



* ベネトクラクスについては、国内において再発／難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の治療薬として承認されていますが、本文中に記載のある急性骨髄性白血病の適応症は承認されていません。

PRESS RELEASE

2020年6月29日

アッヴィ、国内において、ベネトクラクスの急性骨髄性白血病に対する 適応追加承認を申請

- 急性骨髄性白血病(AML)は、最も悪性度が高く、治療困難な血液がんの1つ^{1,2}
- AML患者さんを対象に実施した国際共同第Ⅲ試験、VIALE-A(M15-656)試験とVIALE-C(M16-043)試験の成績を基に申請^{3,4}
- 国内で本効能・効果が承認された場合、ベネトクラクスにとって、再発／難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)および小リンパ球性リンパ腫(SLL)に続く、新たな適応症に

アッヴィ合同会社(本社:東京都港区、社長:ジェームス・フェリシアーノ)は本日、ベネトクラクスについて、国内における急性骨髄性白血病(AML)の適応追加承認を申請しました。ベネトクラクスは、BCL-2と呼ばれる体内の特定タンパク質を標的とする経口BCL-2阻害剤で、がん細胞で失われてしまったアポトーシスというがん細胞の自然死または自己破壊の過程を回復させる作用があります。本申請が承認されれば、ベネトクラクスにとって、AMLは再発／難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)および小リンパ球性リンパ腫(SLL)に続く、新たな適応症となります。

今回の申請は、ベネトクラクスについて実施された2つの多施設無作為化国際共同試験の成績に基づいています。

■ 第Ⅲ相 VIALE-A(M15-656)試験

強力な化学療法が適応とならない、未治療のAML患者さんを対象に、プラセボ／アザシチジンと比較し、ベネトクラクス／アザシチジン併用療法は主要評価項目の全生存期間(OS)および複合完全寛解率(CR+CRi)において、統計的に有意な改善を達成しました³。ベネトクラクス／アザシチジン群では、プラセボ／アザシチジン群と比較して、死亡リスクが34%減少しました【ハザード比(HR):0.66、95%信頼区間(CI):0.52~0.85、p=0.001】。OS中央値は、プラセボ／アザシチジン群の9.6カ月に対し、ベネトクラクス／アザシチジン群は14.7カ月でした。

CR+CRi は、プラセボ／アザシチジン群の 28.3%に対し、ベネトクラクス／アザシチジン群は 66.4%でした³。

■ 第Ⅲ相 VIALE-C (M16-043) 試験

強力な化学療法が適応とならない、未治療の AML 患者さんを対象に、プラセボ／低用量シタラビン(LDAC)と比較し、ベネトクラクス／LDAC 併用療法の統計的な有意差は示されませんでした⁴が、ベネトクラクス／LDAC 群では、プラセボ／LDAC 群と比較して、死亡リスクが 25%減少しました【ハザード比(HR):0.75、95%信頼区間(CI):0.52~1.07、p=0.11】。また OS 中央値は、プラセボ／LDAC 群の 4.1 カ月に対し、ベネトクラクス／LDAC 群では 7.2 カ月でした⁴。6 カ月間の追加追跡調査期間後に実施した事後解析による OS 中央値はプラセボ／LDAC 群で 4.1 カ月、ベネトクラクス／LDAC 群では 8.4 カ月の延長が認められました (HR:0.70、95% CI:0.50~0.99)⁴。

AML は最も悪性度が高く、治療困難な血液がんの 1 つで、生存率が極めて低い疾患です^{1,2}。治療法やケアの進歩にもかかわらず、AML と診断された患者さんの 5 年生存率は約 28%にとどまっています⁵。また AML は世界で最も多い急性白血病で、現在、全世界で 16 万人が AML を有し、10 万人当たりの新規発症数は 103 人と推定されています⁶。本邦における AML の総患者数は、約 7,000 人と報告されています⁷。

日本では、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する標準的治療はなく、低用量シタラビンが治療に用いられています。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⁸。

経口 BCL-2 阻害剤のベネトクラクスは、FDA から 5 つの画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)の指定を取得しています^{9,10,11,12,13}。ベネトクラクスとアザシチジン、デシタビンまたは LDAC との併用療法は、75 歳以上または併存疾患により強力な寛解導入療法が適応とならない、初発の AML 成人患者さんに対する治療薬として FDA による迅速承認を取得しています。

ベネトクラクスは日本において、再発／難治性の CLL または SLL に対する治療薬として、2019 年 9 月に製造販売承認されました。2020 年 6 月 22 日には、AML に対する希少疾病用医薬品指定を厚生労働省より取得しました。

ベネトクラクスの AML については、日本において、その安全性および有効性は確立されていません。



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、がん細胞により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、複数の臨床試験において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。

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。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、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

アッヴィのミッションは現在の深刻な健康課題を解決する革新的な医薬品の創製と提供、そして未来に向けて医療上の困難な課題に挑むことです。患者さん一人ひとりの人生を豊かなものにするため次の主要領域に取り組んでいます。免疫疾患、がん、神経疾患、アイケア、ウイルス、ウイメンズヘルス、消化器疾患、さらにアラガンエステティクスポートフォリオの製品・サービスです。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)、[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。

日本においては、1,200 人を超える社員が、医療用医薬品の開発、輸入、製造販売に従事しています。自己免疫疾患、新生児、肝疾患、神経疾患、がんの各領域を中心に、患者さんの人生を豊かにしたいと願い、日々の業務に取り組んでいます。詳しくは、www.abbvie.co.jp をご覧ください。

1. Döhner H, et al. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152.
2. 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>.
3. DiNardo, C.D., Jonas, B.A., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venetoclax With Azacitidine Vs. Azacitidine In Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible For Intensive Therapy: The Phase 3 VIALE-A Trial. (2020).
4. Clinicaltrials.gov. NCT03069352: A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03069352>. Accessed February 28, 2020.
5. National Cancer Institute (2018). Acute Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>.
6. Puty, T.C., Sarraf, J.S., Do Carmo Almeida, T.C. et al. Evaluation of the impact of single-nucleotide polymorphisms on treatment response, survival and toxicity with cytarabine and anthracyclines in patients with acute myeloid leukaemia: a systematic review protocol. Syst Rev 8, 109 (2019).
7. 厚生労働省患者調査(平成 29 年) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/yo/>
8. Texas Oncology (2018). Acute Myeloid Leukemia Consolidation. <https://www.texasoncology.com/types-of-cancer/leukemia/acute-myeloid-leukemia/acute-myeloid-leukemia-consolidation>.
9. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.
10. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1-3.
11. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2016:1-3.
12. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2017:1-3.
13. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2019:1-3