

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Growth)

発行日 2022 年 9 月 1 日

欧米メガファーマとの交渉: 具体的な進展へ

テロメライシンの開発は順調

中外製薬からオンコリスバイオフーマ社へ、テロメライシンと放射線を併用した食道がん Phase2 臨床試験(先駆け指定)の引継ぎおよびデータベース等の移管が順調に進捗している。継承は従来の予定通り 2022 年 10 月 15 日までに完了する見込みである。この Phase2 は既に 9 割以上の患者組み入れが完了しており、年内には組み入れ完了に到達できる見通しである。Henogen 社(ベルギー)での商用製造スケールでのテスト製造および品質試験のパリテーション作業も順調に進行している。パリテーション作業の過半はクリアした模様で、商用製造に関する承認申請用データは早ければ 2023 年春にも揃う見通しである。現時点で、オンコリスバイオフーマ社が自社で 2024 年承認申請を行う計画に変更はない。上市後の販売体制について、上市直後は、オンコリスバイオフーマ社自らが、これまでの治験施設を中心に 50 施設未満を対象として独自の販売体制を構築する。ただし、数年後 100~150 程度の中核病院への拡大も視野に入れ、販売パートナーとなる複数の候補企業とアライアンス締結に向けて折衝中である。

欧米メガファーマとの交渉が具体化

進行性・転移性の食道がんを対象としたセカンドライン、サードラインでは、テロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法が主流になると考えられる。米国で、2019 年 5 月から進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がんを対象としたコーネル大学の医師主導治験 Phase2 の投与を開始しているが、2022 年 8 月末時点で、目標 18 例に対し、15 例まで組み入れ完了しており、年内に結果を集計する予定である。18 例のうち 3 例以上の奏効例が出現した場合、次の段階にステップアップの計画だが、既に現時点で、その可能性が高まっているようで、オンコリスバイオフーマ社は、PD-1 抗体を保有する欧米のメガファーマ複数と次の段階の試験計画について協議を始めている。食道がんや胃食道接合部がんでは、「食道のつまり」による嚥下障害が発生しがちだが、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。PD-1 抗体を保有する欧米メガファーマとの提携が実現すれば、頭頸部がんなど他のがん種への適応拡大も期待できる。また、提携実現は、2024 年の国内申請(放射線併用療法)に向けて独力で開発を推進しているオンコリスバイオフーマ社にとって、資金的にもプラスとなる。

選択と集中が継続

オンコリスバイオフーマ社は、独力でテロメライシンの開発(国内での放射線併用療法)を推進し、2024 年の国内申請を目指しているが、テロメライシンの製法開発をベルギーの Henogen 社に委託しており、昨今の円安ユーロ高の影響で、円ベースでの支払額が増加している。一方、2022 年 7 月、緊急承認制度を活用した承認を目指していた塩野義製薬のゾコーバが承認されず、2 度目の継続審議入りとなるなど、コロナ治療薬承認のハードルが上昇している。このような情勢下、オンコリスバイオフーマ社は、当面、経口コロナ治療薬 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。また、次世代テロメライシンとして期待されている OBP-702 についても、臨床試験開始の時期を延期し、岡山大学による AMED の資金を活用して、臨床試験の前段階まで開発を継続することとした。このような選択と集中を継続し、テロメライシンの承認申請を第一優先としている。

一方、神経難病を対象とした OBP-601 の開発は、導出先の米国トランスポゾン社の全額負担で順調に開発(Phase2a)が進展している。2024 年にはトップラインデータが出てくる予定で、後期臨床入りする 2025 年前後には、提携など次の展開が期待できよう。

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 | 3,000 百万円 |
| 上場日 | 2013 年 12 月 |
| URL | www.oncolys.com |
| 業種 | 医薬品 |
| 従業員数 | 35 人(単独) |
| 主要指標 | 2022/8/31 現在 |
| 株価 | 520 |
| 52 週高値終値 | 1,316 |
| 52 週安値終値 | 472 |
| 発行済株式数 | 17,405 千株 |
| 売買単位 | 100 株 |
| 時価総額 | 9,051 百万円 |
| 会社予想配当 | 0 円 |
| 予想当期利益ベース EPS | -94.5 円 |
| 予想 PER | NA 倍 |
| 実績 BPS | 157.5 円 |
| 実績 PBR | 3.30 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 |
| 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 通期実績 | 642 | 104.5 | -1,454 | NA | -1,500 | NA | -1,615 | NA | -95.5 | 1,880 | 514 |
| 2022/12 会社予想 | 1,000 | 155.7 | -1,600 | NA | -1,600 | NA | -1,600 | NA | -94.5 | | |
| 2021 1-2Q 実績 | 193 | 41.8 | -633 | NA | -649 | NA | -650 | NA | -39.4 | 1,880 | 1,038 |
| 2022 1-2Q 実績 | 426 | - | -658 | NA | -590 | NA | -570 | NA | -32.9 | 685 | 472 |

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

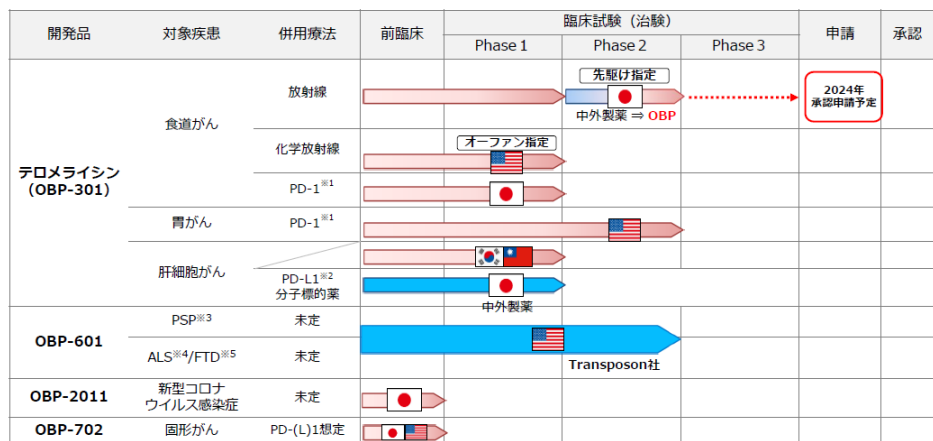
腫瘍溶解薬テロメライシンの開発が創業の原点

<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、がんや重症感染症の治療法にイノベーションを起こし、世界の医療に貢献したい」というものである。会社は、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アイデアを得た、アデノウイルスを基とした腫瘍溶解ウイルス薬のテロメライシン®(OBP-301)である。2019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)を締結したが、2021年10月に治験の遅れ等を背景に契約解消の発表に至る。現在、中外製薬から臨床試験(Phase2)を継承し、2024年の承認申請に向けて、開発は順調に進行中である。

パイプライン概要



※1: ヘルペスウイルス、 ※2: アデノウイルス、 ※3: 進行性核上性麻痺、 ※4: 筋萎縮性側索硬化症、 ※5: 前頭側頭型認知症

(出所)オンコリスバイオファーマ社 HP 2022年8月16日現在

中外製薬からの継承は順調に進行中

年内には症例組み入れ完了の見込み

バリデーション作業も順調

商用製造に関する承認申請データは 2023 年春にも揃う

2024 年承認申請の計画は不変
国内での販売体制構築へ

1.テロメライシン®(OBP-301) : 中外製薬から臨床試験を継承

オンコリスバイオファーマ社は、中外製薬主導で推進されてきたテロメライシンと放射線を併用した食道がん Phase2 臨床試験の引継ぎおよびデータベース等の移管が順調に進捗していることを表明していたが、2022 年 8 月 12 日に正式に治験の継承が PMDA に承認されたことを発表した(先駆け審査指定の継承も既に公表 8 月 25 日)。中外製薬からの試験の継承は従来の予定通り 2022 年 10 月 15 日までに完了する見込みである。

また、オンコリスバイオファーマ社が引き継ぐまで、臨床試験は中外製薬の負担で実行されることと、10 月 15 日までに GMP 製造委託先から受領したテロメライシンの製造開発等に関する請求額の 50%を中外製薬が負担するという従来の合意内容にも変更はない。

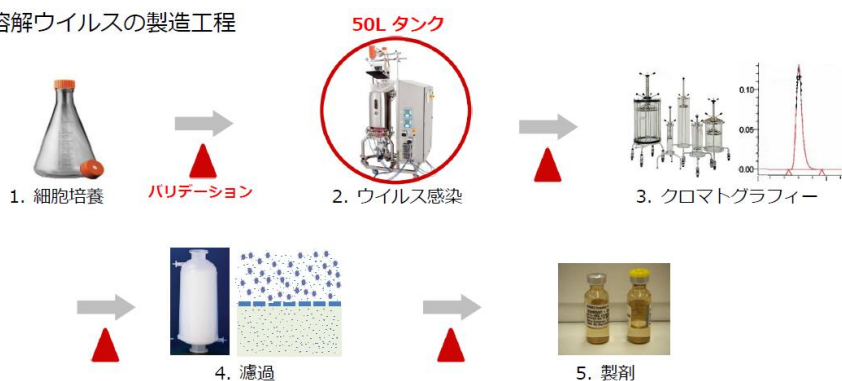
この放射線併用食道がん Phase2 は既に 9 割以上の患者組み入れが完了しており、年内には組み入れ完了に到達できる見通しである。来秋には、トップラインデータも公表される可能性がある。

一方、Henogen 社(ベルギー)における商用製造スケールでのテスト製造および品質試験のバリデーション作業は順調に進行しているようだ。具体的には、50 ℓタンクを用いたテロメライシン培養が 1batch 成功しており、各プロセスのバリデーションも、問題点は克服済で、バリデーション作業の過半はクリアしたとのことである。商用製造に関する承認申請用データは早ければ 2023 年春にも揃う見通しである。

(注) バリデーション

製造規模が商用生産にスケールアップされると、研究室段階と比較して、途中の工程で使用される試薬や培養液など材料も変動し、工程自体も変更や装置の変更なども発生する。従って、各工程において、材料の変動や工程自体及び装置の変更に対して、品質にマイナスの影響を与えることなく、再現性をもって製造できることを示す必要がある。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、すなわち再現性をもって製造でき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。

腫瘍溶解ウイルスの製造工程

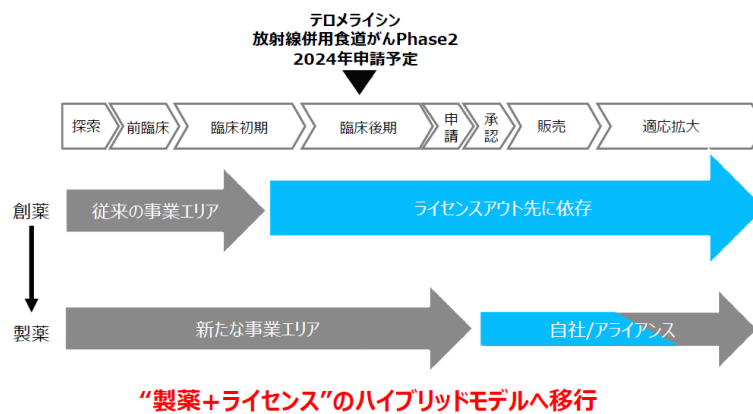


(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2021 年 2 月

販売パートナーも獲得へ

したがって、オンコリスバイオファーマ社が自社で 2024 年承認申請を行う計画に変更はない。上市後の販売体制について、上市直後は、オンコリスバイオファーマ社自らが、これまでの治験施設(17 施設)を中心に 50 施設未満を対象として独自の販売体制を構築し販売することを構想している。また、業許可に関しては、医薬品卸売業・医療機器販売業の許可を取得し、治験に必要な医療機器の治験施設への提供を円滑に行い、放射線併用食道がん Phase2 の組入れに向けた準備を整えた。さらに自社販売に向けた再生医療等製品製造販売業の許可を目指している。

ただし、数年後 100~150 程度の中核病院への拡大も視野に入れると、他社とのコプロモーションも必要になるため、販売パートナーとなる複数の候補企業とアライアンス締結に向けて折衝しているようだ。



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2022年8月

| | |
|--|--|
| <p>肝細胞がんを対象とした試験は終了へ</p> | <p>2.国内放射線併用食道がん以外のテロメライシンの開発状況</p> <p>① 肝細胞がん(国内) PD-L1 抗体 アテゾリズマブ(テセントリク)併用 現在、中外製薬主導で Phase1 が実施されているが、使用している免疫チェックポイント阻害剤が中外製薬(ロシグループ)のアテゾリズマブ(テセントリク)であるため、2022年10月までに試験を終了し、報告書を入手する予定である。</p> |
| <p>切除不能食道がんのファーストラインでの本命: 化学放射線(CRT)併用療法</p> | <p>② 食道がん(米国) 化学・放射線併用療法 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(60%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3例の組み入れだが、今後、治験施設を追加するなど加速させていく方針である。Phase1 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、Phase2 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く、メガファーマとの提携し、企業治験に切り替えてステージアップを図ることがメインシナリオとなる。</p> |
| <p>米国医師主導治験(Phase1)のペースを上げるため治験施設を追加する予定</p> | <p>進行性・転移性の食道がんを対象としたセカンドライン、サードラインでは、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法が主流になると考えられる。</p> |
| <p>セカンドライン・サードラインでの主流は免疫チェックポイント阻害剤との併用療法</p> | <p>③ 食道がん(国内) PD-1 抗体 ペムブロリズマブ(キイトルーダ)併用 2017年12月から国立がんセンター東病院中心に、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)を対象とした医師主導治験 Phase1 で、既に22例で組み入れが完了しており、現在は、より効果の高い患者群を絞ることなどを企図してバイオマーカーの解析中である。2023年4月のAACR(米国がん学会)で発表することを目指している。</p> |
| <p>米国での医師主導治験(Phase2)は15例まで組み入れが進捗し、良好な結果が出ている模様</p> | <p>④ 胃がん・胃食道接合部がん(米国) PD-1 抗体 ペムブロリズマブ併用 進行性・転移性の胃がん・胃食道接合部がんを対象としたコーネル大学の医師主導治験 Phase2 で、2019年1月からスタートしている。2022年8月末時点で、目標18例に対し、評価対象となる15例まで組み入れ完了しており、年内に結果を集計する予定である。18例のうち3例以上の奏効例が出現した場合、次の段階にステップアップの計画だが、既に現時点で、その可能性が高まっているよ</p> |
| <p>既にPD-1抗体を保有する</p> | <p></p> |

欧米のメガファーマと次の段階の試験計画について協議を始めている

頭頸部がんでは、免疫チェックポイント阻害剤を用いたさまざまな療法が開発されているが、なかなか奏効率が上がらない

2021年5月から、米国で、免疫チェックポイント阻害剤及び放射線とテロメライシンの併用療法の開発を推進してきたが...

頭頸部がんでは、免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の組み合わせが主流

うで、オンコリスバイオファーマ社は、PD-1抗体を保有する欧米のメガファーマ複数と次の段階の試験計画について協議を始めている。食道がんや胃食道接合部がんでは、「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。この嚥下障害の除去が適応拡大を推進する鍵と考えられている。

⑤ 進行性頭頸部がん(米国) 免疫チェックポイント阻害剤・放射線併用
 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 | |
|----------------------------------|---------------------------|--|---|---|---------------------------------|
| オプジーボ (Nivolumab) | Bristol Myers Squibb | Checkmate-141 Ph3 | 2nd-Line | approved | 2016Nov |
| オプジーボ+ヤーボイ | Bristol Myers Squibb | Checkmate-651 Ph3 Checkmate-714 Ph2 | 1st-Line 1st-Line | failed failed | 2021July 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 2nd-Line | failed failed approved for PD-L1 >1% approved with chemo combo | 2022July 2018Apr 2019June |
| キイトルーダ+NC6004 | NanoCarria | Ph2b | プラチナ抵抗性 | failed | 2022April |
| イミフィンジ+トレムマブ (Durvalmumab) | AstraZeneca | Eagle Ph3 Kestrel Ph3 | 2nd-Line 1st-Line | failed failed | 2020May 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 |

オプジーボ(Nivolumab)とキイトルーダ(Pembrolizumab)はPD-1抗体
 ヤーボイ(ipilimumab)とトレムマブはCTLA-4抗体
 イミフィンジ(Durvalmumab)とペバンシオ(Avelumab)はPD-L1抗体
 モナリズマブはNKG-2A抗体

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

一方、テロメライシ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スホプキンス大学などを中心に、免疫チェックポイント阻害剤(ペムブロリズマブ(キイトルーダ®))及び放射線とテロメライシ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シン

になってきたため、患者組み入れを終了
新たな治験計画を策定へ

の併用療法の開発について、患者組み入れを終了した。今後は、免疫チェックポイント阻害剤+化学療法とテロメライシンの併用療法での開発に切り替える計画で、オンコリスバイオファーマ社では、今後、新たな治験計画をメガファーマに提示して、企業治験を目指す予定である。

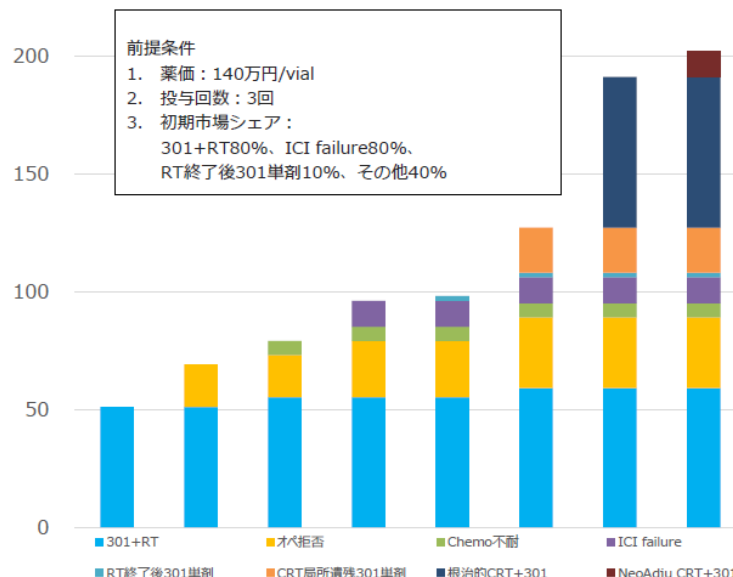
(参考:国内のテロメライシン市場)

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、(推定患者数2000人)×(市場シェア80%)×(140万円/バイアル)×(3バイアル)と仮定すると67億円となり(図中水色の部分)、次に手術拒否例や化学療法不耐(Chemo 不耐)への適応拡大で上積みし、将来は、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)のみでは奏功しなかった症例(ICI failure)でのICI併用療法(図中紫の部分)、化学放射線併用療法(CRT+301)などの適応拡大を見込むことによって200億円近い市場規模を期待している。

テロメライシン 国内市場規模

(億円)

250 推定効能・効果 : 「手術不適応な局所進行性の食道がん」
ただし、放射線治療を併用する



(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2022年8月

(注)1 バイアル 140万円は承認済みの腫瘍溶解ウイルス:デリタクトを参考に設定

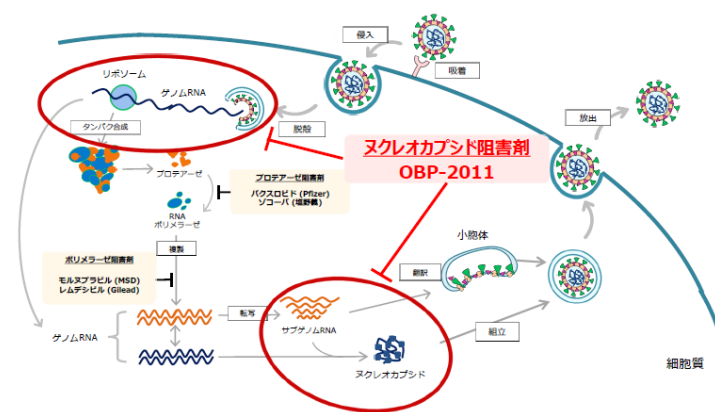
OBP-2011 はヌクレオカプシド形成阻害剤

作用機序が異なる他の経口剤との併用も

3. COVID-19 治療薬 OBP-2011 の続報

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。塩野義製薬が開発中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ーマ社 会社説明会 2022年8月

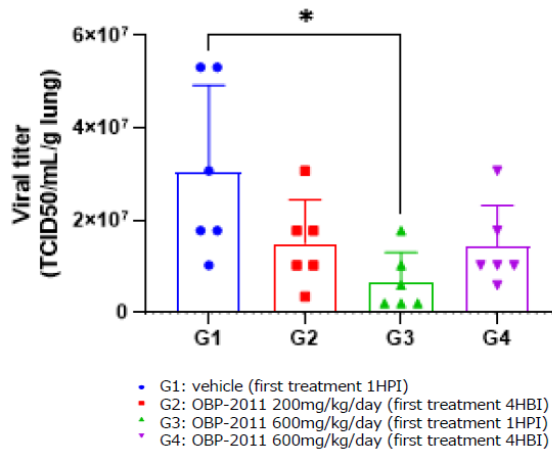
この化合物の作用点は、RNA 複製よりも後段階にある(ヌクレオカプシド合成阻害)ため、ウイルスの RNA の複製を阻害する RNA ポリメラーゼ阻害剤やプロテアーゼ合成阻害剤のように感染時に服用しないと効果がないものとは異なり、感染後 12 時間経過後でも奏効するとされている。作用機序が異なるため、RNA ポリメラーゼ阻害剤やプロテアーゼ合成阻害との併用も可能である。ファイザー社のパキロビッドや塩野義製薬のゾコーバでは併用するリトナビルによる併用薬制限が厳しいという難点があるが、OBP-2011 ではその懸念がない。

ハムスターでの実験では、ウイルス量を有意に低下させる結果は出たが、効果の安定性や安全性マージンの観点から AMED の資金を得られず

2022年5月時点では、オンコリスバイオフーマ社は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

いかというのが、不採択の理由であった(パキロビットは 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

緊急承認制度を活用したコロナ治療薬の承認のハードルは想定よりも高い

また、2022年7月、緊急承認制度を活用した承認を目指していた塩野義製薬のゾコーバが承認されず、2度目の継続審議入りとなるなど、コロナ治療薬承認のハードルは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。

作用機序の解明などは継続するが、臨床試験入りは延期

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。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、また、ノックアウトマウスなどを使ったコロナ感染症モデルでの最適な投与量や投与方法も検討を続ける予定である。

OBP-601は、神経変性疾患を対象とした開発へ転換

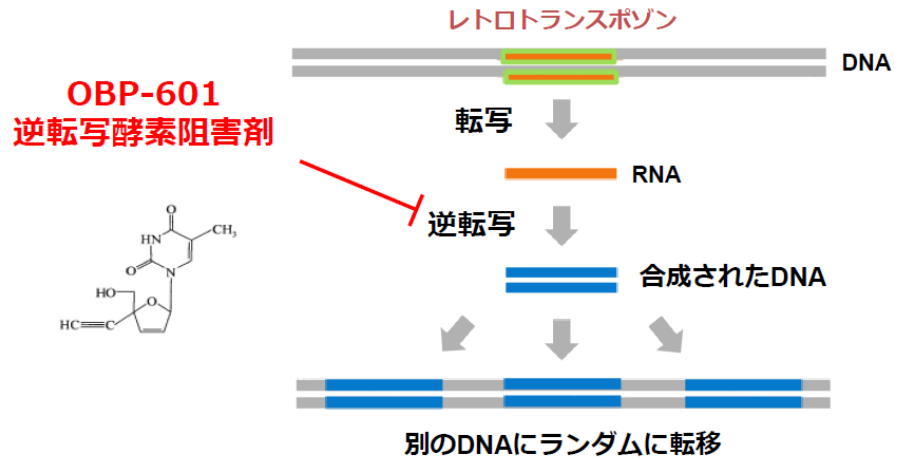
米国トランスポゾン社へ
2020年6月に導出済み

4. OBP-601 開発進展

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。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 となっている。

OBP-601 の作用機序は、神経変性疾患の原因となるトランスポゾンの逆転写と複製を抑制

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。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2022年2月28日

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の一種である 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。

(参考)

Science Translational Medicine 誌(2022年8月10日)の掲載された「LINE-1 RNA causes heterochromatin erosion and is a target for amelioration of senescent phenotypes in progeroid syndromes」では、レトロトランスポゾン LINE-1 の RNA 抑制で早老症マウスの生存が延長されたという報告があった。

2021年から2つの治験(Phase2a)が開始され、そのうち一方で2022年8月LPIに到達

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ている。(なお、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から治験を開始した。)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

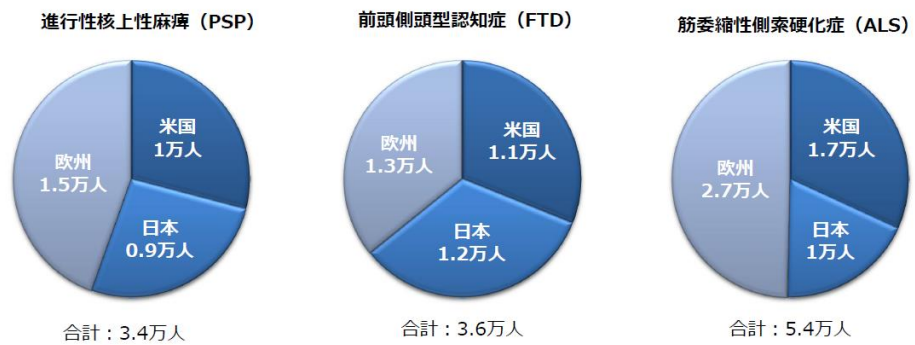
もう一方の試験も、半分程度患者組み入れが進行

2023年に試験が完了し、2024年にトップラインデータ公表の予定

い。PSPの試験は3用量とプラセボの4群(各群10例)で、ALS,FTDの試験は、400mg投与群とプラセボの2群(各群20例)で行われている。

PSP対象の試験は2021年11月に、ALSとFTDを対象とした試験は2022年1月に投与が開始されたが、2022年8月、他に治療薬がないPSP対象の試験の方では、早くも患者組み入れ(42例)が完了(LPI)した。ALSとFTDの方も、半分程度まで組み入れが進行しているようだ。2つの試験は2023年後半終了の予定で、2024年にTop Lineが公表されるものと考えられる。いずれも二重盲検試験のため、中間解析は行われない。

OBP-601 対象患者数



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2022年2月

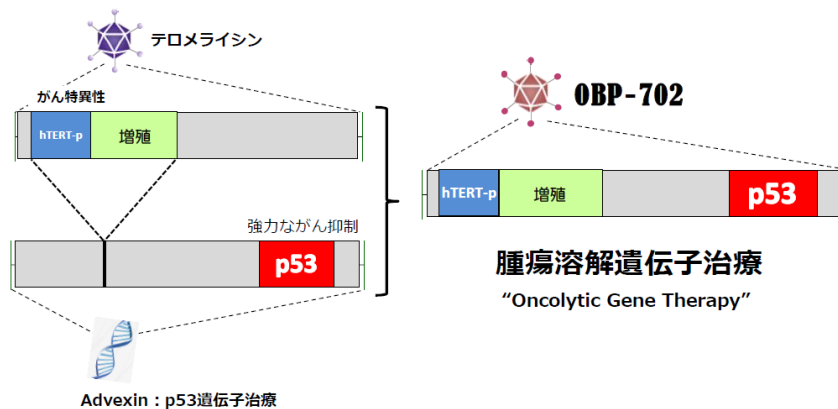
5. OBP-702 の開発状況

次世代テロメライシンである OBP-702

難治のがん種(膵臓がん等)への奏効を期待

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

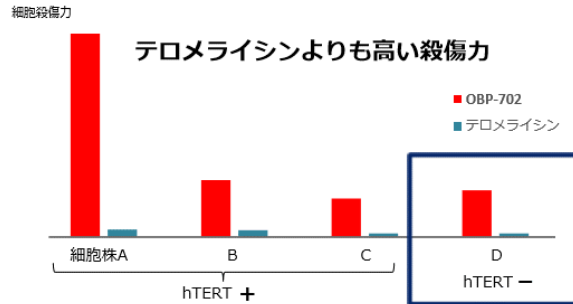


(出所)オンコリスバイオファーマ社

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。

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されると考えられる。

新たな AMED 助成金を取得し、Phase1 の準備と治験薬製造を目指す
治験申請は 2024 年へ

現在の開発状況は、岡山大学が獲得した AMED の資金を活用し、前臨床試験と GMP に向けた製造を行っているところである。オンコリスバイオファーマ社では、2023 年度も AMED の資金を期待しており、治験(Ph1)開始の準備と治験薬の GMP 製造を確立までカバーできればと期待している。治験申請は 2024 年になる見込みである。

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

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、CYBO 社の AI 技術を駆使して、完成を目指している

6.テロメスキャン(OBP-401)の開発

テロメスキャン(OBP-401)は、テロメライシンにクラゲの発光遺伝子を組み込んだ遺伝子改変型ウイルスである。テロメスキャンが、がん細胞や炎症性細胞などのテロメラーゼ陽性細胞で特異的に蛍光発光を促すことで、がんの転移に関与する血中循環がん細胞(CTC)を検出できる。従来の腫瘍マーカー検査や PET 検査では検出が難しかった直径5mm 以下のがん細胞の早期発見や、転移・再発がんの早期発見が可能となる。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。

(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、まだ関連性が解明されていない |
| cfDNA (ctDNA) | がん細胞から放出されたDNAの断片を検出 現在、FoundationOne 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しがたいため、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がん細胞(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

テロメライシンの開発協力金収入が拡大

一方で、テロメライシンの開発加速で研究開発費が増加

営業損失は前年同期並み

2022年通期予想は不変

2022年上期決算と資金使途の変更

2022年8月5日、2022年第2四半期決算が発表された。第2四半期までの売上は4億26百万円で前年同期よりも2億33百万円増加した。中外製薬からのテロメライシン開発協力金収入により売上高が増加している。販管費全体は、8億98百万円と前年同期の7億73百万円よりも1億25百万円ほど増加した。研究開発費は5億85百万円となり、前年同期の3億21百万円より2億64百万円増加したためである。これは、テロメライシンの製法開発などを反映したものである。なお、研究開発費以外の販管費は、節約等により減少している。この結果、営業損失は6億58百万円と前年同期の6億33百万円よりとほぼ同水準で着地した。

2022年通期の業績予想は不変である。売上げは、中外製薬からの開発協力金を主体に10億円を見込む一方、研究開発費は17億円を見込んでいる。売上、費用とも、下期はほぼ上期と同水準か若干増加する程度を見込んでいる。当期純損失も16億円の予想のままである。

売上・収益の推移

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 (会社予想) | (百万円) | |
|---------|-------|--------|--------|-------|--------|---------|----------------|---------|---------|
| | | | | | | | | 2021上半期 | 2022上半期 |
| 売上 | 178 | 229 | 168 | 1,303 | 314 | 642 | 1,000 | 193 | 426 |
| 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 | | 139 | 239 |
| 販管費 | 1,040 | 1,236 | 1,295 | 1,702 | 1,911 | 1,653 | | 773 | 898 |
| うち研究開発費 | 361 | 571 | 606 | 562 | 987 | 825 | 1,700 | 321 | 585 |
| 営業利益 | -861 | -1,078 | -1,247 | -511 | -1,674 | -1,454 | -1,600 | -633 | -658 |
| 営業外収益 | 6 | 4 | 21 | 20 | 0 | 38 | | 25 | 84 |
| 営業外費用 | 9 | 13 | 4 | 48 | 49 | 84 | | 40 | 16 |
| 経常利益 | -864 | -1,087 | -1,230 | -539 | -1,723 | -1,500 | -1,600 | -649 | -590 |
| 特別利益 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 21 |
| 特別損失 | 64 | 0 | 0 | 369 | 367 | 110 | | 0 | 0 |
| 税引前利益 | -928 | -1,087 | -1,230 | -908 | -2,091 | -1,611 | | -649 | -569 |
| 当期純利益 | -931 | -1,091 | -1,234 | -912 | -2,095 | -1,615 | -1,600 | -650 | -570 |

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

2022年6月末の現預金残高は28億58百万円

12月末は18億円程度と予想

2022年6月末の現預金残高は28億58百万円である。2021年12月末の34億54百万円から6億円弱減少している。これは、新たな資金調達や資産売却等がなかったなかで、2022年上期の当期純損失額に相当する。2022年12月末の現預金水準は、下期に見込まれる当期純損失(約10億円)を勘案しても、18億円程度を確保するものと見込まれる。

2023年の業績は、まだ不透明であるが、研究開発費は2022年と比べ縮小する見込みである。中外製薬による支援がある2022年中に前倒しで開発を進捗させて、2023年以降の負担の軽減を企図している。

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 | 2022/6/30 |
| 流動資産 | 2,747 | 3,072 | 2,618 | 3,826 | 2,545 | 4,198 | 3,438 |
| 現預金 | 2,564 | 2,868 | 2,463 | 3,342 | 2,067 | 3,454 | 2,858 |
| 固定資産 | 394 | 455 | 811 | 553 | 250 | 93 | 66 |
| 有形固定資産 | 0 | 3 | 2 | 11 | 21 | 0 | 4 |
| 無形固定資産 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投資その他 | 394 | 452 | 809 | 540 | 228 | 93 | 61 |
| 資産合計 | 3,140 | 3,526 | 3,430 | 4,380 | 2,796 | 4,291 | 3,504 |
| 流動負債 | 205 | 239 | 212 | 523 | 415 | 430 | 467 |
| 短期借入金 | 63 | 93 | 83 | 127 | 150 | 238 | 241 |
| 固定負債 | 318 | 355 | 316 | 402 | 377 | 267 | 299 |
| 長期借入金 | 300 | 344 | 311 | 388 | 366 | 255 | 283 |
| 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 | 2,737 |
| 株主資本 | 2,605 | 2,937 | 2,903 | 3,438 | 1,995 | 3,586 | 2,729 |
| 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 |
| (資金調達推移) | 2016年 | 2017年 | 2018年 | 2019年 | 2020年 | 2021年 | 2022年上期 |
| 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)決算短信よりフェアリサーチ作成

前回の資金調達(2020年12月発表)で33億1千万円の資金調達

当初想定よりも10億程度下回り、また中外製薬とのライセンス契約解消(2021年10月)という後発事象が発生

さらに円安でHenogen社への円ベースでの支払いが膨らんでいる

そこで、テロメライシンの上市に向けて資源を集中させ、他の開発の優先度を引き下げる

オンコリスバイオファーマ社は、上期決算発表と同時に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)の実行で調達した資金の用途変更を発表した。

この背景には、いくつかの要因がある。当初の想定調達額は43億18百万円であったが、実際には株式市況の変動により33億1千万円の調達に留まった。また、2021年10月には中外製薬とテロメライシンのライセンス契約の解消に至り、ファイナンス開始時に想定していた将来収入など資金計画に大きな変更が生じた。さらに、テロメライシンの製法開発をベルギーのHenogen社に委託することとなり、昨今の円安ユーロ高の影響で、円ベースでの支払額が増加している。一方、前述のように、OBP-2011の開発方針を見直すこととなり、開発の優先度を引き下げることとなった。

変更の内容は、下記の通りである。

- ① テロメライシンの上市に向けて資源を集中し、製法開発に加え商用製造までの研究開発費を計上(同時に支出予定時期も延長)
- ② OBP-702の開発は、できるだけAMEDの資金を活用して継続し、臨床開発入りも2024年に延期することにより、資金を節約
- ③ OBP-2011の開発優先度を下げ、臨床試験申請も2024年まで延期したことを反映し、OBP-2011向けの支出を削減

【変更前】

(単位：百万円、百万円以下切捨て)

| 具体的用途 | 金額 | 支出予定時期 |
|---|-------|------------------|
| ① がんのウイルス療法テロメライシン (OBP-301) の上市に向けた製法開発などの研究開発費 | 2,168 | 2021年1月～2023年12月 |
| ② 次世代テロメライシンOBP-702の非臨床試験、治験薬のGMP製造、初期の臨床試験などの研究開発費 | 1,350 | 2021年1月～2023年12月 |
| ③ 新型コロナウイルス感染症治療薬OBP-2001、OBP-2011及び関連化合物の非臨床試験、治験薬のGMP製造、初期の臨床試験などの研究開発費 | 800 | 2021年1月～2022年12月 |
| 合計 | 4,318 | — |

【変更後】

(単位：百万円、百万円以下切捨て)

| 具体的用途 | 金額 | 支出予定時期 |
|---|--------------|--------------------------|
| ① がんのウイルス療法テロメライシン (OBP-301) の上市に向けた製法開発及び商用製造などの研究開発費 | <u>2,640</u> | 2021年1月～ <u>2024年12月</u> |
| ② 次世代テロメライシンOBP-702の非臨床試験などの研究開発費 | <u>105</u> | 2021年1月～2023年12月 |
| ③ 新型コロナウイルス感染症治療薬OBP-2001、OBP-2011及び関連化合物の非臨床試験などの研究開発費 | <u>566</u> | 2021年1月～ <u>2023年12月</u> |
| 合計 | <u>3,311</u> | — |

(注) 下線は変更箇所

(出所) オンコリスバイオファーマ社「資金用途の変更に関するお知らせ」2022年8月5日

2023年は研究開発費の減少が見込まれるが、開発協力金収入もなくなる
2022年末の現預金水準を考えると、新しい提携獲得が期待される

このように、オンコリスバイオファーマ社は、2024年のテロメライシン承認申請にむけて資源と集中させる計画である。2023年には、中外製薬からのテロメライシン開発協力金収入もなくなる。2023年の研究開発費は2022年比縮小する見込みであるが、仮に、2023年も2022年と同程度の当期赤字が予想される場合、2022年末の現預金水準を考えると、いずれ資金調達の必要性も浮上してくる。しかし、現在進行中の欧米メガファーマとの提携や国内販売パートナーなど提携先の獲得次第では、潤沢な資金がもたらされる可能性もあり、新しい提携獲得が大いに期待されるところである。

| | |
|---|--|
| <p>選択と集中を継続</p> <p>テロメライシンの RT 併用療法の開発は順調で、2024 年申請、2025 年承認を予定</p> <p>免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発も進捗</p> <p>PD-1 抗体を保有する欧米メガファーマと次の段階の治験計画を協議中</p> <p>提携の期待が高まる</p> <p>神経難病を対象とした OBP-601 の開発も順調で将来が楽しみ</p> | <p>結論：進行中の欧米メガファーマとの協議に注目</p> <p>オンコリスバイオファーマ社は、中外製薬から治験を引き継ぎ、独力で腫瘍溶解ウイルス薬テロメライシンの開発を継続する方針で、当面の最前線である食道がんを対象とした放射線(RT)併用療法(先駆け審査指定対象)の Phase2 完遂に集中することとなる。このため、残念ながら、新型コロナウイルス感染症治療薬 OBP-2011 の開発や第 2 世代のテロメライシンである OBP-702 の開発は継続されるが、従来の予定より遅延する。</p> <p>現在までのところ、中外製薬からの引継ぎは順調に進行しているうえ、目標症例数の約 9 割の症例が中外製薬の全額費用負担で組み入れており、Henogen 社での商用 GMP 製造スケールでのテスト製造も順調に進捗し、課題もほぼ見えている。2024 年には日本で承認申請をする予定に変更はない。すると、2025 年には、最初の承認(食道がん RT 併用療法)を取得できる見込みで、申請及び承認を契機に、新たな提携・導出が出現し、その後、次々と適応拡大への道が開かれてくる方向性にある。</p> <p>また、米国では、胃がんや食道がんのセカンドライン、サードラインで免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の開発(医師主導治験 Phase2)で良好な結果が得られる可能性が高まってきており、PD-1 抗体を保有するメガファーマと次の段階となる治験計画について協議が既に始まっている。欧米メガファーマとの提携が実現すれば、頭頸部がんなど他のがん種への適応拡大も期待できる。また、提携実現が早ければ、当面の資金計画にかなりの余裕をもたらすものと期待でき、開発を延期したパイプラインの復活につながる可能性もある。</p> <p>さらに 2025 年ごろは、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、提携導出が出現する可能性も記憶しておきたい</p> |
| | <p>フェアリサーチ株式会社</p> <p>104-0033</p> <p>東京都中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 茅場町 4 階</p> <p>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。