



OncoTherapy
Science, Inc.

オンコセラピー・サイエンス株式会社 研究開発説明会

代表取締役社長 森 正治

平成27年12月18日



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

1) 抗がん剤マーケットの概況

2) OTSの特長と経営方針

3) 研究開発パイプラインと当期の活動

4) 研究開発の進捗状況

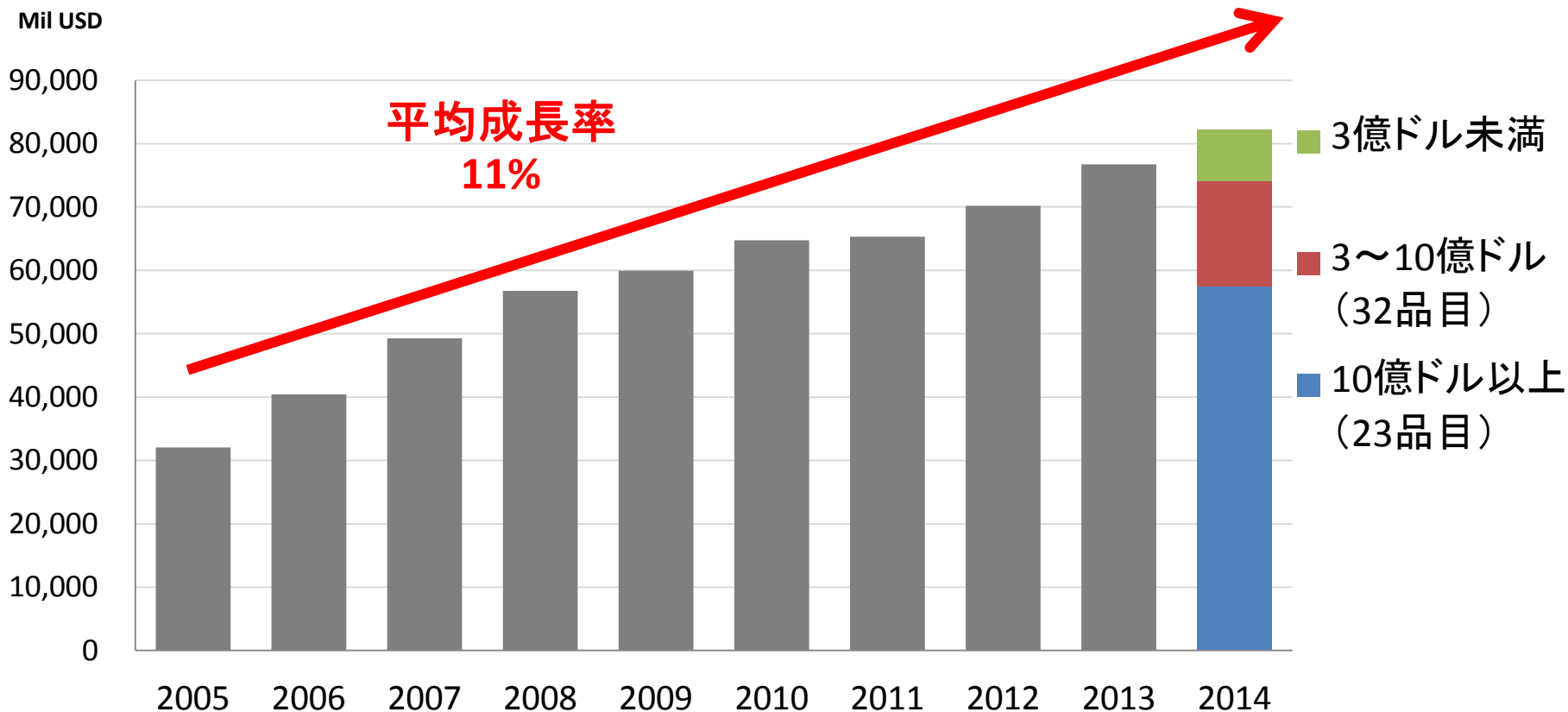
- 低分子研究開発状況
- 個別化医療への取り組み
- OTSA101

成長する抗がん剤グローバルマーケット



分子標的薬を中心とした新規開発品の上市により、過去10年で抗がん剤は3倍近くまでマーケットサイズが拡大している。

抗がん剤の売上推移(グローバル)



注目の高まるがんの免疫療法



免疫チェックポイント阻害剤の登場と、NGS*を活用した免疫応答の解析技術の進歩により、がんの免疫分野への関心が高まっている

ターゲット		明確(ピンポイント)	全体的
がん細胞		●分子標的薬 - 低分子 - 抗体	●細胞毒系の薬 (健康な細胞も含めて分裂を阻害)
免疫機構	アクセルの亢進	●がんワクチン - がん抗原(ペプチドワクチン) - がん特異変異抗原(ネオアンチゲンワクチン)	●非特異的免疫療法
	ブレーキの抑制	●免疫チェックポイント阻害剤 - 悪性黒色腫(メラノーマ、ほくろのがん)のような変異の多いがんに対する有効性が高い	

NGSを活用した
がんゲノムの解析が可能に
(Immunopharmacogenomics)

1) 抗がん剤マーケットの概況

2) OTSの特長と経営方針

3) 研究開発パイプラインと当期の活動

4) 研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- 個別化医療への取り組み
- OTSA101

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

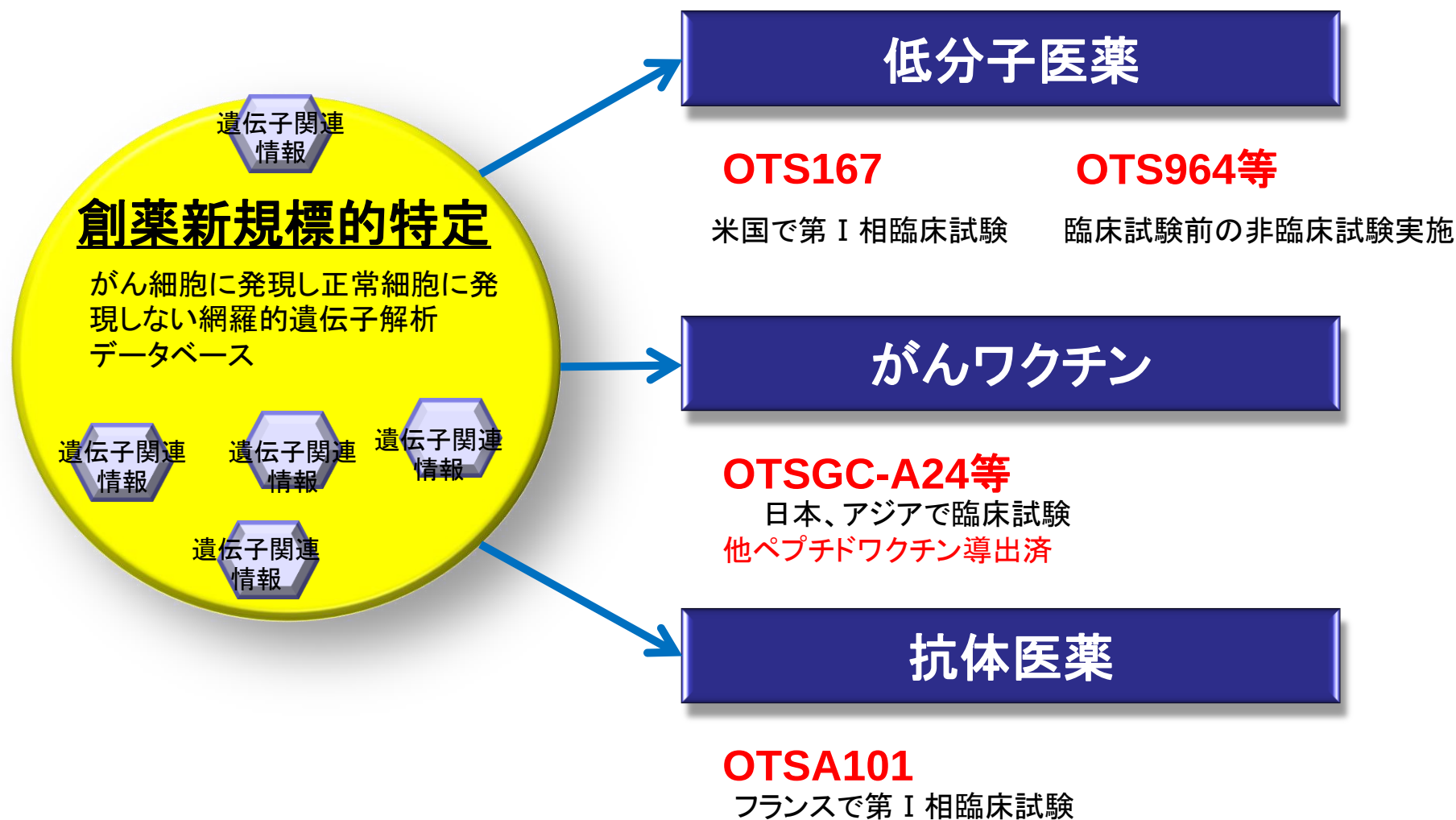
3. がん細胞の生存または増殖に必須であるかの確認

- 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

- 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



OTSの研究開発戦略



基本方針

- OTS革新的技術基盤に基づく創薬モデルから新薬候補を継続的に創製する ⇒ ゲノム創薬

3つの開発戦略

- 低分子医薬はシカゴ大学を初めとする米国の優れた大学・研究機関の専門医との協力を重視し、グローバルな視点で臨床試験を迅速に遂行し、良質の臨床データを取得する
- がんワクチン領域では、がん特異的ペプチドワクチンおよびTCR配列解析事業を推進して、がん免疫療法に貢献
- 抗体医薬は、フランスで実施中のOTSA101の第Ⅰ相臨床試験を着実に終了し、次相を目指す

経営方針(まとめ)



1.

基礎研究の継続的な実施

- ✓ 当社独自＋シカゴ大との共同研究等

2.

創薬研究の着実な推進 ⇒ ゲノム創薬

- ✓ 低分子医薬、がん特異的ペプチドワクチン、抗体医薬

3.

臨床開発の確実かつ迅速な推進

- ✓ 当社独自＋提携先製薬企業
- ✓ 非臨床試験データに基づく適応症拡大

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

- ✓ 戦略的対話＋側面支援・後方支援
- ✓ T細胞・B細胞受容体解析の事業化、画期的な免疫療法の開発

1) 抗がん剤マーケットの概況

2) OTSの特長と経営方針

3) 研究開発パイプラインと当期の活動

4) 研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- 個別化医療への取り組み
- OTSA101

研究開発パイプライン(2015.12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、ペプチドワクチン、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	→			→		
	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	- - - - -			→		

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)

当期の活動サマリー(2015.6～11)



● 分子標的低分子化合物

➤ MELK

- ✓ OTS167はシカゴ大で第 I 相臨床試験を静脈内投与により実施中。追加で経口投与による試験の実施を決定(6月)

➤ TOPK

- ✓ シカゴ大学グループより、予後の悪いFLT3-ITD変異を持つ急性骨髄性白血病マウスモデルでの有効性を示す論文発表(10月)
- ✓ 米国立がん研究所が提供する化合物評価プログラムに採択(11月)

➤ SUV39H2

- ✓ シカゴ大学グループより、急性リンパ芽球性白血病での有効性を示唆する論文発表(10月)

● がんペプチドワクチン

➤ 塩野義に導出済みのS-588410(5種類のペプチドワクチンを混合)

- ✓ 膀胱がんに対する日欧第 II 相臨床試験について、目標症例数の登録が完了(9月)

● 個別化医療への取り組み

➤ TCR解析サービス

- ✓ 社内でのがんワクチン事業開発に加えて、製薬企業、医療機関、研究機関等に対する受託サービス開始(9月)

1) 抗がん剤マーケットの概況

2) OTSの特長と経営方針

3) 研究開発パイプラインと当期の活動

4) 研究開発の進捗状況

- 低分子研究開発状況
- 個別化医療への取り組み
- OTSA101

OTS167(MELK阻害剤)開発状況



● 第 I 相臨床試験を実施中(シカゴ大学)

- 適応症: 標準療法不応の進行性固形がん
- 投与経路:
 - ✓ 静脈内投与で実施中
 - ✓ 経口投与の追加実施決定(2015.6)
- 治験評価項目
 - ✓ 主要評価項目: 安全性の確認、および安全な投与量の確認
 - ✓ 関連評価項目: 薬物血中濃度他薬物動態の確認、生物指標物質の探索評価

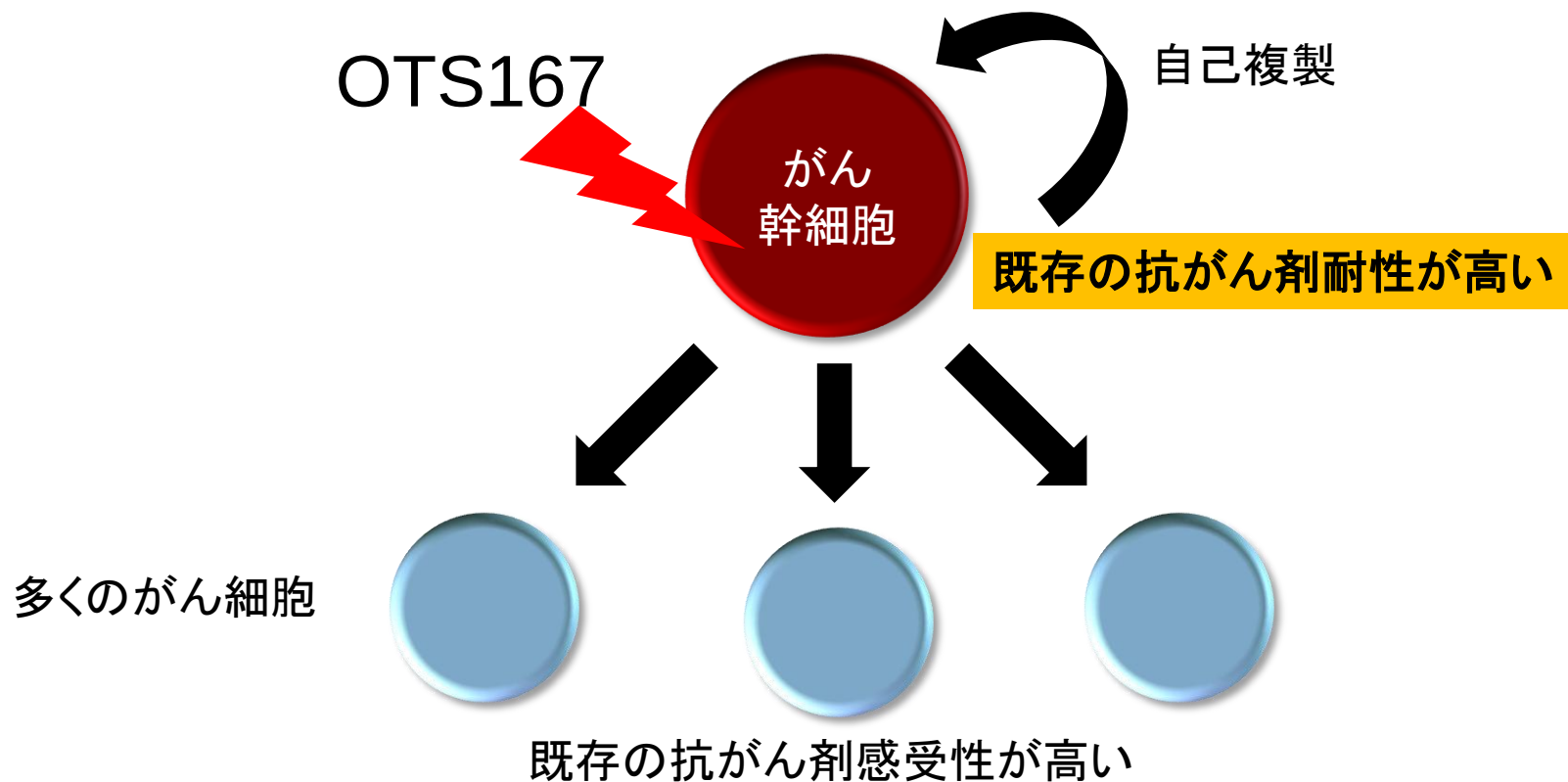
● 血液がん、固形がん(難治性)の両方を対象に、今後開発を進めていく

- グローバルで最適な場所を選んで治験を実施し、開発をさらに加速していく

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。

MELKは様々ながん種で特異的に過剰発現

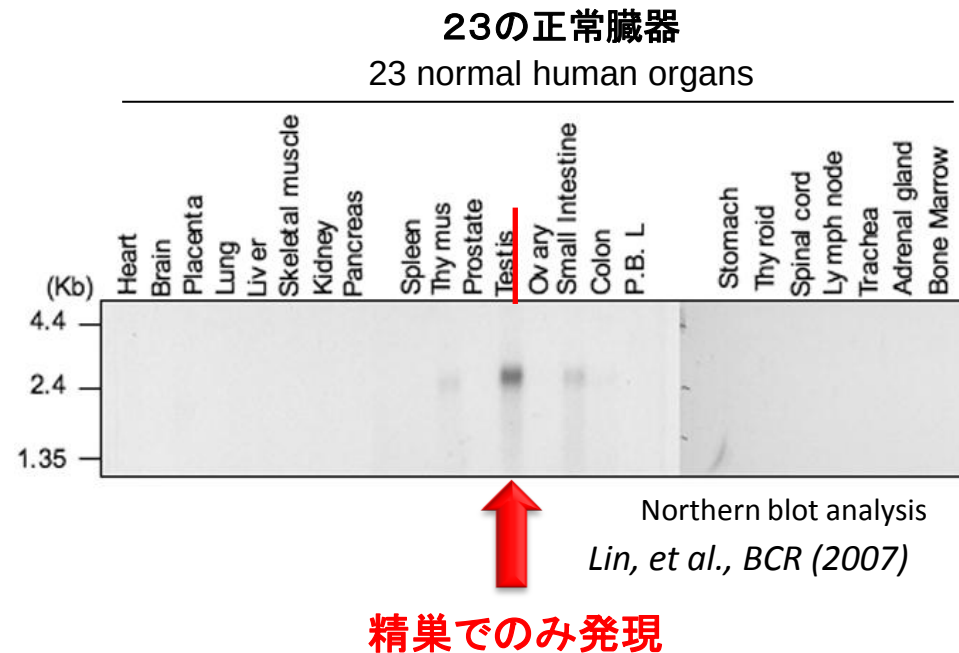


- MELK は様々ながん種で高率に特異的に過剰発現している
- 精巣をのぞき正常臓器での発現はゼロまたは低い

Expression of MELK (cDNA microarray)

Tumor type	Positive rate (%)
非小細胞肺がん	100
小細胞肺がん	100
膀胱がん	100
胆管細胞がん	100
子宮頸がん	93
リンパ腫	93
乳がん	91
前立腺がん	86
大腸がん	80
骨肉種	78
慢性骨髄性白血病	77

Positive rate : % of cases where Tumor/Normal > 2
(Data from collaborator (U Tokyo))



OTS167 - MELK阻害活性 -

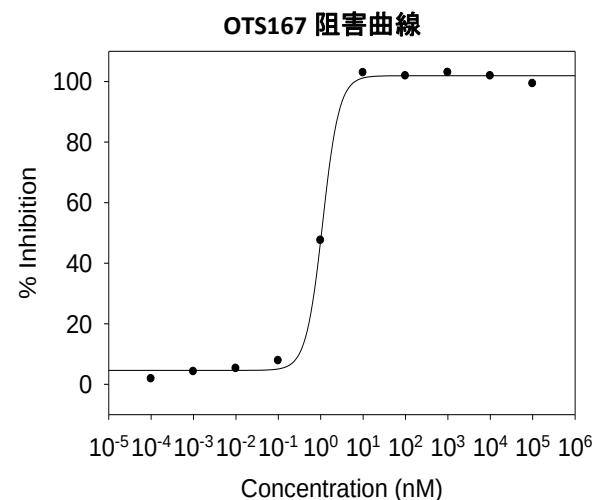


● MELKに対して高い阻害活性

- $IC_{50}^* = 1.1 \text{ nM}$

既に承認されているキナーゼ阻害薬の IC_{50}

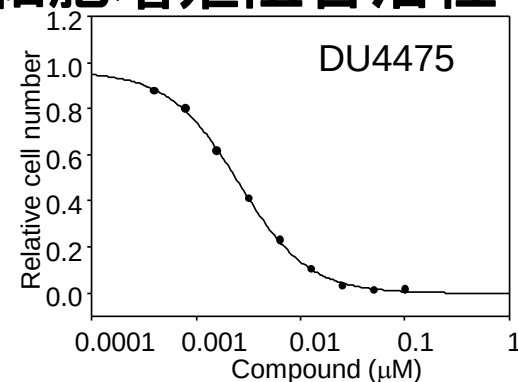
エルロチニブ; タルセバ(中外)	2 nM (EGFR)
ソラフェニブ; ネクサバル(バイエル)	6 nM (c-Raf)
スニチニブ; スーテント(ファイザー)	9 nM (VEGFR-2)
イマチニブ; グリベック(ノバルティス)	25 nM (Bcr-Abl)



* IC_{50} ; 半数阻害濃度。低い値を示す程阻害剤としての効果が高いとされる。

● MELK発現がん細胞に対して選択的に有意な細胞増殖阻害活性

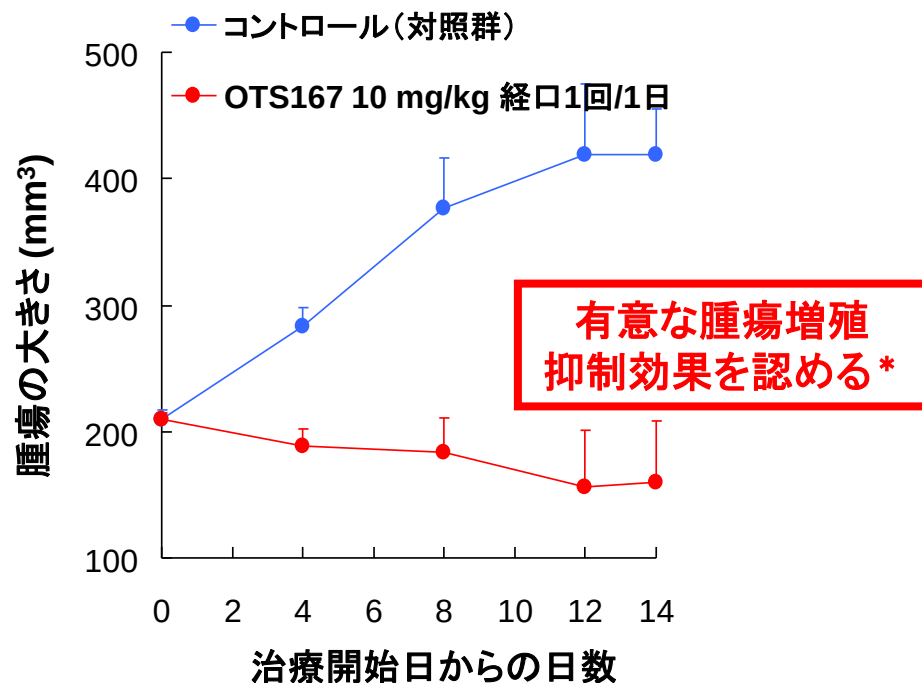
A549	$IC_{50} = 8.9 \text{ nM}$	(肺がん細胞; MELK発現)
T47D	$IC_{50} = 5.3 \text{ nM}$	(乳がん細胞; MELK発現)
DU4475	$IC_{50} = 3.3 \text{ nM}$	(トリプルネガティブ乳がん細胞; MELK発現)
22Rv1	$IC_{50} = 5.2 \text{ nM}$	(前立腺がん細胞; MELK発現)
HT1197	$IC_{50} = 120.0 \text{ nM}$	(膀胱がん細胞; MELK非発現)



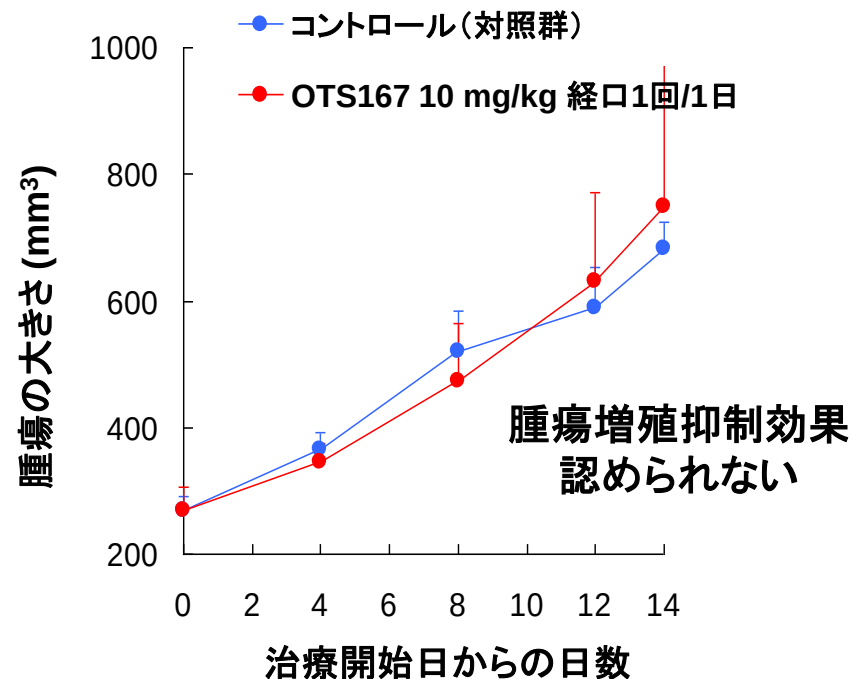
OTS167の抗腫瘍効果(MELK特異的)

OTS167は生体内でもMELK特異的な抗腫瘍効果

A549 ヒト肺がん細胞移植マウス (MELK 発現)



PC14 ヒト肺がん細胞移植マウス (MELK 非発現)



* 腫瘍増殖抑制効果 Tumor growth inhibition (TGI): 124 %

出典: Oncotarget, Chung et al, 2012

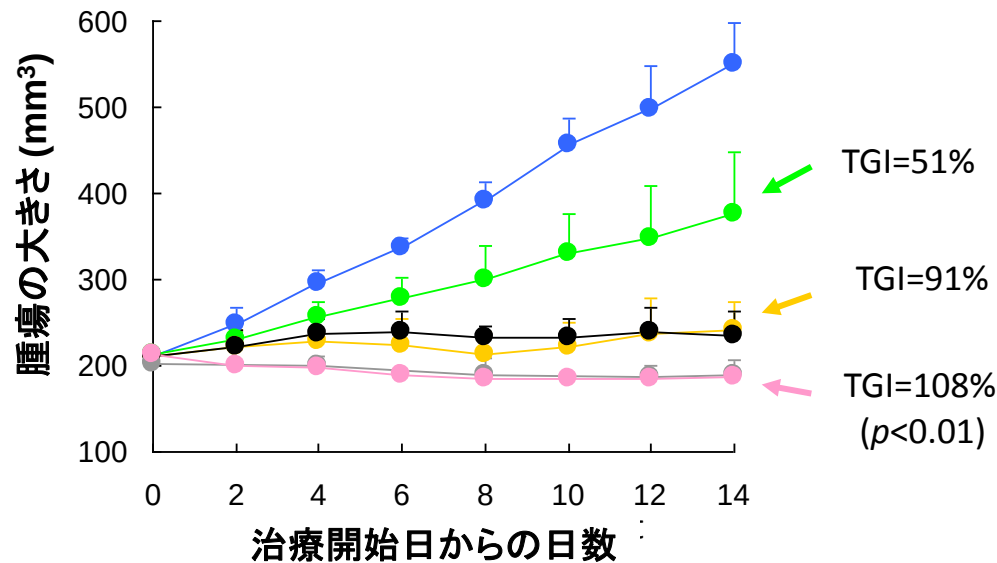
OTS167の抗腫瘍効果(静脈内投与)



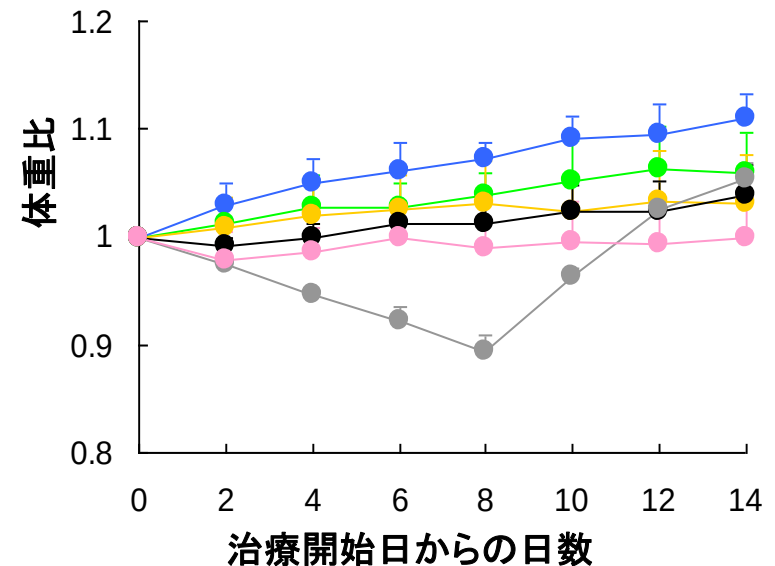
OTS167は静脈内注射で、既存の抗がん剤と同等以上の抗腫瘍効果を示す。体重が減少していないことから、副作用の懸念は少ない

ヒト肺がん(A549)移植マウスでの効果(OTS167静脈内投与:1日1回)

腫瘍の大きさ (n = 6)



体重



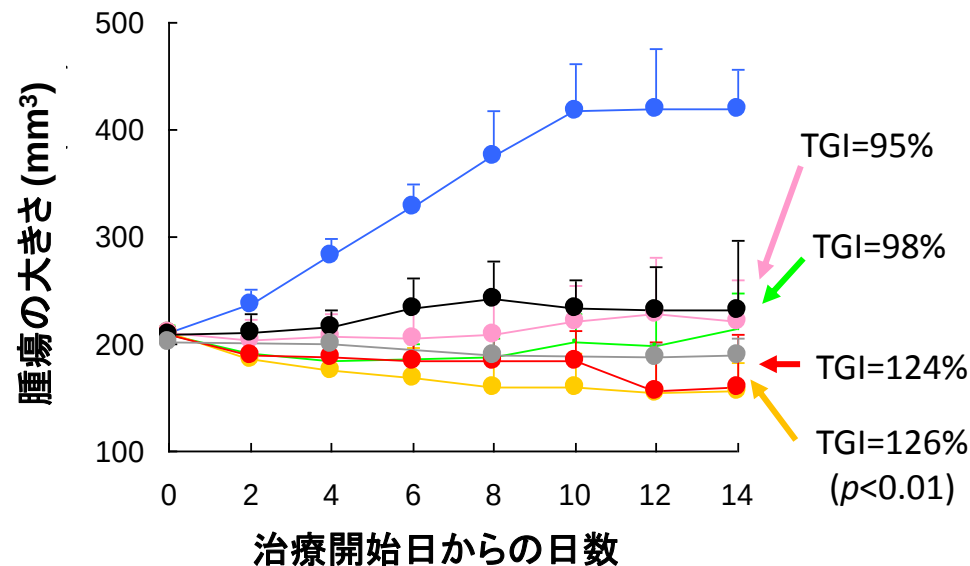
- Vehicle q.d.
- OTS167 1 mg/kg 静脈内1回/1日
- OTS167 5 mg/kg 静脈内1回/1日
- OTS167 10 mg/kg 静脈内1回/1日
- Paclitaxel 24 mg/kg i.v. Day 0, 3, 7, 10
- Paclitaxel 24 mg/kg i.v. Day 0, 1, 2, 3, 4

OTS167の抗腫瘍効果(経口投与)

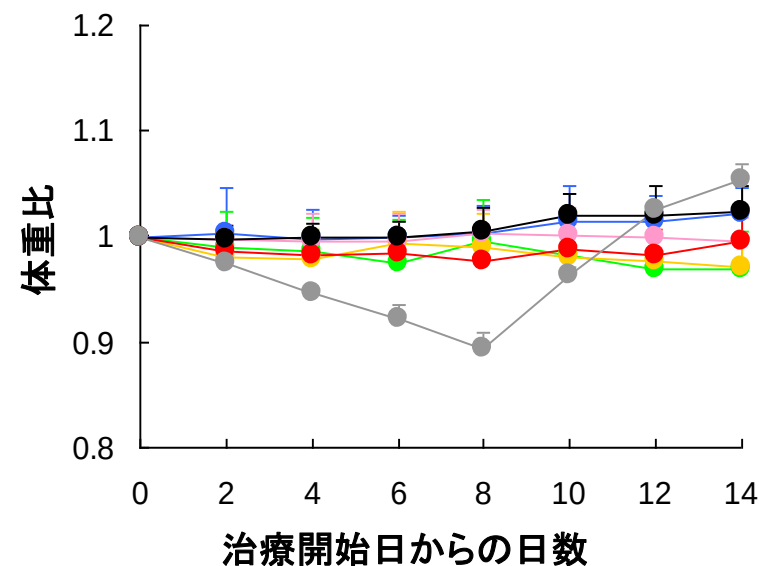
OTS167は経口投与でも、既存の抗がん剤と同等以上の抗腫瘍効果を示す。体重が減少していないことから、副作用の懸念は少ない

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)



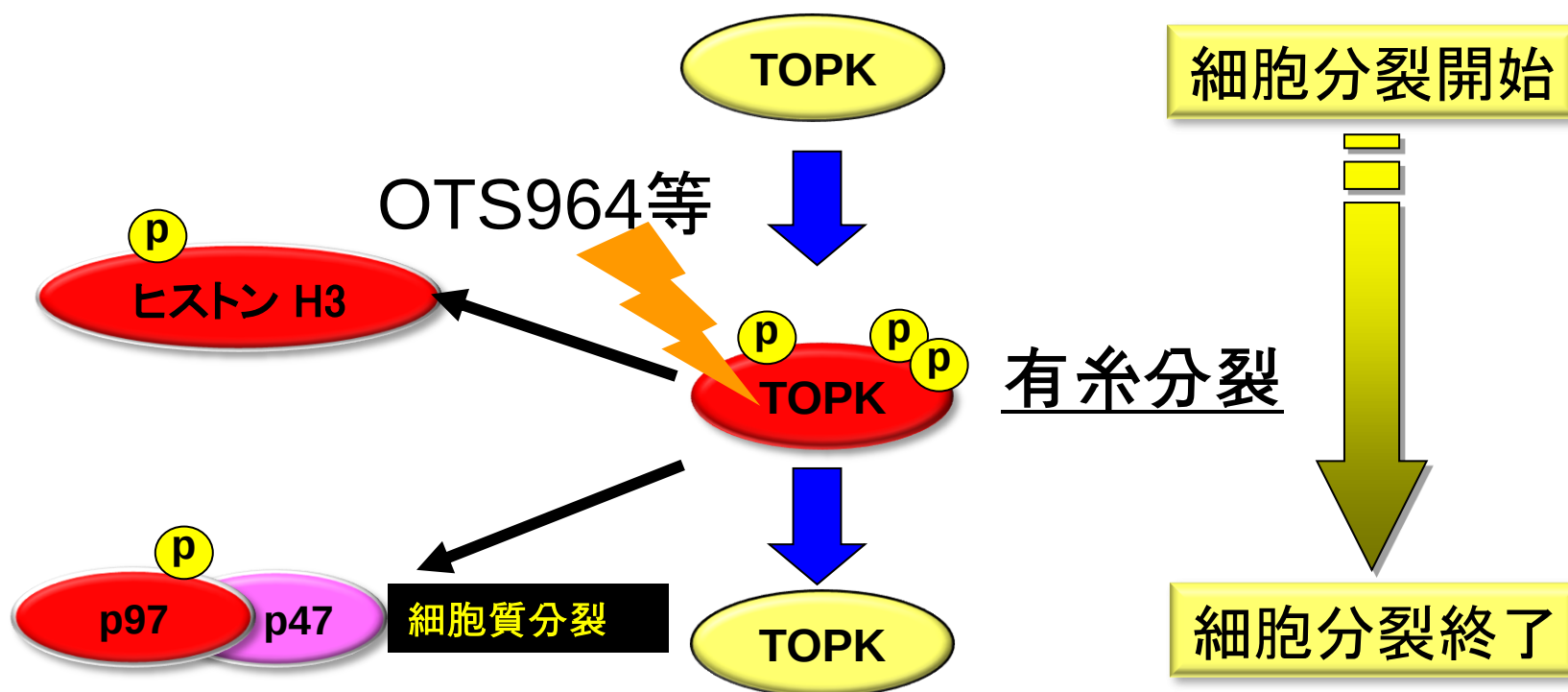
体重



- 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。

TOPKは高頻度で様々ながん種に発現

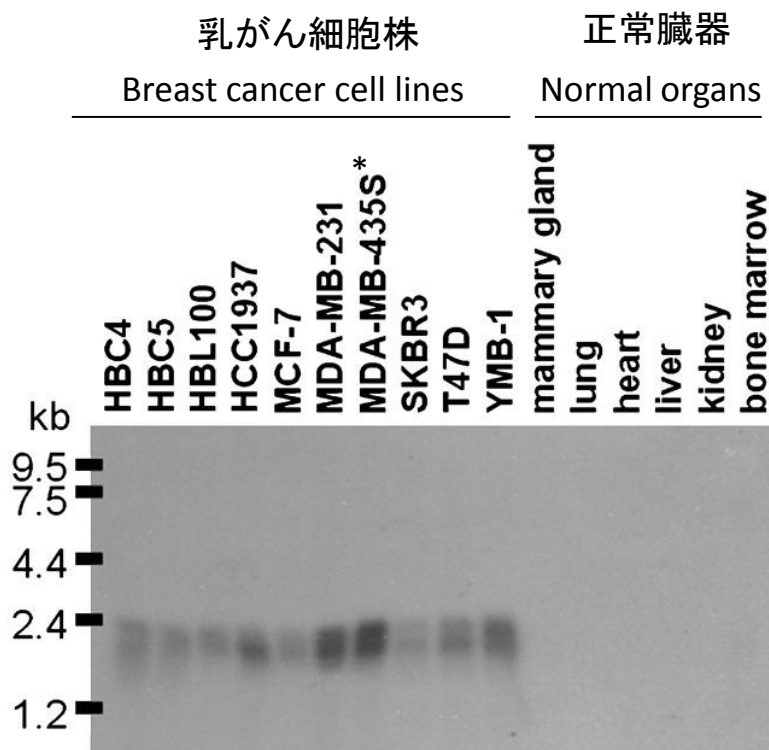


- TOPK は高頻度で、肺がんや乳がんを含む様々ながん種に発現している
- TOPK は生存に不可欠な正常臓器では発現していない

TOPKの発現率 (cDNA microarray)

Tumor type	Positive rate (%)
膀胱がん	100%
胆管細胞がん	100%
肺がん	100%
子宮頸がん	93%
リンパ腫	93%
乳がん	91%
前立腺がん	86%
大腸がん	80%
骨肉種	78%
慢性骨髄性白血病	77%

Positive rate : % of cases where Tumor/Normal > 2
(Data from collaborator (U Tokyo))



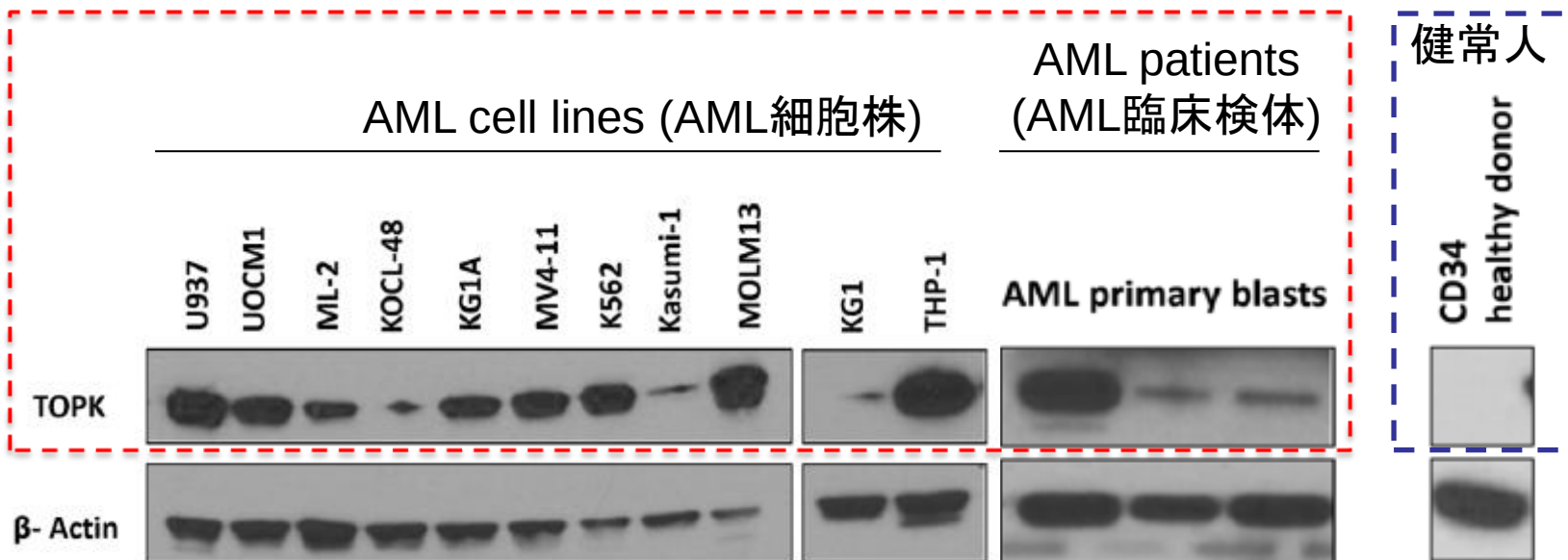
*MDA-MB-435 is reported to have been cross-contaminated with is the M14 melanoma line.

Northern blot analysis

TOPKは急性骨髄性白血病でも発現している



急性骨髄性白血病(AML)の細胞株や患者検体ではTOPKは幅広く発現している



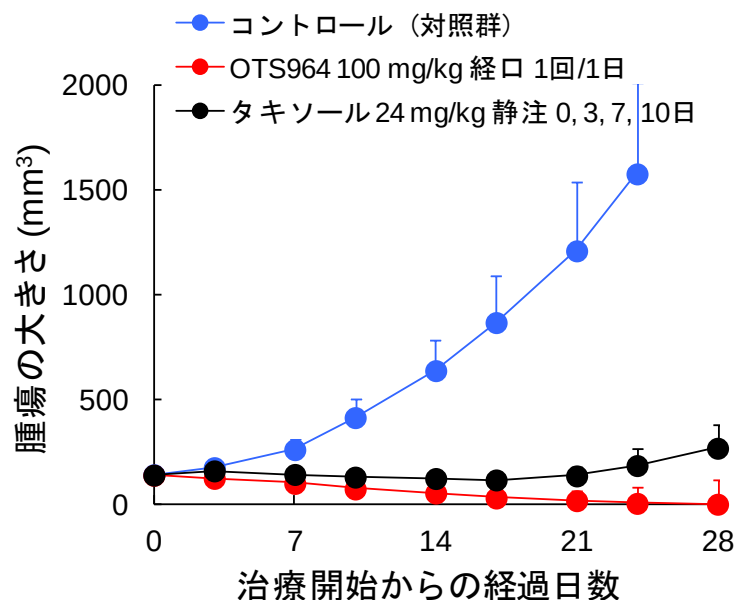
健康人検体ではTOPKは発現していない

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)

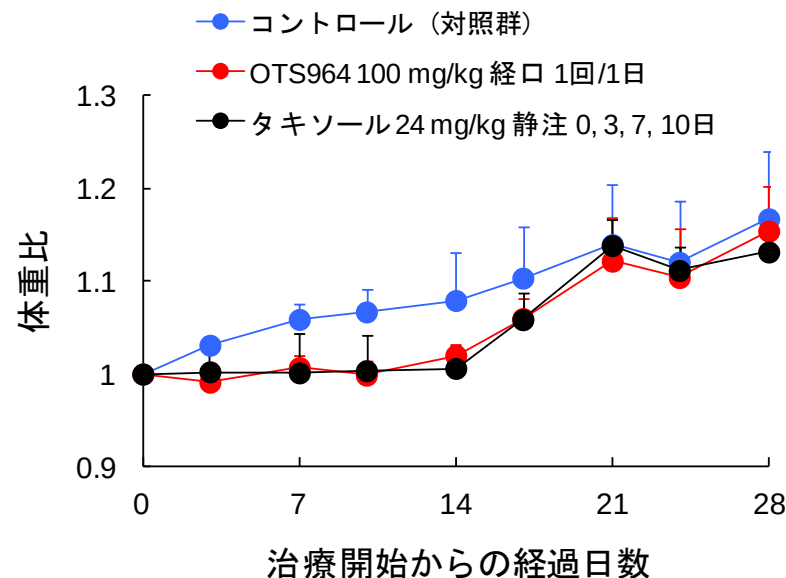
- ✓ LU99(ヒト肺がん細胞)を移植したマウス(6匹)
- ✓ 毎日1回、計14回、OTS964 100mg/kg 経口投与

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

個別化医療への取り組み



1) 腫瘍免疫とゲノム

2) TCR解析の事業化

3) 遺伝子解析データにもとづく、

画期的な免疫療法の開発(＝個別化医療)

腫瘍免疫とゲノム

・DNA修復遺伝子異常で起こる遺伝性大腸がんは、一般的な大腸がんと比べて予後の良いことが約20年前に報告されている

⇒ このがんと遺伝子変異の関係から、
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) 抗原が目印となって、がん細胞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

2) TCR解析の事業化

- 上半期の準備期間を経て、9月にTCR解析の売上を計上
- 学会発表やBioJapanのランチオンセミナーで啓蒙活動
- まずは、がんの研究者を中心に受注を予定
- その後、がん以外の領域や製薬会社の研究へ拡大見込

3) 遺伝子解析データにもとづく、

画期的な免疫療法の開発(＝個別化医療)

TCR解析 → がん免疫療法の課題解決



● 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

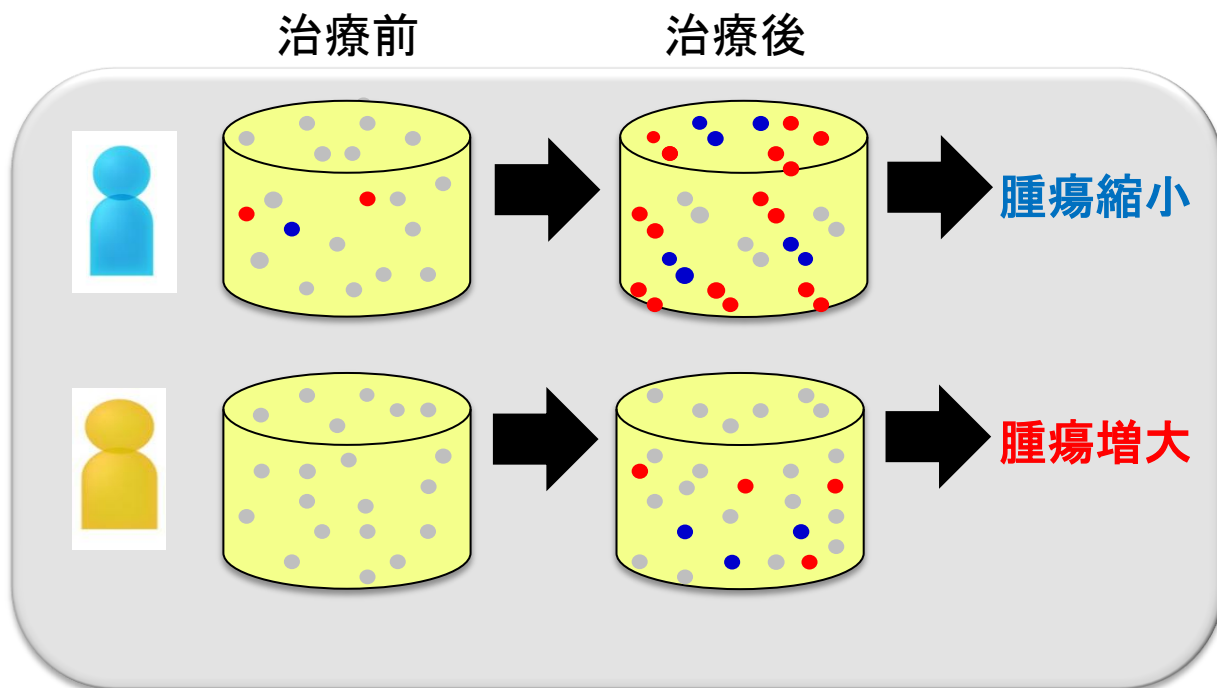
→ **迅速で定量的な**治療法の評価により、治療継続/中止の判断が的確に

● 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

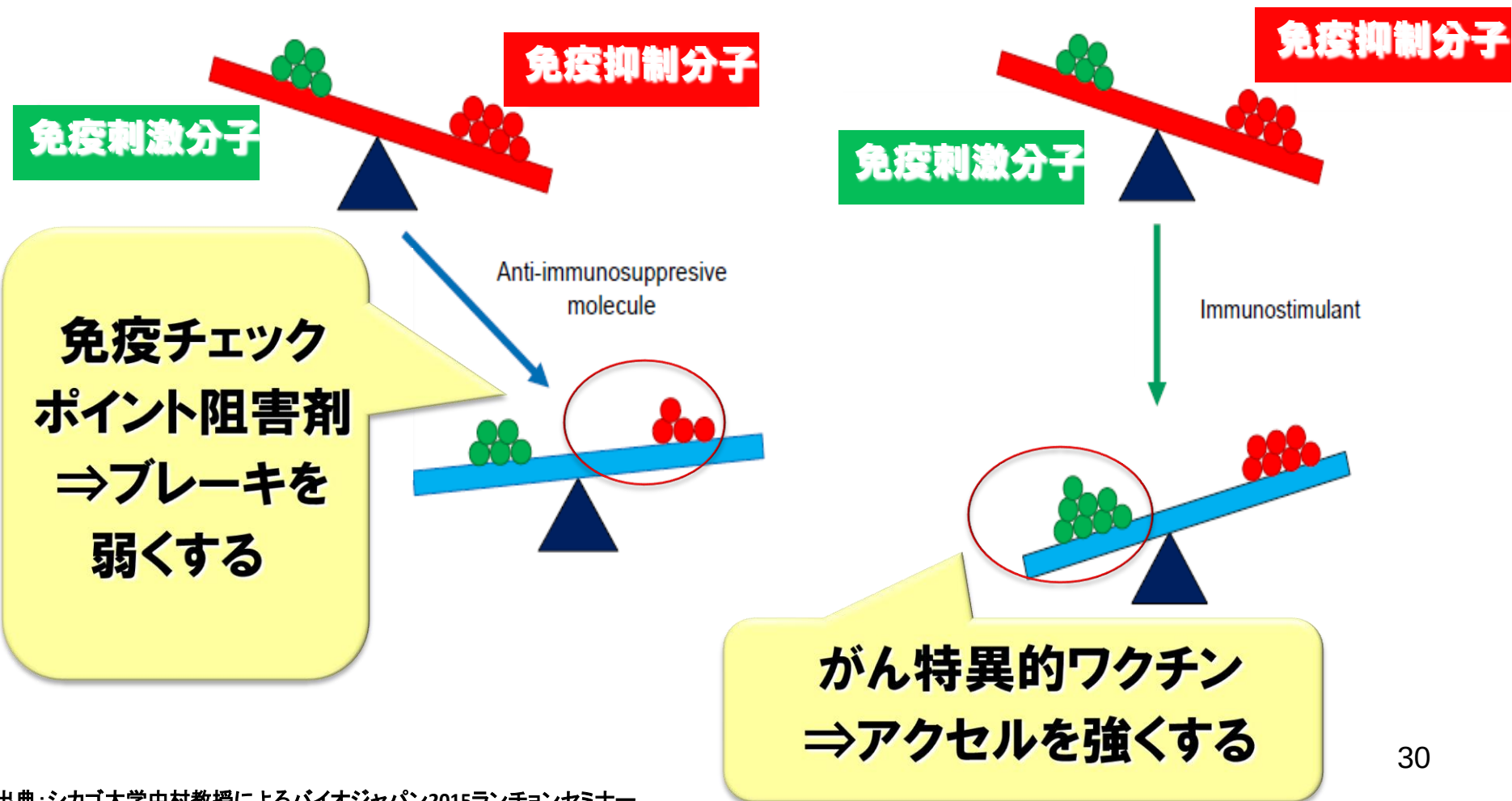


● 抗原A特異的T細胞

● 抗原B特異的T細胞

Immunopharmacogenomicsによる新しいがん治療

免疫チェックポイント阻害剤の開発が進んでいるが、今後は免疫を活性化し、がんに対する攻撃力を高める治療が重要になってくる。



OTSA101 臨床開発状況と今後の方針



- ◆ フランスにおいて滑膜肉腫患者を対象とした第 I 相臨床試験が進行中
 - ✓ 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
 - ✓ Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes=CLARによる研究費助成
- ◆ 欧州医薬品庁(EMA)、米食品医薬品局(FDA)によるオーファンドラッグ指定推奨勧告を受けた
- ◆ 滑膜肉腫における承認申請(欧米)を目指す
 - ✓ 第 I 相臨床試験の結果に基づきEMA/FDAと次相臨床試験を検討する（オーファンドラッグ指定活用）
 - ✓ 次相臨床試験は欧米を対象に、承認申請(NDA)に必須の臨床試験とし、次相臨床試験終了後の承認申請を目指す
- ◆ コンパニオン診断薬を開発し、他のがん種の追加適応を検討する

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。