

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌におけるトランスレーショナルリサーチの現状と 日本のアカデミアにおけるトランスレーショナルリサーチの 展望と課題

副島研造¹

Current Status of Translational Research in Lung Cancer and Perspectives and Challenges of Academic Translational Research in Japan

Kenzo Soejima¹

¹Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital, Japan.

ABSTRACT — Translational research (TR) has been recognized in the United States since the mid-1990s and plays an important role in the development of new drugs. In Japan, a program to promote TR support was established by the Ministry of Education in 2007, and full-scale efforts are now underway. The main player in TR is academia, and the key to success is how to convert promising seeds produced in academia to practical use. Over the last 20 years, lung cancer has been the cancer type that has benefited most from TR in the medical field, with the discovery of various driver oncogenes and development of molecular-targeted therapeutic agents and immune checkpoint inhibitors. This is a great achievement of TR. Unfortunately, however, although a number of promising seeds have been identified in academia in Japan, many of the associated drugs have been developed overseas because of the lack of an academia support system for such seeds in Japan and the lack of development capabilities in Japanese pharmaceutical companies. This has resulted in a current situation in which the benefits of TR are not fully returned to Japan. In the future, a number of new drug modalities centering on biopharmaceuticals are expected to appear, but it is important to develop these modalities based on a steady strategy.

(JLCC. 2020;60:305-313)

KEY WORDS — Translational research, Project for Japan Translational and Clinical Research Core Centers, Lung cancer, New modality, Ecosystem

Corresponding author: Kenzo Soejima.

要旨 — トランスレーショナルリサーチ (TR) は、1990年代半ばころから米国においてその重要性が注目され、新薬などの開発に大きな役割を果たしてきた。本邦においては、2007年から文科省による TR 支援推進プログラムが策定され、本格的な取組が開始された。TR の主役はアカデミアであり、アカデミアで生み出された有望なシーズを、アカデミアにおいていかに育成し、実用化に近づけるかが成功の鍵となる。この 20 年間において肺癌は医学領域、特にがんの領域においては最も TR の恩恵を受けた領域であり、様々なドライバー遺伝子の発見と分子標的治療薬の開発や免疫チェックポイント阻害薬の

開発など、まさしく TR の大きな成果である。ただ残念ながら TR の元となるシーズは本邦のアカデミアで見出されたにも関わらず、アカデミアによるシーズ支援体制の不備や、日本の製薬企業の体力不足などにより、薬剤についてはその多くが海外の企業により開発され、日本にはその恩恵が十分に還元されていないのが現状である。今後はバイオ医薬品を中心とした新規モダリティの薬剤が次々と登場してくることが予想されるが、開発にあたっては着実な戦略に基づき行うことが重要である。

索引用語 — 橋渡し研究, 革新的医療技術創出拠点プロジェクト, 肺癌, 新規モダリティ, エコシステム

¹慶應義塾大学病院臨床研究推進センター。

論文責任者：副島研造。

はじめに

今では「トランスレーショナルリサーチ (TR)」,あるいは「橋渡し研究」という用語は一般的に用いられるようになっており,多くの研究者にとって馴染みのあるものと思われる。定義としては,主に医学や生物学における基礎研究の成果の中から有望な知見を見出し,医薬品や医療機器の開発のための試験物製造から臨床研究に至るまでのすべての工程を指すが,実際の工程においてはFigure 1に示すような多岐にわたる極めて専門的な工程がいくつもあり,いわゆる「魔の川」,「死の谷」といった大きな難関をクリアしなければ臨床研究のレベルまで到達することはできず,どんな優秀な研究者でも一人でわたりきることは不可能である。橋渡し研究においては,これらの工程を一体的に捉えて開発戦略を策定し,効率的かつ効果的に医療としての実用化に繋げることが重要であり,研究者に寄り添いながらプロジェクト全体をマネジメントする指南役と,開発を支援する様々な専門家よりなるチームが必要となる。「医学や生物学における基礎研究の成果の中の有望な知見」の多くはアカデミアにおいて見出されるわけであるが,本邦においてはこれまでアカデミアにおいてこのような橋渡し研究を支援するシステムはなく,貴重な研究シーズが日の目を見なかったり,海外の企業で開発されたりという状況が続いていた。後述の文科省による橋渡し研究支援事業により,本邦においてもようやくいくつかの大学で橋渡し研究をしっかりと支援する基盤が整備されてきている。一方,過去20年間において,肺癌は医学,特にがん領域で最も橋渡し研究の恩恵を受けてきた領域と言える。本稿では,本邦における橋渡し研究の現況,また肺癌における橋渡し研究の成果を取り上げながら,これからの肺癌および

がん領域における橋渡し研究の展望と課題について述べる。

海外および本邦におけるトランスレーショナルリサーチへの取組

米国においては,1980年に連邦資金を利用した研究成果の実用化を促進することを目的に,大学・非営利法人・中小企業が連邦政府の資金提供の下に研究を行った場合,研究成果に対する知的財産権は研究実施機関に帰属することを定めたバイ・ドール法を成立させたが,それにより1990年代から2000年にかけて,米国における大学による特許出願件数は飛躍的に伸び,同時にアカデミアあるいはバイオベンチャー発のシーズによる薬剤開発が急速に進んだ。これらのシーズは米国における新規薬剤開発の6割近くを占めることとなり,米国における薬剤開発は日本を含む他国を大きく引き離す結果となった(Figure 2)。¹日本における新規薬剤開発は欧州各国と肩を並べるレベルではあるものの,米国との差は歴然であり,開発のほとんどは製薬企業によるもので,アカデミア発のものは20%以下という状況であった。さらに新規薬剤開発品を既存薬の後続開発品と新規作用機序に基づく新規開発品に分類すると,米国においては新規開発品が60%前後を占めるのに対して,日本における開発は後発品が主で,こちらも新規開発品は20%以下という結果であった。このような背景の中,本邦においてもアカデミア発の優れたシーズをしっかりと実用化に繋げるため,2007年文科省による5カ年計画の「橋渡し研究支援推進プログラム」が策定され,6つの大学を拠点としてアカデミアによる橋渡し研究支援事業が発足した。その後も文科省による橋渡し研究支援事業は,第2期の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」,第3期の「橋渡し

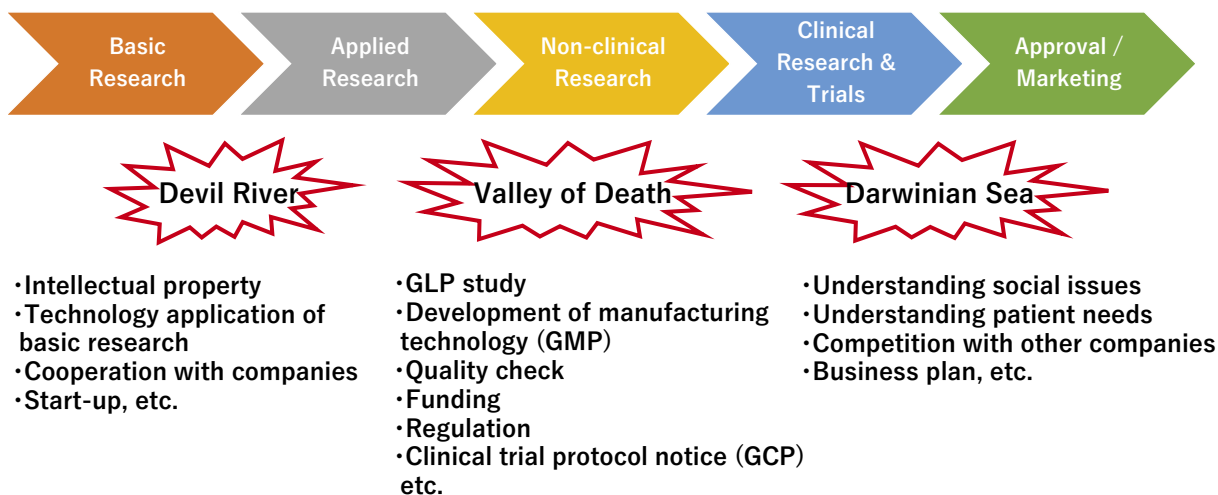
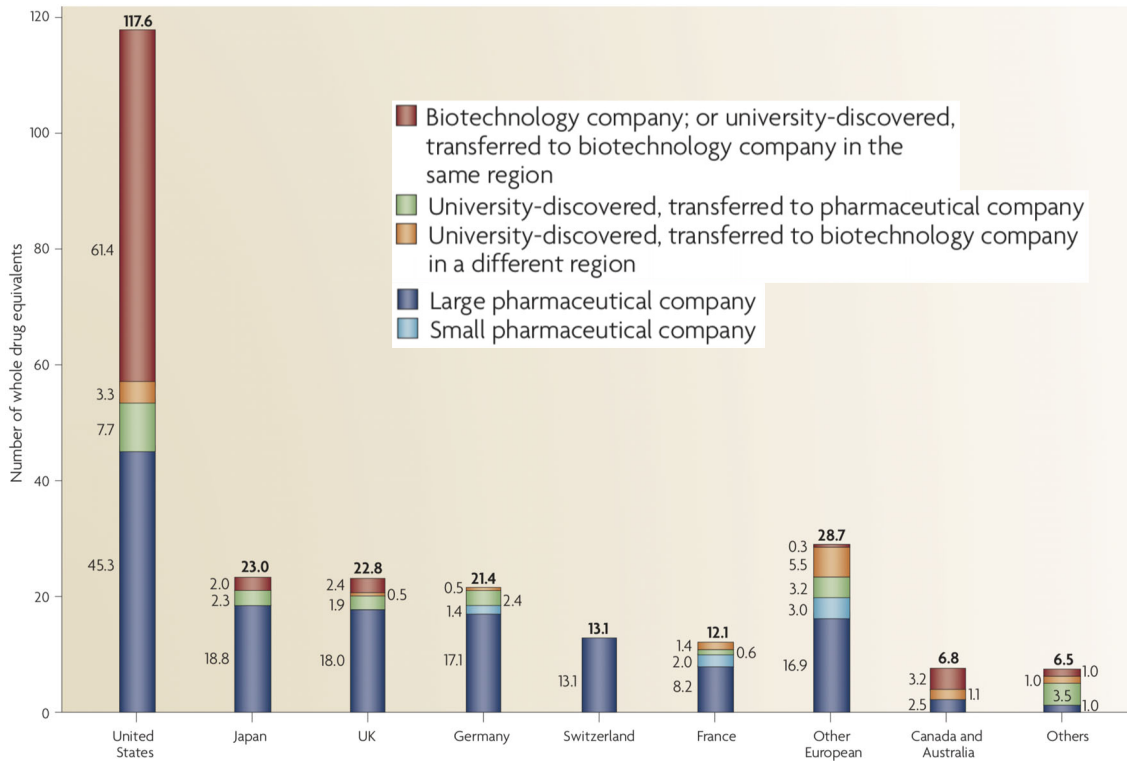


Figure 1. Process of medical innovation and various barriers.



Nature Reviews Drug Discovery 9, 867-882, 2010

Figure 2. Contribution of seeds from academia in each country to new drug development.

研究戦略的推進プログラム」として継続され、現在10の大学（北海道大学、東北大学、筑波大学、東京大学、慶應義塾大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、九州大学）が橋渡し研究支援の拠点となって、自らの大学だけでなく全国の大学や研究施設の橋渡し研究の支援を行う体制が構築されている。一方、橋渡し研究の次のステージである臨床研究、特に薬事承認を目指した治験については、厚労省による「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」や「臨床研究中核病院整備事業」、さらに「医療法に基づく臨床研究中核病院」により整備が進められ、2015年のAMED発足に伴い、文科・厚労省の両事業を統合し、医療イノベーション推進のため「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として、一元かつ一貫管理が行われることとなった（Figure 3）。このことにより、アカデミア発のシーズを基礎研究の段階から治験の段階まで、アカデミアにおいて開発支援していく拠点基盤が整備された。しかし、実際の橋渡し研究支援においては、前述のように極めて多岐にわたる専門的な支援が必要であり、各拠点ですべての領域のエキスパートを雇用し、かつ十分な質と量を維持することは現実的には困難であり、専門人材の確保・育成と自立的な運営が各拠点の大きな課題となっている。

肺癌におけるトランスレーショナルリサーチ

さて肺癌領域において、トランスレーショナルリサーチという手法が強く認識されるようになったのは、2004年、ゲフィチニブに対する効果がEGFRの特定の遺伝子変異と関連していることが明らかになって以降である。ゲフィチニブは元々非小細胞肺癌においてEGFRが高発現していることから開発され、特定の選択を設けず投与されたが、無効例には全く効果が認められなかったのに対して奏効例においては極めて高い効果が得られた。臨床現場で集めたヒトのデータを基礎研究にフィードバックする、いわゆるリバーストランスレーショナルリサーチ（リバースTR）により、奏効例においては特定のEGFR遺伝子変異が認められることが明らかになった。^{2,3}その後、ドライバーがん遺伝子の概念、分子標的治療薬におけるドライバーがん遺伝子の重要性が徐々に確立され、第2、第3のEGFR遺伝子変異を求めて、世界中で検索が繰り返されてきた。米国においては2006年、国家的プロジェクトとして、非小細胞肺癌を含む様々な癌腫における大型のがんゲノムプロジェクトであるTCGA（The Cancer Genome Atlas）が開始され、さらに2008年には国際がんゲノムコンソーシアム（Intern-

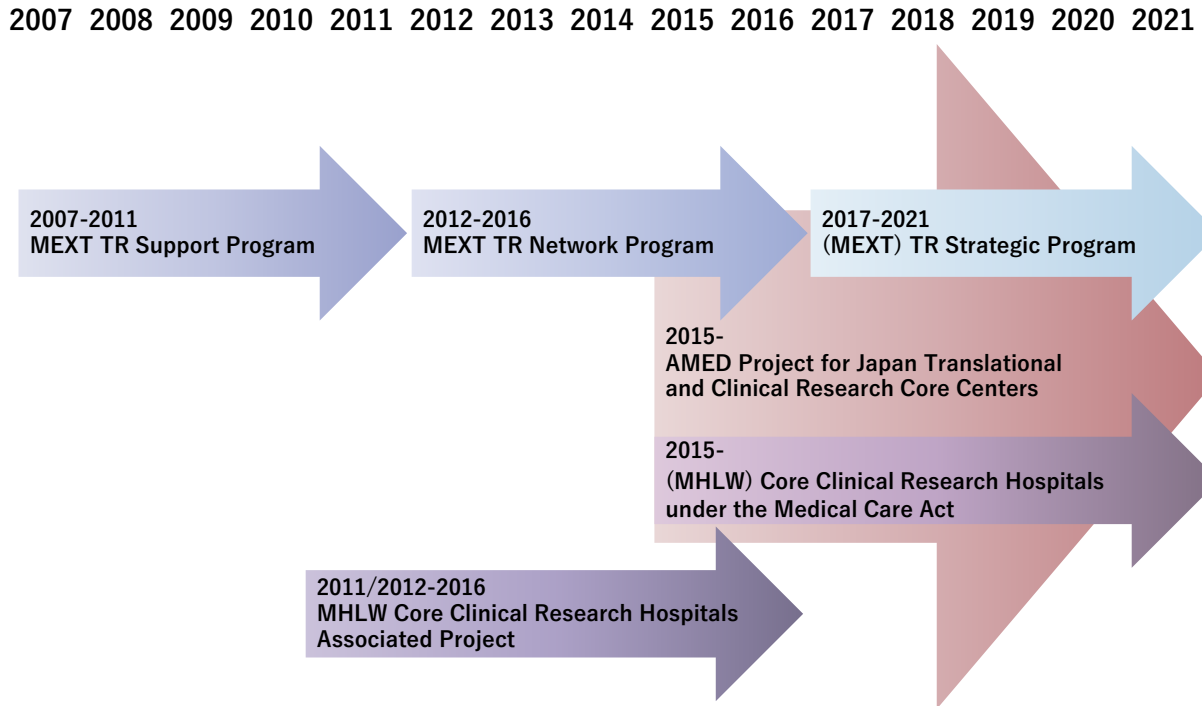


Figure 3. National efforts to support translational research in Japan.



Figure 4. Creating sustainable medical innovation through an ideal research cycle.

tional Cancer Genome Consortium : ICGC) が主導するがん種横断的な全ゲノム解析プロジェクト (Pan-Cancer Analysis of Whole Genome : PCAWG) も開始されるなど、これまでに多くのドライバーがん遺伝子が同定された。また一方で、ドライバー遺伝子に対する分子標的治療薬における耐性化は臨床における重要な課題であるが、ゲフィチニブに対する主要な耐性化機序である T790M の二次変異については、EGFR 遺伝子異常の発見からわずか 1 年後の 2005 年に、リバース TR という形で明らかとなり、その後はまたトランスレーショナルリ

サーチにより新薬の開発へと繋がった。⁴ このように肺癌研究においては、アカデミアを軸にトランスレーショナルリサーチ→臨床試験/実地医療→リバース TR、さらにトランスレーショナルリサーチに繋げていきサイクルを回すことで、常に新たなイノベーションが創出されてきたと言える (Figure 4)。

肺癌における EGFR 遺伝子変異に続く大きな breakthrough は、2007 年の間野博士らによる EML4-ALK 融合遺伝子の発見であり、力任せのブルドーザー方式の米国を出し抜いての本邦からの快挙と言える報告であっ

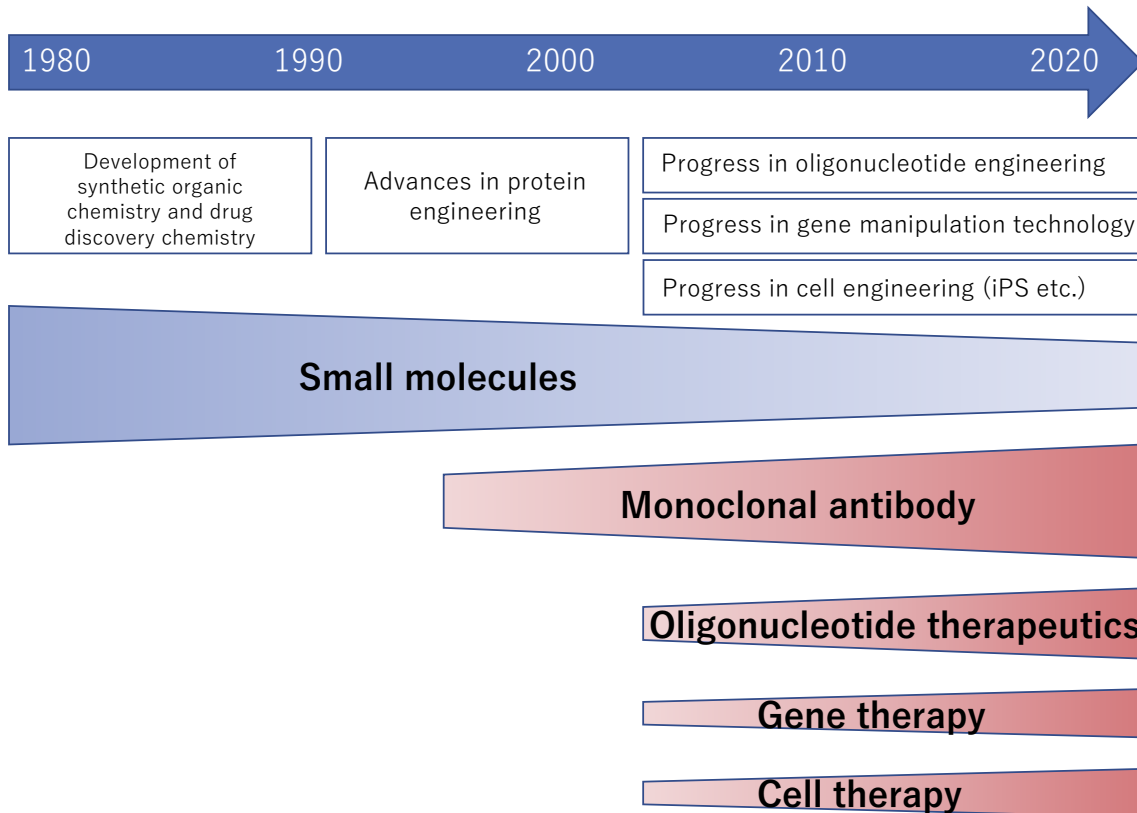


Figure 5. Changes in drug discovery modalities.

た.⁵しかし、極めて残念なことに ALK 融合遺伝子に対する薬剤開発は日本ではなく、海外で先行し米国企業の後塵を拝する結果となってしまった。⁶ 当時海外の多くの大手製薬企業はそれぞれにがんの治療標的として種々のチロシンキナーゼに着目し、多くのチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) を既に開発しており、最初に ALK 阻害剤に成功した米国の製薬企業においては、元々 MET 阻害剤として開発した薬剤であるクリゾチニブが ALK に対しても強い阻害活性を有することを利用して、drug repurposing により極めて短期間で臨床開発を進め、FDA の承認を得ることに成功した。世界で初めて開発された分子標的治療薬である慢性骨髄性白血病におけるイマチニブについては、標的異常であるフィラデルフィア染色体の最初の発見から、それに続く BCR-ABL の同定、薬剤の開発、そして臨床試験を経て薬事承認を得るまでに 40 年以上の歳月を要したのに対し、クリゾチニブにおいては、EML4-ALK の発見から薬事承認までわずか 3 年という驚くべき速さであった。

もう一つの本邦からの肺癌に関連した breakthrough は、2018 年にノーベル医学生理学賞を受賞した本庶博士らによる PD-1 の発見と抗 PD-1 抗体であるニボルマブの開発である。⁷ 抗 PD-1 抗体の開発においては国内の製

薬企業が開発初期から関わり特許出願も行っていたものの、ニボルマブの臨床開発については海外の大手製薬企業主導の元で行わざるを得ず、結果的に国内の製薬企業は日本、台湾、韓国のみでの販売の権利しか得られず、その他の国々における販売権は海外の企業が有する状態となってしまうっており、国益という点からは必ずしも満足できる状況とはなっていない。

ALK 融合遺伝子および PD-1 の発見は、いずれも本邦における偉大な発見であり、最終的にこれらに対する阻害薬が開発され、多くの患者さんたちがその恩恵を被ることができるようになったことは大いに喜ばしいことではあるが、国内において主導的な薬剤開発ができなかったことは、科学立国を目指す日本としては大きな損失でもあった。実際、日本における医薬品の輸出入額に関しては、輸入超過が年々増大しており、最近のデータでは超過額が 2.5 兆円にも達している。グローバル化が進む中、トランスレーショナルリサーチを促進し、開発を迅速に進めるためには海外関連企業との連携は貴重な選択肢の一つとなり得るが、成果の対価をしっかりと日本にもたらすための緻密な戦略的対応が研究者チーム、特にトランスレーショナルリサーチを支援する人材には求められていると言えよう。

先のドライバー遺伝子に戻ると、肺癌においてはEGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子の他に、稀少ながら RET 遺伝子, ROS1 遺伝子, BRAF 遺伝子, NTRK 遺伝子, MET 遺伝子, HER2 遺伝子, PI3K/AKT 遺伝子, FGFR 遺伝子, KRAS 遺伝子などに変異, 染色体融合や増幅などが認められ, 発癌や増殖に関わっていることが明らかとなっている。国内においては2013年に, 国立がん研究センター東病院が中心となって, 全国の肺癌患者を対象に遺伝子パネル検査を用いて, これらの稀少な遺伝子の包括的な解析を行い, 患者さんに有効な治療を届けるために LC-SCRUM-Japan (現 LC-SCRUM-Asia) が発足された。現在 LC-SCRUM では8000例を超える症例が登録されており, 産学官連携のプロジェクトとして, 臨床試験はもとより, トランスレーショナルリサーチやリバース TR を行うための極めて貴重なプラットフォームとなっている。これまでに LC-SCRUM に関連した臨床試験は40試験あり, 多くは製薬企業による新規分子標的治療薬開発を目的とした企業治験であるが, 医師主導治験も10試験行われており, 研究者のトランスレーショナルリサーチから得られた知見に基づいて計画されたものもある。^{8,9} 我々も独自のトランスレーショナルリサーチにより, EGFR ex20 挿入遺伝子変異に対してオシメルチニブが有効である可能性を見出し, 医師主導治験を実施している。¹⁰ さらにリバース TR として, LC-SCRUM から得た稀少な EGFR 遺伝子変異情報を元に, これらの変異を持つ肺癌に対して治療効果の高い抗癌剤を, スーパーコンピュータ「京」を用いて高精度に予測できることを明らかにした。¹¹

肺癌およびがん領域におけるトランスレーショナルリサーチの今後の展望

稀少な変異や VUS (variant of unknown significant) に対する分子標的治療薬に関して, 現状のアプローチ, すなわち新規薬剤の承認や drug repurposing を用いた既存薬剤の適応拡大による承認を目指した医師主導治験をはじめとする治験はこれからも継続して実施されると思われる。一方, これまで活用されてきたリバース TR に関しては, 今後益々広まっていくものと思われる。国立がん研究センター中央病院や東病院をはじめとして, 現在は多くの大学や研究機関において臨床データと紐づいたバイオバンク事業が展開されており, ゲノム, エピゲノム, トランスクリプトーム, プロテオーム, メタボロームなど, マルチオミクスデータを用いた新たなバイオマーカーや治療薬の開発も進むものと思われる。また AI を用いた画像や病理における診断技術の進歩はめざましく, 既に肺癌においても一部実用化されているものもあり, 遠くない将来に社会実装されることが予想される。

さらに, AI による肺癌の診断および治療アルゴリズムの確立と実用化も見込まれる。¹²

今後の肺癌を含むがん領域における治療に関する大きな期待として, 創薬モダリティの変遷が挙げられる (Figure 5)。近年のバイオテクノロジー技術の進展により, 医薬品産業においてはバイオ医薬品の存在感・重要性が高まりつつある。¹³ さらに核酸医薬品, 遺伝子治療や細胞治療も新たな治療法として着実に実用化されつつあり, 多くはアカデミア発のシーズからの開発である。これまでの薬剤開発の主流は低分子化合物である低分子医薬品であり, 通常薬といえばこの範疇に含まれるものがほとんどであり, いわゆる内服の分子標的治療薬も含まれる。しかし, 現在の新規薬剤開発の主流はバイオ医薬品であり, バイオ医薬品の売上高は年々増加し, 2022年には世界の全医薬品の37.5%, 総額3250億ドル (2016年は31.5%, 2000億ドル) を占めると予測されている。¹⁴ 中でも製造技術の確立により抗体医薬品の増加は著しく, 2022年には従来のリコンビナントタンパクを抜きバイオ医薬品の5割以上, 全医薬品の20% を占めると予想されている。さらにはがん領域では, 次世代型抗体として, 抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) の開発が活発に進められており, 他癌腫, また一部の肺癌においては既に高い臨床効果を持つ ADC も開発されてきており, 肺癌領域においても今後の開発が益々期待される。核酸医薬とは核酸からなる薬剤で, アンチセンス, アプタマー, siRNA, miRNA などの種類があり, 1998年に初めてアンチセンスを用いたサイトメガロウィルス性網膜炎に対する薬剤が米国で承認された。それ以降約15年間, 新たな核酸医薬品は2品目しか上市されなかったものの, その間に核酸医薬を安定化する技術と, 細胞内への取込みを最適化する技術, すなわち DDS (drug delivery system) の技術革新が進み, 2016年以降は毎年のように新たな核酸医薬品が上市されている。核酸医薬品の現在の主な対象疾患は遺伝子性の変異を伴う稀少疾患であり, まだがん領域で実用化されたものはないが, 核酸医薬品は低分子医薬品のように化学合成で作成でき, 抗体医薬品のように標的に対して高い選択性を有し, かつ抗体医薬品と比較すると安価に作製できる点で優れており, さらに DDS の技術が進歩すれば間違いなく次世代のがん治療薬として市場に出てくるものと考えられる。実際, 難治性の膵癌やトリプルネガティブ乳癌を対象にしたいくつかの核酸医薬品について, アカデミアを中心に臨床開発が進行中である。遺伝子治療はこれまでアデノシンデアミナーゼ欠損症などの単一遺伝子疾患でめざましい成果が得られていたが, がん領域においては, 近年の CART 療法の承認をはじめ, 本邦発であるグリオーマや悪性胸膜中皮腫に対する G47Δ の遺伝子組換え技術

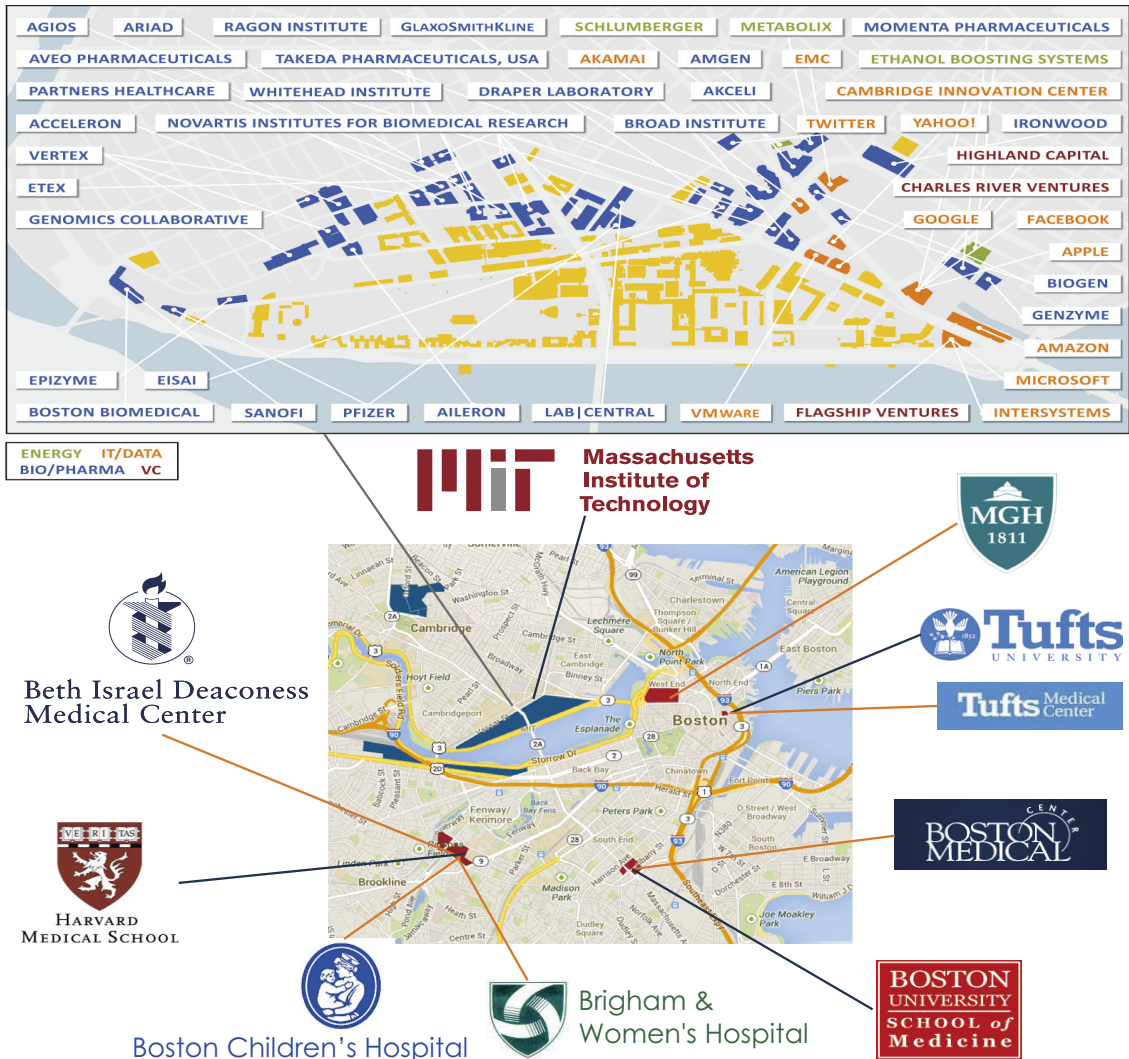


Figure 6. Ecosystem map in Boston.

を用いた腫瘍溶解性ヘルペスウイルスなど、実用化に近いアカデミアから生まれた新たな技術が確実に開発されてきている。がんにおける細胞治療については、これまで長い歴史があるが、これまで2010年に前立腺癌に対してFDAで承認された sipuleucel-T を除き、承認された細胞治療製剤はない。我々が肺癌などに対して先進医療で施行してきた $\gamma\delta$ T 細胞治療や医師主導治験で行っている NKT 細胞治療においては、副作用は少ないものの単独では効果も限定的なものと考えられ、承認のハードルは高いが、PD-1/PD-L1 抗体などの併用により、より高い効果が発揮されると期待される。また、これまでのがん免疫細胞治療は自家細胞を用いたものが主流であったが、iPS 細胞やその他の他家細胞を用いた免疫細胞治療の開発も進められており、今後の開発が待たれる。

新規モダリティ薬剤開発における本邦の課題と期待

国内外には、「エコシステム」と呼ばれる、アカデミアやスタートアップの初期段階にあるシーズを実用化に繋げる環境および仕組みが存在するが、中でも米国ボストンは、ライフサイエンスにおけるイノベーションにおいて、世界最大級のエコシステムを形成しているといわれる (Figure 6)。半径5 km 以内にハーバード大学、マサチューセッツ工科大学 (MIT)、ボストン大学、タフツ大学など卓越したシーズを生み出す世界有数の大学、トランスレーショナルリサーチおよび臨床試験を推進するマサチューセッツ総合病院、ダナ・ファーバーがん研究所やブリガム・アンド・ウィメンズ病院などの中核病院 (ボストンの病院だけで NIH 研究資金の 50% 以上を調達)、さらにケンダル・スクウェアを中心に多くのグロー

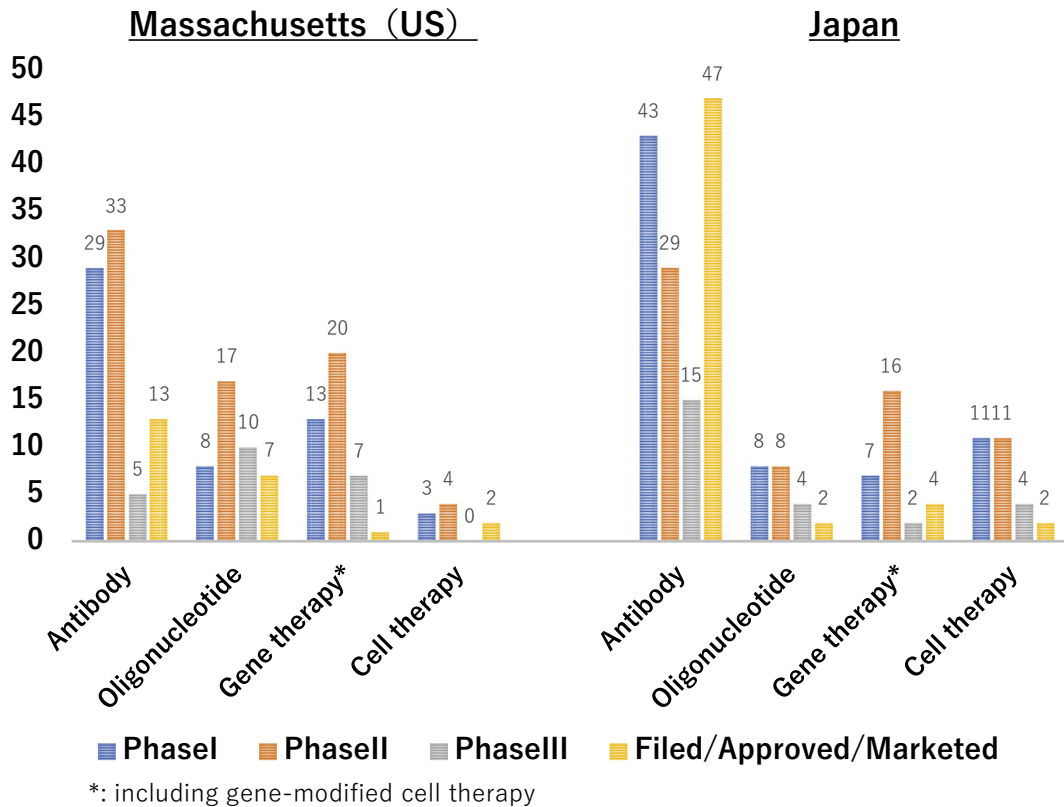


Figure 7. Drug development status with new modalities in the US (Massachusetts only) and Japan.

バルメガファーマや Facebook, Google, Amazon, Microsoft などの ICT 企業、民間のインキュベーション組織が拠点を有し、相互の地理的集積度が極めて高い環境が形成されている。マサチューセッツ州のバイオ産業に投入される年間の資金は、NIH 助成金が 3000 億円、ベンチャーキャピタルによる投資が 5000 億円とも言われ、まさに世界のバイオ医薬品開発の中心となっている。一方、日本においても産官によるエコシステム形成が行われており、官（行政）によるものとしては、殿町国際戦略拠点(キング・スカイフロント)、神戸医療産業都市、鶴岡バイオサイエンスパークがあり、産（民間）によるものとして、湘南ヘルスイノベーションパークやライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン (LINK-J) などがある。それぞれに特徴があり、一定の成果を上げつつあるものの、ボストンのように自然発生的に生じて発展してきたものではないだけに、シーズの持続的供給や高度専門人材の不足などの課題は多く、さらにリスクを伴うシーズ開発への投資が圧倒的に少ないことが、本邦における革新的なイノベーション創出の大きな障壁となっている。最後に米国マサチューセッツ 1 州と日本全体における新規モダリティによる薬剤の開発状況を示すが、日本全体とマサチューセッツ州だけの開発

数は日本がやや多いもののほぼ同等というのが現状である (Figure 7)。なお対象疾患別で見ると、がん関連が 40% 前後を占め最も多い。しかし、一方、日本国全体で見れば、世界最大規模のエコシステムに負けていないとも言える状況であり、アカデミアの研究者と橋渡し研究支援拠点が、緻密な開発戦略の元でしっかりとタッグを組み、国内のエコシステムも最大限に利用し、成果に繋げていくことが極めて重要である。

おわりに

肺癌領域は、これまで多くのトランスレーショナルリサーチの恩恵を被ってきた。今後もトランスレーショナルリサーチ→臨床試験/実地医療→リバース TR のサイクルを回して、常に新たなイノベーションを創出することが重要である。今後は新規モダリティによる薬剤開発が加速することが予想される。海外との競争にうち勝つため、国内のアカデミアにおける橋渡し研究支援機能の維持強化とエコシステムの充実が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：副島研造 [日当・講演料] アストラゼネカ, [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ, ベーリンガー・インゲルハイム, 大鵬薬品

REFERENCES

1. Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: Origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:867-882.
2. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-2139.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
5. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-566.
6. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-1703.
7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
8. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:42-50.
9. Takeuchi S, Murayama T, Yoshimura K, Kawakami T, Takahara S, Imai Y, et al. Phase I/II study of alectinib in lung cancer with RET fusion gene: Study protocol. *J Med Investig.* 2017;64:317-320.
10. Hirano T, Yasuda H, Tani T, Hamamoto J, Oashi A, Ishioka K, et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2015;6:38789-38803.
11. Ikemura S, Yasuda H, Matsumoto S, Kamada M, Hamamoto J, Masuzawa K, et al. Molecular dynamics simulation-guided drug sensitivity prediction for lung cancer with rare EGFR mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:10025-10030.
12. 吉澤明彦. 人工知能 (AI) を用いた病理診断. 京府医大誌. 2019;128:561-570.
13. 位高啓史, 秋永士朗, 井上貴雄. mRNA 医薬開発の世界的動向. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2019;50:242-249.
14. 赤羽宏友. バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ. 2018;71:5-79.