

本資料は、米国アッヴィ社が2023年6月9日(米国時間)に発表したプレスリリースを日本語に抄訳し、2023年6月29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、[こちら](#)をご覧ください。

ベネクレスタ(ベネトクラクス)については、国内において再発又は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)および急性骨髄性白血病に対する治療薬として承認されています。

PRESS RELEASE

2023年6月29日

アッヴィのベネクレスタ®について、慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんに対する無増悪生存期間の維持を引き続き示す

- 次の2つの試験から得られたデータは、慢性リンパ性白血病(CLL)のさまざまな治療ラインにおけるベネトクラクス固定期間併用療法レジメンの長期的な有効性および安全性を引き続き示す
- 第III相 CLL14 試験の中央値6年後の追跡調査で、併存疾患があり治療歴のない CLL 患者さんにおいて、クロラムブシル/オビヌツズマブ併用療法群と比較して、ベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法群で無増悪生存期間(PFS)の維持を示す
- 第III相 MURANO 試験の7年後の追跡調査の最終結果において、再発/難治性(R/R) CLL 患者さんにおいて、ベンダムスチン/リツキシマブ併用療法群と比較して、ベネトクラクス/リツキシマブ併用療法群で PFS および全生存期間(OS)の維持を示す

イリノイ州ノースシカゴ、2023年6月9日(米国時間) –アッヴィ(NYSE: ABBV)は本日、併存疾患があり治療歴のない慢性リンパ性白血病(CLL)および再発/難治性(R/R) CLL において、ベネトクラクス併用療法が長期の安全性および有効性を維持したことを示す新たな結果を発表しました。この結果は、ドイツのフランクフルトで開催される欧州血液学会(EHA)年次総会の口頭演題で発表されます。

アッヴィの血液がん領域の vice president である Mariana Cota Stirner, M.D., Ph.D.は、次のように述べています。「CLL14 試験および MURANO 試験から得られた結果から、ベネトクラクス固定期間併用療法は、CLL 患者さんにとって長期にわたる有用性を示しているともいえます。今回の結果は、現在の血液がん治療のあり方を進化させるという我々のコミットメントを強調するものであり、治療終了後もベネトクラクスの効果が長期間持続しうることを示すものです」

CLL14 試験の長期解析

第 III 相 CLL14 試験の新たな 6 年後の追跡調査結果から、併存疾患があり治療歴のない CLL 患者さんにおける最新の成果が報告されました。ベネトクラクス/オビヌツズマブ固定期間併用療法を受けた患者さんにおいて、PFS の改善が維持され[95%信頼区間(CI):0.31~0.52、ハザード比(HR):0.40]、微小残存病変陰性(uMRD)の割合は、ベネトクラクス/オビヌツズマブ固定期間併用療法群においてクロラムブシル/オビヌツズマブ併用療法群よりも高い結果になりました(それぞれ 53.1%および 21.7%)。

また、本解析データから、次の治療開始までの期間(TTNT)は、ベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法群で有意に改善し 65.2%(95%CI:0.33~0.58、HR:0.44)であったのに対し、クロラムブシル/オビヌツズマブ併用療法群では 37.1%でした¹。ベネトクラクス併用療法と化学免疫療法との間で認められた PFS および TTNT に関する効果の差は、CLL の高リスクな分子特性を有する患者さんを含むすべてのリスクグループで認められました。

この 6 年後の追跡調査に基づく解析では、新たな安全性のシグナルは確認されませんでした。ベネトクラクス併用療法群で特に高頻度にみられたグレード 3 の有害事象(2%以上)は、好中球減少症、血小板減少症、注入に伴う反応(治療期間中)、貧血、発熱性好中球減少症、肺炎および白血球減少症でした¹。

CLL14 試験の治験医師であり、ドイツのケルン大学病院の血液学・腫瘍学者(hematologist-oncologist at the University Hospital Cologne in Germany)、かつ German CLL Study Group の担当医師(study physician at the German CLL Study Group)である Othman Al-Sawaf, M.D.は、次のように述べています。「最新の知見では、治療終了から 5 年後という長期間にわたって患者さんが病勢コントロールを維持できうることが示されました。ベネトクラクス/オビヌツズマブ固定期間併用療法は、併存疾患があり治療歴のない CLL 患者さんにとって有用な治療法であることが裏付けられました」

今回の結果は EHA の記者会見でも取り上げられる予定です。

MURANO 試験の長期解析

第 III 相 MURANO 試験の最終データによると、追跡調査期間の中央値が 7 年となった時点で、2 年間のベネトクラクス/リツキシマブ固定期間併用療法を受けた R/R CLL 患者さんにおいて、主要評価項目である PFS の中央値は、ベンダムスチン/リツキシマブ併用療法群では 17.0 ヶ月 (95%CI: 15.5、21.7、HR: 0.23) に対して、54.7 ヶ月 (95%CI: 52.3、59.9) と有意な延長が認められました²。

7 年間の生存率は、ベネトクラクス併用療法群で 69.6% (95%CI: 62.8、76.5) であったのに対し、ベンダムスチン併用療法群では 51% (95%CI: 43.3、58.7、HR: 0.53) でした²。さらに、2 年間のベネトクラクス併用療法を完了した患者さんの大部分が治療終了時に uMRD を達成し (70.3%)、MRD が認められた患者さん (29.7%) と比較し、PFS および OS の改善を示しました。

ベネトクラクス/リツキシマブ併用療法の安全性プロファイルは、各剤の単剤投与時に確認されている安全性プロファイルと一致していました。MURANO 試験の最新解析では、新たな重大な安全上の問題は認められませんでした。グレードを問わず特に高頻度でみられた副作用 (20% 以上) は、好中球減少症、下痢、上気道感染、疲労および悪心でした。

治験医師であり、メルボルンのピーター・マッカラムがんセンター／ロイヤルメルボルン病院の血液内科部長 (Director of the Integrated Haematology Department of the Peter MacCallum Cancer Center and the Royal Melbourne Hospital) である John Seymour 教授は、次のように述べています。「7 年経過した時点で、R/R CLL 患者さんの uMRD と PFS 延長との関連性が見うけられることを、嬉しく思います。全体として、これらの成果は R/R CLL 患者さんへのベネトクラクス/リツキシマブ併用療法の使用を引き続き後押しするものです」

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。

第 III 相 CLL14 試験について^{1,3}

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 (GCLLSG) との綿密な連携の下で実施し、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/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、クロラムブシル/オビヌツズマブ併用レジメン (n=216) との比較により評価しました。ベネトクラクスは、投与期間を 12 ヶ月に固定して、6 サイクルのオビヌツズマブ投与と併用しました。本試験には 432 名の患者さんが登録され、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。有効性は、独立評価委員会の評価による PFS に基づいて評価しました。

主要な副次評価項目として、末梢血中および骨髄中の MRD の割合、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、ならびに全生存率を評価しました。

ベネトクラクス/オビヌツズマブ併用療法を受けた CLL 患者さんにおいて、特に高頻度にみられたグレード 3 以上の有害事象 (2% 以上) は、好中球減少症 (51.9%)、血小板減少症 (14.2%)、注入に伴う反応 (9.0%)、貧血 (7.5%)、発熱性好中球減少症 (4.2%)、肺炎 (3.8%) および白血球減少症 (2.4%) でした。特に高頻度に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症および肺炎 (いずれも 5%) でした。グレードを問わず特に高頻度にみられた副作用 (20% 以上) は、好中球減少症 (60%)、下痢 (28%) および疲労 (21%) でした。患者さんの 2% (212 名中 4 名) で、試験治療の最終投与後 28 日以内に発現した、病勢進行を伴わない致死的な副作用が報告され、そのほとんどが感染症でした。

第 III 相 MURANO 試験について^{2,4}

国際多施設共同非盲検無作為化第 III 相 MURANO 試験には、一つ以上の前治療歴がある R/R CLL 患者さん計 389 名が登録されました。この試験は、ベネトクラクス/リツキシマブ併用療法 (n=194) の有効性および安全性を、ベンダムスチン/リツキシマブ併用療法 (n=195) との比較により評価することを目的としたものです。本試験の患者さんの年齢中央値は 65 歳 (範囲: 22~85 歳) でした。

本試験では、主要有効性評価項目である治験医師の評価による PFS が達成されました。初回解析の時点で、PFS の中央値はベネトクラクス/リツキシマブ併用療法群で未到達であったのに対し、ベンダ

ムスチン/リツキシマブ併用療法群では 17.0 カ月 (HR:0.17、95% CI:0.11~0.25、 $p < 0.0001$) でした。初回有効性解析では、PFS に関する追跡調査期間の中央値は 23.8 カ月でした (範囲:0~37.4 カ月)。これ以外の有効性評価項目として、独立評価委員会 (IRC) の評価による PFS、治験医師および IRC の評価による奏効率 (完全奏効 + 骨髄回復が不完全な完全奏効 + 部分奏効 + 結節性部分奏効)、生存率、MRD 陰性達成率を設定しました。

ベネトクラクス/リツキシマブ併用療法を受けた CLL 患者さんで特に高頻度にみられた重篤な副作用 (5%以上) は肺炎 (9%) でした。グレードを問わず特に高頻度にみられた副作用 (20%以上) は、好中球減少症 (65%)、下痢 (40%)、上気道感染 (39%)、疲労 (22%) および悪心 (21%) でした。患者さんの 2% (194 名中 4 名) で、ベネトクラクスの最終投与後 30 日以内および / またはリツキシマブの最終投与後 90 日以内に、病勢進行を伴わない致死的な副作用が報告されました。

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。ベネトクラクスは、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。

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。これらの企業が共同で 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 80 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、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、世界で最も罹患者が多く、また最も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、精神・神経疾患、アイケア、ウイルス、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、Facebook、Instagram、YouTube や LinkedIn でも情報を公開しています。

References:

1. Al-Sawaf O, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. Abstract No. S145. Presented orally at European Hematology Association 2023 Hybrid Congress, Frankfurt, Germany, June 8-11.
2. Arnon P Kater, et al. Final seven-year follow-up and retreatment substudy analysis of MURANO: Venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Abstract No. S201. Presented orally at European Hematology Association 2023 Hybrid Congress, Frankfurt, Germany, June 8-11.
3. Fischer K, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225-2236.
4. Seymour JF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120