



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/

News Release

本資料は 11 月 27 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 をご参照ください。

米国 FDA、NTRK 遺伝子融合を有する進行性固形癌の患者に対する初めての TRK 阻害薬である Larotrectinib を承認

- FDA の初回承認時に癌腫横断的な適応が認められた初めての治療薬
- Larotrectinib は、Vitrakvi[®] の製品名で承認
- 成人および小児のさまざまな種類の固形癌で 75% の全奏効割合 (ORR) (95% CI: 61%, 85%) [22% の完全奏効 (CR) および 53% の部分奏効 (PR)]
- 因果関係を問わない有害事象 (AE) が 20% 以上 (全グレード) の患者で認められた: ALT 値の上昇 (45%)、AST 値の上昇 (45%)、貧血 (42%)、疲労 (37%)、悪心 (29%)、めまい (28%)、咳 (26%)、嘔吐 (26%)、便秘 (23%)、下痢 (22%) など

ベルリン、2018 年 11 月 27 日 — 米国食品医薬品局 (FDA) は、初めての経口トロポミオン受容体キナーゼ (TRK) 阻害薬である Larotrectinib を Vitrakvi[®] の製品名で承認しました。今回の承認は、既知の獲得耐性変異が認められず、転移性もしくは外科的切除で深刻な機能不全を招く可能性がある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成人および小児の固形癌で、他に適切な代替治療がない、または前治療後に進行した患者の治療を対象としたものです。この適応は全奏効割合 (ORR) および奏効期間 (DOR) に基づく迅速承認により承認されています。この適応が継続的に承認されるかどうかは、検証的試験における臨床的有用性の確認に基づくと予想されます。Larotrectinib は、FDA の初回承認時において癌腫横断的な適応が認められた初めての治療薬です。TRK 融合を有する癌患者を対象とする臨床試験において、Larotrectinib は 75% (55 例) (95% CI: 61%, 85%) の ORR を示し、そのうち完全奏効 (CR) は 22% 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、Larotrectinib 臨床試験で国際治験責任医師を務めたデビッド・ハイマン医学博士は次のように述べています。「Larotrectinib の FDA 承認は、希少な発癌性ドライバーである NTRK 遺伝子融合を有する癌の治療法における重要なマイルス

トーンとなります。Larotrectinib は、この発癌性ドライバーに特異的に設計されています。私は、Larotrectinib の投与によって、年齢や癌腫にかかわらず TRK 融合を有する癌患者さんに対し臨床的に意義のある反応がどのようにもたらされるかを直接見てきました。そしてついに、癌の種類にかかわらず、このゲノム変化に対する最初の治療法が承認されました」

NTRK 遺伝子融合は恒常的活性型の TRK 融合キメラタンパク質が生じるゲノム変化であり、このタンパク質は、癌細胞株における癌細胞増殖および生存を促進する発癌性ドライバーとして作用します。バイエル社およびロクソ・オンコロジー社によって開発された Larotrectinib は、これらのタンパク質を阻害するように設計された中枢神経系にも作用する TRK 阻害薬です。TRK 融合は、さまざまな種類の固形癌で見られ、小児および成人のいずれにも発生します。この承認の根拠となった臨床試験において、Larotrectinib は、肺癌、甲状腺癌、悪性黒色腫、消化管間質腫瘍(GIST)、大腸癌、軟部肉腫、唾液腺癌および乳児型線維肉腫などの数多くの癌腫で臨床的有用性を示しました。

ドイツ・バイエル社医療用医薬品部門の経営委員会メンバーで、オンコロジー・ストラテジック事業部責任者のロバート・ラカーズは次のように述べています。「Larotrectinib の初回承認は、TRK 融合を有する癌患者さんに初めての治療薬を届けるために、多くの人々が長年懸命に努力し研究を行ってきた集大成です。TRK 融合はまれですが、さまざまな癌腫で起こります。この個別化医療の時代において、私たちは患者さんと医師のために価値を提供しつつ、癌治療の未来を前進させるバイエルのコミットメントを果たし続けます。*NTRK* 遺伝子融合を有する進行性固形癌の患者さんに特化した治療法を提供することは、非常に意義深いです」

ロクソ・オンコロジー社の主任経営役員であるジョッシュ・ビレンカー医学博士は次のように述べています。「この承認を後押しした Larotrectinib 臨床試験に参加し貢献していただいた治験医師、研究チーム、そして患者さんに感謝しています。また、あらゆる年齢の進行性固形癌の患者さんの、治療や臨床試験への紹介支援に役立つ、治療標的となるゲノム異常のスクリーニングは、今や、これまで以上に重大な意味を持つようになっています」

TRK 融合を有する癌は、次世代シーケンシング (NGS) および蛍光インサイツハイブリダイゼーション法 (FISH) などを含む特定の検査を用いて *NTRK* 遺伝子融合を検出することによって診断されます。Larotrectinib による治療が適格な患者は、腫瘍内の *NTRK* 遺伝子融合の存在に基づいて選択される必要があります。

LUNGeivity Foundation の社長兼最高経営責任者であるアンドレア・スターン・フェリス氏は次のように述べています。「FDA の Larotrectinib 承認と、このような個別化医療を実現するゲノム検査の革新を喜ばしく思っています。私たちはゲノム検査で *NTRK* 遺伝子融合を検出できるといった科学的進歩を目の当たりにしています。癌治療に変革が起こり患者さんに新しい治療選択肢を提供できる時代の始まりです」

FDA は Larotrectinib を優先審査に指定していました。優先審査は重篤な疾患の治療における安全性、あるいは有効性に著しい改善がみられる薬剤に適用されます。Larotrectinib はこれまでに、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。バイエルは、2018 年 8 月に EU 諸国で製造販売承認申請を提出し、その他の国々での追加申請が進行中です。

Larotrectinib は、米国市場において、成人および小児向けの経口カプセル剤ならびに液剤として上市される見込みです。

バイエルは包括的な価値とアクセスプログラムを提供

バイエルは、Larotrectinib を処方される米国の適格な患者がこの治療にアクセスができ、必要なサポートを受けられるように取り組みます。その一環として、バイエルは 2 つの包括的なプログラム、Vitrakvi Commitment プログラム™ および TRAK Assist™ 患者サポートプログラムを提供します。1 つ目のプログラムでは、適格な患者において治療開始後 90 日以内に臨床的有用性を認めない場合に、支払人、患者、および患者の代わりに支払いをしている第三者機関に対して Larotrectinib の費用を払い戻します。適格な患者には、*NTRK* 遺伝子融合の検査結果が陽性で、治療開始後 90 日以内に臨床的有用性が認められておらず、ネットワーク内の専門薬局から Larotrectinib を処方された患者などを含みます。

TRAK Assist™ 患者サポートプログラムは、包括的な償還サポートおよび患者支援サービスを提供します。さらに、適格な患者がバイエルの処方薬を無料で入手するよう援助する慈善団体である Bayer US Patient Assistance Foundation も、経済的援助を必要とする患者の助けとなります。

臨床試験の結果

Larotrectinib の FDA 承認は、成人を対象とした第 I 相試験、第 II 相 NAVIGATE 試験、および小児を対象とした第 I/II 相 SCOUT 試験の併合データ(55 例)に基づいています。併合した試験結果によると、Larotrectinib は軟部肉腫、唾液腺癌、乳児型線維肉腫、甲状腺癌、肺癌、悪性黒色腫、大腸癌、消化管間質腫瘍(GIST)、胆管癌、虫垂癌、乳癌、膵臓癌などのさまざまな癌腫において、独立評価委員会による盲検下での判定では、ORR は 75%(95% CI: 61%, 85%)でした(患者の 22%が CR、53%が PR)。奏効が得られた患者の 73%(41 例)では、データカットオフ時の奏効期間(DOR)が 6 カ月以上でした。解析時点では、DOR(範囲 1.6+, 33.2+)および無増悪生存期間(PFS)の中央値には達していません。奏効までの期間の中央値は 1.84 カ月でした。

NTRK 遺伝子融合の有無を問わない患者集団における安全性データベース(176 例)では、患者の 10%以上で報告された有害事象(AE)の多くがグレード 1 または 2 でした。患者の 20%以上で認められた AE(グレードを問わない)には、ALT 値上昇(45%)、AST 値上昇(45%)、貧血(42%)、疲労(37%)、悪心(29%)、めまい(28%)、咳(26%)、嘔吐(26%)、便秘(23%)、下痢(22%)などがありました。

2018 年 10 月、2018 年 ESMO 学会(欧州臨床腫瘍学会)において、Larotrectinib に関する有効性および安全性の最新データが発表されました。

Larotrectinib の臨床試験に関する詳細は、www.clinicaltrials.gov または www.loxooncologytrials.com をご覧ください。

Larotrectinib について

Larotrectinib は *NTRK* 遺伝子融合を有する癌患者の治療に用いられる経口の TRK 阻害薬です。これまでの研究成果から、*NTRK* 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があり、その結果 TRK 融合タンパク質が生成され、固形癌の増殖および生存につながる可能性が示唆されています。

2017 年 11 月、バイエルとロクソ・オンコロジーは、TRK 阻害薬である Larotrectinib および 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・オンコロジーが進行中の臨床試験と米国での承認申請を主導し、バイエルが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することで、両社は 2 製品の共同開発を行うこととなります。米国においては、両社が共同プロモーションを行います。

Larotrectinib は米国において Vitrakvi®の製品名で承認されています。欧州医薬品庁または米国以外の他の規制当局による承認は受けていません。

TRK 融合を有した癌について

TRK 融合を有する癌は、*NTRK* 遺伝子が別の無関係の遺伝子と融合し、通常と異なる TRK タンパク質が生じることで起こります。通常と異なるタンパク質、すなわち TRK 融合タンパク質は恒常的に活性化フォームを取るか、過剰発現し、増殖シグナル伝達を誘発します。これらの TRK 融合タンパク質は、体内の発生部位にかかわらず、TRK 融合を有する癌を引き起こす細胞の増殖および生存を促進する発癌性ドライバーとして作用します。TRK 融合を有する癌は、ある特定の組織に限って生じるわけではなく、身体の一部の部位でも発生する可能性があります。TRK 融合を有する癌は、成人や小児のさまざまな固形癌、たとえば肺癌、甲状腺癌、胃腸癌(大腸癌、胆管癌、膵臓癌、虫垂癌)、肉腫、中枢神経系癌(神経膠腫および神経膠芽腫)、唾液腺癌(乳腺相似分泌癌)、小児癌(乳児型線維肉腫および軟部肉腫)などに見られ、その発生頻度もそれぞれに異なります。

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ャイズには 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 350 億ユーロ、従業員数は 99,800 名(2017 年)。設備投資額は 24 億ユーロ、研究開発費は 45 億ユーロです。詳細は www.bayer.com をご参照ください。

バイエル薬品株式会社

2018 年 12 月 6 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) 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。