

平成 27 年 6 月 18 日

各 位

神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1
オンコセラピー・サイエンス株式会社
代表取締役社長 森 正治
(コード番号 4564 東証マザーズ)
(問い合わせ先) 取締役管理本部長 山本和男
電話番号 044-820-8251

低分子化合物「OTS167」の米国における第 I 相臨床試験の進捗のお知らせ

当社にて実施中の低分子化合物 OTS167 の米国シカゴ大学における固形がんに対する第 I 相臨床試験の進捗を報告いたします。

この度、本化合物を経口投与した際の消化管吸収性（バイオアベイラビリティ）の確認を目的とした試験を本試験に追加することに関し、米国食品医薬品局（FDA）およびシカゴ大学治験審査委員会の承認を取得し、試験実施に関わる諸手続きを完了しましたので、お知らせいたします。

現在、本化合物は静脈内投与により、その安全性、有効性および薬物動態を確認する臨床試験を実施しております。今回の試験計画の追加は本化合物の更なる開発促進を目的としたものであり、本追加試験において一定量以上の吸収性が確認されれば、現行の注射剤だけでなく経口製剤を用いた臨床開発を進める予定であります。

経口製剤は利便性が高いことから、より多くのがん種において、より短期間で本化合物の有用性を検証できるものと期待されます。

OTS167 は、ゲノム包括的遺伝子解析により発見された新規キナーゼである MELK(Maternal Embryonic Leucine zipper Kinase)を標的としたものであり、がん幹細胞に対する効果が期待できる新しい作用機序の分子標的治療薬です。

OTS167 は、すでに動物試験において、肺がん、前立腺がん、乳がん、膵臓がんなどに対し、強力な抗腫瘍効果が確認されています。今後、安全性に十分留意しつつ、引き続き本臨床試験を継続いたします。

当社は、本臨床試験の進捗に応じ、研究開発費を計上してまいります。

なお、上記 OTS167 をはじめとした当社の「研究開発の現況」につきましては、次ページ以降をご覧ください。

以上



OncoTherapy
Science, Inc.

オンコセラピー・サイエンス株式会社 研究開発の現況について

平成27年6月18日

1

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
がんと闘いに勝つこと**

2



1) 外科療法

2) 放射線療法

3) 化学療法

— 分子標的治療薬(低分子/抗体)

4) がん免疫療法

3



OTSの革新的基盤技術に
基づく「創薬モデル」

4

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. がん原性の確認

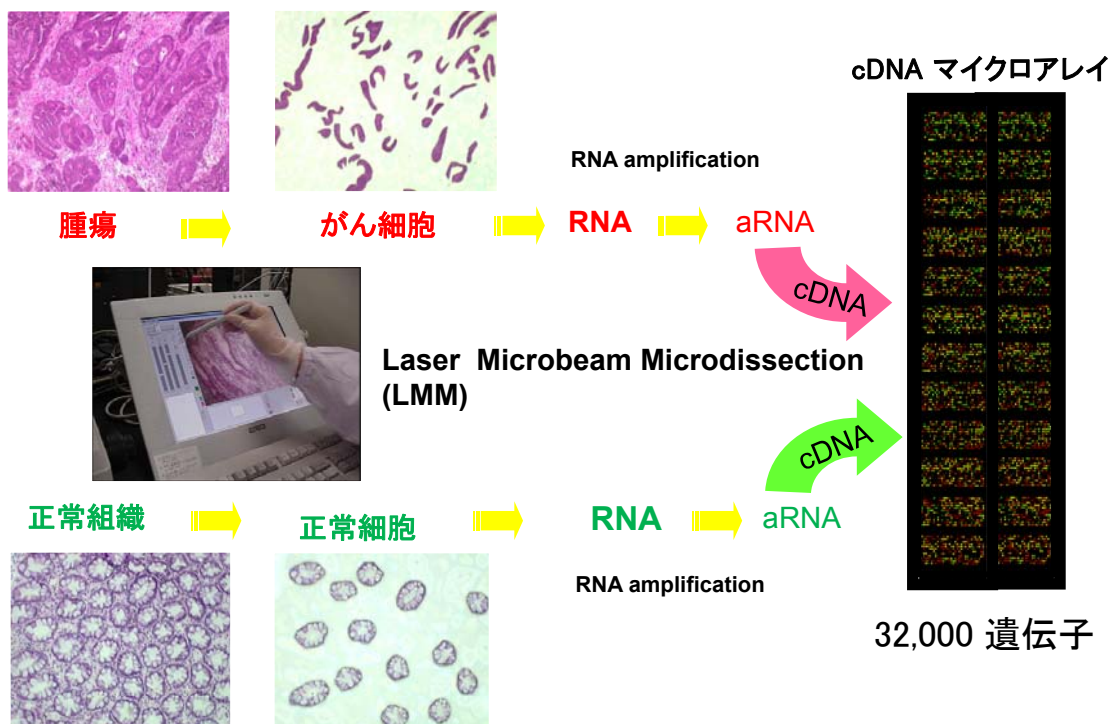
- siRNAによる阻害他の確認

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

5

がん細胞・正常細胞の遺伝子をcDNA マイクロアレイ 解析



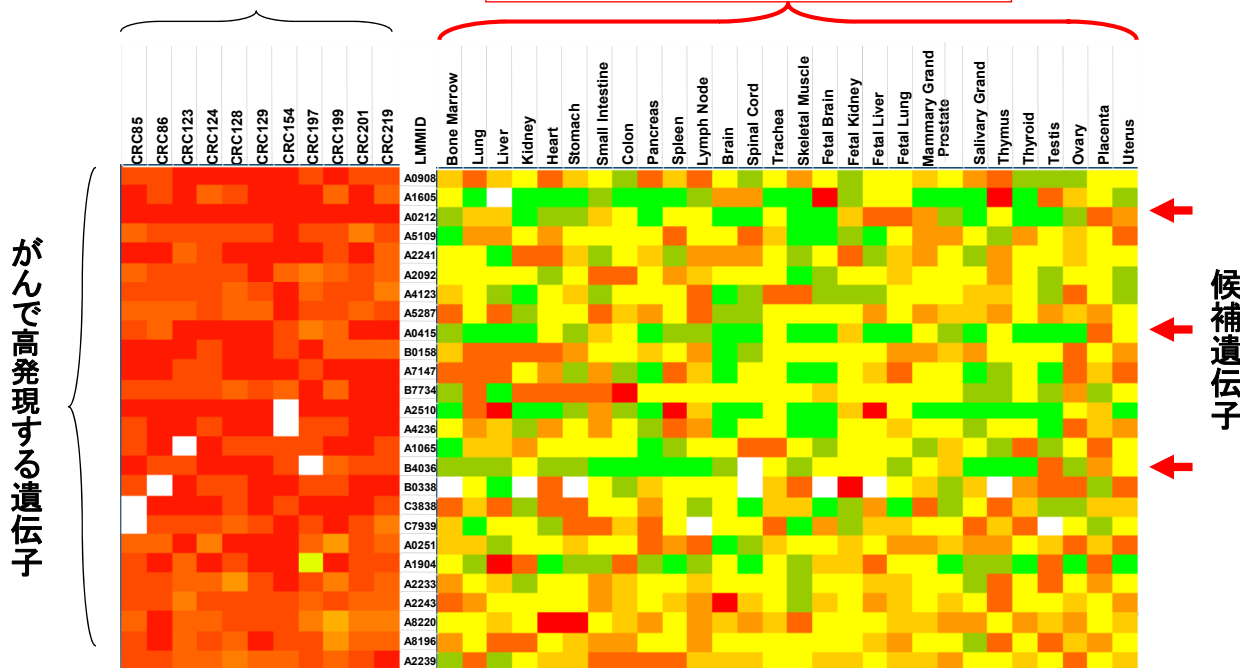
6

候補遺伝子の選択



がんにおける発現プロファイル

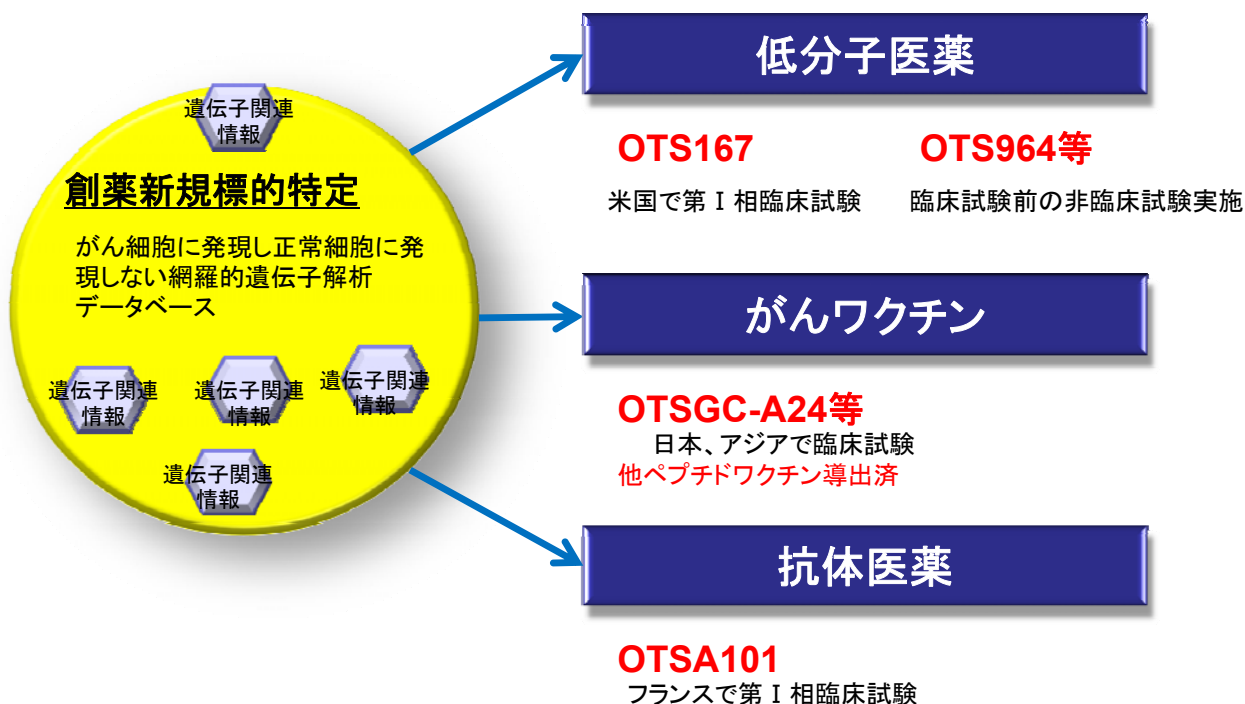
正常組織における発現プロファイル



◆ 腫瘍組織および正常組織両方の発現プロファイルに基づく候補遺伝子の選択

7

革新的基盤技術に基づく創薬モデルと研究開発

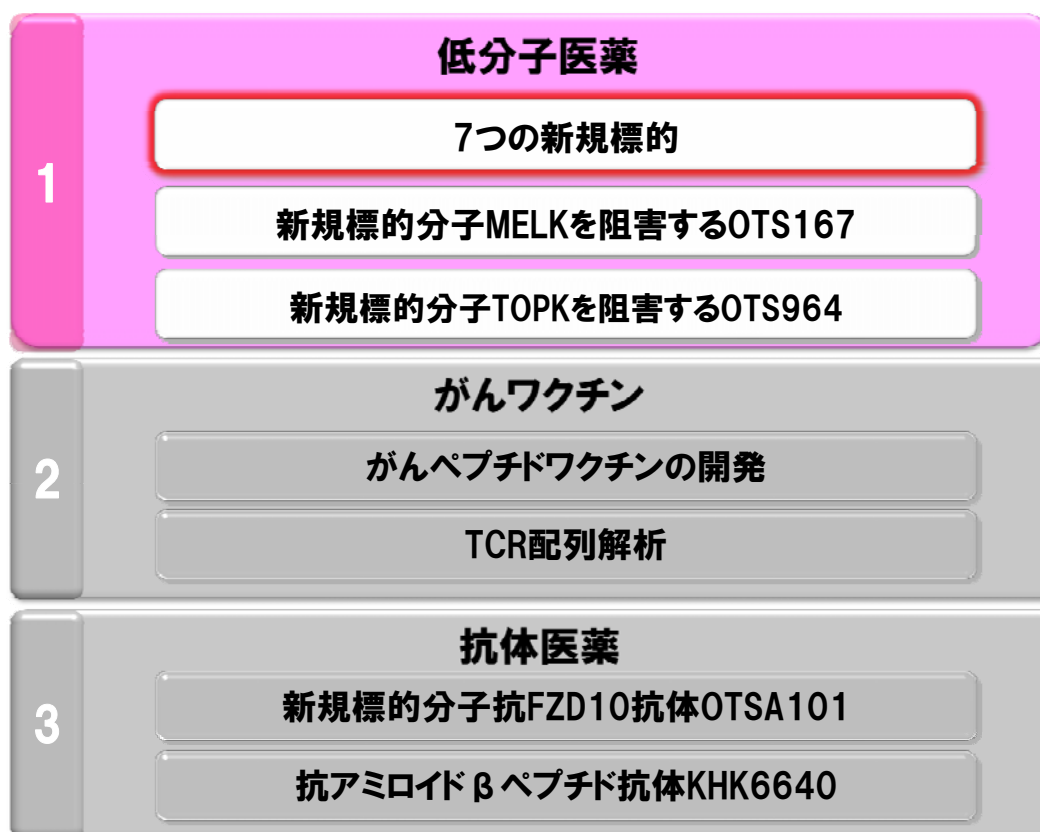


8

OTSの創薬モデルに基づく 開発プロジェクト

9

OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト



10

低分子医薬の新規標的—創薬研究の進捗状況



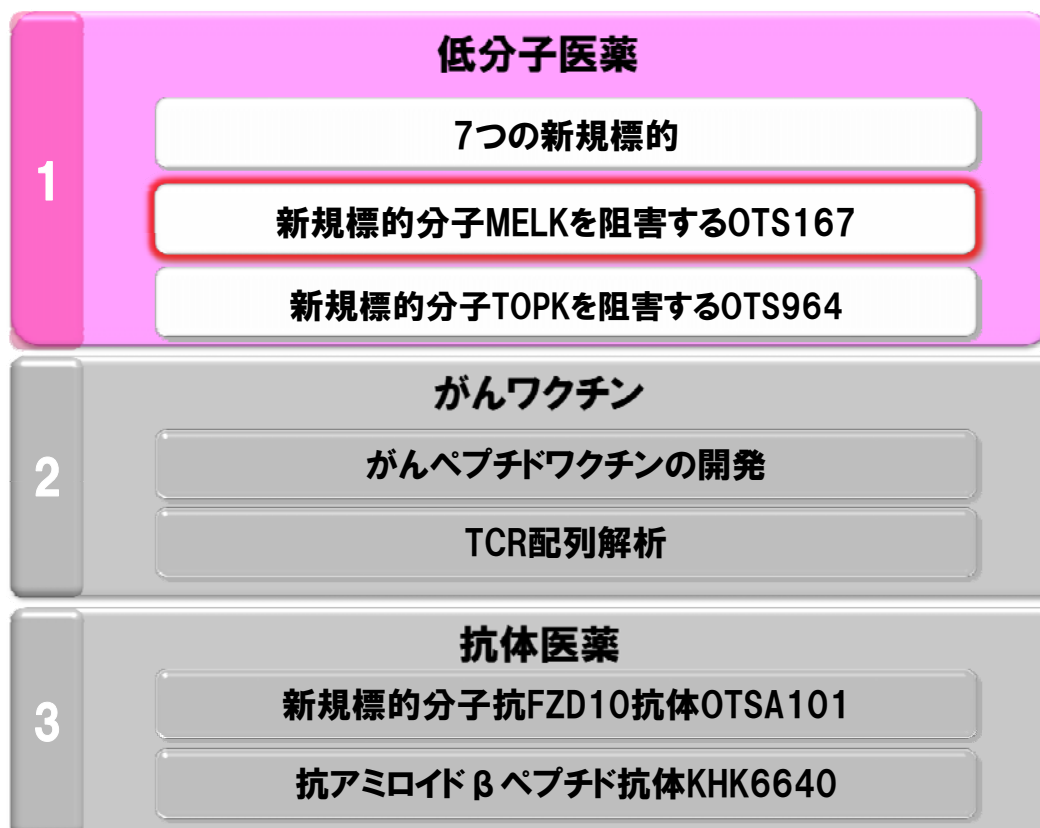
創薬新規標的分子: **MELK**, **TOPK**, C, D, E, F, G

| 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 | | | | | | |

出典: OTS社内資料

11

OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト

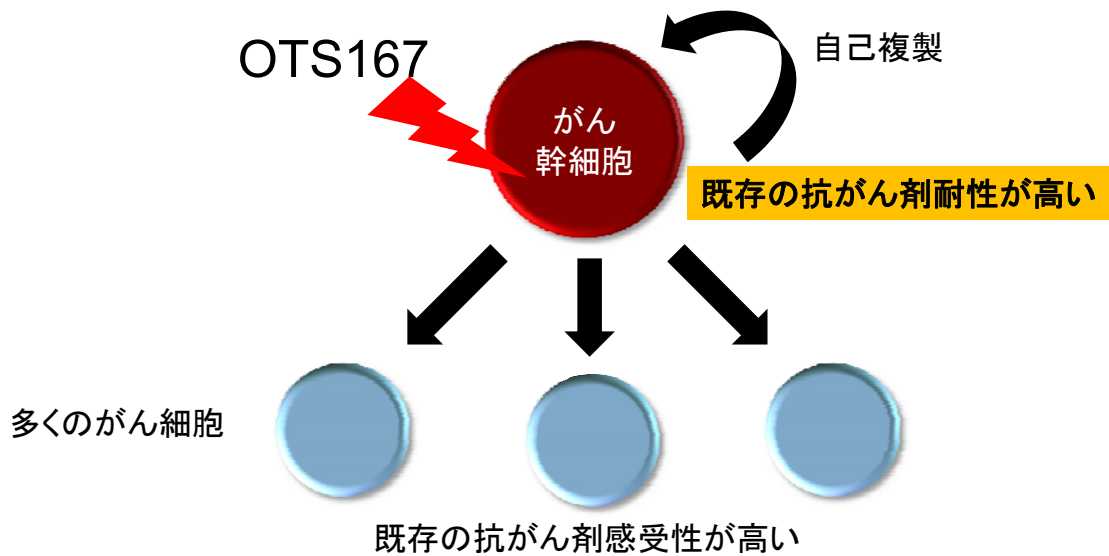


12

MELK特異的阻害 — OTS167 —



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 - MELK阻害活性 -

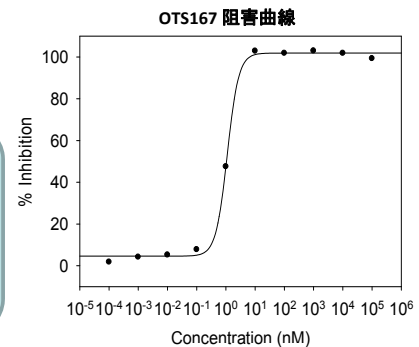


● MELKに対して高い阻害活性

・ $IC_{50}^* = 1.1 \text{ nM}$

既に承認されているキナーゼ阻害薬の IC_{50}

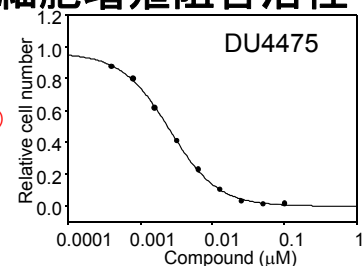
| | |
|----------------------|-----------------|
| エルロチニブ; タルセバ(中外) | 2 nM (EGFR) |
| ソラフェニブ; ネクサバル(バイエル) | 6 nM (c-Raf) |
| スニチニブ; スーテント(ファイザー) | 9 nM (VEGFR-2) |
| イマチニブ; グリベック(ノバルティス) | 25 nM (Bcr-Abl) |



* 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

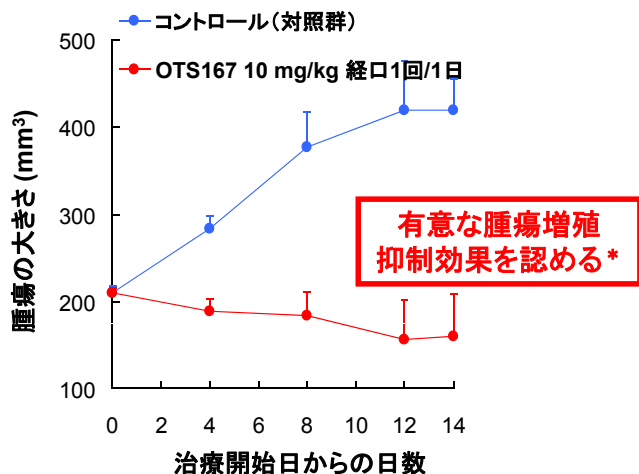
| | | |
|--------|------------------------------|--------------------------|
| A549 | $IC_{50} = 8.9 \text{ nM}$ | (肺がん細胞; MELK発現) |
| T47D | $IC_{50} = 5.3 \text{ nM}$ | (乳がん細胞; MELK発現) |
| DU4475 | $IC_{50} = 3.3 \text{ nM}$ | (トリプルネガティブ乳がん細胞; MELK発現) |
| 22Rv1 | $IC_{50} = 5.2 \text{ nM}$ | (前立腺が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



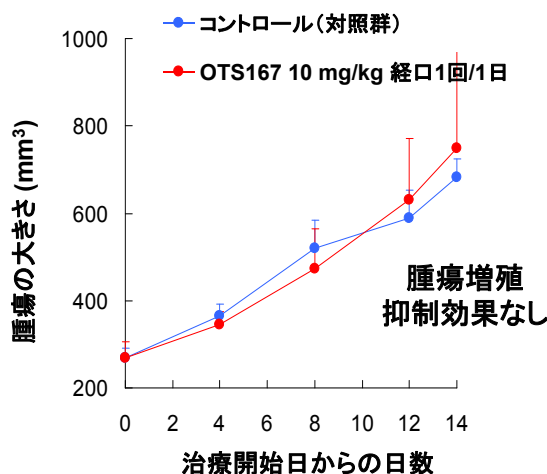
OTS167の抗腫瘍効果(生体内腫瘍効果)

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

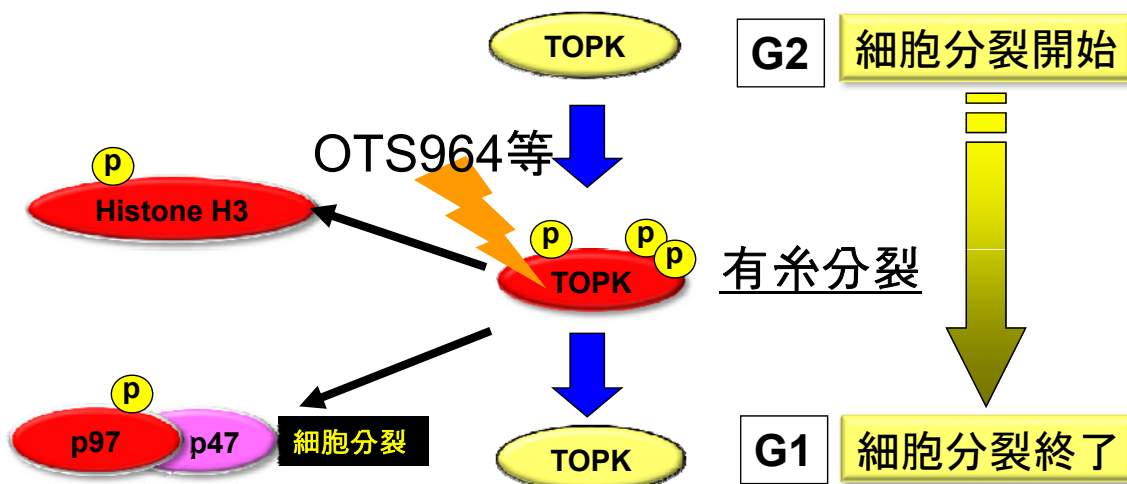
OTS167第 I 相臨床試験概要

| | |
|--------|--|
| 臨床試験 | 第 I 相臨床試験 |
| 適応症 | 進行性固型がん (標準療法不応) |
| 治験薬 | OTS167, MELK 阻害剤 |
| 投与経路 | 静脈内投与、経口投与 |
| 治験実施病院 | シカゴ大学 |
| 治験評価項目 | <p>主要評価項目: 安全性の確認、および安全な投与量の確認</p> <p>関連評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 |



TOPK特異的阻害 — OTS964 等 —

がん細胞の分裂増殖に高発現したTOPKが寄与している



TOPKの特徴

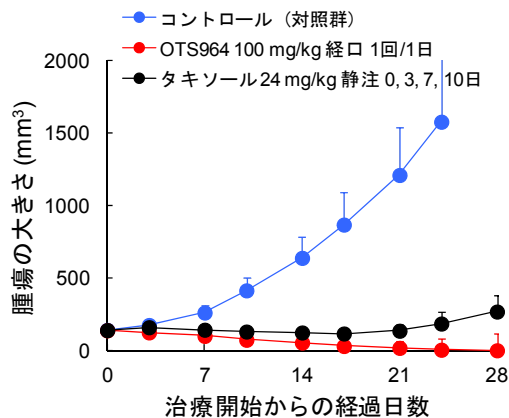
- 新規抗がん剤標的キナーゼである。
- 細胞分裂阻害を標的とする抗がん剤は既に市場に存在しているが、それらは正常な細胞の分裂に働いているキナーゼを標的としている。一方TOPKはがん細胞特異的に高発現してがん細胞を分裂させているので、TOPK阻害は副作用が少ないと考えられます。

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)

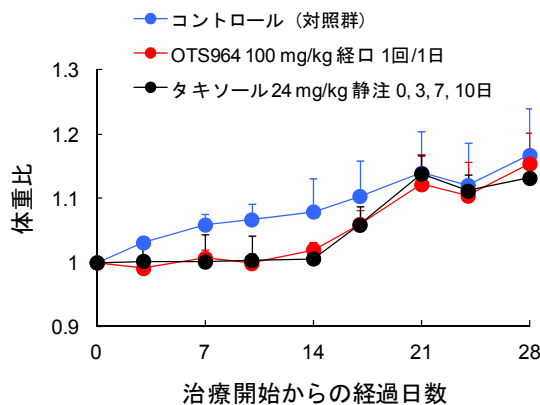
- ✓ LU99(ヒト肺がん細胞)を移植したマウス(6匹)
- ✓ 毎日1回、計14回、OTS964 100mg/kg 経口投与

腫瘍の大きさ



6匹中6匹で腫瘍消失

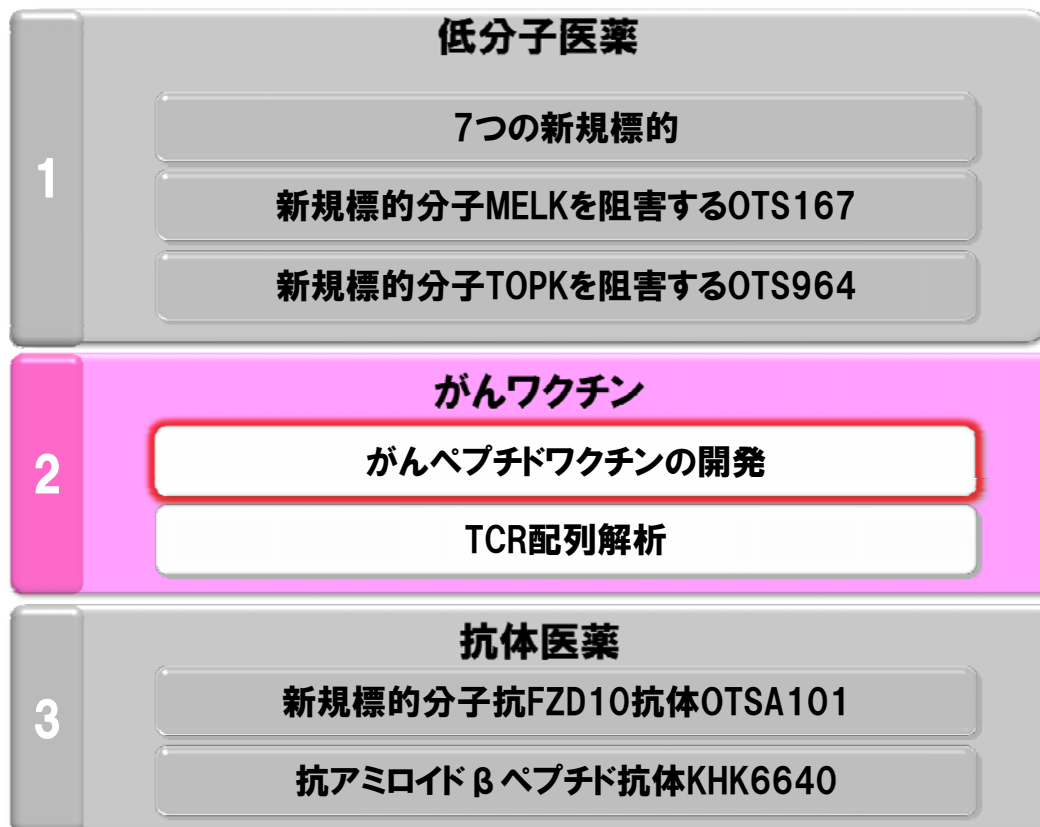
体重



副作用(体重減少)兆候なし

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

OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト



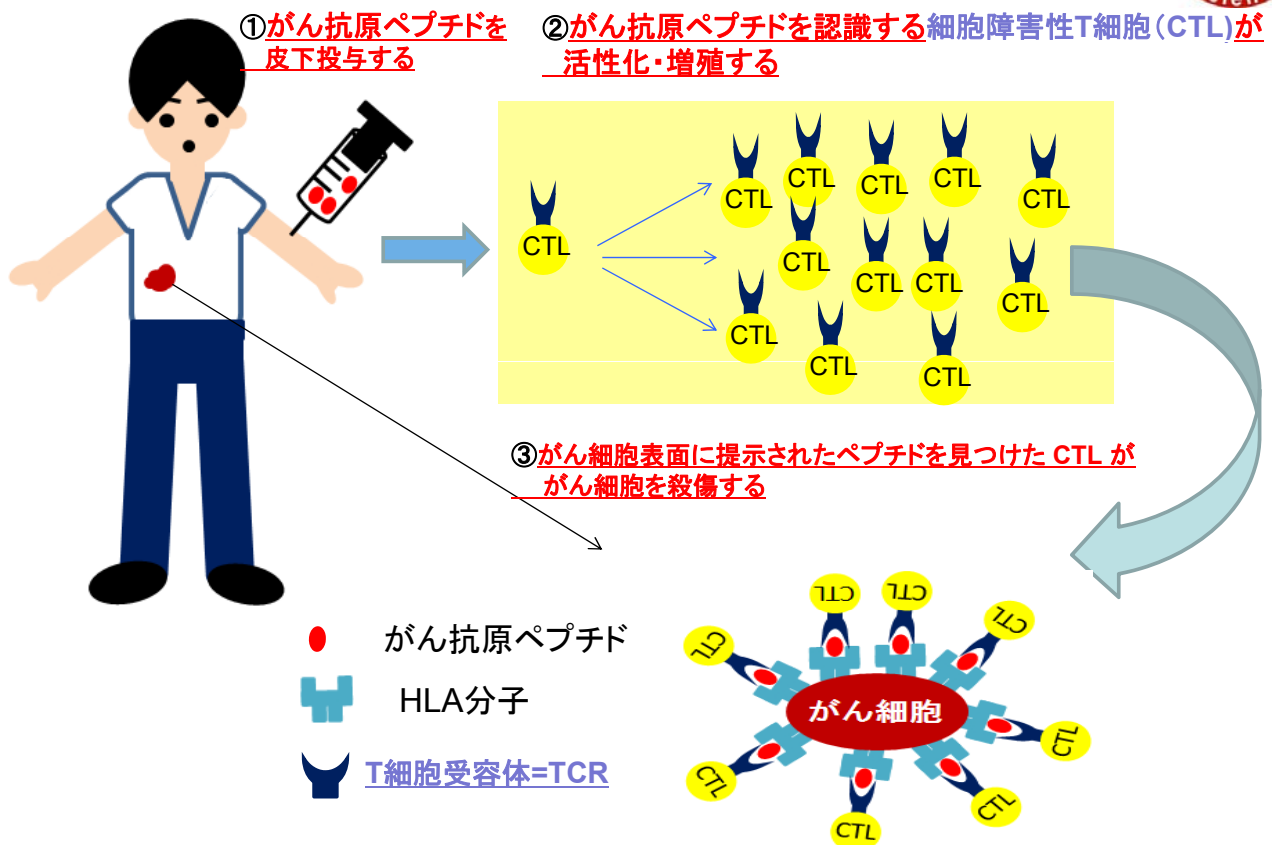
開発中のがんワクチン(パイプライン)



| 疾患 | 治験薬 | 治験実施国 | 第Ⅰ相 | 第Ⅱ相 | 第Ⅲ相 |
|-------|--------------------------------|------------------|------------|-----|-----|
| 胃がん | OTSGC-A24 アジア国際共同 医師主導治験 | 日本、韓国、 シンガポール | → | | |
| 食道がん | S-588410 (塩野義製薬と共同 開発) | 日本 | → | | |
| 膀胱がん | S-588410 | 日本、欧州 | → | | |
| 頭頸部がん | S-488210 | 欧州 | → ★登録終了 | | |
| 肝細胞がん | ONO-7268MX1 | 日本 | → | | |
| 肝細胞がん | ONO-7268MX2 | 日本 | → | | |
| 大腸がん | OCV-103/104 | 日本 | → ★登録終了 | | |

上記の図は平成27年3月31日現在、各医薬品候補物質に対して実施されている臨床試験(治験)を示した図であり、各相での進捗の程度を矢印の長さによって表すものではありません。

ペプチドワクチン療法のメカニズム

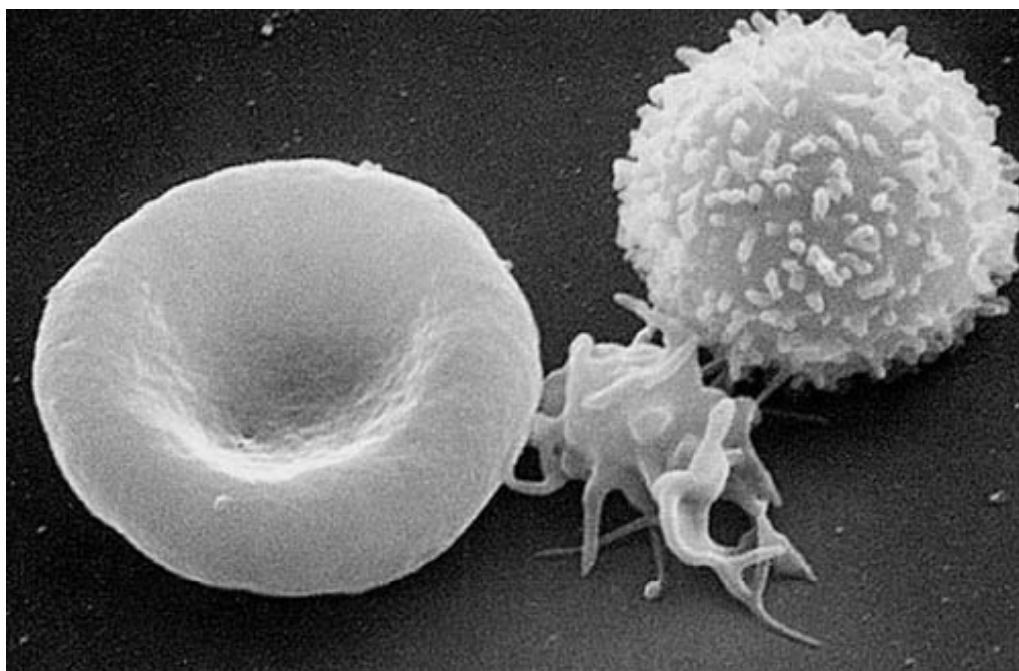


OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト



23

T細胞(リンパ球)の細胞表面に多数の分子(受容体や表面抗原)



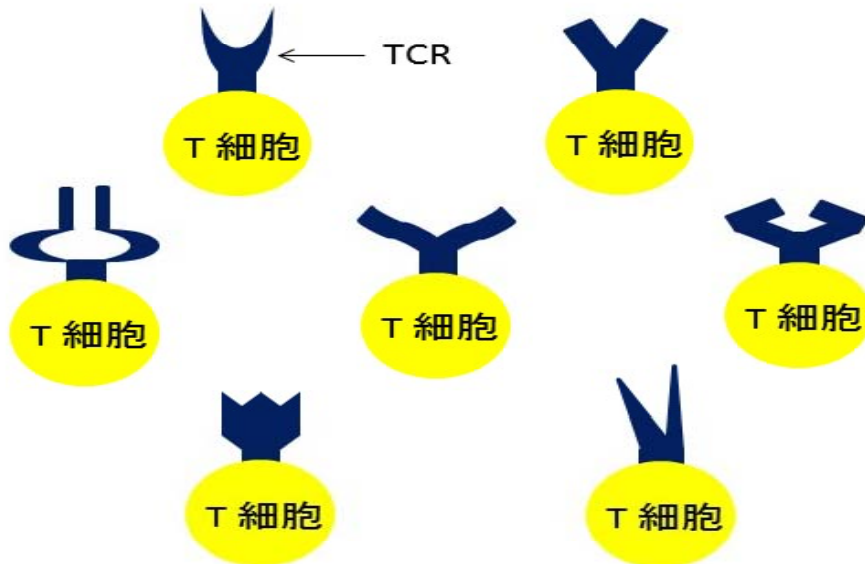
左から、赤血球、血小板、白血球(リンパ球→T細胞)

24

T細胞受容体 (T-Cell Receptor=TCR) の多様性



1つのT細胞は1種類の抗原を認識する1種類のT細胞受容体 (TCR) を持ち、TCRの種類は10の18乗に上る



25

TCR解析 = TCR遺伝子配列を解析する



TCR遺伝子配列を解析することで、T細胞の配列変化を把握して(免疫モニタリング)、診断に利用できる

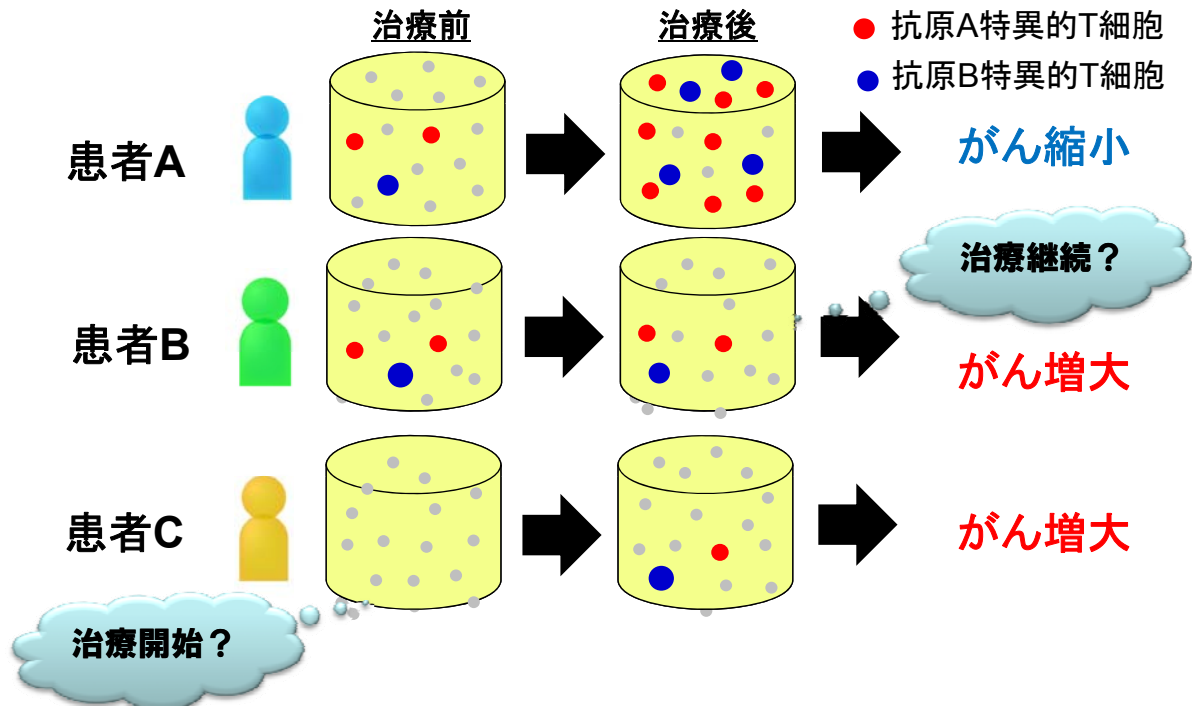
TCR遺伝子配列



次世代シーケンサー(Illumina MiSeq)を用いて、数千万のTCRの情報を網羅的に解析

26

TCR解析による免疫モニタリング → 診断



TCR解析することで、治療前と治療後のT細胞の変化を把握して（免疫モニタリング）、がん免疫療法の診断に利用できる

TCR解析の適用分野



がん領域でのTCR解析の貢献

- がんと免疫システムの理解
- がん治療に適合する患者の選択
- がん治療のモニタリングと評価

OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト



29

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：

Frizzled Homologue 10 (FZD10)

7回膜貫通型レセプター

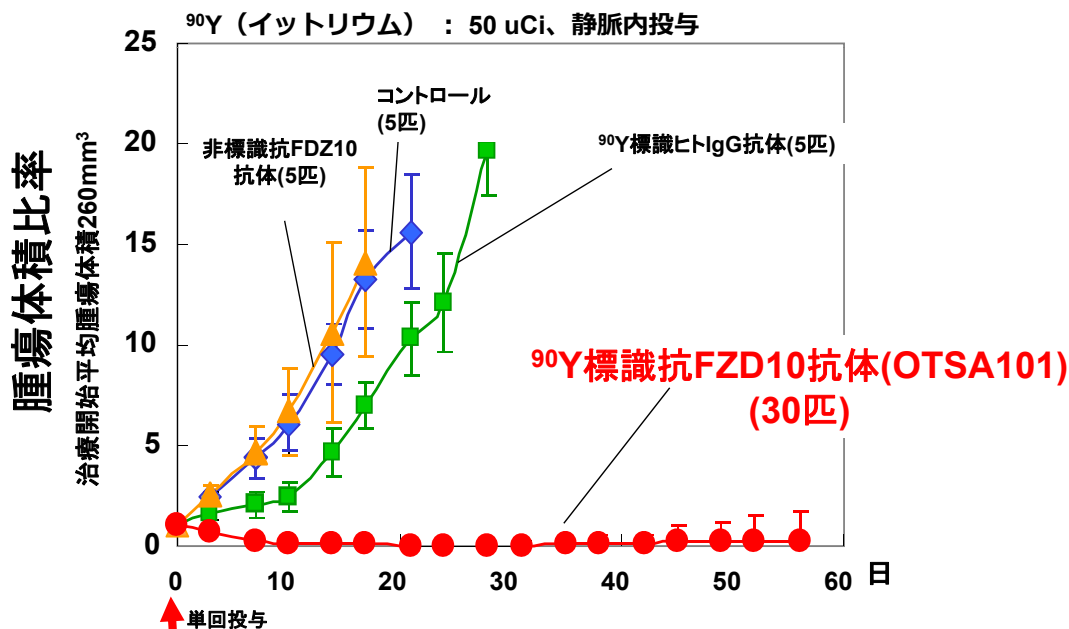


30

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



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

31

OTSA101 臨床開発の状況

◆ 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=CLARA 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

32

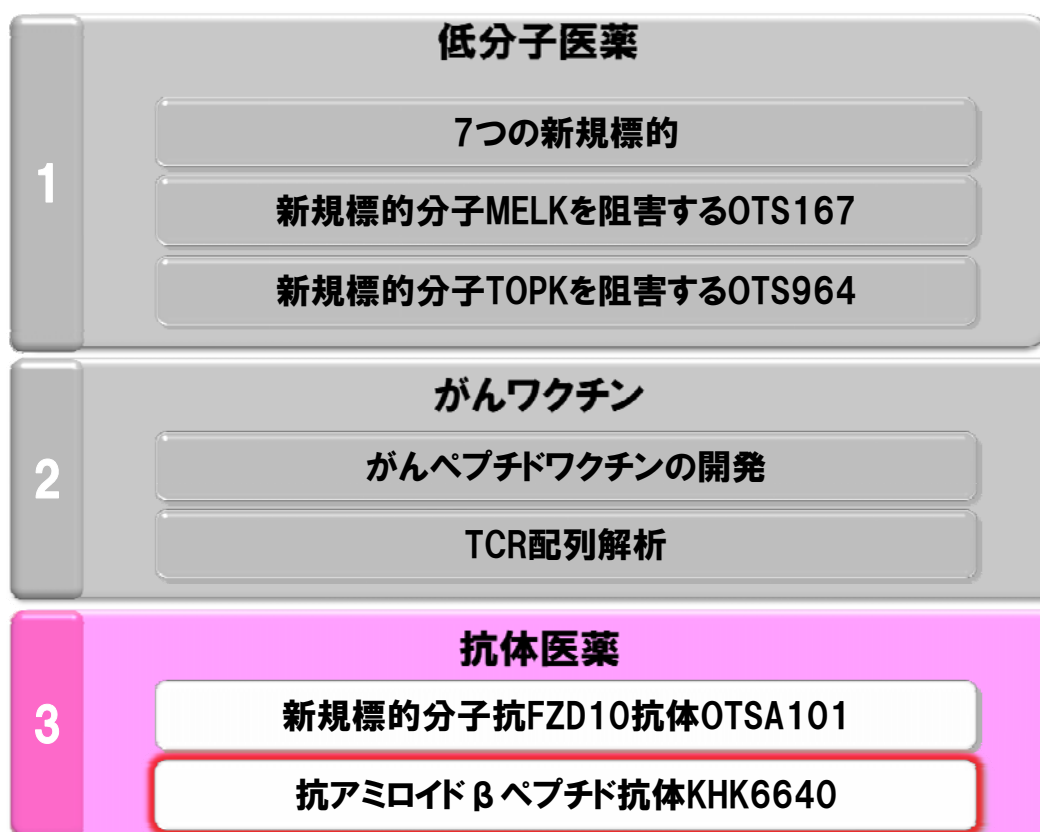


◆滑膜肉腫における承認申請(欧米)を目指す

- ✓ 第 I 相の結果に基づき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

OTSの創薬モデルに基づく開発プロジェクト





アルツハイマー病の発症過程

アミロイドβモノマー(Aβ)

- Aβ 産生亢進
- Aβ クリアランス減少

Aβ 異常凝集体*1

神経細胞障害・細胞死

アルツハイマー病

*1 Aβオリゴマー、Aβ線維

当社子会社(イムナス・ファーマ)から
協和発酵キリン株式会社へ導出し
協和発酵キリンが第 I 相臨床試験実施中

KHK6640:

アルツハイマー病の患者に特有
のアミロイドβの異常凝集体と
特異的に結合して除去

Aβ凝集体量の低下に
よるアルツハイマー病の
治療を期待

35



OTSの研究開発戦略と展望

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・研究機関の専門医によって臨床試験を迅速に遂行し、質の高い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、次相のより適切なデザインを目指す

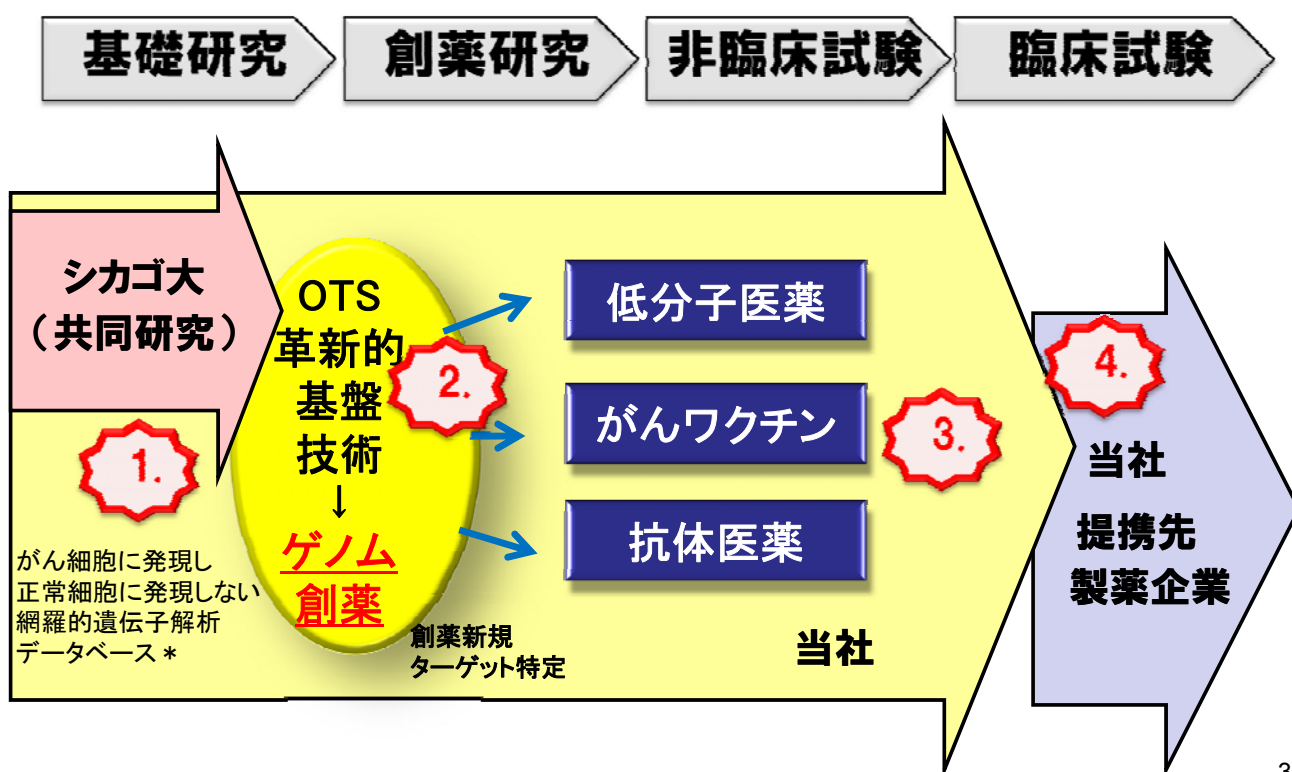
37

展望(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
 - ✓ 非臨床試験連携
- 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

38

展望(イメージ)



* 平成13年から25年にかけて実施した東京大学医科学研究所との共同研究の成果に基づく



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。