

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



# 2018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**

2018年12月12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。

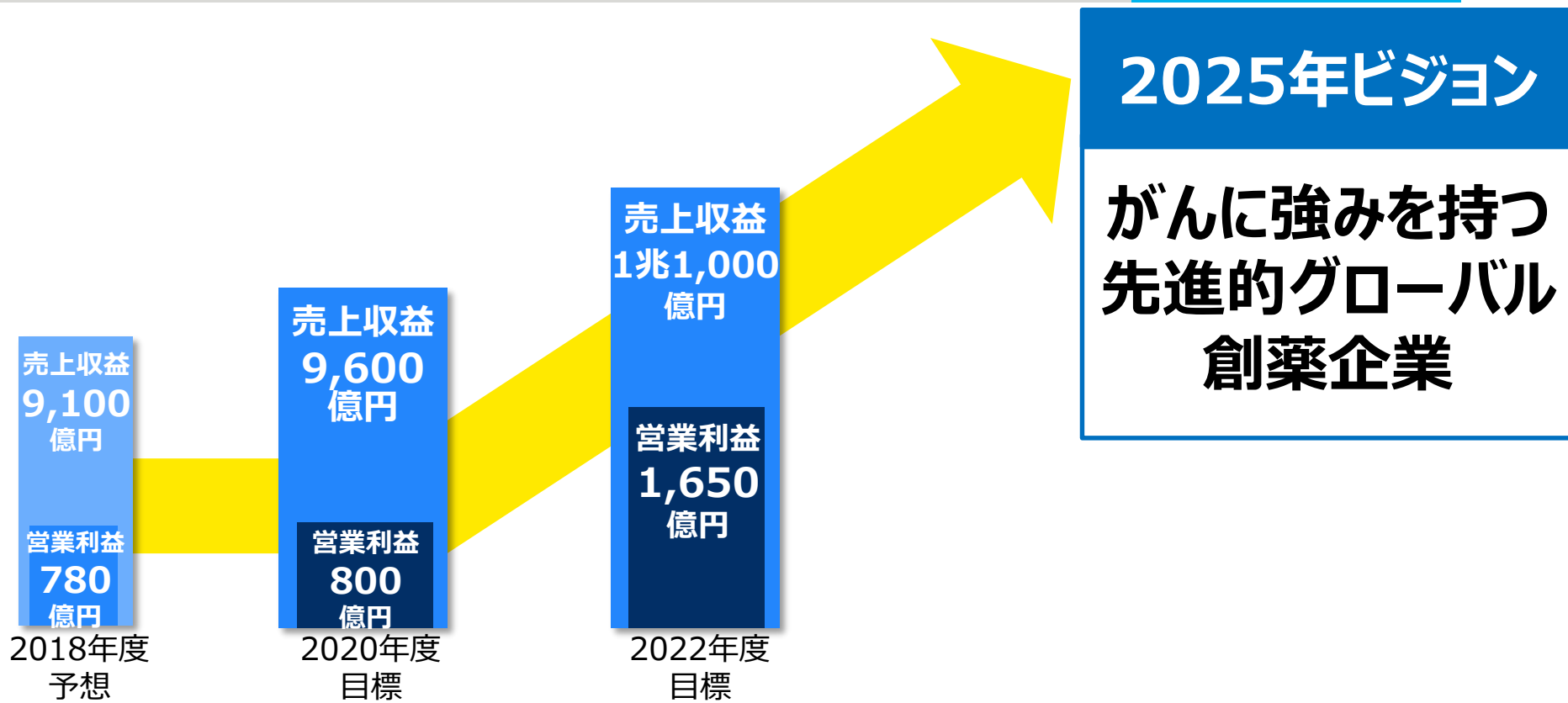
本書に記載の情報は、今後予告なく変更されることがあります。従いまして、本書又は本書に記載の情報の利用については、他の方法により入手した情報とも照合し、利用者の判断においてご利用ください。

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。

# 2025年ビジョンと第4期中期経営計画



## 持続的成長基盤の確立：6つの戦略目標

- エドキサバンの成長
- 日本No.1カンパニーとして成長
- 米国事業の拡大
- がん事業の立上げ・確立
- 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

## R&D投資増額

- ✓ 5年間で**1兆1,000億円**の投資（2,000億円増額）
- ✓ 事業開発投資の原資（5,000億円）の活用も**検討**

## がん領域とSM領域\*の最適バランスの実現

- ✓ SM領域は早期に利益貢献する**LCM**および**新製品**に集中
- ✓ 2025年ビジョン以降を見据えて、SM領域での探索研究**継続**

SM領域：スペシャルティメディスン領域（がん以外の領域。循環代謝、疼痛、中枢神経系疾患、心不全・腎障害、希少疾患等の領域を含む。）

## CE 2025年ビジョン

ADCフランチャイズ

3

AMLフランチャイズ

3

ブレイクスルーサイエンス

1

8年間で7つの新規化合物

## SM 2025年ビジョン

直近の売上収益の最大化

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

2021年～2025年に  
3つの新規化合物

## CE 2025年ビジョン

R&D Day 2018  
メイントピックス

## SM 2025年ビジョン

直近の売上収益の最大化

2018年～2020年に  
2つの新規化合物

承認申請中  
ミロガバリン  
エサキセレン

フランチャイズの将来成長

2021年～2025年に  
3つの新規化合物



# 第一三共Cancer Enterprise 成果実現、規模拡大、そしてサイエンスでリード

2018年12月12日

**Antoine Yver MD MSc**  
Exec VP & Global Head R&D Oncology

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック (2019年度前半も視野に)
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCSで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化 - QuANTUM-First試験の意義

## 6 ハ°キザルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社 / 今後のニュースフロー



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise



## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCsで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ーQuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise

7 in 8

**成果を出し続けるマシン:**  
申請とデータ創出



**CEの規模拡大:**  
課題に立ち向かう



**ワールドクラスの  
サイエンス・  
リーダーシップの確保**

# Cancer Enterprise 2025

7つの新規化合物候補となる多数のプロジェクト

7 in 8  
NMEs      years

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

2018年度

2025

キザルチニブ

DS-8201

DS-3201

U3-1402

DS-1062

DS-7300

パキダルチニブ

DS-1647

DS-3032

DS-1001

Axi-Cel®

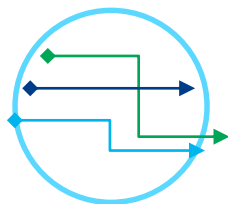
DS-1205

PLX2853



## 3つのNDA/BLA申請を12か月以内に

- ◆ キザルチニブの日米欧の申請を1ヶ月以内に実施
- ◆ ペキシダルチニブの米国申請は2018年度後半に実施
- ◆ DS-8201を2019年度前半に申請する可能性も視野に



## データ創出：高いポテンシャルを示すエビデンスを創出し期待を上回る

- ◆ DS-8201 HER2低発現乳がん
- ◆ DS-8201 既治療乳がんでの前例のない奏効期間（トラスツズマブ、T-DM1 ±ペルツズマブ治療後）
- ◆ DS-8201大腸がん、非小細胞肺がんでの効果
- ◆ U3-1402（HER3 ADC）の効果
- ◆ DS-1062（TROP2 ADC）非小細胞肺がんでの試験



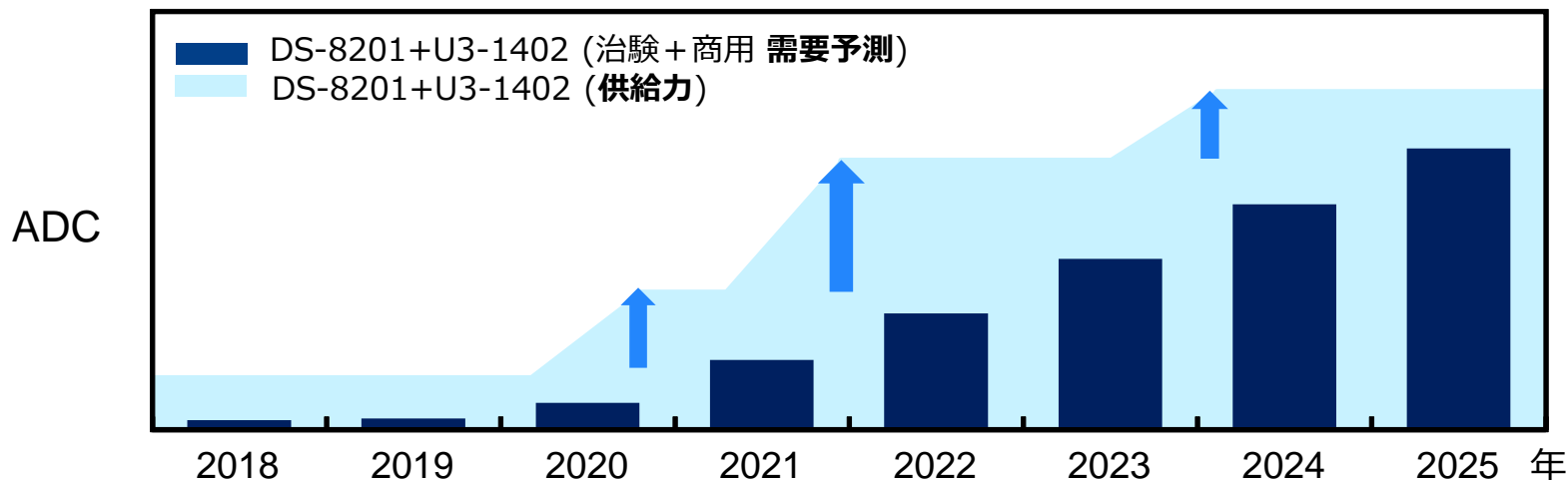
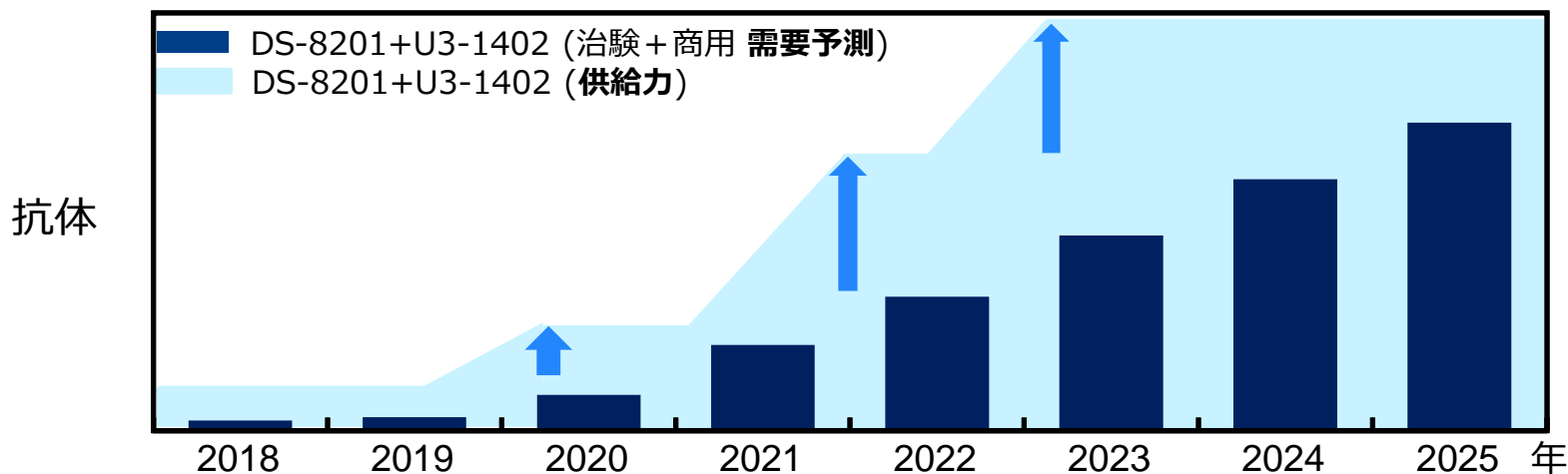
## 治験薬製造及び商用生産

- ◆ 加速化とスケールアップが進行中

# ADC製造

## 大幅な需要増加に対応

### DS-8201の2019年度申請可能性と各ADCプログラムの拡大を視野に増産対応



各アクションには、製造施設の追加、CMOへの技術移転と生産網構築等を含む



**CEは、2016年10月に計画した、  
成功に必要なリソースレベルを達成**

**期待を上回るポートフォリオの進展を  
ふまえ、CEは更なる拡大へ**

- ◆ R&D、製薬技術、グローバルメディカル  
アフェアーズの～70-80%のリソースがCEに  
フォーカス
- ◆ 中期経営計画見直しにより、  
RD費は5年間で1兆1,000億円に増加
- ◆ 大規模なオペレーションで価値最大化  
するための、研究開発提携を検討

# 第一三共 | 伝統的な日本企業から グローバルなパワーを持つ組織へトランスフォーメーション



第一三共

## 新しいグローバルオペレーションモデルを整備

- ◆ **日本のリーダーシップ**は重要なドメインで（例：研究、タンパク質工学・生産プロセス、トランスレーショナルリサーチ、臨床開発）
- ◆ **ウエストのリーダーシップ**はトランスレーショナル開発と臨床開発で
  - 過去2年間で、15人のシニアリーダーが、様々なグローバルトップの製薬企業から入社
  - これらのシニアリーダーの経験を全て足し合わせると、オンコロジーR&Dにおいて250年の経験（平均16.7年）、50以上の承認申請経験
- ◆ **グローバルチームがマトリックス機能組織を日米からリード**
  - 革新的な取組み（例：サラ・キャンオン研究所とのコラボレーション）



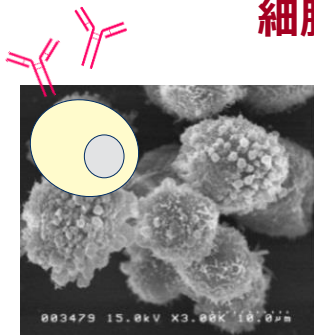
- ◆ ADC、血液がん、ブレイクスルー・サイエンスからの途切れることのない**新薬候補の創出**
- ◆ RDノバーレ内に臨床解析機能を設置し、**トランスレーショナルリサーチ機能を強化**
- ◆ **最先端のバイオITオミックス\*研究基盤**を構築
- ◆ 事業継続計画を含む**CMCのプロセスとスケール面**での熟達
  - ADC関連技術の強化



\*バイオロジーとITで生命現象を包括的に解析・解明しようという研究



## 細胞基材の構築



自社発現系の開発  
高生産細胞 樹立技術

オリジナルの細胞-ベクターシステム

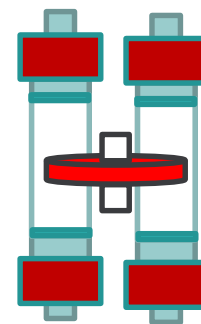
## 培養プロセス開発



高発現培地  
スケールアップ技術

製造効率化  
生産力向上

## 精製プロセス開発











フロースルーモードによる精製

省力化・連続化・原材料費削減

自社製造技術の開発により、抗体生産をプラットフォーム化し、生産性向上、製造期間短縮を図ると共に強固なプロセスを実現

## ADCフランチाइズ

臨床段階

	プロジェクト (標的抗原)	可能性のある適応症	研究	前臨床	フェーズ1	申請用試験
1	DS-8201 (HER2)	乳がん、胃がん、大腸がん、 非小細胞肺癌				
2	U3-1402 (HER3)	乳がん、 非小細胞肺癌				
3	DS-1062 (TROP2)	非小細胞肺癌				
4	DS-7300 (B7-H3)	固形がん				
5	DS-6157 (GPR20)	GIST(消化管間質腫 瘍)				
6	DS-6000 (非開示)	腎臓がん 卵巣がん				
7	(TA-MUC1)	固形がん				

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック (2019年度前半も視野に)
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCsで発表
- EGFR変異NSCLCのプロゲラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ー QuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise

## DS-8201フラッグシップアセット

**FDA** 画期的治療薬指定



先駆け審査指定

### 継続中の申請用試験

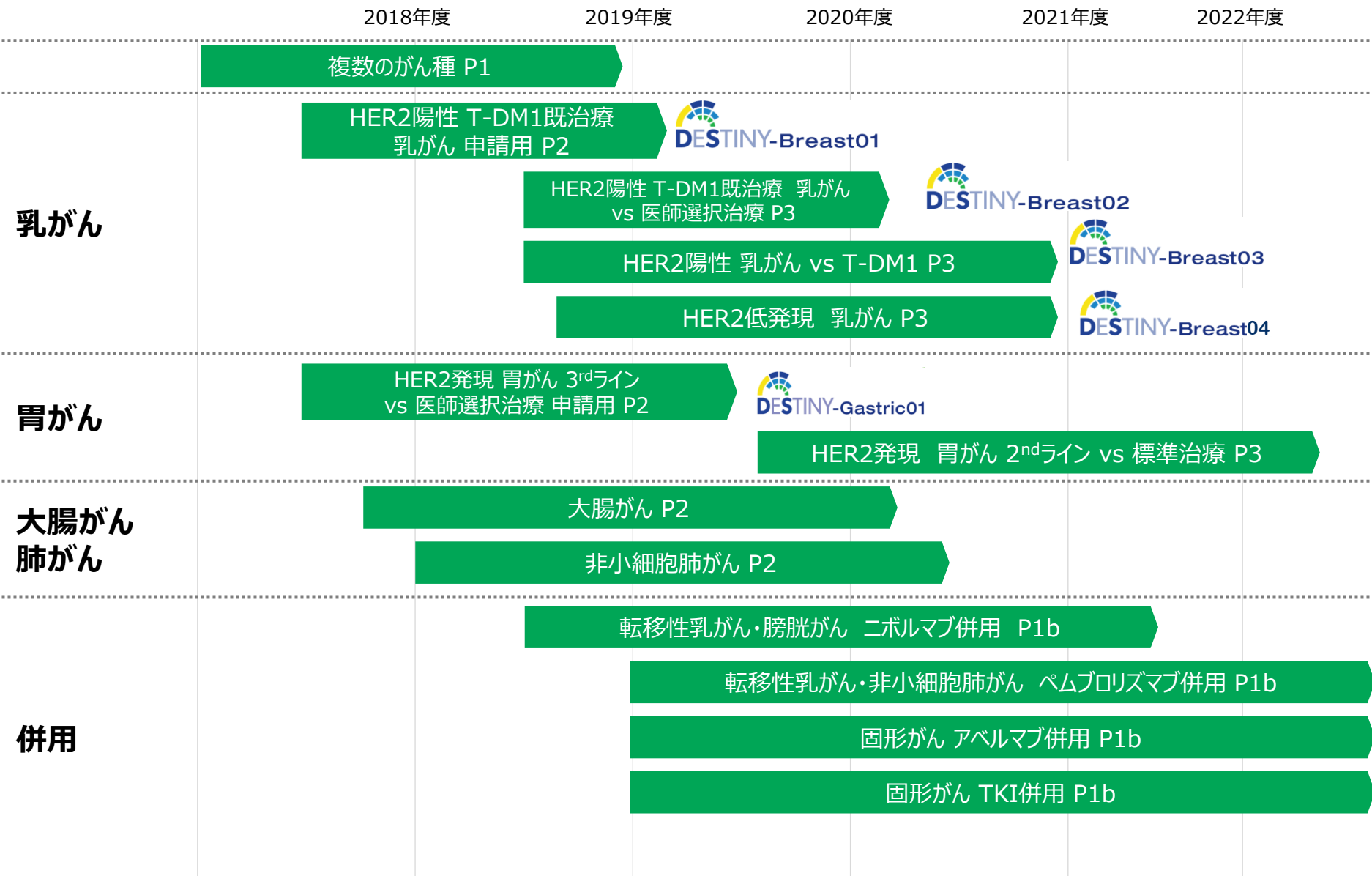
- DESTINY-Breast01
- DESTINY-Gastric01
- 乳がん HER2陽性 T-DM1既治療
- 乳がん HER2陽性 vs T-DM1
- 乳がん HER2 低発現

### 今後の開発計画

- 早期ライン、肺がん、大腸がん、併用 (TKI、CDK4/6、ホルモン療法、PARP阻害剤、IO)

## フォーカス

- ✓ HER2陽性乳がん：  
フェーズ1試験J101における奏効期間
- ✓ HER2低発現の乳がん
- ✓ 2020年申請に向け進行中、2019年度前半への申請前倒しも検討中  
2018年度第4四半期末以降に確認
- ✓ 開発計画の拡大
- ✓ 大規模な生産のスケールアップを継続



## 更なるデータ獲得のゲートとなる現在/将来の開発計画

## 方向性（フェーズ1-3）

### 新規計画

<p>乳がん</p>	<p>転移性がん 1<sup>st</sup>ライン</p> <p>早期乳がん</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ネオアジュバント</li> <li>• アジュバント</li> <li>• HER2陽性 1<sup>st</sup>ラインP3</li> <li>• IO併用</li> <li>• ホルモン療法併用</li> <li>• CDK4/6阻害剤併用</li> <li>• PARP阻害剤併用</li> <li>• 抗HER2剤2剤併用</li> </ul>
<p>胃がん</p>	<p>West HER2発現 胃がん 2<sup>nd</sup>ライン P2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEGF阻害剤併用</li> <li>• 化学療法剤併用</li> <li>• IO併用</li> <li>• HER2低発現</li> <li>• 胃がん早期</li> </ul>
<p>大腸がん 肺がん</p>	<p>大腸がん P2</p> <p>非小細胞肺がんP2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEGF阻害剤併用</li> <li>• 化学療法剤併用</li> <li>• IO併用</li> <li>• HER2低発現</li> </ul>
<p>その他併用</p>	<p>その他がん種 P2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2遺伝子増幅バスケット</li> <li>• HER2変異バスケット</li> <li>• 卵巣</li> <li>• 子宮</li> <li>• 唾液腺</li> <li>• 膀胱</li> <li>• 新規IO併用</li> </ul>

- ◆ 呼吸疾患、主にILD<sup>1</sup>、を誘発することが知られている薬剤は380以上
- ◆ 発現は大部分が**予測不可能であり、特異体質**によるところが大きい
- ◆ **診断は兆候や症状**（例：発熱、咳、息切れ）と**他の疾患との鑑別診断**で行われる
- ◆ **治療は高用量のステロイド、並びに、原因となる薬の中止**
- ◆ 例えばタグリツソの場合（米国添付文書）
  - 1,142例中3.9%でILD
  - 死亡例は0.4%

<sup>1</sup>M Schwaiblmair Open Respir Med 2012;6:63-74

ILD : interstitial lung disease 間質性肺疾患

## 治験医師の報告及び外部判定されたILD

患者	外部判定状況	グレード					トータル
		1	2	3	4	5	
全患者 全用量の蓄積 データ N = 665	治験医師報告, n (%)	30 (4.5)	23 (3.5)	6 (0.9)	2 (0.3)	5 (0.8)	66 (9.9)
	外部判定済み症例, n	16	13	4	0	5	38
	薬剤との関連ありとされたILD, n	11	12	3	0	4	30

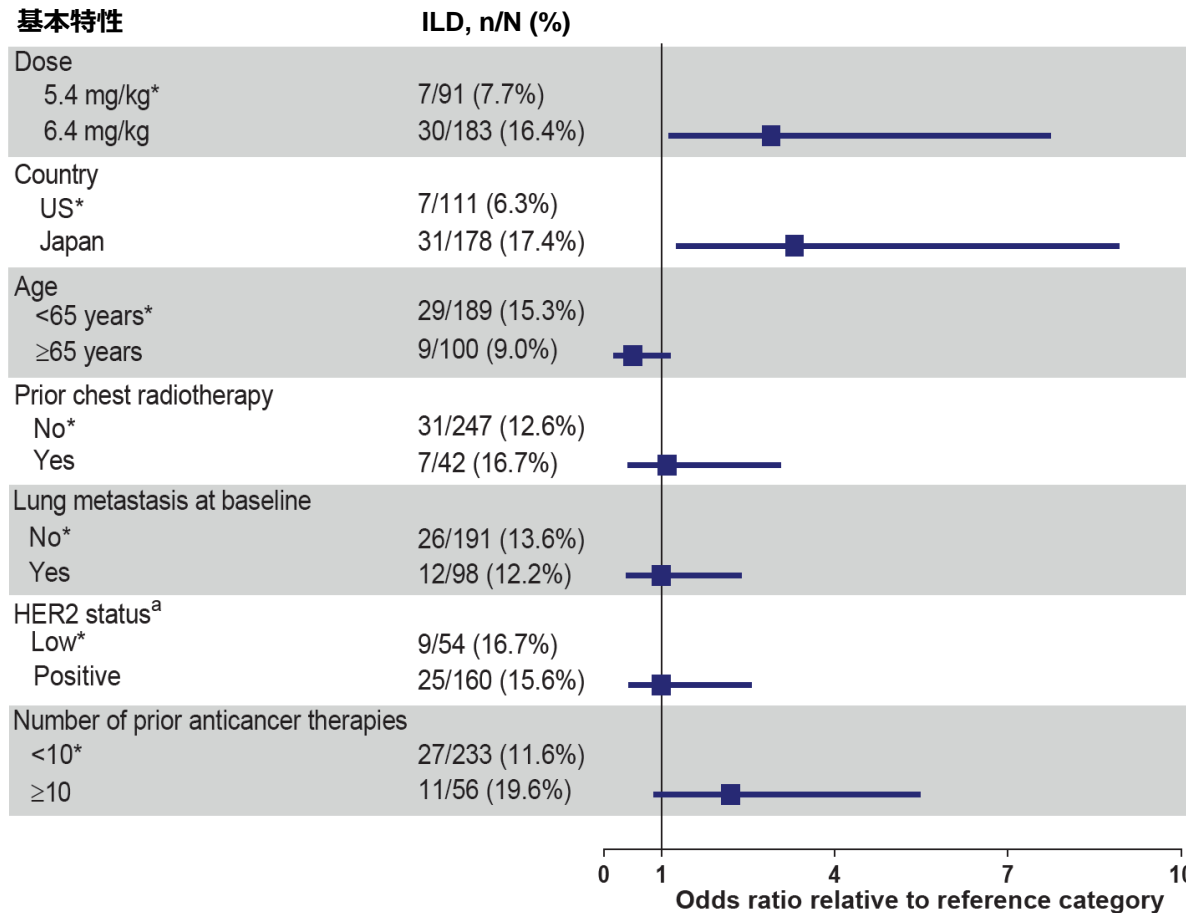
データカットオフ: 2018年10月15日

- ◆ 治療期間の平均値は108日
- ◆ 29.5%の患者は180日以上の治療歴
  - ILD発現までの日数中央値は149日
- ◆ **2018年2-3月: ILDをDS-8201のリスクと認識: 主要なアクションを実行:**
  - 同意取得時に被験者に注意喚起し、ILDの可能性のある兆候や症状があった場合は連絡頂くよう依頼
  - 治験実施施設に対し、ILDが疑われるケースのモニタリング、評価、並びに治療に関する積極的な情報提供を実施

ILD : interstitial lung disease 間質性肺疾患



## ILD発現と各特性との関連性のオッズ比 (95% CI) (J101試験)



他の要因を調整した結果、**高用量**であることと**日本人**であることが**ILDの発現しやすさ**に関連している

オッズ比及び95%信頼区間は提示する変数を含む多重ロジスティック回帰分析で計算

\*対象分類, <sup>a</sup>HER2ステータスは乳がんと胃がんのみ

ILD: interstitial lung disease 間質性肺疾患

- ◆ 安全性、有効性、暴露データより、5.4mg/kgを乳がんピボタル試験の用量として選択
- ◆ 乳がん患者5.4mg/kg投与群でのILDは特徴が判明したリスク

乳がん 5.4 mg/kg投与にて発現したILD

患者	外部判定状態	ILD重症度グレード					合計
		1	2	3	4	5	
乳がん 5.4 mg/kg N = 269	治験医師報告, n (%)	8 (3.0)	4 (1.5)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	15 (5.6)
	外部判定済み症例, n	3	3	0	0	1	7
	薬剤との関連ありとされたILD, n	2	2	0	0	1	5

ILD : interstitial lung disease 間質性肺疾患

### 継続中のP1試験におけるHER2陽性乳がん患者の有効性結果 (データカットオフ2018年8月10日)<sup>1</sup>

#### HER2陽性 (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+) 乳がん

確定ORR (66/111)<sup>a</sup>

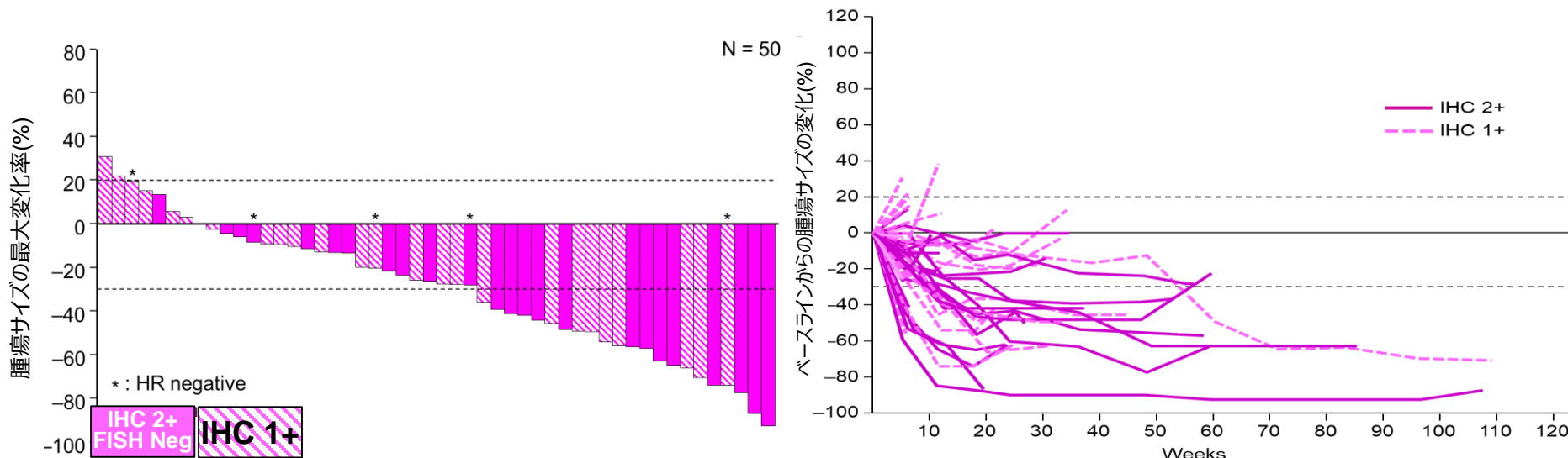
59.5% (95% CI 49.7, 68.7)

奏効期間中央値

20.7ヶ月 (範囲 0.0+, 21.8+)

<sup>a</sup>5.4または6.4 mg/kgの投与を受け2回以上のスキャンを実施した被験者、または2度目のスキャン前に病勢進行、またはいかなる理由において治療を中止した被験者を含む

DCR, disease control rate; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; ORR, objective response rate.

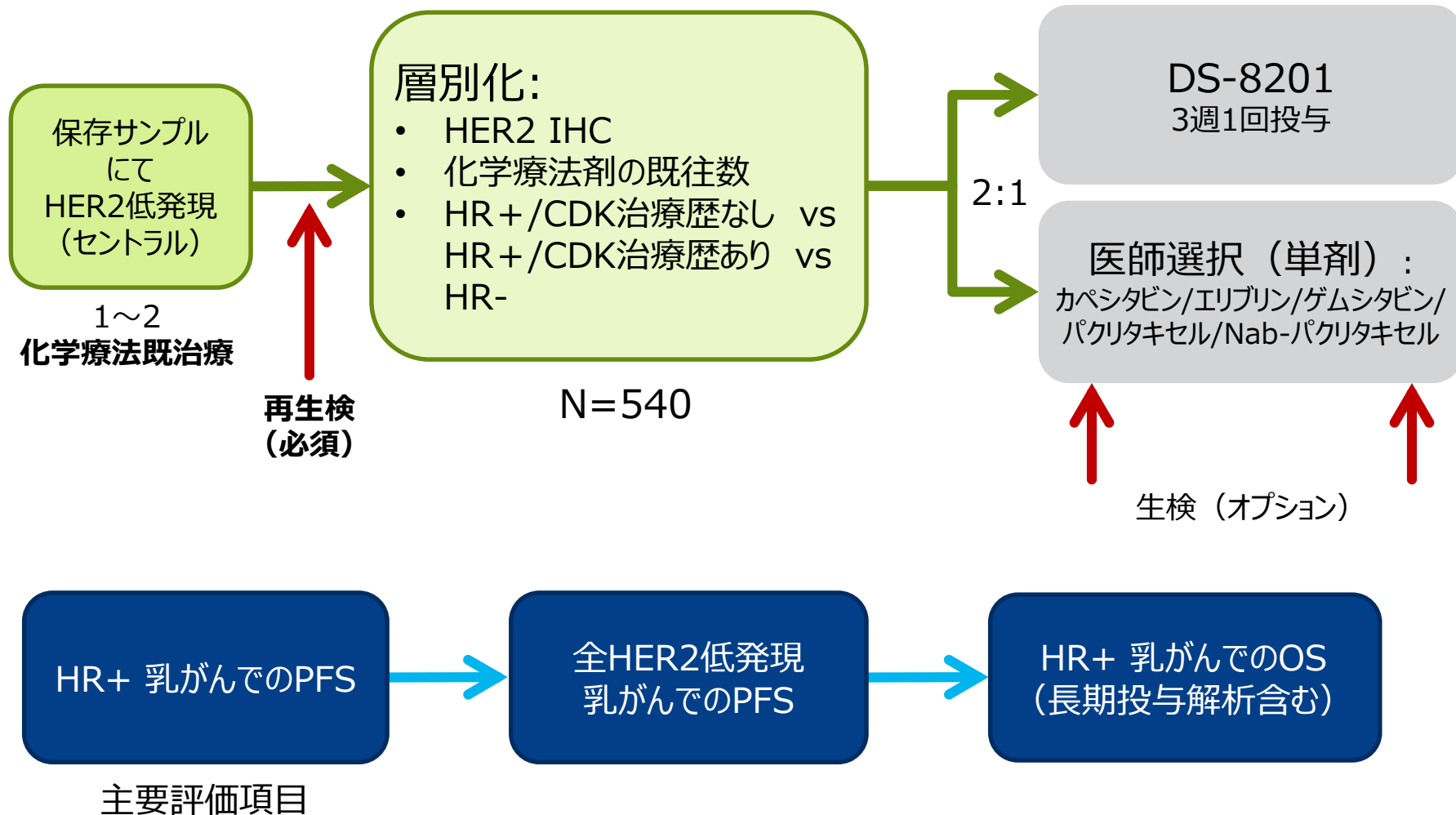


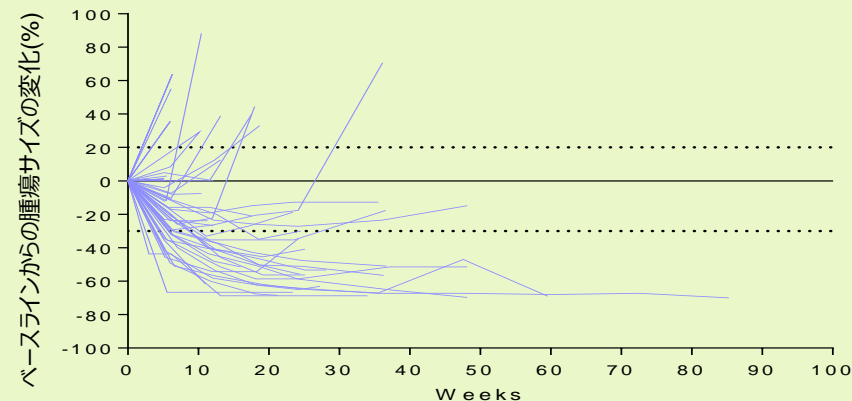
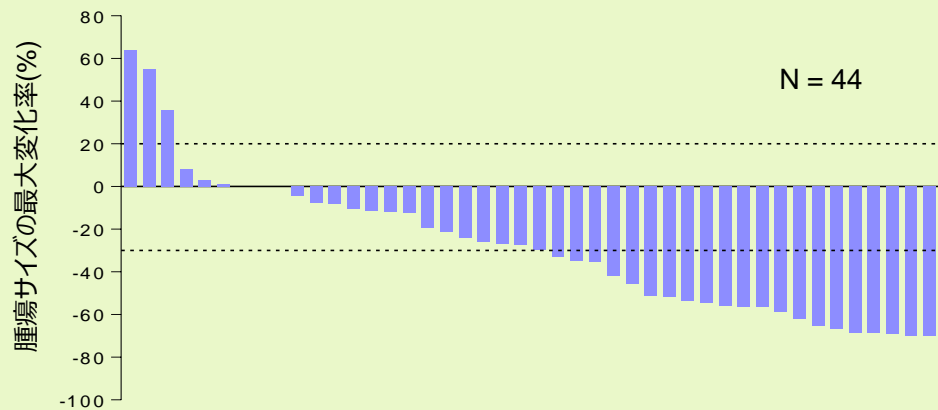
点線は腫瘍サイズの30%減及び20%増を示し、それぞれ部分奏効、病勢進行のカットオフ  
HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry.

	確定ORR n/N (%)	確定DCR n/N (%)	奏効期間 中央値 (範囲), 月	PFS 中央値(95% CI), 月
<b>全症例(N = 51)</b>	<b>19/43 (44.2)</b>	<b>34/43 (79.1)</b>	<b>9.4 (1.5+, 23.6+)</b>	<b>7.6 (4.9, 13.7)</b>
サブグループ				
IHC 1+ (n = 27)	7/21 (33.3)	14/21 (66.7)	7.9 (2.1+, 11.3)	5.7 (1.4, 7.9)
IHC 2+ (n = 24)	12/22 (54.5)	20/22 (90.9)	11.0 (1.5+, 23.6+)	13.6 (NA)
HR+ (n = 45)	18/38 (47.4)	31/38 (81.6)	11.0 (1.5+, 23.6+)	7.9 (4.4, 13.7)
CDK4/6阻害剤既治療 (n = 15)	4/12 (33.3)	9/12 (75.0)	NR	7.1 (NA)

# DS-8201 | HER2低発現乳がんP3試験デザイン

CT.gov: NCT03734029/JapicCTI-184223





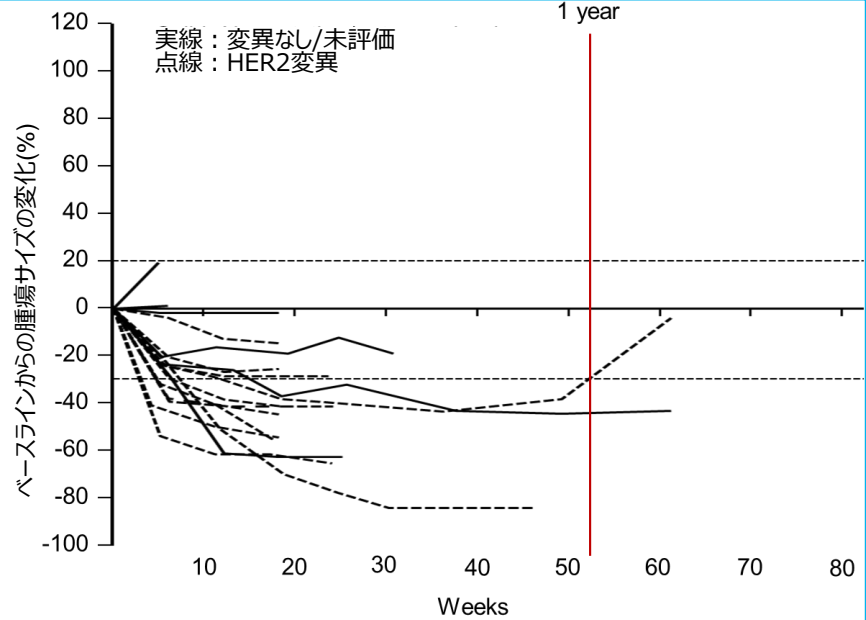
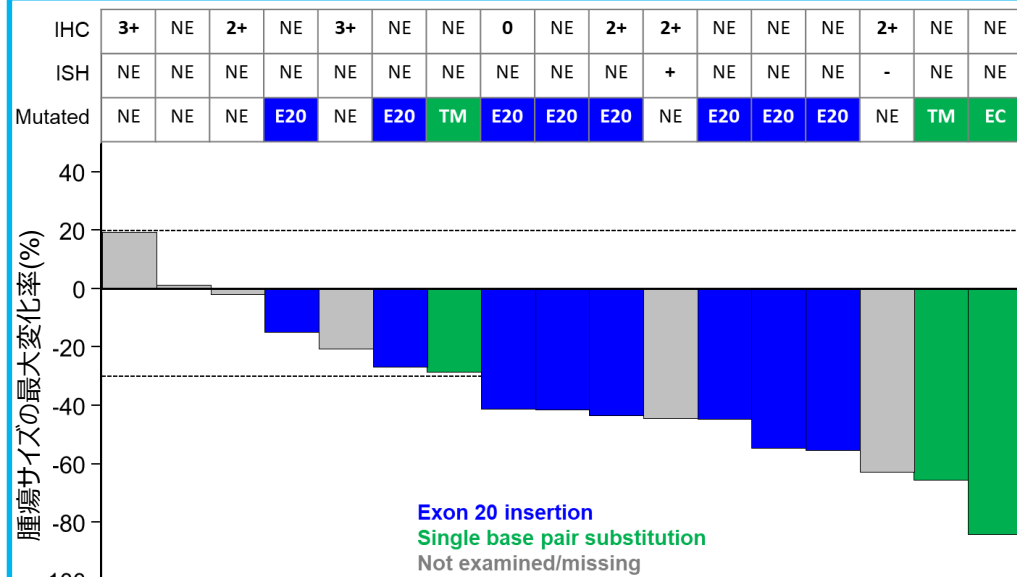
1回以上のベースライン後のスキャンを実施した被験者を含む。点線はそれぞれ腫瘍サイズの30%減及び20%増を示す

\*確定奏効には2回以上のスキャンを実施した被験者、2度目のスキャン前に病勢進行、またはいかなる理由において治療を中止した被験者を含む

データカットオフ：2018年4月18日

	確定ORR (n/N) (95% CI)	DCR % (n/N)	DOR, 中央値 (95% CI), 月	PFS	
				中央値, (95% CI)	Min, max
HER2陽性胃がん N = 44	43.2% (19/44) (28.3, 59.0)	79.5% (35/44)	7.0 (NA)	5.6ヶ月 (3.0, 8.3)	1.2, 19.6+

# DS-8201 | HER2発現またはHER2変異非小細胞肺がん



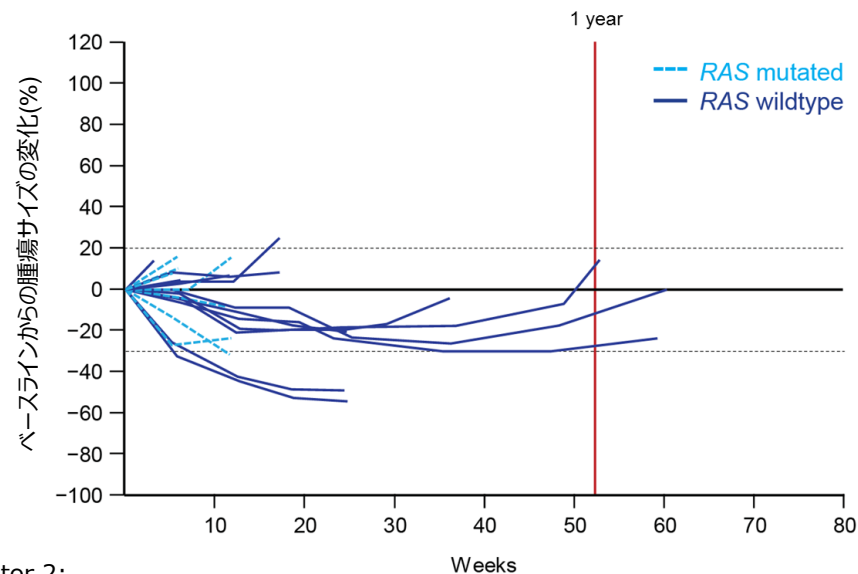
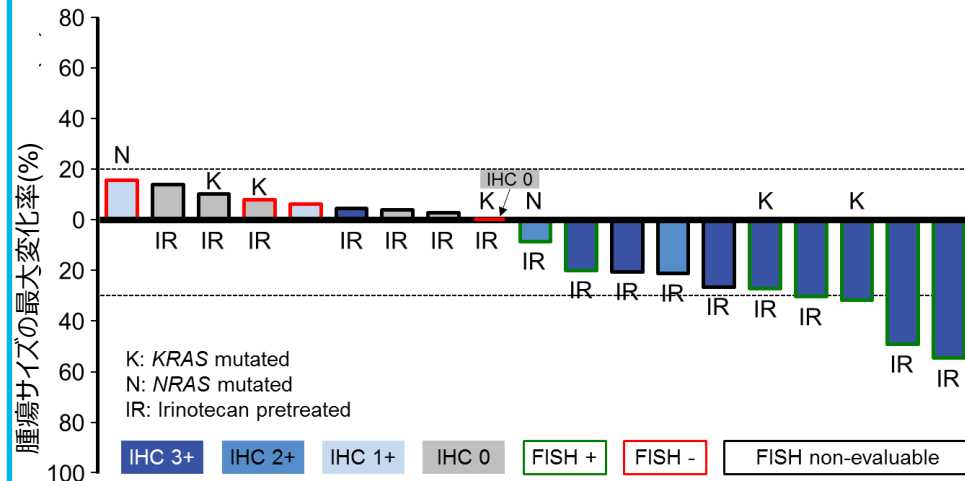
データカットオフ：2018年8月10日

IHCの測定はローカルラボで実施

E20, exon 20 insertion; EC, single base pair substitution at extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; NE, not examined or missing; TM, single base pair substitution in transmembrane domain.

	確定ORR, % (n/N)	確定 DCR, % (n/N)	DOR, 中央値 (範囲), 月	PFS, 中央値 (範囲), 月
HER2発現またはHER2変異 非小細胞肺がん N = 18	58.8% (10/17)	88.2% (15/17)	9.9 (0.0+, 11.5)	14.1 (0.9, 14.1)
HER2変異 非小細胞肺がん N = 11	<b>72.7%</b> <b>(8/11)</b>	100% (11/11)	<b>11.5</b> <b>(0.03+, 11.5)</b>	14.1 (4.0+, 14.1)

## HER2 (IHC 2+, 3+) における ORRは 27.3% (3/11)

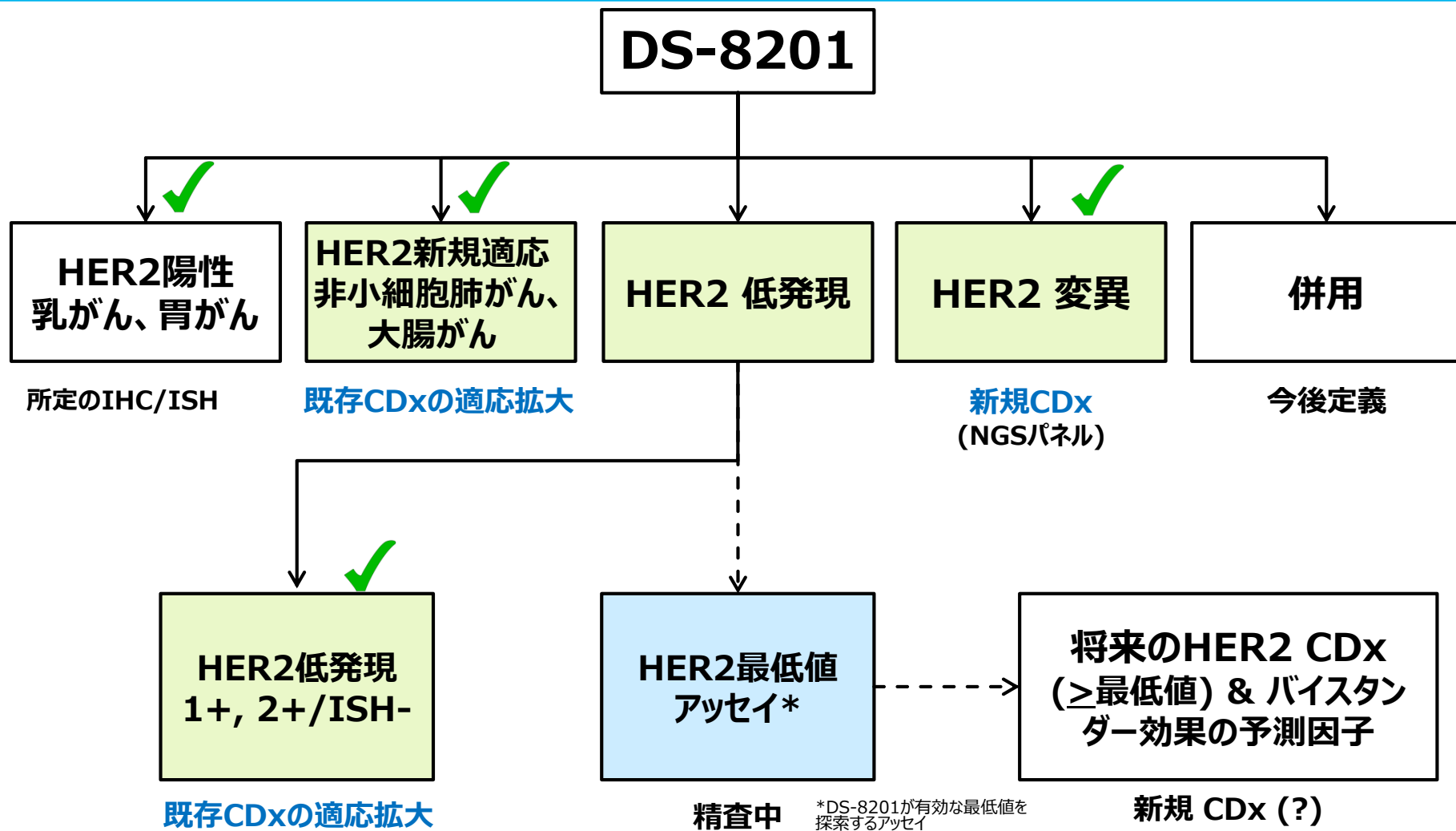


HER2ステータスは保存サンプルをセントラルでレトロスペクティブ分析にて評価  
 点線は腫瘍サイズの30%減及び20%増を示し、それぞれ部分奏効、病勢進行のカットオフ  
 FISH, fluorescence in situ hybridization; HER2, human epidermal growth factor receptor 2;  
 IHC, immunohistochemistry; IR, irinotecan pretreated; K, KRAS mutation; N, NRAS mutation

	確定 ORR, % (n/N)	確定 DCR, % (n/N)	DOR, 中央値 (範囲), 月	PFS, 中央値 (範囲), 月	OS, 中央値 (範囲), 月
大腸がん N=19*	15.8% (3/19)	84.2% (16/19)	NR (0.0+, 5.5+)	3.9 (2.1, 8.3)	NR (1.0+, 17.9+)

\* 評価可能症例 (20例の登録被験者のうちIHC 0の被験者1例が評価不能)

























**HER2のバイオロジーは多様: IHCは万能ではない**  
**新規CDxアッセイの開発がDS-8201のより適切な患者選択に繋がる**

# DS-8201は第2世代HER2 ADC開発をリード

## HER2 ADCs

 Pivotal stage

	プロジェクト (パイロード)	可能性のある適応症	前臨床	フェーズ1	申請用試験
	<b>DS-8201</b> トポイソメラーゼII阻害剤	乳がん, 胃がん, 大腸がん, NSCLC		P3, P2, P1	
	<b>SYD985</b> DNA alkylator (Duocarmycin)	乳がん, 胃がん		P3, P1	
	<b>BAT8001</b> Maytansine derivative	乳がん, 胃がん		P3	
	<b>RC-48</b> (MMAE) チューブリン阻害剤	乳がん, 胃がん, 膀胱がん		P2	
	<b>XMT-1522</b> チューブリン阻害剤	乳がん, 胃がん, NSCLC		P1	
	<b>ARX-788</b> チューブリン阻害剤	乳がん, 胃がん		P1	
	<b>PF-06804103</b> (MMAE) チューブリン阻害剤	乳がん, NSCLC, 胃がん, GEJ		P1	
	<b>DHES-0815A</b> PBD-MA	乳がん		P1	
	<b>ALT-P7</b> チューブリン阻害剤	乳がん		P1	
	<b>A166</b> 不明	固形がん		P1/2	

NSCLC : 非小細胞肺がん, GEJ : 胃食道接合部がん

Sources: clinicaltrials.gov, BioThera Press release

- ◆ 2019年度申請は引き続きアップサイドとして可能性を追求
- ◆ 多くの乳がん患者がスコープ内に
- ◆ 早期ラインと重要な併用試験(CDK4/6阻害剤、ホルモン療法、ペルツズマブ)は乳がんにおける可能性を広げる鍵となる
- ◆ 乳がん患者5.4mg/kg投与群でのILDは特徴が判明したリスク
- ◆ HER2陽性乳がんの奏効期間は20ヶ月超
- ◆ HER2受容体のバイオロジーは多種多様である：IHCは全てに対して適応可能ではない

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCSで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ーQuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



# U3-1402 (HER3 ADC)

## FTIH試験における安全性プロファイル (2018年11月6日)

特性	用量漸増 + 用量設定 (N = 42)
因果関係を問わない TEAEs	42 (100.0)
因果関係を問わない 重篤TEAEs	14 (33.3)
薬剤との関連あり	7 (16.7)
薬剤中止に至った TEAEs	1 (2.4)
減量に至ったTEAEs	8 (19.0)
投与中断に至った TEAEs	19 (45.2)
転帰死亡に関連した TEAEs	0

- ◆ 42人の患者の薬物暴露期間中央値は7.6ヶ月、全て乳がん
- ◆ 用量漸増フェーズ (n=34) では、4人の患者に**用量制限毒性**が発現：一過性、可逆性の血小板減少 (Gr4) 及びAST/ALT上昇 (Gr3) ; 薬剤は継続
- ◆ **1人の患者で治療に関連した有害事象による投与中止** (Gr2の肺臓炎)
- ◆ **注目すべき肺に関する有害事象**としてそれぞれ1人ずつ発現：
  - Gr1放射線線維症及びGr3放射線肺炎、薬剤との因果関係はなく、回復し、治療再開
  - Gr2肺臓炎、薬剤との関連あり、治療中止により回復
  - Gr2間質性肺炎、薬剤との関連あり、治療中止により回復
- ◆ 全ての症例は評価判定中

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, FTIH : first time in human, TEAEs, treatment-emergent adverse events  
治療に関連した有害事象

## 治験医師による有効性評価

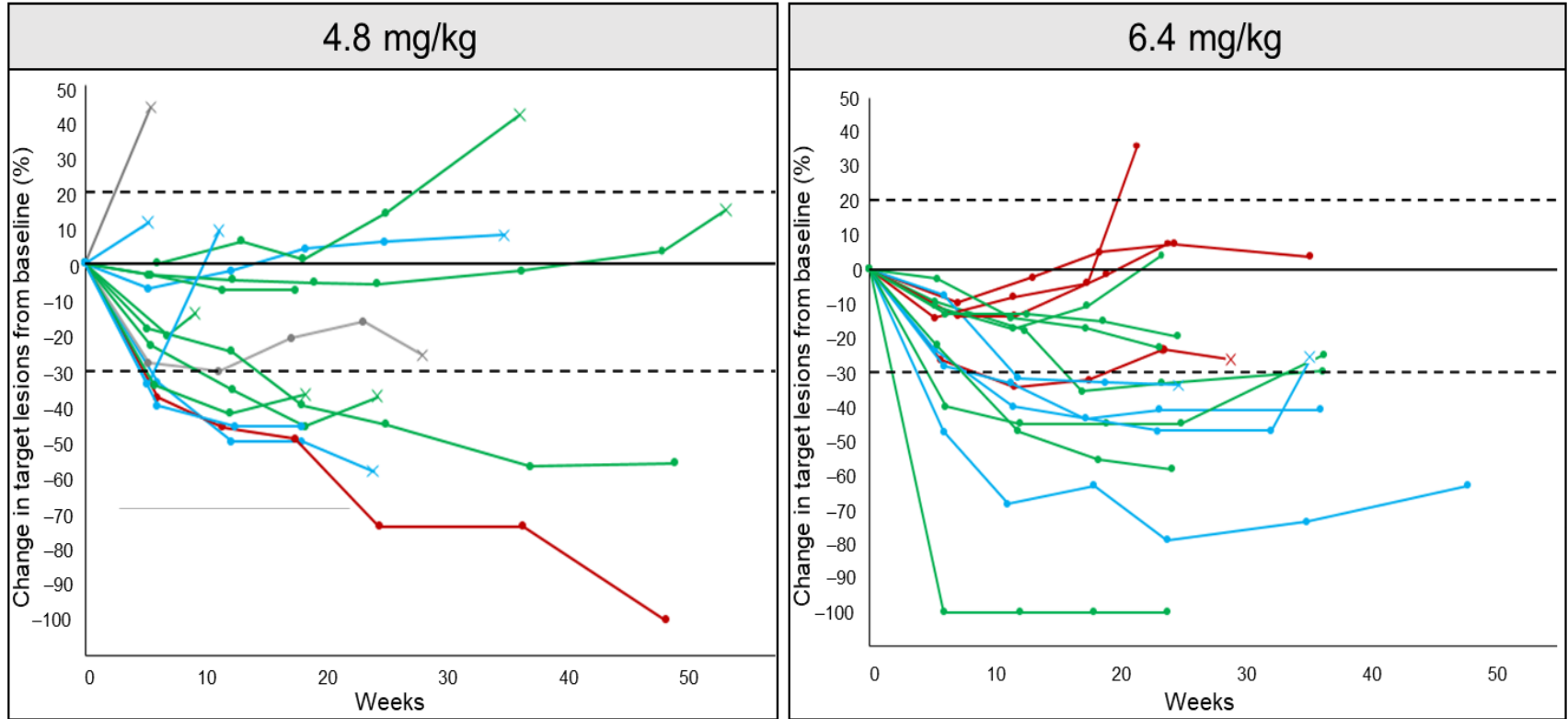
有効性指標	用量漸増 + 用量設定		
	4.8 mg/kg (N = 15)	6.4 mg/kg (N = 15)	全用量 (N = 42)
<b>全奏成功率</b> n/N (%)	6/15 ( <b>40.0%</b> )	9/15 ( <b>60.0%</b> )	18/42 ( <b>42.9%</b> )
<b>奏功期間</b> 中央値 (範囲), 月	NR (2.8, 9.8+)	NR (2.9+, 9.8+)	NR (2.8, 13.8+)
<b>奏功までの期間</b> 中央値 (95% CI), 月	2.1 (1.3, 4.1)	2.7 (1.4, 2.8)	2.6 (1.4, 2.8)
<b>病勢コントロール率</b> n/N (%)	13/15 ( <b>86.7%</b> )	15/15 ( <b>100.0%</b> )	38/42 ( <b>90.5%</b> )
<b>PFS</b> 中央値 (範囲), 月	8.0 (1.2, 12.3+)	NR (5.0, 11.1+)	8.3 (1.2, 16.8+)

有効性評価可能例はRECISTバージョン1.1に基づき、2回以上のベースライン後スキャン実施、1回目のスキャン時に病勢進行、またはいかなる理由において治療を中止した被験者を含む

データカットオフ：2018年11月6日

NR : not reached

## ベースラインからの腫瘍サイズの変化



### 腫瘍の標的分子別プロフィール



データカットオフ：2018年11月6日

<sup>a</sup>Unknown：2例のHR+かつHER2 IHC/FISH不明；1例のHR- かつHER2 IHC/FISH不明；1例HR+ かつHER2 IHC 2+ /FISH不明

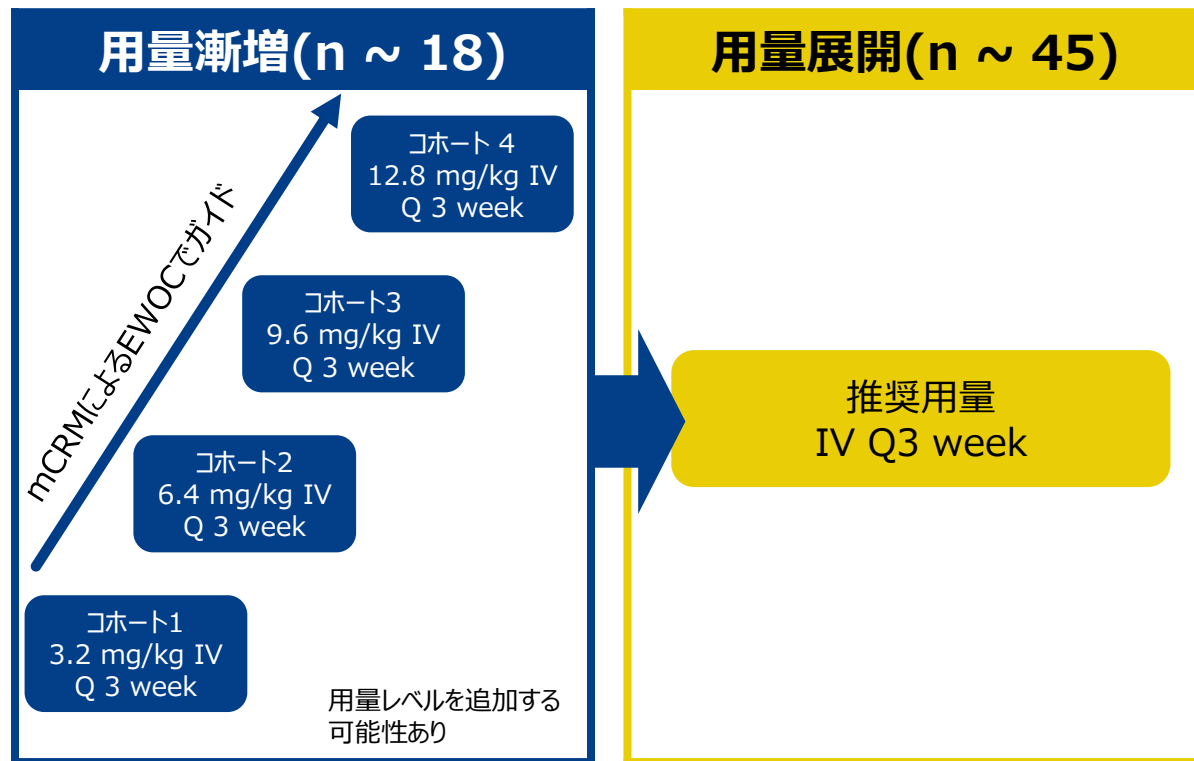
点線は腫瘍サイズの30%減及び20%増を示し、それぞれ部分奏効、病勢進行の基準値

解析対象：有効性評価可能症例は少なくとも1回のベースライン後の腫瘍評価を実施した被験者

FISH, fluorescent in situ hybridization; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry.

## 非小細胞肺がんを対象とした多施設、オープンラベル、用量漸増及び用量展開試験

- ◆ 転移性または手術不能なEGFR変異非小細胞肺がんかつ
  - エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ治療後に悪化したT790M変異陰性腫瘍
- または
  - オシメルチニブ治療後に悪化
- ◆ 臨床的にCNSへの転移がない患者
- ◆ ECOG PS スコア0 or 1



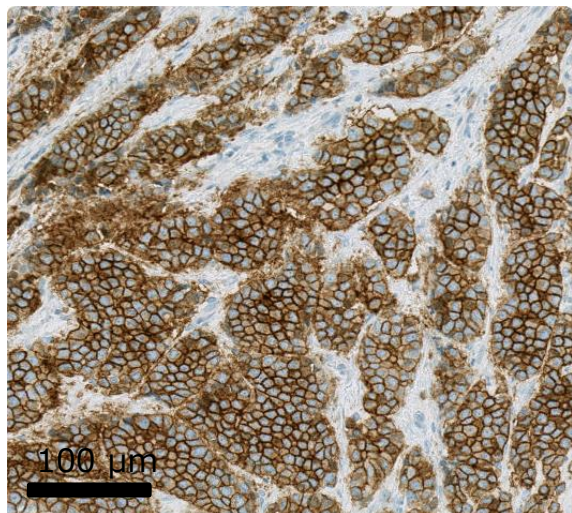
HER3発現による患者選択は実施せず。HER3(IHC)は事後評価

用量漸増パートのデータを ASCO 2019で発表予定

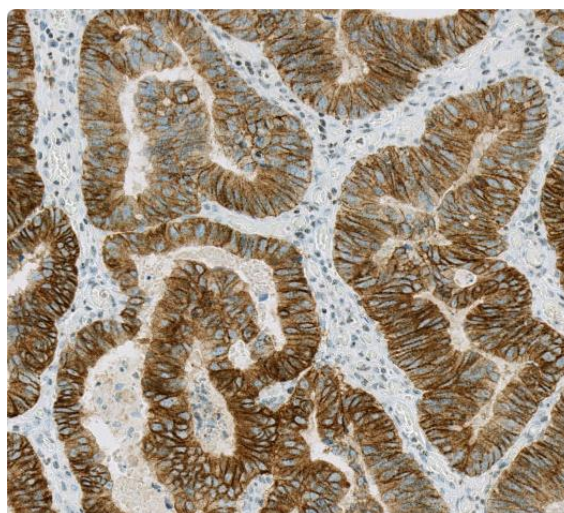
CNS : central nervous system, ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (0 : まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える ; 1 : 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例: 軽い家事、事務作業) , mCRM : modified Continual Reassessment Method修正連続再評価法, EWOC : escalation with overdose control過量投与制御を伴う用量漸増原則, Q3 week : 3週1回投与



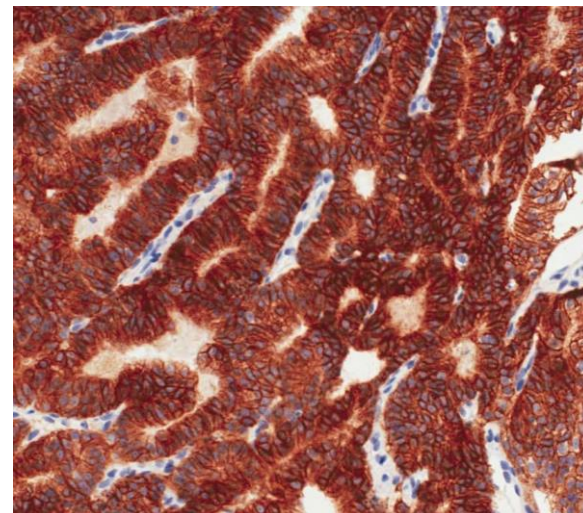
# U3-1402 | 各種がんにおけるHER3の発現(IHC)



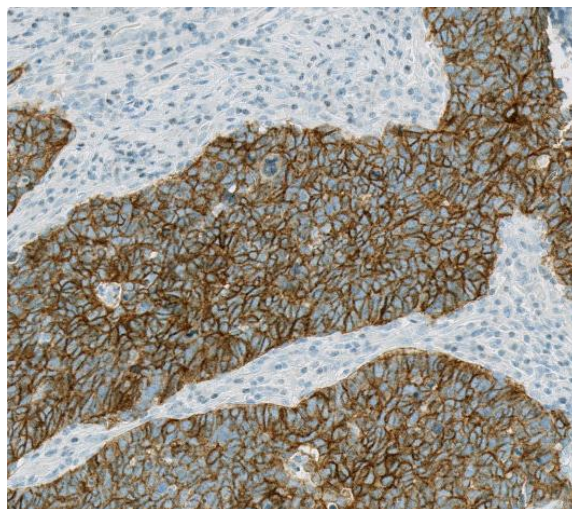
乳がん



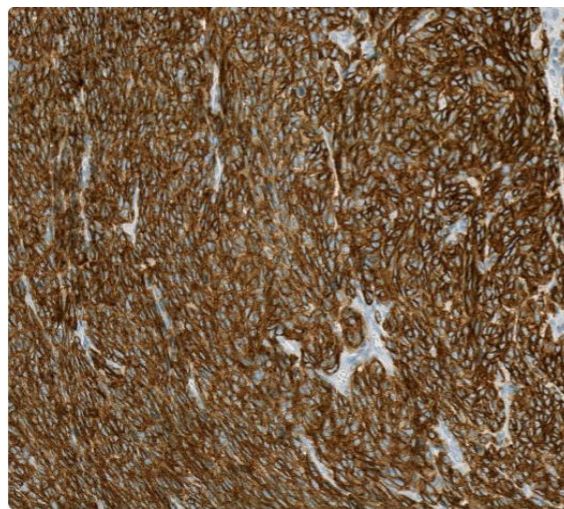
大腸がん



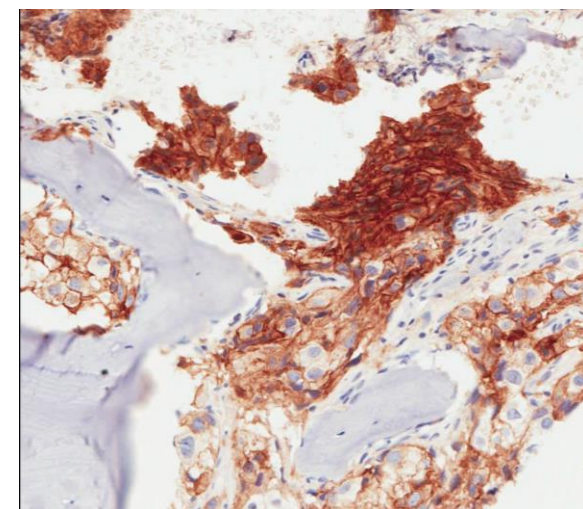
前立腺がん (軟組織転移)



非小細胞肺がん

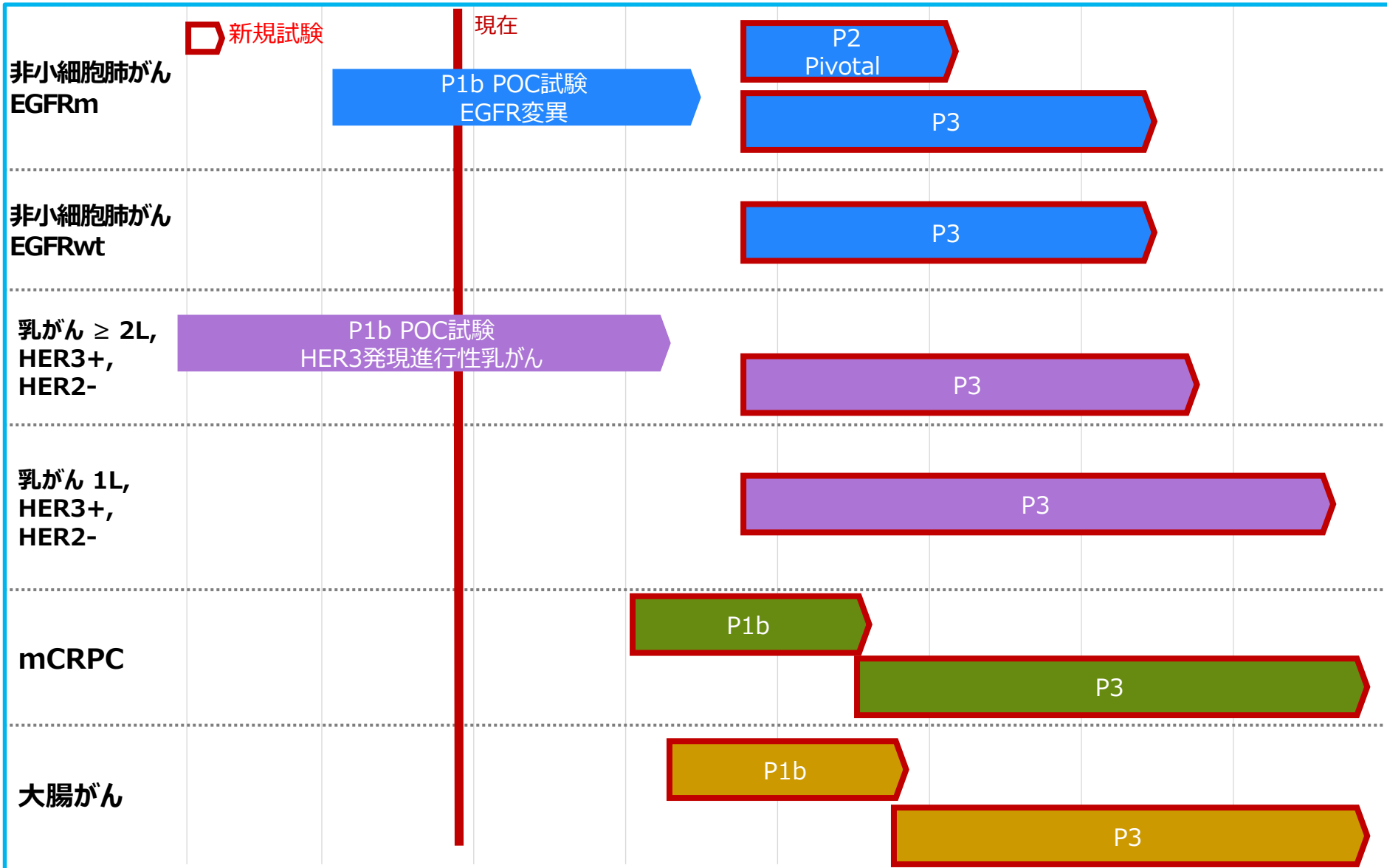


悪性黒色腫



前立腺がん(骨髄転移)

乳がん、非小細胞肺がん、大腸がんデータは社内IHC  
前立腺がんデータはProf Johann de Bono Royal Marsden London, UKより提供  
IHC : immunohistochemistry



# HER2及びHER3 ADCにおけるオーバーラップ

## 新規・改良バイオマーカーにより転移性乳がんの精密治療を推進していく

### これまでの状況: HRとHER2が 発がんに関する決定要因

意思決定はHRの状態と従来のHER2で  
実施（組織サンプルでのIHC/ISH）

All Patients  
n=288,550

HR-/HER2+	HR+/HER2+
<b>6.8%</b> n=19,730	<b>13.5%</b> n=38,835
HR-/HER2-	HR+/HER2-
<b>12.5%</b> n=36,125	<b>67.2%</b> n=193,860

### 新たな標準手法が追加される

疾病バイオロジーのさらなる解明によって  
患者識別が進展し、ADCやその他薬剤  
の効果の予測が可能に

リキッドバイオプシー

先進のHER2測定法（例 mRNA / DXdの  
バイスタンダー効果の予測等）

PI3K変異

BRCA変異

PDL1状態

HER3の役割

TROP2の役割

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCsで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ーQuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



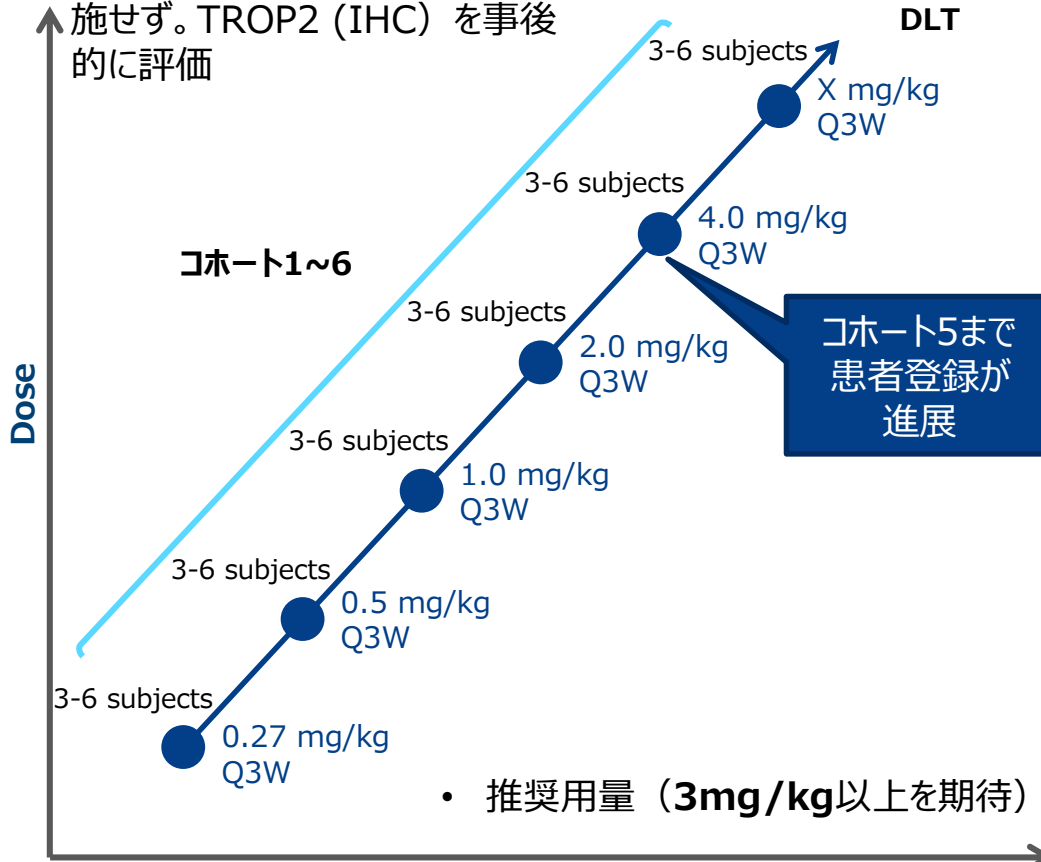
Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise

## 非小細胞肺癌 ≥ 3<sup>rd</sup>ライン

用量漸増

用量展開

TROP2発現による患者選択は実施せず。TROP2 (IHC) を事後的に評価



・ 推奨用量 (3mg/kg以上を期待)

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

追加適応A  
n=40

追加適応B  
n=40

用量漸増と用量展開で約160名登録予定

用量漸増パートのデータを ASCO 2019で発表予定

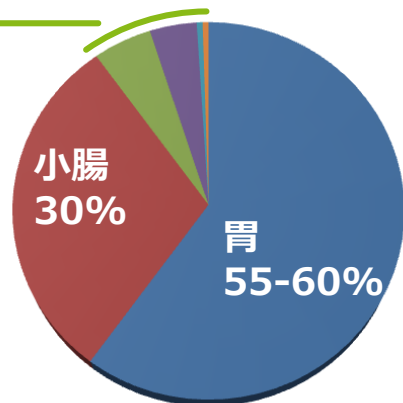
## DS-7300のFTIH試験を、日本の開発チームとサラ・キャノン研究所との コラボレーションとして計画中ー2019年度の予定

前提条件		
標的	高発現	B7-H3は各種がんを高頻度で高発現（乳がんにおけるHER2以上）
	がん選択性	B7-H3は腫瘍に高発現し、正常組織の発現は低い
抗体	内在化	抗B7-H3抗体の内在化率は9-27%/3時間、トラスツズマブと同程度

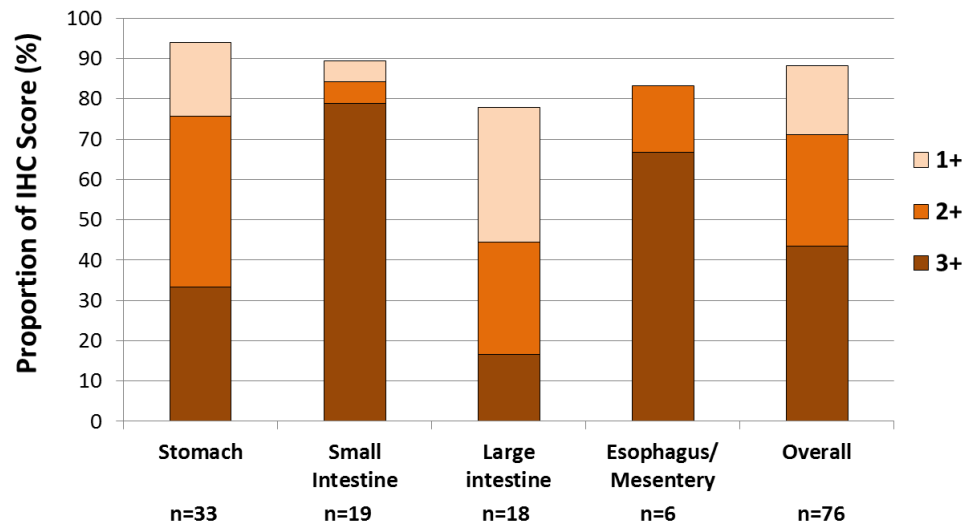
- ◆ コンセプト：GPR20陽性GISTの治療、TKI耐性変異の有無に関わらず
- ◆ 早期上市戦略：イマチニブ耐性GIST（2<sup>nd</sup>ライン、サルベージライン）

## GISTでのIHC (US Biomax GIST801組織マイクロアレイ)

十二指腸 (5%)  
結腸直腸 (<5%)  
食道 (<1%)  
盲腸 (<1%)



### GPR20 IHCスコア



- ◆ 原発GISTのうち88%がGPR20陽性（スコア>1+）
- ◆ GPR20はより悪性の小腸GISTに高発現している
- ◆ GPR20は、PDGFRA D842V GIST及び野生型GISTにおいても発現

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCSで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化—QuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise



## AML/血液がんフランチャイズ

	作用機序 (asset)	前臨床	フェーズ1	申請用試験	承認申請
成長因子受容体阻害	FLT3 (キザルチニブ)	QuANTUM-R			
		QuANTUM-First			
がん抑制遺伝子p53再活性化	MDM2 (DS-3032/ Milademetan)	Quizartinib + Milademetan			
		Azacitidine + Milademetan			
エピジェネティック制御	BRD4 (PLX2853)	血液がん			
		固形がん			
	EZH-1/2 (DS-3201/ Valemetostat)	PTCL, ATL			
		AML, ALL			
	IDH1m (*) (DS-1001)				
CAR-T	CD19 (Axi-Cel®)	DLBCL			

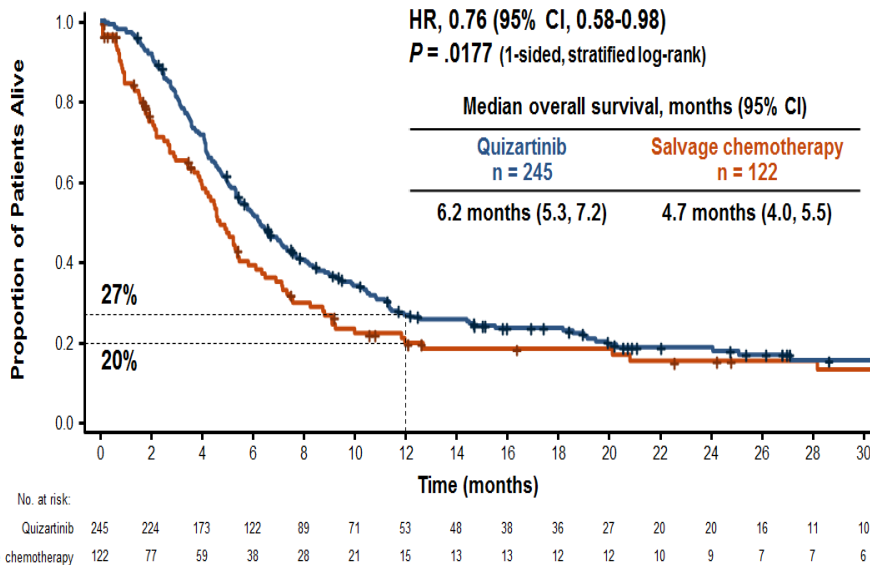
- ◆ 併用療法を短期で開発
- ◆ 耐性出現に対応

(\*): グリオーマでP1実施中。AML開発は前臨床段階

ALL: 急性リンパ性白血病、AML: 急性骨髄性白血病、ATL/L: 成人T細胞白血病/リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、

PTCL: 末梢T細胞リンパ腫

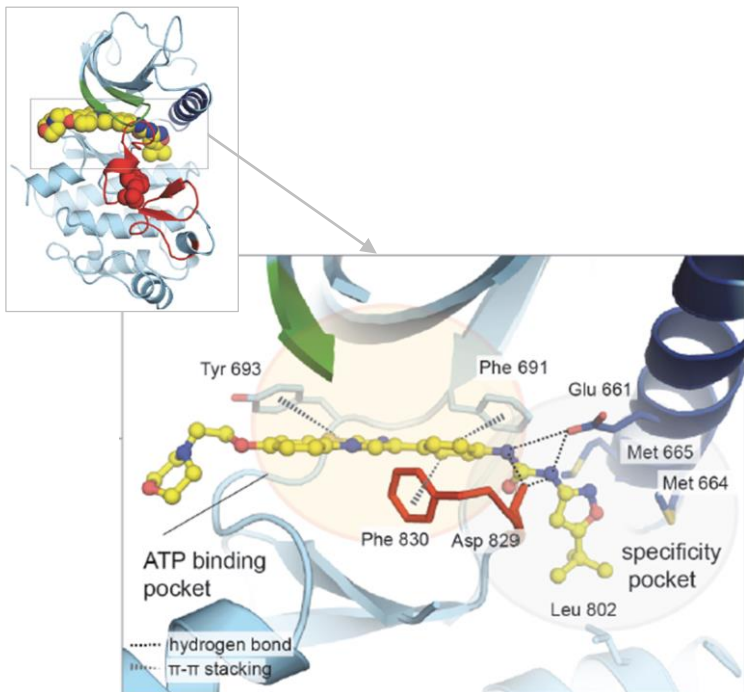
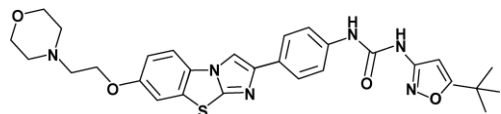
赤字: 新規またはアップデート



• Median follow-up: 23.5 months

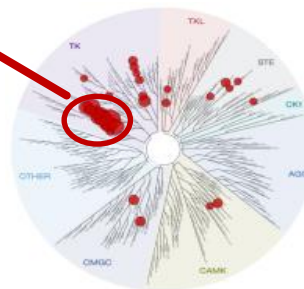
- ◆ フェーズ3試験の結果はポジティブで、死亡リスクを24%減少；生存曲線が早期から乖離
- ◆ 日米欧におけるグローバル申請（1ヶ月以内に達成）
  - 米国：画期的治療薬（ブレイク・スルー・セラピー）指定及びオーファンドラッグ指定 PDUFA：2019年5月25日
  - EU：優先審査及びオーファンドラッグ指定
  - 日本：オーファンドラッグ指定
- ◆ CDxの申請もオントラック
- ◆ 2019年度前半上市に向けて準備中

タイプIIキナーゼ阻害剤:  
ATP結合ポケットの外側に結合



キザルチニブ<sup>1</sup>

FLT3  
C-KIT

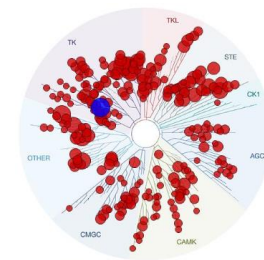
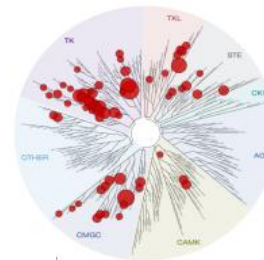
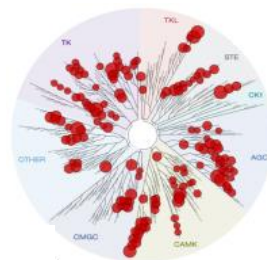


$K_d < 1 \text{ nM}$   
 $1 \text{ nM} \leq K_d < 10 \text{ nM}$   
 $10 \text{ nM} \leq K_d < 100 \text{ nM}$   
 $100 \text{ nM} \leq K_d < 1000 \text{ nM}$

Midostaurin

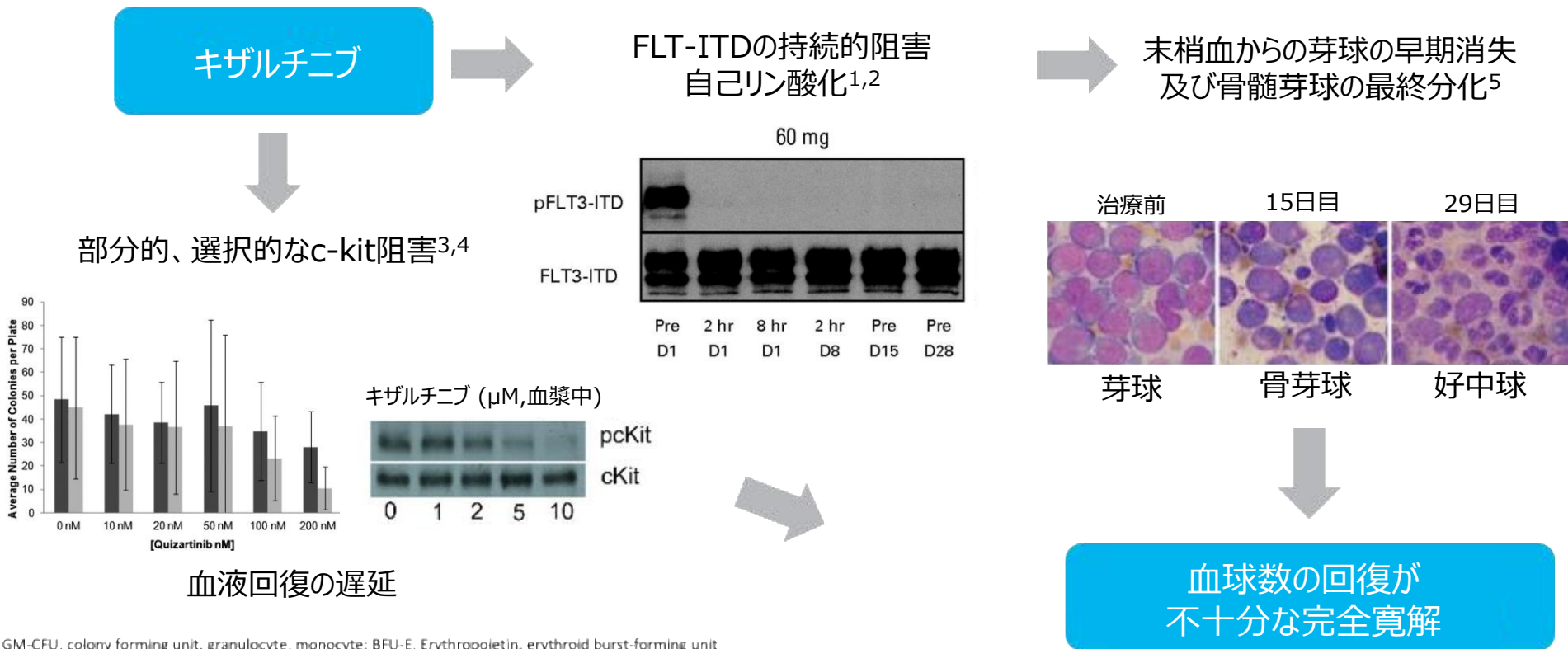
Sorafenib<sup>1</sup>

Gilteritinib<sup>2</sup>



# キザルチニブ | 作用機序の詳細

- ◆ キザルチニブは、強力な選択的タイプII FLT3阻害剤（c-kitは部分的に阻害）
- ◆ “血球数の回復が不十分な完全寛解”が最も早く最も一般的な反応



GM-CFU, colony forming unit, granulocyte, monocyte; BFU-E, Erythropoietin, erythroid burst-forming unit

\*Other kinases with  $K_d$  within 10-fold that of FLT3 were closely related RTKs, eg, KIT

<sup>1</sup>Zarrinkar P, et al. *Blood*. 2009;114(14):2984-2992; <sup>2</sup>Cortes JE, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3681-3687; <sup>3</sup>Galanis A, et al. 2014. *Blood*. 123(1):94-100; <sup>4</sup>Galanis A & Levis M, 2015. *Haematologica*. 100(3):e77-9; <sup>5</sup>Sexauer et al. 2012 *Blood*. 120:4205-4214

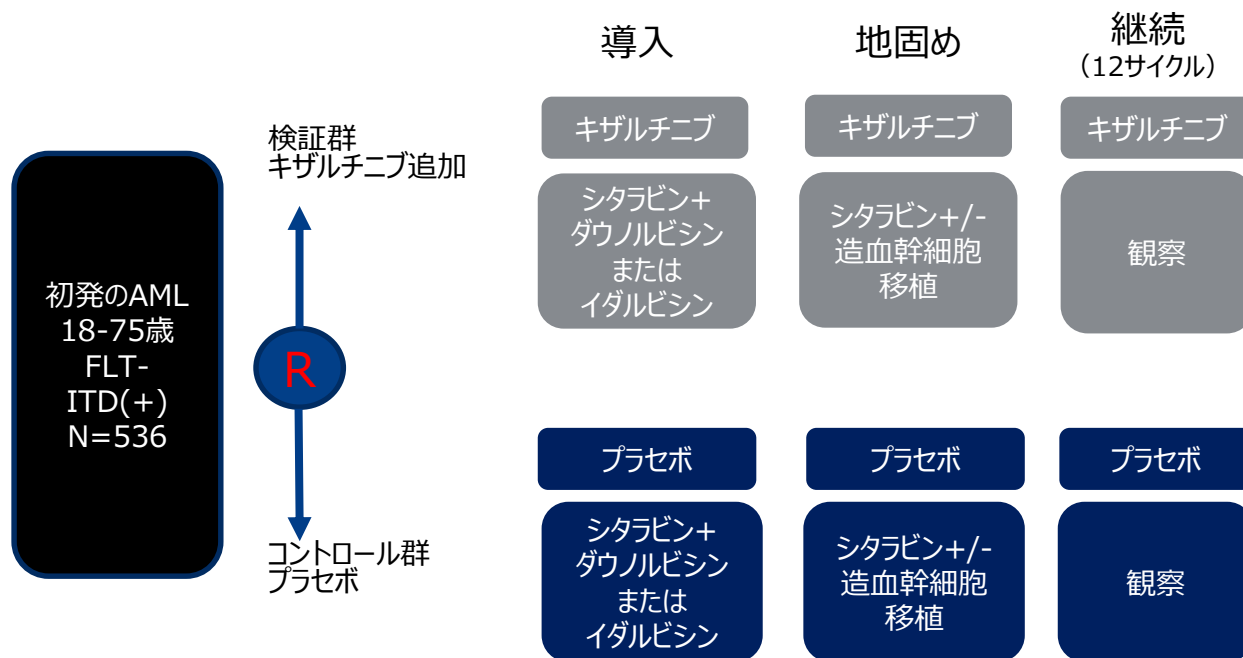
血液中の白血病性芽球が早期に消滅し、骨髄での分化が起こる

# QuANTUM-FIRST | AMLの一次療法

キザルチニブをFLT3-ITD AML治療の軸となる選択肢として評価する

仮説：化学療法に加えることによる抗白血病作用のシナジー効果：

- ◆ 寛解率の向上
- ◆ 再発の遅延



主要評価項目：無イベント生存率

競合優位性：競合品より先行；相当数の患者登録が完了済み

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCsで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ーQuANTUM-First試験の意義

## 6 ハ°キザルチニブ

- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



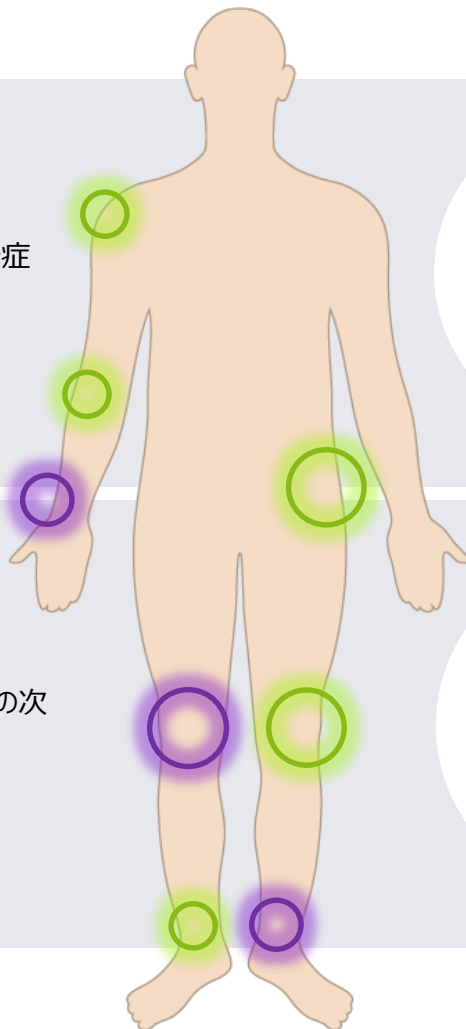
## 発現頻度

有病者数\*  
(in 2018)

### 局所TGCT（四肢）

世界：10.2症例/100万人

手首、足首に加え、ひざ関節に高頻度に発症



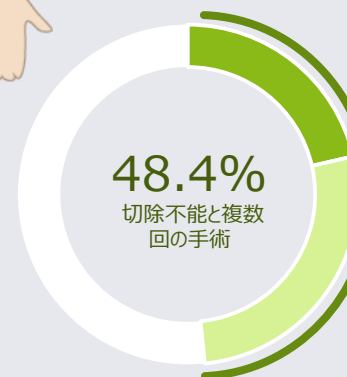
過去30年間

10,501 米  
10,476 EU

### びまん性TGCT

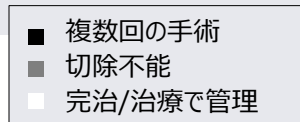
世界：4.1症例/100万人

膝の発症頻度が高く(75%の症例)、その次に股関節(15%)、足首、ひじ、肩が多い



過去30年間

14,800 米  
14,770 EU



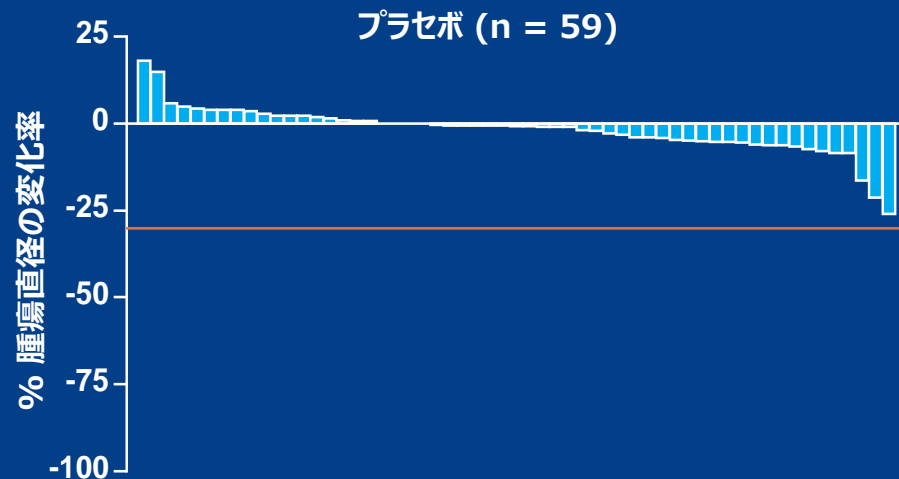
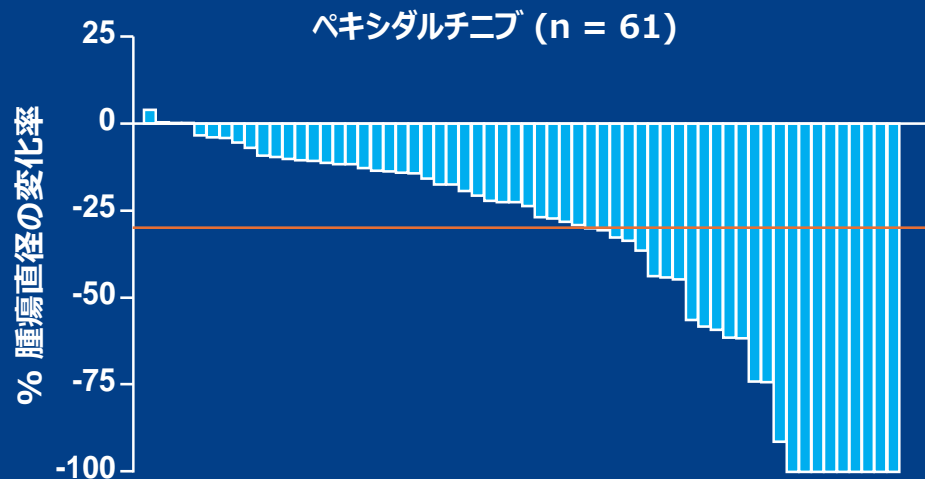
ペキシダルチニブの目標適応症は、重度の病態または機能障害を伴い、手術での改善が見込めない成人のTGCT（腱滑膜巨細胞腫）の治療

## ◆ 米国NDA申請を2018年度後半に実施予定



- ◆ TGCT：痛み、こわばり、機能障害を伴う良性腫瘍
  - 鎮痛剤の使用が一般的であり、オピオイドも使用される
- ◆ 大きな患部や、びまん性疾患では病態が悪く、再発のリスクが高いため手術は適していない





- ◆ TGCT: 4例でビリルビン上昇を伴う重篤な非致死性の肝の有害事象、1例では事象が7ヶ月持続
- ◆ TGCT以外の開発プログラム (n=637) においても重篤な肝毒性を確認。1例は肝移植が必要となり (乳がん、パクリタキセル併用)、1例は死亡に至った (転移性粘膜メラノーマでの単剤治療)
- ◆ その他有害事象は既報の通り

肝機能, n (%)	ペキシダルチニブ パート1 n = 61	プラセボ パート1 n = 59	ペキシダルチニブ クロスオーバー800mg/日 n = 30
AST or ALT $\geq 3 \times$ ULN	20 (33)	0	4 (13)
TBili $\geq 2 \times$ ULN	3 (5)	0	0
TBili $\geq 2 \times$ ULN and AST or ALT $\geq 3 \times$ ULN	3* (5)	0	0

All had ALP  $\geq 2.5 \times$  ULN.

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, Tbili : total bilirubin, ULN : upper limit normal limit 基準範囲上限

## 1 Cancer Enterprise 2025

- 成果を出し続けるマシン
- CEの規模拡大
- ワールドクラスのサイエンス・リーダーシップの確保

## 2 DS-8201

- 2020年申請オントラック（2019年度前半も視野に）
- 開発計画の拡大
- ILDの特徴が明らかに
- 乳がん：フェーズ1試験での前例のない奏効期間

## 3 U3-1402

- 乳がんデータをSABCsで発表
- EGFR変異NSCLCのプログラムが進展
- 早期上市への戦略と開発計画

## 4 その他DXd ADCs

- DS-1062: フェーズ 1
- その他

## 5 キザルチニブ

- 日米欧における承認申請を完了
- バイオロジーと差別化ーQuANTUM-First試験の意義

## 6 ヘキサダルチニブ




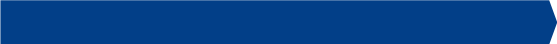








- 承認申請状況
- ENLIVEN試験

## 7 まとめ

- 第一三共はサイエンス・テクノロジーの会社  
／今後のニュースフロー



Daiichi-Sankyo  
cancerenterprise

フランチャイズ	開発コード	目標適応	前臨床	フェーズ1	申請用試験	指定
ADC	DS-8201 (HER2)	乳がん、胃がん、 IO併用、他のHER2陽性がん				BTD, Fast Track (乳がん) 先駆け審査指定 (胃がん)
	U3-1402 (HER3)	乳がん、非小細胞肺癌				
	DS-1062 (TROP2)	非小細胞肺癌				
AML/Hematology	キザルチニブ (FLT3)	AML 1 <sup>st</sup> /再発・難治性				BTD, 優先審査, Fast Track, ODD (米); 優先審査, ODD (欧); ODD (日) (NDA審査中)
	DS-3032 (MDM2)	AML、固形がん				
	DS-3201 (EZH1/2)	AML、ALL、ATL、 PTCL				
	PLX2853 (BRD4)	AML				
	DS-1001 (IDH1m)	AML、グリオーマ				
	Axi-Cel® (CD19 CAR-T)	BCL (日)				ODD (日)
Break-through	ペキシダルチニブ (CSF-1R)	TGCT				BTD
	DS-1205 (AXL)	非小細胞肺癌				
	DS-1647 (がん治療ウイルス)	膠芽腫 (日)				先駆け審査指定 (日) ODD (日)

ALL : 急性リンパ性白血病、AML : 急性骨髄性白血病、ATL/L : 成人T細胞白血病/リンパ腫、BCL : B細胞リンパ腫、BTD : 画期的治療薬指定、  
NSCLC : 非小細胞肺癌、ODD : オーファンドラッグ指定、PTCL : 末梢T細胞リンパ腫、TGCT : 腱滑膜巨細胞腫



## ADC フランチャイズ

- ◆ DS-8201 DESTINY-Breast01のトップライン結果及びBLA申請前倒し（2019年度前半）の可能性
- ◆ ASCO 2019での開示予定：
  - U3-1402 及び DS-1062 NSCLCのデータ初開示
  - U3-1402 乳がん結果のアップデート



## AML/血液がん フランチャイズ

- ◆ 日米欧での審査状況を踏まえたキザルチニブ上市への期待
  - FDA PDUFA 2019年5月25日
  - EU（優先審査）及び日本は2019年度後半の承認期待



## ブレイクスルー サイエンス

- ◆ ペキシダルチニブの米国申請を2018年度後半に予定



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)

## HER3 ADC





臨床段階

	プロジェクト (パイロード)	目標適応	前臨床	フェーズ1	申請用試験
	<b>U3-1402</b> トポイソメラーゼ阻害剤	乳がん、 NSCLC			
	<b>MP-HER3-ADC</b> モノメチルオリストチンF	T-DM1既治療 HER2陽性 乳がん			

NSCLC : 非小細胞肺癌

## TROP2 ADC

臨床段階

	プロジェクト (パイロード)	目標適応	前臨床	フェーズ1	申請用試験
	<b>DS-1062</b> トポイソメラーゼ阻害剤	NSCLC			
	<b>IMMU-132</b> SN38 (トポイソメラーゼ阻害剤)	転移性 TNBC			

NSCLC : 非小細胞肺癌、TNBC : トリプルネガティブ乳がん



## B7-H3 ADC

臨床段階

	プロジェクト (パイロード)	目標適応	前臨床	フェーズ1	申請用試験
	<b>DS-7300</b> トポイソメラーゼ阻害剤	固形がん			
	<b>MGC018</b> デュオカルマイシン ヒドロキシベンズアミド アザインドール	進行性 固形がん			

## GPR20 ADC

臨床段階



プロジェクト  
(パイロード)

目標適応

前臨床

フェーズ1

申請用試験



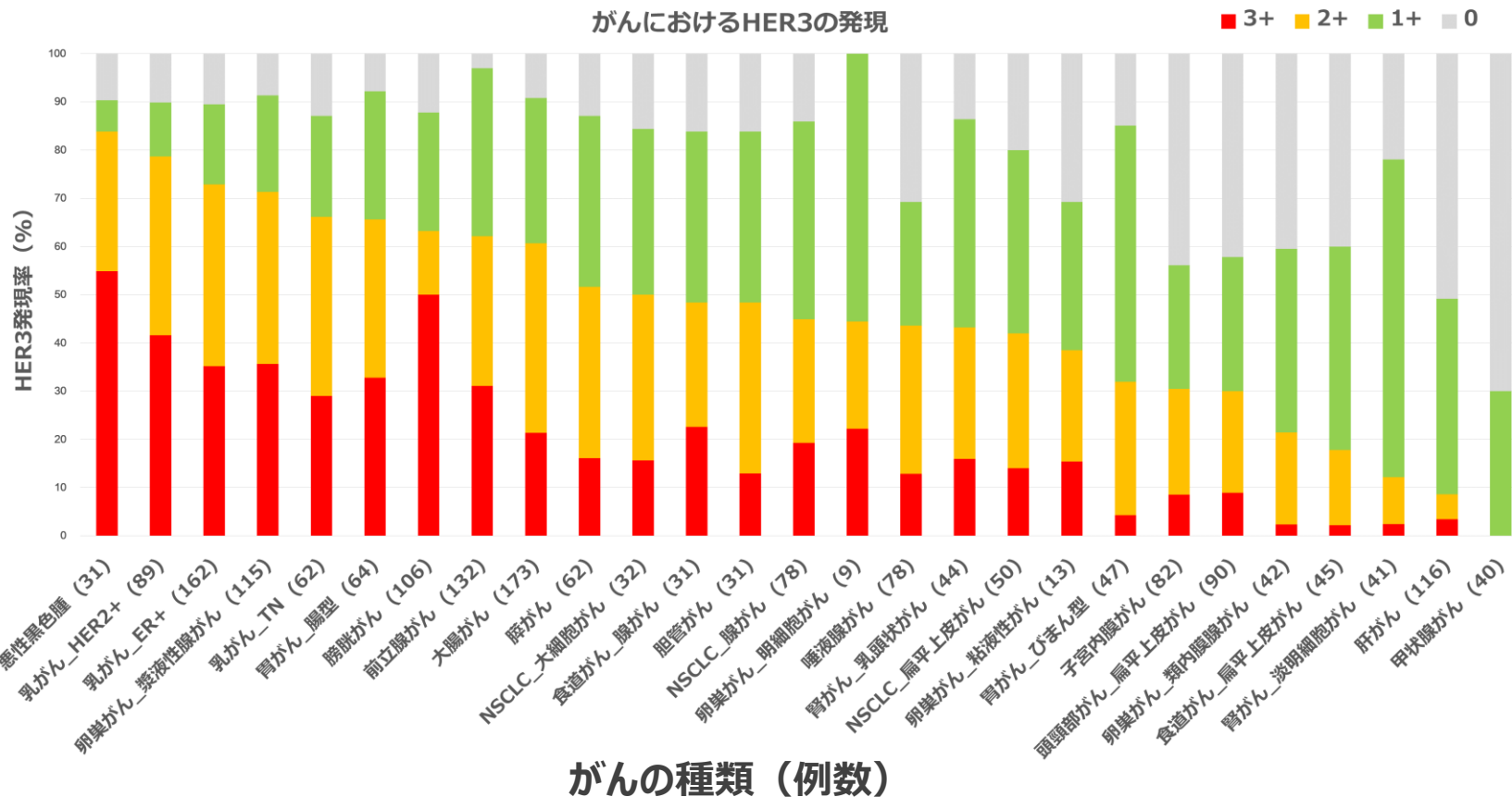
**DS-6157**  
トポイソメラーゼ阻害剤

**GIST**



GIST : 消化管間質腫瘍

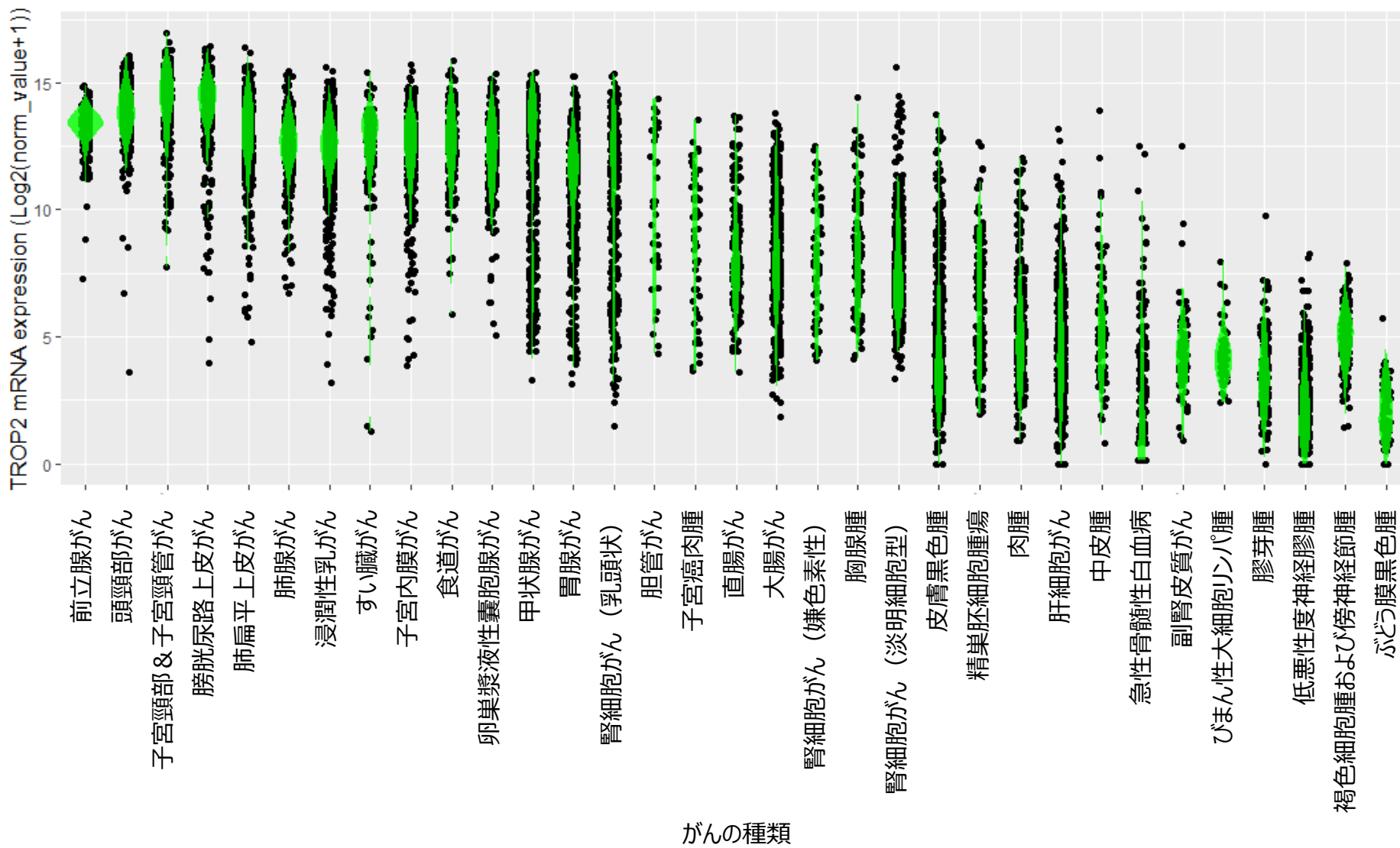
# 様々ながんにおけるHER3発現



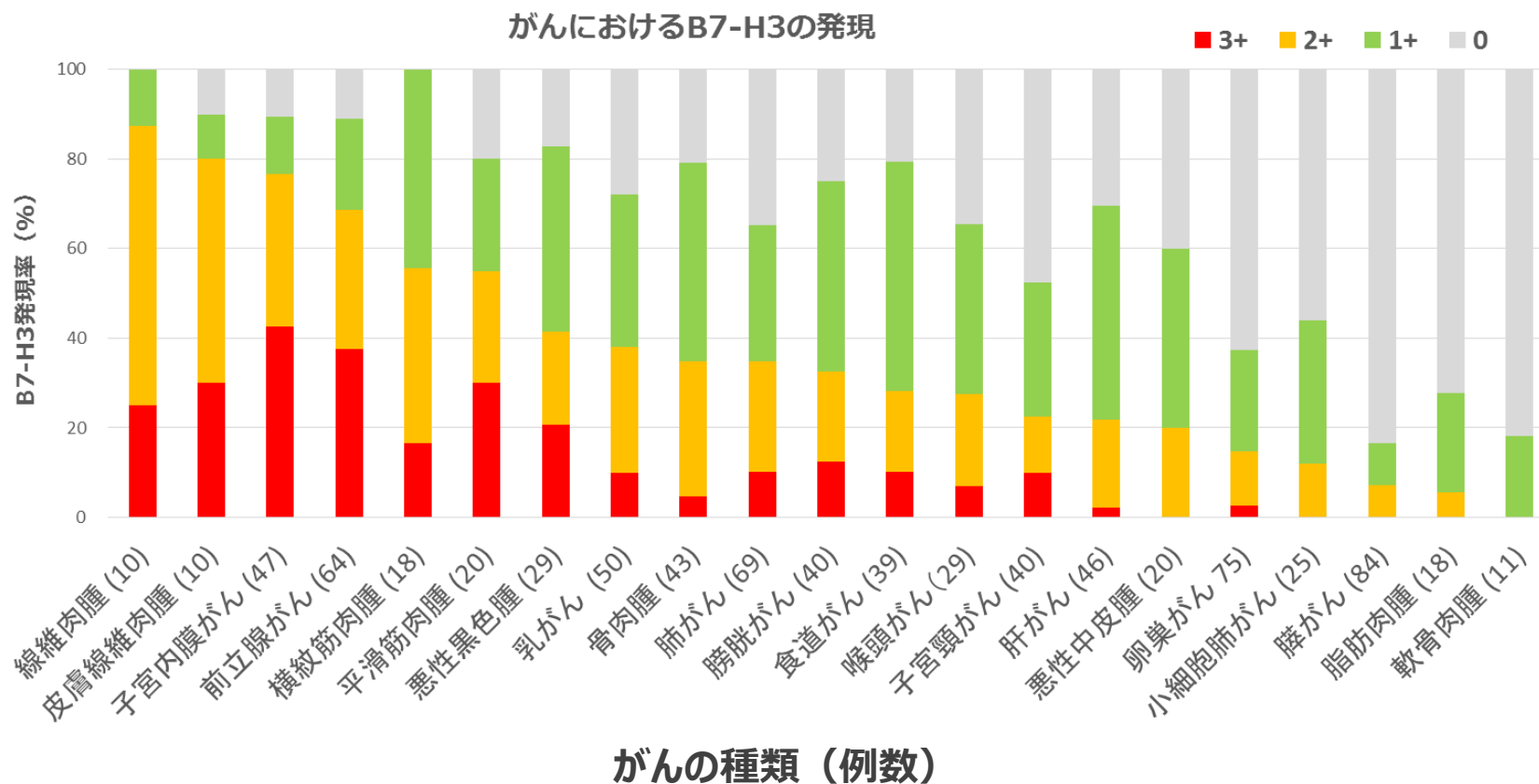
腫瘍組織（組織マイクロアレイ）を用いた社内解析データ。自社HER3評価基準を用いたHER3発現スコア（社内病理評価担当者による）。  
ER: ホルモン受容体、NSCLC: 非小細胞肺がん、TN: トリプルネガティブ。

様々ながんでHER3発現が認められた：  
乳がん、肺がん、前立腺がん、大腸がん、卵巣がん、膀胱がん、悪性黒色腫, etc.

# 様々ながんにおけるTROP2発現



# 様々ながんにおけるB7-H3発現



原発腫瘍組織（市販組織マイクロアレイ）を用いた社内解析データ。  
 自社B7-H3評価基準を用いたB7-H3発現スコア（社内病理評価担当者による）。

複数のがんにおいてB7-H3発現が認められた：  
 肉腫, 子宮内膜がん, 悪性黒色腫, 前立腺がん, 膀胱がん, 肺がん, etc.

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）
RDE	Recommended dose for expansion	用量展開フェーズの推奨用量
TTR	Time to response	無作為化から初回奏効までの期間