

# DS-1062

第一三共株式会社









野口 泰 DS-1062チームリーダー

2019年4月2日 (火)

- ◆ DXd-ADCテクノロジーのオーバービュー
- ◆ DS-8201およびU3-1402
- ◆ Trophoblast Cell-Surface Antigen 2: TROP-2について
- ◆ DS-1062の特徴
- ◆ DS1062非臨床データ
- ◆ DS1062第I相試験
- ◆ 今後の展望

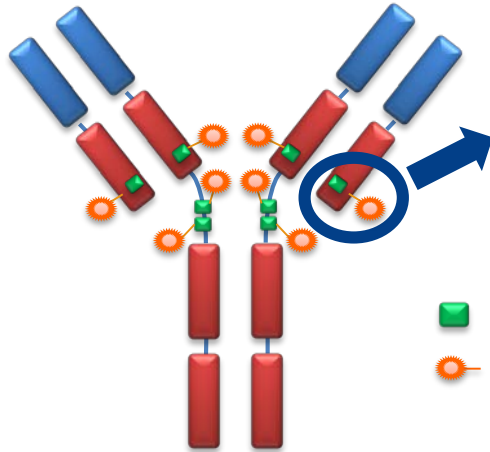
## ADCフランチाइズ



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				

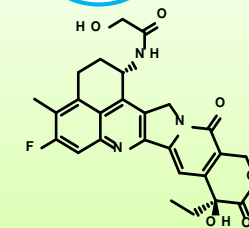
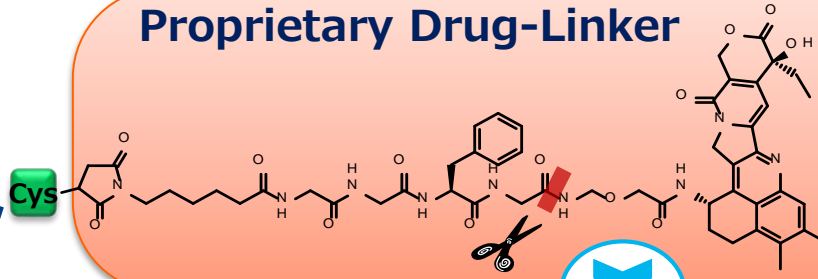
# DXd-ADCテクノロジーのオーバービュー

## DXd-ADC



 Cysteine residue  
 Drug-Linker

## Proprietary Drug-Linker



**Payload (DXd)**  
Exatecan derivative

## Conjugation chemistry

The linker is connected to cysteine residue of the antibody

**High DAR**

**Stable drug-linker**

**Tumor-selective cleavable linker**

**Novel payload**

**High potency**

**Bystander effect**

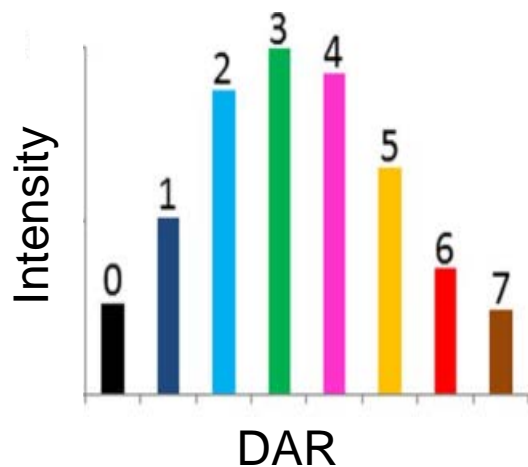
**High clearance of the payload**

## High drug-to antibody ratio (DAR)

**T-DM1**  
**Antibody** Trastuzumab

**Payload** Tubulin inhibitor (DM1)

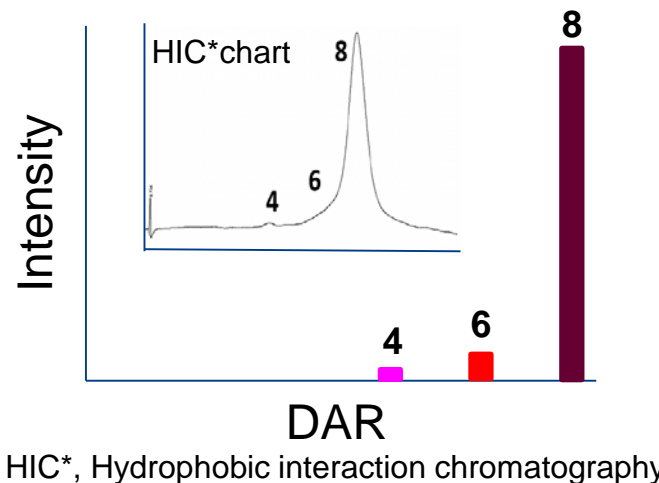
**DAR** 3.5



**DS-8201a**  
**Antibody** Anti-HER2 Ab

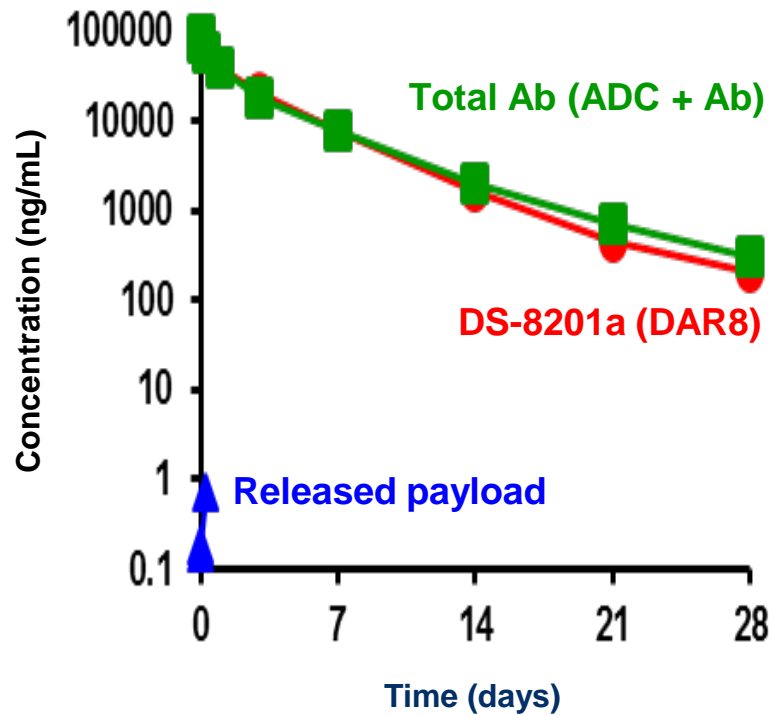
**Payload** DNA Topoisomerase I inhibitor (Exatecan derivative)

**DAR** 7-8



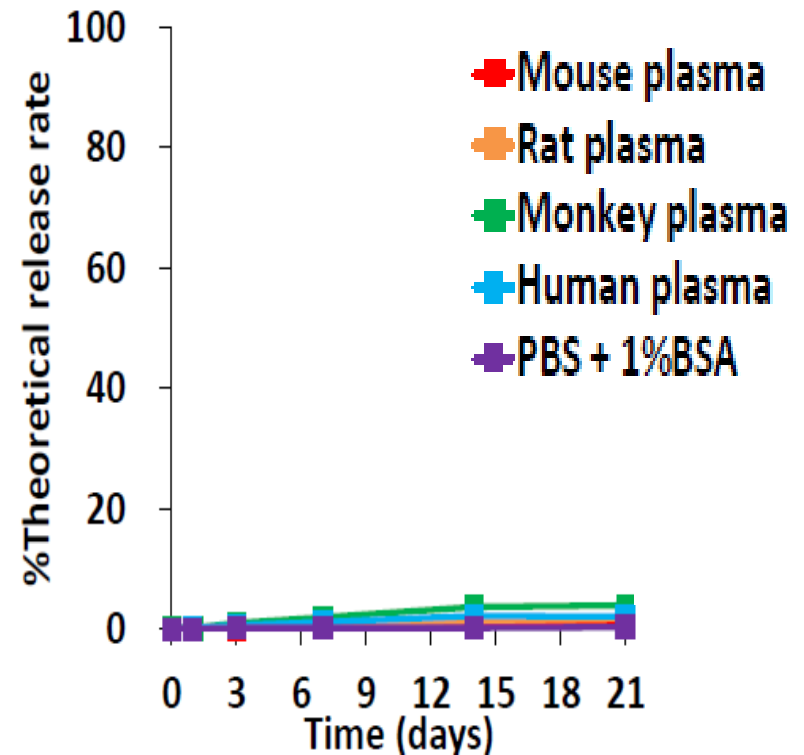
# DXd-ADC: 血漿中で安定なリンカー

## Plasma conc. of DS-8201a and payload in monkey



Source: Ogitani-Y *et al.*, Clin. Cancer Res. 2016; 22:5097-5108

## Release rates of DXd from DS-8201a in plasma



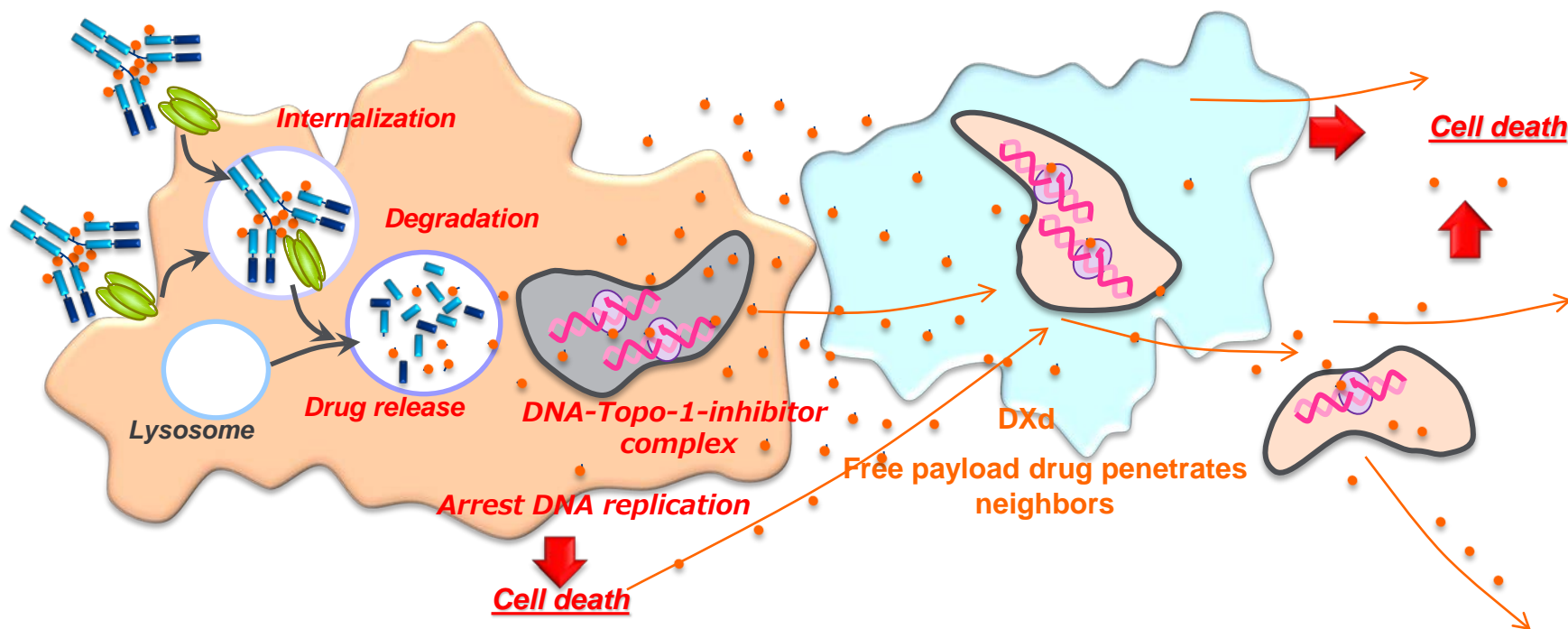
Source: Oitate-M *et al.*, World ADC 2017 San Diego

- ADC selectively targets antigen-expressing tumors
- Payload is released by lysosomal enzymes into tumors
- Membrane-permeable free drug attacks neighboring cancer cells which is effective against heterogeneous tumors

## MOA of Bystander Effect

HER2-positive cancer cells

HER2-negative cancer cells



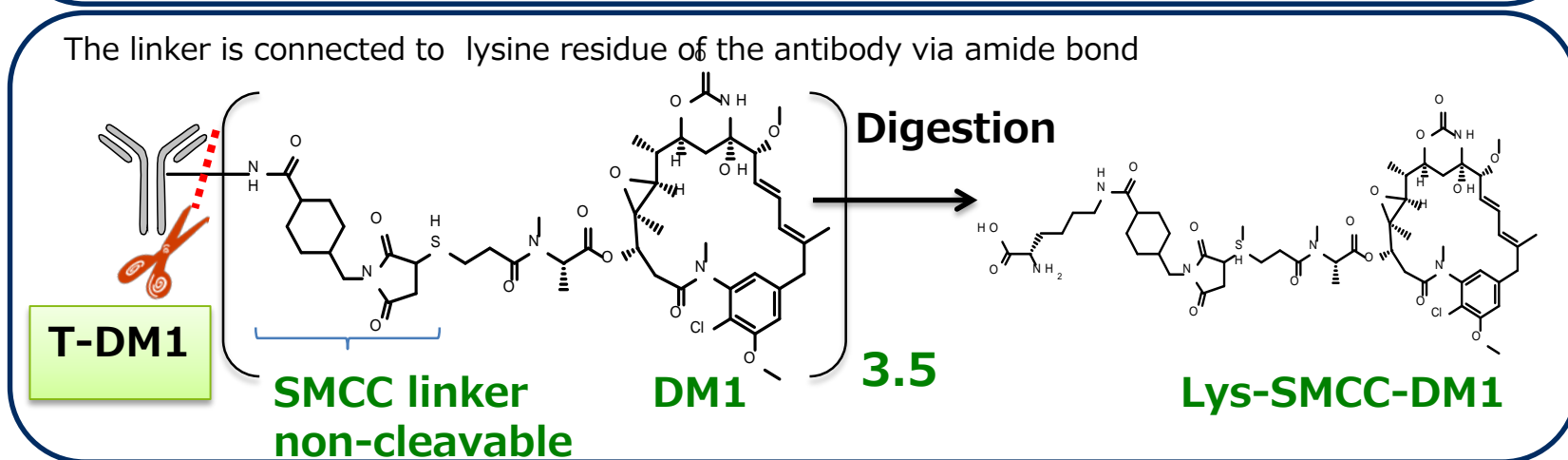
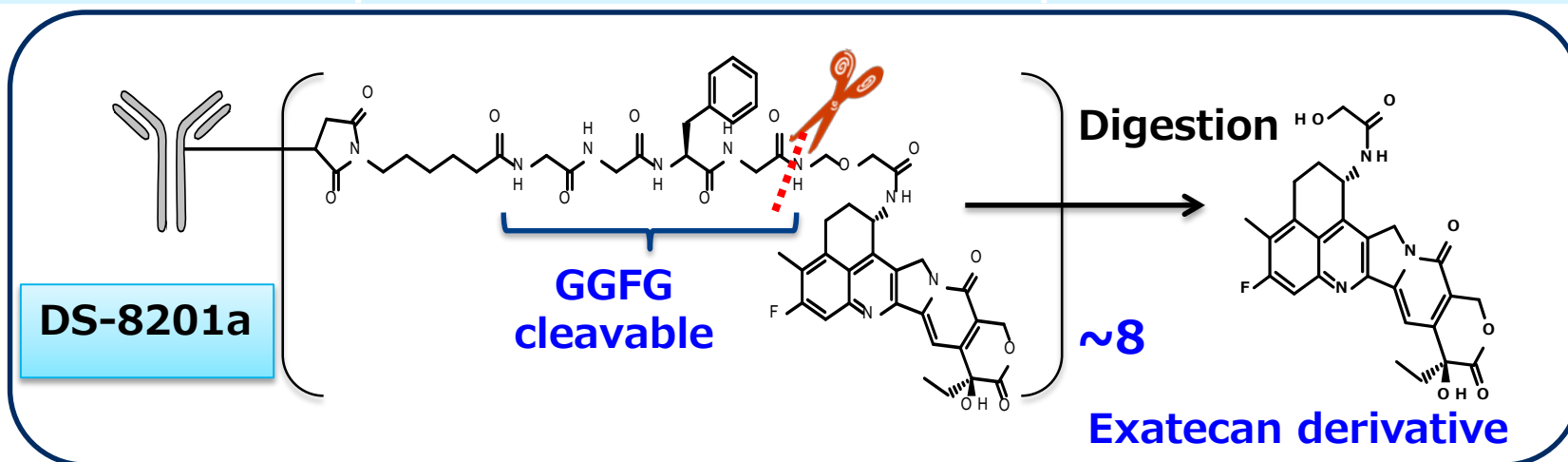




# **DS-8201 and U3-1402**

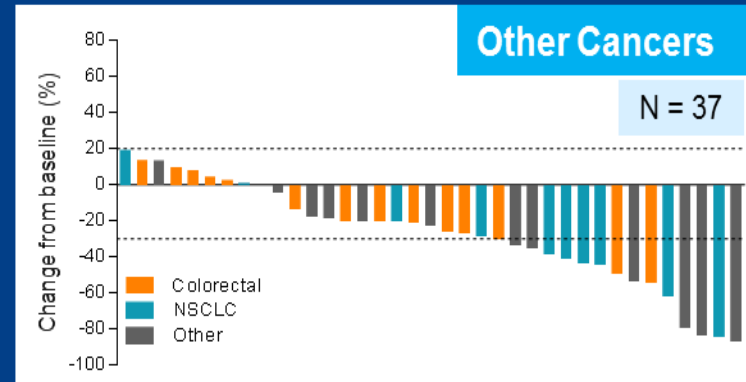
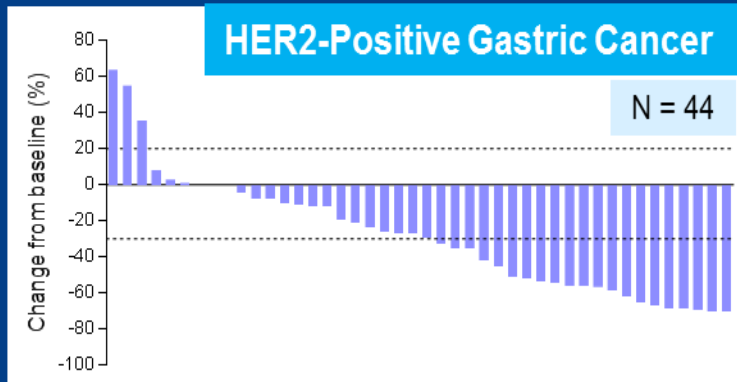
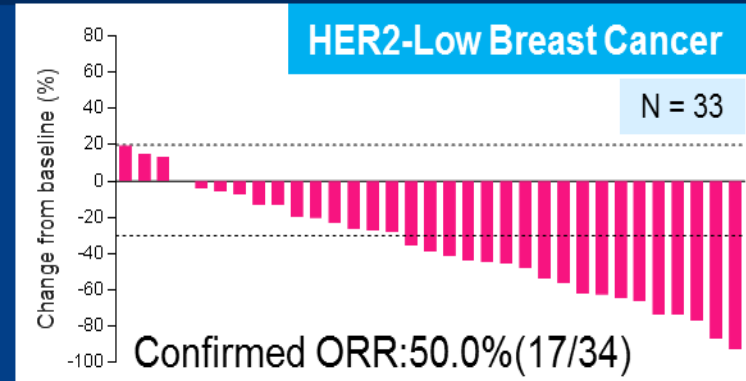
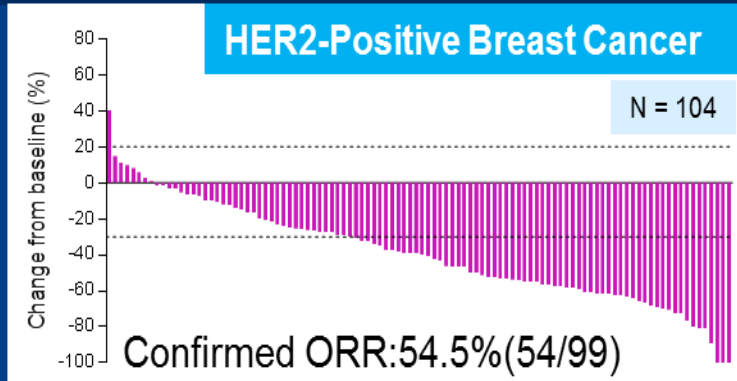
# DS-8201の構造と特徴: T-DM1との比較

	DS-8201	T-DM1
<b>Payload</b>	<b>Topoisomerase I inhibitor, Exatecan derivative</b>	<b>Tubulin inhibitor, DM1</b>
<b>Bystander effect</b>	<b>YES</b>	<b>NO</b>
<b>DAR</b>	<b>7-8</b>	<b>3.5</b>



# DS-8201: 臨床試験での有効性(5.4 or 6.4 mg/kg)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02564900

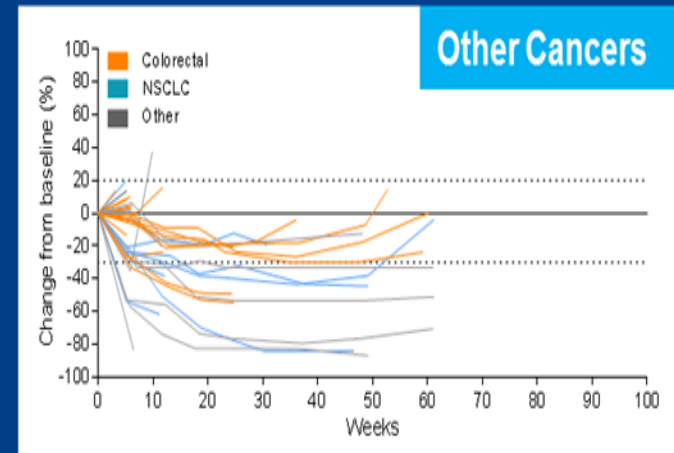
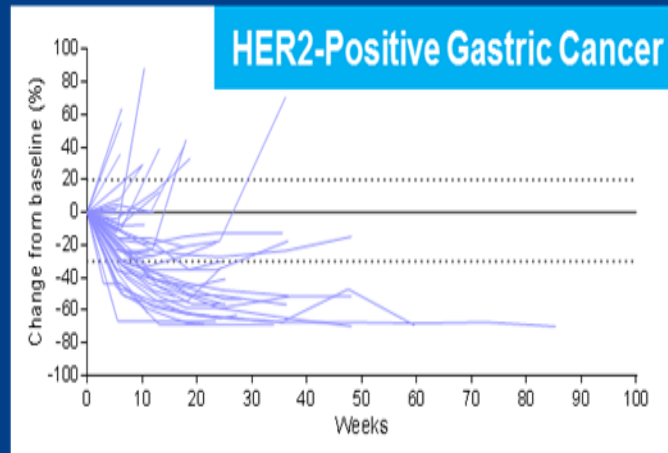
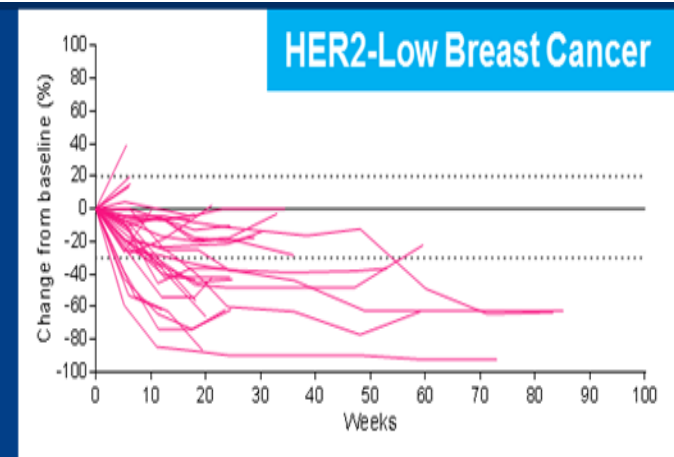
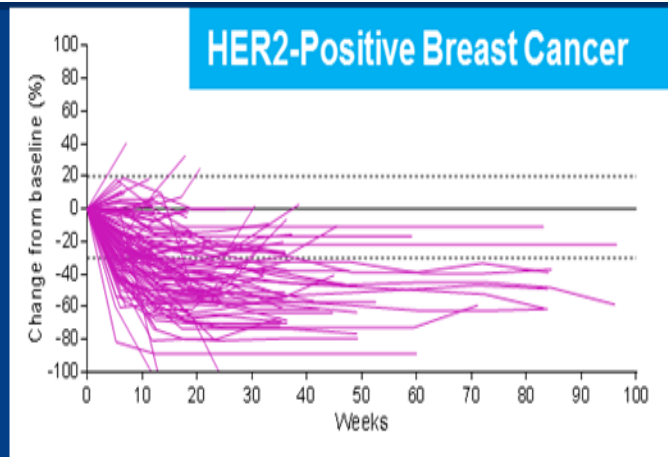


- Overall, 86.3% of subjects experienced tumor shrinkage
- Confirmed ORR\* in the overall population is 49.3%

複数のタイプの腫瘍で腫瘍縮小効果を確認

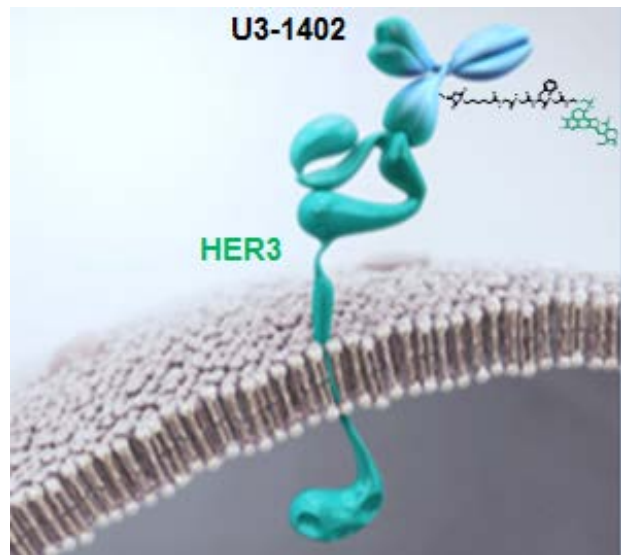
# DS-8201: 経時的な腫瘍縮小効果

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02564900



- Overall, 86.3% of subjects experienced tumor shrinkage
- 91.5% of these subjects experienced shrinkage at the time of first imaging assessment at 6 weeks  
Includes subjects who had  $\geq 1$  postbaseline scan. Dotted lines denote 20% increase and 30% reduction in tumor size, respectively.

## Her3はADC スマートChemoの重要なターゲット



### 同じADC技術

DAR8

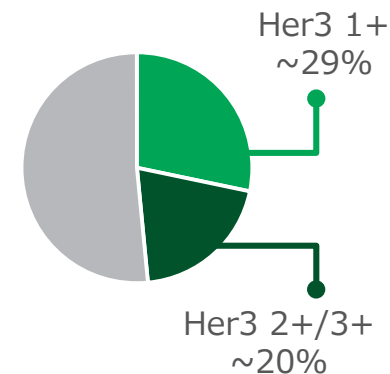


### パトリツマブ

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



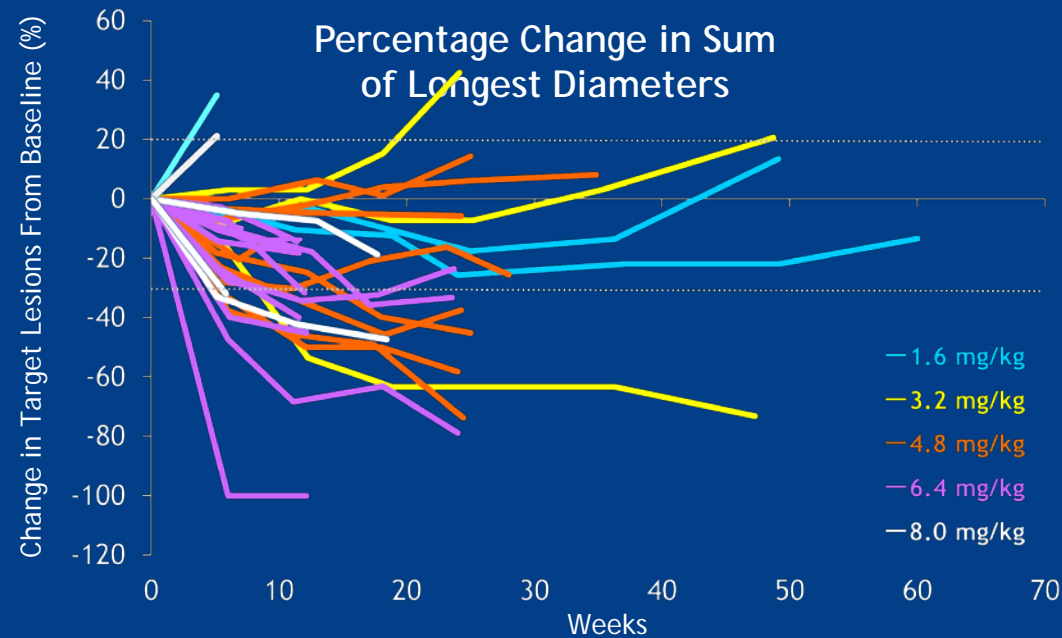
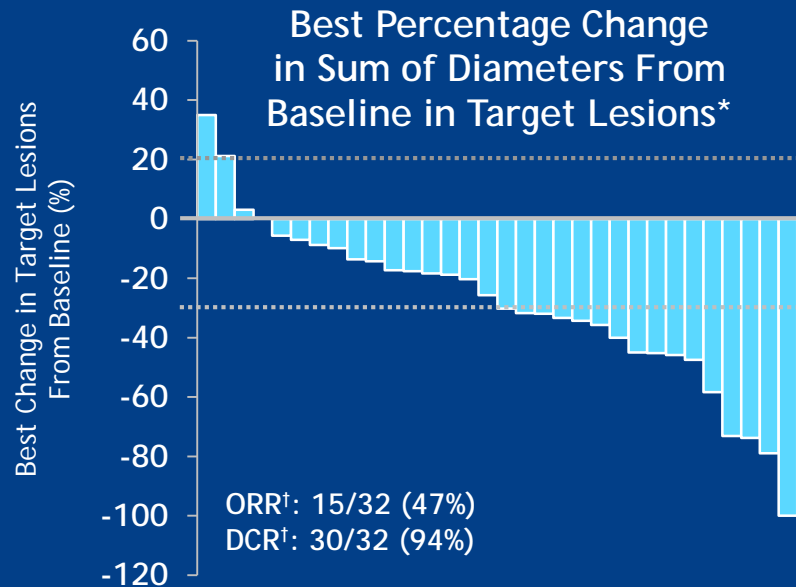
### Phase 1/2 study in Breast Cancer

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02980341

- HER3 陽性 (IHC 2+ or 3+) 進行乳がんを対象とした試験

フェーズ1	フェーズ2
用量漸増   設定 (mCRM)	用量展開
8.0 mg/kg	
6.4 mg/kg	
4.8 mg/kg	
3.2 mg/kg	
1.6 mg/kg	
	RP2D

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02980341



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

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

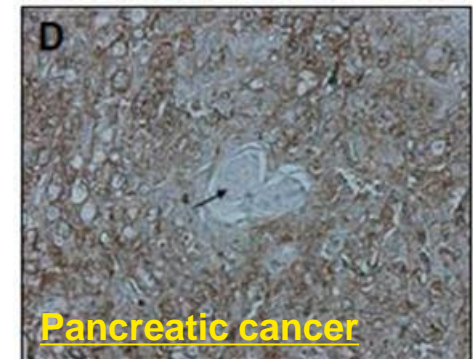
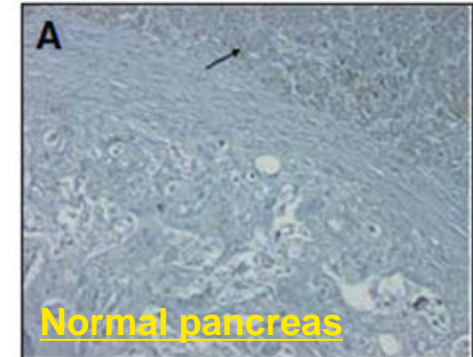
Baseline is defined as the last measurement taken before the first dose of study drug.

<sup>†</sup>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.

# Trophoblast Cell-Surface Antigen 2: TROP2について

- ◆ 36-kDaの膜1回貫通型糖タンパク質
- ◆ 肺がん、乳がん、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、大腸がん、胃がん等、多くの腫瘍に発現
  - TOPO1阻害剤であるイリノテカンの適応症と重複
  - 発現が予後不良と相関するとの報告  
(Clin. Cancer Res. 2006, Br. J. Cancer 2008)
- ◆ TROP2は結合した抗体と効率的に内在化する
- ◆ TROP2は皮膚、食道、肺といった正常組織の上皮にも発現
  - 正常細胞の細胞周期は一般に腫瘍細胞よりも遅い
  - 正常細胞への発現のため、リスク/ベネフィットプロファイルの注意深い見極めが必要



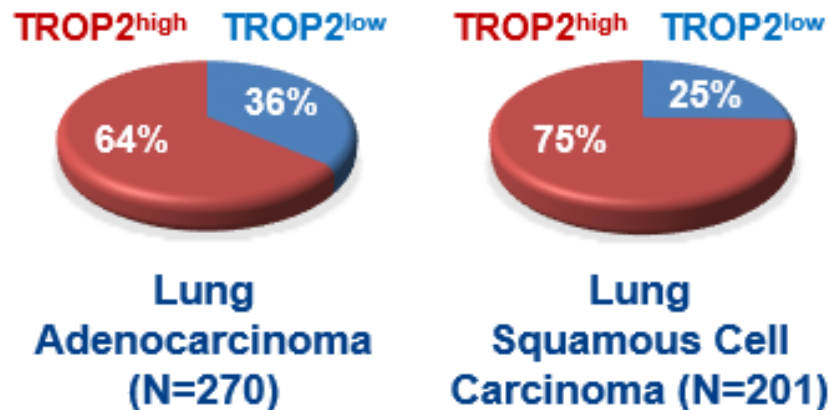
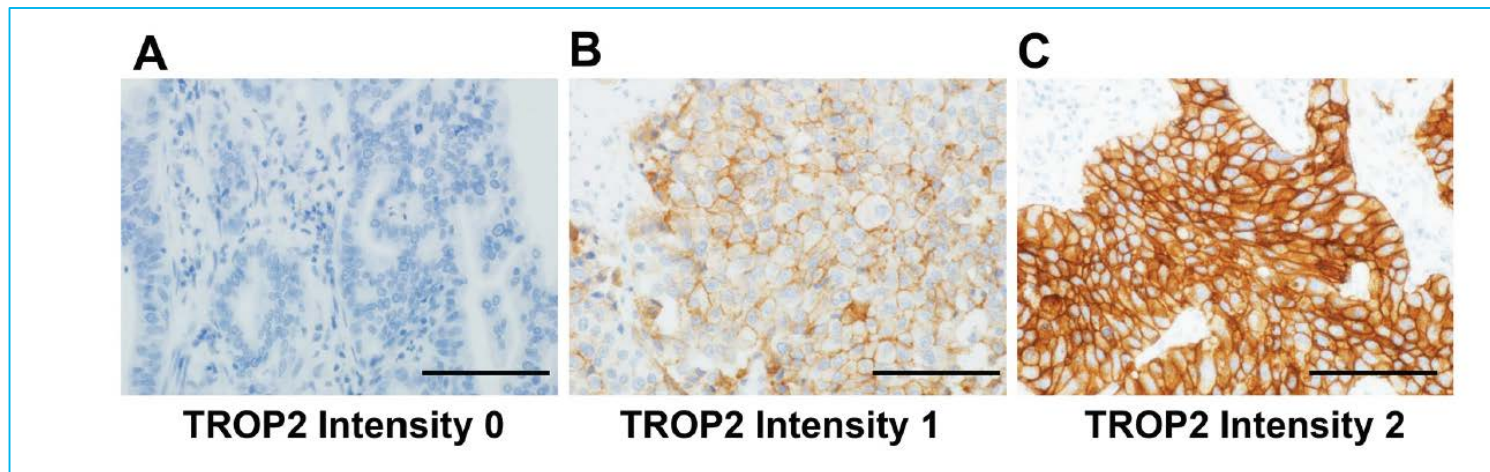
TROP2 immunostaining  
in pancreatic cancer

(Br. J. Cancer 2008)

TROP2はADCにとって良いターゲットとなりうる



1. TACSTD2の高発現は浸潤乳がんの予後不良と相関
  - Exp Mol Pathol. 2013 Feb;94(1):73-8.
2. TROP2の高発現は固形がんの短いOverall Survivalと相関
  - Sci Rep. 2016 Sep 20;6:33658.
3. TROP2の高発現は非置換性肺腺がんの不良な予後と相関
  - Virchows Arch. 2010 Jul;457(1):69-76.
4. TROP2の高発現はすい臓がんの予後不良と相関
  - Br J Cancer. 2008 Oct 21;99(8):1290-5.



TROP2高発現の肺腺がんおよび肺扁平上皮がんは  
DS-1062の標的癌のひとつである

# TROP2-ADC競合品: Immunomedics社

Product	Stage	Conjugated drug	DAR	Linker
<b>IMMU-132/ Sacituzumab govitecan-hziy</b>	<b>Phase 3 (トリプルネガ ティブ乳がん)</b>	<b>SN-38 (Topo1 inhibitor)</b>	<b>7.6</b>	<b>Proteolytic &amp; PH- dependent cleavage</b>

- トリプルネガティブ乳がん: FDA画期的治療薬に指定
  - 第3相試験実施中
  - 製造関連の問題を指摘され迅速承認は取得できていない
- 非小細胞肺がん・小細胞肺がん: FDAファストトラック指定

Compound	Indication	Research / Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Approval
Sacituzumab govitecan (IMMU-132)	mTNBC (3L+) (AA pending)	Under FDA Priority Review				
	mTNBC (3L) – ASCENT					
	Urothelial (3L) – TROPHY U-01					
	HR+/HER2– mBC					
	CPI combo (mBC / mUC / mNSCLC)					
	PARPi combo (mBC / mUC / ovarian)					
	Basket (mNSCLC / H&N / mSCLC / endometrial / HCC)					

# Sacituzumab Govitecan: トリプルネガティブ乳がん

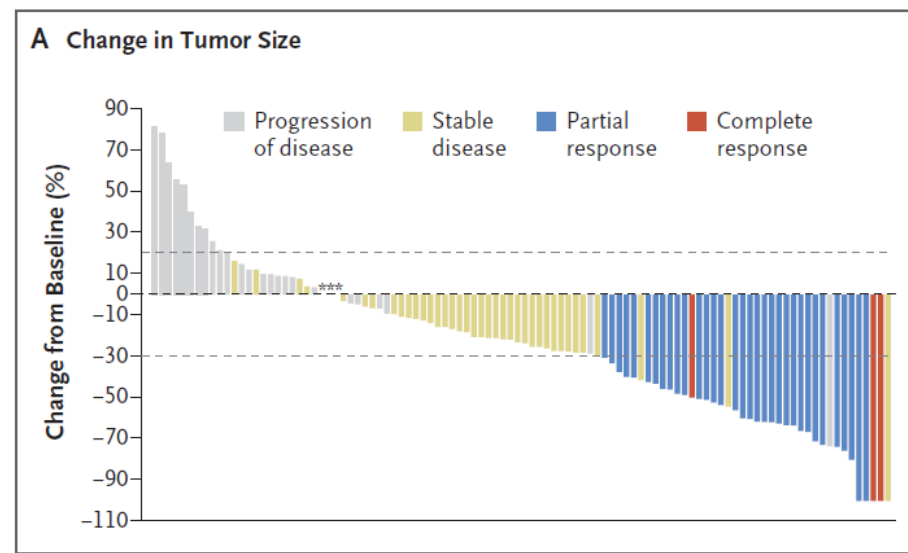
◆ 第1/2相、多施設オープンラベル、転移性固形がんを対象とした試験

◆ 有効性:

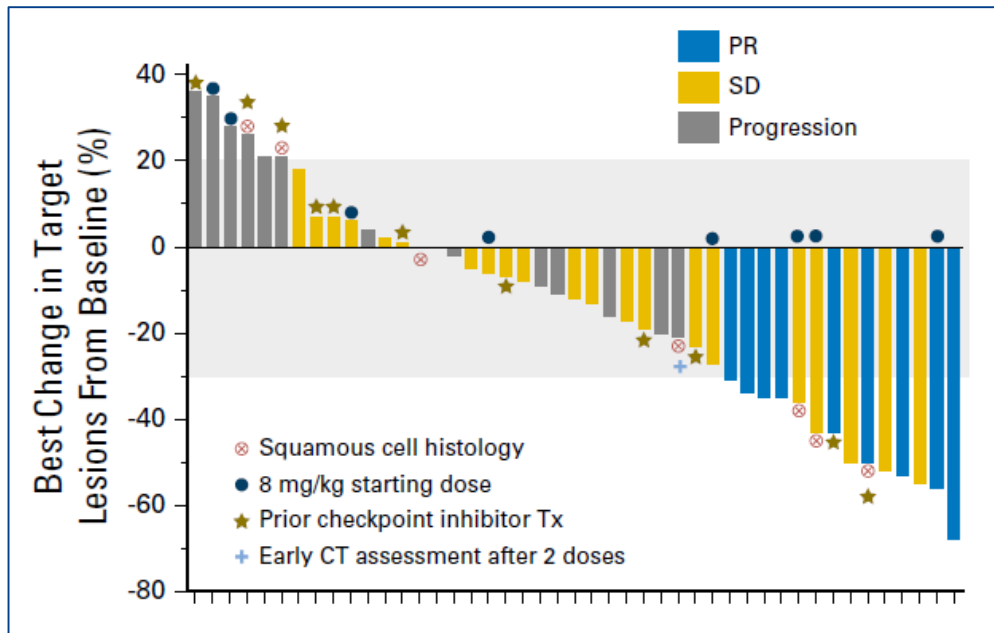
- ORR= 33.3%
- mPFS= 5.5mo (n=108)

◆ 安全性:

- 最も一般的な有害事象: 吐き気、下痢、疲労、好中球減少症、貧血
- 最も一般的なグレード3以上で5%以上の有害事象: 好中球減少症、貧血、および白血球数の減少



# Sacituzumab Govitecan: 肺がん



## FDAファストトラック指定

Response Rate: 19%  
 Response Duration: 6.0 months  
 Median PFS: 5.2 months  
 Median OS: 9.5 months

Journal of Clinical  
 Oncology 35, no. 24  
 (August 20 2017)  
 2790-2797.

**Table 2.** Frequency of Adverse Events Regardless of Causality

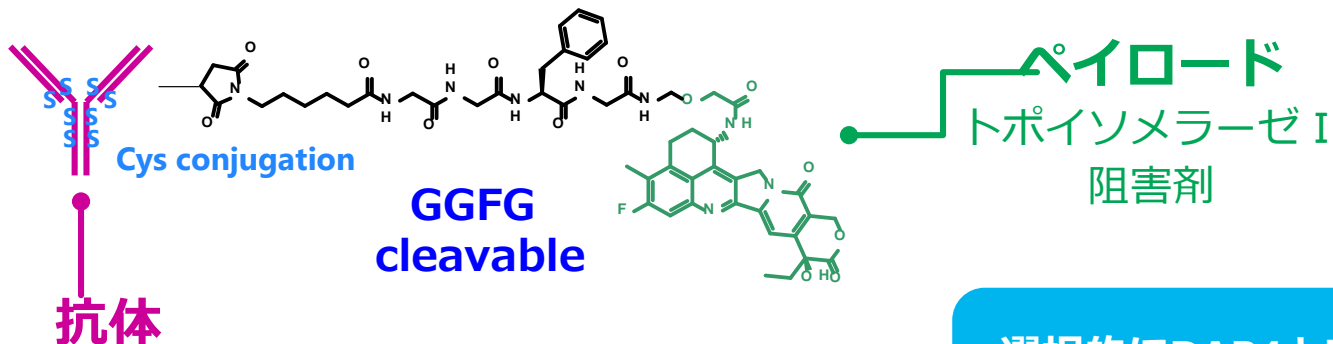
Adverse Event	All Grades, No. (%)			Grade ≥ 3, No. (%)		
	All Patients	8 mg/kg Dose	10 mg/kg Dose	All Patients	8 mg/kg Dose	10 mg/kg Dose
No. of patients	54	8	46	54	8	46
Nausea	43 (80)	7 (88)	36 (78)	4 (7)	0 (0)	4 (9)
Diarrhea	33 (61)	5 (63)	28 (61)	4 (7)	1 (13)	3 (7)
Fatigue	25 (46)	3 (38)	22 (48)	3 (6)	0 (0)	3 (7)
Alopecia	21 (39)	3 (38)	18 (39)	NA	NA	NA
Neutropenia	20 (37)	2 (25)	18 (39)	15 (28)	1 (13)	14 (30)
Vomiting	19 (35)	4 (50)	15 (33)	2 (4)	1 (13)	1 (2)
Anemia	17 (31)	1 (13)	16 (35)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
Constipation	17 (31)	3 (38)	14 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	13 (28)	0 (0)	13 (28)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Hypophosphatemia	12 (22)	1 (13)	11 (24)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Dehydration	10 (19)	0 (0)	10 (22)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
Weight decrease	10 (19)	0 (0)	10 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukopenia	10 (19)	2 (25)	8 (17)	5 (9)	1 (13)	4 (9)
Hypomagnesemia	9 (17)	0 (0)	9 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea	8 (15)	2 (25)	6 (13)	2 (4)	1 (13)	1 (2)
Pneumonia	7 (13)	1 (12)	6 (13)	5 (9)	0 (0)	5 (11)

Abbreviation: NA, not applicable.



**DS-1062**

## ベストインクラスになるべくデザインされたTROP2 ADC



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

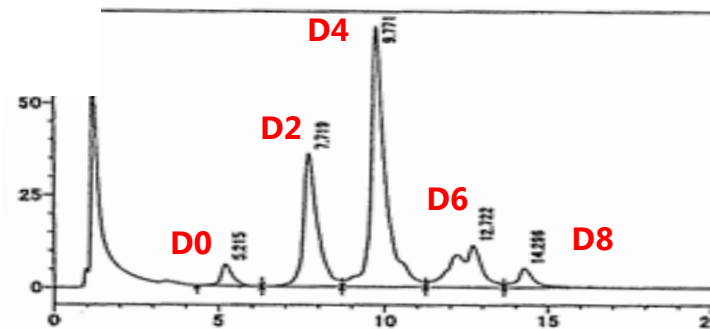
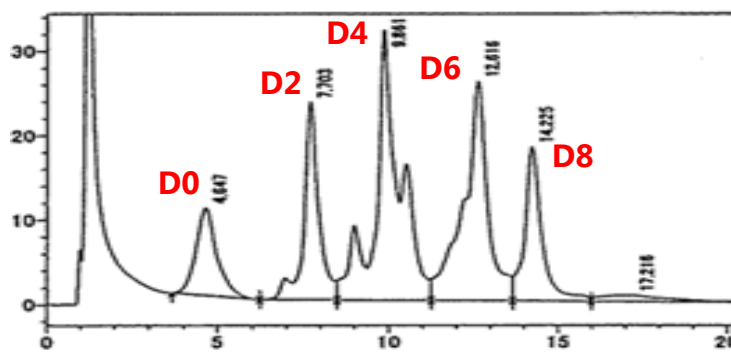
### 非選択的に合成されたDAR\*4



### 選択的に合成されたDAR4

最適な複合体生成技術

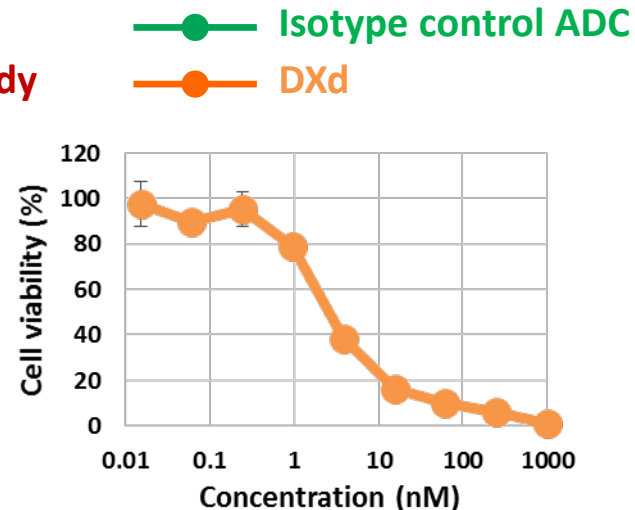
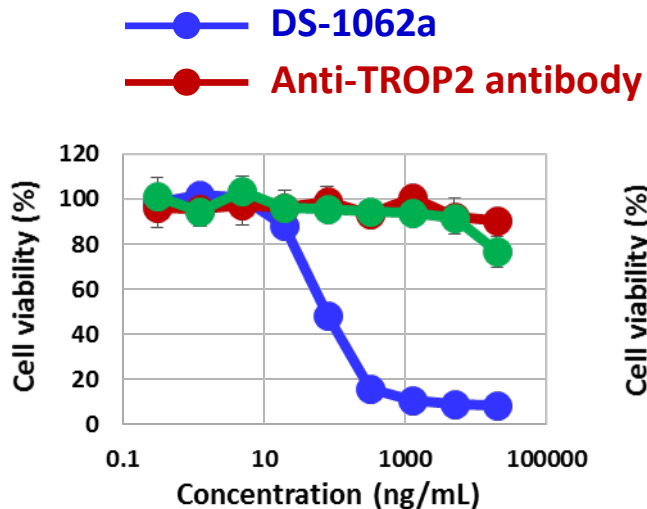
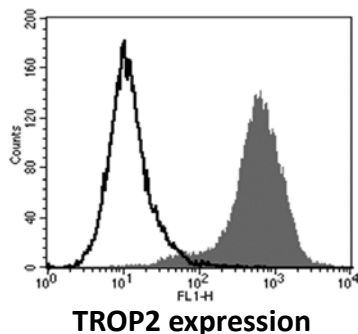
HIC



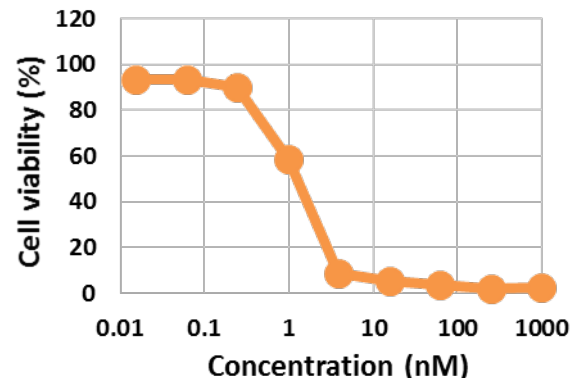
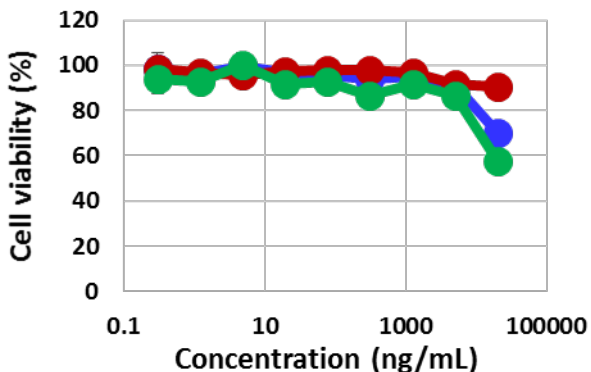
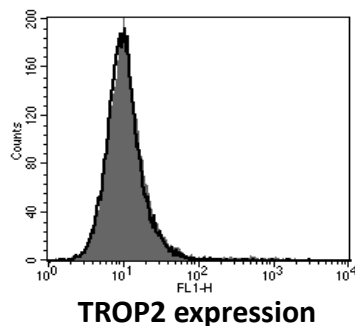
\*drug-antibody ratio(薬物抗体比)

# DS-1062: In vitroでの細胞増殖抑制活性

## BxPC3 (TROP2 positive)



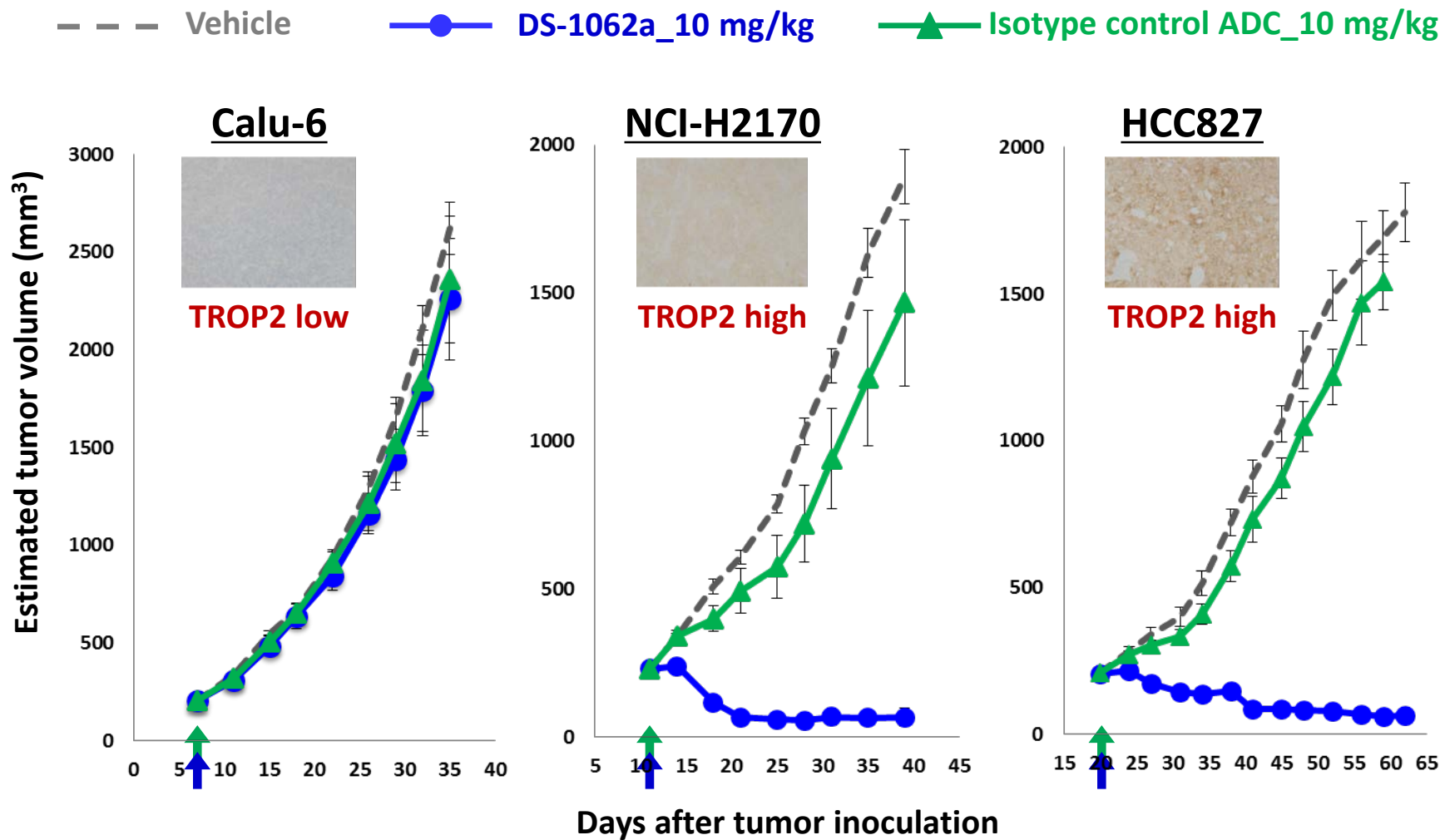
## Calu-6 (TROP2 negative)



DS-1062はTROP2陽性細胞特異的に増殖抑制活性を示し  
TROP2陰性細胞には作用しない



# DS-1062: Xenograftマウスモデルでの効果



DS-1062はTROP2の高発現モデルでより高い有効性を示す

# DS-1062と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



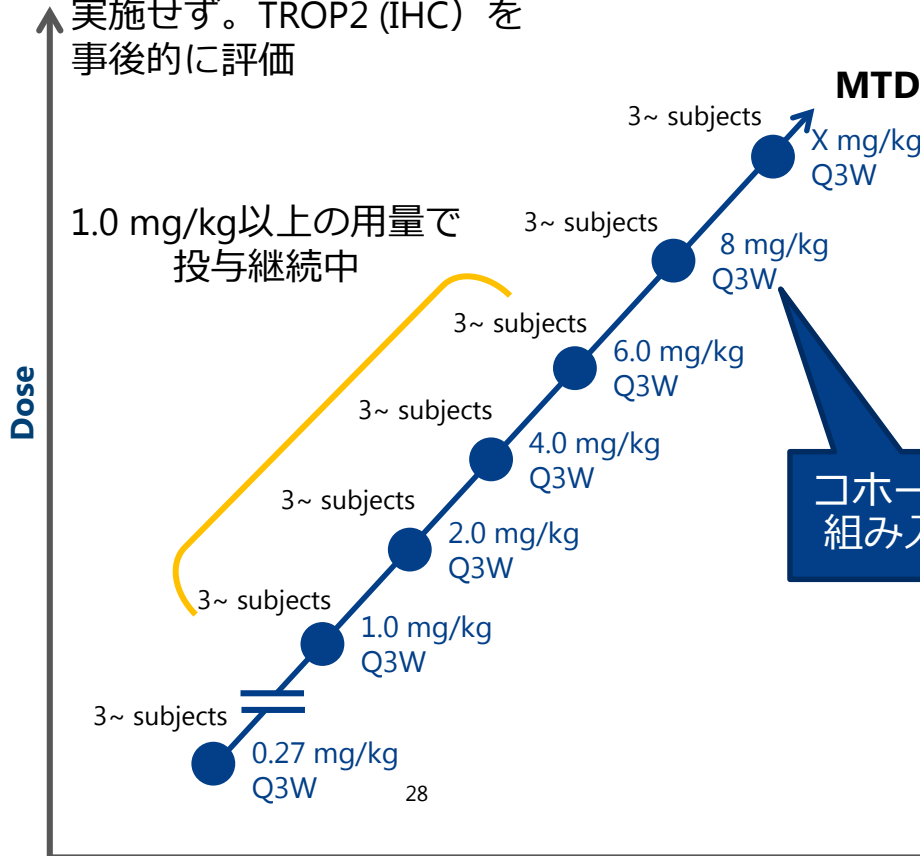
# **DS1062-A-J101 Study**

## 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

6.0 mg/kgまでの忍容性を確認  
ASCO 2019で詳細なデータを発表予定

- ◆ 日米治験申請 : Dec2017
- ◆ 1例目の投与: 2018年2月7日 国立がんセンター中央病院

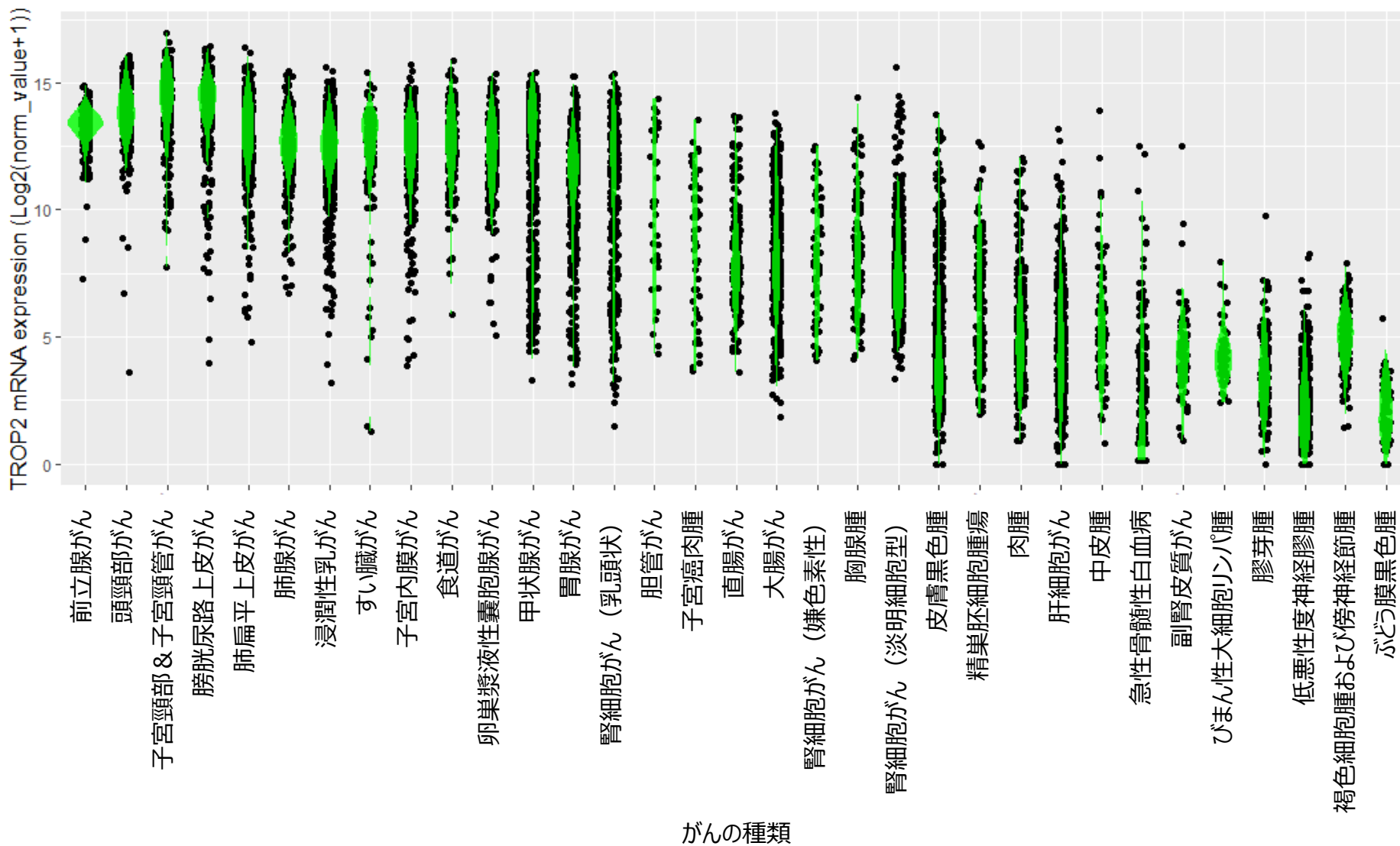
## 試験施設

## 治験責任医師

国立がん研究センター中央病院 (日本)	清水 俊雄, MD, PhD
国立がん研究センター東病院 (日本)	葉 清隆, MD
Virginia Cancer Specialists (米国)	Alexander Spira, MD, PhD, FACP
Dana-Farber Cancer Institute (米国)	Jacob Sands, MD
Massachusetts General Hospital (米国)	Rebecca Suk Heist, MD, MPH
UCLA Medical Center (米国)	Aaron Lisberg, MD
MD Anderson Cancer Center (米国)	Funda Meric-Berstam, MD
Sarah Cannon Research Institute (米国)	Melissa Johnson, MD

# 今後の展望

# 様々ながんにおけるTROP2発現



## 非小細胞肺がんでの有効性



### 最終治療ライン

#### 単剤

- 迅速承認を目指す

## 他のTROP2陽性がんへの展開

トリプルネガティブ乳がん  
すい臓がん  
食道がん  
胆管がん  
胃がん  
大腸がん  
尿路上皮がん、頭頸部がん、卵巣がん、乳がん (HER2+, ER/PR+)

### 1<sup>st</sup>、2<sup>nd</sup> ライン

#### 併用

- イムノチェックポイント阻害剤 (PD-1/PD-L1)
- 抗体/化学療法

非小細胞肺がんでの有効性を確認し開発を拡大する



## TROP2はDXd-ADCに適したターゲット

- 多くの癌種に発現
- 効率的な細胞内取り込み

## DS-1062には大きな可能性

- 非臨床での抗腫瘍効果と競合品のトリプルネガティブでの高い有効性
- 複数の癌のアンメットメディカルニーズを満たすことができる
- 第I相試験が進行中

**ASCO2019で詳細なデータを公表予定**