

Passion for Innovation.  
Compassion for Patients.™



# Science & Technology Day 2024

第一三共株式会社

2024年12月17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。

# Science and Technology Day 2024 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

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



**デール シュースター**  
グローバルプレジジョン  
メディシンヘッド



**柏瀬 裕人**  
グローバルテクノロジー  
ヘッド

# 2024年 米国ガリアン賞



**ENHERTU®**  
Daiichi Sankyo  
& AstraZeneca

第一三共とアストラゼネカ社の  
エンハーツ®がベストバイオテクノロジー製品として  
ガリアン財団の2024年米国ガリアン賞を受賞



## Most Promising Clinical Candidates

2019

HER2  
Directed ADC

2020

TROP2  
Directed ADC

2021

HER3  
Directed ADC

2024

B7-H3 Directed ADC  
CDH6 Directed ADC



5DXd ADCsはすべて  
“Most Promising Clinical  
Candidate”賞を受賞

# 12の画期的治療薬（Breakthrough Therapy）指定



# 本日本話する内容

- ① Opening
- ② R&D Update
- ③ Clinical Progress
- ④ Translational Research
- ⑤ ADC Manufacturing & Supply
- ⑥ Q&A



# 本日本話する内容

① Opening

② **R&D Update**

③ Clinical Progress

④ Translational Research

⑤ ADC Manufacturing & Supply

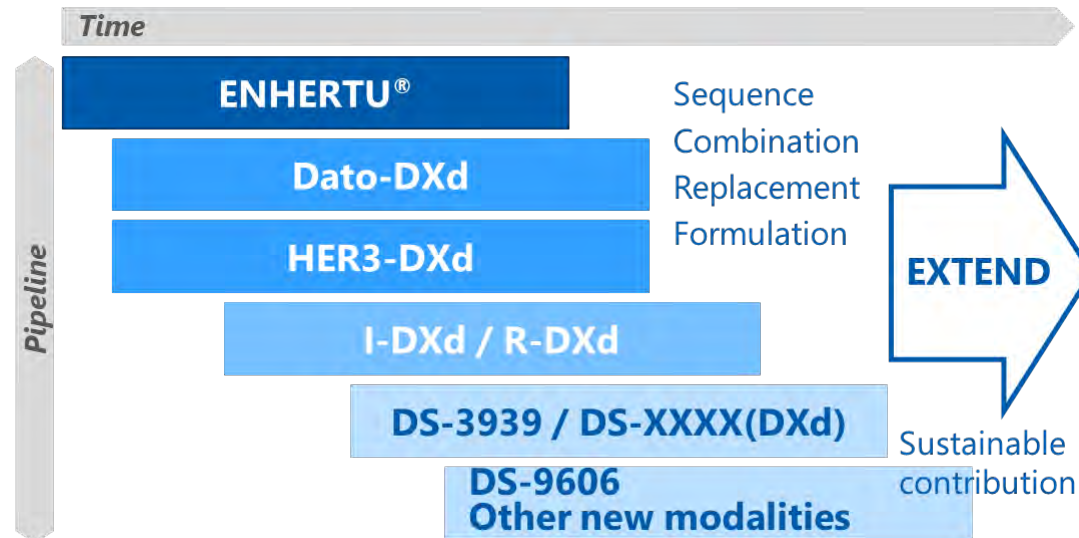
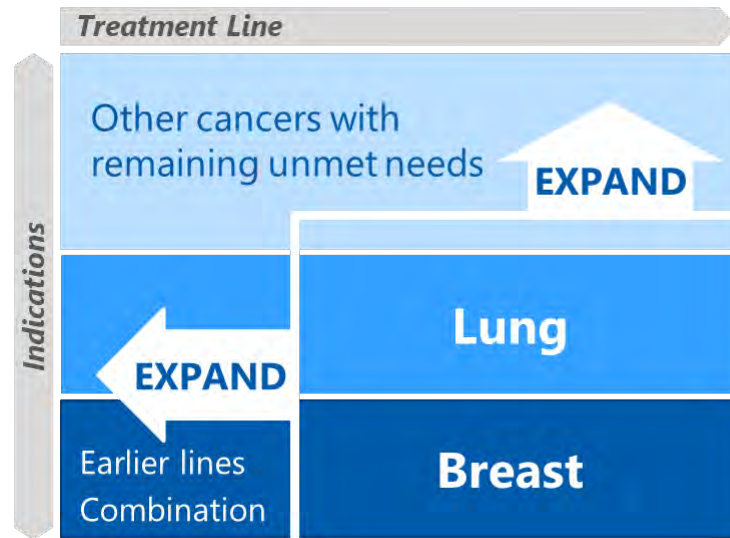
⑥ Q&A





# 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

## EXPAND and EXTEND



- **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**



## すべての乳がん患者の予後を改善する 革新的な治療を届ける

### ■ 標準治療の向上

- 細胞傷害性療法を受けた患者のアウトカムを改善するため現行のDXd ADCポートフォリオを活用する
- 次世代のADCプラットフォームを導入する

### ■ 革新的なパイプラインの影響力の拡大

- 併用戦略により細胞傷害性療法未治療の患者セグメントに展開する
- 細胞傷害性療法適用外の患者セグメントに対応する新しいテクノロジーを開発する

### ■ 患者ケアの個別化

- 革新的なテクノロジーを活用し、多様な患者サブグループに合わせて治療を最適化し、個別化された効果的な治療オプションを確保する

## HER2低発現/超低発現 乳がんを開拓・牽引

EXPAND

- DESTINY-Breast06試験は化学療法未治療のHR陽性かつHER2低発現において主要評価項目であるPFSを達成（2024年4月）
- エンハーツ®は、HER2超低発現乳がんにおいても臨床的意義のあるPFSを確認
- 日米欧で承認審査中  
（米国PDUFA date: 2025年2月1日）

## Dato-DXdの1つ目の適応症 HR+/HER2- 乳がん 2次治療以降

EXPAND

- TROPION-Breast01試験のOSデータ入手（2024年10月）
- 日米欧中において承認審査中  
（米国PDUFA date: 2025年1月29日）

## より早期へ

EXPAND

- TROPION-Breast02試験のデータを2024年度中に取得予定
- DESTINY-Breast11試験のデータを2025年度上半期に取得予定
- DESTINY-Breast05試験、DESTINY-Breast09試験は2025年度にデータ入手予定

## パイプラインの価値を高め合う 自社アセットとの併用

EXTEND

- DXd ADCsとバレメトスタット\*
- エンハーツ®とDS-1103

\*乳がん以外のがん種でも試験実施中

# 乳がんの広範な領域に対応するために DXd ADCを確立・拡大する

	Neoadjuvant	Adjuvant	1L	2L+	
HER2+ 20%	DESTINY-Breast11	DESTINY-Breast05 Residual Disease	DESTINY-Breast09	DESTINY-Breast01/02/03	Evaluating potential
TNBC 15%	TROPION-Breast04		TROPION-Breast02 CPS < 10 or IO ineligible	DESTINY-Breast04 HER2 low	
		TROPION-Breast03 Residual Disease	TROPION-Breast05 CPS ≥ 10		

	Neoadjuvant	Adjuvant	ET	post 1-2L ET	post 1-2L chemotherapy	
HR+ 65%	Evaluating Potential or Preparing Study Plans			DESTINY-Breast06	DESTINY-Breast04	Evaluating potential
				TROPION-Breast01		
HER2 low 60%						
HER2 ultralow 25%						
HER2 null 15%						

Launched
On-going
ENHERTU®
Dato-DXd
HER3-DXd, 1103, Valemetostat

CPS: コンバインドポジティブスコア、ET: 内分泌療法、HR: ホルモン受容体、IHC: 免疫組織化学染色、IO: がん免疫療法、TNBC: トリプルネガティブ乳がん

- 主なピボタル試験のみ記載（網羅的でない）
- 枠の大きさは患者数を反映していない
- 枠の範囲は現在の潜在的なターゲットセグメントを示す

12



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<sup>①</sup>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
- バイオマーカーで選択された患者における治療と初期ステージの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

## NSCLCにおける最初の 抗TROP2 ADCを目指して

EXPAND

- TROPION-Lung01のOSデータ入手（2024年5月）
- 米国におけるTROPION-Lung01に基づく非扁平上皮NSCLC 2/3次治療を対象とした承認申請の取り下げ
- 米国におけるTROPION-Lung05、TROPION-Lung01、TROPION-PanTumor01に基づくEGFR変異NSCLC 2次治療以降を対象とする、迅速承認の取得を目的とした承認申請（2024年11月）
- EGFR変異NSCLCにおける米国Breakthrough Therapy指定（2024年12月）

## HER3-DXdをEGFR変異NSCLCに おける治療薬候補として追加

EXPAND

- FDAからのHERTHENA-Lung01の審査完了報告書受領（2024年6月）、現在FDAや製造受託機関と緊密に連携し指摘事項対応中
- HERTHENA-Lung02試験の主要評価項目達成（2024年9月）

## 新規併用試験による価値最大化

EXTEND

- **NSCLC**：新しい標準治療を見据えたパートナー品との併用（TROPION-Lung10、TROPION-Lung12、TROPION-Lung14、TROPION-Lung15等）
- **SCLC**：MK-6070における米国メルクとの提携、I-DXdとの併用試験開始

## I-DXdのピボタル試験開始

EXPAND

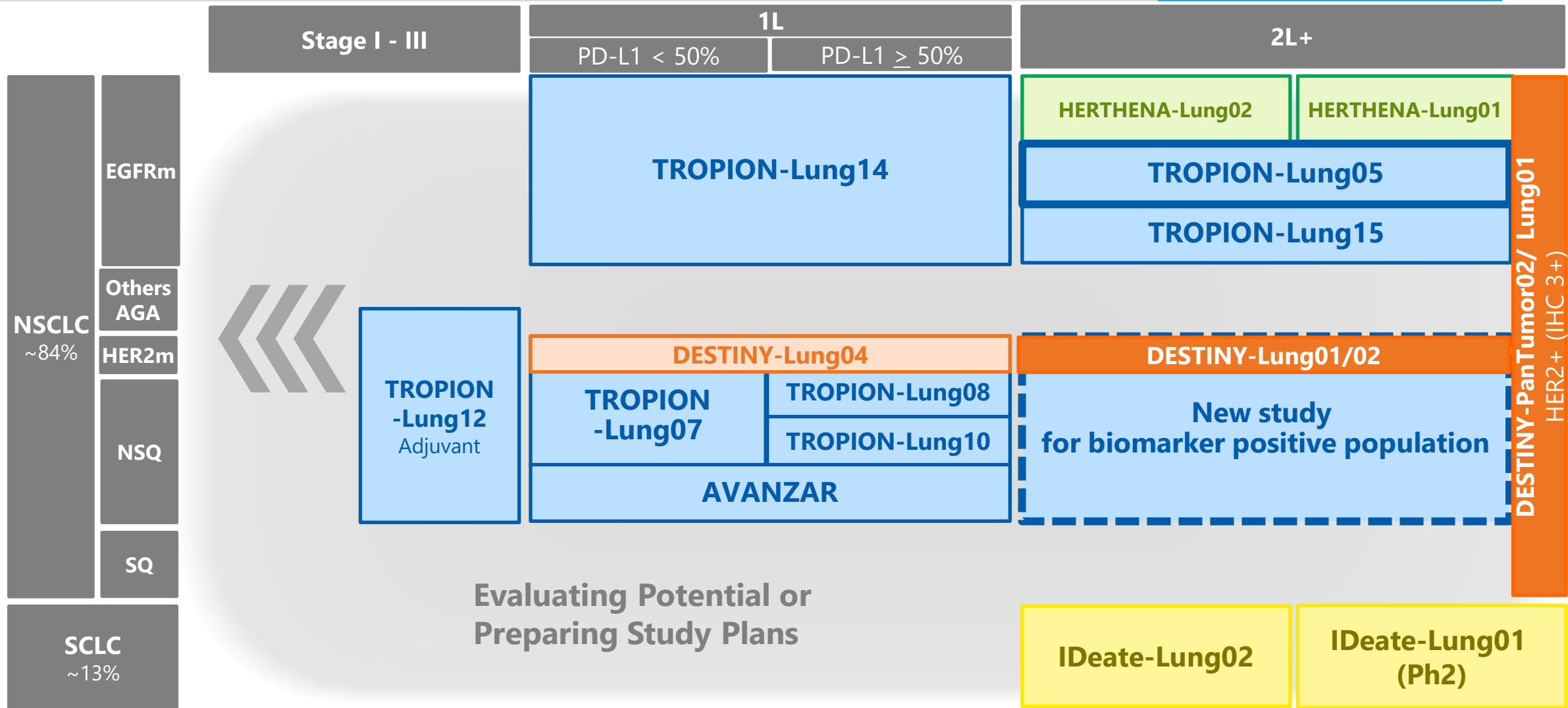
- IDeate-Lung02試験  
（Ph3、進展型SCLC、2024年8月開始）

## 早期がんへ

EXPAND

- DESTINY-Lung04試験は2025年度にデータ入手見込み
- AVANZAR試験は2025年下半期にデータ入手見込み

# 肺がんの広範な領域に対応するために DXd ADCを確立・拡大する



Launched
On-going
Planning
ENHERTU®
Dato-DXd
HER3-DXd
I-DXd

- ピボタル試験と主なPh2試験のみ記載（網羅的でない）
- 枠の大きさは患者数を反映していない
- 枠の範囲は現時点での対象患者を示す

## エンハーツ®の乳がん・肺がん以外への適応拡大 **EXPAND**

- 米国におけるエンハーツ®のHER2陽性（IHC3+）固形がん2次治療以降の適応獲得（2024年4月）
- HER2発現胆道がんの1次治療を対象としたDESTINY-BTC01開始（2024年8月）

## DXd ADCsにおけるその他のがん種への探索 **EXPAND**

- HERTHENA-PanTumor01試験（2024年3月開始）
- IDEATE-PanTumor02試験（2024年5月開始）
- REJOICE-PanTumor01試験（2024年度下半期開始予定）

## 卵巣がんのピボタル試験開始 **EXPAND**

- REJOICE-Ovarian01試験（Ph2/3、プラチナ抵抗性卵巣がん、2024年4月開始）

## 次世代の治療法の育成 **EXTEND**

- ESMO 2024におけるDS-9606（抗CLDN6 ADC）の初のデータ発表
- バレメトスタットの再発・難治性のPTCLを対象とした日本における承認の取得（2024年6月）

## 新規剤形による患者さんへの貢献 **EXTEND**

- 韓国Alteogen Inc.との提携によるエンハーツ®皮下注製剤開発の計画



# 外部とのコラボレーションを目指した Daiichi Sankyo Research Institutes

第一三共研究開発センター  
東京（品川、葛西）



10以上の研究所 (Wet/Dry)



**DS Research Institute Munich**  
Located in Daiichi Sankyo Europe



**DS Research Institute Boston**  
Located in CIC Cambridge @245 Main

## 研究部門のトップ研究者を配置することで 第一三共の研究所は 下記の目的の達成を目指す

- **ネットワークを形成し**、サイエンスのパラダイムシフトを推進するテクノロジーにアプローチする
- **スポンサー研究（資金提供型研究支援プログラム）**を実施することにより スタートアップの育成とテクノロジーの獲得を推進する
- グローバルな見識と視点を広げるための**人材を育成する**

# 本日本話する内容

① Opening

② R&D Update

**③ Clinical Progress**

④ Translational Research

⑤ ADC Manufacturing & Supply

⑥ Q&A



**学会ハイライト**

**脳転移におけるDXd ADCs**

**エンハーツ® 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験**

**Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析**

**初期臨床開発ステージのプログラム**

## 学会ハイライト

脳転移におけるDXd ADCs

エンハーツ<sup>®</sup> 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験

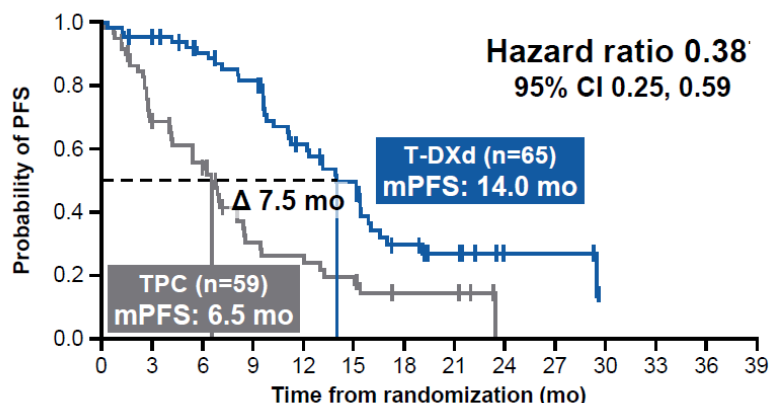
Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析

初期臨床開発ステージのプログラム

## エンハーツ® は1次治療の内分泌療法 + CDK4/6阻害剤における無増悪期間で分類した いずれのサブグループにおいても、化学療法に対しPFSを改善

### <TTP subgroups>

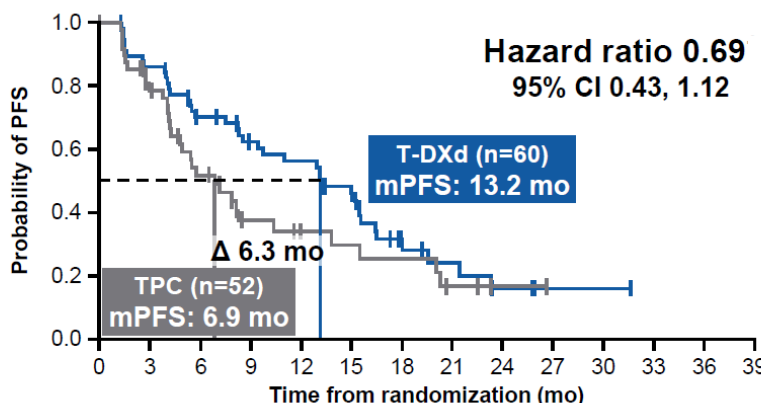
#### <6-mo 1L TTP



Number at risk

T-DXd	65	61	53	47	32	25	12	8	3	3	0
TPC	59	38	30	14	12	9	4	4	0	0	0

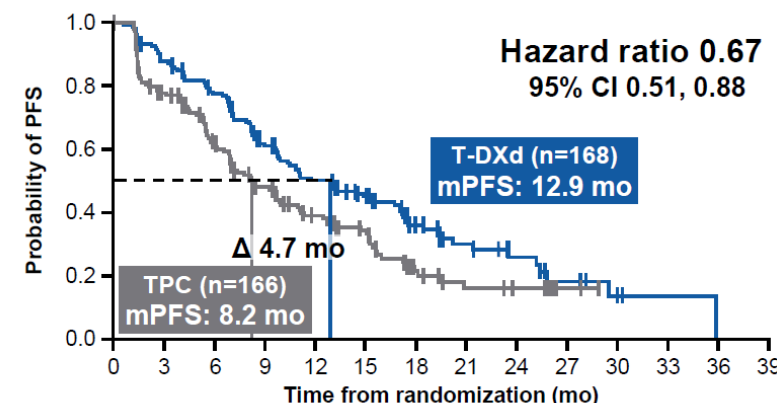
#### 6-12-mo 1L TTP



Number at risk

T-DXd	60	50	38	31	28	20	9	6	3	1	1	0
TPC	52	34	21	11	8	7	6	3	1	0	0	0

#### >12-mo 1L TTP



Number at risk

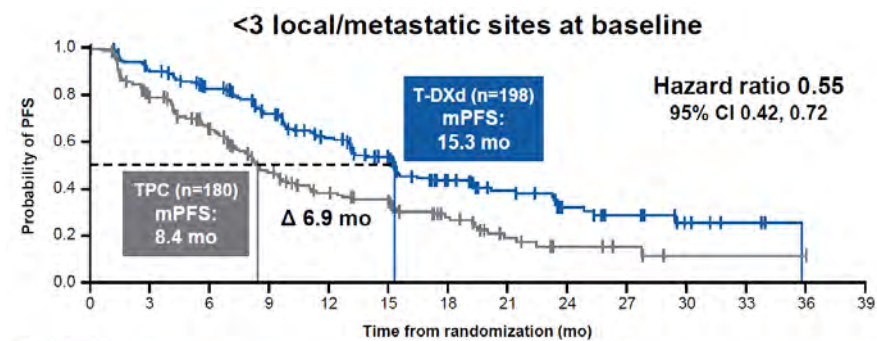
T-DXd	168	146	125	94	74	59	28	17	11	6	2	1	0
TPC	166	114	86	62	44	33	14	8	6	2	0	0	0

■エンハーツ®は治験医師選択化学療法（TPC）に対し1次治療の内分泌療法+CDK4/6阻害剤における無増悪期間（TTP）に関わらず、臨床的に意義のある有効性を示した（エンハーツ®: mPFS 12.9-14.0カ月）

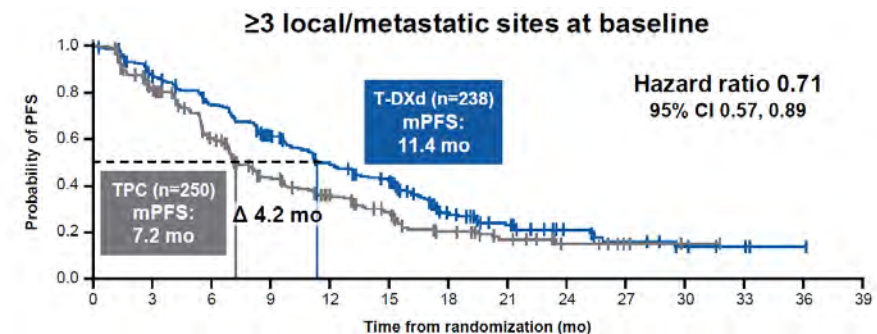
✓ これには1次治療の内分泌療法 + CDK4/6阻害剤において急速な進行（TTPが6ヶ月未満）の患者も含まれる

## エンハーツ® は、疾病負荷に関わらず無増悪生存期間を延長し、特に疾患負荷が低い患者において顕著な効果を示す

### <Disease burden subgroups>



Time from randomization (mo)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
T-DXd	198	175	152	125	97	76	45	32	18	12	6	3	0	0
TPC	180	125	99	62	45	37	22	11	6	4	1	1	1	0

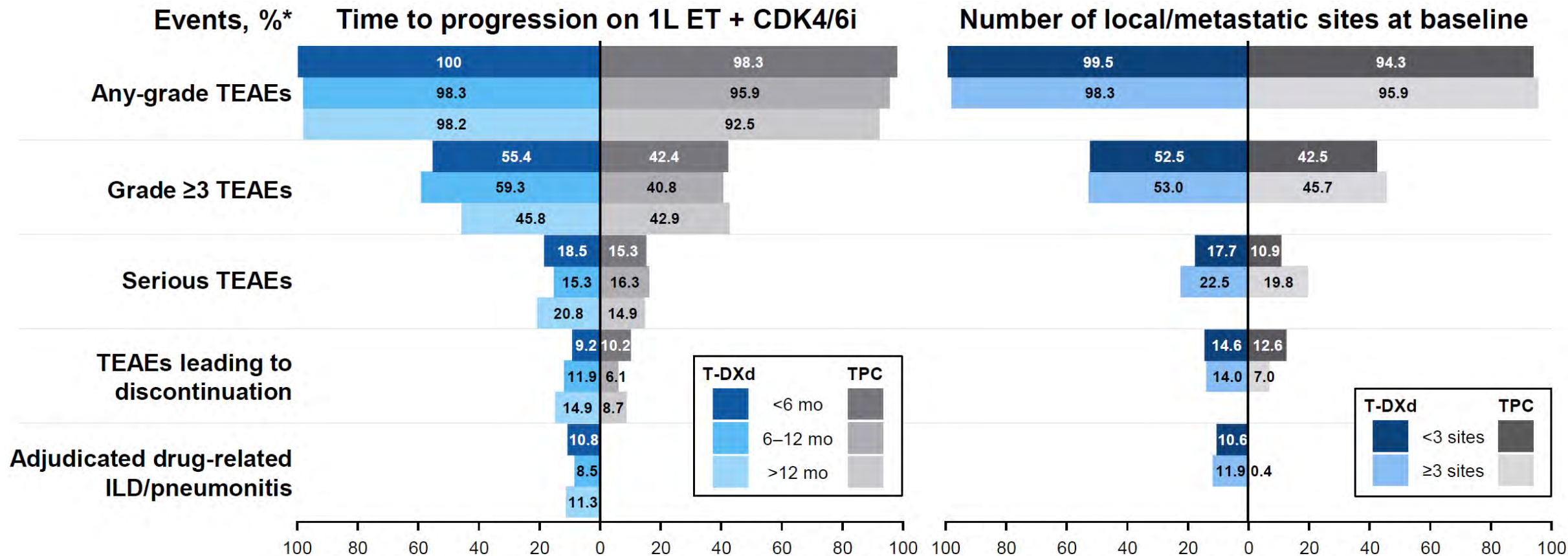


Time from randomization (mo)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
T-DXd	238	200	167	133	102	80	37	24	14	9	5	3	1	0
TPC	250	181	125	80	58	42	22	14	7	3	1	0	0	0

	Median PFS, mo (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)
	T-DXd	TPC	
<b>Liver metastases</b>			
Yes (n=579)	12.2 (10.4, 13.5)	7.0 (6.4, 8.1)	0.59 (0.48, 0.72)
No (n=287)	16.5 (13.2, 19.4)	11.3 (8.3, 15.2)	0.70 (0.51, 0.96)
<b>Baseline tumor size</b>			
>Median (n=432)	12.0 (9.9, 15.2)	7.1 (6.5, 8.3)	0.57 (0.45, 0.72)
≤Median (n=434)	15.0 (13.1, 16.1)	9.7 (7.5, 13.2)	0.71 (0.55, 0.90)
<b>Visceral disease</b>			
Yes (n=740)	13.1 (11.1, 15.1)	7.9 (6.9, 8.5)	0.65 (0.55, 0.78)
No (n=126)	23.3 (13.1, NE)	11.3 (6.9, 15.7)	0.51 (0.30, 0.85)

■ エンハーツ®は疾病負荷に関わらず有効性を示し、特に疾病負荷が低い患者において顕著な効果を示した (エンハーツ®: mPFS 15.0–23.3カ月)

## 無増悪期間および疾病負荷サブグループにおけるエンハーツ®と化学療法（TPC）の安全性プロファイルは、安全性解析対象集団全体と一致†

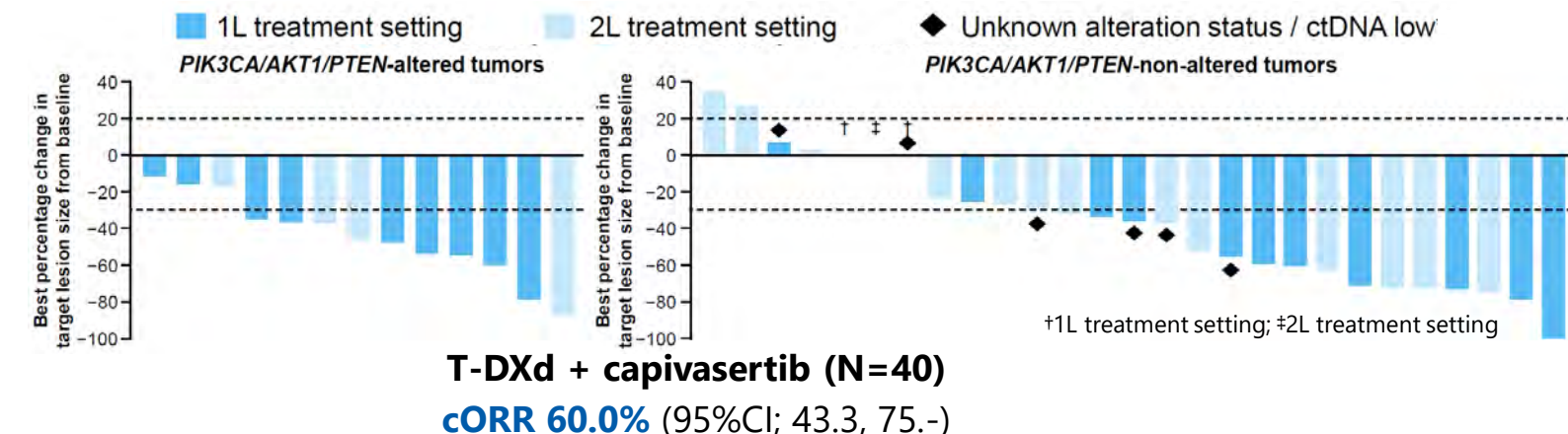
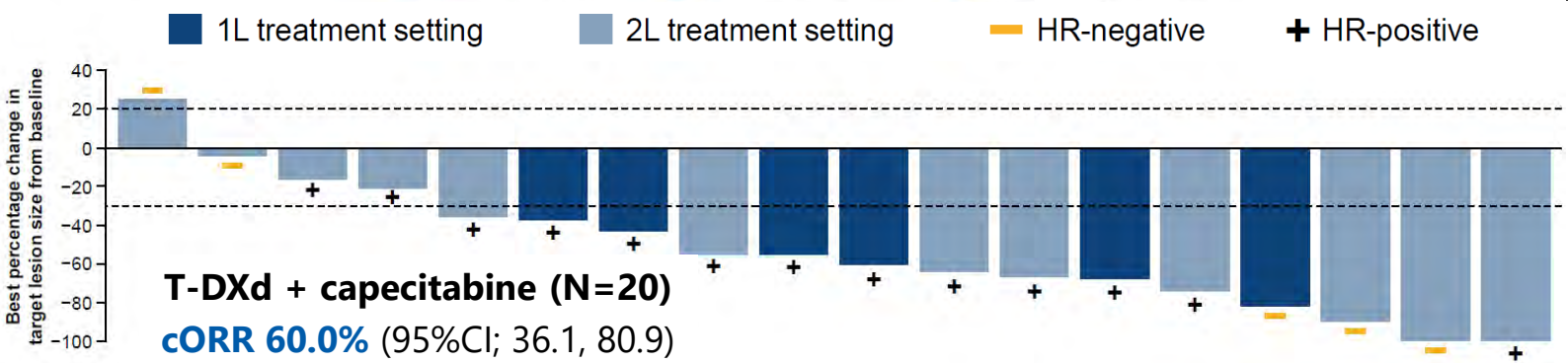


\*Includes AEs with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 47 days following the date of last dose of study medication or before the initiation of the first subsequent cancer therapy (whichever occurs first); includes ILD/pneumonitis with an onset date or worsening on or after the date of first dose;  
 † overall safety population (T-DXd vs TPC): any TEAEs, 98.8% vs 95.2%; Grade ≥3 TEAEs, 52.8% vs 44.4%; serious TEAEs, 20.3% vs 16.1%; TEAEs leading to discontinuation, 14.3% vs 9.4%; adjudicated drug-related ILD, 11.3% vs 0.2%  
 AE: 有害事象, ILD: 間質性肺疾患, mo: ヶ月, T-DXd: トラスツズマブ デルクステカン, TEAE: 治験薬投与下に発現した有害事象, TPC: 治験医師選択治療, TTP: 無増悪期間

# エンハーツ®とcapecitabineまたはcapivasertibの併用によって示されたHER2低発現乳がんにおける忍容性と有効性は、更なる探索の可能性を支持

## 有効性

**DESTINY-Breast08試験：**  
HER2低発現乳がんにおけるエンハーツ®の安全性、忍容性、PKおよび他の治療薬との併用による予備的な抗腫瘍活性を検討するPh1b試験



- エンハーツ® + capecitabineまたはcapivasertibの併用は、HER2低発現乳がんにおいて予備的な抗腫瘍効果を示した
- エンハーツ® + capecitabineおよびT-DXd + capivasertibの安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた

- cORR in patients with *PIK3CA/AKT1/PTEN*-altered tumors was 76.9% (n=10/13; 95% CI 46.2, 95.0)

- cORR in patients with *PIK3CA/AKT1/PTEN*-non-altered tumors was 52.4% (n=11/21; 95% CI 29.8, 74.3)

- cORR in patients with an **unknown** and **ctDNA low** status was 50.0% (n=1/2) and 50.0% (n=2/4), respectively

CI, 信頼区間; PK, 薬物動態; cORR, 確定客観的奏効率; T-DXd, トラスツズマブ デルクステカン



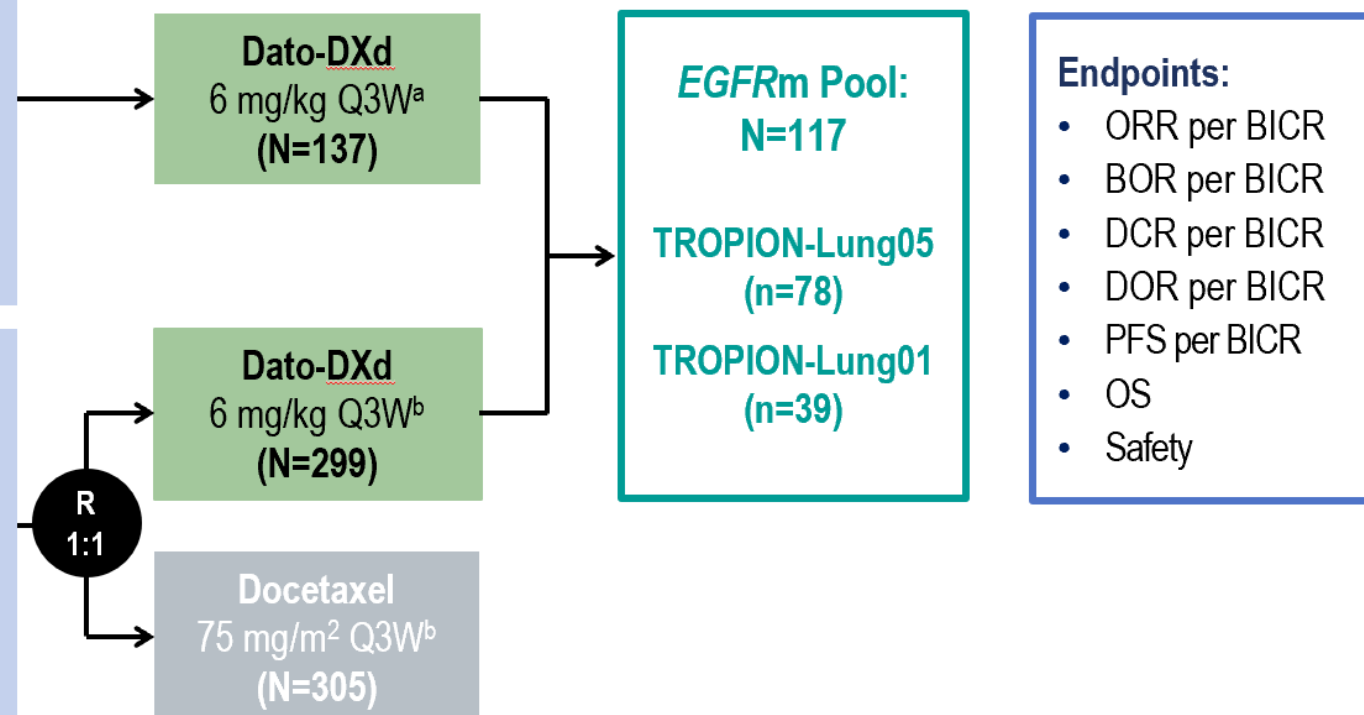
# TROPION-Lung01試験とTROPION-Lung05試験においてDato-DXdを投与したEGFR変異NSCLC患者117名を対象にデータをプール解析

## TROPION-Lung05 (Phase II study)

- Presence of  $\geq 1$  actionable genomic alteration (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *BRAF*, *MET* exon 14 skipping, or *RET*)
- $\geq 1$  line of targeted therapy
- 1–2 prior cytotoxic agent-containing therapies including Pt-CT in the metastatic setting
- Radiographic disease progression after most recent therapy

## TROPION-Lung01 (Phase III study)

- In those with actionable genomic alterations (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *BRAF*, *MET* exon 14 skipping, or *RET*)
- 1–2 prior approved targeted therapies + Pt-CT, and  $\leq 1$  anti-PD-(L)1 mAb
- No prior docetaxel



## Endpoints:

- ORR per BICR
- BOR per BICR
- DCR per BICR
- DOR per BICR
- PFS per BICR
- OS
- Safety

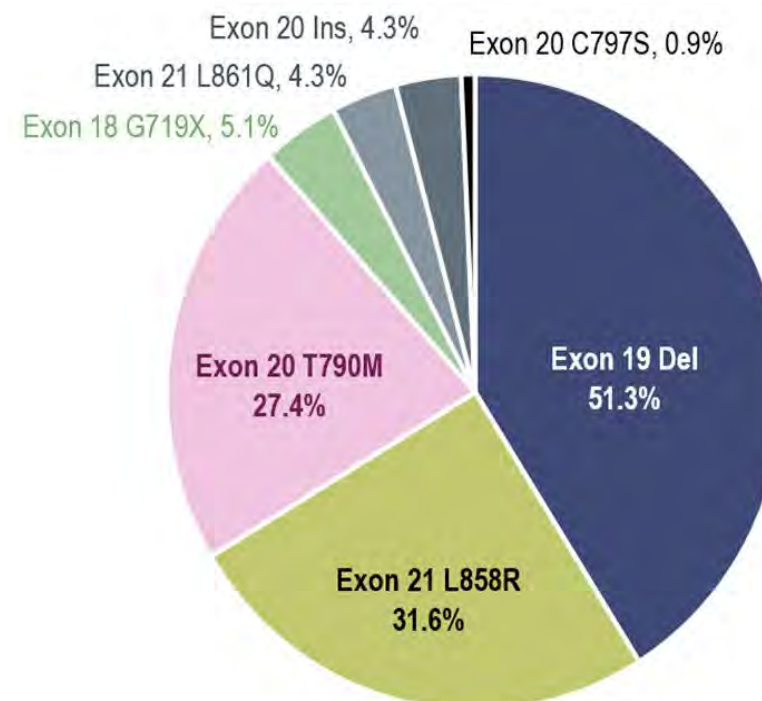
<sup>a</sup>Data cut off: December 14, 2022; <sup>b</sup>Data cut off: March 1, 2024 (OS and safety) or March 29, 2023 (all other efficacy endpoints).

BICR, 盲検化独立中央判定; BOR, 最良総合結果; CT, 化学療法; Dato-DXd, ダトポタマブ デルクステカン; DCR, 病勢コントロール率; DOR, 奏効持続期間; mAb, モノクローナル抗体; EGFRm, EGFR変異; NSCLC, 非小細胞肺癌; ORR, 客観的奏効率; OS, 全生存期間; PFS, 無増悪生存期間; Pt-CT, プラチナ製剤をベースにした化学療法; Q3W, 3週間毎; R, ランダム化

## Demographics and Baseline Characteristics

Characteristic	EGFRm Pool (N=117)	TROPION-Lung05 (N=78)	TROPION-Lung01 (N=39)
Median age (range), years	63 (36–81)	63 (36–77)	62 (39–81)
Sex, female, n (%)	73 (62.4)	52 (66.7)	21 (53.8)
Race, n (%)			
Asian	81 (69.2)	55 (70.5)	26 (66.7)
White	27 (23.1)	20 (25.6)	7 (17.9)
Black or African American	1 (0.9)	0	1 (2.6)
Other/missing	8 (6.8)	3 (3.8)	5 (12.8)
ECOG PS, n (%)			
0	39 (33.3)	24 (30.8)	15 (38.5)
1	78 (66.7)	54 (69.2)	24 (61.5)
Smoker <sup>a</sup> , n (%)	55 (47.0)	34 (43.6)	21 (53.8)
Nonsquamous histology <sup>b</sup> , n (%)	115 (98.3)	77 (98.7)	38 (97.4)
Brain metastasis at study entry, n (%)	36 (30.8)	21 (26.9)	15 (38.5)
Median lines systemic therapy (range) <sup>c</sup>	3 (1–5)	3 (1–5)	2 (1–5)
Prior osimertinib <sup>d</sup> , n (%)	96 (82.1)	61 (78.2)	35 (89.7)
First line	47 (40.2)	27 (34.6)	20 (51.3)
Second line	34 (29.1)	20 (25.6)	14 (35.9)

### EGFR Mutational Profile (N=117)<sup>e</sup>



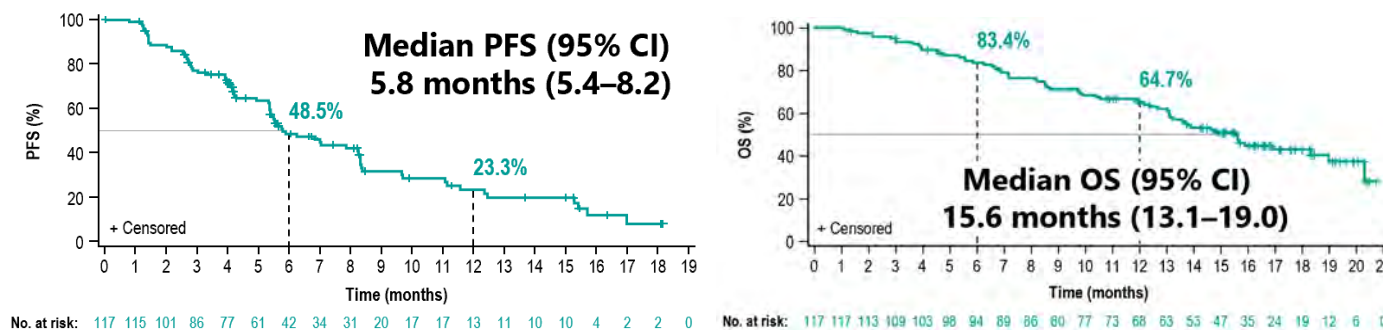
<sup>a</sup>Current/former; <sup>b</sup>Adenocarcinoma and other nonsquamous types; <sup>c</sup>Prior lines in the locally advanced/metastatic setting; <sup>d</sup>Additional patients may have received osimertinib as third line or later therapy; <sup>e</sup>Analyses based on local testing reported by investigators in the electronic case report form. Patients may have  $\geq 1$  EGFR mutation with or without a non-EGFR mutation. Other mutation types identified alongside EGFR were ALK rearrangement, n=2; ROS1 rearrangement, n=2; NTRK fusion, n=1; MET amplification, n=5; MET Exon 14 skipping, n=1. Del, 欠失; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Ins, 挿入

Dato-DXdは2次治療以降のEGFR変異NSCLC患者に対する治療オプションとなりうる

有効性

Response	EGFRm Pool (N=117)	Prior Osimertinib (N=96)
Confirmed ORR <sup>a</sup> , n (%) [95% CI]	50 (42.7) [33.6–52.2]	43 (44.8) [34.6–55.3]
BOR, n (%)		
CR	5 (4.3)	4 (4.2)
PR	45 (38.5)	39 (40.6)
SD	48 (41.0)	37 (38.5)
Non-CR/Non-PD	3 (2.6)	2 (2.1)
PD	12 (10.3)	10 (10.4)
NE	4 (3.4)	4 (4.2)
Median DOR, months (95% CI)	7.0 (4.2–9.8)	6.9 (4.2–9.8)
DCR <sup>b</sup> , n (%) [95% CI]	101 (86.3) [78.7–92.0]	82 (85.4) [76.7–91.8]
Median PFS, months (95% CI)	5.8 (5.4–8.2)	5.7 (5.4–7.9)
Median OS, months (95% CI)	15.6 (13.1–19.0)	14.7 (13.0–18.3)

PFS and OS in the EGFRm Pool (N=117)



■有望な臨床活性：

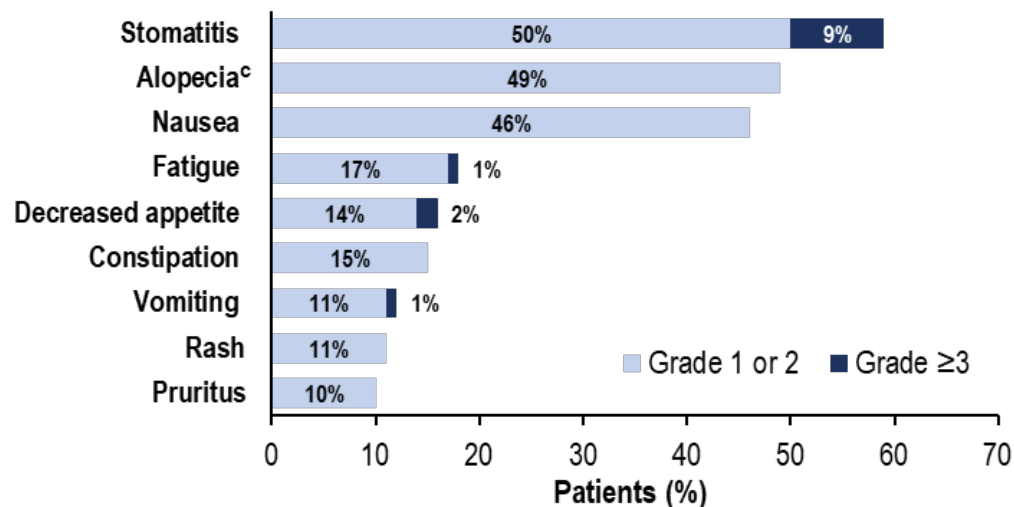
- ORR: 42.7% (95% CI: 33.6–52.2); mDOR: 7.0カ月 (range: 4.2–9.8); mPFS: 5.8カ月; mOS: 15.6カ月
- Osimertinib治療歴のある患者の有効性データは、プール解析を行った集団全体と類似

<sup>a</sup>CR+PR; <sup>b</sup>CR+PR+SD or non-CR/non-PD. BICR, 盲検化独立中央判定; BOR, 最良総合結果; 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; EGFRm, EGFR変異; NE, 評価不能, ORR, 客観的奏効率; OS, 全生存期間; PFS, 無増悪生存期間; PD, 進行; PR, 部分奏効; SD, 安定

# Dato-DXdは2次治療以降のEGFR変異NSCLC患者に対する治療オプションとなりうる

## 安全性

	EGFRm Pool (N=117)
TRAEs, n (%)	111 (95)
Grade ≥3	27 (23)
Associated with dose reduction	26 (22)
Associated with dose delay	27 (23)
Associated with treatment discontinuation	6 (5)
Associated with death	0 (0)
Serious TRAEs	9 (8)
AESIs <sup>a</sup> , n (%)	
Stomatitis/oral mucositis	81 (69)
Grade 3 <sup>b</sup>	11 (9)
Ocular surface events	38 (32)
Grade 3 <sup>b</sup>	3 (3)
Adjudicated drug-related ILD	5 (4)
Grade 3 <sup>b</sup>	1 (1)

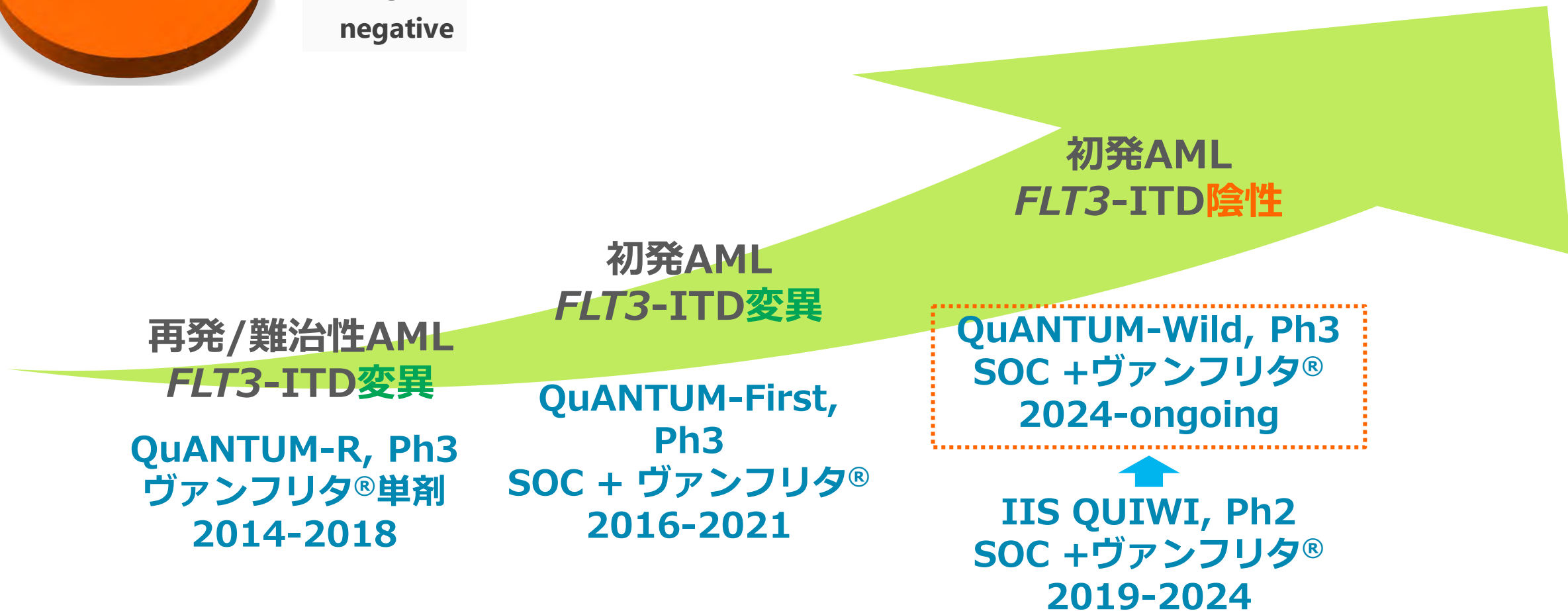
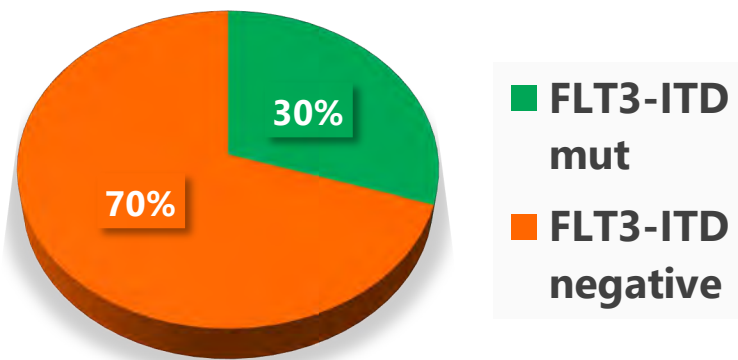


### ■ 管理可能な安全性プロファイルで、新たな安全性シグナルは認められなかった

- 重篤なTRAEや治療中止に至るTRAEの発生率は低かった
- グレード2以上の口内炎/口腔粘膜炎は患者の約1/3に認められたが、減量/投与延期により効果的に管理でき、口内炎による治療中止は発生しなかった
- グレード4または5のILDは認められなかった

<sup>a</sup>AESIs listed are treatment emergent and include all preferred terms that define the medical concept. Some patients may have had >1 event. <sup>b</sup>No grade 4 or 5 events occurred.

<sup>c</sup>Includes an event incorrectly reported as grade 3 per CTCAE grades. AESI, 特に注目すべき有害事象; CTCAE, 有害事象共通用語規準; Dato-DXd, ダトポタマブ デルクステカン; EGFRm, EGFR変異; ILD, 間質性肺疾患; TRAE, 治験薬投与下に発現した有害事象



## ■ ITD陰性FLT3が白血球細胞の生存と増殖に寄与している可能性

- ✓ ほぼ全てのAMLにおいてFLT3受容体の発現増加が認められる
- ✓ FLT3変異の有無に関わらず、70-100%のAML芽球ではFLT3遺伝子が高発現している

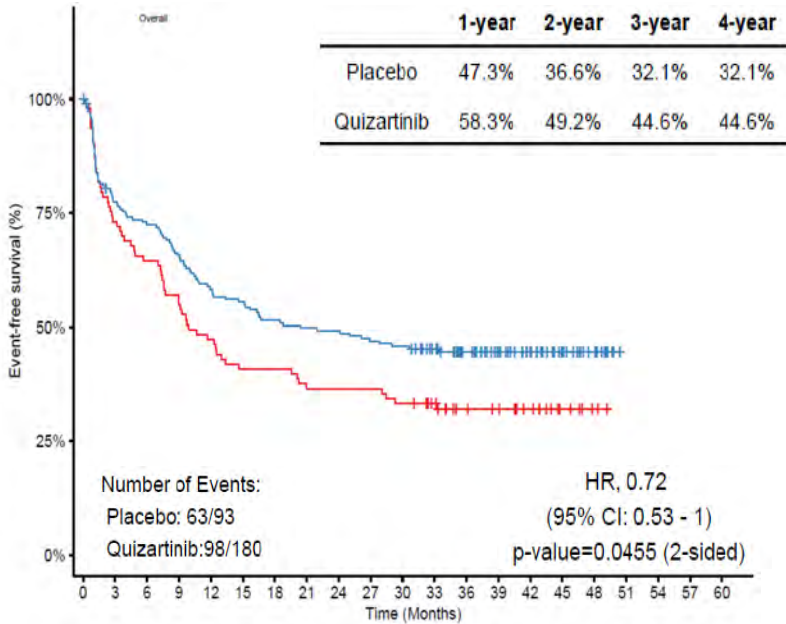
## ■ ヴァンフリタ®はFLT3受容体に対してその変異の有無に関わらず強力な結合親和性を有する

## ■ FLT3-ITD陰性AMLにおけるヴァンフリタ®の臨床的有用性は、非臨床モデルおよび臨床試験から得られたエビデンスによって裏付けられている

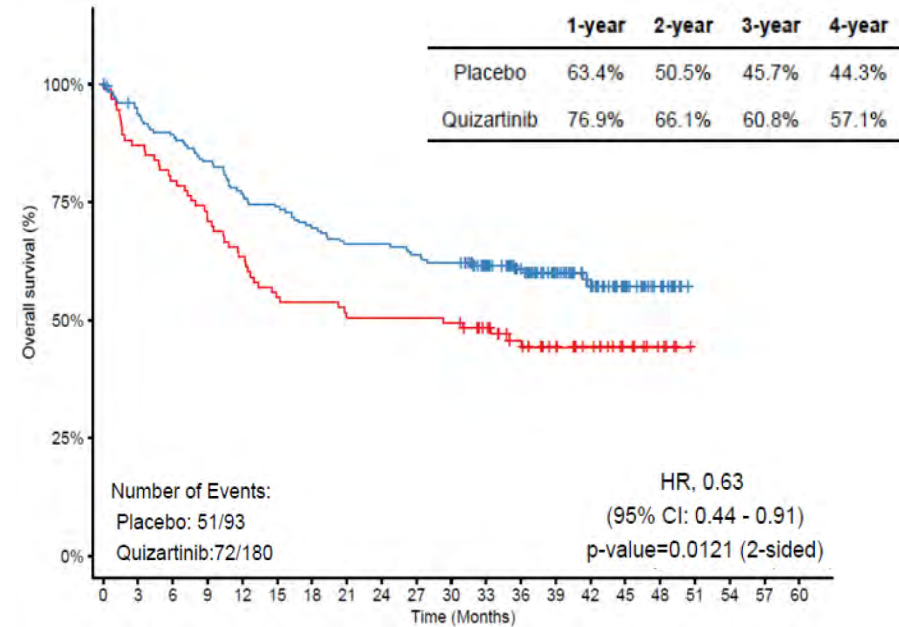
- ✓ **非臨床:** ex vivo血漿阻害アッセイでは、野生型FLT3を発現する細胞において、ヴァンフリタ®はFLT3のリン酸化を強力に抑制した
- ✓ **臨床:** FLT3-ITD陰性AMLに対するヴァンフリタ®の有効性が示された (Ph1およびPh2 (**QUIWI**))

本データはヴァンフリタ®の初発FLT3-ITD陰性AMLに対する適応拡大の可能性を示唆

■ 主要評価項目: 無イベント生存期間 (EFS)



■ 副次評価項目: 全生存期間 (OS)



■ 副次評価項目: CR/CRI

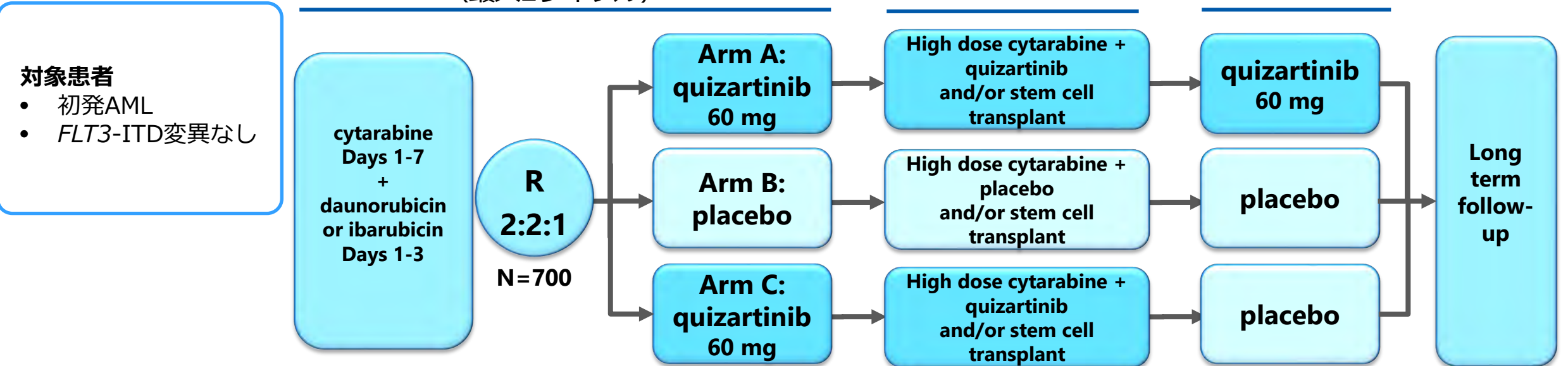
2サイクル後のCR/CRI率は、  
ヴァンフリタ®群で77.2%、プラセボ群で76.3%

■ 副次評価項目: 安全性

ヴァンフリタ®群とプラセボ群で新たな  
安全性シグナルは認められなかった

## QUIWI試験で得られたデータに基づき、*FLT3*-ITD陰性AMLを対象とした QuANTUM-Wild Ph3試験を開始

### QuANTUM-Wild試験デザイン



- ヴァンフリタ®+化学療法は、QUIWI試験の中間解析において、新たに診断された*FLT3*-ITD陰性AMLでプラセボ+化学療法と比較し初期的な有効性を示した (EHA 2023)
- QUIWI試験の結果を踏まえ、*FLT3*-ITD陰性AMLへの適応拡大を目指し、今年12月に試験を開始した

- 主要評価項目
- OS
- 副次評価項目
- EFS, DCR, RFS, CR rate etc.



学会ハイライト

**脳転移におけるDXd ADCs**

エンハーツ<sup>®</sup> 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験

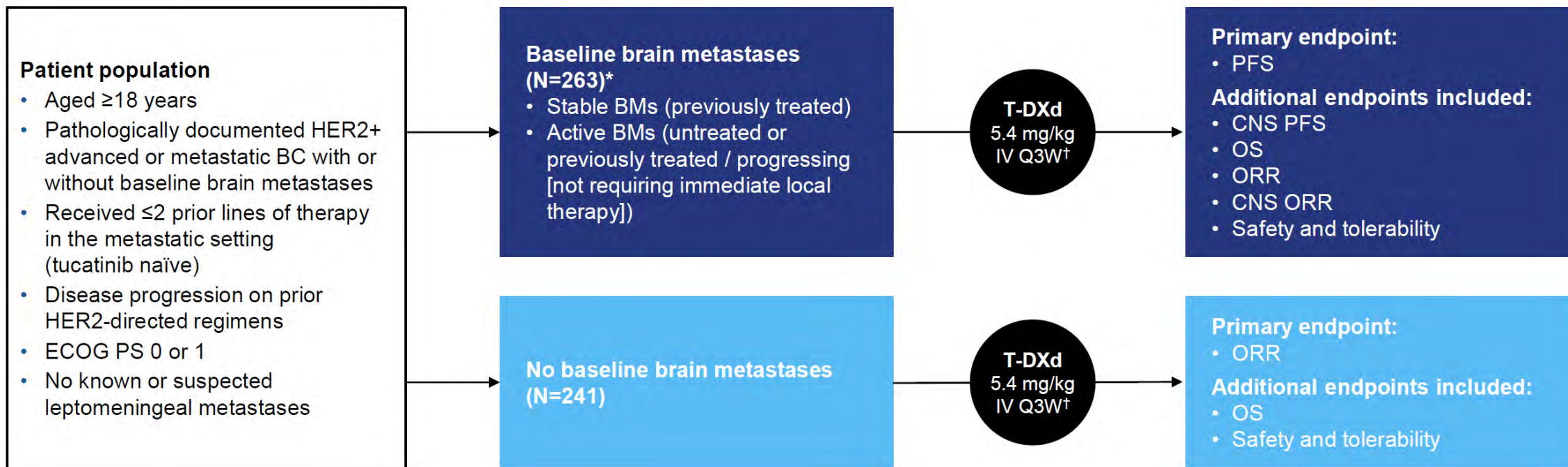
Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析

初期臨床開発ステージのプログラム



- 脳転移は、HER2陽性乳がんまたはTNBC患者の約3人に1人の割合で見られる<sup>1</sup>
- 10-20%のNSCLC患者は診断時に脳転移を有しており、その割合は疾患が進行するにつれて増加する<sup>2</sup>
- SCLC患者はNSCLC患者より2倍脳転移を発症しやすい<sup>3</sup>
- 脳転移は疾患の予後と患者のQOLに大きく影響する<sup>4</sup>

## 脳転移の有無に関わらず、治療歴のある進行性/転移性HER2陽性乳がんを対象としたエンハーツ®のPh3b/4試験



### ■ 安定性または活動性の脳転移患者を対象としたエンハーツ®最大規模の前向き試験

Data reported for the full analysis set (all patients enrolled in the study who received at least one treatment dose) and safety analysis set (identical to full analysis set). No hypothesis testing or comparison of cohorts. Response and progression assessed by ICR per RECIST 1.1 in both cohorts. Patients were enrolled from Australia, Canada, Europe, Japan, and US

\*Concomitant use of ≤3 mg of dexamethasone daily or equivalent allowed for symptom control of BMs (baseline BMs cohort only); †until RECIST 1.1-defined disease progression outside the CNS

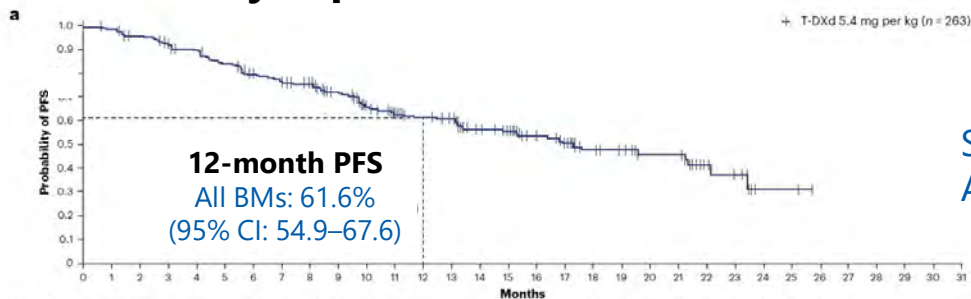
BC, 乳がん; BM, 脳転移; CNS, 中枢神経系; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HER2+, HER2-陽性; ICR, 独立中央判定; IV, 静脈内投与; mBC, 転移性乳がん; ORR, 客観的奏効率; OS, 全生存期間; PFS, 無増悪生存期間; Q3W, 3週間毎; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; T-DXd, トラスツズマブ デルクステカン; US, 米国

ESMO 2024

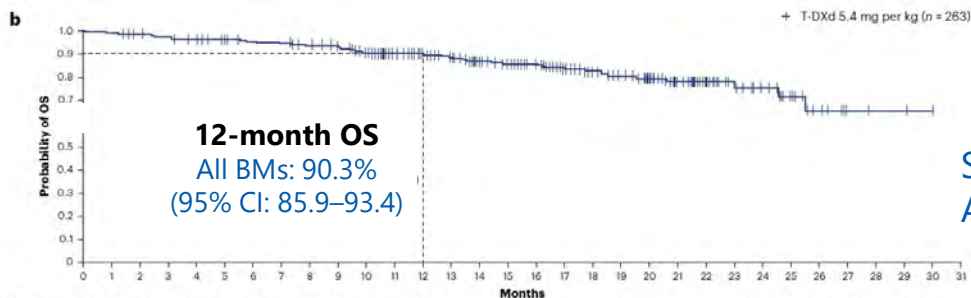
本データは脳転移の安定性/活動性に関わらず、治療歴のあるHER2陽性転移性乳がん患者におけるエンハーツ®の使用を支持

Efficacy in patients with baseline BMs (N=263)

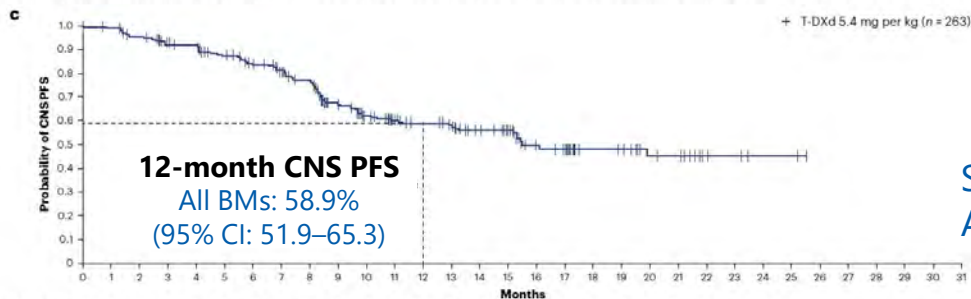
— Stable BMs (n=157)  
— Active BMs (n=106)



Stable BMs: 62.9% (54.0-70.5)  
Active BMs: 59.6% (49.0-68.7)



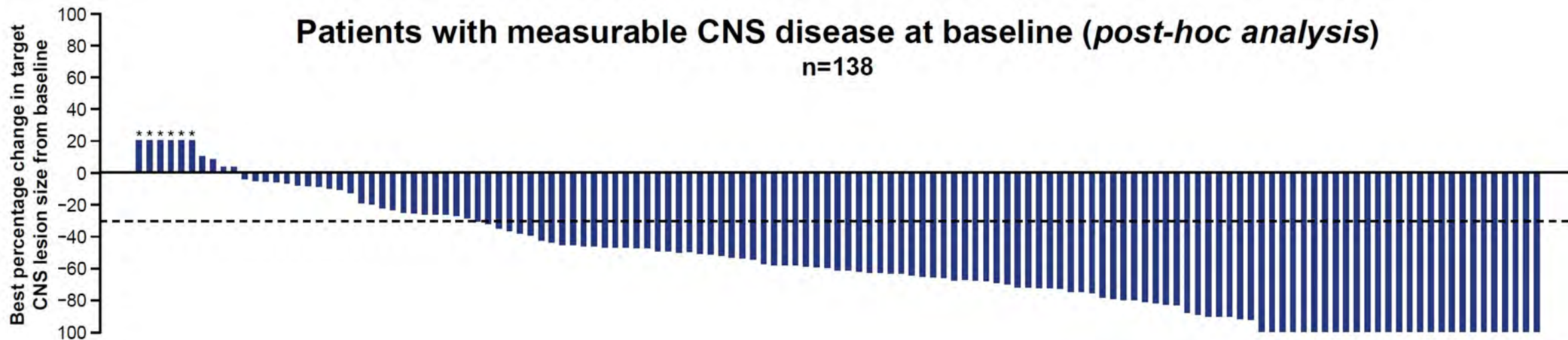
Stable BMs: 93.2% (87.7-96.3)  
Active BMs: 86.1% (77.6-91.5)



Stable BMs: 57.8% (48.2-66.1)  
Active BMs: 60.1% (49.2-69.4)

エンハーツ®は:

- 安定性および活動性脳転移のある患者において一貫した12カ月PFSを示した
- 安定性および活動性脳転移のある患者において一貫した12カ月CNS PFSを示した
- 脳転移のあり (90.3%) となし (90.6%, グラフなし) に関わらず一貫した12カ月OSを示した

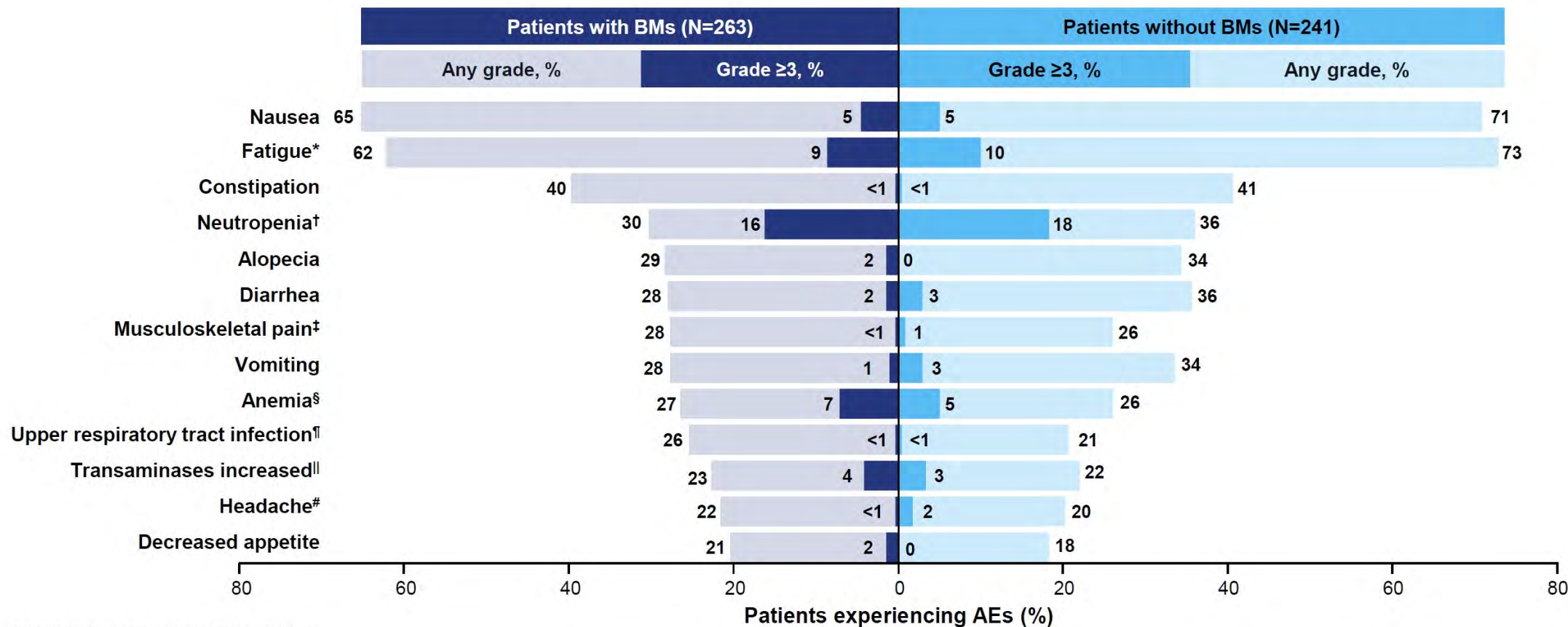


Measurable CNS disease at baseline	Active BM subgroups				
	All patients (n=138)	Stable BMs (n=77)	Active BMs (n=61)	Untreated (n=23) <i>Post-hoc analysis</i>	Previously treated / progressing (n=38) <i>Post-hoc analysis</i>
Confirmed CNS ORR, % (95% CI)	71.7 (64.2, 79.3)	79.2 (70.2, 88.3)	62.3 (50.1, 74.5)	82.6 (67.1, 98.1)	50.0 (34.1, 65.9)

- エンハーツ®は、安定性または活動性脳転移を含む全体の脳転移患者集団において、  
顕著な中枢神経系（CNS）反応を示した

Dashed line indicates a 30% decrease in target tumor size (PR)

\*Imputed values: a value of +20% was imputed if best percentage change could not be calculated because of missing data if: a patient had a new lesion or progression of non-target lesions or target lesions, or had withdrawn because of PD and had no evaluable target lesion data before or at PD



Grade 3 alopecia was an investigator input error

\*Includes the preferred terms 'asthenia', 'fatigue', 'lethargy', and 'malaise'; †includes the preferred terms 'neutropenia' and 'neutrophil count decreased'; ‡includes the preferred terms 'back pain', 'bone pain', 'limb discomfort', 'muscle spasms', 'musculoskeletal chest pain', 'musculoskeletal pain', 'myalgia', 'neck pain', and 'pain in extremity'; §includes the preferred term 'anemia', 'hemoglobin decreased', and 'red blood cell count decreased'; ¶includes the preferred terms 'influenza', 'influenza-like illness', 'laryngitis', 'nasopharyngitis', 'pharyngitis', 'rhinitis', 'sinusitis', and 'upper respiratory tract infection'; ||includes the preferred terms 'alanine aminotransferase increased', 'aspartate aminotransferase increased', 'gamma-glutamyltransferase increased', 'hypertransaminasemia', 'liver function test abnormal', and 'transaminases increased'; #includes the preferred terms 'headache', 'migraine', and 'sinus headache'

■ エンハーツ®の安全性プロファイルはこれまでのデータと一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった

# 脳転移を有するNSCLC患者におけるDXd ADCの有効性

最近の発表

## エンハーツ®

- エンハーツ®単剤療法は、**DESTINY-Lung01/02試験**に基づく探索的プール解析において脳転移治療歴の有無にかかわらず頭蓋内活性を示した（ESMO 2023）

## Dato-DXd

- Dato-DXdは、**TROPION-Lung05試験**の事後解析において、アクシヨナブル遺伝子変異を有する重度の前治療があるNSCLC患者において頭蓋内活性を示した（ASCO 2024）
- **TROPION-Lung01試験**の結果において、ベースライン時に脳転移の有無にかかわらず、Dato-DXdの投与を受けた患者において、全身有効性がDocetaxelに対して改善する傾向が認められた（ESMO 2024）

## HER3-DXd

- HER3-DXdは、**HERTHENA-Lung01試験**にて、放射線治療を受けていない脳転移をベースライン時に有するEGFR変異NSCLC患者において、持続的な頭蓋内活性を示した（ESMO 2023, J Clin Oncol 2024）

脳転移に対するDXd ADCの有効性を検討する別の臨床試験が進行中（TUXEDO-2試験、TUXEDO-3試験、DATO-BASE試験など）

## 頭蓋内の反応

	Patients with brain metastases at baseline			Subset of patients with brain target lesions		
	8 mg/kg (n=19)	12 mg/kg (n=18)	Total (N=37)	8 mg/kg (n=6)	12 mg/kg (n=10)	Total (N=16)
CNS confirmed ORR, % (95% CI)	36.8 (16.3–61.6)	38.9 (17.3–64.3)	37.8 (22.5–55.2)	66.7 (22.3–95.7)	50.0 (18.7–81.3)	56.3 (29.9–80.2)
CNS confirmed BOR, n (%)						
CR	5 (26.3)	4 (22.2)	9 (24.3)	2 (33.3)	2 (20.0)	4 (25.0)
PR	2 (10.5) <sup>a</sup>	3 (16.7) <sup>a</sup>	5 (13.5) <sup>a</sup>	2 (33.3)	3 (30.0)	5 (31.3)
SD or non-CR/non-PD <sup>b</sup>	8 (42.1)	10 (55.6)	18 (48.6)	2 (33.3)	5 (50.0)	7 (43.8)
PD	1 (5.3)	0	1 (2.7)	0	0	0
Not evaluable	3 (15.8)	1 (5.6)	4 (10.8)	0	0	0
CNS confirmed DCR, <sup>c</sup> % (95% CI)	78.9 (54.4–93.9)	94.4 (72.7–99.9)	86.5 (71.2–95.5)	100 (54.1–100.0)	100 (69.2–100.0)	100 (79.4–100.0)
CNS DOR, median (95% CI), months	4.3 (3.3–NE)	7.4 (3.0–NE)	6.2 (3.3–NE)	3.9 (3.3–NE)	6.5 (3.0–NE)	4.4 (3.0–6.7)
CNS TTR, median (range), months	1.4 (1.2–1.5)	1.2 (0.9–2.8)	1.3 (0.9–2.8)	1.3 (1.2–1.4)	1.2 (0.9–2.8)	1.3 (0.9–2.8)

<sup>a</sup>All patients with PR had target lesions at baseline. <sup>b</sup>Only patients without baseline brain target lesions could have response classified as “non-CR/non-PD”.

<sup>c</sup>CR + PR + SD + non-CR/non-PD.

- ベースライン時に脳転移のある37人の患者において、中枢神経系確定ORRは37.8%（95% CI, 22.5–55.2）であり、中枢神経系DORの中央値は6.2ヶ月（95% CI, 3.3–NE）
- ベースライン時に脳の標的病変を有する16人の患者のサブセットでは、中枢神経系確定ORRは56.3%（95% CI, 29.9–80.2）であり、中枢神経系DORの中央値は4.4ヶ月（95% CI, 3.0–6.7）
- I-DXdの安全性プロファイルは、ベースライン時の脳転移の有無に関わらず同程度であった

Source: Johnson, M et al. ESMO 2024 #1787P



# DXd ADCは脳転移に対しても有望な治療オプションとなる



- 乳がんや肺がんの脳転移に対してDXd ADCが有効であるというエビデンスが蓄積されつつある



学会ハイライト

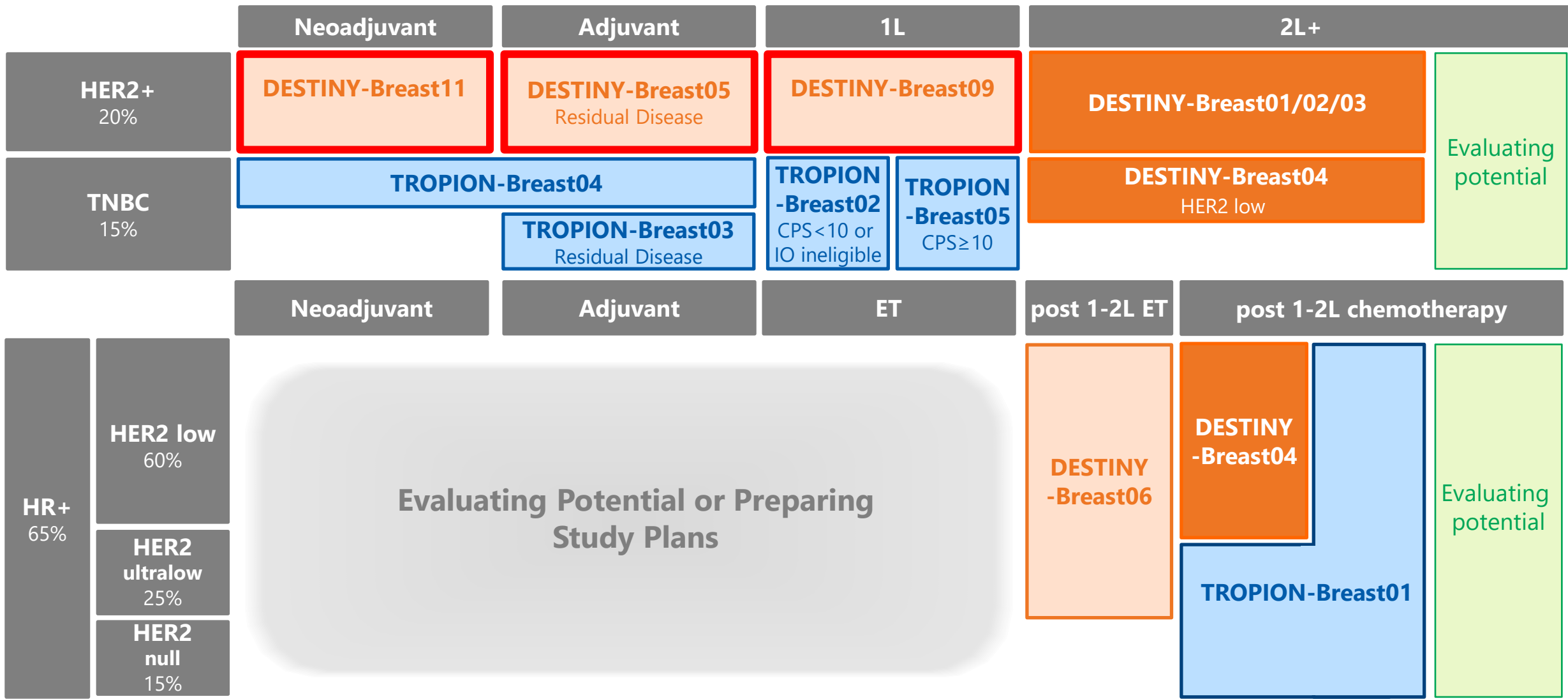
脳転移におけるDXd ADCs

**エンハーツ<sup>®</sup> 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験**

Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析

初期臨床開発ステージのプログラム

# 乳がんの広範な領域に対応するために DXd ADCを確立・拡大する



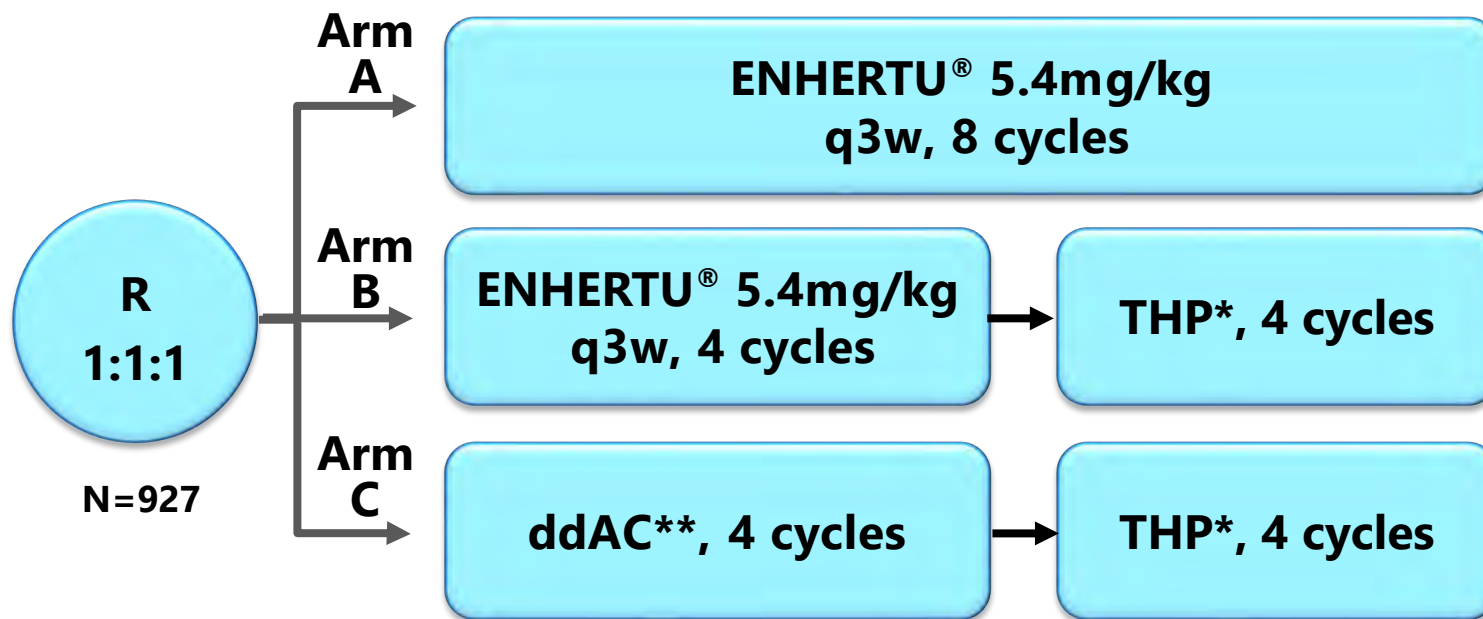
Launched  
 On-going  
 ENHERTU®  
 Dato-DXd  
 HER3-DXd, 1103, Valemetostat

- Pivotal試験のみ、但しすべてを網羅するものではない
- ボックスのサイズは、患者数を反映するものではない
- ボックスは現時点での潜在的標的セグメントを示す

## 高リスクHER2陽性の早期ステージ乳がんを対象としたネオアジュバント療法でのエンハーツ®単剤またはエンハーツ®に続くTHP vs. ddAC-THP のPh3試験

### 主な適格基準

- ◆ HER2陽性局所進行乳がん
- ◆ HR陽性または陰性
- ◆ 組織学的に確認されたHER2陽性の早期乳癌患者, 受診時の臨床ステージ (マンモグラム又は乳房MRI評価に基づく) が以下の場合を含む:  
AJCC病期分類 第8版で判定された T0-4 (炎症性乳がんを含む)、N1-3、M0またはT3以上、N0、M0



\* THP: paclitaxel qw + trastuzumab q3w  
+ pertuzumab q3w

\*\* ddAC: doxorubicin + cyclophosphamide q2w

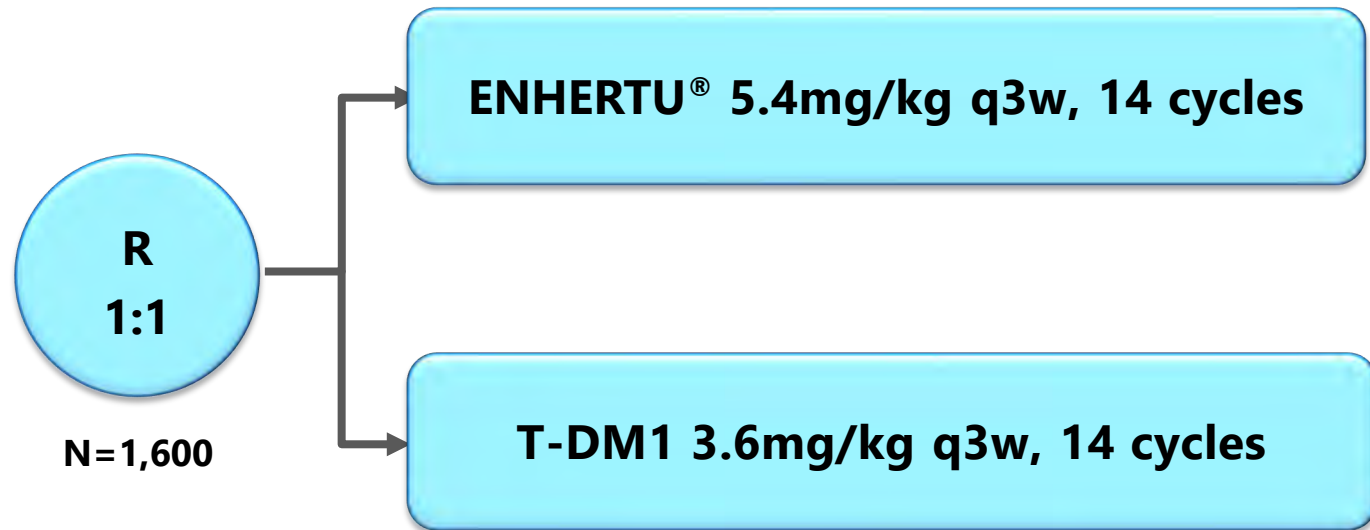
Primary endpoint: pCR  
Secondary endpoint: EFS, OS

## 2025年度上半期中のTLR入手を見込む

## ネオアジュバント療法後に残存浸潤性病変を有する高リスクHER2陽性乳がん患者を対象とした エンハーツ® vs. T-DM1のPh3試験

### 主な適格基準

- ◆ 組織学的にHER2陽性の乳がん（中央検査機関における IHC3+またはISH+判定）
- ◆ ネオアジュバント全身化学療法およびHER2標的治療の完了
- ◆ 適切な切除：乳房およびリンパ節におけるすべての臨床的に明らかな病変の外科的切除
- ◆ ネオアジュバント療法終了後の乳房及び/又は腋窩リンパ節における浸潤性癌の残存を示す病理学的エビデンスがあり、高リスク基準を満たす



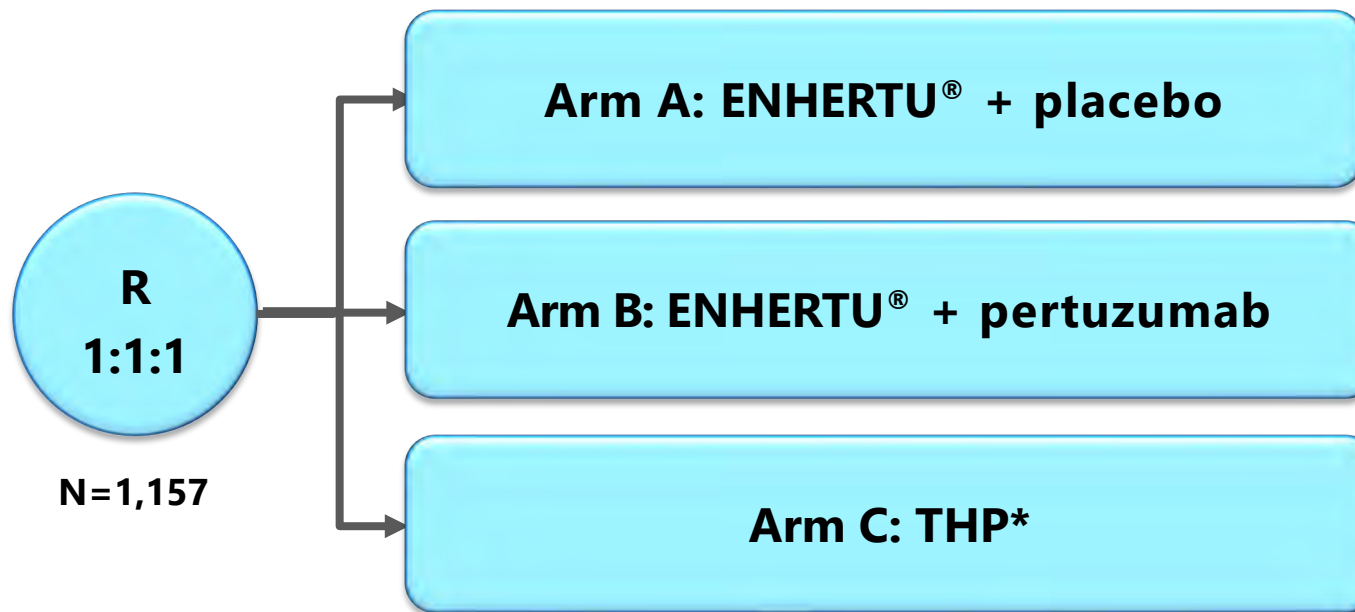
**Primary endpoint: IDFS,**  
**Secondary endpoint: DFS, OS, DRFI,**  
**BMFI, safety and tolerability, PK, ADA**

## 2025年度中のTLR入手を見込む

## HER2陽性乳がんの1次治療を対象としたエンハーツ®単剤またはpertuzumabとの併用 vs. 標準治療 のPh3試験

### 主な適格基準

- ◆ 進行性および/または転移性乳がん
- ◆ 中央判定によるHER2陽性（IHC3+またはISH+）
- ◆ 進行性または転移性乳がんに対する化学療法またはHER2標的療法の治療歴がない。ただし、転移性乳がんに対する1ラインの内分泌療法の治療歴がある場合を除く



\*THP: paclitaxel qw + trastuzumab q3w + pertuzumab q3w

Primary endpoint: PFS by BICR  
Secondary endpoint: PFS by investigator, OS, ORR, DOR, PK, safety and tolerability etc.

## 2025年度中のTLR入手を見込む



学会ハイライト

脳転移におけるDXd ADCs

エンハーツ® 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験

**Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析**

初期臨床開発ステージのプログラム

## 進行固形がん患者を対象としたDato-DXdの5つの試験において 薬剤関連と判定されたILDの発現率及び重症度

Adjudicated drug-related ILD, n (%)	NSCLC+BC (N=927)	NSCLC <sup>a</sup> (N=484)	BC <sup>b</sup> (N=443)	Other tumors <sup>c</sup> (N=272)
Grade 1	9 (1.0)	4 (0.8)	5 (1.1)	1 (0.4)
Grade 2	21 (2.3)	17 (3.5)	4 (0.9)	3 (1.1)
Grade 3	5 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.7)	3 (1.1)
Grade 4	2 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.4)
Grade 5	9 (1.0)	8 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.4) <sup>d</sup>
<b>Total</b>	<b>46 (5.0)</b>	<b>33 (6.8)<sup>e</sup></b>	<b>13 (2.9)</b>	<b>9 (3.3)</b>
Associated with dose reduction	3 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0)
Associated with drug interruption	14 (1.5)	11 (2.3)	3 (0.7)	4 (1.5)
Associated with drug withdrawal	26 (2.8)	20 (4.1)	6 (1.4)	3 (1.1)

全てのがん種を通じて、Dato-DXdの薬剤関連と判定されたILDの総発現率は低かった

- 症例の大半は、低グレード（グレード1または2）であった
- グレード3以上の事象が報告されており、慎重なモニタリングと管理ガイドラインの遵守の必要性がハイライトされている
- NSCLCと乳がんのプールでは、最初の薬剤関連ILD発症までの期間の中央値は48日、持続期間の中央値は39日であった
- Dato-DXdと関連したILDは、NSCLC患者で多く認められたが、そのリスク因子については解析中
- これらのプール解析は、進行固形がん患者に対するDato-DXdの良好なベネフィット/リスクプロファイルを裏付ける

a: TROPION-Lung01 (n=297); TROPION-Lung05 (n=137); TROPION-PanTumor01 (n=50). b: TROPION-Breast01 (n=360); TROPION-PanTumor01 (n=83). c: TROPION-PanTumor01 (n=137); TROPION-PanTumor03 (n=135). d: One patient with prostate cancer from the TROPION-PanTumor01 trial experienced a grade 5 event. e: In TROPION-Lung01, 1 additional patient had a drug-related grade 2 ILD event according to the Adjudication Committee. The event was removed from the clinical database by the investigator as the investigator attributed the ILD event to disease progression and is not included in the above analyses.

BC: 乳がん, NSCLC: 非小細胞肺がん, ILD: 間質性肺疾患





学会ハイライト

脳転移におけるDXd ADCs

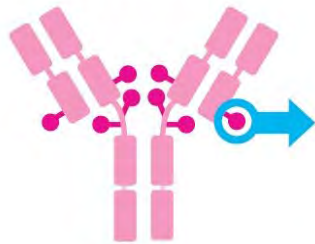
エンハーツ<sup>®</sup> 乳がんにおける  
早期治療ラインの試験

Dato-DXdにおける薬剤関連ILDの解析

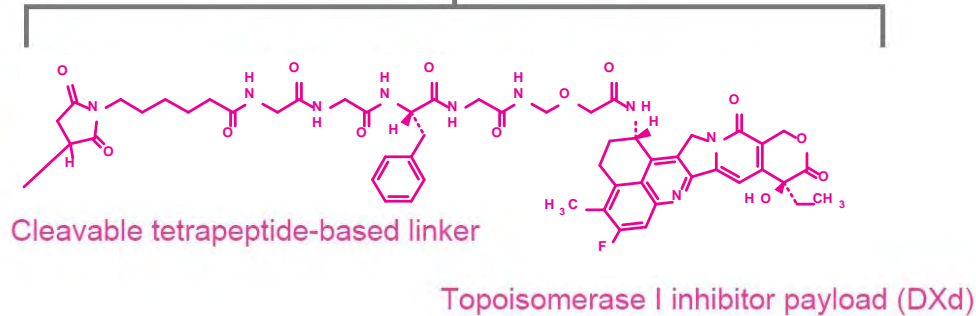
**初期臨床開発ステージのプログラム**

# DS-3939はTA-MUC1を標的とする6番目のDXd ADC

Humanized anti-TA-MUC1  
IgG1 mAb



Deruxtecan



## TA-MUC1とは?

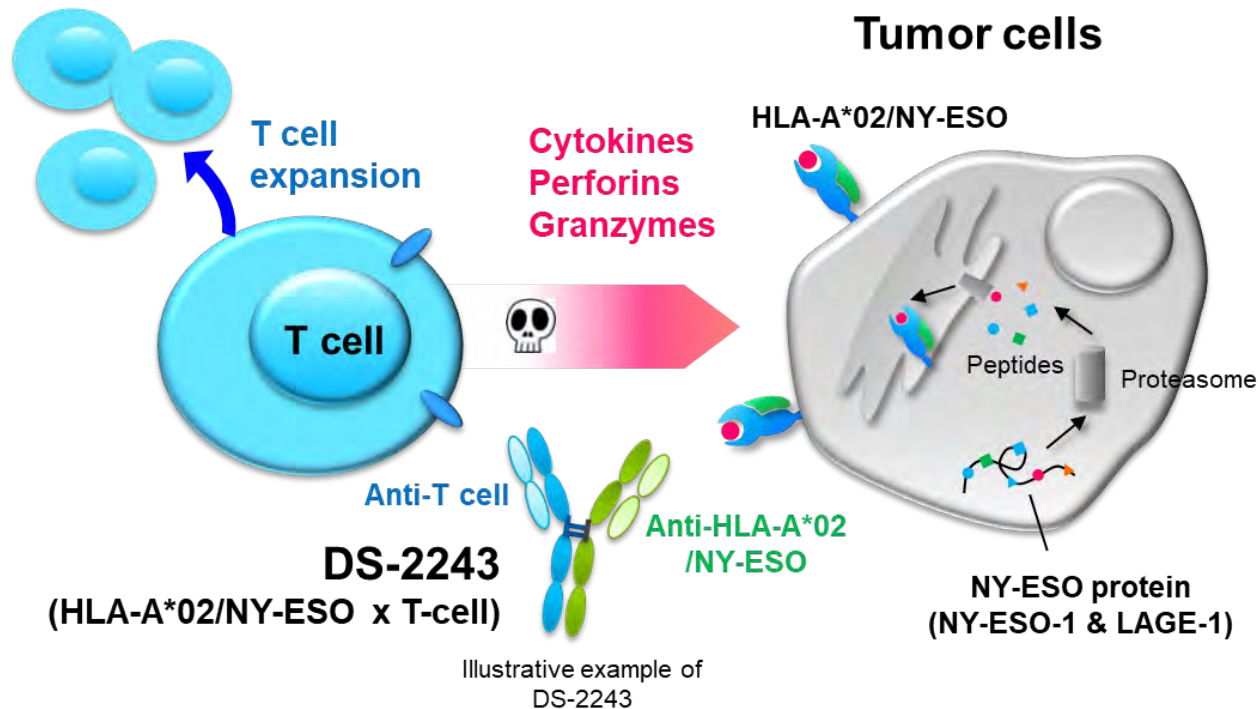
- MUC1は上皮表面の頂端膜に発現している一回膜貫通型糖タンパク質であり、正常組織では高度に糖鎖修飾を受けている。
- 一方、がん組織ではMUC1は細胞極性を失い、細胞表面や細胞質に再分布するようになる。また異常な糖鎖（低糖鎖）修飾を受けることで新たな抗原結合部位が露出する（tumor-associated MUC1:TA-MUC1）
- TA-MUC1Iは、NSCLC、乳がん、尿路上皮がん、卵巣がん、胆道がん、膵管腺がんを含む**様々ながん腫**において過剰に発現する

## DS-3939 の特徴

- 高い薬剤抗体比  $\approx 8$
- DS-3939は、腫瘍特異的糖鎖および骨格ペプチド配列の両方を認識することで、TA-MUC1に特異的に結合する
- DS-3939は、様々な前臨床in vivoモデルにおいて抗腫瘍活性を示し、腫瘍退縮が認められた。また、他のFDAが承認したADCを投与した後のモデルにおいても、DS-3939は腫瘍の退縮を誘導した

## A Potential First-in-Class Bispecific T-cell Engager (Bi-TCE) Targeting HLA-A\*02/NY-ESO Tumors

### Mode of Action



- **最先端のBi-TCE**：腫瘍抗原とT細胞の両方に選択的に結合するよう設計されており、標的を絞った強力な免疫反応を引き起こす
- **腫瘍特異的標的化**：NY-ESOという高い腫瘍特異性を持つ抗原を介して、HLA-A\*02/NY-ESO複合体による正確な標的化が行われる。NY-ESOは正常組織では精巢にのみ発現し、HLA-A分子なしで存在する
- **広範な適用性**：滑膜肉腫、粘液型/円形細胞脂肪肉腫、NSCLC、尿路上皮がんなどにおいて、高/中頻度のNY-ESO発現が観察されている
- **有望な効果**：前臨床研究において、強力な抗腫瘍活性と併用療法に大きな可能性を示す

# Agenda

1 Opening

2 R&D Update

3 Clinical Progress

**4 Translational Research**

5 ADC Manufacturing & Supply

6 Q&A



# Dale Shuster, PhD Career Highlights

## Daiichi Sankyo

2022年 SVP, Head of Global Precision Medicine

2019年 VP, Global Team Leader of Dato-DXd

2013年 Ex Dir, Global Team Leader of Pexidartinib and other oncology assets

2010年 Sr Dir, Integrated Strategy Team Leader and Global Team Leader of multiple oncology assets

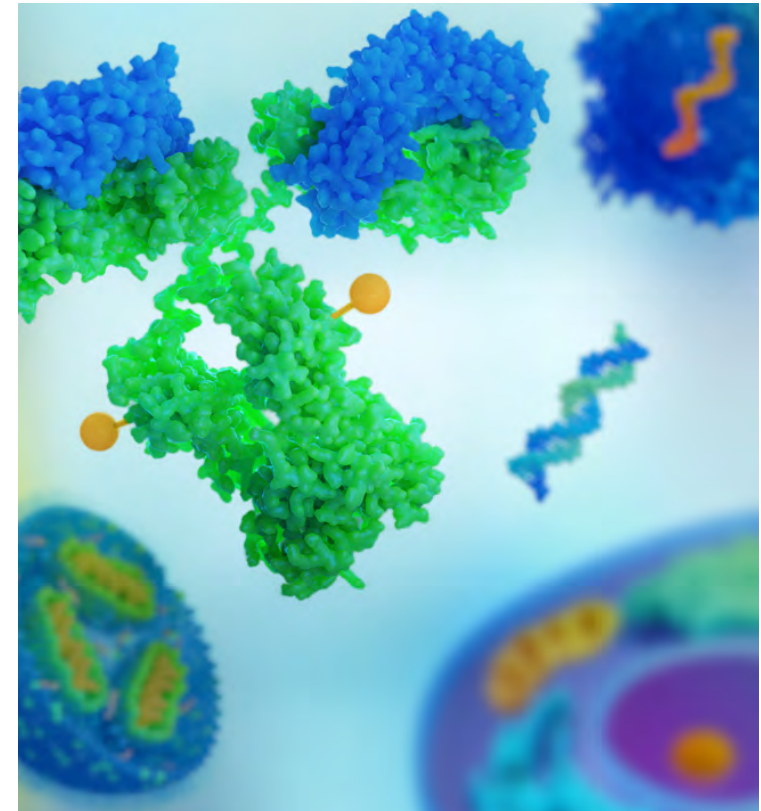
## Eisai Medical Research

2007年 Director, Global Project Team Leader of Eribulin

2005年 Assoc Dir, Global Project Manager of Eribulin

## その他の製薬業界での経験

探索研究、非臨床研究、アッセイ構築、幅広い疾患領域における薬剤開発など  
製薬業界において計32年の経験



## TROPION-Lung01試験デザイン

### Key Eligibility Criteria

- NSCLC (stage IIIB, IIIC, or IV)
- ECOG PS of 0 or 1
- No prior docetaxel

#### Without AGA

- 1 or 2 prior lines, including platinum CT and anti-PD-(L)1 mAb therapy

#### With AGA

- Positive for *EGFR*, *ALK*, *NTRK*, *BRAF*, *ROS1*, *MET* exon 14 skipping, or *RET*
- 1 or 2 prior approved targeted therapies + platinum-based CT, and ≤1 anti-PD-(L)1 mAb

R 1:1

**Dato-DXd**  
6 mg/kg q3w  
N=299

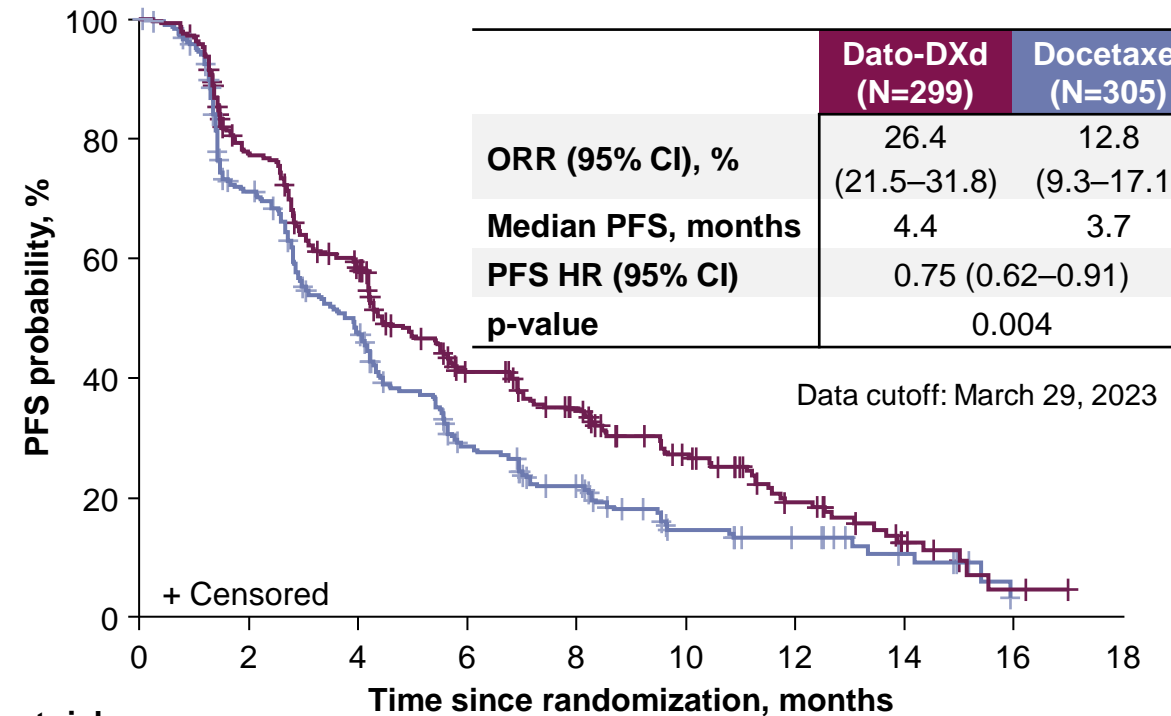
**Docetaxel**  
75 mg/m<sup>2</sup> q3w  
N=305

**Stratified by:**  
Histology<sup>†</sup>, AGA<sup>‡</sup>, anti-PD-(L)1 mAb included in most recent prior therapy, geography<sup>§</sup>

**Dual Primary Endpoints:** PFS by BICR; OS

**Secondary Endpoints:** ORR by BICR; DOR by BICR; Safety

## ITTにおけるPFS (BICR) と ORR



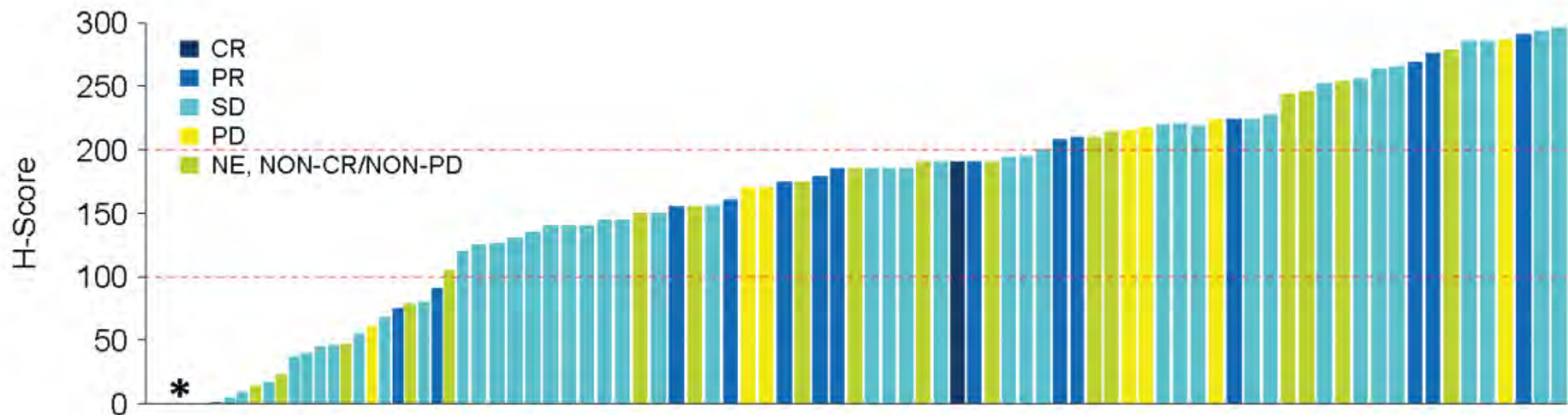
No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Dato-DXd 299	299	216	156	96	74	46	24	10	2	0
Docetaxel 305	305	186	120	63	42	19	14	7	0	0

- 試験は主要評価項目の一つであるPFSを達成したが、Dato-DXdにより最もベネフィットを受けるサブ集団を抽出するために効果予測バイオマーカーが必要とされる

# TROPION-PanTumor01試験： TROP2 IHC別のDato-DXdの抗腫瘍活性

## 細胞膜上のTROP2発現別の反応

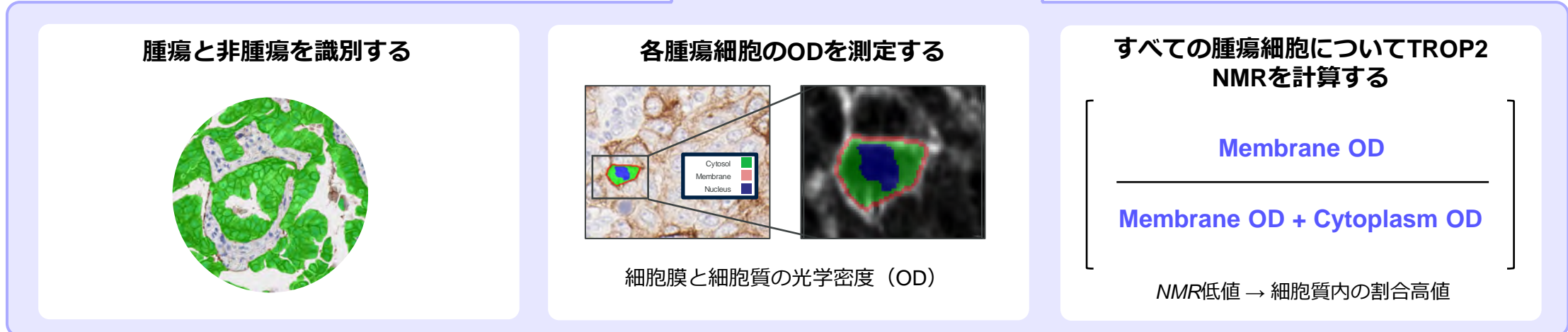
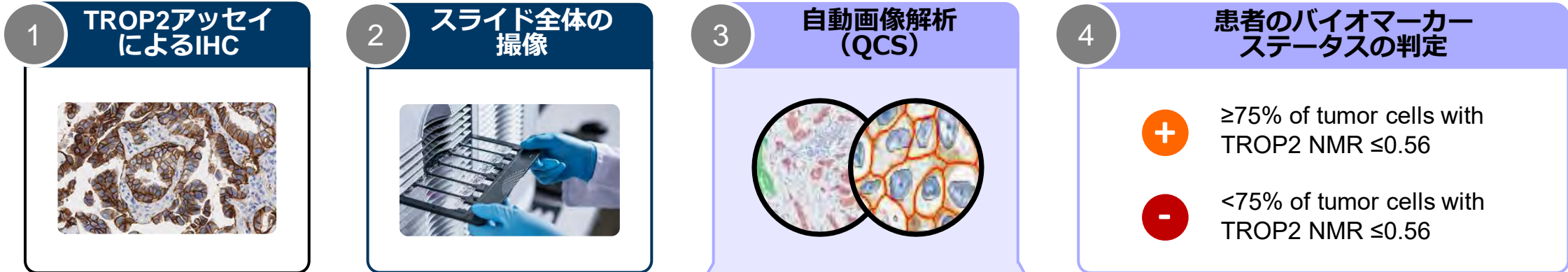


Shimizu T, et al. First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01. J Clin Oncol. 2023 Oct 10;41(29):4678-4687.

- 病理医がマニュアルでスコアリングする免疫組織化学染色によるTROP2発現判定では高い有効性が認められるサブグループを抽出することはできなかった

# 定量的連続スコアリング (QCS) による TROP2 Normalized Membrane Ratio (NMR)

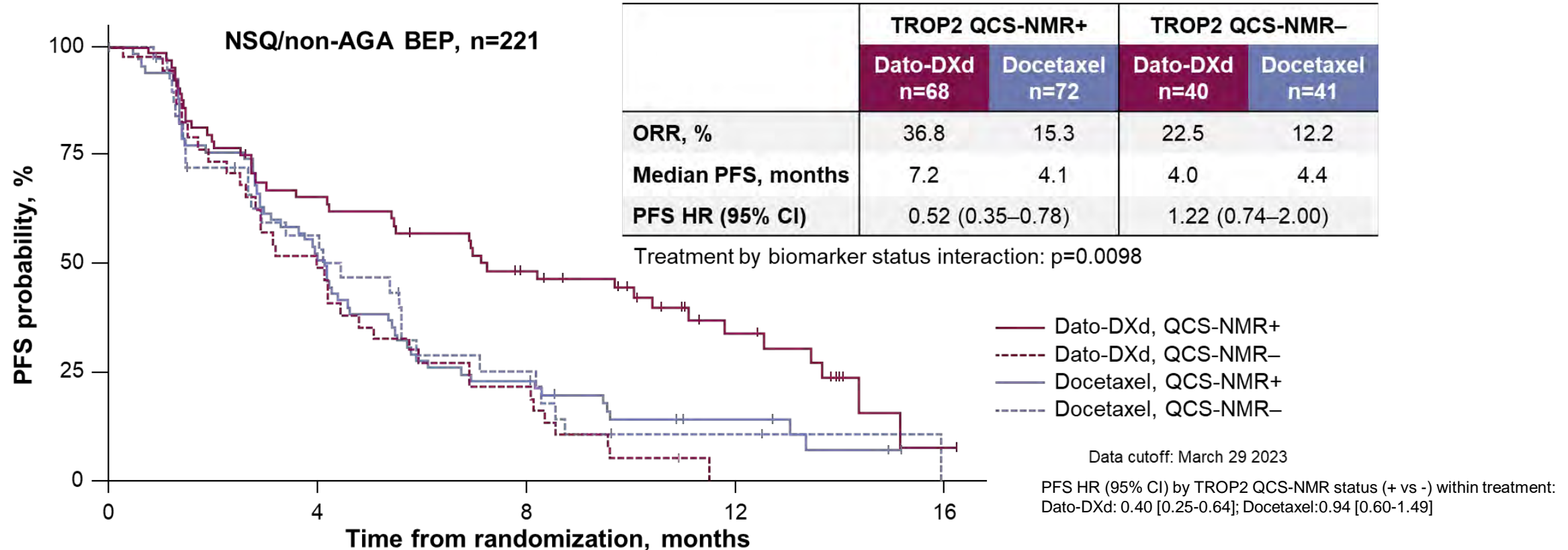
QCSはTROP2のような標的を**正確に定量化し位置を特定する**  
新しい計算病理学的アプローチである





# 非扁平上皮/AGAなし解析集団におけるTROP2 QCS-NMR別の薬効

## 非扁平上皮かつAGAのない解析集団においてTROP2 QCS-NMR陽性はDato-DXdによるPFSの改善の予測因子である



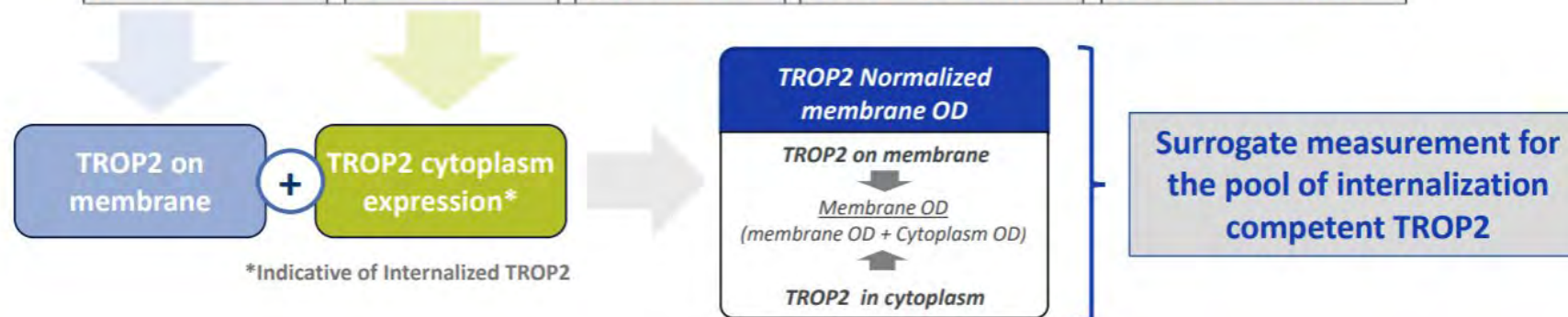
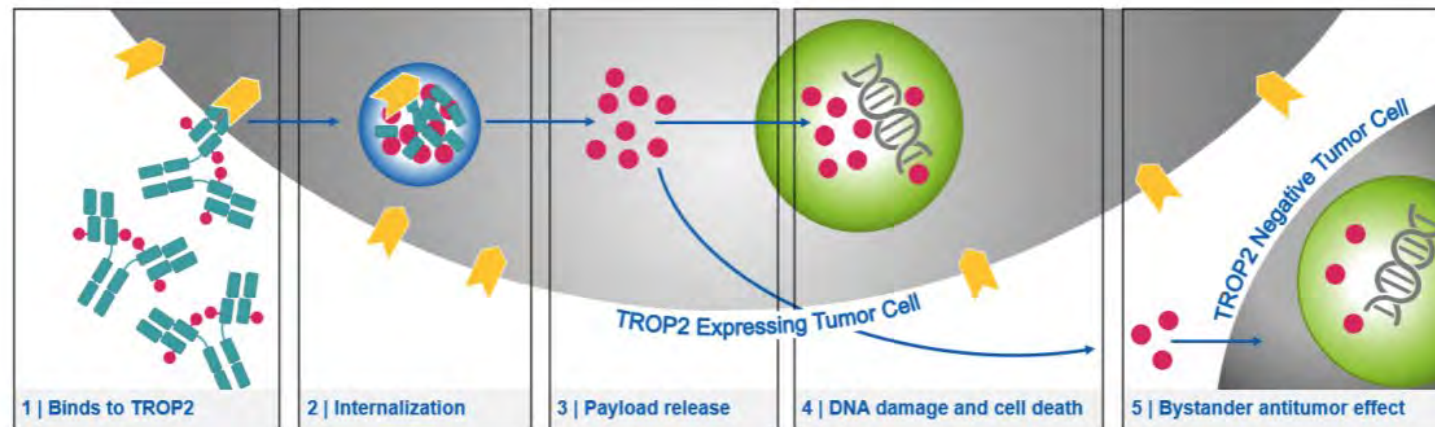
- AVANZARとTROPION-Lung10ではDato-DXd向けのTROP2 QCSバイオマーカーのバリデーションを行う予定
- 非扁平上皮NSCLC 2次治療におけるバイオマーカー陽性患者を対象とした追加試験を計画中

# Dato-DXdにおける定量的連続スコアリング (QCS)

仮説に基づく効果予測バイオマーカー探索の成功事例

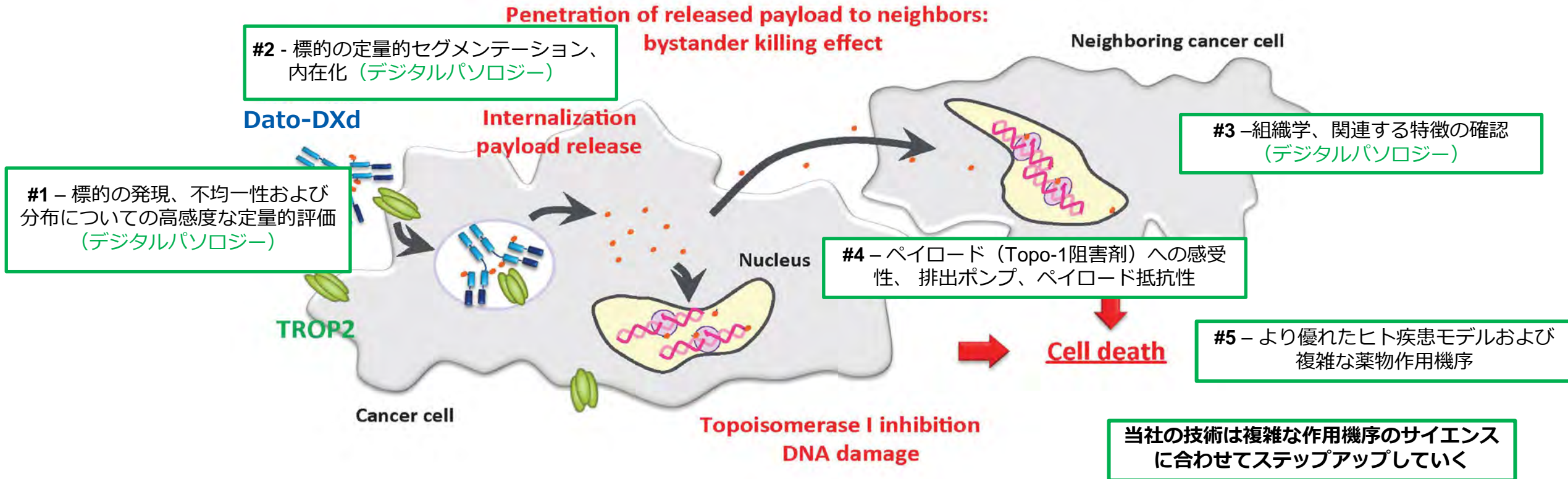
## 仮説

- 1 細胞膜と細胞質におけるTROP2の正確かつ定量的な測定、並びにそれらの関係性の解析により、NSCLCにおけるDato-DXdの有効性を予測できる
- 2 細胞質内におけるTROP2発現の増加は、Dato-DXdと結合して内在化させられるTROP2量の多さを示し、NSCLCにおけるDato-DXdの有効性を予測できる



# ADCの作用機序に着目した効果予測バイオマーカー

## DXd ADCにおける作用機序は従来の標的療法より複雑である



- 従来の標的療法においては、効果予測バイオマーカーは標的の発現に由来することが多かった
- 標的の発現のみならず作用機序における重要なステップに着目することで、有効性予測の成功率が高まる可能性がある
- 臨床試験結果を含む大規模データセットへのアクセスが極めて重要

# 第一三共のプレジジョンメディシン

## モレキュラーサイエンスを非臨床から臨床へ、そしてまた非臨床へと橋渡しする

研究

非臨床および初期臨床開発

後期臨床開発

- 編集されたデータと生体サンプル
- 非臨床研究
  - 患者のバイオマーカープロファイル
    - ゲノミクス、プロテオミクス、イメージング
  - 臨床試験バイオマーカー
  - 臨床試験データ
  - 外部データ

病態生理学  
標的生物学と薬剤  
疾病におけるMoA  
薬物-標的相互作用

薬力学的バイオマーカー  
予測バイオマーカー  
疾患におけるバイオマーカーの  
プロファイル  
PKアッセイ  
定量的システム薬理学

確度の高い臨床開発  
薬理メカニズムの証明  
投与量の範囲  
予測バイオマーカーの評価

投与量の確認  
予測バイオマーカーの確認  
CDx開発  
アドバンス・アナリティクス  
/データ統合

- BLA/NDA
- 臨床薬理試験モジュール
  - 投与量の正当化
  - バイオマーカーサブグループにおける有効性
  - CDx PMA
  - 新たな適応症や併用薬の議論を科学的に支援

- リバーストランスレーション:
- 合理的な薬剤併用
  - 創薬探索
  - 病態生理学
  - 臨床開発戦略

主要課題 > 具体的な仮説

仮説を検証するツール

プロジェクト横断的な学び

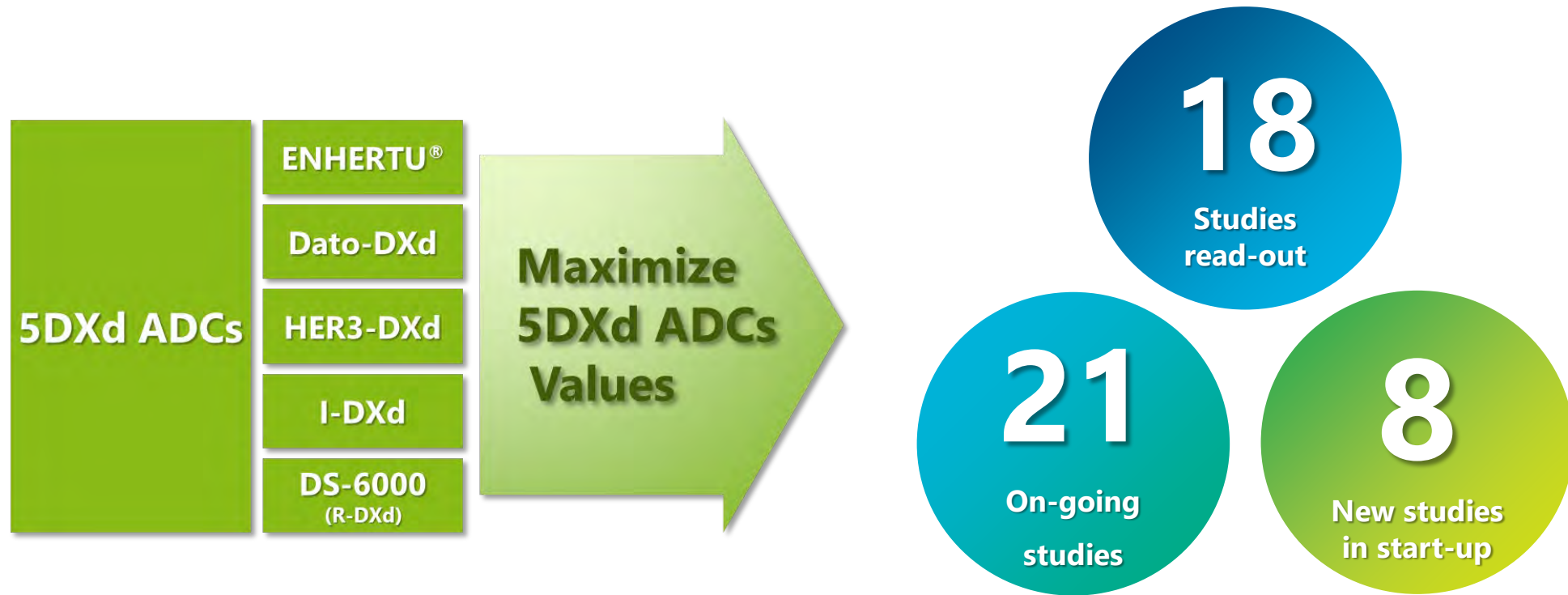
承認申請

### プレジジョンメディシン

正確な早期開発のための分子科学の統合、後期開発の可能性と学び、承認申請書類の重要な部分の提供

# DXd ADCsにおける深い経験、大規模なデータセット、多くの可能性

## 5つのDXd ADCで多様ながん種にわたり申請用試験を遂行



### ■ 5DXd ADCsから得られた学びを開発初期の品目に活用

ENHERTU® (エンハーツ®, 製品名) : トラスツズマブ デルクステカン (一般名), T-DXd, DS-8201 (抗HER2 ADC), **Dato-DXd**: ダトポタマブ デルクステカン (一般名), DS-1062 (抗TROP2 ADC), **HER3-DXd**: パトリツマブ デルクステカン (一般名), U3-1402 (抗HER3 DXd), **I-DXd**: イフィナタマブ デルクステカン (一般名), DS-7300 (抗B7-H3 ADC), **DS-6000**: raludotatug deruxtecan, R-DXd (日本医薬品一般名未定, 抗CDH6 ADC)

## 新しい治療法の複雑な作用機序に適合する技術



## パソロジー

- 疾患の原因、性質、効果の研究
- 組織、器官、液状試料の検査

➤ 達成

## デジタルパソロジー

- 病理検体のデジタル化（スライド全体の撮像）
- データおよび報告書の電子解析及び共有

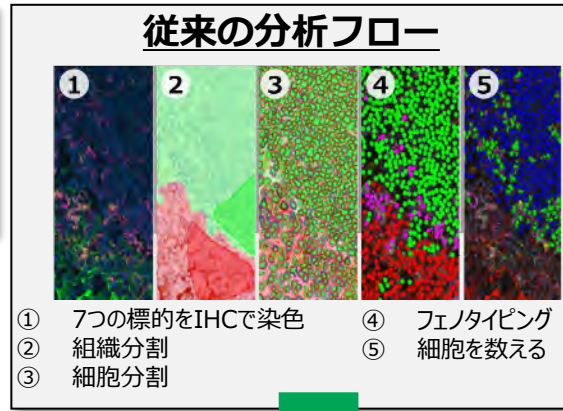
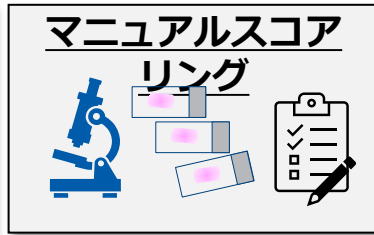
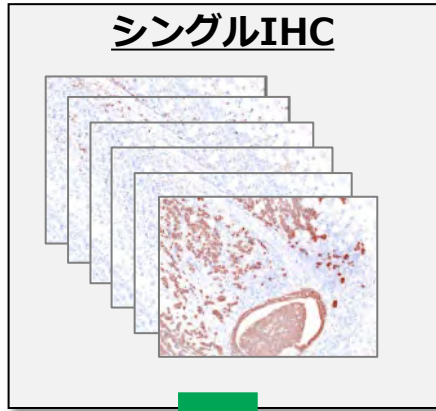
➤ 既存のベンダーの活用

## コンピューテーショナル パソロジー

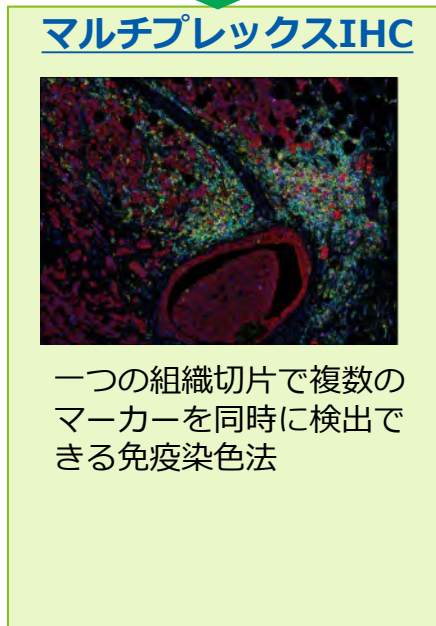
- 人工知能とデジタルパソロジーを組み合わせ、意義のある情報を抽出
- 病理学的タスクおよびプロセスを自動化するためのアルゴリズムを開発

➤ アライアンス  
パートナーとの協業、  
および自社構築

# 蛍光マルチプレックスIHCの高品質AIモデル



■ AI技術によるイメージ解析をリードする企業のひとつであるエルピクセルと第一三共の専門知識の融合により、20株以上の細胞の表現型解析に基づいた、乳がん、大腸がん、膵臓がん向けのAI分析手法のパイロットモデルを確立した



### AIによる自動分析アルゴリズムの改良

#### 核の認識

	オリジナル・イメージ	コンベンショナル	AI適用
低い			
高い			

各表現型の細胞数の定量値において、従来法と高い相関性を示した

$R = 0.9996$

#### 細胞タイプの認識

mIHC蛍光

白枠内：αSMA+と形態によって注射された筋線維芽細胞

黄枠内：CK+で注射された腫瘍細胞

細胞表現型解析

茶色の点：筋線維芽細胞

ピンクの点：腫瘍細胞によって認識される

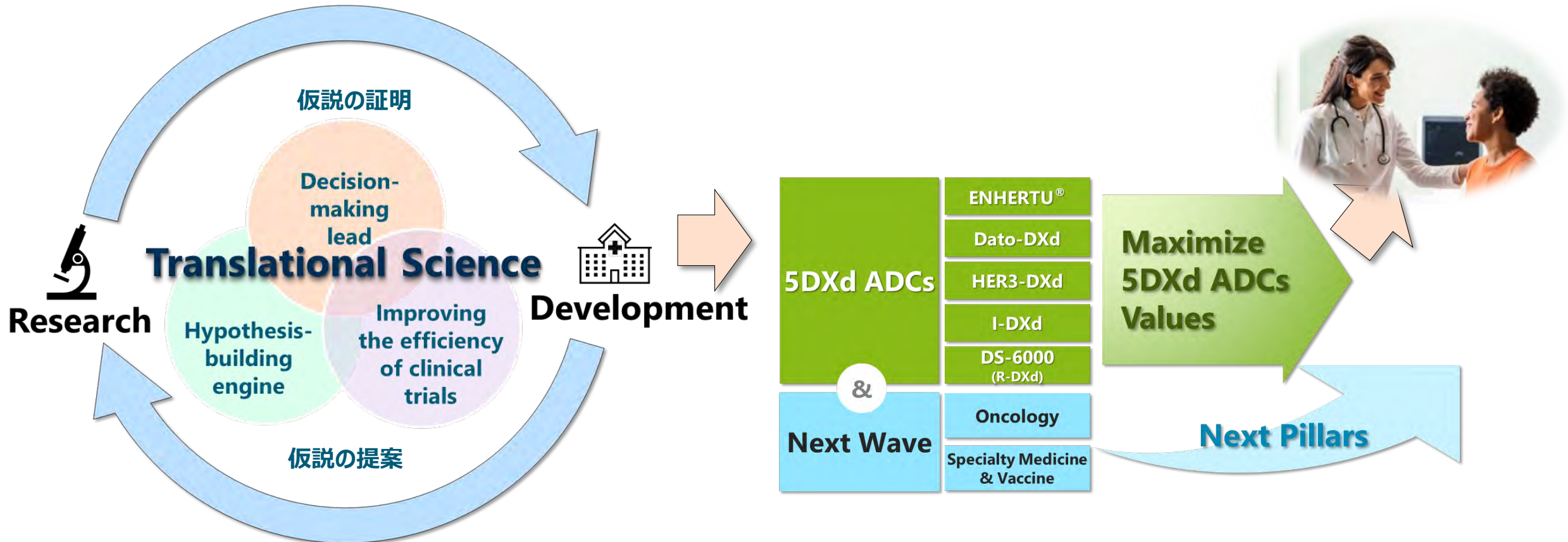
#### 定量化を伴う細胞表現型解析

定量化



# 第一三共のプレジジョンメディシンのビジョン

- **役割** : バイオマーカーを駆使した効率的な臨床試験を担う
- **機能** : 科学的データに基づく意思決定を導く
- **駆動力** : 臨床試験・非臨床試験における仮説提案と仮説検証のループを形成し、継続的にイノベーションを創出する



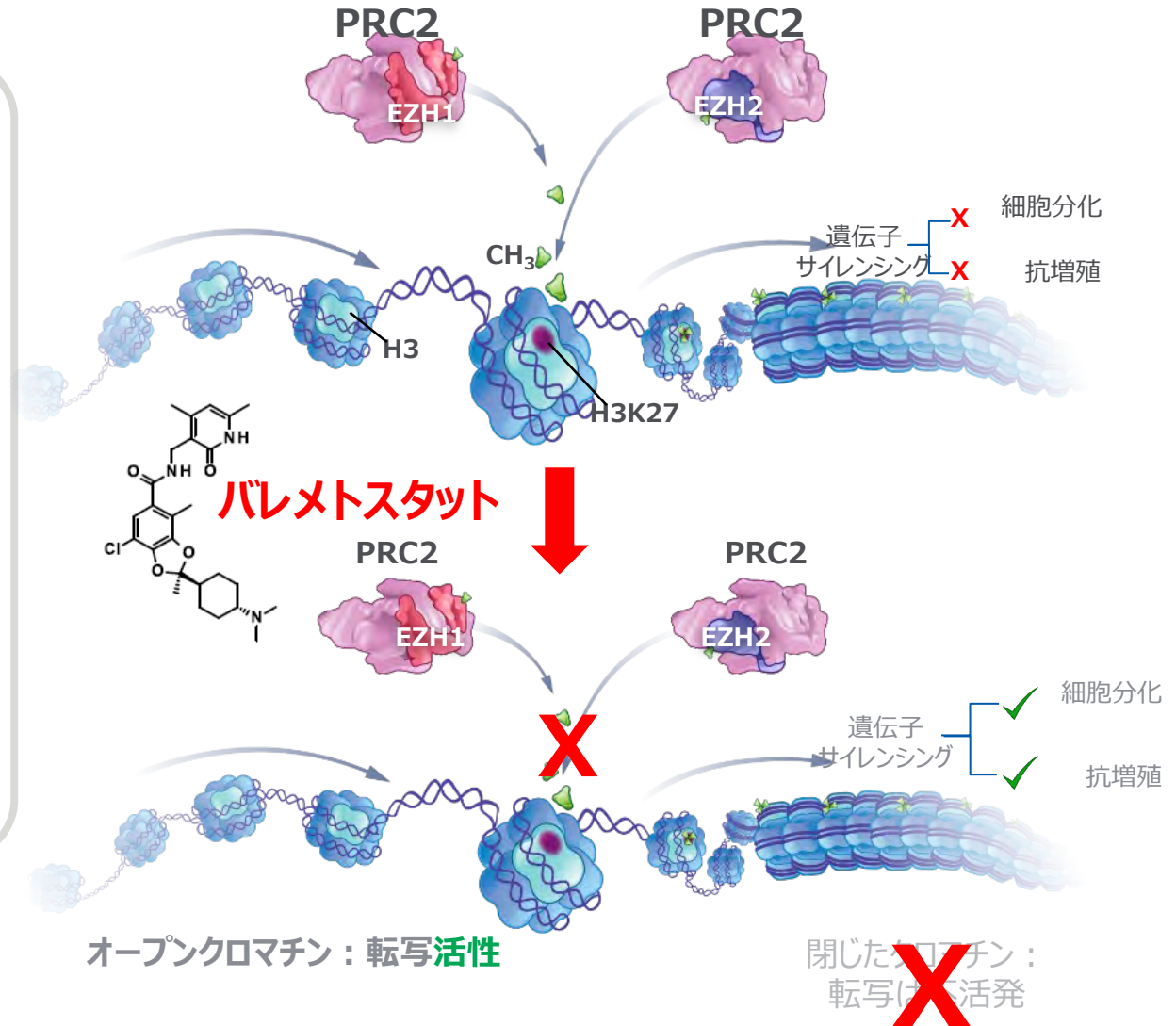
ENHERTU® (エンハーツ®, 製品名) : トラスツズマブ デルクステカン (一般名), T-DXd, DS-8201 (抗HER2 ADC), **Dato-DXd**: ダトポタマブ デルクステカン (一般名), DS-1062 (抗TROP2 ADC), **HER3-DXd**: パトリツマブ デルクステカン (一般名), U3-1402 (抗HER3 DXd), **I-DXd**: イフィナタマブ デルクステカン (一般名), DS-7300 (抗B7-H3 ADC), **DS-6000**: raludotatug deruxtecan, R-DXd (日本医薬品一般名未定, 抗CDH6 ADC)

# 作用機序に深く着目したもう一つの例：バレメトスタット

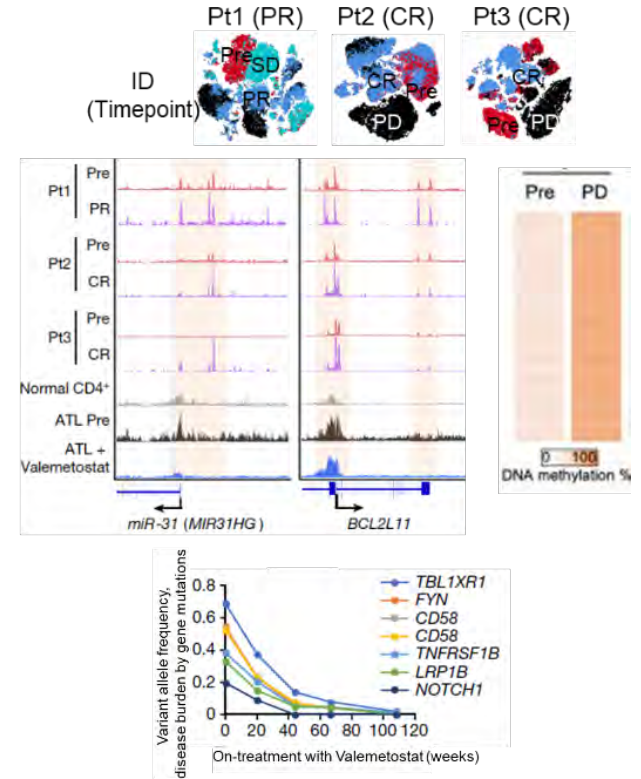
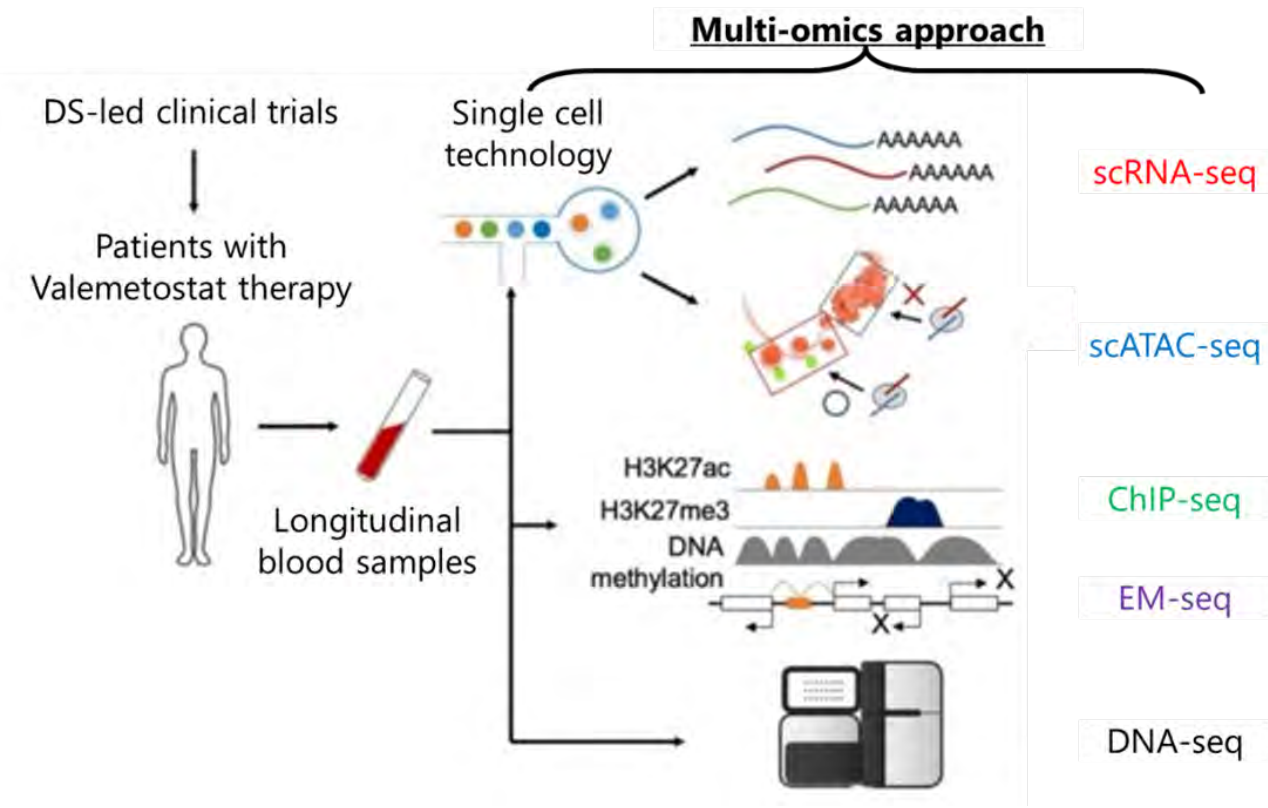
薬理効果を十分に発揮させるには、EZH2とEZH1の両方を阻害する必要があると考えられる

## バレメトスタット

- EZH1とEZH2を強力かつ選択的に阻害し、H3K27のトリメチル化を阻害する
- 遺伝子発現パターンを変化させ、EZH1/2に依存したがん細胞の増殖を抑制する
- EZH1はいくつかのリンパ腫モデルにおいてEZH2の欠損を補完することが示されており、両者を同時に阻害する重要性がハイライトされている



# 難治性血液がんに対するエピジェネティクス治療の突破口を開くメカニズムの発見



Mechanisms of action and resistance in histone methylation-targeted therapy | Nature  
Yamagishi M et al. Nature. 2024;627:221-228

- H3K27のメチル化の解除は、がん免疫療法およびADCの標的分子の発現亢進を含むがんエピゲノムのリプログラミングを誘導することが、多層的なオミックス解析と臨床データの統合により明らかになった
- EZH2自体の結合面あるいは遺伝子サイレンシングを進行させる役割を持つ、極めて重要なエピゲノム因子上に耐性変異が生じていた
- 得られた深い知見により、バレメトスタットのがん免疫治療剤やDXd ADCを含む様々な薬剤との併用試験が科学的に意義づけられ、製品価値が拡大すると期待される

# Agenda

1 Opening

2 R&D Update

3 Clinical Progress

4 Translational Research

**5 ADC Manufacturing & Supply**

6 Q&A



# 経歴：柏瀬 裕人（かしわせ ひろと）

- 2023年 常務執行役員 テクノロジーユニット長
- 2022年 常務執行役員 サプライチェーン本部長
- 2020年 執行役員 製薬技術本部長
- 2019年 製薬技術本部長
- 2017年 CMC企画部長
- 2013年 ルイトポルド・ファーマシューティカルズInc.\*<sup>1</sup> 取締役
- 2011年 Daiichi Sankyo Inc. 出向
- 2008年 CMC企画部
- 2005年 第一三共株式会社出向、経営統合推進部
- 2004年 経営管理部
- 2001年 企画部
- 1993年 第二生物研究所
- 1989年 三共株式会社 バイオサイエンス研究所



\*<sup>1</sup> 現 アメリカン・リージェントInc

1. テクノロジーユニットの紹介
2. ADCの製造プロセス
3. 5DXd ADCsの供給戦略

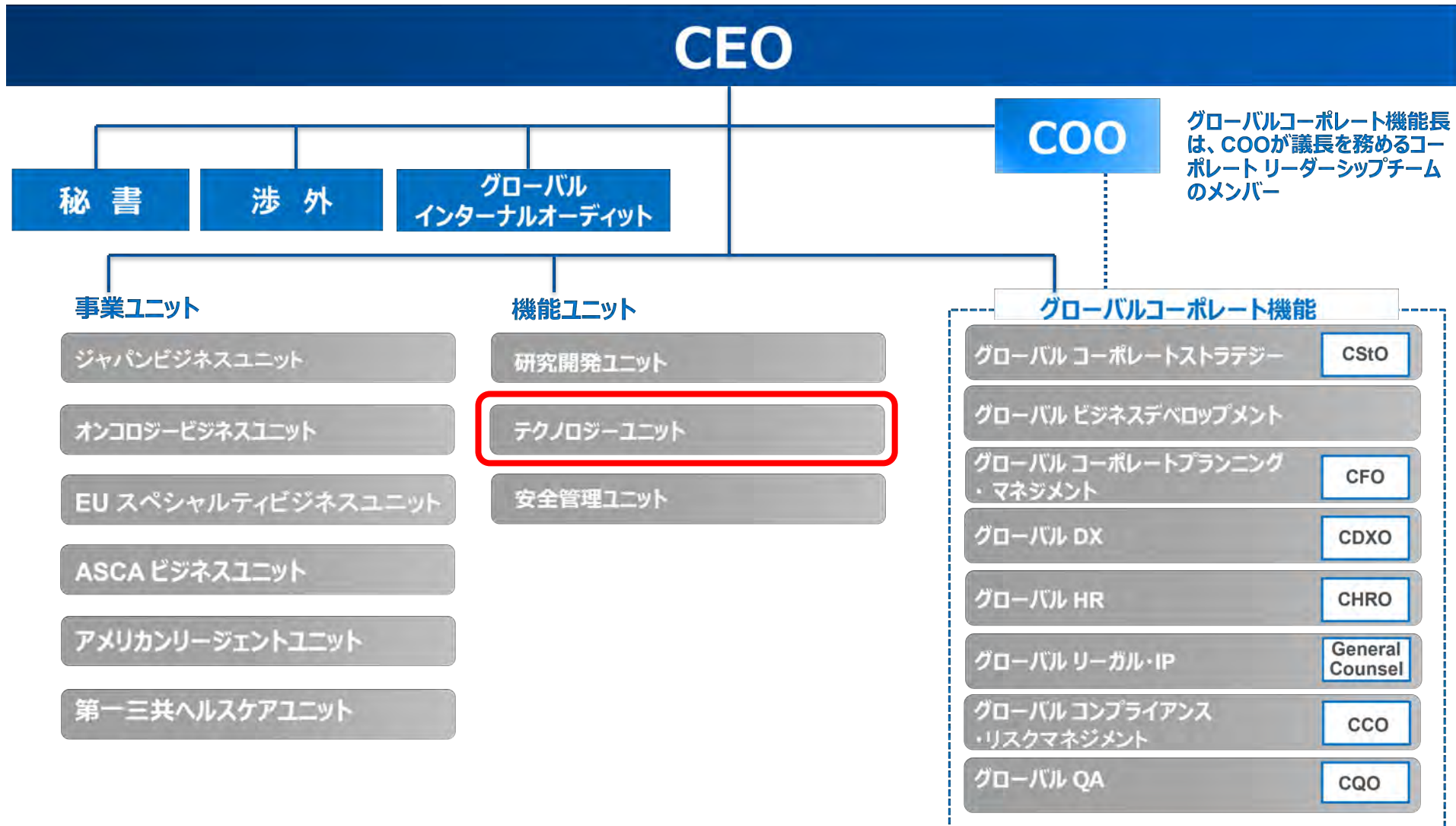


## 1. テクノロジーユニットの紹介

## 2. ADCの製造プロセス

## 3. 5DXd ADCsの供給戦略



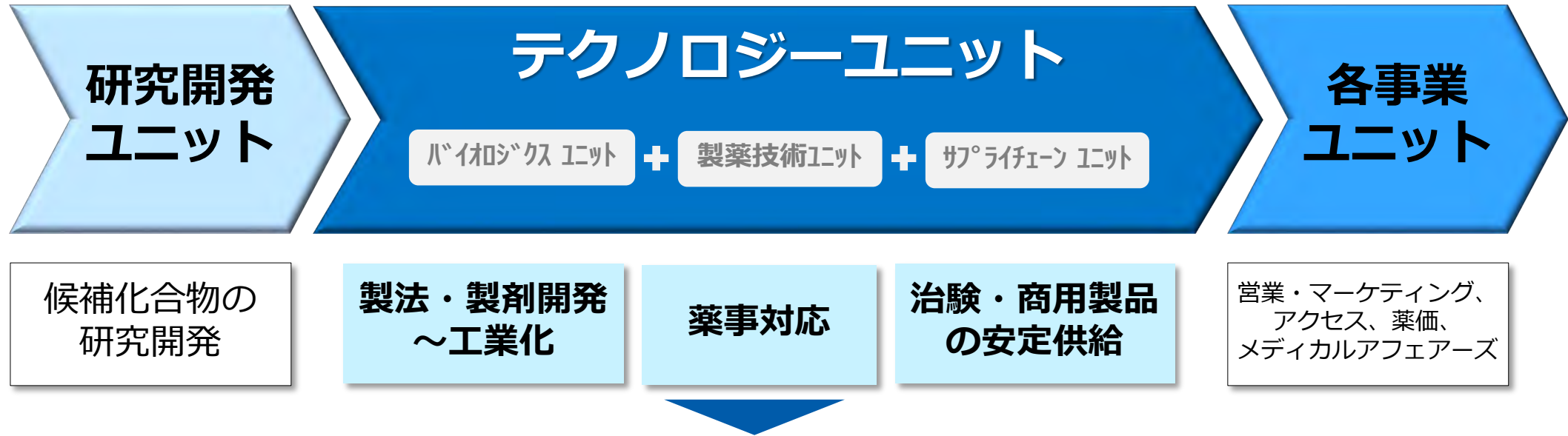


グローバルコーポレート機能長は、COOが議長を務めるコーポレートリーダーシップチームのメンバー



# テクノロジーユニットの役割

バイオリジクス、製薬技術、サプライチェーンの3つのユニットが統合し、2023年に発足



開発初期から商用生産まで一貫通貫で担当  
第一三共の **“Science & Technology”** の一翼を担う

## 6 機能

- 戦略・企画・総務・人材育成
- CMCマネジメント
- CMC研究・技術開発
- サプライチェーン管理
- CMC薬事
- 工場統括

## 5 地域

- 日本
- アメリカ
- ドイツ
- 中国
- ブラジル



## >4000 人

- 工場を含め、4,000人以上が所属するユニット
- 第一三共全体のおよそ5分の1に相当

1. テクノロジーユニットの紹介

**2. ADCの製造プロセス**

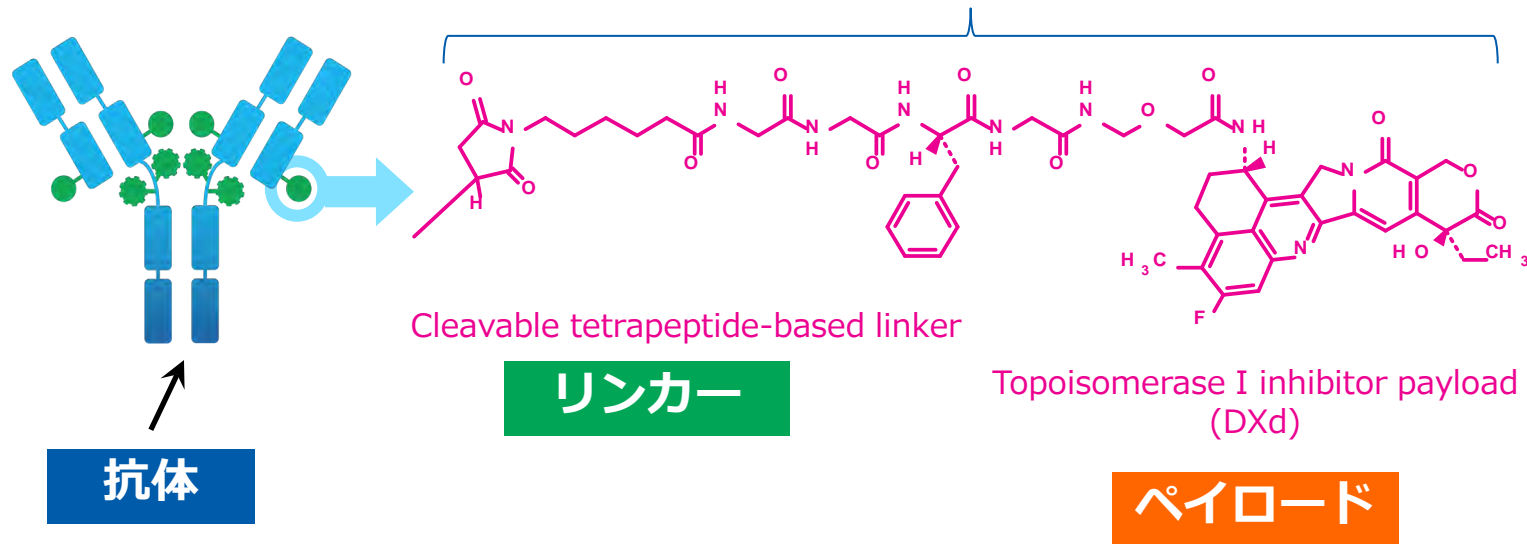
3. 5DXd ADCsの供給戦略



## DXd ADCsは3つのコンポーネントから構成

- 抗体：腫瘍選択的抗原に対するモノクローナル抗体
- リンカー：抗体とペイロードを共有結合する切断可能なテトラペプチドベースのリンカー
- ペイロード：トポイソメラーゼ I 阻害剤 (エキサテカン誘導体, DXd)

### DXd ADC 技術



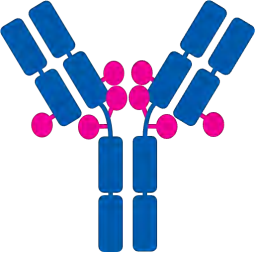
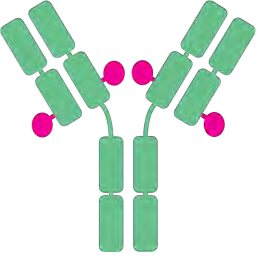
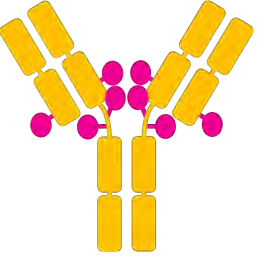
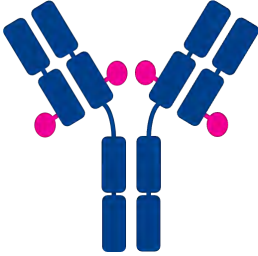
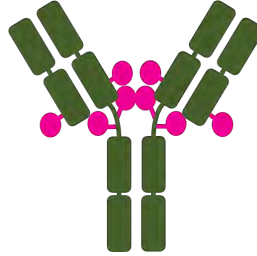
### DXd ADCの7つの特長

- 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\*1

\*1 がん細胞内で放出されたペイロードが周りのがん細胞にも作用する効果

# 5DXd ADCs

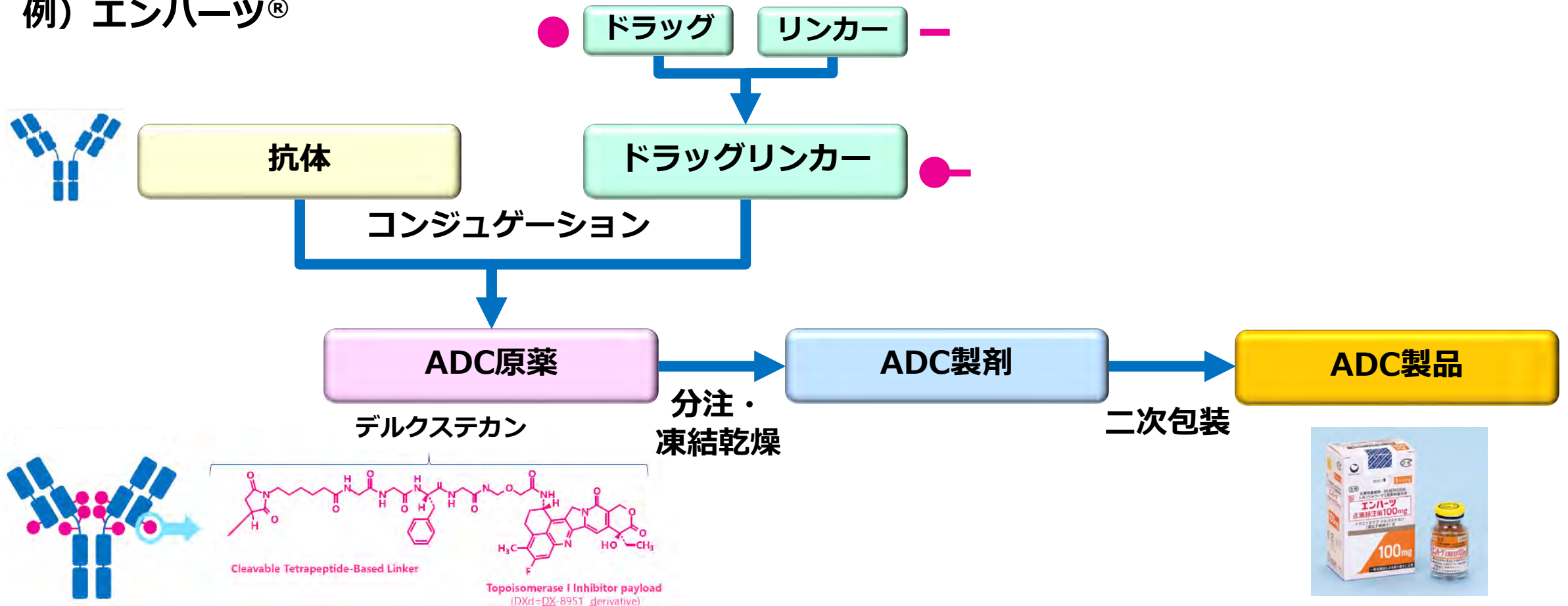
- 当社独自のADC技術（DXd ADC技術）を活用、高い製品価値が期待
- ペイロード自体は同じだが、標的となる抗原、薬物の平均結合数（DAR）が異なる

	ENHERTU®	Dato-DXd	HER3-DXd	I-DXd	DS-6000 (R-DXd)
ADC イメージ 図					
一般名	トラスツズマブ デルクステカン	ダトポタマブ デルクステカン	パトリツマブ デルクステカン	イフィナタマブ デルクステカン	Raludotatug deruxtecan*
標的抗原	HER2	TROP2	HER3	B7-H3	CDH6

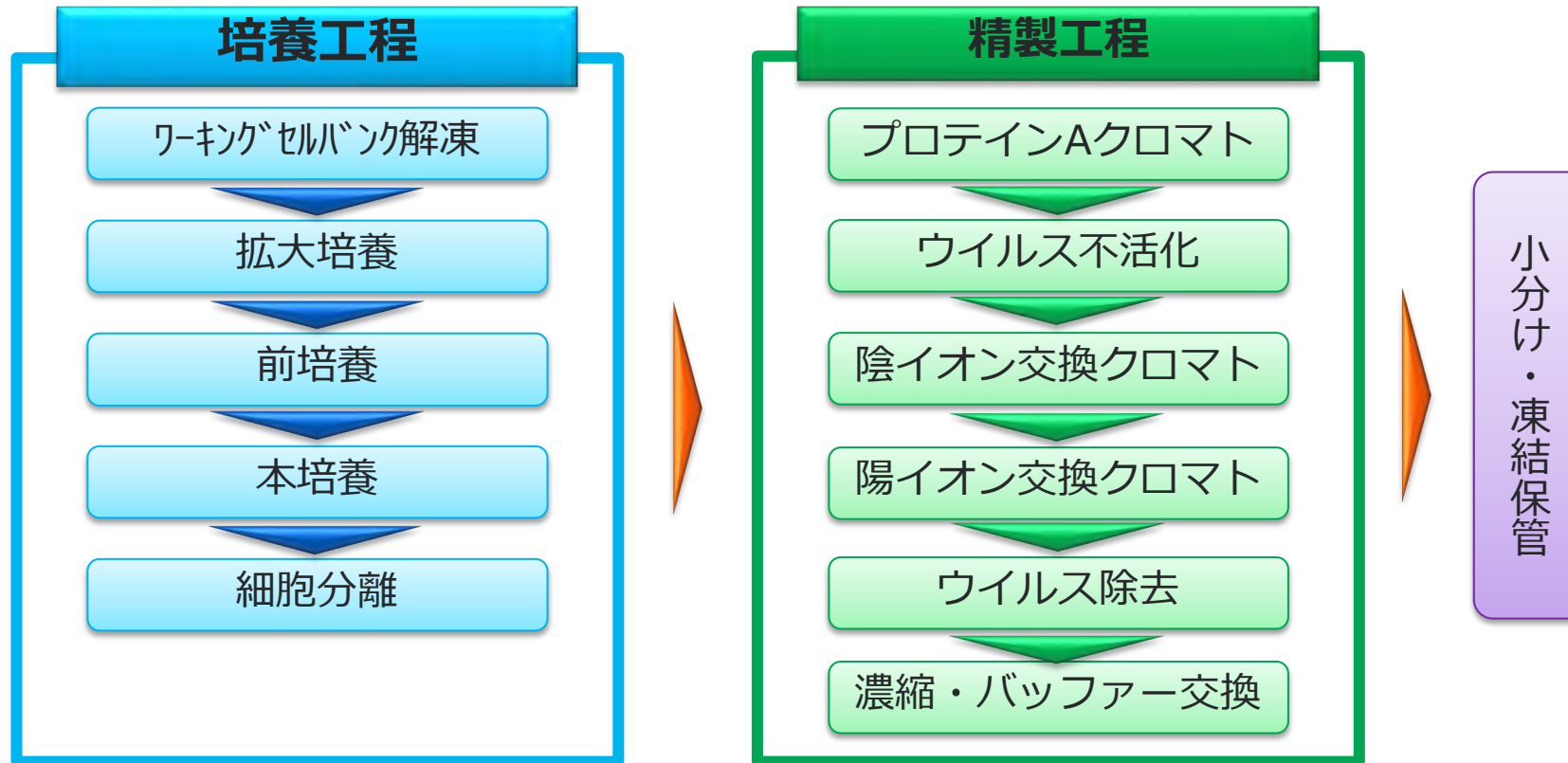
\*日本における医薬品一般的名称 (JAN) 未定

ADCは複数のコンポーネントから構成、コンポーネント毎に製造・管理

例) エンハーツ®

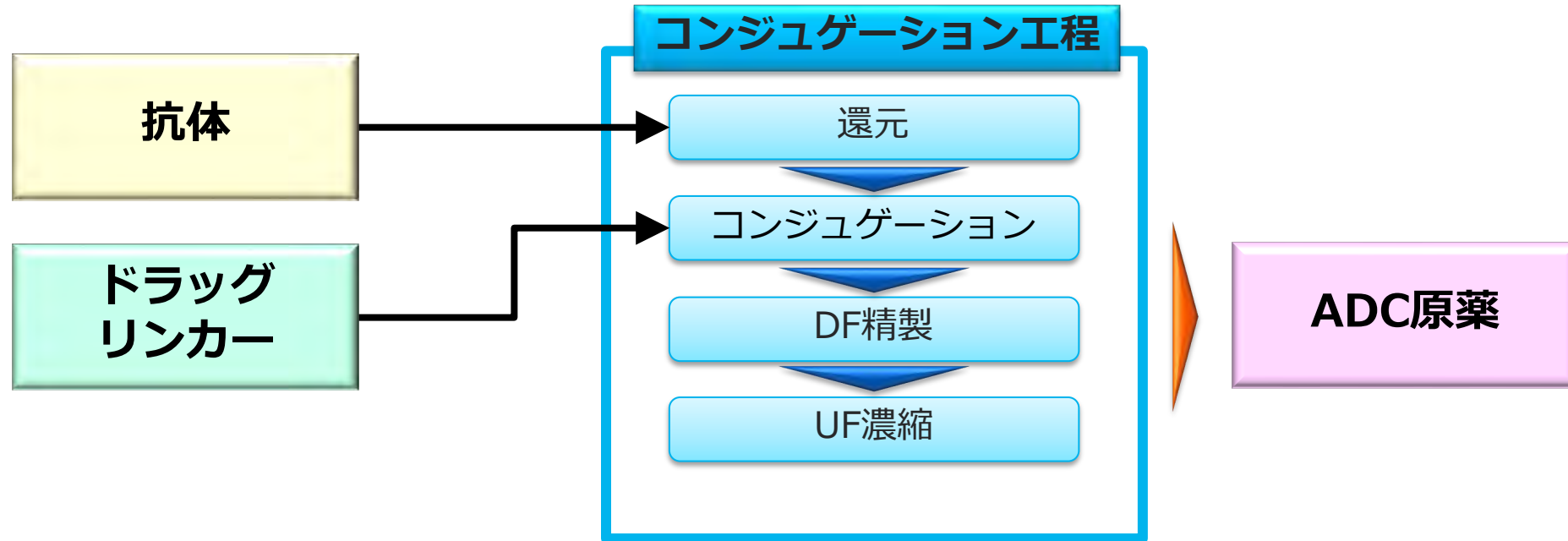


## 抗体の製造工程



- 培養工程（Upstream）：培養スケールを段階的に拡大し、一定密度まで細胞を増殖させ抗体を産生
- 精製工程（Downstream）：不純物やウイルスを効率的に除去し、目的の抗体のみを高純度に単離

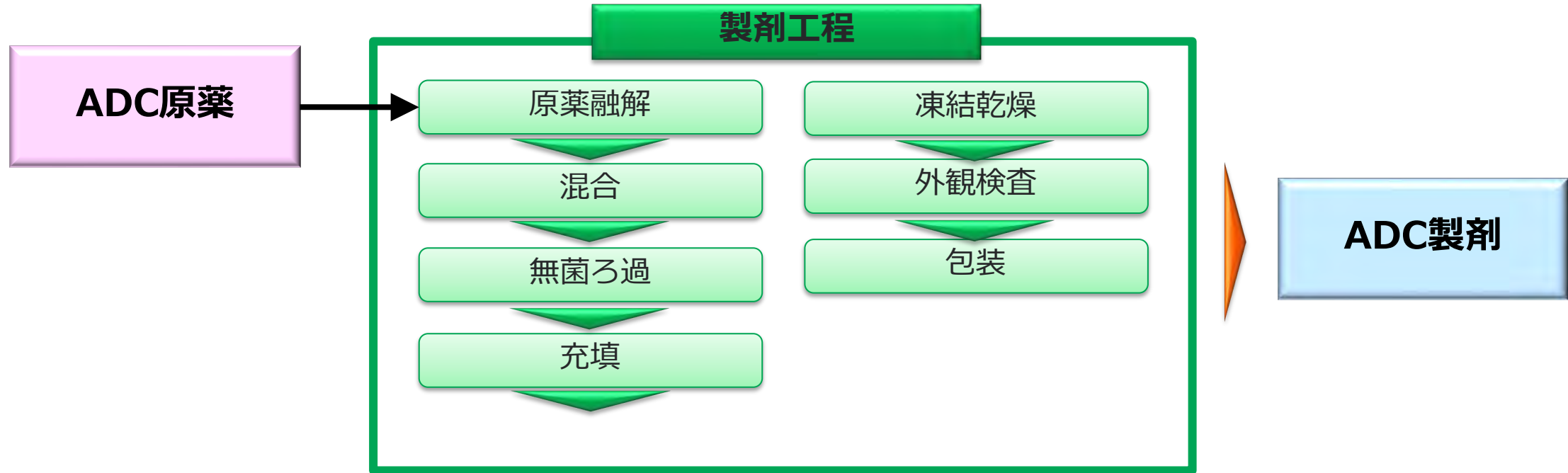
## 原薬の製造工程



- 原料抗体中のS-S結合を還元開裂し、ドラッグリンカーを結合（コンジュゲート）させることで合成
- 製造プロセスを緻密に設計・管理することで、ドラッグリンカーの結合数分布を高度に制御品質の高い原薬を再現性よく製造することが可能



## 製剤の製造工程

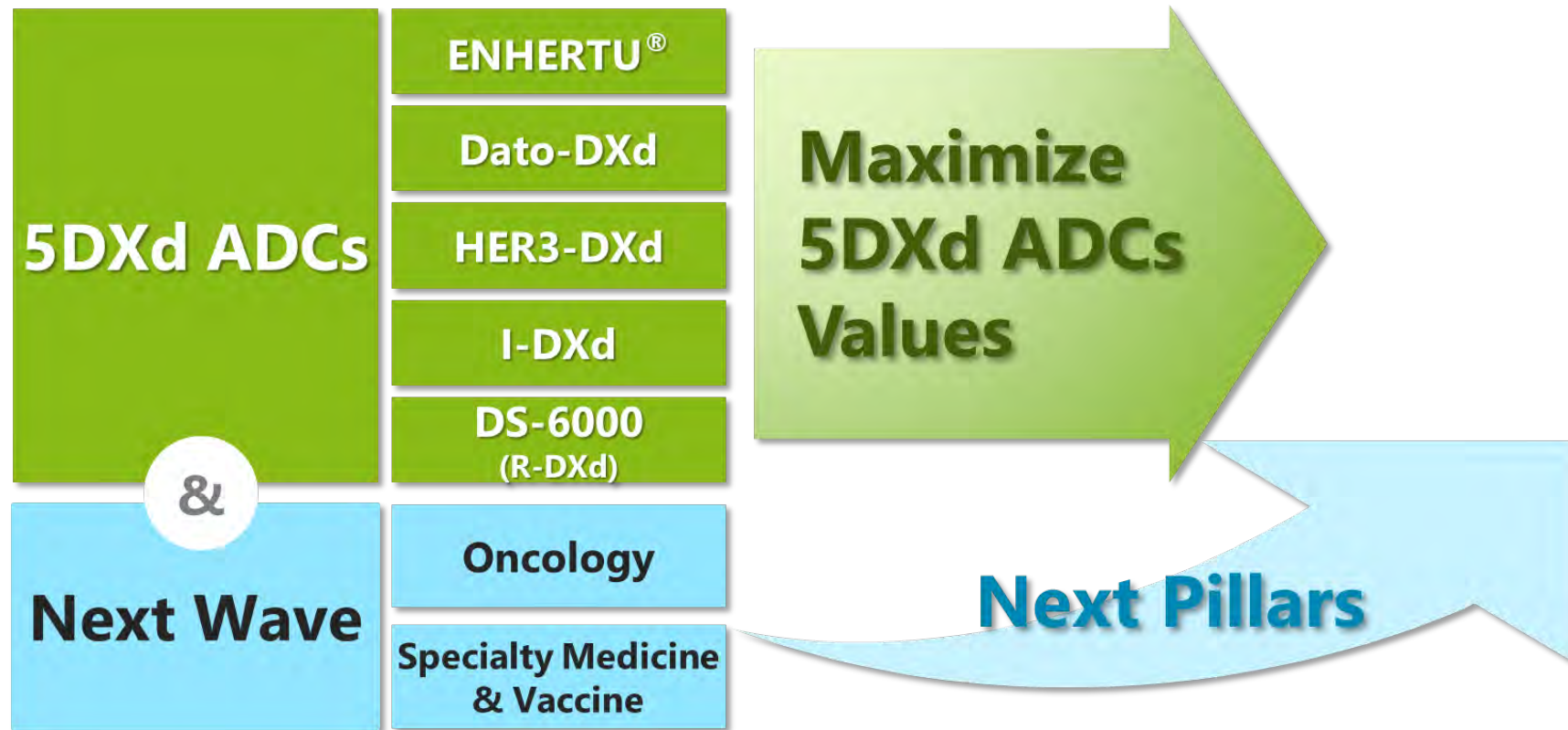


- 凍結乾燥技術により、原薬の特性を保持したまま、長期保存可能な状態に製剤化

1. テクノロジーユニットの紹介
2. ADCの製造プロセス
- 3. 5DXd ADCsの供給戦略**



テクノロジーユニットの最重要課題  
優れたポテンシャルを持つ“5DXd ADCs”を患者さんのもとへ確実に届ける

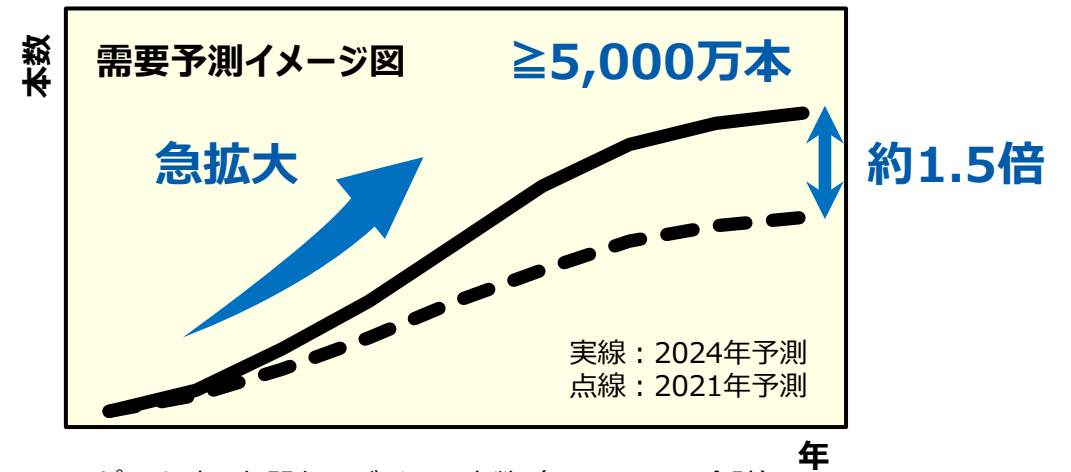


# 5DXd ADCsの急速な需要拡大

## 臨床開発の順調な進捗に伴い、5DXd ADCs全体の需要予測が大幅に増加

- エンハーツ®の好調な進捗、2024年度の製品売上は5,084億円の見通し
- 3ADCに続く新たな成長ドライバーの登場 (3ADCs → 5DXd ADCs)
- アストラゼネカ (エンハーツ®, Dato-DXd)、米国メルク\* (HER3-DXd、I-DXd、DS-6000) との戦略的提携

- 5DXd ADCs全体で**5,000万本超\*1**の需要見込み (第5期中期経営計画の需要予測と比較し、**約1.5倍\*2**に増加)



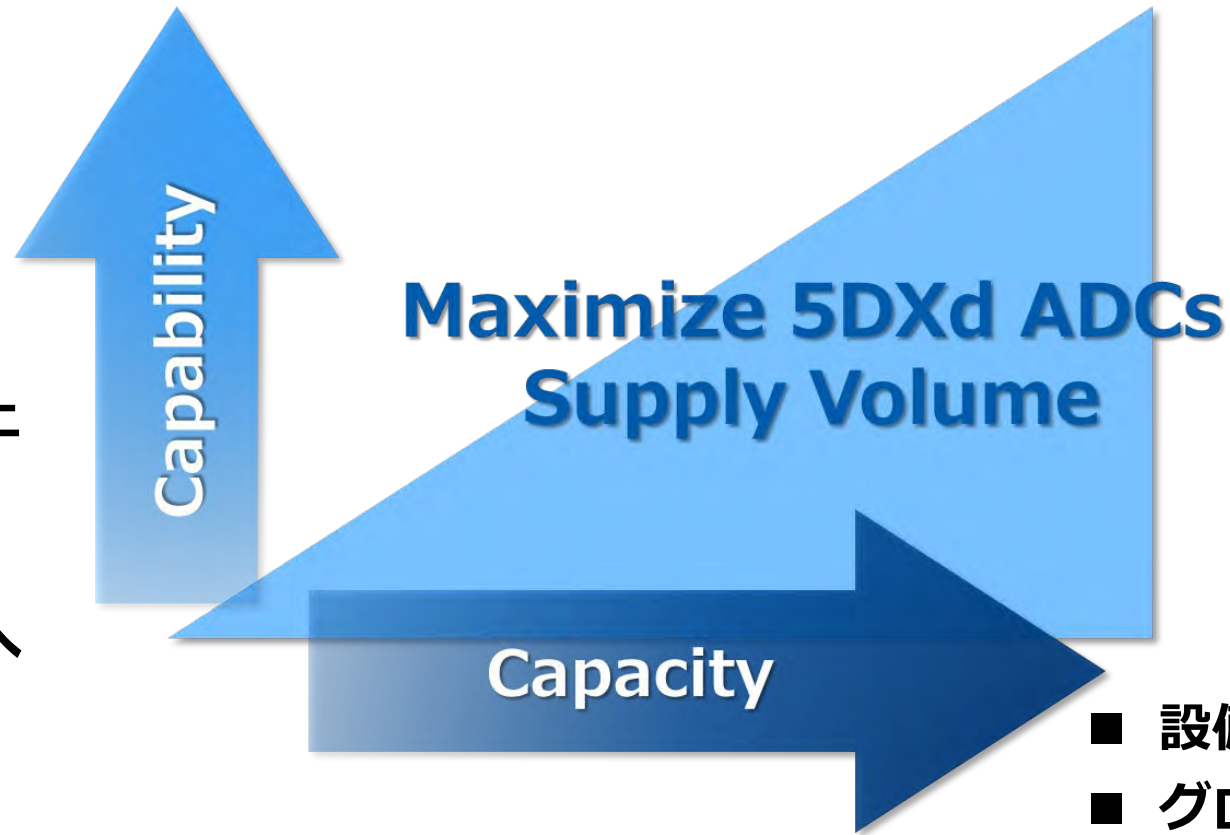
\*1 ピーク時の年間必要バイアル本数 (5DXd ADCs合計)

\*2 第5期中期経営計画で試算したピーク時の年間必要バイアル本数との比較

**5DXd ADCs全体のピーク需要 (5,000万本超) に対応可能な供給体制の構築が急務**

Capacity (生産能力の拡大) × Capability (生産性の向上) = 供給量の最大化

- 技術力を活かした生産性の更なる向上
- バイオ人材の育成・強化
- 生産性の高い組織へのトランスフォーメーション



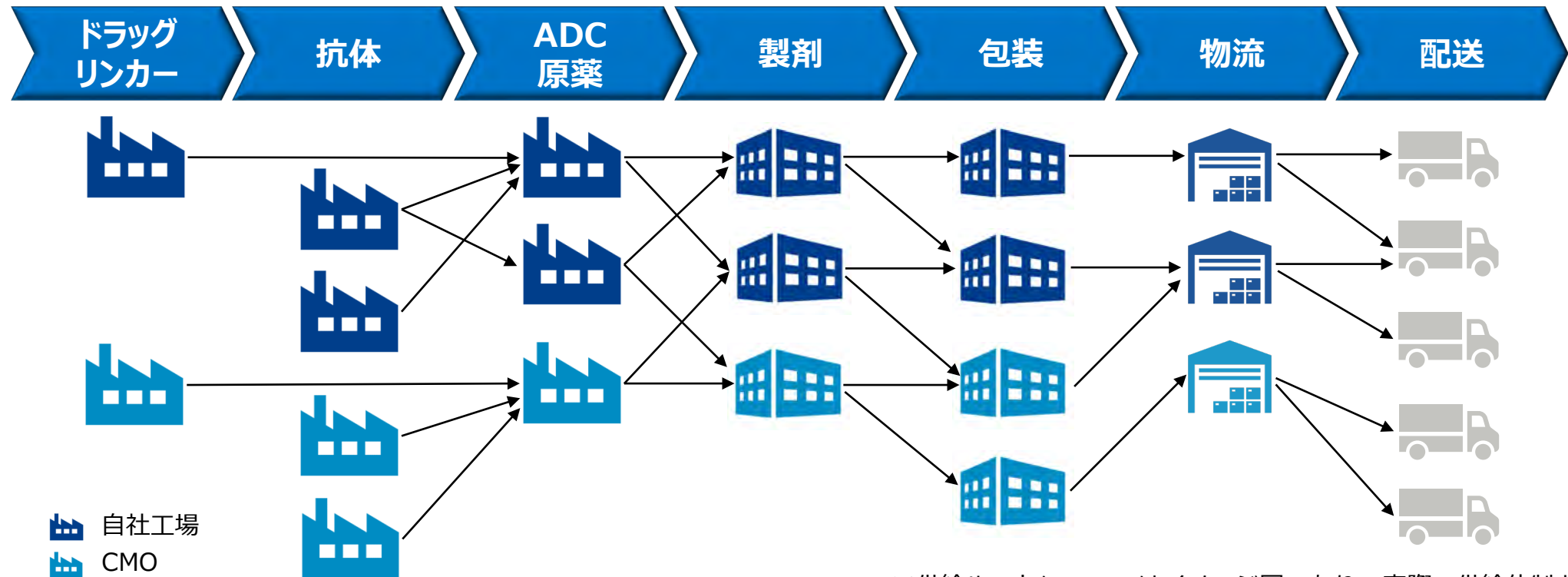
- 設備投資による生産能力の増強
- グローバル供給体制の構築・拡充

# 自社工場およびCMOへの設備投資による供給能力の増強



## 自社工場およびCMO両者を活用し、複数の製造・供給ルートを構築中

- 自社工場とCMOを活用することで急速な需要増加に対応した供給能力を確保
- グローバルに複数の製造・供給ルートを構築することで製品供給リスクを低減



※供給ルートについてはイメージ図であり、実際の供給体制とは異なる

継続的な技術改良により、生産性の更なる向上と安定的な生産を目指す

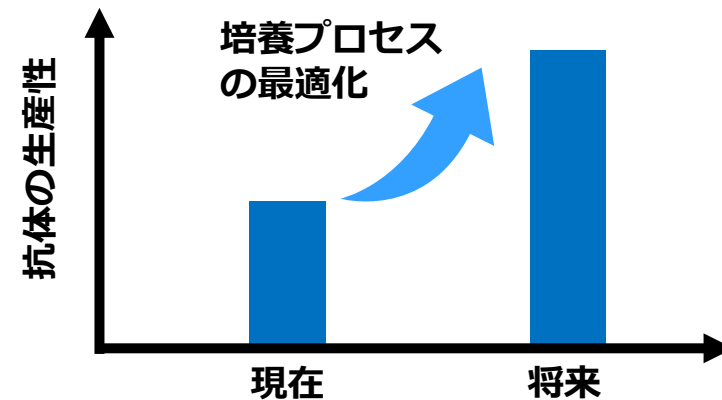
## ■ 製造プロセスのスケールアップ

- ✓ 抗体・原薬・製剤の各製造プロセスのスケールアップ（製造設備の大型化）による生産性の向上



## ■ 抗体の製造プロセスの最適化

- ✓ 生産性の高い細胞株の活用、培養プロセスの最適化（培地・培養条件等）により、抗体の生産性を向上





# バイオ人材の育成・強化

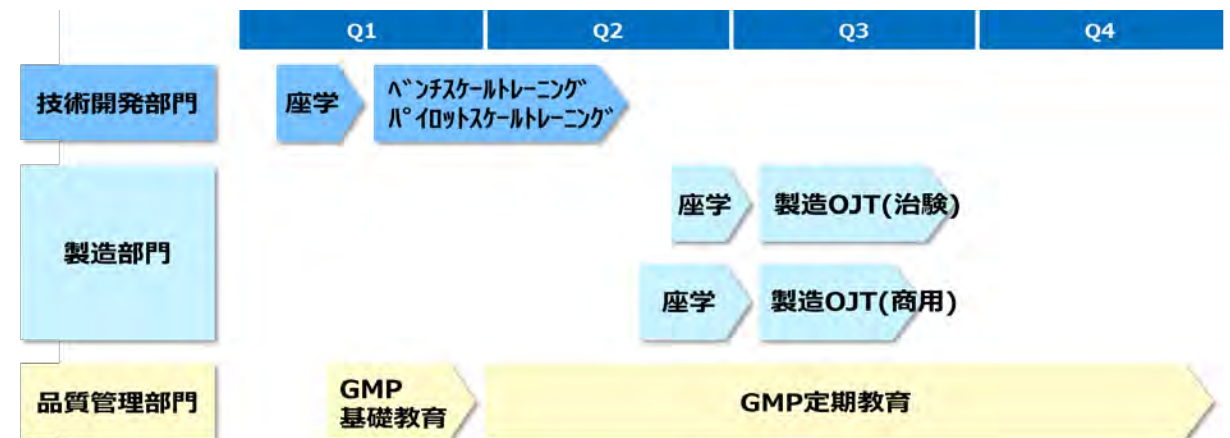
## ADC製品の開発・安定供給には専門的知識を有するバイオ人材の育成・強化が不可欠

強化領域	目指す人材像
抗体製造プロセス開発	バイオ医薬品に関わる製造プロセスをよく理解し、バイオ医薬品の創薬研究や5DXd ADCs の原価低減等に貢献するプロセス開発研究を遂行できる人材
品質管理・保証、薬事、製造	バイオ医薬品の製造プロセスを理解し、テクノロジーユニット内およびバリューチェーン全体において専門性を発揮してバイオ医薬品関連業務を推進できる人材

- 積極的な採用活動、リスキリングによる社内人材の有効活用
- バイオ人材の早期育成・レベルアップを目的とした育成プログラムの実行
- 組織・機能の一体化によるシームレスな人材交流

### ■ 抗体製造技術者の育成プログラム

関係部門が連携し年間を通じて製造技術者の育成を推進



# Agenda

1 Opening

2 R&D Update

3 Clinical Progress

4 Translational Research

5 ADC Manufacturing & Supply

6 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\\_jp@daiichisankyo.com](mailto:DaiichiSankyoIR_jp@daiichisankyo.com)