

本資料は、米国アッヴィ社が2018年12月1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12月17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12月17日

アッヴィ、一定期間のベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を完了した再発/難治性慢性リンパ性白血病患者について、新たな第III相MURANO試験データを発表

- 新たなデータが、3年間の追跡調査後の中央値で、標準治療のベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群と比べて、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群での病勢進行または死亡リスクの低下¹を示す
- 一定投与期間、24カ月のベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法後の休業期間の中央値が9.9カ月の患者さん、130例の推定無増悪生存率は6か月および12か月時で、それぞれ92%および87%¹
- 3年推定全生存率は、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群での87.9%に対し、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群では79.5%¹
- 詳細な成績は、第60回米国血液学会(ASH)年次総会で発表

イリノイ州ノースシカゴ、2018年12月1日(米国時間)ー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、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を評価する第III相MURANO主要試験の新たなデータを発表しました。追跡期間の中央値、36か月時点での結果では、すべての患者さんが一定期間の投与を完了し、治療を中止した後、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた再発/難治性慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんの大半で、標準治療のベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた患者さんと比較すると、病勢進行または死亡が認められない(無増悪生存期間:病勢進行および死亡のみられない投与期間²)ことが示されました。36か月時の推定無増悪生存率は、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた患者さんでの71.4%[95%信頼区間(CI):0.64~0.78]に対し、標準治療のベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併



用療法を完了した患者さんで 15.2% (95% CI: 0.09~0.21) でした [ハザード比 (HR): 0.16、95% CI: 0.12~0.23]¹。今回のデータは、第 60 回米国血液学会 (ASH) 年次総会で発表されました。

2 年間のベネトクラクス投与後、休薬期間の中央値が 9.9 カ月 (範囲: 1.4~22.5) の患者さん 130 例の 6 カ月および 12 カ月時の無増悪生存率の推定値は、それぞれ 92% (95% CI: 0.87~0.96) および 87% (95% CI: 0.81~0.93) でした¹。この解析時点で、3 年全生存率の推定値はベネトクラクスとリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群 (87.9%) がベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用投与群 (79.5%) に比べて 10% 高い結果となりました (HR: 0.50、95% CI: 0.30~0.85)¹。

MURANO 試験の治験責任医師である Peter MacCallum Cancer Centre & Royal Melbourne Hospital (オーストラリア) の血液内科部長、ジョン・シーモア医学博士 (MBBS, Ph.D.) は、次のように述べています。「再発/難治性 CLL 患者さんは、化学療法をせず、一定期間の治療により無増悪生存期間の延長を可能とし、同時に微小残存病変 (MRD) 陰性を達成できる治療選択肢を求めています。今回の解析結果から、再発/難治性 CLL 患者さんへのベネトクラクスとリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法が、多くの患者さんにおいて、一定期間の投与後に MRD 陰性と良好な無増悪生存を持続させることが示されました」

MURANO 臨床試験では、2 年間のベネトクラクスとリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法を完了し、病勢進行がみられなかった患者さん (114 例) の 78% で、末梢血での MRD 陰性の達成も認められました¹。MRD 陰性は、併用療法終了時に副次評価項目として評価しました (9 カ月時評価^{1,3,4})。MRD 陰性 (uMRD: undetectable MRD としても知られています) とは、治療終了後に血液または骨髄中に残る CLL 細胞が白血球 10,000 個中 1 個未満と定義される客観的な指標です²。本試験に先立ち、CLL 患者さんを対象に実施された前向き臨床試験では、MRD 陰性を達成した患者さんにおいて臨床的効果の改善を示す結果が得られています²。

アッヴィのグローバルオンコロジー部門長のネイル・ギャラガー医学博士 (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「MURANO 臨床試験の今回の解析から、2 年間のベネトクラクスおよびリツキシマブ (遺伝子組換え) 投与後の休薬期間の中央値、9.9 カ月時点で、大多数の再発/難治性 CLL 患者さんにおいて疾患の進行は認められませんでした。さらに、これらの患者さんの多くでは末梢血に腫瘍細胞が検出されませんでした。これらの結果は、再発/難治性 CLL 患者さんの治療薬となる一定期間のベネトクラクスとリツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法をさらに支持し、血液がん領域で変革をもたらす医薬品の研究開発を継続的に進める中で期待を持たせてくれるものです」



安全性データは、各薬剤を単独で投与したときの既知の安全性プロファイルと一致していました。ベネトクラクス単剤療法期(171例)では、治験薬投与が中止となった有害事象がみられた患者さんは10%、減量に至った有害事象は4%、投与中断に至った有害事象は26%、死亡に至った有害事象については4%(CLL以外のがんによる死亡が4例、心臓事象が2例、肺炎が1例)でした。グレード3または4の有害事象は、患者さんの35%にみられました。最もよくみられたグレード3または4の有害事象は、好中球減少症(12%)、貧血(3%)および血小板減少症(2%)でした。また、グレード3または4の感染症がベネトクラクス単剤療法期の患者さんの7%にみられました¹。

ベネトクラクスは、ファーストインクラスの経口 BCL-2 阻害剤で、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。

第 III 相試験のデザインおよび結果

1つ以上のレジメン治療歴がある再発／難治性 CLL 患者さん、計 389 例が多施設無作為化非盲検国際共同第 III 相 MURANO 試験に登録されました。この試験は、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(194例)の有効性および安全性を、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(195例)と比較するためにデザインされました。本試験の患者さんの年齢中央値は 65 歳(範囲:22~85 歳)でした⁵。

主要有効性評価項目は治療担当医師(INV)の評価による無増悪生存期間としました。無増悪生存期間の中央値はベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群の無増悪生存期間が 17.0 カ月であったのに対し、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群ではその時点での到達はありませんでした(HR:0.17、95% CI:0.11~0.25、 $P<0.0001$)。主要有効性解析では、追跡調査期間の中央値は 23.8 カ月間でした(範囲:0.0~37.4 カ月)。その他の有効性評価項目は、独立評価委員会(IRC)の評価による無増悪生存期間、INV および IRC の評価による奏効率(完全奏効+骨髄回復が不完全な完全奏効+部分奏効+結節性部分奏効と定義)、全生存期間ならびに MRD 陰性達成率でした⁵。

ベネトクラクスについて

ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質に対し、選択的に結合および阻害するファーストインクラスの薬剤です。いくつかの血液がんおよび他のがん腫瘍では、BCL-2 が過剰発現し、アポトーシスと呼ばれる、がん細胞の自然死または自己破壊の過程を阻止します。ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質を標的とし、がん細胞で失われたアポトーシスの過程を回復させる作用があります。

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 BCL-2 研究に取り組んでおり、ベネトクラクスは種々の血液がんおよび他のがんを対象に複数の臨床試験で現在評価されています。

ベネトクラクスは、米国を含め 50 を超える国で承認されています。アッヴィとロシュ社は現在、治療を必要とする、さらに多くの適格な患者さんにベネトクラクスを提供するため、世界中の規制当局と協力しています。

米国におけるベネトクラクスの重要な安全性情報³

ベネトクラクスについて認識しておくべき最も重要な情報とはどのようなものでしょうか。

ベネトクラクスは重篤な副作用を引き起こす可能性があります。以下に例を示します。

腫瘍崩壊症候群(TLS) : TLS はがん細胞が短時間に崩壊することにより起こります。TLS は腎不全を引き起こし、透析治療が必要となる可能性があるほか、死に至ることもあります。担当の医療従事者は TLS のリスクを低減させるため、ベネトクラクスの投与開始前と投与中に検査をし、TLS のリスクを調べます。補液の静脈内投与が必要になることもあります。ベネトクラクス投与中に TLS について調べるため、投与開始から 5 週間後に血液検査をします。予約通りに血液検査を受けることが重要です。ベネトクラクス投与中に、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、錯乱、息切れ、痙攣発作、不整脈、暗色尿、混濁尿、異常な疲労、筋肉痛、関節痛など、TLS の症状があらわれた場合は、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

TLS のリスクを低減させるため、ベネトクラクスを服用するときは水分を多くとること。

ベネトクラクス初回投与の 2 日前から毎日コップ 6~8 杯(合計で約 56 オンス)の水を飲み始め、初回投与当日や用量が増量されたときも毎回飲んでください。

ベネトクラクスを服用すべきでないのは、どのような患者さんですか。

ベネトクラクスの服用を開始し、徐々に増量している間は TLS のリスクが高まるため、特定の薬剤を服用しないでください。

- 処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなど、服用している薬剤をすべて担当の医療従事者に伝えてください。ベネトクラクスと他剤が互いに影響し合い、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。
- 担当の医療従事者に相談せずに、ベネトクラクス投与中に新たな薬剤の服用を開始しないでください。



ベネトクラクスを服用する前に、あなたの医学的情報をすべて担当の医療従事者に伝えてください。例えば、次のような場合です。

- 腎障害または肝障害がある。
- 塩分または電解質（カリウム、リン、カルシウムなど）に問題がある。
- 血中の尿酸値が高い、または痛風の既往歴がある。
- ワクチン接種を予定している。ベネトクラクスの投与前、投与中または投与後は担当の医療従事者が接種を認めるまで「生ワクチン」は接種しないでください。予防接種またはワクチンの種類について不確かな場合は、担当の医療従事者にお尋ねください。ベネトクラクス投与中はこのようなワクチンを安全に接種できない、または接種しても効果が得られないことがあります。
- 妊娠している、または妊娠を計画している場合、ベネトクラクスは胎児に害を及ぼすおそれがあります。妊娠可能な場合、担当の医療従事者はベネトクラクス投与開始前に妊娠検査をします。ベネトクラクス投与期間中と最終投与後 30 日間は効果的な避妊をしてください。妊娠した、または妊娠したと思われる場合は、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。
- 授乳中または授乳を計画している場合、ベネトクラクスが母乳に移行するかどうかは不明です。ベネトクラクス投与期間中は授乳しないでください。

ベネトクラクス服用中はどのようなことを避けるべきですか。

ベネトクラクスを服用している間は、グレープフルーツジュースを飲まないこと。また、グレープフルーツ、セビリヤオレンジ（マーマレードによく使用される）またはスターフルーツを食べないこと。これらの製品や産物は血中のベネトクラクスの量を増加させる可能性があります。

ベネトクラクスの副作用はどのようなものですか。

ベネトクラクスは重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。例えば次のような副作用です。

- **白血球数低値（好中球減少症）**：白血球数低値はベネトクラクスでよくみられますが、重度になることもあります。担当の医療従事者は、血球数を調べるためベネトクラクス投与期間中に血液検査をします。ベネトクラクスを服用している間に発熱や感染の徴候がみられる場合は、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

ベネトクラクスとリツキシマブ（遺伝子組換え）を併用したときの主な副作用は、白血球数低値、下痢、上気道感染、咳嗽、疲労、悪心などです。

ベネトクラクスを単剤で投与したときの主な副作用は、白血球数低値、下痢、悪心、上気道感染、赤血球数低値、疲労、血小板数低値、筋肉痛、関節痛、腕、脚、手および足の腫脹、咳嗽などです。



ベネトクラクスにより、男性の受精能に問題が生じることがあります。子どもをもうける能力に影響を及ぼす可能性があります。受精能について心配な場合は、担当の医療従事者にご相談ください。

これらは必ずしもベネトクラクスの副作用とは限りません。心配な副作用または治らない副作用がある場合は、担当の医療従事者に伝えてください。

処方薬の副作用を FDA に報告することが推奨されています。ウェブサイト www.fda.gov/medwatch (<http://www.fda.gov/medwatch>) から、または 1-800-FDA-1088 に電話してください。

ベネトクラクスの米国の処方情報(投薬ガイドを含む)の全文は以下 (http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf?_ga=2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110) を参照してください。世界各国で処方情報はさまざまです。完全な情報は各国の製品添付文書を参照してください。

欧州におけるベネトクラクスの重要な安全性情報⁴

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。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の多い CLL 患者さんにおいて、ベネトクラクス投与により TLS が認められ、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、モニタリングおよび管理上の措置を講じる必要があります。

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。死亡に至った敗血症を含む重篤な感染症が報告されています。感染症の徴候が現れた場合には対症療法または抗菌剤を考慮してください。



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スの併用投与によりベネトクラ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

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用療法試験でベネトクラスの投与を受けた患者さんにおいて、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、下痢および上気道感染でした。単剤療法試験で最も多く発現した副作用は、好中球減少症/好中球数減少、下痢、悪心、貧血、疲労および上気道感染でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与またはベネトクラスの単剤療法を受けた患者さんで最もよくみられた重篤な副作用(2%以上)は肺炎、発熱性好中球減少症および TSL でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与を受けた患者さんのうち副作用により投与を中止した患者さんは 16%、ベネトクラス単剤療法を受けた患者さんでは 9%でした。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与を受けた患者さんのうち、副作用により用量調整が行われた患者さんは 15%、ベネトクラス単剤療法を受けた患者さんでは 2%でした。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与を受けた患者さんのうち、副作用により投与を中断した患者さんは 71%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)には、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にのみ、ベネ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。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。

上記は、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/>)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添付文書をご参照ください。

がん分野におけるアッヴィについて

アッヴィでは、当社が持つ生物学の中心分野における深い知識を、最先端の技術と独自に組み合わせ、科学者、臨床専門家、同業企業、支援団体、患者さんなどのパートナーと協力して、がん治療に変革をもたらす医薬品の発見と開発に努めています。当社は、一部の非常に消耗性の高い広範囲ながんの治療法において、革新的な進歩を実現することに重点を置いています。また、患者さんが当社のがん治療薬を使用できるようソリューションの探求にも取り組んでいます。2015年にPharmacyclics社を、2016年にはStemcentrx社を買収し、現在アッヴィのがん分野のポートフォリオは研究開発と共同研究により、市販されている医薬品と複数の新規分子を含むパイプラインで構成されています。それらは20種類を超える、異なる型の腫瘍について、200件以上の臨床試験において世界中で評価されています。詳細については、<http://www.abbvie.com/oncology>をご覧ください。

アッヴィについて

アッヴィは、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。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を行っています。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をご覧ください。



ださい。Twitter アカウント [@abbvie](#)、[Facebook](#)、[LinkedIn](#) や [Instagram](#) でも情報を公開しています。

アッヴィ 今後の見通しに関する記述

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記述」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記述となります。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記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記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。このような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。

アッ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) に提出済みのアッヴィの 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。アッヴィは、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記述を更新する義務を負わないものとします。

-
1. Seymour J, et al. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). Presented at the 2018 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition: December 1, 2018; San Diego.
 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. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.
 4. Summary of Product Characteristics for VENCLYXTO (venetoclax). Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.
 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.