

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Mothers)

発行日 2021年9月13日

2025年以降には、大きな飛躍が待っている

産みの苦しみを乗り越えて

2021年7月、腫瘍溶解ウイルス薬テロメライシン®の承認申請予定時期が2024年に遅延することが発表された。2021年8月の会社説明会で、その背景についての説明があったが、新型コロナウイルス感染症蔓延の影響で、治験活動が遅延しているのみならず、世界的なバイオ医薬品の資材不足で、商用GMP製造のバリデーション作業も遅延していることが明らかになった。また、テロメライシン®を用いた治験が様々ながん種で始導し始めたことにより、治験薬の製造も逼迫しているようだ。オンコリスバイオフーマ社では、テロメライシン®の商用GMP製造のセカンドサプライヤーとしてベルギーのHenogen社を採用した。2022年までに商用GMP製造のバリデーションを確立し、2024年初頭までの承認申請を確実なものとするよう努力している。

有望な新型コロナウイルス感染症治療薬

オンコリスバイオフーマ社が開発中の新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2011は、経口投与可能で、デルタ株など各変異種にも有効、しかも他の治療薬と作用メカニズムが異なるため併用が可能と考えられる。OBP-2011の化合物の詳細は公表されていないが、作用点が、RNA複製よりも後段階にあり、ウイルスの最終形成を阻害するものである。ウイルスのRNAの複製を阻害するRNAポリメラーゼ阻害剤(例:レムデシビル)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。オンコリスバイオフーマ社では、治験薬製造や安全性試験・薬理試験を経て、2022年に治験申請を行い、2023年までにPOCの取得を目指している。最速で2025~2026年ごろの申請/上市も視野に入ってくると予想する。

浮かび上がる将来像

テロメライシン®は、さまざまながん種で、複数の併用療法の治験活動が検討・展開されてきたが、次第に、その本流が明らかになりつつある。当面の最前線は、食道がんであり、放射線併用療法から実用化され、最終的には、放射線化学療法(CRT)との併用療法が柱となっていくと考えられる。食道がんや胃がんなど消化器系がんのStageIVでは、免疫チェックポイント阻害剤との併用が開発中だが、抗PD-1抗体を軸とした開発になる。第2の本流は、食道がん同様アジアに患者が多い肝細胞がんであり、テセントリク®とアバステン®との併用療法である。現在、中国圏に関するライセンスアウトに注力しているが、総額として大きな導出額が期待できる。第3の本流として期待されるのは、頭頸部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と考えられる。2025年には、最初の承認(食道がんRT併用療法)を取得し、その後次々と適応拡大していく姿が想像できよう。

同じ時期(2025年~2026年)には、新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2011の申請/上市も浮上してくると予想する。OBP-2011は、経口投与可能であり、各種変異株にも有効で、他の治療薬とも併用可能な特徴を持つ。そして、このころには、第2世代のテロメライシンである OBP-702 や、難病の多い神経変性症分野で根本的な治療に資すると期待される OBP-601 が後期臨床段階に入り、次々と提携導出が出現する時期になってくると予想できる。オンコリスバイオフーマ社の中期的な将来像が、より鮮明になってきている。

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	9,000百万円
上場日	2013年12月
URL	www.oncolys.com
業種	医薬品
従業員数	32人(単独)
主要指標	2021/9/10 現在
株価	1,257
52週高値終値	1,880
52週安値終値	1,038
発行済株式数	17,341千株
売買単位	100株
時価総額	21,798百万円
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	258.47円
実績PBR	4.86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
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	1,117
2021/12 通期会社予想	350~700	111.4~222.9	-2,000~-1,650	NA	-2,000~-1,650	NA	-2,000~-1,650	NA	-136.5~-112.6		
2020/6 上期実績	136	-78.1	-660	NA	-662	NA	-664	NA	-46.4	3,700	1,117
2021/6 上期実績	193	41.8	-633	NA	-649	NA	-650	NA	-39.4	1,880	1,038

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

<ビジネスモデル>


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、事業セグメントを見直し、2021年から「創薬事業」の単一セグメントに変更した。現在、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。オンコリスバイオファーマ社で最も事業化が進行しているのは、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®(OBP-301)である。2020年、切除不能な食道がん対象の放射線併用療法で先駆け審査指定を獲得し、中外製薬とライセンス契約(日本・台湾における独占的開発・販売権と日本・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)を締結している。

現在のパイプラインは下図の通りである。

パイプライン概要

創薬事業

パイプライン/ 開発プロジェクト	対象	開発段階				
		探索	前臨床	臨床試験		
				Phase I	Phase II	Phase III
 Telomelysin® テロメライシン® OBP-301 (suratadenoturev)	食道がん					
	胃がん					
	肝細胞がん					
	頭頸部がん					
OBP-702	固形がん					
OBP-2011	COVID-19					
OBP-601 (Censavudine)	ALS/FTD					
	PSP					
	HIV					
OBP-801	固形がん					
	眼科領域					

パイプライン/ 開発プロジェクト	対象	開発段階		
		基礎研究	臨床研究	臨床性能試験
 TelomeScan® OBP-401/1101	各種がん			

(出所)オンコリスバイオファーマ社 HP

テロメライシン®(OBP-301):見えてきた将来像

オンコリスバイオファーマ社は、2021年8月の会社説明会にて、テロメライシン®の開発の現状とゴールを明らかにした。現在、(1)食道がん、(2)胃がん、(3)肝細胞がん、(4)頭頸部がんを対象とした開発が行われているが、最も進行しているのは、(1)食道がんを対象とした開発である。

テロメライシン®の開発の現状とゴール

	臨床試験	開発状況	Goal
食道がん	放射線併用 P2	国内多施設で進行中	2024年 国内承認申請予定 ※1 目標症例数：37例
	ペムプロ併用 P1	組入れ終了 (22例)	2022年1Q：ASCO-GIで発表予定
	(US) CRT併用 P1	患者募集開始 Moffitt Cancer Center / Mass General Cancer Centerを追加	2022年3Q：15例の組入れ予定
	CRT併用 P1	患者募集中	予定試験期間：2023年4Q ※2 目標症例数：20例
胃がん	(US) P2	11例 組入れ完了 Dana-Farber / Penn Medicineを追加	2021年末 18例で中間解析
肝細胞がん	(韓・台) P1	組入れ終了 (20例)	2021年3Q：ESMOで発表
	PD-L1※4 / 分子標的薬併用 P1	国内多施設で進行中	実施期間(終了日)：2024年1Q ※3 実施予定被験者数：20例
頭頸部がん	(US) P2	組入れ開始	2022年2Q 12例で中間解析
	PD-L1※4 / CRT併用 P1	患者募集前	実施期間(終了日)：2024年2Q ※3 実施予定被験者数：23例

出所 ※1：中外製薬 2021年7月26日公表資料「2021年第2回中期決算説明会」、 ※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：アテゾリズマブ

■：中外製薬 臨床試験

(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2021年8月

(1) 食道がん

テロメライシン®の開発では、食道がんを対象とした開発が最も先行しているが、承認申請予定時期が2024年に遅延

食道がんを対象とした開発は以下の4本が進行中である。最も進んでいるのが中外製薬に導出済みで先駆け指定を得ている、放射線(RT)併用療法の Ph2 (臨床第Ⅱ相試験:先駆け指定のためPivotal)である。組入数37例を目指して、2020年3月からPh2の患者組入を継続中である。ただし、新型コロナウイルスの影響で患者組入が予定通り進展しないなど臨床試験の遅延、及び、治験薬GMP製造やバリデーションの遅延(次節で詳述)のため、当初の2022年承認申請目標が2024年へ変更されている。

食道がん対象の療法では、RT併用の後に浮上しているCRT併用療法が本命

切除不能の食道がんの分野で、先行する放射線(RT)併用療法(対象 stage I・II)よりも本命視されているのが、放射線化学療法(CRT)併用(対象 stage I・II・III)である。CRT併用療法は、2020年6月には、米国FDAからOrphan指定を獲得しており、複数の施設で既にPh1(臨床第Ⅰ相試験)の患者募集を開始している。2022年3Qまでに15例の組入を予定しており、前半のstage1(6例)とstage2(9例)に分割して解析される予定である。国内でも、中外製薬主導でPh1が始まっており、現在患者募集中である(目標症例数20例;2023年終了予定)。stage2の段階で安全性と予備的な有効性を確認できれば、その後は

より重症な転移性・進行性の消化器がんには、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が開発中

免疫チェックポイント阻害剤は抗 PD-1 抗体を中心に開発が進むと考えられる

Pivotal 試験(Ph2/3)へ移行する可能性があり、その場合は、国際共同試験として計画される公算が高いと考えられる。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、テロメライシン®も加えることで従を上回る有効性を目指している。

このようにテロメライシン®と放射線併用・放射線化学療法併用で治験が進行しているのに加え、stage IVの進行性・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の可能性も追及している。

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 Ph1a 及び Ph1b が行われてきたが、既に Ph1b までの組入(合計 22 例)と観察は完了し、データ解析中である。この内容は、2022年1Qに ASCO-GI で発表される予定である。抄録が公表される頃には、次の開発段階の計画が浮上することが期待される。中外製薬が保有するテセントリク®(一般名 アテゾリズマブ)は抗 PD-L1 抗体であり、現時点では、食道がんや胃がんといった消化器がんを適応症とした療法の承認例はないため、免疫チェックポイント抗体(抗 PD-1 抗体)を保有するメガファーマとの提携が模索される可能性が高い。

(2) 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。その後、治験施設として Dana-Faber や Penn Medicine を追加し開発が進んでいる。患者組入数の目標は 18 例で、全てステージ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。2020年12月の中間検討会の時点では、評価可能な 8 例中 1 例が部分奏効(PR)、また 1 例が病勢安定(SD)であった。また、現在まで 11 例組入が完了しており、10 例目や 11 例目では局所でレスポンスが観察されたとのことである。今後は、2021年末 18 例で中間解析の予定である。将来的には、この分野での開発は、前述の食道がん対象の免疫チェックポイント阻害剤併用療法の開発と融合して開発されることとなる可能性が考えられる。

局所のがん免疫微小環境の治療前・治療中の変化

Well Cornell Medicine Dr. Manish Sha先生からのコメント

1. ペムブロリズマブには単独では局所反応は見られない
2. この免疫細胞の変化はテロメライシンによる効果である

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2021年8月

肝細胞がんは、テセントリク®とアバステン®との併用療法で開発が進展中

国内では、中外製薬主導で開発中 Ph1 の完了は 2024 年1Q

(3) 肝細胞がん

肝細胞がんを対象としたテロメライシン®の開発は、免疫チェックポイント阻害剤(抗 PD-L1 抗体)と分子標的薬(アバステン®)併用を軸として食道がんに次ぐ第 2 の柱である。

もともと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 Ph1(臨床第 I 相試験; 20 例)を開始した。2020 年には、組入と解析も終わり、安全性と有効性は確認されている。(なお、この結果は 2021 年秋の ESMO で発表される予定である。)

このように単剤での開発が行われてきた中で、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た(Japan Registry of Clinical Trials の臨床試験情報サイト上にて)。2021 年 1 月には最初の患者組入も始まり、現在は国内多施設で患者組入(目標 20 例)が進行中である。Ph1 の完了予定は 2024 年1Q とされている。

ちなみに、2020 年 9 月、日本でも、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承認された。承認の根拠となった IMbrave150 試験(Ph3)の中間解析の結果によると、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)は、従来の標準治療であった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 ヶ月から、アテゾリズマブ使用の併用療法は 6.8 ヶ月に延長されている。

(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。

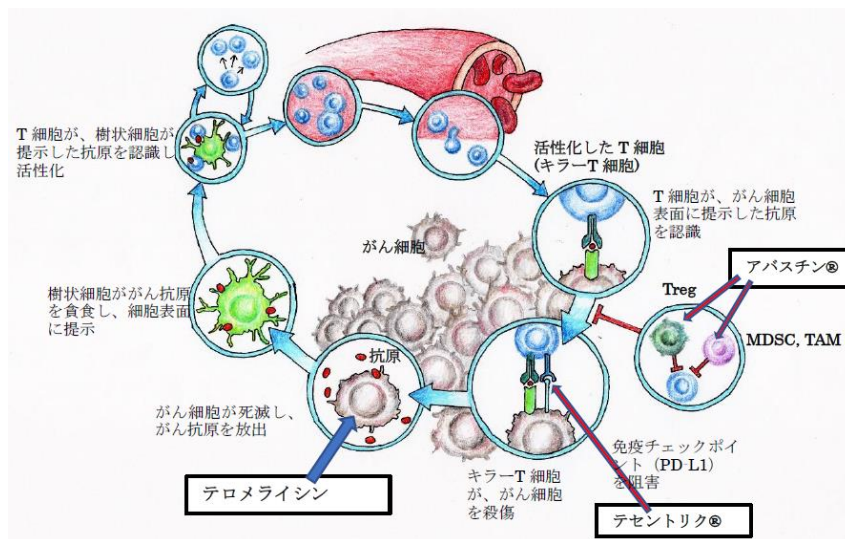
(c)抗腫瘍免疫の回復

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。

作用機序としては、抗 VEGF 剤(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。

アバステン®ががんを取り巻く免疫環境を改善し、テロメライシン®によって活性化されたT細胞が効きやすくなる。テセントリク®は、がん細胞がT細胞のスイッチを切るのを防ぐ

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

中国圏の市場規模は大きいと推察される。契約総額に留意しつつ、導出活動に注力中

現在、中国圏での開発・販売権は導出されていないが、肝細胞がんや食道がんはアジア人種に多いがん種である(弊社ベーシック・レポート参照)。オンコリスバイオファーマ社では、肝細胞がんや食道がんなどを念頭に、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を巡り、複数の内外製薬会社と交渉中とのことである。新型コロナウイルス感染症の影響でデューデリジェンス活動が遅延し、当初の見込みより導出活動が遅れ気味であるが、中国圏での市場規模を念頭に、導出金額に留意しつつ、今後一層注力していく方針である。

<p>頭頸部がんを対象としたテロメライシン®の開発は、第3の柱になる可能性あり</p> <p>2021年5月、米国で、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の Ph2 で FPI を達成</p> <p>国内では CRT 併用 Ph1 で患者を募集する予定</p>	<p>(4) 頭頸部がん</p> <p>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ため PD-1 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、免疫チェックポイント阻害剤(＋放射線)による奏効率は、必ずしも満足できる水準にはない(後述参考参照)。頭頸部がんを対象としたテロメライシン®の開発は、食道がんや肝細胞がんに次ぐ第3の柱となる可能性が高い。</p> <p>米国では、より高い奏効率を目指して、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®))及び放射線との併用で頭頸部がん対象の Ph2 医師主導治験(実施予定被験者数:36 例)が開始されている。2021年5月には最初の患者登録(FPI)を開始しており、2022年2Qには12例で中間解析がなされる予定である。</p> <p>また国内は、2021年1月、中外製薬が、より高い奏効率を目指して、頭頸部がんを対象とした、アテゾリズマブ(商品名テセントリク®)と化学放射線療法併用による Ph1 試験計画を公表している。まだ、患者募集前であるが、実施予定被験者数は23例で、2024年2Qの終了を見込んでいる。</p> <p>(参考) 頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の効果</p> <p>(a) ニボルマブ(オプジーボ®) Checkmate141 試験 Ph2 <u>全奏効率 13.3%</u> vs 研究者選択治療の全奏効率 5.8% (出所)口腔腫瘍 30 巻 4 号 144-149、2018</p> <p>(b) アテゾリズマブ(テセントリク®) <u>全奏効率 22%</u> 病勢安定率 19% (Ph1 の結果、32 例) (出所)Annals of Oncology 29、2018 Sep.</p> <p>現在は、抗 TIGIT 抗体とテセントリク®を併用した Ph2 試験中</p>
---	--

2021年7月、テロメライシン®の食道がんを対象としたRT併用療法の承認申請予定が2024年に再延期

遅延の理由は

新型コロナウイルスの蔓延による臨床試験の遅れと世界的にバイオ薬品製造に必要な資材不足による治験薬の製造やバリデーションの遅延

各メーカーとも資材の増産を急いでいるが、需給緩和は2022年以降

商用製造セカンドサプライヤーを準備し、商用製造バリデーション確立を急ぐ

テロメライシン®: 承認申請遅延と商用生産セカンドサプライヤーの浮上

現在、食道がん対象の放射線との併用療法が、先駆け審査指定対象下で、中外製薬による Ph2 試験が進行しているが、承認申請の予定が、今年4月には当初の2022年から2023年へ、さらに7月に2024年へ遅延した。この背景には、新型コロナウイルス感染症の影響による臨床試験の遅延もあるが、治験薬 GMP 製造品の納品遅れや商用規模での製造法のバリデーションの遅延がある。(バリデーションについては、2021年3月31日発行のベーシック・レポート参照)

承認申請遅延について

承認申請：2023年 ⇒ 2024年

1. 治験薬GMP製造やバリデーションの遅延

- ① 製造に必要な物資の不足
- ② CMOの製造スロットの不足

2. 臨床試験の遅延

- ① 医療機関：感染対策物資の不足、人員逼迫による受診患者数の減少
- ② 患者：コロナ感染を恐れ、受診を控える動き

(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2021年8月

現在、世界各地で新型コロナウイルス感染症のワクチン開発・製造が進むなか、ウイルスの培養に使用する培地や培養バッグ、培養に使う液体をろ過するフィルターなど様々な資材の調達が困難になっている。資材を生産するメーカーも増産を急いでいるが、増産体制が整って需要を満たせるようになるのは2022年ごろとの見方もある(日経新聞2021年8月21日)。

このような製造に必要な物資の不足と、前節でみたように様々な治験計画を背景とした治験薬に対する旺盛な需要(及び後述の追記:ラベル問題)が、治験薬の納品遅れやバリデーションの遅延を惹起し、承認申請予定の変更につながった。

オンコリスバイオファーマ社は、既に治験薬の GMP 製造に関して、米国 LONZA 社へ委託しているが、2021年8月、商用製造セカンドサプライヤーとして、新たにベルギーの Henogen 社(世界的な医療機器メーカーである Thermo Fisher 社のグループ会社)と契約を締結した。

LONZA 社は、当面は、旺盛な治験薬需要に対応すべく、既に確立されている培養バッグを用いた GMP 製造法による治験薬増産に注力する一方、Henogen 社は商用製造を見越したタンクによる GMP 製造のプロセス開発及びバリデーション

2022年の商用GMP製造のバリデーション完了目標は不変

オンに注力する見込みである。その後、LONZA社でもタンクを用いた商用生産に移行し、商用生産2社体制となり、製造体制の拡充と製造拠点の分散によるリスク低減も達成される見込みである。2024年初頭の承認申請に向けて、2022年中の商用GMP製造のプロセスバリデーション完了を目指している。

商用製造セカンドサプライヤーの決定 / GMP製造 

目的

1. テロメライシンの製造体制の充実
2. 製造拠点の分散によるリスク低減
3. プロセス開発及びバリデーションを行い将来の商用製造の受託体制の構築

上市に向けた製法開発

1. バッグからタンクへ変更
2. マスターセルバンク再製造
3. 各工程のプロセスバリデーション実施

会社名	Henogen SA (Thermo Fisherのグループ会社)
所在地	ベルギー王国 エノー州 シャルロア市



腫瘍溶解ウイルスの製造工程



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2021年8月

(追記) 治験薬のラベル問題

LONZA社で製造された治験薬は米国での使用を想定したラベルとなっており、そのままでは、中外製薬が日本国内の臨床試験で使用することはできない。マイナス80度の凍結品のまま、ラベルを貼替えるようにLONZA社に依頼中であることも、治験薬の納品遅れにつながっているが、この問題は早晩解消見込みである。

OBP-702の開発スケジュールも変更

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 の開発は 2023 年臨床試験開始、2025 年までのライセンスアウトを目指す

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中である。現在は、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。従来は、2021~2022 年の

製造法改良のため、治験申請時期を従来の2022年から2023年へ

治験申請(IND)、2025年頃までに大手製薬会社へのライセンスアウトを目指していたが、2023年に遅らせる見通しとなった。これは、OBP-702が、OBP-301よりも10~30倍ほど高い活性を持っているために(活性が強過ぎて細胞が育たない)、収率が低くなっているため、製造法を改良する必要があるためである。

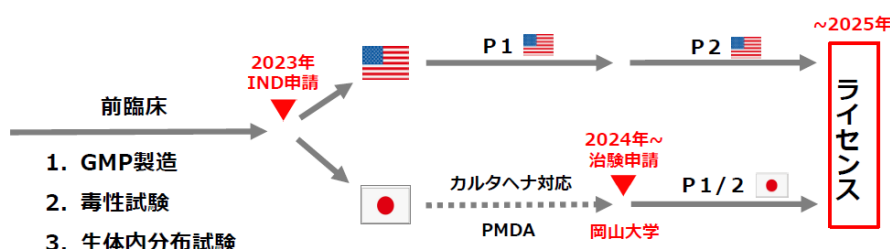
OBP-702の開発スケジュール(改訂版)

Phase 1 : First In human試験

1. 各種固形がん
2. PD-(L)1との併用

Phase 1開始時から、免疫チェックポイント阻害剤等のがん免疫治療薬との併用を検討することがよいと考える。

Royal College Of Physicians



(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

P53欠損のがん種対象に免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が開発されていくものと推察

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の特徴を活かせるがん種で、テロメライシン®(OBP-301)と重複しない領域を考えている。

例えば、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(医師主導治験)を考えている。前臨床試験の経過では、免疫チェックポイント阻害剤(CPI)併用による効果を期待させる結果が示唆されている。

開発に関する専門医の見解

膵臓がん
・切除不能膵臓がん患者の生存期間は8~10ヵ月程度であり、OBP-702の投与により生存期間の延長を目指す

骨肉腫 (サルコーマ)
・平滑筋肉腫がよい適応だ
・前臨床試験の成績は非常に説得力がある、骨肉腫はアンメットメディカルケースが高い

眼性黒色腫
・p53遺伝子の変異が多いがんで肝臓転移が多い
・CPIのレスポンスはわずか5%
・OBP-702の良い対象だ

直腸がん
・ネオアジュバントで奏効率が35%、CRTで60~70%
・OBP-702+CRTが最もよく、局所のコントロールに期待したい
・手術は少なくすべし → 切らずにがんを治す治療にしたい

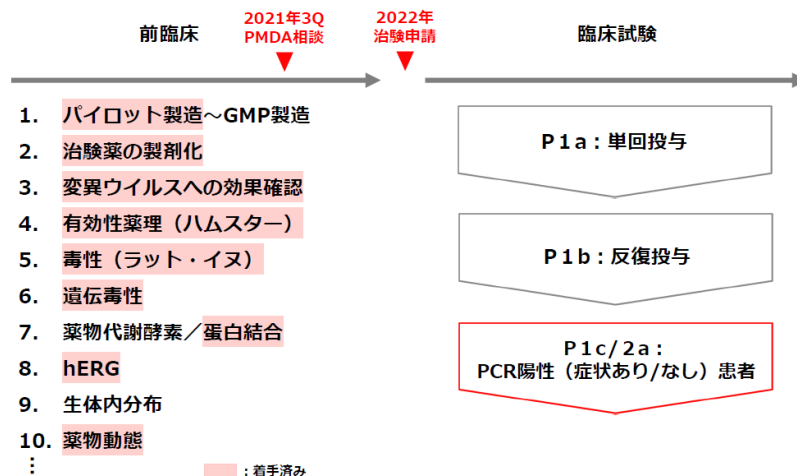
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Columbia University
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2011 は 2022 年治験申請、2023 年までに POC 取得の目標で全速力で開発中

COVID-19 治療薬 OBP-2011 の特徴

オンコリスバイオファーマ社は、鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター(センター長馬場教授)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(2020年6月)。同年8月には、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開発を推進することを発表した。同時に、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るため、そちらの探索も行ってきたところ、2021年1月、OBP-2001 よりもさらに高活性かつ経口吸収率も高い OBP-2011 を同定し、同年3月、OBP-2001 に代えて、OBP-2011 を開発していくことを公表し、現在、前臨床試験の段階にある。オンコリスバイオファーマ社では、治験薬製造や安全性試験・薬理試験を経て、2022年に治験申請を行い、2023年までに POC の取得を目指している。



(出所)オンコリスバイオファーマ社説明会資料

OBP-2011 は、投与が簡単な経口薬であり、変異種にも有効で、他の治療薬との競合もない

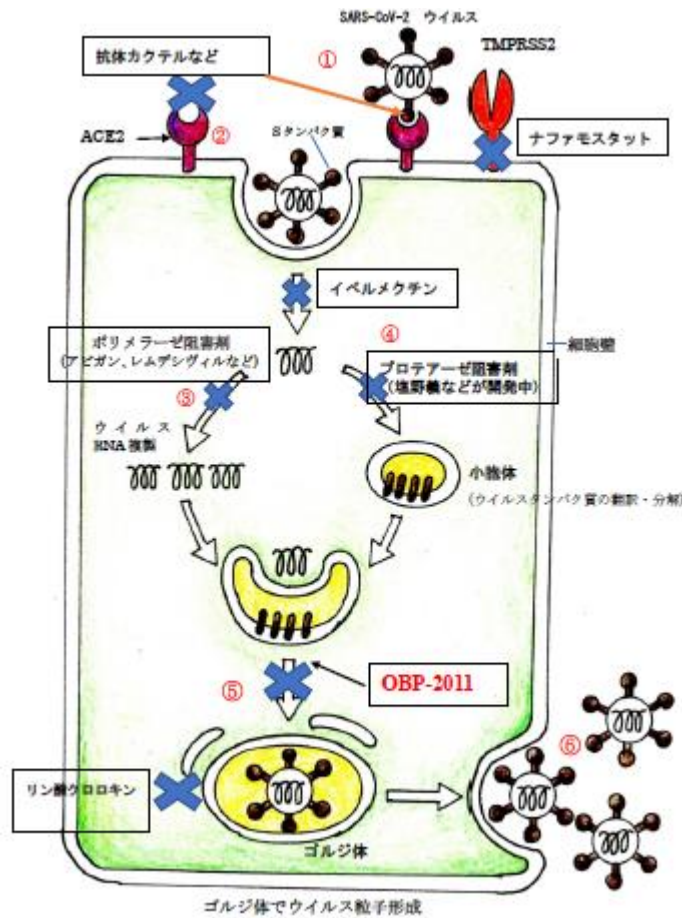
OBP-2011 の特徴としては、以下の4点が発表されている。経口投与可能で、各変異種にも有効で、他の治療薬と作用メカニズムが異なるため併用できるという点に注目したい。

1. 幅広いコロナウイルスの増殖抑制効果を持つ
 - ① イギリス型 (α)、ブラジル型 (γ)、南アフリカ型 (β)、インド型 (δ)
 - ② SARS/MERSウイルス
2. 経口投与による吸収性が示唆された (ラット/イヌ)
3. 探索的毒性試験で問題となる所見は認められていない
4. 新規メカニズム (MSD、Pfizerとは異なる)

(出所)オンコリスバイオファーマ社説明会資料

OBP-2011 の化合物の詳細は公表されていないが、作用点が、RNA 複製よりも後段階にあり、ウイルスの最終形成を阻害するものである。

新型コロナウイルスに対する治療薬の作用ポイント



(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成


(注) ウイルスの感染過程

- ① SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパク質が細胞上の ACE2 に結合
- ② 結合すると、細胞膜上にあるタンパク質分解酵素 TMPRSS2によって S タンパク質が切断され、ウイルスが細胞内に取り込まれる。
- ③ ウイルス RNA が細胞質へ放出され、RNA ポリメラーゼによってウイルス RNA が複製される。
- ④ ウイルス RNA から小胞体でウイルスタンパク質の翻訳・分解が行われる
- ⑤ ゴルジ体中でウイルス粒子が形成される
- ⑥ ウイルス粒子が細胞外へ放出される

感染後 12 時間経過後でも奏効する

ウイルスの RNA の複製を阻害する RNA ポリメラーゼ阻害剤(例:レムデシビル)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など他剤との併用で使用される可能性が高いと考えられる。

新型コロナウイルス感染症治療薬 開発状況

競合状況	治療薬/開発品	投与経路	開発企業	薬効	開発段階
	OBP-2011	経口	 Oncolys BioPharma	新規メカニズム	Pre-clinical
	ロナプリーブ	点滴	中外	抗体	承認
	Molnupiravir (MK-4482)	経口	MSD	RNAポリメラーゼ阻害	P2/3
	AT-527	経口	Roche	RNAポリメラーゼ阻害	P3
	レムデシビル	吸入	Gilead	RNAポリメラーゼ阻害	P1/2
	PF-07321332	経口	Pfizer	3CLプロテアーゼ阻害	P1
	S-268019	経口	塩野義	3CLプロテアーゼ阻害	P1

(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

なお、既に治験薬の GMP 製造はスペラネクス社(旧岩城製薬)に委託しているが、2021年4月、前臨床試験のスピードを加速させるため、新日本科学と OBP-2011 に関する共同開発契約を締結している。

OBP-601 治験申請済 まもなく Ph2a 開始

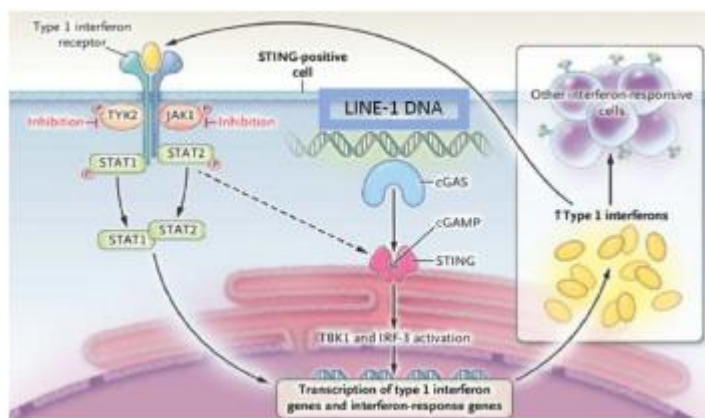
OBP-601 は新しい機序で神経変性疾患を対象とした治療薬となる可能性あり

既にトランスポゾン社に導出済み

OBP-601(センサブジン)は、もともとオンコリスバイオファーマ社が米国 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ァーマ社は、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・セラピューティックス社(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。なおトランスポゾン社では TPN-101 というコードネームになっている。

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。トランスポゾンの大部分は、自己の転写産物である RNA を逆転写酵素により DNA へ書き換えた後に、ゲノムの他の箇所へ挿入するレトロトランスポゾンである(ヒトのゲノムの約 40%)。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、脳内移行性があり、脳内で LINE-1 の逆転写を阻害し、LINE-1 の蓄積を抑止する作用がある。そのため、SASP 抑制とゲノムの不安定化の抑止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8月、導出先のトランスポゾン社が神経変性疾患を対象とした OBP-601 の治験(Ph2a)の申請(IND)を行った

2023年から2024年には結果が判明する予定

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2つの治験申請を行った。年内に治験開始の予定である。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で治験を開始する。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り、2本目(治験番号: NCT04993755)は筋萎縮性側索硬化症(ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)と前頭側頭型認知症(FTD: Frontotemporal Degeneration)で、これらの疾患は指定難病で、有効な治療法が確立されていない。PSPの治験は3用量とプラセボの4群(各群10例)で、ALS, FTDの治験は、400mg投与群とプラセボの2群(各群20例)で行われ、2023年後半終了の予定である。いずれも二重盲検試験のため、中間解析は行われぬ。2022年には、トランスポゾン社からオンコリスバイオファーマ社へ、治験開始によるマイルストーン支払いが期待できるものと推察する。

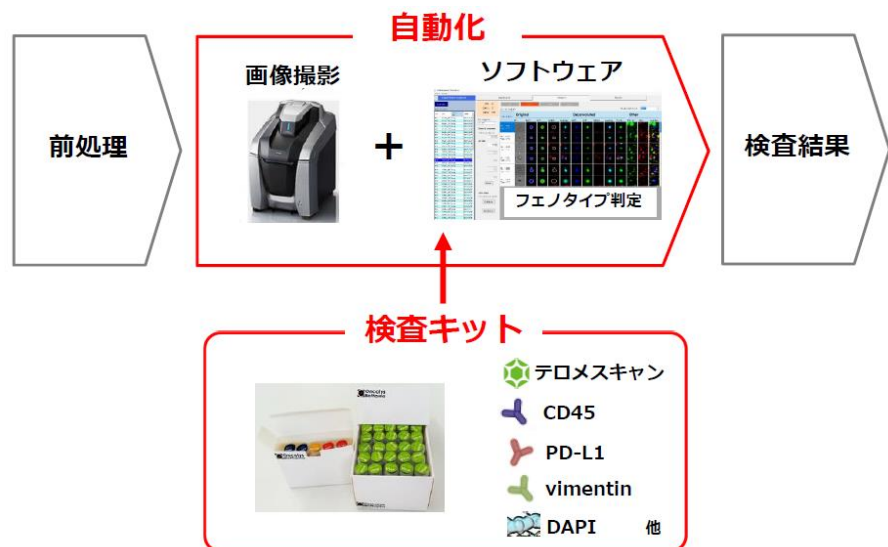
テロメスキャンは、CTC の検出だけでなく、治療に繋がる各種検査も組み合わせ、AI 技術をもちいた自動解析によるスループットの向上を施した次世代の検査解析システムとして開発中

テロメスキャン(OBP-401)の事業化構想

テロメスキャン(OBP-401)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。オンコリスバイオファーマ社は、2017 年から順天堂大学大学院の研究グループとテロメスキャンの特性を活かした CTC 検査法の開発に関する共同研究を行ってきた。

その開発のなかで、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った。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、AI 技術を応用したソフトウェア(T-CAS1)で CTC が自動解析できる目途が立った。しかし、CTC の検出だけで事業化することは難しく、治療につながる検査(悪性度の判定や抗原分析など)も目指して、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、次世代の検査・解析システム(TCAS-J)の開発を推進することになった(講座開設契約により、年間 3 千万円×3 年間の研究開発費が発生する)。検査の AI 化にはあと 1 年ほどの時間を要し、さらにその臨床試験に1~2年ほど要する見込みで、2024 年 5 月頃が完成予定である。

テロメスキャン 開発のゴール

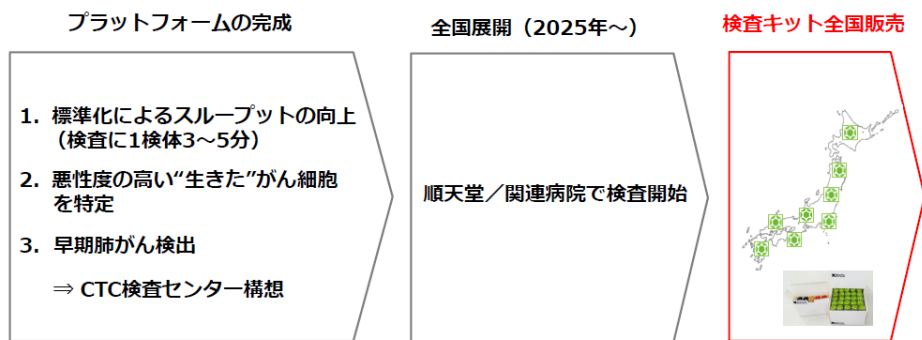


(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

2024年にはシステム開発を完了し、2025年以降使用を開始し、将来は検査キットを全国へ拡販

2025年以降、初めは順天堂病院やその関連病院で使用を始め、その後、全国で検査キットとして、拡販していく事業化構想を持っている。

テロメスキャン 事業化スケジュール



(出所)オンコリスバイオファーマ社会社説明会資料

テロメライシン®を用いた各種治験の開始・拡大により治験薬の販売が増加

2021年通期予想は不変
中国圏を対象としたテロメライシン®提携導出の有無で業績は変動

<参考> 2021年上半期業績のポイント

2021年上半期の売上は1億93百万円で前年同期よりも57百万円増加した。テロメライシン®の各種治験の開始・拡大による治験薬の中外製薬への販売増加によるものと推察される。販管費全体は、773百万円と前年同期の761百万円とほぼ同じ水準で推移した。研究開発費等(研究開発費+役員原価)は371百万円と、前年同期の420百万円よりも低下している。米国での治験やバリテーションの遅延などを反映しているものと推察される。この結果、営業損失は6億33百万円と前年同期の6億6千万円より小幅ながら縮小した。

2021年通期の業績予想は不変である。テロメライシン®の導出対象地域拡大(中国圏)で契約一時金が入り、売上が7億円まで膨らむ可能性を見ている。一方、商業生産製法確立やOBP-702、OBP-2011の開発加速のため費用が膨らむため、売上が7億円となった場合でも16.5億円の赤字を見込んでいる。導出が無かった場合、売上は3.5億円と2020年並みで、営業赤字、当期赤字ともに20億円程度になると見込んでいる。

売上・収益の推移

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021 (会社予想)	2020上半期	2021上半期
売上	121	178	229	168	1,303	314	350~700	136	193
医薬品事業	0	119	197	152	1,292	314	segment		
検査薬事業	121	60	33	16	11	0	統一		
売上総利益	121	178	158	47	1,190	253		101	139
販管費	1,073	1,040	1,236	1,295	1,702	1,911		761	773
うち研究開発費	553	361	571	606	562	987		397	321
(参考) 研究開発費等			642	720	670	1,050		420	371
営業利益	-952	-861	-1,078	-1,247	-511	-1,674	-1,650~-2,000	-660	-633
営業外収益	103	6	4	21	20	0		10	25
営業外費用	6	9	13	4	48	49		12	40
経常利益	-855	-864	-1,087	-1,230	-539	-1,723	-1,650~-2,000	-662	-649
特別利益	0	0	0	0	0	0		0	0
特別損失	0	64	0	0	369	367		0	0
税前利益	-855	-928	-1,087	-1,230	-908	-2,091	-1,650~-2,000	-662	-649
当期純利益	-857	-931	-1,091	-1,234	-912	-2,095	-1,650~-2,000	-664	-650

(注) 研究開発費等 = 研究開発費 + 役員原価

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

2020年12月に発表した資金調達により、現預金は46億円まで増加

2021年6月末の現預金残高は46億47百万円である。2020年12月末の20億6千万円から20億円弱増加している。これは、2020年12月に発表した資金調達計画(朝日インテックへの第三者割当増資と第18回新株予約権発行)の実行で、33億1千万円ほど調達できたためである。

バランスシートの推移

	2015/12/31	2016/12/31	2017/12/31	2018/12/31	2019/12/31	2020/12/31	2021/6/30
(百万円)							
流動資産	3,674	2,747	3,072	2,618	3,826	2,545	4,994
現預金	3,605	2,564	2,868	2,463	3,342	2,067	4,647
固定資産	332	394	455	811	553	250	203
有形固定資産	46	0	3	2	11	21	22
無形固定資産	4	0	0	0	0	0	0
投資その他	332	394	452	809	540	228	180
資産合計	4,006	3,140	3,526	3,430	4,380	2,796	5,197
流動負債	177	205	239	212	523	415	320
短期借入金	93	63	93	83	127	150	166
固定負債	328	318	355	316	402	377	396
長期借入金	303	300	344	311	388	366	383
負債合計	504	523	594	528	926	793	716
純資産	3,501	2,617	2,932	2,901	3,454	2,003	4,480
株主資本	3,499	2,605	2,937	2,903	3,438	1,995	4,473
評価換算差額	-5	-8	-16	-13	7	-0	
新株予約権	8	21	10	10	7	7	7
(資金調達の推移)							
株式の発行による収入	0	37	1,409	1,188	1,006	245	3,085
新株予約権発行収入	3	13	3	12	0	0	42
株式の発行による支出	0	0	0	0	0	0	0

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

<p>新型コロナ感染症蔓延の影響で、テロメライシン®の最初の適応症での承認申請が 2024 年に遅延することになったが、セカンドサプライヤーも準備、2022 年までには承認申請の鍵を握る商用 GMP 製造のバリデーション作業を完了する予定は不変</p> <p>2025 年、テロメライシン®が、最初の適応症(食道がん RT 併用療法)で承認された後、次々と適応拡大(食道がん CRT 併用療法、肝細胞がん、頭頸部がん等)が浮上する見込み</p> <p>同じく 2025 年ごろには、新型コロナ感染症治療薬も上市される可能性</p> <p>その頃には、OBP-702 や OBP-601 が後期臨床に入り、次々と提携導出が出現する可能性も</p>	<p>結論: 2025 年以降に大きな飛躍</p> <p>腫瘍溶解ウイルス薬テロメライシン®の承認申請予定時期が 2024 年に遅延することが発表された。新型コロナ感染症蔓延の影響で、治験活動が遅延しているのみならず、世界的なバイオ医薬品の資材不足で、商用 GMP 製造のバリデーション作業も遅延しているためである。また、テロメライシン®を用いた治験が様々ながん種で指導し始めたことにより、治験薬の製造も逼迫しているようだ。オンコリスバイオファーマ社では、テロメライシン®の商用 GMP 製造のセカンドサプライヤーとしてベルギーの Henogen 社を採用した。2022 年までに商用 GMP 製造のバリデーションを確立し、2024 年初頭までの承認申請を確実なものとするよう努力している。</p> <p>テロメライシン®は、さまざまながん種で、複数の併用療法の治験活動が検討・展開されてきたが、次第に、その本流が明らかになりつつある。当面の最前線は、食道がんであり、放射線(RT)併用療法から実用化され、最終的には、放射線化学療法(CRT)との併用療法が柱となっていくと考えられる。食道がんや胃がんなど消化器系がんの StageIVでは、免疫チェックポイント阻害剤との併用が開発中だが、抗 PD-1 抗体を軸とした開発になろう。第 2 の本流は、食道がん同様にアジアに患者が多い肝細胞がんであり、テセントリク®とアバスチン®との併用療法である。現在、中国圏に関するライセンスアウトに注力しているが、総額として大きな導出額が期待できる。第 3 の本流として期待されるのは、頭頸部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と考えられる。2025 年には、最初の承認(食道がん RT 併用療法)を取得し、その後次々と適応拡大していく姿が想像できよう。</p> <p>また、同じ時期(2025 年前後)には、経口投与可能であり、各種変異株にも有効で、他の治療薬とも併用可能な新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2011 の上市が浮上してくる可能性がある。</p> <p>さらに 2025 年ごろは、第 2 世代のテロメライシンである OBP-702 や難病の多い神経変性症分野で根本的な治療に資すると期待される OBP-601 が後期臨床段階に入り、次々と提携導出が出現する時期になっていくものと予見される。</p> <p>(注)各対象がん種などの市場規模やパイプライン価値等は、弊社 2021 年 3 月 31 日発行のベーシック・レポートをご参照ください。</p>
	<p>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</p>

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。