

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



# 2017年度 R&D Day

**第一三共株式会社**

代表取締役会長 兼 CEO  
**中山 讓治**

2017年12月13日 (水)

# 将来の見通しに関する注意事項

本書において当社が開示する経営戦略・計画、業績予想、将来の予測や方針に関する情報、研究開発に関する情報等につきましては、全て将来を見込んだ見解です。これらの情報は、開示時点で当社が入手している情報に基づく一定の前提・仮定及び将来の予測等を基礎に当社が判断したものであり、これらには様々なリスク及び不確実性が内在しております。従いまして、実際の当社の業績は、当社の見解や開示内容から大きくかい離する可能性があることをご留意願います。また、本書において当初設定した目標は、全て実現することを保証しているものではありません。なお、実際の結果等にかかわらず、当社は本書の日付以降において、本書に記述された内容を随時更新する義務を負うものではなく、かかる方針も有していません。

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。

当社は、本書に記載された内容について合理的な注意を払うよう努めておりますが、記載された情報の内容の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について、当社は何ら保証するものではありません。また、本書に記載されている当社グループ以外の企業・団体その他に係る情報は、公開情報等を用いて作成ないし記載したものであり、かかる情報の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について当社は独自の検証を行っており、また、これを何ら保証するものではありません。

本書に記載の情報は、今後予告なく変更されることがあります。従いまして、本書又は本書に記載の情報の利用については、他の方法により入手した情報とも照合し、利用者の判断においてご利用ください。

本書は、米国又は日本国内外を問わず、いかなる証券についての取得申込みの勧誘又は販売の申込みではありません。

本書は投資家判断の参考となる情報の公開のみを目的としており、投資に関する最終決定はご自身の責任においてご判断ください。

当社は、本書に記載された情報の誤り等によって生じた損害について一切責任を負うものではありません。

がんが強みを持つ先進的グローバル創薬企業

2016-2020  
第4期中計

2025年  
ビジョン

2015年以前

- 循環器領域
- PCP領域中心

2025年に向けた転換  
Transformation

◆ 重点領域

➤ がん

◆ 次世代領域

➤ 疼痛、中枢神経系疾患、心不全・腎不全、希少疾患

がんが強みを持つ先進的グローバル創薬企業

2016-2020  
第4期中計

2025年  
ビジョン

2015年以前

- 循環器領域
- PCP領域中心

2025年に向けた転換  
Transformation

2025年ビジョン達成に向けたがん事業への経営資源のシフトと組織再編

- ◆ がん領域の研究開発・上市の加速化に向けた組織再編と人的資源の強化
- ◆ DS-8201の早期上市に向けた商業生産体制の整備
- ◆ がん領域のパイプラインの価値最大化に向けた研究開発資源のシフト・増強

## ◆ 組織を再編し、がん領域の開発・上市に向けて加速

## ◆ がん領域の人的資源の強化

- がん領域で長い経験を持つタレントを新たなリーダーへ
- 世界でトップ10に入るがんに強みを持つ会社\*で経験のあるタレントとともにがん領域の開発・上市の成功へ

\*例：アストラゼネカ、ファイザー、BMS、ノバルティスオンコロジー、ファルマシア、シリングプラウ

### オンコロジーR&Dサブユニット

- Tom Held: ADCフランチャイズリーダー
- Arnaud Lesegetrain: AMLフランチャイズリーダー
- Masato Murakami: バイオマーカーリーダー

### グローバル オンコロジー マーケティング新設

Thierry  
Gruson

グローバルオンコロジー  
マーケティングヘッド

### グローバル オンコロジー MA新設

Dalila  
Oulid-Aissa

グローバルオンコロジー  
MAヘッド

## ◆ 今後もリソースをがん領域にシフト

## ◆ トランスレーショナルリサーチ、バイオマーカー開発についても一層強化

**Cancer Enterprise** : がん事業に貢献しようとする全ての組織が有機的に連携する概念、正式な組織ではない全社的クロスファンクショナルなチーム

- ◆ DS-8201商業化へ向けた自社生産設備の強化
- ◆ CMOを有効活用し、バックアップ体制も構築
- ◆ その他ADC治験薬のタイムリーな提供に向け、治験薬設備も強化

ADC製造体制強化のため150億円の設備投資を実施

治験薬増産のため  
既存設備の活用・拡充

抗体の増産に伴い  
館林に新棟設立

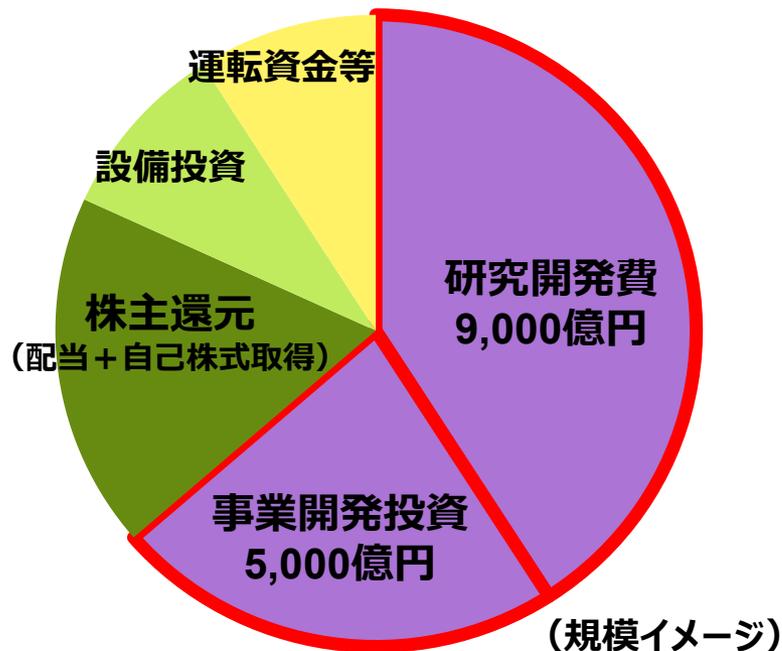
自社生産設備の強化  
及びバックアップ  
体制の構築  
(CMOの活用含む)

研究開発加速化への対応

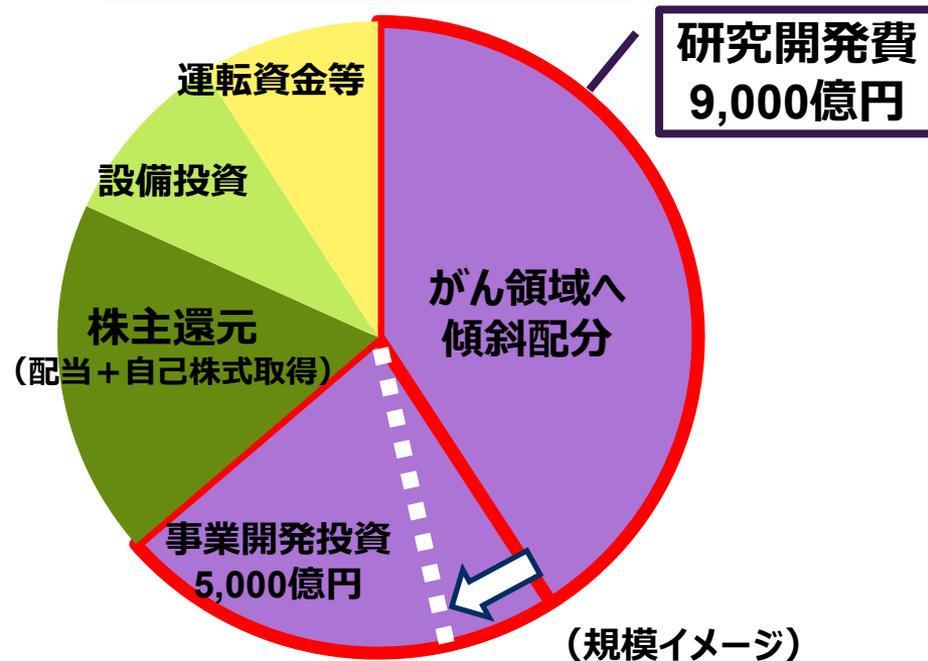
商業化へ向けた対応

国内3工場（館林、小名浜、平塚）、欧州1工場（Pfaffenhofen）のフル活用

## 中期経営計画立案時



## 見直し後



- ◆ 9,000億円をがん領域へ傾斜配分 (がん以外の領域を縮小)
- ◆ 事業開発投資5,000億円も社内投資へ柔軟活用





# 第一三共 Cancer Enterprise 現在の力を維持し、将来のリーダーへ

2017年12月13日（水）

**Antoine Yver MD MSc**

Exec VP & Global Head R&D Oncology, Chair Cancer Enterprise

2016年5月  
始動



2017年12月  
ゴールの達成に向けて

- Cancer Enterprise 2025年ビジョン
- 進捗と短期的見通しのアップデート



2016年12月  
ポートフォリオ評価と優先度評価

- AML、ADC 2つのフランチャイズ
- DS-8201 フラッグシップアセット

## 本日のロードマップ

### 1 Cancer Enterprise 2025

DS: サイエンスカンパニー

“7 in 8”: 7つの新規化合物を8年間に上市

### 2 Cancer Enterprise: 現在の状況

DS-8201: フラッグシップ ADC

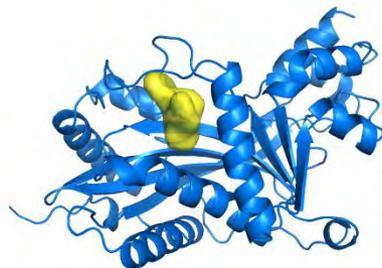
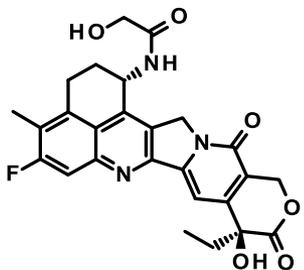
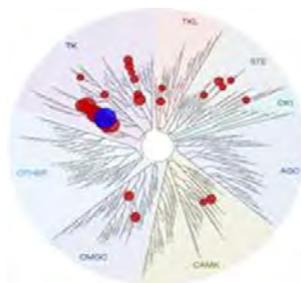
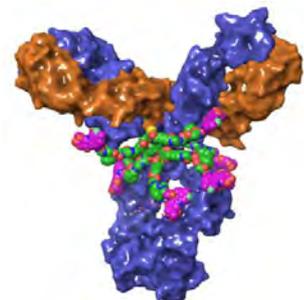
ADCs : 次世代技術

キザルチニブ: AMLでのプレゼンス確立

### 3 その他のアップデートとQ&A



## 優れた創薬化学、抗体技術、 創薬バイオロジー



## サイエンスに対する卓越した姿勢



どのような問題に対しても、正しく課題  
を設定し、解決に導くことが出来る

## 1 ワールドクラスの研究

- サイエンスの強い基盤と卓越した姿勢
- スマートChemo\*、AML・血液がんフランチャイズ、破壊的な\*\*FICへフォーカス

## 2 優れたフォーカス

- アンメットニーズに対するバイオロジーの活用に徹底的に集中
- 他と異なる方法でバイオロジーの課題を解決した薬剤
- 目的に適合した開発
- 開発の成功は市場へのアクセスと上市によって定義

## 3 機敏な執行力

- 外部ネットワークを重視した機敏な世界的創薬（米国/日本/中国において足跡をもつ）

## 4 チャレンジングな目標

- 高い目標を志向
- イノベティブなパートナーシップ/ファンディング

## 5 上市へ向けた優れた体制

- 組織横断的な価値創出チームによりパイプラインを開発し、薬を患者へ提供
- 製薬技術本部、メディカルアフェアーズ、マーケットアクセス、営業とのシームレスな連携

\*スマートChemo：抗がん剤を精密にターゲットに送達し、腫瘍を選択的に攻撃する先進的な化学療法

\*\*破壊的な：特に新しい市場を創出し、既存のものを破壊することによって、業界やビジネス戦略を抜本的に変えることを意味する形容詞

2025年までに、Cancer Enterpriseは3本の柱に基づいて世界をリードするサイエンス組織となり、価値の高い7つの新規化合物を創製する（承認、上市、マーケットアクセス）

## BIC & FIC\*のADCで スマート治療のリーダーとなる

- 既存のスマートChemoポートフォリオの最大化
- 次世代スマートChemoの開発
- 破壊的なスマート治療剤の提供

3

## 競争力のある血液がん フランチャイズを確立する

- FLT3セグメントにおけるリーダー
- FLT3セグメントを超えた拡大
- AMLを超えた拡大

3

## 飛躍的なサイエンスで リーダーとなる

- ベストインクラスの新規化合物、またはファーストインクラスの破壊的な\*\*MOAの新規化合物の提供
- サイエンスの価値を拡大する新技術の組み込み

1

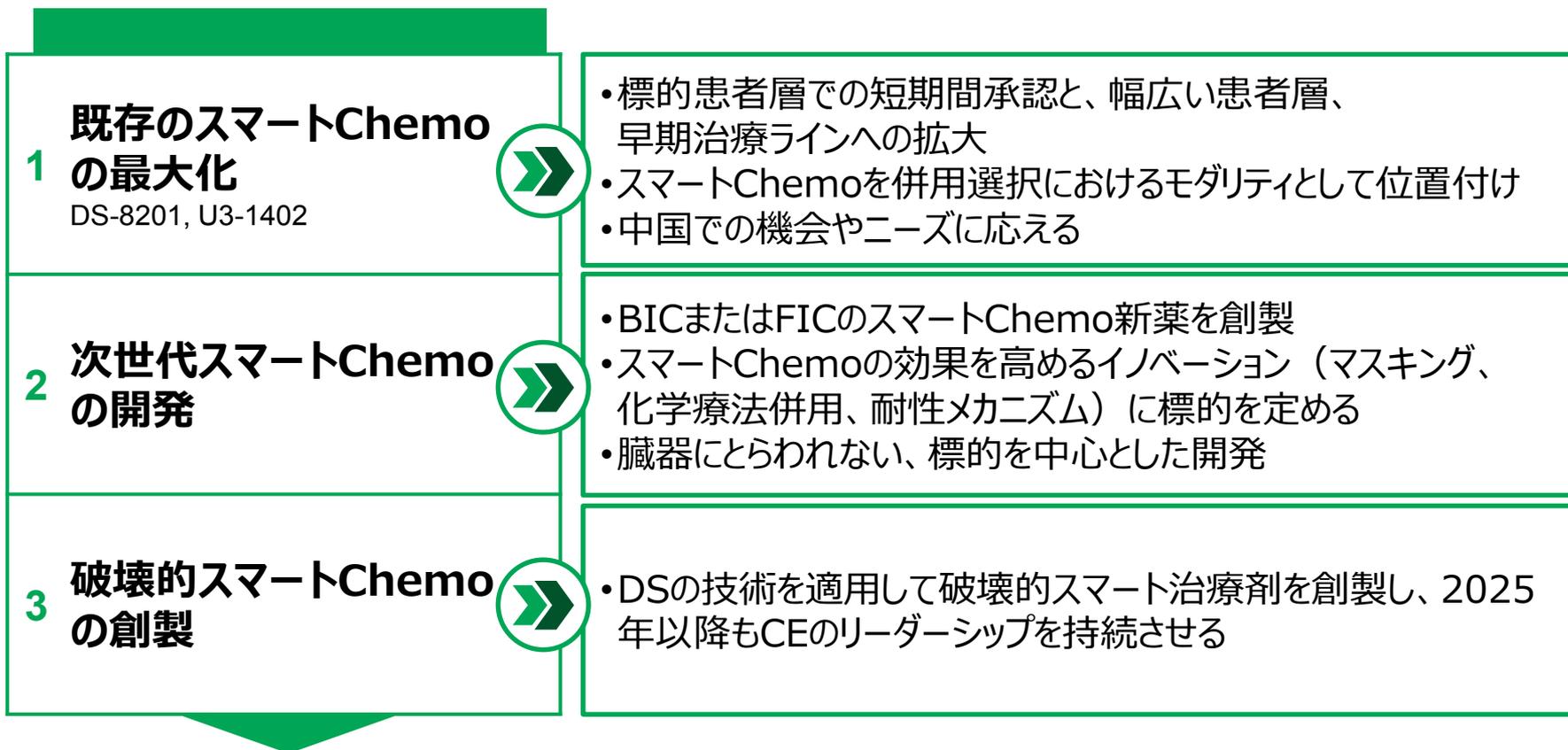
**7つの新規化合物を8年間に**  
組織横断的な価値創造チームが  
それぞれの新規化合物で標準治療（SOC）を変革する

\*BIC : Best in Class、FIC : First in Class

\*\*破壊的な：特に新しい市場を創出し、既存のものを破壊することによって、業界やビジネス戦略を抜本的に変えることを意味する形容詞

## SOCを変える3つのベストインクラスのスマートChemo

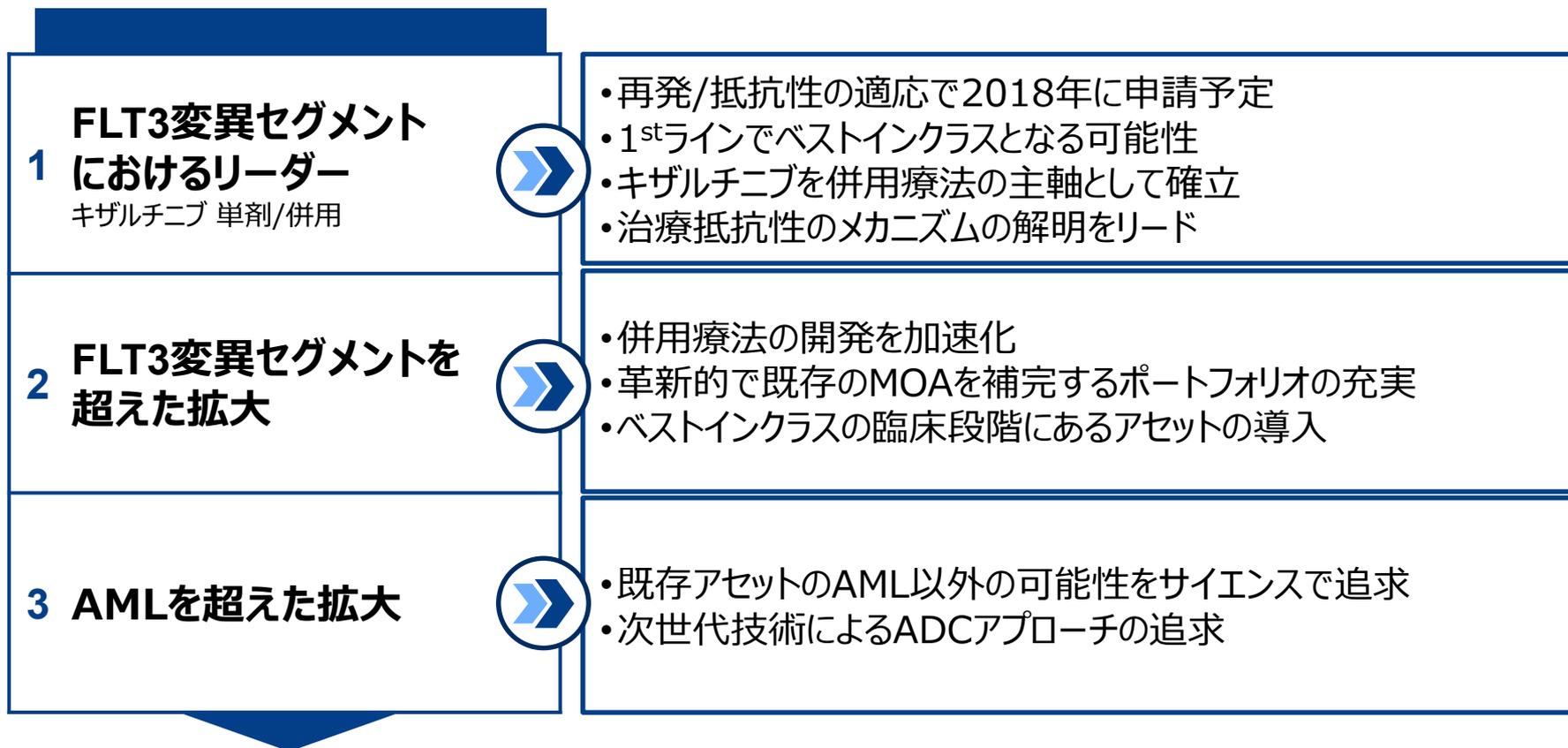
7つの新しい\*臨床段階の化合物（最低1つの破壊的スマート治療剤を含む）



\*平均年1つの新しい臨床段階の化合物を想定

## AMLにおけるSOCを変える3つの新規化合物

4-5つの新しい\*臨床段階の化合物（その内最低2つはAML以外の血液がんの薬剤）



\*競争の激しい領域において、限られたターゲットの数で競争力のあるポジションを目指す

## SOCを変える破壊的MOAまたはBICの1つの新規化合物

7つの新しい臨床段階の新規化合物と、開発プログラムにおける動的な  
トランスレーショナル・バイオマーカーの活用

### 1 破壊的なMOAの BICまたはFIC化合物 の創製



- DS-1205 (AXL) とDS-1055によりCEを破壊的なBIC/FICクラスを創出するリーダーとして位置付け
- 社内またはパートナーを通じて新規MOAを特定、選別することによりサイエンスをリード

### 2 サイエンスの価値を 拡大する新技術の組み込み



- リキッドバイオプシーによるリアルタイム・バイオマーカーを導入
- 日本のCAR-Tプログラムを次世代の細胞治療技術の基礎に

# Cancer Enterprise | 主要なパイプライン (2017年12月)

フランチャイズ	プロジェクト番号	可能性のあるがん種	非臨床	フェーズ1	Pivotal	Designation
ADC	DS-8201 (Her2)	乳がん、胃がん IO併用、その他Her2+				画期的治療薬指定 (BTD)
	U3-1402 (Her3)	乳がん、NSCLC				
	DS-1062 (TROP2)	NSCLC				
AML	Quizartinib (FLT3)	AML 1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup>				優先承認審査指定
	DS-3032 (MDM2)	AML、 固形がん				
	DS-3201 (EZH1/2)	AML、ATL、BCL (B細胞リンパ腫)				
	PLX51107 (BRD4)	AML				
	DS-1001 (IDH1m)	AML、グリオーマ				
Breakthrough	Pexidartinib (CSF-1R)	TGCT(腱滑膜巨細胞腫)				画期的治療薬指定 (BTD)
	DS-1205 (AXL)	NSCLC				
	KTE-C19 (CD19 CAR-T)	BCL (日本)				画期的治療薬指定 (BTD)
	DS-1647 (がんウイルス)	GBM (多形性膠芽腫) (日本)				先駆け審査指定



サイエンス  
カンパニー



競争優位の  
明確な源泉



アグレッシブだが  
現実的な目標

## 本日のロードマップ

### ① Cancer Enterprise 2025

DS: サイエンスカンパニー

“7 in 8”: 7つの新規化合物を8年間に上市

### ② Cancer Enterprise: 現在の状況

DS-8201: フラッグシップ ADC

ADCs : 次世代技術

キザルチニブ: AMLでのプレゼンス確立

### ③ その他のアップデートとQ&A

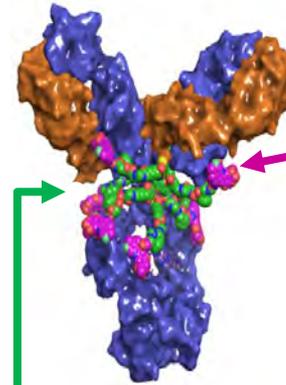


## ADCフランチャイズ

臨床段階

抗体標的	先行する適応症	研究	非臨床I	フェーズ1	Pivotal
<b>DS-8201 Her2</b>	乳がん、 胃がん	[Progress bar: Research, Non-clinical I, Phase 1, Pivotal]			
<b>U3-1402 Her3</b>	乳がん、 NSCLC	[Progress bar: Research, Non-clinical I, Phase 1]			
<b>DS-1062 TROP2</b>	NSCLC	[Progress bar: Research, Non-clinical I, Phase 1]			
<b>DS-7300 B7-H3</b>	固形がん	[Progress bar: Research]			
<b>DS-6157</b>	消化管 間質腫瘍 (GIST)	[Progress bar: Research]			
<b>DS-6000</b>	腎臓がん 卵巣がん	[Progress bar: Research]			

## DS-8201 フラッグシップアセット



ペイロード

- 新しいMOAの殺細胞作用
- SN38よりも10倍強力
- 高い細胞膜透過性による  
バイスタンダー効果が認められ、  
周囲のがん細胞も死滅
- 全身における短い半減期

リンカー

- 非がん正常組織が毒性にさらされることを防ぐ  
高い安定性
- 腫瘍内で高発現するリソソーム酵素で  
選択的に切断
- 高い薬物抗体比 (DAR)

## DS-8201 フラッグシップアセット



## ニュース

### 米国食品医薬品局（FDA）による「画期的治療薬」指定（BTD）

トラスツズマブ、ペルツズマブ治療歴があり、T-DM1治療後に進行したHer2進行性乳がん患者

Her2がんに対して初のBTD



### Pivotal 試験の開始

DESTINY-Breast01  
DESTINY-Gastric01



### 戦略的パートナーシップ

BMS（ニボルマブ）  
Puma（ネラチニブ）



### データ発表

ASCO, ESMO, JSMO, SABCS, ASCO GI

 計画通り進捗

 2017年12月中旬、FDAと包括的なBTDミーティングを実施

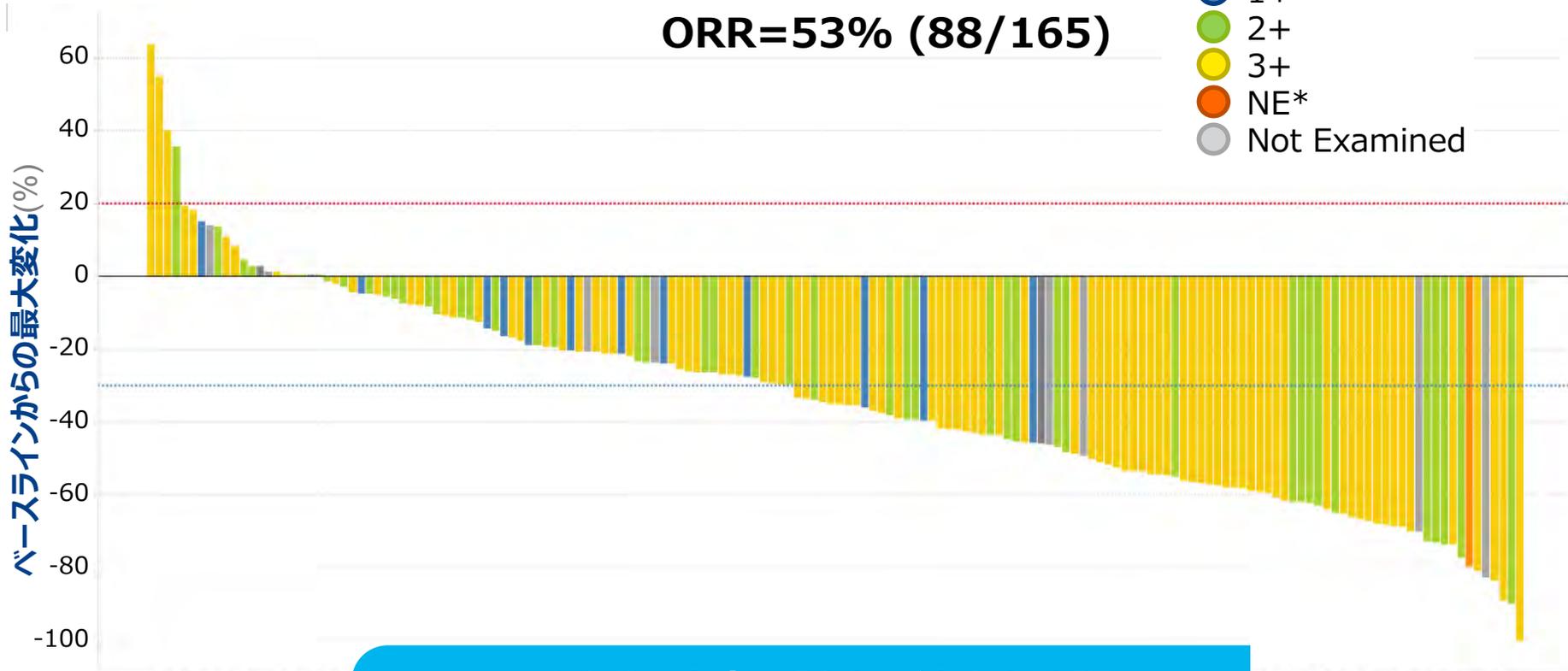
 **さらなる加速化も検討中**

- 2019年度のBLA申請を検討中
- Her2 乳がん/胃がん以外への拡大

## 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)

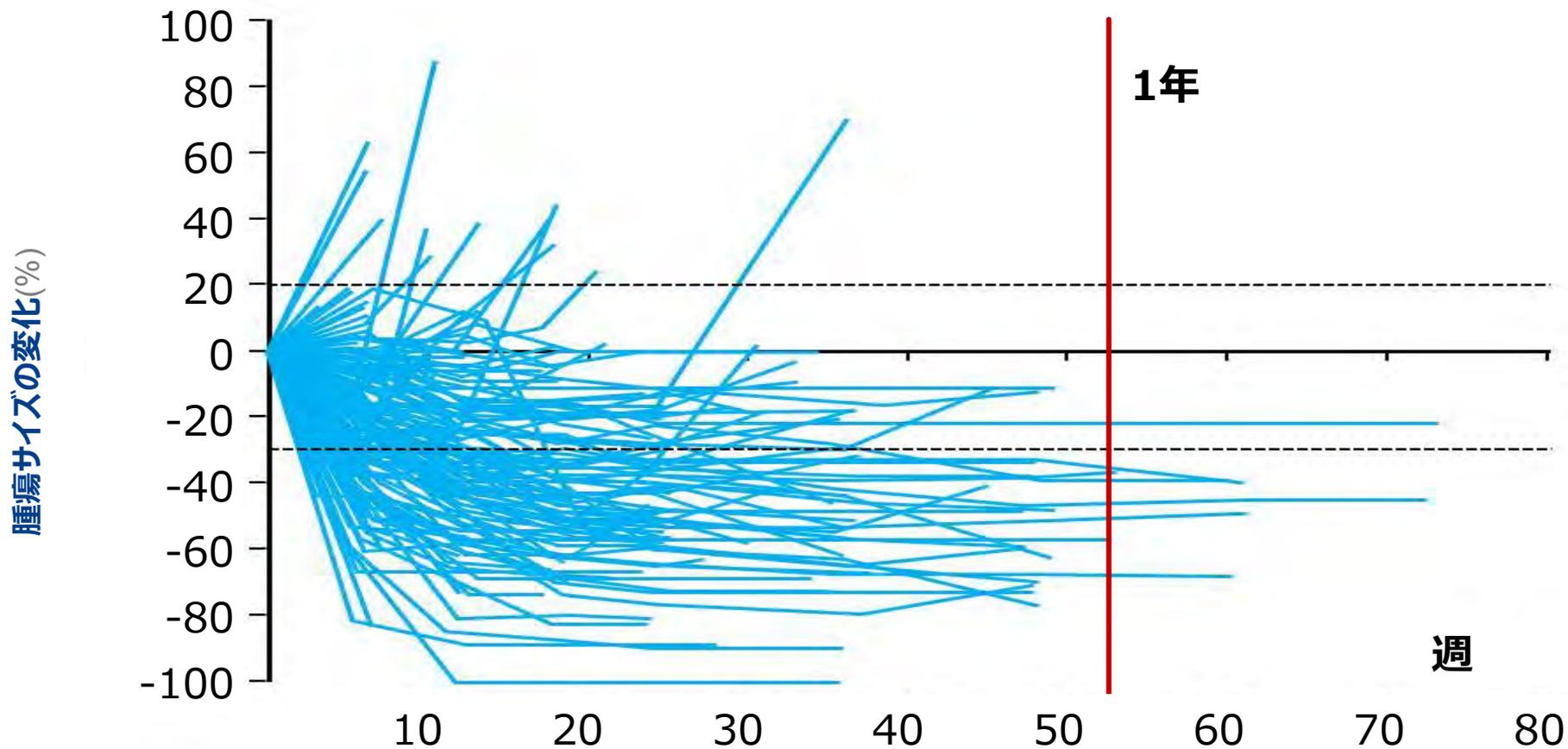
- 1+
- 2+
- 3+
- NE\*
- Not Examined



ほとんどの患者で腫瘍の縮小を確認

\*NE: Not Evaluated (Not Examinedと同じ)

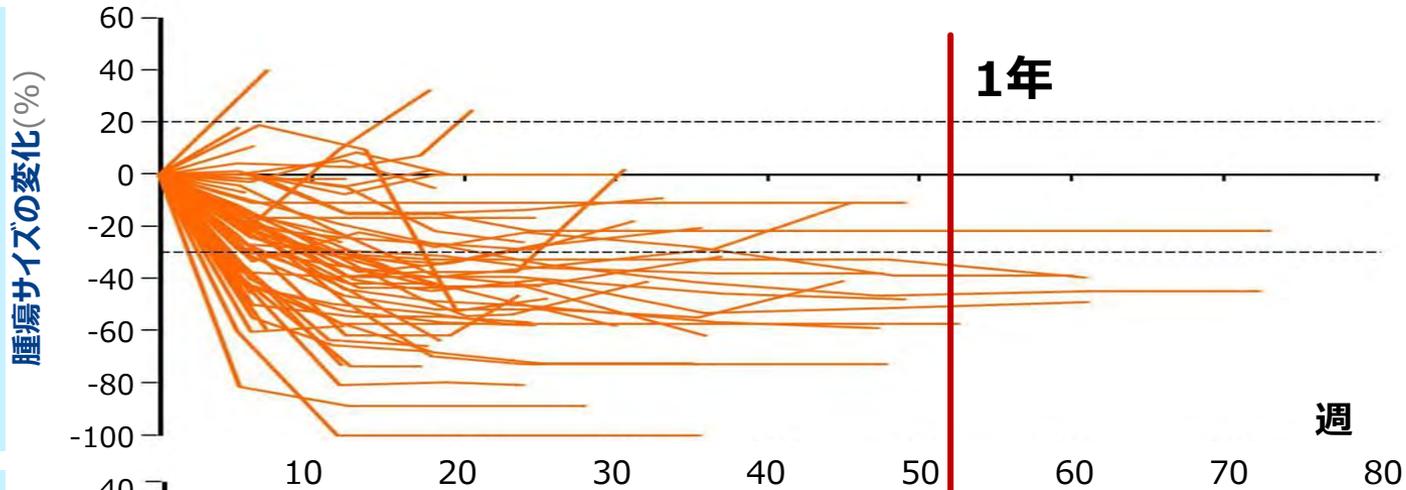
## フェーズ1試験 | 全てのHer2発現固形がん 5.4 + 6.4mg/kg



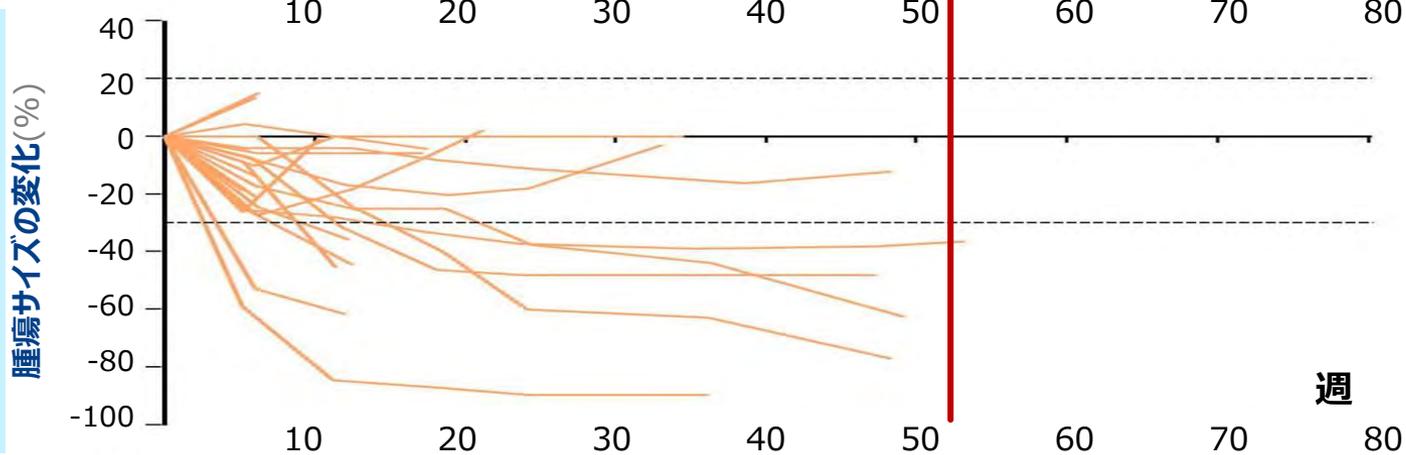
大部分の患者で腫瘍サイズのコントロールが持続

## フェーズ1試験 | Her2発現乳がん (n=105) 5.4 + 6.4mg/kg

Her2  
陽性



Her2  
低発現



## 臨床効果

### 乳がん

#### SABCS 2017

	ORR	Disease Control Rate	PFS Median (months) - range
<b>Her2陽性 (trastuzumab &amp; T-DM1 failure)</b>			
All	<b>61%</b> (35/57)	<b>95%</b> (54/57)	<b>10.4</b> (1.2+, 16.8+)
ホルモン受容体陽性	<b>56%</b> (22/39)	<b>92%</b> (36/39)	<b>NR</b> (1.2+, 16.8+)
ホルモン受容体陰性	<b>75%</b> (12/16)	<b>100%</b> (16/16)	<b>10.4</b> (1.2+, 14.1+)
ペルツズマブ前治療	<b>62%</b> (31/50)	<b>94%</b> (47/50)	<b>10.3</b> (1.2+, 16.8+)
<b>Her2低発現</b>			
All	<b>32%</b> (6/19)	<b>84%</b> (16/19)	<b>NR</b> (0.5, 12.2+)
ホルモン受容体陽性	<b>31%</b> (5/16)	<b>88%</b> (14/16)	<b>NR</b> (1.2+, 12.2+)
ホルモン受容体陰性	<b>0%</b> (0/2)	<b>50%</b> (1/2)	<b>7.6</b> (0.5, 7.6)

#### ASCO 2017, 2018年1月のASCO GIにてアップデート予定

### 胃がん

	ORR	Disease Control Rate
<b>Her2陽性</b>		
All	<b>44%</b> (16/36)	<b>89%</b> (32/36)
CPT 11前治療	<b>44%</b> (8/18)	<b>94%</b> (17/18)

Sources: Doi T, *et al.* ASCO, 2017. Modi S, *et al.* SABCS, 2017.

N/A – Not Available

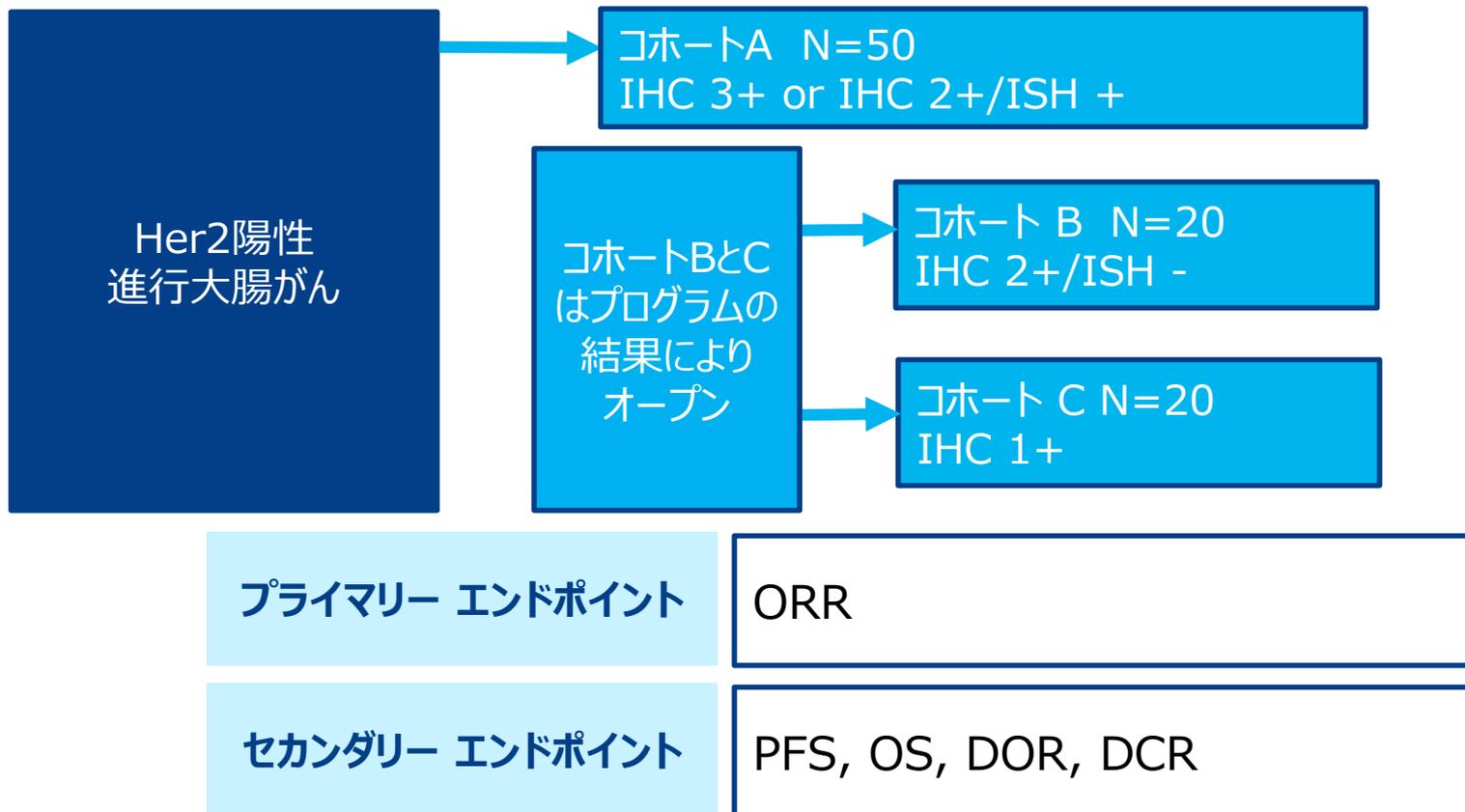
## 治療に関連した発現事象 (any grade) (>20%)

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
<b>血液毒性</b>					
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)
<b>胃腸障害</b>					
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)
<b>その他</b>					
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

## DS-8201: 大腸がん (3次治療以降) 2017年度第4四半期開始予定



## 多くの研究から洞察を獲得する

### 作用メカニズム (MOA)

何故DS-8201は、Her2の発現度合いに関わらず有効性を示すのか？

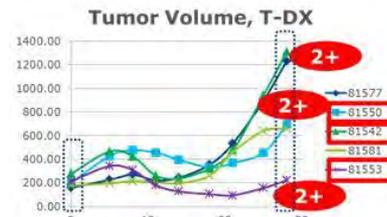
### 抵抗性発現のメカニズム (MOR)

がんはどのようにしてDS-8201抵抗性になるのか？

### 併用療法の論理的根拠

IO併用を超える補完的なメカニズムは何か？  
どのようにして早期治療ラインでの開発を行うか？

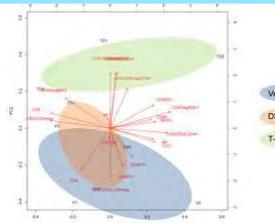
#### RNA Seq | Exome Seq



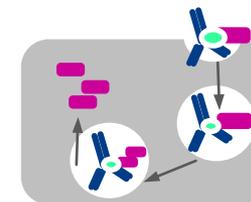
#### Trafficking Study



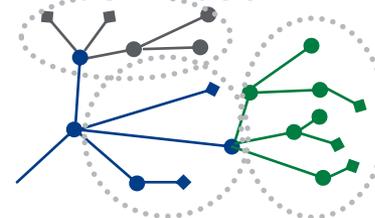
#### I/O Combination



#### Internalization



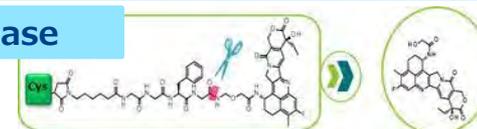
#### Modeling & Simulation



#### T-DM1 Resistance

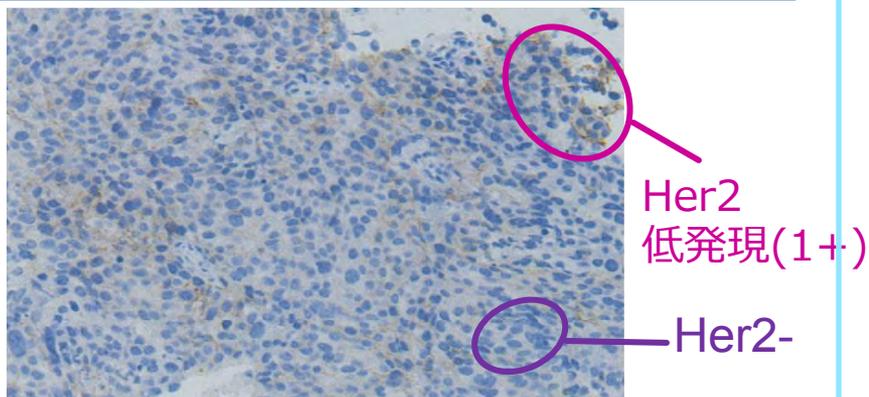


#### Payload Release

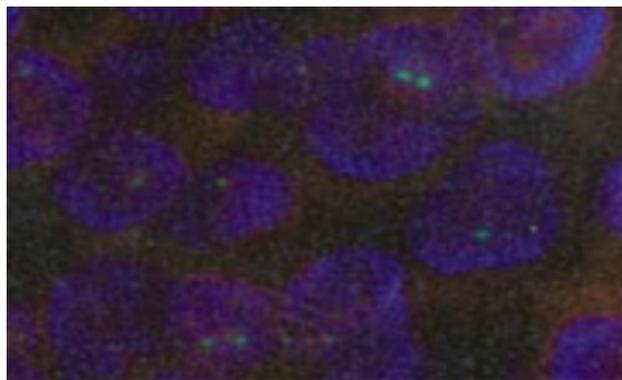


## Her2 低発現乳がん

患者由来 腫瘍移植モデル ST565  
(IHC 1+, FISH -)

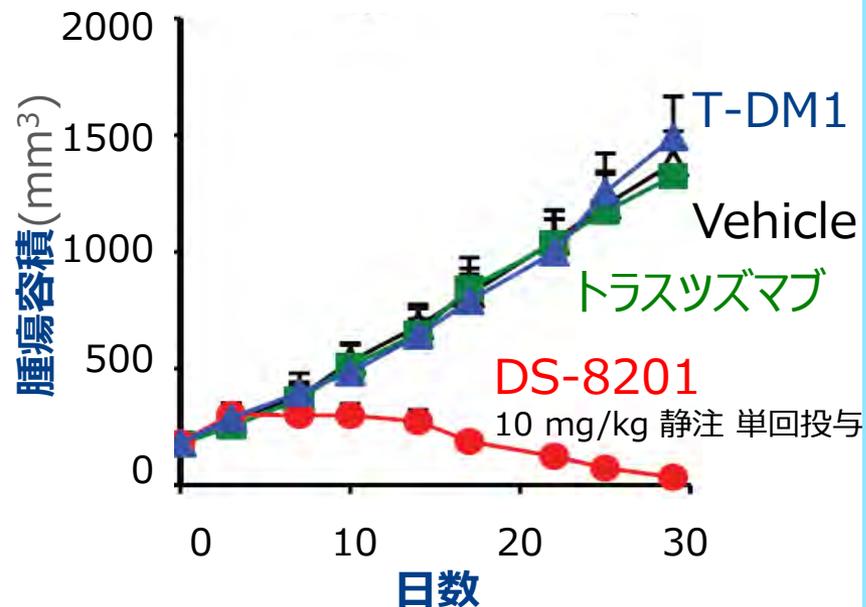


FISH陰性 (signal ratio 1.3)

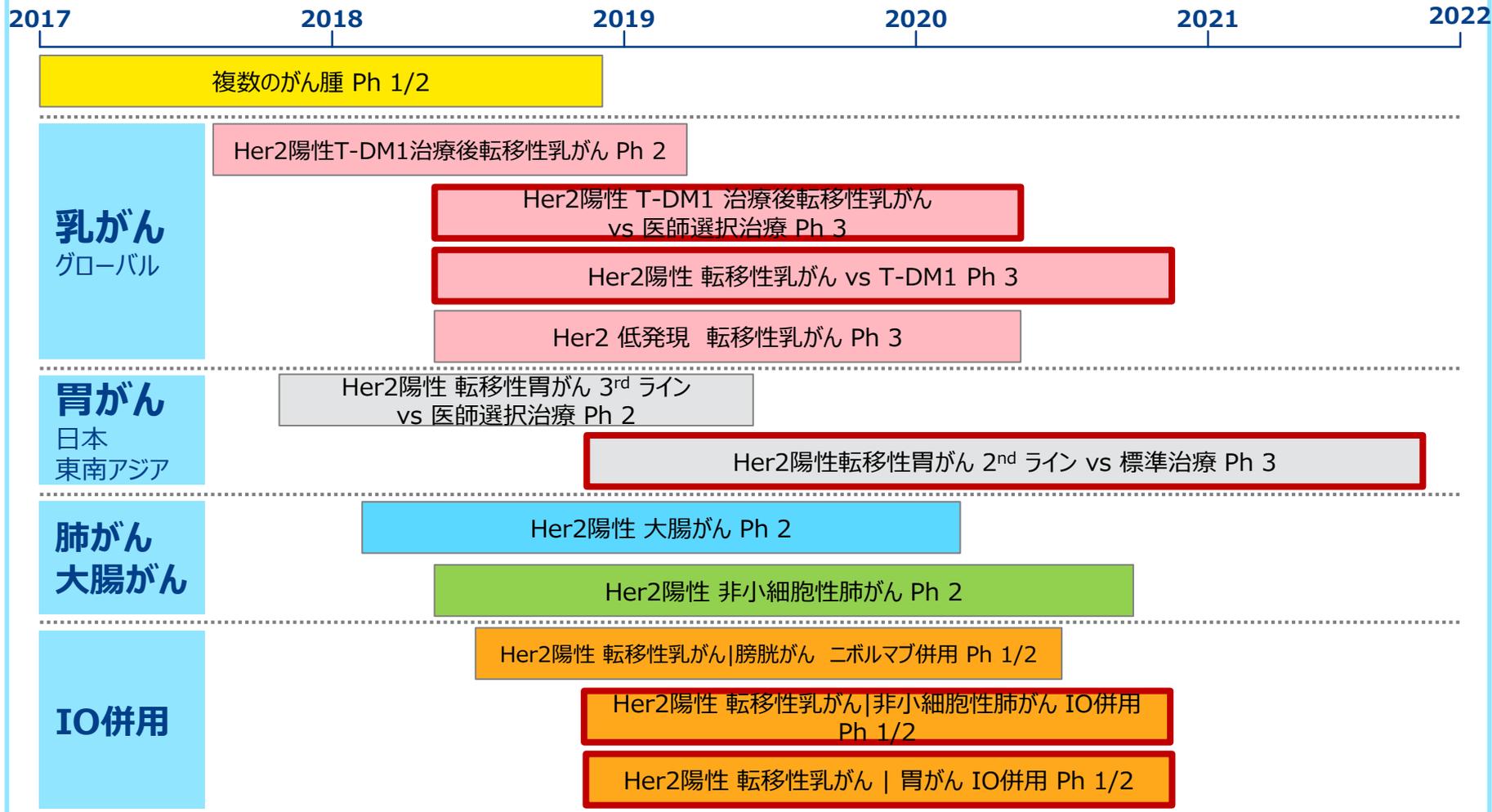


## 腫瘍容積の変化 (mm<sup>3</sup>)

患者由来 腫瘍移植モデル ST565



## 予定開発タイムライン



新たに公開した計画

## Pivotal 試験：順調に登録推進中

### 進行中の 試験



**230**

これまでの全プログラム  
における登録患者数



DESTINY-Breast01  
DESTINY-Gastric01



**米、日の治験施設**

は全て稼動  
他の地域 2018年初期を予定

### 計画及び 他の活動

**7**

新たな臨床試験を  
2018年に開始：  
T-DM1とのH2H試験\*  
2つの IO併用試験



**治験薬供給**  
順調に進捗

### 当局との連携

日本 PMDA  
米国FDA  
EMA & EU HTAs  
韓国MFDS  
中国 C-FDA

**リーダーとなる人材を確保**

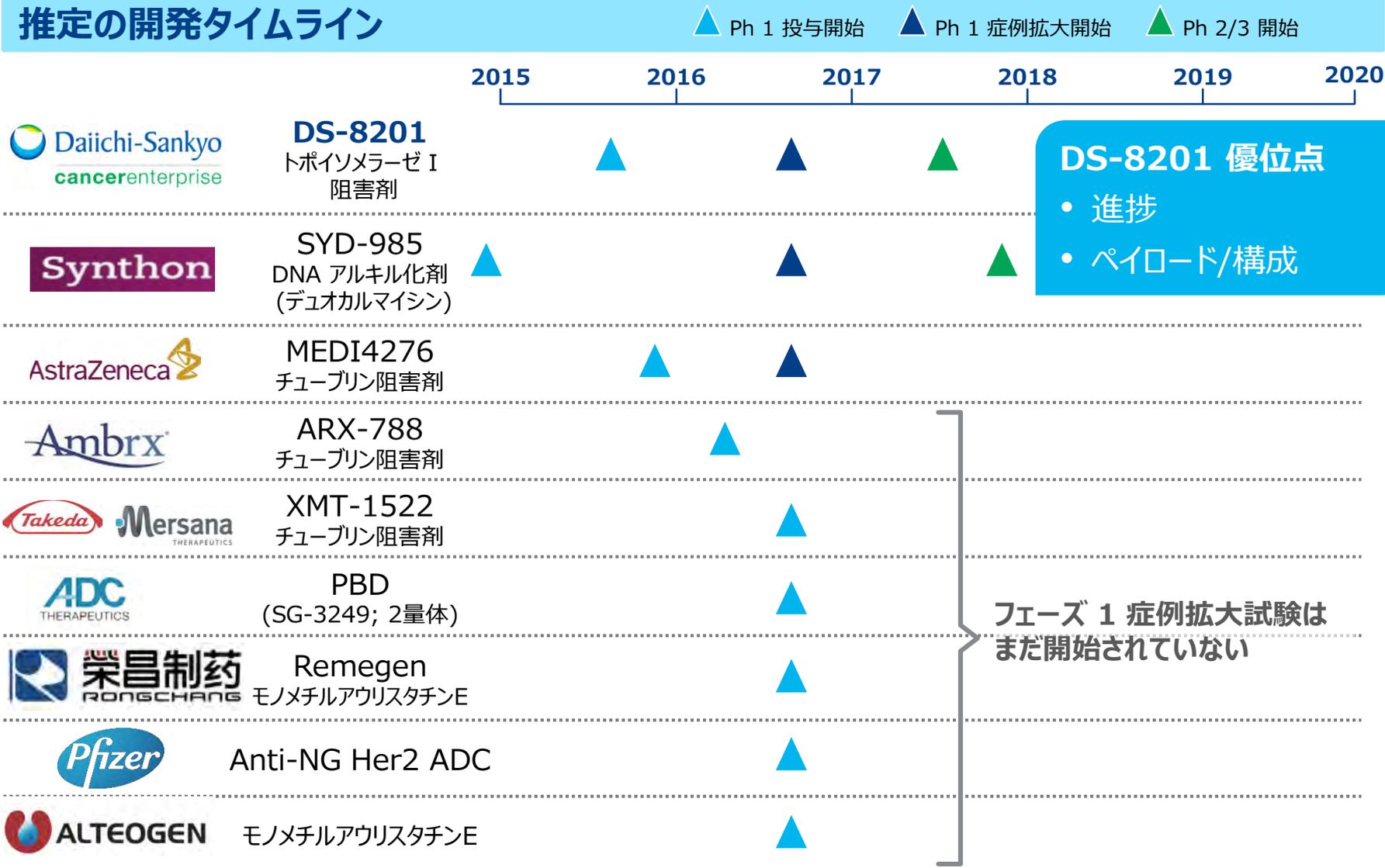


**ASCO GI と  
ASCO 2018で  
発表予定**



\*head to head試験（直接比較試験）

## 推定の開発タイムライン



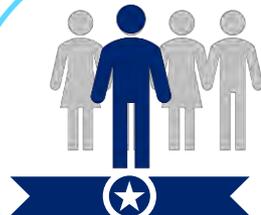
**DS-8201 優位点**

- 進捗
- ペイロード/構成

フェーズ 1 症例拡大試験はまだ開始されていない



**次世代  
Her2 ADCを  
リード**  
2019年度の申請を  
検討中



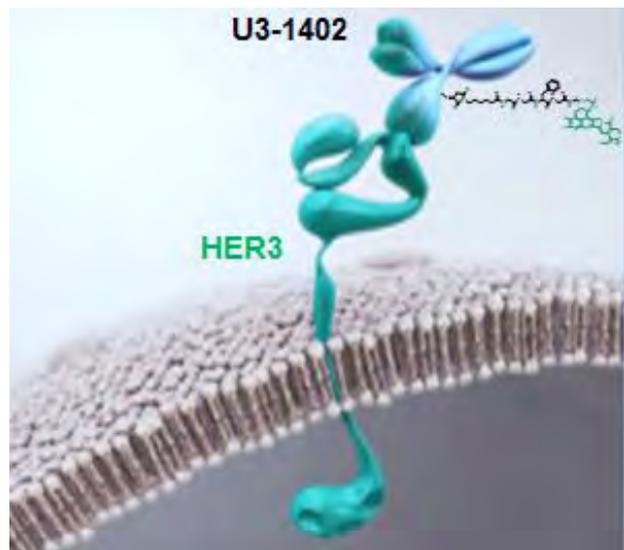
**ベストインクラス  
のポテンシャル**

**Pan-  
Her2**

**ADC+**

**併用を通じて拡大**  
I/O、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)

## Her3はADC スマートChemoの重要なターゲット



### 同じADC技術

DAR8

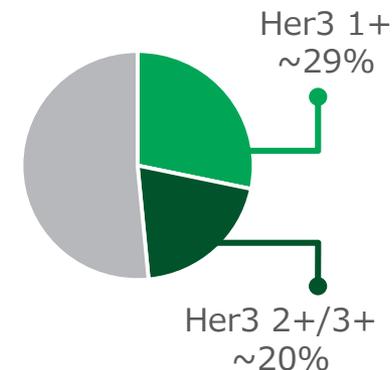


### パトリツマブ

臨床で300例以上の  
安全性と忍容性を確認  
済みのモノクローナル抗体

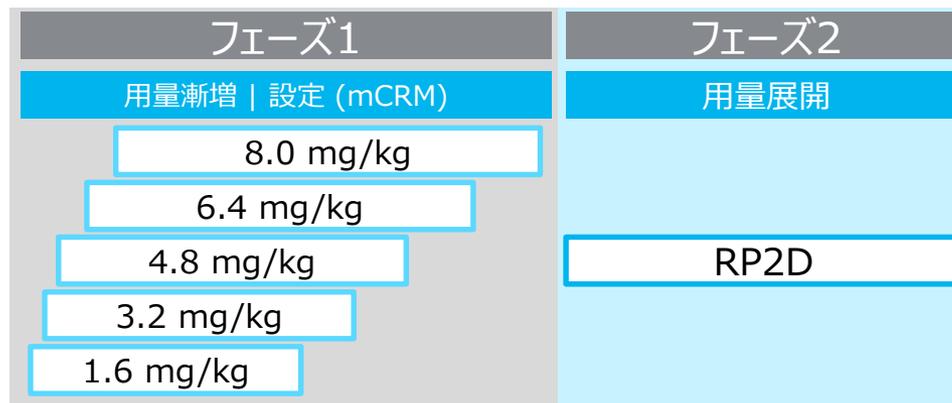
### Her3発現

乳がん試験でスクリーニングされた  
188人の患者

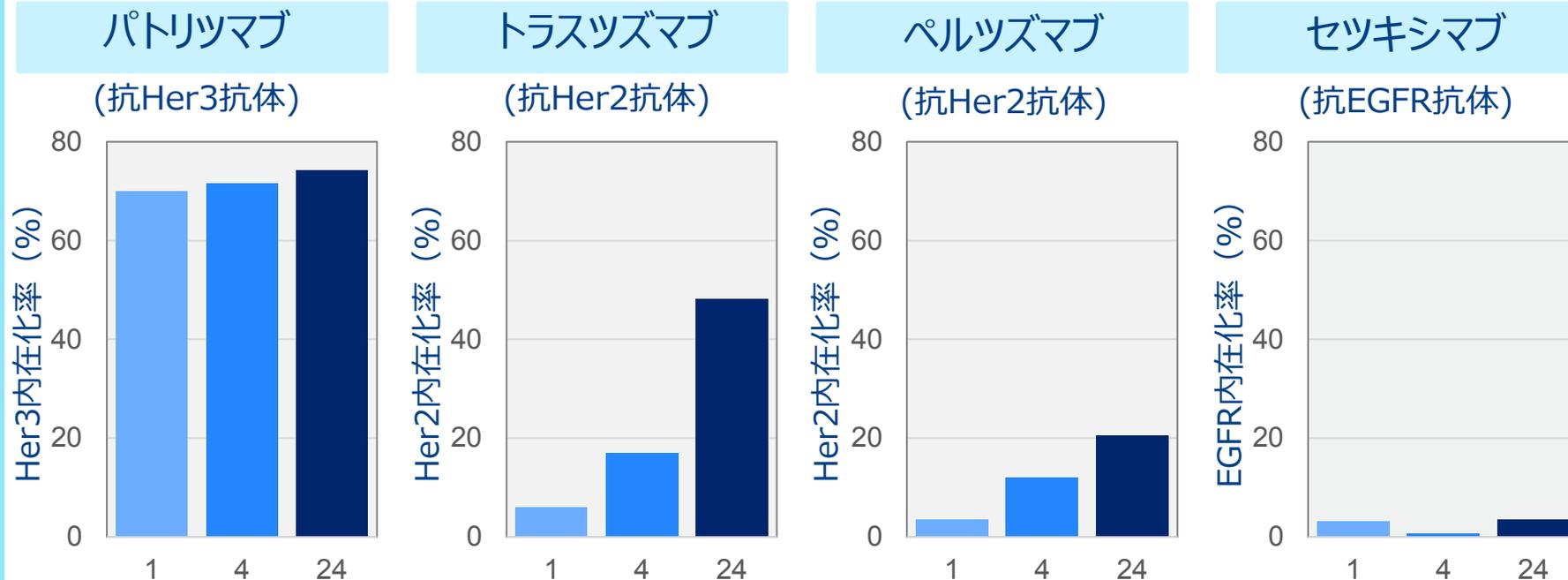


### U101 乳がん: 現在のステータス

- 日本単独からグローバルへ
- 5段階目の用量漸増 (8.0 mg/kg, 3週に1回投与)
- 6.4 mg/kgで管理可能な安全性
- **最大耐用量に到達していない**
- **腫瘍サイズにおける部分奏効と持続的安定を確認 (途中経過)**
- **ASCO 2018でのデータ発表を予定**



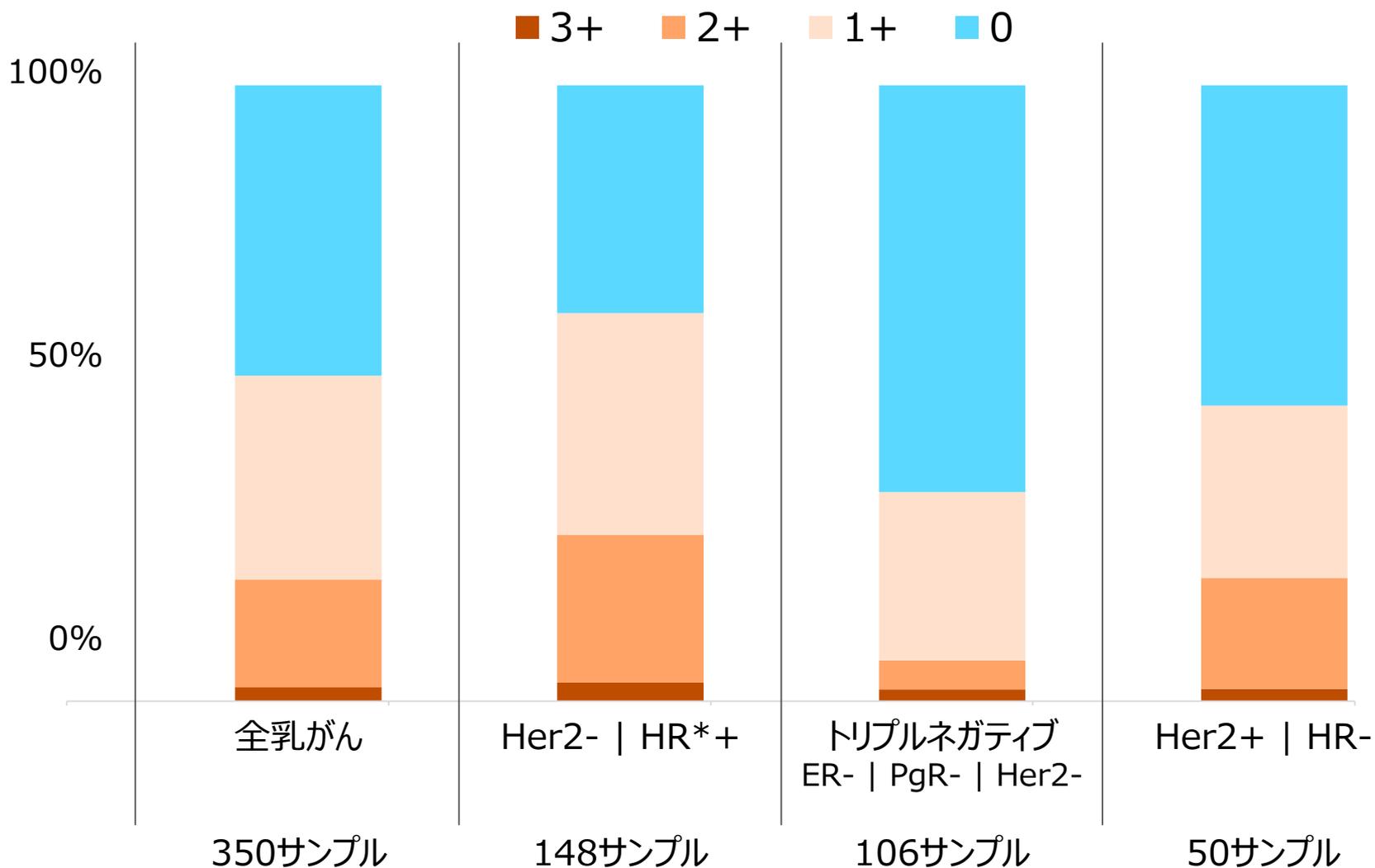
## Her3の内在化率（Her2やEGFRとの比較）



4種のHerファミリー全てを発現しているルミナル乳がん細胞 T47Dを用いてFACS（fluorescence activated cell sorting）で評価

■ : 1時間, ■ : 4時間, ■ : 24時間（投与後）

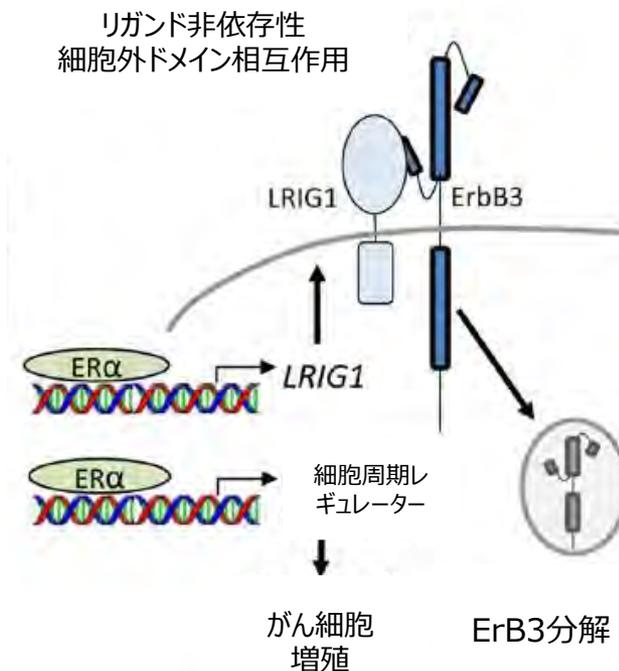
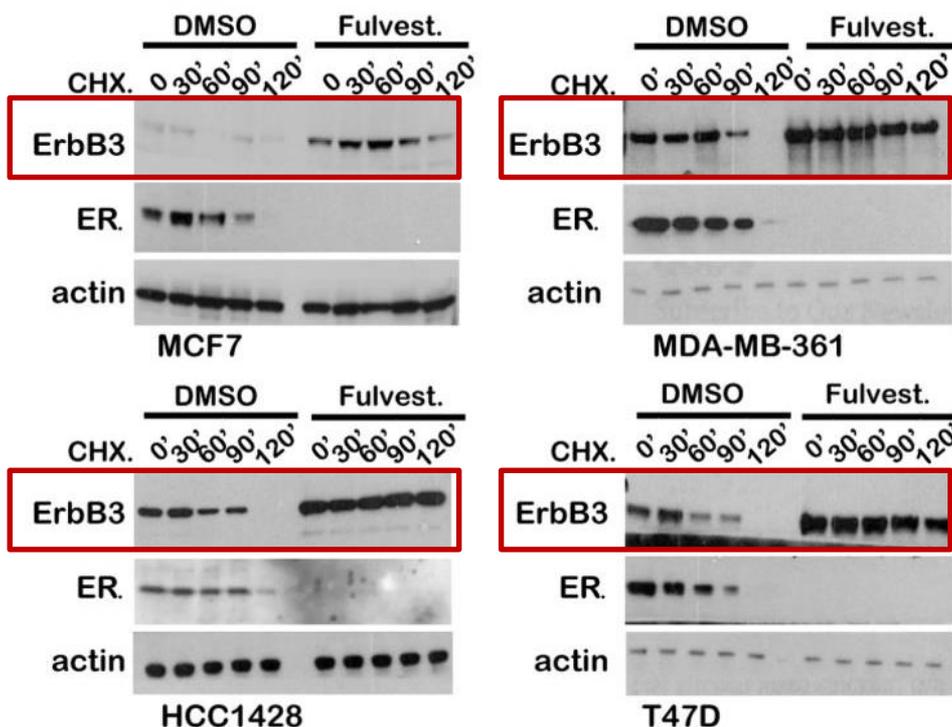
## 乳がん各サブタイプでのHer3発現(IHC); DS社内データ (組織マイクロアレイ)



\*HR:ホルモン受容体

## ホルモン治療によるHer3発現増加

ルミナル乳がん細胞において、ERαで誘導されたLRIG1発現は、ErbB3（Her3）を低レベルに維持する。フルベストラントやタモキシフェン等の内分泌系阻害剤やアロマターゼ阻害剤は、LRIG1の発現レベルを抑え、細胞表面のErbB3を増加させる。



## U3-1402 : U102 フェーズ1/2 (EGFR変異非小細胞肺癌)

### 目標適応

EGFR変異非小細胞肺癌  
オシメルチニブ治療後 T790M+  
またはEGFRチロシンキナーゼ耐性 T790M-

### Her3

事前のスクリーニングは実施せず

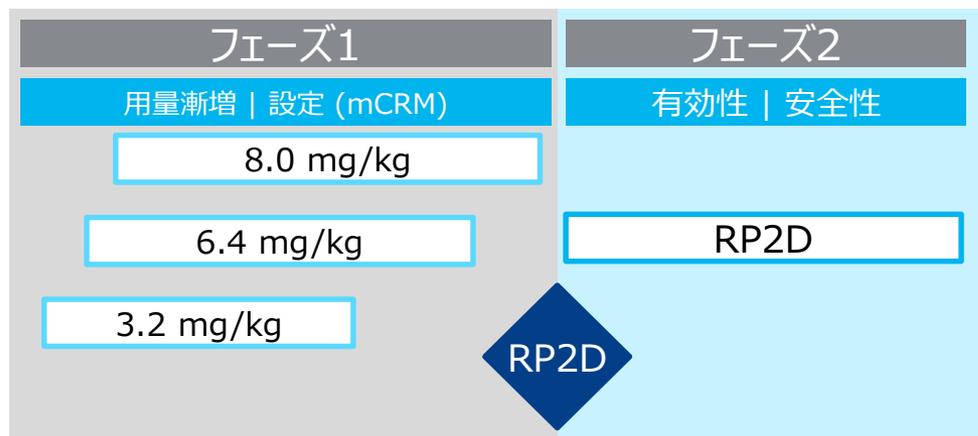
### Her3発現率

~75%

Her3 1+/2+/3+  
In-house  
n=44 IHC Ventana

### 現在のステータス

- 初回用量 3.2 mg/kg
- 早期上市を目標



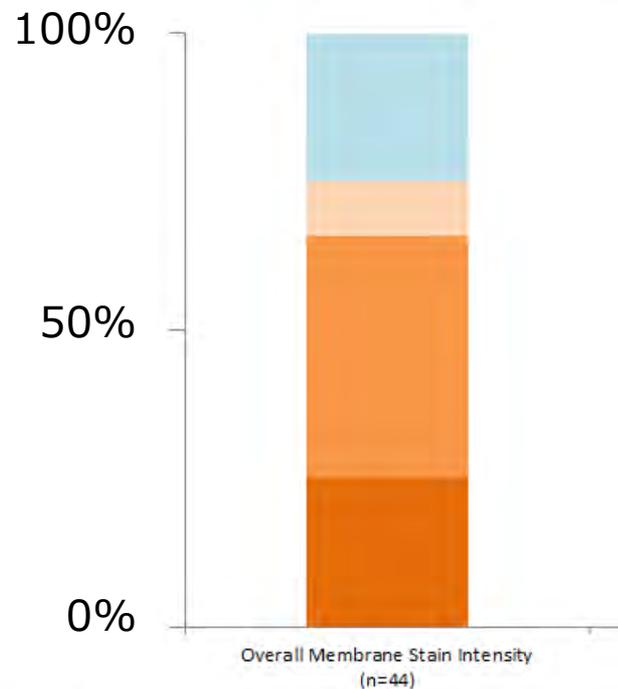
## Her3発現 IHC | mRNA

EGFR変異 非小細胞肺がん

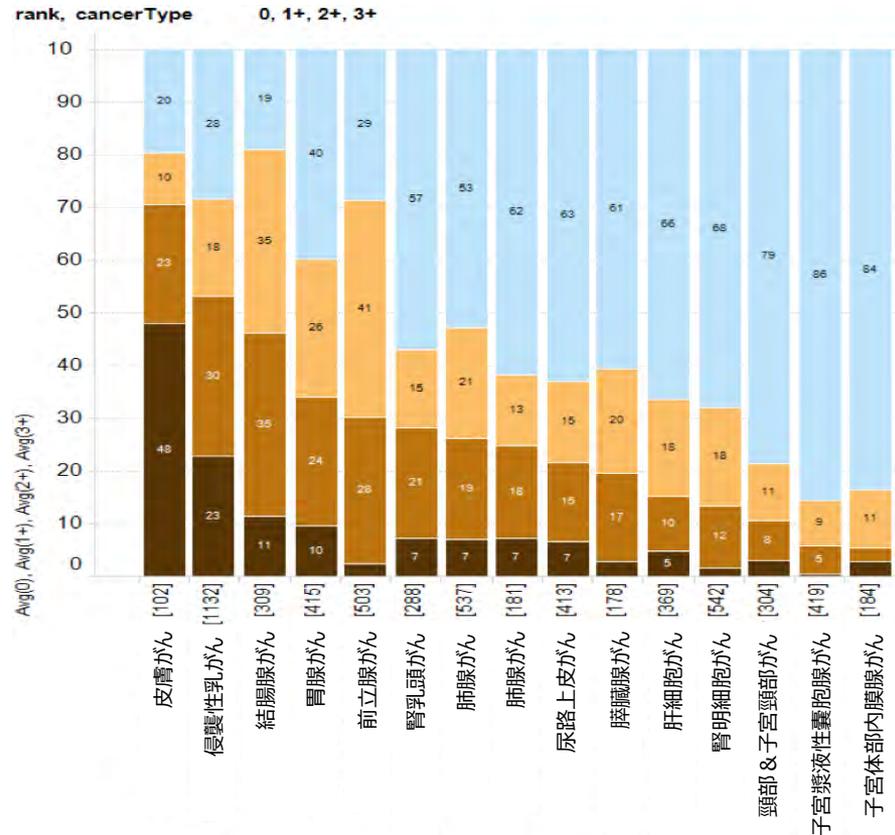
Ventana formulation lock assay

N=44 臨床サンプル (社内資料)

■ 3+ ■ 2+ ■ 1+ ■ 0

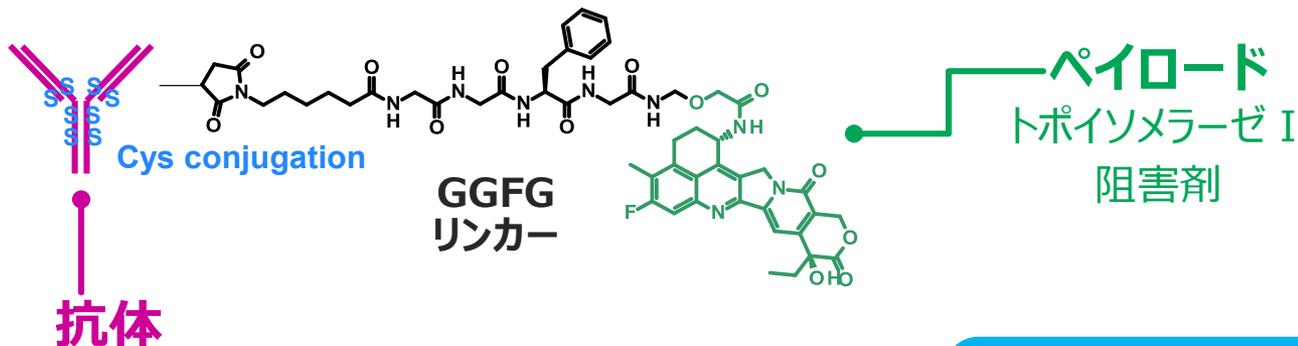


TCGA\* mRNA Her3



がん腫毎のHer3発現状況

## ベストインクラスになるべくデザインされたTROP2 ADC



選択的にDAR4とすることで安全域を確保

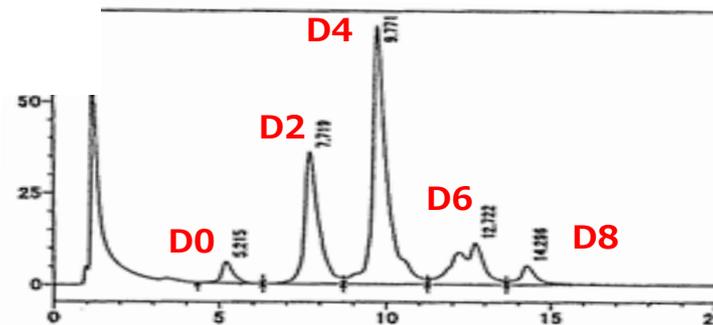
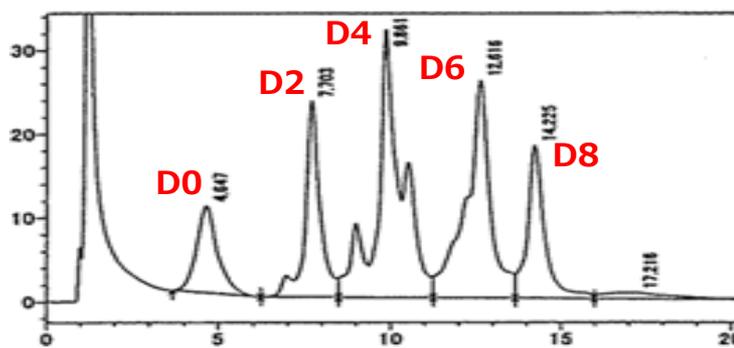
### 非選択的に合成されたDAR\*4



### 選択的に合成されたDAR4

最適な複合体生成技術

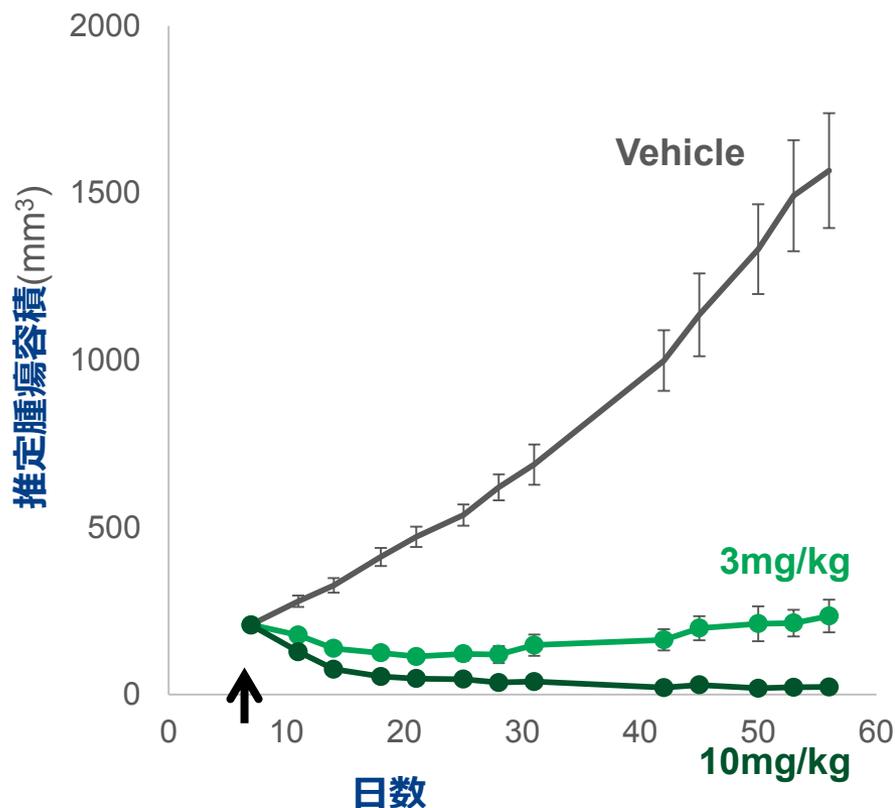
HIC



\*drug-antibody ratio(薬物抗体比)

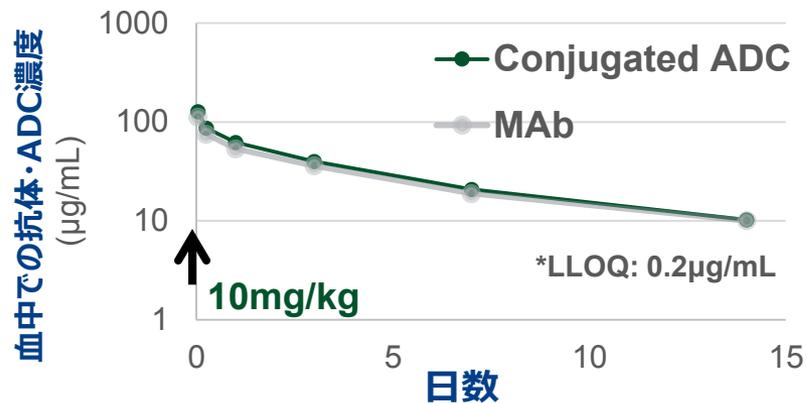
## マウス腫瘍移植モデル

NCI-N87 (胃がん) [TROP2 IHC: 3+]

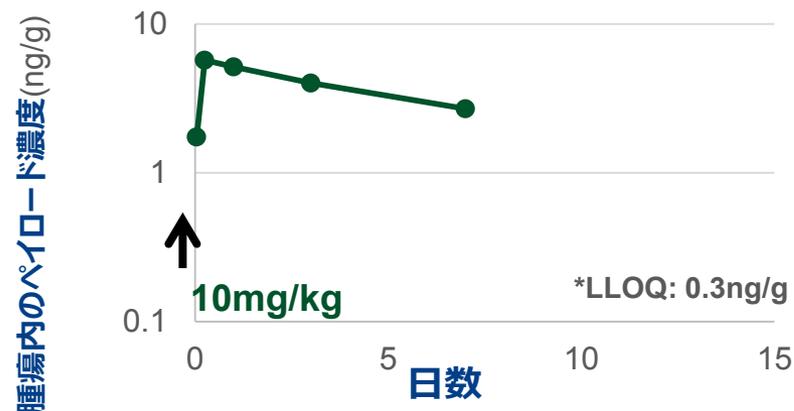


血中での高い安定性により、  
ペイロードをがん細胞に届けられる

## 血中での抗体・ADC



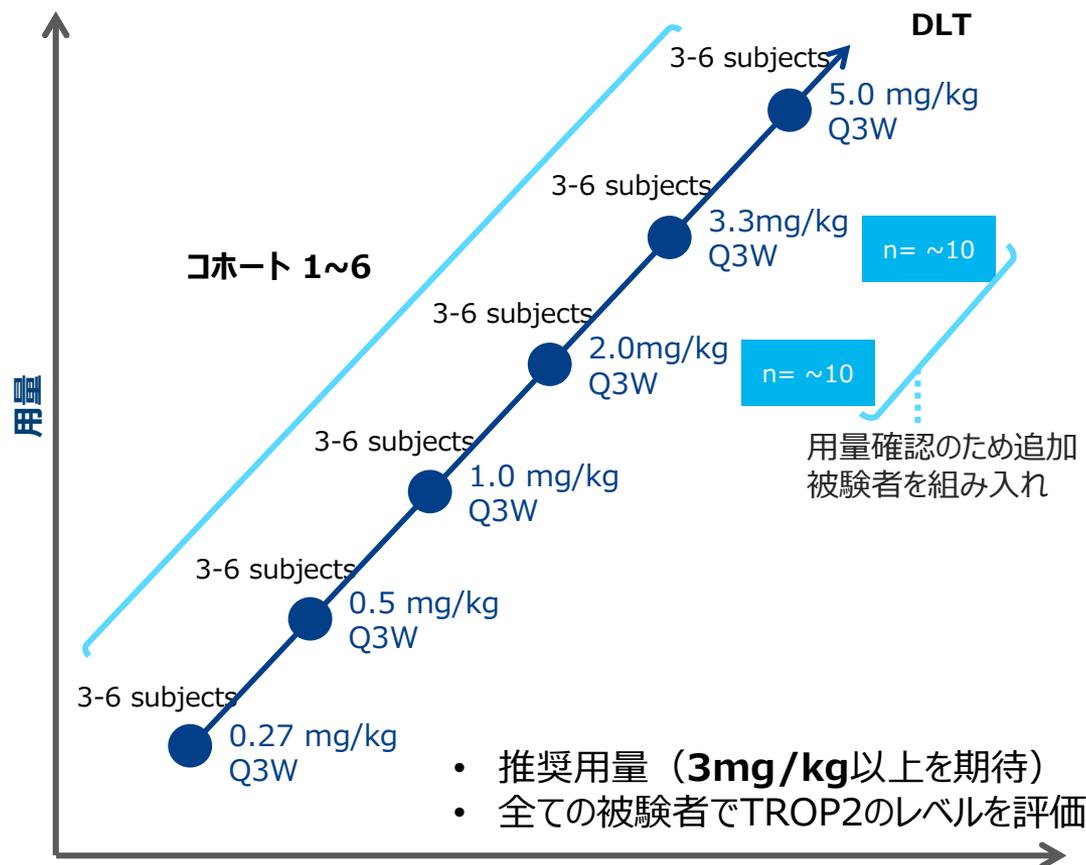
## 腫瘍内のペイロード



## DS-1062 ファーストインヒューマン試験: 非小細胞肺癌 (3次治療以降) 2017年度第4四半期開始予定

用量漸増

用量展開



n=40 (推奨用量)

PoC

GO/NO-GO判断のため効果と安全性を評価

NSCLC POC取得後

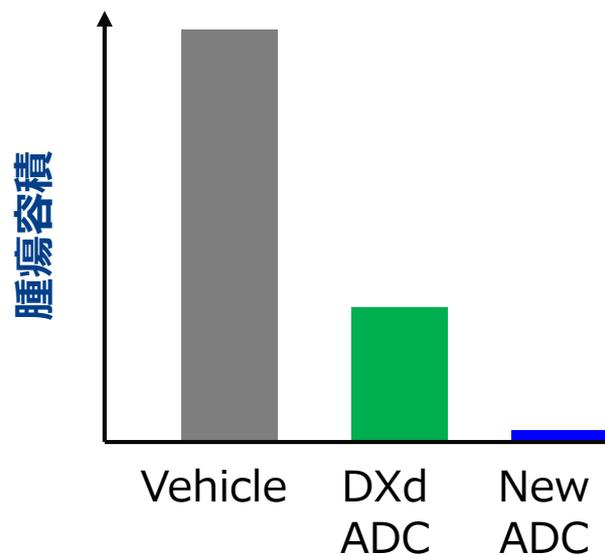
- TROP2を発現するその他のがんへ展開

PoC

拡大適応1

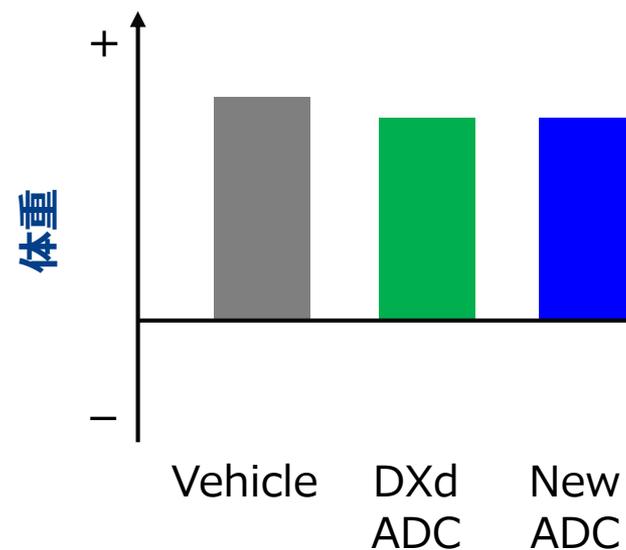
拡大適応2

## 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

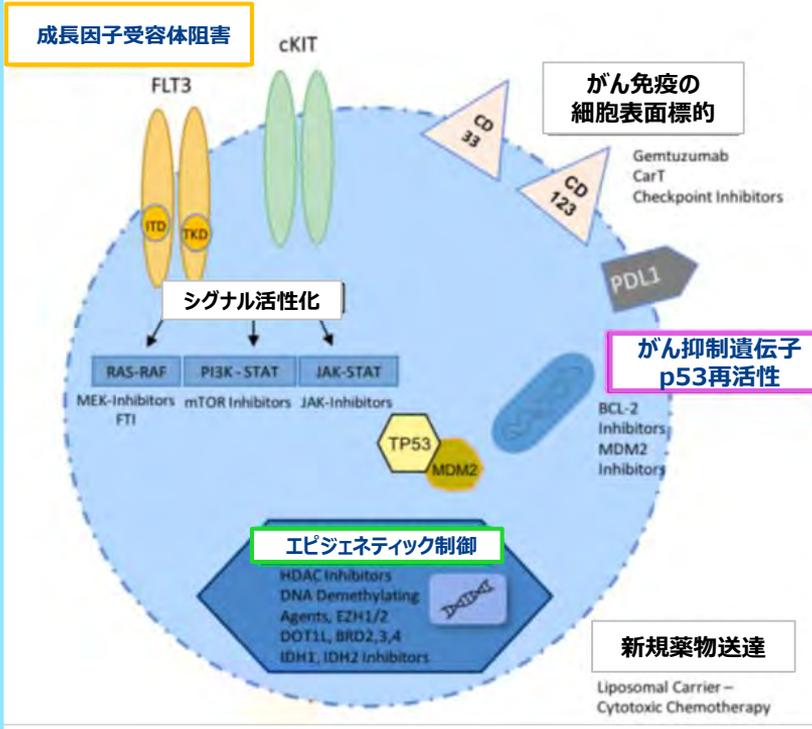


変化なし



- ✓ **急速に進化するADC**
- ✓ スマートChemoのキャリアである抗体の特性に応じた**技術を調整・適応させる能力**を証明
- ✓ 我々の**次世代ADC技術**で、次に何がくるのか明らかになりつつある

## 新規標的クラス



6つの新規標的クラスのうち、3つを開発中

## AMLフランチャイズ

MoA (アセット)	臨床段階		
	非臨床	フェーズ1	申請用試験
<b>成長因子受容体阻害</b> FLT3 (キザルチニブ)	非臨床	フェーズ1	申請用試験
<b>がん抑制遺伝子 p53再活性</b> MDM2 (DS-3032)	非臨床	フェーズ1	申請用試験
<b>エピジェネティック制御</b> BRD4 (PLX-51107)	非臨床	フェーズ1	申請用試験
<b>エピジェネティック制御</b> EZH1/2 (DS-3201)	非臨床	フェーズ1	申請用試験
<b>エピジェネティック制御</b> IDH1 (*) (DS-1001)	非臨床	フェーズ1	申請用試験

- 併用療法の素早い開発
- 薬剤抵抗性への対応
- アクセスと価格の柔軟性

(\*): Ph1 in glioma. Preclinical development in AML.

Source: Adapted from Dohner-H *et al.*, NEJM 2015; 373:1136-1152, Thol-F *et al.*, Blood 2015; 126:319-327, Khan *et al.*, Clin Can Res, 2012; Ramos-N, *et al.*, J. Clin. Med. 2015; 4:665-695, Isidori-A *et al.*, Can Res Frontiers 2016; 2:226-251

## キザルチニブ AMLフラッグシップアセット



## ニュース



**患者登録は完了**



**患者登録は順調**

ミドスタウリンの存在にも関わらず



**戦略的パートナーシップ**

MD Anderson Cancer Center



**併用療法**

治験薬同士の併用試験を計画中：  
キザルチニブ + DS-3032 (MDM2i)



**ESMO2017 and ASH2017**

11のアブストラクトを発表



計画通り進捗

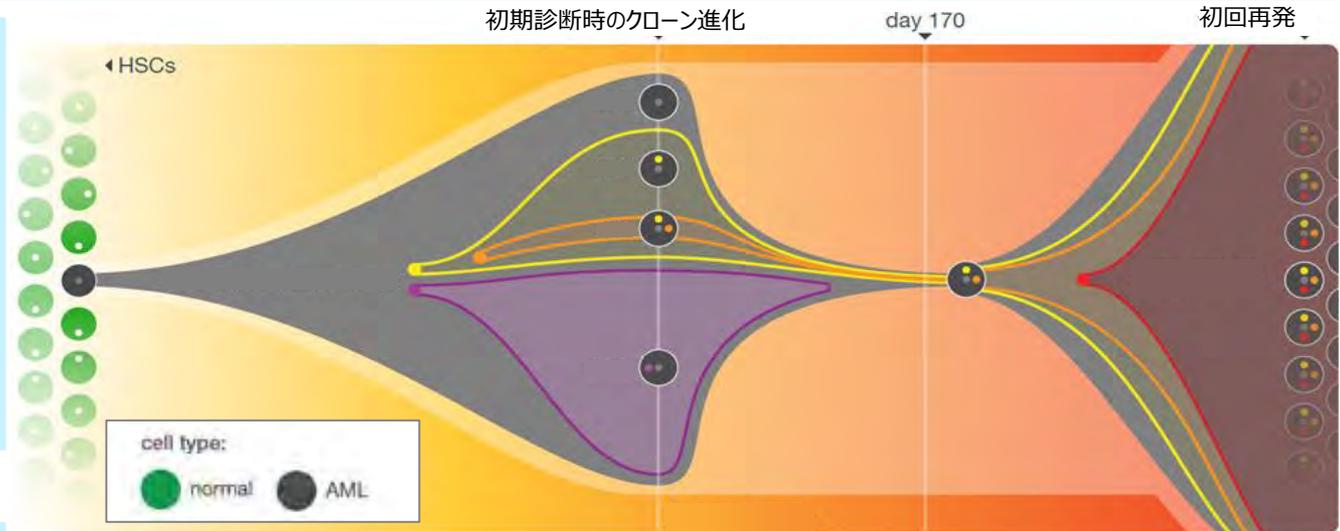


**5つの軸**

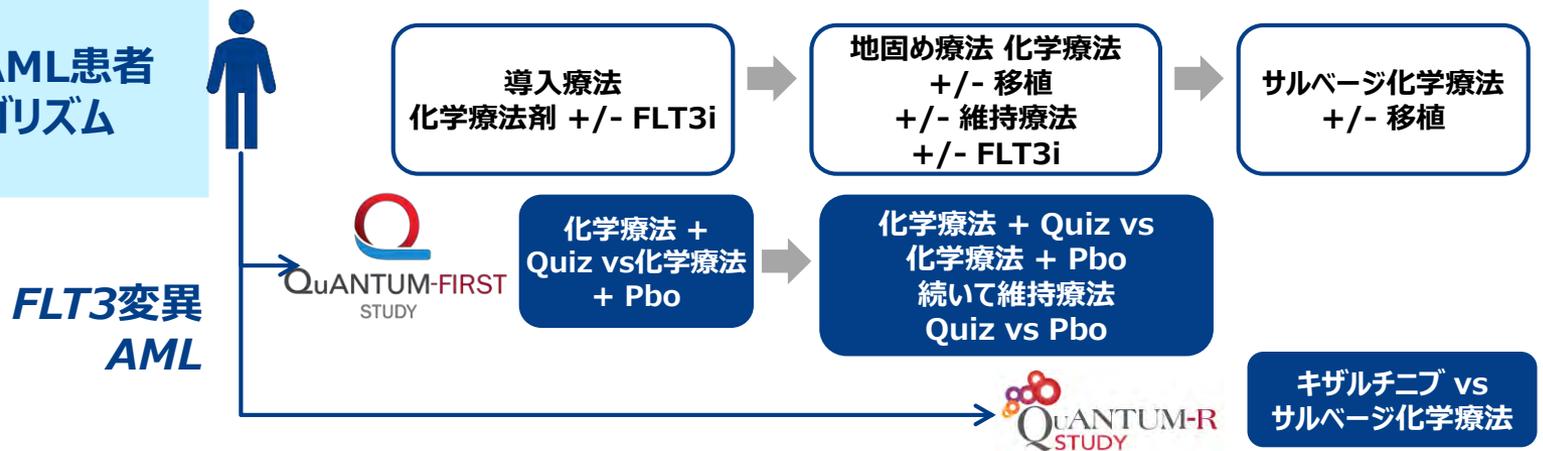
1. **グローバル同時申請**
2. AML1stライン試験の**加速化**
3. **AMLフランチャイズ品**の単剤および併用での展開
4. 社内研究と**社外提携**を通じた強化
5. 標的を絞った事業開発/ライセンス活動を**拡充**

## SOCの変革を狙った2つのPivotal試験 特異的かつ強力なFLT3阻害剤の役割を探求

クローン進化  
FLT3依存の出現



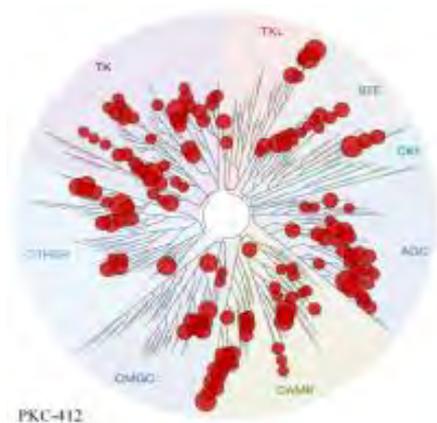
FLT3変異AML患者  
の治療アルゴリズム



# AML | キザルチニブ 特異的かつ強力なFLT3阻害剤

## 第1世代 マルチキナーゼ

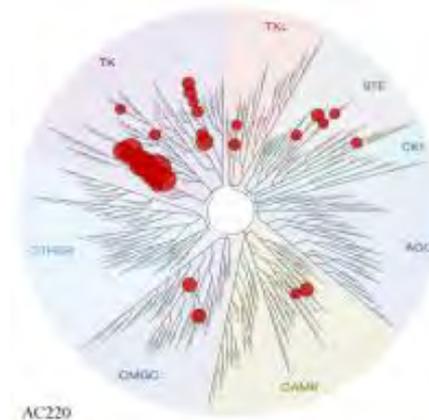
ミドスタウリン



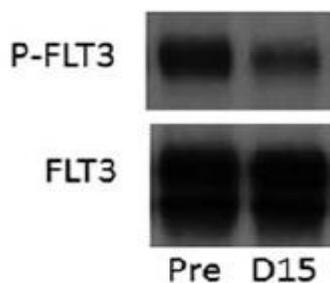
IC<sub>50</sub> in plasma: 1700 nM

## 第2世代 特異的かつ強力

キザルチニブ



IC<sub>50</sub> in plasma: 18 nM



Sources: Davis MI et al. Nat Biotechnol. 2011; 29: 1046-51; Pratz et al. Blood 2010;115:1425; Strati et al. Am J Hematol. 2015; 90:276; Cortes et al. J Clin Oncol. 2013; 31:3681

## 単剤フェーズ2試験

### ミドスタウリン

### キザルチニブ

**0%** CR/CRp/CRi

**46-57%** CR/CRp/CRi

**3%** CR/CRp/CRi/PR

**71-78%** CR/CRp/CRi/PR

**38%** 骨髄芽球の減少

**50 days** レスpons期間の中央値

**79 days** レスpons期間の中央値

Sources: Fischer et al 2010; J Clin Oncol 28:4339-4345; Cortes JE, Perl AE, Dombret H, et al. J. Clin. Oncol. 2013;31(15 suppl):7012.

Dohner H, Perf A, Rousselot P, et al. Haematologica. 2013;98(supplement 1):233.



## FIC・BICのポテンシャル

- フェーズ3申請用試験、n=363
  - 再発/抵抗性のFLT3-ITD AML患者
  - 単剤療法試験
  - プライマリーエンドポイント: Overall survival
- 日本でのフェーズ2試験が進行中

## グローバル申請へ向けた準備

- 2017年8月に患者登録完了
- TLR: 2018年度上半期
- 日米欧グローバル“同時”申請へ向けた準備: 2018年度下半期まで



## BICのポテンシャル&主要な価値ドライバー

- フェーズ3申請用試験、n=536
  - 新たに診断されたFLT3-ITD AML患者
  - 化学療法剤との併用試験
  - プライマリーエンドポイント: Event-free survival (無イベント生存率)
  - 最初の患者ランダムイズ: 2016年9月
  - グローバル試験を28カ国で実施

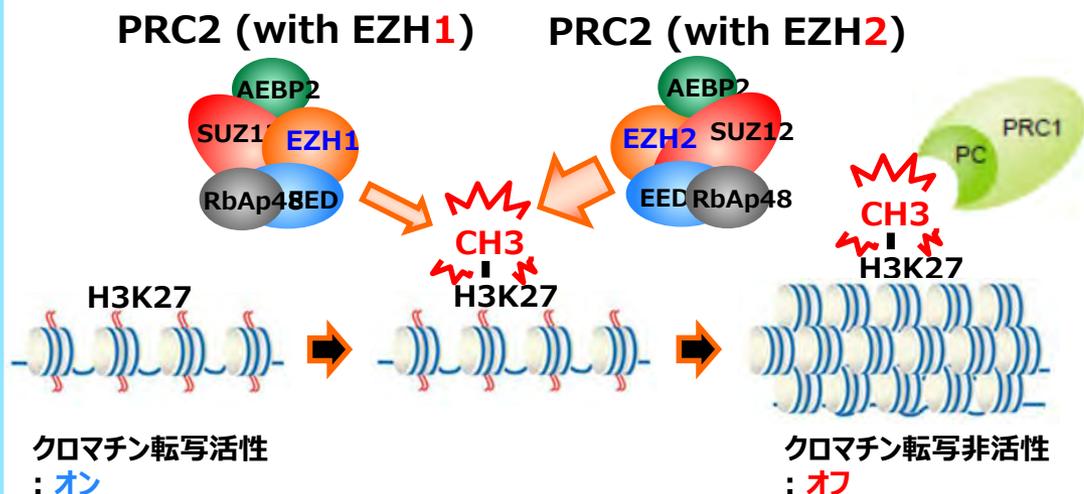
## 当初の見込みを上回る進捗

- 25%以上の患者登録が完了
- グローバル展開へのフォーカス

## DS-3201

ヒストンH3 (H3K27) のメチル基転移酵素であるEZH1とEZH2の強力かつ選択的なデュアル阻害剤

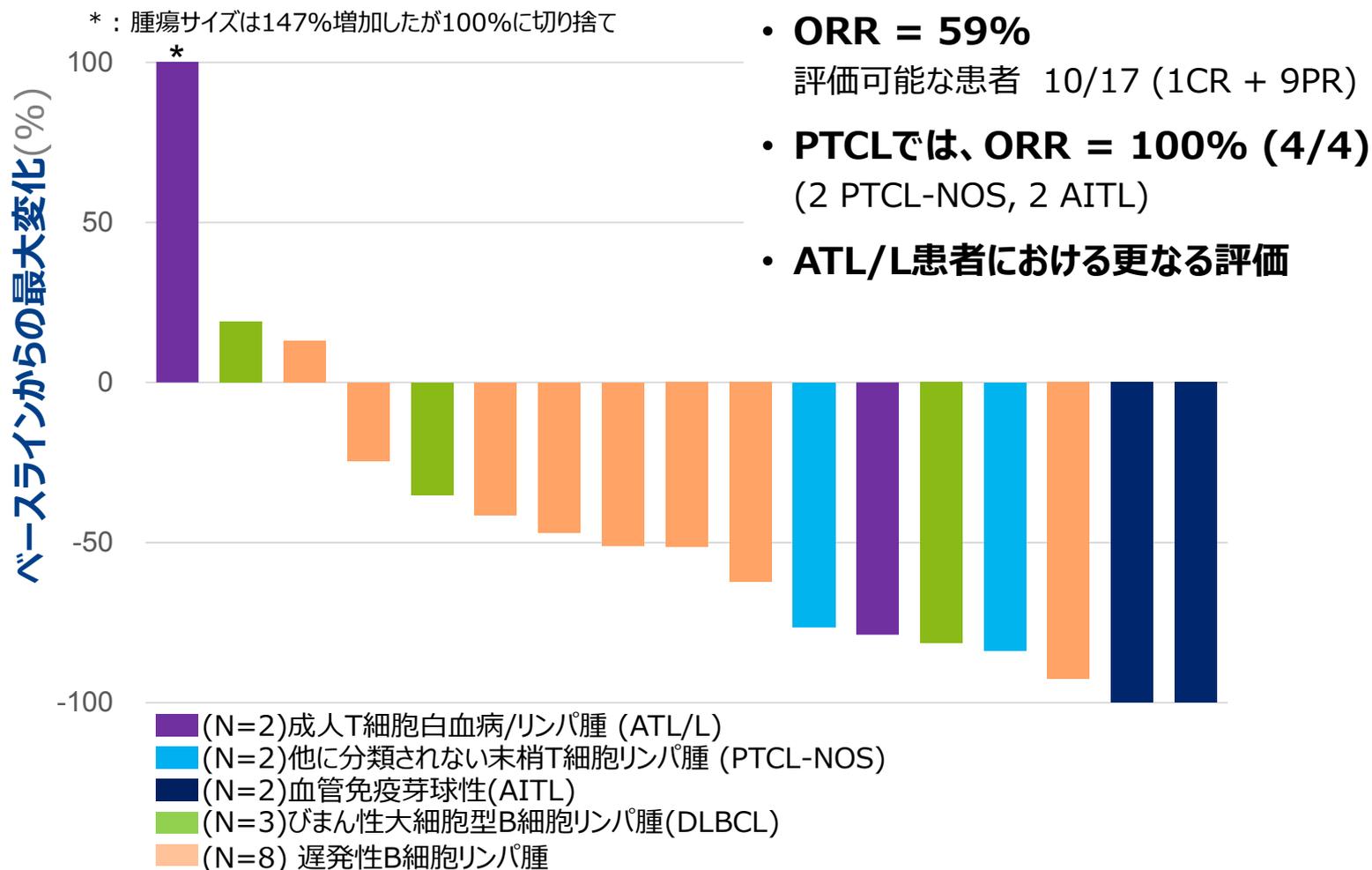
## エピジェネティクスの新しく有望なアプローチ



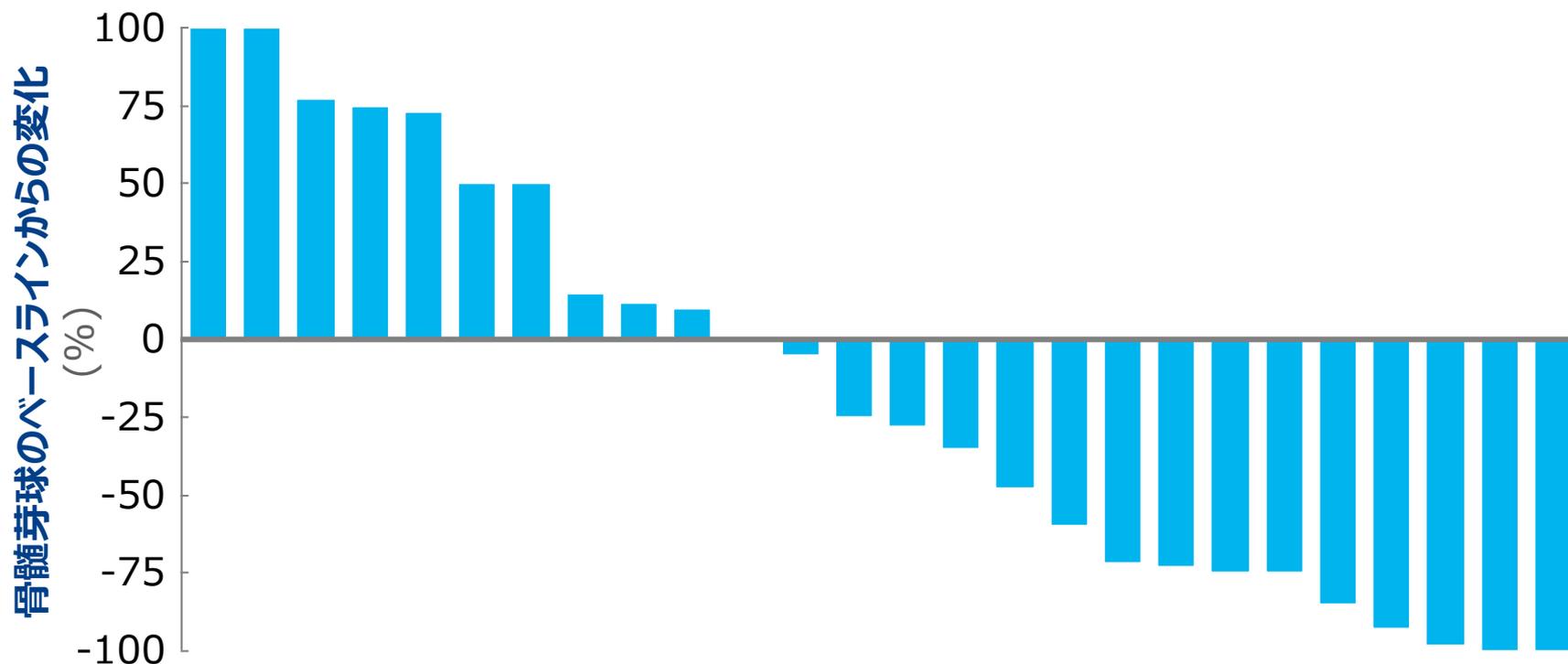
- H3K27 のトリメチル化 (H3K27me3)は、腫瘍抑制遺伝子や細胞分化遺伝子の負の調節因子
- **EZH1とEZH2のデュアル阻害剤**はH3K27の過剰メチル化を強力に防ぎ、EZH1とEZH2の間の相補メカニズムに打ち勝つと考えられる

## フェーズ1試験

### 再発または抵抗性 非ホジキンリンパ腫患者における途中経過



## DS-3032単剤による再発または抵抗性AMLまたはMDSの患者における途中経過 N=26 (フェーズ1)

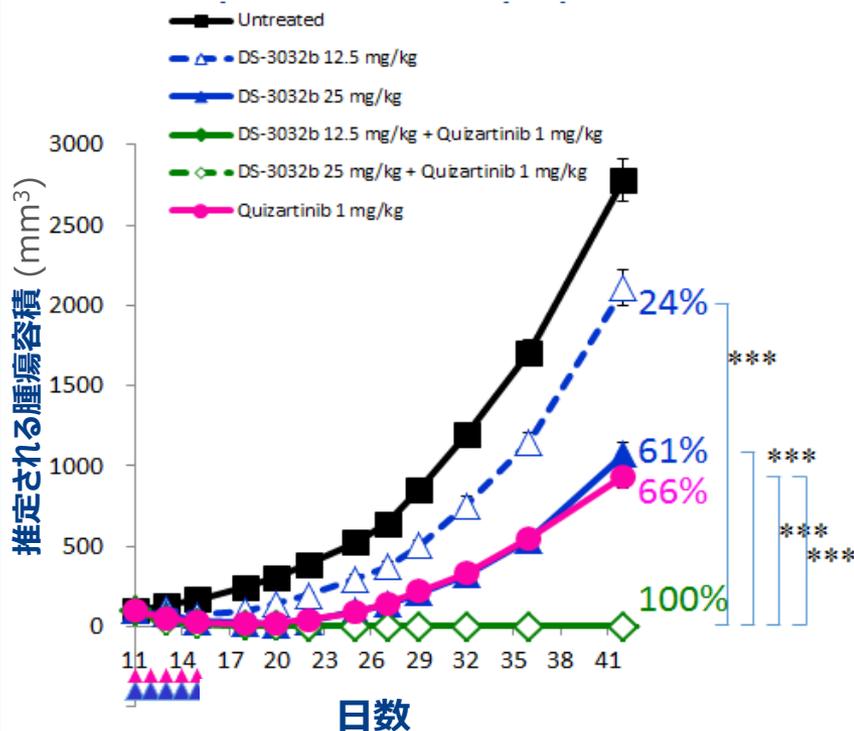


評価可能な患者の約60%において骨髄芽球減少

## 治験薬同士の併用療法 キザルチニブ + DS-3032 (MDM2i)

MV4

1 mpk キザルチニブ + 12.5 or 25 mpk DS-3032b



### 仮説: 幅広い活性メカニズムをもつ分子標的薬を組み合わせ

- 複数の耐性メカニズムを含むAMLの不均一性/複雑性に対応
- FLT3阻害剤単剤を超えたベネフィット (レスポンスの程度や期間、移植率、生存率)

### 両剤とも単剤としてAML患者において活性を示し、初期の安全性プロファイルも確立

#### 相補的な関係

- 重複のない、アポトーシス促進性のターゲット
- DS-3032は、野生型TP53のAML患者における活性が期待される
- FLT3-ITD変異AML患者の95%以上が野生型TP53

#### 非臨床試験結果

- シナジー効果の可能性を示唆



**データの取得**と承認申請  
TLR 2018年度上半期



2018年度に被験者登録の目標数を超えるべく  
**グローバルでのリクルート促進**



ポートフォリオを充実するための**外部提携**、  
事業開発、ライセンス活動

**サイエンスに基づき、AML以外の適応症  
へも拡大**

自社ポートフォリオ内および外部アセットとの  
**併用療法に注力**

## 本日のロードマップ

### ① Cancer Enterprise 2025

DS: サイエンスカンパニー

“7 in 8”: 7つの新規化合物を8年間に上市

### ② Cancer Enterprise: 現在の状況

DS-8201: フラッグシップ ADC

ADCs : 次世代技術

キザルチニブ: AMLでのプレゼンス確立

### ③ その他アップデートとQ&A





## KTE-C19 (acicabtagene ciloleucel)

- ZUMA-1試験と同様の試験を日本で実施  
(PMDAと相談済み)
- 2018年度に登録開始見込み
- Kite社から技術を移管

- Acicabtagene ciloleucel (KTE-C19) の日本における開発、販売および製造技術移管後の最終的な製造は当社が担当
- 契約には、締結から3年以内に米国で臨床開発に入るKite社の開発候補品のライセンスオプション権が含まれる



## 腱滑膜巨細胞腫 (TGCT)/ 色素性絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS) を対象とする ENLIVENフェーズ3試験で有効性の評価項目における目標を達成

1. 限定された適応症について米国FDAに正式なプレNDAミーティングを行う方針
2. プログラム全体で、関連が疑われる胆管減少症候群による死亡または肝移植（計2例）を含む、数パーセントの重篤な肝機能障害が認められている

- ペムブロリズマブとの併用は効果的な相乗作用のエビデンスが得られなかったことから中止



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise

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

## 2017年で現時点までに開始した主要提携



**KTE-C19 CAR T-cell**  
日本での開発  
2017年1月



**DS-8201 + ニボルマブの併用試験**  
2017年8月



**バイスペシフィック抗体に関する提携の進捗**  
2017年7月



**広範なAMLコラボレーション、複数のパイプライン品**  
2017年9月



**標的探索**  
2017年7月



**ADC提携**  
2017年10月



**G47Δ (DS-1647) がん治療用ウイルスの開発**  
2017年7月



**研究提携**  
2017年12月



**DS-5010 (RETi) 自社パイプラインにフォーカスするために導出**  
2017年8月



**DS-8201 + ネルラチニブの併用**  
2017年12月



**研究提携**  
2017年12月

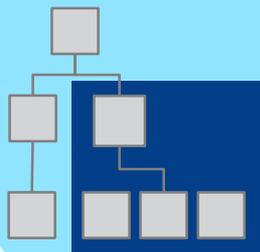
最先端の  
サイエンス



価値ある  
ポートフォリオ



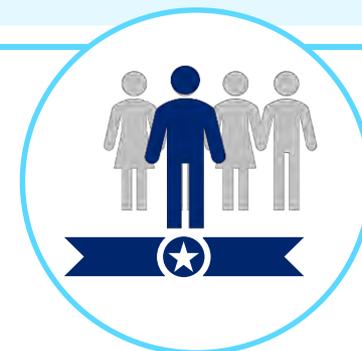
実行にフォーカスした  
機敏な執行力を持つ  
有能な組織



信頼できる進展と  
明確な推進力



第一三共は、現在の力を維持し、  
リーダーとして認知されるように  
Transformationを続ける



# Cancer Enterprise | FY2018 主要なR&Dマイルストーン

プロジェクト	適応症   試験	~Q4 FY2017	Q1	Q2	Q3	Q4
キザルチニブ	QuANTUM-R AML 2 <sup>nd</sup> ライン治療 Ph 3 (米   欧   亜)			TLR		
	AML・DS-3032併用			◆ 試験開始		
DS-8201	Her2陽性 乳がん Post T-DM1 vs Phys Choice Ph3			◆ 試験開始		
	Her2陽性 乳がん vs T-DM1 Ph 3			◆ 試験開始		
	Her2低発現 乳がん Ph 3			◆ 試験開始		
	Her2陽性 大腸がん Ph 2	◆ 試験開始				
	Her2陽性 NSCLC Ph 2			◆ 試験開始		
	Her2陽性 乳がん   膀胱がん ニボルマブ併用 Ph 1/2	◆ 試験開始				
	Her2陽性 乳がん   NSCLC IO併用 Ph 1/2			◆ 試験開始		
	Her2陽性 乳がん   胃がん IO併用 Ph 1/2			◆ 試験開始		
U3-1402	Her3陽性 乳がん Ph 1/2 (日)		◆ Ph 2 Part開始			
	EGFRm NSCLC Ph 1 (米)	◆ 試験開始				
DS-1062	TROP2陽性 NSCLC First-in-human (米)	◆ 試験開始				



Daiichi-Sankyo  

---

cancerenterprise

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



Passion for Innovation.  
Compassion for Patients.™



## 第一三共 研究開発 2025年ビジョン

**Glenn Gormley MD PhD**  
**Senior Executive Officer**  
**Global Head R&D**

2017年12月13日 (水)

## がんに強みを持つ 先進的なグローバル創薬企業

### 2015年以前

- 循環器領域
- PCP領域中心
- グローバル製品
- 自前主義
- 売上規模

### 2016-2020 第4期中計

2025年に向けた転換  
Transformation

### 2025年 ビジョン

- がん事業
- スペシャルティ領域
- リージョナルバリュー
- アライアンス拡大
- 持続的利益成長

### 第4期中計達成のための戦略目標

エドキサバン  
の成長

がん事業の  
立上げ・確立

日本No.1カンパニーとして  
成長

米国事業の拡大

SOCを変革する  
先進的医薬品の  
継続的創出

利益創出力の強化

- **重点領域の明確化**

- がん領域
- スペシャルティメディスン領域  
(がん領域以外のスペシャルティ領域\* + LCM\*\*)

\*疼痛、中枢神経系、心不全・腎不全、希少疾患

\*\*Life Cycle Management

- **研究組織のバイオベンチャーモデルへの転換**

- バイオロジー、薬理、創薬科学の機能を有した組織

- **バイオリジクスユニットの設立**

- バイオ医薬品の研究開発を強化するため研究開発と製薬技術の関連機能を集約

- **意思決定の簡素化**

- プロジェクトチームへの権限委譲とGEMRAD\*での意思決定の減少

\*Global Executive Meeting of Research And Development

- **がん領域を優先し  
スペシャルティメディスンへの投資を厳選**
- **優先順位付けに従って、リソースをシフト**
- **結果を生み出すために重要なケイパビリティ獲得へ  
投資**
- **多様な技術基盤やモダリティを継続的に構築**

## 3本の柱に基づいて世界をリードするサイエンス組織となる

BIC & FICのADCで  
スマート治療のリーダーと  
なる

3

競争力のある血液がん  
フランチャイズを確立する

3

飛躍的なサイエンスで  
リーダーとなる

1

### 7つの新規化合物を8年間に創出

組織横断的な価値創造チームが  
それぞれの新規化合物で標準治療（SOC）を変革する

## 直近の売上収益を確保すると共に、アンメットメディカルニーズの 高いスペシャルティ領域へ移行する

### 直近の売上収益の最大化

- 後期パイプライン品の開発完遂
- 上市品のLCMへのサポート

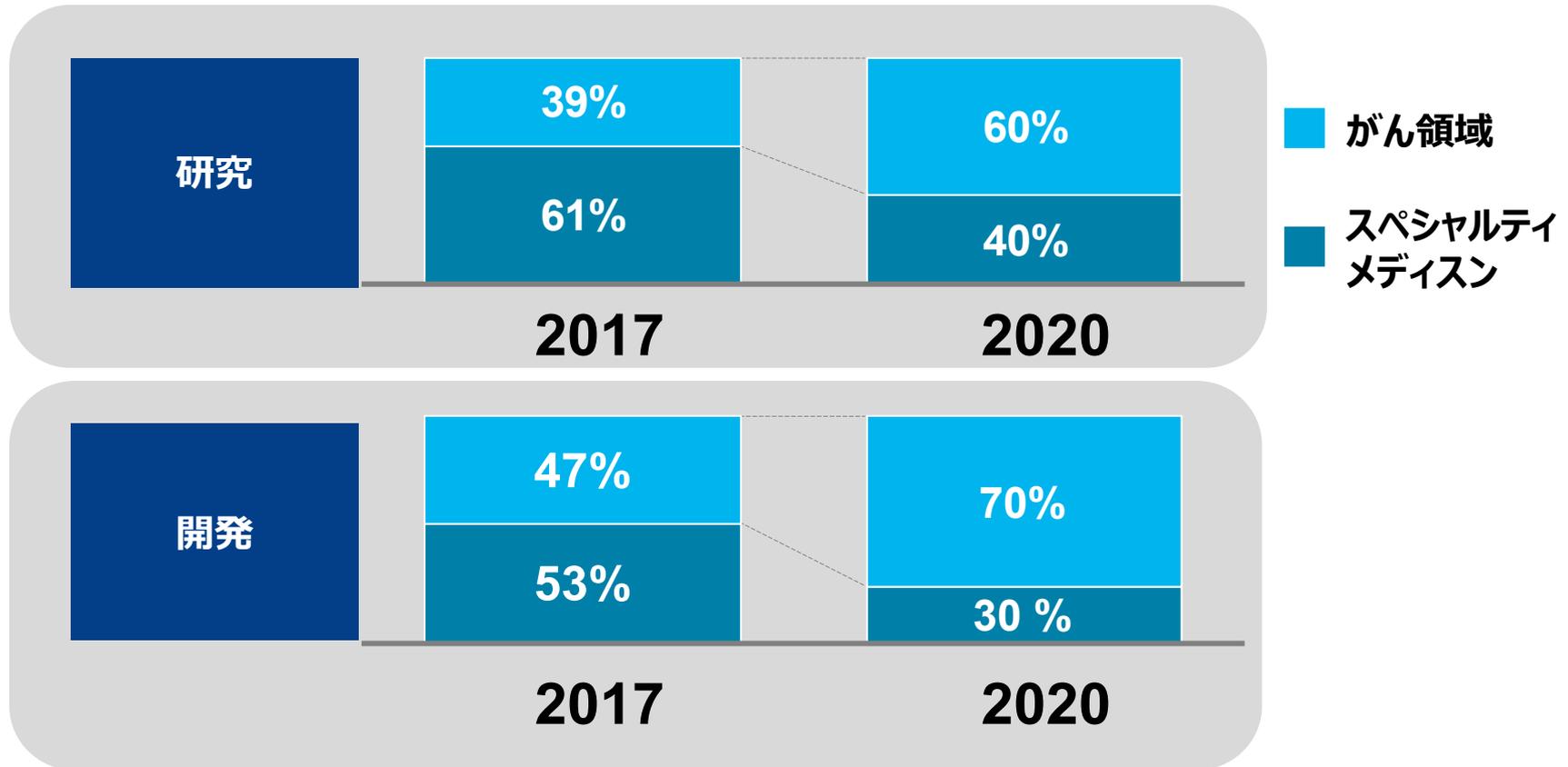
2018年～2020年に  
2つの新規化合物

### フランチャイズの将来成長

- 疼痛、中枢神経系、心不全・腎不全、希少疾患の各領域でSOCを変革する製品の研究開発に集中

2021年～2025年に  
3つの新規化合物

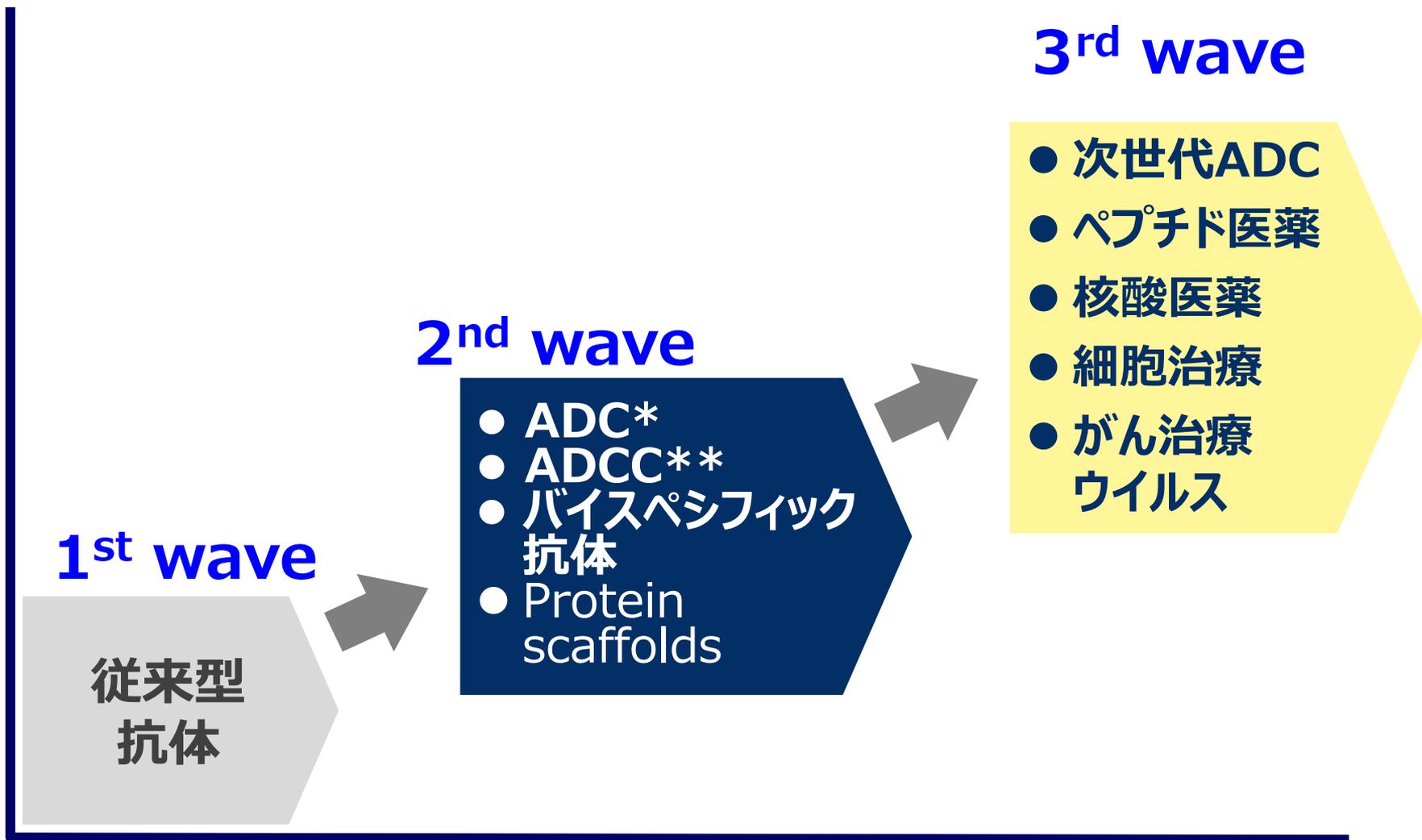
# スペシャルティメディスンからがん領域へ経営資源（経済的・人的リソース）をシフト



# 結果を生み出すために重要なケイパビリティ獲得へ投資

獲得能力	投資目的
R&D IT基盤の強化	• グローバル申請への対応
	• 臨床試験費用の削減
	• タイムラインの加速化
トランスレーショナル リサーチの拡大	• ディスカバリーと臨床開発活動のより緊密な連携
	• POC獲得の早期化
	• 新しいターゲットや適応症の発見

事業価値・機会

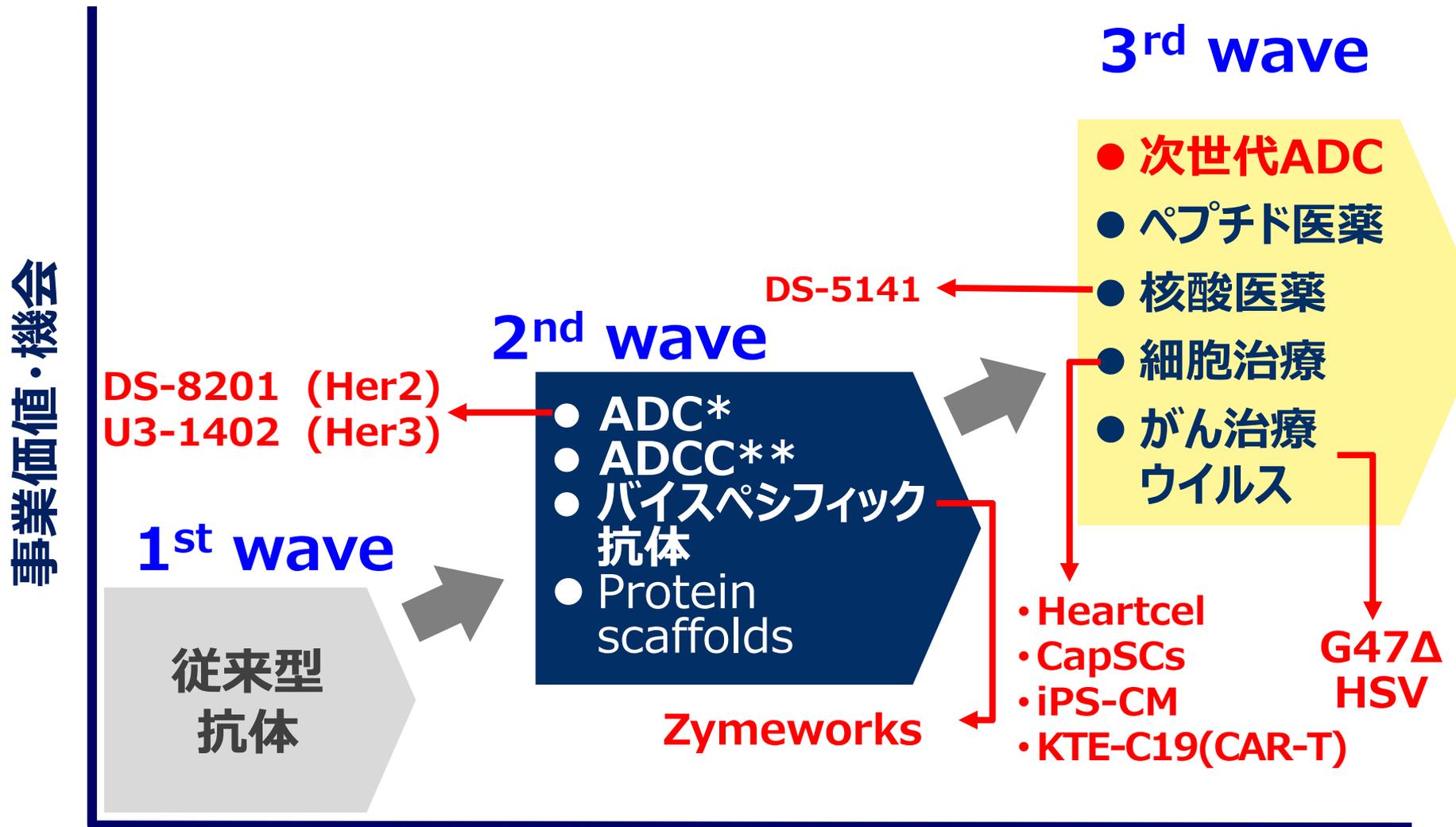


\* ADC: Antibody Drug Conjugate  
抗体薬物複合体

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

技術の進展

# 多様な技術基盤やモダリティを継続的に構築



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

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

技術の進展

- 2025年ビジョンを達成し、それ以上の成果をあげるだけの可能性がある
- そのためにR&Dは以下のように進化し続ける：
  - 研究開発投資および人的投資の大半をがん領域にシフトし、ADCとAMLのポートフォリオの価値を最大化する
  - スペシャルティメディスン領域への投資は厳選し、高い潜在能力があり、リスク分散になるような重点領域に集中する
  - イノベーションを実現するために、ITとトランスレーショナルメディスンに投資する
  - 新しい治療を生み出す源泉として、技術基盤やモダリティを継続的に幅広く構築し続ける



Daiichi-Sankyo  

---

cancerenterprise

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

本資料に関するお問い合わせ先

**第一三共株式会社**  
**コーポレートコミュニケーション部**

TEL: 03-6225-1126 (報道関係者の皆様)  
03-6225-1125 (株式市場関係者の皆様)

Email: [DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp](mailto:DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp)