株主の皆さまへ

2016年6月

OncoTherapy Science, Inc.

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

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

研究開発パイプライン（2016年4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）	→	→	→	→		
	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）

新薬創出プロセス

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ーベース」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。

ミニ知識　創薬事業の夢とリスク

人体は「小さな宇宙」と言われるほど、その仕組みは複雑であり、全ヒトゲノム解読を終えた現在でも、なお、病気の原因や人体の免疫の仕組みについて、わかっていないことがたくさんあります。小さな化合物やタンパク質を使って病気を治す薬を作り出す「創薬事業」は、人類が挑む最大のチャレンジの一つと言えます。

新薬の開発には最先端の科学的知識と多額の費用が必要で、大きなリスクが伴います。一般に創薬には10～20年程度の年月を要し、一品目当たりの薬の開発費用はグローバルで1,000億円以上にもなります。一つの候補化合物が新薬になる率は1万～3万分の1、各種の試験や動物実験を経て臨床試験（ヒトへの投与）段階に入った有望な化合物であっても、新薬になる可能性はなお、数分の1にとどまります。（出典：日本製薬工業協会、経済産業省）

世界でも、新薬を生み出せるだけの最先端の科学知識とそれを支える研究者がいる国は数か国にすぎません。日本はそのような新薬を生み出せる数少ない国の一つであり、当社は東大発ベンチャーとして、「日の丸印」の新薬を創出していくことを目指しています。

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ーベース」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ーベース」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、がん遺伝子診断をベースとする個別化医療の実現にむけ、事業運営体制を構築し、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　正弘

What's new 最近の出来事

❶ OTS167（MELK阻害剤）の固形がんに対する第Ⅰ相臨床試験の患者登録終了

米国で行われている固形がんを対象としたOTS167の臨床試験において、患者登録を終了いたしました。これは、主に静脈投与により、当初の試験目的である安全性と薬物動態の確認は達成されたと判断したためです。また、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、ヒトでの良好な消化管吸収性を確認しています。今後は、現行の注射剤に加えて、利便性の高い経口製剤を用いた臨床開発を進めていく予定です。

❷ OTS167（MELK阻害剤）の白血病に対する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を開始

上記の固形がん試験の進捗を踏まえて、急性骨髄性白血病（血液がん）に対するOTS167の静脈内投与による第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を米国で開始しています。この試験では、まず、急性骨髄性白血病の患者さんを対象に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、その後、急性骨髄性白血病を含む予後不良の各種白血病に対象疾患を広げて有効性や安全性を確認していきます。

❸ OTSA101（滑膜肉腫に対する抗体医薬）の第Ⅰ相臨床試験を終了

OTSA101の滑膜肉腫に対する第Ⅰ相臨床試験が終了し、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。この臨床試験は、フランスにおいて、肉腫治療の世界的権威であり、欧州がん研究・治療機構（EORTC）元会長のJean-Yves Blay教授（同センター長）のもとで、医師主導治験として実施されました。今後は、この試験の結果を踏まえ、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していきます。

❹「がん個別化医療」に対する取り組みを開始

これからの医療では、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」が重要です。その必須の技術として、当社は、T細胞受容体（TCR）解析サービスを開始しました。また、当社の優れたゲノム解析技術を利用して、ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法への取り組みを発表しています。これは、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」であり、世界的に注目を集めている最先端の免疫療法です。

ビジネスモデル

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ーベース」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。その遺伝子を解析を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、データー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、がんに特有の変異を見つけることができるのです。

当社は、「がんの網羅的遺伝子発現解析データーベース」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、他社の物まねではなく、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。

幅広いがん種での効果が期待できる低分子化合物

OTS167(MELK阻害剤)は、

- ☑ 既存の抗がん剤が効きにくい
- ☑ 再発したがんを含む
- ☑ 幅広いがん種で

効果が期待される新規の抗がん剤です。

Q：OTS167（MELK阻害剤）とはなんですか？

MELKは、がん細胞の増殖およびがん幹細胞の形成と維持に重要な役割をはたしています。ヒトのがん組織を用いた研究から、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。また、成人の正常臓器の細胞に比べてがん細胞で特異的に発現が上昇しています。

したがって、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。OTS167は、抗がん剤の新規標的キナーゼ（MELK）に対して、極めて高い阻害活性を有する（MELKを働かないようにすることで、がんの増殖を邪魔する）低分子化合物です。

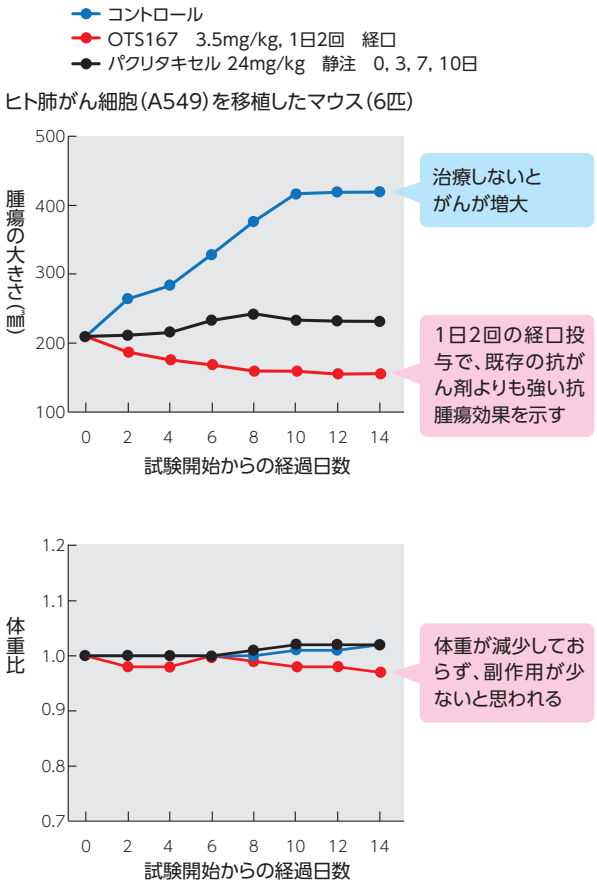
Q：動物実験の結果はどのようなものですか？

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）。

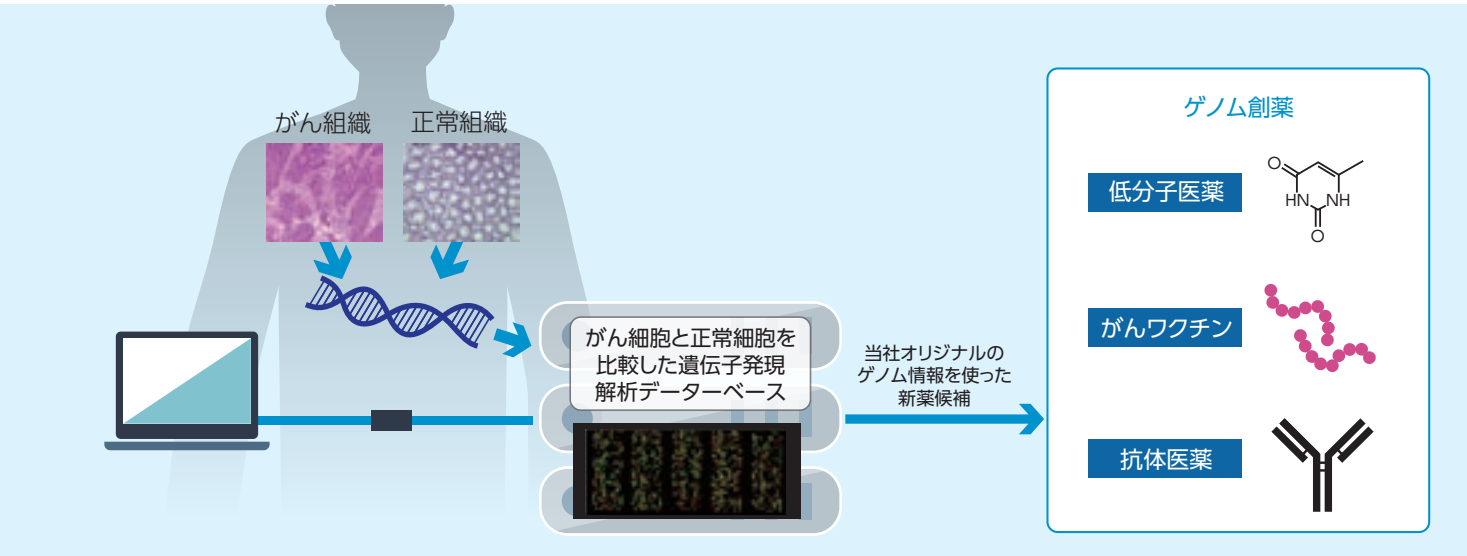
Q：開発はどこまで進んでいますか？

米国において、固形がんを対象とした第Ⅰ相臨床試験と、白血病（AML）を適応とする第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施しています。今後は、静脈投与と経口投与の両方の経路で、開発を進めていきます。

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



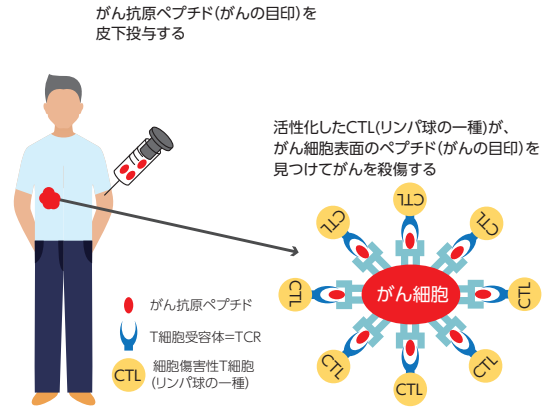
ペプチドワクチン

狙ったがんをT細胞（リンパ球の一種）がやっつける免疫療法

人間の体には、細胞傷害性T細胞（CTL=がん細胞を認識し、攻撃能力を持つリンパ球）によってがんをやっつける仕組み（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



OTSA101（抗体医薬）

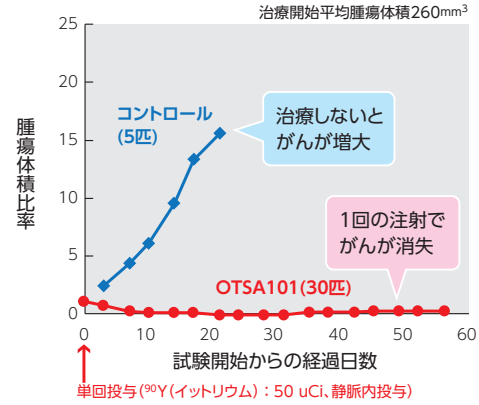
がん増殖の原因ターゲットを見逃さない、極小「ミサイル」

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。

OTSA101は滑膜肉腫に対して強力な抗腫瘍効果（右図参照）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。

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



出典：AACR/JCA Joint Conference, 2010 をもとに当社作成

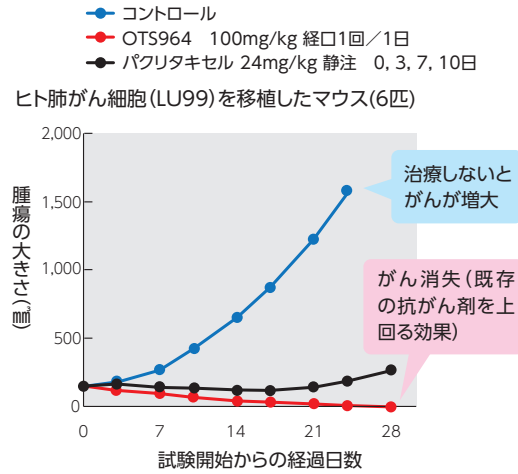
TOPK阻害剤

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（右図参照）。

OTS964（TOPK阻害剤）の抗腫瘍効果

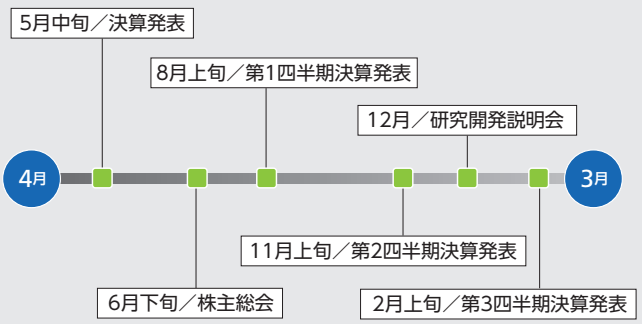


出典：Sci Transl Med, Matsuo et al, 2014 をもとに当社作成

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

IRカレンダー



ミニ知識　遺伝子と診断

劇的に安くなった遺伝子解析コスト

今では、誰でも知っている「DNA」という言葉ですが、ワトソンとクリックがヒトの遺伝情報がDNAであり、二重らせん構造であることを明らかにしたのは、1953年のことです。それからちょうど50年後、2003年に「ヒトゲノムプロジェクト」により30億塩基対からなるヒトゲノムが初めて解明されましたが、この時はアメリカを中心として（日本を含む）複数の国が協力し、13年の年月と30億ドル（3,000億円）の費用が費やされました。その後、次世代シーケンサー（遺伝子解析装置）の登場により、2007年にはジェームズ・ワトソン博士の全ゲノムがわずか2か月、100万ドル（1億円）で解明され、2014年にはヒト全ゲノムが3日間で16人分、1人当り1,000ドル（10万円）で解読できる性能に至っています。

身近になった遺伝子診断

ハリウッドのスター、アンジェリーナ・ジョリーさんは、乳がんの遺伝子検査を受け、予防のために乳腺除去手術を行ったと報道されたのを覚えていらっしゃるでしょうか。一般的に私達が病気になる原因は様々であり、遺伝子だけで説明がつかないことの方が多いのですが、遺伝子とのかかわりが深い一部の病気については、遺伝子解析を利用した診断が使われるようになってきています。たとえば、日本でも、乳がんの薬を選ぶ際に、HER2というタンパクを発現しているかどうかを調べるということが医療現場で一般的に行われています。

ミニ知識　oncoとは

ラテン語で「オンコ」とは腫瘍（がん）を意味しており、当社の名前“オンコセラピー・サイエンス（OncoTherapy Science）”は、科学的アプローチによるエビデンスに基づいたがん治療の意味を込めて命名いたしました。

また、当社のロゴマークは、櫟（イチイ）の木の実を表しております。

櫟は、アイヌ語で「オンコ」と言い、「神の木」を意味します。

当社は、厳しい環境の中でしっかりと根を張り、神の木として成長し続けるオンコの木のように、敢然とがんに立ち向かうバイオ・ベンチャーであり続けたいと願っております。

櫟（イチイ）の木

オンコの実

T細胞受容体（TCR）とは

私達の体内にあるT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細胞受容体（TCR）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解析サービスでは、体内に存在する多様なT細胞受容体（TCR）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。