

本資料は、米国アッヴィ社が 2017 年 12 月 12 日(米国時間)に発表したプレスリリースの一部を日本語に翻訳し、2017 年 12 月 22 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。なお本文中には日本未承認薬、未承認適応症に関する情報が含まれています。

PRESS RELEASE

2017 年 12 月 22 日

アッヴィ、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用第Ⅲ相試験での主要評価項目達成を発表

- 第Ⅲ相 MURANO 試験の結果を、本日ジョージア州アトランタで開催された第 59 回米国血液学会(ASH)年次総会にて late breaking abstracts6 報の 1 つとして初めて発表
- 24 カ月時点における無増悪生存(PFS)割合は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 84.9%、ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で 36.3%と推定¹
- 独立データモニタリング委員会が MURANO 試験を審査し、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群における PFS の良好な結果に基づいて本試験の盲検を解除するよう推奨
- 中間解析の時点で、安全性データは既知の安全性プロファイルと一致¹
- MURANO 試験の結果に基づき、この化学療法を含まない併用投与の保健当局への承認申請を検討中

イリノイ州ノースシカゴ、2017 年 12 月 12 日(米国時間)-グローバルなバイオ医薬品企業であるアッヴィ(NYSE:ABBV)は、MURANO 試験で得られた有効性および安全性に関する結果を初めて発表しました。この試験は、再発または難治性(R/R)慢性リンパ性白血病(CLL)の患者さんを対象としてベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用をベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用と比較検討する国際多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験です。

治験担当医師の評価結果から、R/R CLL 患者さんの無増悪生存期間(PFS)中央値は、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用(PFS 中央値未到達)のほうがベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用(PFS 中央値 17.0 カ月)よりも有意に延長したことが示されました(ハザード比:0.17、95%CI:0.11~0.25、 $P<0.0001$)¹。24 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 84.9%と

36.3%でした¹。独立中央審査委員会(IRC)の評価による PFS も同様の結果であることが示されました¹。また、本試験で評価したサブグループのいずれにおいても、一貫した PFS の改善が認められ、染色体 17p 欠失が認められる患者さんでも同様でした[ハザード比:0.14、95%信頼区間(CI):0.06~0.33]¹。ベネトクラクス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。

中間解析時点で、安全性データは既知の安全性プロファイルと一致していました¹。

アツヴィの研究開発担当エグゼクティブ・バイスプレジデント兼最高科学責任者(CSO)のマイケル・セヴェリーノ医師(M.D.)は、次のように述べています。「MURANO 試験のデータは、再発/難治性 CLL の患者さんにとって有望な治療選択肢が次の段階へと進化したことを示しています。再発/難治性 CLL は画期的治療薬(ブレイクスルー・セラピー)の指定を受けた適応症の 1 つです。アツヴィは ASH 年次総会でこれらの結果を発表できることを誇らしく思い、できる限り早く適切な患者さんにこの併用療法をお届けするため、規制当局と密接に協力しています。」

このデータは、2016 年 4 月 11 日にベネトクラクスが迅速承認を許可された際に米国食品医薬品局(FDA)から要請された第Ⅲ相検証的試験のデータとしても使用されます²。ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法の規制当局への承認申請は進行中です。

MURANO 試験の治験責任医師である Peter MacCallum Cancer Centre & Royal Melbourne Hospital (オーストラリア)のジョン・シーモア医師(M.D.)は次のように述べています。「MURANO 試験の主要解析から、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用は、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用よりも PFS に大きな改善をもたらしました。これは、検討したどの患者サブセットでも一貫しています。本試験の有効性および安全性に関する結果から、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用が再発/難治性 CLL 患者さんにとって化学療法を含まない新たな治療法となる可能性があります。さらなるデータと情報を得るため、患者さんの安全性および有効性に関して引き続き観察を行います。」

ASH で発表した第Ⅲ相試験のデザインおよび結果

1~3 レジメンの治療歴がある R/R CLL 患者さん計 389 例が国際多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相 MURANO 試験に登録されました¹。この試験は、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群(194 例、年齢中央値 64.5 歳)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)併用投与群(195 例、年齢中央値 66.0 歳)と比較するためにデザインされたものです¹。

ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)を併用投与する患者さんには、腫瘍崩壊症候群(TLS)のリスクを軽減するため、4週間または5週間かけてベネトクラクスの用量を20mg/日から400mg/日に増量しました¹。6週目から、28日を1サイクルとして6サイクルにわたり、リツキシマブ(遺伝子組換え)(初回は375mg/m²、その後は500mg/m²)月1回静脈内投与しました¹。最長で2年間または病勢進行が認められるまで(いずれか早い方)、ベネトクラクス400mgの投与を継続しました¹。ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)を併用投与する患者さんには、28日を1サイクルとして6サイクルにわたり各サイクルの1日目と2日目にベンダムスチン塩酸塩(70mg/m²、静脈内)を投与し、リツキシマブ(遺伝子組換え)はベネトクラクス併用群と同様のスケジュールで併用投与しました¹。

主要評価項目は治験担当医師の評価によるPFSとし、慢性リンパ球性白血病に関する国際ワークショップ(iwCLL)の標準的ガイドラインを用いて判定されました³。副次的評価項目は、独立中央審査委員会(IRC)の評価によるPFS、染色体17p欠失が認められる患者さんのPFS、最良総合効果[完全奏効(CR)、骨髄回復が不完全な完全奏効(CRi)、結節性部分奏効(nPR)または部分奏効(PR)と定義]、全生存期間(OS)、無イベント生存期間、奏効期間、次の抗CLL治療までの期間、微小残存病変(MRD)が陰性となった患者さんの割合としました³。2017年5月8日時点で追跡調査期間中央値は23.8カ月(範囲:0~37.4カ月)でした¹。

試験の結果¹:

評価項目*	治験担当医師の評価	独立中央審査委員会
無増悪生存率 (24カ月時点の推定値)	VR:84.9% BR:36.3%	VR:82.8% ⁴ BR:37.4% ⁴
PFS 中央値	VR:未到達 BR:17.0カ月	VR:未到達 ⁴ BR:18.1カ月 ⁴
HR(95%CI) P値	HR=0.17(0.11~0.25) P<0.0001	HR=0.19(0.13~0.28) P<0.0001
奏効率 (CR、CRi、PR、nPR)	VR:93.3%(181/194) BR:67.7%(132/195)	VR:92.3%(179/194) BR:72.3%(141/195)
差(95%CI)	25.6%(17.9~33.3)	20.0%(12.4~27.6)
完全奏効 (CR/CRi)	VR:26.8%(52/194) BR:8.2%(16/195)	VR:8.2%(16/194) BR:3.6%(7/195)
差(95%CI) P値	18.6%	4.7%(-0.3, 9.6) P=NS

評価項目*	治験担当医師の評価	独立中央審査委員会
部分奏効 (PR/nPR)	VR: 66.5% (129/194) BR: 59.5% (116/195)	VR: 84.0% (163/194) BR: 68.7% (134/195)
全生存 (OS)		
イベント発生率		VR 7.7% (15/194) ⁴ BR 13.8% (27/195) ⁴
HR (95%CI)		HR=0.48 (0.25~0.90) ⁴
末梢血微小残存病変陰性 (MRD-)**		VR: 83.5% (162/194) BR: 23.1% (45/195)
差 (95%CI)		60.4% (52.3~68.6)
*略語: VR [ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)], BR [ベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)], NS (有意でない)		
**いずれかの時点の最良効果、MRD 陰性とは白血球 10,000 個中 CLL 細胞 1 個未満と定義		

本試験でみられた有害事象は、ベネトクラクスとリツキシマブ(遺伝子組換え)の既知の安全性プロファイルと一致していました。グレード3~4の好中球減少症は、本試験のベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で多くみられました¹。ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群とベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群では、それぞれグレード3以上のTLSが6例(3.1%)および2例(1.1%)で報告されました¹。また、ベネトクラクス+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群とベンダムスチン塩酸塩+リツキシマブ(遺伝子組換え)併用投与群で、リヒター症候群への形質転換がそれぞれ6例および5例で確認され、死に至った有害事象は10例(5.2%)および11例(5.9%)で報告されました¹。

有害事象の概要¹⁾:

有害事象*	ベネトクラクス+リツキシマブ (遺伝子組換え)併用投与群 (N=194)	ベンダムスチン塩酸塩+リツ キシマブ(遺伝子組換え)併 用投与群 (N=195)
有害事象の件数	335	255
いずれかの投与群で発現率が 5%を超えたグレード3~4の有 害事象、n(%)		
好中球減少症	112(57.7)	73(38.8)
貧血	21(10.8)	26(13.8)
血小板減少症	11(5.7)	19(10.1)
発熱性好中球減少症	7(3.6)	18(9.6)
肺炎	10(5.2)	15(8.0)
インフュージョンリアクション	3(1.5)	10(5.3)
いずれかの投与群で2例以上に 発現した重篤な有害事象、n(%)		
肺炎	16(8.2)	15(8.0)
インフルエンザ	3(1.5)	2(1.1)
敗血症	1(0.5)	4(2.1)
上気道感染	3(1.5)	2(1.1)
肺感染	3(1.5)	0
副鼻腔炎	2(1.0)	1(0.5)
虫垂炎	2(1.0)	0
気管支炎	0	2(1.1)
咽頭炎	0	2(1.1)
気道感染	2(1.0)	0
致死の有害事象、n(%)	10(5.2)	11(5.9)
*有害事象報告期間:ベンダムスチン塩酸塩およびリツキシマブ(遺伝子組換え)投与(最長6カ月間)終了後90日間、 ベネトクラクスおよびリツキシマブ(遺伝子組換え)投与(最長2年間)終了後28日間		

ベネトクラクスについて

ベネトクラクスは BCL-2 と呼ばれる、体内の特定のタンパク質を標的とする経口 B 細胞リンパ腫-2 (BCL-2) 阻害剤です^{2,5)}。CLL に罹患すると、BCL-2 が過剰発現し、がん細胞が自然に自己破壊する

のを阻止します^{2,5}。ベネトクラクスは、アポトーシスの過程を回復させるために BCL-2 を標的としています^{2,5}。アポトーシスを介して、体内でのがん細胞と正常細胞の自己破壊が可能になります^{2,5}。

ベネトクラクスはアッヴィとロシュ社が開発しています。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。これら数社共同で、ベネトクラクスの BCL-2 研究に取り組んでおり、ベネトクラクスについては種々の血液がんを対象とした複数の臨床試験で現在評価しているところです。

ベネトクラクスは現在、米国を含む 49 カ国および EU で承認されています。アッヴィは現在、ロシュ社とジェネンテック社と共同で、治療に適格で必要性を有する患者さんにこの医薬品を提供するため、世界中の規制当局と協力しています。

注:米国アッヴィ社が 2017 年 12 月 12 日(米国時間)に発表したプレスリリース英語原文には、この後 EU および米国に関する記載がございます。そちらにつきましては、[英語原文](#) をご参照ください。

がん分野におけるアッヴィについて

アッヴィでは、当社がもつ生物学の中心分野の深い知識を、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で、このような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にするためのソリューションの探求にも取り組んでいます。2015 年にファーマサイクリクス社を買収し、2016 年に Stemcentrx 社を買収したことで、研究開発活動と共同研究により、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、異なる型の腫瘍に関する、200 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://abbvieoncology.com> をご覧ください。

アッヴィについて

アッヴィは、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に努める研究開発型のグローバルなバイオ医薬品企業です。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、自己免疫疾患、オンコロジー、ウイルス感染症およびニューロサイエンスの 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。

よろしければ Twitter アカウント [@abbVie](#) もフォローください。また、人材情報は [Facebook](#) や [LinkedIn](#) をご参照ください。

アッヴィ 今後の見通しに関する陳述

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陳述」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陳述となります。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陳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、陳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 2016 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陳述を更新する義務を負わないものとします。

###

¹ American Society of Hematology 59th Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2017; Atlanta, GA. (2017). LBA-2 Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper109076.html>. Accessed November 2017.

² Venclexta (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.

³ Clinicaltrials.gov. NCT02005471: A Study of Venetoclax in Combination With Rituximab Compared With Bendamustine in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

⁴ American Society of Hematology 2017 Annual Meeting and Exposition. MURANO Study Interim Analysis Results. Presentation. December 12, 2017.

⁵ Venclyxto (venetoclax) Summary of Product Characteristics. December 2016.

⁶ Clinicaltrials.gov. NCT01994837: A Phase 2 Study of ABT-199 in subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Accessed October 2016.

⁷ Clinicaltrials.gov. NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Accessed October 2016.

⁸ Clinicaltrials.gov. NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. Accessed October 2016

⁹ Clinicaltrials.gov. NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. Accessed October 2016.

¹⁰ U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet: Breakthrough Therapies. Available from:
<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/ucm329491.htm>. Accessed November 2017

¹¹ Galien Foundation. The Galien Foundation Honors Excellence in Scientific Innovation and Humanitarian Efforts at 2017 Prix Galien Awards Gala. Available from:
<https://www.prnewswire.com/news-releases/the-galien-foundation-honors-excellence-in-scientific-innovation-and-humanitarian-efforts-at-2017-prix-galien-awards-gala-300543930.html>. Accessed November 2017.

出典: アツヴィ

お問い合わせ先:

アツヴィ合同会社 広報部 田中 朝子

03-4577-1112 (広報部代表)