

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



JPモルガン証券主催

# 第一三共オンコロジーパイプライン勉強会

研究開発本部 オンコロジー統括部  
オンコロジー臨床開発部  
荒木一司

2019年6月21日（金）

# 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らず、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。

## ◆ 弊社の ADC について

- 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

## ◆ DS-8201を始めとしたADCプロジェクトについて

- DS-8201, U3-1402, DS-1062

## ◆ その他のオンコロジー製品について

# 抗体藥物複合体 (ADC)

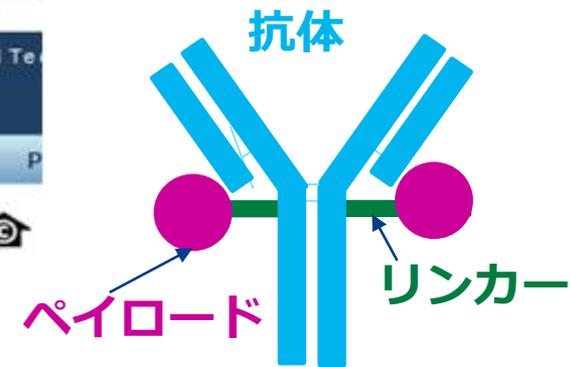




## Antibody Drug Conjugates: A Marriage of Biologics and Small Molecules

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

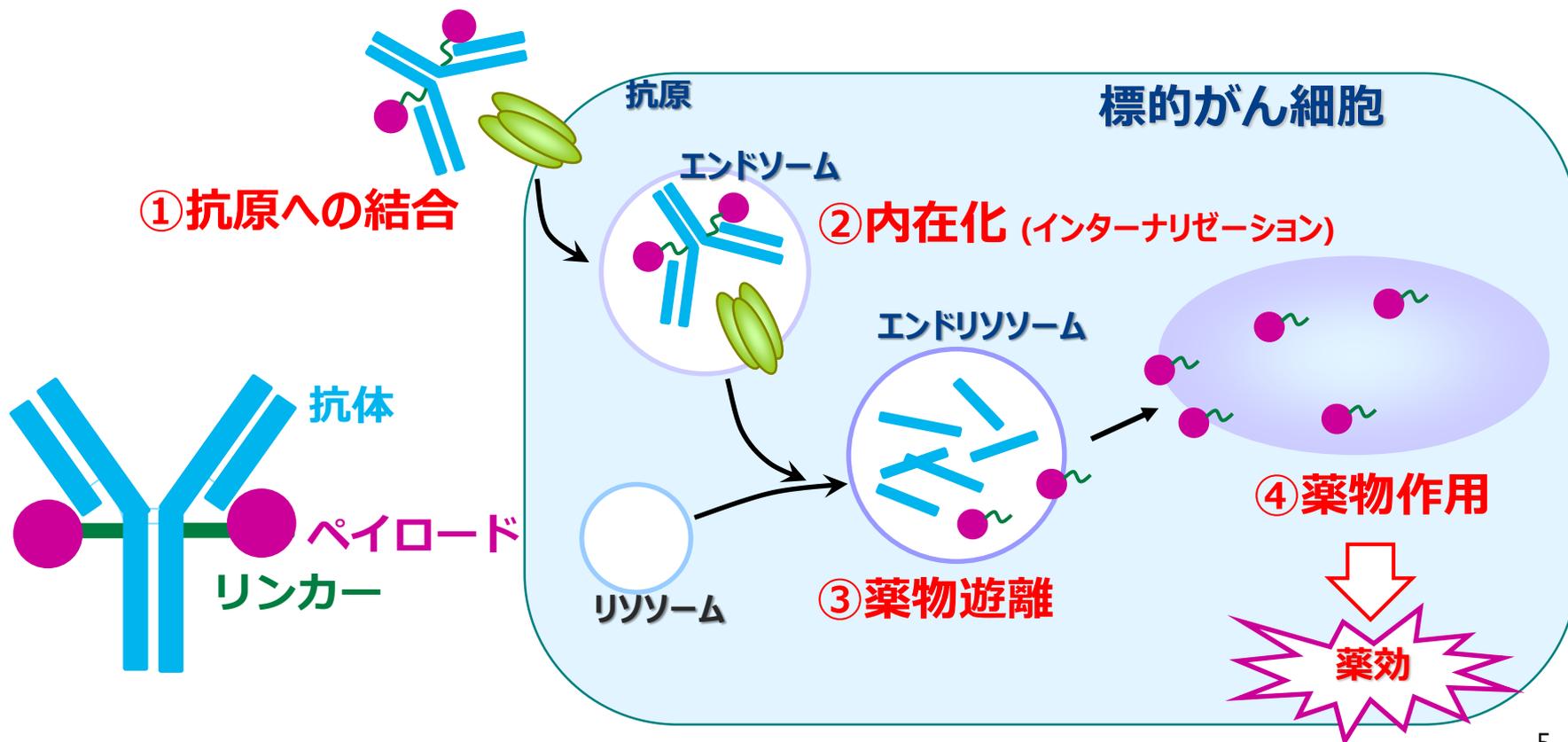
- ✓ 標的への選択性が高い
- ✓ 副作用が少ない
- ✓ 薬効が不十分な場合がある

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

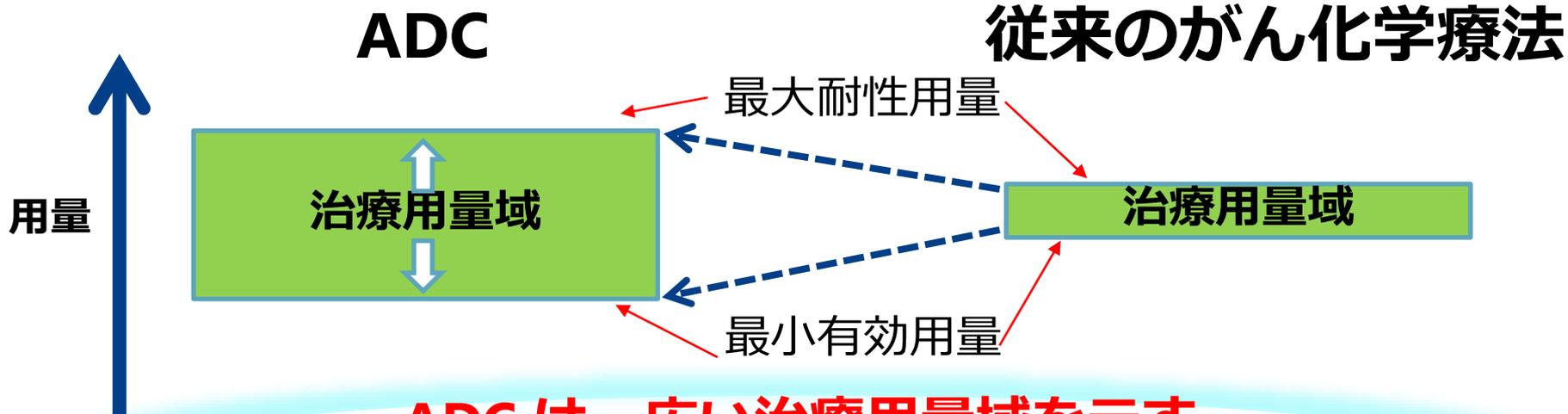
低分子と抗体の強みと弱みをうまく補完しあった薬剤

# ADCの作用機序

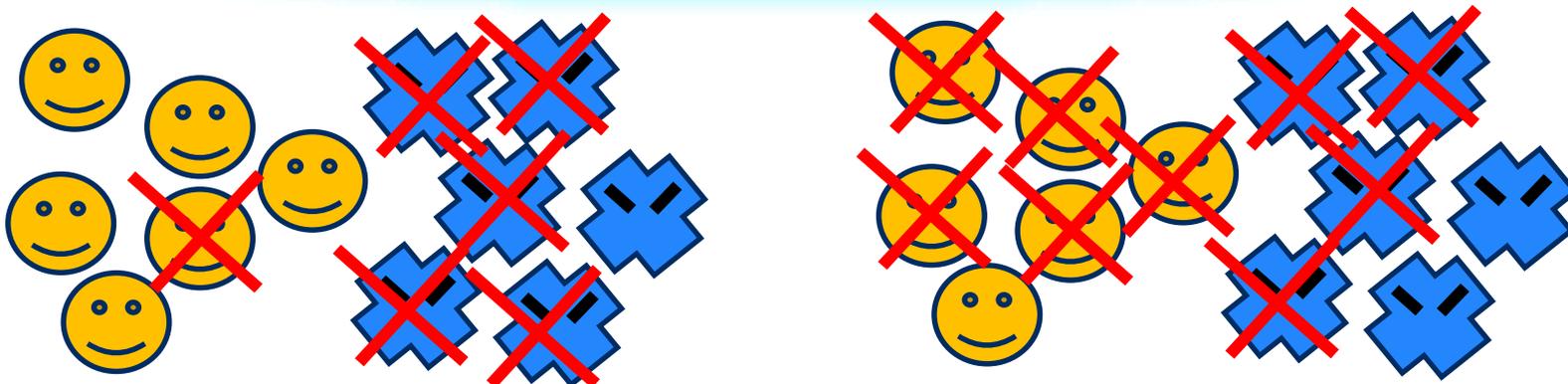
- ① ADCががん細胞表面の抗原に結合
- ② 内在化 インターナリゼーション（がん細胞内へADCを取り込む）
- ③ 細胞内でリンカーが切断され、ペイロード（薬物）が遊離
- ④ 遊離ペイロードが薬効を発揮



# ADCと従来の化学療法との違い



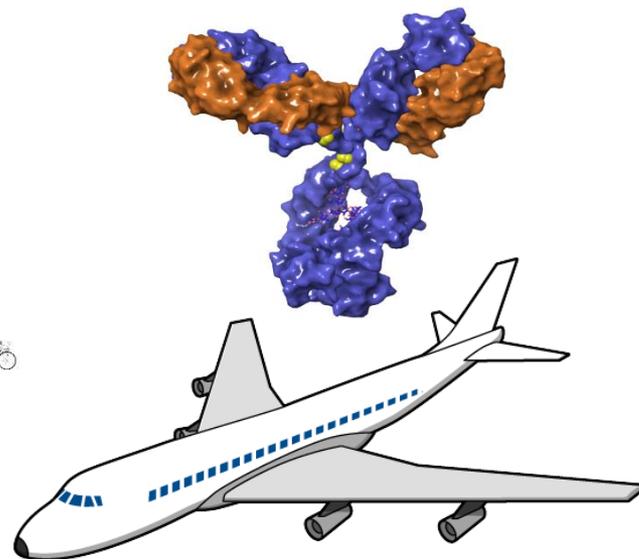
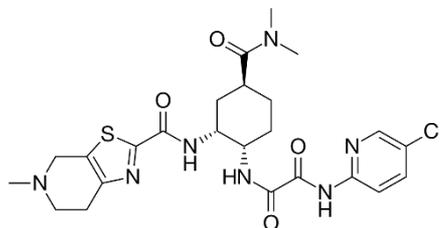
**ADCは、広い治療用量域を示す  
魅力的なドラッグデリバリーシステム**



**正常組織における薬剤暴露  
がん組織における薬剤暴露**



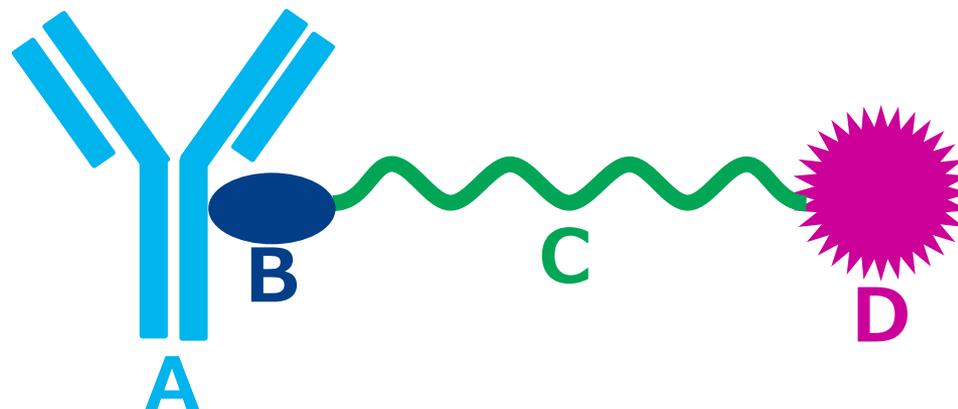
# ADC：低分子と抗体医薬の両方の専門性が求められる



	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。

# 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

## C : リンカー

- ◆ 薬物を放出するまで安定している

## 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残基、リシン残基

## 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

# ADC領域の現状と課題

## ◆ 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**



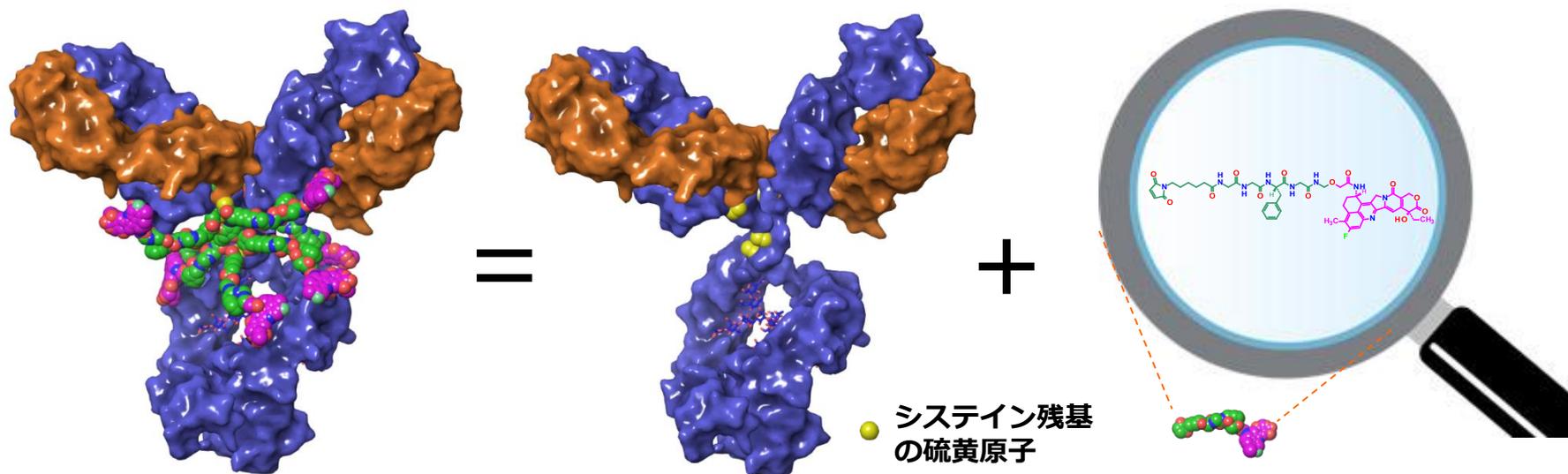
## ◆ 改善が期待される点

- 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

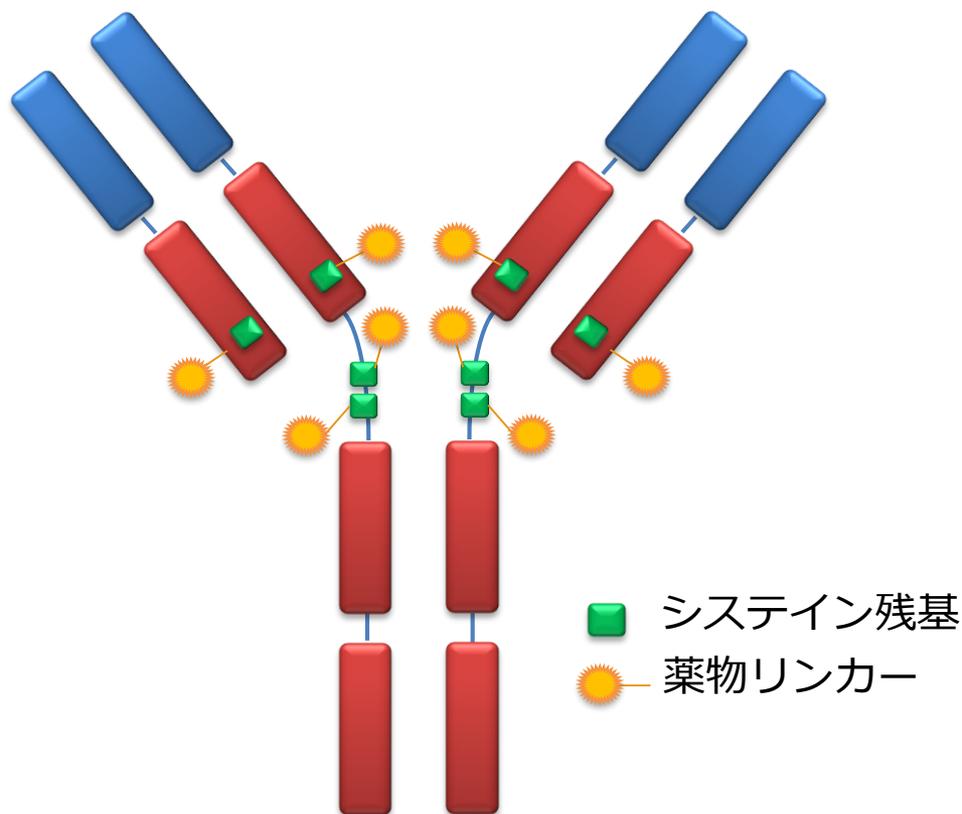


## 第一三共のADC技術

- ◆ **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）

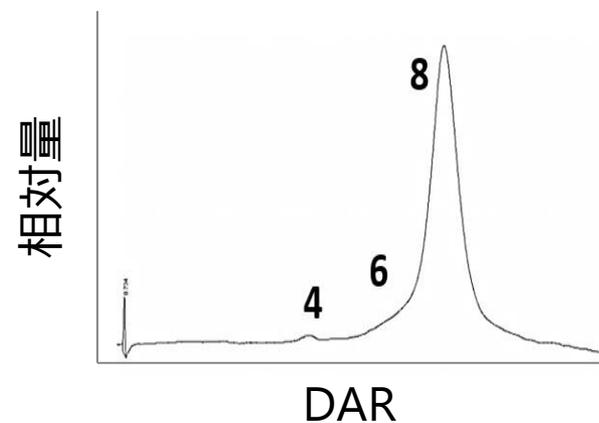
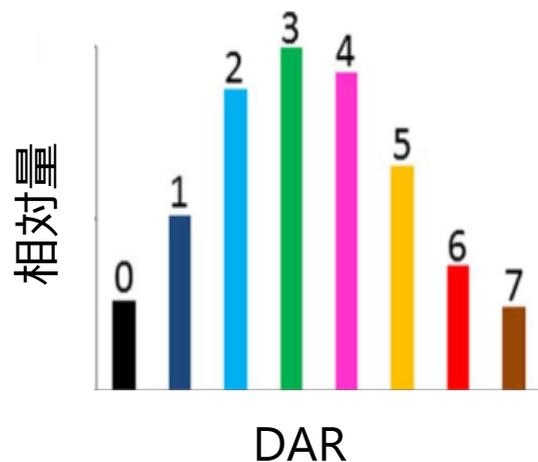
抗体 1 分子に搭載できる薬剤数が7～8個 = 従来技術の2-4倍



# 特徴1：高い薬物抗体比（DAR）

## 高い薬物抗体比 (DAR)

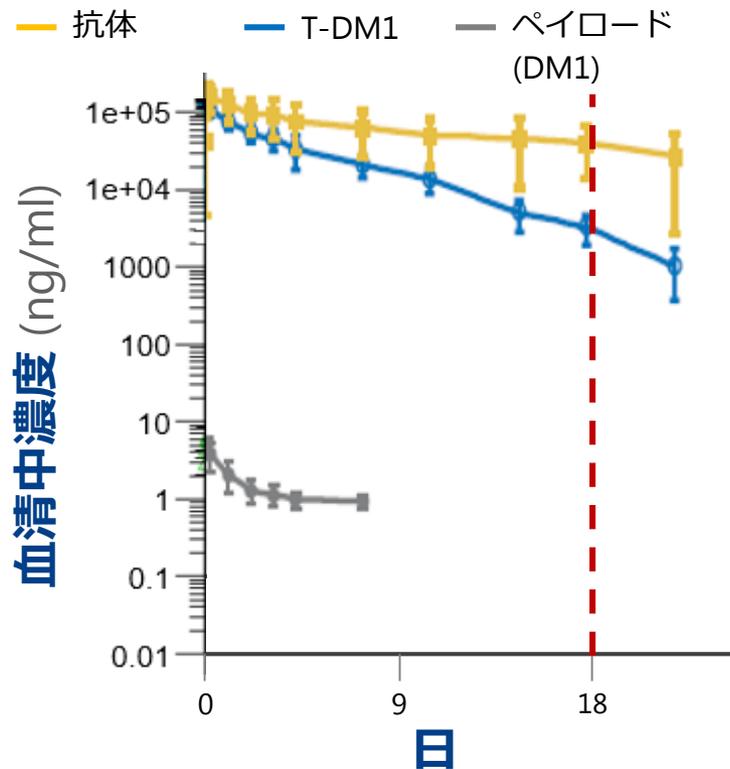
	<b>T-DM1</b>	<b>DS-8201</b>
<b>抗体</b>	トラスツズマブ	抗HER2抗体
<b>ペイロード</b>	チューブリン阻害剤 (DM1)	トポイソメラーゼ I 阻害剤 (DXd)
<b>DAR</b>	3.5	7-8



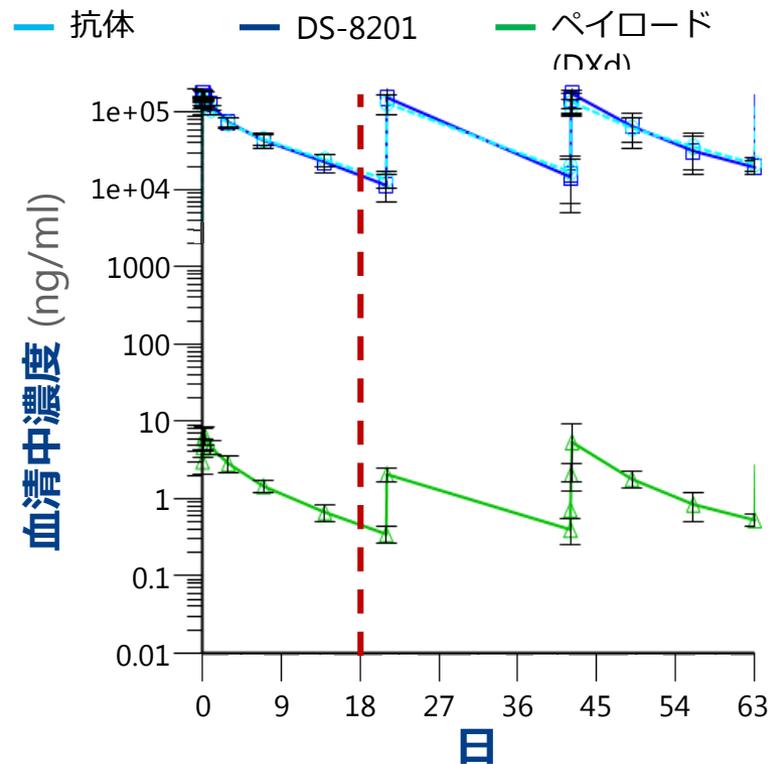
# 特徴2：リンカーの高い安定性

## 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)

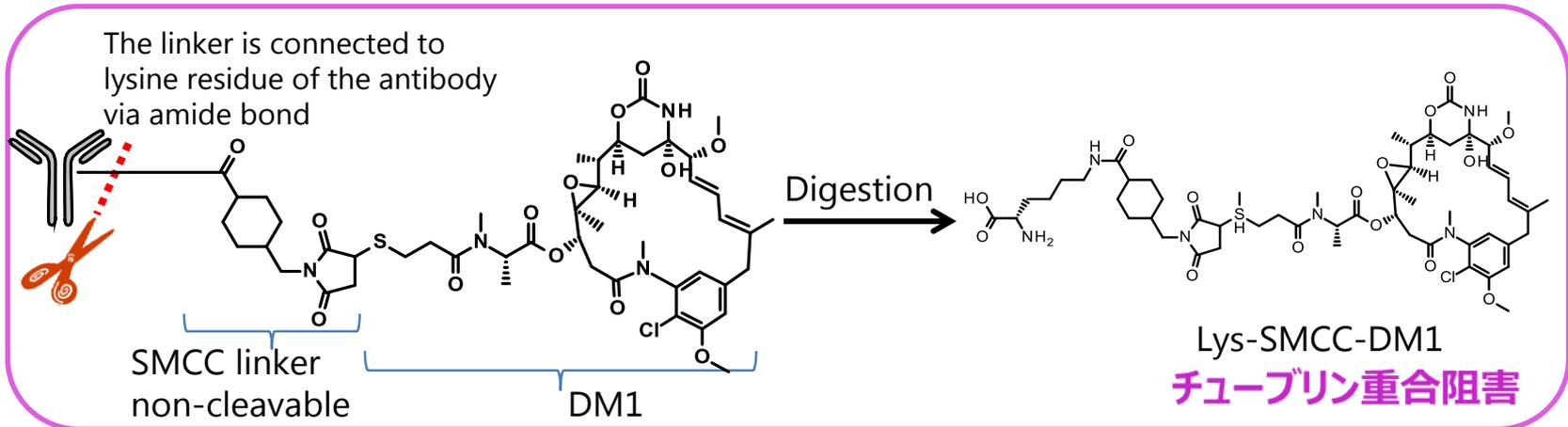
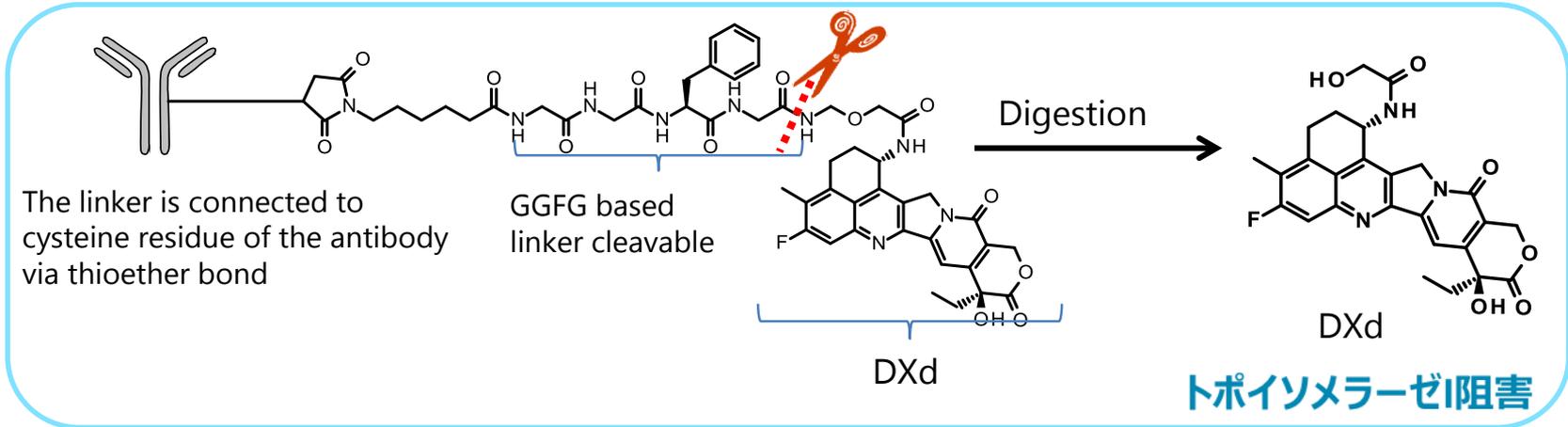


DS-8201: リンカー安定性による低い遊離ペイロード

# 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

リソ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

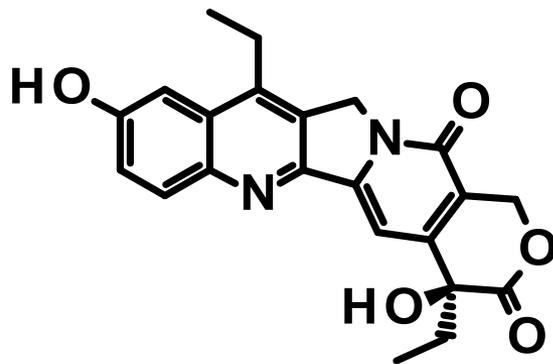
\*\*Aftimos-PG, SABCS, 2016

\*\*\*Buris-HA, Mersana homepage TPS2606

# 特徴4：ユニークで強力なペイロード

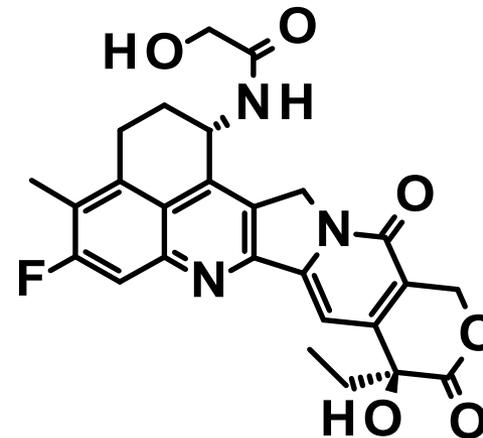
- ◆ 新規のトポイソメラーゼ I 阻害化合物 DXd
- ◆ DXdはイリノテカンよりも約10倍の強力な作用

**SN-38**  
(イリノテカンの活性代謝物)



**TOPO I IC<sub>50</sub>: 2.78 μM**

**DXd**  
(DS-8201の搭載ペイロード)



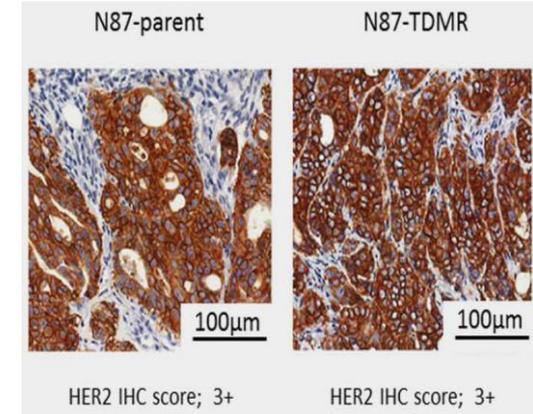
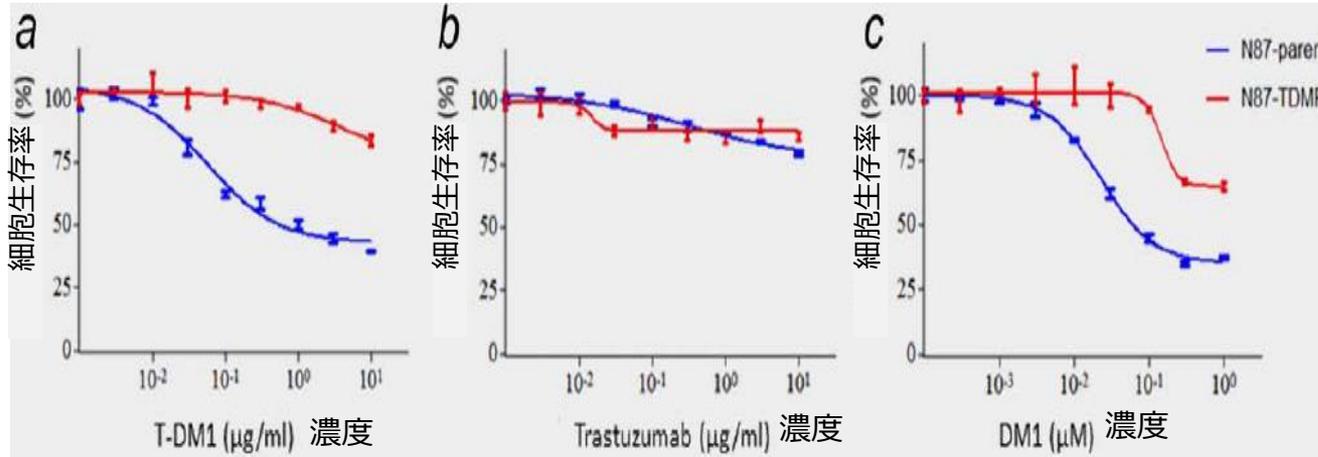
**TOPO I IC<sub>50</sub>: 0.31 μM**

約1/10の量で効果が認められる

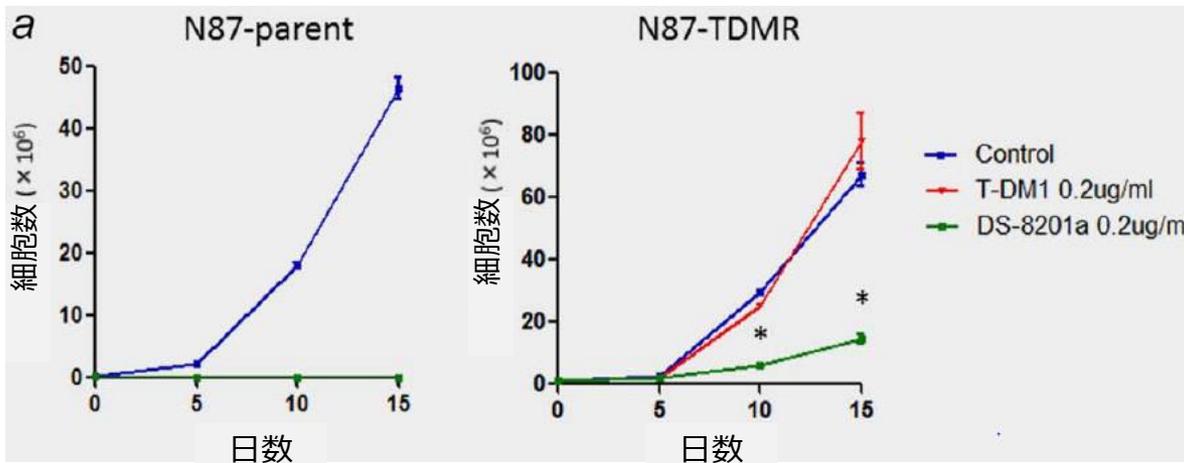
TOPO I IC<sub>50</sub>：トポイソメラーゼ酵素を50%阻害する濃度

# 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



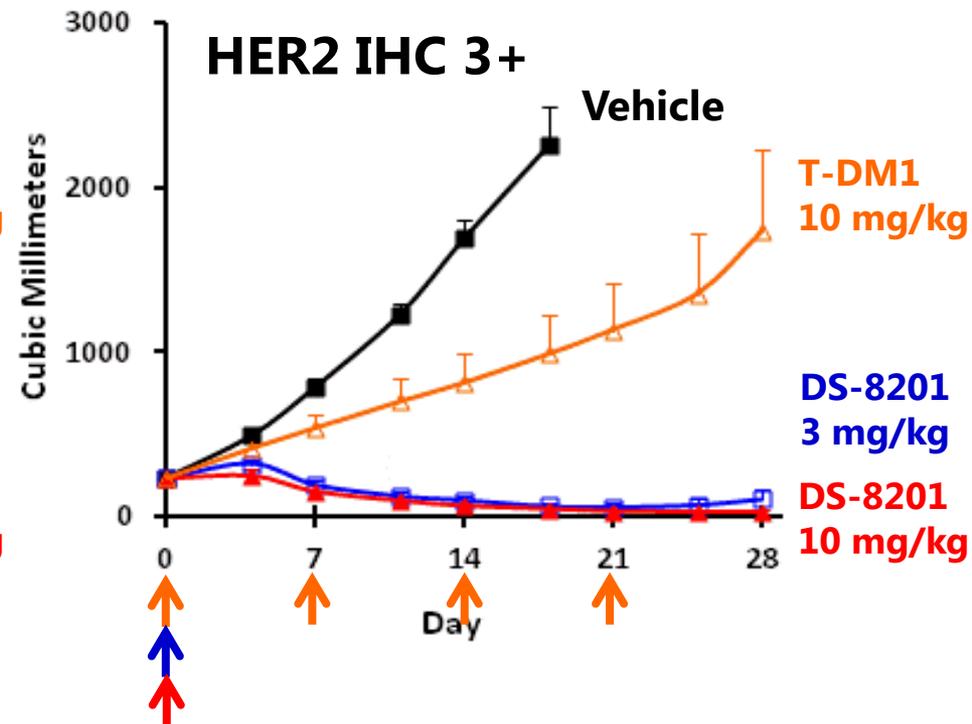
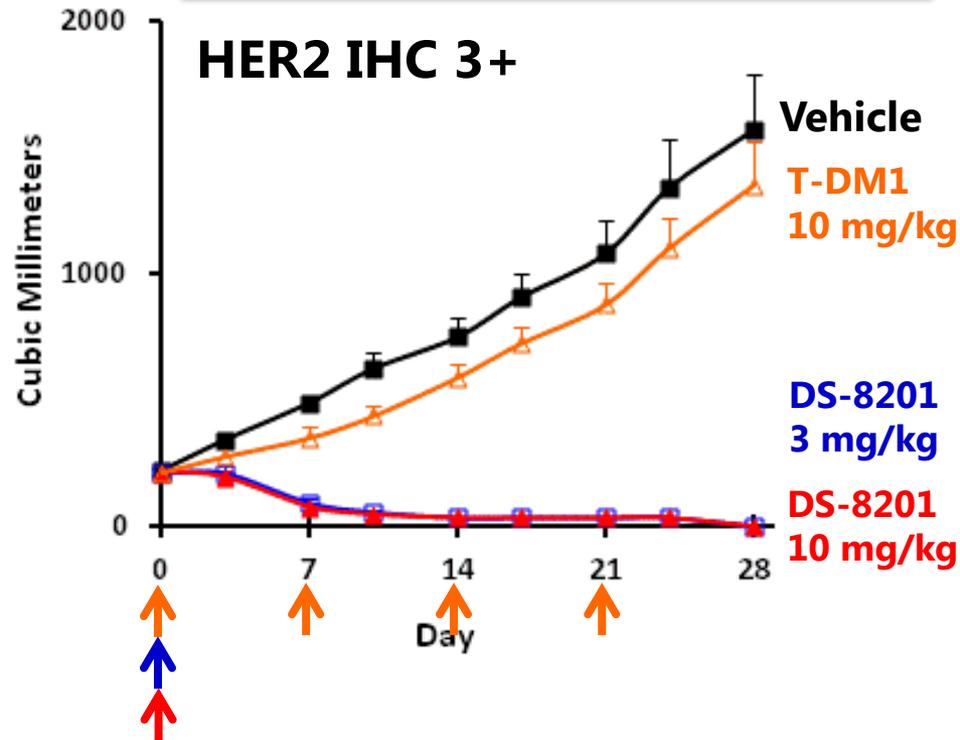
Takegawa-N et al., Int J Cancer 2017

# 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

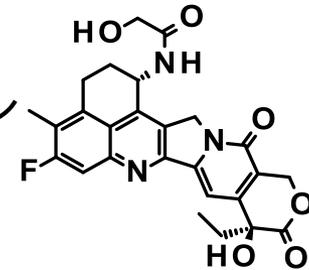


Source: Tamura-K *et al.*, abstract 4585 (LBA17), ESMO 2016

チュブリン阻害剤を搭載したT-DM1に不応・弱応答性のヒト患者由来がん組織移植動物モデルで顕著な効果を発揮

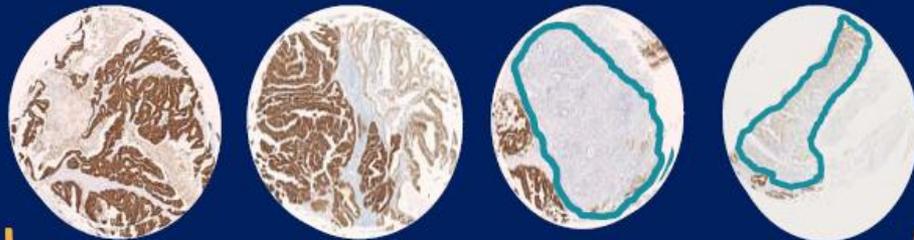
# 特徴5：バイスタンダー効果

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



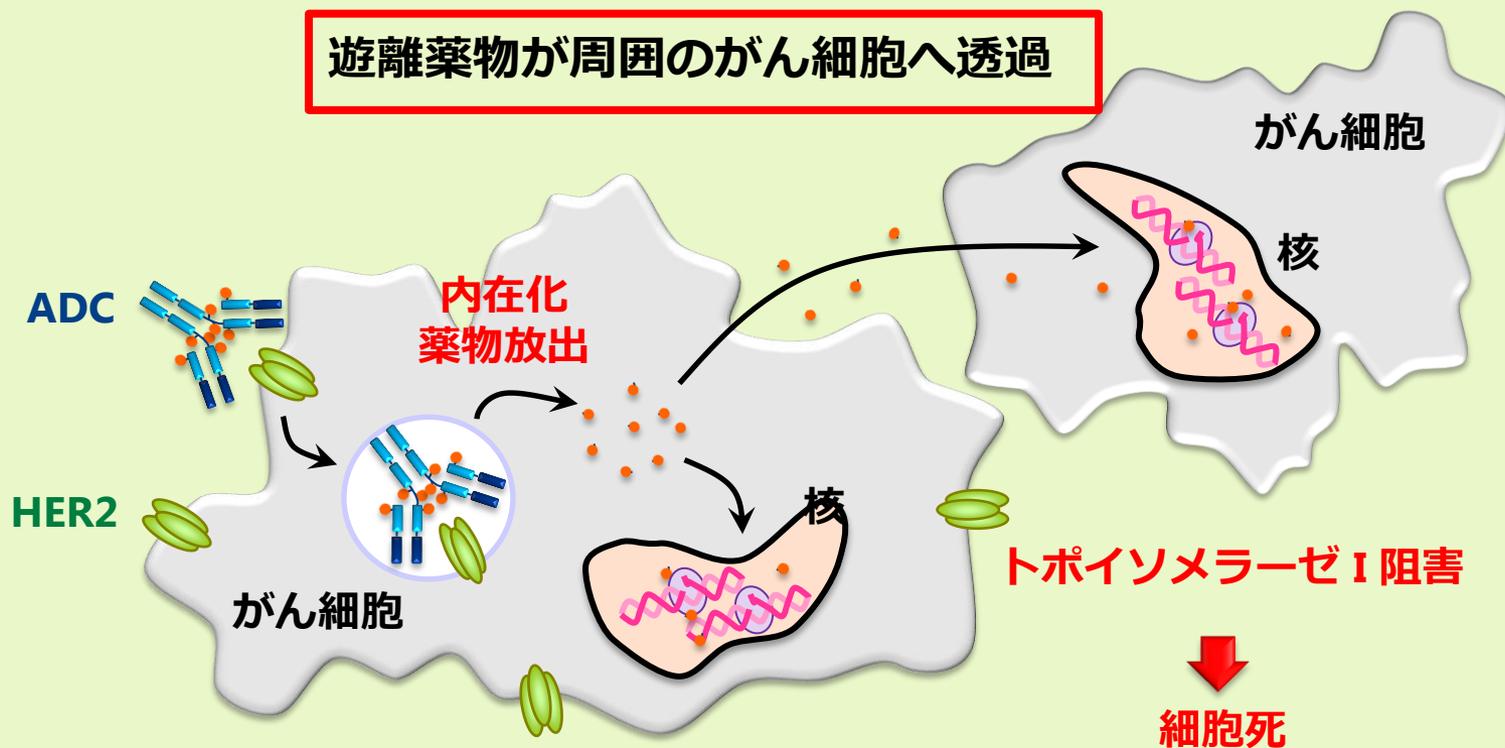
- ◆ 遊離薬剤は周囲に染み出して抗がん効果を発揮
- ◆ さまざまながん細胞が交じり合った環境でも優れた効果

# 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

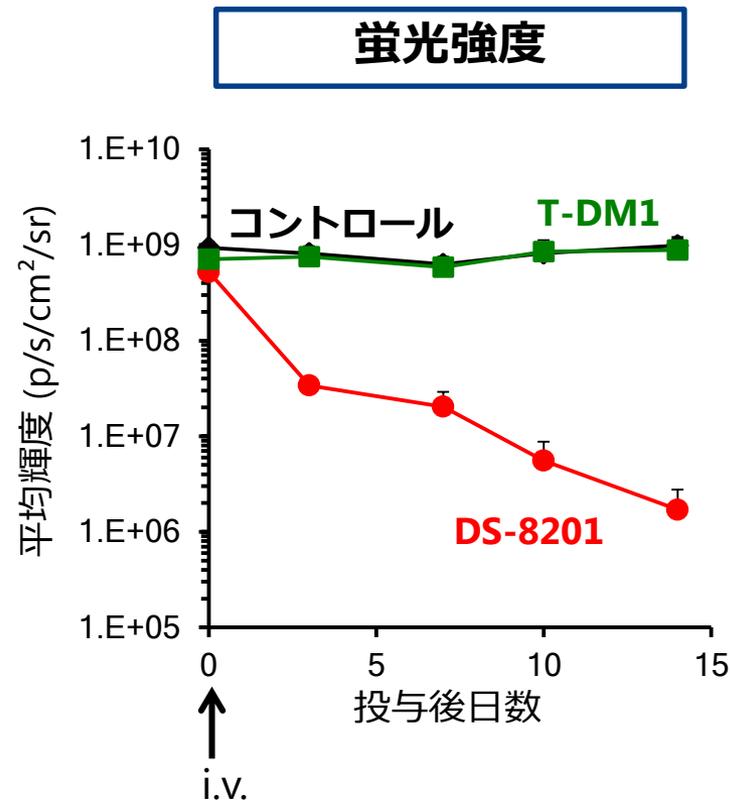
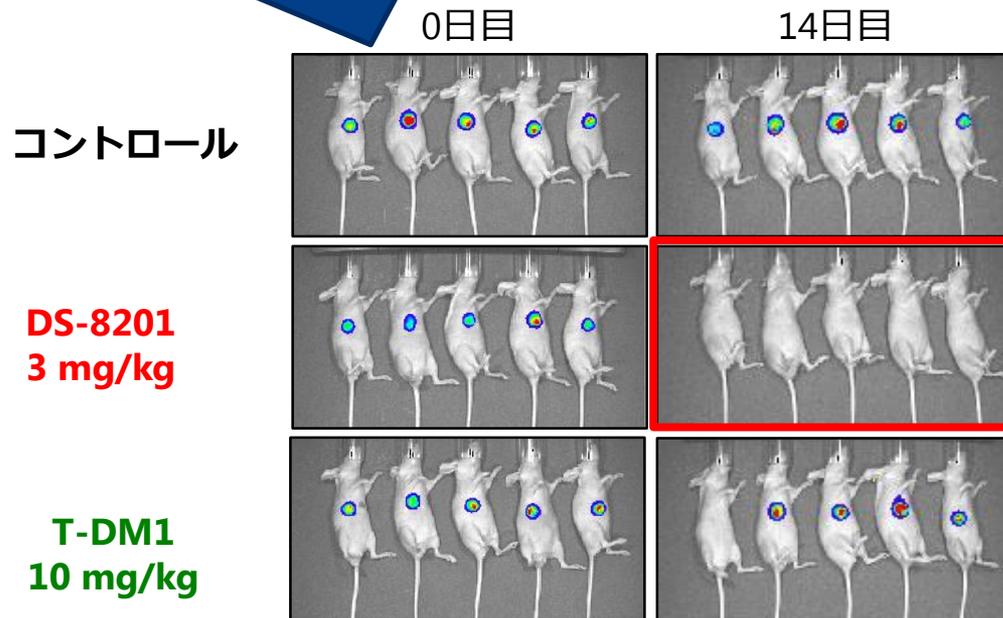
遊離薬物が周囲のがん細胞へ透過



# 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  
HER 2 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



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

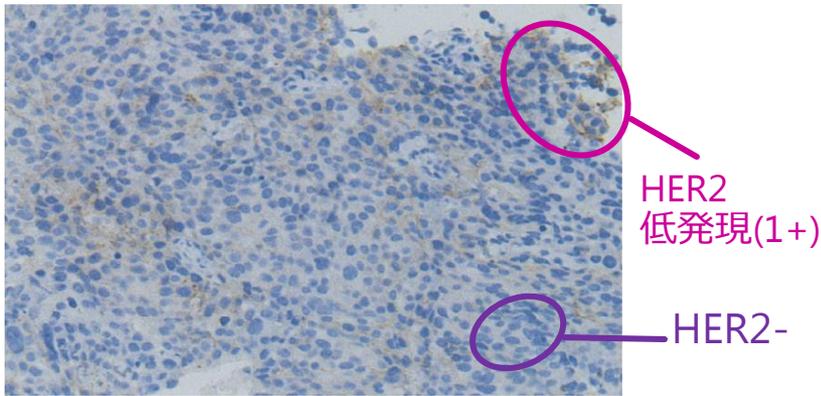
◆ DS-8201投与により蛍光強度の明確な減弱を確認  
→ Luc遺伝子を導入した**HER2陰性がん細胞の消失**が確認された

# 特徴5 : バイスタンダー効果

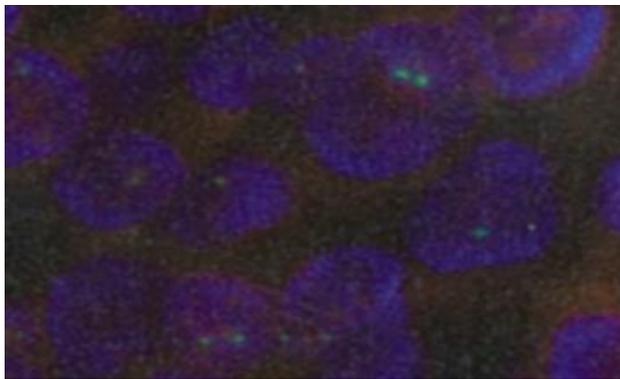
## ◆ DS-8201による HER2低発現でのバイスタンダー効果の検証 (前臨床)

### HER2 低発現乳がん

患者由来 腫瘍移植モデル ST565  
(IHC 1+, FISH -)

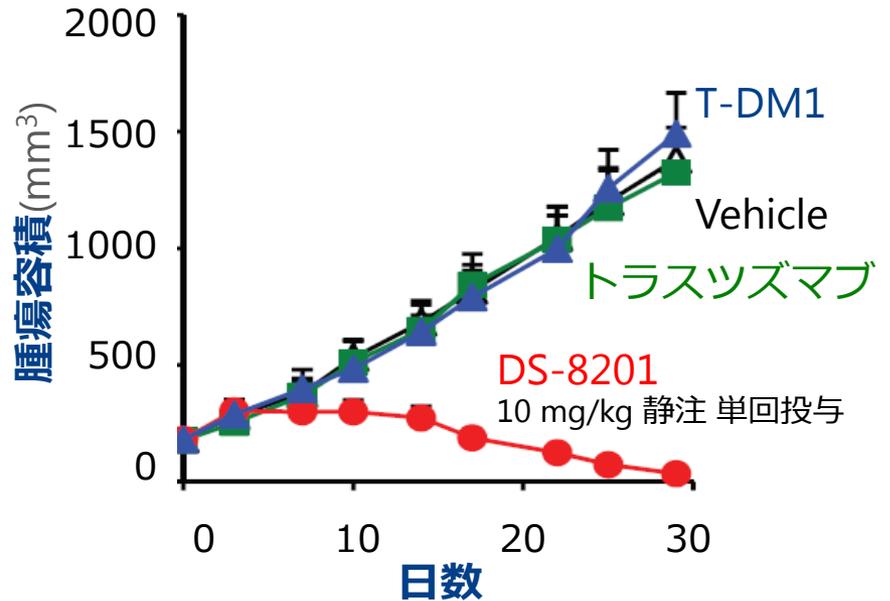


FISH陰性 (signal ratio 1.3)



### 腫瘍容積の変化 (mm<sup>3</sup>)

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

## ADCフランチャイズ

臨床段階

	プロジェクト (標的抗原)	目標適応症	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				

DS-8201



# DS-8201 : 試験計画

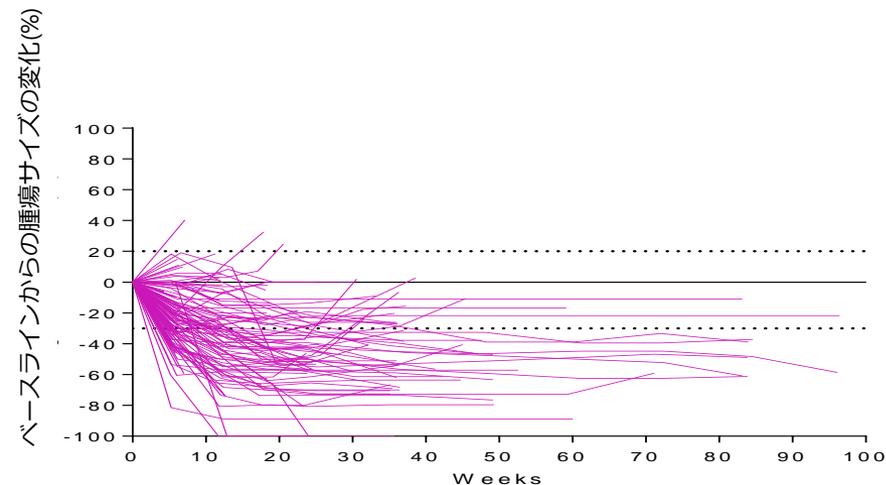
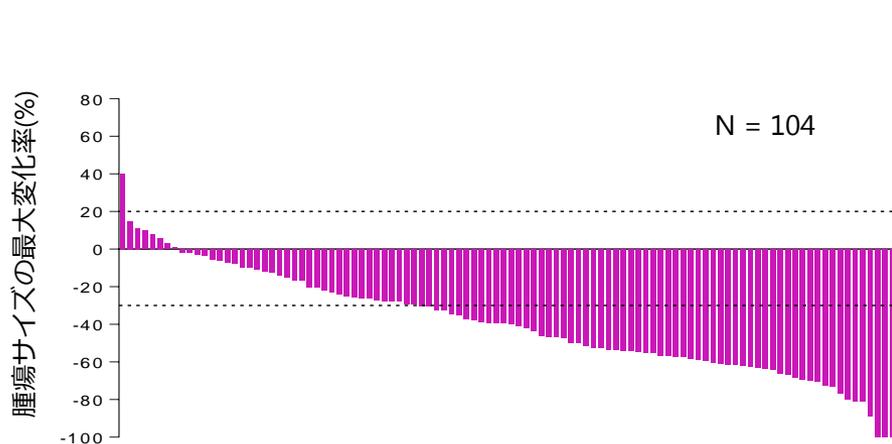
2019年4月現在



	FY2018	FY2019	FY2020	FY2021	FY2022
複数がん種	P1				
乳がん (グローバル)	HER2陽性 乳がんT-DM1既治療 申請用 P2	DESTINY-Breast01			
		HER2陽性 乳がんT-DM1既治療 vs 医師選択治療 P3	DESTINY-Breast02		
		HER2陽性 乳がん vs T-DM1 P3		DESTINY-Breast03	
		HER2低発現 乳がん P3		DESTINY-Breast04	
胃がん (グローバル)	HER2発現 胃がん 3rdライン vs 医師選択治療 申請用 P2 (日亜)		HER2発現 胃がん 2ndライン vs 標準治療 P3 (日亜)		
		HER2発現 胃がん P2 (米欧)			
大腸がん 肺がん (グローバル)	HER2発現 大腸がん P2				
	HER2発現 非小細胞肺がん P2				
併用	HER2発現 乳がん・膀胱がん ニボルマブ併用 P1b				
	HER2発現 乳がん・非小細胞肺がん ペムブロリズマブ併用 P1b				
	HER2発現 固形がん アベルマブ併用 P1b				
	HER2発現 固形がん TKI併用 P1b				

<b>CR</b> (complete response) 完全奏効	がんが完全に消えること
<b>PR</b> (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
<b>ORR</b> (overall 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
<b>DCR</b> (disease control rate) 病勢コントロール率	症状をコントロールできている患者さんの割合
<b>DOR</b> (duration of response) 奏効期間	効果が持続する期間
<b>PFS</b> (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
<b>PD</b> (progressive disease) 病勢進行	がんが進行すること
<b>SD</b> (stable disease) 安定	治療の前後でがんの大きさ（長径）がほぼ変わっていない状態

# DS-8201 : P1試験 HER2陽性乳がん

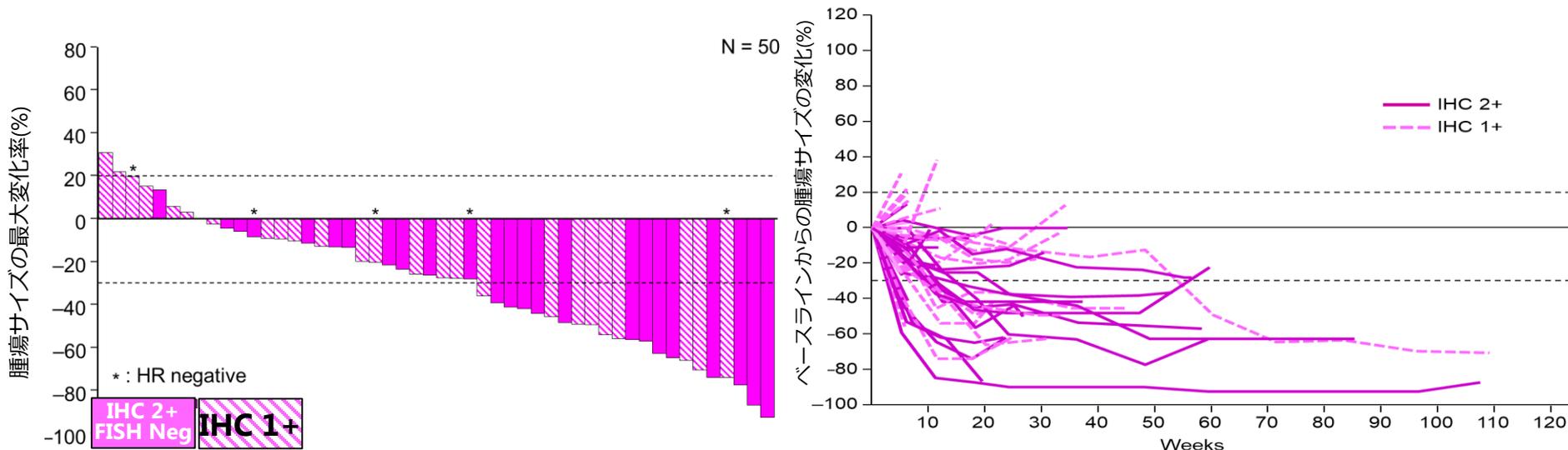


Data cutoff for this analysis is April 18, 2018  
Iwata et al, ASCO2018 Presentation

	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陽性乳がん N = 114	59.5% (66/111) (49.7, 68.7)	93.7% (104/111)	20.7 (NE)	22.1ヶ月 (NE)	0.8, 27.9

NE: not estimable  
Lancet Oncology, April 29, 2019

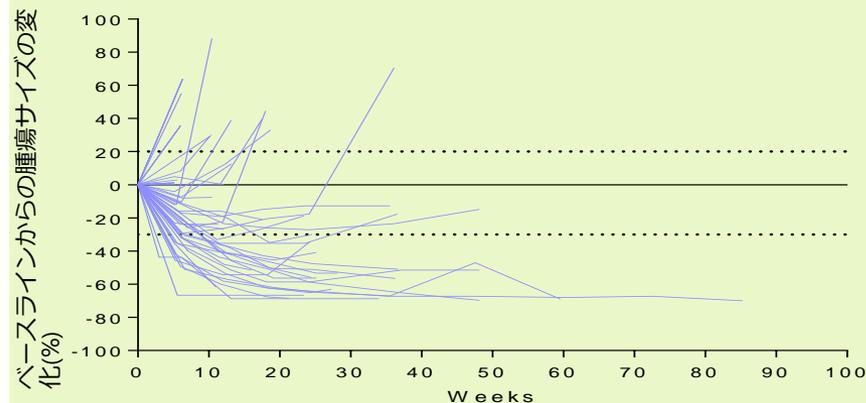
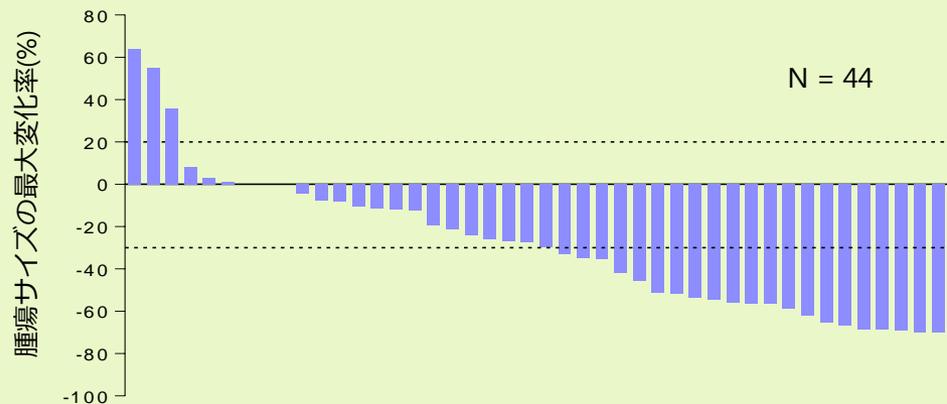
# DS-8201 : P1試験 HER2低発現乳がん



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 : P1試験 HER2陽性胃がん

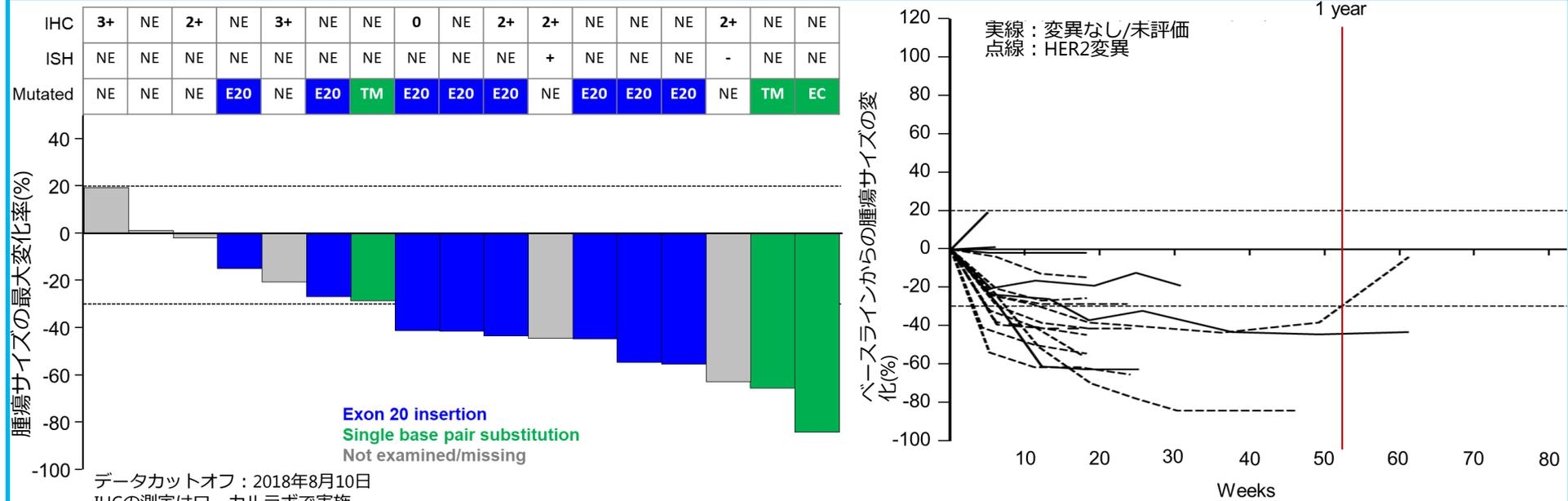


1回以上のベースライン後のスキャンを実施した被験者を含む。点線はそれぞれ腫瘍サイズの30%減及び20%増を示す

\*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 : P1試験 HER2発現またはHER2変異非小細胞肺がん



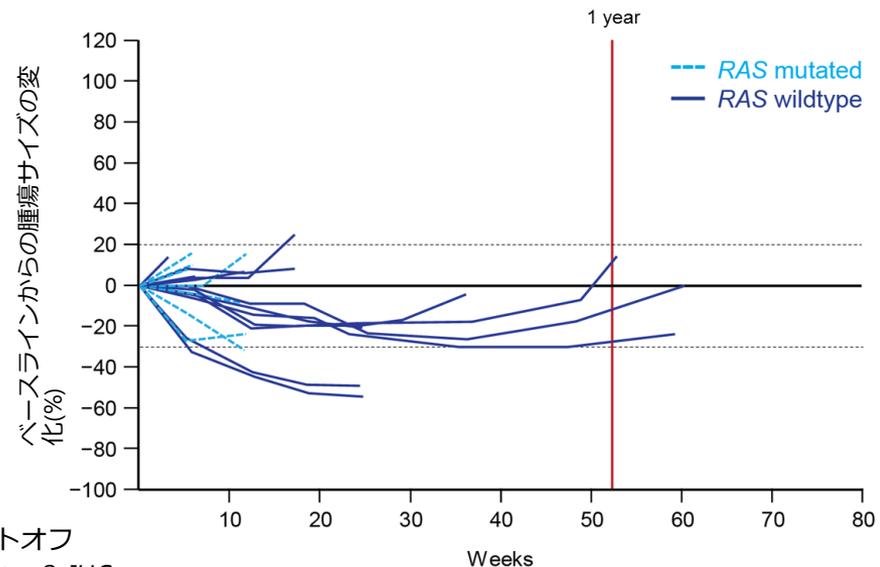
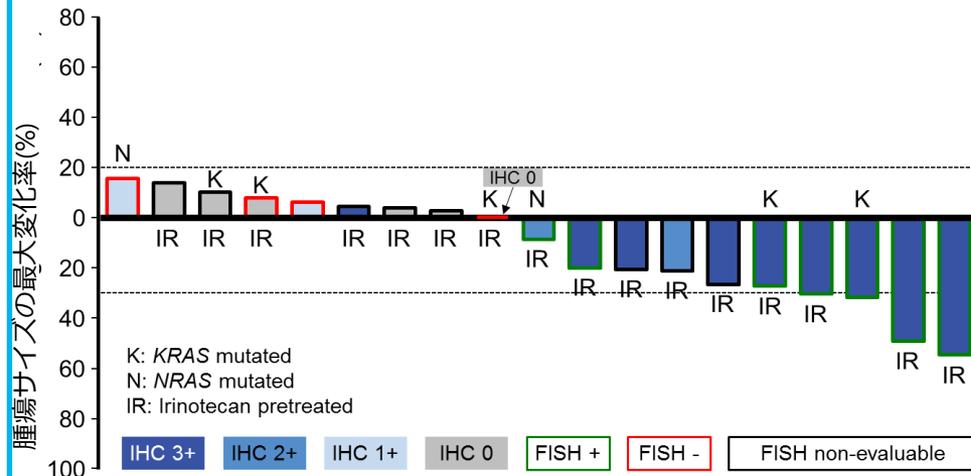
データカットオフ：2018年8月10日

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	72.7% (8/11)	100% (11/11)	11.5 (0.03+, 11.5)	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転移性乳がんT-DM1既治療の申請計画

## ◆ BLA/NDA申請の準備が計画通り進行中



米国

**BLA申請**  
**2019年度上半期**

推定審査期間:  
FDAによる申請受理後6ヶ月

 ファストトラック指定

 ブレークスルー  
セラピー指定



日本

**NDA申請**  
**2019年度下半期**

推定審査期間:  
申請後最大12ヶ月



欧州

**MAA申請**  
**2020年度上半期**

推定審査期間:  
申請後12ヶ月

## ◆ JNDA申請の準備は着実に進捗



日本

**NDA申請**  
**2020年度上半期**

見積審査期間:  
**申請後6ヶ月**

 **先駆け審査指定**

# DS-8201 : P1試験Lancet Oncology 乳がん

	ペルツズマブ+ トラスツズマブ +ドセタキセル (1L) <sup>1</sup>	T-DM1 (1L、試験 不成功) <sup>2</sup>	T-DM1 (2L) <sup>3</sup>	T-DM1 (3L+) <sup>4</sup>	DS-8201 <sup>5</sup>
mPFS	18.5m	14.1m	9.6m	6.2m	<b>22.1m</b>
DoR	20.2m	20.7m	12.6m	9.7m	20.7m
OS	56.5m	53.7m	30.9m	22.7m	NR
ORR	80%	60%	43.6%	31%	59.5%
疾患悪化時の 平均治療薬数	0	0	1	4	7 T-DM1前治療100% ペルツズマブ前治療 88%

<sup>1</sup> CLEOPATRA (NEJM 2012), <sup>2</sup> MARIANNE (J Clin Oncol 2017), <sup>3</sup> EMILIA (NEJM 2012), <sup>4</sup> TH3RESA (Lancet Oncol 2017),

<sup>5</sup> Lancet Oncology、2019年4月29日、m : カ月、NR : Not Reached

# DS-8201 : P1試験 *Lancet Oncology* 胃がん

	トラスツズマブ + 化学療法 (1L) <sup>1</sup>	ラムシルマブ + 化学療法 (2L) <sup>2</sup>	T-DM1 (試験不成功; 3+L) <sup>3</sup>	DS-8201 <sup>4</sup>
mPFS	6.7m	4.4m	2.7m	5.6m
DoR	6.9m	4.4m	4.3m	<b>7.0m</b>
OS	13.8m	9.6m	7.9m	<b>12.8m</b>
ORR	47%	28%	21%	43.2%
前治療 平均数	0	1	1	3

<sup>1</sup> ToGA (Lancet 2010)、<sup>2</sup> RAINBOW (Lancet Oncol 2014)、<sup>3</sup> GATSBY (Lancet Oncol 2017)、<sup>4</sup> Lancet Oncology、2019年4月29日発行  
m : 月

## ◆ 治験責任医師が報告し外部委員会で判定されたILDの症例

- 治療期間の中央値108日 ; 29.5%の被験者が180日以上の治療
  - ILD発症までの期間中央値149日

患者	外部判定状況	グレード					合計
		1	2	3	4	5	
全患者 全用量、 N = 665	治験責任医師が報告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
	治験薬との関連ありとされたILD	11	12	3	0	4	30

データカットオフ : 2018年10月15日

- 2018年3月 : ILDがDS-8201のリスクとして認識 : 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

**2019年春「積極的安全使用キャンペーン」**

「DS-8201 : ILDの軽減のためにスクリーニングしましたか？」

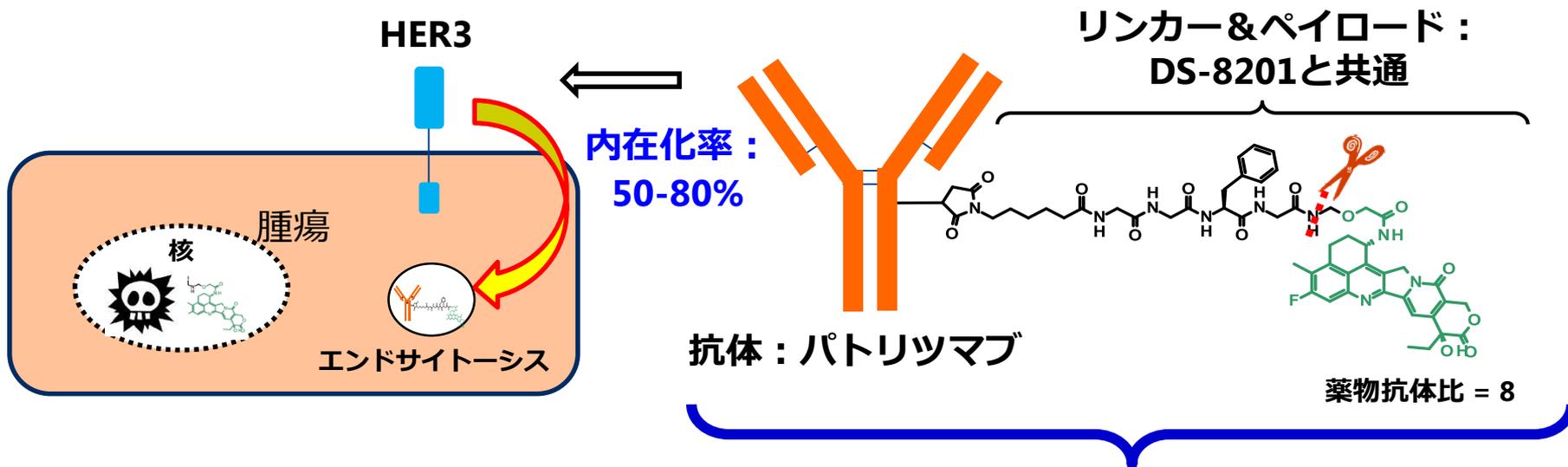
U3-1402



## 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

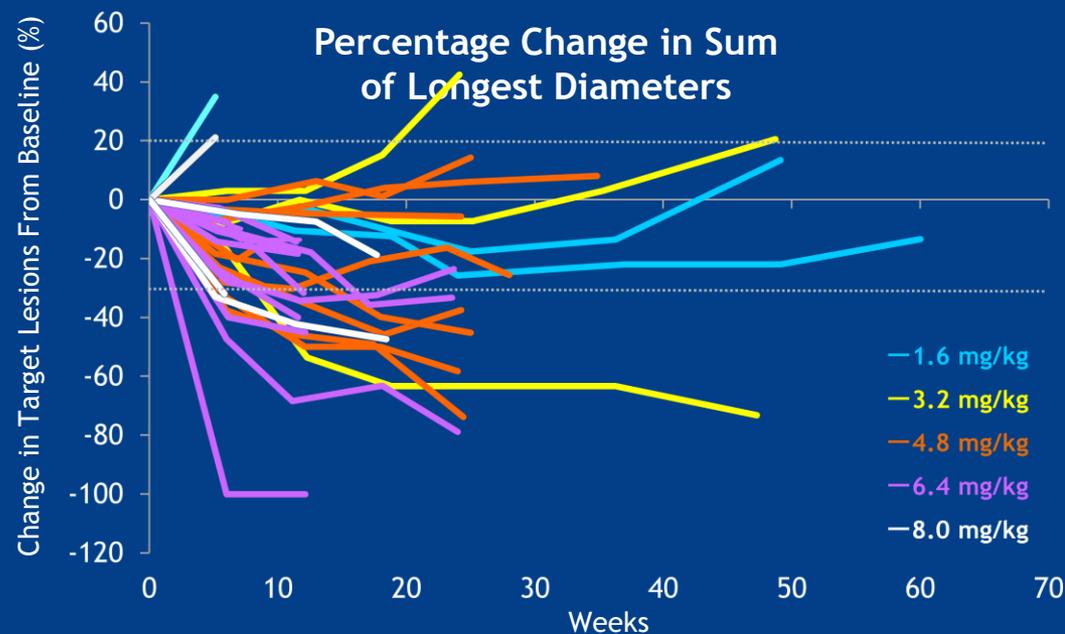
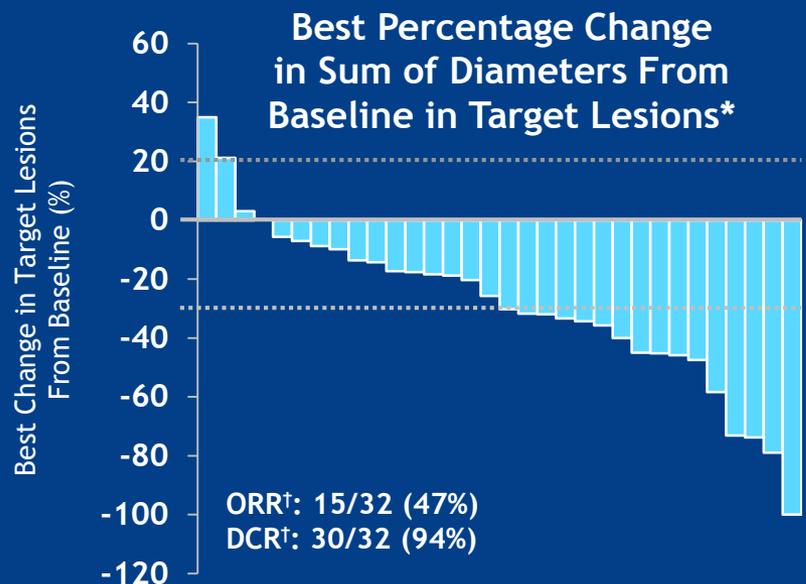


## U3-1402

## ファーストインクラスの可能性

# U3-1402: HER3陽性 進行/再発乳がんでの有効性

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02980341



**Potential against HER3-positive, advanced/unresectable, or metastatic breast cancer**

\*Analysis set: Efficacy-evaluable patients with at least 1 scan.

Baseline is defined as the last measurement taken before the first dose of study drug.

†Investigator assessment. For each patient, the best percentage change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.

DCR = disease control rate; ORR = objective response rate.

# U3-1402治療患者の安全性サマリー

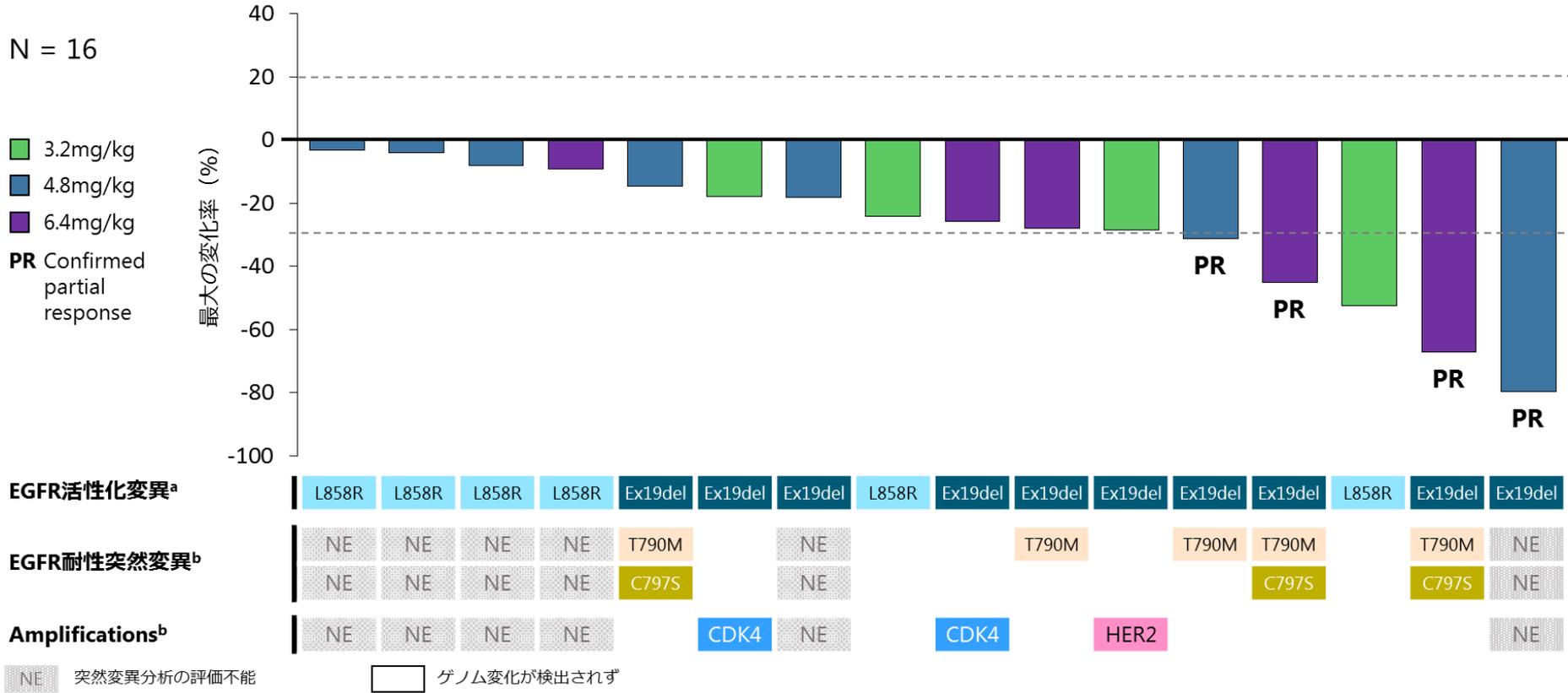
治療期間中央値は105日（範囲：21-336）

サマリー	漸増n (%) (N = 23) <sup>a</sup>
<b>因果関係の有無を問わないTEAE</b>	23 (100.0)
薬剤との関連あり	22 (95.7)
<b>因果関係の有無を問わない、治療下で発現した重篤な有害事象</b>	6 (26.1)
薬剤との関連あり	3 (13.0)
<b>治験脱落・治療薬中止に至ったTEAE</b>	1 (4.3)
<b>減量に至ったTEAE</b>	7 (30.4)
<b>投与中断に至ったTEAE</b>	6 (26.1)
<b>死に至るTEAE</b>	0

Data cutoff date of February 25, 2019. <sup>a</sup> Safety analysis set included all patients who received  $\geq 1$  dose of U3-1402. SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Source: Jänne-P *et al.*, Abstract #9010, ASCO 2019

# 多様なEGFR-TKI耐性におけるU3-1402の抗腫瘍活性



Data cutoff date of February 25, 2019. Dotted lines denote 20% increase and 30% decrease in tumor size. Sixteen patients received  $\geq 1$  dose of U3-1402 and had pre- and post-treatment evaluable tumor assessments. <sup>a</sup>Local testing as reported by the investigator. <sup>b</sup>Performed centrally using OncoPrint Comprehensive assay v3 from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue.

Source: Jänne-P *et al.*, Abstract #9010, ASCO 2019

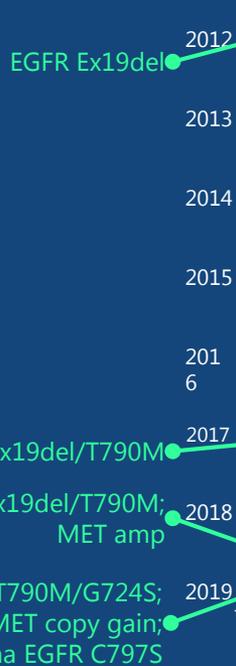




# U3-1402患者症例

## 65歳男性NSCLC患者

### 腫瘍生検分析：



### 治療：

シスプラチン + エトポシド + RT  
エルロチニブ

オシメルチニブ  
カルボプラチン+ペメトレキセド  
+ ペムブロリズマブ

オシメルチニブ

オシメルチニブ +  
クリゾチニブ

オシメルチニブ +  
ネシツムマブ

**U3-1402, 5.6 mg/kg**



Patient of Dr. Mark Awad, DFCI

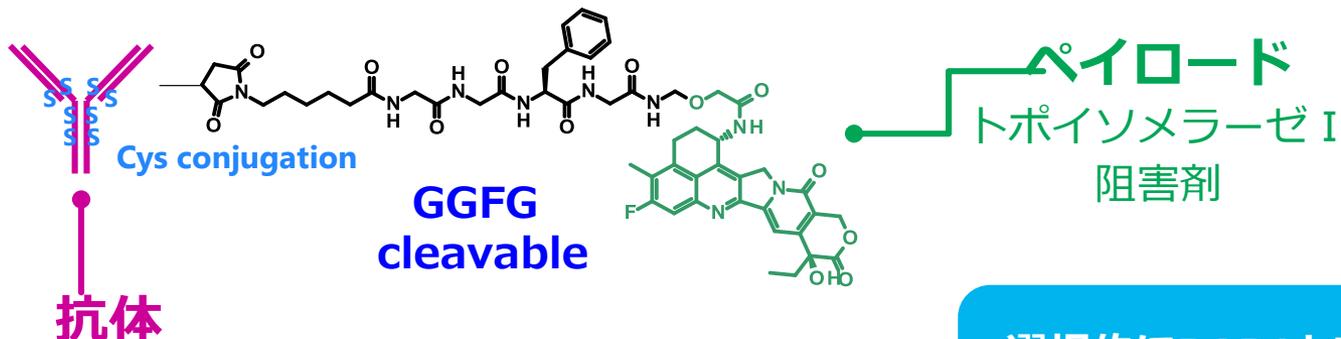
Source: Jänne-P *et al.*, Abstract #9010, ASCO 2019

DS-1062



# DS-1062 : 選択的DAR4による有効性と安全性のバランス

## ベストインクラスになるべくデザインされたTROP2 ADC



抗体  
抗TROP2 ヒトモノクローナル抗体 (hIgG1)

選択的にDAR4とすることで安全域を確保

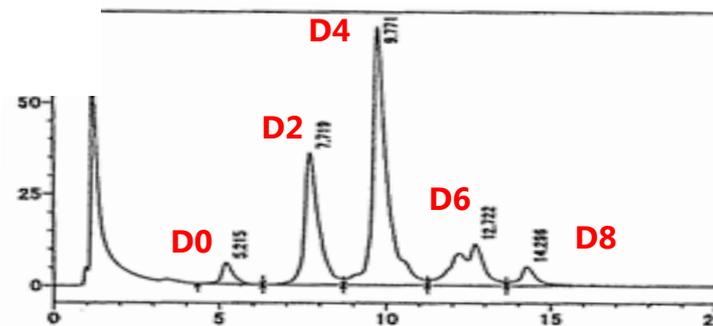
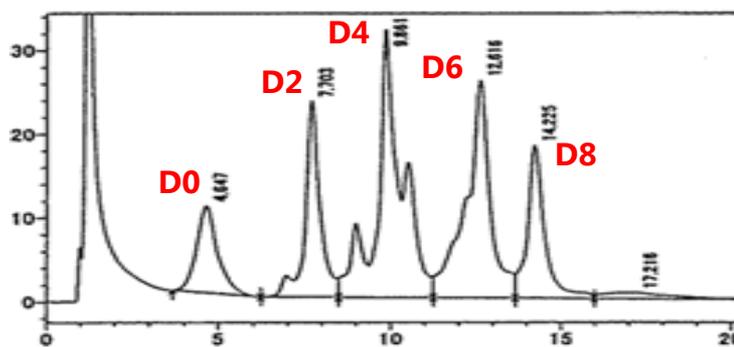
### 非選択的に合成されたDAR\*4



### 選択的に合成されたDAR4

HIC

最適な複合体生成技術



\*drug-antibody ratio(薬物抗体比)

# DS-1062 : Sacituzumab Govitecanの比較

	DS-1062a (Daiichi Sankyo)	Sacituzumab Govitecan-hziy (Immunomedics)
抗体	MAAP-9001a (humanized IgG1)	hRS7 (humanized IgG1)
ペイロード	DXd (TopoI inhibitor)	SN38 (TopoI inhibitor)
薬物抗体比	4	7.6
リンカーの切断	Enzymatic	pH-dependent and enzymatic
ヒトでの半減期	TBD	11.7 h at 10 mg/kg dosing*
投与方法	q3w regimen	10 mg/kg at day1 and 8 of 3 weeks
ヒトでの 用量制限毒性	TBD	Neutropenia, MTD=12mg/kg**
開発ステージ	Phase I NSCLC	Phase 3

\* Reported in ASCO 2015 and AACR 2017

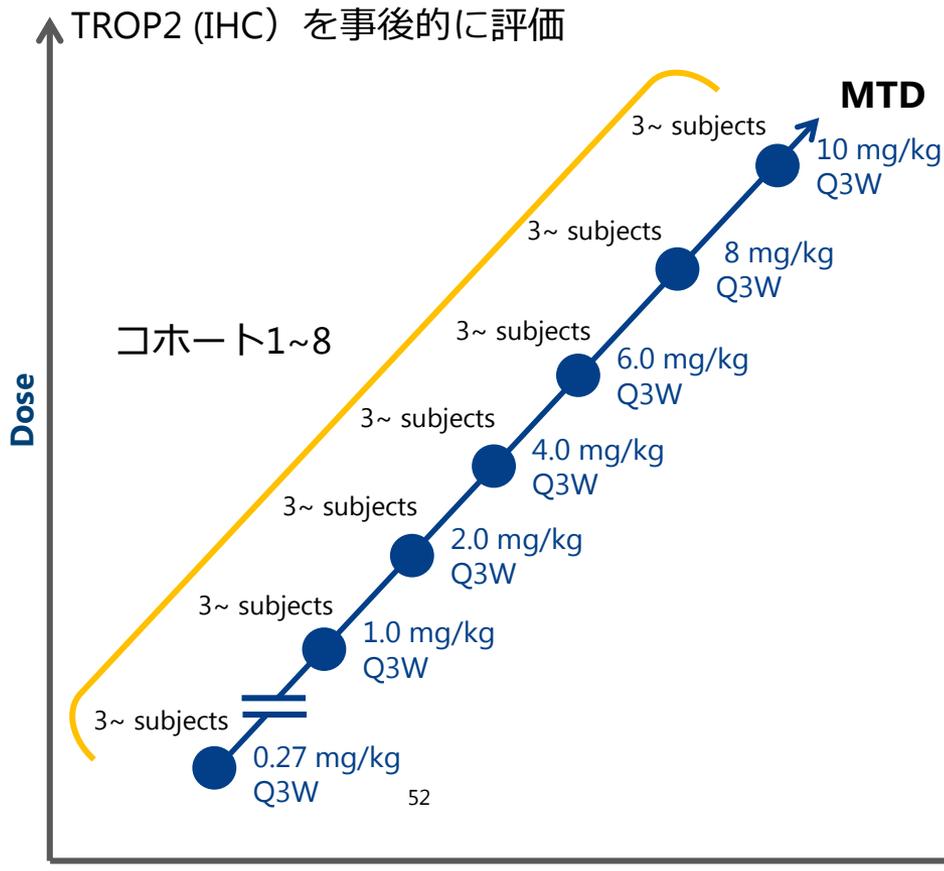
\*\* Clin Cancer Res; 21(17) September 1, 2015

## 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



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

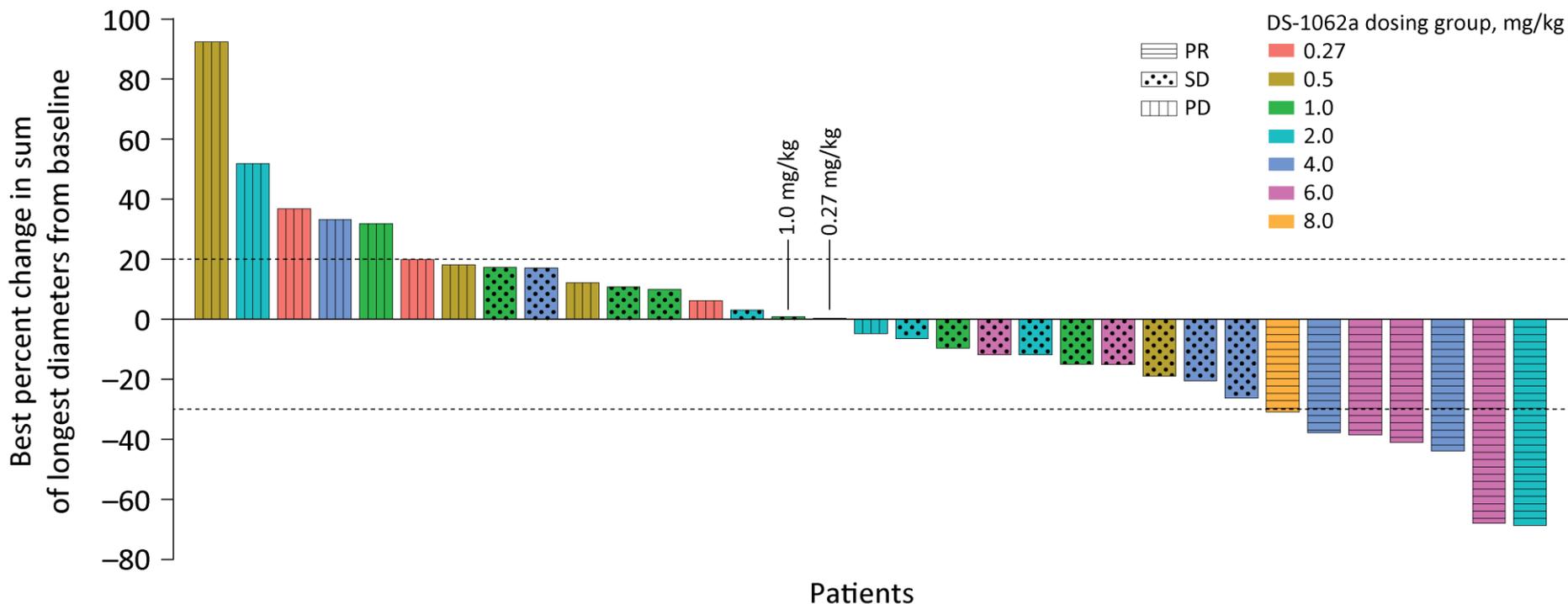
## ◆ 安全性サマリー : TEAE発現例数(10%以上)因果関係の有無問わず

TEAE, n (%)	N=39	
	全グレード	グレード $\geq$ 3 <sup>a,b</sup>
全てのTEAE	34 (87.2)	16 (41.0)
TEAE、基本語別(患者の10%以上)		
疲労感	13 (33.3)	2 (5.1)
悪心	12 (30.8)	0
貧血	9 (23.1)	0
食欲減退	9 (23.1)	0
脱毛	8 (20.5)	0
注入に伴う反応	8 (20.5)	0
便秘	6 (15.4)	0
嘔吐	6 (15.4)	0
咳嗽	5 (12.8)	0
呼吸困難	5 (12.8)	1 (2.6)
発疹	5 (12.8)	0
下痢	4 (10.3)	0
疼痛	4 (10.3)	1 (2.6)
体重減少	4 (10.3)	0

<sup>a</sup>TEAEs include 'uncoded (all grades : n=5, 12.8%; grade  $\geq$ 3, n=1, 2.6%); <sup>b</sup>The majority of TEAEs were grade 3 (n=8; 20.5%), except for one grade 2 and 1 grade 5 TEAE (grade 5 sepsis; 6.0 mg/kg treatment group).  
TEAE, treatment-emergent adverse event.

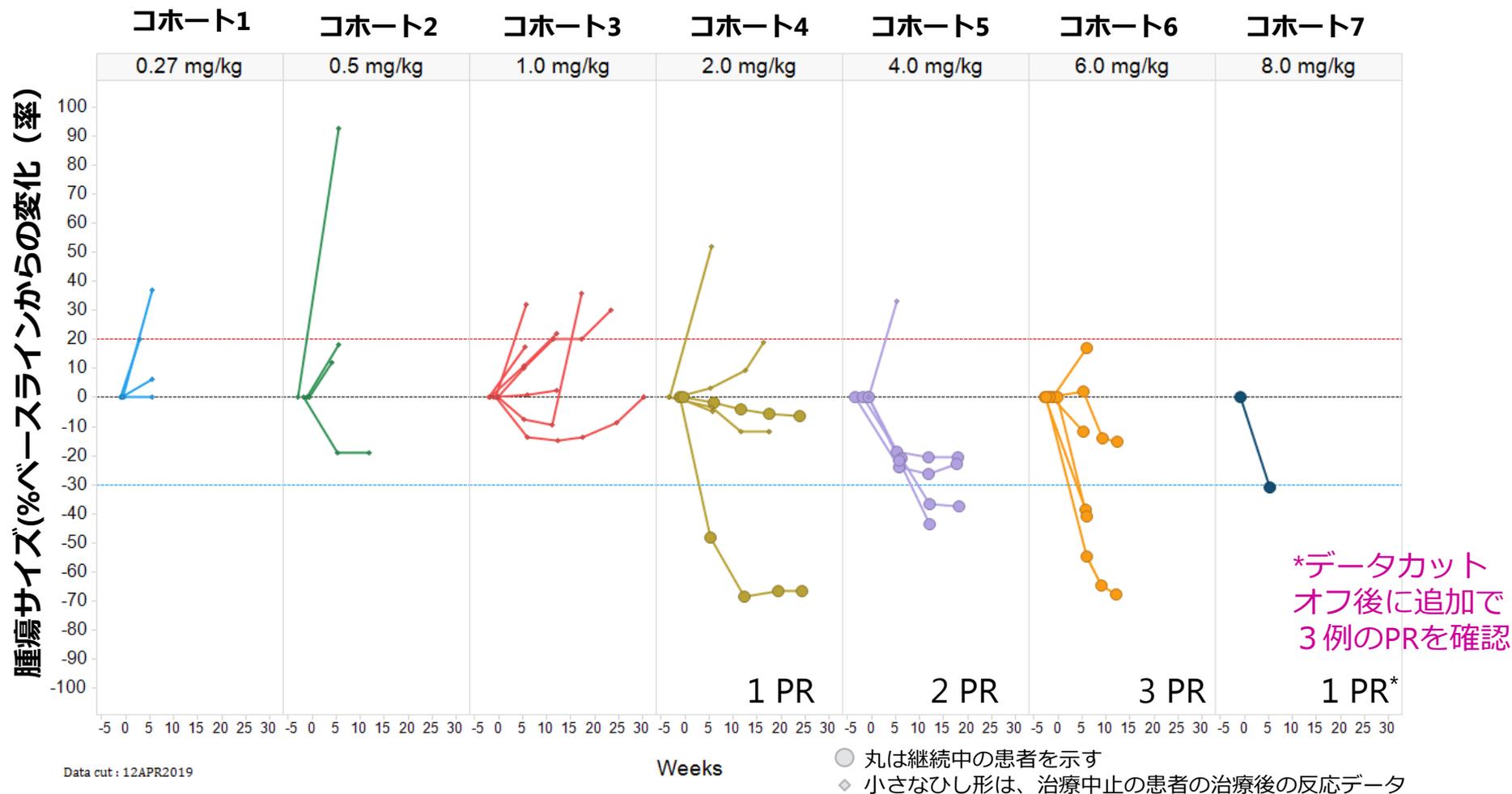
## ◆ 客観的奏効を2mg/kg以上で確認

標的病変におけるベースラインからの最長径の合計の最大変化率(N=33)



# DS-1062 : TROP2を標的としたADC

## ◆ 用量/効果スパイダープロット (2019年4月12日 Preliminary data)



DS-3201  
DS-1001



## キザルチニブ

- QuANTUM-First試験(新たに診断されたFLT3-ITD AML)は予想を上回り進捗、90%以上が登録



## DS-3201

EZH1/2阻害剤

- 2019年4月に日本で末梢T細胞リンパ腫に対し先駆け審査指定を取得
- 小細胞肺がん (SCLC) フェーズ1試験開始



## DS-1001

IDH1m阻害剤

- ASCO (Abstract#2004)でフェーズ1試験の結果を発表

## DS-3032

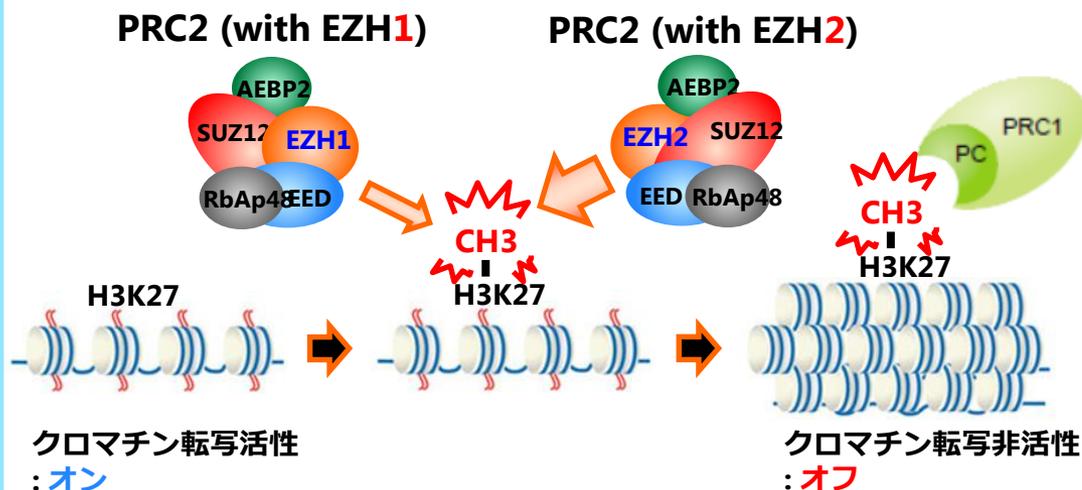
MDM2阻害剤  
(milademetan)

- キザルチニブとアザシチジンのフェーズ1併用試験の用量漸増パートを開始

## 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

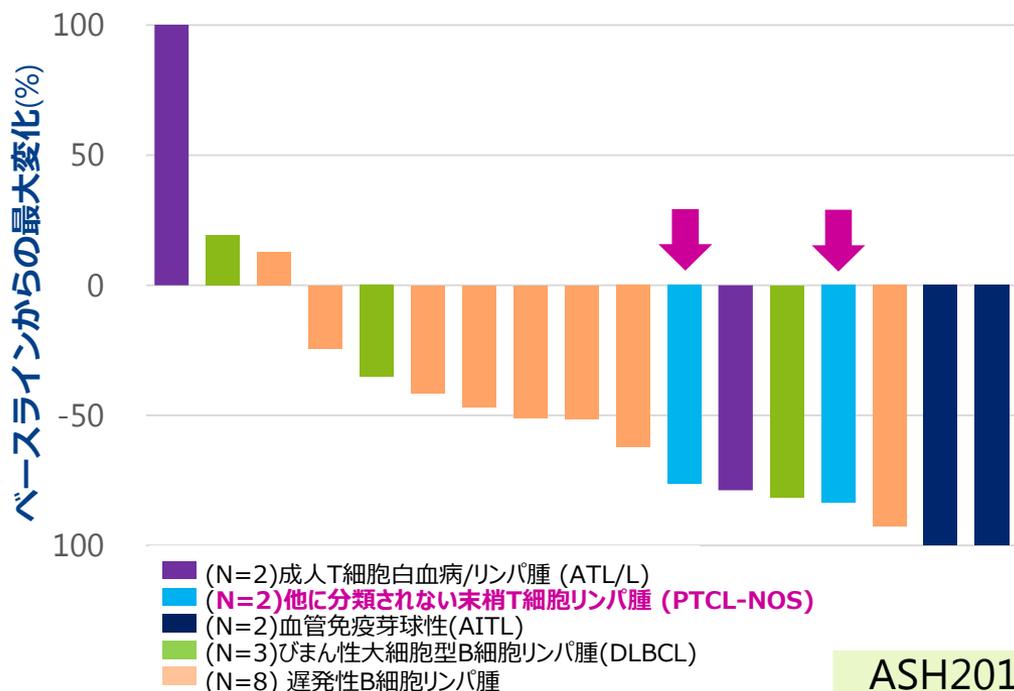


- H3K27 のトリメチル化 (H3K27me3)は、腫瘍抑制遺伝子や細胞分化遺伝子の負の調節因子
- **EZH1とEZH2のデュアル阻害剤**はH3K27の過剰メチル化を強力に防ぎ、EZH1とEZH2の間の相補メカニズムに打ち勝つと考えられる

# 先駆け審査指定：DS-3201 PTCL

- ◆ ファースト・イン・クラスとなり得るEZH1/2阻害剤
- ◆ 末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）を含む非ホジキンリンパ腫P1試験の途中経過より、**再発/難治性PTCL**の治療を対象に先駆け審査指定品目に

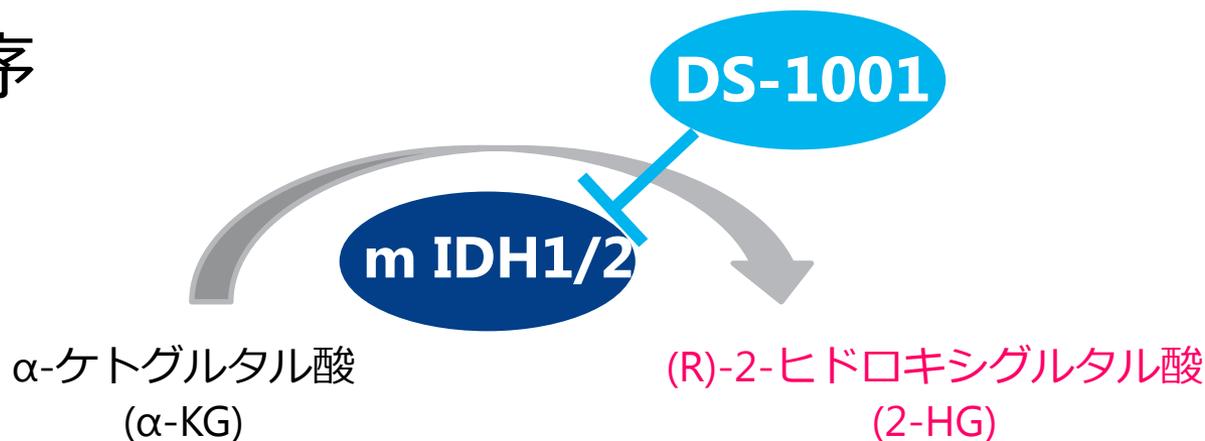
再発または抵抗性 非ホジキンリンパ腫患者における途中経過



## PTCL

- ◆ T細胞から発生する非ホジキンリンパ腫
- ◆ 悪化し易い傾向にあり、特に再発した場合は予後不良
- ◆ **高いアンメット・メディカル・ニーズ**（治療オプションが少ない）

## ◆ 作用機序



## ◆ IDH1変異が関与する疾患及び年間患者数

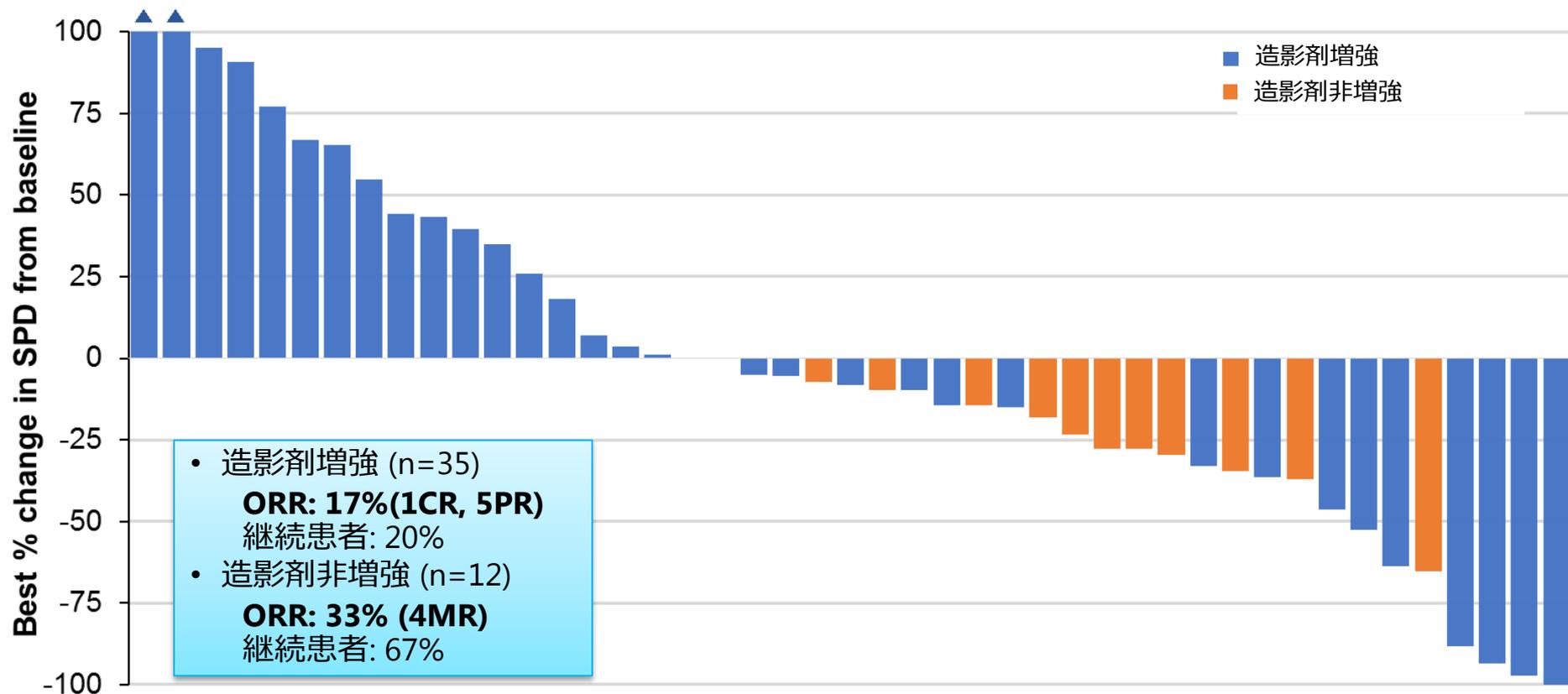
急性骨髄性白血病/  
多発性骨髄腫  
7500人/年  
全体の5-10%

胆管がん  
1500人/年  
全体の15%

グリオーマ  
11000人/年  
全グリオーマの~50%  
WHOグレード分類II/III  
グリオーマのうち85%

軟骨肉腫  
4600人/年  
全体の70%

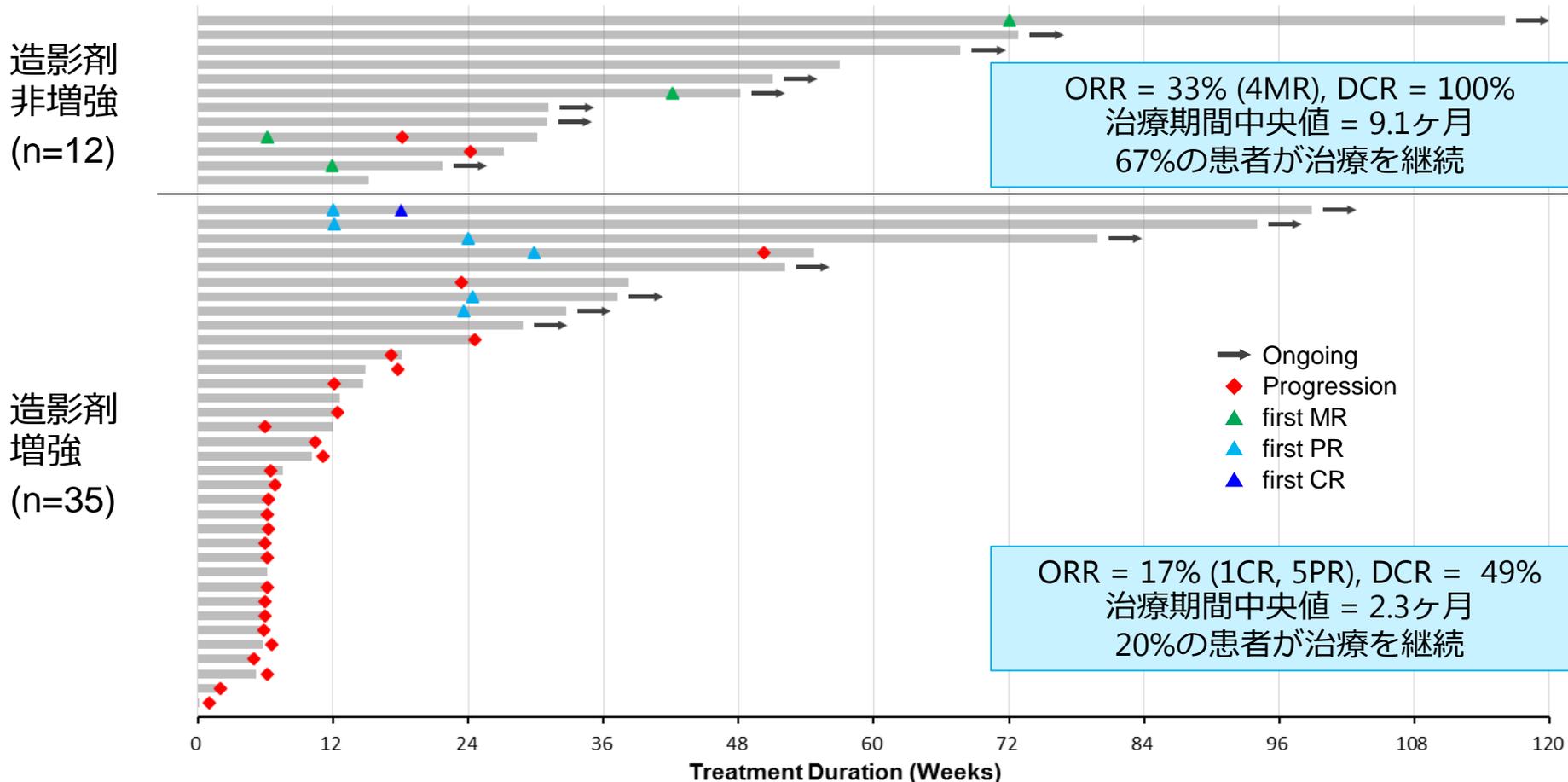
# DS-1001 : 有効性 最大縮小率



- 再発グリオーマにおいても抗腫瘍活性が認められた
- 造影剤増強および造影剤非増強腫瘍においても高い奏効率が認められた

# DS-1001 : 有効性 治療期間と反応までの時間

As of May 7, 2019



- 造影剤非増強グリオーマ患者群では病勢コントロールの延長が認められた(治療期間中央値9.1ヶ月、67%の患者が継続)
- 一旦反応すると、反応の持続時間は極めて長かった

# まとめ



# 主要オンコロジー研究開発パイプライン(2019年6月現在)

	一般名/プロジェクト番号 (薬効・作用機序)	目標適応	地域	ステージ			
				フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	承認申請
ADC フランチサイズ	DS-8201 (抗HER2 ADC)	乳がん (HER2陽性 T-DM1既治療)	日米欧亜	■	★	🏆	
		乳がん (HER2陽性vs T-DM1)	日米欧亜	■			
		乳がん (HER2低発現)	日米欧亜	■			
		胃がん (HER2発現 トラスツズマブ既治療)	日亜	■	★	🏆	
		大腸がん	日米欧	■			
		NSCLC	日米欧	■			
		乳がん、膀胱がん (ニボルマブ併用)	米欧	■			
U3-1402 (抗HER3 ADC)	乳がん	日米	■				
	NSCLC	米	■				
	DS-1062 (抗TROP2 ADC)	NSCLC	日米	■			
AML・血液 フランチサイズ	キザルチニブ/AC220 (FLT3阻害剤)	AML (再発性/難治性)	日米欧亜	■			🏆
		AML (1 <sup>st</sup> ライン)	日米欧亜	■			
	DS-3032 (MDM2阻害剤)	固形がん	日米	■			
		AML	日米	■			
	DS-3201 (EZH1/2阻害剤)	PTCL	日	■	🏆		
		ATL/L	日	■			
		AML、ALL	米	■			
		SCLC	米	■			
	PLX2853 (BRD4阻害剤)	AML、固形がん	米	■			
	DS-1001 (IDH1m阻害剤)	神経膠腫	日	■			
Axi-Cel® (抗CD19 CAR-T細胞)	BCL	日	■	★			
サブ マイクロ スルー	ペキシダルチニブ(CSF-1/KIT/FLT3阻害剤)	TGCT	米欧	■			🏆
	DS-1647 (G47Δウイルス)	多形性神経膠芽細胞腫	日	■	★	🏆	
	DS-1205 (AXL阻害剤)	NSCLC [オシメルチニブ(亜)ゲフィチニブ(日)]	日亜	■			

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、NSCLC : 非小細胞肺がん、PTCL : 末梢T細胞リンパ腫、TGCT : 腱滑膜巨細胞腫  
 ★ : オンコロジー領域のプロジェクトで、フェーズ2試験の結果をもって承認申請予定のもの 🏆 先駆け審査指定、あるいはブレイクスルーセラピー指定 (FDA) されたもの

# 直近のマイルストーン

DS-8201



乳がん

 DESTINY-Breast01

HER2陽性転移性乳がんのPivotalフェーズ2試験

- 2019年度上半期BLA申請(米国)
- 2019年度下半期の承認申請(日本)



胃

 DESTINY-Gastric01

HER2陽性転移性胃がんのPivotalフェーズ2試験

- 2020年度上半期承認申請(日本)

キザルチニブ



AML

 QUANTUM-R

再発性/治療性のFLT3-ITD AML

- 米国：FDA PDUFA 2019年8月25日
- 日本：2019年6月18日に承認取得
- 欧州：2019年度下半期に向けて審査中

ペキシダルチニブ



TGCT

 ENLIVEN

腱滑膜巨細胞腫

- FDA PDUFA 2019年8月3日
- 欧州、2020年度上半期に向けて審査中

DS-1647  
(G47Δ)



GBM

膠芽腫

- 2019年度上半期NDA申請(日本)

**ご静聴ありがとうございました。**

**第一三共（株） / DS Cancer Enterprise は、  
Science と Technology に強みをもつ Global  
Pharma Innovatorとして、患者様の様々な UMNs  
に応えるパイプラインをそろえて参ります。**

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)