

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) PDX モデルを用いた創薬開発研究における課題整理と標準化に関する研究
(英語) A study on the organization and standardization of issues in drug
discovery and development research using the PDX model

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 柳下 薫寛
(英語) Shigehiro Yagishita

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子薬理研究分野
(英語) Division of Molecular Pharmacology, National Cancer Center Research Institute

II 研究開発の概要

患者腫瘍移植モデル（PDX モデル）は実臨床における患者の腫瘍特性を維持し、抗がん薬の薬効をよりよく反映するモデルとして注目されている。しかし PDX モデルの作成並びに非臨床試験の実施において、どのように品質管理を行い、どのように臨床効果との対比を目的とした非臨床試験を実施するかに関する知見は少ない。PDX モデルは作成した施設や研究者により作成方法、維持管理方法、使用するマウスの系統など複数の条件が異なり、薬効評価においても試験デザイン、評価項目、薬物投与量の設定など定まっていないのが現状である。近年の抗がん薬の開発において急速に PDX を用いたデータが増加しており、これらのデータをどのように評価し、解釈すべきか、そしてどのように標準化していくべきかを検討する必要がある。

また PDX モデルは比較的新しいバイオリソースであるため、倫理的・法的・社会的課題（ELSI）に関する対応に世界的なコンセンサスがない。現状における国内外の PDX の利用は、患者個人情報と切り離した上で単なるバイオリソースとして分譲されているのが現状である。しかし、PDX モデルは患者に近い腫瘍環境を模倣したモデルであり、患者の年齢性別のみならず腫瘍の遺伝子解析結果や薬物治療歴、薬物治療効果、併存症、家族歴、生存期間などの高度な個人情報とともに評価を行なっこそ真価が得られる。そして PDX は医学系研究のみならず、国内製薬企業や国内アカデミアにおいて創薬という営利目的での利用を進めることで、日本におけるがん患者へ新たな抗がん薬を迅速に提供することが期待される。以上より、PDX モデルを取り巻く ELSI に関する問題の整理、品質管理方法の検討、非臨床試験の実施方法の標準化を行うことが、PDX を適切に使用していく上で喫緊の課題であると考え、本研究開発の実施に至った。

国立がん研究センターは日本における創薬開発研究の加速を目的とし、2018 年より AMED CiCLE 事業の支援のもと日本人がん患者由来 PDX ライブラリー（J-PDX ライブラリー）構築事業を進め、2025 年 3 月末までに 2,211 件の登録と 668 株に及ぶ国内最大かつ単施設として世界最大規模のがん種横断的 PDX ライブラリーを構築した (S Yagishita et al, Cancer Science, 2021)。

細胞株や PDX のように無限増殖可能なバイオリソースでは個人同定の危険性があり、倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues, ELSI）に対しどのように同意説明を行い維持管理するかが重要である。国立がん研究センターでは J-PDX モデルを患者からの信託に基づきがん研究への利活用と管理を行なっているが、国内外における PDX の ELSI への対応は研究者、施設、国ごとに様々である。今後ますます増加が予想される PDX モデルの使用にあたる、営利目的での利用や個人情報の利用、分譲の可否なども含めた ELSI の整理を行う必要がある。このため、本研究班ならびに国立がん研究センター J-PDX ライブラリー運営委員会において「J-PDX ライブラリーの取扱い及び利用に係る倫理ポリシー（2022 年 9 月 22 日）」を策定し、ホームページ上で公開した (<https://j-pdx.ncc.go.jp/policy/>)。本倫理ポリシーは J-PDX ライブラリーとしての、PDX に対する考え方や取り扱いについての姿勢を示すものであり、PDX 供給機関や利用施設、研究者によって考え方が異なることが予想される。また、倫理ポリシーを裏付ける資料として Matsui K, Yagishita S, Hamada A. Need for ethical governance on the implementation and use of patient-derived xenograft (PDX) models for anti-cancer drug discovery and development: ethical considerations and a policy proposal. JMA J. 2024 Oct 15;7(4):605-609. の原著論文を公開した。

また、PDX の創薬開発研究において得られた結果の正しい解釈と利活用のために品質管理が重要であり、研究代表者らは免疫染色や遺伝子型解析による J-PDX の品質管理を行なっている。この結果、STR 解析により樹立株において 1%でコンタミネーション、2%で取り違えが発生したことを確認し、改善措置を講じている (吉野

ら、「Japanese PDX ライブラリーにおける Short Tandem Repeat 解析による品質管理」第 80 回日本癌学会学術総会)。現時点で世界的にみても PDX モデルの品質管理における標準的手法は確立されておらず、PDX の作成並びに維持管理における品質管理方法を検討することが重要と考えられる。現在本研究結果についても原著論文を投稿中である (Yoshino T, Yagishita S et al, Comprehensive DNA Profiling Strategy for Patient-Derived Xenograft Model Authentication: Integrating STR and SNP Analyses in the J-PDX Library.)。さらに、PDX の樹立工程において、患者腫瘍に含まれるリンパ球が腫瘍の増殖にまさりリンパ腫に置換してしまう事象 (リンパ腫置換) は PDX の生着を妨げる重要な課題である。J-PDX ライブラリーではリンパ腫置換の予防のために、移植時に CD20 抗体を投与することでリンパ腫置換の低減を図った。この結果、CD20 抗体投与により有意にリンパ腫置換の頻度を低減し、かつ PDX 腫瘍の生着率の向上を計れることが明らかとなった。一方 CD3 陽性リンパ球によると考えられるマウスの GVHD 様症状は CD20 抗体の投与では低減することができず、腫瘍移植後マウスの体重減少や脱毛などの症状は一定頻度で認められた。このため、CD3 抗体の投与による GVHD の低減を図ることも今後検討する。このような腫瘍組織内のリンパ球に由来する事象を XALD (Xenograft-associated lymphoproliferative disorders) と総称されるが、XALD に対する対応策は PDX の生着率向上に重要であることが明らかとなった。

一方、作成された PDX モデルは、がん研究や抗がん薬の臨床効果予測モデルとして利活用されるが、患者治療効果を指標とした非臨床研究の実施方法は定まっていない。研究代表者は令和 2 年度 AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援のもと、「PDX モデルを用いた非臨床試験の実施に係る標準化に関する研究 (研究代表者：柳下薫寛)」を進め、その後本研究開発で引き続き検討を進めてきた。この中で薬効評価における動物数の選択、薬効評価の開始法、効果判定方法、薬物投与量や薬物動態に関する検討を進め、小分子化合物に関するデータを蓄積した。これにより、PDX モデルにおける薬物動態をヒトと対比することで、マウスからヒトへのアニマルスケールアップができる有望な結果を得た。本研究ではさらに複数の PDX モデルにおいて、ドナー患者の臨床経過と PDX における薬効試験結果を対比することで、薬剤ごとの精緻な臨床効果予測に必要な投与量の検討を行った。具体的には EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である Osimertinib、ALK 阻害剤である Alectinib、FGFR などのマルチキナーゼ阻害剤である lenvatinib、微小管阻害剤である eribulin の 4 剤においてそれぞれ Osimertinib 7 株、Alectinib 3 株、Lenvatinib 2 株、Eribulin 5 株を用いた。この結果、Osimertinib, Alectinib, Lenvatinib の分子標的治療薬においては臨床効果と PDX における薬効試験結果が合致する投与量が推定可能であった。しかし Eribulin のような細胞障害性抗がん剤においては投与量と臨床効果の一致率が一定せず、単純に腫瘍内のドライバー遺伝子の割合や増殖における依存度だけではない感受性の影響因子が存在することが考えられた。また、分子標的治療薬においてもドナー患者における薬剤耐性の程度や腫瘍採取場所などの要因によって、PDX における耐性の程度が大きく異なることが明らかとなった。薬効試験を行う際の群あたりのマウス数については、これまでの報告では 1 群あたり 1 匹でも十分に評価できるという報告、3 匹以上必要であるという報告、また一般的な動物実験と同様に 6 匹以上が望ましいといった様々な報告がなされている。本研究開発におけるデータにおいても、1 群 1 匹、3 匹、6 匹と動物数を振っても一定の予測可能性は得られるものの、PDX モデルにおいては移植した腫瘍ごとに腫瘍不均一性による増殖速度のばらつきが非常に大きいため、スクリーニング段階では 1 群あたり 3 匹以上、検証段階では 6 匹以上の動物数を確保することが重要であると考えられた。

以上、本研究開発では PDX モデルを創薬開発研究に利活用するにあたり、ヒト由来試料であることから適切な倫理的手続きと配慮、ELSI への対応を行うことの重要性、ドナー患者との一致性の検証や樹立過程での品質管理方法の策定と品質維持の重要性、そして PDX モデルを用いた薬効評価を行う上で実験計画の策定に必

要な留意点の検証、得られた結果の妥当性の検証に重要な情報の集積を行った。これらの結果は今後原著論文などで公開していくとともに、ガイダンスやガイドラインの策定が必要であると考えられる。また、本研究開発では主に分子標的治療薬を重点的に検証しており、現在開発が加速している抗体薬物複合体や CAR-T などの新規モダリティにおける検討、そして免疫環境をヒト化したマウスモデルを用いた免疫療法の薬効評価基盤と評価方法についても今後検討していく必要があると考えられる。

Patient-derived xenograft (PDX) models have emerged as valuable tools for cancer research because they maintain patient tumor characteristics and provide better prediction of clinical anticancer drug efficacy compared to traditional cell lines. Despite their growing importance in drug development, challenges remain in establishing quality control standards and non-clinical trial protocols that effectively correlate with clinical outcomes. The National Cancer Center of Japan launched the Japanese PDX (J-PDX) Library project in 2018 with AMED CiCLE funding support, successfully establishing the world's largest single-institution pan-cancer PDX library with 2,211 registered cases and 668 models by end of March 2025. Through comprehensive quality management practices, including STR analysis and immunostaining, the project identified a 1% contamination rate and 2% sample mix-up rate, leading to implementation of corrective measures.

The ethical, legal, and social issues (ELSI) surrounding PDX models present significant challenges due to the absence of global consensus on handling these relatively new bioresources. While current practices typically separate PDX models from personal patient information, optimal utilization requires integration with comprehensive patient data including genetic profiles, treatment histories, and outcomes. To address these concerns, the research team established the "Ethical Policy on Implementation and Use of the J-PDX Library" in September 2022 (<https://j-pdx.ncc.go.jp/policy/>) and published related guidelines in academic literature (Matsui K, Yagishita S, Hamada A. Need for ethical governance on the implementation and use of patient-derived xenograft (PDX) models for anti-cancer drug discovery and development: ethical considerations and a policy proposal. *JMA J.* 2024 Oct 15;7(4):605-609.)

Technical advances in PDX establishment included the strategic use of CD20 antibody administration to reduce lymphoma replacement, significantly improving engraftment rates. The study demonstrated that molecular targeted therapies such as Osimertinib, Alectinib, and Lenvatinib showed reproducible dose-response correlations between clinical and PDX results, while cytotoxic agents like Eribulin exhibited less consistent patterns. Based on extensive experience, the team recommends using at least three mice per group for screening studies and six or more for validation experiments to account for tumor heterogeneity.

This research underscores the critical importance of appropriate ethical procedures, robust quality management systems, and standardized efficacy evaluation protocols for utilizing PDX models in drug development. Future research directions should address emerging modalities including antibody-drug conjugates, CAR-T therapy, and immunotherapy evaluation using humanized mouse models, ensuring that PDX technology continues to advance precision medicine and accelerate new anticancer drug development for Japanese patients.