

平成 28 年 2 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤達也 殿

科学委員会
委員長 入村達郎

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

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
(非臨床試験の活用に関する専門部会)

以上

※ 本文は、科学委員会「非臨床試験の活用に関する専門部会」における議論の取りまとめ報告書として作成された。その英語に翻訳されたもの、” Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs” は日本癌学会の機関誌である Cancer Science 誌に掲載された (Cancer Sci., 107(2):189-202, February 2016, DOI 10.1111/cas.12857, <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/cas.12857>)。論文はオープンアクセスとしてクリエイティブコモンズの CC-BY-NC-ND ライセンスにて出版された。CC-BY-NC-ND では論文の書誌情報および論文へのリンクを表示し、かつ非営利目的であり元の論文を改変(翻訳を含む)しなければ第三者が論文を自由に再配布できる。(CC-BY-NC-ND についての詳細は <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/uk/>)

平成 28 年 2 月 29 日

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

非臨床試験の活用に関する専門部会 部会長 入村 達郎
非臨床試験の活用に関する専門部会 副部会長 佐谷 秀行

1. はじめに

本文は、医薬品医療機器総合機構科学委員会の「非臨床試験の活用に関する専門部会」において、抗悪性腫瘍薬の安全性の評価や承認審査における非臨床試験の位置付けについて、議論した内容を整理したものである。

1-1 腫瘍生物学の進展と抗悪性腫瘍薬開発の変遷

いわゆる化学療法剤を中心とする抗悪性腫瘍薬開発の歴史は、がんの生物学的な理解の歴史とおよそ表裏一体の関係にある。がん細胞とは無制限に増殖し続ける細胞であると考えられ、DNA 複製や細胞分裂を阻害する物質ががんの治療薬として用いられる時代が 1950 年代来比較的長く続き、この概念は現在も不変である (1)。さらにがん細胞に特有な代謝経路の発見は代謝拮抗薬を生み出した (2)。がん細胞が生存し増殖するために必須でがん細胞に特有な分子機構、細胞機構は新たに発見されており、これらを標的とする治療薬が新たに開発されている (3)。1960 年代に開始されたウイルス発がんの研究はがん遺伝子の発見を (4)、がんの遺伝的背景の研究はがん抑制遺伝子の発見を導いた (5)。その過程で、遺伝子の変異、欠損、重複、転座 (6-9)などががんの原因であることも明

らかになった。これらを背景に 1990 年代にがんの分子標的治療薬が登場した (10)。がんが細胞分化の異常だという考えも受け入れられ、分化誘導物質の有効性が示された (11, 12)。さらに、固形がんは血管、線維芽細胞、免疫系の細胞など宿主由来の細胞と共に腫瘍組織を形成しており、これらの細胞が腫瘍の増殖に必須であることも示され、これらの細胞の機能やがん細胞との相互作用を標的とする治療薬の有効性が示された (13)。免疫系を調節することによるがんの治療薬の作用機序には個体全体の機能の調節がかかわっていると考えられるに至っている (14)。

1-2 非臨床試験の薬効評価・安全性予測における位置付け

抗悪性腫瘍薬の開発の諸段階において、非臨床試験は必須である。特に有効性の確認と安全性評価が臨床試験以前に行われることは必須であり、それらの重要性や必要とされる非臨床試験の種類は、抗悪性腫瘍薬の種類や作用機序によって大きく異なる。特に最近開発されているがん細胞と宿主との相互作用を標的とする治療薬においては、要求される試験の内容ががん細胞に直接作用する物質とは大きく異なることは言うまでもない。

一方腫瘍生物学の発展の過程で、多くの実験モデル（モデル動物、*ex vivo* 試験、*in vitro* 試験）が開発され、それらは抗悪性腫瘍薬の薬効評価・安全性予測に極めて有用である。本文ではこれらの背景をふまえて、現在使用されている非臨床試験法について、それらの有用性、長所と短所、評価できる範囲、限界などについて整理し、新しい抗悪性腫瘍薬の開発が安全かつ迅速に遂行され、それらを必要としている患者が速やかに使用できることを目指す。

2. 動物実験モデルによる抗悪性腫瘍薬の評価

数あるがんの動物実験モデルのなかでも、移植モデルはこれまでに抗悪性腫瘍薬の非臨床における評価において重要な役割を担ってきた。移植モデルには大きく分けてヒトのがん細胞を使った異種移植（xenograft）モデルと、マウスのがん細胞を用いてマウスに移植する同種移植モデルが挙げられる。一方で、移植モデルでの評価結果は、開発候補品の臨床での薬効の予測や、効果が認められるがん腫の予測に限界があるのではないかという指摘もある。

化学発がんモデルに始まる発がんモデルは、昨今の遺伝子改変動物作製技術の進歩により、より臨床病態に近いと考えられるモデルの作製が可能となってきた。一方、発がんモデルでの薬効評価は移植モデルと比較して、簡便性と再現性が劣る、評価期間が長い、など改善すべき課題はあるものの、より実際のがんに近いモデルとして期待されている。各動物実験モデルによる抗悪性腫瘍薬の評価の特徴について表 2-1 にまとめる

2-1 移植モデル

がん細胞株の皮下移植による異所性の移植モデルの場合は、がんが増殖抑制効果が顕著に認められる際に、腫瘍径の測定による効果判定が容易である利点がある。また腫瘍組織の採取も簡便である。一方でほとんど上皮系組織由来のがん細胞にとって皮下という場所は、「異所」であり、それぞれのがん細胞由来組織が持っている本来の特性を *in vivo* において反映していない可能性が指摘されている。この点において、同所移植モデルは少なくとも種差は引き続き考慮する必要があるが、組織微小環境は考慮されたモデルであると考えられる。実験的転移モデルは原発巣を遊離したがん細胞が血管内に侵入するまでのステップを完全にスキップしているが、がん細胞の血管侵入後のプロセスを評価できるモデルだと考えられる。簡便性、再現性は非常に高いが、血管内に相当数のがん細胞が播種されるという点では実際の転移と乖離があると考えられる。自然転移モデルは同所または異所に移植したがん細胞が原発腫瘍から遠隔臓器へ転移する過程を反映するモデルであり、臨床病態により近い移植モデルだと考えられる。一方で、動物モデルで自然転移するがん細胞株は非常に限られており、また実験結果がばらつくことも多いのも特徴である。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。

2-2 発がんモデル

発がんモデル動物には大きく分けて化学発がんモデルと遺伝子改変モデル (gene-engineered mouse モデル : GEM モデル) の 2 つがある。薬効評価系としては、特に GEM モデルに関して、がんの原因となるような遺伝子の変異から誘導されるがんに対する薬効評価ができるという点、また自然発症がん (autochthonous tumor) での評価が可能であるという点で優れている。表 2-2 にまとめるように、通常型遺伝子変異 (conventional mutation) を導入した動物モデルでは困難であった変異の導入の時期・組織特異性が、様々な誘導型遺伝子変異 (conditional mutation) を導入することで可能となり、よりヒトの病態に近いモデルマウスが作製されるようになった。一方で薬理試験に必要な個体数の確保に困難である場合があることに加えて、マウス系統の作製・維持、発症組織の特異性や病理学的な再現性、がん発症までの潜伏期間などがモデルマウスにより大きく異なり、それぞれの発がんモデルマウスの特性を十分理解する必要がある。現在では小動物に向けた *in vivo* イメージングモダリティを活用することで、病態が複雑な動物モデルでも薬効を定量的評価する方法が開発・導入されつつある。表 2-3 にまとめるように、数多くの遺伝子改変動物モデルがヒト疾患に類似する病態を示すことが報告されている。

2-3 伴侶動物による自然発症モデル

イヌ、ネコなどの伴侶動物 (コンパニオン動物) においても寿命延長による高齢化や遺伝的な要因で、がんの発症は増加傾向にあり、死亡原因の 1 位となっている。特に 10 歳を超える大型犬種の場合、死因の 47% はがんであるとされる (<http://www.vetcancersociety.org/members/>, The Veterinary Cancer Society の白書にもとづく)。大型犬の多い欧米では、こうしたがんの早期診断や治療薬開発に積極的である。大型犬のがんの病態と発がん転移メカニズムはヒトとの類似性が高いことから(15)、欧米では大型犬の自然発症がんを新薬開発のモデル動物として扱う研究は早くから行われてきた(16)。我が国においても、現在イヌ

の死因の54%ががんであり（動物保健会社日本アニマル倶楽部調査報告「犬・猫死亡原因・病気 TOP10」）、2位の心臓病17%とかけはなれた主要因である。このような背景から、イヌの腫瘍に対してヒトの診断および治療法開発研究が盛んに進められている。これら成果を受けて、日本動物臨床医学会ではコンパニオン動物の自然発症がんを治療モデルとした、ヒト医薬品開発における非臨床試験での位置づけを議論しており、実際の利用に向けて、管理体制やルール作りに向けた準備が始まっている。

表 2-1 各動物実験モデルによる抗悪性腫瘍薬の評価の特徴

モデル	概要	長所	短所
マウスがんモデル	移植モデル 異所モデル 細胞株を皮下接種して検討	腫瘍増殖や生存への製剤の影響を腫瘍増殖など容易に検討することが可能	がん細胞株を直接接種しているため、間質などが十分に存在せず、ヒトがん組織を完全に再現できていない 動物モデルでのデータがヒトの臨床効果と乖離がみられることがある
	同所モデル がん細胞が由来する組織もしくは転移先の臓器にがん細胞株を接種して、検討	がん細胞が本来存在すべき臓器にあるため、微小環境を考慮した検討が可能	臓器にがん細胞株を接種するため、手技が煩雑である 腫瘍が体外に存在しない場合は経時的な腫瘍増殖の解析が困難
化学発がんモデル	発がん物質の投与やUV照射などの外部刺激で発生する腫瘍を用いて検討	炎症など、発がん制御に関わる現象を再現することが可能	手技が煩雑であり、個体間のはらつきが生じる場合がある 評価に必要なマウスの個体数を確保することが困難なことがある。 期間が長期に渡る
GEMモデル	がんの原因となるような遺伝子の変異から発生する腫瘍を用いて検討	原因遺伝子や発生組織に関してヒトがんに比較的近い検討が可能	複数の変異アリルを導入する場合には、マウスの系統の維持・確保が困難なことがある 正確にヒトがんの組織型を再現しない場合がある また腫瘍発生頻度・期間の点で、薬効評価には適さない場合もある
ヒトがんモデル	移植モデル 細胞株 ヒトがん細胞株もしくは腫瘍組織をマウスに移植 xenograftとなるため免疫不全マウスを用いて実施	多様ながん腫・遺伝的背景を持つ細胞株が利用可能。汎用性が高い	臨床像を反映できているかが疑問視されている
	PDX 患者由来組織を移植 xenograftとなるため免疫不全マウスを用いて実施	病巣を模倣	使用の制限や汎用性が問題
イヌ自家発症モデル	自家腫瘍 イヌ自家発がん症例を用いて実施 獣医臨床試験	臨床像を反映できている可能性が高い	個体数を確保することが困難なことがある

抗悪性腫瘍薬の非臨床試験で主に用いられる場合に各動物実験モデルの長所となる特徴と、起こり得る問題点についてまとめた。

表 2-2 各遺伝子改変動物モデルの特徴

変異型	通常型遺伝子変異	誘導型遺伝子変異		
変異導入	必要なし	ウイルス感染による変異導入 (adex-Creなど)	組織特異的変異導入 (GFAP-Cre, FABP-Creなど)	誘導型変異導入 (R26-CreERT2, Tyr-CreERT2など)
胎生致死遺伝子の変異動物 作製	不可能	可能	可能	可能
組織特異性	制御不能 必ずしもヒトと同じ組織に 腫瘍を作製できない	組織特異的／局所の変異導入が可 能、ヒト腫瘍と同じ組織に腫瘍を作 製できる	細胞レベルでの選択的変異導入が可能、 腫瘍起源細胞を再現できる	組織／細胞レベルで選択的変異導入が可能
時期特異性	不可能	任意の時期に変異導入が可能	プロモーター特性に依存する 変異誘導タイミングの同定は困難	プロモーター特性に依存する 変異誘導タイミングの制御が可能
変異導入操作の簡便性	不要	極めて煩雑 可能な組織に限られる	不要	必要だが比較的簡便
変異導入効率	優れている (100%)	低い	プロモーター特性に依存する 比較的高い腫瘍発生効率	プロモーター特性に依存する 高い腫瘍発生効率を得ることが困難
腫瘍均一性	個体間のばらつきが少ない	個体間のばらつきが大きい 作業者の習熟度に依存する	個体間のばらつきが少ない	個体間のばらつきが少ない 作業者の習熟度に依存する
個体数の確保	容易	困難	容易	可能だが、変異誘導操作が煩雑
系統維持	一般的には容易 (標的遺伝 子に依存、ヘテロ動物で腫 瘍が発生する場合は困難)	容易	複数の変異アリルを持つ動物を維持する 必要があり煩雑	複数の変異アリルを持つ動物を維持する必 要があり煩雑

抗悪性腫瘍薬の非臨床試験で主に用いられる場合に各遺伝子改変動物モデルの長所となる特徴と、起こり得る問題点についてまとめた。

表 2-3 ヒト疾患と遺伝子変異に対応するがんモデルマウス

ヒト疾患		マウスモデル				
がん腫	変異遺伝子	変異遺伝子	変異型	変異誘導	発生腫瘍	
髄芽腫	RB1	Rb1/Tp53	conditional KO/conditional KO	GFAP-Cre	髄芽腫(17)	
		Rb1/Bmi1	conditional KO/conditional activation	GFAP-Cre	髄芽腫(18)	
	PTCH1	Ptch1	conditional KO	math1-cre/GFAP-Cre	髄芽腫(19)	
ゴーリン症候群	PTCH1	Ptch1	conventional		髄芽腫、横紋筋肉腫(20)	
脳下垂体腫瘍	RB1	Rb1	conventional KO		脳下垂体腫瘍(21, 22)	
		Rb1	conditional KO	Pomc-Flp	脳下垂体腫瘍(23)	
肺がん	KRAS	Kras	conventional KO (sporadic activation)		肺がん(24)	
	BRAF	Braf	conditional activation	Adex-Cre	肺がん(25, 26)	
	RB1	Rb1/Tp53/Pten	conditional KO/conditional KO/conditional KO	CGRP-CreER	肺がん(27)	
	EML4-ALK	EML4-ALK	conventional activation (SPC promoter)			肺がん(28)
			conditional activation	Tet system	肺がん(29)	
	KIF5B-RET	KIF5B-RET	conventional activation (SPC promoter)		肺がん(30)	
	EZR-ROS1	EZR-ROS1	conventional activation (SPC promoter)		肺がん(31)	
乳がん	PIK3CA	Pik3ca	conditional activation	MMTV-Cre	乳がん(32)	
	TRP53	Pik3ca/Tp53	conditional activation/conditional KO	MMTV-Cre	乳がん、白血病(33)	
	PTEN	Pten	conditional KO (stromal fibroblast)	Fsp-Cre	乳がん(34)	
	ERBB2	ErbB2	conventional activation (MMTV promoter)			乳がん(35, 36)
			ErbB2/Pten	conditional activation/conventional KO	MMTV-Cre	乳がん(37)
	RB1	Rb1/Tp53	conditional KO/conditional KO	MMTV-Cre	乳がん(38)	
遺伝性乳がん	BRCA1	Brca1/Tp53	conditional KO/conventional KO	BLG-Cre	乳がん(39)	
		Brca1/Chk2	conditional KO/conventional KO	Wap-Cre	乳がん(40)	
	BRCA2	Brca2/Tp53	conditional KO/conventional KO	K14-Cre	乳がん、皮膚腫瘍(41)	
大腸がん	APC	Apc/Kras	conditional KO/conditional activation	Adex-Cre	大腸がん(42)	
	KRAS	Apc/Kras	conditional KO/conditional activation	Fapbl-Cre	大腸がん(43)	
	PTEN	Apc/Pten	conditional KO/conditional KO	Cyp1a1-CreERT2	消化管腫瘍(44)	

	Smad4	Apc/Smad4	conventional KO/conventional KO		消化管腫瘍(45)
家族性大腸腺腫症 (FAP)	APC	Apc	conventional KO		消化管腫瘍(46-48)
		Apc	conditional KO	Adex-Cre	消化管腫瘍(49)、肝臓がん(50)
遺伝性非ポリポーシス大腸がん (HNPCC)	MSH3	Msh3	conventional KO		リンパ腫(51)
	MSH6	Msh6	conventional KO		リンパ腫(51)、消化管腫瘍、皮膚、子宮がん(52)
		Msh3/Msh6	conventional KO		リンパ腫(51)、消化管腫瘍(53)、皮膚腫瘍(52)
カウデン症候群	PTEN	Pten	conventional KO		消化管腫瘍、リンパ腫、副腎腫瘍、乳がん、前立腺がん(54, 55)
膵臓がん	KRAS	Kras/Tp53	conditional activation/conditional KO	pdx1-cre	膵臓がん(56)
		Kras/Tgfr2	conditional activation/conditional KO	Ptf1a-cre	膵臓がん(57)
		Kras/Pten	conditional activation/conditional KO	pdx1-cre	膵臓がん(58)
子宮体がん	PTEN	Pten/Mig6	conditional KO/conditional KO	PR-Cre	子宮体がん(59)
		Pten/Tp53	conditional KO/conditional KO	PR-Cre	子宮体がん(60)
卵巣がん	KRAS	Kras/Pten	conditional activation/conditional KO	Adex-Cre	卵巣がん(61)
	APC	Apc	conditional KO	Pgr-Cre	卵巣がん(62)
	BRCA2	Brca2/Tp53	conditional KO/conventional KO	K18-Cre	卵巣がん(63)
前立腺がん	BRCA2	Brca2/Tp53	conditional KO/conventional KO	Pbsn-Cre	前立腺がん(64)
皮膚腫瘍	BRAF	Braf	conditional activation	Tyr-CreERT2	悪性黒色腫(65)
		Braf/Pten	conditional activation/conditional KO	Tyr-CreERT2	悪性黒色腫(66)
	PTCH1	Ptch1	conditional KO	R26-CreERT2	基底細胞腫(19)

ヒトがんで変異が報告されている遺伝子を標的とした遺伝子改変マウスのなかから、発生組織を再現するモデルマウスを列挙した。これら以外にも、多くの学術的に優れたがんモデルマウスが作製されているが、本表では、非臨床試験に適した比較的単純な変異アリルをもつモデルマウスを優先的に取り上げた。病理学的にはヒトと完全に一致しないモデルマウスや、腫瘍発生率、変異誘導操作の煩雑性などの点から、非臨床試験に用いるには、多くの時間と労力を必要とするものが含まれていることに留意すべきである。

3. がん細胞に直接作用する抗悪性腫瘍薬の評価

これまでの抗悪性腫瘍薬開発は、直接がん細胞の増殖・分裂を標的とした創薬、ならびにがん細胞の代謝特性を標的とした創薬が中心であった。特に近年はがんドライバー遺伝子の発見から、それらに関わるシグナル伝達経路を標的とした分子標的薬の開発に加え、がん細胞に特徴的なタンパク質分解系、エピゲノム、代謝系に着目した創薬アプローチが進められている。分子標的薬はこれまでにチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors: TKI) やマルチキナーゼ阻害剤 (multi-targeted kinase inhibitors: MTKI) の開発、さらには細胞周期に関わる分子メカニズムを標的とした薬剤などが開発されてきた。正常細胞に比べてがん細胞に対してより優位に細胞傷害性を示す薬剤として見出されたいわゆる抗がん剤も、その後の作用機序解析により、特定の細胞内分子に対して作用することで細胞傷害性を発揮していることが分かり、その意味では広義の分子標的薬と解釈することができる。しかし、ここでは、がん細胞において過剰に活性化している分子やその分子を含むシグナルを明らかにしたうえで、それを標的としてスクリーニングや分子デザインによって開発した薬剤を分子標的薬と定義している。これら分子標的薬の動物モデルでの評価に加えて、がん細胞のタンパク質分解系、エピゲノム、代謝系などを標的とする治療薬の評価について表 3 にまとめる。

3-1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) またはその他のキナーゼ阻害剤の評価

TKI としては EGFR 阻害剤 (ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、アファチニブ)、HER2 阻害剤 (ラパチニブ、アファチニブ)、ALK 阻害剤 (クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ)、BCR-ABL 阻害剤 (イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、ボスチニブ)、KIT 阻害剤 (イマチニブ)、SRC 阻害剤 (ダサチニブ、ボスチニブ)、JAK 阻害剤 (ルキシソリチニブ)、BTK 阻害剤 (イブルチニブ)、MEK 阻害剤 (トラメチニブ)、またはその他のキナーゼ阻害剤として BRAF 阻害剤 (ベムラフェニブ、ダブラフェニブ)、PI3K 阻害剤 (イデラリシブ)、mTOR 阻害剤 (テムシロリムス、エベロリムス) などがあり (カッコ内はそれぞれの一般名称)、さらに現在 p38、AKT、p70S6K、IGF1R、PDGFR、FGFR、MET、ROS1、RET などを標的とした創薬も進められている。

これらの阻害剤の非臨床モデルでの薬効評価には標的（変異）遺伝子陽性細胞の移植モデルや遺伝子改変モデルマウスなどが用いられ、一般的にドライバー活性が特に強力〔相互排他性の高い発がん機能獲得（gain-of-function）変異〕な場合は、oncogene addiction の程度が高く、比較的 *in vivo* での薬効を予測・検証しやすい。また標的分子の自己リン酸化や下流因子のリン酸化などで薬力学的な作用機序の検証が比較的容易であることも特徴である。一方でがん細胞株は樹立の過程で選択圧やストレスを受け、性質を変化させている可能性があり、また代替細胞株では当該がん腫の etiology（発生母地・発生過程）を正確には再現できないという欠点も持ち合わせる。

3-2 マルチキナーゼ阻害剤（MTKI）の評価

MTKI としては RAF/VEGFR-2/PDGFR- β 阻害剤（ソラフェニブ）、VEGFR2/PDGFR- β /KIT/FLT3 阻害剤（スニチニブ）、VEGFR/KIT/PDGFR 阻害剤（パゾパニブ）、RET/VEGFR2/EGFR 阻害剤（バンデタニブ）、VEGF/PDGFR 阻害剤（アキシチニブ）、VEGFR/RET/KIT/PDGFR/RAF 阻害剤（レゴラフェニブ）、MET/RET/VEGFR/KIT/FLT-3/TIE-2/TRKB/AXL 阻害剤（カボザンチニブ）、VEGFR/FGFR/PDGFR/SRC/LCK/LYN/FLT-3 阻害剤（ニンテダニブ）などが挙げられる。MTKI の開発では、TKI と同様の非臨床モデルでの評価が可能であるが、がん細胞側の複数のキナーゼに作用するために病態を再現しうる代替細胞株を準備することが一般的に困難である。また標的分子に VEGFR/FGFR/PDGFR などが含まれる場合は血管新生抑制効果により *in vivo* の結果が *in vitro* で再現できない可能性もある。実例としてパゾパニブは多くのがん細胞株に対して直接的な増殖抑制作用を示さないが、血管新生阻害により *in vivo* 腫瘍増殖を抑制することが挙げられる (67)。また MTKI は複数の作用点があるため、一般的に薬力学的な作用機序の確認が複雑になる。

3-3 細胞周期を標的とする治療薬の評価

細胞周期に関わる分子標的薬として CDK4/6 阻害剤（パルボシクリブ）が挙げられる。他にも WEE1、CDC7、CHK1、CHK2、ATR、Aurora、PLK、Mitotic kinesin などを標的とした創薬も進められている。これらの標的についても TKI

と同様に標的分子もしくはその調節因子に異常（例えば CCND1・CDK6 増幅、CDKN2 欠失・変異など）を有するがん細胞株もしくは遺伝子導入代替細胞株の移植モデルで薬効評価が可能である。

3-4 タンパク質分解系を標的とする治療薬の評価

タンパク質分解系を標的とする治療薬としては proteasome 阻害剤（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）が挙げられる。関連標的分子としては NEDD8-activating enzyme や ubiquitin-activating enzyme、またタンパク質フォールディングに関わる HSP90 や GRP78 が考えられる。このカテゴリーに属する開発候補薬は、先行薬の適応がん腫である多発性骨髄腫の細胞株を用いた移植モデルで評価することで薬効を予測・確認しやすいと考えられる。一方、作用点が多岐にわたるため詳細な作用機序・薬効予測マーカーが明確でない場合が多い。また非臨床と臨床で薬効を示すがん腫が一致しない可能性も考えられ、非臨床モデルでの結果に立脚した適応がん腫の予測には限界がある。したがって適応拡大に向けては、最新の基礎研究成果および多種のがん腫を対象とした第Ⅰ相臨床試験の成績が参考となる。

3-5 ゲノム・エピゲノムを標的とする治療薬の評価

エピゲノムを標的とする治療薬としては DNA methyltransferase/DNMT 阻害剤（アザシチジン、デシタビン）や histone deacetylase/HDAC 阻害剤（ボリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット）などが挙げられる。これらエピゲノムを標的とする治療薬は実際に臨床で適応とされているがん腫以外の腫瘍モデルにおいて薬効が得られているケースがある (68)。さらにこれらの阻害剤は作用点がゲノムワイドに存在するため、詳細な作用機序・薬効予測マーカーが明確でない場合が多い。一方、ゲノムの修復系を標的とする治療薬として poly(ADP-ribose) polymerase/PARP 阻害剤（オラパリブ）が挙げられる。PARP 阻害剤の評価については、PARP と BRCA が合成致死の関係にあるため、BRCA を変異・失活したがん細胞株の同種・異種移植モデルを用いると薬効を予測・確認しやすい (69, 70)。一方で BRCA 以外の合成致死因子が多数存在すると想定されるが、ほとんどは基礎研究レベルの知見であり、

それぞれの臨床的妥当性は十分には確立されていない。また非臨床レベルで薬効が確認されても臨床では前治療によって合成致死性が解消してしまうケースがあることも念頭に置くべきである（例 EWS-FLI1 陽性ユーイング肉腫 (71, 72)）。

3-6 代謝系を標的とする治療薬の評価

代謝系を標的とする治療薬としては isocitrate dehydrogenase/IDH や fatty acid synthase/FAS などを標的とした薬剤が挙げられる。IDH 阻害剤の評価では IDH1(R132)・IDH2(R172)変異陽性急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia: AML）・神経膠腫細胞株の異種移植モデルを用いることで薬効を予測・確認しやすい (73)。また変異特異的な代謝産物（oncometabolite）である 2-ヒドロキシグルタル酸をモニタすることにより、薬力学的な作用機序の検証が可能である

oncometabolite が存在しない標的分子の場合、より広い範囲のがん腫で薬効が得られる可能性もある一方で、作用機序・薬効予測マーカーが不明のため薬効試験をデザインしにくい。

表3 がん細胞に直接作用する抗悪性腫瘍薬の評価

分類	標的分子	評価法（薬効試験）	特性	問題点
チロシンキナーゼ	EGFR、HER2、ALK、BCR-ABL、KIT、SRC、JAK、BTK、IGF1R、PDGFR、FGFR、MET、ROS1、RETなど	1) 標的（変異）遺伝子陽性細胞の移植モデル 標的（変異）遺伝子を有するがん細胞株(74) 標的（変異）遺伝子を導入した代替細胞株(75) (Ba/F3など) 2) 遺伝子改変モデルマウス(28)	ドライバー活性が特に強力である場合、oncogene addictionの程度が高く、薬効の予測・確認が容易(76) 陰性比較対照として耐性細胞の作製が容易 標的分子の自己リン酸化や下流因子のリン酸化などで薬力学的な作用機序の検証が容易	1) がん細胞株は樹立の過程で選択圧やストレスを受け、性質を変化させている可能性がある 2) 代替細胞株では当該癌腫のetiology（発生母地・発生過程）を正確には再現できない
マルチキナーゼ	RAF、VEGFR-2、PDGFR-β、KIT、FLT3、RET、EGFR、MET、RET、TIE-2、TRKB、AXL、SRC、LCK、LYNなど	上述1) 2) のとおり(30) 血管新生阻害効果については、マウスMatrigelプラグ法など(77)	ドライバー活性が特に強力なキナーゼを標的分子に含む場合は、薬効の予測・確認が容易(30)	上述1) 2) に加えて、がん細胞側の複数のキナーゼに作用する場合は、病態を再現した代替細胞株を遺伝子導入で作製することは困難 標的に血管新生抑制効果が含まれる場合、細胞レベルの結果が動物レベルで再現されない可能性が高い(67) 複数の作用点があるため、薬力学的な作用機序の検証が複雑
MAPK経路	MEK、BRAF、p38など	標的経路（標的分子もしくははその上流因子）に異常を有するがん細胞株もしくは遺伝子導入代替細胞株の移植モデル(78, 79) 遺伝子改変モデルマウス(26)	ドライバー活性が特に強力な場合は、薬効の予測・確認が容易(80) 下流因子のリン酸化などで薬力学的な作用機序の検証が容易	上述1) 2) に加えて、3) 大腸がんなど、がん腫によっては当該分子のドライバー活性が強力でなく、共存する（＝相互排他的でない）他のドライバー経路が腫瘍増殖に寄与するため、十分な薬効が得られないことがある(80)
PI3K/mTOR経路	PI3K、mTOR、AKT、p70S6Kなど	標的経路（標的分子もしくははその上流因子）に異常を有するがん細胞株もしくは遺伝子導入代替細胞株の移植モデル(81) 遺伝子改変モデルマウス(32)	ドライバー活性が特に強力な場合は、薬効の予測・確認が容易(82) 下流因子のリン酸化などで薬力学的な作用機序の検証が容易	上述1) 2) 3) のとおり
細胞周期	CDK4/6、WEE1、CDC7、CHK1、CHK2、ATR、Aurora、PLK、Mitotic kinesinなど	標的分子もしくははその調節因子に異常を有するがん細胞株もしくは遺伝子導入代替細胞株の移植モデル(83)	左記の異常を有するがん細胞株であれば、薬効が得られる可能性がある	上述1) 2) 3) のとおり
タンパク質分解系	Proteasome、関連標的分子（NEDD8-activating	多発性骨髄腫細胞株の同種・異種移植モデル(84)	先行薬の適応癌腫である多発性骨髄腫の細胞株を用いることにより、薬効の予測・確認が容易	上述1) に加え 4) 非臨床と臨床で薬効を示すがん腫が一致しないことがある

	enzyme、 Ubiquitin-activating enzyme、HSP90、 GRP78)			
ゲノム・エピゲノム	DNMT、 関連分子 (Histone methyltransferase、 Histone demethylase)	骨髄異形成症候群 (MDS) 細胞株の同 種・異種移植モデル (85) 遺伝子改変NSGマウス にMDS細胞株を移植し たMDS病態モデル(86)	MDSモデルマウスは他の移植モ デルと比べてより忠実に病態を 再現	上述 1) 4) に加え、細胞株は比 較的希少であり、これを用いたモ デル系が全ての患者の病態を反 映しているとは言い難い 5) 作用点がゲノムワイドに存在 し、詳細な作用機序・薬効予測マ ーカーは不明
	HDAC	大腸がん・前立腺が ん・肺がん細胞株など の同種・異種移植モデ ル(68)	左記以外のがん腫でも薬効が得 られる可能性あり	上述 1) 4) 5) のとおり。 医薬品としての現在の適応は皮 膚T細胞リンパ腫・末梢T細胞リ ンパ腫である
	PARP1・PARP2、 関連分子 (DNA-PK、 Telomerase)	がん抑制遺伝子 BRCA1もしくは BRCA2を変異・失活し たがん細胞株の同種・ 異種移植モデル(69、 70)	PARP1/2とBRCA1/2が合成致死 の関係にあるため、後者を変異・ 失活したがん細胞株を用いるこ とにより、薬効の予測・確認が容 易	上述 1) 4) のとおり。 BRCA1/2以外の合成致死因子が 多数存在すると想定されるが、ほ とんどは基礎研究レベルの知見 であり、それぞれの臨床的妥当性 は十分には確立されていない 非臨床レベルで薬効が確認され ても、臨床レベルでは前治療によ って合成致死性が解消してしま うケースがあると想定される (72)
代謝系	IDH1・IDH2 (変異 型)、FASなど	IDH1(R132)・ IDH2(R172)変異陽性 急性骨髄性白血病 (AML)・神経膠腫細胞 株の異種移植モデル (73)	変異の有無により、薬効を予測・ 検証しやすい。変異特異的な代謝 産物 (oncometabolite) をモニタ することにより、薬力学的な作用 機序の検証が可能(73)。 oncometaboliteが存在しない標 的分子の場合、より広い範囲のが ん腫で薬効が得られる可能性あ り	oncometaboliteが存在しない標 的分子の場合、作用機序・薬効予 測マーカーが不明のため、 evidence-basedな薬効試験のデ ザインが困難

国内外で承認薬・治験薬が存在する標的分子を分類し、それぞれの代表的な非臨床試験（評価法）を列挙した。その有用性・利便性から、評価結果は原著論文の出版データや抗悪性腫瘍薬の承認申請資料に採用されている。一方、これらの手法には、表 2-1 に示された技術的制限に加え、標的分子もしくは疾患の特性・未解明性に起因する限界・問題点が存在することにも留意すべきである。

4. がん細胞の宿主との相互作用を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

腫瘍微小環境のがん細胞の増殖や悪性化、さらには薬剤耐性や治療抵抗性における重要性がこれまでの研究成果から明らかにされている。これら腫瘍微小環境は組織としてがん細胞増殖を支持するのみならず、液性因子や細胞間接着による間質（stroma）細胞とがん細胞の相互作用によって直接的または間接的にがん細胞機能に影響しうる。一般的にこのような腫瘍微小環境を考慮した薬効評価は *in vitro* で再現することは困難であり、適切な動物モデルの活用が重要である。

4-1 血管新生を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

がん細胞の増殖において、生体内で栄養分および酸素の供給路を確保するために新たな血管造成（血管新生）が必須であり、血管新生が行われないと腫瘍は一定の大きさ以上には増殖できないと言われている。新生血管はがん細胞の増殖のみならず遠隔臓器への転移も含めた悪性化に関与することも示唆されている。血管新生を標的とする治療薬は VEGF 阻害剤（ベバシズマブ）に代表されるように、がん細胞に対する直接の効果を期待するものでなく、様々な「血管新生因子」の活性阻害による機序を持ち、主に新生血管を形成する血管内皮細胞に対する効果によるものである。それゆえ非臨床試験における薬効評価には宿主（実験動物）側の要素も大きく関わるため、適切な評価モデルの考慮が必要である。血管新生を標的とする治療薬の評価について表 4-1 にまとめる。

移植モデルにおいて、用いるがん細胞（がん細胞株または patient-derived sample など）が治療薬の標的となる血管新生因子を産生しているか否か、さらにヒトがん細胞を用いるケースはその産生される血管新生因子が異種間で交差性を示すか、これらを考慮することが薬効評価に適切であるか判断するために重要である。がん細胞移植モデルまたはがん細胞を用いない血管新生モデル（Matrigel プラグ法、CAM 法、hollow fiber 法など）においても、非臨床試験に用いる動物種において評価する治療薬の異種交差性について考慮することが重要である。

4-2 腫瘍間質を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

腫瘍はがん細胞のみならずそれを取り巻く間質から構成されており、これら腫瘍間質を構成する多様な細胞（線維芽細胞、間葉系細胞、炎症細胞など）や細胞外マトリックス（フィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン、プロテオグリカンなど）は、がん細胞との相互作用を介して増殖・浸潤・転移など悪性化や抗悪性腫瘍薬への抵抗性獲得に深く関与している。現状ではこれら腫瘍間質のみを標的とする治療薬の開発は多くないが、今後注目される治療標的である。腫瘍間質を標的とする治療薬の評価について表 4-1 にまとめる。

腫瘍間質を標的とする治療薬の非臨床試験における薬効評価においても、血管新生を標的とする際と同様に宿主側の要素が大きく関わるため、評価には適切な動物モデルが用いられる必要がある。例えばヒトがん細胞移植モデルでは腫瘍間質に存在する線維芽細胞の一部は骨髄から遊走してくる間葉系幹細胞（mesenchymal stem cells: MSC）由来であることが報告されている。またヒトがん細胞移植モデルの場合、免疫不全マウス（ヌードマウス、scid マウス、NOD/scid マウス、NOG マウスなど）が用いられ、それぞれ宿主側の免疫学的な環境が異なる。免疫不全マウスではそもそもヒト生体内における免疫応答は再現することは不可能であり、異種移植細胞に対する免疫応答が欠けているため、得られる結果の評価に注意する必要がある。いずれの場合においても間葉系細胞はこれら免疫不全動物でも比較的正常に維持されているため、標的が間葉系細胞に対して異種交差性を示す場合については動物モデルでも薬効を予測できる可能性がある。

4-3 免疫応答を介した腫瘍増殖の抑制とその評価

宿主免疫応答は腫瘍微小環境を構成する極めて重要な要素である。これまで抗腫瘍免疫応答を正または負に制御するメカニズムを調節することにより宿主の抗腫瘍免疫応答を増強し、がんを排除する検討が進められてきた。なかでも昨今の CTLA-4 阻害剤（イピリムマブ、トレメリムマブ）や PD-1 阻害剤（ニボルマブ、ペンブロリズマブ）に代表されるチェックポイント阻害剤の開発は、抗腫瘍免疫応答を抑制する分子を標的とした新たな抗悪性腫瘍薬として非常に注目されている。

ここで注目すべき点は、これらの治療薬が抗腫瘍活性を示すには、上述の腫瘍間質を標的とする治療薬と同様に宿主側の要素（免疫応答）が大きく関わっ

ていることである。よって、腫瘍増殖の抑制にかかる標的が免疫応答に依存する治療薬の非臨床試験における評価については、適切な動物モデルの選択は必ずしも容易ではない。一方で作用機序を明確にすることは重要であり、マウスモデルであれば異なる実験系（細胞株、動物系統）において同様の機序で抗腫瘍活性が示されることを明らかにすることが望ましいとされている。しかしながら非臨床モデルでの結果に立脚した適応がん腫の予測には限界がある。したがって適応がん腫の決定には、最新の基礎研究成果および第Ⅰ相臨床試験の成績が参考となる。動物モデルでHLAに依存するような医薬品（がんワクチン療法など）では、ヒト化マウスを用いることも考えられる。一方で安全性を予測する上では、可能な限り標的分子に関して動物実験レベルの情報を活用することも十分に検討するべきである。免疫応答に依存する腫瘍増殖の抑制を標的とする治療薬の評価について表4-2にまとめる。

表 4-1 血管新生ならびに腫瘍間質（炎症性微小環境を含む）を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

分類	標的	評価法（薬効試験）	特性	問題点
血管新生を標的とする治療薬	血管新生因子（リガンド） 例）VEGF 抗体	1) マウスがんモデル 2) ヒトがんモデル 3) 血管新生モデル（Matrigel プラグ法、CAM 法、hollow fiber 法など）	マウス／ヒト移植モデルの場合、治療薬や標的が異種交差性を示す場合は評価が容易 GEM モデルは標的分子欠損の表現系によって作用機序の確認が可能	1) マウス移植モデル、GEM モデル、3) 血管新生モデルは治療薬の異種交差性について考慮が必要 化学発がんモデルでの薬効評価は困難 2) ヒトがんモデルは標的のマウスにおける異種交差性の考慮が必要
	受容体／受容体シグナル 例）TKI (VEGFRs)	上述 1) 2) 3) のとおり	1) マウス移植モデル、2) ヒトがんモデル（細胞株移植、PDX）はマウス血管新生に対する効果を評価可能 GEM モデルは標的遺伝子改変動物の表現系によって作用機序の確認が可能	上述 1) 2) のとおり
	血管新生因子の産生 例）mTOR inhibitor	上述 1) 2) 3) のとおり	1) マウス移植モデル、2) ヒトがんモデル（細胞株移植、PDX）はマウス血管新生に対する効果を評価可能 GEM モデルは標的分子欠損の表現系によって作用機序の確認が可能	1) マウス移植モデル、GEM モデルは治療薬の異種交差性について考慮が必要。3) 血管新生モデルは血管新生因子の産生を伴わないため薬効評価は困難 2) ヒトがんモデルは標的のマウスにおける異種交差性の考慮が必要
腫瘍間質を標的とする治療薬	薬剤耐性／感受性、増殖／転移、炎症など	1) マウス／ヒト移植モデル（皮下移植モデル、同所移植／転移モデル）、がん細胞—間質細胞共移植モデル 2) GEM モデル	1) マウス／ヒト移植モデルの場合、治療薬や標的が異種交差性を示す場合は評価が容易 2) GEM モデルは標的分子欠損の表現系によって作用機序の確認が可能	1) 移植モデルは治療薬（マウス）または標的（ヒト）の異種交差性について考慮が必要。ヒトがん皮下移植モデルは微小環境が反映され難いため薬効評価は困難 2) GEM モデルは異種交差性の考慮が必要。化学発がんモデルでの薬効評価は困難

血管新生ならびに腫瘍間質の評価に使用される動物（主にマウス）モデルを分類した。これらの治療薬の薬効は宿主細胞とがん細胞の相互作用、または宿主因子に依存することから、治療薬ならびに治療標的分子の種間（主にヒトとマウス間）での交差性に配慮することが重要である。

表 4-2 免疫応答を介した腫瘍増殖の抑制とその評価

モデル	概要	特性	問題点
同種移植モデル	同種（主にマウス）がん細胞株を皮下接種する異所移植モデル、がん細胞由来臓器に移植する同所移植モデル、または尾静脈などから接種する転移モデル 抗原を強制発現させた細胞株（OVA(87, 88)、HA(89)、CEA(90)など）や、免疫原性が明らかになっている細胞株（B16メラノーマ(91)、Meth A(92)、colon 26(93)など）を用いる	がん細胞に対する免疫応答の経時的な解析、作用機序の検証が可能 がん抗原が同定されている株では、腫瘍特異的な免疫応答の解析が可能 同所移植、または転移モデルではがん細胞が本来存在すべき臓器にあるため、免疫担当細胞の臓器への浸潤の解析に適する	異所移植では腫瘍間質などが十分に存在せず、免疫学的にもヒトがん組織を完全に再現できていない可能性 同所・転移モデルは手技が煩雑であり、定量的ながん細胞増殖のモニタリングが困難
マウス発がんモデル	発がん物質（MCA、AOM/DSS、DMBA/TPAなど）やUVなどの外部刺激や遺伝子異常（p53欠損、SV40 T抗原の強制発現、APC欠損など）を持ったマウスで発がんするモデル	発がん過程への免疫応答の関わりが検討可能である 臨床でのがん病態に比較的近いモデル	手技が煩雑であるとともにマウスの系統を確保することが困難 実験期間が長期に渡る 一部のモデルを除いてがん抗原が同定されておらず、抗原特異的な免疫応答の検討が困難
異種（ヒトがん）移植モデル	ヒト細胞株もしくは患者由来腫瘍組織をマウスに移植する。異種移植（Xenograft）となるため、免疫不全マウス（ヌードマウス、SCIDマウス、NOGマウスなど）を用いる	ヒトがん細胞や腫瘍組織を用いるため、ヒト（がん患者自身）の免疫担当細胞を用いた抗腫瘍活性の解析が可能	ヒト免疫系を完全に再現している訳ではないため、免疫応答の解析には限界が多い ヒト免疫細胞移入したヒト化マウスの有用性については今後の検討課題

がん免疫療法の評価で使用される動物（主にマウス）モデルを分類した。がん免疫療法の薬効は宿主の免疫系に依存することから、複数のモデルを併用することも検討するべきである。その際、それぞれの長所／短所として列挙した限界・問題点が存在することを考慮して、適切な組み合わせの検討も必要である。

5. 新たな概念にもとづく抗悪性腫瘍薬の評価

がんの新たな生物学的特性が明らかになるにつれて、以上にまとめた抗悪性腫瘍薬の開発標的に加えて、近年「がん幹細胞」の概念をはじめとする新たな概念に基づく抗悪性腫瘍薬の開発が進められている。

5-1 がん幹細胞を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

がん幹細胞の概念は血液がんで初めに提唱され、近年では乳がんや脳腫瘍など固形がんにも同様な細胞集団があることが示されている (94)。がん幹細胞は、通常の幹細胞と同じように自己複製能、多方向性分化能、ニッチ依存性を示し、高い自律的腫瘍形成能を持つ。更に、従来のがん治療や放射線治療に対して高い耐性を示すことから、がんの根治を目指すための重要な標的となる可能性がある。がん幹細胞を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価について表 5-1 にまとめる。

5-2 その他の抗悪性腫瘍薬の評価

前述のがん幹細胞に加え、その他代表的な新たな概念にもとづく抗悪性腫瘍薬の開発の現状について表 5-2 にまとめる。これらの治療薬の非臨床における評価には、従来のがん治療薬とは異なるアプローチが必要となるケースが考えられ、今後の検討課題である。

表 5-1 がん幹細胞を標的とする抗悪性腫瘍薬の評価

評価方法	概要	特性	問題点
スフェロイド形成能	がん幹細胞は無血清条件下で、特定の増殖因子の存在下で、しかも非接着状態で一個の細胞を発端として増殖し、球状の細胞塊（スフェロイド）を、作る能力を有する。この能力を基準にして薬剤の効果を判定	培養細胞を用いて行うことができる、薬剤の量依存性、時間依存性などを定量的に測定可能	正常の組織幹細胞に対する作用との比較を行わなければ細胞傷害性の薬剤を陽性にとらえる可能性がある
細胞表面マーカー	乳がんでは CD44high/CD24low の分画にがん幹細胞が多く含まれているとされている。フローサイトメトリーによって定量的に測定することが可能	がん幹細胞分画とその他の細胞分画を比較できるため、細胞傷害性薬剤を確認可能	細胞種によってがん幹細胞分画を示す表面マーカーが異なる
ALDH (aldehyde dehydrogenase)	乳がん、消化器系がん、造血系腫瘍では ALDH の活性が高い細胞は抗悪性腫瘍薬治療に対して抵抗性が高く、機能的ながん幹細胞とされている	活性検定システムが安定しており、フローサイトメトリーにより定量化可能	全ての細胞系において ALDH 陽性細胞が必ずしもがん幹細胞の分画ではない
免疫不全マウスへのヒトがん幹細胞移植モデル	ヒトの腫瘍組織から抽出したがん幹細胞を免疫不全マウスに移植し、その腫瘍の増殖に対する薬剤の効果を確認	腫瘍増殖の抑制効果、腫瘍組織中のがん幹細胞数の低下（表面マーカー、ALDH、スフェロイド形成能などで評価）で薬剤の効果を見ることが可能	免疫不全マウスに移植するため、免疫細胞や微小環境との相互作用などがその効果に影響する薬剤の効果確認には使用できない
同系マウスへのマウスがん幹細胞移植モデル	マウスの腫瘍組織から抽出したがん幹細胞を同系マウスに移植し、その腫瘍の増殖に対する薬剤の効果を確認	腫瘍増殖の抑制効果、腫瘍組織中のがん幹細胞数の低下（表面マーカー、ALDH、スフェロイド形成能などで評価）で薬剤の効果を見ることができる、免疫作動薬や微小環境に影響を与える薬剤の効果確認に用いることが可能	ヒトの腫瘍細胞ではないため、たとえ効果がみられてもヒトのがん幹細胞を用いた系で再度確認することが必要な場合がある
腫瘍形成性遺伝子改変動物モデル	遺伝子を改変することによって安定して腫瘍が発生するマウス、ラット、ゼブラフィッシュなどを用いて、がん幹細胞標的薬の評価を行う	自然発症のがんに近く、理想的なモデル	移植モデルに比べて発症が遅いため、評価に時間がかかる

がん幹細胞の機能を評価する方法として一般に用いられているものを列挙した。

表 5-2 抗悪性腫瘍薬開発における新たな概念の例

例	概要	問題点	国際比較 (治験情報など)
核酸医薬	化学合成されたオリゴヌクレオチドをベースとした分子標的薬	患部特異的な DDS、細胞への取り込み効率、肝臓などへの集積の回避	本邦： phase I 国外： phase I~III (OncoGenex 社など)
Oncolytic Virus	腫瘍でのみ増殖活性を発揮するよう改変されたウイルスによる治療	臨床試験、国際共同研究の支援体制、審査制度、ガイドライン整備、公的研究費の不足	本邦： phase I~II 国外： 承認薬 (中国)、phase I~III (米欧)
細胞治療	iPS 細胞を用いた再生医療、免疫細胞療法	がん化の問題、治療効果に関するエビデンスの蓄積	本邦： phase I~II 国外： 承認薬 (米)、phase I~III
ナノ技術に基づく治療薬	ドラッグデリバリーシステム (DDS)への応用、微細粒子を利用した治療 (塞栓療法)	ナノキャリアの使用による安全性の確保、患部特異的な輸送	本邦： phase I~III 国外： 承認薬、phase I~III
コンパニオン診断薬	特定の医薬品の有効性及び安全性を検査するための診断薬	全医薬品に対応する認可試験薬がない、コンパニオン診断薬の承認審査、診療報酬の制度が一部不明瞭	本邦： ALK 融合遺伝子、KRAS 変異、など 国外： BRAF 変異など多数
温熱療法	熱による腫瘍部への抗悪性腫瘍薬誘導	ナノキャリアの使用による安全性の確保	本邦： phase I~II 国外： Phase I~III
イメージング技術を用いた治療	がん細胞を特異的に標識。治療効果評価に有効	全てのがん腫に一律に適用不可能 安全性、有効性の検証	本邦： 開発中 国外： 細胞移植治療の効果判定に実用化
大規模細胞パネル*	多様な細胞種のセットによる候補分子の作用機序を判定	細胞セットの拡大、実際の腫瘍との相違	本邦： JFCR39 国外： NCI60 (アメリカ NCI/NIH)、Oncolines 66 (オランダ NTRC)

新たな概念にもとづく治療薬開発について、国内外で臨床研究の進行中、あるいは臨床研究に近いものに特化した

* 大規模細胞パネルは、治療薬ではないが新規治療薬の開発に幅広く係るアッセイ系として特記した。

6. 終わりに

現在用いられている抗悪性腫瘍薬の非臨床試験を出来るだけ網羅的に列挙し、その種類と特性および問題点について述べた。臨床研究・治験のデザインに必須な動物実験の特徴を整理し、概念の検証に役立つ実験モデルについて、抗悪性腫瘍薬のカテゴリー毎にそれぞれの試験の特徴をまとめた。これにより、抗悪性腫瘍薬開発の全般にわたるレギュラトリーサイエンスの基盤をなす情報を提供することが本文の目的である。

がんのモデルによる試験、すなわち動物実験、*ex vivo* 試験、および *in vitro* 試験は、がんの生物学的な理解と抗悪性腫瘍薬の開発・評価に必須の技術としてがん研究の主要な部分を占めて来たと言っても過言ではない。特にヒトや実験動物由来のがん細胞株は、がんの生物学的な理解を深め、抗悪性腫瘍薬の開発ツールとしても長期にわたって用いられて来た。しかし、遺伝子への複数の異常の蓄積ががんの原因であることが明らかになり、個々のがん細胞の特性はその起源となる細胞や組織の属性だけでなく、異常を持つ遺伝子の種類に依存することも明らかにされた。一方、疾患としてのがんの理解が進み、宿主の細胞との相互作用やこれを司る分子が明らかになり、*in vivo* におけるがん細胞の増殖は *in vitro* では再現が困難な微小環境、免疫環境に強く依存することも明らかになった。本文で紹介したとおり、これら多様ながん・宿主の特性を反映したモデルがこの10年間で相当数開発された。その結果、抗悪性腫瘍薬の探索、開発、臨床開発の途上で有用かつ必須となる非臨床試験の範囲が拡大した。

がんの原因とその増殖と進行を駆動する遺伝子変化は多様であること、宿主細胞、組織、免疫系の役割も、がんの種類、個々のがんの特性、さらに進行のステージによって異なることが明らかになった。これらの科学的なエビデンスに基づいてがん治療における抗悪性腫瘍薬の選択や利用法が今後も見直され続けることが期待される。本文でも述べたように、がんの生物学的な理解を目指して樹立されたモデルが、非臨床試験のためのツールとして役立つことが明らかとなった。臨床試験ですでに有効性・安全性情報が得られている薬と同一クラスの新薬を開発する場合には、それら先行薬の臨床情報をふまえて非臨床モデルの選択を行うことも有用である。このような現状に鑑みて、治験・臨床研究をデザインし結果を解釈する上で、また臨床の現場で使用されている抗悪性腫瘍薬の効果をあらためて評価する上で、適切な非臨床モデルの創出・選択と

活用は、今後ますます重要になると思われる。非臨床試験を最大限活用することによって、より効果的で副作用の少ない抗悪性腫瘍薬の開発、承認、および適切な利用が加速されることを強く望む。

参考文献

1. Hurley LH. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):188-200.
2. DeVita VT, Jr., et al. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-53.
3. Dobbelstein M, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(3):179-96.
4. Land H, et al. *Science*. 1983;222(4625):771-8.
5. Hollingsworth RE, et al. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(2):91-6.
6. Croce CM. *Cancer Res*. 1991;51(18 Suppl):5015s-8s.
7. Barrett JC, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;407:291-300.
8. Cowell JK. *Annu Rev Genet*. 1982;16:21-59.
9. Bloomfield CD, et al. *Cancer Res*. 1981;41(11 Pt 2):4838-43.
10. Tsuruo T, et al. *Cancer Sci*. 2003;94(1):15-21.
11. Pierce GB, et al. *Cancer Res*. 1988;48(8):1996-2004.
12. Hoffman SJ, et al. *Am J Hematol*. 1988;28(2):124-7.
13. McMillin DW, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):217-28.
14. Miller JF, et al. *Cancer Cell*. 2015;27(4):439-49.
15. Pinho SS, et al. *Transl Res*. 2012;159(3):165-72.
16. Paoloni M, et al. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(2):147-56.
17. Marino S, et al. *Genes Dev*. 2000;14(8):994-1004.
18. Westerman BA, et al. *PLoS One*. 2012;7(5):e35943.
19. Yang ZJ, et al. *Cancer Cell*. 2008;14(2):135-45.
20. Zibat A, et al. *Carcinogenesis*. 2009;30(6):918-26.
21. Tonks ID, et al. *Pigment Cell Res*. 2005;18(4):252-64.
22. Hu N, et al. *Oncogene*. 1994;9(4):1021-7.
23. Vooijs M, et al. *Oncogene*. 1998;17(1):1-12.
24. Shaw AT, et al. *Genes Dev*. 2007;21(6):694-707.
25. Andreadi C, et al. *Genes Dev*. 2012;26(17):1945-58.
26. Dankort D, et al. *Genes Dev*. 2007;21(4):379-84.
27. Song H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(43):17531-6.
28. Soda M, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(50):19893-7.
29. Chen Z, et al. *Cancer Res*. 2010;70(23):9827-36.
30. Saito M, et al. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2452-6.
31. Arai Y, et al. *PLoS One*. 2013;8(2):e56010.

32. Yuan W, et al. *Oncogene*. 2013;32(3):318-26.
33. Adams JR, et al. *Cancer Res*. 2011;71(7):2706-17.
34. Trimboli AJ, et al. *Nature*. 2009;461(7267):1084-91.
35. Finkle D, et al. *Clin Cancer Res*. 2004;10(7):2499-511.
36. Rao GN, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64(3):287-96.
37. Dourdin N, et al. *Cancer Res*. 2008;68(7):2122-31.
38. Cheng L, et al. *Oncogene*. 2010;29(42):5700-11.
39. McCarthy A, et al. *J Pathol*. 2007;211(4):389-98.
40. McPherson JP, et al. *Genes Dev*. 2004;18(10):1144-53.
41. Jonkers J, et al. *Nat Genet*. 2001;29(4):418-25.
42. Hung KE, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(4):1565-70.
43. Haigis KM, et al. *Nat Genet*. 2008;40(5):600-8.
44. Marsh V, et al. *Nat Genet*. 2008;40(12):1436-44.
45. Takaku K, et al. *Cell*. 1998;92(5):645-56.
46. Moser AR, et al. *Science*. 1990;247(4940):322-4.
47. Pollard P, et al. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2204-13 e1-13.
48. Oshima M, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(10):4482-6.
49. Shibata H, et al. *Science*. 1997;278(5335):120-3.
50. Colnot S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17216-21.
51. de Wind N, et al. *Nat Genet*. 1999;23(3):359-62.
52. Edelmann W, et al. *Cell*. 1997;91(4):467-77.
53. Edelmann W, et al. *Cancer Res*. 2000;60(4):803-7.
54. Freeman D, et al. *Cancer Res*. 2006;66(13):6492-6.
55. Marino S, et al. *Development*. 2002;129(14):3513-22.
56. Bardeesy N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5947-52.
57. Ijichi H, et al. *Genes Dev*. 2006;20(22):3147-60.
58. Hill R, et al. *Cancer Res*. 2010;70(18):7114-24.
59. Kim TH, et al. *Oncogene*. 2010;29(26):3770-80.
60. Daikoku T, et al. *Cancer Res*. 2008;68(14):5619-27.
61. Chen L, et al. *Nature*. 2010;465(7297):492-6.
62. van der Horst PH, et al. *Int J Cancer*. 2014;135(5):1028-37.
63. Szabova L, et al. *Cancer Res*. 2012;72(16):4141-53.
64. Francis JC, et al. *PLoS Genet*. 2010;6(6):e1000995.

65. Dhomen N, et al. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(1):112-20.
66. Hooijkaas A, et al. *Oncoimmunology.* 2012;1(5):609-17.
67. Hamberg P, et al. *Oncologist.* 2010;15(6):539-47.
68. Butler LM, et al. *Cancer Res.* 2000;60(18):5165-70.
69. Bryant HE, et al. *Nature.* 2005;434(7035):913-7.
70. Farmer H, et al. *Nature.* 2005;434(7035):917-21.
71. Garnett MJ, et al. *Nature.* 2012;483(7391):570-5.
72. Choy E, et al. *BMC Cancer.* 2014;14:813.
73. Rohle D, et al. *Science.* 2013;340(6132):626-30.
74. le Coutre P, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(2):163-8.
75. Warmuth M, et al. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(1):55-60.
76. Knight ZA, et al. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(2):130-7.
77. Malinda KM. *Methods Mol Biol.* 2009;467:287-94.
78. Yang H, et al. *Cancer Res.* 2012;72(3):779-89.
79. Gilmartin AG, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):989-1000.
80. Bollag G, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(11):873-86.
81. Chresta CM, et al. *Cancer Res.* 2010;70(1):288-98.
82. Yang Q, et al. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1537-42.
83. Fry DW, et al. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(11):1427-38.
84. LeBlanc R, et al. *Cancer Res.* 2002;62(17):4996-5000.
85. Kimura S, et al. *Anticancer Res.* 2012;32(3):795-8.
86. Rhyasen GW, et al. *Cancer Cell.* 2013;24(1):90-104.
87. Carbone FR, et al. *J Exp Med.* 1988;167(6):1767-79.
88. Brown DM, et al. *Immunology.* 2001;102(4):486-97.
89. Fearon ER, et al. *Cancer Res.* 1988;48(11):2975-80.
90. Robbins PF, et al. *Cancer Res.* 1991;51(14):3657-62.
91. Schreurs MW, et al. *Melanoma Res.* 1997;7(6):463-70.
92. Maeda A, et al. *Eur J Immunol.* 2002;32(8):2300-7.
93. Huang AY, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(18):9730-5.
94. Sugihara E, et al. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1249-59.