

2014年8月11日

各位

小野薬品工業株式会社

プロテアソーム阻害剤カルフィルゾミブ（ONO-7057）について
再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ASPIRE試験）において
主要評価項目（無増悪生存期間）の優越性が示される

Amgen（以下、アムジェン社）および子会社である Onyx Pharmaceuticals, Inc.,（以下、オニクス社）は、2014年8月4日（米国現地時間）、再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ASPIRE試験）の中間解析において、カルフィルゾミブ（ONO-7057、米国での製品名：Kyprolis[®]（carfilzomib）静脈注射）投与群において主要評価項目である無増悪生存期間の優越性が示されたことを公表しました。

次頁以降にアムジェン社およびオニクス社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付しておりますので、ご参照ください。

国内では2010年9月にオニクス社と締結したライセンス契約*に基づき、多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験を実施中です。海外では、米国オニクス社が既存治療無効の（ボルテゾミブおよび免疫調整薬を含む2回以上の前治療歴を有し、直近の治療期間中又は治療後60日以内に疾患進行を示した）多発性骨髄腫患者の治療を適応として、米国で2012年7月に迅速承認を取得しています。なお、現状、カルフィルゾミブでの無増悪生存期間もしくは全生存期間の改善は、規制当局による承認事項ではありません。

*当社は、現在アムジェン社およびオニクス社が全世界で開発中の二つのプロテアソーム阻害剤（カルフィルゾミブ／注射剤と oprozomib／経口剤）について、全がん腫を対象に日本で独占的に開発・商業化する権利を取得しております。

以上

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社広報室

TEL : 06-6263-5670

FAX : 06-6263-2950

以下の資料は Amgen 社が 2014 年 8 月 4 日(米国現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したものであり、この資料の内容および解釈については同社の英語原文が優先されます。



ニュースリリース

再発の多発性骨髄腫を対象とした KYPROLIS の第 III 相臨床試験 (ASPIRE 試験) で 主要評価項目を達成

KYPROLIS は無増悪生存期間を 8.7 カ月延長させた

2015 年上半期に開始予定の製造販売承認申請の根拠となる結果

Amgen (NASDAQ: AMGN、以下、アムジェン社) およびその子会社である Onyx Pharmaceuticals, Inc. (以下、オニキス社) は、2014 年 8 月 4 日 (米国現地時間)、第 III 相臨床試験である ASPIRE 試験 (Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma) において、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) を達成したことを発表しました。Revlimid® (lenalidomide) および低用量 dexamethasone の併用療法として KYPROLIS® (carfilzomib) の静脈注射治療を受けた患者 (KRd 群) において、無増悪生存期間の中央値は 26.3 カ月であり、Revlimid® (lenalidomide) および低用量 dexamethasone の治療を受けた患者 (Rd 群) における無増悪生存期間の中央値 17.6 カ月と比較して有意に延長させました (HR=0.690、95 percent CI、0.570、0.834、 $p<0.0001$)。一方、副次評価項目である全生存期間のデータに関してはまだ得られていませんが、今回の解析で統計学的有意差は達成されなかったものの、KRd 群に優位な傾向が見られました。

本試験で認められた安全性プロファイルは、心疾患関連事象の発生率を含め、現在米国で販売されている Kyprolis の添付文書に記載内容と一致したものでした。また、有害事象による治療中止および試験中の死亡による治療中止については、両群で類似の結果でした。安全性に関する新たなシグナルは認められませんでした。

今回の成績は、今年末に開催予定の第 56 回米国血液学会で発表される予定です。

アムジェン社の会長兼 CEO である Robert A. Bradway 氏は、「今回の臨床試験の成績は大変喜ばしく、多発性骨髄腫患者さんにとって前向きな見通しを示すものです。当社のミッションは、重篤な疾患に対する最新の医薬品によって患者さんを支援することです。Kyprolis は、当社の強固かつ他社と差別化されたパイプラインにおいて、重要な基礎要素となります。さらに、当社が先日行った ivabradine および talimogene laherparepvec (T-Vec) の製造販売承認申請、また製造販売承認申請を予定している evolocumab および blinatumomab と相まって、当社のパイプラインは目覚ましい発展を示し続けるでしょう」と述べています。

今回の ASPIRE 試験の成績は、2015 年上半期に開始予定の世界各国における製造販売承認申請の根拠となるものです。米国では、本データにより迅速承認から通常承認への変更を支持するものであり、現在の適応が拡大される可能性もあります。

オニクス社の社長である Pablo J. Cagnoni 氏は、「多発性骨髄腫の治療では、治療を重ねるごとに寛解期間が短くなるため、新たな治療オプションの必要性が強調されています。ASPIRE 試験の結果より、Kyprolis が有意に無増悪生存期間を延長させることが明らかになりました。深く奏効し、持続的な作用を生じさせるこの新しい治療の可能性は、一様に致死的なこの疾患を、将来的には慢性的で管理可能な疾患へと変化させることでしょう」と述べています。

オニクス社は、米国食品医薬品局 (FDA) による特別プロトコール査定 (SPA) に従って ASPIRE 試験を実施しました。また、欧州医薬品庁 (EMA) より試験デザインおよび解析計画に関して科学的助言を受けています。

ASPIRE 試験について

国際共同無作為化第Ⅲ相試験である ASPIRE (CARfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma) 試験は、1 回から 3 回の前治療歴のある再発の多発性骨髄腫患者を対象とし、Kyprolis、lenalidomide および低用量 dexamethasone の併用療法と lenalidomide および低用量 dexamethasone の併用療法とを評価しました。試験の主要評価項目は無増悪生存期間であり、治療開始から疾患の進行または死亡までの期間と定義しました。副次評価項目は全生存期間、全奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、健康関連 QOL および安全性でした。標準投与スケジュールは lenalidomide (25 mg/日を 21 日間投与、7 日間休薬) および低用量の dexamethasone (40 mg/週を 4 サイクル) とし、Kyprolis (第 1 サイクルの 1 日目および 2 日目のみ 20 mg/m²、それ以降は 27 mg/m²)、lenalidomide および低用量 dexamethasone 併用群、または lenalidomide および低用量 dexamethasone 併用群に無作為に割り付けました。792 名の患者が、北米、欧州およびイスラエルの施設において無作為化されました。

多発性骨髄腫について

多発性骨髄腫は、血液がんの中で 2 番目に多く、一般的に骨髄の中にある形質細胞の異常により引き起こされます。米国では、多発性骨髄腫患者は約 7 万人で、年間 2 万 4 千人が新たに多発性骨髄腫と診断されています¹。全世界における多発性骨髄腫患者は約 23 万人で、年間 11 万 4 千人が新たに多発性骨髄腫と診断されています²。欧州では、多発性骨髄腫患者は約 8 万 9 千人で、年間 3 万 9 千人が新たに多発性骨髄腫と診断されています³。

Kyprolis[®] (carfilzomib) 静脈注射について

2012 年 7 月 20 日、FDA は bortezomib および免疫調節薬 (IMiD) を含む 2 回以上の前治療歴があり、直近の治療期間中または治療後 60 日以内に疾患が進行した多発性骨髄腫患者の治療薬として Kyprolis[®] (carfilzomib) 静脈注射を迅速承認しました。この承認は奏効率に基づくもので、生存率の改善または症状の改善といった臨床的有用性は明らかにされていません。

Kyprolis は、アムジェン社の子会社であるオニクス社により米国で製造販売されています。

Kyprolis[®] (carfilzomib) 静脈注射の重要な安全性情報について

Kyprolis を単剤で投与された再発および/または難治性の多発性骨髄腫患者 526 名の患者において、安全性データを評価しました。第 II 相臨床試験で 37 名、または全患者の 7% の死亡が認められました。疾患の進行以外で最も多かった死亡の原因は、心疾患 (5 名)、末期臓器不全 (4 名) および感染症 (4 名) でした。重要な警告および使用上の注意には、心停止、うっ血性心不全、心筋虚血、肺高血圧症、肺合併症、注入に伴う反応、腫瘍崩壊症候群、血小板減少症、肝毒性、および胎児毒性が含まれます。

Kyprolis 投与後 1 日以内に、心疾患関連による死亡が発生しました。New York Heart Association 心機能分類 III および IV の心不全、過去 6 ヶ月以内の心筋梗塞および治療によるコントロールができない心伝導異常のある患者は、心合併症の高いリスクにさらされる可能性があるため、臨床試験への参加を不適格としました。

Kyprolis の治療を受けた患者の 2% で肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の報告があり、患者の 1% 未満で Grade3 以上でした。試験に参加した患者の 35% で呼吸困難の報告があり、内訳は Grade3 が全患者の 5%、Grade4 が 0 件、Grade5 (死亡) が 1 件でした。

投与に伴う副反応は、以下の症状 (発熱、悪寒、関節痛、筋痛、顔面の紅潮、顔面の浮腫、嘔吐、疲労、息切れ、低血圧、失神、胸部絞扼感および狭心症) を含む一連の全身症状を特徴としており、Kyprolis の投与直後または 24 時間以内に起こる可能性があります。反応の発現と程度を抑えるため、Kyprolis の投与前に dexamethasone を投与します。Kyprolis 投与後、1% 未満の患者で腫瘍崩壊症候群 (TLS) が発現しました。腫瘍量の多い多発性骨髄腫患者は、TLS のリスクが高いことに注意が必要です。

Kyprolis の投与後に血小板減少症が発現したため、患者の 1%で減量、また 1%未満で Kyprolis の投与を中止しました。

死亡に至った事象を含む肝不全の事象が 1%未満の患者で報告されました。Kyprolis の投与後、血清トランスアミラーゼおよびビリルビン上昇が起こる場合があります。

妊婦において、適切かつよく管理された試験は実施されていません。妊娠の可能性のある女性は、Kyprolis での治療中は妊娠を避けるよう注意が必要です。

最も頻度の高かった重篤な有害事象は、肺炎、急性腎不全、発熱およびうつ血性心不全でした。多発性骨髄腫患者の臨床試験でみられた最も頻度の高かった有害事象（30%以上の発現率）は、倦怠感、貧血、吐き気、血小板減少症、呼吸困難、下痢および発熱でした。重篤な有害事象は全患者の 45%で報告がありました。

添付文書の全文につきましては、<http://www.kyprolis.com> からご利用ください。

アムジェン社について

アムジェン社は重篤な疾患に悩む患者さんのために、革新的な医薬品を創製、開発、製造および販売することで、生物学の可能性を追求、応用することに邁進いたします。このアプローチは、最新の分子遺伝学などの知識で複雑な疾患を解明し、生物学の基本を理解することから始まります。

アムジェン社は、アンメットニーズが高い領域に焦点を当てつつ、生物製剤製造の専門的技術を通じて、健康上のアウトカムを改善して人々の生活を向上させるために努力します。アムジェン社は 1980 年よりバイオテクノロジーのパイオニアとして世界最大の独立したバイオテクノロジー企業に成長を遂げました。アムジェン社の医薬品の治療を受けた患者さんの数は世界中で何百万人におよび、可能性のある薬剤のパイプラインを展開しています。

詳細は、ウェブサイト (www.amgen.com) およびツイッター (www.twitter.com/amgen) をご覧ください。

オニキス社について

オニキス社はカリフォルニア州南サンフランシスコにあるアムジェン社の子会社で、がん患者さんの病態を改善する革新的な医薬品の開発と販売に携わり、主要な分子経路を標的とする新薬の開発に焦点を当てています。オニキス社についての詳細は、www.onyx.com をご覧ください。ツイッターにも登録しております。オニキス社のツイッターフィード @ OnyxPharm は、<http://twitter.com/OnyxPharm> よりサインアップ、フォローしてください。

REVLIMID[®]は、セルジーン社の登録商標です。

将来予測に関する記述

本ニュースリリースには、アムジェン社およびその子会社（Amgen）の現在の予想および信念に基づいた将来予測に関する記述を含んでおり、記載された内容は複数のリスク、不確定要素および推定により、実際に生じる結果とは大きく異なる可能性があります。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、予想される法的調停、政治的、規制的または臨床的結果、または医療の実態、顧客およ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およびその結果およびその他の予想および結果を含みます。将来予測に関する記述は、重大なリスクおよび不確定要素を含み、以下で議論される記述および、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）、以降の報告書を Form 10Q および Form 8-K に記載しております。アムジェン社の直近の Form 10-K、Form 10Q および Form 8-K にて、アムジェン社の事業に関する不確定要素およびリスク要因の詳細をご確認ください。他に記載がない限り、アムジェン社は 2014 年 8 月 4 日現在の情報を提供しており、本ニュースリリース記載の情報が更新された場合の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は異なる可能性があります。新規の製品候補の創製および特定、または既存の薬剤の適応追加への開発は保証されるものではなく、立案から商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、非臨床試験の結果は、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に予測、説明されるものではありません。アムジェン社およ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れます。アムジェン社は製品候補を、社内、ライセンス契約、他社との共同開発およ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パートナーは、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。アムジェン社の事業内容が、政府の調査、訴訟およ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。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、重大な制裁措置の対象となり得ます。既存および将来のアムジェン社製品の一部を供給するには生産力のかなりの部分を第三者に委託するため、供給の制限が一部の既存の製品の販売および製品候補の開発を制約する場合があります。

さらに、アムジェン社製品の販売（100%子会社の製品を含む）は、政府、個人保険プランおよ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に影響を受けることがあります。また、医薬品の価格および償還に影響する米国の法規制のみならず、規制、臨床開発およびガイドラインの作成、および国内外のマネジドケアおよび医療コスト抑制策へのトレンドにも影響されます。政府および他の法規制、および償還方針はアムジェン社製品の開発、使用および価格に影響します。またアムジェン社は、新製品の創製および開発時と同様、販売中の自社製品について他社と競合します。アムジェン社は、新薬、薬剤候補または既存の製品の適応追加の承認時および販売開始時、およびそれらの過程で、競合に直面することを確信しております。アムジェン社製品は、より価格が安く償還の規定された、優れた効き目があり簡易に服薬できる製品、あるいはその他の理由でアムジェン社製品より優れた製品と競合する可能性があります。また、アムジェン社およびそのパートナーは、常に製品と技術の特許を取得していますが、特許およ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ます。自社製品または製品候補の特許を取得またはその保護を維持するアムジェン社およびそのパートナーの能力は保証されるものではありません。アムジェン社は、商業的に成功する製品を生産または既存製品の商業的成功を維持できる保証はありません。アムジェン社の株式価格は、実際または想定される市場機会、他社との競争力、自社製品または製品候補の成功または失敗により影響を受けます。さらに、同クラス製品すべてに関連する、自社製品の類似製品についての重大な問題の発見は、当製品の売り上げ、業績および事業収益に実質的な悪影響を及ぼします。アムジェン社が獲得してきた会社経営統合の努力は、成功しない可能性があります。経費削減は、アムジェン社に減損またはその他の関連する資産に対する請求を課すことにつながる場合があります。アムジェン社は財政困難、遅延または予想できない経費を経験することにより、先日発表した再建案で想定された経費削減を達成できない場合があります。アムジェン社の事業成績は、アムジェン社の役員への配当、配当金を支払う能力、またはアムジェン社の通常株の再購入の発表またはその能力に影響、またはそれを制限する場合があります。

当ニュースリリースで議論されたアムジェン社製品の新適応に関する科学的情報は、予備的かつ検討的であり、米国食品医薬品局（FDA）によって承認された添付文書の一部ではありません。製品は本ニュースリリースで議論される開発用途のために承認されていないため、これら用途のための製品の安全性または有効性に関する結論は下されることはありません。