悪性腫瘍とターゲティング療法

特集 バイオ医薬によるターゲティング治療

近藤俊輔・西條長宏*

Target-based anti-cancer drugs

In twenty first century, some molecular target-based anticancer drugs have been available with our expectation. But there are many negative data in clinical trials contrary to our expectation. Further, they have induced severe adverse event that we did not expect. So we can accurately identify their molecular targets, and demonstrate their efficacy in clinical trials. It is essential to increase the population of well trained medical oncologists who can understand modern molecular biology in order to further improve the treatment results with target based anticancer therapy.

20世紀末より導入された分子標的治療は、悪性腫瘍に対する治療の選択肢として高い期待を持って導入されている。しかし、*in vitro* で有効と考えられた薬剤も臨床が進むにつれ negative data を築き、さらには予想されなかった副作用の出現を認めることとなった。今後、分子標的の同定とこれに作用し抗腫瘍効果を臨床的に証明する translational study と適切な臨床試験の施行による分子標的薬の開発が重要であり、分子レベルでの治療、評価を行える腫瘍内科医の育成は急務といえる。

Shunsuke Kondo・Nagahiro Saijo*

key words : target-based therapy, translational study, clinical trials, individualized therapy

抗がん剤はわずか50年の間に目覚ましい進歩をとげ、手術、放射線療法とならんで、癌の三大治療の一つと位置づけられるようになった。しかし、化学療法単独で治癒が期待できる悪性腫瘍は絨毛癌、胚細胞腫瘍、白血病などに限られ、全癌患者の10%にも満たない¹⁾。化学療法は転移を有する癌を対象に実施され、その効果が評価されてきた。最近では、手術前後の補助化学療法(adjuvant chemotherapy)、放射線と同時に投与する化学・放射線同時併用療法(chemo-radiation)としての有用性も確認されている。

多くの抗がん剤は細胞傷害性(cytotoxic)を有し、治療域と副作用域が近接(場合によっては逆転)しているため、一般薬とくらべ副作用が強く、使用法によっては致死的となる。癌細胞も正常細胞もいくつかの細胞周期を経て増殖する。多くの細胞傷害性抗悪性腫瘍薬は、複数の細胞周期(図1)に作用することによって細胞毒性を発揮する。これまでGoldie-Coldmanの仮説やNorton-Simonモデルより

図1 Cell cycle

high-dose therapy, dose intensive therapy や dose dense therapy などの検討が行われ、現在の standard therapy が確立されている。

近年、トポイソメラーゼ I・II 阻害剤、チューリン重合・脱重合阻害剤、代謝拮抗剤などの新規抗悪性腫瘍薬の導入により新たな治療法の開発が盛んに行われている。さらに、10年ほどの間に分子腫瘍学の進歩とともに特定の分子、遺伝子(表1)を標的とする治療薬の開発が盛んに行われている。これらの

* Department of medical oncology, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院内科

表 1 Molecular markers in non-small lung cancer

Oncogenes

1. K-ras oncogene and p21ras expression
2. EGFR expression and c-erbB-1 oncogene
3. Her-2/neu(c-erbB-2) oncogene and protein expression
4. C-met gene and hepatocyte growth factor
5. Bcl-2 gene
6. The kit/stem cell factor receptor

Tumor invasion and the extracellular matrix

1. Matrix metalloproteinases
2. Plasminogen activator

Angiogenesis

1. VEGF
2. The extracellular matrix

Tumor suppressor genes

1. P53 tumor suppressor gene
2. Retinoblastoma gene
3. P16INK4A and p15INK4B genes
4. Rb2/p130 gene

Metastasis suppressor genes

1. The nm23 gene
2. KAI1/CD82 gene
3. MRP-1/CD9 gene
4. CRMP-1 gene

表 2 Molecular target-based drug

Cytotoxic drug
Topoisomerase interactive agents, Antimicrotubule agents (Vinca alkaloids, Taxanes), Antimetabolites, etc
Non cytotoxic drug (狭義の分子標的治療薬)
Signal transduction inhibitor, Monoclonal antibody, Anti-angiogenesis agents, Immune therapy, Targeting gene expression

薬剤は分子標的治療薬(非細胞傷害性抗悪性腫瘍薬)(表 2)とよばれ、最近では臨床試験を行うなど臨床の場に導入される薬剤も増えている。しかし、薬剤、臨床腫瘍学の理解、そして、臨床試験のデザインなどの問題もあり、negative data さらには重症合併症の出現などの問題点も多い。

一方では、tyrosine kinase inhibitor である STI-571(imatinib mesilate, Gleevec)のように、開発時に標的にしてはいなかった c-kit などへの作用によりその適応を広げている薬剤もある。現在、pharmacogenomics, pharmacogenetics, DDS(drug delivery system)の研究も盛んに行われており、悪性腫瘍に対する化学療法が targeting therapy としての可能

性の幅を広げている。

本稿ではこれまでの抗がん剤から、最新の分子標的治療薬の問題点、臨床試験結果をもとに、現在の悪性腫瘍への targeting therapy から individualized therapy に至る取組みについて概論する。

Non-cytotoxic molecular target-based drug

近年、癌細胞の遺伝学的特徴である、① 自己増殖性、② 増殖抑制シグナルの欠如、③ アポトーシス非感受性、④ 無限の複製能、⑤ 血管新生能力、⑥ 多臓器への浸潤能、転移能に着目し²⁾、これを解明していくことで増殖因子、シグナル伝達分子、接着分子、血管新生分子などを小分子化学物質(small molecule)、モノクローナル抗体、遺伝子発現ベクターなどを用いて制御し、癌の増殖・浸潤そして転移を抑制する分子標的治療薬の臨床開発が盛んに行われ、さらに臨床評価が行われている。

現在、国内外で分子標的治療薬に対する臨床試験が盛んに行われているが、その力点は、増殖因子および受容体、matrix metalloproteinase(MMP) inhibitor や血管新生阻害剤などの転移抑制剤、接着分子阻害剤にある。このようななか、receptor tyrosine kinase inhibitor が多く開発され、臨床応用されている。現在、本邦では 4 剤が保険適応を得ており、このうち、固形癌に対し適応を有する 3 剤を中心に取り上げた。

1. STI-571(imatinib mesylate, Glivec®)

慢性骨髄性白血病(CML)に対する tyrosine kinase inhibitor として開発された STI-571 は、Bcr-Abl tyrosine kinase の活性を抑制することにより抗腫瘍効果を示す²⁾。これまでの interferon alfa と low-dose cytarabine の併用療法と STI-571 との第Ⅲ相臨床試験が報告され STI-571 の有効性が報告されている。

STI-571 は c-Abl, Bcr-Abl や platelet-derived growth factor receptor(PDGFR) tyrosine kinase の阻害を行うが、PDGFR に似た c-kit に対しても作用しリン酸化の抑制を行うことが示された³⁾。これにより、c-kit(CD 117)を発現する gastro-

intestinal stromal tumor (GIST) に対し、第 I、II 相臨床試験で有効性は証明され、CML と同様既存の治療に変わる薬剤として注目を集めている⁴⁻⁷⁾。

さらに、最近では hypereosinophilic syndrome (HSE) の患者に認められる、染色体 4q12 の中間欠損により生じた Fip1-like 1 (*FIP1L1*)-PDGFR (*PDGFRA*) gene は自己活性する tyrosine kinase であり、これに対する STI-571 の有効性が報告されている⁸⁾。

2. ZD1839 (gefitinib, Iressa®)

EGFR (上皮成長因子受容体) tyrosine kinase inhibitor である ZD1839 は、EGFR の tyrosine kinase の ATP 結合部位における ATP との競合作用を有し、tyrosine kinase の自己リン酸化を阻害することにより抗腫瘍効果を示すと考えられる⁹⁾。実際に、EGFR はさまざまな固形癌において過剰発現が認められ、臨床上的予後や進展度と相関するとの報告がされている。ZD1839 には第 I 相臨床試験が本邦で行われたものを含み四つある。この臨床試験において投与規定因子は下痢、肝障害であり、最も多い副作用は脂漏性皮膚疹であった。ほとんどの症例で血液毒性を認めず、これは従来の抗がん剤とは異なる毒性プロファイルを示した。

日本で実施された第 I 相臨床試験では、23 例の非小細胞癌 (NSCLC) のうち 5 例で PR (partial response) を認めている (このうちすべての症例が腺癌であった)。この第 I 相臨床試験の結果により、第 II 相臨床試験 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer) IDEAL-1, 2 が日本、欧米で実施された。その結果は、従来の抗悪性腫瘍薬を用いた既治療例に対する第 II 相臨床試験の成績を上回り、以後、NSCLC 治療の一つの選択肢となった¹⁰⁻¹²⁾。

さらに、第 III 相臨床試験として行われた (Iressa NSCLC Trials Assessing Combination Therapy) INTACT-1, 2 (1 では gemcitabine と cisplatin, 2 では carboplatin と paclitaxel との併用) 比較試験では、いずれも ZD1839 の追加効果は認められなかった^{13,14)}。

表 3 IFL/BV vs IFL²¹⁾

	IFL/ Placebo	IFL/ BV	p-value
Randomized	412	403	
Rx past progression on study	48	110	
Median survival (mos)	15.6	20.3	0.00003
PFS (mos)	6.24	10.6	<0.00001
ORR (CR+PR)	35%	45%	0.0029
Duration of response (mos)	7.1	10.4	0.0014
Grade 3/4 bleeding	2.5%	3.1%	
Any thromboembolism	16.1%	19.3%	
Grade 3 proteinuria	0.8%	0.8%	
Grade 3 hypertension	2.3%	10.9%	

3. Trastuzumab (Herceptin®)

Her-2/neu に対する monoclonal 抗体であり、乳癌患者では約 25% は、癌に Her-2/neu の過剰発現を認める¹⁵⁾。また、trastuzumab は preclinical studies では Her-2/neu が強陽性である腫瘍細胞に効果があることが示され¹⁶⁾、従来の化学療法を受けたことのある患者のうち、Her 2 陽性 (Fish 法陽性) 例に単独で投与すると、その奏成功率は 21~36% であった^{17,18)}。

さらに化学療法 + trastuzumab 併用治療 (doxorubicin と cyclophosphamide, あるいは doxorubicin と paclitaxel) との比較試験では、化学療法単独群よりもすぐれていた (25.1 カ月 vs 20.3 カ月, $p=0.05$)¹⁹⁾。しかし、doxorubicin と併用することにより、心毒性をきたすことが報告され、現在、taxanes などの新規抗悪性腫瘍薬の併用が検討されている²⁰⁾。

4. その他の報告

2001 年の CML に対する STI-571 の有用性が報告されてから、癌に対する分子標的治療薬に対する注目は一段と高まり、2003 年の America Society of Clinical Oncology (ASCO) でも C225 (EGFR monoclonal 抗体, cetuximab), VEGF (血管内皮細胞増殖因子) に対する monoclonal 抗体である bevacizumab (Avastin®), farnesyltransferase inhibitor (R 115777) などの臨床試験が盛んに行われ報告されている。

表 4 CPT-11/C225 vs C225²²⁾

	CPT-11/C225	C225	p-value
PR	22.9%	10.8%	0.0074
CR+PR+SD	55.5%	32.4%	0.0001
TTP(mos)	4.1	1.5	<0.0001
MST(mos)	8.6	6.9	0.48

(1) Receptor-targeted antibodies/ligands

明らかな有効性を示した治療薬として bevacizumab (Avastin[®]) は、前臨床試験においてさまざまな腫瘍に対する抗腫瘍効果を呈し、第Ⅱ相臨床試験においても大腸癌などの癌に有効性を示している。

今回、第Ⅲ相臨床試験として未治療結腸癌に対する irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin (IFL 療法) と IFL 療法 + bevacizumab の比較試験が行われ、表 3 に示すように bevacizumab 併用群の治療成績がすぐれていた²¹⁾。これは血管新生阻害剤が臨床において survival benefit をもたらした世界初の第Ⅲ相臨床試験である。転移性結腸・直腸癌に対し first-line として標準的治療法である IFL 療法と bevacizumab の併用は、臨床的に有意義であり、統計学的に有意な生存期間の延長をもたらした結果として注目された。一方、転移性乳癌に対する capecitabine 単独と bevacizumab 併用の臨床試験では bevacizumab の有用性は証明されていない。

さらに、irinotecan 抵抗性の転移性結腸癌・直腸癌に対する C225 (cetuximab) と irinotecan の併用療法と irinotecan の第Ⅱ相臨床試験の結果が報告され、併用群の奏効率は 20% を超え、今後の検討結果が期待されている (表 4)。ほかに cG 250 (WX-G250), 2C4 (pertuzumab) などの臨床試験が行われている。

(2) Antiangiogenic and antimetastatic agents

VEGF に対する治療薬は、VEGF または VEGF receptor に対する中和抗体と VEGFR 2 tyrosine kinase inhibitor に大別される。上記、bevacizumab 以外の VEGF tyrosine kinase inhibitor, MMP inhibitor などがあるが、結果はすべて negative である。CEP-7055, VEGF trap の第Ⅰ相臨床試験が行われ、第Ⅱ相臨床試験が計画されている。

(3) Tyrosine kinase inhibitors

ZD6474 は、血管新生阻害剤を主作用として臨床試験が開始されたが、NSCLC に対し投与され 9 例中 5 例に腫瘍縮小を認めている²³⁾。

OSI-774 (Tarceva[®], erlotinib HCL) は、ZD1839 に似た化学構造を示し、NSCLC に対する第Ⅱ相臨床試験で 12.5% の奏効率を示した。しかし、第Ⅲ相臨床試験の結果は talent, tribute の結果は negative であり、抗悪性腫瘍薬単独による治療成績と差を認めなかった²⁴⁾。SU11248 は GIST, 甲状腺癌や腎臓癌に対する第Ⅰ相臨床試験を実施中である。ほかに、EKB-569, CI-1033, CEP-701 に対する報告がされているが、明らかな抗腫瘍効果は報告されていない。

(4) Pro-apoptotic agents

CYC202 は CDK/cyclin E の抑制剤であり、G 2/M 期で作用する。Aminopeptidase inhibitor である aprotinin は頭頸部腫瘍、大腸癌に対し有効性が示唆されている。

Pharmacogenomics

近年、遺伝子研究の急速な進歩により、ヒト遺伝子情報のすべてが解読された。このようななか、個々の一塩基の違い single nucleotide polymorphism (SNP) の遺伝子情報の違いが多く疾患の原因となっていることが示されている。癌化学療法を行った場合の薬物の代謝・排泄能の個人差が、SNPs により生じている可能性に着目し、薬物動態と遺伝子変化との関係を検討する研究が行われている。本邦においても taxanes, irinotecan, gemcitabine などの抗悪性腫瘍薬のトランスポートと代謝に関する遺伝子の SNP と薬物動態、薬力学の関係がミレニアム・プロジェクトの一環として研究されている。

cDNA array

治療成績を規定しているものは、化学療法に不反応な耐性細胞である。この耐性細胞を鑑別する手段として生物学的特性の解明が必須と考えられた。最近では ras, p53, Her-2/neu などの遺伝子異常や異常発現について見識は高まり、上述のように、これ

らに対する分子標的治療薬の臨床試験が盛んに行われている。しかし、癌細胞の遺伝子変化のうち治療対象として最適の標的因子の同定を行えていないのが現状である。

従来、細胞や組織の遺伝子発現の解析は、ノーザンブロット法やRT-PCR法により行われてきたが、分子生物学の発達、また、多遺伝子異常であることより解析を必要とする遺伝子数は急激に増加した。したがって、多数の遺伝子を一度にスクリーニングできる解析法が必要と思われる。

cDNA array は、癌関連遺伝子をはじめ各種遺伝子cDNAを陽性荷電のナイロン膜状に配列したものであり、既知および未知遺伝子の発現を解析できる。特異的に発現抑制を受ける遺伝子を同定することにより、抗がん剤作用のメカニズムや耐性機構を検討しうる。個々の患者、腫瘍の遺伝子発現プロフィールより薬物の反応性を予測することによりindividualized therapyが可能となることを期待したい。

Drug delivery system(DDS)

分子標的療法に注目が集まりつつある現在においても、癌化学療法における中心的薬剤は細胞傷害性抗悪性腫瘍薬がほとんどである。しかし、その効果の選択性が乏しいことより、治療効果を得るために必要な用量での副作用は回避不能である。有効成分を体内の目的とする癌の部位・組織へ、効率よく搬送するための仕組みを持つ薬剤がDDS製剤である。これは、高分子キャリアやマイクロカプセルなどと組み合わせることにより①EPR(enhanced permeability and retention)効果、②passive targeting、③active targetingを介し腫瘍血管から腫瘍組織に移行し作用し、薬剤の遊離抑制を行うことで腫瘍集積性を保つ。しかし、DDS抗がん剤は細網内皮系による貪食の促進をきたすことによる血中滞留性の低下、EPR効果の低下をきたしやすく生体適合性(biocompatibility)も問題となる。したがって、最近ではステルス効果を持つDDS製剤が検討されている。

現在、DX-8951(exatecan mesylate)、

表 5 Clinical trials of target-based drugs

Phase I clinical trials
Dose finding(RD), PK,
PD(Target effect, Clue for antitumor or activity)
Phase II clinical trials
Confirmation of RD, Toxicity,
Determination of antitumor activity(Tumor shrinkage, Time to progression, Target effect)
Phase III randomized trials
Survival benefit, TTP, QOL

表 6 Obituary target-based drugs

Marimastat	MMPI	SCLC, Pancreas	Phase III	PASCO 20 : 11 2001
Prinomastat	MMPI	NSCLC, Stomach	Phase III	PASCO 19 : 730 2000 PASCO 19 : 929 2000
Tanomastat	MMPI	NSCLC, SCLC	Phase III	PASCO 21 : 1183 2002
Trastuzumab	Her-2	NSCLC	Phase III	PASCO 21 : 1185 2002
ZD1839	EGFR-TKI	NSCLC	Phase III	Ann Oncol 13 : 4, 468 : 2002

表 7 Translational study

1. Translational study—classification
2. Translational study—diagnosis
3. Translational study—drug development
4. Translational study—pharmacokinetics, pharmacogenetics, pharmacodynamic studies based on genomics
5. Translational study—clinical trials
6. Reverse translational study

NK 911(polymer micelle encapsulated doxorubicin)やliposomal doxorubicin(Doxil®)などの臨床試験が最新学会でも報告されており、本邦においても第Ⅱ・Ⅲ相臨床試験中である。

Clinical trial and translational study of target-based drugs

分子標的治療薬を実際、臨床に使用するにはその有効性をtranslational studyや臨床試験により証明する必要がある。

1. Clinical trial of target-based drugs

分子標的治療薬と細胞傷害性抗悪性腫瘍薬では、①開発の過程、②臨床試験のデザインや方法の違いを理解するのも重要である(表5)。

これまで臨床試験がさまざまな分子標的治療薬に

おいて行われているが、MMP inhibitor, VEGF tyrosine kinase inhibitor, RAS farnesyl transferase inhibitor, また、NSCLC への trastuzumab の有効性が示されないなど、negative data(表 6)を積み上げている要因には上記に加え、対象となる標的分子の的確性も評価の対象となる。

2. Translational study of target-based drugs

Translational study(表 7)は、基礎研究結果を臨床に翻訳し治療効果を高めようとするものである。また、translational study は非臨床から第 I, II, III, IV 相のすべての臨床試験に関わる重要な学問体系といえる。標的分子の意義、標的分子に対する効果、標的分子に対する効果と治療効果との相関を検討するうえで重要なものと考えられる^{25,26)}。

結 語

既存の抗がん剤に加え、分子標的治療薬の出現により確実に治療の選択肢が広がりつつある。一方で、臨床試験における negative data が築かれつつあるなかで、その臨床試験のデザイン、標的分子の適格性を検討し、translational study によって効果の予測性の高い surrogate marker の検討を行うことで、その有効性がさらに向上すると期待され、pharmacogenomics や DDS 研究の進歩により individualized therapy への可能性は高まっている。

文 献

- 1) Frei E 3d: Curative cancer chemotherapy. *Cancer Research* 45: 6523-6537, 1985.
- 2) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al.: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat med* 2: 561-566, 1996.
- 3) Heinrich MC, Griffith DJ, Wat CL, Ott KA, Zingler AJ: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 96: 925-932, 2000.
- 4) Heinrich MC et al.: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 96(3): 925-932, 2000.
- 5) Tuveson DA et al.: STI 571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: Biological and clinical implications. *Oncogene* 20(36): 5054-5058, 2001.
- 6) Van Oosterom AT et al.: Safety and efficacy of imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal

- tumours: A phase I study (European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group). *Lancet* 358(9291): 1421-1423, 2001.
- 7) Demetri GD et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine* 347(7): 472-480, 2002.
- 8) Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD et al.: A Novel Kinase Created by Fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* Genes as a Therapeutic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med* 348: 1201-1214, 2003.
- 9) Woodburn Jr: The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 82: 241-250, 1999.
- 10) Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N et al.: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD 1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 14(6): 922-930, 2003.
- 11) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K et al.: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21(12): 2237-2246, 2003.
- 12) Kris MG et al.: A phase II trial of ZD 1839 (Iressa) in advanced non-small cell lung cancer patients who had failed platinum and docetaxel based regimens (IDEAL-2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 292a, 2002, (abombstrut).
- 13) Giaccone G et al.: A phase III trial in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (INTACT-1). *Ann Oncol* 13(Suppl 5): 40a, 2002.
- 14) Johnson DH et al.: ZD 1839 (Iressa) in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (INTACT-2). *Ann Oncol* 13(Suppl 5): 4680a, 2002.
- 15) Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM et al.: p 185 HER 2 monoclonal antibody has anti-proliferative effects *in vitro* and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 9(3): 1165-1172, 1989.
- 16) Watanabe M, Wallace PK, Keler T, Deo YM, Akewanlop C et al.: Antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP) and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of breast cancer cells mediated by bispecific antibody, MDX-210. *Breast Cancer Res Treat* 53(3): 199-207, 1999.
- 17) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al.: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER 2 monoclonal antibody in women who have HER 2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17(9): 2639-2648, 1999.
- 18) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC et al.: Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J clin oncol* 20: 719-726, 2002.
- 19) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. *N Engl J Med* 344(11): 783-792, 2001.
- 20) Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al.: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20(5): 1215-1221, 2002.

- 21) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. : Bevacizumab(a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor)prolongs survival in first-line colorectal cancer(CRC) : Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. Proc Am Soc Clin, 2003, (abstr 3646).
- 22) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H et al. : Cetuximab(C 225) alone or in combination with irinotecan(CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor(EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer(MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol 22 : 252, 2003, (abstr 1012).
- 23) Minami H, Ebi H, Tahara M, Sasaki Y, Yamamoto N et al. : A phase I study of an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor ZD 6474, in Japanese patients with solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : 194, 2003, (abstr 778).
- 24) Erlotinib BP : a new therapeutic approach for non-small cell lung cancer. Expert Opin Investig Drugs 12(8) : 1395-1401, 2003.
- 25) Saijo N, Nishio K, Tamura T : Translational and clinical studies of target-based cancer therapy. Int J Clin Oncol 8(4) : 187-192, 2003.
- 26) Saijo N, Tamura T, Nishio K : Strategy for the development of novel anticancer drugs. Cancer Chemother Pharmacol 52 Suppl 1 : S 97-101, 2003.