

(問1)

変異型 KRAS G12C は、野生型やその他の主要な変異型には存在しないシステイン残基を有する。他方、ソトラシブは、アクリルアミドを部分構造として有しており、KRAS G12C のシステイン側鎖の SH 基とマイケル付加反応を起こし得る。ソトラシブは KRAS に結合することによって、そのアクリルアミド部位をシステイン12の近傍に配置し、マイケル付加反応によって *in situ* で共有結合を形成する。ソトラシブの KRAS への結合は不安定であるが、不可逆的に結合することで十分な薬効を発揮する。また、システイン12を持たない野生型 KRAS への作用が限定的なため、安全性の面でも期待される。

(問2)

無増悪生存期間の延長やハザード比の低下から、オシメルチニブが第一世代 EGFR-TKI よりも治療効果が高いと考えられる。オシメルチニブは、問1のソトラシブと同様にマイケル反応のアクセプターとなり得るアクリルアミド構造を有する。一方、第一世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブとエルロチニブには、そのような構造はない。EGFR の ATP 結合部位に結合するオシメルチニブは、C797残基のシステインとマイケル付加反応によって共有結合を形成し、不可逆的に結合する。それによって、オシメルチニブは、可逆的な結合しかしない第一世代 EGFR-TKI より強力に作用すると考えられる。