

2015年7月27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) の併用療法を承認**

Amgen (以下、アムジェン社) は、2015年7月24日 (米国現地時間)、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® (carfilzomib) 静脈注射の Revlimid® (lenalidomide) およびデキサメタゾンとの併用 (KRd) を対象とした医薬品承認事項変更申請 (sNDA) を米国食品医薬品局 (FDA) が承認したことを発表しました。

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、当社はオニキス社 (アムジェン社の子会社) とライセンス契約を締結し、オニキ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、現在、多発性骨髄腫患者を対象とした carfilzomib (ONO-7057) の臨床試験を実施中です。

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



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) の併用療法を承認

Kyprolis の適応拡大を承認

ピボタル試験で Kyprolis の治療を受けた患者において
Kyprolis と標準治療との併用療法は、
標準治療単独と比較し無増悪生存期間を 50%延長

Amgen (NASDAQ : AMGN、以下アムジェン社) は、2015 年 7 月 24 日 (米国現地時間)、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® (Carfilzomib) 静脈注射の Revlimid® (lenalidomide) およびデキサメタゾンとの併用 (KRd) を対象とした医薬品承認事項変更申請 (sNDA) を米国食品医薬品局 (FDA) が承認したことを発表しました。

本プレスリリースの詳細動画は以下のリンクからご覧ください。

<http://www.multivu.com/players/English/7414053-amgen-kyprolis-fda-approval>

アムジェン社研究開発部の Executive Vice President、Sean E. Harper 氏は、「Kyprolis の適応拡大により、再発の多発性骨髄腫患者さんへ新たな治療の選択肢を提供することができ、この発現頻度の高い血液がんに対する切実なアンメットニーズに応えることができます。Kyprolis がわずか 3 年間で 2 つ目の適応が承認されたことは、本剤が多発性骨髄腫治療の重要な構成要素となることを示し、難治性疾患の患者さんの治療を向上させるという我々の取組みを強調するものです」と述べています。

FDA は ASPIRE 試験データを基に Kyprolis の適応拡大を承認しました。本試験において KRd 群での治療は、Revlimid および低用量デキサメタゾン (Rd) のみの治療と比較して、無増悪生存期間を 50% (8.7 カ月) 延長しました。KRd 群の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 26.3 カ月 (95%信頼区間、23.3~30.5 カ月) であったのに対し、Rd 群では 17.6 カ月 (95%信頼区間、15.0~20.6 カ月) でした。KRd 群で最も多く発生した有害事象は肺炎 (1%)、心筋梗塞 (0.8%) および上気道感染症 (0.8%) でした。

ASPIRE 試験の治験責任医師 Keith Stewart 氏は、「深い奏効と持続的作用をもたらす Kyprolis の本治療法での効能は、病勢を進行させずに患者さんの生存期間を延ばすために重要です」と述べています。

Kyprolis の追加の薬事申請は継続中であり、世界中の医薬品当局へ届出が実施されています。

多発性骨髄腫は血液がんの中で 2 番目に多い疾患であり¹、米国における多発性骨髄腫患者は約 9 万 6 千人です²。2014 年には 2 万 4 千人が新たに多発性骨髄腫と診断され、1 万 1 千 90 人が亡くなっています²。

ASPIRE 試験について

国際共同第 III 相無作為化試験である ASPIRE (Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma) 試験は、1 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て、Kyprolis とレナリドミドおよび低用量デキサメタゾンとの併用療法を、レナリドミドおよび低用量デキサメタゾンの併用療法を対象に評価しました。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定義しました。副次評価項目は全生存期間 (OS)、全奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、病勢コントロール率、健康関連 QOL (HR-QoL) および安全性でした。

患者は、Kyprolis (第 1 サイクルの 1 日目および 2 日目のみ 20 mg/m²、第 1 サイクルの 8、9、15 および 16 日目に 27 mg/m² へ増量し、以降のサイクルの 1、2、8、9、15 および 16 日目に継続投与) とレナリドミド (25 mg/日を 21 日間投与、7 日間休薬) および低用量のデキサメタゾン (40 mg/週を 4 サイクル) の標準投与スケジュールを併用する投与群、またはレナリドミドおよび低用量デキサメタゾンのみの投与群のいずれかに無作為に割り付けられました。本試験は 792 名の患者が無作為化され、北米、欧州およびイスラエルの施設において実施しました。

OS の中間解析結果は、事前に規定された早期中止基準に達しませんでした。中間解析時点での死亡例数は KRd 群において 143 名 (36.1%)、Rd 群で 162 名 (40.9%) でした。ORR は KRd 群で 87%、Rd 群で 67% でした。奏効の深さを示す基準である厳密な完全奏功を達成した患者の割合は、KRd 群で 14%、Rd 群で 4% でした。DOR の中央値は KRd 群で 28.6 カ月 (95%信頼区間、24.9~31.3 カ月)、Rd 群で 21.2 カ月 (95%信頼区間、16.7~25.8 カ月) でした。

最終投与から 30 日以内に発現した有害事象 (AEs) による死亡率は、KRd 群と Rd 群で類

似していました。KRd 群で発現率の高かった主な死因は（カッコ内 Rd 群との比較）、心疾患（KRd 群 3%および Rd 群 2%）、感染（2%および 3%）、腎疾患（0%および 1%未満）、その他の AEs（2%および 3%）でした。重篤な AEs（SAEs）は KRd 群で患者の 60%、Rd 群で患者の 54%に認められました。KRd 群で Rd 群と比較して発現率の高かった主な SAEs は、肺炎（14%および 11%）、気道感染（4%および 1.5%）、発熱（4%および 2%）および肺塞栓症（3%および 2%）でした。AE による投与の中止は、KRd 群で 26%、Rd 群で 25% でした。Kyprolis での治療の中止に至った AEs は 12%に発現しました。

ASPIRE 試験成績は、第 56 回米国血液学会議の年次集会で報告され、2014 年 12 月号の *The New England Journal of Medicine* に掲載されました。

Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射について

Kyprolis® (carfilzomib) 静脈注射は、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デキサメタゾンとの併用療法を適応としています。

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 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、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

警告および使用上の注意

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。これらの事象の多くは、臨床試験において Kyprolis 治療サイクルの早期（5 サイクル目まで）に発現しています。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 1 レベル減量した用量での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が、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るため、臨床試験への参加を不適格としました。

急性腎障害：

Kyprolis を投与された患者の約 8%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（Cockcroft-Gault 式により算出）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、TLS が消失するまで Kyprolis の投与を中断するなど迅速に対処してください。

肺毒性：

Kyprolis を投与された患者の 1%未満で、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 を投与された患者の約 1%で、肺動脈高血圧症（PAH）が認められています（うち、グレード 3 以上は 1%未満）。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 を投与された患者の 28% で呼吸困難が認められています（うち、グレード 3 以上は 4%）。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。静脈血栓塞栓症の発生率は、Kyprolis 併用試験開始時の 12 サイクルにおいて、対照群で 6% に対し Kyprolis 併用群で 13% でした。Kyprolis 単独療法においては、2% でした。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 の投与前にデキサメタゾン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、症状が発現した場合には、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 の臨床試験に参加した患者の約 40% で血小板減少症が認められています。血小板数は 28 日間サイクルの 8 日目から 15 日目に最低値を示し、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 を投与された患者の 1%未満で、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症候群（RPLS）と呼ばれた神経障害であり、痙攣、頭痛、嗜眠、錯乱、失明、意識変容、並びに他の視覚および神経障害等が高血圧に伴って生じます。診断は神経放射線画像（MRI）で確定されます。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。なお、妊婦において、Kyprolis を使用し適切に管理された臨床試験は実施されていません。妊娠したウサギに臨床推奨用量より低い用量でカルフィルゾミブを投与したところ、胚・胎児毒性を示しました。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てください。妊娠中の患者に本剤が投与された場合または本剤投与中に患者が妊娠した場合には、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせてください。

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。

特定集団での使用

透析中の患者では、Kyprolis は透析処置後に投与してください。

製造販売後調査

製造販売後調査により、以下の副作用が報告されています。

脱水、血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）、腫瘍崩壊症候（死亡例を含む）および可逆性後頭葉白質脳症（PRES）

これらの副作用は自発的に報告されたものでその集団の規模は不明であり、その発現率や薬剤曝露との因果関係の確立について正しく評価できるとは限りません。

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 7 月 24 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。アムジェン社は、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、競合に直面すると確信しています。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。アム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。アムジェン社の事業成績により、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 and Terpos E. Multiple Myeloma. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 7): vii143–vii150, 2010.

2. Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2014-2015. Available at:

<http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeducationmaterials/generalcancer/pdf/facts.pdf>

Accessed July 2015.