

2023年9月26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)

非小細胞肺癌治療薬の第Ⅱ相試験開始のお知らせ

当社 PAI-1 阻害薬 RS5614 の非小細胞肺癌^{*1}の第Ⅱ相医師主導治験が開始されましたのでお知らせします。

複数の抗がん剤治療歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（3次治療患者）39例を対象に、免疫チェックポイント阻害薬^{*2}のニボルマブ^{*3}とRS5614との併用投与の有効性及び安全性を検討するための第Ⅱ相医師主導治験を、広島大学病院、岡山大学病院、島根大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、四国がんセンター、広島市立広島市民病院の6医療機関で実施します。

ドライバー遺伝子^{*4}に変異が無い進行性非小細胞肺癌に対する1次治療には、プラチナ製剤^{*5}併用化学療法とニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬が用いられていますが、治癒に至る症例は少なく、2次治療としてドセタキセル^{*6}等の化学療法が実施されています。しかし、無増悪生存期間は3か月と極めて短く、3次治療が必要となります。3次治療では、ニボルマブの再投与も選択肢ですが、ニボルマブ治療歴のある患者での効果は限定的です。ニボルマブの作用を増強するためにイピリムマブ^{*7}が追加される治療も開発されていますが、免疫関連の重篤な副作用を伴う場合もあり、実際に、近年の非小細胞肺癌における化学療法とニボルマブ・イピリムマブ併用の臨床試験では死亡例が多発したため試験が中止となりました^{*8}。そこで、副作用が少なく、ニボルマブの奏効率を上昇させる併用薬が待ち望まれています。

当社は、内服薬であるRS5614が免疫チェックポイント阻害作用を有すること、またニボルマブとの併用でさらにその効果が増強されることを見出し、外科的に根治切除が難しくニボルマブが無効な悪性黒色腫患者を対象とする第Ⅱ相医師主導治験で、ニボルマブとRS5614との併用の有効性及び安全性を確認し、Proof-of-Concept (POC)^{*9}を取得しました(2023年8月16日付開示資料)。

当社はPAI-1阻害薬RS5614の非小細胞性肺癌への有用性を検討するために、2022年10月に国立大学法人広島大学と非小細胞肺癌に対する非臨床試験及び臨床試験の共同研

究契約を締結しました。共同研究から、PAI-1 が肺がんの増殖や血管新生に関与すること、さらにニボルマブと同じ作用を有する抗PD-1抗体に耐性となった肺がん細胞がPAI-1を高発現するなど知見が明らかとなり、非小細胞性肺がんモデルマウスを用いた非臨床試験で抗PD-1抗体とRS5614の併用投与の有用性も確認できました。研究段階が非臨床試験から臨床試験（医師主導治験）に移行したこと、さらには広島大学の特色や強みを生かし、医師主導治験実施を含めた医薬品及びプログラム医療機器の臨床開発を行い、研究開発の効率化及び推進並びに人材育成などの目的のため、2023年4月に広島大学と包括的研究協力に関する協定書を締結し、オープンイノベーション拠点（Hiroshima University x Renaissance Open innovation Labo : HiREx）を設けました。2023年8月14日に治験届を提出し、同年9月26日に最初の被験者を登録し、複数の抗がん剤治療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第Ⅱ相医師主導治験を開始いたしました。本治験はHiRExを主体に実施する予定です。本治験で有効性と安全性が確認できれば、非小細胞肺がんに対する新たな治療法が提案できます。

なお、本件による業績への影響は現時点では特にありません。

以 上

*1 非小細胞肺がん

肺がんはがん死亡原因のトップである予後不良の疾患です。日本における肺がんの罹患数（2019年）は、男性84,325人、女性42,221人であり、死亡数（2020年）は男性53,247人（男性1位）、女性22,338人（女性2位）で、肺がんの80-85%が非小細胞肺がんです。

*2 免疫チェックポイント阻害薬

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として免疫チェックポイント分子が発見されました。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。免疫チェックポイント阻害薬は、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。

*3 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。

*4 ドライバー遺伝子

がんに関する研究の結果、がん細胞は正常の細胞に比べて、ある種の遺伝子やタンパク質に異常が認められる、あるいは量が増加していることがわかってきました。この異常な遺伝子は、「がん遺伝子」と呼ばれ、がん化やがんの増殖の原因になっていると考えられています。特に、がんの発生や進行に直接的な役割を果たす遺伝子を「ドライバー遺伝子」と呼びます。

*5 プラチナ製剤

肺がんの治療に用いられる抗がん剤（細胞傷害性抗がん剤）の一種です。がん細胞内の遺伝子本体である DNA と結合することにより、がん細胞の分裂を止め、やがて死滅させます。シスプラチン、カルボプラチンなどが含まれます。

*6 ドセタキセル

植物成分を原料として半合成された化合物です。細胞が分裂する際に必要な細胞構成成分の一つである微小管を安定化及び過剰発現させることにより、がん細胞の増殖を阻害します。

*7 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。

*8 化学療法とニボルマブ・イピリムマブ併用臨床研究

3次治療ではありませんが、未治療進行・再発非小細胞肺がんを対象とした第Ⅲ相多施設共同臨床試験 (JCOG2007 試験、特定臨床研究) において、化学療法と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。

*9 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 を取得したといえます。

【ご参考：本適時開示に関する QA】

・ **非小細胞肺がんはどのように治療されているのですか。**

比較的早期の非小細胞肺がんの治療の中心は手術です。がんが進行していて手術では取りきれない場合には、薬物療法が治療の中心になります。非小細胞肺がんの薬物療法で使用する薬には、大きく分けて「細胞障害性抗がん薬」「分子標的薬」「免疫チェックポイント阻害薬」があり、複数の種類の薬を組み合わせ併用することもあります。

進行非小細胞肺がんに対する1次治療には、プラチナ製剤併用化学療法（プラチナ製剤を含む2剤の細胞傷害性抗がん剤の併用療法）とニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬が用いられていますが、治癒に至る症例は少ないためドセタキセル等化学療法による2次治療が実施されます。しかし、2次治療での無増悪生存期間は3か月と短く、3次治療が必要となります。3次治療では、ニボルマブ再投与も選択肢となっていますが、ニボルマブ治療歴のある患者での効果は限定的で、ニボルマブの腫瘍免疫応答を増強するために、イピリムマブを追加する治療の開発が行われています。しかし、ニボルマブとイピリムマブの併用では免疫に関連した副作用が増えること、さらに医療費が高額となることなど課題が大きいため、副作用が少なく、医療経済的にもニボルマブの奏効率を上昇させる併用薬が待ち望まれています。

・ **RS5614 は非小細胞肺がん治療をどのように変えるのですか。**

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、化学療法とニボルマブ＋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。

当社は、悪性黒色腫ニボルマブ無効例を対象とした第Ⅱ相医師主導治験において、ニボルマブ・RS5614併用は、ニボルマブ・イピリムマブ併用を上まわる有効性を示し（ニボルマブ＋RS5614併用における奏効率：24.1%、ニボルマブ＋イピリムマブ併用における奏効率：13.5%）、ニボルマブ・RS5614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すことを証明しました（Proof-of-Concept 取得）。本治験において、非小細胞肺がんにおける、ニボルマブとRS5614の併用の安全性と有効性が確認されれば、有用かつ利便性の高い薬物療法となることが期待されます。

・ **RS5614 は非小細胞肺がん以外のがんにも有効ですか。**

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

を増強するなどにより、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。

実際に、悪性黒色腫第Ⅱ相試験において、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に対して、ニボルマブ・RS5614 の併用療法が既存薬（ニボルマブ・イピリムマブ併用）より優れた有効性・安全性を持つことを証明しました（ニボルマブ+RS5614 併用における奏効率：24.1%、ニボルマブ+イピリムマブ併用における奏効率：13.5%）。また、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）で確認しており、現在第Ⅲ相試験を実施中です。このように、「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 が治療の標的となること、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確認できました。現在、悪性黒色腫、非小細胞肺がん、皮膚血管肉腫などを対象に RS5614 の有効性を確認中です。