



## 표적치료제의 모든 것 소분자 키나제 억제제(1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

소분자 키나제 억제제(small molecule kinase inhibitor)는 신호전달경로(signal transduction pathway)를 표적으로 하므로 넓은 의미로는 신호전달경로 억제제라고 한다. 소분자 키나제 억제제는 모두 경구제로서, 2001년 최초로 승인된 BCR-Abl 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)인 imatinib (글리벡, Gleevec®)이 만성 골수성 백혈병 환자에게 탁월한 임상 효과를 보이면서 시작되었다. 이어 2003년 암세포 성장에 필요한 상피 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 티로신 키나제 억제제인 gefitinib (이레사, Iressa®)이 비소세포폐암에 승인되었다. 그 후 계속적으로 개발되면서 현재 약 30여 종의 약제가 임상에서 주로 항암제로 사용되고 있다.

### 소분자(small molecule)란 무엇인가?

소분자는 분자량이 900 daltons 이하(임상적으로는 600 daltons 이하)인 유기 화합물로서 세포막을 쉽게 통과하여 세포 내 작용 부위에 도달할 수 있다. 약리적으로 소분자는 생물학적 표적(단백질 또는 핵산 등)과 결합하여 세포 신호 전달(cell signaling) 등 표적의 활동 또는 기능을 변화시키는 effector (작용인자)로서의 역할이 가능하다.

### Kinase (인산화효소)란 무엇인가?

Kinase는 ATP와 같은 고에너지 분자의 인산화반응(phosphorylation)을 촉매하는 인산전달효소(phosphotransferase)로, phosphorylase (인산기를 추가하는 반응을 매개하는 가인산분해효소)와 phosphatase (인산기를 제거하는 반응을 매개하는 인산가수분해효소)의 역할을 한다.

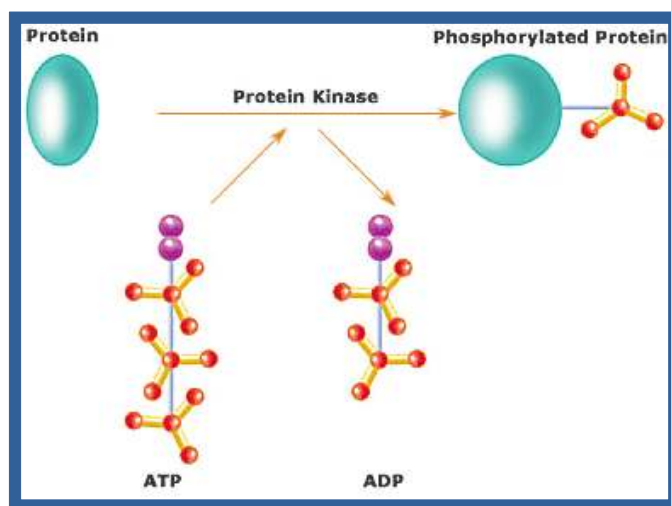
단백질, 지질 또는 탄수화물은 인산화 과정에 따라 활성, 반응성 또는 다른 분자와의 결합능력 등이 달라진다. 따라서 kinase는 물질 대사, 세포 간 신호 전달, 단백질 조절, 세포 수송, 분비 및 그 밖에 수많은 세포 반응 경로에 매우 중요한 역할을 하는데, kinase의 대부분은 protein kinase (단백질 인산화효소)이다.

### ▲Protein kinase (단백질 인산화효소)

Protein kinase는 단백질의 인산화를 통하여 단백질의 다양한 기능적 변화를 일으킨다. 예를 들어 단백질의 활성을 증가 또는 감소시키고, 안정화 또는 분해시키기도 하며, 특정한 세포 구획에 위치시키기도 하고, 다른 단백질과의 상호작용을 개시 또는 교란시킬 수도 있다.

인간 유전자에는 500여 종의 protein kinase가 있는데, 이는 전체 유전자의 약 2%에 해당한다.

이러한 kinase는 전체 인간 단백질의 30% 이상을 변화시키고, 세포 내 신호전달경로(intracellular signal transduction pathway)에 핵심적으로 관여한다.



Protein Kinase (출처: www.wikipedia.org)

### ▲Tyrosine kinase (TyK, 티로신 키나제)

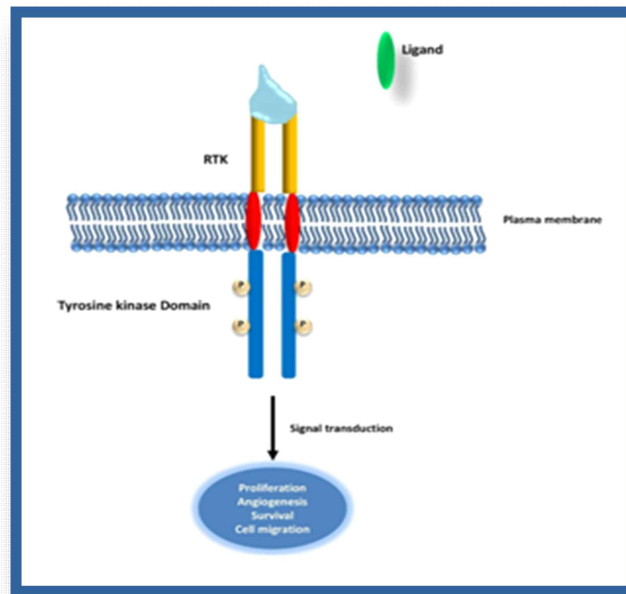
Protein kinase의 한 종류인 tyrosine kinase는 세포 내 ATP로부터 한 개의 인산기를 tyrosine에 전달하여 세포 기능을 'on' 또는 'off' 한다. 즉, 한 개의 인산기가 tyrosine과 결합하는 것을 단백질의 인산화라 하는데, 이는 세포 내 신호 전달과 세포 활동을 조절하여 정상 세포의 성장 등에 중요한 역할을 한다. 하지만 과도한 tyrosine kinase 활성화는 암 및 자가면역 질환 등을 일으킨다.

## Receptor tyrosine kinase (RTK)란 무엇인가?

인체는 외부에서 자극이 발생하면 세포막에 있는 수용체를 통해 이를 인지한다. 이 수용체는 크게 세포 밖에 노출된 세포 외 부분, 세포막 통과 부분 그리고 세포 내 부분이 있는데 이를 모두 합쳐 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine kinase, RTK)라 한다. RTK의 세포 외 부분은 특정 ligand가 결합하는 부분이며, 세포 내 부분은 ligand에 의하여 활성화된 신호를 세포 내로 전달하는 기능을 한다.

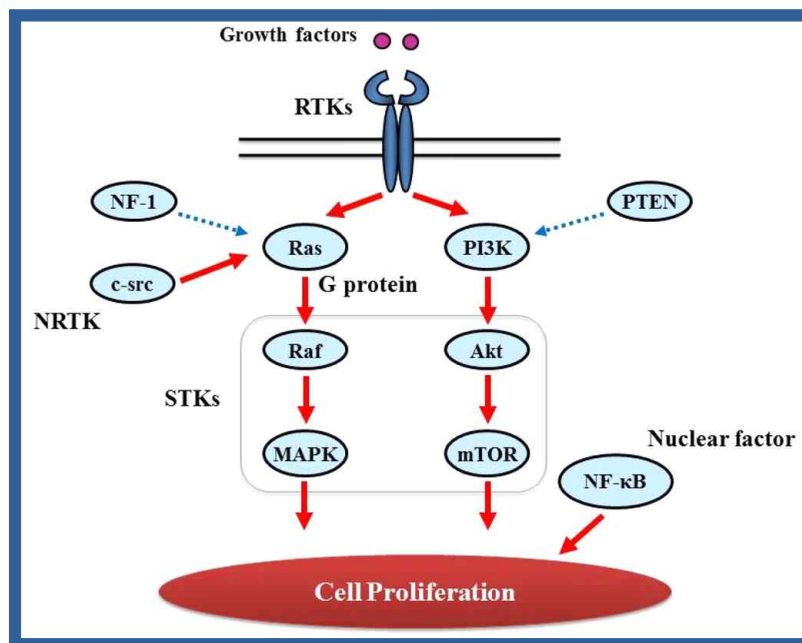
RTK에는 EGFR, VEGFR, PDGFR 등이 있다. 대부분의 악성 종양은 이러한 세포의 정상적인 신호전달 체계가 유지되지 못하고 과활성화되는 상황을 맞이하면서 발생하게 되는데, 이러한 상황은 몇 가지 과정에 의해 유발된다. 첫 번째는 수용체 자체나 혹은 수용체에 결합하는 ligand의 과발현이다. 두 번째는 RTK 염기 서열의 돌연변이(mutation)이다. 이는 ligand-수용체 결합이 이루어지지 않더라도 자체적인 활성화

으로 세포 내 성장신호가 전달되는 결과를 초래한다. 세 번째는 tyrosine kinase가 세포의 다양한 기능을 담당하는 최종 단백질과의 관계에서 비정상적인 활성을 유발하는 것이다.



Receptor Tyrosine Kinase (출처: www.mdpi.com)

또한 non-receptor tyrosine kinase (nRTK)는 세포질 내에서 인산화 과정을 촉매하는 효소로서 ATP를 단백질의 tyrosine 잔기(residue)로 이동시킨다. nRTK는 세포 내 기능을 'on' 또는 'off'하는 작용을 하면서 세포의 성장, 증식, 분화, 부착, 이주, 세포 사멸(apoptosis) 등 세포 내 기능을 조절한다.



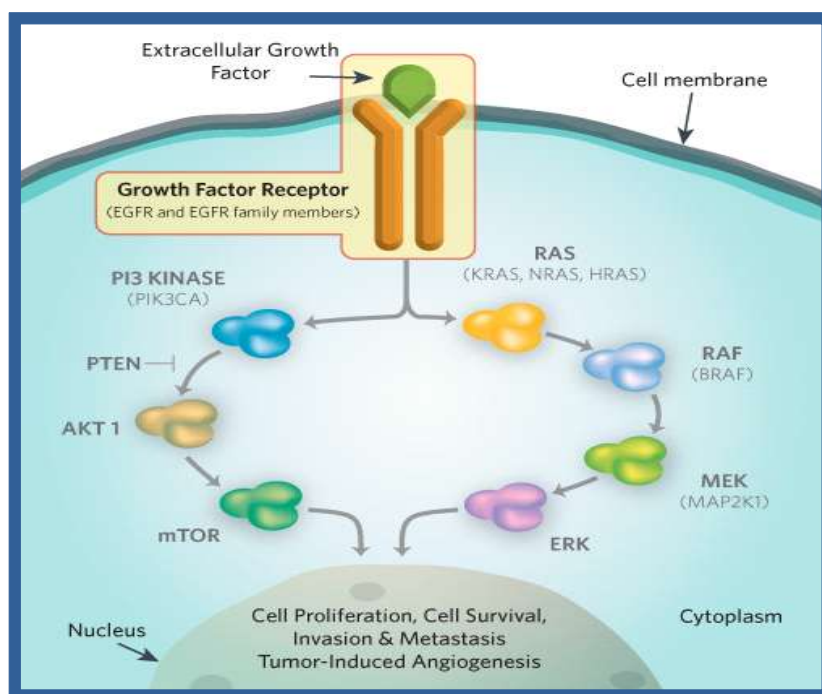
RTK and nRTK (출처: www.mdpi.com)

## RTK에는 어떤 종류가 있는가?

### ▲상피 성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)

EGFR은 RTK 중 가장 먼저 밝혀진 성장인자 수용체로서 상피 세포의 표면에 발현되는데, 세포주기 조절 분자 계열(class)인 단백질 tyrosine kinase의 성장인자 수용체군(family)에 속한다. EGFR은 HER (human epidermal growth factor receptor)-1, HER-2, HER-3, HER-4 등 네 가지가 있다. EGFR의 세포 외 domain에 ligand가 결합하게 되면 tyrosine kinase의 활성화 과정을 거친 후, 세포 내로 세포성장신호가 전달되어 이에 따라 암세포의 생존이나 증식, 전이가 일어난다.

EGFR은 EGF나 TGF 등의 ligand와 결합하면 homo 또는 heterodimerization이 되어 그 하위의 신호 전달 체계를 활성화시키며, PI3K-AKT-mTOR 경로 및 RAS-RAF-MEK-MAPK 경로를 통해 세포 증식, 세포 생존, 혈관 신생 및 전이 등이 활성화된다.



EGFR Activation (출처: www.nature.com)

따라서 암세포의 표면에 EGFR이 발현되면 암세포의 성장과 분화 등 생존에 관여하는데, 간세포암의 경우 암 조직 중 66%에서 EGFR이 과발현된다. 이외에 여러 고형암에서도 동일 수용체의 발현 증가가 보고되었다. 또한 EGFR은 비소세포폐암(NSCLC, non small cell lung carcinoma)의 약 50~80%에서 과발현되며, 과발현이 있는 경우 예후가 불량하다.

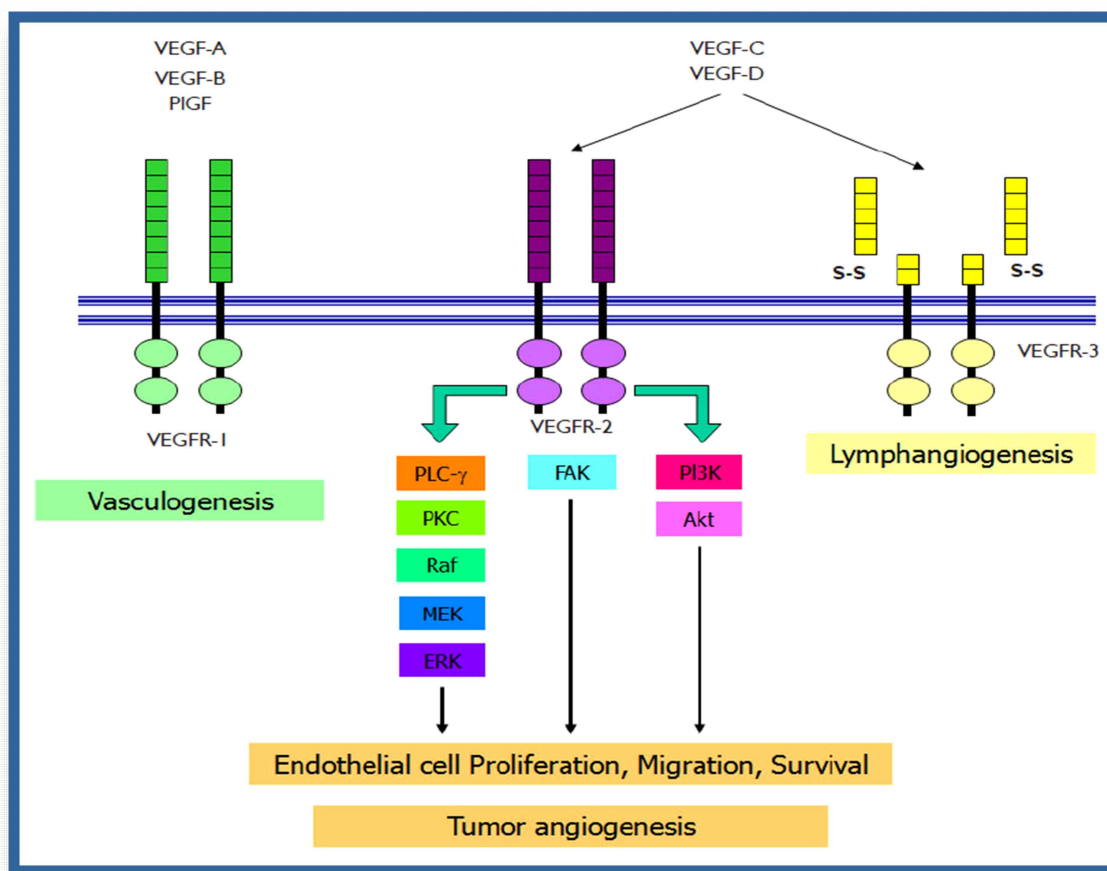
EGFR-TKI (tyrosine kinase inhibitor)는 EGFR intracellular domain의 tyrosine kinase에 선택적으로 결합하여 ATP가 결합하는 것을 억제함으로써 하위 신호경로를 차단한다. 해당 약제로 gefitinib, erlotinib,

afatinib 등이 있다.

### ▲혈관 내피 성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)

VEGF에는 6가지의 아형(VEGF-A, -B, -C, -D, -E, and -F)이 밝혀져 있고, 각각의 아형과 반응하는 수용체는 3가지(VEGF-1, -2, -3)가 존재한다고 알려져 있다. VEGF-A는 VEGFR-1, -2를 통해서 신호 전달 체계를 활성화시키는데, 이는 혈관 내피세포의 증식, 이동, 생존을 촉진시킨다. 또한 VEGF-C와 D는 VEGFR-2, VEGFR-3와 결합하여 신생 림프관 및 혈관 형성을 유도한다. 그리고 VEGF는 대장암에서 높게 나타나는데, 이 중 VEGF-A는 다른 아형에 비해 특히 더 높게 나타나며, 이렇게 높은 VEGF-A는 대장암의 침윤성이나 진행 정도에 큰 영향을 미친다. 이에 최근에는 재발성 또는 4기 결장직장암 환자에서 항암치료와 더불어 VEGF의 억제를 목적으로 하는 표적치료가 사용되고 있으며 생존율의 향상도 보고되고 있다.

VEGF는 신생혈관 형성에 가장 중요한 역할을 하는데 VEGF 이외에도 FGF, PDGF, PlGF (placental growth factor) 등도 관련된다. VEGF의 신호전달 경로도 EGFR 경로와 비슷하게 PI3K-AKT-mTOR 경로 및 RAS-RAF-MEK-MAPK 경로를 통해 일어난다.



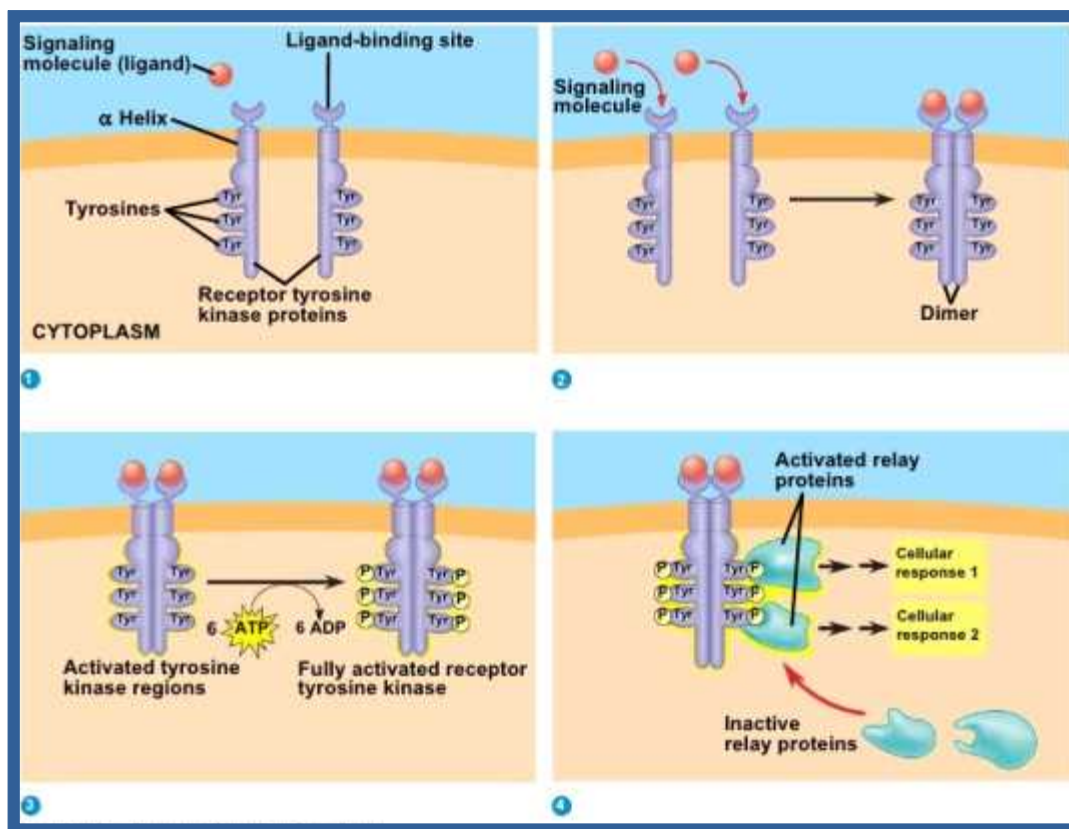
VEGF and Tumor Angiogenesis (출처: [www.jtd.amegroups.com](http://www.jtd.amegroups.com))

## 신호 전달(signal transduction)이란 무엇인가?

일반적으로, 세포들 간의 정보 교환은 외부 인자(성장인자, 신경전달물질, 호르몬 등)의 신호가 세포막에 존재하는 수용체에 인식되면서 세포 내로 전달되고 다양한 경로를 통해 신호가 핵 내로 전달된다. 이로 인해 세포막의 투과성, 운반성 또는 전기적 상태와 세포의 대사, 분비, 증식, 분화, 수축 작용 등이 일어난다.

인체 성장인자(growth factor, 예: EGF, VEGF, PDGF, FGF 등)의 경우, 외부 성장인자가 RTK (EGFR, VEGFR, PDGFR, FGFR 등)와 결합하여 활성화되면 정상 세포의 성장과 분화에 중요한 역할을 한다. 그러나 어떤 상황에서는 tyrosine kinase가 돌연변이되거나 과발현되어 조절 기능이 저하되면 무한 성장하는 암을 유발할 수 있다.

외부의 신호 분자(ligand)인 성장인자가 RTK의 세포 외 부분에 있는 수용체에 결합하여 세포질(cytoplasm) 내 RTK의 tyrosine kinase가 활성화되면, 이중체(dimer) 상에서 서로의 tyrosine을 인산화 시킨다. 이와 같은 tyrosine의 인산화 과정은 세포 외의 자극에 대한 신호를 세포 내로 전달하는 가장 중요한 과정이 된다.



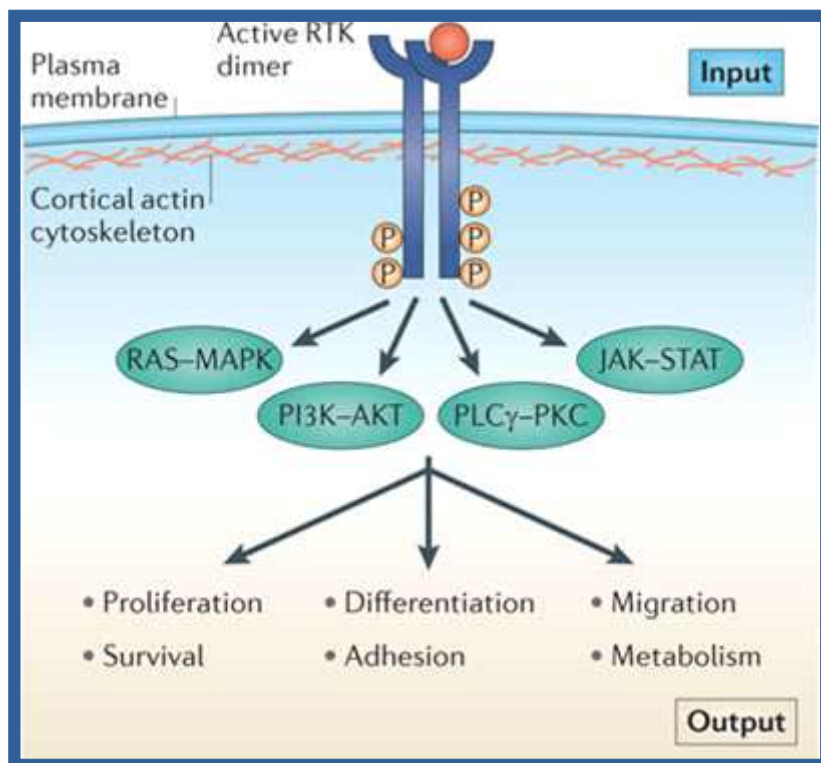
Signaling Transduction (출처: [www.quizlet.com](http://www.quizlet.com))



## 신호전달경로(signal transduction pathway)란 무엇인가?

신호전달경로는 궁극적으로 신호를 핵 내로 전달하여 세포의 증식(proliferation), 분화(differentiation), 이주(migration), 생존(survival), 부착(adhesion) 및 대사(metabolism)를 돕기 위함이다. 신호전달경로는 세포 내부의 매우 다양한 신호전달체계와 서로 연결되어 상호 작용하기 때문에 단순히 효소나 단백질의 작용과는 다르다.

주요 신호전달경로는 JAK/STAT 경로, MAPK/ERK 경로 등이 있는데, JAK/STAT 경로는 protein-tyrosine kinase와 전사 인자 사이를 직접 연결시켜 protein-tyrosine 인산화는 전사 인자의 위치와 기능에 영향을 준다. 반면 MAPK/ERK 경로는 세포 표면과 핵 사이를 간접적으로 연결해주며, 최종적으로 protein-kinase 연쇄 반응에 의하여 핵에서 전사 인자의 인산화가 일어나도록 한다.



Signaling Transduction Pathway (출처: www.nature.com)

## 주요 신호전달경로(signal transduction pathway)란 무엇인가?

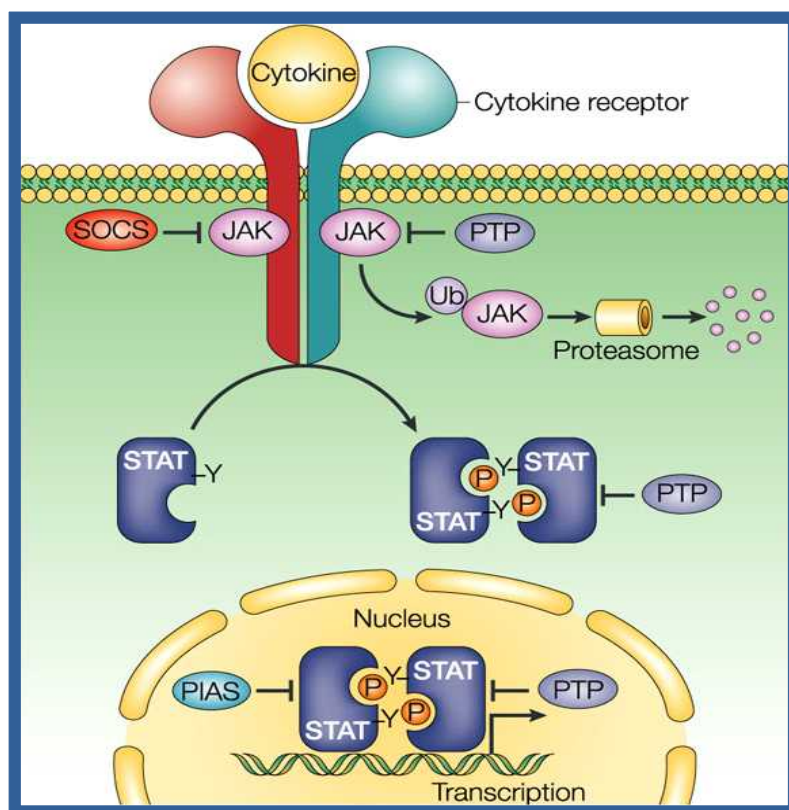
### ▲JAK/STAT 경로

JAK/STAT 경로의 핵심 인자는 STAT (signal transducer and activator of transcription) 단백질인데, SH2 (Src homology 2) 도메인을 갖는 전사 인자의 일종이다.

JAK (Janus kinase) 수용체는 이량체(dimer)로 되어 있는데, 평상시 ligand가 없을 때는 서로 떨어져 있다

가 외부의 cytokine 등과 같은 ligand가 결합하게 되면 이량체가 서로 붙게 된다. JAK가 활성화되면 이를 인식하여 STAT 단백질이 유도되고 마찬가지로 인산화된다. 인산화된 STAT은 이량체를 형성하고 핵으로 이동할 수 있게 되는데, 핵으로 이동한 STAT은 DNA에 결합하여 전사를 조절한다.

JAK/STAT 경로는 종종 SOCS (suppressor of cytokine signaling)나 PTP (protein tyrosine phosphatase)와 같은 억제 인자들에 의해 조절되며, 극단적인 경우는 ubiquitin (Ub)에 의해 JAK가 분해되어버리기도 한다. 특히 이 중에서 PTP는 상당히 광범위한 억제 효과를 갖고 있어서 JAK 말고도 STAT의 활성 역시 억제할 수 있다.



JAK/STAT Pathway (출처: www.nature.com)

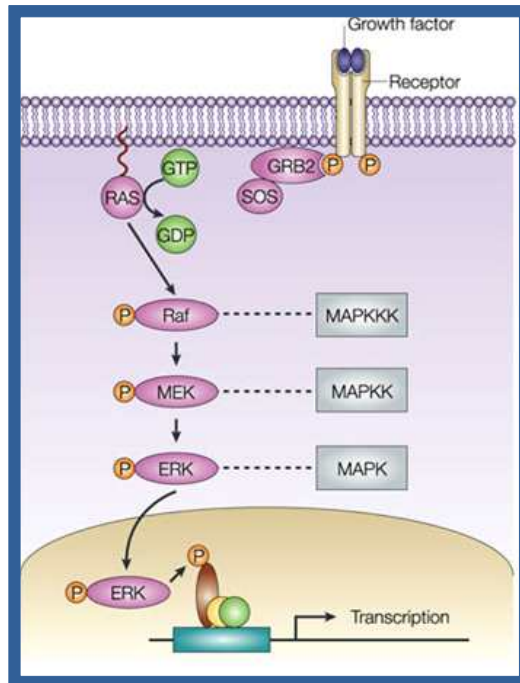
### ▲MAPK/ERK 경로

MAPK/ERK 경로는 JAK/STAT 경로와 마찬가지로 평소에는 ligand가 서로 떨어져 있다가 수용체에 ligand가 결합하면 이량체를 형성하는데, 이량체가 형성되면 수용체의 세포 내부 domain이 인산화된다. 그러면 GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2), SOS (son of sevenless)와 같은 단백질들이 이것을 인식하여 RAS와 상호작용을 하게 되는데, 이 과정에서 RAS는 GTP (guanosine triphosphate)를 소모하며 활성화된다.

활성화된 RAS는 RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) 및 MAPK (mitogen activated protein kinase) 단백질들을 단계적으로 활성화시켜 최종적으로 ERK (extracellular signal regulated kinase) 단백질을 활성화(인산화)함으로써 핵 내부로 진입할 수 있게 한다. 핵 내부로 들어간 ERK는 전사 조절 인자로 작용할 수 있다. 그러나 이러한 세포 내 신호 조절 기전 외에도 다른 요인에 의해 전사 조절 인자가 조절될 수 있다. 이



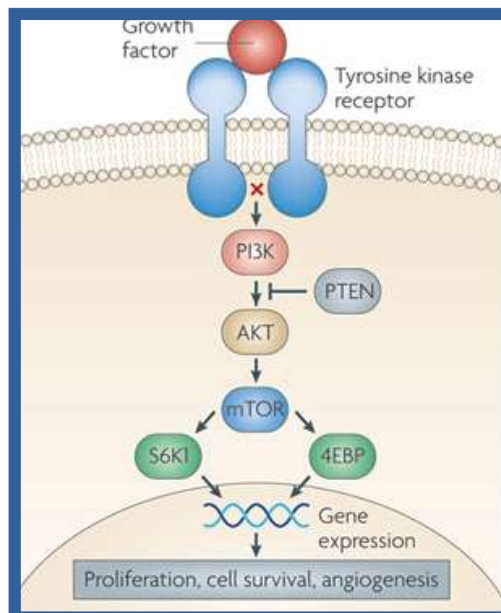
경로는 세포의 증식, 생존 및 분화 등 성장 발달과 큰 관계를 보이며 암 발생과도 연관되는 것으로 알려져 있다.



MAPK/ERK Pathway (출처: www.nature.com)

#### ▲PI3K/AKT/mTOR 경로

성장인자가 세포 표면에 발현된 다양한 수용체와 결합한 후 세포 내부의 tyrosine kinase가 활성화되어 발생한 신호 PI3K (phosphoinositide 3-kinase)가 효소를 활성화함으로써 세포 내로 신호가 전달된다. 전달된 신호에 의해 세포막으로 소집되어 활성화된 PI3K는 Akt (protein kinase B), mTOR (mammalian target of rapamycin)를 순차적으로 활성화시키며, 암세포의 증식, 분화, 생존, 이동 및 대사에 관여하는 단백질의 조절을 담당한다.



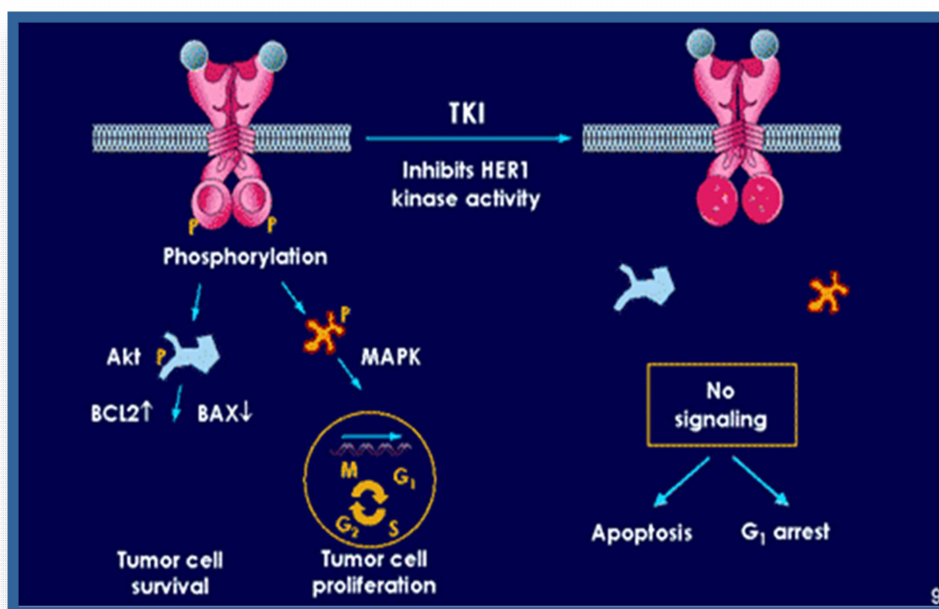
PI3K/AKT/mTOR Pathway  
(출처: www.nature.com)

## 소분자 키나제 억제제는 무엇인가?

암세포의 성장, 분화 및 생존에 있어 신호전달경로의 활성화가 중요한 역할을 하는데, 이 경로를 활성화 시키는 중요한 매개 효소들로는 티로신 키나제(tyrosine kinase), 프로테인 키나제 C (protein kinase C) 및 Farnesyl transferase 등이 있으며, 이러한 효소들의 활성을 억제하는 표적치료제들이 개발되어 사용되고 있다.

### ▲티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)

암세포의 성장에는 세포 표면에 존재하는 성장인자 수용체가 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 성장인자가 암세포 표면의 수용체에 결합하면 수용체가 활성화되면서 세포 내부의 신호전달체계를 활성화시켜 종양이 성장하고 침습하며 전이를 일으킨다. 표적치료제의 일종인 신호전달경로 억제제는 성장인자가 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 수용체의 활성화를 차단함으로써 암세포의 성장과 진행을 억제한다.



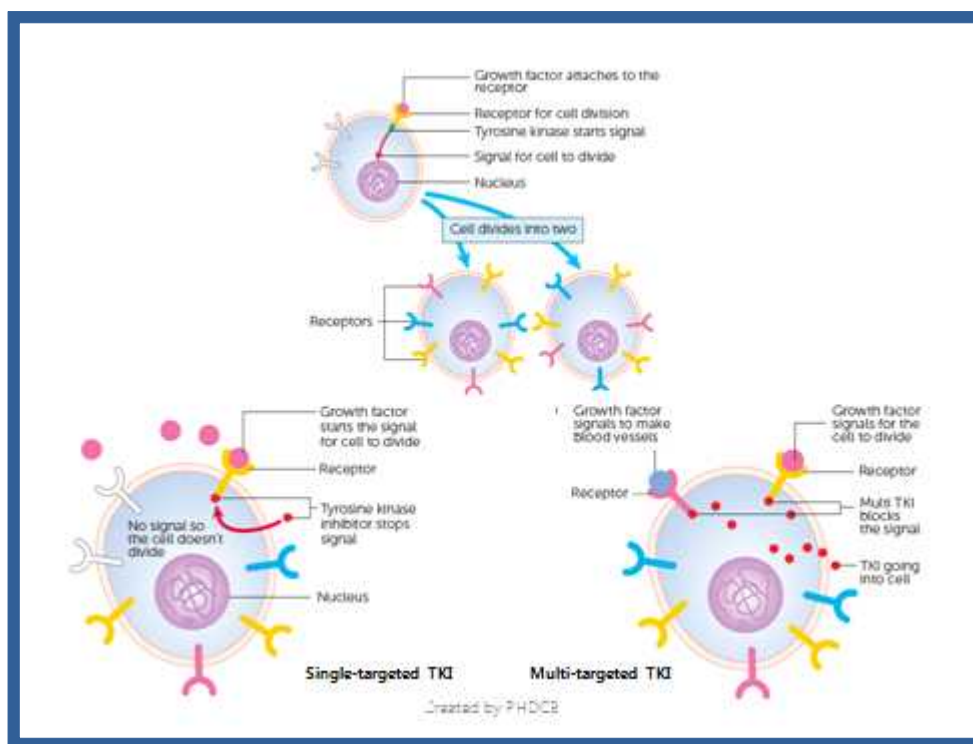
Tyrosine Kinase Inhibitor (출처: [www.keyword-suggestions.com](http://www.keyword-suggestions.com))

Tyrosine kinase는 세포 외 ligand가 세포질로부터 핵으로 중요한 정보를 운반하는 신호전달경로의 중요한 요소이다. EGFR이 tyrosin kinase의 군에 속하는 대표적 성장인자인데, 이 수용체가 비정상적으로 활성화되면 많은 종류의 암이 유발된다. 따라서 tyrosine kinase를 차단하면 항암제로서 작용할 수 있게 된다.

최초의 tyrosine kinase 억제제인 imatinib (제품명: 글리벡, Gleevec®)은 BCR-Abl tyrosine kinase의 ATP 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 이후의 신호전달 체계를 인산화시켜서 신호가 전달되는 것을 막음으로써 BCR-Abl의 tyrosine kinase로서의 역할을 차단하여 항암 효과를 나타낸다.

### ▲다중 표적 키나제 억제제(multiple-targeted kinase inhibitor)

키나제 억제제는 잠재적인 내성 기전, 약동학적 선택성, 종양 환경에 따라 장점과 단점을 가지고 있다. 대개 암은 여러 신호전달에 의해 발생하므로 다중 표적 키나제 억제제로 다양한 표적을 억제하는 것이 임상적으로 효과적일 수 있고, 약제 내성에 대해서도 단일에 비해 적을 수 있다. 그러나 다중 키나제 억제제는 다양한 경로를 차단하므로 선택성이 떨어질 수 있다.



Single-targeted TKI and Multiple-targeted TKI

## 혈관 신생 억제제(angiogenesis inhibitor)는 무엇인가?

### ▲혈관 신생(angiogenesis)

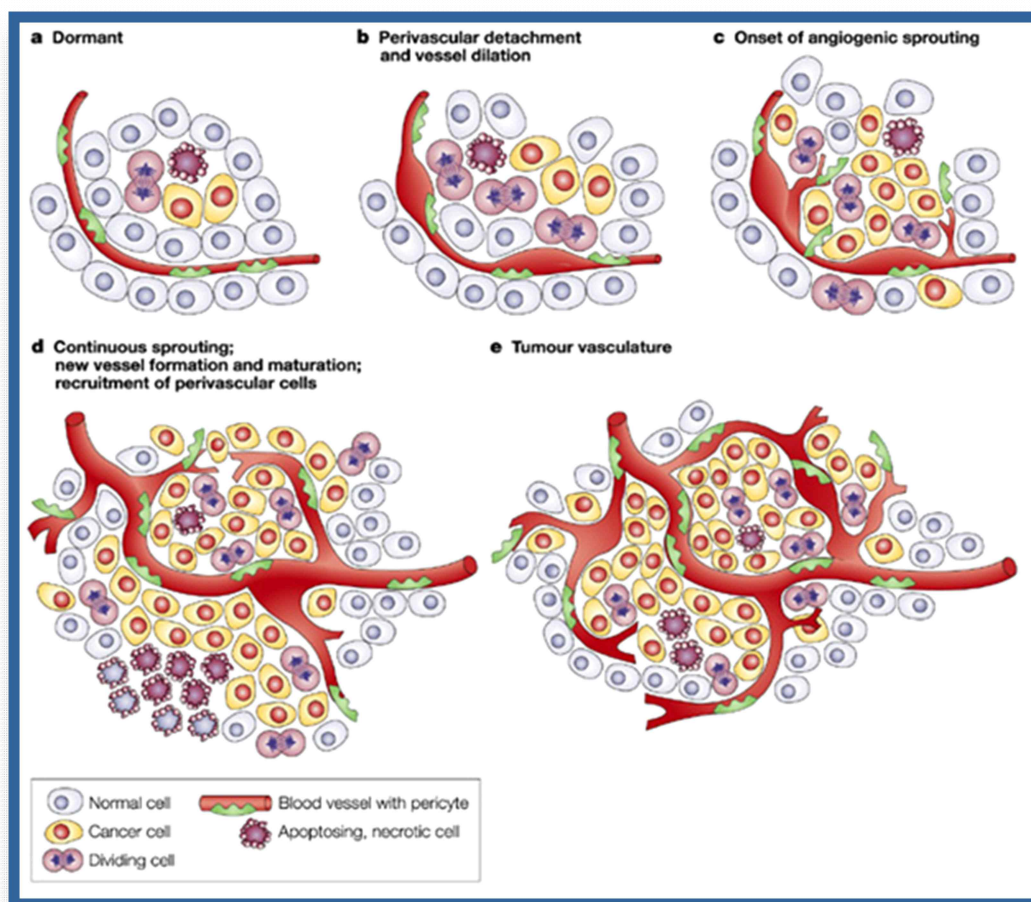
혈관 신생은 기존의 미세혈관으로부터 새로운 모세혈관이 형성되는 과정으로, 정상적으로는 배아의 발달 (embryonic development) 시, 상처의 치유, 주기적인 여성의 생식기 계통의 변화 때만 일어나며 그 외의 정상적인 조건에서는 거의 일어나지 않는다. 그러나 혈관 신생이 자율적으로 조절되지 못하고 병적으로 계속 성장하게 되면 여러 질환을 일으킨다. 혈관 신생에 관련된 질환으로는 혈관종, 혈관 섬유종, 혈관 기형 및 심혈관 질환인 동맥경화, 혈관 유착, 부종성 경화증이 있고 혈관 신생에 의한 안과 질환으로는 각막 이식성 혈관 신생, 혈관 신생성 녹내장, 당뇨병성 망막증, 신생 혈관에 의한 각막 질환, 반점의 변성, 익상편, 망막 변성, 후수정체 섬유증식증, 과립성 결막염 등이 있으며, 관절염과 같은 만성 염증성 질환, 건선, 모세관 확장증, 화농성 육아종, 지루성 피부염, 여드름과 같은 피부과 질환이 있으며, 암세포의 성장과 전이는 반드시 혈관 신생에 의존한다.

### ▲혈관 신생 질환

#### •암

암의 혈관 신생은 고형암을 향하여 기존의 혈관들로부터 모세 혈관이 뻗어나가는 과정을 통하여 일어나며, 이를 전자 현미경으로 관찰하면 일정한 패턴을 볼 수 있다. 암으로부터의 혈관 신생 자극에 대한 반응으로 기존의 혈관, 특히 모세혈관 후의 세정맥 주위 기저막이 분해되고, 그 다음은 혈관 내피 세포가 혈관으로부터 나와 암을 향해 이동한다. 이때 뒤에 따르는 세포는 DNA 합성과 세포분화를 하여 일단 미성숙한 새로운 혈관이 연장되면 가지를 만들고 혈관의 계제(loop)를 형성하면서 관형성의 과정을 거쳐 완전한 혈관조직망을 형성한다. 마지막으로 모세혈관이 기저막 또는 혈관주위 세포층에 의해 둘러 싸여져서 성숙한 모세혈관상을 형성한다.

혈관 신생은 종양에 두 가지 중요한 역할을 하는데, 첫째는 일차 종양과 전이된 이차 종양의 성장 및 증식에 필요한 영양과 산소를 공급하는 것이고, 둘째는 종양까지 침투한 신생 모세혈관들이 전이하는 암세포가 혈액 순환계로 들어갈 수 있는 기회를 주어 암세포가 온몸에 퍼져 전이(metastasis)가 되게 한다.



Angiogenesis (출처: [www.nature.com](http://www.nature.com))

#### •안과 질환

노인성 황반변성(macular degeneration), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 조숙아의 망막증, 신생

혈관성 녹내장 등은 주로 혈관 신생이 원인이 된다. 그중 당뇨병성 망막증은 당뇨병의 합병증으로 망막에 있는 모세혈관이 초자체를 침습하여 결국 실명이 되는데, 눈은 혈관이 가장 없는 조직이어서, 혈관이 성장하게 된다. 혈관 신생에 의한 안과 질환은 혈관 증식을 막지 못할 때 재발하므로 혈관 신생을 막아야 근본적인 치료를 할 수 있다.

#### ▲혈관 신생을 억제할 수 있는 방법

첫째, 특정한 혈관 신생 촉진인자의 활성을 감소시키는 방법이다. VEGF는 강력한 혈관 신생 촉진인자이며, 여러 가지 암세포에서 발현이 증가된다. 둘째, 혈관 내피세포의 성장 억제 또는 세포 사멸을 유도하는 방법이다. 암 조직은 저산소증이나 산도의 감소 등으로 인해 세포 사멸이 일어날 수 있는 환경이 쉽게 만들어지기 때문에 내피세포 생존인자(survival factor)가 필요하다. 현재 알려진 생존인자는 내피세포를 안정화시키는 pericytes, 세포-세포 간 결합에 관여하는 integrin, 혹은 VEGF, Ang-1 등이 있다. 셋째, 혈관 신생 촉진인자나 내피세포 생존인자들을 조절하는 간접인자들이 있는데, 이들의 작용을 억제하는 방법이다. 예를 들어, VEGF는 EGF, IGF 등으로 발현이 증가되기 때문에 이들의 작용억제를 통해 VEGF 발현을 억제할 수 있다. 넷째, 체내에 존재하는 혈관 신생 억제제인 angiostatin, endostatin, thrombospondin, interferon 등의 활성을 증가시키는 방법이다.

#### ▲전이(metastasis)

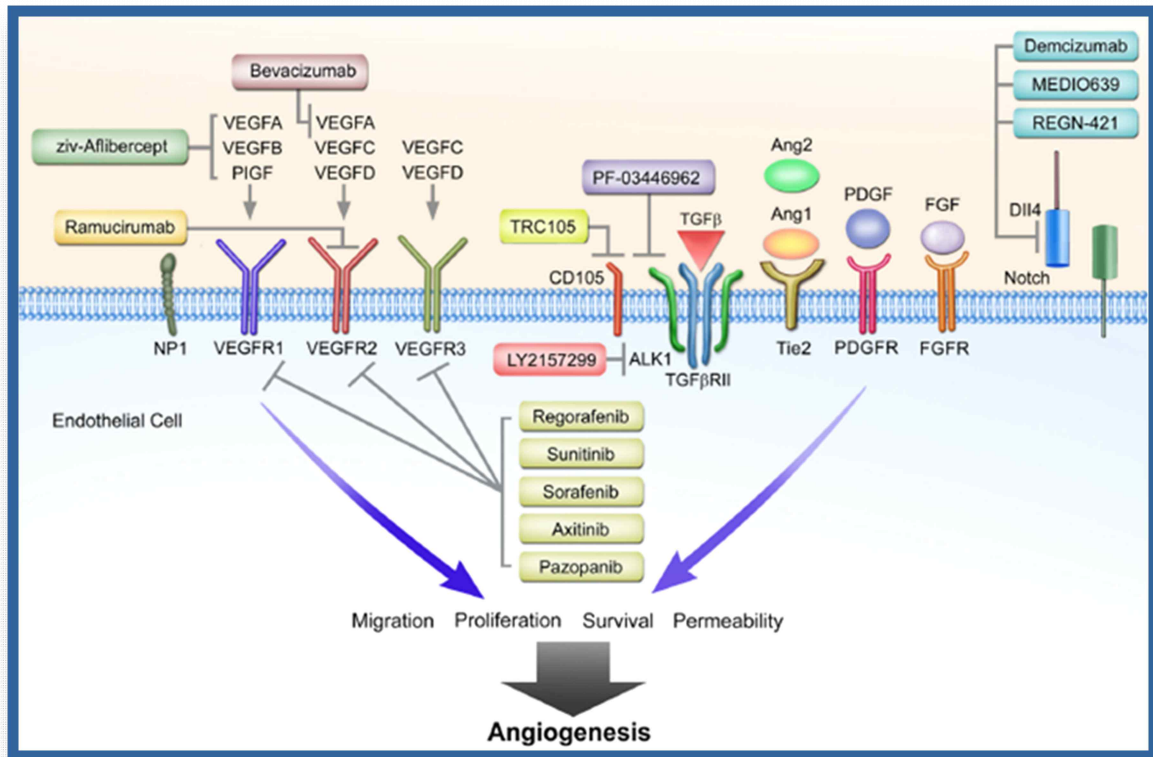
전이란 암세포가 일차 종양괴로부터 분리되어 해부학적으로 먼 곳에 있는 조직이나 장기에 착상하여 성장하는 현상이다. 현재 임상에서는 암의 치료성적을 향상시키기 위하여 화학요법이나 면역요법들을 이용하고 있는데, 이러한 치료방법이 일부 암에서 어느 정도 효과를 거두고는 있지만 암 환자의 생존율을 높이는데 기여하지 못하고 있는 것은 바로 암의 전이 때문이다. 암 환자 사망의 주 원인은 전이이며, 혈관 신생에 의해 암 조직까지 침투한 혈관을 따라 전이가 일어나므로 혈관 신생은 암의 성장과 전이에 필수적이다. 따라서 혈관 신생을 억제하면 전이를 막을 수 있다.

#### ▲혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 억제제

VEGF는 혈관 내피세포 표면에 있는 VEGF 수용체에 결합하면서 tyrosine kinase를 활성화시켜 혈관 신생을 유도함으로써 암세포의 성장 및 전이에 중요한 역할을 한다. 그러므로 VEGF 억제제는 혈관 신생을 차단하여 각종 암과 황반변성 등에 사용하고 있다.

현재 재조합 항체의약품으로서 항암제 bevacizumab이 있고, 황반변성 치료제 ranibizumab과 aflibercept 등이 있으며 kinase inhibitor로서 sunitinib, sorafenib 등이 있다.





Angiogenesis Inhibitor (출처: www.nature.com)

## 국내에는 어떤 소분자 키나제 억제제가 있는가?

티로신 키나제 억제제는 분류하면 크게 단일 표적 키나제와 다중 표적 키나제 억제로 분류할 수 있고 다시 표적에 따라 자세히 분류할 수 있다.

### <국내 소분자 키나제 억제제 현황>

분류	표적	성분명	제품명	제조사	주요 적응증
단일	Bcr-Abl	Imatinib	글리벡정	노바티스	만성골수성백혈병, 위장관 기질종양(GIST), 재발성 또는 전이성 용기성 피부섬유육종
		Nilotinib	타시그나캡슐	노바티스	만성골수성백혈병
		Radotinib	슈펙트캡슐	대웅(일양)	만성골수성백혈병
	EGFR	Gefitinib	이레사정	아스트라제네카	비소세포폐암
	EGFR(Erb1)	Erlotinib	타세바정	로슈	비소세포폐암, 췌장암
	EGFR(Erb family)	Afatinib	지오텍정	베링거인겔하임	비소세포폐암
	EGFR T790M 돌연변이	Osimertinib	울리타정	한미약품	비소세포폐암
		Osimitinib	타그리소	아스트라제네카	비소세포폐암
	ALK	Ceritinib	자이카디아캡슐	노바티스	비소세포폐암
	EGFR(Erb1/Erb2)	Lapatinib	타이커브정	노바티스	유방암

	JAK 1, 2	Ruxolitinib	자카비정	노바티스	골수섬유화증
	JAK	Tofacitinib	젤잔즈정	화이자	류마티스 관절염
다중	BRAF serine-threonine kinase	Vemurafenib	젤보라프 정	로슈	흑색종
	PDGFR( $\alpha$ , $\beta$ ), VEGFR1(1, 2, 3), KIT, FLT3, CSF-1R), RET	Sunitinib	수텐캡슐	화이자	위장관 기저종양, 진행 성 신세포암
	Raf kinase(c-Raf, mutant B-Raf, wild type B-Raf), VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, Flt3, c-KIT, p38-alpha)	Sorafenib	넥사바정	바이엘	신세포암, 간세포성 암
	VEGFR 1, 2, 3	Axitinib	인라이타정	화이자	신세포암
	VEGF, RET, BRK, TIE2, EPH kinase receptor, SRC kinase receptor	Vandetanib	카프렐사정	아스트라제네카	갑상선 수질암
	BCR-ABL, SRC	Dasatinib	스프라이셀정	비엠에스	만성골수성백혈병, 급성 림프구성백혈병
	RTK, ALK, HGFR, c-Met, d'origine nantais receptor	Crizotinib	젤코리캡슐	화이자	비소세포폐암
	VEGFR(1, 2, 3)/PDGFR( $\alpha$ , $\beta$ ), FGFR (1, 3), Kit Itk, Lck, c-Fms	Pazopanib	보트리엔트정	노바티스	신세포암
	VEGFR 1-3, KIT, PDGFR( $\alpha$ , $\beta$ ), RET, FGFR, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2, PTK5, Abl	Regorafenib	스티바가정	바이엘	직장결장암, 위장관 기 질종양
기 타	mTOR	Everolimus	써티칸정, 아피 니토정	노바티스	써티칸(장기이식거부반 응), 아피니토(유방암, 신세포암 등)
		Sirolimus	라파문정	화이자	장기이식거부반응
		Temsirolimus	토리셀주	화이자	신세포암
	Proteasome	Bortezomib	벨케이드주	얀센	다발성 골수종, 외투세포림프종
	Histone Deacetylase	Vorinostat	줄린자캡슐	엠에스디	피부 T세포 림프종

## 참고자료

식약처 허가사항

항체의약품 개발 기술 동향(식약처) 2015

항체의약품 개발 동향 보고서(식약처) 2013

치료용 항체의 개발 동향, KSBMB NEWS 6월호

기타 인터넷 자료