

2023年8月16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)

PAI-1 阻害薬 RS5614 のニボルマブ無効悪性黒色腫を対象とした第Ⅱ相医師主導治験における主要評価項目達成について

当社は、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、当社のプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）阻害薬 RS5614*2と免疫チェックポイント阻害薬*3ニボルマブ*4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ました。

2023年6月23日付「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」において速報を公表しており、今般、治験薬投与後8週間の観察期間が終了し、治験の最終結果が得られましたのでご報告いたします。なお、前回の速報と今回の最終結果には概ね差異はございませんでした。

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、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、多施設共同第Ⅱ相医師主導治験（単群非盲検試験*5）を実施し、悪性黒色腫における本剤の Proof-of-Concept（有効性の証明）*6を取得しました。

最終的な結果概要は以下のとおりです。

[結果]

（有効性）

- 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*7です。
- 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。
- 疾患制御率（完全奏功 CR+部分奏功 PR+安定 SD）は62%でした。

（安全性）

- 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。

[考察]

- 悪性黒色腫のニボルマブ無効例では、ニボルマブとイピリムマブ^{*8}の併用が承認されていますが、その奏効率は、海外 21%、国内 13.5%であり、ニボルマブと RS5614 の併用はこの既存治療と同等若しくは上回る有効性を示しました。
- ニボルマブとイピリムマブとの併用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^{*9}、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。ニボルマブと RS5614 の併用は安全性が高いことが示されました。
- 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であるだけでなく、抗体医薬と異なり、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。

以下、詳細にご説明いたします。

[本試験の背景]

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^{*10}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。

悪性黒色腫の免疫療法において、免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブが無効となった患者の二次治療として、ニボルマブとイピリムマブとの併用療法が行われています。その際の奏効率は、海外 21%、国内 13.5%ですが、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。

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ことを発見しました。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薬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。

[本試験の詳細]

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試験（単群非盲検試

験)として実施しました。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240 mgもしくは4週おきに480 mg投与を継続)でRS5614 120 mg(投与開始後4週目で安全性に問題がなければ180 mg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ました。

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、ニボルマブ・RS5614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%)が示されました。この成績は、既に承認されている治療であるニボルマブ・イピリムマブ併用の奏効率(海外21%、国内13.5%)と同等以上です。また、ニボルマブ・RS5614併用の疾患制御率(CR+PR+SD)は62%に達しました。さらに、ニボルマブ・RS5614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。

主要評価項目

<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%) |

[今後の予定]

今後、治験総括報告書を取りまとめ、学術論文や学会で本治験結果を発表する予定です。また、悪性黒色腫での承認申請に必要な次相試験に向けて規制当局との協議を進めてまいります。さらに、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、非小細胞肺癌^{*11}や皮膚血管肉腫^{*12}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4mm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 RS5614

ヒトのPAI-1分子の構造を基に、コンピューター工学を利用して約200万におよぶ仮想化合物のライブラリーから96個のPAI-1阻害候補化合物を取得しました。PAI-1阻害作用を指標として、新規阻害化合物を10年以上かけてこれまで1,300個以上合成して、更にそれらのPAI-1阻害作用や安全性などを評価する中で、安全性に優れた経口投与可能な化合物であるRS5275を取得しました。RS5275からさらに合成展開を行い、4つの臨床候補化合物RS5441、RS5484、RS5509、RS5614を取得しました。その中で最終的に、最も有効性に優れ安全性が高いRS5614を臨床開発候補化合物として選択しました。実際に、RS5614は、臨床試験や医薬品として製造販売する上で必要となる全ての非臨床安全性試験に合格しています。また、RS5614は、これまでに200名を超える患者（慢性骨髄性白血病、新型コロナウイルス肺傷害、など）に投与され、また、慢性骨髄性白血病では1年間の長期投与が実施されましたが、RS5614による重篤な副作用は報告されておらず、安全性の高い医薬品と考えられます。

*3 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。

*4 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。

*5 単群非盲検試験

臨床試験の担当医師も被験者にも投与される医薬品、用量などを知った上で実施される臨床試験を非盲検試験といいます。一般には、臨床試験では偽薬（プラセボ）との比較や複数の用量での試験が行われる際には、担当医師も被験者にも投与される医薬品、

用量などを知らせない盲検試験が行われますが、ニボルマブが無効な被験者に効果が期待できないプラセボを併用するのは倫理的に問題があります。そこで、本試験ではRS5614を併用する単群の非盲検試験となっています。

*6 Proof-of-Concept (POC)

想定した新薬候補物質の有効性を非臨床試験や臨床試験で確認することをいい、想定通りの結果が得られた場合は、POCを取得したといいます。

*7 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。

*8 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、ニボルマブとは異なる標的の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。

*9 ニボルマブ・イピリムマブ併用臨床研究

未治療進行・再発非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相多施設共同臨床試験 (JCOG2007 試験、特定臨床研究) において、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ・イピリムマブ併用療法を行った患者で、治療との因果関係を否定できない死亡が予期していた範囲を超える約 7.4% (148 人のうち 11 人) で認められ、2023 年 3 月 30 日に本試

験は中止されました。

*10 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。

*11 非小細胞肺がん

肺がんと新たに診断される人は年々増加しており、2018年には約12万3000人（男性約8万2000人、女性約4万1000人）とされ、全てのがんで、死亡数をもっとも多いがんです。肺がんの8割程度が非小細胞肺がんです。ドライバー遺伝子（がんの発生や進行に直接的な役割を果たす遺伝子）に変異がない進行非小細胞肺がんに対する1次治療には、プラチナ製剤による化学療法と免疫チェックポイント阻害抗体が用いられていますが、治癒に至る症例は少ないことが課題になっています。そこで、2次治療としてドセタキセル等の化学療法が実施されますが、がんが進行せず安定した状態は3か月と短く、3次治療が必要となります。3次治療としては、免疫チェックポイント阻害抗体のニボルマブとイピリムマブの併用療法が選択肢となっていますが、免疫に関連した副作用が増えること、さらに2つの抗体を用いるため医療費が高額となることなどの課題が問題となっています。悪性黒色腫と同様に、RS5614が有する免疫チェックポイント阻害作用に基づいて今年度から広島大学などと共同で第Ⅱ相試験を実施します。2つ以上の化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん患者（3次治療患者）を対象に、ニボルマブとRS5614との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相医師主導治験です。

*12 皮膚血管肉腫

皮膚血管肉腫は、血管内側の細胞（血管内皮細胞）が、がん化したものです。血管肉腫は、やわらかい組織（軟部組織）にできる腫瘍の中でも極めてまれですが悪性度の高い腫瘍です。悪化する可能性が高いため、すぐに複数の治療を組み合わせるべきとの考えが強く、各施設で可能な治療を、病期を問わず実施されています。PAI-1は血管内皮細胞に強く発現しており、その腫瘍である血管肉腫もPAI-1を高発現しています。また、その発現頻度が高い患者では1次治療で用いられるタキサン系の抗がん剤の効果を得られにくいことが報告されています。タキサン系抗がん剤は血管肉腫にアポトーシスと呼ばれる細胞死を誘導しますが、PAI-1を高発現しているがん細胞はアポトーシスを起こしにくいことが分かっています。そこで、タキサン系抗がん剤とPAI-1阻害薬RS5614を併用することにより、タキサン系抗がん剤の血管肉腫に対する治療効果を増強できる可能性が強く示唆されます。今年度から、タキサン系の抗がん剤であるパクリタキセルが無効となった皮膚血管肉腫患者を対象に、パクリタキセルとRS5614の併用による有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相医師主導治験を実施します。