



本資料は、米国アッヴィ社が 2020 年 3 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、2020 年 3 月 25 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。

ベネトクラクスについては、日本において再発／難治性の慢性リンパ性白血病 (CLL) の適応症が承認されていますが、本文中に記載のある未治療の CLL に対する適応症は承認されていません。

PRESS RELEASE

2020 年 3 月 25 日

アッヴィ、未治療の慢性リンパ性白血病に対するベネトクラクス併用レジメンについて、欧州委員会の承認を取得

- ベネトクラクス／オビヌツズマブ併用療法は、欧州委員会 (EC) により承認された、未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者さんに対する初の化学療法を含まない固定治療期間の併用レジメン
- オビヌツズマブと 1 年間のベネトクラクス併用療法が、標準治療である免疫化学療法レジメンのオビヌツズマブ／クロラムブシル併用療法と比較して、無増悪生存期間 (PFS) の延長および微小残存病変陰性率の増加を示した第 III 相 CLL14 試験データに基づく承認 [1] [5]

イリノイ州ノースシカゴ、2020 年 3 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、未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) 成人患者さんに対するベネトクラクス／オビヌツズマブ併用療法について、欧州委員会 (EC) の承認を取得したことを発表しました。この承認は、欧州連合 (EU) の全 27 加盟国ならびにアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーおよび英国内で有効です。

アッヴィの最高医学責任者兼研究開発担当バイスプレジデントのネイル・ギャラガー医学博士 (M.D., Ph.D.) は次のように述べています。「今回の承認は、ベネトクラクスの CLL 治療における有用性の高まりと、欧州における未治療の CLL 患者さんに対する化学療法を含まない併用療法としての高い臨床的ベネフィットを明確に示しています。深い奏効と無増悪生存期間の延長をもたらす可能性と、固定治療期間である利点を備えたベネトクラクスが、より多くの患者さんに届けられることを望んでいます」

今回の承認は、ファーストインクラスの B 細胞リンパ腫 2 (BCL-2) 阻害剤であるベネトクラクスについて取得した 3 つ目の承認です。BCL-2 は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するタンパク質です。ベネトクラクスは、1 つ以上のレジメンによる既治療の成人 CLL 患者さんに対するリツキシマブとの併用療法として、また染色体 17p 欠失または TP53 変異



の有無を問わない成人 CLL 患者さんのうち、B 細胞受容体シグナル伝達経路阻害剤が適していない、または無効であった患者さんに対する単剤療法としても承認されています。

今回の承認は、第 III 相 CLL14 試験の主要解析(追跡調査期間中央値:28 カ月)の結果に基づくものです。本解析の結果、標準治療である化学療法レジメンのクロラムブシル/オビヌツズマブ併用療法と比較して、ベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法では、治験担当医師の評価による無増悪生存期間(PFS、病勢の進行または死亡なく治療が行われた期間)の延長が認められました [ハザード比:0.35、95%信頼区間(CI):0.23~0.53)、 $p < 0.0001$ 、中央値未到達]。CLL14 試験の最新の有効性解析(追跡調査期間中央値:40 カ月)では、ベネトクラクス/オビヌツズマブ群は PFS 中央値に到達しておらず、一方オビヌツズマブ/クロラムブシル群の PFS 中央値は 35.6 カ月(95% CI:33.7~40.7)でした(ハザード比:0.31、95% CI:0.22~0.44)。36 カ月 PFS 率推定値は、ベネトクラクス/オビヌツズマブ群で 81.9%(95% CI:76.5~87.3)、オビヌツズマブ/クロラムブシル群では 49.5%(95% CI:42.4~56.6)でした。またベネトクラクス/オビヌツズマブ群では、標準治療群と比較して、1 年間の治療完了後の微小残存病変(MRD)陰性率または完全奏効率(CR)は高く、深い奏効が得られたことが示されました^{1,5}。

本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で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/オビヌツズマブ群における 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。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および感染症でした。腫瘍崩壊症候群(TLS)はベネトクラクス/オビヌツズマブ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。

CLL14 試験の主導医師であり、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。「CLL は、欧州で毎年新たに発症する約 95,000 例の白血病のうち最も多くみられ、大抵の場合、治療の第一選択肢は化学療法です。初回治療の選択肢に、深い奏効により治療を中止できる可能性のある、化学療法を含まない併用療法が加わることにより、CLL 治療が変わり、患者さんに大きな影響をもたらすでしょう」

2020 年 1 月、アッヴィは、未治療の CLL 患者さんに対するベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法について、欧州医薬品委員会(CHMP)の承認勧告を受けたことを発表しました。

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。



慢性リンパ性白血病について

CLL は進行が遅い白血病(血液がん)で、主に血液中および骨髄中に非常に多くの未熟なリンパ球(白血球の一種)が認められます。2018 年には、欧州で約 95,000 例の白血病が新たに診断されました²。CLL は西半球において最も多い白血病で、新たに診断される白血病のうち約 3 分の 1 を占めています^{3,4}。

CLL14 試験について

無作為化多施設共同非盲検実薬対照第 III 相 CLL14 試験は German CLL Study Group (DCLLSG) との綿密な連携の下で実施され、併存疾患[累積疾患評価尺度(CIRS)の総スコアが 6 超またはクレアチンクリアランスが 70 mL/min 未満]があり治療歴のない CLL 患者さんを対象に、ベネトクラクス/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/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。28 日間を 1 サイクルとし、ベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法では、12 サイクル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) 基準に従って診断された未治療の CLL 患者さんでした。主要有効性評価項目は、治験担当医師の評価による PFS としました¹。重要な副次評価項目は、末梢血中および骨髄中の MRD 陰性率、奏効率、完全奏効率でした¹。

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の薬剤です。いくつかの血液がんおよびがん性腫瘍では、BCL-2 が増加して、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。

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。



EUにおけるベネトクラクスの適応症および重要な安全性情報の概要⁵

適応症

ベネトクラクス／オビヌツズマブ併用療法は、治療歴のない成人の慢性リンパ性白血病（CLL）患者さんの治療に用いられます。

ベネトクラクス／リツキシマブ併用療法は、1つ以上のレジメンによる既治療の成人 CLL 患者さんの治療に用いられます。

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。

特別な警告および使用上の注意

既治療の、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腫瘍崩壊症候群（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を講じる必要があります。血液生化学検査値をモニタリングし、異常が認められた場合は迅速に管理する必要があります。全体的なリスクが増大した場合、それに応じてより集中的な対策（経静脈的水分補給、頻回のモニタリング、入院など）を取る必要があります。

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・症状のモニタリングおよび迅速な処置が必要です。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。

CYP3A4 誘導剤はベネトクラク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、ベネトクラク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クスの併用投与によりベネトクラク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ク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。

ベネトクラクス / オビヌツズマブまたはベネトクラクス / リツキシマブ併用療法を受けた患者さんにおいて最も多く報告された重篤な副作用 (2% 以上) は、肺炎、敗血症、発熱性好中球減少症および TLS でした。単剤療法の試験で最も多く報告された重篤な副作用 (2% 以上) は、肺炎および発熱性好中球減少症でした。

CLL14 試験および MURANO 試験で、それぞれベネトクラクス / オビヌツズマブまたはベネトクラクス / リツキシマブ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それぞれ 16% でした。ベネトクラクスの単剤療法の試験では副作用により投与を中止した患者さんは 11% でした。



副作用により減量が行われた患者さんは、CLL14 試験でベネトクラクス／オビヌツズマブ併用療法を受けた患者さんのうち 21%、MURANO 試験でベネトクラクス／リツキシマブ併用療法を受けた患者さんのうち 15%、単剤療法の試験でベネトクラクスの投与を受けた患者さんのうち 14%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。

重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害がある患者さんでは、投与期間を通じて 50% 以上の減量が推奨されます。

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。妊娠する可能性のある女性には、投与期間中は妊娠を避けるよう指導してください。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、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。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、異なる型の腫瘍について、300 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2019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. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Europe Globocan 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>. Accessed February 2020.
 3. NCI dictionary. NCI Dictionary of Terms. Chronic Lymphocytic Leukemia. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Accessed January 2020.
 4. World Health Organization. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf. Accessed January 2020.



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