

新世代抗体薬物複合体 DXd-ADC 技術と最近の開発状況

(第一三共 (株)) 松永大典

Conventional cancer chemotherapy affects normal cells and causes side effects, leading to a demand for selective drug delivery to cancer tissues. Antibody-drug conjugates (ADCs) are designed to link highly active cytotoxic drugs to monoclonal antibodies. ADCs can selectively deliver these cytotoxic drugs to cancer cells expressing the target antigens, and effectively eliminate the cancer cells. This presentation will show the characteristics of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), developed by Daiichi Sankyo Co., Ltd. T-DXd is an ADC that connects the DNA topoisomerase I inhibitor exatecan derivative (DXd) to an anti-HER2 antibody via a linker which is cleavable in tumor cells. It features a high drug-to-antibody ratio averaging 8 and demonstrates high stability in the bloodstream, and the bystander antitumor effect at the tumor site is expected to enhance its efficacy against heterogeneous tumors. These characteristics contribute to its broad therapeutic range. Furthermore, I will introduce recent clinical trial results and discuss other ADC pipelines.

Keywords : ADC, T-DXd

従来のがん薬物療法は正常細胞にも影響を及ぼし、副作用を引き起こすことから、がん組織への選択的な薬剤送達が求められてきた。抗体薬物複合体 (ADC) は、活性の強い殺細胞性薬物をモノクローナル抗体に結合させたものであり、標的抗原を発現するがん細胞に選択的に送達された殺細胞性薬物が効果的にがん細胞を死滅させることが期待されている。本発表では、第一三共 (株) が開発したトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) の特性を詳述する。T-DXd は、DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカン誘導体 DXd を腫瘍細胞内で切断可能なリンカーを介して抗 HER2 抗体に結合させた ADC である。1 つの抗体あたりの薬物結合比が平均 8 と高く、血液中での安定性が高い。腫瘍部位でのバイスタンダー抗腫瘍効果によりヘテロな腫瘍への効果が期待される。これらの特徴により、広範な治療域を持つことが特長である。さらに、最近の臨床試験結果を紹介し、その他の ADC パイプラインについても触れたい。