

シティグループ証券主催 スモールミーティング

# ESMO 2017 サマリー

第一三共株式会社

オンコロジー臨床開発部 第2グループ

関口 勝

- ◆ DS-8201 ESMOでの発表内容
- ◆ DS-8201 その他アップデート
- ◆ その他 ESMOでの発表内容
  - DS-1205：非臨床試験結果

# DS-8201の構造とカドサイラ (T-DM1) との比較

■ システイン残基  
● 薬物リンカー

## 自社独自の薬物リンカー

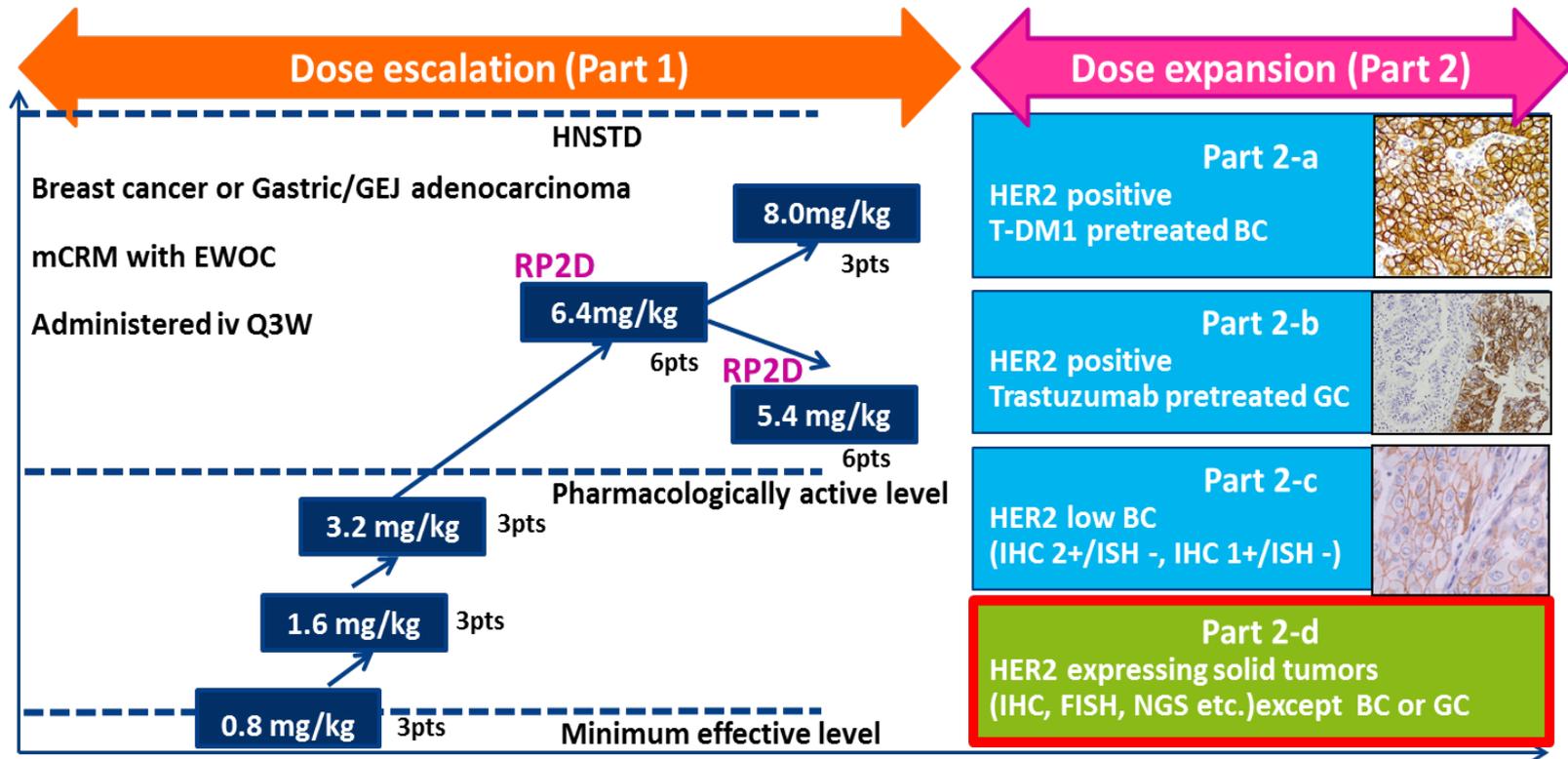
**抗体と薬物リンカーの連結**  
抗体分子のシステイン残基に薬物リンカーを化学結合

**ペイロード (DXd)**  
エキサテカン誘導体

	DS-8201a	T-DM1
抗体	抗HER2抗体	トラスツズマブ
MOA	トポイソメラーゼ I バイスタンダー効果	チューブリン
薬物抗体比(DAR)	7-8	3.5

# 概要 (多施設共同 first in human 試験)

- ◆ 現在進行中のフェーズ1試験のうち、乳がん・胃がん以外の固形がん患者について発表  
(乳がんと胃がんに関するデータは、ASCO 2017で発表)



# DS-8201 : ESMO発表内容 患者背景 (Part 2d)

患者背景	パート2d (N=25)	
年齢, 中央値 (range)	60.0	(44-72)
ECOG 一般状態*	0	12 (48.0%)
	1	13 (52.0%)
次世代シーケンサー (NGS) ** (5 Oncomine / 2 MSK IMPACT / SureSelect)	8	(32.0%)
前治療レジメン数, 中央値 (range)	3	(0-10)
がん腫 <sup>†</sup>	パート2d (N=25)	
結腸・直腸がん	11	(44.0%)
非小細胞肺癌	6	(24.0%)
唾液腺がん	4	(16.0%)
その他 <sup>†</sup>	4	(16.0%)

<sup>†</sup> ページット病 2例, 胆管がん 1例, 食道がん 1例

\* Eastern Cooperative Oncology Group 一般状態

0 : まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

1 : 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例: 軽い家事、事務作業

\*\* HER2検出のための検査

## Herceptest †

		Part2d(N=25)
IHC status	0	3 (12.0%)
	1+	3 (12.0%)
	2+	2 (8.0%)
	3+	12 (48.0%)
	Unknown	1 (4.0%)
	Not examined	4 (16.0%)

## ‡Herceptest Scoring Criteria (CAP/ASCO 2013)

- 3+: 強い完全な基底側または側方の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に10%以上認められる
- 2+: 弱～中程度の完全な基底側または側方の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に10%以上認められる、または、強い完全な基底側または側方の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に10%以下認められる
- 1+: 弱/ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の染色がある癌細胞が一切片に10%以上認められる
- 0 : 細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に10%未満である

Category	ALL n (%)
グレード ≥3	70 (41.7)
重篤な有害事象	21 (12.5)
投与中止に至った有害事象	13 (7.0)
有害事象による死亡*	1 (0.5)
薬剤と因果関係のある有害事象による死亡	0 (0.0)

\*機械的イレウス

Preferred Term パート1 +パート2 合計(N=168)	グレード1 (%)	グレード2 (%)	グレード3 (%)	グレード4 (%)	全 (%)
<b>血液毒性</b>					
貧血	3.6	11.9	13.1	1.2	29.8
血小板数減少	11.9	7.7	6.5	3.0	29.2
好中球数減少	1.2	7.7	13.7	2.4	25.0
白血球減少	1.2	10.1	11.3	1.8	24.4
<b>胃腸障害</b>					
悪心	51.8	13.1	2.4	0.0	67.3
食欲不振	34.5	17.9	3.6	0.0	56.0
嘔吐	28.0	4.2	1.2	0.0	33.3
下痢	19.6	4.8	1.2	0.0	25.6
便秘	20.8	3.0	0.6	0.0	24.4
<b>その他</b>					
脱毛	20.8	5.4	0.0	0.0	26.2
倦怠感	16.7	4.8	0.6	0.0	22.6

用量制限毒性 (DLT) は認められず、グレード5の有害事象の発現はなく、グレード4の有害事象も少ない

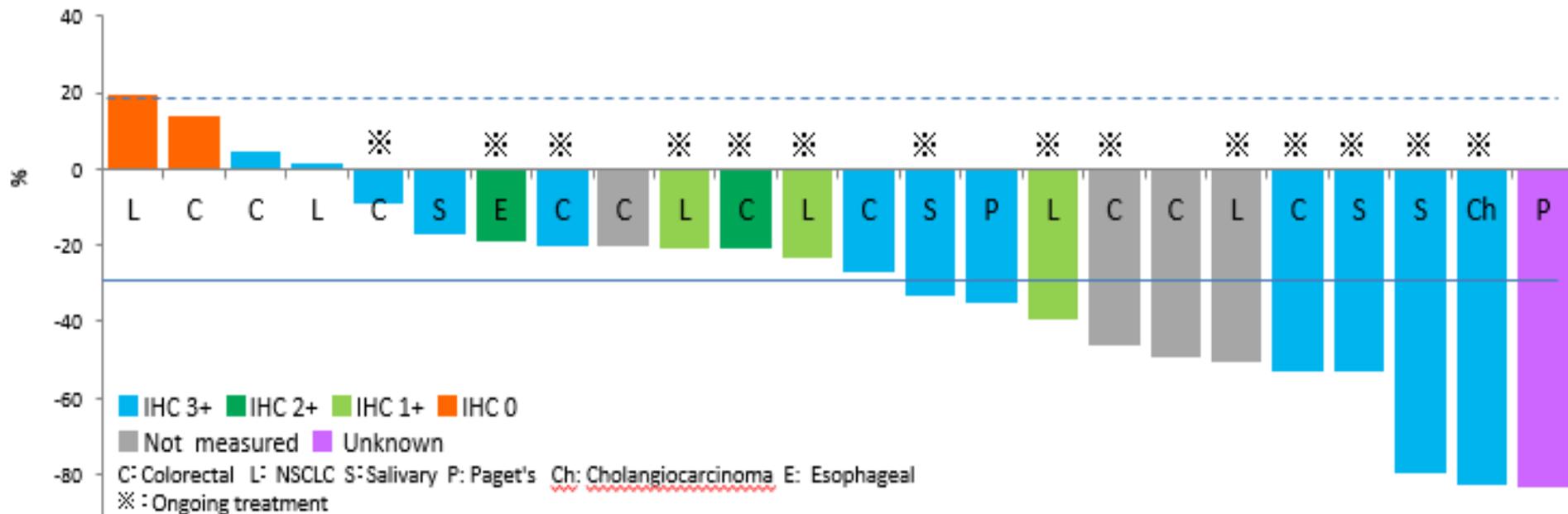
	ORR N (%) †	DCR N (%)
パート2d 全体 <sup>†</sup>	<b>7/22 (31.8)</b>	<b>18/22(81.8)</b>
結腸直腸がん	2/10 (20.0)	8/10 (80.0)
非小細胞肺がん	1/5 (20.0)	3/5 (60.0)
唾液腺がん	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)
その他 <sup>§</sup>	1/3(33.3)	3/3 (100.0)

† 2dの25例のうち3例は、登録されたがPost-baselineスキャンが2回未満のため、奏効率としての評価不能

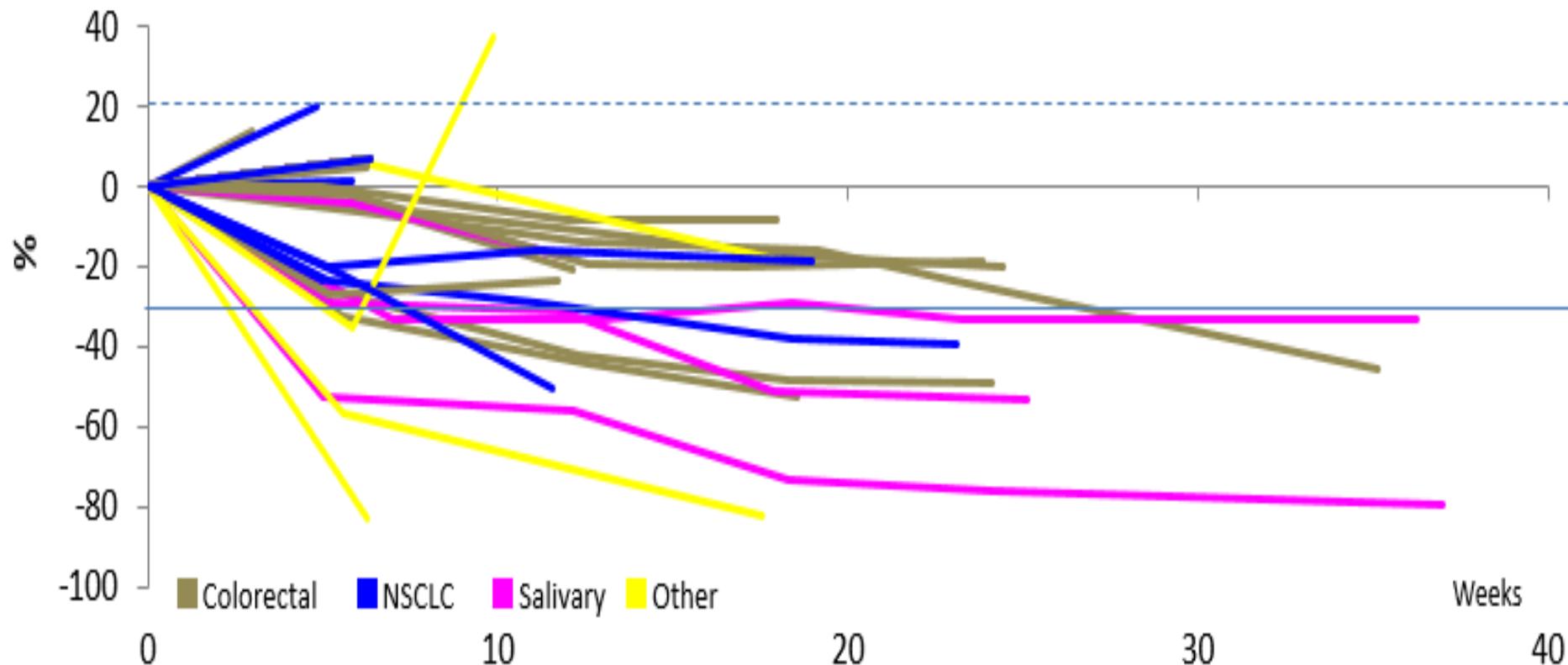
‡ 結腸・直腸がん1名、非小細胞肺がん1名は、1回目の検査ではPR到達と評価されたが継続評価中

§ その他には、ページェット病、胆管がん、食道がんが含まれる

評価途中段階であり、PR（部分奏効）の確認に到達していない投与継続症例もあり、これらの症例で腫瘍縮小の持続が認められてPRに到達すれば、今後、奏効率が高くなる可能性がある



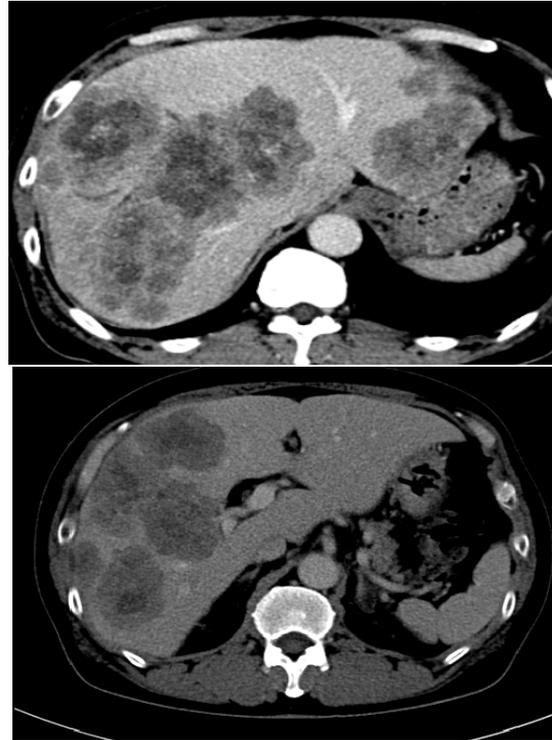
多くの患者でがんの縮小を確認 (グラフが下に行くほどがんが縮小)



治療初期から腫瘍の縮小、および治療効果の継続を確認

# DS-8201 : ESMO発表内容 奏効例におけるCT画像

6.4mg/kg, 59 y/o  
男性大腸がん肝転移例,  
IHC 3+, 腺がん,  
前治療FOLFIRI+BV,  
CPT11+Cetuximab,  
Trifluridine, Tipiracil  
Hydrochloride



Day 0

After 8 cycle



Day 175

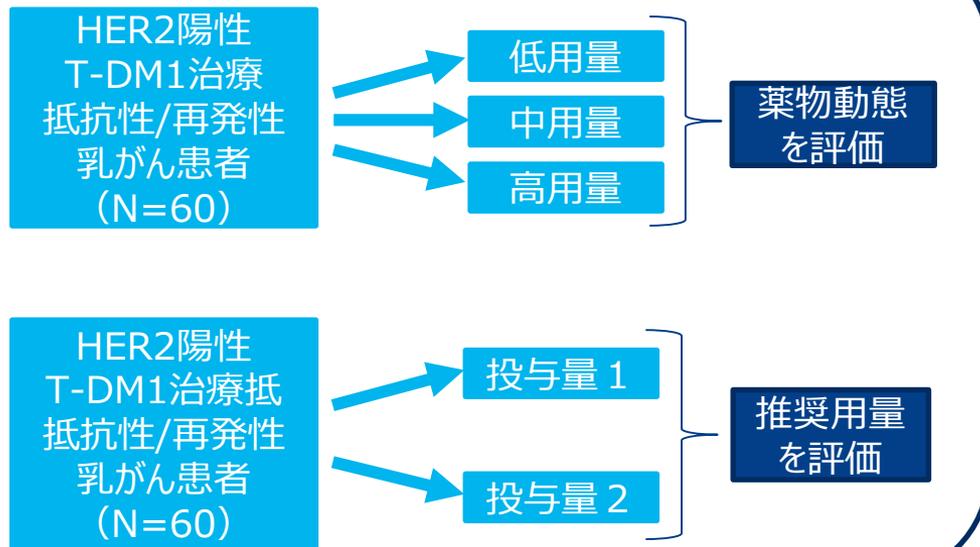
30%以上の腫瘍縮小 (PR) を確認

- FOLFIRI+BV : フルオロウラシル (5-FU) /ロイコボリン (LV) /イリノテカン (IRI)+ベバシズマブ (BV)
- CPT11+Cetuximab : イリノテカン+セツキシマブ
- Trifluridine,Tipiracil Hydrochloride : トリフルリジン・チピラシル塩酸塩

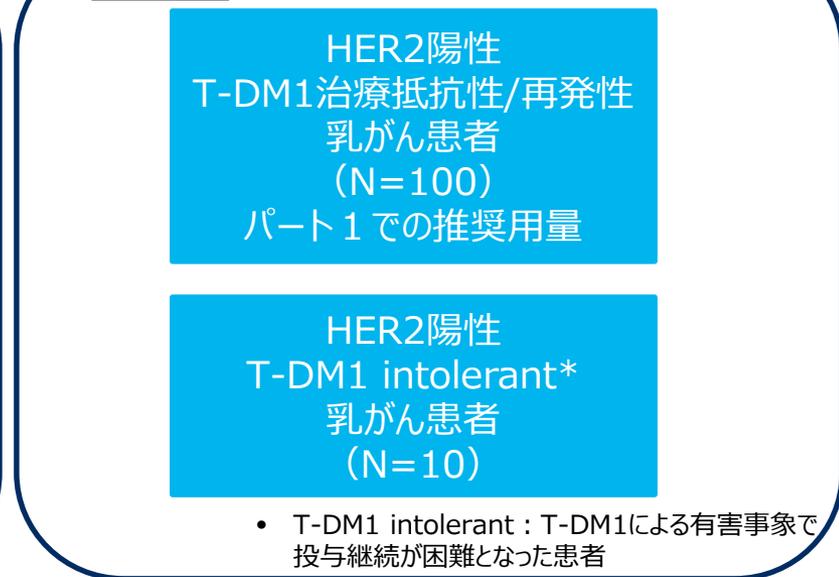
- DS-8201の認容性が確認され、用量漸増パートではMTD (最大耐用量)には到達しなかった
- パート2dで、DS-8201の投与を受けた22人の評価可能な患者では、全奏効率は31.8%、病勢コントロール率は81.8%であった
- DS-8201を投与されたほとんどのHER2陽性固形がん患者において腫瘍縮小が認められ、良好な安全性プロファイルであった
- これらの有望な結果により、乳がん・胃がん以外の固形がんにおいても、DS-8201の更なる検討が期待される

- HER2陽性の再発・転移性乳がんに対し、FDAより「画期的治療薬」に指定
- 「画期的治療薬」指定とは、重篤な疾患を対象に、既存の治療薬よりも高い治療効果を示す可能性のある薬剤の開発と審査を促進する制度
- 今回の指定は、現在進行中のフェーズ1試験のうち、HER2陽性乳がん患者の中間結果に基づく

## パート1



## パート2



試験目的	既存の標準的治療法に抵抗性あるいは不応となったHER2陽性の切除不能あるいは転移性乳がん患者におけるDS-8201の効果を確認する
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2陽性T-DM1治療抵抗性/再発性乳がん患者</li> <li>HER2陽性T-DM1 intolerant乳がん患者</li> </ul>
症例数	230例
主要評価項目	全奏効率：Objective response rate
試験期間	2017年8月～2019年8月（予定）

# DS-8201：その他の臨床試験のアップデート ニボルマブ併用フェーズ1b試験

## パート1：用量漸増



## パート2：用量展開

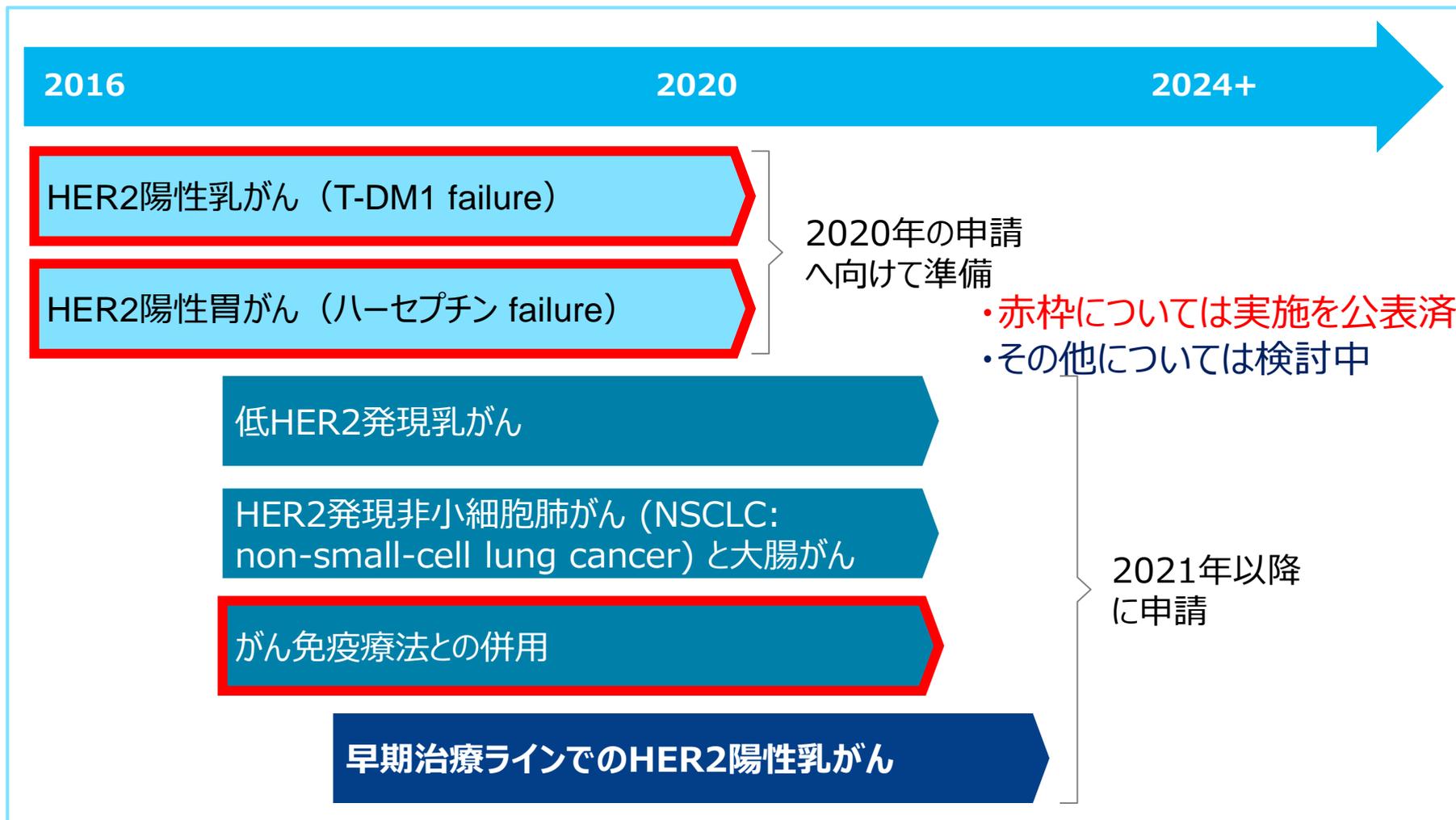


試験目的	DS-8201および免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ併用時における推奨用量、有効性、安全性および認容性を確認する
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2陽性標準的治療法に不応、あるいは標準的治療法のない乳がん患者</li> <li>HER2陽性化学療法前治療歴のある尿路上皮(膀胱)がん患者</li> </ul>
症例数	117例
主要評価項目	全奏効率：Objective response rate
試験期間	2018年Q1 症例登録開始予定

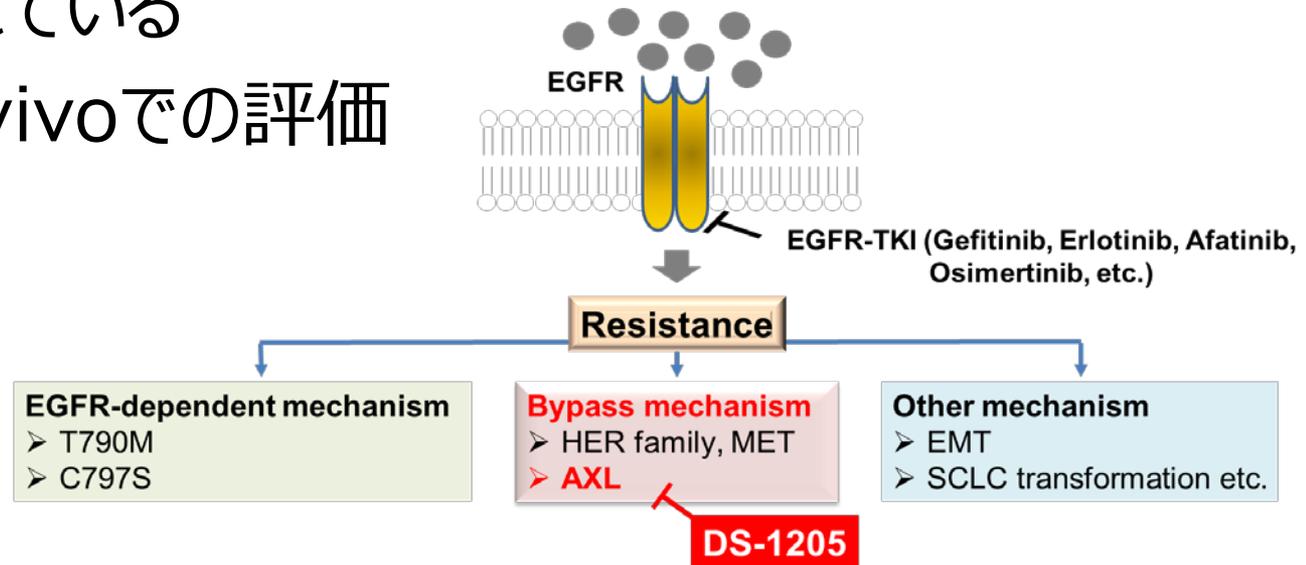
▶ 現在開発中

▶ 2017年後半に開始予定

▶ 計画中



- ◆ DS-1205は、受容体型チロシンキナーゼAXLに対する阻害剤（低分子、経口）
- ◆ 幾つかのがん腫の予後不良に、AXLの高発現が関与していると言われている
- ◆ EGFR変異非小細胞肺癌における、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性に、AXLの高発現が関与していると言われている
- ◆ in vitroとin vivoでの評価結果を発表



ヒト肺腺がん細胞移植モデルにて、DS-1205とオシメルチニブ、あるいはエルロチニブを併用することで、獲得耐性を遅延させる効果が認められた

