オンコセラピー・サイエンス株式会社
会社説明会

代表取締役社長　森　正治

平成28年5月26日

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

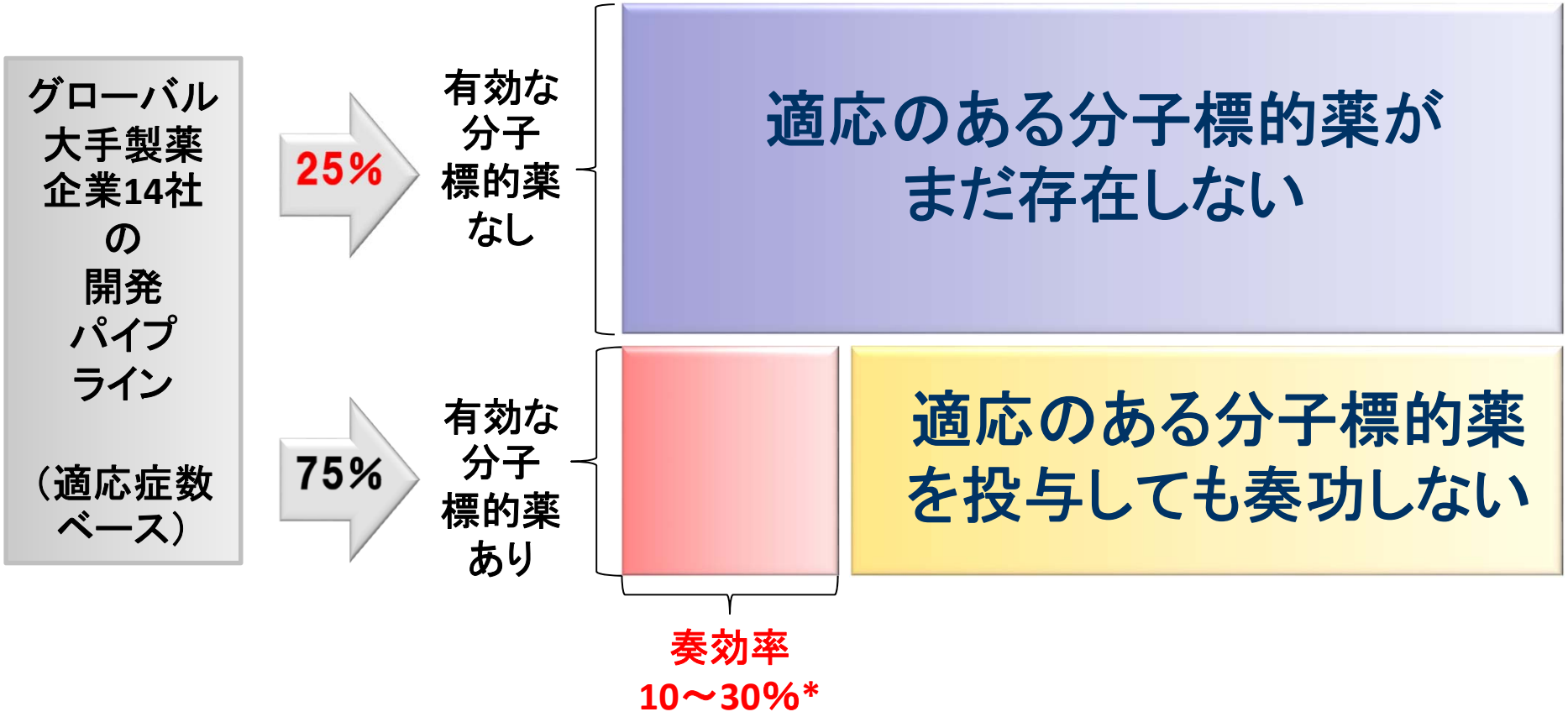
がんに苦しむ患者さんに届けること

がんとの闘いに勝つこと

目次

アンメットメディカルニーズの強いがん領域

がんという病気の多様性、複雑なメカニズムにより、治療効果が高い新規の分子標的薬に対する強いアンメットニーズが存在する



＊がんの発症機序によっては奏効率の非常に高い抗がん剤も存在するが、他の疾患と比べると、全体としては抗がん剤の奏効率は低い

Source: 日経バイオテクノロジー、当社分析

より的確ながん免疫療法の期待と課題

●免疫チェックポイント阻害剤により免疫療法への期待が高まる
●奏効率は30%未満、自己免疫疾患への懸念、高額な費用が課題

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 - 抗PD-1抗体等 （奏功率は30%程度、 自己免疫疾患への懸念、高額な費用）	

OTSのゲノム解析技術に基づく個別化医療により、より効果的ながん免疫療法が可能に

目次

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ﾃﾞｰﾀﾍﾞｰｽ構築
- 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

低分子医薬

OTS167
米国で第Ⅰ相臨床試験実施中

OTS964等
臨床試験前の非臨床試験実施中

がんワクチン

S-588410等
複数のペプチドワクチンを他社へ導出済
（他社にて第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験実施中）

抗体医薬

OTSA101
フランスの第Ⅰ相臨床試験終了、次相に向けて計画中

OTSの研究開発戦略

基本方針

- **ゲノム創薬**
  - ✓ 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
- **個別化医療**
  - ✓ ゲノム解析技術に基づき、患者さんの違いに応じた効果的な治療を実現

領域別開発戦略

- **低分子医薬**
  - ✓ 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
- **がんワクチン領域**
  - ✓ TCR配列解析、がん特異的ペプチドワクチン、ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン事業を推進し、がん免疫療法に貢献
- **抗体医薬**
  - ✓ OTSA101の第Ⅰ相臨床試験（フランス）を終了。日米欧での希少疾患薬の承認をめざして、次相試験を計画中

目次

研究開発パイプライン（2016.5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	→	→				
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（1/3）

● 分子標的低分子化合物

- MELK（OTS167）
  - 固形がんの第Ⅰ相臨床試験の患者登録終了（2016.4）
    - ✓ 2013年より米国で実施している第Ⅰ相臨床試験（ファースト・イン・ヒューマン）
    - ✓ 静脈内投与による安全性と薬物動態の確認されたと判断
  - 血液がんの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始（2016.1）
    - ✓ 急性骨髄性白血病（AML）に対し静脈内投与による第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始
    - ✓ 静脈内反復投与における安全性および推奨投与量を確認
    - ✓ 次に、AMLを含む予後不良の各種白血病についてのPOC*を獲得することが目的
  - 健常成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施（2016.1～3）
    - ✓ オーストラリアで経口投与による健常成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施し、ヒトでの良好な経口吸収性（バイオアベイラビリティ）を確認

- 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（2015.10）
  - シカゴ大学の提案が、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（2015.11）

* 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

当期の活動サマリー（2/3）

● がんペプチドワクチン

- 企業治験
  - がんペプチドワクチンについては、すでに複数のワクチンを他社に導出済みであり、第Ⅰ相～第Ⅲ相の試験を、導出先の各社で実施中
  - 塩野義製薬が実施中の食道がん患者を対象としたS-588410 の第Ⅲ相臨床試験について、第一被験者を登録（2015.5）
  - 塩野義製薬が実施中のS-588410 の膀胱がん対する日欧第Ⅱ相臨床試験について、目標症例数の登録が完了（2015.9）
- 医師主導治験
  - 悪性中皮腫を対象とした混合ペプチドワクチンの第Ⅰb 相臨床試験の開始（2016.1）
  - がんペプチドワクチンカクテル「OTSGC-A24」の胃がんに対する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（シンガポール、日、韓）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（2016.3）

● 抗体医薬

- OTSA101
  - OTSA101 の滑膜肉腫に対する第Ⅰ相臨床試験（仏）が終了（2016.3）
    - ✓ 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

当期の活動サマリー（3/3）

● 個別化医療への取り組み

- 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（2015.9）
    - ✓ がん患者さんのゲノム等の情報をもとに、患者さん一人ひとりに最適な医療を提供するがん個別化医療に必須の技術

- がん個別化医療（Cancer Precision Medicine）
  - がん個別化医療構想を発表（2016.4）
    - ✓ 21 世紀に起こった技術革新により、個々の患者のゲノム・エピゲノム・プロテオームなどの変化を詳細に解析可能
    - ✓ これらの情報を駆使して、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「がん個別化医療」（Cancer Precision Medicine）が必須

  - 「ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法」の実用化に取り組み（2016.4）
    - ✓ 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、患者さんごとに特別なオーダーメードのワクチン治療法を提供する「究極の個別化医療」
    - ✓ 世界的に注目を集め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

目次

低分子研究開発状況

1）MELK阻害剤

- OTS167（MELK阻害剤）開発状況
- OTS167（MELK阻害剤）の特長

2）TOPK阻害剤（非臨床試験中）

- 分子標的TOPKの特長
- TOPK阻害剤（OTS964等）の特長

OTS167(MELK阻害剤)開発状況

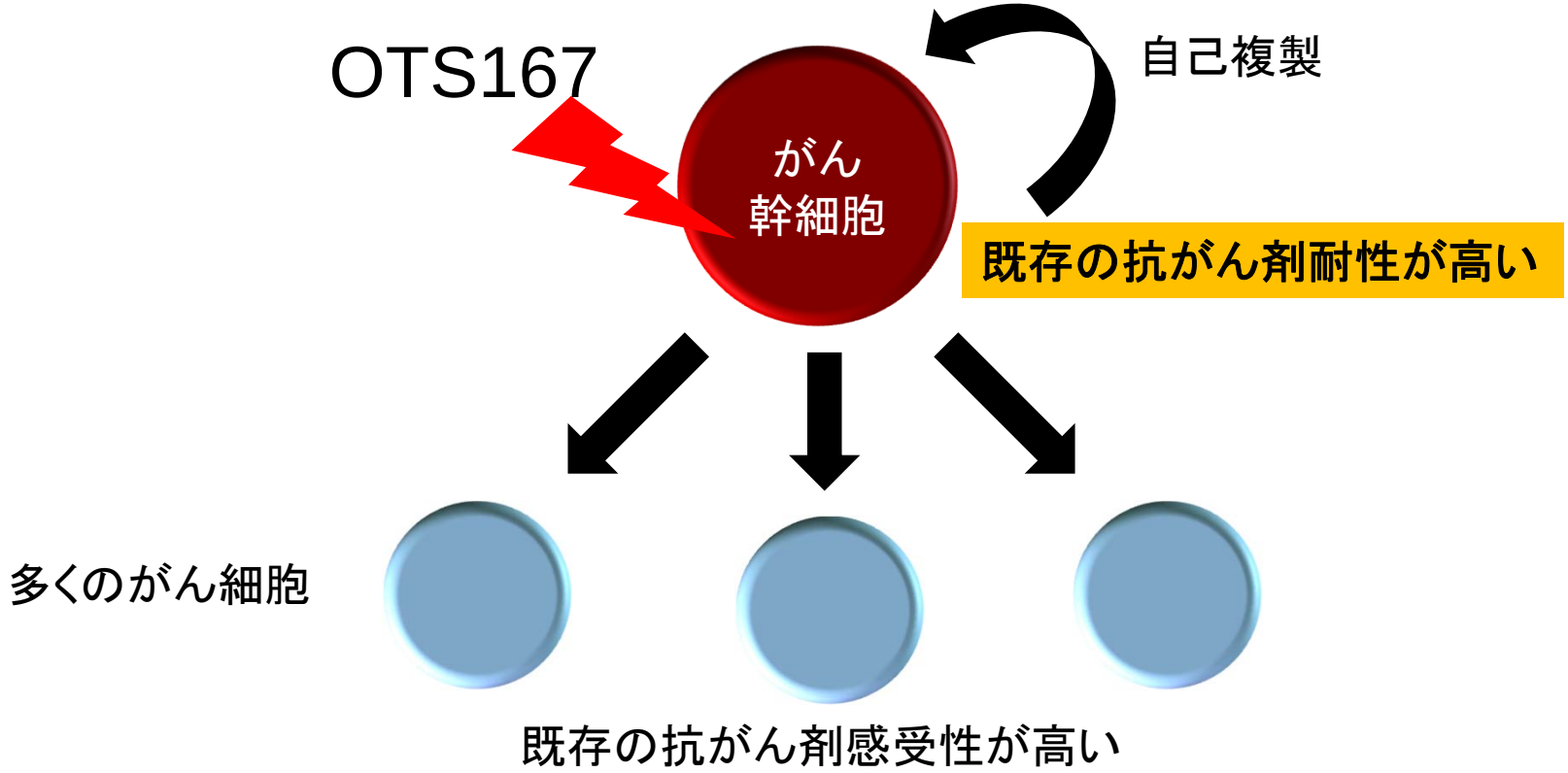
- 治験進捗状況
  - 固形がんの第Ⅰ相臨床試験(シカゴ大学)の患者登録終了(2016.4)
    - ✓ 2013年より実施(ファースト・イン・ヒューマン)
    - ✓ 適応症と経路:標準療法不応の進行性固形がん、静脈内投与
    - ✓ 静脈内投与により、安全性と薬物動態の確認は達成されたと判断
  - 血液がんの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(シカゴ大学)を開始(2016.1)
    - ✓ 適応症と経路:血液がん、静脈内投与
    - ✓ まず、急性骨髄性白血病(AML)を対象に静脈内反復投与における安全性および推奨投与量を確認
    - ✓ 次に、AMLを含む予後不良の各種白血病についてのPOC*を獲得することが目的
  - 健常成人対象の第Ⅰ相臨床試験(豪)を実施(2016.1～3)
    - ✓ 対象と経路:健常成人、経口投与
    - ✓ ヒトでの良好な経口吸収性(バイオアベイラビリティ)を確認

- 今後の開発方針
  - 血液がん、固形がん(難治性)の両方を対象に、静脈内投与と経口投与の両経路で開発を進めていく
    - ✓ グローバルで最適な場所を選んで治験を実施し、開発を加速

* 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

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



<u>MELKの特徴</u>

- 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

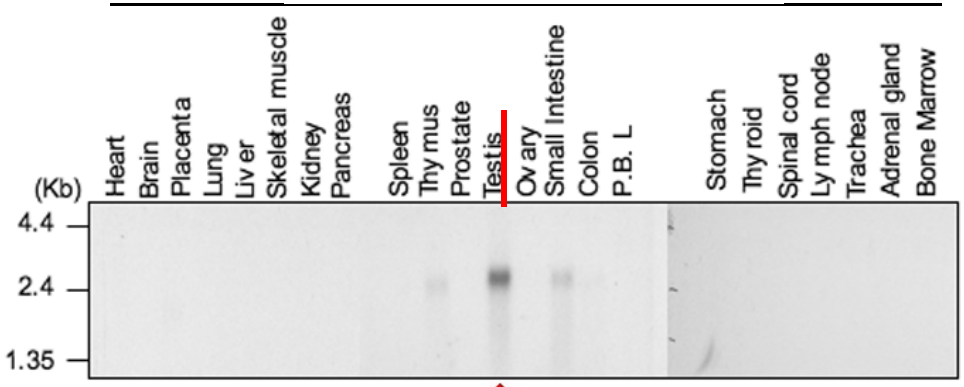
- MELK は様々ながん種で高率に特異的に過剰発現している
- 精巣をのぞき正常臓器での発現はゼロまたは低い

MELK の発現 (cDNA microarray)

腫瘍のタイプ	Positive rate 陽性率（%）
非小細肺がん	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))

23の正常臓器



Northern blot analysis

Source :Lin, et al., BCR (2007)

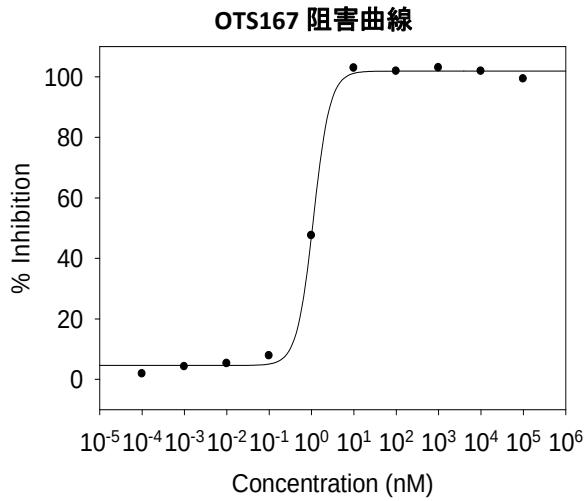
精巣でのみ発現

OTS167　- MELK阻害活性 -

- **MELKに対して高い阻害活性**
  - IC_{50}* = 1.1 nM

既に承認されているキナーゼ阻害薬のIC50

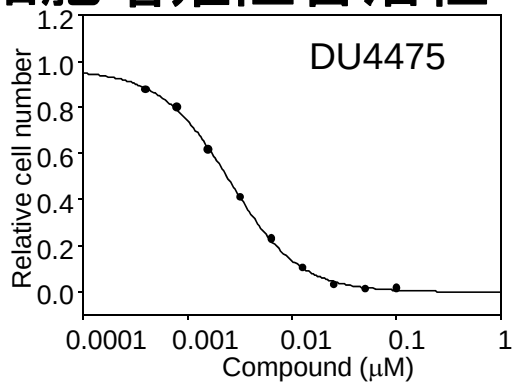
エルロチニブ；	タルセバ(中外)	2 nM (EGFR)
ソラフェニブ；	ネクサバール（バイエル）	6 nM (c-Raf)
スニチニブ；	スーテント（ファイザー）	9 nM (VEGFR-2)
イマチニブ；	グリベック(ノバルティス)	25 nM (Bcr-Abl)



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

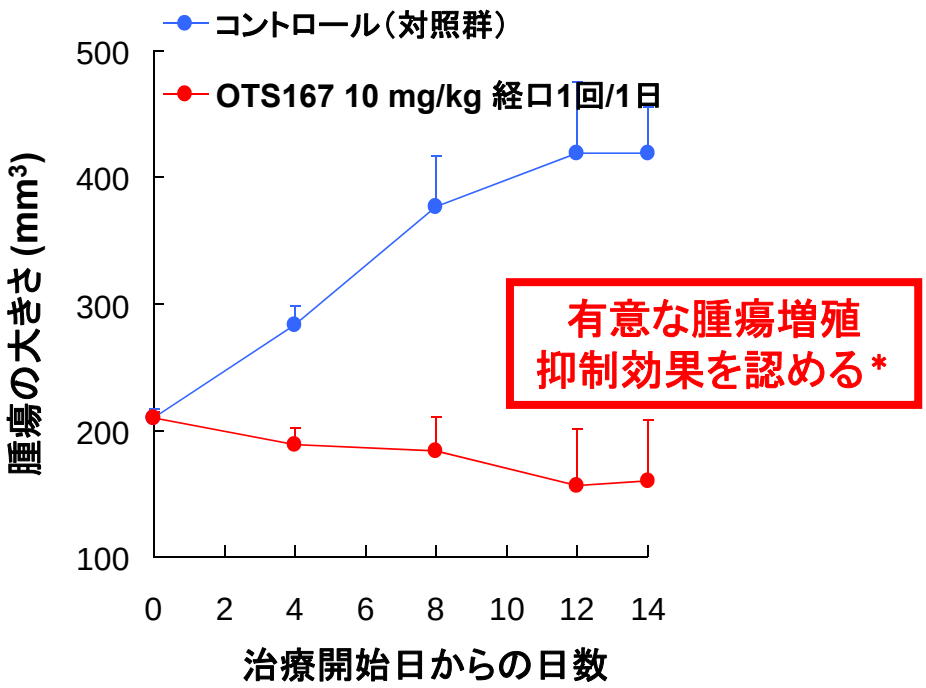


Source：Oncotarget, Chung et al, 2012

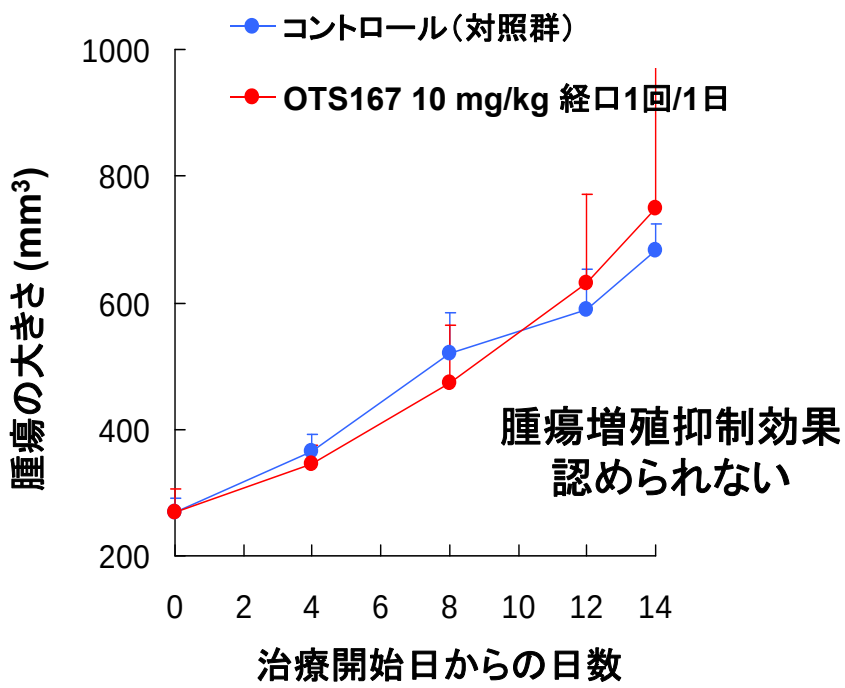
OTS167の抗腫瘍効果（MELK特異的）

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)



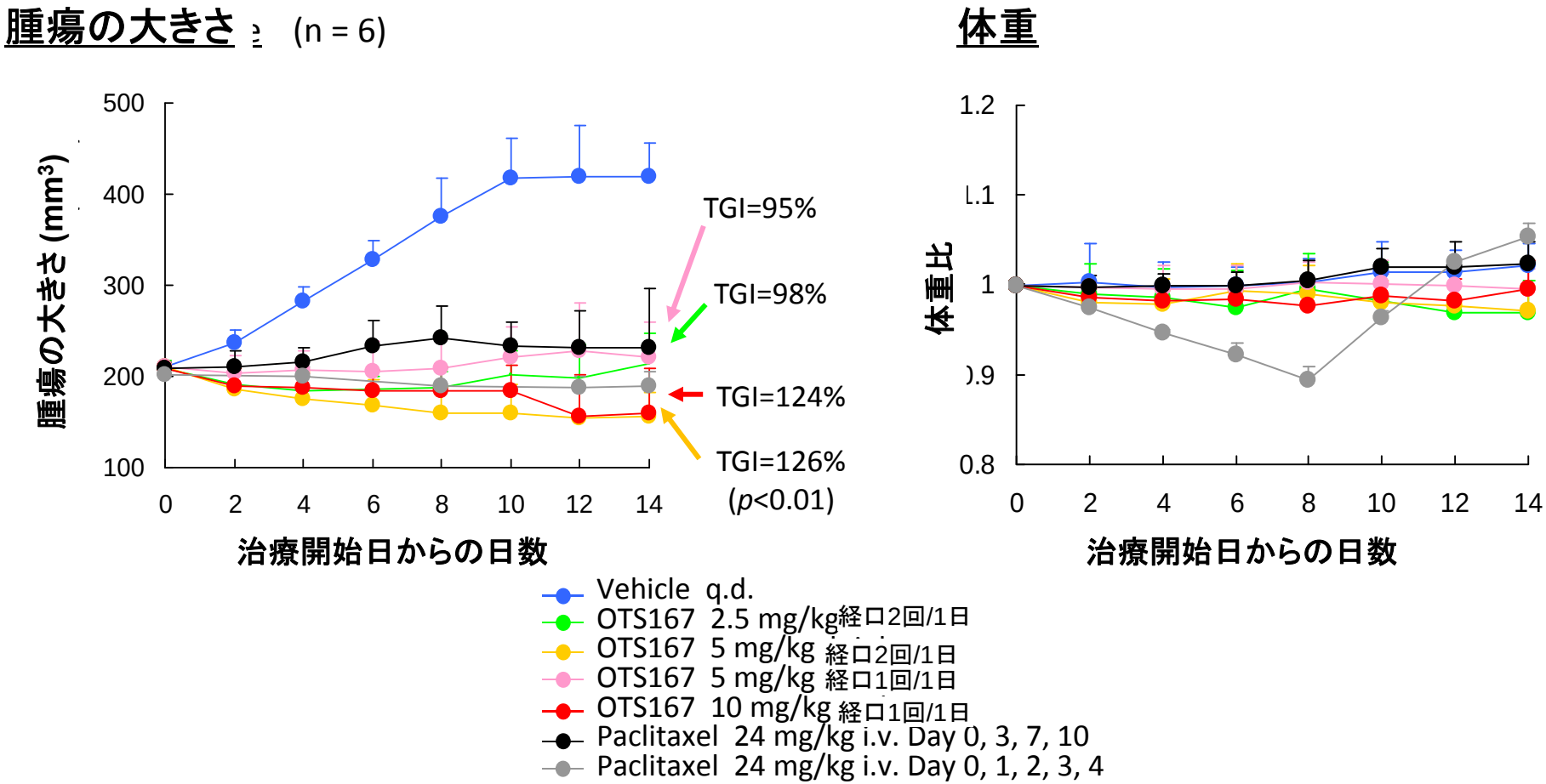
*腫瘍増殖抑制効果Tumor growth inhibition (TGI): 124 %

Source: Oncotarget, Chung et al, 2012

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）



Source: Chung, et al., Oncotarget (2012)

低分子研究開発状況

1）MELK阻害剤

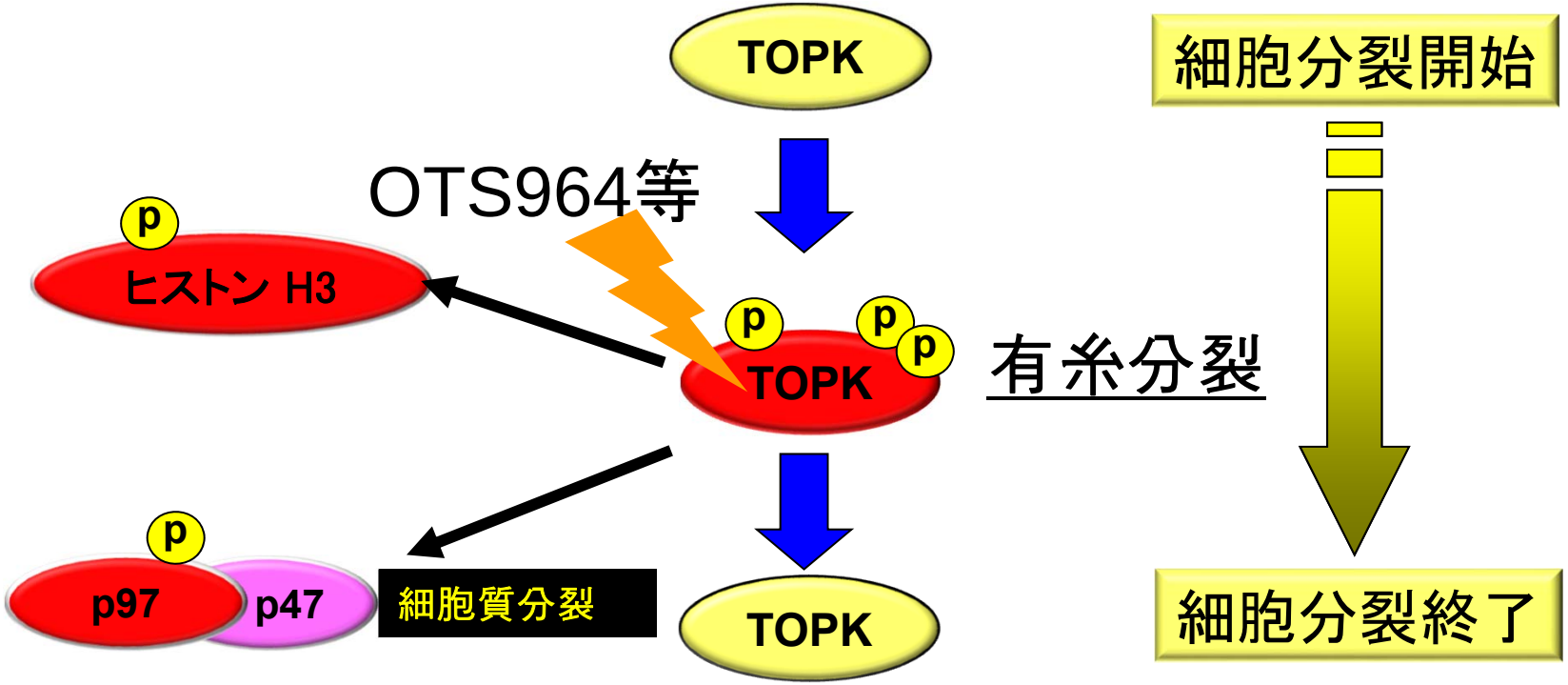
- OTS167（MELK阻害剤）開発状況
- OTS167（MELK阻害剤）の特長

2）TOPK阻害剤（非臨床試験中）

- 分子標的TOPKの特長
- TOPK阻害剤（OTS964等）の特長

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。

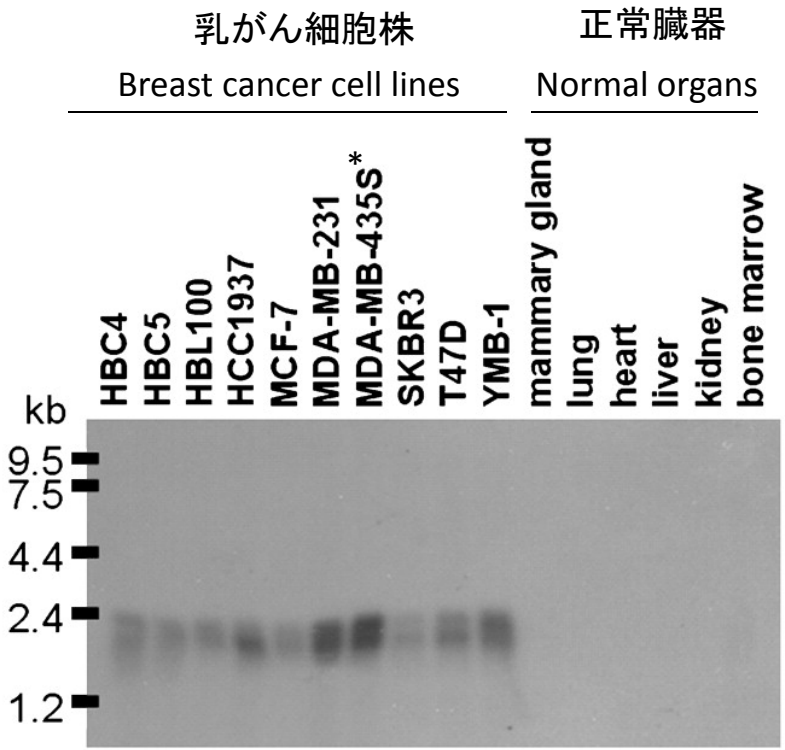
TOPKは高頻度で様々ながん種に発現

- 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)

腫瘍のタイプ	Positive rate 陽性率（%）
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))



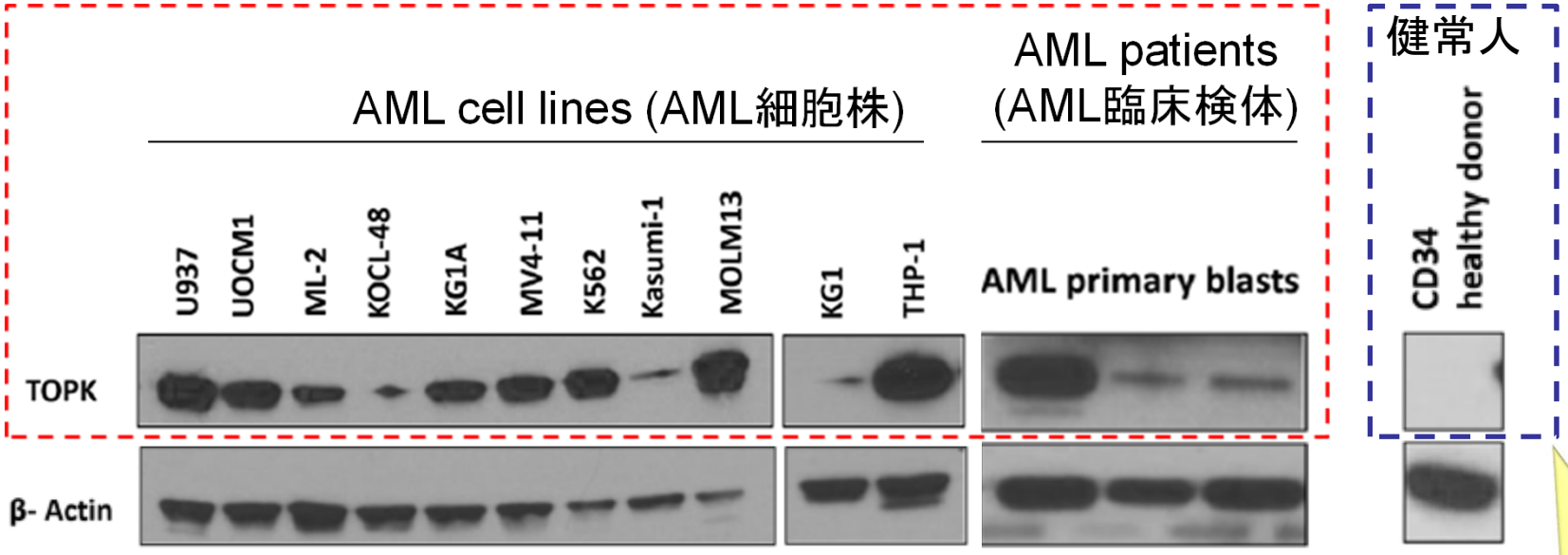
*MDA-MB-435 is reported to have been cross-contaminated with is the M14 melanoma line.

Northern blot analysis

Park, et al., Can Res (2006)

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



健常人検体では
TOPKは
発現していない

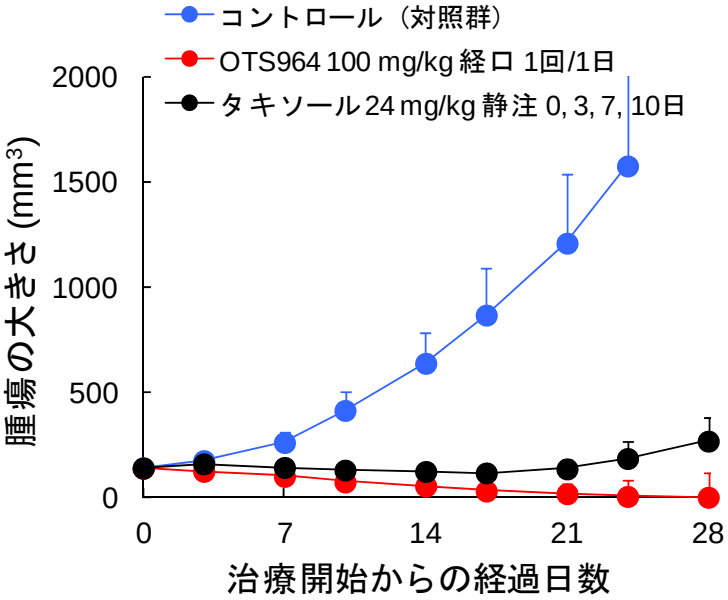
Source: Modified form Alachkar, et al., Oncotarget (2015)

OTS964（経口投与）の抗腫瘍効果

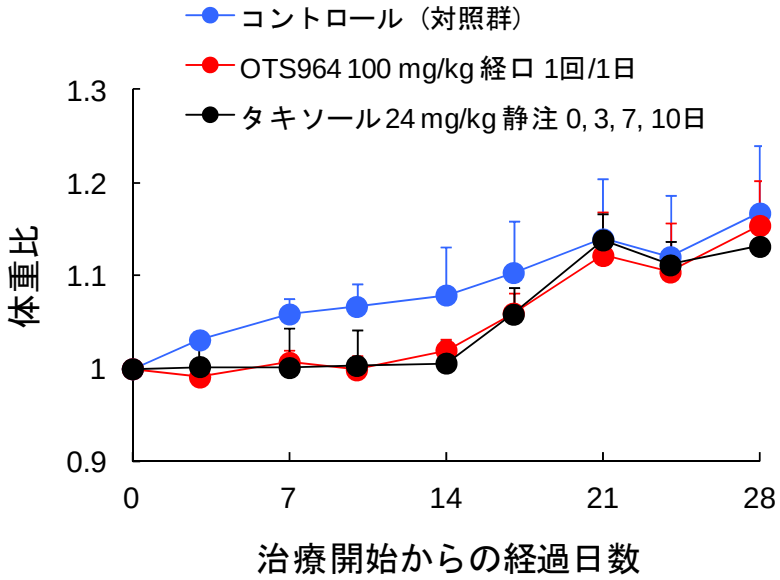
OTS964は経口投与でマウス6匹すべてのがんを消失（有意な抗腫瘍効果）

- ✓ 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



体重



6匹中6匹で腫瘍消失

副作用（体重減少）兆候なし

Source：Sci Transl Med, Matsuo et al, 2014 , 社内資料

目次

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
- OTSA101（抗体医薬）開発状況
- 個別化医療への取り組み

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相臨床試験を終了（安全性、腫瘍集積を確認）

- ✓ 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=CLARAによる研究費助成

◆OTSA101はオーファンドラッグとして開発

- ✓ 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（日米欧）を目指す

- ✓ 日米欧の規制当局と次相臨床試験を検討する（オーファンドラッグ活用）
- ✓ 次相臨床試験は承認申請（NDA）に必須の臨床試験とし、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

OTSA101は滑膜肉腫に対する抗体医薬

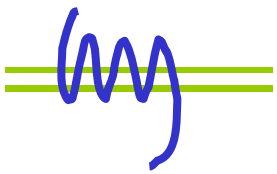
選定基準:

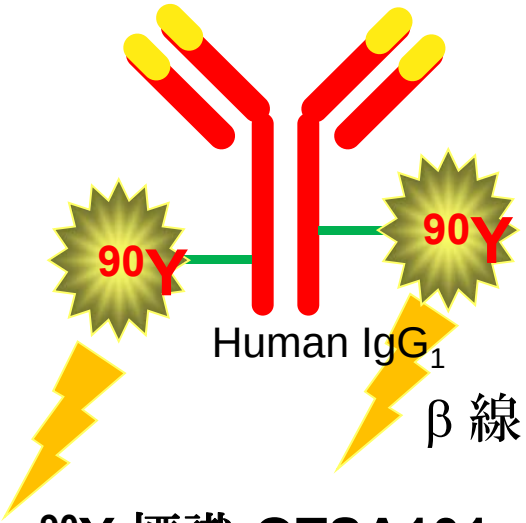
- 滑膜肉腫に**高頻度**に**高発現**している
- 正常組織には**発現していない**
- 滑膜肉腫の**細胞増殖に関与**している

標的と構造:

Frizzled Homologue 10 (FZD10)

7回膜貫通型レセプター

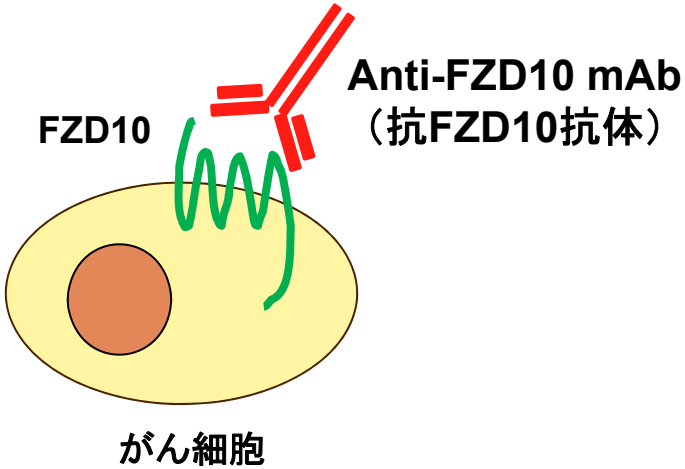


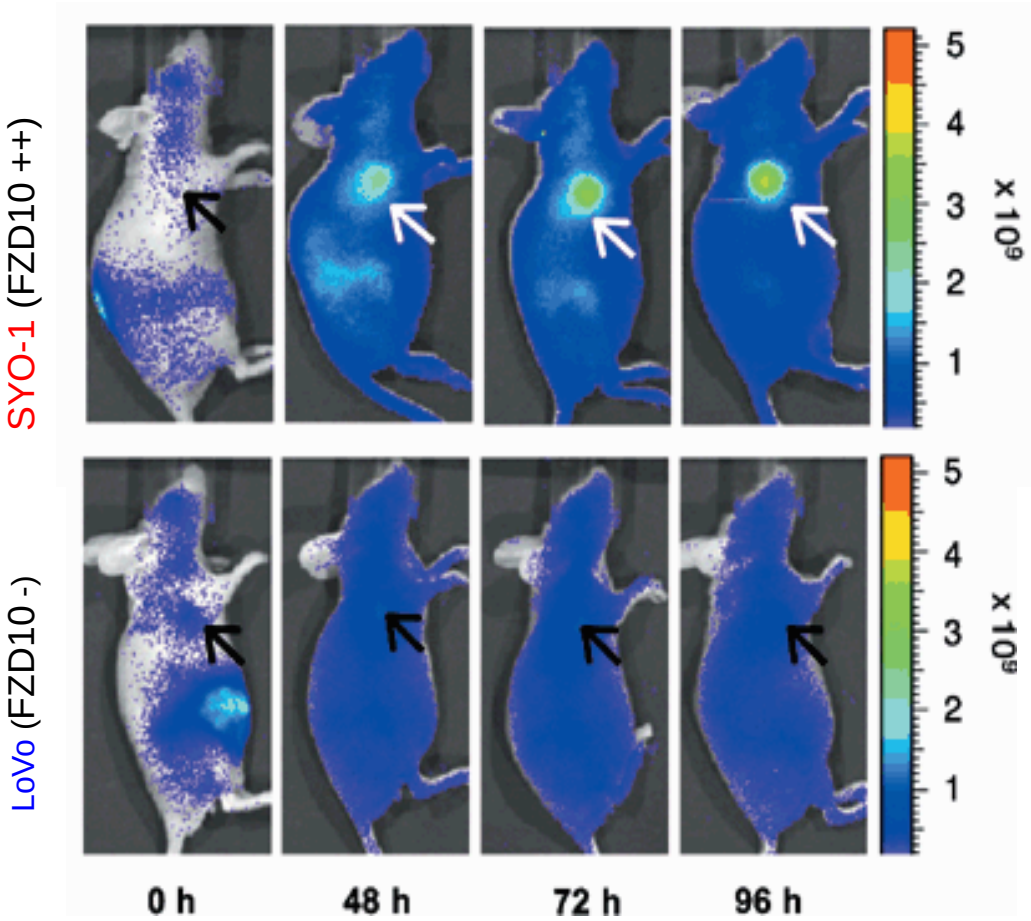


^{90}Y 標識 OTSA101

抗FZD10 抗体 の腫瘍集積性

FZD10をターゲットとした抗体（抗FZD10抗体）が、マウス実験においてFZD10 陽性滑膜肉腫へ特異的に集積



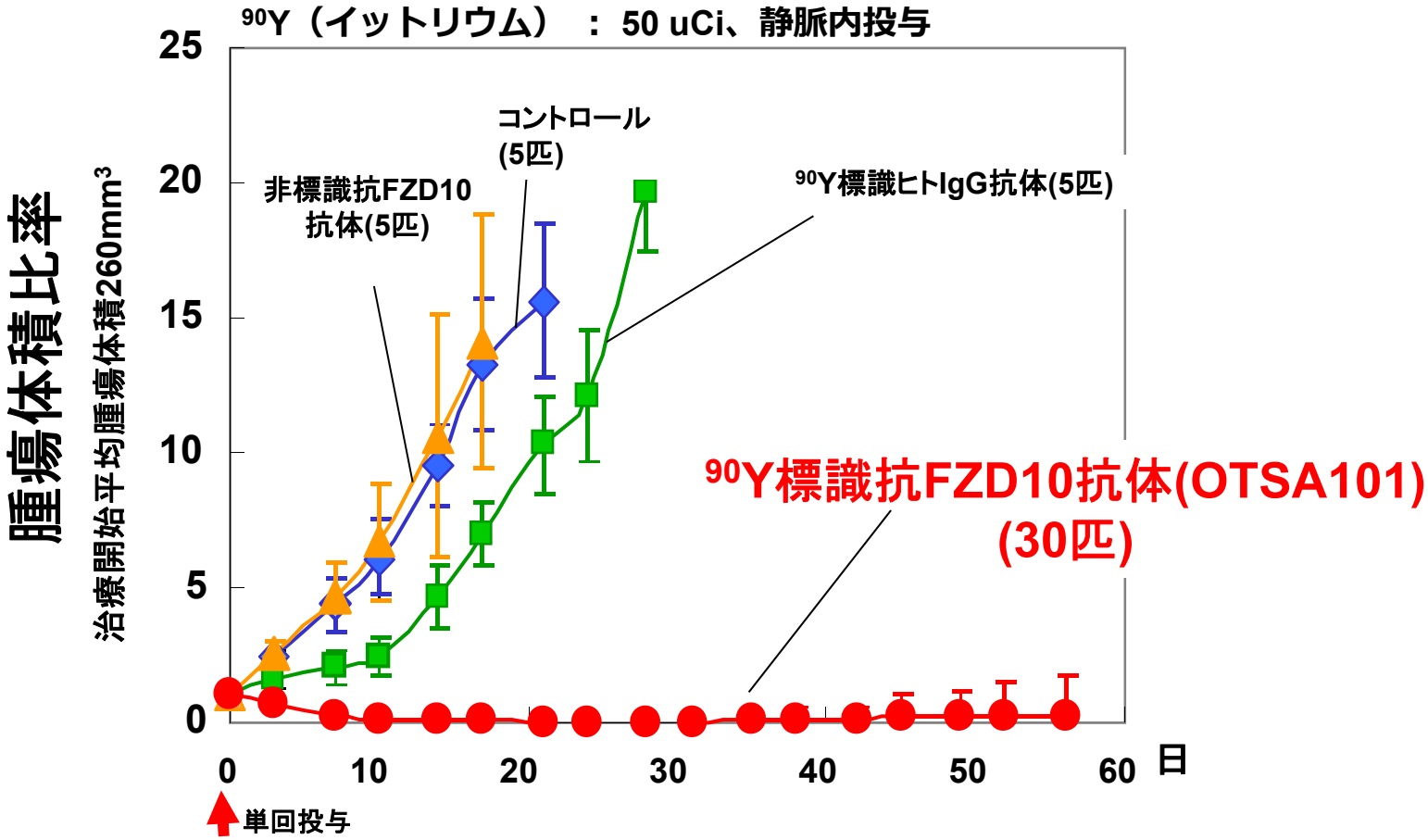


Source: Fukukawa et al., Can Sci (2008)

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



Source：AACR/JCA Joint Conference, 2010,　社内資料

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）ネオアンチゲン樹状細胞療法の実用化

4）個別化医療の実現に向けて

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

Source: http://yusukenakamura.hatenablog.com/entry/2015/02/15/131903

個別化医療への取り組み

1）腫瘍免疫とゲノム

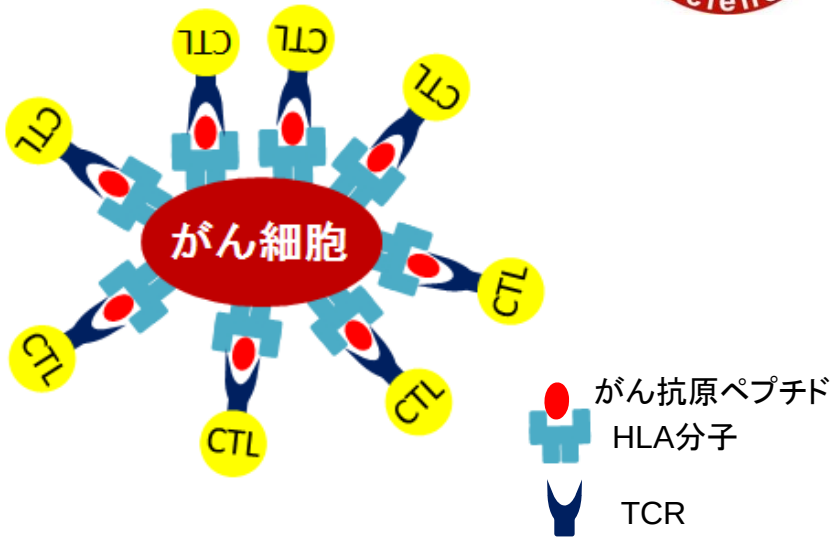
2）TCR解析の事業化

3）ネオアンチゲン樹状細胞療法の実用化

4）個別化医療の実現に向けて

T細胞受容体(TCR)解析とは

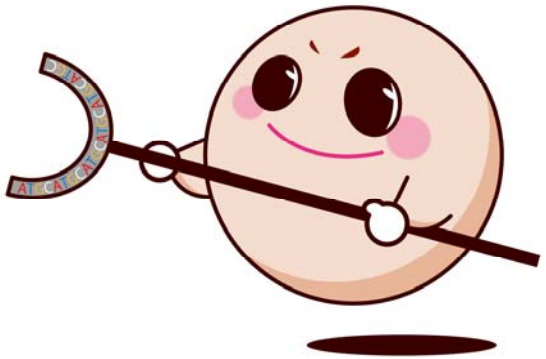
- 細胞傷害性T細胞は表面上に発現したT細胞受容体(TCR)によって抗原を認識し、標的細胞を殺傷する



- 1つのT細胞は1種類の抗原を認識するTCRを持つ

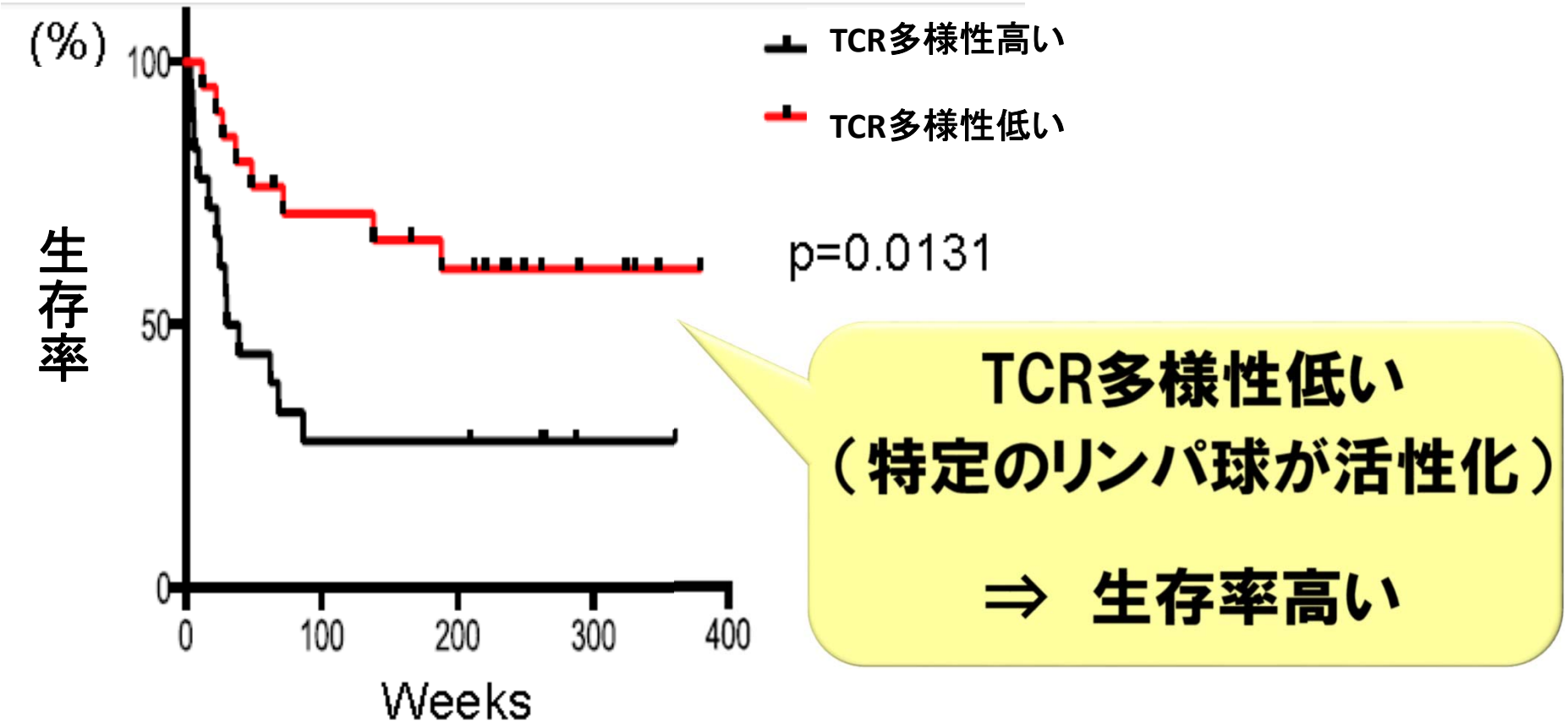
- TCR遺伝子を解析することで、生体内のT細胞の情報を得ることができる

TCRの多様性は
10の18乗に上る



TCR解析の活用事例

膀胱がん組織におけるTCR解析を行うことで、定量的に患者の免疫反応と予後（生存率）の関係が分析可能



(Choudhury, et al. *European Urology Focus 08 Oct,2015*)

Source：シカゴ大学中村教授によるバイオジャパン2015ランチョンセミナー

TCR解析による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

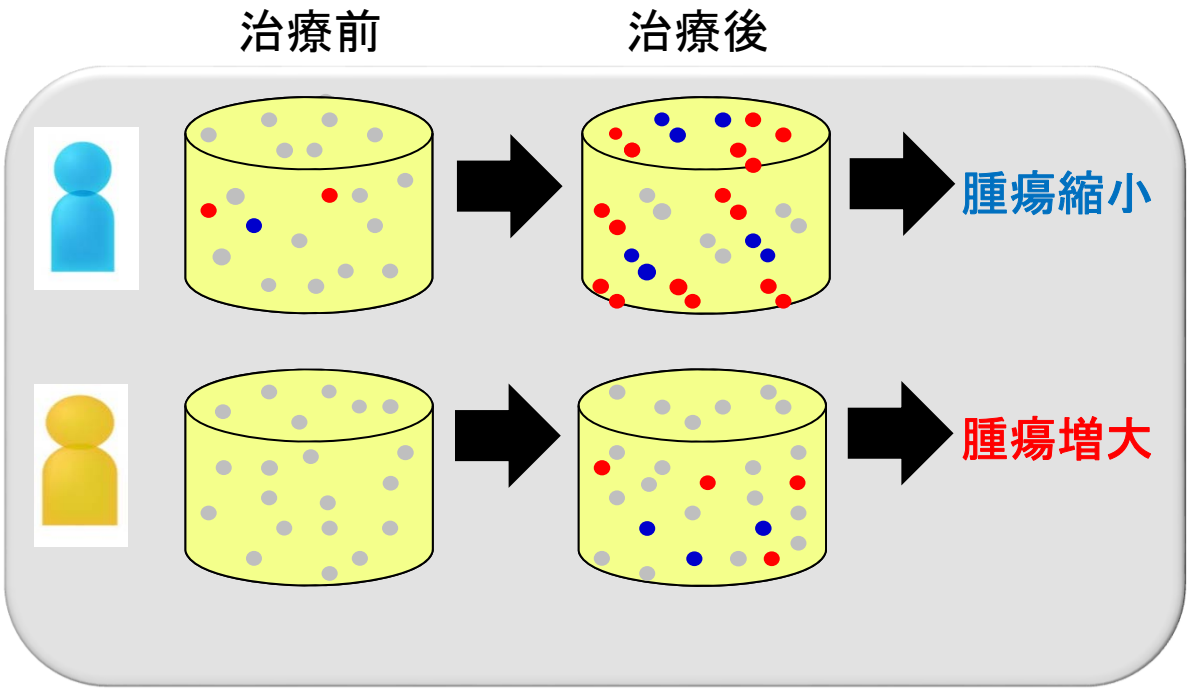
● 患者選択

臨床効果の事前予測

・治療前に
抗原特異的T細胞確認
→ がん免疫治療開始

・治療前に
抗原特異的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

個別化医療への取り組み

1）腫瘍免疫とゲノム

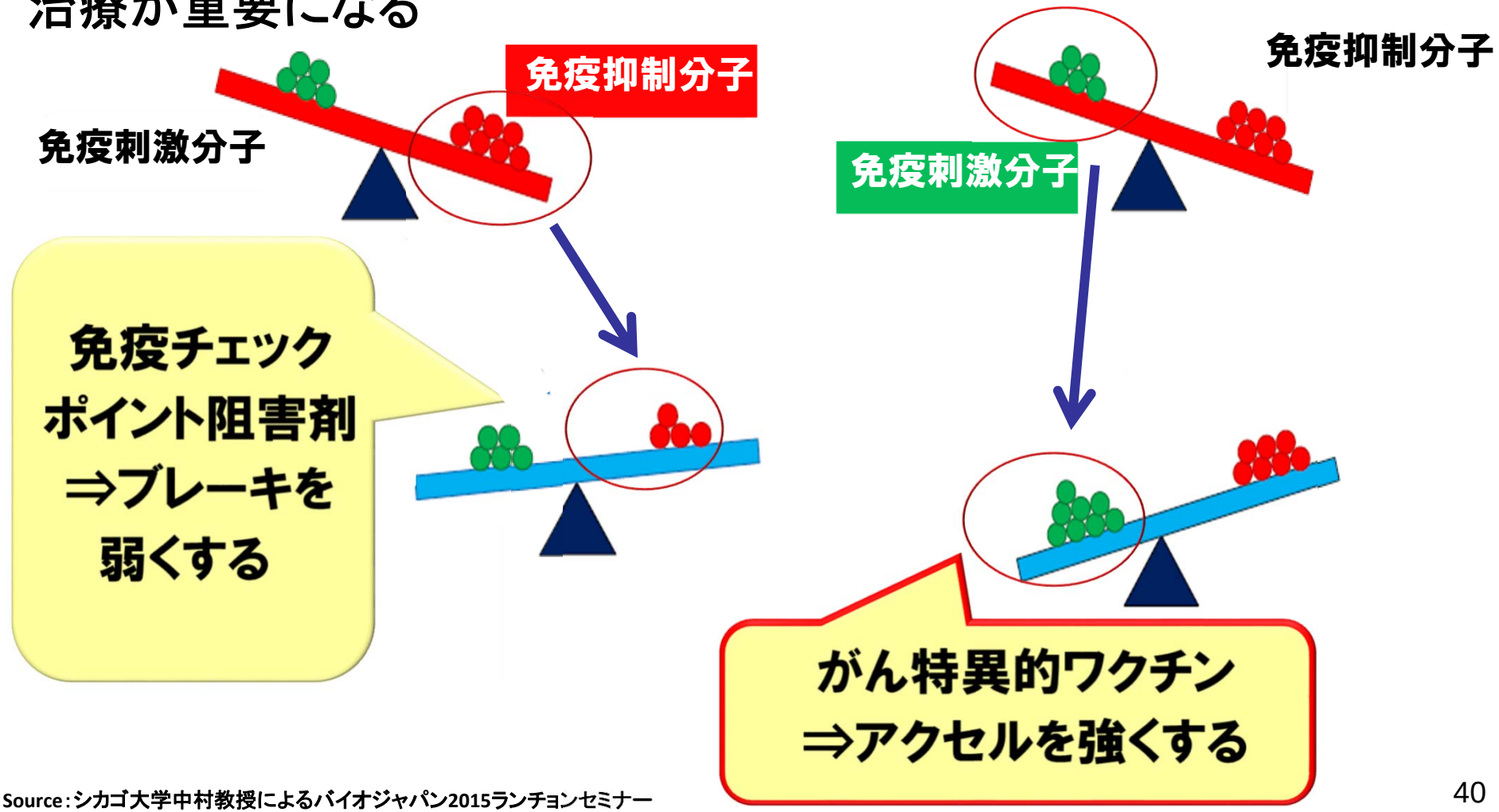
2）TCR解析の事業化

3）ネオアンチゲン樹状細胞療法の実用化

4）個別化医療の実現に向けて

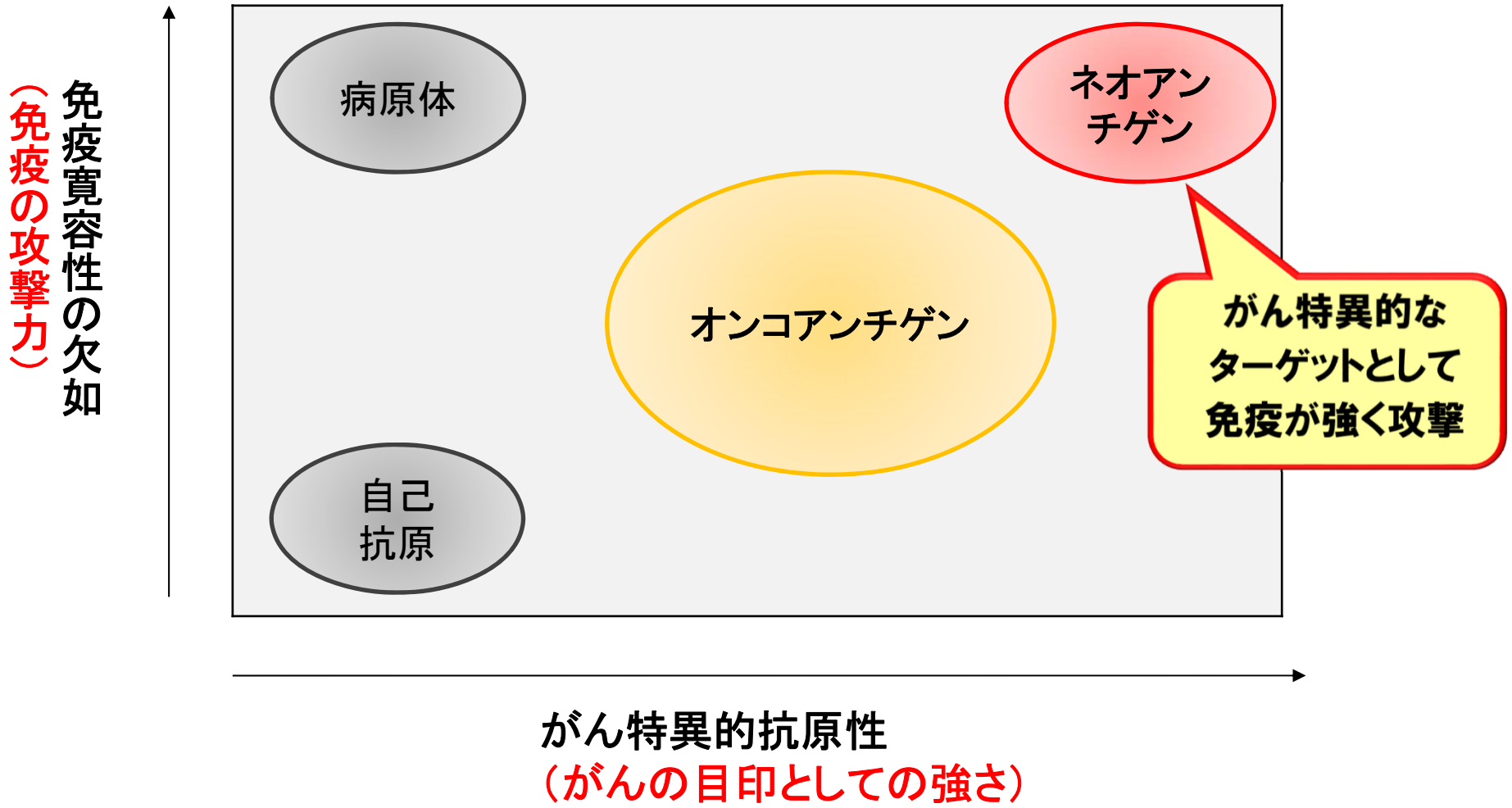
Immunopharmacogenomicsによる新しいがん治療

免疫チェックポイント阻害剤の開発が進んでいるが、今後は遺伝子解析に基づいた免疫療法によって、がんに対する攻撃力を高める治療が重要になる



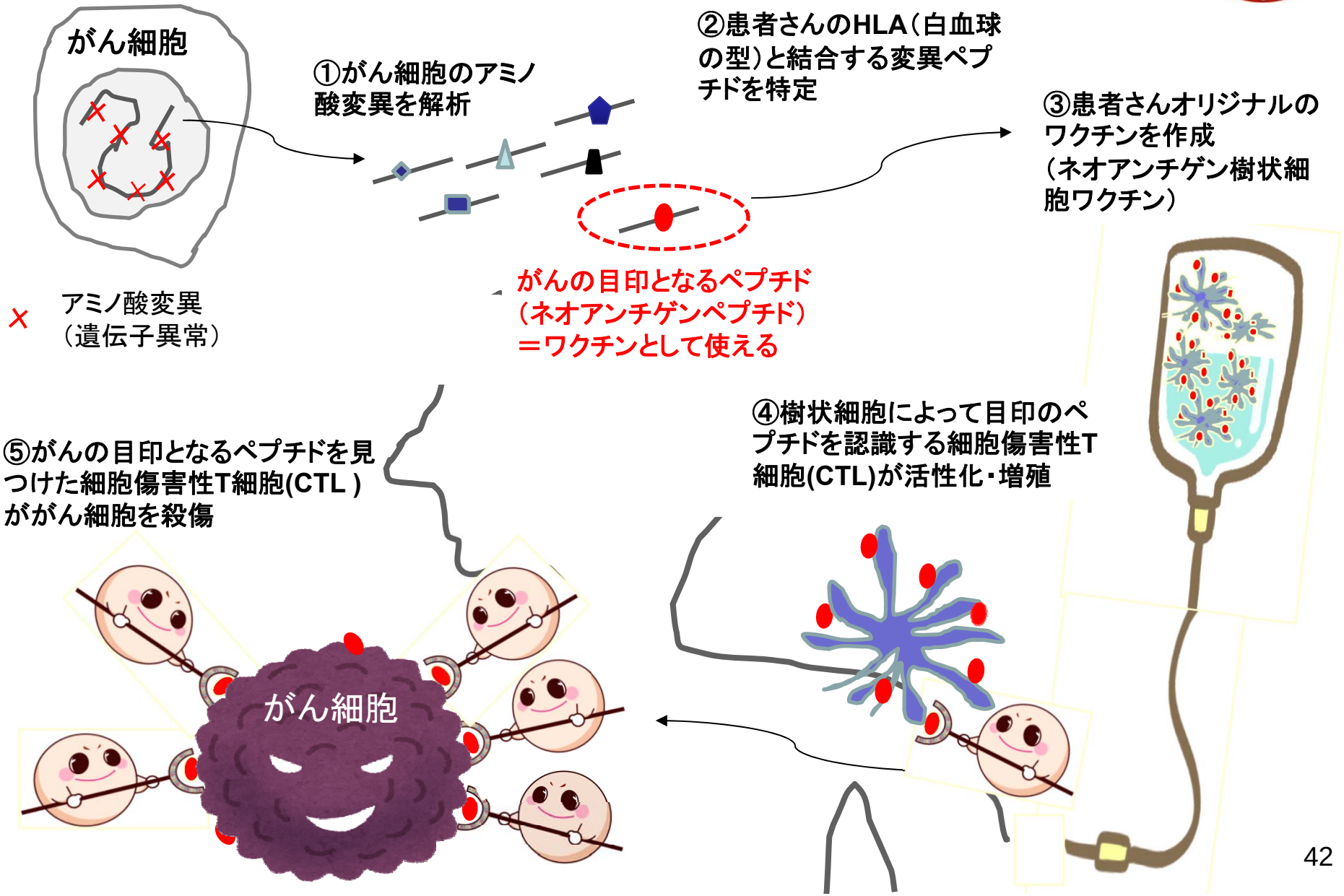
Source：シカゴ大学中村教授によるバイオジャパン2015ランチョンセミナー

ネオアンチゲンの抗原性と免疫寛容



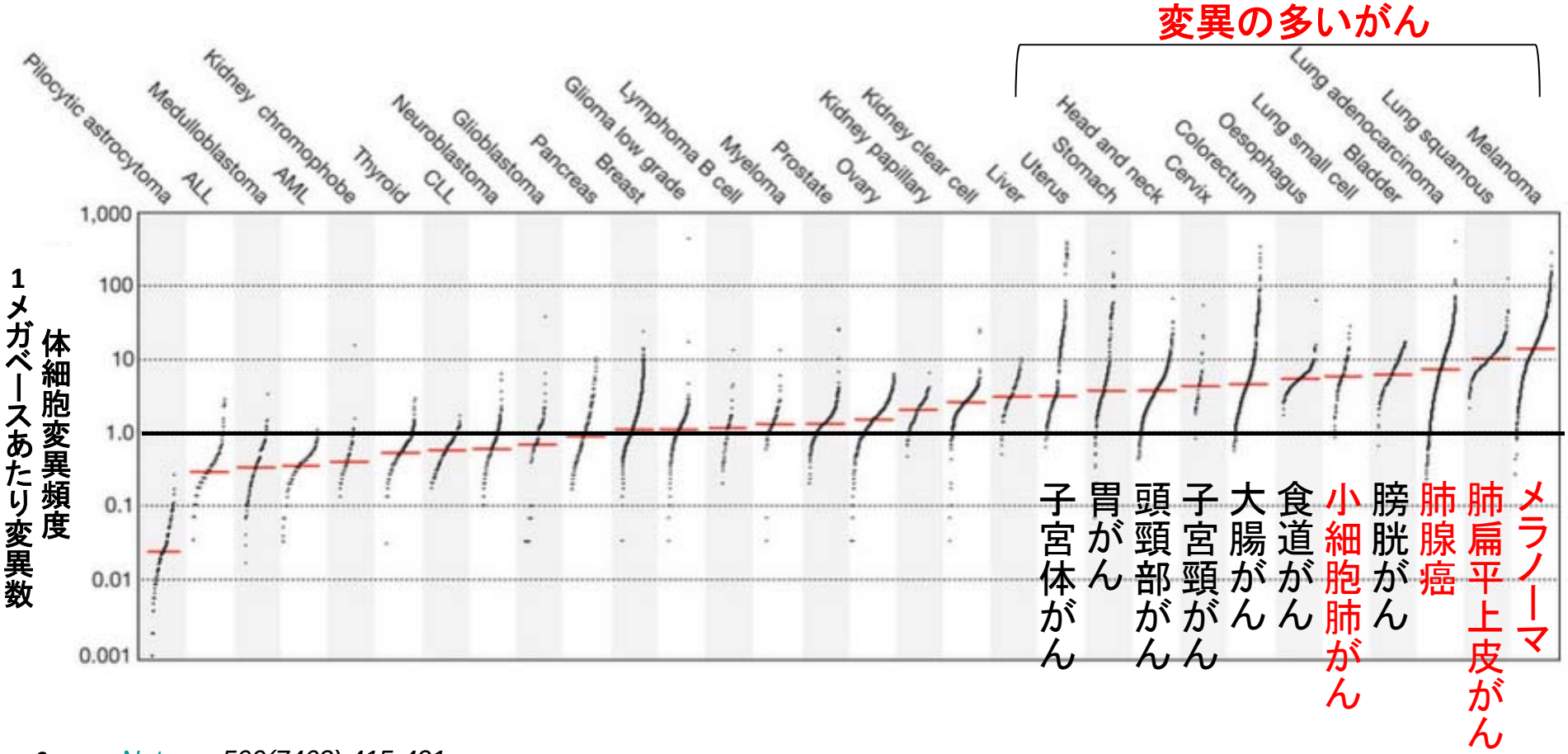
Source: Hacohen et al. Cancer Immunol Res; 1（1） July 2013をもとに当社作成

ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法のしくみ



変異の多いがん（ネオアンチゲンワクチンのターゲット）

メラノーマは日本人の場合、10万人に1-2人の割合で発生。
肺がんの場合、非小細胞肺がん（腺癌、扁平上皮癌）のほうが小細胞肺がんより変異が多い。肺がん罹患者数（予測）は約13万人。



Source: *Nature ; 500(7463):415-421.*

個別化医療への取り組み

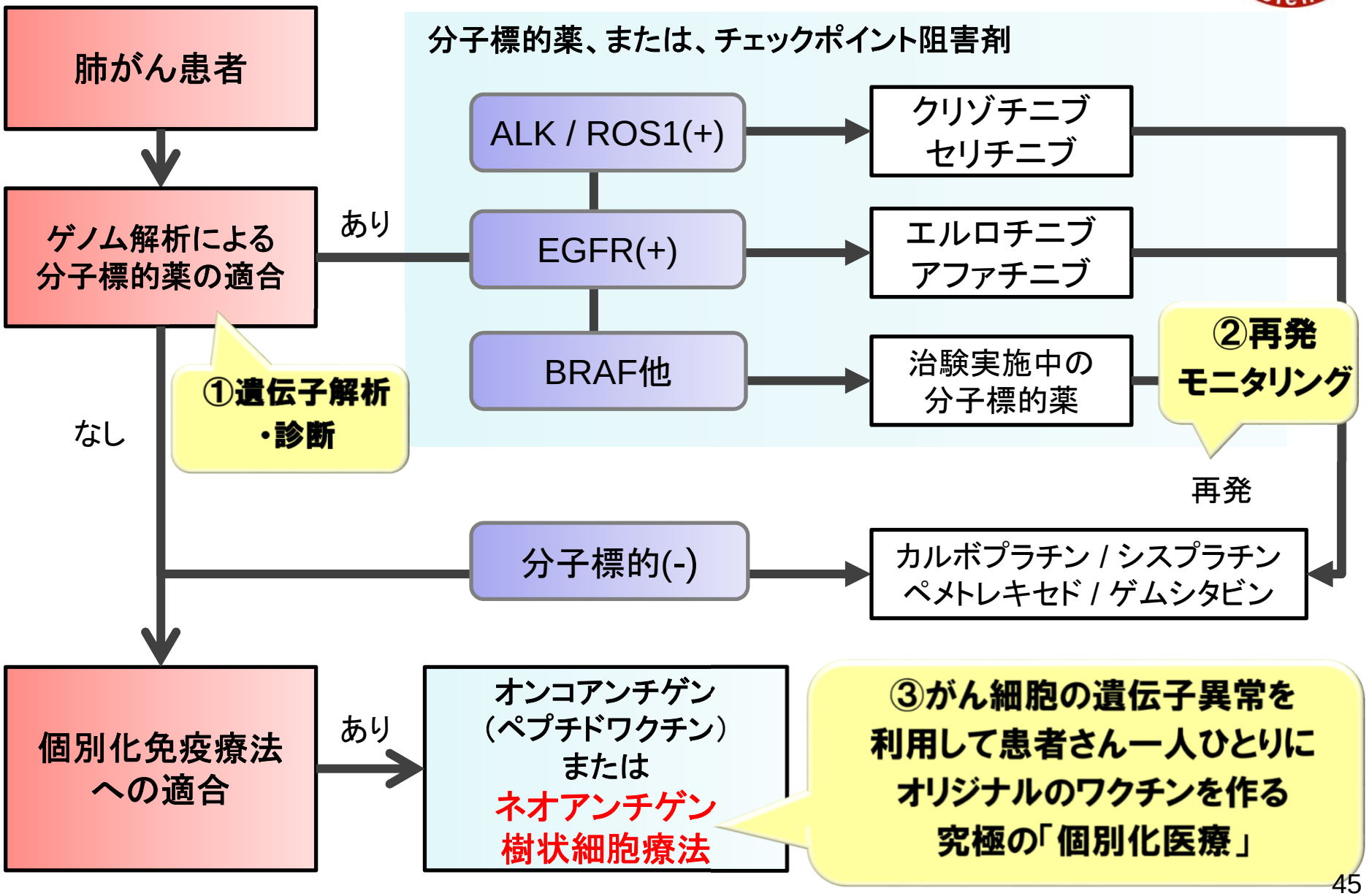
1）腫瘍免疫とゲノム

2）TCR解析の事業化

3）ネオアンチゲン樹状細胞療法の実用化

4）個別化医療の実現に向けて

個別化医療の全体像～肺がんのディシジョン・ツリー～



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。