

治験結果の概要



多発性骨髄腫の患者さんを対象に、ボルテゾミブおよびデキサメタゾン併用投与に加えてベネトクラクスを投与した場合の有効性と安全性を調べる治験

概要

- 多発性骨髄腫（MM）は、骨髄（骨の中にあるスポンジ状の組織）中の形質細胞（白血球の一種）のがんです。
- MM の症状には、食欲不振、骨の痛み、疲労、発熱などがあります。症状は患者さんごとに異なり、中には症状が一切ない方もいます。
- 治療法はありますが、すべての患者さんに効果がある訳ではなく、時間の経過とともに効果がなくなることもあります。
- この治験で医師は、前回の治療で改善しなかった、または再発した MM 患者さんを対象に、ボルテゾミブ（BTZ）およびデキサメタゾン（DEX）の併用投与に加えて、ベネトクラクスまたはプラセボ（治験薬と見た目は同じで有効成分が含まれていないもの）を投与した場合について検討しました。
- この治験は、2016 年 7 月から 2022 年 8 月までの期間、16 か国で実施されました。
- この治験の主な目的は、MM の患者さんを対象として、ベネトクラクス + BTZ + DEX 投与とプラセボ + BTZ + DEX 投与を比較検討することでした。
- 治療効果は無増悪生存期間（PFS）の長さにより判定しました。PFS とは、治験治療を受けた後に、MM が悪化するまでの期間、または患者さんがお亡くなりになるまでの期間を指しています。
- PFS の判定は、身体検査、尿検査、血液検査および骨髄生検（検査のために身体から採取される組織片）に基づいて、独立した評価者が行いました。
- この治験では、ベネトクラクス + BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの PFS が、プラセボ + BTZ + DEX 投与を受けた患者さんと比較して長くなることが示されました。
- この治験では、患者さんの 96.9% に副作用が認められました。副作用とは、少なくともこの治験治療に関連している可能性があるとして治験担当医師が考える、好ましくないまたは意図しない症状です。
- 最もよく見られた副作用は、下痢、末梢性ニューロパチー（手足の痛みやしびれを引き起こす神経の損傷）、血小板減少症（血液中で出血を止める役割を担っている血小板の大幅な減少）でした。
- 様々な症状を有する患者さんを対象とした、ベネトクラクスの将来的な治験が計画されています。
- あなたがこの治験に参加された患者さんで、ご自身の治療についてお聞きになりたい点がありましたら、担当の治験実施医療機関の医師またはスタッフにお問い合わせください。

1. この治験に関する全般的な情報

1.1. なぜこの治験を実施したのですか。



多発性骨髄腫（MM）は、骨髄（骨の中にあるスポンジ状の組織）中の形質細胞（白血球の一種）のがんです。アフリカ系アメリカ人の MM 発現率は、他の集団の 2 倍を超えていますが、その理由は明らかにされていません。

MM の症状には、食欲不振、骨の痛み、疲労、発熱などがあります。症状は患者さんごとに異なり、中には症状が一切ない方もいます。

多くの患者さんは最初の治療で改善しますが、再発する可能性や、治療による改善が持続しない可能性もあります。そのため、わたしたちは MM の患者さんを治療するための別の薬を探しています。

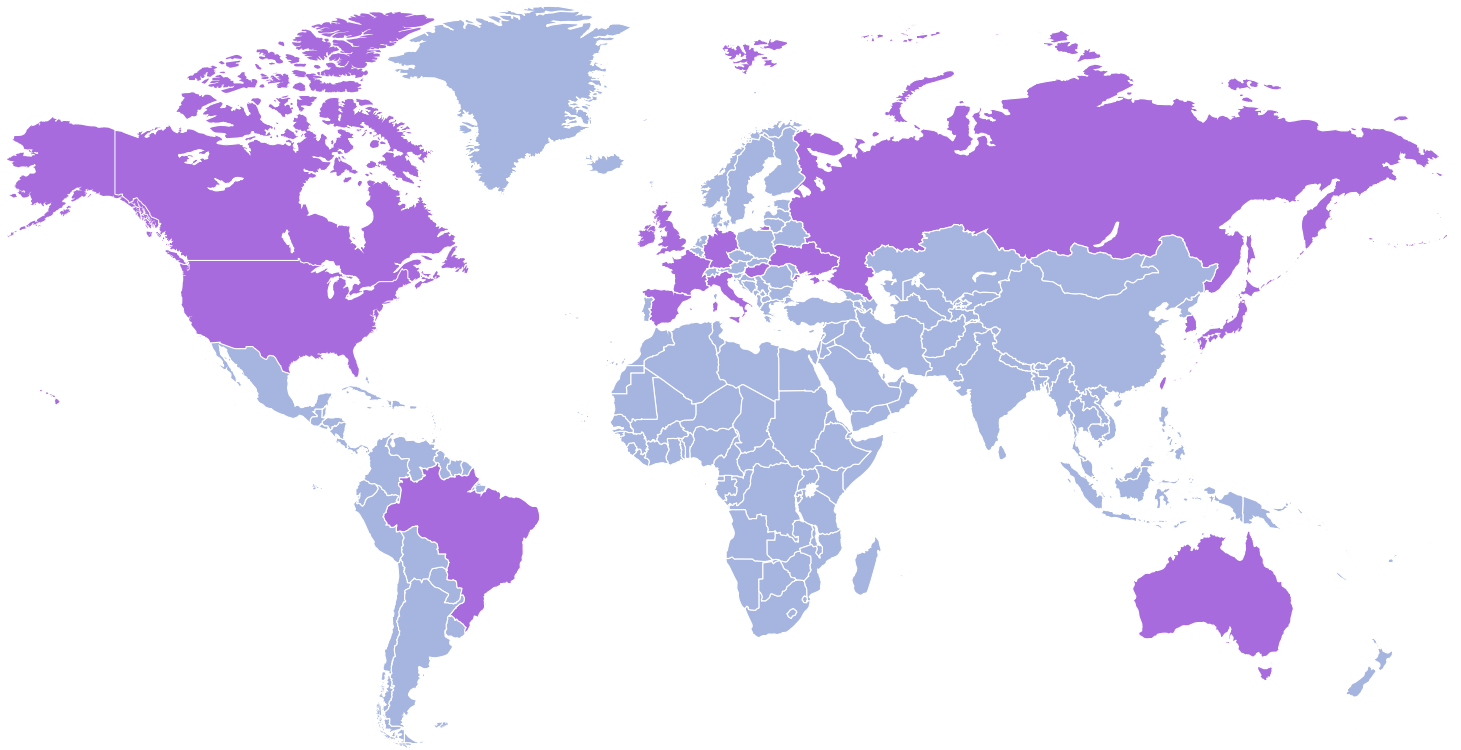
ベネトクラクスは、B 細胞性リンパ腫 -2 ファミリータンパク質阻害剤（BCL-2 阻害剤）として作用する薬剤の一種です。BCL-2 タンパク質は、体内にある特殊なタンパク質で、がん細胞の生存を助けます。ベネトクラクスは BCL-2 タンパク質の作用を阻害し、これによりがん細胞を弱体化させ、最終的にがん細胞を死滅させます。

この治験は、第 III 相、二重盲検、無作為化試験として計画されました。

- **第 III 相試験**とは、特定の症状または病気を有する多数の患者さんを対象に期待される新たな治療について調べます。治験担当医師はこの第 III 相試験で、MM の患者さんを対象として、BTZ と DEX の併用投与に加えてベネトクラクスを投与した場合とプラセボを投与した場合を比較しました。また、治験治療を受けた後に患者さんに発現した可能性があるすべての副作用を調べました。
- **副作用**とは、治験中に患者さんが経験した好ましくない、または望ましくない症状であり、治験担当医師によって治験治療に関連すると判断されたものです。
- この治験は**二重盲検**でした。つまり、患者さん、治験担当医師、および PFS の結果を判定する評価者のいずれにも、患者さんがどの治験治療を受けているかが知らされませんでした。これにより確実に治験結果が影響を受けないようにすることができます。
- コンピュータプログラムにより患者さんを無作為に（偶然に）2 つのグループのうちの 1 つのグループに割り振りました。この方法は「**無作為割り付け**」と呼ばれ、各グループをできるだけ類似させ、グループ間での差を減らすことができます。無作為割り付けをすることで、各治療の結果をできるだけ正確に比較することができます。

1.2. 治験はいつどこで実施されましたか。

この治験は、2016年7月から2022年8月にかけて以下の国で実施されました。オーストラリア、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、日本、韓国、ロシア、スペイン、台湾、ウクライナ、英国および米国。



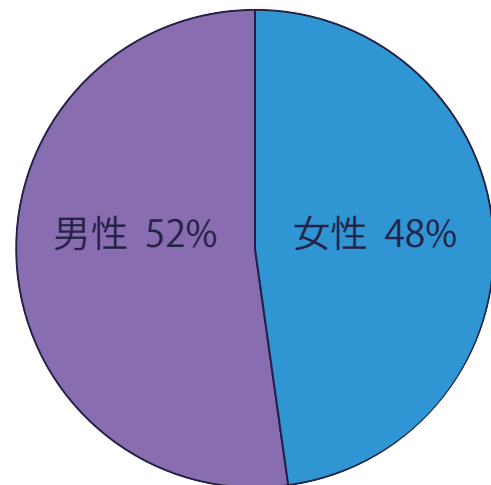
2. どのような患者さんがこの治験に参加しましたか。

合計 291 名の患者さんがこの治験に参加し、289 名が治療を受けました。

この治験の参加対象は、MM を有し、前回の治療後に再発または悪化した患者さんでした。

この治験には女性（48%）よりも男性（52%）が多く参加しました。患者さんの年齢は 36 ～ 87 歳で、平均年齢は 66 歳でした。

患者さんの大半は白人（65%）であり、またヒスパニック系またはラテン系以外（89%）でした。



3. どのような薬を治験で調べたのですか。

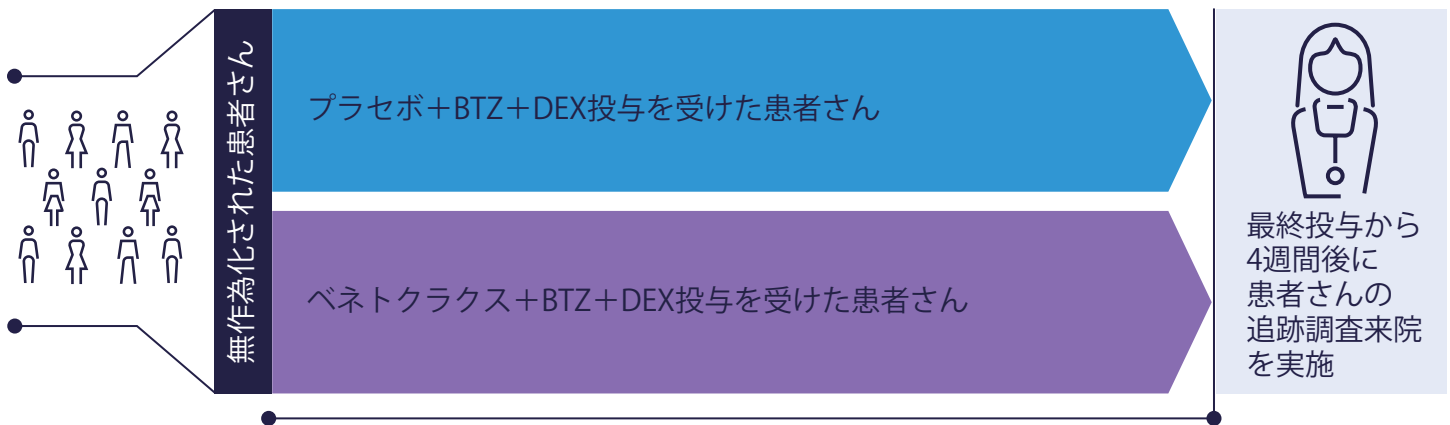
この治験で使用された薬はベネトクラクス、ボルテゾミブ (BTZ) およびデキサメタゾン (DEX) でした。この治験にはベネトクラクスのプラセボも含まれました。ベネトクラクス、DEX およびプラセボは経口薬として、BTZ は皮下注射または静脈内注射として投与しました。

患者さんは治験開始時に、ベネトクラクス + BTZ + DEX 投与またはプラセボ + BTZ + DEX 投与のいずれかに無作為に割り付けられました。患者さんは、MM が悪化するまで治験治療を受けることができました。

治験期間中を通して、治験担当医師と患者さんのどちらも、患者さんが受けた治療を知らませんでした。PFS の結果は、治験終了時に独立した評価者が確認しました。

治験期間中は、治験治療の効果を確認するため、治験担当医師が患者さんを診察しました。

治験がどのように行われたかを下の図に示します。



4. どのような副作用がありましたか。

副作用とは、少なくともこの治験治療に関連している可能性があるとして治験担当医師が考える望ましくない医学的事象です。

死亡に至る、生命を脅かす、患者さんが入院する、患者さんが長期入院する、または長期間続く障害を引き起こすような副作用を、重篤と定義します。

- プラセボ+ BTX + DEX 投与を受けた患者さんの 17.7% (17 名)、ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの 31.6% (61 名) において、治験期間中に重篤な副作用が認められました。
- プラセボ+ BTX + DEX 投与を受けた患者さんの 11.5% (11 名)、ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの 25.4% (49 名) が、治験期間中の副作用により治験治療を中止しました。
- 治験期間中、プラセボ+ BTX + DEX 投与を受けた患者さんでは報告されませんでした。ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの 2.1% (4 名) が重篤な副作用 (原因不明の死亡、肺炎、多臓器機能不全症候群および敗血症性ショック) により死亡しました。

この治験で患者さんに認められた重篤な副作用、患者さんが治験治療を中止するに至った副作用、および死亡に至った副作用についての情報を下の表に示します。

	プラセボ+ BTZ + DEX (96 名)	ベネトクラクス+ BTZ + DEX (193 名)
重篤な副作用が認められた患者数	17 名 (患者さんの 17.7%)	61 名 (患者さんの 31.6%)
重篤な副作用		
肺炎 (肺感染の一種)	6 名 (6.3%)	19 名 (9.8%)
起立性低血圧 (起立時の血圧低下)	2 名 (2.1%)	5 名 (2.6%)
下気道感染 (肺および気道の感染)	3 名 (3.1%)	2 名 (1.0%)
白内障 (眼の水晶体が濁る)	2 名 (2.1%)	2 名 (1.0%)
便秘	1 名 (1.0%)	2 名 (1.0%)
発熱性好中球減少症 (白血球減少による発熱)	0 名 (0.0%)	3 名 (1.6%)
失神 (気絶、意識を失う)	0 名 (0.0%)	3 名 (1.6%)
下痢	1 名 (1.0%)	1 名 (0.5%)
イレウス (腸が塞がれ、食物や老廃物を体外に移動させることができない)	1 名 (1.0%)	1 名 (0.5%)
インフルエンザ	1 名 (1.0%)	1 名 (0.5%)

	プラセボ+ BTZ + DEX (96名)	ベネトクラクス+ BTZ + DEX (193名)
重篤な副作用が認められた患者数	17名 (患者さんの 17.7%)	61名 (患者さんの 31.6%)
重篤な副作用		
带状疱疹 (ウイルスによって引き起こされる、痛みを伴う水疱性発疹)	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
インフルエンザ肺炎 (インフルエンザによる肺感染)	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
風邪	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
上気道感染 (鼻、喉および肺の感染)	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
脱水症状 (体から大量に水分が失われた状態)	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
筋力低下	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
自律神経ニューロパチー (心拍数、血圧、発汗などの身体機能を制御する神経の損傷)	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
息切れ	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)
低血圧	0名 (0.0%)	2名 (1.0%)

	プラセボ+ BTZ + DEX (96名)	ベネトクラクス+ BTZ + DEX (193名)
各グループの1名の患者さんに、さらに重篤な副作用が発現しました。	1名 (1.0%)	1名 (0.5%)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD とも呼ばれる、呼吸困難を引き起こす肺疾患)、大腿骨骨折 (大腿骨の骨折)、肺炎球菌性肺炎 (細菌による肺感染)、血小板減少症 (血液中での出血を止める役割を担っている血小板の大幅な減少)、中毒性心筋症 (心臓の炎症、通常は薬剤が原因)、感染による慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の悪化

貧血 (赤血球数減少)、心房細動 (不規則な、速い心拍)、異型肺炎 (典型的な肺炎とは異なる細菌によって引き起こされる肺感染症)、細菌性肺炎 (細菌による肺感染)、蜂巣炎 (発赤、腫れおよび痛みを生じる皮膚感染症)、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 (関節に結晶が蓄積する関節炎の一種)、錯乱状態 (思考の錯乱や周囲に対する認識の欠如を引き起こす精神障害)、糖尿病 (血糖値が非常に高くなる疾患)、心内膜炎 (心臓内膜の感染)、転倒 (患者さんの転倒)、心不全 (心臓が十分な血液を送り出すことができない)、B型肝炎再活性化 (血中B型肝炎ウイルス量の突然の増加)、高血糖 (血糖値が高い)、血中のC反応性タンパクの増加 (体内に炎症があることを意味する場合がある)、消化不良 (食後の痛み、ガス、胸やけまたは不快感)、腸閉塞 (腸の閉塞)、偽性腸閉塞 (腸の筋肉が食物や老廃物を体外に移動させることができない)、リステリア症 (細菌汚染された食物の摂取による感染)、多臓器障害 (3つ以上の臓器が正常に機能しない状態)、鼻出血、顎骨壊死 (血流不足による骨組織の死亡)、歯周炎 (歯の周囲の軟部組織を損傷する歯肉感染)、末梢性ニューロパチー (手足の痛みやしびれを引き起こす神経の損傷)、ニューモシチス肺炎 (真菌による肺感染)、肺臓炎 (肺の腫れによる呼吸困難または胸の鋭い痛み)、肺塞栓症 (肺の血栓)、敗血症性ショック (臓器不全の原因となりうる危険な低血圧)、レンサ球菌性菌血症 (細菌による感染症)、疲労、原因不明の死亡、尿路感染症 (UTI とも呼ばれる、腎臓および/または膀胱の感染)、嘔吐

	プラセボ+ BTZ + DEX (96名)	ベネトクラクス+ BTZ + DEX (193名)
関連のある副作用によって 治験治療を中止した患者数	11名 (11.5%)	49名 (25.4%)
中止の理由	ミオパチー（筋力低下）、起立性低血圧、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー（手足の筋肉の動きを制御する神経の損傷）、末梢性感覚運動ニューロパチー（手足の痛み、しびれ、ピリピリ感、灼熱感を引き起こす神経損傷）、肺炎、疲労、中毒性心筋症	無力症（脱力感または活力の欠如）、心房細動、自律神経ニューロパチー、腹痛、錯乱状態、膀胱炎（膀胱の腫れ）、食欲減退、うつ病、下痢、発熱性好中球減少症、インフルエンザ、胃炎（胃内膜の炎症）、頭痛、多汗症（発汗過多）、感覚鈍麻（皮膚の部分的な感覚消失）、低ガンマグロブリン血症（免疫系が感染と闘う十分な抗体を産生できない場合）、低血圧、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（肝障害の徴候の可能性）、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（肝障害の徴候の可能性）、インフルエンザ肺炎、多臓器機能不全症候群、筋力低下、悪心、好中球減少症（感染と闘う能力に影響を及ぼす可能性のある、白血球の一種の大幅な減少）、起立性低血圧、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー（手足のピリピリ感や灼熱感を引き起こす神経損傷）、肺炎、右室機能不全（右心室が正常に機能しない状態）、敗血症性ショック、皮膚擦過傷（皮膚のひっかき傷または擦り傷）、顔の腫れ、失神、疲労、血小板減少症、不眠症（入眠困難、睡眠の持続困難、良質な睡眠の困難）、原因不明の死亡、上腹部痛、上気道感染
死亡に至った重篤な副作用の 件数	0名 (0.0%)	4名 (2.1%)

この治験中、患者さんの約 96.9% (280 名) に副作用が認められました。この治験でよく見られた (いずれかのグループで 15% 以上の患者さんに認められた) 副作用についての情報を以下の表に示します。最もよく見られた副作用は、下痢、末梢性ニューロパチー (手足の痛みやしびれを引き起こす神経の損傷)、血小板減少症 (血液中で出血を止める役割を担っている血小板の大幅な減少) でした。

	プラセボ+ BTZ + DEX (96 名)	ベネトクラクス+ BTZ + DEX (193 名)
1 件以上の副作用が認められた患者数	91 名 (患者さんの 94.8%)	189 名 (患者さんの 97.9%)
よく見られた副作用		
下痢	31 名 (32.3%)	89 名 (46.1%)
末梢性ニューロパチー (手足の痛みやしびれを引き起こす神経の損傷)	27 名 (28.1%)	57 名 (29.5%)
血小板減少症 (血液中で出血を止める役割を担っている血小板が大幅に減少)	34 名 (35.4%)	49 名 (25.4%)
疲労	26 名 (27.1%)	43 名 (22.3%)
悪心	15 名 (15.6%)	49 名 (25.4%)
不眠症 (入眠障害、睡眠の持続困難、良質な睡眠の困難)	23 名 (24.0%)	40 名 (20.7%)
好中球減少症 (感染と闘う能力に影響を及ぼす可能性のある、白血球の一種の大幅な減少)	7 名 (7.3%)	51 名 (26.2%)
末梢性感覚ニューロパチー (手足のピリピリ感や灼熱感を引き起こす神経損傷)	23 名 (24.0%)	36 名 (18.7%)
便秘	16 名 (16.7%)	41 名 (21.2%)
血小板数の減少 (血液中で出血を止める役割を担っている血小板のわずかな減少)	13 名 (13.5%)	32 名 (16.6%)
貧血 (赤血球の減少)	16 名 (16.7%)	29 名 (15.0%)
末梢性浮腫 (足、足首、太ももから下、および/または手のむくみ)	15 名 (15.6%)	29 名 (15.0%)

この治験における副作用の数と種類は、ベネトクラクスの他の治験や MM の患者さんでみられたものと同様でした。

5. 治験の全般的な結果はどうでしたか。

治験は計画通りに完了しました。この治験の主な目的は、MM の患者さんを対象として、ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与とプラセボ+ BTZ + DEX 投与を比較検討することでした。治療効果は無増悪生存期間（PFS）の長さにより判定しました。PFS とは、治験治療を受けた後、MM が悪化するまでの期間、または患者さんがお亡くなりになるまでの期間を指しています。

PFS の判定は、身体検査、尿検査、血液検査および骨髄生検（検査のために身体から採取される組織片）に基づいて、評価者が行いました。

この治験では、ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの PFS が、プラセボ+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんと比較して長くなることが示されました。しかし、ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんの全生存期間は、プラセボ+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さんと比較して長くはありませんでした。

治験期間中に MM の悪化が認められた、または何らかの原因により死亡した患者さんの割合は、以下のとおりです。

- プラセボ+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さん：60.8%
- ベネトクラクス+ BTZ + DEX 投与を受けた患者さん：47.4%

6. この治験が患者さんと研究者にどのように役立ちましたか。

この治験により、前回の治療で改善しなかった、または再発した MM を有する患者さんに対して、BTZ および DEX の併用投与に加えて、ベネトクラクスを投与した場合の情報が得られました

なお、この概要はこの治験の結果のみを記載しており、他の治験の結果とは異なる可能性があります。1 件の治験の結果だけに基づいて、ご自身の治療の変更をすべきものではありません。

7. 将来的な治験の計画は何かありますか。

様々な症状を有する患者さんを対象に、複数のベネトクラクスの治験が進行中です。

8. この治験の治験依頼者は誰ですか。

この治験は AbbVie 社の依頼により実施されました。本概要は、患者支援団体による読みやすさのレビューを受けています。

9. この治験に関するより詳しい情報はどこで確認できますか

治験課題名	プロテアソーム阻害剤感受性又は未投与の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとベネトクラクス又はプラセボ併用投与の多施設共同無作為化二重盲検第 III 相試験
治験実施計画書番号	M14-031
Clinicaltrials.gov	NCT02755597 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755597?term=NCT02755597&draw=2&rank=1
EudraCT	2015-004411-20 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004411-20
治験依頼者	AbbVie, Inc. 電話：+1 800-633-9110 https://www.abbvie.com/contactus.html

ありがとうございました

AbbVie 社は治験に参加された患者の皆様に対し、貴重なお時間を頂戴し、またご協力をいただきましたことに感謝申し上げます。

臨床治験への患者の皆様のご参加は、医学を大きく発展させます。皆様有難うございました。



2023 年 7 月 31 日 この資料は作成日における既知の事実を反映しています。