

# 成功したがんの薬の開発 世界初のフルオロチミジン系悪性腫瘍薬「ロンサーフ<sup>®</sup>」の成功理由と ChatGPTの事後試用

多田幸雄

tada@cbi-society.org

ICA 講演会 2023年 6月29日

アンナカレーニナの法則を薬の開発に当てはめると

「薬の開発に失敗する原因は無数にあり、そのすべてから逃れた薬のみが成功する」

アンナカレーニナの法則的成功理由:すべての開発に成功した薬は似ている＝最後まで諦めず、運と人に恵まれたから

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』

**アンナ・カレーニナの法則**（英語: Anna Karenina principle）は、多数の要素によってその成功、失敗が左右されるような事象について、失敗の原因がたくさんありうることを指す法則である<sup>[1]</sup>。

**語源** [編集]

ロシアの文豪レフ・トルストイが1877年に発表した長編小説『アンナ・カレーニナ』に由来している<sup>[2]</sup>。これは同作の「すべての幸せな家庭は似ている。不幸な家庭は、それぞれ異なる理由で不幸である。」という書き出しから来ている<sup>[1]</sup>。

「不幸になる原因は無数にあり、そのすべてから逃れた家族のみが幸せになる」

# TAS-102「ロンサーフ<sup>®</sup>」の開発経緯

- 1990年 TAS-102 プロジェクトがスタート**  
(核酸のスペシャリストをリーダーに約500化合物を合成したが、阻害活性の強い化合物は得られなかった)
- 1993年 TAS-102 プロジェクトを引き継ぐ**
- 1994年 TAS-102 のFTD/TPI を最終医薬品候補化合物として 前臨床試験移行**
- 1997年 米国 Texas大学 M.D.Anderson がんセンター(大津 敦先生が留学中)と第1相試験の交渉を開始**  
(日本の国内企業からも相手にされない日本の臨床試験の未熟さを目の当たりにした)
- 1998年 米国で第1相試験(胃がん)開始**
- 2006年 米国で第2相試験(胃がん)開始**  
日本で第1相試験開始(静岡県立静岡がんセンター、国立がんセンター東病院)
- 2007年 米国で第2相試験(胃がん)で抗腫瘍効果が認められなかったため、いったん開発を中断**
- 2009年 日本で全生存期間(OS)を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検無作為比較第2相試験(大腸がん)を開始**  
(主導したのは大津 敦先生:米国で失敗した TAS-102 を日本で正しく評価する)
- 2012年 日米欧によるグローバル第3相試験開始**
- 2014年 世界初のフルオロチミジン系悪性腫瘍剤として日本で承認**
- 2015年 米国(FDA)で承認**

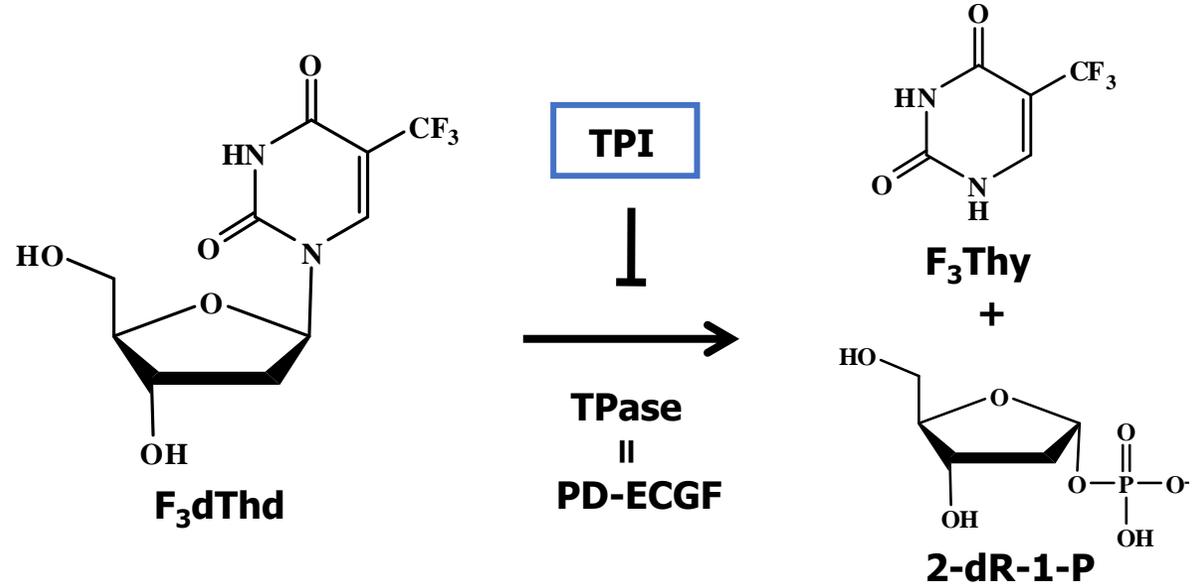
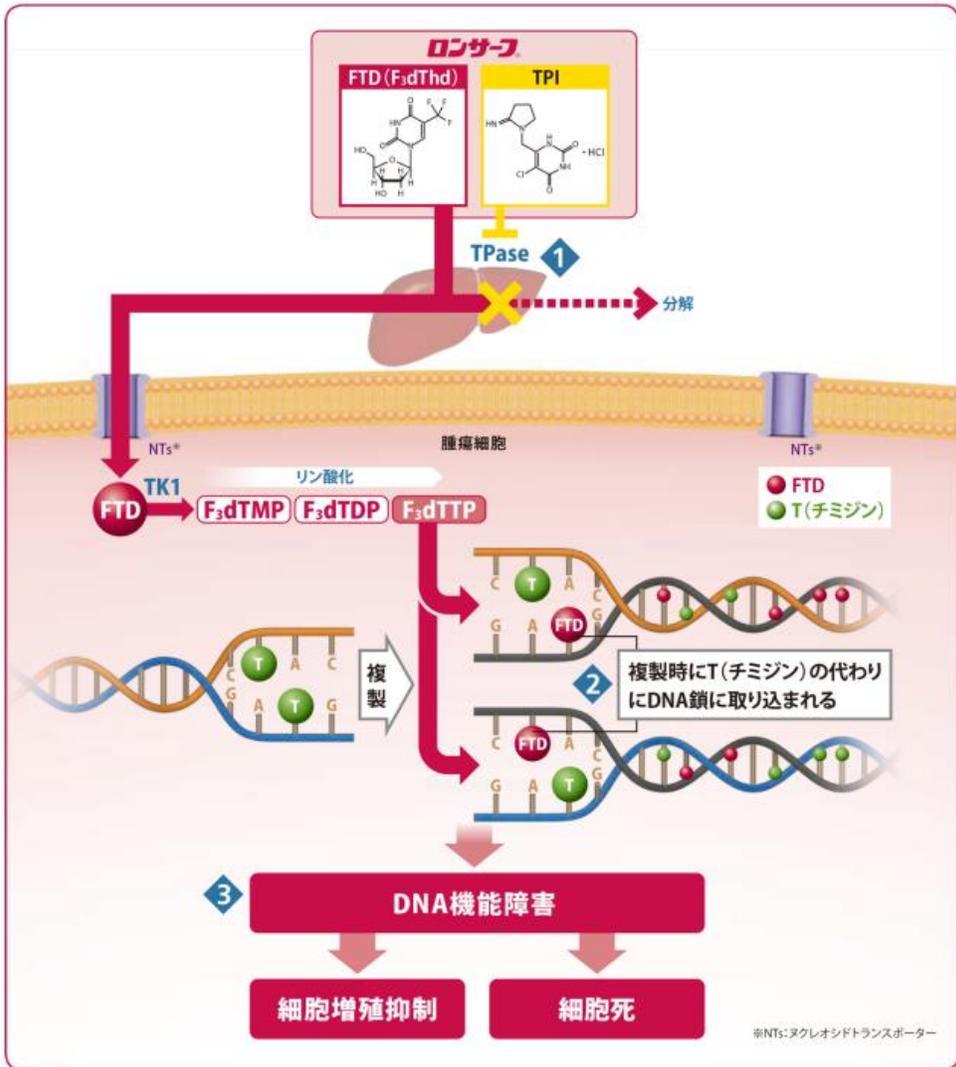
**CBI学会誌 シリーズ～医薬品誕生秘話～**

世界初のフルオロチミジン系抗悪性腫瘍剤：ロンサーフ<sup>™</sup> 開発物語 創薬編：論理的 *in sicilo* 創薬による新薬創製  
多田幸雄:CBI学会誌 2019年 第7巻 第1号 13 - 39

Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI, ロンサーフ)の創薬 開発編：代謝拮抗薬による 5FU 耐性克服を目指した新薬創製  
鈴木則彦:CBI学会誌 2019年 第7巻 第2号 34 - 53

# TAS-102 創薬コンセプト

## F<sub>3</sub>dThd (FTD) と TPase の阻害薬 (TPI) の配合薬を目指す



F<sub>3</sub>dThd: Trifluorothymidine, TPase: Thymidine phosphorylase  
 PD-ECGF: Platelet-derived endothelial cell growth factor

TPase は血小板由来内皮細胞増殖因子(PD-ECGF)の一つであるので  
 TPI は癌の血管新生を阻害し、癌の増殖や転移を抑制する可能性がある

**成功理由 その1**

フルオロチミンにこだわり、チミンホスホリラーゼ阻害薬の配合薬を目指したこと

# ChatGPTへの質問：F<sub>3</sub>dThd（FTD）は果たして制癌薬になり得るか？

YU トリフルオロチミジンは抗がん剤になるのでしょうか？



はい、トリフルオロチミジン (TFT) はトリフルリジンとしても知られ、特定の種類の癌の治療、特に眼科分野で使用される抗癌剤です。主に網膜芽細胞腫や脈絡膜黒色腫などの眼腫瘍の治療に使用されます。

トリフルオロチミジンはヌクレオシド類似体であり、急速に分裂する細胞の DNA に組み込まれ、DNA 合成の阻害とその後の細胞死を引き起こします。通常、経口薬または局所適用用の点眼液として投与されます。

出典：フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』

☞ 抗癌剤として使用される合剤については「[トリフルリジン・チピラシル](#)」をご覧ください。

**トリフルリジン** (Trifluridine)、別名**トリフルオロチミジン** (Trifluorothymidine、**TFT**) は、主に**眼科**で使用される抗**ヘルペスウイルス**薬である。グラクソ・スミスクラインに吸収されたグラクソ・ウェルカム社がViropticという商品名で販売していた。このブランドは現在、キング・ファーマシューティカルズが完全所有するモナーク・ファーマシューティカルズが所有している。

トリフルリジンは1980年に医療用として発売された<sup>[1]</sup>。日本では承認されていない。また、抗癌剤であるトリフルリジン・チピラシルの成分でもあり、この合剤は経口で服用される<sup>[2]</sup>。

**FTDは1971年と1972年に臨床試験が行われており  
制癌薬の可能性は示していた。**

CBI学会誌 2019年 第7巻 第1号 13-39 (シリーズ 医薬品誕生秘話)

**Trifluridine (FTD) の抗悪性腫瘍剤としての可能性**←

Trifluridine (FTD) は、古くから核酸系代謝拮抗剤としての可能性が示唆されていたが、本邦では臨床に用いられることもなく、その誘導体も臨床試験に留まっている。←

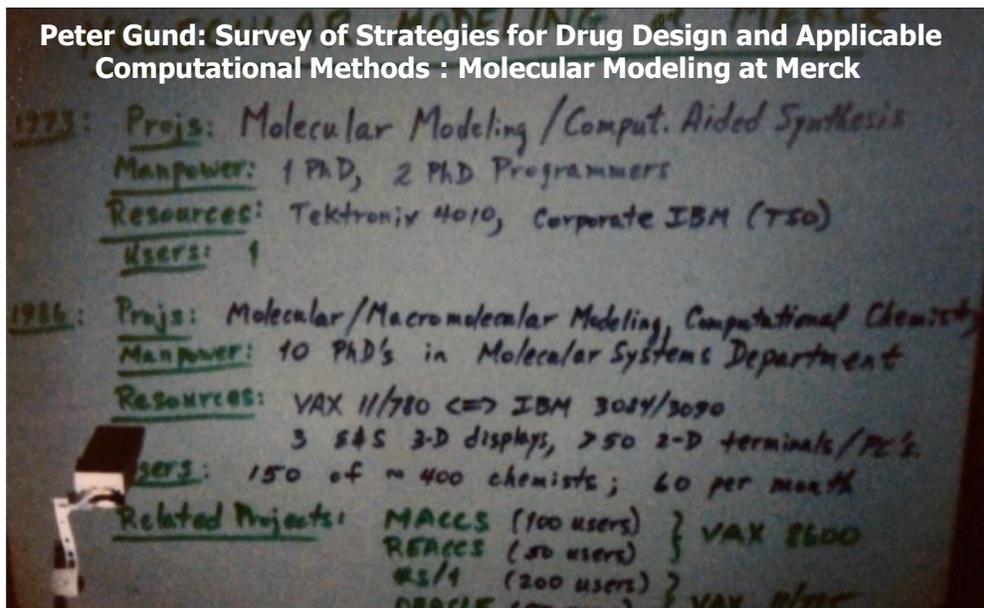
FTD は1962 年に初めて合成され [4]、静注による第I 相、第II 相臨床試験が実施されたが、血中半減期が18 分と極めて短く有効性は確認されなかった [5]。その後、乳癌と結腸癌について2.5mg/kg/day を分割して3 時間毎に8~13 日間投与する臨床試験が実施され、有効性が確認された。しかし、再発が速いことと骨髄毒性のため開発は中止された。

# 1980年代の分子設計システム

分子の三次元構造と薬理活性シンポジウム（1986年：東京）

Merck社の分子設計の現状

Peter Gund: Survey of Strategies for Drug Design and Applicable Computational Methods : Molecular Modeling at Merck



Merck社は1973年、Man power: 1 PhD, Users:1(P. Gund 本人)でコンピュータによる分子設計を開始、1986年には150名のケミストがユーザーとなっていた。

## What is Molecular Modeling / Molecular Graphics ?

It is Not :

- A Panacea
- Reality
- A Guarantee of Success in Drug Design

It is :

- A Stimulating, Inspirational Tool
- A Model of Reality, Subject to Experimental Test
- A Quick Experiment to Test Ideas
- A Way to Compute Properties
- An Extension of the Chemists Perception
- Pretty Pictures

## Why has Molecular Modeling been Successful at Merck ?

- Successful new drugs designed by computer ?  
Not yet !
- Top management support ?  
Partly: But 3 different presidents of MSDRL
- Champions of computer methods ?  
Yes: in management & among chemists

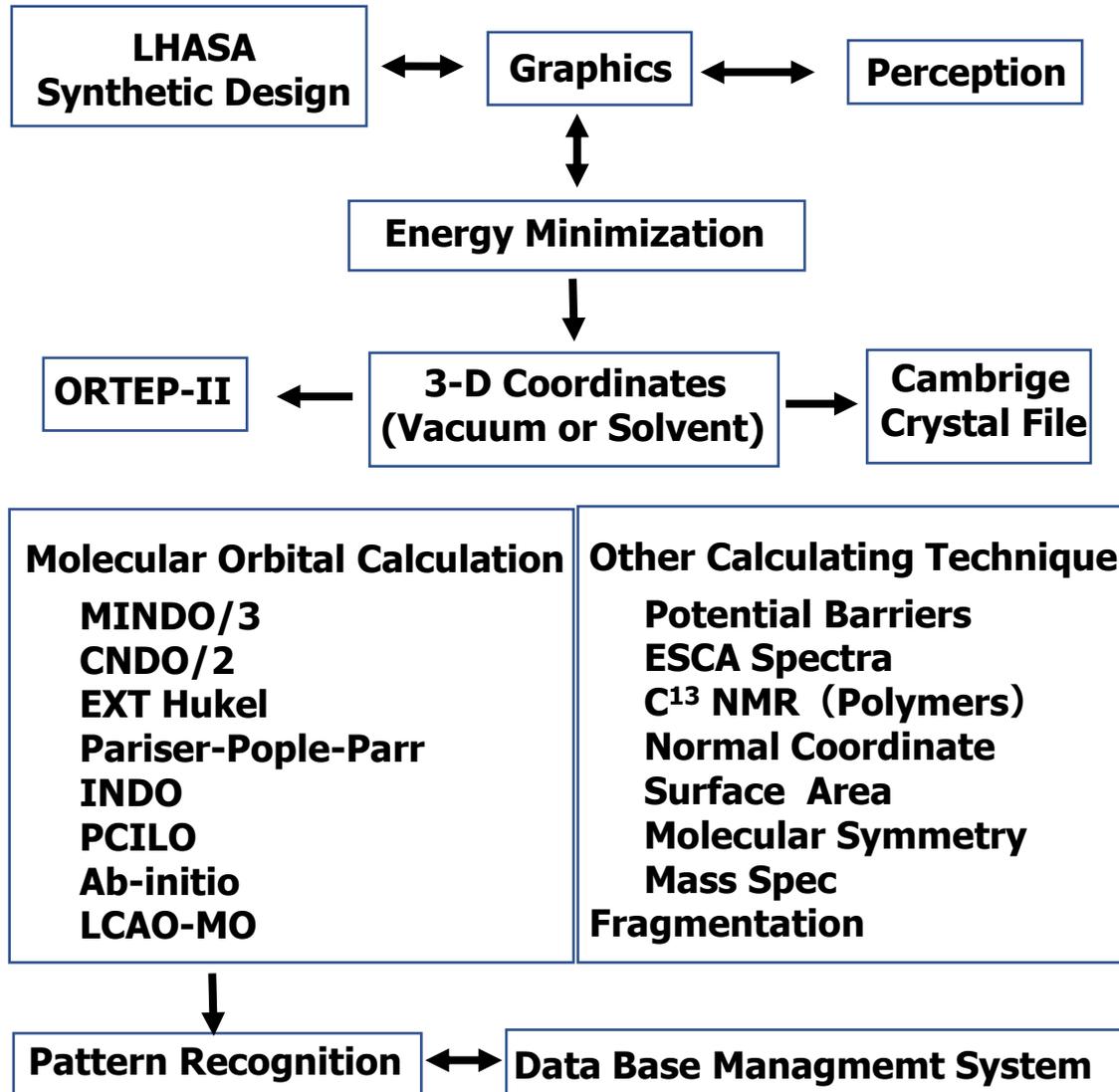
Main Reasons:

1. Chemist have found it useful.
2. We must find more effective methods of drug design.

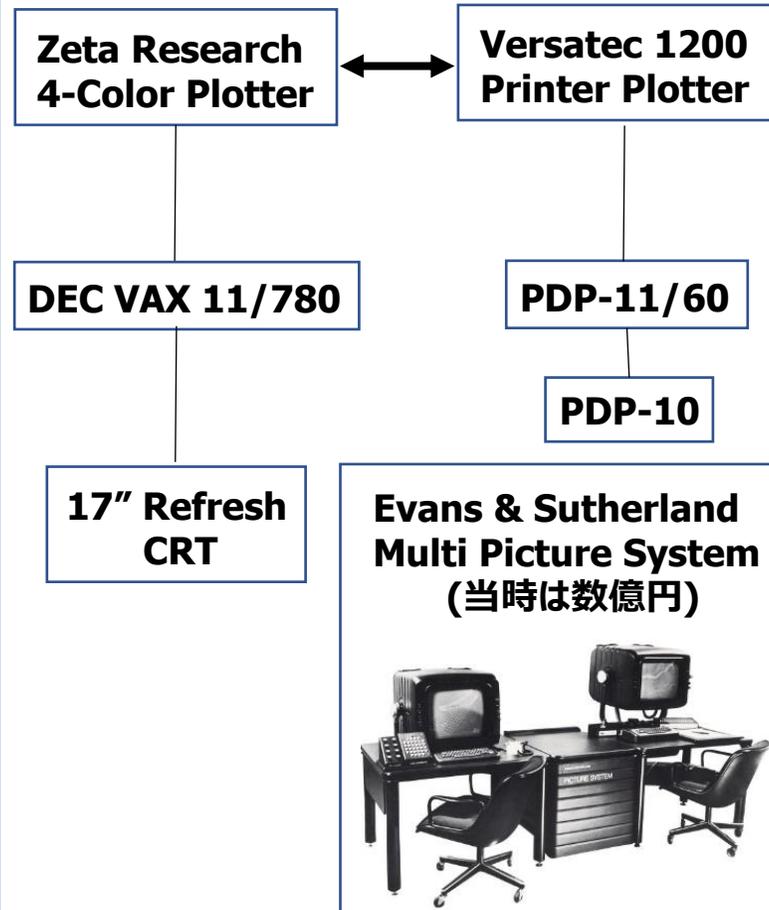
# CBI研究会に提供されたDu Pont 社の分子設計システム TRIBBLE

第5回CBI学会研究講演会 (1982年2月3日) の資料より

## The TRIBBLE System



## TRIBBLE System Configuration



**David A. Pensak (1948–2022)**

TRIBBLEは愛犬に名前。父親の親友であったアインシュタイン(1879-1955)と砂場で遊んだ思い出を語っていた。

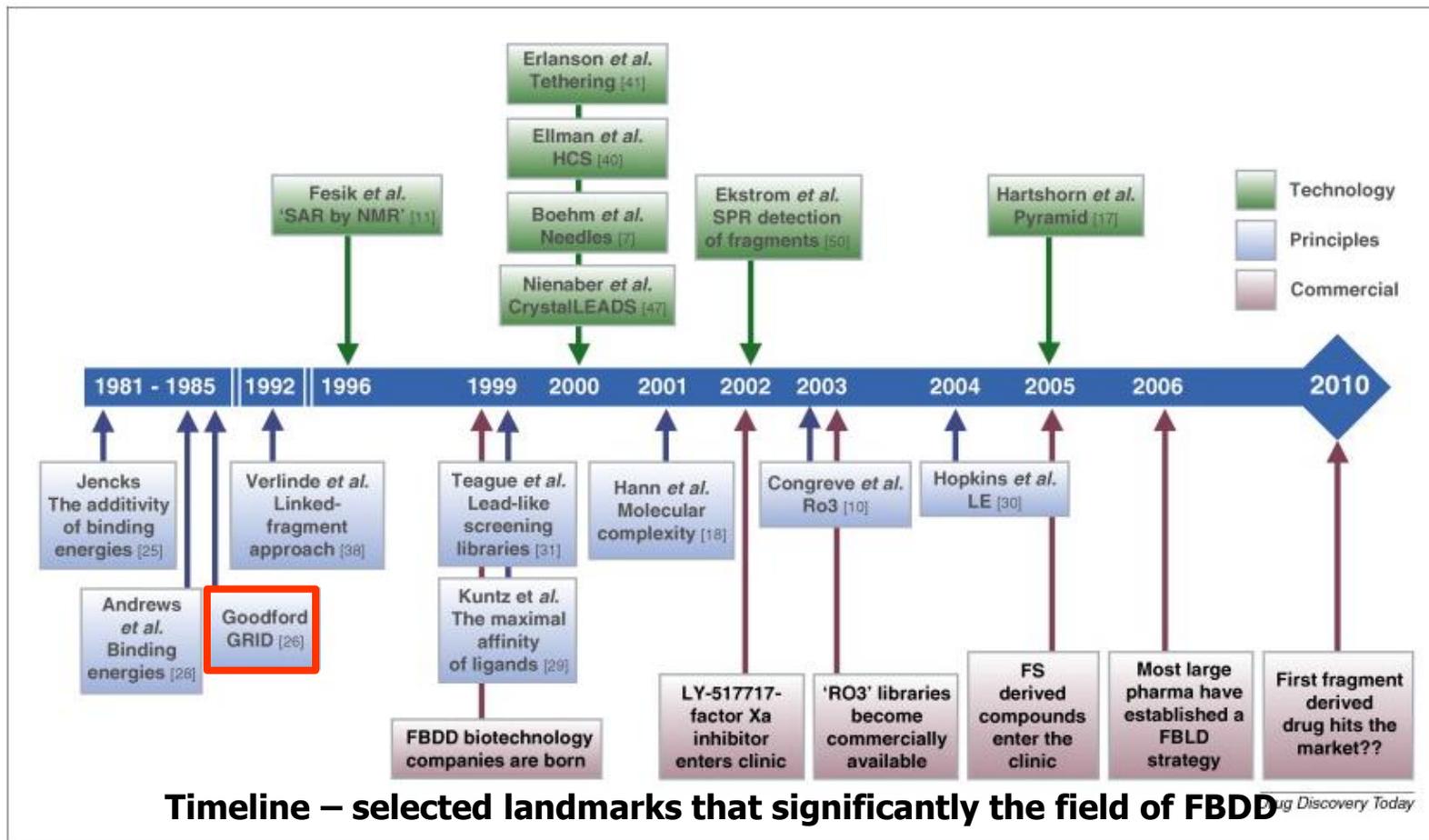
ハーバード大学で E. J. Corey (1990年ノーベル化学賞)とLHASAについて共同研究を行った。1970年代に Du Pont社で分子設計システム TRIBBLE を構築した。

このような分子設計システムは一社が独占すべきでないとの考えから TRIBBLE はプログラム交換機構 QCPE およびCBI研究会にも提供された。

# TPI のデザインに利用したGRID法 (開発者 Peter Goodford 教授)

## GRID 法: *In silico* Fragment Based Drug Design (FBDD)

種々のprobe (fragment 分子)(例えば、芳香族炭素、カルボニル酸素、アンモニウム窒素など)が、標的タンパクの活性部位中で、エネルギー的に安定に存在できる場所を分子力学計算を用いて求め、それらの probe を繋ぐことで、新しい分子をデザインする方法



1988年9月12日 Oxford大学にて  
「分子の三次元構造と薬理活性シンポジウム」(1986年:東京)  
で GRIDを用いたドラッグデザインのやり方を教わった

# DEC WORLD'88 参加と今後の創薬における分子設計の参考とするため 欧米の主要化学・製薬企業および大学を訪問

## 訪問先

1. Oxford 大学(オックスフォード) Goodford 教授\*
2. Molecular Discovery社(オックスフォード) : GRIDの開発
3. Hoechst社(フランクフルト)
4. Technische Munchen大学(ミュンヘン) Johann Gasteiger 教授\*
5. Ciba-Geigy社 (バーゼル)
6. Roche社 (バーゼル)
7. Heuston大学 (ヒューストン) J. Andrew Mcammon教授
8. Washington大学 (セントルイス) Garland Marshall教授\*
9. TRIPOS社(セントルイス) R. D. Cramer博士\*
10. California大学 (サンフランシスコ) Peter Kollman教授\*

\* CBI学会での講演者



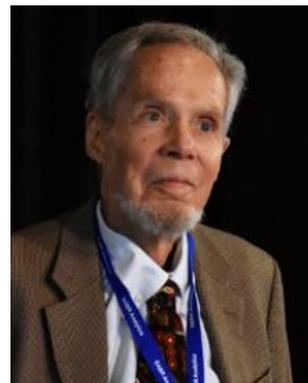
### DEC WORLD'88とDEC社のコンピュータ

DEC WORLD'88は、フランス・カンヌで開催された(1988年9月12日~23日)DEC社単独のイベントで全世界から約1.5万人が参加した。

1970年代、米国のコンピュータサイエンスの最先端の研究所で利用されていたコンピュータはIBMのメインフレームではなく、DEC社のコンピュータであり、1980年代にはIBM次ぐ世界第2位のコンピュータ企業となった。



G. Marshall 教授  
(Washington大学)



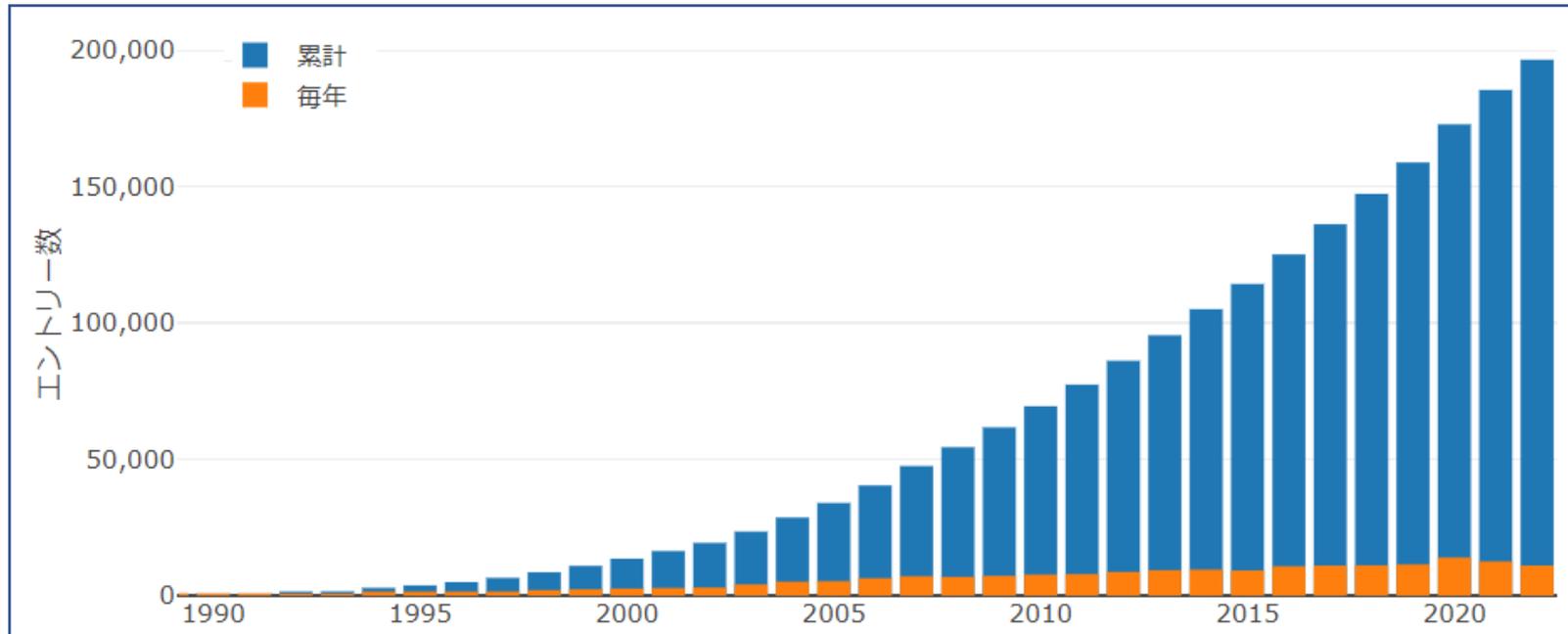
R. D. Cramer 博士  
(TRIPOS社)



P. Kollman教授  
(UCSF)

# FBDDの実行が可能な分子設計システム (CHARMm/QUANTA /3D-グラフィクスコンピュータ IRIS/4D) を導入

1990年：大鵬薬品（株）が本格的に創薬を目指した創薬センター（飯能）を開設



公開されたPDBエントリー数 (<https://pdj.org/info/statistics?lang=ja>)

**成功理由 その2**  
**CADDシステムを用いた論理的創薬  
を実行できる準備が整っていた**



創薬センター（飯能）：1990年 8月 開設



SGI社のワークステーション IRIS/4D



Martin Karplus教授（2013年ノーベル化学賞）  
第259回CBI学会研究講演会（2006年1月10日）於いて

# ヒトTPase の3次元構造モデリング：1993年11月時点でPDBデータは E. coliのC $\alpha$ の座標データのみ (1TPT)

ChatGPTへの質問：1TPTから CHARMMを用いてTPase 全体を構築するプログラムを書いて！

ユ チミジンホスホリラーゼのC $\alpha$ の公認データ(1TPT)から分子力学計算法CHARMMを用いて、チミジンホスホリラーゼ全体を構築するプログラムを書いて下さい

以下は、チミジンホスホリラーゼのC $\alpha$ の公認データ (1TPT) をベースに、分子力学計算法CHARMMを使用してチミジンホスホリラーゼ全体を構築するためのプログラムの一例です。

```
Python 📄 コードをコピーする
# 必要なモジュールのインポート
import numpy as np
from simtk.openmm import app, unit
from simtk.openmm.app import ForceField, PDBFile
from simtk.openmm.app.forcefield import HBonds

# パラメータセットの読み込み
ff = ForceField('charmm36m.ff.xml')

# PDBファイルの読み込み
pdb = PDBFile('1TPT.pdb')

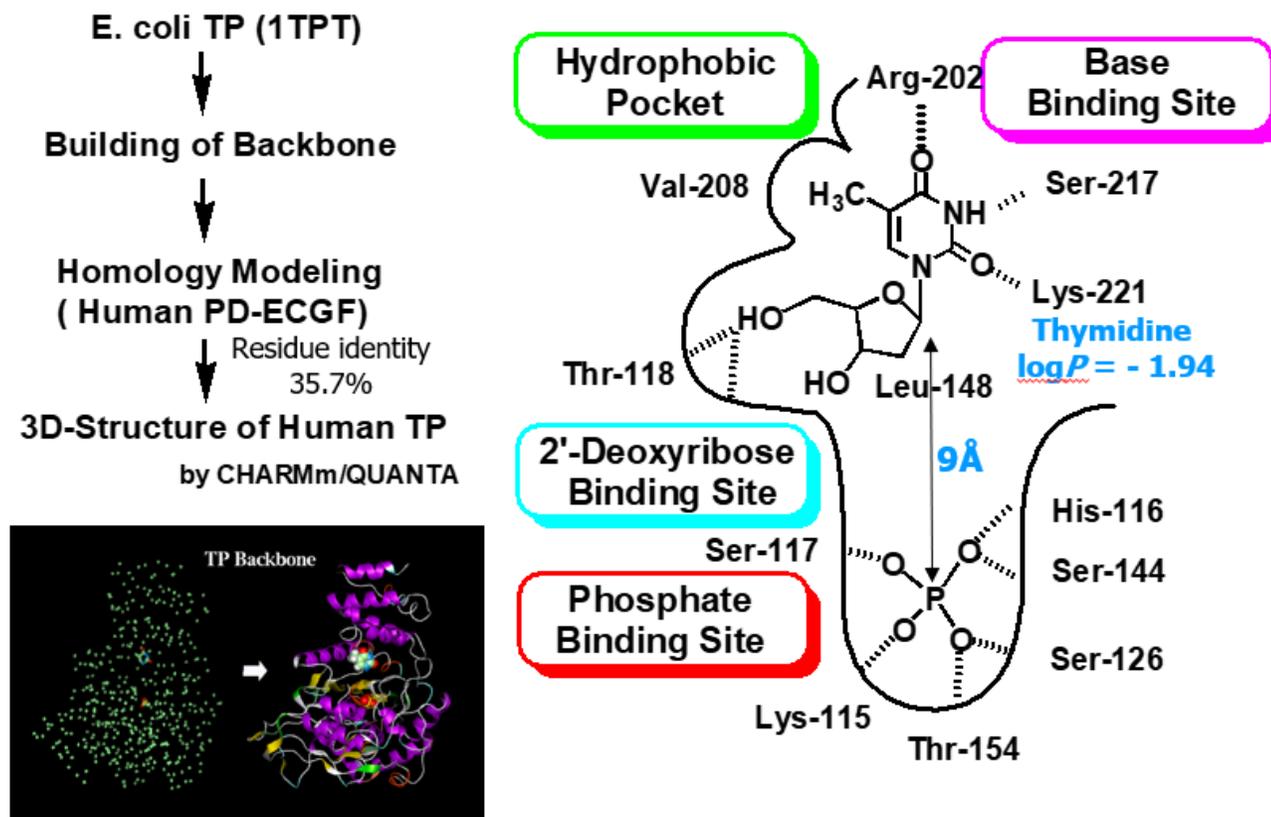
# Topologyオブジェクトの作成
topology = pdb.topology

# シミュレーションボックスのサイズ
box_size = pdb.topology.getUnitCellDimensions()

# シミュレーションシステムの作成
system = ff.createSystem(topology, nonbondedMethod=app.PME, nonbondedCutoff=

# シミュレーションの設定
integrator = app.LangevinIntegrator(300*unit.kelvin, 1.0/unit.picoseconds, 2
```

Correa, P. E.; The building of protein structure from  $\alpha$ -carbon coordinates. *PROTEINS*, 1990, 7, 366–377 を参考にプログラムを作成し、ヒトTPのホモロジーモデルを構築した



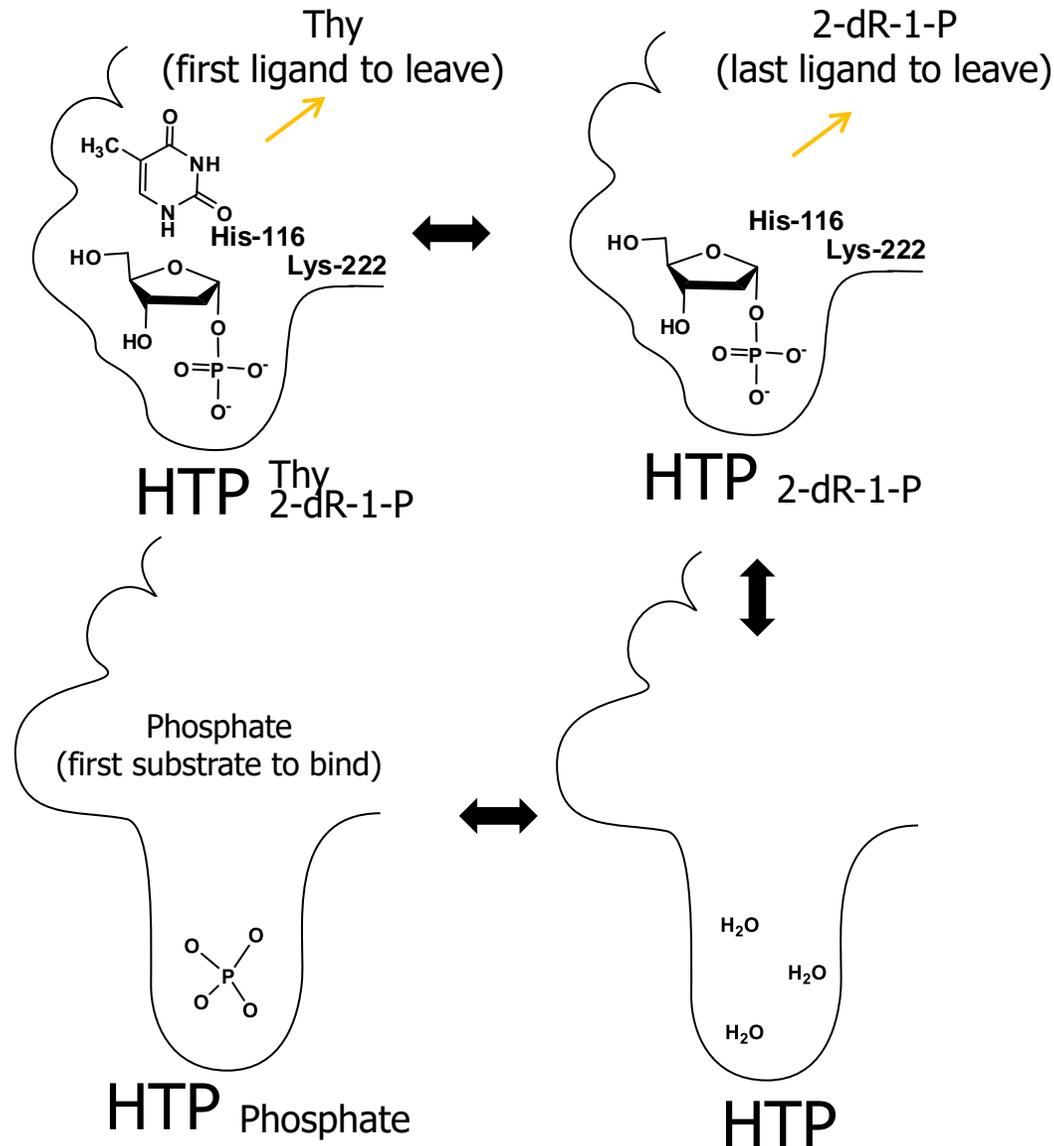
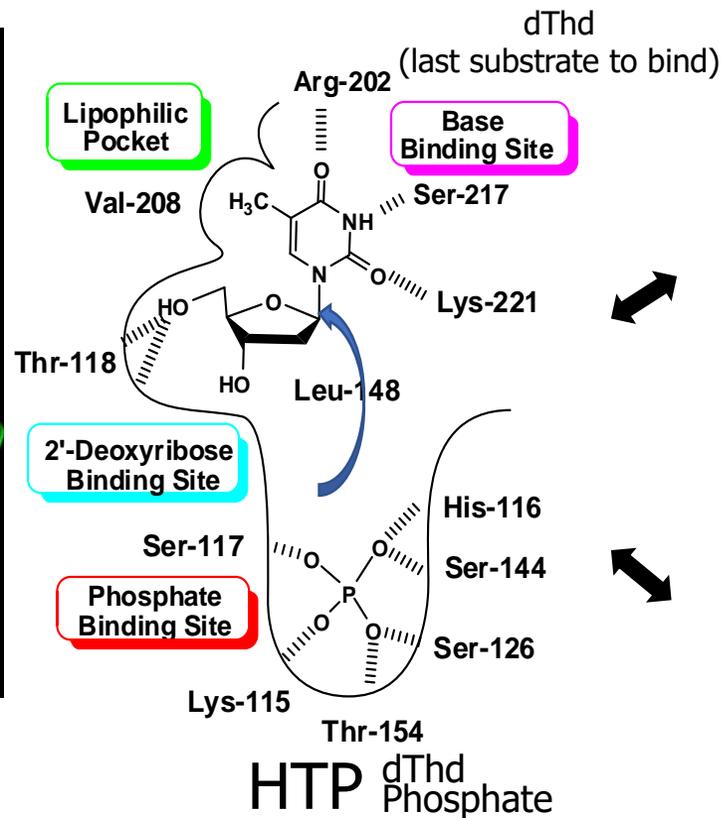
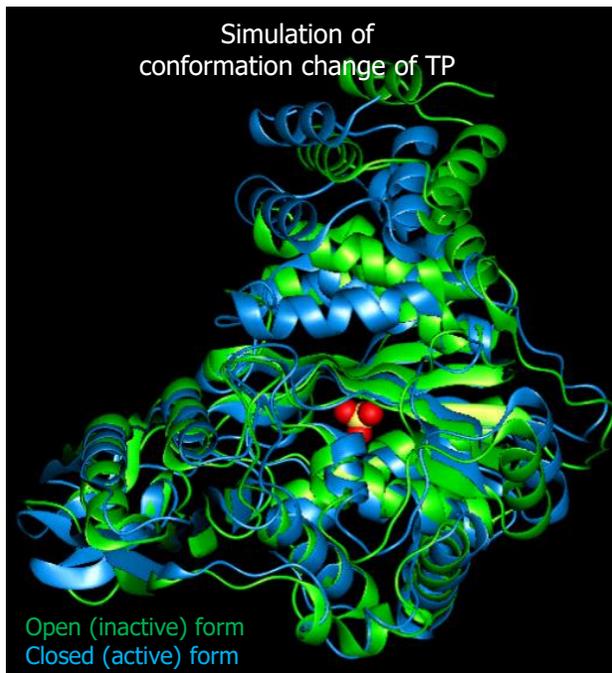
成功理由 その3

ヒト TPase の3次元構造をモデリングできたこと

# ChatGPTへの質問：TPase の反応機構は Ordered Bi-Bi 機構ですか？

## <Open conformation>

## <Closed conformation>



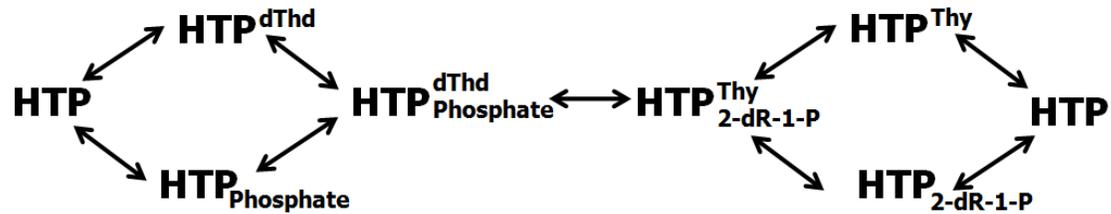
YU チミジンホスホリラーゼの反応機構はOrdered Bi-Bi機構ですか？

チミジンホスホリラーゼの反応機構は、一般的にOrdered Bi-Bi機構（順序Bi-Bi機構）とされています。具体的には、チミジンホスホリラーゼの場合、チミジンとリン酸が徐々に良く結合し、その後、生成物であるトリホスホリレートとチミジンが徐々に良く解離すると考えられます。

# TPase の反応機構は Ordered Bi-Bi機構 と Random Bi-Bi mechanism の どっちが正しいか分からない

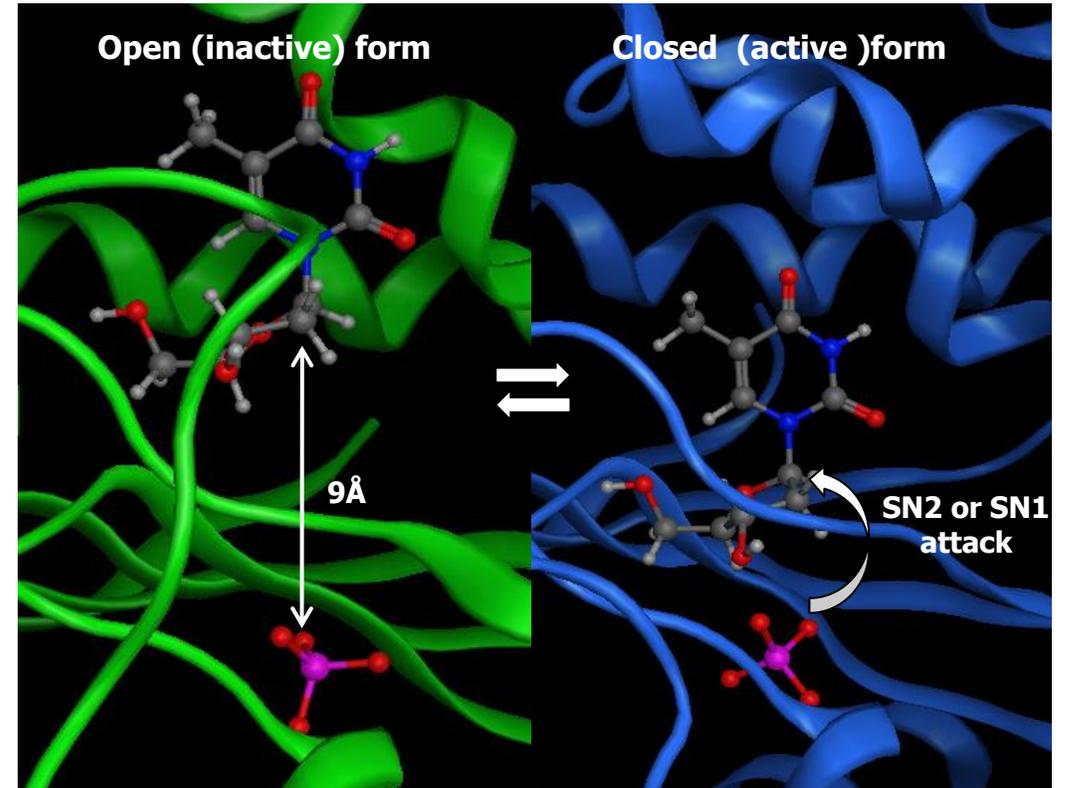
## Simulation of open and closed conformation change

### Rapid equilibrium random Bi-Bi mechanism



Iitzsch, M. H. *et al. Biochem*, 24, 6799-6807 (1985)

反応機構によっては存在しない場合もあるリン酸には依存せずに、  
基質であるチミジンが HTP の open コンフォメーション(不活性型)に  
結合し、closed コンフォメーション(活性型)に移行する過程を阻害する  
化合物をデザインすれば良いと考えた



# TPaseの Closed conformation を ChatGPTへの質問：阻害すべきは TPaseの Closed conformation ですか？

YU

阻害すべきはチミジンホスホリラーゼの閉じた立体構造であるべきでしょうか？



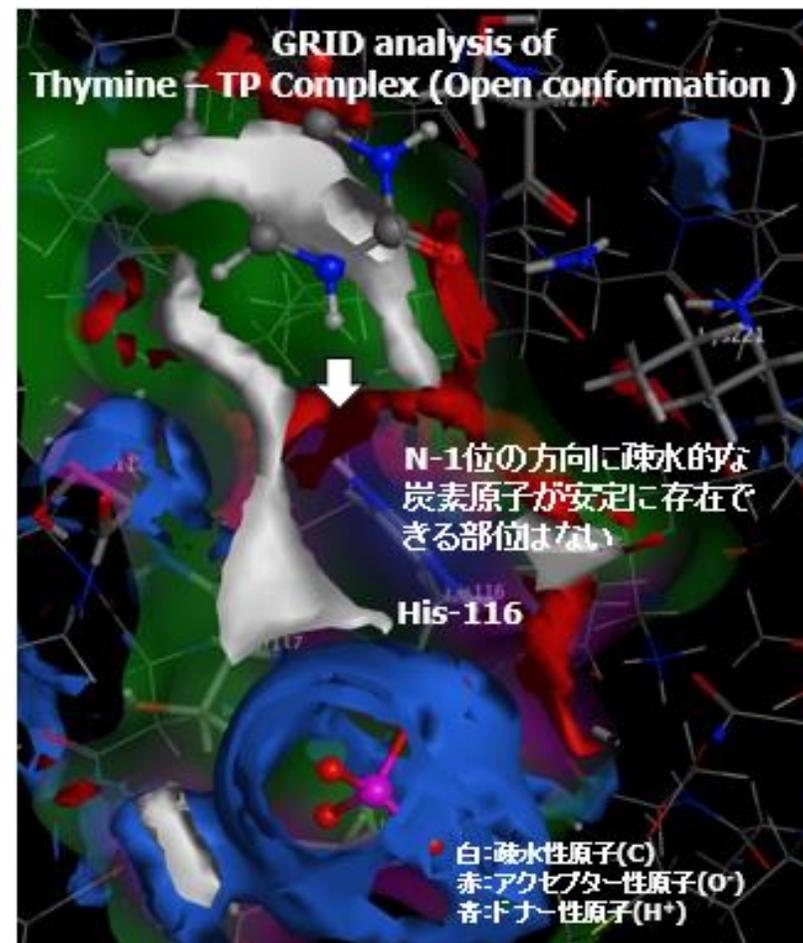
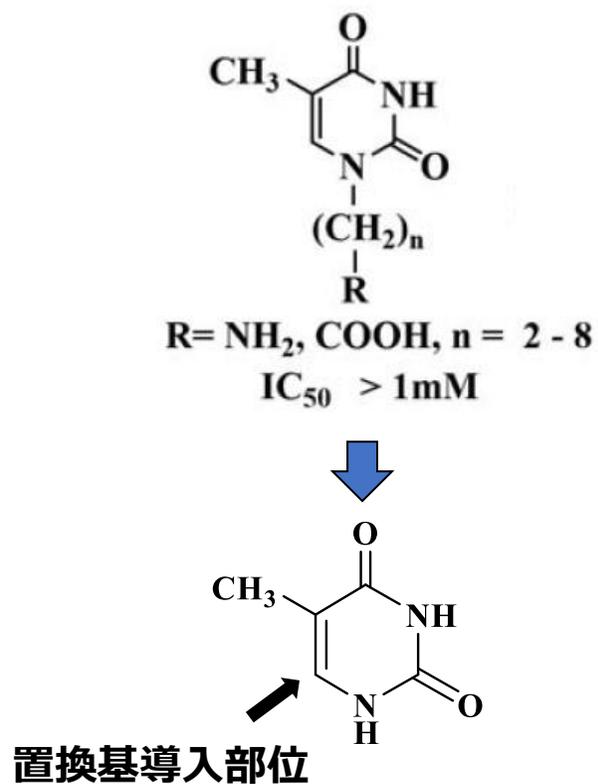
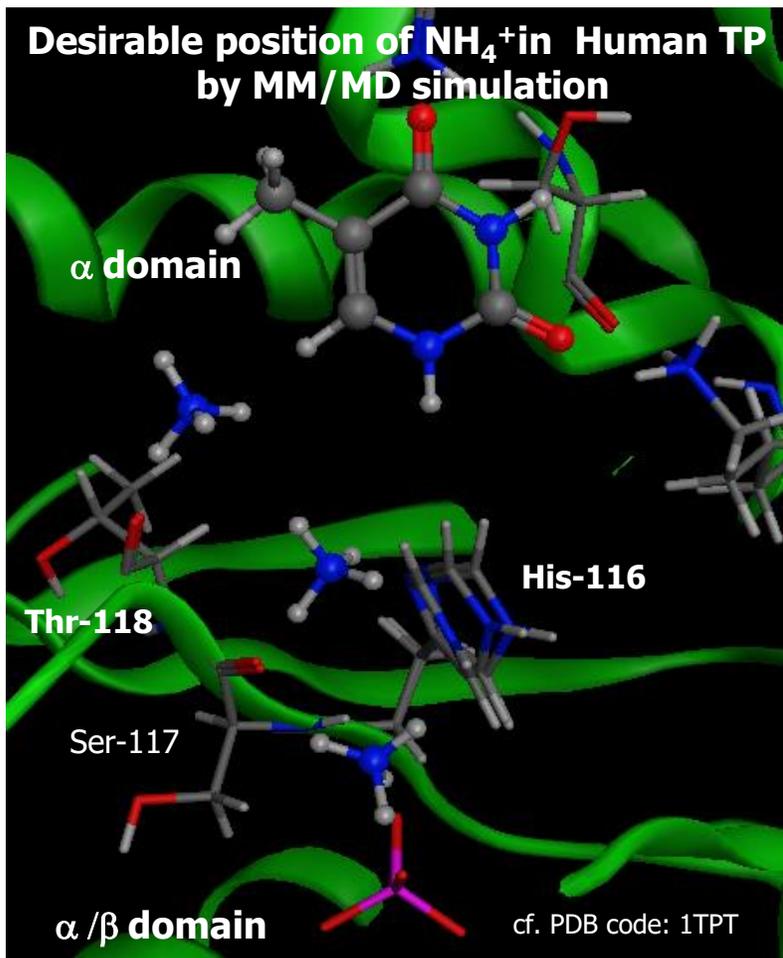
チミジンホスホリラーゼの開放構造と閉鎖構造のどちらを阻害の対象にするかの選択は、研究または治療介入の具体的な状況と目標によって異なります。酵素の開いた立体構造と閉じた立体構造の両方が、異なる機能的および構造的特性を持つことがあります。

場合によっては、閉じた立体構造は、基質結合と触媒活性が起こる酵素の活性状態を表すため、阻害剤の設計により適している可能性があります。閉じた立体構造を阻害すると、酵素の機能が破壊され、特定の生物学的プロセスや疾患経路における酵素の役割が妨げられる可能性があります。

ただし、開いた立体構造の方が阻害のターゲットとして適している場合もあります。たとえば、開いた立体構造が制御機構やタンパク質間相互作用において役割を果たしている場合、この状態を標的とすることは、酵素活性の調節においてより効果的である可能性があります。

最終的に、チミジンホスホリラーゼまたは酵素の開構造または閉構造を標的とする選択は、特定の研究または治療目的、および研究対象の系の基礎となる生物学に依存します。立体構造間の構造的および機能的な違いと、それらの望ましい結果との関連性を考慮することが重要です。

# TPaseの Open conformation に結合し Closed conformationに移行する過程を阻害する化合物のデザイン

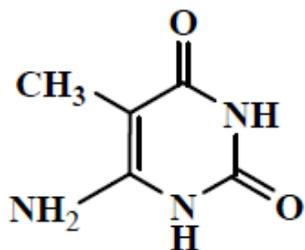


Goodford 教授の教えに従って、 $\text{NH}_4^+$ が安定に存在できる部位をMM/MDシミュレーションで求めた

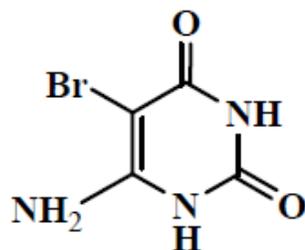
当時はGRIDのプログラムは入手していなかったので事後、MOEでGRID解析を行った結果を示した

# TPaseの Open conformation に結合し Closed conformationに移行する過程を阻害する化合物のデザイン

## 論文記載の主な TP阻害化合物

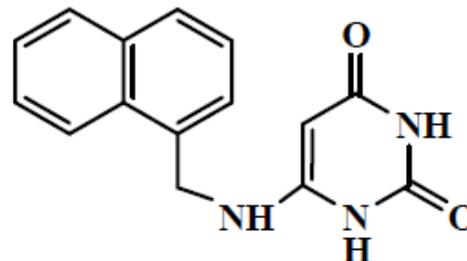


6-Aminothymine  
IC<sub>50</sub>: 7.0 x 10<sup>-5</sup>M  
(hose liver TP)



6A5BU  
IC<sub>50</sub>: 7.0 x 10<sup>-5</sup>M  
(hose liver TP)

## Baker の TPase 阻害化合物



6-( $\alpha$ -naphthylmethylamino)uracil  
IC<sub>50</sub>: 2.1 x 10<sup>-7</sup>M  
(E. coli TP)

ヒトTPase の3次元構造モデルには  
当てはまらない化合物

Baker, B. R. *J. Med.Chem.* 1970, 13, 87–89.  
(米国の核酸の大御所の研究室の論文)

ナフチル基は大き過ぎて阻害活性はないと予測  
(*J. Med. Chem.*のBakerの論文と合わない)



実際に Baker の化合物を合成し、TPase阻害活性のない事を確認  
(Uridine phosphorylase の混在するアッセイ系の疑い?)

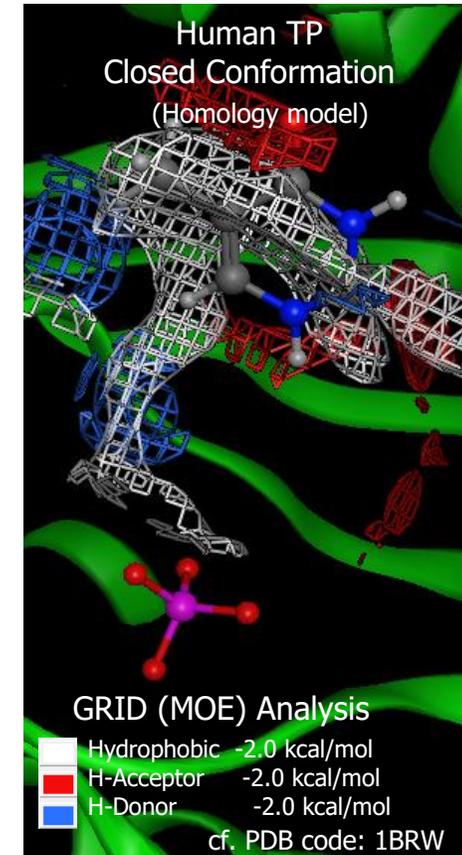
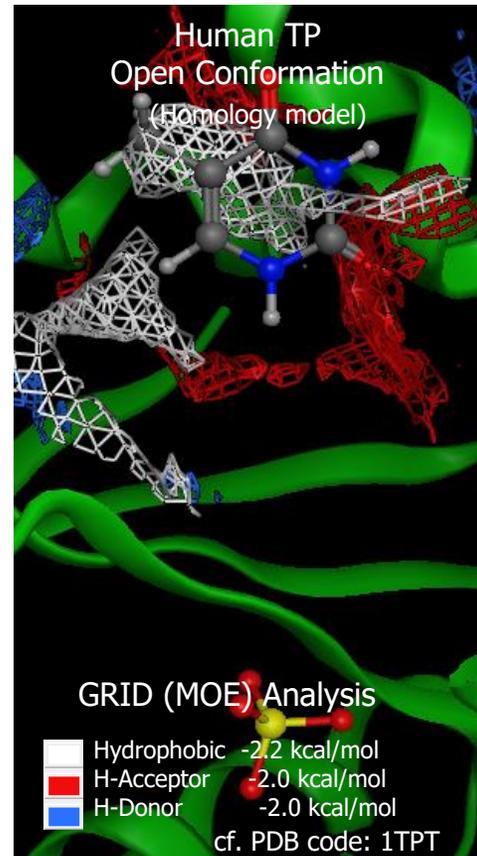
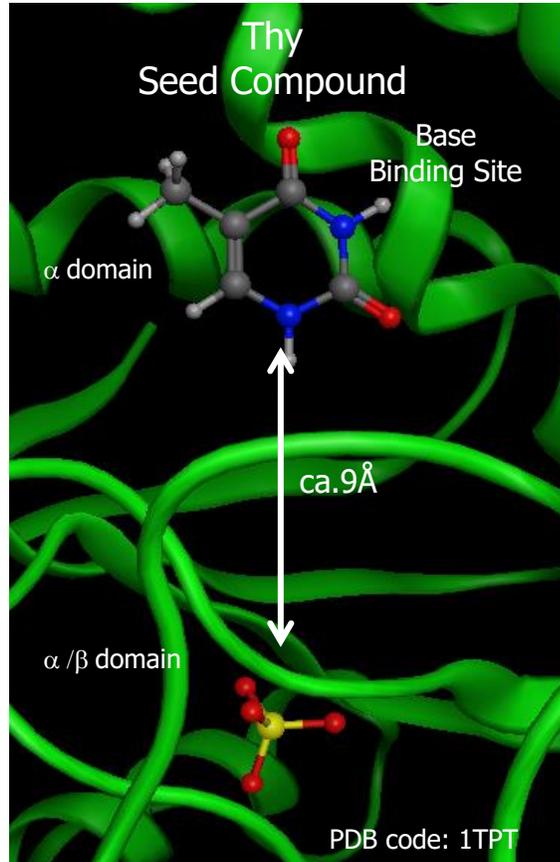
### 成功理由 その4

精製度の高いヒト TPase を用いて、弱い阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 100 $\mu$ M 程度) の化合物も正確に評価できたこと

# ヒトTpase 3次元構造モデルに基づいて、Thymine を Seed 化合物に決定

Seed compound = Thymine:  $IC_{50} = 1.8 \mu M$  (BEI = 45.5)

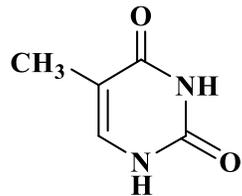
Thymine の阻害活性は強くないが、BEI = 45.5 であり構造に無駄のない化合物であることが分かる  
また、GRID 解析より、疎水性が望ましい部位（白部）が広がっている方向である Thymine の6位  
に置換基を導入するのが良いと考えられる。



$$\text{Binding efficiency index (BEI)} = \frac{\text{Activity (pKi, pKd, pIC}_{50})}{\text{Molecular Weight (kDa)}}$$

(参考) 例えば  $IC_{50} = 1nM$ ,  $MW = 333$  の化合物  
であれば、BEI = 27.0 となる

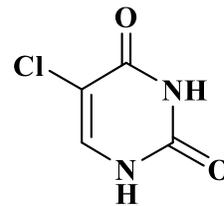
# Seed化合物からAnchor化合物のデザイン



**Thymine**  
(Seed compound)  
 $IC_{50} = 1.8\mu M$   
(BEI=45.5)



**Classical QSAR**  
(Hansch-Fujita 法)

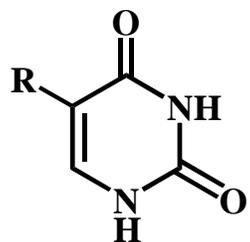
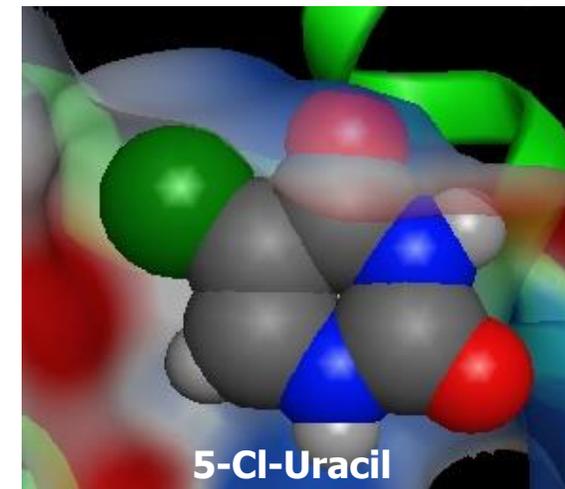


**5-Cl-Uracil**  
 $IC_{50} = 0.1\mu M$   
(BEI=47.8)

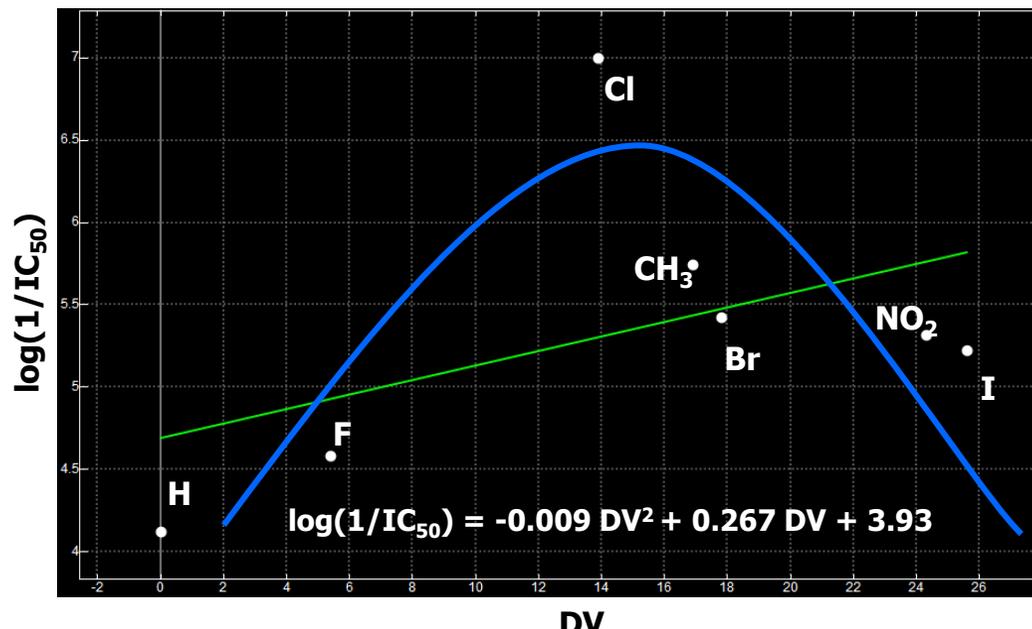
$$\log(1/IC_{50}) = -0.009 DV^2 + 0.267 DV + 3.93$$

$$(n=7, r= 0.810, s=0.656)$$

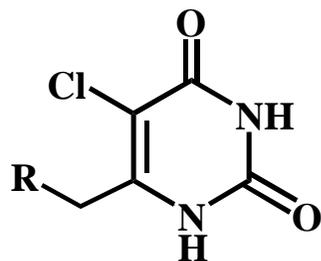
$$DV_{opt} = 15.5\text{\AA}^3, DV (Cl) = 13.9\text{\AA}^3$$



R	$\Delta V(\text{\AA}^3)$	$IC_{50}(\mu M)$
H	-	76
F	5.4	26
Cl	13.9	0.1
CH <sub>3</sub>	16.9	1.8
Br	17.8	3.8
NO <sub>2</sub>	24.3	4.8
I	25.6	6.0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	31.00	>100
CF <sub>3</sub>	32.37	>100



# QSAR解析法の一つHansch-Fujita法を用いてデザインした化合物を 阻害活性の予測値を付けてアッセイ担当者に渡した



アミノ基のH-bondの強さの指標



アミノ基の pKa 実測値 (or 正確な計算値)



N 原子の Charge 計算値  
(PM3)

$$\log(1/IC_{50}) = -0.936 \text{ CLOGP} \\ - 29.38 N_{\text{Charge}} \\ + 2.385$$

( n=11, r=0.811, s=0.533)

R	CLOGP	Charge	IC <sub>50</sub> (μM)
NH <sub>2</sub>	- 1.391	- 0.033	23
CH <sub>3</sub> NH	- 0.975	- 0.044	12
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	- 0.446	- 0.055	20
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	- 0.083	- 0.055	32
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	- 0.529	- 0.054	210
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	- 0.369	- 0.063	21
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH	0.369	- 0.076	340
	0.904	- 0.083	120
	0.345	- 0.096	2.2
	- 0.214	- 0.104	2.6
	- 0.795	- 0.104	1.0

# ChatGPTへの質問：5-chloro-6-aminomethyl uracil の分配係数 logPとpKaを計算して下さい

YU

5-クロロ-6-アミノメチルウラシルの分配係数logPおよびPkaを計算します。



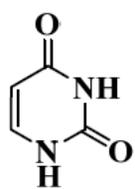
申し訳ありませんが、AI テキストベースのモデルとして、化学特性の包括的なデータベースやリアルタイムの計算機能にアクセスすることはできません。5-クロロ-6-アミノメチルウラシルなどの特定の化合物の分配係数 (logP) と pKa を計算するには、通常、化学的特性の予測用に特別に設計された特殊なソフトウェアまたはデータベースにアクセスする必要があります。

ChemAxon Marvin、ACD/ChemSketch などの計算ツールやソフトウェア、あるいは PubChem、ChemSpider、Chemicalize プラットフォームなどのオンライン データベース (化学特性のさまざまな計算機や予測子を提供する) を使用して試みるすることができます。これらのツールを使用すると、化合物の構造を入力し、logP や pKa などのプロパティの予測値を生成できます。

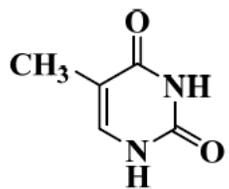
あるいは、Schrödinger Suite、MOE、または同様の分子モデリングソフトウェアなどの商用ソフトウェア パッケージにアクセスできる場合は、多くの場合、logP および pKa を計算するためのモジュールまたは関数が含まれています。

計算値の精度は、使用した方法、使用した特定のソフトウェアまたはデータベース、および化合物の構造的 特徴によって異なる場合がありますことに留意してください。正確な予測を得るには複数の情報源と実験データを参照するか、より正確な計算を行うには化学者または計算化学者に相談することを常にお勧めします。

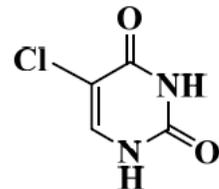
# 水分子を介した水素結合から水分子を介さない水素結合が可能な化合物のデザイン



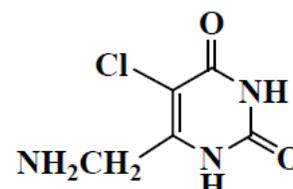
Fragment core  
 $IC_{50} = 76\mu M$   
 $BEI = 36.7$



Seed compound  
 $IC_{50} = 1.8\mu M$   
 $BEI = 45.5$



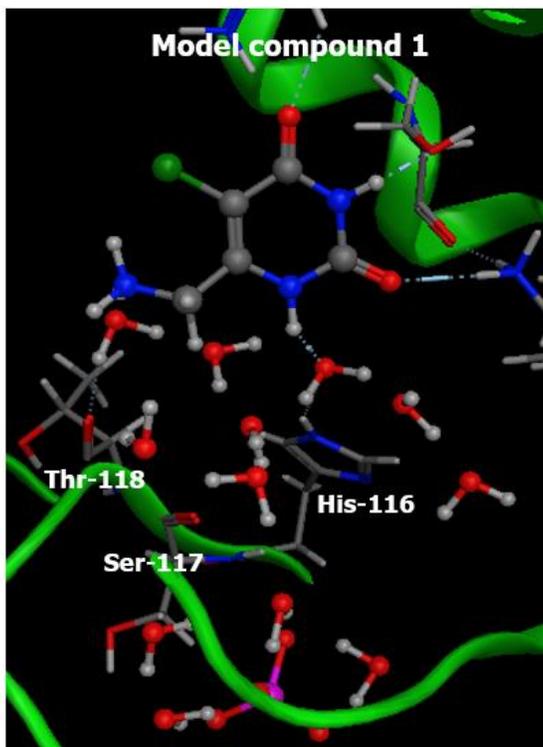
Anchor compound  
 $IC_{50} = 0.1\mu M$   
 $BEI = 47.8$



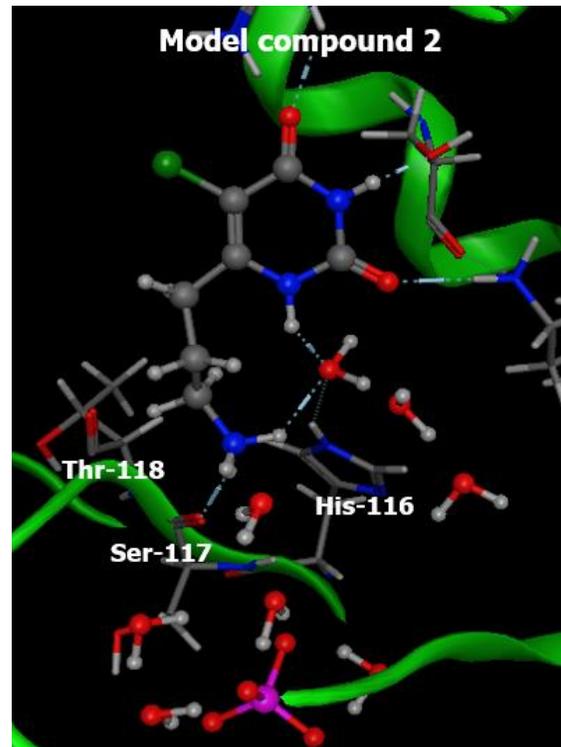
Lead compound  
 $IC_{50} = 23\mu M$   
 $BEI = 28.9$

(参考)  $IC_{50} = 1nM$ ,  $MW = 333$  の化合物  
 であれば、 $BEI = 27.0$  となる

## 水分子を介した水素結合

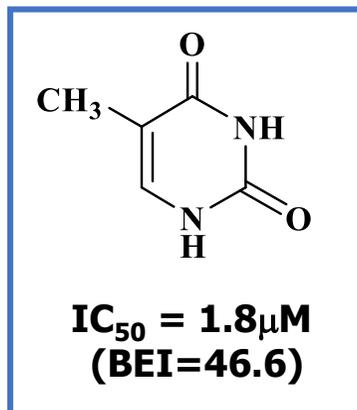


## 水分子を介さない水素結合

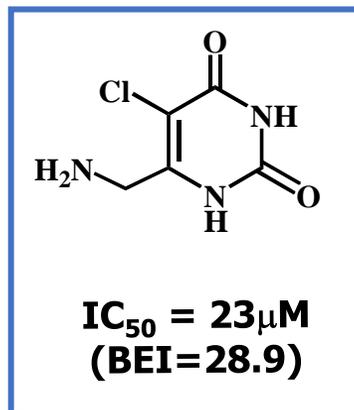


# Seed 化合物から約6カ月で 54化合物を合成し、前臨床試験移行(1998年)

Seed compound



Lead compound

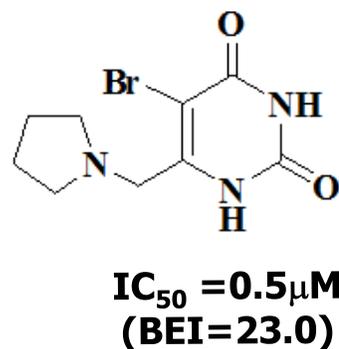


水を介さない  
水素結合

合成化合物数=22

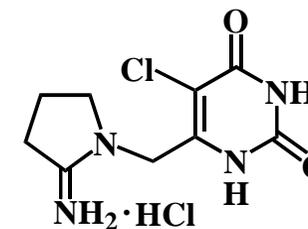
水を介した水素結合

合成化合物数=32



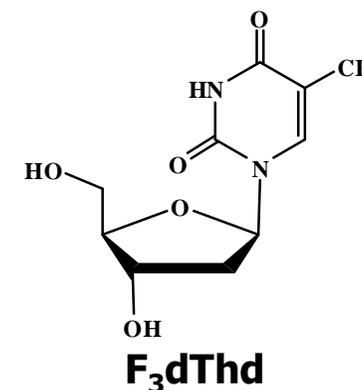
Fukushima, *et al. Biochem. Pharmacol.* 59, 1227-1236 (2000)  
Yano, S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 12, 3431-3441 (2004)  
Yano, S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 12, 3443-3450 (2004)  
Tada, Y. *et al. CBIJ.* 17, 19-29 (2017)

**TAS-102**  
(ロンサーフ)



Drug candidate: TPI  
 $IC_{50} = 35nM$   
(BEI=30.7)

+



$F_3dThd:TPI = 1: 0.5$

# MD Anderson Cancer Center で第1相試験(胃がん)(1998年~2006年)

NIH U.S. National Library of Medicine

113 Studies found for: **TAS-102**

ClinicalTrials.gov

Also searched for **Lonsurf**. [See Search Details](#)

List By Topic On Map Search Details

Hide Filters

Download Subscribe to RSS

Showing: 1-10 of 113 studies 10 studies per page

Show/Hide Columns

Filters

Apply Clear

Status

Recruitment ⓘ :

- Not yet recruiting
- Recruiting
- Enrolling by invitation
- Active, not recruiting
- Suspended
- Terminated
- Completed
- Withdrawn

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">TAS-102 in ctDNA-defined Minimal Residual Disease in Colorectal Cancer After Completion of Adjuvant Chemotherapy</a>	• Colorectal Cancer	• Drug: <b>TAS-102</b>	• MD Anderson Cancer Center Houston, Texas, United States
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">TAS-102 in Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma</a>	• High-grade Extra Pulmonary Neuroendocrine Cancer	• Drug: All patients- <b>TAS-102</b>	• Baylor Scott and White University Medical Center, Dallas, Texas, United States
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">TAS-102 in Patients With Advanced, Refractory Pancreatic Adenocarcinoma</a>	• Pancreas Cancer	• Drug: <b>TAS 102</b>	• Department of Clinical Oncology, HKU Hong Kong, Hong Kong
4	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">Nanoliposomal Irinotecan (Nal-IRI, ONIVYDE®) in Combination With <b>TAS-102 (LONSURF®)</b> in Refractory Solid Tumors</a>	• Refractory Solid Tumors	• Drug: Nanoliposomal Irinotecan	• China Medical University Hospital Taichung, Taiwan • National Cheng Kung University

至適投与スケジュール：推奨用量 (RD) 1回 25 mg/m<sup>2</sup>、1日2回 (50 mg/m<sup>2</sup> /day)、5日間連日投与後に2日間休薬  
これを2回繰り返した後に2週間休薬：評価可能な106例中43例に stable disease (SD)と認めた

Green, M.C.P., L.; Theriault, R.L.; Adinin, R.B.; Hofweber, M., et al. , Phase I study to determine the safety of oral administration of TAS-102 on a twice daily (BID) schedule for five days a week (wk) followed by two days rest for two wks, every (Q) four wks in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2006, 24

# MD Anderson Cancer Center とは？



## テキサス大学MDアンダーソンがんセンター

文 14の言語版 ▾

ページ ノート

閲覧 編集 履歴表示 ツール ▾

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』

**テキサス大学MDアンダーソンがんセンター**（テキサスだいがくMDアンダーソンがんセンター-The University of Texas MD Anderson Cancer Center）は、[テキサス州ヒューストン](#)の[テキサス医療センター](#)内にある、[癌](#)の治療、研究、教育、予防を専門とする大規模がんセンターである。

設立は約60周年を迎え、優秀なスタッフを育て、優れたプログラムを活用し、癌研究において世界の中心となるべく努力している。そのミッションは癌を撲滅することである。センターは、3つの精神、「思いやり」、「誠実」、「発見」の理念に基づき16,000人以上のスタッフ及び1,600人以上のボランティアが癌を克服するために働いている。

# MD Anderson Cancer Center で第2相試験(胃がん)開始(2006年) 抗腫瘍効果が認められなかったため、いったん開発を中断(2007年) 静岡県立静岡がんセンター、国立がんセンター東病院で第1相試験(2006年~2008年)



Cancer Review

レポート 1: 国際共同試験

## TAS-102 が大腸がん で有望な結果

日本発グローバル第3相試験が実現へ

2012/09/01



大津 敦 先生

国立がん研究センター東病院臨床開発センター長の大津敦氏。  
Phase 1 センター長にも就任。(2012年9月当時)

日本国内では 2006 年から 2008 年にかけて国立がんセンター東病院 (当時) と静岡県立静岡がんセンターが 21 例を対象に第 1 相試験を実施している。

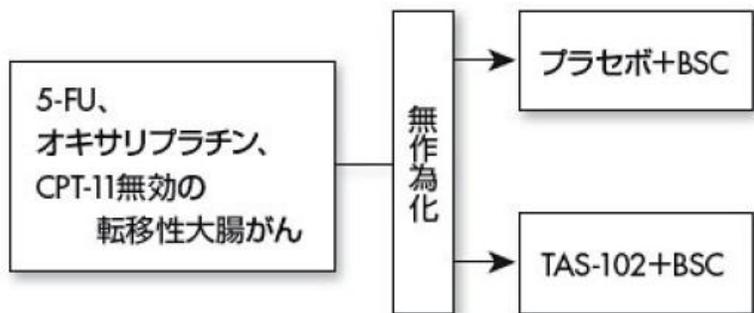
(2007 年米国で第2相試験(胃がん)で抗腫瘍効果が認められなかったため、いったん開発を中断)

米国での試験で採用された用量  $50\text{mg}/\text{m}^2$  以下では、病勢コントロール率は 33.3% に留まっていたが、 $60\text{mg}/\text{m}^2$  では 100%、 $70\text{mg}/\text{m}^2$  で 66.7%、 $80\text{mg}/\text{m}^2$  で 52.3% となった。 $60\text{mg}/\text{m}^2$  以上の症例では SD(病勢安定) 以上の効果が出て、PFS (無増悪生存期間) も明らかに長くなった。

骨髄抑制以外の毒性も軽微なものだった。「米国の試験よりも用量を増やせば有効な治療薬になるのではないか」と、この第 1 相試験に参加した医師らは感じた。そこで始まったのが、今回報告された第 2 相試験だった。米国でネガティブとなった胃がんを避け、大腸がんに対する開発を決定した。

# 第2相試験 (2009年～2012年) を経て、日米欧によるグローバル第3相試験開始へ

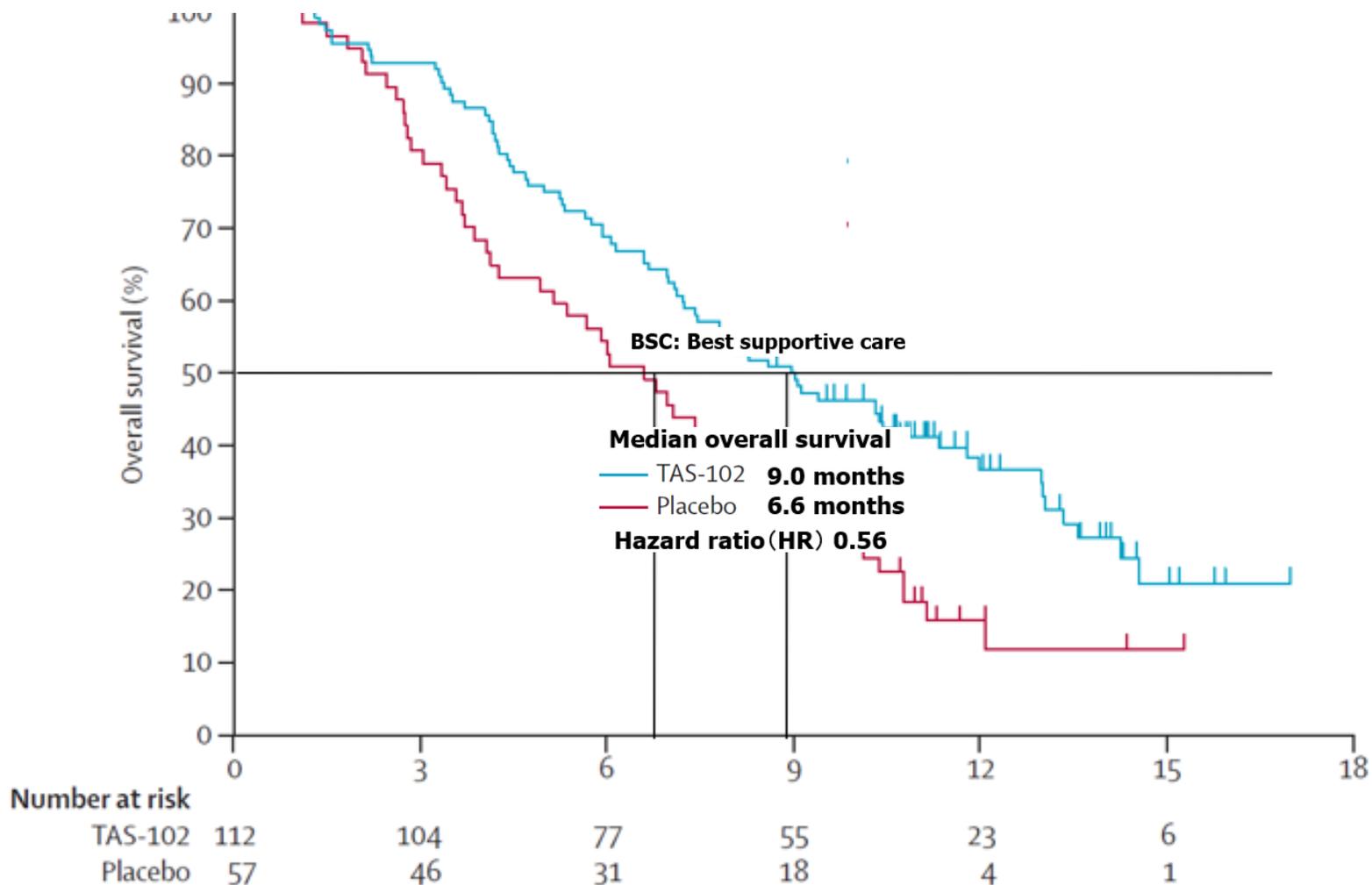
## TAS-102の日本国内の無作為化第2相試験



BSC: Best Supportive Care

そこで、第2相試験は、米国でネガチブになった胃がんを避け、大腸がんを対象とする事になった。

この臨床試験は2種以上の前治療が無効となった“3rd line”以降という厳しい条件下で行われた。それでも、HR(Hazard Ratio)は0.56という良好な結果を出し、非常に有望な治療薬候補であることを示した。



Kaplan-Meier curves of overall survival and progression-free survival

# 第2相試験結果が Lancet Oncology 誌に掲載 (2012年)

独立行政法人国立がん研究センター

平成 24 年 8 月 28 日

## 切除不能大腸がんに対する新規抗悪性腫瘍薬「TAS-102」の 臨床第 II 相試験結果が Lancet Oncology 誌に掲載

### 第 II 相試験で切除不能進行再発大腸がん患者に希望の光

Phase 2 drug trial offers hope to patients with advanced colorectal cancer

「Lancet Oncology」誌に、切除不能進行再発大腸がん患者に対する新薬—TAS-102—による治療が希望のもてる結果であることが報告された。TAS-102 は、イリノテカン、オキサリプラチンおよびフッ化ピリミジン系薬を含む複数の標準化学療法に不応または不耐を示した日本の切除不能進行再発大腸がん患者 169 例に投与された。その結果、TAS-102 を投与された群では、プラセボ群と比較して、生存期間の延長、死亡リスクの減少ならびに病勢制御率の改善が認められ、TAS-102 が切除不能進行再発大腸がんに対する有効な治療となりうる可能性が出てきた。TAS-102 群の全生存期間中央値は 9 ヶ月であったのに対し、プラセボ群では 6.6 ヶ月であった。また、TAS-102 群ではプラセボ群に比べ、試験期間中の死亡が 44%低かった。副作用についても TAS-102 群の大半の症例で忍容可能であり、比較的安全と考えられた。

イタリア San Martino 病院の Alberto Sobrero 教授は、「今回の第 II 相試験の結果が TAS-102 本来の効果を表しているとすれば、TAS-102 は大腸がん治療に新たな、そして重要な進歩をもたらすだろう」とコメントした。

(Lancet プレスリリース 2012 年 8 月 24 日発行)

\*本論文の抄録 (英文) は以下の URL からご覧になれます。

Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al.: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. August 28, 2012 (Epub)

[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70345-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70345-5/abstract)

本試験の結果を受け、現在、大津臨床開発センター長、ベルギー Leuven 大学病院の Eric Van Cutsem 教授、アメリカ Dana-Farber がん研究所の Robert J. Meyer 教授の 3 名が治験責任 医師となり、日・米・欧による 800 例規模の国際共同第 III 相試験「RECOURSE 試験」を進めています。当センターが第 I 相試験より開発に携わってきた TAS-102 は、世界の大腸がん治療の新たな希望の光として、今後の行方が注目されています

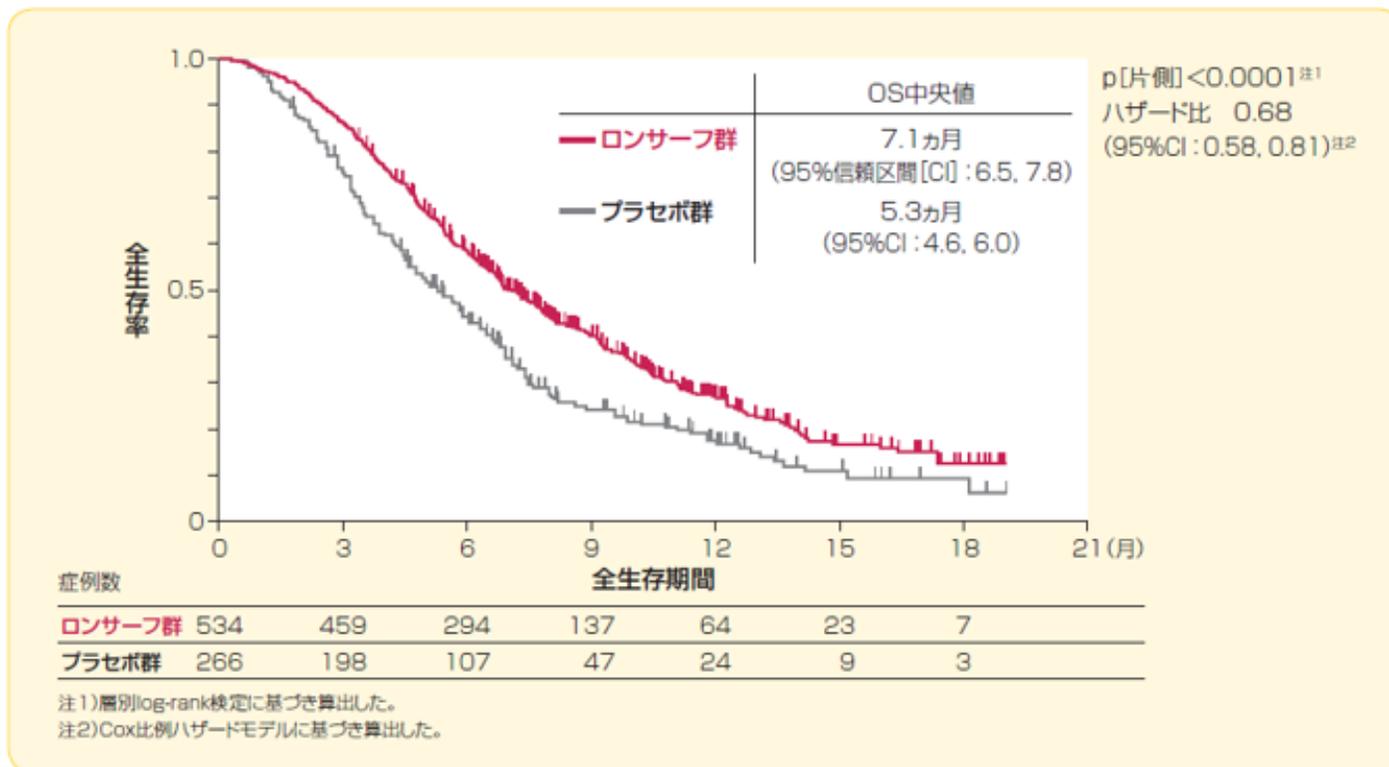
ダナ・ファーバー癌研究所: (Dana-Farber Cancer Institute) は [アメリカ国立癌研究所](#) に指定された [アメリカ国立癌研究所指定癌センター](#) の一つである。 [ハーバード大学医学部](#) の主要関連 [医療機関](#) の一つである。 (Wikipedia)

### 配合剤TAS-102は転移大腸がん患者の生存を延長

50年前に開発したものの、毒性があまりにも強いとみなされ開発中止された薬が、国際臨床試験において復活を遂げた。その薬と増感剤は、ダナファーバー癌研究所の研究者らが主導する研究において、既存の標準治療が奏効しなくなった転移大腸がん患者の生存期間を延長した。(Meyer 教授談)

出典：ダナファーバー癌研究所

# グローバル第3相試験の結果 日本（2014年）FDA（2015年）承認



## 米FDA 結直腸がん治療薬ロンサーフを承認

FDA医薬品評価研究センターの血液学・腫瘍製品室長  
**Richard Pazdur** 医師のコメント

ここ10年で、多くの場合に恐ろしい疾患となる大腸がんを発見し治療する方法への理解が新たに進んだ。しかし、さらなる治療の選択肢を必要とする患者がいまだに多くいる。

この承認が、まだ対処がされていない疾患領域で企業とFDAが連携して新薬を開発していくというFDAの公約を証明している

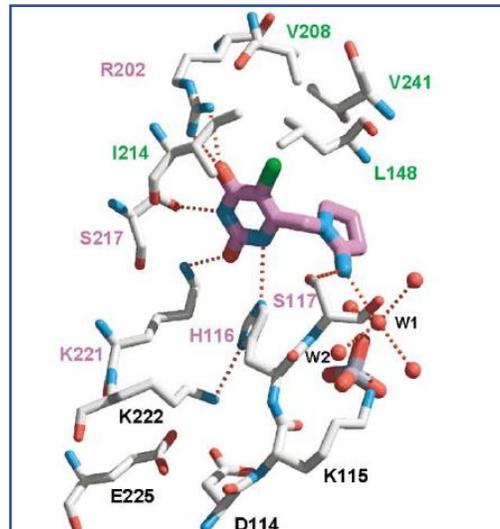
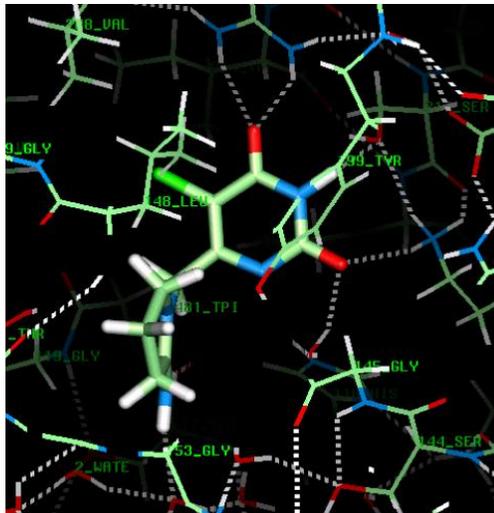
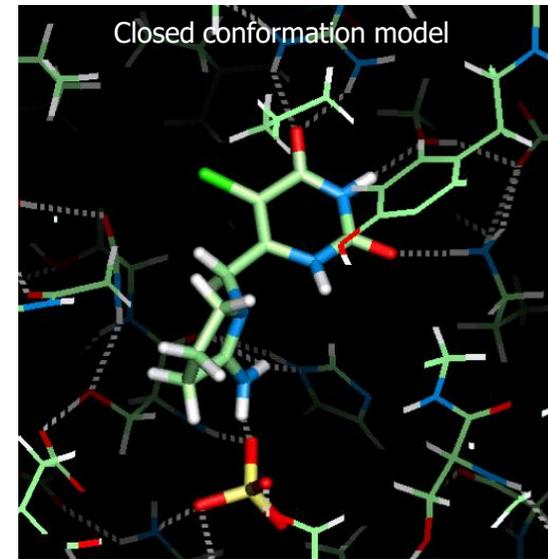
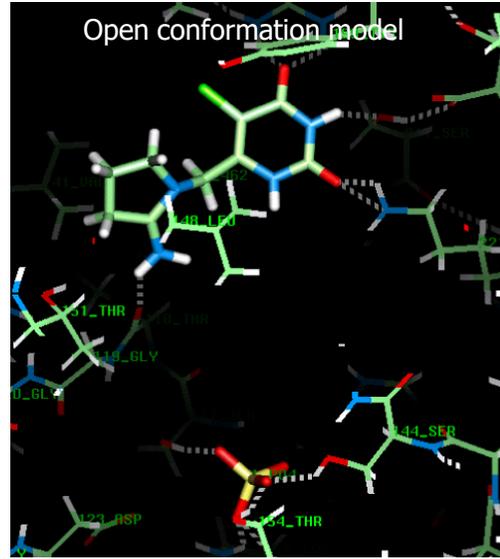
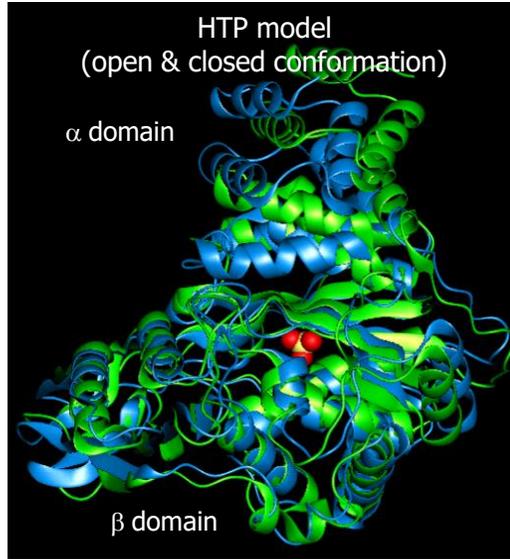
**ロンサーフ群はプラセボ群に対し、全生存期間(OS)を有意に延長した。**  
 (p[片側] < 0.0001、層別log-rank検定)

本試験において、TAS-102投与群はプラセボ投与群に比較してOSを有意に延長し (HR = 0.68、p < 0.0001)、主要評価項目である全生存期間の延長目標を達成した。TAS-102投与群はプラセボ投与群に比較して死亡リスクを32%低減、OS中央値は、TAS-102投与群とプラセボ投与群で、それぞれ7.1ヵ月 (95% CI: 6.5-7.8) と 5.3ヵ月 (95% CI: 4.6-6.0) で、TAS-102投与群がプラセボ投与群に比較して1.8ヵ月延長した。

# 積み残した課題: TPase の活性部位中のTPIの構造は？

## Open and closed form

## Models of open and closed conformation of TPase with TPI



- No phosphate is presented in human TPase  
→ random Bi-Bi mechanism
- TPI binds as the zwitterion  
 $pK_a = 6.05$  (unpublished data)  
→ zwitterion ?

Norman, R. A. *et al. Structure*, 12, 75-84 (2004)

Closed conformation (PDB code: 1UOU) by AstraZeneca

# ChatGPTへの質問：TPaseの活性部位中のTPIの機構はtwitterion？

YU

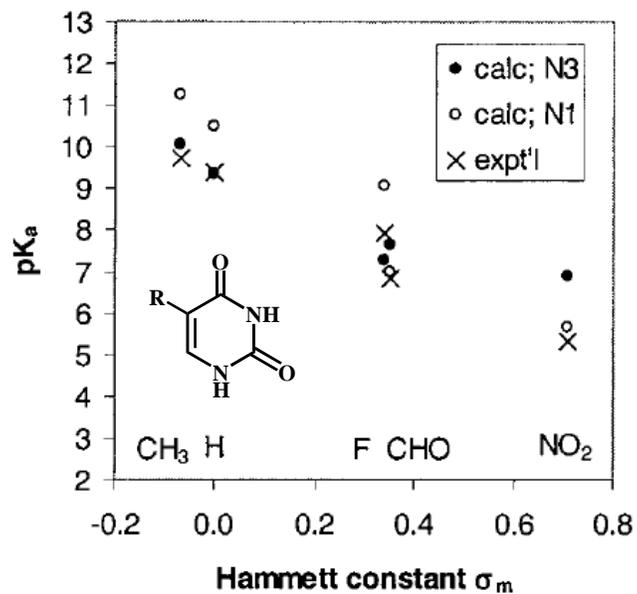
5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチルウラシル塩酸塩の活性体は両性イオン？



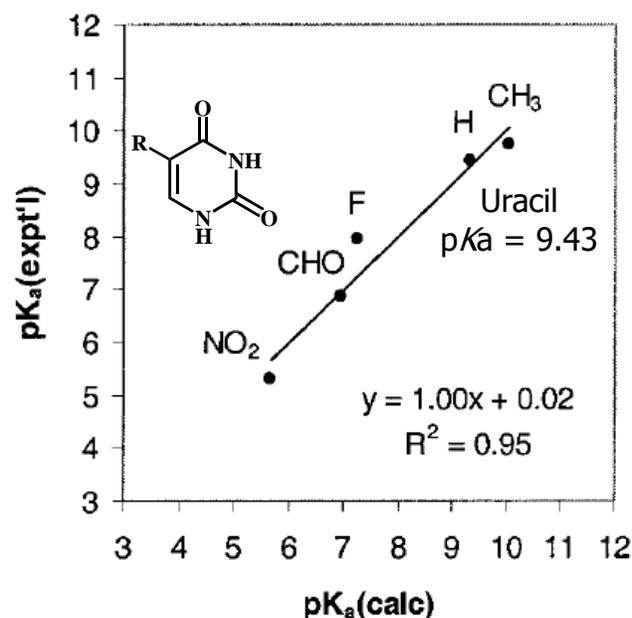
5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチルウラシル塩酸塩についての特定の情報がいないため、詳細な回答はできません。-イミノピロリジン-1-イル)メチルウラシル塩酸塩がゼウイッターイオン (zwitterion) である可能性は低いと考えられます。

ゼウイッターイオンは、陽イオンとイオン陰の部分と同じ分子内に存在し、内部で電荷を中和する分子です。一般的には、アミノ酸や一部のアミノ酸誘導体などの特定の化合物で見られます。

そこで、5-クロロ-6-(2-イミノピロリジン-1-イル)メチルウラシル塩酸塩がゼウイッターイオンであるかどうかを判断するには、その分子の構造と化学的性質についてより詳細な情報が必要です。

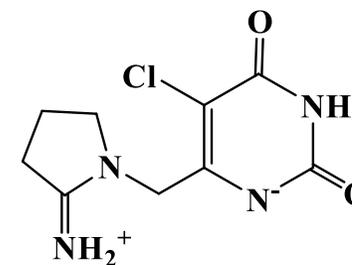


F ( $\sigma_m=0.34$ ), Cl ( $\sigma_m=0.37$ )



Reigan, P. J. et al. *J. Med. Chem.* 48, 392-402 (2005)

Twitterion ?



**N1:ACD calcd.  $pK_a = 7.78$**

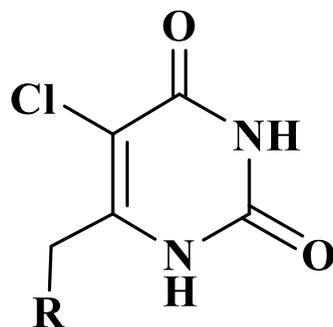
(twitterionの可能性は低い)

**$pK_a = 6.05$  (unpublished data) ?**

# TPase を強く阻害できるのは twitterion となれる化合物かも知れない？

TPase –TPI complex の中性子構造解析および量子化学計算 (FMO) を試みたが、確信の持てる結果が得られなかった。

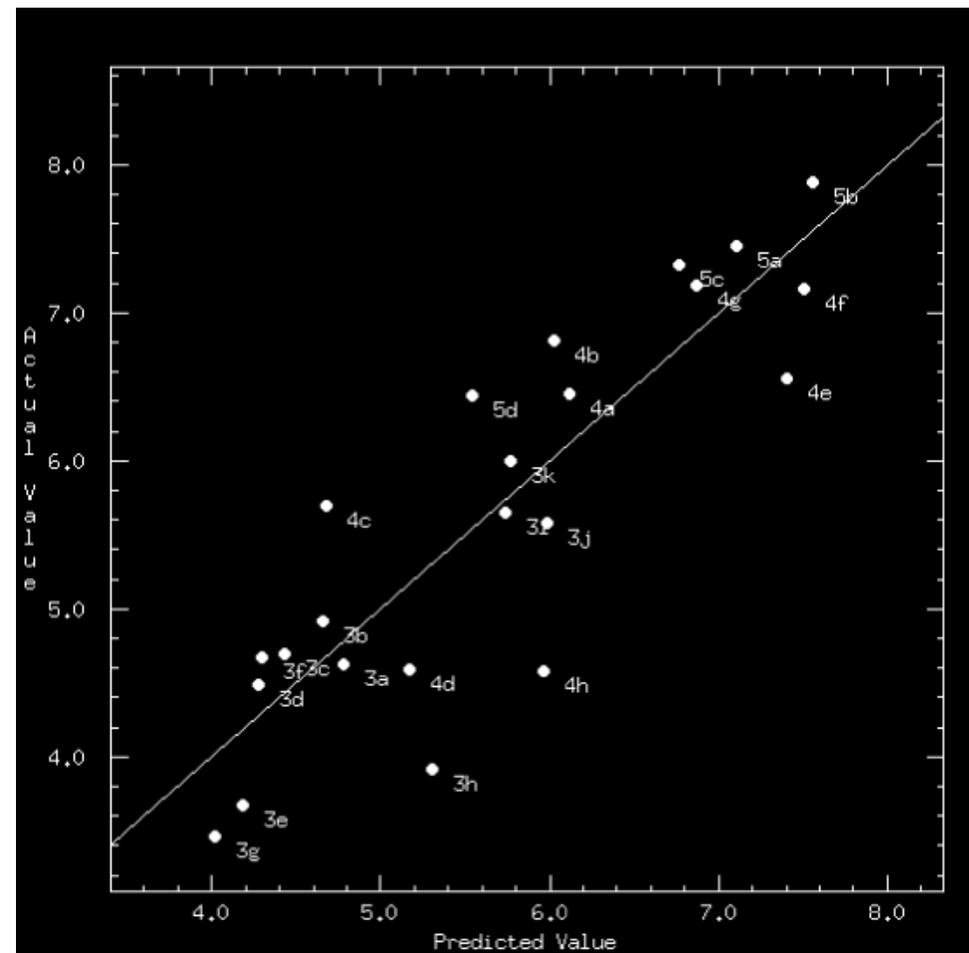
一方、Hansch-Fujita 解析結果からは、 $I_2$  が zwitterion の可能性が示唆される。



$$\log(1/IC_{50}) = -0.445 \text{ ACDlogP} + 0.202 \text{ ACDpKa} \\ - 0.982 I_1 + 0.982 I_2 + 2.70 \\ (n=23, r=0.866, s=0.721)$$

$I_1$  : 立体障害の有無を示唆

$I_2$  : zwitterionの有無を示唆？



# 新薬誕生に何が必要か？

1/21677: 製薬会社などの研究室で生まれた化合物が薬として承認されて市場にデビューする成功率(日本製薬工業協会調べ)  
新薬の創造には1000億円規模の巨費と10年を超える月日がかかるとされる(朝日新聞グローブ:2009年7月27日)

## 新薬誕生 (ロバート・L・シュック著、小林 力訳)

成功確率が限りなくゼロに近い医薬品の開発。この可能性に賭け、見えない航路を目指す研究者たち。  
7つの奇跡の薬 (ノービアとカレトラ、セロクエル、ヒューマログ、アドエア、レミケード、グリベック、リピトール)  
がいかに開発されたか。知られざる製薬開発の現場を詳細な取材から描き出す

### HMG-CoA還元酵素阻害剤:リピトール(1996年承認) を創った3人のキーパーソン

ロス(ケミスト):1982年 パーク・デービス社(入社)、リピトールの発明

「有望に思えたものは、また新たな失望に変わる。これに耐えられなければ務まらない。」

「メディシナルケミストは想像しながら分子を見て可能性を見付けられるようになってはならない。」

ニュートン(バイオロジスト)1981年 パーク・デービス社(入社)、リピトールの発見者

「ここはタオルを投げる時ではない！会議の席でひざまずいて懇願した。」

カンター(臨床試験責任者:医師):1980年 パーク・デービス社(入社)

「フェーズIIIで対一の勝負を仕掛けた。家族性高コレステロール血症に優先審査を賭けた。」

「大きな困難にもかかわらず長時間の労働に駆り立てるものは何だと思いませんか？」

「それは、我々の薬を飲んだ人が感謝の気持ちを述べてくれた時に得られます。」

ロジャー・ニュートン談



ロバート・L・シュック著  
新薬誕生

100万分の1に挑む科学者たち  
ダイヤモンド社(2008年)

# ChatGPTへの質問： ChatGPTは創薬と医薬品開発に役に立ちますか？

YU

ChatGPT は創薬や医薬品開発に役立ちますか？



はい、ChatGPT は創薬および医薬品開発プロセスをある程度支援できます。リアルタイムの実験データや特殊なソフトウェアに直接アクセスすることはできませんが、2021年9月までの幅広い科学文献や知識に関するトレーニングに基づいて、情報、洞察、ガイダンスを提供できます。

ChatGPT が創薬と開発に役立ついくつかの方法を次に示します。

1. 文献レビュー: ChatGPT は、特定の薬剤標的、化合物、治療領域、または薬剤開発戦略に関連する科学論文、特許、データベースからの情報の収集と要約を支援します。
2. 作用機序: ChatGPT は、薬物または潜在的な標的の作用機序についての洞察を提供し、それらの相互作用を分子レベルで説明し、既存の知識からコンテキストを提供します。
3. 薬物標的の特定: ChatGPT は、関心のある特定の疾患または経路に基づいて潜在的な薬物標的をブレインストーミングおよび探索するのに役立ちます。
4. 仮想スクリーニング: ChatGPT は、リアルタイムのコンピューターによるスクリーニングを実行することはできませんが、仮想スクリーニングのアプローチ、薬物らしさの評価、および化合物選択の考慮事項に関するガイダンスを提供できます。

5. ADME/毒性予測: ChatGPT は、潜在的な負債の予測や実験的アッセイの提案など、医薬品開発における吸収、分布、代謝、排泄 (ADME)、および毒性の考慮事項に関する一般的な洞察を提供できます。
6. 製剤と薬物送達: ChatGPT は、製剤戦略、薬物送達システム、および薬物の有効性と安全性を最適化するための関連考慮事項に関する情報を提供します。
7. 知的財産: ChatGPT は、特許状況の分析、先行技術調査、および創薬における知的財産の考慮事項の理解に関する一般的なガイダンスの提供に役立ちます。

## Drug discovery companies are customizing ChatGPT: here's how

Large language models are helping scientists to converse with artificial intelligence and even to generate potential drug targets.

By Neil Savage

**M**uch of the world has been transfixed in recent months by the appearance of text generation engines such as OpenAI's ChatGPT, artificial intelligence (AI) algorithms capable of producing text that seems as if it were written by a human. While tech companies like Microsoft and Google are focused on using such engines as a way to improve search and others worry they could cause a rash of plagiarized essays, fake news and bad poetry, biotech companies are looking at these algorithms to bolster their businesses, as a method to contribute to drug discovery in a variety of ways.



Companies are adopting large language models to aid drug discovery.