



OncoTherapy
Science, Inc.

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 山本和男

平成29年5月30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



1)OTSの特長と経営方針

2)当期の決算状況

3)研究開発パイプライン

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
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

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

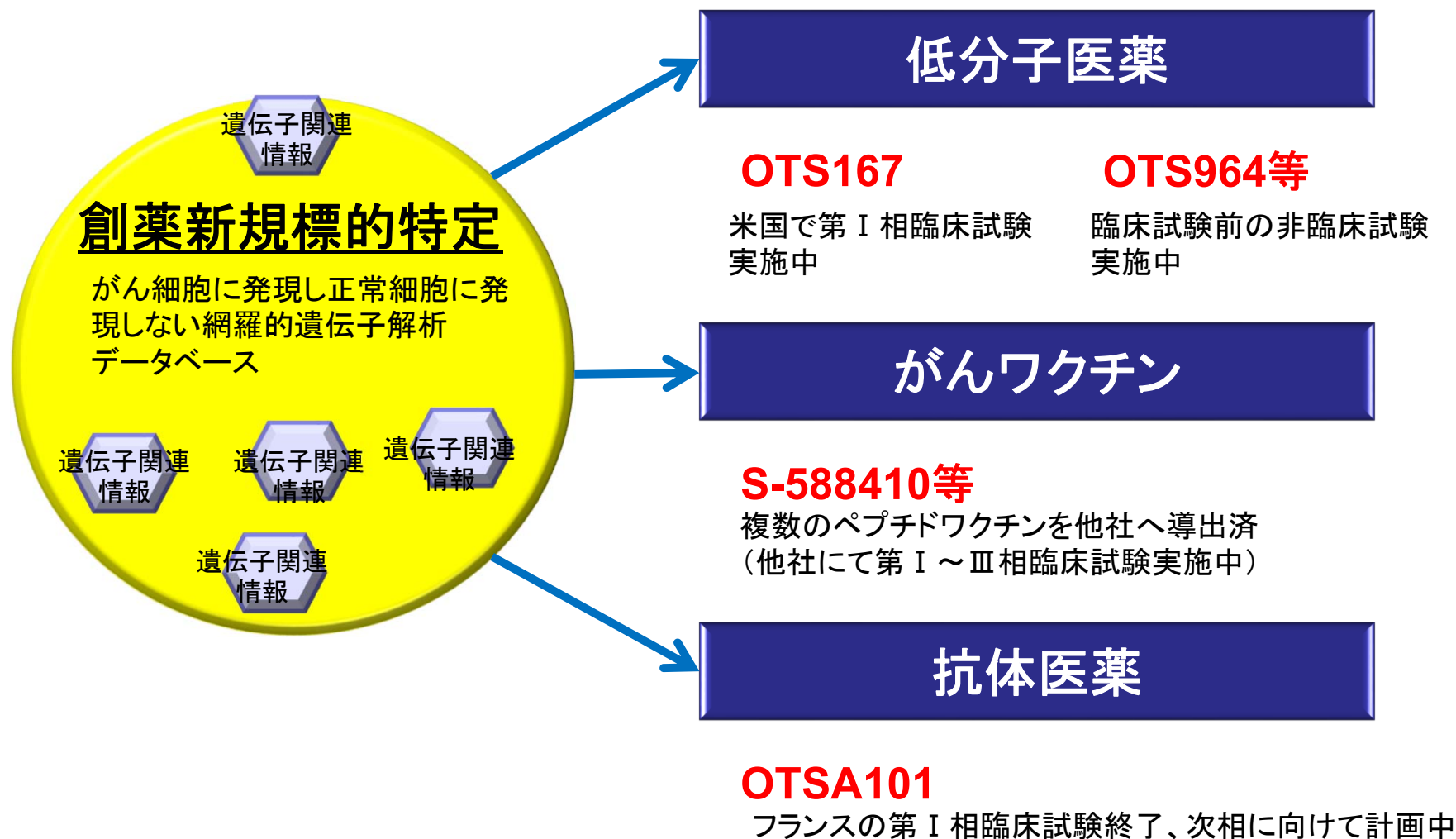
3. がん細胞の生存または増殖に必須であるかの確認

- 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



OTSの研究開発戦略



基本方針

•ゲノム創薬

- ✓ OTS革新的基盤技術に基づく創薬モデルから新薬候補を継続的に創製
- ✓ ゲノム解析技術に基づく、研究開発及び有効なモニタリング方法の実現

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、次の臨床試験を計画中



1)OTSの特長と経営方針

2)当期の決算状況

3)研究開発パイプライン

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
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

2017.3期の決算状況(連結P／L)



単位: 百万円	2016.3期	2017.3期2Q	2017.3期
事業収益	266	34	286
経常損失	2,963	1,502	3,008
当期純損失	2,788	1,497	3,002
(研究開発費)	(2,883)	(1,368)	(2,938)



1) OTSの特長と経営方針

2) 当期の決算状況

3) 研究開発パイプライン

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
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

研究開発パイプライン(2017.3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(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 (塩野義製薬へ) 導出済み、開発支援	食道がん	→					
	(塩野義製薬へ) 導出済み	膀胱がん 頭頸部がん	→			→		
	(小野薬品工業へ) 導出済み	肝細胞がん 肝細胞がん	→			→		
抗体	OTSA101	滑膜肉腫	→			→		
	(協和発酵キリンへ) 導出済み	アルツハイマー型 認知症	→			→		

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)



1) OTSの特長と経営方針

2) 当期の決算状況

3) 研究開発パイプライン

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
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

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

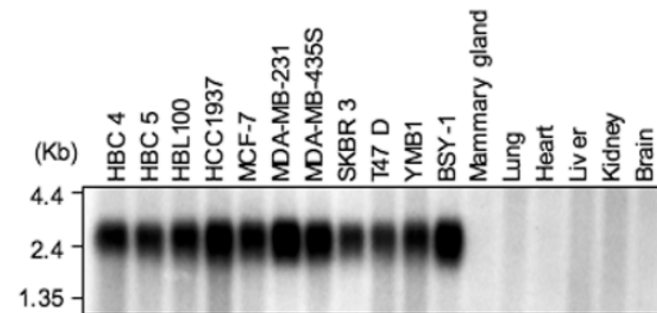
MELK の発現 (cDNA microarray)

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

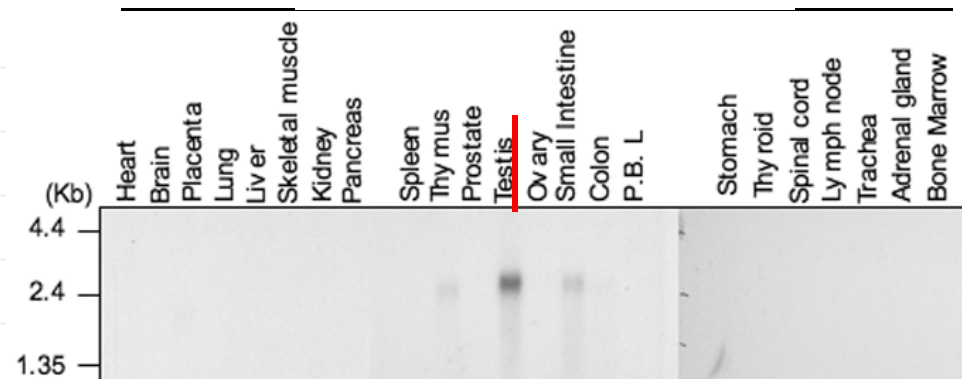
Positive rate : % of cases where Tumor/Normal > 2

出典 : collaborator (U Tokyo)

乳がん細胞株 正常臓器



23の正常臓器



ノザンブロット解析

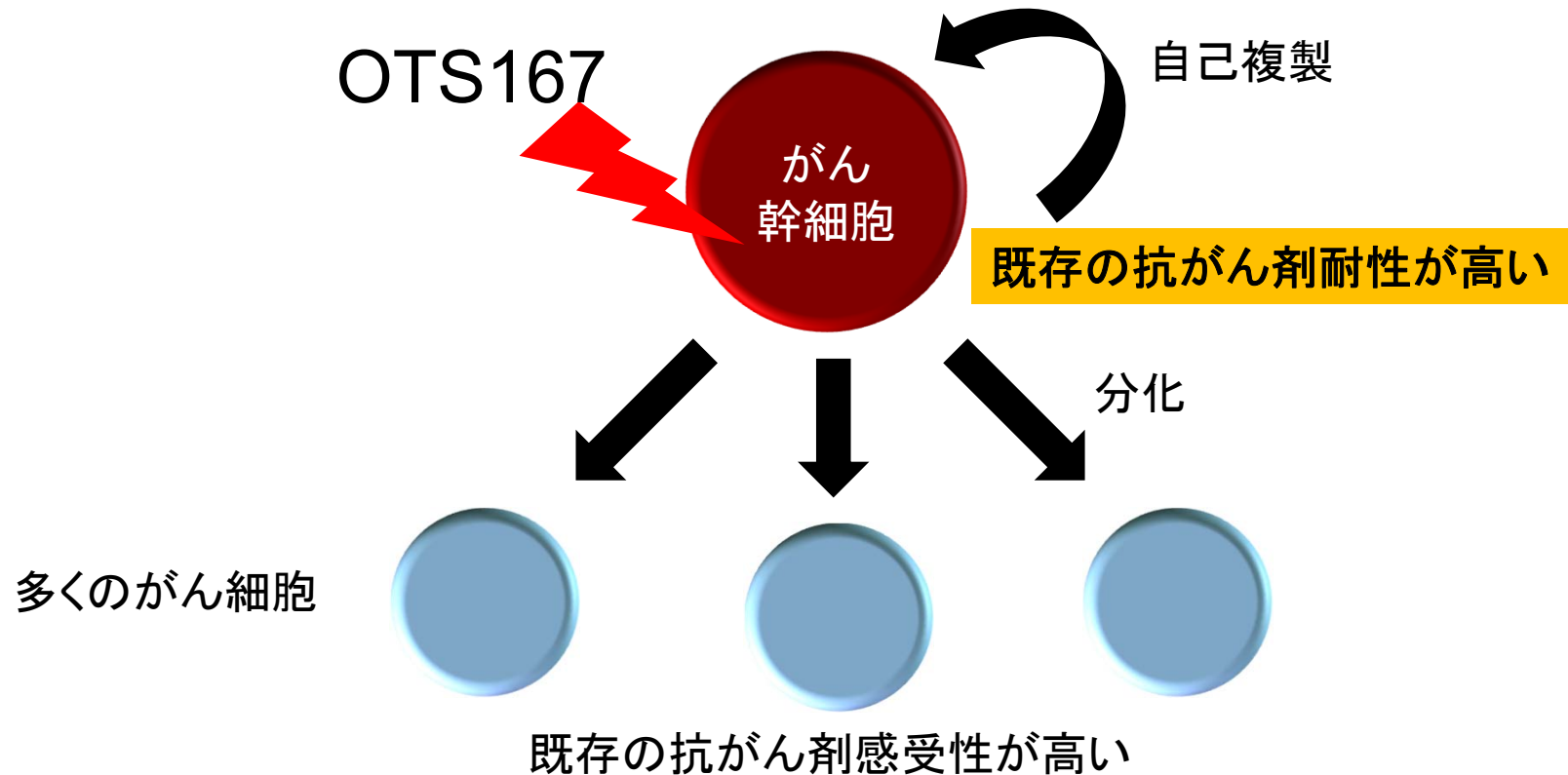
出典 : Lin, et al., BCR (2007),9(1)R17

精巣でのみ発現

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はがん幹細胞に効果が期待される。

OTS167 - MELK阻害活性 -

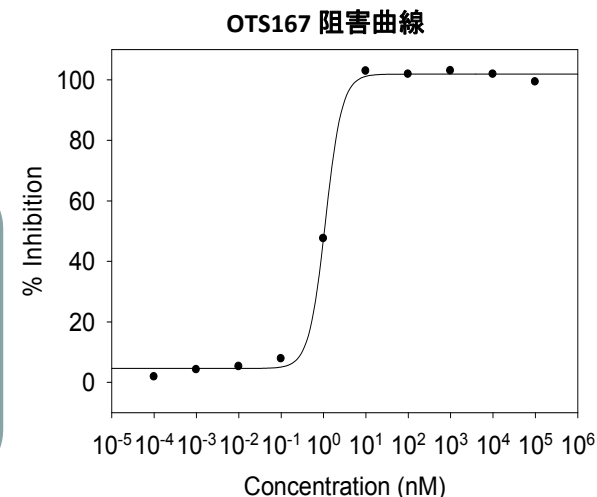


● MELKに対して高い阻害活性

▪ $IC_{50}^* = 1.1 \text{ nM}$

既に承認されているキナーゼ阻害薬の IC_{50}

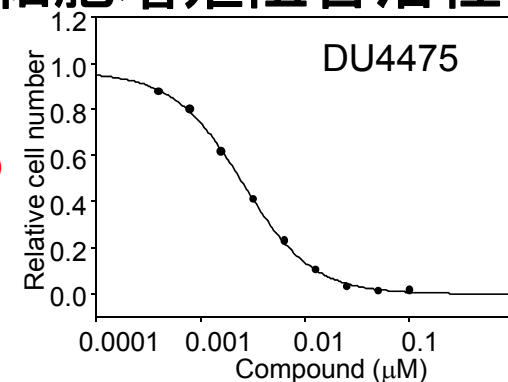
エルロチニブ; タルセバ(中外)	2 nM (EGFR)
ソラフェニブ; ネクサバル(バイエル)	6 nM (c-Raf)
スニチニブ; スーテント(ファイザー)	9 nM (VEGFR-2)
イマチニブ; グリベック(ノバルティス)	25 nM (Bcr-Abl)



* 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

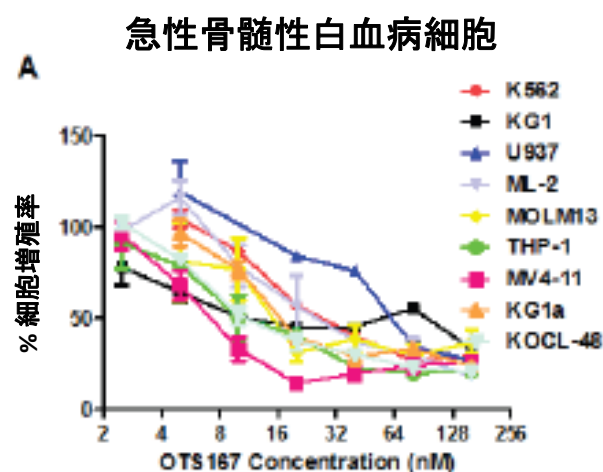
A549	$IC_{50} = 8.9 \text{ nM}$	(肺がん細胞; MELK発現)
T47D	$IC_{50} = 5.3 \text{ nM}$	(乳がん細胞; MELK発現)
DU4475	$IC_{50} = 3.3 \text{ nM}$	(トリプルネガティブ乳がん細胞; MELK発現)
22Rv1	$IC_{50} = 5.2 \text{ nM}$	(前立腺がん細胞; MELK発現)
HT1197	$IC_{50} = 120.0 \text{ nM}$	(膀胱がん細胞; MELK非発現)



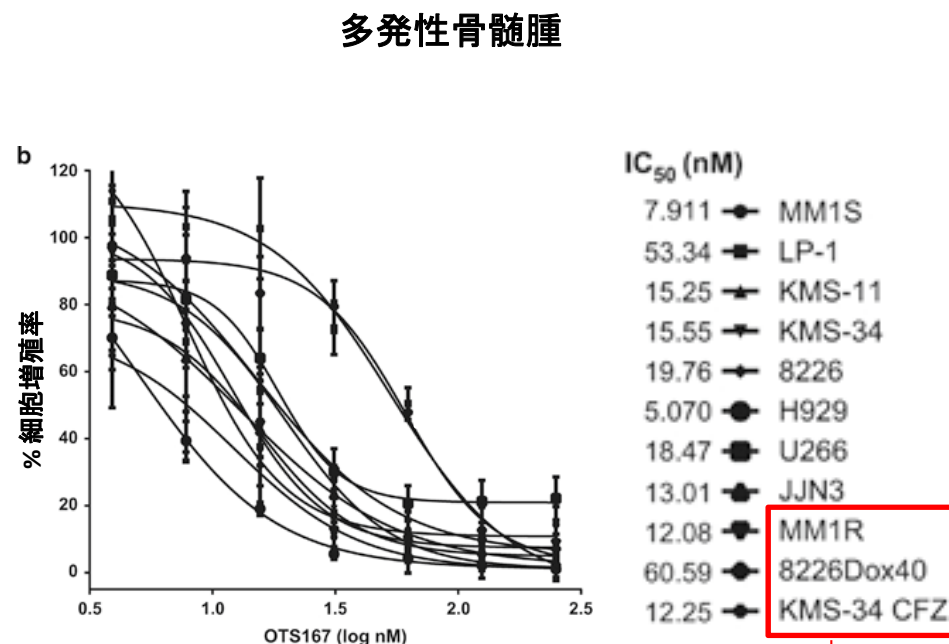
OTS167 - がん細胞増殖阻害活性 -



- 急性骨髄性白血病細胞や多発性骨髄腫細胞に対しても強い増殖抑制効果を示す
- IC_{90} (90%の細胞が死滅する濃度)は約100nM



Cell line	IC_{90} (nM)
K562	32.95
KG1	16.9
U937	69.76
ML-2	33.84
MOLM13	17.51
THP-1	15.58
MV4-11	7.84
KG1a	26.35
KOCL-48	16.93

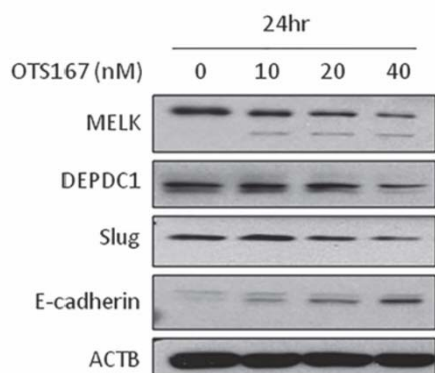
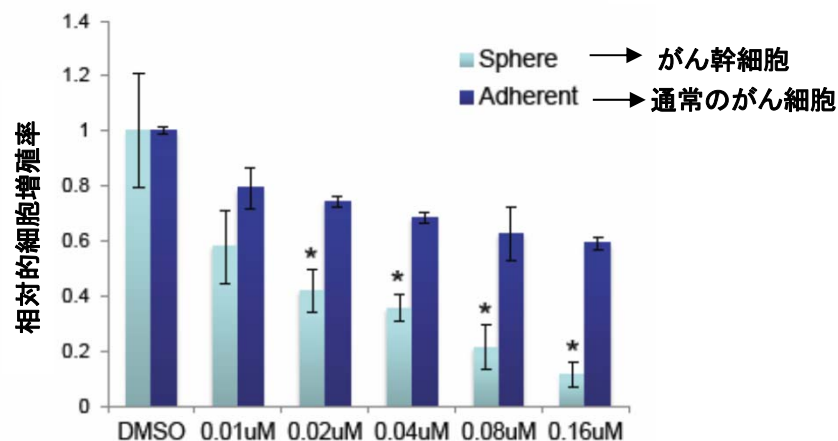


抗がん剤治療抵抗性
多発性骨髄腫細胞

OTS167 - がん幹細胞への影響 -

- OTS167はがん幹細胞に対してより強い増殖抑制効果を示す
- OTS167はがん幹細胞マーカーの発現を抑え、細胞間接着分子の発現を増加させる

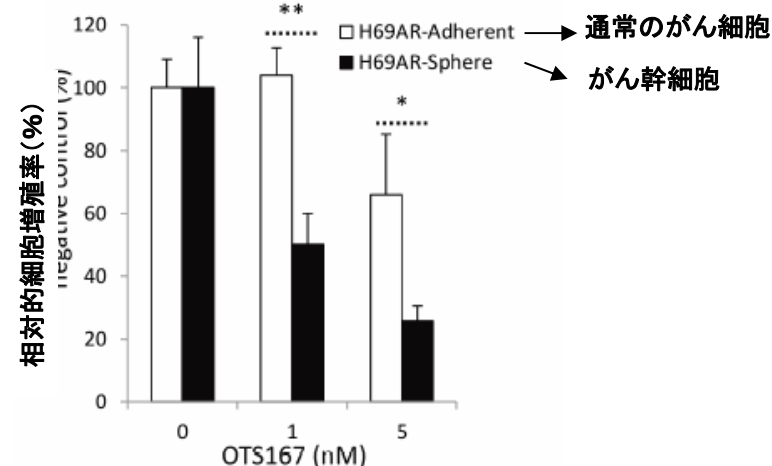
乳がん細胞株 (MCF7)



Slug: 幹細胞マーカー
E-Cadherin: 細胞間接着分子

肺がん細胞株

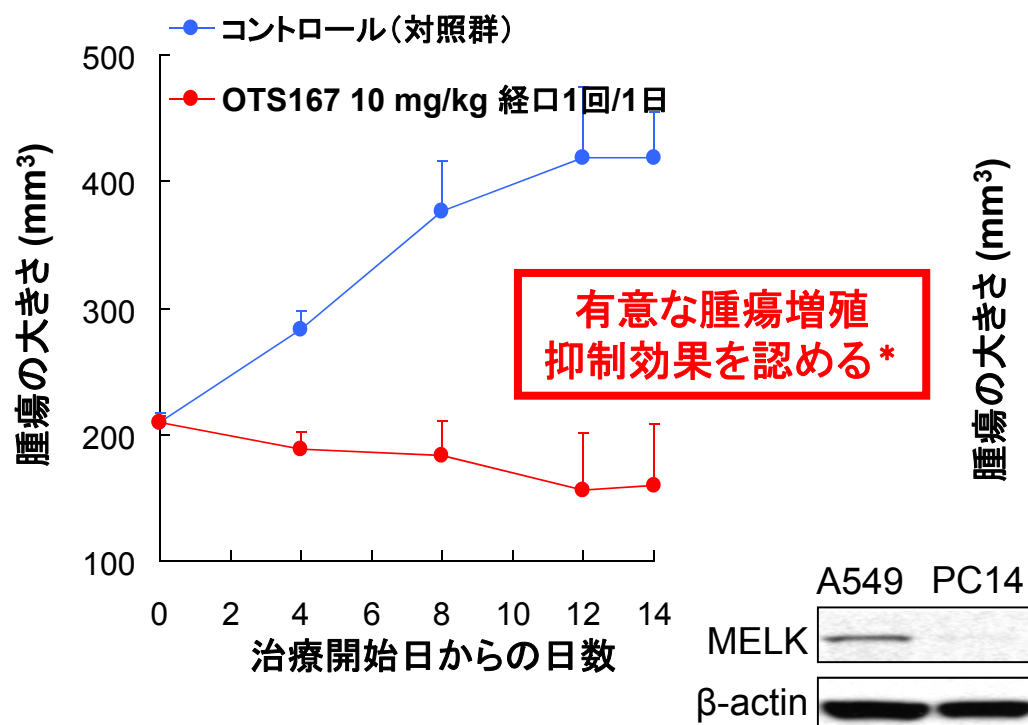
H69AR



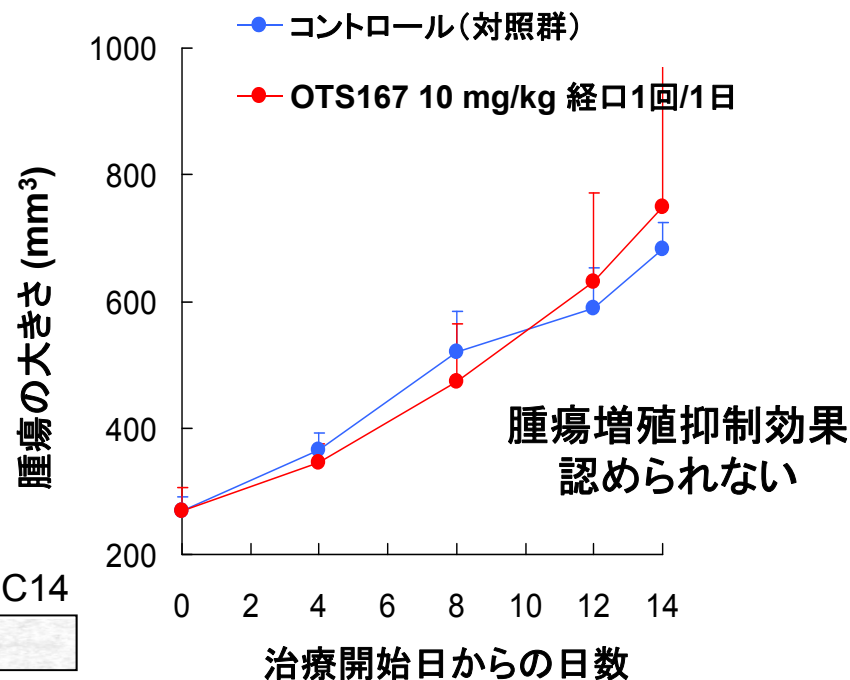
OTS167の抗腫瘍効果(MELK特異的)

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 %

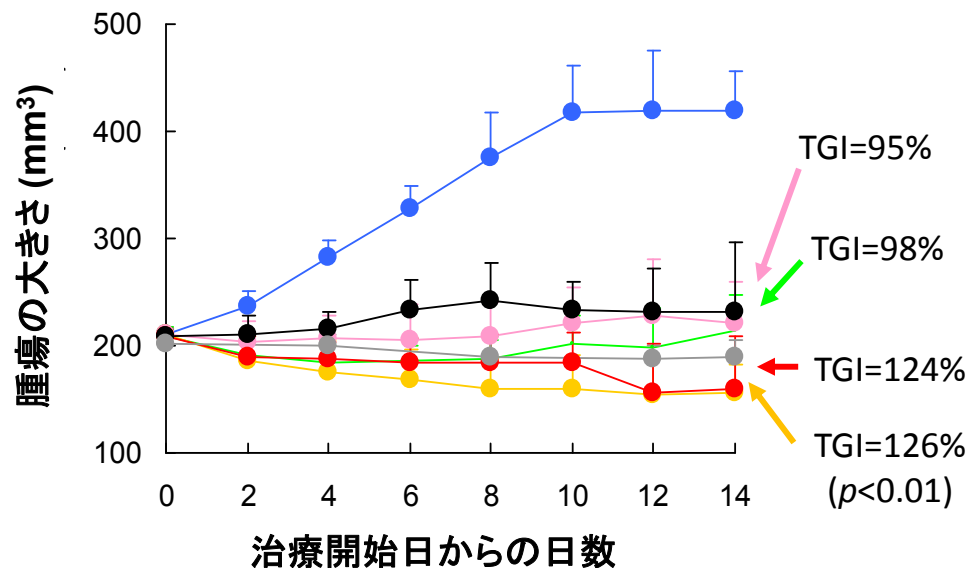
出典: Oncotarget, Chung et al, 2012

OTS167の抗腫瘍効果(経口投与)

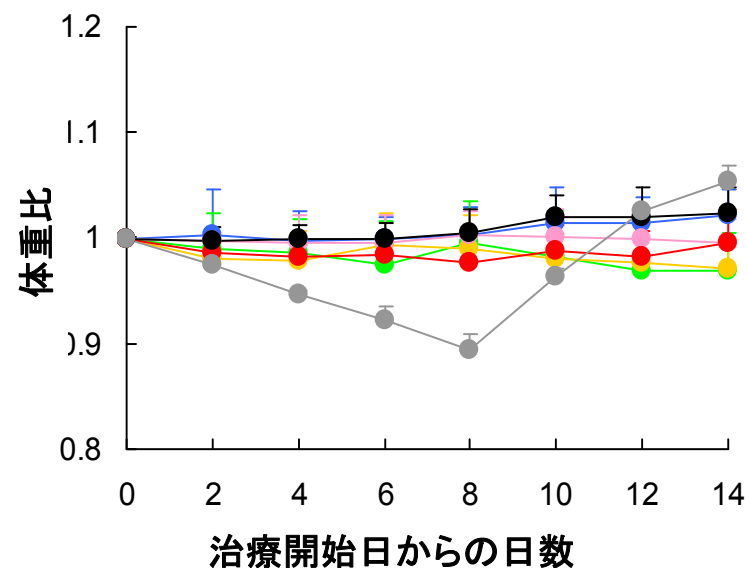
OTS167は経口投与でも、既存の抗がん剤と同等以上の抗腫瘍効果を示す。体重が減少していないことから、副作用の懸念は少ない

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 静脈 Day 0, 3, 7, 10
- Paclitaxel 24 mg/kg 静脈 Day 0, 1, 2, 3, 4

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)の試験終了(2017.4)
 - ✓ 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
- 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
- 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
 - ✓ 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
 - ✓ 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
- 乳がんを対象とした第 I 相臨床試験を開始(2016.9)
 - ✓ 対象と経路: トリプルネガティブ乳がんを含む標準治療不応性・進行性乳がん、経口投与
 - ✓ 経口反復投与における安全性及び推奨投与量を確認
 - ✓ トリプルネガティブ乳がんに対する臨床的有効性を確認
 - ✓ アメリカ・コーネル大学にて試験開始(2017.5)

● 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

TOPKは高頻度で様々ながん種に発現

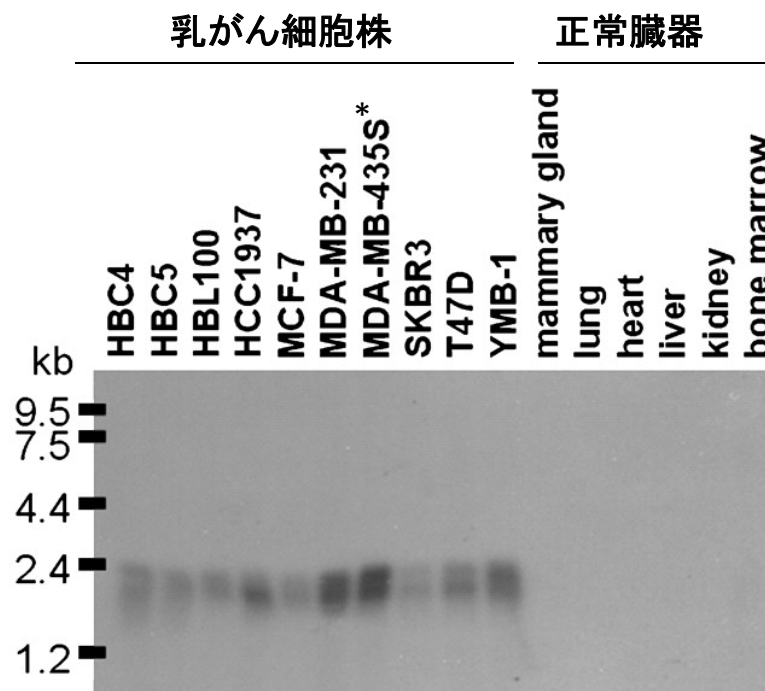
- TOPK は高頻度で、肺がんや乳がんを含む様々ながん種に発現している
- TOPK は生存に不可欠な正常臓器では発現していない

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

出典: collaborator (U Tokyo)



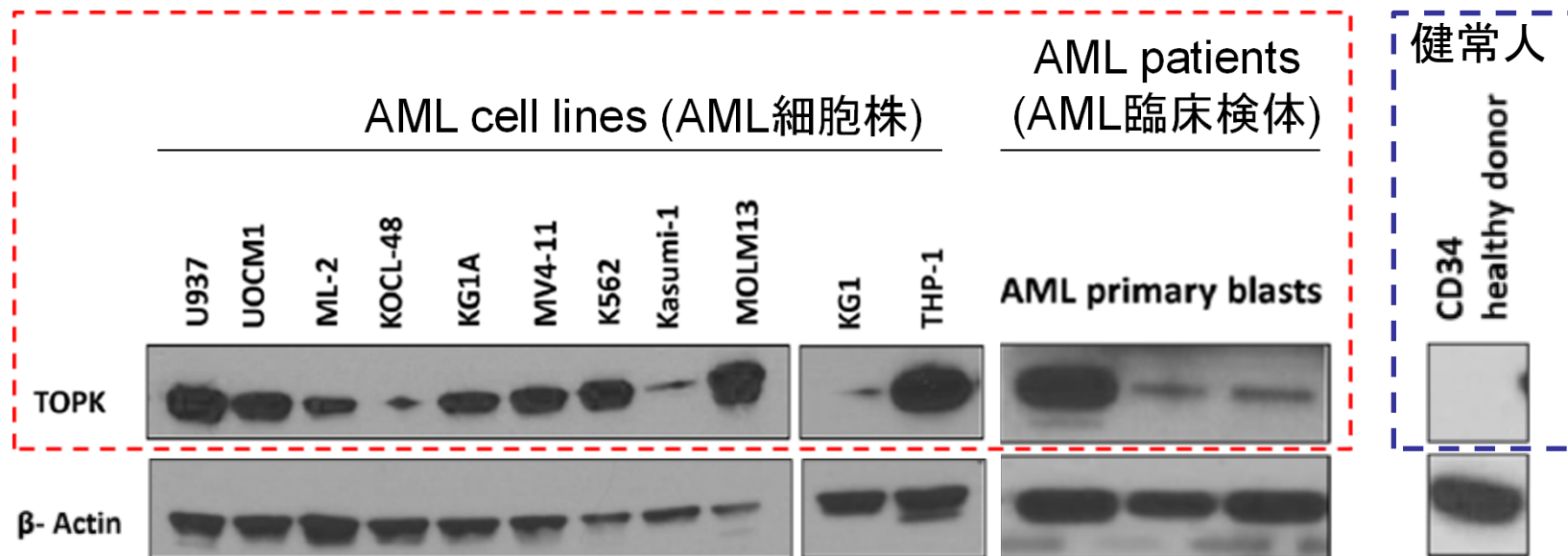
*MDA-MB-435Sはのちに悪性黒色腫であることが判明

ノザンブロット解析

出典: Park, et al., Can Res (2006),66(18)Sep15,2006

TOPKは急性骨髄性白血病でも発現している

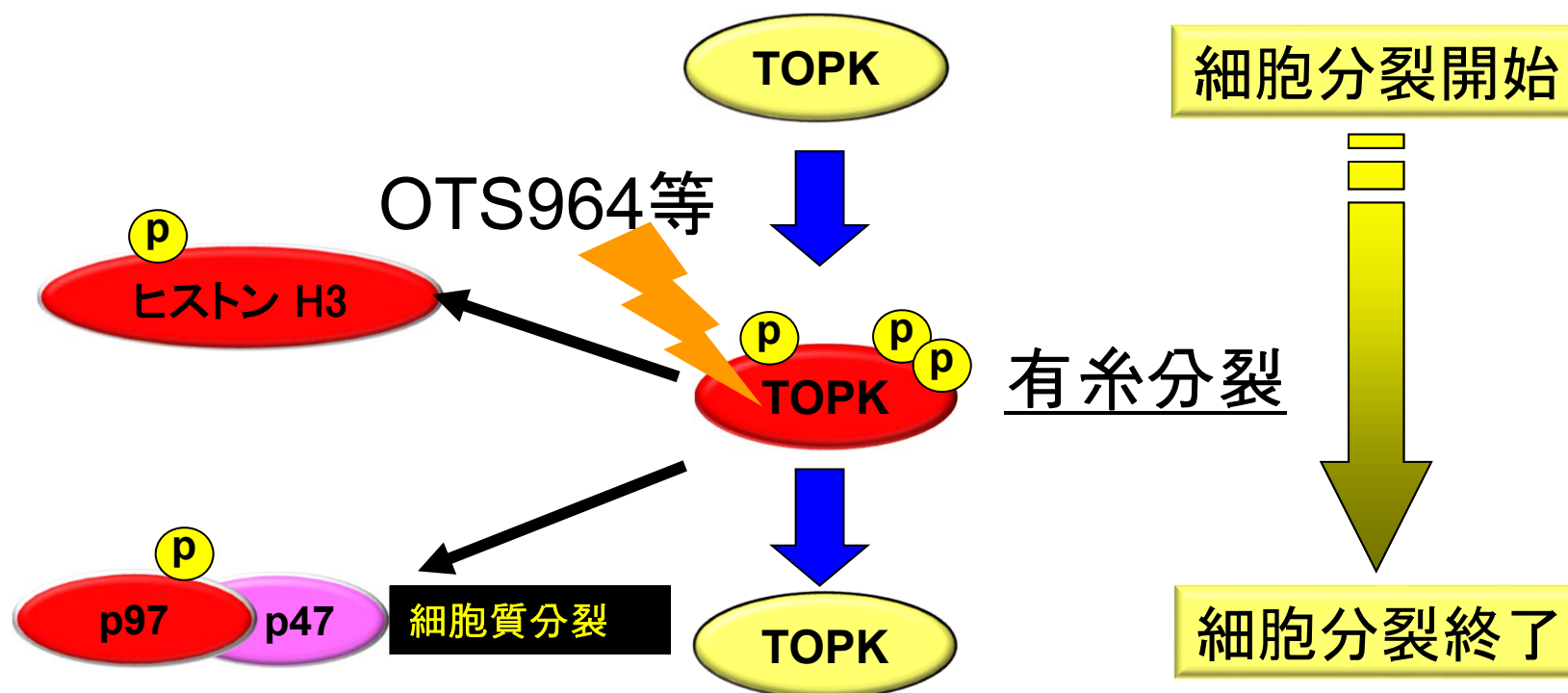
急性骨髄性白血病(AML)の細胞株や患者検体ではTOPKは幅広く発現している



健常人検体ではTOPKは発現していない

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

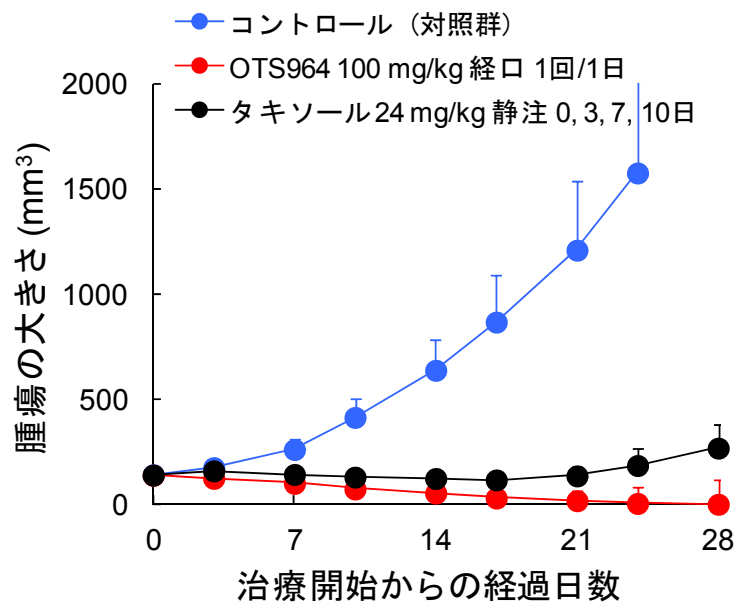
- 新規抗がん剤標的キナーゼである。
- 細胞分裂阻害を標的とする抗がん剤は既に市場に存在しているが、それらは正常な細胞の分裂に働いているキナーゼを標的としている。一方、TOPKはがん細胞特異的に高発現してがん細胞を分裂させているので、TOPK阻害は副作用が少ないと考えられる。

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)

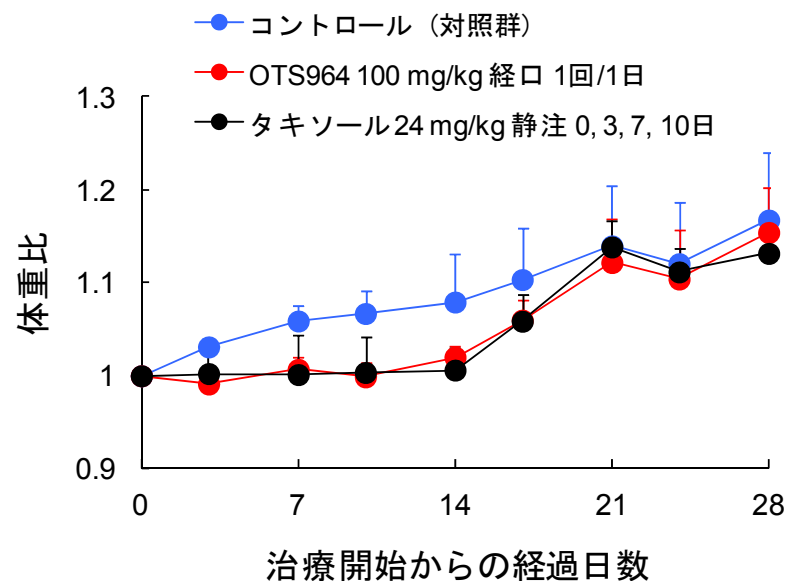
- ✓ LU99(ヒト肺がん細胞)を移植したマウス(6匹)
- ✓ 毎日1回、計14回、OTS964 100mg/kg 経口投与

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の特長と経営方針

2) 当期の決算状況

3) 研究開発パイプライン

4) 研究開発の進捗状況

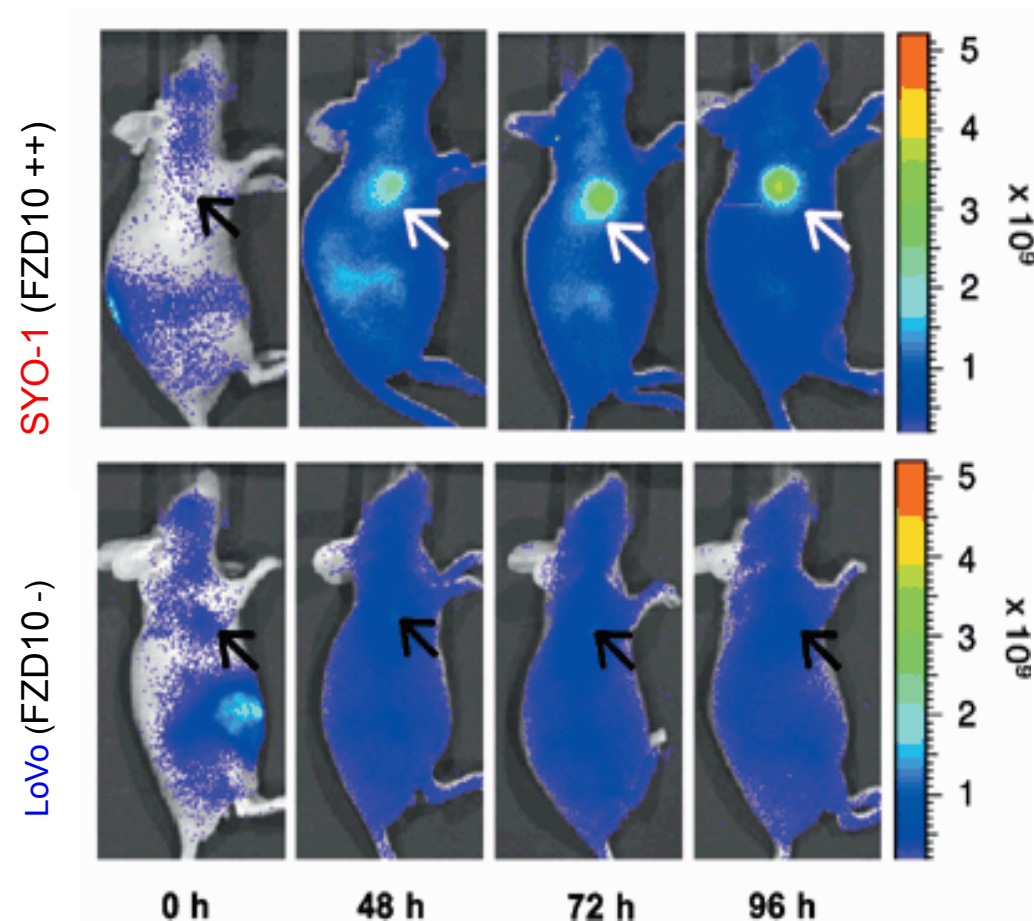
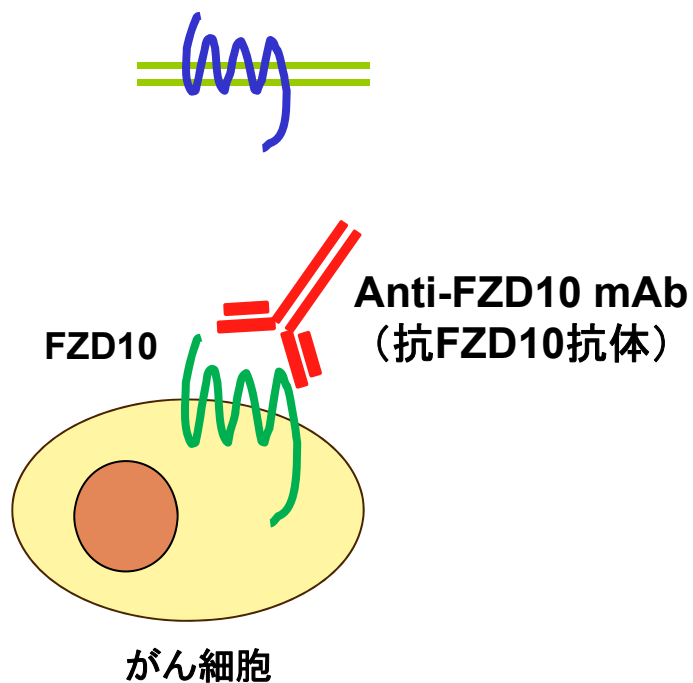
- 低分子研究開発状況
- OTSA101 (抗体医薬) 開発状況
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

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

FZD10: 7回膜貫通型レセプター

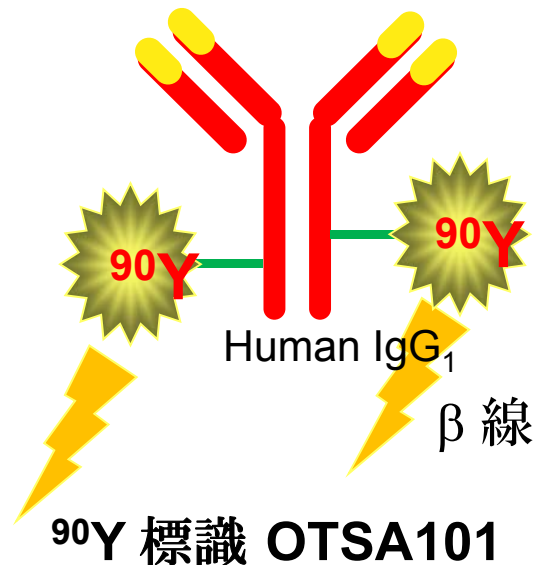


OTSA101は滑膜肉腫に対する抗体医薬



● 抗体医薬品の特徴

非常に高い特異性を持ち、標的分子のみを認識する
がん細胞に特異的に発現している膜タンパク質を標的にすることで、治療効果が
高く、副作用の少ない治療薬の開発が期待できる



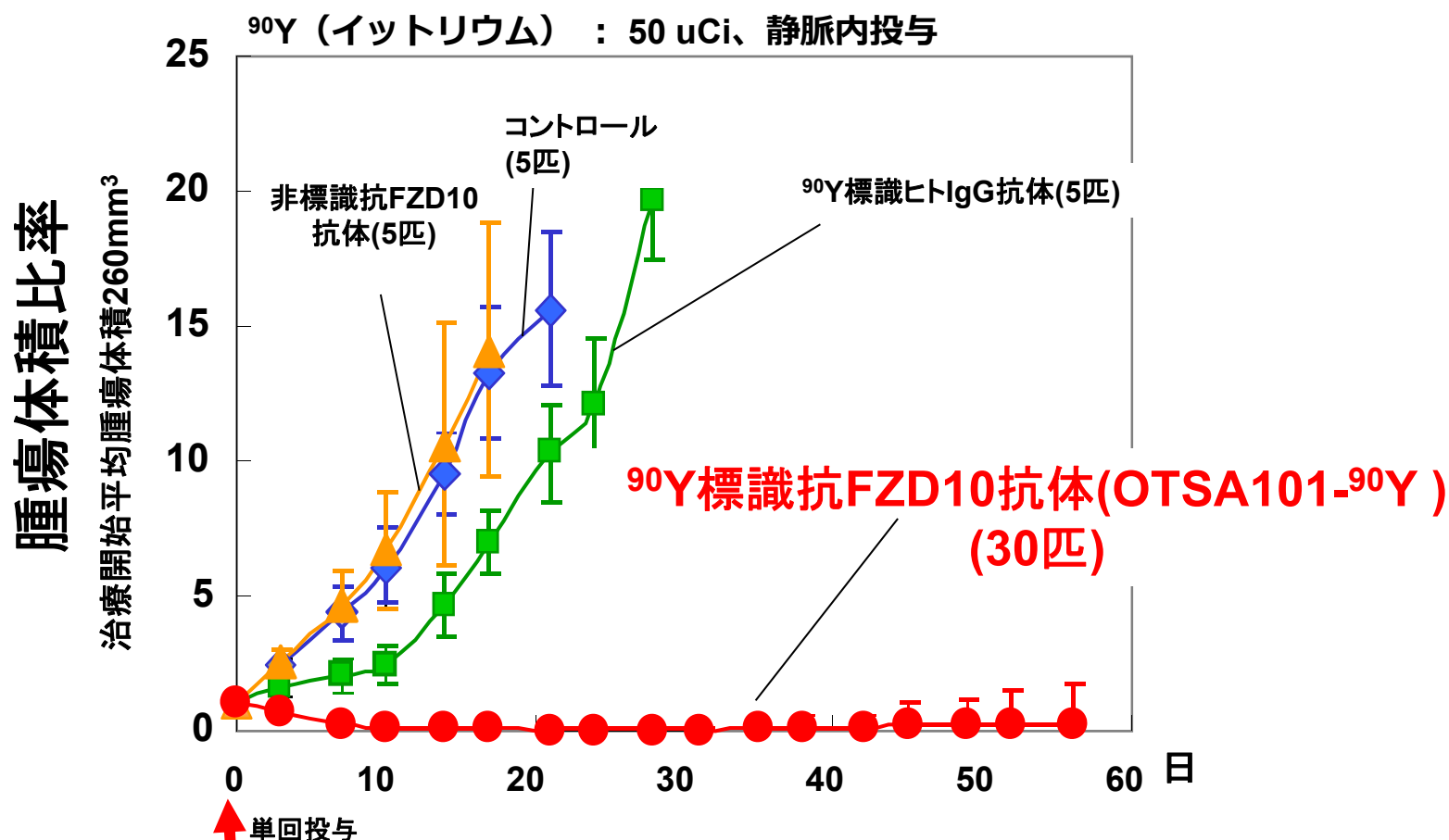
- 放射免疫療法としてのOTSA101-⁹⁰Y
OTSA101はFZD10発現依存的に腫瘍内に集積する
FZD10を発現するがん細胞に結合し、放射線（イットリウム90）でがん細胞を死滅させる

OTSA101-⁹⁰Y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



OTSA101-⁹⁰Y 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

◆OTSA101-⁹⁰Y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の臨床試験を検討する（オーファンドラッグ活用）

◆他のがん種の追加適応を検討する

1)OTSの特長と経営方針

2)当期の決算状況

3)研究開発パイプライン

4)研究開発の進捗状況

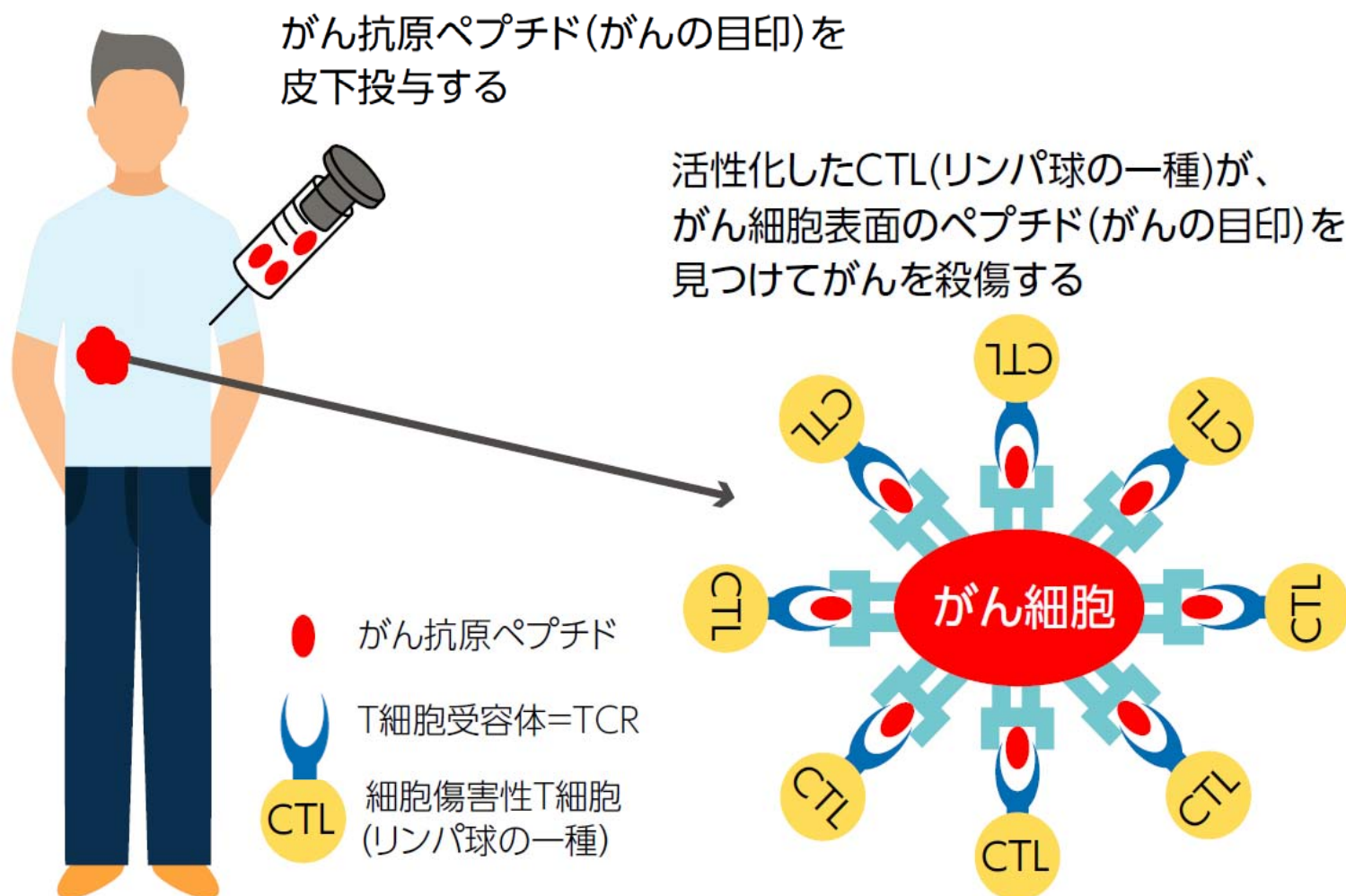
- 低分子研究開発状況
- OTSA101(抗体医薬)開発状況
- がんワクチンとTCR事業への取り組み

がん免疫療法とTCR/BCR解析

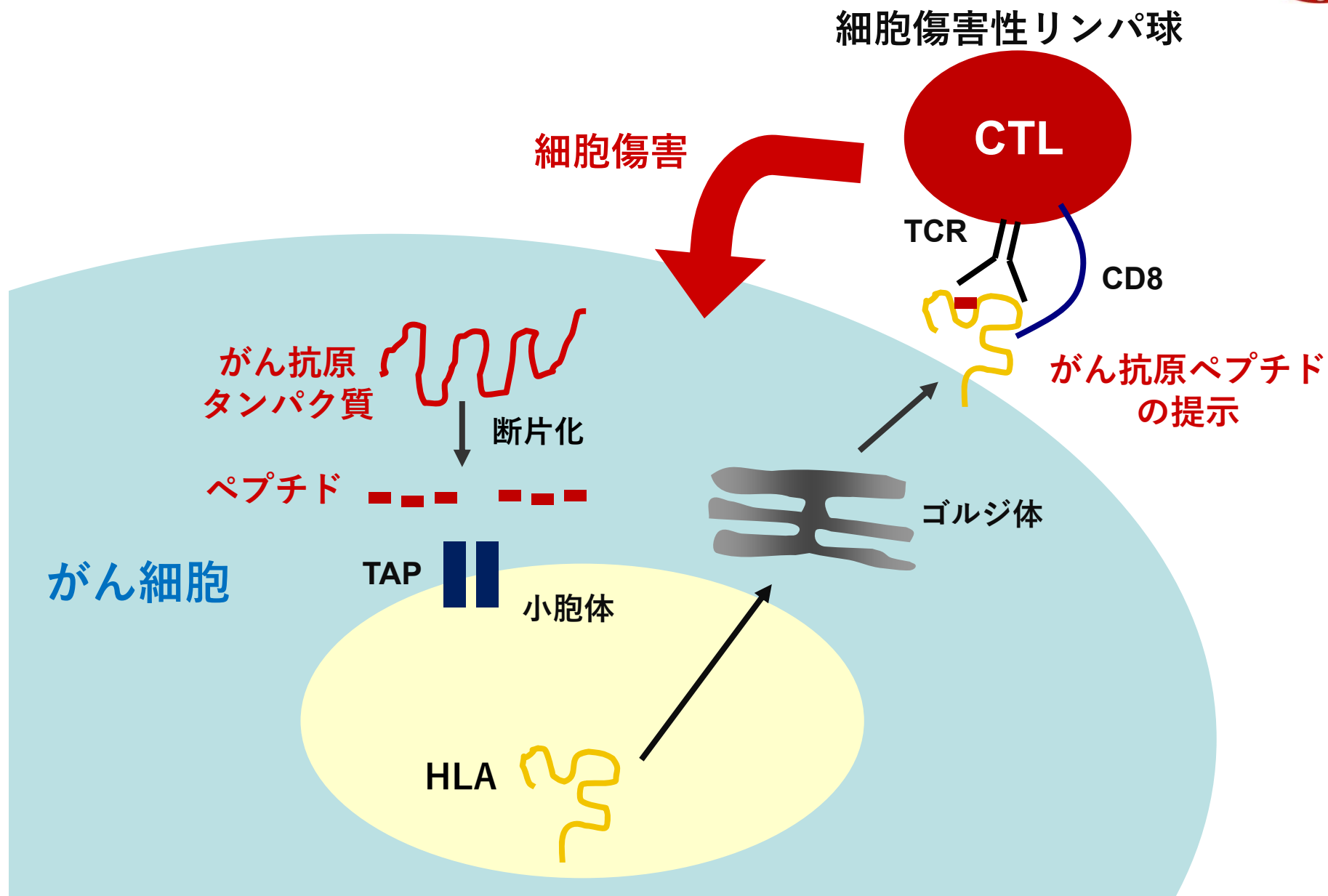


がん免疫療法	TCR/BCR解析
免疫機能の亢進 ●がんワクチン（がん特異抗原、変異抗原） - ペプチドワクチン - 樹状細胞ワクチン - DNAワクチン ●細胞療法 - 腫瘍浸潤リンパ球（TIL） - キメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T） - TCR遺伝子導入T細胞	●免疫モニタリング - 免疫療法の治療効果を確認（治療継続・中止の判断） ●患者選択 - 治療効果を得られる患者を事前に選択（奏効率の向上） ●病態や治療薬の副作用の解析と予防 - 病態や副作用に関与するリンパ球の解析 ●新規治療法の探索 - TCR遺伝子導入T細胞療法への応用
免疫抑制の解除 ●免疫チェックポイント阻害剤 - 抗CTLA4抗体 - 抗PD-1/PD-L1抗体 など	委受託試験・共同研究実施中

ペプチドワクチン療法のメカニズム



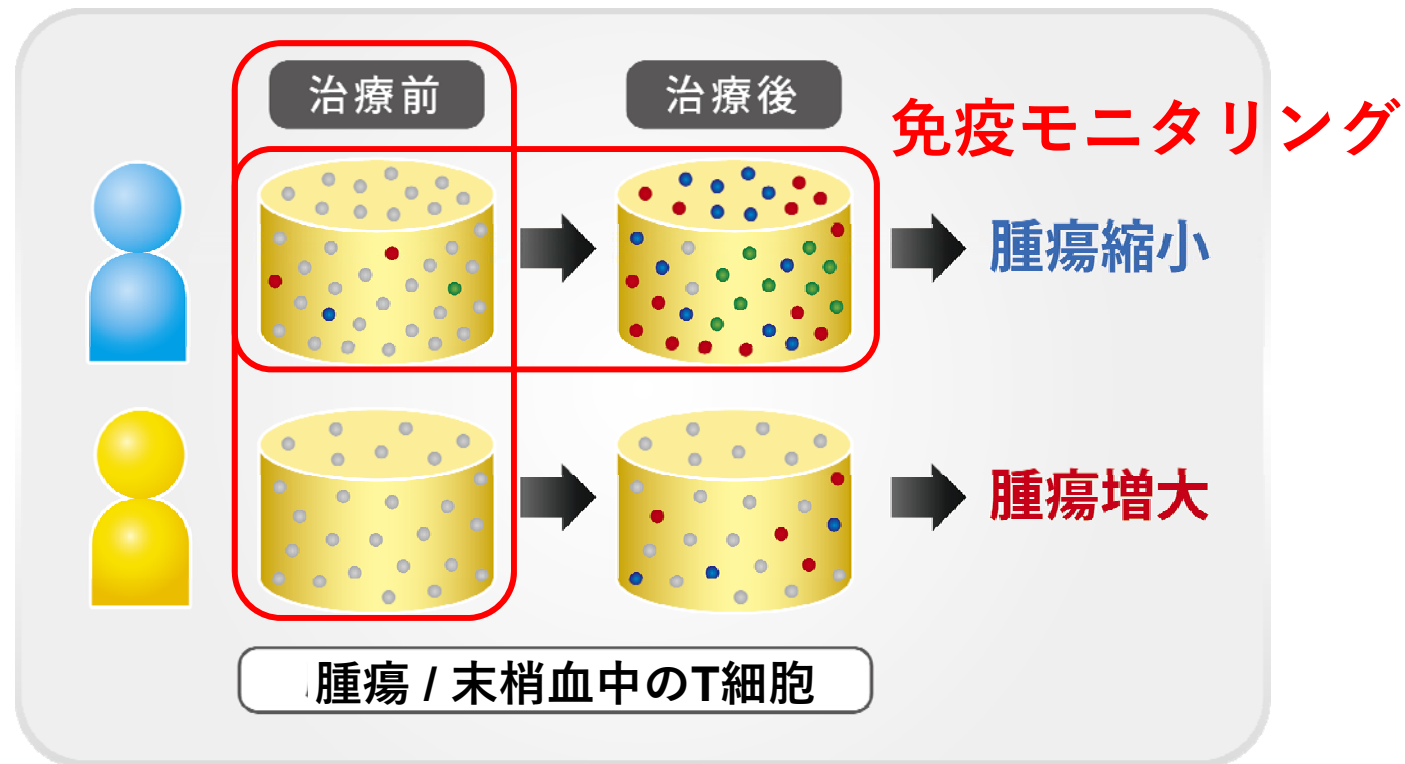
CTLによる抗原認識のメカニズム



TCR解析によるがん免疫療法の課題解決



レスポンスの事前予測



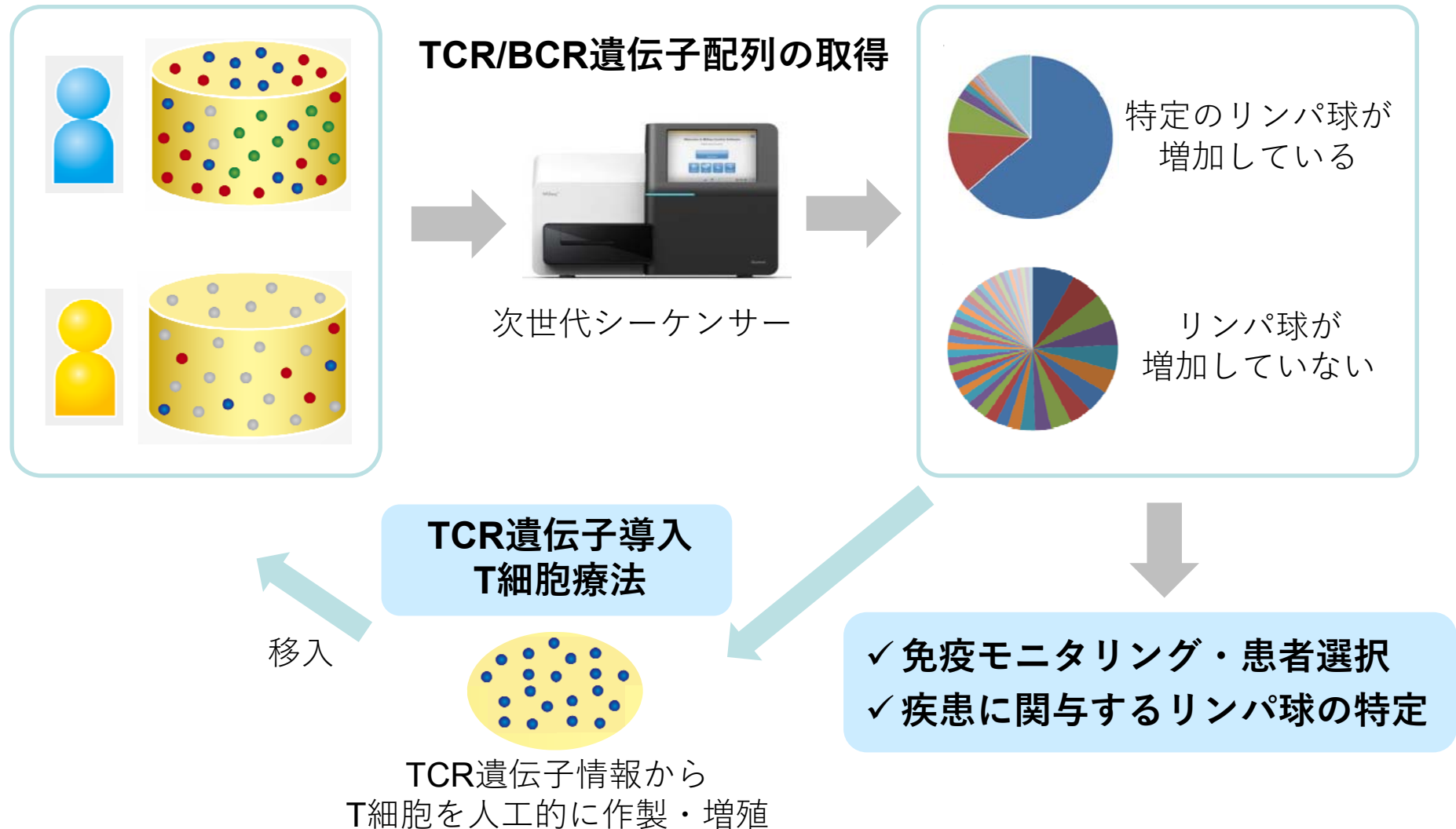
生体内の免疫状態を迅速かつ定量的に評価

次世代シーケンサーによるTCR/BCR解析



組織や末梢血中のリンパ球

T/B細胞クローンの種類と頻度



次世代シーケンサーを用いたTCR/BCR解析技術

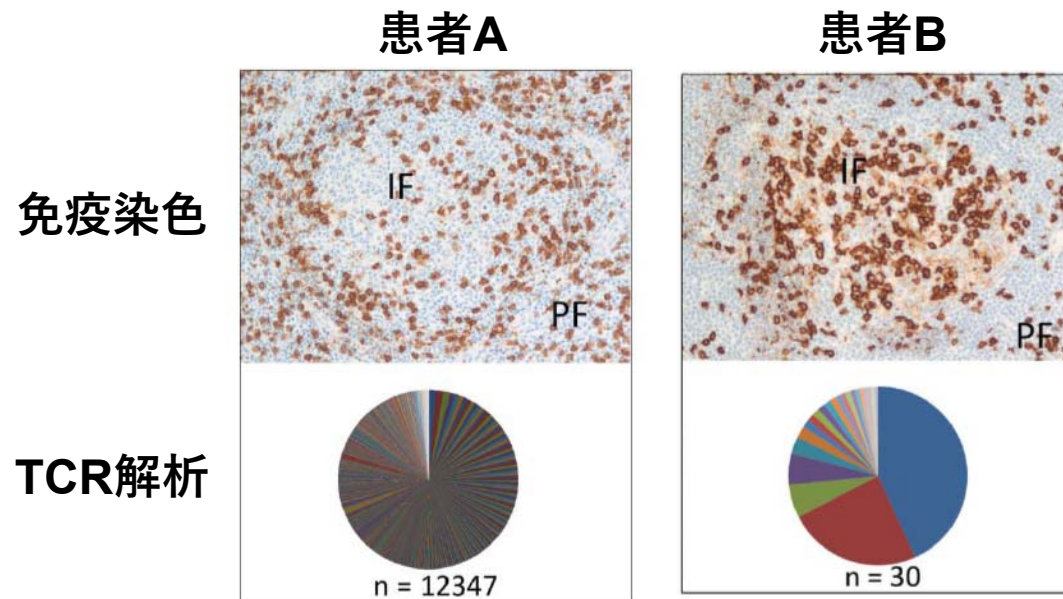


OTSの解析技術

	gDNAベース	cDNAベース	
TCR遺伝子増幅方法	マルチプレックス法 V/J領域 特異的プライマー	マルチプレックス法 V/JまたはC領域 特異的プライマー	5'プライミング法 Adaptor/C領域 特異的プライマー
PCRバイアス	あり	あり	なし
腫瘍浸潤リンパ球の 検出	ノイズ高い	ノイズ高い	ノイズ低い
新規エクソン	検出できない	検出できない	検出できる
クローン頻度	反映する	反映しない	反映しない
T細胞の機能	反映しない	反映する	反映する

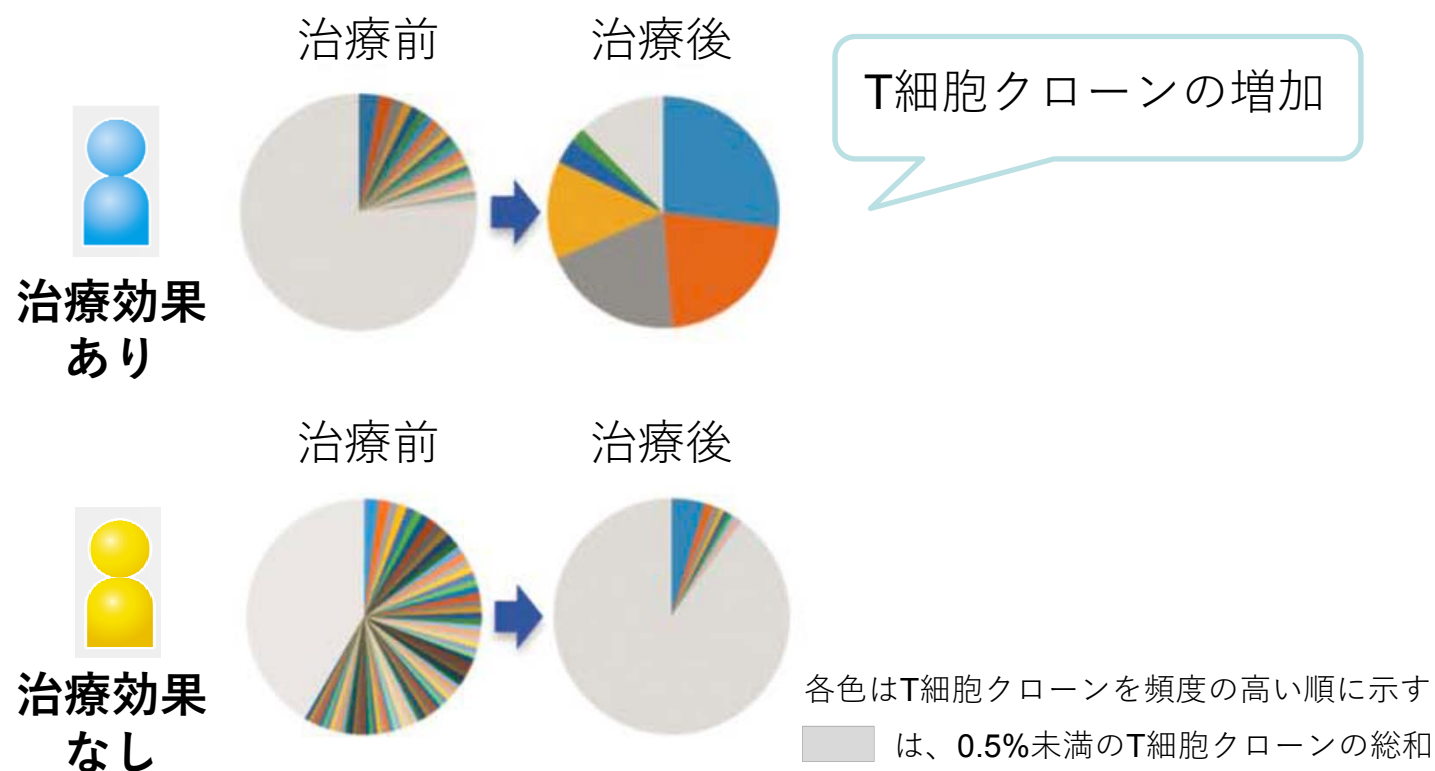
腫瘍組織に存在する活性化したリンパ球の情報を
より正確に取得することができる

リンパ腫組織のTCR解析



cDNAベースTCR解析による **活性化T細胞** の評価

PD-1抗体投与患者のTCR解析



治療効果のある患者の特徴
→ **免疫モニタリング・患者選択**への応用

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。