



OncoTherapy
Science, Inc.

オンコセラピー・サイエンス株式会社 第15回定時株主総会

オンコセラピー・サイエンス(OTS)が目指すもの



より治療効果が高く、
より副作用の少ないがん治療薬・治療法を
一日も早く
がんに苦しむ患者さんに届けること
がんとの闘いに勝つこと

OTSの研究開発の状況

1)OTSの特長

2)研究開発パイプラインと当期の活動

3)研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- 個別化医療への取り組み

4)対処すべき課題

OTSの革新的基盤技術 → 創薬モデル



網羅的遺伝子解析データベースに基づき、
がん細胞には作用し、ヒト正常臓器細胞には作用しない
副作用の少ない新薬候補に結びつける「創薬モデル」

1. 新鮮で多数の臨床検体(サンプル)

- 約1000例以上の臨床検体(患者数 20~80 名/ がん種)

2. がん特異的遺伝子の特定

- Laser Microbeam Microdissection (LMM) system
がん細胞および正常細胞の遺伝子発現データベース構築
- 独自の cDNA マイクロアレイ解析

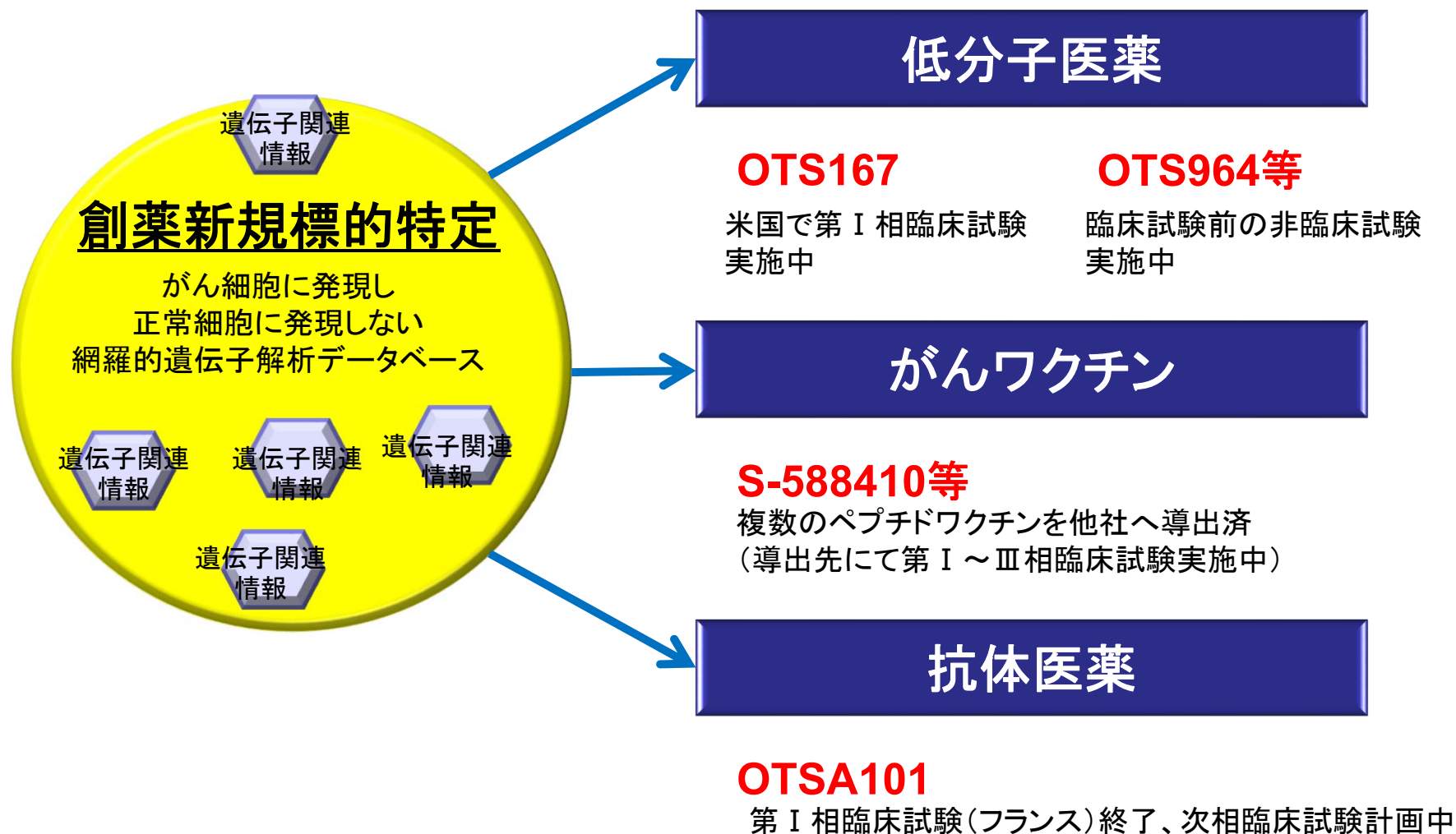
3. がん細胞の生存または増殖に必須であるかの確認

- RNA干渉法による阻害他の確認

4. 31のヒト正常臓器細胞における発現の確認

- 生命維持に重要なヒト正常臓器細胞で発現していない

革新的基盤技術に基づく創薬モデルと研究開発





1) OTSの特長

2) 研究開発パイプラインと当期の活動

3) 研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- OTSA101 (抗体医薬) 開発状況
- 個別化医療への取り組み

4) 対処すべき課題

研究開発パイプライン(H28.6現在)



食道がんの第Ⅲ相試験(塩野義導出済)を筆頭に、3分野(低分子、がんワクチン、抗体)のすべてで、治験段階の開発が進んでいる

	化合物	標的/疾患	基礎研究	開発化合物	非臨床試験	第Ⅰ相臨床試験	第Ⅱ相臨床試験	第Ⅲ相臨床試験
低分子	OTS167	MELK(固形がん) MELK(白血病)	→	→	→	→		
	OTS964等	TOPK	→	→				
	-	5種類の標的を同定済み	→					
がんワクチン	S-588410 (塩野義へ) 導出済み、開発支援	食道がん	→	→	→	→	→	→
	(塩野義へ) 導出済み)	膀胱がん 頭頸部がん	→	→	→	→	→	
	(小野へ) 導出済み	肝細胞がん	→	→	→	→		
	(大塚へ) 導出済み	大腸がん	→	→	→	→		
抗体	OTSA101	滑膜肉腫	→	→	→	→		
	(協和発酵キリンへ) 導出済み	アルツハイマー	→	→	→	→		

注:実線は当社開発中(開発支援含む)、点線は導出済(導出先製薬会社が開発中)

平成28年3月期の活動概況 ～低分子MELK～



固形がんを対象とした第 I 相臨床試験(米国)を実施

- ✓ ファースト・イン・ヒューマン*1
- ✓ 静脈内投与、安全性と薬物動態を確認、H28.4患者登録終了

急性骨髄性白血病(AML)を対象とした第 I / II 相臨床試験(米国)を開始

- ✓ 目的; ・静脈内反復投与、安全性、推奨投与量を確認
・AMLを含む予後不良の各種白血病についてのPOC*2を獲得

健常成人を対象とした第 I 相臨床試験(豪州)を開始・完了

- ✓ 良好な経口吸収性(バイオアベイラビリティ)を確認

共同研究先のシカゴ大学グループより複数の論文発表

- ✓ 腎臓がんに対するTOPK阻害剤「OTS514」とMELK阻害剤「OTS167」の有効性
- ✓ MELK阻害剤「OTS167」バイオマーカー
- ✓ 小細胞肺がんに対するMELK阻害剤「OTS167」の有効性

*1 第 I 相臨床試験で全世界で初めてヒトにその物質を投与すること

*2 Proof of Concept : 有効性や安全性を含めて作用機序などが臨床において妥当であることの証明

平成28年3月期の活動概況 ～低分子TOPK～



米国立がん研究所が提供する化合物評価プログラムへの 当社TOPK 阻害剤の採択

- ✓ シカゴ大学中村祐輔教授らによる提案が米国立がん研究所の「がん治療薬候補化合物特性評価及び安全性評価プログラム」に採択
- ✓ 当社は本プログラムにTOPK阻害化合物と関連情報を提供
- ✓ 本プログラムにより、新薬治験許可申請書に利用可能な試験の一部が実施され、本化合物の非臨床試験開発促進が期待される

共同研究先のシカゴ大学グループより複数の論文発表

- ✓ 予後の悪いFLT3-ITD変異の急性骨髄性白血病マウスモデルでの有効性

平成28年3月期の活動概況 ～がんワクチン～



企業治験

- ✓ 導出先企業が第Ⅰ相～第Ⅲ相の各臨床試験を実施中
- ✓ 塩野義製薬の食道がん患者を対象とする 第Ⅲ相臨床試験が患者登録を開始
- ✓ 塩野義製薬の膀胱がんの第Ⅱ相臨床試験の目標症例数登録が完了

医師主導治験

- ✓ 悪性中皮腫を対象として第Ⅰb相臨床試験を開始
- ✓ 「OTSGC-A24」の胃がんに対する第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験が終了し、安全性及び免疫誘導について良好な結果を確認

平成28年3月期の活動概況 ～抗体～



OTSA101滑膜肉腫に対する第 I 相臨床試験(フランス)が終了

- ✓ ジャン＝イヴ・ブレCLB教授・センター長（元欧州がん研究・治療機構会長）主導
- ✓ 安全性と体内集積について良好な結果を確認
- ✓ 今後は企業主導の次相臨床試験を計画し、日米欧の承認申請を目指す

子会社の導出抗体の日本での第 I 相臨床試験投与開始

- ✓ イムナス・ファーマ株式会社が協和発酵キリン株式会社に導出した KHK6640について昨年の欧州でのアルツハイマー病を対象とした第 I 相臨床試験開始に引き続き、日本でも開始

平成28年3月期の活動概況 ～個別化医療～



T細胞受容体(TCR)解析サービス

- ✓ 製薬企業、医療機関、研究機関等に対する研究用途の受託サービス開始
- ✓ がん患者さんのゲノム情報を解析する、がん個別化医療に必須の技術

がん個別化医療事業(H28.4)

- ✓ がん個別化医療事業構想を発表
技術革新により、個々の患者さんのゲノム解析可能
ゲノム情報を基に、がんの予防・早期発見・最適な治療法の選択・
新規治療法の開発を行う
- ✓ 「ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法」の取組開始
個々の患者さんのがん細胞の遺伝子異常情報を基盤として、
個人別オーダーメイドのワクチンを提供する「究極の個別化医療」
今年の米国がん学会でも注目されている最先端の免疫療法
樹状細胞ワクチン療法に強みをもつテラ社と共同で実施

1)OTSの特長

2)研究開発パイプラインと当期の活動

3)研究開発の進捗状況

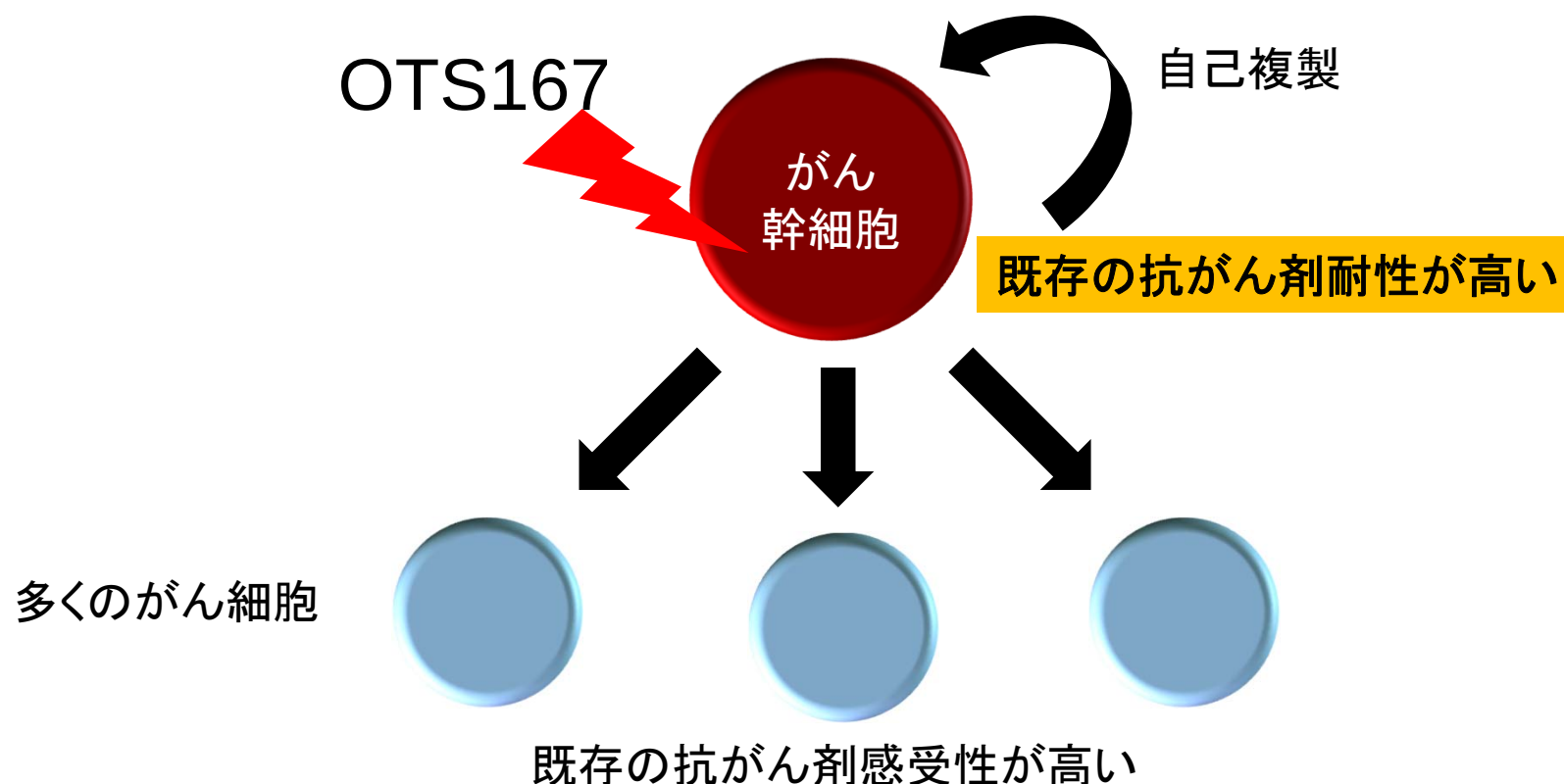
- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- 個別化医療への取り組み

4)対処すべき課題

MELKは新規の抗がん剤標的キナーゼ



がん幹細胞の維持に高発現したMELKが寄与している



MELKの特徴

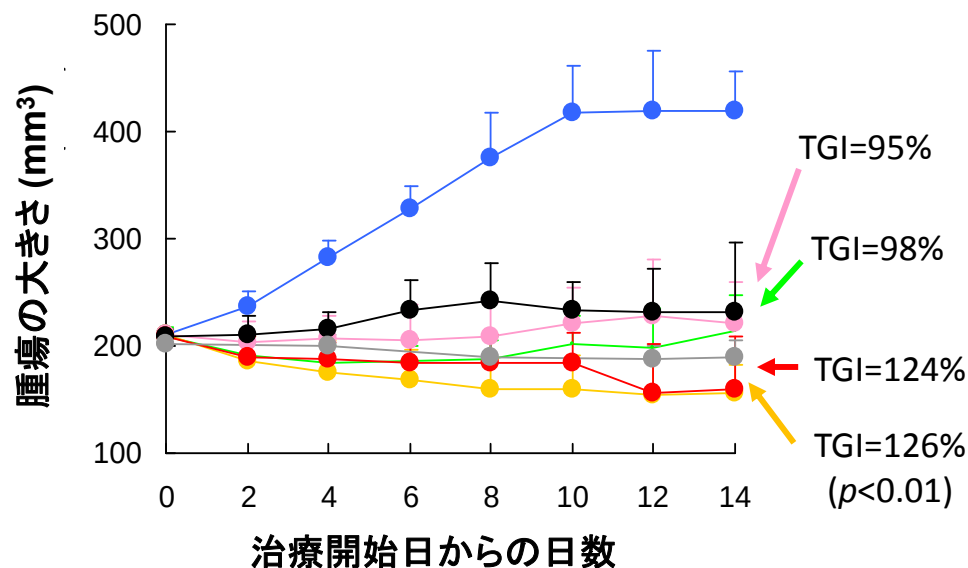
- 新規抗がん剤標的キナーゼである。
- 抗がん剤治療後の再発の原因の一つが、がん幹細胞といわれ、OTS167はがん幹細胞に有効である。

OTS167の抗腫瘍効果(経口投与)

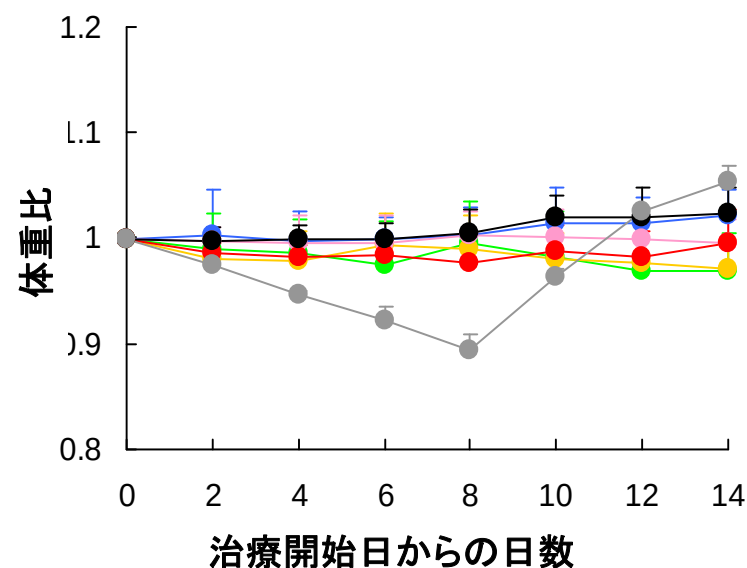
OTS167は経口投与でも、既存の抗がん剤と同等以上の抗腫瘍効果を示す。体重が減少していないことから、副作用の懸念は少ない

ヒト肺がん(A549)移植マウスでの効果(OTS167経口投与: 1日1回または2回)

腫瘍の大きさ (n = 6)



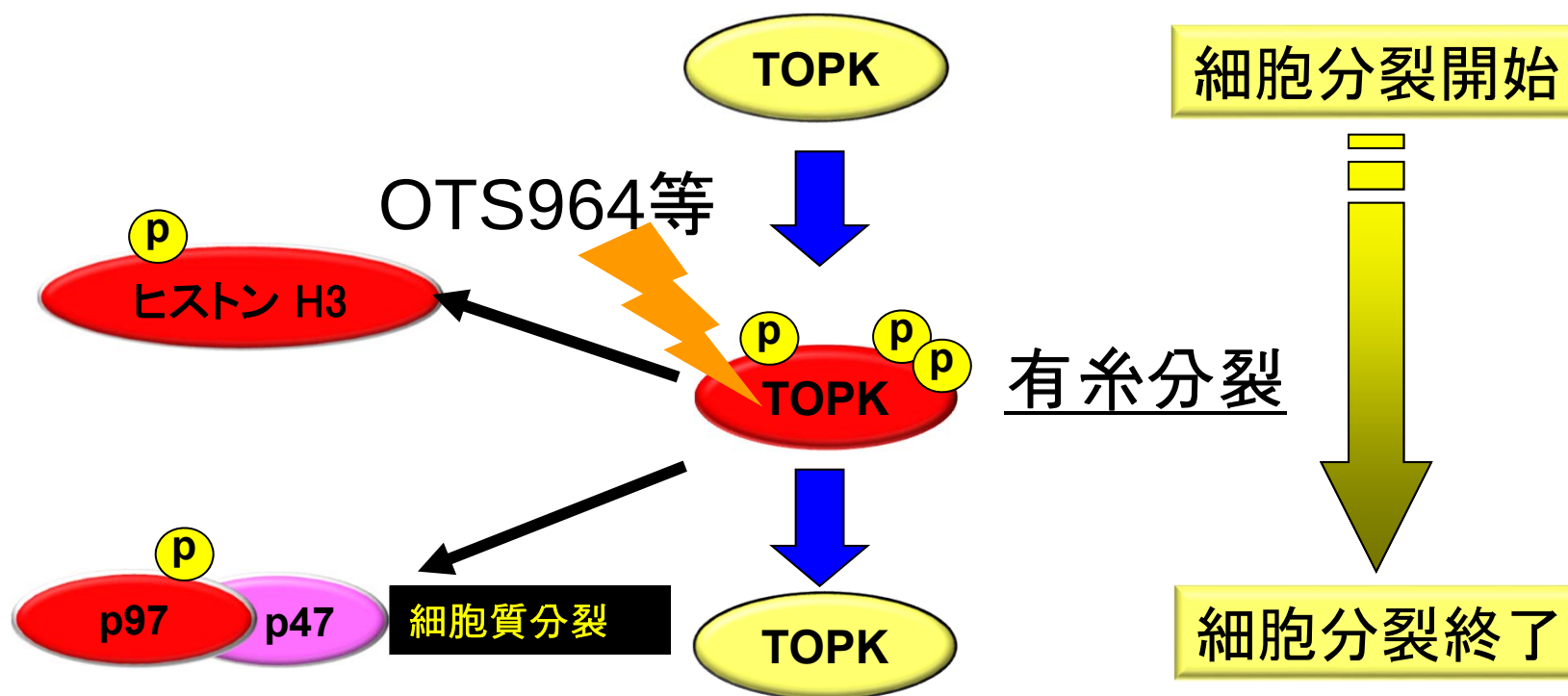
体重



- Vehicle q.d.
- OTS167 2.5 mg/kg 経口2回/1日
- OTS167 5 mg/kg 経口2回/1日
- OTS167 5 mg/kg 経口1回/1日
- OTS167 10 mg/kg 経口1回/1日
- Paclitaxel 24 mg/kg i.v. Day 0, 3, 7, 10
- Paclitaxel 24 mg/kg i.v. Day 0, 1, 2, 3, 4

TOPKは新規の抗がん剤標的キナーゼ

がん細胞の分裂期に高発現したTOPKにより分裂が盛んとなっている



TOPKの特徴

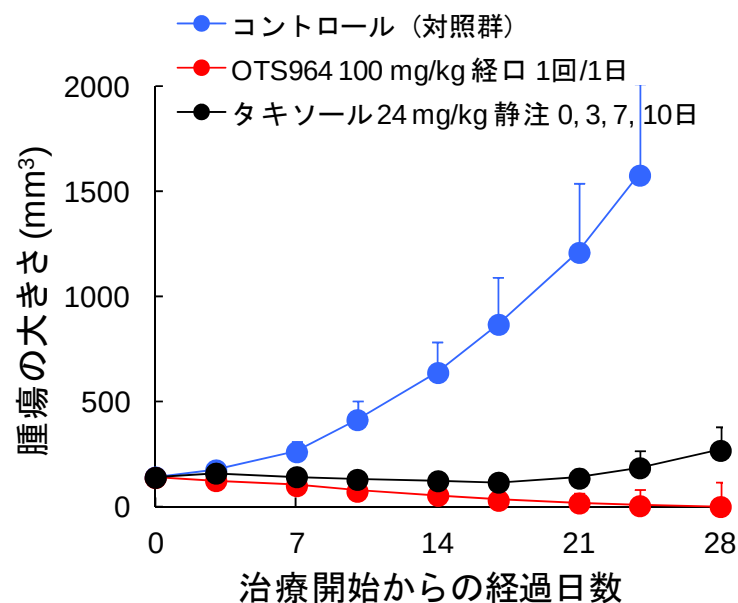
- 新規抗がん剤標的キナーゼである。
- 細胞分裂阻害を標的とする抗がん剤は既に市場に存在しているが、それらは正常な細胞の分裂にも働いているキナーゼを標的としている。一方、TOPKはがん細胞特異的に高発現してがん細胞を分裂させているので、TOPK阻害は副作用が少ないと考えられる。

OTS964(経口投与)の抗腫瘍効果

OTS964は経口投与でマウス6匹すべてのがんを消失 (有意な抗腫瘍効果)

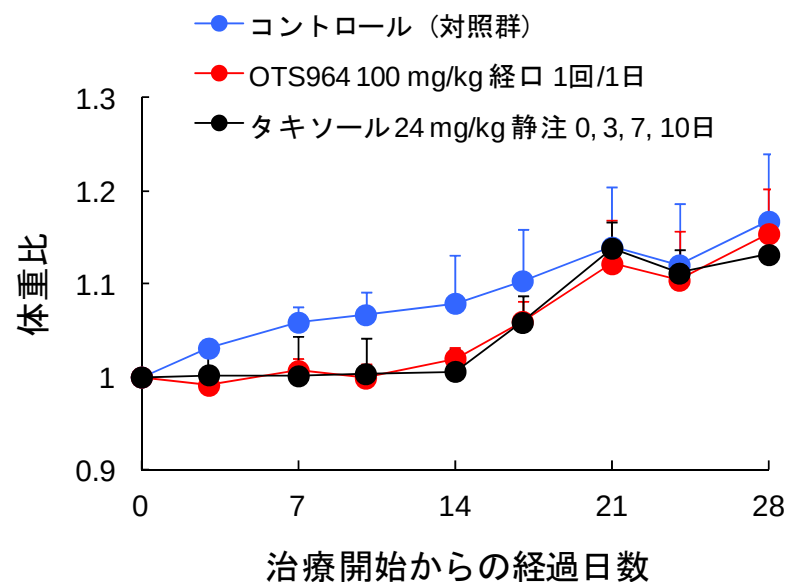
- ✓ LU99(ヒト肺がん細胞)を移植したマウス(6匹)
- ✓ 毎日1回、計14回、OTS964 100mg/kg 経口投与

腫瘍の大きさ



6匹中6匹で腫瘍消失

体重



副作用(体重減少)兆候なし

1)OTSの特長

2)研究開発パイプラインと当期の活動

3)研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- 個別化医療への取り組み

4)対処すべき課題

OTSA101は滑膜肉腫に対する抗体医薬



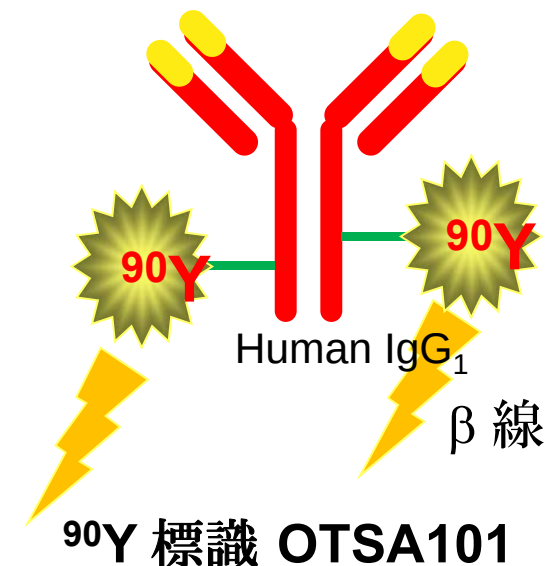
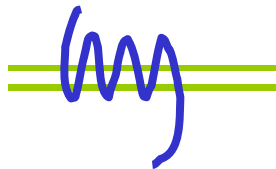
選定基準:

- ◆ 滑膜肉腫に高頻度に高発現している
- ◆ 正常組織には発現していない
- ◆ 滑膜肉腫の細胞増殖に関与している

標的と構造:

Frizzled Homologue 10 (FZD10)

7回膜貫通型レセプター

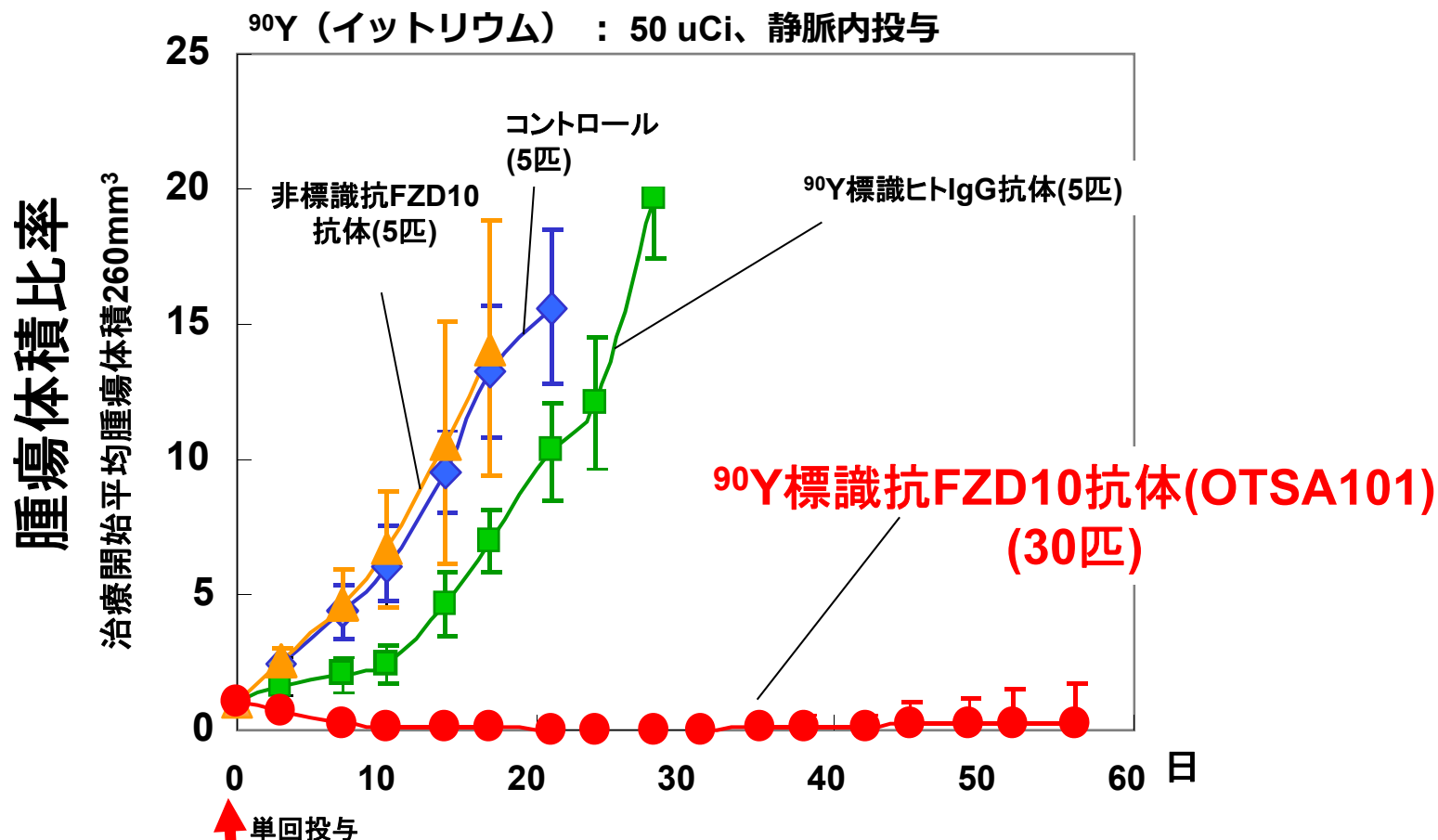


OTSA101の抗腫瘍効果



1回の投与で多くのマウスで腫瘍が消失(有意な効果)

ヒト滑膜肉腫細胞(SYO-1)を移植したマウス



1)OTSの特長

2)研究開発パイプラインと当期の活動

3)研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- 個別化医療への取り組み

4)対処すべき課題

1)OTSの特長

2)研究開発パイプラインと当期の活動

3)研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- 個別化医療への取り組み

4)対処すべき課題

対処すべき課題



1. 基礎研究の継続的な実施
2. 創薬研究の確実な推進
3. 臨床開発の確実かつ迅速な推進
 - ✓ 臨床上の有効性の確認
4. 新規提携先の開拓および
既存提携先との提携事業の確実な推進
5. がん個別化医療への取り組み
 - ✓ T細胞受容体(TCR)解析サービスの提供
 - ✓ ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法の実用化

1. 基礎研究の継続的な実施

～共同研究先(シカゴ大)の論文～

✓ 腎臓がんに対するTOPK 阻害剤「OTS514」とMELK 阻害剤「OTS167」の有効性に関する論文(H28.2)

✓ MELK 阻害剤「OTS167」バイオマーカーに関する論文(H28.2)

✓ 小細胞肺がんに対するMELK 阻害剤「OTS167」の有効性に関する論文(H28.2)

✓ 新規抗がん剤(低分子化合物)を開発中のメチル化転移酵素 SUV39H2に関する論文(H27.10)

⋮

他多数

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Vol. 7, No. 14

Preclinical evaluation of biomarkers associated with antitumor activity of MELK inhibitor

Suyoun Chung¹, Kyoko Kijima¹, Aiko Kudo¹, Yoshiko Fujisawa¹, Yosuke Harada¹, Akiko Taira¹, Naofumi Takamatsu¹, Takashi Miyamoto¹, Yo Matsuo² and Yusuke Nakamura²

¹ OncoTherapy Science, Inc., Kawasaki, Kanagawa, Japan

² Department of Medicine and Surgery, The University of Chicago, Chicago, IL, USA

Correspondence to: Yusuke Nakamura, email: ynakamura@bsd.uchicago.edu

Keywords: MELK, xenograft model, kinase inhibitor, molecular pharmacology, biomarker

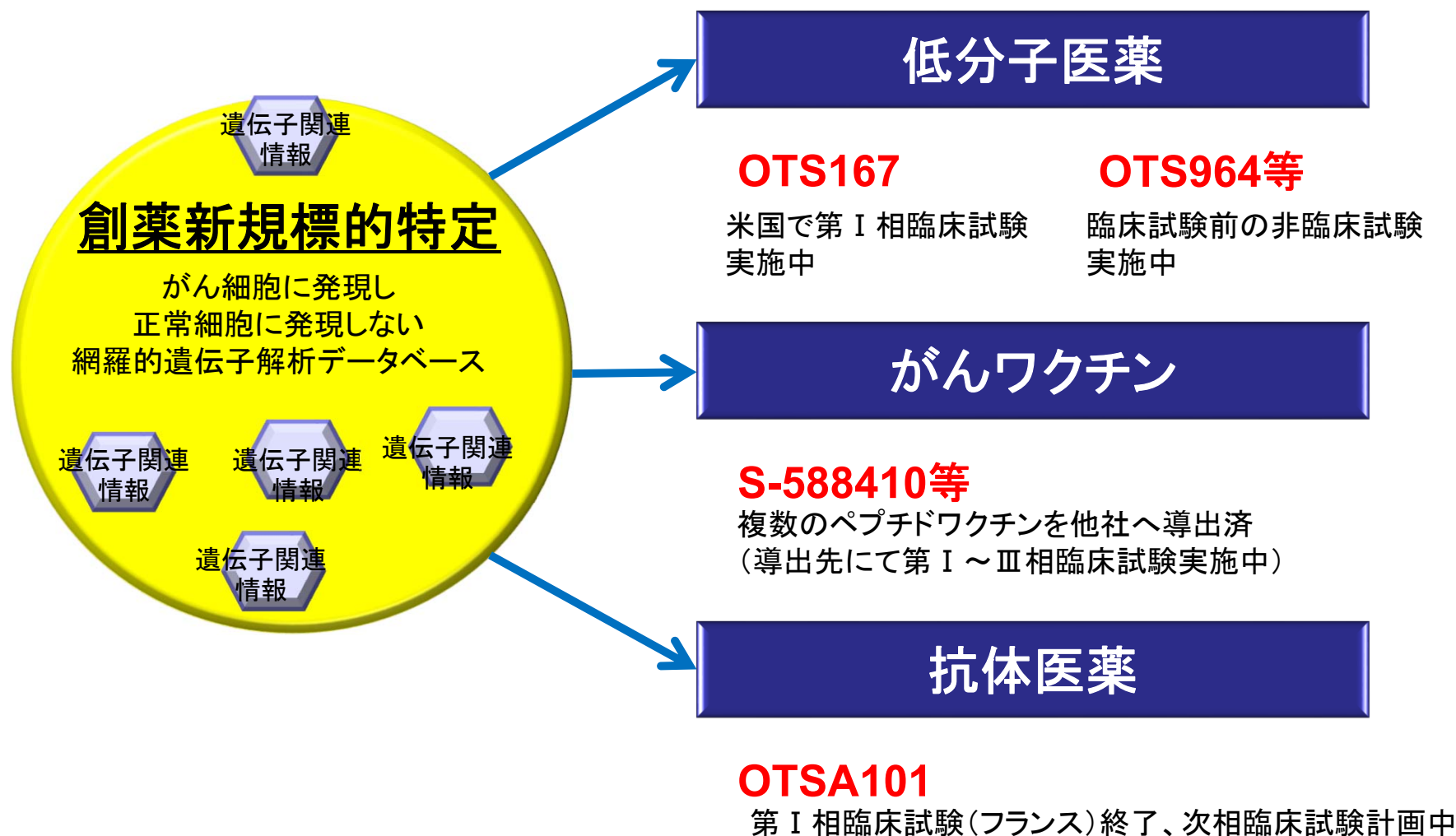
Received: December 22, 2015 Accepted: February 08, 2016 Published: February 24, 2016

ABSTRACT

MELK is upregulated in various types of human cancer and is known to be associated with cancer progression, maintenance of stemness, and poor prognosis. OTS167, a MELK kinase inhibitor, shows potent growth-suppressive effect on human tumors in a xenograft model, but the detailed mode of action has not been fully elucidated. In this study, we demonstrate the molecular mechanism of action of MELK inhibitor OTS167 in a preclinical model. OTS167-treated cells caused morphological transformation, induced the differentiation markers, and reduced stem-cell marker expression. Furthermore, we identified DEPDC1, known as an oncogene, as an additional downstream molecule of the MELK signaling pathway. MELK enhanced DEPDC1 phosphorylation and its stability. The expression of MELK and downstream molecules was decreased in OTS167-treated xenograft tumor tissues, which revealed central necrosis and significant growth suppression. Our data should further shed light on the mechanism of action how OTS167 suppresses tumor growth through the inhibition of the MELK signaling pathway and suggest the possibility of biomarkers for the assessment of clinical efficacy.

2. 創薬研究の確実な推進

～革新的基盤技術に基づく創薬モデル～





2. 創薬研究の確実な推進

～事例：低分子医薬の創薬研究の進展イメージ～

創薬新規標的分子： **MELK**, **TOPK**, C, D, E, F, G

化合物	標的	標的評価	ヒット化合物の 同定	ヒット化合物から 最終化合物へ	最終化合物の 適正化	前臨床試験	第 I 相 臨床試験
OTS167	MELK						→ . . . →
OTS964等	TOPK					→ . . . →	
—	C			→		. . . →	
—	D			→			
—	E			→ . . . →			
—	F			→	→		
—	G			→	→		

3.臨床開発の確実かつ迅速な推進～今後の開発方針～



OTS167 (MELK阻害剤)

- ✓ 血液がん、固形がん(難治性)を対象に静脈内投与と経口投与の開発を進める
- ✓ グローバルで治験を実施し、開発を加速

OTSA101 (滑膜肉腫)

- ✓ 今後は企業主導の次相臨床試験を計画し、日米欧の承認申請を目指す
- ✓ 他のがん種の追加適応を検討する

4. 新規提携先の開拓および既存提携先との 提携事業の確実な推進

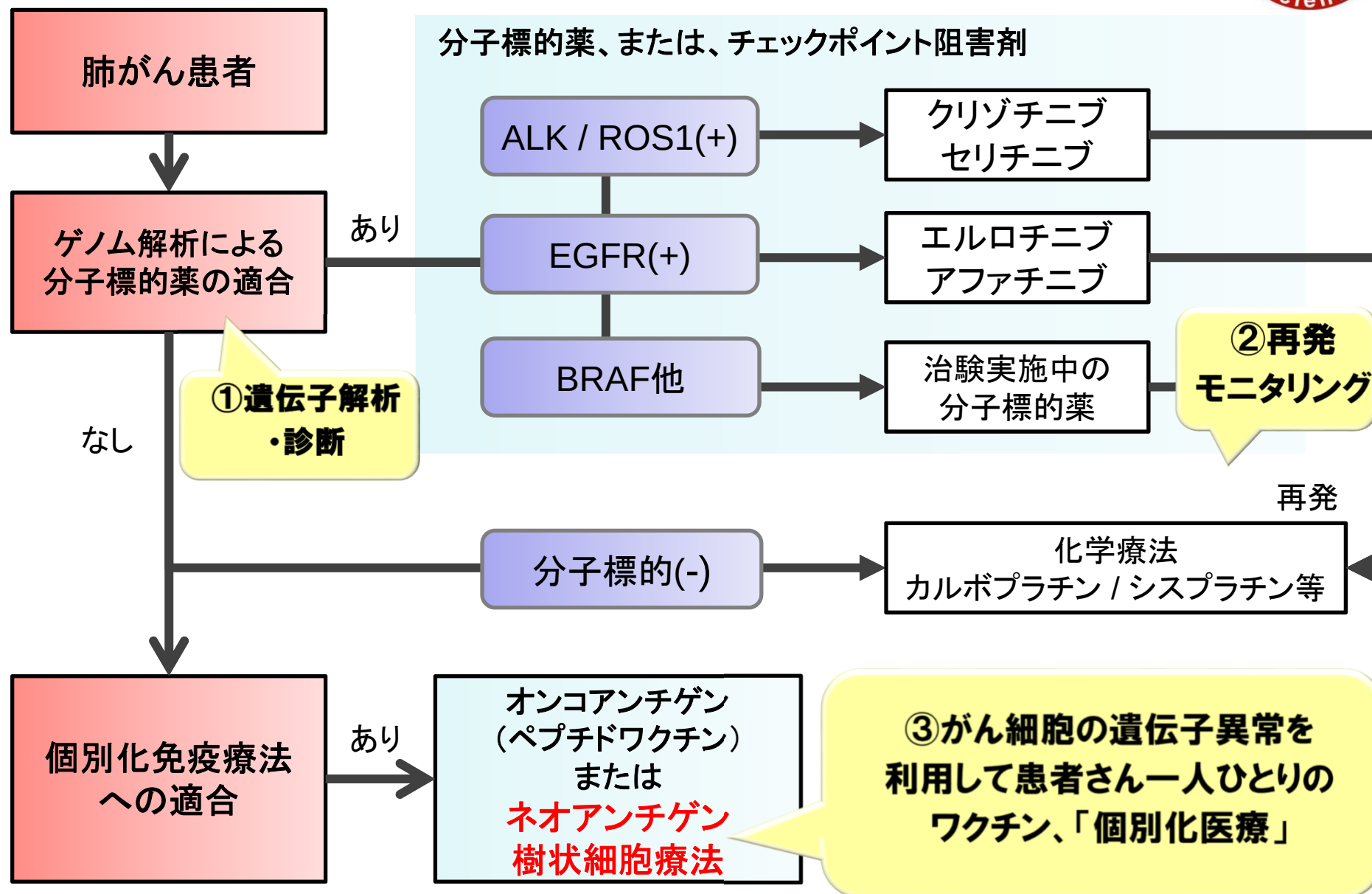


～研究開発パイプライン(H28.6現在)～

	化合物	標的/疾患	基礎研究	開発化合物	非臨床試験	第Ⅰ相 臨床試験	第Ⅱ相 臨床試験	第Ⅲ相 臨床試験
低分子	OTS167	MELK(固形がん) MELK(白血病)	→	→	→	→		
	OTS964等	TOPK	→	→	→			
	-	5種類の標的を同 定済み	→					
がんワクチン	S-588410 (塩野義へ) 導出済み、開発支援	食道がん	→	→	→	→	→	→
	(塩野義へ) 導出済み)	膀胱がん 頭頸部がん	→	→	→	→	→	
	(小野へ) 導出済み	肝細胞がん	→	→	→	→		
	(大塚へ) 導出済み	大腸がん	→	→	→	→		
抗体	OTSA101	滑膜肉腫	→	→	→	→		
	(協和発酵キリンへ) 導出済み	アルツハイマー	→	→	→	→		

注: 実線は当社開発中(開発支援含む)、点線は導出済(導出先製薬会社が開発中)

5. がん個別化医療への取組み ～個別化医療の全体像(例:肺がん)～





5. がん個別化医療への取り組み ～ゲノム・がん・免疫～

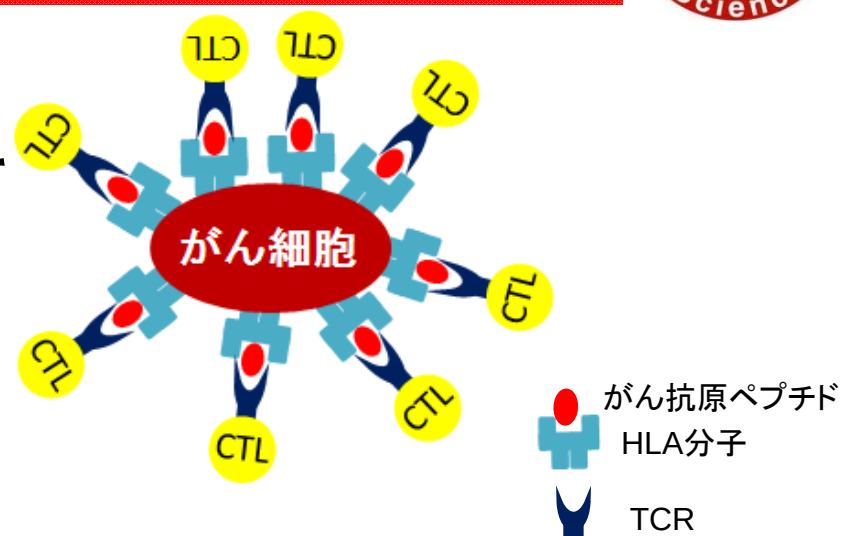
DNA修復遺伝子異常で起こる遺伝性大腸がんは、一般的な大腸がんよりも予後の良いことが約20年も前に報告済み

⇒ 有効ながん治療の仮説が考えられる

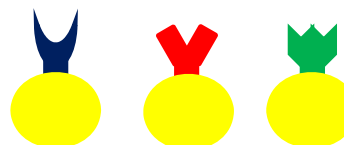
- (1) DNA修復遺伝子に異常が起こる
- (2) がん細胞での遺伝子変異数が増加する
- (3) 腫瘍特異的な抗原(がん細胞を非自己と認識させる目印)が増加する
- (4) 増加したがん細胞の目印(がん抗原)を攻撃するリンパ球(細胞障害性T細胞)が活性化される
- (5) がん組織内でがんを攻撃するリンパ球が多いと、免疫チェックポイント抗体治療に対して、より高い臨床効果を示す

5. がん個別化医療への取組み ～TCR解析～

- 細胞傷害性T細胞(リンパ球)の表面のT細胞受容体(TCR)によって目印（抗原）を認識し、がん細胞を殺傷

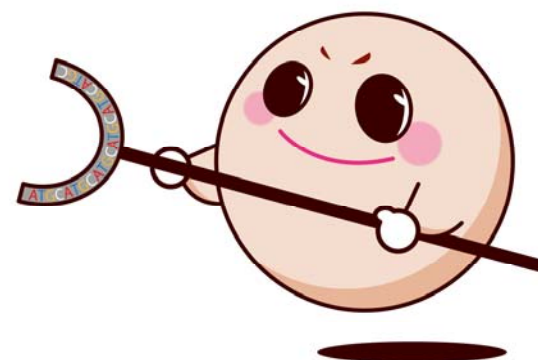


- 1つのT細胞は1種類の抗原を認識するTCRを持つ



- TCR遺伝子を解析することで、生体内のT細胞の情報を知るができる

TCRの多様性は
10の18乗



5. がん個別化医療への取組み ～TCR解析～

● 免疫モニタリング

治療による免疫状態の変化を反映する「**診断の指標(TCR解析)**」の確立

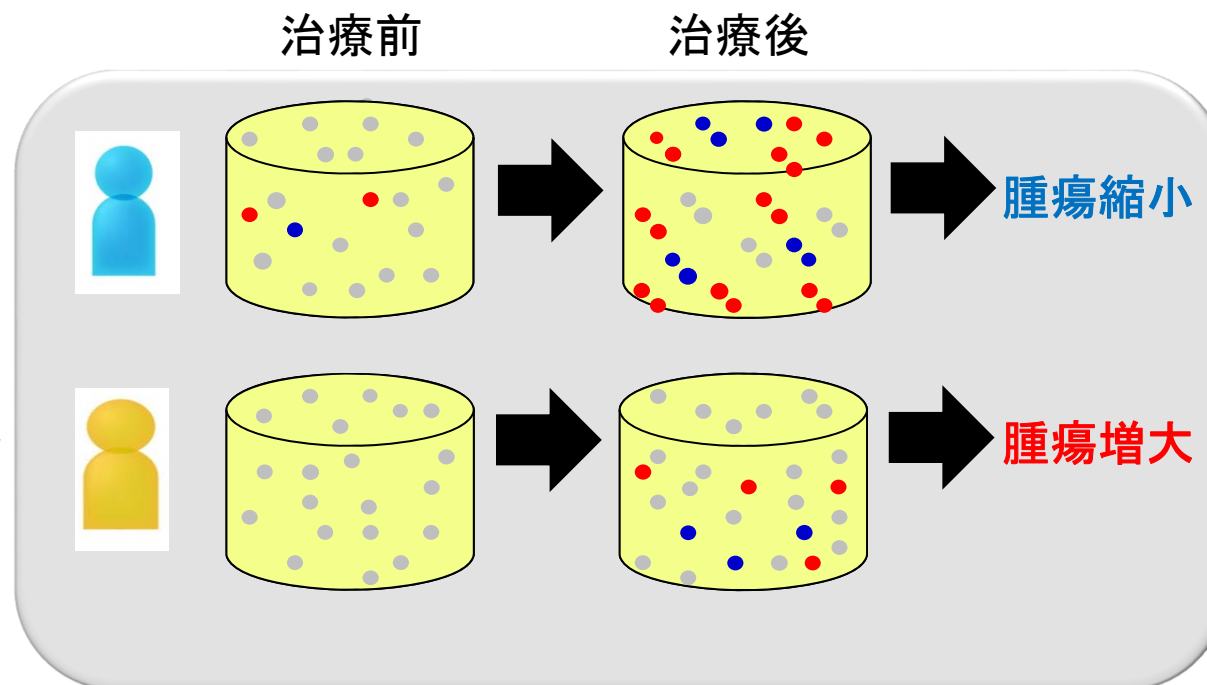
→ **迅速で定量的な**治療法の評価により、治療継続/中止の判断が的確に

● 患者選択

臨床効果の事前予測

- ・治療前にT細胞確認
→ がん免疫治療開始
- ・治療前にT細胞なし
→ がん免疫治療回避

→ **奏効率の上昇**
治療開始の判断



● 抗原A特異的T細胞

● 抗原B特異的T細胞

本資料は、投資者に対する情報提供を目的として記載したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。本資料発表日現在の将来に関する前提、見通し、計画に基づく予測が含まれております。これらは現時点で入手可能な情報から得られた当社の判断に基づくものであり、今後の経済情勢、市場の変動等に関わるリスクや不確定要因により、実際の業績は予測と大きく異なる可能性があります。

当社の事業計画に対する評価及び投資に関する決定は投資者ご自身の判断において行われるようお願いいたします。