

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Growth)

発行日 2023年3月13日

虎の子は自前で製品化まで育てる

がんを溶かすテロメライシン®の開発は最終段階に

オンコリスバイオフーマの主力開発品は、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、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が高い。幅広いがん種で効果が期待できるが、現在、オンコリスバイオフーマ独力で製品化に向けて、食道がんに絞って、順調に臨床開発を推進しており、2024年承認申請まであと一歩のところまで来ている。

虎の子は自前で製品化まで育てる

これまでのビジネスモデルは、一定段階まで開発を行い、大手製薬会社へライセンスアウトして収入を得る典型的な創薬ベンチャー型であった。しかし、テロメライシン®を巡る中外製薬との大型提携の解消を契機に、オンコリスバイオフーマは、自力で、臨床開発を完遂するのみならず承認申請まで行う製薬会社へのグレードアップを目指すこととなった。自社でMRを保有し直接医療機関へ販売する体制まではいかないが、自社製品をMRを保有する製薬会社へ販売し、医療機関へ届ける体制を構築中である。このため、主力品以外の開発の優先度を引き下げ、主力品開発に集中しているほか、製造・販売の体制確立のため薬事三役(総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理者)の採用を進めるとともに、市販後調査機能を設置し、承認申請に必要な体制整備を実行中である。生みの苦しみはあるものの、単なるライセンスアウトに比べて、社内に蓄積される利益とノウハウは格段に向上する。食道がんを対象としたテロメライシン®の価値は、日本だけでも180億円以上(税前)と試算される。対象となるがん種や地域の広がりを想定すると、その価値は一桁違ってくる。

2023年のカタリスト

2023年は、オンコリスバイオフーマにとって、さまざまなイベントが予想される。まず、先駆け審査指定を受けている、国内の食道がん対象のRT療法Ph2(Pivotal)のトップラインデータが2023年秋以降公表される。2024年の承認申請のために必要な国内販売パートナーとの提携も年内に浮上することが確実視される。また、海外では、胃がん・胃食道接合部がんを対象にした免疫チェックポイント阻害剤との併用療法について、新しいプロトコルが固まりつつあるが、免疫チェックポイント阻害剤を保有する大手米国製薬会社が関心を抱いており、2023年前半にも共同開発に関する反応があると期待される。さらにOBP-601のPSPを対象としたPh2aのトップラインデータも年央以降には取得でき、今後ライセンスアウトへの期待が高まる可能性がある。これらのカタリストを契機にオンコリスバイオフーマが再評価されることを期待する。

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	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	3,000百万円
上場日	2013年12月
URL	www.oncolys.com
業種	医薬品
従業員数	39人(単独)
主要指標 2023/3/10 現在	
株価	640
52週高値終値	836
52週安値終値	474
発行済株式数	17,405千株
売買単位	100株
時価総額	11,139百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	NA円
予想PER	NA倍
実績BPS	124.20円
実績PBR	5.15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
2017/12 通期実績	229	28.5	-1,078	NA	-1,087	NA	-1,090	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
2020/12 通期実績	314	-75.9	-1,674	NA	-1,723	NA	-2,095	NA	-145.5	3,700	1,131
2021/12 通期実績	642	104.5	-1,454	NA	-1,500	NA	-1,615	NA	-95.5	1,880	514
2022/12 通期実績	976	51.9	-1,204	NA	-1,163	NA	-1,148	NA	-66.3	685	474

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、「がんのウイルス療法」と「重症ウイルス感染症」を対象にした『ウイルス創薬』の展開を目指している

腫瘍溶解薬テロメライシンの開発が創業の原点

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。

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発生

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。

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)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。

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。オンコリスバイオフーマは、岡山大学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ウイルス薬であるテロメライシン(一般名 suratadenoturev)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、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。

<主力品開発を巡る歴史>

オンコリスバイオフーマの主力品であるテロメライシンの開発は、必ずしも順調なものではなかった。当初は、2006年7月にFDAからIND申請を受理され、同年年末、米国で第I相臨床試験(Ph1)(対象:固形がん)を開始、2008年末に完了して良好な結果が得られるなど順調であったが、その後は、リーマンショックの影響で資金調達に苦労し、開発が一時停滞することとなる。

しかし、2010年12月、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ことと、2013年12月東証マザーズ上場で資金調達し、このあたりから開発が再開加速されることとなる。実際に、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。

また、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(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)。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。

米国でも複数のProjectが進行し始める

このような開発の進展を反映して、2019年4月、オンコリスバイオファーマは、中外製薬との間で、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することに成功した。(同時に、中外製薬は、オンコリスバイオファーマ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。)ライセンス契約のマイルストーンは総額500億円以上で、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ものであった。2020年5月には、中外製薬主導下での開発対象は、食道がんの放射線(RT)併用療法のみならず、治療法として主流となることが期待される食道がんを対象とした化学放射線(CRT)併用療法にまで拡大された。

しかし、2020年には中国ハンルイ社との提携が解消

このほか米国では、2019年1月、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)を始めている。また、2020年6月には、食道がんを対象に、米国FDAからオーファン指定を受け、米国NRGオンコロジーと化学放射線療法併用でのPh1医師主導治験契約を締結し、開発を開始した。加えて、2020年8月には、コーネル大学と頭頸部がんを対象とした医師主導治験Ph2に関する契約を締結している。

2021年10月には中外製薬がライセンス契約解消を申し出てきた

このように順調に開発が進行・拡大していたテロメライシン®であるが、2020年6月、開発戦略上の理由からハンルイ社との提携が解消された。さらに、2021年9月には、中外製薬が、国内での食道がんに対する化学放射線(CRT)併用療法Ph1と頭頸部がんPh1の中止を通告し、2021年10月には、オンコリスバイオファーマに対し、ライセンス契約の解消を申し出てきた。中外製薬との提携解消の原因は、テロメライシン®の有効性・安全性に問題があったわけではなく、米国LONZA社に委託していた治験薬の供給が大幅に遅れたことで治験のスケジュールも影響を受けたことが主因とみられる。オンコリスバイオファーマは、2021年8月に第2の製造委託先としてベルギーのHenogen社を選定したが、中外製薬とは契約解消に至ってしまった。

有効性安全性に問題があったわけではない

製造委託先のLONZA社での製造過程でのトラブルが中外製薬との提携解消の主因

(注)正式に中外製薬との契約が解消されたのは2022年10月15日である。契約解消までは、①食道がんを対象とした放射線併用療法と肝細胞がんを対象としたテセントリク®とアバスチン®併用療法の治験は中外製薬による全額費用負担の下で継続され、データはオンコリスバイオファーマに引き継がれた。②2022年10月16日以降は、オンコリスバイオファーマが独力で食道がん対象の放射線併用療法の治験(Pivotal)を継続し、2024年の承認申請を目指している。③肝細胞がん対象の治験(Ph1)について、オンコリスバイオファーマは選択と集中のため引き継がなかった。④テロメライシンのGMP製造に関する費用負担については、2022年10月15日までに製造委託先からオンコリスバイオファーマへ請求された金額の約半分は中外製薬が負担した。

<p>独力で製品まで開発を完遂し、製造・販売体制も確立する方針へ</p> <p>ただし、販売は提携先に委託</p>	<p>オンコリスバイオファーマは、中外製薬との提携解消を承けて、長い年月、手塩にかけて開発してきた虎の子の運命を他社に委ねるのではなく、自力で育て製品まで仕上げる製薬会社となる決断をした。すなわち、当面は、日本で食道がんを対象とした放射線併用療法の開発に集中し、自社単独で2024年の承認申請をする方針へ転換した。このため、臨床開発と同時に、自社で製造・販売体制の樹立を実行中である。限られた資源の中で、自社でMRを保有し、医療機関へ直接販売活動を行う体制まで早期に整備するのは困難が伴うことから、現段階では、医療機関への販売活動は大手製薬会社へ委託し、自社では品質と安全性の保証と市販後の調査機能を保有する予定である。</p>
<p>免疫チェックポイント阻害剤(CPI)との併用療法開発では、CPIを保有するメガファーマとの共同開発を協議中</p>	<p>また、有望視されている免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発については、消化器系がんで実績のある免疫チェックポイント阻害剤を有するメガファーマとの協議に入っている。ただし、導出といった形態に固執するのではなく、メガファーマから免疫チェックポイント抗体のサンプル提供(無償提供)のみという開発協力から、もう少し踏み込んだ(資金分担など)共同開発など、オンコリスバイオファーマ自体が一定の関与の余地をもったさまざまな形態を視野に入れているようだ。</p>
<p>当面は、ライセンス済みのOBP-601を除いてテロメライシン®以外の開発品の開発優先度を下げて、テロメライシン®に全力投球</p>	<p>さて、当面、テロメライシン®の国内申請に全力投球することとなったため、次世代テロメライシンと期待されている OBP-702 の開発は、優先度を下げ、当面は前臨床治験の継続で推移する予定である。同様に、新型コロナウイルス感染症を対象とした経口治療薬 OBP-2011 も、新型コロナウイルス感染症の流行状況の変化や同種の薬剤の承認条件の変化等も勘案し、開発のプライオリティを下げている。また、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検査薬のテロメスキャンの方も開発が進展していたが、こちらの開発の優先度も引下げている。</p> <p>なお、オンコリスバイオファーマのパイプラインのうち、テロメライシンの次に位置付けている OBP-601 は、ライセンスアウト先のトランスポゾン・セラピューティクス社(以下、トランスポゾン社)の全額費用負担で開発が進んでいる。</p>

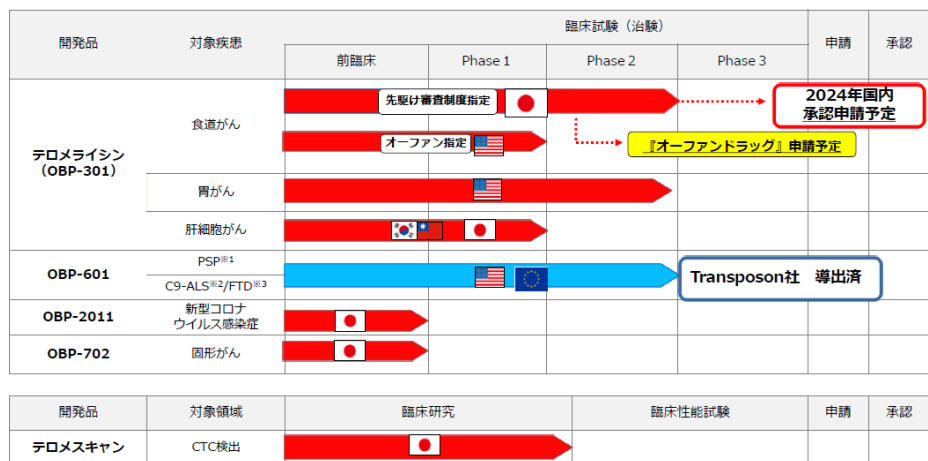
I 主要パイプライン

オンコリスバイオフーマの主要なパイプラインは、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®(OBP-301)及びその後継品候補(特に OBP-702)である。ウイルス感染症の領域では、前述の新型コロナウイルス感染症の治療薬候補 OBP-2011(OBP-2001 の後継品)が開発中である。HIV 感染症治療薬の OBP-601(センサブジン)は、現在では感染症ではなく、神経変性疾患を対象とした薬剤候補として米国 Transposon 社へ導出されている。また、テロメライシン®を応用した検査薬として、がんの早期発見、転移・再発の発見を目的とした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-2011、3.OBP-601、4.OBP-702、5.テロメスキャン(OBP-401)の概要について説明する。

パイプライン一覧

主要な開発候補品は、テロメライシン(OBP301)、神経変性症薬(OBP-601)、新型コロナウイルス治療薬(OBP-2011)、次世代テロメライシン OBP-702、テロメスキャンの5つ



(出所)オンコリスバイオフーマ社

* 1 進行性核上性麻痺 * 2 C9-筋萎縮性側索硬化症 * 3 C9-前頭側頭型認知症

(注)上図以外に OBP-801 もある。これは、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きたが、米国での Ph1 試験で副作用が出たため、がん領域での開発を中断した。一方、2016 年 8 月より、京都府立医科大学と眼科領域での可能性を研究(前臨床段階)されている。緑内障手術による濾過胞形成術後の線維化抑制機能が明らかとなり、2023 年 4 月に学会で研究結果の発表予定である。点眼剤としての開発が期待されている。

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。

1. テロメライシン® (OBP-301)

(1) テロメライシン®の特徴

テロメライシン®は、がん細胞に直接局所投与する腫瘍溶解性ウイルスの一種である。テロメライシン®は、正常細胞にもがん細胞にも感染するが、がん細胞で活性の高い酵素によりがん細胞特異的に増殖することでがん細胞を溶解し、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。

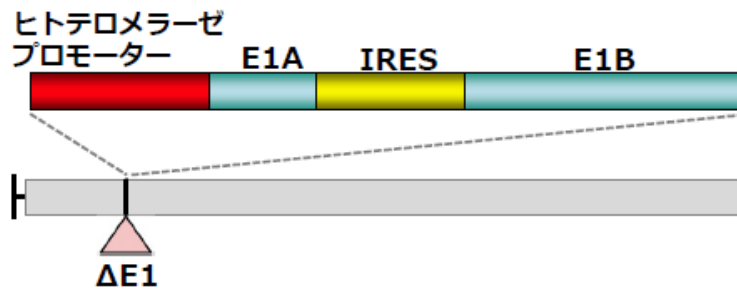
テロメライシン®の説明をする前に、その名の由来となった、「テロメア」の説明が必要であろう。テロメアとは、細胞内の染色体の末端構造のことで、細胞分裂時の DNA の複製時に最末端は複製することができないため、細胞分裂のたびにテロメアは短くなり、一定の長さになると細胞分裂を停止する。これが細胞の老化である。正常細胞では、細胞分裂の度にテロメアの長さが短くなっていき、最終的には細胞分裂が停止するが、がん細胞では、テロメアを還元する酵素「テロメラーゼ」が働き無限に増殖していく。(がん細胞以外では、生殖細胞や幹細胞といった未分化の細胞でテロメラーゼの活性が高い。)テロメラーゼの活性化に重要な役割を果たし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

(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。

テロメライシンの遺伝子構造



(出所)オンコリスバイオファーマ「事業計画及び成長可能性に関する事項」

また、テロメライシン®には、3つの長所が挙げられる。

- ① テロメラーゼ活性の高い細胞でのみ増殖し、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)。

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

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 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

テロメライシンは日米で臨床試験が遂行中

副作用も少なく、食道がんで局所の完全奏効が期待できる

テロメライシン®は、現在、日本国内と米国で臨床試験が行われている。主戦場は、食道がんである。アジア全体で60万人以上の患者が存在するが、食道がんの部位の特性から手術は侵襲が大きく、これまでの免疫チェックポイント阻害剤、分子標的薬、化学療法では、全身性の奏効はあっても、局所的な完全奏効の達成が困難ながん種である。具体的に言うと、食道がんなどでは「食道のつまり」による嚥下障害が発生しがちであり、免疫チェックポイント阻害剤や化学療法のみでは解決できず、テロメライシン®を併用することで解決することが出来る。

食道がん対象の Ph1 では 5 割から 6 割の CR(完全奏効)率を示し、放射線単独療法を上回る結果

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 試験を行っていたが、提携解消完了後(2022年10月16日以降)はオンコリスバイオファーマが独力で開発を継続中

2023 年秋にはトップラインデータが出てくる

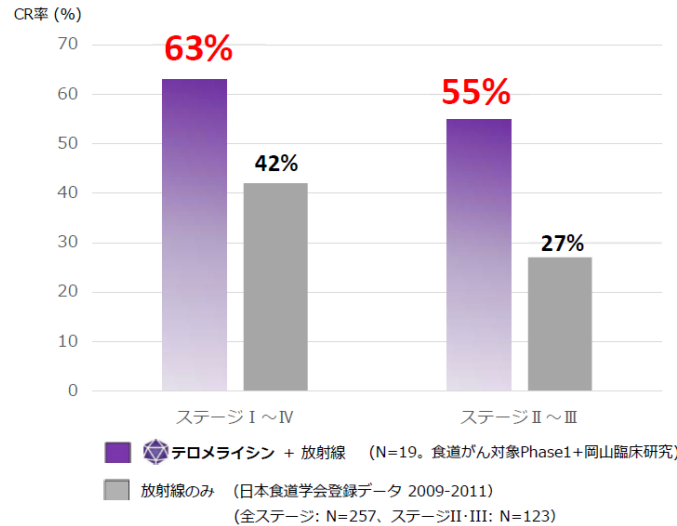
2024 年承認申請予定は不変

細胞や遺伝子、ウイルスなどを使用した新しいタイプの医薬品を巡っては、商業生産の確立が事業化の障

① 国内 食道がん(手術不能・化学療法不適応:放射線併用)先駆け指定

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が行っている企業治験 Ph1(臨床第 I 相試験)も終了し(2019 年 9 月)、重大な副作用は観察されず安全性が確認された。

テロメラインと放射線併用療法の効果(Ph1)



(出所)オンコリスバイオファーマ 「事業計画及び成長可能性に関する事項」

2019 年 4 月、PMDA から先駆け審査を受領した後、2020 年 3 月にライセンスアウト先の中外製薬の主導で Ph2(Pivotal)試験が始まったが、2021 年 10 月の中外製薬からの提携解消申し出により、試験をオンコリスバイオファーマは引き継ぐこととなった。この引継ぎ及びデータベースの移管は順調に推移し、治験の継承も PMDA に正式に承認された(2022 年 8 月)。そして、予定通り 2022 年 10 月 15 日までに試験の継承が完了し、2022 年 12 月には目標症例の組入完了に到達した。

今後は症例のフォローアップが行われ、内視鏡判定委員会での検討などを経て、2023 年秋以降トップラインデータの公表となる見込みである。既に PMDA と承認申請に向けた事前相談を開始しており、2024 年承認申請の予定は不変である。また、先駆け審査指定に加え、日本での Orphan 指定も 2023 年中に申請する予定である。これにより、一層、当局から優先的な相談・指導を受けられる等のメリットを獲得できる。

ところで、細胞や遺伝子、ウイルスなどを使用した新しいタイプの医薬品を巡っては、商業生産の確立が事業化の障害となっているケースは少なくない。なぜなら、細胞医薬や遺伝子治療薬、腫瘍溶解性ウイルスは、化学合成で製造される低分子医薬品と異なって製造が難しく、研究室段階で製造できても、商業規模

害となっているケースは少なくない。

にスケールアップした時、高品質な製品を安定的に製造できるかが大きな課題となっているからである。

(参考事例)

- (a) 2019年12月アステラス製薬は、遺伝子治療薬を開発する米国 Audentes Therapeutics 社を買収したが、その理由として、遺伝子治療薬の研究開発で最も難しいのが製造法の確立であり、買収によってそのギャップを埋めることができることを挙げている。
- (b) 第一三共は、腫瘍溶解ウイルス製剤デリタクト(G47Δ)に関して、当初、2019年度上期に承認申請を予定していたが、2019年10月の会社説明会で申請が遅れていることを明らかにした。また、2019年下期の申請を目指すとしていたが、2020年末にようやく申請に至った。説明会にて会社側は製造面での検討事項を遅延の理由として挙げていたが、デンカ生研に委託した商用生産が期待通りに立ち上がっていなかったことが推察される。
- (c) サンバイオ社の先駆け指定を受けた SB623(骨髄由来間葉系幹細胞を遺伝子改変した製剤)は、承認申請から1年以上経過しているが、まだ承認には至っていない。その背景として、理由は何も明かされていないが、安定した品質の商用製造の問題があるのではという憶測もある。

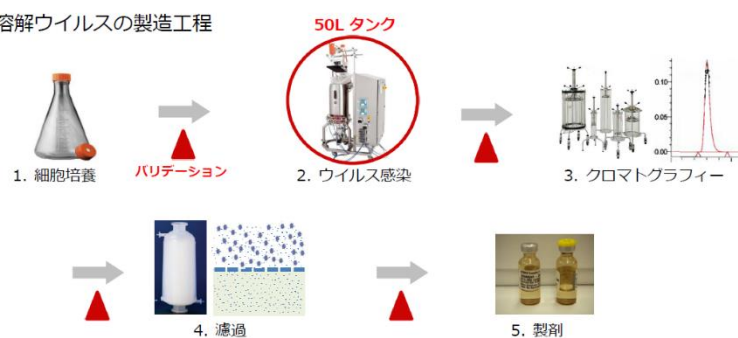
承認申請には、商業規模での製造方法の確立が要求される

承認申請には、商業規模での製造を確立、実際に製造したテロメライシン®の長期安定性、商用生産の製法の頑健性(Robustness)をバリデーションすることが求められている。(バリデーションとは、設備、工程、手順などが期待される結果となることを科学的根拠に基づき検証し、これを文書化して、製造した医薬品の品質を実証することである。)

既にウイルスの新しい製造法の予備的検討は完了
2023年内には1回目の商用GMP製造完了予定

Henogen社(ベルギー)における商用製造は、50Lタンクを用いたテロメライシンの培養が成功するなど、ウイルスの新しい製造法の予備的検討は完了している。年内に商用ベースのGMP製造の1回目を成功させる予定である。承認までに2回目のGMP製造を成功させるのではなく、承認後も販売しながらバリデーション(Concurrent Validation)していくことを想定して、PMDAと相談していく方針である。

腫瘍溶解ウイルスの製造工程



上市後の販売体制整備

上市後の販売体制について、オンコリスバイオファーマ自らがMRを保有し、

自社では品質と安全性の保証のための体制と市販後の調査機能を保有する機能を整備する予定

医療機関への販売は、製薬会社へ委託する予定
 複数の内資・外資の製薬会社と協議中
 長期的なテロメライシン®の価値向上に寄与してくれる会社を選定する方針

RT 併用療法承認後は、販売会社とともに CRT 併用療法の開発を計画している

米国では Orphan 指定の下、食道がんを対象とした放射線・化学療法 (CRT) 併用療法の試験を開始したが、患者組入れのペースが遅い

日本での CRT 併用療法開発が先行

治験施設(17 施設)を中心とした販売体制も考えたが、限られた資源の中で、自社でMRを保有し、医療機関へ直接販売活動を行う体制まで早期に整備するのは困難が伴うことから、医療機関への販売活動は大手製薬会社へ委託し、自社では品質と安全性の保証と市販後の調査機能を保有する方針へ切り替えた。現在、薬事三役(総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理者)の採用を進めているとともに、市販後調査機能を設置し、承認申請に必要な体制整備を実行中である。

販売提携契約に関しては、複数の内資・外資の製薬会社と協議を行っているところとみられるが、選定の条件として、厳密な温度管理下での病院へのデリバリーや安全性情報の収集体制、卸会社との折衝力のみならず、次のステージとして、同じく食道がんを対象とした「テロメライシン®と化学・放射線併用療法」の開発(効能追加)や適応拡大に相応の協力が得られることなど、長期的なテロメライシンの価値向上に寄与してくれることが必要条件となってくるようだ。

オンコリスバイオファーマは、日本での RT 併用療法承認後、日本で「効能追加」として CRT 併用療法を開発する構想を持っている。RT 併用療法では完全奏効率が 50%程度であるが、CRT 併用療法では完全奏効率 70%程度への向上が見込まれるためである。既に用量設定段階が終えているため、Ph1 から始めるのではなく、Pivotal(Ph2/3)試験(2 群×各群 150 例の規模)となる可能性がある。最速で 2024 年から開発を開始し、2026 年に Pivotal 試験を完了し、2027 年申請、2028 年上市も考えられる。

② 米国(手術不能の食道がん:放射線・化学療法併用) Orphan 指定

切除不能の食道がんでのファーストラインでは、日本の先駆け指定を受けた放射線(RT)併用療法の開発が先行しているが、この分野での本命は放射線化学(CRT)併用療法になると考えられる。2020年6月、米国FDAにより食道がんを対象としたテロメライシンの開発は Orphan 指定を獲得し、米国 NRG オンコロジー(非営利臨床試験機関)と食道がんを対象とした放射線・化学療法併用医師主導治験(Phase1)の契約を締結した。化学療法と放射線の併用だけでは 40~50%程度の部分奏効率(PR)であるのに対し、テロメライシン®も加えることで従来を上回る有効性(70%程度)を目指している。現時点では、12 例の目標症例数に対し現時点で 4 例の組み入れ、5 例目のスクリーニング中とのことである。手術不能という基準が患者組入れの律速となっているようだ。Ph1 で安全性と予備的な有効性を確認できれば、次のステップに進むことになるが、Ph2 では各群 100~150 例程度の 2 群比較、Ph3 ではさらに大規模な治験となることが予想されるため、オンコリスバイオファーマ単独での開発は考えにくい。むしろ、前述のように、オンコリスバイオファーマは、日本での RT 併用療法承認後、日本で「効能追加」としてCRT併用療法を開発する構想を持っている。

国内でのキイトルーダ®併用試験(Ph1b)が進行中

ようやく2023年4月にPh1bの結果公表を行う予定

途中段階(Ph1a)の初期的な結果は有望であった

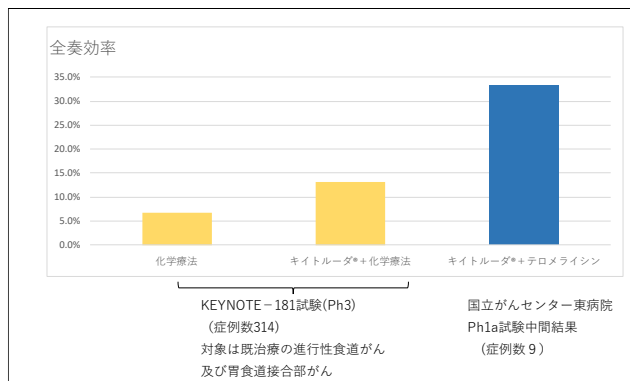
③ 国内 固形がん(免疫チェックポイント阻害剤併用:医師主導治験)

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。

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、既に治験は終了している。新型コロナウイルス感染症の影響で患者組入が停滞したが、既に目標の組入と観察は終了しており、2023年4月のAACRにて結果が公表されるものとみられる。

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 Ph1a



(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

④ 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)

米国での免疫チェックポイント阻害剤との併用に関しては、胃がん・胃食道接合部がんを対象とした開発が先行し、良好な結果が出て

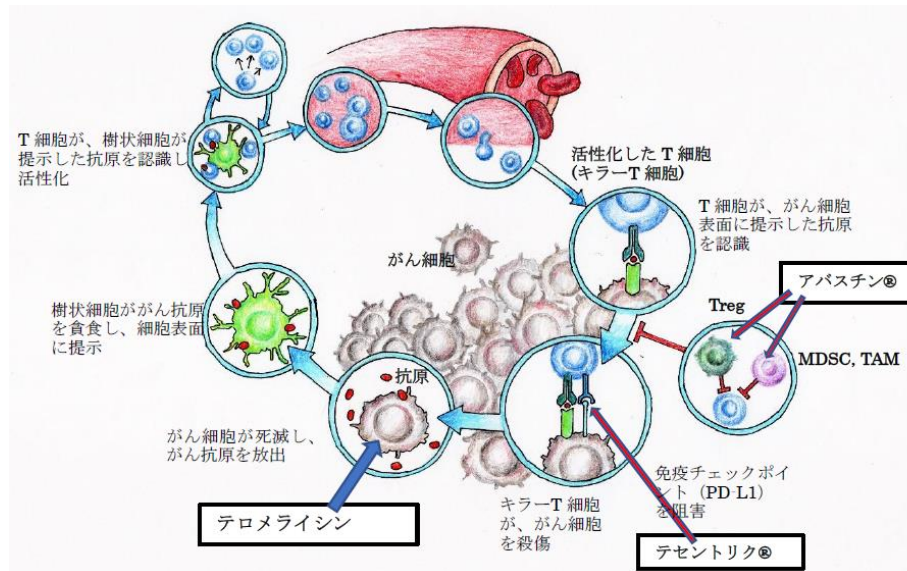
米国では、コーネル大学で、進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がん対象のペムブロリズマブ(キイトルーダ®)併用のPh2医師主導治験が2019年1月からスタートした。対象患者はステージⅣの重症の胃がん・胃接合部がんの患者が対象でキイトルーダ®単剤では奏効しにくいケースであるが、評価可能16例のうち、長期生存3例が確認された。

<p>いる 今後は、2nd-Line でのテロメライシン®と免疫チェックポイント阻害剤+化学療法の併用療法の開発に切り替えていく</p>	<p>ただし、米国では、進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がんについては、1st-Line として既に免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用療法が標準療法として確立されているため、オンコリスバイオファーマは、この治験を発展的に終了し、2nd-Line でのテロメライシン®と免疫チェックポイント阻害剤+化学療法の併用療法の開発に切り替えていく方針である。</p>
<p>免疫チェックポイント阻害剤を保有する米国製薬会社が関心を持っており、共同開発を協議中</p>	<p>既述のように、免疫チェックポイント阻害剤を保有する米国製薬会社が関心を持っており、共同開発に関する協議を開始している。次の治験に関するプロトコルも大学と相談してほぼ出来上がっており、2023 年前半には米国製薬会社からの反応があるものと期待される。その場合、最速で 2023 年下期に治験申請し、2024 年から治験開始のスケジュールとなる。</p>
<p>日本で、肝細胞がんを対象に中外製薬が、免疫チェックポイント阻害剤及び抗 VEGF 抗体との併用による Ph1を開始したが、提携解消完了後は一旦開発を中断</p>	<p>⑤ 食道がん以外への適応拡大ー肝細胞がん 以上のように、テロメライシン®の主戦場は食道がんであるが、適応拡大の分野として、肝細胞がんも視野に入っている。</p>
<p>ただし、中国圏を対象にライセンスアウトする計画を断念したわけではない</p>	<p>既に、戦略的提携契約を締結している台湾の Medigen Biotechnology Corp. (Medigen 社)とともに、韓国・台湾で肝細胞がんを対象に Ph1 (2014 年～2020 年)を行い、安全性確認や用量設定が終了している。</p>
<p>作用機序は、抗 VEGF 抗体ががんを取り巻く免疫環境を改善、テロメライシン®ががん細胞を溶解し、キラ</p>	<p>また、2020 年 12 月、中外製薬は、肝細胞がんを対象に日本でテロメライシン®とアテゾリズマブ(商品名テセントリク®; anti-PD-L1 抗体) + ベバシズマブ(商品名アバステン®; anti-VEGF 抗体)の 3 剤併用療法の開発を開始する計画を公開し、2021 年 1 月には最初の患者組入も実現した。しかし、2022 年 10 月の提携解消によって中断された。後述のように、効果が期待される作用機序であるが、使用する免疫チェックポイント阻害剤が、提携解消先である中外製薬(ロシュグループ)のものであるため、開発を中断する決断に至った模様である。</p>
<p>作用機序は、抗 VEGF 抗体ががんを取り巻く免疫環境を改善、テロメライシン®ががん細胞を溶解し、キラ</p>	<p>ただし、肝細胞がんや食道がんはアジア人種に多いがん種であり、オンコリスバイオファーマでは、テロメライシン®の中国圏を対象地域としたライセンス導出は依然として将来構想の視野に入っている。既に、肝細胞がん対象に、テロメライシン®単剤での安全性は既に確認済み(韓国・台湾にて Ph1 完了)であり、次のステップを Ph2 から始めることが可能である。</p>
<p>作用機序は、抗 VEGF 抗体ががんを取り巻く免疫環境を改善、テロメライシン®ががん細胞を溶解し、キラ</p>	<p><参考>テロメライシン®+免疫チェックポイント阻害剤+抗 VEGF 抗体の作用機序 免疫チェックポイント阻害剤及び抗 VEGF 抗体を併用する療法の作用機序は次の通りである。まず、抗 VEGF 抗体(ベバシズマブ)により、がんを取り巻く免疫環境を改善、すなわち、細胞障害性 T 細胞(キラーT 細胞)の増加と免疫抑制細胞の減少を誘導しているなか、腫瘍溶</p>

一 T 細胞を活性化させ、免疫チェックポイント阻害剤がキラー T 細胞を無力化するスイッチを切り、キラー T 細胞ががん細胞を攻撃しやすくする

解薬で放出されたがん抗原が樹状細胞に取り込まれ、がんを攻撃するシグナルを細胞障害性 T 細胞へ伝達し、アテゾリズマブ(テセントリク®)が細胞障害性 T 細胞(キラー T 細胞)を無力化する PD-L1 スイッチを抑えて、細胞障害性 T 細胞(キラー T 細胞)が、がんを攻撃する度合いを高めることが期待される。

がんを取り巻く免疫サイクルとテロメライシン®



(出所) “Immunity 2013”, Chen and Mellman を基にフェアリサーチ作成

(注)ベバシズマブ(アバスタチン®)と免疫環境

ベバシズマブは、抗 VEGF 剤であるが、その抗腫瘍効果は、血管新生阻害効果の他、がんを取り巻く微小環境にも作用していると考えられている。

(a)血管新生阻害効果

腫瘍内での血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制する(がんを兵糧攻め)。

(b)血管正常化効果

脆弱で漏出しやすい腫瘍血管を壁細胞で被覆された正常な構造に戻し(血管の正常化; vascular normalization)、血流の改善をもたらし、抗がん剤のがん組織への送達を改善させ、また低酸素状態も改善させる。

(c)抗腫瘍免疫の回復

VEGF が細胞障害性 T 細胞(CTL)の誘導を抑制する一方、制御性 T 細胞(Treg)、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、骨髄由来抑制細胞; myeloid-derived suppressor cell; MDSC)などの免疫抑制細胞を、VEGFR2 を介して増殖促進することが知られている。さらに、VEGF を添加すると Treg 表面に VEGFR2 を介して PD-1 の発現が促進される。従って、低酸素下で VEGF が過剰発現されていると腫瘍免疫が抑制されている環境にある。従って、ベバシズマブ(アバスタチン®)の投与で、腫瘍を取り巻く免疫環境の改善が期待できる。

頭頸部がんでは、免疫チェックポイント阻害剤による奏効率は必ずしも高くない

より高い奏効を目指して、米国で臨床試験が開始されたが中断

(参考) 進行性頭頸部がん (現在 P5 パイプライン図からは脱落中)

頭頸部がんは、免疫監視機構が抑制されている悪性腫瘍とされており(TMB が比較的高い)、HPV や EBV のウイルスの持続的感染が関与していることから PD-L1 発現比率も高いと言われているため、比較的免疫チェックポイント阻害剤が奏功しやすいがん種と考えられている。しかし、承認されている免疫チェックポイント阻害剤(+放射線/化学療法)による療法の奏効率は、必ずしも満足できる水準にはなく、より高い奏効率を目指して様々な開発が行われている。ただし、その多くは失敗例が多い。

頭頸部がんにおける主な免疫ポイント阻害剤療法の開発

免疫チェックポイント阻害剤	開発会社	治験名	対象	結果
オブジーボ (Nivolumab)	Bristol Myers Squibb	Checkmate-141 Ph3	2nd-Line	approved 2016Nov
オブジーボ+ヤーボイ	Bristol Myers Squibb	Checkmate-651 Ph3 Checkmate-714 Ph2	1st-Line 1st-Line	failed 2021July failed 2019April
キイトルーダ (Pembrolizumab)	Merck	Keynote-412 Ph3 Keynote-040 Ph3 Keynote-048 Ph3 confirmatory trials	HNSCC 2nd-Line 1st-Line	failed 2022July failed 2018Apr approved for PD-L1 >1% 2019June approved with chemo combo
キイトルーダ+NC6004	NanoCyria	Ph2b	プラチナ抵抗性	failed 2022April
イミフィンジ+トレリムマブ (Durvalumab)	AstraZeneca	Eagle Ph3 Kestrel Ph3	2nd-Line 1st-Line	failed 2020May failed 2021Feb
ペバンシオ (Avelumab)	Merck ファイザー	Javelin Head&N Ph3	1st-Line	failed 2020March
モナリズマブ	AstraZeneca Innate Pharma	Interlink-1 Ph3	2nd-Line	failed 2022Aug

オブジーボ(Nivolumab)とキイトルーダ(Pembrolizumab)はPD-1抗体
 ヤーボイ(Opilimumab)とトレリムマブはCTLA-4抗体
 イミフィンジ(Durvalumab)とペバンシオ(Avelumab)はPD-L1抗体
 モナリズマブはNK-G-2A抗体

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

ところが、テロメライン®は腫瘍を分解し免疫原性細胞死を誘導するため、免疫チェックポイント阻害剤がより高い奏効を示すことが期待できる。2021年5月から、米国で、コーネル大学やジョンズ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®))及び放射線とテロメラインの併用で頭頸部がん対象の Phase2 医師主導治験(目標症例数:36例)を推進してきた。ところが、頭頸部がんを対象とした治療法では、2022年に入り、免疫チェックポイント阻害剤+化学療法が主流になりつつあることから、放射線とテロメラインの併用療法の開発について、患者組み入れを終了した。

一方、2022年11月、オンコリスバイオファーマは熊本大学と共同で、テロメライン®と放射線の併用で、放射線耐性口腔がん(頭頸部がんの一種)のがん細胞の放射線抵抗性を解除できるという論文発表を行っている。("An oncolytic virus as a promising candidate for the treatment of radioresistant oral squamous cell carcinoma", Molecular Therapy-Oncolytics 誌)

テロメライシン®の2024年の国内承認申請(RT併用療法)に向けた治験とプロセスバリデーションに集中

2023年中に、長期的なテロメライシン®の価値向上に寄与してくれる国内販売パートナーと提携する予定

(3) 当面の戦略

以上のように、オンコリスバイオフーマでは、テロメライシン®(OBP-301)の2024年の国内承認申請(RT併用療法)に向けた治験とプロセスバリデーションに集中し全力を注いでいる。また、承認申請準備として、薬事三役を採用し、自社で品質と安全性の保証と市販後の調査機能を構築、製造・販売体制の確立を図る計画である。さらに、販売を担う大手製薬会社との提携を目指し、複数社と協議中である。選定の条件として、厳密な温度管理下での病院へのデリバリーや安全性情報の収集体制、卸会社との折衝力のみならず、次のステージとして、同じく食道がんを対象とした「テロメライシン®と化学・放射線(CRT)併用療法」の開発(効能追加)や適応拡大に相応の協力が得られることなど、長期的なテロメライシンの価値向上に寄与してくれることを条件としている。2023年内に国内販売パートナーと提携がまとまる見込みである。

2024年の申請に向けてのポイント

1. 食道がん放射線併用Phase 2組み入れ完了～症例フォローアップ
2. 商用製剤 GMP製造開発進行中
3. 先駆け審査指定を活かしPMDAとの事前相談を開始している
4. 製造販売体制の樹立～承認申請準備
5. 製薬会社との提携
6. オープン申請準備中
7. 2024年 承認申請
8. 承認後の効能追加を検討している
9. テロメライシンの海外展開
免疫CP阻害剤開発企業と胃がん2ndLine適用のプロトコルを用いて共同開発の協議を開始している

- ①薬事三役(総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理責任者)の体制整備を予定している。
- ②市販後調査機能を設置する。

- a. 卸会社との折衝
- b. 病院への厳密な温度管理に基づくデリバリー
- c. 安全性情報の収集体制
- d. 適応拡大に取り組める
- e. 長期的なテロメライシンの価値向上に寄与頂ける

(出所)オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2023年2月

海外でも、免疫チェックポイント阻害剤を保有する米国製薬会社と共同開発の契約を結ぶ見込み

一方、当面、海外における開発は、米国での胃がん・胃食道接合部がんを対象としたテロメライシン®と免疫チェックポイント阻害剤+化学療法との併用療法に絞られている。免疫チェックポイント阻害剤を保有する米国製薬会社が関心を持っており、次の治験に関するプロトコルが固まりつつあるなか、2023年前半にも大手製薬会社からの反応があるものと期待される。製薬会社との共同開発契約の内容は、どこまで踏み込んだものとなるか(免疫チェックポイント阻害剤無償提供にとどまるか、開発資金の提供を含む共同開発となるか)未定だが、完全にライセンスアウトしてしまう可能性は高くないと考えられる。2023年前半中に共同開発の契約がまとまれば、最速で2023年下期に治験申請し、2024年から治験開始のスケジュールとなる。

テロメライシン®の食道がんを対象とした国内市場規模はRT併用療法で100億円、CRT併用療法で150億円、合計250億円程度が想定される

(4)国内市場規模

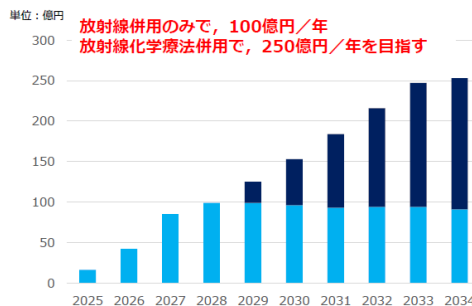
2022年8月の中間決算説明会で、テロメライシン®の国内市場の見方が提示された。最初に承認されるテロメライシン®と放射線の併用療法(301+RT)の市場規模は、(対象患者数 2900人程度)×(市場シェア 80%)×(140万円/バイアル)×(3バイアル)と仮定すると、約100億円の規模(グラフ明青色部分)が見込まれる。さらに、効能追加として、テロメライシン®と化学・放射線療法の併用療法が上市されると、化学放射線療法の患者や化学療法の患者、さらに化学療法と免疫チェックポイント阻害剤(ICI)併用療法の患者へも普及し(対象患者数 9000人程度)×(市場シェア 40%)×(140万円/バイアル)×(3バイアル)で約150億円の追加が期待され、合計250億円程度の市場規模を目指している。

テロメライシン® 国内市場規模

食道がん患者数：25,000人
出所：2020年院内がん登録、国立がん研究センター

Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
手術			
放射線療法			
放射線化学療法(NeoAdju含む)			
化学療法(NeoAdju含む)			
化学療法+ICI			

放射線療法, 化学放射線療法, 化学療法+ICIが潜在的ターゲットになり得る



算定の前提条件
① 薬価140万円/vial
② 市場シェア 食道がん放射線療法：80%
食道がん化学療法+放射線療法：40%

(出所) オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2023年2月

(注) 薬価は、承認済みの腫瘍溶解ウイルス製剤デリタクトを参照して設定

ただし、オンコリスバイオファーマでは、原価積み上げ方式で、より高い薬価を目指しの方針とのことである

(参考) ステージ別×療法別件数

Stage	Stage別療法						合計
	放射線	薬物	薬物+放射線	手術+放射線	手術+薬+放射線	その他	
0	15	10	27	8	8	3,191	3,259
I	292	98	580	33	187	6,905	8,095
II	250	183	427	5	42	1,646	2,553
III	212	389	638	2	165	1,835	3,241
IV	456	1,161	1,929	10	142	1,316	5,014
全病期	1,225	1,841	3,601	58	544	14,893	22,162

併用療法	患者数	市場シェア	推定患者数
RT併用	2,906例	×share80%=>	およそ2300例
CRT併用	9,092例	×share40%=>	およそ3600例

(出所) 国立がんセンター「院内がん登録全国集計結果」2020より

OBP-601 は HIV 治療薬として開発してきたが、BMS 社との契約解除後、ライセンス先が見つからず、一時は権利返還も考えた。しかし、2020年6月、新規機序で導出に成功

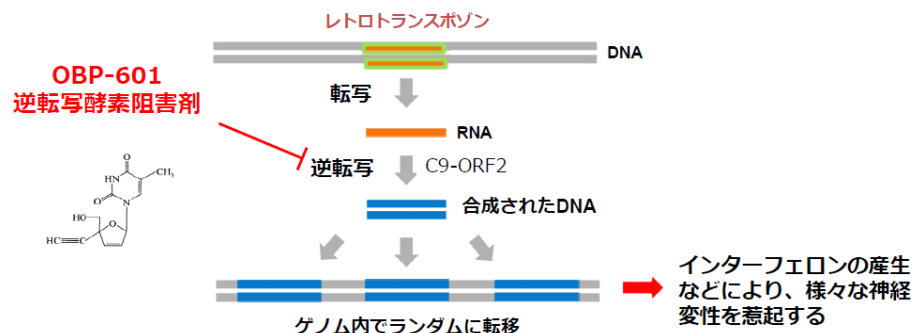
マイルストーン総額は3億ドル、販売ロイヤリティも期待できる

メカニズムは、OBP-601 が神経変性疾患の原因の一つである C9-ORF72 遺伝子変異の転写を抑制するというもの

2. OPB-601(センサブジン)

OBP-601(センサブジン)は、もともとオンコリスバイオフーマ社が米国 Yale 大学から導入した HIV 治療薬であり、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の一種であった。HIV 治療薬の市場は飽和し、なかなかライセンス先は見つからない状態が続いていたが、2020年6月、オンコリスバイオフーマは、OBP-601 による全く新しいメカニズムで、ALS や認知症などの神経変性疾患を対象とした治療法の開発を目指す米国のトランスポゾン社とライセンス契約(全世界における再許諾権付独占的ライセンス契約)を締結した。契約総額は3億ドル以上で、さらに販売ロイヤリティが加わる見込みである(ロイヤリティ率は非公表)。開発・製造・販売のコストは全てトランスポゾン社が負担することになっている、なお、トランスポゾン社でのコードネームは TPN-101 になっている。

OBP-601 による新しいメカニズムは、ヒトのゲノムの過半を占めるトランスポゾンという遺伝子の逆転写と複製を OBP-601 が抑制するというものである。特に、神経変性疾患の原因の一つである C9-ORF72 遺伝子変異の転写を抑制することで神経疾患の進行を抑えることが期待できる。



(出所)オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2023年2月

(注) 白人では、C9-ORF72 という遺伝子変異が ALS や FTD の最も頻度の高い原因であると言われている。FTD のほとんどで C9-ORF72 変異がみられる。また、家族性の ALS では 21~57%、孤発性 ALS では 3~21%を占める。日本では、家族性 ALS の 2.8%、孤発性 ALS の 0.4%で、白人よりも低いが、地域差がある。(「わが国の ALS における C9ORF72」臨床神経学 53 巻 11 号などより)

(参考)トランスポゾン及びレトロトランスポゾンとは

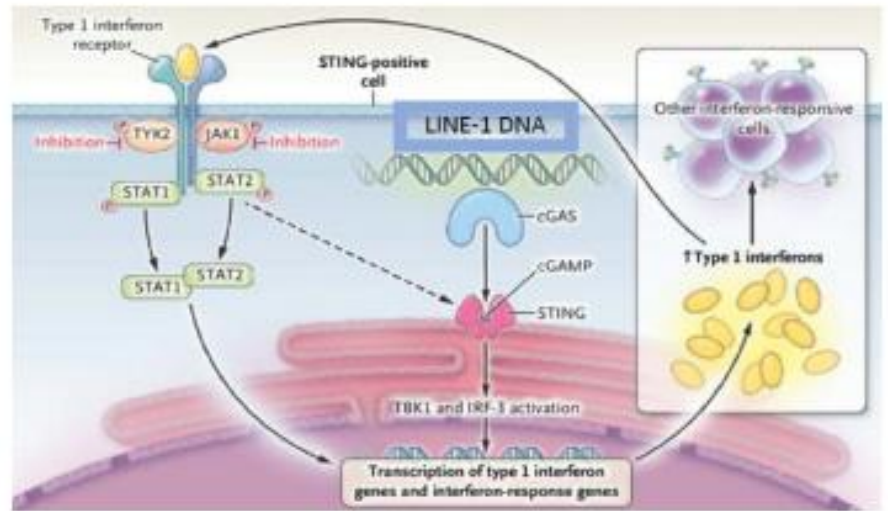
ヒトのゲノムの約半分は「動く遺伝子」と呼ばれるトランスポゾンで構成され、その大部分が「逆転写酵素」によってゲノムの他の部位へ転移するトランスポゾンである(ヒトのゲノムの約 40%)。そのレトロトランスポゾン的一种である LINE-1 がゲノム内に蓄積すると、SASP(細胞老化随伴分泌現象; senescence associated secretory phenotype: 具体的には I 型インターフェ

レトロトランスポゾン的一种である LINE-1 がゲノム内

に蓄積すると、SASP が放出され炎症反応が亢進し、細胞死をもたらす
 OBP-601 は脳内で LINE-1 の蓄積を抑制し、神経変性疾患の進行を抑制する

ロンなどが放出され炎症反応が亢進し、細胞死をもたらす。OBP-601 は、脳内で LINE-1 の逆転写を阻害し、LINE-1 の蓄積を抑制する作用がある。そのため、SASP 抑制とゲノムの不安定化の抑制の両方の効果を持ち、神経変性疾患の進行を抑制する効果があると推察される。

トランスポゾン的一种: LINE-1 と SASP (eg. Type I Interferons)



※出所: N Engl J Med 2014; 371:507-518

(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

2021年11月にPSP対象のPh2aが、2022年1月にALSとFTD対象のPh2aが投与開始

2021年8月、ライセンスアウト先のトランスポゾン社が米国FDAに対し、神経変性疾患を対象とした以下の2つの治験申請を行った。いずれも指定難病で有効な治療法が確立されていない疾患を対象としたものである。OBP-601は、HIV治療薬としてPh2bまで開発が終了し、安全性・忍容性が確認されているため、いずれもPh2a(プラセボ対象2重盲検比較試験)で治験を開始している。

PSP対象のPH2aは2022年8月に患者組入れ完了
 2023年中にトップラインデータが得られる

一つ目(治験番号:NCT04993768)は、進行性核上性麻痺(PSP: Progressive Supranuclear Palsy)を対象とした試験である。PSPの治験は3用量とプラセボの4群(各群10例)で、2021年11月に患者投与が始まり2022年8月に組み入れが終了した。2023年中にトップラインデータが取得できる予定である。

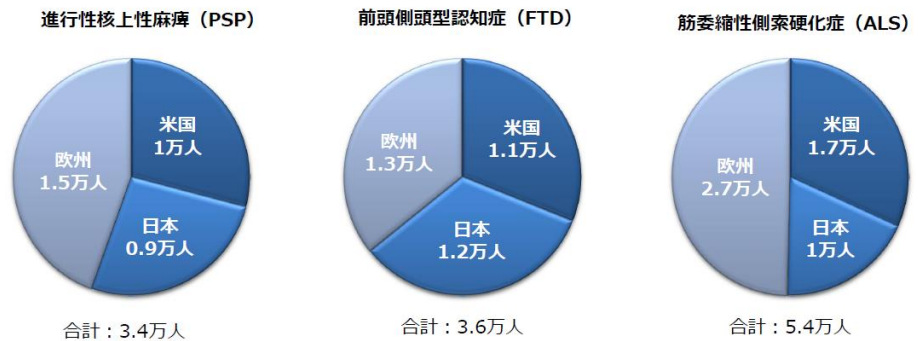
ALSとFTDを対象としたPh2aは2023年3月に組み入れ完了

2本目(治験番号:NCT04993755)は、筋萎縮性側索硬化症(C9-ORF72変異ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)と前頭側頭型認知症(FTD: Frontotemporal Degeneration)を対象とした試験である。C9-ORF72変異ALSおよびFTDの治験は、400mg投与群とプラセボの2群(各群20例)で、2022年1月に投与が開始されている。2023年3月に組み入れ完了した。2024年ごろにトップラインデータが取得できる予定である。

Orphan 指定を獲得する予定

なお次の図に示すように、対象患者数は多くないため、いずれも Orphan 指定を受ける予定である。

OBP-601 対象患者数



(出所)オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2022年2月

開発のコストは、すべてトランスポゾン社が負担している。今後の試験の結果次第で、トランスポゾン社から大手製薬会社へのライセンスアウトが実現し、次段階の開発・申請・上市となる道筋と推察される。この間、オンコリスバイオフーマには一切負担は生じない。オンコリスバイオフーマとトランスポゾン社がライセンス契約で合意しているマイルストーン収入に加えて、トランスポゾン社による再ライセンスアウト契約で定められたマイルストーンの一部や販売ロイヤリティの一部がオンコリスバイオフーマの収入となるものと推察される。

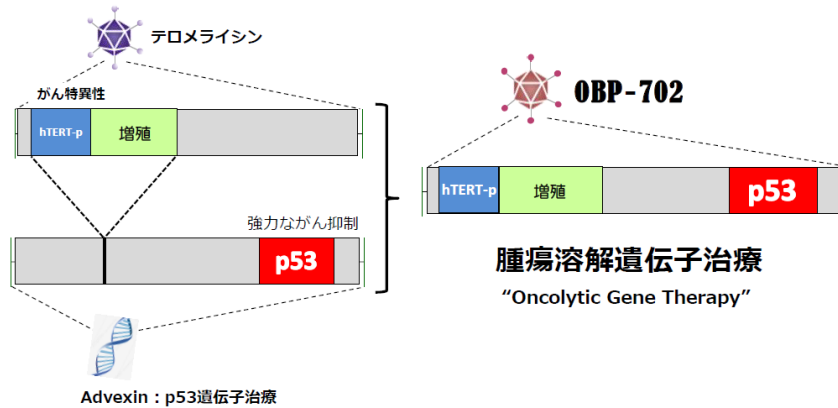
テロメライシン®(OBP-301)にがん抑制遺伝子 p53 を組み込んだ次世代テロメライシン OBP-702

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。

3. OBP-702 の開発状況

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

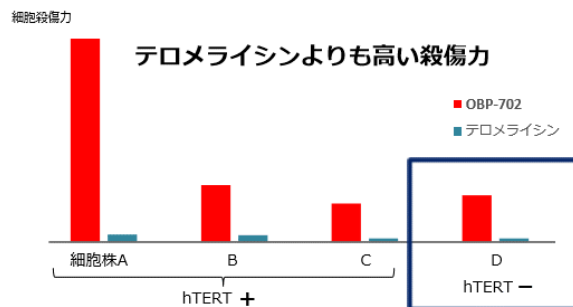


(出所)オンコリスバイオファーマ社

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 会社説明会資料

(参考)MDM2と p53

p53 遺伝子が正常でも、MDM2 タンパク質の過剰発現が p53 を不活化することが知られている。したがって、MDM2 が過剰発現していると OBP-702 が奏功しにくいという懸念もあるが、アデノウイルスの E1A が MDM2 を下げることが確認されており、MDM2 過剰の場合でも OBP-702 の効果は期待できる。

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

新たな AMED の資金を獲得し、Ph1の準備と治験薬のGMP製造を目指す
治験申請は 2024 年を予定

② KRAS 遺伝子変異がんでも有効

KRAS 遺伝子変異がんでは、細胞死を誘導する p21 の機能が作動しない。KRAS 変異がんでも、p53 を注入することによって p53 の下流にある p21 が機能することが期待される。

③ がん関連線維芽細胞(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、テロメライシンも奏功しにくい。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すると考えられる。

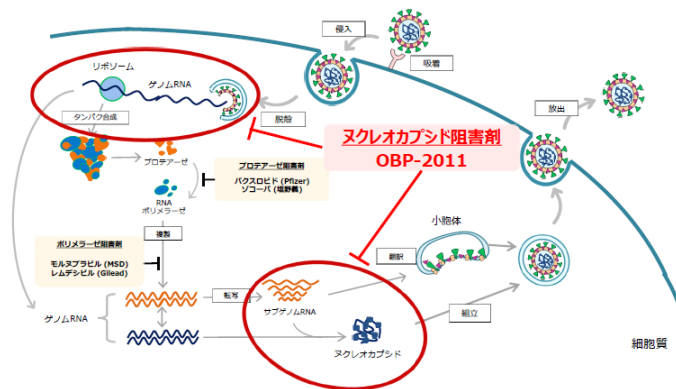
現在の開発状況は、岡山大学が獲得した 2022 年度 AMED の資金を活用し、前臨床試験を継続するとともに GMP 製造を開始した。オンコリスバイオファーマでは、岡山大学と共にすい臓がんを対象とした治験(Ph1)計画の策定を開始しており、2023 年度も AMED 資金の獲得を期待しており、その範囲内で、治験薬の GMP 製造確立までカバーする予定である。治験申請は 2024 年になる見込みである。

OBP-2011 はヌクレオカプ
シド形成阻害剤

4.OBP-2011

OBP-2011 は、新型コロナウイルス感染症治療薬候補の低分子化合物で、経口剤として開発中(前臨床段階)である。その作用機序は、ヌクレオカプシド形成阻害剤である。新型コロナウイルスの経口治療薬として、世界で初めてメルク社のモルヌピラビル(商品名ラゲブリオカプセル)が英国で承認されたが、これはポリメラーゼ阻害剤であり、また、次に承認されたファイザー社の経口剤パクスロビド(商品名パキロビッド)はプロテアーゼ阻害剤である。塩野義製薬の経口剤エンシトレルビル(商品名ゾコーバ)もプロテアーゼ阻害剤である。

OBP-2011 作用機序



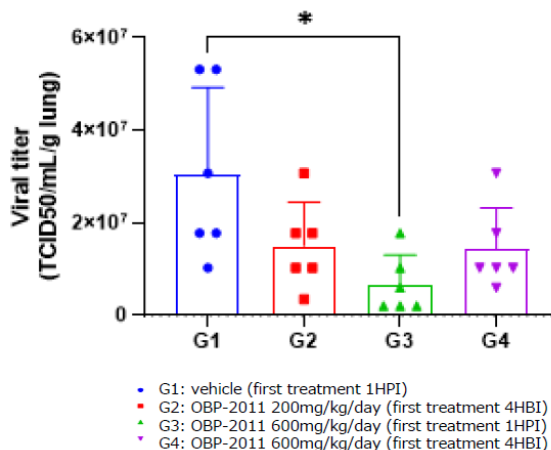
(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会 2022年8月

作用機序が異なる他の経
口剤と併用も

この化合物の作用点は、RNA複製よりも後段階にある(ヌクレオカプシド合成阻害)ため、ウイルスのRNAの複製を阻害するRNAポリメラーゼ阻害剤やプロテアーゼ合成阻害剤のように感染時に服用しないと効果がないものとは異なり、感染後12時間経過後でも奏効するとされている。作用機序が異なるため、RNAポリメラーゼ阻害剤やプロテアーゼ合成阻害との併用も可能である。ファイザー社のパキロビッドや塩野義製薬のゾコーバでは併用するリトナビルによる併用薬制限が厳しいという難点があるが、OBP-2011ではその懸念がない。

2022年5月時点では、オンコリスバイオファーマ社は2022年中にOBP-2011の治験申請する計画であった。しかし、OBP-2011は、2022年6月、AMEDによる「令和4年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品開発推進研究事業に係る公募」に不採択となった。ハムスター感染実験においてウイルス量を有意に下げる結果が得られたものの、効果は限定的(下図:ウイルス感染4時間前投与群G2、G4ではウイルス量は低下しているが有意差は無い)であり、有意差を示したG3群(ウイルス感染の1時間後に投与)では、投与量が600mg/Kg/Dayであり、ヒトでの用量に換算するとかなり高用量で、安全性とのマージンが狭いのではないかとというのが、不採択の理由であった(パキロビッドは300mg/kgで投与されている)。

OBP-2011 ハムスターモデル実験



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会 2022年8月

ウイルス量の減少だけでなく、症状の軽減も必要とされるなど承認のハードルは想定よりも高いことが判明

新薬開発の緊急性も低下しているため、開発の優先度を下げる

また、塩野義製薬のゾコーバの承認を巡る審議の中で、ウイルス量の減少だけでなく、「症状の軽減」という点も検討され、承認ハードルが想定されていたよりも高いことが感じられる事象があった。また、ゾコーバの上市など既に複数の製品が上市され、新薬開発の緊急性が低下してきている。

このような情勢下、オンコリスバイオファーマ社は、当面、OBP-2011の開発の優先度を下げ、臨床試験入りの時期は遅らせることとした(2022年6月)。ただし、鹿児島大学と国立感染症研究所で進めている OBP-2011 の詳細なメカニズム解明は継続し、新型コロナウイルス感染症及びそれ以外の感染症ウイルスも含め効果を探っていく方針としている。

テロメスキャンは、生きたままの血中循環がん細胞(v-CTC)を検出することができる

がんの早期発見や転移・再発も早期に検出

CTC 判別自動化のためのソフトウェアを CYBO 社と組んで開発

臨床検体を用いて CYBO 社の AI 技術を駆使して開発中

5. テロメスキャン(OBP-401)

テロメスキャン(OBP-401)は、テロメラインシ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。従来の CTC 検査では、CTC が捕捉できても、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たままの 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。

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検体当たりにより要する時間が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ったが、2020年 CYBO 社(日本)が開発したソフトウェア(T-CAS1)で CTC が自動解析できる目途が立った。しかし、CTC の検出だけで市場化は難しく、治療につながる検査(悪性度の判定や抗原分析、がん遺伝子分析)も目指し、2021年6月、順天堂大学とともにテロメスキャンに関する共同研究講座「低侵襲テロメスキャン次世代がん診断学講座」を開設し、臨床試験開始に向け準備を行ってきた。2022年3月には、テロメスキャンの CTC 自動検出ソフトウェアを CYBO 社と共同開発する契約を締結し、がん患者の臨床検体を用い、CYBO 社の AI 技術を駆使して、感度・特異度を検証し、ソフトウェアの完成を目指している。現時点では、AI 技術による検知感度の擦り合わせなどの調整に注力中とのことである。

(参考)リキッド・バイオプシー比較

エクソソーム	がん細胞由来のエクソソームを検出 がん細胞が分泌するエクソソーム内包miRNAはがん細胞の生存維持や病勢増悪に重要な役割をはたしている miRNAのほか、エクソソーム表層の膜タンパク質や内包されるたんぱく質もがんのバイオマーカーとなる 早期ステージでも高い診断能 がん種によってエクソソームの内容が異なるが、まだ関連性が解明途上である
cfDNA (ctDNA)	がん細胞から放出されたDNAの断片を検出 現在、FoudationOne Liquid CDx がゲノムプロファイルとしてわが国でも承認済み さまざまな遺伝子変異を同定し、適切な薬剤選択に利用されている がん細胞が自壊する程度まで進行しないと検出がたいため、早期がんでの精度が課題
CTC	血中循環がん細胞を検出 Veridex社がCTCを補足するCellSearch Systemを開発 2004年FDA承認 しかし、これは上皮細胞のマーカーを利用した方法で本当にかん細胞(CTC)なのか証明することが困難であった。 血中には僅かしか含まれないCTCを生きたまま検出することがカギ 2022年5月、FDAは英国ANGLE社のParsortix Systemを転移性乳がん対象に認可 腫瘍内不均一性の特徴をリアルタイムで繰り返しモニタリングすることが可能 早期発見や転移の可能性、生検が困難な部位ながんの診断などの診断に有効

(出所)「次世代がんバイオマーカー」実験医学増刊等からフェアリサーチ作成

2022年の売上は、中外製薬からの開発協力金収益が主体で9.76億円であった。なお、2022年から認識基準の変更でMedigen社からの収入は売上に計上されない

II 収益およびバランスシートの推移

2022年12月期の売上は、9.76億円であった。中外製薬からの開発協力金収入が9.13億円、岡山大学への治験薬販売37百万円、トランスポゾン社への売上25百万円により、予想の10億円には到達しなかった。予定していた国内販売ライセンス(食道がんを対象とした放射線(RT)併用療法)の契約に至らなかったためと推察される。また、今期からMedigen社からの収入は、収益認識基準の変更により、売り上げには計上されず、代わりに、原価及び販管費(研究開発費)にネットアウトされている。なおネットアウト分は合計2.92億円で、昨年のMedigen社からの収入2.87億円と同じ水準である。

損益の推移

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
							当初予想	実績
売上	178	229	168	1,303	314	642	1,000	976
医薬品事業	119	197	152	1,292	314	segment		
検査薬事業	60	33	16	11	0	統一		
売上総利益	178	158	47	1,190	253	198		338
販管費	1,040	1,236	1,295	1,702	1,911	1,653		1,542
うち研究開発費	361	571	606	562	987	825	1,700	947
営業利益	-861	-1,078	-1,247	-511	-1,674	-1,454	-1,600	-1,204
営業外収益	6	4	21	20	0	38		63
営業外費用	9	13	4	48	49	84		21
経常利益	-864	-1,087	-1,230	-539	-1,723	-1,500	-1,600	-1,163
特別利益	0	0	0	0	0	0		21
特別損失	64	0	0	369	367	110		4
税前利益	-928	-1,087	-1,230	-908	-2,091	-1,611		-1,146
当期純利益	-931	-1,091	-1,234	-912	-2,095	-1,615	-1,600	-1,148

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

2022年の研究開発費はテロメライシンの開発(RT併用療法)が佳境を迎えていることで9.47億円と前年比拡大

一方、2022年12月の研究開発費は、テロメライシンの開発(RT併用療法)が佳境を迎えていることで9.47億円と前年比拡大している。ただし、OBP-2011の優先度を引き下げたこと(当初4億円程度を予定)やテロメライシン®の米国での各種臨床試験が遅延したこと等により、期初計画(17億円)に対し大幅未達であった。これに伴い、2022年の販管費全体は15.42億円となり、営業利益は12.04億円の赤字となった。特別利益が21百万円発生しているが、これは、2018年に静脈投与可能な腫瘍溶解ウイルス製剤の開発を目指してUnleash Immuno Oncolytics, Inc.の転換社債を保有したものの、事業遅延で全額減損(2020年)していたが、2022年2月買戻された結果である。また、テロメスキヤンの分析装置の一部を減損したため4百万円の特別損失が発生している。結果として、当期純利益は11.48億円の赤字となった。

会社側では 2023 年の収益予想は不確定要素が多いため未定としている

2023 年の研究開発費は OBP-301 で 5~6 億円、その他基礎研究費などで 4 億円と合計 10 億円程度で推移すると推察

製造・販売体制の確立整備のための費用は膨らむ

販売提携による契約一時金次第であるが、引き続き赤字が継続する見込み

これに対し、2022 年 12 月末の現預金残高は 17.1 億円であり、積み増しが望ましい

会社側では、2023 年の売上収益予想は未定としている。テロメライシンの国内販売契約に関し契約内容がまだ未確定であることや、米国での治験にかかわる共同開発契約の行方等、不確定要因が多いためである。

2023 年に発生する OBP-301 に関連する費用は、既に治験そのものはピークアウトに向かっており、商用生産 GMP Process Validation もヤマ場を越えていることから、5~6 億円程度へ低下するものと考えられる。オンコリスバイオファーマでは、選択と集中により、そのほかの開発は優先度を下げ、なるべく補助金などで賄われるように計画しているため、基礎研究費を含む OBP-301 以外の研究開発費を 4 億円ほど見込むと、2023 年の研究開発費等は 10 億円程度で推移すると推察される。研究開発費以外の販管費は、薬事三役の採用など製造・販売体制の確立整備のため、2022 年よりは 1~2 億円程度膨らむ可能性を考慮すると、販管費全体は 16~17 億円程度と考えられる。

2023 年の赤字幅は、国内販売に関する提携による契約一時金次第である。テロメライシンの効能追加・適応拡大の開発への協力を引き換えに、あまり大きな金額の契約一時金は期待しない(5~10 億円)とすると、営業赤字幅も 10~15 億円のレンジで想定される。

一方、2022 年 12 月末の現預金残高は 17 億 1 千万円ほど存在し、向こう 1 年間分程度のキャッシュ保有と推察される。2024 年の OBP-301 の RT 療法の承認申請やその後の開発も考えると、資金の積み増しが望ましい。

バランスシートの推移

	(百万円)						
	2016/12/31	2017/12/31	2018/12/31	2019/12/31	2020/12/31	2021/12/31	2022/12/31
流動資産	2,747	3,072	2,618	3,826	2,545	4,198	2,608
現預金	2,564	2,868	2,463	3,342	2,067	3,454	1,711
固定資産	394	455	811	553	250	93	42
有形固定資産	0	3	2	11	21	0	0
無形固定資産	0	0	0	0	0	0	0
投資その他	394	452	809	540	228	93	42
資産合計	3,140	3,526	3,430	4,380	2,796	4,291	2,650
流動負債	205	239	212	523	415	430	321
短期借入金	63	93	83	127	150	238	227
固定負債	318	355	316	402	377	267	170
長期借入金	300	344	311	388	366	255	155
負債合計	523	594	528	926	793	697	767
純資産	2,617	2,932	2,901	3,454	2,003	3,593	2,159
株主資本	2,605	2,937	2,903	3,438	1,995	3,586	2,151
評価換算差額	-8	-16	-13	7	-0	0	0
新株予約権	21	10	10	7	7	7	7
(資金調達の推移)	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
株式の発行による収入	37	1,409	1,188	1,006	245	3,085	0
新株予約権発行収入	13	3	12	0	0	42	0
株式の発行による支出	0	0	0	0	0	0	0

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

(補足1) 偶発債務: 米国 LONZA 社へのテロメライシン®の GMP 製造委託は失敗に終わった。しかし、同社から、950 千ドルの製造委託契約に関して、製造過程の初期において生じた製造逸脱に関して発生した費用の一部負担に対する交渉を申し込まれており、その内容について協議中である。オンコリスバイオファーマでは、外部の専門家に相談した結果、当該費用負担要求に応じる理由は無いと判断しており、比較的早期の解決を予想しているが、交渉の推移によって経営数値に影響を及ぼす可能性もあることから、その存在を開示している。

(補足2) 2022 年末段階では資本提携している会社(アステラス製薬、朝日インテック、中外製薬)の株式保有には変化がない。

2021年12月末時点			2022年12月末時点			
No.	株主名	所有株式数	No.	株主名	所有株式数	属性
1	アステラス製薬株式会社	727,200	1	アステラス製薬株式会社	727,200	東証プライム:4503
2	野村信託銀行信託口	578,300	2	楽天証券株式会社	639,700	
3	浦田泰生	493,900	3	SBI証券株式会社	508,507	
4	中外製薬株式会社	456,600	4	浦田泰生	496,900	代表取締役社長
5	楽天証券株式会社	456,500	5	野村信託銀行信託口	478,300	
6	今村均	285,700	6	中外製薬株式会社	456,600	東証プライム:4519
7	SMBC日興証券株式会社	285,400	7	中西均	193,000	
8	中西均	181,000	8	朝日インテック株式会社	118,600	東証プライム:7747
9	JPEルガン証券株式会社	130,000	9	櫻原康成	115,000	取締役
10	朝日インテック株式会社	118,600	10	マネックス証券株式会社	106,188	

(出所) オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2023年2月

国内の食道がんを対象とした RT 及び CRT 併用療法に限定してパイプライン価値を試算してみる

試算にあたっては、いくつかの大胆な仮定をおいているため、あくまで参考値である

市場規模はオンコリスバイオファーマ作成の予測を用いる

本国内のみで RT 併用療法で 100 億円、CRT 併用療法が加わると、合計 250 億円市場と仮定

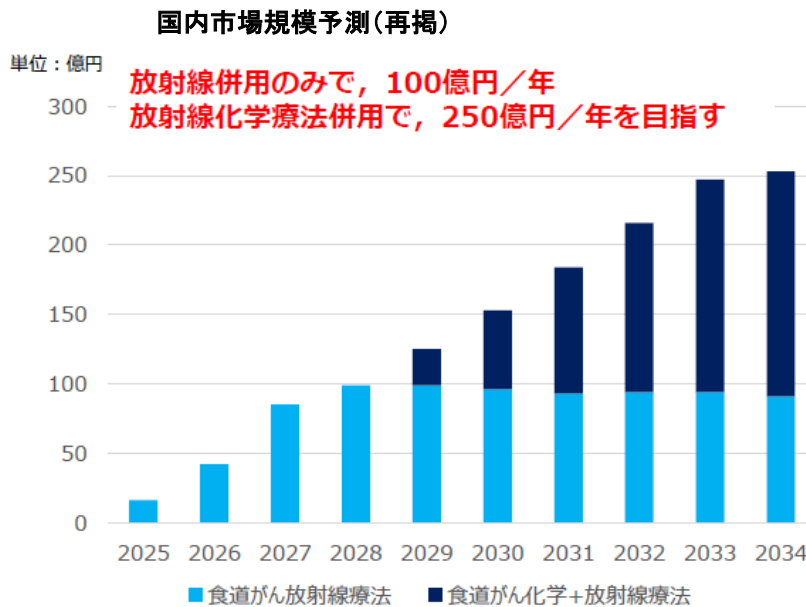
Ⅲ パイプライン価値(OBP-301)の考え方

今回、フェアリサーチは、テロメライン®(OBP-301)のうち、開発が進み、ある程度スケジュールが固まってきた国内の食道がん対象の RT 及び CRT 併用療法に限定してパイプライン価値を試算する。

なお、販売に関する提携は未定であり、薬価や効能追加に関する開発費用などの項目も流動的な部分が多いため、試算のためにかかなり大胆な前提を置かざるを得ない。また、対象疾患も食道がん対象の RT 及び CRT 療法であるため、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法は含まれない。また患者数の多い肝細胞がんも開発が停止しているため、今回は試算しない。海外市場にかかわる部分も、今回の試算からははずした。したがって、試算値は、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。

市場規模の推定

オンコリスバイオファーマが作成した市場規模予測を踏襲し、日本国内のみで RT 併用療法で 100 億円、CRT 併用療法が加わると、合計 250 億円市場と仮定する。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2023年2月

その他の前提条件

DCF 法で価値を試算するため、売上は、それぞれ上市后 5 年目前後で前述したピーク売上に達すると仮定する。その後 3 年間は売上を維持するが、その後 5 年間は 2% ずつ減衰、それ以降は 10% ずつ減衰していくと設定する

販売会社と CRT 療法の開発費用を折半する

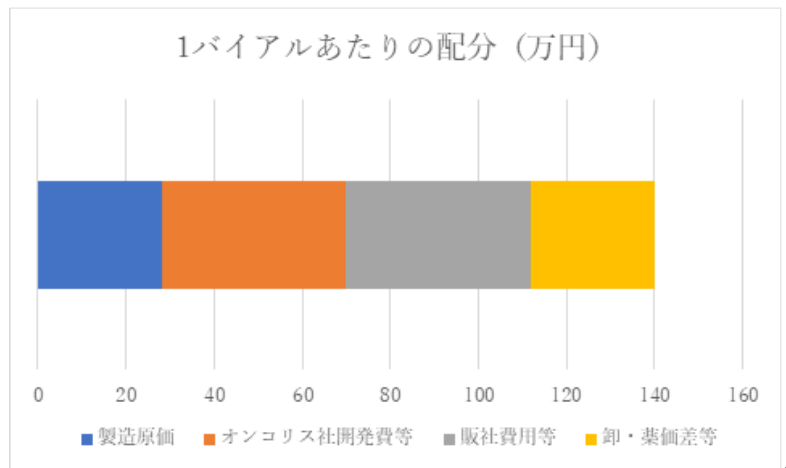
その代わりに、契約一時金やマイルストーンは小規模に設定

薬剤売上を販売側(卸も含む)とオンコリスバイオファーマが折半し、さらに残りの4割が製造委託費用となると仮定

(すると 2028-2029 年には単独黒字に転じる可能性)

RT 併用療法の開発はオンコリスバイオファーマ単独で遂行されるが、次の CRT 併用療法は販売提携先との共同開発を計画している。仮に、各群 150 例 × 2 群の Pivotal 試験を 2024 年から開始し 2028 年申請、2029 年上市とし設定し、開発費用は、販売提携先との折半と仮定する。この場合、オンコリスバイオファーマにとって、毎年の開発コスト負担は 20 億円~22 億円程度になると推察される。また、販売提携によるマイルストーンは、CRT 併用療法の共同開発負担があるため、大型のマイルストーンとはならず、契約一時金で 10 億円、CRT 併用療法の上市時に 15 億円と仮定した。

オンコリスバイオファーマから販売会社への卸値、薬価差と卸への配分、製剤の製造原価(製造委託先への配分)などは未定であるが、下図のように大胆な過程を置いた。すると、売上げが 100 億円に到達する 2028 年か、その次の 2029 年には、オンコリスバイオファーマが単独黒字に転じることができる。



(出所)フェアリサーチによる想定

成功確率は、RT 療法については 2024 年申請が迫っていることから 100%と仮定しているが、CRT 療法について、効能追加の開発前なので 70%と設定する。試算では、両方とも 100%のケースも試算する。割引率は、赤字継続のバイオベンチャーであるが、単独黒字化の目処も見えてくることを勘案して 10%を採用するが、高めの 12%とした場合と、通常の企業に期待されている ROE 目標 8%に鑑みて、8%とした場合も併記する。

試算結果

試算値は 184 億円

大胆に各種前提条件を設定した下での試算値(税前)は、184 億円となるが、これには、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法は含まれておらず、また海外市場も含まれていない。

テロメラインシ(OBP-301)の現在価値(税前:日本国内のみ)

(億円)

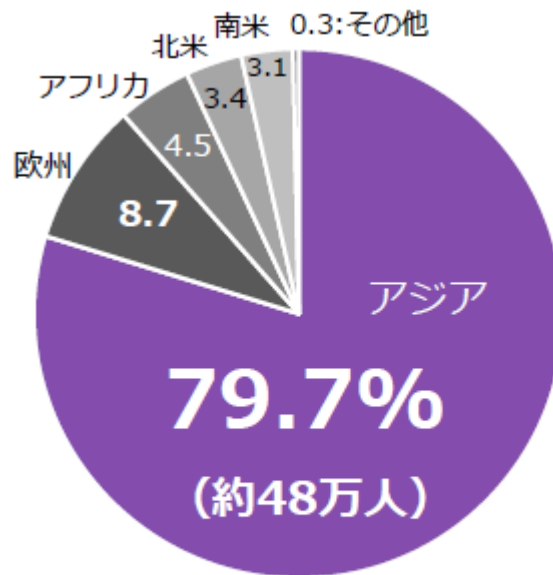
		CRT併用療法の成功確率	
		100%	70%
割引率	8%	284	230
	10%	228	184
	12%	184	148

(出所)フェアリサーチ試算

食道がんはアジアを中心に60万人以上の患者がいるので、海外市場にも目を向けると1桁異なるパイプライン価値になろう

がん種の広がりも大いに期待できる

食道がんはアジア中心に全世界で60万人以上の患者がおり、海外市場の開拓に向けた提携と開発が再出発した時点で改めて再試算したいが、一桁異なるパイプライン価値が期待できるのは確実であろう。



2020年世界の食道がん罹患数

(世界の患者数: 60万4千人)

(出所) オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2023年2月

また、開発が一時停止している肝細胞がんや頭頸部がんなどががん種の広がりも期待できる。こちらも開発のための再提携が出現した時点で改めて再試算したい。

2023年カタリストとなるイベントが並んでいる

RT療法 Ph2(Pivotal)のトップラインデータが2023年秋以降公表される
また国内販売パートナーとの提携も予定されている

OBP-601のPSPを対象としたPh2aのトップラインデータも年央後には浮上

また、2023年前半には、胃癌・胃食道接合部がんを対象にした新しいプロトコルでのPh2に関心を持つ米国製薬会社から共同開発に関する反応があると期待される

これらのカタリストを契機にオンコリスバイオファーマが再評価されることを期待する

IV 結論:2023年のカタリスト

オンコリスバイオファーマは、中外製薬との提携解消を乗り越え、独力で、テロメライシン®(OBP-301)の食道がんを対象とした放射線(RT)併用療法の開発を継続し、予定通り、2024年には先駆け審査指定の下での承認申請を行う予定である。既に、患者組入は終了しており、2023年内にもトップラインデータが公表される可能性がある。また、プロセスバリデーションのヤマ場を越え、2023年中に1回目の商用GMP製造が完了する予定である。さらに、申請に必要な製造販売体制の整備を進めており、国内販売パートナーとの提携も年内に予定されている。

2023年には、他にも楽しみなEventが待っている。トランスポゾン社に導出したOPB-601(センサブジン)に関し、PSP(進行性核上性麻痺)を対象としたPh2aのトップラインデータが、2023年央過ぎに公表される可能性がある。

また、米国で胃癌・胃食道接合部がんを対象にした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の医師主導治験(Ph2)が、前述のように良好な結果とともに終了し、今後は、新しいプロトコル(化学療法+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)でPh2を行う方針である。既に、免疫チェックポイント阻害剤を保有する米国製薬会社に関心を持っており、共同開発に関する協議を開始している。次の治験に関するプロトコルも、ほぼ出来上がっており、2023年前半には米国製薬会社からの反応があるものと期待される。

2023年に期待されるEvent

- 1 テロメライシンの国内販売パートナーとの提携
- 2 オンコリスの製造販売体制の確立
- 3 食道がん放射線Phase2のテロメライシンのトップラインデータ取得
- 4 PSP(進行性核上性麻痺)Phase2aのOBP-601のトップラインデータ取得
- 5 免疫CP阻害剤を販売する海外製薬会社との共同研究契約

(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2023年2月

2023年は、国内販売パートナーとの提携、免疫チェックポイント阻害剤を有する海外製薬会社との共同研究契約という2つの大きな契約の浮上とOBP-601の開発進捗により、オンコリスバイオファーマが再評価されることに期待する。

(補足) オンコリスバイオファーマの歴史

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へテロメライシン治療申請 (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の治療申請 (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の治療申請
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/食道癌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中止を公表
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
2020年3月	中外製薬によるテロメライシンの食道がん対象放射線併用療法Ph2 FPI達成
2020年4月	米国にOPA Therapeutics社を設立
2020年5月	中外製薬: テロメライシンに関し、局所進行性の食道がん対象に放射線化学療法併用でPh1開始
2020年6月	米国FDAがテロメライシンを食道がんを対象としてオーファン指定
2020年6月	中国ハンルイ社との提携解消 (肝細胞がん対象)
2020年6月	米国NRGオンコロジーと食道がんを対象とした放射線化学療法併用Ph1医師主導治験契約を締結
2020年6月	鹿児島大学から新型コロナウイルス感染症治療薬候補を導入
2020年6月	OBP-601を米国Transposon社へライセンス 導出
2020年7月	韓国・台湾での肝細胞がん対象Ph1企業治験完了を公表⇒以後、日本での開発を中外製薬と協議へ
2020年8月	頭頸部がんを対象としたテロメライシン医師主導Ph2実施に関する契約を締結 (米国コーネル大学)
2020年10月	テロメスキヤンのAI化
2020年12月	中外製薬: テロメライシンに関し、肝細胞がん対象にテセントリクとアバスタチンを併用したPh1を開始
2020年12月	朝日インテックとの資本業務提携 (テロメライシン投与デバイスの開発)
2020年12月	同時に、テロメライシン商用生産製法確立や新型コロナ感染症治療薬開発等のための資金調達を発表
2021年1月	中外製薬: テロメライシンに関し、頭頸部がんを対象にテセントリク・放射線化学療法併用Ph1開始
2021年1月	また、肝細胞がん対象の免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬療法併用Ph1のFPI達成
2021年3月	新型コロナ感染症治療薬候補物質の絞り込み (OBP-2011) と資金使途変更発表
2021年4月	テロメライシン国内承認申請時期2024年へ変更
2021年5月	テロメライシン 頭頸部がん 米国医師主導Ph2で最初の患者登録
2021年8月	テロメライシン商用製法開発 ヘンジェン社を追加
2021年9月	テロメライシン 国内で中外製薬主導で開発していた頭頸部がん対象Ph1と食道がん対象のCRT併用療法Ph1を中止
2021年10月	中外製薬と締結したテロメライシンのライセンス契約解消を発表 解消日は22年10月
2021年11月	OBP-601 進行性核上皮的性麻痺 (PSP)への投与開始(Ph2a) 米国
2021年12月	テロメライシン 米国でCRT併用療法Ph1への投与開始
2021年12月	テロメスキヤン 米国 Liquid Biotech社へのライセンス契約解消と同社へ投資を減損処理
2022年1月	OBP-601 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)と前頭側頭型認知症 (FTD)への投与開始(Ph2a) 米国
2022年3月	テロメスキヤン CYBO社と自動検出ソフトウェアの共同開発契約を締結
2022年6月	OBP-2011 開発の優先度引き下げ
2022年8月	OBP-601 進行性核上皮的性麻痺 (PSP)への患者組入れ完了(Ph2a) 米国
2022年8月	テロメライシン 国内RT併用療法の継承完了と先駆け審査指定の継承
2022年9月	投資先である米国プレジジョン社清算 (2021年度に減損済み)
2022年12月	テロメライシン 国内RT併用療法の患者組入れ完了
2023年3月	OBP-601 C9-ALS/FTDへの患者組入れ完了(Ph2a) 米国

(出所) 有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

フェアリサーチ株式会社

104-0033 中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町

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。