オンコリスバイオファーマ株式会社

(4588 Growth) 発行日 2023 年 10 月 18 日

極めて臨床的に意義のあるトップラインデータ

局所完全奏効率は 41.7%に達する

オンコリスバイオファーマの主力開発品(OBP-301)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。オンコリスバイオファーマ独力での製品 化に向けて、国内においては食道がんに絞って、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。2023 年 10 月 16 日、国 内ピボタル試験のトップラインデータが公表された。テロメライシンと放射線の併 用療法による局所完全奏効率は 41.7%(ステージⅡ・Ⅲ対象)であり、放射線療 法の国内レジストリーデータを基に設定された有効性閾値 30.2%を 10 ポイント 以上の差をつけて上回った。予後に関するデータも、データカットオフ時点で 1 年生存率は 71.4%と、放射線療法の国内レジストリーデータによる 57.4%を上回 る結果となっている。一方、安全性に問題のある事例は発生していない。このよ うにテロメライシンと放射線の併用療法の治験結果は、極めて臨床的に意義の あるものと考えられ、2024年下期のテロメライシン新薬申請に向けて、大きく前 進した。商業規模での GMP 製造に関しては、現在は細かな改善点の最終確認 を行っているところである。この確認作業が完了後(11 月)、各工程に関する文 書化に加え、プロセスバリデーションのための製造を行い、2024年2月に品質 試験の結果を取得する予定である。2024年半ばから、1回目の正式な商用製 造を行い、2024年後半に先駆け審査制度指定の下での新薬申請を行う予定で ある。また、国内販売パートナーの選定は複数社を候補として継続中で、2023 年内決定の予定は不変である。

海外大手製薬会社との共同開発計画もそう遠くない将来に正式発足

2023 年 9 月 25 日、オンコリスバイオファーマは、胃/胃食道接合部がんの 2 次治療を対象とした免疫チェックポイント阻害剤とテロメライシン®(OBP-301)の併用療法の開発について、コーネル大学と新たな医師主導治験契約(Ph2)に関し基本合意に達したことを公表した。この契約は、コーネル大学が免疫チェックポイント阻害剤を保有する大手製薬会社と契約することが前提となっているもので、現在、契約作業中である。早晩 3 者による共同開発体制を構築される見込みである。現在、2 次治療の分野で、免疫チェックポイント阻害剤を用いた確立した治療法は存在しない。化学療法による治療を中心とした分野に、免疫チェックポイント阻害剤と腫瘍溶解ウイルスの併用療法が顕著な治療効果改善をもたらすことが期待される。なお、免疫チェックポイント阻害剤は、それを保有する大手製薬会社からの無償提供で、さらに開発費用も負担し合うことで、両社で臨床試験を支えていく体制を構築していくとのことである。

脳神経変性疾患薬 OBP-601 への期待も上昇

OBP-601 は、PSP(進行性核上性麻痺)、ALS(筋委縮性側索硬化症)/FTD(前頭側頭型認知症)及び AGS(アイカルディ・ゴーティエ症候群)といった脳神経変性疾患対象に導出先のトランスポゾン社で Ph2a が遂行されている。既にオンコリスでは PSP に関する 24 週の中間解析データを入手済みである。年内には、ALS/FTD の中間解析データも取得できる予定である。ただし、OBP-601 はもともと抗 HIV 剤として開発されていた化合物なので、他の抗 HIV 剤を保有する製薬会社の参入を懸念して、データが公表されない公算が高い。しかし、簡単に公表されないということは、それだけ効果が期待できることの裏返しと考えられよう。PSP のみならず、ALS/FTD や AGS にも効果があるという結果が出た場合、トランスポゾン社が大手製薬会社の M&A の対象となることも考えられる。

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		礼	-			要
所	右	Ē		也 也	東京都港	区
代	₹	ŧ	礻	Š	浦田 泰生	ŧ
設	立	立 年		₹	2004年3	月
資	7	本		È	3,000 百万	円
上	坩	場			2013年12	月
U	F	₹		L	www.oncolys.c	om
業			Ŧ	重	医薬品	
従	業	員	娄	攵	36 人(単独	Ŗ)
主	要指	標	20	23	3/10/18 瑪	在
株			ſī	5	598	
52	週高	値	終信	直	836	
52	週安	値	終信	直	508	
発	行済	株:	式数	攵	17,791 千柱	朱
売	買	単	位	立	100 株	
時	価	総	客	頁	10,639 百万	円
	社予			-	0 円	
	想 当 一 ス				NA 円	
予	想	Р	E	R	NA 倍	
実	績	В	Р	S	74.03 円	
実	績	Р	В	R	8.08 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	前期比	営業利益	前期比	経常利益	前期比	当期純利益	前期比	EPS	年度終値	
	百万円	%	百万円	%	百万円	%	百万円	%	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	1,131
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
2022/6 上半期実績	426	NM	-658	NA	-590	NA	-570	NA	-32.9	685	474
2023/6 上半期実績	63	-85.2	-900	NA	-867	NA	-868	NA	-50.1	836	523

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であ り主力品

先駆け審査指定の下、 2024 年後半の申請に向け て開発は順調に進展中

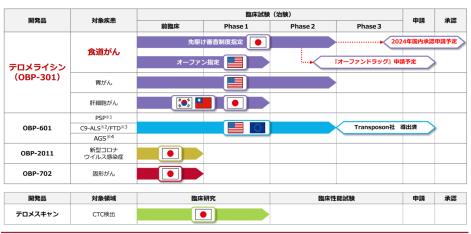
<ビジネスモデル>

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。従来は、開発した新薬候補を比較的早期の段階でライセンスアウトし、そのライセンス料や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(ライセンス型事業モデル)となっていたが、現在では、製薬企業として承認まで自社開発し、販売は他社と販売提携する計画のパイプライン(テロメライシン)もあり、ライセンス型事業モデルと製薬会社型事業モデルのハイブリッド型へ、ビジネスモデルも高度化している。

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ィアを得た、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、一時、中外製薬へライセンスアウトしたが、現在、承認まで自社で開発を推進する方針である。2023 年 10 月 16 日には、次節で詳述するように、ピボタル試験の結果として、臨床的に意義のあるトップラインデータが公表された。2024 年後半の新薬申請に向けて、開発は順調に進行中である。

パイプライン概要



※1:進行性核上性麻痺、 ※2:筋萎縮性側索硬化症、 ※3:前頭側頭型認知症、 ※4:アイカルディ・ゴーティエ症候

(出所)オンコリスバイオファーマ社

(注)各パイプラインの詳細については、2023年3月13日発行のベーシックレポート参照

1. テロメライシン® 国内ピボタル試験のトップラインデータ公表

テロメライシン®: 放射線併用療法の 2024 年申請にむけて準備を加速中

現在、オンコリスバイオファーマは、国内にて、食道がんを対象としたテロメライシン®(OBP-301)と放射線の併用療法を、先駆け審査指定の下、2024 年中に申請すべく、準備に全力を傾けている。

10月16日、国内ピボタル 試験(Ph2)のトップラインデータが公表された ピボタル試験(Ph2;「OBP101JP 試験」)は 2022 年 12 月にすべての症例組み 入れが完了し、症例のフォローアップが行われてきたが、2023 年 10 月 16 日、トップラインデータが公表された。

試験は、単群で、国内レジ ストリーデータを基に設定 された有効性閾値で評価さ れる OBP101JP 試験は、根治切除手術や化学放射線療法が受けられないような局所進行性の食道がん患者が対象で、症例数は 37 例(全例ステージ $II \cdot III$)となっている。対象患者数が少ない(Orphan 指定を予定中)うえ、過去に放射線単独療法の正式な Study が存在しないため、単群での試験である。このため、有効性の判定は、国内レジストリーデータ(日本食道学会のヒストリカルデータ;ステージ $II \cdot III$ 対象放射線単独)を基に行われ、有効性閾値は 30.2%と設定されている。

今回発表された OBP101JP 試験のトップラインデータは以下の通りである。

国内レジストリーデータより も厳しい条件で判定された にもかかわらず、局所完全 奏効率は、有効性閾値を 大きく上回った

① 主要評価項目:局所完全奏効率

内視鏡中央判定委員会の評価による<u>局所完全奏効率は 41.7%</u>に達し、 有効性閾値 30.2%を 10 ポイント以上上回る結果となった。なお、有効性閾値の基になった国内レジストリーデータでは、内視鏡による判定で完全奏効と判定されたもの以外の例(CTのみで判定された例など)も含まれる一方、本試験では、明らかに腫瘍が縮小していても、瘡蓋が残存している限り完全奏効とはカウントされない。レジストリーデータよりも厳しい基準にもかかわらず、有効性を示すことが出来ている。

② 副次評価項目:局所著効率

原発巣は完全に消失しなかったものの、著明に腫瘍の縮小が認められた 局所著効率は 16.7%である。完全奏効でなくとも、腫瘍を縮小させた後、 手術や光免疫療法へ繋げることができる。この局所著効率と局所完全奏 効率を合計した**局所奏効率は 58.3%に達する**。

予後の改善も確認

③ 予後:1 年生存率

本試験のデータカットオフ時点での 1 年生存率は 71.4%となり、国内レジストリーデータでの 57.4%を上回っている。これで、**予後の改善も確認された**こととなる。

安全性についても問題なし

④ 安全性

テロメライシンと関連性のある主な副作用は、発熱が 51.4%、リンパ球数減少またはリンパ球減少症が 48.6%認められたが、いずれも軽度ないし中等度で一過性の変化であったことが報告されている。**安全性に問題はない**ことが確認されたものと考えられる。

総括すると、極めて臨床的 に意義のある結果と評価 本試験での症例患者の平均年齢が 83 歳と高齢であったにもかかわらず、上記①~④のような効果が確認できたことは、極めて**臨床的に意義のある結果**と評価できる。この良好なトップラインデータ公表の後、PMDA と相談しながら更に詳細な解析が行われ、2024 年下期の新薬申請に向けて準備が進んでいくこととなる。

トップラインデータ公表の後、申請に向けて、次の焦点は、バリデーション作業 等へ移っていく。

(1)バリデーション作業

承認申請には、商業規模での GMP 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。

バリデーション作業も順調 に進捗 すでにヘノジェン(Henogen)社(ベルギー)における商用規模での GMP 製造は、1 回目が完了し、細かな改善点についても最終の確認を行っているところである。再生医療製品の製造で、原材料の質の変動や工程の不安定性が問題となることが多い。また、工程の不安定性は、培養環境の乱れや操作の乱れ、細胞自身の老化が引き金となる。しかし、オンコリスバイオファーマ社では、ヘノジェン社に検査のための査察を 6 月に実施した結果、各製造段階での品質チェックで問題は発生しておらず、いくつかの細かな改善点についても最終の確認を行っているところである。

工程の細かな改善点の最 終確認中

(参考) 再生医療等細胞製品の製造で問題となるポイント

- ●原材料の質の変動
- ●工程の不安定性

引き金となる要因:培養環境の乱れ、操作の乱れ、細胞自身の老化

増幅要因: 工程そのものの不安定性

●収率の安定性



(出所) オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料

(注) バリデーションとは

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、空間的不均一性も増大する。また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、すなわち再現性と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。

11 月からは、各工程の文書化とバリデーションのための製剤製造を開始2024年2月には完了予定その後、正式な商用生産1回目を行い、そのデータで申請する

この最終確認作業が完了後(11 月)、各工程に関する文書化を開始すると同時に、プロセスバリデーションのための商用規模でのGMP製造をもう一度行い、製造された製剤の品質試験結果を得る(2024 年 2 月)予定である。

バリデーションの完了後(2024 年半ば以降)、正式な商用規模の製造(1~2Lot;1Lotあたり500)を行い、この製造データをもとに申請が行われるとともに、製造された製剤は承認後の販売にために在庫として保有される。申請後承認までに、もう一度、商用製造を行い、申請時のデータと比較し、承認に必要なチェックが行われる予定である。

製造販売体業三役も残り 総括製造販売責任者の採 用のみ

年内の採用決定を予定

(2)製造販売体制の確立

申請を提出するのに製造販売業の認可取得が必要である。この製造販売業 認可取得には製造販売業三役を設置する必要があり、このうち、品質保証責任 者、安全管理責任者の採用は完了している。年内には総括製造販売責任者の 採用を決定する予定である。

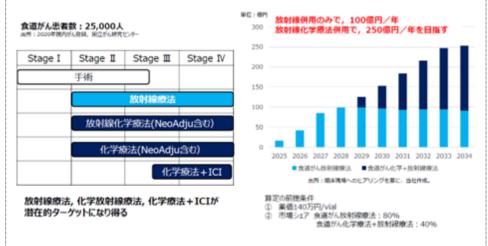
目下の最大のヤマは、国 内販売パートナーの選定

(3)国内販売パートナーとの提携

複数の製薬会社と販売提携契約に関する協議を進めており、各社と条件交渉中である。焦点となっているのは、オンコリスバイオファーマと販売会社や卸との利益配分と、今後の適応拡大への協力度合である。

利益配分と適応拡大への 協力を軸に絞り込み、年内 の決着を見込む 2024 年申請予定の適応症(放射線併用療法)では対象患者数が限定されるものの、その後の適応拡大(放射線化学療法等)にともなって市場の拡大が見込まれる。利益配分と適応拡大への協力などが絡み合い、簡単に条件を絞り込める状況ではないが、オンコリスバイオファーマでは、申請に向けて 2023 年内には決着させたいと考えている。

テロメライシン® 国内市場規模



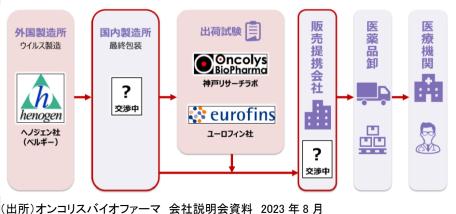
(出所)オンコリスバイオファーマ社 会社説明会資料 2023年2月

(4)国内製造所の整備

近日中に、国内製造所の 業者決定の予定 申請までに、ヘノジェン社が製造した製剤(バイアル)を国内に輸入し、最終的にバイアルを箱詰めして出荷できる状態にする国内製造所の設置が必要である。(なお、出荷される製剤の最終試験は、ユーロフィン社とオンコリスバイオファーマの神戸リサーチラボが行う計画である。ユーロフィン社とは契約済である。) 当初は、国内製造所を担う企業と 9 月中に契約を締結する予定であったが、製造・販売など流通経路の最適化の検討などもあり遅れが発生した。オンコリス

バイオファーマは、現在も候補先企業との交渉を継続して行っており、国内製造 所との早期の契約が期待される。

流通体制の整備



2. 大手製薬会社も交えた共同開発計画の浮上も近い

胃/胃食道接合部がんの 二次治療を対象としたトロ メライシン®及び免疫チェッ クポイント阻害剤の併用療 法に関する共同開発計画

オンコリスバイオファーマは、2023年9月25日、胃/胃食道接合部がんの二次 治療を対象とした腫瘍溶解ウイルス薬テロメライシン®(OBP-301)と免疫チェック ポイント阻害剤の併用療法に関して、米国コーネル大学と新たな医師主導治験 契約を締結することについて基本合意に達したことを公表した。この契約は、免 疫チェックポイント阻害剤を保有する米国大手製薬会社もコーネル大学と契約す ることを前提にしたものである。

大手製薬会社とコーネル 大学との契約を待って、オ えた3者による共同開発 体制が正式に発足する

胃/胃食道接合部がんを対象とするテロメライシン®とペムブロリズマブ併用の ンコリスバイオファーマを交 開発は、2019年1月からコーネル大学にて医師主導治験(Ph2)で行われてきた。 対象患者はステージⅣの重症患者で、免疫チェックポイント阻害剤単独では奏効 しにくいケースであるが、2023 年 3 月までに、評価可能 16 例のうち 3 例の長期 生存例や1例の完全奏効が確認されていた。

1次治療では既にオプジー が確立済

ところで、米国や日本では、進行性・転移性の胃/胃食道接合部がんの 1 次治 ボ®と化学療法の併用療法 療として、既に免疫チェックポイント阻害剤オプジーボ®(ニボルマブ)と化学療法 の併用療法が標準療法の一つとして確立されている。このため、オンコリスバイ オファーマでは、この医師主導試験を発展的に終了させ、2 次治療でのテロメライ シン®と免疫チェックポイント阻害剤(+化学療法)の併用療法の開発を模索して きた。

しかし、2次治療に関して、 免疫チェックポイント阻害 剤を用いた併用療法は確 立されていない

現在の胃がんの主な療法

1次治療

1人们从	
HER2 陰性の場合	HER2 陽性の場合
S-1+オキサリプラチン(SOX療法) + ニボルマブ	SOX療法+トラツズマブ
カペシタビン+オキサリプラチン+ ニボルマブ	
FOLFOX療法+ ニボルマブ	

2次治療

パクリタキセル+ラムシルマブ

3次治療

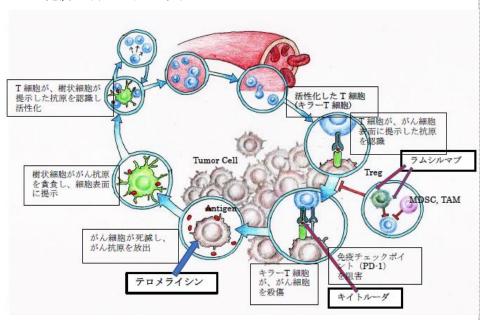
HER2 陰性の場合	HER2 陽性の場合
トリフルリジン・ピペラシル療法	トラツズマブデルクステカン療法
イリノテカン療法	ニボルマブ単剤療法
	トリフルリジン・ピペラシル療法
	イリノテカン療法

(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

テロメライシン®が、免疫チ ェックポイント阻害剤の効 果を引き出す

テロメライシン®が腫瘍細胞を溶解し、腫瘍細胞のがん抗原を放出させると、 がん抗原が樹状細胞に提示され、免疫チェックポイント阻害剤が有効に作用し やすい環境が出現する。免疫チェックポイント阻害剤を保有する大手製薬会社 にとって、テロメライシン®併用により、消化器系がん領域での有効性を示すこと が期待できる。

がん免疫サイクルとテロメライシン®



(出所)各種資料をもとにフェアリサーチ作成

テロメライシン®と免疫チェックポイント阻害剤に、化学療法を加えた3剤併用療法が想定される

なお、共同開発が計画されている 2 次治療は、テロメライシン®(OBP301)と免疫チェックポイント阻害剤に加え、化学療法の併用療法で開発されるものと想定される。なお、免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブは分子標的治療薬のサムライザ®(ラムシルマブ)と併用治験が行われている。サムライザ®(ラムシルマブ)は血管内皮細胞増殖因子受容体-2(VEGR-2)に対する抗体であり、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の 3 つのリガンド(VEGF-A、C、D)とVEGFR-2 との結合を阻害する。ラムシルマブは、腫瘍の血管新生を抑制するだけではなく、がんを取りまく微小環境に作用することも期待される。免疫チェックポイント阻害剤とテロメライシンや他の抗がん剤を組み合わせることで、より高い治療効果が得られると想定される。

(参考)ラムシルマブ(商品名サムライザ)の効果

(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)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、VEGFR-2 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 VEGFR-2 を介して PD-1 の発現が促進される。したがって、VEGFR-2 抗体であるラムシルマブは、抗腫瘍免疫の抑制を解除する効果も期待できるのではと推察される。

3 者の間で基本的な合意 は成立済

遠くない将来、正式に共同 開発体制が発足 9月25日、コーネル大学と免疫チェックポイント阻害剤を保有する大手製薬会社、オンコリスバイオファーマの3者による共同開発の方向性が公表されたが、既に3者の間で試験プロトコルが固っているものと推察される。今後、それほど遠くない将来、コーネル大学と大手製薬会社との間で正式な契約が締結され、3者による共同開発体制が発足するとみられる。そして順調にいけば、FDAとの協議完了後、治験がスタートし、2024年から投与が始まると考えられる。

開発費用は、大手製薬会 社とオンコリスバイオファー マで分担 また、試験に必要な免疫チェックポイント阻害剤はそれを保有する大手製薬会社によって無償提供され、OBP-301 はオンコリスバイオファーマが無償提供し、他の治験経費も2社で資金を出し合う予定である。国内での申請に向けて資源を集中投入しているオンコリスバイオファーマにとって、すぐに大きな負担が発生するということにはならないであろう。大手製薬会社とコーネル大学との間で共同開発契約が正式に調印され、3 者による共同開発体制が公表された後、Ph2 試験の詳細が明らかにされていくものと考えられる。

3.期待が高まる OBP-601 の開発

OBP-601 はもともと HIV 治療薬として開発していたが、2020 年 6 月、新規メカニズムで神経変性疾患を対象に開発を目指すトランスポゾン社へ導出

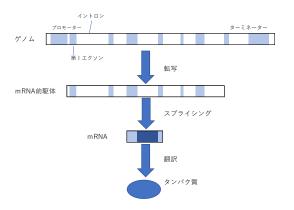
OBP-601(センサブジン)は、もともとオンコリスバイオファーマ社が米国 Yale 大学から導入した HIV 治療薬であり、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の一種であった。HIV 治療薬の市場は飽和し、なかなかライセンス先は見つからない状態が続いていたが、2020 年 6 月、オンコリスバイオファーマは、OBP-601 による全く新しいメカニズムで、ALS や認知症などの神経変性疾患を対象とした治療法の開発を目指す米国のトランスポゾン社とライセンス契約(全世界における再許諾権付独占的ライセンス契約)を締結した。契約総額は 3 億ドル以上で、さらに販売ロイヤリティが加わる見込みである(ロイヤ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

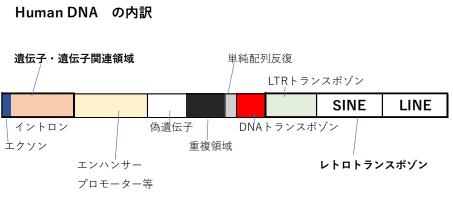
トランスポゾンとは、DNA の非コード領域(特別な機 能がないと考えられてきた 「ジャンク DNA」)の一部

(参考)トランスポゾンとは

ゲノム(DNA の集合体)から、タンパク質が合成されるとき、まず、細胞核の中で、エクソンの部分とイントロンの部分のみが RNA ポリメラーゼによって、転写され、mRNA 前駆体が形成される。この RNA 前駆体が、核膜を通過して細胞質内に移動する際に、イントロンの部分を除去するスプライシングが発生し、エクソンの部分のみから形成されるmRNA(メッセンジャーRNA)が生成される。このmRNA の情報を基に、タンパク質が合成される。



トランスポゾンは繰り返しコ ピーされ、DNA の他の場所 にランダムに挿入される ヒトのゲノムのうちエクソン部分はわずか 2%に過ぎず、イントロン部分とエクソン部分を合わせても、全体の約 2 割ほどである。従来は、この残りの部分は、非コード領域=特別な機能を持たない「ジャンク DNA」と考えられてきたが、最近の研究では、さまざまな働きを内包している可能性が指摘されるようになった。このなかで、トランスポゾン(転移因子)と呼ばれる部分が過半を占めている。さらにトランスポゾンは、ゲノムの一部分が別の場所に転移した DNA トランスポゾンと元のゲノムの一部分に加え、コピーが別の場所にランダムに挿入されるレトロトランスポゾン(下図の太枠内)に分類される。レトロトランスポゾンは、ヒトのゲノムの約 40%を占めている。



タンパク質に翻訳されるのは、エクソンの部分だけ(2%)

(出所) 各種分子生物学テキストより作成

トランスポゾンの一部である LINE-1 が神経変性疾患の原因と考えられる

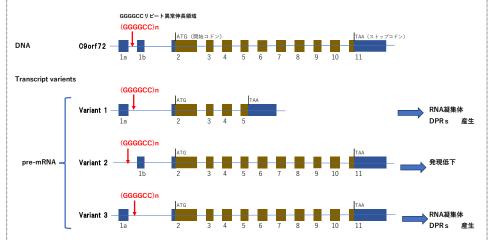
さらにレトロトランスポゾンは、LTRトランスポゾン(Long terminal repeat transposon)とNon-LTRトランスポゾンに分類される。LTRトランスポゾンは、過去に進化の過程でウイルスに罹患した痕跡がある部分であり、内在性レトロウイルス(ERV)が埋め込まれている。一方、Non-LTRトランスポゾンは SINE (Short interspersed nuclear element)とLINE (Long interspersed nuclear element)に分類される。このうちほとんどは、転移活性が失われており転移しなくなっているが、LINE の一種である LINE-1 だけが活性型として複数コピーされて遺伝子内にランダムな場所に挿入されていく。LINE-1 はヒトのゲノムの約 17%を占めている。(LINE-1 も通常は、ヘテロクロマチン化や DNA メチル化などで発現を抑制されているが、がん細胞におけるゲノムの低メチル化の下や神経前駆細胞などでは転移活性化を有する。)この 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、脳内でLINE-1の逆転写を阻害し、神経 変性疾患の進行を抑止す る 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。

ALSやFTDの原因として C9-ORF72 の遺伝子の非 コード領域の異常伸長リピ ートであることが知られて いる 例えば、神経変性疾患の一種である筋委縮性側索硬化症(ALS)や前頭側頭型認知症(FTD)の原因として、C9-ORF72遺伝子の非コード領域(LINE-1の一種)にみられるGGGCC配列の異常伸長リピートが知られている。健常者では、GGGGCC配列のリピートが数十程度であるのに対し、患者では3桁以上のリピートが挿入されている。C9-ORF72の転写産物には3つのRNA前駆体(バリアント1~3)があり(次図)、通常はバリアント2の発現量が圧倒的に多いが、異常伸長リピートがバリアント2のプロモーター領域に位置するため、患者ではバリアント2の発現量が減少しているとされている。C9-ORF72遺伝子から産生されるC9-ORF72タンパク質は細胞内輸送やオートファジーの進行に関与する

ことから、バリアント2の発現減少が神経細胞の機能低下を招くと考えられる。また、イントロン領域に異常伸長リピートを含むバリアント1及びバリアント3からは、RNA 凝集体が形成されるとともに、RNA 翻訳によってジペプチドリピートタンパク質(DPRs)が産生される。このRNA凝集体やDPRsの凝集体がRNA代謝の不全や核細胞質間輸送の破綻に関与し神経変性を引き起こす要因となっていると考えられている。

C9-ORF72のmRNA前駆体 (バリアント1~3)



(出所) 「C9orf9-mediatedALS and FTD: Multiple pathways to disease」 Nat Rev Neurol. 2018 Sep. 等を参考にフェアリサーチ作成

OBP-601は、異常伸長リピートを伴ったmRNA 前駆体の産生を阻害することで、神経変性を引き起こす物質の産生を抑制し、DNA 損傷を回避する

これまで、DPRs の産生抑制を目的とし、バリアント1や3を標的とした核酸医薬(ASO:例 Afinersen,WVE-004)の開発が行われているが、バリアント1や3を抑制する一方で、バリアント2の発現を一定量維持する点が開発のポイントとなっている。OBP-601 は、核酸医薬よりも上流で異常伸長リピートを伴ったmRN A前駆体(バリアント)の産生を抑えるため、核酸医薬で生じるような問題が発生しない可能性がある。

2021 年 8 月、ライセンスアウト先のトランスポゾン社は、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。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 を対象とした Ph2a は 既に中間解析データ取得 済み 安全性の問題は発 生していないが、有効性な ど、競合を意識して非公表

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6月に24週までの中間解析のデータが取得できており、トランスポゾンからオンコリスバイオファーマにも、そのデータが共有されている。現時点では、試験を中止するような安全性の問題は生じていない。有効性など詳細に関しては、トランスポゾン社の意向で非開示となっている。OBP-601は、も

年末には 48 週までのデー タ解析完了予定 ともと抗 HIV 剤として開発されていた化合物なので、他の抗 HIV 剤を保有する製薬 会社の参入を懸念して、データが公表されないと推測される。しかし、簡単に公表されないということは、それだけ効果が期待できることの裏返しとも考えられよう。年末までには 48 週目までのデータ解析も完了する予定である。

ALS/FTD の Ph2a も、年内 には中間解析データが取 得できる見込み 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。2023 年末前後には中間解析(24 週)のトップラインデータが取得できる予定である。

また、AGS を対象とした Ph2aも開始された。対象の 拡大は、手ごたえを意味し ていると推察 さらに、2023 年 3 月から、3 つ目の試験として、アイカルディ・ゴーティエ症候群(AGS: Aicardi-Goutières Syndrome)を対象とした Phase2a(治験番号: NCT05613868)を開始し、7 月に最初の患者組入れ(FPI)に至っている。前者 2 つの試験に続いて、3 つ目の開発にも着手したということは、有効性に手ごたえを感じている状況とオンコリスバイオファーマでは推測している。

(注)アイカルディ・ゴーティエ症候群とは

乳児期に重篤な神経症状を示し、進行性の小頭症、痙縮、ジストニア姿勢、高度の精神発達遅滞がみられ、小児期早期に死亡に至る。原因は、複合的な遺伝子変異によるもので、遺伝性の疾患である。世界で100例以上の患者報告があるが、日本での患者数は不明である。現在の治療法は対症療法しかない。

PSP のみならず、ALS/FTD などにも有効性が確認されれば、トランスポゾン自体がメガファーマの M&A の対象となる可能性が浮上する

2023 年年末以降、PSP のみならず、ALS/FTD 等にも効果があるという結果が得られた場合、トランスポゾン社が大手製薬会社の M&A の対象となることも考えられる。もし、大型M&Aに発展した場合には、オンコリスバイオファーマにも多額のマイルストーン等がもたらされる可能性が考えられる。

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。