

本資料は、米国アッヴィ社が 2021 年 5 月 25 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 6 月 10 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](http://www.abbvie.com) をご覧ください。

**ベネクレクスタについては日本国内において急性骨髄性白血病の治療薬として承認されていますが、本文中にあるデシタビンとの併用療法については承認されておりません。**

## PRESS RELEASE

2021 年 6 月 10 日

アッヴィ、強力な化学療法が適応とならない初発の急性骨髄性白血病に対するベネクレクスタ<sup>®</sup>(ベネトクラクス)と低メチル化剤の併用療法について、欧州委員会の承認を取得

- ベネクレクスタ<sup>®</sup>(ベネトクラクス)と低メチル化剤の併用は、欧州委員会(EC)から承認を取得した、強力な化学療法が適応とならない初発の急性骨髄性白血病(AML)患者さんにとっての新たな治療レジメン[1]
- 第 III 相 VIALE-A 試験をはじめとするアッヴィのベネクレクスタ臨床試験プログラムのデータを基に承認。第 III 相 VIALE-A 試験では、ベネクレクスタ<sup>®</sup>とアザシチジンの併用により、プラセボとアザシチジンの併用と比較して全生存期間の延長を達成[2]
- 今回の承認は、ベネクレクスタ<sup>®</sup>とアザシチジンまたはデシタビンとの併用で高い寛解率を達成した第 Ib 相 M14-358 試験のデータにも基づく[3]

イリノイ州ノースシカゴ、2021 年 5 月 25 日(米国時間)—アッヴィ(NYSE:ABBV)は本日、欧州委員会(EC)が、強力な化学療法が適応とならない初発の急性骨髄性白血病(AML)成人患者さんの治療法として、ベネクレクスタ<sup>®</sup>(一般名:ベネトクラクス、以下「ベネクレクスタ」)と低メチル化剤(アザシチジンまたはデシタビン)の併用療法を承認したことを発表しました<sup>1</sup>。今回の承認は、欧州連合加盟国の全 27 カ国、アイスランド、リヒテンシュタインおよびノルウェーで有効です。

アッヴィのバイスプレジデント兼がん分野のグローバル開発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。「強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんにベネクレクスタとアザシチジンを併用投与した場合、アザシチジンを単剤で投与した場合よりも全生存期間が延長することが確認されました。この重要な新しい治療選択肢の治療対象となりうる EU 諸国の多くの AML 患者さんに、ベネクレクスタをお届けできることを期待しています」



今回の承認は、ファーストインクラスの B 細胞性リンパ腫-2(BCL-2)阻害薬であるベネクレクスタにとって 3 つ目の適応症となります。BCL-2 は、アポトーシスというがん細胞が自然死または自己破壊する過程を阻止するタンパク質です<sup>1</sup>。

今回の承認は、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験である VIALE-A(M15-656)試験および非盲検、非無作為化、多施設共同、第 IIb 相試験である M14-358 試験のデータに基づいています。VIALE-A 試験では、アザシチジンを単剤で投与した患者さんと比較して、ベネクレクスタとアザシチジンの併用療法を受けた患者さんにおいて、全生存期間(OS)の中央値に統計的に有意な改善が示されました( $p < 0.001$ )<sup>2</sup>。ベネトクラクスと低メチル化剤(アザシチジンまたはデシタビン)の併用療法を評価する第 IIb 相試験(M14-358 試験)で確認された全般的な安全性プロファイルは、ベネトクラクスとアザシチジンを併用した場合およびそれぞれの薬剤を単剤で投与した場合の既知の安全性プロファイルと概ね一致していました<sup>3</sup>。

VIALE-A 試験において、ベネクレクスタ/アザシチジン群およびプラセボ/アザシチジン群で最も多く報告された重篤な有害事象(AE)は、発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症および出血でした<sup>2</sup>。M14-358 試験において、ベネクレクスタ/デシタビン群で最も多く報告された重篤な AE は、発熱性好中球減少症、肺炎、菌血症および敗血症でした<sup>3</sup>。

急性白血病支援ネットワーク(Acute Leukemia Advocates Network)の会長であるザック・ペンバートン・ホワイトリー氏は次のように述べています。「ベネトクラクスによる併用療法が欧州委員会の承認を取得したことで、急性骨髄性白血病の診断を受けた患者さんに新たな治療選択肢が提供されることとなります。今回の承認は AML 治療に重要な進歩をもたらし、強力な化学療法が適応とならない AML 患者さんに治療選択肢を提供します」

2021 年 4 月、アッヴィは、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんの治療に用いるベネクレクスタと低メチル化剤の併用療法の販売承認申請に対して、欧州ヒト用医薬品委員会(CHMP)より肯定的な見解を受けたことを発表していました。

ベネクレクスタは、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。

### 急性骨髄性白血病(AML)について

AML は世界で最も多い急性白血病です<sup>4</sup>。現在、全世界で 16 万人が AML を有すると推定されています<sup>4</sup>。年間の 10 万人当たりの新規発症数は 4.3 人(男女平均)です<sup>5</sup>。さらに、AML は治療が困難な血液がんの 1 つです<sup>6</sup>。利用可能な治療法やケアが進歩しているにもかかわらず、AML と診断された患者さんの 5 年生存率は約 29%にとどまっています<sup>5</sup>。AML は急速に悪化することが



多く、年齢や併存疾患により、すべての患者さんが強力な化学療法に耐えられるわけではありません<sup>7</sup>。

### ベネクレクスタ AML 臨床試験プログラムについて

強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんを対象としてベネクレクスタと低メチル化剤の併用療法を評価するアッヴィの臨床試験プログラムには、以下の 2 つの国際共同試験があります。

#### 第 III 相 VIALE-A (M15-656) 試験<sup>2</sup>

無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である VIALE-A (M15-656) 試験では、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんを対象に、ベネクレクスタ/アザシチジン併用療法の有効性と安全性を評価しました。本試験では、主要評価項目の OS および複合完全寛解率(完全寛解 [CR]+血球数の回復を伴わない完全寛解 [CRi])において、統計的に有意な改善を達成しました。OS は、プラセボ/アザシチジン群の 9.6 カ月に対し、ベネクレクスタ/アザシチジン群は 14.7 カ月でした。複合完全寛解率は、プラセボ/アザシチジン群の 28.3%に対し、ベネクレクスタ/アザシチジン群は 66.4%でした。また、本試験では副次評価項目も達成されました。CR 率は、プラセボ/アザシチジン群の 17.9%に対し、ベネクレクスタ/アザシチジン群は 36.7%でした。ベネクレクスタ/アザシチジン併用療法の安全性プロファイルは両剤の既知の副作用プロファイルと一致しており、AE は高齢 AML 集団に対する予想と一致していました。ベネクレクスタ/アザシチジン群およびプラセボ/アザシチジン群で最も多く報告された重篤な AE は、発熱性好中球減少症(30%および 10%)、肺炎(17%および 22%)、敗血症(6%および 8%)、出血(9%および 6%)でした<sup>2</sup>。

#### 第 Ib 相 M14-358 試験<sup>3</sup>

非無作為化、非盲検試験である M14-358 試験では、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 患者さんを対象に、ベネクレクスタとアザシチジンまたはデシタビンとの併用療法について評価しました。ベネクレクスタ/デシタビン群の CR+CRi 率は 74%、30 日死亡率は 6.5%でした。ベネクレクスタ/デシタビン群の追跡調査期間の中央値は 40.4 カ月(範囲:0.7~42.7 カ月)でした。ベネクレクスタ/デシタビン群で最も多く報告された重篤な AE(5%以上)は、発熱性好中球減少症、肺炎、菌血症および敗血症でした。また、ベネクレクスタ/デシタビン群の患者さんの 35%で全グレードの好中球減少症が、35%でグレード 3 または 4 の好中球減少症が報告されました。ベネクレクスタ/デシタビン群で、腫瘍崩壊症候群(TLS)の検査上の徴候や臨床上の所見は報告されませんでした。

#### ベネクレクスタ(ベネトクラクス)について

ベネクレクスタ(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。一部の血液がんでは、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。ベネクレクスタは、BCL-2 タンパク質を標的とし、アポトーシスの過程を回復させる作用があります。

また、ベネクレクスタは、未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) 成人患者さんの治療ではオビヌツズマブとの併用、1 つ以上の前治療歴のある CLL 成人患者さんの治療ではリツキシマブとの併用、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な成人 CLL 患者さん (17 番染色体の短腕欠失 [17p 欠失] または TP53 変異の有無は問わない) の治療では単剤で承認されています<sup>1</sup>。

ベネクレクスタは、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。これら数社が共同で BCL-2 研究に取り組んでおり、種々の血液がんを対象に、複数の臨床試験においてベネクレクスタを評価しています。ベネクレクスタは、米国を含め 80 を超える国で承認されています。

## EU におけるベネクレクスタ (ベネトクラクス) の適応症および重要な安全性情報<sup>1</sup>

### 適応症

ベネクレクスタ / オビヌツズマブ 併用療法の適応は、未治療の CLL 成人患者さんの治療です。

ベネクレクスタ / リツキシマブ 併用療法の適応は、1 つ以上の前治療歴のある CLL 成人患者さんの治療です。

ベネクレクスタ 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、17p 欠失または TP53 変異が認められる成人患者さん、または
- 化学免疫療法および 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、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

ベネクレクスタ / 低メチル化剤 併用療法の適応は、強力な化学療法が適応とならない初発の AML 成人患者さんの治療です。

### 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。ベネクレクスタの効果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

ベネクレクスタの投与を受けた患者さんで TLS が認められ、中には死亡に至った事象もありました。ベネクレクスタの製品情報概要 (SmPC) を参照し、適応症 (CLL および AML) 別の TLS 予防に関する推奨事項を確認してください。

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、モニタリングおよび管理を行う必要があります。TLS は併存疾患などの複数の要因が重なり合って発生します。ベネクレクスタ投与により、投与開始時および用量漸増期間中に 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、早ければベネクレクスタの初回投与後 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。

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。

AML 患者さんでは、投与開始前から好中球減少症 (グレード 3 または 4) がよくみられますが、ベネクラクスと低メチル化剤の併用療法により好中球減少症が悪化するおそれがあります。また、好中球減少症は後の治療サイクルでも再発することがあります。血球減少症による用量調節や投与の中断は寛解の状態に応じて決定されます。

ベネクレクスタの SmPC を参照し、適応症 (CLL および AML) 別の毒性に対する用量調節に関する推奨事項を確認してください。

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。感染症の徴候および症状のモニタリングが必要です。感染症が疑われる場合には、抗菌剤、投与の中断、減量など、適切な処置を迅速に行ってください。

投与期間中および投与期間終了後は、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

CLL および AML では、CYP3A 阻害剤がベネクレクスタの血漿中濃度を増加させる可能性があります。



CLL では、投与開始時および用量漸増期は 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 阻害剤の使用も避けてください。中程度の CYP3A 阻害剤を使用しなければならない場合は、ベネクレクスタの 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。

AML では、ベネクレクスタの SmPC を参照し、CYP3A 阻害剤の薬物相互作用の可能性に対する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は、P 糖タンパク質 (P-gp) 阻害剤および乳癌耐性タンパク質 (BCRP) 阻害剤の併用は避けてください。

CYP3A4 誘導剤はベネクレクスタ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、ベネクレクスタ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クレクスタの併用投与は、ベネクレクスタの吸収が低下する可能性があるため推奨されません。

## 副作用

### CLL

オビヌツズマブまたはリツキシマブ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で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。

オビヌツズマブまたはリツキシマブとの併用でベネトクラクスの投与を受けた患者さんで最も多く発現した重篤な副作用 (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 試験において、オビヌツズマブまたはリツキシマブとの併用でベネトクラクスの投与を受けた患者さんのそれぞれ 16%が副作用により投与を中止しました。ベネトクラクス単剤療法試験では、患者さんの 11%が副作用により投与を中止しました。



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では 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では 15%、ベネトクラクス単剤療法試験の患者さんでは 14%でした。投与中断に至った副作用のうち最も多かったのは好中球減少症でした。

#### AML

VIALE-A 試験および M14-358 試験で、ベネトクラクスとアザシチジンまたはデシタビンとの併用療法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、血小板減少症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、悪心、下痢、嘔吐、貧血、疲労、肺炎、低カリウム血症、食欲減退、出血、浮動性めまい／失神、低血圧、頭痛、腹痛および貧血でした。

ベネトクラクス／アザシチジン併用療法を受けた患者さんで最も多く報告された重篤な副作用(5%以上)は、発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症および出血でした。M14-358 試験で最も多く報告された重篤な副作用(5%以上)は、発熱性好中球減少症、肺炎、菌血症および敗血症でした。

副作用により投与を中止した患者さんは、VIALE-A 試験でベネトクラクス／アザシチジン併用療法を受けた患者さんでは 24%、M14-358 試験でベネトクラクス／デシタビン併用療法を受けた患者さんでは 26%でした。

副作用により減量が行われた患者さんは、VIALE-A 試験では 2%、M14-358 試験では 6%でした。副作用によりベネトクラクスの投与を中断した患者さんは、VIALE-A 試験では 72%、M14-358 試験では 65%でした。VIALE-A 試験でベネトクラクスの投与を受けた患者さんで投与中断に至った副作用のうち最も多かったのは(10%超)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、肺炎および血小板減少症でした。M14-358 試験でベネトクラクスの投与を受けた患者さんで投与中断に至った副作用のうち最も多かったのは(5%以上)、発熱性好中球減少症、好中球減少症／好中球数減少、肺炎、血小板数減少および白血球数減少でした。

#### 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 リスクを軽減するために、投与開始時および用量漸増期間中は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における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(Child-Pugh 分類 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せん。



ベネクレクスタ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。ベネクレクスタ(ベネトクラクスの) SmPC をご確認ください([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))。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、複数の血液がんの標準治療の変革に取り組むとともに、多様ながん種に対する治験薬の開発を積極的に推進しています。献身的で経験豊富な当社のチームは、革新的なパートナーと協力し、画期的新薬となり得る製品の開発促進に努めています。当社は、世界で罹患者が多く、また消耗性が高いがん種に対し、20 種類を超える治験薬を 300 件超の臨床試験で評価しています。当社の事業の目的は、人々の人生を豊かにすることです。そのため、患者さんが当社のがん治療薬にアクセスすることができるよう、ソリューションの探求にも取り組んでいます。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](http://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。

### Forward-Looking Statements

Some statements in this news release are, or may be considered, forward-looking statements for purposes of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995. The words "believe," "expect," "anticipate," "project" and similar expressions, among others, generally identify forward-looking statements. AbbVie cautions that these forward-looking statements are subject to risks and uncertainties that may cause actual results to differ materially from those indicated in the forward-looking statements. Such risks and uncertainties include, but are not limited to, competition from other products, challenges to intellectual property, difficulties inherent in the research and development process, adverse litigation or government action, and changes to laws and regulations applicable to our industry. Additional information about the economic, competitive, governmental, technological and other factors that may affect AbbVie's operations is set forth in Item 1A, "Risk Factors," of





AbbVie's 2020 Annual Report on Form 10-K, which has been filed with the Securities and Exchange Commission. AbbVie undertakes no obligation to release publicly any revisions to forward-looking statements as a result of subsequent events or developments, except as required by law.

1. Summary of Product Characteristics for VENCLYXTO (venetoclax). Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.
2. 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).
3. DiNardo CD, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7-17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752. Epub 2018 Oct 25.
4. 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).
5. National Cancer Institute (2018). Acute Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed May 20, 2021
6. 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>. Accessed May 20, 2021
7. Pettit, K and Odenike, O. Defining and Treating Older Adults with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Therapies. *Front Oncol*. 2015; 5:250.