

2025 年 12 月 16 日

各 位

会 社 名 株式会社レナサイエンス
代表者名 代表取締役会長兼社長 宮田 敏男
(コード：4889 東証グロース)
問合せ先 管理部
(TEL. 022-727-5070)

**遠隔転移を有する切除不能膵がん又は再発膵がんに対する
ゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法における PAI-1 阻害薬 (RS5614) 併用療法の
医師主導治験開始のお知らせ**

当社は、東北大学と遠隔転移を有する切除不能膵がん又は再発膵がんに対するゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法¹⁾における PAI-1 阻害薬 (RS5614)²⁾ 併用療法の第 II 相試験に関する契約を締結し、東北大学病院など複数の医療機関と医師主導治験を開始することをお知らせいたします。

【膵臓がん治療の課題】

膵がんは悪性腫瘍における疾患別死亡数の第 3 位ですが、早期発見が極めて困難な悪性疾患であり、診断時に切除可能な膵がんは 15-20%に過ぎず、46.3%が遠隔転移陽性³⁾と診断される予後不良のがんです。膵がんで長期生存を得るには根治的切除が必須ですが、例え根治的切除が達成しても切除後の再発が極めて多い悪性腫瘍であり、その予後は 18.8-31.3%と未だに不良です。遠隔転移を有する膵がんや切除後再発膵がんに対する標準治療は化学療法ですが、有効な治療法が少なく、ゲムシタビン塩酸塩⁴⁾とフルオロウラシル⁵⁾の奏効率⁶⁾、全生存期間(OS)⁷⁾中央値はそれぞれ 5.4%・5.65 か月、0%・4.41 か月と十分ではありません。近年になり、FOLFIRINOX 療法⁸⁾(奏効率; 31.6%、OS; 11.1 か月)やゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法 (GnP 療法、奏効率; 29%、OS; 8.5 か月)といった治療法が登場しましたが、5 年生存率は全体で 10%程度であり(遠隔臓器やリンパ節に転移した段階であるステージ 4 では 1~3%)、新たな治療法あるいは既存の標準治療を増強する治療薬が求められています。

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)⁹⁾の出現によりがん治療は革新的な進歩を遂げましたが、ICI の有効性はがん種によって大きく異なります。免疫チェックポイント分子¹⁰⁾である PD-L1 の発現が高く、腫瘍内 T 細胞浸潤¹¹⁾が多い高感受性腫瘍 (hot-tumor)¹²⁾は ICI の有効性は高いですが、膵がんは PD-L1 の発現も低く、腫瘍内 T 細胞浸潤が低い低感受性腫瘍 (cold-tumor)¹³⁾のために ICI の有効性は極めて低いがん種になります。さらに、膵がんは、豊富ながん関連線維芽細胞 (CAF)¹⁴⁾を特徴とした免疫抑制的な腫瘍内微小環境¹⁵⁾を有していることが cold-tumor であることの一因となっており、ICI だけでなく既存の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬¹⁶⁾の治療耐性にも寄与しています。

【膵臓がん と PAI-1 阻害薬】

以前から、がんの予後不良因子の 1 つとして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) の高い発現が多数のがん種で報告されており、膵がんにおいても予後不良因子であることが確認されています。

当社は、PAI-1 阻害薬 RS5614 を免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ等と併用することで、ニボルマブの効果を増強することを一連の非臨床試験で確認してまいりました。RS5614 はがん組織において、上皮間葉転換¹⁷⁾の抑制、T リンパ球の活性化、腫瘍浸潤マクロファージ¹⁸⁾ (TAM) の減少、腫瘍内の T リンパ球数の増加、がん細胞上の免疫チェックポイント分子発現の低下、がん細胞の免疫チェックポイント分子阻害薬への耐性解除、腫瘍免疫微小環境の改善、腫瘍免疫の活性化など作用を有しています (2025 年 11 月 11 日当社ニュース掲載)。さらに、PAI-1 阻害薬の薬理作用である抗血栓作用や抗線維化作用、さらにはがん関連線維芽細胞 (CAF) の減少は、膵がんの腫瘍環境を考える上でも有用な薬理作用であると考えられます。

膵臓がん治療に有用と考えられる PAI-1 阻害薬 RS5614 の薬理作用

(当社化合物を使用した論文)

- ・ 抗血栓作用 (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 672-677 ; J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 30: 904-912)
- ・ 抗線維化作用 (Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111: 7090-7095、Am J Respir Cell Mol Biol. 2020; 62: 319-330)
- ・ 抗炎症作用 (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 ; 33: 935-42)
- ・ 腫瘍関連マクロファージ (TAM) の増殖阻害 (Front Immunol 2024;15:1365894)
- ・ 免疫チェックポイント阻害作用 (Front Immunol 2024;15:1365894)
- ・ がん関連線維芽細胞の阻害 (J Cell Mol Med. 2019; 23: 2984-2994、Front Immunol 2024;15:1365894)
- ・ がん細胞の上皮間葉転換 (EMT) の阻害 (Mol Cancer Ther 2025; 10.1158/1535-7163)
- ・ 化学療法および免疫療法に対するがん抵抗性の改善 (Cancers 2023; 10.3390/cancers15041092;Mol Cancer Ther 2025; 10.1158/1535-7163)

Sebastiano らは、ヒト膵がん検体において、PAI-1 の発現量と線維化や免疫抑制の程度が相関すること、また PAI-1 が高発現の膵がん患者の予後が悪いことを報告しています (Science Advances 2020; 6: eabb9200)。さらに、膵がん非臨床試験モデルで PAI-1 が腫瘍浸潤マクロファージ (TAM) や線維芽細胞 (CAF) を増殖し、細胞傷害性 T 細胞を阻害することを確認しています。一方、PAI-1 阻害薬 (当社と異なる PAI-1 阻害薬 PAI-039、IC50 は 9~12 μM : 参考に RS5614 の IC50 は 3.63 μM) が、TAM や CAF の抑制、細胞傷害性 T 細胞を活性化すること、ゲムシタビンや ICI の抵抗性を著明に改善できることもマウスで証明しました。当社も東海大学との共同研究により、RS5614 を用いたマウス試験で同様な非臨床試験成績を得ています (未発表データ)。

【第 II 相試験】

非臨床試験成績に基づき、根治切除不能悪性黒色腫患者、非小細胞性肺がん、皮膚血管肉腫

などのがん種で PAI-1 阻害薬 RS5614 併用の医師主導治験を実施してきました（2025 年 12 月 1 日付、「Nature（Digital edition）への当社に関連する記事掲載のお知らせ」参照）。既に黒色腫患者では完全奏功、部分奏功を確認していることから、一部のがん種では PAI-1 阻害薬の併用が有効であることを確認しています。RS5614 は、厚生労働省より悪性黒色腫に対する希少疾患用医薬品の指定を受け（2024 年 9 月 2 日開示）、薬事承認のための検証試験となる第Ⅲ相試験（医師主導治験）を悪性黒色腫で開始しています（2025 年 2 月 18 日開示）。

そこで、がんの中でも unmet medical needs¹⁹⁾としての重要度が極めて高い「遠隔転移を有する切除不能膀胱がん又は再発膀胱がん」を対象とした新たな治験を開始するため、東北大学とゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法における PAI-1 阻害薬（RS5614）併用療法の第Ⅱ相試験（治験調整医師 東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座（消化器外科学分野） 海野倫明教授）に関する契約を締結し、次年度早々から東北大学病院など 3 医療機関と医師主導治験を開始する予定です。

既に、2025 年 3 月 19 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を終了しており、臨床プロトコルも確定しています。今後治験審査委員会（IRB）の承認、PMDA への治験届提出を経て、医師主導治験を開始する予定です。医師主導治験は、2022 年 1 月に東北大学と締結した包括的連携協定に基づき、東北大学レナサイエンスオープンイノベーションラボ（TREx）を活用して実施します。

対象	遠隔転移を有する切除不能膀胱がん又は再発膀胱がん
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
症例数	50 例
評価項目	主要：奏効率 副次：全生存期間、無増悪生存期間 ²⁰⁾ 、病勢制御割合 ²¹⁾
治験実施施設	東北大学など複数の医療機関
実施期間	2026 年 5 月～2029 年 12 月 登録予定期間：24 ヶ月 観察予定期間：12 ヶ月

以上、本第Ⅱ相試験の目的は、遠隔転移を有する切除不能膀胱がん又は再発膀胱がんに対するゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法に PAI-1 阻害薬 RS5614 を併用することで、現行の標準治療を上回る新たな治療となり得るかを明らかにすることです。

尚、本件による 2026 年 3 月期業績への影響は現時点では特にありません。

以上

用語解説

1) ゲムシタビン及びナブパクリタキセル療法
膀胱がん治療において標準治療とされる併用化学療法で、進行膀胱がんに対する有効性が臨床

的に確立されています。

2) PAI-1 阻害薬 (RS5614)

PAI-1 は血栓形成、線維化、炎症などの病態に重要なタンパクです。RS5614 は、東北大学と当社で共同して開発した PAI-1 を阻害する内服薬であり、血栓溶解、抗線維化、抗炎症などの作用に加えて、がんや老化細胞を除去するための免疫系を活性化作用を有しています (2025 年 12 月 1 日付、「Nature (Digital edition) への当社に関連する記事掲載のお知らせ」にて開示済)。

3) 遠隔転移陽性

がんが原発部位である膵臓以外の臓器に広がっている状態を指します。

4) ゲムシタビン塩酸塩

膵がんをはじめとする固形がんで使用される抗がん剤 (核酸合成阻害薬) です。国内外で標準治療として広く用いられています。

5) フルオロウラシル

がん細胞が増えるときに必要な DNA の材料づくりを妨げることで、がんの増殖を抑える抗がん剤です。大腸がんや胃がん、膵がんなど、多くの固形がんの治療で使われています。

6) 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。

7) 全生存期間(OS)

治療開始から患者が亡くなるまでの期間を指し、がん治療の効果を評価する際に用いられる主要な指標のひとつです。

8) FOLFIRINOX 療法

4 種類の抗がん剤（フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、オキサリプラチン）を組み合わせる化学療法で、主に膵臓がんの治療に用いられます。複数の薬剤を組み合わせることで、がんの増殖をより強く抑える効果が期待されます。

9) 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）

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-L1、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。

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) 腫瘍内 T 細胞浸潤

がん組織の中に T 細胞（免疫細胞）がどの程度入り込んでいるかを示す指標です。浸潤が多いほど、免疫療法の効果が出やすい場合があります。

12) 高感受性腫瘍（hot-tumor）

腫瘍内に T 細胞が多く浸潤しているがんで、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法に反応しやすい傾向があります。

13) 低感受性腫瘍（cold-tumor）

腫瘍内に T 細胞の浸潤が少ないがんで、免疫療法の効果が出にくい傾向があります。

14) がん関連線維芽細胞（CAF）

がん間質（がん細胞を支える組織）に存在する線維芽細胞で、がん細胞の周囲に豊富な細胞外基質（コラーゲンなど）を沈着させ、物理的な障壁として機能します。これにより、抗がん剤や免疫細胞のがん組織への到達が妨げられ、治療効果を低下させます。また、がん関連線維芽細胞は腫瘍免疫微小環境を調節し、T 細胞などの免疫細胞の機能を抑制することで、がん免疫の作用を減弱します。

15) 腫瘍内微小環境

がん細胞と周囲の細胞の相互作用により、正常組織とは異なった組織の状態をいいます。抗

がん薬により、がん細胞が免疫の攻撃を受けにくい状態になり、抵抗性獲得の一つの要因で
あると考えられています。

16) 分子標的薬

がん細胞の増殖や生存に関わる特定の分子や経路に直接作用する薬です。従来の抗がん剤
に比べ、正常細胞への影響を抑えながらがん細胞を攻撃することが期待されます。

17) 上皮間葉転換（EMT）

細胞と細胞が接着することによって組織を形成している上皮細胞が、可動性の高い間葉系
の細胞に変化する現象です。組織の線維化、がんの浸潤、転移を促進する一つのきっかけ
となります。

18) 腫瘍浸潤マクロファージ（TAM）

腫瘍浸潤マクロファージは、がん組織に集積する免疫細胞の一種で、この細胞の浸潤度が
高いことは、患者の予後不良と関連しています。具体的には、細胞増殖因子の産生とがん
細胞の増殖、血管新生因子の放出と腫瘍への血液供給を増加、さらにはがん細胞の周囲組織
への浸潤や転移を促進します。

19) Unmet medical needs

現行の治療では十分に対応できていない病気や症状に対する医療のニーズを指します。新
しい治療法や薬剤の開発が特に求められる領域です。

20) 無増悪生存期間

がん治療の効果を評価する指標の一つで、治療開始からがんの進行や再発が確認されるま
での期間、または患者が亡くなるまでの期間を指します。この期間が長いほど、治療の効
果が高いです。

21) 病勢制御割合

治療により、がんの縮小（完全奏効や部分奏効）または進行が止まった患者の割合を示す
指標です。治療効果を総合的に評価する際に用いられます。