

博士学位論文

低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* 薬効指標からの
臨床有効曝露量の予測性についての検討

2024年 3月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

小谷 直生

目次

要旨	6
1. 緒言	10
2. 序論	15
3. 方法	19
3.1. 研究対象の特定	19
3.2. <i>In Vitro</i> Potency	19
3.3. 臨床用量及び臨床有効曝露量	20
3.4. その他の薬物関連の特徴情報	22
3.5. 解析	22
4. 結果	24
4.1. 特定された低分子がん分子標的治療薬の概要	24
4.2. <i>In Vitro</i> Potency と臨床用量及び臨床有効曝露量の相関	28
4.3. その他の因子の影響	30
5. 考察	33
5.1 低分子がん分子標的治療薬の <i>in vitro</i> potency からの臨床有効曝露量の予測性	33
5.2 <i>in vitro</i> potency と臨床有効曝露量の関係に影響を及ぼす可能性のある潜在的な影響因子の探索的評価	36
6. 総括	37
7. 謝辞	39
8. 引用文献	40
9. 付録	45

図表目次

表一覧

表 1	日本における代表的な細胞障害性抗がん薬承認品目	13
表 2	選択された低分子がん分子標的治療薬の特徴情報	26
表 3	解析から除外した薬物の一覧.....	27
表 4	$C_{u,av}$ と <i>in vitro</i> potency の間に乖離 ($C_{u,av} < in vitro\ potency$) が認められた薬物の一覧	30

図一覧

図 1	日本における死因別死亡率の年次推移.....	10
図 2	米国における 2021 年の死因別死亡率.....	11
図 3	マスタードガス及びナイトロジェンマスタードの構造式.....	12
図 4	がん分子標的治療薬の主な作用部位のイメージ図	14
図 5	2001 年から 2020 年までの低分子がん分子標的治療薬の承認年表	15
図 6	細胞障害性抗がん薬と分子標的治療薬の治療概念のイメージ図.....	16
図 7	薬物の <i>in vitro</i> potency のイメージ図.....	17
図 8	2001 年 1 月から 2020 年 12 月までに FDA で承認された低分子がん分子標的治療薬の選択ダイアグラム.....	24
図 9	選択された低分子がん分子標的治療薬が承認された癌の種類(a)及び主な適応症(b) ...	25
図 10	解析データセット中の <i>in vitro</i> potency, 一日投与量, $C_{tot,av}$, $C_{u,av}$ 及び $C_{u,av} / in vitro\ potency$ 比の分布.....	28
図 11	<i>in vitro</i> potency (生化学アッセイの IC_{50} 値)と一日投与量, $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$ の相関.....	29
図 12	適応癌腫別の <i>in vitro</i> potency (生化学アッセイの IC_{50} 値)と $C_{u,av}$ の相関	31
図 13	標的分子の局在または活性代謝物の有無別の $C_{u,av} / in vitro\ potency$ 比の分布	32

原著論文

本論文は以下の原著論文に基づいてまとめた。

1. Kotani N, Ito K. Translatability of in vitro potency to clinical efficacious exposure: A retrospective analysis of FDA-approved targeted small molecule oncology drugs. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368.

略語表

略語	名称(英語)	名称(日本語)
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ性白血病
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification	解剖治療化学分類法
AUC _{tau}	area under the drug concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積
BC	breast cancer	乳癌
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
CCA	cholangiocarcinoma	胆管癌
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum drug concentration	最高血漿中薬物濃度
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CRC	colorectal cancer	結腸直腸がん
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
C _{tot,av}	total average drug concentration	総薬物平均血漿中濃度
C _{trough}	trough drug concentration	トラフ薬物濃度
C _{u,av}	unbound average drug concentration	非結合形薬物平均血漿中濃度
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ES	epithelioid sarcoma	類上皮肉腫
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
f _u	fraction of drug unbound to plasma proteins	血漿タンパク非結合形分率
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MTC	medullary thyroid carcinoma	甲状腺髄様癌
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量

略語表(続)

略語	名称(英語)	名称(日本語)
NF	neurofibromas	神経線維腫
NME	New Molecular Entity	新有効成分含有医薬品
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ
OC	ovarian cancer	卵巣癌
PC	prostate cancer	前立腺癌
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RMSE	root mean square error	平均二乗誤差平方根
ROS1	ROS proto-oncogene 1	ROS1 融合遺伝子
RP2D	Recommended Phase 2 Dose	第 II 相試験以降の推奨用量
RR-DTC	radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer	放射性ヨウ素抵抗性の分化型甲状腺癌
SBA	Summary Basis of Approval	新医薬品承認審査概要
ST	solid tumor	固形癌
TGCT	tenosynovial giant cell tumors	腱滑膜巨細胞腫
TRK	tropomyosin receptor kinases	トロポミオシン受容体キナーゼ
UC	urothelial cancer	尿路上皮癌
WHO	World Health Organization	世界保健機関

要旨

【背景及び目的】

癌領域における医薬品開発のパラダイムは過去数十年で劇的に進化しており、癌の疾患バイオロジーやその発生と進行に関与する分子ドライバー、病態生理及びヒト薬理に関する研究と理解の進展に伴い、抗がん剤開発のトレンドは従来の細胞障害性抗がん薬から分子標的治療薬へとシフトしている。近年、開発・承認数が増加している低分子がん分子標的治療薬の治療概念は細胞障害性抗がん薬とは全く異なり、癌細胞において特異的に発現している、あるいは癌細胞特異的に機能異常をきたしている標的分子と結合することにより、期待される薬理活性を示すように分子デザインが設計される。したがって、標的分子に対する薬物の *in vitro* での活性・効力 (*in vitro* potency) は、薬剤の治療効果ポテンシャルを示す最も重要な指標の一つであると考えられ、少なくとも部分的には、ヒトにおける目標有効曝露量を説明し、薬剤の推奨用量の選択をサポートすると考えられる。

これまでのところ、低分子薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性を体系的に検討した研究は限られており、特に低分子がん分子標的治療薬に焦点を当てた研究はなされていなかった。そこで本研究では、特に低分子がん分子標的治療薬にフォーカスして、(i) 薬物の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性について検討すること、(ii) *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に影響を及ぼす可能性のある潜在的な影響因子を探索的に評価することを目的とした。

【方法】

2001年から2020年の間に、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) により承認された低分子がん分子標的治療薬を、FDA のウェブサイトで公開されている“Compilation of CDER New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals”の一覧から抽出し、本研

究の対象として特定した。特定された低分子がん分子標的治療薬について、Drugs@FDA のウェブサイトから FDA Summary Basis of Approval (SBA) 及び米国添付文書入手し、解析に用いる非臨床及び臨床データとして以下の情報を収集した；薬物の標的分子に対する *in vitro* potency (cell-free の生化学アッセイに基づく 50%阻害濃度[IC₅₀])、最初に承認された適応症における承認用法・用量、承認用法・用量での定常状態における投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the drug concentration-time curve during the dosing interval: AUC_{tau}) の幾何平均値、及び *in vitro* で測定された血漿タンパク非結合形分率 (fraction of drug unbound to plasma proteins: f_u)。

薬物の *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に影響を及ぼす可能性のある因子を探索的に評価するため、各薬物の標的分子の局在(「細胞内に局在」、「膜上に局在」または「細胞内・膜上に両局在」のいずれかに分類)及び活性代謝物の有無に関する情報も収集した。

各薬物の *in vitro* potency と、一日投与量、定常状態における総薬物(血漿タンパク結合形及び非結合形)の平均血漿中濃度(C_{tot,av})、または非結合形薬物の平均血漿中濃度(C_{u,av})との相関を、記述的に評価した。薬物の *in vitro* potency とより相関する臨床薬物動態関連指標を半定量的に検討するため、スピアマンの順位相関検定を実施した。また、各薬物の治療対象となる癌種(固形癌 vs 血液癌)ごとに *in vitro* potency と C_{u,av} の相関プロットを比較し、両者の関係の全体的な傾向に癌腫ごとで差がないかを検討した。さらに、異なる条件(C_{tot,av} vs C_{u,av}, 固形癌 vs 血液癌)ごとに平均二乗誤差平方根 (root mean square error: RMSE) を算出し、条件間での相関傾向の差を定量的に評価した。

薬物の *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に対する標的分子の局在または活性代謝物の有無の影響を評価するために、各サブグループにおける C_{u,av} / *in vitro* potency 比の分布を記述的に比較検討した。また、2つのサブグループ間で C_{u,av} / *in vitro* potency 比の分布の差異の有無を検討するため、ウィルコクソンの順位和検定を実施した。

【結果及び考察】

2001年から2020年の間に計657のNMEsがFDAにより承認されており、本研究の対象となる低分子がん分子標的治療薬として87薬物が特定された。これらの薬物の大部分は固形癌の治療薬として承認されていた(固形癌適応:n=59 [68%], 血液癌適応:n=28 [32%])。

各薬物の *in vitro* potency と、一日投与量, $C_{tot,av}$, または $C_{u,av}$ との相関を検討したところ、いずれの薬物動態関連指標も *in vitro* potency と正の相関傾向を示したが、スピアマンの順位相関係数は $C_{tot,av}$ が最も高く ($\rho = 0.313, p = 0.0052$), 次いで $C_{u,av}$ ($\rho = 0.232, p = 0.041$), 一日投与量 ($\rho = 0.186, p = 0.096$) の順であった。各薬物の $C_{u,av}$ と *in vitro* potency から計算した RMSE の値は、 $C_{tot,av}$ と *in vitro* potency から計算した値に比べてはるかに低かった (264 vs 16,800)。生体に対する薬物の単なる入力指標である一日投与量よりも、生体内における薬物の薬理活性のより直接的なドライバーである薬物曝露量 ($C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$) の方が、良好な相関を示したことは妥当であると考えられた。特に、スピアマンの順位相関係数がより高いことから、 $C_{u,av}$ よりも $C_{tot,av}$ の方が薬効の rank order をよく説明していると考えられるが、RMSE 値からは非結合形薬物濃度の方がより定量的に薬効に関連していることが示唆された。これは、非結合形薬物が薬理作用を発揮するという一般的な概念と一致する。

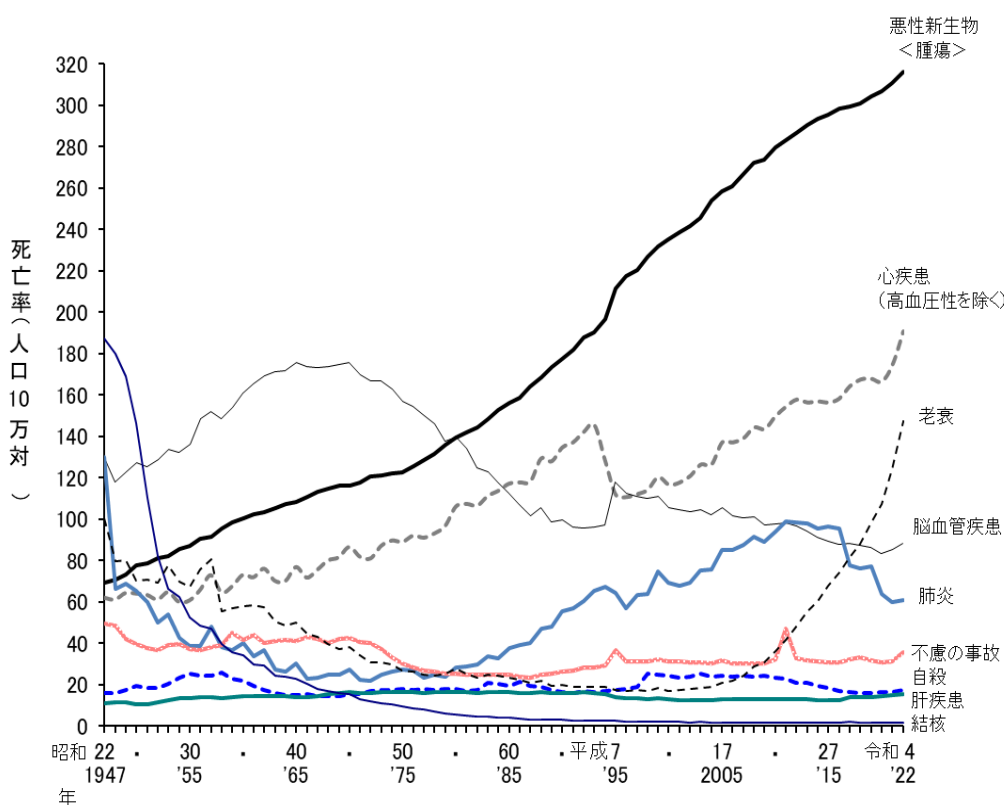
【結語】

本研究の結果から、低分子がん分子標的治療薬において *in vitro* potency は臨床有効曝露量がある程度予測し、医薬品開発の意思決定において有益な情報をもたらす可能性があることが示唆された。ただし、全体的に overexposure (i.e., 臨床有効曝露量の方が非臨床での薬効曝露量, すなわち *in vitro* での IC_{50} 値よりも高い) 傾向が確認され、非臨床での薬効曝露量 (e.g., IC_{50} 値) をどれだけ超える曝露量を臨床において達成すべきかについての知見が欠如していることも踏まえ、推奨用量選択において *in vitro* potency のみをベンチマークとして使用することには限界があると

考えられる。薬物の *in vitro* potency に基づく臨床有効曝露量の推定は、低分子がん分子標的治療薬の用量最適化を正当化するには不十分であると考ええる。

1. 緒言

がんは、現代における世界的に主要な死因の一つであり、我が国においては 1980 年代頃より脳血管疾患に代わって日本人の死因第 1 位となり続けている疾患である(図 1)。¹⁾ 米国においては、2021 年時点で死因第 2 位と報告されているが、死因第 1 位である心疾患と比べても死亡率は僅差に迫っており、死亡例も年々増加している(図 2)。²⁾ 世界の癌患者数は、2020 年では新規症例として約 1,930 万例、死亡例として約 990 万例に上ると報告されており、³⁾ 世界的にもアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患領域となっている。

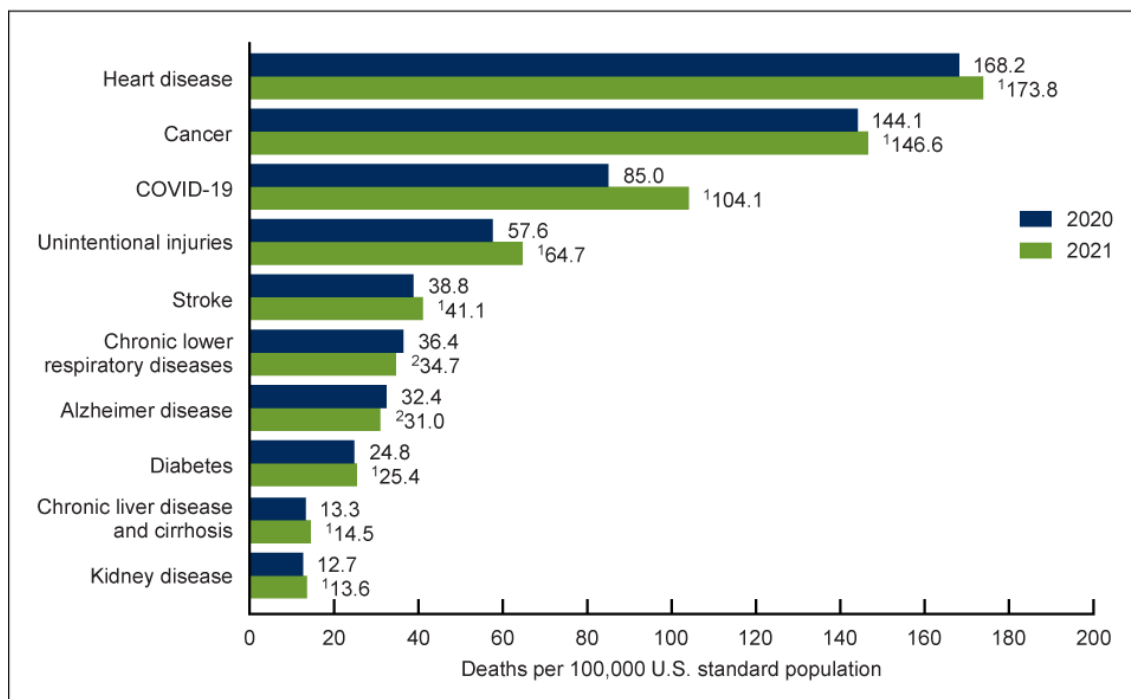


- 注：1) 平成 6 年までの「心疾患（高血圧性を除く）」は、「心疾患」である。
2) 平成 6・7 年の「心疾患（高血圧性を除く）」の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成 7 年 1 月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
3) 平成 7 年の「脳血管疾患」の上昇の主要因は、ICD-10（平成 7 年 1 月適用）による原死因選択ルールの明確化によるものと考えられる。
4) 平成 29 年の「肺炎」の低下の主要因は、ICD-10（2013 年版）（平成 29 年 1 月適用）による原死因選択ルールの明確化によるものと考えられる。

図 1 日本における死因別死亡率の年次推移

(出典: 引用文献 1))

Figure 4. Age-adjusted death rate for the 10 leading causes of death in 2021: United States, 2020 and 2021



¹Statistically significant increase from 2020 to 2021 ($p < 0.05$).

²Statistically significant decrease from 2020 to 2021 ($p < 0.05$).

NOTES: A total of 3,464,231 resident deaths were registered in the United States in 2021. The 10 leading causes of death accounted for 74.5% of all U.S. deaths in 2021. Causes of death are ranked according to number of deaths. Rankings for 2020 data are not shown. Data table for Figure 4 includes the number of deaths for leading causes and the percentage of total deaths. Access data table for Figure 4 at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db456-tables.pdf#4>. SOURCE: National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, Mortality.

図 2 米国における 2021 年の死因別死亡率

(出典: 引用文献 2))

がんの治療方法としては、「手術療法(外科的切除)」、「放射線療法」、そして抗がん剤による「薬物療法」(特に従来型の細胞障害性抗がん薬による薬物療法を指す場合は「化学療法」と呼ばれることもある)が三本柱と言われてきたが、近年ではここに免疫チェックポイント阻害剤という新しいタイプの薬による「免疫療法」も加わり、四本柱と言われるようになってきた。免疫チェックポイント阻害剤を含む抗がん剤による薬物治療は、それ単独で用いられることはもちろん、外科手術の前後に補助療法として用いられったり、放射線療法と併用されたりするなど、さまざまなシチュエーションにおいて使用されている。特に、腫瘍が全身転移してしまって外科的切除が困難な症例や、放射線が届きにくい部位に腫瘍が生じた症例では、治療は抗がん剤に頼らざるを得ないことも多く、その進化・発展は日進月歩である。

抗がん剤の研究開発は、歴史的には第二次世界大戦中の 1940 年代頃に遡る。当時、マスター

ドガスと呼ばれる含硫化合物が化学兵器として用いられていたが、これを元に合成されたナイトロジェンマスタード(図 3)にデオキシリボ核酸(Deoxyribonucleic Acid: DNA)をアルキル化する作用が発見されたことが契機となり、リンパ腫や白血病といった血液癌に対する治療において抗がん剤として使用されるようになったと言われている。⁴⁾

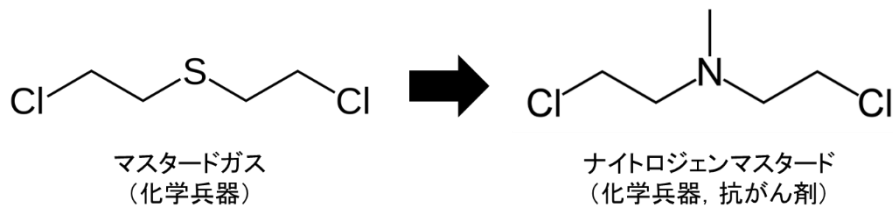


図 3 マスタードガス及びナイトロジェンマスタードの構造式

我が国においても、1948 年にはナイトロジェンマスタードが使用され、白血病が寛解した症例の報告がある。⁵⁾ その後、ナイトロジェンマスタードのような DNA アルキル化薬以外にも、フルオロウラシルに代表される代謝拮抗薬、ドセタキセルやパクリタキセルなどのタキサン系薬剤に代表される微小管重合阻害薬、シスプラチンに代表される白金製剤など、さまざまな種類の抗がん剤が 20 世紀の終わりまでに開発されてきた(表 1)。^{6),7)} これらの抗がん剤はその作用機序から「細胞障害性抗がん薬」と呼ばれるが、その多くは増殖が盛んな細胞に強く作用するため、癌細胞のみならず正常細胞にも少なからずダメージを及ぼしてしまい、結果としてさまざまな強い副作用が認められることが治療上の問題となっていた。

表 1 日本における代表的な細胞障害性抗がん薬承認品目

作用機序	一般名(販売名)	承認年*
アルキル化薬	シクロホスファミド水和物(エンドキサン)	1962年
	メルファラン(アルケラン)	1979年
	イホスファミド(イホマイド)	1985年
代謝拮抗薬	フルオロウラシル(5-FU)	1967年
	メトトレキサート(メソトレキセート)	1968年
	テガフル・ウラシル(ユーエフティ)	1983年
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(ティーエスワン)	1999年
	ゲムシタビン塩酸塩(ジェムザール)	1999年
微小管重合阻害薬	ドセタキセル(タキソテール)	1996年
	パクリタキセル(タキソール)	1997年
白金製剤	シスプラチン(ランダ)	1983年
	カルボプラチン(パラプラチン)	1990年
トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン塩酸塩水和物(カンプト)	1994年
	ノギテカン塩酸塩(ハイカムチン)	2000年
抗生物質	マイトマイシンC(マイトマイシン)	1963年
	ブレオマイシン塩酸塩(ブレオ)	1969年
	ドキソルビシン塩酸塩(アドリアシン)	1974年
	エピルビシン塩酸塩(ファルモルビシン)	1990年

*各薬剤の日本における承認年は各製品の医薬品インタビューフォームより確認。

その後の分子生物学的な基礎研究の進歩に伴い、長年にわたる癌遺伝子や癌抑制遺伝子に関する研究が実を結び始め、がんに関連した分子が次々と同定されるようになった。抗がん剤の創薬プロセスにおいてもこれらの知見を積極的に取り入れる動きが生まれ、細胞外・細胞内のさまざまながん関連分子を標的とした「がん分子標的治療薬」(図 4)の研究開発が、種々のがんを対象に進められるようになった。分子標的治療薬は、モダリティに応じて「低分子薬」(低分子化合物の分子標的治療薬)と「抗体薬」(モノクローナル抗体の分子標的治療薬)に分けられるが、特に前者は、2001年に世界初の低分子がん分子標的治療薬となる imatinib が承認されて以来、⁸⁾ その開発・承認数は劇的に増加している。

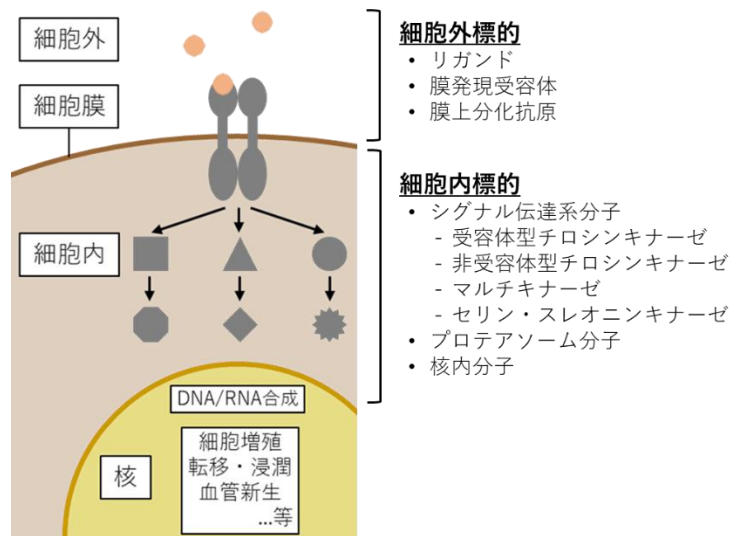


図 4 がん分子標的治療薬の主な作用部位のイメージ図

イメージ図としてオリジナルで作図。

本研究では、そのように近年開発が急速に進んでいる低分子がん分子標的治療薬の創薬研究プロセスに着目し、非臨床 (*in vitro*) で評価される薬効指標からの臨床 (*in vivo*) での有効曝露量の予測性について検討することとした。以下、各章で序論、方法、結果、考察について論述する。

2. 序論

癌領域における医薬品開発のパラダイムは、過去数十年間で劇的に進化してきている。歴史的には、20世紀半ば頃から後半にかけての長い間、癌細胞だけでなく健康な正常細胞に対しても細胞毒性を引き起こす細胞障害性抗がん薬を用いた化学療法が、がん薬物療法の主流であり続けた。しかし、2001年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) によって世界初の低分子がん分子標的治療薬となる *imatinib* が承認されて以来、⁸⁾ 抗がん剤の研究開発のトレンドは、従来の非特異的で広範な殺細胞作用を示す細胞障害性抗がん薬から、より癌細胞特異的な薬理作用を示す分子標的治療薬へとシフトしてきている。癌の疾患バイオロジーやその発生と進行に関与する分子ドライバー、病態生理及びヒト薬理に関する研究と理解の進展に伴い、近年では低分子がん分子標的治療薬の承認数も大幅に増加しており、現在では80以上の低分子がん分子標的治療薬が上市されている(図5)。^{9),10)}

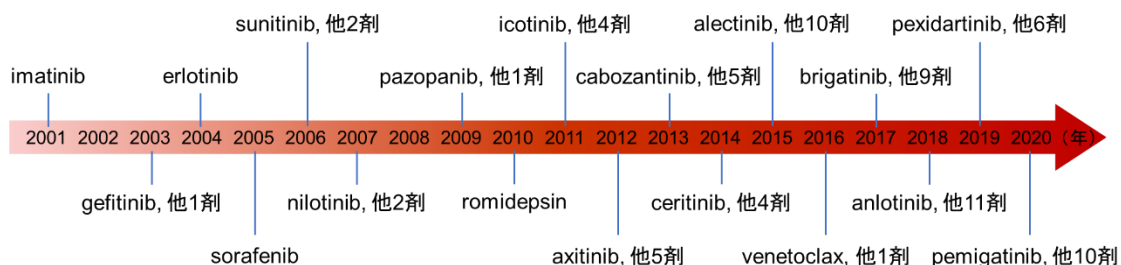


図5 2001年から2020年までの低分子がん分子標的治療薬の承認年表

(Zhong L et al., *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):201.¹⁰⁾より引用, 改変)

低分子がん分子標的治療薬の治療概念は従来の細胞障害性抗がん薬とは全く異なる。細胞障害性抗がん薬においては通常、その癌細胞非特異的な作用機序により毒性/安全性と有効性との間に高い相関関係があると考えられ、癌細胞に対してできるだけ強力な細胞障害作用を達成するためには安全性・忍容性の許す限り高い用量を投与すべきであるという前提に基づき、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) という概念に則って用量選択がなされてきた(図6左)。¹¹⁾⁻¹³⁾

一方で分子標的治療薬の場合は、癌細胞において特異的に発現している、あるいは癌細胞特異的に機能異常をきたしている標的分子と結合することにより、期待される薬理活性を示すように分子デザインが設計され、正常細胞に対する毒性を抑えながら薬効の発揮を期待する(図 6 右)。

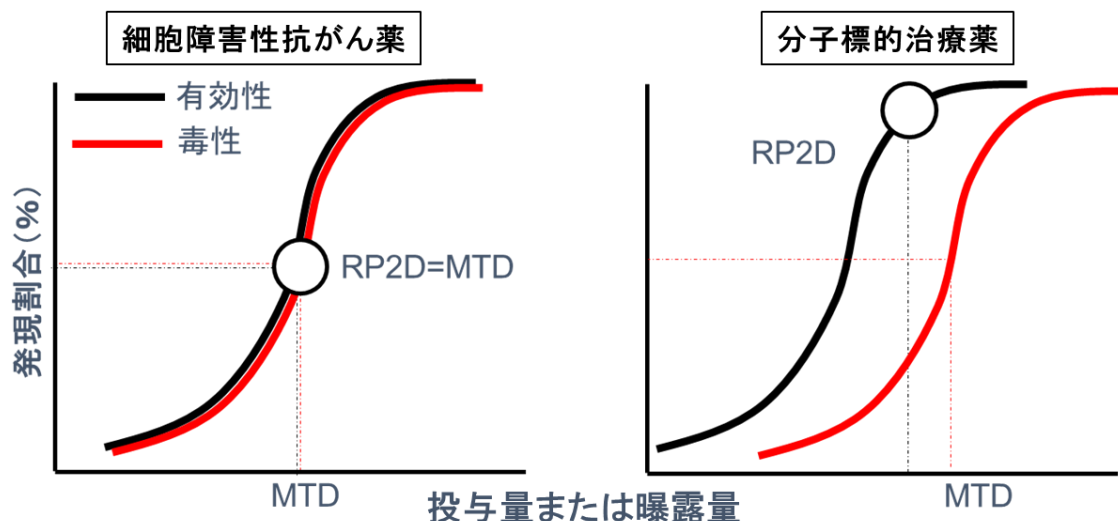


図 6 細胞障害性抗がん薬と分子標的治療薬の治療概念のイメージ図

MTD = Maximum Tolerated Dose; RP2D = Recommended Phase 2 Dose.

したがって、分子標的治療薬の標的分子に対する *in vitro* での活性・効力(以後、*in vitro* potency と呼ぶ)は、薬物の治療効果ポテンシャルを示す最も重要な指標の一つであると考えられ、少なくとも部分的には、ヒトにおける目標有効曝露量を説明し、薬物の推奨用量の選択をサポートすると考えられる。抗がん薬の創薬研究においては通常、薬物の候補となる化合物の作用機序と薬効ポテンシャルを調べるために、*cell-free* の生化学アッセイやリン酸化アッセイによる活性評価、研究・開発対象とする癌由来の細胞株を用いた *cell-based* アッセイによる細胞増殖抑制効果の評価、マウス癌細胞移植モデルでの *in vivo* 抗腫瘍活性評価等のさまざまな非臨床薬理試験が実施されるが、*in vitro* potency(図 7)もその一部として評価される。¹⁴⁾

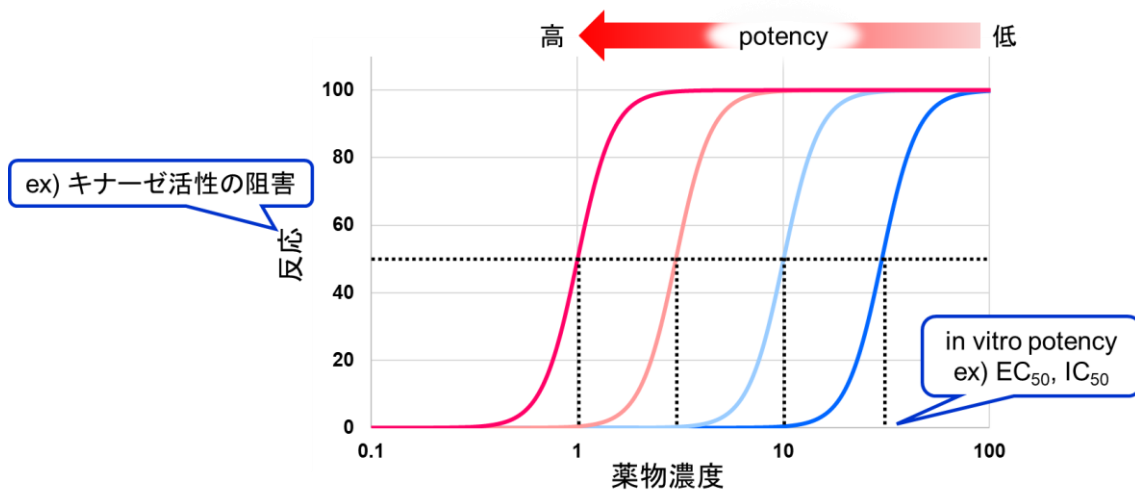


図 7 薬物の *in vitro* potency のイメージ図

EC₅₀ = 50%効果濃度; IC₅₀ = 50%阻害濃度

これまでのところ、低分子薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性(すなわち、*in vitro* での有効濃度からのヒト *in vivo* での有効濃度の予測性)について体系的に検討した研究は限られている。2020 年に Jansson-Löfmark らによって報告された研究では、さまざまな適応症を対象に承認・上市済みの 164 の低分子薬の分析を通じて、臨床治療濃度(非結合形としての薬物濃度)と *in vitro* potency との間の全体的な相関性や、その関係性が適応症、薬物の作用機序、受容体の種類、標的分子の局在と機能などによってどのように異なるかを調べ、それらが医薬品の創薬開発において意味するところについて検討が試みられた。¹⁵⁾ しかし、世界保健機関(World Health Organization: WHO)の医薬品統計法共同研究センターによって管理されている解剖治療化学分類法(Anatomical Therapeutic Chemical Classification: ATC)に基づく「分類 L: 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」に含まれる薬物は、研究対象とされた 164 の低分子薬のうちわずか 6 つだけであった。さらに、これら 6 つの抗がん薬(etoposide, gefitinib, imatinib, letrozole, topotecan, vorinostat)には旧来の細胞障害性抗がん薬と分子標的治療薬が混在しているため、低分子がん分子標的治療薬という特定のカテゴリーにおける結果の評価と解釈には限界があると考えられる。

そこで本研究では、特に低分子がん分子標的治療薬にフォーカスして、(i) 薬物の *in vitro*

potency からの臨床有効曝露量の予測性について検討すること, (ii) *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に影響を及ぼす可能性のある潜在的な影響因子を探索的に評価することを目的とした。FDA により承認されている 87 の低分子がん分子標的治療薬についてレトロスペクティブに分析を行い, cell-free の生化学アッセイに基づく *in vitro* potency とヒト *in vivo* での臨床有効曝露量との間の相関性について検討することとした。

3. 方法

3.1. 研究対象の特定

2001年1月(世界初の低分子がん分子標的治療薬である imatinib が承認された年)から2020年12月の間に、FDAにより承認された低分子がん分子標的治療薬を、FDAのウェブサイト(<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/compilation-cder-new-molecular-entity-nme-drug-and-new-biologic-approvals>)で公開されている“Compilation of CDER New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals”の一覧から抽出し、本研究の対象として特定した。対象とする薬物は、以下の3つの基準に基づいて選択した: (i) 癌領域の適応症で承認がされている, (ii) 治療モダリティを「低分子薬」として分類できる, (iii) その薬物に期待される薬理学的活性を示すための標的分子が存在する。研究対象となる低分子がん分子標的治療薬を特定した後、FDAの公開ウェブサイトDrugs@FDA(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>)から新医薬品承認審査概要(Summary Basis of Approval: SBA)及び米国添付文書を取得してレビューを行い、後に実施する分析に必要なさまざまな非臨床及び臨床データを抽出した。各データの抽出方法については後段にて詳述する。なお、これらのデータはすべて「9. 付録」の表 S1 及び表 S2 に掲載した。

3.2. *In Vitro* Potency

各低分子がん分子標的治療薬の標的分子及びそれに対する *in vitro* potency (cell-free の生化学アッセイに基づく50%阻害濃度[IC₅₀])は、FDAのPharmacology SBAから抽出した。多くの薬物について、癌由来細胞株を使って細胞増殖抑制効果を評価する cell-based アッセイに基づく *in vitro* potency のデータも利用可能であったが、cell-based アッセイの場合、同じ標的分子に対する薬効を評価することを意図していたとしても、純粋な薬物の効力だけでなく、特定の細胞株への薬物感受性の強さ/弱さや、細胞膜を介した薬物透過性の良し悪し(特に細胞内に標的分子を持つ薬物の場合)など、薬物としての薬理活性以外の他の要素が各細胞株によって異なり、真の *in*

in vitro potency を見誤る可能性が考えられる。そのことを踏まえ、cell-based アッセイに基づく *in vitro* potency を使って各薬物の薬効を横並びに比較することは適切ではないと考えた。Cell-free の生化学アッセイに基づく *in vitro* potency の方がそれぞれの薬物が標的分子に対して持つ薬理活性の強さをより純粋に表していると考えられたため、本研究では cell-free の生化学アッセイにより求められた IC₅₀ 値を *in vitro* potency の指標として使用することとした。

各薬物について、抗腫瘍効果に繋がると考えられている標的分子に対する *in vitro* potency のデータを収集した。ある薬物に対して薬理的に意義があると考えられている標的分子が複数報告されている場合(例えば, tropomyosin receptor kinases [TRK] A, B, 及び C, ROS proto-oncogene 1 [ROS1], 並びに anaplastic lymphoma kinase [ALK] に対して阻害活性を有する entrectinib のように), 関連するすべての標的分子に対して報告された IC₅₀ 値の幾何平均値を算出し, 使用することとした。そのような薬物が生体内で発揮する抗腫瘍効果の薬理作用は, 関連する標的分子のうち 1 つのみではなく, すべての標的分子に対する効果の混合効果として示されると考えられるため, 最も感度の良い/悪い標的分子に対する IC₅₀ 値のような代表値を用いることは不適切で, 幾何平均値を使用することが公平だと考えた。

3.3. 臨床用量及び臨床有効曝露量

主たる適応症における承認用法・用量(臨床用量及び投与間隔), 承認用法・用量での定常状態における投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the drug concentration-time curve during the dosing interval: AUC_{tau}) の幾何平均値, 及び *in vitro* で測定された血漿タンパク非結合形分率 (fraction of drug unbound to plasma proteins: f_u) のデータは, 米国添付文書及び FDA の Clinical Pharmacology SBA から抽出した。本研究では, 各薬剤の主たる適応症 (i.e., 最初に承認された適応症) に焦点を当てることとした。これは, それぞれの薬物の期待される作用機序に最も関連している癌腫は, 最初に承認された適応症であると考えられ, 最初の適応症における臨床開発の遂行が非臨床データにより最もサポートされていたと想定されるためである。後続し

て開発・承認された適応症は、非臨床データよりも、その時点で利用可能な過去の臨床データによって開発をサポートされることの方が多いと考えられる。

薬物によって投与間隔(e.g., 一日一回, 一日二回)が異なるため、各薬物の平均臨床用量を表す指標として一日投与量(i.e., 24 時間あたりの投与量)を、収集した承認用法・用量のデータに基づき以下の式(1)により算出した。

$$\text{Daily Dose} = \text{Therapeutic Dose} \times \frac{24}{\tau} \quad (1)$$

ここで τ は投与間隔を“hr”単位で表したものである。現在承認されている低分子がん分子標的治療薬の多くは経口投与薬であるため、臨床用量は基本的に固定用量(i.e., mg/body)で設定されているが、一部の薬物では臨床用量が体表面積あたりの用量(i.e., mg/m²)で設定されているものもあった。そのような薬物については、平均的な成人の体表面積 1.73 m²を仮定して/body の臨床用量を算出した。¹⁶⁾

各薬物の定常状態における総薬物(i.e., 血漿タンパク結合形薬物と非結合形薬物の総和)及び非結合形薬物の平均血漿中濃度(それぞれ $C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$)は、以下の式(2)及び(3)により算出した。

$$C_{tot,av} = \frac{AUC_{\tau}}{\tau} \quad (2)$$

$$C_{u,av} = f_u \times C_{tot,av} \quad (3)$$

$C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$ をモル濃度(e.g., nM)として導くために、 AUC_{τ} が質量濃度単位(e.g., ng·h/mL)で報告されていた場合は各薬剤の分子量によって補正を行った。本研究では、各薬物の臨床有効曝露量の指標として、定常状態の最高血漿中濃度(C_{max})やトラフ濃度(C_{trough})ではなく平均血漿中濃度(C_{av})を使用した。分子標的治療薬の作用機序を踏まえたとき、標的分子のシグナル伝達機能等を阻害・抑制するのに十分な薬物濃度を維持していることが重要であると考えられ、その観点では C_{max} よりも C_{trough} や C_{av} の方が薬効に関連する曝露量指標となると想定される。一方で、多くの薬物において C_{trough} のデータが米国添付文書にも Clinical Pharmacology SBA にも記載さ

れておらず、入手できなかった(本研究の対象となった薬物の 36%のみでしか記載が確認できなかった)。それと比べると、 AUC_{tau} 及び臨床用法・用量における投与間隔のデータは、これらの情報源からほとんどの場合入手可能であり、それらを用いることで $C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$ は容易に導出することができたため、これらを臨床有効曝露量の指標として用いることとした。

3.4. その他の薬物関連の特徴情報

薬物の *in vitro* potency と臨床有効曝露量との関係に影響を及ぼす可能性のある潜在的な影響因子を探索的に評価するため、各低分子がん分子標的治療薬の標的分子の局在及び活性代謝物の有無に関する情報も収集した。標的分子の局在については、ヒトにおける様々なタンパク質の発現プロファイル情報がまとめられている公開データベース、The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) を用いて検索し、局在に関する情報を得た上で、“Intracellular”(細胞内に局在)、“Membrane”(細胞膜上に局在) または“Membrane and Intracellular”(細胞膜上及び細胞内に両局在)のいずれかに分類した。各薬物のヒトにおける活性代謝物の有無については、FDA の Clinical Pharmacology SBA から情報を入手した。各薬物の活性代謝物の有無に関する分類は、Clinical Pharmacology SBA で活性代謝物の存在が報告されていない場合、または報告されていてもその曝露量が総薬物関連曝露量の 10%未満の場合¹⁷⁾は“**No**”に、それ以外の場合は“**Yes**”に分類した。

3.5. 解析

各薬物の *in vitro* potency との相関性を検討する薬物動態関連指標として、臨床用量(一日投与量; Daily Dose)、及び臨床用量投与時の $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$ に注目し、これらの間の相関を散布図により記述的に評価した。これらの臨床薬物動態関連指標と *in vitro* potency との相関関係を半定量的に評価するために、スピアマンの順位相関検定を実施した。また、各薬物の治療対象となる癌の種類(固形癌 vs 血液癌)ごとに *in vitro* potency と $C_{u,av}$ の相関プロットを比較し、両者の関係の

全体的な傾向に癌腫ごとで差がないかを検討した。さらに、異なる条件 (e.g., $C_{tot,av}$ vs $C_{u,av}$, 固形癌 vs 血液癌) ごとに平均二乗誤差平方根 (root mean square error: RMSE) を式 (4) により算出し、条件間での相関傾向の差を定量的に評価した。

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\hat{y}_i - y_i)^2}{n}} \quad (4)$$

ここで、 $\hat{y}_{1...n}$ は 1~n 番目の薬物の $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$ を、 $y_{1...n}$ は 1~n 番目の薬物の *in vitro* potency を表す。

薬物の *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に対する標的分子の局在または活性代謝物の有無の影響を評価するために、各サブグループにおける $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比の分布を Violin Plot により記述的に比較検討した。また必要に応じて、特定の 2 つのサブグループ間で $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比の分布の差異を検討するため、ウィルコクソンの順位和検定を実施した。

解析に必要なデータ (i.e., *in vitro* potency, 一日投与量, $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$) のいずれかが欠測していた薬物については、上記の解析から除外することとした。データ処理、グラフ解析、及び統計的検定には、R ソフトウェア version 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。

4. 結果

4.1. 特定された低分子がん分子標的治療薬の概要

FDA の“Compilation of CDER New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals” のリストによると、2001 年 1 月から 2020 年 12 月までの間に計 657 の NMEs が承認されており、「3.1 研究対象の特定」の項に記載した選択基準に基づき、本研究の対象となる低分子がん分子標的治療薬として 87 薬物が特定された(図 8)。

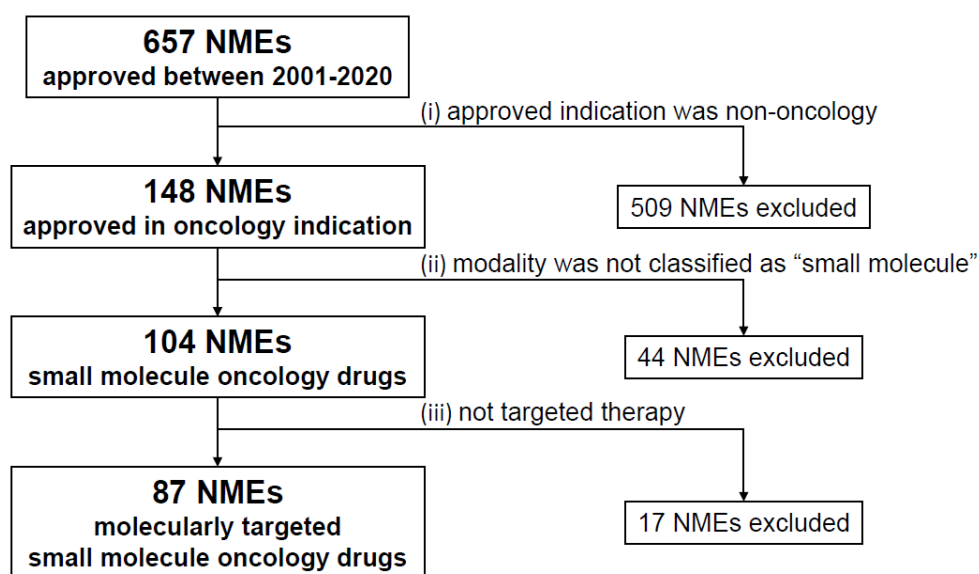


図 8 2001 年 1 月から 2020 年 12 月までに FDA で承認された低分子がん分子標的治療薬の選択ダイアグラム

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Figure 1)

NME = New Molecular Entity.

これらの薬物の大部分は固形癌の治療薬として承認されていた(固形癌適応: n = 59 [68%], 血液癌適応: n = 28 [32%]) (図 9a)。固形癌適応で承認されている薬物のうち、5 薬物以上の開発・承認がなされているのは乳癌, 悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 前立腺癌, 及び腎細胞癌であった。同様に、血液癌適応で承認されている薬物のうち、5 薬物以上の開発・承認がなされているの

は急性骨髄性白血病, 慢性骨髄性白血病, 及び多発性骨髄腫であった(図 9b)。

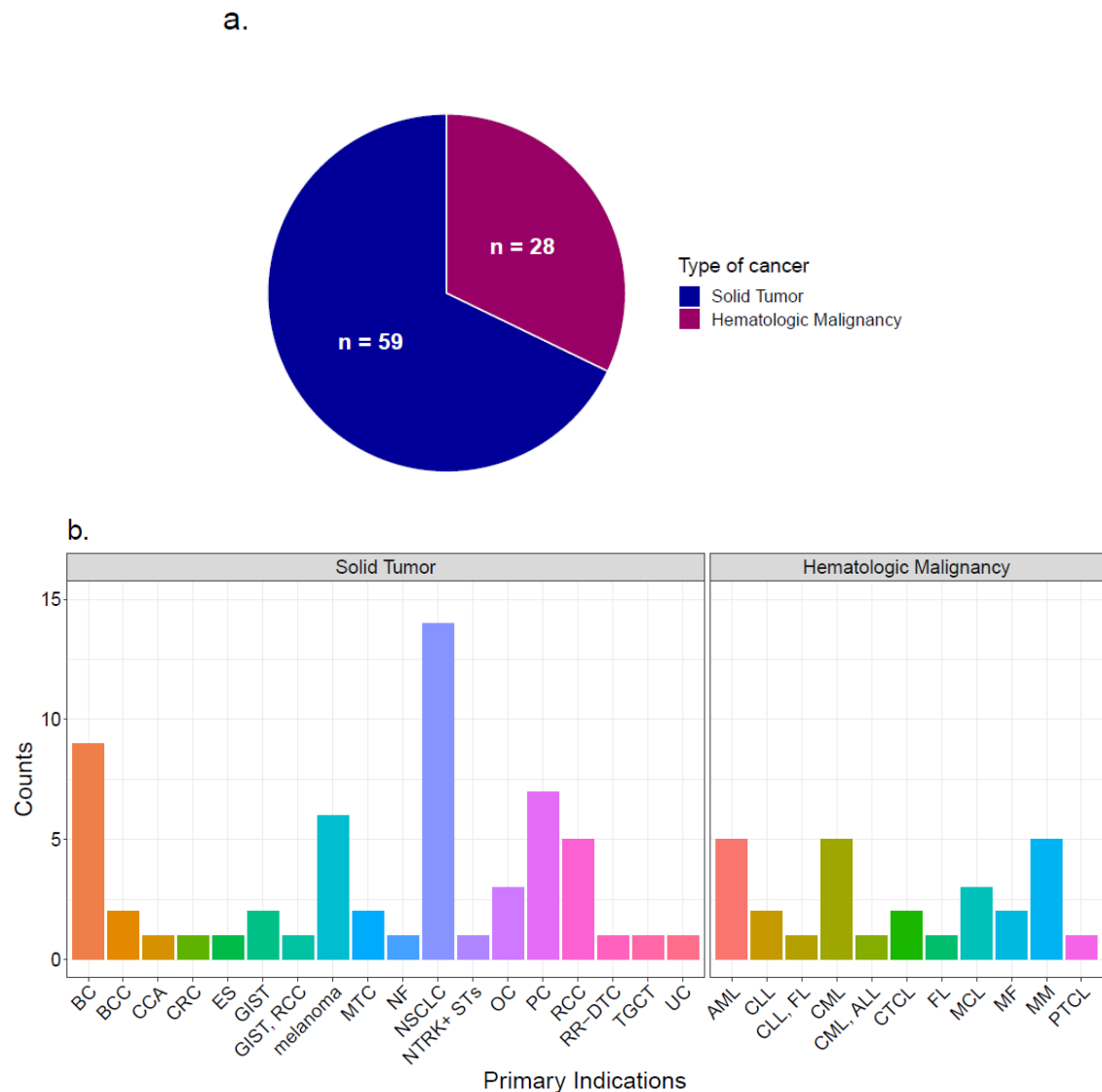


図 9 選択された低分子がん分子標的治療薬が承認された癌の種類(a)及び主な適応症(b)

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Figure 2)

ALL = acute lymphocytic leukemia (急性リンパ性白血病); AML = acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病); BC = breast cancer (乳癌); BCC = basal cell carcinoma (基底細胞癌); CCA = cholangiocarcinoma (胆管癌); CLL = chronic lymphocytic leukemia (慢性リンパ性白血病); CML = chronic myeloid leukemia (慢性骨髄性白血病); CRC = colorectal cancer (結腸直腸がん); CTCL = cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞リンパ腫); ES = epithelioid sarcoma (類上皮肉腫); FL = follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫); GIST = gastrointestinal stromal tumor (消化管間質腫瘍); MCL = mantle cell lymphoma (マントル細胞リンパ腫); MF = myelofibrosis (骨髄線維症); MM = multiple myeloma (多発性骨髄腫); MTC = medullary thyroid carcinoma (甲状腺髄様癌); NF = neurofibromas (神経線維腫); NSCLC = non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌); NTRK = neurotrophic tyrosine receptor kinase; OC = ovarian cancer (卵巣癌); PC = prostate cancer (前立腺癌); PTCL = peripheral T-cell lymphoma (末梢性 T 細胞リンパ腫); RCC = renal cell carcinoma (腎細胞癌); RR-DTC = radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (放射性ヨウ素抵抗性の分化型甲状腺癌); ST = solid tumor (固形癌); TGCT = tenosynovial giant cell tumors (腱滑膜巨細胞腫); UC = urothelial cancer (尿路上皮癌)。

これらの薬物の投与経路は、大部分の薬物においては経口投与であった(n = 77)が、非経口の投与経路により使用される薬物も一部存在した(静脈内投与:n = 6, 皮下投与:n = 2, 筋肉内投与:n = 2)。標的分子が細胞内に局在しているものは n = 45 (52%), 細胞膜上に局在しているものは n = 37 (42%), 細胞内・細胞膜上に両局在しているものは n = 5 (6%)であった。また, n = 30 (35%) の薬物で活性代謝物の存在が報告されていたが, 残りの n = 57 (65%) の薬物では臨床的に意味のある活性代謝物が確認されていなかった(表 2)。

表 2 選択された低分子がん分子標的治療薬の特徴情報

特徴情報	n (%)
投与経路	
経口投与	77 (88.5%)
静脈内投与	6 (6.9%)
皮下投与	2 (2.3%)
筋肉内投与	2 (2.3%)
標的分子の局在	
細胞内	45 (52%)
細胞膜上	37 (42%)
細胞膜上及び細胞内	5 (6%)
臨床的に意味のある活性代謝物	
あり	30 (35%)
なし	57 (65%)

なお, これら 87 薬物のうち 9 薬物については, *in vitro* potency (n = 5; giliteritinib, nilotinib, romidepsin, temsirolimus, vismodegib) または AUC_{tau} 及び対応する C_{tot,av} と C_{u,av} (n = 3; belinostat, bortezomib, midostaurin) のいずれか, もしくはそれらの両方 (n = 1; omacetaxine) のデータが得られなかったため, これらの薬物については以降の解析から除外した(表 3)。

表 3 解析から除外した薬物の一覧

Drug Name	Type of Cancer	Indication	Target Protein	Target Localization	Active Metabolite
Gilteritinib	Heme	AML	FLT3	Membrane	No
Vismodegib	Solid	BCC	SMO	Membrane	No
Romidepsin	Heme	CTCL	HDAC	Intracellular	No
Temsirolimus	Solid	RCC	mTOR	Intracellular	Yes
Nilotinib	Heme	CML	multiple kinases	Intracellular	No
Midostaurin	Heme	AML	FLT3/KIT	Membrane	Yes
Belinostat	Heme	PTCL	HDAC	Intracellular	Yes
Bortezomib	Heme	MM	20S proteasome	Intracellular	No
Omacetaxine	Heme	CML	ribosome 60S	Intracellular	No

AML = acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病); BCC = basal cell carcinoma (基底細胞癌); CML = chronic myeloid leukemia (慢性骨髄性白血病); CTCL = cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞リンパ腫); MM = multiple myeloma (多発性骨髄腫); PTCL = peripheral T-cell lymphoma (末梢性 T 細胞リンパ腫); RCC = renal cell carcinoma (腎細胞癌).

承認されている低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency, 一日投与量, $C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$ の分布は広い範囲を示し, 中央値 (最小値 ~ 最大値) はそれぞれ 5.21 (0.1~294) nM, 180 (0.571~1920) mg, 620 (5.19~102000) nM, 及び 21.3 (0.0784~1310) nM であった。 $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比は 0.0183~987 の範囲に分布し, 中央値は 3.32 であった (図 10)。

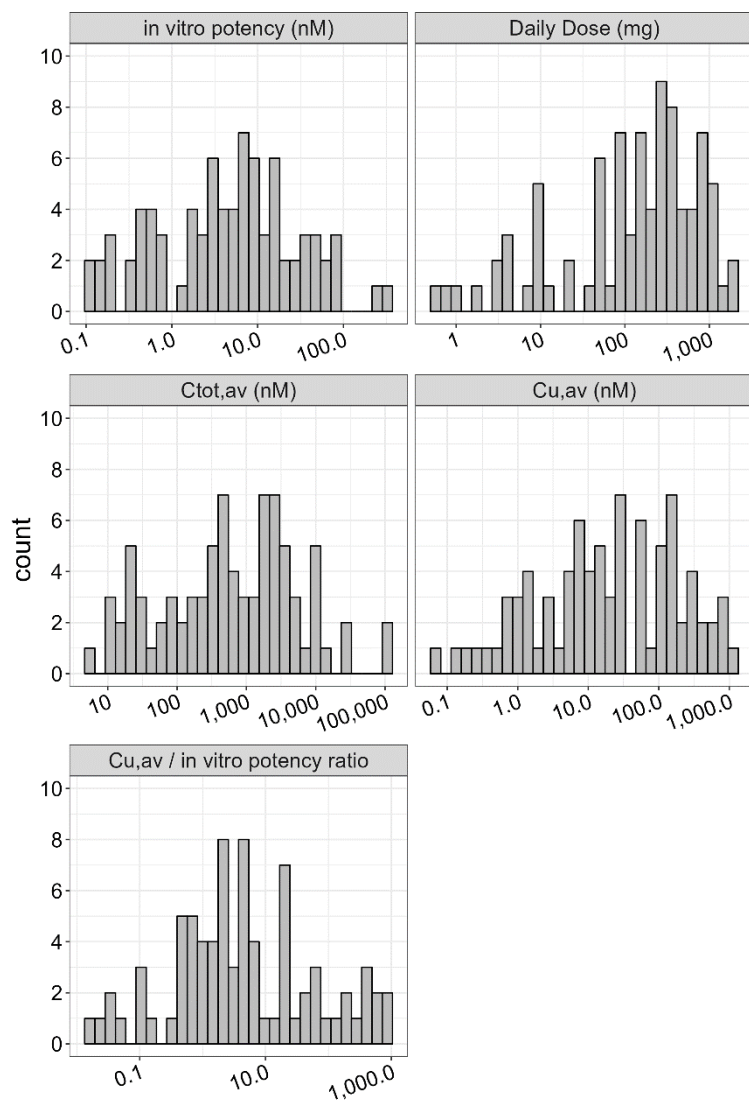


図 10 解析データセット中の *in vitro* potency, 一日投与量, $C_{tot,av}$, $C_{u,av}$ 及び $C_{u,av} / in vitro$ potency 比の分布

4.2. *In Vitro* Potency と臨床用量及び臨床有効曝露量の相関

各薬物の *in vitro* potency (cell-free の生化学アッセイに基づく IC_{50} 値) と, 臨床用量 (一日投与量; Daily Dose), 臨床用量投与時の定常状態における総薬物 (血漿タンパク結合形及び非結合形薬物の総和) の平均血漿中濃度 ($C_{tot,av}$), または非結合形薬物の平均血漿中濃度 ($C_{u,av}$) との相関関係を図 11 に示した。いずれの薬物動態関連指標も *in vitro* potency と正の相関傾向を示し,

スピアマンの順位相関係数は $C_{tot,av}$ が最も高く ($\rho = 0.313, p = 0.0052$), 次いで $C_{u,av}$ ($\rho = 0.232, p = 0.041$), 一日投与量 ($\rho = 0.186, p = 0.096$) の順であった。各薬剤の $C_{u,av}$ と *in vitro* potency から計算した RMSE 値は, $C_{tot,av}$ と *in vitro* potency から計算した RMSE 値に比べてはるかに低かった (264 vs 16,800)。

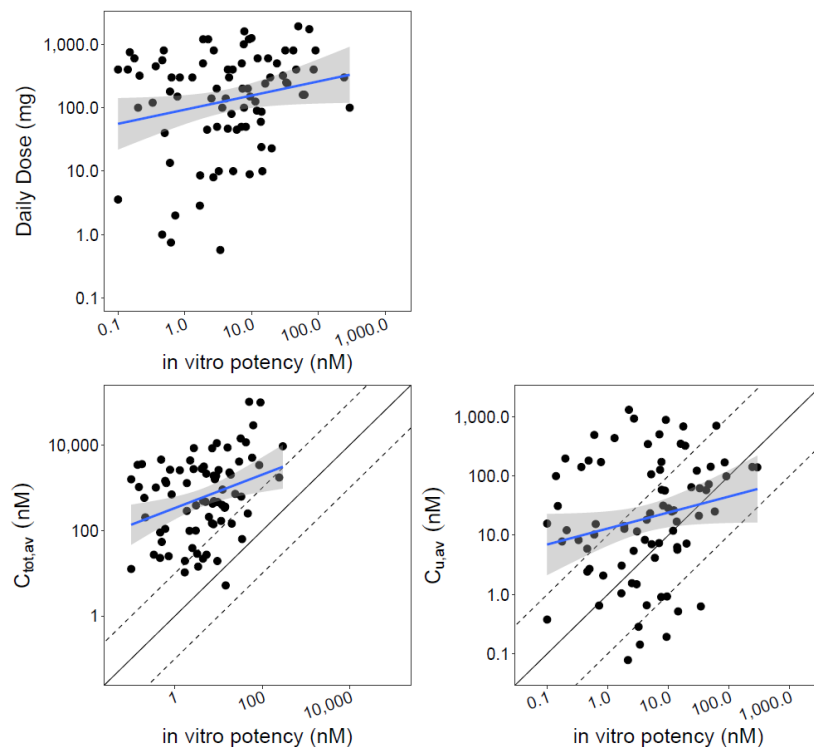


図 11 *in vitro* potency (生化学アッセイの IC_{50} 値) と一日投与量, $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$ の相関

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Figure 3)

青色実線及び灰色の網掛け部分は、線形回帰直線及び90%信頼区間を示す。黒色実線は $x = y$ の line of unity を、黒色点線は $C_{tot,av}$ または $C_{u,av}$ に対する *in vitro* potency の 10 倍の範囲 ($y = x \times 10$ または $x \div 10$) を示す。

$C_{tot,av}$ = total average drug concentration at steady state; $C_{u,av}$ = unbound average drug concentration at steady state.

図 11 から読み取れるように, *in vitro* potency と $C_{tot,av}$ を比較したところ 1 薬物 (panobinostat) を除くすべての薬物で $C_{tot,av}$ は *in vitro* potency よりも大きい値を示していた。同様に *in vitro* potency と $C_{u,av}$ を比較したところ, ほとんどの薬物 ($n = 56, 64\%$) では *in vitro* potency よりも $C_{u,av}$ が高く, 多くは 10 倍を超える乖離を示した ($n = 27, 31\%$)。一方で, *in vitro* potency よりも $C_{u,av}$ が低かったものも認められ, $C_{u,av}$ が *in vitro* potency の $1/3$ 未満であったものが 9 つ, そのうち $C_{u,av}$ が *in vitro* potency

の 1/10 未満であったものは 7 つであった(表 4)。

表 4 $C_{u,av}$ と *in vitro* potency の間に乖離($C_{u,av} < in vitro$ potency)が認められた薬物の一覧

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Table 1)

Drug Name	Type of Cancer	Indication	Target Protein	$C_{u,av}$ / <i>in vitro</i> potency ratio
Neratinib	Solid	breast cancer	EGFR/HER2/HER4	0.0183
Fulvestrant	Solid	breast cancer	Estrogen Receptor	0.0206
Panobinostat	Heme	multiple myeloma	HDAC	0.0358
Ponatinib	Heme	chronic myeloid leukemia	multiple kinases	0.0364
Ixazomib	Heme	multiple myeloma	20S proteasome	0.0421
Axitinib	Solid	renal cell carcinoma	VEGFR	0.0885
Ripretinib	Solid	gastrointestinal stromal tumor	KIT/PDGFR	0.0975
Abiraterone	Solid	prostate cancer	CYP17	0.119
Carfilzomib	Heme	multiple myeloma	20S proteasome	0.150

$C_{u,av}$ = unbound average drug concentration at steady state.

4.3. その他の因子の影響

各薬物が承認を受けている適応癌腫別(i.e., 固形癌 vs 血液癌)に *in vitro* potency と $C_{u,av}$ の関係を比較した結果を図 12 に示した。固形癌対象の薬物は全体的に overexposure(i.e., 臨床有効濃度の方が非臨床での薬効濃度, すなわち *in vitro* での IC_{50} 値よりも高い)傾向が確認されたのに対し, 血液癌対象の薬物は *in vitro* potency と $C_{u,av}$ がより近い値を示していた。各薬物の *in vitro* potency と $C_{u,av}$ から算出した RMSE 値は, 固形癌の治療薬と比較して血液癌の治療薬で低かった(297 vs 140)。

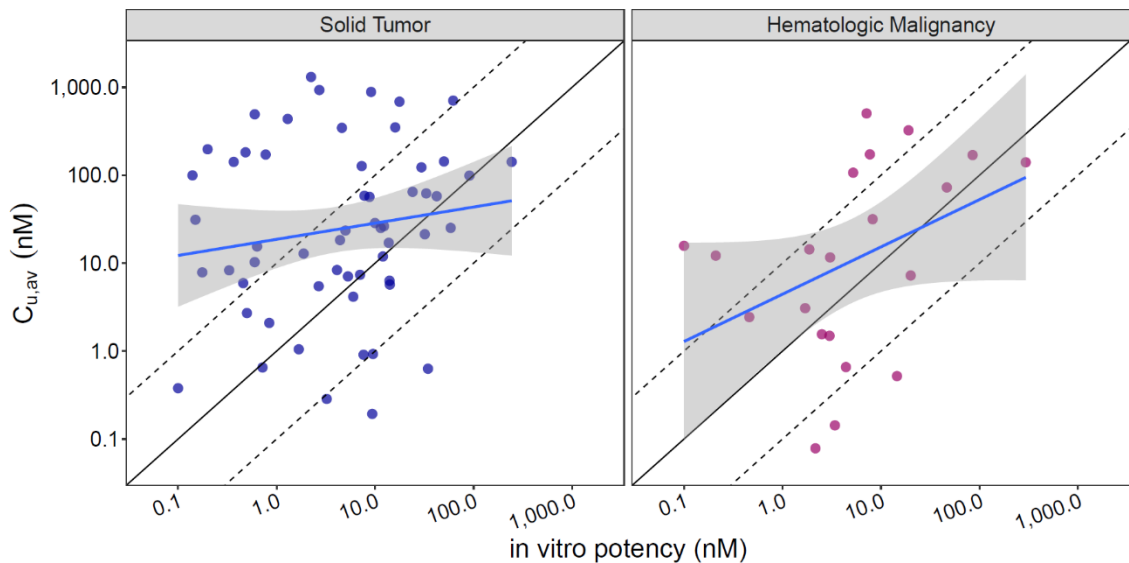


図 12 適応癌腫別の *in vitro* potency (生化学アッセイの IC_{50} 値) と $C_{u,av}$ の相関

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Figure 4)

青色実線及び灰色の網掛け部分は、線形回帰直線及び90%信頼区間を示す。黒色実線は $x = y$ の line of unity を、黒色点線は $C_{u,av}$ に対する *in vitro* potency の 10 倍の範囲 ($y = x \times 10$ または $x \div 10$) を示す。

$C_{u,av}$ = unbound average drug concentration at steady state.

標的分子の局在 (“Intracellular”, “Membrane”, “Membrane and Intracellular”) または活性代謝物の有無 (No/Yes) で分類したサブグループにおける $C_{u,av} / in vitro$ potency 比の分布を図 13 に示した。標的分子の局在で分類したサブグループ解析の結果では、異なるサブグループ間で $C_{u,av} / in vitro$ potency 比の分布はほぼ重なっており、明確な差は認められなかった。一方、活性代謝物の有無で分類したサブグループ解析の結果では、活性代謝物有 (Yes) のサブグループにおいて活性代謝物無 (No) のサブグループと比較して、わずかに、しかしながら統計学的に有意に $C_{u,av} / in vitro$ potency 比が低い傾向が認められた (ウィルコクソンの順位和検定; $p = 0.0313$)。

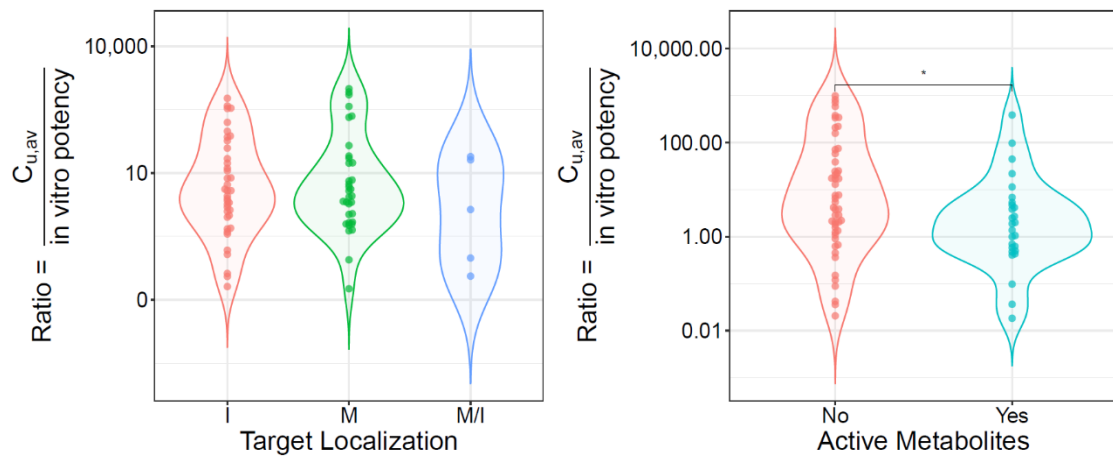


図 13 標的分子の局在または活性代謝物の有無別の $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比の分布

(Kotani N and Ito K. *Clin Transl Sci.* 2023;16(8):1359-1368. Figure 5)

* $p < 0.05$, the Wilcoxon rank-sum test.

$C_{u,av}$ = unbound average drug concentration at steady state; I = Intracellular; M = Membrane; M/I = Membrane & Intracellular.

5. 考察

2001 年の FDA による米国での imatinib の承認以降, 抗がん剤の研究開発のトレンドは従来の非特異的な細胞障害性抗がん薬から癌細胞特異的な分子標的治療薬へとシフトし, これまでにも多くの低分子がん分子標的治療薬が開発・承認されてきた。分子標的治療薬の作用機序や治療概念はこれまでの細胞障害性抗がん薬とは大きく異なるため, 臨床推奨用量の選択においては, 従来の MTD ベースのアプローチ (i.e., toxicity-driven で用量設定がなされる) とは異なる用量最適化戦略へのパラダイムシフトの必要性がいくつかの報告で考察されている。¹⁸⁾⁻²⁰⁾ さらに, FDA の Oncology Center for Excellence により“*Reforming the dose optimization and dose selection paradigm in oncology*”を理念として掲げて 2021 年に打ち出された “Project Optimus”²¹⁾や, それに関連する FDA draft guidance²²⁾の発表に代表されるように, 近年の新しいタイプの抗がん剤について臨床における有効曝露量をどのように推定し, 臨床推奨用量選択へと繋げていくかは, この分野で最も重要な関心事の一つである。このような背景を受けて本研究では, FDA に承認されている 87 の低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency と承認用法・用量における臨床用量／曝露量との関係性を体系的に評価し, *in vitro* potency と臨床有効曝露量との間の相関性や予測性についての検討を試みた。

5.1 低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性

解析対象とした 78 の低分子がん分子標的治療薬における $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比の分布 (中央値:3.32, 比が 1 より大きい薬物は全体の 64%) は, 2020 年の Jansson-Löfmark らの報告 (さまざまな適応症を対象に承認・上市済みの 164 の低分子薬について分析) における $C_{u,av}$ / *in vitro* potency 比の分布 (中央値:0.32, 約 70%の薬物において比は 1 未満) と比較して大きい傾向にあった。¹⁵⁾ これは, それぞれの研究で取り扱われた薬物が承認・上市されている疾患領域の違いに

よるものと考えられる。本研究では、今もなお MTD ベースのアプローチ (i.e., 曝露量が高いほど有効性が高い, という前提で臨床推奨用量の選択がなされる) が用量設定の主流である癌領域に焦点を当てているため, 臨床有効濃度 ($C_{u,av}$) が非臨床での薬効濃度 (*in vitro* potency) よりも全体的に高くなる傾向にあり, その結果を反映しているものと推察される。

各薬物の *in vitro* potency と薬物動態関連指標との相関解析の結果から, 臨床用量 (一日投与量), 臨床用量投与時の定常状態における総薬物 (血漿タンパク結合形及び非結合形) の平均血漿中濃度 ($C_{tot,av}$), 及び臨床用量投与時の非結合形薬物の平均血漿中濃度 ($C_{u,av}$) のいずれについても, *in vitro* potency との間に正の相関傾向が認められた (図 11)。スピアマンの順位相関検定の結果 (相関係数は $C_{tot,av} > C_{u,av} >$ 一日投与量の順) に示されたように, ヒト生体に対する薬物の単なる入力指標である一日投与量よりも, *in vivo* での薬物の薬理活性のより直接的な“driver”となる曝露量 ($C_{tot,av}$ 及び $C_{u,av}$) の方が良い相関関係を示したのは合理的だと考えられる。加えて, スピアマンの順位相関検定では $C_{tot,av}$ は $C_{u,av}$ よりも相関係数が高く ($\rho = 0.313$ for the $C_{tot,av}$ vs $\rho = 0.232$ for the $C_{u,av}$) 薬効の rank order をよりよく説明すると示唆されたが, RMSE の比較結果 (16,800 for the $C_{tot,av}$ vs 264 for the $C_{u,av}$) から, 非結合形薬物濃度が定量的には薬効をよりよく説明していることが示唆された。これは, 結合形薬物でも総薬物でもなく, 血漿中非結合形薬物濃度が薬理作用の発揮に寄与するという, 低分子薬について一般的に受け入れられている概念と一致するものである。²³⁾⁻²⁶⁾ 今回研究対象とした低分子がん分子標的治療薬は血漿タンパク非結合形分率の *in vitro* 測定値が非常に小さいものも多く (全 87 薬物のうち 53 薬物で f_u が 0.05 以下), f_u の *in vitro* 測定値の正確性・精密性における実験的な限界が, スピアマンの順位相関検定で示された薬効の rank order をより良く説明する曝露量指標 ($C_{tot,av} > C_{u,av}$) の結果を交絡させている可能性があると考えられる。

固形癌を対象に開発・承認されている低分子がん分子標的治療薬の多くは $C_{u,av}$ が *in vitro* potency を上回っており, 血液癌を対象に開発・承認されているものは $C_{u,av}$ と *in vitro* potency がより近い値を示していた (図 12)。この違いは, 固形癌と血液癌での実際の作用部位 (i.e., 腫瘍局所)

への薬物送達の違いによると考えられる。固形癌においては、全身循環血漿中に入った薬物は、腫瘍が存在する臓器の腫瘍局所まで到達して初めてその薬理作用を発揮することが可能となる。したがって、血漿中非結合形薬物濃度と組織中の標的分子近傍の薬物濃度に乖離が生じやすいと考えられる。一方、血液癌の場合は腫瘍が血漿中あるいはリンパ組織中にあり循環血からの距離が近いと考えられることから、血漿中非結合形薬物濃度と標的分子近傍の薬物濃度に乖離がない／小さい傾向になっていると推察される。

承認用法・用量での $C_{u,av}$ が *in vitro* potency の 1/3 未満であった 9 薬物(そのうち 7 薬物では $C_{u,av}$ が *in vitro* potency の 1/10 未満)について、5 つは固形癌適応で、残りの 4 つは血液癌適応で開発・承認されており、承認を受けている適応癌腫に特定の傾向は認められなかった(表 4)。実際の適応症をより詳しく見てみると、多発性骨髄腫治療薬が 3 つ(研究対象として特定された多発性骨髄腫治療薬 4 つのうちの 75%)、消化管間質腫瘍治療薬が 1 つ(研究対象として特定された消化管間質腫瘍治療薬 3 つのうちの 33%)、慢性骨髄性白血病治療薬が 1 つ(研究対象として特定された慢性骨髄性白血病治療薬 4 つのうちの 25%)、乳癌治療薬が 2 つ(研究対象として特定された乳癌治療薬 9 つのうちの 22%)、腎細胞癌治療薬が 1 つ(研究対象として特定された腎細胞癌治療薬 6 つのうちの 17%)、そして前立腺癌治療薬が 1 つ(研究対象として特定された前立腺癌治療薬 7 つのうちの 14%)であった。先述したとおり、血液癌を対象に開発・承認されている低分子がん分子標的治療薬の $C_{u,av}$ は全体的には *in vitro* potency と近い傾向であったが、多発性骨髄腫治療薬 4 つ中 3 つ(75%)では臨床曝露量が非臨床薬効濃度に比較して大幅に不足している(i.e., $C_{u,av} < in vitro\ potency$)ことが判明した。さらに興味深いことに、これら 3 薬物のうち 2 薬物(carfilzomib 及び ixazomib)は 20S プロテアソームを標的分子としており、本研究の対象薬となった 87 薬物のうち(データ欠測のため解析から除外された bortezomib を除くと)これら 2 薬物のみが 20S プロテアソームを標的としていた。低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性について、標的分子特異的な限界がある可能性が示唆されたと考えられる。

5.2 *in vitro* potency と臨床有効曝露量の関係に影響を及ぼす可能性の

ある潜在的な影響因子の探索的評価

細胞膜上に局在する分子を標的とする分子標的治療薬は、細胞膜を通過することなく標的分子に到達することができると思定されるため、細胞内に局在する分子を標的とする分子標的治療薬と比較して $C_{u,av}$ が低くなると推測されるが、標的分子の局在別に分類したサブグループ解析では $C_{u,av} / \textit{in vitro}$ potency 比の分布に明らかな差異の傾向は認められなかった(図 13)。主に細胞膜上に局在すると報告されている標的分子の場合であっても、膜貫通型タンパクとして存在している可能性が高く、そういった標的分子を狙う分子標的治療薬の中には実際の標的作用部位が細胞外ドメインではなく細胞内ドメインに存在するものもあると考えられる。また、薬物トランスポーターなどの能動的輸送機構により薬物動態が支配される薬物の場合、細胞内の $C_{u,av}$ が細胞外の $C_{u,av}$ よりも高くなっている可能性も考えられる。これらの要因によって、 $C_{u,av} / \textit{in vitro}$ potency 比の真の傾向がマスクされ、直感に反して標的分子の局在による明らかな差異の傾向は認められない結果となっている可能性がある。より踏み込んだ考察をするには、薬物の細胞内濃度を評価するための方法論のさらなる進化と、血漿中及び組織中の非結合形薬物濃度間に関するより深い理解が必要である。²⁷⁾⁻³⁰⁾

活性代謝物を有すると報告されている低分子がん分子標的治療薬は、臨床的に意味のある活性代謝物がないと報告されている薬物と比較して、 $C_{u,av} / \textit{in vitro}$ potency 比がより低い傾向にあった(図 13)。この結果は、未変化体である親化合物による薬理活性に加えて、活性代謝物による薬理活性の上乗せにより、さらなる薬効や毒性が引き起こされることで、親化合物の必要曝露量を低下させている可能性があることを示唆していると考えられる。他の低分子薬と同様に低分子がん分子標的治療薬においてもその薬効と毒性の評価・解釈においては活性代謝物の存在を考慮する必要があり、活性代謝物が存在する場合はそれも含めて有効性・安全性のバランスを評価しなければならないため、臨床推奨用量選択の検討はさらに複雑になることに留意すべきである。³¹⁾

6. 総括

以上のとおり、本研究では 2001 年から 2020 年の間に FDA により承認された低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性について検討を試みた。この結果から、*in vitro* potency は臨床有効曝露量を推定するための予測性のある程度は有しており、医薬品開発過程における意思決定の際に考慮すべき有用な情報の一つであることが支持された。しかしながら、全体的に overexposure (i.e., 臨床有効曝露量の方が非臨床での薬効曝露量、すなわち *in vitro* での IC₅₀ 値よりも高い) 傾向が確認され、臨床推奨用量の選択において cell-free の生化学アッセイに基づく *in vitro* potency のみをベンチマークとして使用することには限界があると考えられる。ここには、期待する抗腫瘍効果を得るためには臨床において非臨床での薬効曝露量 (e.g., IC₅₀ 値) と比較してどれだけ高い曝露量を達成すべきか、という目標曝露レベルについての知見が欠如していることも関係していると推察される。

特に、固形癌対象の場合に overexposure 傾向が顕著であることが示唆され、また、活性代謝物を有する場合には未変化体だけではなく活性代謝物も含めた薬物由来物質 total での薬効・毒性についての評価・理解が必要であると考えられる。このようなケースにおいては *in vitro* potency だけに依存せず、動物モデルを用いた *in vivo* 評価での薬効曝露量も精査する、さらにはそれを1つではなく複数の担癌動物モデルで評価することでそのバラつきを理解する、そして first-in-human 試験で幅広い dose/exposure-range で早期に臨床での安全性・有効性を評価するなどの工夫をして、あらゆる非臨床・臨床データの totality に基づいて開発の意思決定や臨床推奨用量選択を行うべきである。逆に、血液癌対象で活性代謝物もないようなシンプルなケースであれば、*in vitro* potency をベンチマークとして、臨床薬物動態プロファイルと合わせて、ある程度開発可能性の意思決定や臨床推奨用量の検討を行える可能性があると考えられる。

これまで低分子がん分子標的治療薬の *in vitro* potency からの臨床有効曝露量の予測性について体系的に検討した研究がなかったことから、本研究では“網羅性”を重視し、できる限り多くの薬物について *in vitro* potency と臨床有効曝露量の情報を得るべく、公開情報 (SBA 及び米国添付

文書)から得られる情報・データを利活用して研究を実施したが、本来は *in vitro* potency の測定値は実験条件や測定機器によっても大きく異なりうると考えられる。同じ標的分子や特定の癌腫を狙って、より良い, **best-in-class** となりうる薬の創薬開発のためには、同一条件で評価された直接比較可能な各種実験データの創出が必要と考えられる。本研究の発展, 今後の展望・課題として, そのような研究の実施が望まれる。

7. 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始ご指導・ご鞭撻を賜りました、指導教員の武蔵野大学大学院薬科学研究科 薬物動態学研究室 伊藤 清美 教授に、心より厚く御礼申し上げます。

本学位論文の作成にあたりご指導・ご助言を賜りました、主査の武蔵野大学大学院薬科学研究科 レギュラトリーサイエンス研究室 永井 尚美 教授、並びに副査の武蔵野大学大学院薬科学研究科 薬物療法学研究室 熊野 恵城 教授に深謝致します。

最後に、これまで支えてくれた両親に感謝するとともに、本研究に専心できるように終始協力してくれた家族に感謝します。

8. 引用文献

1. 厚生労働省 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況
2. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Aria E. Mortality in the United States, 2021. National Center for Health Statistics Data Brief No. 456, December 2022.
3. International Agency for Research on Cancer. All Cancers Factsheet [resource on the Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [accessed 23 December 2023]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
4. Black R. Development, Historical Use and Properties of Chemical Warfare Agents. *Chemical Warfare Toxicology*, The Royal Society of Chemistry, 2016;1:1-28.
5. 直江知樹. 白血病研究と私. 名大医学部学友時報学. 2013;759:5.
6. Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev.* 2009;109:2880-93.
7. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:194-204.
8. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346:683-93.

9. Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet*. 2020;395:1078-1088.
10. Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:201.
11. Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol*. 1987;14:3–11.
12. Tannock IF, Boyd NF, DeBoer G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1988;6:1377–1387.
13. Evans WE, Relling MV. Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16:327-36.
14. Oh HH, Surapaneni S, Hui JY. Chapter 26 – Preclinical Development of Oncology Drugs. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*. 2nd ed. Cambridge, Massachusetts, United States: Academic Press; 2017.
15. Jansson-Löfmark R, Hjorth S, Gabrielsson J. Does In Vitro Potency Predict Clinically Efficacious Concentrations? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108:298-305.

16. McIntosh JF, Möller R, Van Slycke DD. Studies on urea excretions III. The influence of body size on urea output. *J Clin Invest.* 1928;6:467– 483.
17. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-testing-drug-metabolites>. Accessed February 14, 2023.
18. Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:272-81.
19. Minasian L, Rosen O, Auclair D, Rahman A, Pazdur R, Schilsky RL. Optimizing dosing of oncology drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:572-9.
20. Lu D, Lu T, Stroh M, et al. A survey of new oncology drug approvals in the USA from 2010 to 2015: a focus on optimal dose and related postmarketing activities. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:459-76.
21. US Food and Drug Administration (FDA). Project Optimus: Reforming the dose optimization and dose selection paradigm in oncology. Available at: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-optimus>. Accessed February 14, 2023.

22. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry (draft): Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/optimizing-dosage-human-prescription-drugs-and-biological-products-treatment-oncologic-diseases>. Accessed February 14, 2023.
23. Gleeson MP, Hersey A, Montanari D, Overington J. Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:197–208.
24. Smith DA, Di L, Kerns EH. The effect of plasma protein binding on in vivo efficacy: misconceptions in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:929–939.
25. Bohnert T, Gan LS. Plasma protein binding: from discovery to development. *J Pharm Sci*. 2013;102:2953–2994.
26. Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:274-88.
27. Hammarlund-Udenaes M, Fridén M, Syvänen S, Gupta A. On the rate and extent of drug delivery to the brain. *Pharm Res*. 2008;25:1737-50.

28. Mateus A, Treyer A, Wegler C, Karlgren M, Matsson P, Artursson P. Intracellular drug bioavailability: a new predictor of system dependent drug disposition. *Sci Rep.* 2017;7:43047.
29. Pea F. Intracellular Pharmacokinetics of Antibacterials and Their Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:177-189.
30. Zhang D, Hop CECA, Patilea-Vrana G, et al. Drug Concentration Asymmetry in Tissues and Plasma for Small Molecule-Related Therapeutic Modalities. *Drug Metab Dispos.* 2019;47:1122-1135.
31. Obach RS. Pharmacologically active drug metabolites: impact on drug discovery and pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2013;65:578-640.

9. 付録

表 S1 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧: 適応症, 標的分子, 及び *in vitro* potency データ

Compound	Approval_Year	Cancer_Type	Primary_Indication	Pharmacologic_Class	Target_Protein	Potency1_biochemical	Potency1_unit
avapritinib	2020	Solid Tumor	GIST	kinase inhibitor	KIT/PDGFR	0.634	nM
tazemetostat	2020	Solid Tumor	ES	methyltransferase inhibitor	EZH2	7.78	nM
selumetinib	2020	Solid Tumor	NF	kinase inhibitor	MEK1/2	14.1	nM
tucatinib	2020	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	HER2	12.3	nM
pemigatinib	2020	Solid Tumor	CCA	kinase inhibitor	FGFR1-3	0.60	nM
capmatinib	2020	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	MET	0.48	nM
selpercatinib	2020	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	RET	29.5	nM
ripretinib	2020	Solid Tumor	GIST	kinase inhibitor	KIT/PDGFR	9.51	nM
pralsetinib	2020	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	RET	0.14	nM
relugolix	2020	Solid Tumor	PC	GnRH receptor antagonist	GnRHR	0.33	nM
erdafitinib	2019	Solid Tumor	UC	kinase inhibitor	FGFR1-4	2.68	nM
alpelisib	2019	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	PI3Ka	4.6	nM
selinexor	2019	Hematologic Malignancy	MM	nuclea export inhibitor	XPO1	20	nM
darolutamide	2019	Solid Tumor	PC	androgen receptor inhibitor	AR	9.1	nM
pexidartinib	2019	Solid Tumor	TGCT	kinase inhibitor	CSF1R/KIT/FLT3	32.0	nM
fedratinib	2019	Hematologic Malignancy	MF	kinase inhibitor	JAK2/FLT3	5.2	nM
entrectinib	2019	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	NTRK/ROS/ALK	0.176	nM
zanubrutinib	2019	Hematologic Malignancy	MCL	kinase inhibitor	BTK	0.21	nM
apalutamide	2018	Solid Tumor	PC	androgen receptor inhibitor	AR	16	nM
encorafenib	2018	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	BRAF	0.367	nM
binimetinib	2018	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	MEK	12	nM
ivosidenib	2018	Hematologic Malignancy	AML	IDH1 inhibitor	IDH1	7.13	nM
duvelisib	2018	Hematologic Malignancy	CLL	kinase inhibitor	PI3Kd/g	8.22	nM
dacomitinib	2018	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	EGFR	6	nM
talazoparib	2018	Solid Tumor	BC	PARP inhibitor	PARP	0.46	nM
lorlatinib	2018	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	ALK	0.200	nM
glasdegib	2018	Hematologic Malignancy	AML	hedgehog pathway inhibitor	SMO	7.7	nM
larotrectinib	2018	Solid Tumor	NTRK+ STs	kinase inhibitor	NTRK	7.31	nM
gilteritinib	2018	Hematologic Malignancy	AML	kinase inhibitor	FLT3	NA	NA

表 S1 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧: 適応症, 標的分子, 及び *in vitro* potency データ(続)

Compound	Approval_Year	Cancer_Type	Primary_Indication	Pharmacologic_Class	Target_Protein	Potency1_biochemical	Potency1_unit
ribociclib	2017	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	CDK4/6	17.7	nM
niraparib	2017	Solid Tumor	OC	PARP inhibitor	PARP	1.30	nM
midostaurin	2017	Hematologic Malignancy	AML	kinase inhibitor	FLT3/KIT	3.64	nM
brigatinib	2017	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	ALK	0.6	nM
neratinib	2017	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	EGFR/HER2/HER4	34.4	nM
enasidenib	2017	Hematologic Malignancy	AML	IDH2 inhibitor	IDH2	294	nM
copanlisib	2017	Hematologic Malignancy	FL	kinase inhibitor	PI3K	1.70	nM
abemaciclib	2017	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	CDK4/6	4.40	nM
acalabrutinib	2017	Hematologic Malignancy	MCL	kinase inhibitor	BTK	3	nM
venetoclax	2016	Hematologic Malignancy	CLL	BCL2 inhibitor	BCL2	0.1	nM
rucaparib	2016	Solid Tumor	OC	PARP inhibitor	PARP	2.24	nM
palbociclib	2015	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	CDK4/6	11.4	nM
lenvatinib	2015	Solid Tumor	RR-DTC	kinase inhibitor	RTKs	14.0	nM
panobinostat	2015	Hematologic Malignancy	MM	HDAC inhibitor	HDAC	14.5	nM
sonidegib	2015	Solid Tumor	BCC	hedgehog pathway inhibitor	SMO	8.77	nM
cobimetinib	2015	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	MEK	13.7	nM
osimertinib	2015	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	EGFR	5	nM
ixazomib	2015	Hematologic Malignancy	MM	proteasome inhibitor	20S proteasome	3.4	nM
alectinib	2015	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	ALK	1.88	nM
ceritinib	2014	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	ALK	0.15	nM
belinostat	2014	Hematologic Malignancy	PTCL	HDAC inhibitor	HDAC	73.1	nM
idelalisib	2014	Hematologic Malignancy	CLL, FL	kinase inhibitor	PI3Kd	19	nM
olaparib	2014	Solid Tumor	OC	PARP inhibitor	PARP	2.71	nM
dabrafenib	2013	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	BRAF	0.842	nM
trametinib	2013	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	MEK	0.72	nM
afatinib	2013	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	EGFR	0.5	nM
ibrutinib	2013	Hematologic Malignancy	MCL	kinase inhibitor	BTK	0.46	nM
axitinib	2012	Solid Tumor	RCC	kinase inhibitor	VEGFR	3.23	nM
vismodegib	2012	Solid Tumor	BCC	hedgehog pathway inhibitor	SMO	NA	NA
carfilzomib	2012	Hematologic Malignancy	MM	proteasome inhibitor	20S proteasome	4.4	nM

表 S1 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧: 適応症, 標的分子, 及び *in vitro* potency データ(続)

Compound	Approval_Year	Cancer_Type	Primary_Indication	Pharmacologic_Class	Target_Protein	Potency1_biochemical	Potency1_unit
enzalutamide	2012	Solid Tumor	PC	androgen receptor inhibitor	AR	62	nM
bosutinib	2012	Hematologic Malignancy	CML	kinase inhibitor	Bcr-Abl/Src	1.87	nM
regorafenib	2012	Solid Tumor	CRC	kinase inhibitor	multiple kinases	58.5	nM
omacetaxine	2012	Hematologic Malignancy	CML	protein translation inhibitor	ribosome 60S	NA	NA
cabozantinib	2012	Solid Tumor	MTC	kinase inhibitor	multiple kinases	4.10	nM
ponatinib	2012	Hematologic Malignancy	CML	kinase inhibitor	multiple kinases	2.16	nM
vandetanib	2011	Solid Tumor	MTC	kinase inhibitor	multiple kinases	243	nM
abiraterone	2011	Solid Tumor	PC	CYP17 inhibitor	CYP17	7.63	nM
vemurafenib	2011	Solid Tumor	melanoma	kinase inhibitor	BRAF	50	nM
crizotinib	2011	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	ALK	24	nM
ruxolitinib	2011	Hematologic Malignancy	MF	kinase inhibitor	JAK1/2	3.04	nM
everolimus	2009	Solid Tumor	RCC	kinase inhibitor	mTOR	5.3	nM
pazopanib	2009	Solid Tumor	RCC	kinase inhibitor	multiple kinases	90.7	nM
romidepsin	2009	Hematologic Malignancy	CTCL	HDAC inhibitor	HDAC	NA	NA
degarelix	2008	Solid Tumor	PC	GnRH receptor antagonist	GnRHR	1.68	nM
lapatinib	2007	Solid Tumor	BC	kinase inhibitor	EGFR/HER2	9.97	nM
temsirolimus	2007	Solid Tumor	RCC	kinase inhibitor	mTOR	NA	NA
nilotinib	2007	Hematologic Malignancy	CML	kinase inhibitor	multiple kinases	NA	NA
sunitinib	2006	Solid Tumor	GIST, RCC	kinase inhibitor	multiple kinases	7.03	nM
dasatinib	2006	Hematologic Malignancy	CML, ALL	kinase inhibitor	multiple kinases	2.51	nM
vorinostat	2006	Hematologic Malignancy	CTCL	HDAC inhibitor	HDAC	46.5	nM
sorafenib	2005	Solid Tumor	RCC	kinase inhibitor	multiple kinases	42.1	nM
erlotinib	2004	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	EGFR	0.775	nM
gefitinib	2003	Solid Tumor	NSCLC	kinase inhibitor	multiple kinases	33	nM
bortezomib	2003	Hematologic Malignancy	MM	proteasome inhibitor	20S proteasome	0.62	nM
abarelix	2003	Solid Tumor	PC	GnRH receptor antagonist	GnRHR	0.1	nM
fulvestrant	2002	Solid Tumor	BC	ER inhibitor	ER	9.35	nM
imatinib	2001	Hematologic Malignancy	CML	kinase inhibitor	multiple kinases	85	nM

表 S2 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧:承認用法・用量, 薬物動態関連パラメータ, 及びその他特徴情報データ

Compound	Admin_Route	Therapeutic_Dose	Dose_unit	Tau_hour	AUCtau_ss	AUC_unit	Cmax_ss	Ctrough_ss	Conc_unit	fu	MW_free	Target_Localization	Active_Metabolite
avapritinib	PO	300	mg	24	15400	ng*h/mL	813	NA	ng/mL	0.012	498.57	M/I	No
tazemetostat	PO	800	mg	12	3340	ng*h/mL	829	111	ng/mL	0.12	572.75	I	No
selumetinib	PO	25	mg/m2	12	1958	ng*h/mL	798	NA	ng/mL	0.016	457.7	I	Yes
tucatinib	PO	300	mg	12	5234	ng*h/mL	630	NA	ng/mL	0.029	480.52	M	No
pemigatinib	PO	13.5	mg	24	2620	nM*h	236	56.8	nM	0.094	487.5	M	No
capmatinib	PO	400	mg	12	22494	ng*h/mL	5173	NA	ng/mL	0.04	412.43	M	No
selpercatinib	PO	160	mg	12	25800	ng*h/mL	2980	NA	ng/mL	0.03	525.61	M	No
ripretinib	PO	150	mg	24	5678	ng*h/mL	761	NA	ng/mL	0.002	510.36	M/I	Yes
pralsetinib	PO	400	mg	24	43900	ng*h/mL	2830	1150	ng/mL	0.029	533.61	M	No
relugolix	PO	120	mg	24	407	ng*h/mL	70.2	NA	ng/mL	0.305	623.63	M	No
erdafitinib	PO	8	mg	24	29268	ng*h/mL	1399	936	ng/mL	0.002	446.56	M	No
alpelisib	PO	300	mg	24	33224	ng*h/mL	2480	NA	ng/mL	0.11	441.47	I	No
selinexor	PO	80	mg	84	5386	ng*h/mL	680	NA	ng/mL	0.05	443.31	I	No
darolutamide	PO	600	mg	12	52820	ng*h/mL	4790	3780	ng/mL	0.08	398.85	I	Yes
pexidartinib	PO	400	mg	12	77465	ng*h/mL	8625	NA	ng/mL	0.0015	454.28	M	No
fedratinib	PO	400	mg	24	26870	ng*h/mL	1804	NA	ng/mL	0.05	524.69	M/I	No
entrectinib	PO	600	mg	24	48000	ng*h/mL	3130	NA	ng/mL	0.0022	560.64	M	Yes
zanubrutinib	PO	160	mg	12	1148	ng*h/mL	314	14.1	ng/mL	0.06	471.55	I	No
apalutamide	PO	240	mg	24	100000	ng*h/mL	6000	3700	ng/mL	0.04	477.44	I	Yes
encorafenib	PO	450	mg	24	13100	ng*h/mL	4000	NA	ng/mL	0.14	540	I	Yes
binimetinib	PO	45	mg	12	2103	ng*h/mL	438	NA	ng/mL	0.03	441.23	I	Yes
ivosidenib	PO	500	mg	24	117348	ng*h/mL	6551	NA	ng/mL	0.06	583	I	No
duvelisib	PO	25	mg	12	7900	ng*h/mL	1500	NA	ng/mL	0.02	416.88	I	No
dacomitinib	PO	45	mg	24	2342	ng*h/mL	108	73.1	ng/mL	0.02	469.95	M	Yes
talazoparib	PO	1	mg	24	208	ng*h/mL	16.4	NA	ng/mL	0.26	380.35	I	No
lorlatinib	PO	100	mg	24	5650	ng*h/mL	577	NA	ng/mL	0.34	406.41	M	No
glasdegib	PO	100	mg	24	17210	ng*h/mL	1252	427	ng/mL	0.09	374.5	M	No
larotrectinib	PO	100	mg	12	2175.5	ng*h/mL	788	33	ng/mL	0.3	428.44	M	No
gilteritinib	PO	120	mg	24	6943	ng*h/mL	374	NA	ng/mL	0.06	552.71	M	No

Admin_Route: 投与経路。IM = intramuscular; IV = intravenous; PO = oral; SC = subcutaneous.

MW_free: フリー体の分子量(g/mol)。

Target_Localization: 標的分子の局在。I = Intracellular; M = Membrane; M/I = Membrane & Intracellular.

表 S2 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧:承認用法・用量, 薬物動態関連パラメータ, 及びその他特徴情報データ(続)

Compound	Admin_Route	Therapeutic_Dose	Dose_unit	Tau_hour	AUCtau_ss	AUC_unit	Cmax_ss	Ctrough_ss	Conc_unit	fu	MW_free	Target_Localization	Active_Metabolite
ribociclib	PO	600	mg	24	23800	ng*h/mL	1820	NA	ng/mL	0.3	434.55	I	No
niraparib	PO	300	mg	24	19700	ng*h/mL	1280	610	ng/mL	0.17	320.39	I	No
midostaurin	PO	50	mg	12	NA	NA	NA	1263	ng/mL	0.002	570.65	M	Yes
brigatinib	PO	180	mg	24	20276	ng*h/mL	1452	520	ng/mL	0.34	584.1	M	No
neratinib	PO	240	mg	24	842	ng*h/mL	56.7	NA	ng/mL	0.01	557.01	M	Yes
enasidenib	PO	100	mg	24	106000	ng*h/mL	13000	NA	ng/mL	0.015	473.38	I	Yes
copanlisib	IV	60	mg	168	1570	ng*h/mL	463	NA	ng/mL	0.158	480.52	I	No
abemaciclib	PO	200	mg	12	3000	ng*h/mL	298	NA	ng/mL	0.037	506.59	I	Yes
acalabrutinib	PO	100	mg	12	555.5	ng*h/mL	323	NA	ng/mL	0.015	465.51	I	Yes
venetoclax	PO	400	mg	24	32800	ng*h/mL	2100	NA	ng/mL	0.01	868.44	I	No
rucaparib	PO	600	mg	12	16900	ng*h/mL	1940	NA	ng/mL	0.3	323.37	I	No
palbociclib	PO	125	mg	24	1799	ng*h/mL	105	53.5	ng/mL	0.15	447.54	I	No
lenvatinib	PO	24	mg	24	3692	ng*h/mL	545	NA	ng/mL	0.0175	426.85	M	No
panobinostat	PO	20	mg	48	87.1	ng*h/mL	9.63	NA	ng/mL	0.1	349.43	I	No
sonidegib	PO	200	mg	24	22000	ng*h/mL	1030	890	ng/mL	0.03	485.5	M	No
cobimetinib	PO	60	mg	24	4340	ng*h/mL	273	NA	ng/mL	0.05	531.32	I	No
osimertinib	PO	80	mg	24	11258	nM*h	501	NA	nM	0.05	499.61	M	Yes
ixazomib	PO	4	mg	168	868	ng*h/mL	9.24	NA	ng/mL	0.01	361.03	I	No
alectinib	PO	600	mg	12	7430	ng*h/mL	665	NA	ng/mL	0.01	482.62	M	Yes
ceritinib	PO	750	mg	24	13900	ng*h/mL	674	496	ng/mL	0.03	558.14	M	No
belinostat	IV	1000	mg/m2	24	NA	NA	NA	NA	NA	0.06	318.35	I	Yes
idelalisib	PO	150	mg	12	10081	ng*h/mL	1772	318	ng/mL	0.16	415.42	I	No
olaparib	PO	400	mg	12	44000	ng*h/mL	7900	NA	ng/mL	0.11	434.46	I	No
dabrafenib	PO	150	mg	12	4341	ng*h/mL	1478	26.1	ng/mL	0.003	519.57	I	Yes
trametinib	PO	2	mg	24	370	ng*h/mL	22.2	12.1	ng/mL	0.026	615.39	I	No
afatinib	PO	40	mg	24	631	ng*h/mL	38	NA	ng/mL	0.05	485.9	M	No
ibrutinib	PO	560	mg	24	953	ng*h/mL	164	NA	ng/mL	0.027	440.5	I	Yes
axitinib	PO	5	mg	12	132.5	ng*h/mL	27.8	NA	ng/mL	0.01	386.47	M	No
vismodegib	PO	150	mg	24	648000	nM*h	NA	NA	NA	0.01	421.3	M	No
carfilzomib	IV	27	mg/m2	24	379	ng*h/mL	4232	NA	ng/mL	0.03	719.9	I	No

Admin_Route: 投与経路。IM = intramuscular; IV = intravenous; PO = oral; SC = subcutaneous.

MW_free: フリー体の分子量(g/mol)。

Target_Localization: 標的分子の局在。I = Intracellular; M = Membrane; M/I = Membrane & Intracellular.

表 S2 研究対象の低分子がん分子標的治療薬の全一覧:承認用法・用量, 薬物動態関連パラメータ, 及びその他特徴情報データ(続)

Compound	Admin_Route	Therapeutic_Dose	Dose_unit	Tau_hour	AUCtau_ss	AUC_unit	Cmax_ss	Ctrough_ss	Conc_unit	fu	MW_free	Target_Localization	Active_Metabolite
enzalutamide	PO	160	mg	24	321500	ng*h/mL	16600	11400	ng/mL	0.0244	464.44	I	Yes
bosutinib	PO	500	mg	24	3650	ng*h/mL	200	NA	ng/mL	0.05	530.46	I	No
regorafenib	PO	160	mg	24	58300	ng*h/mL	3900	NA	ng/mL	0.005	482.83	M	Yes
omacetaxine	SC	1.25	mg/m2	12	NA	NA	NA	NA	NA	0.5	545.6	I	No
cabozantinib	PO	140	mg	24	33528	ng*h/mL	1858	1560	ng/mL	0.003	501.5	M	No
ponatinib	PO	45	mg	24	1253	ng*h/mL	73	34.4	ng/mL	0.0008	532.56	M/I	Yes
vandetanib	PO	300	mg	24	19829	ng*h/mL	857	795	ng/mL	0.0815	475.36	M	Yes
abiraterone	PO	1000	mg	24	1173	ng*h/mL	226	NA	ng/mL	0.0065	349.51	I	No
vemurafenib	PO	960	mg	12	601000	ng*h/mL	62000	53000	ng/mL	0.0014	489.93	I	No
crizotinib	PO	250	mg	12	3880	ng*h/mL	411	280.5	ng/mL	0.09	450.34	M	Yes
ruxolitinib	PO	25	mg	12	4642	nM*h	1563	63.2	nM	0.03	306.37	I	Yes
everolimus	PO	10	mg	24	625	ng*h/mL	67.7	16.5	ng/mL	0.26	958.2	I	No
pazopanib	PO	800	mg	24	1037000	ng*h/mL	58100	NA	ng/mL	0.001	437.53	M	No
romidepsin	IV	14	mg/m2	168	1549	ng*h/mL	377	NA	ng/mL	0.07	540.71	I	No
degarelix	SC	80	mg	672	11496	ng*h/mL	14.5	NA	ng/mL	0.1	1632.2	M	No
lapatinib	PO	1250	mg	24	36200	ng*h/mL	2430	NA	ng/mL	0.011	581.058	M	No
temsirolimus	IV	25	mg	168	1627	ng*h/mL	585	NA	ng/mL	0.1395	1030.3	I	Yes
nilotinib	PO	400	mg	12	18000	ng*h/mL	2260	1030	ng/mL	0.02	529.5245	I	No
sunitinib	PO	50	mg	24	1410	ng*h/mL	77.9	50.6	ng/mL	0.05	398.474	M	Yes
dasatinib	PO	70	mg	12	227	ng*h/mL	70.1	NA	ng/mL	0.04	488.01	M	Yes
vorinostat	PO	400	mg	24	6000	nM*h	1200	NA	nM	0.29	264.32	I	No
sorafenib	PO	400	mg	12	64300	ng*h/mL	7700	NA	ng/mL	0.005	464.825	M/I	Yes
erlotinib	PO	150	mg	24	24900	ng*h/mL	1670	NA	ng/mL	0.065	393.43	M	No
gefitinib	PO	250	mg	24	6653	ng*h/mL	389	261	ng/mL	0.1	446.9	M	Yes
bortezomib	IV	1.3	mg/m2	72	NA	NA	509	NA	ng/mL	0.17	384.24	I	No
abarelix	IM	100	mg	672	12000	ng*h/mL	43.4	NA	ng/mL	0.03	1416.06	M	No
fulvestrant	IM	250	mg	672	7872	ng*h/mL	15.8	7.4	ng/mL	0.01	606.77	I	No
imatinib	PO	400	mg	24	40100	ng*h/mL	2596	NA	ng/mL	0.05	493.6	I	Yes

Admin_Route: 投与経路。IM = intramuscular; IV = intravenous; PO = oral; SC = subcutaneous.

MW_free: フリー体の分子量(g/mol)。

Target_Localization: 標的分子の局在。I = Intracellular; M = Membrane; M/I = Membrane & Intracellular.