



バイエル薬品株式会社  
〒530-0001  
大阪市北区梅田 2-4-9  
TEL 06-6133-7333  
[www.byl.bayer.co.jp/](http://www.byl.bayer.co.jp/)

## News Release

本資料は2月21日にドイツ・バイエル社が発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、報道関係者各位へ参考資料として提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容およびその解釈については英語を優先します。原文は [www.press.bayer.com](http://www.press.bayer.com) をご参照ください。

### バイエル、医学誌 ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシンへの Larotrectinib のデータ掲載を発表

- Larotrectinib は、患者の年齢や癌種によらず、TRK 融合を有する癌に対し著効し、持続性に優れた抗腫瘍活性を示した
- TRK 融合を有する成人および小児癌患者における全奏効割合 (ORR) は、中央判定で 75%、治験責任医師による判定で 80%であった
- 奏効例の 86%が、Larotrectinib 投与を継続するか根治的手術を実施した

ベルリン、2018年2月21日 — ドイツ・バイエル社とバイオ医薬品企業であるロクソ・オンコロジー社(本社:米国コネティカット州スタンフォード、NASDAQ:LOXO)は本日、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体(NTRK)遺伝子融合を有する小児および成人癌患者を対象としたLarotrectinibのデータが、医学誌ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(NEJM)に掲載されたことを発表しました。こうした遺伝子変異は各種腫瘍に発現し、結果としてトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)シグナルおよび腫瘍増殖が制御不能となります。LarotrectinibはTRKを直接標的とし、TRK融合を有する癌の増殖シグナル経路を断ち切ります。同誌に発表されたデータには、ASCO 2017(米国臨床腫瘍学会)で発表されたデータに加えて、3カ月間の患者フォローアップデータも含まれています。

成人を対象とした第I相試験及び第II相試験(NAVIGATE試験)、小児を対象とした第I/II相試験(SCOUT試験)に参加した55例のデータを評価した結果、Larotrectinibによる全奏効割合は、中央判定で75%(95%CI 61, 85)、治験責任医師による判定で80%(95%CI 67, 90)となりました。解析時点で、奏効例の86%が、Larotrectinibの投与継続か、根治的手術を実施しました。奏効期間および無増悪生存期間の中央値には達していません。Larotrectinibは忍容性が高く、発現した有害事象の多くはグレード1か2でした。

メモリアル・スローン・ケタリング癌センターの医薬品早期開発部門長であり、NAVIGATE 試験で国際治療責任医師を務め、この発表論文の最終著者でもあるデビッド・ハイマン医学博士は次のように述べています。「NEJM で発表した論文でまとめたデータでは、Larotrectinib が TRK 融合を有する癌患者さんにとって可能性があることが示されています。このデータは、あらゆる年齢の進行性固形癌の患者さんを対象とする TRK 融合スクリーニングの実施が妥当であることを示しています」

バイエルとロクソ・オンコロジーは、TRK 遺伝子融合を有する成人および小児癌患者を対象とした Larotrectinib の共同開発を進めています。2017 年 12 月、ロクソ・オンコロジーは米国食品医薬品局 (FDA) に対し、段階的申請方式での Larotrectinib の新薬承認申請 (NDA) を開始しました。バイエルは 2018 年に欧州での市販承認申請を計画しています。

ドイツ・バイエル社のシニア・バイス・プレジデントで医療用医薬品部門のオンコロジー開発責任者のスコット・フィールズは次のように述べています。「NTRK 遺伝子融合の発現はまれですが、遺伝子シーケンシングにより特定され、小児/成人を問わずさまざまな癌に存在しています。Larotrectinib は、TRK 融合を有するさまざまな癌患者さんにベネフィットをもたらす可能性を秘めていることが、今回のデータから示されています。この有力な新規の治療選択肢を少しでも早く患者さんにお届けするために、規制当局や学会と協働できることを楽しみにしています」

### **NEJM 掲載データの概要**

同誌への掲載データは、3 つの臨床試験に登録された最初の 55 名の患者を対象とし、前治療や腫瘍組織の診断方法に関わらず、NTRK 遺伝子融合を有し、かつ RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) で評価可能な癌を有する患者について、intention-to-treat (ITT) の原則に基づき解析されました。NTRK 遺伝子融合を有する 4 カ月～76 歳の成人および小児癌患者のデータが解析され、癌種は 17 に及び、唾液腺、小児性線維肉腫、甲状腺、大腸、肺、メラノーマ、消化管間質腫瘍 (GIST) など悪性腫瘍が含まれます。

同解析では、主要評価項目を全奏効割合 (ORR) とし、副次評価項目として奏効期間 (DOR)、無増悪生存 (PFS)、安全性を評価しました。既に報告されているとおり、ORR は中央判定で 75% (部分奏効 62%、完全奏効 13%)、治療責任医師による判定で 80% (部分奏効 64%、完全奏効 16%) でした。

DOR および PFS の中央値は、それぞれの観察期間の中央値である 8.3 カ月、9.9 カ月の時点で、いずれも達しませんでした。1 年時点では、奏効例のうち 71% の奏効が維持されていました。データカットオフ日である 2017 年 7 月 17 日時点で、奏効例の 86% が、投与を継続するか根治的手術を実施しました。最初に投与された NTRK 遺伝子融合を有する癌患者は 27 カ月時点で奏効を維持し、現在も投与を継続しています。

Larotrectinib は忍容性が高く、発現した有害事象の多くはグレード 1 または 2 でした。グレード 3 または 4 の因果関係を問わない有害事象としては、件数は少ないものの、貧血 (11%) が最も多く認められたほか、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) 値またはアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) 値の上昇 (7%)、体重増加 (7%)、好中球数の減少 (7%) がみられました (いずれもグレード 3 の有害事象)。治療との関連性のあるグレード 4 または 5 の有害事象は発現せず、治療との関連性のあるグレード 3 の有害事象が 5% を超える患者で発現することはありませんでした。8 例で Larotrectinib の減量が必要となりました。減量の原因となった有害事象は、AST/ALT 値の上昇、めまい、好中球数の減少であり、いずれもグレード 2 または 3 でした。いずれの患者でも、減量後も最良奏効を維持し、有害事象により Larotrectinib の投与中止に至った例はありませんでした。

初回治療耐性 (最良総合効果が病勢進行と定義) が 6 例に認められました。うち 1 例は、別の TRK 阻害薬の投与歴があり、Larotrectinib 投与前の腫瘍シーケンス検査において、既知の耐性メカニズムである薬剤結合部位の入り口に変異 (solvent front mutation) が確認されています。残る 5 名のうち 3 名の患者でも、腫瘍組織を分析しました。免疫組織染色では、これら 3 例のいずれの患者においても TRK の発現は認められず、初回の NTRK 遺伝子融合試験結果が偽陽性である可能性が示唆され、このことが、これらの患者における奏効不良の理由であると考えられました。

この論文では、Larotrectinib に対する獲得耐性のメカニズムについても詳述されています。10 例で 6 カ月間以上にわたり、腫瘍縮小効果、または安定が認められましたが、その後病勢進行となりました。この現象は獲得耐性として知られています。10 例中 9 例において、病勢進行後の腫瘍、および血漿検体を用いた評価を実施したところ、検査した全ての検体で NTRK キナーゼドメインの突然変異が認められました。うち 7 例で獲得耐性の主要なメカニズムとして治験責任医師により、薬剤結合部位の入り口に変異 (solvent front mutation) が確認され、残り 2 例で NTRK キナーゼドメイン内の別の突然変異が確認されました。獲

得耐性が発現した 10 例のうち 80%が、臨床的ベネフィットが持続していることから、病勢進行が認められた後も Larotrectinib の投与を継続しました。

バイエルとロクソ・オンコロジーは、両社の合意の一環として、次世代 TRK 阻害薬である LOXO-195 の開発を進めています。本剤は、この論文で明らかになった全ての突然変異を含む獲得耐性変異を有した患者に効果を示すことが期待される薬剤です。現在実施中の、小児および成人を対象とした第 I / II 相試験により、LOXO-195 の評価が進められています。

### Larotrectinib (LOXO-101) について

Larotrectinib (LOXO-101) は、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRKs) が関わる異常を有する癌を対象とする強力で、TRK 選択性の高い経口の治験薬として、臨床開発が行われています。最近の研究成果から、それぞれの TRK をコードする NTRK (神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体) 遺伝子が、体内のさまざまな場所で、他の遺伝子と異常に融合することで細胞増殖シグナルが出され、癌が生じることが示唆されてきました。NTRK 遺伝子融合を有し、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) で評価可能な固形癌を有する成人および小児の患者 55 例を対象とした解析において、Larotrectinib の全奏効割合 (ORR) は、治験責任医師による評価では 80%、中央判定では 75% でした。この解析対象にはさまざまな種類の固形癌患者が含まれています。Larotrectinib は、FDA によりブレイクスルー・セラピー (画期的治療薬)、希少小児疾患治療薬、および希少疾病用医薬品に指定されています。

2017 年 11 月、バイエルとロクソ・オンコロジーは、次世代の TRK 選択的阻害薬である LOXO-195 の開発・製品化に向けて、排他的かつグローバルな協力関係を結びました。ロクソ・オンコロジーは世界的な開発と米国での規制当局への申請を主導し、バイエルは米国以外での規制当局への申請と世界的なプロモーション活動を主導します。米国では、ロクソ・オンコロジーとバイエルが共同プロモーションを行います。

### TRK 融合を有した癌について

NTRK 遺伝子融合とは、NTRK 遺伝子 (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) のひとつが別の無関係の遺伝子 (*ETV6*, *LMNA*, *TPM3* など) と異常に結合して生じる染色体異常を指します。この結果、TRK のシグナル伝達が制御不能となり、癌を引き起こすことがあります。NTRK 遺伝子融合はまれにしか起こりませんが、成人や小児のさまざまな固形癌、たとえば虫垂癌、乳癌、胆管癌、大腸癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、乳児型線維肉腫、肺癌、唾液腺の乳腺相似分泌癌、悪性黒色腫、膵臓癌、甲状腺癌、さまざまな肉腫などに見られます。NTRK 遺伝子融合は、ターゲット次世代シーケンシング (NGS)、ポリメラーゼ連鎖反応法

(PCR)、蛍光インサイツハイブリダイゼーション法(FISH)、または TRK タンパク質を検出するための免疫組織化学的検査(IHC)など、いろいろな診断法で検出することができます。詳細は [www.TRKtesting.com](http://www.TRKtesting.com) をご覧ください。

### 遺伝子の変化が見られる癌について

科学者は副作用がより少ない、より良い治療法を求め、正常細胞が癌細胞になる仕組みをより良く理解しようと長年取り組んできました。DNA が 1 回不適切に変化しただけで癌を引き起こす人もいます。このような変化は「発癌性ドライバー」として知られています。遺伝子検査で発癌性ドライバーが特定されれば、癌に存在する発癌性ドライバーを阻害する選択性の高い阻害薬剤を使用できる可能性が出てきます。この数十年間で癌を抱えて生きる方々の予後が著しく進歩してきましたが、その中で、患者さんの臨床的有用性を更に最大限に高めるため、標的を非常に絞った癌の治療薬の開発に対する関心が高まってきました。こうした治療薬の開発には、癌の臨床における遺伝子検査の増加と、癌細胞内の標的のみに対する選択性の高い阻害薬を構成する科学的手法の向上が後押ししています。

### バイエルのオンコロジー領域について

バイエルは、革新的治療薬の品揃えを充実させることで、「Science for a better life」をお届けできるよう取り組んでいます。バイエルのオンコロジーフランチイズには 4 種類の抗癌剤と、臨床開発のさまざまな段階にあるその他いくつかの化合物があります。これらの製品・化合物が、バイエルの研究に対するアプローチ、すなわち、癌の治療法に影響を与える可能性のある標的やシグナル伝達経路を優先するという姿勢を示しています。

### バイエルについて

バイエルは、ヘルスケアと農業関連のライフサイエンス領域を中核事業とするグローバル企業です。バイエルはその製品とサービスを通じて、人々のクオリティ・オブ・ライフ(QOL)の向上に貢献すると同時に、技術革新、成長、およびより高い収益力を通して企業価値を創造することも目指しています。また、バイエルは、持続可能な発展に対して、そして良き企業市民として社会と倫理の双方で責任を果たすために、これからも努力を続けます。グループ全体の売上高は 349 億ユーロ、従業員数は 99,600 名(2016年)。設備投資額は 22 億ユーロ、研究開発費は 44 億ユーロです。詳細は [www.bayer.com](http://www.bayer.com) をご参照ください。

バイエル薬品株式会社

2018年3月8日

### 将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements)

このニュースリリースには、バイエルの経営陣による現在の試算および予測に基づく将来予想に関する記述 (Forward-Looking Statements) が含まれています。さまざまな既知・未知のリスク、不確実性、その他の要因により、将来の実績、財務状況、企業の動向または業績と、当文書における予測との間に大きな相違が生じることがあります。これらの要因には、当社の Web サイト上 ([www.bayer.com](http://www.bayer.com)) に公開されている報告書に説明されているものが含まれます。当社は、これらの将来予想に関する記述を更新し、将来の出来事または情勢に適合させる責任を負いません。