

2024年2月22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相医師主導治験の最終結果のお知らせ

当社は、これまで、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、当社のプラスミノージェ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てきましたが、本試験の全データ解析後の最終結果を纏めましたので、ご報告させていただきます。

最終的な結論として、本治験（単群非盲検試験^{*5}）により、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が確認できました（Proof-of-Concept^{*6}を取得）。

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である「RS5614 を8週間併用した時点での奏効率^{*7}」は24.1%
- 疾患制御率（完全奏功 CR+部分奏功 PR+安定 SD）は62.0%

安全性

- 安全性解析対象例34例のうち、治療開始8週時点までに生じた重篤な有害事象は9例11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（5.9%）

[纏め]

- 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おりますが、本治験によりニボルマブと 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あり、経済性・利便性も高いと考えられます。

以下、本治験について説明いたします。

[本治験の背景]

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。

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。

[本治験の詳細]

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治験（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。

結果、主要評価項目である 8 週併用時点の奏効率（CR+PR）は 24.1%で、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（奏効率：海外 21%、国内 13.5%）に対し、同等かそれ以上の高い有効性を持つことが示されました。また、ニボルマブ・RS5614 併用の疾患制御率（CR+PR+SD）は 62.0%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 9 例 11 件で、治験薬との因果関係の可能性のあるのが肝機能障害 2 件（5.9%）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 | [10.3%, 43.5%] |

< 奏効評価 >

| 分類 | 例数（%） |
|----------|-----------|
| 完全奏効（CR） | 1（3.4%） |
| 部分奏効（PR） | 6（20.7%） |
| 安定（SD） | 11（37.9%） |
| 進行（PD） | 11（37.9%） |

[今後の予定]

現在、悪性黒色腫の第Ⅲ相試験開始に向けて準備を進めています。2023 年 12 月には PMDA 対面助言及び次相試験の臨床プロトコールが確定し、2024 年度中に治験を開始する予定です。

本試験での POC 取得を受け、RS5614 の免疫チェックポイント阻害作用に基づく非小細胞肺癌^{*11} や皮膚血管肉腫^{*12} など、他の固形がんに対する第Ⅱ相医師主導治験も開始しました（非小細胞性肺癌、2023 年 9 月開始；皮膚血管肉腫、2023 年 10 月開始）。

なお、本件に係る 2024 年 3 月期業績への影響はございません。

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 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。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。そのため、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 を取得したといえます。

*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 非小細胞肺癌

肺癌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。肺癌の 8 割程度が非小細胞肺癌です。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癌に対する 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、2023 年 9 月 26 日から広島大学などと共同で第Ⅱ相試験を実施しています。2 つ以上の化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（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相医師主導試験です。

*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が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。2023 年 10 月 26 日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ています。