教育講演　3

座長：　朴　将源　先生
関西医科大学附属病院　臨床腫瘍科　センター講師

演題名
DXd ADC 技術の確立とトラスツズマブデルクステカンの創製

鎌井　泰樹
第一三共株式会社　研究開発本部　ディスカバリー第一研究所

抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate: ADC）は標的抗原に特異的に結合する抗体と抗腫瘍活性を有する薬物をリンカーを介して共有結合させた抗体医薬品である。ADC は腫瘍細胞の表面に発現している標的抗原に結合し、薬物を腫瘍細胞に直接送り込むことで、薬物の全身曝露を抑えつつ、腫瘍細胞を選択的に攻撃することから、治療効果と安全性の両立が期待される。ADC 技術においては抗体、薬物、リンカー、コンジュゲーション方法、薬物抗体比（Drug-to-Antibody Ratio: DAR）が主要な要素であり、これらが治療効果と安全性に大きく影響する。我々は初期の ADC 技術の課題を把握し、独自の技術を活用して新規薬物リンカーをもつ ADC を数多くデザインし、そのポテンシャルの検証と改良を繰り返すことによって新規のトポイソメラーゼ I 阻害剤 DXd を搭載した DXd ADC 技術を開発した。本技術の薬物リンカーでは、DAR が約 8 という高い薬物搭載量にも関わらず、ADC の凝集性は低く抑えられている。また、このリンカーは腫瘍細胞で高発現しているリソソーム酵素により効率的に切断されるようデザインされている。ADC から遊離した DXd は高活性であることに加え、血中半減期が短く腫瘍組織以外への影響を抑えられる可能性がある。さらに、遊離した DXd は細胞膜透過性を有することから、標的抗原を発現する腫瘍細胞のみならず、標的抗原を発現しない近傍の腫瘍細胞にも取り込まれ、バイスタンダー抗腫瘍効果を発揮することが期待される。
本技術を抗 HER2 抗体に適用して創製されたトラスツズマブデルクステカンは様々な癌種での開発が進められ、HER2 陽性 [a] 及び HER2 低発現/超低発現の乳癌 [b, c]、HER2 陽性の胃癌 [d]、HER2 変異陽性の非小細胞肺癌 [e]、及び HER2 陽性の固形癌 [f] に対する承認を取得している。
この DXd ADC 技術は抗体や DAR を変更することで多様な ADC を創製できるという特徴を有しており、本技術を活用して創製された ADC が多様な癌に対する治療法の提供に貢献することを期待している。

---

[a] HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
[b] 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌
[c] ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌
[d] がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
[e] がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
[f] HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）