

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

2020年11月

— 抗悪性腫瘍剤 —
プロテアソーム阻害剤
カルフィルゾミブ製剤

毒薬、処方箋医薬品[※]

カイプロリス[®]点滴静注用 10mg
カイプロリス[®]点滴静注用 40mg
KYPROLIS[®] for I.V. Infusion

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売

 **小野薬品工業株式会社**

お問い合わせ先：くすり相談室
電話 0120-626-190
受付時間 9:00~17:00
(土日・祝日・会社休日を除く)

提携

AMGEN[®]

このたび、標記製品につきまして、ダラツムマブ併用に関する情報を反映して7. 用法及び用量に関連する注意、11. 副作用、17. 臨床成績、19. 有効成分に関する理化学的知見及び23. 主要文献を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂後の添付文書につきましてはPMDAホームページ「医薬品に関する情報」

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び小野薬品工業医療関係者向けホームページ (<https://www.ononavi1717.jp/>) に掲載されます。

なお、使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報 DRUG SAFETY UPDATE (DSU)」No. 295 (2020年12月発行予定) にも掲載されます。

1. 改訂内容 (___ : 追記又は変更、— : 削除、~~~~ : 記載箇所移動)

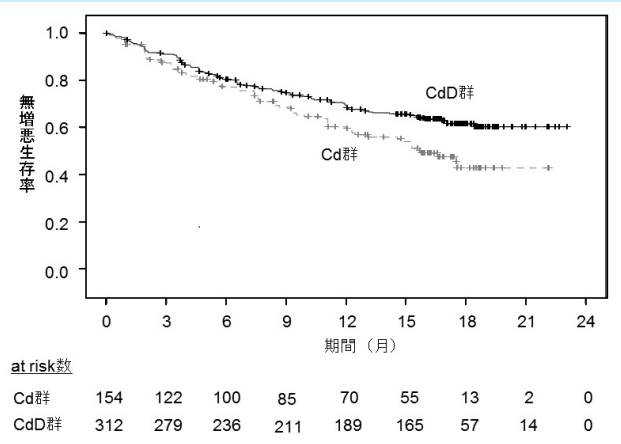
改訂後	改訂前
2020年11月改訂	2019年11月改訂
7. 用法及び用量に関連する注意 省略 (変更なし)	7. 用法及び用量に関連する注意 省略
7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。	7.2 レナリドミド又はデキサメタゾンの投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
7.3~7.5 省略 (番号繰り上げ)	7.3 レナリドミド又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 7.4~7.6 省略

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 心障害 心不全 (3.4%)、心筋梗塞 (0.2%)、QT 間隔延長 (0.1%)、心嚢液貯留 (0.1%未満)、心膜炎 (頻度不明) 等の心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 間質性肺疾患 間質性肺疾患 (1.1%) (肺臓炎 (0.5%)、間質性肺炎 (0.6%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満)、急性呼吸不全 (頻度不明) 等) があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 肺高血圧症 (0.8%) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.4 肝不全、肝機能障害 肝不全 (0.1%未満)、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (8.0%) があらわれることがある。[8.1 参照]</p> <p>11.1.5 急性腎障害 (1.9%)</p> <p>11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (1.0%) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.7 骨髄抑制 血小板減少 (26.4%)、貧血 (20.8%)、好中球減少 (16.3%)、リンパ球減少 (6.9%)、白血球減少 (5.2%)、発熱性好中球減少 (1.3%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.8 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.9 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病 (0.2%)、溶血性尿毒症症候群 (0.1%未満) 等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.10 可逆性後白質脳症症候群 (0.3%)、脳症 (頻度不明) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.11 高血圧 (14.4%)、高血圧クリーゼ (0.1%) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.12 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (2.4%)、肺塞栓症 (1.6%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。</p> <p>11.1.13 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.14 感染症 肺炎 (7.5%)、敗血症 (1.3%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.15 省略 (変更なし)</p>	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 心障害 心不全 (2.7%)、心筋梗塞 (0.2%)、QT 間隔延長 (0.1%未満)、心嚢液貯留 (0.1%未満)、心膜炎 (頻度不明) 等の心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 間質性肺疾患 間質性肺疾患 (0.9%) (肺臓炎 (0.4%)、間質性肺炎 (0.3%)、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満)、急性呼吸不全 (頻度不明) 等) があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 肺高血圧症 (0.6%) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.4 肝不全、肝機能障害 肝不全 (0.1%未満)、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (7.1%) があらわれることがある。[8.1 参照]</p> <p>11.1.5 急性腎障害 (2.0%)</p> <p>11.1.6 腫瘍崩壊症候群 (1.1%) 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.7 骨髄抑制 血小板減少 (24.5%)、貧血 (21.5%)、好中球減少 (18.1%)、リンパ球減少 (6.5%)、白血球減少 (4.9%)、発熱性好中球減少 (1.5%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.8 省略 (変更なし)</p> <p>11.1.9 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病 (0.1%未満)、溶血性尿毒症症候群 (0.1%未満) 等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.10 可逆性後白質脳症症候群 (0.2%)、脳症 (頻度不明) 省略</p> <p>11.1.11 高血圧 (11.3%)、高血圧クリーゼ (0.2%) 省略</p> <p>11.1.12 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (2.8%)、肺塞栓症 (1.6%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。</p> <p>11.1.13 省略</p> <p>11.1.14 感染症 肺炎 (6.3%)、敗血症 (1.2%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.15 省略</p>

改 訂 後					改 訂 前				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
血液 及び リン パ系 障害			白血球増加、 好中球増加、 リンパ球増 加、骨髄球数 増加、好酸球 増加、単球増 加、単球減 少、溶血、リン パ節痛、播 種性血管内 凝固、FDP 増 加、血小板増 加、血小板粘 着性減少、 <u>大 赤血球症</u>		血液 及び リン パ系 障害			白血球増加、 好中球増加、 リンパ球増 加、骨髄球数 増加、好酸球 増加、単球増 加、単球減 少、溶血、リン パ節痛、播 種性血管内 凝固、FDP 増 加、血小板増 加、血小板粘 着性減少	
(省略)					(省略)				
胃腸 障害	嘔吐、悪心、 下痢、便秘	胃炎、腹痛、 腹部膨満、 消化不良、 口内炎	腹部不快感、 胃食道逆流 性疾患、胃腸 障害、歯痛、 便習慣変化、 変色便、おく び、唾液腺腫 大、放屁、食 道炎、血便排 泄、嚥下障 害、胃腸毒 性、消化管運 動障害、心窩 部不快感、膝 炎、大腸炎、 口の錯感覚、 痔核、口唇乾 燥、口唇腫 脹、口内乾 燥、口腔障 害、歯肉腫 脹、変色歯、 呼気臭		胃腸 障害	嘔吐、悪心、 下痢、便秘	腹痛、腹部 膨満、腹部 不快感、消 化不良、口 内炎	胃炎、胃食道 逆流性疾患、 胃腸障害、歯 痛、便習慣変 化、変色便、 おくび、唾液 腺腫大、放 屁、食道炎、 血便排泄、嚥 下障害、胃腸 毒性、消化管 運動障害、心 窩部不快感、 膝炎、大腸 炎、口の錯感 覚、痔核、口 唇乾燥、口唇 腫脹、口内乾 燥、口腔障 害、歯肉腫 脹、変色歯、 呼気臭	

改訂後					改訂前				
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
全身障害	疲労(17.9%)、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応(炎症、疼痛、硬結、腫脹等)、倦怠感、悪寒、腫、胸痛	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、顔面浮腫、溢出、潰瘍、末梢腫脹	多臓器不全	全身障害	疲労(18.8%)、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応(炎症、疼痛、硬結、腫脹等)、倦怠感、悪寒、腫、顔面浮腫、末梢腫脹、胸痛	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、溢出、潰瘍	多臓器不全
(省略)					(省略)				
免疫系障害		低γグロブリン血症	薬物過敏症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症		免疫系障害			薬物過敏症、低γグロブリン血症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症	
代謝及栄養障害	高血糖	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症		代謝及栄養障害	高血糖、低カリウム血症	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症	

改訂後					改訂前				
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
精神 神経 系 障害	不眠症 (16.2%)、 末梢性 ニューロパ チー、頭痛	浮動性めまい、振戦、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、 激越、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	記憶障害、傾眠、睡眠障害、錯乱状態、片頭痛、嗜眠、譫妄、平衡障害、脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、異常行動、精神障害		精神 神経 系 障害	不眠症 (16.1%)、 末梢性 ニューロパ チー、頭痛	浮動性めまい、振戦、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、 激越、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	記憶障害、傾眠、睡眠障害、錯乱状態、片頭痛、嗜眠、譫妄、平衡障害、脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、異常行動、精神障害	
(省略)					(省略)				
呼吸 器 障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、 しゃっくり	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏、くしゃみ		呼吸 器 障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、 しゃっくり	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏	
(省略)					(省略)				

改 訂 後	改 訂 前																														
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>17.1.1 国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05試験) 省略 (変更なし)</p> <p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009試験) 省略 (変更なし)</p> <p>〈デキサメタゾン併用〉</p> <p>17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003試験) 省略 (変更なし)</p> <p>17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (20140355試験) 省略 (変更なし)</p> <p>〈デキサメタゾン及びダラツムマブ (遺伝子組換え) 併用〉</p> <p>17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (20160275 (CANDOR) 試験)</p> <p>前治療歴が 1～3 回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 466 例 (日本人患者 31 例を含む。CdD 群 312 例、Cd 群 154 例) に対して、本剤 (週 2 回投与)^{注15)} 及びデキサメタゾン^{注16)} の併用 (Cd レジメン) と Cd レジメンにダラツムマブ (遺伝子組換え)^{注17)} を上乗せた CdD レジメンを比較した。主要評価項目である無増悪生存期間の結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、CdD 群で NE^{注18)} [NE～NE]、Cd 群で 15.8 [12.1～NE^{注18)}] カ月であり、Cd 群に対して CdD 群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.630 [95%信頼区間: 0.464～0.854]、p=0.0014 [層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 14 日データカットオフ)。</p>  <table border="1" data-bbox="135 1601 758 1691"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cd群</td> <td>154</td> <td>122</td> <td>100</td> <td>85</td> <td>70</td> <td>55</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CdD群</td> <td>312</td> <td>279</td> <td>236</td> <td>211</td> <td>189</td> <td>165</td> <td>57</td> <td>14</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>また、副次評価項目である全生存期間の結果 (中央値) は、CdD 群、Cd 群いずれも未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない (ハザード比 0.745 [95%信頼区間: 0.491～1.131]、p=0.0836 [層別 log-rank 検定]、2019 年 7 月 14 日データカットオフ)。また、安全性評価対象となった 308 例 (日本人 20 例を含む) 中 260 例 (84.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた⁷⁾。主な副作用 (10%以上) は、血小板減少 103 例 (33.4%)、高血圧 79 例 (25.6%)、貧血 56 例 (18.2%)、呼吸困難 52 例 (16.9%)、不眠症 51 例 (16.6%)、疲労 46 例 (14.9%)、下痢 46</p>	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	Cd群	154	122	100	85	70	55	13	2	0	CdD群	312	279	236	211	189	165	57	14	0	<p>〔臨床成績〕</p> <p>省略</p> <p>省略</p> <p>省略</p> <p>省略</p> <p>↳ 追加</p>
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24																						
Cd群	154	122	100	85	70	55	13	2	0																						
CdD群	312	279	236	211	189	165	57	14	0																						

改訂後	改訂前
<p>例 (14.9%)、悪心 33 例 (10.7%) 及び好中球減少 31 例 (10.1%) であった。</p> <p>注 15) 本剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回、1、2、8、9、15、16 日目に点滴静注した。投与量は、1 サイクル目の 1、2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) で点滴静注した。</p> <p>注 16) デキサメタゾンの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、20mg を 1、2、8、9、15、16 日目に 40mg を 22 日目 (75 歳超の場合は 1 週ごとに 20mg) に経口又は静脈内投与した。デキサメタゾンの投与日が本剤と同日の場合、本剤投与の 4 時間～30 分前、ダラツムマブ投与の 1～3 時間前に投与した。</p> <p>注 17) ダラツムマブ (遺伝子組換え) の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16mg/kg を、1 週間間隔 (1～8 週目、初回のみ 2 日間に分割して 8mg/kg ずつ投与)、2 週間間隔 (9～24 週目)、及び 4 週間間隔 (25 週目以降) で点滴静注した。</p> <p>注 18) NE は推定不能</p>	
<p>19. 有効成分に関する理化学的知見 一般名：カルフィルゾミブ (Carfilzomib) 化学名： <i>N</i>-{(2<i>S</i>)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-L-leucyl-L-phenylalanin-<i>N</i>-{(2<i>S</i>)-4-methyl-1-[(2<i>R</i>)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide 分子式：C₄₀H₅₇N₅O₇ 分子量：719.91 性 状：本品は白色～灰白色の固体であり、<i>N</i>-メチルピロリドン、<i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶解やすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶解やすく、アセトニトリル又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。</p>	<p>19. 有効成分に関する理化学的知見 一般名：カルフィルゾミブ (Carfilzomib) 化学名： <i>N</i>-{(2<i>S</i>)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-L-leucyl-L-phenylalanin-<i>N</i>-{(2<i>S</i>)-4-methyl-1-[(2<i>R</i>)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide 分子式：C₄₀H₅₇N₅O₇ 分子量：719.91 性 状：本品は白色～灰白色の固体であり、<i>N</i>-メチル 2ピロリドン、<i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶解やすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶解やすく、アセトニトリル又は 2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。</p>
<p>23. 主要文献 省略 (変更なし) 7) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (20160275、CANDOR 試験) 試験成績 (社内資料) 8) ～11) 省略 (番号繰り下げ)</p>	<p>23. 主要文献 省略 ↳ 追加 7) ～10) 省略</p>

2. 改訂理由

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、小野薬品工業株式会社及び Amgen, Inc.が共同で、カルフィルゾミブ（以下、本剤）（週2回投与）及びデキサメタゾン併用（Cd レジメン）と、Cd レジメンにダラツムマブ（遺伝子組換え）を上乗せした3剤併用（CdD レジメン）を比較する国際共同第Ⅲ相試験（20160275（CANDOR）試験）を実施し、CdD 群は Cd 群に対して主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）において統計学的に有意な延長を示すことを確認しました。その結果、2020年11月にダラツムマブ（製造販売元／ヤンセンファーマ株式会社）で本剤及びデキサメタゾンの用法及び用量について承認を取得し、併せて、本剤の添付文書の改訂を行いました。

7. 用法及び用量に関連する注意の改訂理由

7.2 については、抗悪性腫瘍剤と併用する場合に他の抗悪性腫瘍剤による副作用情報に注意する必要があることから、注意喚起のため設定しました。

11. 副作用改訂理由

11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に実施した本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）の海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）、Cd 併用の国際共同第Ⅲ相試験（2011-003 試験）、Cd 併用週1回投与の国際共同第Ⅲ相試験（20140355 試験）、CRd 併用の国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）並びに本剤、デキサメタゾン及びダラツムマブ（遺伝子組換え）併用（CdD）の国際共同第Ⅲ相試験（20160275（CANDOR）試験）において報告された副作用（臨床検査値の異常を含む）を合算して記載しました。

17. 臨床成績改訂理由

17.1 有効性及び安全性に関する試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に実施した CdD 併用の国際共同第Ⅲ相試験（20160275（CANDOR）試験）に関する情報を追加しました。

23. 主要文献改訂理由

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に実施した CdD 併用の国際共同第Ⅲ相試験（20160275（CANDOR）試験）に関する文献の書誌事項を追記しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいようお願い申し上げます。