

## 日本発のLAT1阻害剤で「治療薬の無い患者さんに福音を届ける」

ジェイファーマ 代表取締役社長 吉武 益広

杏林大学発の創薬ベンチャーであるジェイファーマ。1月20日には、米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム2023 (ASCO GI 2023) で、自社創製のL-タイプアミノ酸トランスポーター1 (LAT1) 阻害剤ナンブランラト (開発コードJPH203) について、難治性胆道がん (2次治療以降) を対象とした国内第II相試験 (n=106人、ナンブランラト群70人、プラセボ群36人) で、プラセボと比較して主要評価項目の盲検下独立中央判定 (BICR) によって評価された無増悪生存期間 (PFS) で統計学的に有意な延長を示したことを口頭発表した (HR: 0.557, 95%信頼区間0.3435-0.9029, p=0.0164)。今回のインタビューでは、同社の吉武益広社長にLAT1阻害剤の可能性や今後の事業計画に関して話を聞いた。

### 胆道がんという難関の山への登頂に挑戦

— ASCO GI 2023で国内第II相試験のトップラインを口頭発表しました。反響はいかがでしたか。

**吉武** 今回のASCO GIでは、約900報のアブストラクトがあり、その中で口頭発表できたのは37報でした。北米、欧州と国を挙げた大規模な試験の結果が発表される中、我々のような社員18人の小さな会社が口頭発表する機会をいただけたことは非常に幸運だったと思います。今回の試験は、3次治療、4次治療以降の方が全体の83%でした。もうこの薬が無ければ、後は緩和療法かホスピスに行くしかないというような状態の患者さんが対象となっていました。

今回の結果を受けて、色々な医師の先生方の話を伺う中で、印象的だったのは、この失敗の多い領域でよく勝てたねということでした。事実、今回のASCO-GIで胆道がんを対象とした後期臨床試験の結果の口頭発表は、私どもを含めて3題あったのですが、主要評価項目を達成できたのはナンブランラトのみでした。ご存じの通り、すい



臓がんが最も難しく、エベレストだとすると、胆道がんはその次に難しい領域です。我々はエベレストに次ぐ世界第2位の高さであるK2に例えています。本社のある神奈川県横浜市鶴見区からK2に登ろうと。米国では、胆道がんの1次治療や2次治療に対して、IDH1阻害剤イボシデニブ、FGFR阻害剤ペマジール、フチバチニブ、抗PD-L1抗体デュルバルマブが承認されましたが、この4年間で6~7社が失敗しています。ASCO GIでポスター発表をしていますが、見に来られる方々は、よくこの難しい領域で有意差を出すことができたねとおっしゃっていました。

—— 今回の試験で副次評価項目の全生存期間(OS)の結果はどうだったのでしょうか。

**吉武** OSを含む副次評価項目は層別解析も含め今後、6月のASCO総会、さらには論文で公表する予定です。OSで有意差を出すにはどうしても患者数が多くないといけないのですが、治験担当医師と話をしている、患者数を増やせば、おそらくOSも達成できるだろうというシグナルが見えています。

—— 胆道がんは早期発見が難しいがん種ですが、LAT1を見つけるマーカー診断の開発は行っているのでしょうか。

**吉武** コンパニオン診断薬の開発を進めていて、今回の国内第Ⅱ相試験でも使用しました。HER2のような免疫染色で、がん患者さんの組織を採取して、それを抗体で染めて、LAT1がどれだけ発現するか見るコンパニオン診断薬です。また、薬剤代謝酵素NAT2(N-アセチル化転移酵素2)の多型をもとに患者さんを層別化しました。ナンプランラトはほぼ100%NAT2で代謝されるのですが、代謝されると、代謝物はLAT1への選択性が落ち、副作用の要因になるのではないかと第Ⅰ相試験の後解析で仮説を立てています。そのため、NAT2多型を調べて、遺伝的に早く代謝する方とゆっくり代謝する方に分けて、ゆっくり代謝する方を臨床試験に登録しています。

これまでLAT1の発現が高いと患者さんは早く亡くなってしまうことが、1万人のがん患者さんを対象にした調査で分かってきています。

—— 御社のJ.P.モルガン・ヘルスケア・カンファレンスのプレゼンテーションを見ても、胆道がん患者でのLAT1の発現のHigh/LowでOSがはっきり分かれていました。

**吉武** まだ層別解析中ですが、LAT1はアミノ酸の取り込みトランスポーターなのですが、がんはまだ化学療法に耐性がない時は、どちらかというと、グルコースを取り込んで大きくなります。そ

れがどんどん悪化したり、薬剤への耐性が出てきたり、嫌気性になって酸素が取りにくい状態になると、アミノ酸をベースにがんは成長していくようなのです。言い換えると、重症な患者さんほどLAT1ががん細胞の増殖の鍵となっているので、その鍵を抑えるナンプランラトは前述の前治療歴が長い重篤な患者さんが83%を占める患者層で効果があったのではないかと推察しています。現在進めている層別解析で明らかになるとと思います。

—— その層別化のデータは公表されているのでしょうか。

**吉武** いま神奈川県立がんセンター・総長の古瀬純司先生と論文を作成しています。層別解析で特許も取得できそうなので、特許を出してから論文を出そうということで、3月にはその論文を出そうと、いま準備しているところです。

—— グルコースを取り込んで大きくなっていくがんが、悪化や薬剤耐性などを経て、アミノ酸をベースに成長していくというような、がんが変化していくことは論文になっているのでしょうか。

**吉武** 胆道がんではないのですが、すい臓がんや乳がんでは論文が出ています。LAT1の発現が高くなると、増殖が速くなるということと、転移をしやすくなるということが分かっています。あまりにも発現が高い人たちは、普通の化学療法が効かないから、そうなっているということも最近、分かってきています。

—— 米国や日本での申請など、今後の事業計画はいかがでしょうか。

**吉武** ナンプランラトは米国では22年4月にFDAから希少疾病用医薬品の指定を受理しました。今後、2~3カ月でFDAとのPre-IND会議に臨み、その後、IND申請時にブレイクスルー・セラピー指定に応募しようと米国のコンサルティング会社と一緒に取り組んでいます。

海外では、米国、欧州、アジアで国際共同第Ⅲ相試験を実施する計画です。日本では、今回の第

II相試験の結果で承認申請を行うことができないかPMDAと相談しています。LAT1は弊社の創業者である遠藤仁フェロー（杏林大学名誉教授）が発見し、それに対する創薬も行いました。遠藤フェローが杏林大学出身ということもあり、当時同大学医学部の腫瘍内科教授を務められていた古瀬純司先生（現・神奈川県立がんセンター総長）が日本での第I相試験を行い、胆道がん患者の症例の中に小さくてもキラリと光るダイヤモンドを見つけ出してくれました。さらに、古瀬先生は今回の第II相試験の治験調整医師も務めてくださりナンプランラト育薬の労も取っていただきました。このような日本発の新規標的に対する新規抗がん剤は今までほとんどありません。日本で創薬ベンチャー育成の機運もあるので、それを生かし、日本で最初の承認を得たいと考えています。

—— 抗LAT1抗体など御社のナンプランラトに競合はあるのでしょうか。

**吉武** ナンプランラトを開発する前に、創業者の遠藤氏が国内製薬企業と協力して、抗LAT1抗体の開発を進めていました。幾つか抗体薬を見つけましたが、抗原を認識するものの、バイオリジカルな作用がありませんでした。

普段、健全な細胞にはLAT1は発現しておらず、LAT2が発現していて、細胞ががん化するとLAT1が発現してきます。最近になって、クライオ電子顕微鏡を使って、LAT1の構造が明らかになり、LAT1は12回膜を貫通しているタンパクで、CD98というシャペロンと共に細胞表面に発現します。このシャペロン部分にのみに糖鎖があり、抗体はこの糖鎖を読んでしまう傾向があります。また、CD98に蓋をされたような12回膜貫通のLAT1本体の奥深くにあるアミノ酸ポケットまで高分子は届かないのではないかと推察されます。それで、幾つかの会社でCD98の方をターゲットにして抗CD98抗体薬物複合体（ADC）の開発を進めています。

—— イボシデニブやペマジール、フチバチニブとの違いはありますか。

**吉武** 胆道がんには4種類あって、肝臓の中の胆管にできる肝内胆管がん、肝臓の外の胆管にできる肝外胆管がん、胆のうがん、十二指腸乳頭部がんがあります。日本だと肝内胆管がんの患者さんが全体の40%で、残りの60%が肝外胆管がん、胆のうがん、十二指腸乳頭部がんです。

先ほど言った遺伝子変異は肝内胆管がんにしから起きないので、他の3つの胆道がんのサブタイプには治療薬がありません。我々のナンプランラトは全ての胆道がんと同じだけ効いているので、全く治療薬が無い患者さんに福音を届けることができるのが一番のメリットだと思っています。

—— 米国、欧州、アジアで実施する国際共同第III相試験ですが、国内第II相試験と同じようなデザインになるのでしょうか。

**吉武** 第II相試験で分かったことを踏まえて、2次療法以降の胆道がん患者を対象にするのですが、もう少し患者層を絞りたいと考えています。最終的にFDAと協議しないと分かりませんが、ランダム化多施設共同二重盲検プラセボ対照試験で、主要評価項目はPFSにしたい。欧米では、プラセボの患者さんのがんがある一定以上大きくなると、実薬の処方へと変更するクロスオーバーが一般的です。ですので、OSに関しては胆道がん一次療法（他剤との併用）試験で承認取得後の確



ASCO GI 2023での神奈川県立がんセンター総長 古瀬純司医師による口頭発表（Rapid Abstract Session）

認試験という形で進めていきたいと考えています。2次療法以降の胆道がん治療では全く治療法の無いサブタイプもあるので、これができるのではないかと思います。

—— 最近、オンコロジーの治験では、p値が0.05くらいでもFDAの判断が厳しい時がある中で、治療法が無い適応症というのは、プロトコールでもアドバンテージと感じました。

**吉武** 同じ遺伝子変異をターゲットにして、2番目、3番目、4番目に出てくる薬は、既存薬と比較して何がいいのか、より有効性が高いのか、安全性が優れているのかなど、立証しないと行けない。米国は直接比較試験で競争させることはしないのですが、論理的に言えば、既存薬のp値が0.005だったのが0.001で、ハザード比が低くて効く可能性が高いとか、既存薬の耐性に効くとか、副作用が少ないとか、ターゲットが一つ見つかる、そこに手を変え、品を変え、アタックするのが製薬企業です。

我々が一番恐れているのは、LAT1が薬の標的になるということ初めて立証したので、ありとあらゆる会社が追いかけてくるのではないかと思います。ナンブランラトの構造も出ていますから、何とか、承認・上市と駆け抜けたいです。

## 多発性硬化症を対象に経口剤の開発も

—— LAT1の創薬の可能性として、他のがん種など、どのようなものが有望でしょうか。

**吉武** 多くのがん種にLAT1が発現していることはよく分かっています。ただ、がん微小環境は複雑怪奇なので、どれだけそこに薬を届けることができるのかが一つのポイントです。ナンブランラトは、不思議な挙動をしていて、血中に投与すると2~3時間でなくなりますが、ある特定の臓器に多く分布することが分かっています。

様々ながん種にLAT1が発現していても、そこに薬を届けるようにしないと行けないので、薬の

プロファイルを見極めて、それに合ったターゲットにしていくのが一番いい。その意味では、今回の第Ⅱ相試験を通じて分かってきたことが、まだ未知の段階だった時に創業者の遠藤氏と神奈川県立がんセンターの古瀬先生が胆道がんを選んだのは、お二人の小さな発見でも見逃さない洞察力と先見の明があって、ここまで来ているのだと思います。

—— LAT1は免疫細胞にも発現しているのでしょうか。

**吉武** 当初、免疫細胞にはLAT1はないといわれていましたが、最近、免疫細胞が活性化されると、LAT1が表面に集まってきて、アミノ酸を大量に取り込んで炎症性のサイトカインを放出して炎症の起爆剤になるといわれています。それがリンパ球だけでなく、マクロファージ、樹状細胞、B細胞にも活性化された時にだけ出てくるのです。これをターゲットに自己免疫疾患に展開できるのではないかと考えています。

—— 自己免疫疾患では、多発性硬化症（MS）で開発を進めているのでしょうか。

**吉武** 自己免疫疾患の中でも、1型糖尿病、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬、アレルギー、鼻炎にLAT1が関与しているということ動物モデルの結果から示唆する論文が近年多く発表されています。弊社の領域としては、最初のがん、それから自己免疫疾患、アレルギーと広がっていくと思います。

現在、ナンブランラトの次の化合物としてLAT1阻害剤OKY-034を開発していて、これは経口薬で脳への移行性が高いと考えておりMSや脳内腫瘍に効くのではないかと期待しています。MSは幾つもの治療薬が承認・上市されていますが、末梢の活性化された免疫細胞をターゲットにしています。米国のジョージタウン大学やNIHの先生方と共同研究をしているのですが、MSを対象に米国で臨床試験を実施できないか準備中です。

—— ナンプランラトは静脈注射で、OKY-034は経口剤です。経口剤にしたのは、どうしてでしょうか。

**吉武** ナンプランラトは週5回投与し、9日間休薬します。そして、このサイクルを繰り返します。患者さんに負担がかかる投与方法です。ただ、先ほども言ったように、胆道がんに対する国内第Ⅱ相試験は他に治療法が全く無い患者さんが参加していますし、ご家族が患者さんを病院まで連れてきてくれて、その意味では治療法のない胆道がんでは受け入れてくれているのですが、投与回数をより少なくできないか、製剤を変更できないかとコンプライアンスの改善の努力を今後も続けていきます。

一方、MSは5年、25年かけて悪くなっていくので、ナンプランラトでもMSの動物モデルには効くのですが、NIHの先生方と相談したら、静脈投与は難しく経口剤の方がいいと言われたので、経口剤に切り替えています。

ナンプランラトに関しては、腎臓がんや膀胱がんへの適応拡大を考えていますし、すい臓がんに対する開発もあきらめていません。併用療法の臨床試験開始に向けて、準備を進めています。抗がん剤なので、次は併用療法の開発になってきます。

## 胆道がん国際共同第Ⅲ相試験は自社で実施

—— 胆道がんに関して国内第Ⅱ相試験が終了して、今後、国際共同第Ⅲ相試験の開始を計画しています。他社との提携、パートナーリングに関してはどのような考え方でしょうか。

**吉武** 日本で事業化するとなると、医薬品の製造販売業許可を持っている会社と協力しないといけないので、ナンプランラトに関しては、大原薬品工業に進行性胆道がんを対象に日本と中国を含むアジア地域およびアフリカの数カ国での独占的に研究・開発・販売・製造する権利を導出しています。大原薬品工業が日本で申請して販売します。

原薬は我々がCMOを通じて製造するので、原薬を大原薬品工業に販売して、売上げに対するロイヤリティーもいただきながら、というビジネスモデルです。

一方、国際共同第Ⅲ相試験は自社単独で実施し、承認を得てから提携したいと考えています。というのは、現時点で、海外の権利を導出すると、契約一時金が数十億円程度で終わってしまうかもしれませんが、承認を得てから提携するとそれが数百億円程度になる見通しなので、それが見えるまでは自社で実施したいと考えています。実際に米国で承認を取得し上市した際は、営業部隊が必要なので、他社と提携するか、米国のベンチャー企業と合弁会社を設立するか、そういった選択肢があります。

—— 国際共同第Ⅲ相試験を自社で実施するにあたって、開発要員ですとか、資金はどうするのでしょうか。

**吉武** 10数カ国の臨床試験で200人以上を組み入れることを考えると、CROを活用して、優秀な人員を増やせばできないことはないです。資金に関しては、現在、ラウンドEの資金集めをしています。

加えて、我々はエクイティ・プライベート・プレースメント（EPP）として、バイオフーマ領域に豊富な実績を有する米系投資銀行と協力して、海外の機関投資家から投資を募ろうとしています。このEPPとは今年の夏からIPO前提でクロスオーバーといわれているプレIPOに入っていたことで、海外の機関投資家の方々を対象に提案していきます。それができれば、国際第Ⅲ相試験の資金も調達できると思います。

—— ラウンドEの資金調達とプレIPOによる資金調達は別の話でしょうか。

**吉武** はい。ラウンドEの後にプレIPOです。21年7月までのラウンドDの累計調達額が約33億円で、そのお金は全て商業生産の準備と臨床試験の実施に使ってしまいましたが、そのくらいの規模

で行わないと、先行した医薬品がない疾患を対象とした臨床試験では勝てないのです。ご存じの通り、何百億円単位を投資して外れた、当たったと言っている世界に、10億円、20億円の投資はベンチャー企業にとっては大変なのですが、一回、臨床試験を始めたなら勝たないといけないので、勝つまでやり続けると。日本のバイオベンチャーが、自分たちで見つけたターゲットに自分たちで創薬して自分たちでこれだけ大規模な臨床試験を実施し承認を得るのは、初めてのケースになると思います。

—— OKY-034のMSを対象にした臨床試験は海外で実施するのでしょうか。

**吉武** 米国で臨床試験を実施するため準備中です。日本でも開発しますが、患者数が欧米の方が圧倒的に多いのです。MSは白人女性に多い疾患で、北の地方に多い特徴があります。日本でも北海道釧路市で一番発生率が高い。日本では遠い話のようですが、欧米では身近な疾患です。MSは胆道がんとは異なり2021年度で3.7兆円規模の市場がありますから、第Ⅱ相試験でPOCが得られたら他社と提携する必要があります。

ナンブランラトの胆道がんに対する米国第Ⅲ相試験は組み入れ患者数が200人程度でできそうなので、自社単独で実施する方針ですが、乳がん、肺がん、大腸がんになると1000人近い治験を実施する必要がありますので、そうなる和我々だけではできないのです。

—— 今後の事業開発戦略について、お伺いします。ナンブランラトの胆道がん以外の開発テーマについては、どう考えておりますか。

**吉武** トランスポーター創薬のプラットフォームを創りあげていくことが大きな目標です。LAT1という一つのトランスポーターを突き詰めていく中で、様々な新たな知見を得ることができました。例えばナンブランラトの臓器特異性は他のトランスポーターへの親和性に由来しており、この特性

を手掛かりに他のがん種への展開が見えてきます。最近、米国の研究機関からアミノ酸に“中毒”になっている胆道がん以外の重篤ながん種での臨床試験のプロポーザルが来ました。これも、K2と呼んでいる重篤な胆道がんに果敢にチャレンジしたおかげかもしれません。次は、これらの積み重ねてきた弊社独自の知見を他のトランスポーターにも応用していく準備を始めています。

—— IPOはいつ頃を目標にしていますか。

**吉武** もし東証に上場するなら、一番早くて24年度を目標にしています。プレIPOのタイミングとの兼ね合いもありますが、早くに上場して優秀な人材にもっと集まってもらい研究開発にアクセルを踏んでいきたいと考えています。

#### インタビュー後記

胆管がんを対象にした国内第Ⅱ相試験で著効を示したLAT1阻害剤ナンブランラト。がん治療の新たな標的として、LAT1への注目度は高まるばかりだ。同化合物の他のトランスポーターを介した体内動態があるというが、今後、他のLAT1阻害剤の臨床評価における抗腫瘍活性が確認されれば、開発競争が一気に過熱していくだろう。

ジェイファーマの強い自信は、事業開発戦略にも垣間みることができる。多くの創薬ベンチャーは第Ⅱ相でPOCが証明されれば、そのデータで後期開発および販売パートナー（大手製薬企業）を探し導出へ動くところだが、同社は自力でグローバル第Ⅲ相までやる方針である。さらに、ナンブランラトの治験薬（将来の販売品）の製造に関しては、原薬および製剤の製造を自社で手掛けるとしている。仮に、第Ⅲ相の成功を持って大手製薬会社に導出しても、CMCを抑えており、売上げロイヤリティー&マイルストーン以外にも原薬・製剤供与で稼ぐこともできる。これも、自信がなければ描ける戦略ではない。