

ベネトクラクスについては、国内において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)および急性骨髄性白血病の治療薬として承認されていますが、本文中に記載のある再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫(MCL)の適応症は承認されていません。

## PRESS RELEASE

2024年7月12日

### アヅヴィ、国内でのベネトクラクスについて、再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫(MCL)に対する適応追加承認を申請

- マンツル細胞リンパ腫(Mantle Cell Lymphoma: MCL)は高齢者に多く発症し、約 90% の患者さんが初発時において進行期にあり、その多くは再発又は再燃に至る<sup>1</sup>
- 再発又は難治性の MCL 患者さんを対象とした海外第 III 相試験と国内第 II 相試験のデータから得られた結果に基づく申請
- ベネトクラクスは、これまで日本において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)および急性骨髄性白血病の適応症に対する治療薬として承認取得

アヅヴィ合同会社(本社:東京都港区、社長:ジェームス・フェリシアーノ)は、本日、ベネトクラクスについて、国内における再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫(Mantle Cell Lymphoma: MCL)に対する適応追加承認を申請しました。ベネトクラクスは、B 細胞リンパ腫 2(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。日本においてベネトクラクスは、2019 年 9 月に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)の適応症に対する治療薬として、製造販売承認を取得しています。2020 年 6 月には、急性骨髄性白血病(AML)に対する希少疾病用医薬品指定を厚生労働省より取得し、2021 年 3 月に AML の適応症に対する治療

薬として製造販売承認を取得しています。また、2024年6月19日には、再発又は難治性のMCLに対する希少疾病用医薬品指定を厚生労働省より取得しました。

今回の申請は、ベネトクラクスについて実施された海外第III相試験(SYMPATICO試験)<sup>2</sup>および国内第II相試験(M20-075試験)<sup>3</sup>の結果に基づいています。

■ 海外第III相試験(SYMPATICO試験)<sup>2</sup>

再発又は難治性のMCL患者さん(267名)を対象に、ベネトクラクスおよびイブルチニブの併用療法をプラセボおよびイブルチニブの併用療法と比較するランダム化二重盲検第III相試験です。本試験概要は [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)(NCT03112174)をご覧ください。

■ 国内第II相試験(M20-075試験)<sup>3</sup>

再発又は難治性のMCLの日本人患者さん(13名)を対象に、ベネトクラクスおよびイブルチニブを併用投与した国内第II相試験です。本試験結果は <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>(M20-075)にてご覧ください。

MCLは悪性リンパ腫の非ホジキンリンパ腫(NHL)に分類され、リンパ節のマントル帯に由来するBリンパ球(白血球の一種)ががん化するB細胞リンパ腫の1つです。現在、欧米ではNHL症例全体の約6-9%で<sup>4,5</sup>、増加傾向にあります。日本国内ではNHL症例全体の約3%で<sup>6</sup>、MCL患者数は約2,000人と報告されています<sup>7</sup>。60歳代半ばの患者さんで多く発症し、男女比では女性よりも男性に多いとされています。約90%の患者さんは、初発時に病期III期又はIV期の進行期にあります<sup>1</sup>。また、多くの場合、MCLの初回治療後、高齢者では2-3年、若齢者では約5年で再発又は再燃に至ると報告されています<sup>8</sup>。

現在、日本ではMCLに対する標準治療は確立されていません<sup>9</sup>。自家造血幹細胞移植治療に適応のある患者さんは、強化型化学療法後に自家造血幹細胞移植を行うことを推奨されていますが、大部分のMCL患者さんは高齢であり、強化型化学療法が適応とならないことが多いのが現状です。強化型化学療法が困難なMCL患者さんにおいては、推奨された複数の初期治療法がある一方で、これらの初期治療では高い全奏効率を示すことがあっても、大部分の患者さんは最終的には再発します<sup>10</sup>。再

発した場合、化学療法の効果は薬剤に関係なく一次治療の効果より劣るほか、急速な進行が認められ得るため<sup>11</sup>、良好な忍容性を維持しつつ再発又は難治性の MCL 患者さんの予後の改善を目指す新たな治療法の開発が求められています。

日本での再発又は難治性の MCL に対するベネトクラスの適応症については、現在開発中であり、その安全性および有効性は確立されていません。

### ベネトクラスについて

ベネトクラスは、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。一部の血液がんでは、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。ベネトクラスは、BCL-2 タンパク質を標的とし、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。これらの企業が共同で BCL-2 研究に取り組んでおり、種々の血液がんおよび他のがんを対象に、複数の臨床試験でベネトクラスを評価しています。ベネトクラスは、米国を含め 80 を超える国で承認されています。

### がん分野におけるアッヴィについて

アッヴィでは、治療困難ながんと向き合う患者さんのために標準治療の変革に取り組んでいます。血液がんおよび固形がんの幅広いがん種に対する治験薬の開発を積極的に推進しています。私たちは、がん細胞の増殖を阻害したり、排除したりする分子標的治療薬の創製に注力しています。抗体薬物複合体(ADC)、がん免疫療法、二重特異性抗体、CAR-T プラットフォームなど、さまざまな標的治療手段を通じてこれを実現しています。献身的で経験豊富な当社のチームは、革新的なパートナーと協力し、画期的新薬となり得る製品の開発促進に努めています。現在、当社の幅広いオンコロジーポートフォリオは、さまざまな血液がんおよび固形がんに対する既承認薬および治験薬で構成されています。当社は、世界で最も罹患者が多く、また最も消耗性が高いがん種に対し、20 種類を超える治験薬を複

数の臨床試験で評価しています。当社の事業の目的は、人々の人生を豊かにすることです。そのため、患者さんが当社のがん治療薬にアクセスすることができるよう、ソリューションの探求にも取り組んでいます。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

アッヴィのミッションは現在の深刻な健康課題を解決する革新的な医薬品の創製と提供、そして未来に向けて医療上の困難な課題に挑むことです。一人ひとりの人生を豊かなものにするため次の主要領域に取り組んでいます。免疫疾患、がん、精神・神経疾患、アイケア、さらに美容医療関連のアラガン・エステティクスポートフォリオの製品・サービスです。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。Facebook、Instagram、X(旧 Twitter)やYouTubeやLinkedInでも情報を公開しています。

日本においては主に、免疫疾患、肝疾患、精神・神経疾患、がん、アイケアの領域、さらに美容医療関連のアラガン・エステティクスのポートフォリオで、製品の開発と提供に取り組んでいます。アッヴィの詳細については、[www.abbvie.co.jp](http://www.abbvie.co.jp) をご覧ください。FacebookやYouTubeでも情報を公開しています。

- 
1. 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン([http://www.jsco-cpg.jp/guideline/12\\_2.html](http://www.jsco-cpg.jp/guideline/12_2.html))
  2. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov:  
Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO)  
(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03112174>)
  3. Phase 2 study of ibrutinib plus venetoclax in Japanese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Int J Clin Oncol.2024 Feb;29(2): 232-240.
  4. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008;113(4):791-8.
  5. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3: iii83-iii92.
  6. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologist. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan. Incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000;50(9):696-702.
  7. 「政府統計の総合窓口(e-Stat)」。統計で見る日本.患者調査 令和2年度患者調査 確定数 全国編 閲覧(報告書非掲載表), 閲覧第 119 表 総患者数, 傷病基本分類別, <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002720>

8. Mubarak Al-Mansour. Treatment Landscape of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Update Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(11):1019-31.
9. 日本血液学会血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版 ([http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2\\_4.html](http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_4.html))
10. Parrot M, Rule S, Kelleher M, et al. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(1):13-25. e6.
11. Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma. Hematol Oncol. 2019;37 Suppl 1:66-9.