

# 日米におけるがんのGlobal開発戦略 —ADC開発を例に—

2019/10/11

第一三共株式会社

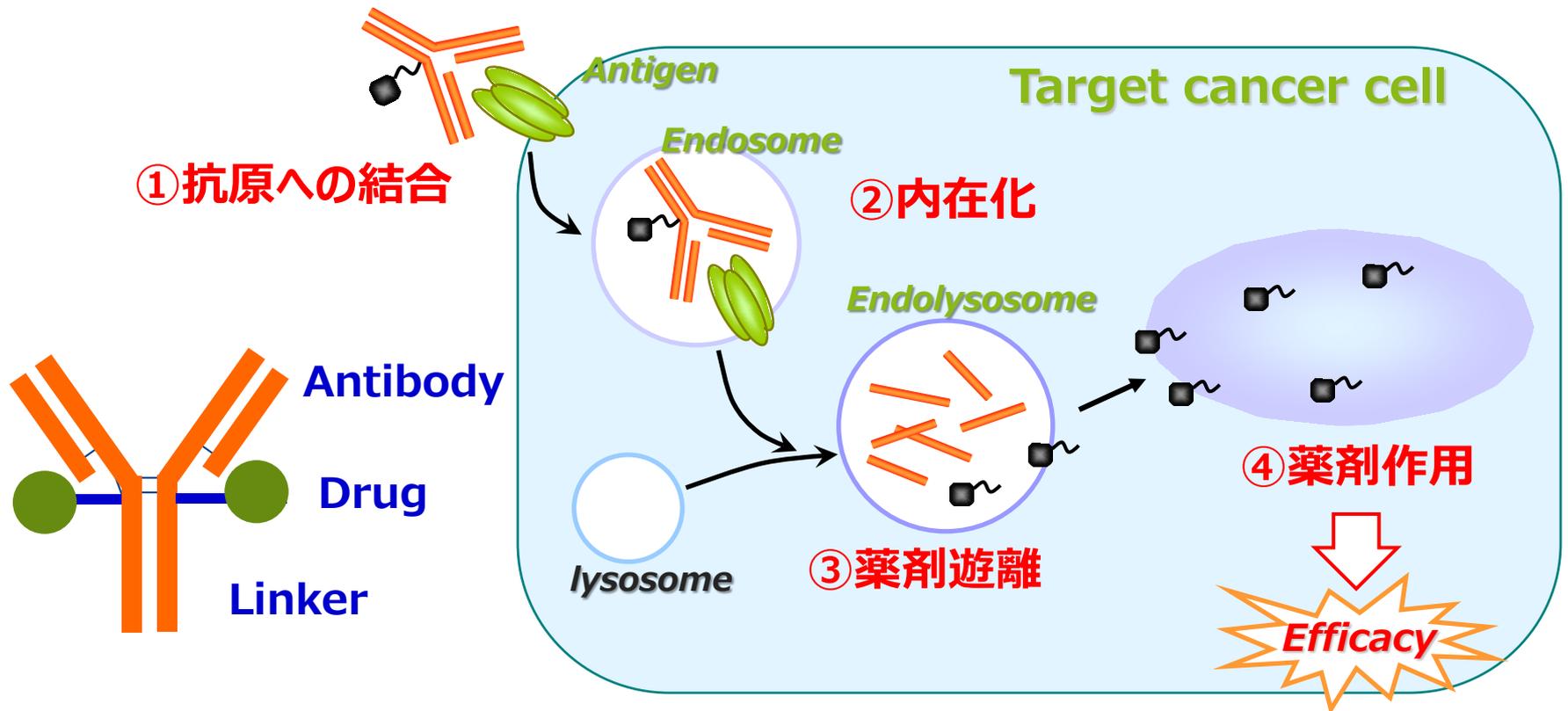
齋藤 宏暢

# はじめに

本講演で述べている意見は演者の個人的見解であり、第一三共の公式見解を示すものではありませんので、よろしくお願ひします。

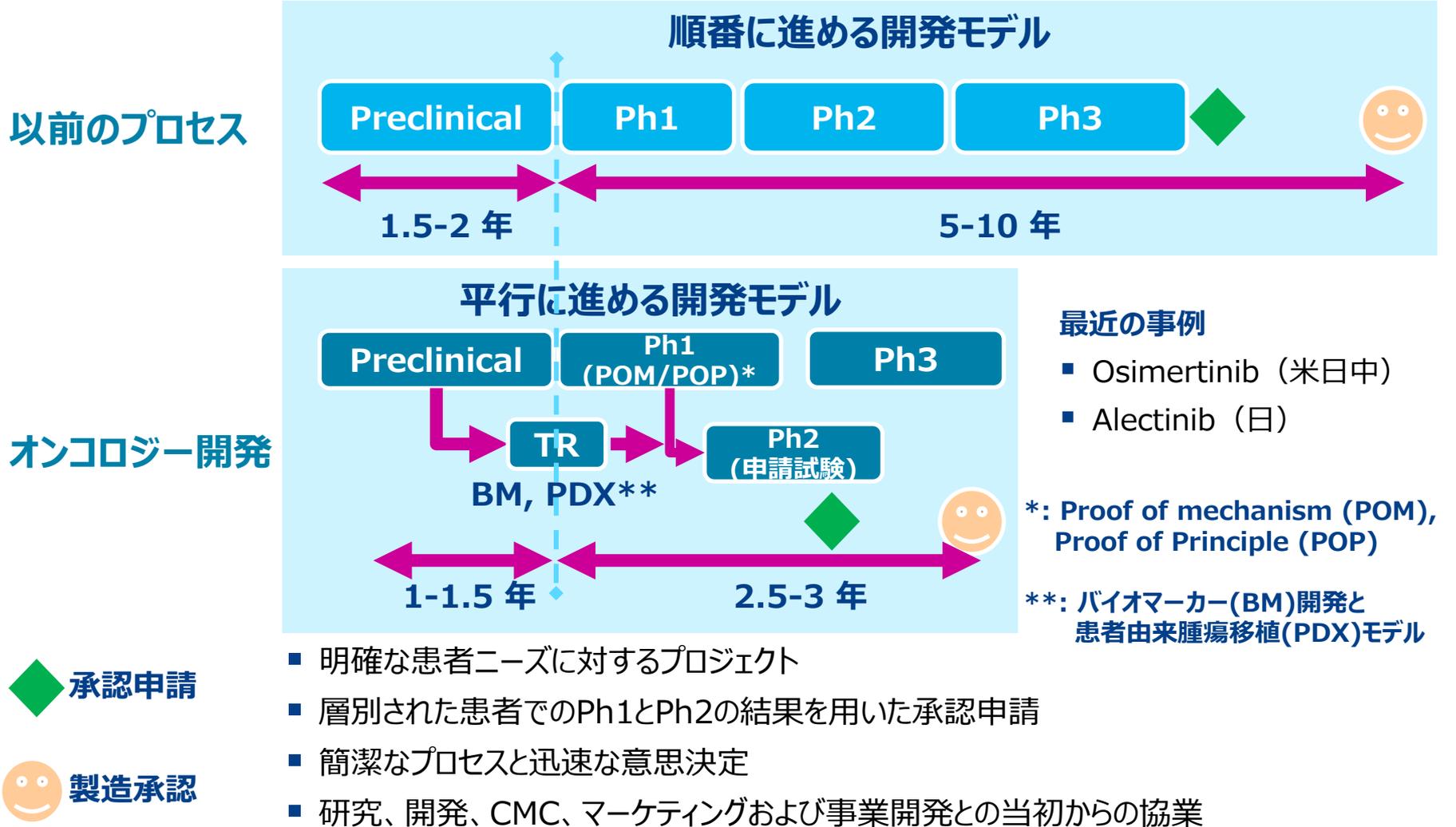
# 抗体薬物複合体：Antibody drug conjugate (ADC) とは

選択的かつ効果的にがん細胞を死滅させることで、既存の化学療法剤と比較して強力かつ広い治療域が期待される次世代抗体医薬品



# がん領域におけるダイナミックな開発のプロセス

早期の意思決定をするために研究開発プロセスを変更している



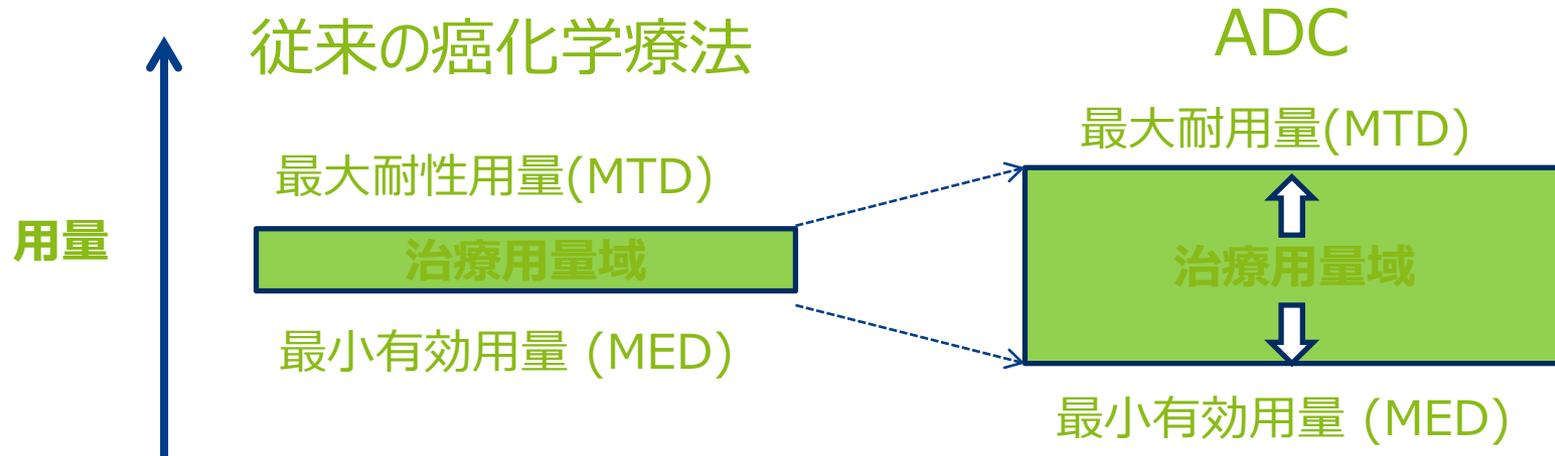
## がんの新薬に対する高い医療ニーズを満たすための3C コンセプト

- 1) **Cure** : 免疫治療での治癒効果
- 2) **Control** : 標的選択的な阻害剤での高い奏効率とその維持性
- 3) **Combination** : 合理的な薬物併用による効果の拡大

### 達成要素

- **迅速な意思決定 (Quick win fast fail)**
  - がんの創薬に対するニーズは高いが、成功確率が低く、変化が激しい
  - 開発継続の可否の意思決定を迅速に行い、選択と集中を優先させる
- **産学連携によるトランスレーショナルリサーチの能力向上**
  - 薬剤の薬効メカニズム (MOA)、耐性メカニズム (MOR) および合理的な薬剤併用の科学的な証明と実践

# 従来の化学療法とADCの違い



MTD: Maximum Tolerated Dose; MED: Minimum Efficacious Dose

正常組織における薬剤暴露

減少

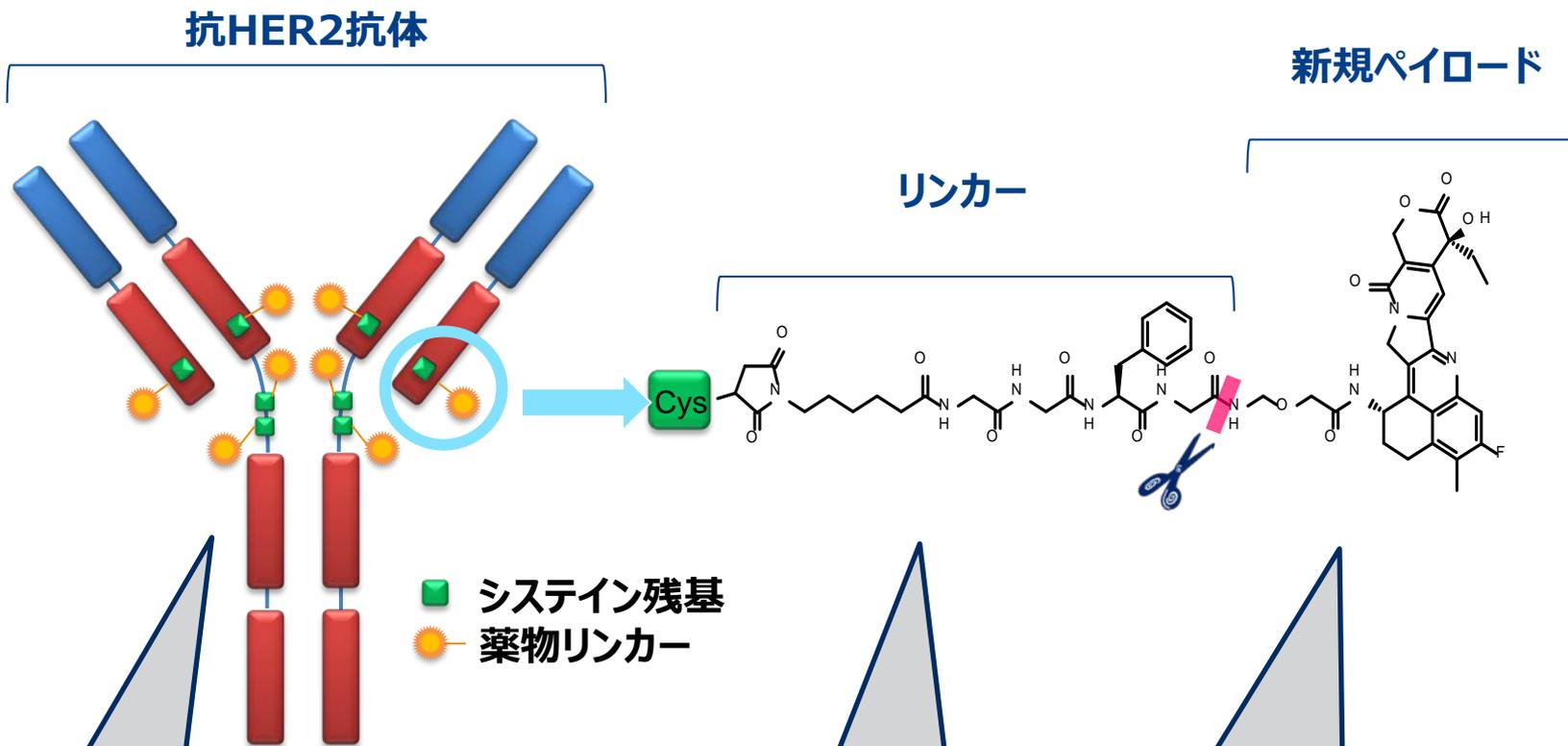


癌組織における薬剤暴露

増加



ADC は、広い治療用量域を示す  
魅力的なDDS薬剤フォーマット



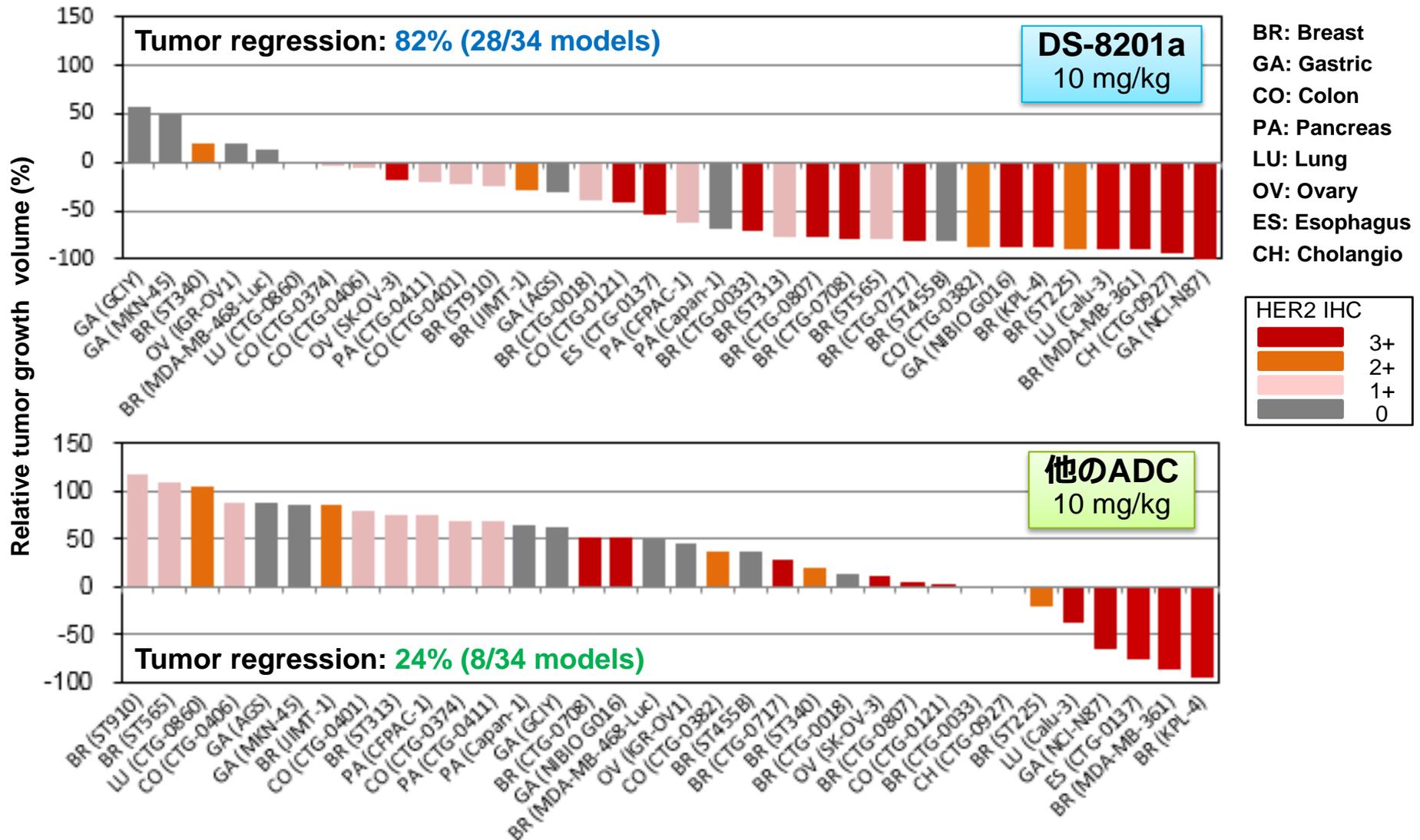
**複合体合成:**  
薬剤抗体比率=約8の高純度  
で安定的な複合体を合成

**リンカー:**  
最も血中安定性に優れた配列と  
長さを有するペプチド含有リンカー

**ペイロード (DXd):**  
自社のトポイソメラーゼI阻害剤でADC  
用に特化した新規エキサテカンの誘導体

**DS-8201 : HER2抗体にトポイソメラーゼ阻害剤を搭載したADC**

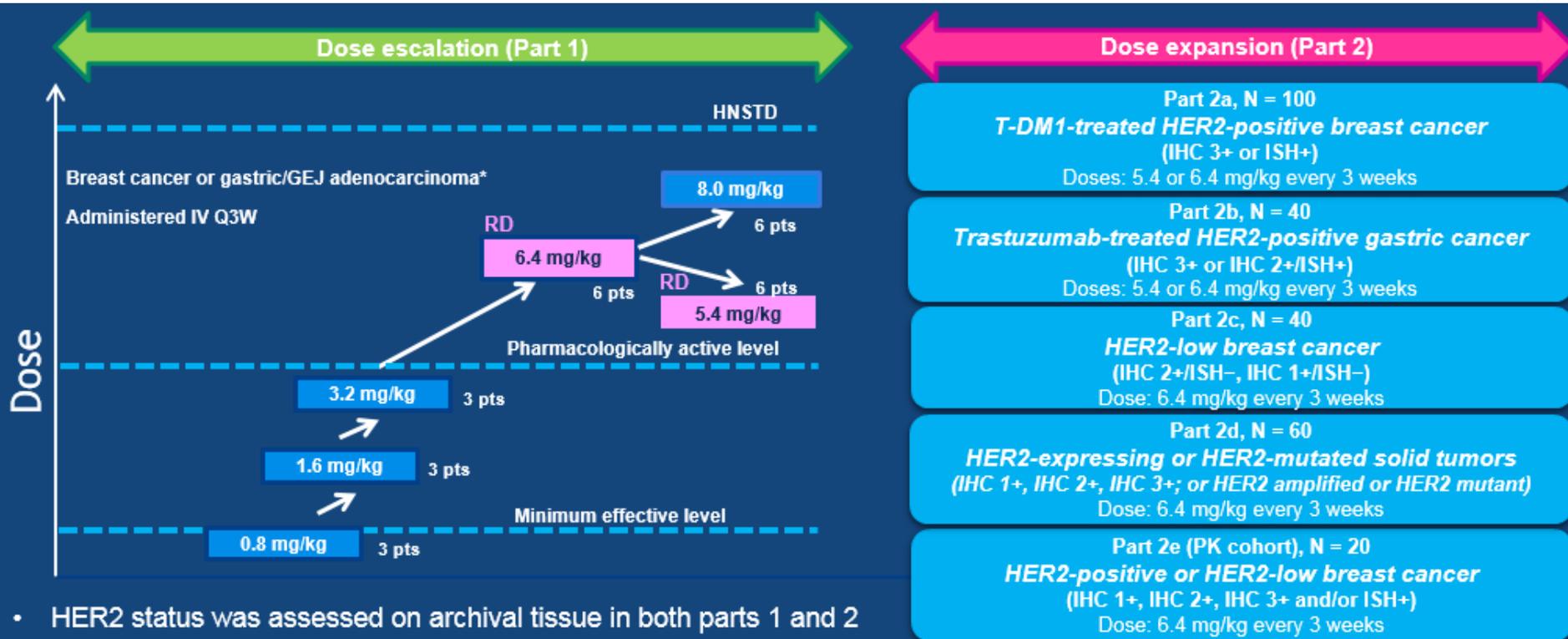
# 非臨床データ：患者由来腫瘍移植(PDX)モデル



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

# 臨床試験 Phase 1 Trial Design

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02564900



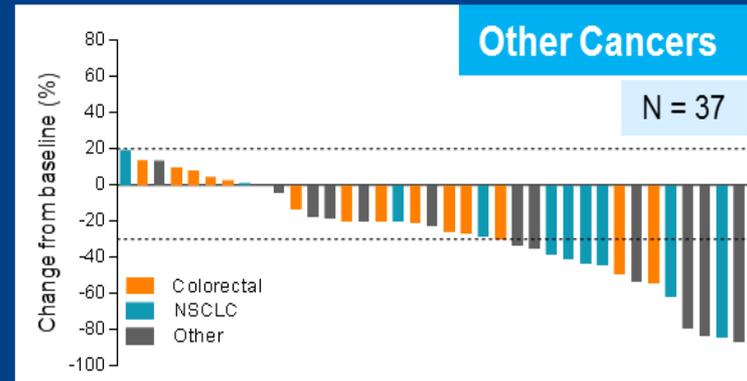
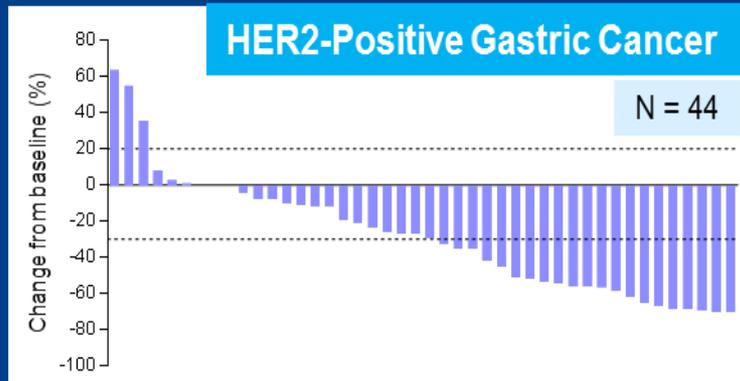
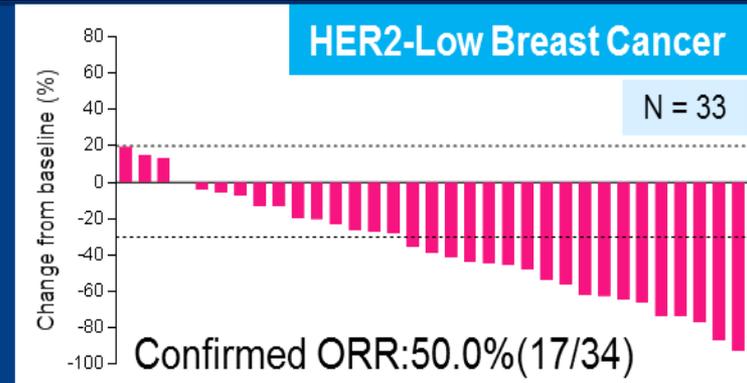
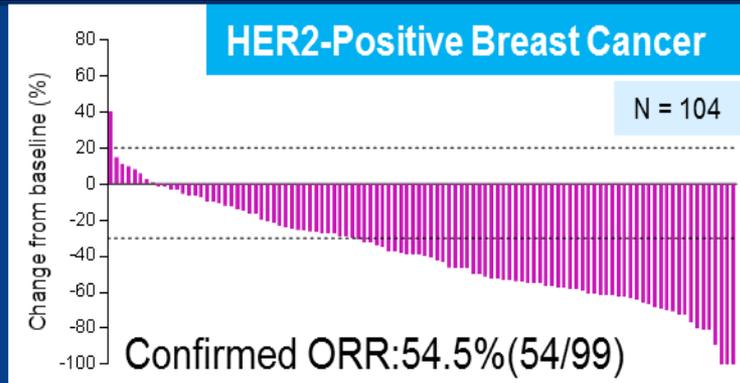
\*Subjects in part 1 were not required to have HER2-positive (IHC 3+ or IHC2+/ISH+) tumors.  
 HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HNSTD, highest non-severely toxic dose; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; PK, pharmacokinetic; Q3W, once every 3 weeks; RD, recommended dose for dose expansion; T-DM1, trastuzumab emtansine.

Source: Iwata-H *et al.*, Abstract #2501, ASCO 2018

**MTD was not reached and doses of 5.4 and 6.4 mg/kg were selected for Part 2**

# 臨床データ : DS-8201a: Clinical Efficacy (5.4 or 6.4 mg/kg)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02564900



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

Includes subjects who had  $\geq 1$  postbaseline scan. Dotted lines denote 20% increase and 30% reduction in tumor size, respectively.

\*Confirmed response includes subjects who had  $\geq 2$  postbaseline scans, progressive disease, or discontinued treatment for any reason prior to second postbaseline scan. Data cutoff is April 18, 2018.

Source: Iwata-H *et al.*, Abstract #2501, ASCO 2018

**Tumor shrinkage was observed across multiple tumor types.**

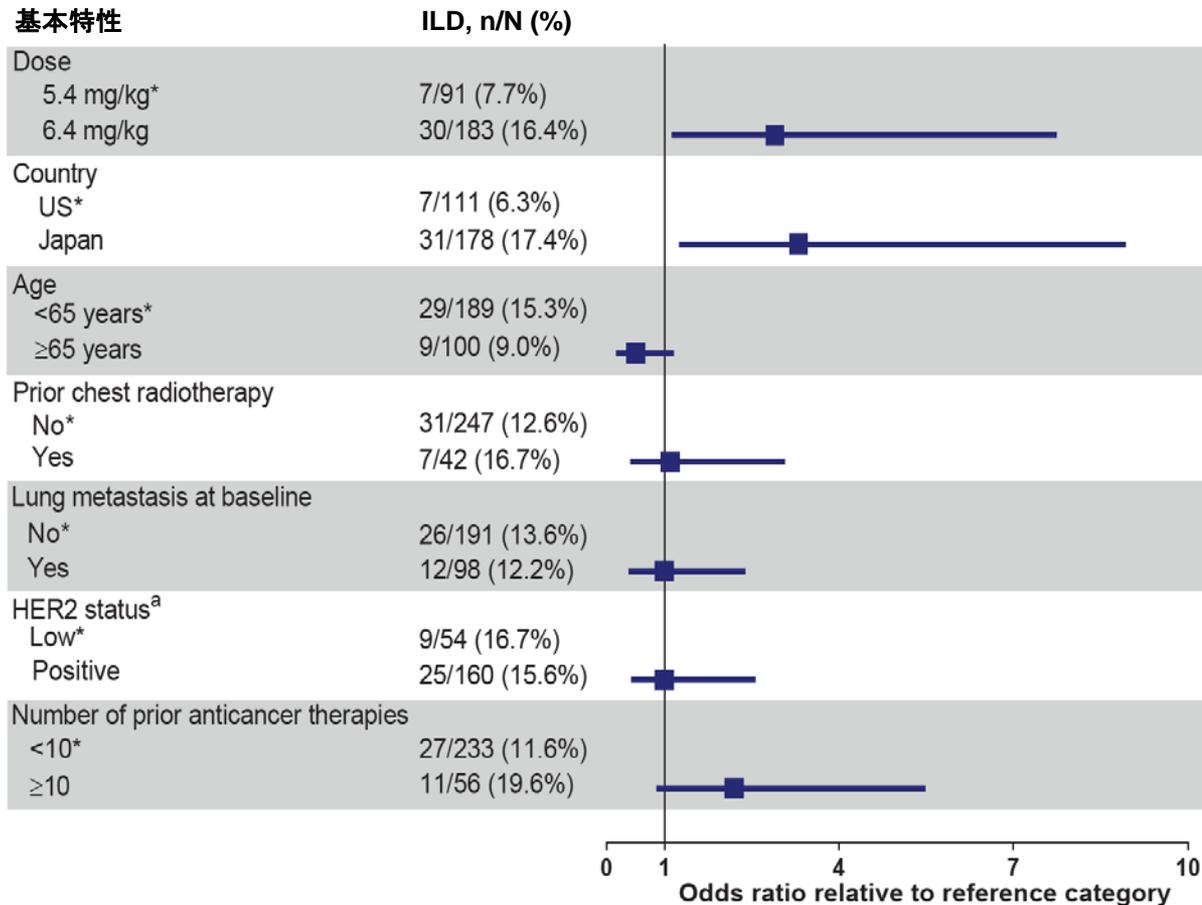
- ◆ 安全性、有効性、暴露データより、5.4mg/kgを乳がんピボタル試験の用量として選択
- ◆ 乳がん患者5.4mg/kg投与群でのILDは特徴が判明したリスク

乳がん 5.4 mg/kg投与にて発現したILD

| 患者                          | 外部判定状態             | ILD重症度グレード |         |         |   |         | 合計       |
|-----------------------------|--------------------|------------|---------|---------|---|---------|----------|
|                             |                    | 1          | 2       | 3       | 4 | 5       |          |
| 乳がん<br>5.4 mg/kg<br>N = 269 | 治験医師報告, n (%)      | 8 (3.0)    | 4 (1.5) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 15 (5.6) |
|                             | 外部判定済み症例, n        | 3          | 3       | 0       | 0 | 1       | 7        |
|                             | 薬剤との関連ありとされたILD, n | 2          | 2       | 0       | 0 | 1       | 5        |

ILD : interstitial lung disease 間質性肺疾患

## ILD発現と各特性との関連性のオッズ比 (95% CI) (J101試験)



他の要因を調整した結果、**高用量**であることと**日本人**であることが**ILDの発現しやすさ**に関連している

オッズ比及び95%信頼区間は提示する変数を含む多重ロジスティック回帰分析で計算

\*対象分類, <sup>a</sup>HER2ステータスは乳がんと胃がんのみ

ILD: interstitial lung disease 間質性肺疾患

# Publications (Oral Presentation/Journal) for DS-8201

| First Author   | Title  | Journal/Congress  | Publication Type         |
|--|--|---|--------------------------|
| Kenji Tamura, National Cancer Center Hospital, Japan                 | Single Agent Activity of DS-8201a, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Breast Cancer Patients Previously Treated with T-DM1   | The annual ESMO congress October 7-11, 2016 Copenhagen, Denmark   | Oral<br>Late<br>Breaking |
| Toshihiko Doi, National Cancer Center Hospital East, Japan           | Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in heavily pretreated HER2 expressing solid tumor   | American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 Annual Meeting, Chicago, IL Jun. 2-6, 2017  | Oral                     |
| Toshihiko Doi, National Cancer Center Hospital East, Japan           | Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study | Lancet Oncology, 2018   | Manuscript               |
| Junji Tsurutani, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan | Updated results of phase 1 study of DS-8201a in HER2-expressing or –mutated advanced non-small-cell lung cancer  | the 19th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2018) of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) September 23-26, 2018 Toronto, Canada. | Oral                     |
| Kenji Tamura, National Cancer Center Hospital, Japan                 | [Fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study   | Lancet Oncology, 2019 (Online pub)  | Manuscript               |
| Kohei Shitara, National Cancer Center Hospital East, Japan           | A phase 1 study of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with T-DM1  | Lancet Oncology, 2019 (Online pub)  | Manuscript               |

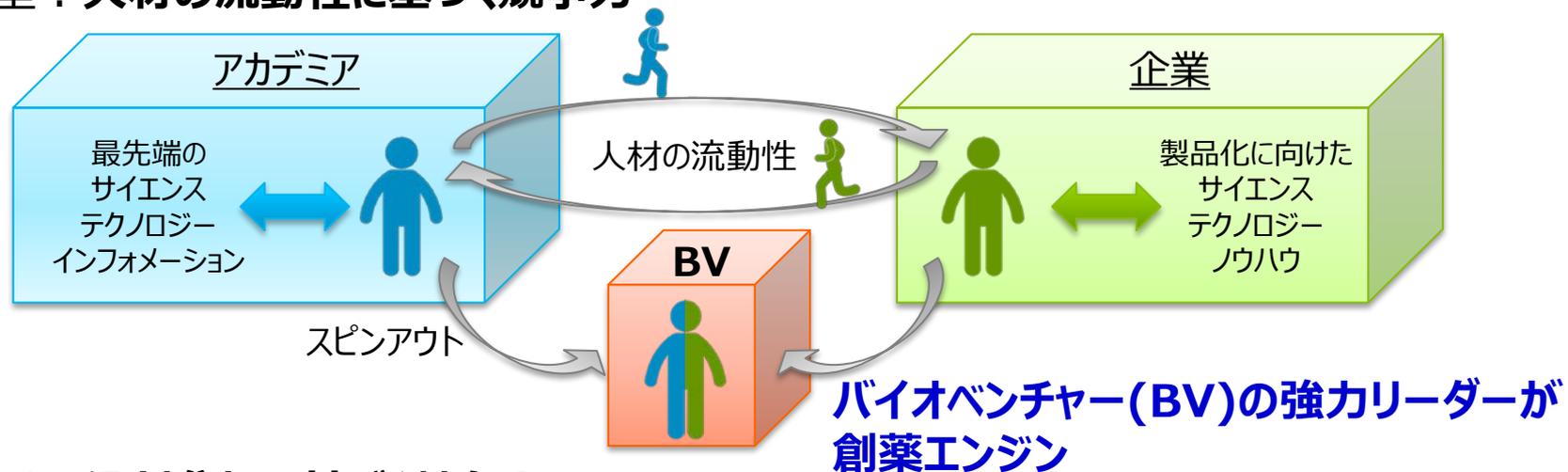
# Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study

*Toshihiko Doi, Kohei Shitara, Yoichi Naito, Akihiko Shimomura, Yasuhiro Fujiwara, Kan Yonemori, Chikako Shimizu, Tatsunori Shimoi, Yasutoshi Kuboki, Nobuaki Matsubara, Atsuko Kitano, Takahiro Jikoh, Caleb Lee, Yoshihiko Fujisaki, Yusuke Ogitani, Antoine Yver, Kenji Tamura*

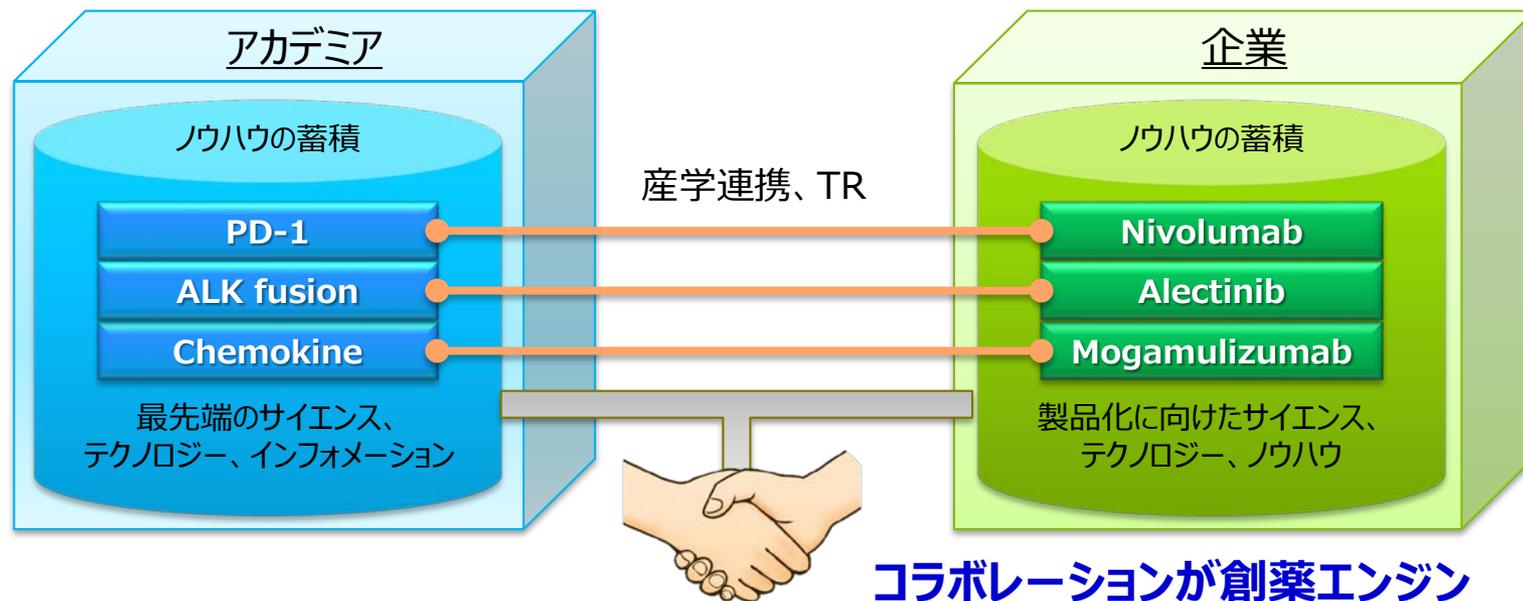
**Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan** (T Doi MD, Y Naito MD, Y Kuboki MD); **Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan** (K Shitara MD); **Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan** (Y Naito, N Matsubara MD); **Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan** (A Shimomura MD, Y Fujiwara MD, K Yonemori MD, C Shimizu MD, T Shimoi MD, A Kitano MD, K Tamura MD); **Oncology Clinical Development Department** (Y Fujisaki MS) and **Biologics & Immuno-Oncology Laboratories** (Y Ogitani PhD), **Daiichi Sankyo Co, Ltd, Tokyo, Japan**; and **Research & Development, Daiichi Sankyo Inc, Basking Ridge, NJ, USA** (T Jikoh MS, C Lee MD, A Yver MD)

# 日本型創薬エンジン – 効果的な産学連携

## 米国型：人材の流動性に基づく競争力



## 日本型：役割分担に基づく競争力



# 研究におけるGlobalに戦うための取り組み



**3) がんの創薬における独自の強みを基盤構築する**

- 社内の強みとなる創薬技術の水準を高めて**独自の看板技術**を確立する
- 構築した**基盤技術**を活用して**パイプライン**を拡充する

**2) がんのバイオベンチャーを買収してパイプラインとノウハウを獲得する**

- **がんのバイオベンチャーの開発品**を獲得して**パイプライン**を拡充する
- ベンチャーの自律性を維持して人材を確保し、協業により創薬イノベーションを学ぶ

**1) がんのバイオロジーを習熟したグローバル人材を育成する**

- がんのバイオベンチャーで創薬に成功した**世界的なアカデミア研究者**と**包括的な研究提携**を行う
- **新規分子標的の妥当性検証研究**と**社内研究者の留学**による**育成**を依頼し、**世界的な研究人脈とのネットワーク**も形成する

## がん領域のグローバル開発の活性化・成果向上

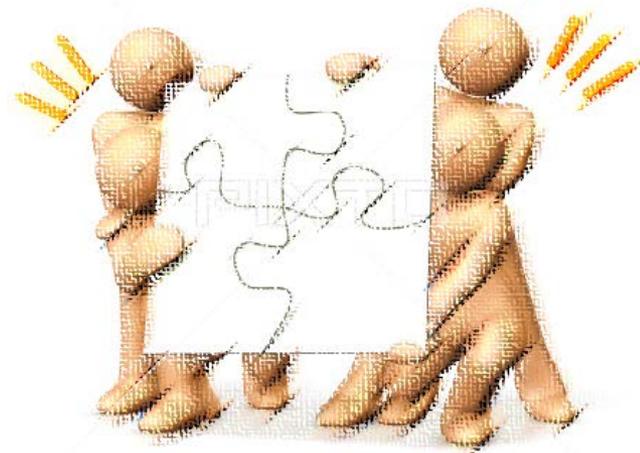
20代～30代半ばの若手社員：次世代リーダーとしての活躍を期待



1. 視野の拡張
2. 知識・スキルの向上
3. モチベーションの向上



組織全体への  
ポジティブな影響



# 日本人の強み

「日本力」をしっかりと評価し、  
世界に打って出ること

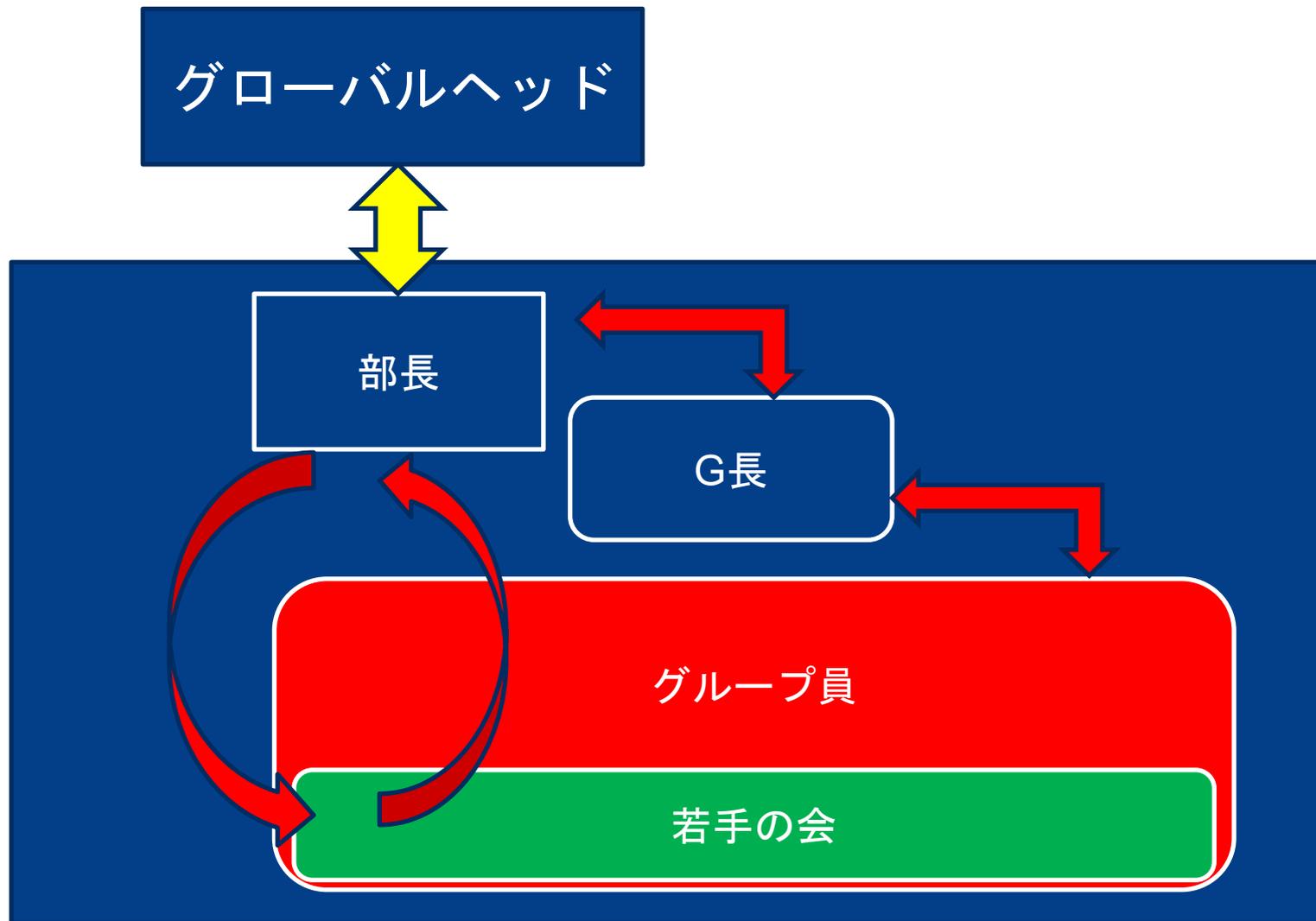
侍Soul : Honest · Brave · Fair

Never Give Up

PMDAとの会合（20170510）

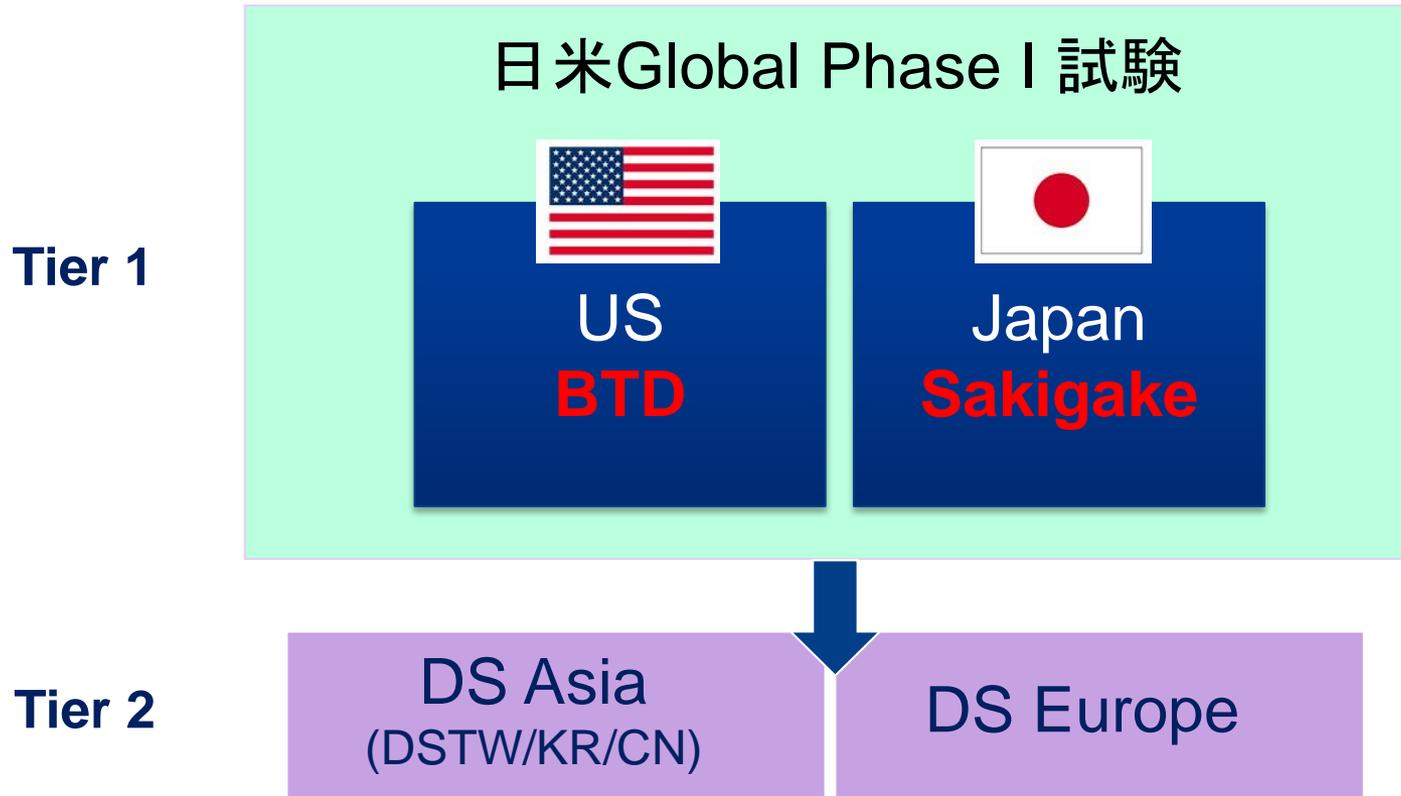
弊社は日本ベースの企業であり、本剤の開発もFirst in Human試験から国内で実施している。国内データを機構と共に早期から評価していき、世界に先駆けてまず日本で臨床現場に届けるための取り組みを継続して進めていきたいと考えているので、今後ともご指導いただきたい。

# Two-way Reporting and Communication



# 早期開発体制（POCまで）の目指す姿

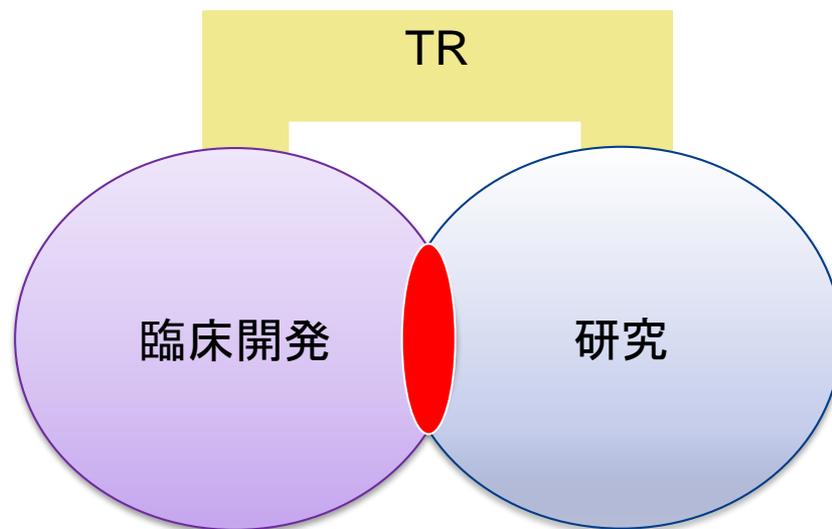
日米Global Phase IIによる早期承認制度の活用と拡大



- Sakigake/BTDは日米早期承認の重要なパス（早期臨床データでの申請の場合もあり）
- 日米のPhase Iインフラを活用した効率的な試験開始と症例エントリー
- 日米市場における早期承認で足場を固め、欧州・アジアに展開
- No go判断はTier 1で（早期 [例：20例程度] に有効性を評価し、Go/No-go判断）
- BTD、Sakigake取得可否（外部評価の結果）を自社開発の判断根拠の一つとする

# 臨床開発とトランスレーショナル研究

革新的医薬品の早期実用化のためには、トランスレーショナル研究が必須



- Phase IIは探索的試験であり研究と臨床開発の融合地帯
- 最適な患者の選択、耐性を示唆するバイオマーカーの解明等は研究と開発双方の推進に寄与
- サンプルマネジメント体制、サンプル解析環境、データ解析体制の構築・整備に注力



生産技術

抗がん剤薬品の生産技術を通じて  
社会貢献に努めます

抗がん剤薬品の生産技術を通じて社会貢献に努めます。第一三共株式会社は、抗がん剤薬品の生産技術を通じて社会貢献に努めます。第一三共株式会社は、抗がん剤薬品の生産技術を通じて社会貢献に努めます。第一三共株式会社は、抗がん剤薬品の生産技術を通じて社会貢献に努めます。

— 第三共の思い —  
がん患者さんのために  
新たな希望を届けたい

第一三共株式会社は、がん患者さんへ新たな希望を届けるために、がん治療の最先端技術を開発し、がん患者さんのために新たな希望を届けたい。



研究

手探りの薬理研究  
絶対につくるとの思い

手探りの薬理研究、絶対につくるとの思い。第一三共株式会社は、手探りの薬理研究、絶対につくるとの思い。第一三共株式会社は、手探りの薬理研究、絶対につくるとの思い。

品質評価

抗がん剤の品質評価  
強い緊張感で取り組む

抗がん剤の品質評価、強い緊張感で取り組む。第一三共株式会社は、抗がん剤の品質評価、強い緊張感で取り組む。第一三共株式会社は、抗がん剤の品質評価、強い緊張感で取り組む。



臨床試験

患者さんや医療関係者との  
密着協力となり、薬を育てる

患者さんや医療関係者との密着協力となり、薬を育てる。第一三共株式会社は、患者さんや医療関係者との密着協力となり、薬を育てる。第一三共株式会社は、患者さんや医療関係者との密着協力となり、薬を育てる。

開発

臨床試験をデザイン  
好結果に期待と覚悟

臨床試験をデザイン、好結果に期待と覚悟。第一三共株式会社は、臨床試験をデザイン、好結果に期待と覚悟。第一三共株式会社は、臨床試験をデザイン、好結果に期待と覚悟。



# まとめ

1. Globalで新薬を開発していかなければ、新薬を販売することを目指す企業は生き残れない。
2. 日本人の研究・開発力を信じ、globalに戦える人材育成を産官学で行なう必要がある。
3. 日本人が世界をリードし、日本の施設が参画するGlobal Phase1のManagementの経験は積むことができた。次は日本人がGlobal Phase3をアカデミアの先生とともにリードする施策である。
4. Global Phase1を実施し、世界の中で日本が初めて承認できるように今後も進めていきたい。そのためには、市販後の評価、品質の高い薬剤提供を世界レベルで行なえる体制作りも重要である。