



本資料は、米国アッヴィ社が 2018 年 7 月 12 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、2018 年 7 月 23 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

2018 年 7 月 23 日

アッヴィ、ベネトクラクスについて、強力な化学療法の適応とならない初発の急性骨髄性白血病患者さんに対する適応追加申請を米国 FDA に提出したことを発表

- 急性骨髄性白血病(AML)は最も侵襲性が高いがんの 1 つであり、強力な化学療法の適応とならない患者さんにおける生存率は極めて低く、治療選択肢はほとんどない現状
- 強力な化学療法の適応とならない高齢の AML 患者さんにおける生存期間中央値は 5~10 カ月¹
- ベネトクラクスは、米国食品医薬品局(FDA)より、重篤な疾患に対する治療薬の開発および審査を迅速化することを目的とした画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)指定(BTD)を、AML 治療について 2 件取得
- FDA により承認されれば、ベネトクラクスは慢性リンパ性白血病(CLL)と AML の 2 つの血液がんの治療に使用されることが可能に

イリノイ州ノースシカゴ、2018 年 7 月 12 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、ベネトクラクスと DNA メチル化阻害薬(HMA)または低用量シタラビン(LDAC)の併用療法について、強力な化学療法が適応とならない初発の急性骨髄性白血病(AML)患者さんに対する適応追加申請(sNDA)を米国食品医薬品局(FDA)に提出したことを本日発表しました。

今回の sNDA は、ベネトクラクスと HMA(アザシチジンまたは decitabine)の併用療法を評価した第 Ib 試験(M14-358 試験)およびベネトクラクスと LDAC の併用療法を評価した第 I/II 相試験(M14-387 試験)の 2 試験のデータに基づき提出されたものです。

アッヴィの研究開発担当エグゼクティブ・バイスプレジデント兼最高科学責任者の Michael Severino 医師(M.D.)は、次のように述べています。「AML は特に侵襲性が高く、死亡率の高い血液がんです。この 30 年間でほとんど治療は進歩しておらず、強力な化学療法が適応とならない患者さんに対する治療選択肢はほとんどありませんでした。今回 FDA に提出したデータにより、AML

の治療法が変わることが期待されます。データの審査が円滑に進むよう、FDA およびその他の規制当局と協力していきたいと思ひます」

主に高齢者に発症する疾患である AML は、成人の急性白血病の中で最も多く、骨髄において異常に未熟な白血球や赤血球、血小板が作られることにより発症します^{2,3}。AML は侵襲性の高い血液がんで、治療を行わないと急速に進行します²。米国における 2018 年の新規発症者数は 19,520 人、死亡者数は 10,670 人と推定されています³。

AML と診断された患者さんのうち 5 年以上生存する患者さんは約 27% です³。大部分の AML 患者さんは診断から 3 年以内に再発します^{1,4,5}。治療法はほとんどありませんが、強力な寛解導入療法が適応とならない AML 患者さんには LDAC または HMA による治療が行われることがあります^{1,6}。60 歳以上の AML 患者さんのうち、最適な結果を得るために必要とされる強力な化学療法を行うことのできる患者さんは約 3 分の 1 に過ぎません⁷。強力な化学療法が適応とならない高齢の AML 患者さんにおける生存期間中央値は 5~10 カ月です¹。

高齢者を含む AML 患者さんの治療は、医学界で議論が続いている課題の 1 つです。コロラド大学病院(米国)白血病科部長の Daniel Pollyea 医師(M.D.)は最近の報告において、AML 患者さんの治療経験について次のように考察しています。「AML 患者さんに対するよりよい治療選択肢を開発する素晴らしい機会がありますが、この疾患のあらゆる側面のニーズが満たされていないのが現状です」

Pollyea 医師の見解の詳細については、「A Physicians View: Facing the Challenges of Treating AML in Older Adults」をご覧ください。(<https://stories.abbvie.com/stories/a-physicians-view-facing-challenges-treating-aml-in-older-adults.htm>)

BCL-2 阻害剤であるベネトクラクスは、FDA より、標準導入療法(大量化学療法)が適応とならない未治療 AML 患者さんに対する HMA(アザシチジンまたは decitabine)との併用療法、および強力な化学療法が適応とならない未治療 AML 患者さんに対する LDAC との併用療法を含む、4 件の画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)指定(BTD)を取得しています。FDA は、BTD について、重篤な疾患に対する治療薬の開発および審査を迅速化することを目的としたものであるとしています。予備的な臨床データより、ベネトクラクスは既存治療に比べ臨床的に重要な評価項目を大きく改善させる可能性があることが示されています⁸。

AML に対する適応が承認されれば、ベネトクラクスは、慢性リンパ性白血病(CLL)と AML の 2 つの血液がんの治療に使用されることが可能となります。ベネトクラクスは米国において、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再発/難治性(R/R)の CLL または

小リンパ球性リンパ腫に対する単剤療法またはリツキシマブとの併用療法の適応拡大を最近取得しました⁹。

CLL および AML に加え、多発性骨髄腫 (MM)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、骨髄異形成症候群 (MDS) などさまざまな血液がんに対する治療薬としても研究が進められています^{10,11,12}。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。これら数社共同でベネトクラクスの BCL-2 研究に取り組んでおり、種々の血液がんを対象とした複数の試験でベネトクラクスの評価を進めているところです^{10,11,12,13,14}。

ベネトクラクスの治験に関する詳細な情報については、www.clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>) をご覧ください。

VENCLEXTA® (ベネトクラクス錠) (米国) について

VENCLEXTA は BCL-2 と呼ばれる、体内の特定のタンパク質を標的とする経口 BCL-2 阻害剤です⁹。CLL や SLL に罹患すると、BCL-2 が過剰発現し、がん細胞が自然に自己破壊するのを阻止します。VENCLEXTA は、アポトーシスの過程を回復させるために BCL-2 を標的としています⁹。

VENCLEXTA 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。

VENCLEXTA (欧州では VENCLEXTA®) は現在、単剤療法として米国を含む 53 カ国で承認されています。アッヴィは現在、ロシュ社とジェネンテック社と共同で、治療に適格で必要性を有する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。

2016 年 4 月、米国 FDA は、1 つ以上のレジメンの治療歴があり FDA が承認した検査法で染色体 17p 欠失が認められた CLL 患者さんの治療薬として、**VENCLEXTA** の迅速承認を初めて許可しました¹⁵。FDA は、全奏効率に基づいて迅速承認下でこの適応症を承認しました¹⁵。2018 年 6 月、VENCLEXTA は、MURANO 試験の結果に基づき、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 CLL または SLL 患者さんに対する治療薬として、リツキシマブとの併用療法または単剤療法が承認されました⁹。

使用および重要な安全性情報(米国)

〈使用〉

VENCLEXTA®(ベネトクラクス錠)とは？

VENCLEXTA は、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慢性リンパ性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さんの治療に使用される処方箋医薬品です。

VENCLEXTA の小児における安全性及び有効性は明らかになっていません。

〈VENCLEXTA ®(ベネトクラクス錠)の重要な安全性情報〉

VENCLEXTA ®について知っておくべき最も重要な情報は何か？

VENCLEXTA は次のような重篤な副作用を引き起こすことがあります：

腫瘍崩壊症候群(TLS)：TLS はがん細胞が急速に崩壊することによって生じます。TLS は腎不全を引き起こし、透析が必要となることがあり、死に至ることもあります。担当の医師等は TLS を発見するために検査を行いますので、血液検査の来院予定日には必ず来院してください。TLS のリスクを減らすため、VENCLEXTA の投与開始前および投与期間中には他の薬剤が投与されます。また補液の静脈内(IV)投与が必要となることもあります。VENCLEXTA 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、関節痛などの TLS の症状があらわれた場合はすぐに担当の医師等に連絡してください。

TLS のリスクを減らすため VENCLEXTA 服用時には水分を十分摂取してください。

VENCLEXTA 初回投与の 2 日前から初回投与当日までは水を毎日 6~8 杯(計約 56 オンス)飲み、用量が増量されたときにも同様に摂取してください。

VENCLEXTA を服用すべきでない患者さんは？

VENCLEXTA の投与開始時および用量漸増中は腫瘍崩壊症候群のリスクが高まるため、一部の薬剤は使用できません。

- 処方箋医薬品、市販薬、ビタミン剤、植物性栄養補助食品を含め使用中のすべての薬剤を担当の医師等にお知らせください。VENCLEXTA と他の薬剤と一緒に使用すると相互に影響し、重篤な副作用が生じることがあります。
- VENCLEXTA 投与中に新たな薬剤の使用を開始するときは、必ず担当の医師等に相談したうえで行ってください。

VENCLEXTA の服用を開始する前に、健康状態を詳しく担当の医師等にお知らせください。例えば次のような場合です：

- 腎障害または肝機能がある
- 体内の塩分や、カリウム、リン、カルシウムなどの電解質に異常がある
- 血中の尿酸値の上昇や痛風の病歴がある
- ワクチン接種を予定している。VENCLEXTA の投与開始前、投与中および投与後は担当の医師等の指示があるまで「生ワクチン」を使用することはできません。予防接種やワクチンの種類がわからない場合は、担当の医師等にお尋ねください。VENCLEXTA 投与中は、これらのワクチンの安全性に問題が生じたり、効果が得られない可能性があります。
- 妊娠中または妊娠を希望している。VENCLEXTA は胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。妊娠する可能性のある女性については、VENCLEXTA の投与開始前に担当の医師等が妊娠検査を行います。また、VENCLEXTA の投与期間中および最終投与から 30 日後までは適切な避妊法を行ってください。
- 授乳中または授乳を希望している。VENCLEXTA が母乳中に移行するかどうかは明らかになっていません。VENCLEXTA 投与中は授乳しないでください。

VENCLEXTA 服用中に避けるべきことは？

VENCLEXTA 服用中は、グレープフルーツジュース、グレープフルーツ、セビリアオレンジ(マーマレードに多く使われています)、スターフルーツは摂取しないでください。これらの飲食物は、血液中の VENCLEXTA の濃度を上昇させることがあります。

VENCLEXTA により生じる可能性のある副作用は？

VENCLEXTA は次のような重篤な副作用を引き起こすことがあります：

- **白血球数の減少(好中球減少症)：**VENCLEXTA 投与中には白血球数の減少が多くみられますが、重度となることもあります。VENCLEXTA 投与中は、担当の医師等は血球数を確認するため血液検査を行います。発熱や感染の徴候があらわれた場合はすぐに担当の医師等にお知らせください。

VENCLEXTA をリツキシマブと併用したときに最も多くみられる副作用には、白血球数の減少、下痢、上気道感染、咳、疲労、悪心などがあります。

VENCLEXTA を単独で使用したとき最も多くみられる副作用には、白血球数の減少、下痢、悪心、上気道感染、赤血球数の減少、疲労、血小板数の減少、筋肉痛、関節痛、腕や脚、手足の腫れ、咳などがあります。

VENCLEXTA は男性の生殖機能に影響を及ぼし、不妊を引き起こすことがあります。心配な場合は担当の医師等にご相談ください。

VENCLEXTA 投与中には、上記以外の副作用も生じる可能性があります。気になる症状が出たり、症状が消失しない場合は担当の医師等にお知らせください。

処方箋医薬品の副作用があらわれた場合は FDA に報告することが推奨されています。詳しくは www.fda.gov/medwatch (<http://www.fda.gov/medwatch>) をご覧いただくか、1-800-FDA-1088 にお問い合わせください。

患者向け情報を含む米国の VENCLEXTA 添付文書の全文については、こちらをご覧ください (http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf?_ga=2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110)。

世界各国で処方情報は異なります。詳細な情報は各国の製品表示をご参照ください。

患者さんへの支援

米国では VENCLEXTA を服用している患者さんのうち適格な方には患者支援が適用されます。薬剤の費用を負担できず、支援を受ける場合は www.pparx.org にご連絡ください。

がん分野におけるアッヴィについて

アッヴィでは、当社がもつ生物学の中心分野の深い知識を、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で、このような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にするためのソリューションの探求にも取り組んでいます。2015 年にファーマサイクリックス社を買収し、2016 年に Stemcentrx 社を買収したことで、研究開発活動と共同研究により、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、異なる型の腫瘍に関する、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 (<https://www.abbvie.com/our-science/therapeutic-focus-areas/oncology.html>) をご覧ください。

アッヴィについて

アッヴィは、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に努めるグローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業です。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、自己免疫疾患、がん、C 型慢性肝炎などのウイルス感染症および

ニューロサイエンスの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 アカウト [@abbvie](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie) や [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) 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陳述

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陳述」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陳述となります。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陳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陳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2017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陳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 National Cancer Institute (2018). Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)—Patient Version.

<https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>. Accessed July 2018.

3 National Cancer Institute (2018). Acute Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets.

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed July 2018.

4 Preisler HD, et al. The frequency of long-term remission in patients with acute myelogenous leukaemia treated with conventional maintenance chemotherapy: a study of 760 patients with a minimal follow-up time of 6 years.

Br J Haematol. 1989;71:189-194.

5 Schiffer CA, et al. Long-term follow-up of Cancer and Leukemia Group B studies in acute myeloid leukemia.

Cancer. 1997;80:2210-2214.

6 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>.

Accessed July 2018.

- 7 Texas Oncology (2018). Acute Myeloid Leukemia Consolidation. <https://www.texasoncology.com/types-of-cancer/leukemia/acute-myeloid-leukemia/acute-myeloid-leukemia-consolidation>. Accessed July 2018.
- 8 U.S. FDA (2018). Breakthrough Therapy. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405397.htm>. Accessed July 2018.
- 9 Venclexta (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
- 10 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed July 2018.
- 11 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. Accessed July 2018.
- 12 Clinicaltrials.gov (2018). NCT02942290: A Study evaluating venetoclax in combination with azacytidine in subjects with treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). Accessed July 2018.
- 13 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01994837: A Phase 2 Study of ABT-199 in subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Accessed July 2018.
- 14 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. Accessed July 2018.
- 15 U.S. FDA (2016). News and Events: FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm>. Accessed July 2018.