

2023年6月23日

各 位

会 社 名 株式会社レナサイエンス
代表者名 代表取締役社長 内藤 幸嗣
(コード：4889 東証グロース)
問合せ先 管理部
(TEL. 03-6262-0873)

悪性黒色腫（メラノーマ）治療における RS5614 とニボルマブとの併用の
安全性・有効性を検討する第Ⅱ相医師主導治験結果について

当社は、2021年4月より、外科的に根治切除が難しい悪性黒色腫（メラノーマ）^{*1}を対象に RS5614 とニボルマブ^{*2}との併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相医師主導治験（以下、「本治験」）を、東北大学病院、筑波大学附属病院、東京都立駒込病院、名古屋市立大学病院、近畿大学病院、熊本大学病院と共同で実施しています。その治験の経過の情報が得られましたのでお知らせいたします。

サマリー

- 外科的に根治切除が難しく、またニボルマブが無効な悪性黒色腫を対象に当社のプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）阻害薬 RS5614 とニボルマブの併用時における有効性及び安全性の確認を目的として、多施設共同非盲検第Ⅱ相医師主導治験（オープン試験）を実施しています。
- ニボルマブの無効例 28 例以上に対して、有効性の主要評価項目は、RS5614 を 8 週間併用した時点での奏効率^{*3}となっています。8 週間併用を完遂した症例 29 例のうち、7 例において奏効が見られ、奏効率は 24.1%でした。なお、治験は RS5614 投与を終了し、その後の 8 週間の観察期間を残していますが、FAS^{*4} を考慮しても奏効率は 20.6%を下回ることはないと思込まれます。これらの成績は、既に承認されている治療であるニボルマブ・イピリムマブ^{*5}併用の奏効率（海外 21%、国内 13.5%）と比較して同等以上です。なお、ニボルマブ無効例において治療開始 8 週時点までに生じた重篤な有害事象は 7 例 7 件で、治験薬との因果関係の可能性のあるのは肝機能障害 2 件でした。
- 国内では、悪性黒色腫の一次治療として、ニボルマブの単剤が使用されています（市販後調査での一次治療における奏効率は 20%）が、ニボルマブ無効例や再発例に対する良好な治療法は無く、ニボルマブとイピリムマブとの併用（保険適応）では投与中止となる重度の免疫関連副作用が半数以上で出現し、その頻度はニボルマブ単剤より 4 倍と高く、数か月に及ぶ入院やがんに対する治療の停止が必要となることが問題になっています。実際に、近年の非小細胞肺癌におけるニボルマブ・イピリムマブ併用臨床研究は死亡例が多発したため試験が中止となり、これら 2 つの抗体医薬併用の安全性が懸念されています。
- ニボルマブの無効例に対して、本治験では RS5614・ニボルマブ併用は、ニボルマブ・イピリムマブ併用と同等かそれ以上の有効性を示しますが、RS5614・ニボルマブ併用はニボルマブ・イピリムマブ併用に比べて高い安全性を示しました。このように RS5614 は、安全性の高いニボルマブ併用薬として、根治切除不能な悪性黒色腫の治療に有用と考えられます。さらに、抗体医薬と異なり、RS5614 は経口投与可能な低分子医薬品ですので医療費抑制にも貢献できます。

- 今回、悪性黒色腫で RS5614 の免疫チェックポイント阻害作用を確認できましたので、今後、悪性黒色腫での承認申請に必要な次相試験に向け取り組むと共に、非小細胞肺がんや皮膚血管肉腫など他の固形がんに対する第Ⅱ相医師主導治験も今年度から実施する予定です。

がんの治療の基本は、①外科的療法、②放射線療法、③化学療法（抗がん剤）、④免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬）です。人体は、外来のウイルス、細菌、微生物から体を守る免疫というシステムを持っていますが、体内には過剰な免疫を抑制する免疫チェックポイント分子*⁶が備わっています。がんはこの免疫チェックポイント分子を悪用することで自分自身に対する免疫が働かないようにしています。免疫チェックポイント阻害薬*⁷は、この免疫チェックポイント分子を阻害することで、ブレーキを解除して免疫ががんを攻撃できるようにします。

当社は、プラスミノージェンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）が免疫チェックポイント分子を介してがん免疫を阻害する知見を見出しました。実際に動物モデルを用いた非臨床試験で、当社が開発した PAI-1 阻害薬 RS5614 を経口投与することで悪性黒色腫、大腸がん、肺がんなどのがんが退縮すること、さらに免疫チェックポイント阻害抗体であるニボルマブとの併用でこの作用は著しく増強することが分かりました。

本治験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究プログラム（シーズ C）」の支援の基に、2021年4月より東北大学病院、筑波大学附属病院、東京都立駒込病院、名古屋市立大学病院、近畿大学病院、熊本大学病院の多施設共同医師主導治験（オープン試験）として実施しています。外科的に根治切除が難しく、またニボルマブが無効な悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブ使用下（2週おきに240mgもしくは4週おきに480mg投与を継続）でRS5614 120mg（投与開始後4週目で安全性に問題がなければ180mgに増量）を1日1回8週間服用していただき、その有効性及び安全性を調べる目的で実施しています。その結果、主要評価項目である8週併用時点の奏効率（CR+PR）で、RS5614・ニボルマブ併用は、ニボルマブ・イピリムマブ併用と同等かそれ以上の高い有効性を持つこと（奏効率は24.1%）、また、RS5614・ニボルマブ併用は、ニボルマブ無効例において治療開始8週時点までに生じた重篤な有害事象は7例7件で、治験薬との因果関係の可能性があるのが肝機能障害2件と少なく、ニボルマブ・イピリムマブ併用より安全性が高いことが示されました。なお、治験はRS5614投与を終了し、その後の8週間の観察期間を残していますが、FAS*⁴を考慮しても奏効率は20.6%を下回ることはないと思込まれます。これらの成績は、既に承認されている治療であるニボルマブ・イピリムマブ*⁵併用の奏効率（海外21%、国内13.5%）と同等以上です。疾患制御率（CR+PR+SD）では62%を示しております。

参考までに下記に本治験の主要評価項目の結果を記載します。

< 奏効率 >

対象者数	29例
奏効者数（%）	7例（24.1%）
95%信頼区間	[8.6%, 39.7%]

< 奏効評価 >

分類	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0%）
部分奏効（PR）	7（24.1%）

安定 (SD)	11 (37.9 %)
進行 (PD)	11 (37.9 %)

安全性については、治験薬との因果関係の可能性がある重篤な有害事象は肝機能障害 2 件でした。

今後、8 週間の観察期間を終了した上で、本治験の治験総括報告書を取りまとめ、学術論文や学会で発表する予定です。また、承認申請に必要な次相試験など規制当局との協議を進めてまいります。今回、悪性黒色腫で RS5614 の免疫チェックポイント阻害作用を確認できたので、さらに非小細胞肺癌や皮膚血管肉腫など他の固形がんに対する第 II 相医師主導治験も今年度から実施する予定です。

なお、2024 年 3 月期業績への影響は現時点ではありませんが、今後開示すべき事項が生じた場合には適時開示いたします。

以上

*1 悪性黒色腫（メラノーマ）

悪性黒色腫は皮膚がんの一種で、皮膚の色と関係するメラニン色素を産生するメラノサイトという皮膚の細胞が悪性化してできる腫瘍です。皮膚がんの中でも転移率が高くきわめて悪性度が高いとされています。悪性黒色腫患者の罹患率は本邦では 10 万人に 0.6 人と少ないですが、米国では 12.7 人、オーストラリアでは 33.6 人と日本人の数十倍の罹患率です。悪性黒色腫は悪性度の高いがんです（5 年生存率は、がんの大きさが 4 mm を超えると 50% 程度、所属リンパ節転移がある場合は 40% 程度、遠隔転移がある場合は数%）。さらに、本邦における悪性黒色腫の進行の程度は米国と比べて 3 倍程度高いことが報告されています。これは、本邦の悪性黒色腫が遺伝的に欧米とは異なっているために治療薬が奏効しづらいためと考えられます。

*2 ニボルマブ

プログラム細胞死 1 (PD-1) という免疫チェックポイント分子を標的とする抗体医薬（ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体）で、免疫系の抑制解除による抗がん作用を狙った医薬品です。代表的な免疫チェックポイント阻害薬です。本邦における悪性黒色腫に対するニボルマブの奏効率は 22.2% であり、新たな併用療法の開発が望まれています。

*3 奏効率

固形がんに対する治療効果の判定に用いる一般的な評価基準です。治療開始前に腫瘍の大きさを CT などの画像診断で計測し、大きな腫瘍を選択して標的病変、それ以外を非標的病変と呼びます。これら病変の治療中の大きさの変化を「完全奏効 (CR)」「部分奏効 (PR)」「安定 (SD)」「進行 (PD)」と表します。

完全奏効 (CR)	すべての標的病変の消失もしくはリンパ節の場合は短径 10 mm 未満に縮小
部分奏効 (PR)	治療開始前より 30% 以上縮小
進行 (PD)	治療中に最も腫瘍が小さい時より 20% 以上腫瘍が増大もしくは径にして 5 mm 以上の増大
安定 (SD)	部分奏効 (PR) と進行 (PD) の間

完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR) の割合を奏効率と定義します。

*4 FAS

全被験者から最小限の除外可能な被験者は除いた最大の解析対象集団を FAS (Full Analysis Set)

といいます。除外される被験者は、根治切除不能悪性黒色腫（メラノーマ）ではなかった被験者や RS5614 を一度も服用していない被験者で、FAS には RS5614 の服用を途中で中止した被験者も含まれます。

*5 イピリムマブ

細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) という免疫チェックポイント分子を標的とする抗体医薬（ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体）で、免疫系の抑制解除による抗がん作用を狙った医薬品（免疫チェックポイント阻害薬）です。ニボルマブ無効例に対して、ニボルマブとイピリムマブとの併用薬として保険適応が認められており、その奏効率は海外 21%、国内 13.5%と考えられます。しかし、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、半数を超える患者に重篤な副作用が出現し、単剤投与に比べて投与中止となる重度の免疫関連副作用の発現頻度は 4 倍と高く、数か月に及ぶ入院やがんに対する治療の中断が必要となることが問題となっています。さらに、高額医療費の課題もあり、抗体とモダリティが異なる経口投与可能で、副作用が少なく、奏効率を上昇させ、安価な併用薬が待ち望まれています。

*6 免疫チェックポイント分子

免疫の恒常性を保つために、自己に対する免疫応答を阻害し過剰な免疫反応を抑制する分子群です。免疫チェックポイント分子はリンパ球の過剰な活性化を抑制して自己を攻撃させないために存在しますが、がん細胞は免疫系からの攻撃を回避するために免疫チェックポイント分子を悪用します。現在、PD-1、CTLA-4 などさまざまな免疫チェックポイント分子が同定されています。

*7 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント分子の作用を阻害する医薬品で、現在治療薬として用いられている薬剤はすべて免疫チェックポイント分子に直接結合しそれを阻害する抗体医薬です。

【ご参考：本適時開示に関する Q&A】

・悪性黒色腫はどのようながんですか。

悪性黒色腫は皮膚がんの一種で、皮膚の色と関係するメラニン色素を産生するメラノサイトという皮膚の細胞が悪性化してできる腫瘍です。皮膚がんの中でも転移率が高くきわめて悪性度が高いとされています。悪性黒色腫患者は本邦では 10 万人に 0.6 人と少ないですが、米国では 12.7 人、オーストラリアでは 33.6 人と日本人の数十倍です。悪性黒色腫は極めて悪性度の高いがんです（5 年生存率は、がんの大きさが 4 mm を超えると 50%程度、所属リンパ節転移がある場合は 40%程度、遠隔転移がある場合は数%）。さらに、本邦における悪性黒色腫の進行の程度は米国と比べて 3 倍程度高いことが報告されています。これは、本邦の悪性黒色腫が遺伝的に欧米とは異なっているために治療薬が奏効しづらいためと考えられます。

・悪性黒色腫はどのように治療されているのですか。

外科的に手術で切除することが必要です。ただし、発見時既にかんが進行している場合も多く、薬物療法（医薬品）が必要になります。悪性黒色腫には放射線療法はあまり有効ではありません。ニボルマブなど免疫チェックポイント分子を標的とする抗体医薬（免疫チェックポイント阻害薬）の登場により、薬物療法は画期的に進歩しました。ただし、本邦における悪性黒色腫に対するニボルマブの奏効率は 22.2 %です。ニボルマブが無効な患者に対して、ニボルマブとイピリムマブとの併用療法が認められていますが、その奏効率は海外 21%、国内 13.5%です。さらに、ニボル

マブ・イピリムマブ併用療法は、半数を超える患者に重篤な副作用が出現し、単剤投与に比べて投与中止となる重度の免疫関連副作用の発現頻度は4倍と高く、数か月に及ぶ入院やがんに対する治療の中断が必要となることが問題となっています。さらに、高額医療費の課題もあり、抗体とモダリティが異なる経口投与可能で、副作用が少なく、奏効率を上昇させる併用薬が待ち望まれています。

・今回の治験の結果はどうでしょうか。

外科的に根治切除が難しく、また免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが無効な悪性黒色腫患者29例に対して、当社が開発したPAI-1阻害薬RS5614を8週間併用することにより、主要評価項目で7例において奏効が見られました（奏効率24.1%）。なお、治験はRS5614投与を終了し、その後の8週間の観察期間を残していますが、FASを考慮しても奏効率は20.6%を下回ることはないと見込まれます。これは、既に承認されている治療であるニボルマブ・イピリムマブ併用の奏効率（海外21%、国内13.5%）と同等以上です。

・RS5614は悪性黒色腫の治療をどう変えるのですか。

現在、ニボルマブ無効例に対してイピリムマブとの併用の保険適応が認められておりますが、ニボルマブ・イピリムマブ併用での重篤な副作用が問題になっています。実際に、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）は、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法の有効性を比較する第Ⅲ相試験（JCOG2007試験）を全国59施設で2021年4月より実施していましたが、ニボルマブ・イピリムマブ併用群で予想を超える約7.4%（148人のうち11人）の治療関連死亡が認められたため、2023年3月30日に本試験を中止しました。

ニボルマブ無効例に対して、RS5614・ニボルマブ併用は、ニボルマブ・イピリムマブ併用と同等かそれ以上の有効性を示しますが、RS5614・ニボルマブ併用はニボルマブ・イピリムマブ併用より高い安全性を示します。以上から、外科的に根治切除が難しく、また免疫チェックポイント阻害薬単剤療法で無効の根治切除不能悪性黒色腫に対する新しい治療法開発は喫緊の課題であり、ニボルマブとRS5614の併用は、有効性も安全性も高い薬物療法となることが期待されます。

・これまでの免疫チェックポイント阻害薬と比べてRS5614は何が優れているのですか。

これまでの免疫チェックポイント阻害薬はすべて抗体医薬ですので、入院して注射で投与する必要のある医薬品です。また、既存の抗体医薬には様々な副作用があることも分かっています。RS5614は、安全性が高くご自宅で服用していただける内服薬です。また、RS5614は化学合成で製造されますのでその価格は抗体よりも低いと考えられます。

・RS5614はほかの固形がんの治療でも有用ですか。

動物モデルを用いた非臨床試験で、PAI-1阻害薬RS5614の経口投与で悪性黒色腫に加えて、大腸がん、肺がんなどのがんが退縮すること、さらに免疫チェックポイント阻害抗体との併用でこの作用は著しく増強されることが分かっています。そこで、非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相医師主導治験と皮膚血管肉腫に対する第Ⅱ相医師主導治験を今年度から開始する予定です。今後開示すべき事項が生じた場合には適時開示いたします。

・今回の治験の医学的意義は何ですか。

以前より、PAI-1の発現が高いがんは悪性度が高く、予後不良であることが多くのがんで報告されており、「PAI-1パラドックス」と言われてきました。当社は、国内外の多くの大学との共同研究から、がん細胞がPAI-1を産生し、PD-L1などの免疫チェックポイント分子の発現を増強することで、がん細胞が免疫系からの攻撃を回避している知見を見出し、動物モデルを用いた非臨床試験で、PAI-1阻害薬RS5614の経口投与で悪性黒色腫、大腸がん、肺がんなどを退縮させることを証明してきました。今回の治験で、外科的に根治切除が難しく、またニボルマブが無効な悪性黒色腫患者29例に対して、RS5614を8週間併用することにより、7例において奏効を確認することができました。既に、血液がんである慢性骨髄性白血病の薬物療法としてもRS5614が有効であることを第II相試験（前期、後期）で実証しており、現在第III相試験を実施中です。以上、「PAI-1パラドックス」が実際のがん治療でも重要であり、一部のがん種ではPAI-1が治療の標的であること、さらにPAI-1阻害薬が薬物療法として有効であることをヒトで実証できました。