



2018年9月25日

各位

会社名 アステラス製薬株式会社  
代表者 代表取締役社長 CEO 安川 健司  
コード番号 4503  
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)  
東証 (第一部)  
決算期 3月  
問い合わせ先 広報部長 緒方 ステイグ  
Tel: (03)3244-3201

## ビーリンサイト®点滴静注用 35 µg 再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病の 治療薬として日本での承認を取得

### - 日本初の二重特異性 T 細胞誘導 (BiTE®) 抗体による免疫療法 -

アステラス製薬株式会社(本社:東京、以下「アステラス製薬」)は、アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社(本社:東京、以下「アステラス・アムジェン・バイオフーマ」)と共同で開発を進めている抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤「ビーリンサイト®点滴静注用 35 µg」(一般名: ブリナツモマブ(遺伝子組換え)、以下「ビーリンサイト」)について、再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病(ALL)の治療薬として、厚生労働省より製造販売承認を取得しましたのでお知らせします。

ビーリンサイトは、世界で初めて承認された二重特異性 T 細胞誘導 (BiTE®) 抗体による免疫療法剤です。また、アムジェン社の BiTE®技術プラットフォームから創製された初めての免疫療法剤でもあり、革新的なアプローチにより、体内の免疫システムのがん細胞を攻撃する働きを促します。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ代表取締役社長のスティーブ スギノは、「ビーリンサイトの製造販売承認取得は、日本の患者さんのアンメット・メディカル・ニーズに応えることを信条とする私どもにとって非常に重要なステップです。最も重篤な B 細胞悪性腫瘍の一つである再発又は難治性 B 細胞性 ALL の成人及び小児の患者さんが待ち望んでいた新たな治療選択肢を提供できることを嬉しく思います」と述べています。

名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授の清井仁医師は、「B 細胞性 ALL の再発例や治療抵抗性を示す難治症例に対する標準療法は確立されておらず、患

者病態に応じて様々な化学療法剤が選択されています。今回、第 III 相比較対照臨床試験 (TOWER 試験) で再発又は難治性の Ph 陰性 B 細胞性 ALL 患者に対する有効性が確認されたビーリンサイトが承認されたことによって、これらの患者さんに対する治療選択が拡がり、同種造血幹細胞移植にも繋げられる可能性も期待できるという点で、臨床的意義の高い薬剤です」と述べています。

ビーリンサイトは、TOWER 試験を含む複数のグローバル試験および国内第 Ib/II 相試験 (Horai 試験) の結果に基づいて、日本で承認されました。TOWER 試験では、標準化学療法 (SOC) と比較し、ビーリンサイト投与群は全生存期間 (OS) 中央値の有意な延長が認められました。ビーリンサイト投与群の OS の中央値は 7.7 カ月 (95% CI: 5.6-9.6 カ月) であったのに対し、SOC 群の中央値は 4.0 カ月 (95% CI: 2.9-5.3 カ月、死亡のハザード比 = 0.71; p 値 = 0.012) でした。ビーリンサイト投与群の安全性は、ビーリンサイトの第 II 相試験における再発又は難治性 Ph 陰性 B 前駆細胞性 ALL の成人患者の結果と同等でした。TOWER 試験における主な副作用は、発熱 (39.0%)、白血球減少 (14.6%)、サイトカイン放出症候群 (13.5%)、発熱性好中球減少 (10.9%)、頭痛 (10.1%)、肝酵素上昇 (10.1%)、血小板減少 (10.1%) でした。Horai 試験では、日本人成人または小児の再発又は難治性の B 細胞性 ALL 患者 35 例にビーリンサイトが投与され、安全性に関する成績は TOWER 試験を含むグローバル試験の結果と同等であることが確認されています。Horai 試験の成人患者における主な副作用は、サイトカイン放出症候群 (46.2%)、発熱 (46.2%)、白血球減少 (38.5%)、血小板減少 (34.6%) でした。小児の患者における主な副作用は肝酵素上昇 (66.7%)、発熱 (66.7%)、サイトカイン放出症候群 (55.6%)、腹痛 (44.4%) でした。

この度の承認取得に際して、アムジェン社の研究開発 Executive Vice President である David M. Reese M.D. は、「BiTE® 技術の有効性を実証したビーリンサイトによって、また、多くの生物学的経路と薬剤モダリティの研究を通じて、がん治療に貢献していきたいという私たちの思いを実現していくための一歩を踏み出しました。アムジェンはビーリンサイトを日本の患者さんにお届けし、日本の医療に貢献していくとともに、世界中のがんを始めとする重篤な疾患と闘う患者さんのために革新的な治療選択肢を届ける取り組みを強化していきます」と述べています。

ビーリンサイトは今日までに米国、欧州連合 (EU) の全加盟国、欧州経済領域、カナダ、オーストラリアを含む 57 カ国で承認されています。

### **TOWER 試験について**

TOWER 試験は、405 例の再発又は難治性の Ph 陰性 B 前駆細胞性成人 ALL 患者を対象にビーリンサイトと SOC の有効性を検討した実薬対照ランダム化オープンラベル第Ⅲ相試験です。本試験では、数回の再発を経験している患者など治療が困難な患者集団が登録されました。ビーリンサイト投与群では、同種造血幹細胞移植 (alloHSCT) 実施後の再発患者が 35% 含まれ、初回寛解持続期間が 12 カ月以上の遅発性初回再発患者は除外されました。患者はランダム化され、2:1 の割合で、ビーリンサイト投与群 (271 例) または、治験責任医師が選択したいずれかひとつの SOC レジメン群 (134 例) に割り付けられました。主要評価項目は OS でした。これらの結果は New England Journal of Medicine に発表されました<sup>1</sup>。

### **Horai 試験について**

Horai 試験は、単一群オープンラベル第Ⅰb/Ⅱ相試験であり、再発又は難治性の B 前駆細胞性 ALL の成人及び小児の日本人患者におけるビーリンサイトの安全性および有効性を評価するための試験です。第Ⅰb 相試験の主要評価項目は安全性、第Ⅱ相試験の主要評価項目はビーリンサイト投与後 12 週間以内の完全寛解又は血液学的部分回復での完全寛解でした。副次評価項目には奏効期間、OS、無再発生存期間が含まれました。本臨床試験の詳細については、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) にて識別番号 NCT02412306 の内容をご確認ください。

### **日本における ALL について**

ALL は急速に進行する血液と骨髄のがんで、成人も小児も発症します<sup>2,3</sup>。日本には約 5,000 例の ALL 患者がいると報告されており、このうち年間あたり約 520 例が再発又は難治性の ALL に罹患していると推測されています<sup>4-7</sup>。再発又は難治性の ALL 成人患者は、一般的に非常に予後不良であり、OS の中間値は 3~5 カ月です<sup>8</sup>。再発又は難治性の ALL 小児患者は極めて予後不良であり、再発後の生存率は 40~50%にとどまっています<sup>9-11</sup>。

### **BiTE<sup>®</sup>技術について**

BiTE<sup>®</sup>抗体は、新規のがん免疫技術で様々ながんの抗原を標的とすることができます。この抗体は、T 細胞とがん細胞が架橋するように設計された組み換え抗体であり、患者自身の免疫システムを用いてがんを攻撃します。また、T 細胞を標的細胞の近くに誘導し、T 細胞を介した殺作用によりがん細胞を死 (アポトーシス) に導くことを目指しています。アムジェンでは様々な血液がんや固形がんを標的とする BiTE<sup>®</sup>抗体を開発中です。

## ビーリンサイト®(ブリナツモマブ)について

ビーリンサイトは、CD19とCD3に二重特異性を有するT細胞誘導(BiTE®)免疫療法であり、B細胞系の細胞表面に発現するCD19及びエフェクターT細胞の表面に発現するCD3に結合します。本剤は、2014年にFDAの画期的治療法および優先審査品目の指定を受けており、成人及び小児の再発又は難治性B前駆細胞性ALLの治療薬として米国における承認を得ています。また、本剤は、0.1%以上の微小残存病変(MRD)を有する第1又は第2完全寛解期の成人及び小児B前駆細胞性ALLの治療薬として、米国の迅速承認制度下で承認されています。

ビーリンサイトは、成人又は小児の再発又は難治性Ph陰性B前駆細胞性ALLの治療薬として欧州連合(EU)で承認されています。

## ビーリンサイト®(ブリナツモマブ)の重要な製品情報

### 効能・効果

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病

### 効能・効果に関連する使用上の注意

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、添付文書【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 用法・用量

1. 通常、ブリナツモマブ(遺伝子組換え)として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ(遺伝子組換え)として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、56日間休薬する。これを Advani AS. New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Antibodies and chimeric antigen receptors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;131-7  
1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
  - 体重が45 kg 以上の場合:1サイクル目の1~7日目は1日9 µg、それ以降は1日28 µgとする。
  - 体重が45 kg 未満の場合:1サイクル目の1~7日目は1日5 µg/m<sup>2</sup>(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m<sup>2</sup>(体表面積)とする。ただし、体重が45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

※詳細は最新の添付文書をご覧ください。

#### **アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社について**

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社 (<http://www.aabp.co.jp/jp/>) は、世界最大の独立バイオテクノロジー企業のひとつであるアムジェン社と、研究開発型グローバル企業であるアステラス製薬による合弁会社であり、ブレイクスルー・サイエンスに基づく医薬品を提供し、日本の患者さんのアンメット・メディカル・ニーズに応えるために2013年10月に業務を開始しました。アステラス・アムジェン・バイオフーマの従業員数は現在400名を超え、2013年の創業より本日まで製造販売業者として十分な機能を備える総合的な製薬企業へと成長しました。来る2020年にはアムジェン社の完全子会社になる予定です。

#### **アステラス製薬について**

アステラス製薬株式会社は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>)をご覧ください。

#### **アムジェン社について**

アムジェン社は、重篤な疾患に苦しむ患者のために、生物学的に革新的な治療を探索・開発・製造・提供する可能性を切り開いていきます。このアプローチは、疾患の複雑性の解明と人体の生物学上の基本を理解するために、先進的なヒト遺伝学などの手法を活用することから始まります。

アムジェン社はアンメット・メディカル・ニーズが大きい領域に焦点を絞り、生物製剤の製造に関する専門知識を活用して医療効果の向上と人々の生活に画期的な改善をもたらすソリューションを追求しています。1980年に創業したバイオテクノロジーのパイオニアであるアムジェン社は、世界最大の独立バイオテクノロジー企業に成長し、世界中の多くの患者に貢献しており、革新的な可能性が期待されるパイプラインを開発しています。詳細については [www.amgen.com](http://www.amgen.com) をご覧になるか、ツイッターアカウント ([www.twitter.com/amgen](http://www.twitter.com/amgen)) をフォローしてください。

#### **オンコロジー領域に対するアムジェン社のコミットメントについて**

アムジェン社のオンコロジー領域は、薬剤の効果が得られない患者さん、急速に全身に進行する患者さん、及び治療選択肢が限られている患者さんなど、最も困難ながんと闘う患者さんのために尽力いたします。アムジェン社の支持療法は、強力な化学療法に伴う特定の副作用と闘う患者さんを助け、当社の分子標的薬と免疫療法は、血液がんから固形がんに至るまで、十数種類の異なる悪性腫瘍を対象としています。アムジェン社は、数十年にわたってがん患者さんに治療を提供してきた実績があり、今後も革新的がん治療薬及びバイオシミラーがん治療薬のポートフォリオを発展させてまいります。アムジェン社のツイッターアカウント ([www.twitter.com/amgenoncology](http://www.twitter.com/amgenoncology)) にて詳細を発信しています。

### 注意事項(アステラス製薬)

このニュースリリースに記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述及びその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知及び未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。様々な要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化及び関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品及び既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、このニュースリリースに含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

### 将来予想に関する記述(アムジェン社)

本ニュースリリースは、アムジェン社の現在の予想及び信念に基づいた将来予測に関する記述を含んでいます。過去の記述を除くすべての記述を将来予測に関する記述とみなし、それには収益の見通し、営業利益率、資本的支出、現金、その他の収益、予想される訴訟、仲裁、政治的、規制的または臨床的結果、または医療の実態、顧客及び処方する医療従事者の動向または実情、治療費償還に関する活動とその結果及びその他の予想と結果を含みます。将来予測に関する記述は、重大なリスク及び不確定要素を含み、以下で議論される記述及び、より詳しくはアムジェン社が提出した証券取引委員会(SEC)報告書に記載の内容を含みます。SEC 報告書には、アムジェン社の直近の通期報告書(Form 10-K)、以降の報告書(Form 10Q)、現行の報告書(Form 8-K)を含みます。他に記載がない限り、アムジェン社は本リリース発表日時点の情報を提供しており、新たな情報、将来の出来事その他の結果として、本文書に含まれる将来予測に関する記述を更新するいかなる義務も負いません。

将来予測に関する記述は一切保証されるものではなく、実際に生じる結果は、アムジェン社が計画しているものと大きく異なる可能性があります。新規の製品候補の創製及び特定、または既存の薬剤の適応追加のための開発は保証されるものではなく、立案から製品への進展については不確実です。したがって、特定の製品候補または既存の薬剤の適応追加のための開発が成功し、製品となる保証はありません。さらに、前臨床試験の結果は、製品候補のヒトにおける安全かつ有効な作用を保証するものではありません。人体の複雑さはコンピューター、細胞培養システムまたは動物モデル等で完全または適切に予測、説明できるものではありません。アムジェン社及びパートナーが臨床試験を完了し、規制上の製造販売承認を得るまでの期間の長さは過去に変化しており、同様に将来も変化するものと思われます。たとえ臨床試験が成功しても、当社が選定した試験の評価項目が承認する上で十分なものか、規制当局が疑問視することもあります。アムジェン社は製品候補を、社内、ライセンス契約、他社との共同開発及びジョイントベンチャーにより開発します。これらの関係により生じる製品候補は関係者間の争議の対象となることがあり、当該関係を締結する時点での予想ほど有効または安全ではない場合があります。また、アムジェン社または第三者が、製品販売後に、安全性、副作用または製造上の問題を特定する場合があります。

アムジェン社の結果は、新製品・既存製品を当社が国内外で販売する能力、現在及び将来の製品を含む臨床開発及び規制作成、最近上市した製品の販売成長、バイオ後続品を含む他製品との競合、当社の製品製造上の問題または遅れ、ならびに世界の経済情勢により影響を受ける場合があります。さらに、アムジェン社製品の販売は、価格設定上の圧力、政治的調査や公開審査、個人保険プラン及びマネジドケアのプロバイダーを含む第三者の支払者に課せられた償還方針の影響を受け、規制、臨床開発及びガイドラインの作成、及び国内外

のマネジドケア及び医療コスト抑制策へのトレンドにも影響を受ける可能性があります。さらにアムジェン社の研究、試験、価格設定、販売及び他の業務は、国内外の政府規制当局による幅広い規制の対象となります。アムジェン社の事業内容が、政府の調査、訴訟及び製造物責任に関わるクレームにより影響を受ける場合もあります。さらにアムジェン社の事業内容が、新たな税法の導入または追加的な納税義務の発生により影響を受ける場合もあります。アムジェン社が、アムジェン社と米国政府間で交わした企業の法令順守に関する協定におけるコンプライアンス準拠に抵触した場合は重大な制裁措置の対象となり得ます。さらにアムジェン社は、通常、製品と技術の特許を取得していますが、特許取得及び特許申請により生じる当社の製品の保護は、競合他社により侵害、無効化または回避される場合があり、現在及び将来の知的財産訴訟でアムジェン社が敗訴する場合があります。アムジェン社は商業的な製造活動の大部分を少数の基幹施設で実施しており、製造活動の一部を第三者に頼っていてもいます。供給が制限された場合、特定の既存製品の販売及び製品候補の開発が制約される場合があります。またアムジェン社は、多くの市販製品及び新製品の発明・発見について他社と競合します。アムジェン社の製品の一部の原材料、医療機器及び部品は、特定の第三者サプライヤーから供給されています。同クラス製品全てに関連する、自社製品の類似製品についての重大な問題の発見は、当製品の売上、業績及び事業収益に実質的な悪影響を及ぼす場合があります。他の企業または製品の買収、及び買収した企業の事業統合に向けたアムジェン社の努力は、成功しない可能性があります。故障、サイバー攻撃、または情報セキュリティ侵害によって、アムジェン社のシステムやデータの機密性、完全性、有効性が損なわれるおそれがあります。アムジェン社の株価は変動し、様々な出来事に影響を受ける場合があります。アムジェン社の事業成績により、アムジェン社の取締役会が配当金を発表する能力、アムジェン社が配当金を支払う能力、またはアムジェン社が通常株を買い戻す能力が影響を受けるか、あるいはこれらが制限されるおそれがあります。

## References

1. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 2;376(9):836-47.
2. Cancer Research UK. About acute lymphoblastic leukaemia (ALL). <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/about>. Accessed Aug. 23, 2018.
3. Mayo Clinic. Acute lymphocytic leukemia. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-lymphocytic-leukemia/symptoms-causes/syc-20369077>. Accessed Aug. 23, 2018.
4. Patient Survey, Ministry of Health, Labour and Welfare (2014)
5. National Cancer Center Japan. Cancer Information Service. Basic Knowledge of Acute Lymphatic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma. <http://ganjoho.jp/public/cancer/ALL/index.html> (Accessed September 18, 2018)
6. Sakura, T., et al. "High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG." *Leukemia* 32.3 (2018): 626.
7. Koh K, Ogawa C, Okamoto Y, et al. Phase 1 study of clofarabine in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Int J Hematol*. 2016;104: 245-255.
8. Advani AS. New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Antibodies and chimeric antigen receptors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;131-7
9. Reismuller B, et al. Outcome of Children and Adolescents With a Second or Third Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Population-based Analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:e200–e204.

10. Hunger SP, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663-9.
11. Nguyen K, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Leukemia.* 2008;22(12):2142-50.