫チェックポイント阻害剤との併用での治験を開始。

来年、米国でも免疫チェックポイント阻害剤との併用治験 Ph2 開始の予定

メラノーマを対象とした治

また、現在、手術不能・化学療法不応性の食道がんが適応対象として治験が進んでいるが、会社側では、将来的には、初期治療の現在の標準レジメンである化学放射線療法を、副作用の低いテロメライシン放射線併用療法が代替する方向性を狙って開発する方針である。米国でも、2019年に、Ph1の結果を学会発表した後、ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲの手術適格の患者も含んだ対象で放射線併用の治験を開始することを構想中である。

② 国内 固形がん(免疫チェックポイント阻害剤併用)

前述のように、初期治療の分野も視野にした、テロメライシンと放射線併用で治験が進行している。一方、オンコリスバイオファーマ社は、進行性・転移性の食道がんにおけるセカンドライン、サードラインの治療分野で、テロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤の併用が採用されることを狙っている。食道がんでのペンブロリズマブの奏効率は15-20%で、仮に、テロメライシンとの併用により25%以上の奏効率になれば、承認される可能性があると考えられている。

2017年12月から国立がんセンター東病院で、食道がんを中心とした進行性または転移性固形がん(ステージⅢ・Ⅳ)を対象に、免疫チェックポイント阻害剤の一種である抗PD-1抗体ペンブロリズマブ(商品名キートルーダ)とテロメライシンの併用によるPh1が進行中である。症例数は28を予定しており、現在5例目(食道がん4例、胃がん1例)の投与が進行中で、2020年7月頃の終了を目指している。この試験の中間データで良好な結果が得られれば、途中から企業治験(Ph2/3)へスイッチし、2021年頃の申請を目論んでいる。

③ 米国 食道がん(免疫チェックポイント阻害剤併用予定)

国内での治験に加え、米国でも、進行性・転移性の食道がん対象のペンブロリズマブ併用のPh2医師主導治験を計画し、準備中である。日本では、食道がんといっても扁平上皮がんの比率が高いが、米国では腺がんの比率が高いため、日米両方での治験を進行させる必要がある。現在は、FDAに治験計画を申請する準備中で、2018年内には、治験を開始する計画である。試験規模は、北米5施設で最大37例を予定している。日本での同種の試験同様、医師主導試験で良好な結果が得られれば、途中から企業治験(Ph2/3)へスイッチし、2022年頃の申請を目論んでいる。

④ 米国 メラノーマ(単剤=>免疫チェックポイント阻害剤併用予定)

2017年7月からステージⅢ・Ⅳの切除不能または転移性メラノーマ(悪

験は、全身の免疫反応が活性化する「遠隔効果」の検証だが、患者登録が遅れている。年内に10例で中間解析の予定。その後、食道がん対象の開発に集中化する可能性あり。

アジアでは、肝細胞がんを対象に提携先が開発中。年内にも免疫チェックポイント阻害剤との併用によるPh2が始まる可能性あり。

性黒色腫)を対象としたPh2が開始され進行中である。現在、メラノーマを対象とした免疫チェックポイント阻害剤併用試験は、その反応の解析の容易さから、さまざまな薬剤で流行中であり、メラノーマ患者の確保が課題となっている。オンコリスバイオファーマ社の治験も、当初予定より遅れており、3例目の単剤投与が完了したところである。そこで、治験施設を追加(5施設から10施設)しており、症例数組入を加速させ、年内に10症例での中間結果解析実施を計画中である。

このメラノーマ対象の治験で、会社が期待していることは、テロメライシンによるがん細胞破壊によって、がん抗原が放出され、それが樹状細胞に提示されることによって、全身の免疫反応が活性化し、テロメライシンが投与されなかった部位の腫瘍にも縮小効果がもたらされる「遠隔効果」の発現である。

中間解析の後、メラノーマ対象でさらに免疫チェックポイント阻害剤との併用の治験に進む予定であるが、食道がん分野での免疫チェックポイント阻害剤併用の治験に集中する可能性もあると考えられる。

⑤ アジア 肝細胞がん

2014年から台湾の提携先 Medigen 社と共同でステージⅢ・Ⅳの肝細胞がんを対象としたPh1/2を台湾・韓国を治験実施国として進行させている。開発進行状況は、Ph1a(単回投与:4コーホート12例の投与)は終了しており、レポートは作成された。また、Ph1b/2aにあたる反復投与試験も目標6例のうち4例まで投与が完了している。

今後は、Ph1aのレポートが中国のハンルイ社へ送付され、ハンルイ社が、2018年内にも中国でのPh2試験の実施申請を行う予定である。ハンルイ社は、自社の抗PD-1抗体「SHR-1210」との併用試験で開発を推進していくこととなろう。オンコリスバイオファーマ社には、開発ステージに応じたマイルストーン収入が入る予定である。

(注)肝がんについて

肝がんはがん関連死亡原因の第2位であり、世界で年間約75万人が肝がんのために死亡している。また、年間新規患者数78万人のうち、約80%がアジアに集中している。特に中国では年間新規患者数約39万5千人、年間死亡者数約38万人と全世界の半分を占めている。肝細胞がんは、肝がん全体の約85-90%を占め、切除不能な肝細胞がんは治療法が限定され、新しい治療法に対するニーズが高い。例えば、分子標的薬の一種で、マルチキナーゼ阻害剤のレンバニチブ(エーザイのレンビマ)は、切除不能な肝細胞がんを対象に、2017年10月、中国当局に申請済みで、12月に優先審

査指定を受けている。(2018年3月に、日本で肝細胞がん対象に適応拡大の承認を受けた。米国・欧州でも申請中である。)

以上、複数のプロジェクトが同時進行で進展しているが、大きな方向性として、競合相手のいない食道がんの分野で(参照 図 がんウイルス療法 臨床試験競合状況)、(a)ステージIVでのセカンドライン・サードラインの有力な治療法として、テロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤併用療法を確立すること、(b)ステージ I・II・IIIの初期治療の標準療法として、テロメライシンと放射線併用療法を確立することが中心となっていくものと思料される。

図4 テロメライシン(OBP-301)の開発進展予想(理想的なケース)

適応がん種	療法	地域	現状	2018年9-12月	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年～
食道がん	放射線併用 医師主導試験	日本	Ph1 全13症例 結果発表済み	Ph1完了・企業 治験へ						
	放射線併用 企業治験		Ph1 6例のうち 4例組入	Ph1 完了	Ph2/3 10施設10-20例を計画 対象を手術適格例まで拡大	申請 導出	上市			
	抗PD-1抗体併用 医師主導試験		Ph1 28例のうち 5例組入	Ph1	=>企業治験Ph2/3へ	申請 導出	上市			
	抗PD-1抗体併用 医師主導試験	米国	Ph2計画中	IND申請準備	Ph2=>結果が良好なら企業治験Ph2/3へ	申請 導出	上市			
	放射線併用		構想中		Ph2/3 対象を手術適格例ま で拡大してOrphan指定を狙う	申請	上市			
皮膚がん (メラノーマ)	単剤 企業治験	米国	Ph2 50例のうち 3例まで組入	10例で中間解析						
肝細胞がん	単剤	台湾・韓国 Medigen社	Ph1 回復投与試験	Ph1 /2	Ph2へ	その後は 未定				
	抗PD-1抗体併用	中国 Hengrui社	GMP設備完成							
その他	現在、前臨床にあるサルコーマ (日本：放射線併用) 頭頸部扁平上皮がんHNSCC (日本：放射線併用) 次世代テロメライシン (米国：肺がん、大腸がん等) は2020年までにPh1入り									

(出所)フェアリサーチ

(注)上記は最も理想的に開発が進展した場合を想定したもので、予測ではない。

実際には、遅延や中止も在り得ることに留意

また、テロメライシンの構造を一部改変した次世代のテロメライシン(OBP-702、OBP-405)の研究開発も2015年8月から開始されている。

OBP-702は、テロメライシンに、がん化した細胞を自然死させるがん抑制遺伝子の一つである p53 を組み込むことで、より有効性を高めた腫瘍溶解ウイルスである。また、OBP-405 は、テロメライシンのがん細胞への感染力をより高めた腫瘍溶解ウイルスである。ウイルスの一部(Fiber)を改変することで、よりがん細胞の表面に付着しやすく感染力を高めることを狙っている。さらに、世界的にトップクラスのアデノウイルスの改変技術を保有する米国バイオベンチャーに出資することで(沿革の項 参照)、スーパーテロメライシン(次世代型)の開発に着手している。

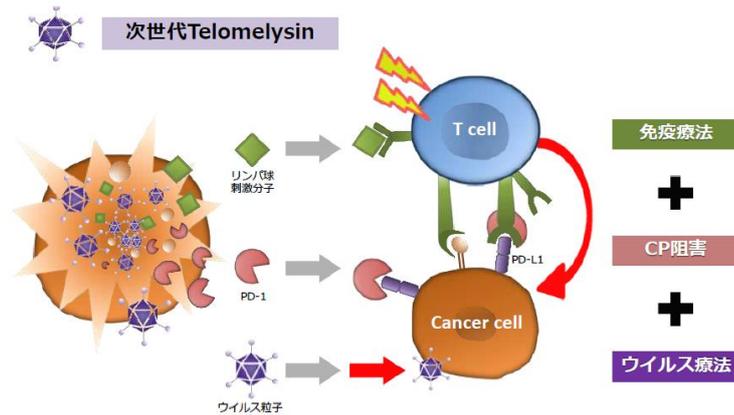
(注)スーパーテロメライシン(次世代型)

従来型(OBP-301)と OBP-702 は局所注射で投与される。注射した部位での腫瘍縮

次世代型のテロメライシンの開発も進行している。米国のバイオベンチャーに出資して、従来型の欠点克服を目指す。局所注射ではなく、静脈注射による投与で、間質細胞に阻まれることなく増殖し、直接免疫活性を高める分子を装着。

小効果はあるが、腫瘍を取り巻く間質細胞に阻まれて、投与された部位以外で腫瘍溶解ウイルスが増殖する能力が弱い。他の部位への効果は、メラノーマの項で述べたような「遠隔効果」で、あくまで間接的な効果である。一方スーパーテロメライン（次世代型）は、局所に直接注射するのではなく、静脈注射による投与可能で、間質細胞に阻まれることなく腫瘍溶解ウイルスを増殖させることが可能である。また、リンパ球刺激分子や免疫チェックポイント抑制分子を組み込んでいるため、直接的に免疫能力を高める能力を持つものである。

図5 次世代テロメラインの概念図



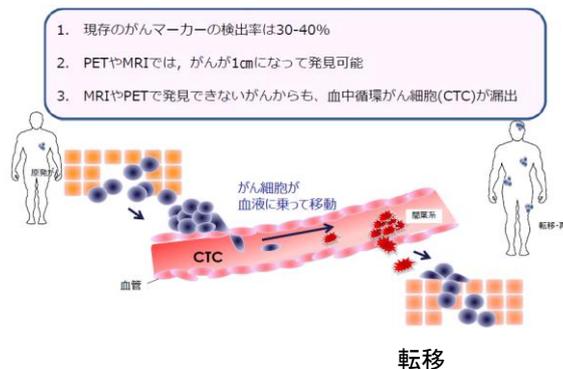
(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

2. テロメスキャン®(OBP-401)

テロメスキャンはテロメラインに発光部位を組み込んだもの。がんの転移に関与する血中循環がん細胞を検出する。

テロメスキャンは、テロメラインにクラゲの発光遺伝子を組み込んだ遺伝子改変型ウイルスである。がん細胞や炎症性細胞などテロメラーゼ陽性細胞で特異的に蛍光発光を促すことで、がんの転移に関与する血中循環がん細胞(CTC)を検出できる特徴がある。従来の腫瘍マーカー検査や PET 検査では検出が難しかった直径5mm 以下のがん細胞の早期発見や、転移・再発がんの早期発見が可能となる。既に、CTC 検出のサービスを開発している会社は 20-30 社ほどあるが、生きたままの間葉系がん細胞を捉えられるのはテロメスキャンのみであると会社では自負している。

図6 がん転移プロセスに関する CTC



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

テロメライシンとテロメスキ
キャンで、早期診断、治療、
再発転移の診断、治療とい
うサイクル全体をカバーで
きる

まだ、研究開発途上にあ
り、商業化には至っていな
い。課題は、画像判定に要
する時間にあり、自動化が
研究されている。

応用が期待されているの
は、肺がんで、オブジーボ
など免疫チェックポイント阻
害剤が効きやすいか否か
の判定や血液検査だけで
子宮頸がんの検査など

OBP-801 は Ph1 で副作用
が出たため開発戦略を再
考中。眼科への応用が期
待されている。

オンコリスバイオファーマ社は、このテロメスキキャンとテロメライシンにより、早期診断、治療、再発転移の予後診断、治療といった一連のサイクルをカバーできることを訴求している。

テロメスキキャンには、テロメスキキャン F35(OBP-1101)という改良型もある。これは、テロメスキキャンに、正常な血球細胞での増殖を抑制するマイクロ RNA を組込んだもので、テロメスキキャンの欠点(白血球にも反応し発光)を取り除いたものである。

現実には、テロメスキキャンを用いた検査サービスは、国内では、研究目的だけで売上規模は小さい。海外での展開は、2014年12月に韓国を対象に WONIK 社とライセンス契約を締結しているが、まだ、研究開発途上にある。また、2015年11月に Liquid Biotech 社と北米でのライセンス契約を締結しているが、こちらも、まだ承認申請に向けた臨床研究中である。

テロメスキキャンの最大の課題は、CTC 検出時の画像判定に要する時間である。従来は顕微鏡による目視で、1 検体当たり要する時間が 2-3 時間であるため、スループットとコストが課題となっている。このため、検査の自動化を研究中である。

テロメスキキャンが、現在期待されている応用例は、非小細胞肺癌を対象とした綿密な追跡調査による治療奏功性の確認(ペンシルベニア大学を中心に実施予定)や、子宮頸がんの検査(島根大学との共同研究契約を締結)である。子宮頸がんを引き起こす HPV(ヒトパピローマウイルス)は血中には存在しないが、CTC にのみ存在することを利用して、血液検査で子宮頸がんの検出が可能となる。また、大阪大学との共同研究として、膵臓がん早期発見のための腹腔内 PTC(Peritoneal Tumor Cell)検知のフィージビリティスタディを完了したところであり、今後臨床試験に入るための検討を行っているところである。同大学とは、膵臓がんの CTC 検出についての研究も検討している。また、順天堂大学と共同研究している肺がんの早期発見のための「CTC 検出自動化」も 2018 年内に結論を出す予定である。

3. OBP-801

OBP-801 は、アステラス製薬より 2009 年 10 月に導入した HDAC(ヒストン脱アセチル化酵素)阻害剤である。HDAC 活性を抑制することによりがん抑制遺伝子の発現を促すエピジェネティックがん治療薬として研究開発を進めている。同種同効品として、ボリノスタット(メルク社ゾリンザ、)を始めとし 3 つの製剤が既に T 細胞リンパ腫を対象として上市されており POC が確立されている分野である。OBP-801 は既存薬と比較して極めて強い HDAC 阻害活性を持っており、オンコリスバイオファーマ社は、2015 年 7 月より、固形がんを対象に米国で Ph1 試験を実施してきた。現在は、6 例のうち 2 例で副作用が出たため、新規の患者組入れを中断し、プロトコルの変更を検討している状態である。一方、2016 年 8 月より、京

	<p>都府立医科大学と緑内障手術後の瘢痕形成に対する抑制効果や加齢性黄斑変性症への応用を期待して共同研究を行っている。2018年7月には京都府立医科大学と共同で特許出願したところで、眼科領域での可能性を研究しているが、まだ前臨床段階にある。</p>

研究開発の拡大により、赤字幅は拡大基調にある。

収益およびバランスシートの推移

2017年12月期の売上は、医薬品部門では、ハンルイ社からのマイルストーン収入、Medigen社からの開発協力金収入の2本であり、検査薬部門は、米国へのテロメスキャン販売収入を主とし、一部国内の研究目的での受託検査サービスが入っている。2018年上半期の売上は、医薬品部門でMedigen社からの開発協力金のみであり、検査薬部門は、主に米国へのテロメスキャン販売収入で、一部国内の研究目的での受託検査サービスも含まれている。下期も開発協力金収入が入るため、2018年通期の売上は、2017年12月期並みの2億3千万円が予想(会社予想)される。

一方、研究開発費は、2017年12月期14億円の予定に対し、テロメライシンの米国でのPh2治験の遅れ(メラノーマ患者組入の遅れ)から、10億8千万円の支出に留まった。2018年12月期の予算も14億円であるが、上期の支出は3億円で、前年度同期比9千万円拡大しているが、活動遅延の影響を受けている。下期は治験施設の追加もあり、通期では予算並みに拡大していく予定であろう。販管費は2017年12月期に12億3千万円であったが、2018年は16億円程度に拡大する予定である。これには、米国バイオベンチャーへの支出が含まれている。

この結果、2017年12月期の当期純利益は10億9千万円の赤字、2018年12月期は14億円の赤字が見込まれている。2018年上期の赤字は、6億4千万円であるから、下期は7億6千万円ほどの赤字予想となっている。

(注)Medigen社との契約は、2016年に対象が肝細胞がんから他のがん種(食道がんなど)へ拡大し、2017年にサービス提供契約へ改定されている。従って、オンコリスバイオファーマ社は、テロメライシンの開発役務提供の見返りとして開発協力金(年間各2億円弱)が安定的に入る。

表2 損益の推移

	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年		
						2018年 (会社予想)	2018年上期	
売上	1	29	121	178	229	230	20	90
医薬品事業	0	0	0	119	197	0	0	86
検査事業	1	29	121	60	33	0	20	4
売上総利益	1	28	121	178	158	200	20	20
販売費一般管理費	667	856	1,073	1,040	1,236	1,600	530	664
うち研究開発費	232	391	553	361	571	700	210	300
営業利益	-665	-828	-952	-861	-1,078	-1,400	-510	-644
営業外収益	84	107	103	6	4	0	2	9
助成金	16	51	89	1	0	0	0	0
研究開発負担金	21	47	10	0	0	0	0	0
営業外費用	44	5	6	9	13	0	9	5
経常利益	-625	-726	-855	-864	-1,087	-1,400	-517	-640
特別利益	0	0	0	0	0	0	0	0
特別損失	8	11	0	64	0	0	0	0
税前当期利益	-633	-737	-855	-928	-1,087	-1,400	-517	-640
当期利益	-636	-739	-857	-931	-1,091	-1,400	-519	-642

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

現預金残高が18億5千万円(2018年6月)まで低下したが、7月の新株予約権発行で総額14億円規模の調達が行われ、2年先までのキャッシュは確保された。

この間にライセンスアウトによって開発を加速させることが必要

上記のような赤字により、2018年6月末の現預金残高は、18億5千万円まで減少している。下期の赤字を見込むと10億9千万円程度まで低下することが予想され、テロメライシンの放射線併用試験がPh2/3入りすることや免疫チェックポイント剤との併用試験を推進していくことを考えると、資金の余裕がない。しかし、6月29日、オンコリスバイオファーマ社は、調達総額14.47億円規模となる第17回新株予約権発行を発表した。既に7月末現在、37.5%(株数ベース)ほど予約権実行が進んでおり、計画通り14.47億円調達されれば、2018年12月末の現預金は26億円程度で、約2年間分の資金的余裕は確保できよう。ただし、初期治療の標準療法を目指して、放射線併用療法の開発を拡大し、同時に免疫チェックポイント阻害剤との併用療法も開発していくには、オンコリスバイオファーマ社単独では、いずれ時間とコストの問題が浮上しよう。理想的展開は、向こう2~3年のうちに、日米や欧州でのライセンスアウトが成立することである。さらに、テロメライシンだけでなくスーパーテロメライシン(次世代型)も含んだ創薬プラットフォームとして評価され、大型の共同開発契約の締結が成立することが望ましい。

表3 バランスシートの推移

(バランスシート)	(百万円)					
	2013年12月	2014年12月	2015年12月	2016年12月	2017年12月	2018年6月
流動資産	5,631	4,885	3,674	2,747	3,072	1,998
現預金	5,580	4,727	3,605	2,564	2,868	1,852
固定資産	65	124	332	394	455	810
有形固定資産	36	59	46	0	3	3
無形固定資産	1	1	4	0	0	0
投資その他	28	124	332	394	452	808
資産合計	5,697	5,009	4,006	3,140	3,526	2,808
流動負債	233	263	177	205	239	184
短期借入金	155	173	93	63	93	83
固定負債	370	374	328	318	355	335
長期借入金	342	337	303	300	344	328
負債合計	603	637	504	523	594	518
純資産	5,094	4,371	3,501	2,617	2,932	2,290
株主資本	5,090	4,356	3,499	2,605	2,937	2,296
評価換算差額	4	11	-5	-8	-16	-16
新株予約権	0	4	8	21	10	10
(資金調達の推移)						
株式の発行による収入	5,233	6	0	37	1,409	0
新株予約権発行収入	20	4	3	13	3	0
株式の発行による支出	-25	-15	0	0	0	0

但し7月第17回新株予約権
(14.4億円)

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

(参考)腫瘍溶解薬ベンチャーの買収例

開発品	開発者	ディール先	条件	ディール総額
T-VEC (イムリジック®)	BioVex	Amgen	ライセンス (買収)	1100億円
CAVATAK® (CVA21)	Viralynics	Merck	ライセンス (買収)	423億円
NG-348	PsiOxus Therapeutics	Bristol-Myers Squibb	ライセンス/ 共同開発	1030億円 (一時金 65億円)
VSV-GP	ViraTherapeutics	Boehringer Ingelheim	共同開発/ 条件付買収	273億円 (一時金26億円)
WO-12	Western Oncolytics	Pfizer	ライセンス/ 共同開発	非公開
ONCR-001	Oncorus	Celgene	資本提携	非公開

(1USD=JPY110、1EUR=JPY130、1AUD=JPY85で計算)

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

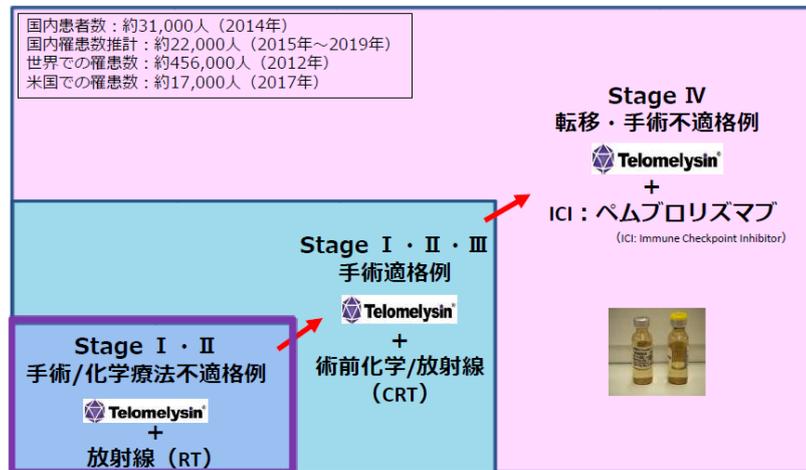
いくつかの大胆な仮定を設定したうえで、パイプラインの価値を試算してみる。

パイプライン価値の考え方

オンコリスバイオファーマ社のパイプラインのうち現実的にライセンスアウト済み、あるいは近い将来ライセンスアウトを狙っている分野は、次の3つであろう。

- ① テロメライシン(ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲ食道がん:放射線併用) 下図水色
- ② テロメライシン(ステージⅣ食道がん:免疫チェックポイント剤併用)下図紫色
- ③ テロメライシン(肝細胞がん:アジア:免疫チェックポイント剤併用)

(参考) 食道がん テロメライシンの投与対象



出典: 厚生労働省平成26年患者調査 (2014)、国立がん研究センターがん対策情報センター、Cancer today IARC website、Siegel RL et al. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30 ほか

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

<食道がん>

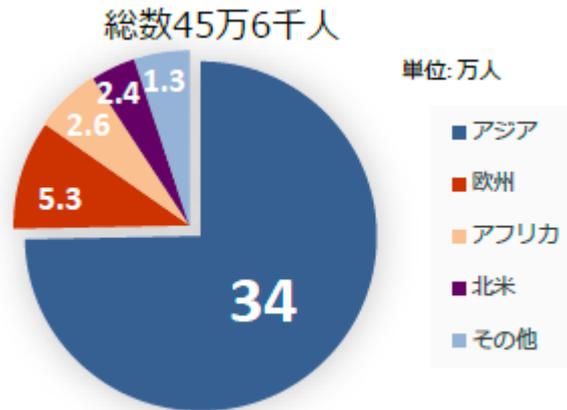
ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲの放射線併用療法対象は全患者の45%、ステージⅣの免疫チェックポイント阻害剤併用療法対象は全患者の

現在、国内で行われている放射線併用の Ph1 の対象は、手術・化学療法不適格例を対象に行われているが、患者数は日本で 500-1,000 名程度と推定される。しかし、ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲの手術適格例まで対象を上げると、食道がん患者の45%程度と推定されている(オンコリスバイオファーマ社推定)。したがって、①の対象患者数は、日本と北米の患者数の45%と想定する。②の対象患者は、ス

10%とみられる。

ステージIVで転移・手術不適格例で、患者全体の10%程度と推定されている(オンコリスバイオファーマ社推定)。従って、免疫チェックポイント阻害剤併用の対象患者数は、日本と北米の患者数の10%と想定する。③は既にライセンスアウト済みであるが、契約内容が非開示で、試算の対象から除外する。ただし、前述のように中国だけでも肝細胞がん患者数が35万人程度で、他に良い治療法がないため、ポテンシャルは高いと考えられる。

図7 世界の食道がん罹患患者数(2012年)



(出所)オンコリスバイオファーマ社説明会資料

原典は、国際がん研究機関(IARC)資料

日本と北米を対象にすると、ピーク時売上は725億円程度になる。

投与は、治験と同様に1クール6週間で、2週間ごとに3回投与と考えられるが、1クール当たりの費用はイムリジックを参考に300万円とし、1クール実施と考えた。以上から、食道がんのみ(対象地域:日本・北米)で、市場規模は、ピーク時725億円程度と試算できる。

開発スケジュールは予測不可能だが、前述の開発状況の項で既述したように、理想的なパターンとして、放射線併用については、2021年に申請とライセンスアウトを行い、2022年上市、2027年ごろには初期治療の標準療法として位置付けられるほどの普及率(80%)に達すると仮定した。免疫チェックポイント阻害剤併用の方も2021年申請・2022年上市と仮定した。

マイルストーンは、対象地域:日本・北米の場合200億円で、ロイヤリティ率は売上げの15%とした。割引率は、赤字継続のバイオベンチャーであることから高目の12%を採用する。成功確率について、まだ開発段階がPh1ではあるが、低分子化合物ではなくウイルス製剤であること、また放射線併用の国内Ph1で説明したように、途中結果も良好であることから、30%と仮定した。

さまざまな仮定をおいた上で、日本と北米の食道がんのみを対象とした場合、テロメライシンの価値は、成功確率30%として167億円と試算される。

以上、各種仮定をおいた上での試算結果は、下表の通りである。対象市場を日本と北米、成功確率30%とした場合のパイプライン価値は167億円程度となる。成功確率50%とすると、245億円程度と試算される。欧州にも市場が拡大すると(売上ピーク時1280億円規模、マイルストーン総額300億円、成功確率30%)、293億円という数値も試算できる。

表4 OBP-301の価値 試算結果

(百万円)

食道がん	対象地域		
		食道がん患者数 (治療対象患者数)	
		日本 + 北米	日本 + 北米 + 欧州
		5.5万人(2.4万人)	10.8万人(4.8万人)
成功確率	30%	16,715	29,388
	50%	24,504	43,615

(注) 治療対象はステージⅠ・Ⅱ・Ⅲ放射線併用 (手術適格も含む) 及びステージⅣ免疫チェックポイント阻害剤併用

(出所)フェアリサーチ

結論

テロメライシンは、日本・北米の食道がんだけでも167-254億円のパイプライン価値と試算されるが、欧州への地域拡大、食道がん以外の消化器系がんへの適応拡大、中国の肝細胞がん関連のロイヤリティ収入も考えると、さらに価値は膨らむ。

免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が低く、治療法の開発が手薄な食道がんの分野で、テロメライシンの開発成功は、患者にとって大きな光明となる。開発加速のためのライセンスアウト早期実現を期待する

上記、テロメライシンの価値は、日本と北米を対象とした食道がん対象だけでも167-245億円であり、欧州市場への拡大や、胃がんなど他の消化器系がんへの適応拡大、中国での肝細胞がんを対象とした売上からのロイヤリティ収入 (例えば、対象患者数35万人、普及率5%、1クール300万円、ロイヤリティ率8%と仮定すると、年42億円のロイヤリティ収入)も勘案すると、その価値は、さらにその数倍に膨らむ可能性もある。一方、オンコリスバイオフーマ社の時価総額は65.6億円(8月23日、6月末の株数ベース)であり、6月に発表されたファイナンスによる想定最大調達額を加えても、80.0億円程度と推定される。ただし、上記の試算は、あくまでも種々の仮定の上で試算したものであり、また、企業価値を考える場合は、他のパイプライン、基礎研究費や販売費一般管理費等の経費も考慮する必要があることには留意いただきたい。

がんを取り巻く微小環境の解明が進展し、2010年以降、がん治療は、オプジーボ、キイトルーダなどの免疫チェックポイント阻害剤出現というパラダイムシフトが発生している。オンコリスバイオフーマ社の腫瘍溶解薬テロメライシンとその後継候補は、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高め、治療方法の開発が手薄な食道がん分野で有力な療法の一つになることが期待される。さらに、テロメライシンと放射線の併用療法は、副作用の少ない初期治療として、標準レジメンとなる可能性がある。これらの開発を着実に進めるため、メガファーマなど有力なパートナーとの共同開発やライセンスアウトが早期に実現されることが重要であると思料する。



フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川 1-6-12 AIビル茅場町 511

電話 03-6403-9217

メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレマー

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン（以下、発行者）が、「ANALYST NET」のブランド名（登録商標）で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません（しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております）。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。