

PRESS RELEASE

2019年9月20日

アッヴィ、「ベネクレスタ®」(ベネトクラクス)について、再発／難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)および小リンパ球性リンパ腫(SLL)の治療薬として、日本における製造販売承認を取得

- ベネクレスタ®は、アポトーシスの過程を回復させるために BCL-2 を標的とする経口薬で、再発／難治性の CLL および SLL 患者さんに対して従来の殺細胞性の化学療法を含まない新たな治療選択肢
- ベネクレスタ®の有効性および安全性を評価した国内第 I / II 相試験および、MURANO 第 III 相試験データに裏付けられた承認
- MURANO 第 III 相試験の結果では、24 カ月の固定投与期間で優れた無増悪生存期間を示し、奏効率の高さとともに微小残存病変(MRD)陰性を達成

アッヴィ合同会社(本社:東京都港区、社長:ジェームス・フェリシアーノ)は本日、経口 BCL-2 阻害薬ベネクレスタ®(ベネトクラクス)について、再発／難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)および小リンパ球性リンパ腫(SLL)治療薬として製造販売承認を取得しました。ベネクレスタ®は BCL-2 と呼ばれる体内の特定タンパク質を標的とする経口 BCL-2 阻害剤で、がん細胞で失われてしまったアポトーシスというがん細胞の自然死または自己破壊の過程を回復させる作用があります¹。今回の承認は、国内第 I / II 相試験²および、21 カ国、389 人の再発／難治性 CLL 患者さんを対象とした MURANO 第 III 相臨床試験データに基づいています。本承認により、ベネクレスタ®は再発／難治性の CLL および SLL 患者さんに対して、従来の殺細胞性の化学療法を含まない、新たな治療選択肢となります¹。

CLL は一般的に緩徐な経過を示し、予後不良因子を有する CLL 患者さんを除き、標準治療により初回奏効が高い割合で認められますが、その後の再発は避けられません³。後続の治療により奏効が導かれることもありますが、奏効率は順次低下し、奏効期間も短くなります。17 番染色体の短腕欠失(17p 欠失)またはがん抑制遺伝子 TP53 に変異を持つ CLL 患者さんは予後不良であることが知られています^{4,5}。

近畿大学 医学部 血液・膠原病内科 教授の松村 到先生は次のように述べています。
「CLL に対する治療薬は、国内では海外に比べると選択肢が少なく、既存治療に対して再発／難治性を示す患者さん、特に既存治療では効果不十分な染色体 17p 欠失を有する患者さんには新



たな治療薬の登場が待たれていました。ベネトクラクスは、これまでの薬剤とは全く異なる作用機序を有する新規薬剤で、再発／難治性の CLL および SLL 患者さんにおいて、一定期間の治療によって無増悪生存期間を延長することが示されています。また、一部の患者さんにおいて微小残存病変(MRD)を陰性化することから、今後、ドラッグオフを視野に入れた新たな治療選択肢となることを期待しています」

MURANO 試験は多施設無作為化非盲検国際共同試験で、再発／難治性 CLL 患者さんにおいて、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群と、標準治療のひとつである化学免疫療法の本ダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用群を比較しています⁶。

主要評価項目である無増悪生存期間において、24カ月の固定投与期間終了後のベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群の本ダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)併用群に対する優越性が検証され、層別ハザード比:0.17(95%CI:0.11-0.25)との結果となりました⁶。有効性副次評価項目では、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組み換え)併用投与群において全奏効率 92.3%を達成し、末梢血 MRD 陰性率 62.4%を達成しました⁶。

MRD 陰性(uMRD: undetectable)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⁷。

より詳細な情報は、www.clinicaltrials.govにてご覧いただけます。

日本におけるベネクレクスタ®(ベネトクラクス)について

効能・効果

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)

用法・用量

通常、成人にはベネトクラクスとして、用量漸増期は第 1 週目に 20mg、第 2 週目に 50mg、第 3 週目に 100mg、第 4 週目に 200mg、第 5 週目に 400mg をそれぞれ 1 日 1 回、7 日間食後に経口投与する。その後の維持投与期は、400mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

重要な安全性情報

警告:

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、特に本剤投与開始及び増量後 1~2 日に多く認められている。本剤の投与開始前及び休薬後の再開前に腫瘍量に基づく腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、リスクに応じた予防措置を適切に行うこと。



禁忌:

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者、用量漸増期における強い CYP3A4 阻害剤(リトナビル、クラリスロマイシン、イトコナゾール、ボリコナゾール、コビシスタット含有製剤)を投与中の患者

重要な基本的注意:

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、以下の点に注意すること

- 本剤投与開始前に血液検査(カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン)を行い、電解質異常のある場合は本剤投与開始に先立ち補正を行うこと
- 本剤投与開始前から、高尿酸血症治療剤の投与を行うこと
- 本剤投与開始前に、X線(CT検査)等による腫瘍量の評価により、腫瘍崩壊症候群のリスク評価を行い、本剤投与開始前及び用量漸増期には、腫瘍量に応じて対応すること。なお、具体的な方法、検査頻度等は患者の状態を考慮して判断すること
- 本剤投与開始後、2週間以上休薬した後に再開する場合には、本剤投与開始前及び用量漸増期と同様の腫瘍崩壊症候群のリスク評価及び予防措置を行うこと
- 維持投与期においては、定期的に血液検査(カリウム、カルシウム、リン、尿酸、クレアチニン)を行うこと

副作用:

重大な副作用として、腫瘍崩壊症候群(3.0%)、好中球減少(57.5%)、貧血(7.0%)、血小板減少症(8.0%)、発熱性好中球減少症(3.5%)、肺炎(3.0%)、敗血症(0.5%)等があらわれることがある。

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](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) や [Instagram](https://www.instagram.com/abbvie) でも情報を公開しています。

日本においては、1,000人を超える社員が、医療用医薬品の開発、輸入、製造販売に従事しています。自己免疫疾患、新生児、肝疾患、神経疾患、がんの各領域を中心に、患者さんの生活に大きく貢献できることを願っています。詳しくは、www.abbvie.co.jpをご覧ください。



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. [Venclaxta (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.]
 2. www.clinicaltrials.gov (NCT02265731)
 3. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Sep; 11(9): 1379-90
 4. Stilgenbauer S and Zenz T. Understanding and managing ultrahigh-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hemat Educ Program* 2010; 481-8.
 5. Zenz T, Benner A, Doehner H, et al. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle* 2008; 7(24):3810-4.
 6. 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.
 7. Hallek M, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760.