

本資料は、米国アッヴィ社が 2019 年 12 月 8 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 12 月 20 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。

なお本文中にあるベネトクラスの急性骨髄性白血病(AML)については、日本においては承認されておられません。

## PRESS RELEASE

2019 年 12 月 20 日

ベネトクラス併用療法について、新たな長期データが再発／難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)患者さんにおける無増悪生存期間および全生存期間の継続的な効果を示す

- MURANO 試験における 4 年間の最新解析結果で、ベンダムスチン塩酸塩／リツキシマブ併用療法(BR)と比べて、ベネトクラス／リツキシマブ併用療法(VenR)は患者さんの病勢進行または死亡リスクを 81%低下させ、より高い微小残存病変(MRD)陰性率を示す[1]
- BR 群の 79%が新規標的療法へ移行したにも関わらず、VenR を完了した 130 例においては、BR 群に比べて死亡リスクが 59%低下、両群とも全生存期間(OS)の中央値には到達せず。[1]
- 当該併用療法を完了した 130 例のうち、68%においては休薬期間開始後 24 カ月にわたり病勢進行なく、全生存期間における効果が持続[1]
- 詳細な結果は、第 61 回米国血液学会(ASH)年次総会にて口頭発表

イリノイ州ノースシカゴ、2019 年 12 月 8 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、一定期間のベネトクラス／リツキシマブ併用療法(VenR)を受けた再発／難治性慢性リンパ性白血病(R/R CLL)患者さんにおける持続的な臨床的有用性をさらに裏付ける、事後解析で得られた長期データを発表しました。第 III 相 MURANO 試験における 4 年間の解析(追跡調査期間の中央値:48 カ月、全患者さんにおけるベネトクラスの休薬期間の中央値:22 カ月)に基づく最新データによると、化学療法を含まない、一定期間(2 年間)のベネトクラス併用療法を完了した R/R CLL 患者さんにおいて無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)が維持されました。また、ベネトクラス併用療法を完了した患者さんにおいては、標準治療のベンダムスチン／リツキシマブ併用療法(BR)を受けた患者さんに比べ、より高い微小残存病変(MRD)陰性率および完全寛解率が認められました<sup>1</sup>。詳細な成績は、第 61 回米国血液学会(ASH)年次総会にて口頭発表されました(抄録番号 355)。



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。「今回の結果は、一定期間のベネトクラス併用療法が、CLL 患者さんにおける病勢進行または死亡リスクを低下させることを裏付けています。我々は引き続き、ベネトクラス併用療法が秘める有用性を最大限理解することに注力するとともに、血液がんを有する患者さんの標準治療を変える可能性がある、その他の臨床開発プログラムの進展に邁進していきます」

MURANO 試験の治験責任医師である Peter MacCallum Cancer Centre and Royal Melbourne Hospital (オーストラリア) の血液内科部長、ジョン・シーモア教授 (MBBS, Ph.D.) は、次のように述べています。「MURANO 試験における 4 年間の解析結果によると、標準治療に比べ、ベネトクラス併用療法は病勢進行または死亡リスクを 81% 低下させました。本試験で認められた持続的な有効性および管理可能な安全性プロファイルは、R/R CLL 患者さんにおける一定期間の治療による臨床的有用性をさらに裏付けるものといえます」

事後解析によると、病勢進行なく 2 年間にわたるベネトクラス併用療法を完了した患者さん (n=130) の追跡調査期間の中央値は 22 カ月 (範囲: 1~35 カ月) でした。VenR を受けた患者さんの無増悪生存期間 [ハザード比 (HR): 0.19、95% 信頼区間 (CI): 0.14~0.25、 $p < 0.0001$  (記述統計)] および全生存期間 [HR: 0.41、95% CI: 0.26~0.65、 $p < 0.0001$  (記述統計)] は、BR を受けた患者さんに比べ、より長く維持されました。休薬期間開始後 24 カ月間における治験担当医師 (INV) の評価による無増悪生存期間の推定値は 57.3% (95% CI: 49.4~65.3) で、BR を受けた患者さんでは 4.6% (95% CI: 0.1~9.2) でした。また全生存期間の解析結果から、4 年間の無イベント率は BR 群の 66.8% に対し、ベネトクラス群では 85.3% (95% CI: 89.2~99.0) でした (中央値には到達せず)。対照群の 79% が病勢進行後に別途 CLL 標的療法を受けたにもかかわらず、ベネトクラス群では全生存期間の改善が認められ、ベネトクラス群では無増悪生存期間の改善も認められました<sup>1</sup>。

治療終了時に患者さんの 64% が MRD 陰性を達成し、このうち 87% は治療終了後 2 年間にわたり病勢進行が認められませんでした。MRD 陰性は、治療終了後に血液または骨髄中に残る CLL 細胞が白血球 10,000 個中 1 個未満と定義されます<sup>1</sup>。MRD 陰性の達成は臨床的アウトカムの改善と関連していることから、副次的評価項目として評価されました<sup>2</sup>。標準治療の BR を受けた患者さんに比べ、VenR を受けた患者さんでは休薬期間中に、より高い MRD 陰性率が認められました<sup>1</sup>。

当該併用療法の安全性プロファイルは、各併用薬剤の単剤投与における既知の安全性プロファイルと一致しています。MURANO 試験では、最終更新以降、重大な安全性上の問題は新たに認められていません。非黒色腫皮膚がんを除くと、標準治療コホートで黒色腫が 1 件、ベネトクラスの併用療法コホートで黒色腫が 1 件、乳がんが 1 件報告されています<sup>1</sup>。



ベネトクラクスは、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、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 MURANO 試験のデザインおよび結果

1 つ以上のレジメン治療歴がある R/R CLL 患者さん、計 389 例が多施設無作為化非盲検国際共同第 III 相 MURANO 試験に登録されました。この試験は、ベネトクラクス／リツキシマブ併用療法群 (194 例) の有効性および安全性を、ベンダムスチン塩酸塩／リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用療法群 (195 例) と比較するためにデザインされました。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<sup>3</sup>。

主要有効性評価項目は、INV の評価による無増悪生存期間としました。主要解析の時点で、無増悪生存期間の中央値はベンダムスチン塩酸塩／リツキシマブ併用療法群の 17.0 カ月に対し、ベネトクラクス／リツキシマブ併用療法群はその時点で到達はありませんでした (HR: 0.17、95% CI: 0.11~0.25、 $p < 0.0001$ )。主要有効性解析では、追跡調査期間における無増悪生存期間の中央値は 23.8 カ月間でした (範囲: 0~37.4 カ月)。その他の有効性評価項目は、独立評価委員会 (IRC) の評価による無増悪生存期間、INV 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 + 結節性部分奏効と定義)、全生存期間ならびに MRD 陰性達成率でした<sup>3</sup>。

### 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。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

ベネトクラクスは、奏効率に基づき承認されています。上記の適応での使用が引き続き承認されるかどうかは、長期間にわたって使用した場合のベネトクラクスの効果を検討するために現在実施されている試験の結果により決まります。

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 のリスクを調べます。TLS の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。

予定通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 の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ス投与開始前に妊娠検査を行います。ベネトクラ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。ベネトクラスが母乳に移行するかどうかは不明です。ベネトクラス投与期間中は授乳しないでください。

**ベネトクラス服用中は、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.medicineassistancetool.org](http://www.medicineassistancetool.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。

## ベネトクラスの適応症および欧州における重要な安全性情報<sup>5</sup>

### 適応症

ベネトクラスとリツキシマブ(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/リツキシマブ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/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 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/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/リツキシマブ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 (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。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](http://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。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 種類を超える様々ながん種について、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](http://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. Seymour JF, et al. Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Presented at the 2019 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition: December 8, 2019; Orlando.
  2. 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.
  3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120.
  4. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, IL.: AbbVie Inc.
  5. Summary of Product Characteristics for VENCLYXTO (venetoclax). Ludwigshafen, Germany: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.