

Passion for Innovation.  
Compassion for Patients.™



# R&D Day 2023

第一三共株式会社

2023年12月12日

# 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。

# 本日本話する内容

1 Opening

2 R&D Strategy

3 Research Capability

4 Clinical Progress

5 Q&A



# FY2023 R&D Day 登壇者



**眞鍋 淳**  
代表取締役会長 兼 CEO



**竹下 健一**  
グローバルR&Dヘッド



**我妻 利紀**  
グローバル研究ヘッド



**マーク ラットスティーン**  
グローバルオンコロジー  
臨床開発ヘッド

# 本日本話しする内容

① Opening

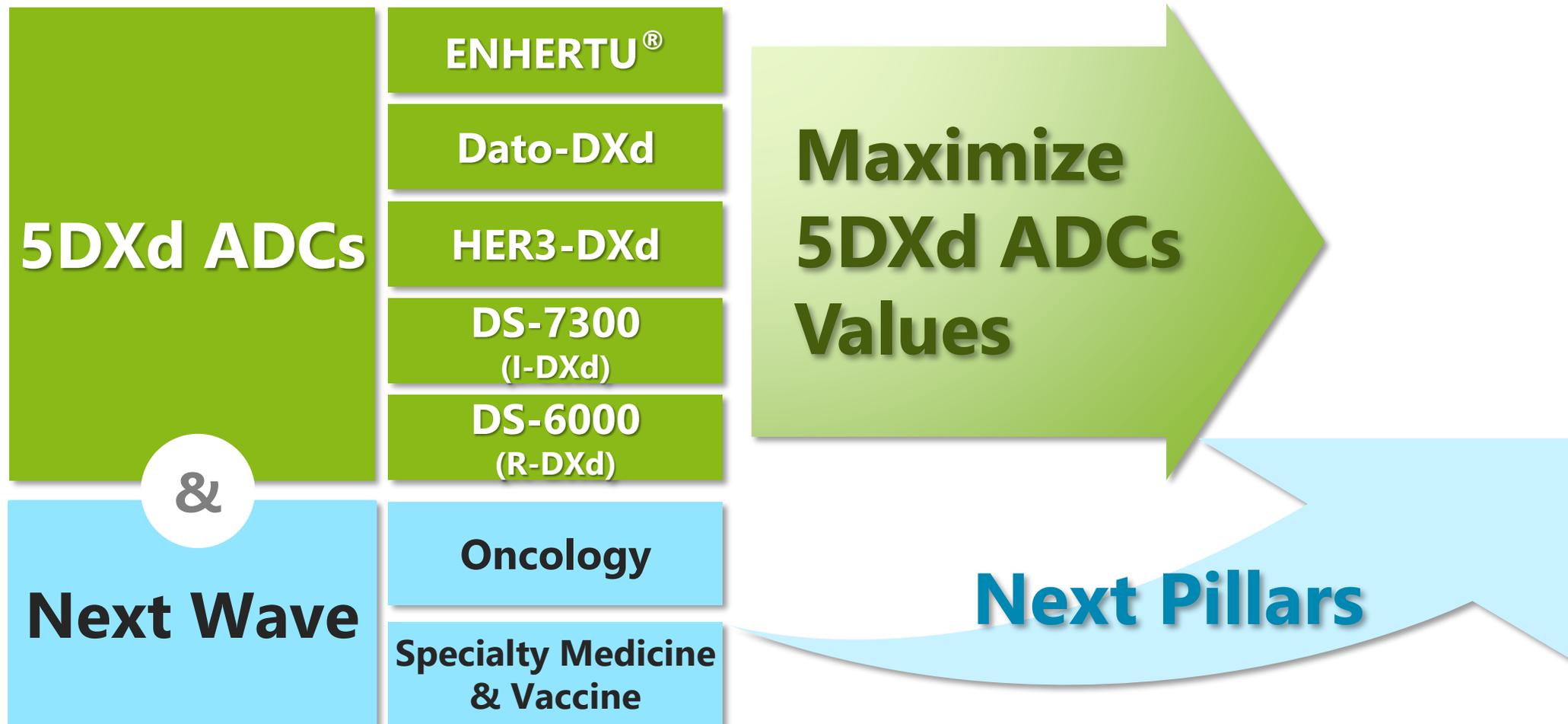
② **R&D Strategy**

③ Research capability

④ Clinical Progress

⑤ Q&A





# 5DXd ADCs and Next Wave

5DXd ADCs

&

Next Wave

ENHERTU®

Dato-DXd

HER3-DXd

DS-7300  
(I-DXd)

DS-6000  
(R-DXd)

Oncology

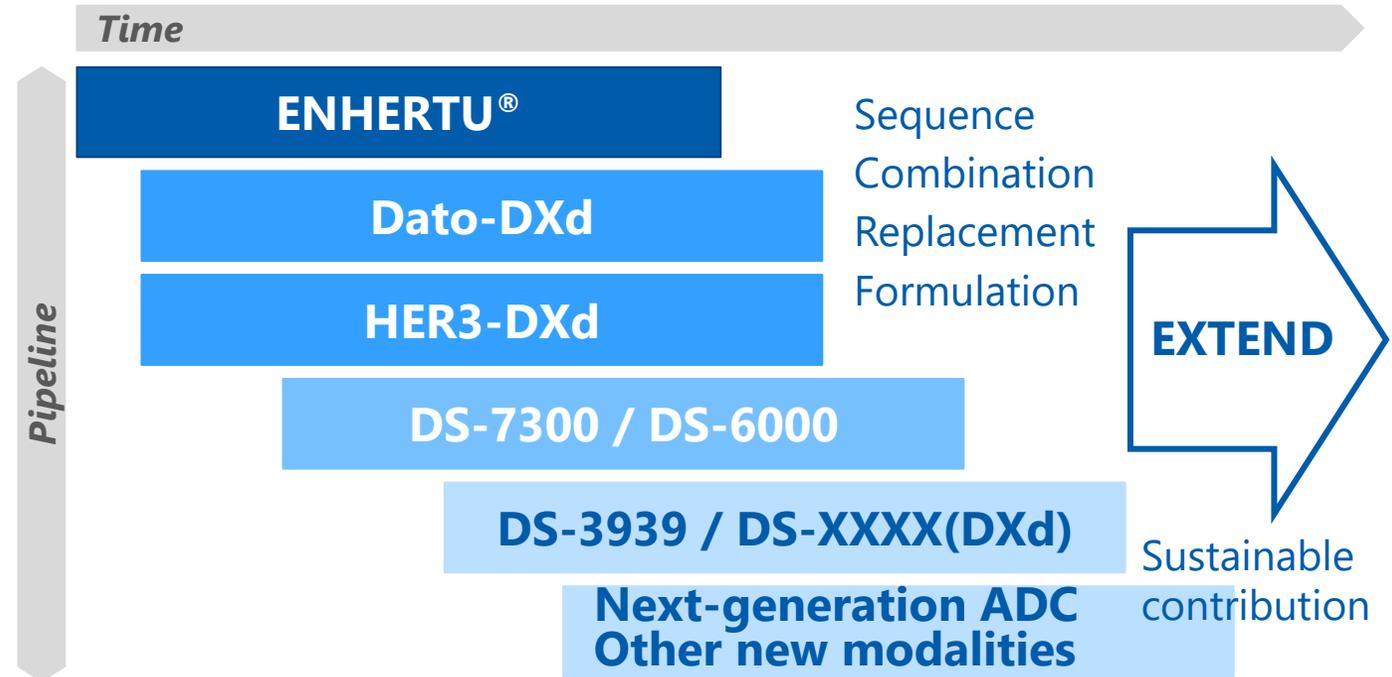
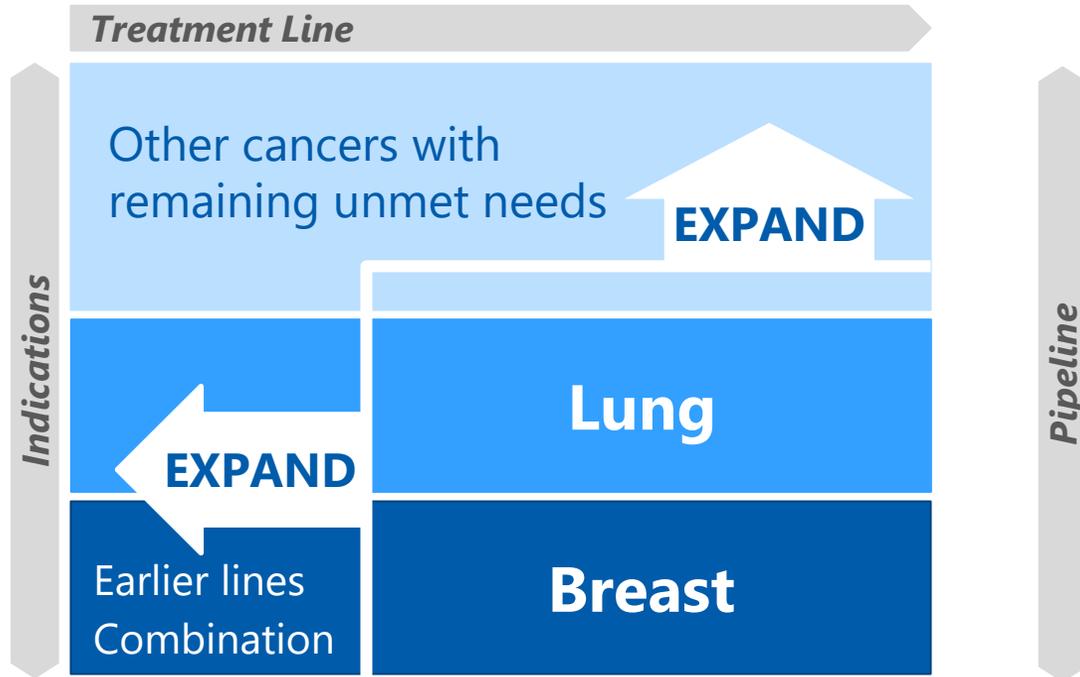
Specialty Medicine  
& Vaccine

アストラゼネカと共に  
開発を加速し可能性を拡大

米国メルクと共に  
開発を加速し可能性を拡大

次の柱を確立するために  
多様なモダリティを開発

# EXPAND (拡大) と EXTEND (延伸) : 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献



- **乳がん**と**肺がん**におけるDXd ADC療法の確立と拡大
- **より早期へ**: 早期治療ライン・早期ステージにおいて化学療法を置き換える
- **より広く**: 現在注力している領域を超えて新たな適応を目指し、新規治療法を必要とするより多くの患者さんに届ける

- **エンハーツ®**治療後のアンメットニーズへの対応
- 効果的な**逐次療法 (sequencing)**、**新規の併用療法 (combination)**、または**製剤 (formulation)**を探索し有効性を高めよりよい治療を目指す
- 将来より多くの患者さんに貢献するために 5DXd ADCsに続く**早期パイプラインを育てる**

当初計画を上回る3ADCの開発進捗を受け、研究開発費を積極的に投入

## 第5期中計 (FY2021-FY2025)

## FY2026 & Beyond

### エンハーツ®

#### DESTINY-Breast05

- ・ 自社開発品をはじめI/Oや標的療法との併用による乳がんおよびNSCLCの開発
- ・ その他のがん種

### Dato-DXd

#### TROPION-Lung07

#### TROPION-Breast03

- ・ 乳がんおよびNSCLCでのI/Oとの併用
- ・ その他のがん種

### HER3-DXd

- ・ NSCLCでの標的療法との併用
- ・ その他のがん種

### Dato-DXd

#### TROPION-Lung01

#### TROPION-Lung08

#### TROPION-Breast01

#### TROPION-Breast02

### HER3-DXd

#### HERTHENA-Lung01

#### HERTHENA-Lung02

### エンハーツ®

#### DESTINY-Breast03

#### DESTINY-Breast04

#### DESTINY-Breast06

#### DESTINY-Breast09

#### DESTINY-Breast11

#### DESTINY-Gastric02

#### DESTINY-Gastric04

#### DESTINY-Lung01/02

#### DESTINY-Lung04

#### DESTINY-CRC01/02

~FY2020

### エンハーツ®

#### DESTINY-Breast01

#### DESTINY-Gastric01

第5期中計期間中に承認された適応症      主要な試験のみ記載

ADC : 抗体薬物複合体、 I/O : がん免疫、 NSCLC : 非小細胞肺がん

上記のタイムラインは2023年4月時点での予測であり、今後変更する場合があります

## DXd ADCsの製品価値最大化に向けて着実な進捗 新しい品目が臨床段階へ



### HER2陽性乳がんの治療を変革

- 中国で初めての承認取得
- 力強い市場浸透

### 新たな臨床的に意義のある患者セグメントとしてHER2低発現乳がんを開拓

- 日本、欧州、中国で承認取得

### HER2をターゲットとするその他のがんにもリーダーシップを拡大

- 日本と欧州でHER2遺伝子変異NSCLCの適応症で承認を取得
- 米国にてHER2陽性固形がんとHER2陽性大腸がんではブレイクスルーセラピー指定

### Dato-DXd & HER3-DXd

#### ピポタル試験のデータ入手

- Dato-DXd
  - NSCLC 2L/3L (TROPION-Lung01試験)
  - HR陽性/HER2低発現または陰性乳がん 2L/3L (TROPION-Breast01試験)
- HER3-DXd
  - EGFR変異NSCLC 3L (HERTHENA-Lung01試験)

#### 新たなピポタル試験開始

- Dato-DXd
  - PD-L1<50% NSCLC, 1L (TROPION-Lung07試験)
  - ネオアジュバント/アジュバント, TNBC (TROPION-Breast04試験)
  - PD-L1陽性 TNBC, 1L (TROPION-Breast05試験)

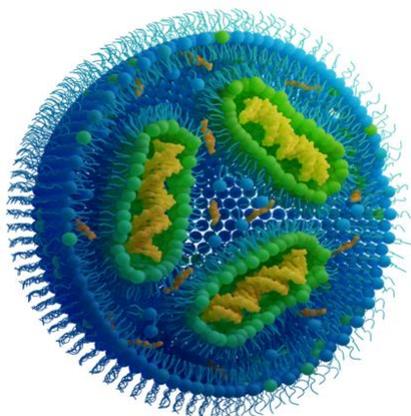
### 初期フェーズのDXd ADCs

- 最新データを取得し、学会にて発表
  - DS-7300 : SCLC, CRPC, ESCC, sqNSCLC (Ph1/2試験およびSCLCのPh2試験実施中)
  - DS-6000 : 卵巣がん (Ph1試験実施中)
- DS-3939 FIH試験を開始

### Next Wave

- 日本/米国/欧州においてFLT3-ITD変異陽性AML 1Lにおいてキザルチニブが承認を取得
- 次世代ADC, DS-9606 のFIH試験を実施中
- 新たにDS-1103, DS-1471 のFIH試験を開始

## ダイチロナ®筋注\*



Lipid nanoparticle(LNP)-mRNA

- ◆ **当社独自のカチオン性脂質**を採用
  - 有効性・安全性の面で最良な脂質および脂質組成比を開発
- ◆ **日本製の初のmRNAワクチン**
- ◆ COVID-19に対するオミクロン株XBB.1.5対応のmRNAワクチンについて、2023年11月に**日本において承認取得**

## 季節性インフルエンザ/新型コロナ混合ワクチン\*\*

季節性インフルエンザ/新型コロナ混合ワクチンに関する研究開発プログラムが、AMEDが実施する「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（一般公募）」の「重点感染症に対する感染症ワクチンの開発」に採択された

\*ダイチロナ®筋注の研究開発および生産体制整備は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「ワクチン開発推進事業」および厚生労働省の「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受けている。

\*\*季節性インフルエンザ/新型コロナ混合ワクチンは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）内の先進的研究開発戦略センター（SCARDA）の支援を受けている。

# 本日本話しする内容

1 Opening

2 R&D Strategy

**3 Research Capability**

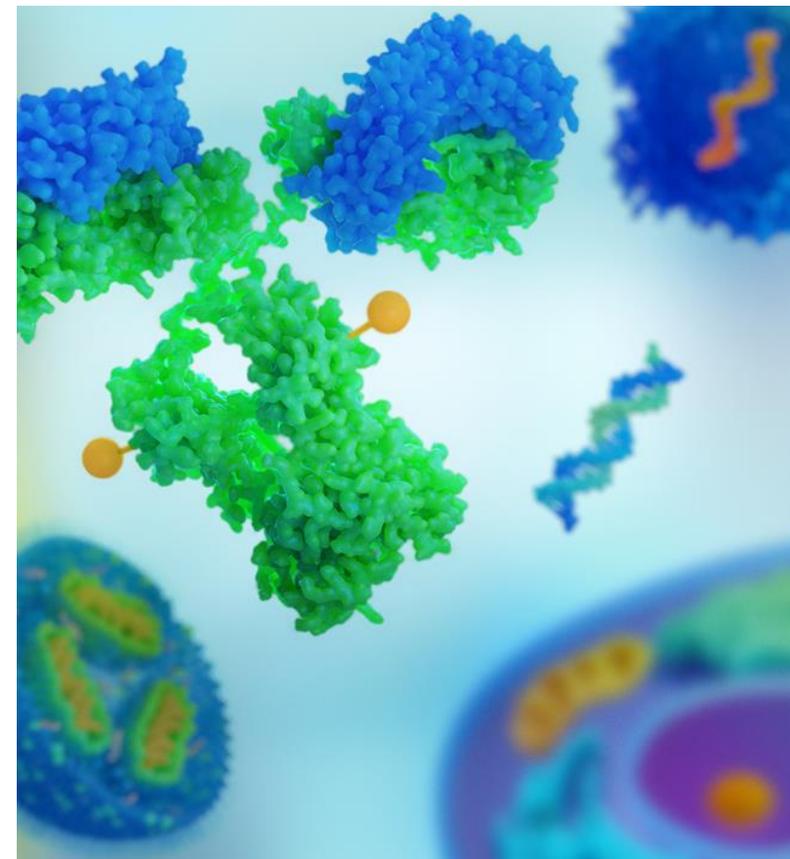
4 Clinical Progress

5 Q&A

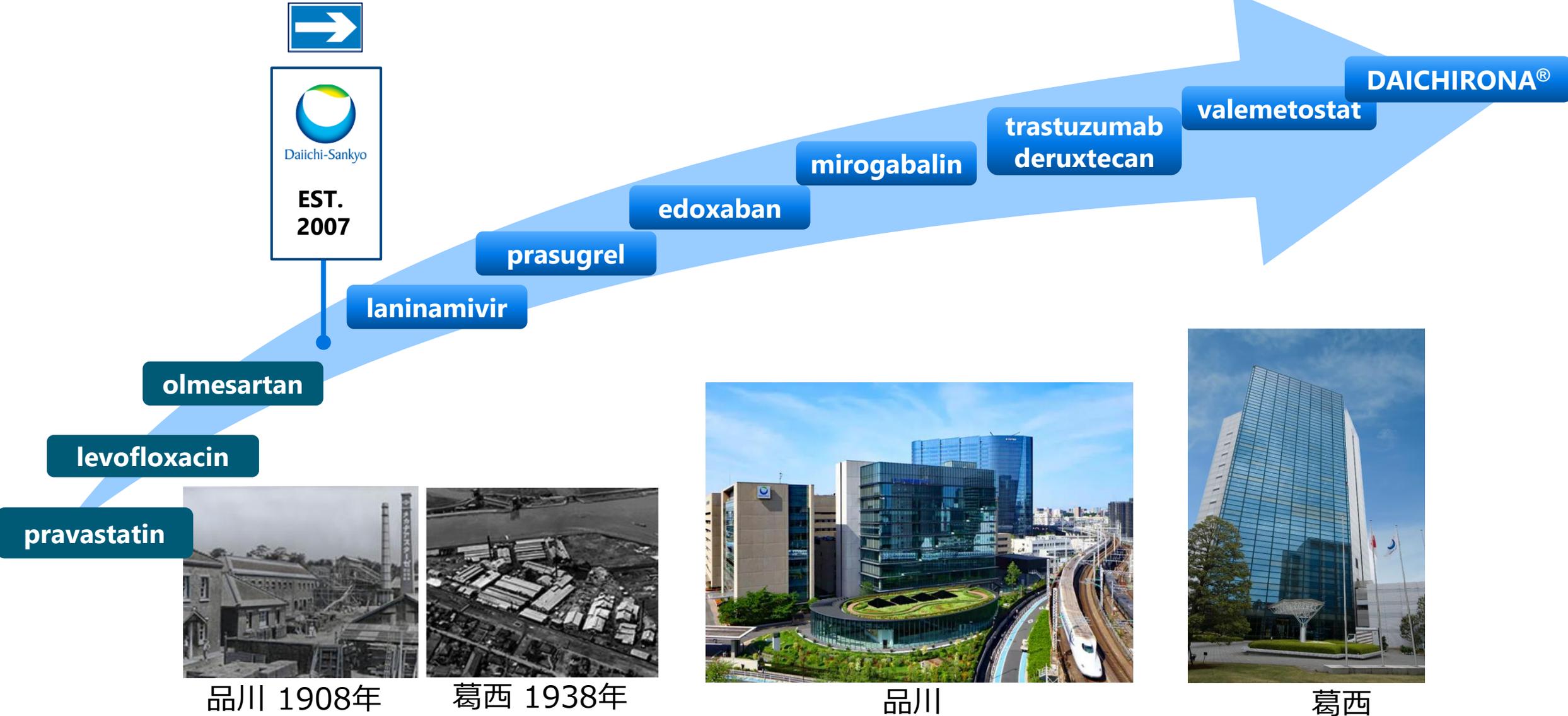


# 我妻利紀（あがつま としのり） 経歴

- 2023年 グローバル研究ヘッド（研究開発本部 研究統括部長）
- 2019年 グローバルオンコロジー研究ヘッド（オンコロジー第一研究所長）
- 2016年 バイオ・癌免疫ラボラトリー長
- 2013年 バイオ創薬研究所長
- 2010年 抗体医薬研究所 第一グループ長
- 2008年 創薬基盤研究所 抗体医薬第一グループ長
- 2004年 三共(株) バイオメディカル研究所  
研究第二グループリーダー
- 1996年 三共(株) 第二生物研究所／バイオメディカル研究所
- 1995年 東京大学医科学研究所 感染症研究部
- 1994年 MRC Collaborative Centre, London , UK
- 1991年 三共(株) バイオサイエンス研究所



# 第一三共は自社研究所から革新的医薬品を創製、上市してきた



# DXd ADCが誕生するまでの長い歴史



<b>Sankyo Co., Ltd.</b>  <b>Biologics</b>		<b>1990s</b> Humanization Small-scale manufacturing (Anti CD95, anti-DR5)	<b>2000s</b> Establishment of mAb screening / Expansion of mAb portfolio / Establishment of large-scale manufacturing / M&A (Denosumab etc.)
<b>Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.</b>  <b>Topo I inhibitors</b>	<b>1980s</b> Irinotecan (CPT-11) Co-development w/ Yakult  	<b>1990s</b> Potent Top I inhibitor, Exatecan (Ph3 terminated)  	<b>2000s</b> R&D of DDS (DE-310, Ph1 terminated)  

2007 merged

**Cross-functional activity for ADC research**

R&D of ENHERTU®  
**2013** Preclinical studies  
**2015** Clinical trial initiated  
**2019** 1<sup>st</sup> indication approved

**Our research culture includes...**

- Great history of delivering unique value for patients
- Insatiable passion in the pursuit of new science & technology
- Emphasis creativity and insistence on perfection

DXd ADCs  
 + "Beyond DXd ADC" drugs

## エンハーツ®の発明者のうちの数名は他の上市品目にも関与していた

◆ 彼らは第一三共で長く働いており、自身の専門性を活かし、現在は研究リーダーとなって人材育成を行っている

# 迅速に、決然と、そして果敢に

## Only nine years

Between DS ADC Working Team launch and ENHERTU<sup>®</sup> approval

NINE YEARS

2010

Daiichi Sankyo established ADC Working Team

 **ENHERTU<sup>®</sup>**  
fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

2019

ENHERTU<sup>®</sup> approved

1913

Paul Ehrlich described the concept of a "magic bullet"

1946

Nitrogen Mustards First chemotherapy in clinical trials

1975

Advent of murine mAb with hybridoma technology

1988

Advent of humanized mAb

1991

Immunogenicity of mouse mAbs a seriously limits early ADCs

1997

RITUXAN<sup>®</sup> FDA approved chimeric mAb

1998

HERCEPTIN<sup>®</sup> FDA approved humanized mAb

2000

First ADC FDA approved: MYLOTARG<sup>®</sup>

2001

GLEEVEC<sup>®</sup> FDA approved molecular-targeted drug of small-molecule

2010

MYLOTARG<sup>®</sup> withdrawn in U.S.

2011

ADCETRIS<sup>®</sup> FDA approved

2013

KADCYLA<sup>®</sup> FDA approved

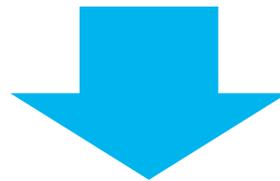
2017

BESPONSA<sup>®</sup> FDA approved  
MYLOTARG<sup>®</sup> FDA reapproved

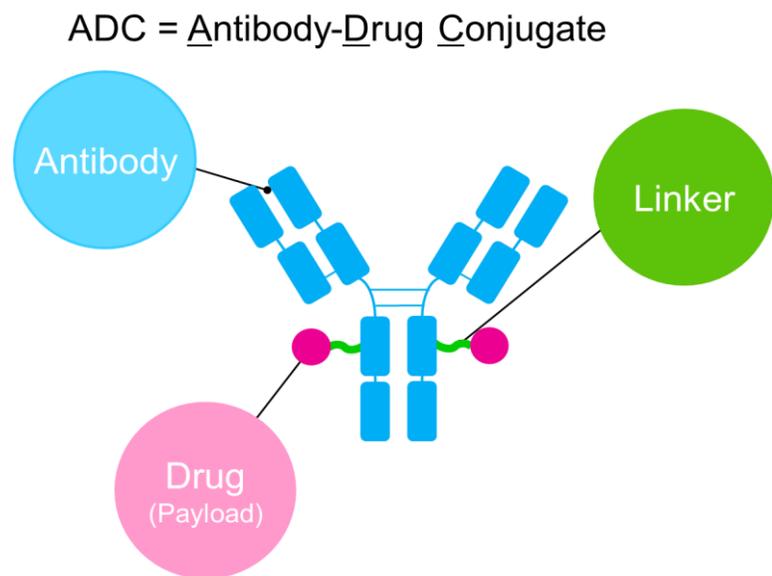
### ADCの歴史

# ADCワーキングチームの発足

- ◆ 抗体薬と低分子薬の両方の研究・生産の経験と高い専門性が重要
- ◆ 当時、ADC技術は新しい分野であったため、トライアンドエラーアプローチが必至
- ◆ 生物薬理評価研究のみならず、薬物動態評価、安全性評価研究も大切



**ADCの新技术開発に特化した  
クロスファンクショナルなワーキングチームを組織化  
(2010年6月)**



## ◆ 種類の限られたペイロード

薬物不応答・耐性の腫瘍に対する治療法が制限

## ◆ 薬物結合部位の不均一性

ロット間差、製剤規格設定の課題

## ◆ リンカーの不安定性

血中ADC濃度の低下による有効性低下  
血中遊離ペイロード濃度の増加による毒性発現

## ◆ 薬物結合数の制限

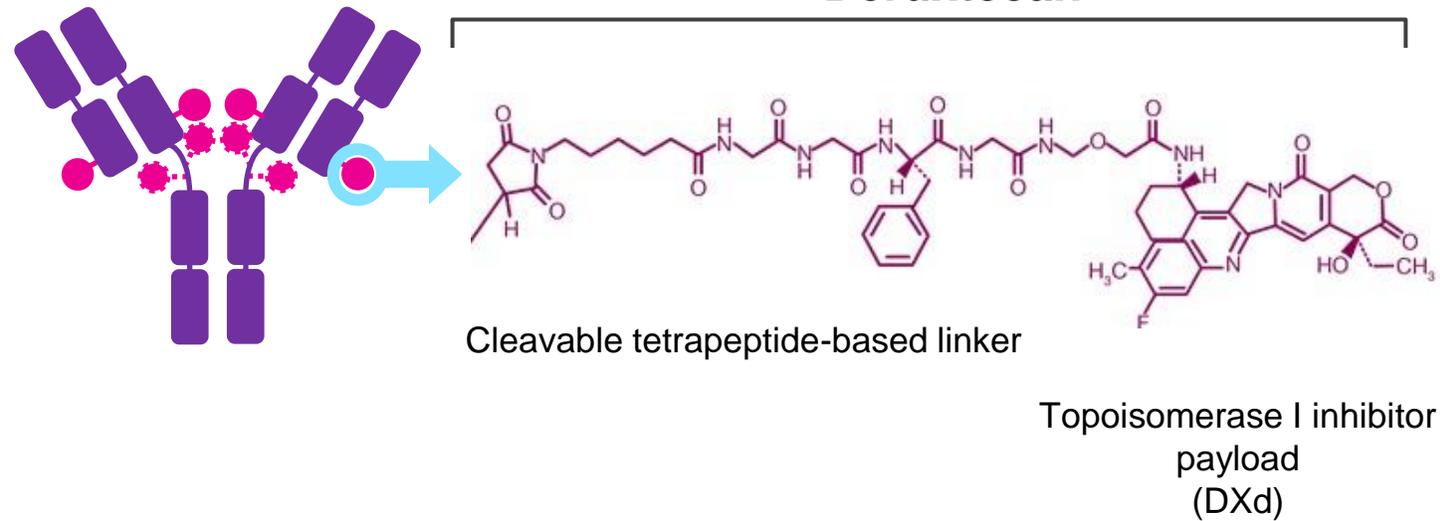
治療効果における制限

# 従来の課題を解決した第一三共のDXd ADC技術

## 幅広く応用可能なプラットフォーム

### DXd ADCの7つの特長<sup>a</sup>

#### DXd ADC Technology



- ペイロードの作用機序：  
トポイソメラーゼI 阻害剤

- 強力なペイロード

- 高い薬物抗体比 (DAR)

- 安定なリンカー

- 血中半減期の短いペイロード

- 腫瘍選択的に切断されるリンカー

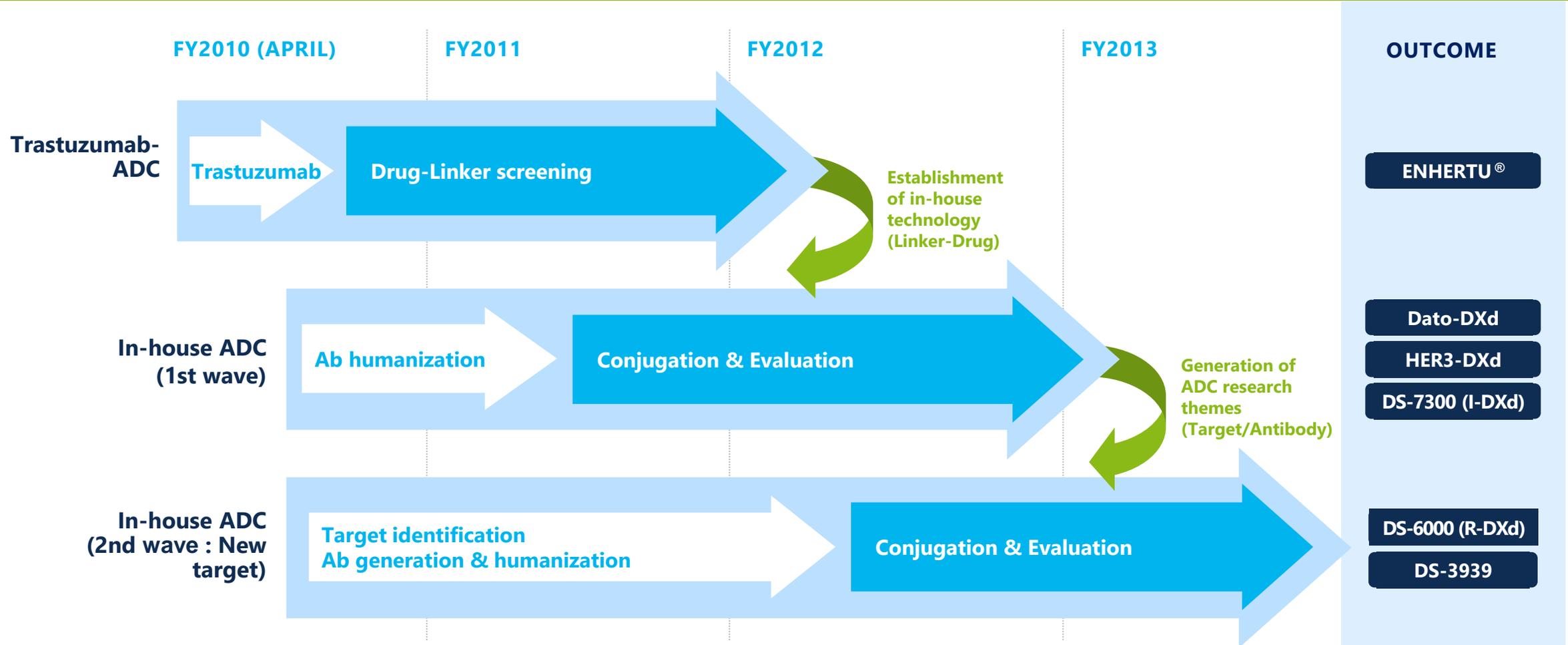
- バイスタンダー抗腫瘍効果

<sup>a</sup>これらの特徴と臨床結果の関連については調査中

Source: Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173-185; Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-5108; Trail PA, et al. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-142; Ogitani Y, et al. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039-1046.

# 2010年時点の第一三共のADC研究戦略

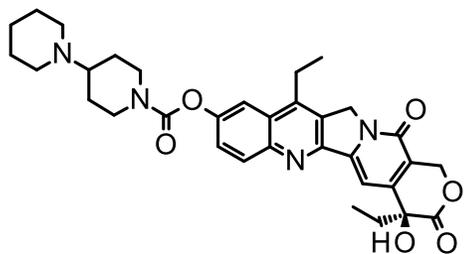
## 独自のADC技術の開発 – がん患者さんのための革新的な医薬品の創出



# 成果につながったキーポイント1 優れたペイロードの発見

膨大な自社化合物ライブラリーからペイロード候補を選抜、  
スクリーニングを実施し、DXdを見出した

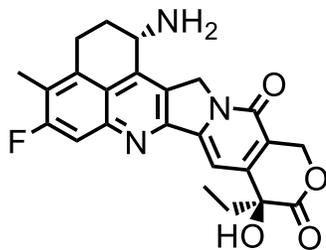
**Irinotecan  
(CPT-11)**



Prodrug of SN-38

Approved for  
refractory tumors in 1994.

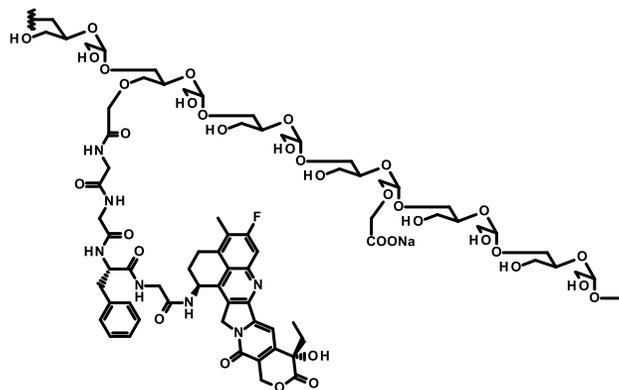
**Exatecan  
(DX-8951)**



10-fold more potent  
than SN-38

Discontinued  
(Ph3試験)

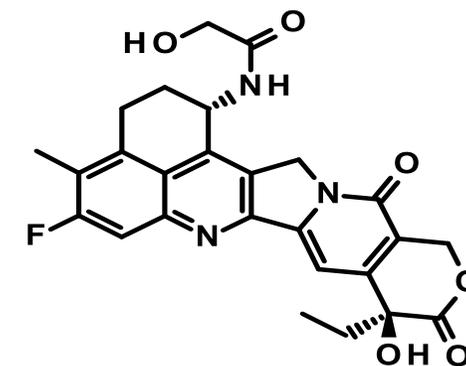
**DE-310**



Polymer-conjugate  
of exatecan

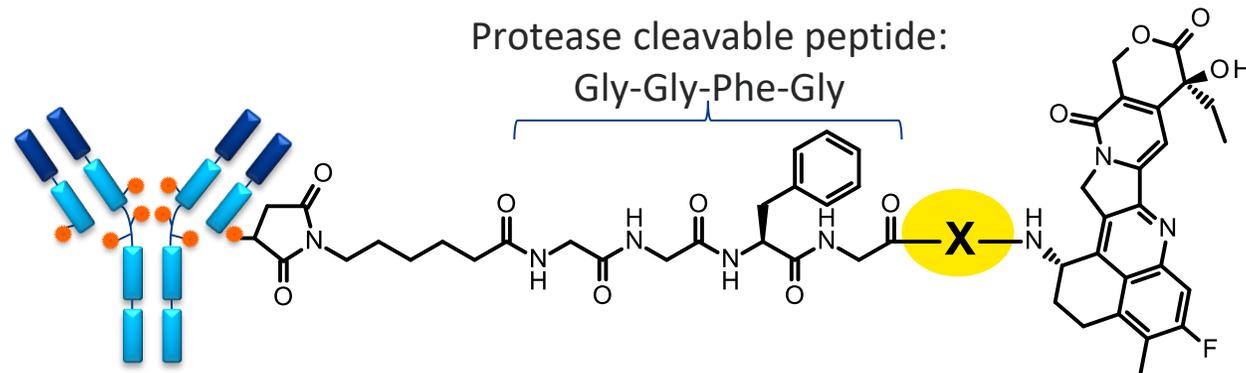
Discontinued  
(Ph1試験)

**DXd  
(Exatecan derivative)**



# 優れた薬効を示しうる薬物-リンカーのデザイン

研究者の想像力&創造力の発揮による**独自性の高い薬物-リンカー構造の開発**、  
**過去のナレッジ・経験に基づくメリットの活用&デメリットの改善**

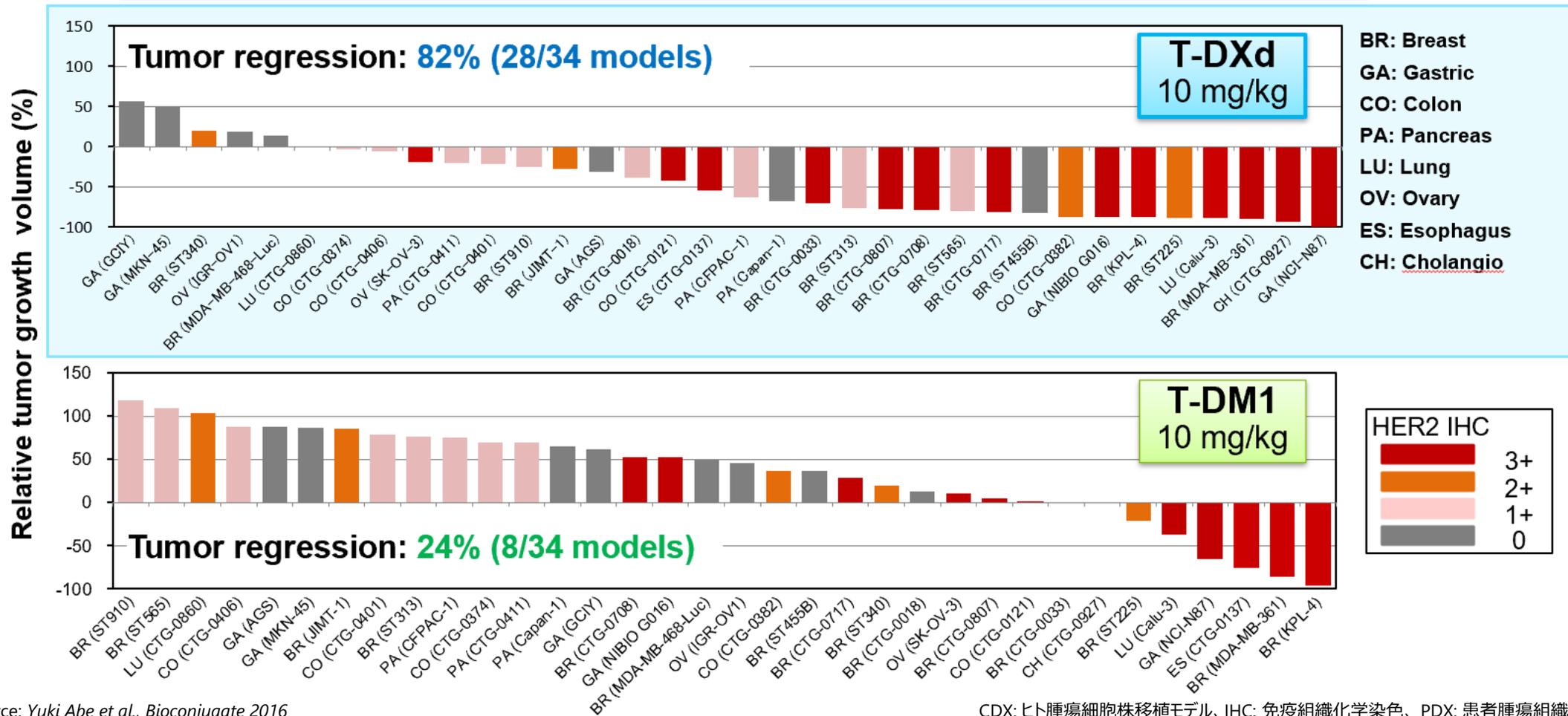


Entry	X	DAR	Aggregate (%)	KPL-4 IC <sub>50</sub> (nM)
1	None	3.4	26	0.33
2	-NH-CH <sub>2</sub> -(C=O)-	3.2	3	0.39
3	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(C=O)-	3.8	2	0.07
4	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(C=O)-	2.6	3	0.05
5	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(C=O)-	3.4	4	0.07
6	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -(C=O)-	2.5	20	0.11
7	-NH-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -C(=O)-	7.7	0.6	0.19

# 動物評価モデルによる薬剤のポテンシャルの確認

多彩な動物評価モデルを駆使した徹底的な薬剤スクリーニングにより  
薬剤のポテンシャルを確認した

HER2発現レベルが異なる34種類のCDX/PDXモデルにおけるエンハーツ®の有効性



Source: Yuki Abe et al., Bioconjugate 2016

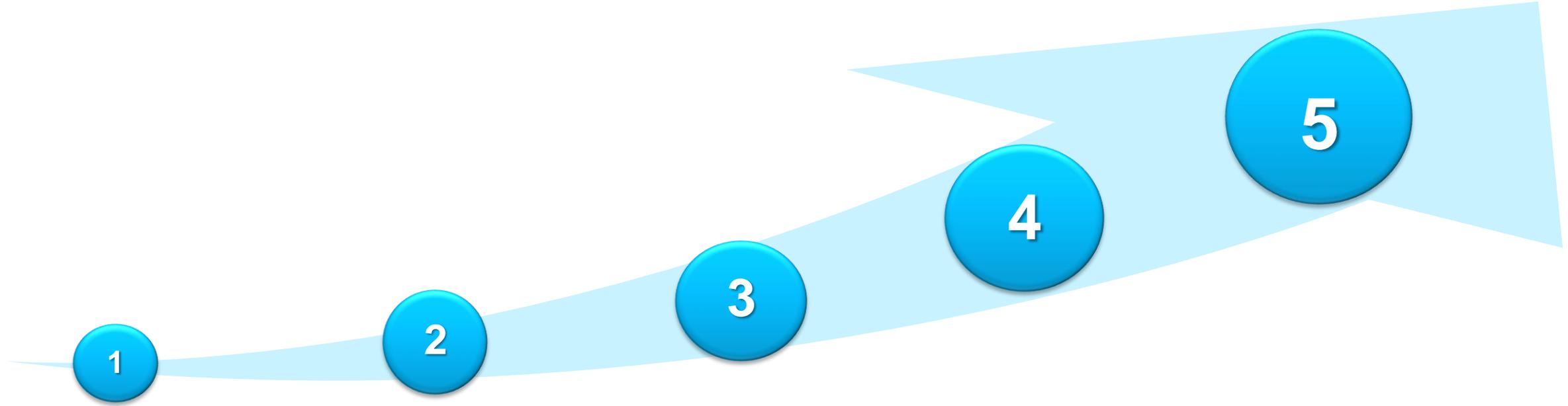
\* Weak HER2 expression was detected in models with IHC 0, except for MDA-MB-468-Luc by another method than IHC.

CDX: ヒト腫瘍細胞株移植モデル, IHC: 免疫組織化学染色, PDX: 患者腫瘍組織移植モデル, T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン (エンハーツ®)

- ◆ ADC製品のさらなる増加と適応症の拡大
- ◆ ADCと他剤との併用によるより広範な有効性
- ◆ 病気の治癒とさらなる副作用管理のための新技術の開発
  - ペイロード、リンカー、DAR等の更なる検討による次世代ADC以降の新しいADC技術の確立



**ADC技術のグローバルリーダーとしての地位をさらに強化していく**



**DXd ADC**

エンハーツ®  
**Dato-DXd**  
**HER3-DXd**  
**DS-7300 (I-DXd)**  
**DS-6000 (R-DXd)**  
**DS-3939**  
**DS-XXXX**

**次世代ADC**

- **DS-9606**
- 複数のプロジェクトがIND申請に向けて準備中もしくは探索ステージにある

**新概念ADC 1**

複数のプロジェクトがIND申請に向けて準備中

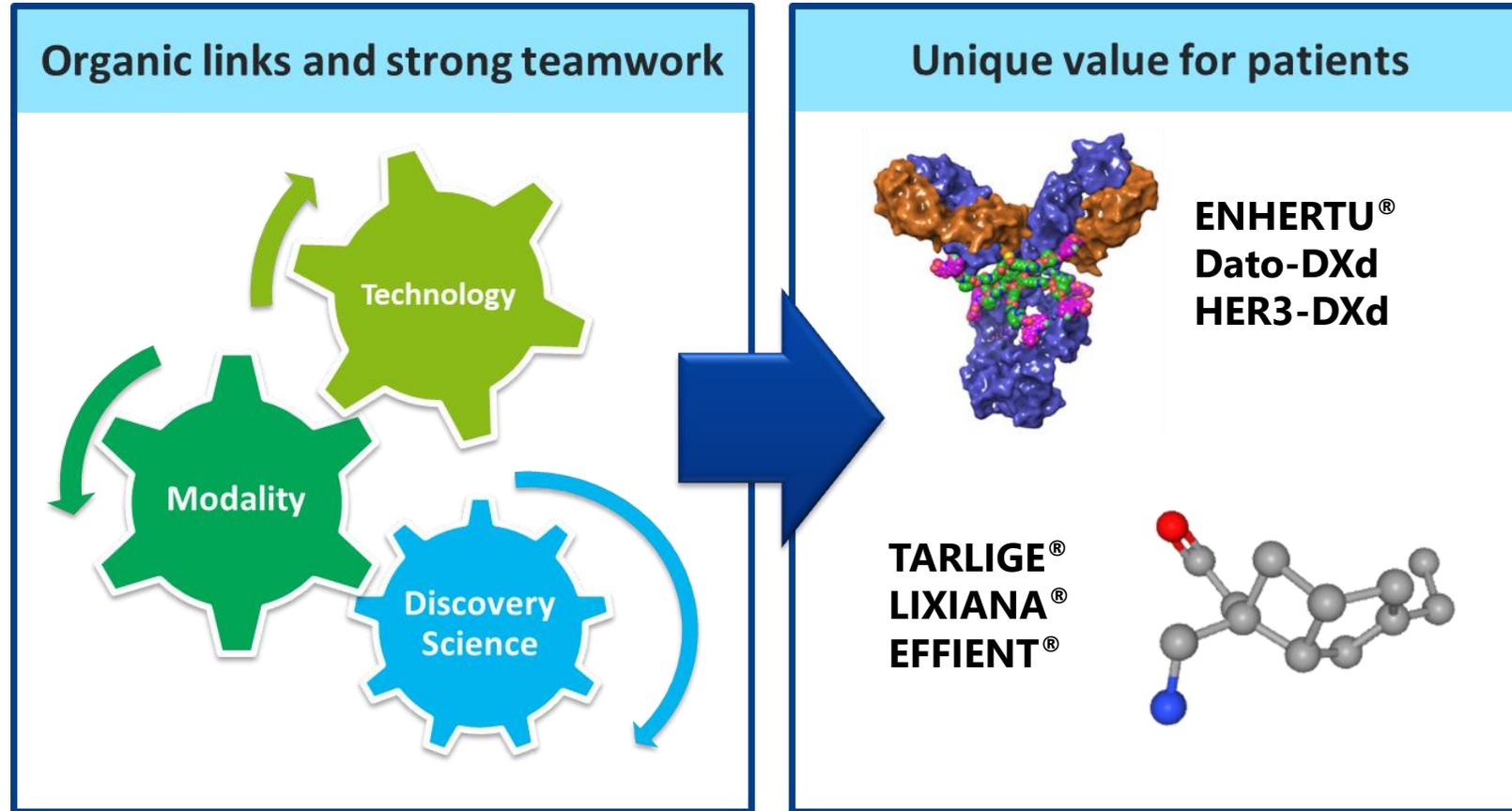
**新概念ADC 2**

複数のプロジェクトが探索ステージにある

**新概念ADC 3**

複数のプロジェクトが探索ステージにある

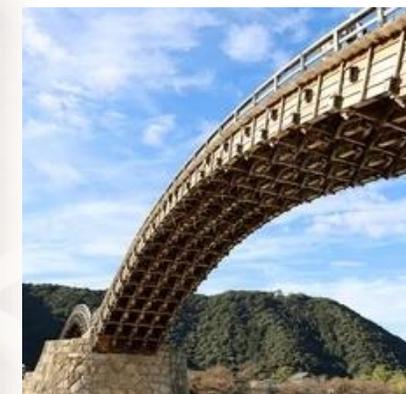
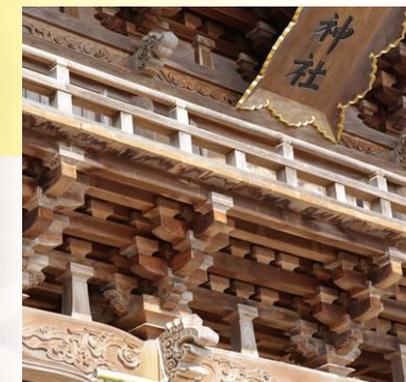
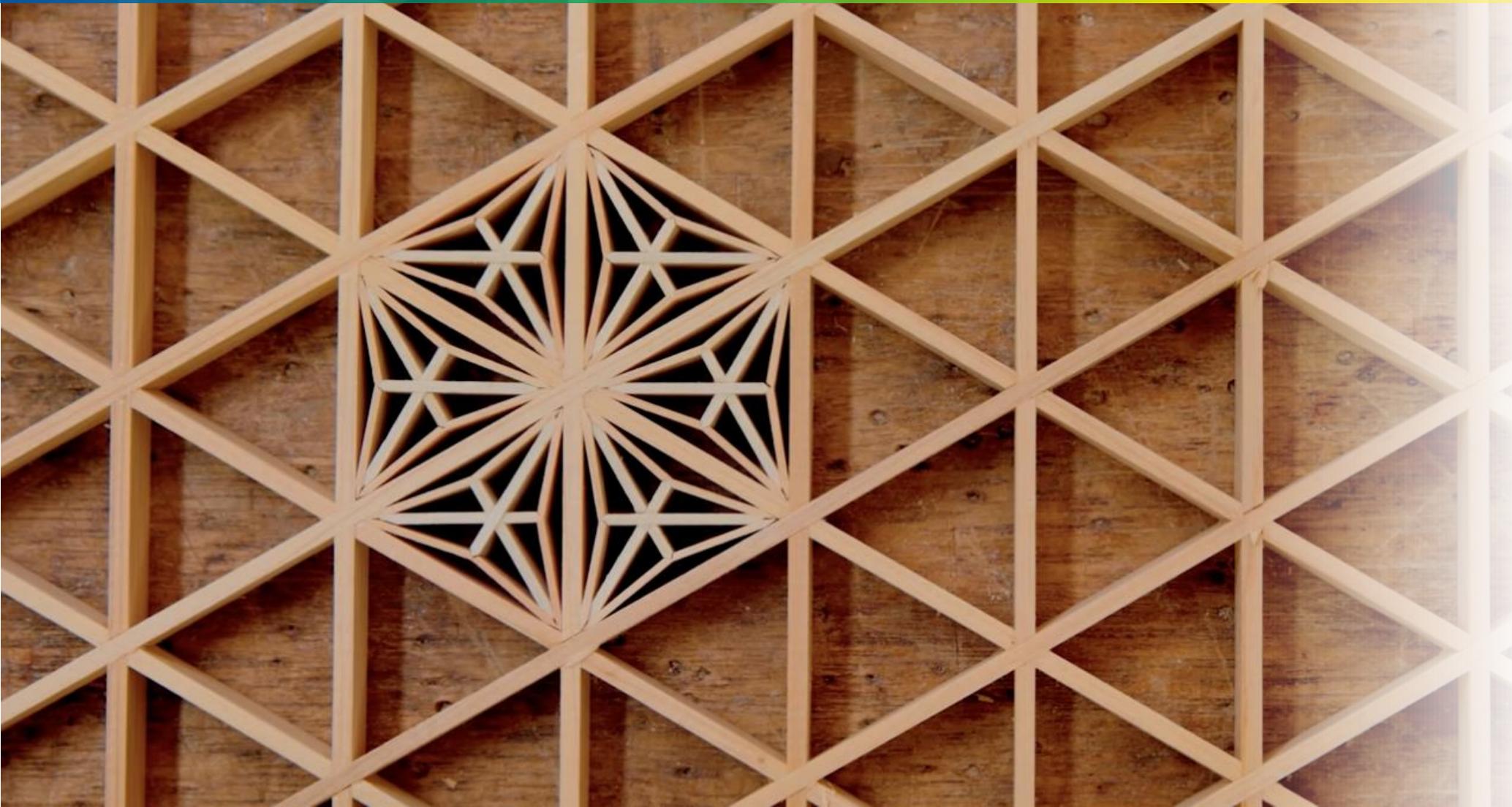
コンセプト 4	コンセプト 5



## 第一三共は

- 新しいサイエンス&テクノロジーを追求するための飽くなき情熱を持っている
- 完璧を追求するための卓越したクラフトパーソンシップを発揮している
- 患者さんに独自の価値を提供している

# 新しい標準治療を創り上げる



# データ駆動型創薬 (Data-Driven Drug Discovery, D4)

データ駆動型創薬を通じて社内外データを有効活用することにより、創薬研究の「成功確率」と「研究スピード」を高め、複数の開発候補品の創出に貢献

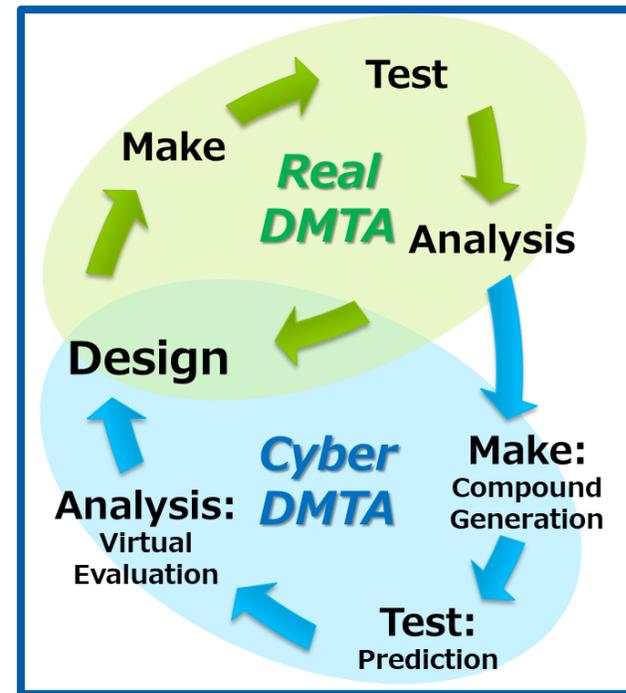
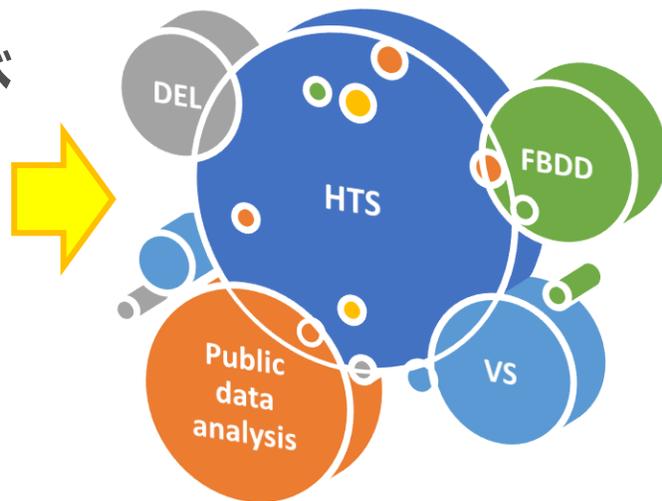
Exploratory

Hit discovery

Hit to lead / Lead optimization

Pre-Clinical

疾患および  
標的情報



開発候補品



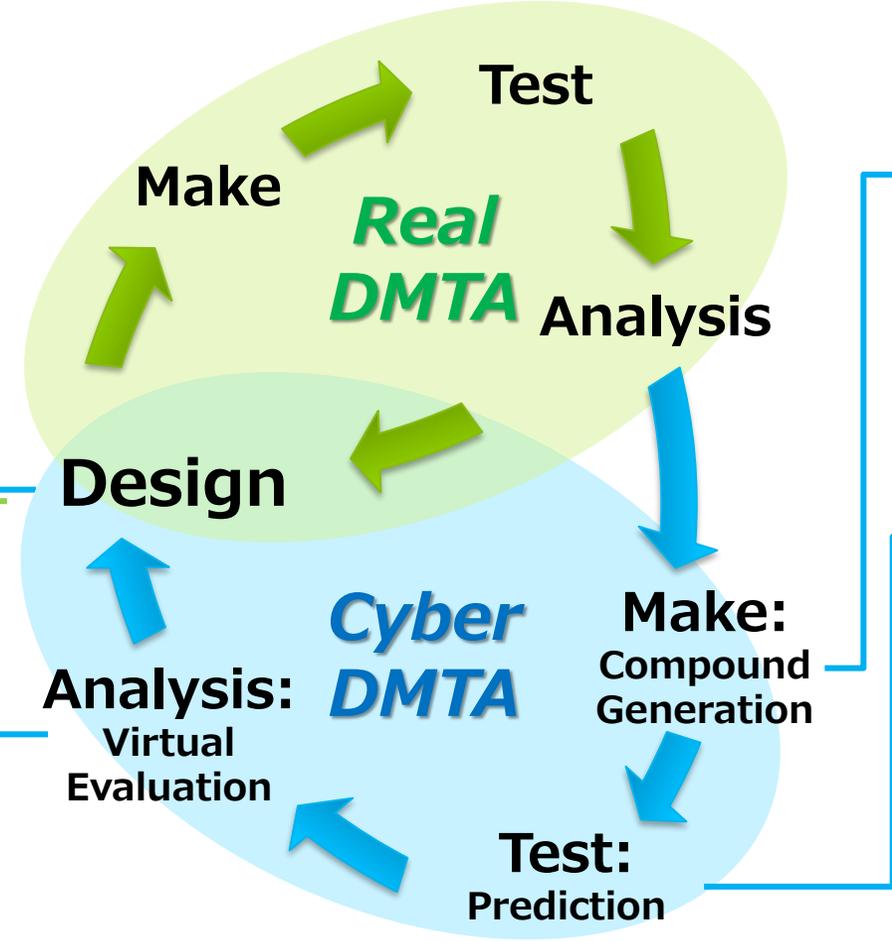
将来的にD4のスコープを拡大し、多様なモダリティへの適用と、最先端のコンピュータを活用したラボオートメーションによる創薬加速化を図る

# Cyber DMTAによる研究の効率・化合物デザインの質の向上

次に創るべき化合物を決定

CADD エキスパート  
D4メドケミスト  
メドケミスト

有望そうな化合物への絞り込み



バーチャルに色々な化合物を数多く発生させる

In-house substituent database

マシンラーニングによる物性予測

Database	Target parameter	Model / Method
In-house	Bioactivity	LightGBM
Public	LogD	Random Forest
Project-local dataset	MS	SVM
	hERG	⋮

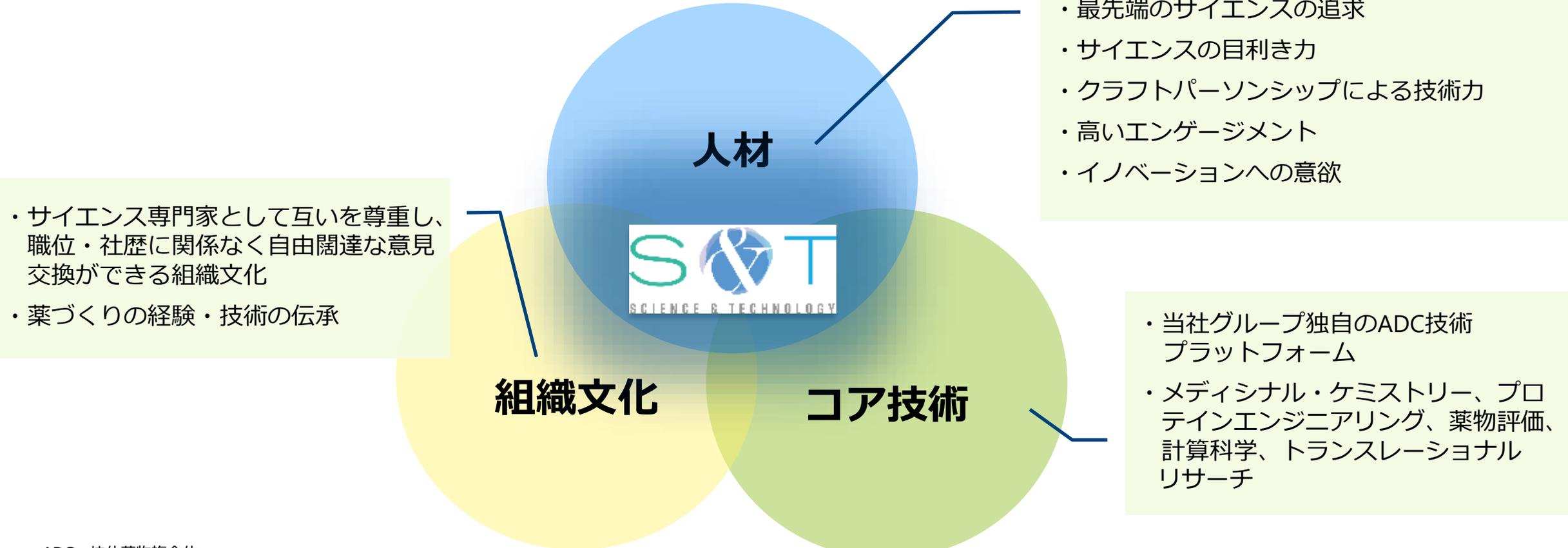
緻密な計算により標的への結合を予測

◆ 各種ツールの作成・導入によるデータの適切な解析からより質の高い化合物デザインを早期に得ることが可能になった

# 次の成長ドライバーの見極めに向けて

## 第一三共の強みである**Science & Technology**のさらなる強化が 持続的成長に向けて必要不可欠

### 第一三共の強み



# 本日本話する内容

① Opening

② R&D Strategy

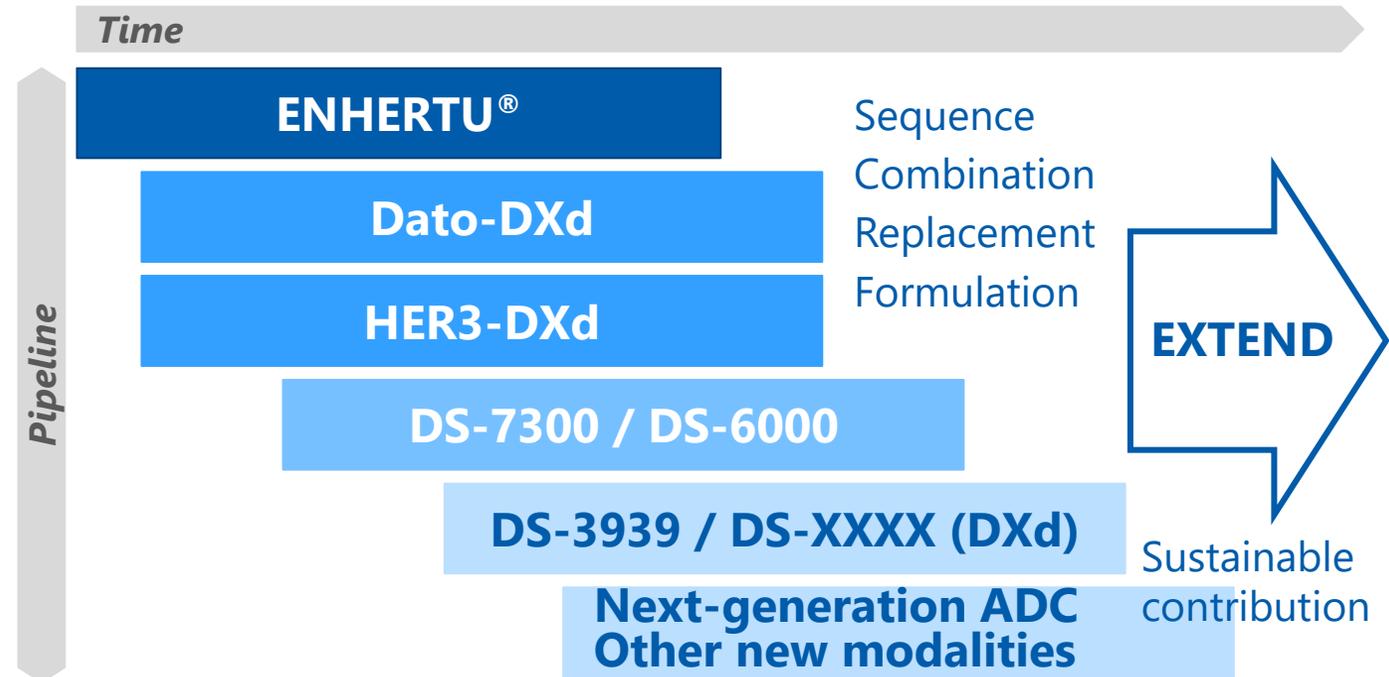
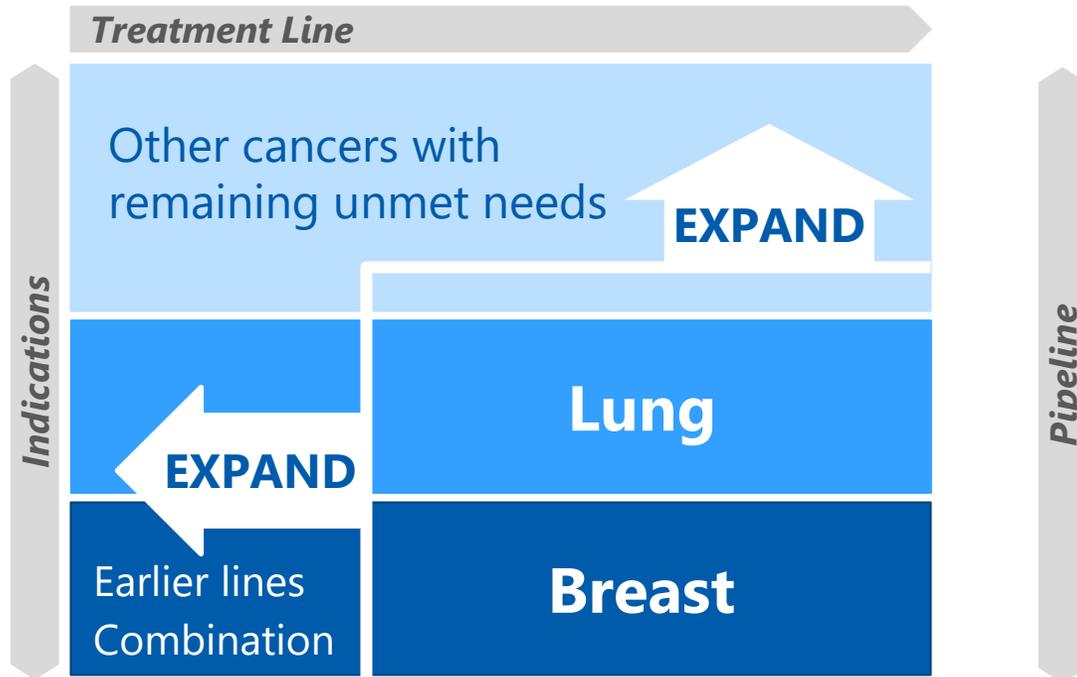
③ Research Capability

**④ Clinical Progress**

⑤ Q&A



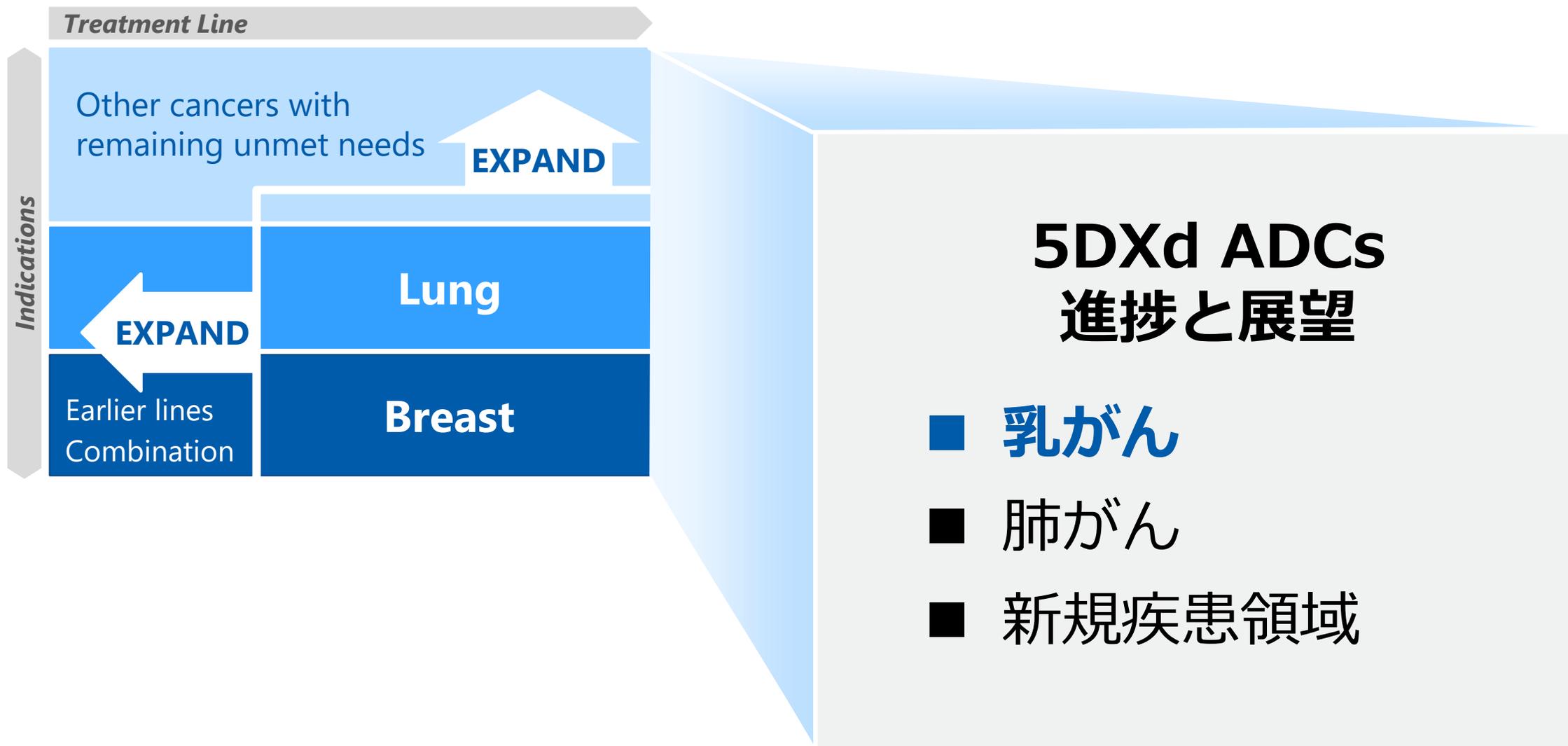
# EXPAND (拡大) と EXTEND (延伸) : 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献



- **乳がん**と**肺がん**におけるDXd ADC療法の確立と拡大
- **より早期へ**: 早期治療ライン・早期ステージにおいて化学療法を置き換える
- **より広く**: 現在注力している領域を超えて新たな適応を目指し、新規治療法を必要とするより多くの患者さんに届ける

- **エンハーツ®**治療後のアンメットニーズへの対応
- 効果的な**逐次療法 (sequencing)**、**新規の併用療法 (combination)**、または**製剤 (formulation)**を探索し有効性を高めよりよい治療を目指す
- 将来より多くの患者さんに貢献するために 5DXd ADCsに続く**早期パイプラインを育てる**

# EXPAND（拡大）と EXTEND（延伸）： 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献



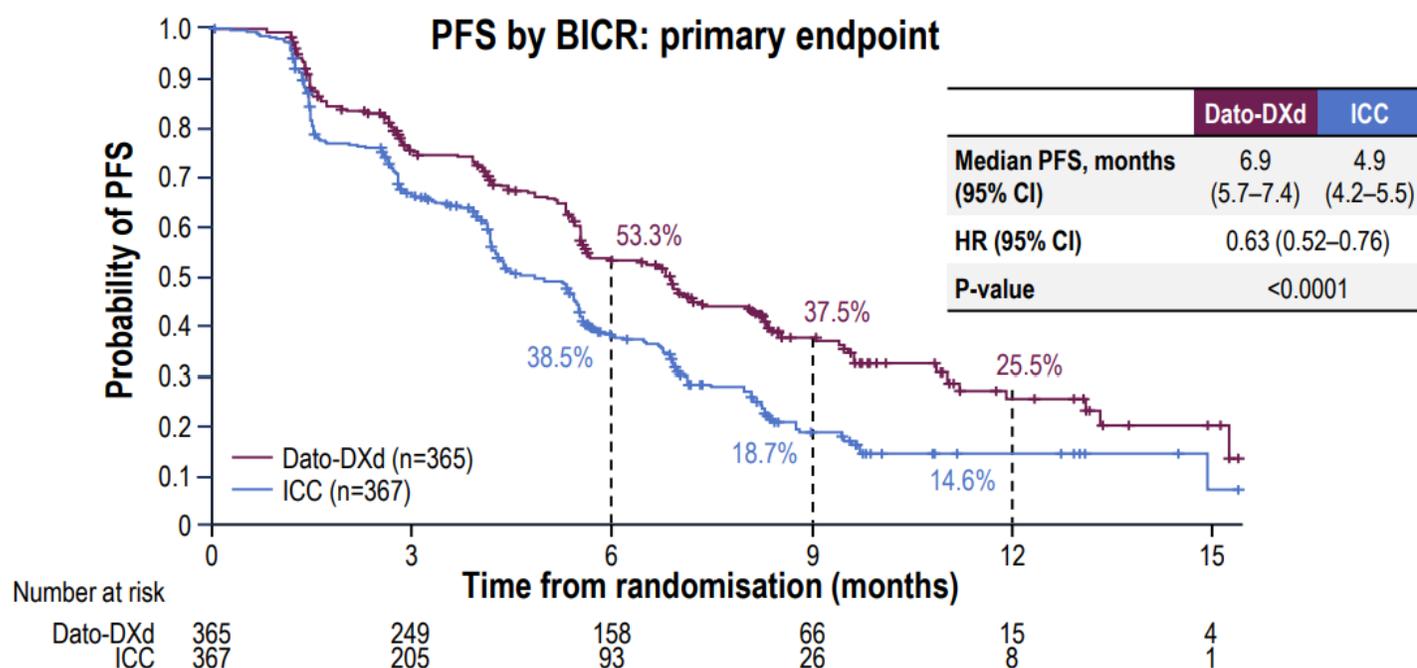


## 乳がん領域において更なるリーダーシップを発揮し、幅広い患者層に対して患者アウトカムを改善するための新たな治療オプションを提供

- 早期がんから転移性がんにわたる**基礎治療オプション**を提供できるように自社アセットを確立する
- 患者アウトカムを改善するための新規の**併用療法 (combination)** と**逐次療法 (sequencing)** を見つけ出す
- 乳がんの疾患領域全体にわたる**基礎的な生物学に関する知識**を向上させる

# Dato-DXdがHR陽性かつHER2低発現または陰性の乳がんにおいてTROP2 ADCの新しいスタンダードとなる可能性が示された

## PFS



**PFS by investigator assessment:** Median 6.9 vs 4.5 months; HR 0.64 (95% CI 0.53–0.76)

データカットオフ: 2023年7月

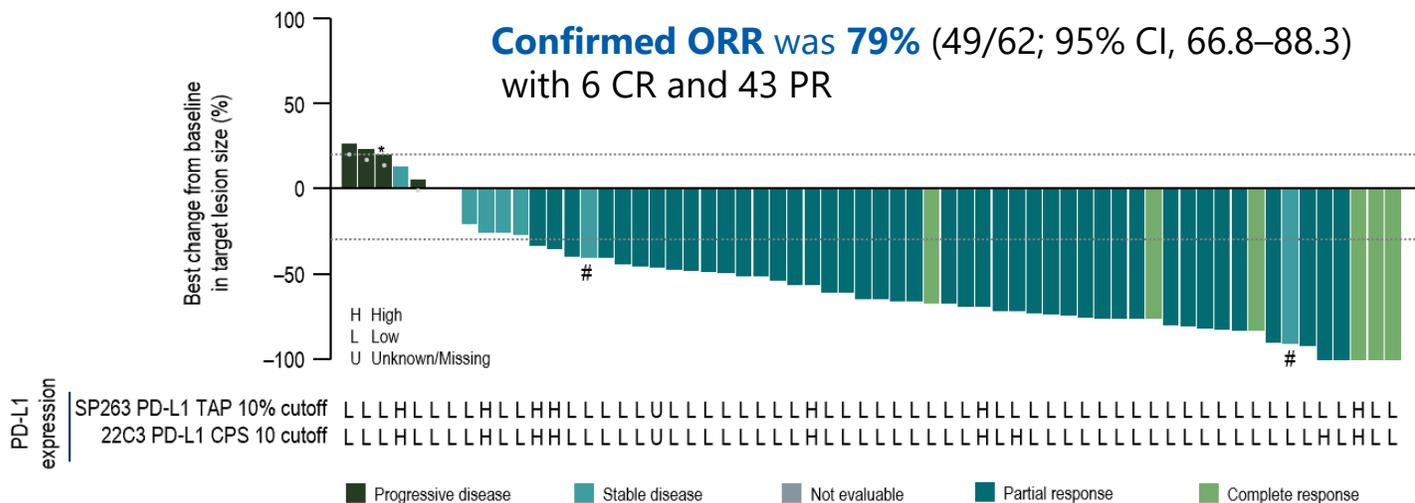
## TROPION-Breast01試験

- 主要評価項目はPFS とOS
- 2023年9月にTLR入手
- Dato-DXdの投与前に、患者のうち63%が1ライン、37%が2ラインの化学療法を受けていた
- **PFS中央値 (BICR)** : Dato-DXd群(n=365) では**6.9ヶ月**、 ICC群(n=367)では4.9 ヶ月。OSデータは解析時点では十分なイベント数に達していなかった
- **確定ORR**: Dato-DXd群では**36.4%**、 ICC群では22.9%
- Dato-DXd群はICC群と比較してグレード3以上のTRAEが**半数以下**であった(45%)
- **ILD発現率は低く、多くがグレード1または2であった**。1名がグレード3、1名がグレード5と判定された
- TROPION-Breat01試験データで**2023年度中**に米国にて承認申請予定

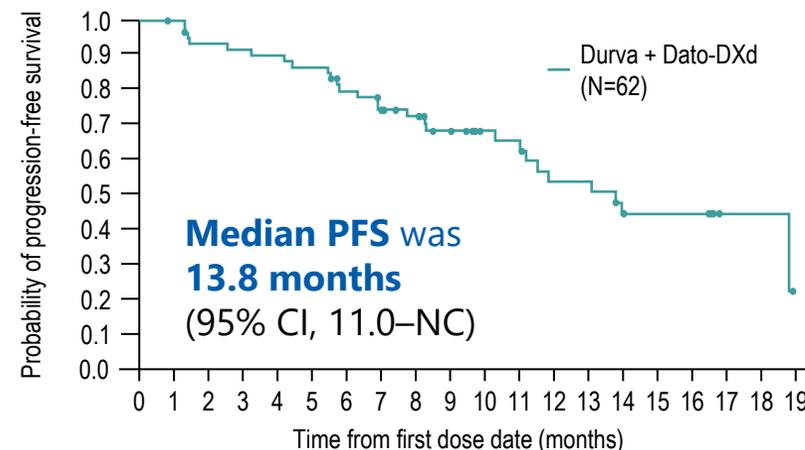
## Dato-DXdとデュルバルマブの併用は、バイオマーカーによる患者選択を実施していないTNBC 1次治療の患者に対して、引き続き有望かつ持続的な反応を示した

### Objective Response

**Confirmed ORR was 79%** (49/62; 95% CI, 66.8–88.3)  
with 6 CR and 43 PR



### PFS



データカットオフ: 2023年2月

### BEGONIA (アーム7)

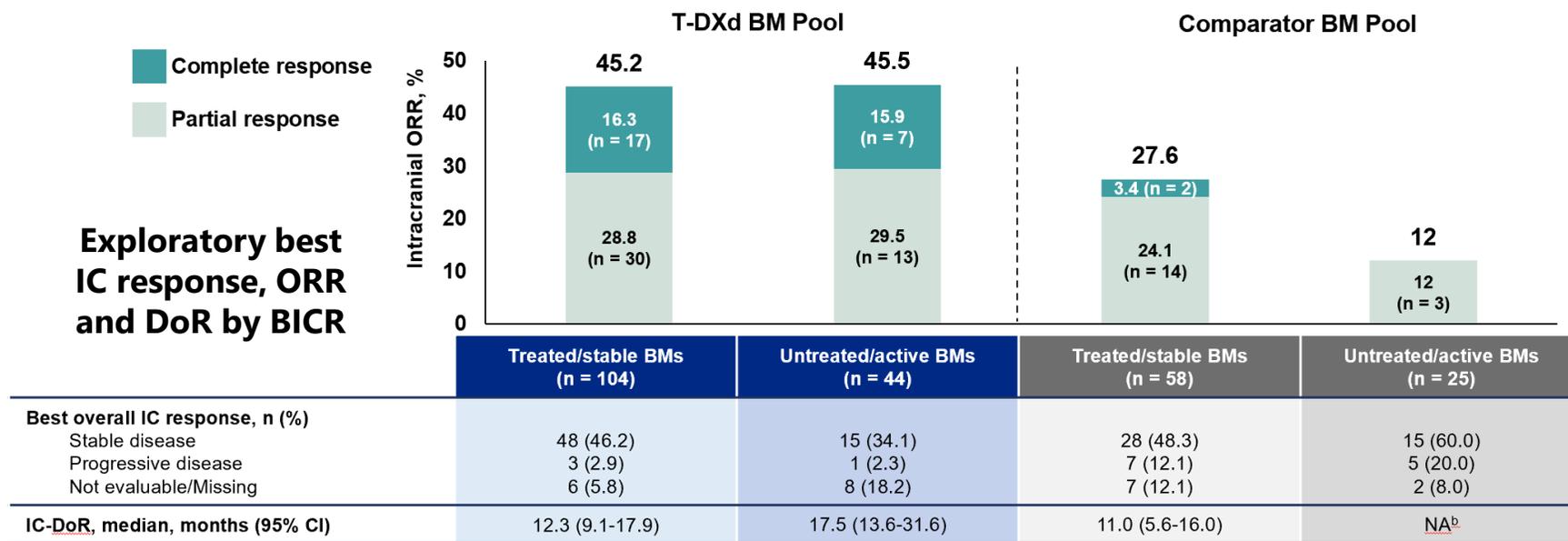
BEGONIA試験は進行・転移性TNBC 1次治療を対象とし、デュルバルマブと他の新規薬剤との併用による安全性と有効性を評価するオープンラベルのプラットフォーム試験。アーム7およびアーム8 (PD-L1陽性) にてデュルバルマブとDato-DXdの併用を評価中

- **確定ORR: 79%, DOR中央値: 15.5ヶ月, PFS中央値: 13.8ヶ月**
- **PD-L1の発現レベルによらず抗腫瘍効果が確認された**
- 最も一般的な有害事象は消化器系のものであり、一般的に軽度であった
- 3名 (5%) が治療関連のILD/肺臓炎と判定された (グレード2が2名、グレード1が1名)

## エンハーツ®は既治療かつ安定した脳転移および未治療かつ活動性の脳転移を有するHER2陽性転移性乳がん患者において効果的な治療オプションである

### HER2陽性転移性乳がんにおけるDESTINY-Breast01、DESTINY-Breast02および DESTINY-Breast03試験の探索的プール解析

#### 頭蓋内ORR<sup>a</sup>



■ 安定した脳転移 (IC-ORR 45.2% vs 27.6%, median IC-DoR 12.3 vs 11.0 months)および活動性脳転移(IC-ORR 45.5% vs 12.0%, median IC-DoR 17.5 vs NA)いずれの患者においてもT-DXd群で**長期間の頭蓋内での薬効 (intracranial (IC) responses)** が認められた。

■ 安定した脳転移 (12.2ヶ月 vs 8.7ヶ月) および活動性脳転移 (18.5ヶ月 vs 4.0ヶ月) いずれにおいてもT-DXd群で**より長い CNS-PFS中央値**が認められた。

■ 脳転移を有する患者の安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であり、全患者集団の安全性プロファイルと同等であった。

This table considers both target and non-target lesions at baseline. Lesions in previously irradiated areas were not considered measurable target lesions unless there was demonstrated progression in the lesion. <sup>a</sup>IC-ORR was assessed per RESIST v1.1. <sup>b</sup>IC-DoRNA due to small number of responders (n < 10).

## エンハーツ®と内分泌療法の併用は化学療法未治療のHER2低発現 転移性乳がん患者において忍容性と有効性を示し、今後の開発の可能性が支持される

### DESTINY-Breast08試験

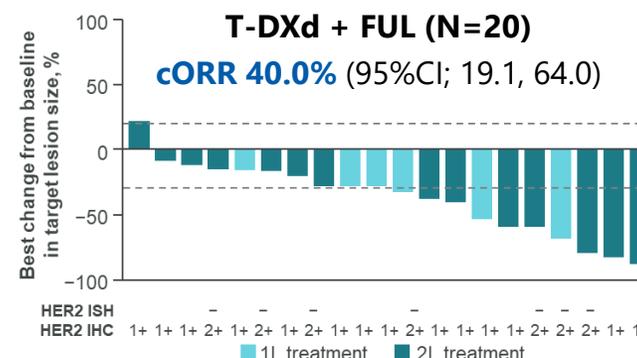
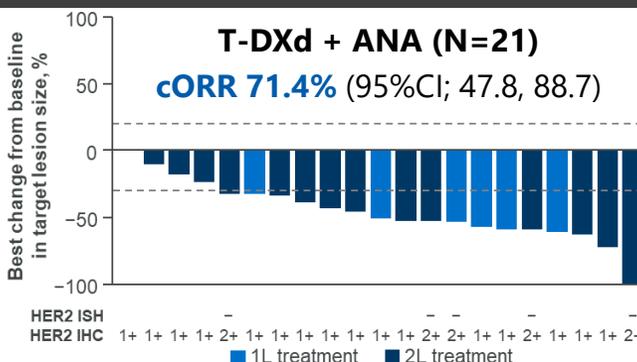
HER2低発現転移性乳がん患者において、エンハーツ®とその他の薬剤の併用による安全性、忍容性、薬物動態、予備的な有効性を検討するPh1b試験

#### 安全性

	T-DXd + ANA (N=21)	T-DXd + FUL (N=20)
Any-grade AEs	20 (95.2)	20 (100)
Any AEs ≥Grade 3	10 (47.6)	11 (55.0)
Any AEs ≥Grade 3 possibly related to either drug	7 (33.3)	10 (50.0)
AEs leading to dose interruptions/delays of T-DXd	12 (57.1)	9 (45.0)
AEs leading to dose reduction of T-DXd	6 (28.6)	4 (20.0)
AEs leading to discontinuation of T-DXd	4 (19.0)	6 (30.0)
Any SAEs	4 (19.0)	4 (20.0)
AEs leading to death†	1 (4.8)	0
<b>AESIs</b>		
Ejection fraction decreased‡	1 (4.8)	1 (5.0)
Pneumonitis (adjudicated as ILD related to any study drug)	0	5 (25.0), all grade 2

Data cutoff: Aug 16, 2023

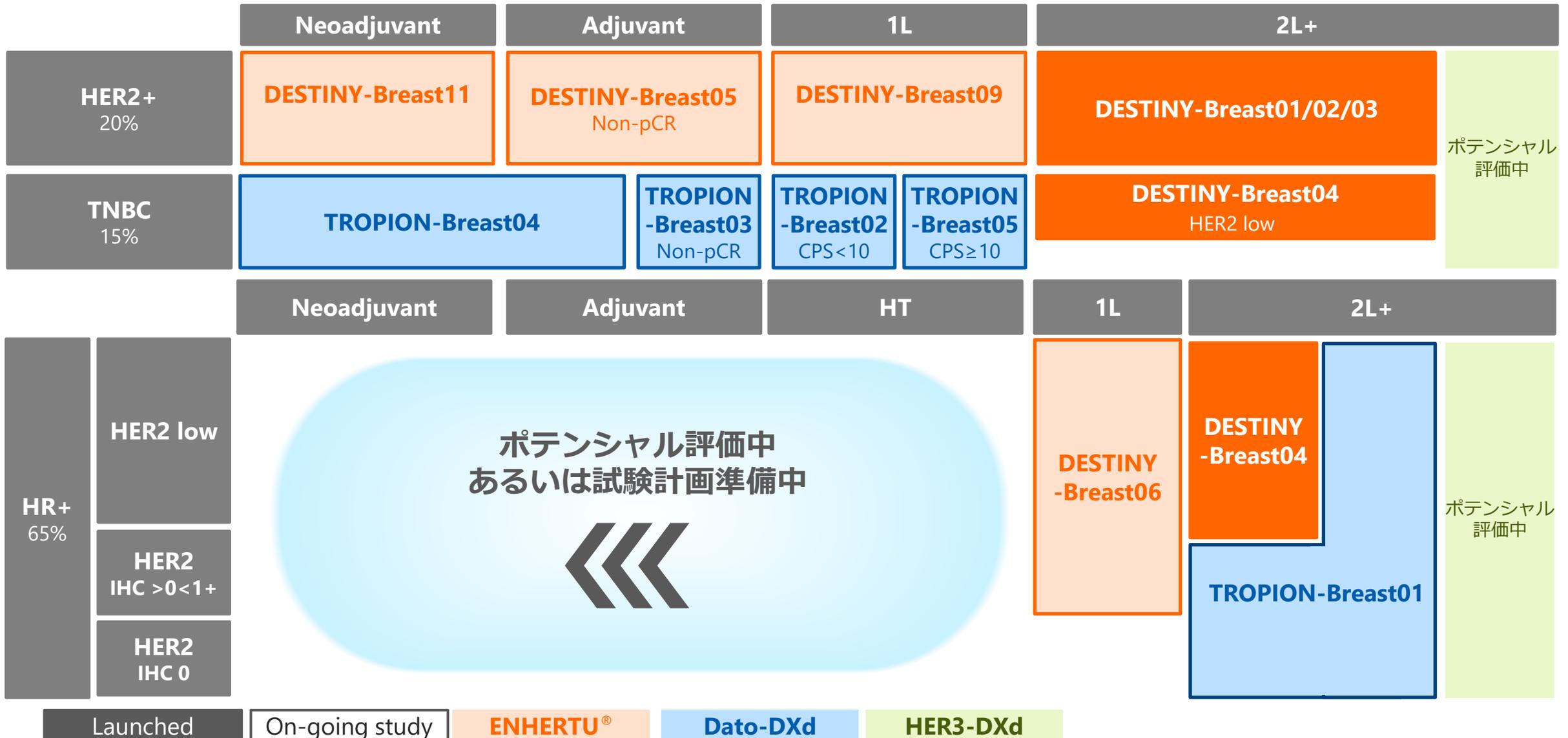
#### 有効性



- T-DXd+ アナストロゾール (ANA) 群では66.7%、T-DXd + フルベストラント (FUL) 群では70.0%が転移性乳がんに対する前治療を受けていた
- 安全性プロファイルは概ね既知の安全性プロファイルと同程度であった
- T-DXd + ANA群ではILDは認められなかった。一方、T-DXd+ FUL群ではグレード2のILD/肺臓炎が5件認められた
- 確定ORRはT-DXd + ANA群で71.4%、T-DXd + FUL群では40.0%
- mPFSはT-DXd + ANA群で13.4ヶ月 (95% CI; 8.5, 19.4)、T-DXd + FUL群では評価不能 (95% CI; 5.6, NE)
- データセットが小さいため、有効性の結果の解釈は限定される。今後のさらなる検討が必要

† Reported by investigator as related to disease and drug-induced pneumonitis; however, the ILD was not considered to be drug-induced by adjudication. ‡ Both cases Grade 2 and resolved at DCO.\*NE signifies that DOR or PFS was not reached for these patients at the time of data cutoff. AE: 有害事象、AESI: 特に注目すべき有害事象、ANA: アナストロゾール、CI: 信頼区間、cORR: 確定客観的奏効率、DOR: 奏効持続期間、FUL: フルベストラント、IHC: 免疫組織化学染色、ISH: *in situ* hybridization、mPFS: 無増悪生存期間中央値、NE: 評価不能、ORR: 客観的奏効率、SAE: 重篤な有害事象、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン (エンハーツ®)

# 乳がんのより広範な領域に対応するためにDXd ADCを確立・拡大する



# EXPAND（拡大）と EXTEND（延伸）： 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献



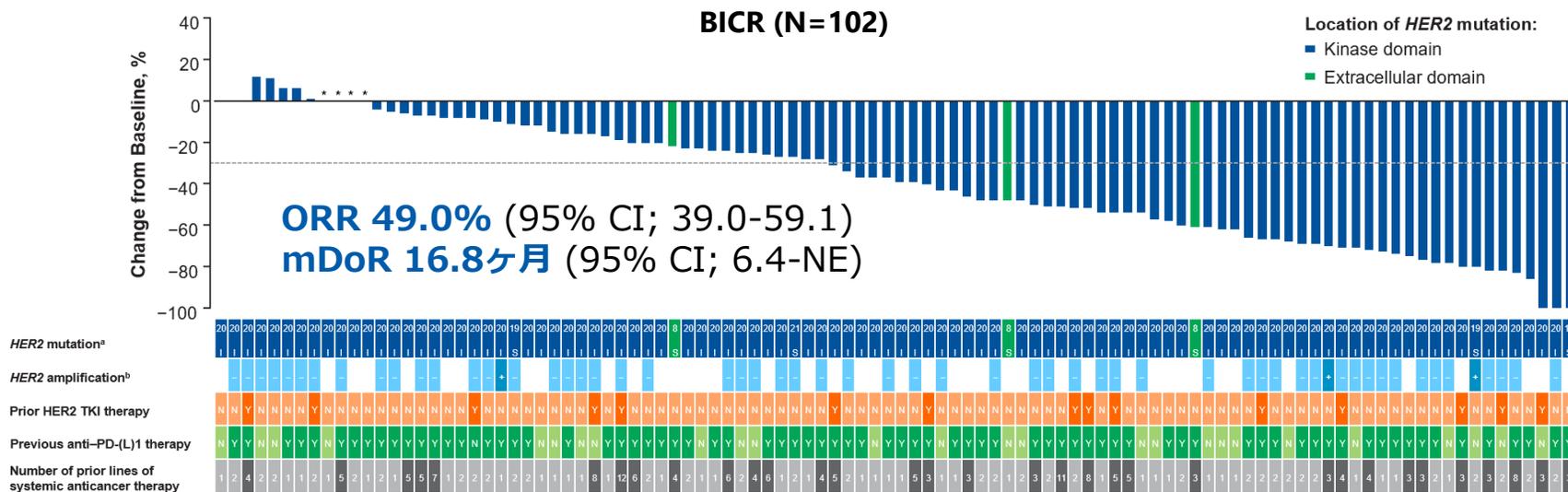


## 第一三共の幅広いポートフォリオを活用し 多様な患者タイプの肺がんのアンメット ニーズを満たすため、標準治療を変革する 薬を届ける

- 転移性NSCLCにおいて、DXd ADCsを基本的な治療としてより良い2次以降の治療および他と差別化できる併用療法（combinations）を提供する
- 初期ステージのNSCLCの治療を確立するためにDXd ADCsのイノベーションを活用する
- 重要なアンメットニーズに対応するために進展型SCLCに対する新規治療アプローチを特定する

## 前治療歴のあるHER2遺伝子変異を有するNSCLC患者において、エンハーツ® 5.4mg/kgは標準治療として支持された

### Objective Response in 5.4 mg/kg



### DESTINY-Lung02試験

HER2遺伝子変異を有するNSCLC患者においてエンハーツ® 5.4 mg/kgと6.4 mg/kgの有効性と安全性を評価するPh2試験

DESTINY-Lung02試験の結果\*に基づき、エンハーツ®のHER2遺伝子変異NSCLCに対する承認は、日本（2023年8月）、欧州（2023年10月）へ拡大

\*米国承認（2022年8月）

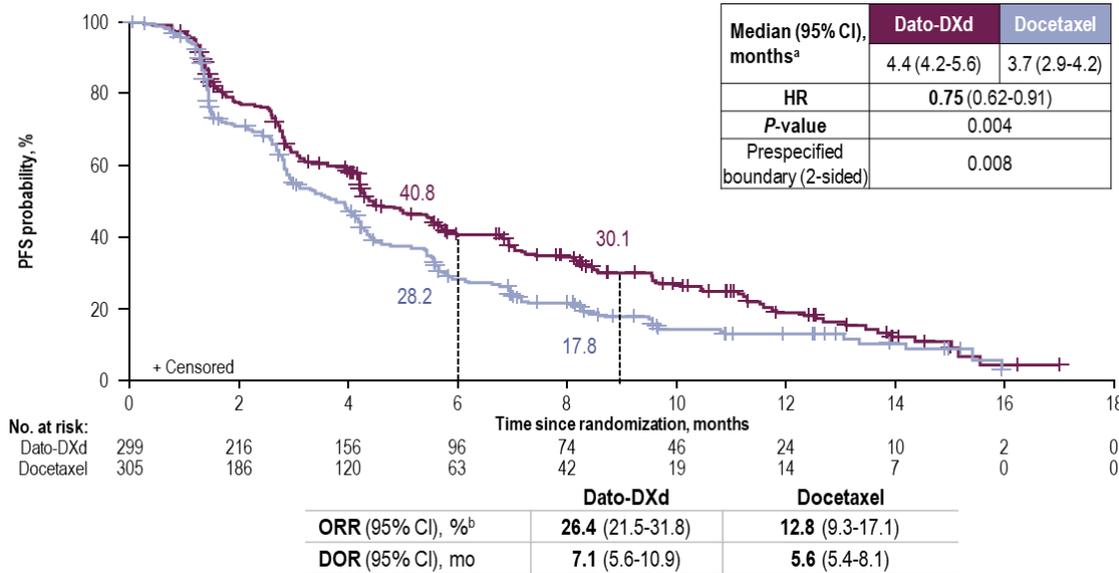
- エンハーツ®は5.4 mg/kgおよび6.4 mg/kgの用量で**強力かつ持続的な**反応を示した
- HER2遺伝子変異のタイプ、HER2増幅の状態、および全身抗がん剤治療歴に関係なく、反応は**一貫していた**
- 安全性プロファイルは、両用量で**忍容性があり、また全般的に管理可能**だが、TEAEsおよびILDの発生率が低い点で5.4 mg/kgが望ましかった

\*Indicates the patient had 0 best percentage change from baseline in the sum of diameters for all target lesions. Numbers in the HER2 mutation row indicate in which exon the mutation occurred (8, 19, or 20). HER2 amplification was only assessed in patients who received T-DXd 5.4 mg/kg. <sup>a</sup>Activating HER2 mutation documented from an archival or fresh tumor tissue sample by certified local laboratory assessment. <sup>b</sup>HER2 amplification status was evaluated using an exploratory Oncomine DX Target test copy number algorithm on NSCLC formalin formalin-fixed paraffin paraffin-embedded tissue samples.

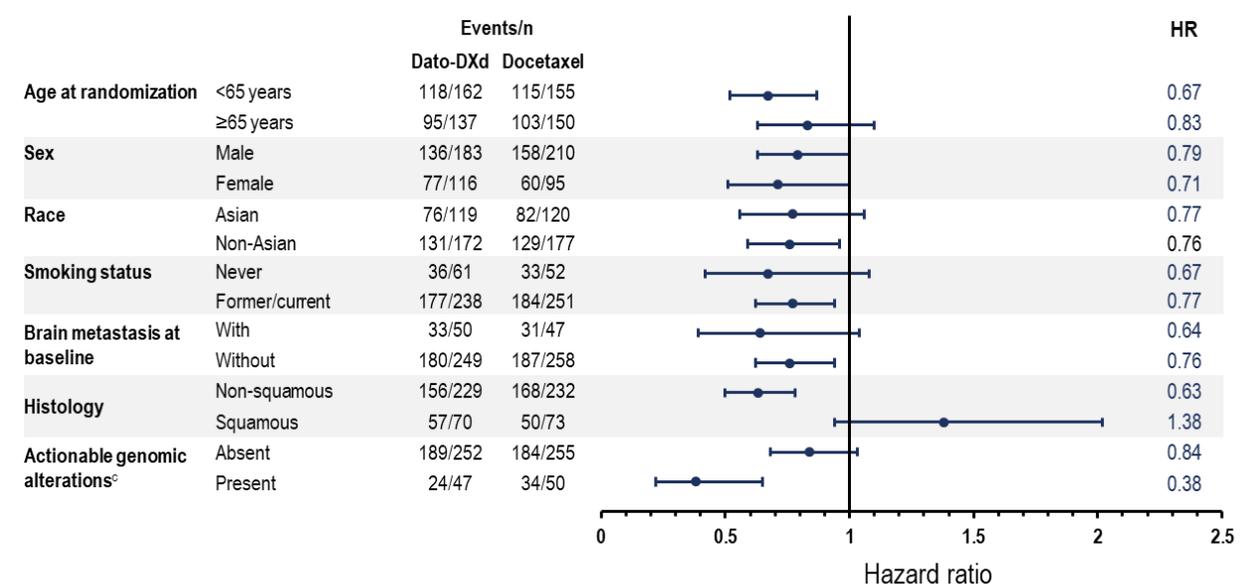
BICR: 盲検下独立中央判定、CI: 信頼区間、I: 挿入、ILD: 間質性肺疾患、mDoR: 奏効持続期間中央値、NE: 推定不能、NSCLC: 非小細胞肺癌、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン（エンハーツ®）、TEAEs: 治験薬投与下に発現した有害事象、S: 代替

# Dato-DXdはNSCLCでドセタキセルと比較して統計的に有意なPFSの改善を示した初めてのADC

PFS (ITT集団)



PFS (主なサブグループ)



■ 2つの主要評価項目のうちの1つであるPFSを達成

■ ハザード比： 0.75 (95% CI, 0.62-0.91)

■ ORR： Dato-DXd; 26.4%, ドセタキセル; 12.8%

■ PFS中央値： Dato-DXd; 4.4ヶ月, ドセタキセル; 3.7ヶ月

■ OSの中間解析においてDato-DXdが優位であり、最終解析に向けて試験継続中

■ ハザード比： 非扁平上皮がん 0.63, 扁平上皮がん 1.38

■ ハザード比： アクシヨナブル遺伝子変異を有しない患者 0.84, アクシヨナブル遺伝子変異を有する患者 0.38

Data cutoff: Mar 2023

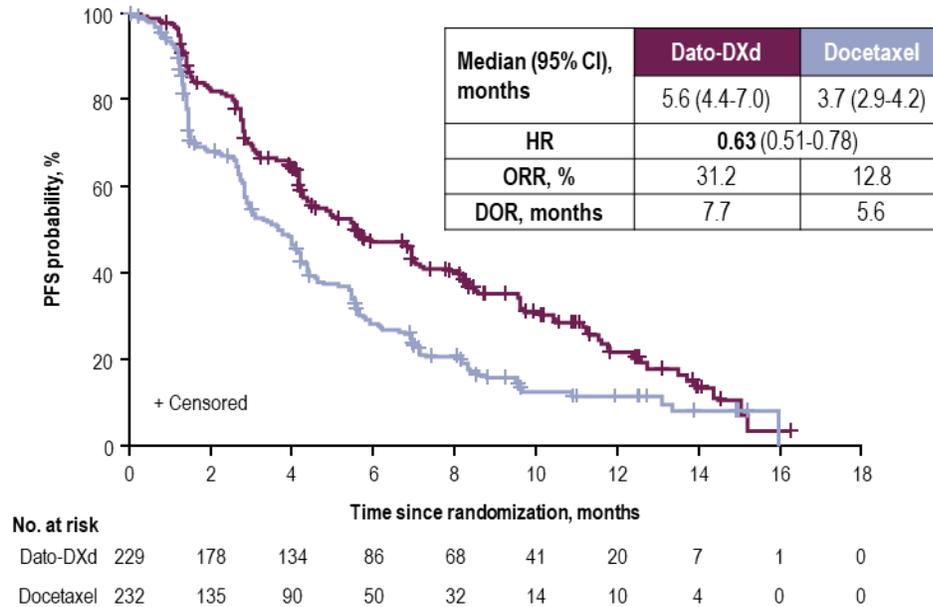
<sup>a</sup>Median PFS follow-up time was 10.9 (95% CI, 9.8-12.5) and 9.6 (95% CI, 8.2-11.9) months for Dato-DXd and docetaxel, respectively. <sup>b</sup>Included four CRs and 75 PRs for Dato-DXd and 39 PRs for docetaxel.

<sup>c</sup>Regardless of histology

ADC：抗体薬物複合体、CI：信頼区間、DOR：奏効持続期間、DTX：ドセタキセル、HR：ハザード比、ITT：治療の意図、mo：ヶ月、NSCLC：非小細胞肺がん、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間

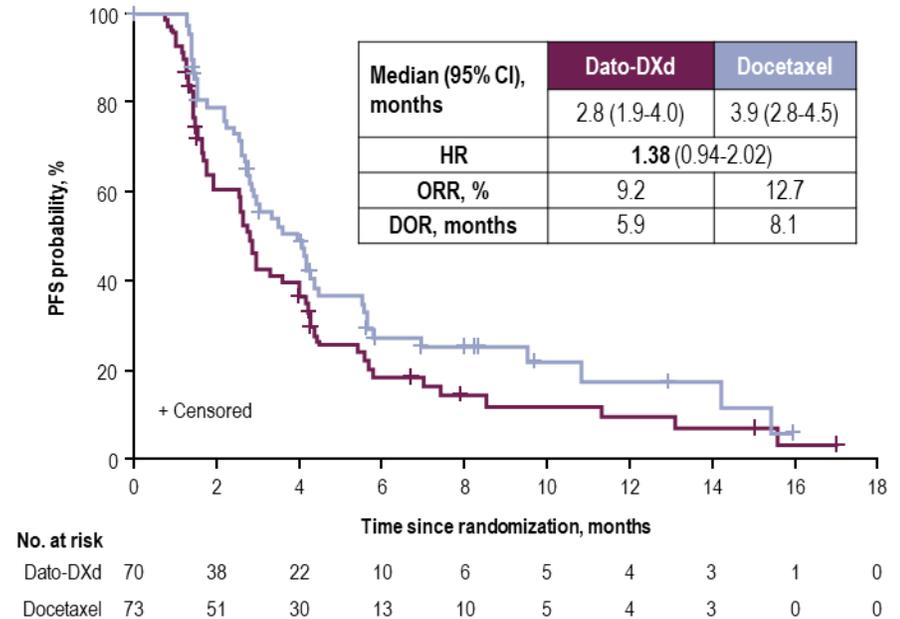
## Dato-DXdは非扁平上皮NSCLC 2次治療以降において標準治療を変革しうる

▶ PFS (非扁平上皮がん、アクシヨナブル遺伝子変異にかかわらず)



AGAのない非扁平上皮がんにおけるPFS HR: 0.71 (0.56, 0.91)

▶ PFS (扁平上皮がん、アクシヨナブル遺伝子変異にかかわらず)



- 非扁平上皮がんを含む事前に指定されたサブグループにおいて、より長いPFS中央値が見られた: 非扁平上皮がん (5.6 vs 3.7ヶ月)
- TROPION-Lung08試験のプロトコルを修正して、扁平上皮がん患者の組み入れを中止予定
- TROPION-Lung01のデータに基づき、**2023年度中に米国で申請予定**

## 化学療法と比較して良好な忍容性、ILDについて注意深いモニタリングが必要

TRAEs, n (%)	Dato-DXd N=297	Docetaxel N=290
<b>All grades</b>	257 (87)	252 (87)
Grade ≥3	73 (25)	120 (41)
<b>Associated with dose reduction</b>	58 (20)	85 (29)
<b>Associated with dose delay</b>	49 (17)	31 (11)
<b>Associated with discontinuation</b>	23 (8)	34 (12)
<b>Associated with death<sup>a</sup></b>	3 (1)	2 (1)
<b>Serious TRAEs</b>	30 (10)	36 (12)
Grade ≥3	25 (8)	33 (11)

<sup>a</sup>Investigator assessed. Dato-DXd: 2 cases of ILD/pneumonitis and 1 case of sepsis;  
docetaxel: 1 case of ILD/pneumonitis and 1 case of septic shock.  
The safety analysis set included all randomized patients who received ≥1 dose of the study drug.

- ドセタキセルと比較してDato-DXdではグレード3以上のTRAEが少なかった
- ドセタキセルと比較してDato-DXdでは用量減量や治療の中止につながるTRAEは少なかった

AESI, n (%)	Dato-DXd N=297	Docetaxel N=290
<b>Stomatitis/oral mucositis<sup>a</sup></b>		
All grades	160 (54)	59 (20)
Grade ≥3	19 (6)	4 (1)
<b>Ocular events<sup>b</sup></b>		
All grades	57 (19)	27 (9)
Grade ≥3	5 (2) <sup>c</sup>	0
<b>Adjudicated drug-related ILD<sup>d</sup></b>		
All grades	25 (8)	12 (4)
Grade ≥3	10 (3)	4 (1)
Grade 5	7 (2)	1 (0.3)

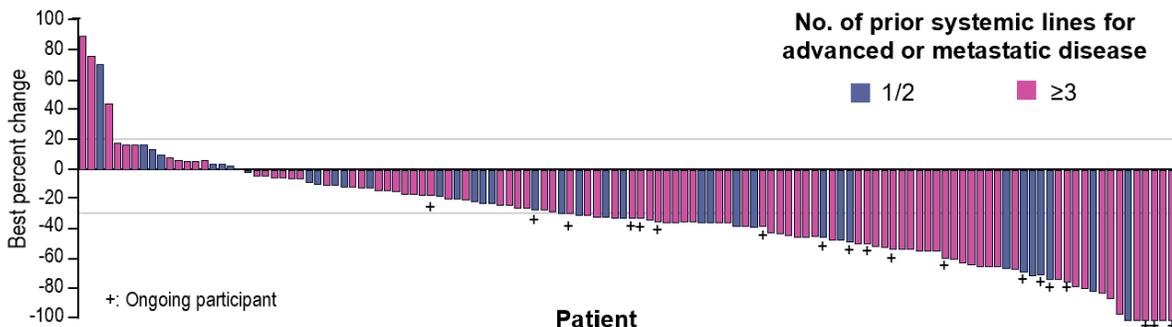
<sup>a</sup>Events included the selected PTs oral mucositis/stomatitis, oropharyngeal pain, mouth ulceration, odynophagia, dysphagia, oral pain, glossitis, pharyngeal inflammation, aphthous ulcer, and oral mucosa erosion. <sup>b</sup>Ocular events included selected PTs from the corneal disorder SMQ and selected relevant PTs from the eye disorder SOC. <sup>c</sup>Included 4 cases of keratitis and 1 case of ulcerative keratitis. <sup>d</sup>ILD includes events that were adjudicated as ILD and related to use of Dato-DXd or docetaxel (includes cases of potential ILD/pneumonitis based on MedDRA v26.0 for the narrow ILD SMQ, selected terms from the broad ILD SMQ, and PTs of respiratory failure and acute respiratory failure). <sup>e</sup>Among treated patients, histology information per the case report form.

- 薬剤に関連するグレード5のILDと判定された患者は7名
  - 7名中4名の主な死因は病勢進行に起因すると治験医師が判断
  - 非扁平上皮がん：232名中4名(1.7%)  
扁平上皮がん：65名中3名(4.6%)<sup>e</sup>

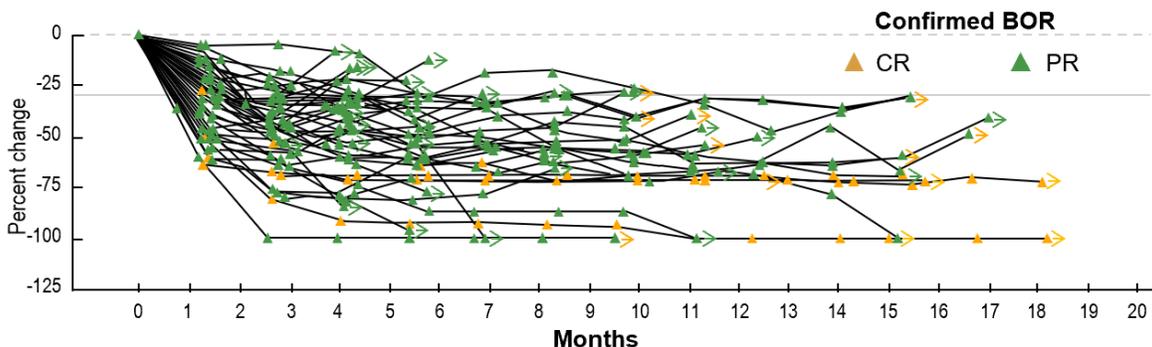
# 複数の前治療歴のあるアクションナブル遺伝子変異を有するNSCLC患者において Dato-DXdの治療により有望な抗腫瘍効果が見られた

## 有効性

Best Percent Change From Baseline in Sum of Diameters of Target Lesions



Percent Change From Baseline in Sum of Diameters of Target Lesions in Patients With Confirmed CR/PR<sup>c</sup>



## TROPION-Lung05試験

■ アクションナブル遺伝子変異を有する進行または転移性NSCLC患者のうち、標的療法およびプラチナ製剤にて治療時あるいは治療後に病勢進行した患者においてDato-DXdの評価を行う単群のPh2試験

- 全患者における確定ORRとPFS中央値はそれぞれ**35.8%**と**5.4ヶ月**
- Dato-DXdは管理可能な安全性プロファイルを有し、グレード3以上の血液毒性あるいは薬剤関連の有害事象の発生率は低かった
- 薬剤に関連するILDと判定された患者は合計5名(4%)で、グレード3以上が1名(1%) (この1名はグレード5)

Response per BICR	All treated patients (N=137)	Patients with EGFR mutations (N=78)	Patients with ALK rearrangement (N=34)
ORR confirmed, n (%) [95% CI] <sup>a</sup>	49 (35.8) [27.8-44.4]	34 (43.6) [32.4-55.3]	8 (23.5) [10.7-41.2]
Median DOR (95% CI), months	7.0 (4.2-9.8)	7.0 (4.2-10.2)	7.0 (2.8-8.4)
DCR confirmed, n (%) [95% CI] <sup>a</sup>	108 (78.8) [71.0-85.3]	64 (82.1) [71.7-89.8]	25 (73.5) [55.6-87.1]
Median PFS, (95% CI), months <sup>b</sup>	5.4 (4.7-7.0)	5.8 (5.4-8.3)	4.3 (2.6-6.9)

データカットオフ：2022年12月

<sup>a</sup> 両側95%信頼区間はClopper-Pearsonの正確な二項分布に基づく <sup>b</sup> PFS中央値およびPFSの確率はKaplan-Meier法に基づく <sup>c</sup> 盲検化独立中央判定に基づく

BICR: 盲検下独立中央判定、BOR: 最良総合効果、CI: 信頼区間、CR: 完全奏効、DCR: 病勢コントロール率、DOR: 奏効持続期間、ILD: 間質性肺疾患、NSCLC: 非小細胞肺癌、ORR: 客観的奏効率、PFS: 無増悪生存期間、46 PR: 部分奏効

# HER3-DXdはEGFR TKIおよびプラチナ製剤治療後に進行したEGFR変異NSCLC に対して臨床的に意義のある持続的な有効性を示した

Confirmed responses and survival		Prior EGFR TKI (any) and PBC (N=225)	Subset with prior 3G EGFR TKI and PBC (n=209)
cORR (95% CI), %		29.8 (23.9-36.2)	29.2 (23.1-35.9)
Best overall response (BICR), n (%)	CR	1 (0.4)	1 (0.5)
	PR	66 (29.3)	60 (28.7)
	SD <sup>a</sup>	99 (44.0)	91 (43.5)
	PD	43 (19.1)	41 (19.6)
	NE <sup>b</sup>	16 (7.1)	16 (7.7)
DCR (95% CI), %		73.8 (67.5-79.4)	72.7 (66.2-78.6)
DOR, median (95% CI), mo		6.4 (4.9-7.8)	6.4 (5.2-7.8)
PFS, median (95% CI), mo		5.5 (5.1-5.9)	5.5 (5.1-6.4)
OS, median (95% CI), mo		11.9 (11.2-13.1)	11.9 (10.9-13.1)

<sup>a</sup> Includes non-CR/non-PD. <sup>b</sup> No adequate postbaseline tumor assessment (n=12); SD too early (SD <5 weeks after start of study treatment [n=4])

## HERTHENA-Lung01試験

1種類以上のEGFR TKIおよびプラチナ製剤併用療法を受けたEGFR変異NSCLC患者においてHER3-DXdの抗腫瘍活性を評価する申請用Ph2試験

- 主要評価項目はORR、副次評価項目はDOR、PFS、OS等
- 2021年12月にFDAより画期的治療薬指定を受領
- 2023年度中に米国で承認申請予定
- 本試験の確認用Ph3試験としてHERTHENA-Lung02試験が進行中

- 全患者：確定ORR 29.8%、DOR中央値 6.4ヶ月、PFS中央値 5.5ヶ月、OS中央値 11.9ヶ月。EGFR TKIに対して多様な耐性メカニズムを有する患者において、また、投与開始前の腫瘍中のHER3発現レベルに関わらず良好な有効性を示した
- もっともよく認められたTEAEは吐き気、血小板減少症、食欲減退であった。ILDの発生率は5.3%であり、グレード5のILDが1名認められた。全体的な安全性のプロファイルは管理可能であり、これまでの報告と一致していた

## 放射線療法の前治療のない患者においてHER3-DXdは臨床的に意義のある持続的な頭蓋内の反応を示した

### 頭蓋内における有効性

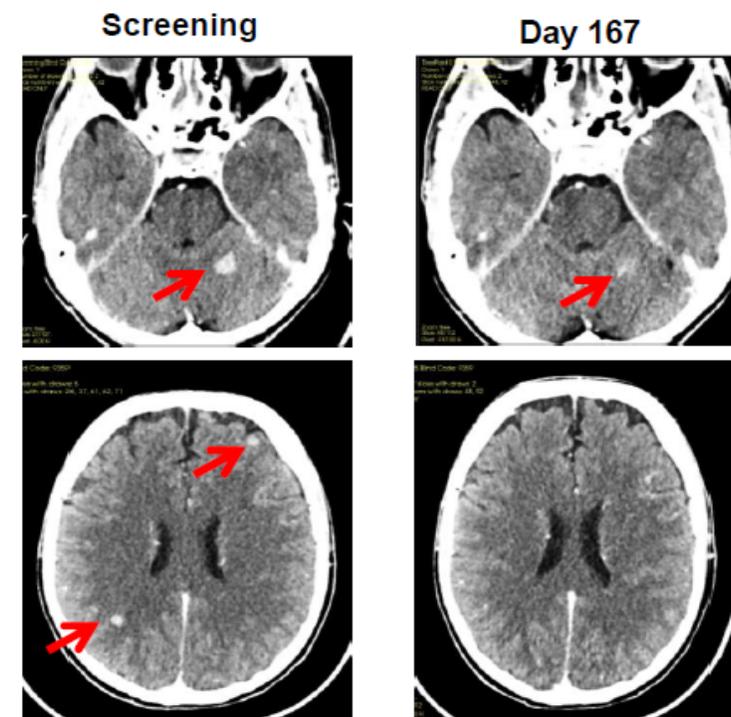
Responses by CNS BICR <sup>a</sup>	All patients with baseline BM by CNS BICR (n=95)	Patients whose baseline BM had not been irradiated (n=30) <sup>b</sup>
CNS cORR, n (%) [95% CI]	19 (20.0) [12.5, 29.5]	10 (33.3) [17.3-52.8]
CR, n (%)	15 (15.8)	9 (30.0) <sup>c</sup>
PR, n (%)	4 (4.2)	1 (3.3)
SD/non-CR/non-PD, n (%)	57 (60.0)	13 (43.3)
PD, n (%)	13 (13.7)	4 (13.3)
NE, n (%)	6 (6.3)	3 (10.0)
CNS DCR (95% CI), %	80.0 (70.5, 87.5)	76.7 (57.7-90.1)
CNS DOR, median (95% CI), mo	9.2 (8.1-11.1)	8.4 (5.8-9.2)

Snapshot data cutoff, 18 May 2023.

Median study follow-up, 18.9 (range, 14.9-27.5) months.

CNSにおける比較有効性は、無作為化試験であるHERTHENA-Lung02試験によってさらに評価される予定

### Partial CNS Response in a Patient With a Measurable CNS BICR Target Lesion

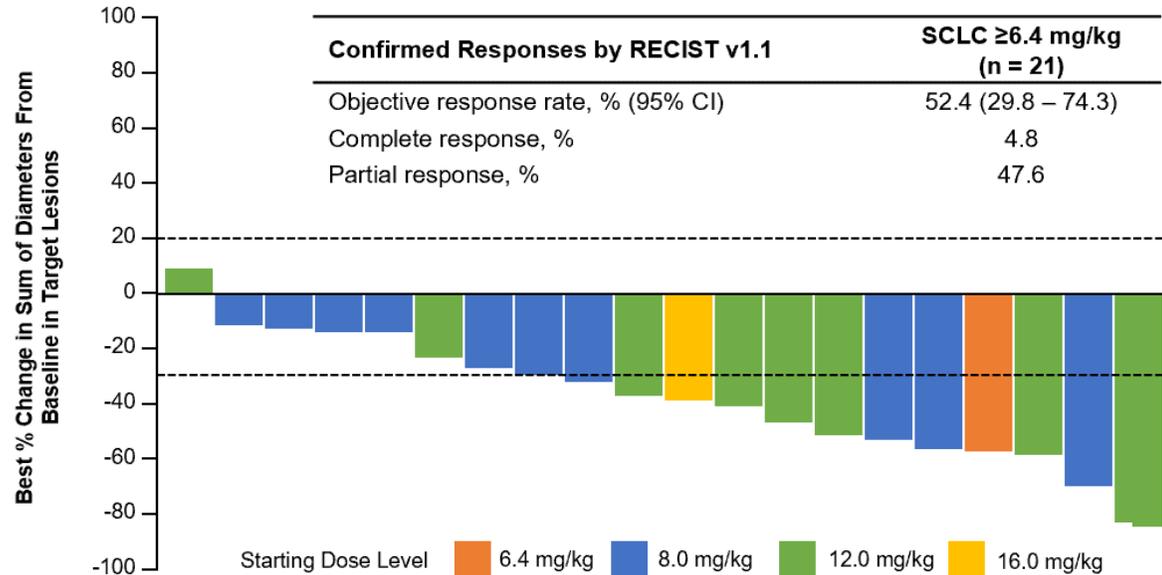


BICR : 盲検下独立中央判定、CNS : 中枢神経系、CR : 完全奏効、DCR : 病勢コントロール率、DOR : 奏効持続期間、MRI : 磁気共鳴画像、ORR : 客観的奏効率、PD : 病態進行、PR : 部分奏効、RECIST : 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、SD : 病態安定

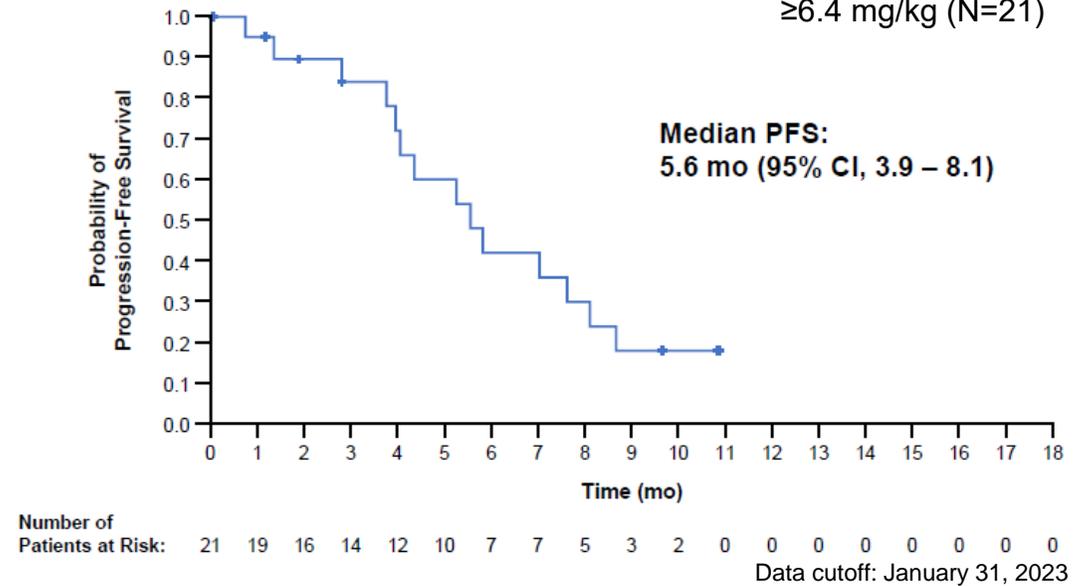
<sup>a</sup> 7 patients had measurable target lesions; 23 patients had only nontarget lesions. <sup>b</sup> 8 patients had only nontarget lesions. <sup>c</sup> Includes non-CR/non-PD.

# B7-H3を標的とする新規のDXd ADCであるDS-7300は、多くの前治療歴のあるSCLC患者において引き続き高かつ持続的な有効性を示した

## ORR



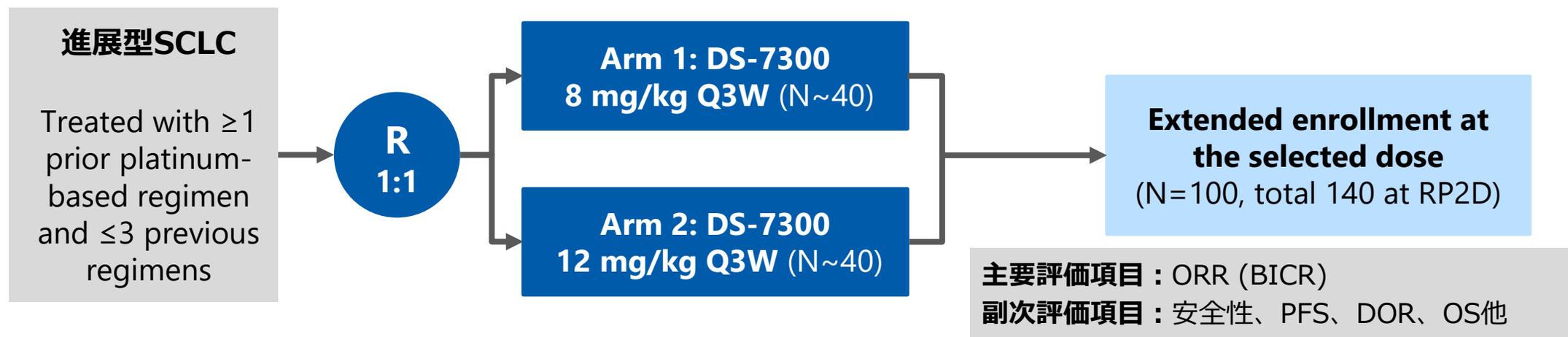
## PFS



- 本試験前に受けた全身治療数中央値は2ライン（レンジ：1-7）
- ORR 52.4%（95% CI, 29.8-74.3）、mDOR 5.9ヶ月（2.8-7.5）、mPFS 5.6ヶ月（3.9-8.1）、mOS 12.2ヶ月（6.4-NA）
- 全般的に良好な忍容性：新たな安全性所見は観察されず、安全性プロファイルはこれまでの報告と同様
- 進展型SCLC患者を対象としたPh2試験（IDeate-1）を含む更なる開発を支持

- 前治療歴のある進展型SCLC患者においてDS-7300を評価する用量最適化Ph2試験 (IDeate-1) が進行中
- 用量最適化は完了し、患者登録の拡大を準備中

## 進展型SCLCにおける進行中のPh2試験 (IDeate-1) の試験デザイン



- Ph3試験は2024年度に開始予定

# 肺がんにおけるDXd ADCの新たな治療オプションの確立と拡大



ピボタル試験と主なPh2試験のみ記載（網羅的でない）

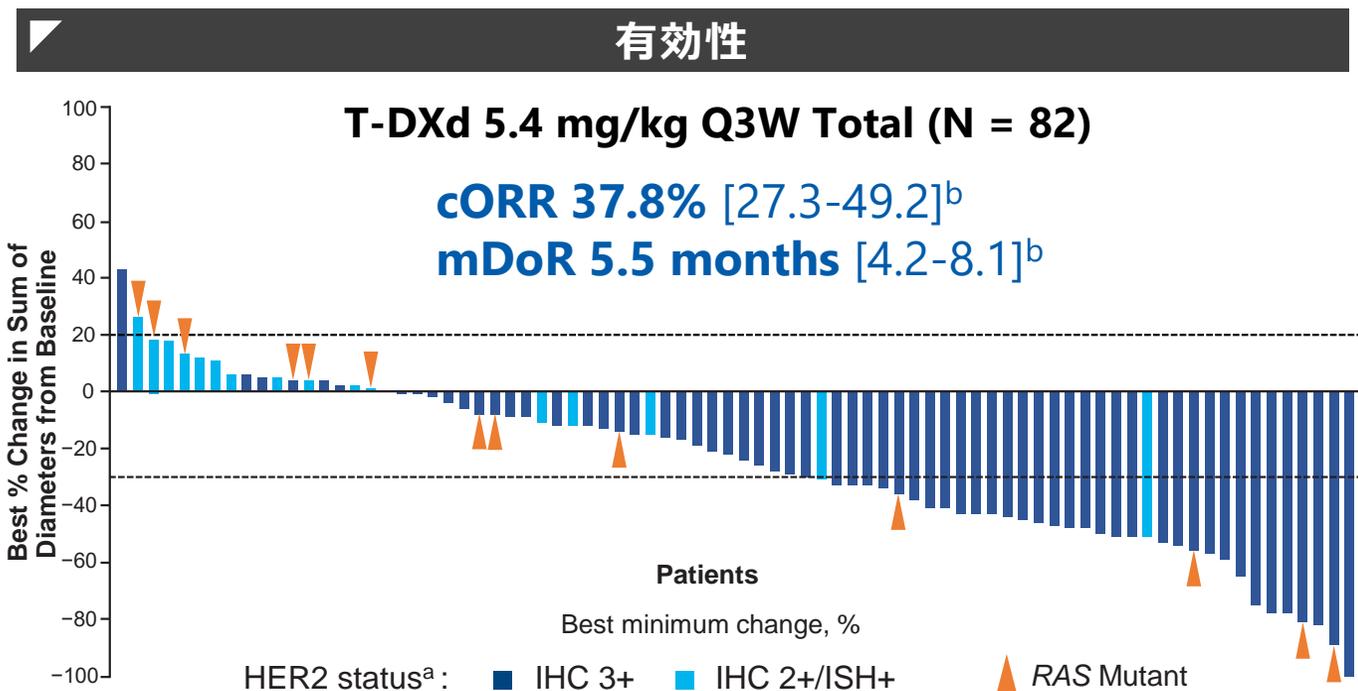
# EXPAND（拡大）と EXTEND（延伸）： 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献





**DXd ADCプラットフォームにおける  
成功を基盤とし、婦人科、泌尿器科、  
消化器科のがんを含むより多くの患者に  
現在の治療を変える薬剤の恩恵を広げる  
ために、当社のすべてのポートフォリオ  
の潜在能力を活用**

## エンハーツ®はHER2陽性 転移性大腸がんにおいて有望な有効性と 管理可能な安全性を示した



- 5.4 mg/kgおよび6.4 mg/kgの投与量の両方で、有望な抗腫瘍効果が確認された
- 5.4 mg/kgの投与量では、**RAS変異の有無に関わらず**抗腫瘍効果が確認された
- 安全性プロファイルはエンハーツ®の既知のプロファイルと一致しており、5.4 mg/kgが有望
- ILD/肺臓炎と判定された割合はすべてのグレードにおいて5.4 mg/kgでは8.4%、6.4 mg/kgでは12.8%だった
- 5.4 mg/kg群ではグレード≥3のILD/肺臓炎はなく、一方で6.4 mg/kg群では1例のグレード5の症例があった
- 5.4 mg/kgが最適な投与量であり、リスク・ベネフィットのバランスが良好であった

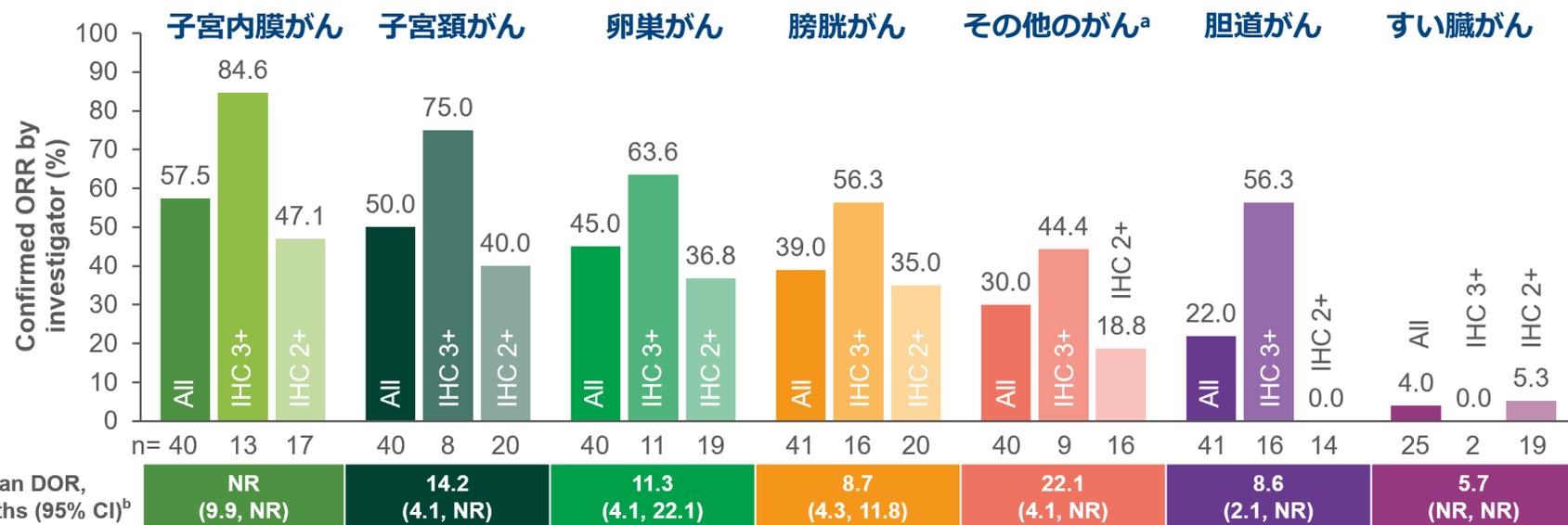
Only patients with measurable disease at baseline and at least one postbaseline tumor assessment were included in the waterfall graphs.

<sup>a</sup> HER2 status was assessed by central laboratory. <sup>b</sup> 95% confidence interval.

cORR: 確定客観的奏効率、IHC: 免疫組織化学染色、ILD: 間質性肺疾患、ISH: in situ hybridization; CRC: 大腸がん、mDOR: 奏効持続期間中央値、Q3W: 3週毎投与、T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン (エンハーツ®)

# DESTINY-PanTumor02は進行性の様々なHER2発現固形がんにおいて臨床的に意義のある持続的な有効性を示した

## ORR



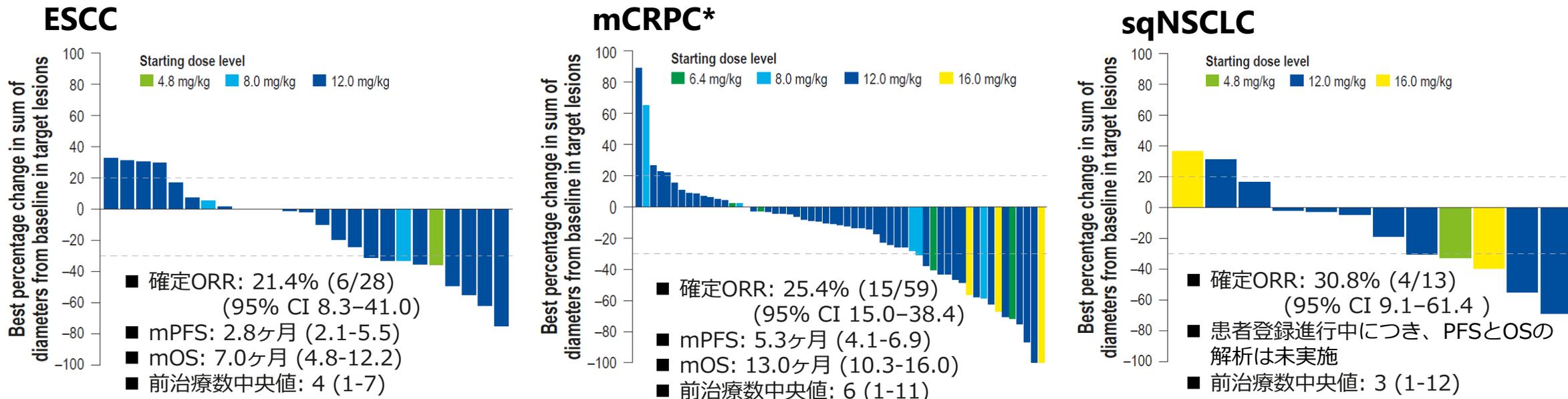
	All patients (N=267)	IHC 3+ (n=75)	IHC 2+ (n=125)
ORR, % (95% CI)	37.1 (31.3, 43.2)	61.3 (49.4, 72.4)	27.2 (19.6, 35.9)
Median DOR, months (95% CI) <sup>b</sup>	11.3 (9.6, 17.8)	22.1 (9.6, NR)	9.8 (4.3, 12.6)

- 全患者: ORR 37.1%、DOR中央値 11.3ヶ月
- IHC 3+の患者: ORR 61.3%、DOR中央値 22.1ヶ月
- 持続的な有効性は臨床的に意義のあるPFSとOSをもたらす
- 安全性プロファイルは既知のプロファイルと同様の傾向であり、グレード5のILDの発生率は1.1%
- HER2発現固形がんにおいて、既治療の患者に対する**がん種横断的な治療**を視野に  
DESTINY-PanTumor02試験データで米国にて**2023年度中に申請予定**

Analysis of ORR by investigator was performed in patients who received ≥1 dose of T-DXd; all patients (n=267; including 67 patients with IHC 1+ [n=25], IHC 0 [n=30], or unknown IHC status [n=12] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=75) or IHC 2+ (n=125) status. Analysis of DOR was performed in patients with objective response who received ≥1 dose of T-DXd; all patients (n=99; including 19 patients with IHC 1+ [n=6], IHC 0 [n=9], or unknown IHC status [n=4] by central testing) and patients with centrally confirmed HER2 IHC 3+ (n=46) or IHC 2+ (n=34) status. <sup>a</sup> Responses in extramammary Paget's disease, head and neck cancer, oropharyngeal neoplasm, and salivary gland cancer; <sup>b</sup> includes patients with a confirmed objective response only

## DS-7300は複数の前治療を受けたESCC、mCRPC、sqNSCLCを含む固形がん患者において持続的な有効性を示し続けている

### 選択したがん種における有効性評価



- 良好で忍容性がある安全性プロファイルを確認
- 新たな安全性所見は観察されず、安全性プロファイルはこれまでの試験で認められたデータと同様。最も一般的な ( $\geq 3\%$ ) グレード $\geq 3$ のTEAEは貧血 (19.0%)、好中球減少 (4.0%)、吐き気とリンパ球数の減少 (それぞれ3.4%)
- ILD発現率はこれまでの試験で認められたデータと同様；判定委員会によって確認されたILDは10名 (5.7%)、うち2名はグレード3以上 (グレード4：12 mg/kg群の1名、グレード5：16 mg/kg群の1名)

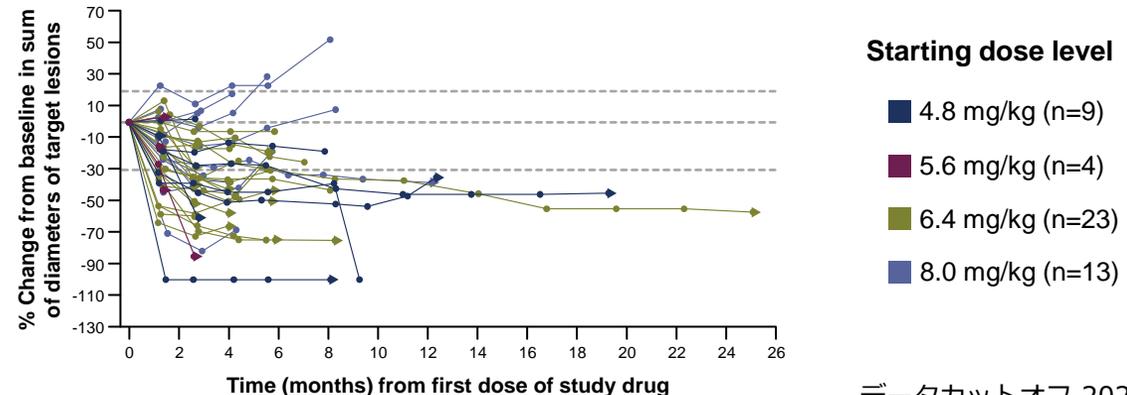
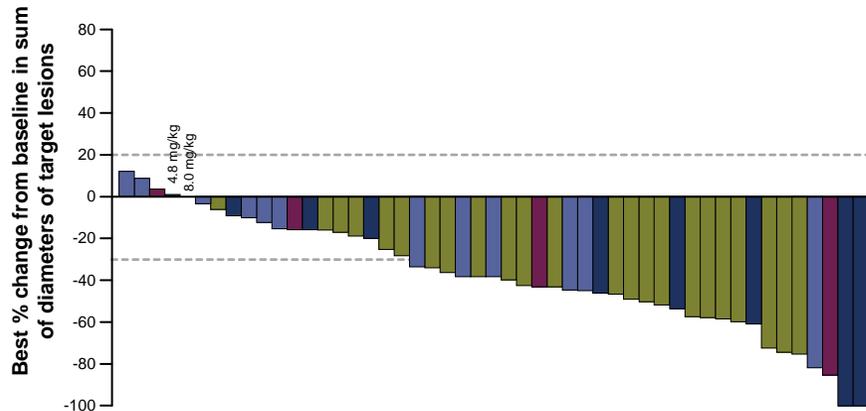
データカットオフ 2023年1月

\* n=73, ORRの評価不能な骨転移のある患者を含む。ORRは4.8 mg/kg以上の用量を1回以上投与され、ベースラインの時点で測定可能病変を有し、ベースライン以降2回以上の主要評価を実施した かつ/もしくはデータカットオフ時点までに理由を問わず投与を中止した59名を基に算出

## DS-6000 (抗CDH6 ADC)はプラチナ抵抗性卵巣がんの患者に対して強力な臨床効果を示し続けている

### 有効性\*

- **Confirmed ORR: 46%** in the 4.8–8.0 mg/kg OVC cohort (23/50; 95% CI: 32–61)
- **DCR: 98%**
- **Number of prior systemic regimens, median (range): 4 (1-13)**
- Median time to response: 6 weeks (95% CI: 5–11)
- Median **DOR: 11.2 months** (95% CI: 3.0–NE)
- Median **PFS: 7.9 months** (95% CI: 4.4–12.4)



データカットオフ 2023年7月

- 確定ORR: 46%, DOR中央値: 11.2ヶ月, PFS中央値: 7.9ヶ月
- 管理可能な安全性プロファイルを有し、有害事象については他のDXd ADCで見られているものと一致している
- 4.8-6.4 mg/kgコホートに入っている患者の8.9% (4/45)がILDを発症し(すべてグレード2)、そのうちの2名は治療関連と判定された。8.0 mg/kgコホートに入っている患者の3.3% (2/60)がグレード5のILDを発症
- これまで集積された全体的な安全性、忍容性、PKおよび有効性プロファイルをもとに8.0 mg/kgコホートを閉じ、3用量 (4.8, 5.6, 6.4 mg/kg)で更なる評価を行っている
- Ph2/3試験を準備中

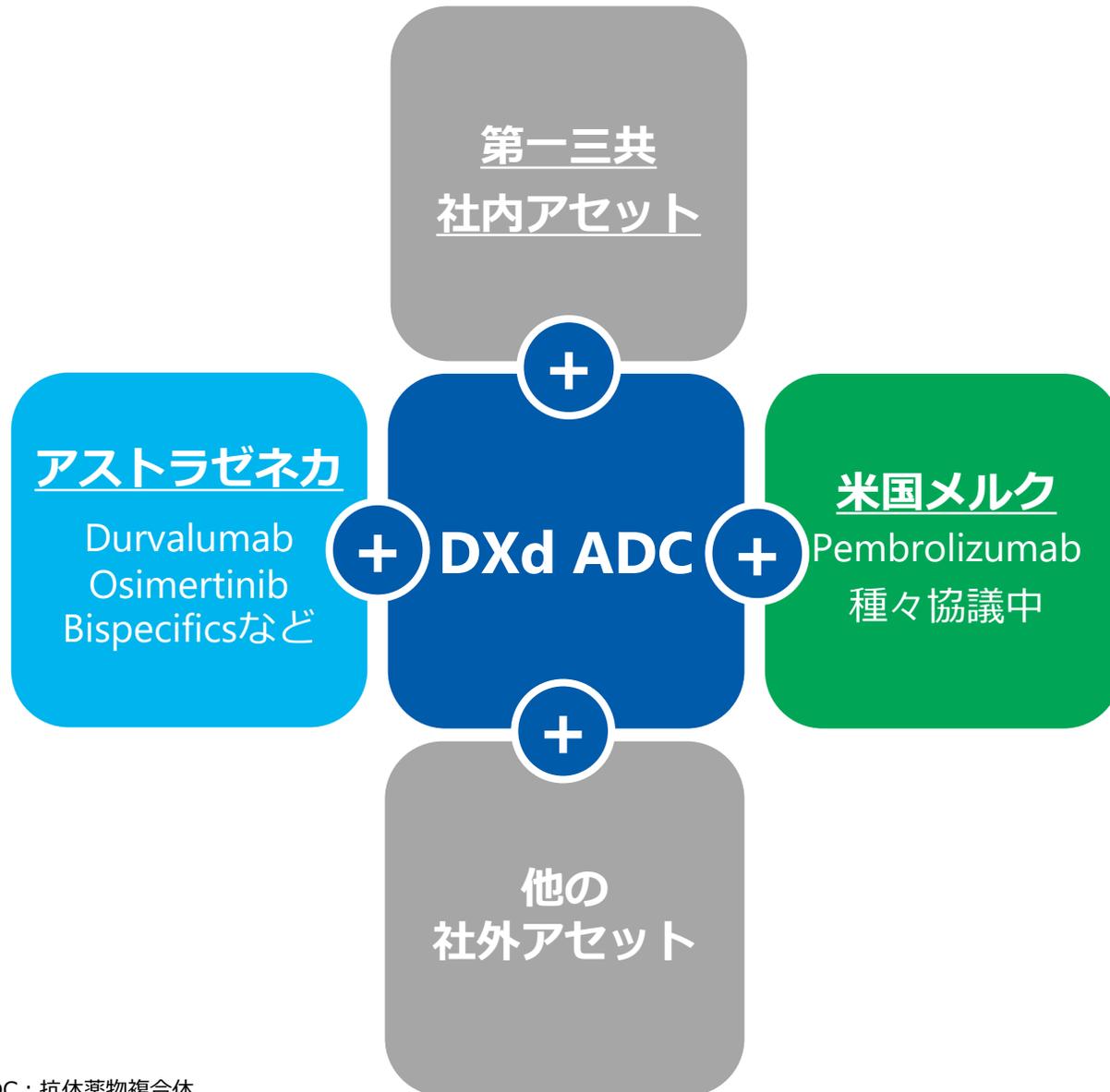
\*ベースライン時に測定可能な病変がなかった2名の患者と、中止した患者でベースライン後の腫瘍評価が行われていなかった1名の患者は、ウォーターフォールプロットとスパイダープロットに含まれていない  
CI: 信頼区間, DCR: 病勢コントロール率, DOR: 奏効持続期間, ILD: 間質性肺疾患, NE: 推定不能, ORR: 客観的奏効率, OVC: 卵巣がん, PFS: 無増悪生存期間, PK: 薬物動態

# 5DXd ADCsはより多くの患者に貢献するという ビジョンに向けて着実な進歩を遂げている

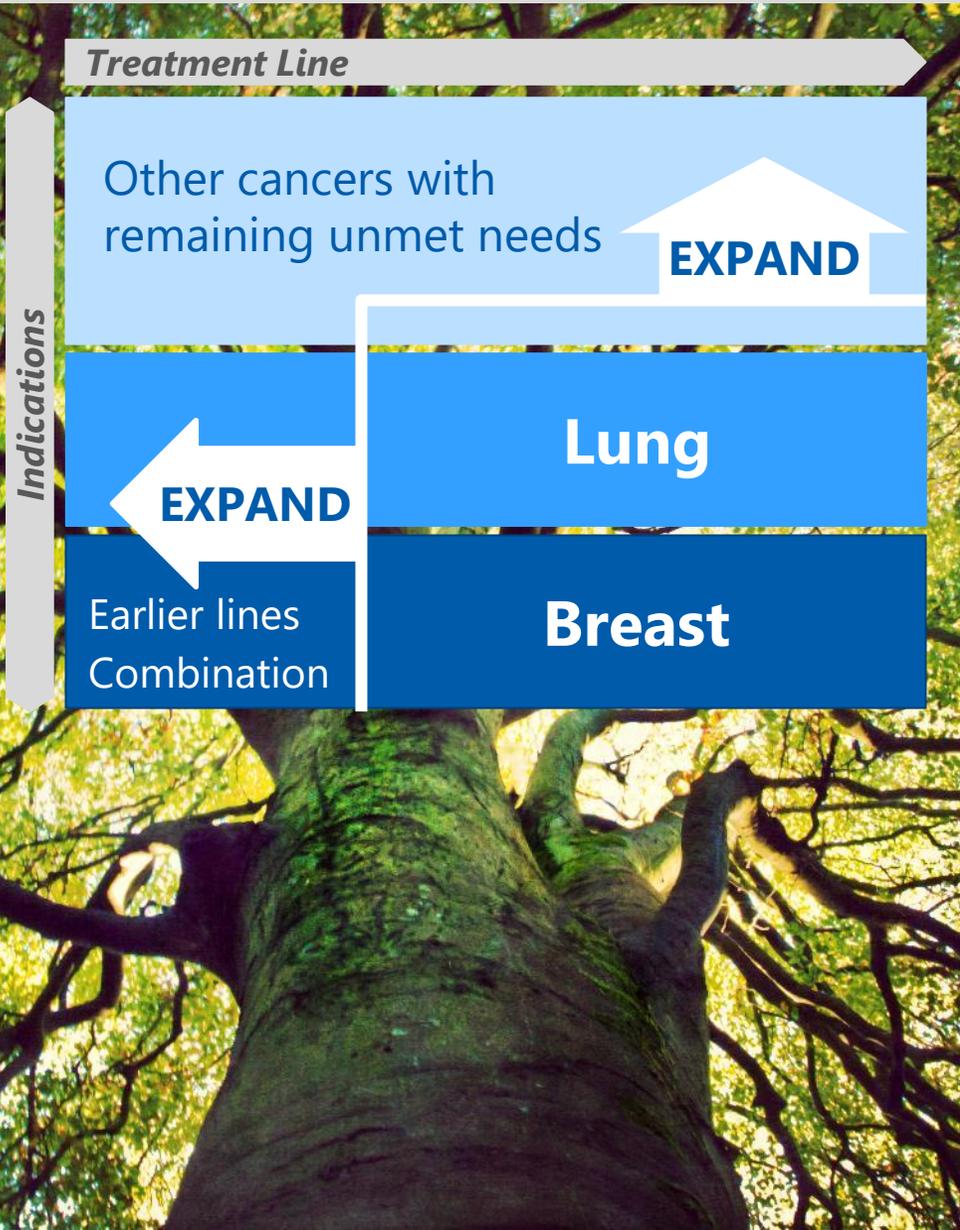
戦略的提携による更なるプログラムの加速化を図る

	基盤構築	より早期へ	より広く	
<b>ENHERTU®</b>	乳がん、胃がん、HER2遺伝子変異NSCLCにおいて確立	DESTINY-Breast09/05/11 DESTINY-Breast06 DESTINY-Lung04	DESTINY-PT02 更なる計画立案中	AstraZeneca
<b>Dato-DXd</b>	TROPION-Lung01 TROPION-Breast01	TROPION-Breast02/03/04/05 TROPION-Lung07/08	TROPION-PanTumor01/02/03	
<b>HER3-DXd</b>	HERTHENA-Lung01/02	併用を評価中	計画中	
<b>DS-7300 (I-DXd)</b>	SCLCで強いシグナルを確認 Ph2 IDEate-1進行中	計画中	ESCC/mCRPC /sq NSCLCでシグナルを確認 更なる評価 & 計画	Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA
<b>DS-6000 (R-DXd)</b>	OVCで強いシグナルを確認	計画中	計画中	

# 併用療法によりDXd ADCsのポテンシャルはさらに広がる



- 併用はDXd ADCsの拡大戦略を実現する鍵
- 社内アセットとのユニークな併用の可能性を追求
  - バレメトスタットまたはDS-1103のエンハーツ®との併用
- **戦略的提携はDXd ADCsの併用の可能性を拡大する**
  - 免疫チェックポイント阻害剤
  - 標的療法
- 上記以外にも魅力的な新規作用機序を持つ薬剤との併用の可能性を精力的に検討



## 5DXd ADCsは、より多くの患者に貢献するというビジョンに向かって確実に進捗している

### ■ 乳がん

- **エンハーツ®**は引き続きHER2陽性およびHER2低発現乳がんにおいて確固たる標準治療の地位を保っている
- **Dato-DXd** はHR陽性転移性乳がんにおける新たな治療オプションとなる可能性を示し、より早期ラインのTNBCへも拡大する

### ■ 肺がん

- **エンハーツ®**はグローバルを代表する新しいHER2標的療法となった
- **HER3-DXd**と**Dato-DXd**により様々なタイプのNSCLCに対するDXd ADCsの治療基盤を構築している
- **DS-7300**は 進展型SCLCの新たな治療オプションとなり得る

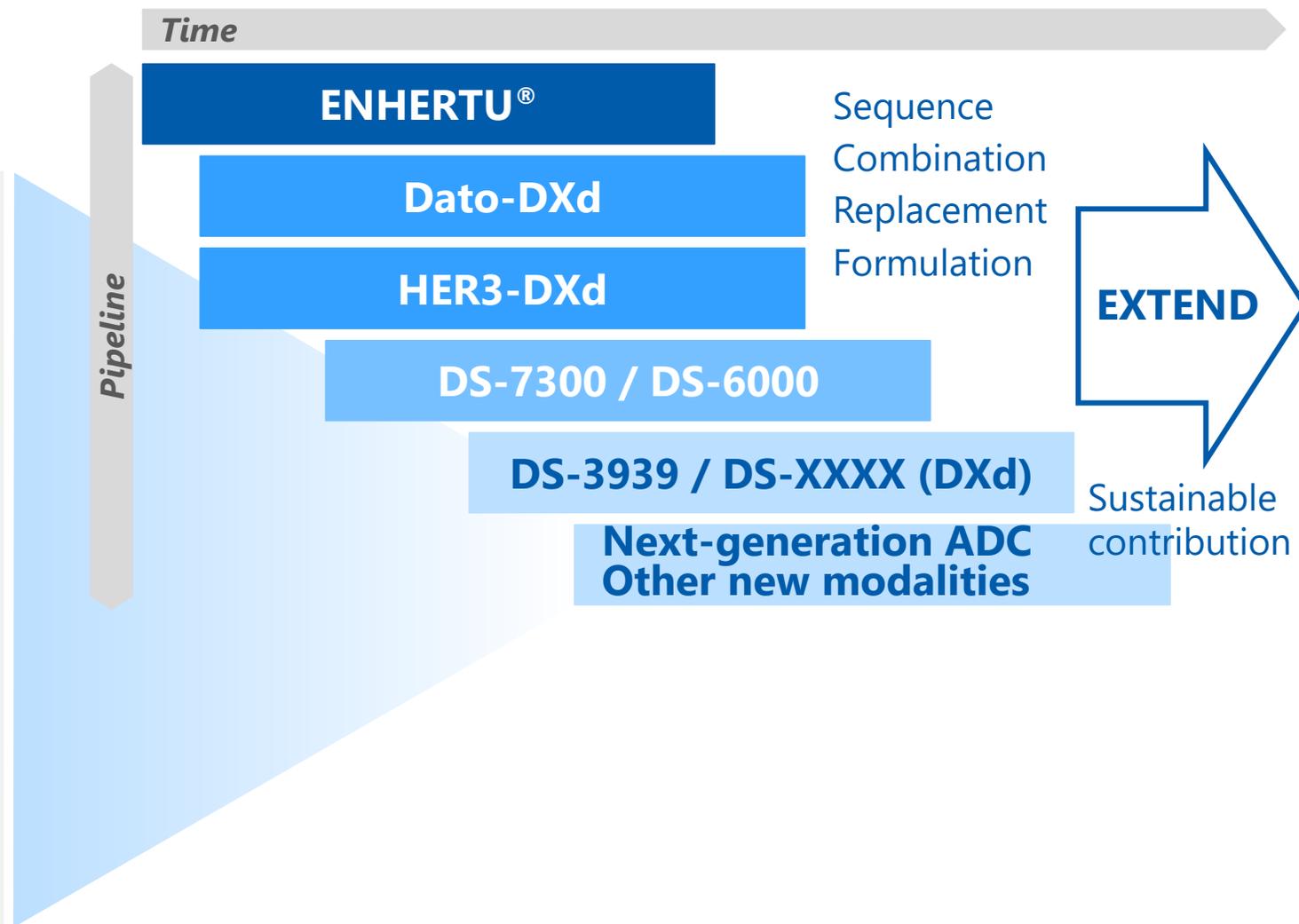
### ■ 新規疾患領域

- **エンハーツ®**はHER2発現固形がんにおいてがん種横断的な治療法となる可能性がある
- **DS-7300** とその他すべてのDXd ADCは様々ながん種において可能性を探索する
- **DS-6000** は卵巣がんにおいて新たな治療法となる可能性がある

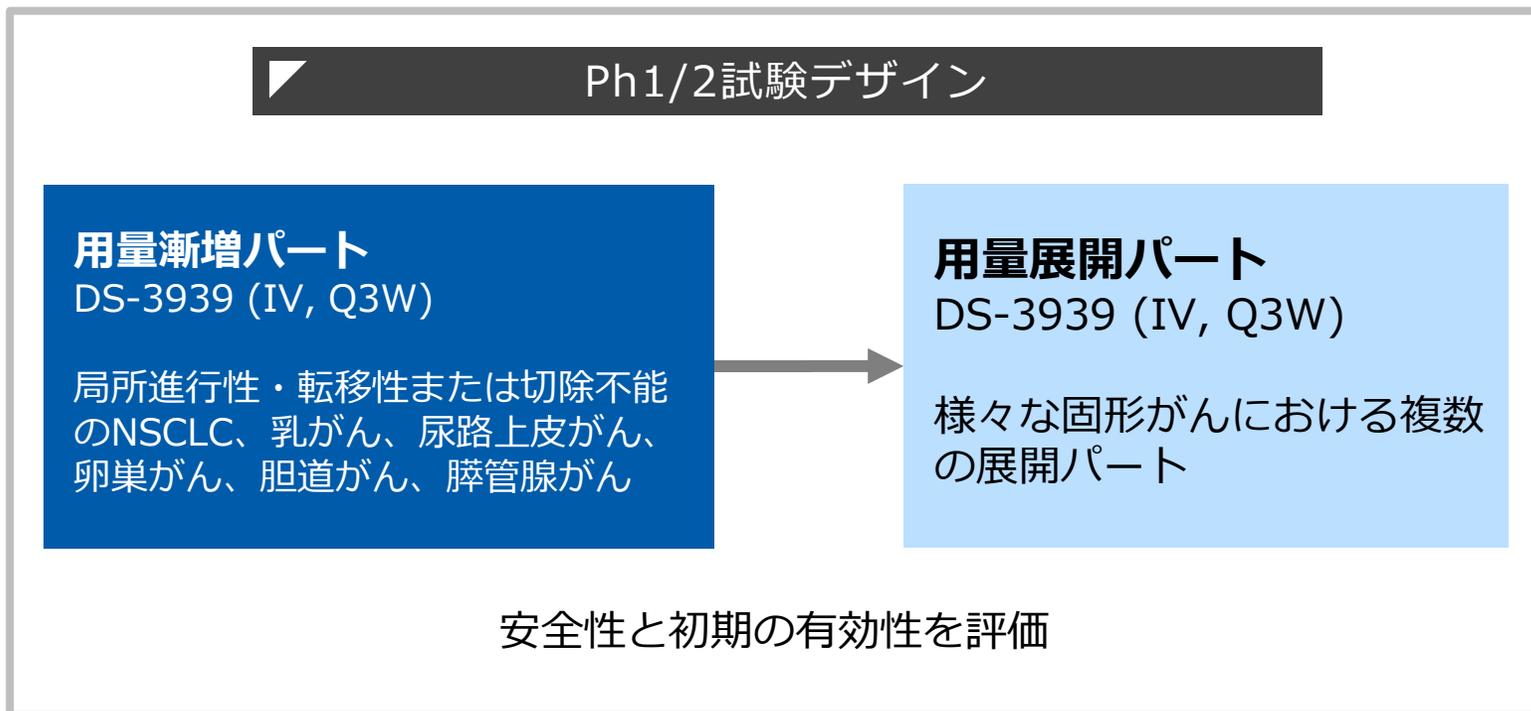
# EXPAND (拡大) と EXTEND (延伸) : 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献

## Next Wave アップデート

- 臨床ステージにある  
6番目のDXd ADC
- DXd ADCとの併用
- ユニークかつ革新的な  
アセット



## 固形がんを対象としたPh1/2試験が進行中

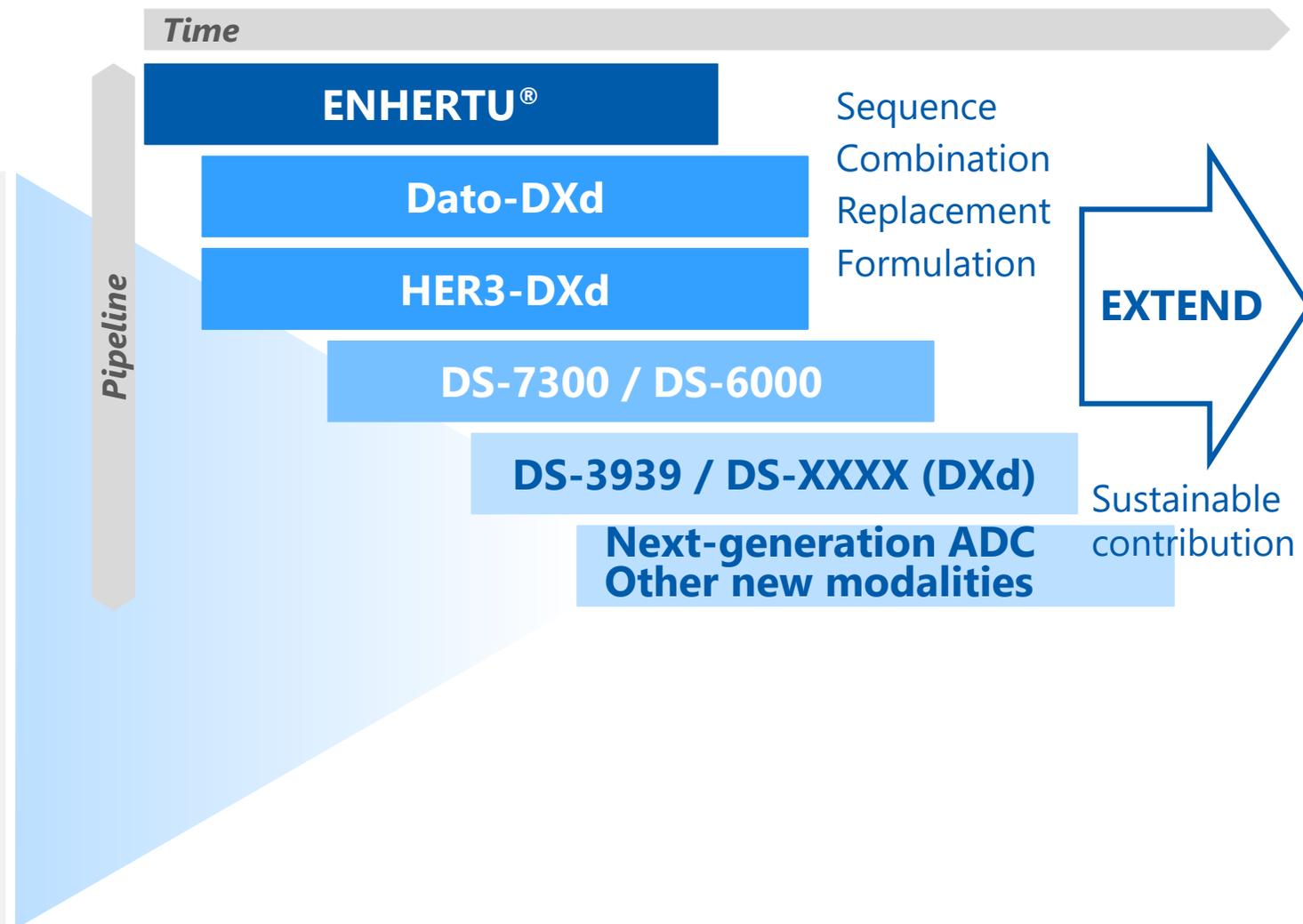


- 腫瘍関連Mucin 1 (TA-MUC1)を標的とした社内6番目のDXd ADC。TA-MUC1は膜貫通型の糖たんぱく質であり、肺がん、乳がん、尿路上皮がん、卵巣がん、胆道がん、膵管腺がんを含む**幅広いがん種**に過剰発現する
- 当社のDXd ADC技術とGlycotope GmbH（ドイツベルリン）から導入した抗TA-MUC1抗体を組み合わせたADC (DAR8)
- Ph1試験の用量漸増パートが進行中

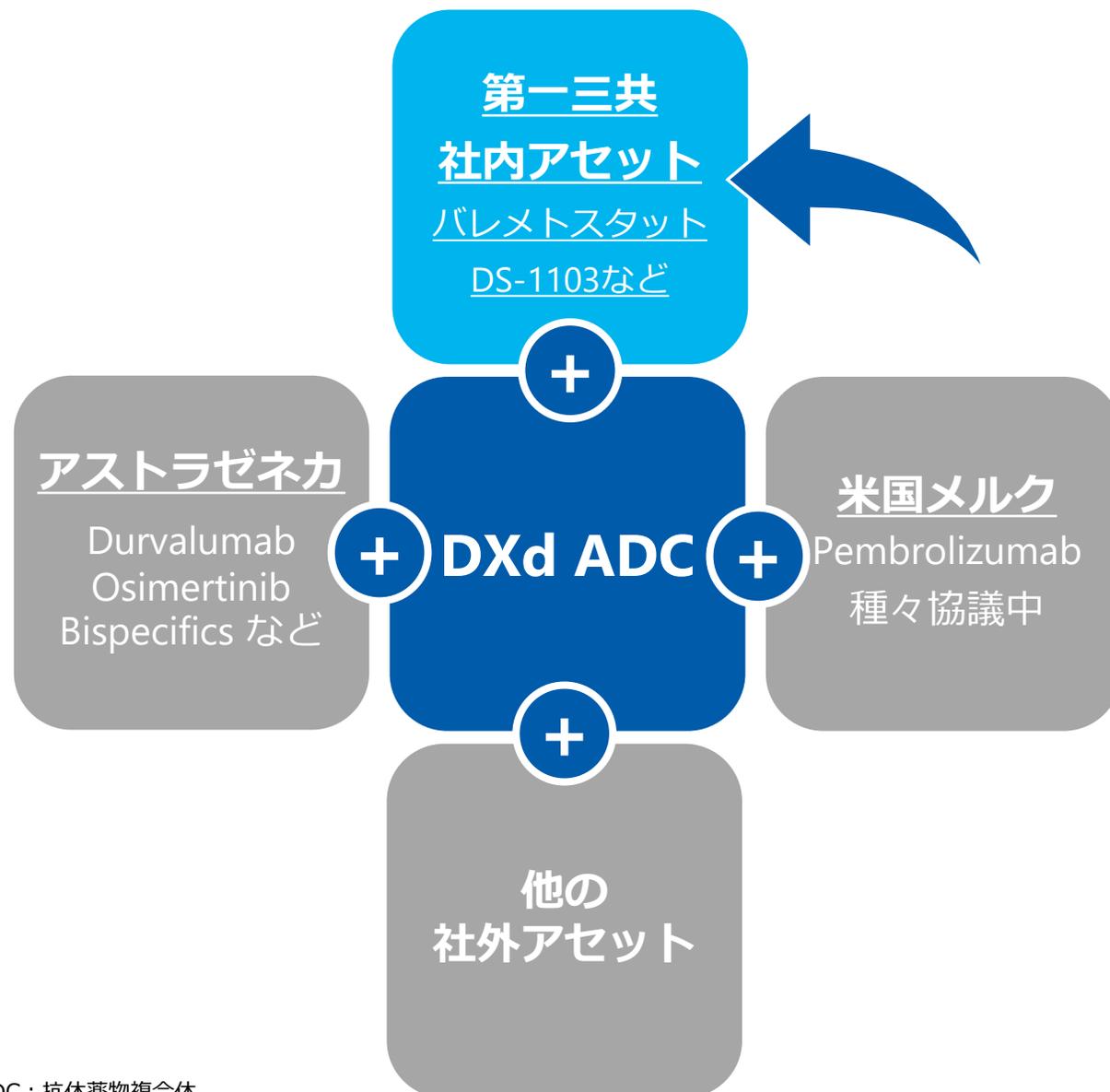
# EXPAND (拡大) と EXTEND (延伸) : 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献

## Next Wave アップデート

- 臨床ステージにある  
6番目のDXd ADC
- **DXd ADCとの併用**
- ユニークかつ革新的な  
アセット



# 併用療法によりDXd ADCsの潜在性はさらに広がる



- 併用はDXd ADCsの拡大戦略を実現する鍵
- **社内アセットとのユニークな併用の可能性を追求**
  - バレメトスタットまたはDS-1103のエンハーツ®との併用
- 戦略的提携はDXd ADCsの併用の可能性を拡大する
  - 免疫チェックポイント阻害剤
  - 標的療法
- 上記以外にも魅力的な新規作用機序を持つ薬剤との併用可能性を精力的に検討

## 仮説: DXd ADCとバレメトスタットの併用はSLFN11の発現亢進によりDXd ADCの抗腫瘍活性を高める可能性がある

### 仮説

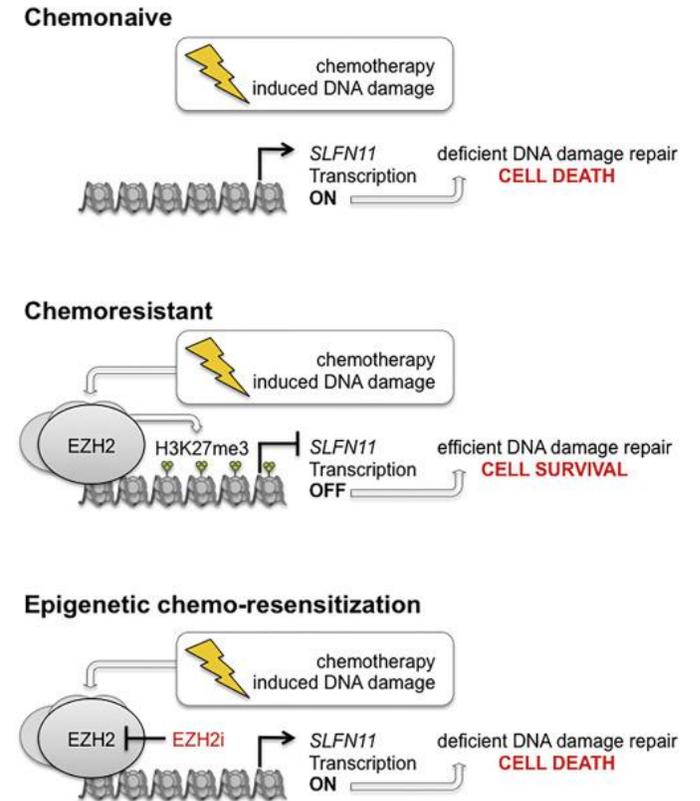
バレメトスタット  
(EZH1/2阻害)

ヒストンH3 27番目のリジン  
残基のトリメチル化の減少

SLFN11の発現増加

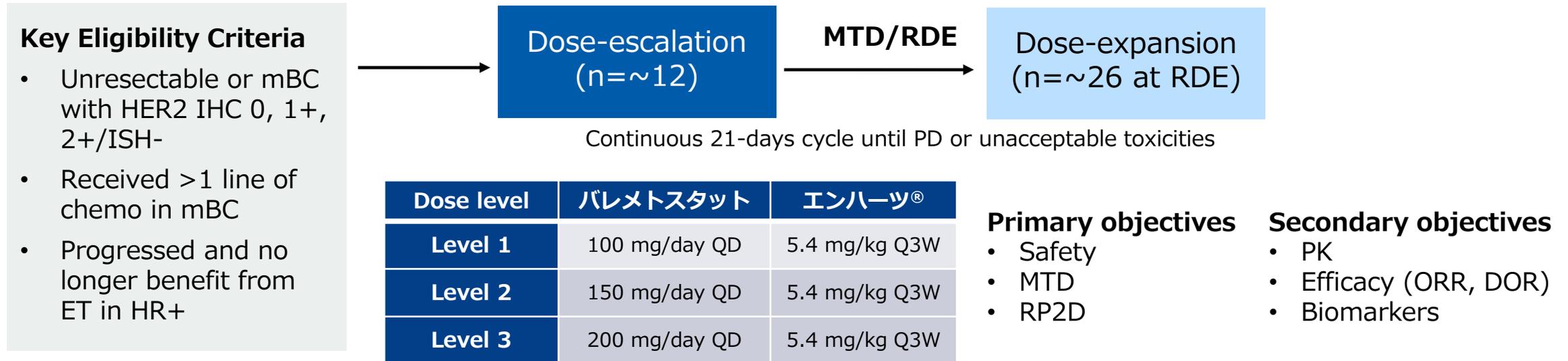
DXd ペイロードへの  
感受性向上

- SLFN11はDNA障害性の薬剤に対する感受性を規定する支配的因子
- 化学療法に抵抗性のがんでは、EZH2によりSLFN11の発現が低下している
- EZH2阻害によりSLFN11の発現を亢進させ、トポイソメラーゼI阻害剤DXdのようなDNA障害性の薬剤への感受性を向上させることができる



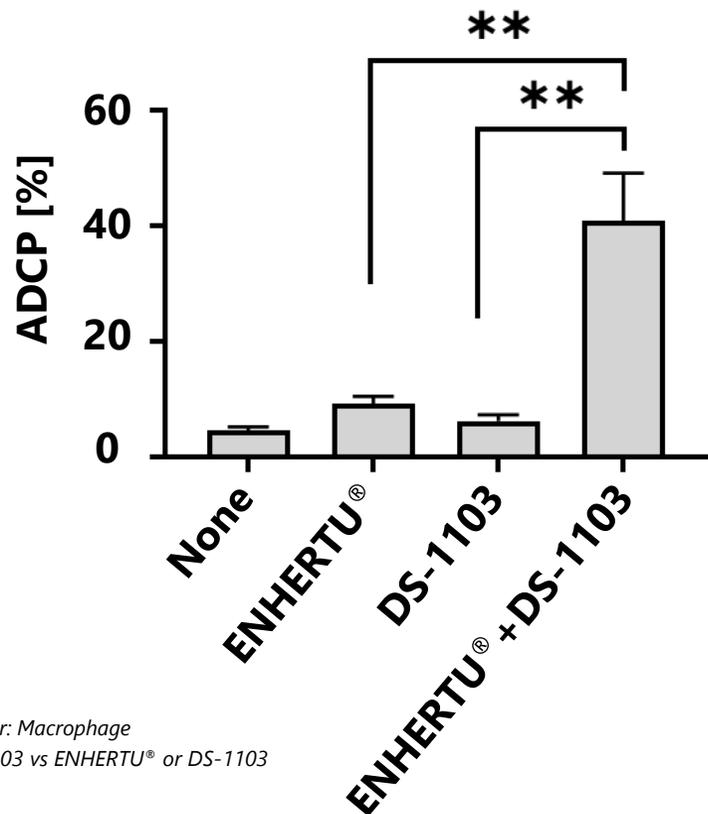
Cancer Cell 31:169-71 (2017)

## ■ HER2 low/ultra-low/nullの転移性乳がんを対象にしたバレメトスタットとエンハーツ®の併用Ph1b試験が進行中 (MDACCとのコラボレーション)



## ■ バレメトスタットとDXd ADCsとの併用を複数のがん種で評価する新たな併用試験 (自社試験) を開始予定

- 抗SIRPα抗体DS-1103はがん細胞が発する“Don't eat me”シグナルを効果的に阻害する
- DS-1103とエンハーツ®の併用により抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用が著しく高められた
- 抗マウスSIRPαサロゲート抗体とエンハーツ®との併用によりHER2発現がん細胞を移植したマウスモデルで生存延長効果を示した



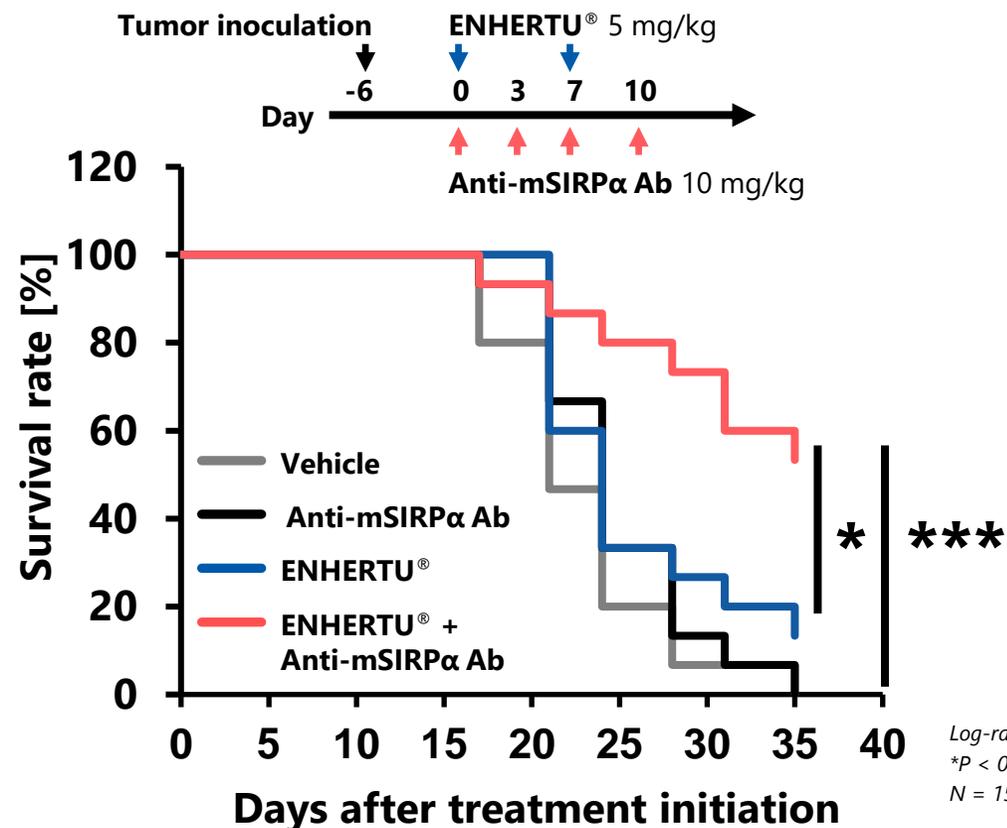
SITC 2022 Poster #808

ADCs: 5 nM, Antibodies 50 nM

Tumor: HER2+ BC cell line, Effector: Macrophage

Dunnett's test: ENHERTU® + DS-1103 vs ENHERTU® or DS-1103

\*P &lt; 0.05 and \*\*P &lt; 0.01, N = 4



Log-rank test;  
\*P < 0.05 and \*\*\*P < 0.001  
N = 15 per group

- HER2を発現する複数の固形がんでDS-1103とエンハーツ®との併用を評価するFIH試験が進行中

### 用量漸増パート

DS-1103 + エンハーツ® (5.4 mg/kg Q3W)  
HER2発現またはHER2変異の進行性・転移性固形がん

### 用量展開パート

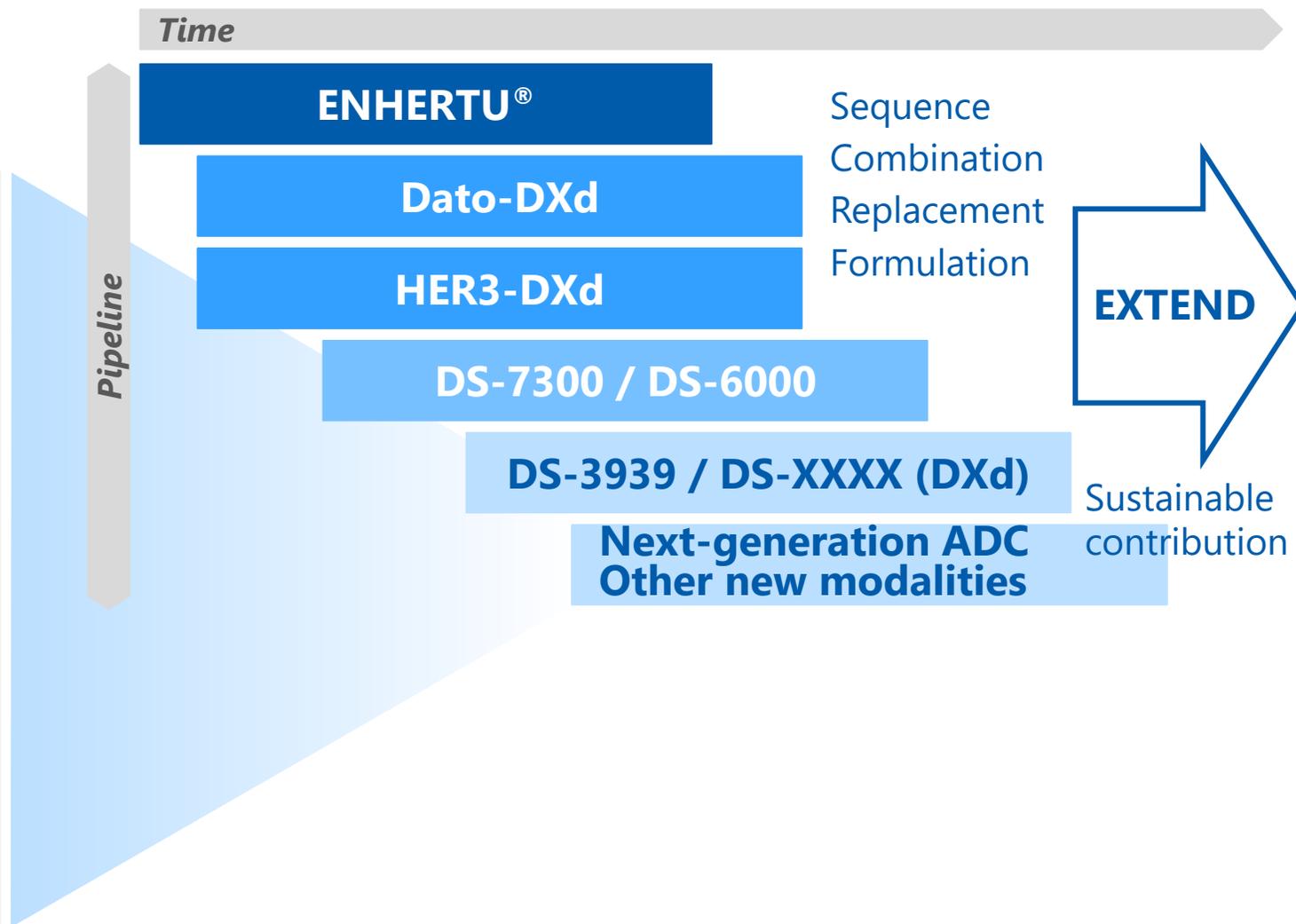
DS-1103 + エンハーツ® (5.4 mg/kg Q3W)  
HER2低発現乳がん

- 他のDXd ADCとの併用を評価する複数の試験を計画中

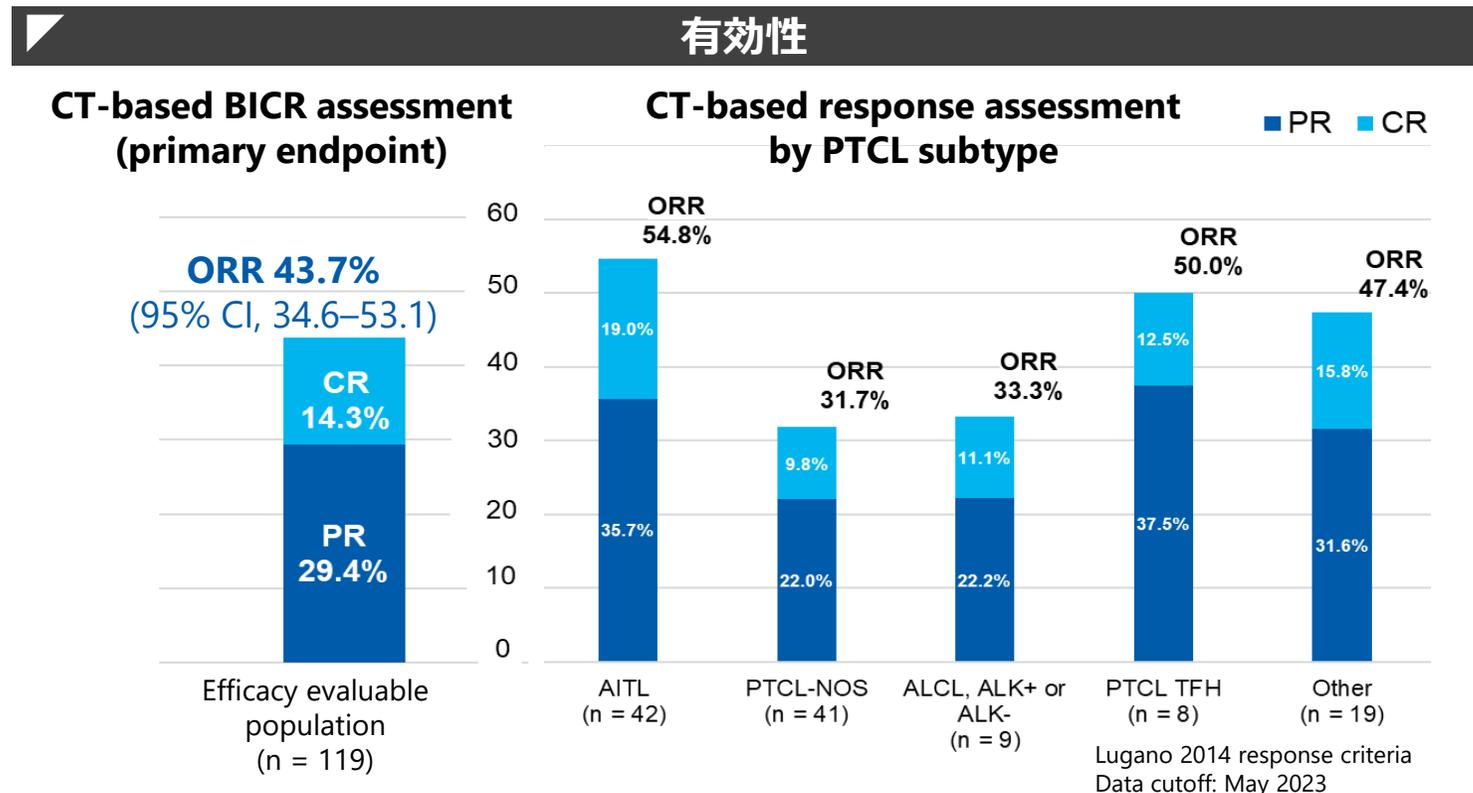
# EXPAND (拡大) と EXTEND (延伸) : 当社の技術を通じてより多くの患者さんに貢献

## Next Wave アップデート

- 臨床ステージにある  
6番目のDXd ADC
- DXd ADCとの併用
- **ユニークかつ革新的な  
アセット**



## バレメトスタット単剤による治療で再発・難治性のPTCLにおいて臨床的に意義のある有効性が確認された



### VALENTINE-PTCL01

再発・難治性のPTCL患者 (N=133) にバレメトスタットを1日1回200mg投与するPh2単群試験

- バレメトスタットの単剤治療は高いORR 43.7%に加え14.3%のCR率を示した
- 持続的な効果(DoR中央値 11.9カ月)を確認
- 安全性プロファイルは管理可能であった。57.9%の被験者でGrade 3以上のTEAEが認められた (頻度の高い有害事象は血球減少症であった)

AITL : 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、ALCL : 未分化大細胞リンパ腫、BICR : 盲検化独立中央判定、CI : 信頼区間、CT, computed tomography; CR : 完全奏効、DoR : 奏効持続期間、ORR : 客観的奏効率、PTCL : 末梢性T細胞リンパ腫、PTCL-NOS : 非特定型末梢性T細胞リンパ腫、TEAEs : 治験薬投与下に発現した有害事象、TFH : 濾胞性ヘルパーT細胞

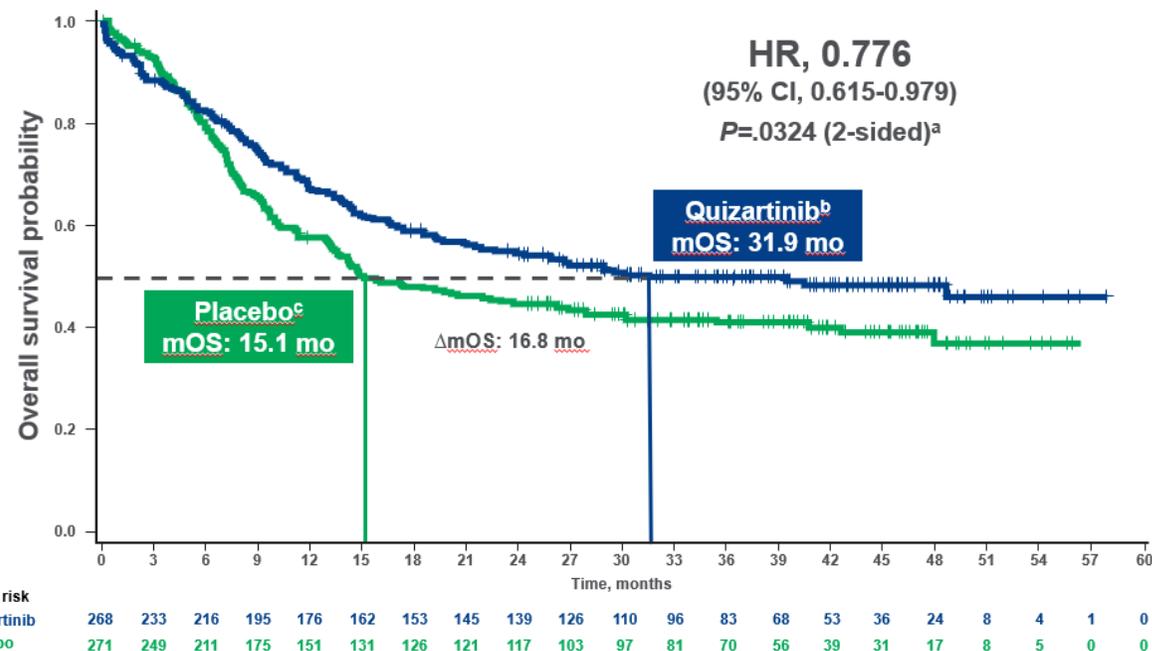
キザルチニブと化学療法の併用はFLT3-ITD陽性で化学療法未治療のAMLに対し、3つの治療段階\*すべてをカバーする治療法としてグローバルで承認

## 化学療法未治療のFLT3-ITD陽性AMLに対するQuANTUM-First Ph3試験:

- 多施設、二重盲検、ランダム化(1:1)、プラセボ対照 Ph3試験 (N=539)

### 承認取得:

- 日本 2023年5月25日
- 米国 2023年7月20日
- 欧州 2023年11月6日



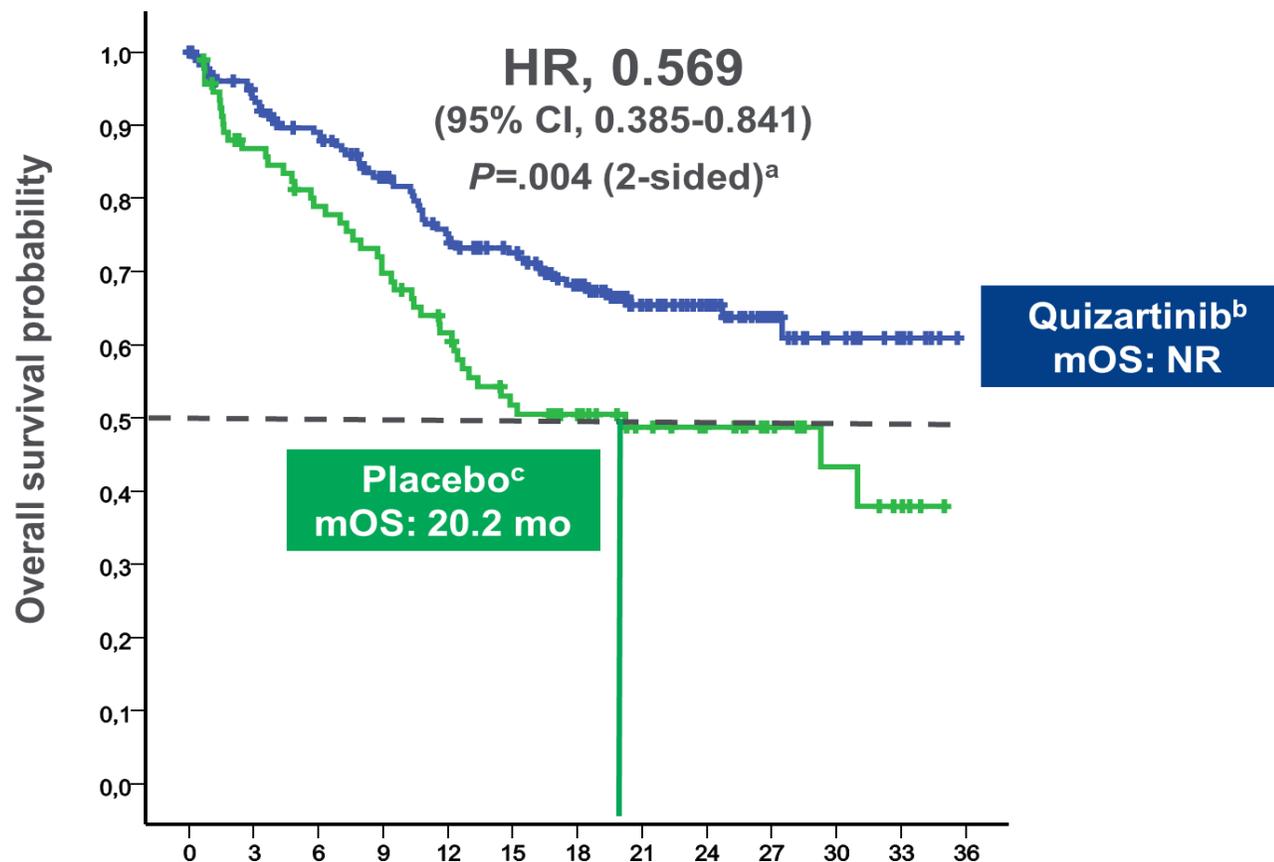
<sup>a</sup>P value was calculated using a stratified log-rank test. <sup>b, c</sup> Median follow-up time for both arms was 39.2 months

\*3つの治療段階: 寛解導入フェーズ、地固めフェーズ、維持フェーズ

AML: 急性骨髄性白血病、CI: 信頼区間、HR: ハザード比、mo: ヶ月、mOS: 全生存期間中央値

# キザルチニブと化学療法の併用がFLT3-ITD陰性の化学療法未治療のAMLに対しても有効であること示す予備的なエビデンス (PETHEMAとのコラボレーション)

- 多剤併用化学療法の適応型のAML患者のおよそ70-80%は FLT3の野生型<sup>1-3</sup>
- 多施設、二重盲検、ランダム化 (2:1)、プラセボ対照 Ph2試験 (N=273)
- 主要評価項目EFSは統計学的有意性を示さなかった:
  - ハザード比 (HR) = 0.741 (95%信頼区間, 0.535-1.026), p値=0.059, (2-sided)
- 副次的評価項目 全生存期間
  - ハザード比 (HR) = 0.569 (95%信頼区間, 0.385-0.841), p値=0.004, (2-sided)
  - キザルチニブの2年生存率63.5%に対し、プラセボ群では47%

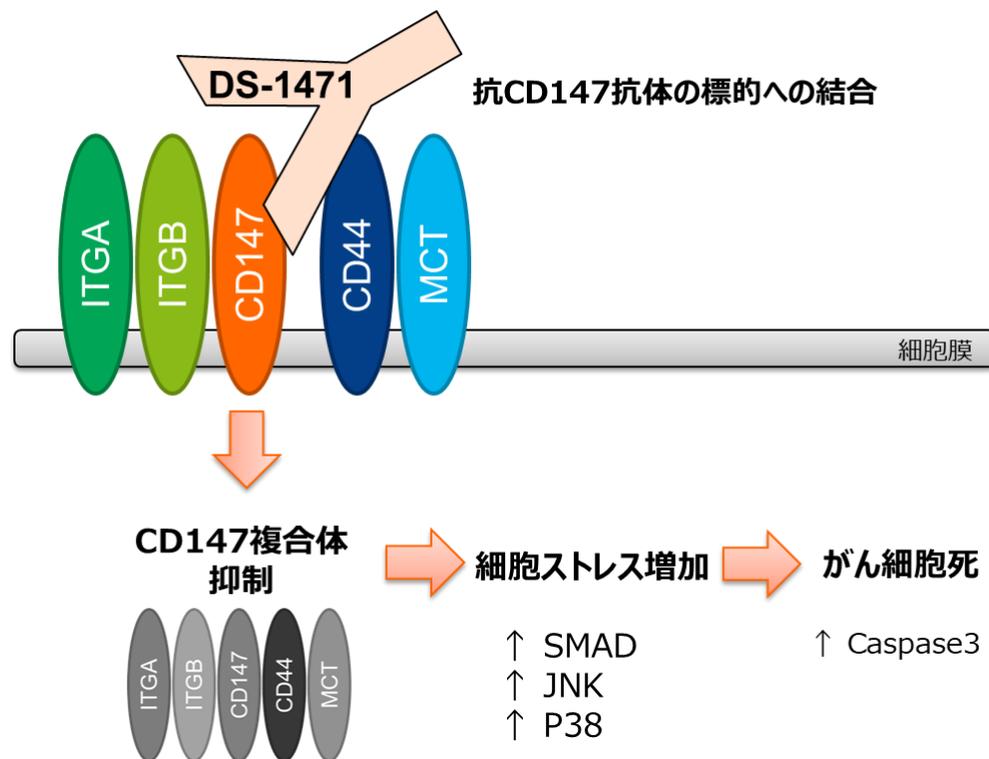


1. Levis M, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;220-226  
 2. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Leukemia. 2019;33(2):299-312.  
 3. Juliusson G, Jädersten M, Deneberg S, et al. Blood Adv. 2020;4(6):1094-1101.  
 4. Montesinos P, Rodriguez-Veiga R, Burgues JMB, Algarra L, Botella C, Antonio PSJ, et al. EHA Abstract 2023

AML: 急性骨髄性白血病、CI: 信頼区間、EFS: 無イベント生存期間、HR: ハザード比、mo: ヶ月、mOS: 全生存期間中央値、NR: 未到達、PETHEMA: Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna

<sup>a</sup> P value was calculated using a stratified log-rank test. <sup>b</sup> Median follow-up time for quizartinib arm, 21.5 months. <sup>c</sup> Median follow-up time for placebo arm, 20.3 months.

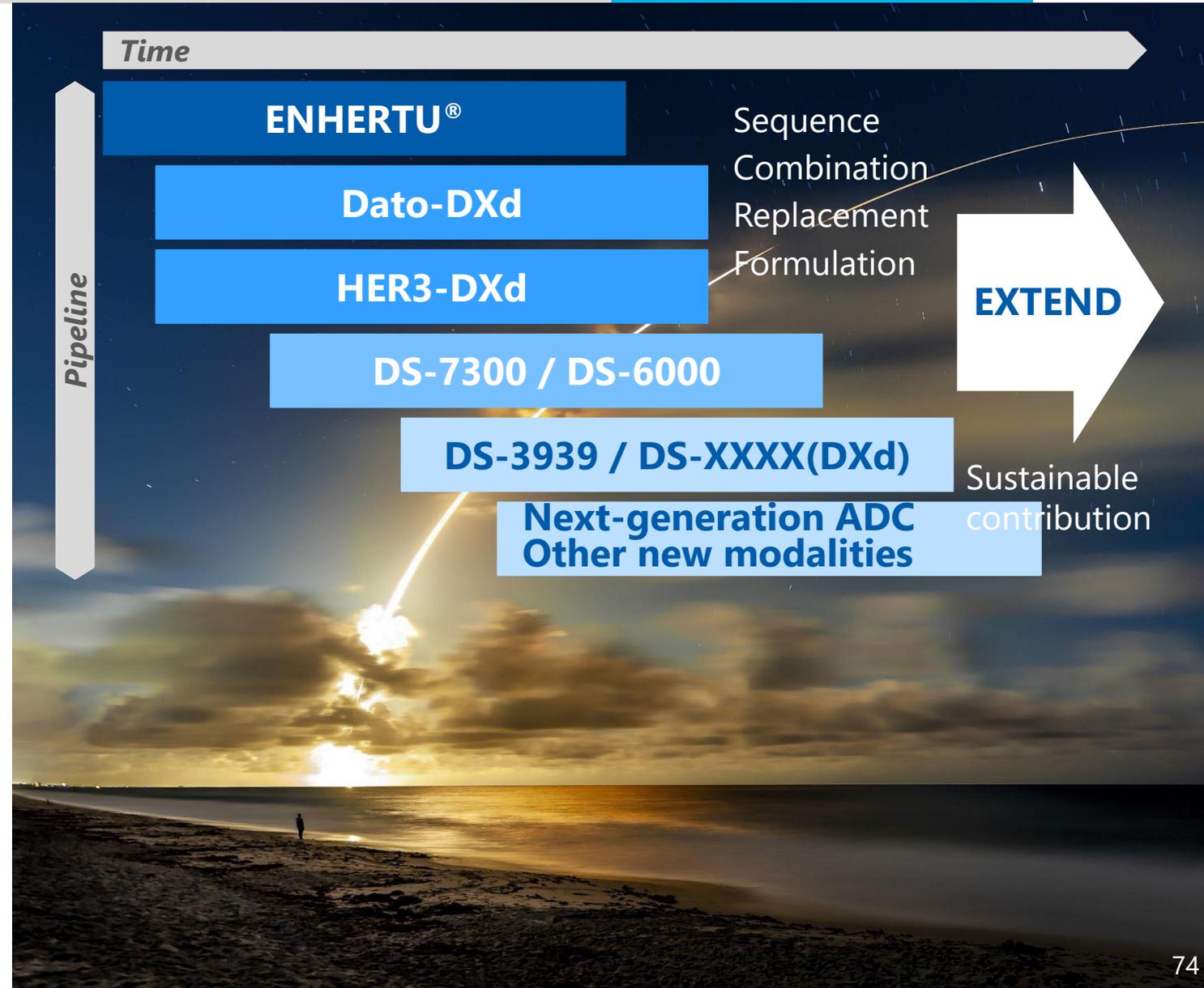
## DS-1471はCD147を標的とした抗体医薬品 固形がんを対象としたPh1試験が進行中



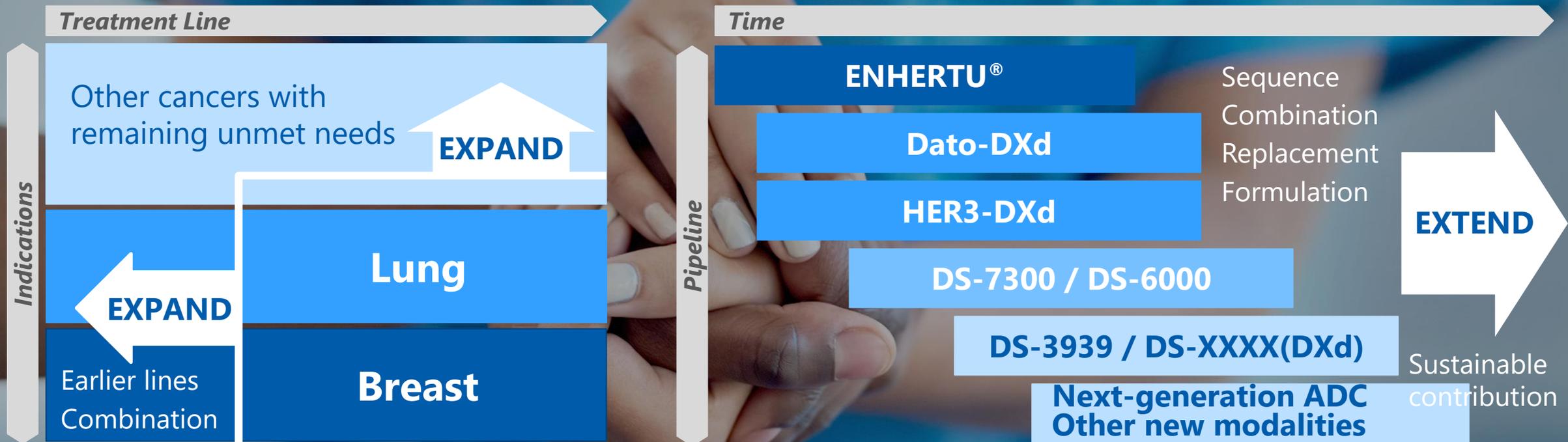
- CD147は肝細胞がん、大腸がん等を含む様々ながんの潜在的な予後バイオマーカーとして知られている
- CD147複合体はがん細胞の生存、浸潤および転移にも重要な役割を果たすことが報告されている
- DS-1471はCD147複合体を抑制することで細胞のストレス応答とアポトーシスに起因するがん細胞死を誘導する**ユニークな作用機序**を有する
- Ph1試験の用量漸増パートが進行中

## 5DXd ADCsに続く独自の革新的なアセットにより、将来の医療ケアへの貢献を拡大する

- 自社アセットのポテンシャルを最大化するために、選ばれた Next Waveアセットと DXd ADCの併用にフォーカスする
- できるかぎり早く新しい治療法を患者さんに届けるために、初期臨床アセットの開発を加速化する
- がん、スペシャルティメディスンおよびワクチン分野において、IND申請を目指した開発候補品を20以上評価している



- **5DXd ADCs** : 基盤を構築し、より早期へ、より広く拡大する
- **Next Wave** : 5DXd ADCsに続きパイプラインは成長中



# 本日本話する内容

① Opening

② R&D Strategy

③ Research Capability

④ Clinical Progress

⑤ Q&A



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: 03-6225-1125 (株式市場関係者の皆様)

03-6225-1126 (報道関係者の皆様)

Email: [DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp](mailto:DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp)