

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Mothers)

発行日 2020年4月6日

アデノウイルスのプラットフォームへ

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。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。

テロメライシンのパイプライン価値は 500-900 億円(税前)程度

食道がんに加え、免疫チェックポイント阻害剤併用でのがん種拡大(トリプル・ネガティブ乳がん、頭頸部がん、胃がんステージⅢ・Ⅳ)を加えたパイプライン価値は、542~904 億円(成功確率 30~50%:税前)と試算される。株式市場では、オンコリスバイオフーマ社と中外製薬が結んだ契約のうち、アジア以外の全世界への独占的オプション権行使の契機と時期が注目されている。このオプション行使の契機と考えられるのは、現在進行中のテロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の医師主導試験(日本・米国)の結果であろう。その結果次第で中外製薬の判断が浮上してくる可能性がある。そのカギは、2020 年内と想定される各医師主導試験の中間解析結果になろう。

AAV をベースとした腫瘍溶解遺伝子治療のプラットフォーム構築

オンコリスバイオフーマ社は、テロメライシン®の導出成功に安住していない。次の主力開発品 OBP-702 は第一世代のテロメライシン®の 10~30 倍の抗がん活性を示し、しかもテロメライシン®が効きにくいがん種(すい臓がんや大腸がん等)でも有効性が期待できる。この第 2 の腫瘍溶解ウイルスのライセンスアウトによってオンコリスバイオフーマ社の価値はさらに上昇すると考えられる。さらにアデノウイルスをベースとした AAV ベクターを用い、神経分野の希少疾患対象に遺伝子治療の分野への発展拡大を企図しているようである。アステラス製薬が米国 Audentes 社を約 30 億ドルで買収した例(2019 年 12 月)があるように、この分野でも大型のディールが期待できる。

ベーシックレポート(改訂版)

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会 社	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	7,121 百万円
上 場 日	2013 年 12 月
U R L	www.oncolys.com
業 種	医薬品
従 業 員 数	35 人(単独)
主要指標 2020/4/3 現在	
株 価	1,177
52 週高値終値	4,265
52 週安値終値	1,014
発行済株式数	14,331 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	16,868 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益 ベース EPS	NA 円
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	240.71 円
実 績 P B R	4.89 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
2014/12 通期実績	28	NM	-827	NA	-726	NA	-738	NA	-80.5	3,390	563
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
2017/12 通期実績	229	28.5	-1,078	NA	-1,087	NA	-1,091	NA	-106.2	1,092	616
2018/12 通期実績	168	-26.4	-1,247	NA	-1,230	NA	-1,233	NA	-104.5	1,161	656
2019/12 通期実績	1,303	673.5	-511	NA	-539	NA	-912	NA	-65.5	4,265	1,014

会社概要・経営理念

オンコリスバイオファーマ社は、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ァーマ株式会社(以下、オンコリスバイオファーマ社)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、がんや重症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ァーマ社は、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ヤ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ァーマ社は、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、HIV薬としての開発の優先度は後退しているが、他の分野で応用が期待され模索しているところである。)

アジアでの肝細胞がん、日本での食道がん、など複数のプロジェクトが同時並行で進行している。

食道がん対象の放射線併用療法の治験(Ph1)は良好な奏効を示し、2019年4月先駆け審査の対象に選定されたのみならず、中外製薬との大型ライセンスアウト契約に繋がった。

免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発も日米で展開中

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相臨床試験(Ph1)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。2018年7月には、国内で手術不能・化学療法不応の食道がんに対する放射線との併用療法に関する医師主導治験の結果が良好であったことが発表され、2019年4月には、企業治験がまだ Ph1 の途上であるにもかかわらず、先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。(一方、メラノーマ対象の治験は選択と集中のため中断を決定している。2019年8月)

2019年4月、このような開発の進展を反映して、オンコリスバイオファーマ社と中外製薬は、テロメライシン(OBP-301)について、日本・台湾における独占的ライセンス契約と日本・台湾・中国・香港・マカオを除く全世界における独占的オプション権を中外製薬に付与するライセンス契約を締結した。同時に、中外製薬は、オンコリスバイオファーマ社が新規に発行する普通株式を引き受ける資本提携契約(8億円)も締結した。ライセンス契約の一時金は5.5億円に過ぎないが、対象地域拡大というオプション行使で、マイルストーンは総額500億円程度、それに加えて販売ロイヤリティ収入も見込むことができる。(2019年12月1回目のマイルストーン収入5億円を受領)。2019年9月には、国内での食道がん放射線併用を対象とした Ph1 企業治験が完了し、2020年3月、中外製薬による先駆け審査指定制度を活用した企業治験 Ph2 の患者登録が開始されたところである。

2018年までのテロメライシンの開発の中心は、今般先駆け審査指定を獲得した食道がんを対象とした放射線併用療法であったが、今後、国内外で、放射線及び化学療法との併用で、さまざまながん種で治験が計画される可能性がある。一方で、免疫チェックポイント阻害剤との併用試験も盛んになりつつある。

(注)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有望視されている背景
テロメライシンが、がん細胞の免疫原性細胞死(がん細胞を溶解・破壊して、がん腫瘍細胞の抗原を放出)を増加させ、がんに対する免疫反応が生じやすい環境を作り上げることで免疫チェックポイント阻害剤と相乗効果が期待できる。

次世代テロメライシン OBP-702 の開発も本格化する兆し

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(対象:食道がんを含む各種固形がん)がスタートし、Ph1a の中間成績が 2019年4月の AACR で発表され、少数例ながら奏効率は高いものであった。現在は、肝転移部位に投与する Ph1b が進行中である。また、米国でも、2019年1月から、コーネル大学を中心に、進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がんを対象としたキイトルーダ併用の医師主導治験(Ph2)を行っている。さらに、近いうちに、頭頸部がん等へがん種を拡大し、免疫チェックポイント阻害剤との併用が計画中である。

また、オンコリスバイオファーマ社は、次世代のテロメライシンの開発にも着手している。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。2019年10月岡山大学と次世代テロメライシンである OBP-702 に関する業務請負契約を締結し 2020年2月の会社説明会では、OBP-702 の概要と前臨床試験が進行中であることが公表された。

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.(以下プレジジョン社)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。

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、紆余曲折を経て、課題の克服が見えてきた

検査薬のテロメスキャンの方も開発は進展してきている。国内においては、2017年11月に、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、既に臨床試験開始に向け準備を進めている。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、2015年11月に米国 Liquid Biotech USA, Inc.(以下 Liquid Biotech)との間でライセンス契約及び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きた。2019年 WONIK 社とは、先方の戦略変更で提携が解消され、また、Liquid Biotech も事業展開のための資金調達が予定通り進捗しなかったこともあり、オンコリスバイオファーマ社は、自社出資分の減損を行った(2019年決算)。しかし、開発自体は進展している。目視による CTC の検出ではなく、AI の活用による CTC の自動検出システムの構

築を進めることで、最大の課題であった検査時間の短縮が進展する目途が立ってきている。

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	フランス保健製品衛生安全庁に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社へテロメスキヤン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の開発開始
2015年11月	米国Liquid Biotech社へ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	中国ハンルイ社へ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
2018年8月	米国で胃/胃食道接合部がんを対象に免疫チェックポイント阻害剤併用療法の治験をFDAに申請
2019年2月	メラノーマ対象のPh2中止を示唆
2019年4月	日本でテロメライシンの食道がん放射線併用療法が先駆け審査指定制度の対象となる
2019年4月	中外製薬とテロメライシンに関するライセンス契約締結、および資本提携を発表
2019年4月	AACRにて日本での免疫チェックポイント阻害剤併用医師主導治験 (Ph1a)の途中経過発表
2019年5月	米国:免疫チェックポイント阻害剤併用医師主導治験 (Ph2) 患者組入開始
2019年9月	日本でテロメライシンの食道がん放射線併用Ph1を完了=>中外製薬がPh2準備へ
2019年10月	岡山大学と次世代テロメライシンOBP-702に関する業務請負契約を締結
2019年11月	韓国WONIK社とのライセンス契約を解除 違約金受領
2019年12月	中外製薬から第一回マイルストーン達成で5億円受領
2019年12月	アジア 肝細胞がんPh1組入完了=>その後、脱落があり追加組入へ

(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(OBP301)、次世代テロメライシン(OBP-702)、OBP-801、テロメスキャンの4つ

主要パイプライン

オンコリスバイオファ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(特に OBP-702)、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、新しい適応症と導出先を見極めているところである。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、テロメスキャンの開発が行われている。以下では、(1)テロメライシン®(OBP-301)、(2)OBP-702、(3)OBP-801、(4)テロメスキャンの概要について説明する。

主要なパイプライン

(a) OBP-301(テロメライシン®)関連

対象	併用療法	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3
食道がん	放射線	→		中外製薬	遅やかな申請を期待
	PD-1阻害剤	P1a → P1b			
	放射線 化学療法	準備中			
肝臓がん	単剤	→			
胃がん	PD-1阻害剤	→			
頭頸部がん	放射線 PD-1阻害剤	準備中			
乳がん	PD-(L)1阻害剤 化学療法	→			

(b) その他

開発品	対象	探索	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3
OBP-702	固形がん	本格的開始	→			
OBP-801 HDAC阻害剤	固形がん	見直し	→			
	眼科領域	Wisconsin大 京都府立医科大	→			
OBP-601	HIV等	導出見極め	→			
OBP-AI-004	B型肝炎	検討中	→			

(出所)オンコリスバイオファーマ社

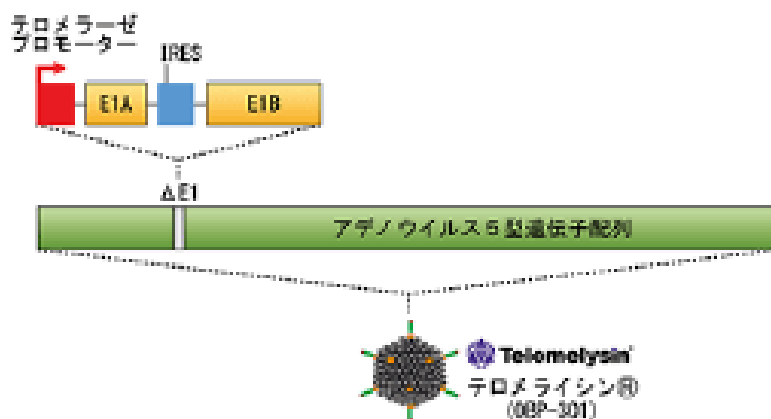
上記、医薬品事業の他、診断薬事業として、テロメスキャンの開発を行っている。

	<p>(参考) HIV 感染症治療薬について</p> <p>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、エムトリシタピンが存在する。</p>
<p>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。</p>	<p>1.テロメライシン®(OBP-301)</p> <p>現在、オンコリスバイオファ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。</p> <p>(1) テロメライシン®の特徴</p> <p>テロメライシン®は、腫瘍溶解性ウイルスの一種である。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効果が期待されている。</p> <p>テロメライシン®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「テロメラーゼ」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ーゼの活性が高い。)テロメラー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)。</p> <p>(注)テロメラーゼ活性阻害剤について</p> <p>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</p>

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。

テロメライシンの構造



(出所)有価証券報告書

テロメライシン®は、テロメラーゼ活性の高い細胞≡がん細胞だけで増殖し、細胞を破壊する

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

食道がん対象の放射線併用療法は先駆け審査指定を受け、ライセンスアウトした中外製薬が Ph2 を開始したところ

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 muted)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。

(2)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(手術不能・化学療法不応の食道がん: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(13 例)の後、オンコリスバイオファーマ社が行っている企業治験 Ph1(臨床第 I 相試験 6 例の予定)も終了し(2019 年 9 月)、下表のように重大な副作用は観察されず安全性が確認された。

<主な有害事象>	Phase 1 N=6	岡山臨床研究 N=13
発熱	5 例 (83%)	8 例 (62%)
リンパ球減少	5 例 (83%)	13 例 (100%)
食欲低下	1 例 (17%)	5 例 (38%)
食道炎	1 例 (17%)	4 例 (31%)
倦怠感	1 例 (17%)	2 例 (15%)

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

(注)Ph1 なので安全性が主要評価項目であるが、奏効の状況は、放射線単独での全ステージでは約 40%、ステージⅡ・Ⅲでは約 30%という局所完全奏功と比較して、テロメライシンと放射線を併用した場合、全ステージでは約 70%、ステージⅡ・Ⅲでは 60%以上の局所完全奏功ということである。

既に、開発は提携先の中外製薬による企業治験 Ph2(臨床第Ⅱ相試験)が始まっており(2020 年 3 月 4 日 FPI(最初の患者組入)、目標組入 37 例)、現在は、中外製薬が主体となって、先駆け審査指定制度を活用した早期承認を目指している。(3 年後=2022 年の上市が目標)

放射線・化学療法併用療法で対象となるがん種を拡大する可能性も

また、2020年2月の会社説明会で、適応を食道がん以外へ拡大する可能性が示唆された。放射線だけでなく化学療法ともテロメライシン®を併用した療法が、肺がんや乳がんなどの分野でも検討されている可能性がある。

② 国内 固形がん(免疫チェックポイント阻害剤併用:医師主導治験)

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も狙っている。

国内でのキイトルーダ®併用試験(Ph1b)が進行中

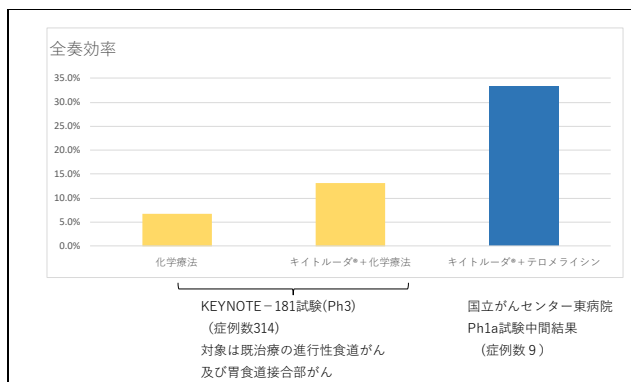
2017年12月から国立がんセンター東病院および岡山大学で、食道がんを中心とした進行性または転移性固形がん(ステージⅢ・Ⅳ)を対象に、免疫チェックポイント阻害剤の一種である抗PD-1抗体ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)とテロメライシンの併用によるPh1が行われ、既にPh1a(9例)は完了している。現在はPh1bが進行中で(Ph1bの目標組入13例に対し9例まで組入済)、2020年内には中間とりまとめ結果を得て、2021年には企業治験を開始するか否か決定する可能性がある。

2020年内に中間とりまとめを行い、その結果をもって企業治験へ移行する

途中段階(Ph1a)の初期的な結果は有望

なお、Ph1aの中間成績(9例)が2019年4月のAACRにて、発表されている。症例数が少なく、また患者特性(TMBやMSIの高低など)も非開示なので断定的に判断することはできないが、奏効率は33.3%(9例中3例奏効)と、KEYNOTE-181試験(314例)にて示された化学療法のみでの奏効率6.7%や免疫チェックポイント阻害剤単剤での奏効率13.1%に比して、高い奏効率となっている。

参考 テロメライシンとキイトルーダの併用効果



(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成 ただし症例数が少ないため参考値

提携先の中外製薬でも、がん免疫療法との併用を将来視野に入れており、中外製薬が保有する免疫チェックポイント阻害剤:アテゾリズマブ(テセントリク®)との併用試験にスイッチされていく可能性がある。

米国でのキイトルーダ®併用試験(Ph2)は、2020年内に中間とりまとめ

結果次第で、中外製薬による試験にスイッチされていくと期待

米国でも、食道がん対象に、放射線・化学療法併用の開発を行う予定

頭頸部がん対象とした、キイトルーダ®・放射線との併用療法の開発も、まもなく開始予定

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。

③ 米国 胃がん・胃食道接合部がん

(免疫チェックポイント阻害剤併用: 医師主導治験)

米国では、コーネル大学で、進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がん対象のペムブロリズマブ(キイトルーダ®)併用のPh2 医師主導治験が2019年1月からスタートしている。患者組入数の目標は最大37例で、現時点では6例投与で、投与量を見直しているところである。年内に10例で中間解析を行う予定である。

④ 米国 食道がん 放射線・化学療法との併用 (Ph1 医師主導治験)

米国 NRG(非営利臨床試験機関)やスローンケタリングなどを中心に、医師主導治験(Ph1)を計画中で、2020年に開始する予定である(組入目標: 最大21例)。化学療法と放射線の併用だけでは50%程度の部分奏効率(PR)であるのに対し、テロメライン®も加えることで従来を上回る有効性を目指している。

⑤ 米国 進行性頭頸部がん(Ph2)

(免疫チェックポイント阻害剤併用: 医師主導治験)

米国でコーネル大学やジョンスホプキンス大学などを中心に、免疫チェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ(キイトルーダ®))及び放射線との併用で頭頸部がん対象のPh2 医師主導治験が計画されている。目標症例数は最大54例で、2020年に開始される予定である。

⑥ アジア 肝細胞がん(単剤: 企業治験 Ph1)

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 試験(目標組入18例)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、2020年2月現在、途中で脱落した最後の1例を追加する予定である。(途中の17例での奏効状況は下表のとおり)

肝臓がん対象 Ph1 の奏効状況

N=17		
Best Overall Response	SD: 7例(41%)	PD: 10例(59%)
Best Local Response	SD: 15例(88%)	PD: 2例(12%)

(出所)オンコリスバイオファーマ会社説明会資料

今後、データ解析が行われた後、中国の製薬大手ハンルイ社に開発が引き継がれ、2020年内に、ハンルイ社の抗PD-1抗体「Camrelizumab (SHR-1210)」との併用試験(Ph2 試験)の治験申請を行う予定である。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。

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、導出先の中外製薬を中心に、食道がんの分野を始めとした様々ながん種で、(a)ステージIVでのセカンドライン・サードラインの有効な治療法として、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(+化学療法)を確立することが中心となっていくものと考えられる。

テロメライシン(OBP-301)の開発状況

対象	併用療法	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3
食道がん	放射線	→		中外製薬 →	※速やかな申請を期待
	PD-1阻害剤		P1a → P1b →		
	放射線 化学療法		準備中 →		
肝臓がん	単剤	→			
胃がん	PD-1阻害剤	→			
頭頸部がん	放射線 PD-1阻害剤			準備中 →	
乳がん	PD-(L)1阻害剤 化学療法	→			

(出所)オンコリスバイオファーマ会社

2. OBP-702

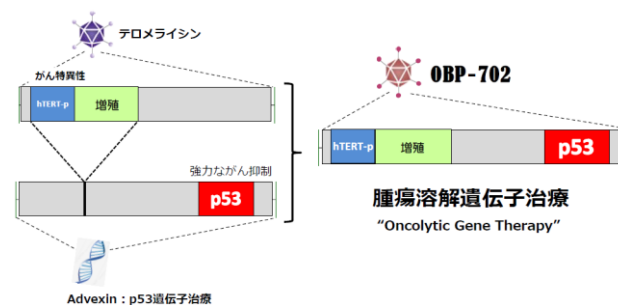
テロメライシン®(OBP-301)にがん抑制遺伝子 p53 を組み込んだ次世代テロメライシン(OBP-702)の開発本格化の兆し

テロメライシン®や既治療が効きにくいがん種(すい臓がんなど)でも奏効が期待できる。

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)の研究開発も 2015年8月から開始されている。従来は、岡山大学の藤原教授が中心になって開発されてきたが、それをオンコリスバイオファーマ社が引き継ぐ形で、開発することが計画されている。

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。この OBP-702 の特色は、テロメライシン®や既治療で効果が得られにくいがん種=すい臓がんや胃がん腹膜播種等に有効であることが期待されるという点である。

OBP-702 の概念図



(出所)オンコリスバイオファーマ社

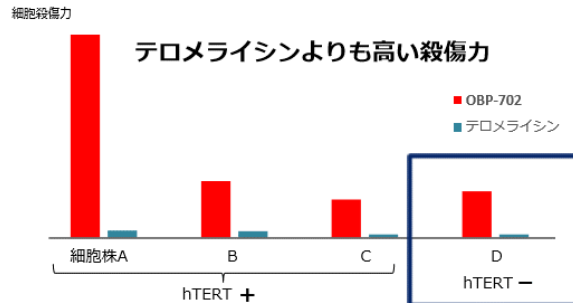
悪性度が高い KRAS 変異がんにも奏効

がんを取り巻く間質＝がん線維芽細胞も攻撃する

そのような優れた特性をもたらす理由として、以下の3点が挙げられる。

① p53 遺伝子欠損・変異がんにも有効

がん患者の 30-40%はp53 遺伝子が変異・欠損しており、難治性となりやすい。OBP-702 が、がん細胞で p53 を放出することにより、がん細胞のアポトーシスを誘導し、異常な細胞の排除を促す。



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

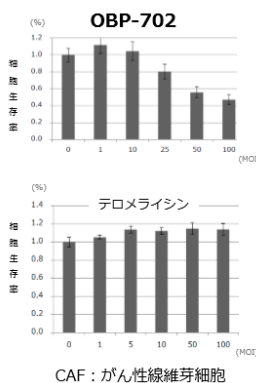
② KRAS 遺伝子変異がんでも有効

KRAS 遺伝子変異がんでは、ARF 遺伝子の働きが強くなっており、ARF が p53 のタンパク分解を抑制し、p53 の活性化に寄与する。KRAS 変異がんでは、OBP-702 が放出する p53 の機能がより活発になると考えられる。

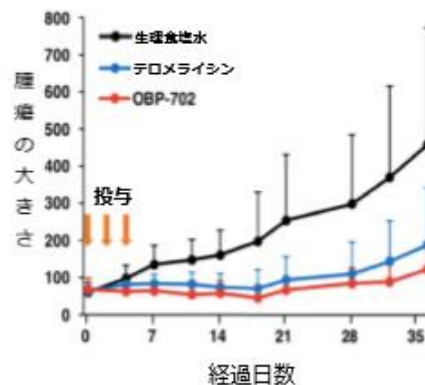
③ がん性線維芽細胞(CAF)に対する攻撃

CAF (Cancer Associated Fibroblast) は間質として、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤が、がん細胞を攻撃するのを妨げる性質がある。すい臓がん等で特に問題視されるポイントである。CAF ではテロメラーゼの活性も低く、テロメラーゼも奏功しにくい。OBP-702 が、テロメラーゼ非依存的にp53 を放出し、p53 が CAF を攻撃し、CAF が抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤の働きを抑制するのを除外する作用をされると考えられる。

CAFに対する細胞障害性



膵臓がん細胞株



(注) テロメラーゼ®よりも OBP-702 を投与した方が腫瘍の大きさが小さくなっている。

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

2021年の治験開始を目標に前臨床試験を実行中

現在は、GMP 製造に向け準備中であり、2020 年内に前臨床試験を遂行し、2021年の米国での治験申請と国内での PMDA 事前相談を目指している。

テロメスキャンはテロメライシ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。

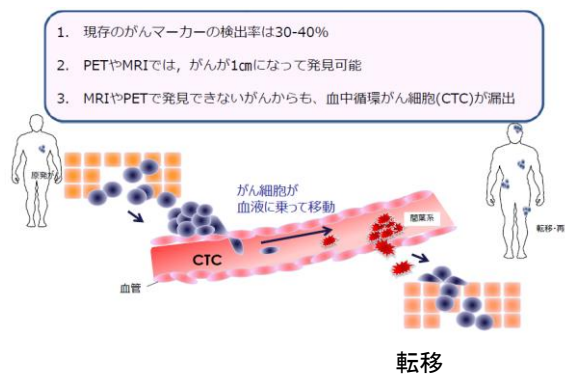
2. テロメスキャン®(OBP-401)

テロメスキャンは、テロメライシン®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。テロメスキャンが、がん細胞や炎症性細胞などの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。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。テロメスキャンには、感染率の向上とがん特異性を高めたテロメスキャン F35 もあるが、発光輝度が弱いため、現在は、テロメスキャンの開発に集中している。

テロメライシンとテロメスキャンで、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

ところで、CTC 検出のサービスを開発している会社は 20~30 社ほどあり、既に承認を受けているものもあるが(米国 Veridex 社の Cell Search System®)、臨床的な意義は未だ議論中で通常の血清マーカーのように普及していない。この理由として、CTC が補足できても、そのなかには、免疫に攻撃されてアポトーシスを起こした CTC(死んだ CTC)もあり、CTC の生死を区別できないためと考えられる。これに対し、転移に関係する生きてままだ CTC(v-CTC)を捉えられるのはテロメスキャンのみである。順天堂大学との共同研究では、既存の CEA マーカーの検出率が 2 割~3 割程度であるのに対し、テロメスキャンの検出率は 9 割程度との結果を得ている。特にステージ 0~ I に限定すると、その検出率の差はさらに大きいという。

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

まだ、研究開発途上であり、商業化には至っていない。課題は、画像判定に要

テロメスキャンの開発のなかで、現時点の最大の課題は、CTC 検出時の画像判定に要する時間である。CTC 判別に関して従来は、顕微鏡による目視で、1 検体当たり要する時間が 2-4 時間であるため、スループットとコストが課題となっ

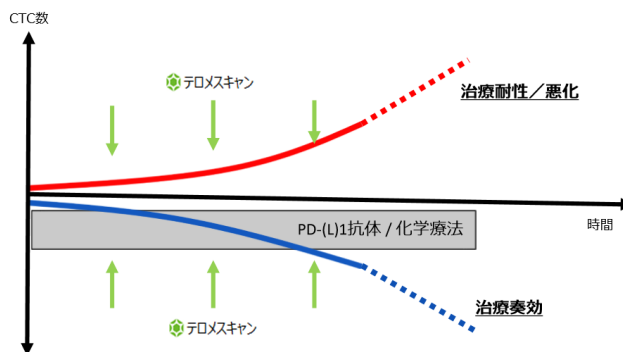
する時間にあり、自動化が研究されている。

応用が期待されているのは、肺がんで、オプ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できる

2020年内にも、CTC自動検出システム開発のValidationを完了予定

ている。このため、目視によるCTC判別の工程を自動化に向け研究中である。現在は、各アカデミア等と連携して、がんの予後や治療奏効を予測する臨床検査として開発が進行している。特に、非小細胞肺癌を対象とした免疫チェックポイント阻害剤の効果予測がその一例であり、医療費削減効果も期待できる。あと1年程度で結果が出てくる見込みである。

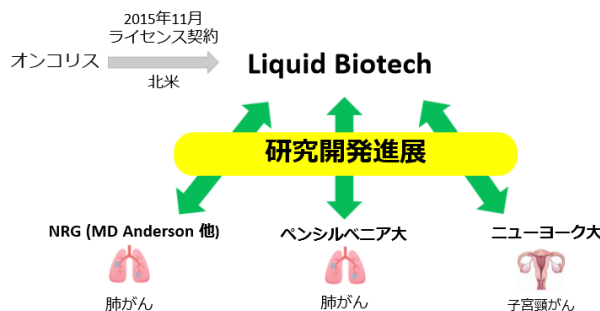
免疫チェックポイント阻害剤(PD-(L)1抗体の有効性を早期に判断



(出所)オンコリスバイオファーマ社説明会資料

また、肺がんの早期発見のための「CTC 検出自動化」も進行中である。AIを活用した画像認識技術により、1検体当たり1分を目指して、CTC自動検出システムの開発に着手しており、年内にValidationを完了する予定である。システム構築後、アジア地域等へのライセンス活動やがん基幹病院でのCTC検査センター設立を目指している。

なお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結んでいたが、2019年WONIK社の戦略変更で提携が解消された。また、2015年11月にLiquid Biotech社との間で、ライセンス契約及び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きたが、事業展開のための資金調達が予定通り進捗しなかったこともあり、オンコリスバイオファーマ社は、自社出資分の減損を行っている。ただし、CTC自動検出システムの開発の進捗もあり、Liquid Biotechを通じて、米国での事業展開を推進する計画は不変である。



(出所)オンコリスバイオファーマ社説明会資料

<p>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。</p>	<p>3. OBP-801</p> <p>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。免疫チェックポイント阻害剤との併用にすることで、低用量で投与することも検討している。一方、2016 年 8 月より、京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>
--	--

2019年は、中外製薬からの契約一時金とマイルストーン収入があり、売上は13億円に達した

収益およびバランスシートの推移

2019年12月期の売上は、13.0億円であった。このうち医薬品部門(12.9億円)は、中外製薬への導出に伴う契約一時金(5.5億円)と2019年12月に支払われたマイルストーン(5億円)、そして治験用の薬品販売収入等(約1.2億円)、Medigen社からの開発協力金収入等(約1.2億円)から構成される。一方、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ているが、2019年はWONIK社の契約解除に伴う違約金収入で例年より膨らんでいる。

(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が入る。

損益の推移

(百万円)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
売上	1	29	121	178	229	168	1,303
医薬品事業	0	0	0	119	197	152	1,292 < = 中外製薬から10.5億円
検査薬事業	1	29	121	60	33	16	11
売上総利益	1	28	121	178	158	47	1,190 < = WONIK社からの違約金を含む
販管費	667	856	1,073	1,040	1,236	1,295	1,702
うち研究開発費	232	391	553	361	571	606	562
営業利益	-665	-828	-952	-861	-1,078	-1,247	-511
営業外収益	84	107	103	6	4	21	20
営業外費用	44	5	6	9	13	4	48
経常利益	-625	-726	-855	-864	-1,087	-1,230	-539
特別利益	0	0	0	0	0	0	0
特別損失	8	11	0	64	0	0	369 < = Liquid Biotech社減損
税前利益	-633	-737	-855	-928	-1,087	-1,230	-908
当期純利益	-636	-739	-857	-931	-1,091	-1,234	-912

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

研究開発費等の金額は、米国での治験の遅れとライセンスアウトにより減少。ただし、販管費全体は、拡大

一方、2019年12月の研究開発費等(研究開発費+役務原価)は、期初計画(13.9億円)に対し、中外製薬主導の治験に切り替わるによるコスト圧縮(4.8億円分)と米国での治験の立ち上がりの遅れなど開発の遅延による部分(2.4億円)があり、6.7億円の支出に留まった。

ただし、販管費全体は、ライセンスアウトのための費用やライセンスアウト成功に伴うMedigen社への支払いがあり、2018年の12.9億円から17.0億円へ拡大している。

この結果、前年よりは縮小したものの赤字は継続

この結果、2019年12月期の営業利益は5.11億円の赤字となった。また、出資先であるLiquid Biotech社への出資金と転換社債(金利部分を含む)を全額現存したため、特別損失が約3.6億円発生し、当期純利益は9.1億円の赤字となった。

2020年の研究開発費等は再拡大の予定

なお、2020年の計画は、テロメライシンのライセンス先である中外製薬、ハンルイ社との契約において設定されたイベント達成に連動して発生するマイルストーン収入が大きいため、業績の変動性が大きく、会社予想は非開示となっている。2020年の研究開発費等は米国での臨床研究や OBP-702 開発の加速等を反映し、10.2 億円と拡大する予想になっている。

2019年は、資本提携による第三者割当や既存の新株予約権の行使の進捗により10億円ほど資金流入

一方、2019年12月末の現預金残高は33億4千万円まで増加している。当期利益は9.1億円の赤字であったものの、キャッシュアウトを伴わない減損を除く赤字は約5.4億円であり、地以外との資本提携による第三者割当(8億円)と前年までに発行した新株予約権行使の進捗に伴う資金流入があつて、合計10億円ほど株式発行で調達できている。従つて、さらなる資金調達の必要性は、喫緊の課題ではないと推察される。

現預金残高は33億円以上あり、資金調達は喫緊の課題ではない。

(注)ただし、米国でのテロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発や次の主力開発品である OBP-702 の開発の本格化が見えてきているだけに、マイルストーン収入の状況によっては、中期的には調達の可能性は存在する。

表3 バランスシートの推移

(バランスシート)	(百万円)						
	2013/12/31	2014/12/31	2015/12/31	2016/12/31	2017/12/31	2018/12/31	2019/12/31
流動資産	5,631	4,885	3,674	2,747	3,072	2,618	3,826
現預金	5,580	4,727	3,605	2,564	2,868	2,463	3,342
固定資産	65	124	332	394	455	811	553
有形固定資産	36	59	46	0	3	2	11
無形固定資産	1	1	4	0	0	0	0
投資その他	28	124	332	394	452	809	540
資産合計	5,697	5,009	4,006	3,140	3,526	3,430	4,380
流動負債	233	263	177	205	239	212	523
短期借入金	155	173	93	63	93	83	127
固定負債	370	374	328	318	355	316	402
長期借入金	342	337	303	300	344	311	388
負債合計	603	637	504	523	594	528	926
純資産	5,094	4,371	3,501	2,617	2,932	2,901	3,454
株主資本	5,090	4,356	3,499	2,605	2,937	2,903	3,438
評価換算差額	4	11	-5	-8	-16	-13	7
新株予約権	0	4	8	21	10	10	7
(資金調達の推移)							
株式の発行による収入	5,233	6	0	37	1,409	1,188	1,006
新株予約権発行収入	20	4	3	13	3	12	0
株式の発行による支出	-25	-15	0	0	0	0	0

< = Liquid Biotech社減損

< = 中外製薬への第三者割当増資(8億円) + 新株予約権行使による新株発行

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

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。

日本・北米・欧州と試算対象とする

対象疾患は、開発が進んでいる食道がんに加え、免疫チェックポイント阻害剤との併用が期待できる乳がん・胃がん・頭頸部がんの4種とする

(参考)パイプライン価値の考え方

弊社では、放射線併用療法での食道がん、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発拡大及び中外製薬との提携を考慮して、対象がん種等を拡大し、パイプライン価値の再試算を行う。

なお、オンコリスバイオフーマ社も中外製薬も、具体的な開発計画について全く言及していない部分が多く、また、試算のためはかなり大胆な前提を置いているため、あくまで一つの参考値としての位置づけとして捉えていただきたい。

対象地域の前提

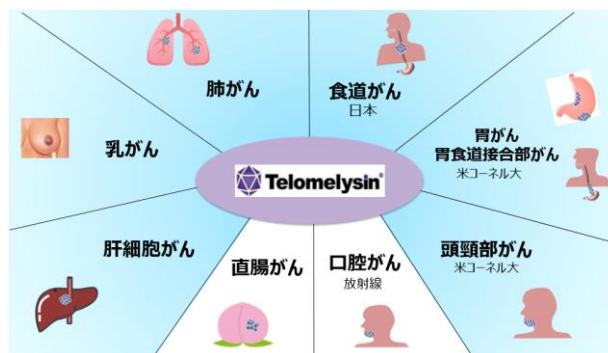
中外製薬とのライセンス契約は、日本・台湾における独占的ライセンス契約と日本・台湾・中国・香港・マカオを除く全世界における独占的オプション権を中外製薬に付与するライセンス契約となっている。そして、マイルストーンは、テロメライシン®の臨床試験において一定の効果が確認され、オプションを行使した場合に総額 500 億円以上と開示されている。(対象疾患領域ごとの区分はない。また、このマイルストーンにはセールス・マイルストーンも含まれる。)そこで、以下の試算では、対象地域を、WHO のデータが入手可能かつ、有望市場として期待できる日本・北米・欧州と設定した。

対象疾患領域の前提

まず、食道がんを対象とした放射線との併用療法が 2019 年 4 月に先駆け審査指定を受けたことや食道がんを対象とした免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の医師主導治験がスタートしていることから、食道がん対象のパイプライン価値を考える。

次に、さまざまながん種で、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が見込まれるが、提携した中外製薬が有する免疫チェックポイント阻害剤(アテゾリズマブ:商品名テセントリク)の適応領域に着目し、3 種のがん種(乳がん・胃がん・頭頸部がん)を対象領域として加えて 4 種のがん種合計の価値を試算する。

適応拡大が期待される分野(当面は水色の部分)



(出所)オンコリスバイオフーマ社 会社説明会資料

肝細胞がんに関しては、既に、中国・香港・マカオを対象に、中国ハンルイ社にライセンスアウト済みであり、中国だけでも肝細胞がん患者数が 35 万人程度と推測されていることからポテンシャルは高いが、契約内容は非開示であり、ハンルイ社独自の免疫チェックポイント阻害剤の効果についても情報が少ないことから、試算の対象外とする。

市場規模の推定

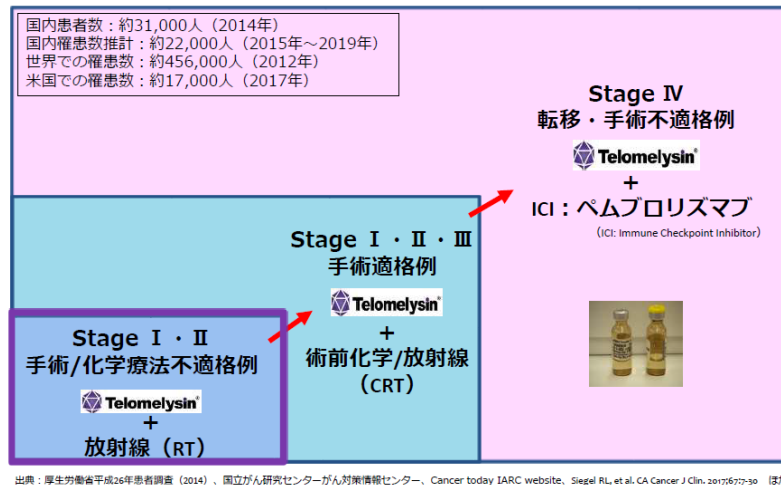
(1) 食道がん

食道がんを対象とした領域で、テロメライシン®の投与対象となるのは、以下の2つである。

- ① テロメライシン(ステージⅠ・Ⅱ・Ⅲ食道がん:化学・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

食道がんを対象とする市場規模は最大 1480 億円程度と想定。

(参考) 食道がん テロメライシン®の投与対象



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

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広げると、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・欧州の患者数の 45%と想定する。②の対象患者は、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・欧州の患者数の 10%と想定する。

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

トリプル・ネガティブ乳がんを対象とする市場規模は最大 1800 億円程度と想定

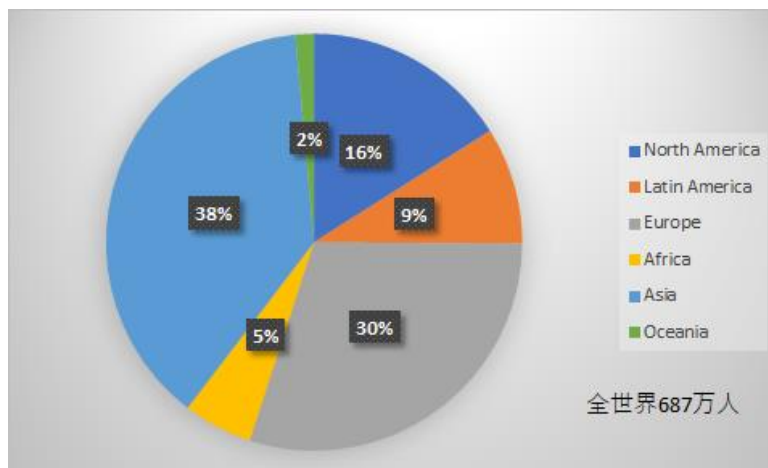
た。以上から、食道がんのみ(対象地域:日本・北米・欧州)で、市場規模は、ピーク時 1,480 億円程度と試算できる。

(2)乳がん

テセントリク®は、免疫チェックポイント阻害剤のなかで最初に乳がん対象に承認(2019年3月米国)を受けた薬剤である。対象は、乳がんの中でも治療の難しいトリプル・ネガティブ乳がん、これは乳がん全体の15%程度とされている。ただし、トリプル・ネガティブ乳がんも、その病態により数種類に分類されており、テセントリク®が有効であると考えられるのは、PD-L1 陽性のトリプル・ネガティブ乳がんと考えられる。トリプル・ネガティブ乳がんのうち PD-L1 陽性と考えられるのは40%程度であるとされている。

日米欧での乳がん患者数を 339 万人(2018年:出所 WHO The Global Cancer Observatory, 2019 May)とすると、テセントリク®の対象患者数は 20 万人と推察されるが、この分野は開発の競合状況が激しい分野であることを考慮して、市場浸透率が最大で 30%と仮定する。この結果、ピーク時の売上は 1,800 億円程度と試算される。

(参考) 乳がん患者数(2018年)



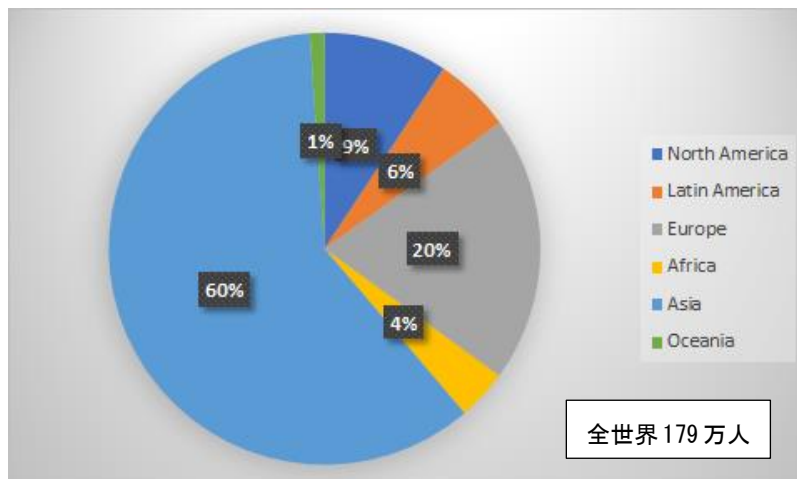
(出所)WHO The Global Cancer Observatory, 2019 May

(3)頭頸部がん

頭頸部がんを対象とする市場規模は最大 1840 億円程度と想定

日米欧での頭頸部がん患者数は 179 万人(2018年:出所 WHO The Global Cancer Observatory, 2019 May)である。このうち、テセントリク®とテロメライシン®の併用療法の対象となるのは、放射線や化学療法で奏功しなかったセカンドラインになると想定されるが、頭頸部がんは比較的難治性であることから、その割合を 7 割と仮定した。また、頭頸部がんの PD-L1 陽性率は 40-60%という研究が多いことから、免疫チェックポイント阻害剤併用療法の対象となる比率は、さらにこの 50%と仮定した。この結果、市場浸透率を 30%と設定した場合のピーク時の売上は 1,840 億円程度と試算される。

(参考) 頭頸部がん患者数(2018年)



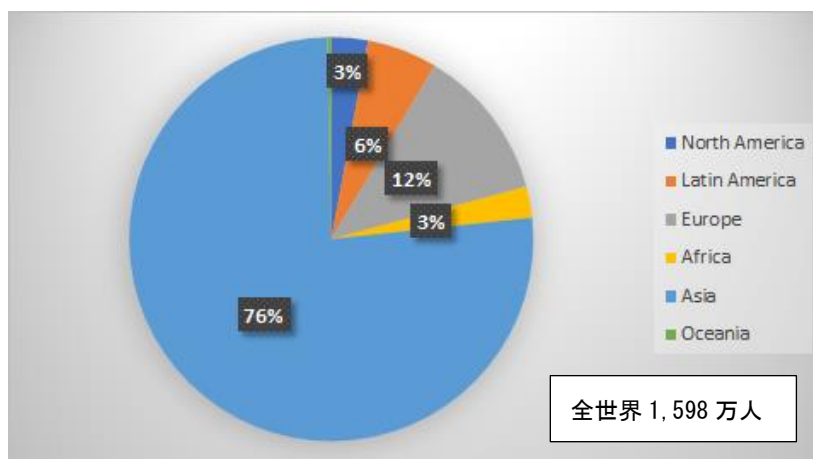
(出所)WHO The Global Cancer Observatory, 2019 May

(4) 胃がん(ステージⅢ・Ⅳ)

胃がん(ステージⅢ・Ⅳ、2次治療以降)の市場規模は、最大 1030 億円を想定

胃がんの分野でも免疫チェックポイント阻害剤が既に承認されている。日本では、PD-L1 発現の有無にかかわらず、3 次治療以降を対象として、オプジーボ®が承認済みである。胃がんは、食道がんとも類似の分野であり、ステージⅢ・Ⅳ以降での、テロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が期待できる分野である。胃がん患者数は、日米欧で 57 万人(2018 年:出所 WHO The Global Cancer Observatory, 2019 March)と推定されているが、日本の患者数が 33 万人と 6 割を占めている。

(参考) 胃がん患者数(2018年)



(出所)WHO The Global Cancer Observatory, 2019 May

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、欧米では腺がんの比率が高い。また、胃がんの5年生存率は、日本では 64%であるのに対し、米国で 31%、英国で 19%である。日本では、ステージⅢ・Ⅳの患者の割合が 20-

	<p>25%と推察されるのに対し、欧米ではステージⅢ・Ⅳの比率が高い(8割程度)と推察される。</p> <p>以上の数値から、日米欧の胃がん患者のうちステージⅢ・Ⅳの患者数は合計28万人程度と考えられる。さらに、PD-L1陽性の比率は4割程度と考えられ、対象患者数は11万人程度と推定される。さらに、この療法は、2次治療以降で用いられると考えられること、及び他剤との競合等を考慮して、市場浸透率は最大で30%程度とすると仮定する。この結果、ピーク時の売上は1,030億円程度と試算される。</p>
	<p style="text-align: center;">その他の前提条件</p> <p style="text-align: center;">(1)食道がん</p> <p>現在、先駆け審査指定を受けて Ph2 を開始していることから、申請時期は 2022 年、上市は 2023 年であると想定される。そして、2029 年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との併用については、2023 年申請、2025 年上市と仮定する。さらに 2030 年には普及率 80%でピーク売り上げに到達すると仮定した。DCF 法で価値を試算するため、ピーク売り上げに到達した後、5 年間は売上を維持し、その後 5 年間は 5%ずつ減衰、それ以降は 10%ずつ減衰していくと設定する。</p> <p>また、食道がんのみのパイプライン価値を試算する場合、食道がんに関するマイルストーンを設定しなければならないが、最初の 1000 億円規模の上市品となることから、総額 500 億円のうち半分の総額 250 億円程度と仮定した。さらにその半分は、セールス・マイルストーンとした。また、ロイヤリティ率は、Ph1 段階でのライセンス供与となったことから、売上げの 10%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、放射線併用療法は先駆け審査指定も受けて Ph2 段階にあるものの、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法は、国内で Ph1b、米国では Ph2 の途上にあることから、30%~50%と仮定した。</p>
<p>食道がんの放射線併用療法は 2023 年申請、2024 年上市と仮定。免疫チェックポイント阻害剤との併用は、2024 年申請、2025 年上市と仮定する。</p> <p>ロイヤリティ率は 10%と仮定</p> <p>DCF 法で計算するための割引率は 12%</p> <p>成功確率は 30~50%と設定</p> <p>食道がん以外のがん種については、頭頸部がんと胃がんは、2025 年申請 2026 年上市と仮定。乳がんは、2026 年申請 2027 年上市と仮定した</p>	<p style="text-align: center;">(2)4がん種合計</p> <p>食道がん以外の 3 がん種について、オンコリスバイオファーマ社からも中外製薬からも具体的な計画が公表されているわけではない。ただし、弊社では、ロッシュ-中外製薬グループが保有する免疫チェックポイント阻害剤との併用で開発される可能性があるとして想定する。スケジュールの設定はあくまで仮定であるが、下記の表のように、2021~2022 年ごろから企業治験 (Ph2/3) をスタートさせ、2025 年以降に申請、2026 年以降に上市と考える。頭頸部がんと胃がんは、2025 年申請、2026 年上市と仮定、乳がんは、2026 年申請、2027 年上市と仮定した。</p>

テロメラインシ(OBP-301)の開発進捗予想

適応がん種	療法	地域	現状	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						
	放射線併用 企業治験		Ph2 開始	Ph1完了	中外製薬主導による Ph2 Pivotal 開始		申請	上市	
	抗PD-1抗体併用 医師主導試験		Ph1b 13例	Ph1a完了	Ph1b進行中 年内に結果	企業治験に引き継ぐ可能性			2024年以降申請? 2025年以降上市?
	CRT併用医師主 導試験	米国	Ph1予定 最大21例		夏までにPh1開始	Ph1完了	企業治験に引き継ぐ可 能性	2024年以降申請? 2025年以降上市?	
胃がん・胃食 道接合部がん	抗PD-1抗体併用 医師主導試験	米国	Ph2(6例まで進行) (目標:最大37例)	Ph2から開始	年後半に中間解析 (10例で)		Ph2完了 企業治験へ		2024年以降申請? 2025年以降上市?
頭頸部がん	抗PD-1抗体・放射線 併用医師主導試験	米国	Ph2から開始計画中 (目標:最大54例)		Ph2 夏までに開始予定				2025年以降申請? 2026年以降上市?
皮膚がん (メラノーマ)	単剤 企業治験	米国	中止	食道がん開発に 集中の決断					
肝細胞がん	単剤	台湾・韓国 Medigen社	Ph1 反復投与試験 症例追加		年末LPIの予定	症例追加 Ph1継続中	その後は未定		
	抗PD-1抗体併用	中国 Hengrui社	GMP設備完成 CFDA申請準備中			ハンルイ社年内に IND予定			
乳がん (トリプルネガティブ)	抗PD-1抗体併用		前臨床試験中		Ph2開始?				2025年以降申請? 2026年以降上市?

(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

表下部の「今後期待が拡大できる免疫チェックポイント阻害剤併用の適応症については、オンコリスバイオファーマ社からも中外製薬からも具体的な計画は出ていない

売り上げの推移については、上市後6年目にピーク売上げに到達し、その後5年間は売り上げ水準を維持、さらに次の5年間は毎年5%ずつ減衰し、その後は10%ずつ減衰していくものと設定する。

また、総額 500 億円のマイルストーンは、半分がセールス・マイルストーンとした。ロイヤリティ率(10%)、割引率(12%)、成功確率は 30%~50%と設定する。

試算結果

マイルストーンのうち半分はセールス・マイルストーンと仮定。ロイヤリティ率、割引率、成功確率は食道がんと同一に設定

4 がん種合計のパイプライン価値(税前)は、542~904 億円と試算される。

食道がんのみのパイプライン価値は、323 億円(成功確率 50%)という試算結果となった。食道がんに加え、免疫チェックポイント阻害剤併用でのがん種拡大(トリプル・ネガティブ乳がん、頭頸部がん、胃がんステージⅢ・Ⅳ)を加えたパイプライン価値は、542~904 億円(成功確率 30~50%)と試算される。開発の進展とともに成功確率が上昇すれば、試算値はさらに上方修正される。一方、現時点の時価総額は 200 億円前後であり、がん種拡大によるパイプライン価値の向上をほとんど織り込んでいない可能性がある。

パイプライン価値の試算

対象地域：日本+北米+欧州 (億円)

	食道がんのみ	4がん種合計
成功確率 30%	194	542
50%	323	904

(出所)フェアリサーチ試算

ただし、この結果は、前述のように、さまざまな前提を大胆に設定した上の数値なので、あくまで一つの目安に過ぎない。加えて、企業価値を考える場合には、OBP-301 以外の品目の開発費用や収益、管理部門の費用も考慮しなければならず、一品目のパイプライン価値と時価総額を直接比較することはできないことに留意いただきたい。

結論

全世界へのオプション行使の契機の一つとして、テロメラインと免疫チェックポイント阻害剤の併用試験(日米)の結果に注目
中間解析は 2020 年内に出
てくる可能性あり

さらに次の主力開発品
OBP-702 は 2021 年の臨床
試験入りを目指して開発加
速。ライセンスアウトされた
時の価値は大きい

さらに、AAV ベクターを用
いた遺伝子治療の開発へ
乗り出していくことを計画
この分野でも大型ディール
が散見される。

株式市場では、オンコリスバイオフーマ社と中外製薬が結んだ契約のうち、アジア以外の全世界への独占的オプション権行使の契機と時期が注目されている。オプション権が行使された場合には、総額 500 億円以上のライセンス金額が中外製薬からオンコリスバイオフーマ社に支払われるためである。このオプション権行使の契機と考えられるのは、現在進行中のテロメラインと免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の実験(日本・米国)の結果であろう。その結果次第で中外製薬の判断が浮上してくる可能性がある。また、その時期は、各医師主導試験の中間解析結果が出てくる 2020 年央以降と考えられる。

さらに、次の主力開発品である OBP-702 の臨床試験入りが具体的に浮上してくる時期が近づいている。OBP-702 は第一世代のテロメライン®の 10~30 倍の抗がん活性を示し、しかもテロメライン®が効きにくいがん種(すい臓がんや大腸がん)でも有効性が期待できる。この第二の腫瘍溶解ウイルスのライセンスアウトによってオンコリスバイオフーマの価値はさらに高まる可能性が高い。

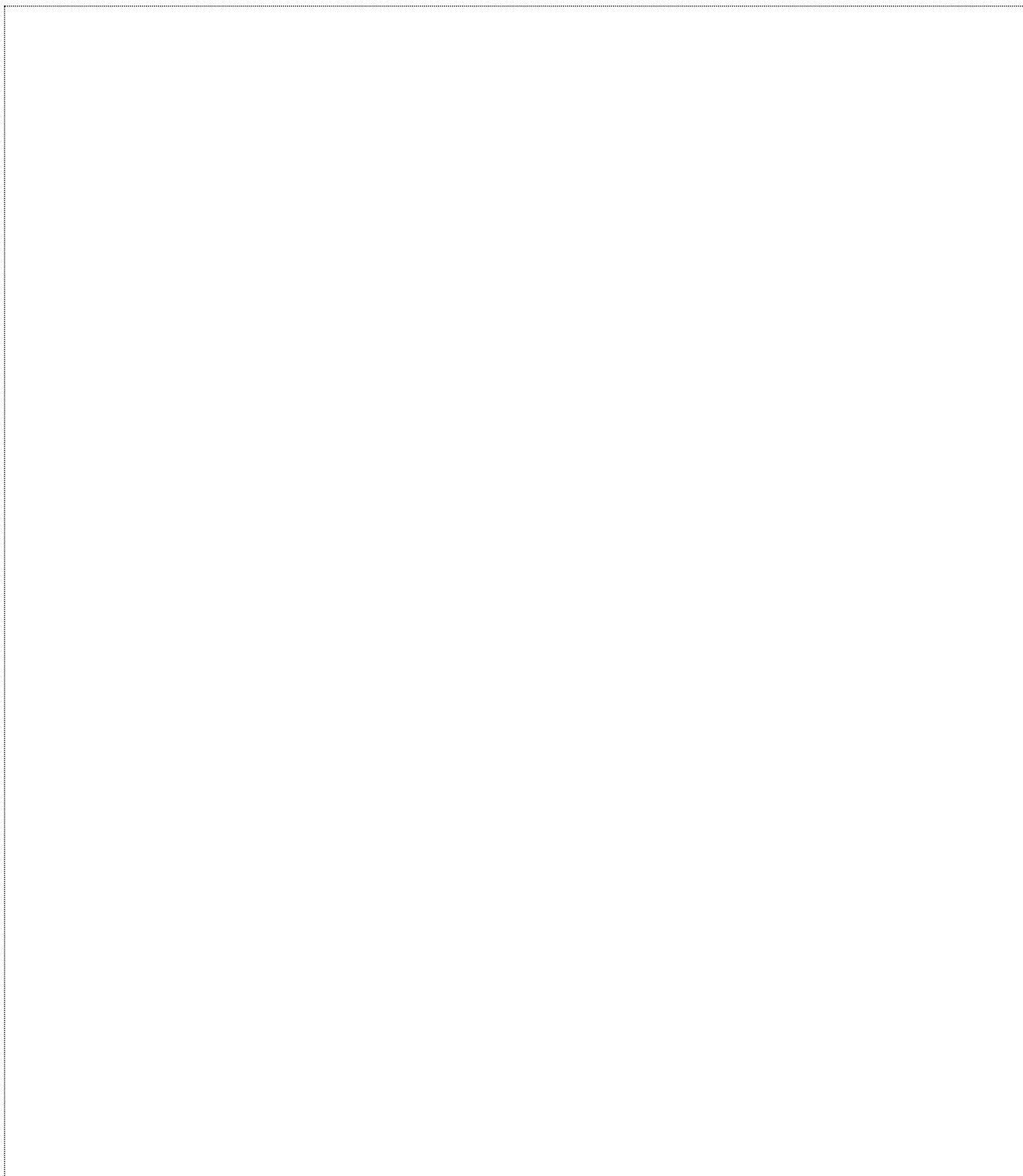
オンコリスバイオフーマは、テロメライン®の導出成功に安住していない。次世代の腫瘍溶解ウイルスの開発だけではなく、さらにアデノウイルスをベースとした AAV ベクターを用い、神経分野の希少疾患対象に遺伝子治療の分野への発展拡大を企図しているようである。こちらの開発計画の公表にも期待したい。

(注)遺伝子治療分野の企業 Deal 例

- ・2019 年 12 月、アステラス製薬が米国 Audentes 社を約 30 億ドルで買収。

Audentes 社は、起床神経筋疾患を対象に、AAV を用いた遺伝子治療を開発しているバイオテクノロジー会社であった。

- ・2016 年 5 月、バイオジェンがペンシルベニア大学と AAV ベクターを用いた複数の遺伝子治療プログラムの共同研究(中枢神経対象)を発表。20 億ドルに上る複数年の提携契約を締結している。



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

ディスクレーム

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。