

オンコリスバイオファーマ株式会社

(4588 Mothers) 発行日 2020 年 12 月 7 日

テセントリク®、アバスチン®にテロメライシン®を併用

肝細胞がんを対象とした新たな併用療法開発に着手

オンコリスバイオファーマ社にとって主力候補品であるテロメライシン®の開発は、新型コロナウイルス感染症により若干の遅延が若干あるものの、概ね当初計画ないし半年程度の遅延の範囲内で、順調に進行中である。また、食道がんに関しては、テロメライシン®は日本国内で先駆け指定、米国でオーファンドラッグ指定を受けているが、世界最大の市場である中国・香港・マカオを対象としたライセンスアウトが期待できる。さらに、今般、肝細胞がん対象に、中外/ロシュ・グループが保有する免疫チェックポイント阻害剤のアテゾリズマブ(テセントリク®)+腫瘍免疫環境を改善する抗 VEGF 剤のベバシズマブ(アバスチン®)の 2 剤併用にテロメライシン®を合わせた 3 剤併用で、より一層高い治療効果を狙った治験を中外製薬がスタートさせる。

OBP-702 の開発も進捗

次世代型テロメライシン(OBP-702)は、テロメライシン®に、がん抑制遺伝子 p53 を組み込んだものである。従って、p53 欠損・変異がんにも有効で、KRAS 変異がんにも奏功し、がん性線維芽細胞(CAF)に対する攻撃能力がある。このため、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が比較的低いがん種でも効果が期待されている。現在の状況は、前臨床試験が進展し今後のスケジュールが見えてきたところである。2021 年に米国にて治験申請を行い、Phase 1a を開始、Phase 1b を経て Phase 2 に入るところ(2023~2024 年)で、日本でも治験(Phase 1/2)申請を行う予定である。自社開発の対象は、直腸がん等に絞り、開発リスクの高いすい臓がん等は大学と提携して医師主導試験として行う可能性が高い。

「選択と集中」により開発資金を最適化

オンコリスバイオファーマ社は、新たな疾患領域への応用が期待される OBP-601、次世代型テロメライシン OBP-702、そして新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2001 と、開発案件が豊富である。ところで、2020 年 9 月時点の保有現預金は 20 億円ほどで、およそ 1 年 3 か月分のキャッシュと考えられる。ただし、この間に、テロメライシン®の開発進展や対象地域拡大等によるマイルストーンの受領が発生する可能性はある。このような状況下、オンコリスバイオファーマ社は、OBP-601 の開発を導出先に任せ、腫瘍溶解ウイルスと感染症の分野に集中する方針である。また、リスクの高い分野では、医師主導治験の活用も考えている。このような「選択と集中」により、バランスの取れた経営を行っていくものと考えられる。

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
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	7,324 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	34 人(単独)
主要指標 2020/12/4 現在	
株 価	1,770
52 週高値終値	3,700
52 週安値終値	1,131
発行済株式数	14,511 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	25,685 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	160.58 円
実 績 P B R	11.02 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	
2017/12 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	499	
2019/12 通期実績	1,303	673.5	-511	NA	-539	NA	-912	NA	-65.5	4,265	1,014	
2020/3 1-3Q 実績	207	-67.5	-1,167	NA	-1,185	NA	-1,545	NA	-107.6	2,012	1,131	

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

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ウイルス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、腫瘍溶解ウイルス薬など、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検査する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)、検査ウイルスキットの販売で収益を上げるビジネスモデルを計画している。

オンコリスバイオファーマ社は、岡山大学の田中紀章名誉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ウイルス薬であるテロメライシン®(OBP-301)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された。

現在のパイプラインは下図の通りである。詳細は、2020 年 4 月 6 日発行のベースック・レポート及び 2020 年 7 月 8 日発行。のフォローアップ・レポートを参照していただきたい

パイプライン概要

開発品	対象	併用療法	前臨床	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
テロメライシン	食道がん	放射線			先駆け指定 中外製薬※1		2022年 承認申請予定	
		放射線 化学療法 (CRT)		米国オープン指定				
				中外製薬※2				
	胃がん	PD-1※4						
		PD-1※4						
	肝細胞がん	PD-L1※5 分子標的薬		中外製薬※3				
	頭頸部がん	放射線 PD-1※4						
OBP-702	固形がん							
OBP-2001	COVID-19							
OBP-601 (Censavudine)	神経疾患		Transposon社※6					
	HIV							
OBP-801	固形がん							
	眼科領域							

出所 ※1：2020年10月22日中外製薬公表の「2020年第三四半期連結決算概要」 ※2：JAPIC 臨床試験情報に当社作成

※3：JRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）情報を基に当社作成。 ※4：ペムブリズマブ、※5：アテリズマブ、※6：Transposon社が臨床試験を準備中

開発品	対象	基礎研究	臨床研究	臨床性能試験	申請	承認
テロメスキャン	肺がん／ 婦人科がん等					

(出所)オンコリスバイオファーマ社 IR 資料

テロメライシン®の開発は新型コロナウイルスの影響で若干の遅延はあるものの概ね順調

<主力開発品テロメライシン®のアップデート>

主力のテロメライシン®の開発は、新型コロナウイルスの影響で若干の遅延はあるものの、概ね順調に進行中である。前回のレポート以降いくつかの進展があったので、テロメライシン®に関する現状を復習し Update しておく。

テロメライシン®の開発状況

対象	併用療法	前臨床	Phase I	Phase II	Phase III	申請	承認
食道がん 	放射線			先駆け指定 ※1 中外製薬 		2022年承認申請予定	
	放射線 化学療法 (CRT)		オーファン指定 				
	PD-1 ^{※4}		中外製薬 				
胃がん 	PD-1 ^{※4}						
肝細胞がん 							
	PD-L1 ^{※5} 分子標的薬		※3 中外製薬 				
頭頸部がん 	放射線 PD-1 ^{※4}						

出所※1：2020年10月22日中外製薬公表の「2020年第3四半期連結決算概要」、※2：JAPIC 臨床試験情報を基に当社作成
※3：JRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）情報を基に当社作成、※4：ベムプロシマブ、※5：アテゾリズマブ

（出所）オンコリスバイオファーマ社 IR 資料

食道がんを対象とした放射線併用（国内）の2022年承認申請目標は不変

日本でも、放射線・化学療法とテロメライシンの併用の治験へ

中国・香港・マカオを対象とするライセンス活動

① 日本 食道がん対象放射線併用療法

2019 年 4 月、食道がん対象の放射線併用療法は、企業治験がまだ Phase1 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。また、同年 4 月、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於ける独占的オプション権をロシュ・グループの一員である中外製薬に付与するライセンス契約を締結した。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出来る。2019 年 9 月に、国内での食道がん対象の放射線併用療法を対象とした Phase1 が完了し、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 Phase2 へ移行した（2019 年 12 月最初のマイルストーン収入 5 億円を受領）。2020 年 3 月、中外製薬による Phase2 の最初の患者への投与開始が報告されている。新型コロナウイルスの影響により、若干の治験の遅れもあるが、2022 年に承認申請の予定で開発が進行中である。また、日本でも化学・放射線療法との併用を中外製薬主導で開発を始めており、今後、食道がん以外にもがん種が拡大される可能性がある。

また、⑤で後述するように、中国のハンルイ社との契約解消(2020 年 6 月)の結果、全世界の食道がん患者の過半を占める中国・香港・マカオに関する新たな

食道がんを対象に 2020 年 6 月米国でオープン指定 年内にも治験開始予定	なライセンス契約を結ぶことが出来ることになっている。この地域を対象としたライセンス活動を中外製薬も含めて積極的に展開しているものと推察される。 ② 米国 食道がん対象放射線化学療法併用療法 2020 年 6 月、米国でも、FDA からテロメライシン®の食道がんに対する治療法に対してオープンドラッグ指定を獲得し、その指定の下で、食道がんまたは胃食道接合部がん患者を対象とした放射線・化学療法とテロメライシンの 3 つを併用した医師主導 Phase1 治験を実施する契約を、米国の主要ながん研究グループ NRG オンコロジーと締結した。既に IND(治験申請)は FDA に受理されており、年内にも治験が開始される可能性がある。 (注)NRG グループ 国際的に認められている National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)、放射線療法腫瘍学グループ(RTOG)、Gynecologic Oncology Group(GOG)の研究機関が終結し結成された非営利研究組織
日本での免疫チェックポイント阻害剤併用 Phase1b は一時患者組み入れが停止したが、既に再開した	③ 免疫チェックポイント阻害剤との併用療法(日本) 2017 年 12 月、国立がんセンター東病院を主体として、免疫チェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ;anti-PD-1 抗体;商品名キイトルーダ®)併用の医師主導治験(対象:固形がん)がスタートし、2019 年 4 月 Phase1a の中間成績が公表されている(少数例ながら高い奏効率)。肝転移部位に投与する Phase1b は、新型コロナウイルス感染症の影響で一時的に患者組入れが停止したものの、既に患者組入れは再開され、進行中である(目標症例数 13 例のうち 10 例まで組み入れ完了)。来年上半期には Phase1b の結果が公表される可能性が高く、企業治験への移行の可能性を検討していく予定である。
米国での免疫チェックポイント阻害剤併用医師主導治験(対象:頭頸部がん)は遅延したが、再開へ	④ 免疫チェックポイント阻害剤との併用療法(米国) 米国では、コーネル大学が2つの医師主導治験を推進・計画中である。 (a)頭頸部がんを対象に免疫チェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ;anti-PD-1 抗体;商品名キイトルーダ®)と放射線併用の Phase2 医師主導治験を推進してきたが、新型コロナウイルス感染症の影響で遅延している。ただし、既に組入患者のスクリーニングは再開したとのことである。
胃がんを対象とした治験も年内に開始へ	(b)胃がんを対象にチェックポイント阻害剤(anti-PD-1 抗体)との Phase2 医師主導治験を計画し、既に FDA に IND(治験申請)が受理されている。年内にも開始される可能性がある。
肝細胞がんを対象に 3 剤(免疫チェックポイント阻害剤+抗 VEGF 剤+テロメラ	⑤ 肝細胞がんの新展開 2020 年 12 月、中外製薬とオンコリスバイオファーマ社の協議の結果、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(商品名アバスタ®; anti-VEGF 抗

イシン®の開発開始

肝細胞がんを対象とする開発は既に Phase1 が完了し安全性は確認されている

2019 年以降、肝細胞がんの分野では、免疫チェックポイント阻害剤と抗 VEGF 剤の併用が脚光を浴びるようになった

体)の 3 剤併用療法の開発を開始する計画を公開した (Japan Registry of Clinical Trials の臨床試験情報サイト上に)。

(参考)肝細胞癌がん

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 78 万人が肝がんで亡くなっている。また年間新規患者数約 84 万人の約 72%が日本や中国を含むアジアに集中している。肝細胞がんは、肝がん全体の 85~90%を占めると言われ、国内においては肝細胞がんの患者数は約 4.2 万人と報告されている。切除不能な肝細胞がんは、治療法が限られているのみならず予後も極めて悪く、アンメット・メディカル・ニーズが高い分野であると言われている。

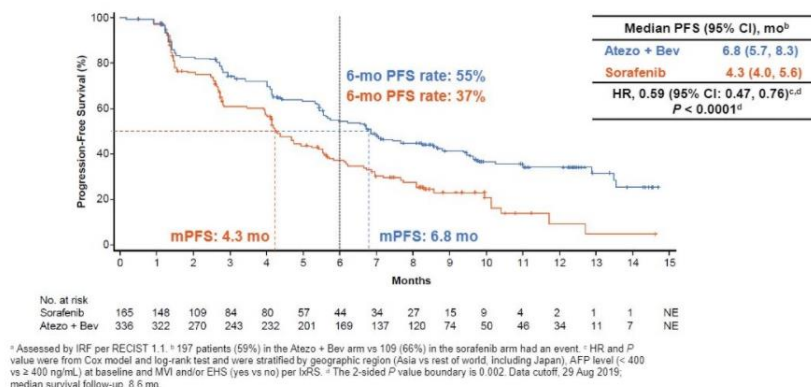
簡単にこれまでの推移を振り返ると、次のとおりである。オンコリスバイオファーマ社は、肝細胞がんを対象に単剤での開発を韓国・台湾で推進してきた。その企業治験 Ph1 は 2020 年 6 月に完了し、評価が可能な 18 例において安全性及び忍容性が確認された。しかし、これまでは Phase1 完了後、中国の製薬大手ハンルイ社が、自社の抗 PD-1 抗体「SHR-1210」などとの併用試験で開発を推進していく計画があったが、2020 年 6 月、オンコリスバイオファーマ社は、ハンルイ社と締結していたテロメライシン®の中国・香港・マカオでの独占的ライセンス契約を解消している。テロメライシン®の有効性や安全性に問題があったわけではない。その後、肝細胞がんに対する開発は、テロメライシン®のライセンス先である中外製薬と協議の上、決定する方針としてきたが、前述のように、3 剤併用での開発を決定した。なお、本試験は、テロメライシン®と抗 PD-L1 抗体アテゾリズマブ(テセントリク®)を初めて併用する臨床試験のため、安全性評価を主眼とした Phase1 として実施される。繰り返しになるが、肝細胞がん患者へテロメライシン®を単独で投与した際の安全性は、Phase1 で検討済みである。

振り返ってみると、ハンルイ社との契約締結から 4 年程度経過し、契約時に予測した臨床試験入りの時期も 2 年遅れるなど停滞していた。その間、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(商品名アバスタ®)が肝細胞がんの一次治療法を大きく変化させる状況になってきた。

(参考) IMbrave150 試験 (Phase3) の中間解析の結果

(肝細胞がん対象; 2019 年 11 月 ESMO Asia)

Confirmed PFS^a: co-primary endpoint



抗 VEGF 剤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、免疫細胞の活動を活発化

これまでの標準治療であるソラフェニブ(Sorafenib)単剤による治療(以下、単剤療法)に対して、アテゾリズマブ(商品名テセントリク®)+ベバシズマブ(商品名アバステン®)の治療(以下、併用療法)による効果は極めて良好なものであった。アテゾリズマブ使用の併用療法は、ソラフェニブ単剤療法と比較し、死亡リスクを42%、病勢進行または死亡リスクを41%減少させている。また、12 か月の生存率は、単剤療法の54.6%に対し、アテゾリズマブ使用の併用療法は67.2%、無増悪生存期間(PFS 中央値)も単剤療法の4.3ヵ月から、アテゾリズマブ使用の併用療法は6.8ヵ月に延長されている。

この結果を基に、日本でも2020年9月、中外製薬のアテゾリズマブ(商品名テセントリク®)+ベバシズマブ(商品名アバステン®)の併用療法が、がん免疫療法として初めて肝細胞がんの有効性を示した療法として、日本で承認された。

(注)ベバシズマブ(アバステン®)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)。

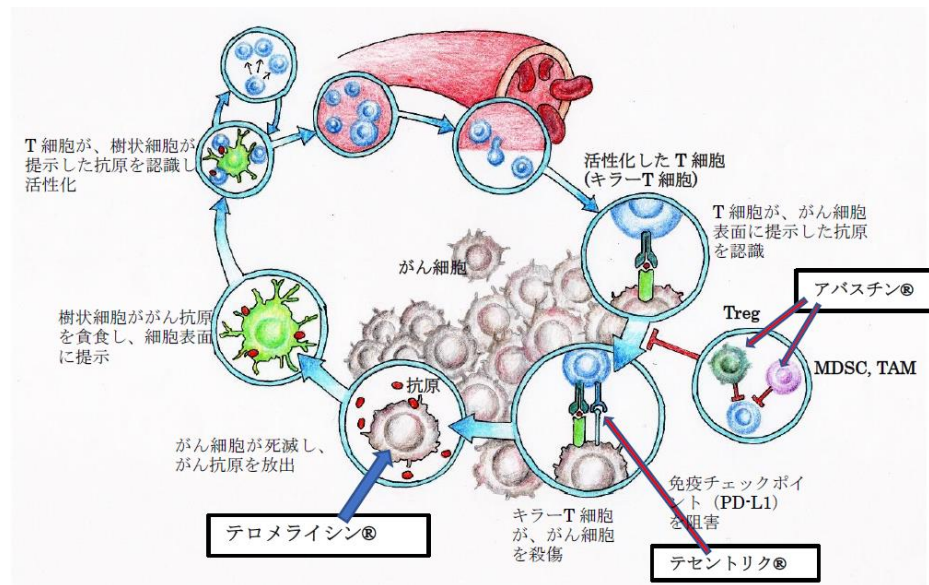
(b)血管正常化効果

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す、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(アバステン®)の投与で、腫瘍を取り巻く免疫環境の改善が期待できる。

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

テセントリク®とアバスタチン®にテロメライシン®を加えた3剤併用療法で、脚光を浴びた2剤併用療法よりもさらに高い奏効を目指す

今般、中外製薬は、オンコリスバイオファーマ社との協議の結果、さらなる治療効果の上乗せを狙って、肝細胞がん対象に、アテゾリズマブ（商品名テセントリク®）＋ベバシズマブ（商品名アバスタチン®）の併用療法に、テロメライシン®を加えた3剤併用療法を開発することを発表した。作用機序としては、抗 VEGF 剤により、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。

がん抑制遺伝子 p53 を組み込んだ次世代テロメライシン OBP-702 は前臨床試験が進行中。

2021 年の治験申請予定

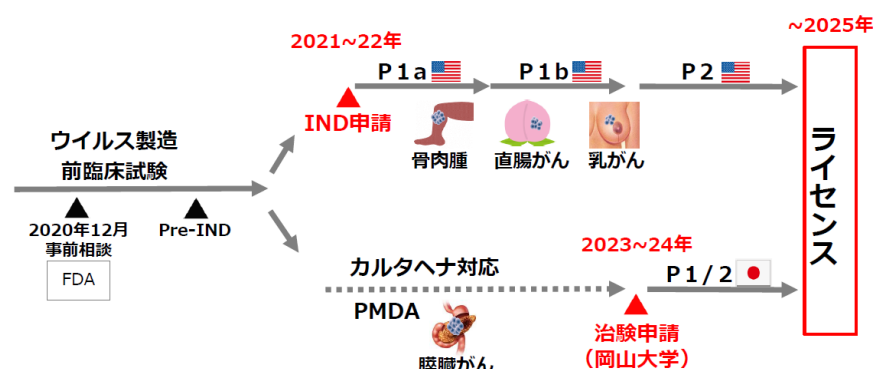
＜次世代テロメライシン OBP-702＞

オンコリスバイオファーマ社は、テロメライシン®の導出成功に安住せず、次の主力品候補の開発を計画している。その一つが、テロメライシン®にがん抑制遺伝子 p53 を組み込んだ OBP-702 である。OBP-702 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でも有効性が期待できる。岡山大学が中心となって開発してきたものをオンコリスバイオファーマ社が引き継いで開発を開始した。現在は、ドイツ Vibalogics 社が OBP-702 を GMP 製造し、米国 Southern Research 社にて前臨床試験（毒性試験及び生物学的分布試験）を行っている。今後は、2021 年に米国にて治験申請を行い、Phase1a を開始、Phase1b を経て Phase2 に入るところ（2023～2024 年）で、日本でも治験（Phase1/2）申請を行う予定である。

（注）OBP-702 の特徴

- ① p53 遺伝子欠損・変異がんにも有効
- ② KRAS 遺伝子変異がんにも有効
- ③ がん性線維芽細胞（CAF）に対する攻撃

OBP-702 の開発スケジュール



（出所）オンコリスバイオファーマ社会説明会資料

対象がん種はテロメライシン®と重複しない領域

すい臓がんは、岡山大学中心に 3 剤（化学療法＋免疫チェックポイント阻害剤＋OBP-702）

直腸がんは自社で CRT と OBP-702 の併用を想定

対象がん種として、オンコリスバイオファーマ社では、OBP-702 の特徴が活かせるがん種で、テロメライシン®（OBP-301）と重複しない領域を考えている。具体的には、すい臓がん、骨肉腫、直腸がん、乳がんなどである。このうち、すい臓がんは、KRAS 変異で p53 発現の低いケースが多く、OBP-702 の特徴を活かせる分野である。オンコリスバイオファーマ社では、化学療法及び免疫チェックポイント阻害剤との 3 剤併用で岡山大学中心の開発を考えている。一方、直腸がんも KRAS 変異の比率が高いがん種であり、標準療法（化学・放射線併用）に OBP-702 を上乗せで、自社中心の開発を考えている。骨肉腫では、放射線及び免疫チェックポイント阻害剤との 3 剤併用での開発を考えている。乳がんは、テ

ロメライン® (OBP-301)の対象ではなくなったため、テキサス大学と共同で開発していくことを視野に入れている。

(参考)OBP-702 の作用メカニズム

2020 年 8 月の会社説明会で、OBP702 に関する前臨床試験結果の論文が 4 本ほど紹介された。

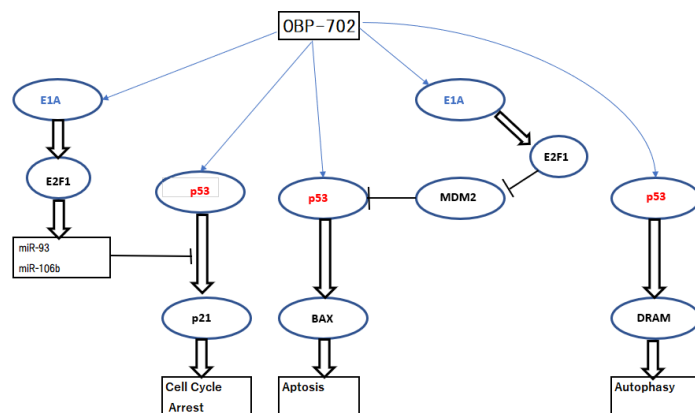
OBP-702 前臨床試験結果の論文



(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

これまで OBP-702 の詳しい作用機序は明らかにされていないが、紹介された論文から推察される作用機序は下図の通りである。

OBP-702 の作用メカニズム(仮説)



(出所) OBP-702 前臨床試験関連論文よりフェアリサーチ作成

OBP-702 のメカニズムは、p53 と E1A が PI3K 経路に作用し、がん細胞を細胞死に誘導していると考えられる	前述の論文が示唆するメカニズムでは、OBP-702 のなかに組み込まれた p53 と E1A が重要な働きを持つ。E1A は p53 が p21 産生を増進する経路を抑制し、p21 により、細胞が G1 期より S 期に移行するのを止めて DNA 修復を行うのを阻害する(図の一番左側の経路)。また、OBP-702 から放出された p53 は細胞のアポトーシスを誘導する(左から 2 番目の経路)。この 2 つの経路により、DNA の修復を止めて、がん細胞をアポトーシスへ誘導することになる。また E1A は、E2F1 を介して(Rb 経路)、p53 を抑制する MDM2 の産生を抑制し、MDM2 が p53 を抑制するのを妨げる。また p53 は細胞をオートファジー(細胞死の一種)に導くメカニズム(一番右側)もあると示唆されている。このように、示唆される作用メカニズムは、PI3K-AKT 系の経路に関連したものであり、現時点では、RAS-MAPK-ERK 経路との関連は、今後の解明課題である。KRAS 変異がんに有効であるというメカニズムはこれからの解明を待ちたい。
--	---

2020 年 8 月 6 日、新型コロナ
コロナ感染症ウイルス治療
薬の開発方針を発表

<その他の開発品のアップデート>

① COVID-19 治療薬 OBP-2001

2020 年 6 月、オンコリスバイオファーマ社は鹿児島大学との共同研究から得られた SARS-CoV-2 の増殖を特異的に阻害するメカニズムを持った複数の化合物を用いて、COVID-19 治療薬の開発を行うことを発表した。

さらに 8 月 6 日、この中から、新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2001 を特定し、これを先行化合物として、以下の方針で開発することが発表された。

- (a) 新型コロナウイルスの原因ウイルスである SARS-CoV-2 を特異的に阻害する
- (b) 投与や取り扱いの難易度を下げるために経口投与が可能な製剤を目指す
- (c) レムデシビルと作用点が異なっていると推測されたため、併用による治療効果の向上を目指す

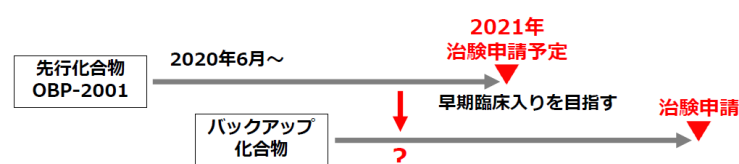
OBP-2001 の狙う領域

正常 PCR-	感染 PCR+	軽症	中等症	中等症～重症 (人工呼吸)	重症～重篤 (ECMO)
無症状	無症状	発熱、咳、 倦怠感 味覚症状など	呼吸苦	肺炎	呼吸不全 肺血栓
ワクチン	OBP-2001 ウイルス増殖を阻害			・レムデシビル（注射） ・アビガン ・抗体医薬	・IL-6阻害剤 ・抗ステロイド薬 ・抗血栓薬
感染予防					・サイトカインストームの 抑制 ・肺血栓の抑制

(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

現在のところ、探索毒性試験の結果、一般状態、体重、血液・血液性化学検査などに著変は認められず、血中半減期が約 5 時間と推測されている。動物をもちいた安全性試験での推定臨床投与量では安全性が確保されると判断しており、GMP 製造が完了することを条件に治験届を出し、2021 年中の臨床試験入りを目指している。また、別のバックアップ化合物の中から、より活性の高い化合物が出現する可能性もあり、そちらの探索も並行して行われる計画である。

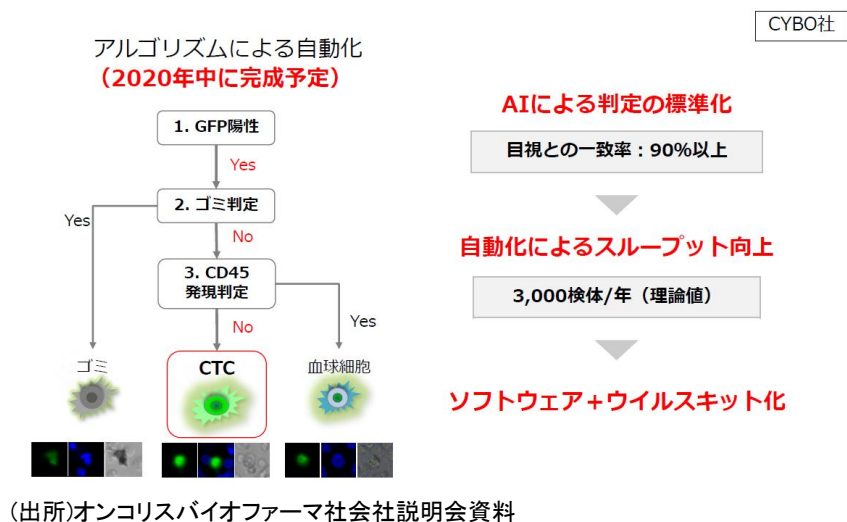
OBP-2001 の開発スケジュール



2021 年前半に治験申請を
行い臨床試験入りの予定

(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

OBP-601 を神経変性疾患の治療薬候補としてトランスポゾン社へライセンスアウト オンコリスバイオファーマ社は感染症及び腫瘍溶解薬に専念	② 核酸系逆転写酵素阻害剤 OBP-601 もともと OBP-601 は、パイプラインの充実を図るために、2006 年 6 月、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) の一種である。2010 年 12 月に米国 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が、2014 年 4 月、BMS 社から製品ポートフォリオ戦略上の都合（開発資源のオプジーボへの集中）で契約解除になった。その後、新たなライセンス先を探索したが、なかなかライセンス先は見つからず、一時は、Yale 大学へ権利の返還も考えていた。しかし、2020 年 6 月、OBP-601 による全く新しいメカニズムで、重篤な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・セラピューティクス社（以下、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。ただし、オンコリスバイオファーマ社は、腫瘍溶解薬及び感染症に専念する方針であり、OBP-601 の開発はトランスポゾン社が中心になって推進中である。 このような状況下、2020 年 11 月 25 日、オンコリスバイオファーマ社は、第 1 回目のマイルストーン達成により、一定額のマイルストーン収入をトランスポゾン社から受領することを発表した。また、2021 年春に受け取る予定であった契約一時金について、2020 年 12 月 3 日に受領したことを公表した。ライセンス契約の総額は 3 億ドル以上であるが、双方とも業績への影響などは軽微であるとのことである。 （作用機序や対象疾患等は 2020 年 7 月 8 日発行のレポート参照）
テロメスキャン®の課題であった CTC の判別を自動解析できるソフトウェアが完成しつつある。 2021 年上半期に、システムが完成。その後は臨床試験へ	③ テロメスキャン® (OBP-401) 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。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®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 検体当たりには要する時間が 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であったが、このほど CYBO 社(日本)が開発したソフトウェアで CTC が自動解析できる目途が立ってきた。現在、ソフトウェア自体はほぼ完成に近く、Validation 作業を経て 2021 年上期には最終的な完成となり、その後で順天堂大学などでの臨床試験に入る予定である。この間に、テロメスキャン®を使った検査ビジネスをどのようなビジネスモデルで展開するか？計画を組み立て行く予定である。ある程度のマスマーケットを狙うとすれば、初期のがんを見つけるための健康診断市場をターゲットとしてビジネスモデルが再構築される可能性が高い。



＜収益とバランスシートの状況＞

今年は、今までのところ、
大型の導入一時金やマイルストーンはない

一方、開発品の増加で販
管費は増加傾向

アンリーシュ社への投資も
減損

2020 年第3四半期までの累計売上は 2.07 億円である。ほとんどが、医薬品事業から発生しており、内容は、トランスポゾン社へのライセンスアウトに伴う契約一時金収入と台湾のメディジェン社からのテロメライシンに関する開発協力金、岡山大学から OBP-702 に関する業務請負収入等である。昨年は、テロメライシン®を中外製薬へライセンスアウトしたことによる契約一時金とマイルストーン収入が年間で 10.5 億円あったが、今年は現在までのところ、マイルストーン収入は発生していない。ちなみに、昨年の医薬品部門の売り上げのうち、中外製薬からの部分を除くと、年間 2.5 億円程度であった。

3四半期までの累計の販管費は 13.0 億円で前年同期より 1.4 億円程度膨らんでいる。このうち研究開発費は、6.47 億円で OBP-702 や OBP-2001 の前臨床開発などを反映して、前年同期よりも 2.4 億円増加している。

これらの結果、3四半期までの累計経常損失は 11.85 億円となっている。2018 年、オンコリスバイオファーマ社は、局所投与ではなく静脈注射での投与可能な新規の腫瘍溶解ウイルスを開発するため、米国 Unleash Immuno Oncolytics 社（以下、アンリーシュ社）の転換社債を引き受けた。しかし、現在までのところ、目的としていた新規ウイルスの遺伝子構築は進んでいるものの、アンリーシュ社の事業計画が想定より遅延しているため、2020 年 9 月、転換社債全額の減損（321 百万円）と未収利息の貸倒損失（35 百万円）を特別損失として計上することになった。この結果、3四半期までの累計純損失は 15.4 億円となった。

売上・損益の推移

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	(百万円)	
								2020 1-3Q	2019 1-3Q
売上	1	29	121	178	229	168	1,303	208	640
医薬品事業	0	0	0	119	197	152	1,292	207	636
検査薬事業	1	29	121	60	33	16	11	0	4
売上総利益	1	28	121	178	158	47	1,190	133	581
販管費	667	856	1,073	1,040	1,236	1,295	1,702	1,301	1,168
うち研究開発費	232	391	553	361	571	606	562	647	409
営業利益	-665	-828	-952	-861	-1,078	-1,247	-511	-1,168	-587
営業外収益	84	107	103	6	4	21	20	0	18
営業外費用	44	5	6	9	13	4	48	19	19
経常利益	-625	-726	-855	-864	-1,087	-1,230	-539	-1,186	-588
特別利益	0	0	0	0	0	0	0	0	0
特別損失	8	11	0	64	0	0	369	357	0
税前利益	-633	-737	-855	-928	-1,087	-1,230	-908	-1,543	-588
当期純利益	-636	-739	-857	-931	-1,091	-1,234	-912	-1,545	-591

（出所）決算短信よりフェアリサーチ作成

9 月末の現預金は 20 億円

一方、バランスシートの方をみると、2020 年 9 月末の現預金残高は 20.9 億円ほどで、2019 年末から 12.4 億円程度減少している。今回の特別損失はキャッシュアウトを伴わないものであったので、ほぼ経常損失の分だけ、現預金が減少している。

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	2020/9/30
流動資産	5,631	4,885	3,674	2,747	3,072	2,618	3,826	2,685
現預金	5,580	4,727	3,605	2,564	2,868	2,463	3,342	2,096
固定資産	65	124	332	394	455	811	553	278
有形固定資産	36	59	46	0	3	2	11	11
無形固定資産	1	1	4	0	0	0	0	0
投資その他	28	124	332	394	452	809	540	265
資産合計	5,697	5,009	4,006	3,140	3,526	3,430	4,380	2,962
流動負債	233	263	177	205	239	212	523	237
短期借入金	155	173	93	63	93	83	127	150
固定負債	370	374	328	318	355	316	402	394
長期借入金	342	337	303	300	344	311	388	383
負債合計	603	637	504	523	594	528	926	632
純資産	5,094	4,371	3,501	2,617	2,932	2,901	3,454	2,329
株主資本	5,090	4,356	3,499	2,605	2,937	2,903	3,438	2,322
評価換算差額	4	11	-5	-8	-16	-13	7	0
新株予約権	0	4	8	21	10	10	7	7
(資金調達の推移)								1Q-3Q
株式の発行による収入	5,233	6	0	37	1,409	1,188	1,006	385
新株予約権発行収入	20	4	3	13	3	12	0	22
株式の発行による支出	-25	-15	0	0	0	0	0	0

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

あと1年3か月分のキャッシュは保有

その間に、様々なイベント発生でマイルストーンなどが浮上する可能性あり

また、主戦場への集中やリスクの高い分野での医師主導治験の活用で、バランスの取れた経営をすると期待

会社側では、依然として業績に与える未確定な要素が多いことから、2020年の業績予想を公表していない。仮に、大きなライセンスアウトやマイルストーン収入の発生がなければ、年間16-18億円程度の経常赤字と見込まれる。現在の現預金水準は、約1年3か月分と計算されるが、その間に、中外製薬が推進している日本でのテロメライシン®のPhase2試験完了が見込まれ、マイルストーン発生の引き金となるイベントは非公表なので推測に過ぎないが、マイルストーンの発生の可能性が考えられる。もちろん、対象地域の拡大、療法の拡大などもマイルストーン浮上に繋がる可能性があるだろう。

一方で、2021年以降、OBP-702やOBP-2001が前臨床から臨床試験入りし、開発資金が拡大する傾向にあらう。しかし、オンコリスバイオファーマ社は、リスクの高い分野での医師主導治験の活用や主戦場(=腫瘍溶解ウイルスと感染症)への「選択と集中」により、バランスの取れた経営を行っていくものと考えられる。

＜結論＞

オンコリスバイオファーマ社にとって主力候補品であるテロメライシン®の開発は、新型コロナ感染症により若干の遅延が若干あるものの、概ね当初計画ないし半年程度の遅延の範囲内で、順調に進行中である。また、食道がんに関しては、テロメライシン®は日本国内で先駆け指定、米国でオーファンドラッグ指定を受けているが、世界最大の市場である中国・香港・マカオを対象としたライセンスアウトが期待できる。

さらに、今般、肝細胞がん対象に、中外/ロシュ・グループが保有する免疫チェックポイント阻害剤のアテゾリズマブ（テセントリク®）＋腫瘍免疫環境を改善する抗 VEGF 剤のベバシズマブ（アバステン®）の 2 剤併用にテロメライシン®を合わせた 3 剤併用で、より一層高い治療効果を狙った治験を中外製薬がスタートさせている。

次世代型テロメライシン（OBP-702）の開発も、前臨床試験が進展し今後のスケジュールが見えてきた。2021 年に米国にて治験申請を行い、Phase1a を開始、Phase1b を経て Phase2 に入るところ（2023～2024 年）で、日本でも治験（Phase1/2）申請を行う予定である。自社開発の対象は、直腸がん等に絞り、開発リスクの高いすい臓がん等は大学と提携して医師主導試験として行う可能性が高い。

さらに、新たな疾患領域への応用が期待される OBP-601 や、新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2001 と、継続的に創薬の源泉を創出しているが、OBP-601 は導出先に開発を任せ、オンコリスバイオファーマ社は、腫瘍溶解ウイルスと感染症の分野に「選択と集中」を行う方針である。

テロメライシン®の開発進展や対象地域拡大によるマイルストーンの受領までやや時間を要する可能性がある一方、開発案件が大変豊富であるため、開発資金の調達が課題となる可能性はある。しかし、オンコリスバイオファーマ社は、リスクの高い分野での医師主導治験の活用や主戦場への「選択と集中」により、バランスの取れた経営を行っていくものと考えられる。

<参考>

会社沿革や腫瘍溶解薬などについて詳述したベーシック・レポート

2020 年 4 月 6 日発行

OBP-601 の新しい可能性を詳述したフォローアップ・レポート

2020 年 7 月 8 日発行

フェアリサーチ株式会社

104-0033

東京都中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 茅場町 4 階

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。