

イノベーションに情熱を。
ひとに思いやりを。



大和証券主催：ランチョンセミナー

文系でも良く分かる第一三共のADC ～DS-8201のどこが画期的なのか～

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

2018年2月21日（水）

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-)

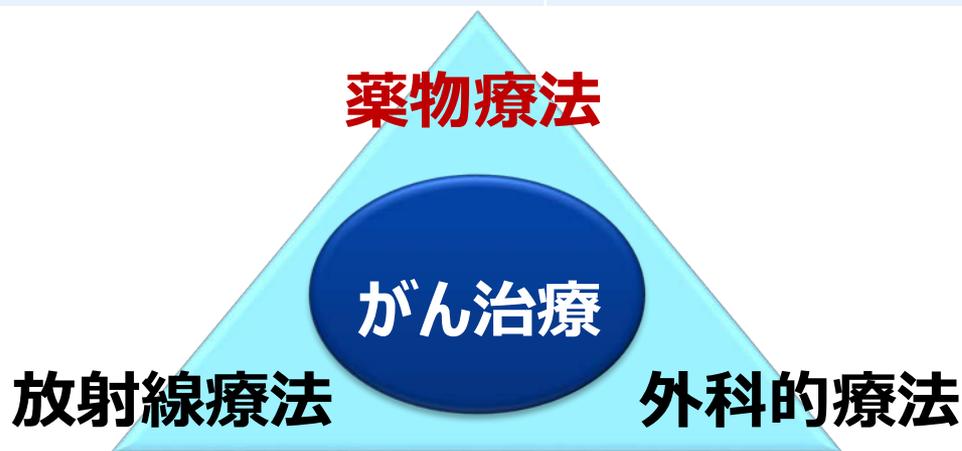
ゲノム医療実現推進協議会 構成委員 (2016-)



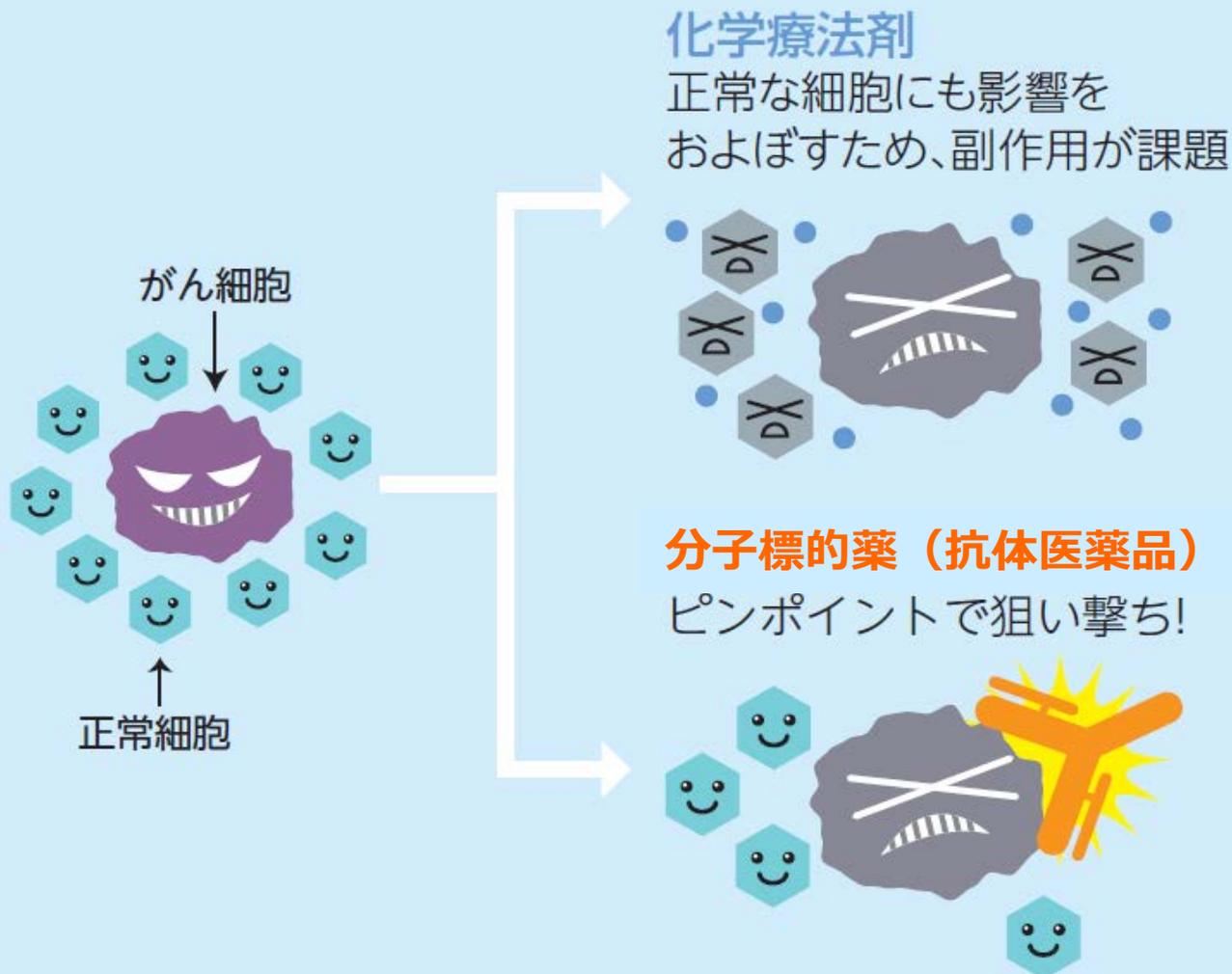
- ◆ がんの薬物療法と抗体医薬品
- ◆ 抗体薬物複合体（ADC）
- ◆ 従来課題を解決した第一三共のADC技術
 - 特徴1：高い薬物抗体比（DAR）
 - 特徴2：リンカーの高い安定性
 - 特徴3：リンカーの選択的切断
 - 特徴4：ユニークで強力なペイロード
 - 特徴5：バイスタンダー効果
 - 特徴6：血中での短い半減期のペイロード
- ◆ 臨床データ（DS-8201）
- ◆ 第一三共のADC研究開発（今後の展望）

がんの薬物療法と抗体医薬品

	化学療法剤（古典的な薬物）	分子標的薬（比較的新しい薬物）
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 増殖の盛んな細胞に対して効果を示す低分子薬剤。 ◆ 全身投与で薬剤ががん細胞にきちんと届けば効果がある。 ◆ 正常細胞にも作用してしまうので、重篤な副作用のため、投薬中止や患者のQOLの著しい低下に結びつく場合も。 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 正常細胞とは違ってがん細胞で活発に働いている分子を標的とする薬剤。 ◆ 患者によって働いている分子が異なるため患者選択が重要。 ◆ 従来型の化学療法剤と比較し副作用が少ない。
例	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 代謝拮抗剤 ◆ アルキル化剤 ◆ 微小管作用薬 ◆ トポイソメラーゼ阻害剤など 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ チロシンキナーゼ阻害剤 ◆ 抗体医薬品（含ADC）など



分子標的薬（抗体医薬品）とは



- ◆ **がん細胞** で過剰に発現している **抗原** に特異的に結合して、がんを攻撃
- ◆ **抗体** を変えると、**標的** となる**抗原** が変わるので、**様々ながん** を狙い撃ち

抗体藥物複合体 (ADC)

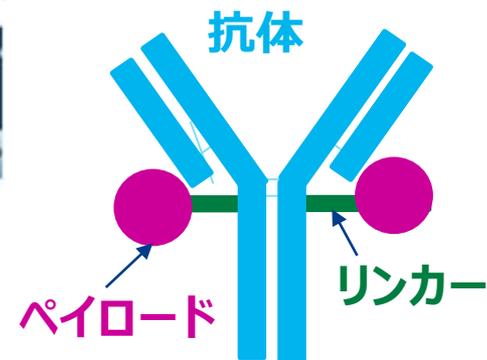
ADC : 低分子医薬と抗体医薬の結婚



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)



- ✓ 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

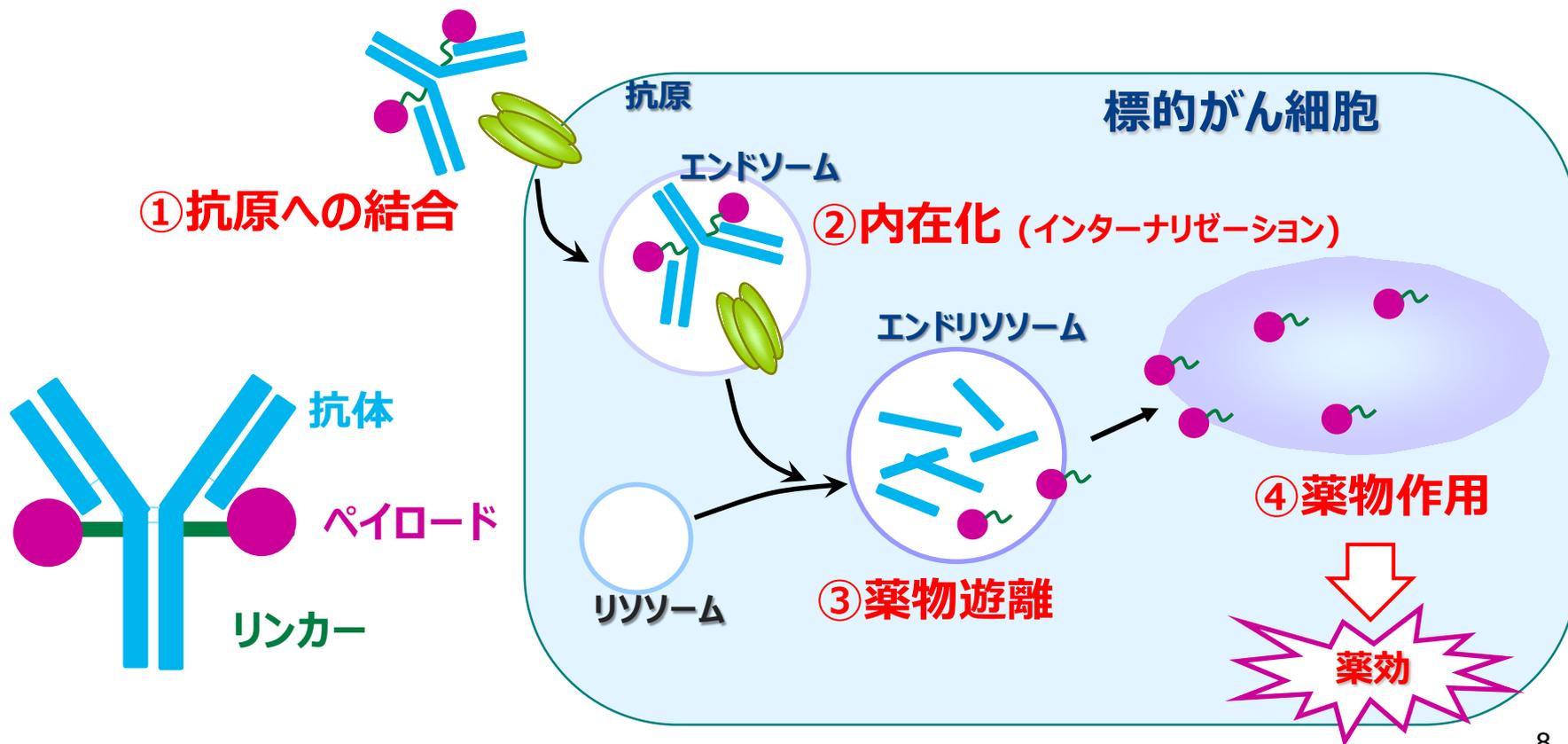
- ✓ 標的への選択性が高い
- ✓ 副作用が少ない
- ✓ 薬効が不十分な場合がある

抗体薬物複合体 = Antibody Drug Conjugate (ADC)

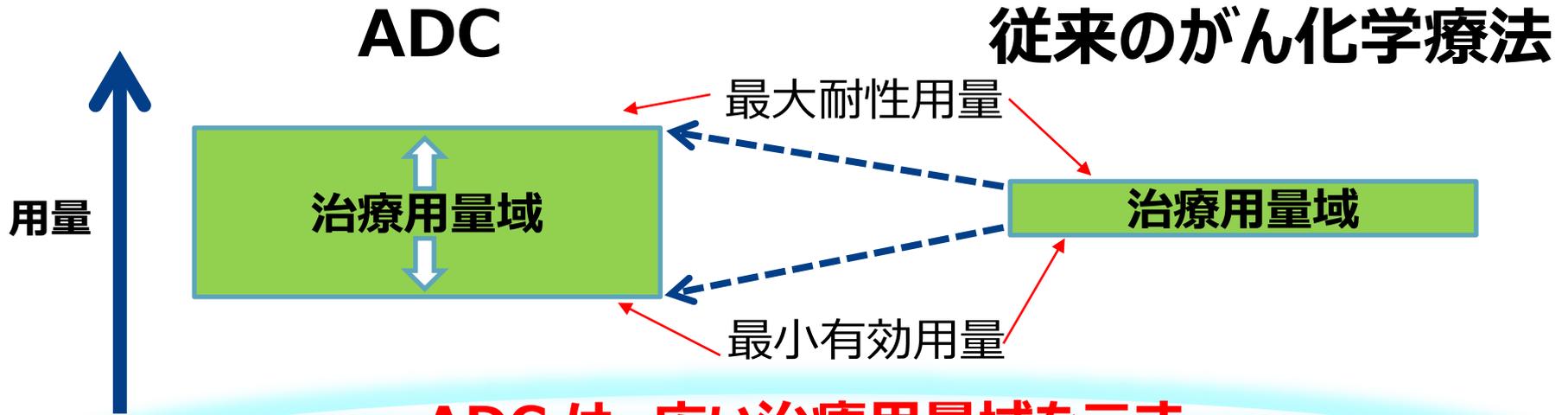
低分子と抗体の強みと弱みをうまく補完しあった薬剤

ADCの作用機序

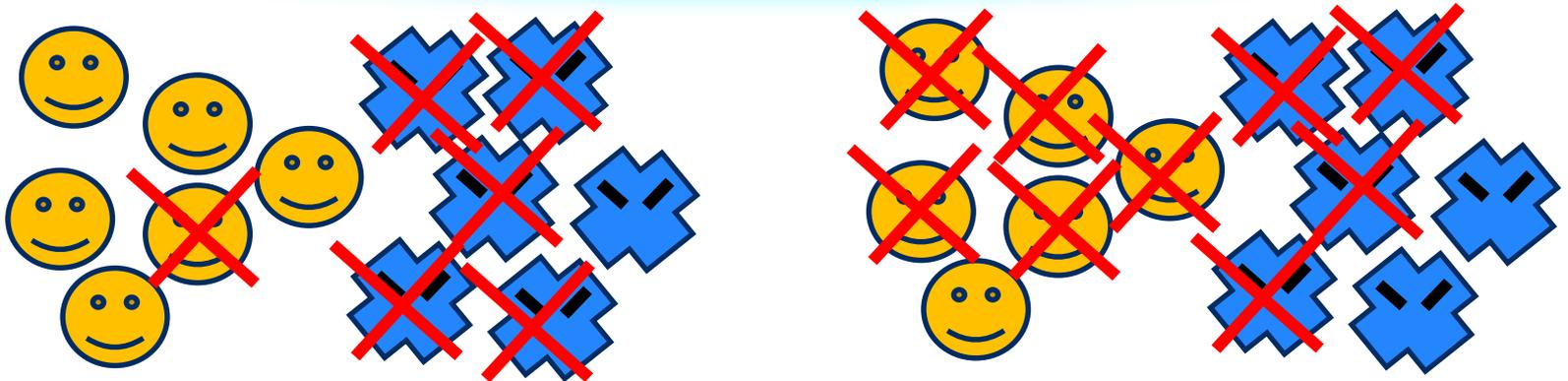
- ① ADCががん細胞表面の抗原に結合
- ② 内在化 インターナリゼーション（がん細胞内へADCを取り込む）
- ③ 細胞内でリンカーが切断され、ペイロード（薬物）が遊離
- ④ 遊離ペイロードが薬効を発揮



ADCと従来の化学療法との違い



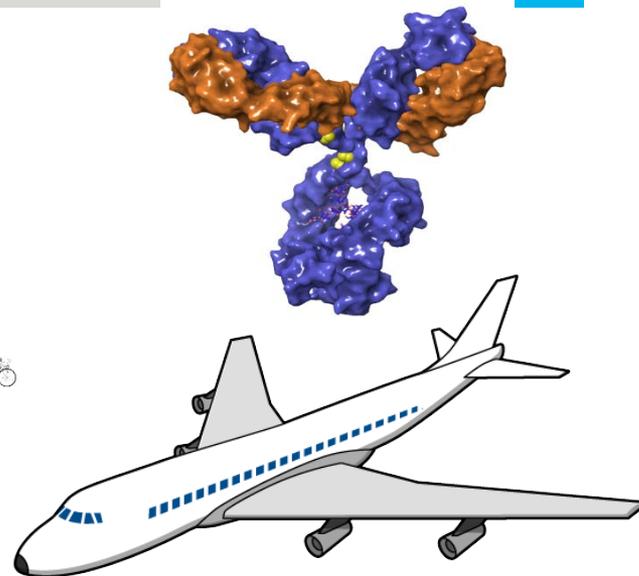
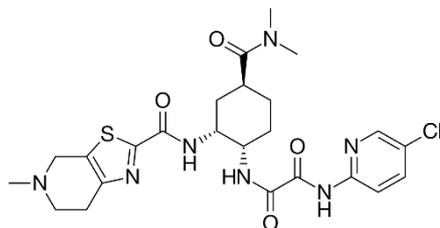
**ADC は、広い治療用量域を示す
魅力的なドラッグデリバリーシステム**



**正常組織における薬剤暴露
がん組織における薬剤暴露**



ADC：低分子と抗体医薬の両方の専門性が求められる

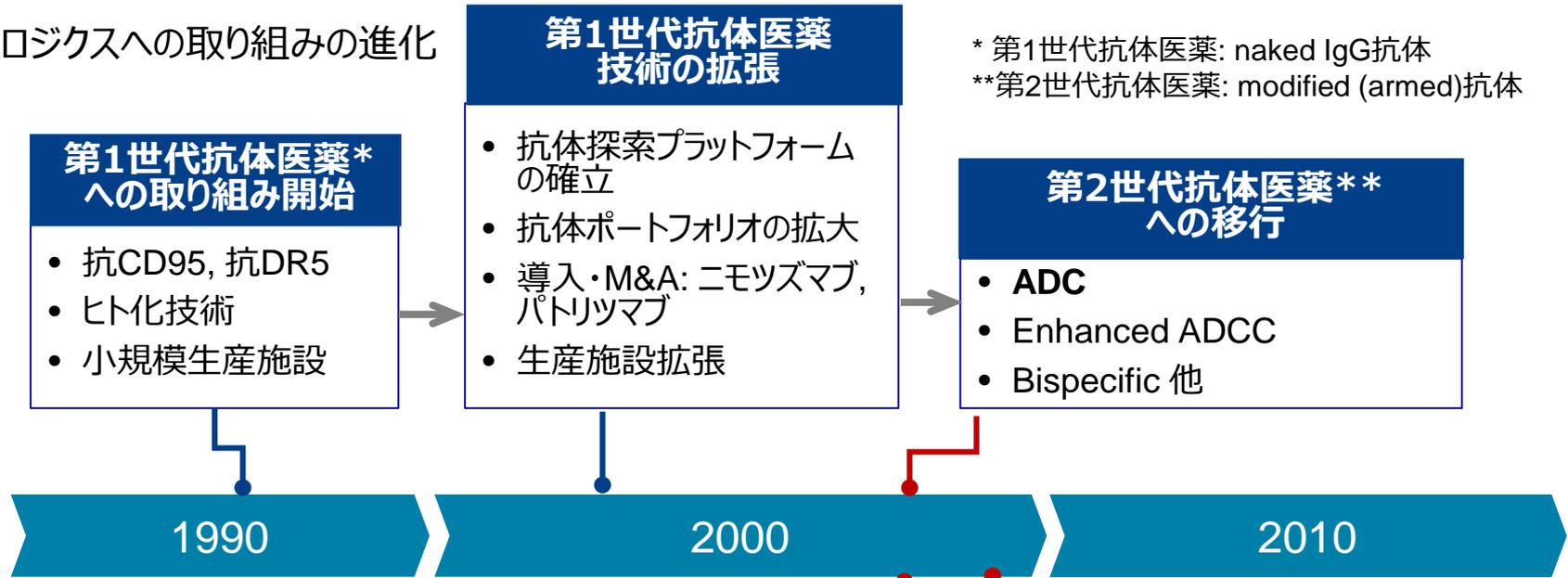


	低分子医薬	抗体医薬
分子量（大きさ）	数百（小さい）	約15万（大きい）
構造	化学式で記述できる程度の複雑さ	複雑
生産法	化学合成	細胞培養
コスト	低	高

- ◆ 研究開発・生産プロセスが大きく異なる
- ◆ それぞれの特徴を踏まえたプロセスの最適化が必要。
- ◆ ADC技術開発には両方の高レベルの専門性と、その融合が求められる。

当社ADC技術研究開発の歴史

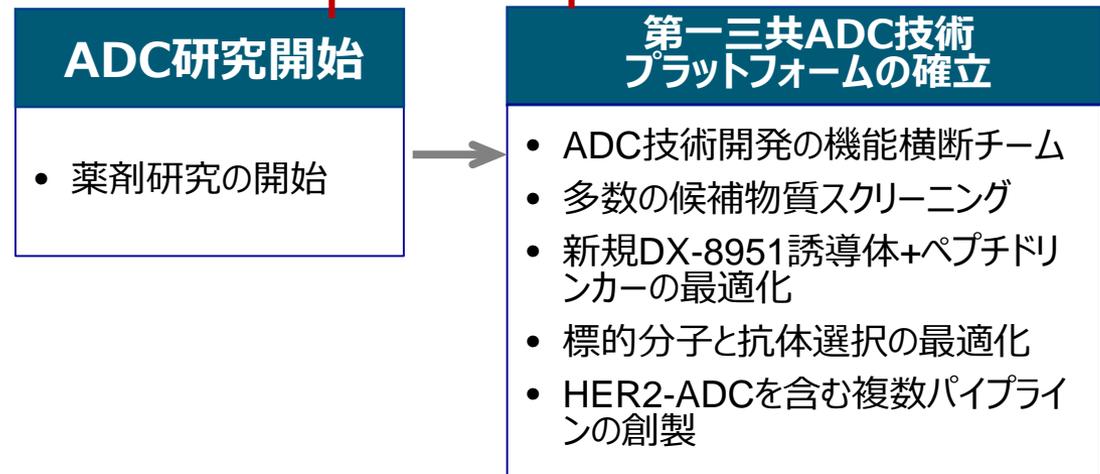
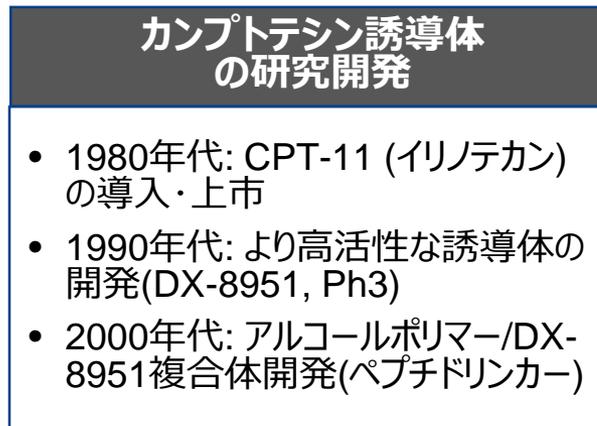
バイオロジクスへの取り組みの進化



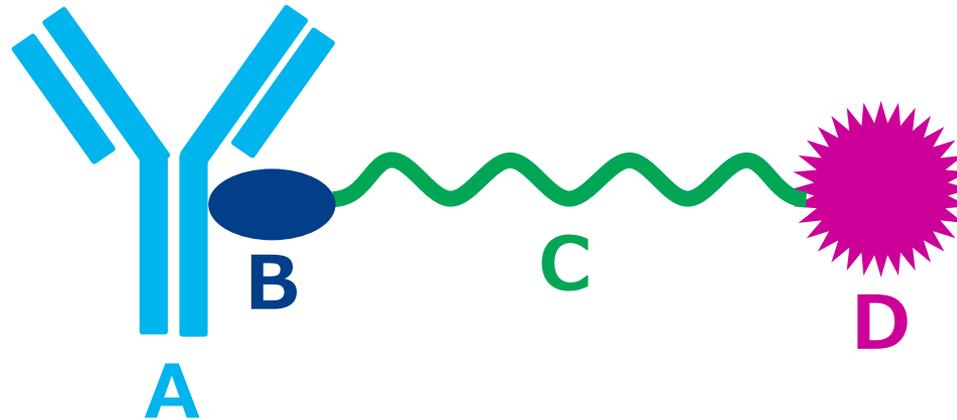
* 第1世代抗体医薬: naked IgG抗体

**第2世代抗体医薬: modified (armed)抗体

固有の技術・知見の蓄積



ADCの構成要素と要件



A : 抗体

- 腫瘍に選択的かつ高発現する抗原を標的とする
- 抗原と共に標的細胞へ内在化する

B : 結合部位 (Attachment site)

- 薬物リンカーが結合可能
- 典型的には抗体上のシステイン、リシン残基

C : リンカー

- 薬物の放出まで安定している

D : ペイロード (薬物)

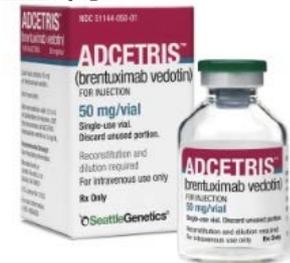
- 極めて強力な抗腫瘍活性
- リンカー結合部位をもつ

◆ 上市: 4 品目のみ

- Kadcyła® : 抗HER2抗体トラスツズマブ + DM1* , 乳がん
- Adcetris® : 抗CD30抗体 + MMAE* , ホジキンリンパ腫
- Mylotarg® : 抗CD33抗体 + カリケアマイシン, 急性骨髄性白血病
- Besponsa® : 抗CD22抗体 + カリケアマイシン, 急性リンパ性白血病



DM1, MMAE : チュブリン重合阻害剤
カリケアマイシン : DNA切断剤

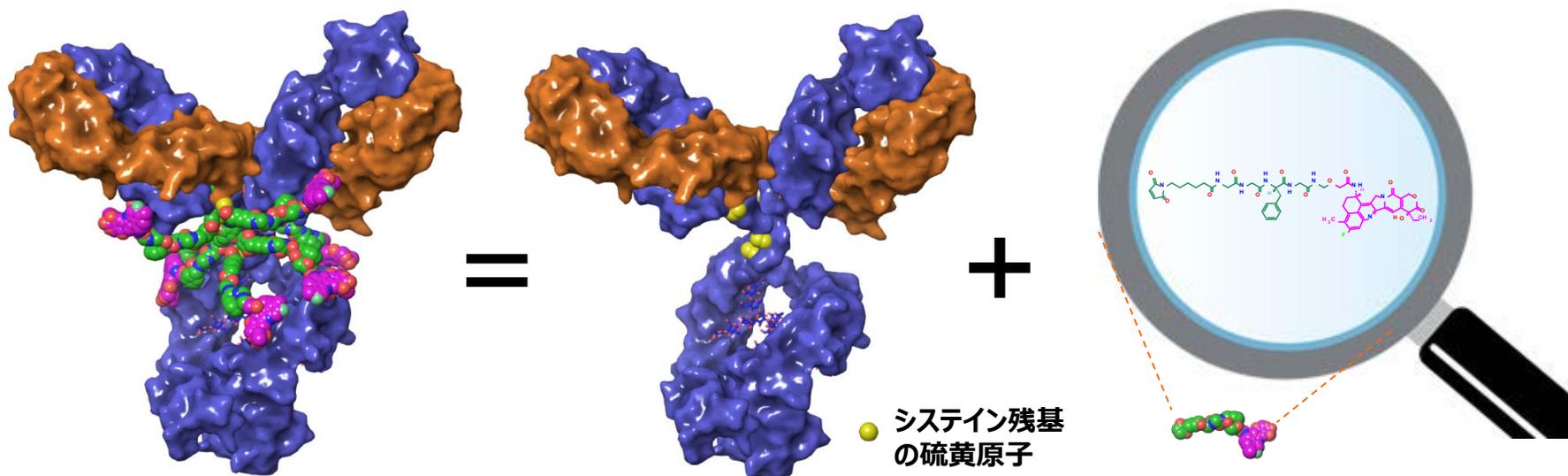


◆ 改善が期待される点

- 搭載ペイロード数の限界
 - ✓ 平均薬物結合数 (DAR) の限度が2-4個程度であり、有効性に限界
- リンカーの不安定性
 - ✓ 血中薬物遊離による毒性発現、および、血中ADC濃度低下による有効性低下
- 搭載ペイロード
 - ✓ チューブリン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

従来の課題を解決した第一三共のADC技術

ADC = 抗体 + 薬物リンカー



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

前世代ADC

- ◆ 搭載ペイロード数の限界
 - 2-4個
- ◆ リンカーの不安定性
 - 血中薬物遊離による毒性発現、および、血中ADC濃度低下による有効性低下
- ◆ 搭載ペイロード
 - チューブリン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



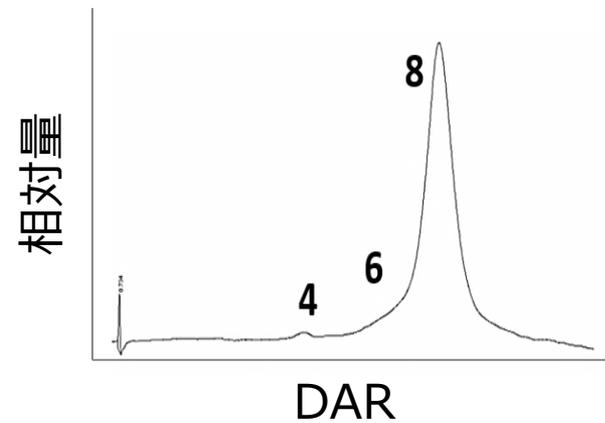
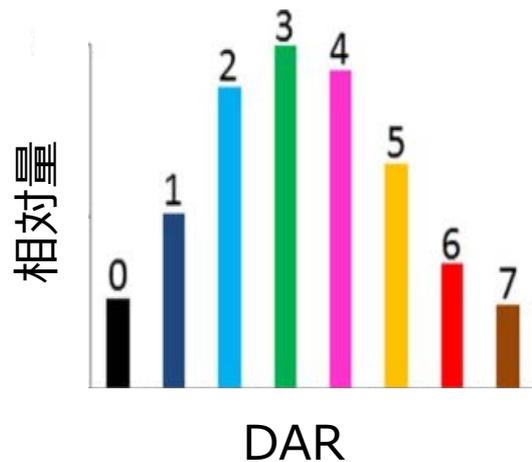
第一三共のADC技術

- ◆ **特徴1：高い薬物抗体比（DAR）**
 - 薬物抗体比が従来品の2-4倍
- ◆ **特徴2：リンカーの高い安定性**
 - 血中で薬物が外れにくく、正常組織が毒性にさらされる可能性が低い
- ◆ **特徴3：リンカーの選択的切断**
 - がん細胞内で選択的に切断され薬物を放出
- ◆ **特徴4：ユニークで強力なペイロード**
 - DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤
- ◆ **特徴5：バイスタンダー効果**
 - 様々ながんが交じり合った環境でも効果を示す
- ◆ **特徴6：血中での短い半減期のペイロード**
 - 薬物が遊離しても、血中半減期が短いので速やかに消失する

特徴1：高い薬物抗体比（DAR）

高い薬物抗体比（DAR）

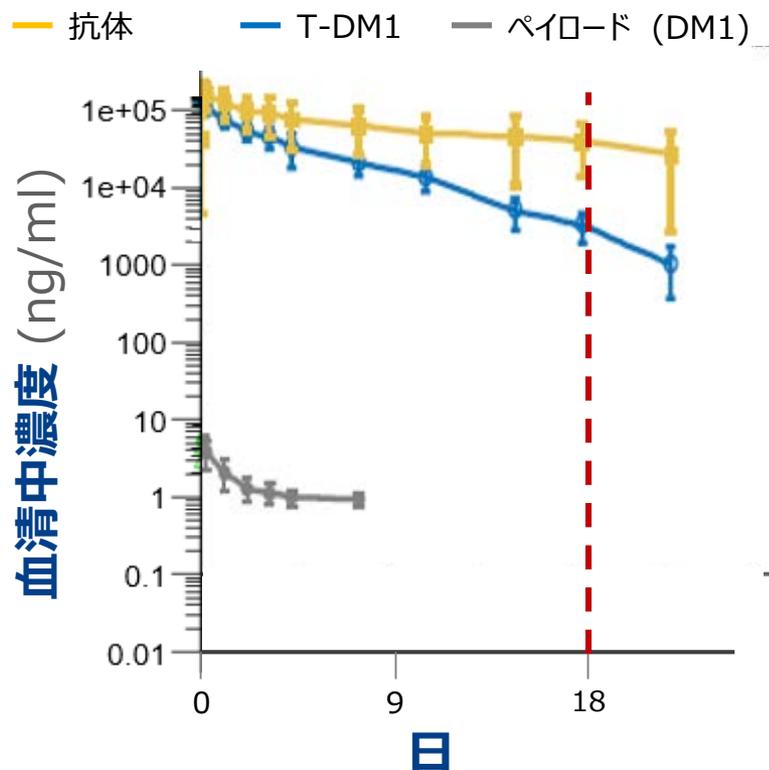
	<u>T-DM1</u>	<u>DS-8201</u>
抗体	トラスツズマブ	抗HER2抗体
ペイロード	チューブリン阻害剤 (DM1)	トポイソメラーゼ I 阻害剤 (DXd)
DAR	3.5	7-8



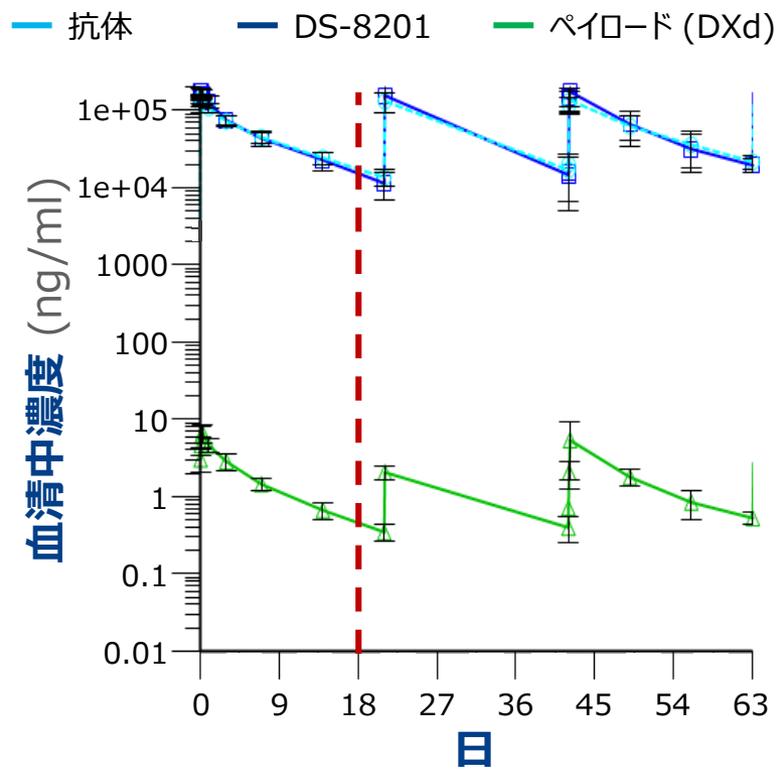
特徴2：リンカーの高い安定性

薬物動態学的プロファイル

T-DM1, 3.6 mg/kg (フェーズ1)



DS-8201, 6.4 mg/kg (フェーズ1)

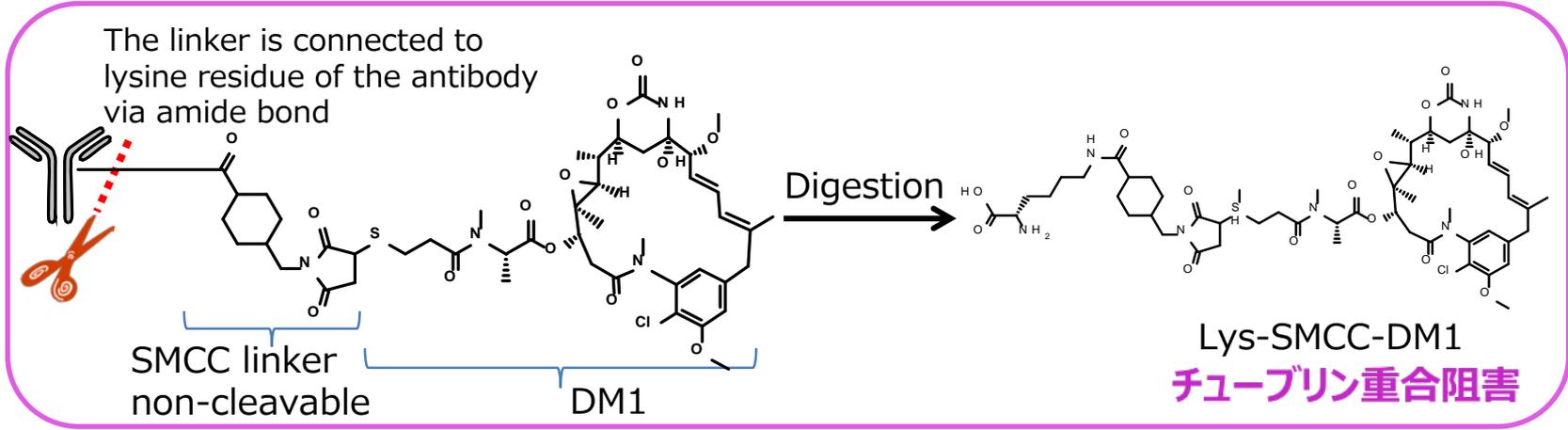
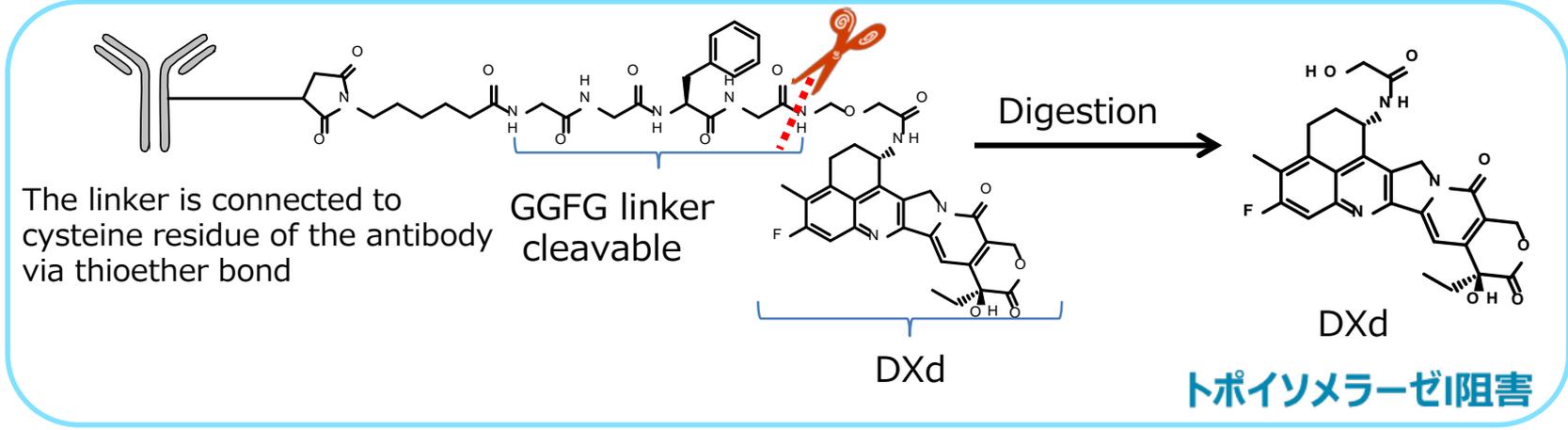


DS-8201: リンカー安定性による低い遊離ペイロード

特徴3：リンカーの選択的切断

DS-8201

がんで高発現しているカテプシンによる切断



T-DM1

リゾームの中のタンパク質分解酵素による切断

特徴4：ユニークで強力なペイロード

	T-DM1	DS-8201	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結合	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	1.2mg/kg**	0.765mg/kg***	未発表

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

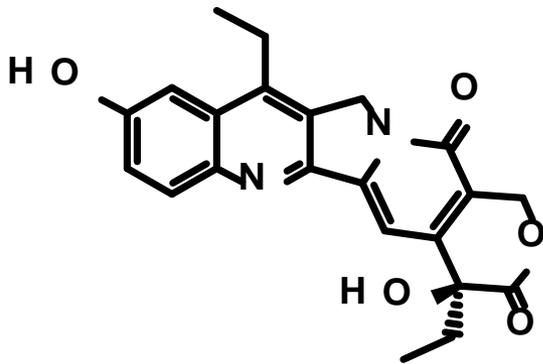
**Aftimos-PG, SABCS, 2016

***Buris-HA, Mersana homepage TPS2606

特徴4：ユニークで強力なペイロード

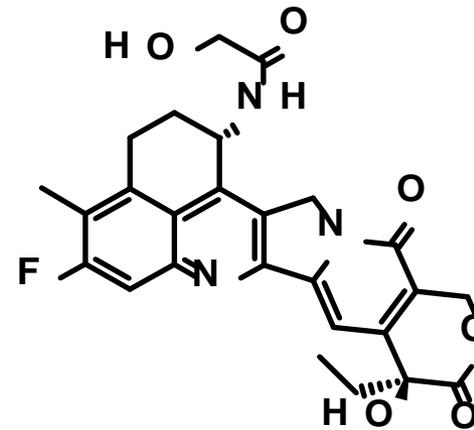
- ◆ 新規なトポイソメラーゼ I 阻害化合物
- ◆ DXdはイリノテカンよりも約10倍の強力な作用

SN-38
(イリノテカンの活性代謝物)



TOPO I IC₅₀: 2.78 μM

DXd
(DS-8201の搭載ペイロード)

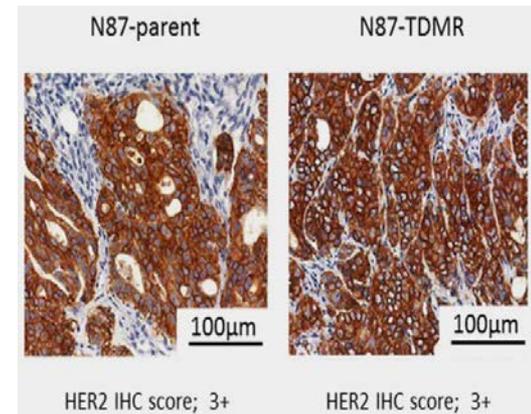
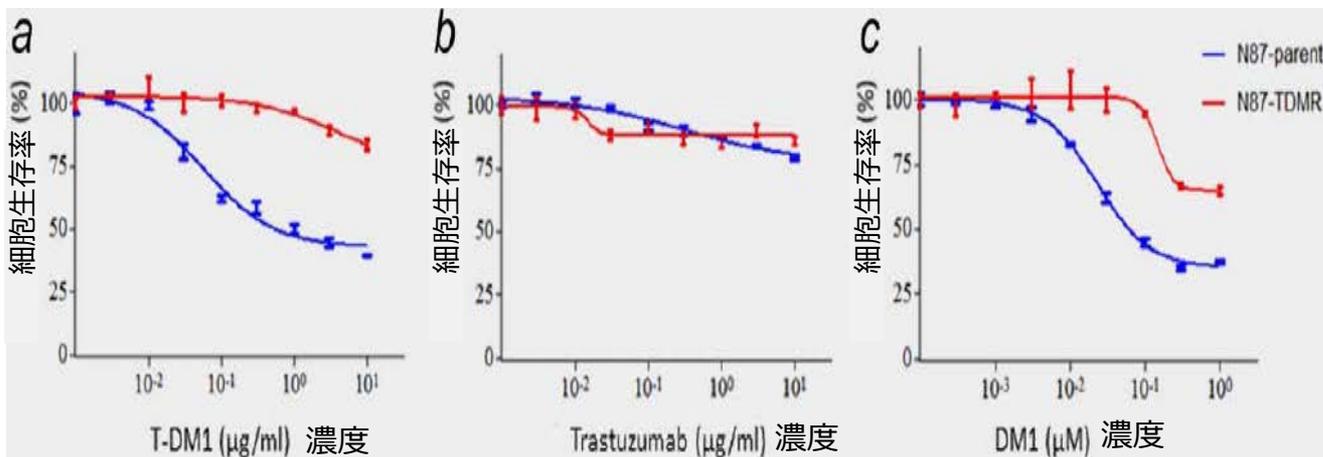


TOPO I IC₅₀: 0.31 μM

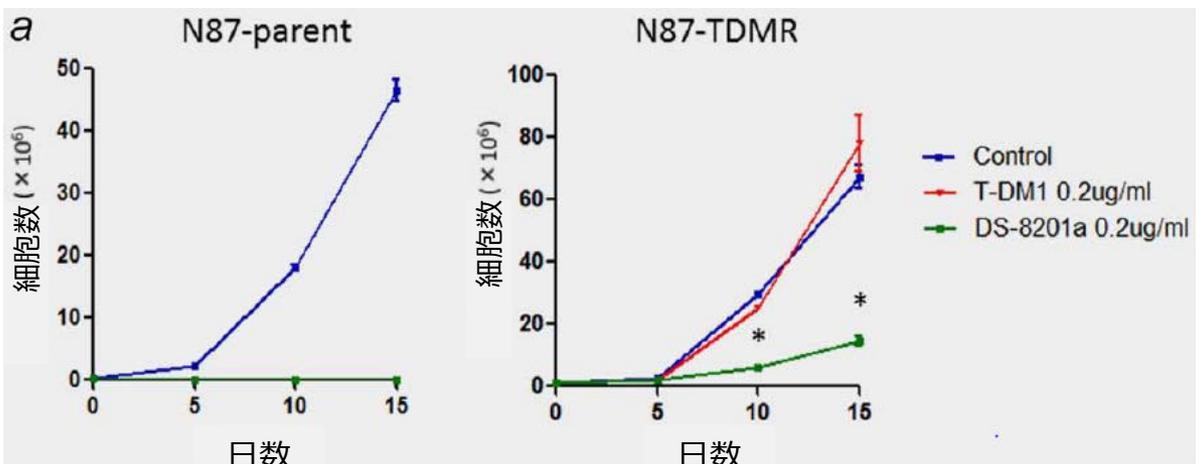
約1/10の量で効果が認められる

特徴4：ユニークで強力なペイロード

- ◆ T-DM1耐性がん細胞(N87-TDMR)は、HER2は発現するが遊離ペイロードDM1に対し低感受性



- ◆ 作用機序の異なるペイロードを搭載したDS-8201はN87-TDMRに対し優れた効果を発揮



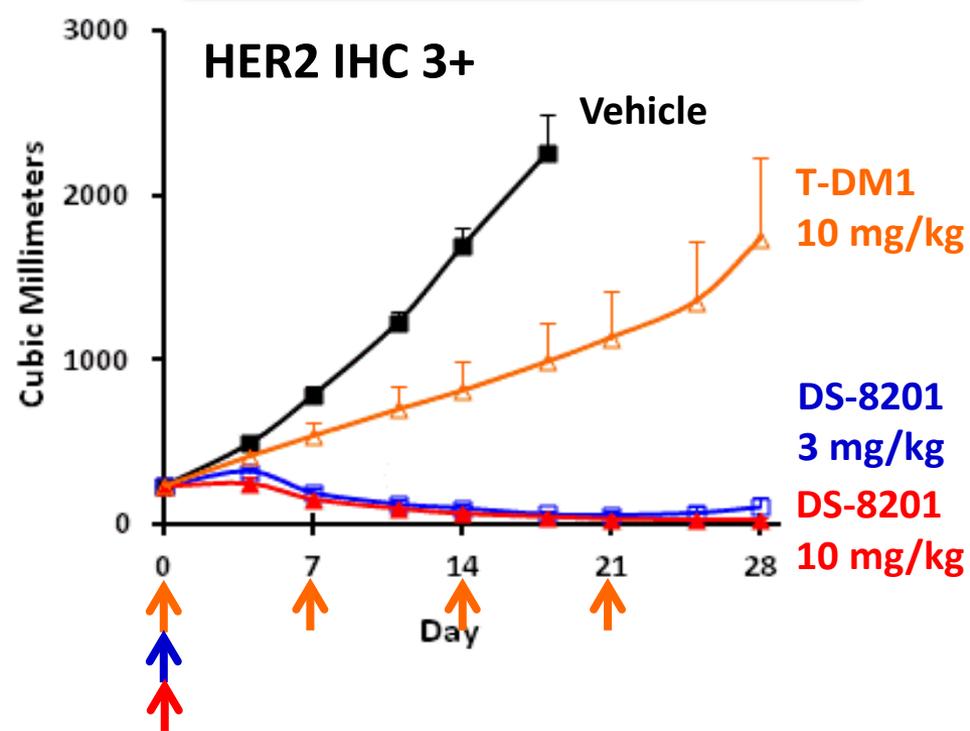
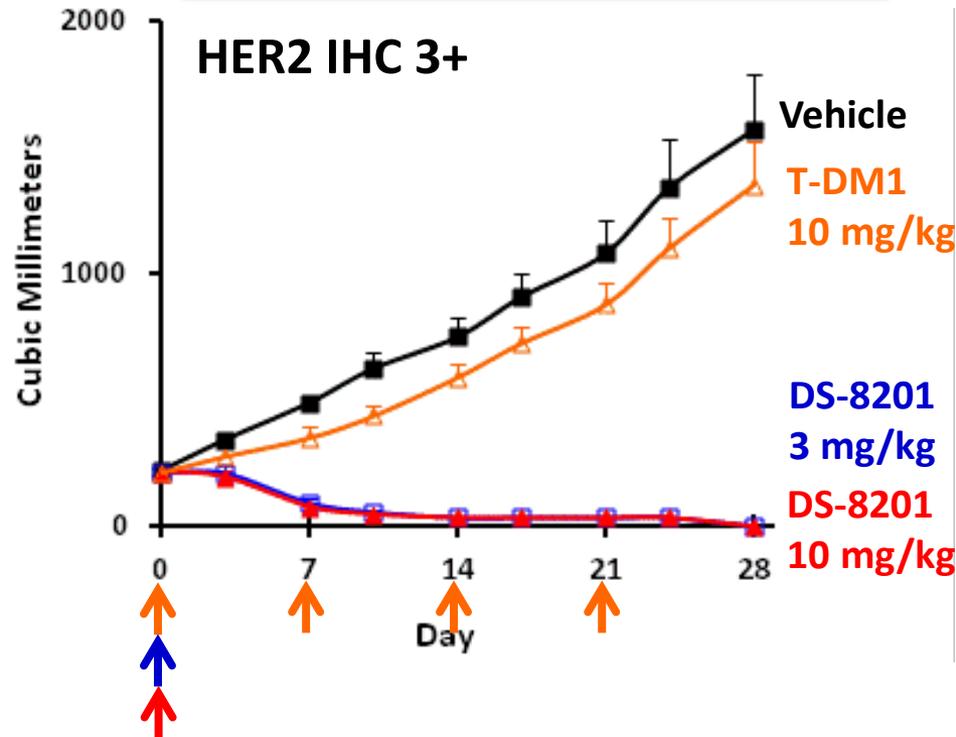
Takegawa-N et al., Int J Cancer 2017

特徴4：ユニークで強力なペイロード

T-DM1投与患者由来がん組織移植動物モデル

T-DM1で13ヶ月治療された患者より
採取したがん組織

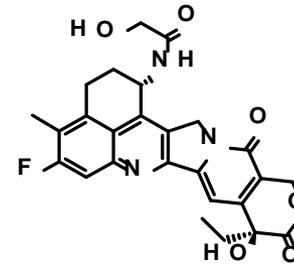
T-DM1で3ヶ月治療された患者より
採取したがん組織



Source: Tamura-K *et al.*, abstract 4585 (LBA17), ESMO 2016

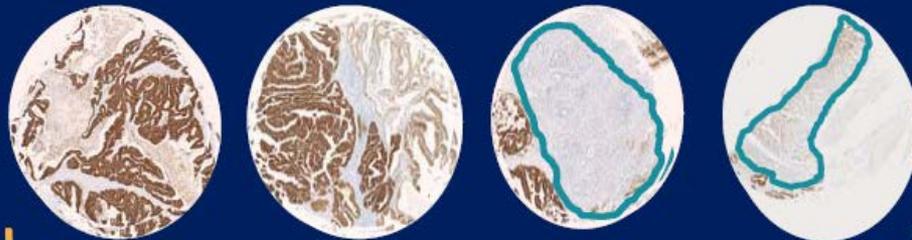
特徴5：バイスタンダー効果

遊離した薬剤は、高い膜透過性を示すようにデザイン



Heterogeneity of IHC staining in gastric cancer

All cases classify into HER2 score 3+



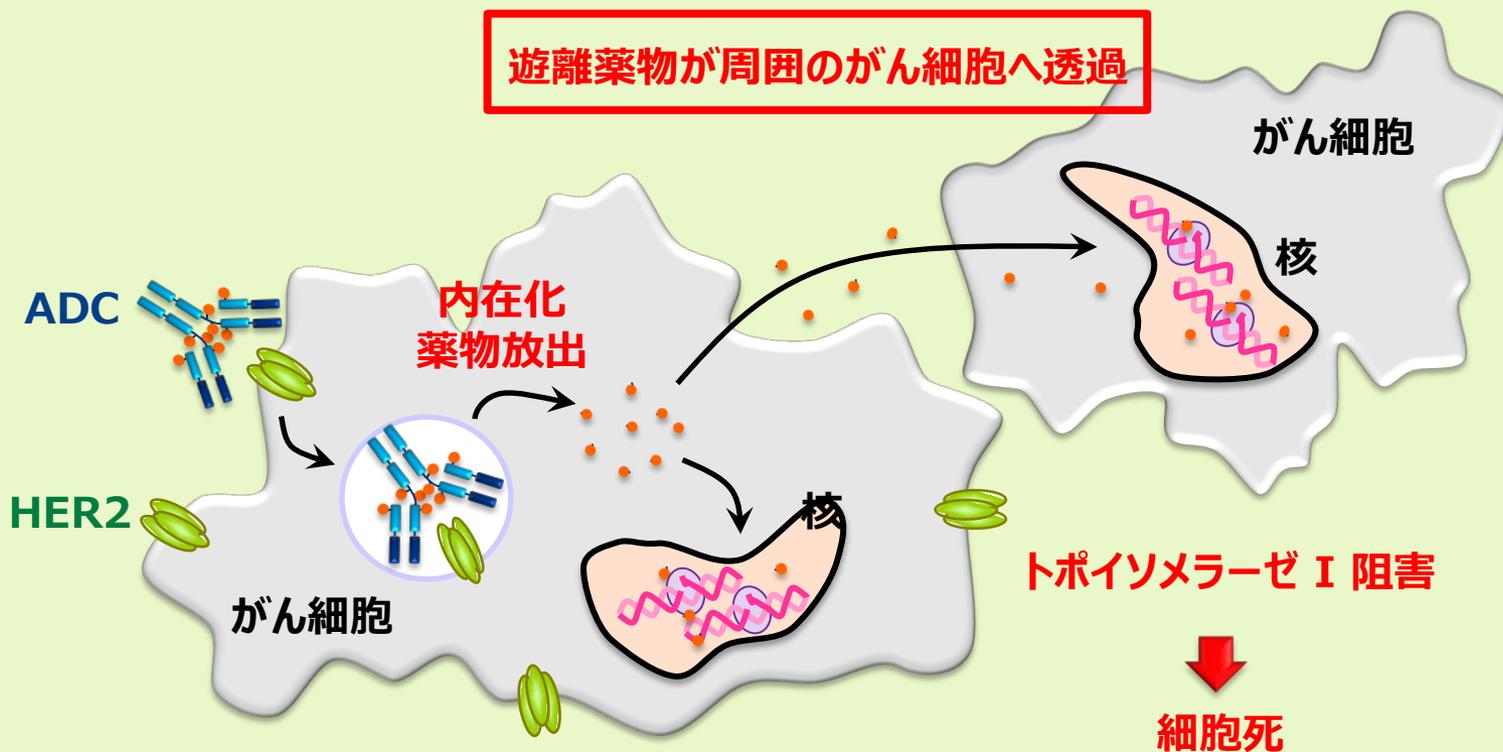
- ◆ がん組織はヘテロながん細胞の集団
- ◆ 標的の発現はまばらな場合もある

- ◆ 遊離薬剤は周囲に染み出して抗がん効果を発揮
- ◆ さまざまながん細胞が交じり合った環境でも優れた効果

特徴5：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
- ◆ 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



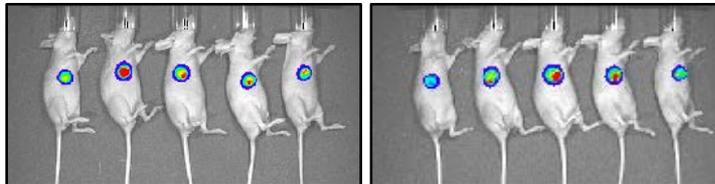
特徴5 : バイスタンダー効果 in vivo実験

HER2陽性のがん細胞と
HER2陰性がん細胞（Luc遺伝子を導入）を
マウスの右わき腹に共移植

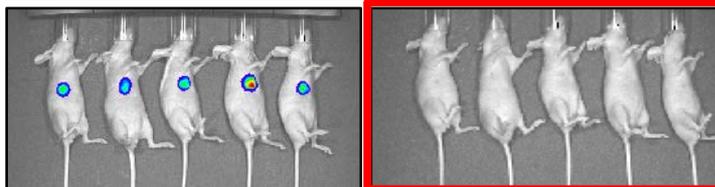
0日目

14日目

コントロール



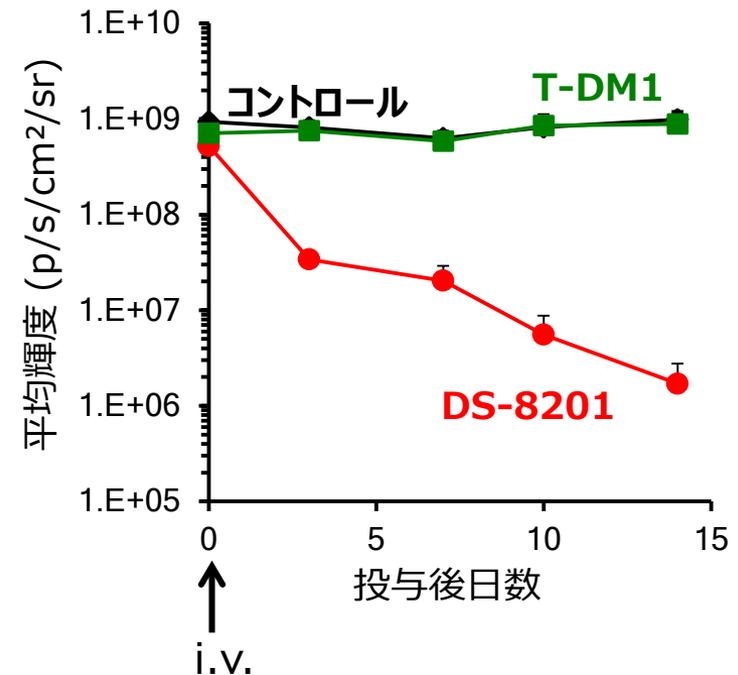
DS-8201
3 mg/kg



T-DM1
10 mg/kg



蛍光強度



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

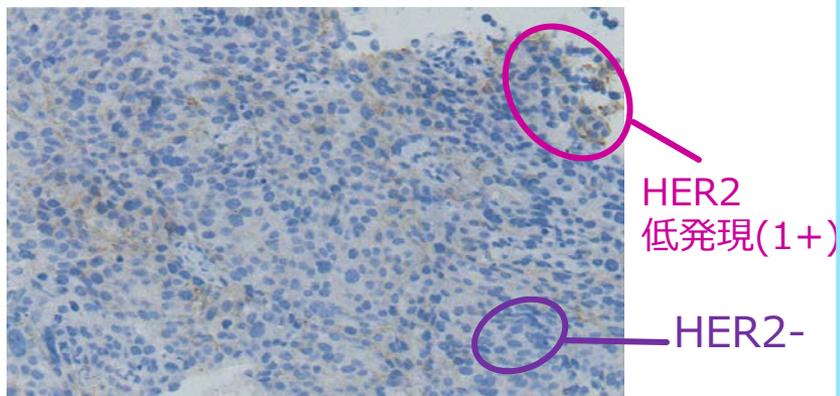
◆ DS-8201投与により蛍光強度の明確な減弱を確認
→ Luc遺伝子を導入した**HER2陰性がん細胞の消失**が確認された

特徴5：バイスタンダー効果

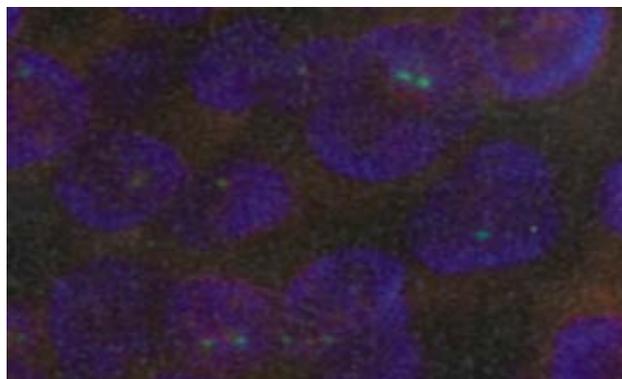
◆ DS-8201による HER2低発現でのバイスタンダー効果の検証（前臨床）

HER2 低発現乳がん

患者由来 腫瘍移植モデル ST565
(IHC 1+, FISH -)

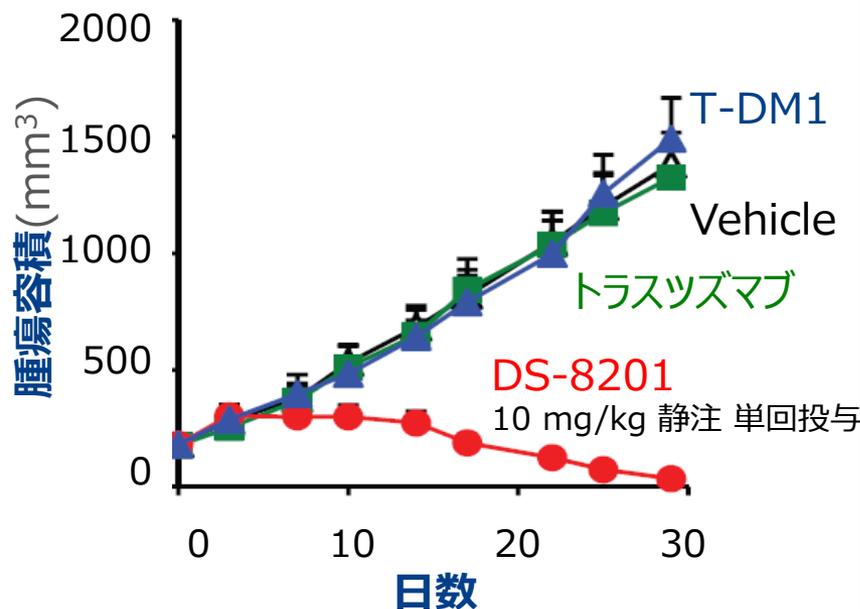


FISH陰性 (signal ratio 1.3)



腫瘍容積の変化 (mm³)

患者由来 腫瘍移植モデル ST565



特徴6：血中での短い半減期

- ◆ ADCの遊離薬剤が血液中に高濃度に存在することが、副作用の一因
- ◆ 遊離薬剤は速やかに排泄されるようにデザインすることで副作用を軽減

ペイロード	ラットにおける半減期（時間）
DXd* (DXd-ADC のペイロード)	0.9
DM1** (T-DM1 のペイロード)	3.3-10
MMAE*** (Adcetris のペイロード)	5.7-11

* *In-house report*

** *KADCYLA BLA*

*** *ADCETRIS BLA*

前世代ADC

- ◆ 搭載ペイロード数の限界
 - 2-4個
- ◆ リンカーの不安定性
 - 血中薬物遊離による毒性発現、および、血中ADC濃度低下による有効性低下
- ◆ 搭載ペイロード
 - チューブリン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

第一三共のADC技術

- ◆ 特徴1：高い薬物抗体比（DAR）
 - 薬物抗体比が従来品の2-4倍
- ◆ 特徴2：リンカーの高い安定性
 - 血中で薬物が外れにくく、正常組織が毒性にさらされる可能性が低い
- ◆ 特徴3：リンカーの選択的切断
 - がん細胞内で選択的に切断され薬物を放出
- ◆ 特徴4：ユニークで強力なペイロード
 - DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤
- ◆ 特徴5：バイスタンダー効果
 - 様々ながんが交じり合った環境でも効果を示す
- ◆ 特徴6：血中での短い半減期のペイロード
 - 薬物が遊離しても、血中半減期が短いので速やかに消失する

臨床データ (DS-8201)

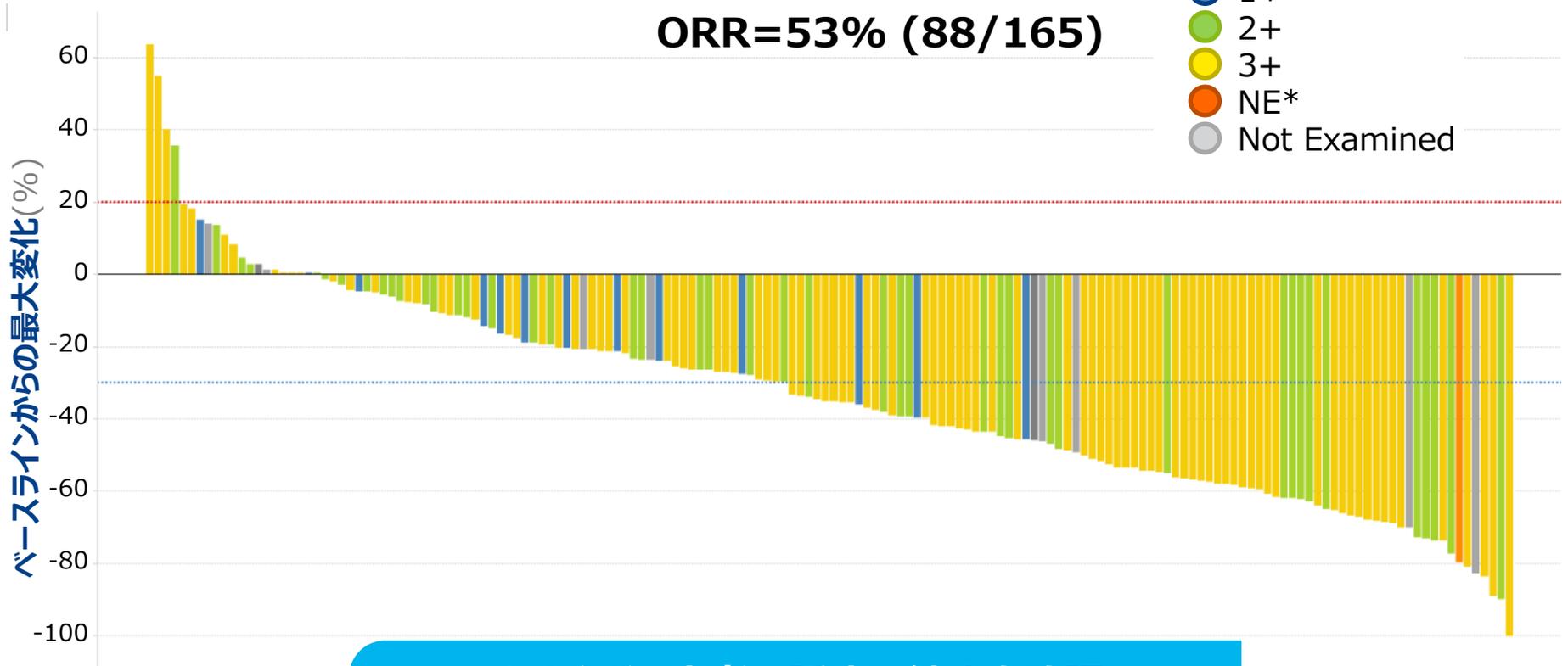
DS-8201 P1試験 有効性 途中経過

フェーズ1試験 | 全てのHER2発現固形がん (n=165)
5.4 + 6.4mg/kg

HER2 発現 (IHC)

- 1+
- 2+
- 3+
- NE*
- Not Examined

ORR=53% (88/165)

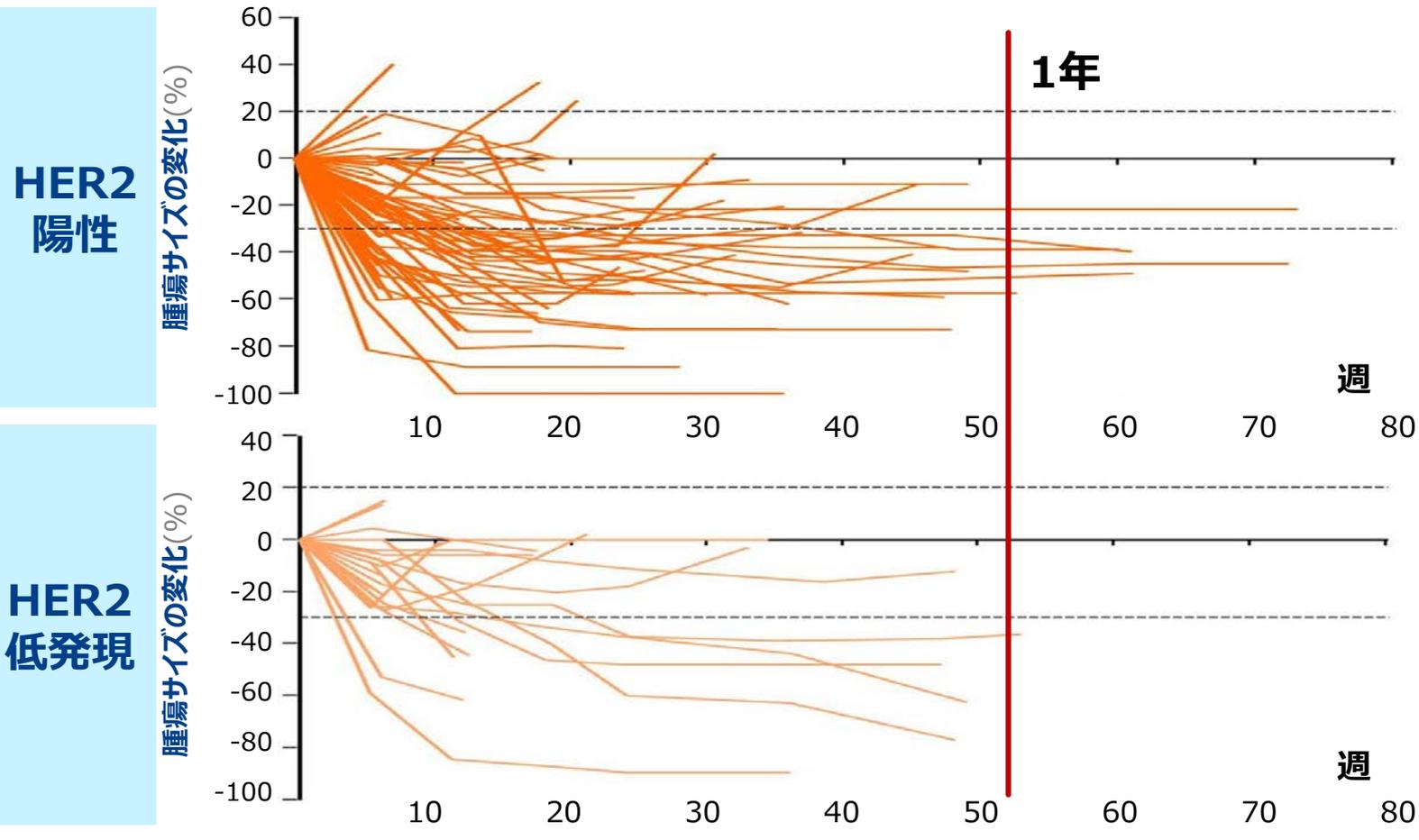


ほとんどの患者で腫瘍の縮小を確認

*NE: Not Evaluated (Not Examinedと同じ)

DS-8201 P1試験 乳がん 有効性 途中経過

フェーズ1試験 | HER2発現乳がん (n=105)
5.4 + 6.4mg/kg



2017年12月13日 2017年度R&D Day
カットオフ：2017年10月時点

臨床効果

乳がん

	SABCS 2017		
	ORR	Disease Control Rate	PFS Median (months) - range
HER2陽性 (trastuzumab & T-DM1 failure)			
All	61% (35/57)	95% (54/57)	10.4 (1.2+, 16.8+)
ホルモン受容体陽性	56% (22/39)	92% (36/39)	NR (1.2+, 16.8+)
ホルモン受容体陰性	75% (12/16)	100% (16/16)	10.4 (1.2+, 14.1+)
ペルツズマブ前治療	62% (31/50)	94% (47/50)	10.3 (1.2+, 16.8+)
HER2低発現			
All	32% (6/19)	84% (16/19)	NR (0.5, 12.2+)
ホルモン受容体陽性	31% (5/16)	88% (14/16)	NR (1.2+, 12.2+)
ホルモン受容体陰性	0% (0/2)	50% (1/2)	7.6 (0.5, 7.6)

胃がん

	ASCO GI 2018	
	ORR	Disease Control Rate
HER2陽性		
All	46% (20/44)	82% (36/44)
CPT 11前治療	44% (10/23)	83% (19/23)

Sources: Modi S, *et al.* SABCS, 2017. Iwasa S, *et al.* ASCO GI, 2018

N/A – Not Available

DS-8201 P1試験 治験に関連した有害事象 途中経過

治療に関連した発現事象 (any grade) (>20%)

全被験者 5.4 or 6.4 mg/kg (N = 185 2017年10月15日時点)

Preferred Term (MedDRA v18.0.)	n (%)				
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	Any
血液毒性					
貧血	14 (7.6)	22 (11.9)	25 (13.5)	2 (1.1)	63 (34.1)
血小板数減少	27 (14.6)	14 (7.6)	13 (7.0)	6 (3.2)	60 (32.4)
好中球数減少	1 (0.5)	17 (9.2)	23 (12.4)	8 (4.3)	49 (26.5)
白血球数減少	5 (2.7)	17 (9.2)	21 (11.4)	3 (1.6)	46 (24.9)
胃腸障害					
悪心	99 (53.5)	25 (13.5)	7 (3.8)	0 (0.0)	131 (70.8)
食欲不振	64 (34.6)	34 (18.4)	9 (4.9)	0 (0.0)	107 (57.8)
嘔吐	51 (27.6)	9 (4.9)	3 (1.6)	0 (0.0)	63 (34.1)
下痢	43 (23.2)	11 (5.9)	3 (1.6)	0 (0.0)	57 (30.8)
便秘	45 (24.3)	6 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	52 (28.1)
その他					
脱毛	51 (27.6)	10 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	61 (33.0)
倦怠感	31 (16.8)	12 (6.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	45 (24.3)
疲労	26 (14.1)	11 (5.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	38 (20.5)

グレード5の可能性のある肺炎が2例報告され、間質性肺疾患 (ILD) 判定委員会の評価を受ける予定

第一三共のADC研究開発（今後の展望）

今後の展望：ADCのフランチャイズの推進

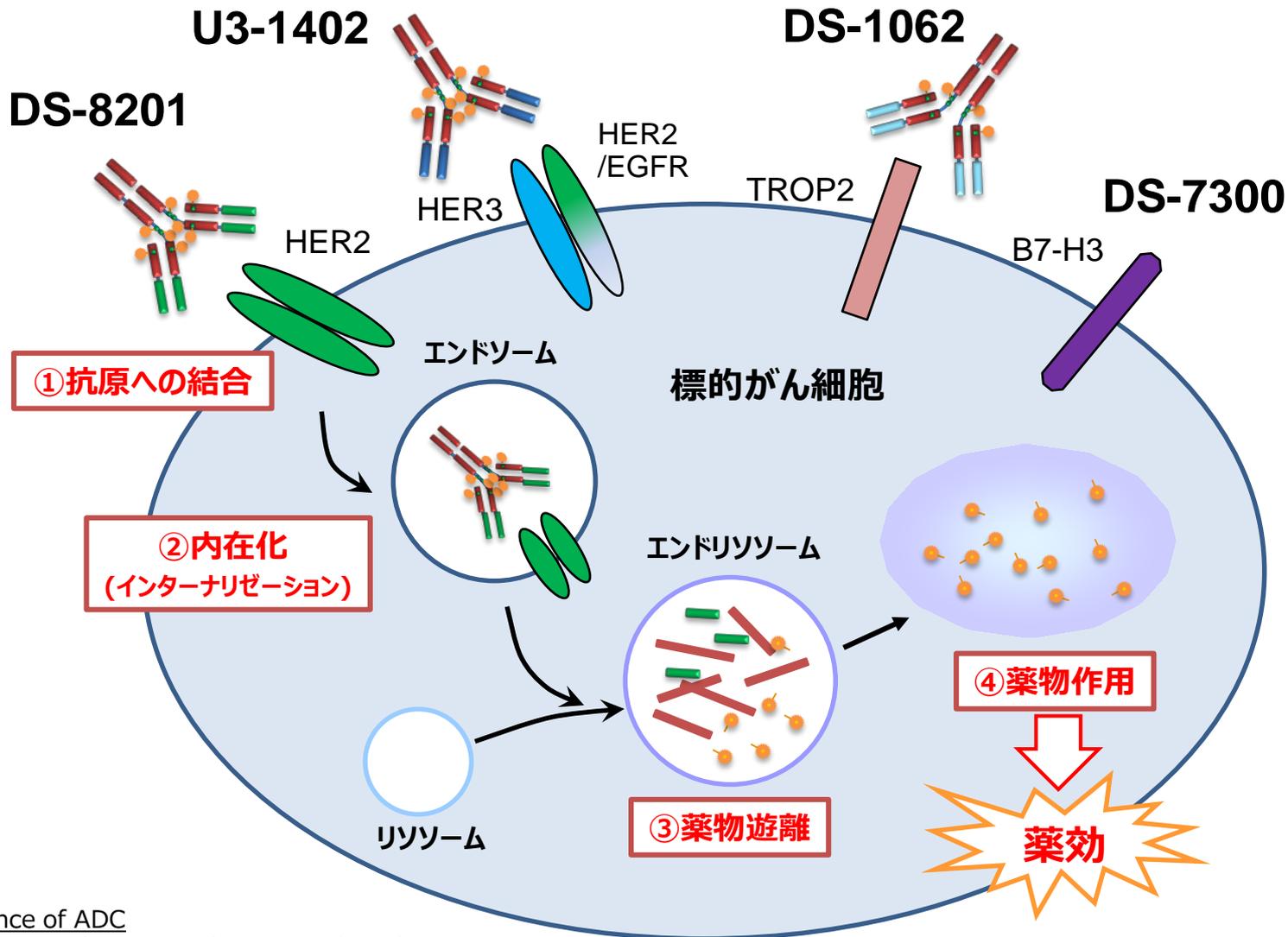
異なる抗体に同じリンカー・ペイロードの活用により、新たなADCを創製

ADCフランチャイズ

 臨床段階

抗体標的	先行する適応症	研究	非臨床	フェーズ1	Pivotal
DS-8201 HER2	乳がん、 胃がん				
U3-1402 HER3	乳がん、 NSCLC				
DS-1062 TROP2	NSCLC				
DS-7300 B7-H3	固形がん				
DS-6157	消化管 間質腫瘍(GIST)				
DS-6000	腎臓がん 卵巣がん				

ADCフランチイズ



Reference of ADC

Chari RV, et al. Angew Chem Int Ed Engl, 2014.

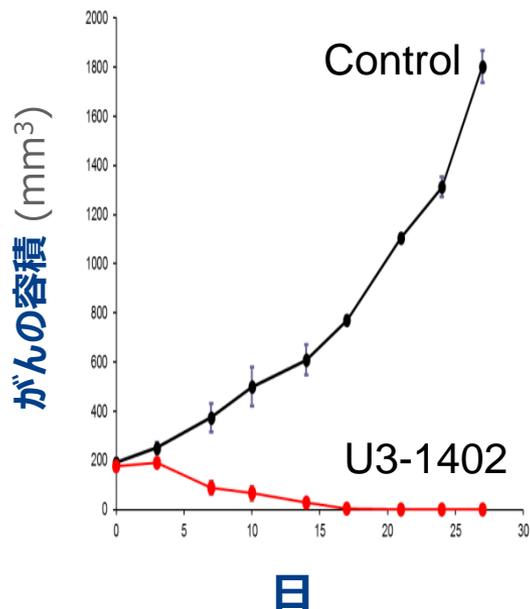
Reference of targets, representative

Jase B, et al. Nat review Cancer; Shvartsur A, et al. Genes Cancer, 2014; Picarda E, et al. Clin Cancer Res, 2016; Hase M, et al. J Biol Chem, 2008.

今後の展望：自社ADC 前臨床データ

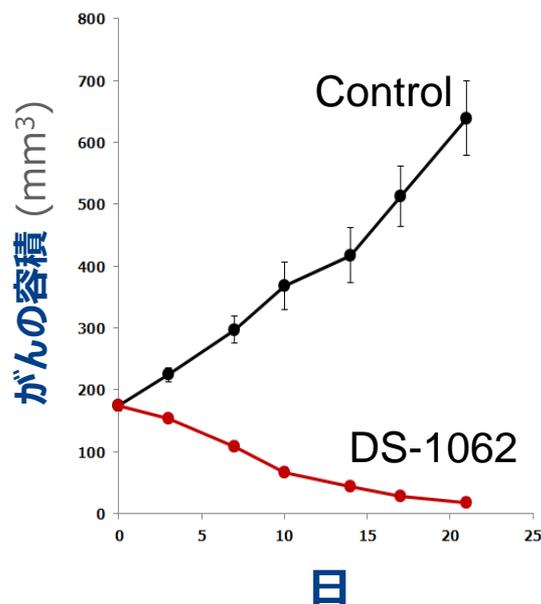
トリプルネガティブ乳がん¹

U3-1402 (HER3-ADC)



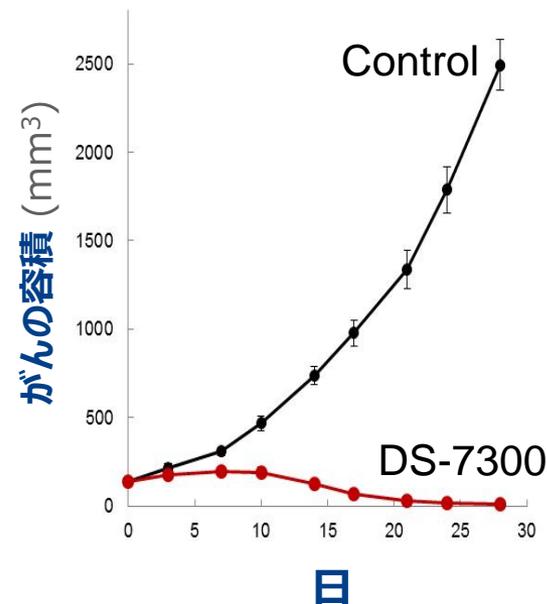
すい臓がん

DS-1062 (TROP2-ADC)



非小細胞肺がん

DS-7300 (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

今後の展望：パートナーとの提携

自社ADCと他の薬剤との併用に関する提携

HER2-ADC

その他ADCs



がん免疫薬
(**BMS社**: オプジーボ)

チロシンキナーゼ阻害剤
(**Puma社**: ネラチニブ)

自社ADC技術を他の抗体に適用する提携

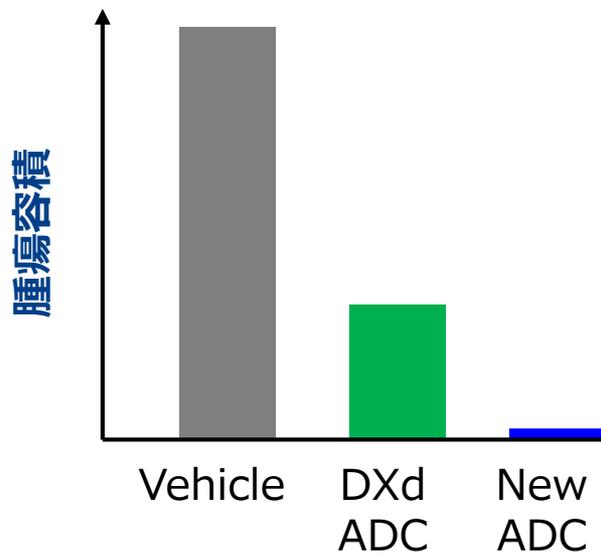
特許で保護されたADC技術



新しい標的
(**Glycotope社**: TA-MUC1)

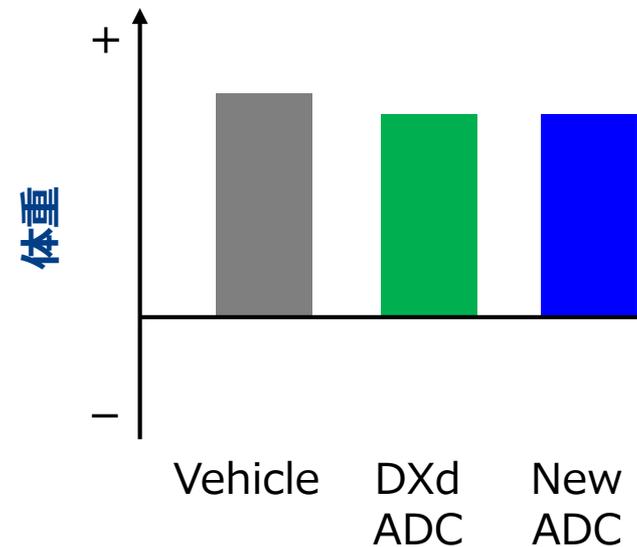
既存のADCに比べ強力な次世代ADC

腫瘍サイズの変化
至適用量を1回注射後



腫瘍の縮小

体重の変化

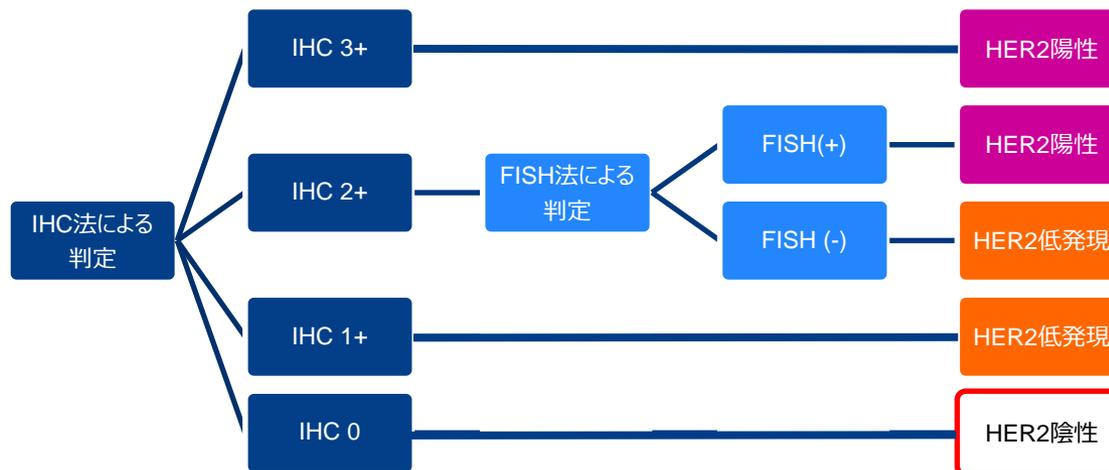


変化なし

- ◆ フラッグシップアセットDS-8201の上市
- ◆ ADCフランチャイズの推進
- ◆ パートナー提携による機会拡大
- ◆ 次世代ADC技術開発による更なる発展

Appendix

- ◆ 病理で用いられる染色方法。
 - 組織や細胞の中の、検出したいたんぱく質や核酸などを、補因子（プローブ）を使って捕らえる
 - あらかじめプローブに結合した色素や酵素を利用して発色させ、顕微鏡で観察できるようにする技術
- ◆ IHC : immunohistochemistry（免疫組織化学）の略
 - プローブに抗体を使用
- ◆ FISH : fluorescence in situ Hybridizationの略
 - 蛍光物質などで標識したオリゴヌクレオチドをプローブに用い、目的の遺伝子とハイブリダイゼーションさせる
- ◆ HER2陽性、低発現の判断について



略語	英語	意味
BTD	Breakthrough therapy designation	画期的治療薬指定
CR	Complete response	完全奏効（がんが完全に消えること）
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率（病状をコントロールできている患者の割合）
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性（増量ができない理由となる毒性）
DOR	Duration of response	奏効期間（効果が持続する期間）
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量（耐えられない毒性が出る用量）
NSCLC	Non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Overall response rate Objective response rate	全奏効率（治療効果のあった患者さんの割合、CRとPRの合計で表す）
OS	Overall survival	全生存期間（治療開始から亡くなるまでの期間）
PD	Progress disease	病勢進行（治療にも関わらず治療前よりも病状が悪化すること）
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間（がんが進行することなく生存している期間）
PR	Partial response	部分奏効（がんの大きさが30%以上縮小し、それが4週間続いた状態）