

本資料は、米国アッヴィ社が 2019 年 3 月 19 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、2019 年 3 月 29 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

2019 年 3 月 29 日

アッヴィ、ベネトクラスの多発性骨髄腫プログラムに関する最新情報を発表

イリノイ州ノースシカゴ、2019 年 3 月 19 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、多発性骨髄腫の治験薬としてベネトクラスを評価するすべての臨床試験に対し、米国食品医薬品局(FDA)が部分的な実施保留命令を指示したことを発表しました。この部分的な実施保留命令は、再発／難治性の多発性骨髄腫を対象に進行中の第 III 相 BELLINI 試験(M14-031)で得られたデータを評価し、本試験におけるベネトクラス群での死亡率がプラセボ群よりも高いことが示された結果によるものです。この措置を受け、さらなるデータの解析が終了するまで、多発性骨髄腫を対象としたベネトクラスの試験に新たな患者さんの登録はしないことを決定しました。試験に登録後、治療の効果が得られている患者さんは、担当医師と相談したうえで治療を継続することができます。

今回の措置は、慢性リンパ性白血病(CLL)や急性骨髄性白血病(AML)など、既に承認されているベネトクラスの適応症に影響を及ぼすものではなく、多発性骨髄腫を対象とした臨床試験のみに適用されます。アッヴィは、既承認の適応症におけるベネトクラスのベネフィット／リスクのプロファイルに対し、これまでと同様に確信をもっています。

アッヴィのバイスチェアマン兼プレジデントのマイケル・セヴェリーノ医師(M.D.)は、次のように述べています。「私たちは患者さんの安全を第一に考えており、BELLINI 試験で得られた結果を徹底的に解析しています。引き続き FDA および世界各国の規制当局と協力し、多発性骨髄腫プログラムにおいて進むべき適切な次のステップを決定する予定です。アッヴィは、血液がんの標準治療に大きな進化をもたらす可能性のあるベネトクラスや他の治療法の研究開発に今後も取り組んでまいります」

アッヴィは、多発性骨髄腫の治療薬としてベネトクラスを評価する試験に参加している治験医師にこの結果を報告しており、ベネトクラスの効果が得られていると考えられる患者さんや投与継続を選択する患者さん一人一人にとって、適切かつ最善の利益となるよう、治験医師と協力していきます。追加解析は進行中で、データは査読付きの学術誌に掲載されるか、もしくは今後開催される学会で発表の予定です。



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。

BELLINI 試験について

BELLINI 試験は、1～3 のレジメン治療歴があり、プロテアソーム阻害剤による効果がある、もしくは投与歴がない、再発または難治性の多発性骨髄腫患者さんを対象に、ボルテゾミブおよびデキサメタゾンに加えベネトクラクスまたはプラセボを併用投与する多施設共同無作為化二重盲検試験です¹。BELLINI 試験は主要評価項目である無増悪生存期間を達成しました[22.4 カ月 vs. 11.5 カ月、ハザード比 (HR) 0.63、95%信頼区間 (CI) : 0.44～0.90]。また、ベネトクラクス群ではプラセボ群と比較して全奏効率 (82% vs. 68%) および非常によい部分奏効 (very good partial response) 以上の奏効率 (59% vs. 36%) で統計的に有意な改善が確認されました。

多発性骨髄腫の治療でベネトクラクスの投与を受けている場合は、すぐに担当医師に相談してください。医療関連の質問については、1-800-633-9110 に電話してください。

FDA による第 III 相 BELLINI 試験の評価の内容には、以下の安全性に関する最新情報が含まれました。

- あらかじめ計画されていた主要評価項目および重要な副次評価項目の解析では、ベネトクラクス群で 194 例中 41 例 (21.1%) が死亡、そのうち 13 例 (6.7%) が治療関連死でした (HR 2.03、95%CI: 1.042～3.945)。ベネトクラクス群における治療関連死 13 例のうち 8 例は、治験医師によって感染に起因するものと判断されました。また、半数以上が治療抵抗性または病勢進行が認められた患者さんでした。
- プラセボ群では、97 例中 11 例 (11.3%) が死亡し、そのうち 1 例 (1.0%) が治験薬投与中の死亡 (治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡) でした。
- 重度 (グレード 3～5) の毒性 (ベネトクラクス群 86.5% vs. プラセボ群 87.5%) および重篤な有害事象 (48.2% vs. 50.0%) の発現率は 2 群間で同程度でした。感染 (器官別大分類「感染症および寄生虫症」) の発現率は、ベネトクラクス群で 79.8%、プラセボ群で 77.1% でした。肺炎の発現率は、ベネトクラクス群で 20.7%、プラセボ群で 15.6% でした。
- 重篤な有害事象として感染が報告された患者さんの割合は、ベネトクラクス群で 28.0%、プラセボ群では 27.1% でした。重篤な有害事象として肺炎が報告された患者さんの割合は、ベネトクラクス群で 14.0%、プラセボ群で 12.5% でした。ベネトクラクス群で特定された、病勢進行に関連しない死亡の主な死因は、敗血症、肺炎および心停止でした。

多発性骨髄腫を対象にベネトクラクスを評価する進行中のすべての試験で、効果が得られている患者さんについては、個々の患者さんと医師の合意のもとで治療を継続することができます。



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²。

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。多発性骨髄腫の治療薬としてはいずれの国においても規制当局の承認を取得していません。アッヴィは現在、ロシュ社と共同で、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。

ベネトクラクスの米国における使用および重要な安全性情報²

使用

ベネトクラクスは処方薬です。本剤の適応は以下のとおりです。

- 染色体 17p 欠失の有無を問わず 1 つ以上のレジメンの治療歴がある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) 患者さんの治療
- 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妨げる医学的状態にある

ベネトクラクスの小児に対する安全性および有効性は確立されていません。

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、ベネトクラスの投与開始前に検査を行い、TLS を引き起こすリスクがあるかを調べます。TLS のリスクを低減させるため、ベネトクラスの投与開始前および投与中に別の薬剤の投与を受けていただきます。補液の静脈内投与が必要になることもあります。また、ベネトクラスの投与開始時および投与中に、TLS について調べるため、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 になるリスクを低減させるため、ベネトクラスを服用するときは水分を多くとること。

ベネトクラス初回投与の 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。

副作用がみられた場合、担当の医療従事者はベネトクラ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、ベネトクラ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 日間は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行います。ベネトクラクス投与期間中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。

CLL 患者さんに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。

CLL 患者さんまたは SLL 患者さんに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。

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、胃痛(腹痛)、筋肉痛、背部痛、咳嗽、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。

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。詳細については、担当の医療従事者または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> (<https://c212.net/c/link/?t=0&l=en&o=2405242-1&h=2760686123&u=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedwatch&a=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedwatch>) から、または 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.pparx.org

(<https://c212.net/c/link/?t=0&l=en&o=2405242-1&h=4075583614&u=http%3A%2F%2Fwww.pparx.org%2F&a=www.pparx.org>) に問い合わせを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) の全文は以下

(https://c212.net/c/link/?t=0&l=en&o=2405242-1&h=1504878373&u=http%3A%2F%2Fwww.rxabbvie.com%2Fpdf%2Fvenclexta.pdf%3F_ga%3D2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110&a=here) 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添付文書を参照してください。

ベネトクラクスの欧州における重要な安全性情報³

ベネトクラクスの適応症

ベネトクラクスとリツキシマブ (遺伝子組換え) の併用療法の適応は、1 つ以上のレジメンの治療歴がある成人の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者さんの治療です。

ベネトクラクス単剤療法の適応は、以下に該当する CLL 患者さんの治療です。

- 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り、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められる成人患者さん、または
- 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



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)との併用療法の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。単剤療法の試験で、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)併用療法またはベネトクラスの単剤療法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 TLS でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(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%、ベネトクラスの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)併用療法を受けた患者さんのうち副作用により用量調節が行われた患者さんは 15%、ベネトクラスの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)併用療法を受けた患者さんのうち、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 未満)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 未満)、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、ベネトクラ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。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。

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。ベネトクラスの製品情報概要(SmPC)の全文については、www.ema.europa.eu (<https://c212.net/c/link/?t=0&l=en&o=2405242-1&h=647266686&u=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2F&a=www.ema.europa.eu>)をご覧ください。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。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> (<https://c212.net/c/link/?t=0&l=en&o=2405242-1&h=2911987093&u=https%3A%2F%2Fwww.abbvie.com%2Four-science%2Ftherapeutic-focusareas%2Foncology.html&a=http%3A%2F%2Fwww.abbvie.com%2Foncology>)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 Clinicaltrials.gov (2018). NCT02755597: A study evaluating venetoclax (ABT-199) in multiple myeloma subjects who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. Accessed March 2019.
 - 2 VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.
 - 3 Summary of Product Characteristics for VENCLYXTO (venetoclax). Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG