

本資料は、米国アッヴィ社が2019年6月4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6月17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6月17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
ベネトクラクス併用レジメンのデータを発表

- 第III相のCLL14試験のデータをASCOにて口頭発表(抄録番号7502)、
New England Journal of Medicine 誌にも掲載
- オビヌツズマブとクロラムブシル併用療法を受けた患者さんと比較し、ベネトクラクスと
オビヌツズマブの併用療法を受けた患者さんにおいて、病勢が進行することなく有意
に生存期間が延長され、投与中止後もその効果は持続
- ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法を受けた患者さんは、投与終了3カ月後、
末梢血中でより高い微小残存病変陰性率を達成¹

イリノイ州ノースシカゴ、2019年6月4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、併存疾患があり、治療歴のない慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんを対象に、化学療法を含まない経口投与による併用療法の12カ月後終了を検討する、初めての無作為化臨床試験CLL14試験のデータを発表しました。この結果により、広く使用されている標準治療のオビヌツズマブとクロラムブシル併用療法¹と比較して、ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法は、無増悪生存期間(PFS)を延長し、より高い完全奏効率および微小残存病変(MRD)陰性率を達成したことが示されました¹。

これらのデータは、シカゴで開催された米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会にて口頭発表(抄録番号7502)されると同時に、*New England Journal of Medicine (NEJM)*誌に掲載されました。

アッヴィのバイスプレジデント兼血液学分野の開発グローバル責任者であるモハメド・ザキ医師(M.D., Ph.D.)は次のように述べています。「CLL14試験は、CLL治療の発展を継続させるための、更なる協動的かつ大胆な試みでした。ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法により無増悪生存期間が有意に延長され、投与終了後も患者さんにおいてその効果の持続が認められました。先日米国にて承認を取得し、当社はベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法を治療歴のないCLL患者さんに提供することを目指して、引き続き世界中の規制当局と協力していきます」



ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法は、先日 CLL14 試験の結果に基づき、治療歴のない CLL または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) 患者さんに対する治療法として、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けました。

CLL14 試験の治験担当医師による評価結果からオビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法を受けた患者さんと比較して、ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法を受けた CLL 患者さんの無増悪生存期間が、より延長されたことが示されました。24 カ月の推定無増悪生存はベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法で 88.2%、オビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法では 64.1% でした [ハザード比 (HR) : 0.35、95% 信頼区間 (CI) : 0.23~0.53、 $P < 0.001$]。投与終了から 3 カ月後のベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法群の MRD 陰性率は、オビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法群と比較して、末梢血中 (75.5% 対 35.2%、 $P < 0.001$) および骨髄中 (56.9% 対 17.1%、 $P < 0.001$) とともに高い結果となりました。また、オビヌツズマブとクロラムブシルの併用療法群と比較して、ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法群の完全奏効率は有意に高いことが示されました (49.5% 対 23.1%、 $P < 0.001$)¹。

CLL14 試験の治験総括医師であり、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 (DCLLSG) 長のマイケル・ハレック医師は次のように述べています。「CLL14 試験の結果から、ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法は、併存疾患があり治療歴のない CLL 患者さんを治療するための新規性のある合理的な方法と言えます。CLL14 試験では、一定の治療期間で、既存の免疫化学療法と比較して長い無増悪期間が得られることが示されています」

CLL14 試験で認められた有害事象 (AE) は、ベネトクラク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。ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法群における 94.3% の患者さんに、グレードを問わず 1 つ以上の AE が発現しました。ベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法を受けた患者さんにおいて、最も多く発現したグレード 3/4 の AE は、発熱性好中球減少症 (5.2%) および感染症 (17.5%) でした。腫瘍崩壊症候群 (TLS) はベネトクラクスとオビヌツズマブの併用療法群の患者さんのうち、3 例で報告されました (すべてベネトクラクス治療前のオビヌツズマブ治療中に発現)¹。これらの事象の中に臨床上的 TLS 診断基準である Howard 基準を満たすものはありませんでした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。

第 III 相 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 DCLLSG との綿密な連携の下で実施され、併存疾患があり治療歴のない CLL 患者さんを対象に、開発中であるベネトクラクスとオビヌツズマブ併用レジメン (n=216) の有効性および安全性を、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、12 か月という一定期間のベネトクラクス投与と、6 サイクルのオビヌツズマブ投与を併用しました。本試験には 432 名の患者さんが参加し、いずれの患者さんも、International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 基準に従った、治療歴のない患者さんでした。主要評価項目は、iwCLL を用いた治験担当医師の評価による無増悪生存期間としました³。

重要な副次評価項目は、独立審査委員会の評価による無増悪生存期間、末梢血中および骨髄中の MRD 陰性、奏効率 (OR 率) および完全奏効率 (CR 率)、完全奏効例での末梢血中および骨髄中の MRD 陰性、全生存期間 (OS) でした。

ベネトクラクスについて

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⁴。

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、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クスを評価しています。

ベネトクラクスは、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。

ベネトクラクスの使用および米国における重要な安全性情報⁴

使用

ベネトクラクスは、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使用できないような医学的状態にある

ベネトクラク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、ベネトクラク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、ベネトクラク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クスの投与開始時と投与中に血液検査を行います。

予定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 の症状が現れた場合は、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時は水分を多くとってください。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、ベネトクラクス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することなく、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。
- 血中の尿酸値が高かったことがある、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。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、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。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でください。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でください。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例や肺炎や血液感染(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症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(遺伝子組換え)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。



ベネトクラクスの適応症および欧州における重要な安全性情報⁵

適応症

ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法の適応は、1つ以上のレジメン治療歴がある成人の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんの治療です。

ベネトクラクス単剤療法の適応は、以下に該当する CLL 患者さんの治療です。

- B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が適していないか無効であり、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められる成人患者さん、または
- 免疫化学療法および B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤がいずれも無効であり、染色体 17p 欠失または TP53 変異が認められない成人患者さん

禁忌

有効成分またはいずれかの添加物に対する過敏症は禁忌です。また、TLS のリスクが高まるため、投与開始時および用量漸増期間中の強力な CYP3A 阻害剤との併用も禁忌です。ベネトクラクスの効果が弱まる可能性があるため、セントジョーンズワート含有製品との併用も禁忌です。

重要な基本的注意と使用上の注意

治療歴があり腫瘍量の多い CLL 患者さんにおいて、ベネトクラクス投与により TLS が認められ、致死的事象も含まれています。ベネトクラクス投与により、最初の 5 週間の用量漸増期間に TLS が発生するリスクがあります。迅速な管理を必要とする TLS と一致した電解質の変化が、早ければベネトクラクス初回投与後 6~8 時間、あるいは各増量時に認められることがあります。リスクの有無を評価し、TLS に対する適切な予防措置、モニタリングおよび管理上の措置を講じる必要があります。

好中球減少症(グレード 3 または 4)が報告されているため、投与期間を通じて全血球数をモニタリングしてください。死亡に至った敗血症を含む重篤な感染症が報告されています。感染症の徴候が現れた場合には、抗菌剤などの支持療法を考慮してください。

投与期間中、または投与期間終了後は B 細胞が回復するまで、生ワクチンは接種しないでください。

薬物相互作用

CYP3A 阻害剤は、ベネトクラクスの血漿中濃度を増加させる可能性があります。投与開始時および用量漸増期: TLS のリスクを増大させるため、強力な CYP3A 阻害剤は禁忌とし、中程度の CYP3A 阻害剤の投与も避けてください。中程度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、



医師は製品情報概要(SmPC)を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。1日量が安定した時点: 中程度または強力な CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合、医師は SmPC を参照し、用量調節に関する推奨事項を確認してください。

投与開始時および用量漸増期間中の P-糖タンパク質 (P-gp) および乳がん耐性タンパク質 (BCRP) 阻害剤との併用は避けてください。

CYP3A4 誘導剤は、ベネトクラスの血漿中濃度を減少させる可能性があります。強力または中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けてください。これらの薬剤は、ベネトクラスの血漿中濃度を減少させる可能性があります。

胆汁酸捕捉剤とベネトクラスの併用投与によりベネトクラスの吸収が低下する可能性があるため、この併用投与は推奨されません。

副作用

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用療法の試験でベネトクラスの投与を受けた患者さんにおいて、グレードを問わず最も多く発現した副作用(20%以上)は、好中球減少症、下痢および上気道感染でした。単剤療法の試験で、最も多く発現した副作用は、好中球減少症/好中球数減少、下痢、悪心、貧血、疲労および上気道感染でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法またはベネトクラスの単剤療法で最もよくみられた重篤な副作用(2%以上)は、肺炎、発熱性好中球減少症および TLS でした。

ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた患者さんのうち、副作用により投与を中止した患者さんは 16%、ベネトクラスの単剤療法を受けた患者さんでは 9%でした。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた患者さんのうち、副作用により用量調節が行われた患者さんは 15%、ベネトクラスの単剤療法を受けた患者さんでは 2%でした。ベネトクラスとリツキシマブ(遺伝子組換え)併用療法を受けた患者さんのうち、投与を中断した患者さんは 71%でした。

特定の集団

腎機能が低下している患者さん(CrCl 80 mL/min 未満)には、TLS のリスクを軽減するために予防とモニタリングを強化する必要があります。重度の腎機能障害がある患者さん(CrCl 30 mL/min 未満)、または透析中の患者さんの安全性は確立されていません。また、このような患者さんに推奨される用量も特定されていません。重度の腎機能障害がある患者さんには、有益性がリスクを上



回る場合にのみ、ベネトクラクスを投与してください。TLS のリスクが増大するため、毒性の徴候がないか注意深くモニタリングしてください。

ベネトクラクスを妊娠中の女性に投与すると、胚・胎児に害を及ぼすおそれがあります。また、授乳中の女性には、投与期間中は授乳を中止するよう指導してください。

上記は、すべての安全性情報を完全に要約したものではありません。ベネトクラクスの SmPC の全文については、www.ema.europa.eu をご覧ください。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、非常に身体機能への障害性が高く、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 種類を超える様々ながん腫について、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](https://twitter.com/abbvie)、[Facebook](https://www.facebook.com/abbvie)、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/abbvie) や [Instagram](https://www.instagram.com/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 Fischer K, et al. Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities. Presented at the 2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: June 4, 2019; Chicago.

2 Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J M 2011;364:1844-1854.

3 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2018;806398.

4 VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.

5 Summary of Product Characteristics for VENCLEXTA. Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.