

CTO 通信

世界の最先端医薬品開発の動向を、いち早く。

医薬品開発の世界では、新たな技術やモダリティが次々と生まれ、研究開発の潮流が大きく変化しています。

「CTO 通信」では、世界の最先端の技術や臨床開発の動向をいち早く取り上げ、「何が重要なのか」「医薬品開発の未来をどう変えるのか」を、NANO ホールディングスの CTO の秋永士朗が専門家の視点から速報・解説します。

世界の技術革新を継続的にウォッチし、その価値と可能性を見極めることで、当社グループの投資戦略や新たな事業機会の創出につなげていきます。

CTO 通信 | Vol. 02 **速報** 2026 年 8 月 28 日

FDA はすい臓がんの二次治療薬として K-ras 阻害剤ダラクソンラシブを承認

— Revolution Medicines が K-ras 阻害剤のゲームチェンジャーとなる —

秋永 士朗

NANO ホールディングス株式会社 取締役 CTO 兼 NANO MRNA 株式会社 代表取締役社長

2026 年 8 月 26 日 - FDA は米国 Revolution Medicines が開発中の K-ras 阻害剤ダラクソンラシブを転移性すい臓がんの二次治療薬として承認すると発表した。

本剤の有効性は本年 6 月の ASCO で報告された RASolute 302 試験で評価された。同試験は、1 次治療として 1 レジメンの全身療法を受けた後に病勢進行を認めた転移性膵管腺がん患者を対象とした、無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、合計 500 例が 1 対 1 の比率で、ダラクソンラシブ群または医師選択による標準治療化学療法群に無作為割り付けされた。

主要有効性評価項目は、RAS G12 変異集団および全体集団における全生存期間と、盲検下独立中央判定による無増悪生存期間であり、奏効率も追加の評価項目とされた。

試験の結果、ダラクソンラシブ群は SOC (Standard of Care) 化学療法群と比較して、RAS G12 変異集団および全体集団のいずれにおいても、OS、PFS、ORR で統計学的に有意な改善を示した。

下表は全体集団の結果である(K-ras G12 変異はすい臓がん患者の 90%で認められる)。

評価項目	ダラクソンラシブ群	SOC 群	比較結果
全生存期間 (OS)中央値	13.2 か月 (95% CI: 10.0, NE)	6.7 か月 (95% CI: 5.8, 8.0)	HR 0.40 (95% CI: 0.30, 0.53)、p<0.0001
無増悪生存期間 (PFS)中央値	7.2 か月 (95% CI: 5.7, 7.5)	3.6 か月 (95% CI: 2.9, 4.2)	HR 0.49 (95% CI: 0.38, 0.64)、p<0.0001
客観的奏効率 (ORR)	30% (95% CI: 25, 36)	11% (95% CI: 7, 15)	p<0.0001

上記の通り、ダラクソンラシブは SOC 群と比較して、難治性のすい臓がん二次治療患者の死亡リスクを 60%低減し、その全生存期間をほぼ倍増するという画期的な治療効果を示し、奏効率も 30%に達することが検証された。QOL(生活の質)に関する検証も別途実施されており、ダラクソンラシブは SOC と比較して QOL を改善することも報告されており、がんに起因する様々な症状の改善も期待できる。ダラクソンラシブは正にすい臓がんに苦しむ患者に希望を与える薬剤と言えるだろう。

ダラクソンラシブの作用メカニズムはこれまでに開発・承認されている K-ras 阻害剤と全く異なることが知られている。ダラクソンラシブは従来の K-ras 阻害剤のように、GDP 或いは GTP 結合型の K-ras 分子に直接結合するのではなく、サイクロフィリンと呼ばれるシャペロン分子にダラクソンラシブが結合することで、本来はサイクロフィリンが結合しない GTP 結合型の ON となった K-ras 分子に結合する。その結果として、下流のエフェクター分子 Raf への結合が阻害され、下流のシグナルを阻害することが知られている。このような阻害様式は Molecular Glue(分子のり)と呼ばれており、多発性骨髄腫などの治療薬として知られるサリドマイド系薬剤が同様な作用メカニズムを有することが良く知られている。

ダラクソンラシブはすべての K-ras G12 変異分子(K-ras G12C、G12D、G12V 等)に結合可能な Pan K-ras (ON) 阻害剤であり、K-ras 分子には直接結合しないことで、幅広い基質 K-ras 分子の機能を同時に阻害可能であり、従来の K-ras 阻害剤で問題となっている耐性の誘導が起こり難いと考えられている。こうした全く新規な作用メカニズムで K-ras の機能を阻害することで、難攻不落と言われてきたすい臓がんにおいて、患者の生存期間をほぼ倍増するという画期的な成果に繋がったと考えられる。

ダラクソンラシブの安全性に関しては、皮膚および軟部組織毒性、口内炎および口腔障害、下痢、消化管穿孔、間質性肺疾患(ILD)／肺臓炎などの毒性が報告されており、現状において極めて重篤な副作用は報告されていないものの、市販後のモニタリングが重要と考えられる。Revolution Medicines 社はダラクソンラシブに関して、毒性をコントロールしながら、一次治療への進出、および化学療法との併用療法(または単剤・維持療法)の確立に向けた大規模な第 3 相試験(RASolute 303 試験)を本格的に展開している。

ダラクソンラシブの開発はすい臓がん以外でも K-ras 変異を有する非小細胞肺癌、大腸がんなどのがん種で展開されている。非小細胞肺癌では免疫チェックポイント阻害薬やプラチナ製剤などの標準治療を受けた後に病勢が進行した、K-ras G12 変異陽性の進行・転移性非小細胞肺癌患者を対象として、標準治療であるドセタキセルとの効果を直接比較する第Ⅲ相国際共同試験(RASolve-301 試験)が進行中である。大腸がんでは、併用療法を中心に開発が進められており、ダラクソンラシブ + セツキシマブ(抗 EGFR 抗体)の組み合わせや、標準化学療法(mFOLFIRINOX や FOLFOX など)との併用試験が進行中である。

同時に同社が開発している K-ras G12D 選択的阻害剤ゾルドンラシブは、mFOLFIRINOX(mFFX)またはゲムシタビン・nab-パクリタキセル(GnP)との併用の安全性、抗腫瘍活性、ctDNA の効果などが評価されてお

り、前者での奏効率は82%、病勢コントロール率(DCR)は96%、後者での奏効率は61%、DCRは90%だった。Revolution Medicines社は6月23日に、RAS G12D変異陽性のmPDACの1次治療としてゾルドンラシブと化学療法併用の有効性と安全性を評価するフェーズ3試験であるRASolute 305試験を開始したことを発表している。

Revolution Medicines社の株価は8/26時点で215.44US\$に達しており、2026年4月時点の価格から倍増している。Revolution Medicines社は既に日本支社を設立しており、複数のK-ras阻害剤の日本での開発を進めており、現時点でPMDAへの製造販売承認申請の時期などは明らかになっていないが、日本でも商品化されることは間違いない。

MOLECULAR MECHANISM

ダラクソソラシブの作用メカニズム: サイクロフィリン介在型「分子のり」作用

- 従来の阻害剤との本質的な違い**
従来のK-ras阻害剤のように、GDP/GTP結合型のK-ras分子に直接結合するわけではありません。本剤は、細胞内のシャペロン分子を介する全く新しいアプローチを採用しています。
- 3段階の強力な遮断プロセス**
 - ① サイクロフィリンへの結合**
ダラクソソラシブが、細胞内の一般的なシャペロン分子である「サイクロフィリン」にまず強固に結合します。
 - ② 「分子のり (Molecular Glue)」の形成**
結合した複合体が「分子のり」として働き、本来は結合しないGTP結合型の活性化ON状態K-ras分子 (G12変異体を含む) に選択的に結合します。
 - ③ Rafエフェクター遮断 & 下流シグナル消滅**
K-rasと下流のエフェクター分子である「Raf」との物理的な結合が阻害(ブロック)され、細胞増殖を促す下流のシグナル伝達を完全に遮断します。

CLINICAL PIPELINE

Revolution Medicines社 K-ras阻害剤の主要開発パイプライン

薬名	対象がん種	治療ライン / 併用療法	対象試験・フェーズ	主要データ・開発状況
ダラクソソラシブ (Daraksonasib)	転移性すい臓がん	二次治療 / 標準療法 (SOC) 化学療法と比較	第Ⅱ相 (RASolute 305試験)	【承認済】 FDA 2026年9月26日承認。OSを主要評価 (13.2ヶ月 vs 6.7ヶ月)、病状リスク60%減速。
ダラクソソラシブ	すい臓がん	一次治療 / 併用療法、標準療法と比較	第Ⅱ相 (RASolute 305試験)	【進行中】 一次治療における化学療法併用の確立に向けた大規模試験を本稿展開中。
ダラクソソラシブ	進行・転移性乳がん	標準治療後の二次治療 / 併用 (トセタキセルと比較)	第Ⅱ相 (RASolute 305試験)	【進行中】 K-ras 12変異陽性が対象の国際的試験。標準化学療法トセタキセルと比較比較。
ダラクソソラシブ	大腸がん	セタキセル(EGFR阻害剤)併用、または標準化学療法併用	臨床試験進行中	【進行中】 多剤との併用療法を中心に開発。mFOLFIRINOX等との安全性等を検討中。
ゾルドンラシブ (Zoldonasib)	すい臓がん (mPDAC)	一次治療 / ゾルドンラシブ + 化学療法併用	第Ⅱ相 (RASolute 305試験)	【進行中】 2026年6月23日開始。RAS G12D変異陽性mPDACに一次治療における主要な薬。
ゾルドンラシブ	すい臓がん	mFOLFIRINOXまたはGMP併用	第Ⅰ/Ⅱ相試験済み	【最終的な共同発表済】 mPDAC併用で奏効率62% (DCR90%)、GMP併用で奏効率61% / DCR90%を達成。

出典: CTO連携 Vol. 02 (ダラクソソラシブおよびゾルドンラシブ開発情報)

「CTO 通信」では、今後も核酸医薬をめぐる注目すべき技術・臨床開発の動きをタイムリーに取り上げ、その意味や今後の可能性についてお伝えしてまいります。