

# UBS証券主催 U3-1402勉強会

2018年9月7日（金）

第一三共株式会社

オンコロジー臨床開発部 第4グループ

U3-1402 グローバルプロジェクトリーダー 上野 傑

# 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。

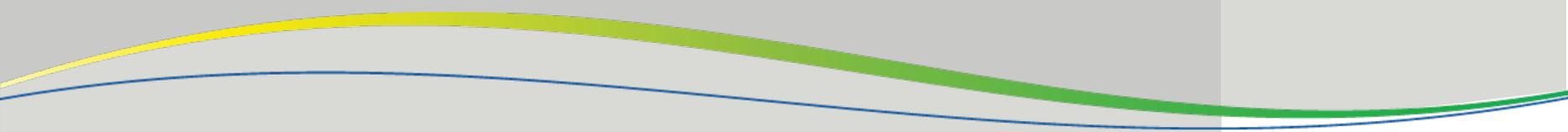
本書は、米国又は日本国内外を問わず、いかなる証券についての取得申込みの勧誘又は販売の申込みではありません。

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。

1. 基本情報
2. 前臨床データ
3. 臨床データ
4. 今後の展開

# 基本情報



# 第一三共 ADCフランチाइズ パイプライン

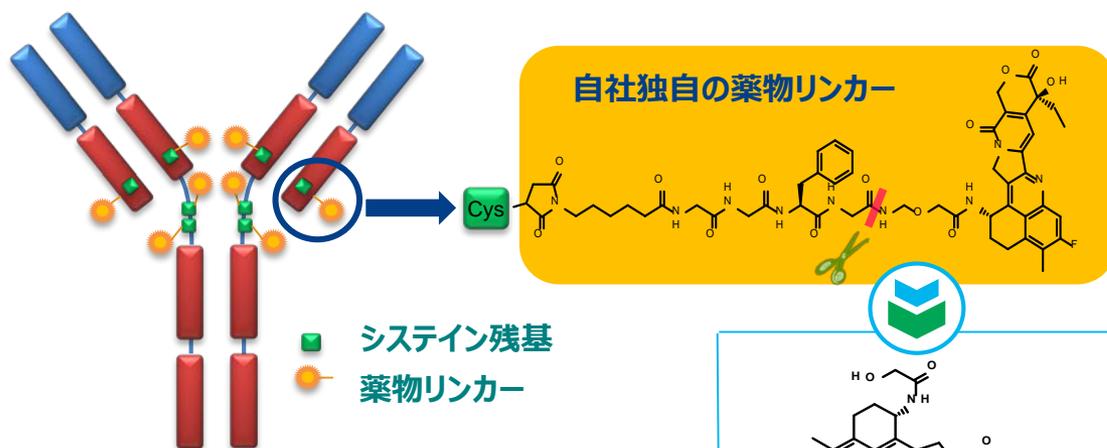
## ADCフランチाइズ

臨床段階

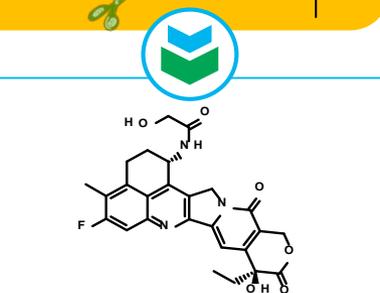
	プロジェクト (標的抗原)	可能性のある 適応症	研究	前臨床	フェーズ1	Pivotal
1	DS-8201 (HER2)	乳がん、胃がん、 大腸がん、NSCLC	▶			
2	U3-1402 (HER3)	乳がん、NSCLC	▶			
3	DS-1062 (TROP2)	NSCLC	▶			
4	DS-7300 (B7-H3)	固形がん	▶			
5	DS-6157 (非開示)	GIST	▶			
6	DS-6000 (非開示)	腎臓がん 卵巣がん	▶			
7	TA-MUC1	固形がん	▶			

GIST : 消化管間質腫瘍、NSCLC : 非小細胞肺癌

# 第一三共ADCの特徴



抗体分子のシステイン残基に  
薬物リンカーを化学結合



新規ペイロード\* (DXd)  
エキサテカン誘導体

## DXd-ADCデザインの重要な特徴

- ◆ 高い薬物抗体比 (DAR)
- ◆ リンカーの高い安定性
- ◆ リンカーのがん選択的切断
- ◆ ユニークで強力なペイロード
- ◆ バイスタンダー効果
- ◆ 血中での半減期が短いペイロード

## ADCの特長

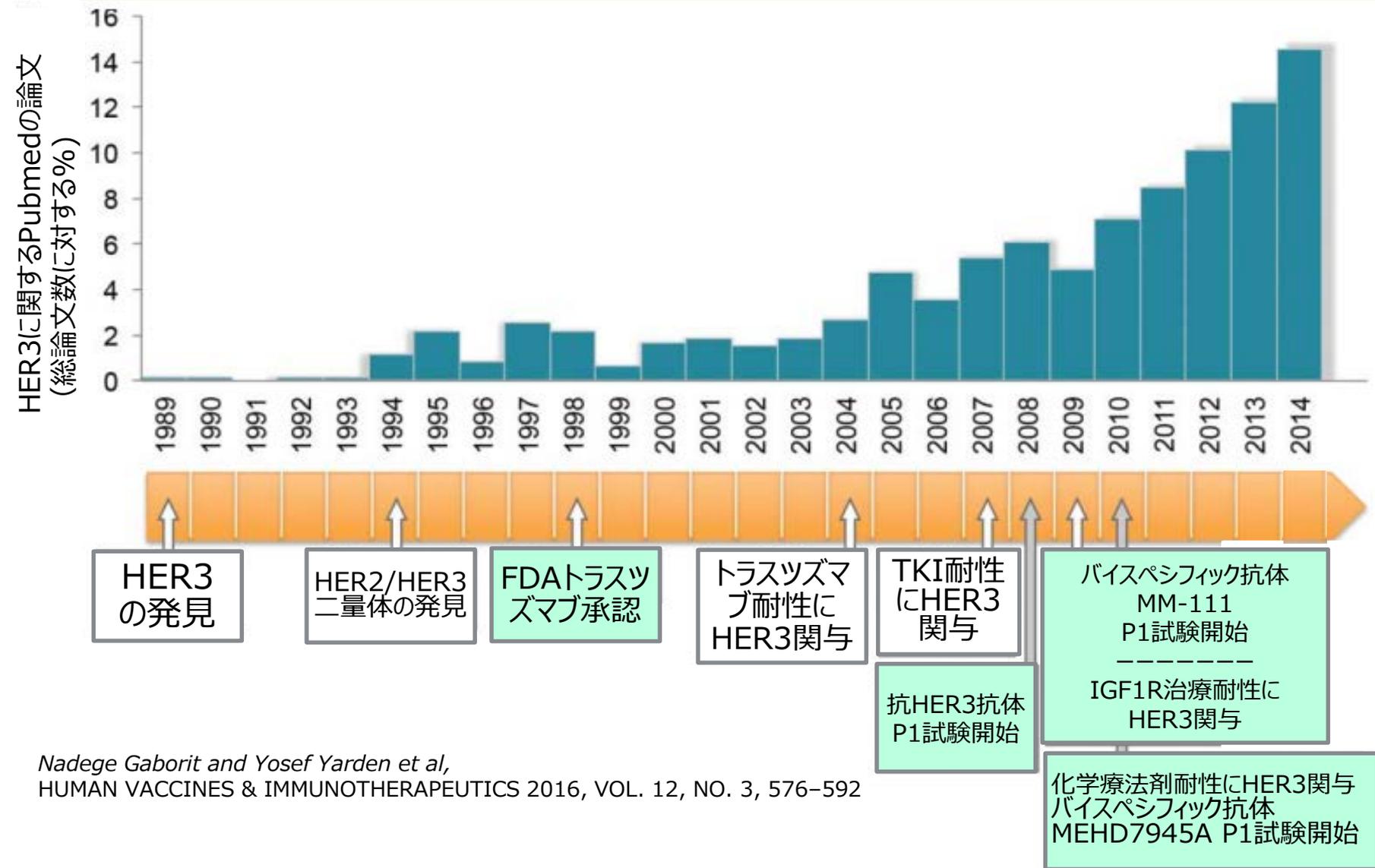
	T-DM1	DS-8201	U3-1402
抗体	トラスツズマブ	トラスツズマブ	パトリツマブ
ペイロード	チューブリン阻害剤 (DM1)	トポイソメラーゼI阻害剤 (DXd)	トポイソメラーゼI阻害剤 (DXd)
薬物抗体比	3.5	7-8	7-8
オリジン	Genentech/ Roche	第一三共	旧U3 Pharma/ 第一三共

# U3-1402とDS-8201の比較

類似点	異なる点
<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 同じリンカー、ペイロード</li><li>◆ HER3とHER2は一部同じがん種に発現（乳がんや肺がんなど）</li><li>◆ 初期の奏効率などの有効性の傾向が類似</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 異なる標的/抗体</li><li>◆ 薬剤耐性で強発現、高い内在化能</li><li>◆ HER3は、HER2を発現しないがん種にも発現</li><li>◆ 初期の有害事象の発現傾向が異なる</li> <li>◆ 先行薬剤がない（ファーストインクラスの可能性）<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 既承認薬、競合品がないため、一から最適な適応症を探さなければならない</li><li>➢ バイオマーカーを探索し、CDxの構築が必要</li><li>➢ 安全性プロファイルの詳細な評価が必要</li></ul></li><li>◆ HER3の性質に基づく科学的論拠により、幅広い併用戦略を打つことが可能</li></ul>

# HER3の歴史

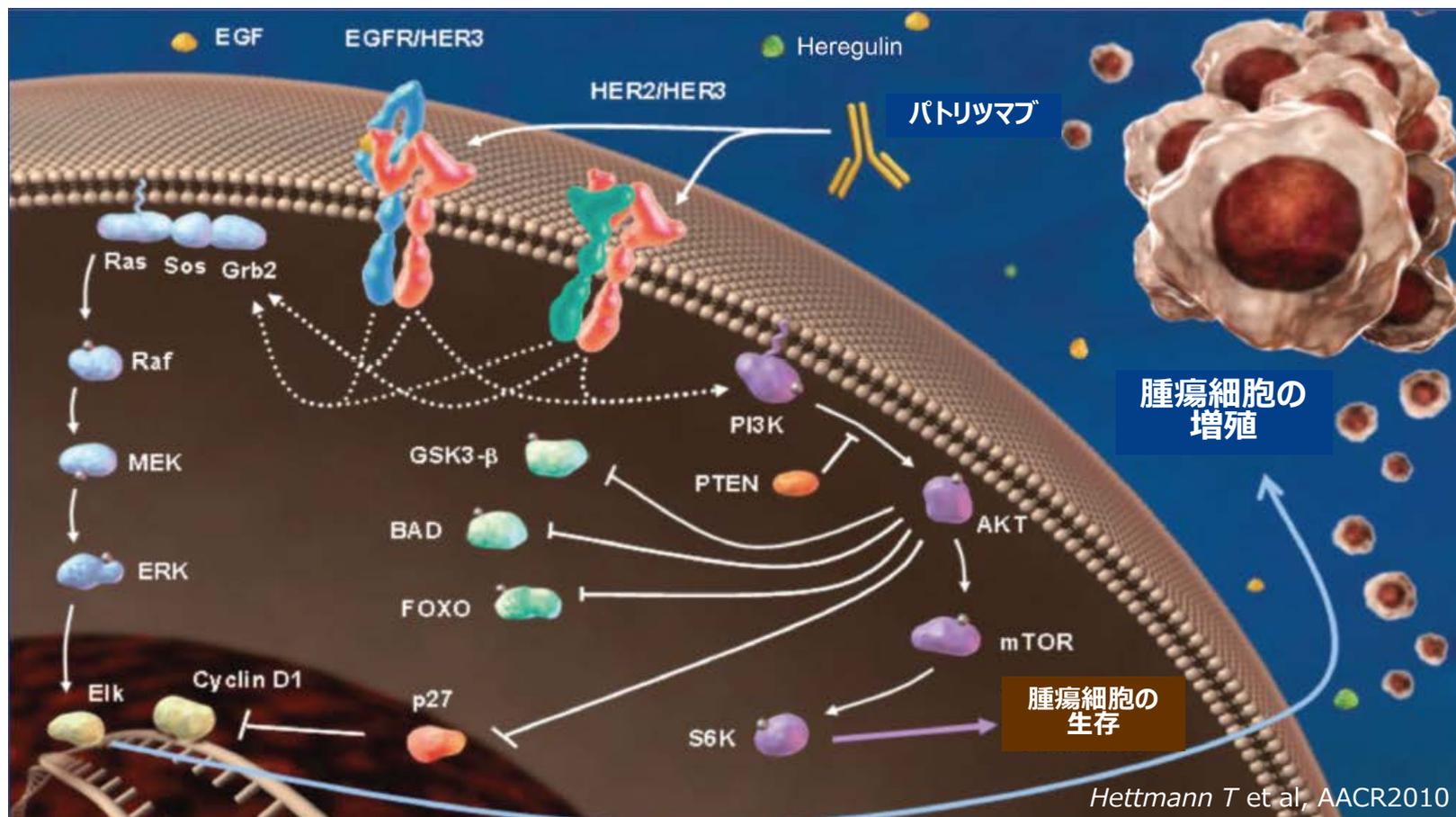
HER3は30年前に発見され、2008年より臨床試験が開始



# HER3の役割：シグナリングを補完

- ◆ HER3は、同じHERファミリーのEGFR(HER1)、HER2、HER4 と二量体化を形成し、シグナル伝達することで、腫瘍細胞の生存や増殖に関与する

(なお、ペルツズマブはHER2-HER3の二量体化形成を阻害)



# 抗HER3抗体パトリツマブの開発経緯

- ◆ パトリツマブはドイツの旧U3 Pharmaと旧Abgenix（現Amgen）の共同開発により創製された、抗HER3抗体であり、細胞表面のHER3に結合<sup>1-3</sup>
- ◆ EGFR阻害剤と併用することで、抗EGFR治療後にHER3の活性化が起こることを阻害し、抗腫瘍効果を助長することが非臨床データより期待された<sup>1,3,4</sup>
- ◆ 2008年からフェーズ1試験を開始したものの、NSCLC、乳がん、頸頭部がんで十分な有効性を示さなかった

1. Freeman D, et al. *AACR Meeting Abstracts*. 2008;2008:LB-21-;
2. Treder M, et al. *AACR Meeting Abstracts*. 2008;2008:LB-20-;
3. Treder M, et al. *EJC Supplements*. 2008;6:99;
4. Wenzl C, et al. Presented at ESMO 2014. Abstract 7188.

# 抗HER3抗体の現在の開発状況

化合物	開発企業	ステータス	目標適応
MM-121	Merrimack	フェーズ2	NSCLC、乳がん
CDX/KTN3379	Celldex	フェーズ2	頸頭部がん
MCLA-128 (HER2/3)	Mersena	フェーズ2	乳がん
GSK-2849330	GSK	フェーズ1	固形がん
AV203	AVEO	前臨床	食道がん
U3-1287 (パトリツマブ)	第一三共	十分な有効性を示さず (NSCLC、乳がん、頸頭部がん)	
MM-111 (HER2/3)	Merrimack	中止	
LJM716	Novartis	中止	
MEHD7945(EGFR/HER3)	Roche	中止	
RG-7116	Roche	中止	
REGN1400	Regeneron	中止	

Source: Adis R&D Insight

- ◆ 多くの抗HER3抗体はシグナル阻害をターゲットとしたが、シグナル阻害のみでは有効性不十分で、大部分は開発を中止
- ◆ 患者をバイオマーカーで選択しても、単剤では十分な有効性を認めず  
(*Cancer Treat Rev.* 2018 Jul;68:111-123.)

# HER3開発からのLessons and Learned

## 有効性

- ◆ 多くの抗HER3抗体では前臨床のxenograftモデルにて、腫瘍退縮が認められなかった  
→ 有効性不良
- ◆ 競合品でヘレグリン（HER3のリガンド）をバイオマーカーに使用したが、十分な有効性に繋がらず  
→ 層別バイオマーカーの欠如

## 安全性

- ◆ HER3のシグナリングは、正常細胞の機能にも関与している可能性がある  
→ 阻害対象として適切か
- ◆ 併用による毒性を、前臨床で更に予測できた可能性がある  
→ 安全性の評価が不十分か

- ◆ 新しいバイオマーカーに基づく有効性の評価
- ◆ 有効性と安全性のバランスの十分な事前評価

- ◆ 多数の抗HER3抗体の競合が、有効性欠如などから開発を中止し、これまでに承認された抗HER3抗体はない
- ◆ また、U3-1402より先行する抗HER3-ADCもない

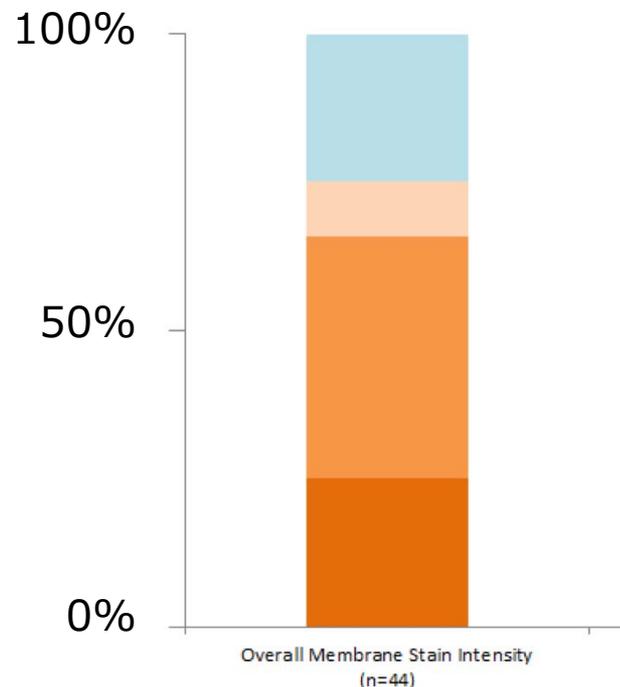
# 前臨床データ



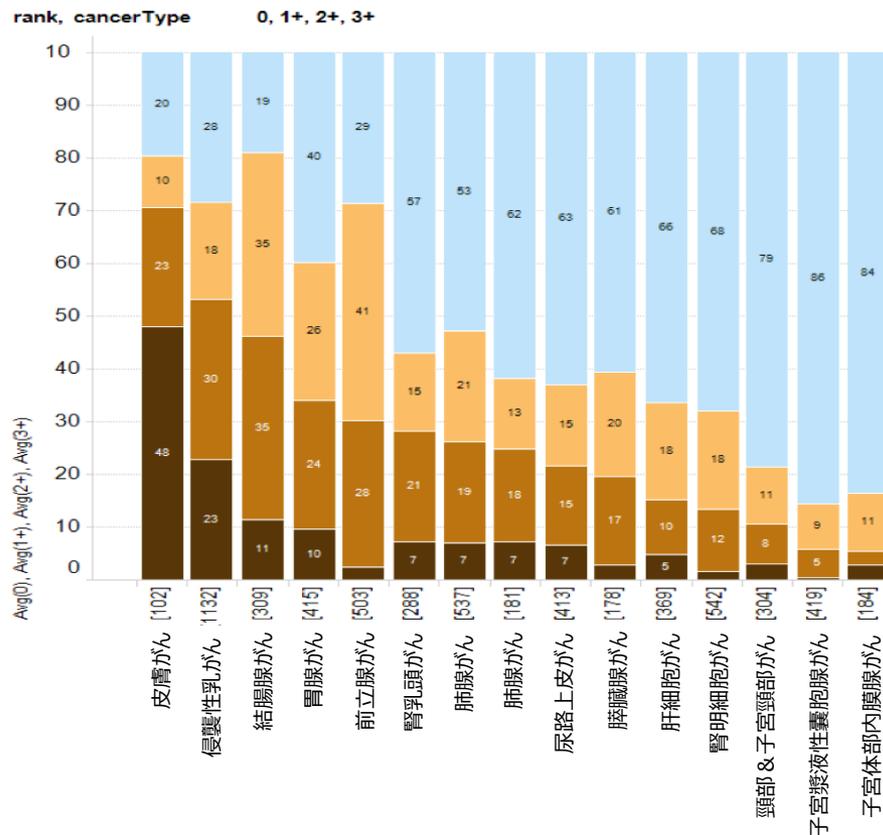
# HER3の特徴1：多くのがんに発現

EGFR変異 非小細胞肺癌  
Ventana formulation lock assay  
N=44 臨床サンプル (社内資料)

3+ 2+ 1+ 0



TCGA\* mRNA Her3



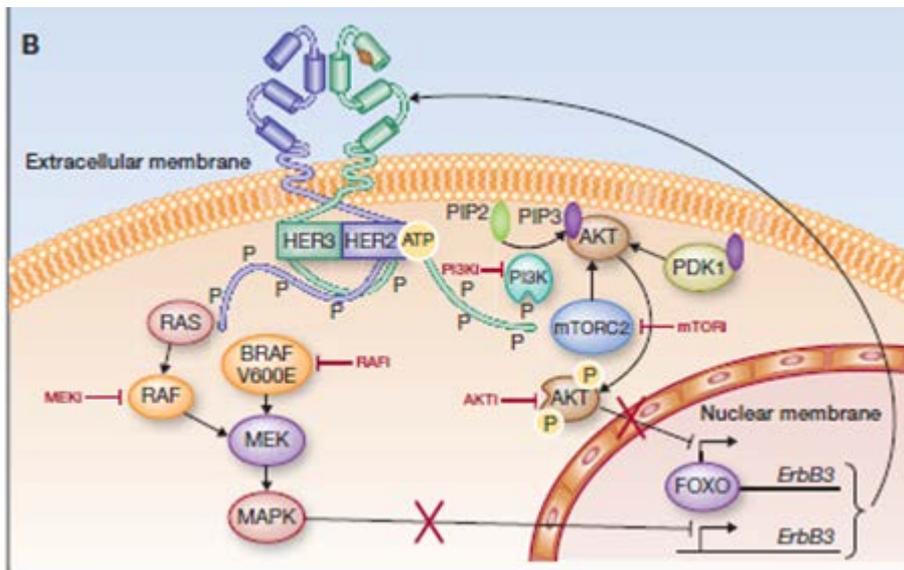
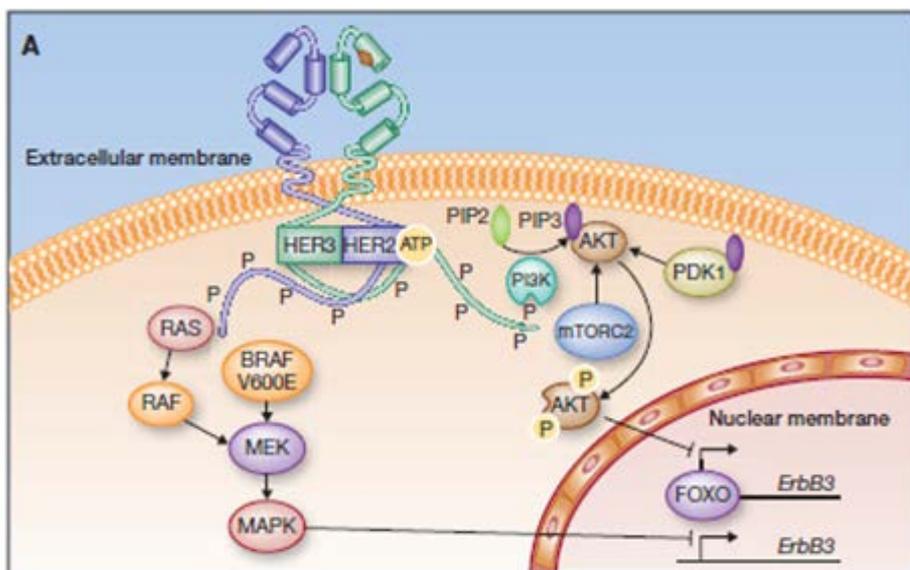
がん腫毎のHER3発現状況

\*The Cancer Genome Atlas : 遺伝子発現解析の一種

メラノーマ、乳がん、大腸がん、肺がん等でHER3の発現を確認

# HER3の特徴2：前治療によるHER3の発現上昇

## MAPK/ PI3K阻害剤



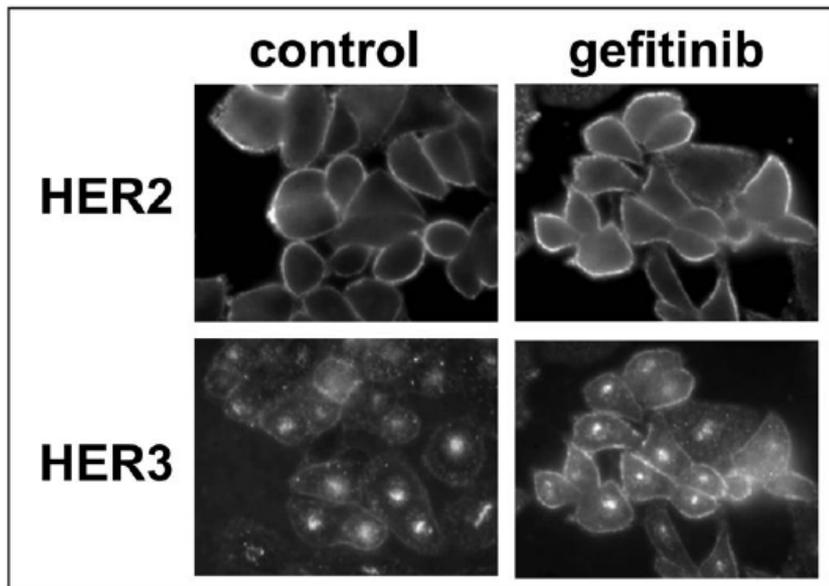
Clin Cancer Res. 2014 Feb.

- ◆ 通常、HER3の発現は、MAPKまたはPI3Kシグナルにより負に調整されている

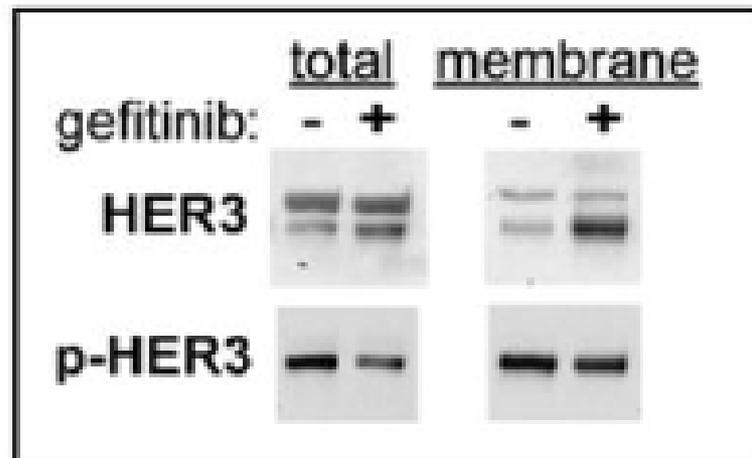
- ◆ MEKi, RAFi, PI3Ki, mTORi and AKTiなどの阻害剤により抑制シグナルがオフになると、HER3発現上昇に繋がる

**MAPKやPI3K阻害剤により、HER3発現が上昇する**

# HER3の特徴2：前治療によるHER3の発現 ゲフィチニブによるHER3の発現上昇



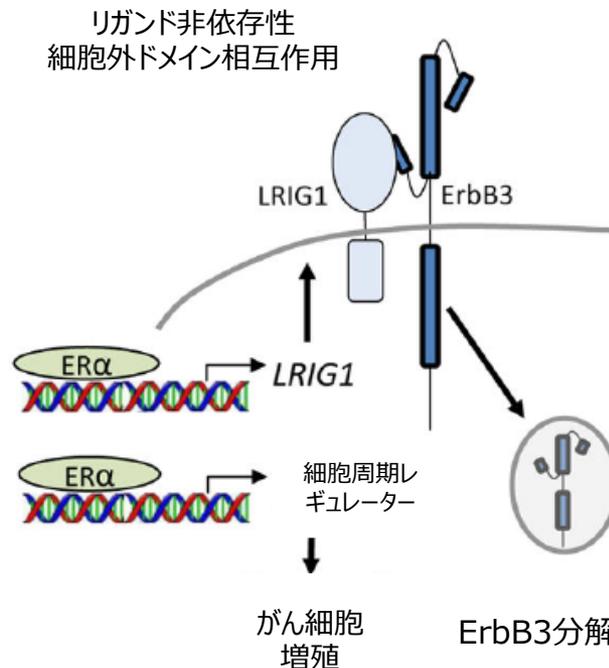
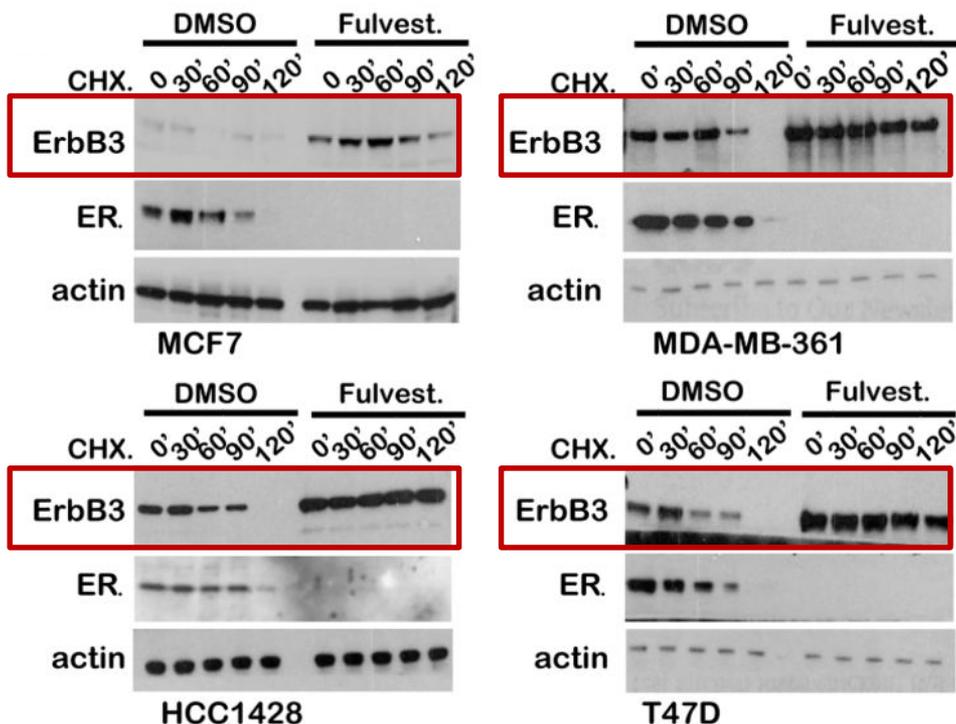
*Nature*. 2007 January 25; 445(7126): 437–441.



- ◆ ゲフィチニブは総HER3発現を増加
- ◆ ゲフィチニブ処理後にHER3が細胞膜に局在化

**EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、HER3の発現を促進**

# HER3の特徴2：前治療によるHER3の発現 フルベストラントによるHER3の発現増加



*Oncogene*; 2016 Mar 3;35(9):1143-52

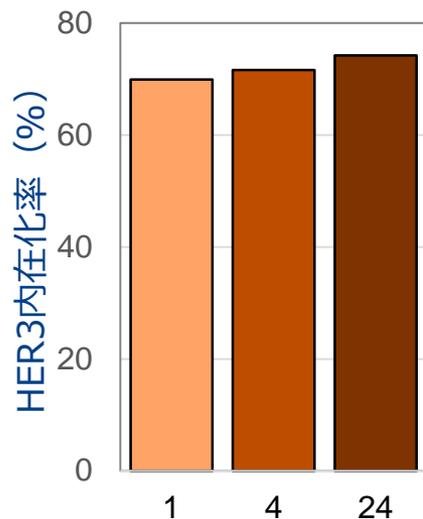
- ◆ ルミナル乳がん細胞において、LRIG1はHER3（ErbB3）を低レベルに維持
- ◆ フルベストラントやタモキシフェン等の内分泌系阻害剤やアロマトラーゼ阻害剤による治療で、LRIG1の発現レベルが抑えられ、細胞表面のHER3が増加

**ホルモン療法によるHER3発現増加（分解抑制）**

# HER3の特徴3：内在化 高い内在化率

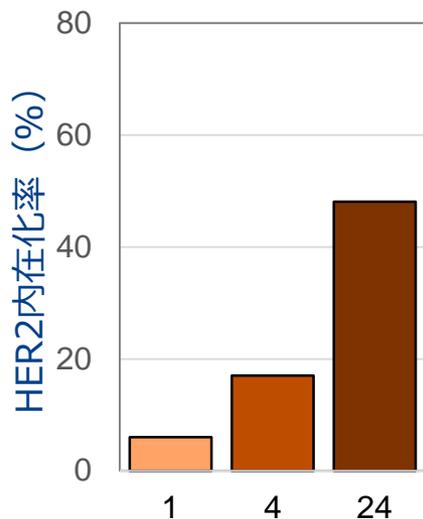
## パトリツマブ

(抗HER3抗体)



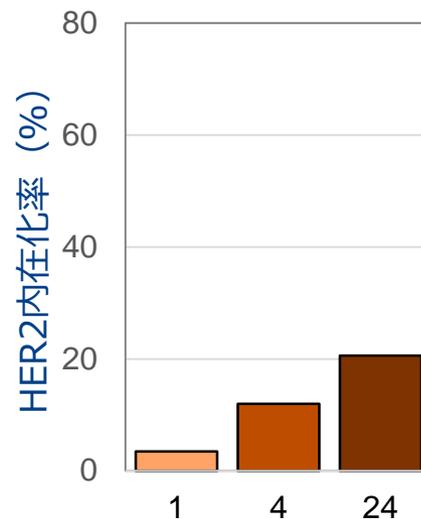
## トラスツズマブ

(抗HER2抗体)



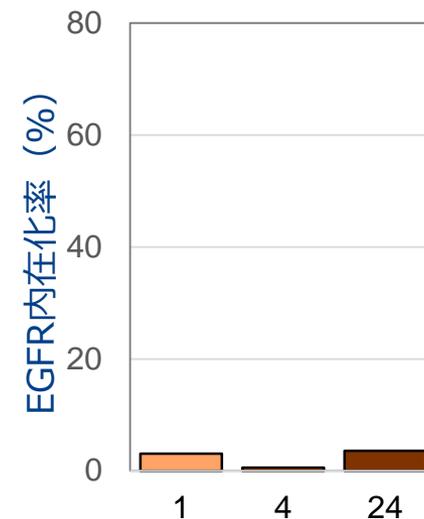
## ペルツズマブ

(抗HER2抗体)



## セツキシマブ

(抗EGFR抗体)



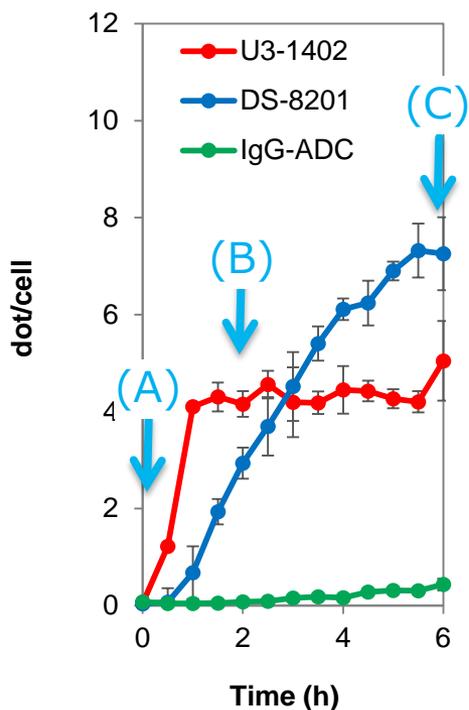
Hettmann T et al, AACR2010

**HER3は他の標的と比較し、急速かつ高効率で細胞に内在化**

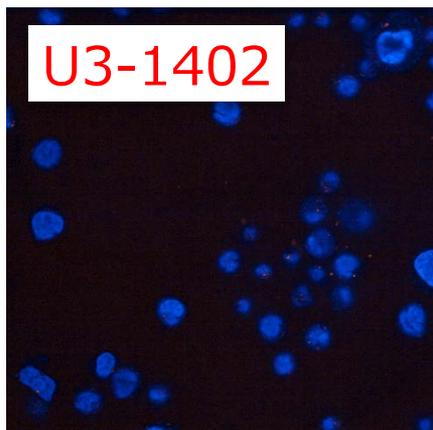
# U3-1402 & DS-8201: リソソームへのADC移行

HER2陽性乳がん細胞株

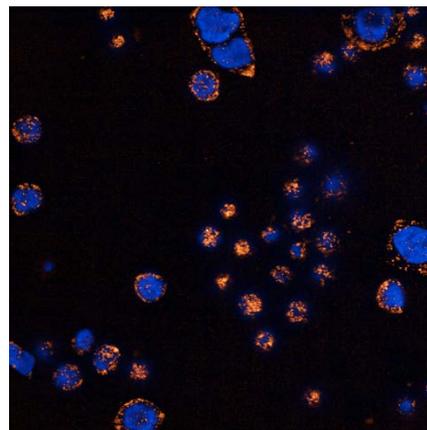
## 薬剤の細胞内移行



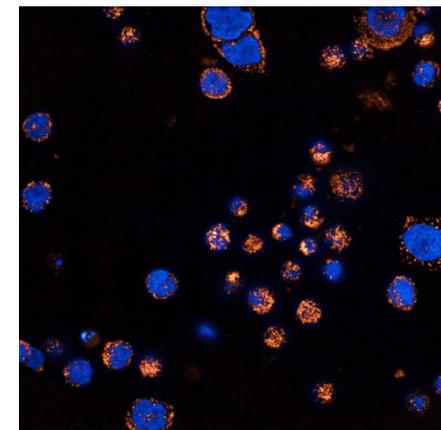
(A) 0 h



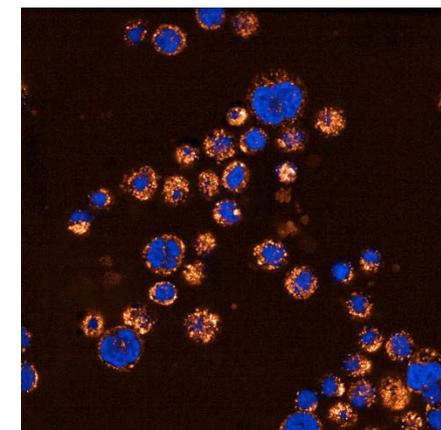
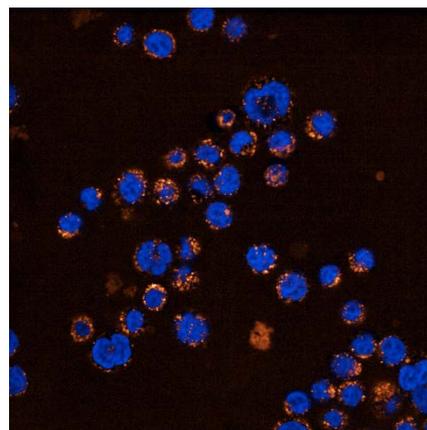
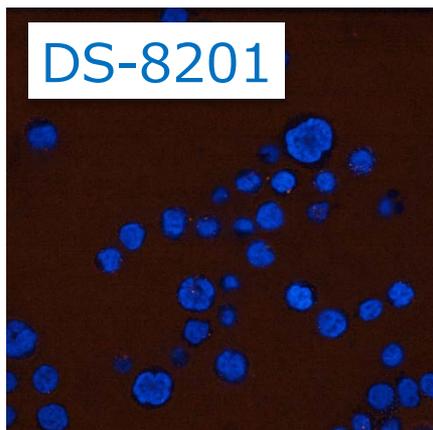
(B) 2 h



(C) 6 h



DS-8201



経時的イメージにおいてU3-1402はDS-8201よりも  
リソソームへの輸送が早く、1時間で定常状態に達する

リソソームへのADC  
核

## 特徴1：多くのがん種でのHER3発現

- ◆ HER3発現を、乳がん、非小細胞肺がん、大腸がん、卵巣がん、メラノーマなどの組織にて確認

## 特徴2：前治療によるHER3発現増加

- ◆ 前臨床・臨床試験にて、抗ホルモン、MAPK、PI3K/Akt治療による耐性に関連してHER3の発現増加を確認

- *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Feb;93(2-5):249-56.
- *Int J Oncol.* 2007 Feb;30(2):509-20.
- *Sci Signal.* 2014 Mar 25;7(318):ra29.

## 特徴3：高効率かつ急速な内在化

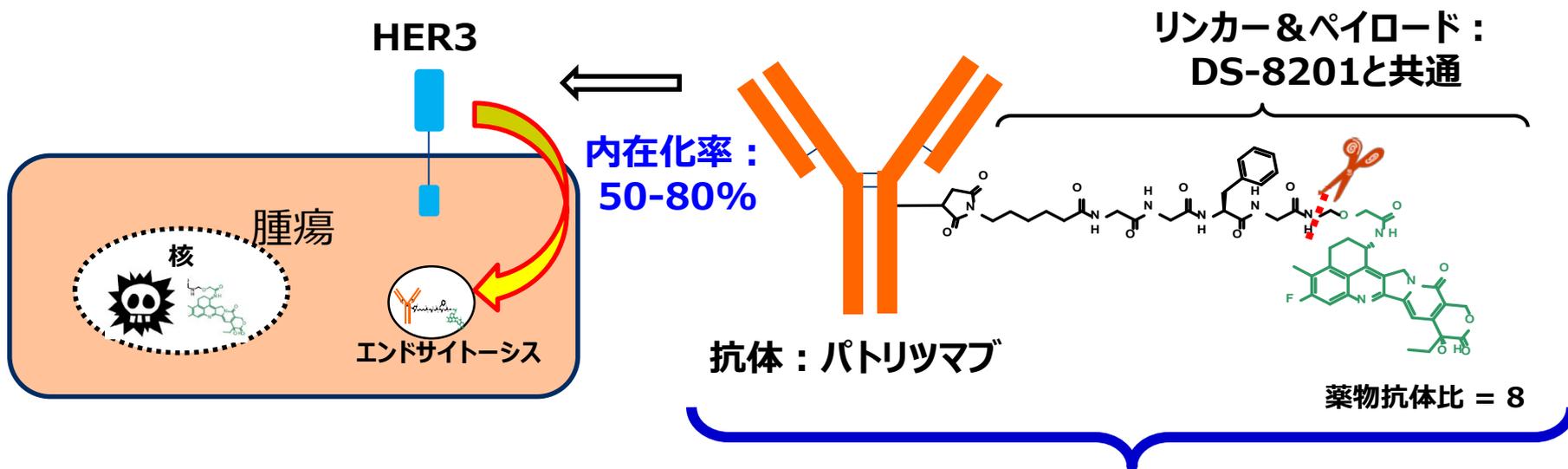
- ◆ HER3はEGFRやHER2と比較し、高率で内在化（50-80%）

**第一三共では、HER3の特徴をADCの標的として刷新**

## 製品コンセプト

高効率で内在化するADC:

パトリツマブ<sup>®</sup> (抗HER3抗体) にトポイソメラーゼI阻害剤を搭載し、  
HER3発現腫瘍をターゲットとする

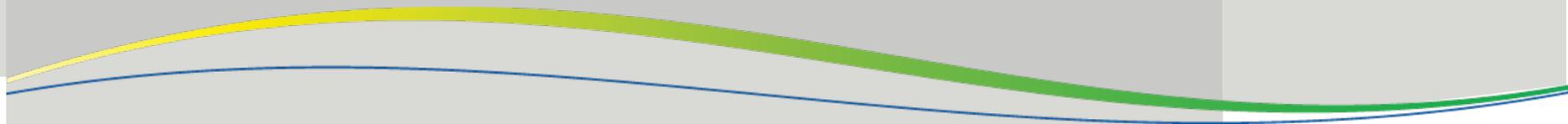


## U3-1402

## ファーストインクラスの可能性

- ◆ 第一三共はHER3の3つの特徴を活かし、抗HER3抗体をADCへと刷新
  - 特徴1：多くのがんでのHER3発現
  - 特徴2：前治療によるHER3発現増加
  - 特徴3：高効率かつ急速な内在化
  
- ◆ U3-1402は、HER2陽性及びトリプルネガティブ乳がんモデルにおいて、抗腫瘍効果を示唆
  
- ◆ IHCでHER3発現（IHC 3+、2+）を測定し患者を選定することを前臨床試験結果がサポート
  - 本結果を臨床試験にも適応し、CDxも開発中

# 臨床データ



# HER3陽性乳がんフェーズ1/2試験（日米）

対象患者	<b>HER3陽性</b> 難治性転移性乳がん患者
症例数	80例
主要評価項目	安全性、忍容性、有効性
副次評価項目	薬物動態、抗ADC抗体等
JAPIC/CT.gov	JapicCTI-163401 / NCT02980341

## フェーズ1：用量漸増パート

HER3陽性難治性転移性  
乳がん患者

- 1.6 mg/kg
- 3.2 mg/kg
- 4.8 mg/kg
- 6.4 mg/kg

安全性及び忍容性を評価し  
最大耐用量を確認

## フェーズ1：用量設定パート

HER3陽性難治性転移性  
乳がん患者

用量漸増パートから  
の推奨用量

安全性及び有効性を評価し  
次相推奨用量を確認

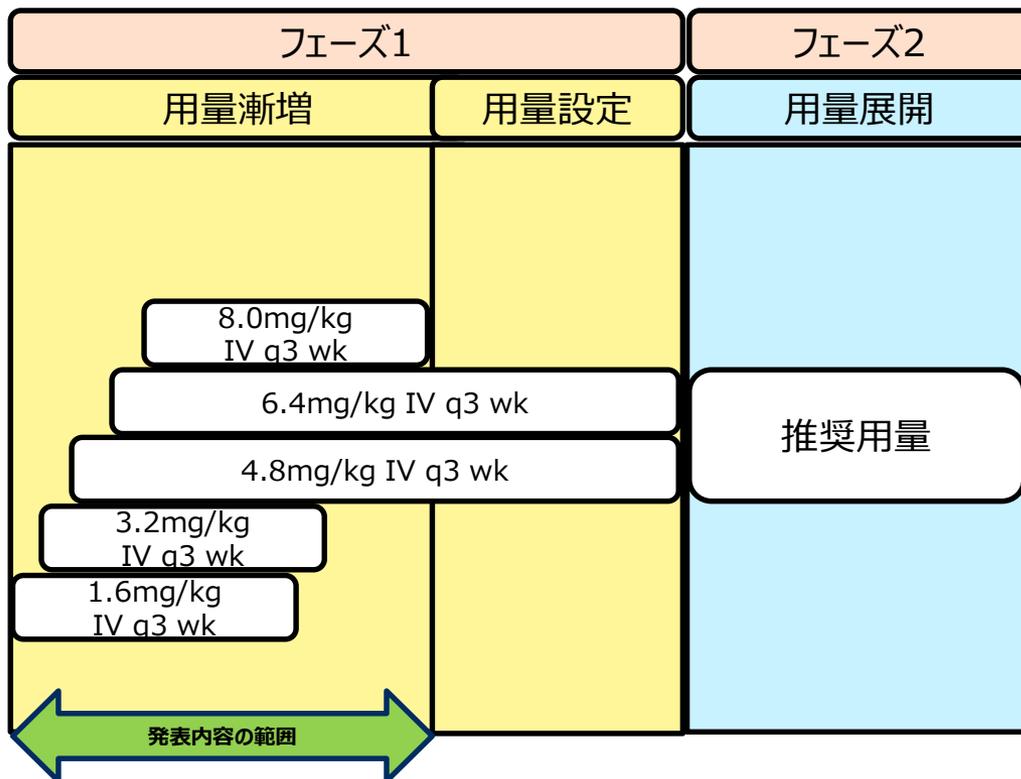
## フェーズ2：用量設定パート

HER3陽性難治性転移性  
乳がん患者

フェーズ1からの  
推奨用量

安全性及び有効性を評価

## 試験デザイン



## 患者背景

	乳がん (N=34)
年齢、中央値 (幅)、歳	55 (37-81)
ECOG*パフォーマンス (全身状態)、n (%)	
0	25 (74)
1	9 (26)
前治療、n (%)	
0-2	2 (6)
≥3	32 (94)
腫瘍サブタイプ分類、n (%)	
HER2陽性乳がん	3 (9)
ルミナル乳がん	23 (68)
トリプルネガティブ乳がん	7 (21)
不明	1 (3)
≥1の既往治療歴のある患者数、n (%)	
HER2治療	7 (21)
ホルモン治療	23 (68)

\*Eastern Cooperative Oncology Group 一般状態

0 : まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

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

データカットオフ：2018年4月27日

◆ HER3陽性 (IHC3+/2+) の進行/切除不能又は転移性乳がんが対象

## 15%以上発現した血液及び肝機能検査値有害事象 (N = 34)\*

有害事象	全グレード (%)	グレード ≥ 3 (%)
血小板数減少/血小板減少症	23 (68)	10 (29)
好中球数減少/好中球減少症	20 (59)	9 (27)
白血球数減少	18 (53)	6 (18)
貧血	13 (38)	4 (12)

有害事象	全グレード (%)	グレード ≥ 3 (%)
ALT増加	13 (38)	3 (9)
AST増加	13 (38)	3 (9)
血中ALP増加	6 (18)	0

\*少なくともU3-1402を1回投与された患者が対象  
データカットオフ：2018年4月27日

### 用量制限毒性\*1

- 4.8mg/kg : 1例 血小板数減少 Gr4
- 6.4mg/kg : 1例 血小板数減少 Gr4
- 8.0mg/kg : 1例 血小板数減少 Gr4 + AST上昇 Gr3 + ALT上昇 Gr3  
1例 ALT上昇 Gr3

最大耐量\*2には到達せず

重篤有害事象は治療患者で11例 (32%)

有害事象の大半はグレード1及び2であり、現時点で管理可能な毒性

\*1 : これ以上の増量ができないと判断される毒性。その頻度・程度により、投与量の毒性が許容できるかを判断。

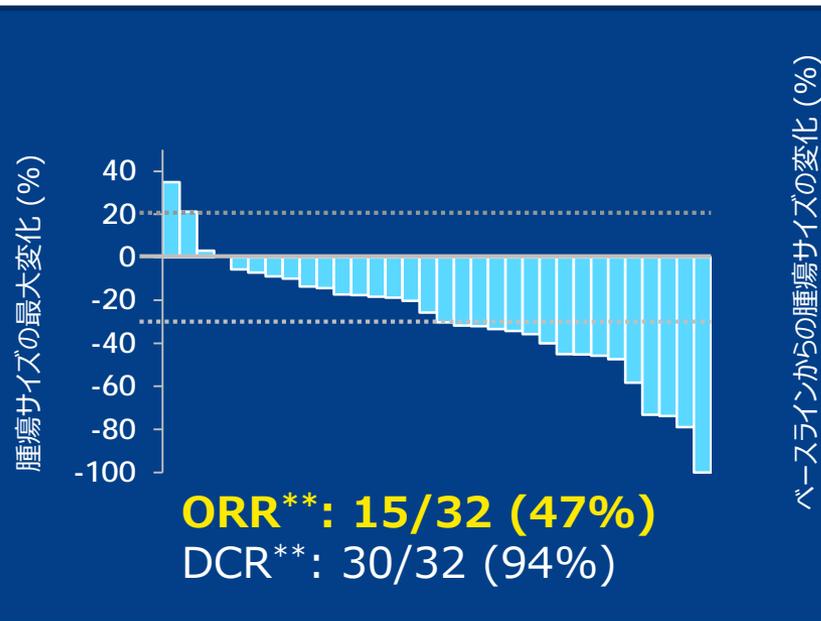
\*2 : 許容できない副作用の発現なく投与できる薬物または治療の最大の用量

# U3-1402 : 乳がんP1/2試験 有効性

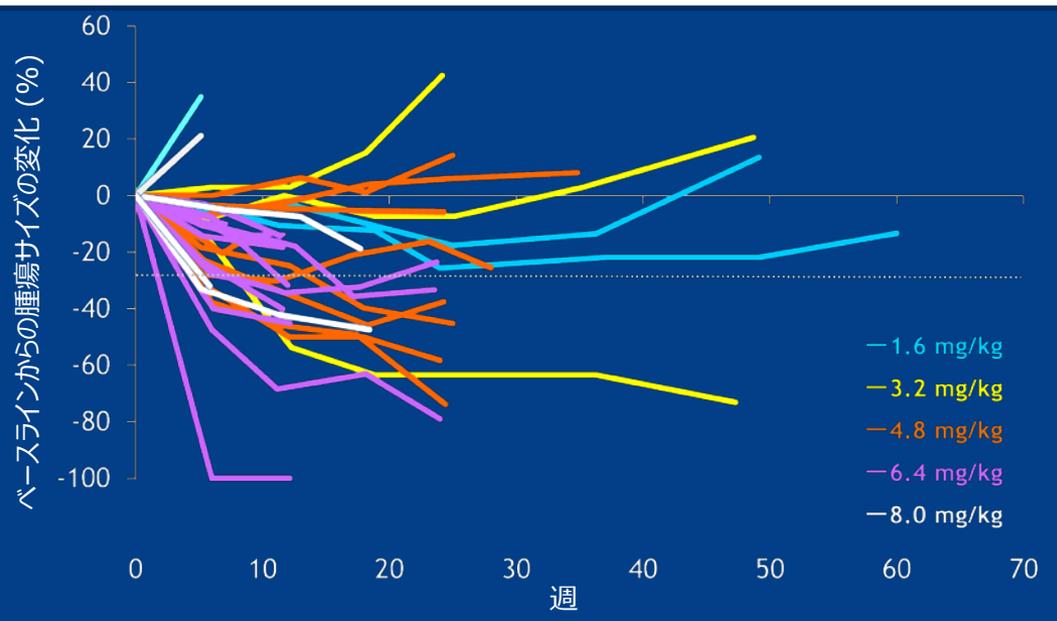
ASCO 2018  
発表資料



## ベースラインからの最大腫瘍縮小率\*



## ベースラインからの腫瘍縮小率 (%) の変化



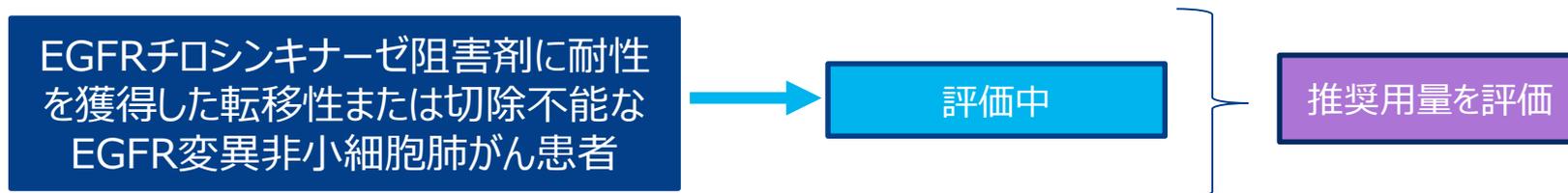
\*少なくとも1回スキャンを実施した患者が評価対象。ベースラインは、初回の治験薬投与前の測定値  
\*\* 治験医師の評価。それぞれの患者の最大縮小率は、全ての病巣の直径のベースラインからの変化和が縦のバーで表されている。  
DCR : disease control rate、病勢コントロール率 ; ORR : objective response rate、全奏効率  
データカットオフ : 2018年4月27日

- ◆ DS-8201の初期のデータと類似
  - U3-1402 ASCO 2018 ORR : 15/32 (47%)
  - DS-8201 ESMO 2016 ORR : 7/20 (35%)
- ◆ ADC技術が応用可能であると判断

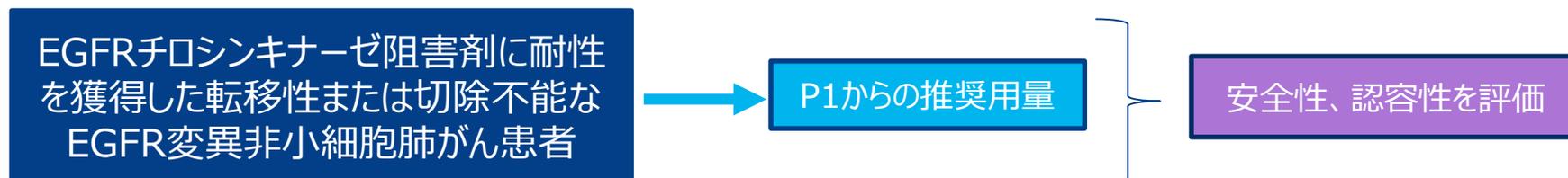
# EGFR変異非小細胞肺癌フェーズ1試験（米）

対象患者	EGFRチロシンキナーゼ阻害剤に耐性の生じた、転移性または切除不能なEGFR変異非小細胞肺癌（NSCLC）患者
症例数	63例
主要評価項目	安全性、忍容性
副次評価項目	ORR、DCR、PFS、OS等
JAPIC/CT.gov	TBD / NCT03260491

## パート1：用量漸増

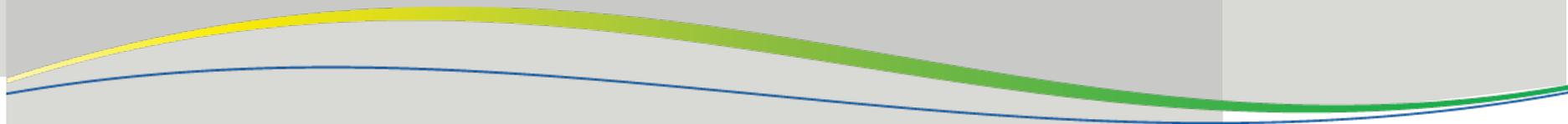


## パート2：用量展開



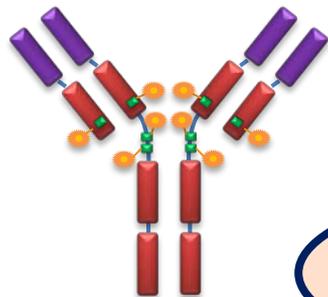
- ◆ U3-1402は2本のフェーズ1試験を乳がん及び肺がんで実施中
  
- ◆ 乳がんフェーズ1試験では、用量漸増パートのデータをASCO 2018で発表。HER3発現で選択された患者34名において、良好な有効性（ORR：47% in 32pts）と管理可能な安全性を確認
  - 本結果より、DSのADC技術がHER2以外の標的にも応用可能であると判断
  - 本結果は、抗HER3薬における、初めての部分奏効
  
- ◆ 肺がんのフェーズ1試験用量漸増パートを実施中

# 今後の展開



# U3-1402のトランスレーショナルリサーチ\*の必要性

## ファーストインクラス故の課題



U3-1402

HER3受容体自体の性質  
例：発現/動態など

作用機序

薬物リンカーとの関係性

正常細胞上のHER3への影響

安全性および機序

他剤との併用効果

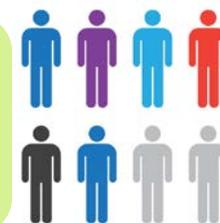
耐性獲得機序

薬物相互作用

前臨床サンプル



臨床サンプル



## サイエンスベースのトランスレーショナル リサーチ (TR) が必要

\*臨床と前臨床の間で情報や試料を相互に利用し、疾患や薬物相互作用メカニズムの理解を深める研究や手法

## ◆ U3-1402は第一三共独自の化合物

- 高い内在化率を持つパトリツマブ（抗体）にDS-8201と同じリンカーとペイロードを複合

## ◆ 第一三共ADC技術の応用可能性を示唆

- DS-8201に加え、U3-1402の臨床上の抗腫瘍効果、管理可能な安全性より、ADC技術の展開が可能に

## ◆ ファーストインクラス薬剤としての可能性

- Ph1にて、忍容性を確認した
- HER3を標的とした既承認薬はなく、HER3マーケットは大きい
- TNBCを含む乳がん、肺がん、大腸がんなどへの展開が可能
- HER3の性質により、多くの併用戦略を打つことが可能