

本資料は、米国アッヴィ社が 2018 年 6 月 15 日(米国時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳し、2018 年 6 月 25 日(日本時間)、皆さまのご参考として供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先します。本資料(英文)については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) をご覧ください。なお本文中には日本未承認薬、未承認適応症に関する情報が含まれています。

## PRESS RELEASE

2018 年 6 月 25 日

**アッヴィ、第 23 回欧州血液学会年次総会にて再発／難治性慢性リンパ性白血病を対象とした、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用第 III 相 MURANO 試験で得られた微小残存病変に関する新たなデータを発表**

- ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(194 例)において併用療法終了時点で微小残存病変陰性(uMRD)を達成した 121 例のうち、追跡調査 13.8 カ月時点で 83%(100 例)が uMRD を維持し増悪せず<sup>[1]</sup>
- 染色体 17p 欠失、IgVH 変異、TP53 変異などの危険因子に因らず、nMRD は一貫<sup>[1]</sup>

イリノイ州ノースシカゴ、2018 年 6 月 15 日(米国時間)-グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業であるアッヴィ(NYSE:ABBV)は、再発または難治性(R/R)の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんを対象としてファーストインクラスの BCL-2 阻害剤であるベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を検討する検証的 III 相 MURANO 試験で得られた微小残存病変陰性(uMRD:undetectable Minimal Residual Disease, 標準的な検査で白血球 10,000 個中 CLL 細胞 1 個未満<sup>2)</sup>)達成率を新たに解析し、そのデータを発表しました。併用療法終了時点で 121 例の患者さんが uMRD を達成しました。そのうち 83%(100 例)の患者さんが uMRD を維持し、併用療法終了後中央値 13.8 カ月(範囲:5.6~23.0 カ月)にわたって増悪しませんでした。これらの結果については、ストックホルムで開催される第 23 回欧州血液学会(EHA)年次総会にて 6 月 16 日(土曜日)午前 11 時 45 分(中央ヨーロッパ夏時間)に口頭発表を行います<sup>1)</sup>。ベネトクラクスはアッヴィとロシュ社が開発を行っています。米国ではアッヴィとロシュグループの一員であるジェネンテック社が共同販売しており、米国以外ではアッヴィが販売しています。

CLL は、増殖が遅い形態の白血病(血液がん)であり、主に血液および骨髄に非常に多くの未熟なリンパ球(白血球の種類)が認められます<sup>3)</sup>。uMRD とは、治療終了後に血液または骨髄中に残っている CLL 細胞が白血球 10,000 個中 1 個未満と定義され、客観的な尺度になります<sup>2)</sup>。uMRD は MRD 陰性(MRD-)とも呼ばれ、予後を予測するうえで奏効期間および生存転帰に影響を及ぼすことが前向き臨床試験から示唆されています<sup>4)</sup>。

MURANO 試験の治験責任医師である Leeds Teaching Hospital (英国) 実験血液学教授の Peter Hillmen 博士 (Ph.D.) は、次のように述べています。「ベネトクラクス+リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法を受けた慢性リンパ性白血病患者さんの MRD データを対象としたこの解析では、リスクの特徴を問わず、併用療法終了時点で末梢血における uMRD 達成率は高く、かつ持続することが示されました。この uMRD の結果に加えて、uMRD を維持した患者さんでほぼ 14 カ月間にわたって増悪の所見が認められなかったことを示すデータも得られており、MURANO 試験の結果は有望です」

アッヴィのグローバルオンコロジー部門長の Neil Gallagher 医学博士 (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「EHA で発表するベネトクラクスのデータが加わり、慢性リンパ性白血病患者さんの uMRD と良好な臨床転帰が相関することを裏付けるエビデンスが蓄積されています。慢性リンパ性白血病などの血液がんの患者さんの治療薬としての可能性を求めて、ベネトクラクスを単剤で、または新たな組み合わせの併用療法で投与し、uMRD と臨床転帰の相関について引き続き検討を進めてまいります」

### 第 III 相試験のデザインおよび結果

1 つ以上のレジメンの治療歴がある R/R CLL 患者さん計 389 例が、国際多施設共同非盲検無作為化第 III 相 MURANO 試験に登録されました。この試験は、ベネトクラクス+リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群 (194 例、年齢中央値 64.5 歳、治療期間最長 2 年間) の有効性 (主要評価項目: 治験担当医師の評価による無増悪生存期間) および安全性を、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群 (195 例、年齢中央値 66.0 歳、治療期間 6 カ月間) と比較するためにデザインされたものです<sup>5</sup>。

#### EHA での発表の要約

末梢血 (PB) 検体は連続的に採取し (併用療法終了時、9 カ月目、その後は 12 週ごと、最長 3 年間<sup>5</sup>)、骨髄 (BM) 検体は併用療法終了時または最良効果が確認された時点で採取して、得られた MRD データを解析しました。MRD の分析は、アレル特異的オリゴヌクレオチド-PCR やフローサイトメトリーにより中央検査機関で行いました<sup>1</sup>。

対検体のある患者さんでは、ベネトクラクス+リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群で PB/BM MRD の一致率が高いことがわかりました (84%)。uMRD の達成は、染色体 17p 欠失、IgVH 変異、TP53 変異などの危険因子と無関係でした。ベネトクラクス+リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群では、併用療法終了時点で uMRD を達成していた患者さんの 83% がこの状態を維持し、併用療法終了後の無増悪期間中央値は 13.8 カ月 (範囲: 5.6~23.0 カ月) でした<sup>1</sup>。

## ベネトクラクスについて

BCL-2 阻害剤であるベネトクラクスは、慢性リンパ性白血病 (CLL) で染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められ、B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が適していないか無効である成人患者さん、もしくは化学免疫療法および B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が無効であり、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められない成人患者さんに対する CLL の治療薬として承認を取得しています<sup>6</sup>。また、さまざまな種類の血液がんの患者さんに対する治療薬としても評価が進められています<sup>5,7,8,9,10</sup>。BCL-2 タンパク質は、リンパ球などの一部の細胞のアポトーシス (プログラム細胞死) を阻止し、CLL 細胞で過剰発現します<sup>5</sup>。ベネトクラクスは 1 日 1 回の投与で BCL-2 タンパク質の機能を選択的に阻害するよう設計されています<sup>5</sup>。

ベネトクラクスはアッヴィとロシュ社が開発を行っています。米国ではアッヴィとロシュグループの一員であるジェネンテック社が共同販売しており、米国以外ではアッヴィが販売しています。これら数社共同で、ベネトクラクスの BCL-2 研究に取り組んでおり、再発／難治性 CLL の治療薬として複数の第 III 相臨床試験で現在評価しているほか、種々のがんを対象とした複数の試験でベネトクラクスの評価を進めているところです。

ベネトクラクスは現在、欧州連合、スイス、アルゼンチン、オーストラリア、メキシコ、プエルトリコ、イスラエル、米国およびカナダで承認されています。アッヴィは現在、ロシュ社とジェネンテック社と共同で、治療に適格で必要性を有する患者さんにこの医薬品を提供するため、世界中の規制当局と協力しています。

BBCL-2 の詳細な情報については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) (<http://www.abbvie.com/>) の「Bringing Death to Cancer Cells (<https://stories.abbvie.com/stories/bringing-death-to-cancer-cells.htm>)」をお読みください。

## ベネトクラクスの EU における重要な安全性情報

### 禁忌

有効成分またはいずれかの添加物に対する過敏症は禁忌となります。腫瘍崩壊症候群 (TLS) のリスクが高まるため、投与開始時および用量漸増期間中の強力な CYP3A 阻害剤との併用も禁忌となります。ベネトクラクスの効果が弱まる可能性があるため、セントジョーンズワート含有製品との併用も禁忌となります。

### 重要な基本的注意と使用上の注意

治療歴があり腫瘍量が多い CLL 患者さんで、ベネトクラクス投与により腫瘍崩壊症候群 (TLS) が認められ、これには致死的事象も含まれています。ベネトクラクス投与により最初の 5 週間の用量漸増期間に TLS が発生するリスクがあります。迅速な管理を必要とする TLS と一致した電解質の

変化が、早ければベネトクラクス初回投与後 6~8 時間、あるいは各増量時に認められることがあります。リスクの有無を評価し、TLS に対する適切な予防措置を講じる必要があります。血液生化学検査の結果をモニタリングし、異常がみられた場合は速やかに対処してください。全体的なリスクが増大する場合は、それに応じてより集中的な対策(静脈内水分補給、頻回なモニタリング、入院など)をとる必要があります。

好中球減少症(グレード 3 または 4)が報告されているため、投与期間を通じて全血球数をモニタリングしてください。

投与期間中、または投与期間終了後は B 細胞が回復するまで、生ワクチンは接種しないでください。

### 薬物相互作用

CYP3A 阻害剤はベネトクラクスの血漿中濃度を増加させる可能性があります。投与開始時および用量漸増期: TLS のリスクを増大させるため、強力な CYP3A 阻害剤は禁忌とし、中程度の CYP3A 阻害剤の投与も避けてください。中程度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、医師は製品情報概要を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。1 日量が安定した時点: 中程度または強力な CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、医師は製品情報概要を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。

投与開始時および用量漸増期間中の P-gp および BCRP 阻害剤との併用は避けてください。CYP3A4 誘導剤はベネトクラクスの血漿中濃度を減少させる可能性があります。

強力または中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けてください。これらの薬剤はベネトクラクスの血漿中濃度を減少させる可能性があります。

胆汁酸捕捉剤とベネトクラクスの併用投与によりベネトクラクスの吸収が低下する可能性があるため、この併用投与は推奨されません。

### 副作用

グレードを問わず最も多く発現した副作用(20%以上)は、好中球減少症/好中球数減少、下痢、悪心、貧血、上気道感染、疲労、高リン酸塩血症、嘔吐および便秘でした。

最も多く発現した副作用(2%以上)は、肺炎、発熱性好中球減少症および TLS でした。

副作用により投与が中止された患者さんは 9.1%、用量調節が行われた患者さんは 11.8%でした。

## 特殊な集団

腎機能が低下している患者さん(CrCl <80 mL/min)は、TLS のリスクを軽減するために予防とモニタリングを強化する必要があります。重度の腎機能障害がある患者さん(CrCl <30 mL/min)、または透析中の患者さんの安全性は確立されていません。また、このような患者さんに推奨される用量も特定されていません。重度の腎機能障害がある患者さんには、有益性がリスクを上回る場合のみ、ベネトクラクスを投与してください。TLS のリスクが増大するため、毒性の徴候がないか注意深くモニタリングしてください。

ベネトクラクスを妊娠中の女性に投与すると、胚・胎児に害を及ぼすおそれがあります。妊娠可能な女性には、投与期間中に避妊するよう指導してください。また、授乳中の女性には、投与期間中は授乳を中止するよう指導してください。

これはすべての安全性情報を完全に要約したものではありません。ベネトクラクスの製品情報概要(SmPC)の全文については、[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (<http://www.ema.europa.eu/>)をご覧ください。

• 世界各国で処方情報は異なります。詳細な情報は各国の製品表示をご参照ください。

## アッヴィについて

アッヴィは、世界で最も複雑かつ深刻な疾患に対する革新的な先進治療薬の開発に努めるグローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。その専門知識、献身的な社員、イノベーション実現に向けた独自の手法を通じて、自己免疫疾患、がん、C 型慢性肝炎などのウイルス感染症およびニューロサイエンスの 4 つの主要治療領域での治療を大きく向上させることをミッションに掲げています。世界中の人々が持つ健康上の課題への解決策を進歩させるため、75 カ国以上の国でアッヴィ社員が日々取り組んでいます。アッヴィの詳細については、[www.abbvie.com](http://www.abbvie.com) をご覧ください。よろしければ Twitter アカウト [@abbvie](https://twitter.com/abbvie) もフォローください。また、人財情報は [Facebook](https://www.facebook.com/abbvie) や [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) ページもご参照ください。

## アッヴィ 今後の見通しに関する陳述

本リリースにおける記載には、1995 年米国私募証券訴訟改革法に示される「今後の見通しに関する陳述」が含まれています。「確信」「期待」「予測」「計画」という言葉およびそれに類する表現は、一般に将来予想に関する陳述となります。当社からの注意喚起として、このような将来予想に関する陳述はリスクおよび不確実性による影響を受け、実際の結果と将来予想に関する陳述での予測との間に大幅な相違が生じる可能性があります。このようリスクおよび不確実性には、知的財産に対する脅威、他社製品との競合、研究および開発プロセスに特有の困難、敵対的訴訟または政府による介入、業界に関連する法律および規制の変更などがあります。

アツヴィの経営に影響を及ぼす可能性のある経済、競合状況、政府、科学技術およびその他の要因については、Securities and Exchange Commission(米国証券取引委員会)に提出済みのアツヴィの2017年度アニュアルレポート(10-K書式)の1A項「リスク要因」に記載しています。アツヴィは、法律で要求される場合を除き、本リリースの発表後に発生した出来事または変化によって、今後の見通しに関する陳述を更新する義務を負わないものとします。

1 Hillmen P, et al. High, durable minimal residual disease negativity with venetoclax + rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: minimal residual disease kinetics and responses in cytogenetic risk groups in patients from the Phase 3 MURANO Study. Presented at the 2018 European Hematology Association Congress; June 16, 2018; Stockholm.

2 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;806398.

3 NCI dictionary. NCI Dictionary of Terms. Chronic Lymphocytic Leukemia.  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Accessed May 2018.

4 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v78-v84.

5 Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120.

6 Summary of Product Characteristics for VENCLYXTO.

7 Clinicaltrials.gov. NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. Accessed May 2018.

8 Clinicaltrials.gov. NCT01994837: A Phase 2 study of ABT-199 in subjects with acute myelogenous leukemia (AML). Accessed May 2018.

9 Clinicaltrials.gov. NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. Accessed May 2018.

10 Clinicaltrials.gov. NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Accessed May 2018.