

株主の皆さまへ

2016年12月

ゲノム創薬で未来をひらく
オンコセラピー・サイエンス株式会社
証券コード 4564



OncoTherapy
Science, Inc.

What's
new

最近の出来事

① MELK阻害剤「OTS167」の米国における乳がんに対する第I相臨床試験開始

OTS167の乳がんに対する第I相臨床試験を開始することとなりました。この臨床試験は、トリプルネガティブ乳がん^(※1)を含む乳がんの患者さんを対象とし、OTS167のカプセル剤による経口投与における安全性および推奨投与量の確認を主目的とし、副次的にトリプルネガティブ乳がんに対する臨床上的有効性の確認を行うものです。

② MELK阻害剤「OTS167」の米国における急性骨髄性白血病に対する第I/II相臨床試験第1例目患者登録完了

OTS167の急性骨髄性白血病に対する第I/II相臨床試験につき、第1例目の患者登録が完了したことを確認しました。この臨床試験は、米国シカゴ大にて、急性骨髄性白血病の患者さんを対象とし、OTS167の静脈内反復投与における安全性および推奨投与量の確認を行い、確認後には、急性骨髄性白血

病を含む予後不良の各種白血病についてのPOC^(※2)を検証することを目的とするものです。

③ MELK阻害剤「OTS167」の米国における固形がんに対する第I相臨床試験患者登録終了

OTS167の固形がんに対する第I相臨床試験の患者登録が終了しました。この臨床試験は、米国シカゴ大にて、固形がんを対象とし、初めて患者さんにOTS167が投与された試験であり、静脈内投与における安全性と薬物動態の確認を行うことを目的としたものでした。本試験によって得られたデータはOTS167の後続する臨床試験計画と製剤開発に大きな意義をもたらしています。このことから、当初の試験目的(安全性と薬物動態の確認)は達成されたと判断し、患者登録を終了いたしました。

(※1) エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・HER2の3つが発現していない乳がんのこと。乳がんの約15~20%がこのトリプルネガティブに相当する。

(※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。

ビジネスの状況

当社は「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」を目指して2001年に設立されました。次世代シーケンサー(遺伝子解析装置)のない時代に、東京大学医科学研究所との共同研究により「がんの網羅的遺伝子発現解析データベース」を構築することができたことにより、遺伝子情報に基づくゲノム創薬の研究開発を推進し、創業十余年にして、ファースト・イン・クラスの革新的な新薬候補を複数有するバイオ・ベンチャー企業へと成長することができました。

当社の強みは、他社に類を見ない革新的な創薬基盤技術である「がんの網羅的遺伝子発現解析データベース」から、がんの増殖に重要な役割を有する新規の抗がん剤標的を見出す

ことです。この新規標的を阻害する化合物の創薬研究から複数の候補が見出されていますが、その一つであるOTS167(新規標的分子MELKをターゲットとする低分子化合物)は、幅広いがん種に適応可能であることから大きな可能性を秘めており、現在米国で第I相臨床試験を実施中です。

一日も早く革新的な抗がん剤を社会に送り出すこととともに、がん患者さんに治療の可能性を開く研究開発を加速して参ります。

株主の皆さまの引き続きのご支援をお願い申し上げます。

代表取締役社長

森 正治

研究開発パイプライン (2016年9月現在)

カテゴリー	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) MELK(乳がん)	→	→	→	→		
	OTS964等	TOPK			→			
	-	5種類の標的を 同定済み	→					
ペプチドワクチン	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	アルツハイマー病	→			→		

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

OTS167 (MELK阻害剤)

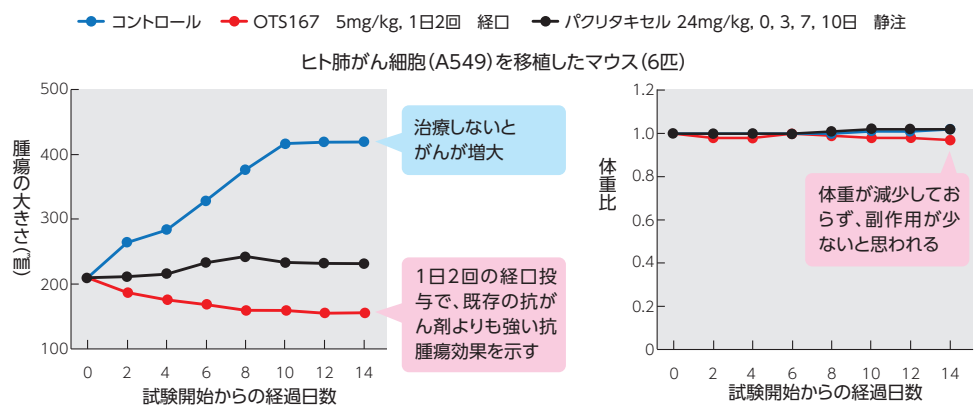
幅広いがん種での効果が期待できる低分子化合物

ヒトのがん組織を用いた研究から、MELKは①幅広いがん種で、②これまでに有効な治療法や画期的治療薬がないがんにも、③既存の化学療法・放射線療法後に再発したがんでも、高発現していることがわかりました。

OTS167 (MELK阻害剤) は、副作用が少なく、既存の抗がん剤が効きにくいがんを含む多くのがん種で効果が期待される新規の抗がん剤と考えられます。ヒトのがん細胞を移植したマウスを用いた動物実験において、静脈・経口の両方の投与経路により、既存の抗がん剤(パクリタキセル)を上回る顕著な腫瘍増殖抑制効果を示すことが確認されました。また、体重が減少していないことから、副作用も少ないものと考えられています(右図参照)。

現在米国において、固形がんを対象とした第I相臨床試験、白血病(AML)を適応とする第I/II相臨床試験を実施、新たに乳がんを対象とした第I相臨床試験を開始しました。

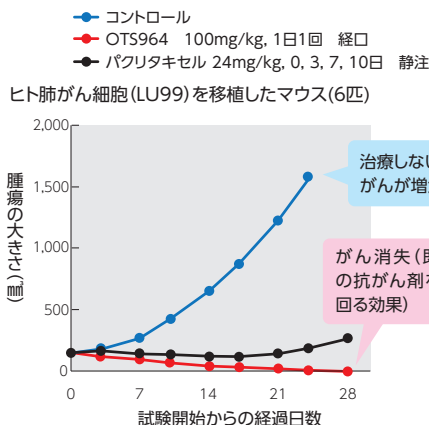
OTS167 (MELK阻害剤)の抗腫瘍効果



出典：Chung, et al., Oncotarget, 2012 をもとに当社作成

TOPK阻害剤

OTS964 (TOPK阻害剤)の抗腫瘍効果



出典：Sci Transl Med, Matsuo et al, 2014 をもとに当社作成

がん細胞の細胞分裂だけをピンポイントで邪魔する

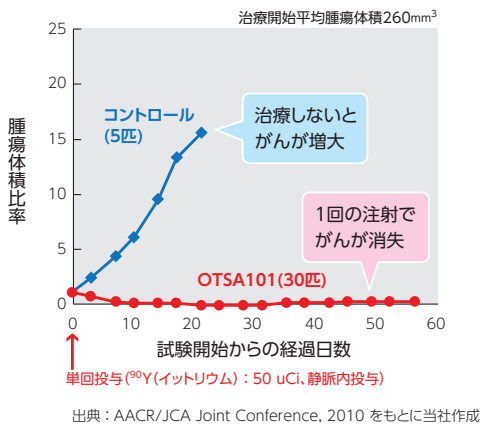
がんは、細胞分裂の異常により増殖します。そこで、既存の抗がん剤の多くは、がん細胞の分裂を阻害する(細胞分裂できないように邪魔する)ことで、がんの増殖を抑制しますが、一方で、正常細胞の細胞分裂も阻害することにより副作用を起こしやすくなります。このため、髪の毛が抜ける、といった副作用が起きるのです。

これに対して、当社は、遺伝子解析によりがん細胞の分裂に必要な物質(新規抗がん剤標的キナーゼTOPK)を特定し、この新規抗がん剤標的を阻害する化合物(OTS964等)を開発しています。OTS964等のTOPK阻害剤は、がん細胞の細胞分裂は阻害します(=増殖を抑制)が、正常細胞の細胞分裂には作用しません。現在、それらの有効性や安全性を動物実験によって確かめている段階ですが、ヒトの肺がん細胞を移植したマウス6匹中6匹すべてでがんが消失する効果が出ています(左図参照)。

OTSA101 (抗体医薬)

OTSA101の抗腫瘍効果

ヒト滑膜肉腫細胞(SYO-1)を移植したマウス



がん増殖の原因ターゲットを見逃さない、極小「ミサイル」

抗体は、抗原抗体反応により、ターゲットにぴったりとくっつくミサイルとして医薬品に利用可能です。ただし、抗体(タンパク質)はサイズが大きく細胞内には入れないため、ターゲットが細胞の外にある場合にしか利用できません。

イットリウム標識OTSA101は滑膜肉腫に対して強力な抗腫瘍効果(左図参照)を有する抗体医薬です。放射性物質(イットリウム)を搭載したミサイル(抗体)が、確実にがん増殖の原因ターゲット(細胞膜上に存在する標的FZD10)を捕まえて、がんを攻撃して、死滅=消失に導きます。2016年3月にフランスでの第I相臨床試験を終了し、安全性と体内集積(がん細胞にOTSA101が集まっている)を確認しました。今後は、日米欧でオーファンドラッグ(希少疾患治療薬)の承認申請を目指して開発していきます。

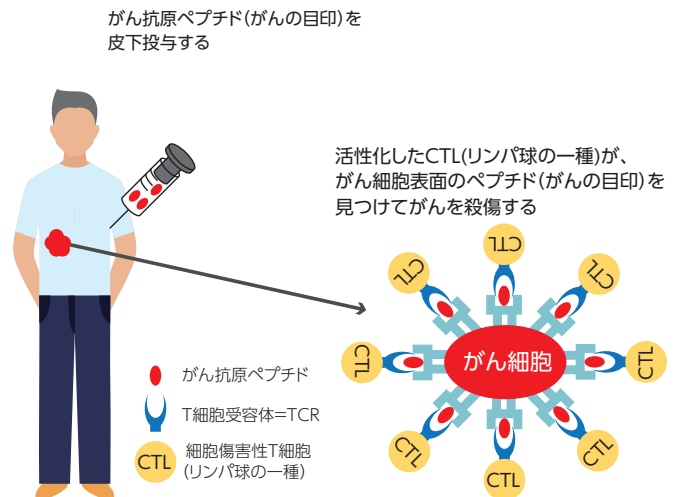
ペプチドワクチン

狙ったがんをT細胞(リンパ球の一種)が攻撃する免疫療法

人間の体には、細胞傷害性T細胞(CTL=がん細胞を認識し、殺傷する能力を持つリンパ球)によってがんを攻撃する仕組み(免疫)が備わっています。ペプチドワクチンは、がんの目印となるタンパク質の小さい断片(抗原ペプチド)を投与することにより、患者さん自身のリンパ球を教育して、CTLを増やします。ペプチドワクチンによって、このがんの目印を認識するように教育され増殖したCTLは、がん細胞を見つけて殺傷します(右図参照)。

当社が塩野義製薬に導出し、開発支援しているペプチドワクチンS-588410は食道がんで第III相臨床試験を実施中です。また、複数のペプチドワクチンが導出先の製薬会社によって開発(第I相~第II相臨床試験)されています。

ペプチドワクチン療法のメカニズム



T/B細胞受容体(TCR/BCR)とは

私達の体内にあるT細胞およびB細胞(リンパ球の一種)には、外から入ってきた異物(抗原)に対応するために、さまざまな種類のT/B細胞受容体(TCR/BCR)が存在しています。その種類は、なんと10の15乗(1,000兆)以上にもなるのですが、これは、体内でランダムに遺伝子組み換えが行われることによって作られています。

個別化医療への第一歩

当社が昨年より開始したTCR/BCR解析サービスでは、体内に存在する多様なT/B細胞受容体(TCR/BCR)の遺伝子配列を詳細に解析することにより、体内の免疫の状況を遺伝子レベルで定量的に分析することが可能です。これにより、がんの薬の効きやすさの違いや、骨髄移植の拒絶反応、薬のアレルギー反応など、免疫が関係するさまざまな症状の理解が深まり、患者さん一人ひとりの違いに配慮した医療の選択(個別化医療)が可能となります。

創薬基盤

OTSの革新的基盤技術⇒創薬モデル

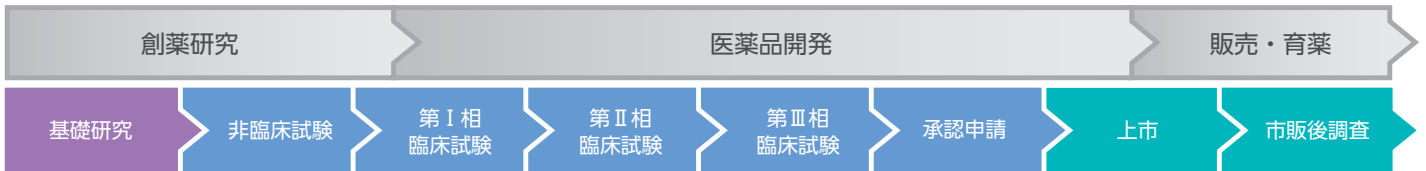
当社のビジネスモデルの強みは、がんに関する膨大な遺伝子解析データを有していることです。この「がんの網羅的遺伝子発現解析データベース」は、当社と東京大学医科学研究所およびシカゴ大学の中村研究室との長年の共同研究により構築、維持されています。

がんは遺伝子の異常によって起きる病気です。その遺伝子を解析することは非常に有効なアプローチと考えられます。しかし、最先端の機材を使うため遺伝子解析にかかるコストが高いこと、非常に精密な手作業が要求されることから、データベースと呼べる規模のデータを蓄積することは容易なことではありません。

高精度のレーザーナイフで、患者さんに提供していただいた新鮮な検体から、「がん細胞」と「正常な細胞」を丁寧に切り取って、遺伝子解析装置で分析します。二つの細胞の遺伝子発現データを比較することで、がん特有の変異を見つけることができます。

当社は、「がんの網羅的遺伝子発現解析データベース」の情報を使って、がん細胞に作用して、副作用の少ない新薬候補を次々と見つけています。このような分析ができるおかげで、当社の新薬候補は、他社の追随ではなく、世界のどこにもない、当社オリジナルなものとなるのです。

新薬創出プロセス



創薬ベンチャー(OTS)の事業領域

導出先(大手製薬会社)の事業領域

基礎研究	薬としての可能性のある化合物を探します。当社では、「がんの網羅的遺伝子発現解析データベース」を活用して候補物質を見つける、ゲノム創薬という手法を用いています。
非臨床試験	主に実験動物(あるいは細胞培養)を用いて試験をし、有効性および安全性(毒性)を確認します。
第Ⅰ相臨床試験	少数の被験者(一般には健康な人、がんの場合は患者さんの場合が多い)を対象に、副作用などの安全性について確認します。
第Ⅱ相臨床試験	第Ⅰ相臨床試験よりも多い患者さんを対象に、有効で安全な投薬量や投薬方法などを確認します。
第Ⅲ相臨床試験	多数の患者さんを対象に、有効性と安全性について、既存薬などとの比較を行います。

株主メモ

オンコセラピー・サイエンス株式会社
株主名簿管理人連絡先
三井住友信託銀行株式会社 証券代行部
〒168-0063 東京都杉並区和泉二丁目8番4号
電話 0120-782-031 (フリーダイヤル)

会社概要

商号 オンコセラピー・サイエンス株式会社
OncoTherapy Science, Inc. (略称OTS)
所在地 〒213-0012
神奈川県川崎市高津区坂戸三丁目二番一号
TEL: 044-820-8251 (代表)
設立 2001年4月6日
資本金 91億円
決算期 3月
代表取締役社長 森 正治
事業内容 ゲノム情報に基づく医薬品の研究開発

