

2015年1月29日

各位

小野薬品工業株式会社

AMGEN 社が米国および欧州にて再発の多発性骨髄腫を適応とした
KYPROLIS[®] (Carfilzomib) の承認申請を実施

Amgen (以下、アムジェン社) および子会社である Onyx Pharmaceuticals, Inc., (以下、オニキス社) は、2015年1月27日 (米国現地時間)、1回以上の前治療歴がある再発の多発性骨髄腫患者の治療を適応とした Kyprolis[®] (Carfilzomib) 静脈注射について、米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品承認事項変更申請 (sNDA)、および欧州医薬品庁 (EMA) に医薬品製造販売承認申請 (MAA) を実施したことを発表しました。米国での sNDA は迅速承認から通常承認への変更および既存の承認の適応拡大を目的として承認申請を行いました。欧州連合 (EU) では Kyprolis は希少疾病用医薬品指定を受けており、MAA は迅速承認審査対象とされています。

次頁以降にアムジェン社およびオニキ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月にオニキ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、オニキ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。

*当社は、現在アムジェン社およびオニキ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 1 月 27 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。



AMGEN 社が米国および欧州にて再発の多発性骨髄腫を適応とした KYPROLIS® (Carfilzomib) の承認申請を実施

米国では迅速承認から通常承認への変更
および既存の承認の適応拡大を目的として承認申請

欧州医薬品庁は KYPROLIS を迅速承認審査および希少疾病用医薬品に指定

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. (以下オニクス社) は、2015 年 1 月 27 日 (米国現地時間)、1 回以上の前治療歴がある再発の多発性骨髄腫患者の治療を適応とした Kyprolis® (Carfilzomib) 静脈注射について、米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品承認事項変更申請 (sNDA)、および欧州医薬品庁 (EMA) に医薬品製造販売承認申請 (MAA) を実施したことを発表しました。米国での sNDA は迅速承認から通常承認への変更および既存の承認の適応拡大を目的として承認申請を行いました。欧州連合 (EU) では Kyprolis は希少疾病用医薬品指定を受けており、MAA は迅速承認審査対象とされています。

本 sNDA および MAA は、第 III 相 ASPIRE (Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma) 試験成績および関連するデータに基づいています。

オニクス社の社長 Pablo J. Cagnoni 氏は、「多発性骨髄腫は難治性の血液がんであり、一般に治療効果は低く、患者さんの病勢を進行させることなくその余命を延ばすことのできる深い奏効と持続的作用を有する新規の治療オプションの必要性が強調されています。今回の米国および欧州における申請は、再発の多発性骨髄腫の患者さんへ Kyprolis をお届けする我々の目標の一助となります」と述べています。

希少疾病用医薬品は、EUにおいて有病率が1万人中5人以下で生命にかかわる疾患の治療、予防または診断のための薬剤を対象として EMA が指定します。対象となる薬剤の目的は、疾患の影響を受ける患者に対して有意なベネフィットを提供することにあります¹。

Kyprolis はプロテアソーム阻害剤とよばれる薬剤の一つで 2012 年に FDA により迅速承認されました。Kyprolis はアルゼンチン、イスラエルおよびメキシコでも使用が承認されています。

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。全世界における多発性骨髄腫患者は約 23 万人です²。2012 年には年間約 11 万 4 千人が新たに多発性骨髄腫と診断され、8 万人が亡くなっています³。米国では、2011 年時点の多発性骨髄腫患者は約 8 万 3 千人です。2014 年に新たに多発性骨髄腫と診断された患者の推定数は 2 万 4 千人、死亡者の推定数は 1 万 1 千人です⁴。欧州では、多発性骨髄腫患者は約 8 万 9 千人です²。2012 年には年間約 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²。

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 と lenalidomide および低用量 dexamethasone との併用療法と、lenalidomide および低用量 dexamethasone の併用療法を評価しました。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。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) を 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) の標準投与スケジュールに上乗せする投与群、または lenalidomide および低用量 dexamethasone 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。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。

オニキス社は、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、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。

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ベネフィットは明らかになっていません。

Kyprolis は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、日本を除く世界で Kyprolis を開発、販売する権利を取得しています。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について

本安全性情報は、第 II 相試験結果に基づき現在米国で承認されている適応に対するものです。

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 相試験で 37 名（全患者の 7%）で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）、末端臓器不全（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 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。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。

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。

注入に伴う反応は、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% で投与量を減量、および 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 Kyprolis の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、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。

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バイオ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います。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。

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）、以降の報告書を Form 10Q 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 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 2015 年 1 月 27 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、供給の制限により一部の既存の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、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。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、最近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たな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。

¹ European Medicines Agency. Orphan Designation Page.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

² Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult

population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar. 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.

³ Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/January/2015.

⁴ National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Myeloma. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.