

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



WCLC 2019 ハイライト 第一三共株式会社

2019年9月11日（水） 8:00-9:30am（日本時間）

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

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。

DS-1062 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

U3-1402 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

直近のマイルストーン

今後のイベント情報



DS-1062 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

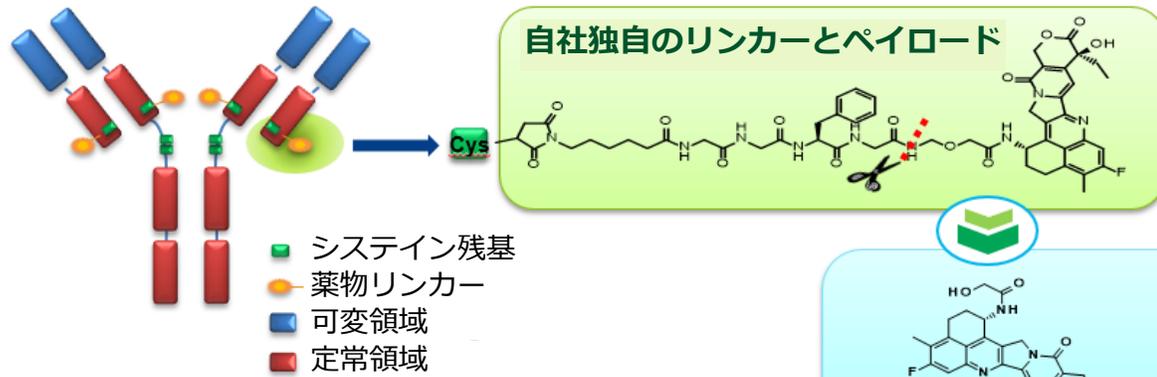
U3-1402 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

直近のマイルストーン

今後のイベント情報



DS-1062構造 : TROP2を標的とした 新規トポイソメラーゼI阻害剤(DXd)^{2,3}搭載 抗体薬物複合体¹

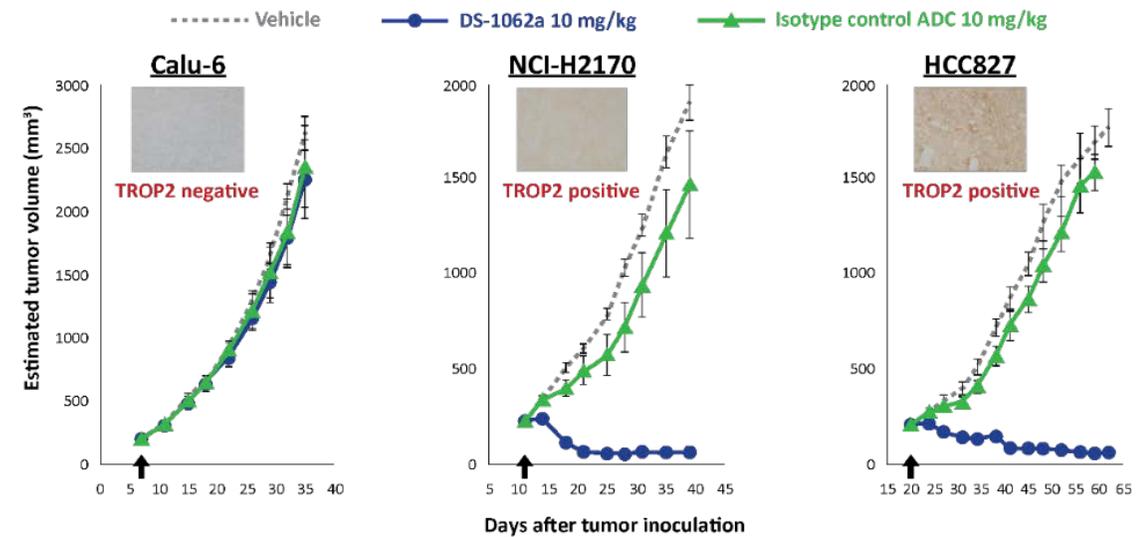


結合様式

- 抗体のシステイン残基に結合したテトラペプチドリンカー
- **DS-1062は選択的DAR4複合体**

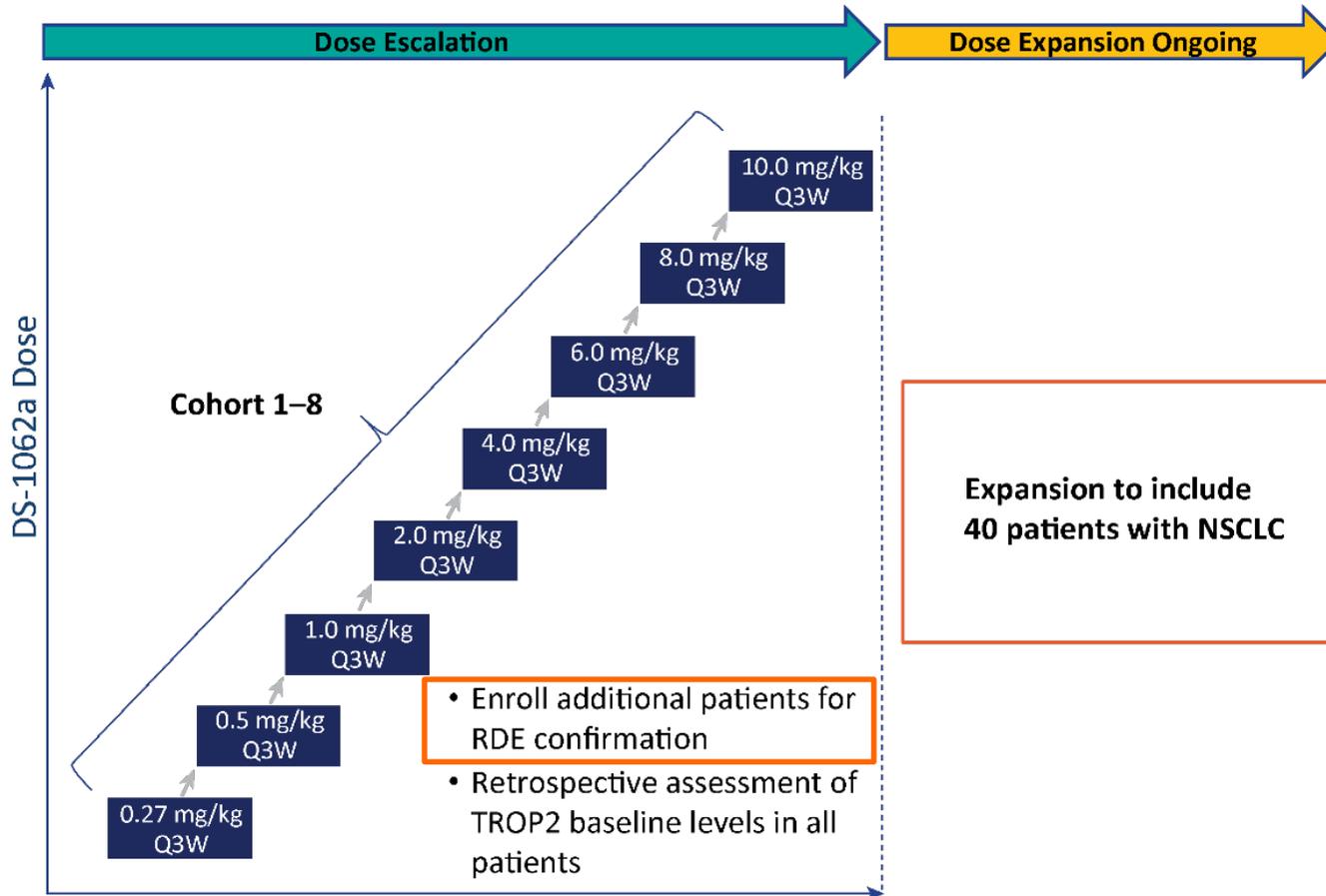
DAR, drug-to-antibody ratio; DXd, exatecan derivative; TROP2, trophoblast cell-surface antigen.

DS-1062の肺がんxenograftマウスモデルにおける抗腫瘍活性： TROP2陽性腫瘍において強い抗腫瘍活性^{1,4}



1. Okajima D, et al. 22nd JFCR-ISCC 2017.ポスターP6
2. Nakada T, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26:1542-5.
3. Nakada T, et al. Chem Pharm Bull. 2019;67:173-85.
4. Okajima D, et al. ASCO 2018. Abstract e24206.

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.

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: July 3, 2019.

- 10.0mg/kg^aでDLTに達し、8.0mg/kgがMTDかつRDE、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])

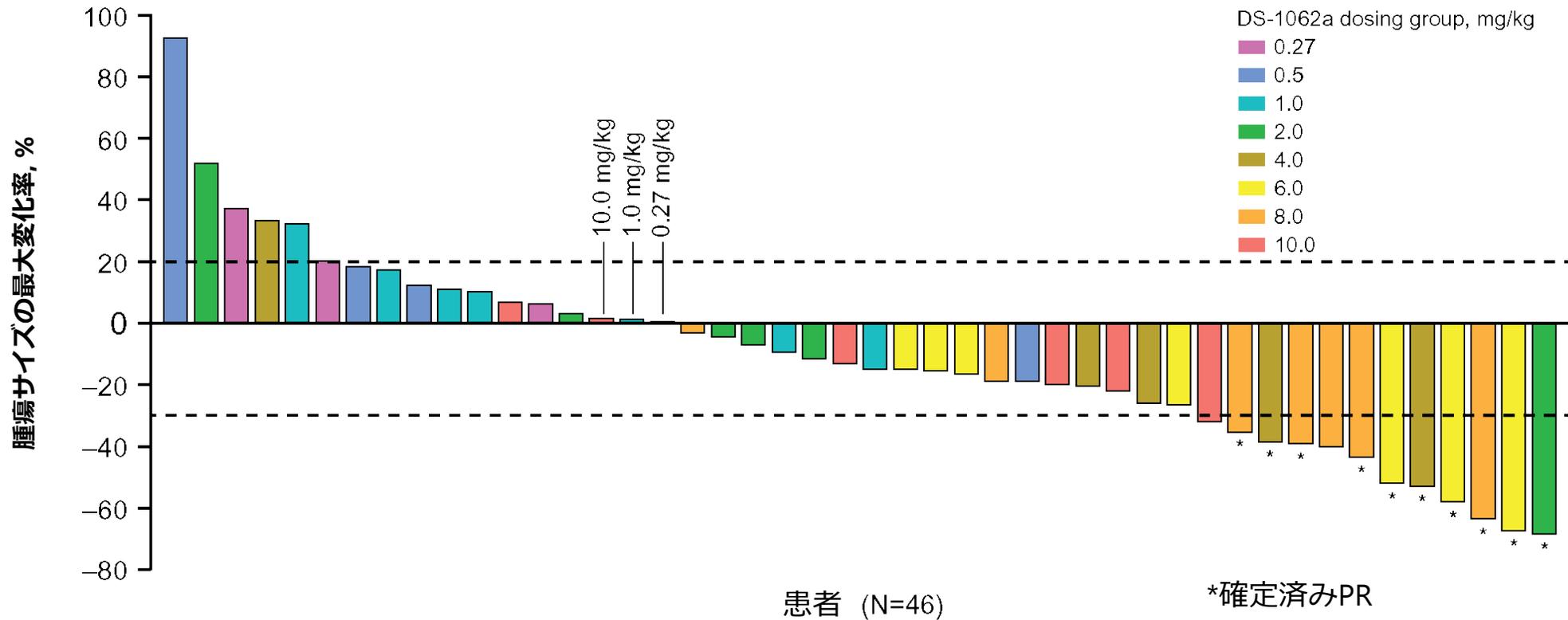
^a2 DLTs occurred at the 10.0mg/kg dose; 1 pt with mucosal inflammation and another pt with stomatitis. One DLT occurred at the 6.0mg/kg dose in a pt with rash maculopapular.

^bThe most frequent TEAE leading to dose reduction was mucosal inflammation (2 pts [3.8%], 10.0mg/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.

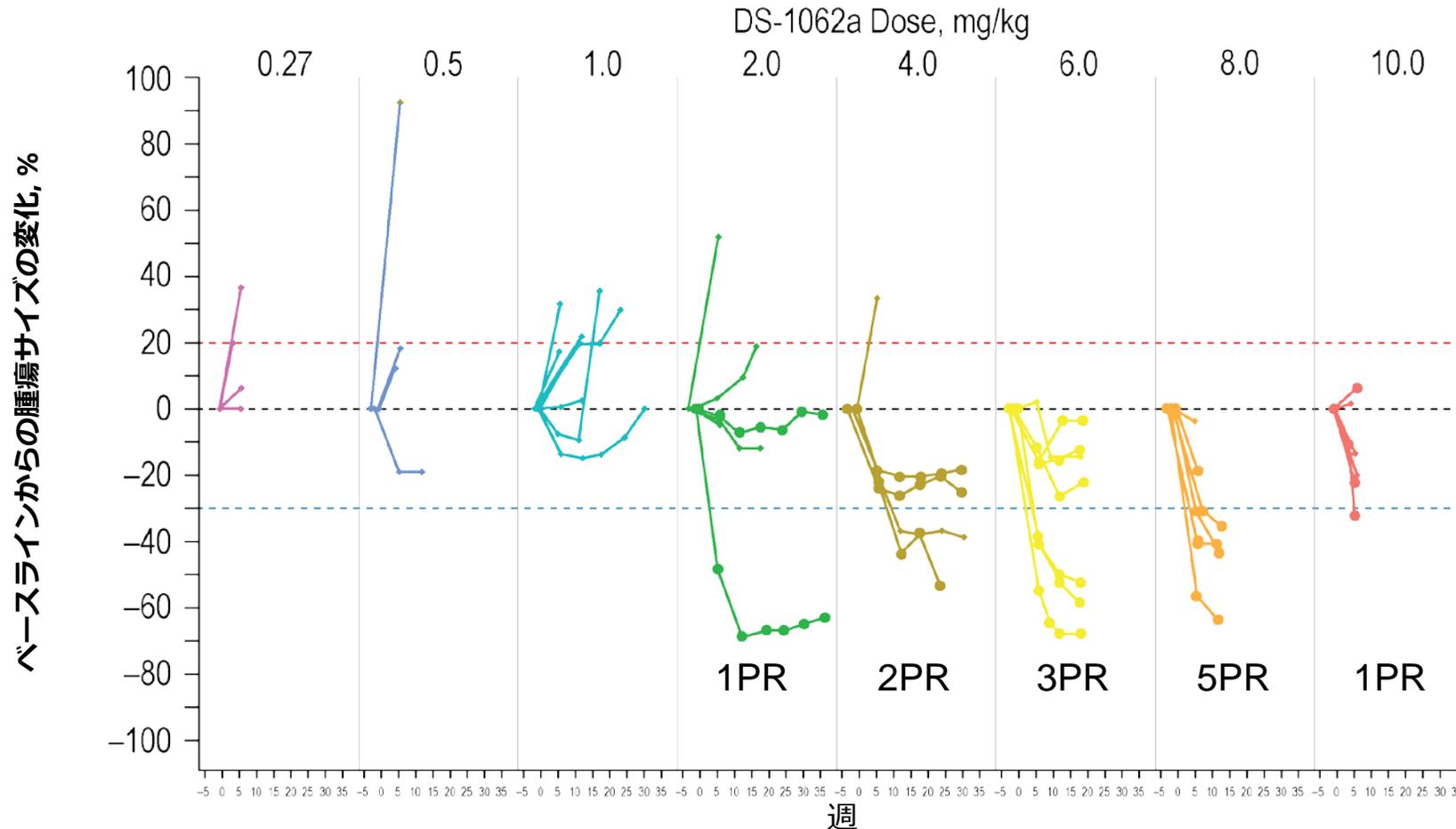
- ◆ 12 例のPR (10例確定済、2例確定前) を用量漸増パートにて確認
 - 8.0mg/kgの用量で、5/7 PRと2/7 SD、6/7が継続中



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.

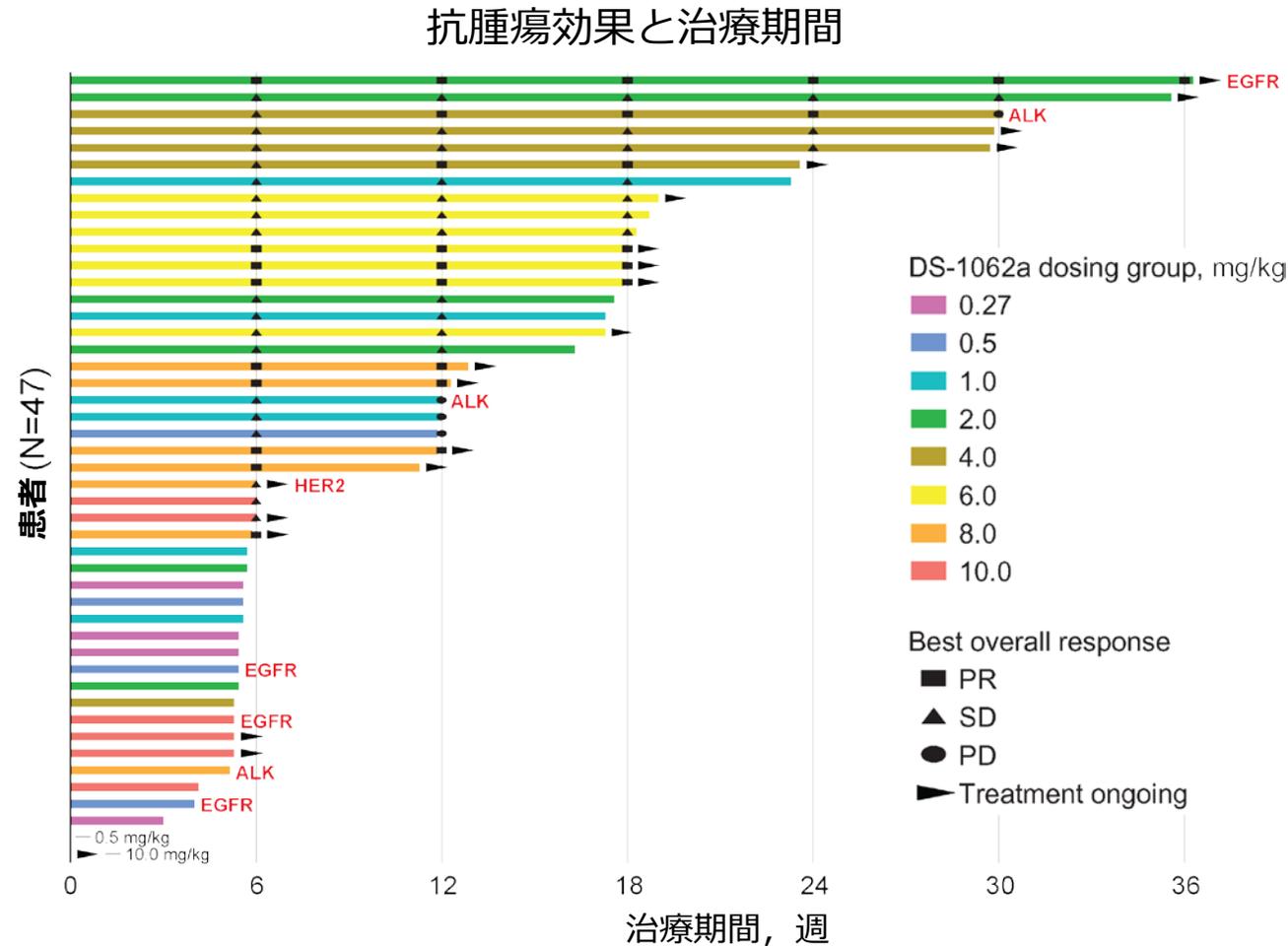
◆ 効果発現の頻度に対し明確な用量効果



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.

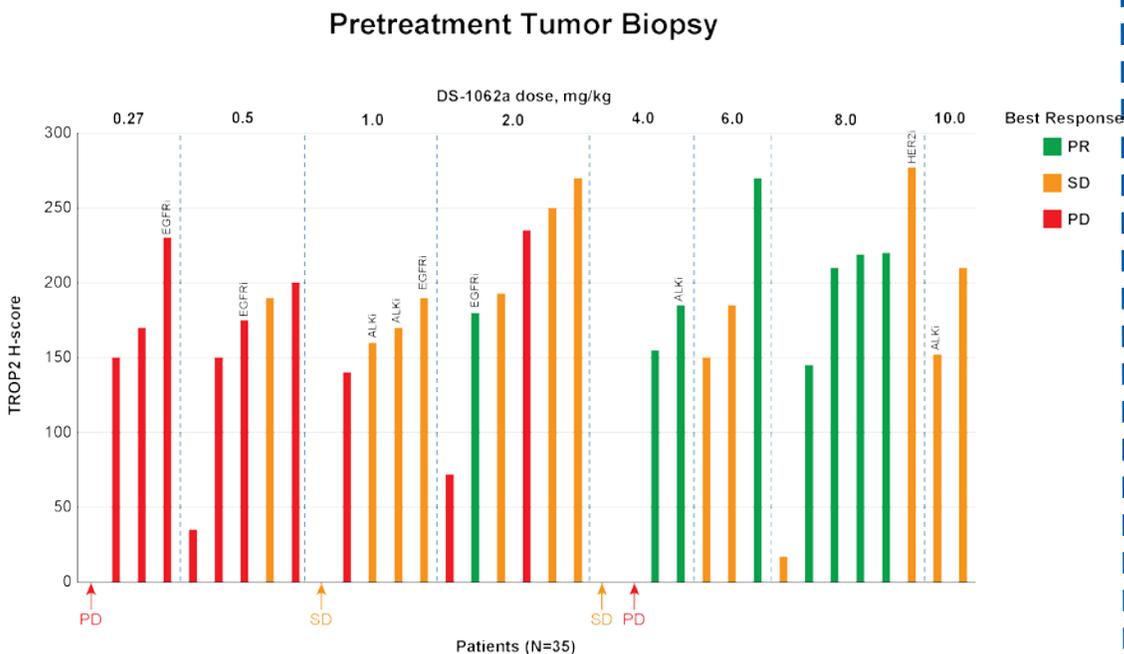
◆ 各用量において効果の持続性を確認



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.

◆ TROP2 IHCスコア : PR患者で高い傾向

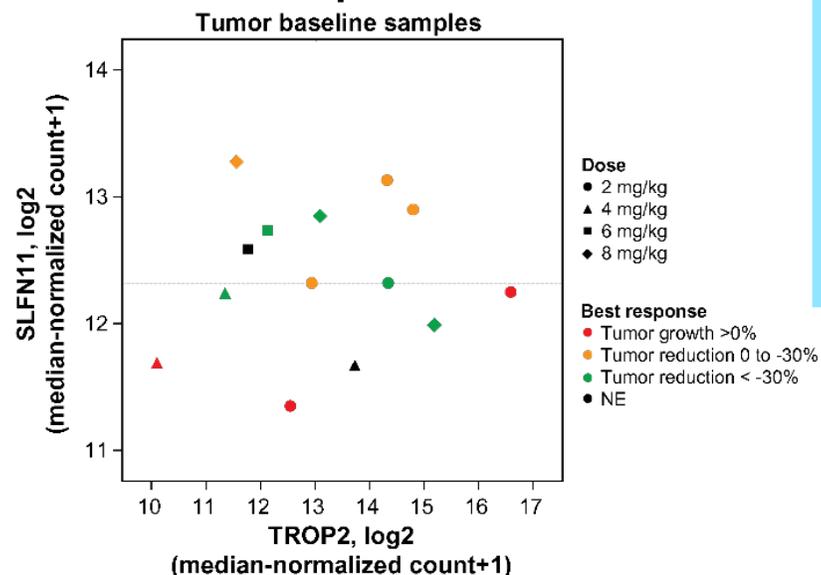


TKI治療歴(ALKi; EGFRi; HER2i)はバーの上に表示
 残りの26例は過去にI/Oの治療歴あり
 PRの6/8 の患者のHスコア中央値以上 (vs SDの8/15患者およびPEの 4/12患者)

Data cut-off: July 3, 2019.

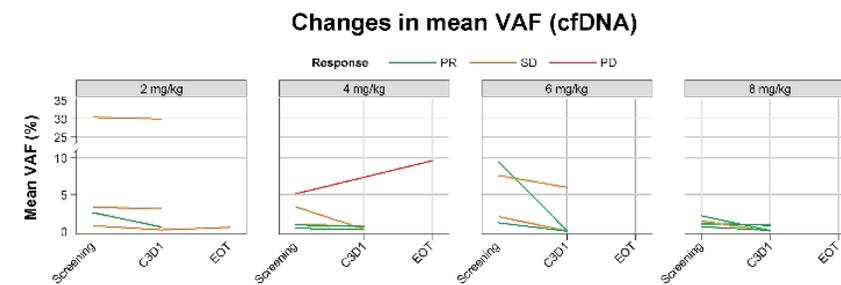
ALKi, anaplastic lymphoma kinase inhibitor; BL, baseline; C3D1, cycle 3, day 1; cfDNA, circulating free DNA; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitor; EOT, end of treatment; HER2i; human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor; IHC, immunohistochemistry; H-score, "histo" score; I/O, immuno-oncology; NE, non-evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; Pt, patient; SD, stable disease; SLFN11, Schlafen family member 11, TROP2, trophoblast cell-surface antigen 2; VAF, variant allele fraction.

Gene Expression



◆ TROP2およびSLFN11遺伝子の発現は、腫瘍が減少した患者で高い傾向

◆ DS-1062はSDおよびPRの患者において Mean VAF in cfDNAを低下



- **DS-1062は8.0mg/kgまでの用量で忍容性を確認**
- **8.0mg/kgをMTDおよびRDEと定義**
- **抗腫瘍活性に対する用量効果を2.0～8.0mg/kgにて確認**
- **標準治療に不応、もしくは標準治療で再発した、免疫チェックポイント阻害剤を含む多剤治療歴のある、患者選択を行っていないNSCLC患者において、12例のPR（10例確定済、2例確定前）を用量漸増パートで確認**
- **現在、本試験は用量展開パートを実施中**
 - **用量展開パートに10/40例登録**
 - **2019年8月20日時点で、35例が継続中**

MTD, maximum tolerated dose; NSCLC, non-small cell lung cancer; PR, partial response; Pt, patient; RDE, recommended dose for expansion.

DS-1062は「新薬候補」の特性をもつ

- 明確な活性、用量効果、持続性および忍容性



選択的DAR4接合技術が検証されたことが追加となり、**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**は信頼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 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

U3-1402 : データの紹介 / 今回の結果から示唆されたこと

直近のマイルストーン

今後のイベント情報



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

高い薬物対抗体比(~8:1)

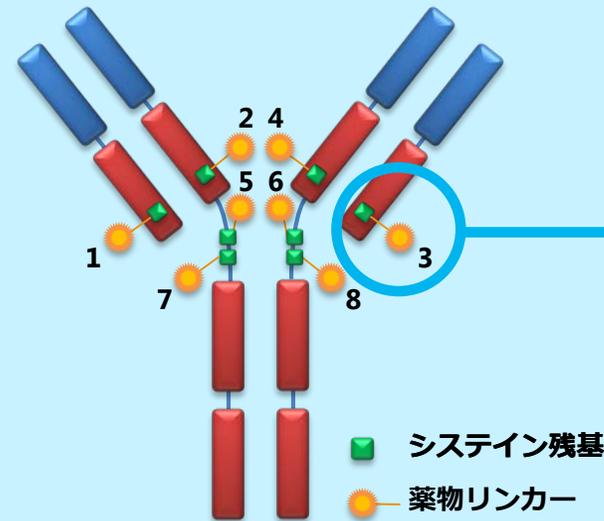
半減期の短いペイロード

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

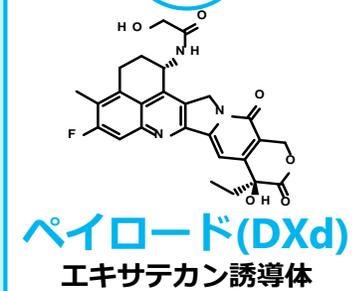
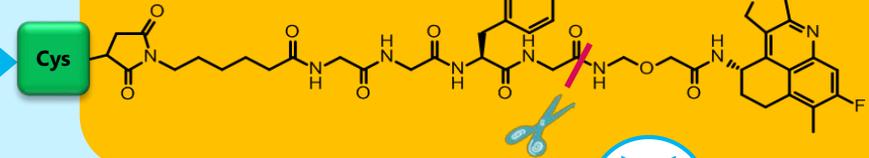
抗HER3抗体



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

自社独自のリンカーとペイロード



トポイソメラーゼ I 阻害薬

ファーストインクラスの可能性

U3-1402 : フェーズ 1 用量漸増パート試験デザイン

適格基準

- 転移性/切除不能なEGFR変異NSCLC および：
 - エルロチニブ、ゲフィチニブ、またはアファチニブによる増悪後のT790M陰性; または
 - オシメルチニブによる増悪
- 安定した脳転移であれば可能
- HER3の発現のレトロスペクティブ解析用に治療前の腫瘍組織 (TKIの増悪後)が必要

U3-1402用量漸増(N = 30)

U3-1402 IV Q3W 1回以上投与

6.4 mg/kg (n = 5)

5.6 mg/kg (n = 12)

4.8 mg/kg (n = 9)

3.2 mg/kg (n = 4)

患者の内訳^a

- 継続中, n = 17
- 中止, n = 13
 - 病勢進行: 9
 - 同意撤回: 2
 - 臨床的進行: 1
 - 有害事象: 1

試験目的

主要評価項目 :

U3-1402の安全性および忍容性
推奨用量の選定

副次評価項目 :

U3-1402の抗腫瘍効果

探索的項目 :

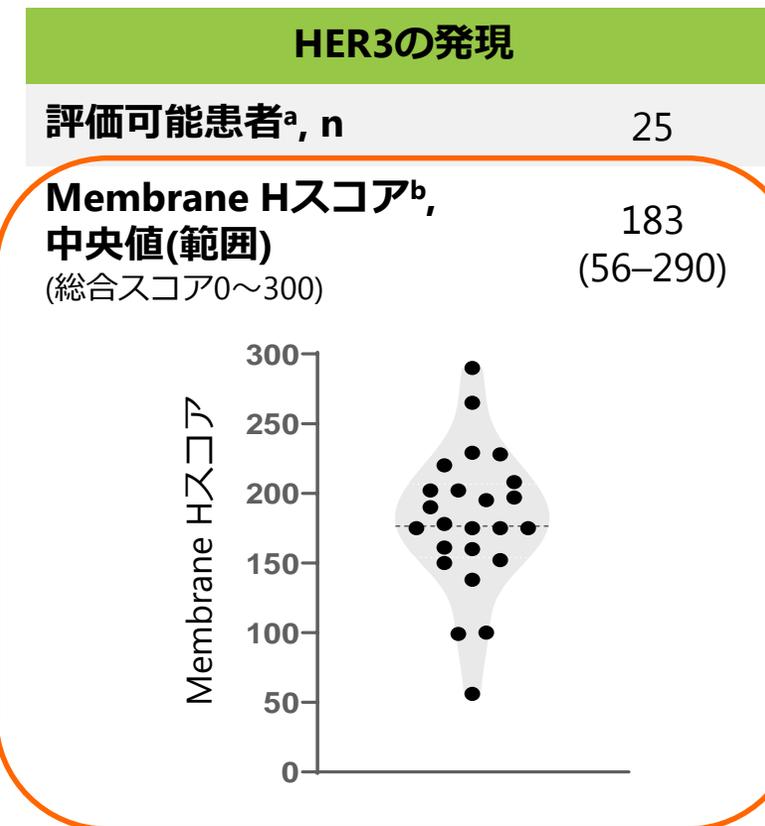
U3-1402の抗腫瘍活性
バイオマーカー

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.

ベースラインの臨床特性	N = 30
年齢の中央値, 歳(範囲)	63 (44–80)
女性, n (%)	20 (67)
人種, n (%)	
白人	18 (60)
アジア人	8 (27)
アフリカ系アメリカ人	1 (3)
その他	3 (10)
ECOGパフォーマンスステータス, n (%)	
0	12 (40)
1	18 (60)

疾患特性	N = 30
腫瘍ステージ(IV), n (%)	30 (100)
前治療歴, n (%)	
EGFRTKI	30 (100)
オシメルチニブ	28 (93)
化学療法	15 (50)
中枢神経系転移の既往歴, n (%)	15 (50)
EGFR変異, n (%)	
Ex19del	17 (57)
L858R	12 (40)
L861Q	1 (3)



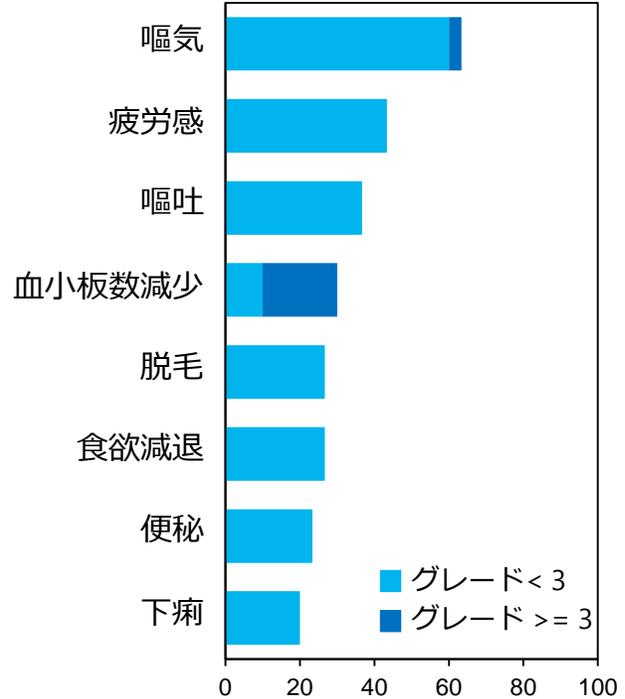
A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). ^aIncludes patients with tumor samples that have completed retrospective analysis. ^bMembrane H-score is a composite of percentage of positively staining cells and intensity of individual cell staining; for patients with multiple H-scores, the highest number was used.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER3, human epidermal growth factor receptor 3; TKI, tyrosine kinase receptor.

U3-1402 : 用量漸増パートの安全性^a

TEAEおよびAESI, n (%)	N = 30
因果関係の有無を問わないTEAE	29 (97)
薬剤との関連あり	28 (93)
因果関係の有無を問わない、 治療下で発現したSAE	9 (30)
薬剤との関連あり	4 (13)
Withdrawal/中止に関連したTEAE	1 (3)
用量減量に関連したTEAE	7 (23)
投与中断に関連したTEAE	7 (23)
死亡に関連したTEAE	0
AESI	
間質性肺疾患	0

20%以上の患者で発現したTEAE^b



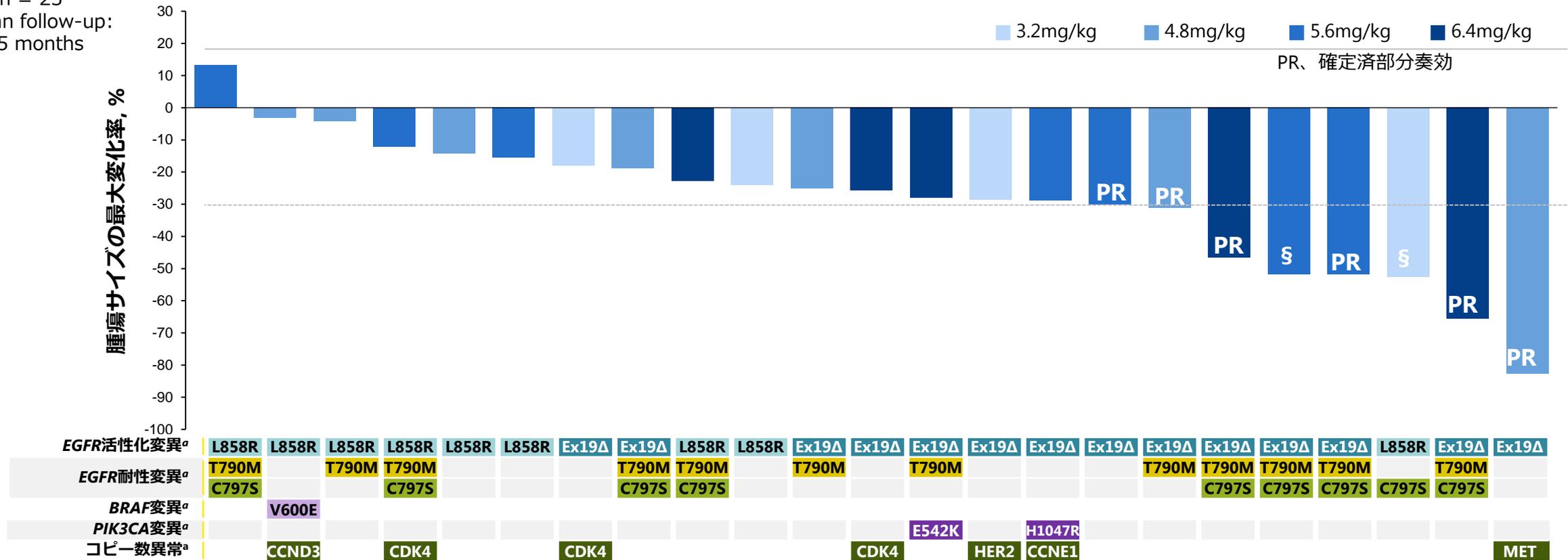
用量制限毒性(N = 30)



A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). ^aSafety analysis set included all patients who received at least 1 dose of U3-1402. ^bFor TEAEs in < 20% of patients, there were 15 grade 3 events: hypoxia and troponin increased, n = 2 each; alanine aminotransferase increased, anemia, confusional state, dyspnea, embolism, febrile neutropenia, hypokalemia, musculoskeletal chest pain, nausea, pleural effusion, psychiatric disorders, n = 1 each. AESI, adverse event of special interest; DLT, dose-limiting toxicity; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

U3-1402 : 多様なEGFR TKI耐性メカニズムにおける抗腫瘍効果

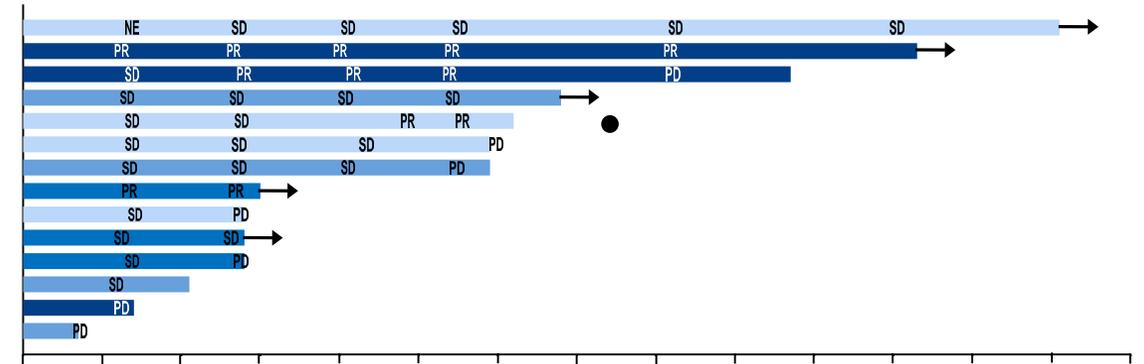
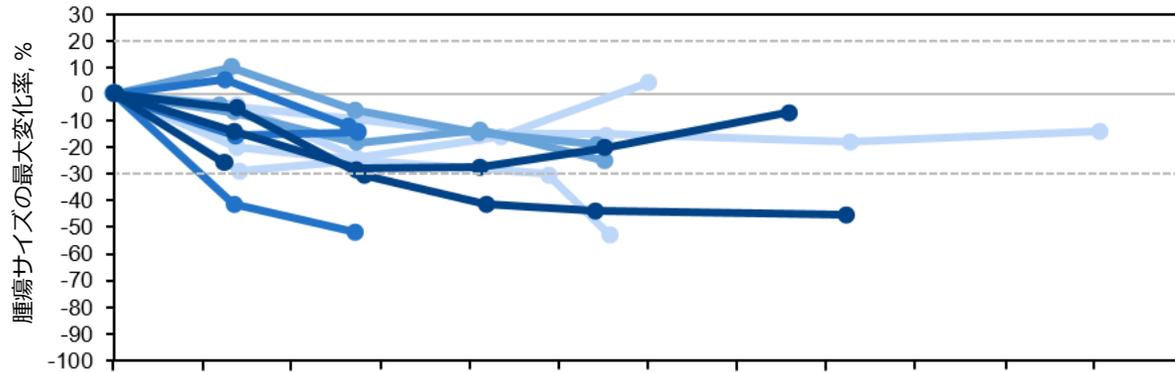
n = 23
Median follow-up:
4.5 months



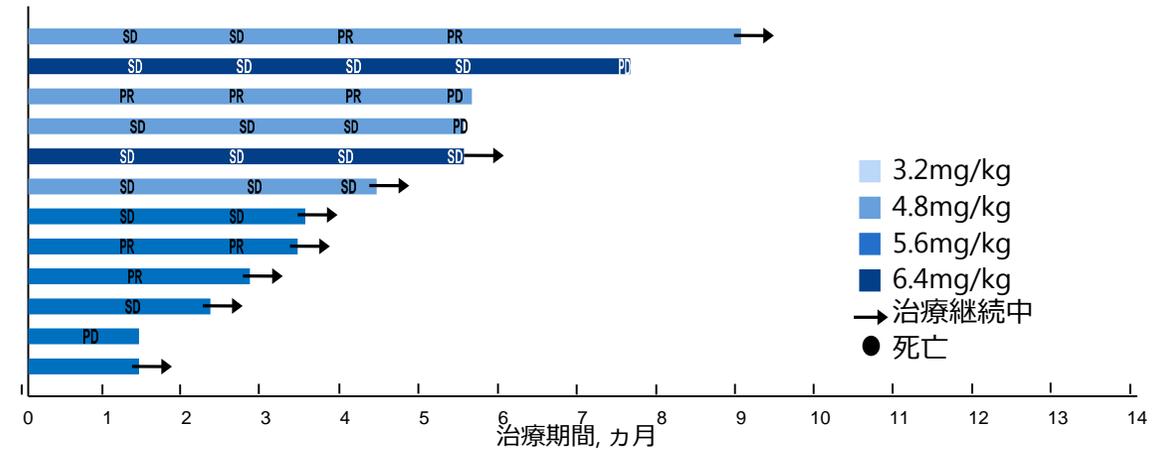
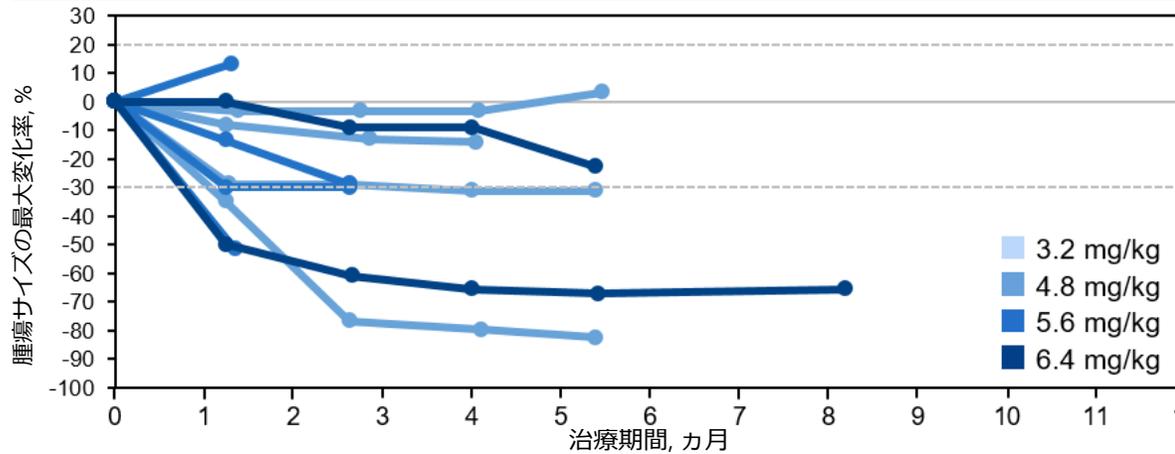
A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). [§]2 patients had ≥ 30% reduction in SoD, which were not considered confirmed PRs; 1 experienced transient tumor size reduction and 1 had not yet been confirmed at data cutoff. ^aPerformed centrally using OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 from formalin-fixed, 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 : 中枢神経系転移の既往歴有無における抗腫瘍活性

中枢神経系転移の既往歴あり



中枢神経系転移の既往歴なし



A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491). CNS, central nervous system; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; SoD, sum of diameters.

U3-1402 : 用量漸増パートのサマリー

- U3-1402の管理可能な安全性プロファイルを確認
- HER3発現を評価可能な全患者で観察
- U3-1402による抗腫瘍効果は、EGFR変異 TKI耐性 NSCLC患者の複数の耐性機序にわたり観察
- 中枢神経系転移の既往歴の有無に関わらず、持続的な全身疾患コントロールを確認
- U3-1402の推奨用量は5.6mg/kg IV Q3Wと決定



**多様なTKI耐性機序を有するEGFR変異体NSCLCにおいて
HER3をU3-1402で標的とすることは、患者に臨床的利益をもたらす可能性がある**

A phase 1 study of U3-1402 in NSCLC (NCT03260491).
 CNS, central nervous system; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER3, human epidermal growth factor receptor 3; IV, intravenously; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PD(L)-1, programmed death 1/ligand 1; Q3W, every 3 weeks; RDE, recommended dose for expansion; TKI, tyrosine kinase receptor; WT, wild-type.

これまでに報告された乳がんでの効果に加えて、U3-1402は非小細胞肺癌においても効果を示す可能性が出てきた



TKIによる各種耐性に関わらず、**EGFRmのTKI不応患者に対して選択肢**となる可能性が出てきた



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：データの紹介／今回の結果から示唆されたこと

U3-1402：データの紹介／今回の結果から示唆されたこと

直近のマイルストーン

今後のイベント情報



DS-8201



HER2陽性転移性乳がんPivotalフェーズ2試験

- ◆ 日本：2019年9月9日承認申請・受理
- ◆ 米国：予定通り 2019年度上半期までにBLA申請 (rolling submission)を行う
- ◆ SABCSにてデータ発表予定

ペキシダルチニブ



腱滑膜巨細胞腫

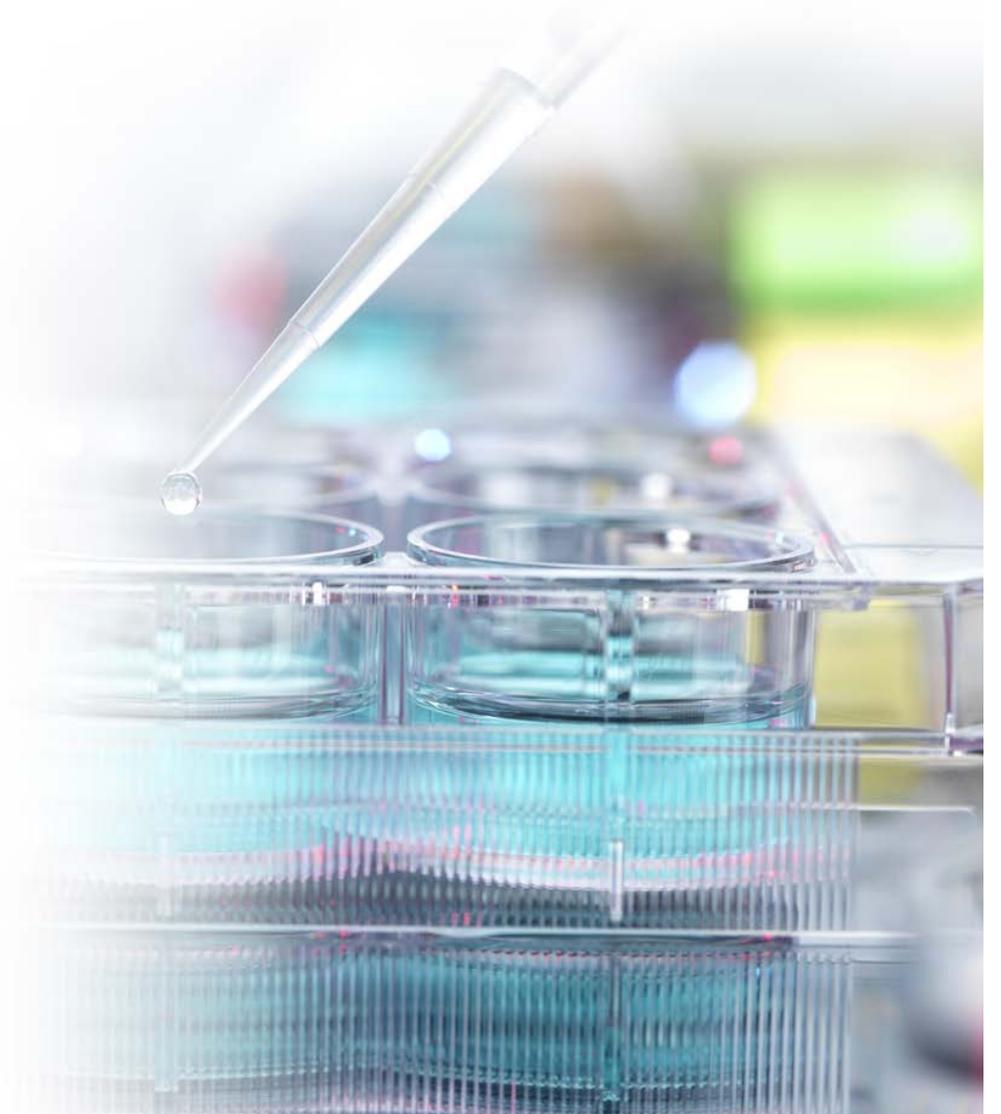
- ◆ 米国：2019年8月2日承認、発売開始

DS-1062：データの紹介／今回の結果から示唆されたこと

U3-1402：データの紹介／今回の結果から示唆されたこと

直近のマイルストーン

今後のイベント情報



2019年度第2四半期決算経営説明会

日時

- 10月31日（木）16:00-17:30（日本時間） @ 本社

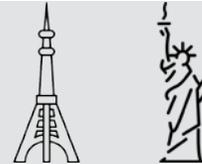
スピーカー

- 眞鍋CEO
- 古賀Global Head of R&D

2019年度R&D Day

日時

- 12月17日（火）午後 @ 東京
- 12月19日（木）TBD @ NY



スピーカー

- 眞鍋CEO
- Antoine Yver オンコロジーR&D Global Head

内容

- R&Dの新研究開発戦略
- 最新データ（DS-8201 SABCS 2019）
- 新規開発計画（DS-8201、DS-1062、U3-1402）

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