

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



R&D Day 2019

第一三共株式会社

代表取締役社長 兼 CEO

眞鍋 淳

2019年12月17日@東京

2019年12月19日@ニューヨーク

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。

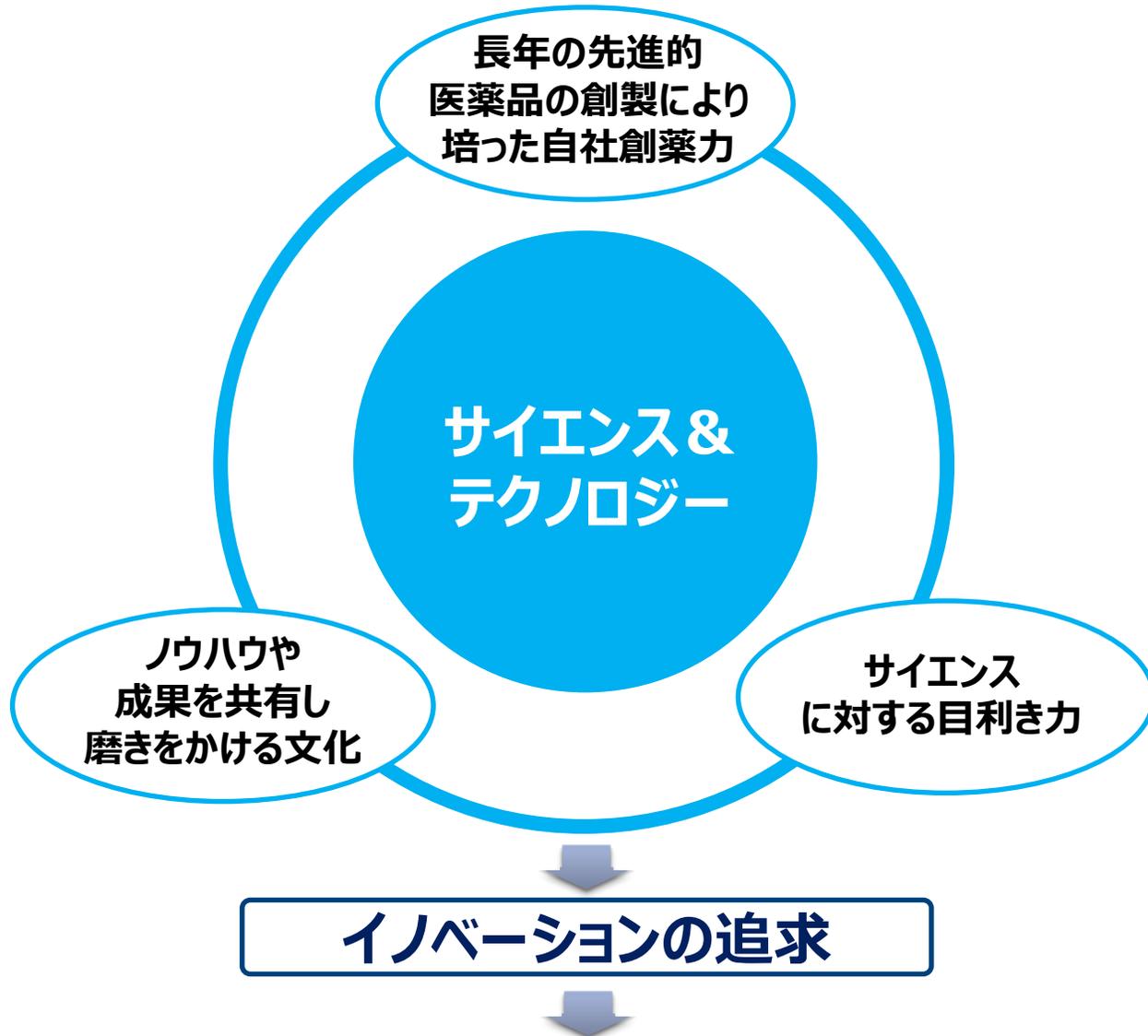
当社は、本書に記載された内容について合理的な注意を払うよう努めておりますが、記載された情報の内容の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について、当社は何ら保証するものではありません。また、本書に記載されている当社グループ以外の企業・団体その他に係る情報は、公開情報等を用いて作成ないし記載したものであり、かかる情報の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について当社は独自の検証を行っておらず、また、これを何ら保証するものではありません。

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。



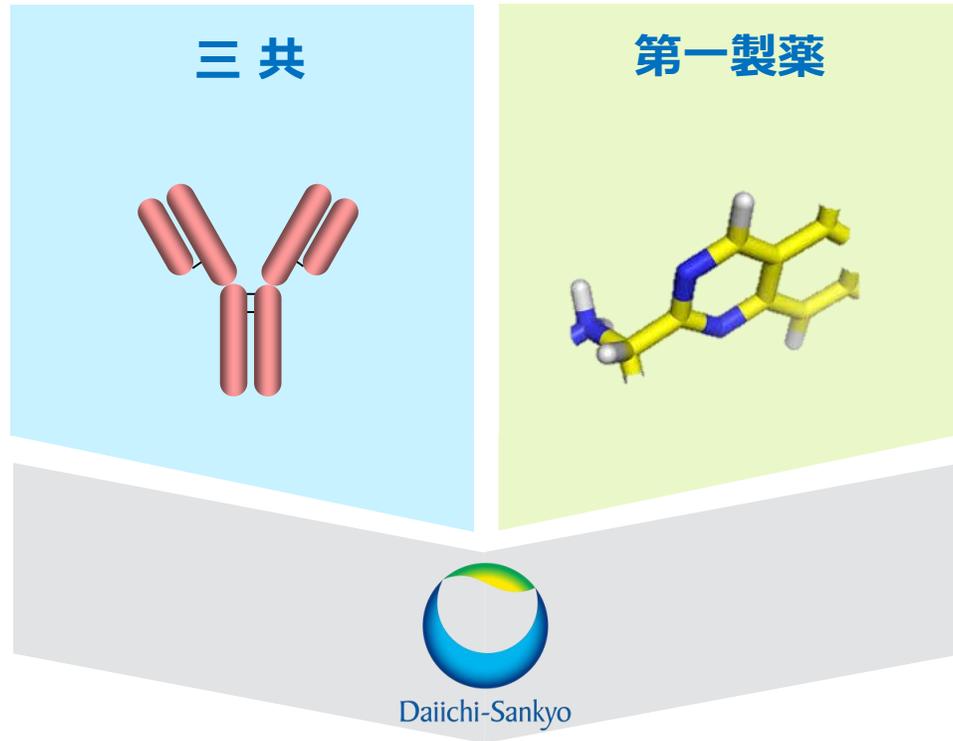
◆ 第一三共の強み

- 組織の力を結集した
研究開発におけるサイエンス&テクノロジー

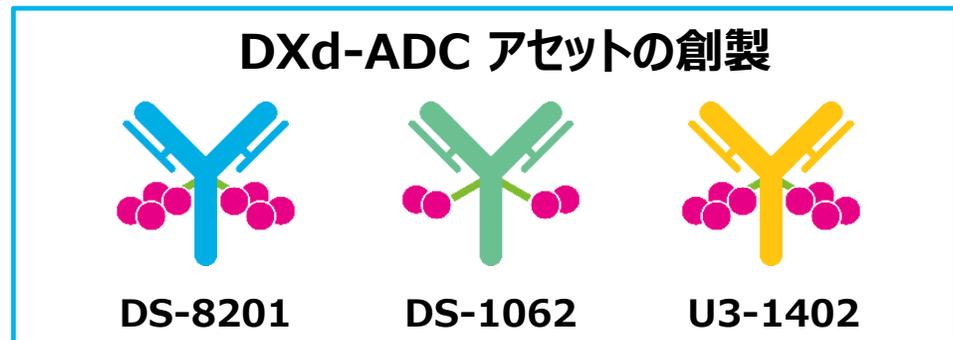
◆ サイエンス&テクノロジーの源泉

- 100年以上に亘る先進的医薬品の
創製により培ってきた自社創薬力
- 研究者個人が獲得したノウハウや成果を
共有し、磨きをかける文化
- サイエンスに対する高い目利き力

患者さんへの貢献度の高い新薬の提供



- ◆ サイエンス&テクノロジーへのこだわり
- ◆ イノベーションの追求
- ◆ 高い競争力が期待される
DXd-ADCアセットの創製



CEOとしての使命：（1）2025年ビジョンの実現

◆ DXd-ADCアセットを、より早く、より多くのがん患者さんへ届ける

DXd-ADCアセットのデリバリー

◆ グローバル展開に必要な 開発力・営業力の強化



◆ 投資拡大

➤ 研究開発投資

3つのADCへ投資集中



DS-8201



DS-1062



U3-1402

➤ 設備投資

治験薬・製品の需要増に備え、
新規に1,000億円以上投入

より早く、より多くのがん患者さんへ



ADCのグローバルNo.1カンパニーとしての地位の確立

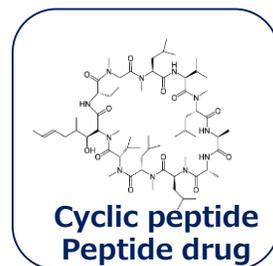
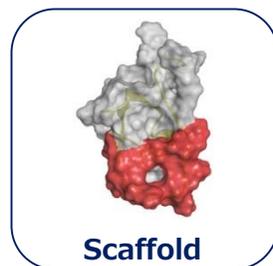
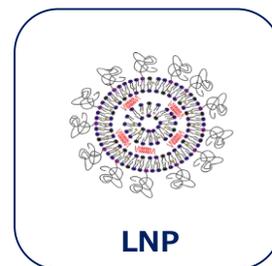
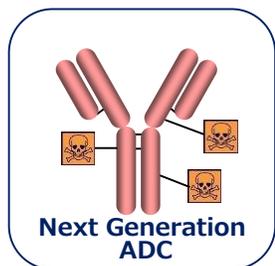
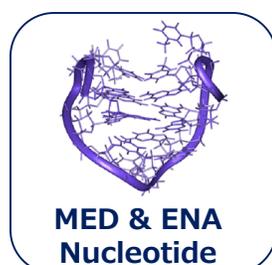
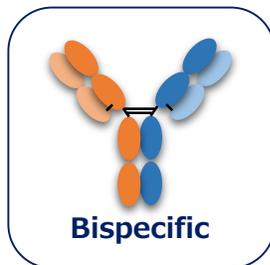
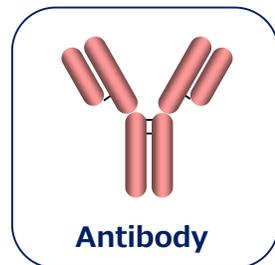
2025年ビジョン『がんに強みを持つ
先進的グローバル創薬企業』の実現

◆ Beyond DXd-ADC アセットの創製を進める

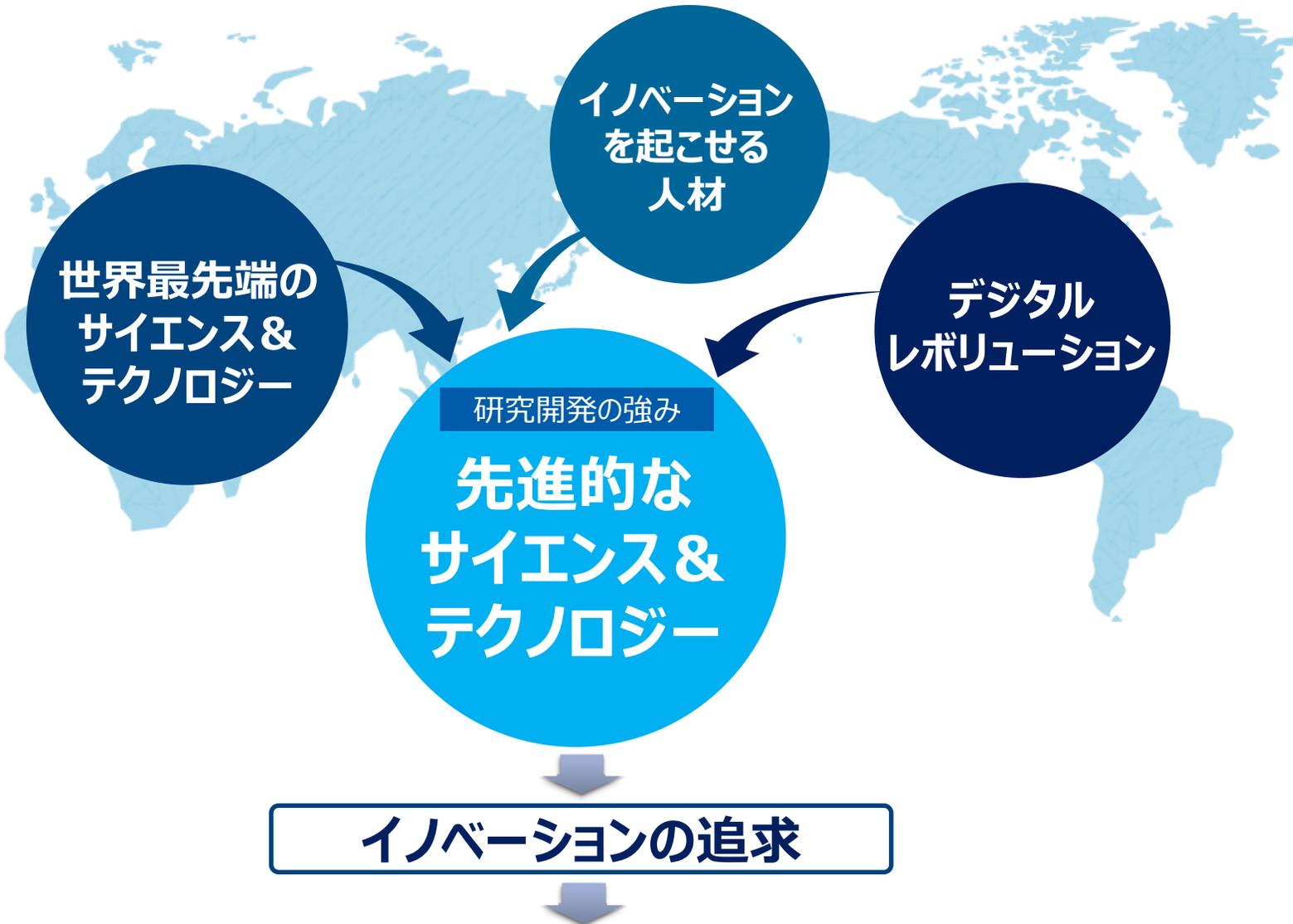
Beyond DXd-ADCのアセット創製

疾患領域にこだわらず、
第一三共の新規モダリティ・
技術を活かせる疾患の
治療薬を患者さんへ

- ◆ 当社が優位性を持つ新規のモダリティ・技術を活用し、創薬基盤技術を拡充
- ◆ 確かな目利き力で有望なアセットを見極め、経営資源を重点配分



さらなる成長のためのCEOとしての最重要テーマ



- ◆ グローバル展開に必要な世界最先端のサイエンス&テクノロジーの取り込み
- ◆ 各極からのイノベーションを起こせる人材の取り込み
- ◆ デジタル・レボリューションの活用（AI, ビッグデータ, IoTなど）
- ◆ 当社のサイエンス&テクノロジーの磨き上げ

患者さんへの貢献度の高い新薬を届け続ける

- ◆ 次期中期経営計画（2021年～2025年）の策定と並行して、2025年以降を見据えた中長期ビジョンを刷新



Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



R&D Strategy

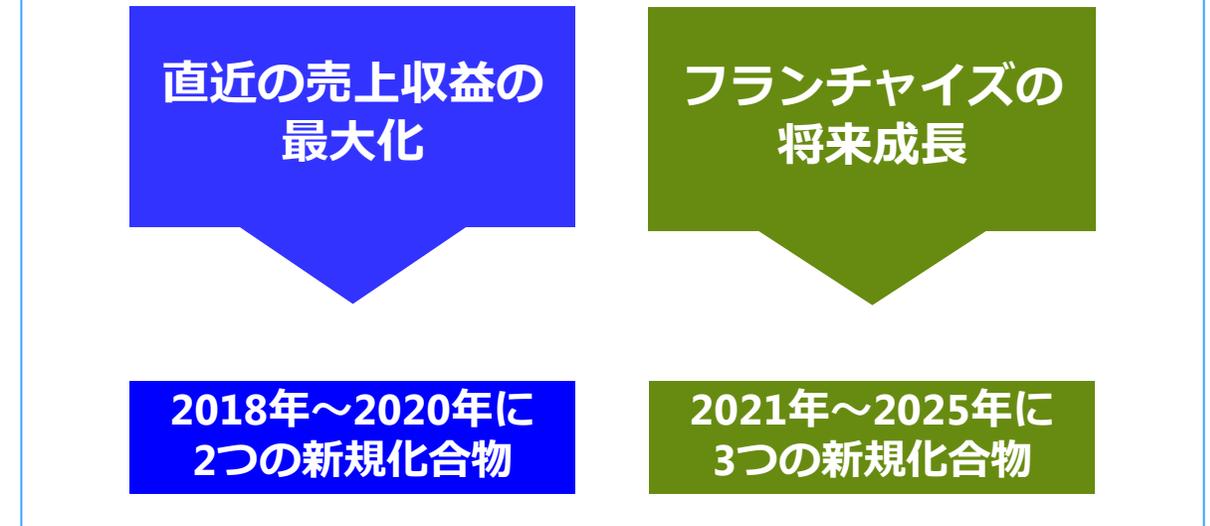
古賀 淳一
グローバル研究開発ヘッド

CE 2025年ビジョン



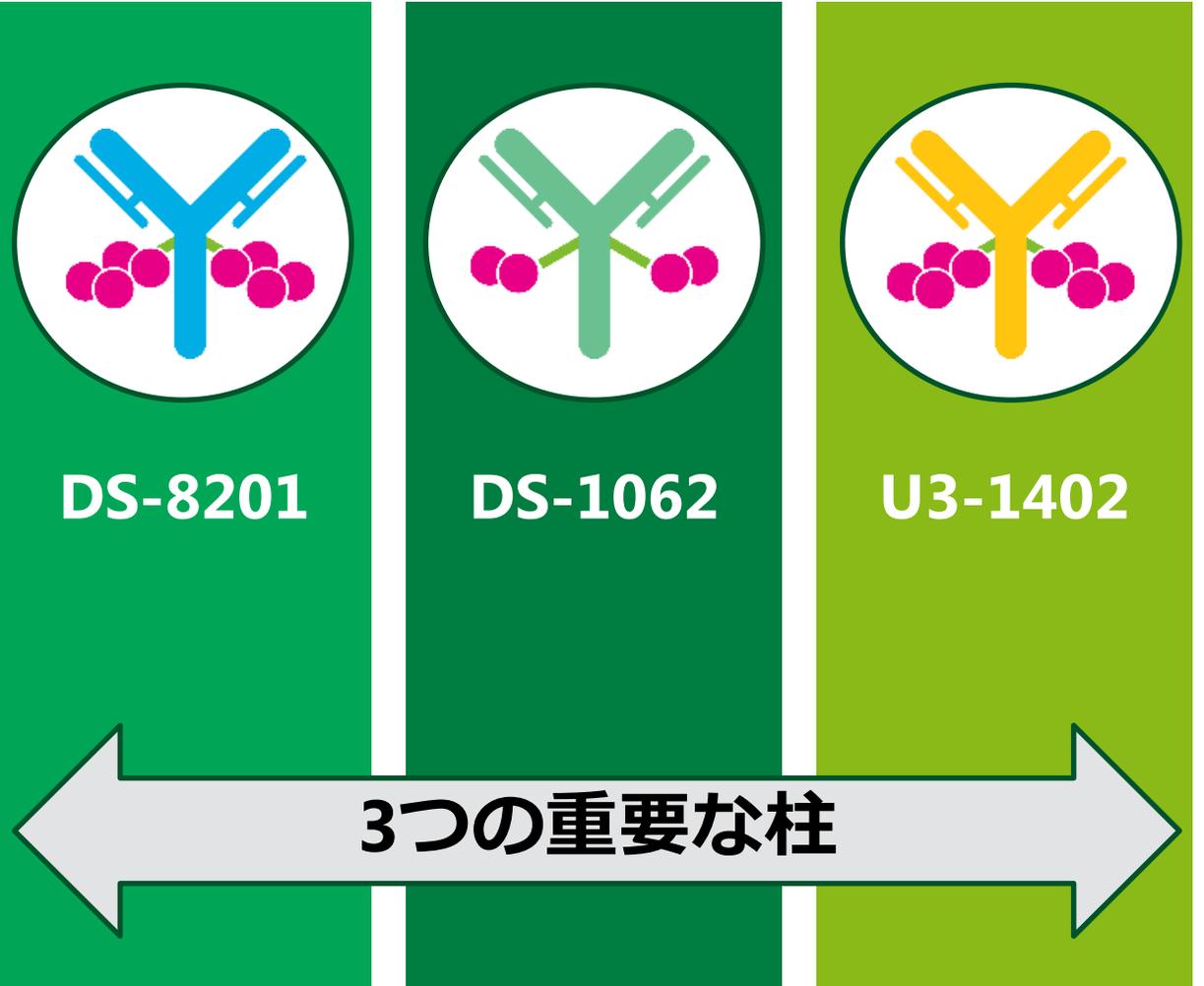
- ◆ キザルチニブ承認（日）
- ◆ ペキシダルチニブ承認（米）

SM 2025年ビジョン



- ◆ ミロガバリン承認（日）
- ◆ エサキセレノン承認（日）

- ◆ 3つのADCそれぞれが大きな柱と呼べるほどのポテンシャルの高まり
- ◆ 3つのADCに研究開発費も人的リソースも集中



3つのリーディングADC

DS-8201：アストラゼネカ社との提携による
価値最大化

DS-1062：複数の適応による潜在的な機会

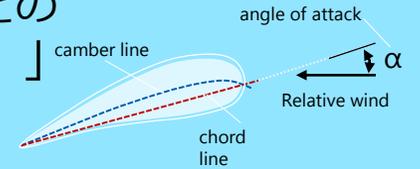
U3-1402：市場への早期参入可能性

科学に基づくプレジジョン
メディシン：

DXdテクノロジーのユニークなバイオ
ロジーに基づいた3つのADCとベクター/
受容体

Alpha

Alpha = 飛行機の翼などの
「迎角（むかえかく）」



Alpha = 金融経済における
投資の効率性基準



Alpha = **SOCを変革しうる
真のイノベーションへと繋がる
最先端サイエンスを生み出す原動力**



3 and Alphaの分類



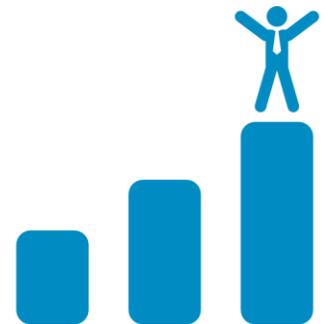
- ◆ 機敏で柔軟なリソース配分
- ◆ 研究所間や組織間のコラボレーションを実施しやすい体制

◆ SOCを変革し得る製品

- ◆ **ファースト・イン・クラス**
破壊的な作用機序をもたらす
- ◆ 他剤では届かないターゲット



- ◆ **ベスト・イン・クラス**
アンメットメディカルニーズを充足するメディカルケミストリーやバイオロジーによる改善をもたらす



第一三共の研究員

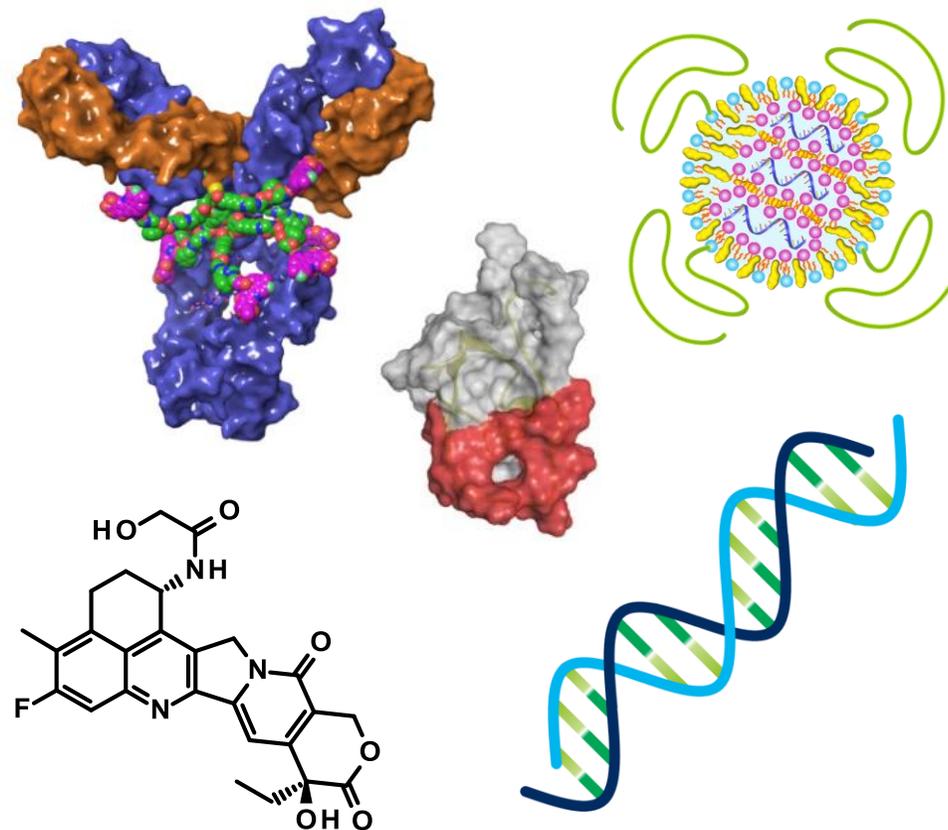


- ◆ 優秀な人材を幅広い部門で採用、育成
- ◆ 逆風にもめげない心構えを尊重
- ◆ 破壊的な考え方、アプローチを取ることを奨励
- ◆ 専門性や上下関係に関係なく、建設的な意見交換を行う風土

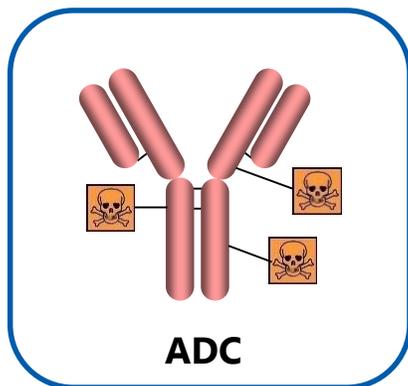
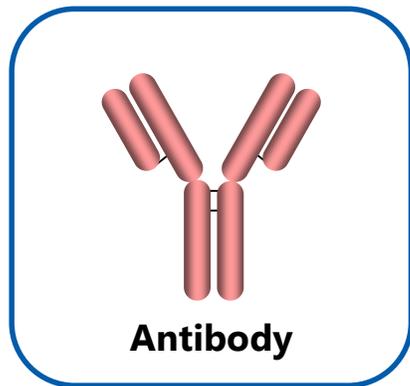
優れた創薬化学、抗体エンジニアリング、 ディスカバリーバイオロジー



SOCを変革する医薬品の創製

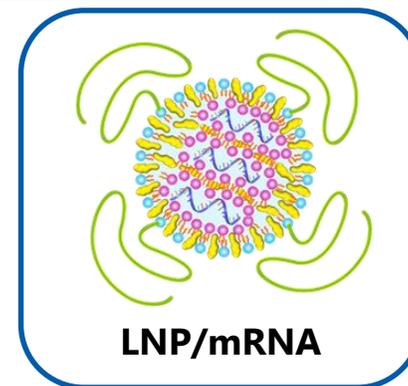
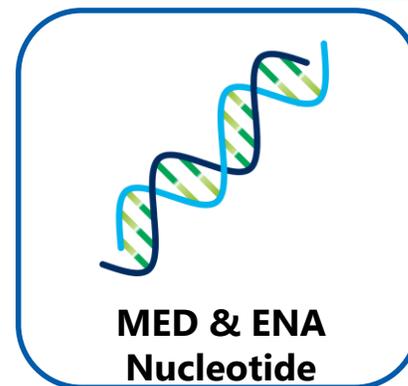


第一三共のテクノロジー・ポートフォリオ



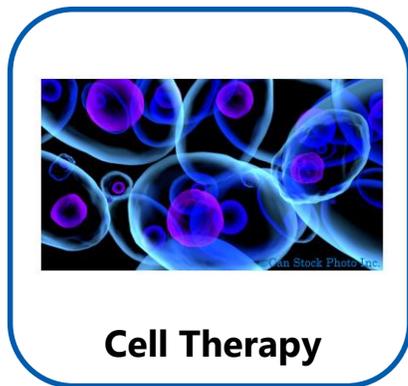
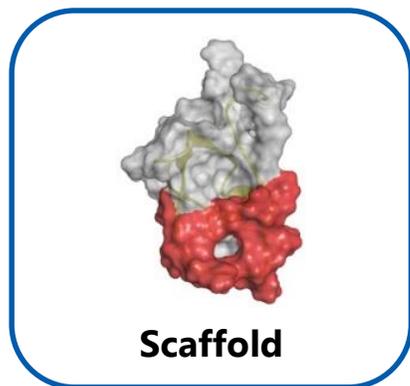
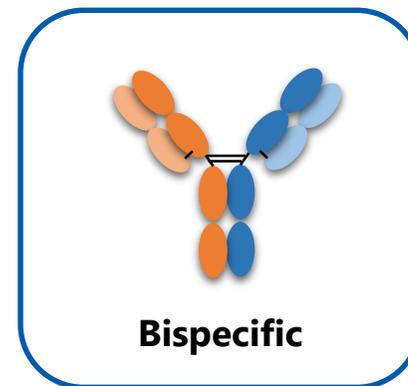
オンコロジー

遺伝・希少疾患



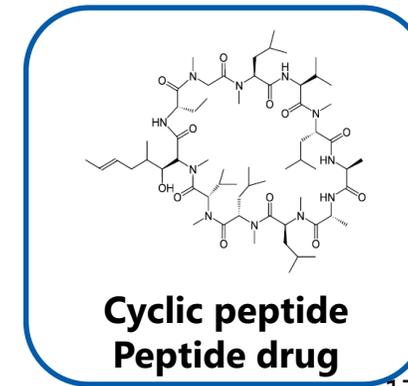
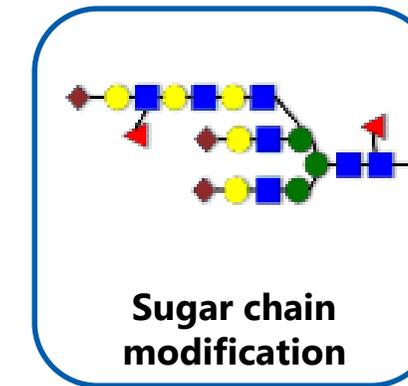
炎症・免疫

心疾患・腎障害

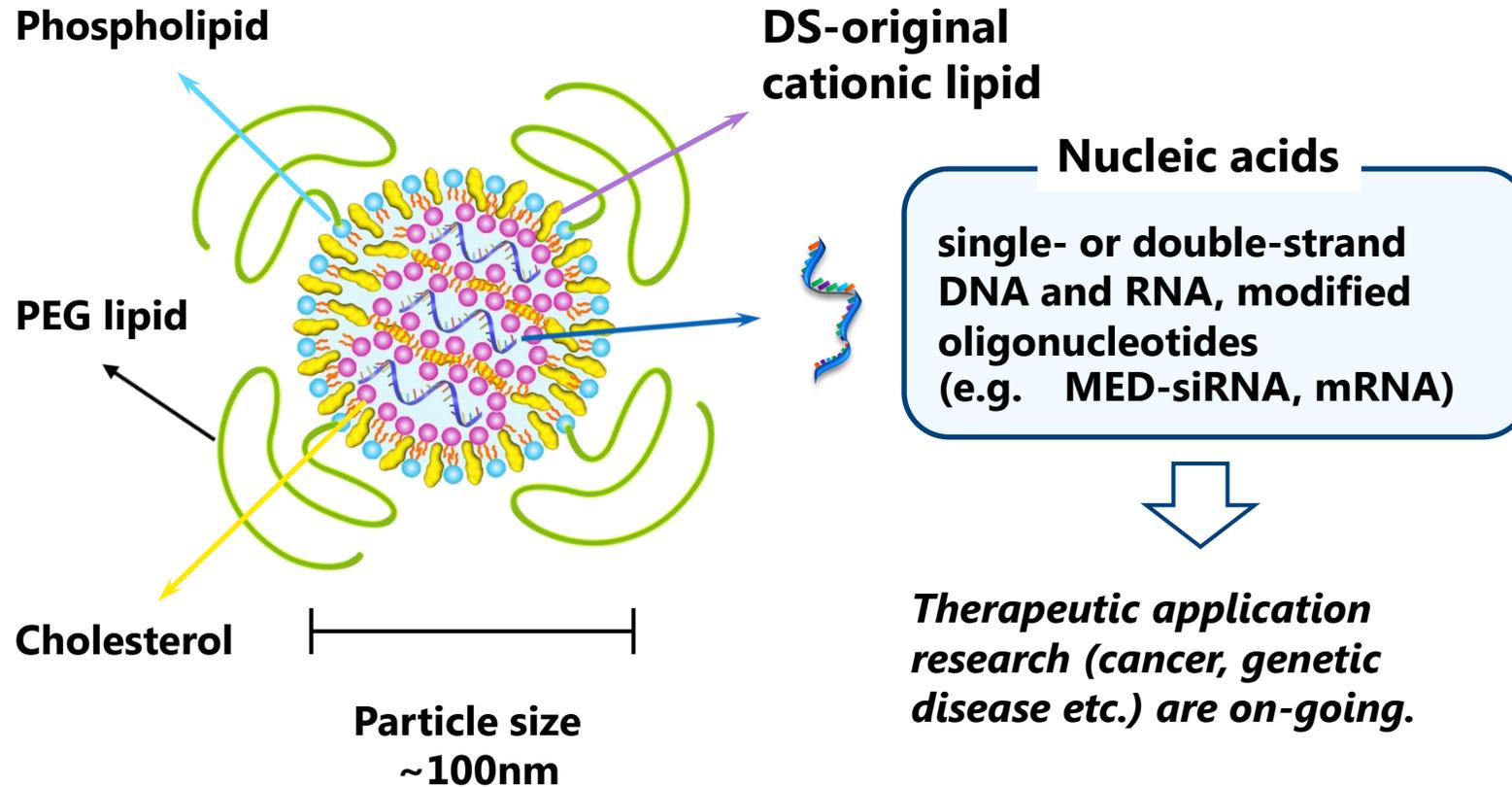


神経系疾患

ワクチン



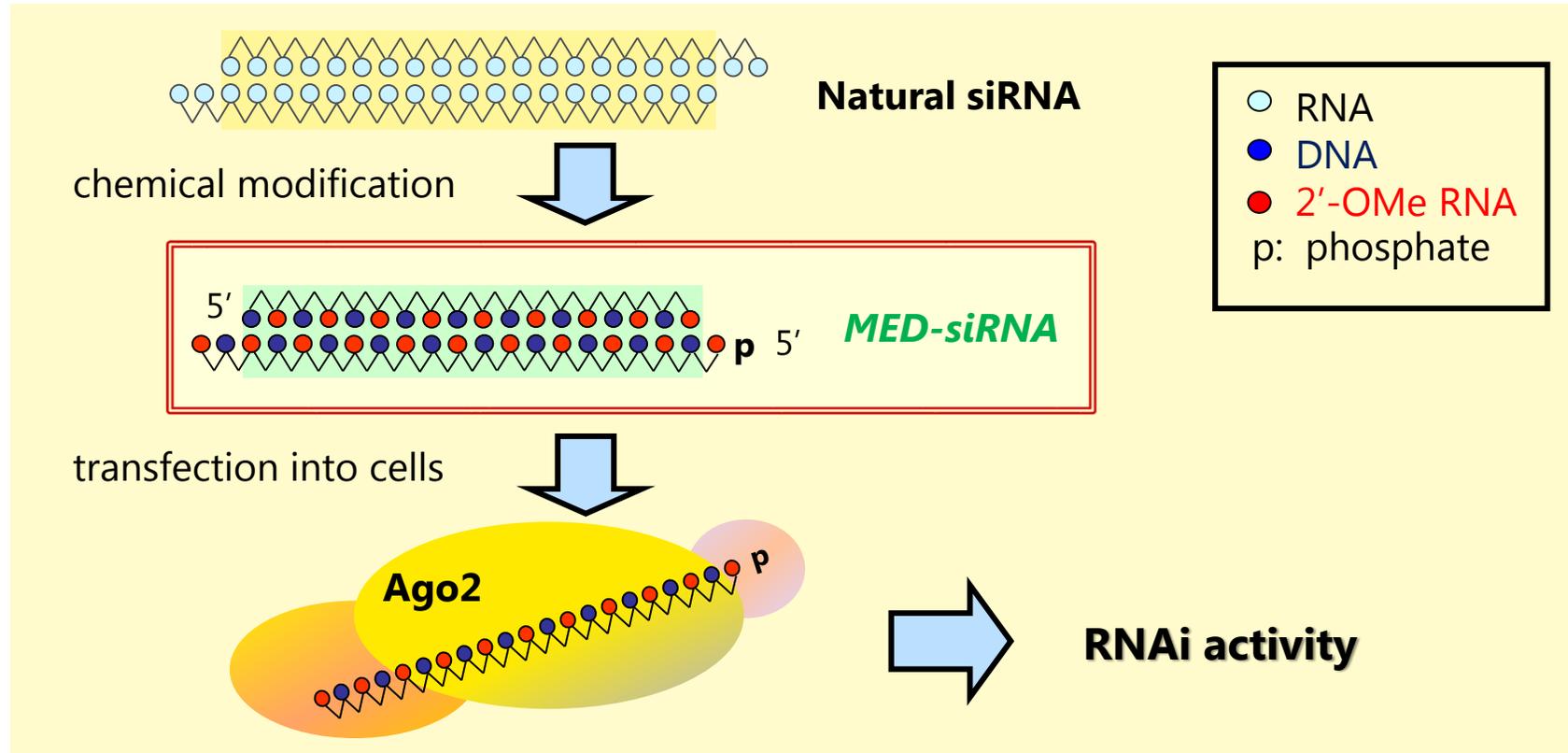
第一三共独自のLipid Nanoparticle (LNP)



- ◆ 効率的に核酸を内封
- ◆ 高い核酸送達技術
- ◆ 代謝可能なcationic lipidによる高い安全性
- ◆ 開発に適した技術

第一三共独自のSmall Interfering RNA: *MED-siRNA*

MED-siRNA modified with alternately combined 2'-O-methyl RNA and DNA



- ◆ 天然のsiRNAと同程度の解離定数を持つ
- ◆ 低コストかつ製造のしやすさ
- ◆ RNA分解酵素に対しても高い耐性
- ◆ インターフェロン誘導の減少
- ◆ off-targetを回避

世界レベルの
サイエンス&
テクノロジー

世界中の
患者さんに
薬を届ける



信頼

コラボレーション

日本とウェストの
文化を相互に尊重

透明性

一体感の醸成

それぞれの強みの
活かしあい

破壊的なマインドセット



R&D Day 2019 Progress Report

Antoine Yver, MD, MSc
Executive VP & Global Head R&D Oncology

1 はじめに

2 DS-8201: データ

3 DS-8201: 提携

4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画

5 DXd ADC 間質性肺炎

6 “3 and Alpha”

7 今後のニュースおよびイベント

2016

Cancer Enterprise 戦略

- DS-8201の開発と製造能力拡大 (設備投資\$300M)
- CEの2019年の転機を予測、その時点でRDユニット予算総額の~100%が必要

2017

研究開発戦略および Cancer Enterprise 2025

- '7 in 8' CE 2025
- R&D リソースのCE配分強化

2018

ADCフランチャイズ戦略

- DXdプラットフォームが提供する機会の範囲を強調
- ADCフランチャイズ価値最大化のためのオペレーティングモデルの選択肢を定義
- AZとの提携でバリデートされたADC戦略

2019

“3 and Alpha” 戦略



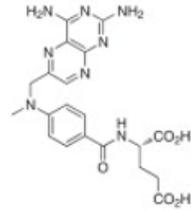
抗体薬物複合体 (ADC) の歴史



Paul Ehrlich



George Mathé



1972
動物モデルで
テストされた
非共有結合
ADC

1988
ヒト化抗体の
報告

2000
FDAによる
ADCの初めての
承認 (Mylotarg®)

2011
Adcetris®
承認

2013
Kadcyla®
承認

1910 | 1920 | 1930 | 1940 | 1950 | 1960 | 1970 | 1980 | 1990 | 2000 | 2010

1913
Paul Ehrlich は “magic bullet” という薬物ターゲティングの概念を提唱（‘haptophore’が‘toxophore’をがんを選択的に運ぶ）

1958
白血病細胞を狙った抗体にMTX*を結合

1967
提案されたADC：
免疫放射活性剤を
発表

1975
ハイブリドーマベースの技術を使用したmABの生産

動物モデルでテストされた共有結合ADC

1983
ADC vindesine- α CEAの臨床試験

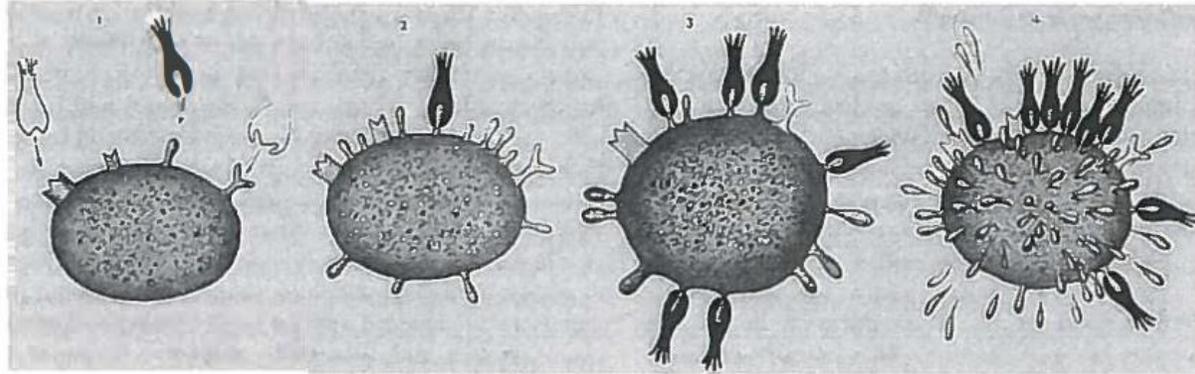
1993
高い細胞毒性のカリケアマイシン搭載ADC

1991
マウスmAbsの免疫原性はADC開発における重大な制約

2010
Mylotarg®
販売中止

*MTX = methotrexate

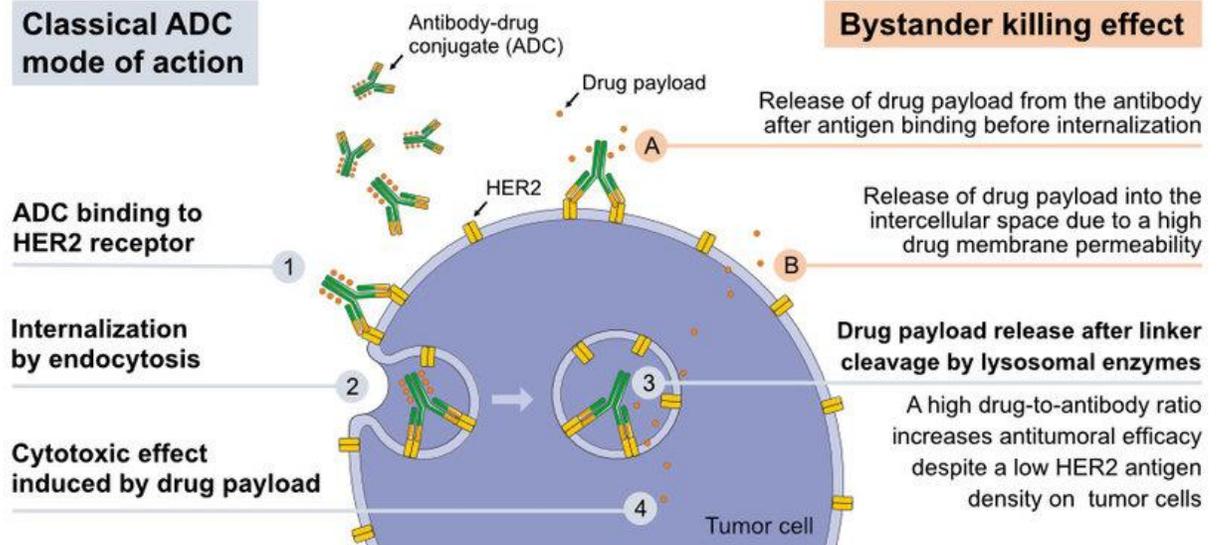
優れたコンセプトからDXdのブレークスルー技術へ



Ehrlich's early (1900) views "on cellular metabolism, and the mode of toxin action and antitoxin formation during the process of immunization" (Courtesy of the Royal Society)

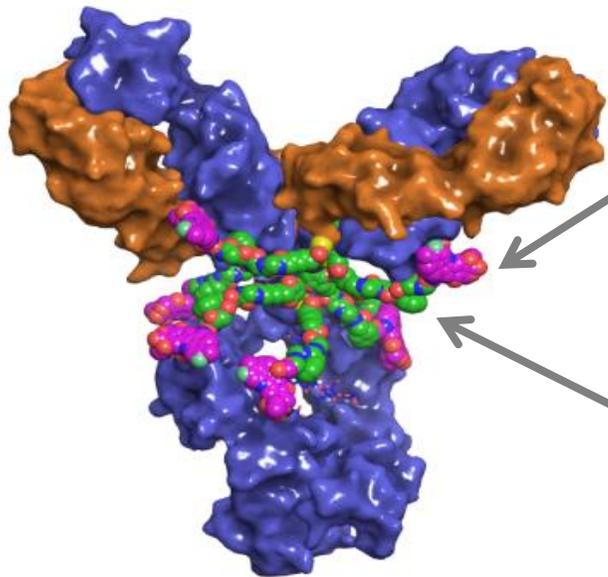
DS-8201 2019年

1913年 ノーベル賞



7つの主要な イノベーション

第一三共はADCの2つの重要な要素に対し、7つの主要な技術を創製：ペイロードとリンカー



ペイロード

- 新規MOAトポソメラーゼI阻害剤
- SN38より10倍強力な薬効
- 高い膜透過性により『バイスタンダー効果』を示し、近隣のがん細胞も死滅させる
- 放出されたペイロードの短い半減期

リンカー

- 高い安定性で、非がん組織の毒性暴露を回避
- がん細胞で高発現するリソソーム酵素による選択的切断
- 抗体に対する高い薬物比 (Drug-Antibody Ratio; DAR)

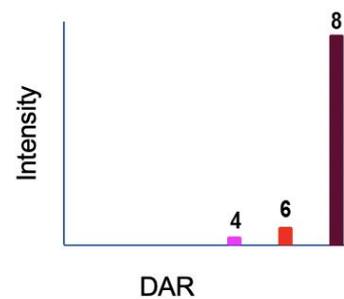
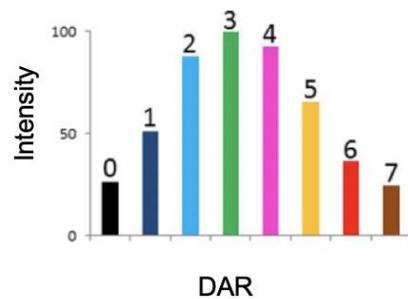
DXd ADCの新たな技術

薬物抗体比 (DAR) 4

DAR8 – DS-8201, U3-1402

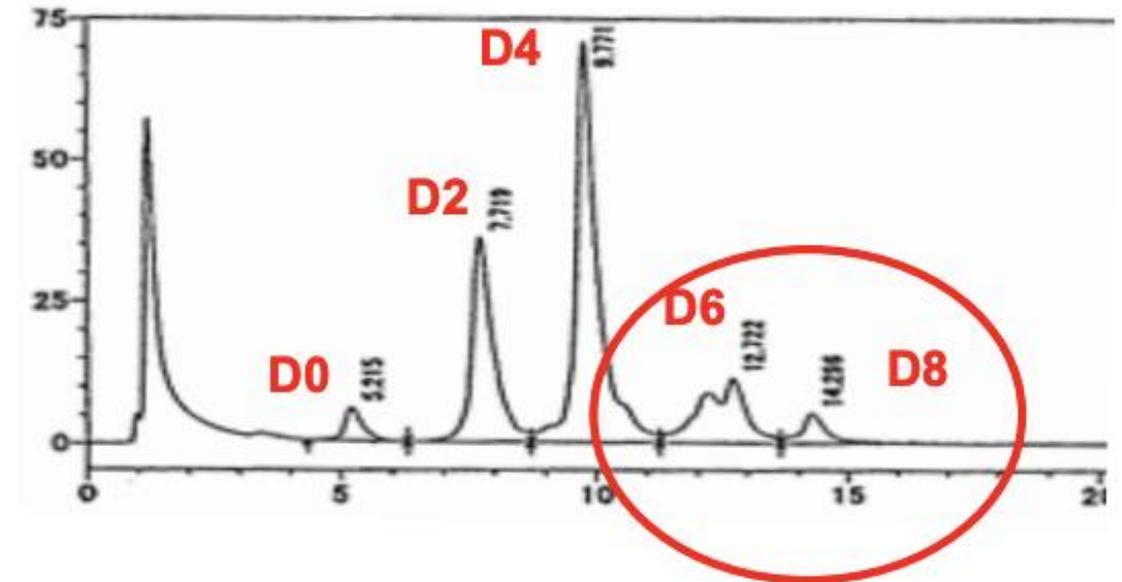
T-DM1と比較し高い薬物抗体比 (DAR)

	T-DM1	DS-8201
Antibody	Trastuzumab	Anti-HER2 Ab
Payload	Tubulin inhibitor (DM1)	DNA Topoisomerase I inhibitor (DXd)
DAR	3.5	7-8



DAR4 – DS-1062, DS-7300

D4-enriched DAR4



Source: Ogitani Y *et al.*, Clin. Cancer Res. 2016; 22:5097-5108, Marcoux J *et al.*, Protein Science 2015; 24:1210-1223

1 はじめに

2 **DS-8201: データ**

3 DS-8201: 提携

4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画

5 DXd ADC 間質性肺炎

6 “3 and Alpha”

7 今後のニュースおよびイベント



Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With T-DM1: DESTINY-Breast01 Study

Ian Krop, Cristina Saura, Toshinari Yamashita, Yeon Hee Park, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura, Fabrice André, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Junji Tsurutani, Joohyuk Sohn, Neelima Denduluri, Christophe Perrin, Kenjiro Aogi, Eriko Tokunaga, Seock-Ah Im, Keun Seok Lee, Sara Hurvitz, Javier Cortes, Caleb Lee, Shuquan Chen, Lin Zhang, Javad Shahidi, Antoine Yver, Shanu Modi

On behalf of the DESTINY-Breast01 investigators

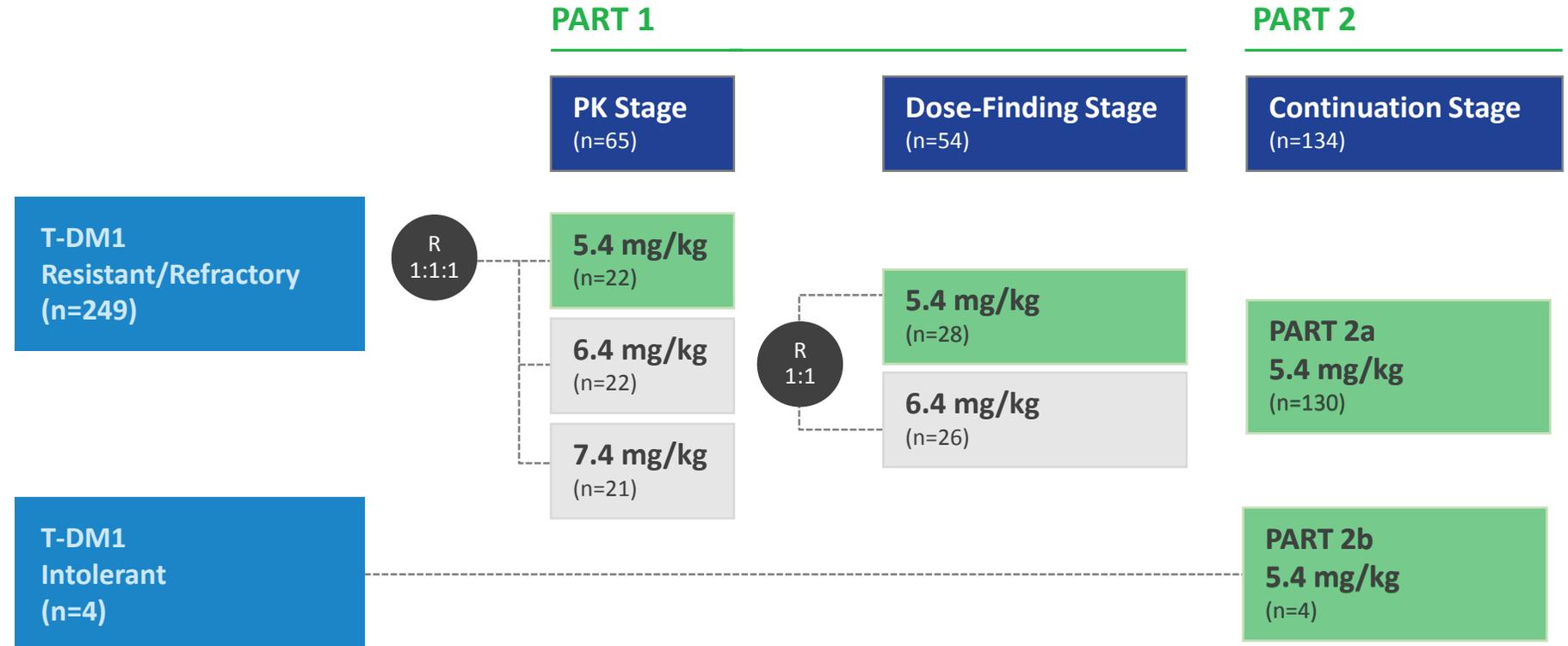
These data are published simultaneously in NEJM on Dec 11, 2019 [Link to NEJM](#)



DESTINY-Breast01 Study Design: An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Study

Population

- ≥18 years of age
- Unresectable and/or metastatic BC
- HER2-positive (centrally confirmed on archival tissue)
- Prior T-DM1
- Stable, treated brain metastases were allowed



Endpoints

- **Primary:** confirmed ORR by independent central imaging facility review per RECIST v1.1
- **Secondary:** investigator-assessed ORR, DCR, DOR, CBR, PFS, OS, PK and safety

Data Cutoff: August 1, 2019

- **79 patients (42.9%)** are ongoing
- **105 patients (57.1%)** discontinued, primarily for progressive disease (28.8%)



Patient Baseline Characteristics

	Patients T-DXd 5.4 mg/kg (N=184) ^a
Age, median (range), years	55.0 (28-96)
Female, %	100
Region, % Asia / North America / Europe	34.2 / 28.8 / 37.0
ECOG performance status 0 / 1 / 2, %	55.4 / 44.0 / 0.5
Hormone receptor positive / negative / unknown, %	52.7 / 45.1 / 2.2
HER2 expression, %^b	
IHC 3+	83.7
IHC 2+; ISH+ / IHC 1+; ISH+	15.2 / 1.1
Presence of visceral disease, %	91.8
History of brain metastases, %	13.0

^aAll 184 patients received ≥1 dose of T-DXd. ^bHER2 status was centrally assessed on archival tissue according to guidelines of the American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization.



Patient Baseline Characteristics (*cont'd*)

Median prior lines of cancer therapy: 6 (range 2-27)

Prior Treatment ^a	Patients, % T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Trastuzumab	100
T-DM1	100
Pertuzumab	65.8
Other anti-HER2 therapies	54.3
Hormone therapy	48.9
Other systemic therapy	99.5

^aTherapies for locally advanced or metastatic breast cancer, including hormone therapy.



Primary Endpoint: Overall Response Rate

Intent-to-treat analysis

Patients

T-DXd 5.4 mg/kg (N = 184)

Confirmed ORR by ICR

60.9% (n = 112)

(95% CI, 53.4%-68.0%)

CR

6.0% (n = 11)

PR

54.9% (n = 101)

SD

36.4% (n = 67)

PD

1.6% (n = 3)

Not evaluable

1.1% (n = 2)

DCR

97.3% (95% CI, 93.8%-99.1%)

CBR × 6 months

76.1% (95% CI, 69.3%-82.1%)

Duration of response, median

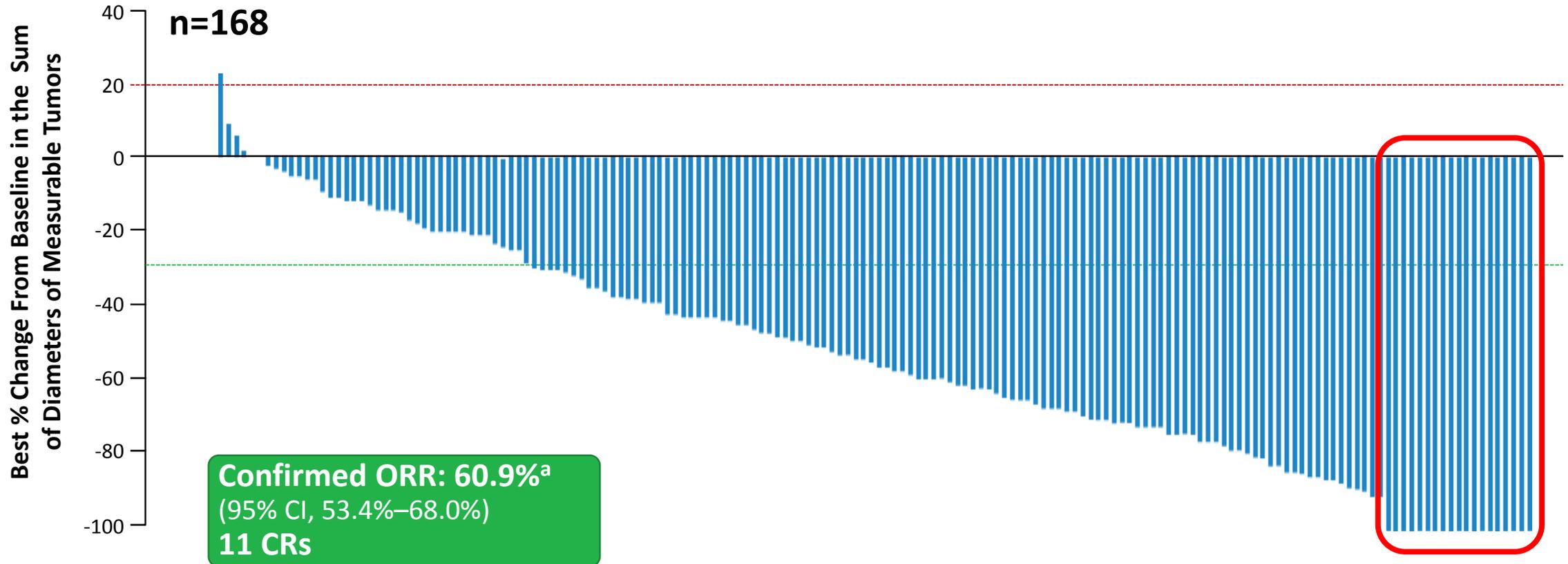
14.8 months (95% CI, 13.8-16.9)

- Median time to response was 1.6 months (95% CI, 1.4-2.6 months)

CBR, clinical benefit rate (SD for ≥ 6 mo + CR + PR); CR, complete response; DCR, disease control rate (CR + PR + SD); ICR, independent central review; ORR, objective response rate (CR + PR); PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.



Best Change in Tumor Size

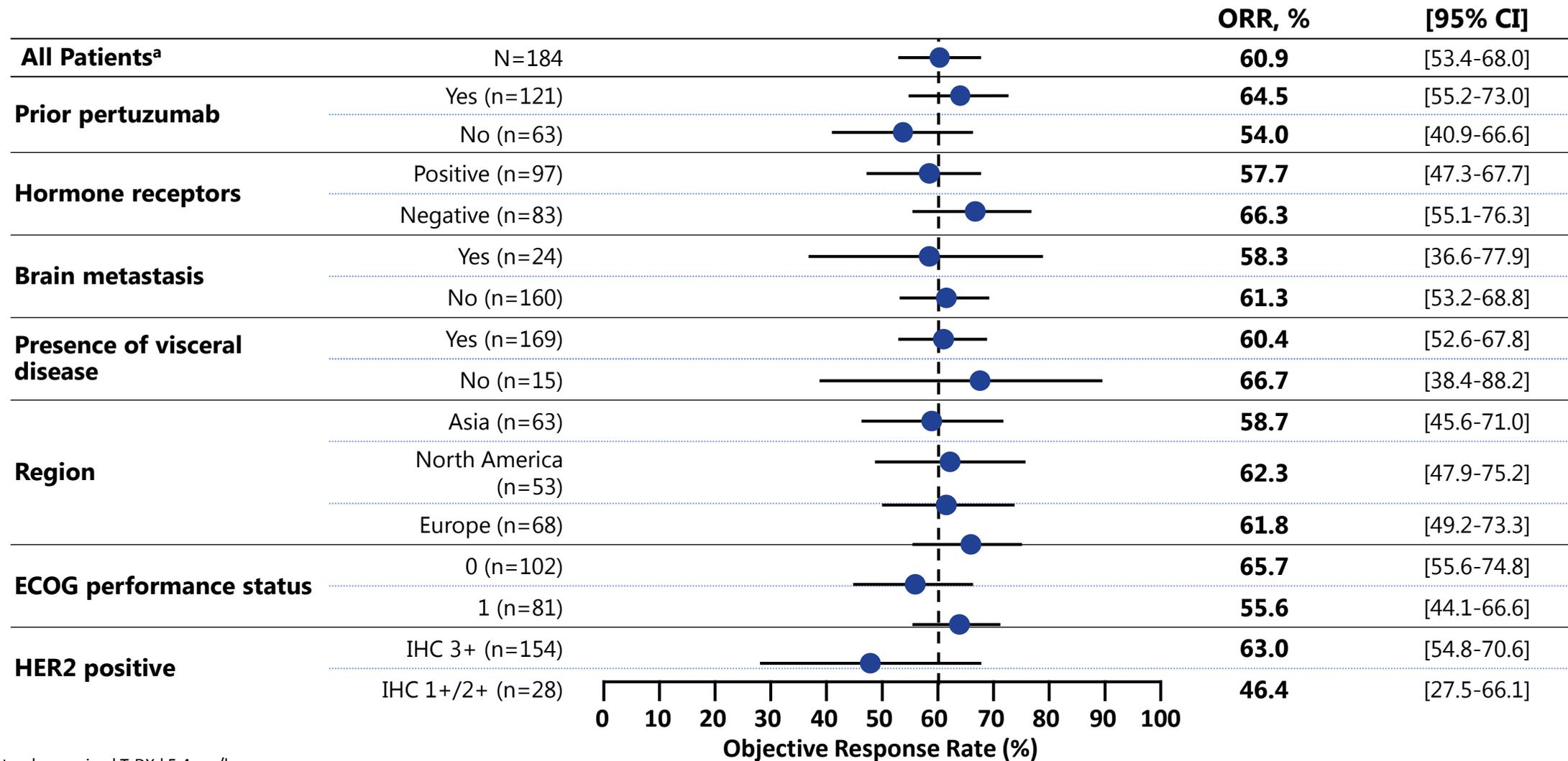


The line at 20% indicates progressive disease; the line at -30% indicates partial response.

^a Includes all patients who received T-DXd 5.4 mg/kg (intent-to-treat analysis; N=184).



Overall Response Rate by Subgroup



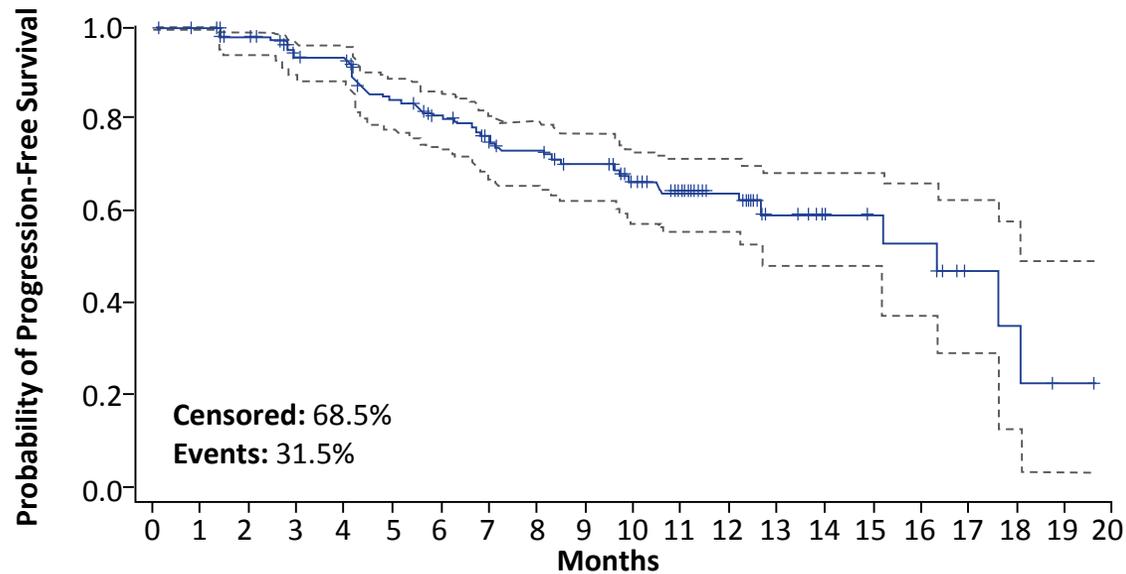
^aPatients who received T-DXd 5.4 mg/kg.



Progression-Free and Overall Survival

Progression-Free Survival

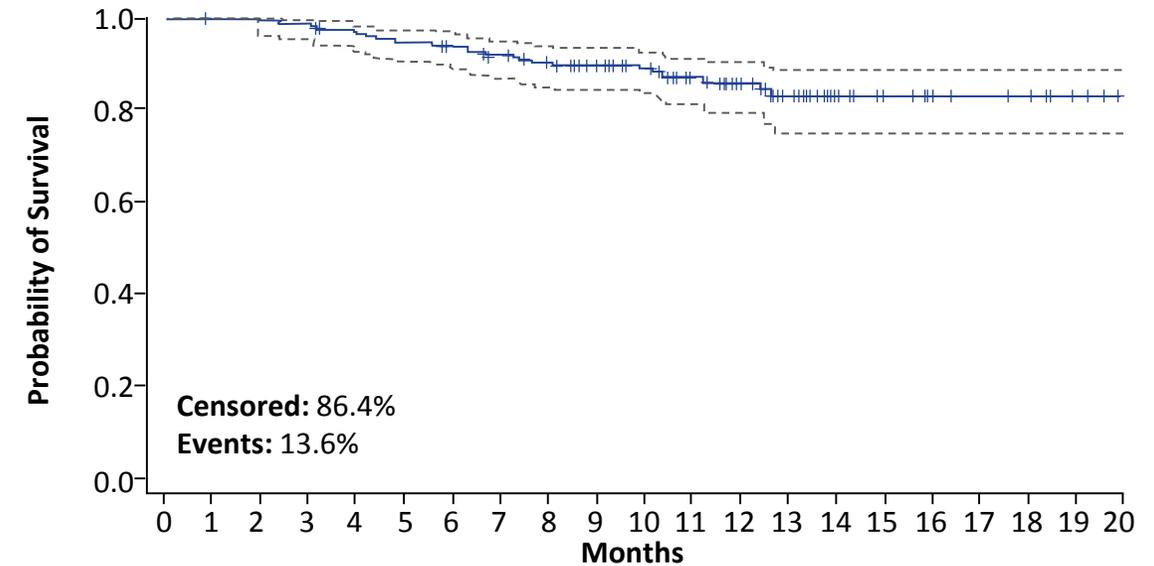
Median: 16.4 months (95% CI, 12.7-NE)



No. at risk: 184 182 174 155 153 135 121 107 103 94 69 54 38 17 11 10 9 4 3 1 0

Overall Survival

Median: Not reached (95% CI, NE-NE)



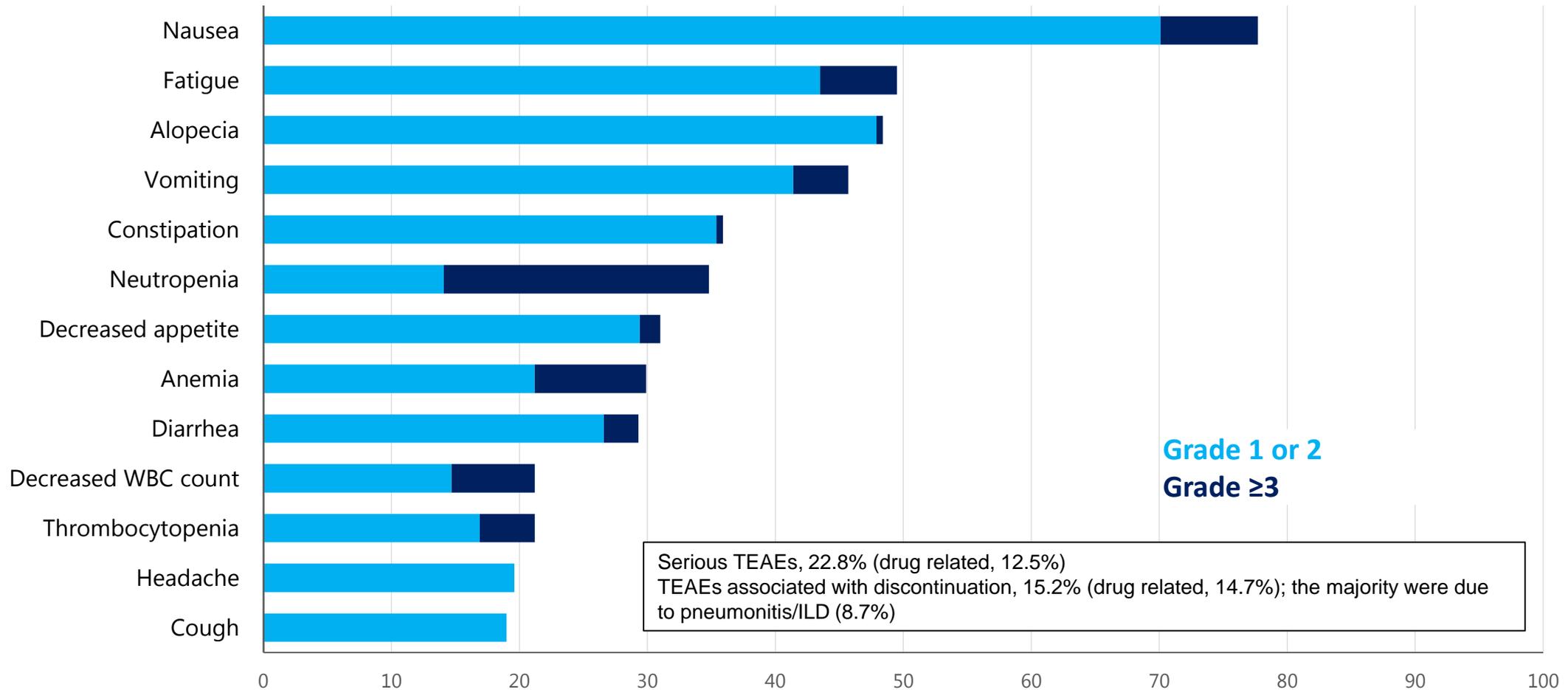
No. at risk: 184 183 182 179 174 171 167 161 155 147 133 101 66 36 21 16 12 9 8 4 0

- Median follow-up, 11.1 months (range, 0.7-19.9 months)
- Median PFS in the 24 patients with brain metastases was 18.1 months (95% CI, 6.7-18.1 months)^a

Patients who received T-DXd 5.4 mg/kg.
CI, confidence interval; NE, not estimable.



Treatment-emergent Adverse Events in >15% of Patients



Patients who received T-DXd 5.4 mg/kg.



Adverse Events of Special Interest: LVEF

Patients who received T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)

Preferred Term, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade/ Total
Cardiac failure	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)
Cardiac failure congestive	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
Ejection fraction decreased ^a	0	2 (1.1)	1 (0.5) ^b	0	0	3 (1.6)

- No events of cardiac failure with LVEF decline were reported
- No patients had an LVEF of <40% or a decrease of $\geq 20\%$ at any timepoint
- 4 out of the 5 subjects continued on treatment for 2–18 cycles

^aAll patients were asymptomatic and recovered/recovering after interruption of study treatment.

^bLVEF was >55% during treatment.

LVEF, left ventricular ejection fraction.



Adverse Events of Special Interest: Interstitial Lung Disease (ILD)

Patients who received T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)

Preferred Term, n (%)	Patients who received T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)					Any Grade/ Total
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
Interstitial lung disease	5 (2.7)	15 (8.2)	1 (0.5)	0	4 (2.2)	25 (13.6)

Drug related; ILD was determined by the Independent ILD Adjudication Committee based on 44 preferred terms.

Among the 25 total events:

- Median time to investigator-reported onset was 193 days (range, 42-535 days)
- 13 of 20 patients with grade ≥ 2 ILD received corticosteroids
- 7 patients recovered, 2 were recovering, 12 were either outcome unknown or not followed until resolution, and 4 died
- Of the 4 fatal cases, onset was from 63-148 days, 3 received steroids as part of treatment, and death occurred 9-60 days after ILD diagnosis

Recommendations: Monitor for symptoms. Hold T-DXd and start steroids as soon as ILD is suspected

HER2転移性乳がんにおける既存のHER2治療薬と比較してどうか？

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (1L) ¹	T-DM1 (1L, failed study) ²	T-DM1 (2L) ³	T-DM1 (3L+) ⁴	DS-8201 ⁵
mPFS	18.5m	14.1m	9.6m	6.2m	16.4m
DoR	20.2m	20.7m	12.6m	9.7m	14.8m
OS	56.5m	53.7m	30.9m	22.7m	NE
ORR	80%	60%	43.6%	31%	60.9%
Median prior Rx for adv. disease	0	0	1	4	6 100% prior T-DM1 66% prior pertuzumab

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

⁵Lancet Oncology, April 29, 2019, m: Month, NR:Not Reached

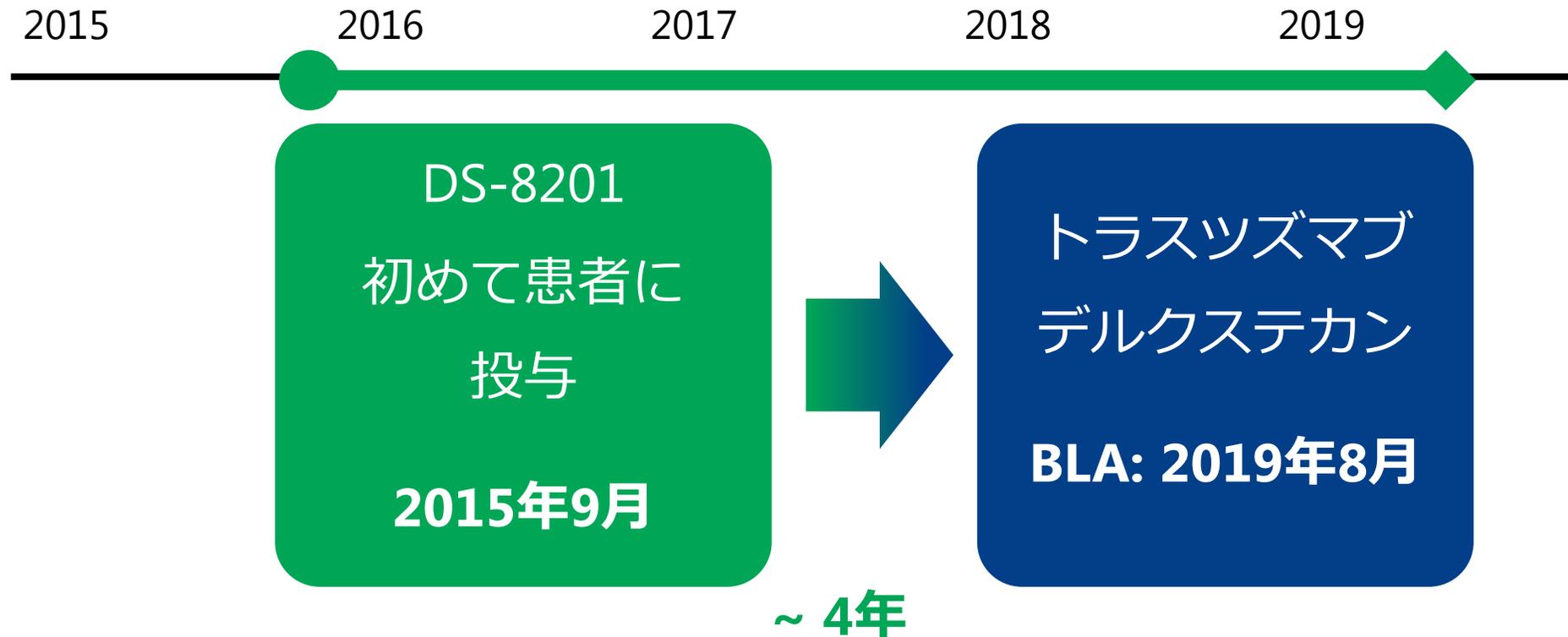
*DS-8201 is an investigational agent; efficacy and safety have not been established.

- ◆ 1913年にADCのコンセプトが初めて提唱されたが、今になりようやくブレークスルーとなった

- ◆ **DS-8201は、非常に高度な技術的ブレークスルー**
 - ベスト・イン・クラスの技術になるべくデザインされた
 - ユニークで、これまでの標準治療を変革するエビデンスを提示した

- ◆ **乳がんの医師へのILDの啓発の重要性**
 - ILDの疑いのある症例に対し、モニタリング、積極的にスクリーニングおよび治療することの重要性を説明し続けることの意義

DS-8201 : 記録的な臨床開発スピードおよび製造能力アップ



Keytruda®は、米国で2番目に速く承認されたバイオロジクス:
初めての患者への投与から米国上市まで4.5年...DS-8201はこの先例を破る可能性あり

日本: 2019年9月9日承認申請・受理; EU: MAA計画通り進行中

- 1 はじめに
- 2 DS-8201: データ
- 3 DS-8201: 提携**
- 4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画
- 5 DXd ADC 間質性肺炎
- 6 “3 and Alpha”
- 7 今後のニュースおよびイベント

DS-8201 : アストラゼネカ社との戦略的提携

ユニークな
サイエンス



オンコロジーに
おける豊富な経験



乳がん豊富な経験を持つ
優れたパートナーとの
戦略的提携の機会



リソースを最適化しながら、
自社がん事業体制の構築を加速



自社がん製品の価値最大化

- グローバル市場への早期浸透
- 新しい適応症への拡大

我々是一緒に
多くを達成！



Daiichi-Sankyo

AstraZeneca 

リソースを最適化し、開発を加速



- 共同レビューおよび迅速なアライメントで計画通り承認申請
- Joint clinical operations working groupは試験開始の加速を検討
- DS-8201のコホートを追加することでアストラゼネカ社の継続中試験プラットフォームを活用 (HUDSON/BEGONIA)
- Joint IT working groupは今後のDS-8201の試験を支援

製品価値最大化



- 共同臨床試験計画をアップデートし契約後、26試験を追加
- 複数の適応症の試験を並行して実施
- Joint Translational / CDx Working Groupは患者の選択と実行を最適化
- 米国外の開発チームとのコラボレーションによるグローバル市場への参入
- 進行中のDESTINY試験をサポートする患者擁護団体とのパートナーシップ

- ◆ スピードとスケールはDS単独では実現不可能であった
- ◆ 一方で、DSの残りのポートフォリオを進展させる力も維持している

- 2020年度の外部費用
 - ✓ DS-8201：2019年度のDS-8201費用の175%（第一三共分）
 - ✓ DS-1062およびU3-1402：2019年度の2つのアセット費用の175%

HER2がんの治療を変革し、新しく定義

HER2陽性 転移性乳がん	DS-8201をHER2陽性 乳がんの新しいSOCへ 確立	2020-2022: • DS-8201を3LのSOCに確立 • 直接比較試験のデータを基に2Lへ早期に移行 • 早期治療への機会を最適化
HER2陽性 早期乳がん		
HER2低発現 転移性乳がん	乳がん治療 パラダイムを再定義	HER2低発現を再定義して、現在の乳がん治療パラダイムを破壊 HER2低発現の初の分子標的薬として試験方法とアクセスを最適化
その他がん	その他がんへ リーダーシップを拡大	HER2腫瘍全体で治療を変革(NSCLC, GC, CRC)

水泳レーンを壊す

伝統的なパラダイム

いくつかのセグメントで定義される患者と治療...

HER2+

現在の治療

HR+

現在の治療

TNBC

(Not HER2+/HR+)

現在の治療



将来のパラダイム

バイオロジーに基づく新しい特徴を定義

HER2+

HR+

TNBC

DS-8201

今後18か月で16試験を開始

DS-8201を胃がん、NSCLC、大腸がんにも展開
併用戦略を開発 / 腫瘍にとらわれない機会を探索
今後18ヶ月で6つの申請用試験と4つのフェーズ2試験を開始

HER2発現がん全体で
リーダーシップを拡大

HER2低発現転移性乳がんでは新たな治療パラダイムを創出
転移性乳がんでは新たなCDxフレームワークを形成
今後18ヶ月で2つの申請用試験1つのフェーズ1試験を開始

乳がん治療パラダイムを再定義

HER2陽性の前例のないデータを活用
今後18ヶ月で2つの申請用試験1つのフェーズ1試験を開始

DS-8201をHER2陽性乳がんの
新しいSOCとして確立

DS-8201の臨床試験計画概要：方向性

緑：本日の焦点 (AZと新たに合意した試験)

トータル43試験

がん種	試験数	契約時に定義された試験	追加試験
乳がんHER2陽性	9	4 試験 (3 DS継続中試験, 1 新申請用試験)	5 試験 (4 申請用意図& 1 プラットフォーム)
乳がん HER2低発現	7	2 試験 (1 DS継続中試験, 1 新申請用試験)	5 試験 (3 申請用意図& 2プラットフォーム)
肺がん	7	2 試験 (1 DS継続中試験, 1 新フェーズ2試験)	5 試験 (4 申請用意図& 1 Ph1/2)
胃がん	5	2 試験 (2 DS継続中試験)	3 試験 (2 申請用意図& 1 Ph1/2)
大腸がん	6	1 試験 (1 DS継続中試験)	5 試験 (4 申請用意図& 1 Ph1/2)
がん種問わず	3	N/A	3 試験 (1 申請用意図& 2 Ph1/2)
I/O併用 (他のパートナー)	2	2 試験 (2 DS継続中試験)	N/A
複数のがん種 (FIH)/臨床薬理/安全性	4	4 試験 (完了または継続中)	N/A

HER2がんの治療の変革

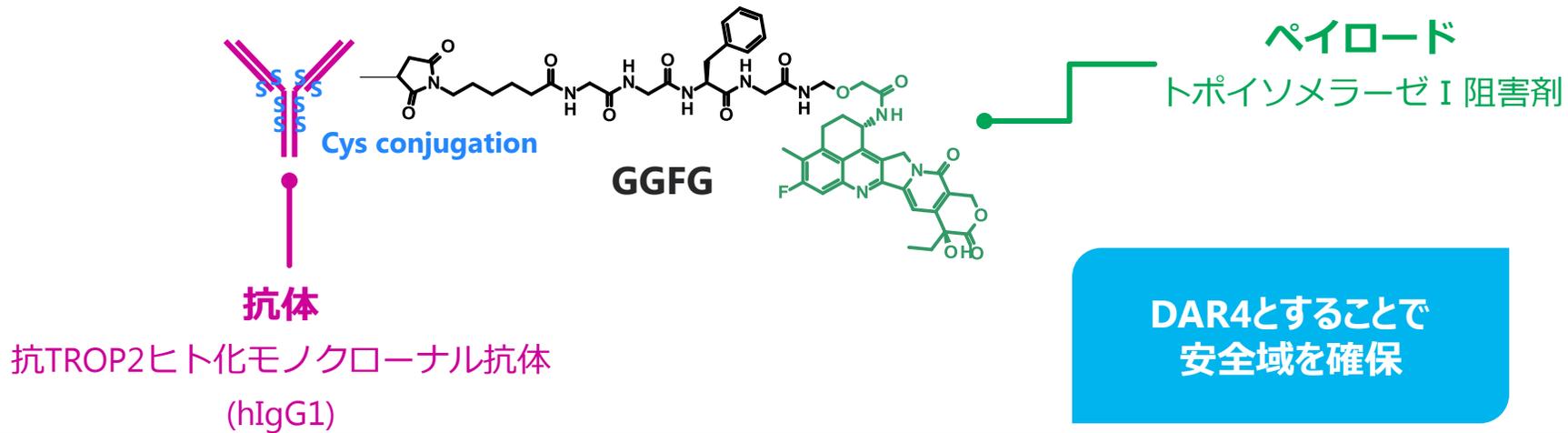
患者さんに対する
我々の使命は
1社単独では成し得ないことの
達成です



- 1 はじめに
- 2 DS-8201: データ
- 3 DS-8201: 提携
- 4 **ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画**
- 5 DXd ADC 間質性肺炎
- 6 “3 and Alpha”
- 7 今後のニュースおよびイベント

DS-1062 : DAR4にデザインしたTROP2 DXd ADC

ベスト・イン・クラスになるべくデザインされたTROP2 ADC

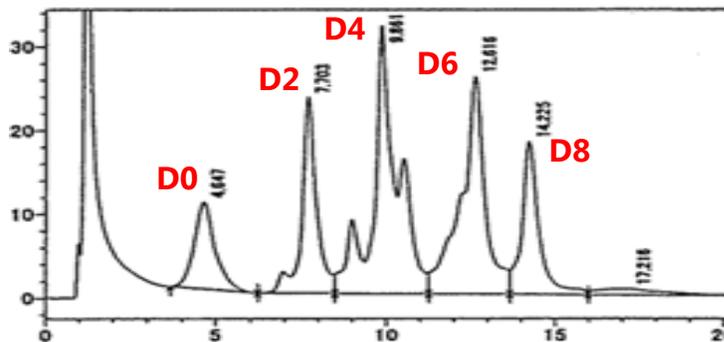


Non-selective DAR*4



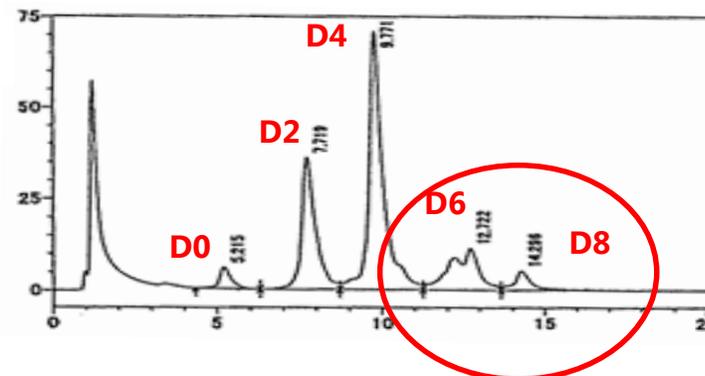
D4-enriched DAR4

HIC

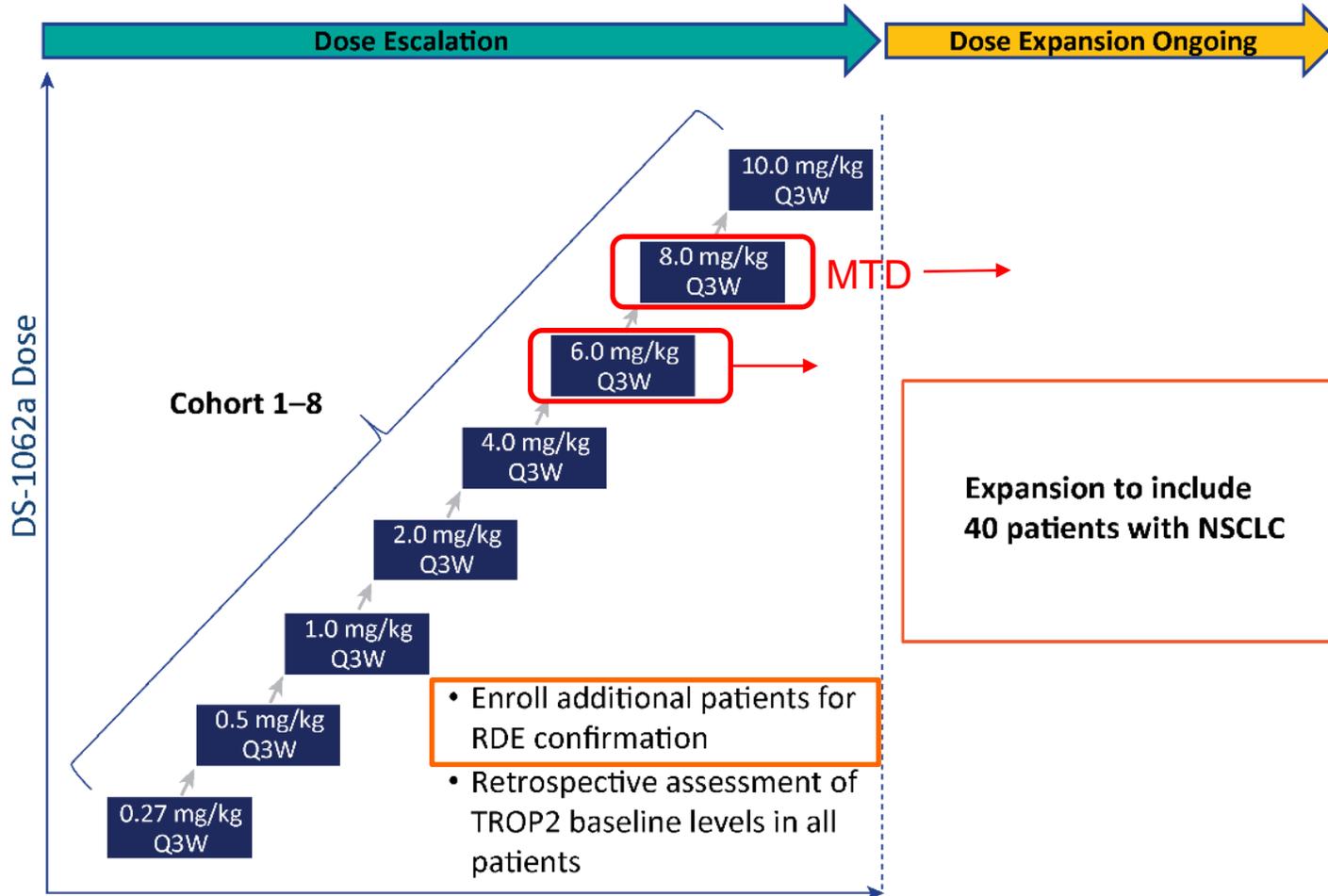


*drug-antibody ratio

最適な複合体
精製技術



DS-1062 : フェーズ1試験デザイン(NCT03401385)



• 現在、DS-1062のfirst-in-human、用量漸増・用量展開フェーズ1試験を、SOCにて再発またはSOC不応の、切除不能進行性非小細胞肺癌患者 (unselected)において日米にて実施中

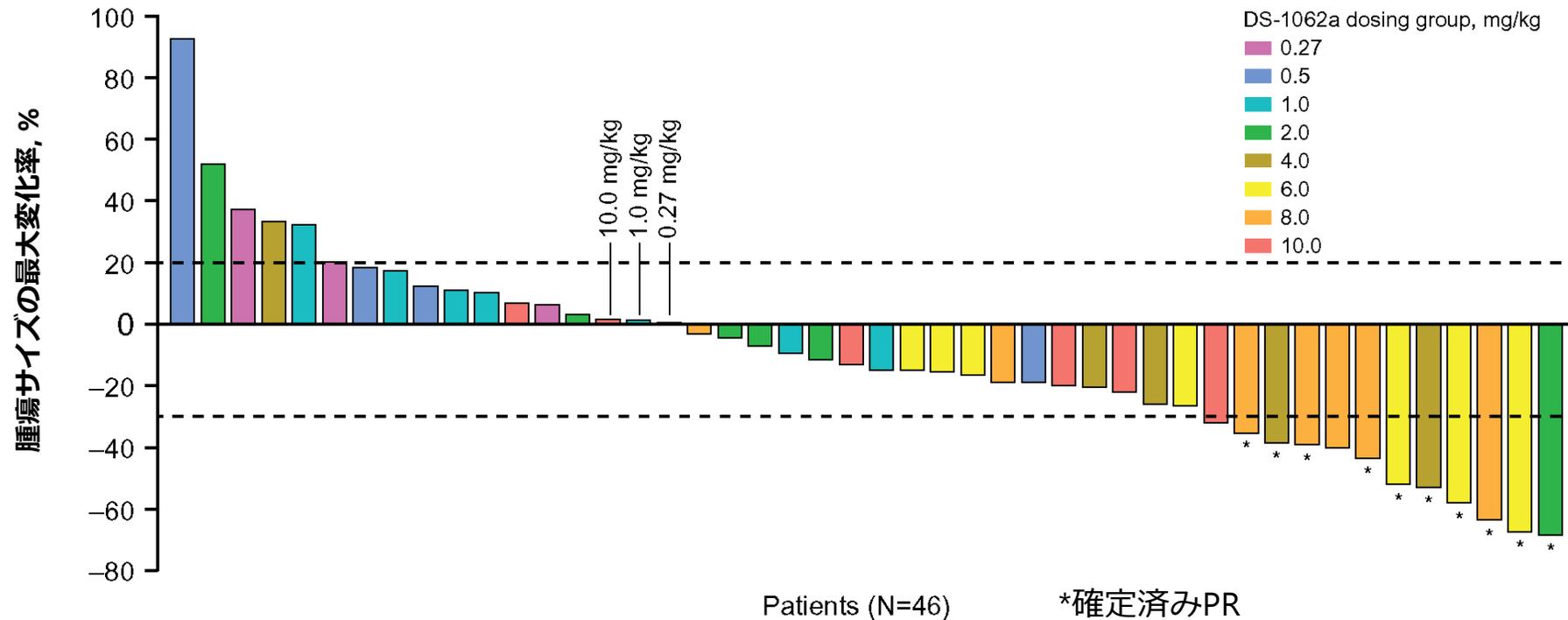
- 男性(57.7%)
- ステージIV(88.5%)
- 腺癌の組織型(73.1%)
- ECOG PS 1(80.8%)
- 免疫チェックポイント阻害薬の使用歴(86.5%)

DLT, dose-limiting toxicity; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC, non-small cell lung cancer; Pt, patient; Q3W, every 3 weeks; RDE, recommended dose for expansion; SOC, standard of care; TROP2, trophoblast cell-surface antigen 2.

Data cut-off 03Jul2019

12例のPR（10例確定済、2例確定前）を用量漸増パートにて確認

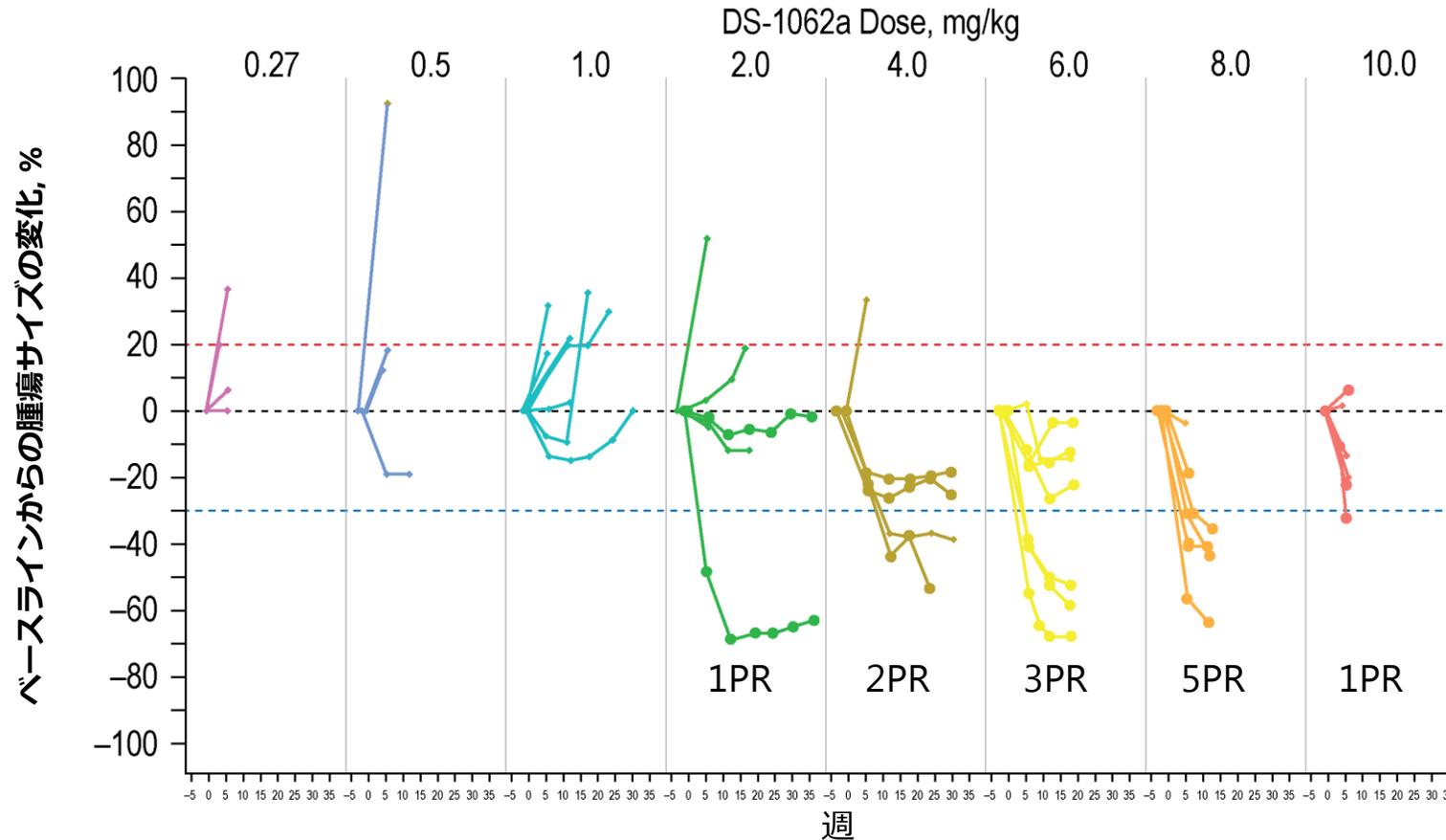
➤ 8.0mg/kgの用量で、5/7 PRと2/7 SD、6/7が継続中



Data cut-off: July 3, 2019.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor, HER2; human epidermal growth factor receptor 2; PD, progressive disease; PR, partial response; Pt, patient; SD, stable disease.

効果発現の頻度に対し明確な用量効果



Data cut-off: July 3, 2019.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2; human epidermal growth factor receptor 2; PD, progressive disease; PR, partial response; Pt, patient; SD, stable disease.

	TEAE、因果関係の有無にかかわらず(10%以上)、n (%) (N=52)				
	全グレード	グレード≥3		全グレード	グレード≥3
全てのTEAE	48 (92.3)	22 (42.3)	便秘	7 (13.5)	0
疲労感	19 (36.5)	2 (3.8)	咳嗽	7 (13.5)	0
悪心	19 (36.5)	0	下痢	7 (13.5)	0
脱毛症	15 (28.8)	0	ALT上昇	6 (11.5)	0
食欲減退	14 (26.9)	0	体重減少	6 (11.5)	0
貧血	12 (23.1)	0	脱水	5 (9.6)	0
口内炎/粘膜の炎症	12 (23.1)	2 (3.8)	呼吸困難	5 (9.6)	1 (1.9)
嘔吐	12 (23.1)	0	頭痛	5 (9.6)	0
注入に伴う反応	11 (21.2)	0	疼痛	5 (9.6)	1 (1.9)
発疹	8 (15.4)	0			

Data cut-off: 03 Jul 2019

- 10.0mg/kg^aでDLTに達し、8.0mg/kgがMTD、曝露期間中央値は10.6週(範囲 3.0~43.1)
- 重篤なTEAEが14例(26.9%)に発現、死亡が3例(5.8%)に発生したが、治験薬との因果関係は認められず
- 減量^b、中断、中止^cに関連したTEAEは、それぞれ5例(9.6%)、5例(9.6%)、2例(3.8%)
- 疾患進行した6.0mg/kgで治療されていた1例(1.9%)は、注意すべき肺の有害事象である呼吸不全(グレード5)に発現したが、ILDではないと判定
 - データカットオフ後に、4件ILDの可能性のある症例を確認(判定前)(グレード2の肺臓炎1例[6.0mg/kg]、グレード2の器質化肺炎1例[8.0mg/kg]、グレード2の肺臓炎1例[8.0mg/kg]、グレード5の疾患進行を伴う患者の呼吸不全1例[8.0mg/kg])

^a2 DLTs occurred at the 10-mg/kg dose; 1 pt with mucosal inflammation and another pt with stomatitis. One DLT occurred at the 6-mg/kg dose in a pt with rash maculopapular.

^bThe most frequent TEAE leading to dose reduction was mucosal inflammation (2 pts [3.8%], 10-mg/kg group).

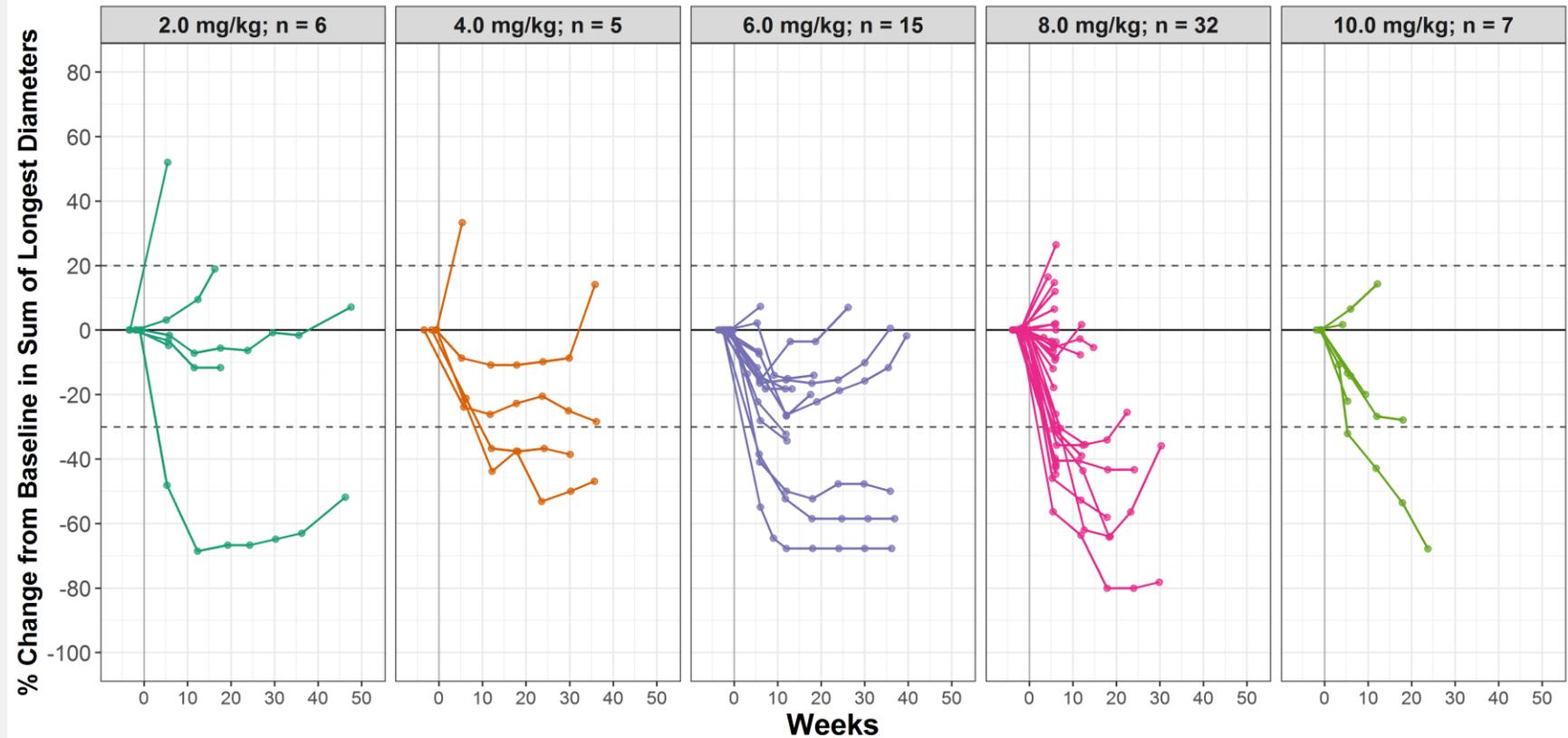
^cTEAEs leading to drug discontinuation (1 pt each) were pleural effusion (0.27 mg/kg) and pain (2.0 mg/kg).

ALT, alanine aminotransferase; DLT, dose-limiting toxicity; ILD, interstitial lung disease; MTD, maximum tolerated dose; PD, progressive disease; Pt, patient; RDE, recommended dose for expansion; TEAE, treatment-emergent adverse event.

DS-1062 : フェーズ1試験アップデート 有効性 (as of Nov. 16 2019, preliminary data)

免疫チェックポイント阻害薬、EGFR阻害薬、ALK阻害薬など、複数の標準治療で進行した非選択NSCLC患者において用量依存的に抗腫瘍反応を確認

- 6/8 10mg/kg subjects discontinued quickly due to AEs
- 83% of patients received a prior immune check point inhibitor



Subjects with post-treatment response were shown; Data Cut Date: 16NOV2019

*Source: Internal data on file at Daiichi Sankyo.

DS-1062は「新薬候補」の特性をもつ

DS-1062の初期の臨床結果は、明確な活性、用量効果、持続性および忍容性の維持を示唆。ILDに注意が必要



DAR4技術が検証されたことより、**DXdポータビリティ**がさらに確立された

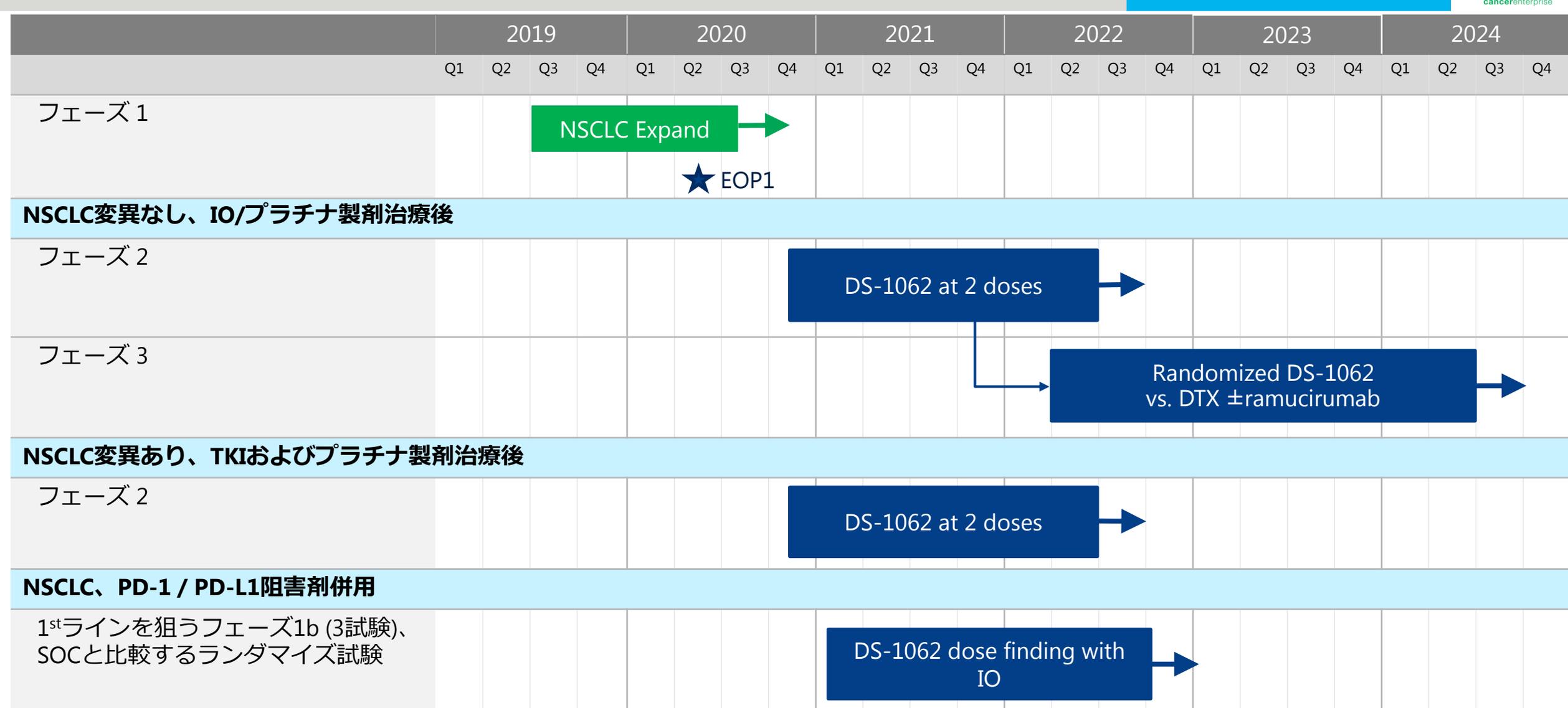


新たに得られたNSCLCデータにより、**IMMU-132に対する差異化**を確立できる可能性がある



NSCLCにおいて米国**市場に早期参入**できる可能性がある

DS-1062 : NSCLC開発計画



 Study Started
  Planned Study Start

All dates are approximative

- U3-1402
デザイン特徴
- ペイロードMOA:
Topo I阻害剤
- 強力なペイロード
- 高い薬物抗体比
(~8:1)
- 半減期の短い
ペイロード
- 安定なリンカー・
ペイロード
- 腫瘍内で選択的に
切断されるリンカー
- バイスタンダー効果

抗HER3抗体

■ システイン残基
● 薬物リンカー

自社独自のリンカーとペイロード

ペイロード(DXd)
エキサテカン誘導体

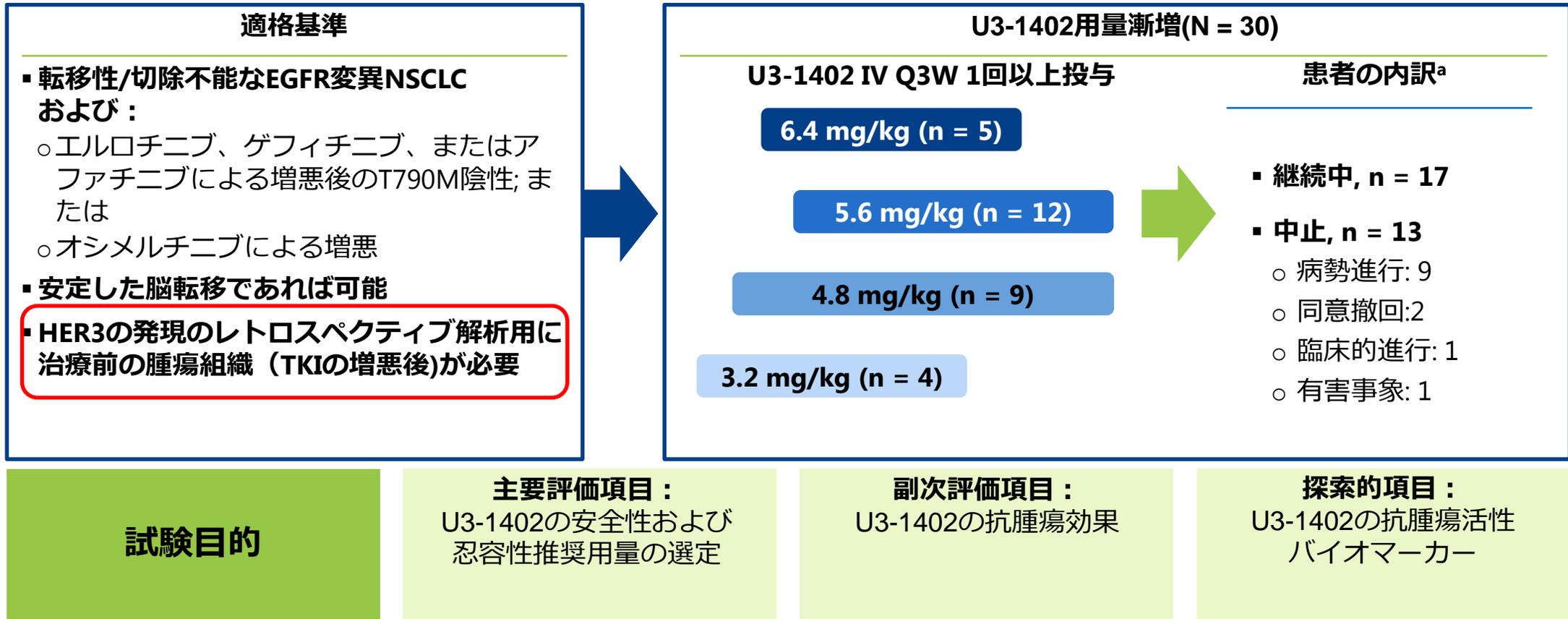
トポイソメラーゼ I 阻害薬

接合化学

薬物リンカーはシステイン残基を介して抗体に結合

ファースト・イン・クラスの可能性

U3-1402 : NSCLC EGFR変異フェーズ1試験

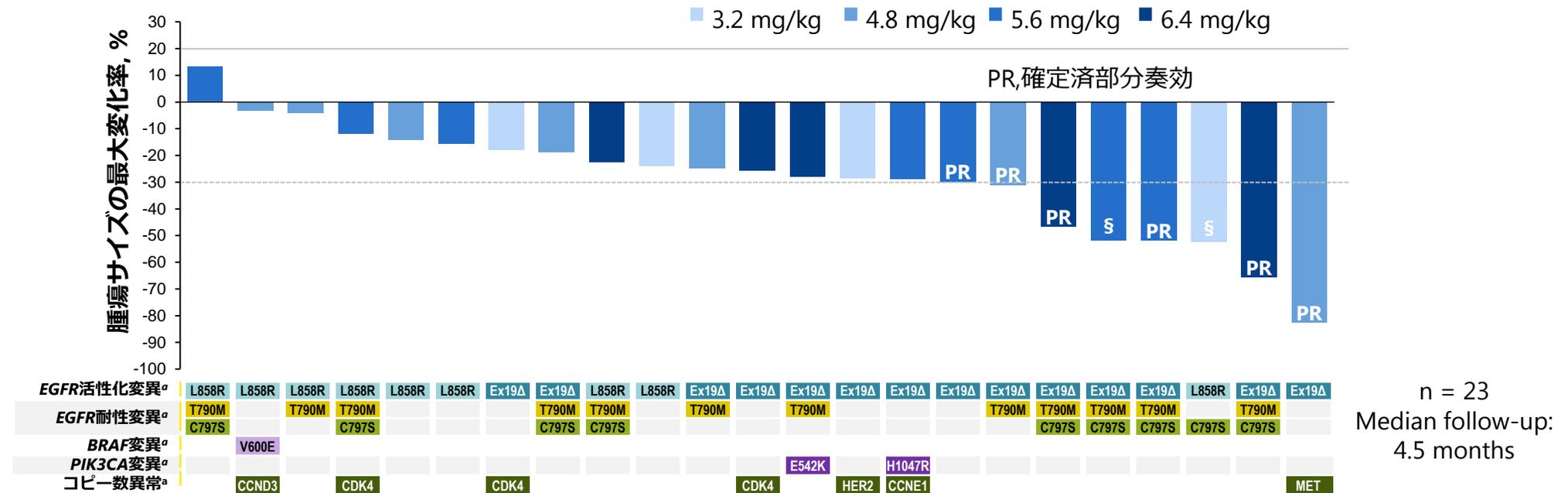


A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). ^aData cutoff of May 3, 2019.

AE, adverse event; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER3, human epidermal growth factor receptor 3; IV, intravenously; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q3W, every 3 weeks; RDE, recommended dose for expansion; TKI, tyrosine kinase receptor.

Source: Yu H et al., Abstract #MA21.06, WCLC 2019

U3-1402 : 多様なEGFR TKI耐性メカニズムにおける抗腫瘍効果



A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). [§]2 patients had $\geq 30\%$ reduction in SoD, which were not considered confirmed PRs; 1 experienced transient tumor size reduction and 1 had not yet been confirmed at data cutoff. ^aPerformed centrally using OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue. Results from local testing are included for patients where tissue was unavailable for central analysis. Additional mutations detected from cfDNA in blood collected prior to treatment with U3-1402 using GuardantOMNI assay are included. For cfDNA analysis, a minor allelic frequency of 1% was used as a threshold for detection of mutations. The copy number data from cfDNA are not shown. cfDNA, cell-free DNA; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER3, human epidermal growth factor receptor 3; PR, partial response; SoD, sum of diameters; TKI, tyrosine kinase receptor.

U3-1402の初期の臨床結果は、これまでに報告された乳がんでの効果に加え、非小細胞肺癌においても効果を示す可能性を示唆



U3-1402でHER3をターゲティングすることは、EGFR TKIに対する多様な耐性メカニズムを持つ**EGFR変異NSCLCを治療するための実践的なアプローチ**

TKI治療後のHER3発現は高頻度で安定している模様



NSCLCにおいて米国**市場に早期参入**できる可能性がある

転移性乳がんプログラムの初期コホートでは**高頻度で持続的な抗腫瘍活性**を観察

- 乳がんフェーズ1試験が進むにつれ、この反応パターンの一貫性が変化
- また、他のDXd ADCとは異なり、サイクル1で高頻度だが、一時的で可逆的な血小板減少症を観察

乳がん試験FTIHから2018年8月までの累積 (n=42)

- ✓ ORR: 42.9% (18/42)
- ✓ 病勢コントロール: 90.5%

乳がん試験2018年8月から2019年8月までの累積(n=82)

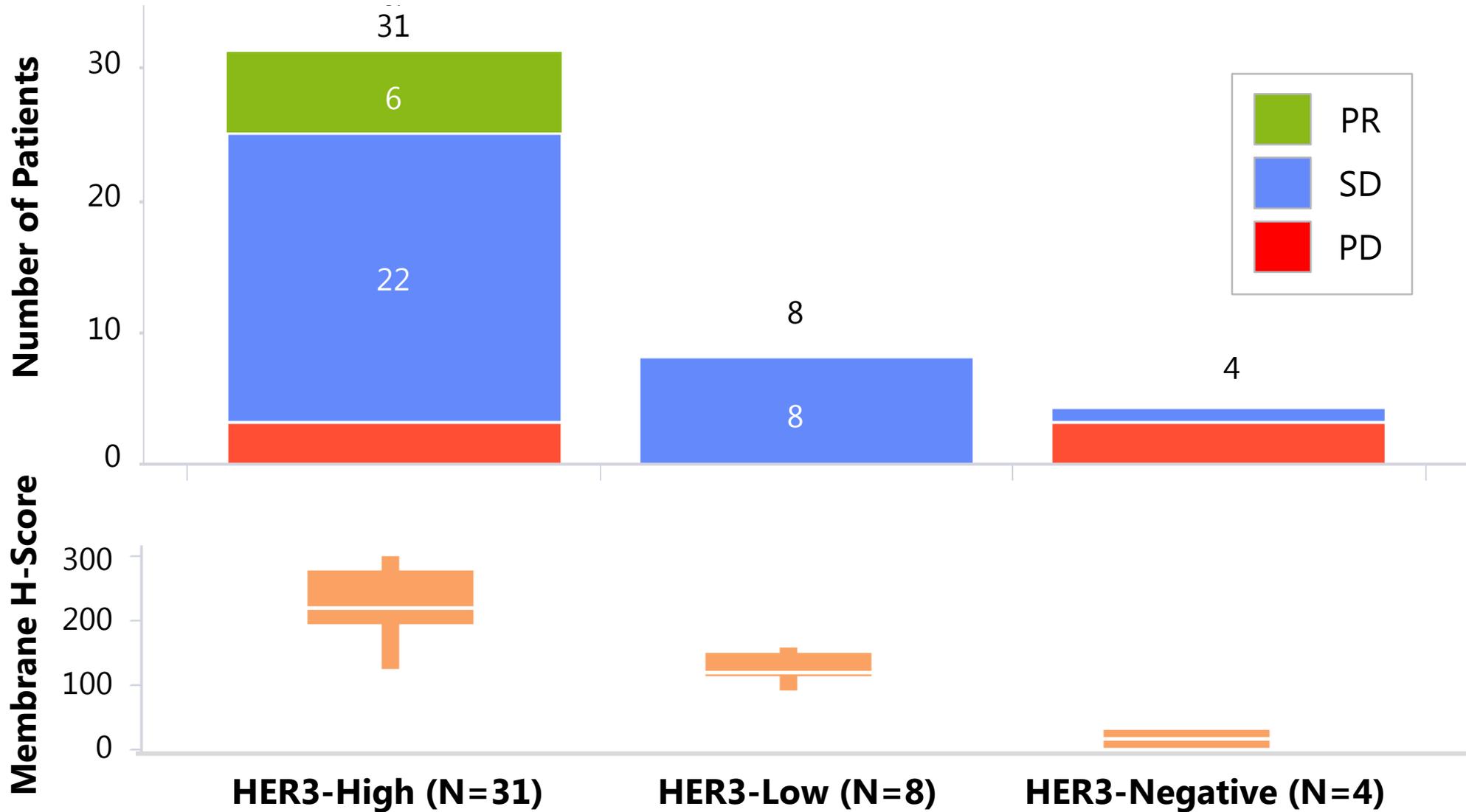
- ✓ ORR: 17.1% (14/82)
- ✓ 病勢コントロール: 89.0%

分かってきたこと

- **乳がんにおけるHER3発現は予想以上に多様で不均質**
 - **IHC測定は、有効となる可能性が高い乳がん集団を検出するのに、十分な感度がない可能性がある**
- **肺がんのHER3や乳がんのHER2とは異なり、乳がんのHER3発現は活動的であると思われる**

U3-1402乳がん： IHCによるBest Overall Response

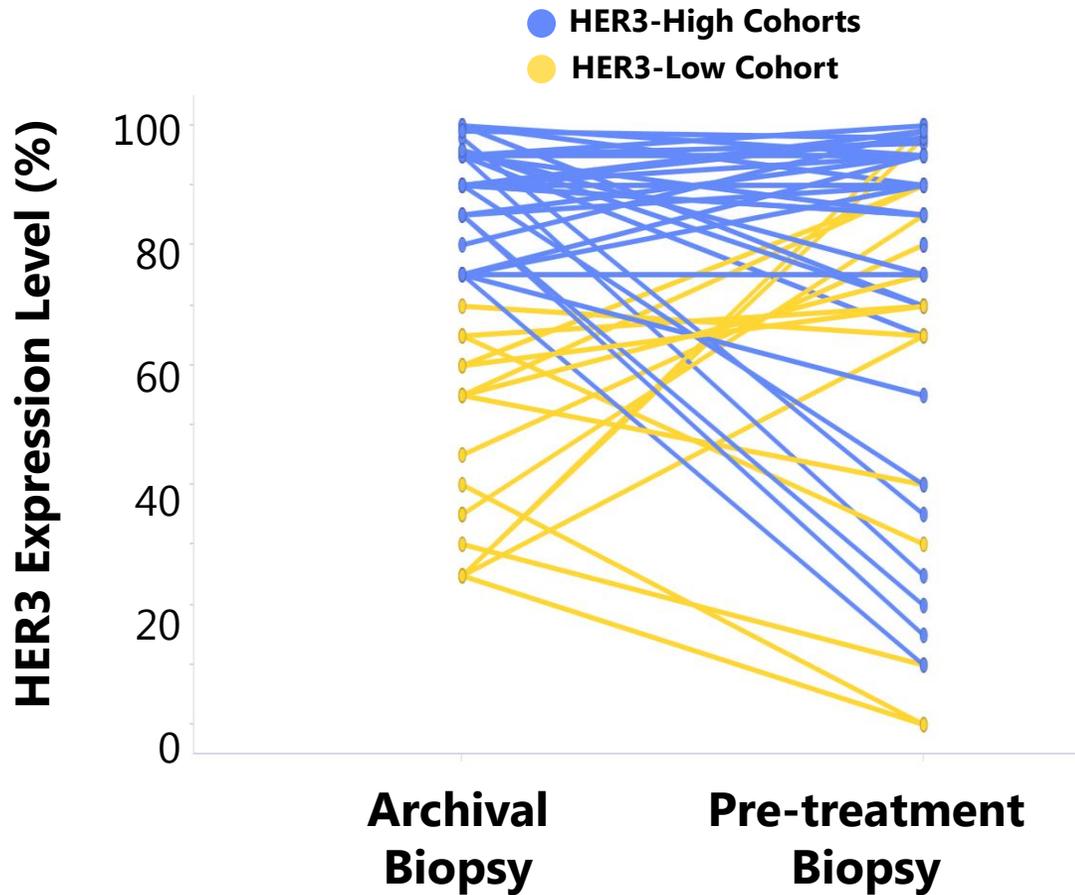
治療前の生検の評価 (N=43)*



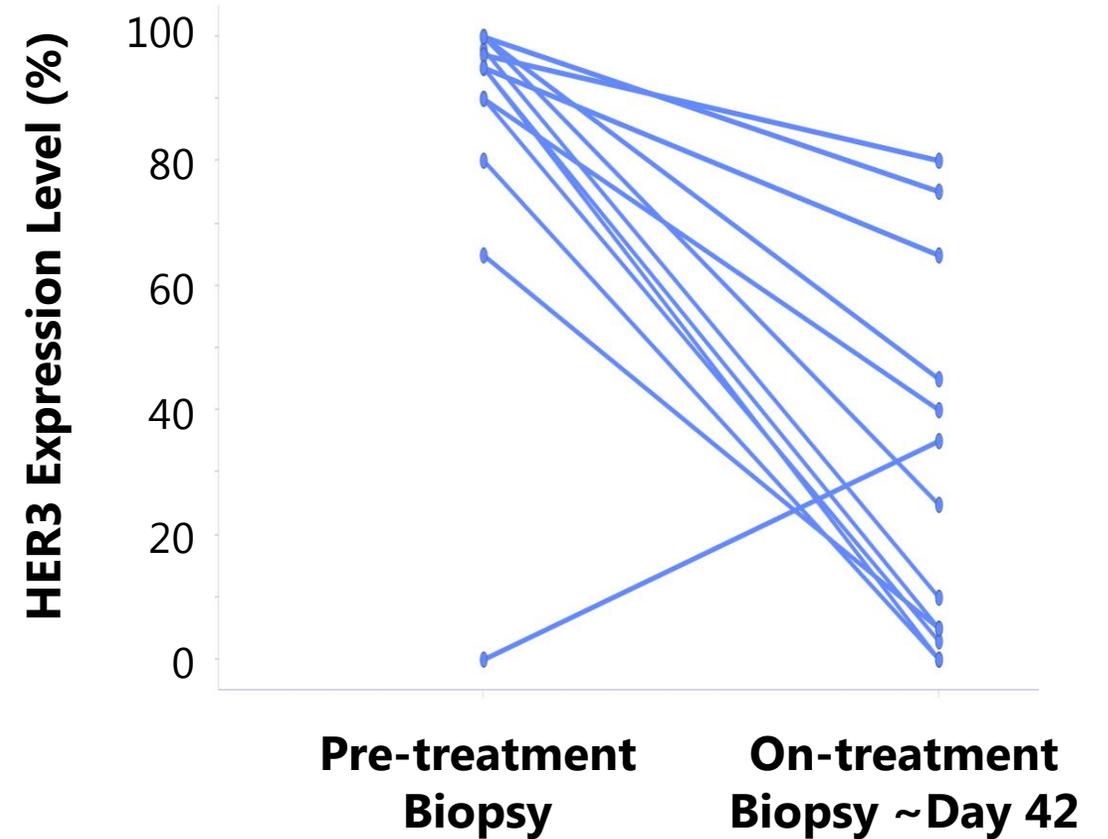
*Source: Internal data are preliminary and on file at Daiichi Sankyo.

U3-1402 : 乳がんにおけるHER3発現状況

乳がんにおけるHER3発現の経時変化*



乳がんにおけるU3-1402治療中のHER3発現減少*

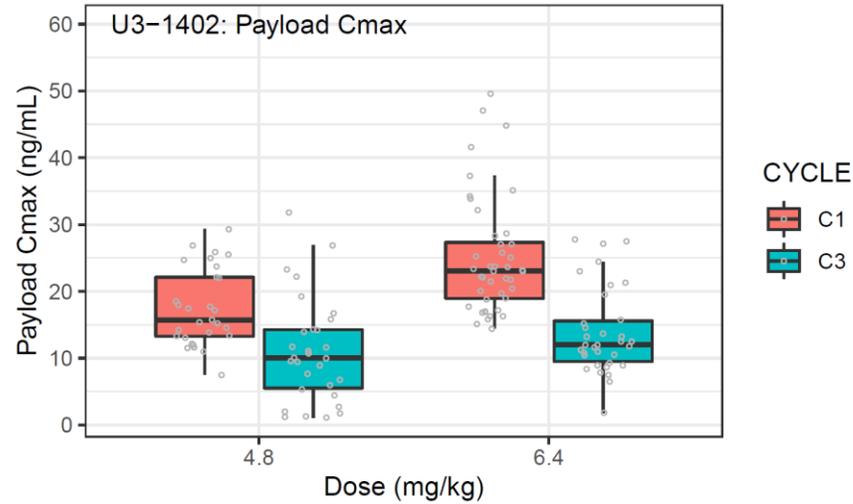


*Source: Internal data are preliminary and on file at Daiichi Sankyo.

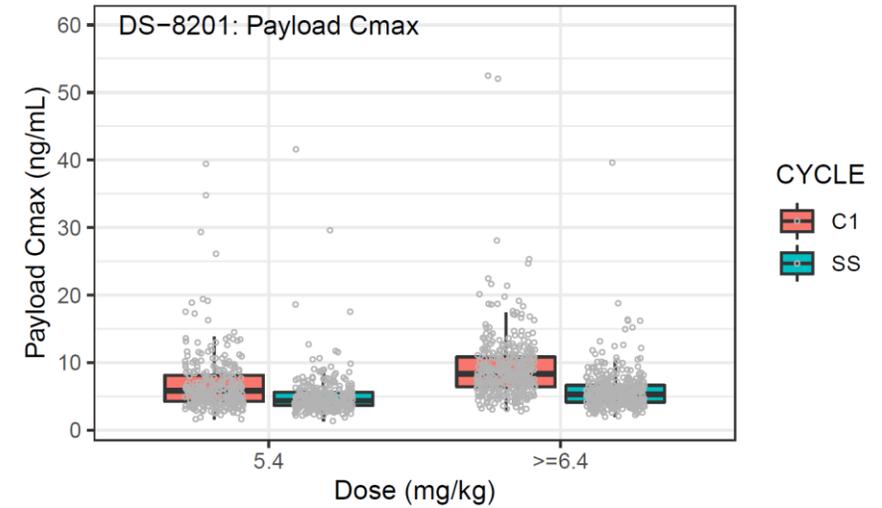
U3-1402 : ペイロード放出プロファイルと血小板減少症の発現率* (DS-8201との比較)

Payload

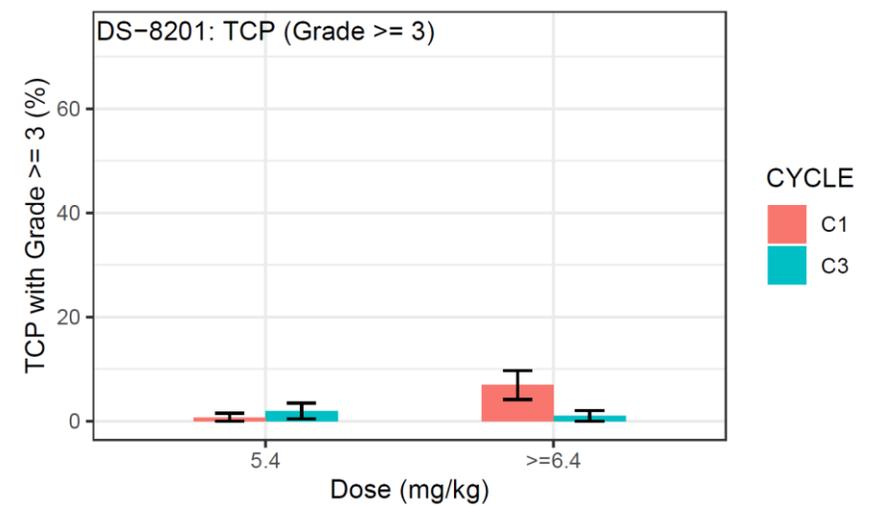
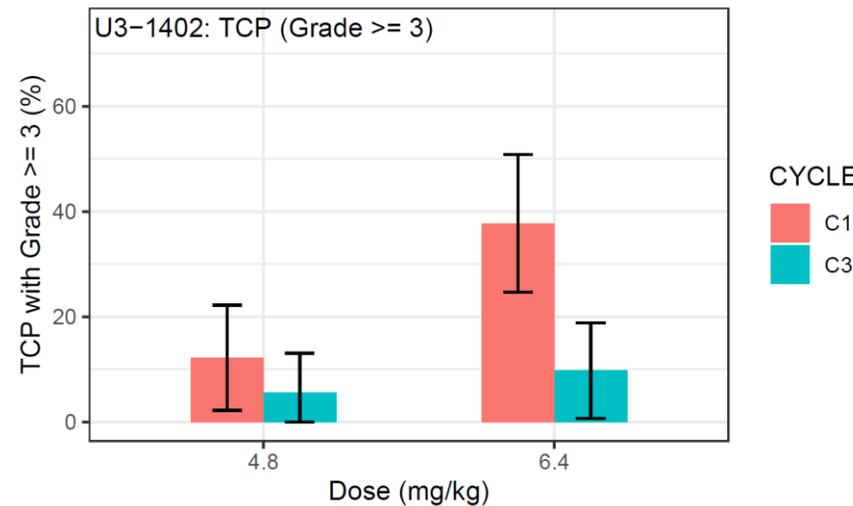
**U3-1402
Cycles 1 and 3**



**DS-8201
Cycles 1 and 3**



Thrombocytopenia

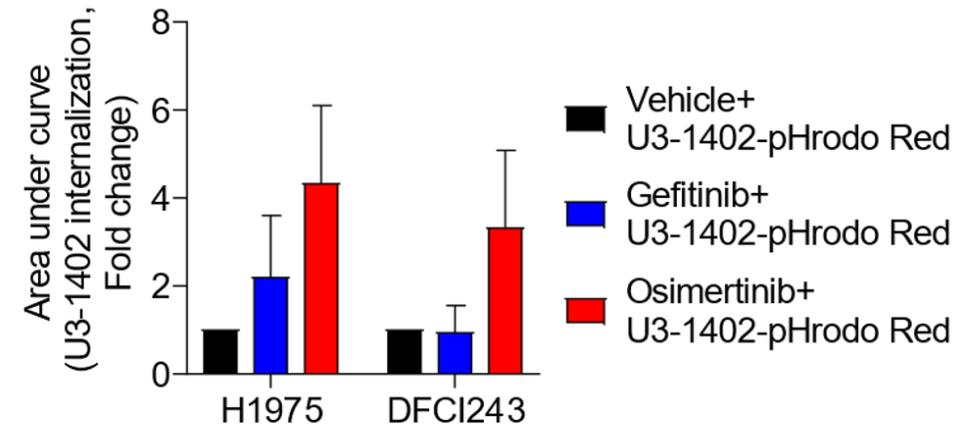
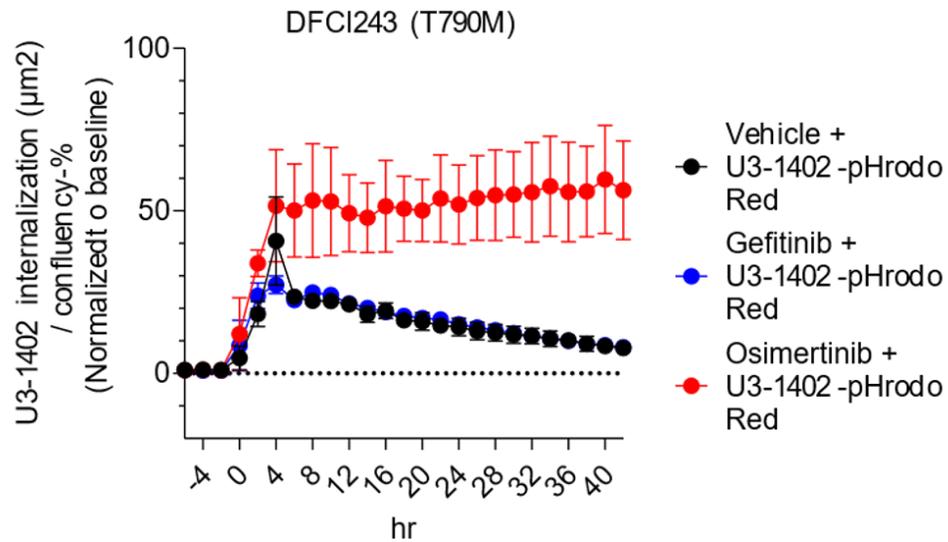


*Source: Internal data are preliminary and on file at Daiichi Sankyo.

U3-1402 : EGFR変異肺がんにおける持続的な内在化率*

単剤またはオシメルチニブ併用

Quantification of Internalization Over Time



*Data are preliminary

Courtesy of Dr. Pasi Janne, Dana Farber Cancer Institute



肺がん : EGFR変異患者に対して明確な機会

- TKI治療後にHER3は一貫して発現し内在化
- オシメルチニブ併用試験を実施予定



乳がん : 受容体のバイオロジー (二量体化/内在化/輸送) は、未知の因子によって大きく変化

- 集中的なトランスレーショナルリサーチが進行中 (MSKCC, DFCI, SOLTI, 他)



大腸がんと前立腺がん : フェーズ2 試験を計画中



Passion for Innovation. Compassion for Patients.®

2019.10.31

Company name: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Representative: Sunao Manabe, Representative Director, President and CEO
(Code no.: 4568, First Section, Tokyo Stock Exchange)
Please address inquiries to Junichi Onuma,
Vice President, Corporate Communications Department
Telephone: +81-3-6225-1126
<https://www.daiichisankyo.com>

Daiichi Sankyo Initiates Clinical Trial with its 4th DXd Antibody Drug Conjugate, DS-7300, in Collaboration with Sarah Cannon Research Institute

- First-in-human phase 1/2 study evaluating DS-7300, a B7-H3 targeting ADC, in patients with advanced/unresectable or metastatic solid tumors
- B7-H3 is a protein overexpressed in various types of cancers
- DS-7300 is the fourth ADC to enter the clinic utilizing Daiichi Sankyo's proprietary DXd technology and the first being jointly developed in a strategic partnership with Sarah Cannon Research Institute

Nashville, Tenn., Tokyo, Munich and Basking Ridge, NJ - (October 31, 2019) – Daiichi Sankyo Company, Limited (hereafter, Daiichi Sankyo) and Sarah Cannon Research Institute (Sarah Cannon) announced today that the first patient has been dosed in a first-in-human phase 1/2 study evaluating DS-7300, an investigational B7-H3 targeting antibody drug conjugate (ADC), in patients with various advanced solid tumors that have progressed on standard treatments or for whom no standard treatment exists.

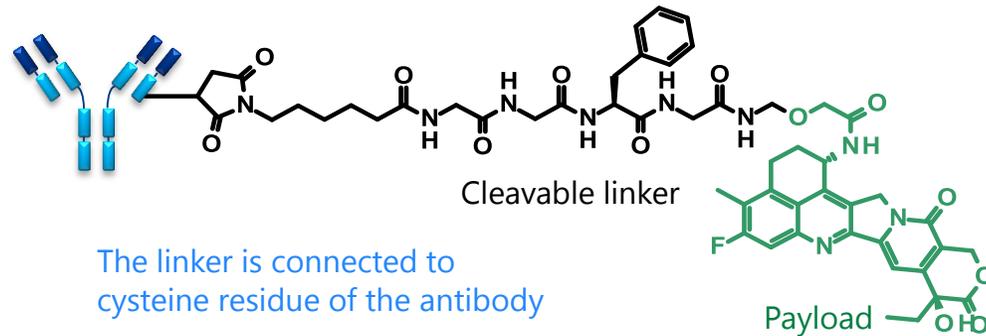
The study is the first in the strategic oncology partnership announced between Daiichi Sankyo and Sarah Cannon, designed to expedite and optimize global clinical development of Daiichi Sankyo's novel ADCs and other targeted cancer therapies by combining the operational and scientific expertise of both organizations.

DS-7300 is the fourth ADC in clinical development utilizing Daiichi Sankyo's proprietary DXd technology and was designed to target and deliver chemotherapy inside cancer cells that express the B7-H3 protein. B7-H3 is frequently overexpressed in various types of cancers and has been associated with disease progression and poor prognosis in many tumor types.^[1] No B7-H3 targeting therapies are currently approved for treatment of any cancer.

第一三共は、サラキャノン研究所と共同で、4つ目のDXd抗体薬物複合体DS-7300の臨床試験を開始

- B7-H3をターゲットとするADCであるDS-7300の進行性/切除不能または転移性固形がんを対象としたFirst-in-humanフェーズ1/2試験
- B7-H3は多くのがん種に高発現するたん白質
- DS-7300は、第一三共独自のDXdテクノロジーを使用した4番目に臨床入りするADCであり、サラキャノン研究所との戦略的パートナーシップで共同開発する最初のADC

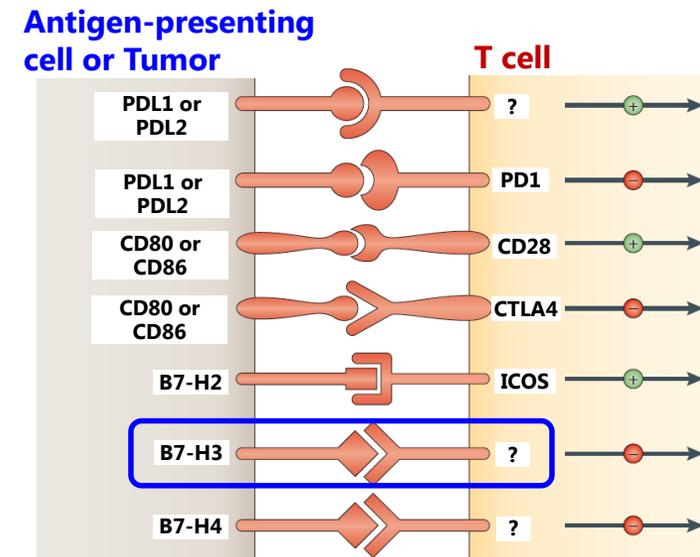
DS-7300 (抗B7-H3 ADC)



mAb	anti-B7-H3 IgG1
Payload	DXd
DAR	4
Major MoA	Cancer cell killing by DXd
Competitor	MGC018 by MacroGenics (P1 study initiated in Nov2018; ongoing)

B7-H3 (CD276)

- B7-H3は、さまざまな固形がんを高発現しており、正常組織では低レベルで発現
 - 抗B7-H3 ADC抗体の内在化率は19-27%/3hrで、トラスズツマブと同程度
- B7-H3は、CTLA-4リガンドやPD-L1などの免疫チェックポイント分子を含むB7ファミリーに属するI型膜貫通タンパク質
- 機能はまだ十分に解明されていない



用量漸増

主な目的: 用量漸増パートの推奨用量の確認と初期有効性の確認

用量展開

主な目的: 予備的な有効性、ORR、および追加の安全性

アーカイブおよび新鮮な組織（治療前、治療中）の生検の収集

進行性または転移性固形がん

頭頸部がん、食道扁平上皮がん、扁平上皮NSCLC、膀胱がん、肉腫、子宮内膜がん

- B7-H3発現を問わず（事前患者選択なし）
- mCRM, N = ~36
- 予備的安全性による推奨用量の確認、PK、予備の有効性、バイオマーカー

コホート 1:頭頸部扁平上皮がん

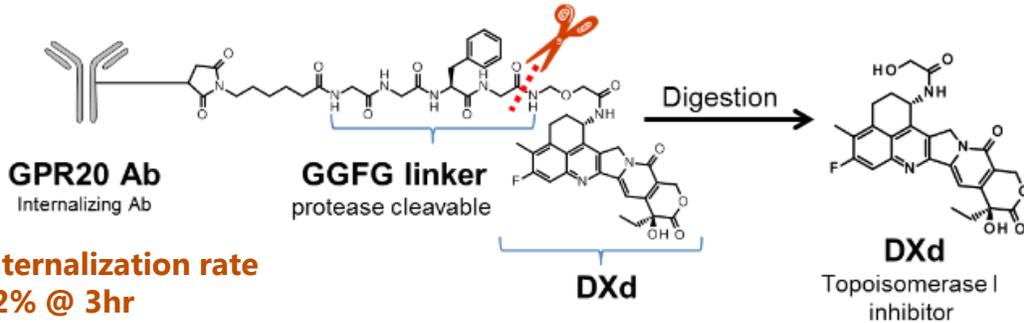
コホート 2:食道扁平上皮がん

コホート 3:扁平上皮NSCLC

- それぞれのコホートN~ 40
- B7-H3発現を問わず（事前患者選択なし）
- 予備の有効性シグナルに基づき、用量展開コホートに追加または代替の適応症を追加する可能性

DS-6157

Drug / Antibody Ratio = 8



GPR20

- オーフンGタンパク質共役受容体(GPCR)
- GISTの特異的標的
- GISTの起源細胞であるCajalの間質細胞(ICC)は唯一のGPR20陽性細胞
- GISTにおける機能は不明

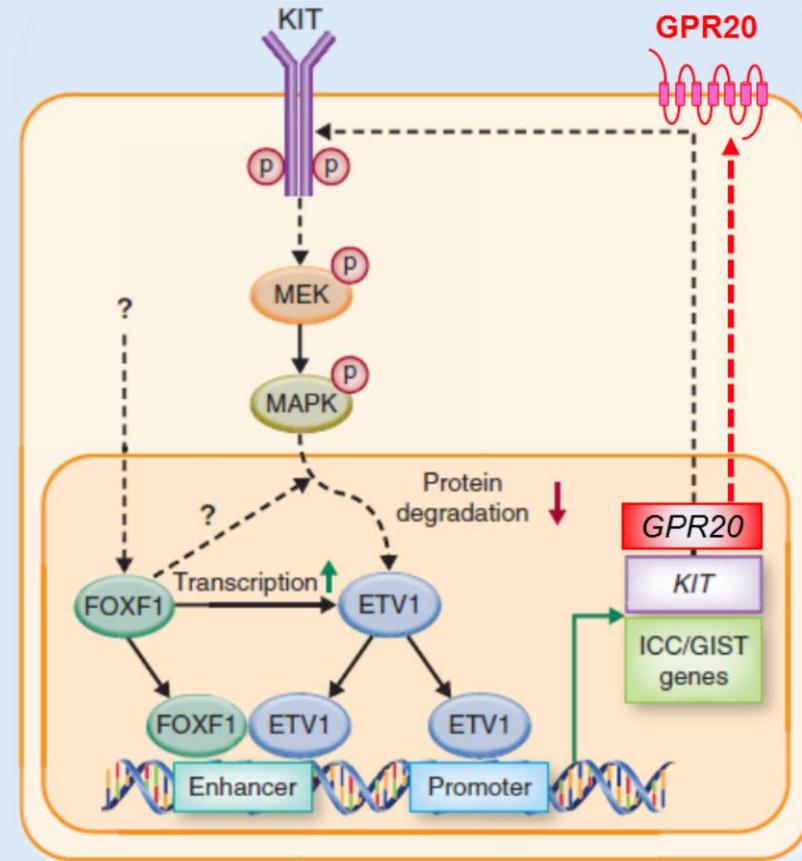
GIST

- 消化管の間葉系腫瘍で希少疾患
- 胃 60%, 小腸 35%
- KITの発がん突然変異 (78%) or PDGFRA遺伝子変異 (7.5%)
- 3つのTKIsが承認されている

DS-6157

- GISTの治療薬として承認されているTKIとは異なるMOAを持つ、GPR20 ADCとしてファースト・イン・クラス
- 初回の目標適応はイマチニブ耐性GIST
- 3週に1度静注

GPR20 is one of the ICC/GIST lineage-specific factors whose gene expression is regulated by FOXF1 and ETV1



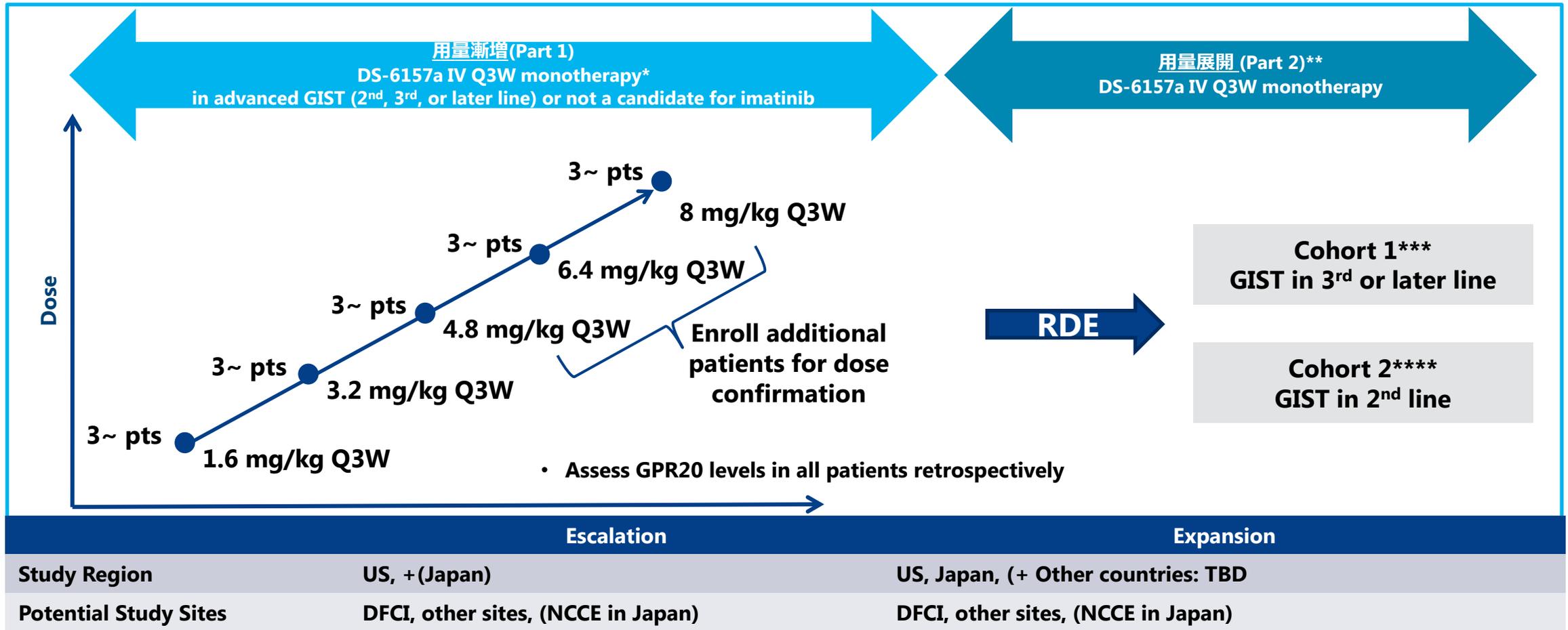
GGFG: glycine-glycine-phenylalanine-glycine

DXd: DX-8951 derivative

FOXF1: Forkhead box F1

ETV1: ETS variant 1, a member of the ETS (E twenty-six) family of transcription factors

DS-6157 : フェーズ1試験デザイン



GIST: gastrointestinal stromal tumors; RDE: recommended dose for expansion; BLRM: Bayesian logistic regression model; DFCI: Dana Farber Cancer Institute; NCCE: National Cancer Center Hospital

*These are planned doses. Actual dose levels will be determined by clinical toxicity findings in each dose cohort & the BLRM. Higher or intermediate doses may also be considered.

**DS-6157a dose will be determined in Dose Escalation (Part 1).

***Cohort 1 includes subjects who have been previously treated with imatinib & at least one post-imatinib treatment.

****Cohort 2 will be initiated after efficacy is demonstrated ($\geq 20\%$ confirmed objective response rate in a minimum of 10 subjects treated with DS-6157a at RDE) in Dose Escalation & Dose Expansion Cohort 1. Cohort 2 will be initiated in the United States only.

Today's Agenda

- 1 はじめに
- 2 DS-8201: データ
- 3 DS-8201: 提携
- 4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画
- 5 DXd ADC 間質性肺炎**
- 6 “3 and Alpha”
- 7 今後のニュースおよびイベント

ILD検出・管理のための治験医師安全使用キャンペーン

第1次キャンペーン：Awareness(DS-8201に対して2019年前半に実施)

目標：ILDの認識、検出、管理の推進



- MSLの総合的教育
- MSLが治療医とプロアクティブな直接コミュニケーションに使用するためのツールを開発

社内教育・社外コミュニケーション計画の策定



医療従事者

- 治療を受けている患者の治験担当医師を優先
- 多数の方法(対人、オンライン)を通して、継続的な教育と「心のトップに留めている」状態を確保

医療従事者へ、ILDの重症度を軽減し、管理改善のためのツールを提供



患者さん用のリソース

- ILDのリスクと症状を自身でモニターする必要があることへの理解を促す

患者の認識を促し、検出と管理を支援するツールを提供

DS-8201: 本日のILDのスクリーニングを行い、ILDのリスクを軽減しましたか?

- HER2陽性5.4mg/kgでは、申請時の安全性データと比較して、ほとんどの有害事象に有意な変化は認められず、新たな安全性シグナルも認められなかった。大部分の有害事象の頻度はわずかに増加
- 最も注目すべき所見は:
 - TEAEに伴う中止は8.2%から15.2%に増加したが、これは主に新たに発現した低グレードILDによるものであった
 - 薬剤関連があると判定された全てのグレードのILDは8.2%から13.5%に増加
 - 新たに関連ありと判定されたILDは、グレード1が2例、グレード2が7例、グレード3が1例であった
- フェーズ1「安全使用キャンペーン」が開始された後、新規症例の大半が低グレード（1および2）であり、グレード3のILDと診断された患者は1例であったことが重要。また、新たなグレード4またはグレード5と判定された因果関係のあるILDは報告されていない

U3-1402 : ILD (評価委員会結果) 概要

		Number (%) of Subjects with Each CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee					
		1	2	3	4	5	Total
N = 205 Doses (1.6-8.0 mg/kg) Median exposure 4.4 months (0.7-30.2) Mean exposure(SD) = 5.76mo (4.973)	Adjudicated ^a	1 (0.5)	7 (3.4)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	12 (5.9)
	Adjudicated as ILD	1 (0.5)	6 (2.9)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	11 (5.4)
	Adjudicated as Drug-related	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	0	1 (0.5)	9 (4.4) ^b

^a Consisted of events based on 44 PTs selected for ILD adjudication – terms adjudicated as ILD – pneumonitis, interstitial pneumonia, radiation pneumonitis

^b the 2 cases considered not related to the study drug, were considered related to prior radiation therapy

DS-1062 : ILD（評価委員会結果）概要

2019年10月18日時点でのILDの可能性のある症例は全て判定済

		Number (%) of Subjects with Each CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee					
		1	2	3	4	5	Total
N=88 subj Median exposure 7.1 wks (3.0-54.0 wks) Mean (SD) – 13.4 (11.9)	Adjudicated ^a	0	3 (3.4)	0	0	3 (3.4) ^b	6 (6.8)
	Adjudicated as ILD	0	3 (3.4)	0	0	1 (1.1)	4 (4.5)
	Adjudicated as Drug-related	0	3 (3.4)	0	0	1 (1.1)	4 (4.5)

^a Consisted of events based on 44 PTs selected for ILD adjudication – events adjudicated as ILD : pneumonitis, respiratory failure and organizing pneumonia

^b The other 2 events not adjudicated as ILD were adjudicated as Disease progression per the ILD AC

- ◆ DSとAZは、ILDをマネージするアルゴリズムと現行の選択/除外基準を議論するため、がん専門医と放射線科医で構成されるアドバイザリーボードを招集
- ◆ その結果、ILD管理アルゴリズムが更新され、ADCフランチャイズ全体で「安全使用キャンペーン」の新たなフェーズを開始
 - アルゴリズムはより規範的であり、治療する医師が患者を管理するのを支援していく
- ◆ 選択/除外基準は、ILD発症リスクが高い可能性のある患者を除外するために改良済

医療従事者

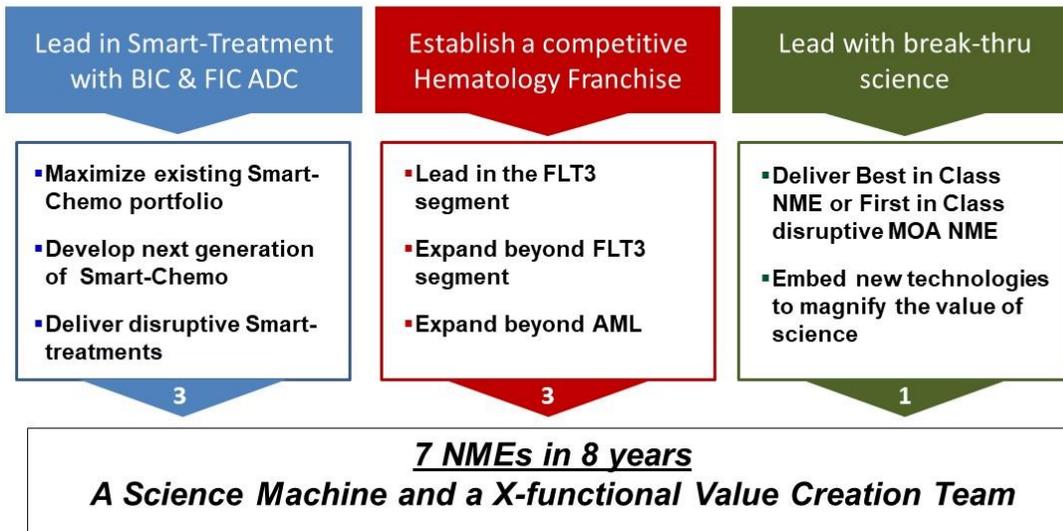


- 1 はじめに
- 2 DS-8201: データ
- 3 DS-8201: 提携
- 4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画
- 5 DXd ADC 間質性肺炎
- 6 “3 and Alpha”**
- 7 今後のニュースおよびイベント

戦略プラットフォームの進化：“7 in 8” から “3 and Alpha”へ

2017 Strategic Intent

By 2025, Cancer Enterprise will be a leading world-class organization focused on 3 pillars, and will have delivered 7 valuable NMEs (approved, launched and accessed)



2019年の現実

- ADCが臨床での期待に応え/期待を上回り、より多くのリソースが必要に
- キザルチニブは幅広い承認が取れない可能性（再発・難治性または1stライン）

2019年戦略的意図

- 3つのADCの完全最適化 (DS-8201, DS-1062, U3-1402)
- 堅牢なサイエンス&テクノロジー主導のポートフォリオに貢献するアルファアセットの可能性に注視が必要

幅と奥行き of 拡張により3つのADCの開発を最大化

最大化

DS-8201

AZとの戦略的提携による共同開発

地理的なカバー範囲の加速および拡大

複数の適応症へ拡大

次のADCの迅速かつ単独での開発

DS-1062

NSCLC後期ラインにおける早期市場参入

NSCLC (IO併用)1stラインおよびTROP2高発現がんへの適応拡大の可能性

治験薬供給への懸念を払拭する製造能力の大規模なスケールアップ

U3-1402

早期市場参入の可能性

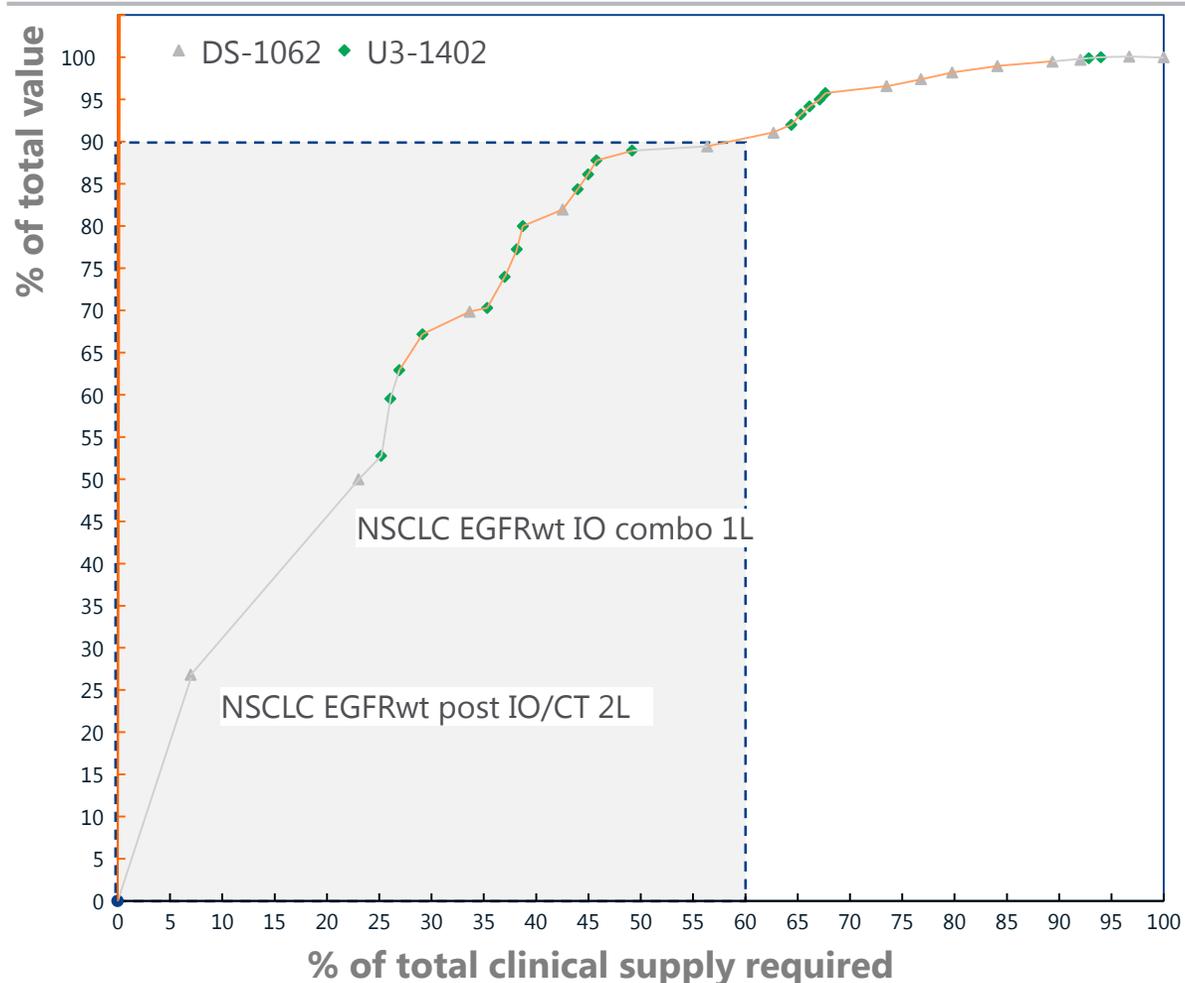
単剤療法におけるポジティブな早期の結果およびオシメルチニブ併用による適応拡大



科学に基づくプレジジョンメディシン

DXdテクノロジーとベクター/受容体の両方のユニークなバイオロジーに基づく3つのADCのフル開発

累積リスク調整価値（収益-開発コスト）および 累積クリニカルサプライ需要



DS-1062およびU3-1402の上位17の
適応症：

~90%の価値を提供

~60%のクリニカルサプライが必要
(および ~55%のRDコストが必要)

優先順位付けにより、リソースの集中的
かつ最適化された使用が可能に

- 潜在的な価値と臨床開発の要件に基づき、**積極的に適応症を優先順位付け**
- バイオロジーが真に重複している場合にのみ、アセット間の潜在的なリスクとなり得る**カニバリゼーションを考慮**

3つのリーディングADC

DS-8201：アストラゼネカ社との提携による
価値最大化

DS-1062：複数の適応による潜在的な機会

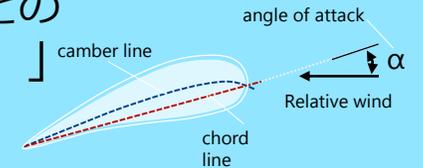
U3-1402：市場への早期参入可能性

科学に基づくプレジジョン
メディシン：

DXdテクノロジーのユニークなバイオ
ロジーに基づいた3つのADCとベクター/
受容体

Alpha

Alpha = 飛行機の翼などの
「迎角（むかえかく）」



Alpha = 金融経済における
投資の効率性基準



Alpha = **SOCを変革しうる
真のイノベーションへと繋がる
最先端サイエンスを生み出す原動力**



Major R&D Pipeline

As of December 2019



	Generic Name/Project Code/ MOA	Target Indication	Region	Stage
3 ADCs	[fam-] trastuzumab deruxtecan/ DS-8201/anti-HER2 ADC	Breast cancer (HER2 positive post T-DM1)	JP/US/EU/ Asia	BLA/N DA P3
		Breast cancer (HER2 positive vs T-DM1)	JP/US/EU/ Asia	P3
		Breast cancer (HER2 low expression)	JP/US/EU/ Asia	P3
		Gastric cancer (HER2 positive, 3L)	JP/Asia	P2
		Colorectal cancer (HER2 expressing)	JP/US/EU	P2
		NSCLC (HER2 expressing/mutant)	JP/US/EU	P2
		Breast and bladder cancer (with nivolumab)	US/EU	P1
	U3-1402/anti-HER3 ADC	Breast cancer (HER3 expressing)	JP/US	P1
		EGFRm NSCLC	JP/US	P1
	DS-1062/anti-TROP2 ADC	NSCLC	JP/US	P1
Alpha Oncology	Quizartinib/FLT3 inhibitor	AML (relapsed/refractory)	Asia	P3
		AML (1 st line)	JP/US/EU/ Asia	P3 LCM
	Pexidartinib/ CSF-1/KIT/FLT3 inhibitor	Tenosynovial giant cell tumor	EU	P3
	Axicabtagene ciloleucel/ Axi-Cel [®] /anti-CD19 CAR-T	B-cell lymphoma	JP	P2
	DS-1647(G47Δ)/oncolytic HSV-1	Malignant glioma	JP	P2
	Valemetostat/DS-3201/ EZH1/2 inhibitor	Adult T-cell leukemia/lymphoma	JP	P2
		Non-Hodgkin's Lymphoma (PTCL)	JP/US	P1
		AML, ALL	US	P1
		Small cell lung cancer	US	P1

	Generic Name/Project Code/ MOA	Target Indication	Region	Stage
Oncology	Milademetan/DS-3032/ MDM2 inhibitor	Solid tumor (liposarcoma)	JP/US	P1
		AML	JP/US	P1
	PLX2853/BET inhibitor	AML	US	P1
	DS-1001/ Mutant IDH1 inhibitor	Glioma	JP	P1
	DS-1205/AXL inhibitor	NSCLC (with gefitinib)	JP	P1
		NSCLC (with osimertinib)	Asia	P1
	DS-7300/anti-B7-H3 ADC	Solid tumor	JP/US	P1
Alpha Specialty Medicines	Edoxaban/FXa inhibitor	Atrial fibrillation in the very elderly	JP	P3 LCM
	Prasugrel/anti-platelet agent	Ischemic stroke	JP	P3 LCM
	Esaxerenone/MR-Antagonist	Diabetic nephropathy	JP	P3 LCM
	Mirogabalin/α ₂ δ ligand	Central neuropathic pain	JP/Asia	P3 LCM
	DS-1040/TAFIa inhibitor	Acute ischemic stroke, acute pulmonary thromboembolism	JP/US/EU	P1
	DS-5141/ENA-oligonucleotide	Duchenne type muscular dystrophy	JP	P1
	DS-1211/TNAP inhibitor	Inhibition of ectopic calcification	US	P1
Vaccine	VN-0107/MEDI3250/live attenuated influenza vaccine nasal spray	Prophylaxis of seasonal influenza	JP	NDA
	VN-0105/DPT-IPV/Hib	Prevention of pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis and Hib infection	JP	P3
	VN-0102/JVC-001/ Measles-mumps-rubella vaccine	For measles, mumps, and rubella prophylaxis	JP	P2

ALL: acute lymphocytic leukemia, AML: acute myeloid leukemia, NSCLC: non-small-cell lung cancer, PTCL: peripheral T-cell lymphoma

特定のCROとのADC開発に関する協力体制

両社のニーズを満たす統合デリバリーモデル

第一三共のニーズ

- **イノベーション** - イノベーションと早期統合、共同戦術的決定に集中して取り組み、CRO /スポンサーの行動を変える
- **DSコア・コンピテンシー保持** - 第一三共がコア・コンピテンシーを保持および開発できるように
- **財務的アライメント** - CRO /スポンサーの目標を調整し、CROの説明責任をサポート
- **効率的で予測可能な運用成果** - 臨床開発タイムラインの推進/短縮へのコミットメント
- **サイトおよび患者中心のアプローチ** - プロトコル開発から市場アクセスまで
- **柔軟性と拡張性** - 活動的な研究環境で戦略とリソースを適応および調整する能力
- **品質保証** - 堅牢な品質管理計画と透明性の高いポートフォリオデータへのアクセスにより、DSの「正しい」手法を実現

CROのニーズ

- **サイエンス** - 世界クラスの科学に携わることでCRO従業員のモチベーション向上
- **尊敬と信頼** - CROの声をスポンサーが考慮し、聞くことで、CROの従業員の定着とパフォーマンスが向上
 - 製薬企業に対するサービス提供者とは考えない
- **財務的アライメントとインセンティブ** - CRO/スポンサーがアラインし、規制当局の承認に対するCROパフォーマンスへの説明責任をサポート

- 1 はじめに
- 2 DS-8201: データ
- 3 DS-8201: The Collaboration
- 4 ADCポートフォリオ: データおよび臨床開発計画
- 5 DXd ADC 間質性肺炎
- 6 “3 and Alpha”
- 7 今後のニュースおよびイベント

DS-8201

HER2陽性転移性乳がん Pivotalフェーズ2試験- DESTINY-Breast01

- 日本：2019年9月9日 承認申請・受理
- 米国：PDUFA date2020年4月29日
- 欧州：2020年度上半期申請予定



HER2陽性転移性胃がん Pivotalフェーズ2試験- DESTINY-Gastric01

- 日本/韓国：2019年度第4四半期にTLR入手予定



ASCO 2020発表予定

- DESTINY-Breast01のアップデート
- DESTINY-Gastric01結果
- 大腸がんフェーズ2試験
- NSCLCフェーズ2試験
- 乳がん/膀胱がん-ニボルマブ併用フェーズ1試験
- トランスレーショナル・リサーチ

DS-1062

ASCO 2020発表予定

- NSCLCフェーズ1試験用量
展開パートのアップデート



U3-1402

WCLC 2020発表予定

- NSCLCフェーズ1試験用量展開パートのアップデート



ペキシダルチニブ

腱滑膜巨細胞腫

- 欧州：2020年度上半期の判断に向けて審査中



DS-1647 (G47Δ)

悪性神経膠腫

- 日本：2019年度下半期承認申請





Daiichi-Sankyo

cancerenterprise

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

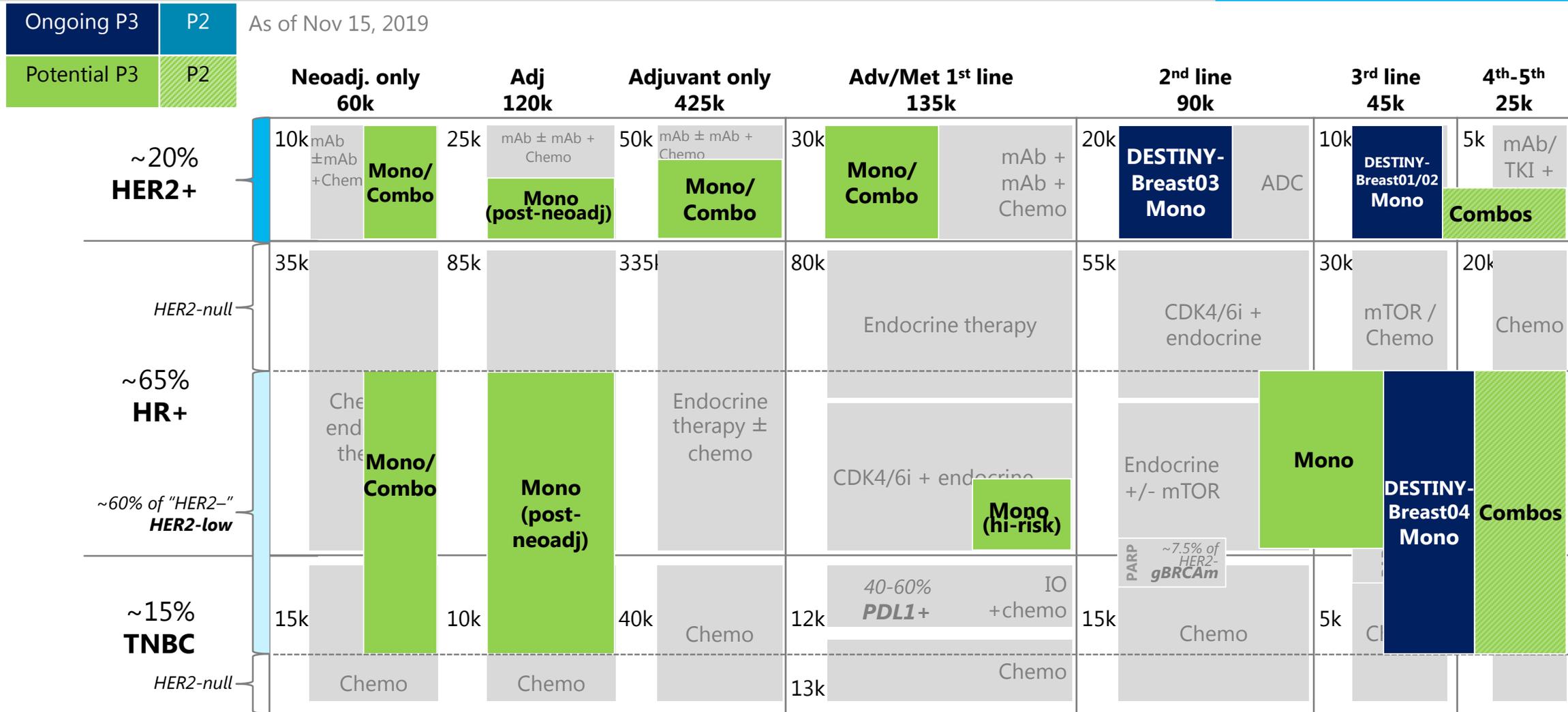
FY2019 R&D Major Milestones (As of December 2019)

	Project	Target Indications and Studies	FY2019				FY2020
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q1~
3 ADCs	DS-8201	P2 pivotal: breast cancer (HER2 positive post T-DM1)		JP/US submitted			EU submission
		P2 pivotal: gastric cancer (HER2 positive, 3L) (JP/Asia)				JP submission	
		P2: gastric cancer (HER2 positive post trastuzumab) (US/EU)		Study started			
		P1: breast cancer and NSCLC with pembrolizumab			Study start planned		
	U3-1402	P1: NSCLC		Started dose expansion			
	DS-1062	P1: NSCLC		Started dose expansion			
Alpha	Quizartinib	P3: AML (relapsed/refractory)	JP approved US CRL		JP launched EU received EMA CHMP negative opinion		
	Pexidartinib	P3: tenosynovial giant cell tumor (US/EU)		US approved/ launched			EU decision
	DS-1647	IIS: malignant glioma (JP)			Submission		
	DS-3201	P1: small cell lung cancer (US)	Study started				
		P2: Adult T-cell leukemia/lymphoma			Study started		
	DS-1205	P1: NSCLC with osimertinib (Asia)	Study started				
	DS-7300	P1/2: solid tumors			Study started		
	DS-6157	P1: gastrointestinal stromal tumors (GIST)				Study start planned	
Laninamivir	P3: influenza (nebulizer formulation) (JP)	Approved		Launched			

AML: acute myeloid leukemia, CRL: complete response letter, NSCLC: non-small-cell lung cancer

Underlined in red: new or updated from FY2019 Q2, blue: achieved

DS-8201 | Breast Cancer CDP | Comprehensive Plan



- Simplified view of SOC in G7 shown above – not meant to be patient flow or full representation of regimen shares; biomarker overlap not well characterized
- Drug-treated patients G7 markets in 2025 (source: Kantar, rounded to nearest 5k). 80% of Stg IIIbc patients included in metastatic as not resectable with curative intent (to be validated in MR)
- *Multi-indication basket

DS-8201 | Non-Breast Cancer CDP

Ongoing P3 | P2
Potential P3 | P2

As of Nov 15, 2019

	Early disease	Adv/Met 1 st line	2 nd line	3 rd line
Gastric (20% West / 12% East HER2+ ¹)	13k Chemo ± RT	15k Combo Trastuzumab + Chemo	8k (W, 2L+) Mono 2019 Combos Mono VEGF-R2 mAb hemo	3k DESTINY-Gastric01 (Asia)* Mono IO Chemo / BSC
Gastric (HER2-low 24% ²)	18k Chemo ± RT	20k Chemo	10k VEGFR2 mAb + Chemo	3k (Asia)* Mono 2017 IO Chemo / BSC
NSCLC (2% ³ HER2 ^m / 10% ⁴ HER2+)	1k 8k 2k 10k CRT → IO post-CRT RT ± Chemo	5k 32k (mut) Mono Combo Chemo TKI	3k 19k Mono HUDSON +durv Chemo	1k 7k Expansion (2L+) Mono 2018 Chemo / BSC
CRC (5% ⁵ HER2+)	12k Chemo ± RT (Adj) Mono	9k Combo Chemo ± VEGF or EGFR mAb	6k Combos Chemo ± VEGF or EGFR mAb	3k Mono 2018 Mono Combos
Other / Tumor Agnostic			Tum. agn. HER2 mut Mono PRR OvCa Mono/combo	Tum. agn. HER2 Overexpressed Mono

- Drug-treated patients G7 markets in 2025 (source: Kantar for total patients, rounded to nearest 1k; Prevalence per below; Gastric includes GEJ adeno, rates sourced from DRG)
- Wide range of HER2+ prevalence reported in literature. Same prevalence assumed across lines of therapy given limited data; may differ between early & metastatic
- ^{1,2}ToGA, GOLD ³Range: 1-4% for HER2^m (Peters 2014) ⁴Range: 2-19% for IHC 3+ or 3+/2+ (Hisch 2002, Zinner 2004, Heinmoller 2003) ⁵Range:1-7% for IHC3+ (Sienna 2018)
- *Registrational Ph2 in Japan/Korea, with exploratory cohort in IC2+/1+ ; [†]Multi-indication basket

略語	英語	意味
AE	Adverse event	有害事象
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）
CRL	Complete response letter	審査完了報告通知。承認申請の審査が終了した時点で、現在の申請内容では承認に至らない場合にFDAより発行される
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	許容できない副作用を引き起こすことなく投与できる薬物の最大用量
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）
SD	Stable disease	治療の前後でがんの大きさがほぼ変わっていない状態
TEAE	Treatment emergent adverse event	治療に関連した有害事象

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