

2015年9月24日

各位

小野薬品工業株式会社

**FDA が再発の多発性骨髄腫患者の治療薬として
KYPROLIS® (carfilzomib) の適応拡大のためのアムジェン社による
医薬品承認事項変更申請を優先審査対象に指定**

Amgen (NASDAQ : AMGN、以下アムジェン社) は、2015年9月18日 (米国現地時間)、再発の多発性骨髄腫患者の治療を適応とした Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射の医薬品承認事項変更申請 (sNDA) を、米国食品医薬品局 (FDA) が優先審査対象に指定したことを発表しました。今回の sNDA は、少なくとも1回の前治療歴がある患者に対する治療として Kyprolis (carfilzomib) と dexamethasone の併用を適応拡大するためのものです。FDA による審査完了の目標期日は2016年1月22日です。

次頁以降にアムジェン社が発表したプレスリリース資料 (和訳版) を添付していますので、ご参照ください。

国内では、2010年9月に、当社はオニクス社 (アムジェン社の子会社) とライセンス契約を締結し、オニクス社の二つのプロテアソーム阻害剤 (carfilzomib/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ました。当社は、2015年8月26日、carfilzomib (ONO-7057) について再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内製造販売承認申請を行っています。

以上

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社 広報部

TEL : 06-6263-5670

FAX : 06-6263-2950

以下の資料は Amgen 社が 2015 年 9 月 18 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

FDA が再発の多発性骨髄腫患者の治療薬として KYPROLIS® (carfilzomib) の適応拡大のためのアムジェン社による 医薬品承認事項変更申請を優先審査対象に指定

Kyprolis と Dexamethasone の併用群が Bortezomib と Dexamethasone の併用群に対して 優越性を示した第Ⅲ相の直接比較試験に基づく申請

Amgen (NASDAQ: AMGN、以下アムジェン社) は、2015 年 9 月 18 日 (米国現地時間)、再発の多発性骨髄腫患者の治療を適応とした Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射の医薬品承認事項変更申請 (sNDA) を、米国食品医薬品局 (FDA) が優先審査対象に指定したことを発表しました。今回の sNDA は、少なくとも 1 回の前治療歴がある患者に対する治療として Kyprolis (carfilzomib) と dexamethasone の併用を適応拡大するためのものです。FDA による審査完了の目標期日は 2016 年 1 月 22 日です。

この新しい Kyprolis に対する sNDA は、1 から 3 回の前治療歴がある多発性骨髄腫患者の治療を適応とした Kyprolis 静脈注射の Revlimid® (lenalidomide) および dexamethasone との併用を対象とした FDA の最近の承認に続くものです。

多発性骨髄腫は、寛解と再発を繰り返し進行する内在する複雑性のために、歴史的に治療に最も難渋する疾患の 1 つである希少で複雑な血液がんです。患者は予後不良に直面し、再発により悪化します。

アムジェン社研究開発部の Executive Vice President、Sean E. Harper 氏は、次のように述べています。「臨床医は一定の範囲の選択肢と、がんを進行させることなく患者さんの生存期間を理想的に延長させうる選択を行うための力強い臨床データを必要としています。この提出が受理されたことは再発の多発性骨髄腫患者により多くの選択肢を提供するための重要なステップです。私たちは来る数カ月間、FDA と連携していきます」。

この申請は第Ⅲ相の直接比較試験である ENDEAVOR 試験のデータに基づいています。この臨床試験では、Kyprolis 静脈注射と低用量の dexamethasone の併用療法を受けた再発の多発性骨髄腫患者群において無増悪生存期間を 2 倍延長し、Bortezomib および低用量 dexamethasone 併用療法に対する統計的および臨床的な優越性が示されました。(無増悪期

間(PFS)中央値 ; Kyprolis 群 18.7 カ月、Bortezomib 群 9.4 カ月、HR=0.53、95%CI ; 0.44-0.65 ; p<0.0001)

有害事象に伴う治療中止および治験期間中の死亡は両群間で差は認められませんでした。Kyprolis 投与に伴う心不全および腎不全の発現頻度は、第Ⅲ相臨床試験である ASPIRE 試験と同程度でした。本試験では、Kyprolis 併用群において心不全および腎不全の発現頻度が Bortezomib 併用群と比較して高い結果となりました。また、ASPIRE 試験と同様、Kyprolis 併用時に高血圧および呼吸困難が認められ、Bortezomib 併用群と比較して高い結果となりました。

優先審査は重篤な疾患を対象とし、もし承認されると、治療の安全性や有効性、診断または重篤な状態の防止において優れた改善をもたらす薬剤の申請に適用されます。

ENDEAVOR 試験について

929 名の患者を対象とした ENDEAVOR 無作為化試験 (RandomizEd, OpenLabel, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus DexamethAsone Vs Bortezomib Plus DexamethAsone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma) は、1~3 回の前治療レジメンを受けた後に再発した多発性骨髄腫患者において、Kyprolis と低用量 dexamethasone との併用療法を Bortezomib と低用量 dexamethasone との併用療法を対照に評価しました。本試験の主要評価項目は PFS であり、治療開始から病勢進行または死亡までの期間と規定しました。

Kyprolis と低用量 dexamethasone (20mg) との併用療法を受けた患者では 2 日連続で Kyprolis を 30 分かけて静脈内投与しました。Kyprolis は 28 日間のサイクルの 1、2、8、9、15 および 16 日目に投与しました。1 サイクル目のみ、1 日目と 2 日目に Kyprolis を 20mg/m² 投与し、8 日目より 56mg/m² に増量しました。サイクル 1 で 56mg/m² が忍容であった患者に以降のサイクルで同用量で継続して投与しました。Bortezomib (1.3mg/m²) と低用量 dexamethasone (20mg) との併用療法を受けた患者には、治験責任医師の裁量と Bortezomib の薬事承認に当たって Bortezomib を皮下投与または静脈内投与しました。Bortezomib 群に割り付けられた 75% 超の患者が Bortezomib の皮下投与を受けていました。本試験は全世界の 235 施設で実施しました。試験に関する詳細な情報は、www.clinicaltrials.gov の試験 ID 番号 : NCT01568866 をご参照ください。

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。全世界では 23 万人近い方が多発性骨髄腫患者であり^{1,2}、2012 年には約 11 万 4 千人が新たに多発性骨髄腫と診断され³、米国では約 9 万 6 千人の多発性骨髄腫の患者がいて治療しています。2014 年に米国で多発性骨髄腫を新たに発症した患者数

は2万4千人以上で、1万1千90人が死亡したとみられます⁴。欧州の多発性骨髄腫患者は約8万9千人で、2012年には約3万9千人が新たに多発性骨髄腫と診断され、2万4千人が亡くなっています³。

Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射について

Kyprolis (carfilzomib) 静脈注射は、2015年7月に、1から3回の前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象とするレナリドミドと dexamethasone との併用療法で FDA より承認されました。

Kyprolis は、ボルテゾミブおよび免疫調節薬を含む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を適応とし、単剤療法としても、2012年7月に FDA から迅速承認を受けています。この承認は奏効率に基づくものであり、全生存期間や諸症状の改善などの臨床的有用性は実証されていません。

Kyprolis は Onyx Pharmaceuticals, Inc. (オニキス社) の製品です。オニキス社はアムジェン社の子会社であり、日本を除く全世界で Kyprolis を開発および販売する権利を取得しています。Kyprolis はアルゼンチン、イスラエル、クウェイト、メキシコおよびタイでも使用が承認されています。Kyprolis についての詳細は www.kyprolis.com をご覧ください。

Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射の重要な安全性情報

心毒性：

Kyprolis を投与された患者で、心不全（うっ血性心不全、肺水腫および駆出率減少など）の新たな発現または既往の悪化、拘束性心筋症、心筋虚血および心筋梗塞（死亡例を含む）が認められています。また、Kyprolis の投与後1日以内に心疾患関連による死亡が発生しました。グレード3または4の心臓関連の有害事象が認められた場合は、Kyprolis の投与を中断し、回復した場合の再投与については、ベネフィット/リスク評価に基づき検討をしてください。サイクル1では各投与前に適切な補液を必要とします。全患者、特に心不全のリスクがある患者では体液量過負荷のモニタリングを実施してください。また、ベースライン時に心不全を有する、またはそのリスクがある患者では臨床的に適切となるよう総補液量を調整してください。なお、75歳以上の患者では心不全のリスクが増加します。New York Heart Association 心機能分類ⅢおよびⅣの心不全、直近に心筋梗塞を発症した患者および治療によるコントロールができない心伝導異常があった患者は、心合併症の高いリスクにさらされる可能性があります。

急性腎障害：

Kyprolis を投与された患者で、腎機能不全に関連する有害事象（腎障害、急性腎不全、腎不

全) が認められています。急性腎不全は **Kyprolis** の単剤投与を受けた進行期の再発および難治性の多発性骨髄腫患者にてより多く認められました。このうち、ベースライン時にクレアチンクリアランス推定値が小さい患者で本リスクがより高い傾向が認められました。血清クレアチニンもしくは推定クレアチンクリアランスのいずれか、またはその両方の検査を定期的実施して腎機能をモニターし、**Kyprolis** の用量を適切に減量、または投与を中断してください。

腫瘍崩壊症候群：

Kyprolis を投与された患者で、腫瘍崩壊症候群 (TLS) (死亡例を含む) が認められています。サイクル 1 では **Kyprolis** の投与前に十分な補液を必須とし、以降のサイクルでは必要に応じて行ってください。また、腫瘍量の多い患者では、**TLS** の発症リスクが増加することを考慮し、尿酸値を低下させる薬剤の使用を検討してください。治療中は、**TLS** の徴候をモニターし迅速に対処してください。**TLS** が消失するまで **Kyprolis** の投与を中断してください。

肺毒性：

Kyprolis を投与された患者で、急性呼吸不全症候群 (ARDS)、急性呼吸不全、肺炎および間質性肺疾患のような急性びまん性浸潤性肺疾患 (一部死亡例を含む) が認められています。肺毒性が薬剤性と考察される場合、**Kyprolis** の投与を中断してください。

肺高血圧症：

Kyprolis を投与された患者で、肺動脈高血圧症 (PAH) が認められています。肺高血圧症に対しては心臓イメージング等の評価を実施し、事象の消失またはベースラインへの回復がみられるまで **Kyprolis** の投与を中断し、ベネフィット/リスク評価に基づいて **Kyprolis** を再投与するかどうかを検討してください。

呼吸困難：

Kyprolis を投与された患者で呼吸困難が認められています。心不全や肺症候群等の心肺関連事象を回避するため呼吸困難に対する評価を実施してください。またグレード 3 または 4 の呼吸困難が発生した場合、事象の消失またはベースラインへの回復がみられるまで **Kyprolis** の投与を中断し、ベネフィット/リスク評価に基づいて **Kyprolis** を再投与するかどうかを検討してください。

高血圧：

Kyprolis を投与された患者で高血圧クリーゼおよび高血圧緊急症を含む高血圧症 (死亡例を含む) が認められています。定期的な血圧評価を全患者にて実施してください。また、高

血圧を適切にコントロールすることができない場合、Kyprolis の投与を中断し、血圧評価の上、ベネフィット／リスク評価に基づいて Kyprolis を再投与するかどうかを検討してください。

静脈血栓症：

Kyprolis を投与された患者で深部静脈血栓症および肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症が認められています。患者リスクの評価、治療計画および臨床状態に基づいた血栓予防の実施を推奨します。

投与に伴う反応：

Kyprolis を投与された患者で、Kyprolis の投与に伴う反応（生命にかかわる事象を含む）が認められています。症状は発熱、悪寒、関節痛、筋痛、顔面の紅潮、顔面の浮腫、嘔吐、脱力、息切れ、低血圧、失神、胸部絞扼感および狭心症を特徴としており、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。なお、Kyprolis の投与前に dexamethasone を投与することで注入に伴う反応の発現率および重症度が低下します。注入に伴う反応のリスクおよび症状を患者に説明し、もし発現した場合には、直ちに医師に連絡するように指導してください。

血小板減少症：

Kyprolis を投与された患者で、血小板減少症が認められています。ほとんどは次の 28 日間サイクルの開始時までにはベースライン値に回復します。Kyprolis 投与中は血小板数を頻回にモニターし、Kyprolis の用量を適切に減量、または投与を中断してください。

肝毒性および肝不全：

Kyprolis を投与された患者で、肝不全（死亡例を含む）が認められています。また、Kyprolis の投与により、血清中のトランスアミナーゼが増加する可能性があります。肝酵素値を定期的にモニターし、Kyprolis の用量を適切に減量、または投与を中断してください。

血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群：

Kyprolis を投与された患者で、血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群 (TTP/HUS) の症例（死亡例を含む）が認められています。TTP/HUS の徴候と症状をモニターし、発症が疑われる場合は、Kyprolis の投与を中断し患者の評価を実施してください。TTP/HUS の疑いが解除された場合は、Kyprolis の再投与が可能です。なお、TTP/HUS の既往歴がある患者への Kyprolis 再投与における安全性は不明です。

可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) :

Kyprolis を投与された患者で、PRES が認められています。PRES は従来可逆性後白質脳症候群 (RPLS) と呼ばれていました。視覚または神経症状の兆候がある場合は神経放射線画像 (MRI) を検討してください。PRES が疑われる場合は Kyprolis の投与を中断し、評価を実施してください。なお、PRES の既往歴がある患者への Kyprolis の再投与における安全性は不明です。

胚・胎児毒性 :

KYPROLIS の作用機序および非臨床試験で得られた知見に基づくと、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。妊娠可能な女性に対しては、Kyprolis の投与中は避妊するように指導し、妊娠中に Kyprolis が投与される場合には、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを知らせてください。

副作用 :

Kyprolis の単剤療法の臨床試験に参加した患者の 20%以上で発現した主な有害事象は、貧血、疲労、血小板減少症、悪心、発熱、血小板減少、呼吸困難、下痢、リンパ球減少症、頭痛、ヘモグロビン減少、咳嗽、末梢性浮腫でした。Kyprolis の併用療法の臨床試験に参加した患者の 20%以上で発現した主な有害事象は、リンパ球減少、好中球数減少、リン減少、貧血、好中球減少症、白血球総数減少、血小板減少、下痢、疲労、血小板減少症、発熱、筋痙攣、咳嗽、上気道感染、ヘモグロビン減少、低カリウム血症でした。

添付文書の全文につきましては、www.kyprolis.com をご利用ください。

アムジェン社について

アムジェン社は重篤な疾患に苦し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飛躍的に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であり、世界を牽引する独立したバイオテクノロジー企業の 1 社へと成長を遂げました。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及び、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。

将来予測に関する記述

本ニュースリリースは、アムジェン社およびその子会社（以下アムジェン社）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とその結果およ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 に、以降の定期報告書を Form 10-Q および Form 8-K に記載しています。アムジェン社の直近の Form 10-K、Form 10-Q 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 2015 年 9 月 18 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大きく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、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、説明でき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は重大な制裁措置の対象となり得ます。アマジェン社は、特定の既存および将来の製品の原材料供給に関して生産の相当量を取引先に依存しており、供給が制限された場合は特定の既存製品の販売および製品候補の開発が制約される場合があります。

さらに、アマ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の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を受けます。政府および他の法規制、および償還方針はアマジェン社製品の開発、使用および価格に影響します。またアマジェン社は、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。アマジェン社は、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、競合に直面すると確信しています。アマジェン社製品は、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マ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、アマ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、特許取得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マ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。アマジェン社が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。アマ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。アマ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。アマジェン社は財政困難、遅延または予期しない経費により、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。アマジェン社の事業成績により、アマジェン社の役員配当、配当金を支払う能力、またはアマジェン社の通常株の再購入の発表またはその能力が影響を受けるかあるいはそれらが制限される場合があります。

1. Dimopoulos, MA. Multiple Myeloma. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 7): vii143–vii150, 2010.
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Turning Cancer Data Into Discovery. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed Sept. 2015.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed Sept. 2015.

4. Leukemia& Lymphoma Society. Facts 2014-2015.

<http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/generalcancer/pdf/facts.pdf>. Accessed Sept. 2015.