

事務連絡

令和8年6月17日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部

抗悪性腫瘍薬の開発におけるドライバー変異に係る説明にあたっての情報について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

悪性腫瘍の発生や進展においては、種々の遺伝子（以下、「がん関連遺伝子」と言う。）の変異等が関与しています。これらのがん関連遺伝子のうち、変異等の発生頻度は高くないものの、悪性腫瘍の発生等に特に重要な寄与を示す変異（以下、「ドライバー変異」と言う。）等が発見され、ドライバー変異を有する悪性腫瘍患者に対しては、当該変異を標的として抗悪性腫瘍薬が著明な効果を示す例が報告されています。

このような状況を踏まえ、抗悪性腫瘍薬の開発におけるドライバー変異に係る説明にあたって提示いただきたい情報について、現時点での新薬審査第五部の見解を別添のとおり整理しましたので、お知らせいたします。

なお、**Early Consideration** とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

抗悪性腫瘍薬の開発におけるドライバー変異に係る説明にあたっての情報について
(Early Consideration)

令和 8 年 6 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部

1. 目的

本文書の目的は、以下の背景を基に、抗悪性腫瘍薬の開発における治験相談や承認申請資料でのいわゆるドライバー変異に係る説明にあたって提示いただきたい情報について、現時点での独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」と言う。）の見解をより明確に提示することである。なお、本文書の内容は、これまでに得られている科学的知見等を踏まえ検討したものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により変わり得るものであることに留意されたい。

- 抗悪性腫瘍薬の開発においては、通常、全生存期間等を主要評価項目とした第Ⅲ相試験（ランダム化比較試験）により有効性及び安全性が示される必要があるが、探索的試験として位置付けられる第Ⅱ相試験等において高い臨床的有用性が期待される結果が示された場合には、当該試験結果に基づいて薬事承認される例もある。
- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号）でも、「がんの発生等に特に重要なドライバー変異を対象とした薬物が著明な効果を示し、頻度が低い遺伝子異常に基づく機能変化に対する薬物が開発される例もある。これら希少なサブタイプに対する抗悪性腫瘍薬の臨床開発では、全生存期間等を主要評価指標（エンドポイント）とした検証的位置づけの比較試験の実施は困難なことが多く、第Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果を有効性の主要な試験成績として薬事承認される例もある。」とされている¹⁾。
- また、希少疾病用医薬品等の指定基準^{*1}の検討に際して、ドライバー変異に係る説明が、「輪切り」^{*2}への該当性の判断に影響を与える例もある。
 - *1：希少疾病用医薬品等の指定基準において、医薬品等の用途に係る対象者の数が本邦において 5 万人未満であることが要件とされている。
 - *2：対象者が対象疾患全体では 5 万人を超える場合であっても、抗悪性腫瘍薬におけるバイオマーカー等で候補薬による治療が限定される場合（対象とするタンパクの発現レベルや、遺伝子異常の生物学的な意義などの科学的な妥当性が認められる場合に限る。）は「輪切り」に該当しないとされている^{2),3)}。

2. ドライバー変異について

結腸・直腸がんにおける多段階発がんモデル等として知られているように、悪性腫瘍、特に固形悪性腫瘍の発生や進展は、正常な細胞において、複数のがん関連遺伝子に変異やエピ

ジェネティックな変異が多段階的に蓄積することで、最終的に正常な細胞ががん細胞へと変化することで生じると一般に考えられている。これらのがん関連遺伝子に蓄積する変異の種類等は個々の遺伝子ごとに様々であり、また、悪性腫瘍の発生や進展における変異の寄与度は個々の遺伝子の元々の機能や発がんにおける遺伝子異常の役割等によって異なる。そして、広義には、がん関連遺伝子のうち、悪性腫瘍の発生等に特に重要な変異がドライバー変異と呼ばれる。

しかしながら、悪性腫瘍の発生等においてどの程度の寄与がある場合にドライバー変異と呼ばれるかという点について、明確な定義はない。そこで、本 **Early Consideration** においては、抗悪性腫瘍薬の開発場面における、腫瘍生物学的な観点から科学的・合理的に高い臨床的有用性が期待できると判断できるような変異をドライバー変異と呼ぶこととする。

より詳細には、製造販売承認を得るためには原則として第Ⅲ相試験で有効性を検証することが求められている中、より早期の試験結果に基づいて承認を得る場合もあることから、開発早期の臨床試験結果と合わせて評価することで、**oncogene addiction** の程度が強く、薬効を合理的に予測可能な変異を指すものとする。

以上を踏まえ、多段階発がんモデルではなく原因（変異）と結果（発がん等）が一对一の関係である場合*3、発がん等の原因であるがん関連遺伝子を標的とした抗悪性腫瘍薬によって顕著な抗腫瘍効果を発揮すると考えられる^{4,5}ことから、少なくともこのような関係がある変異の場合にはドライバー変異に該当するとみなすものとする。

*3 : *ALK* 融合遺伝子、*ROSI* 融合遺伝子等、染色体転座によって生じた遺伝子異常に関しては、相互排他性が高く、単独で強力な発がん性を示すと考えられている。

なお、機構としては、上述のように原因（変異）と結果（発がん等）が一对一の関係である場合のみドライバー変異に該当すると確定的に決定しているものではない。ドライバー変異への該当性を主張する場合には、腫瘍生物学的な観点を踏まえた上で、科学的根拠を合理的に説明することが求められるため、開発早期の臨床試験の結果と合わせて、遺伝子異常の生物学的意義についての説明が必要となる。

3. ドライバー変異に係る説明にあたっての情報について

次に、抗悪性腫瘍薬の開発場面（治験相談、製造販売承認申請等）において、相談者や申請者が上述のように原因（変異）と結果（発がん等）が一对一の関係にあることを理由としてドライバー変異への該当性を主張する場合、機構は、腫瘍生物学的な根拠として少なくとも以下の 3.1~3.3 で記載したすべての点についてデータに基づいて、相談者や申請者により資料中で適切に説明される必要があると考えている。ドライバー変異の具体的な事例については、下記のとおり記載したため参考にされたい。また、開発計画の立案にあたって、ドライバー変異への該当性について検討を行う際には、必要に応じて、機構に相談することを勧める。

3.1. 抗悪性腫瘍薬が標的とするドライバー変異由来のタンパクの発現状況

正常細胞の遺伝子に異常が生じると、翻訳されたタンパクの量的又は質的な変化に伴う機能異常によって悪性形質を獲得（発がん）すると考えられることから、適応がん種において異常を有する遺伝子由来のタンパクが発現していることを説明すること。

（例）

＜非小細胞肺癌における *ALK* 融合遺伝子の発現状況＞

- *ALK* 融合遺伝子は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法や免疫組織化学染色（IHC）法等により検出され、非小細胞肺癌患者の3～5%に認められる（肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き v2.1.7（2026年1月改訂）（日本肺癌学会バイオマーカー委員会編））。

3.2. 抗悪性腫瘍薬が標的とするドライバー変異が発がん等に及ぼす影響

下記の考慮すべき点等の検討により、開発中の抗悪性腫瘍薬が対象とする遺伝子異常が、適応がん種において発がん因子として働くことを説明すること。

- 正常細胞に対して遺伝子異常を導入することにより悪性形質（足場非依存的増殖能、増殖能の亢進等）を獲得したか。
- 正常細胞に対して遺伝子異常を導入し、その細胞を免疫不全マウス等に移植することにより腫瘍が形成されたか。

（例）

＜*ALK* 融合遺伝子の導入による悪性形質の獲得（接触阻害の消失、足場非依存性増殖等）＞

- マウス線維芽細胞に *EML4-ALK* 融合遺伝子を導入することにより、接触阻害の消失等が認められた（*Cancer Res* 2008; 68: 4971-6）。
- *EML4-ALK* 融合遺伝子を導入したマウス線維芽細胞をヌードマウスに皮下移植した結果、腫瘍の形成が認められた（*Nature* 2007; 448: 561-6）。

3.3. 抗悪性腫瘍薬が標的とするドライバー変異単独でのがんの発生・進展（因果関係）

開発中の抗悪性腫瘍薬が対象とする遺伝子異常が単独で、がんの発生・進展に寄与することの因果関係を説明すること。例えば、適応がん種の由来となる正常組織（臓器）において、抗悪性腫瘍薬が標的とするドライバー変異由来タンパクを発現するよう遺伝子改変したモデル動物^{*4}等において、腫瘍が形成されたか説明すること。

^{*4}: 組織特異的なプロモーターや薬剤誘導型のプロモーターを用いること等により、特定の組織（臓器）において発がんの原因と考えられる単一の遺伝子異常が発現するよう作製された疾患モデルマウス等

（例）

＜非小細胞肺癌における *ALK* 融合遺伝子の発がんへの寄与＞

- *SPC* 遺伝子^{*5}のプロモーターを用いて肺胞上皮細胞に *EML4-ALK* 融合遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウスにおいて、生後3週間程度で肺腺癌の形成が認め

られた (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19893-7)。

＜非小細胞肺癌における *ROS1* 融合遺伝子の発がんへの寄与＞

- *SPC* 遺伝子*5 のプロモーターを用いて肺胞上皮細胞に *EZR-ROS1*、*CD74-ROS1* 又は *SDC4-ROS1* 融合遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウスにおいて、生後 2～4 週間後から肺癌の形成が認められた (PLoS One 2013; 8: e56010、Carcinogenesis 2016; 37: 452-60)。

＜非小細胞肺癌における *HER2* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異の発がんへの寄与＞

- *CCSP* 遺伝子*6 のプロモーターを用いてドキシサイクリン投与時に、肺上皮細胞にエクソン 20 挿入変異を有する *HER2* 遺伝子の発現が誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、ドキシサイクリン投与 2 週間後までに肺癌の形成が認められた (Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 474-9)。

*5 : *SPC* (Surfactant Protein C) は正常なヒト肺の肺胞に発現する遺伝子

*6 : *CCSP* (Clara Cell Secretory Protein) は正常なヒト肺の上皮細胞に発現する遺伝子

4. がん種横断的な抗悪性腫瘍薬の開発におけるドライバー変異について

がん種横断的な抗悪性腫瘍薬の開発においては、そもそも従来の適応がん種別の非臨床薬理試験の実施に係る考え方にとらわれず、各がん種 (臓器) での遺伝子異常の発がんにおける役割、遺伝子異常を有する生物学的意義ががん種間で共通であることの根拠等に関する情報も有益な情報となり得る。このため、開発対象となるがん種間の腫瘍生物学的な異同に関するデータをできる限り入手して多角的な考察を行い、がん種 (臓器) にかかわらずドライバー変異に該当することについて合理的に説明することが重要と考える。

5. 参考

- 1) 「「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」(令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号)
- 2) 「「希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて」の一部改正について」(令和 6 年 1 月 16 日付け医薬薬審発 0116 第 1 号、医薬機審発 0116 第 1 号)
- 3) 「希少疾病用医薬品の指定に関する取扱いについての質疑応答集 (Q&A) について」(令和 6 年 1 月 16 日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡)
- 4) 科学委員会 医薬品専門部会、抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ (2013 年 12 月 10 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000155617.pdf> (最終確認日 : 令和 8 年 6 月 16 日)
- 5) 科学委員会 非臨床試験の活用に関する専門部会、抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言 (2016 年 2 月 29 日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000210445.pdf> (最終確認日 : 令和 8 年 6 月 16 日)

以上