

オンコリスバイオフーマ株式会社

(4588 Growth)

発行日 2025年3月10日

規制環境の変化に対応した申請時期の変更とアルツハイマー病への挑戦

規制環境の変化に対応し申請時期を変更

オンコリスバイオフーマの主力開発品(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年内に、「事前相談」後の承認申請目指して全速力で準備が進められてきた。しかし、2024年に他社の早期承認された再生医療等製品で製造上の問題や市販後臨床試験で効果が確認されないなどの複数の問題が発生したことで規制環境が一変、「事前相談」から「先駆け総合評価」を経て、2025年内に申請する方針へ変更された。オンコリスバイオフーマでは、2025年上期中に「総合評価」相談に入る予定で、そこでの主なポイントは、市販後臨床試験の詳細設計とウイルスの凝集を防ぐ新製剤の有効性・安全性など CMC 上の確認になるものと推察される。PMDA による総合評価は、これまで事前相談を担当してきたチームが担当するものとみられ、「事前相談」段階で申請に影響を及ぼすような重要な指摘事項は無かった模様であり、市販後臨床試験の詳細等で合意できれば、予定通り 2025 年内の承認申請が可能と考えられる。

OBP-301: 本命である化学放射線との併用療法: Phase1 (米国) で好成績

2025年1月の ASCO-GI にて、米国 NRG が行った医師主導治験(Phase1)の結果が報告された。安全性が確認されたほか、症例数が少数ではあるが、Clinical-Complete Response 率が 100%という好成績を示した。米国では手術不能の食道がんの場合、化学放射線療法が標準治療であり、Clinical-Complete Response 率は 58%というデータがある。既に NRG は、FDA と End of Phase1 Meeting を行っており、さらに大規模な臨床試験(Phase2)で有効性を再確認するため、プロトコル等について話し合っているところである。ただし、症例数が各群 150-200 例程度が想定されるため、今後の開発を推進するためには、提携パートナーの獲得や米国子会社 (Oncolys USA Inc.) での資金調達を模索していくこととなる。

脳神経変性疾患薬 OBP-601 アルツハイマー病を対象に Phase2 開始予定

最近の低・中分子創薬における注目モダリティは、タンパク質分解剤、RNA 阻害剤、ペプチドの 3 つである。うち RNA 阻害剤は直接 RNA を阻害するのではなく、RNA が転写される過程のスプライシングを制御する薬剤に注目が集まっている。近年、ALS やアルツハイマー病などの神経変性疾患の原因は、脳内の神経細胞の選択的スプライシングであることが分かってきた。OBP-601 は選択的スプライシングを制御する薬剤であり、2024年10-12月期には、導出先のトランスポゾン社によって、PSP や C9-ALS といった神経変性疾患での安全性と有効性が学会発表された。2025年は、PSP を対象とした Phase3、C9-ALS 以外の ALS も含んだ ALS 全般を対象とした Phase2/3、さらにはアルツハイマー病を対象とした Phase2 へ戦線を拡大する予定である。学会発表やアルツハイマー病への対象拡大で、トランスポゾン社への注目がさらに高まっており、CNS 領域を物色している大手製薬会社の M&A の対象となることも考えられる。また、トランスポゾン社が IPO による資金調達で自社開発の途を探る可能性もある。いずれにせよ、オンコリスバイオフーマへ大きなマイルストーン収入が発生する可能性が高まっている。

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	-1,615	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
2023/12 通期実績	63	-93.5	-1,929	NA	-1,913	NA	-1,938	NA	-108.9	836	508
2024/12 通期実績	31	-50.2	-1,681	NA	-1,663	NA	-1,684	NA	-77.1	905	463

ベーシックレポート(改訂版)

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	5,108百万円
上場日	2013年12月
URL	www.oncolys.com
業種	医薬品
従業員数	37人(単独)
主要指標 2025/3/7 現在	
株価	694
52週高値終値	905
52週安値終値	463
発行済株式数	24,961千株
売買単位	100株
時価総額	17,323百万円
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	110.4円
実績 PBR	6.29倍

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

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、2025年の申請に向けて準備を推進中

<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)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、一時、中外製薬へライセンスアウトしたが、2021年ライセンス契約は解消されることとなった。しかし、承認まで自社で開発を推進する製薬会社型事業モデルで開発を進めている。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プラインデータが公表された。また、社内体制や供給体制の整備を行ってきた。現在は、当局(PMDA)と「先駆け総合評価相談」に向けて、全力で準備を進めている。2025年前半には「総合評価」が開始され、2025年中の承認申請が可能と見込まれる。

一方、もともと HIV の薬剤として導入し開発していた OBP-601 は神経変性疾患を対象とした薬剤として、米国トランスポゾン社へ導出し開発が進んでいる。こちらの方は、ライセンス型事業モデルである。

①医薬品を製造販売業者として供給することで継続した収入が得られる製薬会社型事業モデルと
②ライセンス型事業モデルのハイブリッド型ビジネスモデルへ当社自身を変革させていく。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会 2024年2月9日

主力品は自社開発中のテロメライシン
 その後継候補が OBP-702
 OBP-601 は神経変性疾患を対象とした薬剤として米国企業へ導出中

I 主要パイプライン

オンコリスバイオファーマの主要なパイプラインは、固形がんを対象とした腫瘍溶解ウイルスのテロメライシン®(OBP-301)及びその後継品候補(特に OBP-702)である。ウイルス感染症の領域では、前述の新型コロナ感染症の治療薬候補 OBP-2011(OBP-2001 の後継品)が開発中である。HIV 感染症治療薬の OBP-601(センサブジン)は、現在では感染症ではなく、神経変性疾患を対象とした薬剤候補として米国 Transposon 社へ導出されている。また、テロメライシン®を応用した検査薬として、がんの早期発見、転移・再発の発見を目的としたテロメスキャンの開発が行われている。

以下では、1.OBP-301(テロメライシン®)、2.OBP-601 の概要について説明する。3.OBP-702 は選択と集中の観点から、これまで開発の優先度が引き下げられてきたが、簡単に現状を振り返ってみたい。

パイプライン一覧

開発品	対象疾患	臨床試験(治験)				申請承認	提携導出先
		前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
OBP-301	食道がん	先駆け審査制度指定	Phase 1	Phase 2	Phase 3	FUJIFILM 富士フイルム 富士生命製薬株式会社 販売提携	
	胃がん	オーファンドラッグ	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
	肝細胞がん	先駆け審査制度指定	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
OBP-601	PSP ^{*1}	Fast Track指定	Phase 1	Phase 2	Phase 3計画中	TRANSPONON 導出済	
	C9-ALS ^{*2} /FTD ^{*3}	Fast Track指定	Phase 1	Phase 2	Phase 3計画中		
	AGS ^{*4}	Fast Track指定	Phase 1	Phase 2	Phase 3計画中		
OBP-2011	ウイルス感染症	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
OBP-702	固形がん	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
開発品	対象領域	臨床研究		臨床試験		申請	承認
OBP-401	CTC検出	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3		

(出所)オンコリスバイオファーマ社

*1 進行性核上性麻痺 *2 C9-筋萎縮性側索硬化症 *3 C9-前頭側頭型認知症

(注1) OBP-702 は 2025 年 4 月以降、岡山大学で医師主導治験(Phase1)が開始される予定
 (注2) 上図以外に OBP-801 もある。これは、アステラス製薬より 2009 年 10 月に導入した HDAC(ヒストン脱アセチル化酵素)阻害剤である。HDAC 活性を抑制することによりがん抑制遺伝子の発現を促すエピジェネティックがん治療薬として研究開発を進めてきたが、米国での Ph1 試験で副作用が出たため、がん領域での開発を中断した。一方、2016 年 8 月より、京都府立医科大学と眼科領域での可能性を研究(前臨床段階)されている。緑内障手術による濾過胞形成術後の線維化抑制機能が明らかとなり、2023 年 4 月に学会で研究結果が発表された。点眼剤としての開発が期待されている。また、2024 年 7 月、「緑内障治療後の濾過胞線維化抑制」と「加齢黄斑変性症」に関する用途発明が日本で特許査定を受領している

なお、肝細胞がんを対象とするテロメライシン(OBP-301)の開発は、Phase1で安全性が確認されているが、食道がんや胃がんの開発を優先するため休止中である。

腫瘍溶解ウイルスはがん細胞を溶かすだけでなく、免疫活性も向上させる

1.テロメライシン®(OBP-301)

(1) テロメライシン®の特徴

テロメライシン®は、がん細胞に直接局所投与する腫瘍溶解性ウイルスの一種である。テロメライシン®は、正常細胞にもがん細胞にも感染するが、がん細胞で活性の高い酵素によりがん細胞特異的に増殖することでがん細胞を溶解し、細胞死を発生させるウイルスである。感染したがん細胞は溶解した後、増殖した腫瘍溶解性ウイルスを放出して他のがん細胞に感染してだけでなく、がんの抗原も放出することで抗腫瘍免疫活性も上昇させる効果が期待されている。

テロメライシン®の説明をする前に、その名の由来となった、「テロメア」の説明が必要であろう。テロメアとは、細胞内の染色体の末端構造のことで、細胞分裂時の DNA の複製時に最末端は複製することができないため、細胞分裂のたびにテロメアは短くなり、一定の長さになると細胞分裂を停止する。これが細胞の老化である。正常細胞では、細胞分裂の度にテロメアの長さが短くなっていき、最終的には細胞分裂が停止するが、がん細胞では、テロメアを還元する酵素「テロメラーゼ」が働き無限に増殖していく。(がん細胞以外では、生殖細胞や幹細胞といった未分化の細胞でテロメラーゼの活性が高い。)テロメラーゼの活性化に重要な役割を果たしているのが、テロメアに特異的に DNA 配列を付け加える逆転写酵素(TERT)である(hTERT はヒトの TERT)。

(注)テロメラーゼ活性阻害剤について

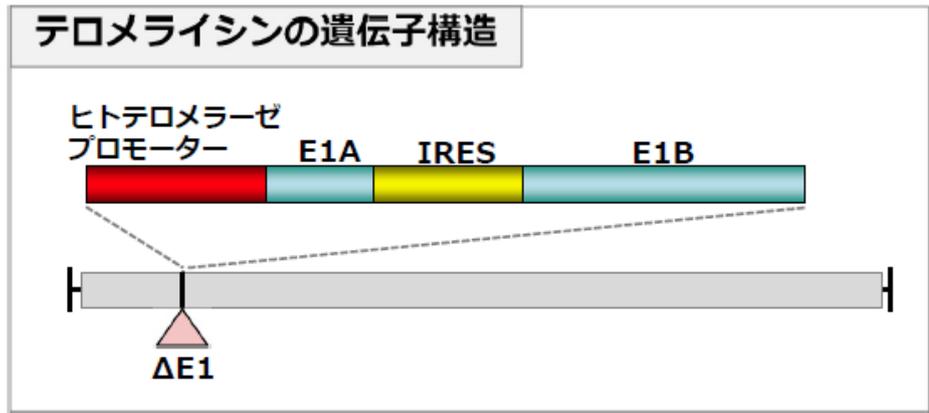
テロメラーゼの活性を阻害することで、がん細胞の増殖を抑制できるという発想から、一時期テロメラーゼ活性阻害剤の開発が注目された。しかし、まだ成功例はない。幹細胞やがん細胞では、TERT 以外の機能も未分化性の維持にかかわっている可能性が指摘されている。テロメライシンはテロメラーゼ活性阻害剤ではなく、テロメラーゼ活性の高い細胞で増殖するように設計されたウイルスである。

テロメライシンは、テロメラーゼ活性の高い細胞≡がん細胞だけで増殖し、細胞を破壊する

テロメライシン®は、テロメラーゼ活性の高い細胞で増殖するようアデノウイルス 5 型を改変したウイルス製剤である。その構造は、アデノウイルス 5 型の E1 領域(ウイルスの複製に係る部分、E1A と E1B の 2 つの部分から構成)を除去して、代わりに(hTERT プロモーター+E1A+IRES+E1B)を組み込んだもので、hTERT プロモーターによって、テロメラーゼ活性の高い細胞(がん細胞)でのみ、E1A と E1B の機能を発現させて、ウイルスの増殖を行う仕組みとなっている。したがって、正常な細胞への影響は少ない。このようなメカニズムで、テロメライシンは、アデノウイルス本来の機能である細胞溶解を、がん細胞だけで実行する。

もともと風邪のウイルスであるアデノウイルスを遺伝子改変したものであるため安全性は高い。がん幹細胞にも効果があり、放射線との相乗効果もある

テロメライシン®は、日本と米国で開発が進んでいる
副作用も少なく、食道がんで局所の完全奏効が期待できる



(出所)オンコリスバイオファーマ「事業計画及び成長可能性に関する事項」

また、テロメライシン®には、3つの長所が挙げられる。

- ① テロメラーゼ活性の高い細胞でのみ増殖し、血液細胞や神経細胞、生殖細胞に影響は与えない。アデノウイルスは、空気中に存在し、風邪の症状をもたらすウイルスで、発熱などの症状は引き起こすものの、他のウイルス製剤に対して安全性が高い。
- ② がん細胞だけではなく、化学放射線治療に抵抗性のあるがん幹細胞にも、腫瘍溶解効果が期待できる(注1参照)。
- ③ 放射線への感受性を増強する効果がある(注2参照)。

注1: 化学療法では、がん細胞は死んでも、がん幹細胞が生き残り、再発・転移の可能性が残存する。がん幹細胞は、細胞分裂の休止状態にあるため、シスプラチンなどの化学療法剤が効きにくいからだ。テロメライシンは、細胞分裂の休止期にある細胞を強制的にS期へ誘導することで作用が発揮されると考えられている。

注2: テロメライシン®の持つE1Bが、ATM(Ataxia-telangiectasia muted)のリン酸化を阻害することで、放射線照射によって切断されたDNAの修復を抑制すると考えられている。

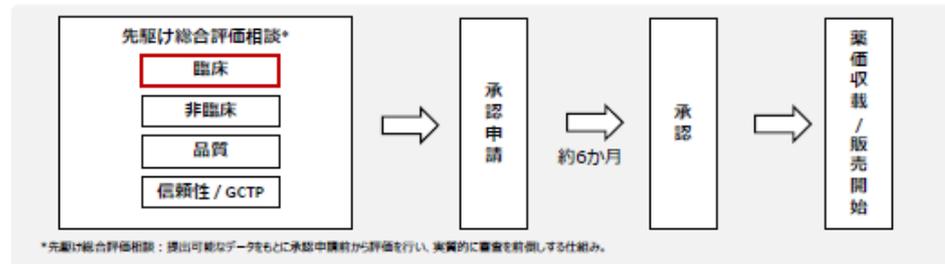
(2)テロメライシン®の開発状況

テロメライシン®は、現在、日本国内と米国で臨床試験が行われている。主戦場は、食道がんである。アジア全体で60万人以上の患者が存在するが、食道がんの部位の特性から手術は侵襲が大きく、これまでの免疫チェックポイント阻害剤、分子標的薬、化学療法では、全身性の奏効はあっても、局所的な完全奏効(L-CR)の達成が困難ながん種である。具体的に言うと、食道がんなどでは「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。

国内では、先駆け審査指定の下、2025年内の申請に向けて、食道がん対象の放射線併用療法の開発が進行中

A. 国内: 食道がんを対象とする放射線併用療法

現在、オンコリスバイオフーマは、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、条件付き期限付き承認申請をすべく、準備に全力を傾けている。後述((1)~(3))するように、臨床データの集積、商用製造体制と国内の製造販売体制を整備してきており、当初は2024年内に、PMDAとの事前相談のうえ、期限付き条件付き新薬申請を行う予定であった。ところが、2024年12月19日、2025年の上期に「事前相談」から「先駆け総合評価」段階に移行し、およそ半年の審査期間を経た後、申請を行う見直しに変更された。特に、「先駆け総合評価」では、これまでの臨床試験のみならず、市販後における臨床試験の詳細な内容が審査されることとなった。



1. 臨床データ
⇒先駆け総合評価相談の開始をPMDAと合意した。2025年上半期に開始する。
2. 非臨床、CMC（品質）、信頼性/GCTP
⇒順次、先駆け総合評価相談を開始する。
3. オープン申請
⇒先駆け総合評価相談の進展と並行して、オープン申請を行う。

2025年12月期の国内承認申請を目指す

(出所) オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2025年2月

この大きな申請方針の変更の背景には、2024年に発生した再生医療等製品を巡るいくつかの事象が影響しているものと推察される。

まず、サンバイオ社の細胞医薬「アクーゴ脳内移植用注」の商用製造に関する問題である。アクーゴは2019年4月に「先駆け審査指定」を取得し、2022年3月に期限付き条件付き新薬申請を行ったものの、収率など製造上の問題などから、なかなか承認が下りず、2024年7月ようやく、条件付きで承認された。その条件には、承認までに2回程度の製剤製造を行い、同質性/同等性を確認することも含まれており、承認されたものの当面製剤の出荷が許可されないという事態となっている。

さらに、2024年6月、アンジェス社が期限付き条件付きで承認されていた再生医療等製品「コテラジェン」に関し、2023年に正式申請を行っていたにもかかわらず、自ら申請を取り下げ、市販を中止するという事象が発生した。理由としては、市販後の臨床試験において期限付き条件付き申請に用いた臨床試験と同

等の結果が得られなかったこと、さらに、適応症を変更した米国での臨床試験の途中経過が順調なことから、適応症等を変更して開発に切り替える方針が浮上したことが挙げられている。

加えて、2024年7月には、テルモ社の再生医療等製品「ハートシート」が市販後の臨床試験で、期限付き条件付き申請に用いた臨床試験と同等の有効性が得られなかったことにより、正式承認が得られなかった。

このような事象を背景に、再生医療等製品の早期承認制度の在り方に論議を巻き起こし、事前相談だけではなく、さらに市販後の臨床試験計画の詳細まで審査に含めた「総合評価」を実施するというものになったものと推察される。

2025年上期に、まずは臨床データから総合評価相談を開始し、その後、非臨床データ(動物実験結果)、CMC(品質=安全性と有効性の検証)、信頼性の各分野で順次総合評価相談が行われる。これまで事前相談を担当してきたPMDAのチームが総合評価を担当するため、これまで時間をかけて事前相談を行ってきたことは無駄にならず、実質的に今後の審査のヤマは、市販後の臨床試験計画になると想定される。なお、オンコリスバイオフーマによれば、「事前相談」のなかで、承認の可否に影響を与えるような重要な事象を指摘されたことはなかったとのことである。2025年内の期限付き条件付き申請は十分可能と考えられる。

既に、ピボタル試験のトップラインデータは公表済み

(a) 臨床試験データ

ピボタル試験(Phase2;「OBP101JP試験」)は2022年12月にすべての症例組み入れが完了し、2023年10月16日、トップラインデータが公表された。

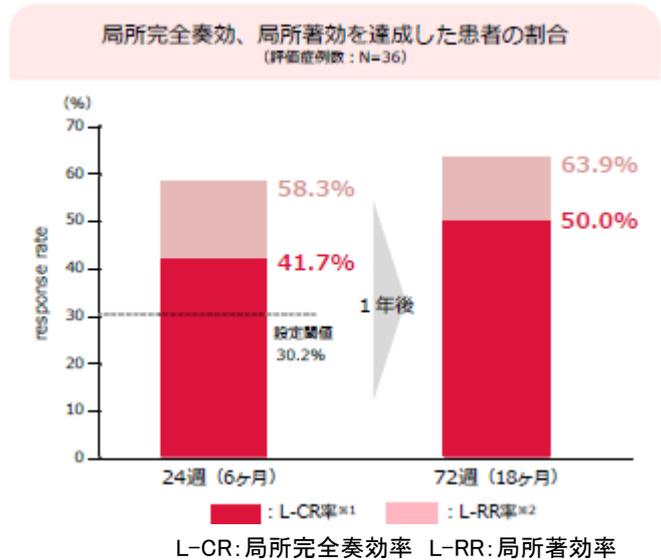
OBP101JP試験は、根治切除手術や化学放射線療法が受けられないような局所進行性の食道がん患者が対象で、有効性評価症例数は36例(全例ステージⅡ・Ⅲ)となっている。対象患者数が少ない(Orphan指定を予定中)うえ、過去に放射線単独療法の正式なStudyが存在しないため、単群での試験である。このため、有効性の判定は、国内レジストリーデータ(日本食道学会のヒストリカルデータ;ステージⅡ・Ⅲ対象放射線単独)を基に行われ、有効性閾値は30.2%と設定されている。

局所完全奏効率は41.7%
レジストリーデータを基に
設定された閾値を10ポイント以上上回る

発表された OBP101JP 試験の結果は以下の通りである。

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投与6か月後の局所完全奏効率は 41.7%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。さらに1年間観察期間を延長し、長期(18か月)の効果を見ると、局所完全奏効率はさらに上昇し50.0%に達している。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2025年2月

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 6 か月で 58.3%に達する。さらに 18 か月後では、局所奏効率は 63.9%まで上昇する。

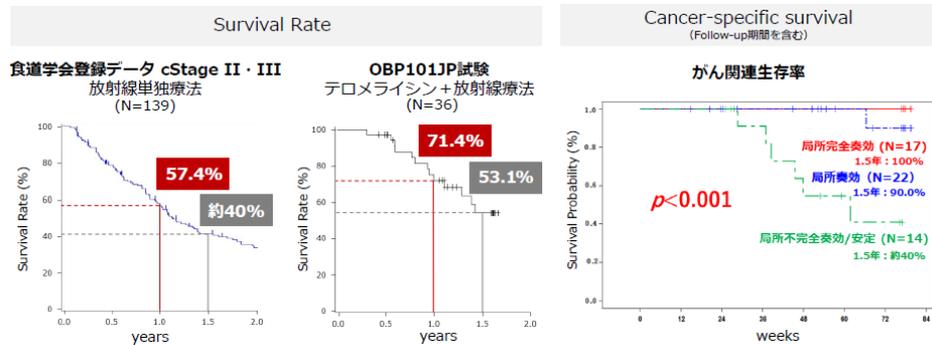
ここで留意しておきたいのは、今回の評価は、各担当医による評価ではなく、各施設から集積された内視鏡画像を一か所で中央判定し、かつ細胞診 (Biopsy) も合わせて奏効を判断しているという点だ。この判定基準は比較的新しいものであり、過去の放射線単独療法のリアルワールドデータは、担当医が各自の判断で判定したもので、それに比べると今回の臨床試験の判定は、より厳密な判定となっている。通常、臨床現場では放射線療法後に残る瘢痕は治療後の瘡蓋と考え、有効性が見られたと判定されることが多い。しかし、今回の臨床試験では瘢痕が残っていれば局所完全奏効とみなさないという厳しい基準で行われている。したがって、今回の結果は、リアルワールドデータを参考に設定した閾値との乖離以上の意義があると推察される。また、局所完全奏効は、内視鏡判定により、食道がんの腫瘍痕が完全に消去された状態であり、予後はきわめて良好になる。

③ 予後:1年生存率

予後の改善も確認されている

テロメライシン併用療法の 1 年生存率は 71.4%となり、放射線単独療法 (国内レジストリーデータ) での 57.4%を上回っている。もちろん、放射線療法を選択する患者は、手術不能な高齢者の患者が多いため、がん以外での死亡例も多くなるので、がん以外での死亡例を除いたがん

関連生存率もチェックする必要がある。すると、がん関連生存率は、テロメライシンにより局所完全奏効例(17例)の1.5年生存率は100%であり、局所奏効(完全奏効+部分奏効)例(22例)の1.5年生存率も90.0%となり、局所奏効が確認された症例では生存確率が高いことが証明されている。すると、当然、テロメライシン併用療法の方が放射線単独療法よりも局所奏効率が高いので、併用療法の方ががん関連生存率も高いと結論づけられる。



(出所) オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2025年2月

安全性に問題は無い

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または一過性の変化であったことが報告されている。安全性に問題は無いことが確認されたものと考えられる。

臨床的に意義のある結果

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。

申請にむけて、さらに詳細な解析を実行中

当局は、過去のリアルワールドデータだけでなく、学術的な論拠として、各種論文で報告されている放射線単独療法の奏効率との比較も必要としていると推察される。現時点で、同じ条件(患者の年齢層、がんのステージ等)で比較できる論文が乏しいものの、各種論文で報告されている放射線療法の RECIST ベースの L-CR 率は 15~19%(参照①Qian Zhao, et al. Comparison of definitive chemoradiotherapy and radiotherapy alone in patients older than 75 years with locally advanced esophageal carcinoma. *Medicine*. 2017 Sep; 96(35): e7920. ②Fangjie Chen, et al. Feasibility and efficiency of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin versus radiotherapy alone for elderly patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Experience of two centers. *Thoracic Cancer* 9 (2018) 59-65)であるのに対して、テロメライシン併用療法の RECIST ベースの L-CR 率は 41.7%と高い値である。

(注)RECIST による判定

固形がん治療の効果判定の場合、RECIST による判定がある。これは、治療開始前に腫瘍の大きさを CT などの画像診断(内視鏡とは限らない)で計測し、大きな腫瘍 5 つを選びそれを標的病変とし、標的病変の治療経過中の腫瘍の大きさの変化で判定するものである。

- ・「完全奏功」はすべての標的病変の消失もしくはリンパ節の場合は短径 10 mm 未満に縮小
- ・「部分奏功」は治療開始前より 30%以上縮小
- ・「進行」は治療経過中に最も腫瘍が小さい時より 20%以上腫瘍が増大もしくは径にして 5 mm以上の増大
- ・「安定」は「部分奏功」と「進行」の間の状態

(b)商用製造方法の確立

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。

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。

(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 会社説明会資料 2025年2月

(注) バリデーションとは

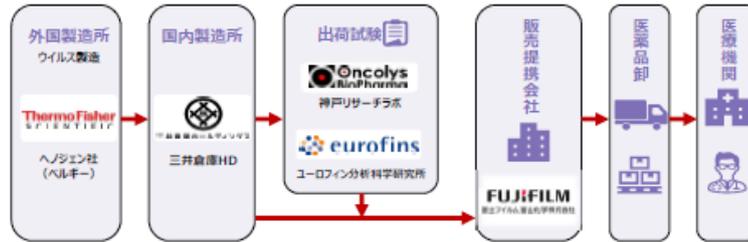
製造規模が商用生産にスケールアップされると、研究室段階と比較して、途中の工程で使用される試薬や培養液など材料も変動し、空間的不均一性も増大する。また工程自体も変更や装置の変更なども発生する。従って、各工程において、材料の変動や工程自体及び装置の変更に対して、品質にマイナスの影響を与えることなく、再現性をもって製

<p>ヘノジェン社への工程検査、各工程の文書化が完了</p> <p>1 回目の商用製造も完了している</p>	<p>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。</p> <p><原薬製造></p> <p>オンコリスバイオフーマでは、すでに製造を委託しているヘノジェン (Henogen) 社 (ベルギー) に検査のための査察を 2023 年 6 月に実施、原薬の各製造段階でのチェックで問題は発生していないことを確認、いくつかの細かな改善点についても、2023 年 11 月に最終確認し、各工程に関する文書化も完了、原薬のバリデーション作業は完了している。2024 年 11 月には、1 回目の原薬の商用製造を完了しており、また、十分な収量を得て、収率の安定性にも問題がないことを確認している。今年後半に 2 回目の商用製造を行い、承認までには 3 回目の商用製造を行う予定である。</p>
<p>製剤化の段階でウイルスの凝集が発生するがおおきな問題にならない予定</p>	<p><製剤化及び最終出荷試験></p> <p>製剤化のバリデーション作業も完了している。異なるバッチ間での同等性については、米国 LONZA 社で製造した製剤とベルギーのヘノジェン社で製造した製剤を用いて確認済みであるが、今後 PMDA による承認が必要である。</p> <p>ところで、テロメライシンはウイルス製剤であるため、製剤のバイアル中に瓶詰する段階でウイルスの凝集が発生しやすく、そのためバイアルに濁りがみられることがある。バイアル中の濁りについて、オンコリスバイオフーマは、<u>濁りの原因がウイルスの凝集であることを確認しており、既に凝集を抑制するための新製剤 (Buffer の成分変更) の開発を完了している</u>。変更部分は既知の添加物であり、一般に広く使用されている物質である。今後、安全性/有効性を証明し、新製剤の可否について PMDA と確認する予定である。なお、新製剤で 6 か月安定性は確認済みであるが、2025 年内に 12 か月安定性データをクリアする予定である。</p>
<p>国内製造所や販売会社との契約が締結され、流通体制は整備された</p> <p>販売会社は富士フィルム 富山化学</p> <p>ヘノジェン社が外国製造業者の認定取得</p>	<p>(c) 製造販売体制の確立</p> <p>サプライチェーンについては、ほぼ完成している状態である。まず、ベルギーのヘノジェン社で原薬を製造し、バイアルに充填し、それが国内に輸送され、国内製造所である三井倉庫 HD の神戸の事業所にて箱詰めされる。(既に、欧州から日本へのテスト輸送が実施されている。) 包装された製剤が出荷できる品質か否かオンコリスバイオフーマの神戸リサーチラボ及び京都にあるユーロフィン分析化学研究所で検査され、販売会社である富士フィルム富山化学から卸会社を通じて医療機関に送られる体制はほぼ完成している。2024 年 11 月には、ヘノジェン社が、厚労省より「再生医療等製品外国製造業者」の認定を取得した。また、2024 年 12 月には、三井倉庫 HD の神戸市内の施設が再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準 GCTP (Good Gene,</p>

三井倉庫 HD も製造業許可を取得済

Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)に適合するための体制整備が完了し、再生医療等製品向けの製造業許可を取得したところである。2025 年に行わなければならないのは、富士フイルム富山化学と製品供給契約、品質契約を締結すること、また、三井倉庫 HD とも最終製品製造に関する品質協定書の締結が残されている。出荷前の品質検査についても、国内で実施できるよう準備を進めている。京都にあるユーロフィン社とオンコリスバイオファーマが共同で出荷試験を行う予定である。

サプライチェーンの整備はほぼ完了

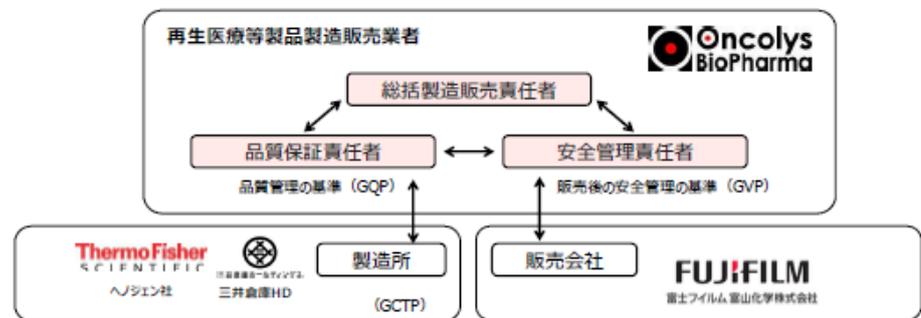


	2024年の実績	今後の計画
富士フイルム富山化学	1. 販売提携契約の締結 2. 販売体制の整備	1. 製品供給契約の締結 2. 品質契約の締結
三井倉庫 HD	1. 流通体制の整備 2. 再生医療等製品向けの製造業許可	1. 最終製品製造に関する品質協定書の締結 2. 国際/国内輸送テストの実施

(出所)オンコリスバイオファーマ会社説明会資料 2025年2月

薬事三役の採用と信頼性保証本部の立ち上げが完了し、社内体制も整備され、再生医療等製品製造販売業の許可申請を行った

一方、申請を提出するのに、オンコリスバイオファーマ自身も、製造販売業の認可を取得する必要である。再生医療等製品製造販売業の許可申請に関して、2024年1月までに、①総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理責任者の製造販売業三役を採用、②信頼性保証本部を立ち上げ安全管理をモニターできる体制の SOP(標準作業手順書)の文書化を行い、その後、それが実際に機能するように教育訓練も実施してきた。その結果、2024年11月に、東京都へ再生医療等製品製造販売業の許可申請を行っている。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2025年2月

先駆け総合評価の相談に注力し、2025年内の申請を確実なものとする

消化器領域に関する研究会を発足させ、単剤での有効性も検討する

台湾での販売権をメディージェン社へ導出

(d) 今後の開発方針

オンコリスバイオフーマでは、市販後臨床試験計画を中心として、OBP-301 放射線併用療法先駆け総合評価の相談に注力するとともに、次の点を計画している。

- ① OBP-301 の消化器領域に関する研究会を発足させ、単剤での有効性（特に初期がん）と放射線併用療法の有効性を比較する。単剤での有効性に関する質問へ備え、少数例での臨床試験を考えているようだ。
- ②免疫チェックポイント阻害剤併用の可能性を検討する。ステージ4など重症患者への適応を検討していく計画である。
- ③食道がん以外での効能追加として、食道がん同様に放射線併用療法が期待できる口腔がん（舌がんや歯肉がん）も検討していく方針である。

(e) 台湾の Medigen 社へ台湾での販売権を許諾

2008年から共同開発体制にあった台湾の Medigen 社へ、2024年12月、OBP-301の台湾での販売を許諾する契約を締結した。契約一時金は発生しないが、今後上市後に製品販売収入やロイヤリティ収入をオンコリスバイオフーマ社が受け取る契約となっている。国内で承認が取れた後、同様の契約をアジア等へ少しずつ広げていく方針である。



(出所)オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2025年2月

切除不能な食道がんの治療の本命は、テロメライシン®と放射線化学併用療法

米国では Orphan 指定の下、Phase1 が進行中

ただし、開発のステップが上がるにつれ大規模な治験となるため、オンコリスバイオフーマ単独での開発は考えにくい

B. 米国:手術不能の食道がん:放射線・化学療法併用 オープン指定

切除不能の食道がんでの一次治療では、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、現在、この分野での米国における標準治療は放射線化学(CRT)併用療法と考えられる。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®とCRT療法の開発はオープン指定を獲得し、米国NRGオンコロジー(非営利臨床試験機関)と医師主導治験(Phase1)の契約を締結し、治験が始まった(組入れ症例数15例)。化学療法と放射線の併用だけではRECISTベースの奏効率(CR率)が40-50%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(65%以上)を目指していた。

2025年1月、ASCO-GIにおいて、その安全性と有効性が報告された。

- 1) 規定回数の投与を完了した14例で安全性を評価したが、OBP-301の投与を中止しなければならないような有害事象(DLT)は報告されなかった。主な副作用も、軽度の風邪関連症状(20%)、中等度の食道炎(7%)であった。
- 2) 15例のうち2例で効果確認前の死亡例があったが、1例は試験開始前から認められていた肺の線維化が放射線照射によって悪化した可能性が考えられ、OBP-301治療との関連性はないと判定されている。他の1例は、気管と食道が重なる部位に食道がんがあり、気管にも腫瘍が浸潤していたことから、治験によって腫瘍が縮小したため、その箇所にも穴が開いたものである。しかし、これはOBP-301の投与量を制限すべき用量制限毒性(DLT)には当たらない。
- 3) 大規模なNRG/RTOG0436研究(2008-2013年)での化学放射線療法の有効性:cCR率が58%であるに対し、OBP-301を上乗せした併用療法では、13例と少数例で単純な比較はできないが、cCR率は100%となった。

目的	OBP-301+化学放射線療法の安全性および探索的な有効性を評価
投与薬	1. カルボプラチン、パクリタキセル(化学療法) 2. 放射線治療 3. OBP-301
対象	手術不可能な食道がん及び胃食道接合部がん患者
登録人数	15例(62~87歳)
clinical CR率*	100%(n=13)
主な副作用	軽度の風邪関連症状(20%) 中等度の食道炎(7%)

(注) Clinical Complete Response率(cCR率): 内視鏡的所見や病理生検によって、食道がん原発病変(OBP-301治療の場合は投与箇所)の腫瘍消失が確認された割合

(出所)オンコリスバイオフーマ 会社説明会資料 2025年2月

胃/胃食道接合部がんの一次治療の分野では、既にニボルマブ(オプジーボ)と化学療法の併用療法が浸透している

最近の免疫チェックポイント阻害剤を用いた療法の開発は、一次治療対象が多いが、既に市場に浸透して

現在 FDA と End of Phase1 Meeting を行い、さらに大規模な臨床試験(Phase2)で有効性を再確認するため、プロトコル等について話し合う計画である。ただし、症例数が各群 150-200 例程度が想定されるため、今後の開発を推進するためには、提携パートナーの獲得や米国子会社 (Oncolys USA Inc.) での資金調達を模索していくことが必要である。

C. 米国:胃がん/胃食道接合部がん ペムブロリズマブ併用療法

もともと胃/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(キイトルーダ®)併用の開発は、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。

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一次治療として、既に胃がんの約8割を占めるHER2陰性の場合、PD-L1発現の程度にかかわらず、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。

現在の胃がんの主な療法

1次治療

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 カベシタピン+オキサリプラチン+ ニボルマブ FOLFOX療法+ ニボルマブ	SOX療法+トラツズマブ

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 イリノテカン療法	トラツズマブデルクステカン療法 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

これに対し、他の免疫チェックポイント阻害剤も、胃がん及び胃食道接合部がんを対象として開発が行われている。ただし、一次治療や周術期(アジュバント)対象の多く、かつ一次治療分野では、既に承認されているニボルマブ(商品名オプジーボ)の奏効率を大きく凌駕する成果は出ていない。

いるニボルマブを大きく凌駕するものは出ていない

メルクのペムブロリズマブは消化器系がんでは苦戦が続いている

胃がん・胃食道接合部がんでは、約8割が一次治療で完治せず、二次治療の対象となる

ペムブロリズマブとテロメライシン®の併用療法への期待は高い

メルクが保有する免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブ(キイトルーダ®)は一次治療の分野でニボルマブに2年ほど遅れて2023年に承認されている。HER2陽性/陰性の双方で承認されているが、PD-L1高発現の場合に限定されている。

消化器系がんを対象としたキイトルーダ苦戦の歴史

		出来事	治験名
2017	9月	3次治療 accelerated US approval (2021,7月取り消し)	Ketnote-059
	12月	2次治療PD-L1 positive, OS未達で失敗	Keynote-061
2019	4月	1次治療 PD-L1 positive, 結論出ず	Keynote-062
2021	5月	1次治療 HER2陽性, accelerated US approval for ハーセプチン併用	Keynote-811
	7月	3次治療 PD-L1 positive, 承認取り消し	Keynote-061&062
2023	6月	1次治療HER2陽性, ハーセプチン併用がPD-L1陽性に限定される	Keynote-811
	6月	ネオアジュバント(chem combo)/アジュバント 失敗	Keynote-585
	11月	1st-line 化学併用療法 FDA承認 (Her2 negative, PD-L1 positive)	Keynote-859
2025	1月	化学療法+キイトルーダ+レンピマ(Phase3) 中間解析で主要評価項目未達	Leap-015

(出所) 各種資料をもとにフェアリサーチ作成

胃がん・胃食道接合部がんでは、約8割が一次治療で完治せず、二次治療の対象となると言われている。アンメットメディカルニーズの強い二次治療の分野で、ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)による療法を開発できれば、メルクにとって大きな意義を持つと考えられる。テロメライシン®は腫瘍細胞を溶解し、腫瘍細胞のがん抗原を放出させ、がん抗原が樹状細胞に提示されるため、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を出現させる。このような背景から、二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の併用療法の開発への期待は高い。

● 米国の胃がん治療フローと目指す姿



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2025年2月

<p>2023年12月、オンコリスバイオファーマ、メルク、コーネル大学の3者の共同開発契約が締結され、コーネル大学で、胃がん及び胃食道接合部がんの二次治療を対象にペムブロリズマブとテロメライシンの併用の医師主導治験が行われることとなった</p> <p>多くの奏効例が出現すれば、企業治験(Phase2)へスィッチされる可能性</p>	<p>(参考) 腫瘍溶解ウイルス薬と免疫チェックポイント阻害剤</p> <p>腫瘍溶解ウイルス薬は腫瘍細胞を溶解し、腫瘍細胞のがん抗原を放出させ、がん抗原が樹状細胞に提示されるため、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を出現させると考えられ、一時期、注目を集めた。しかし、メラノーマを対象とした T-VEC とペムブロリズマブの併用療法は、Phase1/2 では良好な奏効率を示していたが、Phase3 (Keynote-034) で有効性を証明できなかったため(2021年8月)、腫瘍溶解ウイルス薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法への関心は低下している。この失敗は、T-VEC がヘルペスウイルス由来の薬剤であり、ヘルペスウイルス特有の自己防御機能(ICP34.5)が免疫チェックポイント阻害剤の併用効果に影響したものと考えられている。オンコリスバイオファーマでは、アデノウイルス由来のテロメライシンでは同様の問題は発生しないと考えている。</p> <p>以上のような背景の下、2023年12月、胃がん及び胃食道接合部がんの二次治療を対象に、腫瘍溶解ウイルス薬テロメライシンと免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブの併用療法について、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メルク、オンコリスバイオファーマの3者による共同開発体制が構築された。</p> <p>試験デザインは、一次治療で免疫チェックポイント阻害剤が奏効しなかった2次治療患者が対象で、テロメライシンとペムブロリズマブの2剤投与の Single-Arm (Open Label) 試験である。なお、試験開始当初は HER2陰性患者のみを対象としていたが、現在は HER2陽性患者も対象とし、開発を加速させる計画である。主要評価項目である客観的奏効率(ORR)で、目標が20%となっている。目標症例数は1stステージが13例で、1例も奏効しなければ早期中止、1例でも奏効すれば、2ndステージ14例にステップアップし合計27例となる。既に1stステージで5例の組み入れが完了している。1stステージの完了時期は2026年4月、2ndステージの完了時期は、2028年4月の予定である。1stステージの13例で多くの奏効例が得られれば、メルクと相談の上、企業治験による Phase3 へステップアップすることも考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験概要 対象：抗PD-1/PD-L1抗体を含む一次治療に抵抗性のある 胃がん・胃食道接合部癌患者 評価項目： <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要評価項目 客観的奏効率 2. 副次的評価項目 病勢コントロール率、奏効期間、 全生存期間、無増悪生存期間 3. 探索的評価項目 RNA配列分析による腫瘍-免疫微小環境評価 <p>費用の分担は、ペムブロリズマブはメルクが無償提供し、残りの費用は、オンコリスバイオファーマとメルクが折半している。</p>
--	---

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

神経変性疾患の原因として、選択的スプライシングにより LINE1 が発生し、神経炎症物質が生成されることが指摘されてきている
OBP-601 は選択的スプライシングを抑制する薬剤

ALS や FTD の原因として C9-ORF92 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

2. 期待が高まる OBP-601 の開発

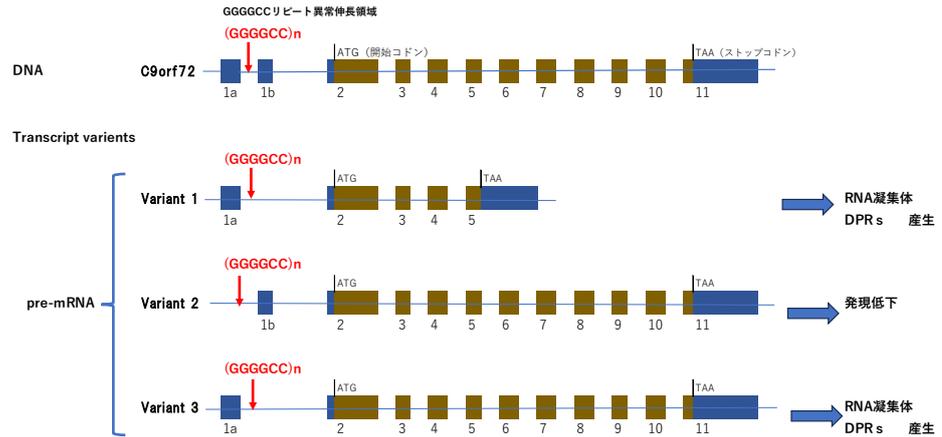
OBP-601(センサブジン)は、もともとオンコリスバイオフーマが米国 Yale 大学から導入した HIV 治療薬であり、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)の一種であった。HIV 治療薬の市場は飽和し、なかなかライセンス先は見つからない状態が続いていたが、2020年6月、オンコリスバイオフーマは、OBP-601による全く新しいメカニズムで、ALS や認知症などの神経変性疾患を対象とした治療法の開発を目指す米国のトランスポゾン社とライセンス契約(全世界における再許諾権付独占的ライセンス契約)を締結した。契約総額は3億ドル以上で、さらに販売ロイヤリティが加わる見込みである(ロイヤリティ率は非公表)。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

現在では、筋委縮性側索硬化症(ALS)やアルツハイマー病などさまざまな神経変性疾患の原因として、脳内でゲノム(DNA)からたんぱく質が合成されるときに、**選択的スプライシング(alternative splicing/cryptic splicing とする論文もある)**により LINE1 が発生し、神経炎症物質が生成されることが指摘されている。OBP-601 は、脳内に入り、この選択的スプライシングを抑制する効果をもつ薬剤である。

<C9-ALS/FTD の場合>

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にみられる GGGGCC 配列の異常伸長リピート(LINE1 の一種)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(アイソフォーム:バリエント1~3)があり(次図)、通常はバリエント2の発現量が圧倒的に多いが、異常伸長リピートがバリエント2のプロモーター領域に位置するため、患者ではバリエント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、バリエント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エント1及びバリエント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 (3つのアイソフォーム)



(出所) 「C9orf72-mediated ALS 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 (アイソフォーム) の産生を阻害し、神経細胞の機能低下を回避、また神経変性を引き起こす物質の産生も抑制する

これまで、DPRs の産生抑制を目的とし、バリエーション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、バリエーション1や3を抑制する一方で、バリエーション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アイソフォーム (LINE1) の産生を抑えるため、核酸医薬で生じるような問題は発生しない。

A. PSP (進行性核上性麻痺) を対象とした試験結果

PSP に対する Phase2a の結果

1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 (100mg, 200mg, 400mg) とプラセボの 4 群 (各群 10 例の予定) で、2021 年 11 月に患者投与が始まり 2022 年 8 月に組み入れ (42 例) が終了した。2023 年 6 月に 24 週までの中間解析のデータ取得が完了し、2023 年 11 月 15 日、その中間結果のサマリーがトランスポゾン社から公表された。さらに、2023 年末、48 週までのデータ収集が完了し、2024 年 2 月 14 日、その最終結果のサマリーが公表された。

安全性に問題は無し

① 経口での安全性に問題は無く、高い忍容性が確認された

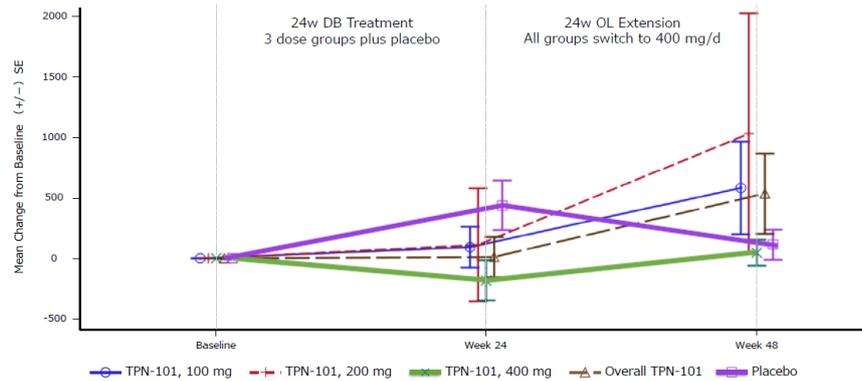
脳脊髄液中の NfL 値の上昇を抑制

② OBP-601 は PSP 患者において脳脊髄液中の NfL 値の上昇を抑制することが確認された。(PSP 患者の脳脊髄液中の NfL 値は 1 年あたり 9~18% 上昇することが知られている。) 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 (下図紫のライン) では、24 週目からの脳脊髄液中の NfL 値が低下した。また、48 週連続して OBP-601 を 400mg 投与した群 (下図黄緑のライン) では NfL 値の上昇は認められなかった。

臨床機能の改善が証明できなくとも NfL の減少で迅速承認された薬剤あり

疾患の重症度と相関するバイオマーカーを用量依存的に低下させた

臨床機能の改善を計測するスコアも安定化



(出所) オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2024年8月

(注) NfL とその重要性

NfL (Neurofilament Light:ニューロフィラメント軽鎖)は PSP やアルツハイマー病などタウたんぱく質の異常な凝集集積により神経原線維が変化する「タウオパチー」の主要なバイオマーカーである。

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) 治療薬のトルフェルセン (Tofersen) 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)。

③ 疾患の重症度と相関する炎症性神経炎のバイオマーカーである IL-6 及びオステオポンチンを OBP-601 が用量依存的に低下させることが確認された。

(注) オステオポンチン

骨芽細胞から分泌されるホルモン的一种で、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相関していることが知られている。

④ PSP 患者の臨床スケールである PSP Rating Scale (PSPRS) を検討した結果、OBP-601 の 48 週投与群では、24 週以上投与したところで臨床症状が

<p>2024年7月にFDAとEnd of Phase2 Meetingを実施済でPhase3の準備中</p>	<p>安定化する。一方24週までプラセボ投与で、24週後にOBP-601に切り替えられた投与群では、24週から48週の間でもPSPRSの悪化が認められたことから、継続投与が病態の進行を抑制する効果があると示唆される。</p> <p>オンコリスバイオフーマでは、トフェルセンの承認ケースを例に挙げ、</p> <p>*NfL 値の低下が、臨床的ベネフィットを予測するのに合理的に妥当と、当局とのコンセンサスが得られたこと</p> <p>*バイオマーカーが臨床効果の予測因子と判断され、患者にとってリスクよりも臨床的利益が上回ることが合理的に予測できる場合、より早く治療を提供するために迅速承認が支持されたこと</p> <p>の2点が重要な示唆であると考えている。</p> <p>トランスポゾン社では、中間解析後の2024年5月にFDAよりFast Track指定を受けている。さらに最終解析後の2024年7月にFDAとEnd of Phase2 Meetingを実施し、現在FDAの助言に基づいてPhase3の準備中である。</p>
<p>ALS (C9-ORF72 変異型) の最終結果のトプラインデータが2024年7月公表</p> <p>10-12月に相次いで学会発表も行われた</p> <p>高い安全性を確認</p>	<p>B. C9-ALSを対象とした試験:トプラインデータ</p> <p>2本目(治験番号:NCT04993755)は、C9-ORF72変異型の筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis;以下C9-ALS)と前頭側頭型認知症(FTD: Frontotemporal Degeneration)を対象とした試験である。C9-ALSおよびFTDの治験は、2022年1月に投与が開始されている。2023年3月に組み入れが完了した。中間解析(24週)のトプラインデータは2024年2月14日に公表された。最終解析結果のトプラインデータが、2024年7月25日公表されている。さらに詳細な結果は、10月にAnnual NEALS Meetingで、12月にはAnnual ALS Research Symposiumにて発表された。</p> <p>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。</p> <p>試験結果のポイントは、以下の通り。</p> <p>① 経口剤として高い安全性</p> <p>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。</p>

死亡率と相関する呼吸機能の悪化を大幅に抑制

臨床機能の評価スケールでも、長期治療による効果が示唆された

② 臨床効果を示唆

1)肺活量(死亡率と相関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、死亡率と相関する。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メ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、アミリック社のレリプリオが、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%
ALRS-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)では有意差示せず		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。

他の薬剤と比較しても十分な効果を示している

脳脊髄液中の NfL 値等各種バイオマーカーの低下も確認

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。

PSPとALS/FTDのメタアナリシスからLINE1関連の疾病を対象に広範な有効性を示唆

2025年1月、ALSに関するEnd of Phase2 Meetingを実施

(注) NfH(神経フィラメント重鎖)

リン酸化 NfH も NfL 同様に C9ORF72-ALS など神経変性疾患のバイオマーカーの一つである。

(注) ネオプテリン

ネオプテリンは、炎症性サイトカインのひとつであるIFN-γ 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。

④ メタアナリシス(PSPとC9-ALS/FTD)もNfL低下効果を確認

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LINE1関連の病理生理があり、それらにOBP-601は有効である可能性を示していると考えられる。

2025年1月に、トランスポゾン社は、Phase3へステップアップするために、FDAとEnd of Phase2 Meetingを行っている。なお、FTDに関してはデータにばらつきが多く最終的な評価ができていない。

(参考) 開発失敗が続くALS薬(2024年～)

年	月	開発会社	開発品	種類	開発段階	結果
2024年	2月	Sanofi/Denali	SAR443820/DNL788	RIPK1阻害剤	Ph2 (HIMALAYA trial)	失敗
	3月	Amylyx	Relyvrio/Albrioza (Ph2で迅速承認)	フェニル酪氨酸ナトリウム +タウロウルロデオキシコール酸	Ph3 (PHOENIX trial)	失敗 => 販売中止へ ALSFRS-Rの差をみせず
	5月	Biogen/Ionis	BIIB105 (ION541)		Ph1/2 (ALSpire trial)	失敗
	11月	PTC Therapeutics	utreloxastat(PTC857)	15-リボキシゲナーゼ阻害剤	Ph2 (CardinalALS trial)	失敗
2025年	1月	AbbVie/CalicoLife Science	fosigotifactor (ABBV-CLS-7262)	eIF2B活性化薬	Ph2/3 (HEALEY ALS platform trial -Regimen F)	失敗
		Denali	DNL343	eIF2B活性化薬	Ph2/3 (HEALEY ALS platform trial -Regimen G)	失敗
	3月	Denali	DNL343	eIF2B活性化薬	開発中断を発表	

(出所)各種ニュースよりフェアリサーチ作成

他社の開発失敗のニュースが続くなか、トランスポゾン社のPh2a成功が浮上している点に留意すべきである。

C9-ORF72 変異型以外の ALS も対象とした ALS 全体への適応拡大とアルツハイマー病への適応拡大を計画中

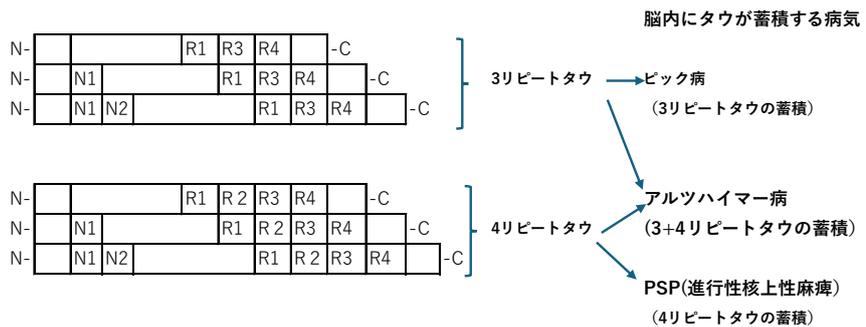
C. アルツハイマー病等への適応拡大

さらに 2025 年 2 月、アルツハイマー病 (AD) を対象とした OBP-601 (TPN-101) の開発 (Phase2) の開始を年内に計画していることも公表された。

アルツハイマー病では、タウの細胞内凝集体が脳内に蓄積し、蓄積量が認知機能障害の重症度を関連していると言われている。タウは主に神経細胞に存在する微小管結合タンパク質の一つで、通常は、微小管の重合や安定性の維持に関与しているが、選択的スプライシングにより LINE1 が発生し 6 種のアイソフォームが形成されることが知られている。

タウ凝集体が脳内に蓄積する神経変性疾患 (タウオパチー) では、疾患によって蓄積するタウのアイソフォームに差がみられることも明らかになってきている。PSP では 4 リピートタウが、アルツハイマー病 (AD) では 3 リピートタウと 4 リピートタウが混合した状態で凝集体を形成している。

選択的スプライシングが形成するタウのアイソフォームとタウ病変

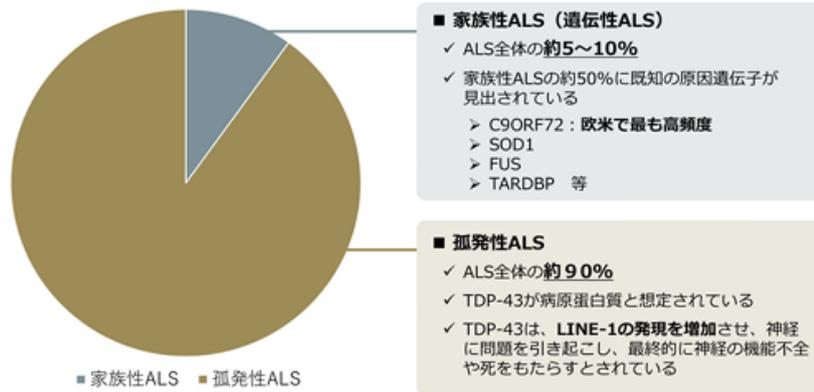


(出所)「The six brain-specific TAU isoforms and their role in Alzheimer’s disease and related neurodegenerative dementia syndromes」 The journal of the Alzheimer’s association 2024 Feb.等から作成

TDP-43 は選択的スプライシングの抑制の機能がある

また、アルツハイマー病 (AD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、TDP-43 変異の割合が高い。TDP-43 は選択的スプライシングを抑制する作用があることが指摘されており、この TDP-43 の変異によって、選択的スプライシングが抑制されないと考えられる (「Cryptic splicing of stathmin-2 and UNC13A mRNA is a pathological hallmark of TDP-43-associated Alzheimer’s disease」 Acta Neuropathologica 誌 2024 Jan.等)。加えて、アルツハイマー病でも、脳脊髄液中 (CSF) の NfL レベルが病状の進行と関連があることやオステオポンチンの上昇が認知機能の低下と関連している (トランスポゾン社 HP)。したがって、OBP-601 (TPN-101) は、アルツハイマー病 (AD) や C9-ALS 以外の ALS、特に孤発性 ALS にも、非常に有望な薬剤として期待できる。

ALS の分類と関連遺伝子



(出所) オンコリスバイオフーマ お問い合わせに対する回答 2024年10月12日

D. 2025年の開発計画

PSP は Phase3、ALS は Phase2/3、アルツハイマー病は Phase2 の開始を計画中

現在、トランスポゾン社では、PSP に関して、パートナーリングまたは自社の資金調達により Phase3 を 2025 年内に開始する予定である。ALS は C9-ALS だけでなく他の ALS も対象として大規模な Phase2/3 を 2025 年内に開始する方針である。また、アルツハイマー病を対象とした Phase2 も 2025 年内に開始する予定である。

ただし、Phase3 ヘステップアップ、あるいは対象疾患を拡大するには、トランスポゾン独力では困難

PSP、C9-ALS 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 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。この 2 本の Phase3 に加えて、アルツハイマー病(AD)や C9-ALS 以外の ALS を対象とした開発(Phase2)、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。

メガファーマへのサブライセンスや M&A が視野に

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 IPO、M&A 等あらゆる可能性を検討しながら、引き続き TPN-101(OBP-601)の開発を推進していく方針とみられる。なお、サブライセンスや 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。

複数社がデューデリジェンスに参加中

CNS 領域は M&A の対象として注目されている

M&A の場合、買収金額がどれくらいになるか予断はできないが、CNS 領域はがん領域と並んで M&A の対象として注目されている分野である。サブライセンスや 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。

M&A の場合でも IPO の場合でも一定のマイルストーンがトランスポゾンからオンコリスバイオファーマへ支払われる

トランスポゾン社でコーポレートアクションが発生した場合、オンコリスバイオファーマにも相応の収入がもたらされることを忘れてはいけない。



(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2024年8月

これまでの事例を参照すると、かなり大きな金額が期待できる

(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)	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	
2023.12	BMS	Karuna	統合失調症 など	KarXT	filing for NDA PDUFA: 2024 September 26		2兆円	
2024.10	Abbvie	Aliada	アルツハイマー型認知症	ALIA-1758	Phase1		2100億円	
2024.11	Novartis	Kate	DMD FSHD DM1 X-linked Myotubular Myopathy はAstellasへ導出 2024.6	AAV gene therapy	Preclinical		1650億円	
2025.1	J&J	Intra-cellular	統合失調症、双極性うつ病	Caplyta(lumateperone)	承認済み MDDへの用途追加は申請済み		2兆2千億円	

(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

E. その他

3つ目の AGS 対象の試験も進行中

現在進行中の 3 本目の臨床試験は、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) である。プラセボ群のないオープンラベル試験で、2023年7月に最初の患者組入れ (FPI) に至り、現在進行形である。

(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。

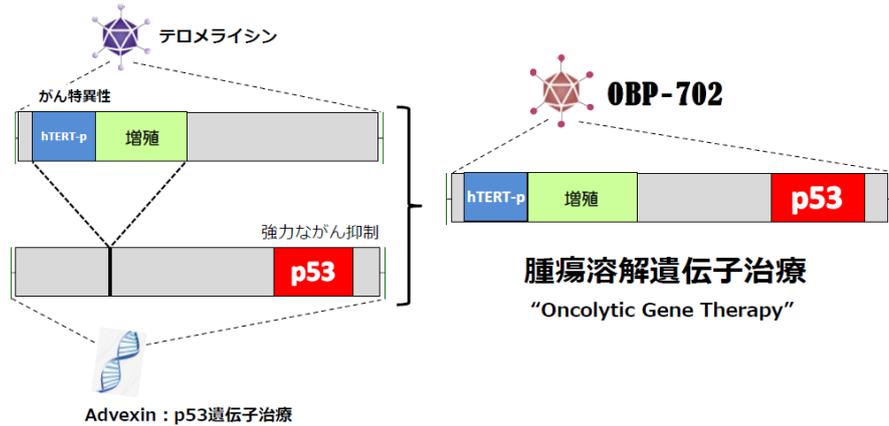
OBP-702 はがん抑制遺伝子 p53 をテロメライシン®に組み込んだもの

難治のすい臓がんなどに有効

3. OBP-702 の開発状況

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

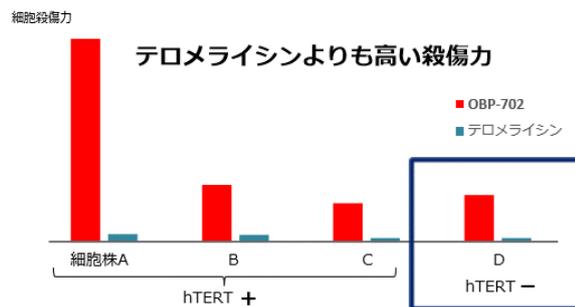


(出所)オンコリスバイオファーマ

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。

がんを取り巻く間質を攻撃する

これまで選択と集中のため、AMEDの資金を活用した範囲内で非臨床段階の開発を続けてきたが、医師主導でPhase1へ

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すると考えられる。

2022 年度は、岡山大学が獲得した AMED(国立研究開発 法人日本医療研究機構)の資金を活用し、前臨床試験を継続するとともに GMP 製造を開始した。2023 年度も AMED 資金を活用し、治験薬の GMP 製造確立を遂行した。2024 年度は、オンコリスバイオファーマは、岡山大学と共にすい臓がんを対象とした治験(Phase1)計画の策定を続けてきた。そして 2025 年 3 月 7 日、岡山大学による OBP-702の医師主導治験 Phase1 が AMED 助成事業に採択され、2025 年 4 月~2028 年 3 月の 3 年間、総額約 3 億円が助成されることが公表された。テロメライシン(OBP-301)同様、岡山大学の医師主導治験(Phase1)にて安全性や用法が検討された後、オンコリスバイオファーマが OBP-702 の臨床開発を引き継いでいく方針である。

(参考)

Sweden の LOKON 社は 2024 年 3 月に膵臓がんを対象とした腫瘍溶解ウイルス薬 LOAd703 の Ph1/2 の Arm1 (LOAd703+化学療法)の結果を公表している (ORR55%、DCR91%)。2025 年 1 月 Fast Track 指定も取得した。今年から来年にかけて Arm2 (免疫チェックポイント阻害剤 Tecentriq も加えた 3 剤併用療法)の結果も出てくるものと期待されている。

売上は、トランスポゾン社からのマイルストーンのみ

II 収益およびバランスシートの推移

2024年12月期の売上は31百万円であり、前年の63百万円から半減した。これは前年にあった岡山大学への治験薬販売35百万円がなくなり、トランスポゾン社からのマイルストーン収入31百万円のみとなったためである。国内販売ライセンス(食道がんを対象とした放射線(RT)併用療法)の契約では契約一時金収入は発生せず、また台湾メディジェン社へのライセンス供与でも一時金は発生していない。

損益の推移

(百万円)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
売上	229	168	1,303	314	642	976	63	31
医薬品事業	197	152	1,292	314	segment			
検査薬事業	33	16	11	0	統一			
売上総利益	158	47	1,190	253	198	338	30	31
販管費	1,236	1,295	1,702	1,911	1,653	1,542	1,960	1,712
うち研究開発費	571	606	562	987	825	947	1,351	1,088
営業利益	-1,078	-1,247	-511	-1,674	-1,454	-1,204	-1,929	-1,681
営業外収益	4	21	20	0	38	63	32	45
営業外費用	13	4	48	49	84	21	16	28
経常利益	-1,087	-1,230	-539	-1,723	-1,500	-1,163	-1,913	-1,663
特別利益	0	0	0	0	0	21	0	0
特別損失	0	0	369	367	110	4	21	17
税前列益	-1,087	-1,230	-908	-2,091	-1,611	-1,146	-1,935	-1,681
当期純利益	-1,091	-1,234	-912	-2,095	-1,615	-1,148	-1,938	-1,684

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

研究開発費は製法開発が佳境を迎えているが、ヘノジェン社等への前払い費用の費用認識のタイミングのずれで減少

その結果、営業利益の赤字幅が縮小

2025年の売上収益の会社予想は未定
トランスポゾン社のコーポレートアクションで大きく変

一方、2024年12月期の研究開発費は10億88百万円と、前年比2億62百万円減少しているが、主因は費用認識のタイミングのずれによるものである。ヘノジェン社に対するOBP-301の製造費用の一部が費用として認識されるのが2025年となり、前払い金として計上されている。この研究開発費の減少を反映して、2024年12月期の営業損失は、16億81百万円と、前年比2億48百万円ほど縮小した。さらに、円安により外貨建て資産に関する為替差益が生じたため、経常損失は、前年比2億50百万円ほど縮小し、16億63百万円となった。結果として、当期純利益は16億84百万円の赤字となった。

会社側では、2025年の売上収益予想は未定としている。OBP-601の開発イベント達成やトランスポゾン社のM&AやIPOなどコーポレートアクションにより発生するマイルストーン収入の有無も確定していない。

動する
費用面では、2024年並みの水準と同水準とみられる

現状の現預金で、当面資金的な問題は発生しないと推察される

費用面を考えると、2025年に発生するOBP-301に関連する費用は、既に治験そのものはピークアウトしているが、製剤の商用生産も2-3回目を予定しており、申請のための作業もヤマ場を、むかえていることから、2024年と同水準が継続するものと考えられる。

一方、2024年12月末の現預金残高は、新株予約権の行使による資金調達(28億90百万円)が進み、24億11百万円ほど存在するため、OBP-301の年内申請までのキャッシュは充分保有している。流動資産のうち現預金以外の部分も拡大しているが、これはウイルス製造を委託しているヘンジェン社への前払い金増加が主因である。

バランスシートの推移

	(百万円)							
	2017/12/31	2018/12/31	2019/12/31	2020/12/31	2021/12/31	2022/12/31	2023/12/31	2024/12/31
流動資産	3,072	2,618	3,826	2,545	4,198	2,608	1,955	3,098
現預金	2,868	2,463	3,342	2,067	3,454	1,711	1,532	2,411
固定資産	455	811	553	250	93	42	84	100
有形固定資産	3	2	11	21	0	0	0	0
無形固定資産	0	0	0	0	0	0	0	0
投資その他	452	809	540	228	93	42	84	100
資産合計	3,526	3,430	4,380	2,796	4,291	2,650	2,040	3,198
流動負債	239	212	523	415	430	321	378	252
短期借入金	93	83	127	150	238	227	127	127
固定負債	355	316	402	377	267	170	187	194
長期借入金	344	311	388	366	255	155	161	166
負債合計	594	528	926	793	697	767	566	446
純資産	2,932	2,901	3,454	2,003	3,593	2,159	1,474	2,752
株主資本	2,937	2,903	3,438	1,995	3,586	2,151	1,459	2,744
評価換算差額	-16	-13	7	-0	0	0	0	0
新株予約権	10	10	7	7	7	7	14	7
(資金調達の推移)	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年
株式の発行による収入	1,409	1,188	1,006	245	3,085	0	1,223	2,890
新株予約権発行収入	3	12	0	0	42	0	18	0

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

<p>期待されるイベント</p>	<p>Ⅲ 結論</p> <p>2025年の期待されるポイントは、次の2つの分野から構成される。</p>
<p>2025年前半に先駆け総合評価相談入り</p> <p>ポイントは、市販後臨床試験計画とCMC</p> <p>事前相談の段階で申請中止に至るような重要事項は指摘されていないため、順調にいけば年内に申請が可能となる見込み</p>	<p>1. テロメライシン® 年内申請</p> <p>2024年内の申請は、再生医療等製品を巡る規制環境の変化により、実現できなかったが、2025年上期中に「先駆け総合評価」の相談を開始し、年内申請を確実なものとするのが期待される。これまで、時間をかけて「事前相談」を行ってきた中で、申請の可否に影響を及ぼすような重大な指摘事項は発生していない。また、「事前相談」を担当してきたPMDAのチームが、今後の「先駆け総合評価」の相談を担当する。残された課題は、凝集を防ぐ新製剤、市販後臨床試験のデザイン等であると考えられる。</p> <p>新製剤の商用製造も1バッチ目の製造が完了し、申請のためのCMCデータも揃ってきた。新製剤の安定性は、6か月までの安定性が確認されており、年内に12か月の安定性データが揃う。2024年2月に国内販売会社も決定するなど、流通体制の整備が完了し、始動を待つ段階にある。薬事三役の採用と信頼性保証本部の立ち上げも完了しており、申請のために必要な再生医療等製品製造販売業の申請も完了し、業許可取得を待つところまで来ている。順調にいくと、相談開始から半年以内には申請に到達できると見込まれる。</p>
<p>薬価を意識して、申請の前後でオープン申請を行う</p> <p>また内視鏡投与に関する知的財産を獲得し価値の保全を企図する</p>	<p>また、申請の前後で国内オープン申請を行い、薬価が適正な水準に設定されることを狙っている。一方、OBP-301(テロメライシン®)そのものは、物質特許が切れているため、内視鏡投与に関する知的財産権を獲得して、その価値の保全を企図することとしている。</p>
<p>OBP-601 導出先のトランスポゾン社のコーポレートアクションに伴うマイルストーンの発生</p>	<p>2. 米国 OBP-601 導出先のコーポレートアクション</p> <p>OBP-601に関して、PSP及びC-9 ALSを対象としたPhase2aの最終解析結果は極めて有望な効果を示唆するものであった。アルツハイマー病等他の神経変性疾患への応用も示唆される結果となり、2025年中に、PSPを対象としたPhase3を計画するのみならず、ALSに関して、C9-ALSだけでなく他のALSも含むPhase2/3を計画中である。さらに、アルツハイマー病(AD)を対象とした新たな臨床試験計画が浮上してきており、2025年にもPhase2を開始する可能性が出てきている。このような進捗をみせているトランスポゾン社に対し、CNS領域でのM&A候補を物色している大手製薬会社の注目が集まる可能性は大きい。OBP-601の導出先であるトランスポゾン社は、今後の開発について、IPOで資金を集めるのか、M&Aで大手の傘下となって開発を推進していくのかなど、多くの選択肢を検討していくとみられるが、いずれにせよ、そのコーポレートアクションに伴って、オンコリスバイオファーマにマイルストーン収入が発生する。</p>

2025年に期待されるポイント

- OBP-301
 - 1 先駆け総合評価相談を開始
 - 2 国内承認申請
 - 3 国内オーファン申請
 - 4 再生医療等製品製造販売業の業許可取得
 - 5 新製剤での12か月の安定性試験のクリア
 - 6 内視鏡投与に関する知的財産権の獲得
- OBP-601
 - 7 ピボタル試験の開始とマイルストーン受領
 - 8 アルツハイマー病で新たな試験を開始

(出所)オンコリスバイオファーマ会社説明会資料 2025年2月

2025年12月末のパイプライン見通し

開発品	対象疾患	臨床試験 (治験)				承認申請	承認
		前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3		
OBP-301	食道がん	先駆け審査制度指定 					
		オーファン指定 					
	胃がん						
	肝臓癌がん						
OBP-601	PSP ^{#1}	Fast Track指定 					
	C9-ALS ^{#2} /FTD ^{#3}						
	AGS ^{#4}						
	アルツハイマー病						
OBP-2011	ウイルス感染症						
OBP-702	膵臓がん						
開発品	対象領域	臨床研究		臨床性前試験		申請	承認
OBP-401	CTC検出						

#1: 進行性難し性麻痺症、 #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・ゴーンディ工感麻痺

(出所)オンコリスバイオファーマ 会社説明会資料 2025年2月

(注)OBP-702 は岡山大学にて 2025年4月以降、医師主導治験(Phase1)が開始される予定

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。
- 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。