

個人投資家向けオンライン会社説明会 ミーティングメモ

ブライトパス・バイオ株式会社 (4594)

開催日：2020年12月6日（日）

説明者：代表取締役CEO 永井 健一 氏

1. がん免疫療法とは

- ・ 当社は、がん免疫治療薬の開発に特化した創薬ベンチャーです。
- ・ 世界の疾患別治療薬の売上高を見ますと、リウマチ、ウイルス、糖尿病などさまざまな疾患の治療薬の中で、がん治療薬は圧倒的な存在感を持っています。
- ・ その中でも、がん治療薬の成長をけん引しているのが、がん免疫治療薬です。がん免疫とは、免疫細胞ががん細胞を殺傷するメカニズムを表す言葉です。このメカニズムを利用した治療薬市場が、がん免疫治療薬市場です。全世界のがん治療薬市場は、2019年～2026年にかけて年率20.2%の成長が見込まれており、2026年には31兆円規模に拡大すると予想されています。がん免疫治療薬の市場は、その約3分の1に当たる10兆円規模になることが予想されます。当社はそこに向けて治療薬を開発しています。
- ・ がん免疫治療薬の市場が伸びている要因は、効く薬が出てきたからにほかなりません。免疫チェックポイント抗体治療薬により、一部の進行がん患者が治癒できる可能性が現実味を帯びてきました。
- ・ 2016年に、米国がん免疫治療学会が発表したデータについてご説明します。悪性黒色腫を対象とした試験で、オプジーボ（抗PD-1抗体）の第I相臨床試験を5年間、長期フォローアップした結果、従来は5年後後に生存している人が16.6%だったところ、オプジーボを使った場合は34%、つまり2倍強の人が存命していたことが分かりました。かつ、従来は、16.6%が5年後にはゼロに近づいていきましたが、オプジーボを使った場合は7年近くたって34%を保っていました。このデータは、従来の治療薬が延命を達成してきたのに対して、治癒、根治を達成する可能性を示唆する治療薬が出てきたことを示しています。
- ・ がん治療薬は170年間の歴史を持ちます。1846年に外科手術、1903年に放射線療法が始まり、その50年後、第2次世界大戦で使われたマスタードガスががんに効くことが分かり、1949年に化学療法が生まれました。さらに50年後の2010年に誕生したのが、がん免疫治療です。これは第4の治療法といわれています。
- ・ 京都大学の本庶佑先生が、がん免疫治療薬を市場に広げたPD-1という分子を発見され、2018年にノーベル医学生理学賞を受賞しました。PD-1は免疫チェックポイント分子です。
- ・ 免疫とは、ウイルスや病原菌などの外敵、がん細胞などの内敵から体を守るための、特定の細胞・組織・臓器から成るシステムです。外科手術、放射線療法、化学療法は、がん細胞に直接働きかけて殺傷する治療法です。がん免疫治療法は、いったん免疫細胞に

大和インベスター・リレーションズ(株) (以下、「当社」といいます。)はこの資料の正確性、完全性を保証するものではありません。ここに記載された意見等は当社が開催する個人投資家向け会社説明会の開催時点における当該会社側の判断を示すに過ぎず、今後予告なく変更されることがあります。当社は、ここに記載された意見等に関して、お客様の銘柄の選択・投資に対して何らの責任を負うものではありません。この資料は投資勧誘を意図するものではありません。当社の承諾なくこの資料の複製または転載を行わないようお願いいたします。

働きかけて、その免疫細胞にがん細胞を殺傷させるというメカニズムです。

- ・ 体の中には、免疫が暴走しないように、免疫を収束に向かわせる仕組みが備わっています。がん細胞は、その仕組みを悪用して、免疫細胞による攻撃を終わらせようとします。免疫の収束への切り替えは、免疫チェックポイントという分子を介してなされます。そこに割って入って、免疫細胞ががん細胞を殺傷し終えるまで働くようにさせるのが免疫チェックポイント抗体です。
- ・ がん免疫チェックポイント抗体の奏効率、つまり、がんを30%以上縮小させた症例の割合は、単剤で10~40%です。持続的な治療効果が得られることも分かっています。
- ・ 医薬品の開発は、基礎研究を経たのち、非臨床試験から入って、3段階にわたる臨床試験を経て、十数年かかるのが普通です。当社は、新薬開発の途中で、開発製造販売ライセンスを製薬会社に譲り渡すという事業モデルを採っています。後期の大規模な臨床試験ができる会社や、全世界に販売網を持つ会社にバトンタッチすることで、早期の収益化を図っています。
- ・ 当社は早期段階の創薬ベンチャーであり、当面は非臨床試験と早期臨床試験に特化して、その後はライセンスアウトという流れを取っています。しかし、5~10年後には、より後期の開発、さらにその先の製造販売も手がける製薬企業になることを目指しています。

2. 会社概要

- ・ 設立は2003年で、現在17年目になります。資本金は54億3,300万円です(2020年3月末現在)。本社事業所は東京都千代田区麹町にあり、神奈川県川崎市に研究所を持っています。社員数は51人です(2020年3月末現在)。

3. 開発パイプライン

- ・ 当社の医薬品の主な領域は、「がんワクチン」、「細胞」、「抗体」の3つです。
- ・ 現在臨床試験の段階にあるものの1つが、「がんワクチン」のGRN-1201です。米国で肺がんの1次治療を対象に、ペンブロリズマブ(抗PD-1抗体、商品名キイトルーダ)との併用療法で第II相試験を進めています。
- ・ 「細胞」のiPS-NKTが2020年6月に臨床試験入りしました。頭頸部がんを対象に、千葉大学で医師主導治験が始まっています。
- ・ 「がん免疫」を成立させるには、7つのステップがあります。まず、①がん細胞が免疫細胞によって殺傷され、殺傷されたがん細胞が、がんの目印であるがん抗原を放出します。②樹状細胞ががん抗原を受け取って、細胞表面上に提示します。③T細胞が、樹状細胞に提示されたがん抗原を認識し、増殖・活性化します。④T細胞が移動し、⑤T細胞が、がん組織に浸潤します。⑥T細胞が、がん細胞表面上のがん抗原を認識し、⑦T細胞が、がん細胞を殺傷します。
- ・ 樹状細胞は、免疫細胞の司令塔ともいわれます。上記の7つのサイクルの中で、樹状細胞

胞はリンパ節へ移動して T 細胞を教育する役割をします。「これががんの目印だから、これを覚えて、がん細胞が集まる腫瘍局所に移動して、がん細胞を殺傷しなさい」という教育が樹状細胞によって行われ、がんの目印の情報をもった T 細胞は、がん細胞攻撃に備えて活性化して、増殖し、リンパ管と血管を通過してがんに到達して、がんに対峙（たいじ）するというメカニズムです。

- このがん免疫サイクルが回っている限り、がんは大きくなりません。しかし、7 つのステップのうちどれかで停滞が起こりサイクルが止まってしまい、その間にがんが増殖してしまふことがあります。その停滞を解消するのががん免疫治療薬です。
- 承認されているがん免疫治療薬として、抗 PD-1 抗体のオプジーボ、キイトルーダ、抗 PD-L1 抗体のテセントリクが、上記ステップの③と⑦に投入されています。
- 比較的新しいものでは、ステップ⑥に、キムリアやイエスカルタという薬剤が承認されています。これは、がんを特異的に認識する細胞を体の外で教育して、教育された T 細胞である CAR-T 細胞（キメラ抗原受容体 T 細胞）を体内に送り込む療法です。
- ステップ②に樹状細胞ワクチンのプロベンジ、ステップ①に腫瘍溶解性ウイルス、T-VEC が承認されています。
- 当社は、がん免疫サイクルの 7 つのステップのうち、各ステップにおいて治療薬を開発しています。ステップ②に GRN-1201、BP1101、BP1209 という 3 つの開発パイプラインを有しています。これは抗原の認識を誘導させるワクチンです。さらに、樹状細胞が T 細胞に教育する場合の抗原提示を促進させるものとして、BP1401 を設けています。ステップ⑥には、臨床試験実施中の iPS-NKT 細胞療法、HER2 を標的とする CAR-T 細胞療法の BP2301 を持っています。現在、科学的に証明され、承認されている治療薬が標的とする免疫チェックポイント分子は PD-1、PD-L1、CTLA-4 だけです。当社はその次に注目される世代の免疫チェックポイントに対する抗体を開発しており、ステップ⑦に複数のパイプラインを有しています。

4. GRN-1201 : がんブチドワクチン

- GRN-1201 は、4 種のがん抗原のワクチン接種により、がん特異的 T 細胞を免疫誘導し、T 細胞を増やして活性化させて、腫瘍を殺傷するメカニズムを持ちます。現在、非小細胞肺癌 1 次治療で、キイトルーダ併用の第 2 相臨床試験を米国で実施中です。
- 非小細胞肺癌の 1 次治療は、がん免疫治療薬の市場の中で最も大きな規模を有しています。この領域には、米国、欧州、日本に合計 7 万 1,000 人の患者がいます。1 次治療とは、外科手術あるいは放射線療法で再発した患者に、最初に施される標準治療法です。化学療法には、がん細胞と一緒に成長細胞も殺傷してしまうというデメリットがあります。ですから、化学療法を受けると免疫細胞も疲弊してしまいます。GRN-1201 は、1 次治療の段階の、免疫細胞が元気なうちに、免疫チェックポイント抗体のキイトルーダと併用してがんを駆逐してしまおうというものです。

-
- ・ T 細胞は、がん抗原を認識すると、がん細胞を殺傷しに行きます。そのとき、免疫チェックポイント PD-1、PD-L1 を介して、がん細胞から攻撃を止めようとするシグナルが T 細胞に入ると、T 細胞は攻撃をやめてしまいます。免疫チェックポイント阻害剤は、そこに割って入り、攻撃を止めようとするシグナルが入らないようにします。そこで、がん治療ワクチンによって活性化された T 細胞がフルパワーでがん細胞を殺傷します。
 - ・ 免疫チェックポイント抗体の出現が生存率を押し上げたのは画期的なことです。ただし、単剤では効かない人がたくさんいます。当社はそこにがんワクチンを併用することによって、生存率を押し上げることを目指しています。がんワクチンは、免疫チェックポイント抗体の効果をさらに引き出すことができると考えています。
 - ・ 1 次治療の PD-1 抗体治療を受ける人のうち、キイトルーダ単剤で効く人は 40% 強です。1 次治療の段階でがんペプチドワクチンを併用することによって、残りの約 55% の効かない人を減らしていくというのが当社の戦略です。
 - ・ 第 2 相臨床試験ステージ 1 の、2020 年 5 月時点での途中経過として、がんワクチンにより活性化され増殖した T 細胞が腫瘍縮小に関わっているという、本治療薬のコンセプトが裏付けられることを示唆する初期データが得られています。

5. iPS-NKT : 再生 NKT 細胞療法

- ・ iPS-NKT は、iPS 細胞から分化誘導した NKT 細胞を用いる新規他家がん免疫細胞療法です。この細胞療法を開発しているのは、当プロジェクトだけです。
- ・ 免疫細胞の 1 つである NKT 細胞は、多面的な抗腫瘍効果を持ちます。現在の細胞療法は、患者さんの血液から採ってきた T 細胞や NKT 細胞を大量に増やして、患者さんに戻して使うものです。しかし、NKT 細胞はもともと血中に存在する細胞数が非常に少ないため、増やすのにも限界があつて、なかなか細胞療法に用いにくいという特徴があります。
- ・ iPS-NKT 細胞療法では、健常人の血液から NKT 細胞を取り出して、いったん iPS 細胞に初期化して、マスターセルバンクを作ります。iPS 細胞は多能性、増殖性を持ち、無限に近い形で増えることができますので、マスターセルバンクを基に iPS 細胞の段階で大量に増やします。そして iPS 細胞から分化誘導して、NKT 細胞に戻します。その NKT 細胞を患者さんに投与します。
- ・ 現在承認されている細胞療法は、患者さんの自分の血液を自分だけに用いる自家細胞療法です。診断されてから、患者さんから採血して、CAR-T 細胞を作るため、時間がかかります。iPS-NKT 細胞療法では、マスターセルバンクから大量培養した細胞を予め用意しておき、診断で確定したら速やかに、投与できるというメリットがあります。
- ・ 2020 年 6 月から、千葉大学病院において頭頸部がんを対象とする医師主導治験が始まっています。もともと理研と AMED で推進されてきたプロジェクトで、当社は 2017 年度末に理研から製造開発販売権導入オプションを取得して、進めています。現在、医師主

導治験が進んでいますが、当社ではその次の企業治験として行う第Ⅱ相試験の準備として、製造工程の開発などを行っています。

- ・ 臨床に持っていく前の非臨床の段階で、その細胞医薬が腫瘍を縮小させるというコンセプトが本当にそうになっているかを確認しなければならないのですが、非臨床のマウスモデルにおいて確認されています。ヒトがん細胞を移植してがんが形成された「担がんマウス」に、iPS-NKT 細胞を打たない場合と打った場合で比較したところ、打ったマウスでがん細胞の増殖が抑えられたというデータが取れています。

6. BP2301：自家 HER2 CAR-T 細胞療法

- ・ BP2301 は、HER2 という標的に対するキメラ抗原受容体を導入した CAR-T 細胞療法です。これを固形がんを展開しようというものです。HER2 は、がん細胞増殖のドライバーになります。HER2 は、多くのがん種・多くの患者において、最も多く発現する標的と言えます。HER2 の陽性率は、乳がんが 25～30%、胃がんが 10～30%、大腸がんが 10%、卵巣がんが 25～30%、脳腫瘍が 80%、子宮がんが 50～80%、骨肉腫が 60%となっています。ですから、HER2 は、最も多くの患者において標的となります。これに対する CAR-T 細胞療法を当社は開発しています。
- ・ 患者から採血して、取得した T 細胞に対して、CAR 遺伝子を導入するのですが、従来の CAR-T 細胞療法は、ウイルスを遺伝子の運び屋として使って CAR 遺伝子を導入します。当社は、ウイルスを使わない非ウイルス法を採用しています。従来の CAR-T 細胞療法に比べて、より若く、より元気な CAR-T 細胞を、より多く製造することができるという特徴があり、その CAR-T 細胞は、非常に強くがん細胞を殺傷するというデータを得ています。
- ・ ウイルスで遺伝子導入した HER2 CAR-T 細胞療法については、既に他の研究機関によって米国で臨床試験がされています。CAR-T 細胞療法は、血液がんでは奏功し承認薬も次々と出てきているものの、固形がんを対象とする CAR-T はなかなか開発でうまく行っていません。しかし、ウイルス導入した HER2 CAR-T の骨肉腫を対象にした試験では、完全寛解となる患者が出ています。当社は、非ウイルス法を使った遺伝子導入法によって HER2 CAR-T 細胞を準備することで、それよりも良いフォーマットで展開しようというコンセプトを持っています。
- ・ 担がんマウスモデルによる非臨床段階で腫瘍が縮小するデータが得られています。

7. BP1101：ネオアンチゲンワクチン

- ・ BP1101 は、一人一人で全く異なるがん特有の遺伝子変異由来の抗原（ネオアンチゲン）に対するがん免疫を誘導する、完全個別化ネオアンチゲンワクチンです。ネオアンチゲンの量と免疫チェックポイント抗体の奏功は、相関することが分かっています。よって、ネオアンチゲンは免疫チェックポイント抗体により誘導される T 細胞の標的となっている

ると考えられます。このネオアンチゲンをがんワクチンとして活用しようというものです。

- BP1101 は、一人一人に独自のワクチンを投与する完全個別化がんワクチン療法です。既存の層別化療法は、既にある治療薬をその患者に適用することができるか否かを事前にチェックして、適用できる人にだけ投薬する療法です。個別化ネオアンチゲンワクチン療法は、一人一人に合ったものを、その都度作る療法です。
- がん患者からバイオオプシー（生検）でがん組織を採ってきて、それを次世代シーケンサー（NGS）で分析して、バイオ・インフォマティクスを駆使して、患者ごとに最適なワクチンを定めて、ワクチンを製造し投薬します。
- バイオ・インフォマティクスを駆使して患者ごとにワクチンを定めるところで、実際に当社のネオアンチゲン予測アルゴリズムによってT細胞の活性化を誘導するワクチンを予測できているか、アルゴリズムの性能確認が必要となりますが、当社のアルゴリズムにはそれができていることを示すデータが得られています。
- 非臨床の段階でコンセプトがきちんと機能していることが確認されています。

8. BP1210 : TIM-3 抗体

- BP1210 は、キイトルーダ、オプジーボ、テセントリクに続く、新規免疫チェックポイントTIM3を阻害する抗体です。
- TIM3がT細胞に発現するとT細胞の活性化が抑制され、疲弊に向かうといわれています。BP1210は、TIM3を阻害することによって、抑制シグナルが入らないようにして、免疫の活性を亢進する効果を狙ったものです。
- 現在、動物試験のデータまで得られている段階です。
- TIM-3とPtdSerという分子が結合すると、抑制シグナルが入ってしまいます。動物試験の前の*in vitro*（試験管内での）試験データでは、TIM-3抗体を阻害することによって、TIM-3とPtdSerが結合できなくなることを示すデータが確認されています。
- BP1210は、先行する他社開発抗体と比べて、より強く結合を阻害する抗体であることがデータによって示されています。

9. 次のステップ

- 前述したように、2020年の上半期にiPS-NKT細胞療法が臨床入りを果たしました。2021年以降は、非臨床試験においてコンセプトを証明しているパイプラインの臨床入りを目指し、さらに実装を目指すように準備を進めています。また、現在進めている、GRN-1201の第II相のステージ1のデータが2021年以降に出てきます。

10. 2021年3月期第2四半期決算概要

- 当社は開発に特化しており、売上高は非常に少なくなっています。2021年3月期第2四

半期の売上高は、前年同期と同水準の 100 万円でした。研究開発費は 6 億 100 万円でした。新型コロナウイルスによって、一部米国で臨床試験が滞ることがありましたが、研究開発費は前年同期と同水準で推移しています。当期損失は 7 億 7,400 万円で、前期同期に比べてやや減少しました。

- 2021 年 3 月期第 2 四半期の流動資産は、41 億 8,500 万円で、前年同期に比べて 8 億 5,600 万円増えています。現在、新株予約権の発行を通じた資金調達を継続しているため、現金が増加しています。
- 営業活動によるキャッシュ・フローは、ほぼ研究開発による支出であり、前年同期と同水準でした。財務活動によるキャッシュ・フローは、資金調達によって現金増となり、16 億 7,700 万でした。その結果、現金残高は、期首に 30 億円であったものが、2020 年 9 月末に約 38 億円となりました。
- 2021 年 3 月期の業績見通しは、当期純損失は、前年並みの 19 億 700 万円の見込みです。研究開発費もほぼ前年並みで推移する予定です。

11. 質疑応答

Q1. がん免疫治療薬の開発は、御社のほかにどのような企業が行っているのですか。

A1. がん免疫治療薬で既に承認薬を持っているのは、キイトルーダのメルク社、オプジーボの Bristol-Myers Squibb 社が挙げられます。Bristol-Myers Squibb 社は CTLA-4 抗体（イピリムマブ）も持っています。多くのメガファーマが自社の PD-1 抗体、PDL-1 抗体を持っています。

そのほか、大手の製薬企業に開発パイプラインを提供するような、米国、欧州を中心とするベンチャーが数多くあります。医薬品市場、特にがん免疫治療薬の市場は、非常に伸びていますので、当社もそこに割って入るような形で、開発競争が繰り広げられています。

Q2. 永井社長の描かれている「5 年後、10 年後のブライトパスの姿」は、どのようなものかお話しください。

A2. 現在、「ワクチン」、「細胞」、「抗体」の領域で 10 個くらいのパイプラインを持っています。足元の 2~3 年で、このうちのいくつかがライセンスアウトできて、大手の製薬企業のパートナーシップを得て開発が進められる状況になっていると思います。

ライセンスアウトによって成功例を作ったあかつきには、5 年後、早期臨床試験から足を伸ばして、後期臨床試験のほうにも踏み入れる開発品を作り、さらに 10 年後には、上市まで行くパイプラインを開発するような企業にすることを目指しています。

Q3. 7 月末に国立がん研究センターと T 細胞を標的とした COVID-19 の共同研究に関する広報があり、その後、欧米の企業のワクチン開発成功の報道が相次ぐ中、御社からは 3

カ月半以上何も経過に関する広報がありません。国内欧米を問わず、多くの他社での順調な開発進展と比べれば、あまりに研究開発の進展が遅すぎるのではないのでしょうか。研究開発はやめられたのでしょうか。現時点での進展状況を教えてください。

- A3. 当社は国立がん研究センターとともに、ネオアンチゲンワクチンを開発しており、ネオアンチゲンワクチン用に開発したワクチン予測アルゴリズムを新型コロナウイルスに対するワクチンの同定にも使うことができたというのが、この研究を始めたきっかけです。その研究は現在も継続しています。

一方で、ご質問にあったとおり、現在、海外で開発に成功した Pfizer/BioNTech 等のワクチンが間もなく日本に入ってくる状況になっています。欧米に比べて感染者数が圧倒的に少ない日本では、臨床試験に必要な症例数においてハードルが高いともいわれています。さらに、当社は今年も資金調達を進めていますが、それはがん免疫治療薬の開発に用途を決めて株主の皆様から集めた資金です。

新型コロナウイルスに対するワクチンの開発の機会はこれからも探っていきますが、上記の観点を慎重に検討しながら進めていきたいと考えています。

以上