

シティグループ証券主催「世界をリードする技術シリーズ」

第一三共のADC*

ADC*, antibody drug conjugate

第一三共株式会社
バイオ・癌免疫ラボラトリー
阿部 有生

- ✓ オーバービュー：創薬トレンド、バイオ医薬品とがん治療、抗体医薬とは
- ✓ 抗体薬物複合体（ADC）について
- ✓ DS-8201aの創製
- ✓ DS-8201aの特性と臨床結果
- ✓ DXd-ADC技術展開

創薬トレンド

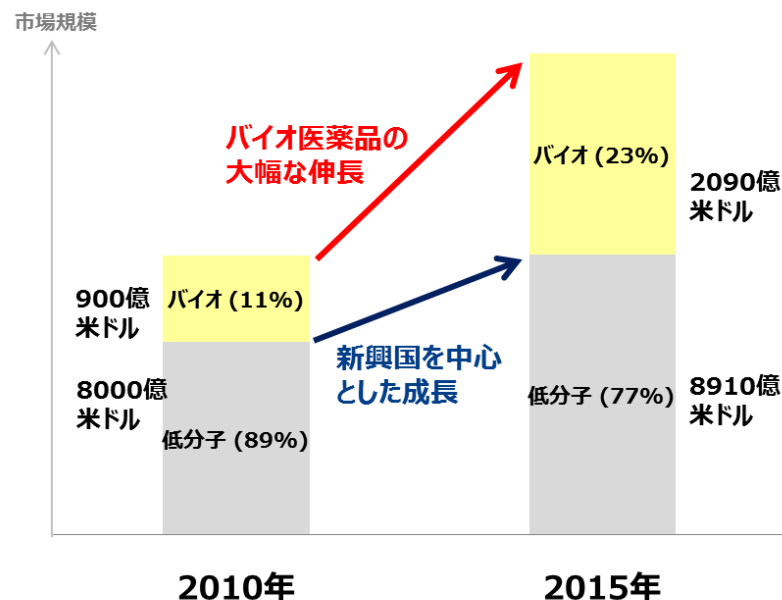
近年の医薬品市場

◆ 2015年度の製品別ランキング（世界）

順位	製品名 (一般名)	モダリティ	薬効分類	会社名 (国籍)	2015年 売上高 (単位:百万米ドル)
1	Humira/ヒュミラ adalimumab	バイオ	抗リウマチ薬	アッヴィ アメリカ	14,012
2	Harvoni/ハーボニー Sofosbuvir+Ledipasvir	低分子	C型肝炎治療薬	ギリアド アメリカ	13,864
3	Enbrel/エンブレル Etanercept	バイオ	抗リウマチ薬	アムジェン/ファイザー アメリカ	8,697
4	Remicade/レミケード Infliximab	バイオ	抗リウマチ ／クローン薬	ヤンセン/メルク アメリカ	8,355
5	Rituxan/リツキサン Rituximab	バイオ	抗悪性腫瘍剤	ロシュ スイス	7,321
6	Lantus/ランタス insulin	バイオ	インスリン製剤	サノフィ フランス	7,090
7	Avastin/アバステン Bevacizumab	バイオ	抗悪性腫瘍剤	ロシュ スイス	6,945
8	Herceptin/ハーセプチン Trastuzumab	バイオ	抗悪性腫瘍剤	ロシュ スイス	6,794
9	Prevnar13/プレベナー13 肺炎球菌ワクチン	バイオ	小児肺炎球菌 ワクチン	ファイザー アメリカ	4,464
10	Revlimid/レブラミド Lenalidomide	低分子	抗がん剤	セルジーン アメリカ	5,801

http://www.medisearch.co.jp/doukou_worldrank.html

医薬品市場の推移（2010-2015年）



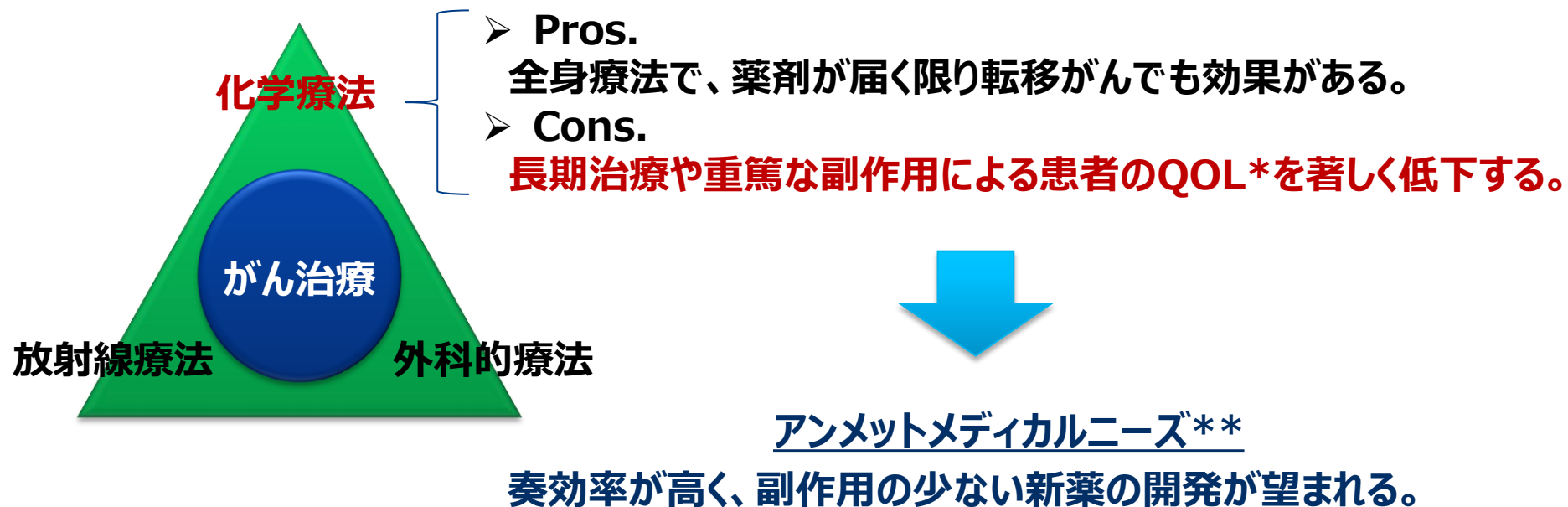
バイオ医薬品関連政策の視点
平成25年5月 経済産業省 生物化学産業課 資料

- ◆ ブロックバスター医薬品*の上位10品目は、バイオ医薬品が8品目を占めている。
- ◆ 低分子医薬品からバイオ医薬品への創薬トレンドの変遷が認められる。
- ◆ 低分子創薬を中心とする日本企業は、欧米企業の後塵を拝する結果になっている。

*ブロックバスター医薬品：年間10億ドル売上げる医薬品、2015年116品目がある

バイオ医薬品とがん治療

分子標的薬としての抗体薬



分子標的薬

がん細胞と正常細胞の違いを分子レベルで解明することで、
がん細胞の増殖や転移に特異的に発現する分子を標的とした医薬品群

低分子医薬品：チロシンキナーゼ阻害剤 など

バイオ医薬品：抗体医薬 など

*QOL (Quality of Life) : 患者さんの身体的な苦痛を取り除くだけでなく、精神的、社会的活動を含めた総合的な活力、生きがい、満足度という生活の質

**アンメットメディカルニーズ : 有効な治療法が確立されておらず、医薬品などの開発が進んでいない疾患に対する医療ニーズ
具体的には、癌、認知症という未充足ニーズや希少疾患など今まで需要が少ないことから開発が進まなかった医療ニーズ

□ 高い治療効果、少ない副作用、良好な血中滞留性

- 標的抗原（創薬ターゲット）への高い特異性
- 生体内分子である高い安全性
- 良好な血中滞留性により、週に1度から数ヶ月に1度の投与

□ 多様な創薬ターゲットへの応用

- 多様な標的抗原（創薬ターゲット）に対して結合が可能
- 結合部位（エピトープ*）の多様性
- 作用メカニズムの多様性

□ 個別化医療（Precision medicine）との親和性

- 抗原がバイオマーカー候補となる
- 抗体そのものがコンパニオン診断（CDx）ツールとして利用可能

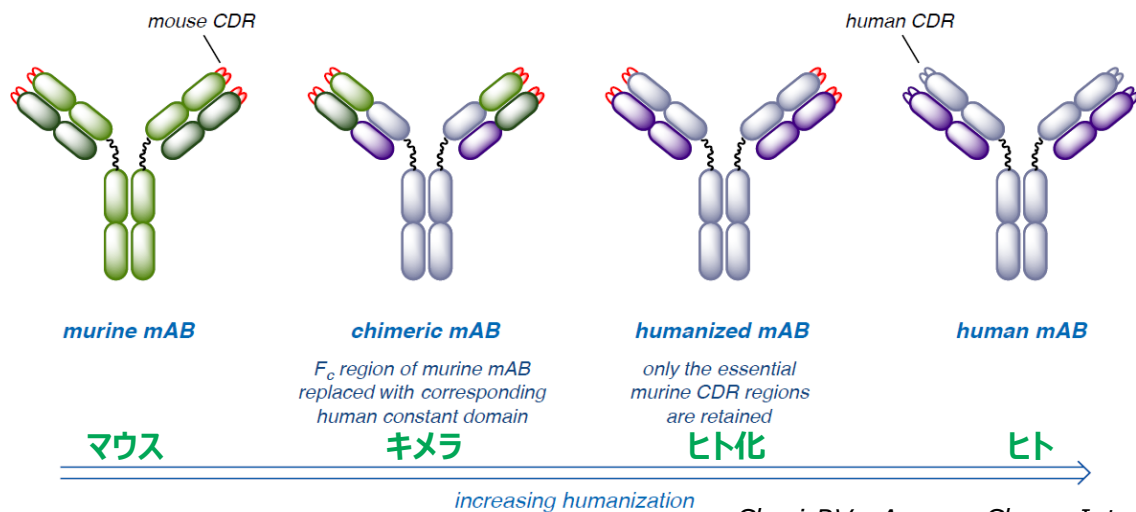
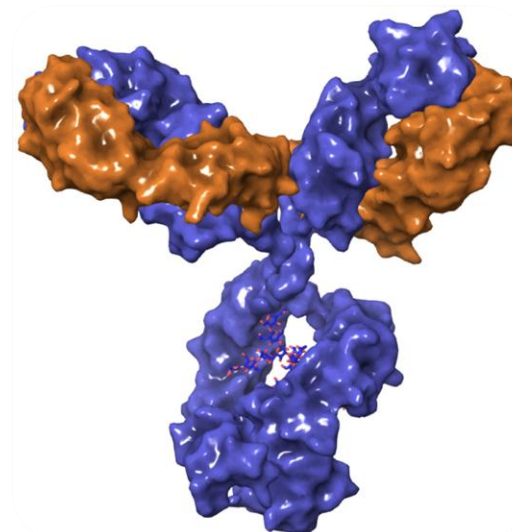
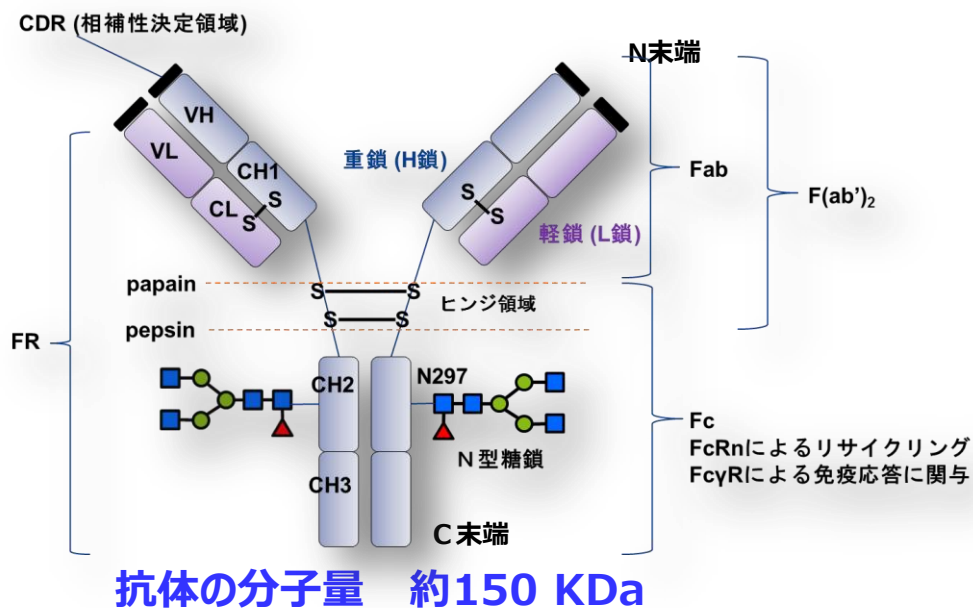


新しい分子標的薬の担い手としてブロックバスターの出現

*エピトープ：抗体が結合する抗原の特定構造で、6～10個のアミノ酸や5～8個の単糖の配列から成る。抗原決定基とも呼ばれる。

抗体医薬

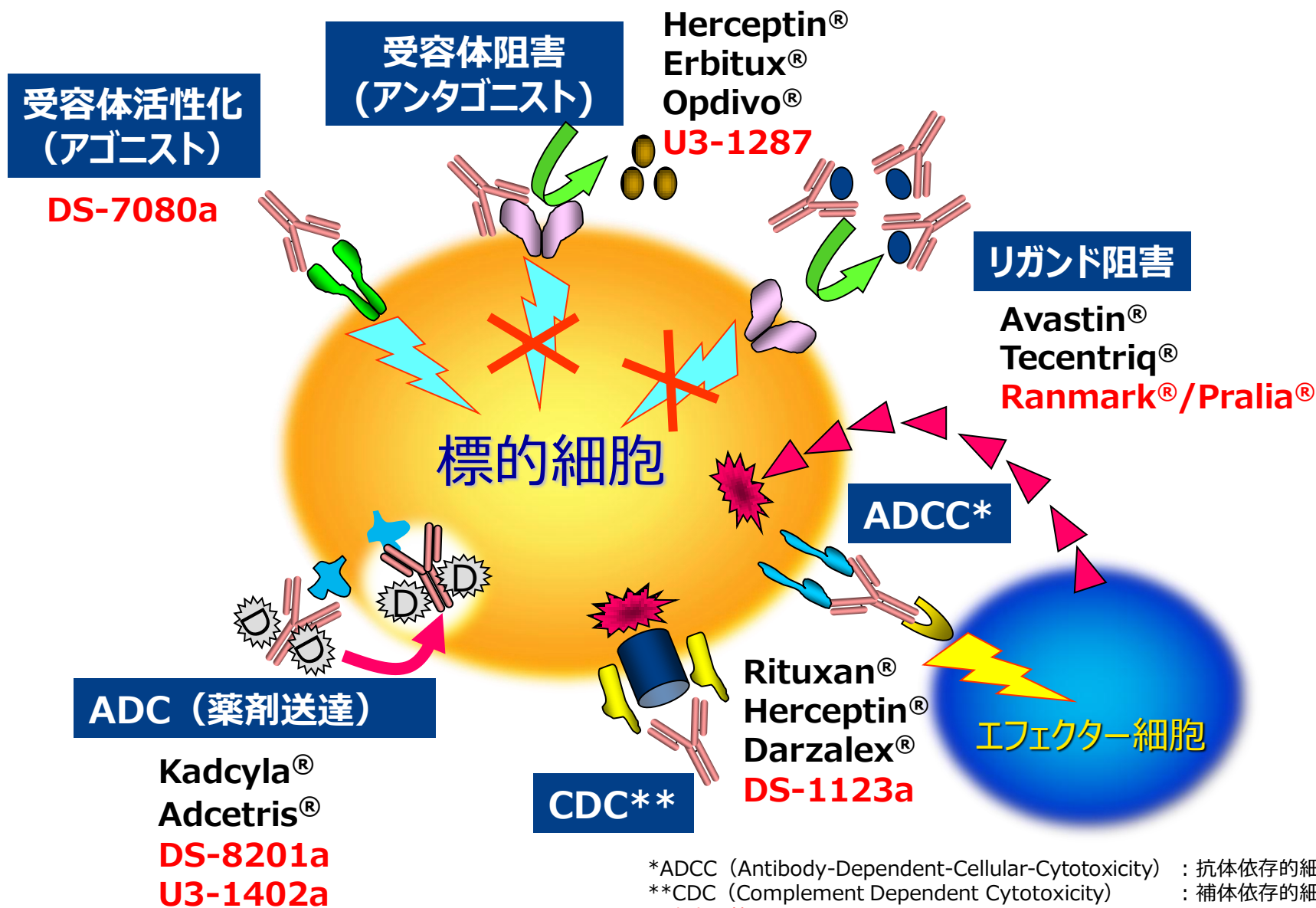
免疫グロブリンG：IgGの構造、高い特異性と安全性



マウス抗体は、人体で異物と認識されアレルギー反応や抗抗体により効果が減弱する。
安全性の高いと考えられるヒトに近い抗体として、キメラ化・ヒト化・完全ヒト抗体が医薬品として使われている。

抗体医薬

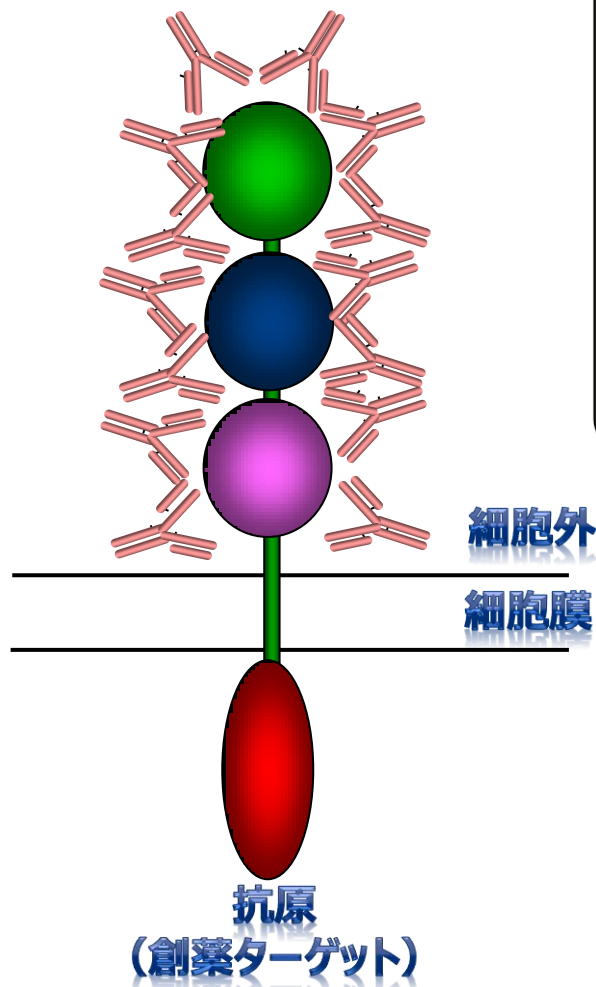
多様な作用メカニズム



*ADCC (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity) : 抗体依存的細胞傷害
**CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) : 補体依存的細胞傷害

抗体医薬

多様な抗体結合部位（エピトープ）



抗体と標的抗原（創薬ターゲット）

- 創薬ターゲットは細胞外が対象
- エピトープは多く存在する
- 分子機能を制御するエピトープも多数
ex. アンタゴニスト、アゴニスト、リガンド阻害など
- エピトープからの抗体機能予測はまだ難しい
- 創薬ターゲット本来の機能以外の作用もある
ex. ADCC*, CDC*, 内在化など

結合活性でのスクリーニング

高い選択性が期待される抗体の選抜

抗体機能でのスクリーニング

目的機能を保持した抗体の選抜

抗体医薬品

*ADCC (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity) : 抗体依存的細胞傷害
**CDC (Complement Dependent Cytotoxicity) : 補体依存的細胞傷害

第一世代の抗体医薬

- 既に、創薬ターゲット分子の発見は困難となっている
- 同一創薬ターゲットに対する開発競争は激化している
- 通常抗体では、薬効が不十分な場合がある

より強い薬効、更なる対象患者の拡大が求められている

次世代の抗体医薬

- 創薬ターゲットに応じて最適化、高機能化した改良型抗体
- 抗体1分子で2個の抗原結合部位を有する二重特異性抗体 (bispecific antibody)
- 抗がん剤を付加した武装化抗体 (antibody-Drug Conjugate, ADC)



第一三共のADC

Contents

- ✓ オーバービュー：創薬トレンド、バイオ医薬品とがん治療、抗体医薬とは
- ✓ 抗体薬物複合体（ADC）について
- ✓ DS-8201aの創製
- ✓ DS-8201aの特性と臨床結果
- ✓ DXd-ADC技術展開

ADC

A marriage of biologics and small molecules



Antibody Drug Conjugates: A Marriage of Biologics and Small Molecules

Antibody drug conjugates offer a niche opportunity in drug development and contract manufacturing.

<http://www.pharmtech.com/> Pharmaceutical Technology, 2008, 32 (6)

- ✓ 細胞内外の標的が創薬ターゲット
- ✓ 強力な薬効（殺細胞活性）
- ✓ 標的への選択性が低い
- ✓ 副作用に問題がある

低分子

抗体

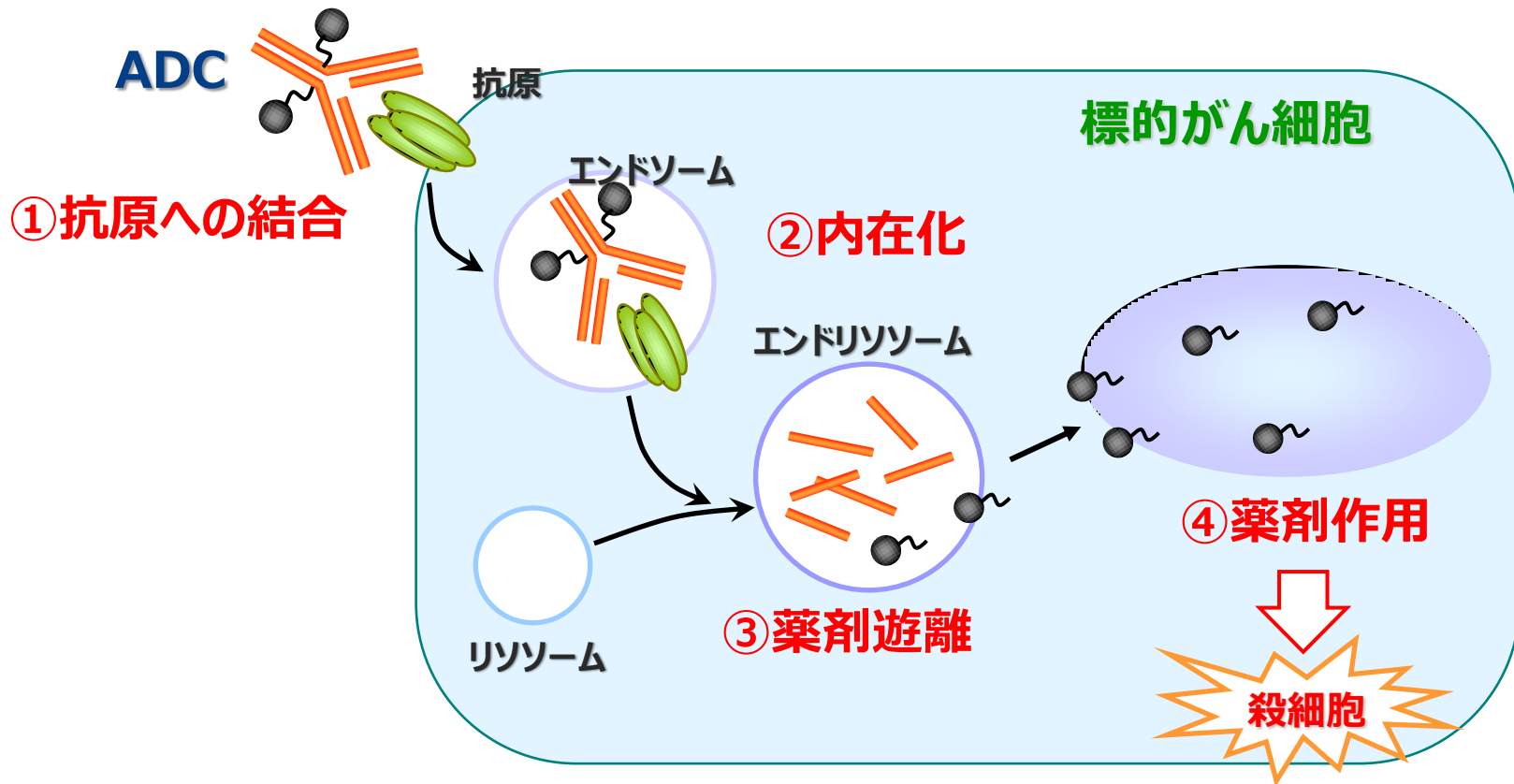
- ✓ 細胞外の標的が創薬ターゲット
- ✓ 薬効が不十分な場合がある
- ✓ 標的への選択性が高い
- ✓ 副作用が少ない

抗体薬物複合体、Antibody Drug Conjugate; ADC

ADC

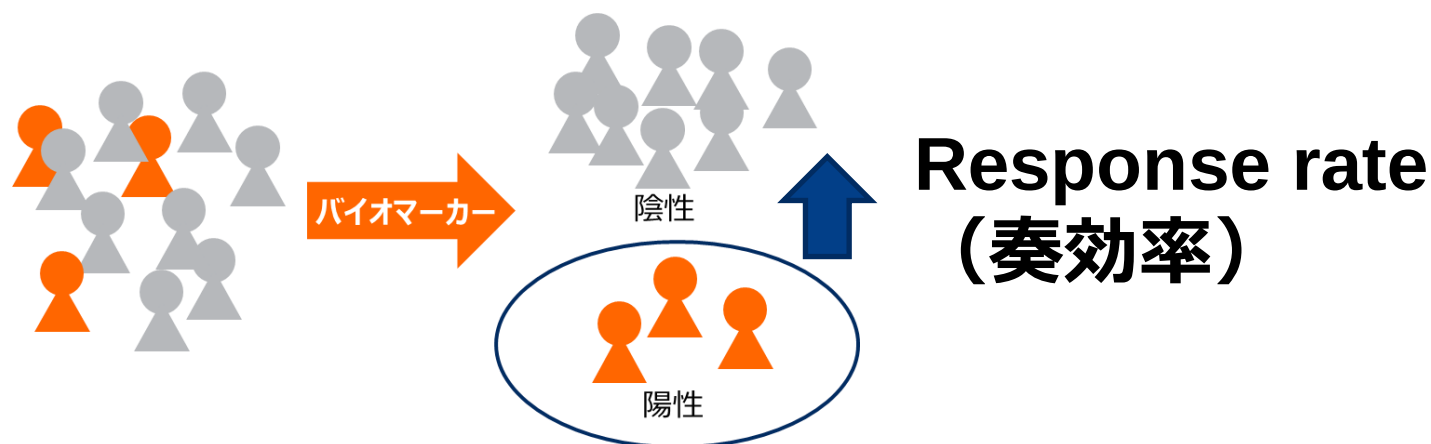
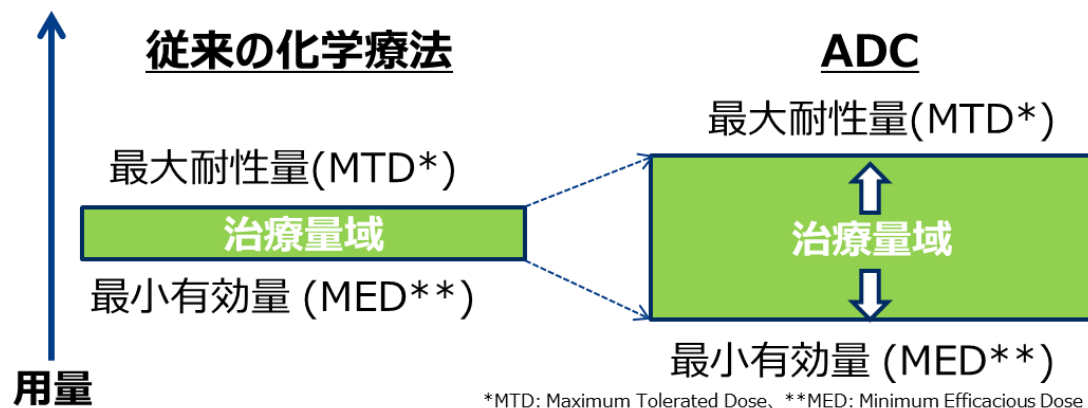
抗体-薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate; ADC)

- 抗体と低分子医薬を適切なリンカーを介して結合した医薬品群。
- 抗体を標的認識・デリバリー機能を担当する部位として使い、薬効は低分子医薬に担当させる武装抗体。



ADC

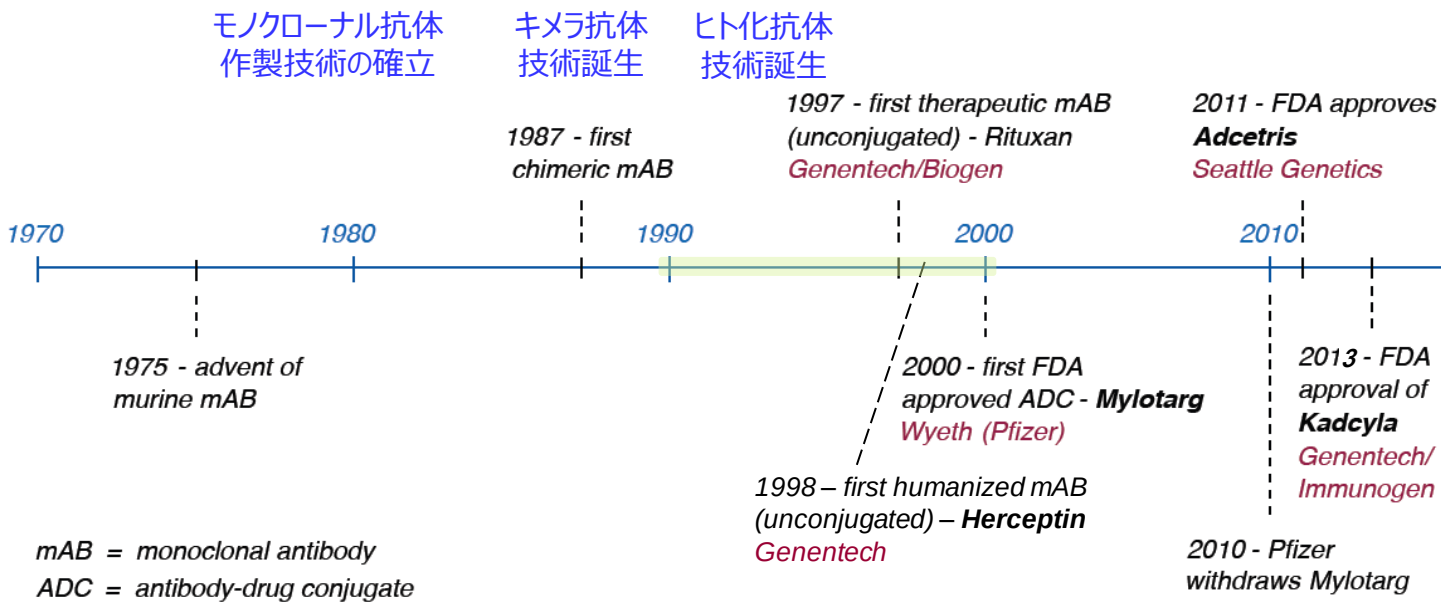
従来の化学療法との違い



ADC は、広い治療量域を示す魅力的ながん治療薬

ADC

ADC開発の歴史



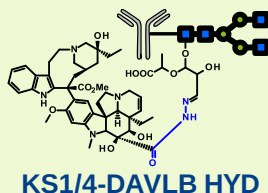
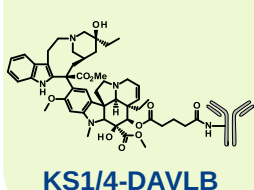
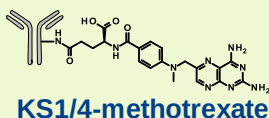
Perez-HL., Drug Discovery Today., 2014, 19 (7), 870.

微小管重合阻害剤
ADCの誕生

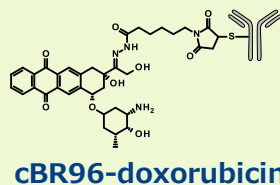
リンカーの改善

1990年代のADC

Lilly



Seattle Genentics
/ Bristol Myers Squibb



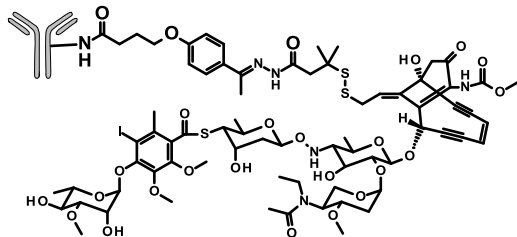
抗体ができる
治療効果が認められない
リンカーの不安定性
重篤な副作用

- キメラ抗体、ヒト化抗体技術の誕生
- 抗体取得技術と生産プロセスの成熟
- 薬物送達能の高い抗体の選抜
- 搭載に適した薬物選択
- 循環中安定なリンカーデザイン

Elias-DJ., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994, 150, 1114.
Shuneck-D., Clin. Pharmacol. Ther., 1990, 47, 36.
Petersen-BH., Cancer Res., 1991, 51, 2286.
Tolcher -AW, J. Clin. Oncol., 1999, 17, 478.

ADC

ADCの開発状況

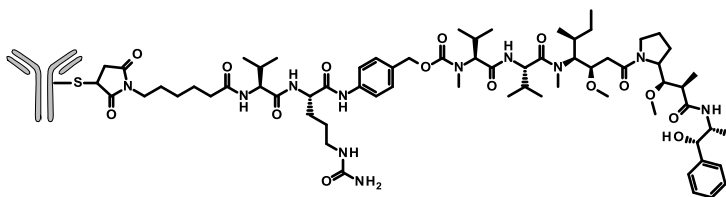


Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin),
2000～2010

- ✓ 重篤な肝障害と死亡例の増加
- ✓ 2010年 市販中止

DAR*~3

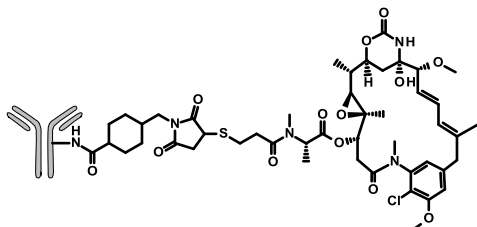
***DAR, Drug to Antibody Ratio**
抗体1個あたりの平均薬物結合数



Adcetris® (Brentuximab vedotin, SGN-35),
2012～

DAR* 4.0

- ✓ 酵素切断型ペプチドリンカー
腫瘍細胞内で亢進しているカテプシンによる
速やかな切断
自己切断部位であるpABC基によりリンカー
残基を含まない薬剤の放出



Kadcyla® (Trastuzumab emtansine, T-DM1),
2013～

DAR* 3.5

- ✓ 非乖離型リンカー
- ✓ 膜透過性のない遊離薬剤

● 上市: 2 品目のみ

- **Kadcyla[®]** : 抗HER2 + **DM1*** , 乳がん
- **Adcetris[®]** : 抗CD30 + **MMAE*** , ホジキンリンパ腫

DM1、MMAEともに薬剤は強力な微小管重合阻害剤

*DM1 : N2'-deacetyl-N2'-(3-Mercapto-1-oxopropyl)-Maytansine

**MMAE : MonoMethyl Auristatin E



● 臨床試験中: 約60 品目*

- **Ph3:** 6 品目, **Ph2:** 18 品目, **Ph1:** 39 品目

約6割以上の品目が微小管重合阻害剤を結合させたADC
有効性不足、副作用により後期開発に進む品目が少ないのが現状

ADC

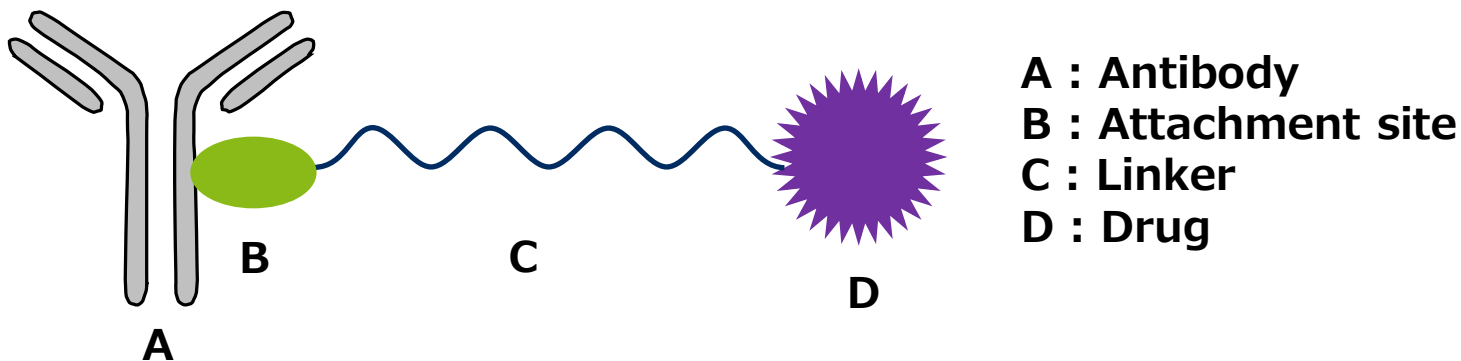
ADC領域の現状：開発中

Name	Company	Target	Toxin target	Status
SGN35	Takeda	CD30	Tubulin	Launched
T-DM1	Genentech	HER2	Tubulin	Launched
CMC-544	Pfizer	CD22	DNA	Ph3
SGN-CD33A	Seattle Genetics	CD33A	DNA	Ph3
IMGN853	ImmunoGen	FOLR1	Tubulin	Ph3
CDX-011	Celdex	gpNMD	Tubulin	Ph3
RG7596	Genentech	CD79b	Tubulin	Ph2
SAR3419	Sanofi	CD19	Tubulin	Ph2
PSMA ADC	Progenics	PSMA	Tubulin	Ph2
BT062	Biotest	CD138	Tubulin	Ph2
BAY 94-9343	Bayer	methothelin	Tubulin	Ph2
SGN-CD19A	Seattle Genetics	CD19A	Tubulin	Ph2
IMMU-132	Immunomedics	TROP2	Topoisomerase I (SN38)	Ph2
IMMU-130	Immunomedics	CEACAM5	Topoisomerase I (SN38)	Ph2
AGS-16C3F	Agensys	ENPP3	Tubulin	Ph2
RG7450	Genentech	STEAP1	Tubulin	Ph1
SAR650984	Sanofi	CD38	Tubulin	Ph1
AMG 595	Amgen	EGFRvIII	Tubulin	Ph1
AMG 172	Amgen	CD27L	Tubulin	Ph1
ASG-22ME	Agensys	Nectin-4	Tubulin	Ph1
SGN-LIV1A	Seattle Genetics	LIV1A	Tubulin	Ph1
SGN-CD70A	Seattle Genetics	CD70	DNA	Ph1
DS-8201	Daiichi Sankyo	HER2	Topoisomerase I (DXd)	Ph1
U3-1402	Daiichi Sankyo	HER3	Topoisomerase I (DXd)	Ph1
SYD985	Synthon	HER2	DNA	Ph1
MEDI4276	Astrazeneca	HER2	Tubulin	Ph1
ABBV-838	Abbvie	SLAMF7	Tubulin	Ph1
BAY1187982	Bayer	FGFR2	Tubulin	Ph1

Name	Company	Discontinued	Targets	Toxins
Mylotarg	Pfizer	Withdrawn	CD33	Calicheamycin
MLN-0246	Seattle Genetics	Ph2	Guanylate cyclase C	MMAE
RG-7599	Roche/Genentech	Ph2	NaPi2b	MMAE
RG-7450	Roche/Genentech	Ph2	STEAP-1	MMAE
SAR3419	ImmunoGen	Ph2	CD19	DM4
IMGN901	ImmunoGen	Ph2	CD56	DM1
DCDT2980S	Roche/Genentech	Ph1	CD22	MMAE
RG-7600	Roche /Genentech	Ph1	Mesothelin	MMAE
RG-7636	Roche /Genentech	Ph1	ETBR	MMAE
PF-06263507	Pfizer	Ph1	5T4	MMAF
MEDI 547	Medimmune	Ph1	EPHA2	MMAF
SGN-75	Seattle Genetics	Ph1	CD70	MMAF
IMGN289	ImmunoGen	Ph1	EGFR	DM1
AMG595	Amgen	Ph1	EGFRvIII	DM1
AMG172	Amgen	Ph1	CD70	DM1
IMMU-110	Immunomedics	Ph1	CD74	doxorubicin
LOP628	Novartis	Ph1	KIT	maitansine

ADC

ADCの構成要素と要件



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
3. 薬物分布の制御

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
3. 標的細胞で活性物質を放出する

Drug:

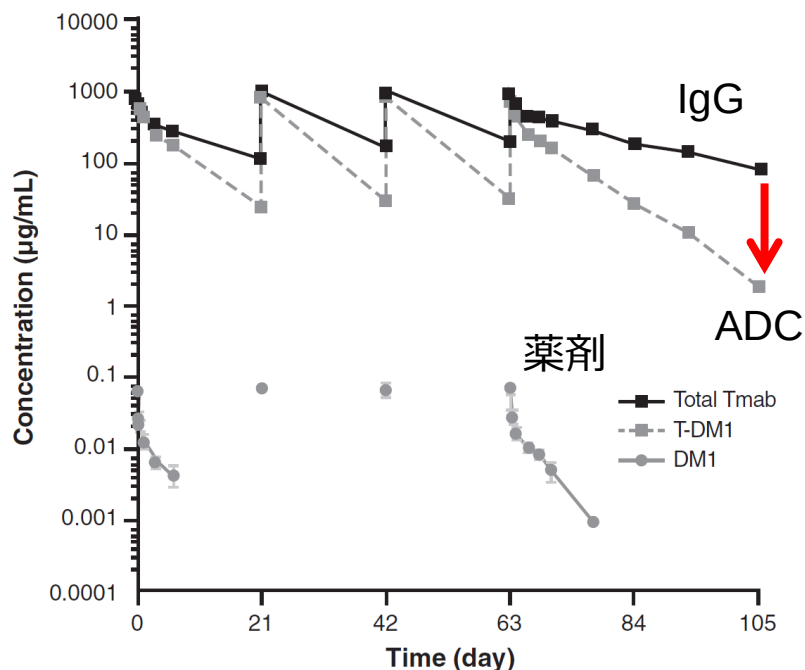
1. 非常に強力な活性
2. リンカー結合部位が存在する

ADC

ADC領域における現状の課題

■不安定なリンカー

Kadcyla 30 mg/kg in monkeys

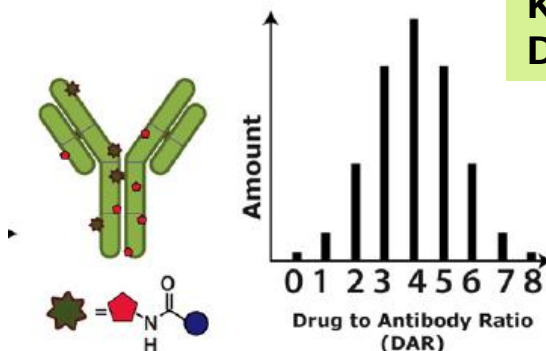


Poon-KA., Toxicol Appl Pharmacol. 2013 273(2):298

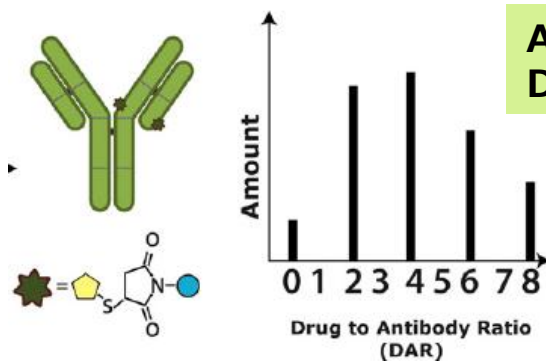
不安定なリンカーによる薬物遊離
→血中ADC濃度の低下→有効性低下
→血中遊離薬物濃度の増加→毒性増大

■薬物分布による不均一性

Kadcyla DAR 3.5



Adcetris DAR 4.0



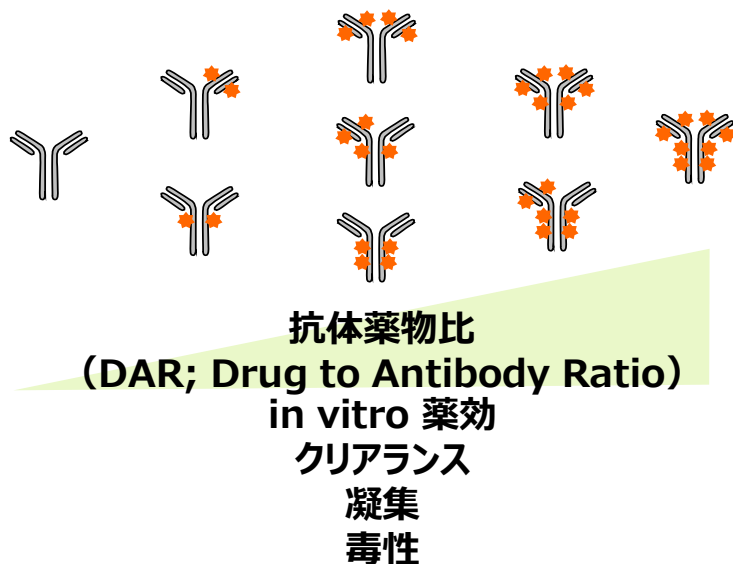
Peters-C., Biosci Rep. 2015 35(4)

製剤中には0個～8個の薬物が結合したのADCが混在する
→ロット間差、製剤規格設定の課題

ADC

ADC領域における現状の課題

■薬物結合数

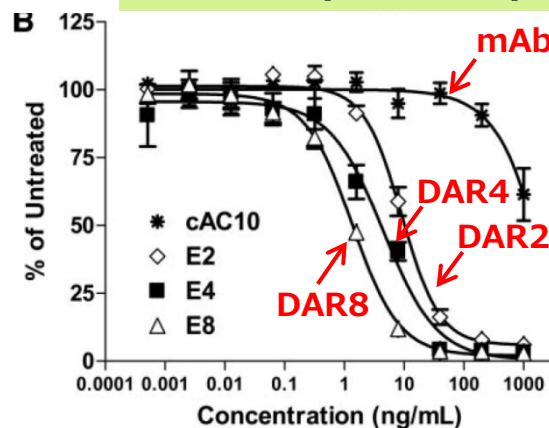


薬物分布
(DOP; Distribution of payloads)

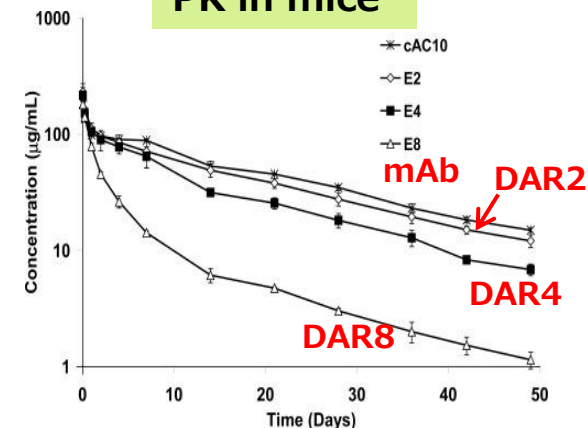
In vivo 薬効
安全域

薬物結合数の増加は、血中滞留性を悪化
→有効性の低下

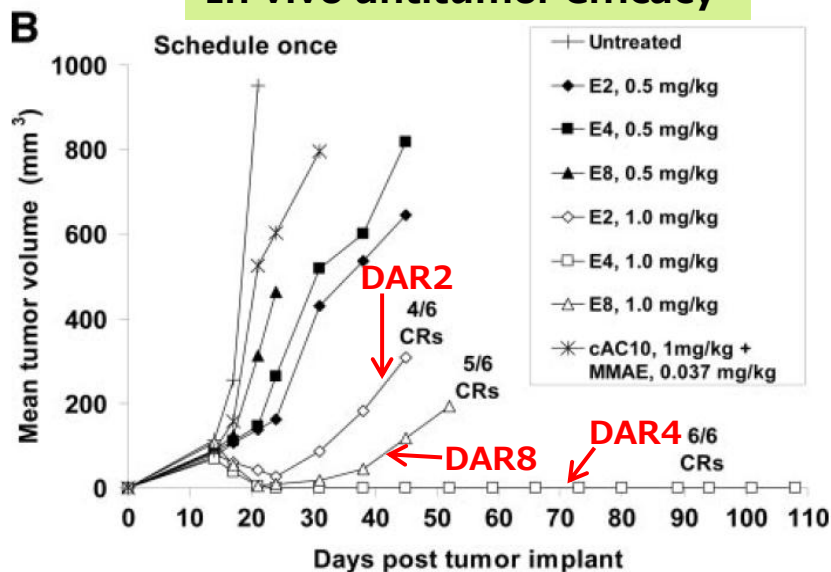
In vitro cytotoxicity



PK in mice



In vivo antitumor efficacy



◆ Limited payload type（搭載薬物の選択肢が限られている）

- 既存ADCに不応答・薬物耐性の腫瘍に対する治療法が無い

◆ Linker instability（リンカーの不安定性）

- 血中への遊離薬物濃度の増加による毒性発現
- ADC濃度の低下による有効性低下

◆ Limited drug antibody ratio（搭載ペイロード数の限界）

- 薬物結合数の増加による血中滞留性の悪化
- 薬物分布の不均一性

設定したゴール

□ 上記の課題を克服した画期的なADC薬の創製

第一三共のADC

Contents

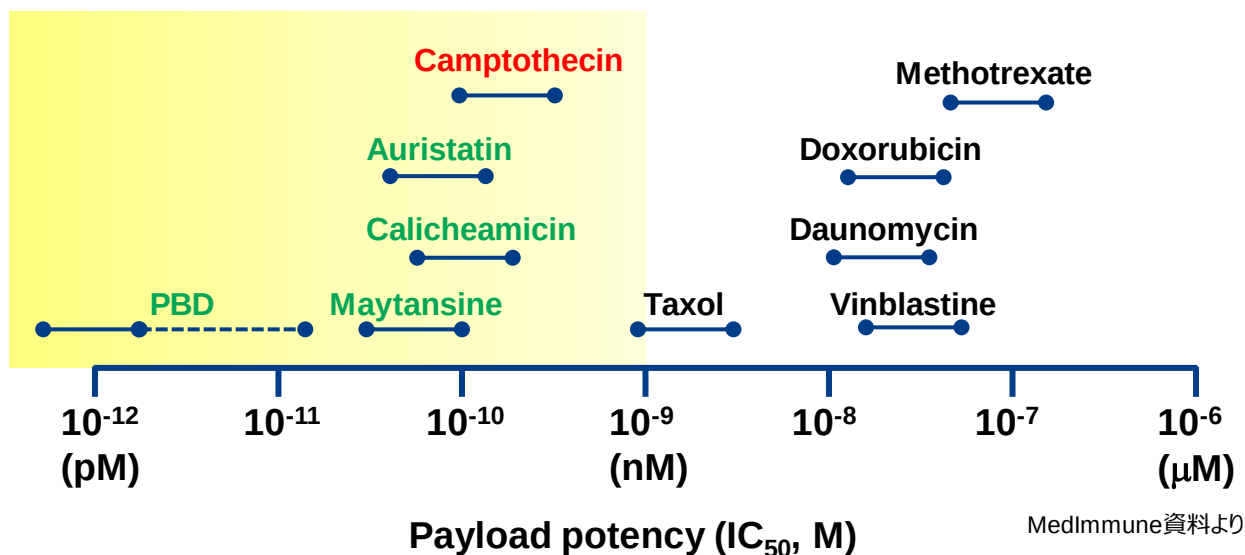
- ✓ 創薬トレンド
- ✓ バイオ医薬品とがん治療
- ✓ 抗体医薬とは
- ✓ 抗体薬物複合体（ADC）について
- ✓ **DS-8201aの創製**
- ✓ DS-8201aの特性と臨床結果
- ✓ DXd-ADC技術展開

DS-8201aの創製

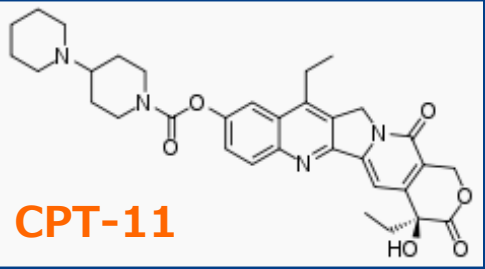
ADCに搭載される薬剤と殺細胞活性

ADCに必要な薬剤の条件とは？

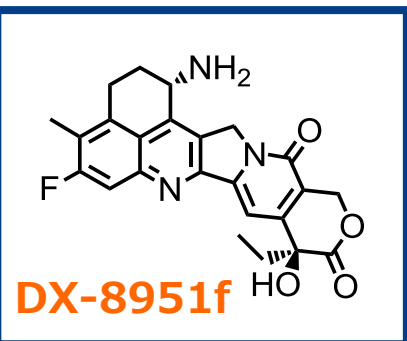
- 非常に強力な薬効（殺細胞活性では、sub-nMのGI₅₀値）
- 構造活性相関が明らかとなっている。
- リンカーを結合することができる官能基がある。
- 研究に必要とされる量を供給することが可能である。



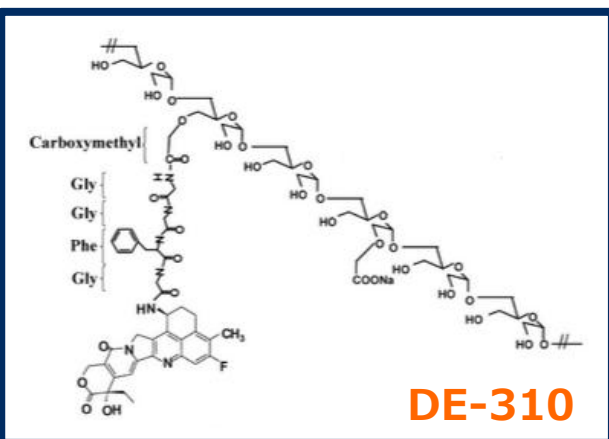
第一三共のカンプトテシン開発



- 1994年、DNA topoisomerase I inhibitor SN-38のプロドラッグ体 irinotecan (CPT-11)が、各種固形癌を適応として上市された



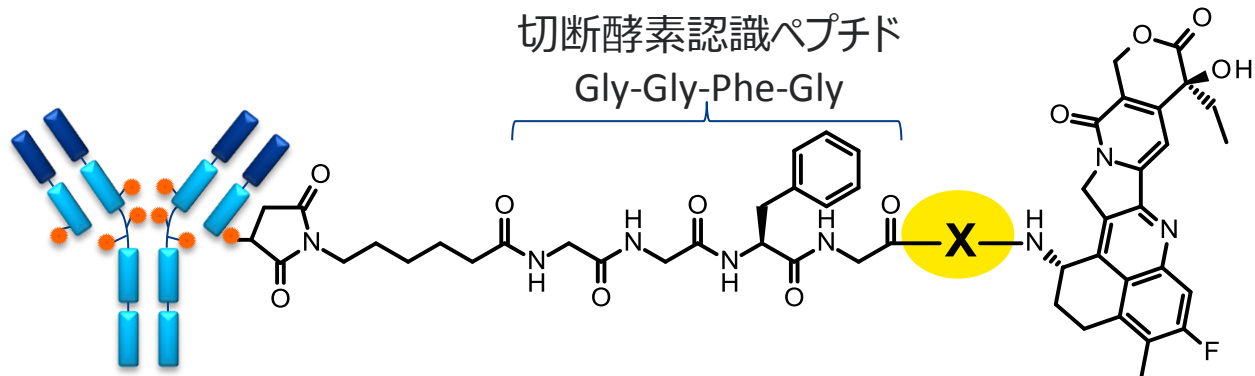
- SN-38よりも10倍強いDX-8951fを開発し、すい臓がんで臨床試験を行ったが、開発中止した
(Ann N Y Acad Sci (2000) 922, 260-273)



- 糖鎖ポリマーにDX-8951fを、酵素cleavableリンカーを介して結合させて、EPR効果によりがん細胞にターゲットするDE-310を合成した。マウスでは、癌特異性が観察されたが、開発中止した
(Clinical Cancer Research, (2005) 11, 703-711)

DS-8201aの創製

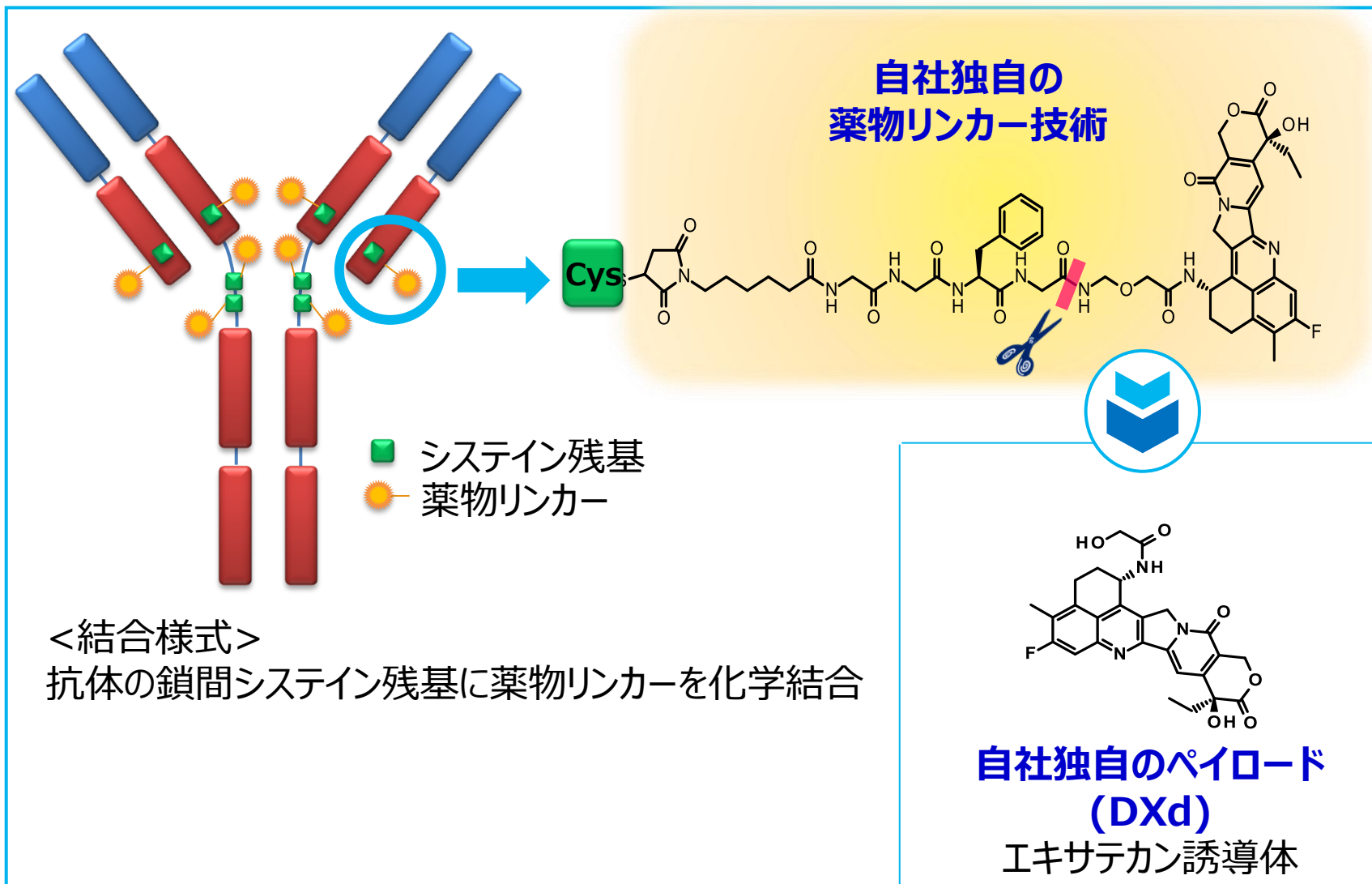
薬物リンカー研究



Entry	X	DAR	Aggregate (%)	KPL-4 IC ₅₀ (nM)
1	None	3.4	26	0.33
2	-NH-CH ₂ -(C=O)-	3.2	3	0.39
3	-NH-(CH ₂) ₂ -(C=O)-	3.8	2	0.07
4	-NH-(CH ₂) ₃ -(C=O)-	2.6	3	0.05
5	-NH-(CH ₂) ₄ -(C=O)-	3.4	4	0.07
6	-NH-(CH ₂) ₅ -(C=O)-	2.5	20	0.11
7	-NH-CH ₂ OCH ₂ -C(=O)-	7.7	0.6	0.19

DS-8201aの創製

DS-8201aの構造



前世代ADC

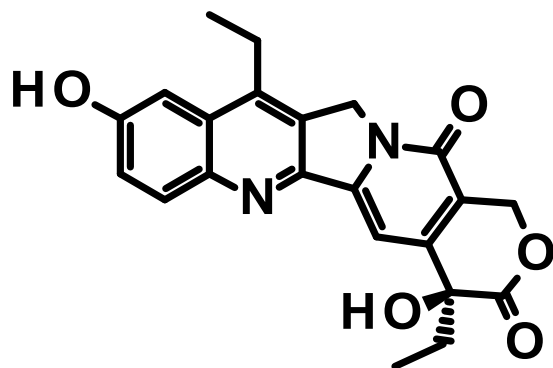
- 薬物抗体比の限界 (3.5-4)
- リンカーの不安定性
- がん特異性の欠如による毒性
- ペイロードは微小管阻害剤など限定的



第一三共のADC技術

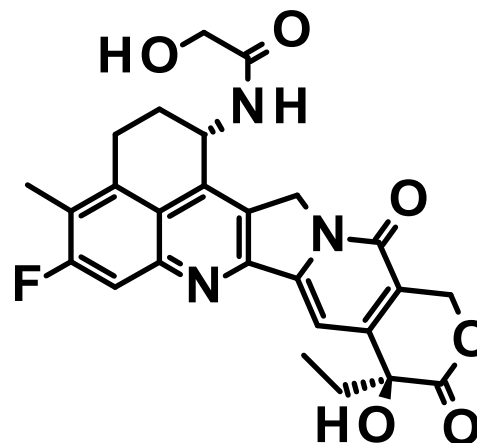
- 薬物抗体比が2倍に (7-8)
- 高いリンカー安定性
- がん細胞選択的な薬物放出
- 差別化された新規薬剤（非臨床結果より）
 - 強力なDNA トポイソメラーゼ I 阻害剤
 - バイスタンダー効果により、様々な腫瘍細胞が交じり合った微小環境でも効果を示す
 - 循環血からの高いクリアランス

SN-38
(イリノテカンの活性代謝物)



Topo I IC₅₀: 2.78 μM

DXd
(DS-8201aの活性代謝物)



Topo I IC₅₀: 0.31 μM

- ✓ 新規なトポイソメラーゼ I 阻害化合物
- ✓ DXdはイリノテカンよりも強力な作用

第一三共のADC

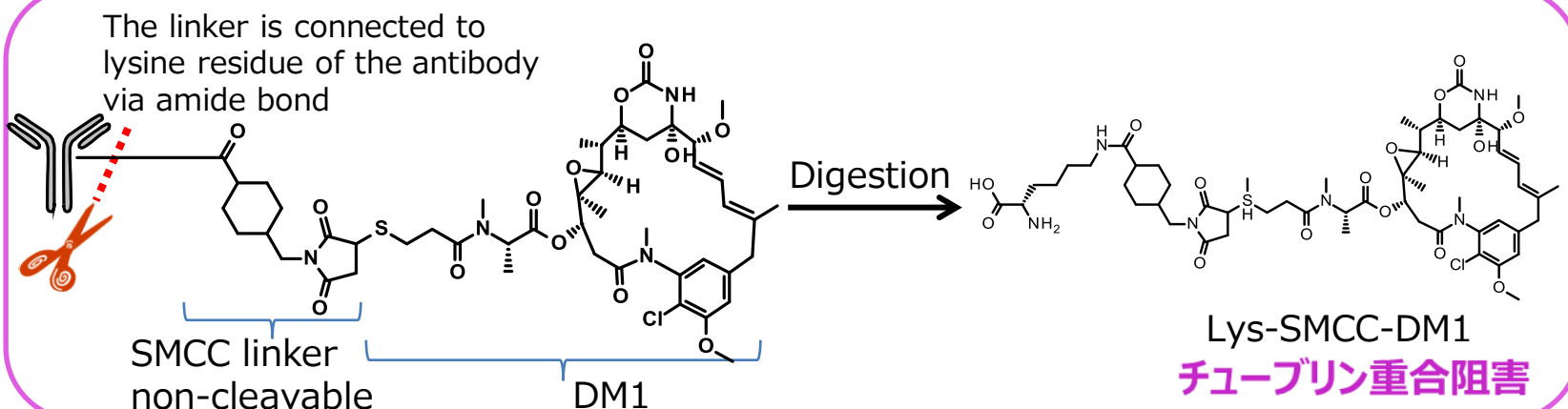
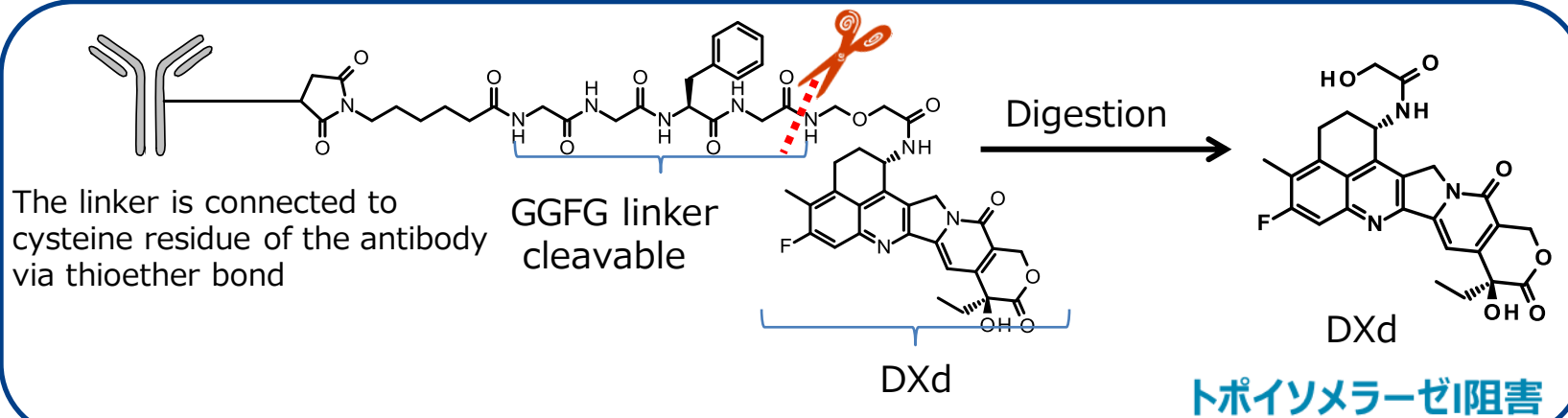
Contents

- ✓ 創薬トレンド
- ✓ バイオ医薬品とがん治療
- ✓ 抗体医薬とは
- ✓ 抗体薬物複合体（ADC）について
- ✓ DS-8201aの創製
- ✓ **DS-8201aの特性と臨床結果**
- ✓ DXd-ADC技術展開

DS-8201a

DS-8201aとT-DM1 (Kadcyla®)の構造

DS-8201

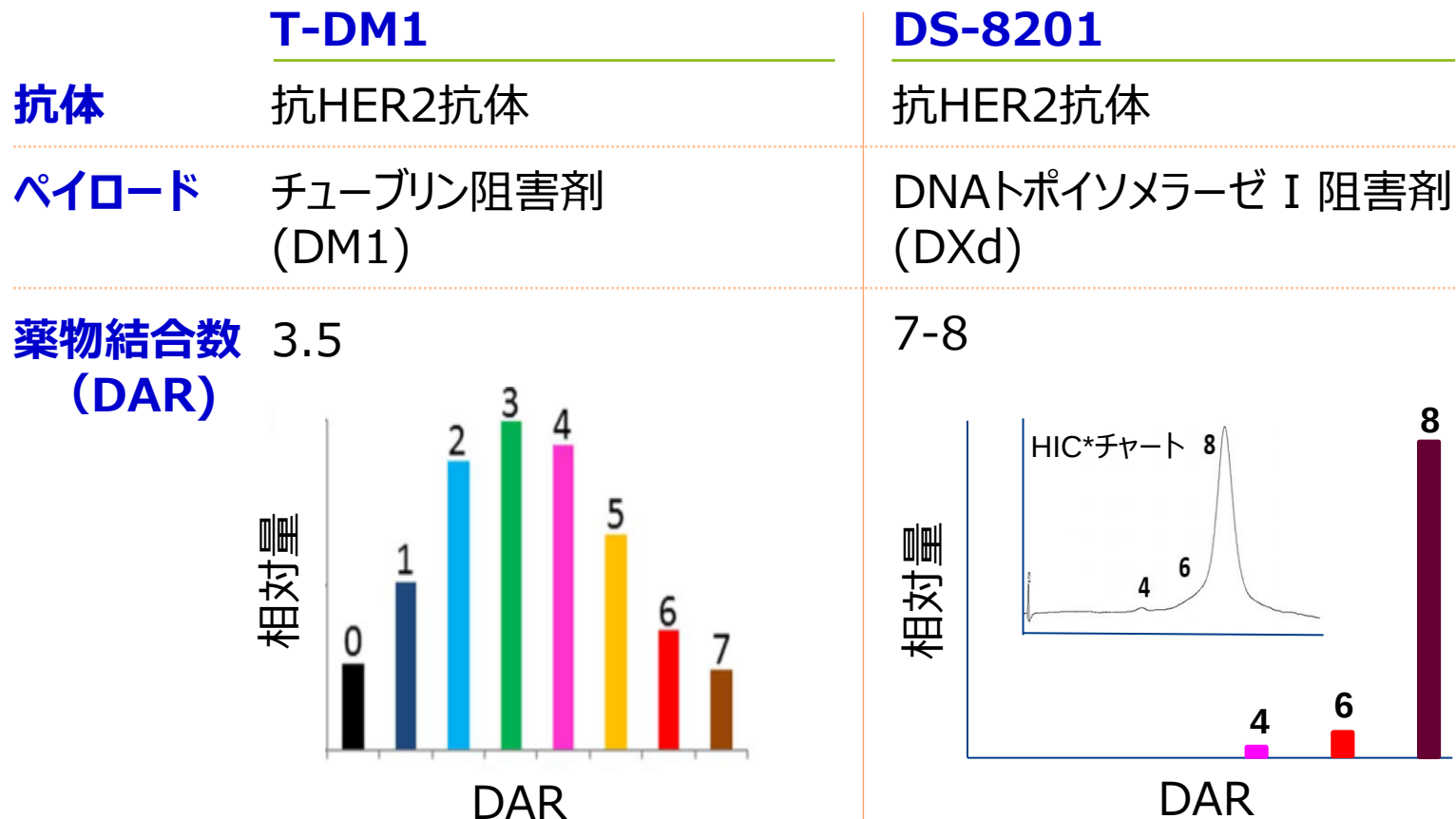


T-DM1

DS-8201a

DS-8201aの高い薬物抗体比と均一性

高い薬物抗体比 (DAR)



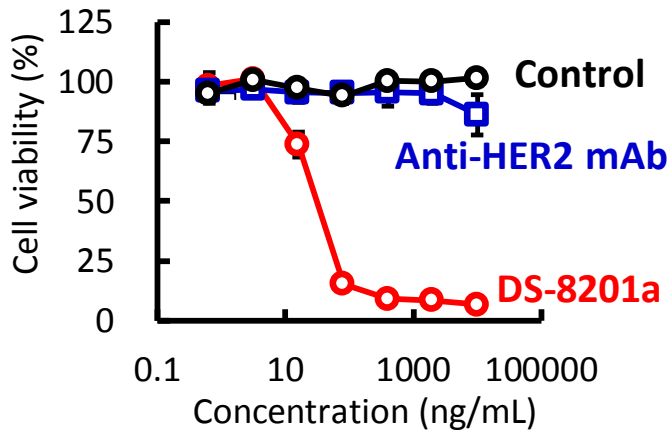
Source: Ogitani-Y *et al.*, Clin. Cancer Res. 2016; 22:5097-5108, Marcoux-J *et al.*, Protein Science 2015; 24:1210-1223

DS-8201a

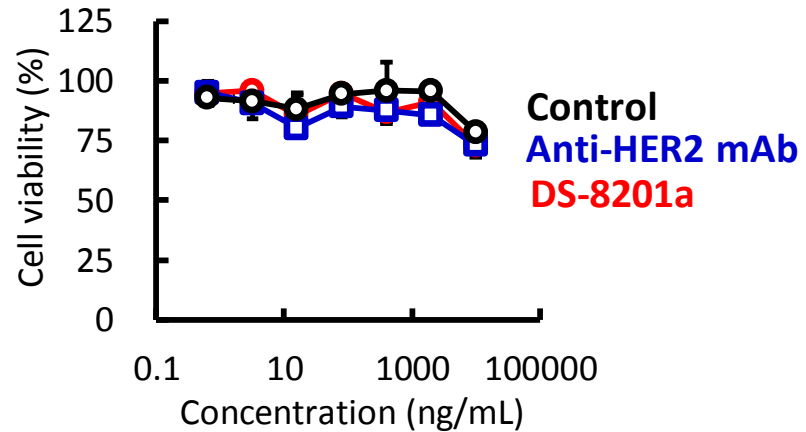
in vitro 評価

Cell killing assay

KPL-4 (Breast, HER2 positive)

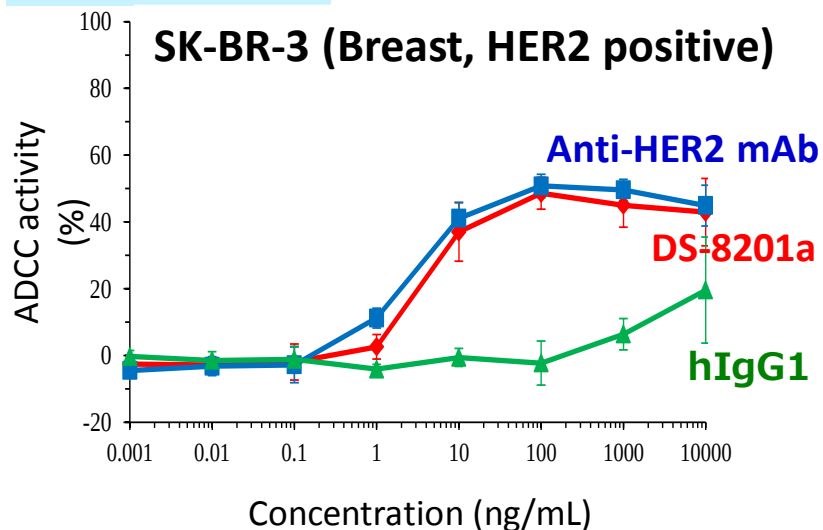


MDA-MB-468 (Breast, HER2 negative)

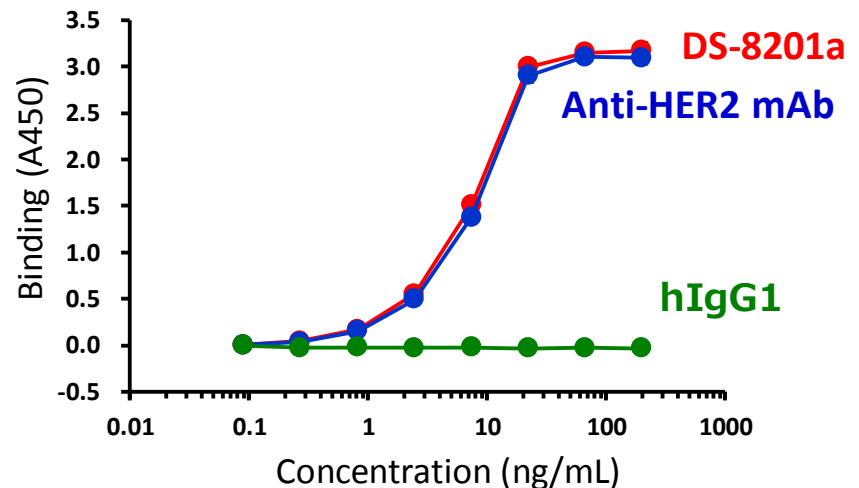


ADCC

SK-BR-3 (Breast, HER2 positive)



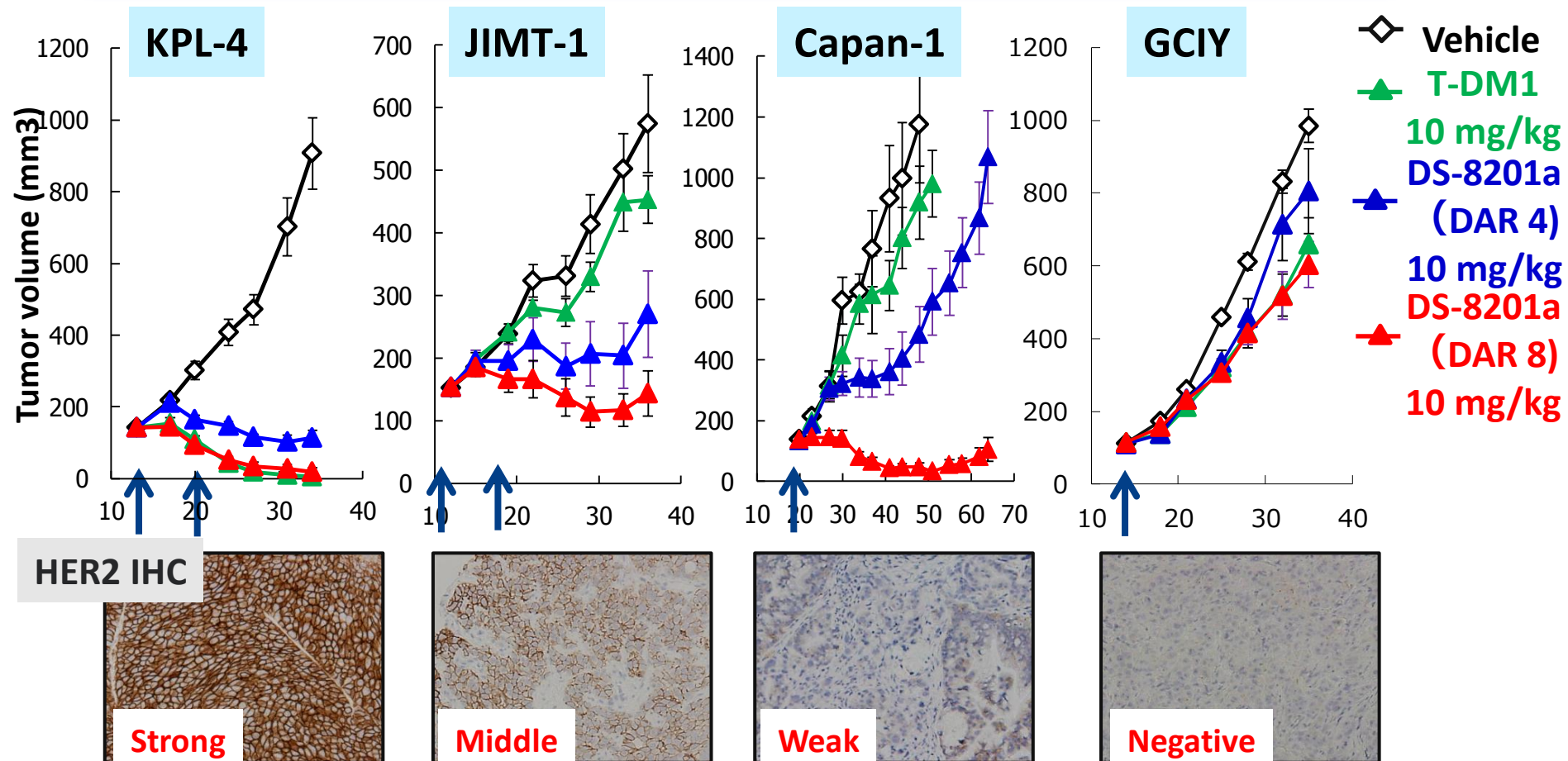
HER2 binding (ELISA)



DS-8201a

DS-8201a vs T-DM1 抗腫瘍効果 (非臨床試験)

- T-DM1 and DS-8201a (DAR8) showed efficacy against HER2 high models.
- DS-8201a (DAR8) showed more potent efficacy against HER2 low models.



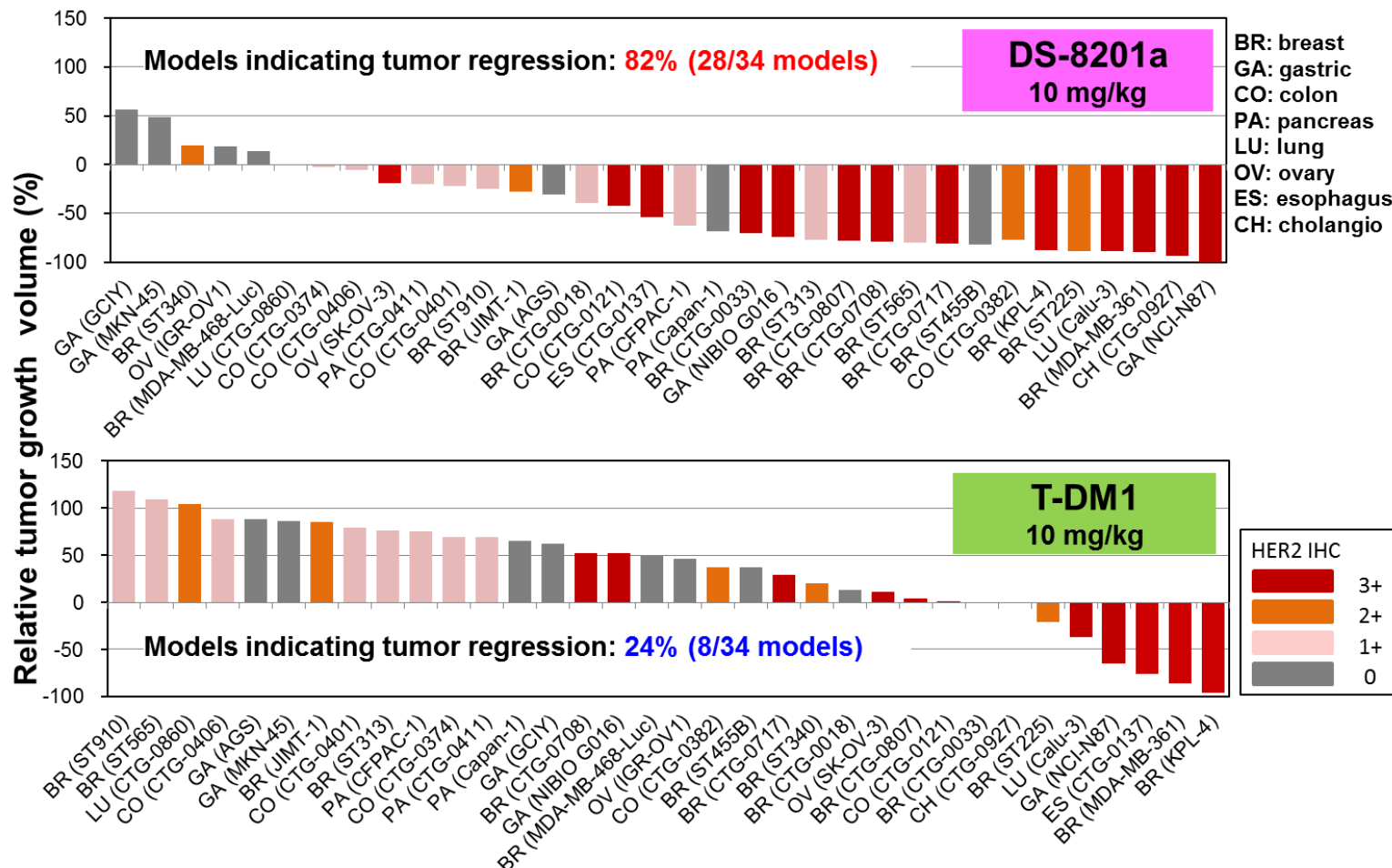
DS-8201a

DS-8201a vs T-DM1 抗腫瘍効果（非臨床試験）

Waterfall Plot of *in vivo* Efficacy of DS-8201a and T-DM1 in Cell Line Xenograft* and PDX** Models

*Xenograft model: 異種移植モデル

**PDX (Patient-derived xenograft) : 患者腫瘍組織移植



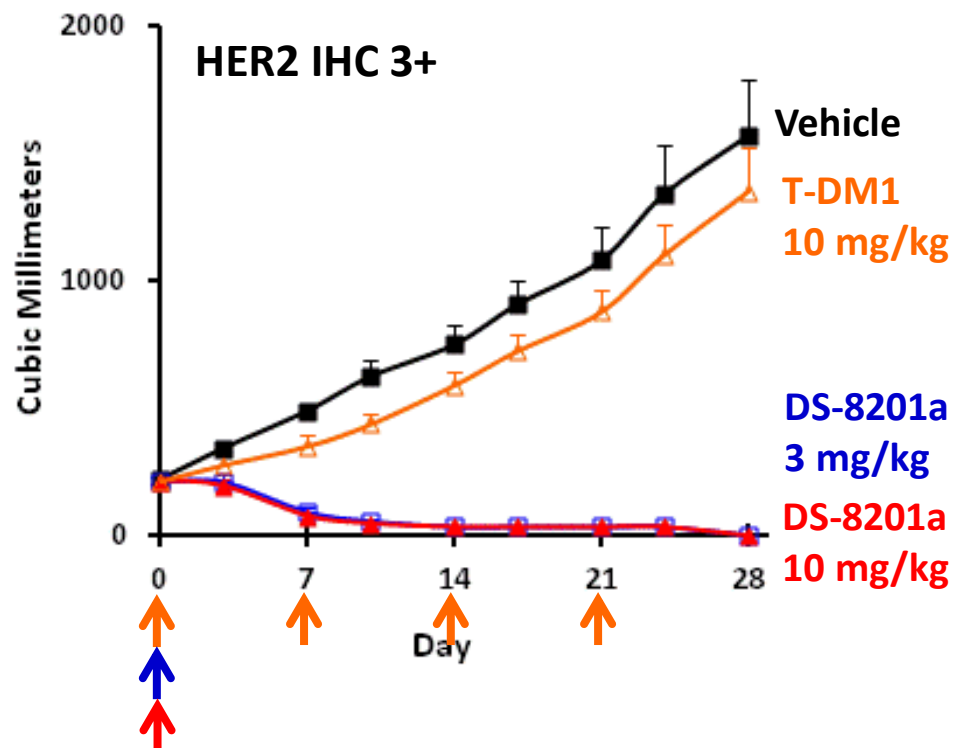
Weak HER2 expression was detected in models with IHC 0, except for MDA-MB-468-Luc model by other methods than IHC.

DS-8201a

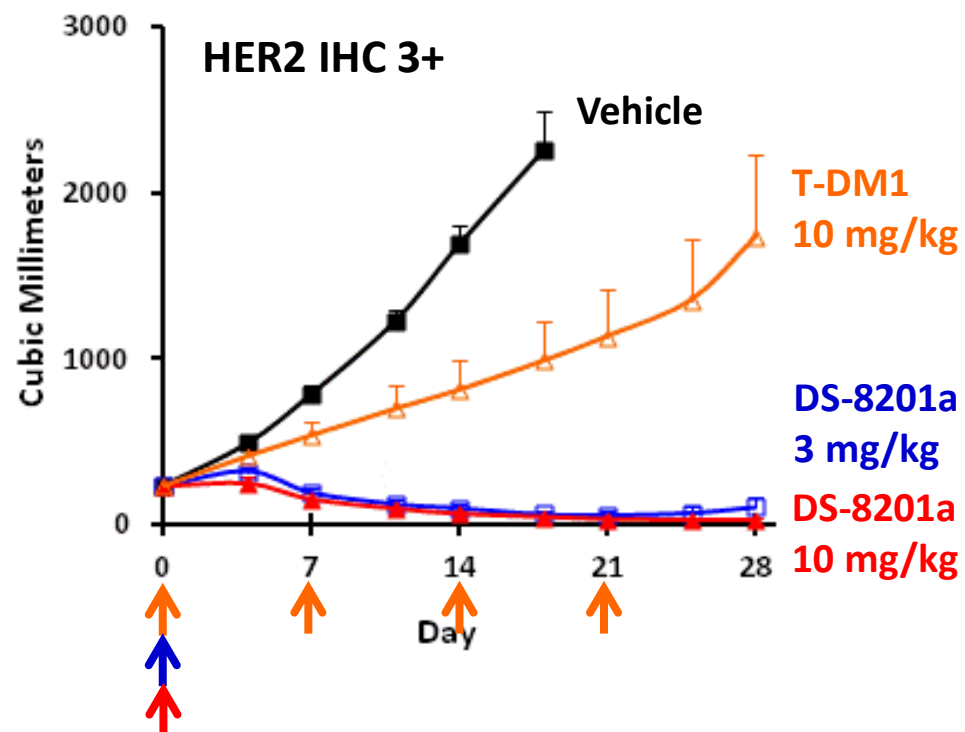
DS-8201a vs T-DM1 抗腫瘍效果 (非臨床試驗)

PDX, Patient Derived Xenograft

ST1616B/TDR (from 13-mo T-DM1 treated Pt)

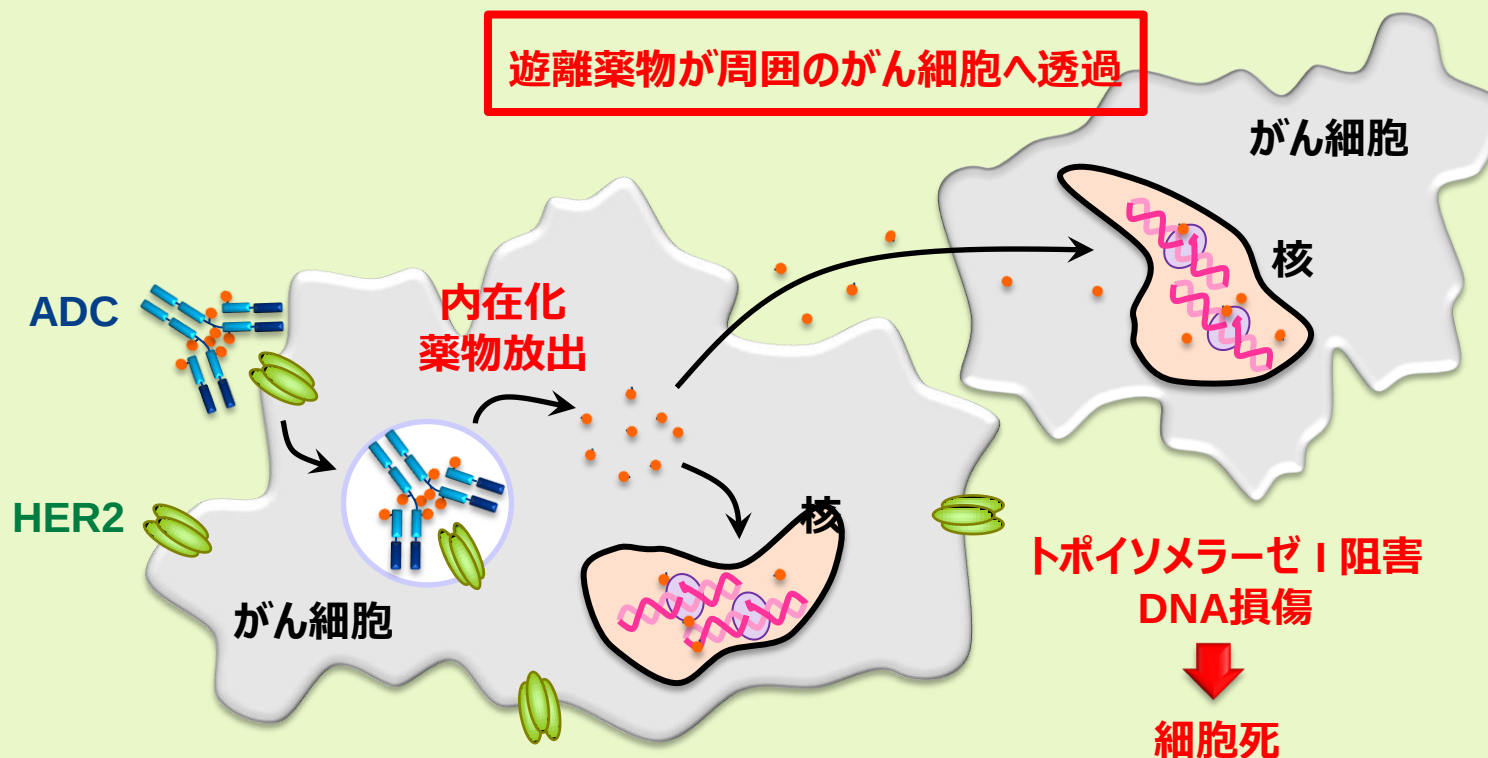


ST1360B/TDR (from 3-mo T-DM1 treated Pt)



DS-8201aの創製

バイスタンダー効果

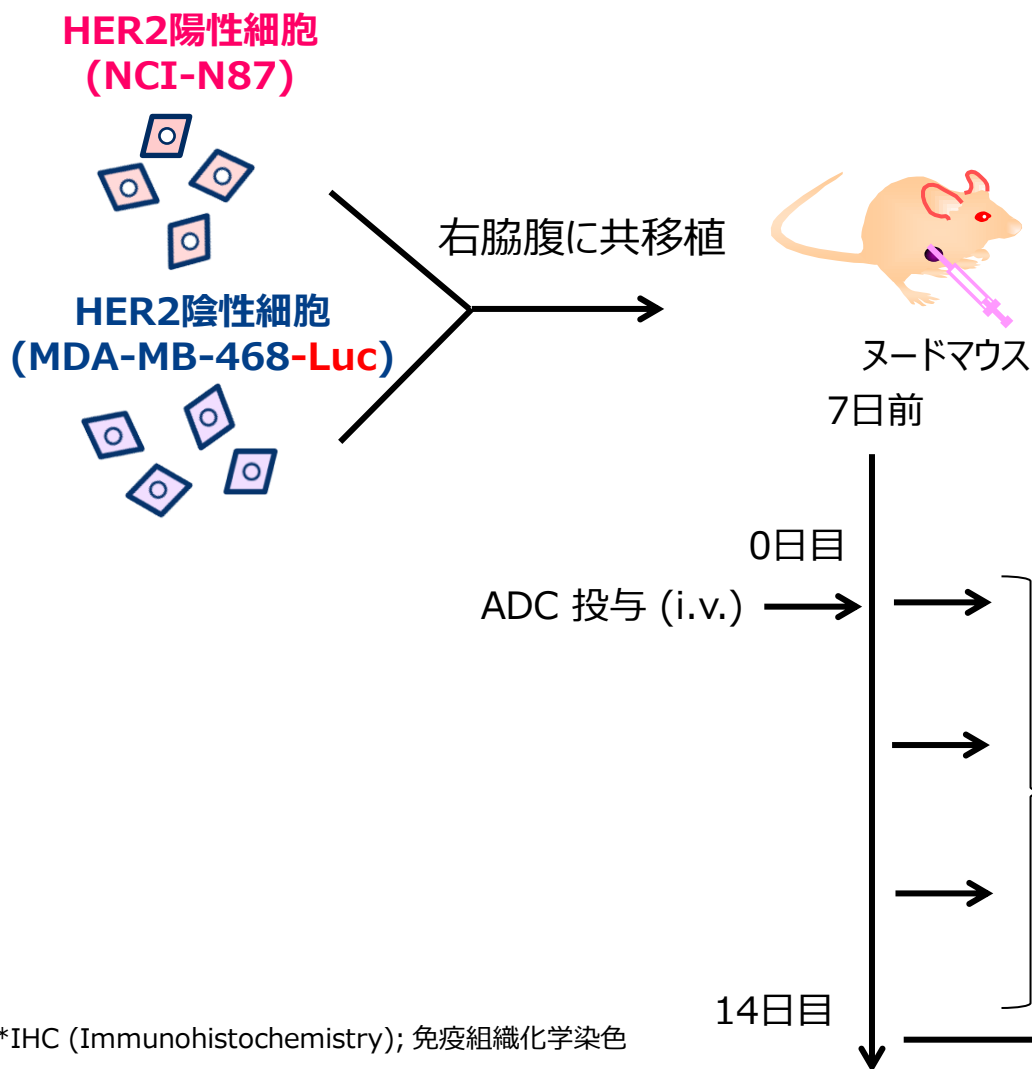


ADCのバイスタンダー効果とは：

がん細胞内で遊離した薬物が細胞膜を透過し、周囲のがん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がん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。

DS-8201aの創製

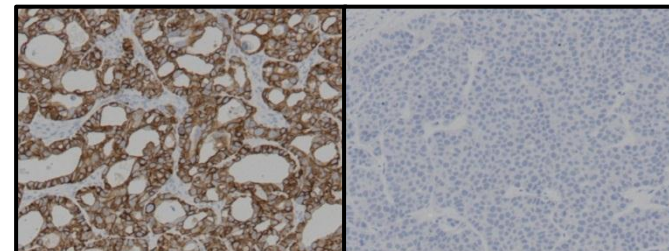
バイスタンダー効果 in vivo実験1



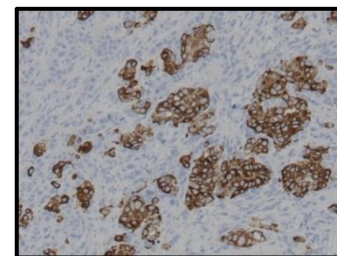
腫瘍におけるHER発現 (IHC*法)

NCI-N87

MDA-MB-468-Luc



共移植

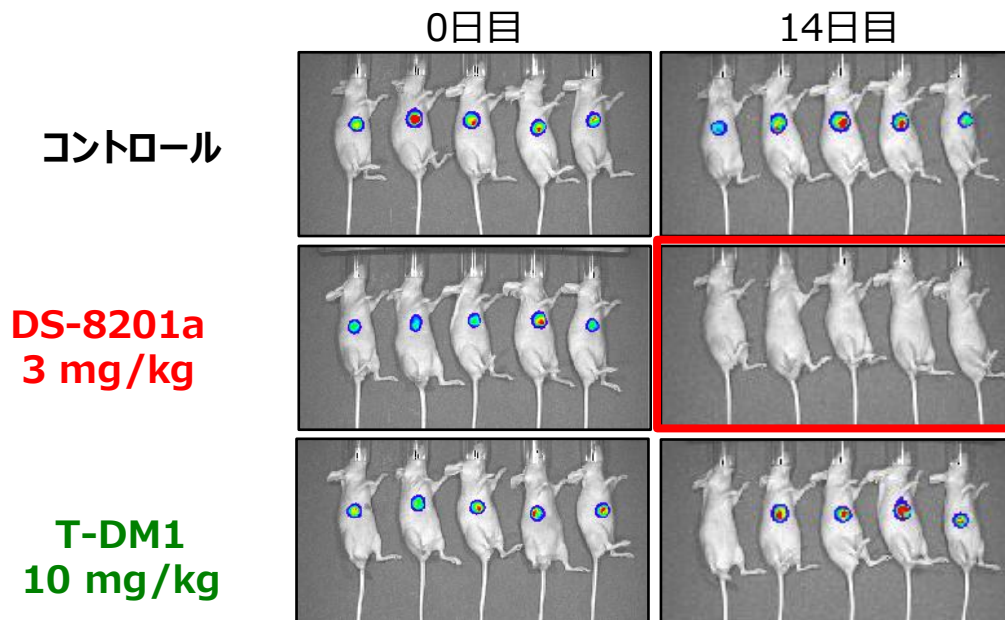


*IHC (Immunohistochemistry); 免疫組織化学染色

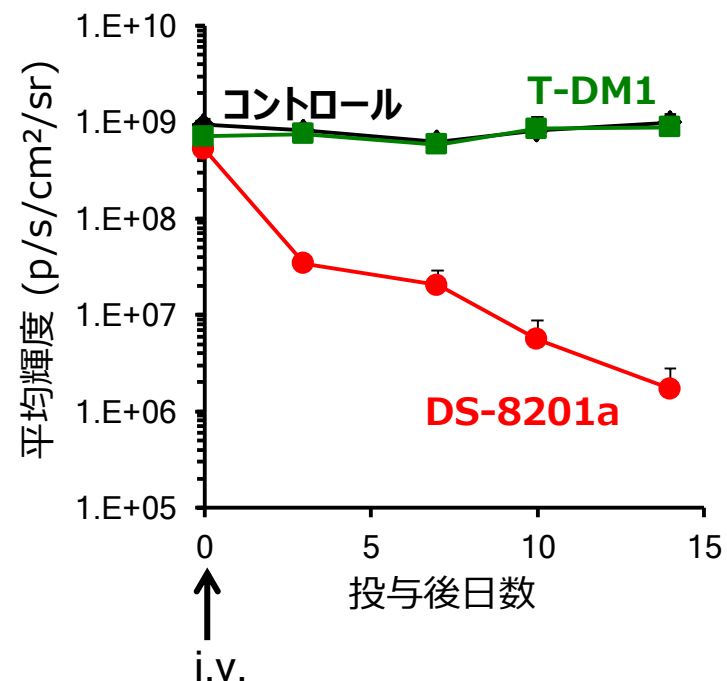
DS-8201aの創製

バイスタンダー効果 in vivo実験1

ルシフェラーゼ イメージング(= MDA-MB-468-Luc)



蛍光強度



Ogitani-Y et al., Clin Cancer Res 2016; 22:5097

- DS-8201a投与によりルシフェラーゼシグナルの明確な減弱が認められた。
→Luc遺伝子を導入したHER2陰性MDA-MB-468-Luc細胞の消失が確認された。

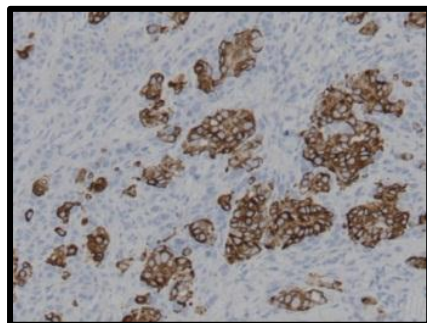
DS-8201aの創製

バイスタンダー効果 in vivo実験1

HER2 免疫染色 (= NCI-N87)

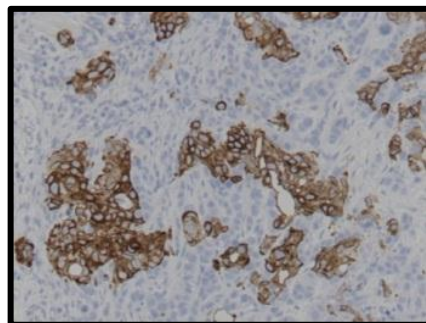
0日目

コントロール



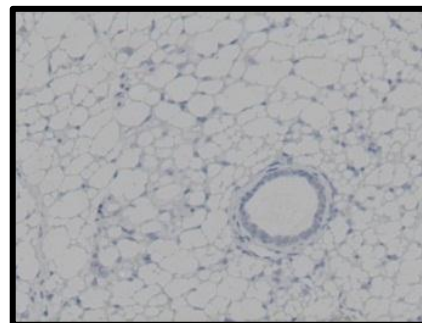
HER2陽性、HER2陰性
癌細胞生存

コントロール



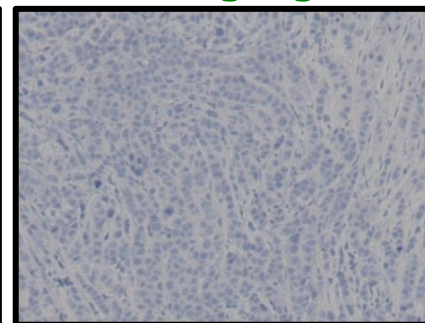
14日後

DS-8201a
3 mg/kg



癌細胞消失

T-DM1
10 mg/kg



HER2陰性癌細胞生存

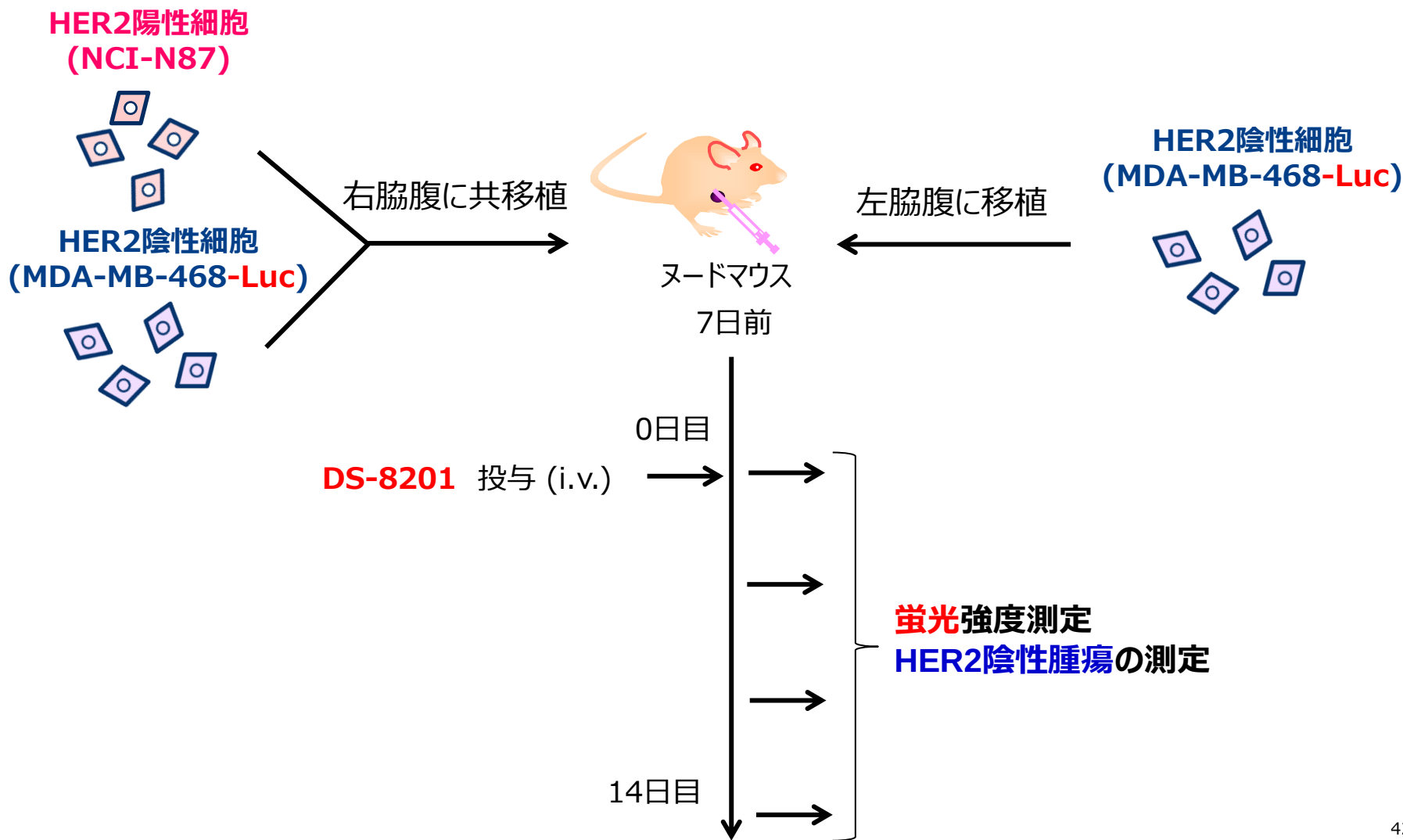
Ogitani-Y et al., Clin Cancer Res 2016; 22:5097

- T-DM1投与群ではHER2陽性腫瘍部位はほぼ消失しており、HER2陰性部分が大部分を占めた。
 - DS-8201a投与群ではHER2陽性部位並びにHER2陰性部位も消失していた。
- 共移植条件ではDS-8201はHER2陽性細胞及び陰性細胞の双方に対し抗腫瘍活性を示した。

DS-8201aの創製

バイスタンダー効果 in vivo実験2

HER2陽性がん細胞から離れたHER2陰性がん細胞に対する影響を検討した。



DS-8201aの創製

バイスタンダー効果 in vivo実験2

14日後

右

左

細胞:

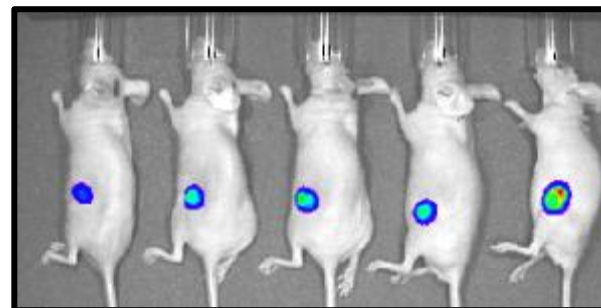
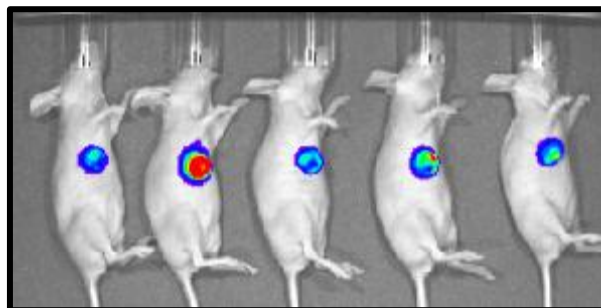
NCI-N87

-

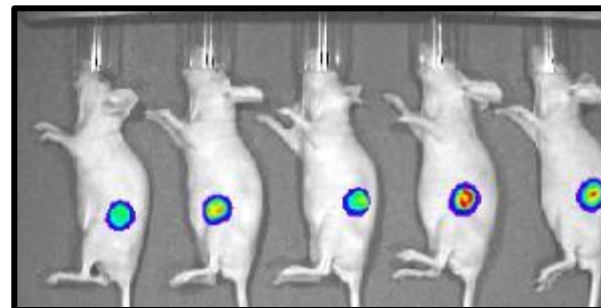
MDA-MB-468-Luc

MDA-MB-468-Luc

コントロール



DS-8201a

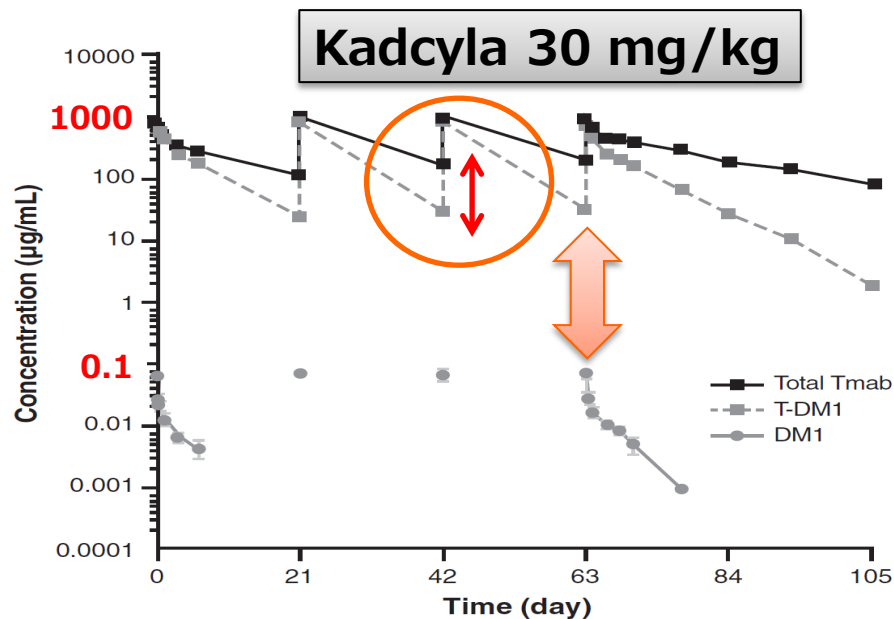


Ogitani-Y et al., Clin Cancer Res 2016; 22:5097

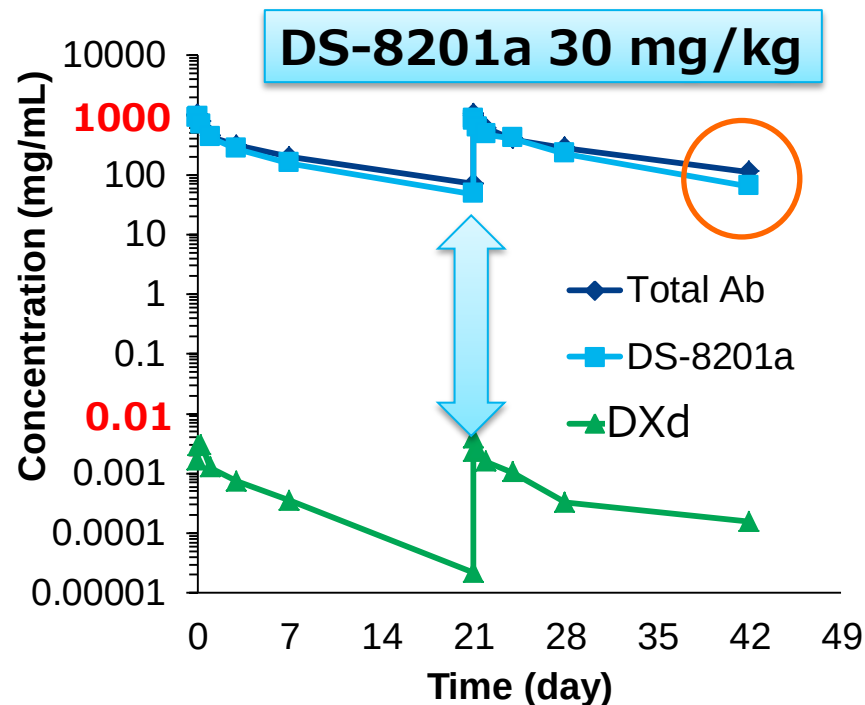
- DS-8201a投与により、NCI-N87細胞に隣接しているMDA-MB-468-Luc細胞は消失するが、遠くにあるMDA-MB-468-Luc細胞には影響しない。
→ Bystander効果はHER2陽性細胞の近傍でのみ生じることが確認された。

DS-8201a

リンカー安定性と低濃度ペイロード（非臨床試験）



Poon-KA., *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013 273(2):298



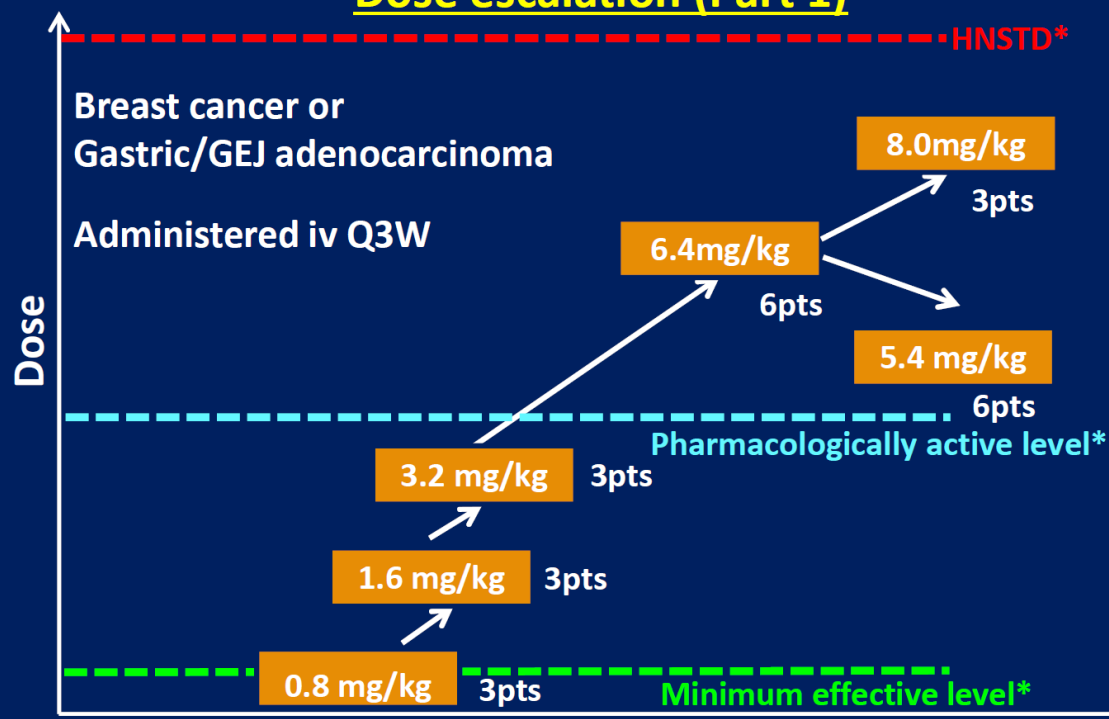
	Kadcyla®	DS-8201a
用量	0, 3, 10, 30 mg/kg	0, 10, 30, 78.8 mg/kg
レジメン	i.v., q3w×4	i.v., q3W×3
標的臓器	≥3: 肝臓, リンパ系, 皮膚, 肺 ≥10: 腎臓, 血小板減少, 軸索変性	≥10: 腸, ≥30: 肺, 皮膚, 精巣 78.8: 骨髓, 腎臓
HNSTD*	10 mg/kg	30 mg/kg

* HNSTD (highest non-severely toxic dose): 重篤な毒性が発現しない最大投与量

Tox profile cited in Kadcyla [pharmacology review(s)]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., 2013.

Ph1 Dose escalation and expansion

Dose escalation (Part 1)



Dose expansion (Part 2)

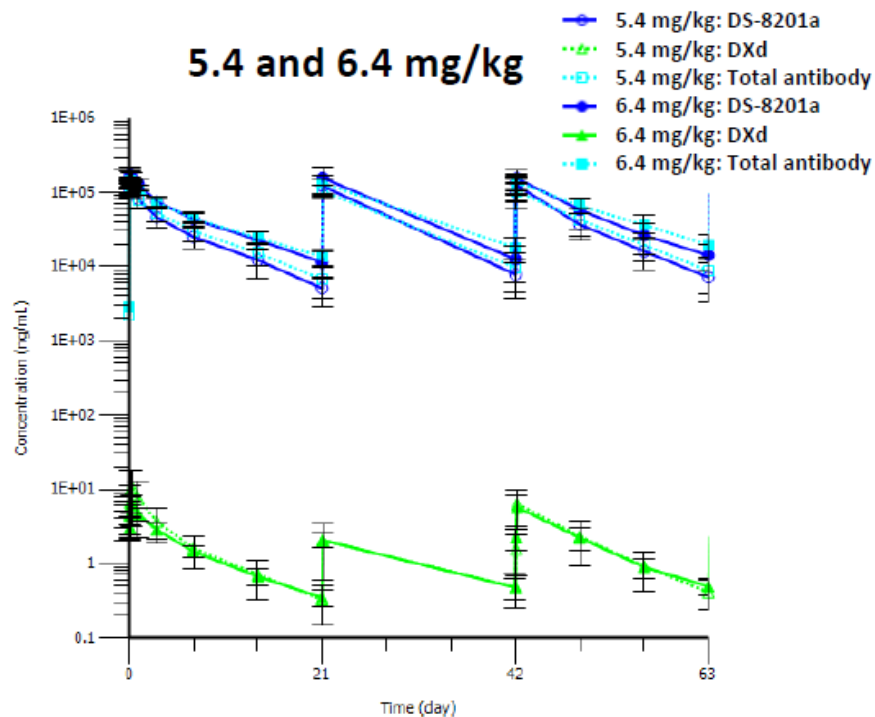
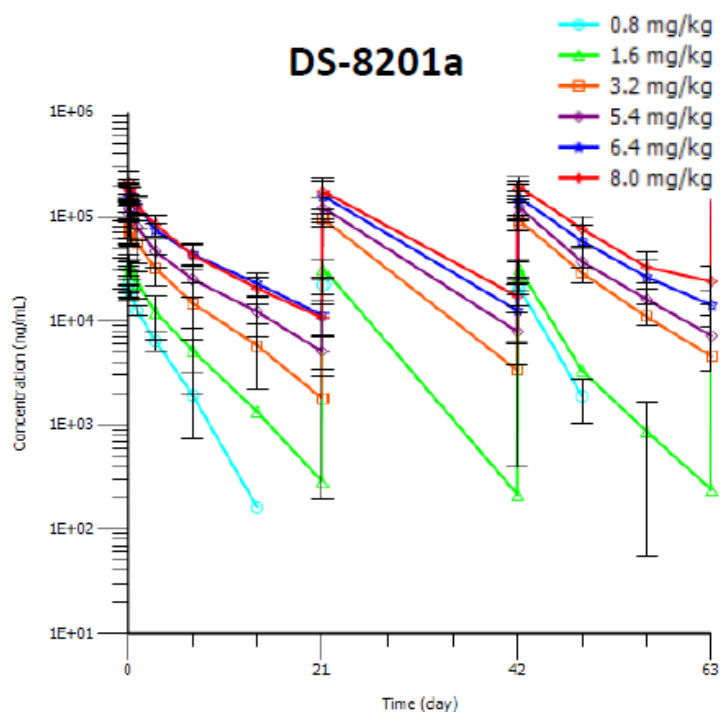
Part 2-a	
HER2 positive T-DM1 pretreated BC	
Part 2-b	
HER2 positive Trastuzumab pretreated GC	
Part 2-c	
HER2 low BC (IHC 2+/ISH -, IHC 1+/ISH -)	
Part 2-d	
HER2 expressing solid tumors except BC or GC (IHC, FISH, NGS etc.)	

* Estimated based on preclinical models

Presented by: Toshihiko Doi

- [illegible]

Pharmacokinetics

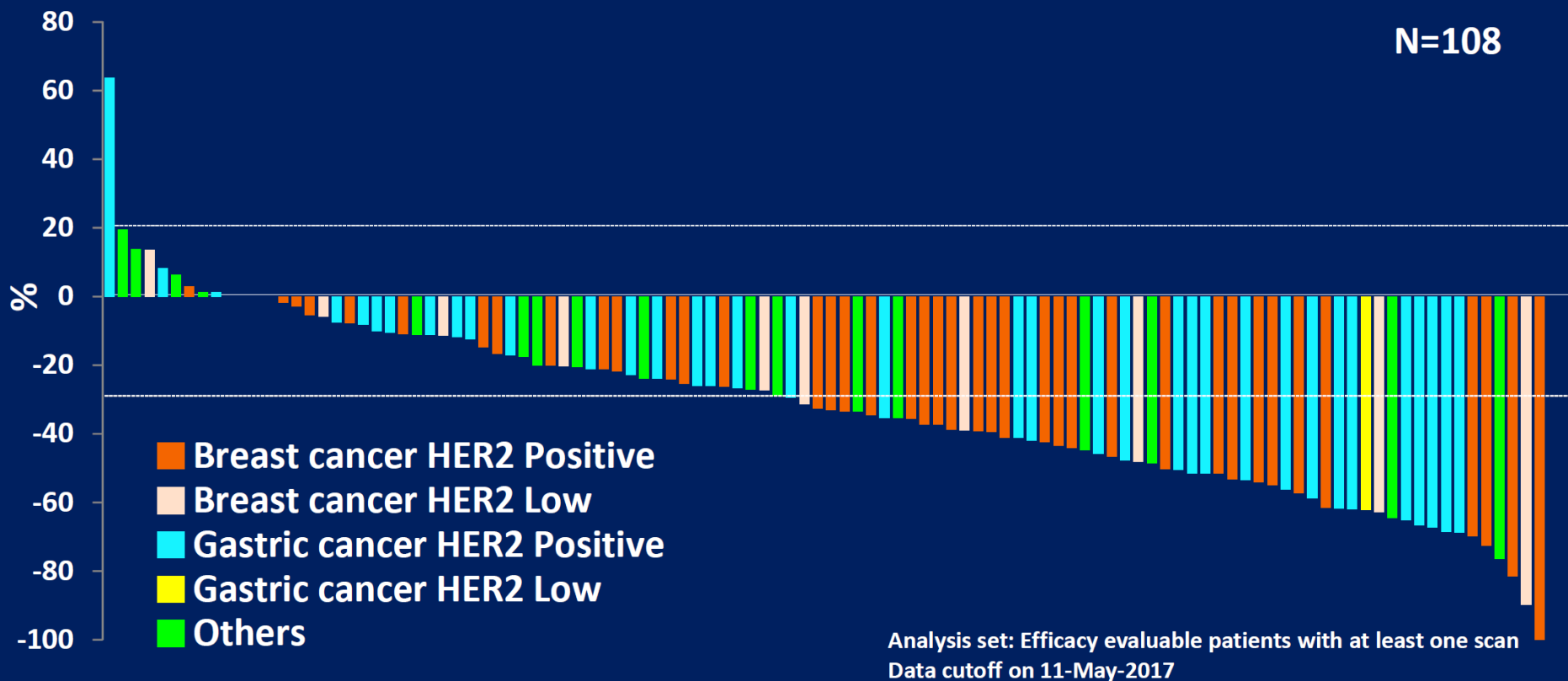


Analysis set: PK evaluable patients in Part1
Data cutoff on 11-May-2017

Presented by: Toshihiko Doi

Tumor size: best % change from baseline (5.4+6.4 mg/kg)

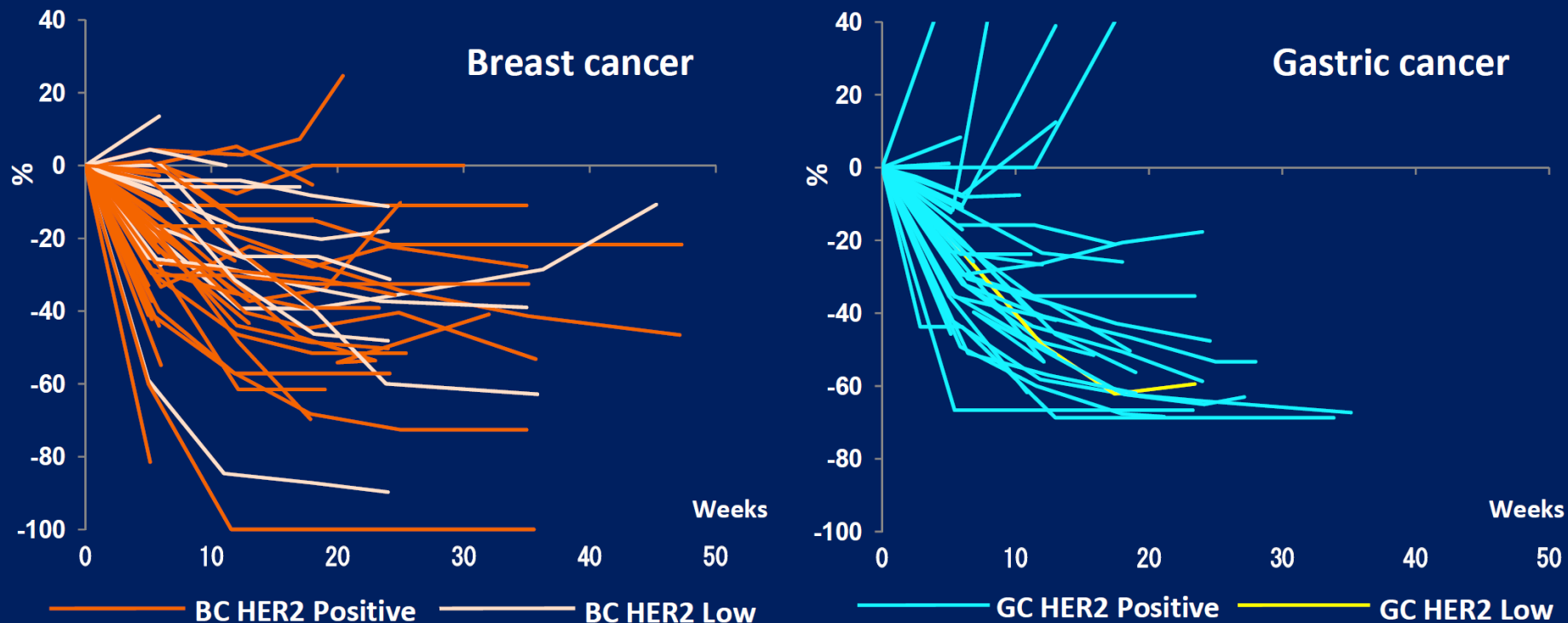
N=108



Presented by: Toshihiko Doi

Source: Toshihiko Doi, et al., abstract No. 108, ASCO 2017

Tumor size: % Change from baseline (5.4 + 6.4 mg/kg)



Analysis set: Efficacy evaluable patients with at least one scan
Data cutoff on 11-May-2017

Presented by: Toshihiko Doi

Confirmed overall response rate (5.4+6.4 mg/kg)

	ORR n (%)	DCR n (%)
Total	39/97 (40.2)	89/97 (91.8)
Breast Cancer	19/45 (42.2)	44/45 (97.8)
BC Prior T-DM1	16/35 (45.7)	35/35 (100.0)
BC Prior T-DM1+Pertuzumab	14/30 (46.7)	30/30 (100.0)
Gastric Cancer	16/36 (44.4)	32/36 (88.9)
GC Prior CPT-11	8/18 (44.4)	17/18 (94.4)

Analysis set: Efficacy evaluable patients for confirmed overall response
Data cutoff on 11-May-2017

Presented by: Toshihiko Doi

TEAE, any grade, >20% (No DLT observed)

Preferred Term (N=133)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All (%)
Hematologic					
Platelet count decreased	13.5	9.0	8.3	3.8	34.6
Anaemia	3.0	12.0	14.3	1.5	30.8
Neutrophil count decreased	0.8	9.8	12.0	3.0	25.6
White blood cell count decreased	0.8	12.8	9.0	1.5	24.1
Gastrointestinal disorders					
Nausea	51.9	13.5	1.5	0.0	66.9
Decreased appetite	33.8	20.3	3.8	0.0	57.9
Vomiting	31.6	3.8	1.5	0.0	36.8
Diarrhoea	19.5	5.3	0.8	0.0	25.6
Constipation	18.8	3.0	0.0	0.0	21.8
Others					
Alopecia	21.1	6.0	0.0	0.0	27.1
Malaise	18.0	4.5	0.8	0.0	24.1

Any Grade 3/4 – 43.6%

Analysis set: Safety evaluable patients who received at least one dose of DS-8201a
Data cutoff on 11-May-2017

Presented by: Toshihiko Doi

DS-8201a

他社HER2 ADCとの比較

	T-DM1	DS-8201a	SYD-985	XMT-1522	MEDI4276
開発企業	Genentech	第一三共	Synthon	Mersana	Medimmune
ペイロード	DM1	DXd	Duocarmicine	AF-HPA	Tubulysin
MOA	チューブリン 重合阻害	トポイソメラーゼ I阻害	DNAアルキル化	チューブリン 重合阻害	チューブリン 重合阻害
リンカー	非解離型	解離型	解離型	解離型	解離型
結合部位	リジン残基	鎖間システイン残基	鎖間システイン残基	鎖間システイン残基	改変システイン残基
薬物結合数 (平均)	3.5個	7-8個	2個	12-15個	4個
ヒト臨床用量 (Ph1試験時)	3.6mg/kg*	6.4mg/kg	1.8mg/kg**	0.765mg/kg***	未発表

*Yamamoto-H, Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan;45(1):12-8

**Herpen-CML, ESMO poster 333

***Buris-HA, Mersana homepage TPS2606

DS-8201a

他社HER2 ADCとの最大耐用量の比較

Safety profile of various HER2 ADCs (clinical)

	Maximum Tolerated Dose (MTD), mg/kg	Stage
DS-8201 Topoisomerase I inhibitor (DXd)	>8 <i>MTD not reached</i>	Phase 1
T-DM1 Tubulin Inhibitor (DM1)	3.6	Phase 1
SYD-985 DNA alkylator (Duocarmycin)	>2.4 <i>MTD not reached</i>	Phase 1
XMT-1522 Tubulin inhibitor (Auristatin F-HPA)	>0.765 <i>MTD not reached</i>	Phase 1

DS-8201: MTD not reached

第一三共のADC

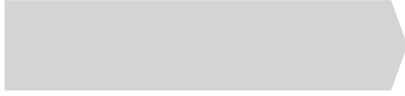
Contents

- ✓ 創薬トレンド
- ✓ バイオ医薬品とがん治療
- ✓ 抗体医薬とは
- ✓ 抗体薬物複合体（ADC）について
- ✓ DS-8201aの創製
- ✓ DS-8201aの特性と臨床結果
- ✓ DXd-ADC技術展開

DXd-ADC

第一三共パイプライン

 臨床段階

抗体標的	可能性の 有る適応症	研究	非臨床試験	第 I 相試験
HER2 (DS-8201)	乳がん 胃がん			
HER3 (U3-1402)	乳がん 非小細胞肺がん(NSCLC)			
TROP2 (DS-1062)	固形がん			
B7-H3 (DS-7300)	固形がん			
プロジェクト 5	固形がん			
プロジェクト 6	固形がん			

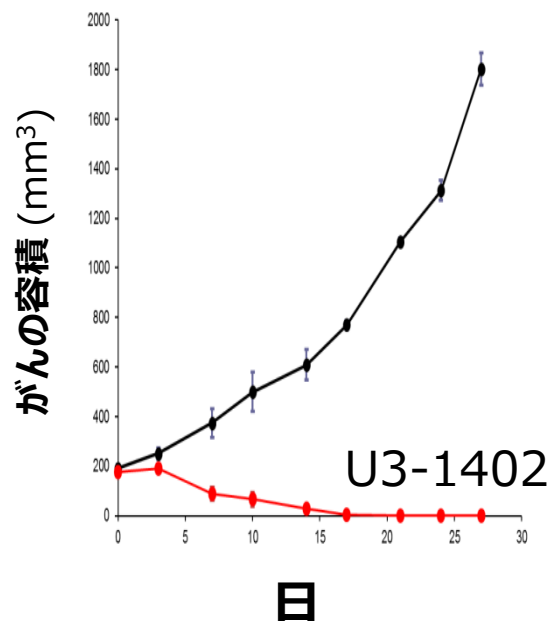
Note: 本書において当社が開示する開発中の化合物は治験薬であり、開発中の適応症治療薬としてFDA等の規制当局によって承認されてはおりません。これらの化合物は、対象地域においてまだ有効性と安全性が確立されておらず、開発中の適応症で市販されることを保証するものではありません。

DXd-ADC

DS-8201aに続く第一三共パイプライン（非臨床試験）

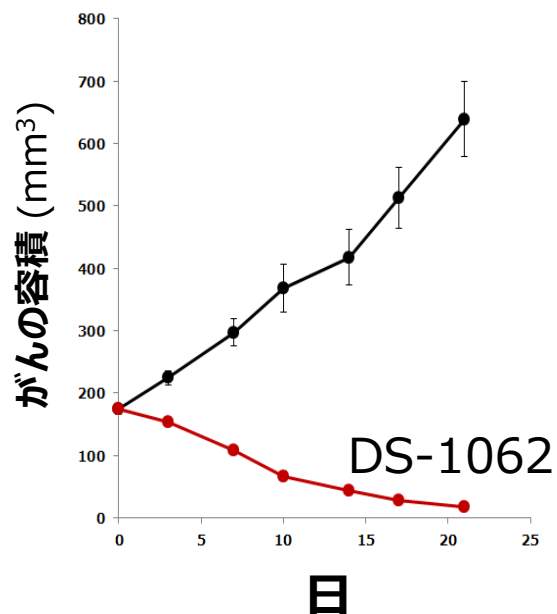
トリプルネガティブ乳がん¹

HER3-ADC



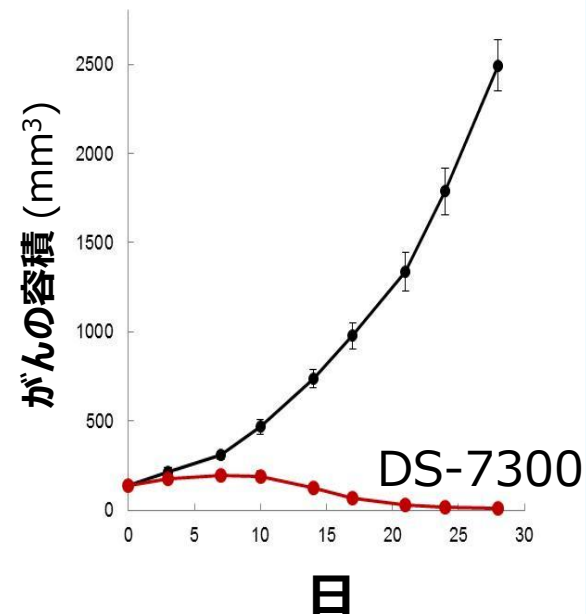
すい臓がん

TROP2-ADC



非小細胞肺がん

B7-H3-ADC

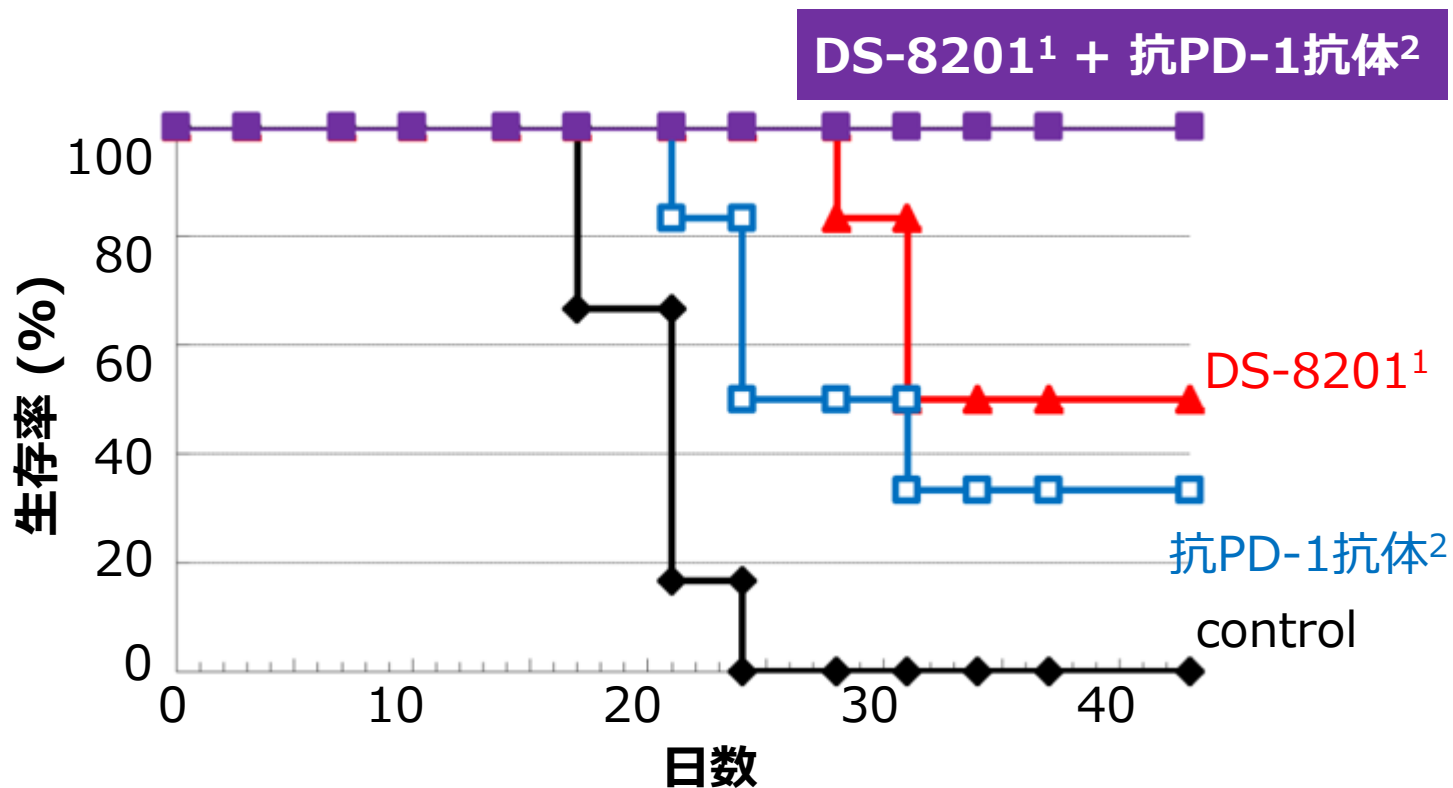


1. エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体の発現と、HER2の過剰発現が認められない乳がん

DS-8201a

癌免疫薬とDS-8201aの併用への期待（非臨床試験）

ヒトHER2発現マウスがん細胞を移植したマウスの生存率（非臨床試験）



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

DXd-ADC

ADCフランチャイズ：パートナーシップ

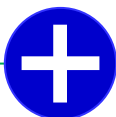
現有のADCアセットに関する
がん免疫パートナーシップ

HER2
ADC

HER3
ADC

TROP2
ADC

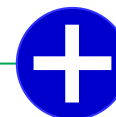
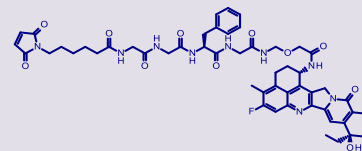
B7-H3
ADC



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

- 強力なDNAトポイソメラーゼ阻害剤のDX-8951誘導体を用いて、新規のADC技術を開発した。
- 第一三共のADC技術の主要な特徴として、高い薬物結合比、バイスタンダー効果による高い有効性、安全性と汎用性を有する。
- DS-8201aはPh1試験において、良好な有効性と安全性のプロファイルを示し、HER2陽性の転移性乳がん治療を対象とするファストトラック（優先承認審査）指定を受けた。
- 第一三共はADC技術のパートナーリング活動にも積極的に取り組んでいる。

• **Bioorg. Med. Chem. Lett 2016 26 (20):5069-5072.**

Wide application of a novel topoisomerase I inhibitor-based drug conjugation technology.

Ogitani Y, Abe Y, Iguchi T, Yamaguchi J, Terauchi T, Kitamura M, Goto K, Goto M, Oitate M, Yukinaga H, Yabe Y, Nakada T, Masuda T, Morita K, Agatsuma T

• **Bioorg. Med. Chem. Lett 2016 26 (6):1542-1545.**

Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads.

Nakada T, Masuda T, Naito H, Yoshida M, Ashida S, Morita K, Miyazaki H, Kasuya Y, Ogitani Y, Yamaguchi J, Abe Y, Honda T

• **Clin Cancer Res. 2016 22(20):5097-5108.**

DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, Demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1.

Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, Soma M, Okamoto H, Oitate M, Arakawa S, Hirai T, Atsumi R, Nakada T, Hayakawa I, Abe Y, Agatsuma T.

• **Cancer Sci. 2016 (7):1039-1046.**

Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity.

Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T.

Q & A

