



**CROWN
BIOSCIENCE**
Together with **MBL**

前治療歴あり PDX モデル

現在の患者集団とがん治療を反映した、最も臨床的に関連性のあるモデルを用いて、次世代治療薬を評価します。



A JSR Life Sciences Company

ファクトシート

V1.0

前治療歴あり PDX モデル

現在の患者集団とがん治療を反映した、最も臨床的に関連性のあるモデルを用いて、次世代治療薬を評価します。

薬剤耐性、再発、そして、その結果として生じる薬物治療の無効性は、がんに関連した死亡の最大90%を占めています(1)。患者由来異種移植(PDX)は、ヒト疾患とのトランスレーショナルな関連性が証明されていることから、前臨床モデルのゴールドスタンダードとなっています。それでも、研究者や医薬品開発者は、現在使用されている患者集団やがん治療を正確に反映した、臨床的に最も関連性のあるPDXモデルにアクセスする必要があります。治療に対する腫瘍耐性の根本的なメカニズムを理解するためには、標的治療戦略の開発を支援し、標準的な治療薬や新しい治療薬に対する抵抗性をモデル化することが必要です。Crown Bioscienceの前治療歴ありPDXの独自のコレクションには、薬剤耐性のために失敗に終わっている現状の治療ラインで再発または耐性を経験した患者に由来するモデルがいくつか含まれています。

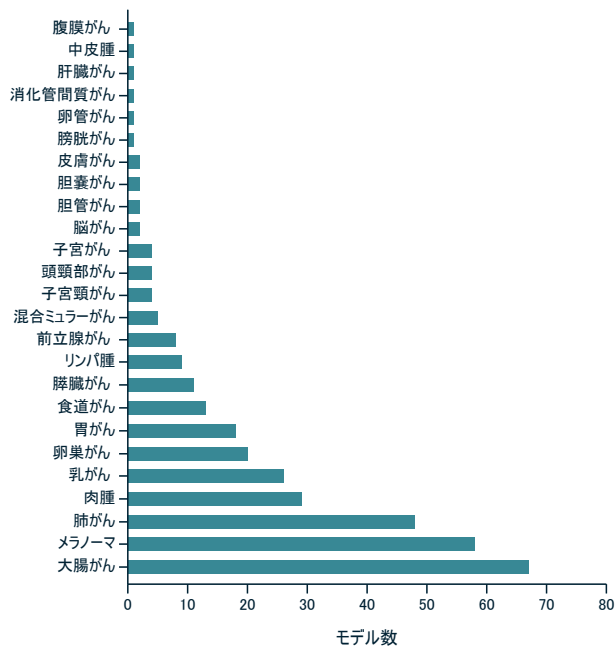
Crown Bioscienceの前治療歴ありPDXモデルの利点

- 現在使用されている患者集団と治療法を反映したモデル**
 Crown Bioscienceの前治療歴ありPDXコレクションは、KRAS阻害剤や免疫チェックポイント阻害剤など、今日の治療に関連するものを含む、さまざまな治療歴を持つ患者から得られたモデルを幅広く取り揃えています。さらに、進行型転移性がんなど、アンメットニーズが最も高い病態を反映したモデルも用意しています。
- 研究ニーズに合った前治療歴ありモデルを素早く検索**
 Crown Bioscienceは、特定の患者プロフィールに最も関連性のある前治療歴ありPDXモデルを迅速に特定し、次世代医薬品候補を確実に試験するためのツールを提供します。Crown Bioscienceの厳選された検索可能なオンライン PDX データベース (HuBase™) を使って、適応症やその他の条件から前治療歴ありPDXモデルを特定することができます。
- 研究を推進する高い柔軟性とより前臨床に近い選択肢**
 Crown Bioscienceは、患者の層別化のためのマウス臨床試験サポート、スクリーニングのための患者由来異種移植(PDXO)のマッチング、免疫治療薬の評価のためのがん免疫プラットフォーム、ゲノム、プロテオミクス、バイオインフォマティクス、バイオマーカー探索サポートなどの関連サービスを提供します。
- 試験開始時間を早めて、プロジェクトのタイムラインを短縮**
 Crown Bioscienceのサイエンスプロジェクトマネージャーは、お客様と協力して、組織の再生をせず生きたままの前治療歴ありPDXモデルを用いて研究を迅速に立ち上げます。

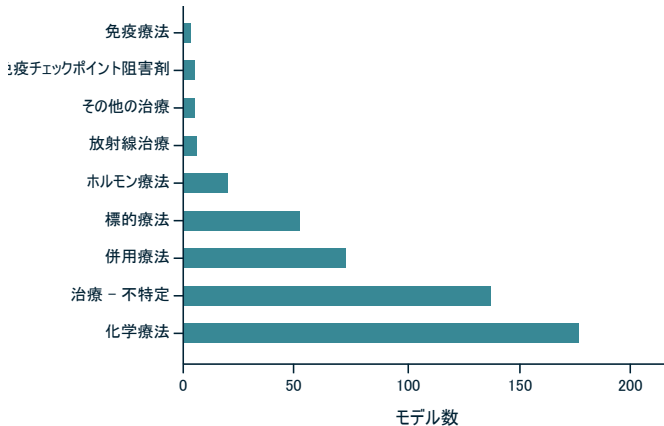
前治療歴ありPDXモデルの主要なファクト

- さまざまな薬物治療を受けた患者由来の25のがん種をカバーする300以上の前治療歴ありPDXモデル。
- 免疫チェックポイント阻害剤、第3世代のEGFRi、PARPi、KRASi、CDK4/6i、BTKi、MEKiなどを含む治療。
- 様々な生検部位から採取された、進行転移性疾患をモデル化した75以上の前治療歴ありPDX。
- 連続治療(試験薬を含む)を受けている患者の連続(縦断)生検から得られたモデル。

適応症別前治療歴ありPDXモデル

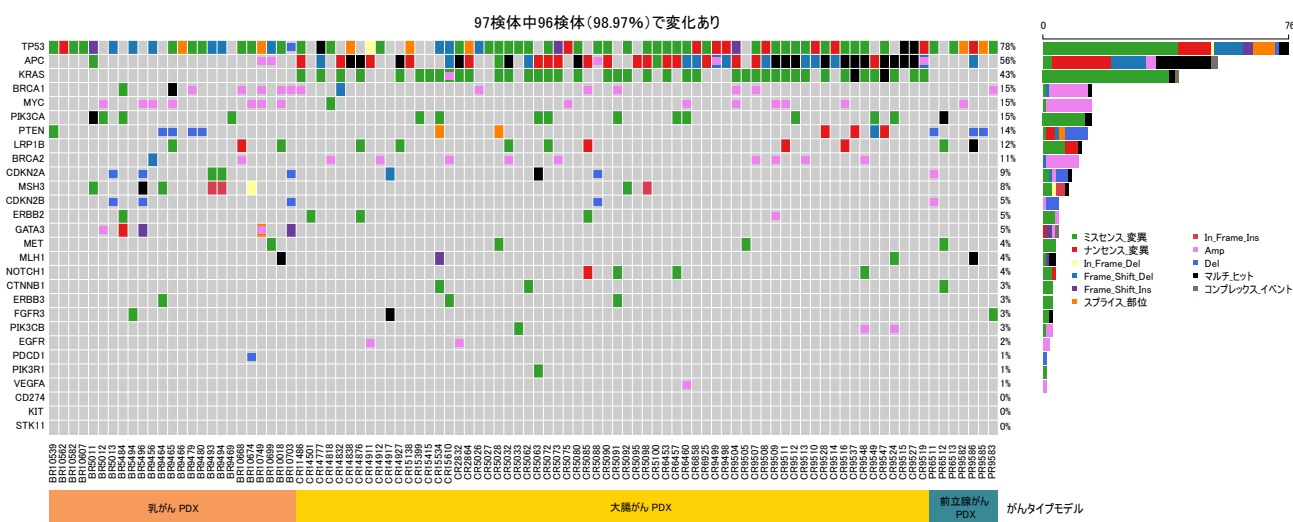


治療別の前治療歴ありPDXモデル



前治療歴ありPDXモデルのマルチオミクスプロファイリング

Crown Bioscienceは、RNAseq、WES、WGS、4D-DIA 4D-DIA プロテオミクスなどのマルチオームプロファイリングを含むPDXモデルの詳細な特性評価を行います。下のゲノムのオンコプロットは、前治療歴ありPDXモデルのサブセットで見つかった変異を示しています。前治療歴ありPDXモデルのマルチオミクスデータはすべて、オンライン PDX データベース HuBase で見ることができます。



KRAS変異を有する前治療歴ありPDXモデルと薬剤耐性モデル(KRAS阻害剤)

Crown Bioscienceは、特定のKRAS変異を保有するPDXモデルや、KRAS阻害剤の標的治療を受けた患者由来の前治療歴ありPDXモデルを保有しており、いくつかのケースでは応答/耐性が証明されている。下表は、上流スクリーニングを可能にする適合PDXOの有無も示しています。

モデルID	がんの種類	患者の治療履歴	コメント	PDXOの利用
CR9505	大腸がん	初回: オキサリプラチン 2回目: FOLFIRI + ベバシズマブ	KRAS G12D	可
CR9507	大腸がん	初回: FOLFOX+アバスタチン 2回目: ゼローダ 3回目: FOLOFIRI + アバスタチン	KRAS G12C	可
CR9508	大腸がん	初回: FOLFOX+ アバスタチン 2回目: XELIRI + アバスタチン	KRAS G12S	可
CR9511	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI	遺伝学的結果 KRAS G12Dミスセンス変異	---
CR9512	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI 3回目: アバスタチン	KRAS 発現 G12D	可
CR9513	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI + ベバシズマブ	KRAS Q61H	可
CR9516	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI	KRAS G12D、治験薬+ ペムプロリズマブに完全奏効 - 2年後に耐性化	---
CR9519	大腸がん	初回: FOLFOX+ アバスタチン 2回目: XELIRI + アバスタチン	KRAS G12S	---
CR9524	大腸がん	初回: フルオロウラシル + オキサリプラチン + ベバシズマブ 2回目: トリフルリジン+チピラシル 3回目: FOLFIRI + アフリベルセプト 4回目: 治験薬 5回目: 治験薬 6回目: 治験薬 + ペムプロリズマブ	KRAS G12D、治験薬+ ペムプロリズマブに完全奏効 - 2年後に耐性化	---
CR9527	大腸がん	初回: FOLFOX, FOLFIRI + 2回目: ベバシズマブ	KRAS G12D	---
CR9528	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI 3回目: 治験薬	KRAS G12C; G12阻害剤レスポンス	可
CR9537	大腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI 3回目: 治験薬	G12阻害剤レスポンス; 耐性化、KRAS G12CおよびQ61H	可
CR9548	直腸がん	初回: FOLFOX 2回目: FOLFIRI + アバスタチン 3回目: ロンサーフ 4回目: 治験薬	KRAS G13D	---
CR9549	大腸がん	初回: FOLFOX + アバスタチン 2回目: FOLFIRI + アバスタチン 3回目: 治験薬	KRAS A59T	---
CR9555	大腸がん	初回: FOLFOX + ベバシズマブ 2回目: FOLFOX + アバスタチン 3回目: イリノテカン 4回目: パニツムマブ, ロンサーフ	KRAS p.Q61H	---
CR9560	大腸がん	初回: FOLFOX + ベバシズマブ 2回目: FOLFOX + アバスタチン 3回目: イリノテカン + パニツムマブ 4回目: ロンサーフ 5回目: 治験薬	KRAS p.Q61H	---



薬剤耐性の前治療歴ありPDXモデル(免疫チェックポイント阻害薬)

Crown Bioscienceは、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた患者由来のモデルを提供しています。Crown Bioscience の造血幹細胞または MiXeno™ (PBMC) ヒト化モデルプラットフォームを用いて、これらのモデルでヒト特異的免疫治療薬を評価します。

モデルID	がんの種類	患者の治療履歴	コメント
CR9524	大腸がん	初回:フルオロウラシル + オキサリプラチン + ペバシズマブ 2回目: トリフルリジン-チピラシル 3回目: FOLFIRI + アフリベルセプト 4回目: 治験薬 5回目: 治験薬6回目: 治験薬+ ペムブロリズマブ	治験薬+ Pembrolizumab に完全奏効 - 2年後に耐性化
LU9559	非小細胞肺癌	初回: キイトルーダ + ペメトレキセド + カルボプラチン 2回目: キイトルーダ + ペメトレキセド	PD-L1陽性; Pembrolizumabに耐性
CR9520*	肛門がん	初回:フルオロウラシル + シスプラチン 2回目: カルボプラチン + パクリタキセル3回目: フルオロウラシル + マイトマイシン + XRT 4回目: ニボルマブ 5回目: フルオロウラシル + オキサリプラチン	PD-L1発現; ニボルマブにノンレスポンド
LU9536*	非小細胞肺癌	初回: オプジーボ 2回目: 治験薬+ デュルバルマブ 3回目: 治験薬 4回目: 治験薬	PD-L1陽性; ニボルマブにノンレスポンド
CR9551*	直腸がん	初回:フルオロウラシル+ シスプラチン 2回目: カルボプラチン + パクリタキセル 3回目: フルオロウラシル+ マイトマイシン 4回目: ニボルマブ5回目: フルオロウラシル + オキサリプラチン 6回目: 治験薬1 x2	PD-L1 発現; ニボルマブにノンレスポンド
UT9567*	子宮内膜がん	初回: カルボプラチン + タキソール 2回目: レンビマ + ペムブロリズマブ 3回目: Doxil	FBXO16-NRG1染色体再配列; PD-L1発現

*モデルは検証中です。

進行転移性疾患の前治療歴ありPDXモデル

Crown Bioscienceは、様々な患者の生検部位から収集した、様々ながん種をカバーする75以上の前治療歴あり転移性PDXモデルを保有しています。下の表は、前治療歴あり転移性PDXモデルの一部を示したものです。

モデルID	がんの種類	生検部位	患者の治療履歴	コメント
BR9480	乳がん(TNBC)	皮膚転移	16-0017348 AC-T, 3-2014~9-2015、デノスマブ 9-15~6-2016、オラパリブ 9-2015-4-2016、カルボプラチン追加 1-2016-4-2016、4-2016 PD1阻害剤試験、ゼローダ 6-2016、進行性疾患	IHC (P5) : HER2(0.5+)、ER(-)、PR(-); BR9479とプライマリーペア; 成長速度が遅く、わずかに潰瘍がある。臨床転移、脳、肺、骨。
CR11486	大腸がん (ADC)	肝臓	オキサリプラチン、ロイコボリン、5FU、アバステン	分子病理 (RNAseqクラスターリング) とIHC で大腸がんと同分類されたが、転移性肝がんが原因かもしれない
ES9500	食道がん (EAC)	皮膚および皮下病変部位	初回: シスプラチン+ フルオロウラシル、2回目: エピルビシン + シスプラチン + フルオロウラシル、3回目: ドセタキセル、4回目: ペムブロリズマブ	喫煙者 (20年間1日1箱、22年前に禁煙)、わずかな潰瘍転移性腺がん
HN9501	頭頸部がん (HNSCC)	左頸部がん	初回: カルボプラチン+ パクリタキセル、2回目: ニボルマブ、3回目: フルオロウラシル + カルボプラチン + セツキシマブ	喫煙者、軽い潰瘍。転移性非角化性 SCC
OV9522	卵巣がん (漿液性がん)	右鼠径リンパ節	初回: カルボプラチン + タキソール + アバステン、2回目: ドキシル + アバステン	漿液性卵巣原発と一致する転移性腺がん。OV9502と同じ患者より
UT9517	子宮がん (漿液性がん)	腹水	初回: タキソール + カルボプラチン + アバステン、2回目: アバステン、3回目: ドキシル	高悪性度漿液性がんと一致する転移性腺がん。潰瘍

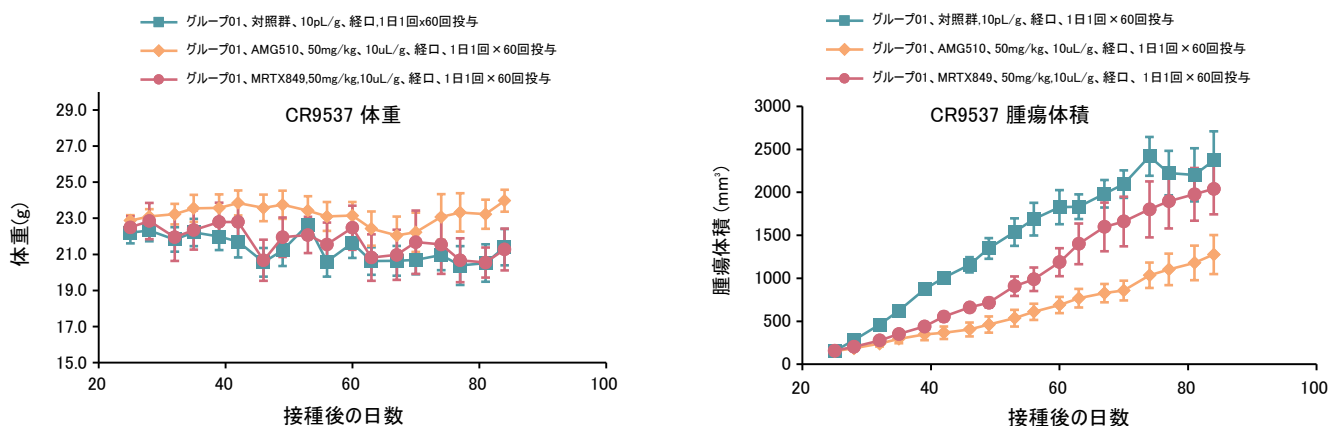


モデルの検証

Crown Bioscienceは、患者の治療歴を反映した有効性試験を実施することで前治療歴ありモデルを検証し、PDXモデルにおける薬剤耐性や応答性を確認することで、次世代治療薬の開発にこれらのモデルを使用する際の予測値を高めています。標準治療(SOC)の有効性プロットのインタラクティブバージョンは、Crown Bioscienceのオンライン [PDX データベース \(HuBase\)](#) で利用できます。

CR9537 大腸PDXモデルの検証

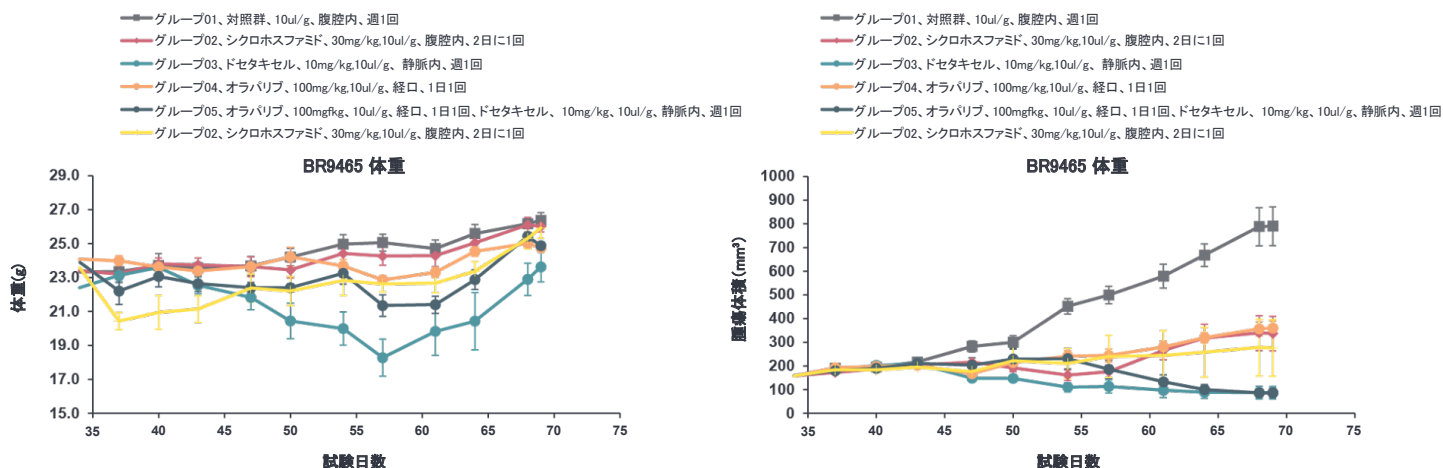
PDXモデルCR9537は、化学療法と治験薬の併用療法を受けた患者から得られたもので、KRAS G12C阻害剤に応答しましたが、耐性となりました。このモデルで2種類のKRAS G12C阻害剤を評価した検証試験では、AMG510治療に対する部分応答とMRTX849治療に対する耐性が示されました。



治療は腫瘍接種後25日目に開始した。無作為化時の平均TV: 155 mm³、G1, n=8、G2, n=4、G3, n=4
グループ01のマウスは、61日目、75日目、78日目に人道的エンドポイントのため安楽死させた。

BR9465 トリプルネガティブ乳がんPDXモデルの検証

PDXモデルBR9465は、放射線療法、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、パクリタキセル、リポソームドキシソルピシン、ゾレドロン酸、カペシタビン、ドセタキセルによる治療を受けた患者から得ました。このモデルは胸水から開発され、BRCA1、RB1、TP53の変異が同定されました。シクロホスファミド、ドセタキセル、オラパリブ単剤療法に効果が認められました。オラパリブとドセタキセルの併用療法にも効果が認められましたが、ドセタキセル単剤療法との差は認められませんでした。



要約

Crown Bioscienceは、次世代治療薬の開発のために、現在の患者集団とがん治療を反映した、さまざまな適応症、治療タイプ、変異をカバーする前治療歴ありPDXモデルのコレクションを特徴づけ、検証しました。

特定の前治療歴ありモデルのデータを閲覧したり、モデルを検索するには <https://www.crownbio.com/databases/hubase> から、当社の無料PDXデータベースであるHuBaselに登録またはログインして、治療履歴、利用可能なパリアーシオン(SOC)データ、ゲノム、プロテミクスデータを閲覧して、研究ニーズに最適なモデルを見つけるのにお役立てください。

参考

- ¹ Gillet *et al.* Redefining the relevance of established cancer cell lines to the study of mechanisms of clinical anti-cancer drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108: 18708-13.

**CROWN
BIOSCIENCE**
Together with **MBL**

株式会社Crown Bioscience & MBL

〒105-0012

東京都港区芝大門2丁目11番8号 住友不動産芝大門二丁目ビル

TEL: +81-3-4363-1361 Email: busdev@crownbio.co.jp Website: <https://crownmbl.co.jp/>

