

本資料は、米国アッヴィ社が 2020 年 2 月 28 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、2020 年 3 月 10 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。

日本では、本文中に記載のあるベネトクラスの急性骨髄性白血病(AML)の適応症は承認されていません。

PRESS RELEASE

2020 年 3 月 10 日

アッヴィ、初発の急性骨髄性白血病(AML)患者さんを対象に、ベネトクラス/低用量シタラビン併用療法を評価する第 III 相試験の最新結果を発表

- 主要評価項目の全生存期間(OS)について、統計的に有意な延長は認められず[ハザード比(HR):0.75、95%信頼区間(CI):0.52~1.07、p=0.11]
- 主要解析時点の OS 中央値はベネトクラス群で 7.2 カ月、対照群で 4.1 カ月
- ベネトクラス/低用量シタラビン併用療法による臨床効果を示唆する結果
- AML は最も悪性度が高く、治療が困難な血液がんの 1 つで、生存率は極めて低く、僅かな治療選択肢^{1,2}
- 今回の結果は、査読学術誌および医学学会で発表予定
- ベネトクラス/アザシチジン併用療法を評価する第 III 相 VIALE-A 試験が進行中、現時点でベネトクラスの適応症に変更はなし

イリノイ州ノースシカゴ、2020 年 2 月 28 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、強力な化学療法が適応とならない急性骨髄性白血病(AML)患者さんを対象に、ベネトクラス/低用量シタラビン(LDAC)併用療法と LDAC/プラセボを比較した VIALE-C(M16-043)試験について、計画されていた解析時点での主要評価項目である全生存期間(OS)が統計的に有意な延長を達成しなかったことを発表しました³。

ベネトクラス/LDAC 群では、LDAC/プラセボ群と比較して、死亡リスクが 25%減少しました[ハザード比(HR):0.75、95%信頼区間(CI):0.52~1.07、p=0.11]。また OS 中央値は、ベネトクラス/LDAC 群の 7.2 カ月に対し、LDAC/プラセボ群では 4.1 カ月でした。6 カ月間の追加追跡調査期間後に実施した事後解析による OS 中央値は、ベネトクラス/LDAC 群で 8.4 カ月、LDAC/プラセボ群で 4.1 カ月の延長が認められました(HR:0.70、95% CI:0.50~0.99)³。重要な副次評価項目の結果は、下表のとおりです。

重要な副次評価項目の結果*

結 果	ベネトクラクス／LDAC 群 (n=143)	プラセボ／LDAC 群 (n=68)
完全寛解を達成した患者	27.3%	7.4%
完全寛解または不完全な血球数の回復を伴う 完全寛解(CR+CRi)を達成した患者	47.6%	13.2%
完全寛解または部分的な血液学的回復を伴う 完全寛解(CR+CRh)を達成した患者	46.9%	14.7%
サイクル 2 開始までに完全寛解または不完全な血球 数の回復を伴う完全寛解(CR+CRi)を達成した患者	34.3%	2.9%
*名目上の p 値: <0.001		

ベネトクラクス／LDAC 群の安全性プロファイルは、本併用療法に関する米国食品医薬品局（FDA）による承認の根拠となった第 I/II 相試験で報告された安全性の結果と一致していました。現時点でベネトクラクスの適応症に変更はありません。

アッヴィの最高医学責任者兼研究開発担当バイスプレジデントのネイル・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。「我々は AML 患者さん、そして AML およびその他の血液がんの研究に貢献できるよう、引き続き尽力してまいります。今回の結果では統計的な有意差は認められませんでした。ベネトクラクス／低用量シタラビン併用療法の臨床効果は示されました」

VIALE-C 試験は、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんを対象にベネトクラクス／LDAC 併用療法と LDAC 単独療法を比較評価した試験です。計画されていた主要解析終了時における両群の追跡調査期間中央値は 12 カ月でした。主要解析で評価した重要な副次評価項目は寛解率、輸血非依存および無イベント生存期間などでした。AML 患者さんを対象とした過去の試験と同様に、治験薬との因果関係にかかわらず最も多く報告された有害事象（AE）は下表の通り、血液学的事象でした。

重篤および非重篤な有害事象

AE	ベネトクラクス+LDAC 群 (n=142)		プラセボ+LDAC 群 (n=68)	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
発熱性好中球減少症	15.5%	16.9%	11.8%	17.7%
好中球減少症	45.8%	2.8%	17.7%	0
血小板減少症	40.9%	4.9%	36.8%	2.9%
貧血	26.1%	2.8%	22.1%	0

AML は最も治療が困難な血液がんのひとつで、骨髄内で発症し、血中および骨髄中に異常な白血球が増加する疾患です⁴。AML は急速に悪化することが多く、強力な化学療法が適応とならない患者さんもいます。強力な化学療法を使用できない主な要因は、年齢や併存疾患です⁵。5年以上生存する患者さんの割合は低く、約 28%です⁶。

2018 年 11 月、アッヴィは米国において、第 I/II 相試験結果に基づき、75 歳以上または強力な導入化学療法を選択できない併存疾患を有する初発の AML 患者さんに対するアザシチジン、デシタビンまたは LDAC との併用療法として、ベネトクラクスの迅速承認を取得しました。本適応症の承認が継続されるかどうかは、現在進行中の治験における臨床的ベネフィットの検証と説明が条件となります。ベネトクラクスは、メキシコ、イスラエル、プエルトリコ、ペルー、ブラジル、ロシア、アルゼンチン、グアテマラ、ウルグアイ、レバノン、バーレーン、カザフスタン、パナマ、サウジアラビア、台湾、オーストラリアおよびアラブ首長国連邦でも承認されています。VIALE-C 試験の結果は FDA およびその他の規制当局に提出済みで、AbbVie は適切な管理のもとで使用される治療選択肢として、ベネトクラクスを AML 患者さんに引き続き提供できるよう、各国の規制当局との協力を継続していきます。

アッヴィは AML に関する強固な臨床研究プログラムを推進しており、AML に対するベネトクラクスおよびその他の治験薬の可能性を探究し続けています。進行中の複数の試験のひとつに、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんを対象にベネトクラクス／アザシチジン併用療法とアザシチジン／プラセボを比較する第 III 相試験 (VIALE-A 試験) 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。



VIALE-C(M16-043)第III相試験について

無作為化二重盲検プラセボ対照第III相VIALE-C試験には、計211名の治療歴のないAML患者さんが組み入れられ、そのうち210名に試験薬が投与されました。本試験では、ベネトクラクス／低用量シタラビン(LDAC)併用療法群(N=143)の有効性と安全性をプラセボ／LDAC群(N=68)と比較評価しました。主要評価項目として、ベネトクラクス／LDAC群とLDAC単独療法群との全生存期間(OS)を比較しました³。

ベネトクラクスについて

ベネトクラクスはB細胞リンパ腫2(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では、BCL-2が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、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。

ベネトクラクスの使用および米国における重要な安全性情報⁷

使用

ベネトクラクスは、以下を適応として使用する処方薬です。

- 成人の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんまたは小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さん
- 以下に該当する初発の急性骨髄性白血病(AML)成人患者さんに対するアザシチジン、デシタビンまたは低用量シタラビンとの併用療法
 - 75歳以上、または
 - AML以外に、標準的な化学療法を使用できないような医学的状態にあること

ベネトクラクスは奏効率に基づき承認されました。本適応症の承認が継続されるかどうかは、ベネトクラクスの長期投与時の有効性と安全性を検討する現在実施中の試験結果によって決まる可能性があります。

ベネトクラクスの小児に対する安全性および有効性は明らかになっていません。



重要な安全性情報

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、ベネトクラクスの投与開始前に検査を行い、TLS になるリスクがあるかを調べます。TLS になる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他の薬剤が投与されます。補液の静脈内(IV)投与が必要になることもあります。TLS の有無を調べるため、担当の医療従事者はベネトクラクスの投与開始時と投与中に血液検査を行います。

予約したとお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 の症状が現れた場合は、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

TLS になるリスクを低減させるため、ベネトクラクスの投与時は水分を多くとってください。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、ベネトクラクス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。

副作用が認められた場合、担当の医療従事者はベネトクラクスの投与を延期したり、用量を減らしたり、投与を中止したりすることがあります。

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 が増えるリスクがあるため、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することなく、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。
- 血中の尿酸値が高かったことがある、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。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行います。ベネトクラクス投与期間中と最終投与後 30 日間、効果的な避妊を行ってください。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。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でください。また、グレープフルーツ、セビリヤオレンジ(マーマレードに使用されることが多い)またはスターフルーツを食べないでください。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行います。
- **感染症**::ベネトクラクス投与期間中に死亡に至った例や肺炎や血液感染(敗血症)などの重篤な感染症が報告されています。担当の医療従事者が綿密な観察を行い、ベネトクラクス投与期間中に発熱などの感染の徴候が認められた場合は直ちに治療を行います。

ベネトクラクスを服用している間に発熱や感染症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。



CLL 患者さんまたは SLL 患者さんにベネトクラクスをオビヌツズマブまたはリツキシマブ（遺伝子組換え）と併用したとき、もしくは単剤で投与したときの主な副作用は、白血球数低値、血小板数低値、赤血球数低値、下痢、悪心、上気道感染、咳嗽、筋肉痛、関節痛、疲労、腕、脚、手および足の腫脹などです。

AML 患者さんにベネトクラクスとアザシチジン、デシタピンまたは低用量シタラピンをそれぞれ併用したときの主な副作用は、白血球数低値、悪心、下痢、血小板数低値、便秘、白血球数低値を伴う発熱、赤血球数低値、血液の感染、発疹、浮動性めまい、低血圧、発熱、腕、脚、手および足の腫脹、嘔吐、疲労、息切れ、出血、肺の感染、胃（腹部）の痛み、筋肉または背部の痛み、咳嗽、ならびに咽喉痛などです。

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。

上記は、ベネトクラクスによって生じる可能性がある副作用をすべて示したものではありません。詳細については、担当の医療従事者か薬剤師にお尋ねください。

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 <http://www.fda.gov/medwatch> にアクセスするか、1-800-FDA-1088 に電話してください。

薬剤の購入が経済的に難しい場合は、www.medicineassistancetool.org に問い合わせで支援を受けてください。

米国でのベネトクラクスの処方情報（投薬ガイドを含む）の全文は[こちら](#)でご確認いただけます。

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添付文書を参照してください。

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。現在アッヴィ



のがん分野のポートフォリオは、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、300 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、免疫疾患、がん、ウイルスおよび神経疾患の 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。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 2018 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. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152.
 2. American Cancer Society (2018). Typical Treatment of Most Types of Acute Myeloid Leukemia (Except Acute Promyelocytic M3). <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/typical-treatment-of-aml.html>.



3. Clinicaltrials.gov. NCT03069352: A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03069352>. Accessed February 28, 2020.
4. American Cancer Society (2018). What is Acute Myeloid Leukemia (AML)? <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/what-is-aml.html>
5. Pettit, K and Odenike, O. Defining and Treating Older Adults with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Therapies. *Front Oncol.* 2015; 5:250.
6. National Cancer Institute (2018). Acute Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
7. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.