



本資料は、米国アッヴィ社が2018年9月11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10月1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10月1日

病変検出不能の指標とする微小残存病変陰性データをベネトクラスの添付文書に 追記

- 微小残存病変(MRD)陰性を、血液中または骨髄中のリンパ球 10,000 個中に慢性リンパ性白血病(CLL)細胞 1 個未満と定義(1)
- 第 III 相 MURANO 試験において、治療歴のある CLL 患者さんを対象としてベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与を行ったところ、約 9 カ月後における血液中の MRD 陰性(病変検出不能)の達成率は 53%、一方、標準治療の化学免疫療法レジメンであるベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与による治療を受けた患者さんでの達成率は 12%(2)
- ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法は、治療歴のある CLL 患者さんを対象に、一定の期間、約 2 年後には投与中止が可能な、従来の殺細胞性の化学療法を含まない最初のレジメンとして FDA の承認を最近取得、これに続く添付文書の改訂(2)
- 2018 年のベネトクラスのマイルストーンとしては 2 番目の添付文書の改訂

2018年9月11日 イリノイ州ノースシカゴ-研究に重点を置くグローバルなバイオ医薬品企業であるアッヴィは、米国食品医薬品局(FDA)によりベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法の適応拡大を受け、第 III 相 MURANO 試験において MRD 陰性を達成した治療歴のある慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんに関する情報が追加されたことを発表しました。

MRD 陰性は、高感度の分析方法を用いたときに血液中または骨髄中で検出できる CLL 細胞がリンパ球 10,000 個中に 1 個未満とされています¹。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与群では、併用投与開始後の約 9 カ月[リツキシマブ(遺伝子組換え)最終投与後 3 カ月]において、半数を上回る患者さん[53%(194 例中 103 例)]が MRD 陰性を達成しました。一方で標準治療の化学免疫療法レジメンであるベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で MRD 陰性を達成した患者さんは 12%(195 例中 23 例)でした²。

アツ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。「ベネトクラスの今回の添付文書の改訂は、医師の皆さまにとって、MRD 陰性に関する新たな情報となります。治療歴のある CLL 患者さんの治療目標として MRD 陰性は、ますます重要になってきています。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法は、治療歴のある CLL 患者さんにとって、約 2 年後には投与を止めることができる、従来の殺細胞性の化学療法を含まない最初のレジメンです。今回の添付文書の改訂は、治療が困難な血液がんの患者さんのための治療を進展させるという当社の取り組みにおける、もう一つの重要なマイルストーンとなります」

MURANO 試験では、治療に奏効した患者さんを対象として、MRD 陰性の達成率を評価しました。完全奏効(CR)がみられた患者さんおよび骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)がみられた患者さんでの投与 9 カ月時点[リツキシマブ(遺伝子組換え)最終投与後 3 カ月]の MRD 陰性の達成率は、ベネトクラス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 3%(194 例中 6 例)およびベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 2%(195 例中 3 例)でした²。

CLL は一般に進行が遅い骨髄および血液のがんで、リンパ球と呼ばれる白血球ががん化して異常に増殖します³。米国では、毎年新たに CLL と診断される患者さんが 20,000 例を超えています³。

MURANO 試験の治療責任医師であり、Peter MacCallum Cancer Centre & Royal Melbourne Hospital(オーストラリア)の血液内科部長でもあるジョン・シーモア医学博士(MBBS, Ph.D.)は次のように述べています。「CLL は人生を変えてしまう慢性のがんで、寛解と再発の時期を繰り返す特徴があるため、患者さんの気分を激しく変化させます。多くの患者さんは、寛解時期に入っても、再発を心配されることとなります。そのような中、ベネトクラス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法による MRD 陰性の達成率は大きな期待を持たせてくれます。CLL 患者さんを対象とした治療目標は、患者さんが可能な限り長期の寛解を達成できることです。MRD 陰性は、新しい治療法の効果を評価するための、私たちにとっては、また1つの有望な判断材料となります」

ベネトクラスは、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あり、FDA から画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)の指定を取得しています⁴。2018 年 6 月、ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法は、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 CLL または小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さんの治療薬として、優先審査を経て FDA による承認を取得しています²。これら治療歴のある CLL 患者さんを対象とした MRD 陰性のデータの追加は、ベネトクラスは 2018 年における 2 番目の添付文書の改訂となります。

ベネトクラクスは、アツヴィとロシュ社が開発を行っています。米国ではアツ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、米国以外ではアツ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、種々の血液がんおよび他のがんを対象とした複数の臨床試験でベネトクラクスの研究に取り組んでいます^{5,6,7,8}。

MURANO 試験と MRD の結果について

1 つ以上のレジメン治療歴がある再発／難治性(R/R)CLL 患者さん計 389 例が、国際多施設共同非盲検無作為化(1:1)MURANO 試験(NCT02005471)に登録されました。この試験は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(194 例)の有効性および安全性を、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(195 例)と比較するためにデザインされました。本試験の患者さんの年齢中央値は 65 歳(範囲:22~85 歳)でした²。

米国では、独立中央審査委員会(IRC)の評価による無増悪生存期間(PFS:病勢進行がない状態の生存期間)に基づいて有効性が検討されました。PFS 中央値は、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群において 18.1 カ月であったのに対し、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群でその時点では到達しておらず[ハザード比:0.19、95%信頼区間(CI):0.13~0.28、 $P<0.0001$]、PFS の追跡調査期間中央値は 23.4 カ月(範囲:0~37.4 カ月以上)でした。その他の有効性評価項目は、IRC の評価による奏効率[奏効率(ORR)、完全奏効(CR)+骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)、結節性部分奏効(nPR)または部分奏効(PR)と定義]、全生存期間(OS)および MRD 陰性達成率でした²。

PR 以上の治療効果を達成した患者さんを対象に、アリル特異的オリゴヌクレオチド-PCR (ASO-PCR)を用いて MRD を評価しました。MRD の陰性状態とは、リンパ球 10,000 個中の CLL 細胞が 1 個未満と定義しました。投与開始後 9 カ月(リツキシマブ最終投与後 3 カ月)の末梢血中の MRD 陰性達成率は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 53%(194 例中 103 例)およびベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 12%(195 例中 23 例)でした²。同時点で CR/CRi を達成した患者さんでの MRD 陰性達成率は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 3%(194 例中 6 例)およびベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 2%(195 例中 3 例)でした。

ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群でグレードを問わず最もよくみられた副作用(20%以上)は、好中球減少症(65%)、下痢(40%)、上気道感染(39%)、疲労(22%)、咳嗽(22%)および悪心(21%)でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で副作用により投与を中止した患者さんは 16%、減量した患者さんは 15%、投与を中断した患者さんは 71%でした。ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で副作用により投与を中止した患者さんは 10%、減量した患者さんは 15%、投与を中断した患者さんは 40%でした。

ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で好中球減少症によりベネトクラクスの投与を中断した患者さんは46%、投与を中止した患者さんは3%でした。また、血小板減少症により投与を中止した患者さんは3%でした。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群では、病勢進行なくベネトクラクスの最終投与から30日以内またはリツキシマブ(遺伝子組換え)の最終投与から90日以内に発現した致死性の副作用は患者さんの2%(194例中4例)と報告されました。重篤な副作用は患者さんの46%で報告され、最も多く報告された重篤な副作用(5%以上)は肺炎(9%)でした²。

ベネトクラクスについて(米国)

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および他のがん腫瘍では、BCL-2が過剰発現し、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ており、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の研究に取り組んでおり、ベネトクラクスについては、種々の血液がんおよび他のがんを対象とした複数の臨床試験において現在評価されています。

2016年4月、米国食品医薬品局(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、ベネトクラクスの迅速承認を初めて認めました⁹。FDAは、奏効率に基づいてこの適応症を迅速承認しました⁹。MURANO試験の結果に基づき、2018年6月には、ベネトクラクスは染色体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CLL患者さんやSLL患者さんに対する治療薬として、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用療法または単剤療法が完全承認されました²。

ベネトクラクスは、米国を含めて50を超える国で承認されています。アッヴィは現在、ロシュ社と共同で、適格に治療を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。

詳細については、www.abbvie.com (<http://www.abbvie.com/>)をご覧ください。

ベネトクラクスとは

ベネトクラクスは、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は白血病 (CLL) 患者さんまたは小リンパ球性リンパ腫 (SLL) 患者さんの治療に用いられる処方薬です。

ベネトクラクスの小児に対する安全性及び有効性データは確立されていません。

ベネトクラクスの米国における重要な安全性情報

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って起こります。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。担当の医療提供者は、TLS のリスクを低減させるため、ベネトクラクスの投与開始前と投与中に検査を行い TLS になるリスクがあるかを調べます。補液の静脈内投与が必要になることもあります。ベネトクラクス投与中に TLS について調べるため、投与開始から 5 週間後に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。ベネトクラクス投与中に、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、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。

TLS になるリスクを低減させるため、ベネトクラクスを服用するときは、水分を多くとること。 ベネトクラクス初回投与の 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。

ベネトクラクスを服用すべきでないのはどのような患者さんですか。

ベネトクラクスの服用を開始し、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提供者に伝えてください。ベネトクラクスと他剤が互いに影響し合って、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。
- 担当の医療提供者に相談せずに、ベネトクラクス投与中に新たな薬剤の服用を開始しないでください。

ベネトクラクスを服用する前に、あなたの医学的情報をすべて担当の医療提供者に伝えてください。例えば、次のような場合です。

- 腎障害または肝障害がある。
- 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提供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、担当の医療提供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、担当の医療提供者はベネトクラス投与開始前に妊娠検査を行います。ベネトクラ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、すぐに担当の医療提供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、ベネトクラスが母乳に移行するかどうかは不明です。ベネトクラス投与期間中は授乳しないでください。

ベネトクラ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スの量を増加させる可能性があります。

ベネトクラスの副作用はどのようなものですか。

ベネトクラ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。担当の医療提供者は、血球数を調べるためベネトクラス投与期間中に血液検査を行います。ベネトクラスを服用している間に発熱や感染の徴候がみられる場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。

ベネトクラスとリツキシマブ(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。

ベネトクラ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。

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、担当の医療提供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。心配な副作用または治らない副作用がある場合は、担当の医療提供者に伝えてください。

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

www.fda.gov/medwatch (<http://www.fda.gov/medwatch>) から、または 1-800-FDA-1088 に電話してください。

ベネトクラクスの米国の処方情報(投薬ガイドを含む)の全文は以下

(http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf?_ga=2.72541136.2129525565.1507581927-627258394.1505229110)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製品ラベルを参照してください。

患者さんへの支援

米国では、ベネトクラクスを服用している患者さんのうち適格な方に対して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 (<http://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、<http://www.abbvie.com/oncology> (<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、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、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 アカウント [@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 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.

2 VENCLEXTA (venetoclax tablets) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.

3 American Cancer Society (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8679.00.pdf>. Accessed August 2018.

4 Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2016:1-3.

5 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01994837: A Phase 2 Study of ABT-199 in subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Accessed August 2018.

6 Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed August 2018.

7 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 August 2018.

8 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 August 2018.

9 U.S. Food and Drug Administration (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 August 2018.