

シティグループ証券主催
第一三共(株) IASLC WCLC 2018後
スモールミーティング

第一三共株式会社

オンコロジー臨床開発部 第2グループ長
関口 勝

2018年10月2日 (火)

Updated results of a phase 1 study of DS-8201a in HER2-expressing or -mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Junji Tsurutani^{1,2}, Haeseong Park³, Toshihiko Doi⁴, Shanu Modi⁵, Shunji Takahashi⁶, Kazuhiko Nakagawa¹, Ian E. Krop⁷, Saiama Waqar³, Kiyotaka Yoh⁴, Bob Li⁵, Shinichiro Taira⁶, Takahiro Jikoh⁸, Jasmeet Singh⁸, Masahiro Sugihara⁹, and Pasi A. Jänne⁷

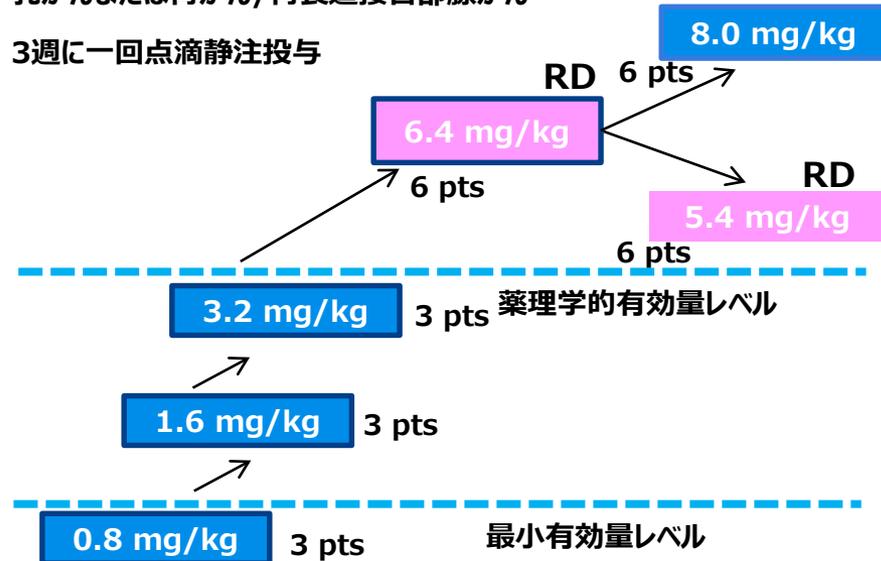
¹Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; ²Advanced Cancer Translational Research Institute, Showa University, Tokyo, Japan, ³Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA; ⁴National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan; ⁵Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ⁶The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation For Cancer Research, Tokyo, Japan; ⁷Dana-Farber Cancer Institute and the Belfer Center for Applied Cancer Science, Boston, MA, USA; ⁸Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ, USA; ⁹Daiichi Sankyo Co., Ltd, Tokyo, Japan

フェーズ1試験 試験デザイン

用量漸増 (パート1)

乳がんまたは胃がん/胃食道接合部腺がん*

3週に一回点滴静注投与



HER2ステータスは保存組織で評価

用量展開 (Part 2)

Part 2a, N = 100
HER2陽性 T-DM1既治療 乳がん
(IHC 3+ or ISH+)
Doses: 5.4 or 6.4 mg/kg Q3W

Part 2b, N = 40
HER2陽性 トラスツマブ治療歴のある胃がん
(IHC 3+ or IHC 2+/ISH+)
Doses: 5.4 or 6.4 mg/kg Q3W

Part 2c, N = 40
HER2低発現 乳がん
(IHC 2+/ISH-, IHC 1+/ISH-)
Dose: 6.4 mg/kg Q3W

Part 2d, N = 60
HER2発現または変異固形がん (非小細胞肺がんを含む)
Dose: 6.4 mg/kg Q3W

Part 2e (PKコホート), N = 20
HER2陽性または低発現乳がん
(IHC 1+, IHC 2+, IHC 3+, and/or ISH+)
Dose: 6.4 mg/kg Q3W

*パート1の患者はHER2陽性 (IHC 3+ or IHC2+/ISH陽性) でなくても良い

GEJ, gastro-esophageal; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic; pts, patients; Q3W, once every 3 weeks; RD, recommended dose for dose expansion; T-DM1, trastuzumab emtansine.

パート2d NSCLC 患者背景

	NSCLC (N = 18)
年齢、中央値（範囲）、歳	58.0 (23.0–83.0)
ECOG*一般状態 0、n (%)	4 (22.2)
ECOG一般状態 1、n (%)	14 (77.8)
HER2変異, n (%)	11 (61.1)
エクソン20挿入	8 (44.4)
膜貫通ドメイン変異 (G660D)	2 (11.1)
細胞外ドメイン変異 (S310F)	1 (5.6)
HER2変異不明/測定されず、n (%)	7 (38.9)
前化学療法レジメン数、中央値（範囲）	3.0 (1.0–10.0)
腫瘍サイズ、中央値（範囲）、cm	7.3 (2.0–17.0)

Data cutoff, August 10, 2018.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; NSCLC, non-small cell lung cancer.

*Eastern Cooperative Oncology Group 一般状態

0：まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

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

パート2d NSCLC 有効性 (有効性評価可能例)

	確定 ^a ORR, % (n/N)	確定 ^a DCR, % (n/N)	DOR, 中央値 (範囲), 月	TTR, 中央値 (範囲), 月	PFS,中央値 (範囲), 月
HER2発現または HER2変異NSCLC N = 18	58.8% (10/17)	88.2% (15/17)	9.9 (0.0+, 11.5)	1.4 (1.0, 4.2)	14.1 (0.9, 14.1)
HER2変異 NSCLC n = 11	72.7% (8/11)	100% (11/11)	11.5 (0.03+, 11.5)	1.4 (1.0, 4.2)	14.1 (4.0+, 14.1)

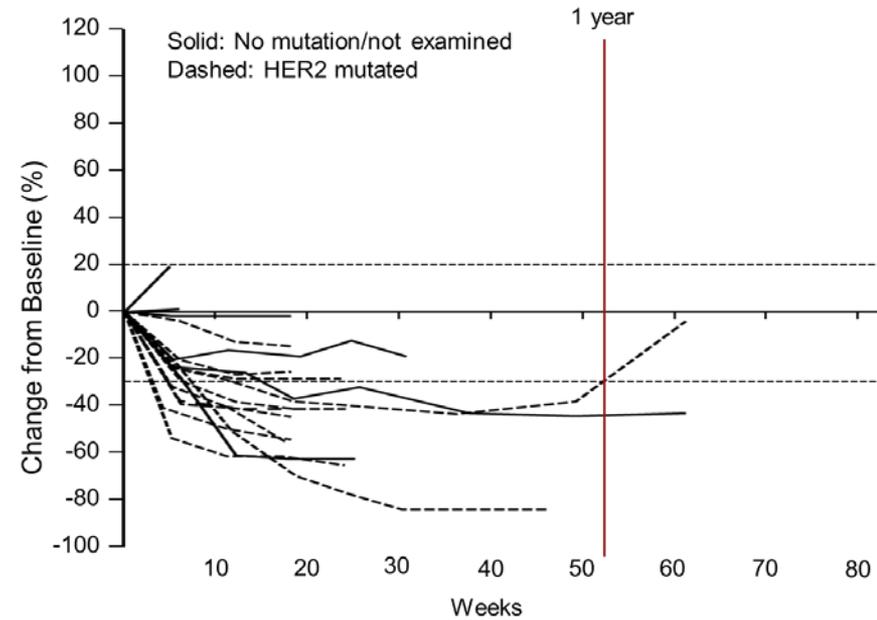
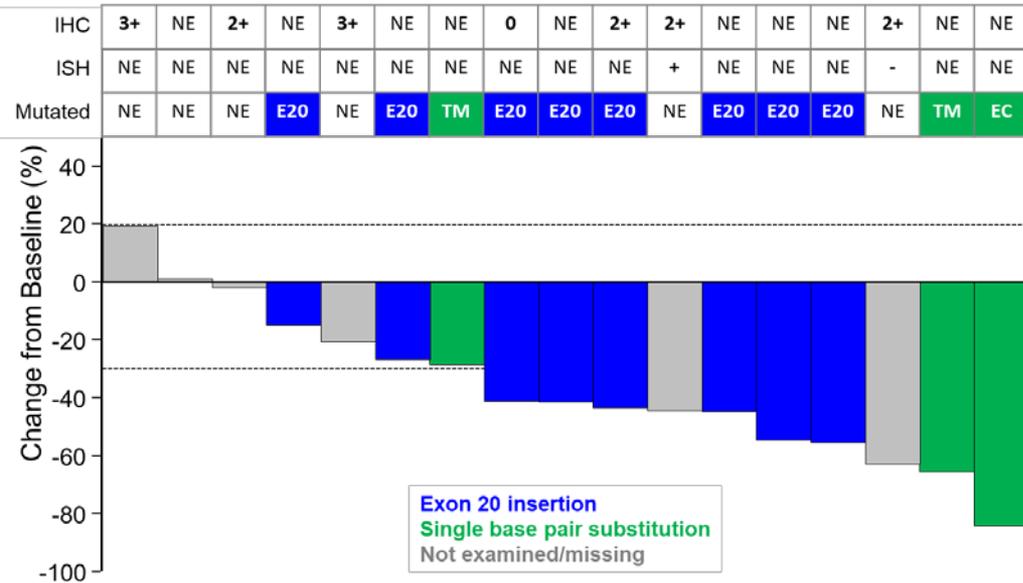
Data cutoff, August 10, 2018.

^aCR/PR confirmation includes subjects who had ≥ 2 postbaseline scans, had progressive disease, or discontinued treatment for any reason prior to second postbaseline scan.

+ after value indicates censoring.

CR, complete response; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; TTR, time to response.

パート2d NSCLC HER2のステータスによる腫瘍縮小



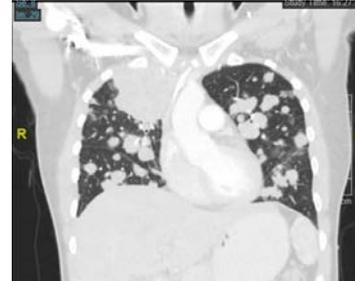
Data cutoff, August 10, 2018.

IHC by local laboratory testing.

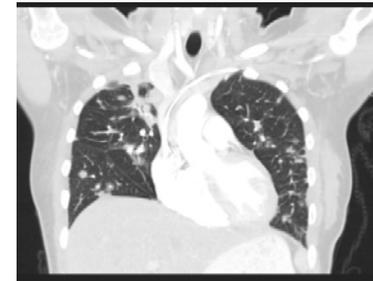
E20, exon 20 insertion; EC, single base pair substitution at extracellular domain; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; NSCLC, non-small cell lung cancer; NE, not examined or missing; TM, single base pair substitution in transmembrane domain.

トラスツズマブ デルクステカンの奏効例のCT画像 一例

- **患者背景**
 - 23歳女性
 - 非喫煙者
 - I型糖尿病の既往歴
- **2017年1月**：咳と息切れで来院
 - 診断：ステージIVの非扁平上皮NSCLC
 - 遺伝子タイプ：HER2 12 base pair exon 20 insertion (presumed YVMA)
 - 治療：カルボプラチン/ペメトレキセド；1サイクル
- **2017年2月-6月**：肝機能検査値上昇につきカルボプラチン/nab-パクリタキセルに変更
 - 最良効果：SD
- **2017年9月-12月**：増悪のためカルボプラチン/ペメトレキセドに変更
 - 4サイクル
 - 最良効果：SD
 - 最後のスキャンで若干の腫瘍増悪
 - HER2分子標的治療を進められ、DFCIに来院
- **2018年2月**：トラスツズマブ デルクステカンを開始
 - 労作時に咳と呼吸困難の症状あり
 - 状態：PR (確定)
 - 腫瘍縮小：-45%



2018年2月
投与前



2018年5月
C5D1

Images courtesy of Dr. Pasi Jänne. Special thanks to Dr. Pasi Jänne and Dr. Ian Krop of DFCI.
 Carbo, carboplatin; CT, computed tomography; DFCI, Dana-Farber Cancer Institute; HER2, human epidermal growth factor 2; IV, intravenous; LFT, liver function test; NSCLC, non-small-cell lung cancer; Pem, pemetrexed; PR, partial response; SD, stable disease.

治験薬投与後に発現した有害事象 (≥20%)

	全がん種; 5.4 or 6.4 mg/kg ^a (N = 259)		NSCLC (N = 18)	
	全グレード, n (%)	グレード ≥3, n (%)	全グレード, n (%)	グレード ≥3, n (%)
悪心	192 (74.1)	9 (3.5)	9 (50.0)	1 (5.6)
食欲減退	147 (56.8)	12 (4.6)	9 (50.0)	1 (5.6)
嘔吐	113 (43.6)	6 (2.3)	7 (38.9)	0
貧血	98 (37.8)	50 (19.3)	2 (11.1)	0
脱毛	97 (37.5)	0	9 (50.0)	0
疲労感	88 (34.0)	6 (2.3)	8 (44.4)	0
下痢	87 (33.6)	6 (2.3)	3 (16.7)	0
便秘	85 (32.8)	2 (0.8)	4 (22.2)	0
血小板数減少	73 (28.2)	27 (10.4)	2 (11.1)	1 (5.6)
好中球数減少	66 (25.5)	40 (15.4)	2 (11.1)	2 (11.1)
白血球数減少	66 (25.5)	32 (12.4)	2 (11.1)	1 (5.6)
倦怠感	58 (22.4)	1 (0.4)	2 (11.1)	1 (5.6)
発熱	53 (20.5)	2 (0.8)	0	0
AST上昇	53 (20.5)	4 (1.5)	1 (5.6)	0

- NSCLC患者の治療期間中央値（範囲）は5.5（0.69–14.19）ヶ月
- 全般的に有害事象のグレードは低く、主な有害事象は消化器毒性と血液毒性

Data cutoff, August 10, 2018. A subject was counted once if the same AE was reported more than once.

^aAll subjects from Part 1 and Part 2 receiving ≥1 dose of [fam-] trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg or 6.4 mg/kg regardless of tumor type. AE, adverse event; GI, gastrointestinal; NSCLC, non-small cell lung cancer; TEAE, treatment-emergent adverse event.

特に注目すべき有害事象

	全がん種; 5.4 or 6.4 mg/kg ^a (N = 259)		NSCLC (N = 18)	
	全グレード, n (%)	グレード≥3, n (%)	全グレード, n (%)	グレード≥3, n (%)
AST上昇	53 (20.5)	4 (1.5)	1 (5.6)	0
ALT上昇	40 (15.4)	2 (0.8)	0	0
血中ビリルビン上昇	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
心駆出率低下	2 (0.8)	0	0	0
心電図QT間隔延長	13 (5.0)	1 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	10 (3.9)	2 (0.8)	1 (5.6)	0
肺臓炎	22 (8.5)	6 (2.3)	1 (5.6)	1 (5.6)
注入に伴う反応	4 (1.5)	0	0	0

- 臨床検査値異常 (LFT, QTc, and LVEF) は全般的にグレードが低く、自覚症状はなかった
 - これらの検査値異常が認められた患者では、トラスツズマブ デルクステカン投与は継続された
- 注入に伴う反応の頻度は低く、現時点までに重篤な反応はみられていない
- 全体で間質性肺疾患/肺臓炎は5例の死亡例がみられた (全がん種) ; NSCLCのサブグループでは1例
- NSCLCのグレード5の肺臓炎は、独立判定委員会にて因果関係なし判定された

Data cutoff, August 10, 2018.

^aAll subjects from Part 1 and Part 2 receiving ≥1 dose of [fam-] trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg or 6.4 mg/kg regardless of tumor type.

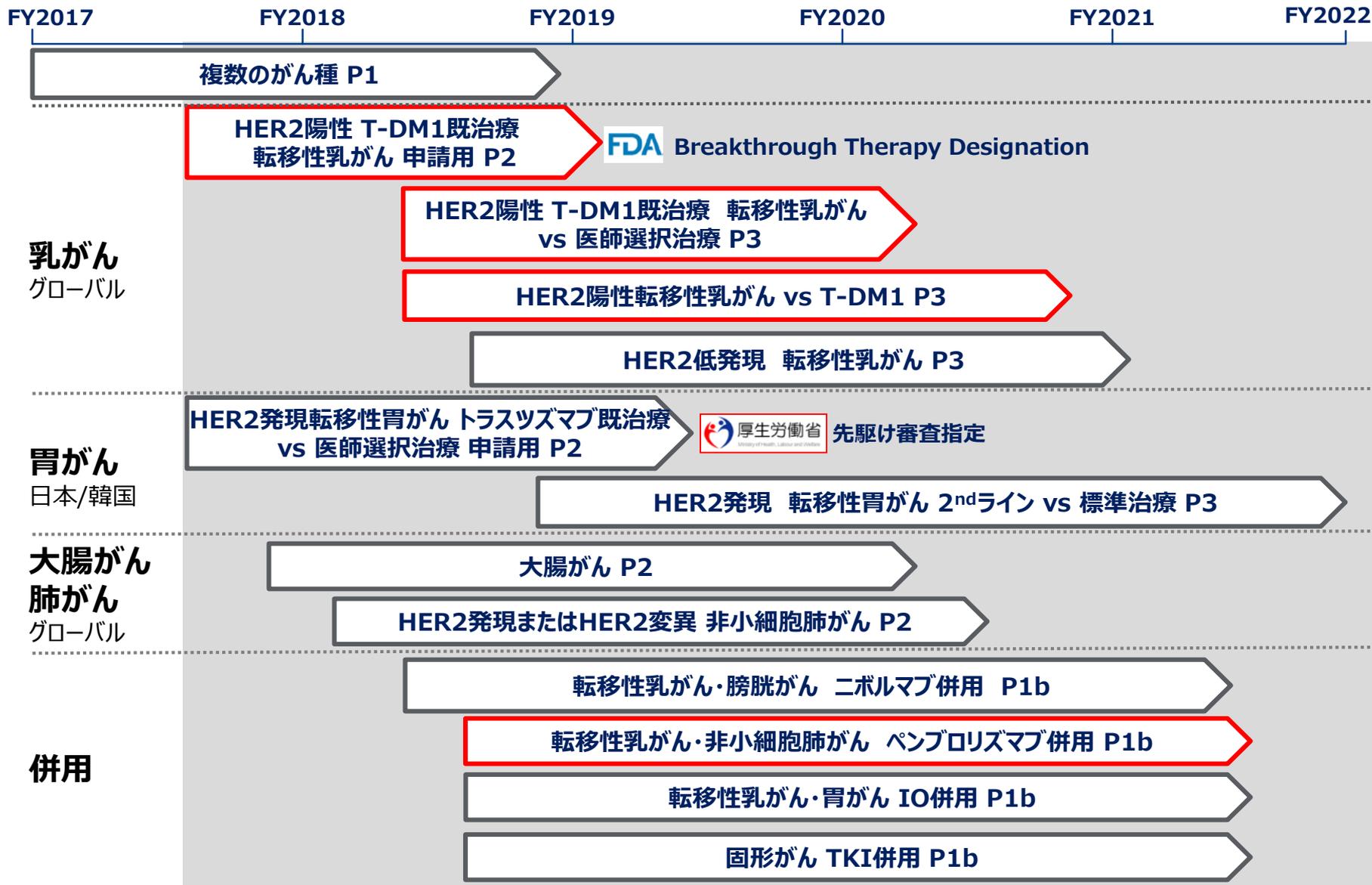
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ILD, interstitial lung disease; LFT, liver function tests; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSCLC, non-small cell lung cancer; QTc, QT interval corrected for heart rate.

- 本フェーズ1試験の結果より、トラスツズマブ デルクステカンはHER2発現またはHER2変異NSCLCの多数レジメンの前治療のある患者において、有望な抗腫瘍効果を示した
- 安全性データは、トラスツズマブ デルクステカンは許容性のある安全性プロファイルであることを示唆した
- ILD/肺臓炎は、トラスツズマブ デルクステカンにおいて重要な検出されたリスクであり、疑いのある全ての症例は独立判定委員会にて評価されている
- HER2陽性またはHER2変異の切除不能/転移性NSCLC患者におけるトラスツズマブ デルクステカンの更なる有効性と安全性を評価するために、Phase 2 study (NCT03505710)が開始された

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ILD, interstitial lung disease; NSCLC, non-small cell lung cancer TIP, trial in progress .

DS-8201 : 試験計画

2018年10月現在



◆ DS-8201

- 乳がん申請用フェーズ2試験の登録を計画通り完了（DESTINY-Breast 01）
- 乳がんにおいて2つのフェーズ3試験が進行中（DESTINY-Breast 02 & 03）：
T-DM1既治療、vs. T-DM1
- 2020年度申請（ベースケース）、2019年度申請（ベストケース）は計画通り
 - ✓ BLA申請計画については2019年3月に明確になる
- 乳がんHER2低発現のフェーズ3試験は、規制当局との幅広い相談を行い計画通り進捗。2019年始めに開始予定
 - ✓ 『第一三共Cancer Enterpriseの中で最も重要な試験』という位置付け
- 米国 国立がん研究所 がん治療評価研究プログラム（NCI CTEP）とのコラボレーションを実施

◆ U3-1402

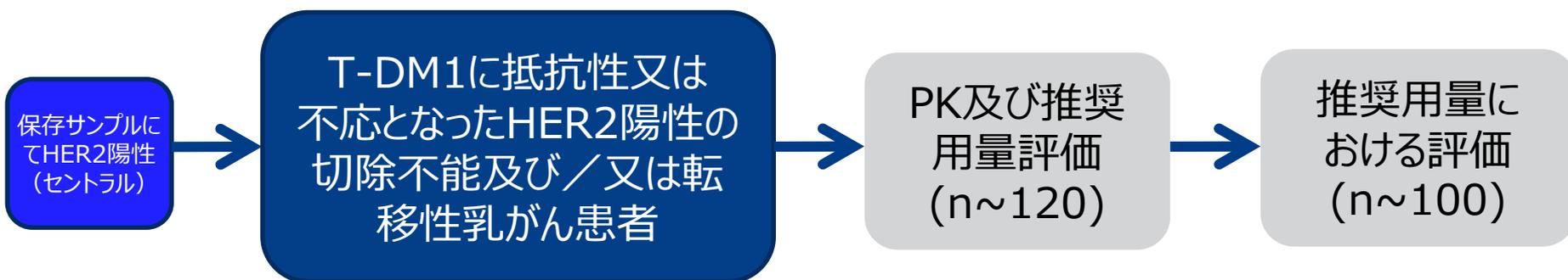
- 乳がん試験の用量展開パートが進行中であり、EGFR変異非小細胞肺癌試験の用量漸増パートでは最大耐用量に到達せず

DS-8201乳がん Pivotal P2試験



DESTINY-Breast01

DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer

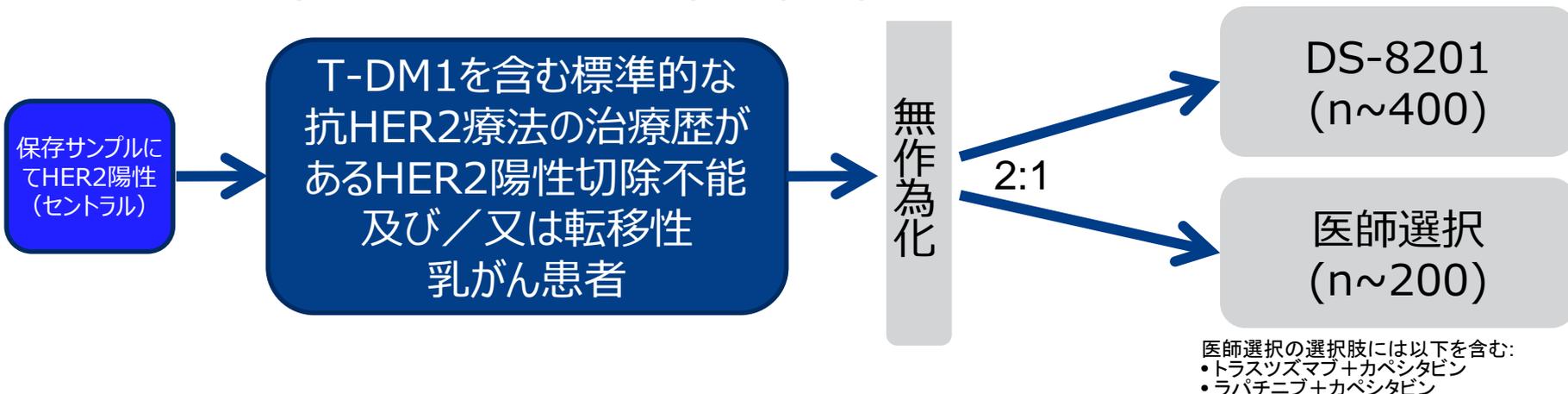


試験概要	T-DM1に抵抗性又は不応となったHER2陽性の切除不能及び／又は転移性乳癌患者を対象とした、DS-8201aの抗腫瘍効果、安全性、及び有効性を検討する、第II相、非盲検、多施設共同、2パート試験
症例数	230例
主要評価項目	ORR
副次評価項目	OS、PFS、CBR、DOR
JAPIC/CT.gov	JapicCTI-173693 / NCT03248492

DS-8201乳がん P3試験 医師選択治療との比較



DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer

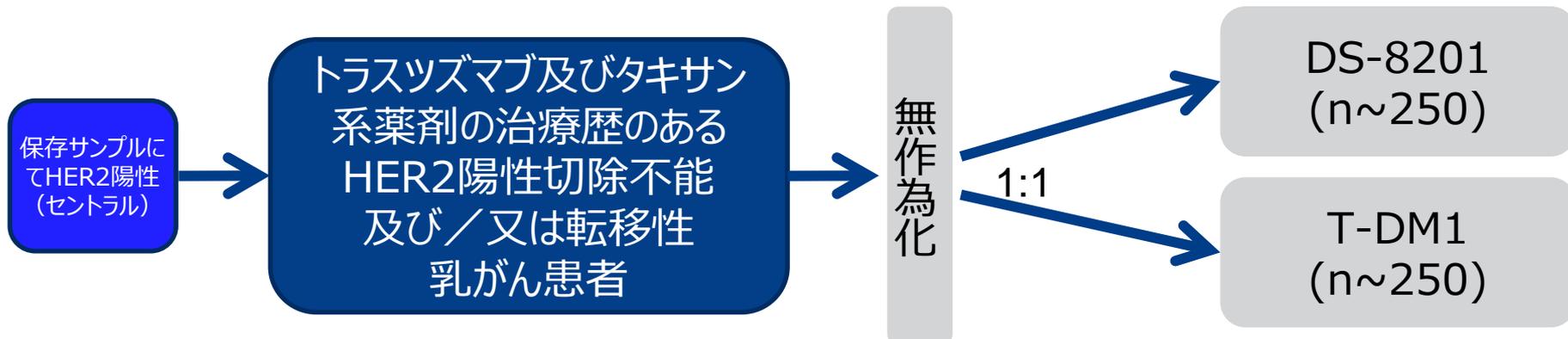


試験概要	T-DM1を含む標準的な抗HER2療法の治療歴があるHER2陽性切除不能及び/又は転移性乳癌患者を対象として抗HER2抗体薬物複合体であるDS-8201aを医師選択治療と比較検討する多施設共同無作為化非盲検実薬対照第III相試験
症例数	600例
主要評価項目	PFS
副次評価項目	OS、PK、ORR、CBR、DOR
JAPIC/CT.gov	JapicCTI-184017 / NCT03523585

DS-8201乳がん P3試験 T-DM1との比較



DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer



試験概要	トラスツズマブ及びタキサン系薬剤の治療歴のあるHER2陽性切除不能及び/又は転移性乳癌患者を対象として抗HER2抗体薬物複合体であるDS-8201aとトラスツズマブエムタンシン (T-DM1) を比較する多施設共同無作為化非盲検実薬対照第III相試験
症例数	500例
主要評価項目	PFS
副次評価項目	OS、PK、ORR、安全性、DOR、CBR
JAPIC/CT.gov	JapicCTI-183976 / NCT03529110

メルク社とのコラボレーション

- ◆ 臨床試験のコラボレーション：DS-8201とペンブロリズマブの併用効果
 - HER2発現進行性/転移性乳がん
 - HER2発現またはHER2変異NSCLC
- ◆ ニボルマブに次いで、2つめのDS-8201と免疫療法との併用試験

用量漸増パート

推奨用量とMTDを評価

- HER2発現乳がん
- HER2発現NSCLCまたは
- HER2変異進行性NSCLC

用量展開パート

有効性と安全性を評価

Cohort 1

HER2陽性乳がんT-DM1既治療

Cohort 2

HER2低発現乳がん、SOC既治療
(IHC1+ or IHC2+, ISH-)

Cohort 3

HER2発現NSCLC
(IHC1+ ,IHC2+ , or IHC3+)

Cohort 4

HER2変異進行性NSCLC

2018年12月12日R&D Day前までのデータポイント

2018年10月19-23日 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)@ミュンヘン
DS-8201 P1 **大腸がん**



2018年12月4-8日 サンアントニオ乳がんシンポジウム (SABCS)
DS-8201 P1 **乳がんアップデート**
U3-1402 P1 **乳がんアップデート**





Daiichi-Sankyo

cancerenterprise

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