

特集：腎疾患における分子標的薬

分子標的薬とは：総論

Molecular targeting drugs

石川和宏

Kazuhiro ISHIKAWA

はじめに

近年の分子生物学的な基礎研究の目まぐるしい進歩に伴い、長年にわたる癌遺伝子や癌抑制遺伝子に関する研究が開花し、癌に関連した分子が次々と同定され、その勢いは他の疾患に関与する分子の同定に拍車をかけるものであった。その結果、種々の疾患に関連した分子やその特性としての遺伝子変異などの解明が大きく進歩することとなった。そのような状況のなかで、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て治療薬として期待できる標的分子に対する薬剤の研究開発も加速されることとなった。2001年にチロシンキナーゼ BCR-ABL を標的とするイマチニブが慢性骨髄性白血病の治療薬として FDA の承認を受けたのは、プロテインキナーゼを分子標的とする新たな創薬が成功した画期的な一里塚であったと考えられている¹⁾。このことは、今後の各種疾患の治療における分子標的治療の大きな可能性を示しているものであると考えられる。

本稿では、現在までに承認された分子標的薬について概説する。

機序と分類

分子標的治療薬は分子量の違いにより分類すると、分子量が大きな蛋白分子であるモノクローナル抗体型 (monoclonal antibodies, 抗体薬) と低分子量で構造式が明確な小分子化学物質型 (small molecules, 小分子薬) とに分類され、前者は細胞外分子標的薬としての高分子阻害薬であり、後者は細胞内分子標的薬としての低分子阻害薬である^{2,3)}。薬

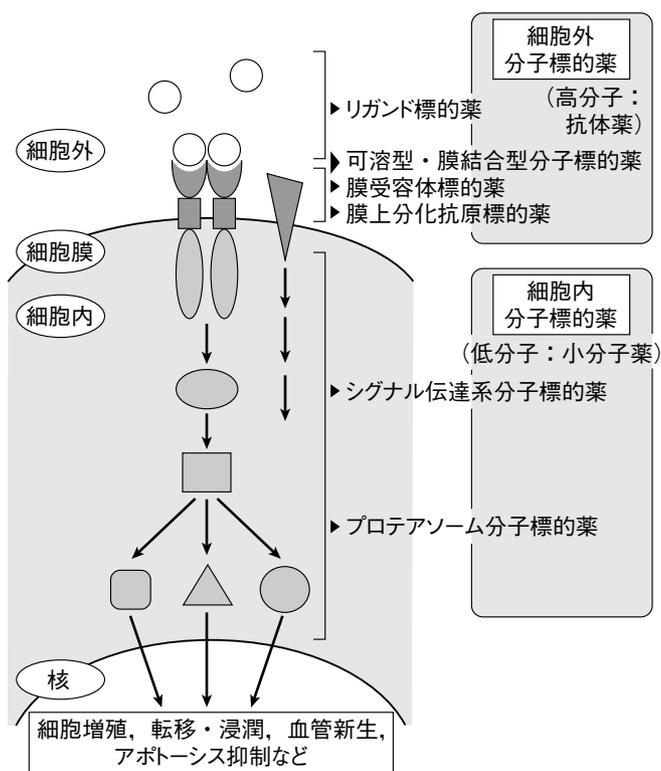


図 1 薬剤標的分子による分子標的薬の分類

分子量の大きな分子標的薬である抗体薬は細胞外にある標的分子に作用し、低分子量の分子標的薬である小分子薬は、細胞内に取り込まれて細胞内の標的分子に作用する。

剤標的分子としては、細胞外では液性因子で細胞膜上にある受容体に特異的に結合するリガンド分子、あるいは可溶性分子、細胞膜上にあるリガンドが特異的に結合する受容体(細胞外側)、同じく細胞膜上にある膜結合型分子や分化抗原などがあげられる。細胞内では、受容体の細胞内に位置するチロシンキナーゼ活性部位、種々のシグナル伝達分子やプロテアソームなどである(図 1)。通常、分子標的薬はこれらの標的分子により分類される。

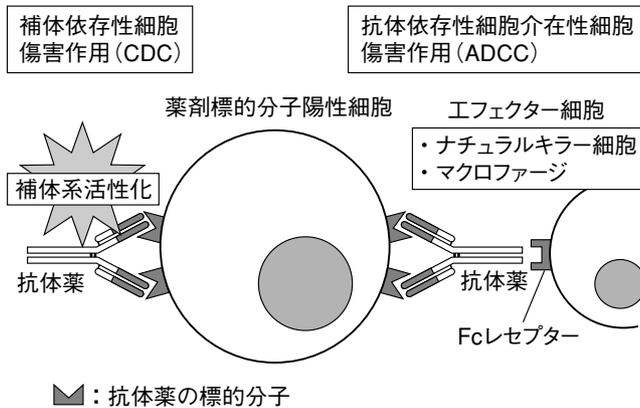


図 2 抗体薬における ADCC と CDC

この 2 つの細胞傷害作用は抗体薬特有の反応である。
ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC : complement-dependent cytotoxicity

また小分子薬の作用機序は、直接標的分子に作用してその機能を阻害することによるものであるが、モノクローナル抗体である高分子薬は作用点は異なるが、小分子薬と同様な作用を有している。しかし、そのほかに抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) や補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) が薬効に関与しているものもある^{2,4)}。これらの作用機序に関しては以下の通りである (図 2)。

1. ADCC

標的分子への結合後、モノクローナル抗体の定常部領域 (Fc 領域) が、Fc レセプターを発現しているエフェクター細胞 (ナチュラルキラー細胞やマクロファージ) と結合する。この結合を介してエフェクター細胞が標的分子発現細胞を破壊する。

2. CDC

標的分子への結合後、モノクローナル抗体の定常部領域 (Fc 領域) に補体成分 C1q が付着し、他の補体成分を活性化させる。この結果、補体の最終複合体である膜侵襲複合体が標的分子発現細胞の膜上に挿入され、細胞溶解を引き起こす。

各 論

各種薬剤の主な特徴や副作用については該当項に表として示した。

1. 抗体薬

分子標的薬として登場したモノクローナル抗体薬は、同

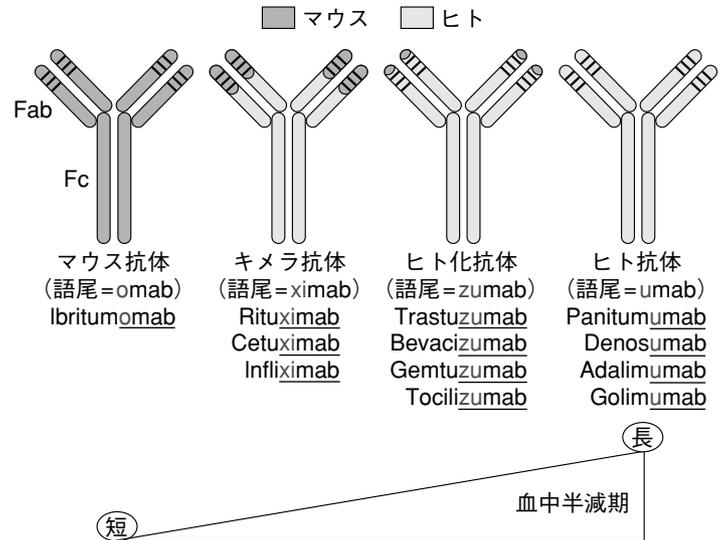


図 3 抗体薬の構造特性

各種抗体薬の構造上の特徴とその構造に由来する命名法について示した。また、血中半減期はヒト由来の割合が高まるほど長くなる。Fab : fragment, antigen binding (可変部領域), Fc : fragment, crystallizable (定常部領域)

じ分子標的薬である小分子薬と比較して標的分子への特異性が高いなどの長所を有している。当初マウス型モノクローナル抗体が用いられていたが、マウス抗体をヒトに投与すると高頻度で投与されたマウス抗体に対する抗体産生が起こり、アナフィラキシー反応が起こりやすくなり繰り返し投与が困難となることや、ヒトに投与した際の半減期が短いなどの問題点があった。因みに、ヒトでの抗体の半減期が約 3 週間であるのに対し、ヒトに投与されたマウス抗体の半減期は数時間から 3 日程度である。そこで、抗体薬の実用化に向けてこれらの問題点を克服すべく、マウス抗体の一部あるいはすべてをヒト抗体由来の配列に置き換えて抗体を産生させることで免疫原性を低下させ、血中半減期を延長させる目的で開発されたのがキメラ抗体、ヒト化抗体およびヒト抗体である。図 3 にはこれらの抗体薬の特徴と構造に由来する命名法について示した。なお、IgG には 4 つのアイソタイプ (IgG1・IgG2・IgG3・IgG4) が存在し、ADCC 活性および CDC 活性も高く半減期も長いものは、IgG1 となっている。

現在、抗体薬の作用機序は、リガンドまたは受容体に結合してシグナル伝達を遮断するブロッキング抗体、標的分子に結合しシグナル伝達を上昇させるアゴニスト抗体、標的分子と結合し ADCC や CDC を誘導する抗体、薬剤や放射性物質を結合し特異的に細胞傷害を誘導するミサイル型抗体などがある⁵⁾。

表 1 リガンド標的薬(抗体薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形 (アイソタイプ)	構造	標的分子	対象疾患	主な副作用
ベバシズマブ (アバスタチン®)	注射薬 (IgG1)	ヒト化抗体	VEGF	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 乳癌	ショック, アナフィラキシー様症状, 消化管穿孔, 瘻孔, 創傷治癒遅延, 出血, 血栓塞栓症, 高血圧性脳症, 高血圧性クレーゼ, 可逆性後白質脳症症候群, ネフローゼ症候群, 骨髄抑制, うっ血性心不全, 間質性肺炎
エタネルセプト (エンブレル®)	注射薬 (IgG1)	ヒト抗体・ TNFR- II 融合蛋白質	TNF α / LT α	関節リウマチ	敗血症, 肺炎, 真菌感染症などの日和見感染症, 結核, 重篤なアレルギー反応, 重篤な血液障害, 脱髄疾患, 間質性肺炎, 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群, 肝機能障害, 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎, 急性腎不全, ネフローゼ症候群, 心不全

LT α : lymphotoxin α , TNF α : tumor necrosis factor α , TNFR- II : tumor necrosis factor receptor II, VEGF : vascular endothelial growth factor

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

分子標的薬のなかで、抗体薬と小分子薬との基本的な違いは分子量にあり、抗体薬のほうが100倍以上も大きい。この大きさは、蛋白質間の相互作用には有利であるが、反面、細胞膜を通過できないことから標的分子は細胞外に限定される。また、体内半減期は3週間と、小分子薬の平均的な半減期の100倍も長いので、注射薬でも数週間に1回投与すればよいという医療現場での利点がある。また、小分子薬は薬物代謝酵素の影響を受けるため、他の薬剤との相互作用が常に問題となるが、抗体薬は全く別の代謝経路を利用するため、それらの影響を受けないという利点も有する。抗体薬が経口投与で効く技術はまだ開発されていないため注射薬であるという限界もある。

1) リガンド標的薬(表1)

①VEGF 標的薬

血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)は、血管新生に関与し、血管内皮細胞などの表面上に発現している VEGF 受容体(VEGFR)に結合して内皮細胞の増殖を惹起するなど、血管新生の最も強力な正の調節因子の一つとして働くとともに、血管透過性の亢進にも関与している。正常細胞における生理的血管新生は胎生期において重要であり、成人では大部分は癌などをはじめとする病的な血管新生に関与している。VEGF は、結腸・直腸癌、肺癌や乳癌をはじめ多くの腫瘍において過剰発現が認められ、その発現レベルと予後との間に相関があることも

判明している⁶⁾。

*ベバシズマブ Bevacizumab(アバスタチン®)

ベバシズマブは、VEGF に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で、VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGFR との結合を阻害する⁷⁾。この阻害作用により腫瘍組織での血管新生が抑制され、その結果、腫瘍の増殖が阻害されることにより抗腫瘍効果を発揮する。癌化学療法においては、直接癌細胞に作用する抗癌薬と併用することで効果をあげている。

②TNF α /LT α 標的薬

関節リウマチでは、過剰に産生された炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF) α や lymphotoxin α (LT α) がその慢性炎症に関与している。また、可溶性受容体が産生され、これらのサイトカインの作用を抑制している⁸⁾。

*エタネルセプト Etanercept(エンブレル®)

エタネルセプトは、可溶性受容体による TNF α /LT α の抑制作用に着目して開発されたヒト IgG1 の Fc 領域とヒト tumor necrosis factor receptor II (TNFR- II) の細胞外ドメインから成る融合蛋白質製剤である。本剤は、過剰に産生された TNF α および LT α を分子内にある可溶性受容体部分を介して補足することにより TNF α や LT α の受容体への結合を可逆的に阻害することにより抗リウマチ作用を示す⁸⁾。

表 2 膜受容体標的薬(抗体薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形 (アイソタイプ)	構造	標的分子	対象疾患	主な副作用
トラスツズマブ (ハーセプチン®)	注射薬 (IgG1)	ヒト化抗体	HER2	乳癌 胃癌	心障害, アナフィラキシー様症状, 間質性肺炎・肺障害, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 貧血, 肝不全, 黄疸, 肝炎, 肝障害, 腎障害, 昏睡, 脳血管障害, 脳浮腫, 敗血症
セツキシマブ (アービタックス®)	注射薬 (IgG1)	キメラ抗体	EGFR	結腸・直腸癌	重度の infusion reaction, 重度の皮膚症状, 間質性肺疾患, 心不全, 重度の下痢, 低マグネシウム血症・電解質異常
パニツムマブ (ベクティビックス®)	注射薬 (IgG2)	ヒト抗体			重度の皮膚症状, 間質性肺疾患, 重度の infusion reaction, 重度の下痢

EGFR: epidermal growth factor receptor, HER2: human epidermal growth factor receptor type 2

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

2) 膜受容体標的薬(表 2)

①HER2 標的薬

ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2: HER2; HER2/neu; c-erbB-2) は, ヒト癌遺伝子として同定された膜貫通型増殖因子受容体であり, 他の受容体(HER1, HER3 および HER4)とともに HER ファミリー受容体を形成している。本受容体が活性化されると, 細胞増殖, 血管新生やアポトーシス抑制などが引き起こされる。

※トラスツズマブ Trastuzumab(ハーセプチン®)

トラスツズマブは, HER2 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で, 細胞表面の HER2 受容体に特異的に結合し, ナチュラルキラー細胞などをエフェクター細胞とした ADCC により抗腫瘍効果を発揮する²⁾。また, 本剤が細胞表面の HER2 受容体に結合し, HER2 受容体数を減少させることにより細胞増殖シグナルを低下させることで, 本剤が直接的に細胞増殖を抑制するという機序も考えられている²⁾。なお, 本剤は細胞表面上の HER2 蛋白質分子の発現を確認した後使用される。

②EGFR 標的薬

ヒト上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR; HER1)は, 4 種の受容体型チロシンキナーゼ(HER1~4)から成るファミリーに属する。本受容体は, ①リガンドが結合する細胞外ドメイン, ②細胞膜貫通ドメイン, および③チロシンキナーゼ部位をもつ細胞内ドメイン, の 3 つの特徴的なドメインで構成されている。リガンドである上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)が結合すると, 二量体(ダイマー)が形成され, チロシンキナーゼド

メイン内にある ATP 結合部位に ATP が結合すると自己リン酸化が惹起され活性化する。その後, 下流のシグナル伝達系を介して細胞増殖, 血管新生やアポトーシスの抑制などを引き起こす³⁾。

※セツキシマブ Cetuximab(アービタックス®)

セツキシマブは, EGFR に対するヒト/マウスキメラ型 IgG1 モノクローナル抗体で, EGFR に特異的に結合することにより EGF の EGFR への結合を阻害するとともに, EGFR のダウンレギュレーションをも誘導して受容体シグナルの減少をもたらす³⁾ことにより, 細胞増殖, 細胞生存, 細胞運動, 腫瘍内血管新生および細胞浸潤など, 腫瘍増殖・転移に関与する多くの細胞機能を抑制して抗腫瘍効果を発揮する。また, 本剤は変異型 KRAS 遺伝子を有する患者には無効であることから, 野生型 KRAS 遺伝子を有していることを確認したうえで使用される⁹⁾。

※パニツムマブ Panitumumab(ベクティビックス®)

パニツムマブは EGFR に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体で, セツキシマブと同様に EGFR に特異的に結合することにより, EGF の EGFR への結合を阻害して細胞内へのシグナル伝達を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する。また, 本剤はセツキシマブ同様に変異型 KRAS 遺伝子を有する患者には無効であることから, 野生型 KRAS 遺伝子を有していることを確認したうえで使用される⁹⁾。

3) 可溶性・膜結合型分子標的薬(表 3)

①RANKL 標的薬

Receptor activator for nuclear factor- κ B (RANK) は, 骨吸収を司る破骨細胞およびその前駆細胞の表面に発現する受容体であり, 破骨細胞の形成, 機能および生存を制御する

表 3 可溶性・膜結合型分子標的薬(抗体薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形 (アイソタイプ)	構造	標的分子	対象疾患	主な副作用
デノスマブ (ランマーク®)	注射薬 (IgG2)	ヒト抗体	RANKL	骨病変(多発性骨髄腫・ 固形癌骨転移)	顎骨壊死・顎骨骨髄炎, 重篤な 皮膚感染症, 大腿骨転子下およ び近位大腿骨骨幹部の非定型 骨折
インフリキシマブ (レミケード®)	注射薬 (IgG1)	キメラ抗体	TNF α	関節リウマチ, ベー チェット病による難治性 網膜ぶどう膜炎, 尋常性 乾癬, 関節症性乾癬, 膿 疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 強直性脊椎炎, クローン 病, 潰瘍性大腸炎	敗血症, 肺炎, 真菌感染症な どの日和見感染症, 結核, 重 篤な infusion reaction, 脱髄疾 患, 間質性肺炎, 肝機能障害, 遅発性過敏症, 抗 dsDNA 抗体 の陽性化を伴うループス様症 候群, 重篤な血液障害
アダリムマブ (ヒュミラ®)	注射薬 (IgG1)	ヒト抗体		若年性特発性関節炎, 関 節リウマチ, 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 強直性脊 椎炎	敗血症, 肺炎などの重篤な感染 症, 結核, ループス様症候群, 脱髄疾患, 重篤なアレルギー反 応, 重篤な血液障害, 間質性 肺炎, 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全
ゴリムマブ (シンポニー®)	注射薬 (IgG1)	ヒト抗体		関節リウマチ	敗血症性ショック, 敗血症, 肺炎などの重篤な感染症, 結 核, 脱髄疾患, 重篤な血液障害, うっ血性心不全, 重篤なアレル ギー反応, ループス様症候群
トシリズマブ (アクテムラ®)	注射薬 (IgG1)	ヒト化抗体	IL-6R	関節リウマチ, 若年性特 発性関節炎, 全身型若年 性特発性関節炎, キャッ スルマン病に伴う諸症状 および検査所見の改善	アナフィラキシーショック, ア ナフィラキシー様症状, 感染 症, 間質性肺炎, 腸管穿孔, 重篤な血液障害, 心不全

IL-6R: interleukin-6 receptor, RANKL: receptor activator of NF- κ B ligand, TNF α : tumor necrosis factor α

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

ことに関与している。RANK は, receptor activator of NF- κ B ligand(RANKL)の受容体である¹⁰⁾。

※デノスマブ Denosumab(ランマーク®)

デノスマブは, RANKL に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体で, 可溶性および膜結合型ヒト RANKL に結合して RANK/RANKL 経路を阻害し, 破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収活性を低下させ, 癌による骨病変の進展抑制効果を発揮する¹⁰⁾。

②TNF α 標的薬

TNF α は, クローン病や関節リウマチなどの慢性炎症に密接に関与し, 可溶性および膜結合型が存在している¹¹⁾。

※インフリキシマブ Infliximab(レミケード®)

インフリキシマブは, TNF α に対するヒト/マウスキメラ型 IgG1 モノクローナル抗体で, 可溶性および膜結合型

TNF α に結合して TNF α 受容体との結合を阻害するとともに, 膜結合型 TNF α との結合を介した ADCC あるいは CDC による細胞傷害作用により抗炎症作用を発揮する¹¹⁾。

※アダリムマブ Adalimumab(ヒュミラ®)

アダリムマブは TNF α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体で, 可溶性および膜結合型 TNF α に結合して TNF α と受容体との結合を阻害し, 標的細胞内でのシグナル伝達抑制作用により抗炎症作用を発揮する¹²⁾。

※ゴリムマブ Golimumab(シンポニー®)

ゴリムマブはヒト IgG1 モノクローナル抗体で, 可溶性および膜結合型 TNF α に結合して TNF α と受容体との結合を阻害し, TNF α の細胞内シグナル伝達抑制作用により抗炎症作用を発揮する¹³⁾。

表 4 膜上分化抗原標的薬(抗体薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形 (アイソタイプ)	構造	結合物質	標的分子	対象疾患	主な副作用
リツキシマブ (リツキサン [®])	注射薬 (IgG1)	キメラ抗体	—	CD20	CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	アナフィラキシー様症状・肺障害・心障害 (infusion reaction の症状として現われることがある)、腫瘍崩壊症候群、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、感染症、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群などの脳神経症状
イブリツモマブ・ チウキセタン (ゼヴァリン [®])	注射薬 (マウス抗体)	マウス抗体	結合物質： ¹¹¹ In, ⁹⁰ Y			CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫・マントル細胞リンパ腫
ゲムツズマブ オゾガマイシン (マイロターグ [®])	注射薬 (IgG4)	ヒト化抗体	結合物質： カリケア マイシン 誘導體	CD33	CD33 陽性急性骨髄性白血病	Infusion reaction, 重篤な過敏症, 血液障害 (骨髄抑制など), 感染症, 出血, 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC), 口内炎, 肝障害, 腎障害, 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome : TLS), 肺障害, 間質性肺炎
アバタセプト (オレンシア [®])	注射薬 (IgG1)	ヒト抗体・ CTLA-4 融合蛋白質	—	CD80/ 86	関節リウマチ	敗血症, 肺炎, 蜂巣炎, 局所感染, 尿路感染, 気管支炎, 憩室炎, 急性腎盂炎などの重篤な感染症, ショック, アナフィラキシー様症状および低血圧, 蕁麻疹, 呼吸困難などの重篤な過敏症, 間質性肺炎

CD : cell surface antigen, CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, ¹¹¹In : indium (γ-emitter), ⁹⁰Y : yttrium (β-emitter)

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

③IL-6R 標的薬

インターロイキン 6 (IL-6) は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多症など、非常に多様な生理作用を有している。また、IL-6 は可溶性および膜結合型の 2 種類の IL-6 受容体 (IL-6R) と結合し、この複合体にさらに別のシグナル伝達分子である gp130 が結合することにより細胞内にシグナルが伝達され、種々の生理反応に関与する¹⁴⁾。

*トシリズマブ Tocilizumab (アクテムラ[®])

トシリズマブは、IL-6 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で、可溶性および膜結合型 IL-6R に結合して IL-6 と受容体との結合を阻害し、gp130 との結合が抑制されることにより、IL-6 の細胞内シグナル伝達が阻害されて抗 IL-6 作用を発揮する¹⁴⁾。

4) 膜上分化抗原標的薬 (表 4)

①CD20 標的薬

ヒト CD20 抗原は、B 細胞系にのみ発現する約 35KDa の細胞膜貫通型の細胞表面抗原である。静止期においてはリン酸化されていないが、抗原刺激などによって活性化されると高度にリン酸化され、Ca²⁺の流入に関与していると考えられている。CD20 は悪性化や増殖中の B 細胞でリン酸化されているが、悪性化や増殖を伴わない B 細胞ではリン酸化されていないことから、B 細胞の増殖への関与が示唆されている⁴⁾。

*リツキシマブ Rituximab (リツキサン[®])

リツキシマブは CD20 に対するヒト/マウスキメラ型 IgG1 モノクローナル抗体で、細胞膜上において CD20 抗原と特異的に結合し、ADCC および CDC により抗腫瘍効果を発揮する⁴⁾。

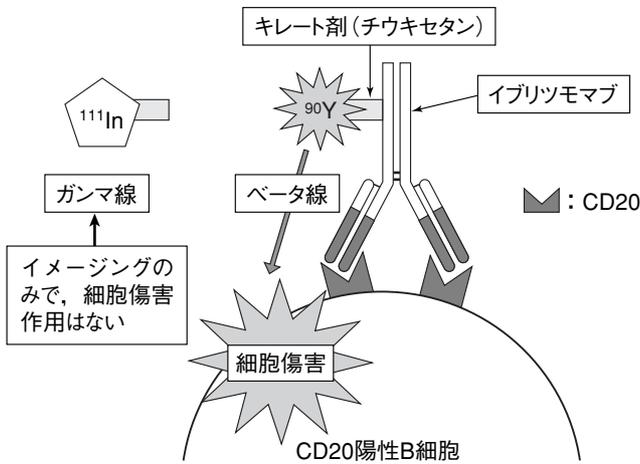


図 4 放射線標識製剤であるイブリツモマブ・チウキセタン
の作用機序

イブリツモマブは、リツキシマブ同様に CD20 抗原に結合し、同分子上においてキレート剤であるチウキセタン (MX-DTPA) を介してイットリウム (^{90}Y) と強力に結合しているため、 ^{90}Y からのベータ線放出により細胞傷害を誘発する。殺細胞作用に関しては、リツキシマブと標的分子は同様であるが、機序は異なったものとなっている。また、ガンマ線を放出するインジウム (^{111}In) 標識製剤は、本剤の生体内分布のイメージングのみの作用を有し、ベータ線のような細胞傷害作用はない。

＊イブリツモマブ・チウキセタン Ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリン®)

イブリツモマブ・チウキセタンは CD20 に対するマウス抗モノクローナル抗体で、ガンマ線を放出する放射性同位元素であるインジウム (^{111}In) で標識された製剤と、ベータ線を放出する放射性同位元素であるイットリウム (^{90}Y) で標識された製剤の 2 種が存在し、治療においては両製剤をセットで使用する。本製剤を用いた治療にあたり、ガンマ線標識製剤は B 細胞上の CD20 抗原に対する強い抗原特異的結合能を利用して、抗体の生体内分布をガンマカメライメージングにより確認する目的で使用される。イメージングにて安全性が確認された後、ベータ線標識製剤にて、B 細胞上の CD20 抗原との結合を介したベータ線放出による殺細胞作用により抗腫瘍効果を発揮する (図 4)¹⁵⁾。

②CD33 標的薬

骨髄性マーカーの一つで、単球、一部の赤芽球、巨核球系や顆粒球などに発現が認められるが、正常な造血幹細胞、リンパ系細胞および非造血系組織には発現は認められない¹⁶⁾。

＊ゲムツズマブオゾガマイシン Gemtuzumab Ozogamicin (マイロターグ®)

ゲムツズマブオゾガマイシンは、細胞傷害作用を有する

抗腫瘍性抗生物質であるカリケアマイシンの誘導体を CD33 に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体に化学的に結合させたものである。本剤は、抗体部分を介して CD33 抗原を発現した白血病細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後に、細胞内にて遊離したカリケアマイシン誘導体の殺細胞活性により抗腫瘍効果を発揮する¹⁶⁾。

③CD80/86 標的薬

関節リウマチには T 細胞の活性化が関与し、この活性化には抗原特異的シグナルと共刺激シグナルの 2 種類が少なくとも必要である。抗原特異的シグナルには、T 細胞受容体 (TCR) と抗原提示細胞 (APC) 表面上の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) が関与し、共刺激シグナルについては、T 細胞表面の CD28 と APC 表面上の CD80/86 との相互作用が関与している¹⁷⁾。

＊アバタセプト Abatacept (オレンシア®)

アバタセプトは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 : CTLA-4) の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリンの定常領域 (Fc) から成る融合蛋白質であり、APC 表面上の CD80/86 に CTLA-4 を介して結合し、CD28 との共刺激シグナルを阻害して、T 細胞の活性を抑制することにより抗リウマチ作用を發揮する¹⁷⁾。CD28 と CTLA-4 は CD80/86 の共通のリガンドである。なお、本剤は、Fc レセプターにも結合するが ADCC 活性や CDC 活性は認められていない。

2. 小分子薬

1) シグナル伝達系分子標的薬

①EGFR チロシンキナーゼ標的薬 (表 5)

＊ゲフィチニブ Gefitinib (イレッサ®)

ゲフィチニブは、EGFR のチロシンキナーゼドメイン内の ATP 結合部位において ATP と競合的に拮抗することにより、EGFR の自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害することにより、癌細胞の増殖をもたらす細胞内シグナル伝達を抑制し、抗腫瘍効果を發揮する¹⁸⁾。また、臨床上的奏効因子としては、腺癌、東アジア人、女性、非喫煙者であることが示された後¹⁹⁾、この奏効因子群において、本剤に対して高い奏効率を示すとされる EGFR 遺伝子変異 (exon 19 および 21)^{20,21)} が同定されたことから、EGFR 遺伝子変異を有する患者において使用されている。

＊エルロチニブ Erlotinib (タルセバ®)

エルロチニブは、ゲフィチニブと同様に細胞内領域にあるチロシンキナーゼの ATP 結合部位において ATP の結合阻害を引き起こすことによりチロシンキナーゼの活性化を抑制し、EGFR の自己リン酸化が阻害され、細胞内シグナ

表 5 EGFR チロシンキナーゼ標的薬(小分子薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形	標的分子	対象疾患	主な副作用
ゲフィチニブ (イレッサ®)	錠剤	EGFR	非小細胞肺癌	急性肺障害, 間質性肺炎, 重度の下痢, 脱水, 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全, 血尿, 出血性膀胱炎, 急性膵炎, 消化管穿孔, 消化管潰瘍, 消化管出血
エルロチニブ (タルセバ®)	錠剤		非小細胞肺癌 腺癌	間質性肺炎, 肝炎, 肝不全, 肝機能障害, 重度の下痢, 急性腎不全, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 消化管穿孔, 消化管潰瘍, 消化管出血, 角膜穿孔, 角膜潰瘍
ラパチニブ (タイケルブ®)	錠剤	EGFR, HER2	乳癌	肝機能障害, 間質性肺疾患, 心障害, 下痢, QT 間隔延長

EGFR : epidermal growth factor receptor, HER2 : human epidermal growth factor receptor type 2

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

ル伝達が抑制されることで抗腫瘍効果を発揮する。本剤は、ゲフィチニブと同様な理由から、EGFR 遺伝子変異を有する患者において高い有効性が確認されているが、ゲフィチニブとは異なり、EGFR 遺伝子変異を有しない患者においても有効性が確認されている^{22,23)}。

*ラパチニブ Lapatinib(タイケルブ®)

ラパチニブは、EGFR および HER2 の細胞内チロシンキナーゼを特異的に阻害する二標的キナーゼ阻害薬である。本剤は両受容体の細胞内領域にあるチロシンキナーゼの ATP 結合部位において、ATP の結合阻害を引き起こすことによりチロシンキナーゼの活性化を抑制し、両受容体の自己リン酸化が阻害されて、細胞内シグナル伝達が抑制されることにより抗腫瘍効果を発揮する。なお、本剤は細胞表面上の HER2 蛋白質分子の発現を確認した後使用される²⁴⁾。

②BCR-ABL チロシンキナーゼ標的薬(表 6)

慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia : CML)や急性リンパ性白血病(acute lymphocytic leukemia : ALL)の一部では、第 9 番染色体と第 22 番染色体が相互転座し、*abelson(abl)* 遺伝子と *breakpoint cluster region(bcr : 切断点集合部位)* 遺伝子が融合した *bcr-abl* 遺伝子を持つ異常染色体(フィラデルフィア染色体)が形成されている^{25,26)}。この異常遺伝子の遺伝子産物である BCR-ABL 融合蛋白[p210, p185(p190)]は細胞質内に発現が認められる非受容体型チロシンキナーゼで、恒常的に活性化されていて、細胞質内に存在する基質および自己リン酸化反応を介して細胞増殖シグナルの活性化、アポトーシスの抑制、細胞接着異常などの作用を引き起こす^{25,26)}。

*イマチニブ Imatinib(グリベック®)

イマチニブは、BCR-ABL チロシンキナーゼの ATP 結合部位において ATP と競合的に拮抗して阻害作用を示し、BCR-ABL チロシンキナーゼ活性が抑制されることにより抗腫瘍効果を発揮する²⁷⁾。また、本剤は受容体型チロシンキナーゼである血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor : PDGFR)および幹細胞因子受容体(stem cell factor receptor : KIT)に対しても BCR-ABL チロシンキナーゼと同様な作用機序により阻害作用を有している。よって、KIT チロシンキナーゼの遺伝子変異による活性化型への変化が原因となっている消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor : GIST)に対しても本剤は有効性を示す²⁸⁾。なお、現在までに BCR-ABL に関する突然変異により本剤に対する耐性化が確認されているが、下述の第 2 世代の阻害薬によって対応が可能となっている。

*ニロチニブ Nilotinib(タシグナ®)

ニロチニブは ATP と競合的に拮抗し、BCR-ABL チロシンキナーゼを阻害することによって BCR-ABL 発現細胞の細胞死を誘導する。本剤は BCR-ABL だけでなく、KIT および PDGFR のチロシンキナーゼを阻害するが、KIT および PDGFR チロシンキナーゼの阻害作用はイマチニブと同程度であるのに対し、野生型 BCR-ABL にはイマチニブと比較して約 30 倍強力な阻害作用を有し、BCR-ABL 選択的に抗腫瘍作用を発揮する^{29~32)}。

*ダサチニブ Dasatinib(スプリセル®)

ダサチニブは、イマチニブやニロチニブと同様に BCR-ABL チロシンキナーゼをはじめ受容体型チロシンキナーゼである PDGFR や KIT の ATP 結合部位において ATP と競合的に拮抗して阻害作用を示すことで抗腫瘍効果を発揮

表 6 BCR-ABL チロシンキナーゼ標的薬(小分子薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形	標的分子	対象疾患	主な副作用
イマチニブ (グリベック®)	錠剤	BCR-ABL, PDGFR, KIT	CML Ph+ALL GIST FIP1L1-PDGFR α 陽性疾患・好酸球増多 症候群・慢性好酸球性 白血病	骨髄抑制, 出血, 消化管穿孔, 腫瘍出血, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全, 重篤な体液貯 留, 感染症, 重篤な腎障害, 間質性肺炎, 肺線維症, 重篤な皮膚症状, ショック, ア ナフィラキシー様症状, 心膜炎, 脳浮腫, 頭蓋内圧上昇, 麻痺性イレウス, 血栓, 塞 栓症, 横紋筋融解症, 腫瘍崩壊症候群
ニロチニブ (タシグナ®)	カプセル剤		CML	骨髄抑制, 心筋梗塞, 狭心症, 心不全, QT 間隔延長, 心膜炎, 頭蓋内出血, 消化 管出血, 後腹膜出血, 感染症(肺炎, 敗血 症など), 肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 脾炎, 体液貯留(心嚢液貯留, 心タンポナーデ), 間質性肺炎, 脳浮腫, 消化管穿孔, 腫瘍崩 壊症候群
ダサチニブ (スプリセル®)	錠剤	BCR-ABL, PDGFR- β , KIT, SFKs(SRC, LCK, YES, FYN), EPHA2	CML Ph+ALL	骨髄抑制, 出血(脳出血・硬膜下出血, 消 化管出血), 体液貯留(胸水, 肺水腫, 心嚢 液貯留, 腹水, 全身性浮腫など), 感染症, 間質性肺炎疾患, 腫瘍崩壊症候群, 心電図 QT 延長, 心不全, 急性腎不全

CML : chronic myeloid leukemia, EPHA2 : ephrin A2, GIST : gastrointestinal stromal tumor, KIT : stem cell factor receptor, PDGFR : platelet-derived growth factor receptor, Ph+ALL : Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, SFKs : Src family kinases

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

する。さらに、他の非受容体型チロシンキナーゼである SRC ファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES および FYN) やエフリン A2 (EPHA2) 受容体チロシンキナーゼについても阻害効果を有し、多標的キナーゼ (マルチキナーゼ) 阻害薬と呼ばれている^{29~31)}。BCR-ABL チロシンキナーゼに対しては、イマチニブと比較して約 300 倍強力な阻害作用を有している³³⁾。

③マルチキナーゼ標的薬(表 7)

当初、臨床にて使用され始めた分子標的薬は、EGFR や BCR-ABL といったある特定のキナーゼなどの標的分子に作用することを目的に創薬されたものであった。これらの薬剤は、現在までに临床上の有用性が確認され、標準的治療として位置づけられつつある。しかしながら一方では、より高い効果を目的に、悪性形質転換、細胞の増殖および生存、浸潤・転移、血管新生など種々の過程に関連している複数の標的分子に作用することが可能な薬剤の開発が進められ、「多標的阻害剤 (multiple targeted inhibitors)」という呼称のもと、いくつかの薬剤が開発された。多標的阻害剤は、複数の標的分子への作用を有することから、標的分子が単一である抗体薬ではなく、チロシンキナーゼ低分子阻

害薬に代表される小分子薬となる^{34,35)}。

*ソラフェニブ Sorafenib (ネクサバル®)

ソラフェニブは、腫瘍増殖に関与する c-Raf, 正常型および変異型 B-Raf キナーゼ活性, ならびに Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体 (Fms-like tyrosine kinase 3 : FLT-3), KIT などの受容体型チロシンキナーゼ活性の抑制や腫瘍血管新生に関与する VEGFR や PDGFR などのチロシンキナーゼ活性の抑制により抗腫瘍効果を発揮する³⁶⁾。

*スニチニブ Sunitinib (スーテント®)

スニチニブは、腫瘍の増殖, 生存, 転移ならびに血管新生に関与する特定の受容体型チロシンキナーゼ [VEGFR-1, VEGFR-2 および VEGFR-3, PDGFR- α および PDGFR- β , KIT, マクロファージコロニー刺激因子受容体 (macrophage colony stimulating factor 1 receptor : CSF-1R), FLT-3 およびグリア細胞由来神経栄養因子受容体 (glial cell line-derived neurotrophic factor receptor : RET) 内の ATP 結合部位にて競合的に ATP の結合を阻害することにより、チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の増殖抑制によって抗腫瘍効果を発揮する^{37,38)}。

表 7 マルチキナーゼ標的薬(小分子薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形	標的分子	対象疾患	主な副作用
ソラフェニブ (ネクサバル®)	錠剤	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT-3, c-Raf, B-Raf	腎細胞癌 肝細胞癌	手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 出血, 劇症肝炎, 肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症, 急性肺障害, 間質性肺炎, 高血圧クリーゼ, 可逆性後白質脳症, 心筋虚血・心筋梗塞, うっ血性心不全, 消化管穿孔, 消化管潰瘍, 出血性腸炎, 虚血性腸炎, 骨髄抑制, 肺炎, 腎不全, ショック, アナフィラキシー様症状, 横紋筋融解症
スニチニブ (スーテント®)	カプセル剤	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT-3, CSF- 1R, RET	GIST 腎細胞癌	骨髄抑制, 感染症, 高血圧, 出血, 消化管穿孔, QT 間隔延長, 心室性不整脈, 心不全, 左室駆出率低下, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 血栓性微小血管症, 一過性脳虚血発作, 脳梗塞, 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC), てんかん様発作, 可逆性後白質脳症症候群, 急性膵炎, 甲状腺機能障害, 肝不全, 肝機能障害, 黄疸, 間質性肺炎, 急性腎不全, ネフローゼ症候群, 横紋筋融解症, ミオパシー, 副腎機能不全, 腫瘍崩壊症候群

CSF-1R : macrophage colony stimulating factor 1 receptor, FLT-3 : Fms-like tyrosine kinase 3, GIST : gastrointestinal stromal tumor, PDGFR : platelet-derived growth factor receptor, RET : glial cell line-derived neurotrophic factor receptor, VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

表 8 mTOR セリン・スレオニンキナーゼおよびプロテアソーム分子標的薬(小分子薬)

(2012年5月時点での主な国内承認薬)

薬剤	剤形	標的分子	対象疾患	主な副作用
エベロリムス (アフィニートル®)	錠剤	mTOR	腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	間質性肺疾患, 感染症, 腎不全, 高血糖, 糖尿病の発症または増悪, 骨髄抑制, 口内炎, アナフィラキシー様症状, 急性呼吸窮迫症候群, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 二次発癌, 進行性多巣性白質脳症, BK ウイルス腎症, 血栓性微小血管障害, 肺胞蛋白症, 心嚢液貯留
テムシロリムス (トーリセル®)	注射薬		腎細胞癌	間質性肺炎, 重度の infusion reaction, 静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎, 腎不全, 消化管穿孔, 心嚢液貯留, 胸水, 痙攣, 脳出血, 高血糖, 感染症, 皮膚粘膜眼症候群, 横紋筋融解症
ボルテゾミブ (ベルケイド®)	注射薬	26S proteasome	多発性骨髄腫	肺障害, 心障害, 末梢神経障害, 骨髄抑制, イレウス, 肝機能障害, 低血圧, 腫瘍崩壊症候群, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, 発熱, 可逆性後白質脳症症候群

mTOR : mammalian target of rapamycin

※各薬剤の医薬品インタビューフォームを基に作成

④mTOR セリン・スレオニンキナーゼ標的薬(表 8)

mTOR (mammalian target of rapamycin) は, セリン・スレオニンキナーゼ活性を有し, PI3K-AKT 経路の下流に位置して増殖因子による刺激や栄養状態, および低酸素などの

細胞ストレスに反応し, 細胞生存にかかわる種々の蛋白質の合成を介して細胞増殖や細胞周期を制御している。癌細胞では, PI3K-AKT 経路の活性化により mTOR の活性も亢進している。mTOR の活性化は細胞増殖や抗アポトーシス

作用を引き起こす。また、VEGFやPDGFのような血管新生因子の産生亢進も伴い、血管内皮細胞の増殖にも関与し、癌細胞の分裂・増殖が促進される³⁹⁾。

＊エベロリムス Everolimus(アフィニートール®)

エベロリムスは経口薬のラパマイシン誘導体である。細胞内でmTORの活性を阻害することにより、癌細胞におけるPI3K-AKT-mTOR経路を阻害して、癌細胞の分裂・増殖を促進する蛋白質合成や血管新生因子であるVEGFの産生を抑制する。さらに、血管内皮細胞に対して、癌細胞から産生されたVEGFによる細胞増殖シグナルも抑制する。これらの作用により抗腫瘍効果を発揮する⁴⁰⁾。

＊テムシロリムス Temsirolimus(トーリセル®)

テムシロリムスは注射薬のラパマイシン誘導体である。エベロリムス同様に、mTORに対して阻害作用を有することで抗腫瘍効果を発揮する⁴¹⁾。注射薬であることから、経口投与が困難な症例に対しても使用が可能である。

2) プロテアソーム分子標的薬(表8)

蛋白質が細胞内で処理される機構の一つに、ユビキチン・プロテアソーム(UPP)系がある。UPP系は蛋白質分解の80%を担っており、26Sプロテアソームが中心的な役割を果たしている。UPP系は、蛋白質の分解処理を介して細胞増殖や生存などの細胞機能を制御している。癌細胞においてもUPP系は多くの遺伝子転写応答の調節に関与しており、細胞周期を負に制御する因子や癌抑制遺伝子産物あるいは転写促進因子を負に制御する分子などを分解する。よって、癌細胞における治療の標的として以前より注目されていた。

＊ボルテゾミブ Bortezomib(ベルケイド®)

ボルテゾミブは、プロテアソームのキモトリプシン様活性を有する $\beta 5$ サブユニットの活性中心に結合して、プロテアソームを特異的かつ可逆的に阻害することにより、腫瘍細胞において重要な役割を果たすNF- κ Bの負の調節分子であるI κ -B α の分解を抑制し、NF- κ Bの活性化を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮する^{2,42)}。

おわりに

近年、分子標的薬が次々に臨床導入され、その有効性が明らかになったことから、今後の更なる発展が大きく期待されている。この大きな期待に十分に答えるためには、分子標的薬が有する効果を最大限に発揮させるべく、その適正使用に努めることはもちろんであるが、分子標的薬ならではの多様な有害事象に対しても適切に対応できるよう細

心の注意も併せて求められていることは言うまでもない。この重要性が十分に認識されることで、一人でも多くの患者が分子標的治療の恩恵に預かれることを信じて止まない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 中野洋文, チロシンキナーゼを標的とする抗がん薬. 山崎恒義, 堀江透(編)創薬: 20の事例にみるその科学と研究開発戦略. 東京: 丸善, 2008; 283-295.
2. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 714-727.
3. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-1174.
4. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 613-626.
5. 石井明子, 鈴木琢雄, 多田稔, 川西徹, 山口昭英, 川崎ナナ. 抗体医薬品の体内動態制御に関わる受容体: FcRn. *日薬理誌* 2010; 136: 280-284.
6. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039-2049.
7. Harper SJ, Bates DO. VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics? *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 880-887.
8. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 228-234.
9. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
10. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
12. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M; Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and

- safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010 ; 37 : 299-310.
13. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU ; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor[alpha] given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy : the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 789-796.
 14. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab : a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009 ; 69 : 609-632.
 15. Watanabe T, Terui S, Itoh K, Terauchi T, Igarashi T, Usubuchi N, Nakata M, Nawano S, Sekiguchi N, Kusumoto S, Tanimoto K, Kobayashi Y, Endo K, Seriu T, Hayashi M, Tobinai K. Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate ((90)Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2005 ; 96 : 903-910.
 16. Hamann PR, Hinman LM, Hollander I, Beyer CF, Lindh D, Holcomb R, Hallett W, Tsou HR, Upeslasis J, Shochat D, Mountain A, Flowers DA, Bernstein I. Gemtuzumab ozogamicin, a potent and selective anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Bioconjug Chem* 2002 ; 13 : 47-58.
 17. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1114-1123.
 18. Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, Ashton SE, Curry BJ, Barker AJ, Gibson KH. ZD1839 (Iressa) : an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 5749-5754.
 19. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003 ; 15 : 2237-2246.
 20. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. 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.
 21. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004 ; 304 : 1497-1500.
 22. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Ciceanu S, Szczesna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezínek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G ; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 521-529.
 23. Yoshioka H, Hotta K, Kiura K, Takigawa N, Hayashi H, Harita S, Kuyama S, Segawa Y, Kamei H, Umemura S, Bessho A, Tabata M, Tanimoto M ; Okayama Lung Cancer Study Group. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active EGFR mutations : Okayama Lung Cancer Study Group trial 0705. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 99-104.
 24. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 28 : 355 : 2733-2743.
 25. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1451-1464.
 26. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM ; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2251-2259.
 27. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R ; Japan Adult Leukemia Study Group. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia : a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 460-466.
 28. Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors : past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 499-508.
 29. Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007 ; 110 : 1178-1186.
 30. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Flying under the radar : the new wave of BCR-ABL inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 834-848.
 31. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008 ; 13 : 424-434.
 32. Deininger MW. Nilotinib. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 4027-4031.
 33. Steinberg M. Dasatinib : a tyrosine kinase inhibitor for the

- treatment of chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther* 2007 ; 29 : 2289-2308.
34. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 28-39.
35. Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 37-48.
36. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008 ; 7 : 3129-3140.
37. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib : from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 884-896.
38. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 734-745.
39. Dowling RJ, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR : lessons from mTOR inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1804 : 433-439.
40. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 17-24.
41. Rini BI. Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1286-1290.
42. Armand JP, Burnett AK, Drach J, Harousseau JL, Löwenberg B, San Miguel J. The emerging role of targeted therapy for hematologic malignancies : update on bortezomib and tipifarnib. *Oncologist* 2007 ; 12 : 281-290.