

本資料は、米国アッヴィ社が 2019 年 5 月 15 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、2019 年 5 月 28 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

2019 年 5 月 28 日

アッヴィ、治療歴のない慢性リンパ性白血病に対する化学療法を含まない併用レジメンとして、ベネトクラクスが米国 FDA により承認されたことを発表

- FDA は Real-Time Oncology Review パイロットプログラムを適用し、承認申請を審査
- 治療歴のない慢性リンパ性白血病に対する化学療法を含まない、一定投与期間の経口併用療法を検討する無作為化臨床試験として、ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法を評価した第 III 相 CLL14 試験のデータに基づき承認を取得
- 患者さんは 12 カ月以内に治療を完了、追跡調査 28 カ月の時点で大多数(87%)において疾患の悪化が認められず
- ベネトクラクスは 2 種類の血液がんの治療薬として、4 つの承認および 5 つの画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)指定の取得を達成

イリノイ州ノースシカゴ、2019 年 5 月 15 日(米国時間)ー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、ベネトクラクスが、治療歴のない慢性リンパ性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さんに対するオビヌツズマブ(ガザイバ®)との併用療法として、米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けたことを発表しました¹。この併用療法は、FDAにより画期的治療に指定され、Real-Time Oncology Review(RTOR)パイロットプログラム適用のもと早期にデータを提出することにより、正式な申請提出後、2 カ月余りで承認取得となりました。

アッヴィのバイスチェアマン兼プレジデントのマイケル・セヴェリーノ医学博士(M.D)は次のように述べています。「今回の FDA の承認により、化学療法を含まない新しい併用療法の選択肢を患者さんに提供することが可能となり、CLL 患者さんへのベネトクラクスの有用性が高まっていることが明らかに示されました。患者さんに 12 カ月の治療レジメンを実施した CLL14 試験の結果が今回の承認の根拠となりました。本試験でベネトクラクスの投与を受けた患者さんの大多数において、2 年後の時点でも疾患の進行は認められませんでした」

CLL14 試験のデータは今後開催される医学会で発表され、本年度、医学誌に掲載される予定です。



CLL14 試験の主導医師、ドイツのケルン大学病院内科部長兼総合腫瘍センター長、かつ German CLL Study Group 長のマイケル・ハレック医師は次のように述べています。「治療歴のない CLL 患者さんは、初期治療として主に化学療法に頼らなければなりません。ベネトクラスの併用療法が承認されたことは、疾患の進行を伴わず生存期間を延長し、微小残存病変 (MRD) 陰性率を高め、重要な点として、12 カ月以内に治療を完了し、一定投与期間の化学療法を含まない治療を、治療歴のない CLL 患者さんに新たな選択肢として提供できるようになることを意味します。このことは、治療歴のない CLL 患者さんの病状を管理する点で大きな前進であり、CLL 治療においてベネトクラスが提供する有益性が高まっていることを、さらに裏付けるものとなりました」

CLL14 試験では、独立審査委員会の評価による無増悪生存期間 (治療開始から病勢進行または死亡に至るまでの期間) を、ベネトクラスとオビヌツズマブの併用療法を受けた患者さんと、広く使用されている標準治療のクロラムブシルとオビヌツズマブの併用療法を受けた患者さんと比較した結果、ベネトクラスとオビヌツズマブ併用療法群の無増悪生存期間がより優れていることが実証されました。中央値 28 カ月 (範囲: 0.1~36 カ月) の追跡調査によると、ベネトクラスとオビヌツズマブの併用療法群では、進行または死亡のリスクが、クロラムブシルとオビヌツズマブ併用療法群に比べて 67% 低下しました [ハザード比 0.33、95% 信頼区間 (CI): 0.22~0.51、 $P < 0.0001$] ¹。いずれの治療群においても、無増悪生存期間の中央値には到達しませんでした ¹。微小残存病変 (MRD) 陰性 (血液または骨髄中の病変検出不能) を副次評価項目として評価しました。MRD 陰性とは、高感度の分析方法を用いたときに CLL 細胞が白血球 10,000 個中 1 個未満であることと定義しました。投与終了後 3 カ月時点のベネトクラスとオビヌツズマブ併用療法群の MRD 陰性率は、オビヌツズマブとクロラムブシル併用療法群と比較して、骨髄中 (57% 対 17%、 $P < 0.0001$) および末梢血中 (76% 対 35%、 $P < 0.0001$) とともに高い結果となりました ¹。

CLL14 試験で認められた有害事象 (AE) は、ベネトクラスとオビヌツズマブ各単剤の既知の安全性プロファイルと一致しました。ベネトクラスとオビヌツズマブの併用投与を受けた患者さんの 49% に重篤な副作用 (AR) が報告され、最も多く報告された副作用は、発熱性好中球減少症および肺炎でした (それぞれ 5%)。グレードを問わず最も多く発現した副作用 (15% 以上) は、好中球減少症 (60%)、下痢 (28%)、疲労 (21%)、悪心 (19%)、貧血 (17%) および上気道感染 (17%) でした ¹。

経口 BCL-2 阻害剤のベネトクラスは、5 つ目の画期的治療薬の指定を FDA より取得しました ^{2,3,4,5,6}。

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。



慢性リンパ性白血病について

CLL は一般に進行が遅い骨髄および血液のがんで、B 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⁷。米国において CLL は、毎年新たに診断される白血病症例の 20,000 例以上を占めます⁷。

CLL14 試験について

前向き多施設共同非盲検無作為化第 III 相 CLL14 試験は、German CLL Study Group (DCLLSG) との綿密な共同の下で、併存疾患があり[累積疾患評価尺度 (CIRS) のスコアが 6 超またはクレアチニンクリアランスが 70 mL/min 未満]、治療歴のない CLL 患者さんを対象にベネトクラクスとオビヌツズマブ併用レジメン (n=216) の有効性及び安全性を、オビヌツズマブとクロラムブシル併用レジメン (n=216) との比較により評価しました。ベネトクラクスとオビヌツズマブ併用療法では、ベネトクラクスの 12 カ月一定期間の投与とオビヌツズマブの 6 サイクルの投与を併用しました。本試験では 432 例の患者さんが登録され、これらの患者さんはいずれも、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) の規準に従った、治療歴のない患者さんでした。独立審査委員会 (IRC) の評価による無増悪生存期間 (PFS) を有効性の評価項目としました^{1,8}。

重要な副次評価項目は、末梢血中および骨髄中の MRD 陰性、奏効率および完全奏効率、完全奏効例での末梢血中および骨髄中の MRD 陰性、ならびに全生存期間でした⁸。

ベネトクラクス錠(米国)について

ベネトクラクスは、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薬剤です。いくつかの血液がんでは、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。ベネトクラクスは、BCL-2 タンパク質を標的とし、がん細胞で失われたアポトーシスの過程を回復させる作用があります¹。

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。これら数社の共同で BCL-2 研究に取り組んでおり、ベネトクラクスは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現在評価されています。ベネトクラクスは、急性骨髄性白血病 (AML)、多発性骨髄腫 (MM)、非ホジキンリンパ腫 (NHL) および骨髄異形成症候群 (MDS) など、他の数種類の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^{9,10,11,12,13}。

2016 年 4 月、米国 FDA は、1 つ以上のレジメン治療歴があり 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¹⁴。FDAは奏効率に基づき、この適応症を迅速承認しました¹⁴。2018年6月にはMURANO試験の結果に基づき、ベネトクラスは染色体17p欠失の有無を問わず、1つ以上のレジメン治療歴があるCLL患者さんまたはSLL患者さんに対する治療薬として承認されました¹。2018年11月には、ベネトクラスは新たに急性骨髄性白血病(AML)と診断された成人患者さんのうち、75歳以上または標準的な化学療法を妨げる医学的状態にある患者さんに対するアザシチジン、デシタビンまたは低用量シタラビンとの併用療法として承認されました¹⁵。

ベネトクラスは、米国を含め50を超える国で承認されています。アッヴィとロシュ社は現在、治療を必要とする、さらに多くの適格な患者さんにベネトクラスを提供するため世界中の規制当局と協力しています。

使用および重要な安全性情報(米国)

使用

ベネトクラスは、以下を適応として使用する処方薬です。

- 成人の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんまたは小リンパ球性リンパ腫(SLL)患者さん
- 以下に該当する初発の急性骨髄性白血病(AML)成人患者さんに対するアザシチジン、デシタビンまたは低用量シタラビンとの併用療法
 - 75歳以上、または
 - AML以外に、標準的な化学療法を妨げる医学的状態にある

ベネトクラスの小児に対する安全性および有効性は明らかになっていません。

重要な安全性情報

ベネトクラ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り起こります。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。担当の医療従事者は、ベネトクラスの投与開始前に検査を行い、TLSになるリスクがあるかを調べます。TLSになるリスクを低減させるため、ベネトクラスの投与開始前と投与中に他の薬剤が投与されます。補液の静脈内(IV)投与が必要になることもあります。TLSの有無を調べるため、担当の医療従事者はベネトクラスの投与開始時と投与中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、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

TLS になるリスクを低減させるため、ベネトクラクスの投与中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。副作用が認められた場合、担当の医療従事者はベネトクラクスの投与を延期したり、用量を減らしたり、投与を中止したりすることがあります。

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従事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い、重篤な副作用を引き起こすおそれがあります。
- 担当の医療従事者に相談せず、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従事者に伝えてください。例えば、次のような場合です。

- 腎障害がある。
- 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。ベネトクラクスの投与前、投与中または投与後は担当の医療従事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、担当の医療従事者にお尋ねください。ベネトクラクス投与中は、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、ベネトクラク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、担当の医療従事者はベネトクラクス投与開始前に妊娠検査を行います。ベネトクラク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、すぐに担当の医療従事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、ベネトクラクスが母乳に移行するかどうかは不明です。ベネトクラクス投与期間中は授乳しないでください。



ベネトクラクス服用中は、どのようなことを避けるべきですか。

ベネトクラク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クスの量を増加させる可能性があります。

ベネトクラクスの副作用は、どのようなものですか。

ベネトクラク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クスでよくみられますが、重度になることもあります。担当の医療従事者は、血球数を調べるためベネトクラクス投与期間中に血液検査を行います。
- **感染症**:ベネトクラクス投与期間中に死亡に至った肺炎や血液感染(敗血症)などの重篤な感染症が報告されています。担当の医療従事者が綿密な観察を行い、ベネトクラクス投与期間中に発熱などの感染の徴候が認められた場合は直ちに治療を行います。

ベネトクラク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、すぐに担当の医療従事者に伝えてください。

CLL 患者さんまたは SLL 患者さんにベネトクラクスをオビヌツズマブまたはリツキシマブと併用したとき、もしくは単剤で投与したときの主な副作用は、白血球数低値、血小板数低値、赤血球数低値、下痢、悪心、上気道感染、咳嗽、筋肉痛、関節痛、疲労、腕、脚、手および足の腫脹などです。

AML 患者さんにベネトクラクスとアザシチジン、デシタピンまたは低用量シタラピンをそれぞれ併用したときの主な副作用は、白血球数低値、悪心、下痢、血小板数低値、便秘、白血球数低値を伴う発熱、赤血球数低値、血液の感染、発疹、浮動性めまい、低血圧、発熱、腕、脚、手および足の腫脹、嘔吐、疲労、息切れ、出血、肺の感染、胃(腹部)の痛み、筋肉または背部の痛み、咳嗽、ならびに咽喉痛などです。

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、担当の医療従事者にご相談ください。

上記は、ベネトクラクスによって生じる可能性がある副作用をすべて示したものではありません。詳細については、担当の医療従事者か薬剤師にお尋ねください。



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 <http://www.fda.gov/medwatch> にアクセスするか、1-800-FDA-1088 に電話してください。

薬剤の購入が経済的に難しい場合は、www.pparx.org に問い合わせる支援を受けてください。

米国でのベネトクラクスの処方情報(投薬ガイドを含む)の全文は[こちら](#)でご確認いただけます。

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添付文書を参照してください。

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、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において、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ソリューションの探求にも取り組んでいます。2015年に Pharmacyclics 社を、2016年には Stemcentrx 社を買収し、現在アッヴィのがん分野のポートフォリオは研究開発と共同研究により、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、異なる型の腫瘍について、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> 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、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](#)、[Facebook](#)、[LinkedIn](#) や [Instagram](#) 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. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
 2. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.
 3. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.
 4. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2016:1-3.
 5. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2017:1-3.
 6. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2019:1-3.
 7. American Cancer Society (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia.html>. Accessed January 2019.
 8. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02242942: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions. Accessed February 2019.
 9. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02993523: A study of venetoclax in combination with azacytidine versus azacytidine in treatment naïve subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy. Accessed January 2019.
 10. Clinicaltrials.gov (2018). NCT03069352: A study of venetoclax in combination with low dose cytarabine versus low dose cytarabine alone in treatment naïve patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. Accessed January 2019.
 11. Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed January 2019.
 12. 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 January 2019.
 13. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02942290: A study evaluating venetoclax in combination with azacytidine in subjects with treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). Accessed January 2019.
 14. 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/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-chronic-lymphocytic-leukemia-patients-specific-chromosomal-abnormality>. Accessed January 2019.
 15. U.S. Food and Drug Administration (2018). Approved Drugs: FDA approves venetoclax