

**Patient-derived xenograft (PDX) モデルの利活用に向けた  
課題整理に関する調査研究**

**調査報告書（完全版）**

**令和 2 年 6 月**

# Patient-derived xenograft (PDX) モデルの利活用に向けた課題整理に関する調査研究 調査報告書 (完全版)

## 要旨

### 背景・目的

近年の分子生物学や細胞生物学の発展によりがんの発生から進展、浸潤、転移に至る多くの細胞内シグナルが解明され、がん薬物療法は目覚ましい発展を遂げつつある。この発展にはがん患者由来のがん細胞（細胞株）と、それらのがん細胞株をヌードマウスなどの免疫不全マウスへ移植した CDX (cell line-derived xenograft) モデルによるものが大きい。多くの候補薬物から細胞株を用いた in vitro 研究で殺細胞効果を示す薬物を同定し、CDX モデルを用いた前臨床研究で優れた腫瘍内薬剤分布と抗腫瘍効果および許容できる毒性を示したもののみ臨床研究へとつながる。研究資源・開発コストの削減の観点からも段階的な開発過程が重要であり、細胞株を使用する研究は DNA 解析を行うなど細胞株の品質が保証されることで一般化されてきたが、継代数を重ね本来の生物学的特性を失った細胞株が使用され、前臨床研究の結果と臨床研究の結果が一致しないものが多く存在した。実際に前臨床研究で薬効を認めた抗がん剤のうち米国 FDA (Food and Drug Administration) で承認された薬剤はたったの 5%程度と報告されている。

固形腫瘍はがん細胞単独で存在するものではなくがん微小環境の理解が重要である。その中でもがん細胞を取り巻く TEC (tumor endothelial cell) や CAF (cancer-associated fibroblast)、TAM (tumor-associated macrophage) などのがん間質細胞はがんの進展や転移を促進していると報告されており、がん細胞とがん間質細胞の相互作用の理解が特に重要である。一般的にがん細胞株を免疫不全マウスへ移植した CDX モデルはがん細胞が豊富でがん間質細胞が少なく、臨床試験結果の予測には不向きなモデルと考えられているため、がん組織全体を免疫不全マウスへ移植しヒトのがん微小環境を再現した PDX (patient-derived xenograft) モデルの重要性が増している。

1980 年代のヌードマウスから、1990 年代の SCID マウス、2000 年代の NOD/SCID マウス、2010 年代の NOG/NSG マウスと重度免疫不全マウスが次々と開発され PDX モデルの成功率が上がったことで、世界では 2013 年に欧米の 18 施設からなる EurOPDX という大規模なコンソーシアムが立ち上がり、NCI は薬剤スクリーニングを従来の 60 種類のがん細胞株パネル NCI-60 から PDX モデルにシフトすると発表するなど in vivo 研究で最も注目されているテーマのひとつとなった。しかし細胞株や CDX モデルと異なり、抗がん剤研究において PDX モデルの利用は限られた研究者が使用しているのが現状である。誰もが PDX モデルを薬剤開発に使用するためには、その課題や留意事項を整理する研究が求められている。

アカデミアや製薬企業における医薬品開発において、ヒト組織を免疫不全マウスへ移植した PDX モデルの利用が徐々に増えている。多くの期待が寄せられ、メリットがあると思われる PDX モデルは基礎的な論文でも散見され一般化されつつあるが、品質管理や品質保証については一定の基準がなく貴重な PDX モデルが医薬品開発に利活用されるための課題や問題点は明らかとなっていない。

そこで日本医療研究開発機構（AMED）の医薬品等規制調和・評価研究事業「Patient-derived xenograft（PDX）モデルの利活用に向けた課題整理に関する調査研究（AMED-PDX 調査研究）」の研究プロジェクトの一環として、「Patient-derived xenograft（PDX）モデルに関するアンケート調査」を実施した。AMED-PDX 調査研究は、抗がん剤などの薬剤開発における PDX モデルの現状と課題を調査・整理し、薬剤開発で PDX モデルが利活用されるための提案を行うものであり、日本のアカデミアおよび製薬企業の研究者を対象にしたアンケート調査では抗がん剤開発における PDX モデル利用および品質管理に関する現状を調査し、日本における PDX モデルの現状を把握することを目的とした。

### **アンケート対象施設と研究者**

本アンケートの対象者は国立大学法人動物実験施設協議会、公私立大学実験動物施設協議会および厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会の会員施設などアカデミア 284 施設の動物施設管理者および研究者、国内の製薬企業 19 社の研究部門および開発部門の研究者とした。アンケート書式は、動物施設管理者用（4 項目）、アカデミア研究者用（22 項目）、製薬企業研究部門研究者用（22 項目）、製薬企業開発部門研究者用（22 項目）の 4 種類作成した。

アンケート回答施設はアカデミア 129 施設（回答率：45.4%）、製薬企業 8 社（回答率：42.1%）であり、動物施設に関する項目については、全 129 施設の動物施設管理者 129 名より回答があった。PDX モデルなどの使用状況に関する項目については、26 施設の研究者 79 名より回答があった。そのうち、「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答したのは 14 施設の研究者 19 名、「PDX モデル使用なし」かつ「抗がん剤開発あり」と回答したのは 7 施設の研究者 21 名だった。製薬企業の回答者は 9 名で、研究部門（基礎研究）の研究者が 5 名、開発部門の研究者が 4 名だった。PDX モデルはアカデミア全体の 13.2%（17 施設）、製薬企業全体の 75.0%（6 社）で使用されていた。

### **PDX モデルで使用されるマウス系統とマウス飼育環境**

人由来がん組織を移植する PDX モデルには、重度免疫不全マウスを含めて多種の免疫不全マウスが使用されている。今回の調査にて PDX モデルに使用されているマウス系統は、nude マウス、scid マウス、NOD/scid マウス、scid/beige マウス、NOG マウスまたは NSG マウス、Rag2 KO マウス、Rag2 KO/Jak3 KO マウスと多岐にわたっていた。無毛で取り扱いが容易な nude マウスと遺伝子組換えマウスであるが重度の免疫不全マウスであり腫瘍移植成功率の高い NOG マウスまたは NSG マウスの使用が最も多くそれぞれ 12 施設（70.6%）であり、1 施設を除いて nude マウス、NOG マウスまたは NSG マウスのいずれかのマウスが使用されていた。それ以外の系統について、scid マウス（6 施設、35.3%）および NOD/scid マウス（5 施設、29.4%）は比較的使用施設が多かった。一方で、scid/beige マウスは 2 施設（11.8%）、Rag2 KO マウスおよび Rag2 KO/Jak3 KO マウスはそれぞれ 1 施設（5.9%）と使用施設は限られていた。これは、論文検索による最近の PDX モデルにおけるマウス系統の使用状況とほぼ同様の傾向だった。費用と取り扱いの容易性から nude マウスを使用するケースと、免

疫不全度から最も免疫が低下した系統であり人由来がん組織がより生着しやすい NOG マウスや NSG マウスを使用するケースが大半を示す結果であった。このふたつの系統の間にある scid マウスや NOD/scid マウスは入手が容易で汎用されている系統ではあるが、NOG マウスまたは NSG マウスの使用数が増えるに従い、scid マウスや NOD/scid マウスの PDX モデルへの使用は徐々に少なくなってきた。販売ブリーダー数が少ない scid/beige マウスや Rag2 KO マウス、各研究者で系統維持する必要がある Rag2 KO マウスや Rag2 KO/Jak3 KO マウスはごく限られた施設でのみでの使用となっている。特に研究者で系統維持を行う場合は、微生物学的保証や遺伝学的保証など、マウス系統の品質管理・品質保証が必要となってくるため、一部の限られた研究でのみ使用されることとなる。本当に使用する必要がある場合は、ブリーダーによる管理体制の元、安定的に供給されることが重要となってくる。

免疫不全マウスの観点からは特定の病原微生物が存在しない specific pathogen free (SPF) 区域における飼育管理が求められる。一方で人由来組織を使用することによる未診断および未知の病原微生物の可能性を考慮して通常 (conventional) 区域もしくは感染区域 (P2A 実験室、バイオ・ケモハザード実験室を含む) での対応の可能性がある。PDX モデルマウスの飼育は SPF 区域が 14 施設、通常区域が 3 施設であり、感染区域での飼育も 1 施設で行われていた。飼育室の差圧管理に関しては、陽圧管理が 13 施設 (76.5%)、陰圧管理が 3 施設 (17.6%) であり、マウスの免疫不全状況を考慮した管理が行われていた。飼育ラックは排気側に HEPA フィルター (0.3 $\mu$ m の粒子に対して 99.97%以上の粒子捕集率を有するエアフィルターと定義) が内蔵されラック内の差圧管理が可能なアイソレーションラックまたは個別換気システムラックの使用が多く、陽圧管理が 10 施設 (62.5%)、陰圧管理が 6 施設 (37.5%) であり、PDX マウスを潜在的な感染陽性として取り扱っていた。ケージ、飼料、飲料水はいずれも滅菌して使用し、廃棄物は BSL2 に準じた処理をしている施設が多かった。

### **PDX モデル作製における SOP 作成状況と品質管理項目**

「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 19 名のアカデミア研究者のうち 18 名はヒト腫瘍組織から各自で PDX モデルを作製していた。標準作業手順書 (standard operating procedure, SOP) を作成しており SOP に沿った管理が行われているとの回答したのは 5 名 (27.8%) であり、多くの研究者 (12 名、66.7%) は PDX 作製手順が決まっているものの SOP までは作成していないと回答した。

PDX モデルを誰でも使用可能な一般的なモデルとして普及させるためには、研究者間で統一された品質管理/品質保証が重要となってくる。また PDX モデルに付随する情報は PDX モデルの質を高める点においても重要である。PDX モデルに係わる情報の種類は多いほど PDX モデルの価値を高め品質も保証されるが、すべての項目を記録するには多くの労力を費やすことになる。PDX モデルに付随すべき情報について日本では統一された見解はなく、最低限記録すべき情報を公開・周知することで日本の PDX モデルの品質を一定レベル以上に向上させる一助とする。「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答したアカデミア 14 施設の研究者 19 名のアンケート結果を元に情報を必須/推奨/任意/原則不要/不要に分類した。「必須」は 19 名中 15 名~19 名 (78.9%~100%) が記録している項目、「推奨」は 19 名中 10 名~14 名 (52.6%~73.7%) が記録している項目、「任意」は 19

名中 5 名～9 名 (26.3%～47.4%) が記録している項目、「原則不要」は 19 名中 1 名～4 名 (5.3%～21.1%) が記録している項目、「不要」は 19 名中ひとりも記録していない項目である。

PDXモデル作製に伴う情報について半数以上の研究者が記録していると回答した項目は、患者情報では年齢・性別・疾患名・治療歴・既往歴・感染症の有無・同意取得状況・検体を採取した研究課題番号、腫瘍情報では原発臓器名・原発／転移巣の別・検体取得臓器名・病理診断結果・TNM分類などの臨床病期・手術時や生検など検体の種類、品質保証情報ではオリジナル患者組織と PDX 樹立時の組織における病理組織学的特徴の比較、モデル作製情報では樹立時の動物系統名・動物の性別・PDX 組織の継代数・腫瘍生着率、その他として PDX モデルの学会や論文における発表情報、であった。以上の項目は最低でも記録すべき情報であると考えられる。

海外では PDX Minimal Information (PDX-MI) が報告され、臨床情報、PDX モデル作製情報、PDX モデルの品質保証、PDX モデルを使った薬剤感受性試験の情報などが、必須／推奨項目としてまとめられている。

### 研究で使用する PDX モデルの継代数とヒト化 PDX モデル

「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 19 名のアカデミア研究者が使用している PDX モデルの継代数について、樹立時 (P0) を基準として、1 継代目 (P1) の使用は 4 名 (9.3%)、2 継代目 (P2) は 7 名 (16.3%)、3 継代目 (P3) は 9 名 (20.9%)、4 継代目 (P4) は 7 名 (16.3%)、5～9 継代目 (P5～P9) は 10 名 (23.3%) であり、継代数の少ない P2 までよりも PDX 組織の保管数やモデルの安定作製の観点から P3 もしくは P5～P9 での使用が多いと言う回答結果であった。10 継代目以降でも使用していると回答した研究者が 6 名 (14.0%) いた。一方、各自で樹立していない製薬基礎研究者は P3 以降、特に P5～P9 での使用が多かった。いずれの研究者も P10 以降でも使用しているが、この場合は継代を重ねた時点での品質保証が必要となってくる。

一般的に PDX モデルで使用されるヒト化マウスはヒトの免疫細胞を移植したマウスを示すことが多く、放射線照射により骨髄を破壊したマウスに末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell、PBMC) または造血幹細胞 (hematopoietic stem cell、HSC) を移植することで作製されるが、使用している研究者は 2 割程度であった。その一方で、選択肢には入れていたもののヒト由来の腫瘍間質またはヒト由来の腸内細菌を使用していると回答した研究者はいなかった。

### 抗がん剤開発において PDX モデルを現在どのように使い今後どのように使っていくか？

現在の PDX モデル使用状況について、アカデミアの研究者は PDX モデルを薬効薬理試験 (17 名、89.5%) や腫瘍の本態解明 (11 名、57.9%) で使用している。一方で製薬企業の研究者 (研究部門および開発部門それぞれ 3 名) の PDX モデル使用状況はほぼ薬効薬理試験 (6 名、100%) のみである。

現在行っていないでも PDX モデル使用が適していると考えられる研究について、それぞれ半数以上が回答した項目は、製薬企業開発部門の研究者は薬効薬理試験 (3 名、100%)、製薬企業研究部門

の研究者は薬効薬理試験（5名、100%）と創薬標的分子同定（3名、60%）、PDXモデルを使用しているアカデミア研究者は薬効薬理試験（14名、73.7%）、創薬標的分子同定（13名、68.4%）および疾病原因究明（10名、52.6%）、PDXモデルを使用していないアカデミア研究者は創薬標的分子同定（8名、53.3%）であった。

### **PDXモデルを利活用するためのサポート体制**

アカデミア研究者は「資金」のサポートが必要と回答した（29名、85.3%）。すべての研究では研究費が必要であり、PDXモデルだけが特別に高額と言う訳ではない。樹立済のPDXモデルによる薬効薬理試験をCROへ委託すると数百万円の費用がかかるが、米国NCIのPDX組織は米国アカデミアには250ドルで提供されており、ATCCやJCRBなどから購入できる細胞株と大きな差はない。PDXモデルの場合はマウスのコストはかかるが、それはCDXモデルでも同様である。一方で患者由来組織からPDXモデルを樹立する場合、実費として1株あたり数十万円程度のコストがかかるため、樹立に係わる資金のサポートは必要である。

製薬企業研究部門の研究者は「アジアに多いがん種や希少がんなど特化したPDXプロジェクト」のサポートが必要と回答した（3名、60%）。PDXモデルの受託が可能なCROやEurOPDXが中心となって開設しているPDXモデルの検索サイトPDX Finder (<http://www.pdxfinder.org/>) に登録されているPDXモデル（2020年3月時点で2,888モデル）は欧米人由来が多いため、日本で抗がん剤開発を行っている製薬企業は日本人由来のPDXライブラリを求めている。現在入手可能な日本人由来PDXライブラリは、国立がん研究センターが中心のJ-PDXと福島県立医科大学が中心のF-PDXがあり、日本人由来PDXライブラリが将来に渡って安定的に供給できる体制を構築することが重要である。

### **抗がん剤開発においてPDXモデルが利活用されるための提案**

以上のアンケート結果を踏まえて抗がん剤開発でPDXモデルが利活用されるためには、以下の提案を行う。

- a) 免疫不全マウスに未知の微生物感染があるかもしれない患者由来組織を移植したPDXモデルでは、微生物学的にコントロールされたSPF環境下でありながら排気側にHEPAフィルターを設置した陰圧管理の飼育ラックでの管理を推奨する。ただし、BSL2に準じた施設のSOPによりHEPAフィルターを設置した陽圧管理の飼育ラックでの管理も可能である。
- b) PDXモデル作製に際し、標準作業手順書を作成し、最低でも記録すべき情報を適切に管理できるような体制が必要である。
- c) PDXモデルは9継代以下を推奨する。病理組織学的特徴など品質管理が適切に実施されなければ10継代以降のPDXモデルは使用すべきではない。
- d) PBMCやHSCを移入されたヒト化PDXモデルは、免疫関連抗がん剤の開発など一部の抗がん剤開発においては有望なモデルである。ただし、現状のヒト化PDXモデルだけでは不十分な部分もあり、今後の開発改良を期待したい。

- e) 抗がん剤開発における PDX モデルは薬効薬理試験がメインであるが、創薬標的分子の同定や発症メカニズムなど基礎的な研究にも応用可能である。
- f) 研究者が使用可能な日本人由来 PDX ライブラリが将来に渡って安定的に供給できる体制を構築することが重要であり、樹立や頒布に係わる資金のサポートが必須である。

**Patient-derived xenograft (PDX) モデルの利活用に向けた課題整理に関する調査研究  
調査報告書 (完全版)**

**目次**

1. 研究概要 .....	1
1.1. 事業名 .....	1
1.2. 研究開発課題名 .....	1
1.3. 研究課題番号 .....	1
1.4. 研究開発実施期間 .....	1
1.5. 研究班メンバー .....	1
2. 背景と目的 .....	2
2.1. 調査研究の背景 .....	2
2.2. 調査研究の目的 .....	2
3. PDX モデルの有用性および品質管理における課題の調査／論文調査 .....	4
3.1. 国際的 PDX レポジトリ .....	4
3.2. がん研究における PDX モデルの使用法 .....	4
3.3. PDX clinical trial .....	5
3.4. Co-clinical trial .....	6
3.5. PDX モデルを用いた非臨床薬剤感受性と患者における臨床薬剤感受性の比較 .....	6
3.6. PDX モデルの課題 .....	7
4. PDX モデル利活用における日本の現状の調査／アンケート調査 .....	8
4.1. アンケート調査目的 .....	8
4.2. アンケート調査方法 .....	8
4.2.1. 対象者 .....	8
4.2.2. 対象者基準 .....	8
4.2.2.1. アカデミア .....	8
4.2.2.2. 製薬企業 .....	8
4.2.3. アンケート実施期間 .....	8
4.2.4. アンケート調査項目 .....	8
4.2.5. アンケート調査依頼方法 .....	9
4.2.6. アンケート調査回答方法 .....	9
4.3. アンケート調査結果 .....	9
4.3.1. アンケート回答施設数および研究者数 .....	9
4.3.1.1. アカデミア .....	9
4.3.1.2. 製薬企業 .....	9



4.3.2. PDX モデル使用施設数.....	10
4.3.2.1. アカデミア.....	10
4.3.2.2. 製薬企業.....	10
4.3.3. PDX モデルを飼育している動物施設の状況 .....	10
4.3.3.1. 病院併設の状況.....	10
4.3.3.2. PDX モデルに使用されているマウス系統 .....	10
4.3.3.3. PDX マウスの飼育環境 .....	12
4.3.3.3.1. 飼育室 .....	12
4.3.3.3.2. 飼育ラック .....	13
4.3.3.3.3. 飼育関連資材 .....	14
4.3.3.3.4. 廃棄物処理 .....	15
4.3.4. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（アカデミア） .....	15
4.3.4.1. 使用している抗がん剤の種類 .....	16
4.3.4.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル .....	16
4.3.4.3. PDX モデルを使用している非臨床研究.....	18
4.3.4.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来.....	18
4.3.4.5. PDX モデルで使用しているがん種 .....	19
4.3.4.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書 .....	21
4.3.4.7. PDX モデルの品質管理項目 .....	21
4.3.4.7.1. 患者に関する情報 .....	21
4.3.4.7.2. 患者がん組織に関する情報 .....	22
4.3.4.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報 .....	22
4.3.4.7.4. PDX モデル作製に関する情報.....	22
4.3.4.7.5. その他の情報 .....	23
4.3.4.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数 .....	23
4.3.4.9. ヒト化マウスの使用について.....	24
4.3.4.10. PDX モデルを使用するためのサポート体制.....	25
4.3.4.11. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ.....	26
4.3.4.12. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法.....	26
4.3.4.13. PDX モデルが役立つ場面.....	27
4.3.5. PDX モデル未使用者または抗がん剤未開発者における状況 .....	27
4.3.5.1. 使用している抗がん剤の種類 .....	28
4.3.5.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル .....	28
4.3.5.3. PDX モデルを使用している非臨床研究.....	29
4.3.5.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来.....	29
4.3.5.5. PDX モデルで使用しているがん種 .....	30

4.3.5.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書 .....	31
4.3.5.7. PDX モデルの品質管理項目 .....	31
4.3.5.7.1. 患者に関する情報 .....	32
4.3.5.7.2. 患者がん組織に関する情報 .....	32
4.3.5.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報 .....	32
4.3.5.7.4. PDX モデル作製に関する情報 .....	32
4.3.5.7.5. その他の情報 .....	32
4.3.5.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数 .....	33
4.3.5.9. ヒト化マウスの使用について .....	33
4.3.5.10. PDX モデルを使用しない理由 .....	33
4.3.5.11. PDX モデルを使用するためのサポート体制 .....	34
4.3.5.12. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ .....	35
4.3.5.13. PDX モデルが役立つ場面 .....	36
4.3.6. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（製薬企業・研究部門） .....	37
4.3.6.1. 使用している抗がん剤の種類 .....	37
4.3.6.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル .....	37
4.3.6.3. PDX モデルを使用している非臨床研究 .....	38
4.3.6.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来 .....	39
4.3.6.5. PDX モデルで使用しているがん種 .....	40
4.3.6.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書 .....	41
4.3.6.7. PDX モデルの品質管理項目 .....	42
4.3.6.7.1. 患者に関する情報 .....	42
4.3.6.7.2. 患者がん組織に関する情報 .....	42
4.3.6.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報 .....	42
4.3.6.7.4. PDX モデル作製に関する情報 .....	42
4.3.6.7.5. その他の情報 .....	42
4.3.6.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数 .....	43
4.3.6.9. ヒト化マウスの使用について .....	44
4.3.6.10. PDX モデルを使用しない理由 .....	44
4.3.6.11. PDX モデルを使用するためのサポート体制 .....	45
4.3.6.12. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ .....	46
4.3.6.13. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法 .....	46
4.3.6.14. PDX モデルが役立つ場面 .....	47
4.3.7. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（製薬企業・開発部門） .....	48
4.3.7.1. 使用している抗がん剤の種類 .....	48
4.3.7.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル .....	49

4.3.7.3. PDX モデルを使用している非臨床研究.....	50
4.3.7.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所 .....	51
4.3.7.5. PDX モデルで使用しているがん種 .....	51
4.3.7.6. PDX モデルの品質管理項目 .....	52
4.3.7.6.1. 患者に関する情報 .....	52
4.3.7.6.2. 患者がん組織に関する情報 .....	52
4.3.7.6.3. 品質保証に関する情報.....	53
4.3.7.6.4. PDX モデル作製に関する情報.....	53
4.3.7.6.5. その他の情報 .....	53
4.3.7.7. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ .....	54
4.3.7.8. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法 .....	55
4.3.7.9. 抗がん剤開発において臨床研究へ進む非臨床研究モデルの成功率.....	56
4.3.7.10. PDX モデルの結果と臨床試験の結果の反映性.....	56
4.3.7.11. 臨床試験前に PDX モデルを使用している割合 .....	56
4.3.7.12. PDX モデルの結果によって臨床開発を中止することがあるか.....	57
4.3.7.13. PDX モデルは薬事相談や承認申請に必要なか.....	57
4.3.7.14. 多額の費用をかけて PDX モデルを使用する理由.....	58
4.3.7.15. PDX モデルが役立つ場面.....	58
4.4. アンケート結果を踏まえた抗がん剤開発における PDX モデルの使用法.....	58
4.4.1. PDX モデルで使用されるマウス系統とマウス飼育環境について.....	58
4.4.2. PDX モデルの品質管理項目について.....	59
4.4.3. 研究で使用する PDX モデルの継代数とヒト化 PDX モデル .....	62
4.4.4. 抗がん剤開発において PDX モデルを現在どのように使い今後どのように使っていくか？ .	62
4.4.5. PDX モデルを利活用するために必要なサポートとは？ .....	63
4.4.6. PDX モデルが役立つ場面とは？ .....	63
5. PDX モデルの世界の情勢の調査／ヒアリング調査.....	64
5.1. 概要 .....	64
5.2. 公的機関の取り組み .....	65
5.3. 取扱い企業 .....	70
5.4. 米国ヒアリング調査.....	73
5.5. 欧州ヒアリング調査.....	77
6. 薬剤開発における PDX モデル使用に関する規制側の調査.....	83
6.1. 製造販売承認されている抗悪性腫瘍剤における PDX モデルの使用について .....	83
6.2. その他.....	84
7. PDX モデルの利活用における将来の方向性と規制の在り方の提案.....	85
8. 参考文献 .....	86

## 1. 研究概要

### 1.1. 事業名

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業

### 1.2. 研究開発課題名

Patient-derived xenograft (PDX)モデルの利活用に向けた課題整理に関する調査研究

### 1.3. 研究課題番号

18mk0101121h0001、19mk0101121h0002

### 1.4. 研究開発実施期間

2018年8月1日～2020年3月31日

### 1.5. 研究班メンバー

#### 1) 研究開発代表者

古賀 宣勝 国立がん研究センター 先端医療開発センター 研究企画推進部門 部門長

#### 2) 研究開発分担者

落合 淳志 国立がん研究センター 先端医療開発センター センター長

濱田 哲暢 国立がん研究センター 研究所 分子薬理研究分野 分野長

桑田 健 国立がん研究センター 東病院 病理・臨床検査科 科長

佐々木 博己 国立がん研究センター 研究所 創薬標的・シーズ探索部門 部門長

土井 俊彦 国立がん研究センター 東病院 先端医療科 副院長／科長

合川 勝二 国立がん研究センター 東病院 臨床研究支援部門 シーズ開発支援室 室長

五十嵐 美徳 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員

伊藤 守 実験動物中央研究所 研究部門 副所長／部門長

#### 3) 研究参加者

片野 いくみ 実験動物中央研究所 実験動物研究部 研究員

津村 遼 国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野 特任研究員

大橋 紹宏 国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノム TR 分野 ユニット長

## 2. 背景と目的

### 2.1. 調査研究の背景

近年の分子生物学や細胞生物学の発展によりがんの発生から進展、浸潤、転移に至る多くの細胞内シグナルが解明され、がん薬物療法は目覚ましい発展を遂げつつある。この発展にはがん患者由来のがん細胞（細胞株）と、それらのがん細胞株をヌードマウスなどの免疫不全マウスへ移植した CDX (cell line-derived xenograft) モデルによるものが大きい。多くの候補薬物から細胞株を用いた in vitro 研究で殺細胞効果を示す薬物を同定し、CDX モデルを用いた前臨床研究で優れた腫瘍内薬剤分布と抗腫瘍効果および許容できる毒性を示したもののみ臨床研究へとつながる。研究資源・開発コストの削減の観点からも段階的な開発過程が重要であり、細胞株を使用する研究は DNA 解析を行うなど細胞株の品質が保証されることで一般化されてきたが、継代数を重ね本来の生物学的特性を失った細胞株が使用され、前臨床研究の結果と臨床研究の結果が一致しないものが多く存在した。実際に前臨床研究で薬効を認めた抗がん剤のうち米国 FDA (Food and Drug Administration) で承認された薬剤はたったの 5%程度と報告されている<sup>1</sup>。

固形腫瘍はがん細胞単独で存在するものではなくがん微小環境の理解が重要である<sup>2</sup>。がん細胞を取り巻く TEC (tumor endothelial cell) や CAF (cancer-associated fibroblast)、TAM (tumor-associated macrophage) などのがん間質細胞はがんの進展や転移を促進していると報告されており<sup>3-5</sup>、がん間質細胞から産生されるコラーゲンに富んだ ECM (extracellular matrix) などのがん間質と、がん細胞とがん間質細胞の相互作用の理解が重要である。一般的にがん細胞株を免疫不全マウスへ移植した CDX モデルはがん細胞が豊富でがん間質細胞が少なく、臨床試験結果の予測には不向きなモデルと考えられているため、がん組織全体を免疫不全マウスへ移植しヒトのがん微小環境を再現した PDX (patient-derived xenograft) モデルの重要性が増している。

1980年代のヌードマウスから、1990年代の SCID マウス、2000年代の NOD/SCID マウス、2010年代の NOG/NSG マウスと重度免疫不全マウスが次々と開発され PDX モデルの成功率が上がったことで、世界では 2013 年に欧米の 18 施設からなる EurOPDX という大規模なコンソーシアム (<https://www.europdx.eu/>) が立ち上がり、NCI は薬剤スクリーニングを従来の 60 種類のがん細胞株パネル NCI-60 から PDX モデルにシフトすると発表する<sup>6</sup> など in vivo 研究で最も注目されているテーマのひとつとなった。しかし細胞株や CDX モデルと異なり、抗がん剤研究において PDX モデルの利用は限定的である。PDX モデルが薬剤開発に汎用されるためには、その課題や留意事項を整理する研究が求められている。

### 2.2. 調査研究の目的

アカデミアや製薬企業における抗がん剤開発において、ヒト組織を免疫不全マウスへ移植した PDX モデルの利用が増えている。多くの期待・メリットがあると思われる PDX モデルは基礎的な論文でも散見され一般化されつつあるが、PDX 作製手順や使用手順、品質管理手順や品質保証手順については各施設での独自運用となっているため、貴重な PDX モデルが医薬品開発に汎用されるための課題や問題

点は明らかとなっていない。すべてのがん種・症例で PDX モデルが作製できる訳ではないためベッドサイド動物モデルとしての利用は限定的であり、がん免疫療法関連では腫瘍浸潤リンパ球や腸内細菌の再現などは困難であるため完全個別化 PDX モデルまでは至っていない。そこで本研究では、国内外の実態や動向を調査し課題を整理することで、抗がん剤開発において PDX モデルが利活用されるための提言を取り纏めることを目的とした。

### 3. PDX モデルの有用性および品質管理における課題の調査／論文調査

#### 3.1. 国際的 PDX レポジトリ

現在多くの国際的 PDX レポジトリ（ライブラリ）が存在している。製薬企業の Novartis 社は、Novartis Institutes for BioMedical Research PDX encyclopedia (NIBR PDXE) という 1000 種類を超える PDX モデルを保有しており、PDX モデルによる前臨床研究結果を、臨床試験を行うかどうかの判断材料にも使用している<sup>7</sup>。2013 年に設立され現在では欧米の 18 施設が参加している EurOPDX コンソーシアムは 30 がん種以上の 1500 種類を超える PDX モデルを保有している (<https://www.europdx.eu/>)。PDX モデルの保有数が 2500 種類を超える CrownBio (<https://www.crownbio.com/>) や 1000 種類を超える Champions Oncology (<https://championsoncology.com/>)、400 種類を超える Jackson Laboratory (<https://www.jax.org/>)、300 種類を超える DNA Link (<http://www.pdx.dnalink.com/index/>) などの PDX モデルの外部受託会社（CRO）も多く存在しており日本の研究者も利用可能であるが、日本人由来の大規模な PDX レポジトリを取り扱っている CRO は現時点ではない。

#### 3.2. がん研究における PDX モデルの使用法

PDX モデルは、Liver kinase B1 (LKB1)の発現レベルが抗 VEGF 抗体である bevacizumab の治療効果に関連しているという報告<sup>8</sup>や、PDX 組織から回収された CD133<sup>+</sup>/CXCR4<sup>+</sup>の cancer initiating cell が転移能を有するという報告<sup>9</sup>など、腫瘍の本態解明などの様々ながん研究で使用されているが、PDX モデルの使用法のうち多くを占めるのが薬効薬理研究である<sup>10</sup>。一般的な非臨床モデルによる薬効薬理研究では細胞株と CDX モデルが使用される。さらに PDX モデルを用いる場合があるが、これは薬効を再確認する意味合いが強い。2018 年に Cho らは、前立腺特異的膜抗原である PSMA に対する抗体薬物複合体（ADC）の薬効薬理研究を報告している<sup>11</sup>。様々な PSMA 発現レベルの細胞株における ADC の殺細胞効果が評価された後、様々な PSMA 発現レベルの CDX モデルでの抗腫瘍効果が評価された。さらに、様々な PSMA 発現レベルの PDX モデルでの抗腫瘍効果が評価され、抗 PSMA-ADC は PSMA 陽性の細胞株・CDX モデル・PDX モデルと言ったすべての非臨床モデルにおいて優れた薬効を示すことが示された。

PDX モデルの薬効薬理研究における他の使用方法として、PDX clinical trial と Co-clinical trial がある。PDX clinical trial は臨床試験を開始する際意思決定にも繋がるような前臨床試験として実施され、前述した大規模な PDX レポジトリが使用されることが多い。製薬企業においては、多くの場合臨床試験前に PDX clinical trial が実施されている。

一方で Co-clinical trial においては臨床試験に参加した患者由来がん組織を用いて PDX モデルなどの非臨床モデルが樹立され、患者の臨床試験と並行して一部リアルタイムに非臨床薬効薬理試験が実施される。Co-clinical trial は個別化医療または最適化医療のための非臨床モデルと認識されており<sup>12,13</sup>、この方法で用いられる PDX モデルは、「アバター」モデルや「ミラー」モデルと呼ばれている。患者で

の薬剤感受性結果と当該患者由来 PDX モデルでの薬剤感受性結果が一致しているという報告もあり、このような PDX モデルは患者を反映させた「ミラー」モデルとして機能している<sup>14,15</sup>。Co-clinical trial における PDX モデルは患者と同じ薬剤だけではなく、他の薬剤や新しい併用薬などの評価も行われる。この場合は患者の分身である「アバター」モデルとして、一次治療に対する抵抗性獲得前に効果的な二次治療薬の予測ができる<sup>16</sup>。

### 3.3. PDX clinical trial

2010 年以降に論文発表された PDX clinical trial を表 1 にまとめた。PDX clinical trial は臨床第 2 相試験様の非臨床試験として使用されるように様々ながん種での報告が行われているが、がん種を特定しない「all-comer model」として固形腫瘍全体における研究も報告されている<sup>7</sup>。PDX モデルにおける抗がん剤感受性は臨床試験で使用されている mRECIST に従い評価され、Waterfall plot で表示されることが多い。PDX clinical trial で使用される PDX モデル数（症例数）は 20 から 30 程度が多い。マウス系統は NOG や NSG よりも nude マウスの方が多く、ほとんどの報告で腫瘍径の評価が容易な皮下移植モデルが使用されている。当初 1 群あたりの動物匹数は 5 匹から 10 匹だったが、2015 年に Gao らがハイスループット薬剤スクリーニングモデルとして 1 症例 1 群 1 匹（1×1×1 モデル）を報告<sup>7</sup>してからは、1×1×1 モデルが主流となった。最近ではマウスモデル間のバラツキを考慮して、1 症例 1 群あたり 2 匹や 3 匹を使用する 2×1×1 モデルや 3×1×1 モデルも報告されるようになってきた。

表 1 PDX clinical trial のまとめ<sup>10</sup>

著者	発表年	がん種	PDX モデル数	マウス系統	移植部位	匹数
Hammer <sup>17</sup>	2010	非小細胞肺癌	22	nude	皮下	6
Bertotti <sup>18</sup>	2011	大腸がん	85	NOD-scid	皮下	6
Laheru <sup>19</sup>	2012	膵がん	14	nude	皮下	5
Amendt <sup>20</sup>	2014	非小細胞肺癌	45	nude	皮下	10
Chen <sup>21</sup>	2015	大腸がん	27	nude	皮下	5
Gao <sup>7</sup>	2015	固形腫瘍	1075	nude	皮下	1
Pan <sup>22</sup>	2015	膀胱がん	22	NSG	皮下・同所	8~10
Guo <sup>23</sup>	2016	大腸がん	25	NSG	皮下	不明
Gupta <sup>24</sup>	2016	脳腫瘍	28	nude	同所	8~10
Bialucha <sup>25</sup>	2017	卵巣がん 腎細胞がん	30	nude	皮下	1
Yao <sup>26</sup>	2017	大腸がん	79	nude	皮下	1
Einarsdottir <sup>27</sup>	2018	悪性黒色腫	31	NOG	皮下	1
Ruicci <sup>28</sup>	2018	頭頸部がん	20	NSG	皮下	2
Zhong <sup>29</sup>	2019	乳がん 卵巣がん	23	nude	皮下	2~3

※参考文献 10 より改変引用



### 3.4. Co-clinical trial

表 2 に示すように PDX clinical trial と比較して co-clinical trial は 2014 年以降と最近になってから報告されるようになった。Co-clinical trial は「アバター」モデルや「ミラー」モデルと言うように個別化医療・最適化医療における非臨床モデルと考えられているため、ひとつの論文における PDX モデル数（症例数）は 10 症例以下が多い。生検などで得られるがん組織は小さく、PDX モデルの樹立成功率を高めるために co-clinical trial で使用されるマウス系統は NOG や NSG などの重度免疫不全マウスが半数を占めていた。がん組織の移植部位はすべて皮下で、1 群あたりのマウス使用数は 5 から 10 匹が多かった。

表 2 Co-clinical trial のまとめ<sup>10</sup>

著者	発表年	がん種	PDX モデル数	マウス系統	移植部位	匹数
Stebbing <sup>30</sup>	2014	肉腫	16	nude	皮下	不明
Kopetz <sup>31</sup>	2015	大腸がん	1	NSG	皮下	1
Owonikoko <sup>32</sup>	2016	小細胞肺癌	5	nude	皮下	3~6
Frankel <sup>33</sup>	2017	悪性黒色腫	4	NSG	皮下	7~10
Kim <sup>34</sup>	2017	肺扁平上皮がん	5	NOG/nude	皮下	6~7
Pauli <sup>35</sup>	2017	固形腫瘍	19	nude	皮下	5
Campbell <sup>36</sup>	2018	口腔がん	1	NSG	皮下	7
Harris <sup>37</sup>	2018	悪性黒色腫	3	nude	皮下	8~10
Vargas <sup>16</sup>	2018	明細胞腺がん	1	NSG	皮下	3

※参考文献 10 より改変引用

### 3.5. PDX モデルを用いた非臨床薬剤感受性と患者における臨床薬剤感受性の比較

PDX モデルを抗がん剤開発で利用するためには、PDX モデルを用いた非臨床薬剤感受性結果が患者における臨床薬剤感受性結果を予測できることが重要である。Izumchenko らは乳がん、大腸がん、卵巣がんなど合計 92 症例における患者での抗がん剤治療と、同一症例における PDX モデルの同一抗がん剤の薬剤感受性結果（一部複数の治療があるため合計 129 症例）を比較した<sup>38</sup>。表 3 に示したように、全 129 症例における感度（薬効を認めた患者のうち PDX モデルでも薬効を認めた割合）は 96%（80/83）であり、特異度（薬効を認めなかった患者のうち PDX モデルでも薬効を認めなかった割合）は 70%（32/46）だった。PDX モデルによる感受性試験が実施された薬剤が、PDX モデル樹立のためにがん組織を採取された後の初回治療薬であった 48 症例においては、感度 97%（29/30）および特異度 89%（16/18）と一致率が高かった。一方で、PDX モデル樹立のためにがん組織が採取された後に複数の抗がん剤が使用された 81 症例の場合（PDX モデルでは同様の複数治療は実施していない）、感度は 96%（51/53）と高値であったが、特異度は 57%（16/28）と低かった。

PDX モデルを患者における薬剤感受性予測モデルとして使用する場合、陽性的中率（PPV）や陰性的中率（NPV）が指標として用いられる。PDX モデルで薬効を認めた場合に患者でも薬効を認める割合（PPV）は 85%（80/94）であり、PDX モデルで薬効を認めなかった場合に患者でも薬効を認

めなかつた割合（NPV）は 91%（32/35）だった。PDX モデルでは薬剤の感受性が過剰に評価されることがある。

**表 3 臨床薬剤感受性と非臨床薬剤感受性の比較<sup>38</sup>**

	評価項目	結果	95%信頼区間
全体 (129 症例)	感度	96% (80/83)	89%-99%
	特異度	70% (32/46)	54%-82%
	陽性的中率	85% (80/94)	76%-91%
	陰性的中率	91% (32/35)	76%-98%
初回治療例 (48 症例)	感度	97% (29/30)	81%-99%
	特異度	89% (16/18)	64%-98%
	陽性的中率	94% (29/31)	77%-99%
	陰性的中率	94% (16/17)	69%-99%
複数治療例 (81 症例)	感度	96% (51/53)	86%-99%
	特異度	57% (16/28)	37%-75%
	陽性的中率	81% (51/63)	69%-89%
	陰性的中率	89% (16/18)	64%-98%

※参考文献 38 より改変引用

### 3.6. PDX モデルの課題

患者がん組織を免疫不全マウスに移植した PDX モデルの課題として通常の PDX モデルではマウスの免疫システムだけではなくヒトの免疫担当細胞も欠如しており、免疫関連薬剤の評価は困難である。この課題を解決するため、末梢血リンパ球（PBL）や腫瘍浸潤リンパ球（TIL）が NOG や NSG マウスへ移植されることがある<sup>16</sup>。しかし、PBL や TIL の移植から 2～5 週程度で移植片対宿主反応（GVHD）が発症するため、短期間の評価しか行うことができない。この改善には、臍帯血より得られた CD34 陽性造血幹細胞（HSC）を NOG や NSG マウスへ移植することで、マウスの中でヒト造血機能の再構築が行われる<sup>39</sup>。このようなヒト化 NOG マウスやヒト化 NSG マウスへ患者がん組織を移植したヒト化 PDX モデルは免疫関連薬剤開発における有望な非臨床モデルであるが、現状のヒト化 PDX モデルだけでは不十分な部分もあり、今後の開発改良を期待したい。

## 4. PDX モデル利活用における日本の現状の調査／アンケート調査

### 4.1. アンケート調査目的

アカデミアや製薬企業における医薬品開発において、ヒト組織を免疫不全マウスへ移植した PDX モデルの利用が増えている。多くの期待が寄せられ、メリットがあると思われる PDX モデルは基礎的な論文でも散見され一般化されつつあるが、品質管理や品質保証については一定の基準がなく貴重な PDX モデルが医薬品開発に利活用されるための課題や問題点は明らかとなっていない。そこで AMED-PDX 調査研究では、抗がん剤などの薬剤開発における PDX モデルの現状と課題を調査・整理し、薬剤開発で PDX モデルが利活用されるための提言を行うことを目的としている。本アンケート調査では、日本のアカデミアおよび製薬企業の研究者を対象に、抗がん剤開発における PDX モデル利用および品質管理に関する現状を調査し、日本における PDX モデルの現状を把握することを目的とした。

### 4.2. アンケート調査方法

#### 4.2.1. 対象者

アカデミアおよび製薬企業の研究者

#### 4.2.2. 対象者基準

##### 4.2.2.1. アカデミア

国立大学法人動物実験施設協議会（国動協）会員施設（68 施設）、公私立大学実験動物施設協議会（公私動協）会員施設（186 施設）、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会（厚労働協）会員施設（24 施設）、国動協・公私動協・厚労働協非会員施設のうち研究所動物実験施設を有するがん専門施設（5 施設）および実験動物研究施設（1 施設）の動物施設管理者および研究者（合計 284 施設）

##### 4.2.2.2. 製薬企業

2019 年 2 月 27 日に国立がん研究センターにて開催された「J-PDX 創薬開発応用に関わる公開シンポジウム」へ参加し、本アンケート調査研究のために連絡先を登録した製薬企業の研究部門および開発部門の研究者（19 社）

#### 4.2.3. アンケート実施期間

2019 年 7 月 1 日（アンケート依頼開始）～2019 年 8 月 31 日（アンケート回答締切）

#### 4.2.4. アンケート調査項目

- 動物施設管理者用（4 項目）
- アカデミア研究者用（22 項目）
- 製薬企業研究部門研究者用（22 項目）

- 製薬企業開発部門研究者用（22 項目）

#### 4.2.5. アンケート調査依頼方法

アンケート書式（印刷物および電子ファイルを記録した CD-R）を郵送または電子ファイルを添付した e メールを送信

#### 4.2.6. アンケート調査回答方法

- 紙のアンケート書式に回答を記入し、そのまま返送
- 紙のアンケート書式に回答を記入しスキャンした電子ファイルまたは回答を入力した電子ファイルを CD-R に記録し、返送
- 紙のアンケート書式に回答を記入しスキャンした電子ファイルまたは回答を入力した電子ファイルを添付した e メールを返信

### 4.3. アンケート調査結果

本アンケート調査結果の概要については Cancer Science 誌の「The report of the use of patient-derived xenograft models in the development of anticancer drugs in Japan」にて報告した<sup>40</sup>。

#### 4.3.1. アンケート回答施設数および研究者数

##### 4.3.1.1. アカデミア

動物施設を有するアカデミアにおけるアンケート調査結果は、131 施設（返答率：46.1%）より返答を得た。そのうち 2 施設は、研究計画書に対する守秘義務やアンケート項目が現在実施中の研究情報に係わるものであるなどの理由で、アンケート項目への回答は得られなかった。そのため回答施設は、129 施設（有効回答率：45.4%）であり、これら有効回答の集計を行った。

動物施設に関する項目については、全 129 施設の動物施設管理者 129 名より回答があった。PDX モデルなどの使用状況に関する項目については、26 施設の研究者 79 名より回答があった。そのうち、「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答したのは 14 施設の研究者 19 名であり、4.3.4. に結果を集計した。「PDX モデル使用なし」または「抗がん剤開発なし」と回答したのは 16 施設の研究者 60 名であるが、「PDX モデル使用なし」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 7 施設の研究者 21 名および「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発なし」と回答した 3 施設の研究者 3 名について、4.3.5. に結果を集計した。

##### 4.3.1.2. 製薬企業

本アンケート調査研究のために連絡先を登録した製薬企業におけるアンケート調査結果は、8 社（回答率：42.1%）の 9 名より回答を得た。9 名のうち研究部門（基礎研究）の研究者が 5 名、開発部門の研究者が 4 名であり、4.3.6. に結果を集計した。

#### 4.3.2. PDX モデル使用施設数

##### 4.3.2.1. アカデミア

有効回答の得られた 129 施設のうち 17 施設（13.2%）で PDX モデルが使用されていた。PDX モデルの使用がない施設は 110 施設（85.3%）であり、2 施設は動物施設管理者では研究者による PDX モデルの使用状況が不明との回答だった。

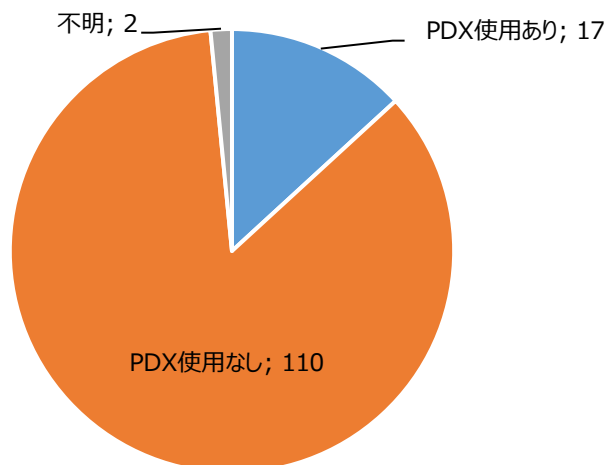


図 1 PDX モデル使用施設数（アカデミア）

##### 4.3.2.2. 製薬企業

回答が得られた 8 社のうち 6 社（75.0%）で PDX モデルが使用されていた。

#### 4.3.3. PDX モデルを飼育している動物施設の状況

##### 4.3.3.1. 病院併設の状況

PDX モデルが使用されている動物施設 17 施設のうち 16 施設（94.1%）は病院併設型の研究施設だった。1 施設は病院を併設していない PDX モデルのベンダー施設だった。

##### 4.3.3.2. PDX モデルに使用されているマウス系統

人由来がん組織を移植する PDX モデルには、重度免疫不全マウスを含めて多種の免疫不全マウスが使用されている。今回の調査にて PDX モデルに使用されているマウス系統は、nude マウス、scid マウス、NOD/scid マウス、scid/beige マウス、NOG マウスまたは NSG マウス、Rag2 KO マウス、Rag2 KO/Jak3 KO マウスと多岐にわたっていた。無毛で取り扱いが容易な nude マウスと遺伝子組換えマウスであるが重度の免疫不全マウスであり腫瘍移植成功率の高い NOG マウスまたは NSG マウスの使用が最も多くそれぞれ 12 施設（70.6%）であり、1 施設を除いて nude マウス、NOG マウスまたは NSG マウスのいずれかのマウスが使用されていた。それ以外の系統について、scid マウス（6 施設、35.3%）

および NOD/scid マウス（5 施設、29.4%）は比較的使用施設が多かった。一方で、scid/beige マウスは 2 施設（11.8%）、Rag2 KO マウスおよび Rag2 KO/Jak3 KO マウスはそれぞれ 1 施設（5.9%）と使用施設は限られていた。これは、論文検索による最近の PDX モデルにおけるマウス系統の使用状況とほぼ同様の傾向だった<sup>10</sup>。

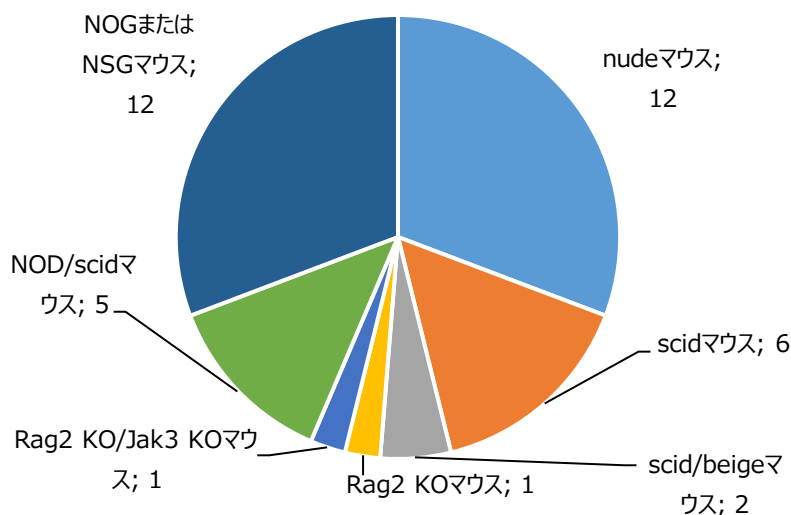


図 2 PDX モデルで使用されているマウス系統

表 4 で示しているように、費用と取り扱いの容易性から nude マウスを使用するケースと、免疫不全度から最も免疫が低下した系統であり人由来がん組織がより生着しやすい NOG マウスや NSG マウスを使用するケースが大半を示す結果であった。このふたつの系統の間にある scid マウスや NOD/scid マウスは入手が容易で汎用されている系統ではあるが、NOG マウスまたは NSG マウスの使用数が増えるに従い、scid マウスや NOD/scid マウスの PDX モデルへの使用は徐々に少なくなっている。販売ブリーダー数が少ない scid/beige マウスや Rag2 KO マウス、各研究者で系統維持する必要がある Rag2 KO マウスや Rag2 KO/Jak3 KO マウスはごく限られた施設でのみでの使用となっている。特に研究者で系統維持を行う場合は、微生物学的保証や遺伝学的保証など、マウス系統の品質管理・品質保証が必要となってくるため、一部の限られた研究でのみ使用されることとなる。本当に使用する必要がある場合は、ブリーダーによる管理体制の元、安定的に供給されることが重要となってくる。

表 4 PDX モデルで使用されるマウス系統

系統名	nude	scid	scid/beige	Rag2 KO	Rag2 KO/ Jak3 KO	NOD/scid	NOG または NSG
国内頒布開始年	1987	1992	2013			2006	2012
入手可能 ブリーダー数 <sup>※1</sup>	3 社	3 社	1 社 <sup>※2</sup>	1 社 <sup>※3</sup>	なし (自家繁殖)	2 社 <sup>※2, 4</sup>	2 社 <sup>※2, 4</sup>
価格 (円) <sup>※5</sup>	5,980	6,600	5,510	50,000 <sup>※6</sup>		11,250	23,000

系統名		nude	scid	scid/beige	Rag2 KO	Rag2 KO/ Jak3 KO	NOD/scid	NOGまたは NSG
免疫機能	成熟T細胞	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	成熟B細胞	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	NK細胞	あり	あり	機能不全	あり	なし	機能不全	なし
	樹状細胞	あり	あり	あり	あり	あり	機能不全	機能不全
	マクロファージ	あり	あり	あり	あり	あり	機能不全	機能不全
	補体活性	あり	あり	あり	あり	あり	なし	なし
遺伝子組換えマウス		×	×	×	○	○	×	○
使用施設数		12	6	2	1	1	5	12
使用施設割合		70.6%	35.3%	11.8%	5.9%	5.9%	29.4%	70.6%
最近の傾向 <sup>10</sup>		21	6	2	0	0	4	15
使用率 <sup>10</sup>		43.8%	12.5%	4.2%	0.0%	0.0%	8.3%	31.3%

※1：国内大手ブリーダー（日本チャールスリバー、日本クリア、日本エスエルシー）の調査、※2：日本チャールスリバー、※3：米国ジャクソン研究所（国内では日本チャールスリバーより入手）、※4：日本クリア、※5：4週齢マウス・一般向け価格、※6：4週齢20匹輸入の場合1匹あたりの価格

#### 4.3.3.3. PDX マウスの飼育環境

##### 4.3.3.3.1. 飼育室

一般的に論文などではマウス飼育環境については記述されておらず、本アンケート研究では日本国内における PDX マウス飼育状況を把握できる貴重なものであった。免疫不全マウスの観点からは特定の病原微生物が存在しない specific pathogen free (SPF) 区域における飼育管理が求められる。一方で人由来組織を使用することによる未診断および未知の病原微生物の可能性を考慮して通常 (conventional) 区域もしくは感染区域 (P2A 実験室、バイオ・ケモハザード実験室を含む) での対応の可能性が有る。

本アンケート調査では、SPF 区域が 14 施設、通常区域が 3 施設であり、感染区域での飼育は 1 施設で行われていた（複数回答あり）。飼育室の差圧管理に関しては、陽圧管理が 13 施設（76.5%）、陰圧管理が 3 施設（17.6%）であり、差圧管理を行っていない動物室が 1 施設（5.9%）だった。SPF 区域での飼育が多いことにより、マウスの免疫不全状況を考慮した管理が行われていることが解る。一方で、明らかに感染症を有している患者由来組織を使用する場合は、感染区域を使用するなど個別の対応も求められる。

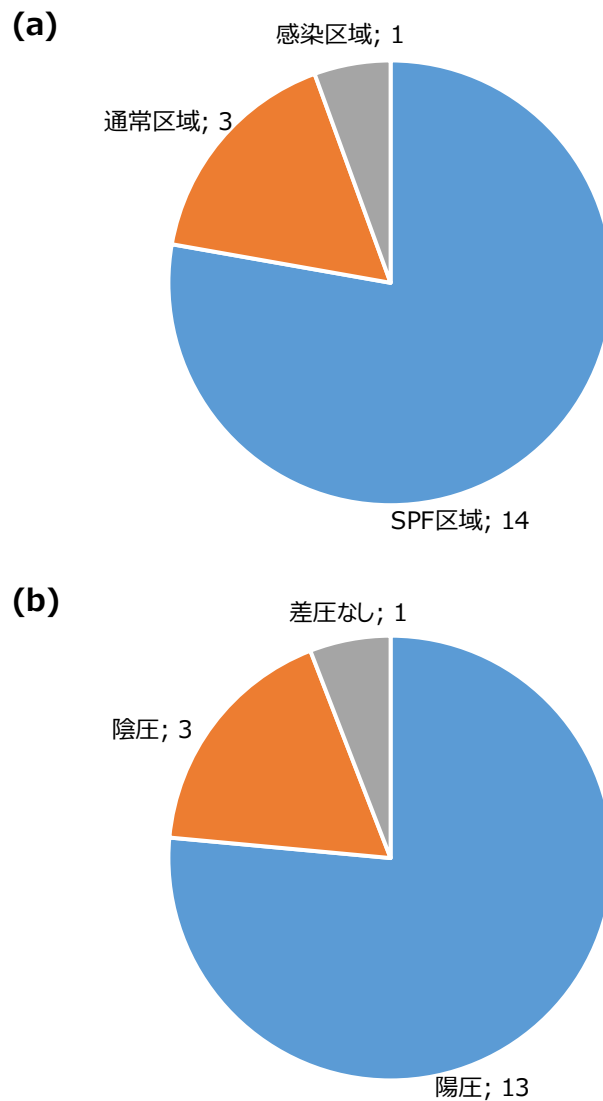


図 3 PDX マウスの飼育室  
(a)飼育区域、(b)室圧管理

#### 4.3.3.3.2. 飼育ラック

マウス飼育ケージの保管は、普通飼育棚（オープンラック）、フィルターを介した換気を行うアイソレーションラック（アイソラック）、個別ケージの換気を行う個別換気システム（IVC、individually ventilated cage）ラック、および周囲と完全に遮断されたビニールアイソレーターなどで行われる。

オープンラックが 3 施設、ビニールアイソレーターが 2 施設で使用されていた。オープンラックについて導入コストは抑えられるが周囲との隔離ができないため、免疫不全マウスもしくは感染実験マウスでの使用頻度は少ない。一方でビニールアイソレーターは周囲と完全に遮断できるため免疫不全マウスおよび感染実験マウス、無菌マウスなどいずれにも適した飼育機器であるが、収納できるケージ数に制限があったり、操作が面倒だったりして、汎用性に劣る。そのため、ほとんどの施設（16 施設、94.1%）がアイソラック



(11 施設) または IVC ラック (7 施設) を使用していた (複数回答あり)。アイソラックおよび IVC ラックには、給気側および/または排気側に HEPA フィルター (0.3 $\mu\text{m}$  の粒子に対して 99.97%以上の粒子捕集率を有するエアフィルターと定義) が内蔵され、陽圧または陰圧で管理することができる。ラックの差圧は飼育室の差圧と同様に、空気・飛沫伝播性微生物から動物を防護する際には陽圧管理とし、感染動物から排出される微生物から研究者や飼育担当者を防護する際には陰圧管理とする。アイソラックまたは IVC ラックを使用している 16 施設のうち、陽圧管理が 10 施設 (62.5%)、陰圧管理が 6 施設 (37.5%) だった。飼育室の差圧管理に比べて飼育ラックを陰圧管理している施設が多いこと (飼育室 : 17.6%、飼育ラック : 37.5%) について、半数近い施設は PDX マウスを潜在的な感染陽性として取り扱っていることが推測された。しかし、免疫不全マウスを使用しているため飼育室全体としては、感染区域や陰圧管理ではなく SPF 区域の陽圧管理という状況で飼育されていると推測された。以上より、PDX マウスは SPF 管理された陰圧管理の飼育ラックでの飼育が推奨されるが<sup>41,42</sup>、多くのアカデミアや外部委託機関では陽圧管理の個別換気システムラックを使用しているため、BSL2 に準じた各施設の SOP に従った飼育が望まれる。

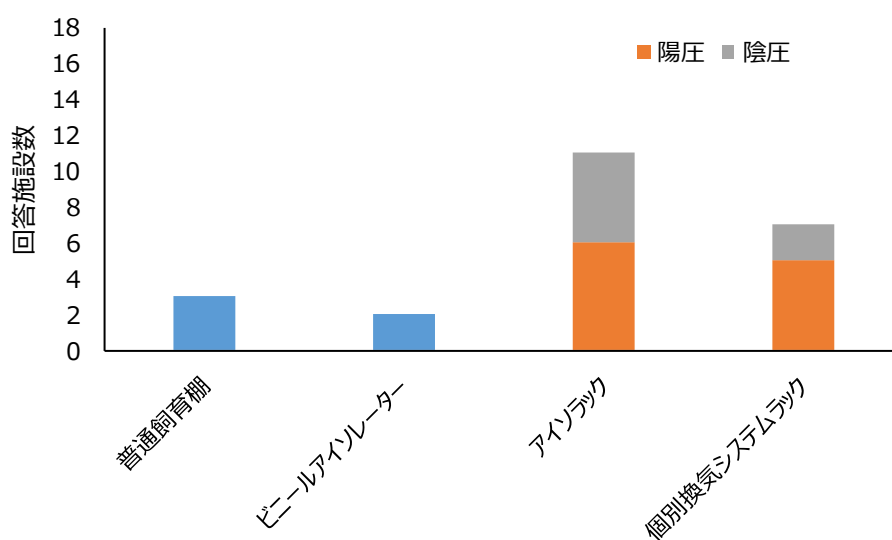


図 4 PDX マウスの飼育ラック

#### 4.3.3.3.3. 飼育関連資材

マウスの飼育で使用する、ケージ、飼料および飲料水の滅菌状況について調査した。17 施設のうち、滅菌ケージは 16 施設 (94.1%)、滅菌飼料は 13 施設 (76.5%)、滅菌水は 12 施設 (70.6%) で使用されていた。PDX モデルでは免疫不全マウスを使用しているため、ケージ、飼料、飲料水はいずれも滅菌して使用する施設が多かった。

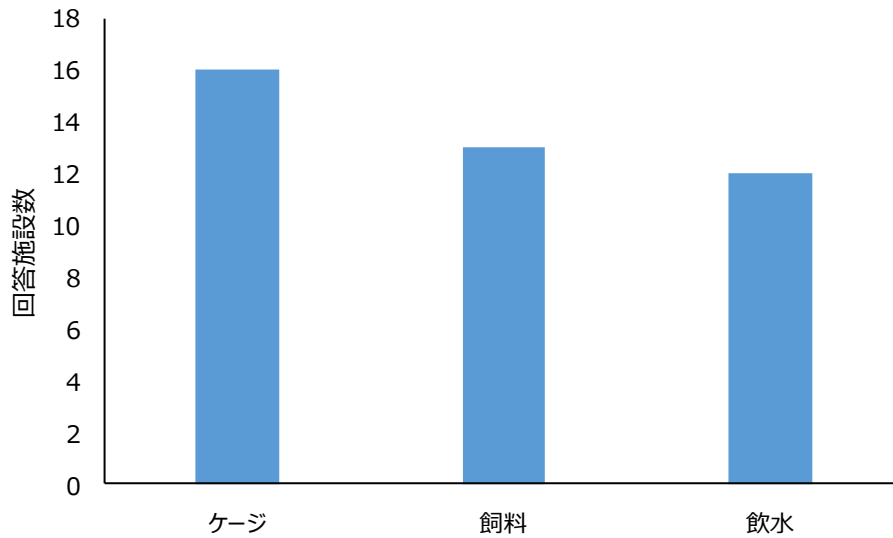


図 5 マウス飼育関連資材滅菌状況

#### 4.3.3.3.4. 廃棄物処理

PDX マウスの飼育で生じる廃棄物の処理について、特別な対応なしまたは産業廃棄物として処理している施設が 6 施設（35.3%）、BSL2 準拠（医療用廃棄物として処理を含む）の処理をしている施設が 11 施設（64.7%）だった。やはり廃棄物処理についても、多くの施設で PDX マウスを潜在的な感染陽性として取り扱っていることが推測された。

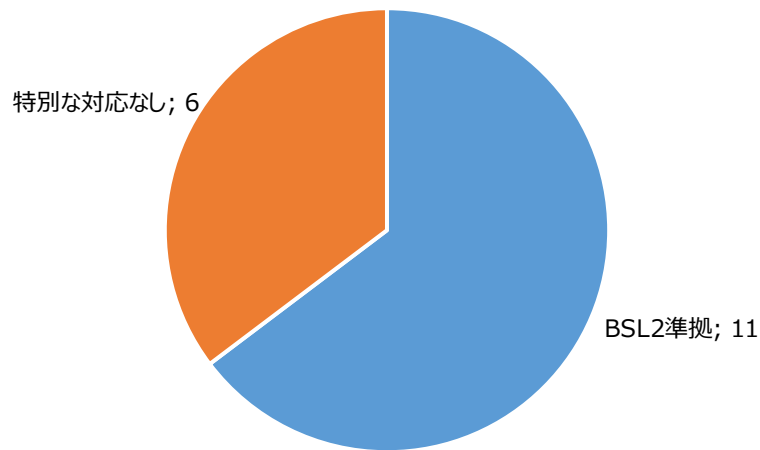


図 6 廃棄物処理方法

#### 4.3.4. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（アカデミア）

「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 14 施設の研究者 19 名のアンケート結果を以下にまとめる。なお、本回答者には配布可能な PDX モデルライブラリである、J-PDX（国立がん研

究センター）、F-PDX（福島県立医科大学）および実験動物中央研究所が含まれている。

#### 4.3.4.1. 使用している抗がん剤の種類

本アンケートでは既存薬剤と新規開発薬剤の区別は行っていないが、細胞傷害性抗がん剤と低分子の分子標的剤がそれぞれ 10 名（52.6%）と最も使用頻度が高かった。次いで、抗体やタンパク製剤が 7 名（36.8%）、リポソームやミセルなどの高分子抗がん剤と免疫チェックポイント阻害剤がそれぞれ 5 名（26.3%）、CAR-T などの細胞製剤が 4 名（21.1%）、がんペプチドワクチンが 2 名（10.5%）だった（複数回答あり）。

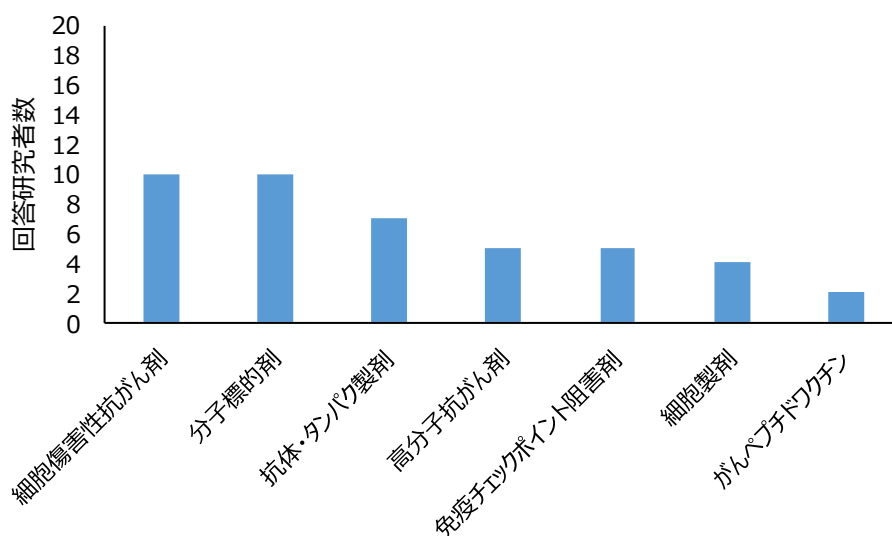


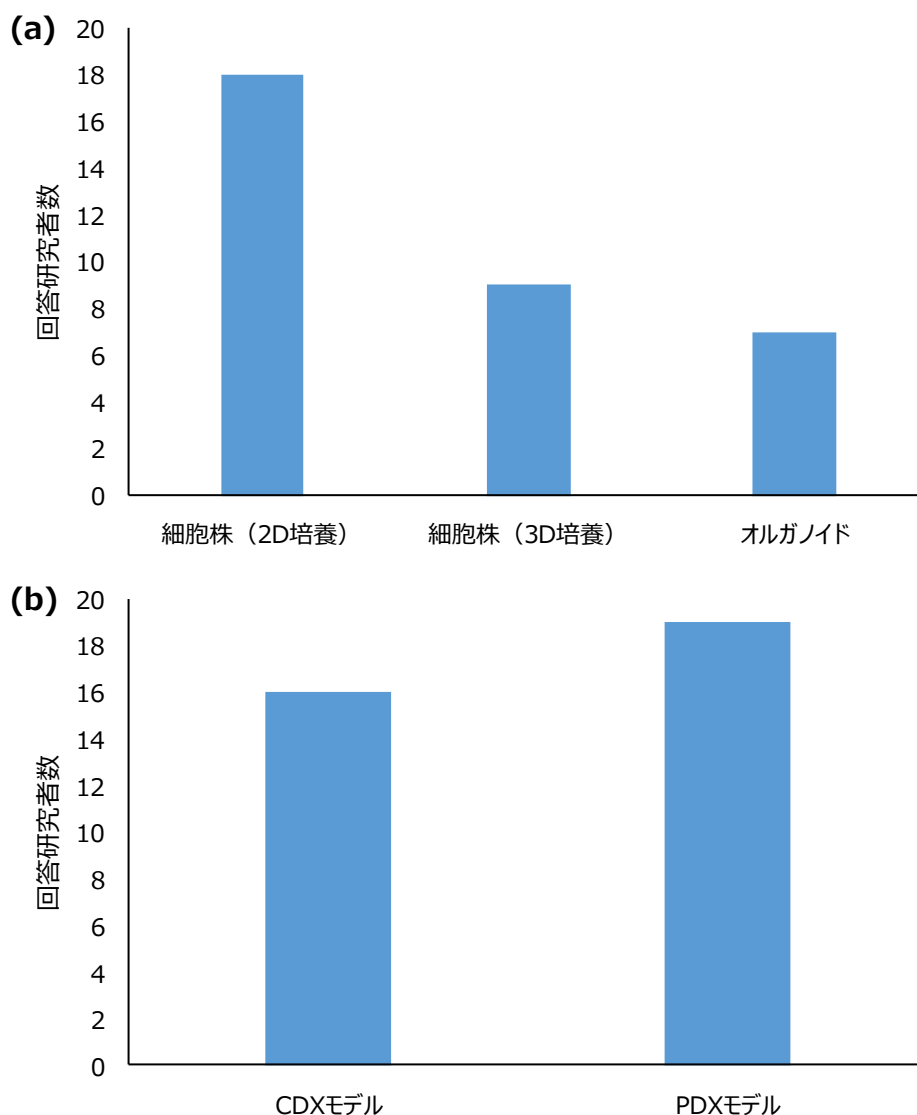
図 7 使用している抗がん剤の種類

#### 4.3.4.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル

患者由来試料を用いた非臨床モデルは、細胞培養室などで細胞などを用いる in vitro モデル（生体から得られた試料を生体外で使用する ex vivo モデルを含む）と、動物室などでマウス生体における評価を行う in vivo モデルに分けられる。In vitro モデルには、単一クローン化された細胞株を培養皿上で単層に培養する 2D 培養モデルと、表面を低接着加工された培養皿や細胞外マトリックスなどに包埋して球形に培養するスフェロイドなどの 3D 培養モデル、がん細胞だけでなくがん間質細胞などを一緒に培養し臓器のような構造を形成させるオルガノイドモデルがある。一方で in vivo モデルには、細胞株をマウスへ移植する cell-line derived xenograft（CDX）モデルと、患者由来試料を移植する PDX モデルがある。

In vitro モデルでは、2D 培養モデルが 18 名（94.7%）と最も多く、3D 培養モデル（9 名、47.4%）やオルガノイドモデル（7 名、36.8%）は半数以下の使用頻度だった。この理由として、3D 培養やオルガノイドの作製および薬剤感受性試験の評価方法が一般化されていないことが挙げられる。一方で本項では PDX モデルを薬剤開発で使用している研究者の回答結果をまとめているためバイアスがかかっているが、in vivo モデルでは PDX モデル（19 名、100%）、CDX モデル（16 名、84.2%）

ほとんどの研究者が両方のモデルを使用しているという回答結果であった。その他のモデルは、脳切片培養モデルやマウスのがん細胞を同系マウスへ移植するモデル、遺伝子組換えマウスモデル（genetically engineered mice model、GEMM）による自然発がんモデルの使用がそれぞれ 1 名から回答された。



**図 8 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル**  
**(a) in vitro モデル、(b) in vivo モデル**

薬剤感受性試験におけるそれぞれのモデルの使い分けについて多くの研究者は、細胞株（多くの場合は 2D モデル）の後に CDX モデル、さらに PDX モデルで評価するなど、段階的に前のモデルの再現性を評価するために使用しているとの回答だった。細胞株は基礎研究や薬剤スクリーニング、特定の遺伝子導入や遺伝子ノックアウトによる評価に使用されている。CDX モデルは細胞株実験の再検証以外に、細胞株と同様に特定の遺伝子を導入またはノックアウトした細胞を移植することの生体内での評価に使用

されている。PDX モデルは CDX モデルの再検証以外に、臨床応用または個別化医療に向けた前臨床研究に使用されるとの意見が多かった。PDX モデルを使用するキーワードとしては、がん組織の heterogeneity・多様性、がん微小環境、症例間の比較などであるが、それらを実現するためのバイオリソース目的と言う回答もあった。

#### 4.3.4.3. PDX モデルを使用している非臨床研究

PDX モデルを使用する非臨床研究は、抗がん剤の効果を評価する薬効薬理試験が最も多く 17 名 (89.5%) が使用していると回答した。3.4.2. で述べたように、研究者は PDX モデルをヒト組織に近いモデルとして考えて研究を行っているため、単なる薬効薬理試験だけではなく腫瘍の本態解明 (11 名、57.9%) やイメージング実験 (7 名、36.8%) にも PDX モデルは使用されていた。少数意見では、薬物動態試験や薬剤デリバリー実験 (それぞれ 3 名、15.8%)、毒性実験 (2 名、10.5%) も行われていた。PDX モデルの樹立および提供といった回答 (3 名、15.8%) もあった。

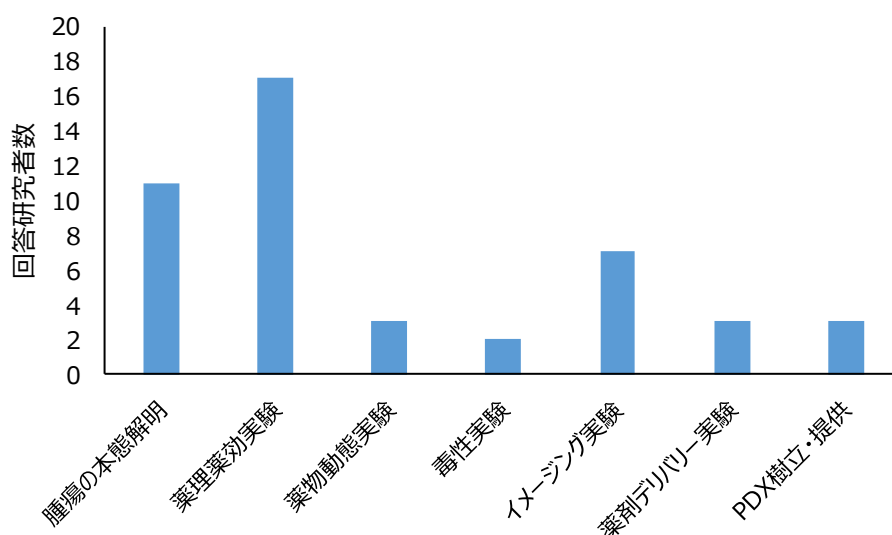


図 9 PDX モデルを使用している非臨床研究

#### 4.3.4.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来

PDX モデルを用いた研究は、ほとんどが自施設 (18 名、94.7%) で実施されており共同研究施設 (4 名、21.1%) でも実施されていたが、PDX モデル研究を外部委託しているアカデミアの研究者はいなかった。

PDX モデルで使用したヒト腫瘍組織の由来は、自施設の患者 (16 名、84.2%) が最も多く、次いで共同研究施設の患者 (8 名、42.1%)、購入したヒト組織 (4 名、21.1%) となっていた。実験場所と同様に、外部委託先でのヒト腫瘍組織を利用しているアカデミアの研究者はいなかった。

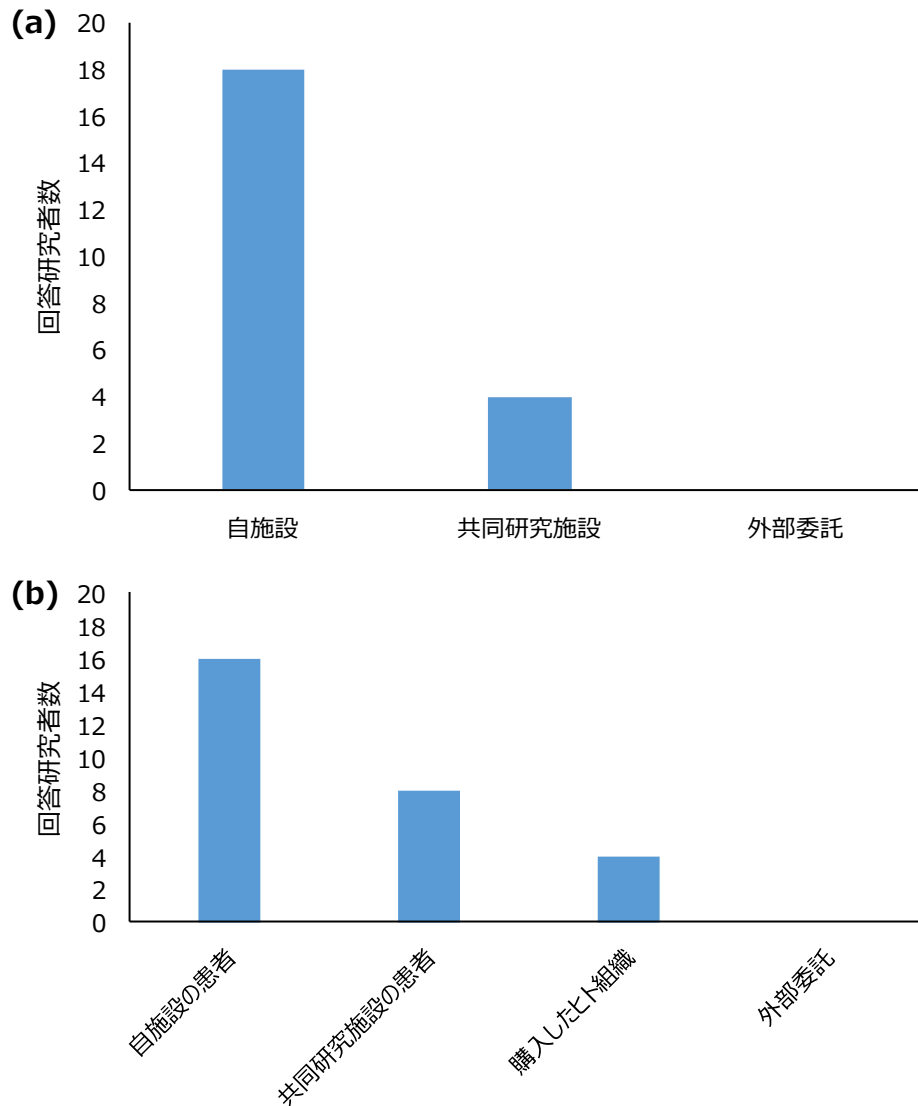


図 10 PDX モデルの研究実施場所とヒト腫瘍組織の由来  
(a)研究の実施場所、(b)ヒト腫瘍組織の由来

#### 4.3.4.5. PDX モデルで使用しているがん種

PDX モデルライブラリを除く 16 名の研究者の回答をまとめると、大腸がんと膵がんがそれぞれ 5 名と最も多く、次いで脳腫瘍と卵巣がんがそれぞれ 4 名、胃がんと乳がんがそれぞれ 3 名となった。ひとりの研究者で数十症例の PDX モデルを保有しているがん種は、胃がん、大腸がん、膵がん、乳がんだった。

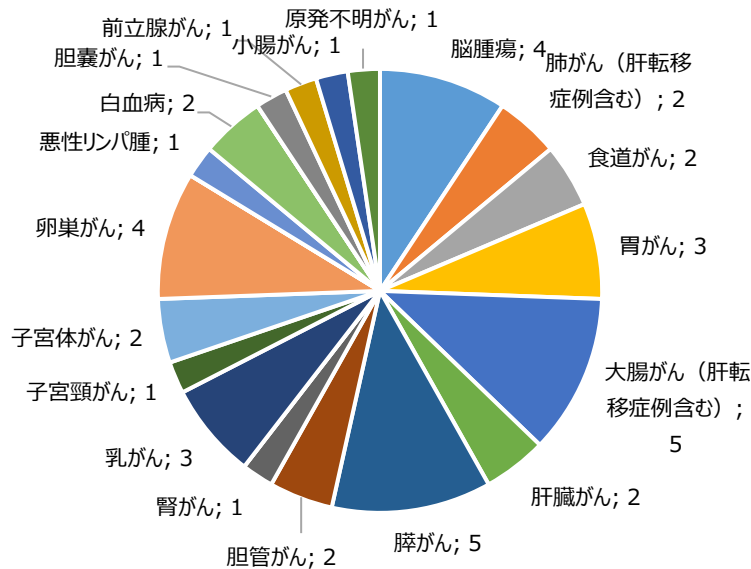


図 11 PDX モデルで使用されているがん種

PDX モデルライブラリのうち、J-PDX と F-PDX からは公開可能な情報が回答された。F-PDX についてはホームページ (<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/provision/f-pdx/>) に公開されている情報について追記した。いずれも 100 症例を超える PDX モデルを保有しており、利用可能な日本人 PDX ライブラリとして有用である。

表 5 ヒト腫瘍組織の生着率

がん種	J-PDX			F-PDX	
	登録数	生着数	生着率 (%)	生着数 <sup>※1</sup>	生着率 (%)
大腸がん	258	102	39.5	16	34.1
肺がん	243	45	18.5	15	6.7
希少がん・肉腫	152	38	25.0	13	11.8
乳がん	77	19	24.7	2	2.4
胃がん	58	8	13.8	2	
膵がん	51	17	33.3		
脳腫瘍	48	11	22.9	3	1.5
胆道がん	35	14	40.0	1	
卵巣がん	32	6	19	21	10.7
子宮体がん	30	7	23.3	21	15.9
食道がん	26	9	34.6		
胸腺がん	23	2	8.7		
胸腺腫	18	2	11.1		
悪性中皮腫	16	3	18.8	1	
子宮頸がん	14	4	28.6	17	26.3
白血病	10	0	0.0	30	7.2
悪性リンパ腫	9	1	11.1		
肝細胞がん	8	1	12.5		

がん種	J-PDX			F-PDX	
	登録数	生着数	生着率 (%)	生着数 <sup>※1</sup>	生着率 (%)
悪性黒色腫	7	1	14.3		
多発性骨髄腫	3	0	0	1	
頭頸部がん	2	1	50.0	1	
腎がん	2	1	50		
甲状腺がん	1	0	0		
膀胱がん	1	1	100		
絨毛がん				1	
精巣腫瘍				1	
腹膜がん				2	
肛門管がん				1	

※1：F-PDX ホームページ (<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/provision/f-pdx/>) より取得

閲覧日：2020年4月14日

#### 4.3.4.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書

ヒト腫瘍組織から各自で PDX モデルを作製している研究者 18 名について、標準作業手順書 (standard operating procedure, SOP) の有無を質問した。SOP を作成しており SOP に沿った管理が行われているとの回答したのは 5 名 (27.8%) だった。多くの研究者は、SOP までには作成していないものの PDX 作製手順が決まっていると回答した (12 名、66.7%)。手順も決まっていないと回答した研究者は 1 名だけだった。

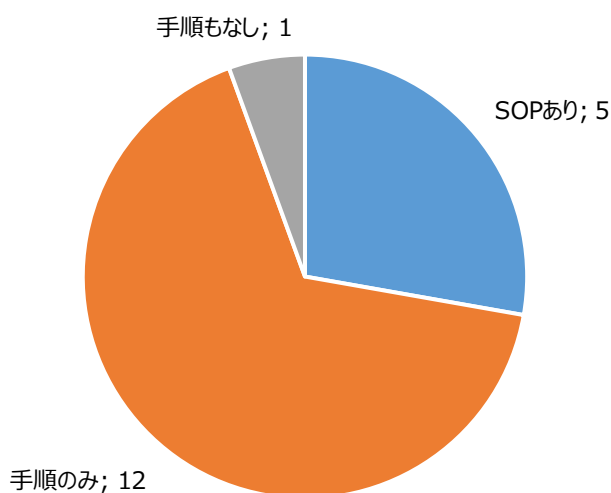


図 12 PDX モデル作製における標準作業手順書作成状況

#### 4.3.4.7. PDX モデルの品質管理項目

##### 4.3.4.7.1. 患者に関する情報

腫瘍組織を提供して頂いた患者に関する情報のうち、年齢 (18 名、94.7%)、性別 (18 名、



94.7%)、疾患名 (19 名、100%) および同意取得状況 (17 名、89.5%) はほとんどの研究者が記録していた。治療歴 (14 名、73.7%)、既往歴 (12 名、63.2%)、感染症 (13 名、68.4%) および研究課題番号 (12 名、63.2%) も必要な情報であるが、HLA 型 (2 名、10.5%) および人種 (3 名、15.8%) の記録はほとんど行われていない。ただし、HLA 型についてはがんペプチドワクチンの研究などに関して記録が必要な情報であるし、海外の施設との共同研究などで PDX モデルを使用する場合には人種の記録も必要になってくる。

#### 4.3.4.7.2. 患者がん組織に関する情報

患者がん組織に関する情報は、原発部位 (15 名、78.9%) および病理診断 (15 名、78.9%) の記録割合が多く、取得した組織が原発巣か転移巣かの記載 (12 名、63.2%)、がん組織を取得した臓器・部位 (10 名、52.6%)、TNM などの臨床病期 (11 名、57.9%) および手術・生検・腹水など取得した検体の種類 (14 名、73.7%) も多くの研究者が記録していた。EGFR や HER2 などの遺伝子発現情報 (9 名、47.4%) は半数程度の研究者が記録していた。

#### 4.3.4.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報

品質管理 (quality control, QC) や品質保証 (quality assurance, QA) には、実施する検体と実施する項目がある。実施する検体について、患者より取得されたがん組織 (12 名、63.2%) および樹立時点での PDX 組織 (11 名、57.9%) は多くの研究者が比較対象とする検体である一方で、継代を重ねた PDX 組織 (9 名、47.4%) を用いている研究者は半数以下だった。QC/QA の方法について、多くの研究者は免疫組織化学検査を含む病理組織学的特徴の比較 (12 名、63.2%) を行っているが、ゲノム情報 (7 名、36.8%) および遺伝子発現情報 (5 名、26.3%) の比較は限定的であった。オミックス情報 (1 名、5.3%) は限られた施設において症例を絞った記録が行われていた。

#### 4.3.4.7.4. PDX モデル作製に関する情報

PDX モデルの移植可能マウス系統について、16 名 (84.2%) は記録していると回答しており、何らかの移植可能マウス系統の記録は必要である。PDX モデルの時期を考慮すると、PDX モデル樹立時の系統の記録 (13 名、68.4%) が重視され、維持時の系統の記録 (8 名、42.1%) は半数程度だった。PDX モデルに使用するマウスの性別 (16 名、84.2%) はほとんどの研究者が記録しているが、PDX モデル維持時の条件について、移植する動物系統の差異 (6 名、31.6%) および移植部位としての同所・異所 (6 名、31.6%) ともにあまり記録されていない。継代数の記録は必要 (16 名、84.2%) である。PDX 組織の保管記録について、在庫管理 (7 名、36.8%) はあまり記録されておらず、-80°C の超低温庫や液体窒素などでの保管が必要であるものの保管温度状況を記録している研究者はほとんどいなかった (3 名、15.8%)。3 継代目以降のワーキングストックなどから PDX 組織をマウスへ移植する際、腫瘍の生着率の記録は多くの研究者が行っている (12 名、63.2%) が、腫瘍の増殖速度の記録はあまり行われていない (7 名、36.8%)。免疫研究におけるヒト免疫細胞をマウス

へ移植するヒト化マウスについて、免疫細胞ヒト化の記録は必要と考えられるが、今回のアンケートでは 1 名 (5.3%) の回答のみだった。

#### 4.3.4.7.5. その他の情報

当該 PDX モデルを作製したもしくは使った論文や学会発表などの情報については多くの研究者が記録していた (12 名、63.2%)。既存の抗がん剤に対する PDX モデルの薬剤感受性についてはあまり記録されていない (5 名、26.3%)。継代過程でクロスコンタミなどが起きていないことの確認までは記録していない研究者がほとんどであった (2 名、10.5%)。

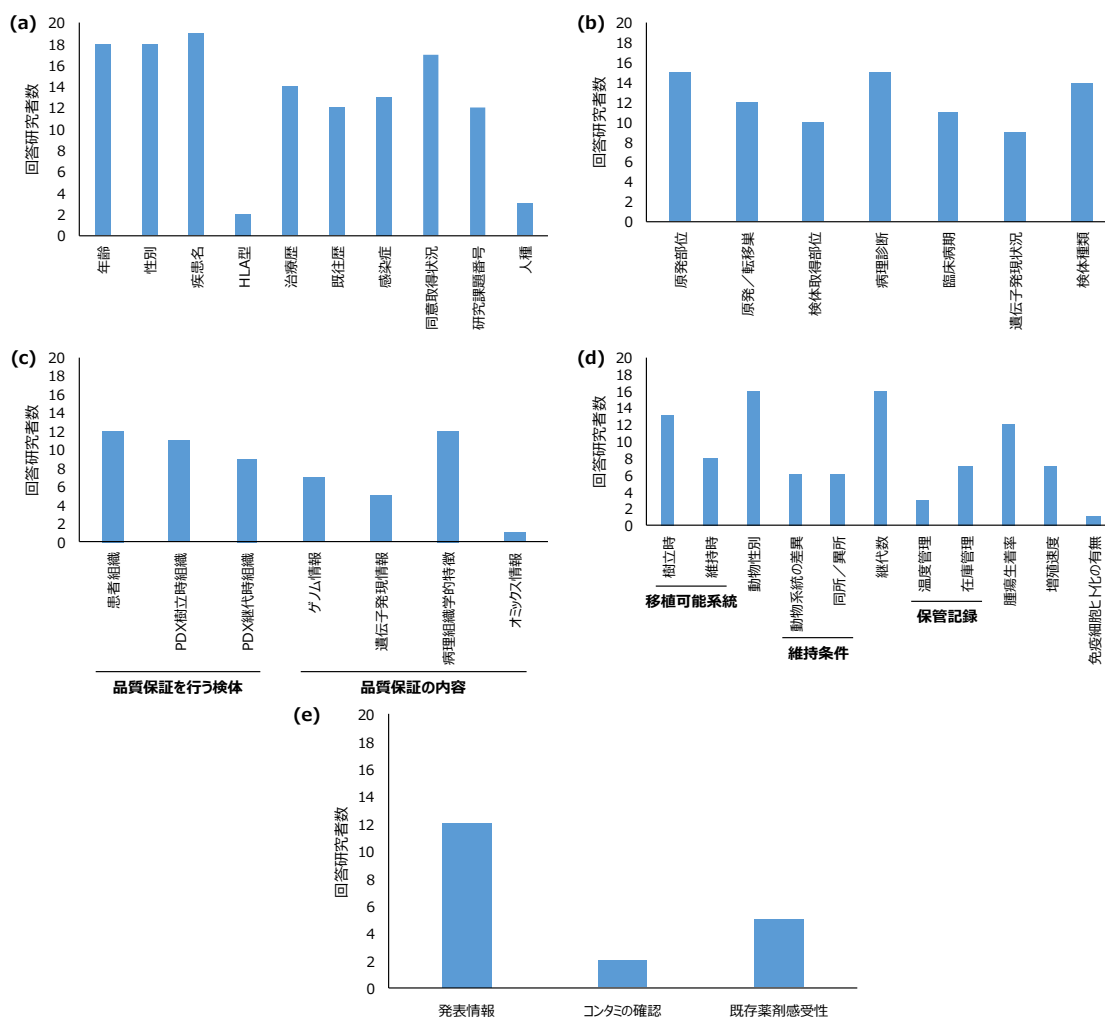


図 13 PDX モデルに付随した情報の記録状況

(a)患者に関する情報、(b)患者がん組織に関する情報

(c)品質保証に関する情報、(d)PDX モデル作製に関する情報、(e)その他の情報

#### 4.3.4.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数

樹立時 (P0) を基準として、1 継代目 (P1) の使用は 4 名 (9.3%)、2 継代目 (P2) は 7 名

(16.3%)、3 継代目 (P3) は 9 名 (20.9%)、4 継代目 (P4) は 7 名 (16.3%)、5~9 継代目 (P5~P9) は 10 名 (23.3%) であり、継代数の少ない P2 までよりも PDX 組織の保管数やモデルの安定作製の観点から P3 もしくは P5~P9 での使用が多いと言う回答結果であった。10 継代目以降でも使用していると回答した研究者が 6 名 (14.0%) いるが、この場合は継代を重ねた時点での品質保証が必要となってくると考えられる。

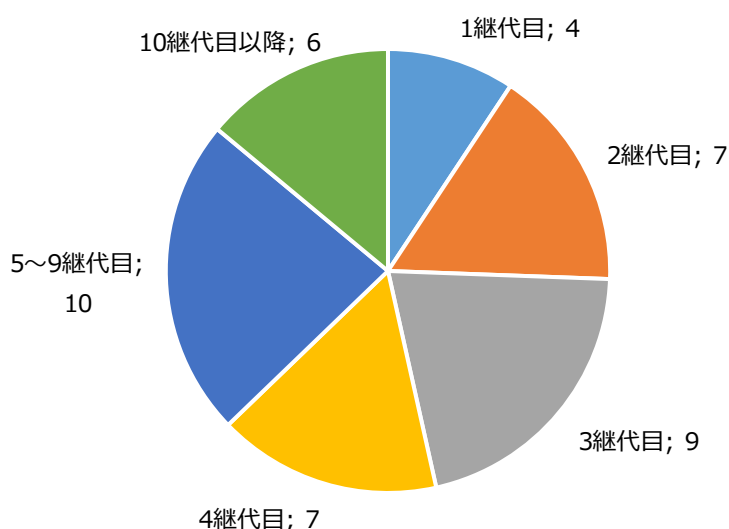


図 14 実験で使用している PDX モデルの継代数

#### 4.3.4.9. ヒト化マウスの使用について

一般的に PDX モデルで使用されるヒト化マウスはヒトの免疫細胞を移植したマウスを表しており、放射線照射により骨髄を破壊したマウスに末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell、PBMC) または造血幹細胞 (hematopoietic stem cell、HSC) を移植することで作製される。今回のアンケート結果でも、PBMC 移植によるヒト化マウスを使用していると回答した研究者は 4 名 (21.1%) おり、臍帯血などから得られる HSC 移植によるヒト化マウスを使用していると回答した研究者も 1 名いた。一般的ではないが、再生 T 細胞を移植していると回答した研究者も 1 名いた。その一方で、選択肢には入れていたもののヒト由来の腫瘍間質またはヒト由来の腸内細菌と回答した研究者はいなかった。

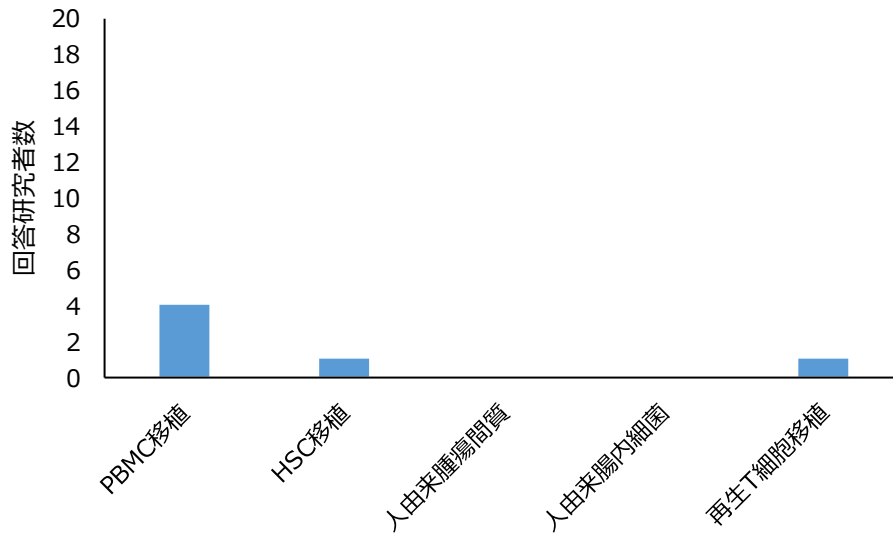


図 15 ヒト化マウスの種類

#### 4.3.4.10. PDX モデルを使用するためのサポート体制

PDX モデルを使用するために必要なサポートは、資金が最も多く 16 名（84.2%）であり、次いで PDX 使用におけるガイドラインが 9 名（47.4%）、アジアに多いがん種や希少がんなどに特化した PDX プロジェクトと病理組織の判定がそれぞれ 8 名（42.1%）、SOP の一般化と PDX モデルの成功事例の情報がそれぞれ 5 名（26.3%）、シンポジウム・ワークショップの開催など学会の支援が 4 名（21.1%）であった。その他自由記載で、PDX モデルの樹立から保管までの品質保証・品質管理に関するガイドラインや、PDX モデルを保管する公的機関が必要であるとの回答もあった。

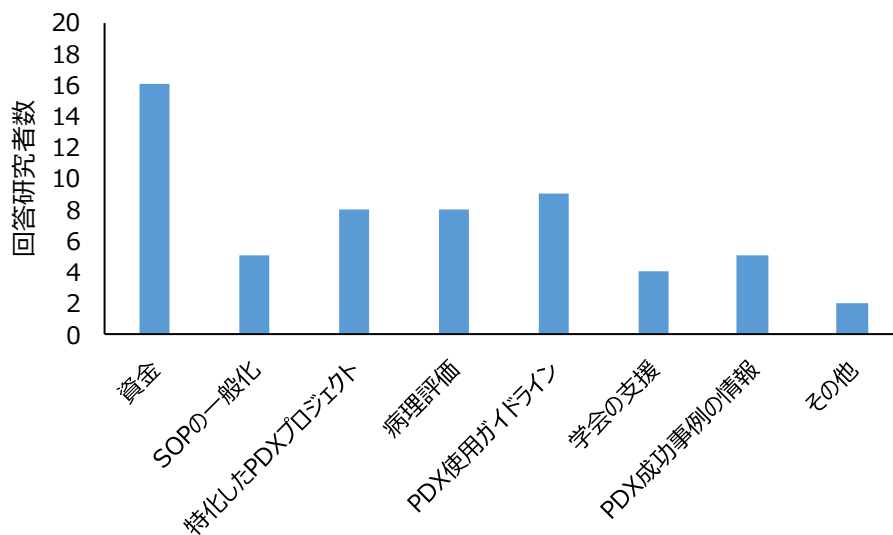


図 16 PDX モデルの利活用を促進するために必要なサポート体制

#### 4.3.4.11. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ

薬剤開発の際、基礎研究、応用研究、非臨床（前臨床）研究などいくつかのフェーズに分類される。PDX モデルを使用するのに適した研究について、最も回答が多かったのが前臨床研究に分類される薬効薬理試験（14 名、73.7%）だった。一方で、基礎研究の創薬標的分子同定（13 名、68.4%）や疾病原因究明（10 名、52.6%）も半分以上の研究者が PDX モデルの適した研究であると回答した。それ以外では、発症メカニズム究明（8 名、42.1%）、薬剤スクリーニング（9 名、47.4%）、創薬化学（6 名、31.6%）などへの応用も可能である。前臨床研究において重要な研究である、薬物動態試験（4 名、21.1%）や毒性試験（2 名、10.5%）については PDX モデルマウスである必要はないと思われる。本項はアカデミアの研究者の回答をまとめたものであるため、PDX モデルの基礎研究への利用価値を評価する結果となった。

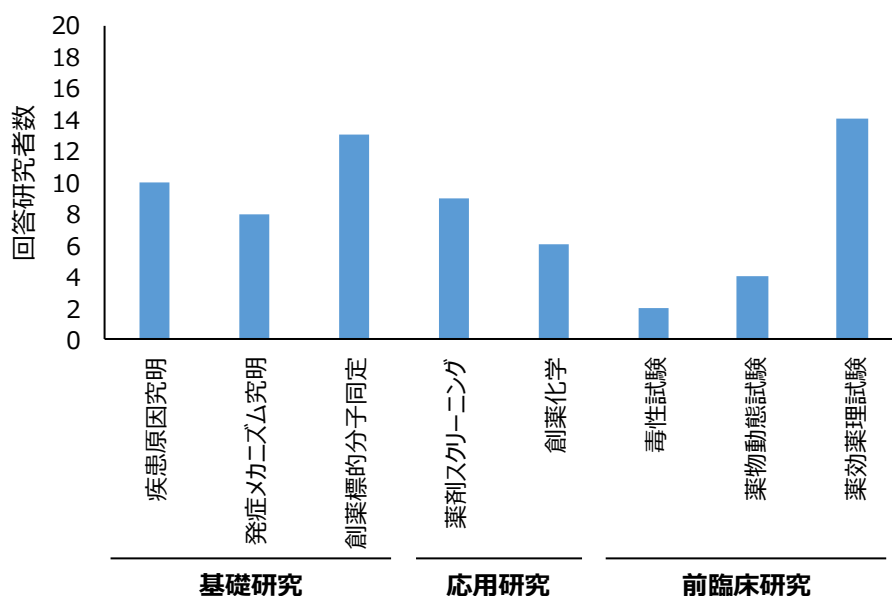


図 17 PDX モデルを使用するのに適した薬剤開発フェーズ

#### 4.3.4.12. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法

多くの研究者が PDX モデルを薬剤開発の薬効薬理試験で使用している。その評価方法は、一般的な薬効薬理試験（15 名、75%）であり、細胞株から CDX モデル、PDX モデルへ続く、一連の薬効薬理試験の最後を飾るような使用方法であった。患者と同一症例の PDX モデルにおいて薬剤感受性を比較するような co-clinical trial で使用していると回答した研究者は 4 名（20%）であった一方で、第 2 相臨床試験のように数十症例の PDX モデルを用いた PDX clinical trial の使用は 1 名（5%）のみだった。アカデミアの 1 研究室で数十症例の PDX モデルを有することは稀であり、CRO を利用するなど試験を外注することもほとんどないため PDX clinical trial の使用が少ないという結果となった。

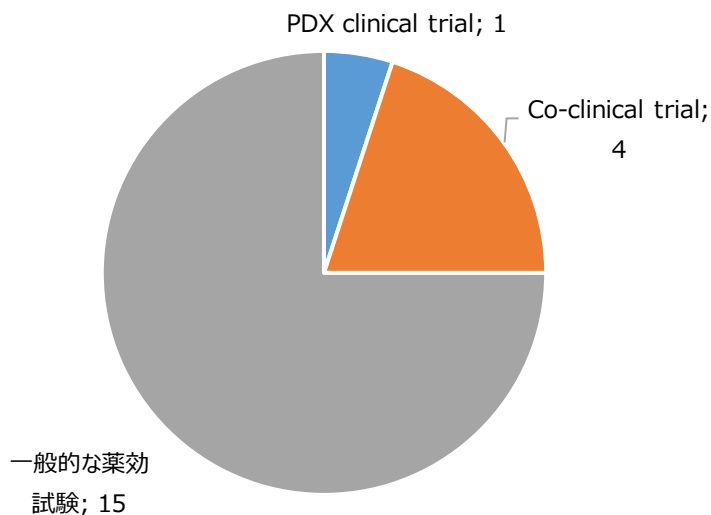


図 18 PDX モデルを使用した薬効薬理試験の評価方法

#### 4.3.4.13. PDX モデルが役立つ場面

PDX モデルが役立つ場面について、創薬のため（16 名、84.2%）と将来の患者のため（15 名、78.9%）の回答が多く、次いで個別化医療のためが 12 名（63.2%）との結果だった。PDX モデルは樹立し使用できるまで数か月の時間を要するため PDX モデルの元となった患者のために PDX モデルが役に立つと回答した研究者は 5 名（26.3%）に留まった。

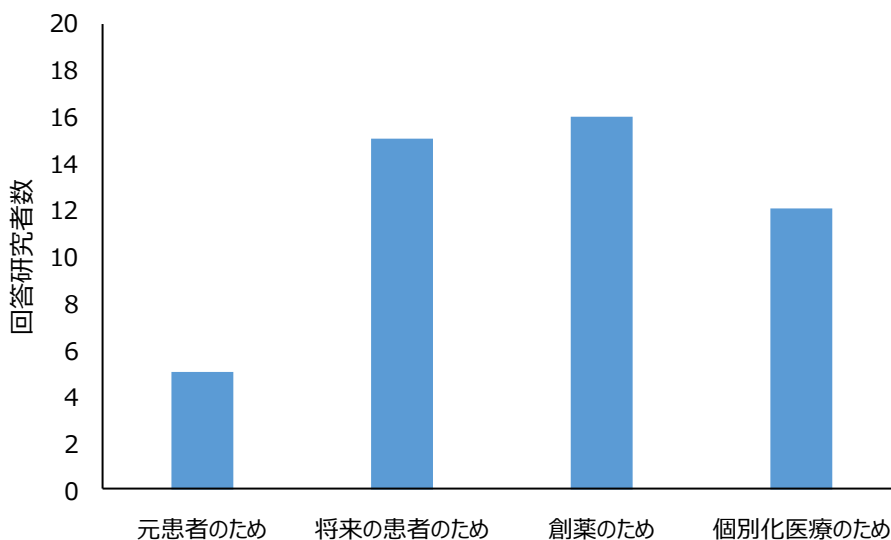


図 19 PDX モデルが役立つ場面

#### 4.3.5. PDX モデル未使用者または抗がん剤未開発者における状況

「PDX モデル使用なし」または「抗がん剤開発なし」と回答した 16 施設の研究者 60 名のうち、「PDX モデル使用なし」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 7 施設の研究者 21 名および「PDX モデル使用あ

り」かつ「抗がん剤開発なし」と回答した3施設の研究者3名のアンケート結果を以下にまとめる。

#### 4.3.5.1. 使用している抗がん剤の種類

4.3.5.1.および4.3.5.2.では、抗がん剤の研究を行っているもののPDXモデルを使用していない研究者21名から回答の集計を行った。

低分子の分子標的剤が最も多い9名(42.9%)で、抗体やタンパク製剤が7名(33.3%)、細胞傷害性抗がん剤が6名(28.6%)、免疫チェックポイント阻害剤が3名(14.3%)、代謝関連薬剤が1名(4.8%)だった(複数回答あり)。

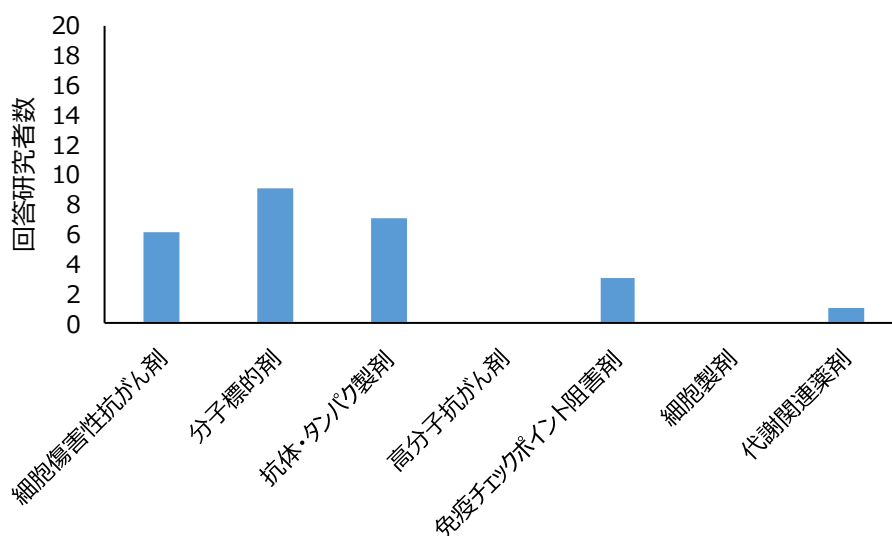


図 20 使用している抗がん剤の種類

#### 4.3.5.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル

In vitro モデルでは、2D 培養モデルが17名(81.0%)と最も多く、3D 培養モデル(4名、19.0%)やオルガノイドモデル(1名、4.8%)は5分の1以下の使用頻度だった。一方でPDXモデルを薬剤開発で使用していない研究者の回答結果をまとめているためバイアスがかかっているが、in vivo モデルではCDXモデル(16名、76.2%)がほとんどであり、CDXモデル以外のin vivo モデルはGEMMによる自然発がんモデルの使用が1名から回答されたのみであった。抗がん剤開発においてPDXモデルを使用していない研究者は、3D 培養モデルやオルガノイドモデルの使用頻度も少なく、in vitro は2D 培養モデル、in vivo はCDXモデルで実施するなど、複数のモデルを使い分けている訳ではないと考えられる。

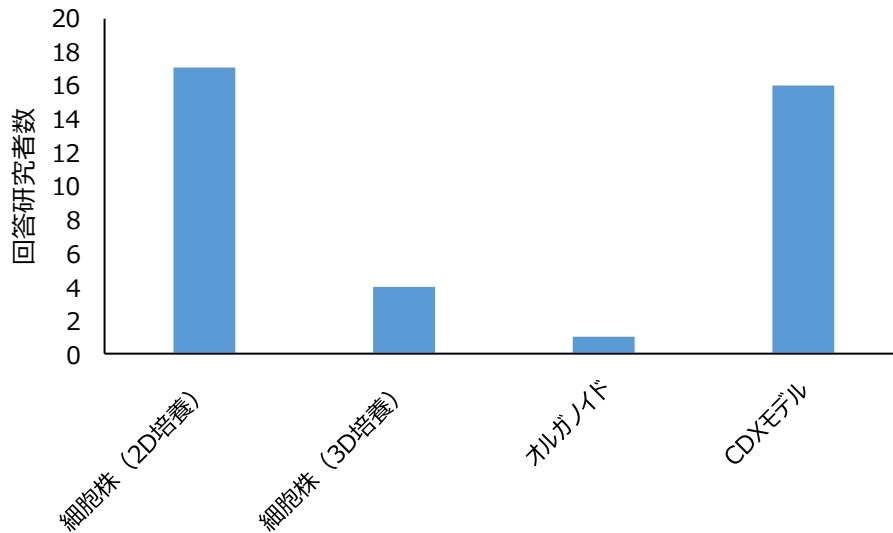


図 21 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル

#### 4.3.5.3. PDX モデルを使用している非臨床研究

4.3.5.3.から4.3.5.9.では、抗がん剤開発以外でPDXモデルを使用している研究者3名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少ないため集計結果は参考程度のデータである。

PDXモデルを使用する非臨床研究は腫瘍の本態解明(3名、100%)およびイメージング実験(1名、33.3%)であると回答された。

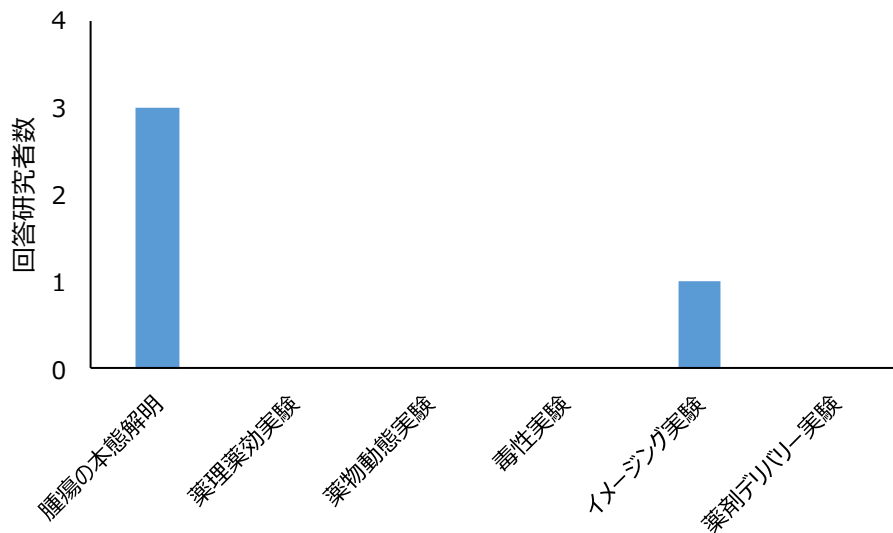


図 22 PDX モデルを使用している非臨床研究

#### 4.3.5.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来

PDXモデルを用いた研究は、すべて自施設(3名、100%)で実施されており、共同研究施設で実施したり外部委託したりしているアカデミアの研究者はいなかった。



PDX モデルで使用したヒト腫瘍組織の由来は、自施設の患者と共同研究施設の患者が 2 名（66.7%）であり、購入したヒト組織や外部委託先でのヒト腫瘍組織を利用しているアカデミアの研究者はいなかった。

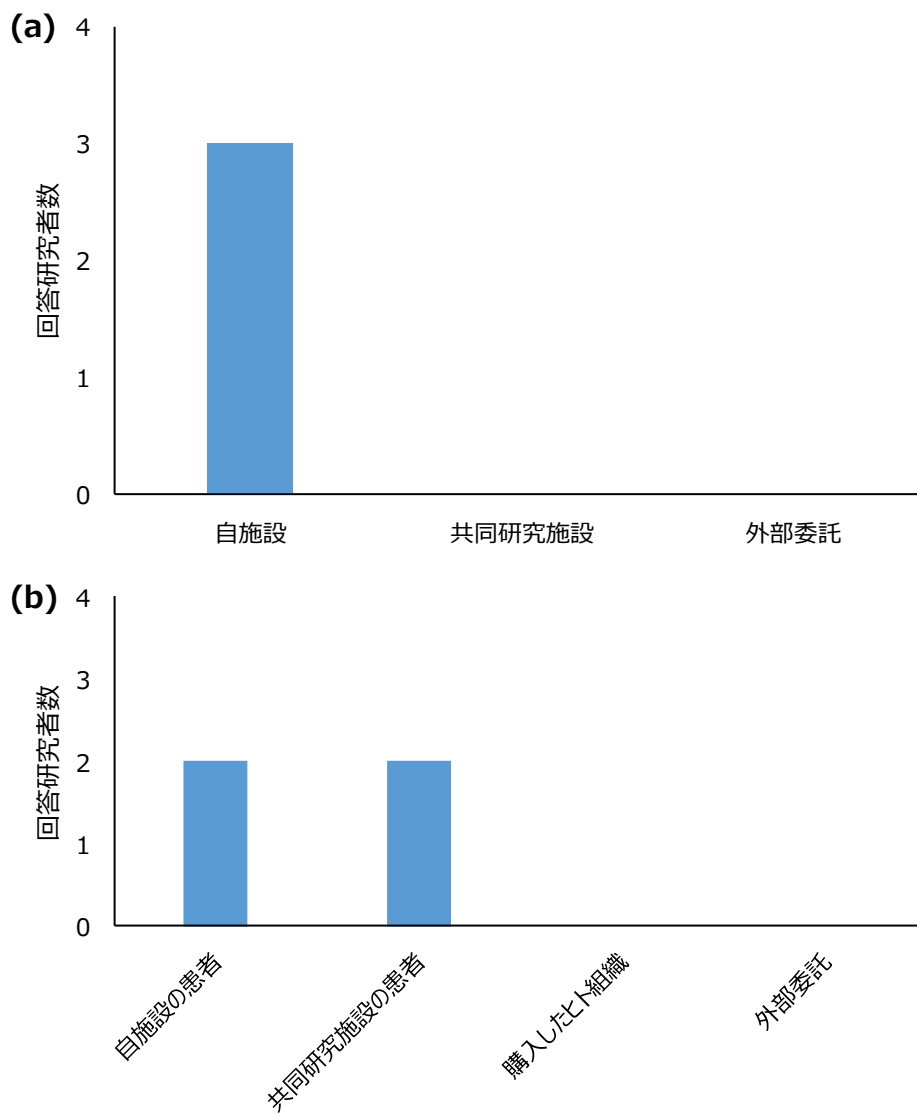


図 23 PDX モデルの研究実施場所とヒト腫瘍組織の由来  
(a)研究の実施場所、(b)ヒト腫瘍組織の由来

#### 4.3.5.5. PDX モデルで使用しているがん種

脳腫瘍、大腸がん、膵がんがそれぞれ 1 名であり、複数のがん種を保有する研究者はいなかった。

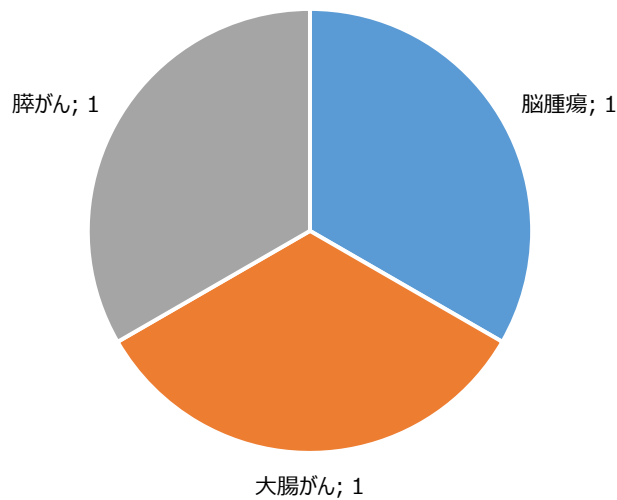


図 24 PDX モデルで使用しているがん種

#### 4.3.5.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書

SOP を作成しており SOP に沿った管理が行われているとの回答した研究者は 1 名（33.3%）で、SOP までは作成していないものの PDX 作製手順が決まっていると回答した研究者は 2 名（66.7%）だった。

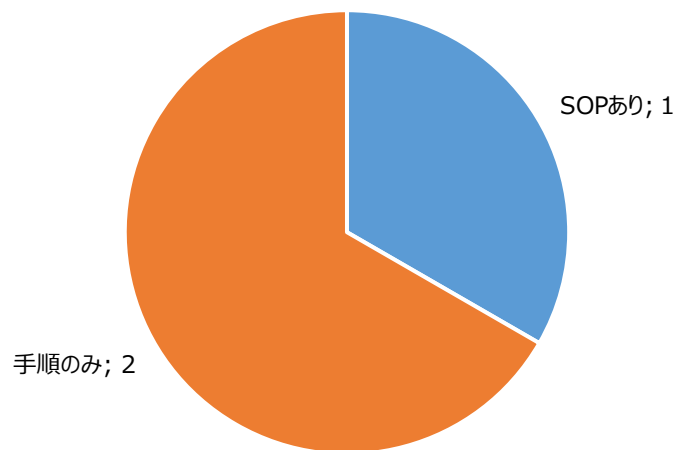


図 25 PDX モデル作製における標準作業手順書作成状況

#### 4.3.5.7. PDX モデルの品質管理項目

抗がん剤開発以外で PDX モデルを使用している研究者の回答数が少ないため参考程度のデータである。

#### **4.3.5.7.1. 患者に関する情報**

腫瘍組織を提供して頂いた患者に関する情報のうち、年齢（2名、66.7%）、性別（3名、100%）、疾患名（2名、66.7%）の記録が多く、治療歴、既往歴、感染症、同意取得状況はそれぞれ1名（33.3%）が記録していると回答した。

#### **4.3.5.7.2. 患者ががん組織に関する情報**

患者ががん組織に関する情報は、原発部位、原発／転移巣、臓器・部位、病理診断、臨床病期、検体の種類がそれぞれ2名（66.7%）であり、遺伝子発現情報を記録していると回答したのは1名（33.3%）だった。

#### **4.3.5.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報**

QC/QAを実施する検体について、患者より取得されたがん組織、樹立時点でのPDX組織、継代を重ねたPDX組織いずれでも実施すると回答したのは2名（66.7%）だった。QC/QAの方法については病理組織学的特徴の比較が2名（66.7%）、ゲノム情報の比較は1名（33.3%）だった。

#### **4.3.5.7.4. PDXモデル作製に関する情報**

PDXモデルの移植可能マウス系統について、PDXモデル樹立時および維持時ともに2名（66.7%）が記録していると回答した。PDXモデルに使用するマウスの性別は1名（33.3%）、継代数や腫瘍生着率は2名（66.7%）が記録している一方で、PDXモデル維持時の条件（移植する動物系統の差異や移植部位としての同所・異所）やPDX組織の保管状況（在庫管理や保管温度）、増殖速度、免疫細胞ヒト化の記載を記録している研究者はいなかった。

#### **4.3.5.7.5. その他の情報**

当該PDXモデルを作製したもしくは使った論文や学会発表などの情報について1名（33.3%）が記録していると回答した。

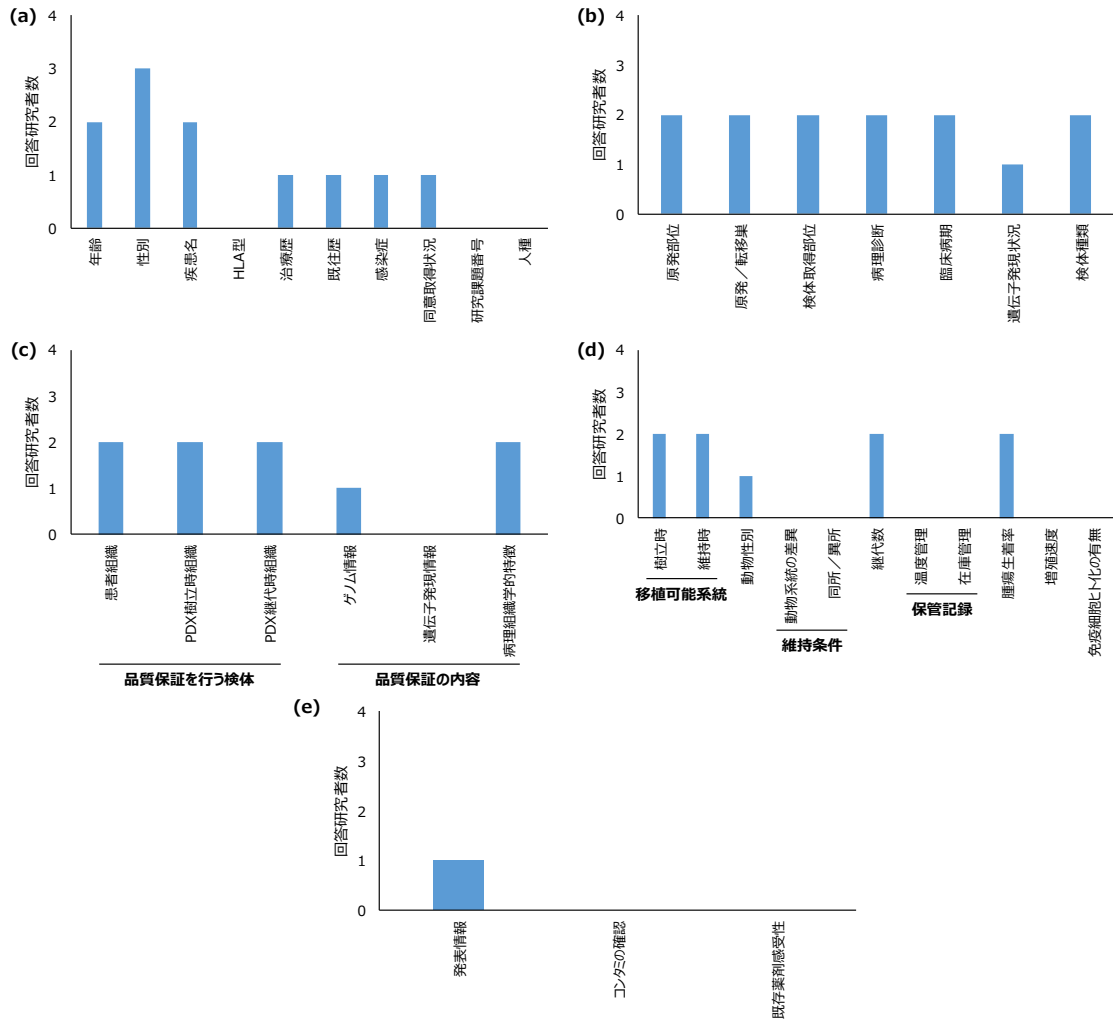


図 26 PDX モデルに付随した情報の記録状況

(a)患者に関する情報、(b)患者がん組織に関する情報

(c)品質保証に関する情報、(d)PDX モデル作製に関する情報、(e)その他の情報

#### 4.3.5.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数

本項への回答は 1 名のみで、5~9 継代目 (P5~P9) で使用していた。

#### 4.3.5.9. ヒト化マウスの使用について

抗がん剤開発以外で PDX モデルを使用している研究者 3 名の中にはヒト化マウスを使用している研究者はいなかった。

#### 4.3.5.10. PDX モデルを使用しない理由

4.3.5.10.から 4.3.5.13.では、抗がん剤の研究を行っているものの PDX モデルを使用していない研究者 21 名のうち、全く回答がなかった 6 名を除いた 15 名の回答を集計した。

PDX モデルを使用しない理由は、臨床検体が得られないからが最も多く 4 名（26.7%）であり、次いでコストが高いから、PDX モデル作製および管理の手順が解らないからおよび CDX モデルで十分だからそれぞれ 3 名（20.0%）、PDX モデルを使用する必要性がないからが 2 名（13.3%）だった。その他自由記載で、移植成功率が低いから、PDX モデルは免疫研究で使用できないからという回答もあった。

抗がん剤開発において PDX モデルを使用していない研究者に対して PDX モデルの利活用を促進するためには以下の点が求められる。臨床検体が取得しにくい基礎系研究者に対しては、費用が妥当で誰でも利用可能な PDX ライブラリ（特に公的ライブラリ）の整備を行う。手順が解らない研究者に対しては、PDX モデルにおける SOP やガイドラインの制定を行う。PDX モデルの必要性を感じていない研究者に対しては、PDX モデルの有用性に関する教育・周知活動が必要である。一方で PDX モデルの弱点は免疫研究であり、ヒト化マウスを使用しても解決できない点があり今後の検討課題である。

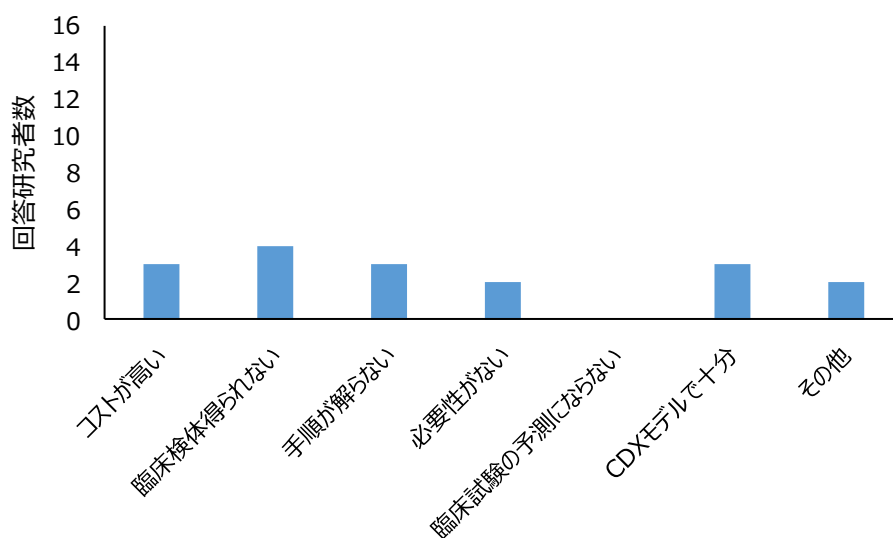


図 27 PDX モデルを使用していない理由

#### 4.3.5.11. PDX モデルを使用するためのサポート体制

PDX モデルを使用するために必要なサポートは、資金が最も多く 13 名（86.7%）であり、次いで PDX モデルの成功事例の情報 6 名（40.0%）、PDX 使用におけるガイドライン 4 名（26.7%）、アジアに多いがん種や希少がんなどに特化した PDX プロジェクト 3 名（20.0%）、病理組織の判定およびシンポジウム・ワークショップの開催など学会の支援がそれぞれ 2 名（13.3%）、SOP の一般化が 1 名（6.7%）だった。その他自由記載で、技術や教育などを含む提供体制が必要であるとの回答もあった。

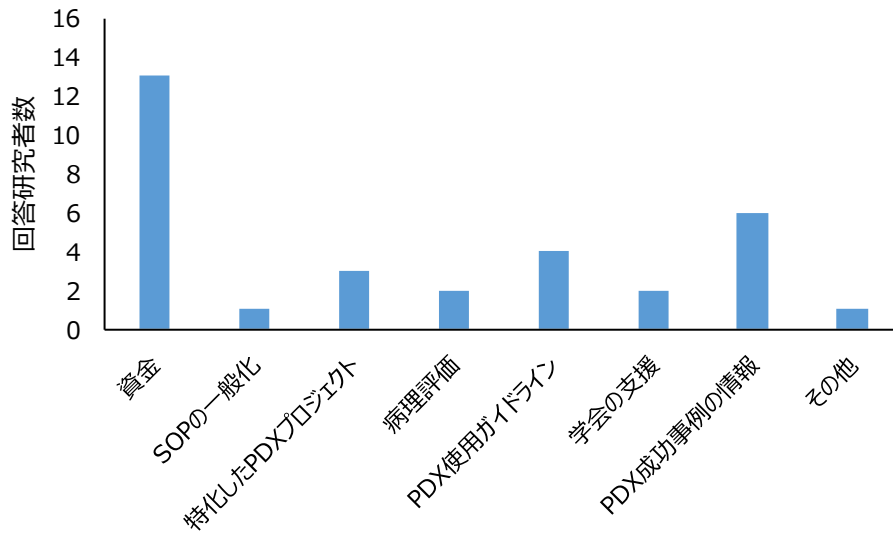


図 28 PDX モデルの利活用を促進するために必要なサポート体制

図 16 で示したように、PDX モデルを抗がん剤研究で使用している研究者と同様に、資金面のサポートが必要との回答が最も多かったが、特徴的だったのは PDX モデルの成功事例の情報が必要と回答した研究者が 6 名もいたことである。4.3.5.10.での回答にも繋がるが、PDX モデル成功事例の情報がないため PDX モデルの有用性を感じておらず、PDX モデルを使用する必要性がないからや CDX モデルで十分だからと回答する研究者が多かったと考えられる。

#### 4.3.5.12. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ

PDX モデルを使用するのに適した研究について、回答数が多かったのが基礎研究に分類される創薬標的分子同定（8 名、53.3%）や発症メカニズム究明（7 名、46.7%）、応用研究フェーズの薬剤スクリーニング（7 名、46.7%）であった。次いで基礎研究フェーズの疾患原因究明（6 名、40.0%）、応用研究フェーズの創薬化学（6 名、40.0%）であり、非臨床研究フェーズの毒性試験、薬物動態試験および薬効薬理試験（それぞれ 3 名、20.0%）が適していると回答した研究者は少なかった。

本項に回答した 15 名の内訳は、生化学や病理学など基礎系の研究者が 7 名、内科学や外科学など臨床系の研究者が 6 名であり（不明が 2 名）、PDX モデルを使用していない研究者においては、基礎研究者の割合が多く、基礎研究者に対して PDX モデルの利活用を促進するためには、薬剤開発だけでなく基礎研究レベルでも PDX モデルが有用であるという情報を発信する必要がある。

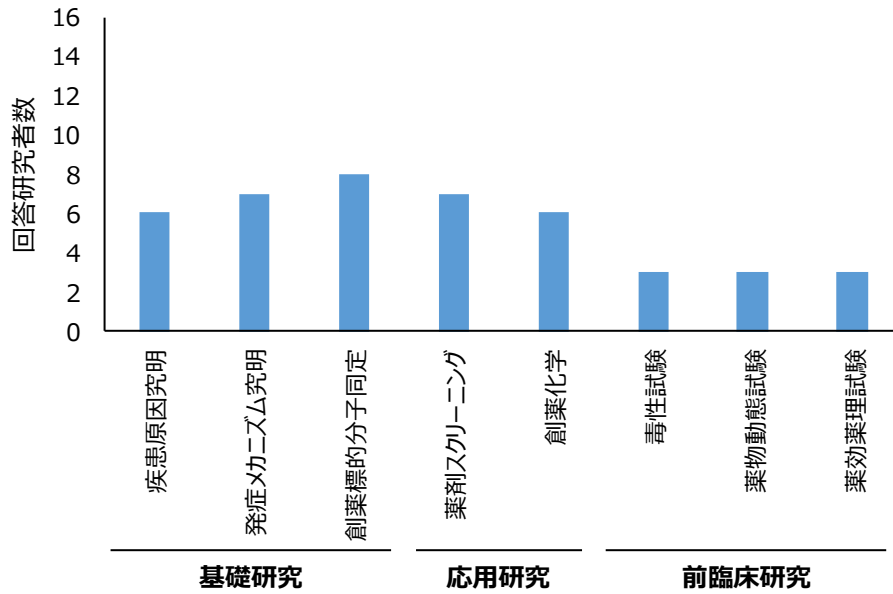


図 29 PDX モデルを使用するのに適した薬剤開発フェーズ

#### 4.3.5.13. PDX モデルが役立つ場面

PDX モデルが役立つ場面について、図 19 で示した PDX モデルを使用している研究者と比べると、個別化医療のため（10 名、66.7%）や PDX モデルの由来となった元患者のため（7 名、46.7%）と回答した研究者の割合が多く、将来の患者のため（7 名、46.7%）や創薬のため（8 名、53.3%）と回答した割合は少なかった。実際に PDX モデルを使用していないため PDX モデルの樹立難易度や樹立までの期間が解らずこのような回答結果になったと考えられるが、PDX モデルを使用していない研究者は PDX モデル作製のためにがん組織を提供した患者にも何らかの恩恵（co-clinical trial など）を求めているものと思われた。

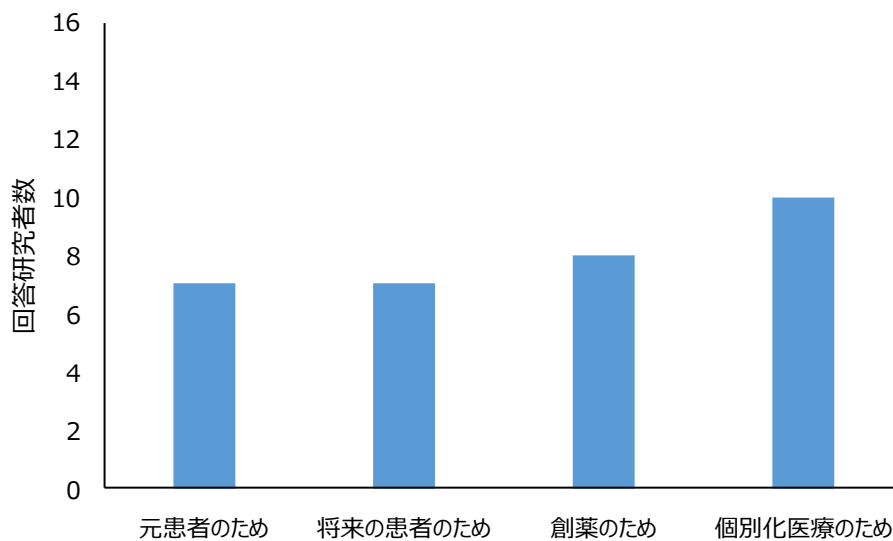


図 30 PDX モデルが役立つ場面

#### 4.3.6. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（製薬企業・研究部門）

「抗がん剤開発あり」と回答した製薬企業 4 社の研究部門（基礎研究）の研究者 5 名のアンケート結果を以下にまとめる。

##### 4.3.6.1. 使用している抗がん剤の種類

リポソームやミセルなどの高分子抗がん剤が 5 名（100%）、細胞傷害性抗がん剤と低分子の分子標的剤がそれぞれ 4 名（80%）、抗体やタンパク製剤が 3 名（60%）、免疫チェックポイント阻害剤が 2 名（40%）、細胞製剤が 1 名（20%）と開発薬剤は多岐にわたっていた（複数回答あり）。

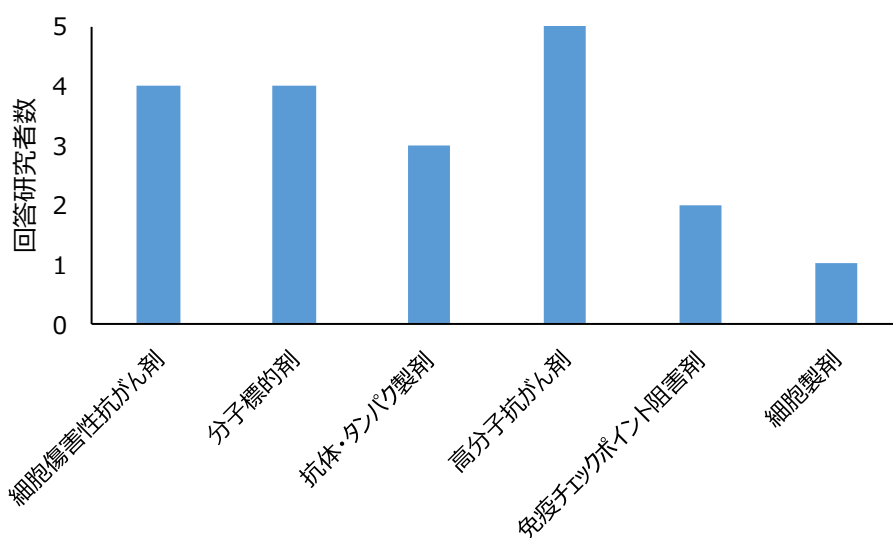
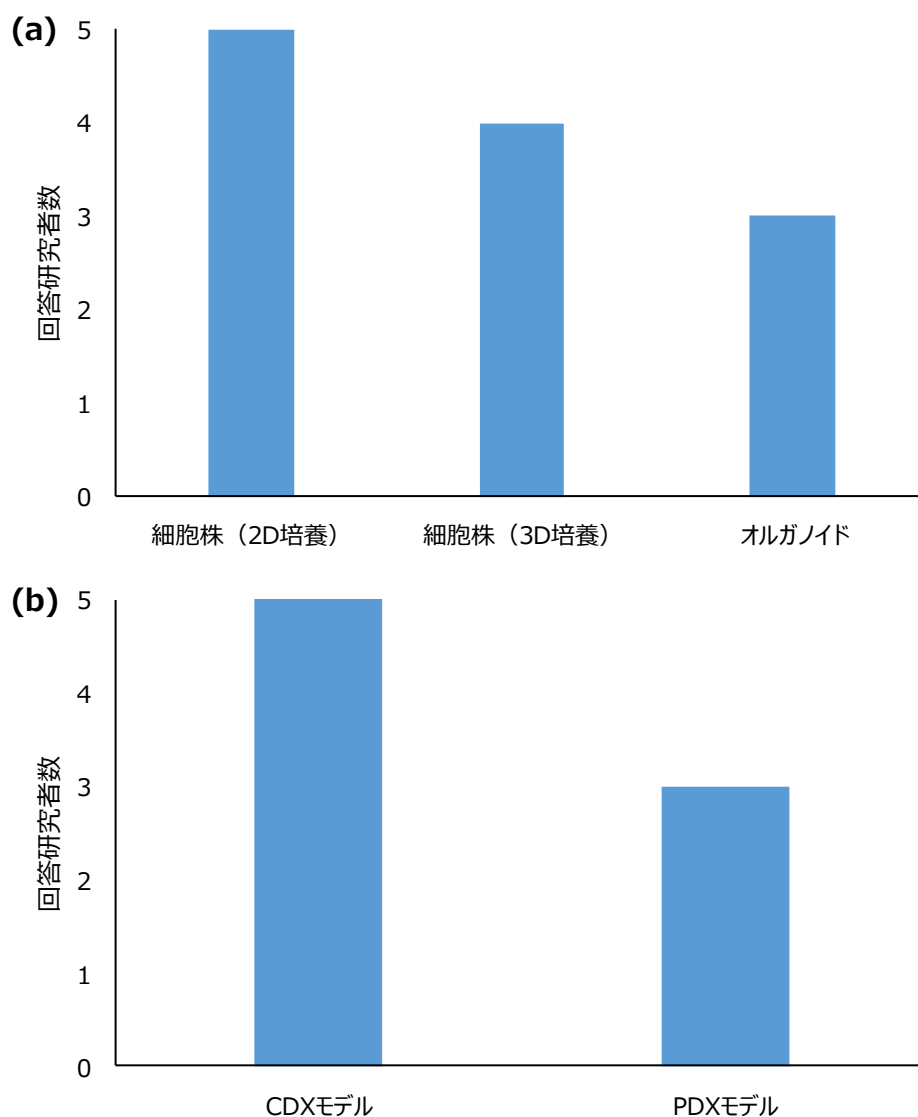


図 31 使用している抗がん剤の種類

##### 4.3.6.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル

In vitro モデルでは、2D 培養モデルが 5 名（100%）と最も多く、3D 培養モデル（4 名、80%）やオルガノイドモデル（3 名、60%）の使用頻度もアカデミアの研究者と比べて高かった。In vivo モデルでも CDX モデル（5 名、100%）、PDX モデル（3 名、60%）ともに使用している研究者が多かった。製薬企業の研究者はアカデミアの研究者と比べても複数のモデル系を使用しているが、遺伝子組換えマウスの評価は少ないことが明らかとなった。





**図 32 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル**  
**(a) in vitro モデル、(b) in vivo モデル**

非臨床モデルの使い分けについて、CDX モデルは化合物スクリーニングなど初期探索研究に使用し PDX モデルは臨床候補品など後期探索研究に使用するという回答が多かった。なかには、化合物探索やスクリーニングなどでは CDX モデルを使用し、絞り込んだ後の化合物の比較で PDX モデルを使用することが多かったが、オルガノイドモデルの利用が一般的になりつつあるため、化合物スクリーニングは PDX 組織由来オルガノイドを使用する一方で、in vivo スクリーニングとして研究初期から PDX モデルを使用するケースも増えてきたと、興味深い回答もあった。

#### 4.3.6.3. PDX モデルを使用している非臨床研究

4.3.6.3.から 4.3.6.5.は PDX モデルを使用している研究者 3 名の回答を集計したものであるが、回

答研究者数が少ないため集計結果は参考程度のデータである。

抗がん剤の効果を評価する薬効薬理試験が最も多く 3 名（100%）が使用していると回答したが、それ以外の回答は腫瘍の本態解明の 1 名（33.3%）のみだった。

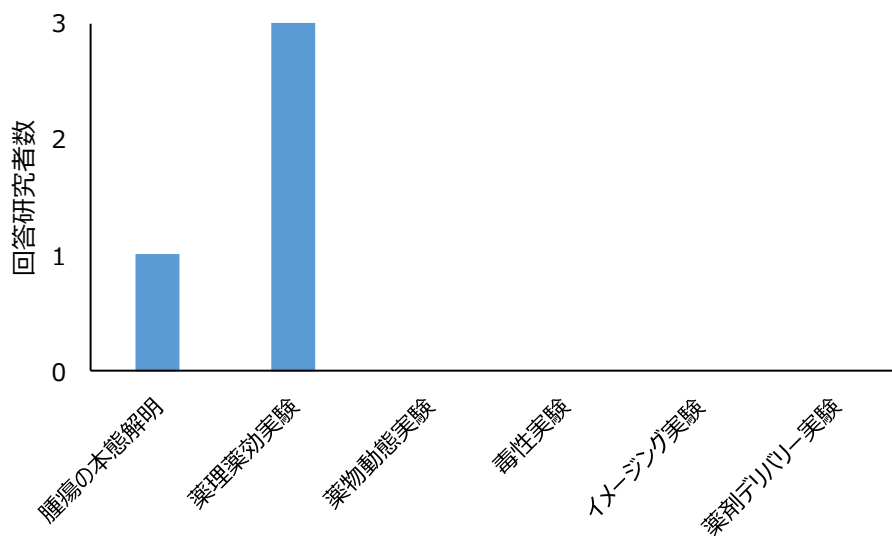


図 33 PDX モデルを使用している非臨床研究

#### 4.3.6.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所およびヒト腫瘍組織の由来

製薬企業において、PDX モデルを用いた研究は外部委託（3 名、100%）で実施されることが最も多いが、自施設や共同研究施設（2 名、66.7%）で実施されることも多い結果だった。

PDX モデルで使用したヒト腫瘍組織の由来は、外部委託先のヒト腫瘍組織（3 名、100%）を利用していることが多く、共同研究施設の患者（2 名、66.7%）や購入したヒト組織（1 名、33.3%）も使用されていた。医療機関ではないため、自施設の患者を利用している製薬企業の研究者はいなかった。

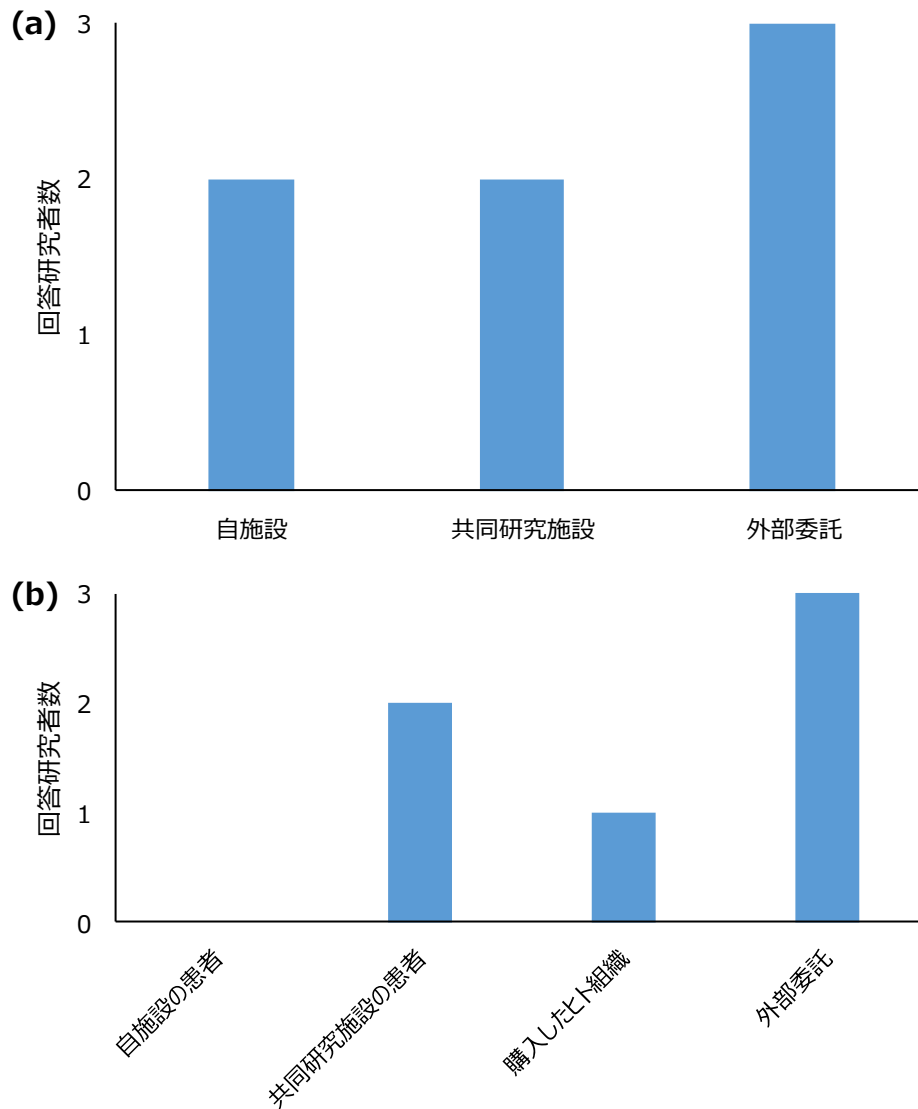


図 34 PDX モデルの研究実施場所とヒト腫瘍組織の由来  
(a)研究の実施場所、(b)ヒト腫瘍組織の由来

#### 4.3.6.5. PDX モデルで使用しているがん種

製薬企業の研究者は多くのがん種を対象としていた。肝臓がん、膵がん、乳がんがそれぞれ 3 名、肺がん、大腸がん、胆道がん、軟部肉腫がそれぞれ 2 名との回答だった。

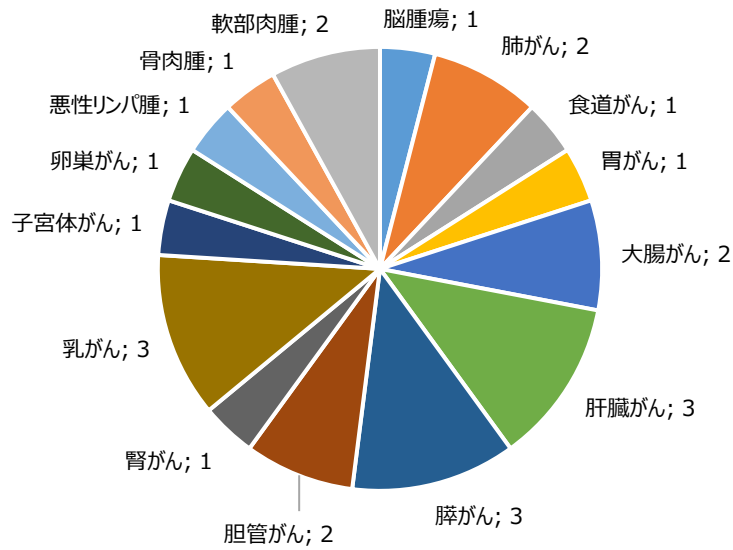


図 35 PDX モデルで使用しているがん種

#### 4.3.6.6. PDX モデル作製に関する標準作業手順書

4.3.6.6.から4.3.6.9.は PDX モデルを自施設で使用している研究者 2 名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少ないため回答数のみ集計し割合については言及しない。集計結果は参考程度のデータである。

ヒト腫瘍組織から各自で PDX モデルを作製している研究者 2 名について、SOP までには作成していないものの PDX 作製手順が決まっていると回答した研究者と手順も決まっていないと回答した研究者がそれぞれ 1 名だった。



図 36 PDX モデル作製における標準作業手順書作成状況

#### 4.3.6.7. PDX モデルの品質管理項目

本項では自施設で PDX モデルを使用している製薬企業の研究者の回答数が 2 名と少ないため参考程度のデータである。

##### 4.3.6.7.1. 患者に関する情報

腫瘍組織を提供して頂いた患者に関する情報のうち、年齢（1 名）、性別（1 名）、疾患名（2 名）、治療歴（1 名）、同意取得状況（2 名）、人種（1 名）が記録されていた。図 13(a)で示しているように、アカデミアの研究者の多くが記録している既往歴や感染症、研究課題番号が記録されていない一方で、アカデミアの研究者がほとんど記録していない人種を記録していることは、グローバルな製薬企業ならではの回答結果と考えられる。

##### 4.3.6.7.2. 患者ががん組織に関する情報

患者ががん組織に関する情報は、原発部位、原発／転移巣、病理診断、検体の種類がそれぞれ 2 名であり、検体取得する臓器・部位、遺伝子発現情報を記録していると回答したのは 1 名だった。臨床病期までは記録されていなかった。

##### 4.3.6.7.3. 品質管理・品質保証に関する情報

QC/QA についての回答は、継代を重ねた PDX 組織において病理組織学的特徴の比較を実施すると回答した 1 名のみであり、製薬企業の研究者では患者取得時の腫瘍組織を得にくいため、継代を重ねた場合の組織像の確認のみ実施していると考えられる。すでに継代数を重ねた PDX 組織の利用が多いこと（後述の図 38 を参照）を考慮すると、製薬企業の自施設で使用されている PDX モデルは厳密な QC/QA を行われていないと思われた。

##### 4.3.6.7.4. PDX モデル作製に関する情報

PDX モデルの移植可能マウス系統の記録について、PDX モデル樹立時が 1 名、維持時が 2 名と回答された。PDX モデルに使用するマウスの性別や PDX 組織の増殖速度は 1 名、継代数は 2 名が記録しており、PDX 組織の保管状況（在庫管理：2 名や保管温度：1 名）の記録もアカデミアの研究者より実施されていた。一方で、腫瘍生着率や PDX モデル維持時の条件（移植する動物系統の差異や移植部位としての同所・異所）、免疫細胞ヒト化の記載を記録している研究者はいなかった。

##### 4.3.6.7.5. その他の情報

既存薬剤の感受性について 1 名が記録していると回答した。

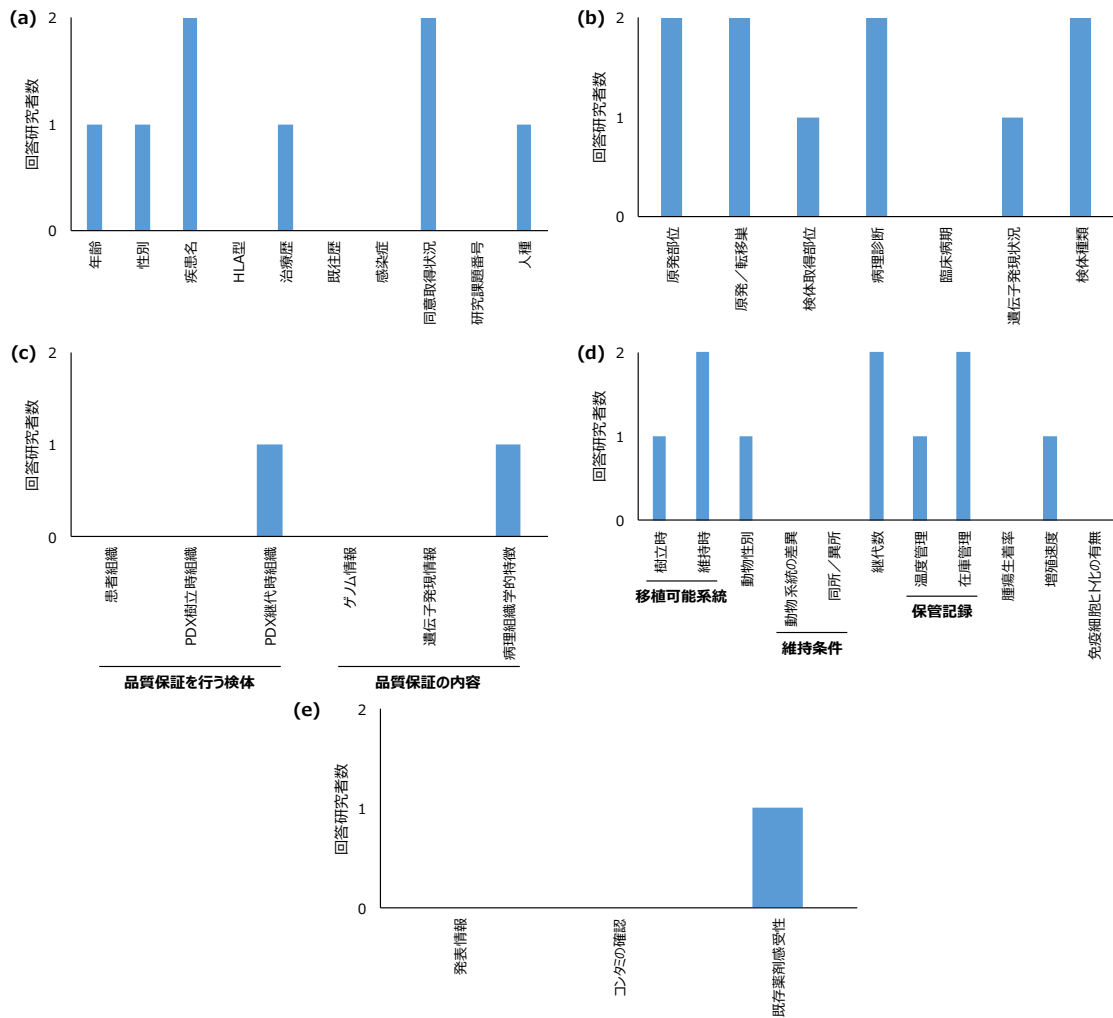


図 37 PDX モデルに付随した情報の記録状況

(a)患者に関する情報、(b)患者がん組織に関する情報

(c)品質保証に関する情報、(d)PDX モデル作製に関する情報、(e)その他の情報

#### 4.3.6.8. 実験で使用している PDX モデルの継代数

樹立時 (P0) を基準として、3 継代目 (P3) が 1 名 (20%)、4 継代目 (P4) が 1 名 (20%)、5~9 継代目 (P5~P9) が 2 名 (40%)、10 継代目以降が 1 名 (20%) であり、継代数の多いモデルが使用されていた。

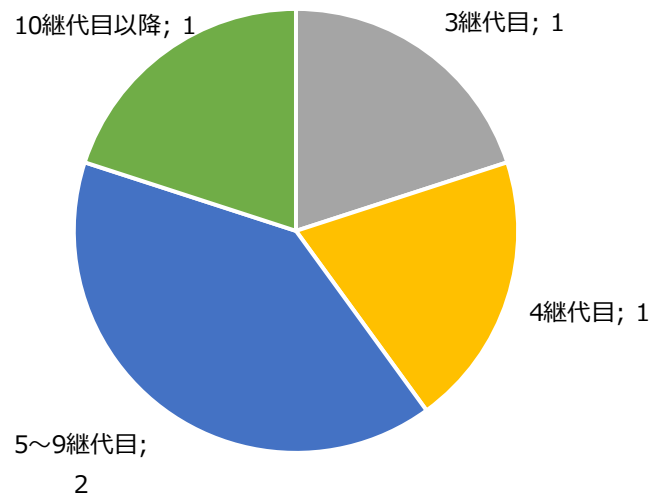


図 38 実験で使用している PDX モデルの継代数

#### 4.3.6.9. ヒト化マウスの使用について

ヒト化マウスについては 1 名が使用していると回答し、PBMC 移植および HSC 移植によるヒト化マウスのいずれも使用しているとの回答だった。

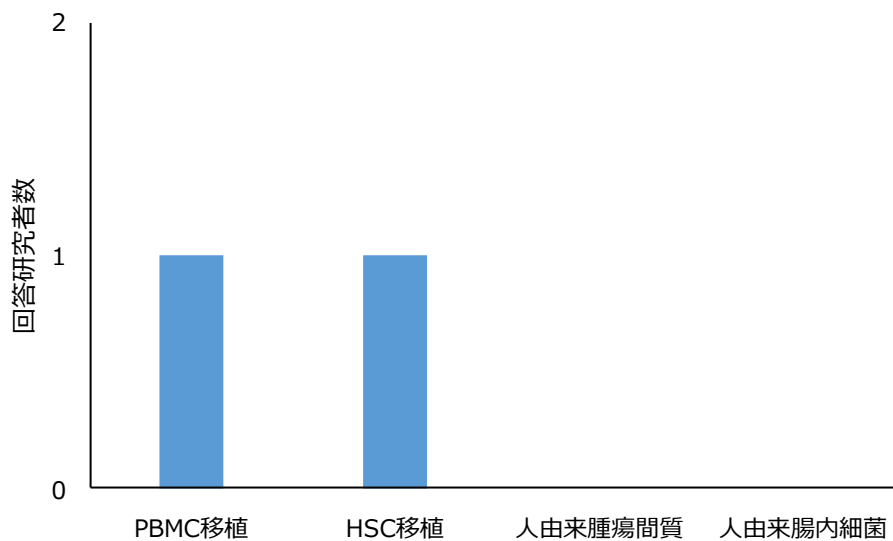


図 39 ヒト化マウスの種類

#### 4.3.6.10. PDX モデルを使用しない理由

本項は抗がん剤研究を行っているものの PDX モデルを使用していない研究者 2 名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少ないため回答数のみ集計し割合については言及しない。集計結果は参考程度のデータである。

PDX モデルを使用しない理由は、コストが高いからが 2 名、臨床試験の予測にならないからが 1 名だっ

た。外部委託を行えばPDXモデルを用いた研究が行えるため臨床検体が得られないからという回答はなかったが、PDXモデルを使用していない製薬企業の研究者に対してPDXモデルの利活用を促進するためには、費用が妥当で誰でも利用可能なPDXライブラリ（特に費用に見合った価値のある情報を付加したPDXライブラリ）の整備と、PDXモデルが実臨床の薬剤感受性を反映しているというエビデンスが必要と思われる。患者の薬剤感受性とPDXモデルの薬剤感受性を比較した論文はあまり多くないが、初回治療の比較では一致率93.8%（45/48）と報告されている<sup>38</sup>。この報告では、PDXモデルで治療効果ありと判断された薬剤の患者における腫瘍制御予測は93.5%（29/31）であり、PDXモデルで治療効果なしと判断された薬剤の患者における腫瘍増大予測は94.1%（16/17）と報告されているが、エビデンスを高めるには症例数の集積と多施設からの報告が求められている。

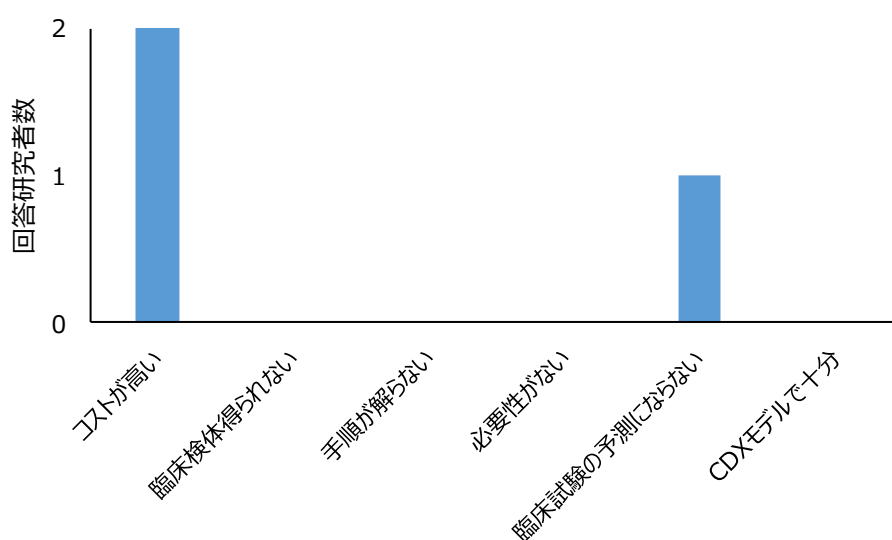


図 40 PDXモデルを使用していない理由

#### 4.3.6.11. PDXモデルを使用するためのサポート体制

4.3.6.11.と4.3.5.12.は「抗がん剤開発あり」と回答した製薬企業の研究者5名の回答を集計したものである。

PDXモデルを使用するために必要なサポートは、アジアに多いがん種や希少がんなどに特化したPDXプロジェクトが最も多く3名（60%）であり、次いで資金や病理組織の判定、PDXモデルの成功事例の情報がそれぞれ2名（40%）、SOPの一般化やPDX使用におけるガイドラインがそれぞれ1名（20%）だった。The Jackson LaboratoryやCrownBio、Champions OncologyなどPDXモデルの受託を行っている企業（Contract Research Organization、CRO）は複数あるものの、使用可能なPDXモデルは欧米人由来が多いため、日本で抗がん剤開発を行っている製薬企業は日本人由来のPDXライブラリを求めていることが解る。この点においてはJ-PDXライブラリやF-PDXライブラリが将来に渡って安定的に供給できる体制を構築することが重要であると考えられる。



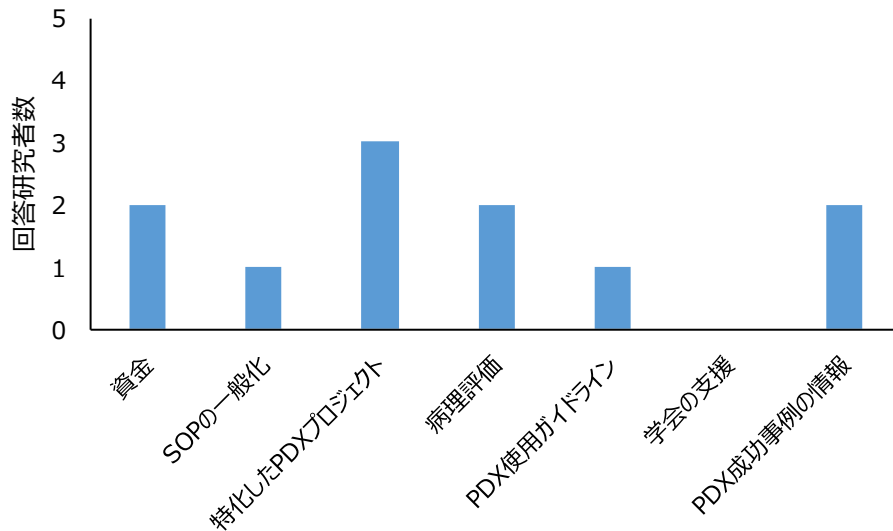


図 41 PDX モデルの利活用を促進するために必要なサポート体制

#### 4.3.6.12. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ

PDX モデルを使用するのに適した研究について、回答数が多かったのは非臨床（前臨床）研究フェーズに分類される薬効薬理試験（5 名、100%）だった。基礎研究フェーズの創薬標的分子同定（3 名、60%）、応用研究フェーズの薬剤スクリーニングや創薬化学（それぞれ 1 名、20%）を含めて、製薬企業の研究者の回答は研究部門（基礎研究）であっても薬剤開発に係わる内容のみだった。

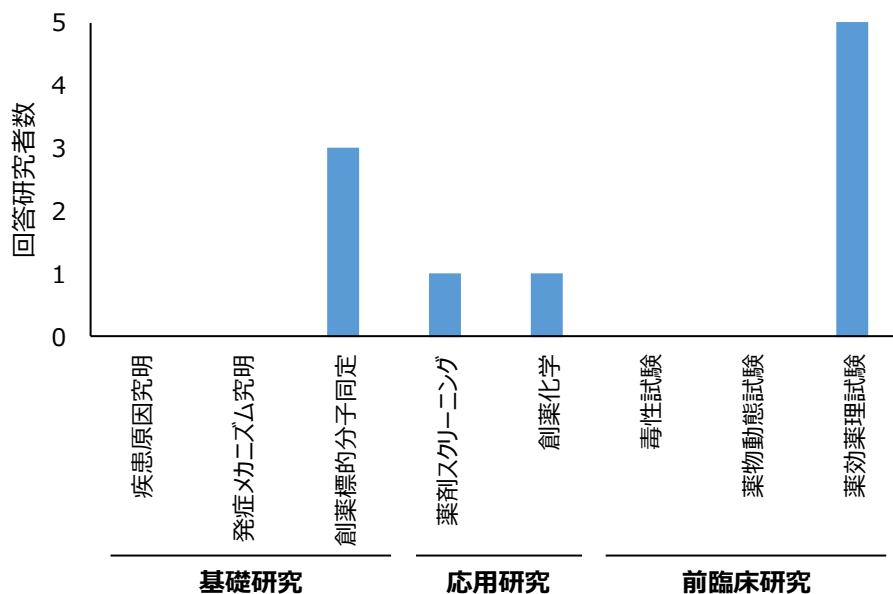


図 42 PDX モデルを使用するのに適した薬剤開発フェーズ

#### 4.3.6.13. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法

本項は PDX モデルを使用している研究者 3 名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少な

いため集計結果は参考程度のデータである。

薬効薬理試験における PDX モデルの評価方法は一般的な薬効薬理試験（3 名、100%）が最も多かったが、アカデミアの研究者と明らかに異なるのは第 2 相臨床試験のように数十症例の PDX モデルを用いた PDX clinical trial を行っていると回答した研究者が 2 名（66.7%）いたことである。一方で、患者と同一症例の PDX モデルにおいて薬剤感受性を比較するような co-clinical trial で使用していると回答した製薬企業の研究者はいなかった。

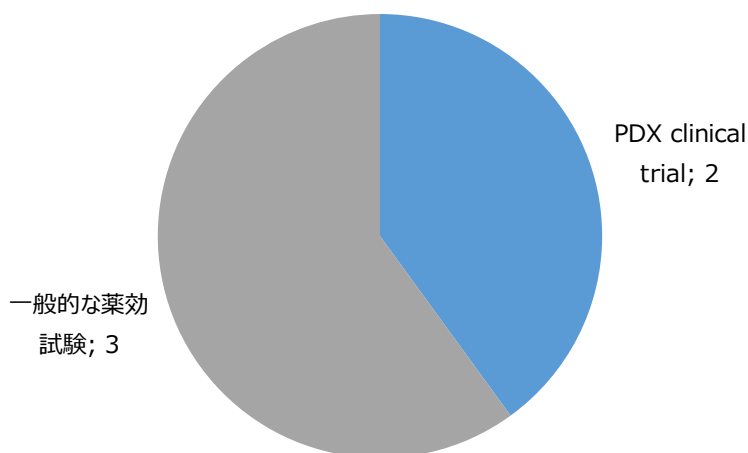


図 43 PDX モデルを使用した薬効薬理試験の評価方法

#### 4.3.6.14. PDX モデルが役立つ場面

本項は製薬企業の研究部門研究者 5 名の回答を集計したものである。

PDX モデルが役立つ場面について、創薬のため（5 名、100%）、個別化医療のため（3 名、60%）、将来の患者のため（2 名、40%）、PDX モデルを樹立した元の患者のため（1 名、20%）と言う回答結果だった。アカデミアの研究者と異なり製薬企業の研究者は、元および将来を含めた患者よりも薬剤の開発のために PDX モデルが役に立つと考えていると思われた。

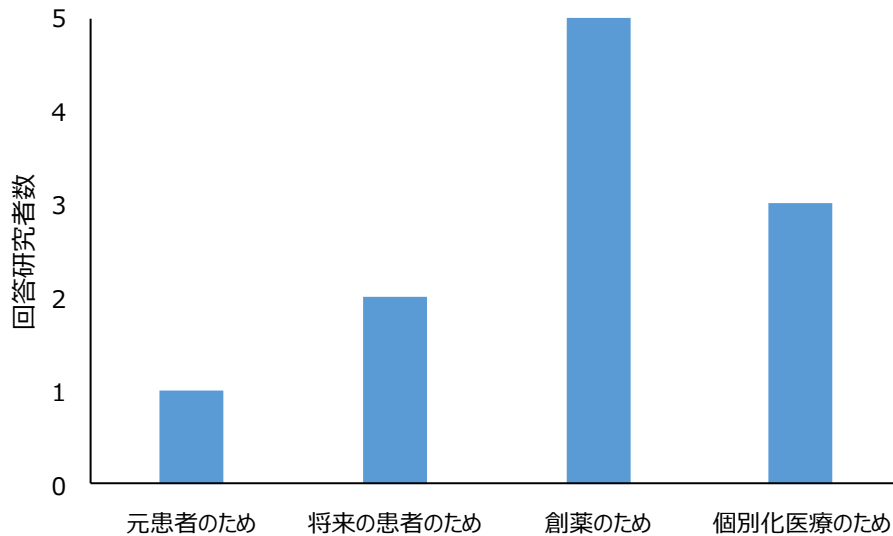


図 44 PDX モデルが役立つ場面

#### 4.3.7. 抗がん剤開発における PDX モデルの使用状況（製薬企業・開発部門）

「抗がん剤開発あり」と回答した製薬企業 4 社の開発部門の研究者 4 名のアンケート結果を以下にまとめる。

##### 4.3.7.1. 使用している抗がん剤の種類

低分子の分子標的剤が 4 名（100%）、細胞傷害性抗がん剤が 3 名（75%）、抗体やタンパク製剤が 2 名（50%）、リポソームやミセルなどの高分子抗がん剤と免疫チェックポイント阻害剤がそれぞれ 1 名（20%）であり、開発薬剤は多岐にわたっていた（複数回答あり）が、全員が高分子抗がん剤と回答したり細胞治療の回答があったりした製薬企業の研究部門研究者よりも、2018 年度に新しく承認された抗がん剤の割合 {独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）平成 30 年度承認品目一覧（新医薬品）の web ページ、<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0030.html>} に近い回答だった。

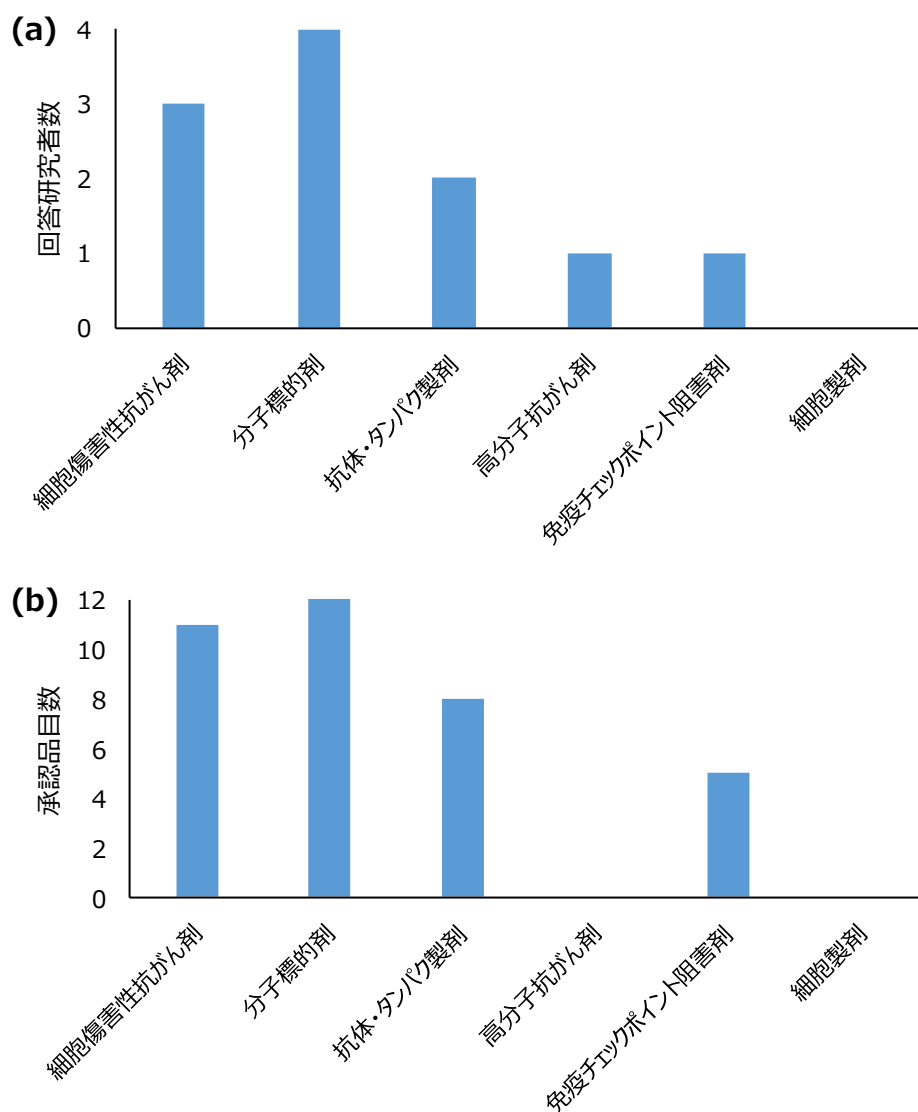
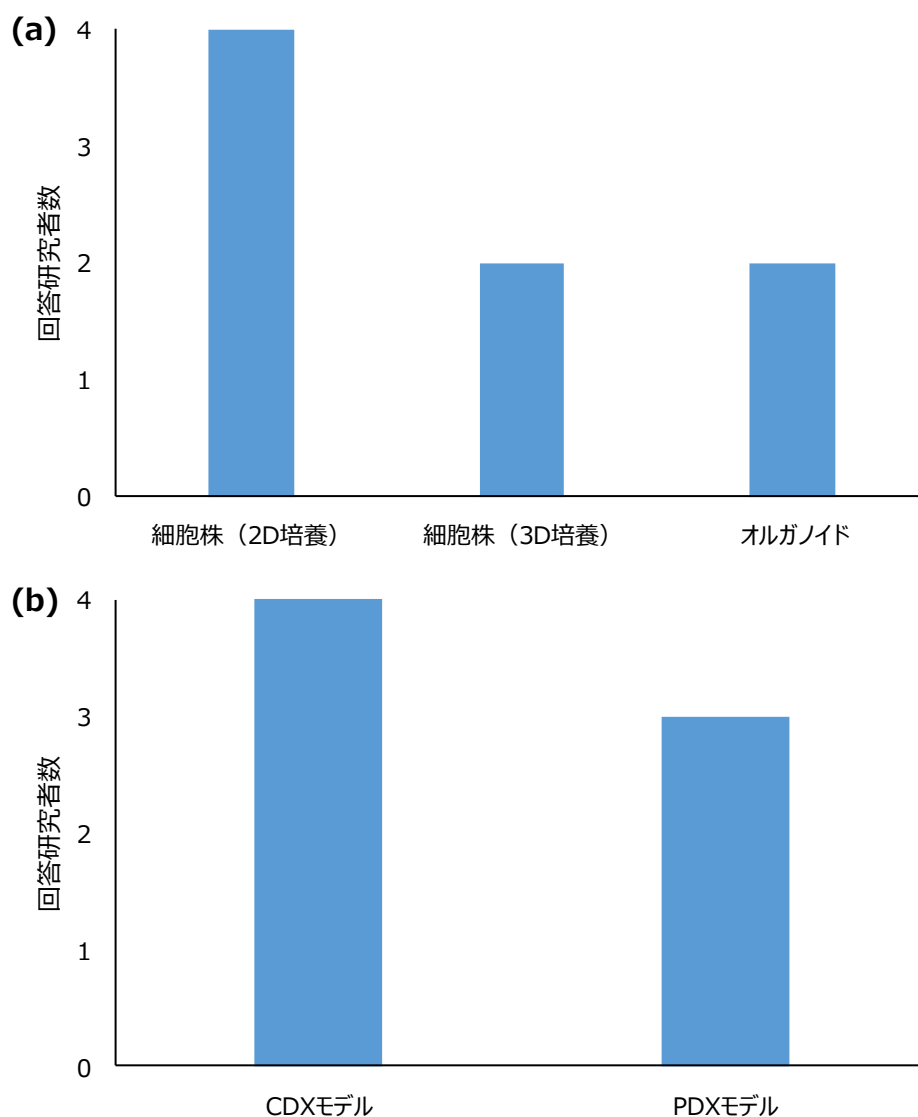


図 45 使用している抗がん剤の種類  
(a)本アンケート調査結果、(b)2018 年度承認品目数 (新医薬品)

#### 4.3.7.2. 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル

開発部門の研究者からは、研究部門に配属されていた時の状況も踏まえた回答を得た。In vitro モデルでは、2D 培養モデルが 4 名 (100%) と最も多く、3D 培養モデル (2 名、50%) やオルガノイドモデル (2 名、50%) の使用も多かった。In vivo モデルは CDX モデル (4 名、100%)、PDX モデル (3 名、75%) とともに使用している研究者が多かった。



**図 46 抗がん剤開発で使用する非臨床モデル**  
**(a) in vitro モデル、(b) in vivo モデル**

薬剤感受性試験におけるそれぞれのモデルの使い分けについて製薬企業の研究者は、細胞株（2D 培養モデル）や CDX モデルを化合物探索や薬剤スクリーニングで使用し、細胞株（3D 培養モデル）や PDX モデルを一種類から数種類の化合物へ絞り込む場合や開発段階へ進む化合物の最終評価に使用するという回答が多くを占めていた。多くの細胞株での検討を実施することで、動物モデル（CDX モデル）での検討は最小限にしているとの回答もあった。

#### 4.3.7.3. PDX モデルを使用している非臨床研究

4.3.7.3.から4.3.7.5.は PDX モデルを使用している研究者 3 名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少ないため集計結果は参考程度のデータである。

抗がん剤の効果を評価する薬効薬理試験が最も多く 3 名（100%）が使用していると回答したが、それ以外の回答は薬物動態試験の 1 名（33.3%）のみだった。

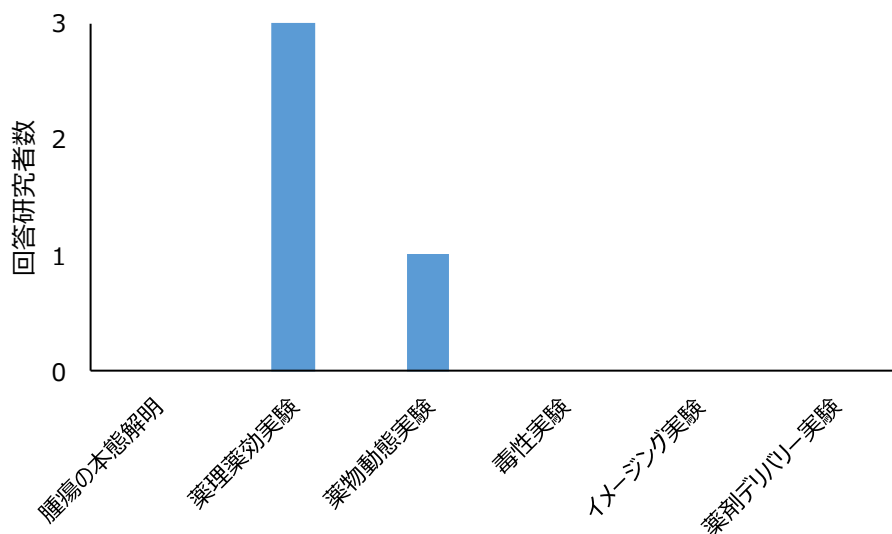


図 47 PDX モデルを使用している非臨床研究

#### 4.3.7.4. PDX モデルを用いた研究の実施場所

製薬企業において、PDX モデルを用いた研究は外部委託（2 名、66.7%）で実施されることが多いと思われるが、自施設（2 名、66.7%）や共同研究施設（3 名、100%）で実施されることも多い結果だった。

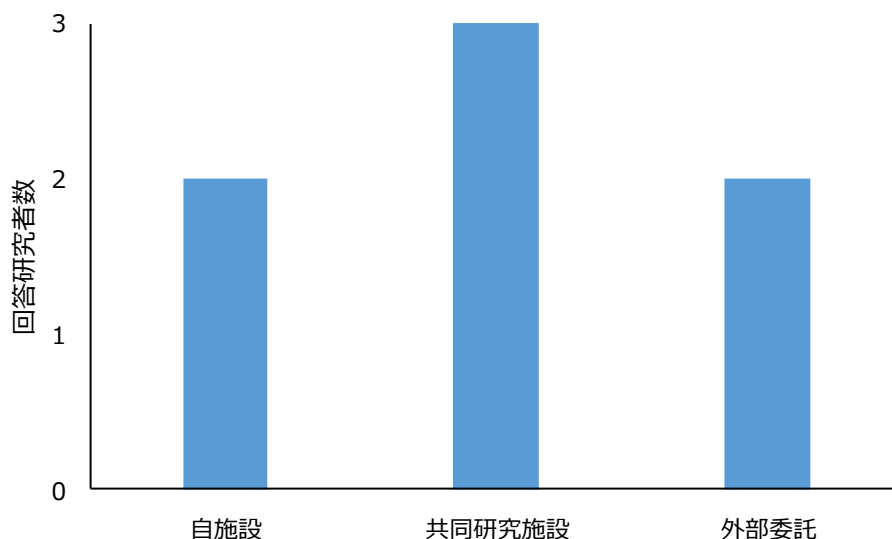


図 48 PDX モデルの研究実施場所

#### 4.3.7.5. PDX モデルで使用しているがん種

製薬企業の研究部門研究者同様多くのがん種を対象としていたが、開発部門研究者の対象がん種

はメジャーながんである肺がんや大腸がん（それぞれ2名）、胃がんや膵がん、乳がん（それぞれ1名）などだった。悪性リンパ腫や白血病についてもそれぞれ2名が使用していると回答した。

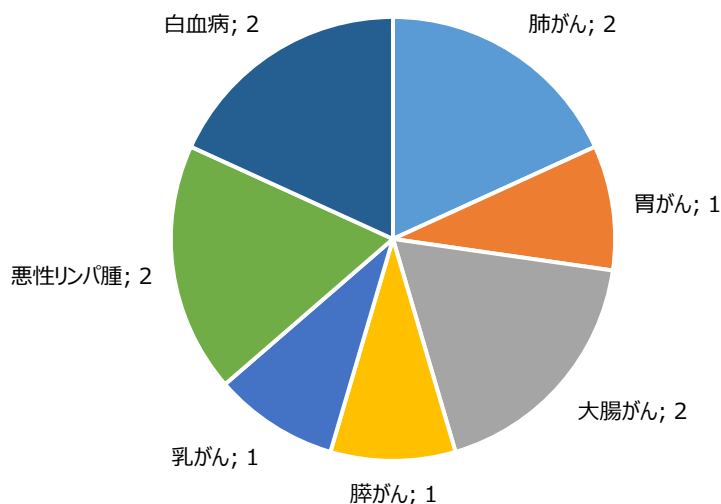


図 49 PDX モデルで使用しているがん種

#### 4.3.7.6. PDX モデルの品質管理項目

本項では製薬企業の開発部門研究者が PDX モデルに付記される情報のうち必要と考える項目の回答結果である。PDX モデルを使用していない開発部門研究者 1 名を加えた 4 名の集計結果であり、回答数が少ないため参考程度のデータである。しかし、アカデミアの研究者が独自に樹立した PDX モデルを製薬企業の抗がん剤開発に使用してもらうためには、付随する情報として必要な項目であると考えられる。

##### 4.3.7.6.1. 患者に関する情報

腫瘍組織を提供して頂いた患者に関する情報のうち、最も回答数が多かった項目は、疾患名と治療歴のそれぞれ 4 名（100%）だった。年齢や性別、同意取得状況はそれぞれ 3 名（75%）が必要と回答していたが、自由記載欄に、同意取得（特に二次研究利用への同意）や個人情報保護法への配慮など製薬企業などの商業研究に利用しやすい環境を望むという意見があったため、同意取得状況の回答が多いという結果になったと思われる。人種が必要と回答した研究者も 3 名（75%）おり、製薬企業ならではの回答結果だった。HLA 型、既往歴、感染症、研究課題番号はそれぞれ 1 名（25%）であり、それほど重視していないと思われる。

##### 4.3.7.6.2. 患者がん組織に関する情報

患者がん組織に関する情報は、原発部位、検体取得した臓器・部位、病理診断、遺伝子発現情報、検体の種類の回答がそれぞれ 4 名（100%）だったが、製薬企業の研究部門研究者と異なり臨床病期が必要と回答した開発部門研究者は 3 名（75%）と多かった。一方で原発／転移巣の情報は 2 名（50%）のみだった。

#### 4.3.7.6.3. 品質保証に関する情報

QA に対する回答について、図 13(c)、図 26(c)、図 37(c)で示したような PDX モデルの樹立時・維持時に記録する項目を回答したアカデミアの研究者や製薬企業の研究部門研究者とは異なり、PDX モデルのユーザーとして必要な情報を回答した製薬企業の開発部門研究者の回答結果は異なっていた。QC/QA を実施する検体について、患者より取得されたがん組織（4 名、100%）だけでなく、樹立時点や継代を重ねた PDX 組織（3 名、75%）においても実施を求めている。QC/QA の方法について、病理組織学的特徴の比較が必要と答えた研究者は 4 名（100%）おり、遺伝子発現情報（3 名、75%）やゲノム情報（2 名、50%）の比較も必要と回答された。PDX モデルを抗がん剤開発に使用するには、本項で挙げた QC/QA 項目のほぼすべてが必要と考えられる。

#### 4.3.7.6.4. PDX モデル作製に関する情報

PDX モデルの継代数と腫瘍生着率はそれぞれ 4 名（100%）が必要な情報であると回答した。増殖速度が 3 名（75%）、移植可能マウス系統の情報については PDX モデル樹立時と維持時のいずれも必要（それぞれ 2 名、50%）であり、PDX モデル維持時の条件（移植する動物系統の差異や移植部位としての同所・異所）、PDX 組織の保管状況のうち保管温度、免疫細胞ヒト化もそれぞれ 2 名（50%）が必要であると回答した。一方で、PDX モデルに使用するマウスの性別や在庫管理については 1 名（25%）のみであり、ユーザーである開発部門研究者が求める項目ではないと考えられた。

#### 4.3.7.6.5. その他の情報

QC/QA にも係わるコンタミの確認（2 名、50%）や PDX モデルの発表情報（3 名、75%）について必要と回答しており、情報を記録する研究者側よりユーザー側のニーズがあると思われた。ユーザー側のニーズで最も顕著だったものは、既存薬剤の感受性についてであり回答した全員（4 名、100%）が必要な情報と回答した。PDX モデルの価値を高める情報として、既存薬剤感受性試験は必要な情報と思われた。



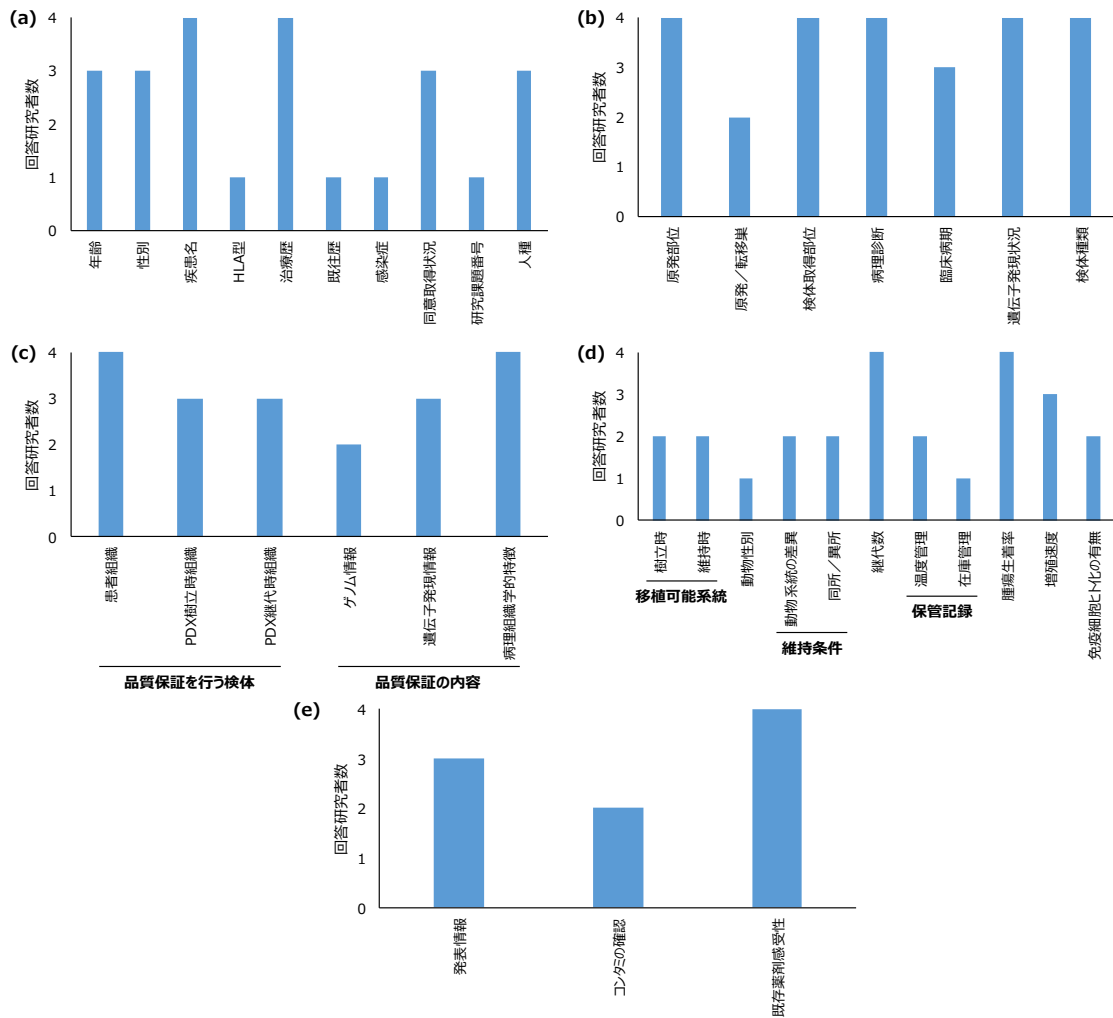


図 50 PDX モデルに求める付随情報

(a)患者に関する情報、(b)患者がん組織に関する情報

(c)品質保証に関する情報、(d)PDX モデル作製に関する情報、(e)その他の情報

#### 4.3.7.7. 抗がん剤開発において PDX モデルを使用するのに適した開発フェーズ

本項では「抗がん剤開発あり」と回答した開発部門の研究者 4 名の回答が対象となるが、1 名の回答が不十分であったため研究者 3 名の回答を集計したものである。回答研究者数が少ないため集計結果は参考程度のデータである。

PDX モデルを使用するのに適した研究について、回答数が多かったのは非臨床（前臨床）研究フェーズに分類される薬効薬理試験（3 名、100%）だった。薬物動態試験に適している（1 名、33.3%）との回答もあったが、研究部門研究者の回答と異なり、創薬標的分子同定や薬剤スクリーニングといった回答はなかった。

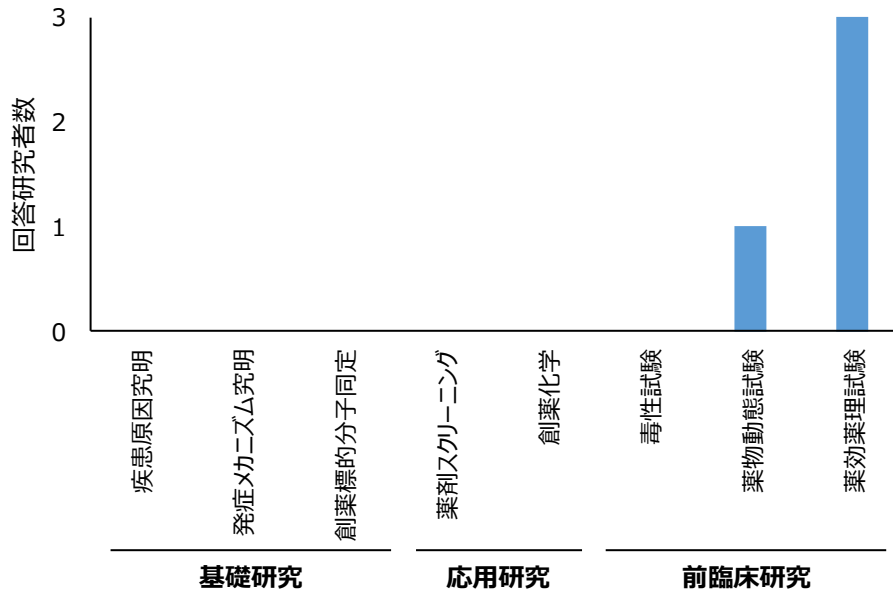


図 51 PDX モデルを使用するのに適した薬剤開発フェーズ

#### 4.3.7.8. PDX モデルを使用した抗がん剤の薬効薬理試験における評価方法

本項は PDX モデルを使用している研究者 3 名の回答を集計したものであるが、回答研究者数が少ないため集計結果は参考程度のデータである。

薬効薬理試験における PDX モデルの評価方法は一般的な薬効薬理試験（2 名、66.7%）が最も多かったが、PDX clinical trial や co-clinical trial を行っていると回答した研究者もそれぞれ 1 名（33.3%）いた。

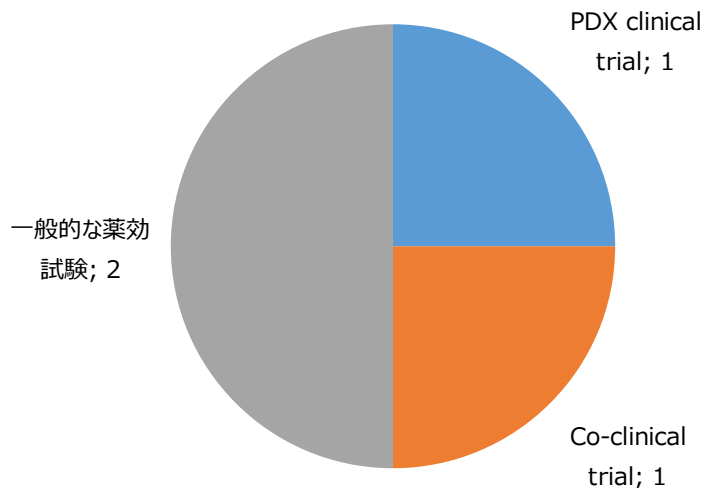


図 52 PDX モデルを使用した薬効薬理試験の評価方法

#### 4.3.7.9. 抗がん剤開発において臨床研究へ進む非臨床研究モデルの成功率

本項では各非臨床研究モデルから臨床研究のステージへ進む成功率や移行率を、自由記載で回答された。臨床試験へ進む成功率は、細胞株：1~5%、CDX モデル：10%、PDX モデル：50%との回答と、細胞株：80%、CDX モデル：60%、PDX モデル：35%との回答があった。後者について、細胞株や CDX モデルそのものの結果では、臨床試験に進まない（NOGO）と言う判断にはならないため高率となっているとのことだった。

#### 4.3.7.10. PDX モデルの結果と臨床試験の結果の反映性

PDX モデルの結果は臨床試験の結果を反映しているか、と言う設問に対して、ある程度反映していると回答した研究者が 2 名、解らないと回答した研究者が 2 名だった。ある程度反映していると回答した理由として、「ドライバー変異の場合はよく反映しているが、それ以外はどちらとも言えない」、「非臨床試験においては PDX モデルが限界であり臨床試験と解離している面はあるが、ある程度反映していると想定して使用している」、などの回答があった。

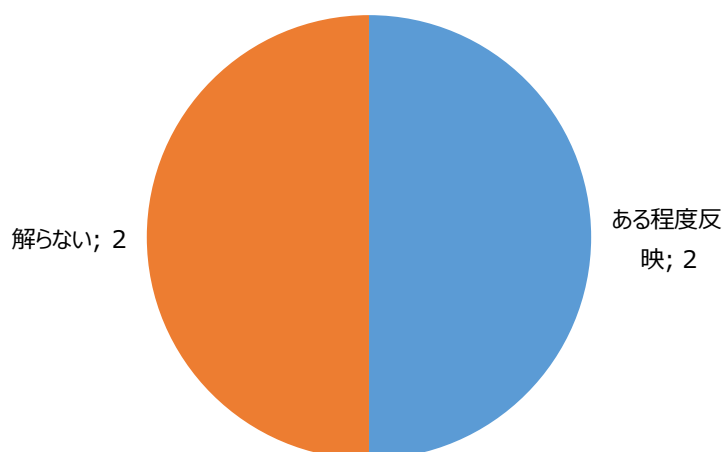


図 53 PDX モデルの結果と臨床試験の結果の反映性

#### 4.3.7.11. 臨床試験前に PDX モデルを使用している割合

抗がん剤開発に関して、臨床試験前に PDX モデルを使用している割合は、75~99%と回答した研究者が 2 名、0%と回答した研究者が 1 名だった。PDX モデルを使う製薬企業はほぼすべての開発で使用している一方で、PDX モデルを全く使用していない製薬企業もあった。

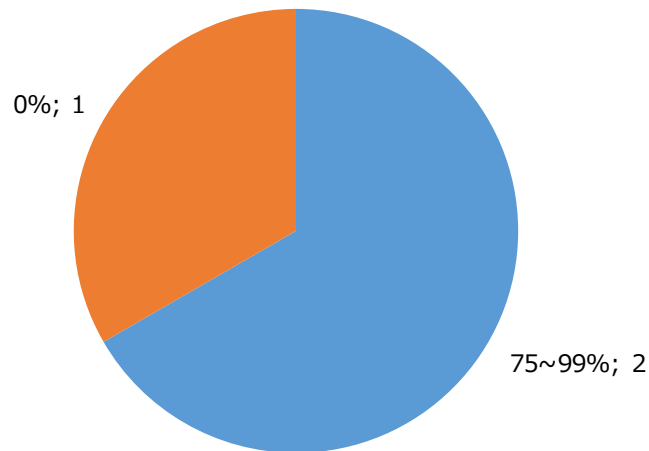


図 54 臨床試験前に PDX モデルを使用している割合

#### 4.3.7.12. PDX モデルの結果によって臨床開発を中止することがあるか

PDX モデルを用いた前臨床研究の結果、その後の臨床開発が中止されることがあるか、という設問に対して、「ない」と答えた研究者は 2 名だったが、中止されることがあると 1 名の研究者が回答した。PDX モデルでの薬剤反応性が悪い場合に中止されることがあるとの回答だった。

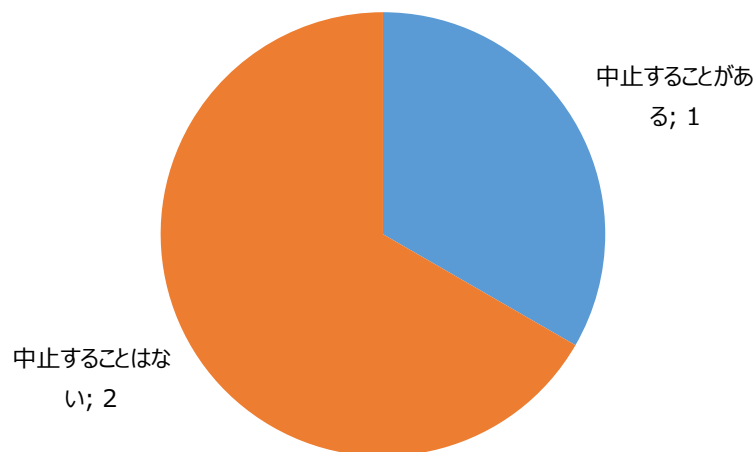


図 55 PDX モデルの結果によって臨床開発を中止することがあるか

#### 4.3.7.13. PDX モデルは薬事相談や承認申請に必要か

PDX モデルは PMDA の RS 戦略相談時に必要か、PDX モデルは承認申請時に必要か、という設問に対して、いずれも全員が必要ないと回答した（RS 戦略相談時不要：3 名、承認申請時不要：4 名）。

#### 4.3.7.14. 多額の費用をかけて PDX モデルを使用する理由

PDX モデルの外部委託には数百万円から数千万円もの多額の費用がかかる。それでも製薬企業が PDX モデルを使用する理由は、よりコストがかかる臨床試験前の確証のためであると 2 名の研究者が回答した。1 名の研究者は、4.3.7.12.の設問において「PDX モデルの結果、臨床開発が中止されることがある」と回答しているため、本項の回答は妥当であり、開発コストにおけるリスク回避の戦略と思われる。しかし、もう 1 名の研究者は、「PDX モデルの結果で臨床開発を中止することはない」と回答しているにもかかわらず、コストをかけてでも PDX モデルを「確証」のために使用していることになる。

#### 4.3.7.15. PDX モデルが役立つ場面

本項は製薬企業の開発部門研究者 4 名の回答を集計したものである。

PDX モデルが役立つ場面について、将来の患者のためと創薬のためがいずれも 4 名（100%）、PDX モデルを樹立した元の患者のためが 2 名（50%）と言う回答結果だった。個別化医療のためと回答した開発部門の研究者はおらず、研究部門研究者との解離が見られた。

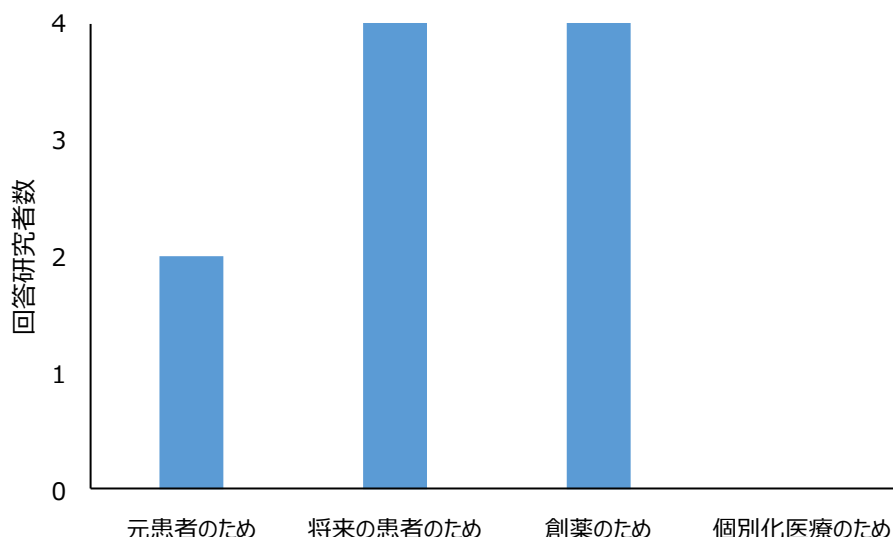


図 56 PDX モデルが役立つ場面

### 4.4. アンケート結果を踏まえた抗がん剤開発における PDX モデルの使用方法

#### 4.4.1. PDX モデルで使用されるマウス系統とマウス飼育環境について

人由来がん組織を移植する PDX モデルで使用されるマウス系統はすべて免疫不全マウス系統であるが、どれかひとつの系統に固定するのではなく、「免疫不全度」や「費用」、「汎用性」などを考慮し、用途に応じて各研究者で決定する。費用とハンドリングのしやすさから nude マウス、移植効率から NOG/NSG マウスが選択されることが多い。動物を使用する場合、再現性など均一な結果を得るためには、自家繁殖動物を使うよりも適切なブリーダーから購入することを推奨する。

マウスの飼育環境について、明らかな病原微生物陽性患者由来のがん組織を使用する場合は、バイ

オハザード対応の感染区域での飼育が必要である。しかし感染陰性患者由来のがん組織を使用する場合であっても PDX モデルで使用される人由来がん組織では、未知の病原微生物の存在に注意が必要である。PDX モデルマウスに関しては、免疫不全マウスと言う「易感染性ホスト」と、潜在的な「病原微生物」の可能性と言ったふたつの側面を考慮して飼育環境を整える必要があるため、以下のような飼育環境を推奨する。

- 微生物学的にコントロールされた SPF 区域内で陽圧管理された飼育室
- アイソラックや IVC ラックなど少なくとも排気側に HEPA フィルターが設置された飼育ラック（陰圧管理が望ましいが各施設での SOP により BSL2 に準じた陽圧管理ラックも可、個別ケージ換気ができる IVC ラックの方が望ましい）
- ケージや床敷、餌、飲料水など滅菌した資材
- 床敷や糞尿など廃棄物の BSL2 に準じた対応（具体的には、使用済ケージはアルコールまたは次亜塩素酸ナトリウム噴霧などによる不活化を実施してから洗浄室へ搬出する。不活化された廃棄物は、PDX モデルマウスではない他のマウスの飼育で生じた廃棄物と同様に各施設の手順に従い廃棄する。オートクレーブによる不活化までは必須としない。PDX モデルマウスの屍体もオートクレーブによる不活化までは必須とせず、PDX モデルマウスではない他のマウスと同様に各施設の手順に従い処理を行う。）

#### 4.4.2. PDX モデルの品質管理項目について

PDX モデルを誰でも使用可能な一般的なモデルとして普及させるためには、研究者間で統一された品質管理／品質保証が重要となってくる。また PDX モデルに付随する情報は PDX モデルの質を高める点においても重要である。PDX モデルに係わる情報の種類は多いほど PDX モデルの価値を高め品質も保証されるが、すべての項目を記録するには多くの労力を費やすことになる。PDX モデルに付随すべき情報について日本では統一された見解はなく、最低限記録すべき情報を公開・周知することで日本の PDX モデルの品質を一定レベル以上に向上させる一助とする。

4.3.4.7.に記載しているように、「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答したアカデミア 14 施設の研究者 19 名のアンケート結果および本研究班での議論を元に情報を必須／推奨／任意／原則不要／不要に分類した（表 6）。「必須」は 19 名中 15 名～19 名（78.9%～100%）が記録している項目、「推奨」は 19 名中 10 名～14 名（52.6%～73.7%）が記録している項目、「任意」は 19 名中 5 名～9 名（26.3%～47.4%）が記録している項目、「原則不要」は 19 名中 1 名～4 名（5.3%～21.1%）が記録している項目、「不要」は 19 名中ひとりも記録していない項目である。

表 6 PDX モデル品質管理項目

情報分類	情報項目	記録区分	情報分類	情報項目	記録区分
患者情報	年齢	必須	モデル 作製情報	移植可能動物系統名	
	性別	必須		樹立時	推奨
	疾患名	必須		維持時	任意

	HLA 型	原則不要		動物性別	必須
	治療歴	推奨		維持条件	
	既往歴	推奨		動物系統の差異	任意
	感染症	推奨		同所/異所	任意
	同意取得状況	必須		継代数	必須
	研究課題番号	推奨		組織保管記録	
	人種	原則不要		温度管理記録	原則不要
腫瘍情報	原発部位	必須	その他	在庫管理記録	任意
	原発/転移巣	推奨		腫瘍生着率	推奨
	検体取得部位	推奨		増殖速度	任意
	病理診断	必須		免疫細胞 ヒト化の有無	原則不要
	臨床病期 (TNM など)	推奨		発表情報	推奨
	遺伝子発現状況 (EGFR/HER2 など)	任意		コンタミの確認	原則不要
	検体種類 (手術時、 生検、腹水など)	推奨		既存薬剤感受性	任意
品質保証 情報	品質保証を行う検体				
	患者組織	推奨			
	PDX 樹立時組織	推奨			
	PDX 継代時組織	任意			
	品質保証の内容				
	ゲノム情報	任意			
	遺伝子発現情報	任意			
	病理組織学的特徴	推奨			
	オミックス情報	原則不要			

海外では PDX Minimal Information (PDX-MI) が報告され、臨床情報、PDX モデル作製情報、PDX モデルの品質保証、PDX モデルを使った薬剤感受性試験の情報などが、必須/推奨項目としてまとめられている<sup>43</sup>。

表 7 PDX Minimal Information<sup>43</sup>

情報分類	情報項目	記録区分	記載例
臨床/ 患者情報	患者 ID	必須	PAT-123
	性別	必須	女性
	年齢	必須	30-35
	診断名	必須	浸潤性乳がん
	試料/情報共有への同意の有無	必須	有/無/アカデミア限定
	民族/人種	推奨	Caucasian
	現治療薬剤名	推奨	Everolimus
	現治療プロトコル 前治療プロトコル	推奨	10mg/日 手術/nolvadex (40mg/日)

情報分類	情報項目	記録区分	記載例
	前治療への薬剤反応性	推奨	PD (RECIST 1.1)
	ウイルス感染状況	推奨	HIV-/HBV-/HCV+/HTLV-/EBV+
臨床/ 腫瘍情報	腫瘍 ID	必須	TUM-123
	原発腫瘍臓器名	必須	乳腺
	原発/転移/再発	必須	転移
	取得試料の臓器名	必須	肝臓
	病理組織学的診断	必須	浸潤性乳管がん
	腫瘍グレード・分類方法	必須	Grade 3・Elston
	病期ステージ・分類方法	必須	T3N2M1・TNM
	診断関連特異的マーカー・評価方法	必須	ER+/PR+/HER2+・IHC
	前治療の有無	必須	有/無
	取得試料の種類	推奨	生検、手術検体、腹水、血液
	PDX モデル由来組織・その PDX-ID・サブラインの理由	推奨	有・PDX-123・シスプラチン耐性の欠失
	モデル 作製情報	PDX-ID	必須
マウス系統・購入元		必須	NSG マウス・ジャクソン研究所
免疫システムヒト化の有無		必須	有/無
ヒト化の方法		必須	CD34 陽性 HSC 移植、PBMC 移植 など
腫瘍準備状況		必須	腫瘍塊、細胞懸濁、腹水
移植方法・移植部位		必須	皮下・右背部
腫瘍生着のためのマウス処置		推奨	エストロゲン投与
腫瘍生着率		推奨	80%
腫瘍生着期間		推奨	8 週間
品質保証 情報	腫瘍評価方法	必須	病理組織学的、IHC
	非マウス/非 EBV 由来腫瘍の確認	必須	有/無、マウス CD45 陰性
	標準治療薬剤反応性 (薬理学的陽性コントロール)	推奨	評価なし、評価あり (CR/PR/SD/PD)
	動物健康状況	推奨	SPF、C. bovis 陽性
	品質保証実施継代数	必須	P4
研究 実施情報	治療薬剤名・評価継代数	推奨	Pertuzumab+trastuzumab・P4
	治療プロトコル	推奨	Trastuzumab (15mg/kg/ 週)+pertuzumab (15mg/kg/週)
	治療反応性	推奨	CR/PR/SD/PD
	腫瘍オミックス実施状況 (検体 ID・検体取得部位・ヒト由来細胞 純度・評価方法・評価継代数)	推奨	TUM-123・皮下腫瘍・ヒト 90%・ whole exome sequencing・P5
	転移形成の有無・転移臓器・継代数	推奨	有・肝臓・P6
	腫瘍倍加時間	推奨	48 時間
その他	PDX モデル利用の可否	推奨	可/否、凍結腫瘍・マウス生体
	頒布制限	推奨	アカデミア限定
	発表情報	推奨	URL や PMID、DOI など

※参考文献 43 より改変引用



#### 4.4.3. 研究で使用する PDX モデルの継代数とヒト化 PDX モデル

「PDX モデル使用あり」かつ「抗がん剤開発あり」と回答した 19 名のアカデミア研究者が使用している PDX モデルの継代数について、樹立時 (P0) を基準として、1 継代目 (P1) の使用は 4 名 (9.3%)、2 継代目 (P2) は 7 名 (16.3%)、3 継代目 (P3) は 9 名 (20.9%)、4 継代目 (P4) は 7 名 (16.3%)、5~9 継代目 (P5~P9) は 10 名 (23.3%) であり、継代数の少ない P2 までよりも PDX 組織の保管数やモデルの安定作製の観点から P3 もしくは P5~P9 での使用が多いという回答結果であった。10 継代目以降でも使用していると回答した研究者が 6 名 (14.0%) いた。一方、各自で樹立していない製薬基礎研究者は P3 以降、特に P5~P9 での使用が多かった。継代数を重ねた PDX 組織は、遺伝子変異状況や腫瘍増殖速度、腫瘍組織中の腫瘍細胞の割合など、元の患者組織から変化すると報告がある<sup>44,45</sup> 一方で、10 継代を超えても病理組織学的特徴や遺伝子発現状況、腫瘍の分化度は維持されるとの報告もある<sup>46-49</sup>。それゆえ、P10 以降の PDX モデルを使用する場合はそれぞれの研究に適した品質保証 (HE 染色やタンパク発現解析、遺伝子発現解析、遺伝子変異解析など) が必要となってくる。

- PDX モデルは 9 継代以下を推奨する。病理組織学的特徴など品質管理が適切に実施されなければ 10 継代以降の PDX モデルは使用すべきではない。

一般的に PDX モデルで使用されるヒト化マウスはヒトの免疫細胞を移植したマウスを示すことが多く、放射線照射により骨髄を破壊したマウスに末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell、PBMC) または造血幹細胞 (hematopoietic stem cell、HSC) を移植することで作製される<sup>50-53</sup> が、使用している研究者は 2 割程度であった。

- PBMC や HSC を移入されたヒト化 PDX モデルは、免疫関連抗がん剤の開発など一部の抗がん剤開発においては有望なモデルである。ただし、現状のヒト化 PDX モデルだけでは不十分な部分もあり、今後の開発改良を期待したい。

#### 4.4.4. 抗がん剤開発において PDX モデルを現在どのように使い今後どのように使っていくか？

現在の PDX モデル使用状況について、4.3.4.3. で記載したようにアカデミアの研究者は PDX モデルを薬効薬理試験 (17 名、89.5%) や腫瘍の本態解明 (11 名、57.9%) で使用している。一方で 4.3.6.3. および 4.3.7.3. をまとめると、製薬企業の研究者 (研究部門および開発部門それぞれ 3 名) の PDX モデル使用状況はほぼ薬効薬理試験 (6 名、100%) のみである。

- 抗がん剤開発において PDX モデルが実際に使用されている非臨床研究は薬効薬理試験

現在行っていないでも PDX モデル使用が適していると考えられる研究については、4.3.4.11. (PDX モデルを使用しているアカデミア研究者)、4.3.5.12. (PDX モデルを使用していないアカデミア研究者)、4.3.6.12. および 4.3.7.7. (製薬企業の研究者) に記載している。それぞれ半数以上が回答した項目は、製薬企業開発部門の研究者は薬効薬理試験 (3 名、100%)、製薬企業研究部門の研究

者は薬効薬理試験（5名、100%）と創薬標的分子同定（3名、60%）、PDXモデルを使用しているアカデミア研究者は薬効薬理試験（14名、73.7%）、創薬標的分子同定（13名、68.4%）および疾病原因究明（10名、52.6%）、PDXモデルを使用していないアカデミア研究者は創薬標的分子同定（8名、53.3%）であった。

- 今後 PDX モデルを使用するのに適した薬剤開発フェーズは、前臨床研究フェーズの「薬効薬理試験」、基礎研究フェーズの「創薬標的分子同定」、基礎研究フェーズの「発症メカニズム究明」

#### 4.4.5. PDX モデルを利活用するために必要なサポートとは？

4.3.4.10.および 4.3.5.11.をまとめると、アカデミア研究者は「資金」のサポートが必要と回答した（29名、85.3%）。すべての研究では研究費が必要であり、PDXモデルだけが特別に高額と言う訳ではない。樹立済のPDXモデルによる薬効薬理試験をCROへ委託すると数百万円の費用がかかるが、米国NCIのPDX組織は米国アカデミアには250ドルで提供されており、ATCCやJCRBなどから購入できる細胞株と大きな差はない。PDXモデルの場合はマウスのコストはかかるが、それはCDXモデルでも同様である。一方で患者由来組織からPDXモデルを樹立する場合、実費として1株あたり数十万円程度のコストがかかるため、樹立に係わる資金のサポートは必要である。

製薬企業研究部門の研究者は「アジアに多いがん種や希少がんなど特化したPDXプロジェクト」のサポートが必要と回答した（3名、60%）。PDXモデルの受託が可能なCROやEurOPDXが中心となって開設しているPDXモデルの検索サイトPDX Finder (<http://www.pdxfinder.org/>) に登録されているPDXモデル（2020年3月2日時点で2,888モデル）は欧米人由来が多いため、日本で抗がん剤開発を行っている製薬企業は日本人由来のPDXライブラリを求めている。日本人由来PDXライブラリが将来に渡って安定的に供給できる体制を構築することが重要である。

- アカデミア研究者は「資金」、製薬企業研究者は「アジアに多いがん種や希少がんなど特化したPDXプロジェクト」を求めている。

#### 4.4.6. PDX モデルが役立つ場面とは？

PDXモデルが役立つ場面について、4.3.4.13.（PDXモデルを使用しているアカデミア研究者）、4.3.5.13.（PDXモデルを使用していないアカデミア研究者）、4.3.6.14.および4.3.7.15.（製薬企業の研究者）に記載している。それぞれ半数以上が回答した項目は、製薬企業の研究者（研究部門+開発部門）は創薬のため（9名、100%）および将来の患者のため（6名、66.7%）、PDXモデルを使用しているアカデミア研究者は創薬のため（16名、84.2%）、将来の患者のため（15名、78.9%）および個別化医療のため（12名、63.2%）、PDXモデルを使用していないアカデミア研究者は個別化医療のため（10名、66.7%）であった。

- PDXモデル（特にPDXライブラリ）は、創薬に役立ち将来の患者のためになる。
- PDXモデルは個別化医療にも役立つ可能性がある。

## 5. PDX モデルの世界の情勢の調査／ヒアリング調査

### 5.1. 概要

本章の調査は、ヒト由来細胞／組織を用いた創薬評価技術の動向を把握するために、日本医療研究開発機構革新基盤創成事業部からの委託調査として(株)三菱総合研究所によって実施されたものである。本調査では、がん治療薬開発に係る人由来細胞／組織を用いた創薬評価技術に関して、国内外の動向を把握するために、公開情報の収集・整理、および関連する国内外の学会、工業会、企業、有識者などからの情報収集を行った。本報告書には、その海外調査部分の結果を記載する。本調査の対象は、PDX モデルをはじめとする人由来細胞／組織を用いた創薬評価技術であり、患者から採取されたがん細胞・組織や、オルガノイドも含まれる。ただし、本報告書には PDX モデルに関する調査結果を中心に掲載する。表 8 には本調査の概要をまとめた。本調査では、各技術の特性、事業者（公的機関・民間企業）、各技術の用途、再現されるがん種、事業者が有している株数、付加価値を与える情報（表 8 の場合は「付帯情報」の欄）などの情報を収集・整理した。

表 8 ヒト由来細胞／組織を用いた創薬評価技術動向調査結果の概要

	がん細胞・組織	3D 培養（オルガノイド）	PDX モデル
事業の特長	<ul style="list-style-type: none"> <li>正常細胞の供給と同様に、腫瘍細胞の供給を行う CRO が存在</li> <li>凍結腫瘍、FFPE 腫瘍、対応する血液検体などを提供</li> <li>米欧亜などの医療機関からグローバルに腫瘍検体採取を行い、販売・受託解析を実施する CRO が存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3D 培養（オルガノイド）のサービス提供を行う CRO は複数存在するが、腫瘍細胞の培養は限られている</li> <li>患者由来腫瘍を用いた 3D 培養細胞をグローバルに提供する CRO が存在</li> <li>PDX 事業者とのパートナーシップ締結が進められている（例：Hubrecht Organoid Technology - Crown Bioscience、InSphero AG - Charles River）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>米欧・中国の事業者を中心に、受託解析サービス、PDX 組織切片・モデルマウスをグローバルに提供</li> </ul>
事業者	Cureline（米）、Fidelis Research（勃）、BioIVT（米）、BioCell Analytics（米）、Indivumed（独）、PrecisionMed（米） など	InSphero AG（瑞）、Shanghai LIDE Biotech（中）、Hubrecht Organoid Technology（蘭） など	CrownBioscience（米）、Wuxi AppTech（中）、Champions Oncology（米）、Jackson Laboratory（米）、Oncodesign（仏）、Charles River（米） など
用途	<ul style="list-style-type: none"> <li>前臨床研究</li> <li>フィージビリティスタディ</li> <li>PDX モデルの作製</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>in vitro の薬剤スクリーニング</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織切片を用いた in vitro 薬効評価試験</li> <li>PDX マウスを用いた in vivo の薬効評価試験</li> </ul>

	がん細胞・組織	3D 培養（オルガノイド）	PDX モデル
			<ul style="list-style-type: none"> <li>患者の治療選択ツールとして提供する CRO が存在（例：Xenopat）</li> </ul>
がん種	顧客の要望に応じ、ほとんどのがん種の採取に対応	比較的限られている （乳がん、大腸がん、胃がん、肺がん、腎臓がん、前立腺がん、脳腫瘍、膵臓がん、卵巣がん、肝臓がん など）	希少がんを含め多くのがん種に対応
株数	公開されていないことが多い	公開されていないことが多い	グローバルの大手 CRO で <b>1,000 株以上</b> 樹立
付帯情報	患者情報、臨床情報などを入手可能	患者情報、ゲノム情報などを提供している場合もある	患者情報、ゲノム情報、治療歴などに関する情報のデータベースを各社で整備
公的機関などの取り組み	米国 NCI によるゲノム解析・プロテオミクス解析の国際プロジェクトに腫瘍提供する CRO が存在	<b>Human Cancer Models Initiative (HCMI)</b> にて、Hubrecht Organoid Technology、NCI、Cancer Research UK、Wellcome Sanger Institute、の協力で患者腫瘍からがんモデルの樹立を開始	<b>NCI・EurOPDX</b> などが、主にアカデミアの研究用に PDX 作製手順（SOP）の公開やモデルの提供を実施

## 5.2. 公的機関の取り組み

以下に、公的機関の取り組みをまとめる。表 9 には、米国における PDX モデルの公的レポジトリである NCI Patient-Derived Models Repository (PDMR)、表 10～11・図 57 には、米国において研究所・医療機関での PDX モデル関連のコラボレーションを推進させるための取り組みである PDX Network、表 12 には、欧州におけるアカデミアのコンソーシアムである EurOPDX、表 13・図 58 には、米欧のアカデミア・CRO に登録されている PDX モデルを検索できる PDX Finder について収集した情報を整理した。

**表 9 NCI Patient-Derived Models Repository (PDMR)**

National Cancer Institute (NCI)	
事業名	NCI Patient-Derived Models Repository (PDMR)
事業の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>パブリック・プライベート・パートナーシップおよびアカデミアの薬剤開発に提供するリソースとして、患者由来モデルのレポジトリを構築している。（PDXs、in vitro PDCs、CAFs、PDOrg）</li> <li>提供希望者は、ウェブサイトに公開されている様式に従い、<b>request proposal</b> を記入し提出する。</li> <li>PDX は<b>組織切片（fragments）を提供</b>。PDX マウスそのものは提供していない。また受託解析は行っていない。</li> </ul>

National Cancer Institute (NCI)									
事業開始年	2017年								
用途	研究コミュニティへの提供								
がん種	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一般的ながん種からそれぞれ 75-100 人の固有な患者を目標とする。</li> <li>• 加えて、以下のがん種の組織を特に対象とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 小細胞肺癌、膵臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、肉腫、非ホジキンリンパ腫、メラノーマ</li> </ul> </li> </ul>								
株数	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腫瘍検体および（または）血中循環腫瘍細胞画分から、臨床的にアノテーションされた初期継代の <b>PDX 1,000 株</b> の樹立を目標とする。</li> <li>✓ 282 株（2020年1月22日 PDMR Database にて検索）</li> </ul>								
マウスの種類	NSG マウス								
付帯情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PDMR Database</b> から、患者、患者検体情報、サンプルに関する情報を閲覧可能。</li> <li>• PDX Finder でも検索可能。</li> </ul>								
連携施設	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCI が支援する臨床試験および NCI 指定のがんセンターが提供する初期・転移腫瘍組織および血液検体から PDX を作製している。以前に施設で開発された PDX モデルも受け入れている。</li> </ul>								
品質管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 組織収集、PDX 生成、モデル品質管理に関して、<b>PDMR のベストプラクティスに基づく SOP</b> を規定。</li> <li>• 分子学的特性に関する情報の標準セットをすべてのモデルにおいて規定。</li> </ul>								
提供先	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>アカデミアの研究利用</b>。産業利用は確認できていない。</li> <li>• 以下は料金の一例（輸送費別）。</li> </ul> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>検体の種類</th> <th>NCI/NIH 研究者（医学キャンパス内のみ）</th> <th>国内アカデミア/非営利、NCI/NIH 研究者（医学キャンパス以外）</th> <th>国内営利団体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>冷凍保存 PDX 切片</td> <td>\$0</td> <td>\$250</td> <td>\$2,500</td> </tr> </tbody> </table>	検体の種類	NCI/NIH 研究者（医学キャンパス内のみ）	国内アカデミア/非営利、NCI/NIH 研究者（医学キャンパス以外）	国内営利団体	冷凍保存 PDX 切片	\$0	\$250	\$2,500
検体の種類	NCI/NIH 研究者（医学キャンパス内のみ）	国内アカデミア/非営利、NCI/NIH 研究者（医学キャンパス以外）	国内営利団体						
冷凍保存 PDX 切片	\$0	\$250	\$2,500						

※National Cancer Institute NCI Patient-Derived Models Repository (PDMR)

(<https://pdmr.cancer.gov/>) 閲覧日：2020年1月22日、インタビュー結果を含む

**表 10 PDX Network**

National Cancer Institute (NCI)	
事業名	PDX Network (PDXNet)
事業の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCI のファンドによる PDX Network (PDXNet) が 2017 年 9 月開始。PDX データを用いたトランスレーショナルリサーチ推進が目的。</li> <li>• PDX Development and Trial Centers (PDTCs) 4 施設。2018 年にはマイノリティー-PDX 開発を目的とした 2 施設を追加。</li> <li>• PDX Data Commons and Coordinating Center (PDCCC) 1 施設。</li> </ul>

National Cancer Institute (NCI)	
コラボレーション	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCI Experimental Therapeutic Clinical Trials Network (ETCTN) において臨床的に評価された NCI IND (治験) ポートフォリオ中の薬剤の優先順位付けを実施。</li> <li>• Frederick National Laboratory for Cancer Research (FNLCR) の <b>NCI PDMR</b> と、最適化した標準手順の開発、PDX モデルの共有などにおいてコラボレーション。</li> <li>• PDXNet 外の研究者に対し、PDXNet とコラボレーションし、PDXNet リソースを活用するための追加ファンディングを提供。</li> <li>• PDX Finder 外部リンクとコラボレーション。</li> </ul>

※National Cancer Institute, NCI-funded PDX Network Coordinates Pre-clinical Testing of Therapeutic Targets in Patient-derived Models

([https://dctd.cancer.gov/NewsEvents/20191016\\_pdx.htm](https://dctd.cancer.gov/NewsEvents/20191016_pdx.htm))

閲覧日 : 2020 年 2 月 12 日 ※図 57・表 11 も同様

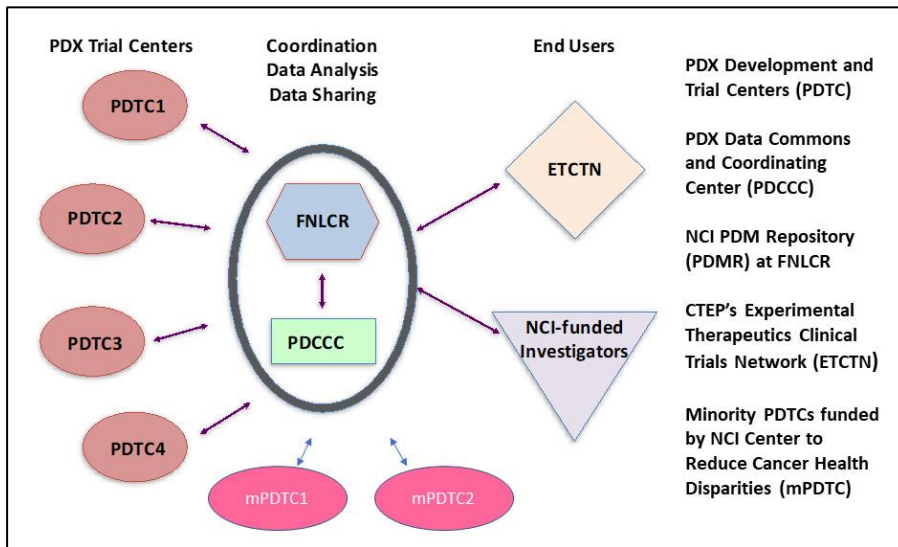


図 57 PDX Network の体制

表 11 PDX Network のメンバー

役割	グラントタイトル	リード機関
PDTC	Washington University PDX Development and Trial Center	Washington University
PDTC	Rational Approaches to Melanoma Therapy	The Wistar Institute
PDTC	University of Texas PDX Development and Trial Center	University of Texas MD Anderson Cancer Center
PDTC	PDX Trial Center for Breast Cancer Therapy	University of Utah

役割	グラントタイトル	リード機関
mPDTC	University of California Minority Patient-Derived Xenograft (PDX) Development and Trial Center (UCaMP) to Reduce Cancer Health Disparities	University of California-Davis
mPDTC	Minority PDX Development and Trial Center: Baylor College of Medicine and MD Anderson Cancer Center Collaboration on Mechanistic Studies to Dissect and Combat Health Disparities in Cancer	Baylor College of Medicine
PDCCC	Data Coordination Center for PDX Net	The Jackson Laboratory

表 12 EurOPDX

EurOPDX	
事業名	EurOPDX
事業の概要・組織	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013年に設立された、PDXモデル共有ネットワーク。最初のミーティングを Institute Curie で開催。</li> <li>• <b>12 か国から 18 のアカデミア研究機関</b>が参加。そのうち 6 機関は総合的ながん研究センター。</li> <li>• 研究活動の支援を目的として、<b>Seeding Science 社がコンソーシアム運営および各研究機関のマネジメント</b>を実施。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ コンソーシアム参加機関同士の共同研究マッチング、連携サポート、進捗管理、コンソーシアム外部からの問い合わせ・分与依頼への対応、PDX ワークショップ開催 など</li> </ul> </li> <li>• EU 助成金 (the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme) およびメンバーシップ料により運営 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ EU 助成金：500 万ユーロ (2018 年 10 月から 4 年間の合計) → 「EDIRex プロジェクト」の運営に使用 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ EDIRex プロジェクトは、施設間の PDX モデル共有をスムーズにするためのインフラ構築が目的。</li> <li>➢ EurOPDX メンバーに加え、欧州のアカデミアや企業を含む 19 のメンバーで構成。</li> </ul> </li> <li>✓ メンバーシップ料：年間 6,000 ユーロ/機関 →主に Seeding Science 社のマネジメント料</li> </ul> </li> </ul>
事業開始年	2013 年
用途	研究コミュニティへの PDX モデル提供
がん種・株数	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EurOPDX 全体で、<b>30 種類以上の病理、1,500 株以上のモデル</b>を有する。</li> <li>• 転移巣から採取されたモデルも数多く存在する。希少なサブタイプも含まれる。</li> <li>• 大腸がん (754 株)、乳がん (161 株)、すい臓がん (235 株)、肺がん (71 株)、皮膚メラノーマ (136 株)</li> </ul>
マウスの種類	研究機関により異なる

EurOPDX	
付帯情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EDIRex プロジェクト参加機関の <b>EMBL-EBI が設立したデータベース (the EurOPDX Data Portal)</b> で情報共有。</li> <li>• データベース上の情報は、標準化基準である <b>PDX-MI (Minimum Information) Standard<sup>43</sup></b> に基づいて整理。 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 年齢、性別、民族性、疾患名、病理診断、腫瘍の発生部位、病理組織像、重要なマーカー発現 など</li> </ul> </li> </ul>
連携施設	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 各参加機関は医療施設を併設もしくは提携しており、安定的にサンプルを入手している。</li> </ul>
品質管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>• コンソーシアム参加機関内で統一された SOP は存在しないが、互いに参照している (NCI の SOP を含む)。</li> <li>• モデルの移植・継代に関する SOP を作成している。モデルの樹立に関しては、SOP 作成を検討していない。</li> <li>• GLP 適合認証の取得は目指していない。</li> </ul>
提供先	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アカデミアの研究利用が主体であるが、製薬企業や CRO への提供実績もある。</li> <li>• 特に乳がんに関連した研究機関同士の分与が盛んである。</li> </ul>

※EurOPDX (<https://www.europdx.eu/>) 閲覧日：2020年1月22日、インタビュー結果を含む

表 13 PDX Finder

PDX Finder	
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 各組織が保有する PDX を横断検索可能なカタログ</li> <li>• <b>EMBL-EBI と Jackson Laboratory が、NIH・NCI 支援下で共同開発</b> (グラント累計約 130 万米ドル)</li> </ul>
登録数	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>米欧 18 組織、PDX2,888 株</b> (2020年1月31日時点) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Candiolo Cancer Institute, Charles River Laboratories, The Jackson Laboratory, MD Anderson Cancer Center, Patient-Derived Models Repository, Wistar/MD Anderson/Penn, Washington University in St. Louis, Princess Margaret Living Biobank, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Caldas Lab - University of Cambridge, HCI-Baylor College of Medicine, TRACE-PDTP platform, University of Manchester, Curie Institute</li> </ul> </li> <li>• 他機関にも登録が呼びかけられている</li> </ul>
機能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDX 情報のキーワード検索</li> <li>• 検索フィールドを指定した検索</li> <li>• 遺伝子変異・薬剤・臓器/組織・提供機関による一覧表示</li> <li>• PDX 情報の登録</li> </ul>
登録情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 標準化基準である PDX-MI Standard<sup>43</sup> に基づいて整理 <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 患者情報 (性別、年齢、人種/民族など)、腫瘍情報 (組織学的分類、腫瘍のタイプ、悪性度、ステージなど)、移植情報 (マウス、移植部位など)、品質情報 (方法、継代数など)、分子情報 (サンプルタイプ、計測対象のタイプ (変異、コピー数変化など)、配列決定に用いた装置)、投薬情報 (薬剤、投薬量、応答)</li> </ul> </li> </ul>

※EMBL-EBI and The Jackson Laboratory, PDX FINDER (<https://www.pdxfinder.org/>)

Grantome, The PDX Integrator- Re-purposing KOMP2 informatics to widely disseminate data



from Patient Derived Xenografts (<http://grantome.com/grant/NIH/U24-CA204781-01>)

閲覧日：2020年1月31日

Colorectal Cancer

Your filter for query: (Colorectal Cancer), mutation: (KRAS variant G12D), drug: (Cetuximab... Progressive Disease) returned 9 results in 1 source [IRCC-CRC]

PATIENT / TUMOR	MODEL	HISTOLOGY	PRIMARY SITE	COLLECTION SITE	TYPE	AGE	SEX	AVAILABLE	MUTATIONS	PLATFORM	DRUG	RESPONSE
CRC0037LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Sigmoid Colon	Liver	Metastatic	40-49	Female	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0064LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Hepatic Flexure of Colon	Liver	Metastatic	70-79	Female	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0070LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Caecum	Liver	Metastatic	50-59	Female	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0077LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Right Colon	Liver	Metastatic	70-79	Female	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0148LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Sigmoid Colon	Liver	Metastatic	70-79	Male	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0277LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Rectum	Liver	Metastatic	70-79	Female	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0297LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Right Colon	Liver	Metastatic	70-79	Male	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0348LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Rectum	Liver	Metastatic	50-59	Male	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	
CRC0349LM IRCC-CRC	Colorectal Carcinoma	Rectum	Liver	Metastatic	50-59	Male	Gene Mutation Dosing Studies	KRAS G12D	TargetedNES_MUT	Cetuximab	Progressive Disease	

図 58 PDX モデル検索ページ<sup>54</sup>

### 5.3. 取扱い企業

本調査では、サービスパッケージとして確立された薬剤評価技術としての PDX モデルを提供している企業を調査対象として、取り扱っているがん種・株数などについての情報を収集・整理した（表 14）。

表 14 PDX モデル取扱い企業

No.	企業名	本 部 国	がん種	株数	備考
1	CrownBioscience	米 国	急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、副腎がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、胆管がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、頭頸部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、メラノーマ、中皮腫、子宮体がん、卵巣がん、膵臓がん、腹膜がん、前立腺がん、肉腫、精巣がん、甲状腺がん、子宮がんなど	2,500 株以上	親会社は JSR。

No.	企業名	本部 国	がん種	株数	備考
2	Wuxi App Tech	中国	肺がん、胃がん、肝臓がん、大腸がん、食道がん、胆管がん、子宮頸部がん、膵臓がん、腎臓がん、頭頸部がん、乳がん、メラノーマ、肝胆がん、脂肪肉腫、GIST、NPC、子宮がん、胆のうがん、グリオーマ、悪性リンパ腫、子宮内膜がん、肉腫	1,000株以上	
3	Champions Oncology	米国	乳がん、大腸がん、胃がん、食道がん、肺がん、サルコーマ、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん	1,000株以上	
4	Jackson Laboratory	米国	膀胱がん、乳がん、結腸がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、皮膚がん	450株以上	日本の JAX-PDX の販売窓口は Charles River。
5	Oncodesign	フランス	不明	250株以上	がん種を閲覧するには問い合わせが必要と記載されている。
6	Charles River	米国	膀胱がん、乳がん、大腸がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、皮膚がん	400株以上	国立がん研究センターと共同研究契約を締結しており、国立がん研究センターから送付された腫瘍から樹立した PDX モデルを用いた受託試験を行うこともできる。
7	EPO Berlin-Buch	ドイツ	乳がん、胆管がん、大腸がん、胃がん、膵臓がん、グリオーマ、子宮内膜がん、卵巣がん、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、B 細胞リンパ腫、NSCLC、SCLC、メラノーマ、肉腫、膀胱がん、前立腺がん、腎臓がん	610株	

No.	企業名	本部 国	がん種	株数	備考
8	Shanghai LIDE Biotech	中国	膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、胆のうがん、肝臓がん、子宮がん、大腸がん、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、十二指腸がん、子宮内膜がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、ACC、NSCLC、胸水由来の肺がん、小細胞肺がん、骨がん、頭頸部がん など	不明	
9	XenTech	フランス	乳がん、大腸がん、肺がん、前立腺がん、脳腫瘍、腎臓がん、膵臓がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮内膜がん、脂肪肉腫、小児肝腫瘍	85 株	
10	Horizon Discovery	英国	乳がん、メラノーマ	170 株以上	日本での販売代理店は住商ファーマインターナショナル株式会社。
11	Urolead	フランス	泌尿腫瘍（腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん）	60 株	New Civil Hospital（NHC）の泌尿器科と密接に協力して、腫瘍バンクを構成。
12	Pharmatest Services	フィンランド	乳がん、肉腫、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、膀胱がん、大腸がん、肺がん、多発性骨髄腫、腎臓がん	不明	
13	Xenopat	スペイン	卵巣がん、子宮内膜がん、大腸がん、肺がん、肉腫、前立腺がん、精巣がん、皮膚がん、乳がん、頭頸部がん、子宮がん、腎臓がん、肝臓、グリオーマ など	不明	
14	BioDuro	米国	肝臓がん、肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、食道がん、子宮がん、膵臓がん、腎臓がん、膀胱がん、胆管がん	146 株	

No.	企業名	本部 国	がん種	株数	備考
15	Hera BioLabs	米 国	前立腺がん、MDVR 前立腺がん、NSCLC、乳がん、膵臓がん、白血病、腎細胞がん	50 株 以上	

※患者腫瘍組織移植/PDX モデルの世界市場 2022 年：消化器腫瘍モデル・婦人科腫瘍モデル・呼吸器腫瘍モデル(<https://www.gii.co.jp/report/mama556899-patient-derived-xenograft-pdx-models-market-by.html>)および各事業者のウェブサイト情報をもとに作成

#### 5.4. 米国ヒアリング調査

以下に、米国のアカデミア（学会・研究機関）・民間企業に対して実施したヒアリング調査の結果をまとめる。表 15 にはヒアリング対象をまとめた。それに続く形でヒアリングによって得られた情報をまとめた。表 16 には 2019 年度の ASCO Annual Meeting においてヒト由来細胞／組織を用いた創薬評価技術について得られた情報をまとめている。

表 15 米国ヒアリング調査対象

No.	訪問先	訪問先組織	備考
1	2019 ASCO Annual Meeting		学会
2	Genentech(1)	Late Stage Biomarker Development	企業
3	Genentech(2)	Late Stage Biomarker Development	企業
4	Arcus Biosciences		企業
5	Bagnol Consulting		企業
6	Arena Pharmaceuticals	Corporate Development	企業
7	PhenoVista Biosciences		企業
8	CALIDI Biotherapeutics	R&D and Translational Oncology	企業
9	Center for Novel Therapeutics, San Diego		アカデミア
10	Astellas Pharma USA	Translational Science	企業
11	Takeda Oncology	Immuno-Oncology Biology	企業

#### 《各技術間の比較》

【セルラインバンク・臨床分離株】

- スクリーニングのほか、基礎研究、創薬標的検証、創薬化学に用いられている。
- 組織そのものを直接入手し、薬剤スクリーニングなどに利用している大手企業もある。

#### 【オルガノイド・スフェロイド】

- 主な用途としては、創薬標的の同定後のスクリーニングや薬効薬理試験がある。作用機序や適応がん・薬効バイオマーカー仮説を作るためのツールとしての利用も想定されている。

#### 【マウスモデル】

- PDX 以外に CDX、シンジェニックマウスなどががん免疫療法においてもスクリーニング、薬効薬理試験などで用いられている。
- 細胞治療や Oncolytic Virus では、Pharmacology でも通常のマウスを利用する場合もある。

#### 【PDX】

- ターゲットや作用機序に応じて適切なモデルは異なるが、PDX モデルが役立つ場面として、前臨床 proof of concept（薬効・PK/PD 解析）、適応がんの優先順位付けなどが挙げられる。
- 高価であるため、すべての薬剤開発に用いることは難しい。また、系が複雑であるためデータの解釈が難しく、特に結果がネガティブな場合、どのような解釈をするかという問題がある。
- 薬事申請上は安全性が重視されるため、PDX データは必須ではない。
- 企業間のライセンス取引では、PDX データが決定的な判断材料になることも多い。重要なマーカーの変異情報など多くの付帯情報があることが重要である。

#### 【Humanized PDX モデル】

- 免疫反応はマウスとヒトで異なり、マウスモデルを使った実験データを外挿することは困難である。
- PDX は、がん免疫療法の評価には使えず、例えば PD-1/PD-L1 阻害剤の試験では用いない。
- 業界ががん免疫療法に移行しているため、今後は humanized PDX モデルなどがより使われることが想定されるが、現状、評価技術としてあまり確立されておらず、利用は一般的ではない。
- 作製が難しく高価である、PBMC のドナーががん細胞と同じドナーでなければ意味がないなどの課題がある。

#### 《求める品質管理基準》

- PDX を利用する CRO の SOP を確認している企業はなかった。病理報告書を確認している企業があった。
- PDX 試験に GLP グレードは必要ないという意見がほとんどであるが、GLP 相当の試験が必要という意見もあった。
- IND、NDA において PDX の薬効・PK/PD データが利用されている。

#### 《求める付帯情報》

- 重視する情報は回答者により異なるが、治療歴、組織情報、ゲノム情報（遺伝子発現、遺伝子変異、RNA シーケンスなど）、酵素の発現などが挙げられた。特定の化合物における、

PDX 試験と臨床試験での再現性に関するデータも価値がある。

#### 《倫理面での対応》

- PDX などの患者由来細胞・組織を提供する CRO には、患者からの同意取得に関する文書の発行が求められており、対応されている。

#### 《J-PDX ライブラリ》

- 進行期のがん、標準治療に抵抗性を示すがんのモデルはニーズがある。特にがん免疫療法を受けた患者のサンプルは注目されている。がんのステージが異なるサンプルを揃えること、治療前後両方のサンプルを揃えることに必要がある。ただし、大手 CRO などが既に薬剤耐性を有するがんなどを有していることには留意する必要がある。
- 日本人患者集団ということに特徴を持たせることができれば、他の PDX ライブラリと差別化される可能性がある。
- ライブラリのスケールアップ・維持の難しさが指摘されている。
- 利用条件については、価格設定（アカデミアと企業で異なるのかなど）、知的財産の扱い（ロイヤリティを払うか）がポイントとして挙げられた。
- さらに価値のある付帯情報としては、PDX の使用成績データ・論文などの情報、オミックスデータなどが挙げられた。

#### 《その他》

- PDX を利用する CRO の選択基準は企業によるが、QCD の観点のほか、当該モデルにおける変異の発現状況、標準治療薬剤試験データ、公表資料などの情報も決定要素となっている。
- NCI などの公的なレポジトリについては、主にアカデミアでの利用が想定されている。中小のバイオベンチャーなどでは、患者情報や治療歴などの情報が入手できるのであれば、利用してみたいという企業もある。
- 関連する取り組みとして、Human Cancer Models Initiative (HCMI) というヒト腫瘍培養モデルと関連するゲノデータ・臨床データに関する国際コンソーシアムがある。

表 16 2019 ASCO Annual Meeting 入手情報

インタビュー先	議事概要
<p>Mayo Clinic (Abstract No.3101)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>患者由来オルガノイド (patient-derived organoid : PDO)</b> の樹立を開始して <b>7 週間程度</b>で、薬剤試験に利用できる。<b>患者治療の意思決定ツール</b>として、利用できる可能性がある。PDX でも評価系は作製可能だが、樹立に時間がかかりすぎる点が課題である。</li> <li>• 将来的には、Mayo Clinic 以外の医療機関で患者治療の意思決定ツールとして利用できるようになる可能性があるが、その前にバリデーションが必要である。</li> <li>• 患者治療の意思決定ツールというより、新たな治療標的の探索や薬剤スクリーニングの観点で PDO に関心があり、研究を行っている。</li> <li>• PDO の樹立は、Harvard Medical School の Muthuswamy Laboratory が公開しているプロトコルを基に、Mayo Clinic 向けに改変して行っている。</li> <li>• 製薬企業などの産業用には PDO モデルを提供しておらず、その予定もない。Mayo Clinic 内での研究用である。</li> </ul>
<p>University of Toronto (Abstract No.3110)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDX の樹立は、<b>NCI が公開しているプロトコル</b>をベースに改変し作成している。</li> <li>• PDX は、アカデミアの研究用に樹立しているし、製薬企業などにも販売している。オルガノイドも同様に樹立している。</li> <li>• 樹立しているがん種は、<b>肺がん、膵臓がん、卵巣がん、大腸がん</b>などがある。</li> <li>• 製薬企業などに提供する際は、<b>血液、シーケンス、PDX、組織学などの情報がマッチ</b>していることを確認している。</li> <li>• マウス移植前に組織を 3 代培養し、安定化させている。P1-P3 から選ぶことが可能である。</li> <li>• マウスそのものを提供することもあるし、評価解析を受託することもある。</li> </ul>
<p>Frederick National Laboratory for Cancer Research (Abstract No.3111)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NCI の患者由来モデルレポジトリ (PDMR)</b> の PDX モデル提供先のほとんどは<b>アカデミア</b>ではないかと思う。産業用の提供については把握していない。</li> <li>• 1,000 以上のモデル樹立を目標に、<b>毎月 15 のペース</b>で樹立を進めている。</li> <li>• 検体の提供は、NCI cooperated group から、組織採取プロトコルに従って採取されたものを受けている。主な検体提供元は、Phase1, 2 試験のネットワークである NCI Experimental Therapeutics Clinical Trials Network (ETCTN) 参加施設である。また、NCI Community Oncology Research Program (NCORP) 参加施設からも提供を受けている。</li> <li>• マウスそのものの提供は行っておらず、<b>組織切片 (fragments)</b> を搬送している。また、受託解析は行っていない。</li> <li>• アカデミアであれば、搬送代金にあたる\$200 程度の料金を提供している。</li> <li>• PDX 提供希望者は、ウェブサイト公開されている様式に従い、<b>request proposal</b> を記入し提出する必要がある。</li> </ul>

インタビュー先	議事概要
The Jackson Laboratory (Abstract No.2612)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ヒト化 PBMC マウス</b>を作製している。</li> <li>• <b>薬剤の安全性試験や、CAR-T 療法などの薬効薬理試験</b>に用いることができる。</li> <li>• 既に製薬企業などに販売している。マウスの搬送も行っているし、受託解析も行っている。</li> <li>• アジアでは、日本・中国・韓国にも販売しており、マウスの搬送もしている。</li> <li>• <b>IND（治験届）のデータ</b>として用いられており、FDA が受理した実績がある。NDA（新薬承認申請）のデータとして使われたことはない。</li> <li>• Non-GLP である。</li> </ul>
Cureline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>前臨床試験に用いるプライマリセル</b>を販売している。</li> <li>• 世界中の医療機関にネットワークがあり、検体を集めている。</li> <li>• 提供する腫瘍サンプルは、培養はしておらず（0代）、凍結したものを搬送している。</li> <li>• <b>同一患者から採取した細胞・組織・血液サンプル</b>を提供している。</li> <li>• ゲノム情報は提供していないため、購入した企業自身で解析する必要がある。患者に関する情報は提供している。</li> <li>• <b>米国内で 200 社以上に販売した実績</b>がある。日本にも販売可能である。</li> <li>• 腫瘍サンプルを購入した企業が自社内で PDX を作製することも可能である。</li> <li>• がん種は指定でき、ほとんどのがん種に対応可能である。遺伝子変異は指定できない。</li> </ul>
FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 小児科医の FDA 職員である（Associate Director for Oncology Sciences, Office of Hematology and Oncology Products (OHOP)）。臨床（臨床試験）が専門であり、非臨床に求められる要件については詳細には把握していない。</li> <li>• <b>PDX・オルガノイド</b>は、前臨床における合理的なヒト化モデルとして、<b>IND、NDA における臨床試験前のバックグラウンドデータ</b>に用いられている。</li> <li>• 小児・希少疾患など、患者リクルートが難しい場合にデータとして用いられ、受理されている。件数は把握していない。</li> <li>• PDX・オルガノイドの利用に関するガイダンスやワークショップはない。</li> <li>• 今後、PDX・オルガノイドをバックグラウンドデータとした届出・申請は増加すると考えられる。</li> </ul>

※日時：2019年5月31日（金）～6月2日（日） 場所：米国イリノイ州シカゴ McCormick Place

## 5.5. 欧州ヒアリング調査

以下に、欧州のアカデミア（学会・研究機関）・民間企業に対して実施したヒアリング調査の結果をまとめた。表 17 にヒアリング対象をまとめた。ここにある通り、本調査では EurOPDX に参加する研究機関を中心にヒアリングを実施した。それに続く形でヒアリングによって得られた情報をまとめた。ヒアリングにおいて、EurOPDX の構成や保有している PDX モデルについての情報も収集した。それらを要約する情報として図 59・表 18 を添えた。



表 17 欧州ヒアリング調査対象

No.	訪問先	訪問先組織	備考
1	ESMO Congress 2019		学会
2	Netherlands Cancer Institute	Division of Molecular Pathology	アカデミア (EurOPDX)
3	Oncodesign		企業
4	Institut Curie	Department of Translational Research	アカデミア (EurOPDX)
5	Seeding Science		企業 (EurOPDX)
6	XenTech	R&D	企業
7	EMBL-EBI		アカデミア (EurOPDX)
8	University of Manchester	The Oglesby Cancer Research Building	アカデミア (EurOPDX)
9	Hubrecht Organoid Technology		企業
10	Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge	Cambridge Breast Cancer Research Unit, Department of Oncology	アカデミア (EurOPDX)

## 《EurOPDX の概要》

### 【組織概要】

- 2013 年に設立された、PDX モデル共有ネットワーク。
- 18 のアカデミア研究機関が参加し、そのうち 6 機関は総合的ながん研究センターである。
- 各研究機関は、病院が併設されている、もしくは近隣の病院と協力している。
- 基礎研究、前臨床トランスレーショナルリサーチの専門家からなる。
- 研究活動支援のため、Seeding Science 社がコンソーシアム運営および各研究機関のマネジメントを実施。

### 【運営資金】

- メンバー料金：年間約 6,000 ユーロ/機関（料金の大部分は Seeding Science 社のマネジメント料）

### 【研究インフラの整備（EDIRex プロジェクト）】

- EurOPDX が有する PDX モデルの共有を促進するため、情報共有インフラを整備するプロジェクト。
- 2018 年 2 月からの 4 年間、500 万ユーロの資金を得て実施。
- コンソーシアムメンバーに加え、欧州のアカデミアや企業を含む 19 のパートナーによって構成される。



図 59 EurOPDX 参加機関

※EurOPDX, ABOUT / HISTORY OF THE INITIATIVE (<https://www.europdx.eu/europdx-consortium/the-europdx-consortium-about>) 閲覧日：2020年2月12日

【EurOPDX が保有している PDX モデル】

- 全体で 1,500 以上の皮下・同所移植モデルを有し、30 種類以上の病理をカバーしている。

表 18 EurOPDX が保有している PDX モデル

がん種	病理	評価・解析
大腸がん (754 株)	原発巣 (291 株)	トランスクリプトーム解析およびターゲットシーケンス 400 株以上 全エクソームシーケンス 140 株以上 薬剤モニタリング 250 株以上
	肝転移巣 (444 株)	
	肺転移巣 (4 株)	
	他部位への転移巣 (15 株)	
乳がん (161 株)	ルミナル (ホルモンレセプター陽性) (54 株)	CGH 解析 40 株以上 トランスクリプトーム解析 90 株以上 全エクソームシーケンス 40 株以上 薬剤モニタリング 55 株以上
	トリプルネガティブ (89 株)	
	HER2 陽性 (18 株)	
すい臓がん (235 株)	—	トランスクリプトーム解析 120 株以上 CGH 解析 100 株以上 全エクソームシーケンス 120 株以上 全ゲノムシーケンス実施 20 株以上 RNAseq 70 株以上

がん種	病理	評価・解析
		MiR 解析 70 株以上
肺がん (71 株)	非小細胞肺がん (59 株)	ターゲットシーケンス
	小細胞肺がん (12 株)	トランスクリプトーム解析 20 株以上
皮膚メラノーマ (136 株)	—	全エクソームシーケンス 20 株以上 遺伝子パネル解析 40 株以上 薬剤モニタリング

#### 《EurOPDX を設立したことで得られるメリット》

- 多くの PDX へアクセスしやすくなる。希少ながん種、希少な変異をもったがん種、PDX の樹立が困難ながん種について、特に有意義である。
- 研究費の獲得しやすさが向上する。研究費に応募する際に、「自身が樹立した 20 のモデルを使用する」と言うよりも、「ヨーロッパ中の 150 のモデルにアクセス可能」と言うほうが、研究実施体制が整っているとみなされ、研究費を獲得しやすくなる。(EU の場合)
- 管理基準を統一することで、施設間の共有やバンクの管理を行いやすくなる。

#### 《過去実施した取り組み・現在の取り組み》

##### 【PDX-MI (PDX-Minimal Information)】

- PDXFinder (PDX のデータベース) の立ち上げにあたり、PDX の特徴を説明する際に最低限必要な情報を整理したもの。
- EurOPDX やアメリカの PDXNet などから有識者を呼び、データベース化する情報について議論した。
- 検討内容は論文として発表されており、グローバルスタンダードと認識されている<sup>43</sup>。

##### 【LAS (Laboratory Assistant Suite)】

- PDX モデルのバイオバンキングとデータ追跡について、手順を統一するための取り組み。
- 患者から採取したサンプルをバーコードで一元管理し、情報入力ミスが減らすとともに、管理できる情報量を増やした。

##### 【乳がんワーキンググループ】

- 現在 EurOPDX 内で活動している唯一のワーキンググループ。
- 年に数回、乳がん研究に力を入れている研究機関のメンバーが集まって議論する。モデルの情報交換や新しいプロジェクト案の検討なども、この場で行われる。

#### 《PDX の性質・樹立について》

- 転移巣や薬剤耐性のあるがんから樹立した PDX のニーズがある。Institut Curie では、すべての骨転移した乳がんから PDX を作製している。University of Manchester では、胸水や腹水中に播種転移した乳がん細胞を回収して、マウスに植え付けている。
- 免疫系を評価できる実験系は非常に注目されており、今後も技術が進歩していだろう。ヒト

化マウスの作製技術は、日本が特に進んでいると認識している。

- 末梢血中の CD34 + 細胞と腫瘍組織を、異なる患者から分離してマウスに移植する方法
- 腫瘍組織と PBMC を同一の患者から分離し、PBMC を CD34 + 幹細胞に分化させてからマウスに移植する方法
- 腫瘍組織の採取にあたり、併設する病院と連携しているため、患者の理解を得やすく、転移巣など手術適応ではないケースでもサンプル採取が可能となっている。同様のアプローチを CRO が実施するのは難しいのではないか。
- 今後は基礎研究においてより重要性が高まっていくだろう。特に、がんの転移メカニズムや薬剤耐性獲得メカニズムの解析手法として、より利用されるようになるだろう。

#### 《PDX の付帯情報》

- 患者の基本情報：年齢、性別、人種
- 疾患に関する情報
  - 抗がん剤などの治療歴：樹立した機関によっては、付帯できていない情報もある。個人情報管理の都合上付帯できない場合もある。
- 各 PDX モデルの詳細な情報
  - サンプル採取部位：元の腫瘍の採取部位に加え、継代時の採取部位も記載する。
  - 病理診断：サンプル採取時の病理診断に加え、モデルの病理組織像を付帯している場合もある。
  - PDX モデル樹立に用いたマウスの系統
  - 遺伝子発現：製薬企業からの解析ニーズはあるが、資金の関係上、すべてのモデルについて実施されているわけではない。

#### 《品質管理基準》

- EurOPDX 内の各研究機関で、独自の SOP を作成している。
  - EurOPDX 内で、PDX の管理に関する共通の SOP を作成する動きがある。（前述）
  - NCI の SOP も参考にしている。EurOPDX と NCI の間で情報共有しながら、SOP を改善している。
  - PDX の樹立手順に関しては、SOP を作成していない。今後検討する予定である。
- 基本的にどの施設も、GLP 認証は取得していない。
  - 認証は取得していないが、GLP に準じた基準で管理している。
  - 認証を取得しない理由は、費用や定期検査の手間がかかることに加えて、基礎研究利用では必要ないと考えているため。

#### 《倫理面での対応》

- インフォームドコンセントは必ず実施している。
  - 研究利用に加えて、将来的な商業利用に関しても同意を得ている。
- 個人情報は匿名化して管理している。
  - フランスでは人種の情報を持つことが禁じられているため、付帯情報には含まれていない。

## 《その他の意見》

### 【コンソーシアム間の協力体制の構築】

- アメリカの PDX Net とは、情報提供などを頻繁に行う協力関係にある。
- 日本のコンソーシアムとも連携を希望する意見が多数ある。

### 【ワークショップへの参加】

- 3<sup>rd</sup> EurOPDX Workshop: 2020 年 10 月 5~7 日、スイスにて開催予定。
- 各国から PDX 関連の研究者が集まり、最新の知見を共有する。
- 期間内に多数のミーティングをセットしており、共同研究者を見つける場としても活用されている。

## 《CRO から得られた意見》

### 【製薬企業が CRO の PDX を利用するケース】

- 自社の化合物を評価するために必要な PDX モデルの樹立を依頼する。
- 自社の新薬の効果を評価するために、PDX による試験を依頼する。
- 自社の新薬や化合物について、ターゲットとなる遺伝子変異をスクリーニングするために、PDX による試験を依頼する。

### 【品質管理基準】

- 非臨床試験であるため、GLP の認証を得る必要はないが、GLP に準じた厳密な管理体制を取っている。
- 顧客に対する品質保証の取り組みとして、SOP を作成している。自社の基本的な SOP に加えて、顧客の要望や実験内容の特性に合わせた SOP を作成する場合もある。

### 【顧客に提供する情報】

- 各 PDX モデルについて、付帯情報を充実させているものの、すべてを顧客に提供するわけではない。例えばプロテオミクス解析などの情報は、自社の研究開発のために情報を持っているが、要望が無い限り顧客には提供しない。

### 【CRO にとって各国の PDX ライブラリが競合となる可能性】

- ライブラリ間と CRO の間で PDX のやりとりができるのであれば、お互いのリソースを補完し合う関係になれると考えている。
- 欧州の製薬企業が J-PDX ライブラリを利用したいと考えた場合、どのような提供体制になるのが問題である。もし、欧州の CRO が、J-PDX から PDX モデルを入手して欧州の製薬企業に提供できるのであれば、競合ではなく協力関係となり得る。

## 6. 薬剤開発における PDX モデル使用に関する規制側の調査

### 6.1. 製造販売承認されている抗悪性腫瘍剤における PDX モデルの使用について

本邦において、製造販売承認されている抗悪性腫瘍剤について、PMDA の医療用医薬品・情報検索 (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) により、検索可能な審査報告書および申請書概要をもとに、腫瘍増殖抑制作用に係わる非臨床試験に PDX モデルを使用したと考えられる 7 つの承認品目を、表 19 に示した。

表 19 PDX モデルを使用したと考えられる承認品目

一般名	製造販売業者	製造販売承認年月日	効能・効果	薬剤の特徴	PDX モデル	
					がん種	マウス系統
アピラテロン酢酸エステル	ヤンセンファーマ株式会社	2014年7月4日	去勢抵抗性前立腺がん	アンドロゲン合成を阻害する低分子化合物	前立腺がん	scid
ラムシルマブ（遺伝子組換え）	日本イーライリリー株式会社	2015年3月26日	治癒切除不能な進行・再発の胃がん	ヒト VEGFR-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体	胃がん	nude
パルボシクリブ	ファイザー株式会社	2017年9月27日	手術不能又は再発乳がん	CDK4/6 に対する阻害作用を有する低分子化合物	乳がん	nude
オラパリブ	アストラゼネカ株式会社	2018年1月19日	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法	PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物	乳がん	nude
エンコラフェニブ <sup>*1</sup>	小野薬品工業株式会社	2019年1月8日	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫	<i>BRAF</i> のキナーゼ活性を阻害する低分子化合物	悪性黒色腫	nude
ビニメチニブ <sup>*1</sup>	小野薬品工業株式会社	2019年1月8日	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫	MEK のキナーゼ活性を阻害する低分子化合物	悪性黒色腫	nude
エヌトレクチニブ	中外製薬株式会社	2019年6月18日	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん	TRAK などのチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物	頭頸部がん、非小細胞肺癌および肉腫 <sup>*2</sup>	nude および scid

\*1：エンコラフェニブおよびビニメチニブの併用投与の腫瘍増殖抑制作用の検討においても PDX モデルが使用された。

\*2：肉腫患者由来腫瘍組織片は scid マウスに移植された。

上記承認品目の審査報告書における、PDX モデルに関連する記載内容などは以下の通りであった。

- ① PDX について、「●●\*<sup>1</sup> 患者由来腫瘍組織片（一部の品目、●●患者●●\*<sup>2</sup> 由来腫瘍組織片）を皮下移植したマウス」と記載されていた。また、患者由来腫瘍組織片と記載することにより、悪性腫瘍由来細胞株と区別されていた。
- ② 宿主動物として、7 品目中 2 品目において、scid マウスが使用された。
- ③ 全ての品目において、腫瘍組織片は皮下に移植された。
- ④ 腫瘍組織片の継代回数などの品質に係わる内容の記載はされていなかった（申請書概要に、アピラテロン酢酸エステルは腫瘍組織片の樹立方法、エンコラフェニブ及びビニメチニブは継代移植の回数が記載）。
- ⑤ 腫瘍組織片の遺伝学的な情報（遺伝子変異など）については、オラパリブおよびエヌトレクチニブには記載されていた（申請書概要に、エンコラフェニブおよびビニメチニブは記載）が、その他は記載されていなかった。

\*1：がん種

\*2：腫瘍組織片名など

## 6.2. その他

PMDA において、医薬品や医療機器の審査業務などの科学的な問題を議論する PMDA の外部機関として、組織された科学委員会（<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0002.html>）において、議論のとりまとめられた報告書、「抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言」（<https://www.pmda.go.jp/files/000210445.pdf>）に、患者由来がん組織を用いる patient-derived xenograft (PDX) は特に個別化がん治療において、患者個々の病態を反映する動物モデルとして近年注目されている旨が記載されている<sup>55</sup>。

## 7. PDX モデルの利活用における将来の方向性と規制の在り方の提案

- a) 免疫不全マウスに未知の微生物感染があるかもしれない患者由来組織を移植した PDX モデルでは、微生物学的にコントロールされた SPF 環境下でありながら排気側に HEPA フィルターを設置した陰圧管理の飼育ラックでの管理を推奨する。ただし、BSL2 に準じた施設の SOP により HEPA フィルターを設置した陽圧管理の飼育ラックでの管理も可能である。
- b) PDX モデル作製に際し、標準作業手順書を作成し、最低でも記録すべき情報を適切に管理できるような体制が必要である。
- c) PDX モデルは 9 継代以下を推奨する。病理組織学的特徴など品質管理が適切に実施されなければ 10 継代以降の PDX モデルは使用すべきではない。
- d) PBMC や HSC を移入されたヒト化 PDX モデルは、免疫関連抗がん剤の開発など一部の抗がん剤開発においては有望なモデルである。ただし、現状のヒト化 PDX モデルだけでは不十分な部分もあり、今後の開発改良を期待したい。
- e) 抗がん剤開発における PDX モデルは薬効薬理試験がメインであるが、創薬標的分子の同定や発症メカニズムなど基礎的な研究にも応用可能である。
- f) 研究者が使用可能な日本人由来 PDX ライブラリが将来に渡って安定的に供給できる体制を構築することが重要であり、樹立や頒布に係わる資金のサポートが必須である。



## 8. 参考文献

- 1 Hutchinson, L. & Kirk, R. High drug attrition rates--where are we going wrong? *Nature reviews. Clinical oncology* **8**, 189-190, doi:10.1038/nrclinonc.2011.34 (2011).
- 2 Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646-674, doi:10.1016/j.cell.2011.02.013 (2011).
- 3 Maishi, N. & Hida, K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis. *Cancer Sci* **108**, 1921-1926, doi:10.1111/cas.13336 (2017).
- 4 Ishii, G., Ochiai, A. & Neri, S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev* **99**, 186-196, doi:10.1016/j.addr.2015.07.007 (2016).
- 5 Komohara, Y. & Takeya, M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment. *J. Pathol.* **241**, 313-315, doi:10.1002/path.4824 (2017).
- 6 Ledford, H. US cancer institute to overhaul tumour cell lines. *Nature* **530**, 391, doi:10.1038/nature.2016.19364 (2016).
- 7 Gao, H. *et al.* High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response. *Nat. Med.* **21**, 1318-1325, doi:10.1038/nm.3954 (2015).
- 8 Bonanno, L. *et al.* LKB1 Expression Correlates with Increased Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *Clin. Cancer Res.* **23**, 3316-3324, doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2410 (2017).
- 9 Bertolini, G. *et al.* Microenvironment-Modulated Metastatic CD133+/CXCR4+/EpCAM- Lung Cancer-Initiating Cells Sustain Tumor Dissemination and Correlate with Poor Prognosis. *Cancer Res.* **75**, 3636-3649, doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3781 (2015).
- 10 Koga, Y. & Ochiai, A. Systematic Review of Patient-Derived Xenograft Models for Preclinical Studies of Anti-Cancer Drugs in Solid Tumors. *Cells* **8**, doi:10.3390/cells8050418 (2019).
- 11 Cho, S. *et al.* Antitumor Activity of MEDI3726 (ADCT-401), a Pyrrolobenzodiazepine Antibody-Drug Conjugate Targeting PSMA, in Preclinical Models of Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther* **17**, 2176-2186, doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0982 (2018).
- 12 Clohessy, J. G. & Pandolfi, P. P. Mouse hospital and co-clinical trial project--from bench to bedside. *Nature reviews. Clinical oncology* **12**, 491-498,

- doi:10.1038/nrclinonc.2015.62 (2015).
- 13 Clohessy, J. G. & Pandolfi, P. P. The Mouse Hospital and Its Integration in Ultra-Precision Approaches to Cancer Care. *Frontiers in oncology* **8**, 340, doi:10.3389/fonc.2018.00340 (2018).
  - 14 Zhang, X. *et al.* A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Cancer Res.* **73**, 4885-4897, doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-4081 (2013).
  - 15 Stewart, E. L. *et al.* Clinical Utility of Patient-Derived Xenografts to Determine Biomarkers of Prognosis and Map Resistance Pathways in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **33**, 2472-2480, doi:10.1200/JCO.2014.60.1492 (2015).
  - 16 Vargas, R. *et al.* Case study: patient-derived clear cell adenocarcinoma xenograft model longitudinally predicts treatment response. *NPJ precision oncology* **2**, 14, doi:10.1038/s41698-018-0060-3 (2018).
  - 17 Hammer, S. *et al.* Comparative profiling of the novel epothilone, sagopilone, in xenografts derived from primary non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **16**, 1452-1465, doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2455 (2010).
  - 18 Bertotti, A. *et al.* A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov* **1**, 508-523, doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0109 (2011).
  - 19 Laheru, D. *et al.* Integrated preclinical and clinical development of S-trans, trans-Farnesylthiosalicylic Acid (FTS, Salirasib) in pancreatic cancer. *Invest. New Drugs* **30**, 2391-2399, doi:10.1007/s10637-012-9818-6 (2012).
  - 20 Amendt, C., Staub, E., Friese-Hamim, M., Storkel, S. & Stroh, C. Association of EGFR expression level and cetuximab activity in patient-derived xenograft models of human non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **20**, 4478-4487, doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3385 (2014).
  - 21 Chen, D. *et al.* A set of defined oncogenic mutation alleles seems to better predict the response to cetuximab in CRC patient-derived xenograft than KRAS 12/13 mutations. *Oncotarget* **6**, 40815-40821, doi:10.18632/oncotarget.5886 (2015).
  - 22 Pan, C. X. *et al.* Development and Characterization of Bladder Cancer Patient-Derived Xenografts for Molecularly Guided Targeted Therapy. *PloS one* **10**, e0134346, doi:10.1371/journal.pone.0134346 (2015).
  - 23 Guo, S. *et al.* Cetuximab response in CRC patient-derived xenografts seems predicted by an expression based RAS pathway signature. *Oncotarget* **7**, 50575-

- 50581, doi:10.18632/oncotarget.10499 (2016).
- 24 Gupta, S. K. *et al.* Delineation of MGMT Hypermethylation as a Biomarker for Veliparib-Mediated Temozolomide-Sensitizing Therapy of Glioblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **108**, doi:10.1093/jnci/djv369 (2016).
- 25 Bialucha, C. U. *et al.* Discovery and Optimization of HKT288, a Cadherin-6-Targeting ADC for the Treatment of Ovarian and Renal Cancers. *Cancer Discov* **7**, 1030-1045, doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1414 (2017).
- 26 Yao, Y. M. *et al.* Mouse PDX Trial Suggests Synergy of Concurrent Inhibition of RAF and EGFR in Colorectal Cancer with BRAF or KRAS Mutations. *Clin. Cancer Res.* **23**, 5547-5560, doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3250 (2017).
- 27 Einarsdottir, B. O. *et al.* A patient-derived xenograft pre-clinical trial reveals treatment responses and a resistance mechanism to karonudib in metastatic melanoma. *Cell death & disease* **9**, 810, doi:10.1038/s41419-018-0865-6 (2018).
- 28 Ruicci, K. M. *et al.* A controlled trial of HNSCC patient-derived xenografts reveals broad efficacy of PI3Kalpha inhibition in controlling tumor growth. *Int. J. Cancer*, doi:10.1002/ijc.32009 (2018).
- 29 Zhong, H. *et al.* Improved Therapeutic Window in BRCA-mutant Tumors with Antibody-linked Pyrrolobenzodiazepine Dimers with and without PARP Inhibition. *Mol Cancer Ther* **18**, 89-99, doi:10.1158/1535-7163.MCT-18-0314 (2019).
- 30 Stebbing, J. *et al.* Patient-derived xenografts for individualized care in advanced sarcoma. *Cancer* **120**, 2006-2015, doi:10.1002/cncr.28696 (2014).
- 31 Kopetz, S. *et al.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* **33**, 4032-4038, doi:10.1200/JCO.2015.63.2497 (2015).
- 32 Owonikoko, T. K. *et al.* Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *Journal of translational medicine* **14**, 111, doi:10.1186/s12967-016-0861-5 (2016).
- 33 Frankel, A. E. *et al.* Digoxin Plus Trametinib Therapy Achieves Disease Control in BRAF Wild-Type Metastatic Melanoma Patients. *Neoplasia* **19**, 255-260, doi:10.1016/j.neo.2017.01.010 (2017).
- 34 Kim, H. R. *et al.* Co-clinical trials demonstrate predictive biomarkers for dovitinib, an FGFR inhibitor, in lung squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **28**, 1250-1259, doi:10.1093/annonc/mdx098 (2017).
- 35 Pauli, C. *et al.* Personalized In Vitro and In Vivo Cancer Models to Guide Precision

- Medicine. *Cancer Discov* **7**, 462-477, doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1154 (2017).
- 36 Campbell, K. M. *et al.* Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Xenografts Retain Complex Genotypes and Intertumor Molecular Heterogeneity. *Cell reports* **24**, 2167-2178, doi:10.1016/j.celrep.2018.07.058 (2018).
- 37 Harris, A. L. *et al.* Targeting the cyclin dependent kinase and retinoblastoma axis overcomes standard of care resistance in BRAF (V600E) -mutant melanoma. *Oncotarget* **9**, 10905-10919, doi:10.18632/oncotarget.23649 (2018).
- 38 Izumchenko, E. *et al.* Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann. Oncol.* **28**, 2595-2605, doi:10.1093/annonc/mdx416 (2017).
- 39 Capasso, A. *et al.* Characterization of immune responses to anti-PD-1 mono and combination immunotherapy in hematopoietic humanized mice implanted with tumor xenografts. *Journal for immunotherapy of cancer* **7**, 37, doi:10.1186/s40425-019-0518-z (2019).
- 40 Tsumura, R. *et al.* Report of the use of patient-derived xenograft models in the development of anticancer drugs in Japan. *Cancer Sci* **111**, 3386-3394, doi:10.1111/cas.14564 (2020).
- 41 *World Health Organization. Laboratory biosafety manual.* 3rd Edition edn, (2004).
- 42 Rajesh Uthamanthil, P. T., Dliisa de Stanchina. *Patient Derived Tumor Xenograft Models: Promise, Potential and Practice.* 1st Edition edn, (Academic Press, 2016).
- 43 Meehan, T. F. *et al.* PDX-MI: Minimal Information for Patient-Derived Tumor Xenograft Models. *Cancer Res.* **77**, e62-e66, doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0582 (2017).
- 44 Pearson, A. T. *et al.* Patient-derived xenograft (PDX) tumors increase growth rate with time. *Oncotarget* **7**, 7993-8005, doi:10.18632/oncotarget.6919 (2016).
- 45 Ben-David, U. *et al.* Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution. *Nature genetics* **49**, 1567-1575, doi:10.1038/ng.3967 (2017).
- 46 Nishime, C. *et al.* Gallbladder small cell carcinoma Xenograft established by serial transplantation in nude mice. *Anticancer research* **26**, 79-83 (2006).
- 47 Mischek, D. *et al.* Molecularly characterised xenograft tumour mouse models: valuable tools for evaluation of new therapeutic strategies for secondary liver cancers. *Journal of biomedicine & biotechnology* **2009**, 437284,

- doi:10.1155/2009/437284 (2009).
- 48 Lin, D. *et al.* High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development. *Cancer research* **74**, 1272-1283, doi:10.1158/0008-5472.can-13-2921-t (2014).
- 49 Kuwata, T. *et al.* Establishment of Novel Gastric Cancer Patient-Derived Xenografts and Cell Lines: Pathological Comparison between Primary Tumor, Patient-Derived, and Cell-Line Derived Xenografts. *Cells* **8**, doi:10.3390/cells8060585 (2019).
- 50 Rosato, R. R. *et al.* Evaluation of anti-PD-1-based therapy against triple-negative breast cancer patient-derived xenograft tumors engrafted in humanized mouse models. *Breast cancer research : BCR* **20**, 108, doi:10.1186/s13058-018-1037-4 (2018).
- 51 Williams, J. A. Using PDX for Preclinical Cancer Drug Discovery: The Evolving Field. *Journal of clinical medicine* **7**, doi:10.3390/jcm7030041 (2018).
- 52 Yao, L. C. *et al.* Creation of PDX-Bearing Humanized Mice to Study Immunology. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* **1953**, 241-252, doi:10.1007/978-1-4939-9145-7\_15 (2019).
- 53 Meraz, I. M. *et al.* An Improved Patient-Derived Xenograft Humanized Mouse Model for Evaluation of Lung Cancer Immune Responses. *Cancer immunology research* **7**, 1267-1279, doi:10.1158/2326-6066.cir-18-0874 (2019).
- 54 Conte, N. *et al.* PDX Finder: A portal for patient-derived tumor xenograft model discovery. *Nucleic Acids Res* **47**, D1073-D1079, doi:10.1093/nar/gky984 (2019).
- 55 Hayakawa, Y. *et al.* Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs. *Cancer Sci* **107**, 189-202, doi:10.1111/cas.12857 (2016).