

## オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Growth)

発行日 2024 年 7 月 31 日

## OBP-601 LINE-1 阻害薬として ALS 治療に新たな希望

## 臨床効果を示唆

OBP-601 は、PSP(進行性核上性麻痺)、C9orf72 変異型 ALS(筋萎縮性側索硬化症)/FTD(前頭側頭型認知症)及び AGS(アikalディ・ゴティエ症候群)といった神経変性疾患を対象に導出先のトランスポゾン社で Ph2a が遂行されてきた。既に 2024 年 2 月 PSP に関する有望な最終結果は公表済であるが、7 月 25 日、ALS の最終結果のサマリーが公表された。高い安全性と忍容性が確認されたうえ、死亡率と相関がある肺活量の低下がプラセボ対比約 50%抑制された。競合薬の承認申請に用いられた臨床試験を見ると肺活量の低下は 20%程度である。また、ALS の機能評価スケールでのスコアの低下が自然経過の予想値よりも 40%程度抑制されていることが観察され、臨床効果が示唆された。

## 承認とカギとなるバイオマーカーの低下効果も確認

承認申請で一つのカギとなる脳脊髄液(CSF)中の NfL(神経フィラメント軽鎖)の値など、神経変性疾患で用いられる各種バイオマーカーの値の低下効果も確認されている。脳脊髄液(CSF)中の NfL 値は、OBP-601 投与群では前半 24 週時点で、プラセボ群と比較して、より低い値であった。さらに試験後半(24~48 週)の NfL 値においても PSP 試験と同様に期待のできる効果が示唆された。さらに、OBP-601 は NfH(神経フィラメント重鎖)、IL-6(炎症性サイトカインの一種)、ネオプテリン、オステオポンチンを含む他の神経変性及び神経炎症バイオマーカーにも効果を示した。今般の結果を踏まえ、トランスポゾン社は PSP に加え、C9orf72 変異型 ALS を対象とした開発も Phase3 ヘステップアップさせる予定である。

## トランスポゾン社のコーポレートアクションに引き続き注目

加えて、OBP-601 は C9-ALS/FTD だけでなく、PSP のデータも加えたメタアナリシスでも、有意な NfL 低下効果があることが確認され、LINE-1 関連の病理生理がある神経変性疾患に効果があるということが示された。これはアルツハイマー病などへの展開の可能性を示唆している。トランスポゾン社は、現在の資金調達計画などから判断すると、PSP や C9-ALS の Phase3 や他の神経変性疾患を対象とした開発をすべて独力で推進する可能性は高くない。大手製薬会社へのサブライセンスあるいは、M&A の対象となって子会社として開発を推進していく可能性が高いと推察される。実際に、3 月のオンコリスバイオフーマの事業説明会では、複数の大手製薬会社によるデューデリジェンスが行われていることが明らかにされた。今般の C9-ALS の Phase2a 成功や年内にも期待される Phase3 許可が、M&A 等コーポレートアクションの後押しになることを期待したい。なおディールの規模としては、神経難病領域で、過去にライセンス取引が成立した例を参考にすると、かなり大きな金額が期待できる可能性がある。

## フォローアップレポート

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	3,945 百万円
上場日	2013 年 12 月
URL	www.oncolys.com
業種	医薬品
従業員数	38 人(単独)
主要指標	2024/7/30 現在
株価	574
52 週高値終値	789
52 週安値終値	492
発行済株式数	20,961 千株
売買単位	100 株
時価総額	12,032 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	83.75 円
実績 PBR	6.85 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
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	-1,915	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
2023/12 通期実績	63	-93.5	-1,929	NA	-1,913	NA	-1,938	NA	-108.9	836	508
2023/1-3 月期実績	35	-81.9	-325	NA	-323	NA	-323	NA	-18.6	836	518
2024/1-3 月期実績	0	-100.0	-378	NA	-363	NA	-364	NA	-18.2	789	519

会社概要・経営理念

C9-ALS/FTD を対象とした OBP-601 の Phase2a 最終結果が公表

高い安全性と忍容性を確認

死亡率と関連する肺活量の低下を抑制し、また ALS 機能評価スコアの低下も抑制する効果があり、臨床的な効果を示唆

肺活量の減少率 50%低下の臨床効果は大きい

1.OBP-601 : C9orf72 変異型 ALS/FTD 対象の Phase2a 有望な最終解析結果

オンコリスバイオファーマがトランスポゾン社へ導出している LINE-1 阻害剤 OBP-601 (センサブジン、TPN-101) に関して、C9-ALS (C9orf72 変異型筋萎縮性側索硬化症) 及び C9-FTD (同 前頭側頭型認知症) を対象とした Phase2a の C9-ALS に関する最終解析結果が、2024年7月25日公表された。(なお、24週までの中間解析結果は、2024年2月公表済)

試験デザインは、投与期間 48 週間で、前半 24 週間は 400mg/日の OBP-601 投与群とプラセボ群を比較する 2 重盲検試験で、後半 24 週間はすべての患者に 400mg/日の OBP-601 を投与するオープンラベル試験となっており、症例数は、各群 20 例で合計 40 例である。

結果のポイントは、以下の通り。

① 高い安全性

既に公表済みの PSP (進行性核上性麻痺) を対象とした Phase2a 同様に、高い安全性・忍容性が確認された。

② 臨床効果を示唆

(1) 肺活量 (死亡率と関連する呼吸機能の客観的指標) の減少率 (症例数が少ないため、減少率は、単純平均値ではなく、最小二乗平均値で算出) は、24 週時点で、OBP-601 投与群では -8.4% であり、プラセボ群の -16.5% と比較して約 50% 低くなった。また、プラセボ群でも後半の 24 週間 OBP-601 の投与に切り替えたところ、後半 (24 週) における肺活量の低下は、-7.2% と前半の半分以下となり、試験当初から OBP-601 を投与していた群と同程度の臨床効果を示した。また、これらは、類似の臨床試験から算出される自然経過の予想値よりも低くなった。

(参考) 肺活量に関して

ALS は、平均生存期間が 2~3 年の進行性かつ致命的な神経変性疾患であり、一般的には呼吸不全が原因で死に至る。肺活量は、ALS 患者における呼吸機能の客観的な指標で、死亡率と関連する。エーザイのメコバラミンの申請 (2024 年 1 月) に用いられた臨床データ (NCT0354811; JAMA Neurology June 2022 参照) では、16 週目の肺活量減少は、プラセボで -9.4%、メコバラミン投与群で -7.4% (p 値 0.31) で減少率は、約 20% の低下である。単純に比較はできないものの OBP-601 の約 50% の減少率低下は、高い臨床効果を示唆していると考えられる。このほか、2022 年 9 月に FDA より迅速承認されたアミ

ALS 患者の機能評価尺度でも、長期投与による臨床効果を示唆

24 週目まではあまり差が出なかったが、48 週時点でスコアの低下率はプラセボの半分

リックス社のレリブリオ (Relyvrio) のデータ (CENTAUR study; Phase2) では、レリブリオ投与群の肺活量の低下は -3.10%/月に対し、プラセボの低下は -4.03%/月であり、約 23%の低下である。また、2023 年 5 月に迅速承認されたバイオジェン社のトフェルセン (Tofersen; SOD1 変異型 ALS が対象の核酸医薬) の臨床試験 (VALOR study) では、85 日目でプラセボ群の肺活量低下が -14.46%であったのに対し、トフェルセン投与群 (100mg) では -7.08%と約 50%低下している。繰り返しになるが、直接比較できるものではないにせよ、肺活量を約 50%低下させる OBP-601 は、承認された競合薬に勝るとも劣らない可能性があることが示唆された。

**(2) ALS 機能評価スケール (ALSFRS-R) をみると、長期治療による臨床効果が示唆された。**前半の 24 週では OBP-601 投与群のスコア低下は -7.2 ポイントで、プラセボ群の -6.7 ポイントと同程度のスコア低下であったが、**OBP-601 投与群では後半 (24 週 ~ 48 週) のスコア低下が、前半のスコア低下率の半分以下にとどまった。** (したがって、OBP-601 投与群の前半のスコア低下が -7.2 ポイントで、後半のスコア低下が前半の低下の半分 (-3.6 ポイント) と仮定すると、48 週目でのスコア低下は -10.8 ポイントと推計される。) また、**48 週時点で、OBP-601 投与群と、プラセボ群 (後半は OBP-601 投与) のスコア低下率を比較すると、前者は後者の半分以下である。**そして、この 48 週時点での OBP-601 投与群のスコア低下率は、**類似の臨床試験から算出される自然経過の予想値より、約 40%抑制されている。**

(参考) ALSFRS-R スコア達成の難しさ

ALSFRS-R スコアについては、ALS 治療薬を開発してきた多くの製薬企業がその統計学的有意差を示すことができず開発に失敗してきた歴史がある。直近では、アメリックス社のレリブリオが、主要評価項目である ALSFRS-R について有意差を示すことができず迅速承認が取り消された (PHOENIX study: -14.98 vs -15.32, p=0.667)。バイオジェン社のトフェルセンについても、迅速承認されたものの、VALOR study ではプラセボとトフェルセン投与群の ALSFRS-R スコアに有意差は認められなかった。

OBP-601 のスコアについて考察すると、メコバラミンの臨床データを参考にした場合、16 週時点でのプラセボのスコア低下は -4.63 ポイントであった。仮に 48 週まで直線的に低下すると、プラセボのスコア低下は -13.89 ポイント程度と計算される。この数値に対し、48 週時点での OBP-601 投与群のスコア低下 (-10.8) は、約 30%抑制されている。

(参考)他の ALS 薬剤の臨床試験での肺活量と ALSRS-R スコアの変化

	メコバラミン (エーザイ) NCT03548311(Phase3)		レリプリオ (アミリックス) CENTAUR試験(Phase2)		トフェルセン (バイオジェン) VALOR試験(Phase2)	
	プラセボ (16週)	投与群 (16週)	プラセボ (24週)	投与群 (24週)	プラセボ (85日目)	100mg投与群 (85日目)
肺活量	-9.4%	-7.4%	-4.03%/月	-3.10%/月	-14.46%	-7.08%
ALSRs-Rスコア	-4.63pts	-2.66pts	-1.66pts/月	-1.24pts/月	-5.63pts (-8.90~-2.36)	-1.19pts (-4.67~-2.29)
	p値0.01		Phoenix試験(Phase3)で有意差示せず		有意差なし	

(出所) JAMA Neurol. 2022;79(6), N Engl J Me 2020 Sep03, 同 2020July09 等からフェアリサーチ作成

他社の ALS 治療薬が承認された経緯を参考にすると、OBP-601 も呼吸機能の改善や NfL 値の低下など、現時点で承認申請を行うに十分な結果が得られている。さらに OBP-601 には、今後行われる Phase3 試験で他剤では成し得なかった QOL 改善に関する成果が得られることを期待したい。

③ 神経変性及び神経炎症のバイオマーカーの低下

神経変性疾患の主要バイオマーカーである脳脊髄液 (CSF) 中の NfL 値は、OBP-601 投与群では前半 24 週時点で、プラセボ群と比較して、より低い値であった。試験後半 (24~48 週) の NfL 値の低下は、PSP の Phase2a 試験と同様の変化と一致した (24 週目までプラセボ投与し、その後 OBP-601 投与に切り替えた群では、24 週目からの脳脊髄液 (CSF) 中の NfL 値が低下した。また、48 週連続して OBP-601 を投与した群では NfL 値の上昇は認められなかった)。さらに、OBP-601 は NfH (神経フィラメント重鎖)、IL-6 (炎症性サイトカインの一種)、ネオプテリン、オステオポンチンを含む他の神経変性及び神経炎症バイオマーカーにも効果を示した。

(注) NfL (神経フィラメント軽鎖)

NfL は、神経系は神経細胞の骨格を形成する主成分であり、神経細胞の軸索に発現しているタンパク質である。神経細胞が炎症反応によって損傷されると、NfL が脳脊髄液 (CSF) や血液に放出され、それを測定することで、病状を感知することが分かっている。血液中の NfL 値を検査することは比較的容易であるが、血液中の NfL 値は代謝などの影響を受けて変動する可能性があり、より確かな効果を測定するためには、中枢神経系に直接接している脳脊髄液 (CSF) を検査することが必要である。今回、脳脊髄液 (CSF) 中の NfL 値を測定し、低減効果が確認されたことは重要なエビデンスとなる。バイオジェン社の筋萎縮性側索硬化症 (SOD1 変異型 ALS) 治療薬のトフェルセンの場合、臨床機能の改善に基づいた主要有効性評価項目が達成されなかったものの、NfL 値の減少に基づいて迅速承認が取得できている (2023 年)。

承認申請でカギとなる脊髄中の NfL など各種バイオマーカーの低下効果も確認

<p>C9-ALS/FTD だけでなく、PSP のデータも加えたメタアナリシスでも有意な NFL 低下効果あり</p> <p>LINE-1 関連の疾患全般に OBP-601 が有効である可能性を示唆</p>	<p>(注) <b>NfH(神経フィラメント重鎖)</b></p> <p>リン酸化 NfH も、NFL 同様に C9-ALS など神経変性疾患のバイオマーカーの一つである。</p> <p>(注) <b>ネオプテリン</b></p> <p>ネオプテリンは、炎症性サイトカインのひとつである IFN-<math>\gamma</math> 刺激に伴いマクロファージによってグアノシン三リン酸(GTP)から生合成される物質である。神経難病である HTLV-1 関連脊髄症のバイオマーカーの一つである。</p> <p>(注) <b>オステオポンチン</b></p> <p>骨芽細胞から分泌されるホルモンの一種で、造血幹細胞の機能保全や全身の免疫力活性化に寄与するが、必要以上に上昇すると、慢性炎症を引き起こし、逆に老化の原因となると考えられている。アルツハイマー病の認知機能低下と関連していることが知られている。</p> <p><b>④ メタアナリシス(PSP と C9-ALS/FTD)も NFL 低下効果を確認</b></p> <p>既に公表されている PSP Phase2a の結果と、今回の C9-ALS/FTD Phase2a の結果を総合的に解析したメタアナリシスでは、24 週における OBP-601 は、プラセボに対し有意な NFL 低下効果を示した(p 値 0.034)。異なる疾患の患者を評価した臨床試験において、一貫したバイオマーカーの改善が示されたことは、これらの疾患に共通した <b>LINE-1 関連の病理生理</b>があり、それらに <b>OBP-601 は有効</b>である可能性を示していると考えられる。(C9-ALS/FTD が C9orf72 遺伝子の変異に関連する LINE-1 が原因であるのに対し、PSP は、他の遺伝子変異に関連する LINE-1 が原因となってタウオパチーを発現する。)</p> <p>なお、最終解析の詳細結果は、学会で発表される予定であり、年内にも行われる可能性がある。</p>
<p>C9-ALS/FTD を対象とした開発も年内に Phase3 ヘステップアップの可能性</p> <p>さらにアルツハイマー病などへの展開</p>	<p>また、トランスポゾン社は C9-ALS を対象とした開発も、Phase3 ヘステップアップする予定であることを公表した。Phase2 の総括等を完了した後で、FDA と End of Phase2 Meeting を行うものと推察される。End of Phase2 Meeting は申し込み後 70 日以内に FDA と実施されることとなるので、2024 年内には、PSP、それに続いて C9-ALS の Phase3 開始が公表される可能性がある。</p> <p>さらに LINE-1 が惹起する遺伝子の選択的スプライシングが関連すると他の神経変性疾患(アルツハイマー病など)や自己免疫疾患を対象とした OBP-601 (TPN-101)の開発を視野に入れていることも表明されている。</p>

トランスポゾン社では 20 百万ドルの資金調達を計画

ただし、それだけでは、独力で開発するのに十分とは言えない

大手製薬による M&A で子会社となり開発を推進していく方途などが考えられる

## 2.今後の注目点

前述のように、トランスポゾン社では、PSP 及び C9-ALS を対象とした開発を Phase3 ヘステップアップさせる予定である。現在、トランスポゾン社では総額 20 百万ドル(約 30 億円)の資金調達を計画しており、既に 7 月 4.63 百万ドルほど転換社債によって調達したところである。

PSP、C9-ALS とともに希少疾患ではあるが、Phase3 ともなると症例数はプラセボ対比 2 群(各群 50-100 例程度)の大規模な臨床試験が行われると考えられる。バイオマーカーの検査やその統計処理などを考え、1 例あたりのコストも 10 百万ドル前後の水準と仮定すると、200 例で 20 百万ドルを要する。複数の Phase3 と他の神経変性疾患を対象とした開発、そして運転資金を考えると、トランスポゾン社独力での開発には困難を伴う。

トランスポゾン社では、大手製薬会社へのサブライセンスや M&A を検討しながら、引き続き TPN-101(OBP-601)の開発を推進していく方途等を目指して活動しているようである。実際に、3 月のオンコリスバイオファーマの事業説明会で、複数の大手製薬会社によるデューデリジェンスが行われていることが明らかにされている。今般の C9-ALS の Phase2a 成功や早くとも年内にも計画される Phase3 許可が、M&A 等の後押しになると期待される。

また、LINE-1 に関しては、国際的な科学ジャーナル Nature でも老化細胞との関連が報告されているなど、未解明な部分が多くありながら、次世代の治療標的として注目されるフロンティア領域である。この度の臨床試験で、OBP-601 は LINE-1 関連の疾患へ効果があることが示唆され、このフロンティア領域におけるトップランナーの 1 つとして位置付けられるだろう。グローバル大手製薬企業が、この治療薬を見逃すとは考えにくい。

なお、M&A 等コーポレートアクションの規模としては、神経難病領域で、過去にライセンス取引が成立した例を参考にすると、かなり大きな金額が期待できる可能性がある。

### (参考)後期段階にある神経難病領域でのライセンス取引例

発表時	ライセンス獲得	ライセンス提供	適応症	対象薬剤	ライセンス時の開発段階	現在	一時金	総額
2019.12	Roche	Serepta	DMD(筋ジストロフィー)	SRP-9001 (遺伝子治療薬)	Phase2	Phase2で迅速承認 2023.6	1725億円	3525億円
2020.8	Biogen	Denali	パーキンソン病	DNL151 (低分子)	Phase2	Phase3	1537億円	3225億円
2020.11	Biogen	Sage	うつ病などの精神疾患	SAGE-217(zuranolone) SAGE-324(いずれも低分子 (いずれも低分子))	Phase3 Phase2	承認 2023.8 Phase2b	合計 2287億円	合計 4687億円
	買収元	買収先	適応症	主な候補品	M&A時の開発段階		買収金額	
2023.12	Abbvie	Cerevel	パーキンソン病 統合失調症 など	Tavapodon Emraclidine (いずれも低分子)	Phase3 Phase2		1兆3千億円	

(出所)オンコリスバイオファーマ 2024年3月 事業説明会資料にフェアリサーチ加筆

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](mailto: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。