

第一三共セミナー：

抗体医薬・抗体薬物複合体（ADC）と第一三共の取り組み

研究開発本部 オンコロジー統括部 バイオ・癌免疫ラボラトリー
我妻 利紀

2017年3月29日

第一三共(株) 研究開発本部 オンコロジー統括部
バイオ・癌免疫ラボラトリー ラボラトリー長

東北大学 卒業
薬学博士 (東北大学)

職歴：

三共(株) (1991年入社)

1994年～1995年 MRC Collaborative Centre, London , UK

1995年～1996年 東京大学医科学研究所 感染症研究部

第一三共(株) バイオ創薬研究所 所長 (2013-2016)

研究歴：

リンパ球移入によるがん免疫治療法とその作用メカニズムの研究 (東北大・薬)

抗HIV候補薬の評価研究 (MRC Collaborative Centre, 東京大・医科学研)

抗がん候補薬の研究、がんゲノミクス研究

抗体医薬研究基盤の整備と、研究プロジェクトの立ち上げと推進

抗体薬物結合体研究プロジェクトの立ち上げと推進

業界活動：

日本バイオインダストリー協会 運営委員 (2013-)

ゲノム医療実現推進協議会 構成委員 (2016-)



免疫・抗体医薬

次世代抗体への期待

抗体薬物複合体（ADC）

従来の課題を解決した第一三共のADC技術

第一三共のADC技術開発（歴史的な背景）

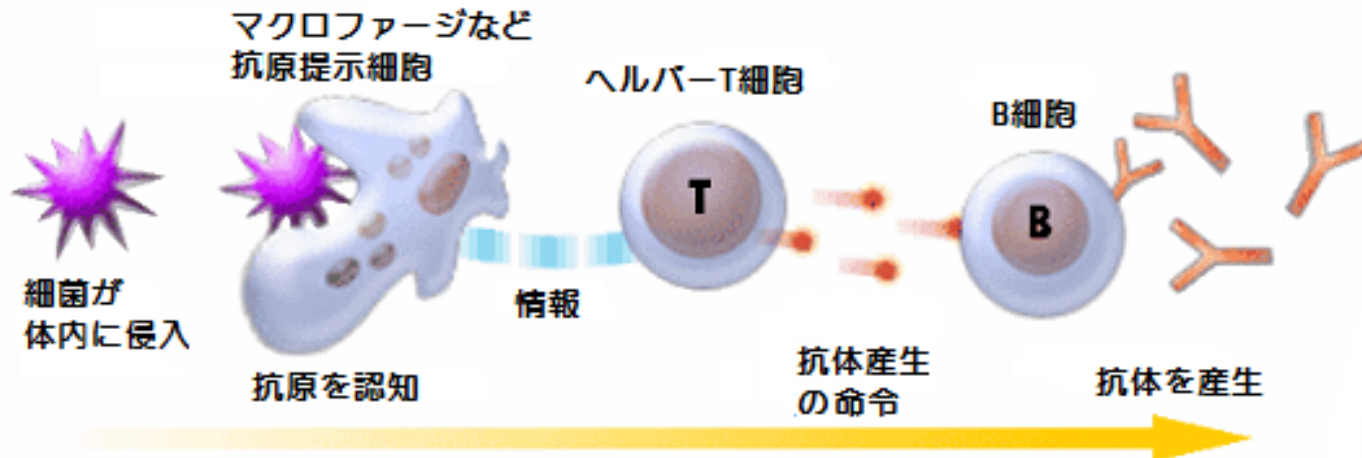
第一三共のADC研究開発（今後の展望）

免疫・抗体医薬

- ◆ 外部から侵入した病原体や体内に発生した異常細胞（がん細胞など）を排除する生体システム
- 自己と非自己を区別して攻撃するシステム

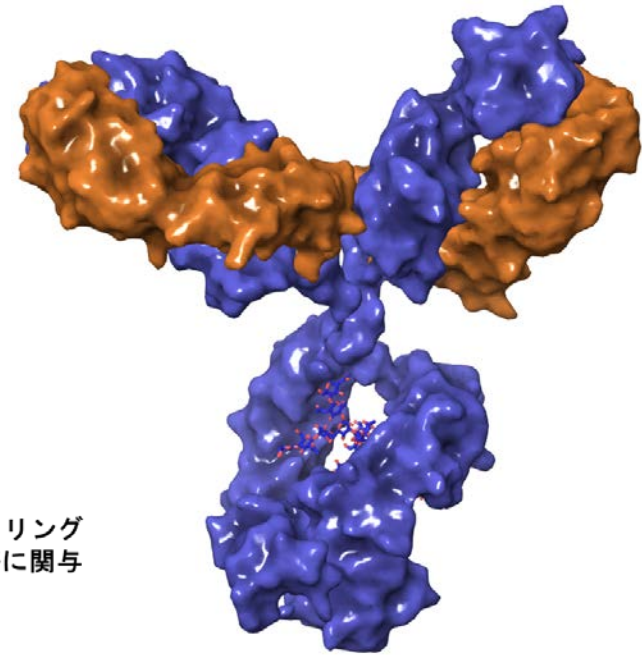
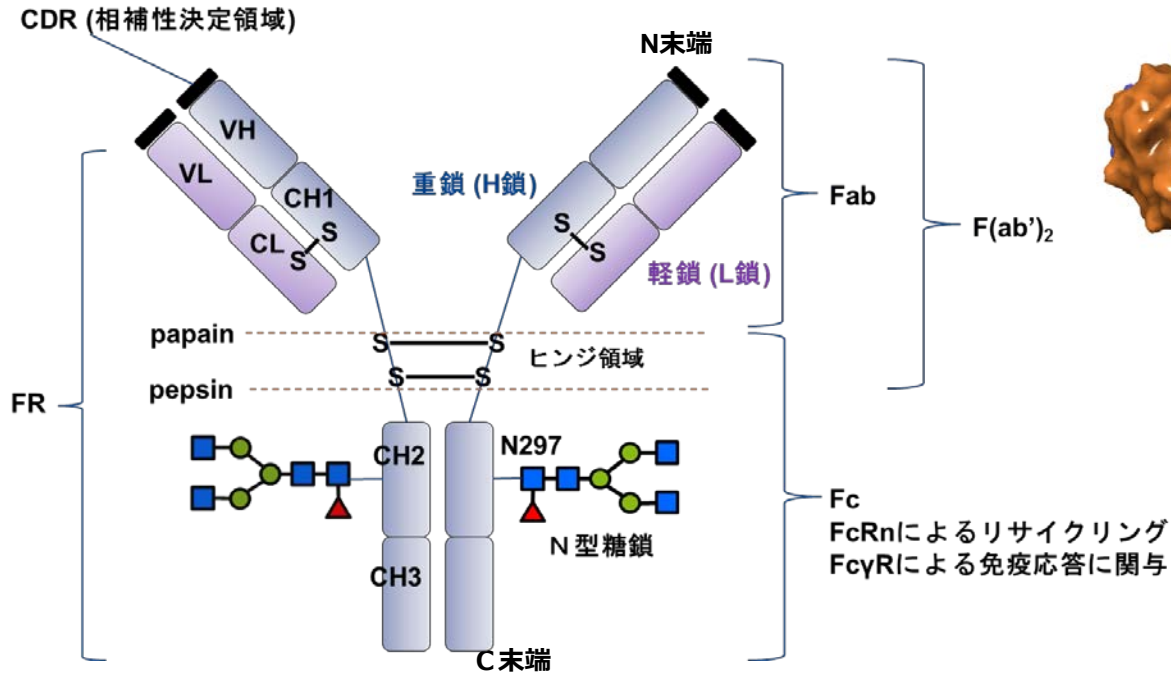
病原体に対抗する仕組み：自然免疫と獲得免疫

	自然免疫	獲得免疫
担当細胞	食細胞 (マクロファージ・好中球)	リンパ球 (T細胞・B細胞)
特徴 ・機能分子	抗原非特異的 ・レクチン ・補体	抗原特異的 ・T細胞受容体 ・抗体
時間経過	早期反応 一過性	後期反応 (数日後～) 長期持続 (免疫記憶)



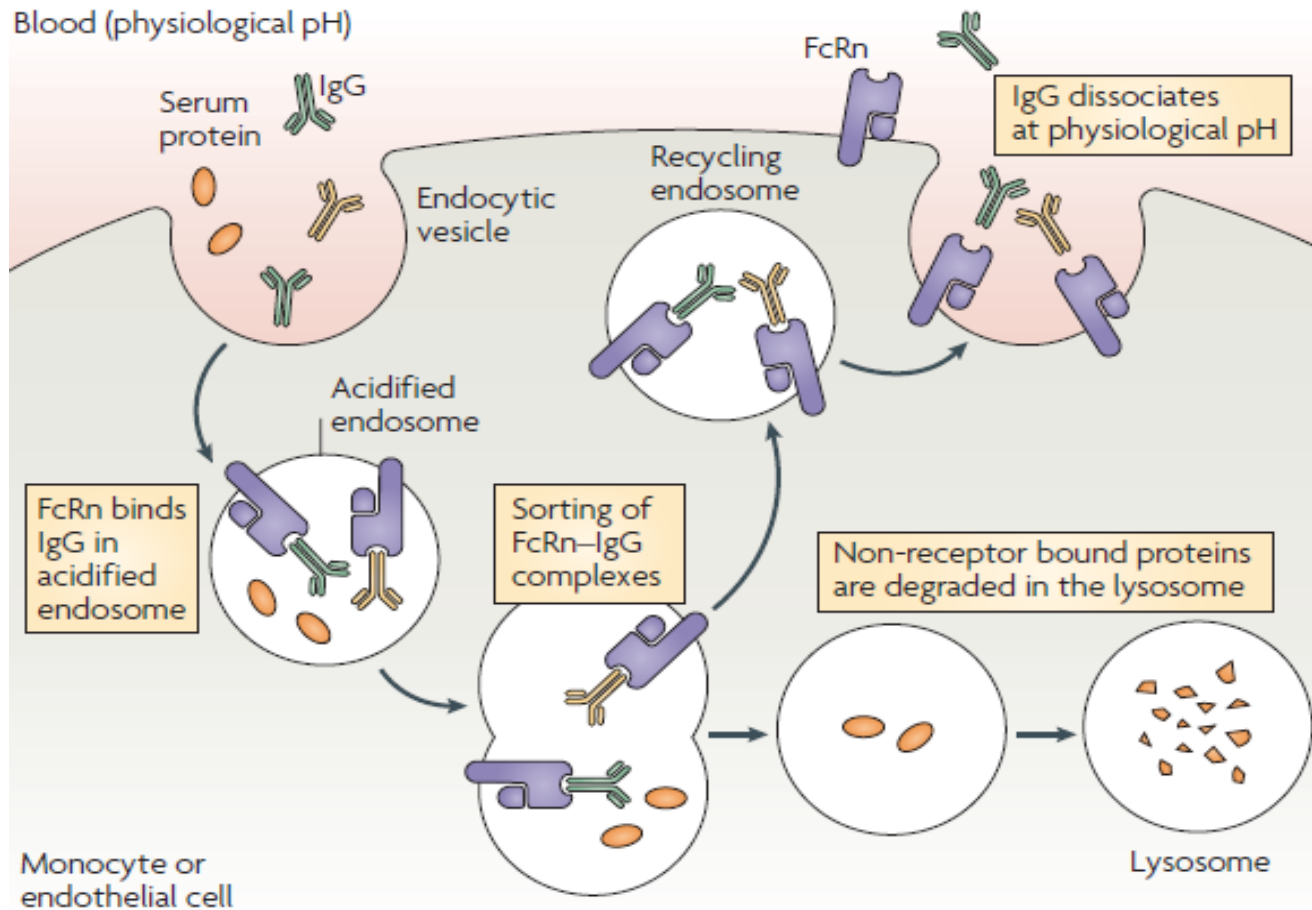
	① 中和作用	② オプソニン化	③ 補体活性化
機能	ウイルスや毒素分子の機能的な部分に結合して無力化する。	マクロファージや好中球が細菌を食べやすいようにする。	補体を活性化する。補体には、細菌の細胞壁に穴をあけて殺傷する作用がある。

抗体の構造 (免疫グロブリンG:IgGの構造)



抗体分子量 **約150 KDa**
H鎖分子量 約 50 kDa
L鎖分子量 約 25 kDa

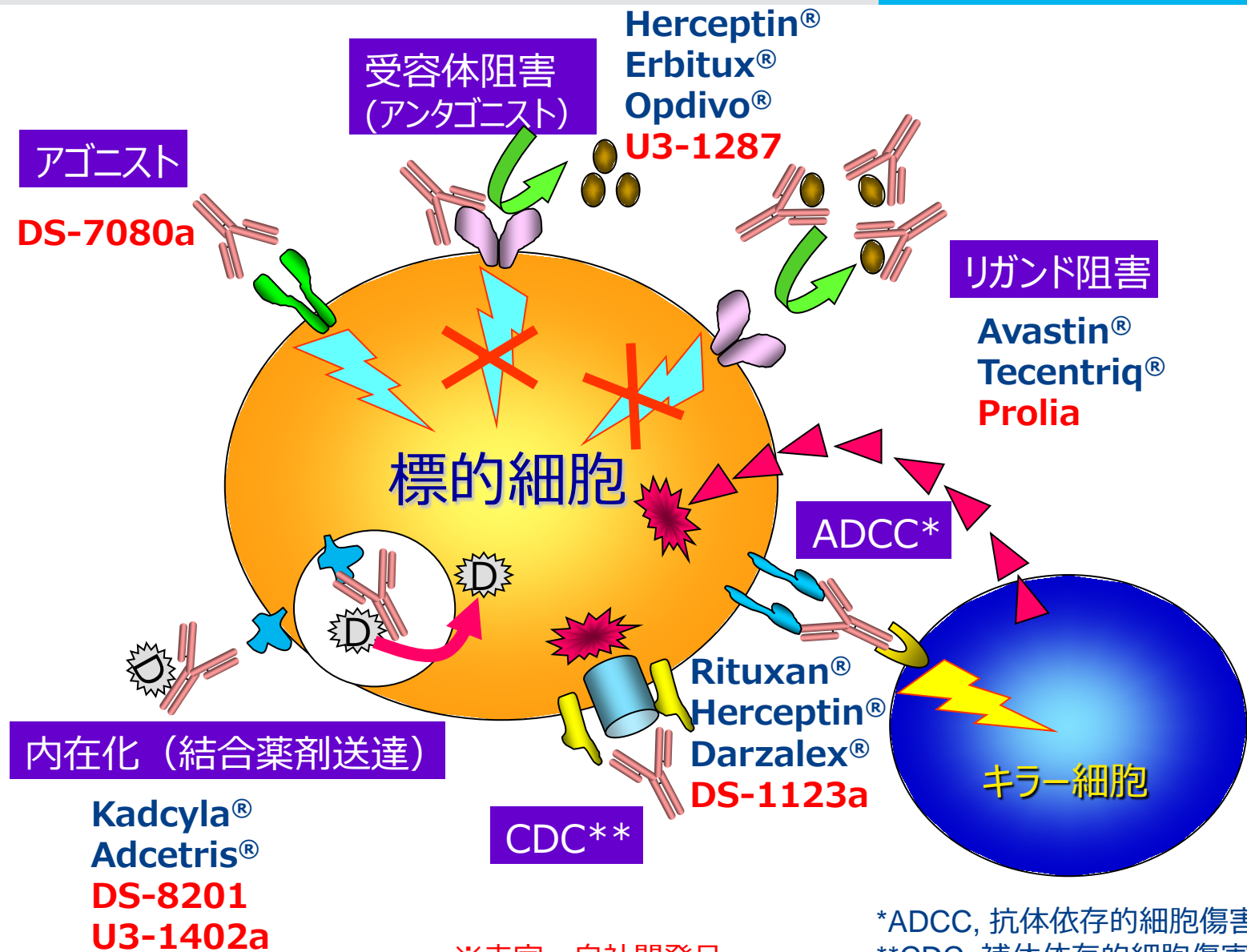
抗体（免疫グロブリンG, IgG）は生体内半減期が長い



Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):715-25. Epub 2007 Aug 17.
FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.

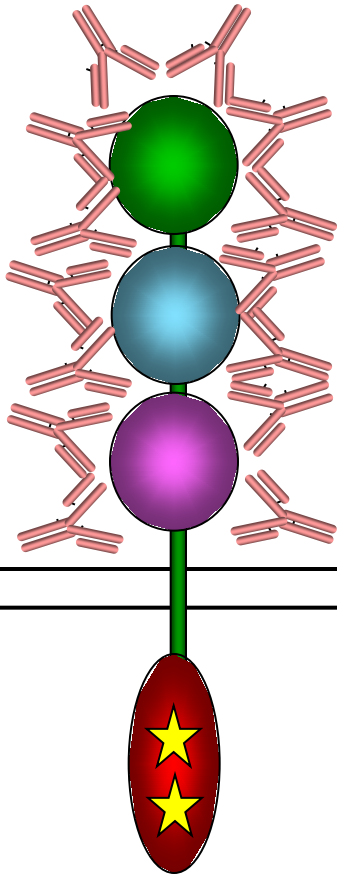
抗体医薬（IgG）の血中半減期は一般的に2-4週間

抗体医薬の作用機序



※赤字：自社開発品

*ADCC, 抗体依存的細胞傷害
**CDC, 補体依存的細胞傷害



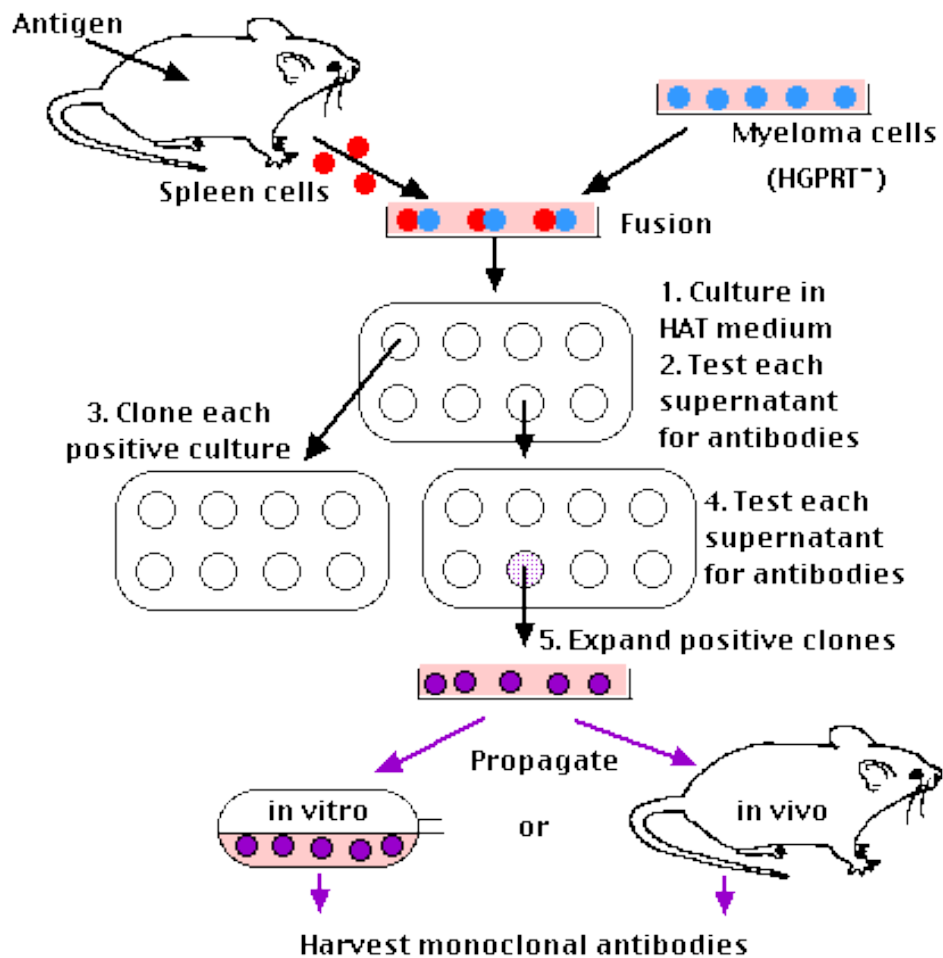
抗体薬:

- **結合部位（エピトープ）はかなりの数存在**
- **分子機能を制御するエピトープも多数**
 - 結合部位からの抗体機能予測はまだ難しい
 - 分子本来の機能を活性化や阻害する以外の作用もある（ADCC, CDC, 細胞死誘導, 内在化など）
 - 但し、細胞外しかアタックできない

低分子薬:

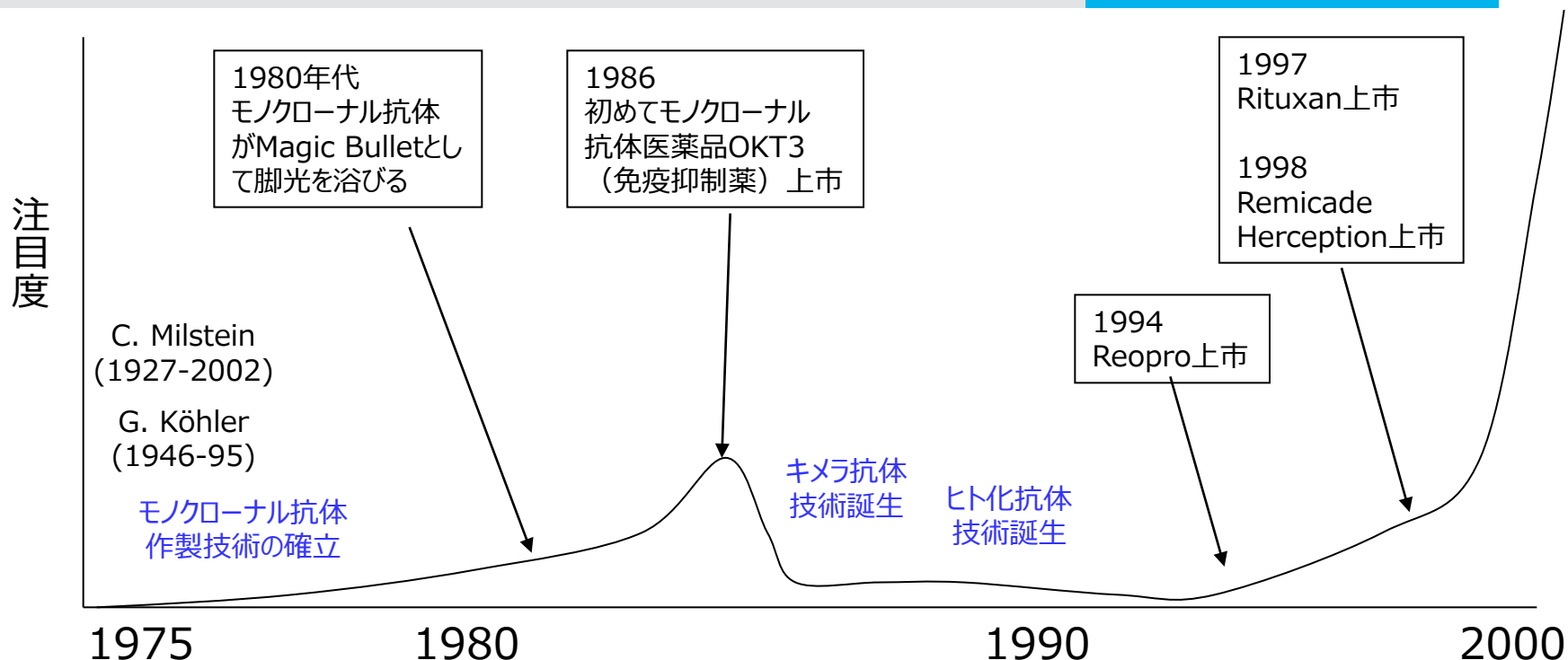
- **結合部位は限定的**
 - 基本的に分子機能を制御する結合部位は知られているか十分予想できる
 - 基本的に分子本来の機能の活性化か、阻害する作用を示す

細胞融合法によるモノクローナル抗体作製方法の確立



G. Köhler and C. Milstein.
Nature 256: 495-497 (1975)

抗血清（さまざまな抗体の混ざり物）は、品質保証が難しく工業生産に向かない。モノクローナル抗体はまさに均質な抗体であり、工業生産可能な医薬品フォーマットとして非常に魅力的に受け入れられた

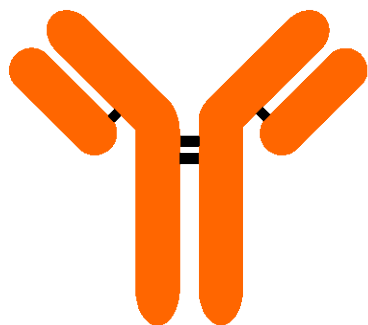


なぜ1990年代後半から抗体医薬品が台頭してきたのか？

- 医薬品になる素質をもつ蛋白質フォーマット
- 哺乳動物細胞（CHO、NS0）を用いた生産プロセスの確立
- 低分子医薬（新薬）市場の頭打ち感
- キメラ抗体、ヒト化抗体技術の誕生

抗体の免疫原性を軽減する技術の出現： キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体技術

100%



Murine

33%



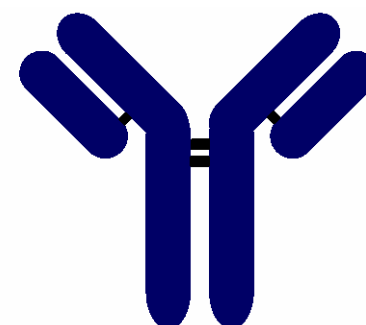
Chimeric

<10%



Humanized

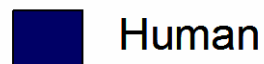
0%



Fully Human

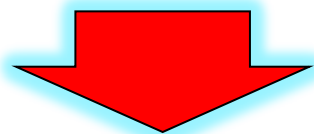


Mouse



Human

- ◆ 基本的に無毒なフォーマット
- ◆ 血中半減期が長い
- ◆ 標的選択性、親和性が高い
- ◆ 発現に基づく患者の選択が比較的容易



新しい分子標的薬の担い手
ブロックバスターの出現

次世代抗体への期待

- ◆ 対象疾患、標的抗原の性質によって抗体医薬に求められる資質は様々
 - 一般的なやり方で作製されるIgGは医薬品として最適な完成品なのか？
 - 抗体医薬品（生物医薬品）の性状を標的資質に応じて最適化する技術、武装化する技術開発が進展している

※ **ベストインクラス薬・ファーストインクラス薬**の両方の創出へ貢献



Illustration by D. Simonds from E. Check, 2007, Nature

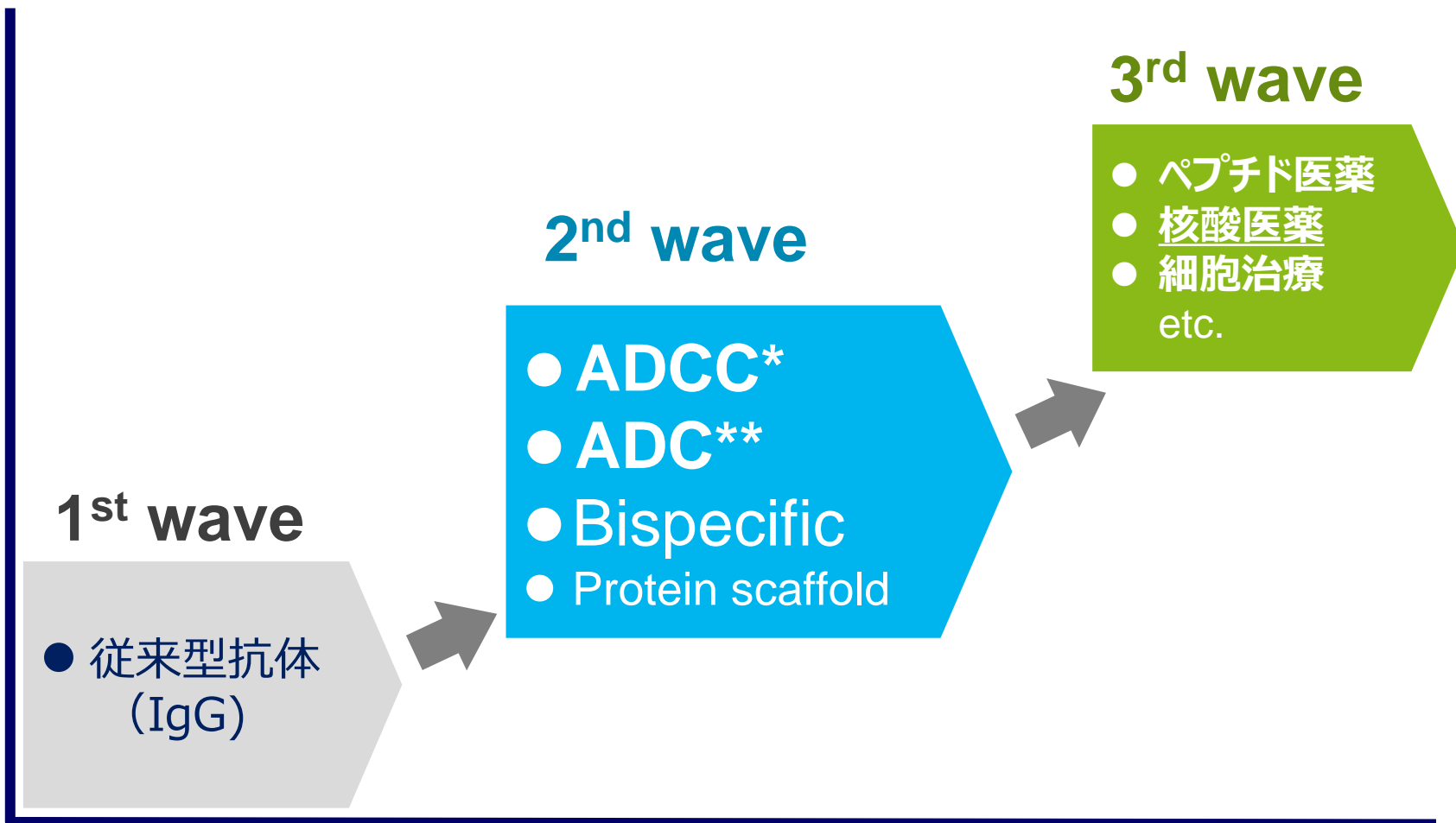
- ◆ 全く独自の新規標的を見出すことは、抗体医薬とて容易ではない
 - 抗体医薬の新規ターゲット分子の発見は難易度を増している
 - 同じターゲットに対する抗体医薬開発競争が激化している
 - ✓ FICターゲット研究への入力・オープンイノベーションの強化
 - ✓ ジェネリック、バイオシミラーへの参入
- ◆ 通常のNaked抗体では効果が十分でない場合が少なくない
- ◆ 新たな抗体医薬品には、**より強い薬効**、従来効果がない患者でも薬効が期待できる**スペクトラムが広い**ものが求められている

上記ニーズを満たす

“新たな抗体医薬品を作製する抗体工学技術”

が新薬開発の上で重要である

事業価値・機会



技術の進展

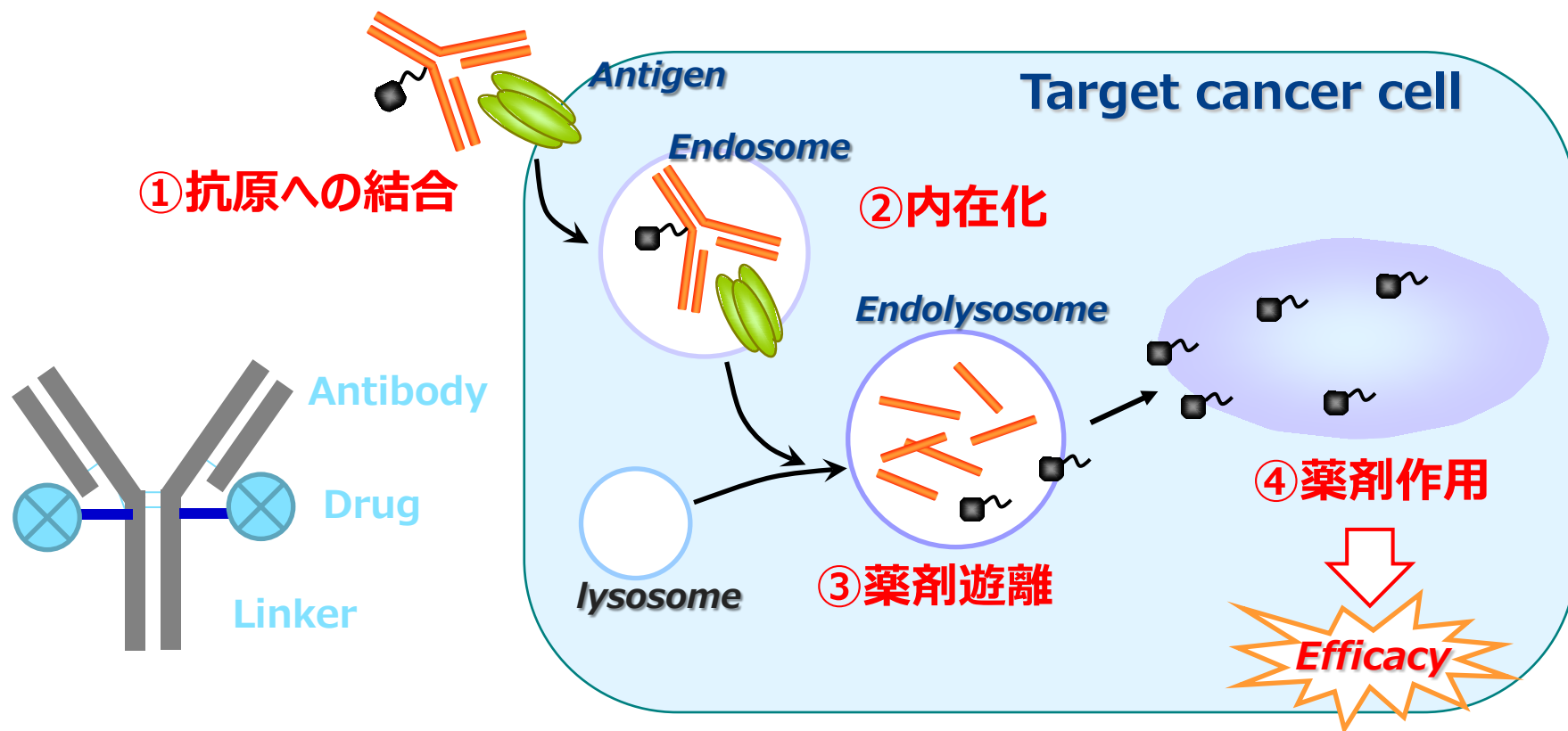
* ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
抗体依存性細胞傷害

**ADC: Antibody Drug Conjugate
抗体薬物複合体

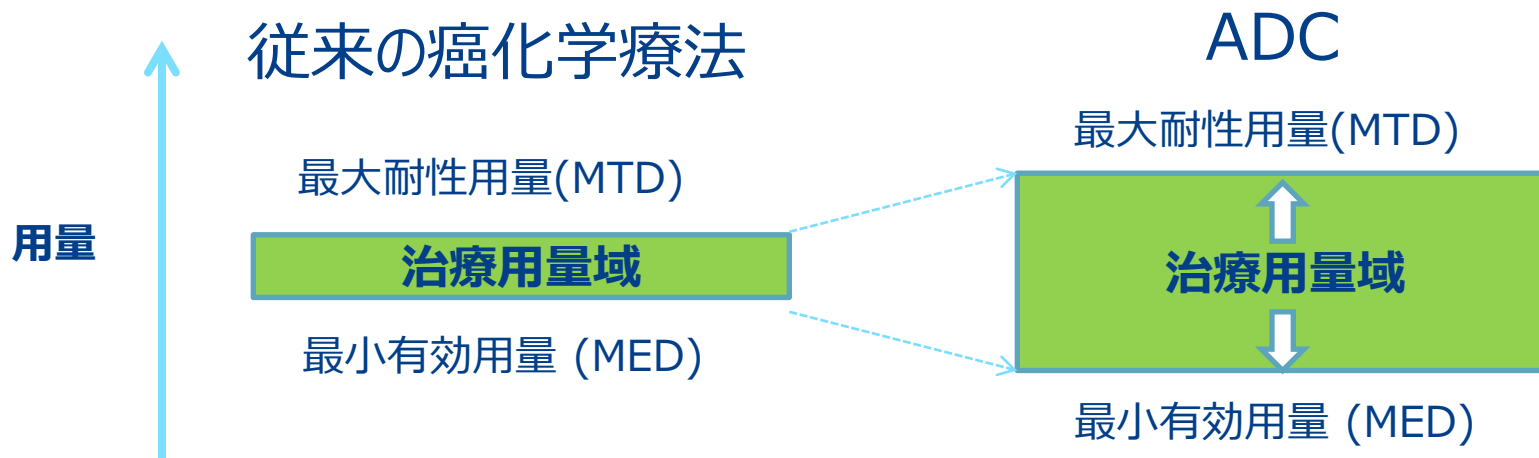
抗体薬物複合体 (ADC)

抗体薬物複合体 : Antibody drug conjugate (ADC) とは

選択的かつ効果的にがん細胞を死滅させることで、既存の化学療法剤と比較して強力かつ広い治療域が期待される次世代抗体医薬品



従来の化学療法との違い



MTD: Maximum Tolerated Dose; MED: Minimum Efficacious Dose

正常組織における薬剤暴露

減少



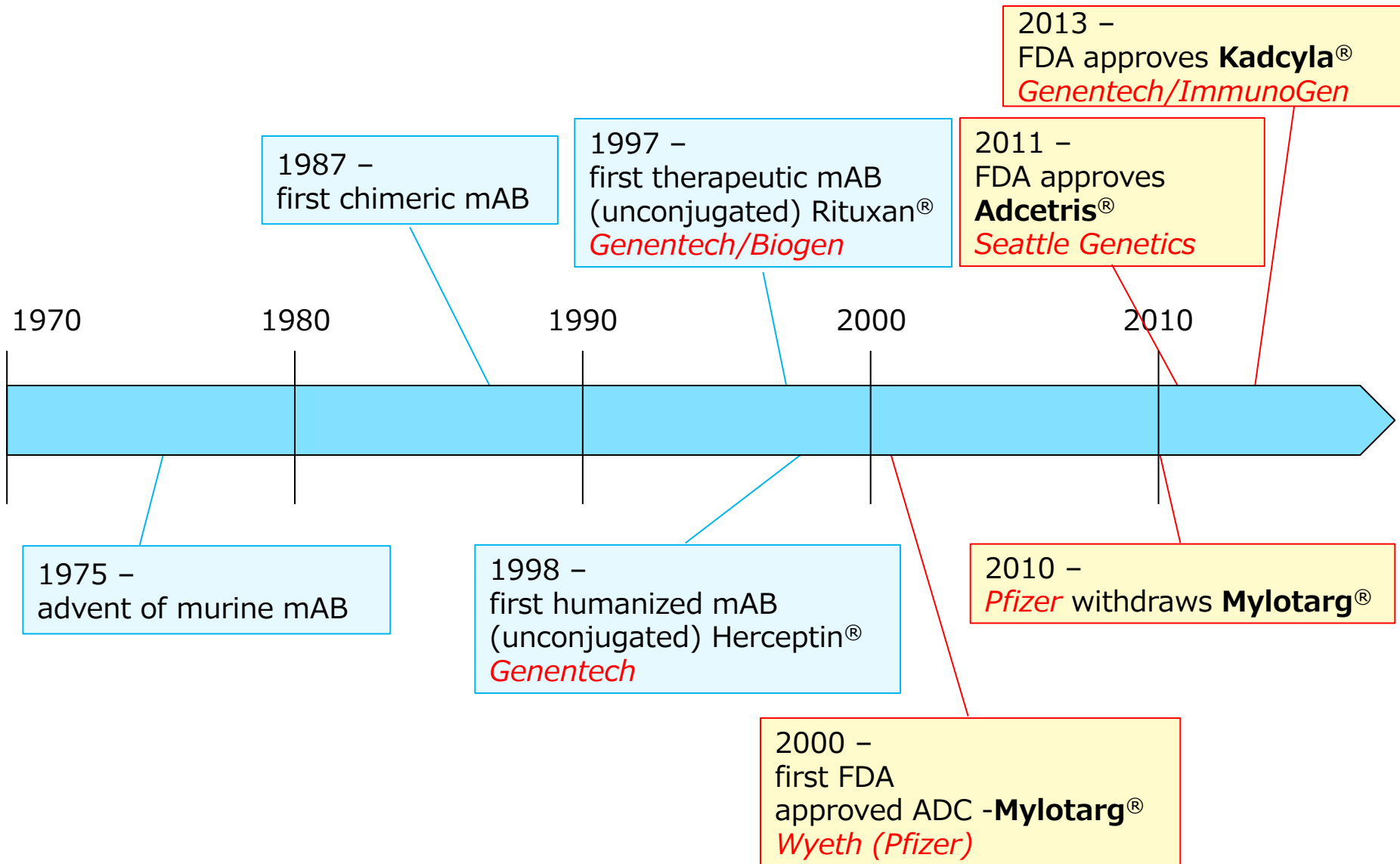
癌組織における薬剤暴露

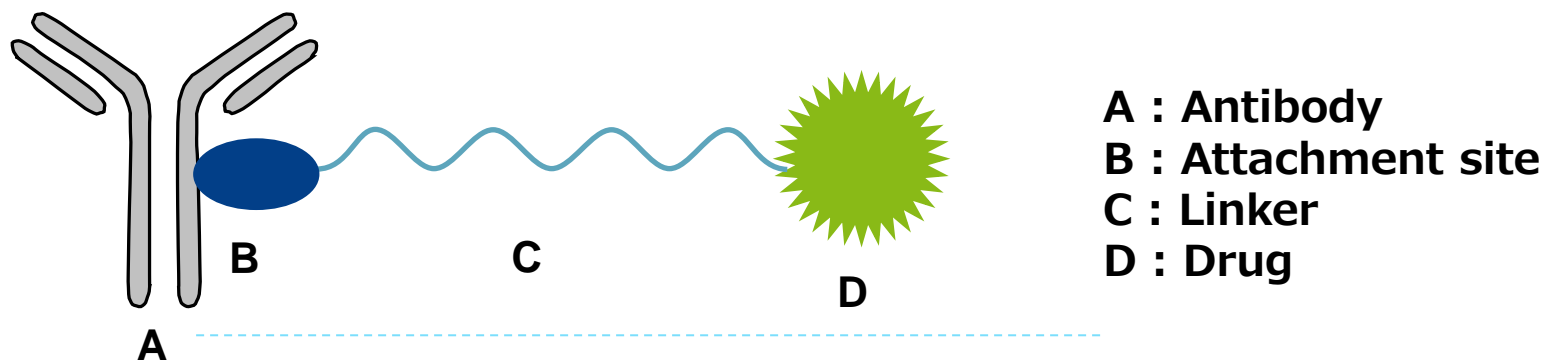
増加



**ADC は、広い治療用量域を示す
魅力的なDDS薬剤フォーマット**

ADCの歴史





Antibody:

1. 腫瘍に選択的かつ高発現する抗原を標的とする
2. 標的細胞へ内在化する
3. 非特異的な結合が最小限となる

Attachment site:

1. 典型的には抗体上のシステイン、リシン残基
2. 薬物抗体比の制御

Linker:

1. 切断可能もしくは、非切断が用いられる
2. 薬物の放出まで安定している

Drug:

1. 非常に強力な活性
2. リンカー結合部位が存在する

ADC: Marriage of biologics and small molecules

<http://www.pharmtech.com/>

Jun 2, 2008



The screenshot shows the PharmTech.com website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Home, About Us, and Subscriptions. Below this is a search bar with the text "Enter Your Keyword" and a "Pharmaceutical Te" filter. The main content area features a large blue header with the PharmTech.com logo and the tagline "ESSENTIAL INSIGHTS FOR PHARMA MANUFACTURING". Below the header is a navigation menu with categories: Topics, Publications, Archives, Multimedia, Whitepapers, and P. A secondary navigation bar includes links for Email, Print, social media icons (Facebook, Twitter, LinkedIn), Save, License, and a home icon. The article title is "Antibody Drug Conjugates: A Marriage of Biologics and Small Molecules". The sub-headline reads: "Antibody drug conjugates offer a niche opportunity in drug development and contract manufacturing." The article is dated Jun 2, 2008, and is by Patricia Van Arnum, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY.

- ◆ 抗体薬のみならず、低分子薬の研究の両方の研究、生産の専門性・経験が重要
- ◆ デザインセオリーにおけるクライテリアはまだ不完全
 - トライアンドエラーアプローチが必至
 - 生物薬理評価研究のみならず、薬物動態評価、安全性評価研究も大切



ADCの新技术開発に特化したクロスファンクショナルワーキングチームを2010年に組織化

- **上市： 2 品目のみ**

- T-DM1：HER2 + **DM1**，乳がん
- SGN-35：CD30 + **MMAE**，ホジキンリンパ腫

DM1、MMAEともに結合薬剤（ペイロード）は**チューブリン重合阻害剤**

- **臨床試験中： 約60 品目***

- **Ph2**： 約15 品目， **Ph1**： 約35 品目

がん特異的に発現する標的に対するADCの開発が進む

約6割以上の品目がDM1やMMAEを初めとする**チューブリン重合阻害剤を結合させたADC**

有効性不足、毒性発現により後期開発に進む品目が少ないのが現状

- **非臨床研究段階： 複数の新技術が開発中**

- チューブリン重合阻害剤以外の薬剤
- リンカー技術の改善

* Overview: The ADC clinical pipeline, 7th World ADC (Oct., 2016, San Diego)

ADC領域における現状の課題

- ◆ **Limited payload type (搭載薬物の選択肢が限られている)**
 - Tubulin重合阻害剤を用いたADCが大多数
 - 既存ADCに不応答・耐性の腫瘍に対する治療法が無い
- ◆ **Limited drug loading number (搭載ペイロード数の限界)**
 - 平均薬物結合数 (DAR) の限度が4個程度 (高DAR化は凝集化、血液中半減期の悪化を誘発)
 - 有効性の限界
- ◆ **Linker instability (リンカーの不安定性)**
 - 血中薬物遊離を誘発
 - 毒性発現、および、血中ADC濃度低下による有効性低下

設定したゴール

- 上記の課題を克服可能な新規ADC技術の確立
- 新規ADC技術を活用した画期的な抗がん剤の創出

従来の課題を解決した第一三共のADC技術

日本の研究所発のユニークな 抗体薬物複合体 antibody-drug conjugate (ADC) 技術

**自社独自の
薬物リンカー技術**

Conjugation chemistry
Cysteine linked, at sites of interchain disulfide bonds

■ Cysteine residue
● Drug-Linker

自社独自のペイロード¹ (DXd)
エキサテカン誘導体

広範なプラットフォームとしての可能性

前世代ADC

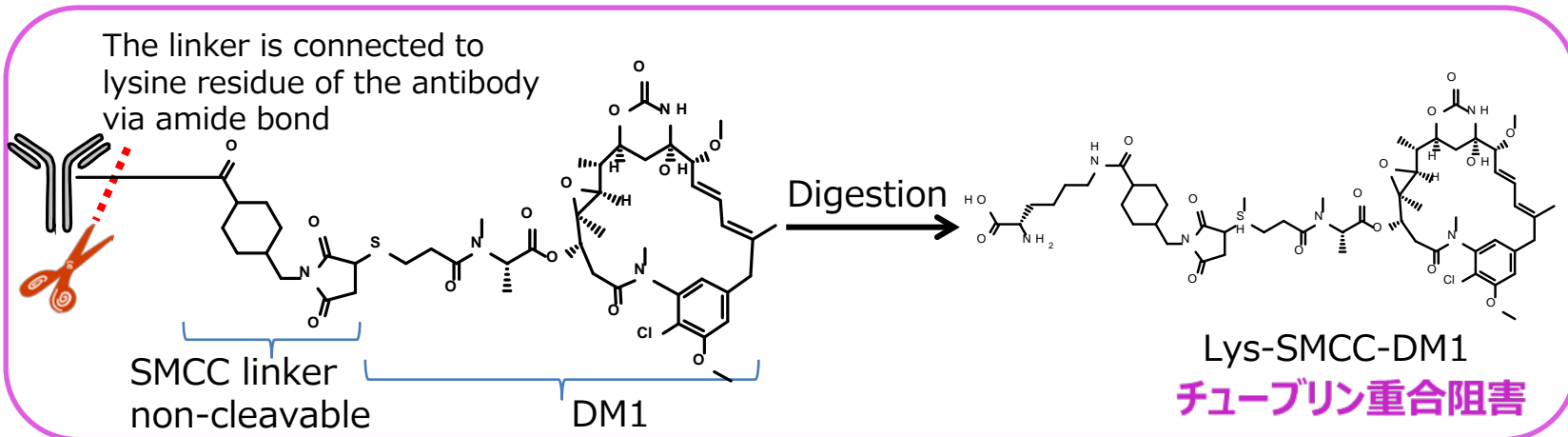
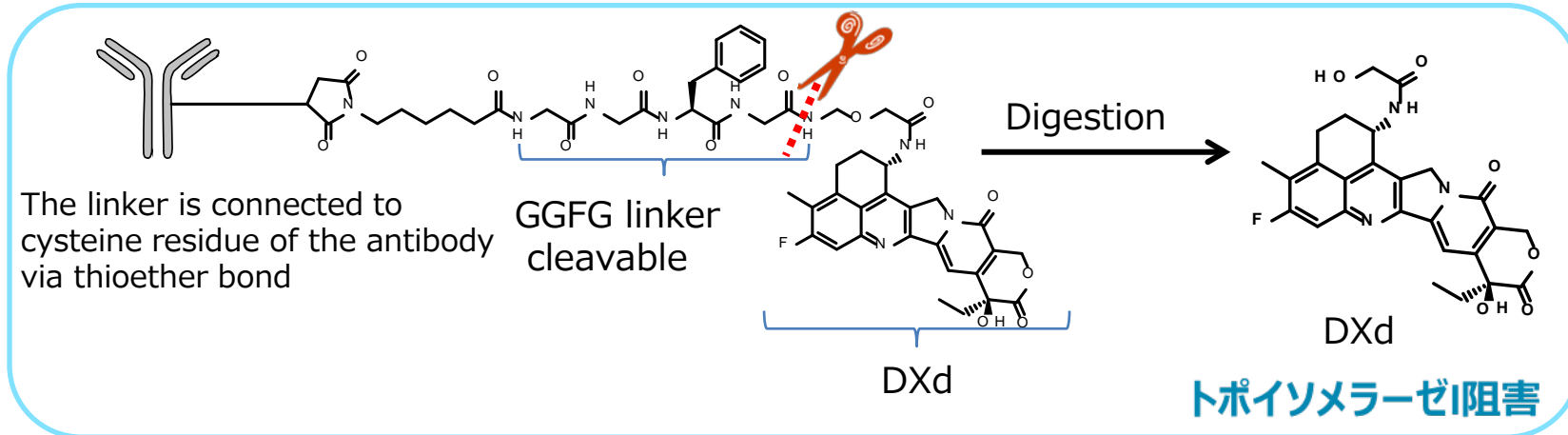
- 薬物抗体比の限界 (3.5-4)
- リンカーの不安定性とがん特異性の欠如による毒性
- ペイロードは前治療で用いた典型的な化学療法剤



我々のADC技術

- 薬物抗体比が2倍に (7-8)
- 高いリンカー安定性とよりがん細胞選択的な薬物放出
- 新規で差別化されたペイロード
 - 強力なDNA トポイソメラーゼ I 阻害剤
 - バイスタンダー効果により、様々ながんが交じり合った微少環境でも効果を示す
 - 血中での半減期が短い

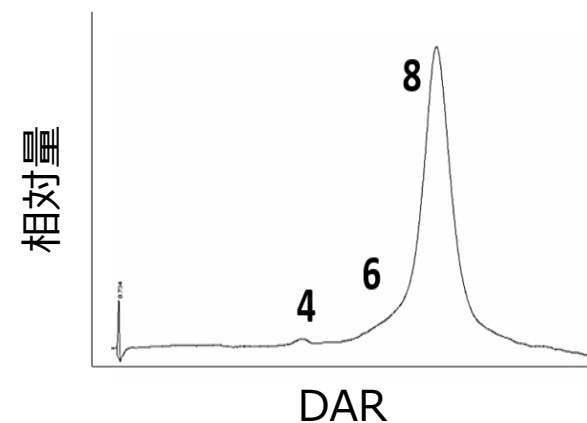
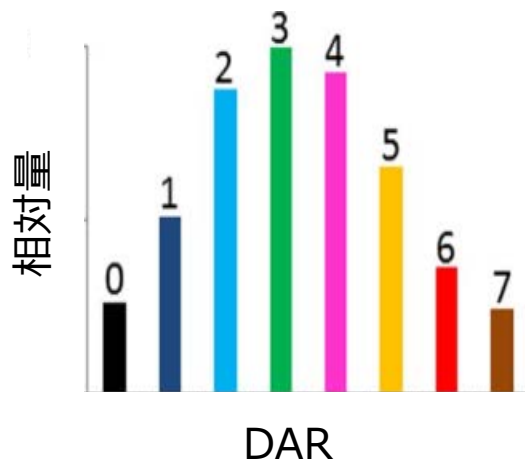
DS-8201



T-DM1

高い薬物抗体比 (DAR)

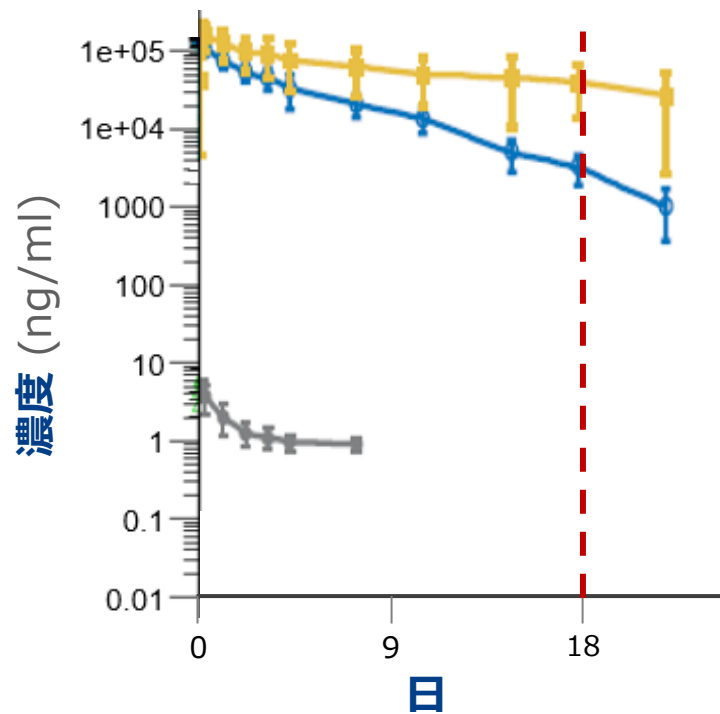
	T-DM1	DS-8201
抗体	トラスツズマブ	抗HER2抗体
ペイロード	チューブリン阻害剤 (DM1)	トポイソメラーゼ I 阻害剤 (DXd)
DAR	3.5	7-8



薬物動態学的プロファイル

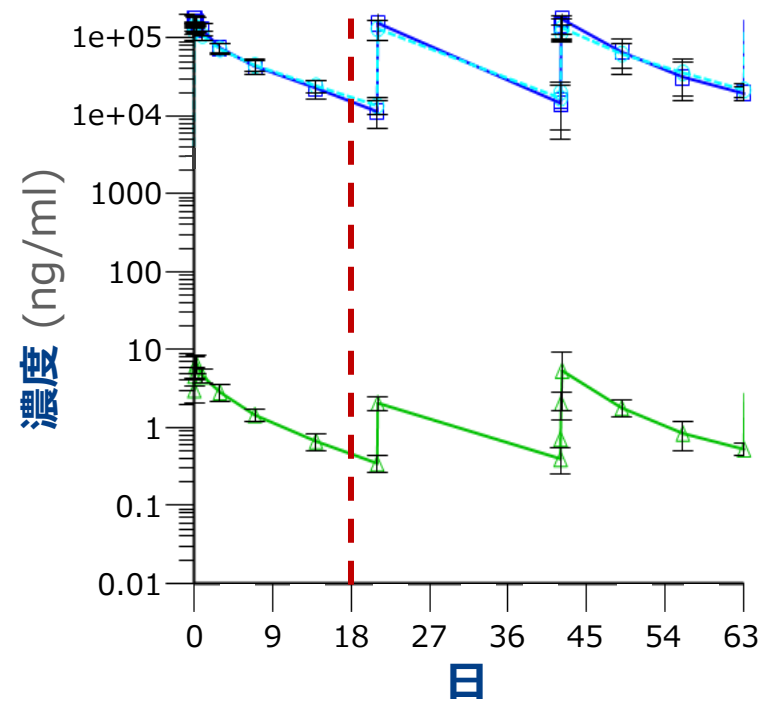
T-DM1, 3.6 mg/kg (フェーズ 1)

— 抗体 — T-DM1 — ペイロード (DM1)



DS-8201, 6.4 mg/kg (フェーズ 1)

— 抗体 — DS-8201 — ペイロード (DXd)

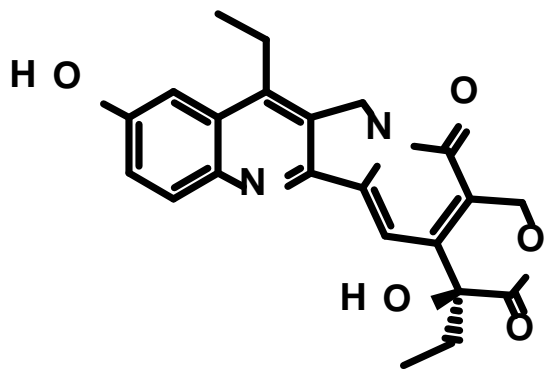


DS-8201: リンカー安定性による低い遊離ペイロード

ADC技術：イリノテカンとDXdの違い

SN-38

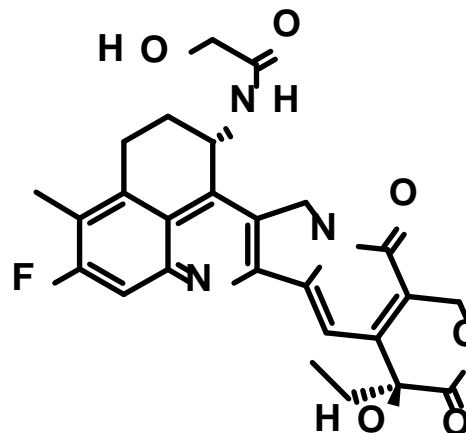
(Active metabolite of Irinotecan)



Topo I IC₅₀: 2.78 μM

- ✓ Weak activity
- ✓ Increased toxicity by UGT1A1 polymorphism

DXd

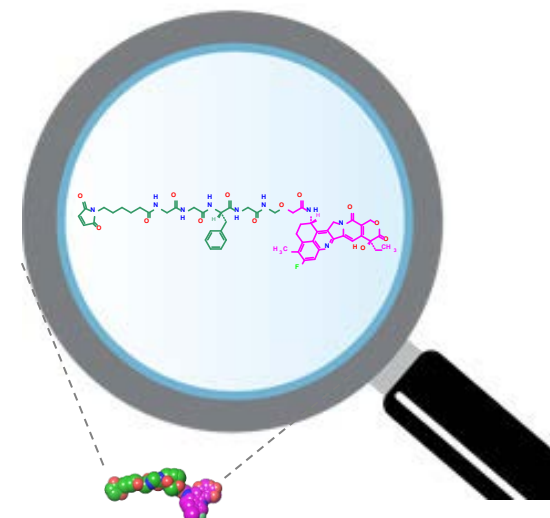
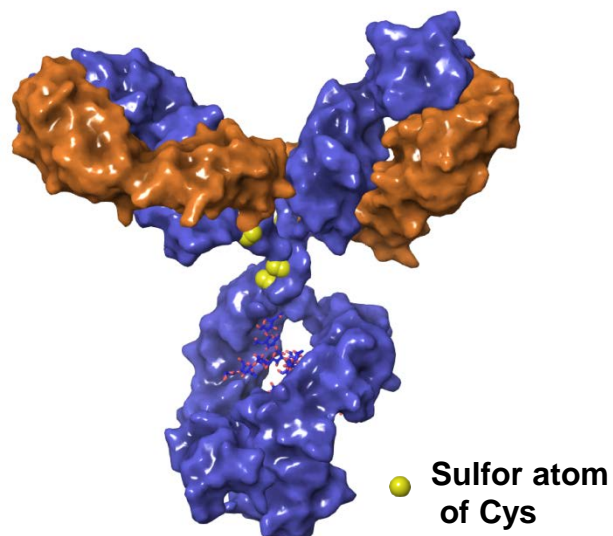
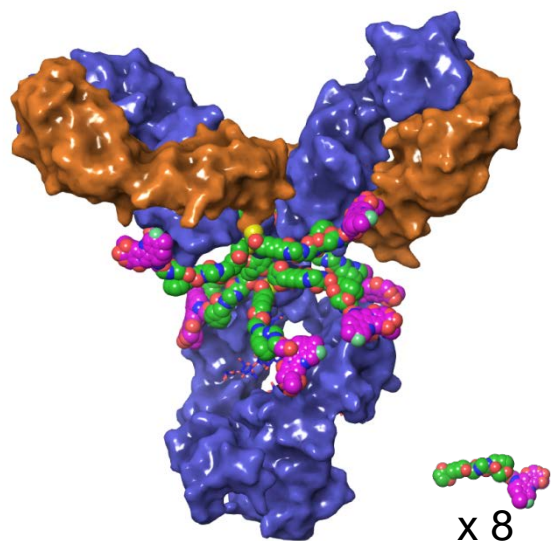


Topo I IC₅₀: 0.31 μM

- ✓ Potent activity
- ✓ Unaffected by UGT1A1 polymorphism

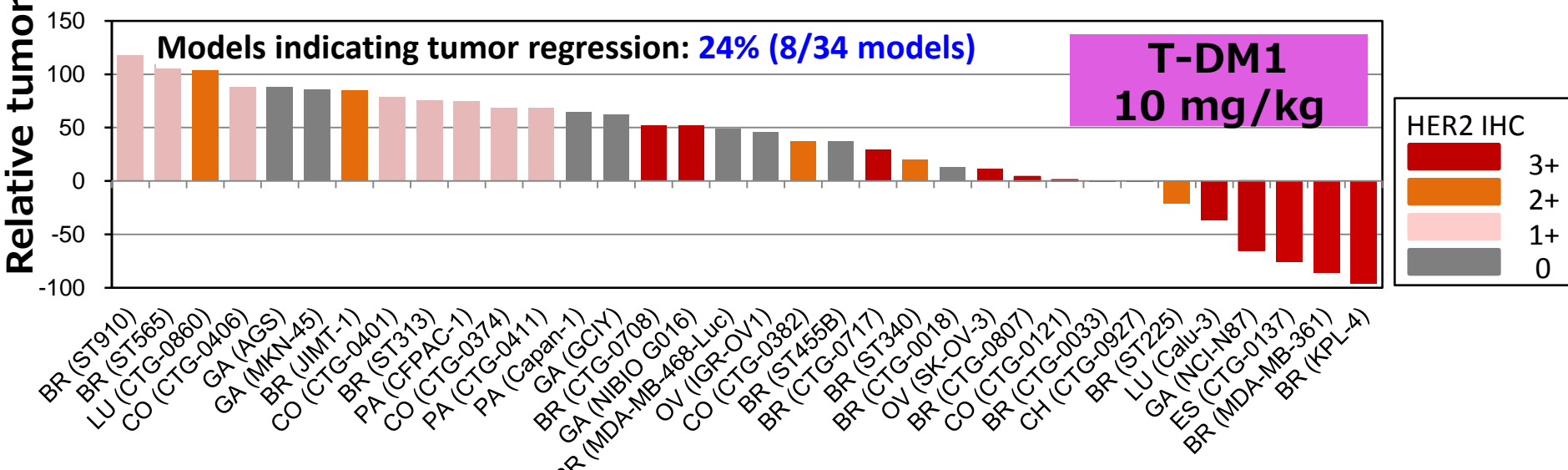
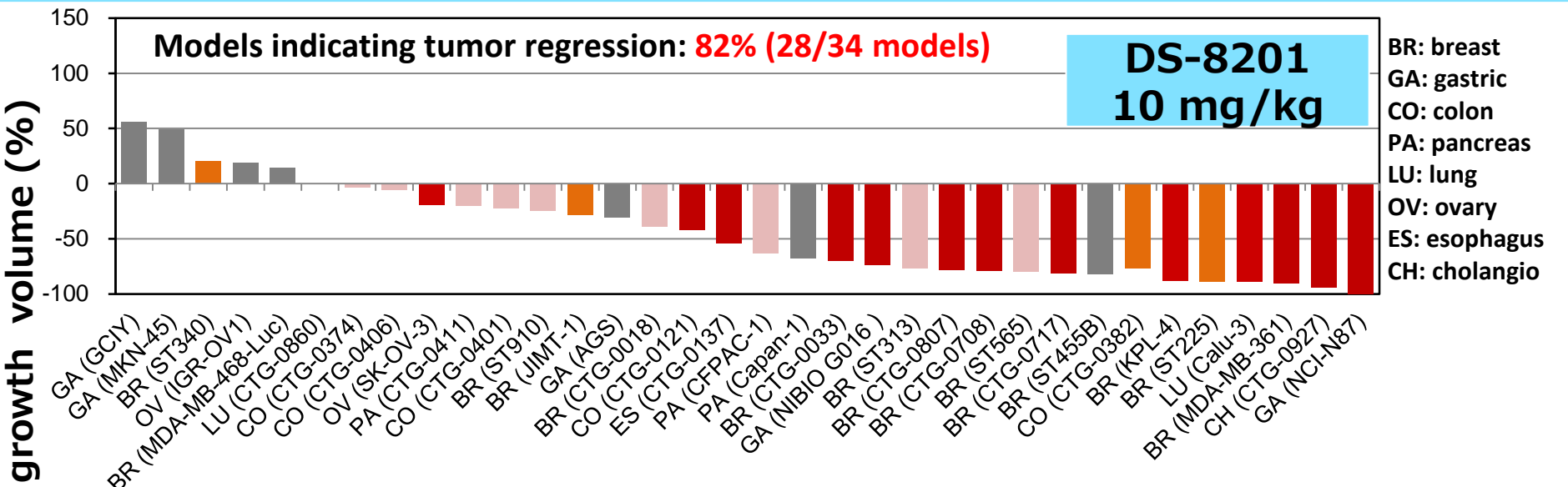
DXdはイリノテカンよりも抗がん効果が強力、かつ、代謝酵素の個体差による毒性発現のリスクが少ない新規なトポイソメラーゼ I 阻害化合物

ADC技術 : ADC, 抗体および薬物リンカーの構造



ADC	抗体 (IgG)	薬物リンカー
分子量: ca. 156,000	分子量: ca. 148,000	分子量: ca. 1,000

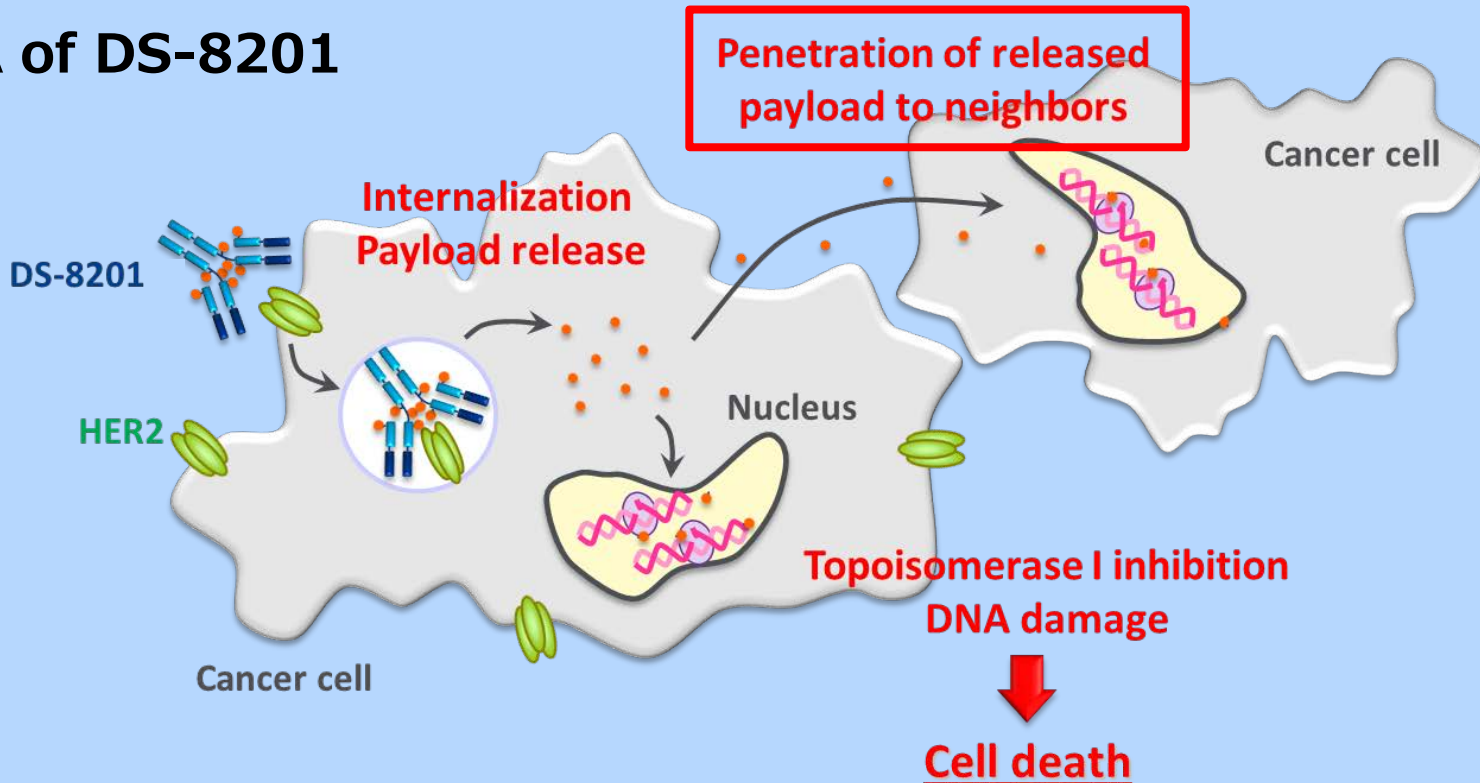
ADC 技術: 前臨床動物モデルでの結果



Weak HER2 expression was detected in models with IHC 0, except for MDA-MB-468-Luc model by other methods than IHC.

ADC 技術: バイスタンダー効果 (1/2)

● MoA of DS-8201



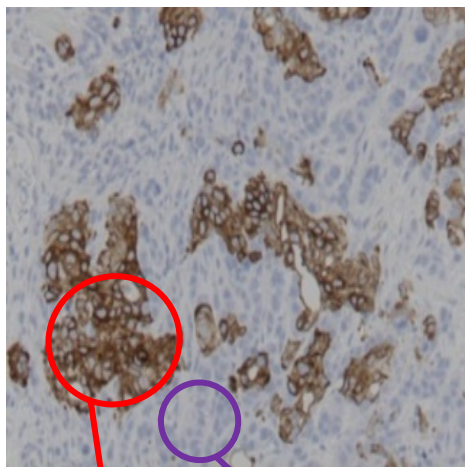
ADCのバイスタンダー効果とは：
 癌細胞内で遊離した薬物が細胞膜を透過し、周囲の細胞に対して有効性を示す効果である。
 これにより、抗原発現が陰性である細胞に対する有効性、すなわち抗原発現不均一性の高い腫瘍に対する有効性が期待される。

ADC 技術: バイスタンダー効果 (2/2)

バイスタンダー効果 (前臨床, 投与14日後)

コントロール

HER2陽性がん細胞と
HER2陰性がん細胞とを
*in vivo*で共培養

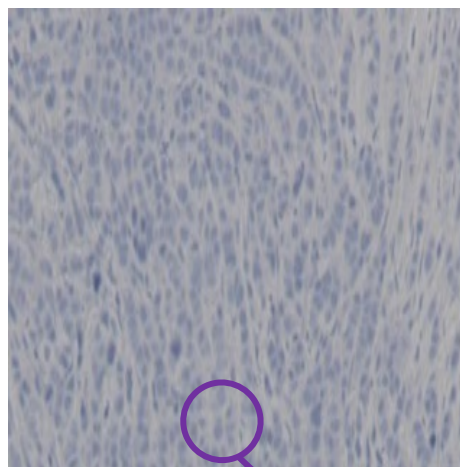


HER2陽性
がん細胞

HER2陰性
がん細胞

T-DM1, 10 mg/kg

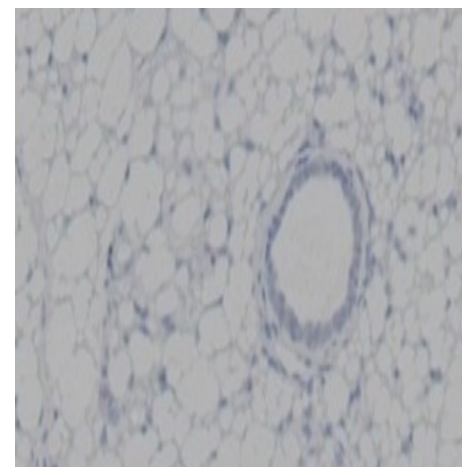
HER2陽性がん細胞にのみ
効果



HER2陰性
がん細胞

DS-8201, 3.0 mg/kg

HER2陽性とHER2陰性
両方のがん細胞に効果

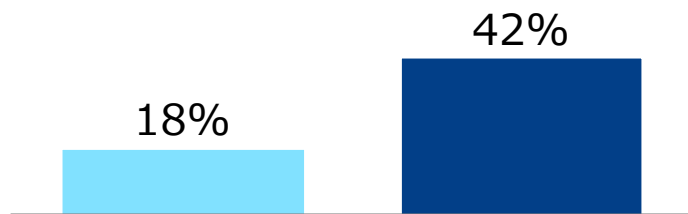


DS-8201: 近隣のがん細胞に対する殺細胞活性

T-DM1 耐性乳がん患者における奏効率 (フェーズ 1)

客観的奏効率 ORR¹

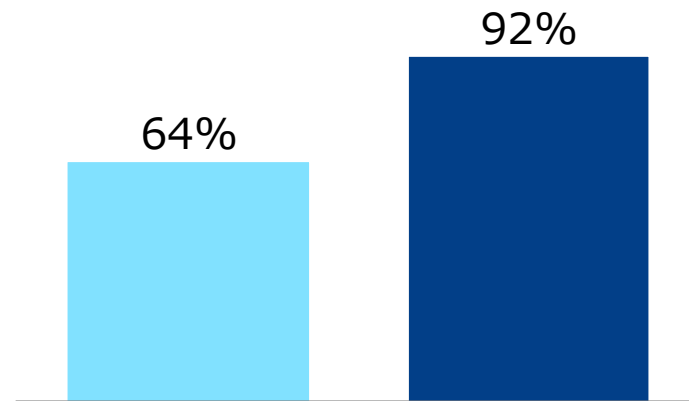
T-DM1 前治療 (n=11*)	引き続いて行われた DS-8201 治療 (n=12*)
----------------------	------------------------------------



* 12例中1例はT-DM1前治療での最良効果の情報がない

病勢コントロール率 DCR²

T-DM1 前治療 (n=11*)	引き続いて行われた DS-8201 治療 (n=12*)
----------------------	------------------------------------



3rd ライン以降の HER2陽性乳がん で強い効果

1. Overall Response Rate = [Complete Response (CR) + Partial response (PR)]

2. Disease Control Rate = [Complete Response (CR) + Partial response (PR) + Stable Disease (SD)]

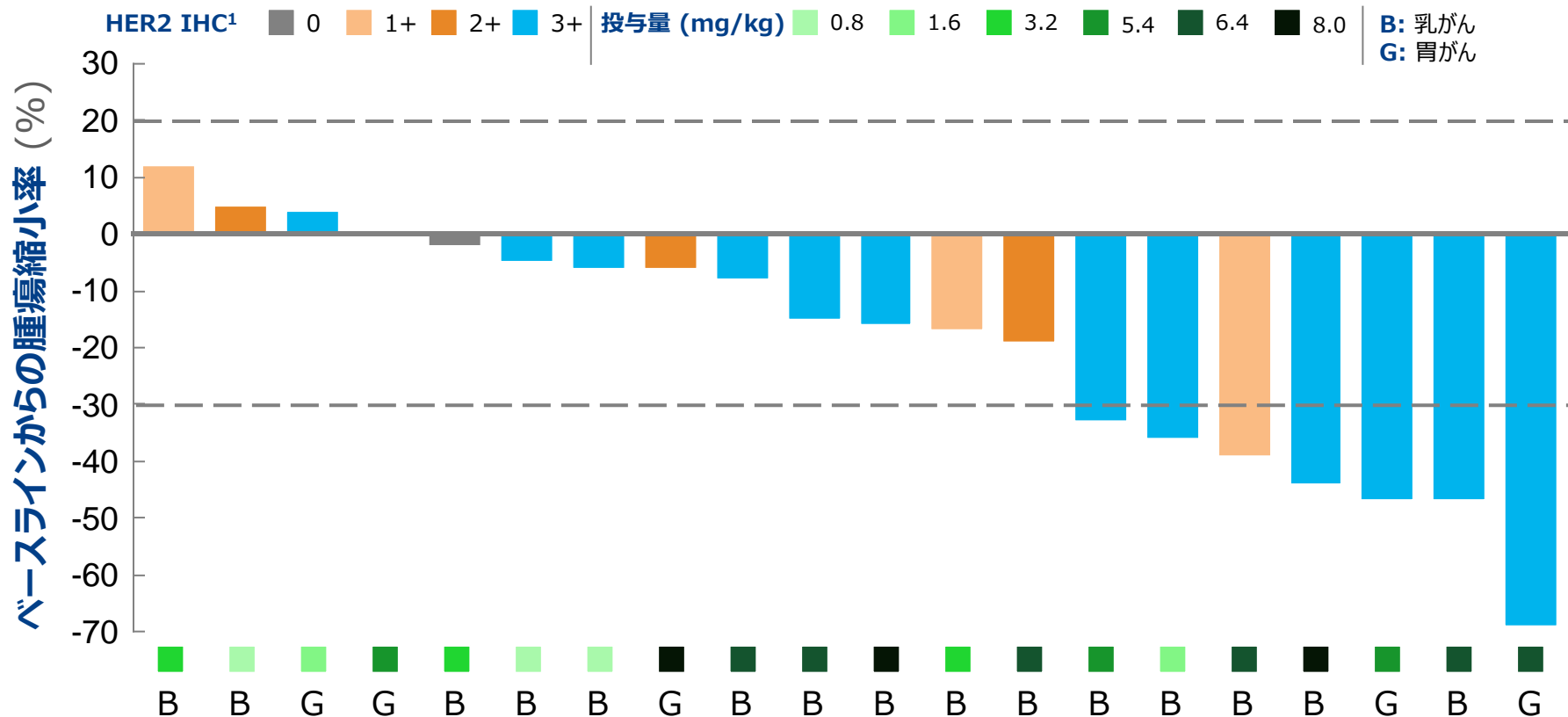
CR (Complete Response) : 腫瘍が完全に消失

PR (Partial Response) : 腫瘍が30%以上減少

SD (Stable Disease) : 腫瘍が30%未満減少~20%未満増加

DS-8201: ESMO 2016 データ (2/2)

DS-8201治療の最良効果, (フェーズ 1)

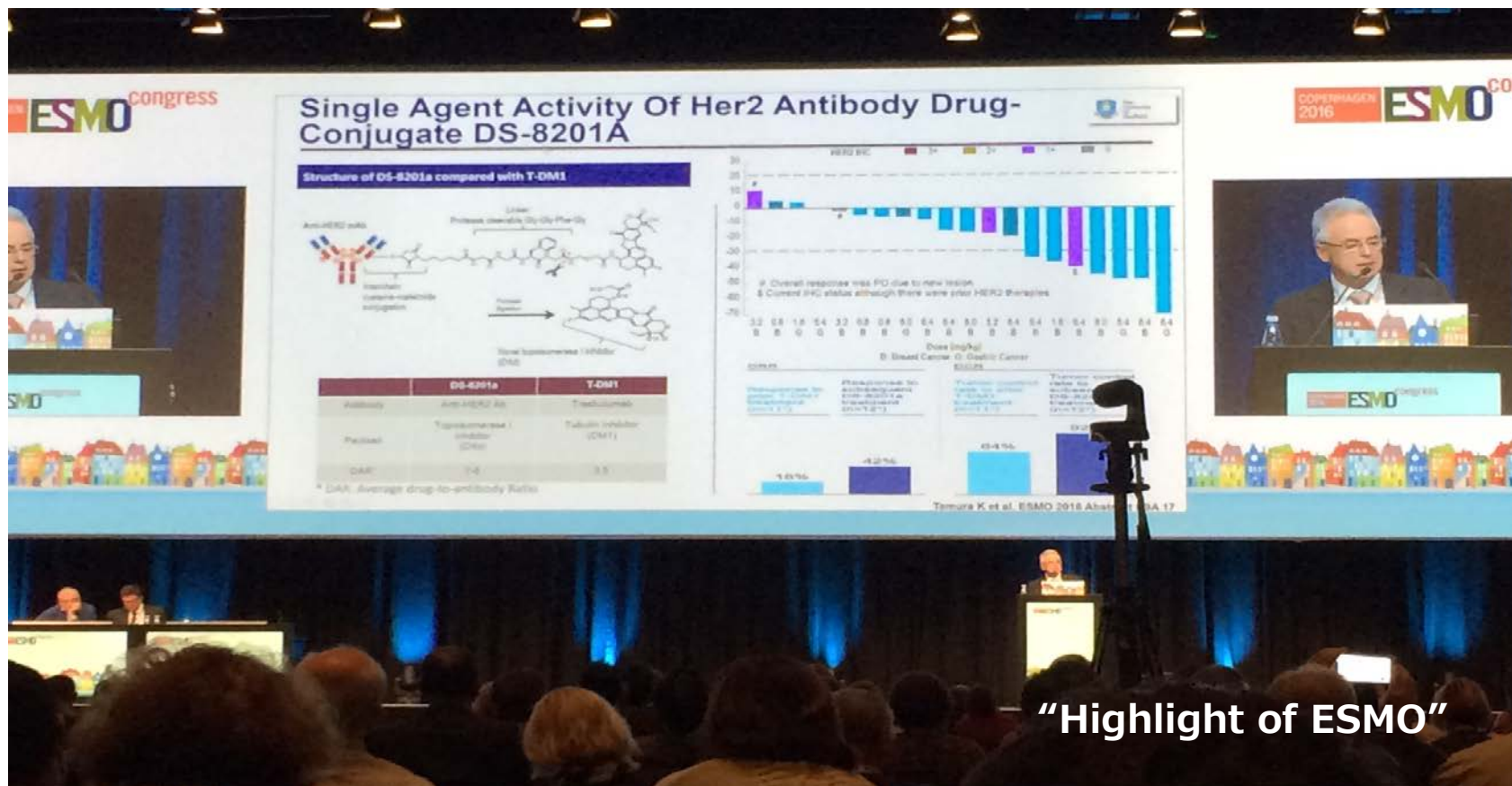


幅広い用量、HER2低発現でも、乳がん・胃がんでも効果がある可能性

1. Immunohistochemistry 免疫組織化学的検査 HER2発現量の指標

DS-8201に関するトピック

- 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）のLate Breaking Sessionで発表。ESMOのハイライトに選択。（2016年10月）
- 米国食品医薬品局（U.S. FDA）からHER2陽性の転移性乳がん治療を対象としてファストトラック（優先承認審査）に指定（2016年11月）。



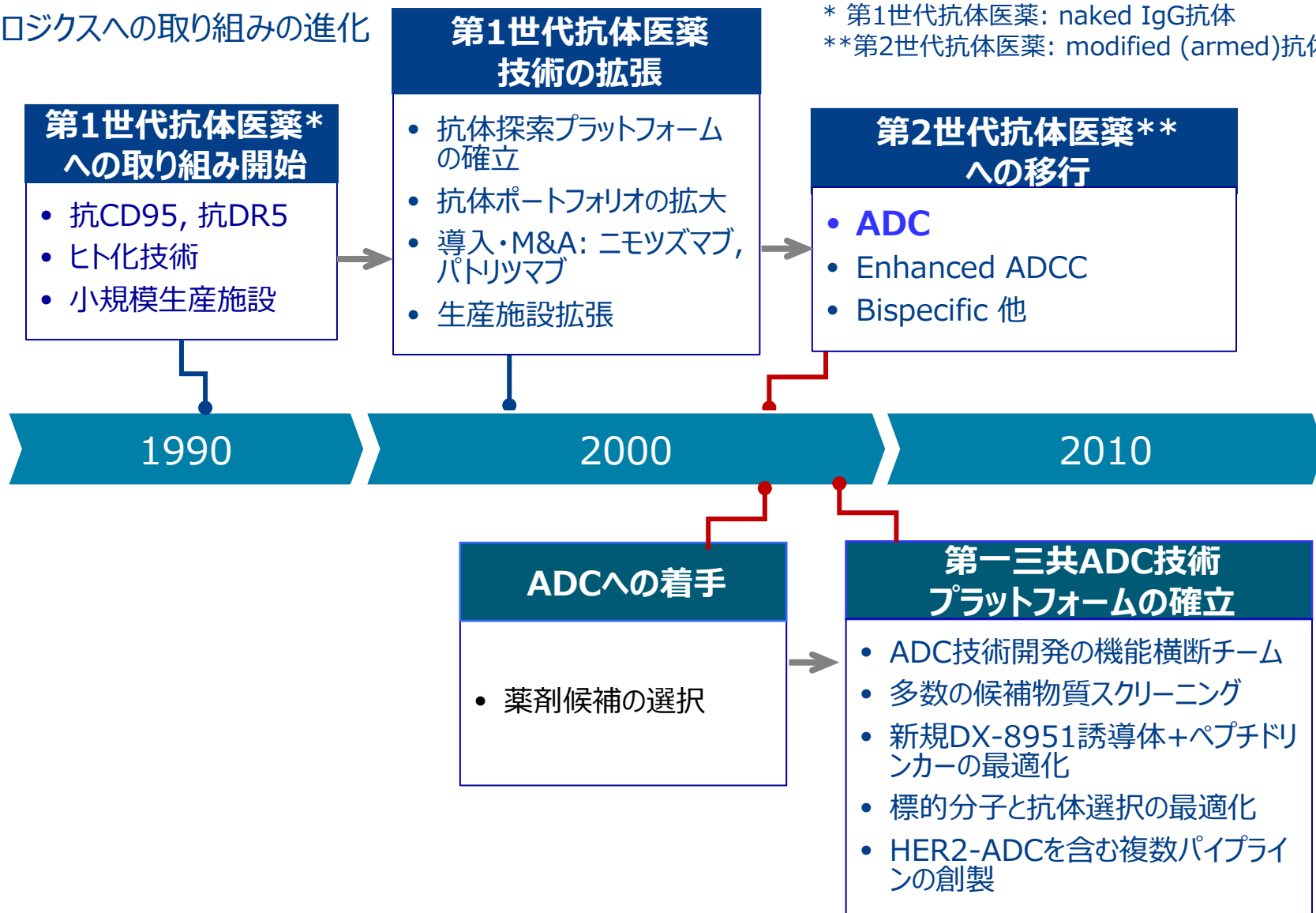
“Highlight of ESMO”

第一三共のADC技術開発（歴史的な背景）

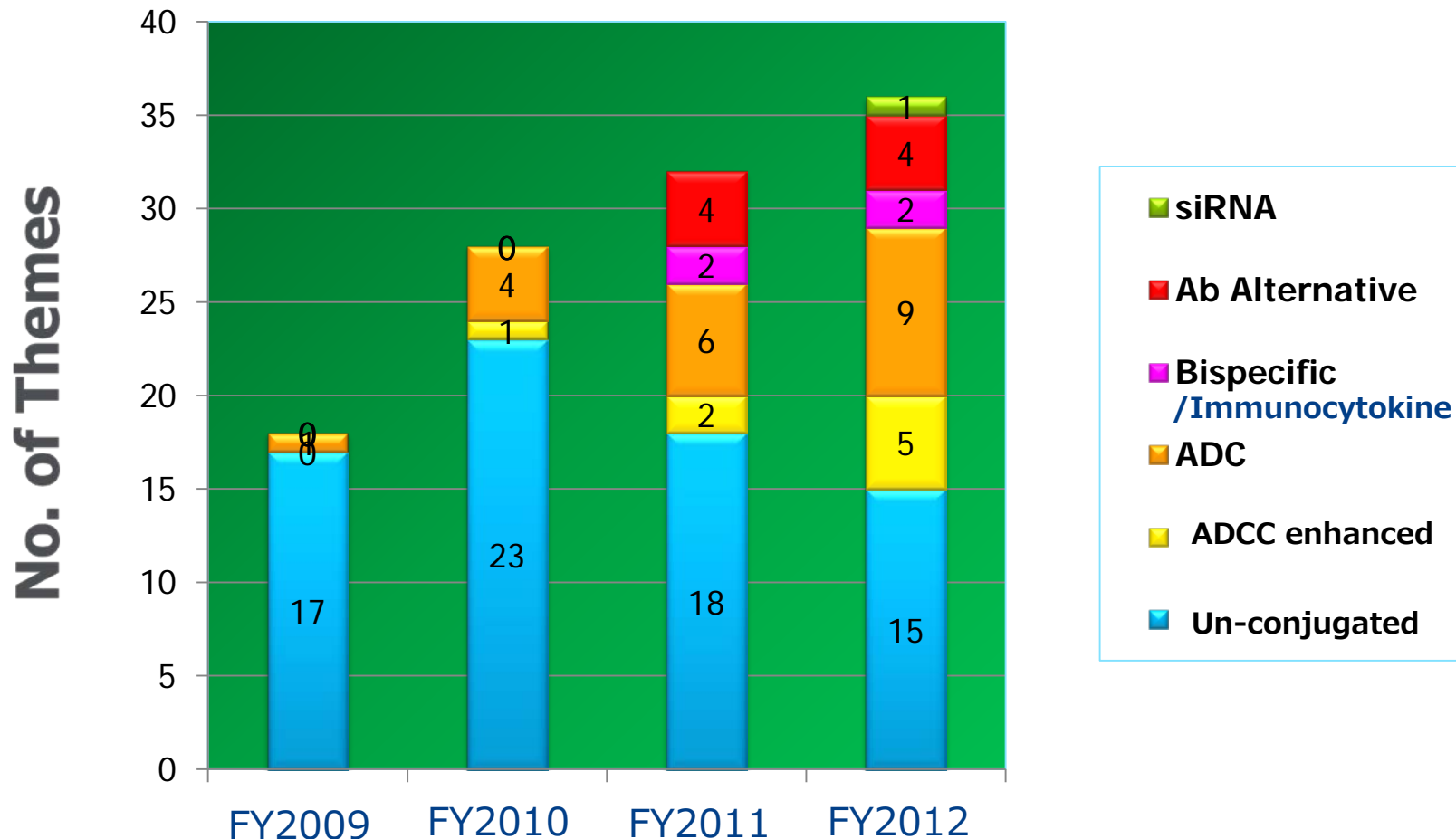
当社ADC技術研究開発の歴史

バイオロジクスへの取り組みの進化

* 第1世代抗体医薬: naked IgG抗体
**第2世代抗体医薬: modified (armed)抗体



抗体医薬品研究テーマ数の変遷（前臨床研究ステージまで）

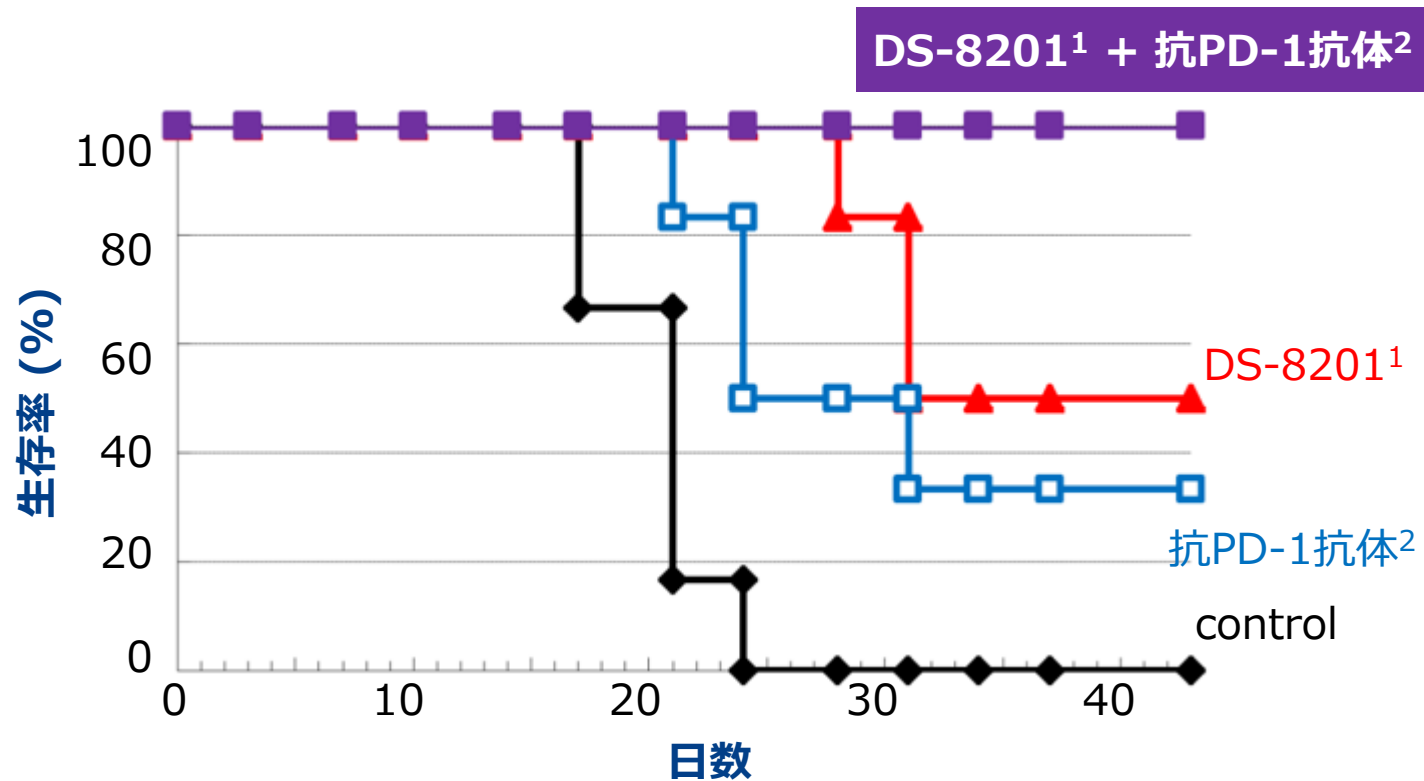


MAR 2013

第一三共のADC研究開発（今後の展望）

DS-8201-I/O: HER2陽性乳がんや他のがん腫において、 がん免疫薬（Immuno-Oncology, I/O）との併用可能性

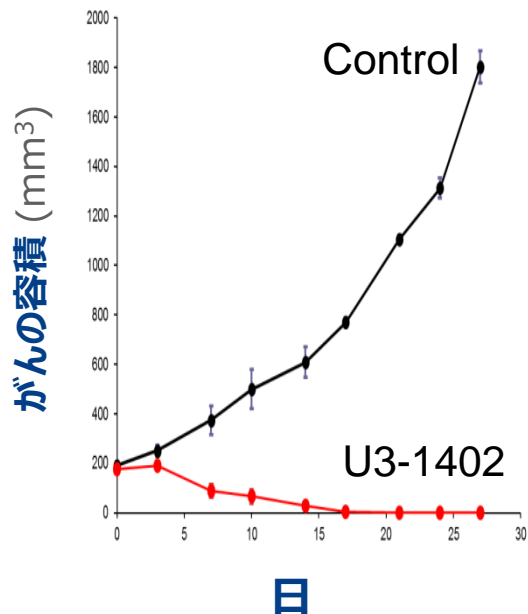
ヒトHER2発現マウスがん細胞を移植したマウスの生存率（前臨床）



1. 10 mg/kg 2. 2.5mg/kg

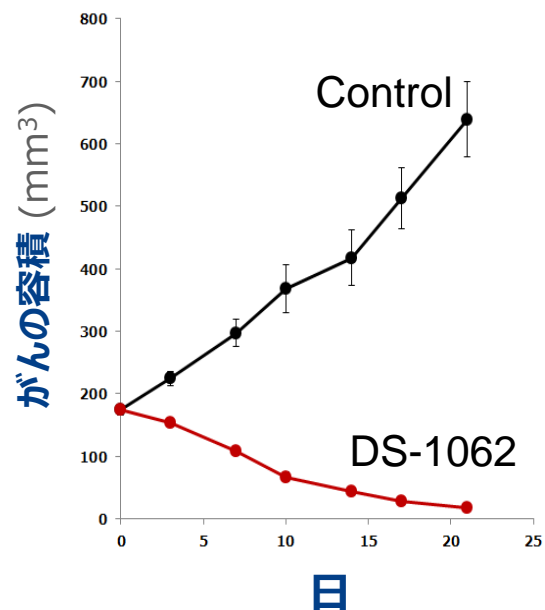
トリプルネガティブ乳がん¹

HER3-ADC



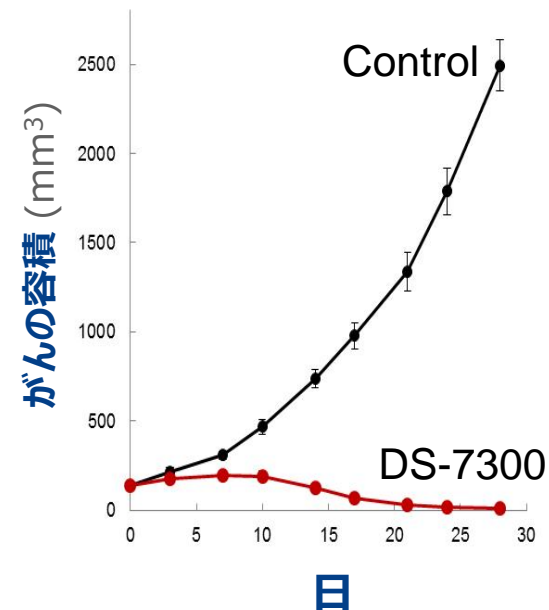
すい臓がん

TROP2-ADC



非小細胞肺癌

B7-H3-ADC



1. エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体の発現と、HER2の過剰発現が認められない乳がん

現有のADCアセットに関する がん免疫パートナーシップ

HER2-
ADC

HER3-
ADC

TROP2-
ADC

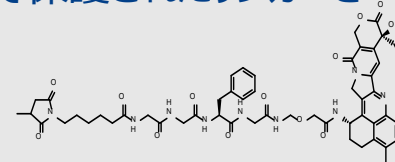
B7-H3-
ADC



がん免疫メカニズム
(例 チェックポイント阻害剤)

自社ADC技術を新しい抗体と標的に 応用するためのパートナーシップ

特許で保護されたリンカーとペイロード



他の新たな標的



Daiichi-Sankyo

cancerenterprise

Care. Compassion. Science.
It's Our Obligation.