

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

骨髄異形成症候群
急性骨髄性白血病治療剤
注射用アザシチジン

ビダーザ[®] 注射用100mg

Vidaza[®] for Injection

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル中アザシチジン 100mg 含有
一般名	和名：アザシチジン（JAN） 洋名：Azacitidine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 販売開始年月日：2011年3月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html

本 I F は 2021 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

略語一覧.....	1	V. 治療に関する項目	
I. 概要に関する項目		1. 効能又は効果.....	10
1. 開発の経緯.....	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
2. 製品の治療学的特性.....	3	3. 用法及び用量.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性....	4	5. 臨床成績.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. RMPの概要.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
II. 名称に関する項目		43
1. 販売名.....	6	2. 薬理作用.....	43
2. 一般名.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	
3. 構造式又は示性式.....	6	1. 血中濃度の推移.....	46
4. 分子式及び分子量.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	47
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析..	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6	4. 吸収.....	48
III. 有効成分に関する項目		5. 分布.....	48
1. 物理化学的性質.....	7	6. 代謝.....	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	7. 排泄.....	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	8. トランスポーターに関する情報....	50
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	50
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者.....	50
2. 製剤の組成.....	8	11. その他.....	50
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由.....	51
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	2. 禁忌内容とその理由.....	51
6. 製剤の各種条件下における安定性....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	51
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
9. 溶出性.....	9	51
10. 容器・包装.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	51
11. 別途提供される資材類.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
12. その他.....	9	52
		7. 相互作用.....	54

8. 副作用.....	54	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59	1. 主な外国での発売状況.....	70
10. 過量投与.....	59	2. 海外における臨床支援情報.....	70
11. 適用上の注意.....	60		
12. その他の注意.....	61	XIII 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	73
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	73
1. 薬理試験.....	62		
2. 毒性試験.....	63		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	66		
2. 有効期間.....	66		
3. 包装状態での貯法.....	66		
4. 取扱い上の注意.....	66		
5. 患者向け資材.....	66		
6. 同一成分・同効薬.....	66		
7. 国際誕生年月日.....	66		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	66		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	66		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	66		
11. 再審査期間.....	66		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	66		
13. 各種コード.....	67		
14. 保険給付上の注意.....	67		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	68		
2. その他の参考文献.....	69		

略語一覧

語句略称	語句略称内容
ALP	alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AML	acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)
AML-MRC	acute myelogenous leukemia with myelodysplasia-related changes (骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病)
ANC	absolute neutrophil count (成熟好中球数)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
Aza-CDP	azacytidine diphosphate (アザシチジン二リン酸)
Aza-CMP	azacytidine monophosphate (アザシチジン一リン酸)
Aza-CTP	azacytidine triphosphate (アザシチジン三リン酸)
Aza-dCDP	azadeoxycytidine diphosphate (アザデオキシシチジン二リン酸)
Aza-dCTP	azadeoxycytidine triphosphate (アザデオキシシチジン三リン酸)
AZA+P	アザシチジンとプラセボの併用
AZA+V	アザシチジンとベネトクラクスの併用
BSC	best supportive care (支持療法)
BUN	blood urea nitrogen (血液尿素窒素)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B (米国癌・白血病グループ B)
CCR	conventional care regimens (通常治療)
CDKN2B	cyclin - dependent kinase inhibitor 2B (サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2B)
CI	confidence interval (信頼区間)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMML	chronic myelomonocytic leukemia (慢性骨髄単球性白血病)
CR	complete remission (完全寛解)
CRi	complete remission with incomplete blood count recovery (血球数の回復が不完全な完全寛解)
CRP	C-reactive protein (C 反応性蛋白)
CSF	cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CTCAE	common terminology criteria for adverse events (有害事象共通用語規準)
DNA	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東部協同腫瘍学グループ)
EFS	event-free survival (無イベント生存期間)
EMA	European Medicines Evaluation Agency (欧州医薬品審査庁)
ER	estrogen receptor (エストロゲン受容体)
FAB	French-American-British
FAS	full analysis set (最大解析対象集団)
FASU	full analysis set-unfavorable (予後不良集団の最大解析対象集団)
γ -GTP	γ -glutamyltransferase (γ -グルタミルトランスフェラーゼ)
HA	hemagglutination (血球凝集)
HI	hematologic improvement (血液学的改善)
HI-E	hematologic improvement - erythroid response (赤血球系改善)
HI-N	hematologic improvement - neutrophil response (好中球系改善)
HI-P	hematologic improvement - platelet response (血小板系改善)
HIC	hypermethylated in cancer (腫瘍中の過剰メチル化 (腫瘍抑制遺伝子産物))

語句略称	語句略称内容
HR	hazard ratio (ハザード比)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植)
IC	intensive chemotherapy (標準化学療法)
ICH	International Conference on Harmonization (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
Int-1	Intermediate-1
Int-2	Intermediate-2
IPSS	international prognostic scoring system (国際予後スコアリングシステム)
ITT	intent to treat (治療企図)
IWG	International Working Group (国際ワーキンググループ)
LDAC	low dose AraC (少量シタラビン)
LDH	lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
Marrow CR	marrow complete remission (骨髄寛解)
MDS	myelodysplastic syndromes (骨髄異形成症候群)
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities (ICH 国際医薬用語集)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version (MedDRA 日本語版)
mFAS	modified full analysis set (修正最大解析対象集団)
MPD	myeloproliferative disease (骨髄増殖性疾患)
MST	median survival time (全生存期間中央値)
MTD	maximum tolerated dose (最大耐量)
NA	not applicable (算出不可)
NCI	National Cancer Institute (米国国立がん研究所)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (米国総合がんセンターネットワーク)
NOAEL	no-observed-adverse-effect level (無毒性量)
OS	overall survival (全生存期間)
P-gp	P-glycoprotein (P-糖タンパク質)
PR	partial remission (部分寛解)
PS	performance status (一般状態)
PT	preferred terms (MedDRA の基本語)
RA	refractory anemia (不応性貧血)
RAEB	refractory anemia with excess blasts (芽球増加を伴う不応性貧血)
RAEB-T	RAEB in transformation (移行期の芽球増加を伴う不応性貧血)
RARS	refractory anemia with ringed sideroblasts (環状鉄芽球性不応性貧血)
RNA	ribonucleic acid (リボ核酸)
SOC	system organ class (MedDRA の器官別大分類)
SOCS-1	suppressor of cytokine signaling -1 (サイトカインシグナル伝達抑制因子-1)
ULN	upper limits of normal ((施設) 基準値上限)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アザシチジンはシチジンのピリミジン環 5 位の炭素原子を窒素原子に変換したヌクレオシドアナログであり、1964 年にチェコスロバキアにて核酸合成阻害剤として化学的に合成された。アザシチジンは殺細胞作用を有していることから、急性白血病及び他の悪性腫瘍の治療薬として検討されてきた。1971 年以降、米国国立がん研究所 (NCI) の支援を受けて、アザシチジン単独又は併用の臨床試験が約 80 件実施された。一方、1980 年代より、アザシチジンが DNA メチル化を阻害し細胞分化を誘導することや、がんと DNA メチル化との関連性が示唆されるに伴い、骨髄異形成症候群 (MDS) に対する治療薬として注目されることとなった。

米国の公的臨床試験グループであるがん・白血病グループ B (CALGB) は、MDS 患者を対象とするアザシチジンの臨床試験を実施した。まず、高リスク MDS 患者を対象とした第 II 相試験 (CALGB 8421 試験、CALGB 8921 試験) により評価可能な成績が得られたことから、アザシチジンと支持療法 (BSC) を比較する第 III 相比較試験 (CALGB 9221 試験) を実施した。CALGB 9221 試験では、アザシチジン投与例の半数以上で血液学的改善などの効果が認められ、アザシチジン投与により急性骨髄性白血病 (AML) 移行までの期間及び生存期間の延長傾向、MDS の自然経過を改善する可能性が示唆された。

米国のファーマイオン社 (現 Bristol-Myers Squibb 社) は、CALGB が実施した 3 試験のレトロスペクティブなデータ収集及び再解析を行い、これらのデータを用いて、米国食品医薬品局 (FDA) に承認申請を行い、2004 年 5 月に米国にて世界で最初の MDS 治療薬として、FAB 分類による MDS の 5 つのサブタイプ (RA、RARS、RAEB、RAEB-T 及び CMML) を適応症として承認を取得した (皮下投与)。その後、CALGB 8421 試験の臨床成績と薬物動態試験 (AZA-002 試験) のシミュレーション結果を用いて、点滴静注での追加申請を行い、2007 年 1 月に承認を取得した。また、欧米にて高リスク MDS 患者を対象に生存期間を主要評価項目とする第 III 相比較試験 (AZA-001 試験) を実施した。対照となる通常治療 (CCR) は、3 つの選択肢 (BSC 単独、少量シタラビン療法、標準化学療法) から選択した。この AZA-001 試験により、アザシチジンの延命効果が検証され、アザシチジンが MDS の自然経過を改善する (altering natural history of MDS) 薬剤であることが示された。欧州では AZA-001 試験の成績をもとに欧州医薬品審査庁 (EMA) に申請を行い、2008 年 12 月に高リスク MDS を適応症として承認を取得した。

本邦では、日本新薬株式会社が国内臨床第 I / II 相試験を実施し、日本人 MDS 患者における薬物動態、安全性及び有効性について、外国で得られた臨床成績と遜色ない結果が得られたことから、2009 年 12 月に国内外の臨床成績をもとに「骨髄異形成症候群」を効能・効果とする承認申請を行い、2011 年 1 月に承認を取得した。

なお、本剤は 2008 年 11 月に希少疾病用医薬品 (指定番号: (20 薬) 第 217 号) の指定を受けている。

AML については、MDS 対象の海外臨床試験の部分集団解析結果から、骨髄芽球 20~30% の WHO 分類で AML に分類される患者においても全生存期間 (OS) の延長効果が示されたことから、Celgene 社 (現 Bristol-Myers Squibb 社) が 2010 年より高齢の AML 患者 (骨髄芽球 >30%) を対象とした海外第 III 相試験 (AZA-AML-001 試験) を実施した。その試験成績をもとに、欧州において 2014 年に承認申請を行い、2015 年に 65 歳以上で同種造血幹細胞移植 (HSCT) の適応とならない骨髄芽球 >30% の AML に対する承認を取得した。なお、欧州では 2016 年に 65 歳以上の年齢制限が撤廃されている。本邦では、日本新薬株式会社が 2018 年より実施した HSCT の適応とならない未治療の高齢者 AML 患者を対象とした国内第 II 相試験、及び米国 AbbVie 社が 2017 年より実施した強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤の有効性が認められたことから、2021 年 3 月に一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ・ビダーザ®は、全 FAB 分類の骨髄異形成症候群並びに急性骨髄性白血病に対する治療薬である。
- ・殺細胞作用 (マウス、*in vitro*) 及び DNA メチル化阻害作用 (ヒト、*in vitro*) を示す。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

・〈骨髄異形成症候群〉

高リスク群の MDS 患者を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験で、従来の通常治療（支持療法、少量シタラビン療法、標準化学療法）と比べて、生存期間を有意に延長した（ $p=0.0001$ 、層別ログランク検定）。国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験及び外国臨床第Ⅲ相試験で、血液学的寛解・血液学的改善作用があること、及び輸血回数を減少させて輸血非依存性状態に導くことが期待される。（「Ⅴ． 5．（4） 1）有効性検証試験」の項参照）

・〈急性骨髄性白血病〉

65 歳以上で HSCT 不適応の未治療 AML 患者を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験及び国内臨床第Ⅱ相試験において、本剤単独投与により臨床的に意義のある生存期間の延長が確認された。標準化学療法不適応の未治療 AML 患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験において、本剤とベネトクラクスの併用投与により本剤単独投与と比べて、生存期間が有意に延長することが確認された（ $p<0.001$ 、層別ログランク検定）。（「Ⅴ． 5．（4） 1）有効性検証試験」の項参照）

・重大な副作用として、骨髄抑制〔好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、血小板減少症、白血球減少症、貧血、赤血球減少症、リンパ球減少症、単球減少症、汎血球減少症、無顆粒球症等〕、感染症〔肺炎、敗血症等〕、出血〔脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、眼出血、血尿、処置後出血等〕、間質性肺疾患、心障害〔心房細動、心不全等〕、ショック・アナフィラキシー、肝機能障害・黄疸〔ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加等を伴う〕、腎不全、腎尿細管性アシドーシス、低血圧〔低血圧、起立性低血圧〕、腫瘍崩壊症候群が報告されている。（「Ⅷ． 8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「骨髄異形成症候群」を予定効能・効果として 2008 年 11 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（20 薬）第 217 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

〈骨髄異形成症候群〉

2011 年 1 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の結果、本剤の安全性及び有効性について新たな問題点は認められず、新たな安全対策が必要な事項もなかったことから、2018 年 10 月に承認条件の解除を申請し、2018 年 12 月 17 日付事務連絡により解除された。

承認条件

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

〈急性骨髄性白血病〉

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要
該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビダーザ®注射用 100mg

(2) 洋名

Vidaza® for Injection 100mg

(3) 名称の由来

外国における販売名 VIDAZA より命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アザシチジン (JAN)

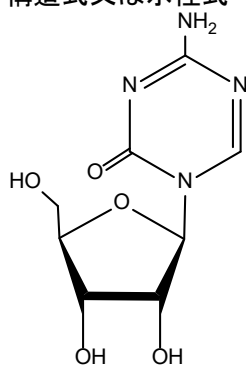
(2) 洋名 (命名法)

Azacitidine (JAN, INN)

(3) ステム

nucleoside antiviral or antineoplastic agents, cytarabine or azacitidine derivatives: - citabine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_8H_{12}N_4O_5$

分子量: 244.20

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: NS-17

CAS 登録番号: 320-67-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アザシチジンは白色～微灰色の固体である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局による表現
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
水	やや溶けにくい
N-メチルピロリドン	やや溶けにくい
生理食塩液	やや溶けにくい
アセトン	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	ほとんど溶けない
メチルエチルケトン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 227°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 2.84$ 、 $pK_{a2} = 10.19$ （25°C）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系において、アザシチジンは酸性側でわずかに水に移行し、中性付近では 1-オクタノールに対する親和性と水に対する親和性に差はなく、アルカリ性側ではわずかに 1-オクタノールに移行する。

(7) その他の主な示性値

旋光度：アザシチジンの水溶液（10mg/mL）の 25°Cにおける比旋光度は約 +35°である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 : ①赤外吸収スペクトル測定法

②旋光度測定法

定量法 : 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時懸濁又は溶解して用いる凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色のケーキ状の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

項目	懸濁液 ^{a)}	溶解液 ^{b)}
pH	5.5～8.0	5.5～8.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.7	約 0.3

a) 本剤 1 バイアルを注射用水 4mL で均一に懸濁させた液

b) 本剤 1 バイアルを注射用水 10mL で溶解させた液

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビダーザ注射用 100mg
有効成分	1 バイアル中 アザシチジン 100mg
添加物	D-マンニトール 100mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に由来する不純物及び分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ガラス製ハイドロゴム栓 ^{a)}	48 箇月	規格内 ^{b)}
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ガラス製ハイドロゴム栓 ^{a)}	6 箇月	

a) ブチルゴム [フリップキャップ (アルミニウム及びプラスチック製) で巻き締めたもの]

b) 性状、類縁物質、水分、無菌、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射液の調製法は「VIII. 11. 適応上の注意」の項を参照。

本剤 1 バイアルを注射用水 10mL で溶解させた液を乳酸リンゲル液 100mL または生理食塩液 100mL に希釈した場合、室温で 1 時間の安定性が確認されている。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である (アザシチジンの分解を促進する可能性がある)。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 骨髄異形成症候群
- 急性骨髄性白血病

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5 参照]

<解説>

本剤の使用にあたって必要な情報は、「臨床成績」の項にも記載されており、それを理解したうえで適応患者を選択する必要があるため設定した。

<骨髄異形成症候群>

国内臨床第Ⅰ/Ⅱ試験及び高リスク群を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験（AZA-001 試験）での対象患者を以下に示す。国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験では、国際予後スコアリングシステム（IPSS）の全てのリスク分類の患者を登録可能としていたが、最終的に Low の患者の登録は無かった。したがって Low の患者に対する有効性は不明である。

また、国内臨床第Ⅰ/Ⅱ試験及び高リスク群を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験（AZA-001 試験）では、二次性（治療関連）MDS 患者及び造血幹細胞移植（HSCT）が適応となる患者は登録されておらず、有効性は不明である。

	FAB 分類					IPSS リスク分類			
	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML	Low	Int-1	Int-2	High
国内臨床 第Ⅰ/Ⅱ相試験	○ ^a	○ ^a	○	○		— ^b	○	○	○
外国臨床 第Ⅲ相試験 (AZA-001 試験)			○ ^c	○ ^c	○ ^{c,d}			○	○

a：ヘモグロビン値<10g/dL かつ登録前3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数<50,000/mm³もしくは出血症状、又は好中球数<1,000/mm³かつ易感染状態のうち、一つ以上に該当する患者。

b：対象患者であったが、登録がなかった。

c：IPSS で Int-2 又は High の患者に限った。

d：末梢血中の単球数>1×10⁹/L、白血球数<13×10⁹/L、骨髄所見で1系統以上の異形成、骨髄芽球10～29%の患者に限った。

<急性骨髄性白血病>

標準化学療法（IC）不適応の未治療 AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M15-656 試験）において、本剤はベネトクラクスとの併用投与により本剤単独投与に比べ、主要評価項目である全生存期間（OS）を統計学的有意に延長した。また、高齢の未治療 AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AZA-AML-001 試験）及び国内第Ⅱ相試験（NS17A-P2 試験）において、本剤の単独投与は既存治療に比べ、OS について一定の有効性が期待できることが示唆された。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはアザシジンとして 75mg/m²（体表面積）を1日1回7日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<解説>

国内の臨床試験では、75mg/m²を超える用量での試験を行っていない。したがって、日本人では、

75mg/m²を超える用量での有効性と安全性は確立していない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外で実施された MDS 患者に対する臨床試験において、本剤 75mg/m² の 7 日間皮下投与により評価しうる臨床評価が得られたこと、国内において米国の承認用法・用量と同様の設定を用いて臨床試験が実施され、薬物動態においても外国人と大きな差が認められず、また有効性及び安全性についても海外臨床試験と遜色ない結果が得られたことから設定した。

AML 患者に対する各臨床試験での用法及び用量は MDS に対する用法・用量と同一に設定し、その結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、AML においても MDS に準じた用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。

7.2 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

7.2.1 グレード3以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。

7.2.2 血液学的検査値による投与量調節 [8.1参照]

(1) 治療開始前値が白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ の全てを満たす患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 又は血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$	①治療開始前値からの減少量の50%が回復 ^{注)} した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復 ^{注)} しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

(2) 治療開始前値が白血球数 $< 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $< 1,500/\text{mm}^3$ 又は血小板数 $< 75,000/\text{mm}^3$ のいずれかに該当する患者

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準								
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50%以下に減少 (ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない)	①治療開始前値からの減少量の50%が回復 ^{注)} した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復 ^{注)} しない場合、下表に従う <table border="1" data-bbox="678 1064 1380 1332"> <thead> <tr> <th>骨髓細胞密度</th> <th>次サイクル投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50%</td> <td>100%量で継続する</td> </tr> <tr> <td>15~50%</td> <td>21日以内に回復^{注)}しない場合、50%量に減量する</td> </tr> <tr> <td><15%</td> <td>21日以内に回復^{注)}しない場合、33%量に減量する</td> </tr> </tbody> </table>	骨髓細胞密度	次サイクル投与量	>50%	100%量で継続する	15~50%	21日以内に回復 ^{注)} しない場合、50%量に減量する	<15%	21日以内に回復 ^{注)} しない場合、33%量に減量する
骨髓細胞密度	次サイクル投与量								
>50%	100%量で継続する								
15~50%	21日以内に回復 ^{注)} しない場合、50%量に減量する								
<15%	21日以内に回復 ^{注)} しない場合、33%量に減量する								

注) 回復：血球数 \geq 最低値 + $[0.5 \times (\text{治療開始前値} - \text{最低値})]$

7.2.3 腎機能及び血清電解質による投与量調節 [8.2参照]

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重炭酸塩 $< 20\text{mEq/L}$ (静脈血)	次サイクル投与量を50%量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の2倍以上に上昇	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50%量に減量する

〈解説〉

〈効能共通〉

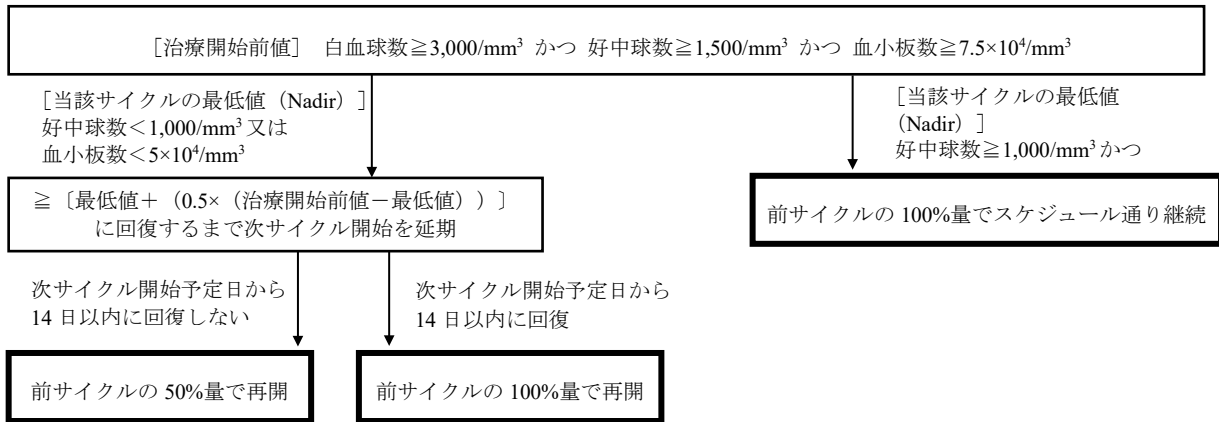
7.1 MDSに対する国内第I/II相試験では、皮下投与及び点滴静注で血液学的寛解及び改善効果が認められている。一方、高リスク群を対象とした海外第III相試験（AZA-001試験）では、本剤によって生存期間の延長が認められているが、本試験では投与経路として皮下投与が用いられた。したがって、投与経路については、エビデンスレベルのより高い皮下投与を原則として行い、出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。

7.2 休薬・減量基準

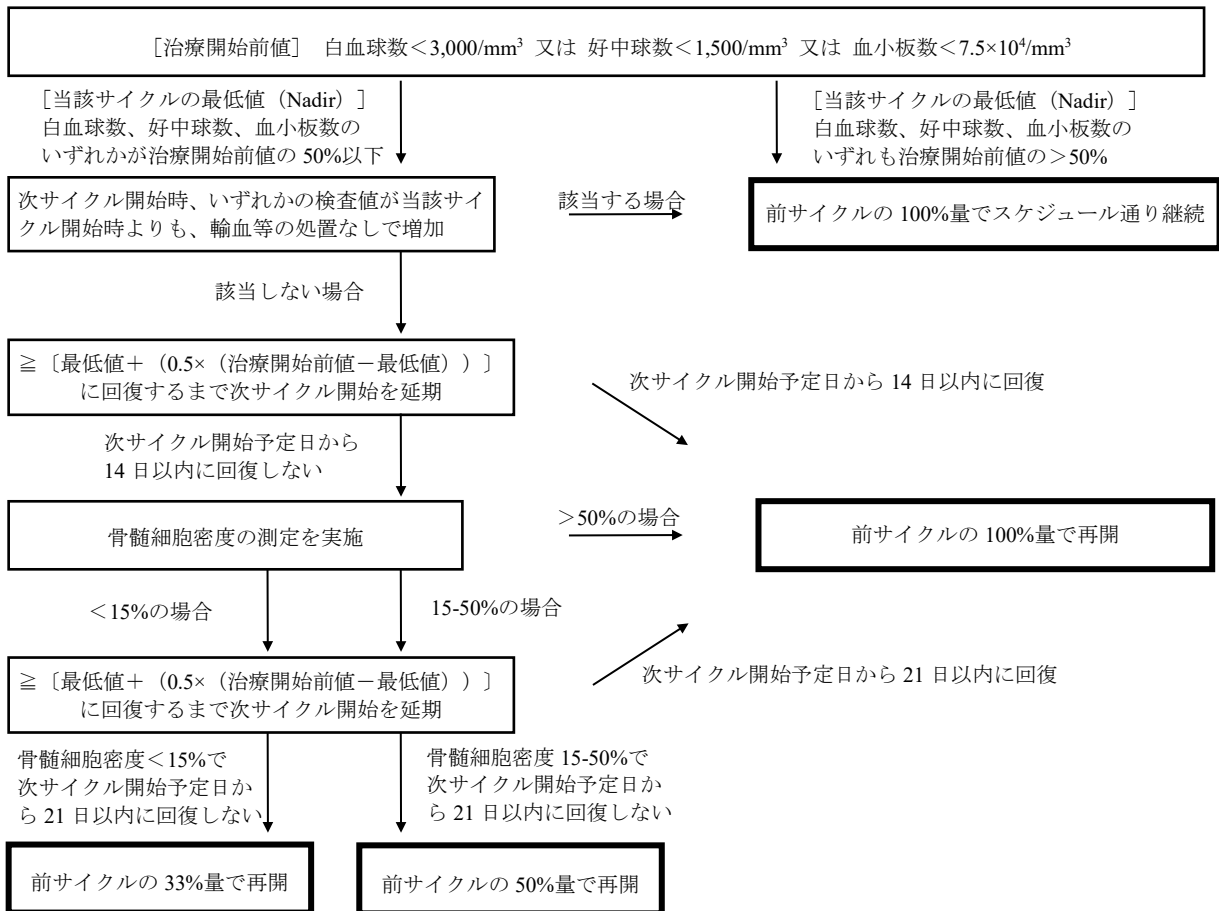
7.2.1 CTCAEのグレード3以上の血液以外の有害事象が発現した場合の休薬及び中止基準について設定した。

7.2.2 本剤投与開始後、本剤による骨髄機能抑制に伴う血液障害が認められた場合の次のサイクルの治療開始の延期（休薬）及び減量基準について設定した。

(1) 治療開始前の血液学的検査値が以下の全てを満たす場合



(2) 治療開始前の血液学的検査値が以下のいずれか 1 つ以上に該当する場合



7.2.3 アザシチジン及びその代謝物の大部分は腎臓を介して排泄される。外国において、慢性骨髄性白血病患者に対し、本剤とエトポシドの併用投与により、腎尿細管性アシドーシスが報告されており¹⁾、腎機能障害患者では、本剤の副作用発現のリスクが高くなる可能性がある。したがって、血清重炭酸塩の測定によりアシドーシスの有無を確認し、また、腎機能（血液生化学検査：BUN又は血清クレアチニン）をモニタリングして、異常が認められた場合には、減薬又は休薬を行う必要がある。

<p>〈骨髄異形成症候群〉</p> <p>7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈急性骨髄性白血病〉</p> <p>7.4 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。</p>

〈解説〉

- 〈骨髄異形成症候群〉
- 7.3 国内では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用臨床試験は行っておらず、併用投与時の有効性及び安全性は確立されていない。
- 〈急性骨髄性白血病〉
- 7.4 未治療の AML 患者を対象に、本薬とベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈骨髄異形成症候群〉

地域	相	試験番号	投与経路	対象患者 ^a	登録例数	主な評価項目	資料区分
国内	I/II	NS17-P1/2	皮下静脈内	RA、RARS、RAEB 又は RAEB-T	54	薬物動態 有効性 安全性	評価
外国	II	CALGB 8421	静脈内	RAEB 又は RAEB-T	49	有効性 安全性	評価
		CALGB 8921	皮下	RAEB、RAEB-T 又は CMML	72	有効性 安全性	評価
	III	CALGB 9221	皮下	RA、RARS、RAEB、RAEB-T 又は CMML	191 (本剤投与群 99)	有効性 安全性	評価
		AZA-001	皮下	IPSS で High 又は int-2、かつ RAEB、RAEB-T、又は modified CMML ^b	358 (本剤投与群 179)	有効性 安全性	評価
	I	AZA-002	皮下静脈内	RA、RAEB	6	薬物動態	参考

a: FAB 分類によるサブタイプ

b: 末梢血中単球数 $1 \times 10^9/L$ 超、骨髄初見で 1 系統以上の異形成、骨髄芽球 10~29%、及び白血球数 $13,000 \times 10^6/L$ 未満のすべてを満たす患者

〈急性骨髄性白血病〉

地域	相	試験番号	投与経路	対象患者	登録例数	主要評価項目	資料区分
国内	II	NS17A-P2	皮下静脈内	HSCT 不適応の未治療 AML	44 (本剤投与群 30)	有効性 安全性	評価
外国	III	AZA-AML-001	皮下	HSCT 不適応の未治療 AML	488 (本剤投与群 241)	有効性 安全性	評価
国際共同	III	M15-656	皮下静脈内	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML	433 (うち、日本人 37)	有効性 安全性	評価

(2) 臨床薬理試験

〈骨髄異形成症候群〉

外国臨床第 I 相試験 (AZA-002 試験)^{5), 6)}

MDS 患者 6 例にアザシチジンを $75mg/m^2$ の用量で皮下投与及び投与後の生理食塩液による洗浄を含む 11 分間かけた点滴静注を行った。各投与期はそれぞれ 3 日間とし、7~28 日間の休薬期

間をおいた。各投与期中に血漿試料の採取及び安全性評価を実施した。

その結果、アザシチジン 75mg/m² の皮下投与及び点滴静注の忍容性は良好であった。アザシチジンとの因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は 6 例中 4 例（66.7%）に発現した。高頻度に認められた副作用は、悪心 50.0%（3/6 例）、嘔吐 33.3%（2/6 例）であった。悪心、嘔吐は皮下投与及び点滴静注の両方で発現したが、制吐剤の前投与で予防又は軽減できると考えられた。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止例はなかった。

（3）用量反応探索試験

〈骨髓異形成症候群〉

①国内臨床第 I/II 相試験（NS17-P1/2 試験）²⁾

1) 試験デザイン及び評価項目

本試験は、第 I 相部分、第 II 相部分及び継続投与部分で構成し、第 I 相部分で日本人 MDS 患者に対する薬物動態及び安全性を確認後、第 II 相部分で医療機関を増やして安全性及び有効性検討のため症例集積を行った。また、第 II 相部分（4 サイクル）で血液学的改善以上の有効性が認められ、投与継続によりさらなる治療効果が期待できる患者に対しては、継続投与部分（最大 18 サイクルまで）を設定し、長期投与による安全性データの集積及び有効性の探索的検討を行った。外国臨床試験（CALGB 9221 試験）では、寛解例の約 75%が 4 サイクル以内に芽球の減少、血球減少の改善がみられており、より早期に本剤の有効性を評価する sarrogate endpoint として、有効性の主要評価項目は血液学的改善率とした。

2) 対象患者

FAB 分類による MDS の CMML を除くすべてのサブタイプ（RA、RARS、RAEB、RAEB-T）の患者を対象とした。CMML 患者を除いた理由は、WHO 分類では MDS/骨髓増殖性疾患（MPD）に分類されていることに加え、症例数が少なく、治療方法としてヒドロキシウレアを用いた少量化学療法が国内の診療ガイドライン⁷⁾に記載されていることから、試験への組み入れが困難と判断したためである。

3) 投与量及び投与スケジュール

外国臨床試験を参考に 1 日 1 回 75mg/m² を 7 日間投与し、28 日ごと（1 サイクル）の反復投与を行った。

アザシチジンは、ヒトで最初に試験が実施されて以来、急性白血病及び他の悪性疾患に対して、米国における MDS の承認用量（75～100mg/m²）を上回る高用量で投与された実績が多数存在する。そのため、通常の抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験で行われる最大耐量（MTD）の探索は、本剤の MDS に対する臨床試験では不要と考え、投与量及び投与スケジュールは米国の承認用法・用量と同一とした。

4) 投与経路

本剤は米国で皮下投与及び点滴静注の両経路で承認されている。国内でも投与経路の選択が必要であると考え、両投与経路のデータを収集するべく、皮下投与及び点滴静注のいずれかを（基本的に交互に）割付けることとした。また、第 I 相部分では投与経路をクロスオーバーし、薬物動態と安全性を確認した。

国内臨床第 I/II 相試験 (NS17-P1/2 試験)

試験デザイン	非ランダム化非盲検試験 (多施設共同オープン試験)																					
対 象	MDS 患者																					
主な登録基準	<p>(1) FAB 分類で定義された MDS (RA、RARS、RAEB、RAEB-T) と診断されている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RAEB-T の場合、二次性 (治療関連) MDS でない。 ・ RA、RARS については、以下の 1) ~3) を 1 つ以上満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) ヘモグロビン < 10g/dL かつ登録前 3 ヶ月以内に赤血球濃厚液による輸血を要した患者 2) 血小板数 < $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 又は臨床的に有意な出血症状のある患者 3) 好中球数 < $1,000/\text{mm}^3$ かつ易感染状態 (抗生物質の投与を要する) にある患者 <p>(2) 一般状態 (PS) が 0-1 (ECOG Performance Status) の患者</p> <p>(3) 骨髄を除く主たる臓器機能 (心臓、肺、肝、腎等) が十分保持されている患者。検査値が以下を満たす患者を意味する (ULN: 施設基準値上限)。 総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$、AST (GOT) $\leq 2 \times \text{ULN}$、ALT (GPT) $\leq 2 \times \text{ULN}$、クレアチニン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$、重炭酸塩 $\geq 19 \text{mEq/L}$、心電図で治療を要する異常所見を認めない</p>																					
主な除外基準	<p>(1) 骨髄がドライタップの患者</p> <p>(2) 白血病 (骨髄芽球 $\geq 30\%$) の既往歴のある患者</p> <p>(3) MDS に対する抗腫瘍療法 (化学療法、放射線療法) の治療歴のある患者</p> <p>(4) 造血幹細胞移植を受けた患者</p> <p>(5) 回復しない赤血球葉酸欠乏症又はビタミン B₁₂ 欠乏症を有する患者</p>																					
試験方法	<p>用法・用量 アザチジン 1 日 1 回 $75 \text{mg}/\text{m}^2$ を 7 日間皮下又は 10 分かけて点滴静注した後、3 週間休薬する (1 サイクル)。第 2 サイクル後に血液学的改善が認められず、悪心、嘔吐を除くグレード 3 以上の有害事象が認められなければ、1 回投与量を $100 \text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。</p> <p>投与期間 4 サイクル 4 サイクル中に血液学的改善以上の改善が認められ、本剤の投与継続により更なる治療効果が期待できると責任医師が判断した患者については継続する (最大 18 サイクルまで)。</p> <p>第 I 相部分 (1 サイクル毎に皮下投与及び点滴静注でクロスオーバー試験 (全 2 サイクル) を行い、安全性及び薬物動態データを得る)、第 II 相部分 (4 サイクル投与し、安全性及び有効性を確認する) 及び継続投与部分 (第 I 相、第 II 相試験を含め最大 18 サイクル投与し、安全性及び有効性を確認する) から構成され、投与経路による薬物動態の比較、安全性及び有効性の確認を行った。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">投与サイクル</th> <th style="width: 15%;">1</th> <th style="width: 15%;">2</th> <th style="width: 15%;">3</th> <th style="width: 15%;">4</th> <th style="width: 20%;">5~最大 18 (改善例のみ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 I 相より参加</td> <td colspan="2">第 I 相部分 (薬物動態及び安全性の確認)</td> <td colspan="2">第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)</td> <td rowspan="2">継続投与部分 (安全性及び有効性の確認)</td> </tr> <tr> <td>第 II 相より参加</td> <td colspan="4">第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)</td> </tr> </tbody> </table>					投与サイクル	1	2	3	4	5~最大 18 (改善例のみ)	第 I 相より参加	第 I 相部分 (薬物動態及び安全性の確認)		第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)		継続投与部分 (安全性及び有効性の確認)	第 II 相より参加	第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)			
投与サイクル	1	2	3	4	5~最大 18 (改善例のみ)																	
第 I 相より参加	第 I 相部分 (薬物動態及び安全性の確認)		第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)		継続投与部分 (安全性及び有効性の確認)																	
第 II 相より参加	第 II 相部分 (安全性及び有効性の確認)																					
主要評価項目	薬物動態、安全性 (有害事象発現率)、有効性 (血液学的改善率) 血液学的改善は IWG 判定基準 2006 年改訂版により判定した。																					
副次評価項目	有効性 (血液学的寛解率、輸血回数 等)																					

	血液学的寛解は IWG 判定基準 2006 年改訂版により判定した。																																																																																																																		
結 果	<p>有効性 投与例 53 例の成績（最良総合効果）を示す。</p> <p>血液学的改善率及び寛解率 血液学的改善（8 週間以上持続を確認）率は 54.9%（28/51 例）であり、血液学的改善の基準到達までの期間（中央値）は 53.5 日であった。</p> <p style="text-align: center;"><u>IWG 判定基準（2006 年改訂版）による血液学的改善率</u></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>血液学的改善（HI）</td> <td>28/51 例 (54.9%)</td> </tr> <tr> <td>赤血球系改善（HI-E）</td> <td>21/46 例 (45.7%)</td> </tr> <tr> <td>血小板系改善（HI-P）</td> <td>22/33 例 (66.7%)</td> </tr> <tr> <td>好中球系改善（HI-N）</td> <td>14/29 例 (48.3%)</td> </tr> </table> <p>血液学的寛解（CR+PR+marrow CR）率は、28.3%（15/53 例）であり、血液学的寛解の基準到達までの期間（中央値）は 113 日であった。</p> <p style="text-align: center;"><u>IWG 判定基準（2006 年改訂版）による血液学的寛解率</u></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>血液学的寛解 （CR+PR+marrow CR）</td> <td>15/53 例 (28.3%)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解（CR）</td> <td>8/53 例 (15.1%)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解（PR）</td> <td>0/53 例 (0%)</td> </tr> <tr> <td>骨髓寛解（marrow CR）</td> <td>7/53 例 (13.2%)</td> </tr> </table> <p>FAB 分類及び IPSS リスク別の血液学的寛解及び改善 すべてのサブタイプで血液学的寛解例及び改善例が認められ、サブタイプによる明らかな違いは認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><u>FAB 分類及び IPSS リスク別 血液学的寛解・改善</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">全例 (N=53)</th> <th colspan="4">FAB 分類</th> <th colspan="4">IPSS 分類</th> </tr> <tr> <th>RA</th> <th>RARS</th> <th>RAEB</th> <th>RAEB-T</th> <th>Low</th> <th>Int-1</th> <th>Int-2</th> <th>High</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR+PR+ marrow CR</td> <td>15/53 (28.3%)</td> <td>3/16 (18.8%)</td> <td>1/3 (33.3%)</td> <td>7/20 (35.0%)</td> <td>4/14 (28.6%)</td> <td>—</td> <td>5/23 (21.7%)</td> <td>5/15 (33.3%)</td> <td>5/15 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>8/53 (15.1%)</td> <td>3/16 (18.8%)</td> <td>1/3 (33.3%)</td> <td>3/20 (15.0%)</td> <td>1/14 (7.1%)</td> <td>—</td> <td>4/23 (17.4%)</td> <td>2/15 (13.3%)</td> <td>2/15 (13.3%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>0/53 (0%)</td> <td>0/16 (0%)</td> <td>0/3 (0%)</td> <td>0/20 (0%)</td> <td>0/14 (0%)</td> <td>—</td> <td>0/23 (0%)</td> <td>0/15 (0%)</td> <td>0/15 (0%)</td> </tr> <tr> <td>marrow CR</td> <td>7/53 (13.2%)</td> <td>0/16 (0%)</td> <td>0/3 (0%)</td> <td>4/20 (20.0%)</td> <td>3/14 (21.4%)</td> <td>—</td> <td>1/23 (4.3%)</td> <td>3/15 (20.0%)</td> <td>3/15 (20.0%)</td> </tr> <tr> <td>HI</td> <td>28/51 (54.9%)</td> <td>8/16 (50.0%)</td> <td>3/3 (100%)</td> <td>11/19 (57.9%)</td> <td>6/13 (46.2%)</td> <td>—</td> <td>14/23 (60.9%)</td> <td>6/13 (46.2%)</td> <td>8/15 (53.3%)</td> </tr> <tr> <td>HI-E</td> <td>21/46 (45.7%)</td> <td>6/15 (40.0%)</td> <td>3/3 (100%)</td> <td>9/18 (50.0%)</td> <td>3/10 (30.0%)</td> <td>—</td> <td>10/21 (47.6%)</td> <td>5/12 (41.7%)</td> <td>6/13 (46.2%)</td> </tr> <tr> <td>HI-P</td> <td>22/33 (66.7%)</td> <td>6/13 (46.2%)</td> <td>1/2 (50.0%)</td> <td>9/9 (100%)</td> <td>6/9 (66.7%)</td> <td>—</td> <td>10/16 (62.5%)</td> <td>5/7 (71.4%)</td> <td>7/10 (70.0%)</td> </tr> <tr> <td>HI-N</td> <td>14/29 (48.3%)</td> <td>3/5 (60.0%)</td> <td>0/1 (0%)</td> <td>8/16 (50.0%)</td> <td>3/7 (42.9%)</td> <td>—</td> <td>3/10 (30.0%)</td> <td>5/9 (55.6%)</td> <td>6/10 (60.0%)</td> </tr> </tbody> </table>	血液学的改善（HI）	28/51 例 (54.9%)	赤血球系改善（HI-E）	21/46 例 (45.7%)	血小板系改善（HI-P）	22/33 例 (66.7%)	好中球系改善（HI-N）	14/29 例 (48.3%)	血液学的寛解 （CR+PR+marrow CR）	15/53 例 (28.3%)	完全寛解（CR）	8/53 例 (15.1%)	部分寛解（PR）	0/53 例 (0%)	骨髓寛解（marrow CR）	7/53 例 (13.2%)		全例 (N=53)	FAB 分類				IPSS 分類				RA	RARS	RAEB	RAEB-T	Low	Int-1	Int-2	High	CR+PR+ marrow CR	15/53 (28.3%)	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)	7/20 (35.0%)	4/14 (28.6%)	—	5/23 (21.7%)	5/15 (33.3%)	5/15 (33.3%)	CR	8/53 (15.1%)	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)	3/20 (15.0%)	1/14 (7.1%)	—	4/23 (17.4%)	2/15 (13.3%)	2/15 (13.3%)	PR	0/53 (0%)	0/16 (0%)	0/3 (0%)	0/20 (0%)	0/14 (0%)	—	0/23 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	marrow CR	7/53 (13.2%)	0/16 (0%)	0/3 (0%)	4/20 (20.0%)	3/14 (21.4%)	—	1/23 (4.3%)	3/15 (20.0%)	3/15 (20.0%)	HI	28/51 (54.9%)	8/16 (50.0%)	3/3 (100%)	11/19 (57.9%)	6/13 (46.2%)	—	14/23 (60.9%)	6/13 (46.2%)	8/15 (53.3%)	HI-E	21/46 (45.7%)	6/15 (40.0%)	3/3 (100%)	9/18 (50.0%)	3/10 (30.0%)	—	10/21 (47.6%)	5/12 (41.7%)	6/13 (46.2%)	HI-P	22/33 (66.7%)	6/13 (46.2%)	1/2 (50.0%)	9/9 (100%)	6/9 (66.7%)	—	10/16 (62.5%)	5/7 (71.4%)	7/10 (70.0%)	HI-N	14/29 (48.3%)	3/5 (60.0%)	0/1 (0%)	8/16 (50.0%)	3/7 (42.9%)	—	3/10 (30.0%)	5/9 (55.6%)	6/10 (60.0%)
血液学的改善（HI）	28/51 例 (54.9%)																																																																																																																		
赤血球系改善（HI-E）	21/46 例 (45.7%)																																																																																																																		
血小板系改善（HI-P）	22/33 例 (66.7%)																																																																																																																		
好中球系改善（HI-N）	14/29 例 (48.3%)																																																																																																																		
血液学的寛解 （CR+PR+marrow CR）	15/53 例 (28.3%)																																																																																																																		
完全寛解（CR）	8/53 例 (15.1%)																																																																																																																		
部分寛解（PR）	0/53 例 (0%)																																																																																																																		
骨髓寛解（marrow CR）	7/53 例 (13.2%)																																																																																																																		
	全例 (N=53)	FAB 分類				IPSS 分類																																																																																																													
		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	Low	Int-1	Int-2	High																																																																																																										
CR+PR+ marrow CR	15/53 (28.3%)	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)	7/20 (35.0%)	4/14 (28.6%)	—	5/23 (21.7%)	5/15 (33.3%)	5/15 (33.3%)																																																																																																										
CR	8/53 (15.1%)	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)	3/20 (15.0%)	1/14 (7.1%)	—	4/23 (17.4%)	2/15 (13.3%)	2/15 (13.3%)																																																																																																										
PR	0/53 (0%)	0/16 (0%)	0/3 (0%)	0/20 (0%)	0/14 (0%)	—	0/23 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)																																																																																																										
marrow CR	7/53 (13.2%)	0/16 (0%)	0/3 (0%)	4/20 (20.0%)	3/14 (21.4%)	—	1/23 (4.3%)	3/15 (20.0%)	3/15 (20.0%)																																																																																																										
HI	28/51 (54.9%)	8/16 (50.0%)	3/3 (100%)	11/19 (57.9%)	6/13 (46.2%)	—	14/23 (60.9%)	6/13 (46.2%)	8/15 (53.3%)																																																																																																										
HI-E	21/46 (45.7%)	6/15 (40.0%)	3/3 (100%)	9/18 (50.0%)	3/10 (30.0%)	—	10/21 (47.6%)	5/12 (41.7%)	6/13 (46.2%)																																																																																																										
HI-P	22/33 (66.7%)	6/13 (46.2%)	1/2 (50.0%)	9/9 (100%)	6/9 (66.7%)	—	10/16 (62.5%)	5/7 (71.4%)	7/10 (70.0%)																																																																																																										
HI-N	14/29 (48.3%)	3/5 (60.0%)	0/1 (0%)	8/16 (50.0%)	3/7 (42.9%)	—	3/10 (30.0%)	5/9 (55.6%)	6/10 (60.0%)																																																																																																										

投与経路別の血液学的寛解及び改善

皮下投与及び点滴静注の両投与経路で血液学的寛解及び改善が認められ、投与経路による明らかな差は認められなかった。

投与経路別 血液学的寛解・改善

	全例	皮下投与	点滴静注
血液学的寛解 (CR+PR+marrowCR)	15/53 例 (28.3%)	7/26 例 (26.9%)	8/27 例 (29.6%)
血液学的改善 (HI)	28/51 例 (54.9%)	14/26 例 (53.8%)	14/25 例 (56.0%)

輸血回数

赤血球の輸血依存から非依存になった患者の割合は、55.6% (15/27 例) であった。なお、血小板輸血については、輸血依存患者が 2 例のみであったため、効果を確認できなかった。

赤血球輸血状況

投与前の輸血状況*1	症例数	試験期間中の輸血状況*2	
		非依存	依存
依存	27 例	15 例 (55.6%)	12 例 (44.4%)

*1：投与開始前 56 日間の輸血の有無によって判定

*2：治療期間中の連続 56 日以上輸血の有無によって判定

安全性

国内臨床試験における副作用は、MDS 患者 53 例中 53 例 (100.0%) に認められた。主な副作用は、好中球減少症 (発熱性好中球減少症を含む) 47 例 (88.7%)、血小板減少症 46 例 (86.8%)、白血球減少症 45 例 (84.9%)、ヘモグロビン減少 39 例 (73.6%)、便秘 37 例 (69.8%)、赤血球減少症、注射部位反応 (紅斑、発疹、そう痒感、硬結等) 各 36 例 (67.9%)、ヘマトクリット減少 32 例 (60.4%)、リンパ球減少症 28 例 (52.8%)、倦怠感 27 例 (50.9%)、発熱 22 例 (41.5%)、ALT 増加、食欲不振 各 20 例 (37.7%)、発疹、ALP 増加 各 19 例 (35.8%)、AST 増加、血中アルブミン減少 各 18 例 (34.0%) であった。

②外国臨床第Ⅱ相試験 (CALGB 8421 試験) 8), 9)

CALGB 8421 試験は、FAB 分類による MDS のうち、RAEB 及び RAEB-T の患者を対象とした多施設共同オープン試験である。CALGB 8421 試験の目的は、高リスク MDS 患者でのアザシチジンの有効性を評価することであった。本試験ではアザシチジン 75mg/m²/日の 7 日間点滴静注を 28 日間 (1 サイクル) として、最低 4 サイクル繰り返した。本試験でのアザシチジン開始用量は、鎌状赤血球貧血及び β サラセミア患者での投与量である 2mg/kg/日 (約 75mg/m²/日に相当) に基づき決定した。

外国臨床第Ⅱ相試験 (CALGB 8421 試験)

試験デザイン	多施設、オープン試験
対 象	MDS 患者
主な登録基準	(1) FAB 分類による MDS のサブタイプ (RAEB、RAEB-T) (2) 年齢 > 15 歳 (3) 余命 2 ヶ月以上 (4) 一般状態 (PS) が 0-3 (CALGB 基準) (5) 総ビリルビン値 ≤ 1.5mg/dL (25.7μmol/L) (6) AST、ALT < 150 IU (150U/L) (7) 血清クレアチニン値 < 2mg/dL (176.8μmol/L) (8) 血清 CO ₂ 濃度 ≥ 19mEq/L (19mmol/L)
主な除外基準	(1) 妊娠している患者 (2) コントロール不能又は重篤なうっ血性心不全を有する患者 (3) 骨髄中の芽球 > 30% (4) MDS に対して細胞障害性療法歴のある患者 (5) 試験開始前 6 ヶ月以内に放射線及び化学療法の治療歴がある患者
試験方法	用法・用量 アザシチジン 75mg/m ² /日の 7 日間点滴静注を 28 日 (1 サイクル) ごとに繰り返した。用量は血液学的検査値及び腎機能検査値の結果に基づき調整した。最初の 2 サイクルで有益な効果 (CR、PR、血液学的改善) が認められず、毒性 (悪心又は嘔吐以外) が認められない場合、3 サイクル目は 100mg/m ² /日に増量する。3 サイクル目で有益な効果が認められず、毒性が認められなかった場合、4 サイクル目は 150mg/m ² /日に増量する。その用量で効果が認められた場合、その用量を毒性が認められない限り維持する。 投与期間 中止基準に該当しない限り投与は継続した。CR が得られた場合は 3 サイクル追加し終了とした。 4 サイクル終了時に CR、PR 又は血液学的改善が認められない患者は投与を中止した。再発又は AML 移行、又は生命を脅かす感染症や出血が認められた場合は投与を中止した。
主要評価項目	血液学的寛解率 (CR+PR) 血液学的寛解は CALGB 判定基準により判定した。 <u>完全寛解 (CR)</u> 骨髄：芽球 5%未満、骨髄異常の正常化 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数のすべてが正常化及び骨髄芽球の消失 <u>部分寛解 (PR)</u> [RAEB-T] 骨髄：芽球 < 20%、アウエル小体のない完全な骨髄異形成の消失はしていなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数の ≥ 50%回復及び骨髄芽球の消失 [RAEB] 骨髄：芽球の ≥ 50%減少、骨髄異形成は消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数の ≥ 50%の回復及び骨髄芽球の消失
副次評価項目	設定せず

結	<p>果</p> <p>血液学的寛解率及び改善率</p> <p>MDS 患者 (RAEB、RAEB-T) に対してアザシチジンを 75mg/m² で点滴静注することにより、18.8% (9/48 例) の寛解率 (CR+PR) が得られた。4 週間以上の持続を規定に含めた場合の寛解率は 14.6% (7/48 例) であった。CR は 5~7 サイクルで、PR は 2~10 サイクルで認められた。</p> <p>血液学的改善率は 22.9% (11/48 例) であった。血液学的改善例のうち、治療開始前に輸血依存であった 9 例中 8 例が 28 日以上 (範囲 : 29~229 日) 輸血不要となった。</p> <p style="text-align: center;"><u>CALGB 判定基準による血液学的寛解率及び改善率</u></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">寛解</td></tr> <tr><td>寛解 (CR + PR)</td><td style="text-align: right;">9/48 例 (18.8%)</td></tr> <tr><td>完全寛解 (CR)</td><td style="text-align: right;">3/48 例 (6.3%)</td></tr> <tr><td>部分寛解 (PR)</td><td style="text-align: right;">6/48 例 (12.5%)</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">非寛解</td></tr> <tr><td>改善 (CR、PR を除く)</td><td style="text-align: right;">11/48 例 (22.9%)</td></tr> <tr><td>不変</td><td style="text-align: right;">27/48 例 (56.3%)</td></tr> <tr><td>増悪</td><td style="text-align: right;">0/48 例 (0%)</td></tr> <tr><td>評価不能</td><td style="text-align: right;">1/48 例 (2.1%)</td></tr> <tr><td>非寛解の合計</td><td style="text-align: right;">39/48 例 (81.3%)</td></tr> </table> <p>安全性</p> <p>高頻度 (発現率 10%以上) に認められたグレード 3 又は 4 の有害事象</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">器官別大分類 (SOC) *</th> <th style="text-align: right;">患者数 (%)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">基本語 (PT) *</th> <th style="text-align: right;">(N = 48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td style="text-align: right;">42 (87.5)</td></tr> <tr><td>貧血</td><td style="text-align: right;">32 (66.7)</td></tr> <tr><td>血小板減少症</td><td style="text-align: right;">30 (62.5)</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td style="text-align: right;">24 (50.0)</td></tr> <tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td style="text-align: right;">8 (16.7)</td></tr> <tr><td>呼吸困難</td><td style="text-align: right;">5 (10.4)</td></tr> </tbody> </table> <p>* : 同一患者で同一事象が複数回認められた場合は 1 件として集計した。</p>	寛解		寛解 (CR + PR)	9/48 例 (18.8%)	完全寛解 (CR)	3/48 例 (6.3%)	部分寛解 (PR)	6/48 例 (12.5%)	非寛解		改善 (CR、PR を除く)	11/48 例 (22.9%)	不変	27/48 例 (56.3%)	増悪	0/48 例 (0%)	評価不能	1/48 例 (2.1%)	非寛解の合計	39/48 例 (81.3%)	器官別大分類 (SOC) *	患者数 (%)	基本語 (PT) *	(N = 48)	血液およびリンパ系障害	42 (87.5)	貧血	32 (66.7)	血小板減少症	30 (62.5)	白血球減少症	24 (50.0)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (16.7)	呼吸困難	5 (10.4)
寛解																																					
寛解 (CR + PR)	9/48 例 (18.8%)																																				
完全寛解 (CR)	3/48 例 (6.3%)																																				
部分寛解 (PR)	6/48 例 (12.5%)																																				
非寛解																																					
改善 (CR、PR を除く)	11/48 例 (22.9%)																																				
不変	27/48 例 (56.3%)																																				
増悪	0/48 例 (0%)																																				
評価不能	1/48 例 (2.1%)																																				
非寛解の合計	39/48 例 (81.3%)																																				
器官別大分類 (SOC) *	患者数 (%)																																				
基本語 (PT) *	(N = 48)																																				
血液およびリンパ系障害	42 (87.5)																																				
貧血	32 (66.7)																																				
血小板減少症	30 (62.5)																																				
白血球減少症	24 (50.0)																																				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (16.7)																																				
呼吸困難	5 (10.4)																																				

③外国臨床第Ⅱ相試験（CALGB 8921 試験）^{9), 10)}

CALGB 8921 試験は、FAB 分類による MDS のうち、RAEB、RAEB-T 及び CMML の患者を対象とした多施設共同オープン試験である。本試験は、点滴静注で行った CALGB 8421 試験でアザシチジンの治療効果が確認されたことから、患者にとって治療がより簡便である皮下投与でも同様の治療効果が得られるかを検討した。

外国臨床第Ⅱ相試験（CALGB 8921 試験）

試験デザイン	多施設、オープン試験
対 象	MDS 患者
主な登録基準	(1) FAB 分類による MDS のサブタイプ (RAEB、RAEB-T、CMML) (2) 年齢 > 15 歳 (3) 余命 ≥ 2 ヶ月 (4) 一般状態 (PS) 0-2 (5) 骨髄穿刺及び生検での分画細胞数 ≥ 200cells (6) 総ビリルビン値 ≤ 1.5×正常値上限 (7) AST 及び ALT ≤ 2×正常値上限 (8) 血清クレアチニン値 ≤ 1.5×正常値上限 (9) 血清 CO ₂ 濃度 > 19mEq/L (19mmol/L)
主な除外基準	(1) 妊娠している患者 (2) コントロール不能又は重篤なうっ血性心不全を有する患者 (3) 骨髄中の芽球 > 30% (4) MDS に対して細胞障害性療法歴のある患者 (5) アザシチジンの治療歴がある患者
試 験 方 法	用法・用量 アザシチジン 75mg/m ² /日の 7 日間皮下投与を 28 日 (1 サイクル) ごとに繰り返した。用量は血液学的検査値及び腎機能検査値の結果に基づき調整した。最初の 2 サイクルで有益な効果 (CR、PR、血液学的改善) が認められず、毒性 (悪心又は嘔吐以外) が認められない場合、次の 2 サイクルはアザシチジンを 100mg/m ² /日の 7 日間投与とする。その用量で効果が認められた場合、その用量を毒性が認められない限り維持する。 投与期間 CR が得られた場合は 3 サイクル追加し終了とした。PR 又は血液学的改善が得られた患者は CR まで、又は再発するまでアザシチジンを投与した。4 サイクル終了時に CR、PR 又は血液学的改善が認められない患者は中止した。中止基準に該当しない限り継続した。
主要評価項目	血液学的寛解率 (CR+PR) 血液学的寛解は CALGB 判定基準により判定した。 完全寛解 (CR) 持続期間 4 週間以上 骨髄：芽球 < 5%、骨髄異常の正常化 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数のすべてが正常化及び骨髄芽球の消失 部分寛解 (PR) 持続期間 4 週間以上 [RAEB-T] 骨髄：芽球 < 20%、アウエル小体のない骨髄異形成は完全に消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数の 50%以上回復及び骨髄芽球の消失 [RAEB] 骨髄：芽球の ≥ 50%減少、骨髄異形成は完全に消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数の ≥ 50%回復及び骨髄芽球の消失 [CMML] 骨髄：単芽球の ≥ 50%減少、骨髄異形成は完全に消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン、WBC、血小板数の ≥ 50%回復及び単芽球の消失

副次評価項目	生存期間、AML 移行までの期間、AML 移行又は死亡までの期間 等																				
結果	<p>血液学的寛解率及び改善率</p> <p>MDS 患者 (RAEB、RAEB-T、CMML) に対してアザシチジンを 75mg/m² で皮下投与することにより、13.9% (10/72 例) の寛解率 (CR+PR) が得られた。CR は 6～60 サイクルで、PR は 1～8 サイクルで認められた。</p> <p>血液学的改善率は 16.7% (12/72 例) であり、血液学的改善例のうち、治療開始前に輸血依存であった全例 100% (9/9 例) で 61～442 日間、赤血球又は血小板の輸血が不要となった。</p> <p>CALGB 判定基準による血液学的寛解率及び改善率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">寛解</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解 (CR + PR)</td> <td>10/72 例 (13.9%)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解 (CR)</td> <td>4/72 例 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解 (PR)</td> <td>6/72 例 (8.3%)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">非寛解</th> </tr> <tr> <td>改善 (CR、PR を除く)</td> <td>12/72 例 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td>46/72 例 (63.9%)</td> </tr> <tr> <td>増悪</td> <td>0/72 例 (0%)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>4/72 例 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>非寛解の合計</td> <td>62/72 例 (86.1%)</td> </tr> </tbody> </table>	寛解		寛解 (CR + PR)	10/72 例 (13.9%)	完全寛解 (CR)	4/72 例 (5.6%)	部分寛解 (PR)	6/72 例 (8.3%)	非寛解		改善 (CR、PR を除く)	12/72 例 (16.7%)	不変	46/72 例 (63.9%)	増悪	0/72 例 (0%)	評価不能	4/72 例 (5.6%)	非寛解の合計	62/72 例 (86.1%)
寛解																					
寛解 (CR + PR)	10/72 例 (13.9%)																				
完全寛解 (CR)	4/72 例 (5.6%)																				
部分寛解 (PR)	6/72 例 (8.3%)																				
非寛解																					
改善 (CR、PR を除く)	12/72 例 (16.7%)																				
不変	46/72 例 (63.9%)																				
増悪	0/72 例 (0%)																				
評価不能	4/72 例 (5.6%)																				
非寛解の合計	62/72 例 (86.1%)																				
	<p>生存期間 寛解例の生存期間の中央値は非寛解例と比較して約 4 倍延長していた。</p> <p>AML 移行までの期間 AML 移行までの期間は寛解例で非寛解例より延長していた。</p> <p>AML 移行又は死亡までの期間 AML 移行又は死亡までの期間は寛解例で非寛解例より延長していた。</p> <p>安全性 高頻度 (発現率 10%以上) に認められたグレード 3 又は 4 の有害事象</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 (SOC) *</th> <th>患者数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>基本語 (PT) *</td> <td>(N = 72)</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td>60 (83.3)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>40 (55.6)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>36 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>20 (27.8)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>16 (22.2)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>12 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>9 (12.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 同一患者で同一事象が複数回認められた場合は 1 件として集計した。</p>	器官別大分類 (SOC) *	患者数 (%)	基本語 (PT) *	(N = 72)	血液およびリンパ系障害	60 (83.3)	貧血	40 (55.6)	血小板減少症	36 (50.0)	白血球減少症	20 (27.8)	好中球減少症	16 (22.2)	胃腸障害	12 (16.7)	悪心	9 (12.5)		
器官別大分類 (SOC) *	患者数 (%)																				
基本語 (PT) *	(N = 72)																				
血液およびリンパ系障害	60 (83.3)																				
貧血	40 (55.6)																				
血小板減少症	36 (50.0)																				
白血球減少症	20 (27.8)																				
好中球減少症	16 (22.2)																				
胃腸障害	12 (16.7)																				
悪心	9 (12.5)																				

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈骨髄異形成症候群〉

①外国臨床第Ⅲ相試験 (CALGB 9221 試験) ^{9),11),12)}

CALGB 9221 試験は、アザシチジンに支持療法 (BSC) を併用した群 (アザシチジン群) と BSC 単独 (BSC 群) を比較した第Ⅲ相比較試験である。登録された患者はアザシチジン群と BSC 群が 1 : 1 となるように割り付けた。アザシチジンの用量と投与計画は CALGB 8921 試験と同一とした。

対照群に BSC を選択した理由は、本試験実施の時点で MDS に対して承認された治療法が無かったことによる。BSC は試験実施計画書で規定し、輸血、抗生物質、鎮痛剤、解熱剤、制吐剤等を必要に応じて投与した。なお、BSC 群の患者の病状が悪化した場合、他に治療薬のない状況でアザシチジン投与しないことは非倫理的であったため、治療開始 56 日目を以て試験実施計画書で定めた疾患増悪の基準を満たせば、アザシチジン群へのクロスオーバーを可能とした。その結果、BSC 群の 55% (51/92 例) がアザシチジン群にクロスオーバーされた。

外国臨床第Ⅲ相試験 (CALGB 9221 試験)

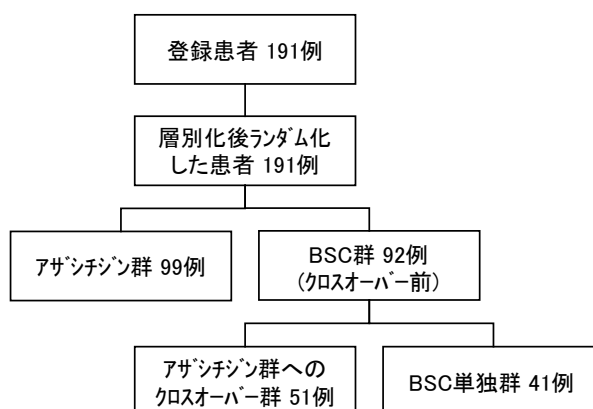
試験デザイン	多施設、ランダム化、非盲検、比較試験
対 象	MDS 患者
主な登録基準	<p>(1) FAB 分類で定義されたすべての MDS (RA、RARS、RAEB、RAEB-T、CMML) RA 及び RARS の患者は以下の基準を最低 1 つ満たすものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験登録前の最低 3 ヶ月以内に濃厚赤血球輸血を要する症候性貧血を示した患者 2) 血小板減少症 (血小板数 $\leq 50,000/\mu\text{L}$) 又は臨床的に有意な出血症状のある患者 3) 抗生物質の治療を要する感染症を伴う好中球減少症 ($\text{ANC} < 1,000/\mu\text{L}$) のある患者 <p>(2) 年齢 > 15 歳 (3) 余命 2 ヶ月以上 (4) 一般状態 (PS) 0-2 (5) 骨髄穿刺及び生検での分画細胞数 ≥ 200 cells (6) 総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常値上限 (7) AST 及び ALT $\leq 2 \times$ 正常値上限 (8) 血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ 正常値上限 (9) 血清 $\text{CO}_2 \geq 19 \text{mEq/L}$ (19mmol/L)</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 妊娠している患者 (2) 管理不能又は重篤なうっ血性心不全を有する患者 (3) 骨髄芽球 $> 30\%$ 及び FAB 分類による急性赤白血病 (M_6) (4) 前治療歴に MDS に対する細胞障害性療法が実施された患者
試 験 方 法	<p>登録患者は 5 つの MDS サブタイプ別にブロックランダム化後、アザシチジン群と BSC 群の 2 群に 1:1 にランダム化した。</p> <p><u>アザシチジン群</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 75mg/m²/日の 7 日間皮下投与を 28 日間隔に開始した。用量は血液学的検査値及び腎機能検査値の結果に基づき調整した。 ・ BSC を併用した。 ・ day57 で骨髄検査後に有益な効果 (CR、PR、血液学的改善) が認められず、毒性 (悪心又は嘔吐以外) が認められない場合、次サイクルはアザシチジン 100mg/m²/日 (33%増量) の 7 日間投与とする。その用量で効果が認められた場合、その用量を毒性がみられない限り維持する。 <p><u>BSC 群 (必要時)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血液成分 (輸血) 及び抗生物質 ・ 成熟好中球数 150/μL 以上での感染症に対する抗生物質の予防経口投与 ・ 制吐剤 (オンダンセトロン又はロラゼパムの経口投与を推奨) ・ 鎮痛剤及び解熱剤 ・ 電解質異常時の補充療法 <p>day56 の時点で実施計画書に定義された疾患増悪の基準 (骨髄芽球の増加、ヘモグロビン濃度又は血小板数の減少、赤血球輸血又は血小板輸血の必要量の増加、成熟好中球数減少時の抗生物質の投与を要する感染症の発症) が認められた場合はアザシチジン群にクロスオーバー可能とした。ただし、day56 以前のクロスオーバーは不可とした。</p>

投与期間

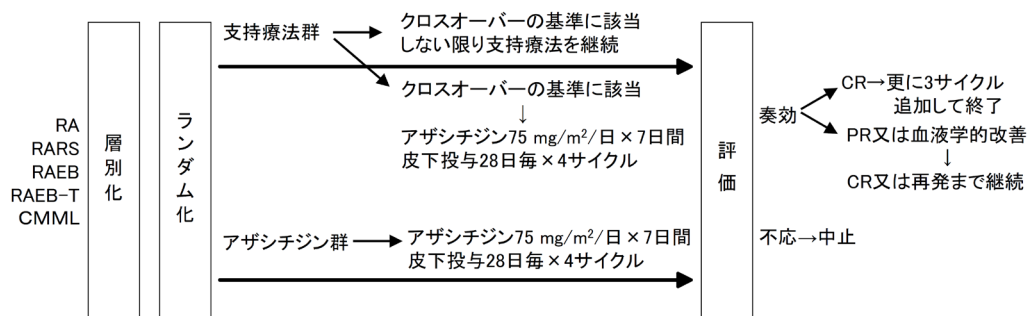
CR が得られた場合は追加で 3 サイクル実施し終了とした。PR 又は血液学的改善が得られた患者は CR が得られるまで、又は再発するまでアザシチジンを継続投与した。4 サイクル終了時に CR、PR 又は血液学的改善が認められない患者は試験を中止した。

対象患者の内訳

本試験では 53 施設において計 191 例が登録され、アザシチジン群 99 例、BSC 群 92 例に割り付けられた。アザシチジン群の 99 例全例にアザシチジンが投与された。BSC 群 92 例のうち 51 例 (55%) はアザシチジン群にクロスオーバーし (クロスオーバー群)、残りの 41 例は支持療法のみを受けた (BSC 単独群)。最終的にアザシチジンは計 150 例に投与された。



試験デザイン



<p>主要評価項目</p>	<p>血液学的寛解率 (CR+PR) 血液学的寛解は CALGB 判定基準により判定した。</p> <p><u>完全寛解 (CR) 持続期間 4 週間以上</u> 骨髄：芽球<5%、骨髄異常の正常化 末梢血：ヘモグロビン、白血球数、血小板数のすべてが正常化及び骨髄芽球の消失</p> <p><u>部分寛解 (PR) 持続期間 4 週間以上</u> [RAEB-T] 骨髄：芽球の$\geq 50\%$減少、骨髄異形成は消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の$\geq 50\%$回復及び骨髄芽球の消失</p> <p>[RAEB] 骨髄：芽球の$\geq 50\%$減少、骨髄異形成は消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の$\geq 50\%$回復及び骨髄芽球の消失</p> <p>[CMML] 骨髄：単芽球の$\geq 50\%$減少、骨髄異形成は消失していなくてもよい 末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の$\geq 50\%$回復及び単芽球の消失 もし、白血球数及び成熟単球数が高い場合は超過分の$\geq 75\%$減少</p> <p>[RARS] 骨髄：規定なし 末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の$\geq 50\%$回復及び骨髄芽球の消失</p> <p>[RA] 骨髄：規定なし 末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の$\geq 50\%$回復及び骨髄芽球の消失</p>																																																												
<p>副次評価項目</p>	<p>生存期間、赤血球及び血小板輸血依存性 等</p>																																																												
<p>結果</p>	<p>血液学的寛解率及び改善率 アザシチジン群の血液学的寛解率 (CR+PR) 16.2% (16/99 例) は、クロスオーバー前の BSC 群 0% (0/92 例) と比較して有意差が認められた ($p < 0.0001$、フィッシャーの正確検定)。 アザシチジン群の血液学的改善率 (CR、PR 除く) 33.3% (33/99 例) は、統計学的有意差はないものの、クロスオーバー前の BSC 群 19.6% (18/92 例) より高かった。</p> <p>CALGB 判定基準による血液学的寛解率及び改善率</p> <table border="1" data-bbox="371 1339 1423 1753"> <thead> <tr> <th></th> <th>アザシチジン群</th> <th>BSC 群 (クロスオーバー前)</th> <th>BSC 単独群</th> <th>アザシチジン群への クロスオーバー群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">寛解</td> </tr> <tr> <td>寛解 (CR + PR)</td> <td>16/99 例 (16.2%)</td> <td>0/92 例 (0%)</td> <td>0/41 例 (0%)</td> <td>6/51 例 (11.8%)</td> </tr> <tr> <td>完全寛解 (CR)</td> <td>6/99 例 (6.1%)</td> <td>0/92 例 (0%)</td> <td>0/41 例 (0%)</td> <td>3/51 例 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td>部分寛解 (PR)</td> <td>10/99 例 (10.1%)</td> <td>0/92 例 (0%)</td> <td>0/41 例 (0%)</td> <td>3/51 例 (5.9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">非寛解</td> </tr> <tr> <td>非寛解の合計</td> <td>83/99 例 (83.8%)</td> <td>92/92 例 (100%)</td> <td>41/41 例 (100%)</td> <td>45/51 例 (88.2%)</td> </tr> <tr> <td>改善 (CR, PR 除く)</td> <td>33/99 例 (33.3%)</td> <td>18/92 例 (19.6%)</td> <td>5/41 例 (12.2%)</td> <td>17/51 例 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td>40/99 例 (40.4%)</td> <td>51/92 例 (55.4%)</td> <td>16/41 例 (39.0%)</td> <td>17/51 例 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>再発</td> <td>0/99 例 (0%)</td> <td>0/92 例 (0%)</td> <td>0/41 例 (0%)</td> <td>1/51 例 (2.0%)</td> </tr> <tr> <td>増悪</td> <td>2/99 例 (2.0%)</td> <td>10/92 例 (10.9%)</td> <td>8/41 例 (19.5%)</td> <td>2/51 例 (3.9%)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>8/99 例 (8.1%)</td> <td>13/92 例 (14.1%)</td> <td>12/41 例 (29.3%)</td> <td>8/51 例 (15.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>生存期間 アザシチジン群の生存期間 (中央値) は 20.1 ヶ月であり、BSC 群の 15.4 ヶ月より延長していたが、有意差は認められなかった ($p=0.6064$、ログランク検定)。 クロスオーバーによる交絡を除いた追加解析では、アザシチジン群の生存期間 (中央値) は 19.9 ヶ月であり、アザシチジン群にクロスオーバーしていない BSC 単独群の 10.5 ヶ月より有意に延長していた ($p=0.0059$、ログランク検定)。</p>		アザシチジン群	BSC 群 (クロスオーバー前)	BSC 単独群	アザシチジン群への クロスオーバー群	寛解					寛解 (CR + PR)	16/99 例 (16.2%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	6/51 例 (11.8%)	完全寛解 (CR)	6/99 例 (6.1%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	3/51 例 (5.9%)	部分寛解 (PR)	10/99 例 (10.1%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	3/51 例 (5.9%)	非寛解					非寛解の合計	83/99 例 (83.8%)	92/92 例 (100%)	41/41 例 (100%)	45/51 例 (88.2%)	改善 (CR, PR 除く)	33/99 例 (33.3%)	18/92 例 (19.6%)	5/41 例 (12.2%)	17/51 例 (33.3%)	不変	40/99 例 (40.4%)	51/92 例 (55.4%)	16/41 例 (39.0%)	17/51 例 (33.3%)	再発	0/99 例 (0%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	1/51 例 (2.0%)	増悪	2/99 例 (2.0%)	10/92 例 (10.9%)	8/41 例 (19.5%)	2/51 例 (3.9%)	評価不能	8/99 例 (8.1%)	13/92 例 (14.1%)	12/41 例 (29.3%)	8/51 例 (15.7%)
	アザシチジン群	BSC 群 (クロスオーバー前)	BSC 単独群	アザシチジン群への クロスオーバー群																																																									
寛解																																																													
寛解 (CR + PR)	16/99 例 (16.2%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	6/51 例 (11.8%)																																																									
完全寛解 (CR)	6/99 例 (6.1%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	3/51 例 (5.9%)																																																									
部分寛解 (PR)	10/99 例 (10.1%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	3/51 例 (5.9%)																																																									
非寛解																																																													
非寛解の合計	83/99 例 (83.8%)	92/92 例 (100%)	41/41 例 (100%)	45/51 例 (88.2%)																																																									
改善 (CR, PR 除く)	33/99 例 (33.3%)	18/92 例 (19.6%)	5/41 例 (12.2%)	17/51 例 (33.3%)																																																									
不変	40/99 例 (40.4%)	51/92 例 (55.4%)	16/41 例 (39.0%)	17/51 例 (33.3%)																																																									
再発	0/99 例 (0%)	0/92 例 (0%)	0/41 例 (0%)	1/51 例 (2.0%)																																																									
増悪	2/99 例 (2.0%)	10/92 例 (10.9%)	8/41 例 (19.5%)	2/51 例 (3.9%)																																																									
評価不能	8/99 例 (8.1%)	13/92 例 (14.1%)	12/41 例 (29.3%)	8/51 例 (15.7%)																																																									

赤血球及び血小板輸血依存性
 赤血球輸血依存から非依存となった患者の割合は、アザシチジン群 44.6% (29/65 例)、BSC 単独群 13.0% (7/54 例) であり、有意差を認めた (p=0.0002、フィッシャーの正確検定)。
 血小板輸血依存から非依存となった患者の割合は、アザシチジン群 53.3% (8/15 例)、BSC 単独群 25.0% (3/12 例) であった。

安全性

高頻度 (全アザシチジン群で 10%以上) に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象

器官別大分類 (SOC) *	患者数 (%)			
	BSC 群 (N = 92)	アザシチジン群 (N = 99)	アザシチジン群への クロスオーバー群 (N = 51)	全アザシチジン群 (N = 150)
血液およびリンパ系障 害	64 (69.6)	87 (87.9)	47 (92.2)	134 (89.3)
貧血	45 (48.9)	61 (61.6)	30 (58.8)	91 (60.7)
血小板減少症	28 (30.4)	55 (55.6)	29 (56.9)	84 (56.0)
白血球減少症	11 (12.0)	38 (38.4)	18 (35.3)	56 (37.3)
好中球減少症	2 (2.2)	24 (24.2)	12 (23.5)	36 (24.0)

* : 1 例の患者で同一の事象が複数回認められた場合は 1 件として集計した。

②外国臨床第Ⅲ相試験（AZA-001 試験）^{3),4)}

AZA-001 試験は、CALGB 試験の結果に基づき、高リスク MDS 患者を対象にアザシチジンに支持療法（BSC）を併用する治療群（アザシチジン群）と通常治療（CCR）に BSC を併用する治療群（CCR 群）を比較することを目的に実施した。本試験は、第Ⅲ相国際多施設共同ランダム化並行群間比較試験であり、実施施設は欧米 15 カ国の計 79 施設であった。

本試験では、主要評価項目が生存期間であることから、評価に必要なイベント発生率が確保されるよう、対象患者を予後不良の高リスク MDS に限定した。

対照群である CCR には BSC、少量シタラビン療法、AML の治療レジメンに準じた標準化学療法（シタラビン+アントラサイクリン）の 3 つの選択肢が設定された。試験開始当時、MDS に対する「従来治療レジメン」は確立されておらず、ほとんどの MDS で BSC が標準治療となっていた。しかし、CALGB 9221 試験において、アザシチジンより有意に劣ることが示された BSC を対照群とする長期比較試験は非倫理的であり、高リスク MDS 患者に対する治療の選択肢として一般的に受け入れられ、参加国で使用可能な治療法である少量シタラビン療法及び標準化学療法を対照群として設定した。なお、BSC は少量シタラビン療法及び標準化学療法が実施できない MDS 患者に対して標準的に行われていることから、対照群の一つとして設定した。

外国臨床第Ⅲ相試験（AZA-001 試験）

試験デザイン	多施設 ランダム化 非盲検 並行群間試験
対 象	MDS 患者
主な登録基準	(1) IPSS で Int-2 又は High かつ FAB 分類で RAEB 又は RAEB-T と診断された患者、又は以下の基準に該当する modified CMML（骨髄芽球：10-29%）と診断された患者 1) 末梢血中単球数 $>1 \times 10^9/L$ 2) 骨髄所見で 1 系統以上の異形成 3) 骨髄芽球：10-29% 4) 白血球数 $<13,000 \times 10^6/L$ (2) 年齢 18 歳以上の患者 (3) 3 ヶ月以上の生存が見込める患者 (4) 寛解後に骨髄又は幹細胞移植を行う見込みがない患者 (5) 一般状態（ECOG）が 0-2 の患者 (6) 血清ビリルビン値 $\leq 1.5 \times$ 基準値上限（ULN） (7) AST、ALT $\leq 2 \times$ ULN (8) 血清クレアチニン値 $\leq 1.5 \times$ ULN
主な除外基準	(1) 二次性 MDS 患者 (2) アザシチジンの投与歴がある患者 (3) AML の既往歴がある患者 (4) 過去 12 ヶ月以内に悪性疾患（合併症のない基底細胞癌を除く）と診断された患者 (5) 転移性疾患と診断された患者 (6) 肝腫瘍を有する患者 (7) 投与開始日から過去 12 ヶ月以内に MDS 以外の疾患に対して放射線療法、化学療法又は細胞障害性療法を受けた患者
試験方法	用法・用量 アザシチジン群 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 28 日ごとに 7 日間皮下投与（1 サイクル）+BSC 規定した血液学的検査及び腎機能に関する臨床検査の結果に基づいて用量を調節した。

CCR 群（以下の 3 つの選択肢から責任医師の判断により選択）

- (1) BSC 単独群：輸血、抗生物質、骨髄成長因子（G-CSF、GM-CSF）*¹
- (2) 少量シタラビン群：シタラビン（20mg/m²/日）を 28-42 日ごとに 14 日間投与+BSC
- (3) 標準化学療法群：寛解導入療法 [シタラビン（100-200mg/m²/日、day1-7）+アントラサイクリン*²（day1-3）+BSC]、可能であれば 1 又は 2 コースの地固め療法 [シタラビン（100-200mg/m²/日、day3-7）+アントラサイクリン*（day1-2）+BSC]

*¹：好中球減少を伴う感染症発現時のみ投与可能。

*²：ダウノルビシン（45-60mg/m²/日）、イダルビシン（9-12mg/m²/日）、ミトキサントロン（8-12mg/m²/日）から選択し、寛解導入療法と地固め療法では同じ薬剤を使用する。

注）対照薬の国内で承認されている効能・効果（血液がん関連）は以下のとおりである。

シタラビン：急性白血病（赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）

ダウノルビシン塩酸塩：急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）

イダルビシン塩酸塩：急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）

ミトキサントロン塩酸塩：急性白血病（慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む）、
悪性リンパ腫

投与期間

アザシチジン群

中止基準に該当しない限り継続投与。最低 6 サイクルの投与を目標。

CCR 群

- (1) BSC 単独群：中止基準に該当しない限り継続投与。
- (2) 少量シタラビン群：中止基準に該当しない限り継続投与。最低 4 サイクルの投与を目標。
- (3) 標準化学療法群：1 コースの寛解導入療法及び可能であれば最大 2 コースの地固め療法を目標。地固め療法終了後は BSC のみで治療することも可能とした。

試験デザイン

責任医師が各患者に最適な CCR（BSC 単独、少量シタラビン療法、標準化学療法）を選択した。

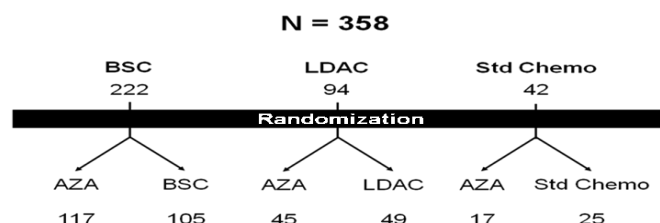
次に、各治療群にアザシチジン群と CCR 群が 1 : 1 となるようにランダム化割り付けを行った。

アザシチジン群又は CCR 群への割り付け後は、治療法を変更できないこととした。

大部分の患者（222 例、62.0%）で BSC が最も適切であると判断された。BSC が選択された患者では 117 例をアザシチジン群、105 例を BSC 単独群に割り付けた。少量シタラビン療法（94 例、26.3%）が選択された患者では 45 例をアザシチジン群に、49 例を少量シタラビン群に割り付けた。標準化学療法（42 例、11.7%）が選択された患者では 17 例をアザシチジン群に、25 例を標準化学療法群に割り付けた。

責任医師の選択した CCR を用いたランダム化

BSC：支持療法、LDAC：少量シタラビン療法、Std Chemo：標準化学療法



	<p style="text-align: right;">試験終了</p> <p style="text-align: center;">← 治療期間 →</p> <p style="text-align: center;">← 追跡期間 →</p> <p>ランダム化 ↓</p> <p>アザシチジン群</p> <p>75 mg/m²/日を28日毎に7日間皮下投与(1サイクル) 最低6サイクルの投与を目標</p> <p>BSC単独群</p> <p>輸血、抗生物質、造血成長因子(G-CSF,GM-CSF) 中止基準に該当しない限り継続</p> <p>少量シタラピン群</p> <p>20 mg/m²/日を28-42日毎に14日間投与(1サイクル) 最低4サイクルの投与を目標</p> <p>標準化学療法群</p> <p>寛解導入療法:シタピン(100-200mg/m²/日、day1-7) +アントラサイクリン(day1-3) 地固め療法:シタピン(100-200mg/m²/日、day3-7) +アントラサイクリン(day1-2) 1コースの寛解導入療法及び最大2コースの地固め療法</p> <p>通常治療群 (CCR)</p>																														
主要評価項目	生存期間 (中央値)																														
副次評価項目	AML 移行又は死亡までの期間 (中央値)、AML 移行までの期間 (中央値)、血液学的寛解及び改善の割合、赤血球及び血小板輸血の必要性 等 血液学的寛解及び改善は IWG 判定基準 (2000 年版) により判定した。																														
結 果	<p>生存期間 (中央値)</p> <p>生存期間 (中央値) は、CCR 群で 15.0 カ月であったのに対し、アザシチジン群では 24.5 カ月であった (p=0.0001、層別ログランク検定)。アザシチジンによる生存期間の延長は 9.4 カ月 (p=0.0001、層別ログランク検定) であり、死亡リスクは 42%低下した (ハザード比 (HR) =0.58、95%信頼区間 (CI) : 0.43~0.77、p=0.0002)。</p> <p>2 年生存率は、アザシチジン群が 50.8%、CCR 群が 26.2%であり、その差は 24.6 ポイント (95% CI : 13.1~36.1、p<0.0001) であった。アザシチジン群と CCR 群のカプランマイヤー曲線は約 3.5 カ月後から分岐しており、この時点においてアザシチジン群の 78.2% (140/179 例) が 3 サイクル目の投与を終了していた。</p> <p style="text-align: center;">生存期間のカプランマイヤー曲線</p> <p style="text-align: center;">層別ログランク検定 p=0.0001 HR = 0.58 [95%CI : 0.43~0.77] 死亡例数 : AZA群82例、CCR群113例</p> <p style="text-align: center;">無作為化からの期間 (カ月)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>イベント発生の可能性のある症例数</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> <th>35</th> <th>40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AZA:179</td> <td>152</td> <td>130</td> <td>85</td> <td>52</td> <td>30</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CCR :179</td> <td>132</td> <td>95</td> <td>69</td> <td>32</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>略語 : AZA = アザシチジン、CCR = 通常治療、CI = 信頼区間、HR = ハザード比</p>	イベント発生の可能性のある症例数	0	5	10	15	20	25	30	35	40	AZA:179	152	130	85	52	30	10	1	0	0	CCR :179	132	95	69	32	14	5	0	0	0
イベント発生の可能性のある症例数	0	5	10	15	20	25	30	35	40																						
AZA:179	152	130	85	52	30	10	1	0	0																						
CCR :179	132	95	69	32	14	5	0	0	0																						

AML 移行又は死亡までの期間 (中央値)
 AML 移行又は死亡までの期間 (中央値) は、アザシチジン群 13.0 カ月であり、CCR 群 7.6 カ月と比べて有意に延長し (p=0.0025、層別ログランク検定)、アザシチジン群では CCR 群と比べて AML 移行又は死亡のリスクが 32%減少した (HR=0.68、95% CI : 0.53~0.87、p=0.0027)。

AML 移行までの期間 (中央値)
 AML 移行までの期間 (中央値) は、アザシチジン群 20.7 カ月であり、CCR 群 15.4 カ月と比べて延長していたが、有意差はなかった (p=0.2555、層別ログランク検定)。アザシチジン群では CCR 群と比べて AML 移行のリスクが 17%減少した (HR=0.83 ; 95%CI : 0.60~1.15、p=0.2562)。

治療期間中に限定した場合、AML 移行までの期間 (中央値) はアザシチジン群 26.1 カ月であり、CCR 群 12.4 カ月と比べて有意に延長し (p=0.0039、層別ログランク検定)、アザシチジン群は CCR 群と比べて治療期間中の AML 移行のリスクが 43%減少した (HR=0.57 ; 95%CI : 0.39~0.84、p=0.0044)。

血液学的寛解率及び改善率

血液学的寛解率 (CR+PR) は、アザシチジン群 6.7% (12/179 例)、CCR 群 1.1% (2/179 例) で有意差を認めた (p=0.0113、フィッシャーの正確検定)。

血液学的改善率はアザシチジン群 49.2% (87/177 例)、CCR 群 28.7% (51/178 例) で有意差を認めた (p<0.0001、フィッシャーの正確検定)。

IWG 判定基準 (2000 年版) による血液学的寛解率及び改善率

	アザシチジン群	CCR 群	p (フィッシャーの正確検定)
血液学的寛解 (CR+PR)	12/179 例 (6.7%)	2/179 例 (1.1%)	0.0113
完全寛解 (CR)	7/179 例 (3.9%)	2/179 例 (1.1%)	0.1741
部分寛解 (PR)	5/172 例 (2.9%)	0/179 例 (0%)	0.0282
血液学的改善 (HI)	87/177 例 (49.2%)	51/178 例 (28.7%)	< 0.0001
赤血球系改善 (HI-E major)	62/157 例 (39.5%)	17/160 例 (10.6%)	< 0.0001
血小板系改善 (HI-P major)	46/141 例 (32.6%)	18/129 例 (14.0%)	0.0003
好中球系改善 (HI-N major)	25/131 例 (19.1%)	20/111 例 (18.0%)	0.87

赤血球及び血小板輸血の必要性

赤血球輸血依存から非依存となった患者の割合は、アザシチジン群 45.0% (50/111 例)、CCR 群 11.4% (13/114 例) であり、その差は統計学的に有意であった (95%CI : 22.4~44.6、p<0.0001、フィッシャーの正確検定)。

血小板輸血依存から非依存となった患者の割合は、アザシチジン群 42.1% (16/38 例) と CCR 群 40.7% (11/27 例) で同程度であった。

赤血球及び血小板輸血状況

治療群	試験期間中に輸血非依存*になった割合	p (フィッシャーの正確検定)
赤血球輸血	アザシチジン群 50/111 例 (45.0%) CCR 群 13/114 例 (11.4%)	<0.0001
血小板輸血	アザシチジン群 16/38 例 (42.1%) CCR 群 11/27 例 (40.7%)	1.000

* : 試験期間中に 56 日以上連続して輸血を受けなかった場合、非依存と判定した。

安全性

高頻度（アザシチジン群で10%以上）に認められたグレード3又は4の有害事象
患者数（%）

器官別大分類（SOC）* 基本語（PT）*	CCR 群			
	アザシチジン群 (N = 175)	BSC 単独群 (N = 102)	少量シタビン群 (N = 44)	標準化学療法群 (N = 19)
血液およびリンパ系障害	143 (81.7)	48 (47.1)	24 (54.5)	15 (78.9)
好中球減少症	107 (61.1)	22 (21.6)	14 (31.8)	10 (52.6)
血小板減少症	102 (58.3)	29 (28.4)	20 (45.5)	13 (68.4)
白血球減少症	26 (14.9)	1 (1.0)	2 (4.5)	6 (31.6)
貧血	24 (13.7)	9 (8.8)	6 (13.6)	5 (26.3)
発熱性好中球減少症	22 (12.6)	7 (6.9)	1 (2.3)	7 (36.8)
良性、悪性および詳細不明 の新生物	38 (21.7)	35 (34.3)	6 (13.6)	1 (5.3)
急性骨髄性白血病	28 (16.0)	32 (31.4)	5 (11.4)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	52 (29.7)	22 (21.6)	13 (29.5)	11 (57.9)
肺炎	18 (10.3)	8 (7.8)	5 (11.4)	2 (10.5)

*：1例の患者で同一の事象が複数回認められた場合は1件として集計した。

〈急性骨髄性白血病〉

①外国臨床第Ⅲ相試験 (AZA-AML-001) ⁶⁰⁾⁶¹⁾

新規に診断された高齢者急性骨髄性白血病を対象としたランダム化オープンラベル並行群間比較試験

目的

65歳以上の新規に診断された HSCT の対象でない AML 患者 (骨髄芽球比率 >30%) を対象として、OS におけるアザシチジンの優越性を CCR と比較検証する。

実施国

フランス、イタリア、カナダ、スペイン、ドイツ、オーストラリア、イギリス、韓国、イスラエル、ロシア、ポーランド、ベルギー、中国、チェコ、台湾、オーストリア、オランダ、米国 計 18 カ国

試験デザイン

ランダム化オープンラベル並行群間比較試験 (多施設共同試験)

被験者数

488 例 (アザシチジン群 241 例、CCR 群 247 例)

主な選択基準

- 1) 以下のいずれかに該当する患者
 - ・新規に診断され、組織学的に確認された *de novo* AML
 - ・MDS から移行した二次性 AML で MDS に対する治療としてアザシチジン、デシタビン又はシタラビンの投与を受けていない患者
 - ・悪性腫瘍に対して使用された白血病誘発性の治療又は薬剤により発症した二次性 AML で悪性腫瘍は最低 2 年間寛解を維持している患者
- 2) 骨髄芽球比率が >30% の患者
- 3) 同意取得時の年齢が ≥65 歳の患者

主な除外基準

- 1) AML に対して細胞障害性療法 (スクリーニング検査の 2 週間以前の使用が許可されているヒドロキシウレアを除く) 又は生物学的治療を受けた患者
- 2) アザシチジン、デシタビン又はシタラビンの治療歴のある患者
- 3) 分子標的療法 (例: FLT3 阻害剤、その他のキナーゼ阻害剤) の治療歴のある患者
- 4) 形態学的、免疫表現型、分子アッセイ又は核型により急性前骨髄球性白血病 [FAB 分類 M3] と診断又はその疑いのある患者、又は慢性骨髄性白血病又は骨髄増殖性疾患等の血液疾患に以前罹患していた AML 患者
- 5) inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、t(15;17)、t(9;22) の核型又はそのような転座のある AML 患者
- 6) 造血幹細胞移植を受けたことのある患者
- 7) スクリーニング時の白血球数 > $15 \times 10^9 / L$
 - *白血球数を $\leq 15 \times 10^9 / L$ にするためのヒドロキシウレアの投与は認められない。

用法・用量

アザシチジン群

アザシチジン 75mg/m²/日を 28 日ごとに 7 日間皮下投与する。必要に応じて BSC を併用する。

CCR 群

以下の 3 つの選択肢からランダム化前に責任医師の判断により選択した。

- ・ BSC 単独群: 輸血、抗生物質、栄養補給を適宜実施した。また、ヒドロキシウレアの一時的な使用は可能とした。
- ・ LDAC 群: シタラビン 20mg を 1 日 2 回、28 日ごとに 10 日間皮下投与した。必要に応じて BSC を併用した。
- ・ IC 群:

<寛解導入療法>シタラビン 100~200mg/m²/日を7日間持続静脈内投与、アントラサイクリン [ダウノルビシン (45~60mg/m²/日) またはイダルビシン (9~12mg/m²/日)] を1日1回1~3日目に静脈内投与した。

<地固め療法>CR、CRi 又は PR が得られた患者は、寛解導入療法 (又は地固め療法1サイクル) の28~70日目にシタラビン 100~200mg/m²/日を3~7日間持続静脈内投与、アントラサイクリン (寛解導入療法と同じもの) を1日1回1~2日目に静脈内投与 (最大2サイクル) を実施した。必要に応じて BSC を併用した。

治療期間

アザシチジン群

中止基準に該当しない限り治験終了まで継続投与した。6サイクル以上の投与を目標とした。

CCR 群

- ・ BSC 単独群：中止基準に該当しない限り治験終了まで継続した。
- ・ LDAC 群：中止基準に該当しない限り治験終了まで継続投与した。4サイクル以上の投与を目標とした。
- ・ IC 群：1サイクルの寛解導入療法及び可能であれば最大2サイクルの地固め療法を実施した。地固め療法終了後は BSC のみで治療することも可能とし、中止基準に該当した場合は治験を中止することとした。

患者背景

パラメータ	アザシチジン群 (N = 241)	CCR 群 全体 (N = 247)	CCR 群			全体 (N = 488)
			BSC 単独群 (N = 45)	LDAC 群 (N = 158)	IC 群 (N = 44)	
年齢 (歳)						
中央値	75.0	75.0	78.0	75.0	70.5	75.0
最小, 最大	64, 91	65, 89	67, 89	65, 88	65, 81	64, 91
年齢層 n (%)						
< 75 歳	103 (42.7)	120 (48.6)	13 (28.9)	75 (47.5)	32 (72.7)	223 (45.7)
≥ 75 歳	138 (57.3)	127 (51.4)	32 (71.1)	83 (52.5)	12 (27.3)	265 (54.3)
性別 n (%)						
男	139 (57.7)	149 (60.3)	29 (64.4)	94 (59.5)	26 (59.1)	288 (59.0)
女	102 (42.3)	98 (39.7)	16 (35.6)	64 (40.5)	18 (40.9)	200 (41.0)
AML WHO 分類- n (%)						
AML-MRC	75 (31.1)	83 (33.6)	20 (44.4)	50 (31.6)	13 (29.5)	158 (32.4)
治療関連 AML	8 (3.3)	12 (4.9)	2 (4.4)	9 (5.7)	1 (2.3)	20 (4.1)
特定の遺伝子異常を伴う AML	5 (2.1)	9 (3.6)	1 (2.2)	4 (2.5)	4 (9.1)	14 (2.9)
分類不能の AML	153 (63.5)	143 (57.9)	22 (48.9)	95 (60.1)	26 (59.1)	296 (60.7)
MDS の既往歴- n (%)						
あり	49 (20.3)	38 (15.4)	11 (24.4)	23 (14.6)	4 (9.1)	87 (17.8)
Primary	46 (19.1)	35 (14.2)	11 (24.4)	20 (12.7)	4 (9.1)	81 (16.6)
Secondary	3 (1.2)	3 (1.2)	0	3 (1.9)	0	6 (1.2)
なし	192 (79.7)	209 (84.6)	34 (75.6)	135 (85.4)	40 (90.9)	401 (82.2)

評価項目

1) 主要評価項目

OS：ランダム化から死亡までの期間 (原因は問わない)

2) 主な副次評価項目

1年生存率、無イベント生存期間 (EFS)、寛解 (CR+CRi) 率 (IWG2003 判定基準)

統計手法：

イベント発現までの期間の評価項目 [死亡 (原因は問わない) までの期間 (OS)] は、ランダム化からの期間及び OS の中央値 (MST) を、カプランマイヤープロットを用いて算出し、層別ログランク

検定及び非層別ログランク検定の両方を用いて検定した。

また、HR 及びその 95%CI は層別コックス比例ハザードモデルを用いて推定した。更に、 Kaplan-Meier プロット及び Greenwood の分散推定に基づき、1 年生存率の推定値及び生存率の差とその 95%CI を求めた。

結果

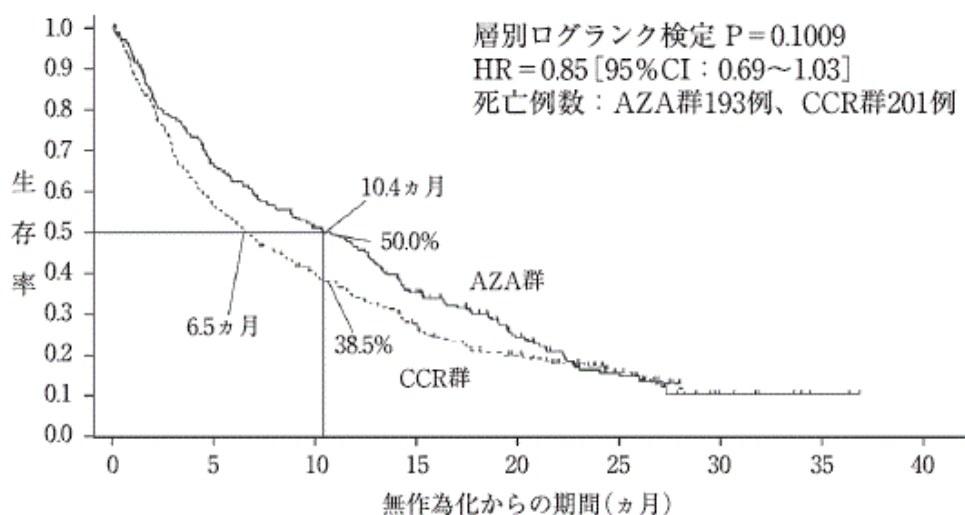
<有効性>

ランダム化された 488 例（アザシチジン群 241 例、CCR 群 247 例）を有効性の主要な解析対象集団である ITT とした。本試験では、原疾患の状態等に基づき治験責任医師により 3 つの CCR のいずれかに振り分けられた後、アザシチジン群（BSC 単独群 44 例、LDAC 群 154 例、IC 群 43 例）又は CCR 群（BSC 単独群 45 例、LDAC 群 158 例、IC 群 44 例）のいずれかにランダム化された。

主要評価項目

MST は、アザシチジン群で 10.4 カ月（95%CI：8.0～12.7 カ月）、CCR 群で 6.5 カ月（95%CI：5.0～8.6 カ月）であった。死亡リスクは、CCR 群と比較してアザシチジン群で 15%低下したが、統計学的な有意差は認められなかった（HR：0.85、95%CI：0.69～1.03、層別ログランク検定、 $p=0.1009$ ）。なお、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団（アザシチジン群 198 例、CCR 群 203 例）における MST は、CCR 群 5.7 カ月（95%CI：4.3～7.1 カ月）に対し、アザシチジン群 9.9 カ月（95%CI：7.0～12.6 カ月）であった（HR：0.84、95%CI：0.68～1.05、ログランク検定、 $p=0.1220$ ）。

原因を問わない死亡までの期間のカプランマイヤー曲線



イベント発生の可能性のある症例数

AZA	241	157	120	80	44	18	4	2	0
CCR	247	134	93	62	40	19	5	1	0

また、細胞遺伝学的リスクの予後不良群及び骨髄異形成関連変化を伴う AML（AML-MRC）のみを対象にアザシチジン群と CCR 群で OS を比較したところ、MST はアザシチジン群で 9.0 カ月、CCR 群で 4.7 カ月であり、統計学的に有意な OS 延長効果が認められた（HR：0.72、95%CI：0.55～0.94、非層別ログランク検定、 $p=0.0166$ ）。

副次評価項目

- 1 年生存率は、アザシチジン群で 46.5%（95%CI：40.1～52.7%）、CCR 群で 34.3%（95%CI：28.3～40.3%）であり、アザシチジン群の方が 12.3%（95%CI：3.5～21.0%）高かった。また、CCR の選択治療別でもアザシチジン群は CCR 群に比べて、1 年生存率は高かった（BSC 単独群：30.3% vs 18.6%、LDAC 群：48.5% vs 34.0%、IC 群：55.8% vs 50.9%）。
- EFS の中央値は、アザシチジン群で 6.7 カ月（95%CI：5.0～8.8 カ月）、CCR 群で 4.8 カ月（95%CI：

3.8～6.0 ヶ月) であり、アザシチジン群の方が 1.9 ヶ月長かったが、両群間に有意差はみられなかった (HR : 0.87、95%CI : 0.72～1.05、非層別ログランク検定、 $p=0.1495$)。CCR の各治療群別でもアザシチジン群と CCR 群で、EFS に大きな差はみられなかった (BSC 単独群 : 4.5 ヶ月 vs 3.1 ヶ月、LDAC 群 : 7.3 ヶ月 vs 4.8 ヶ月、IC 群 : 8.1 ヶ月 vs 9.7 ヶ月)。

- 独立効果判定委員会判定に基づく寛解 (CR+CRi) 率は、アザシチジン群で 27.8% (67/241 例)、CCR 群で 25.1% (62/247 例) であった ($p=0.5384$ 、Fisher の正確確率検定)。CCR の選択治療別でもアザシチジン群と CCR 群で、寛解 (CR+CRi) 率に違いはなく (LDAC 群 : 27.3% vs 25.9%、IC 群 : 41.9% vs 47.7%)、アザシチジンが CCR と同程度の寛解をもたらすことが示唆された。

<安全性>

副作用は、安全性の解析対象 236 例中 188 例 (79.7%) に認められた。主な副作用は、悪心 64 例 (27.1%)、好中球減少症 47 例 (19.9%) 及び血小板減少症 41 例 (17.4%) であった。

治験薬投与期間中又は追跡期間中の死亡は、アザシチジン群 56/236 例 (23.7%)、CCR 群 70/235 例 (29.8%) に認められた。アザシチジン群のうち、肺炎 7 例、肺炎/呼吸不全/腎不全、死亡、心血管不全、マイコプラズマ性肺炎及び突然死各 1 例、CCR 群の敗血症性ショック 2 例、肺炎、敗血症、心血管不全、心突然死、心筋梗塞、悪液質、呼吸不全、下痢、脳出血、心血管不全及び急性心不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

②国内臨床第Ⅱ相試験（NS17A-P2 試験）⁶²⁾

新規に診断された高齢者 AML を対象としたランダム化オープンラベル並行群間比較試験

目的

65 歳以上の日本人 AML 患者を対象に、アザシチジン[®]を皮下又は静脈内投与投与したときの有効性及び安全性を確認する。

実施国

日本

試験デザイン

ランダム化オープンラベル並行群間比較試験（多施設共同試験）

被験者数

44 例（アザシチジン群 30 例、CCR 群 14 例）

主な選択基準

- 1) 以下のいずれかに該当する患者
 - ・新規に診断され、組織学的に確認された *de novo* AML
 - ・MDS から移行した二次性 AML
 - ・悪性腫瘍に対して使用された白血病誘発性の治療又は薬剤により発症した二次性 AML
- 2) 骨髄芽球比率が $\geq 30\%$ の患者
- 3) 同意取得時の年齢が ≥ 65 歳の患者

主な除外基準

- 1) AML に対する抗腫瘍療法（化学療法、分子標的療法、放射線療法等）の治療歴のある患者（スクリーニング用の採血の 14 日前までに使用したヒドロキシウレアを除く）
- 2) 脱メチル化剤（アザシチジン、デシタビン等）又はシタラビン（エノシタビン、シタラビンオクホスファート含む）の投与歴を有する患者
- 3) 形態学的、免疫表現型、分子アッセイ又は核型により急性前骨髄球性白血病（FAB 分類 M3）と診断又はその疑いのある患者
- 4) 慢性骨髄性白血病又は骨髄増殖性腫瘍の既往歴のある患者
- 5) *inv(16)*、*t(8;21)*、*t(16;16)*、*t(15;17)*、*t(9;22)* の核型がある患者
- 6) 造血幹細胞移植を受けた患者
- 7) スクリーニング時の白血球数 $> 1.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
*白血球数を $\leq 1.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ にするためのヒドロキシウレアの投与は認められない。

用法・用量

アザシチジン群

アザシチジン $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 7 日間皮下又は 10 分かけて静脈内投与した後、21 日間休薬（1 サイクル）し、サイクルを繰り返した。必要に応じて BSC を併用した。

CCR 群

以下の 3 つの選択肢からランダム化前に責任（分担）医師の判断により選択した。

- ・ BSC 単独群：輸血、抗生物質、栄養補給を適宜実施した。また、ヒドロキシウレアの一時的な使用は可能とした。
- ・ LDAC 群：シタラビン 20 mg を 1 日 2 回、28 日ごとに 10 日間皮下投与した。必要に応じて BSC を併用した。
- ・ IC 群：
<寛解導入療法>シタラビン $100 \sim 200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 7 日間持続静脈内投与、アントラサイクリン [ダウノルビシン ($45 \sim 60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$) またはイダルビシン ($9 \sim 12 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$)] を 1 日 1 回 1～3 日目に静脈内投与した。

<地固め療法>CR、CRi 又は PR が得られた患者は、寛解導入療法（又は地固め療法 1 サイクル）の 28～70 日目にシタラビン 100～200 mg/m²/日を 3～7 日間持続静脈内投与、アントラサイクリン（寛解導入療法と同じもの）を 1 日 1 回 1～2 日目に静脈内投与（最大 2 サイクル）を実施した。必要に応じて BSC を併用した。

治療期間

中止基準に該当せず、被験者の利益が継続していると治験責任（分担）医師が判断する限り、治療を継続した。アザシチジンは 6 サイクル以上、LDAC は 4 サイクル以上の投与を目標とした。

患者背景

予後不良集団*において、アザシチジン群では年齢中央値 78.0 歳で、75 歳以上が 64.3%、AML-MRC が 100%、MDS 既往歴ありが 21.4%、予後不良の細胞遺伝学的リスクが 57.1%、ECOG PS2 が 14.3% であった。

*予後不良集団：以下のいずれかに該当する AML

- ・ WHO 分類（2008 年）による骨髄異形成関連変化を伴う AML
- ・ National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2017 年 ver.2）による予後不良の細胞遺伝学的異常を有する AML

評価項目

1) 主要評価項目

OS

2) 主な副次評価項目

1 年生存率、EFS

統計手法：

イベント発現までの期間の評価項目 [死亡（原因は問わない）までの期間（OS）] に対して Kaplan-Meier 法を用いて MST を算出し、ログランク検定を用いて各治療群に対して要約した。また、HR 及びその 95%CI を、コックス比例ハザードモデルを用いて推定した。

結果

<有効性>

主解析対象集団を予後不良集団 FAS（FASU）とし、該当する 28 例がアザシチジン群 14 例、CCR 群 14 例に割り付けられた。CCR 群の内訳は、BSC 単独群 1 例/LDAC 群 10 例/IC 群 3 例であった。また、予後不良集団以外の未治療 AML においては、全例（16 例）にアザシチジンを投与した。

主要評価項目

FASU において、MST は、CCR 群 8.8 カ月（95%CI：1.2 カ月～NA）に対し、アザシチジン群 9.6 カ月（95%CI：4.9～18.7 カ月）であり、OS 延長傾向は認められなかった（HR：1.04、95%CI：0.43～2.56、ログランク検定、p=0.9250）。なお、FASU から中央診断で予後不良と判断されなかった症例（2 例）を除いた集団（mFAS）及び mFAS のうち、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団における結果は下表のとおりであった。

治療群	全体（mFAS）		IC 不適応 ^{a)}	
	アザシチジン	CCR	アザシチジン	CCR
例数	14	12	11	9
中央値（月）	9.6	5.3	12.3	5.6
HR	0.82		0.71	
[95%CI]	[0.33, 2.03]		[0.25, 2.05]	
p 値 ^{b)}	0.664		0.527	

a) mFAS のうち、強力な寛解導入療法の適応とならない患者

b) ログランク検定

副次評価項目

- 1年生存率は、FASUではアザシチジン群で49.0%、CCR群で50.0%であり、群間で差はなかったが、mFASではアザシチジン群で49.0%、CCR群で41.7%であり、CCR群と比べアザシチジン群で高い傾向が認められた。なお、アザシチジン投与例における1年生存率は56.8%であった。
- EFSの中央値は、FASUではアザシチジン群で7.3ヵ月、CCR群で4.9ヵ月（HR：1.10、95%CI：0.47～2.58、ログランク検定：p=0.821）、mFASではアザシチジン群で7.3ヵ月、CCR群で4.9ヵ月であった。（HR：1.00、95%CI：0.42～2.39、ログランク検定：p=0.993）

<安全性>

副作用は、アザシチジン投与30例中27例（90.0%）に認められた。主な副作用は、発熱性好中球減少症12例（40.0%）、血小板減少症11例（36.7%）、好中球減少症8例（26.7%）、貧血8例（26.7%）、便秘6例（20.0%）、注射部位反応6例（20.0%）及び食欲減退6例（20.0%）であった。

治験薬投与期間中又は最終サイクル完了日までの死亡は、アザシチジン投与例で2/30例（6.7%）、CCR群4/14例（28.6%）であった。アザシチジン投与例で認められた死因は、肺浸潤（予後不良集団）及び脳梗塞であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

③国際共同第Ⅲ相試験 (M15-656) ⁶³⁾⁶⁴⁾

新規に診断された標準化学療法不適応の AML を対象としたランダム化二重盲検比較試験

目的

未治療の AML 患者にベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに、プラセボとアザシチジンの併用投与と比較して、OS 及び複合的完全寛解 (CR+CRi) 率が改善するかを評価する。

実施国

オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、クロアチア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、及び米国 計 27 カ国

試験デザイン

ランダム化二重盲検比較試験 (多施設共同試験)

被験者数

433 例 (ベネトクラクスと併用 (AZA+V) 群 287 例、プラセボとの併用 (AZA+P) 群 146 例、うち、日本人患者は AZA+V 群 24 例、AZA+P 群 13 例)

主要な組入れ基準

年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療 AML 患者を対象とした。また、ECOG の PS が 75 歳以上では 0~2、18 歳以上 74 歳以下では 0~3 であり、十分な腎機能及び肝機能を有する患者とした。また、AML に対する前治療 (ヒドロキシカルバミドは除く) が行われた患者は除外した。

用法・用量

1 サイクルを 28 日間として、ベネトクラクスまたはプラセボとの併用で、アザシチジン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回第 1~7 日目に皮下又は静脈内投与した。AZA+V 群は第 1、2 及び 3 日目にベネトクラクスを 1 日 1 回それぞれ 100、200 及び 400mg を食後に経口投与した後、400mg を 1 日 1 回で食後に連日経口投与した。

治療期間

治験責任医師による評価に基づく疾患進行の確認、許容できない毒性の発現、同意撤回、若しくはその他の治験実施計画書の中止基準への抵触のうち、いずれかが認められるまでベネトクラクス、プラセボ又はアザシチジンの投与を継続することとした。

評価項目

1) 主要評価項目

- ・未治療 AML 患者の生存期間
- ・治験責任医師判定の複合的完全寛解 (CR+CRi) 率 (IWG2003 判定基準、第 1 回中間解析時点)

2) 主な副次評価項目

サイクル 2 開始時までの寛解 (CR+CRi) 率、CR 率、EFS

統計手法:

OS は、層別化したログランク検定を用いて投与群間 (AZA+V 群、AZA+P 群) で比較した。HR 及び 95%CI は年齢 (18 歳以上 74 歳以下、75 歳以上) 及び細胞遺伝学的リスク (中程度、不良) で層別化したコックス比例ハザードモデルによって推定した。

CR+CRi 率については、年齢 (18 歳以上 74 歳以下、75 歳以上) 及び細胞遺伝学的リスク (中程度、不良) で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて、投与群間の比較を行った。EFS については、OS と同様の方法で解析を行った。

結果

<有効性>

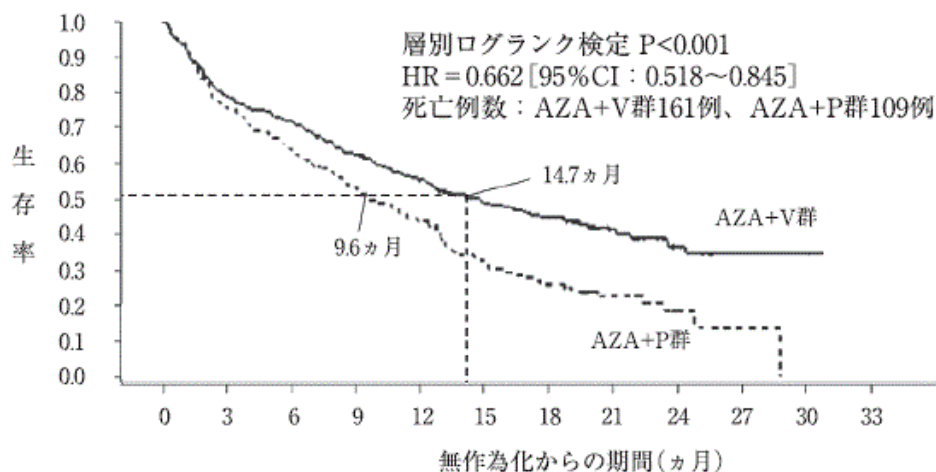
中間解析を2回実施した。第1回目の中間解析は、最初の226例（AZA+V群147例、AZA+P群79例）が無作為化されてから6ヵ月経過した時点でデータカットオフしてCR+CRi率を解析・評価した。第1回目の中間解析後も盲検を維持した。第2回目の中間解析は、OSイベントが270件（合計360件のうちの75%）に達した時点でデータカットオフして解析した。無作為化されたすべての被験者431例（FAS：AZA+V群286例、AZA+P群145例）を対象に、すべての有効性評価項目について解析・評価した。

主要評価項目

治験責任医師判定の複合的完全寛解（CR+CRi）率は、AZA+P群25.3%（20/79例、95%CI：16.2～36.4%）に対し、AZA+V群で65.3%（96/147例、95%CI：57.0～73.0%）であり（CMH検定、 $p<0.001$ ）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意に高値であった。

MSTは、AZA+P群9.6ヵ月（95%CI：7.4～12.7ヵ月）に対し、AZA+V群14.7ヵ月（95%CI：11.9～18.7ヵ月）であり（HR：0.662、層別ログランク検定、 $p<0.001$ ）、AZA+V群はAZA+P群に対して統計学的に有意な延長を認めた。

原因を問わない死亡までの期間のカプランマイヤー曲線



イベント発生の可能性がある症例数

AZA+V:286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
AZA+P:145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

副次評価項目

- ・サイクル2開始時までのCR+CRi率は、AZA+P群7.6%と比較して、AZA+V群では43.4%と統計学的に有意に改善した（ $p<0.001$ 、CMH検定）。AZA+P群と比較して、AZA+V群の方がCR+CRi率が高く、速やかに寛解を達成した。
- ・CR率は、AZA+P群17.9%に対して、AZA+V群では36.7%であった。CR率は、AZA+P群よりもAZA+V群の方が統計学的に有意に高かった（ $p<0.001$ 、CMH検定）。
- ・EFSの中央値は、AZA+V群では9.8ヵ月（95%CI：8.4～11.8ヵ月）、AZA+P群では7.0ヵ月（95%CI：5.6～9.5ヵ月）であった。EFSは、AZA+P群よりもAZA+V群の方が統計学的に有意に長く（ $p<0.001$ [層別ログランク検定、両側検定]）、AZA+V群のAZA+P群に対するHRは0.632（95%CI：0.502～0.796、 $p<0.001$ ）であった。

<安全性>

副作用は、アザシチジンが投与された427例中354例（82.9%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症134例（31.4%）、好中球減少症128例（30.0%）及び悪心123例（28.8%）であった。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、AZA+V 群 64/283 例 (22.6%)、AZA+P 群 29/144 例 (20.1%) に認められた。死因のうち、AZA+V 群の腸球菌感染/クレブシエラ感染、大腸菌性敗血症/敗血症性ショック、敗血症性ショック、死亡、カンジダ性敗血症、肺炎、敗血症、頭蓋内出血、腎不全、急性呼吸不全、呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 1 例、AZA+P 群の発熱性好中球減少症及び心肺停止各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、AZA+V 群腹腔動脈閉塞 1 例、AZA+P 群肺炎 1 例であり、腹腔動脈閉塞 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった）。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

- ① 一般使用成績調査（ビダーザ注射用 100mg 使用成績調査）
「V. 5. (6) 2) 承認条件としての実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照
- ② 特定使用成績調査（ビダーザ注射用 100mg 特定使用成績調査（長期使用に関する調査））
骨髄異形成症候群に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施試験：

一般使用成績調査（ビダーザ注射用 100mg 使用成績調査）
骨髄異形成症候群に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

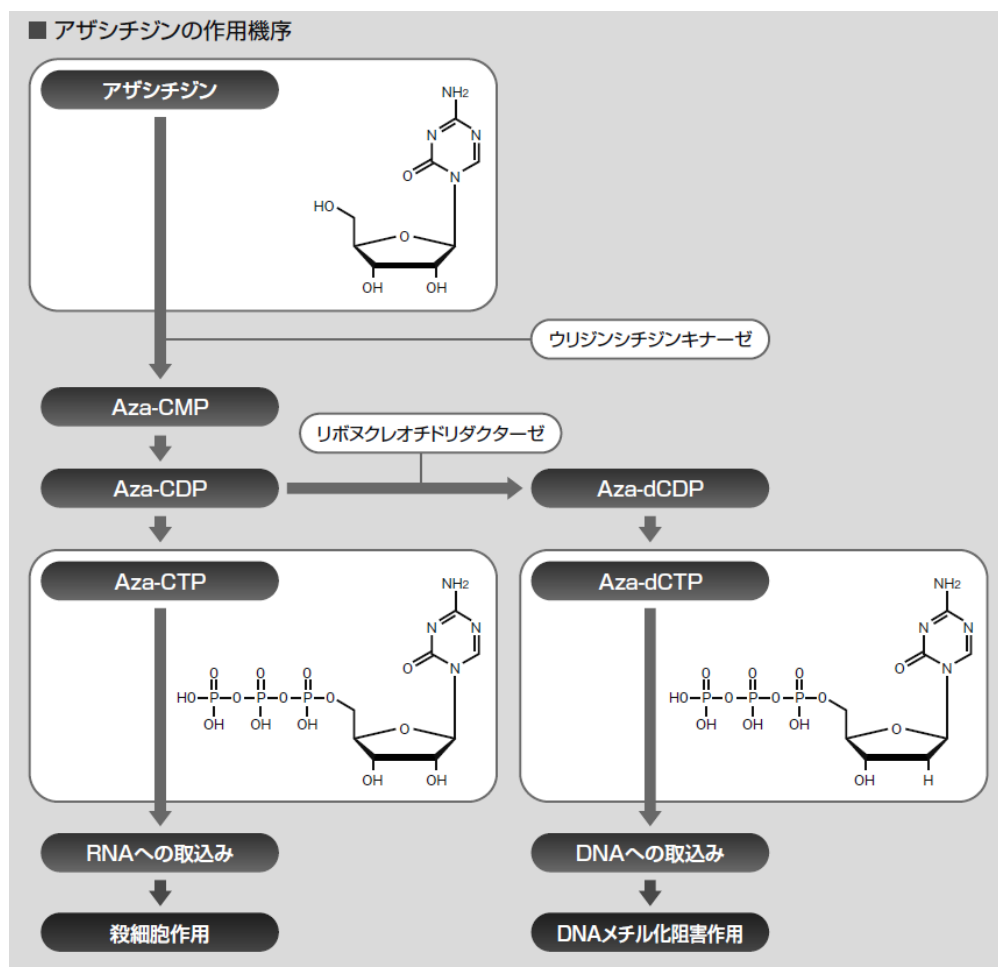
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アザシチジンはシチジンと同じ核酸輸送系で速やかに細胞内に取り込まれた後、シチジンと同様の3段階の細胞内リン酸化過程を経てアザシチジン三リン酸 (Aza-CTP) となり RNA へ取り込まれる。一方、アザシチジンはリボヌクレオチドリダクターゼによるデオキシ体への変換反応を経てアザデオキシシチジン三リン酸 (Aza-dCTP) となり、DNA へ取り込まれる。アザシチジンは新たに合成される RNA に組込まれるとタンパク質合成阻害を引き起こし、殺細胞作用を示す¹³⁾⁻¹⁷⁾。また、アザシチジンは新たに合成される DNA に組込まれると、DNA メチルトランスフェラーゼと不可逆的な複合体を形成して、非競合的な酵素阻害作用を示し、遊離 DNA メチルトランスフェラーゼを枯渇させる^{18), 19)}。その結果、アザシチジンの組み込まれていない DNA 鎖のメチル化を阻害して、細胞の分化誘導作用や増殖抑制作用を示す²⁰⁾⁻²⁴⁾。MDS では、がん抑制遺伝子である CDKN2B (p15^{INK4B})²⁵⁾⁻³⁰⁾ や SOCS-1^{31), 32)} のプロモーター領域の高メチル化と病態進行との関与が報告されている。また、アザシチジン投与によって MDS 患者の骨髄細胞の DNA メチル化が低下することが報告されている^{33), 34)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アザシチジンの RNA 及び DNA への取り込み (*in vitro*)

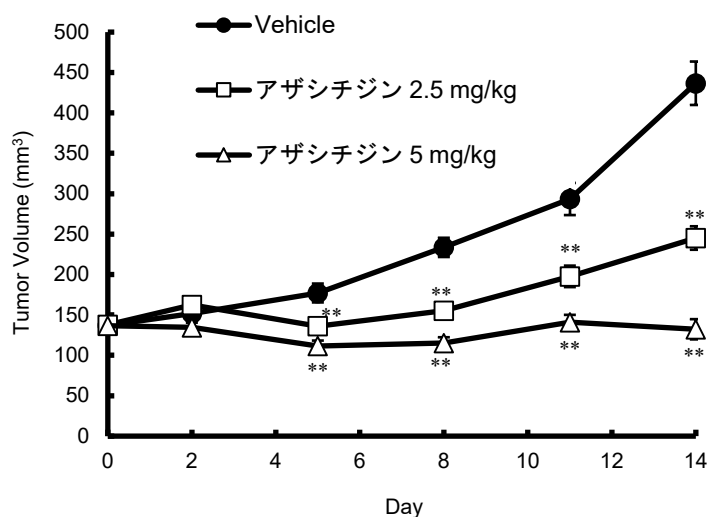
マウス L1210 白血病細胞を用いた実験において、アザシチジンの RNA 及び DNA への取り込みを検討するため、放射線標識した ^{14}C -アザシチジンを 15~60 分間作用させた¹³⁾。 ^{14}C -アザシチジンは作用時間が長くなるほど取り込みの程度が大きくなり、約 80%が RNA に取り込まれ、約 20%が DNA に取り込まれた。

2) 殺細胞作用 (*in vitro*、マウス)

① マウス B16 メラノーマ細胞を用いた実験において、アザシチジンは $5\mu\text{mol/L}$ で 50%細胞増殖抑制作用 (IC_{50}) を示した¹⁴⁾。その作用はシチジン ($10\sim 100\mu\text{mol/L}$) の同時添加で濃度依存的に減弱したが、デオキシシチジン ($10\sim 100\mu\text{mol/L}$) の同時添加では全く減弱しなかった。従って、アザシチジンの殺細胞作用発現には、RNA への取り込みが重要であることが示唆された。

② ヒト MDS 患者由来の AML 細胞株 SKM-1 細胞に対するアザシチジンの殺細胞作用を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。SKM-1 細胞に対してアザシチジンは $0.52\mu\text{mol/L}$ (95%CI : $0.47\sim 0.57\mu\text{mol/L}$) で 50%細胞増殖抑制作用 (IC_{50}) を示した¹⁵⁾。また、SKM-1 細胞を皮下移植したマウスを用いてアザシチジンの抗腫瘍作用を検討したところ、 2.5mg/kg 及び 5mg/kg の用量で Vehicle 群と比較して有意な腫瘍体積の減少が認められた。

SKM-1 細胞を皮下移植したマウスに対するアザシチジンの抗腫瘍作用



Day 0 に群分け、Day 1~7 に 7 日間連続で 1 日 1 回静脈内投与

腫瘍体積は平均値 ± 標準誤差 (n=14、ただしアザシチジン 5mg/kg 群 Day 14 のみ n=11)

** P<0.01 (Dunnett 多重比較検定、vehicle 群との比較)

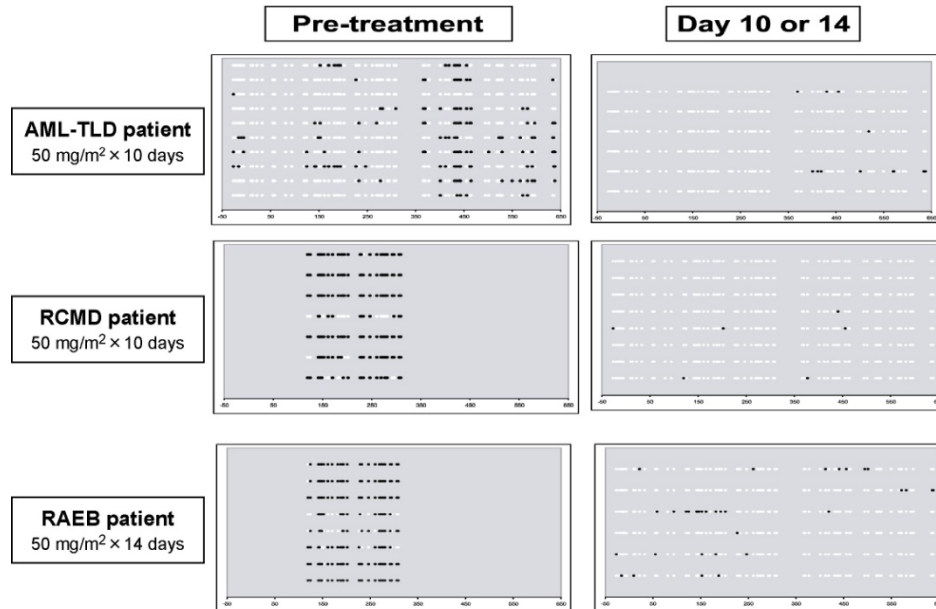
3) DNA メチル化阻害作用と殺細胞作用 (*in vitro*)

① マウス L1210 白血病細胞を用いた実験において、アザシチジンは $0.2\mu\text{mol/L}$ で 50%細胞増殖抑制作用 (IC_{50}) を示し、 $1\mu\text{mol/L}$ で DNA メチル化を 63%阻害したが、 $100\mu\text{mol/L}$ の濃度でのみ弱い DNA 合成阻害作用を示した (16%)¹⁷⁾。このことから、アザシチジンの殺細胞作用における DNA 合成阻害の寄与は小さいと考えられた。

② MDS (CMML) 患者由来の骨髄球系細胞株 P39 細胞において、アザシチジンは $0.1\sim 1\mu\text{mol/L}$ の濃度で細胞増殖抑制作用を示した²¹⁾。また、E-カドヘリン (CDH1) 遺伝子、エストロゲン受容体 (ER) 遺伝子及び hypermethylated in cancer (HIC) 遺伝子のプロモーター領域のメチル化に対する作用を調べたところ、アザシチジンは $0.5\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、いずれの遺伝子に対しても低メチル化作用を示した。

- ③ アザシチジンの投与を受けた MDS 患者及び MDS から移行した AML 患者の骨髄細胞で CDKN2B 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化状態を調べた。アザシチジン投与前の患者では、CDKN2B 遺伝子プロモーター領域の高メチル化が認められた。アザシチジン投与後 10 日目又は 14 日目では、CDKN2B 遺伝子プロモーター領域が広範囲にわたり低メチル化した³³⁾。

CDKN2B 遺伝子のプロモーター領域における CpG アイランドのメチル化状態



横ラインはバイサルファイトシーケンス法に用いた遺伝子クローンを示す。
○; 非メチル化 CpG サイト、●; メチル化 CpG サイト

4) DNA メチル化阻害作用と細胞分化誘導作用 (*in vitro*)

- ① マウス胎児 C3H/10T1/2CL8 細胞に対するアザシチジンの分化誘導作用及びメチル化阻害作用について検討した²⁰⁾。細胞に 1~10 μ mol/L のアザシチジンを添加すると、濃度依存的に DNA に取り込まれた。また、1 μ mol/L で 35%、2 μ mol/L で 62%の DNA メチル化阻害作用を示し、2~5 μ mol/L で骨格筋の最終分化細胞である筋管細胞への分化誘導が認められた。これらの作用は、シチジン、シタラビン、6-アザシチジンでは認められなかった。
- ② マウスフレンド赤白血病細胞に対し、アザシチジンは 1~1.5 μ mol/L で赤血球への分化誘導作用を示した²²⁾。また、アザシチジンは 1~10 μ mol/L で時間依存的に DNA メチル化酵素の活性及び DNA のメチル化を阻害した。DNA のシチジン残基の 0.3%にアザシチジンが取り込まれると 95%の DNA メチル化酵素が阻害された。
- ③ ヒト HL60 白血病細胞に対し、アザシチジンは 1~5 μ mol/L で濃度依存的に顆粒球系細胞への分化誘導作用を示した²³⁾。また、4 μ mol/L のアザシチジンは DNA メチル化酵素の活性及び DNA のメチル化を 80~90%阻害した。
- ④ ヒト K562 白血病細胞に対し、アザシチジンは 3 μ mol/L 以上の濃度で赤芽球系細胞への分化誘導作用を示し、DNA のメチル化を阻害した²⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

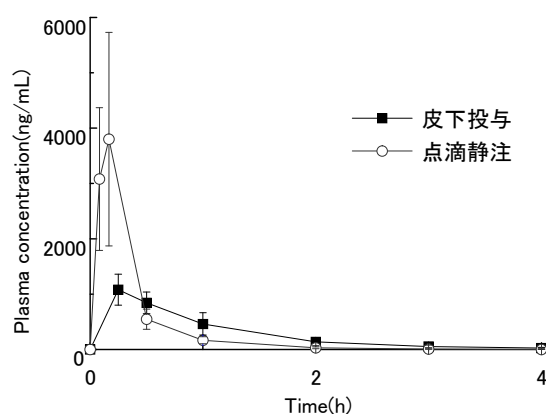
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内 MDS 患者における薬物動態 (国内臨床第 I / II 相試験) ^{2),65)}

日本人 MDS 患者 (n=9) に本剤 75mg/m² を 1 日 1 回 7 日間 (28 日毎) 皮下投与又は 10 分かけて点滴静注し、1 サイクルと 2 サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル 1 日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較すると C_{max} は約 1/3 に、t_{1/2,β} は約 2 倍となった。AUC_{0-∞} の比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は 91.1% であった。

日本人 MDS 患者に本剤を 75mg/m² 皮下又は点滴静注した後の
血漿中アザシチジン濃度推移 (平均値±標準偏差、n=9)



日本人 MDS 患者に本剤を 75mg/m² 皮下又は点滴静注した後の
血漿中アザシチジン濃度より算出した薬物動態パラメータ

投与経路	Dose (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2,β} (h)	BA (%)
皮下	75	1120 ± 210	0.361 ± 0.253	1180 ± 250	1.05 ± 0.61	91.1* (80.7~103)
点滴静注	75	4170 ± 1850	0.158 ± 0.028	1440 ± 520	0.441 ± 0.041	—

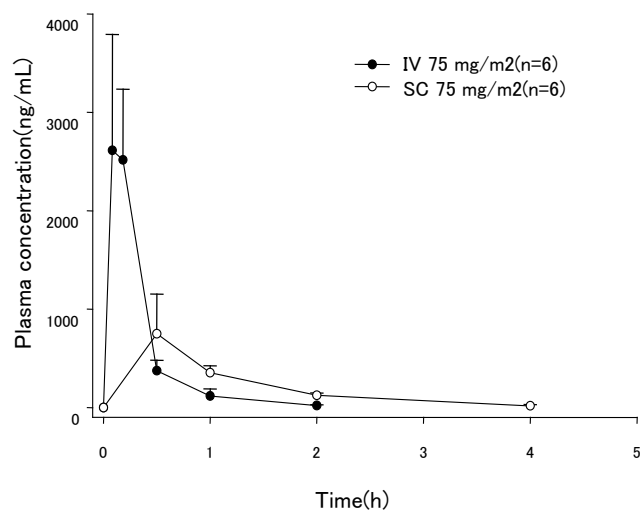
平均値±標準偏差 (n=9)

* 幾何平均 括弧内は 90%CI (n=8)

2) 外国 MDS 患者における薬物動態 (外国臨床第 I 相試験 (AZA-002 試験)) ^{5),6)}

外国人 MDS 患者 6 例に本剤 75mg/m² を皮下投与又は投与後の生理食塩液による洗浄を含む 11 分かけて点滴静注した。アザシチジンは皮下投与後、速やかに吸収され、皮下投与後の C_{max} は 750ng/mL であり、点滴静注では 2750ng/mL であった。AUC_{0-∞} は皮下投与及び点滴静注でそれぞれ 960.5ng·hr/mL 及び 1044.3ng·hr/mL であり、これより算出した皮下投与時の BA は 88.6% であった。

外国人 MDS 患者に本剤を 75mg/m² 皮下又は点滴静注した後の
血漿中アザシチジン濃度推移 (平均値±標準偏差、n=6)



IV:静脈内投与、SC;皮下投与

外国人 MDS 患者に本剤を 75mg/m² 皮下又は点滴静注した後の
血漿中アザシチジン濃度より算出した薬物動態パラメータ

投与経路	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h) ^{a)}	Vd (L)	BA (%)
皮下	750.0 ± 403.3	960.5 ± 458.1	0.69 ± 0.14	167 ± 49	-	88.6 ^{b)} (70.2-111.9)
点滴静注	2750.0 ± 1069.0	1044.3 ± 285.7	0.36 ± 0.02	147 ± 47	76 ± 26	-

平均±標準偏差 (n=6)

a) 皮下投与後のみかけのクリアランス (CL_{sc}) 及び点滴静注後の全身クリアランス (CL)

b) 幾何平均 括弧内は 90%CI (n=6)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内臨床第 I / II 相試験における薬物動態パラメータは 2-コンパートメントモデルにより算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

国内の MDS 患者にアザシチジン 75mg/m² を皮下投与した後の消失速度定数は 0.889±0.466 (1/h)、点滴静注した後の消失速度定数は 1.58±0.14 (1/h) であった。

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

SD 系雄性ラットに ^{14}C -アザシチジン 1mg/kg を皮下投与及び静脈内投与後 0.5 時間の脳の放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 23.1%（皮下）及び 38.3%（静脈内）であった³⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

<外国人のデータ>³⁹⁾

外国人癌患者に ^{14}C -アザシチジンを静脈内投与後の脳脊髄液（CSF）及び血漿中の放射能濃度は以下のとおりであった。

Patient No.	Dose (mg/kg)	Time (hr)	CSF *	Plasma *	Plasma - CSF ratio
2	1.6	0.75	0.03	2.56	85.3
1	1.6	2.0	0.12	1.69	14.0
5	0.4	4.5	0.12	1.24	10.3
3	1.6	24.0	1.20	0.40	0.33

* μg equivalents of ^{14}C -azacitidine/mL of spinal fluid and plasma

(5) その他の組織への移行性

アザシチジンのヒト血球移行率（*in vitro* 試験）⁴⁰⁾

^{14}C -アザシチジン（0.1、1 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒト血球移行率は、30.4～33.2%であった。

<参考>

アザシチジンをラットに静脈内投与または皮下投与時の分布³⁸⁾

¹⁴C-アザシチジンを雄性ラットに皮下投与 (1mg/kg) した後の放射能は速やかに全身に分布し、ほとんどの組織中放射能濃度は血漿中よりも高く、特に、脾臓、肝臓及び腎臓で高かった。投与後6時間以降の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度の減少に伴い低下した。

¹⁴C-アザシチジンを雄性ラットに静脈内投与 (1mg/kg) した後の放射能は速やかに全身に分布し、多くの組織において血漿中よりも高い濃度を示した。皮下投与した場合と同様にほとんどの組織中放射能濃度は時間の経過とともに低下した。

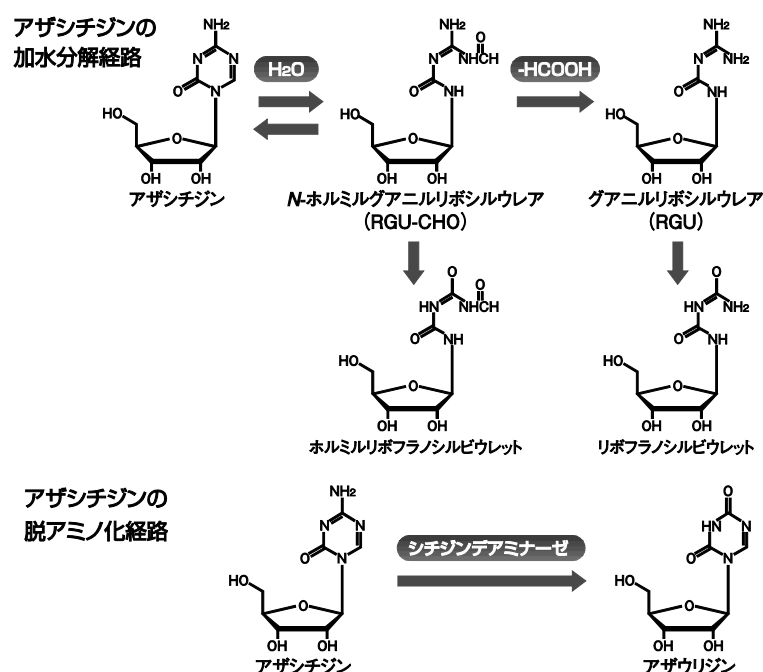
(6) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-アザシチジン (0.1、1 又は 10µg/mL) のヒト血清タンパク結合率は 7.42~8.79%であり、濃度依存性は認められなかった³⁷⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトに投与した際のアザシチジンの代謝は検討されていない。アザシチジンは加水分解と脱アミノ反応による代謝経路が考えられている。ヒト肝 S9 画分においては、加水分解物である N-ホルミルグアニルリボシルウレア (RGU-CHO) 及びグアニルリボシルウレア (RGU) 並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフランシルビウレット及びリボフランシルビウレットの生成が確認された⁴¹⁾。また、脱アミノ反応では、主にシチジンデアミナーゼの触媒によりアザシチジンからアザウリジンへ代謝される⁴²⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

アザシチジンは P450 による代謝を受けない³¹⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 酵素阻害実験から、アザシチジンはヒトチトクローム P450 の主要なアイソザイムである CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しなかったが、100µmol/L で CYP1A2 及び CYP2E1 をそれぞれ 19.4%及び 27.1%阻害した。同様に、ヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導実験から、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を誘導しなかった³⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

アザシチジン及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。

<外国人のデータ>^{39), 43)}

外国人癌患者に¹⁴C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であった。

<参考>⁴⁴⁾

雄性ラットに¹⁴C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった。

8. トランスポーターに関する情報

ヒトP-糖タンパク質(P-gp)を発現させたLLC-PK₁細胞を用いて、アザシチジンの膜透過性及びP-gpが関与する相互作用を検討した。アザシチジンはP-gpの基質ではないことが確認できた。また、P-gpの基質であるジゴキシンの膜透過性に影響を与えなかったことにより、P-gpを阻害することはないと考えられた³⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者(外国人データ)⁶⁶⁾

重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満)に本剤75mg/m²を1日1回5日間皮下投与したときの1日目と5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、腎機能正常患者(クレアチニンクリアランスが80mL/分以上)と比べて1日目はそれぞれ1.4倍および1.7倍、5日目は1.1倍及び1.4倍であった。

腎機能正常患者及び重度腎機能障害患者に本剤75mg/m²を
1日1回5日間皮下投与した後の薬物動態パラメータ

患者群 (クレアチニン クリアランス)	例 数	投与 量	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-∞} (ng・h/mL)		t _{1/2} (h)	
			1日目	5日目	1日目	5日目	1日目	5日目
腎機能正常患者 (≥80mL/分)	6	75 mg/m ²	746 (57.9) [478, 1930]	633 (45.8) [371, 1200]	946 (39.0) [604, 1820]	857 (9.94) [778, 973]	1.2 (102.6) [0.52, 4.20]	1.0 (77.0) [0.41, 3.14]
重度 腎機能障害患者 (<30mL/分)	6	75 mg/m ²	1057 (93.0) [351, 2490]	668 (91.6) [216, 1860]	1574 (63.5) [709, 2840]	1211 (49.1) [559, 2320]	1.0 (43.9) [0.68, 2.14]	1.2 (53.9) [0.53, 2.23]

上段：幾何平均値(相対標準偏差)、下段：範囲[最小値, 最大値]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

<解説>

患者の安全確保及び適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な注意喚起として、本剤を使用する医療施設及び医師の要件について示した。

副作用に対し適切な処置を講ずるために、副作用発現による緊急時に十分な対応ができる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例を慎重に選択すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得た上で同意を得る必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

<解説>

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：アザシチジン

添加剤：D-マンニトール

2.2 動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児の死亡及び奇形の発生が報告されており⁴⁹⁾⁵¹⁾、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与すると胎児に異常が生じるおそれがあることから、禁忌に設定した。「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。 [7.2.2、11.1.1参照]

8.2 腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認すること。 [7.2.3、11.1.8参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。 [11.1.4 参照]

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

<解説>

- 8.1 本剤は、骨髄機能抑制作用を有している。そのため、血小板減少、好中球減少、貧血等があらわれることがある。副作用防止のために本剤投与前及び投与中は血液検査を定期的実施することが望ましいと考え、設定した。なお、投与量調節等に関しては、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- 8.2 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）に本剤 75mg/m² を 1 日 1 回 5 日間皮下投与したときの 1 日目と 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、腎機能正常患者（6 例、クレアチニンクリアランスが 80mL/分以上）と比べて 1 日目はそれぞれ 1.4 倍および 1.7 倍、5 日目は 1.1 倍及び 1.4 倍であった（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。また、アザシチジン及びその代謝物の大部分は腎臓を介して排泄される。慢性骨髄性白血病患者への本剤とエトポシドの併用投与により、腎尿細管性アシドーシスが報告されており、腎障害のある患者では、本剤の副作用発現のリスクが高くなる可能性がある。以上のことから、腎障害のある患者には慎重に投与すること。また、腎障害のある患者では、血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能（血液生化学検査）をモニタリングし、減薬又は休薬を行う必要がある。なお、投与量調節等に関しては、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。
- 8.3 市販後において、間質性肺炎や薬剤性肺炎等の間質性肺疾患が報告された。間質性肺疾患にみられる咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤の企業中核データシート（CCDS）において注意喚起されており、臨床試験及び製造販売後においても、腫瘍崩壊症候群を発現した症例が複数例報告されている。また、腫瘍崩壊症候群に対する重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省、平成 30 年 6 月改定）において、リスク因子となる病態として、AML の記載があり、さらに、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群が発現したという情報があることから、記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪することがある。[11.1.1 参照]

<解説>

本剤の骨髄抑制作用により感染症が増悪することがあるため、感染症患者には慎重に投与すべきと考え、記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

[16.6.1 参照]

<解説>

重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）に本剤 75mg/m² を 1 日 1 回 5 日間皮下投与したときの 1 日目と 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、腎機能正常患者（6 例、クレアチニンクリアランスが 80mL/分以上）と比べて 1 日目はそれぞれ 1.4 倍および 1.7 倍、5 日目は 1.1 倍及び 1.4 倍であった（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。また、アザシチジン及びその代謝物の大部分は腎臓を介して排泄される。慢性骨髄性白血病患者への本剤とエトポシドの併用投与により、腎尿細管性アシドーシスが報告されており、腎障害のある患者では、本剤の副作用発現のリスクが高くなる可能性がある。以上のことから、腎障害のある患者には慎重に投与すること。また、腎障害のある患者では、血

清重炭酸塩（静脈血）や腎機能（血液生化学検査）をモニタリングし、減薬又は休薬を行う必要がある。なお、投与量調節等に関しては、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値<3.0g/dL の患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。

<解説>

国内外の臨床試験では肝障害例が除外されているため、肝障害を有する患者に対する安全性は確立されていない。外国における MDS 以外の疾患に対する臨床試験の公表文献で、転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者のうち、特に治療開始時の血清アルブミン値<3.0g/dL であった患者において、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている⁵²⁾。以上のことから、肝障害を有する患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

<解説>

9.4.1 マウス及びラットを用いた非臨床試験で、以下の結果が得られている。

妊娠雌マウスにアザシチジン 0.5~4.0mg/kg (1.5~12.0mg/m²) を、妊娠雌ラットにアザシチジン 0.15~2.0mg/kg (0.9~12.0mg/m²) をそれぞれ腹腔内投与した結果、吸収胚の増加、胎児体重の低値あるいは奇形発現率の増加等の胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた⁴⁵⁾⁻⁵¹⁾。

9.4.2 生殖発生毒性試験の結果より、アザシチジンは胚、胎児及び精巣に重大な影響を及ぼすことが確認されている⁵³⁾⁻⁵⁵⁾。マウス及びラットを用いた動物実験において、アザシチジンを投与した雄と交配させた雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められたため、生殖可能な年齢の患者に投与する場合の注意喚起として設定した。

9.4.3 アザシチジンは、遺伝毒性試験において変異原性、小核誘発性、染色体異常誘発性が報告されていることから、記載した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

<解説>

マウス及びラットを用いた非臨床試験で、以下の結果が得られている。

妊娠雌マウスにアザシチジン 0.5~4.0mg/kg (1.5~12.0mg/m²) を、妊娠雌ラットにアザシチジン 0.15~2.0mg/kg (0.9~12.0mg/m²) をそれぞれ腹腔内投与した結果、吸収胚の増加、胎児体重の低値あるいは奇形発現率の増加等の胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた⁴⁵⁾⁻⁵¹⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

<解説>

アザシチジンの物性から、乳汁に移行する可能性があると考えられる。また、アザシチジンの遺伝毒性試験の結果から、乳汁を介して乳児が摂取した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあることから、記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

国内外の臨床試験では、20歳未満の患者に投与されていないため、小児等での安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

一般に高齢者では腎機能・肝機能等の生理機能が低下していることから、高齢者へ投与する場合の一般的な注意として、慎重に投与するよう設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（49.5%）、血小板減少症（32.6%）、白血球減少症（20.0%）、貧血（13.7%）、赤血球減少症（4.8%）、リンパ球減少症（5.2%）、単球減少症（1.1%）、汎血球減少症（0.7%）、無顆粒球症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎（11.7%）、敗血症（4.2%）等の感染症があらわれることがある。

11.1.3 出血

脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.3%）、眼出血（頻度不明）、血尿（0.7%）、処置後出血（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺

疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.5 心障害

心房細動（1.3%）、心不全（0.9%）等の心障害があらわれることがある。観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝機能障害、黄疸

ALT 増加（5.2%）、AST 増加（4.8%）、ALP 増加（3.5%）、血中ビリルビン増加（4.2%）、 γ -GTP 増加（0.3%）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 腎不全（0.7%）、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明）

腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.9 低血圧

低血圧（1.5%）、起立性低血圧（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.10 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4 参照]

<解説>

MDS 患者対象の国内第 I / II 試験（NS17-P1/2 試験）53 例、AML 患者対象の国内第 II 相試験（NS17A-P2 試験）30 例、海外第 III 相試験（AZA-AML-001 試験）236 例及び国際共同第 III 相比較試験（M15-656 試験）427 例の結果に基づき設定した。また、上記以外で外国の CCDS や添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用は、頻度不明として記載した。

11.1.1 本剤は、骨髄機能抑制作用を有しているため、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）、血小板減少症、白血球減少症、赤血球減少症、リンパ球減少症、単球減少症、汎血球減少症、貧血、無顆粒球症等の血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

なお、MDS 患者に対する国内第 I / II 相試験（NS17-P1/2 試験）において、血液学的検査値の最低値（Nadir）が発現する日の中央値は、ヘモグロビン濃度が 17 日、成熟好中球数が 25 日、血小板数が 17 日であった。

11.1.2 本剤の骨髄機能抑制作用により、白血球減少症、好中球減少症や汎血球減少症が発現し、それらに伴う易感染状態により、敗血症、肺炎、蜂巣炎、好中球減少性感染、肛門膿瘍、尿路感染等の感染症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤の骨髄機能抑制作用により、血小板減少症や汎血球減少症が発現し、それに伴う易出血状態により、脳出血、頭蓋内出血、消化管出血（胃腸出血、下血等）、眼出血、血尿、処置後出血等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 市販後において、間質性肺炎や薬剤性肺炎等の間質性肺疾患が報告された。間質性肺疾患にみられる咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 心房細動、心不全等の心障害があらわれることがあるので、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 国内の臨床試験では報告はないが、外国において、過敏症、アナフィラキシーショックがあらわれたとの報告があるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11.1.7 臨床試験において、ALT 増加、ALP 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、 γ -GTP 増加等の副作用が発現しているため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 臨床試験において、腎不全があらわれ、外国において、腎尿管性アシドーシス等の腎障害があらわれたとの報告があるので、定期的に腎機能検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 起立性低血圧及び低血圧があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 11.1.10 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		咽頭炎（上咽頭炎含む）、菌血症、口腔カンジダ症、尿路感染、肺感染、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、口腔ヘルペス	敗血症性ショック、副鼻腔炎（急性副鼻腔炎含む）、感染、皮膚感染、腸球菌感染、帯状疱疹、歯周炎、クロストリジウム・デオフィシレ大腸炎、膀胱炎、消化管感染、歯肉炎、肛門膿瘍、白癬感染、気道感染、医療機器関連感染、肛門直腸蜂巣炎、気管支肺炎スペルギルス症、憩室炎、せつ、喉頭炎、肝膿瘍、下気道感染、リンパ管炎、偽膜性大腸炎、中咽頭カンジダ症、大腸菌性尿路感染、好中球減少性感染、クレブシエラ感染、カンジダ感染	単純ヘルペス、鼻炎、プラストミセス症、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、直腸周囲膿瘍
血液		ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	血小板増加症、骨髄機能不全、好塩基球増加症、顆粒球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好酸球増加症、白血球増加症、アンチトロンビンⅢ減少、血球減少症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球細胞数増加	
代謝異常	食欲減退	低カリウム血症、LDH 増加、低リン酸血症、低アルブミン血症、血中ブドウ糖増加、総蛋白減少、高尿酸血症、低ナトリウム血症	高リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少、水分過負荷、血中クロール増加、糖尿病、痛風、高カルシウム血症	血中クロール減少
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	不眠症、錯乱状態、回転性めまい、睡眠障害、譫妄、うつ病、睡眠の質低下	不安、嗜眠、意識障害
眼		結膜出血	眼乾燥、視力障害、眼瞼炎、眼充血、結膜充血	
循環器			高血圧、動悸、心膜炎、頻脈（洞性頻脈含む）、心房粗動、心室性期外収縮	
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、口腔咽頭痛、咳嗽	胸水、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、急性呼吸不全、労作性呼吸困難、喀血、呼吸不全、低酸素症、肺障害、鼻閉、肺臓炎、湿性咳嗽、鼻漏	肺浸潤
消化器	悪心、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、腹部膨満、上腹部痛、痔核、消化不良、口唇炎（口角口唇炎含む）	腹部不快感、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、胃炎（慢性胃炎含む）、口唇乾燥、歯周病、肛門周囲痛、下腹部痛、胃食道逆流性疾患、歯肉出血、裂肛、嚥下障害、歯肉痛、歯肉腫脹、舌炎、口腔内痛、歯痛、軟便、アフタ性潰瘍、齲歯、口内乾燥、腸炎、胃潰瘍、メレナ、舌苔、痔出	

			血、肛門びらん	
皮膚		発疹、そう痒症（全身性そう痒症含む）、紅斑、点状出血、アレルギー性皮膚炎	紫斑、脱毛症、皮膚乾燥、斑状出血、斑状丘疹状皮疹、水疱（血性水疱含む）、紅斑性皮疹、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚反応、皮膚潰瘍、皮膚腫瘍、皮膚炎、皮下出血、寝汗、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、蕁麻疹	皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）
腎臓及び尿路系		血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性	急性腎障害、腎機能障害、尿閉、頻尿、慢性腎臓病、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加	排尿困難
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、発熱	疲労、倦怠感、体重減少、脱力感、浮腫（末梢性浮腫含む）、挫傷、四肢痛、粘膜の炎症、血腫、背部痛、CRP増加	疼痛、悪寒、脱水、関節痛、筋痙縮、筋力低下、胸痛、末梢腫脹、転倒、筋肉痛、末梢性ニューロパチー、異常感、全身健康状態低下、胆石症、骨痛、錯感覚、失神、胸部不快感、炎症、非心臓性胸痛、胆嚢炎、関節炎、腱鞘炎、失神寸前の状態、痙攣発作、振戦、蒼白、静脈炎、表在性静脈炎、血管炎、ほてり	カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛

<解説>

MDS 患者対象の国内第 I / II 相試験（NS17-P1/2 試験）53 例、AML 患者対象の国内第 II 相試験（NS17A-P2 試験）30 例、海外第 III 相試験（AZA-AML-001 試験）236 例及び国際共同第 III 相比較試験（M15-656 試験）427 例で 2 例以上認められた副作用を記載した。また、上記以外で外国の CCDS や添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用は、頻度不明として記載した。

<参考情報>

<骨髄異形成症候群>

国内臨床第 I / II 相試験（NS17-P1/2 試験）における副作用発現例数

安全性評価対象例数	53
副作用発現例数 (%)	53 (100.0%)

国内臨床第 I / II 相試験（NS17-P1/2 試験）におけるグレード 3、4 の副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	グレード 3 例数 (%)	グレード 4 例数 (%)
感染症および寄生虫症	12 (22.6)	0
蜂巣炎	2 (3.8)	0
肺炎	6 (11.3)	0
敗血症	2 (3.8)	0
尿路感染	1 (1.9)	0
好中球減少性感染	2 (3.8)	0
真菌性肺炎	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (1.9)
胃癌	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	4 (7.5)	46 (86.8)
赤血球減少症	8 (15.1)	16 (30.2)
発熱性好中球減少症	16 (30.2)	0

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	グレード3 例数 (%)	グレード4 例数 (%)
白血球減少症	19 (35.8)	22 (41.5)
リンパ節炎	1 (1.9)	0
リンパ球減少症	10 (18.9)	5 (9.4)
単球減少症	0	1 (1.9)
好中球減少症	3 (5.7)	40 (75.5)
血小板減少症	10 (18.9)	24 (45.3)
代謝および栄養障害	3 (5.7)	1 (1.9)
食欲不振	1 (1.9)	0
糖尿病	1 (1.9)	0
低カリウム血症	1 (1.9)	0
低ナトリウム血症	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (1.9)	0
失神	1 (1.9)	0
心臓障害	3 (5.7)	0
心不全	1 (1.9)	0
急性心不全	1 (1.9)	0
心筋炎	1 (1.9)	0
心膜炎	2 (3.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	0
胸膜炎	1 (1.9)	0
胃腸障害	3 (5.7)	0
虚血性大腸炎	1 (1.9)	0
便秘	1 (1.9)	0
腸炎	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0
全身性皮疹	1 (1.9)	0
皮膚潰瘍	1 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	0
筋膜炎	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	1 (1.9)	0
尿閉	1 (1.9)	0
全身障害および投与局所様態	3 (5.7)	0
胸痛	1 (1.9)	0
発熱	3 (5.7)	0
臨床検査	11 (20.8)	32 (60.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)	0
血中アルブミン減少	1 (1.9)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	0

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	グレード3 例数 (%)	グレード4 例数 (%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.9)	0
血中カリウム減少	1 (1.9)	1 (1.9)
血中ナトリウム減少	2 (3.8)	1 (1.9)
ヘマトクリット減少	6 (11.3)	13 (24.5)
ヘモグロビン減少	7 (13.2)	31 (58.5)
血中リン減少	8 (15.1)	0

MedDRA/J (ver.12.0) により集計。CTCAE (ver.3.0) でグレード分類した。

<急性骨髄性白血病>

国内臨床第Ⅱ相試験(NS17A-P2試験)における副作用発現例数

安全性評価対象例数	30
副作用発現例数(%)	27 (90.0%)

国内臨床第Ⅱ相試験(NS17A-P2試験)における重篤副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	9 (30.0)
気管支炎	1 (3.3)
腸球菌性菌血症	1 (3.3)
肺炎	3 (10.0)
敗血症	2 (6.7)
敗血症性ショック	1 (3.3)
肺感染	2 (6.7)
血液およびリンパ系障害	5 (16.7)
発熱性好中球減少症	5 (16.7)
心臓障害	1 (3.3)
心不全	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)
肺臓炎	1 (3.3)
胃腸障害	3 (10.0)
胃潰瘍	1 (3.3)
胃腸出血	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)

MedDRA/J ver 20.1 により集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用在望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.2 注射液の調製法

(1)皮下投与の場合、1バイアルにつき注射用水4mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。

(2)点滴静注の場合、1バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液50mLに混合すること。

14.1.3 5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。

14.1.4 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

14.1.5 本剤は用時調製し、調製から1時間以内に投与を終了すること。[安定性が低下するため]

<解説>

14.1.1 本剤は細胞毒性を有する薬剤である。薬剤が直接体に触れることのないよう注意すること。万が一、眼や皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.2 皮下投与と点滴静注の調製法について確実に周知し、誤用を避けるため、製品の個別包装の中に調製法に関する写真付きの説明書を入れ、皮下投与用には4mLの注射用水を用いて白濁した懸濁液を調製すること、点滴静注用には10mLの注射用水を用いて完全に溶解することを注意喚起している。

製品のラベルには、厚生労働省医薬食品局安全対策課「注射薬の容器への施用部位等表示について（平成20年3月25日事務連絡）」に基づき、注射剤の包装表示の一般的な注意事項として、「皮下注」「点滴」の表示を併記している。

14.1.3 本剤の分解を促進する可能性があるため、5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合しないこと。

14.1.4 本剤の容器はバイアルであるが、使い切り仕様であるため、保存剤を含有していない。バイアルの残液は廃棄し、その後の投与に使用しないこと。

14.1.5 本剤は用時調製し、調製から1時間以内に投与を終了すること。皮下投与用に調製した懸濁液は、室温（25℃）では1時間の安定性が確認されている。静脈内投与用に調製した溶解液10mLを乳酸リンゲル液100mLの輸液バッグあるいは生理食塩液100mLの輸液バックに希釈した場合、室温では1時間の安定性が確認されている。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で再度均一に懸濁させること。なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（2～8℃）で8時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

14.2.2 皮下投与の場合、投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

<解説>

14.2.1 皮下投与の場合には、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を両掌に挟んで激しく転がすなどの方法でもう一度均一に懸濁させること。皮下投与用に調製した懸濁液は冷蔵条件下（2～8℃）で8時間まで保存することができるが、冷蔵条件から取り出した後は、30分以内に投与すること。その場合も、室温に戻した後、投与直前に上記の方法でもう一度均一に懸濁させること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにヒトリンパ芽球及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で変異原性、マウスリンパ腫及びハムスター胚由来線維芽細胞を用いた小核試験で小核誘発性、マウス白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。[9.4.3 参照]

<解説>

15.2.1 マウスを用いたがん原性試験では、アザシチジン 2.2mg/kg (6.6mg/m²) を週 3 回 52 週間、あるいは 2.0mg/kg (6.0mg/m²) を週 1 回 50 週間腹腔内投与した結果、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺及び皮膚等複数の組織に腫瘍発生率の増加が認められた^{56,57)}。また、ラットを用いたがん原性試験（肝発がんプロモーション作用検討実験を含む）では、2.5mg/kg (15mg/m²) 又は 10mg/kg (60mg/m²) を週 2 回 9 ヶ月間腹腔内投与した結果、骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、肺、精巣、皮膚（投与部位周囲）に対する発がん作用が認められた⁵⁸⁾。一方、哺乳動物細胞系を用いた形質転換試験では 0.25µg/mL で形質転換を誘発した⁵⁹⁾。これらの試験より、アザシチジンががん原性を有することが示された。

15.2.2 アザシチジンは遺伝毒性試験において変異原性、小核誘発性、染色体異常誘発性が報告されていることから、記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）

ラットにアザシチジンを静脈内投与（10 分間持続注入）したところ、10mg/kg（60mg/m²）では中枢神経系に明らかな作用は認められなかったが、20mg/kg（120mg/m²）以上では中枢抑制的な症状が認められた。しかしながら、種々の症状の発現時間は投与開始後 4 時間以降であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}；10 分 [投与終了時]）から大きく乖離していたため、アザシチジンの中枢抑制的な症状は中枢神経系に直接作用したのではなく、その細胞傷害性のために引き起こされた二次的な作用と考えられた。

2) 心血管系に及ぼす影響（イヌ、*in vitro*）

イヌにアザシチジンを静脈内投与（10 分間持続注入）したところ、2mg/kg（40mg/m²）以上で心拍数増加作用を示し、4mg/kg（80mg/m²）以上の用量で血圧を有意に低下させた。心血管系に対する直接作用について検討するため、アザシチジンをモルモット摘出右心房標本、ラット摘出血管標本及びモルモット摘出灌流心臓標本に適用したところ、アザシチジンは自発拍動数を増加させず、また、血管弛緩作用も示さなかった。したがって、アザシチジンは心血管系に対して直接作用を示さないと考えられた。イヌ心電図に対しては、アザシチジンは 2mg/kg（40mg/m²）以上で心拍数の増加に伴う PR 間隔の短縮及び QTc の延長作用を示したが、この QTc 延長は心拍数が顕著に増加したことによる過補正によるものであり、さらに嘔吐や下痢によって引き起こされた血清電解質異常（カルシウム及びカリウムの低下）が関与しているものと考えられた。

3) 呼吸系に及ぼす影響（ラット）

ラットに 10mg/kg（60mg/m²）～40mg/kg（240mg/m²）のアザシチジンを静脈内投与（10 分間持続注入）したところ、投与開始後 4 時間で用量非依存性の 1 回換気量及び 1 分間換気量の増加が認められた。一方、投与開始後 24 時間には 20mg/kg（120mg/m²）以上で 1 分間呼吸数の減少が、投与開始後 48 時間には 40mg/kg（240mg/m²）で 1 分間換気量の減少が認められた。アザシチジンの投与により呼吸機能は促進後、抑制という二相性の変化を示したが、静脈内投与にも関わらず、これら呼吸機能変化の発現時間が投与開始後 4 時間及び 24 時間以降であることから、アザシチジンが呼吸系に直接作用したのではなく、その細胞傷害性によって引き起こされた二次的な作用であると考えられた。

(3) その他の薬理試験

アザシチジンの副次的薬理作用として免疫抑制作用が報告されている。アザシチジンのマウス及びラットにおける免疫系への作用について以下に示す。

1) アザシチジンのマウス骨髄コロニー形成及び抗体形成への作用

CDF₁ マウスにアザシチジンを腹腔内投与すると、20mg/kg 以上の投与量でマウスの骨髄細胞数が溶媒投与群の 6～30%に減少し、骨髄コロニー形成単位は 2%に低下した。また、CDF₁ マウスにヒツジ赤血球を腹腔内投与することで感作し、その 24 時間後にアザシチジンを腹腔内投与した。感作 8 日後にマウス血清の血球凝集（HA）力価を調べたところ、20mg/kg 以上の投与量で HA 力価の低下が見られ、抗体形成抑制作用が示唆された。これらの作用は 600mg/kg のウリジン併用することで部分的に拮抗された。

2) アザシチジンの細胞性免疫への作用

AVN×Lewis 交雑 F₁ ラットの皮膚を Lewis ラットに移植し、1、3、5 日後に 6mg/kg のアザシチジンを静脈内投与したところ、皮膚の生着日数が有意に延長した。また、A/Ola マウス由来脾臓細胞を A/Ola×C57Bl/10 交雑 F₁ マウスに移入した局所的移植片対宿主反応モデルにおいて、アザシチジン 20mg/kg を腹腔内投与すると抑制作用が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスにおける静脈内投与及び腹腔内投与での最小致死量はほぼ同程度で、経口投与での値はこれらの約5倍であった。単回の静脈内投与による各動物種の最小致死量は体表面積換算した場合、いずれも同程度であった。主要な毒性標的器官は骨髄、リンパ系器官、肝臓、腎臓並びに消化管であり、各動物で見られた変化に大きな質的相違は認められなかった。

動物種	投与経路	最小致死量	一般所見及び病理学的所見
マウス	静脈内	79.2mg/kg (237.6mg/m ²)	活動性低下、体重増加抑制、肝細胞・腎尿細管の退行性変化
	経口	431mg/kg (1293mg/m ²)	
	腹腔内	99.7mg/kg (299.1mg/m ²)	
ラット	静脈内	41.0mg/kg (246.0mg/m ²)	体重増加抑制、肝細胞の退行性変化
イヌ	静脈内	13.3mg/kg (266.0mg/m ²)	体重減少、反応性低下、骨髄・リンパ系器官・肝細胞・腎尿細管・消化管の退行性変化

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスにおける試験

マウスを用いた5日間反復投与毒性試験における無毒性量 (NOAEL) 及び最大耐量 (MTD) は、静脈内投与ではそれぞれ 6.5mg/kg (19.5mg/m²) 未満及び 8.2mg/kg (24.6mg/m²)、経口投与では共に 3.0mg/kg (9.0mg/m²) 未満、腹腔内投与では共に 1.1mg/kg (3.3mg/m²) 未満であった。

投与経路	無毒性量 (NOAEL)	最大耐量 (MTD)
静脈内 (5日間)	< 6.5mg/kg (19.5mg/m ²)	8.2mg/kg (24.6mg/m ²)
経口 (5日間)	< 3.0mg/kg (9.0mg/m ²)	< 3.0mg/kg (9.0mg/m ²)
腹腔内 (5日間)	< 1.1mg/kg (3.3mg/m ²)	< 1.1mg/kg (3.3mg/m ²)

2) イヌにおける試験

- ① イヌを用いた5日間反復静脈内投与毒性試験では、4.4mg/kg 投与群で体重減少並びに白血球数、赤血球数、ALT、AST 及び BUN の増加の他、骨髄及びリンパ系器官の萎縮性変化、肝細胞のグリコーゲン減少、変性及び壊死並びに気管支肺炎等が観察され、投与開始4日目に死亡が認められた。投与期間中あるいは回復期間中 (45~46日間) の検査で認められた血液学的変化は回復期間終了時には、おおむね回復性が認められた。投与期間終了時あるいは回復期間終了時の病理組織学的検査では、骨髄、リンパ系器官、肝臓、腎臓等に変化が認められた。
- ② イヌに5日間反復静脈内投与した後、9日間の休薬期間をおき、さらに同用量を5日間反復静脈内投与した試験では、1.1mg/kg 投与群で体重減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、ALT の増加並びに肝臓及び腎臓の重量増加の他、骨髄及びリンパ系器官の萎縮性変化、肝細胞のグリコーゲン減少及び壊死並びに消化管の粘膜下組織の炎症等が観察され、投与開始15日目 (2サイクル目の投与初日) に死亡が認められた。投与期間中あるいは回復期間中 (31日間) の検査で認められた血液学的変化は回復期間終了時にはおおむね回復性が認められた。投与期間終了時あるいは回復期間終了時の病理組織学的検査では、骨髄、肝臓等に変化が認められた。休薬期間を設けた2サイクルの反復投与により観察された変化は、5日間 (1サイクル) の反復投与において認められた変化とほぼ同質であった。
- ③ イヌの2日間経口投与忍容性試験では、カプセル 0.8mg/kg 及び腸溶錠 5mg/匹投与群で嘔吐、粘液便並びに体重減少が認められたが、死亡は認められなかった。

- ④ イヌの2週間反復経口投与毒性試験では、全投与群（カプセル投与群 0.2、0.4 及び 0.8mg/kg 並びに腸溶錠投与群 5mg/匹）で白血球数及び網状赤血球数の減少、骨髄及び胸腺の萎縮性変化等を示し、0.8mg/kg 及び 5mg/匹投与群では一般状態が著しく悪化したため、全例が投与期間中あるいは休薬期間中に死亡若しくは瀕死期安楽殺処分となった。また、0.4mg/kg 投与群もこれらの変化の他に赤血球数の減少や脾臓の萎縮性変化等を示し、同様に休薬期間中に過半数が死亡若しくは瀕死期安楽殺処分となった。0.2mg/kg 投与群で見られた変化は、おおむね回復性を示した。

投与経路	無毒性量 (NOAEL)	最大耐量 (MTD)
① 静脈内 (5日間)	0.28mg/kg (5.6mg/m ²)	2.2 mg/kg (44.0mg/m ²)
② 静脈内 (5+5日間)	< 0.28mg/kg (5.6mg/m ²)	0.55mg/kg (11.0mg/m ²)
③ 経口 (2日間)	< 0.8mg/kg (16.0mg/m ²)	0.8mg/kg (16.0mg/m ²)
④ 経口 (2週間)	< 0.2mg/kg (4.0mg/m ²)	0.2mg/kg (4.0mg/m ²)

3) サルにおける試験

サルに14日間反復静脈内投与した試験では2.2mg/kg 投与群でALT、AST及びBUNの増加並びに脾臓の重量減少の他、骨髄及びリンパ系器官の萎縮性変化並びに肝細胞及び腎臓の変性等を示し、投与開始9日目及び15日目（最終投与の翌日）に死亡が認められた。投与期間中あるいは回復期間中（32日間）の検査で認められた血液学的変化は回復期間終了時にはおおむね回復性が認められた。投与期間終了時には0.55mg/kg以上の投与群では肝細胞の変性等が認められ、回復期間終了時には1.1mg/kgを投与した個体で骨髄の赤芽球の減少及び肝細胞のグリコーゲン減少が認められたが、その他には特記すべき変化は認められなかった。

投与経路	無毒性量 (NOAEL)	最大耐量 (MTD)
静脈内 (14日間)	0.28mg/kg (3.36mg/m ²)	1.1mg/kg (13.2mg/m ²)

(3) 遺伝毒性試験

非哺乳動物細胞系における *in vitro* 試験として、ネズミチフス菌 TA100 株では20µg/plate以上の処理濃度で遺伝子突然変異を誘発した。ネズミチフス菌 *trpE8*、*trpE8 uvr*、*trpE8/pKM101*の各菌株では1~10µg/plateで遺伝子突然変異を誘発した。ネズミチフス菌 TM677 株では1.0~10.0µmol/Lで遺伝子突然変異を誘発した。また、大腸菌 WP14Pro株では0.4及び4.0µg/mLで、WP3103P及びWP3104P株では5µg/plateで、CC103株では1~10µg/plateで、それぞれ遺伝子突然変異を誘発した。

一方、哺乳動物細胞系における *in vitro* 試験として、ヒトリンパ芽球細胞株では0.1~10µmol/Lで、マウスリンパ腫細胞株では20ng/mL以上で、それぞれ遺伝子突然変異を誘発した。また、マウスリンパ腫細胞株では0.1~5µmol/Lで、Syrianハムスター胚由来線維芽細胞株では0.5~10µmol/Lで、それぞれ小核を誘発し、DNAへの取り込みを通じて染色体異常を誘発することが示された。さらに、マウス白血病細胞株では1~5µg/mLでDNA合成阻害及び細胞分裂阻害作用を示し、5µg/mLで染色体異常を誘発した。

これらの試験より、アザシチジンは遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発することが示された。

(4) がん原性試験

マウスを用いたがん原性試験では、アザシチジンの2.2mg/kg (6.6mg/m²)を週3回52週間、あるいは2.0mg/kg (6.0mg/m²)を週1回50週間腹腔内投与した結果、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺及び皮膚等複数の組織に腫瘍発生率の増加が認められた。また、ラットを用いたがん原性試験（肝発がんプロモーション作用検討実験を含む）では、2.5mg/kg (15mg/m²)又は10mg/kg (60mg/m²)を週2回9ヵ月間腹腔内投与した結果、骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、肺、精巣、皮膚（投与部位周囲）に対する発がん作用が認められた。一方、哺乳動物細胞系を用いた形質転換試験では0.25µg/mLで形質転換を誘発した。これらの試験より、アザシチジンががん原性を有することが示された。

(5) 生殖発生毒性試験

雄マウスに 3.0mg/kg (9.0mg/m²) 又は雄ラットに 2.5~5.0mg/kg (15.0~30.0mg/m²) をそれぞれ腹腔内投与した結果、精巣の重量減少、精細管精上皮の萎縮、多核巨細胞形成、配列不整、変性、脱落及びアポトーシス増加並びに精子数の減少等の雄生殖器への障害が認められ、雄マウスに 3.3mg/kg (9.9mg/m²) 又は雄ラットに 2.5~5.0mg/kg (15.0~30.0mg/m²) をそれぞれ腹腔内投与した後にこれらの動物を無処置雌と交配させた結果、雌における吸収胚又は着床前死亡胚の増加、妊娠率の低下等の受胎能及び初期胚発生に対する影響が認められた。

また、妊娠雌マウスに 0.5~4.0mg/kg (1.5~12.0mg/m²) を、妊娠雌ラットに 0.15~2.0mg/kg (0.9~12.0mg/m²) をそれぞれ腹腔内投与した結果、吸収胚の増加、胎児体重の低値あるいは奇形発現率の増加等の胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。

(6) 局所刺激性試験

ウサギの皮膚に 0、1、3 及び 9%のアザシチジンを 24 時間塗布した結果、9%の塗布群で軽度の皮膚刺激性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験 (モルモット)

アザシチジン 2.0 及び 4.0mg/kg の皮下投与による感作後に、アザシチジン 1~100µg/部位の皮内投与による遅延型皮膚反応及び 2mg/kg の腹腔内投与によるアナフィラキシー反応をそれぞれ検討した。その結果、両反応とも陰性であり、アザシチジンは抗原性を示さなかった。

2) 局所忍容性試験 (ハムスター)

ハムスターを用いて、アザシチジンの 1.0~21mg/mL を頬嚢に直接投与あるいは 7.81~250mg/kg を頸静脈内投与することにより局所微小循環に対する影響を検討した。その結果、頬嚢への投与では 3.5mg/mL 以上で、頸静脈内投与では 15.63mg/kg 以上でそれぞれ微小血管内の血流量の減少が一過性に認められたが、いずれの試験においても血栓塞栓は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤： 劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
有効成分： 劇薬

2. 有効期間

有効期間： 3年（外箱及びラベルに表示）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド： 有り
くすりのしおり： 有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分： なし
同 効 薬： レナリドミド水和物、シタラビン、オクホスファート水和物

7. 国際誕生年月日

2004年5月19日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビダーザ注射用 100mg	2011年1月21日	22300AMX00418000	2011年3月11日	2011年3月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加 急性骨髄性白血病 2021年3月23日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

骨髄異形成症候群 10年（2011年1月21日～2021年1月20日）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビダーザ注射用 100mg	4291419D1026	4291419D1026	120450601	622045001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Schiffer CA, Cancer Treat Rep, 69, pp1027-1028, 1985 (PMID: 2411402)
- 2) Uchida T, Cancer Sci, 102, pp1680-1686, 2011 (PMID: 21624006)
- 3) 社内資料: アザシチジンの骨髄異形成症候群に対する外国臨床第Ⅲ相試験 (AZA-001 試験) (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.6.3)
- 4) Fenaux P, Lancet Oncol, 10, pp223-232, 2009 (PMID: 19230772)
- 5) 社内資料: アザシチジンの骨髄異形成症候群に対する外国臨床第Ⅰ相試験 (AZA-002 試験) (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.6.2)
- 6) Marcucci G, J Clin Pharmacol, 45, pp597-602, 2005 (PMID: 15831784)
- 7) 小峰光博, 不応性貧血 (骨髄異形成症候群) 診療の参照ガイド, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 平成 14-16 年度総合研究報告書, pp129-53, 2005
- 8) 社内資料: アザシチジンの骨髄異形成症候群に対する外国臨床第Ⅱ相試験 (CALGB 8421 試験) (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.6.6)
- 9) Silverman LR, J Clin Oncol, 24, pp3895-3903, 2006 (PMID: 16921040)
- 10) 社内資料: アザシチジンの骨髄異形成症候群に対する外国臨床第Ⅱ相試験 (CALGB 8921 試験) (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.6.5)
- 11) 社内資料: アザシチジンの骨髄異形成症候群に対する外国臨床第Ⅲ相試験 (CALGB 9221 試験) (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.6.4)
- 12) Silverman LR, J Clin Oncol, 20, pp2429-2440, 2002 (PMID: 12011120)
- 13) Li LH, Cancer Res, 30, pp2760-2769, 1970 (PMID: 5487063)
- 14) Cortvrindt R, Br J Cancer, 56, pp261-265, 1987 (PMID: 2444244)
- 15) Kimura S, Anticancer Res, 32, pp795-798, 2012 (PMID: 22399596)
- 16) Hollenbach PW, PLoS ONE, 5, e9001, 2010 (PMID: 20126405)
- 17) Momparler RL, Leukemia Res, 8, pp1043-1049, 1984 (PMID: 6083417)
- 18) Jones PA, Recent Results Cancer Res, 84, pp202-211, 1983 (PMID: 6189159)
- 19) Gabbara S, Biochem J, 307, pp87-92, 1995 (PMID: 7536414)
- 20) Jones PA, Cell, 20, pp85-93, 1980 (PMID: 6156004)
- 21) Khan R, Exp Hematol, 34, pp35-43, 2006 (PMID: 16413389)
- 22) Creusot F, J Biol Chem, 257, pp2041-2048, 1982 (PMID: 6173384)
- 23) Christman JK, Cancer Res, 43, pp763-769, 1983 (PMID: 6184156)
- 24) Gambari R, Cell Differ, 14, pp87-97, 1984 (PMID: 6205767)
- 25) Uchida T, Blood, 90, pp1403-1409, 1997 (PMID: 9269757)
- 26) Quesnel B, Blood, 91, pp2985-2990, 1998 (PMID: 9531610)
- 27) Tien HF, Br J Haematol, 112, pp148-154, 2001 (PMID: 11167795)
- 28) Aggreholm A, Eur J Haematol, 76, pp23-32, 2006 (PMID: 16343268)
- 29) Hofmann WK, Leukemia Res, 30, pp1347-1353, 2006 (PMID: 16682076)
- 30) Kim M, Leukemia Res, 34, pp718-722, 2010 (PMID: 19782398)
- 31) Brakensiek K, Br J Haematol, 130, pp209-217, 2005 (PMID: 16029449)
- 32) Wu SJ, Br J Haematol, 135, pp317-323, 2006 (PMID: 16978223)
- 33) Gore SD, Cancer Res, 66, pp6361-6369, 2006 (PMID: 16778214)
- 34) Follo MY, Proc Natl Acad Sci, 106, pp16811-16816, 2009 (PMID: 19805378)
- 35) 社内資料: アザシチジンの *in vitro* 代謝試験 (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.5.2)
- 36) 社内資料: アザシチジンのヒト P-糖タンパク質との相互作用 (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.5.3)
- 37) 社内資料: アザシチジンの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率 (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.2)
- 38) 社内資料: アザシチジンをラットに静脈内投与または皮下投与時の組織分布 (承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.3、2.6.4.4.4)

- 39) Troetel WM, Cancer Chemother Rep, 56, pp405-411, 1972 (PMID: 19051502)
- 40) 社内資料: アザシチジンの *in vitro* ヒト血球移行率(承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.4.5)
- 41) Beisler JA, J Med Chem, 21, pp204-208, 1978 (PMID: 74412)
- 42) Chabner BA, Biochem Pharmacol, 22, pp2763-2765, 1973 (PMID: 4128550)
- 43) Israili ZH, Cancef Res, 36, pp1453-1461, 1976 (PMID: 57000)
- 44) 社内資料: アザシチジンをラットに静脈内投与または皮下投与した後の尿及び糞中排泄率(承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.6.4.6.3)
- 45) Schmahl W, Arch Toxicol, 55, pp143-147, 1984 (PMID: 6206824)
- 46) Svatá M, Experientia, 22, p53, 1966 (PMID: 5950314)
- 47) Langman J, Am J Anat, 132, pp355-374, 1971 (PMID: 5115523)
- 48) Takeuchi IK, J Anat, 140, pp403-412, 1985 (PMID: 2415500)
- 49) Webster W, Teratology, 9, A-40, 1974
- 50) Cummings AM, Fundam Appl Toxicol, 23, pp429-433, 1994 (PMID: 7530667)
- 51) Rosen MB, J Toxicol Environ Health, 29, pp201-210, 1990 (PMID: 1688953)
- 52) Bellet RE, Neoplasma, 20, pp303-309, 1973 (PMID: 4125219)
- 53) Seifertová M, Neoplasma, 23, pp53-60, 1976 (PMID: 58390)
- 54) Doerksen T, Biol Reprod, 55, pp1155-1162, 1996 (PMID: 8902229)
- 55) Doerksen T, Endocrinology, 141, pp3235-3244, 2000 (PMID: 10965894)
- 56) 社内資料: NCI Carcinogenesis Technical Report Series, No.42(1978)
- 57) Cavaliere A, Cancer Lett, 37, pp51-58, 1987 (PMID: 2444331)
- 58) Carr BI, Carcinogenesis, 5, pp1583-1590, 1984 (PMID: 6209028)
- 59) Benedict WF, Cancer Res, 37, pp2202-2208, 1977 (PMID: 67887)
- 60) 急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験(AZA-AML-001試験)(承認年月日: 2021年3月23日、CTD 2.7.6.1)
- 61) Dombret H, et al. Blood, 126, pp291-299, 2015 (PMID: 25987659)
- 62) 急性骨髄性白血病患者に対するアザシチジンの国内第Ⅱ相比較試験(NS17A-P2試験)(承認年月日: 2021年3月23日、CTD 2.7.6.2)
- 63) DiNardo CD, et al. N Engl J Med, 383, pp617-629, 2020 (PMID: 32786187)
- 64) 急性骨髄性白血病に対する国際共同第Ⅲ相試験(M15-656)(承認年月日: 2021年3月23日、CTD 2.7.6.3)
- 65) 国内のMDS患者にアザシチジンを皮下または静脈内投与した場合の薬物動態(承認年月日: 2011年1月21日、CTD 2.7.1.2.2)
- 66) Laille E, Pharmacotherapy, 34, pp440-451, 2014 (PMID: 24877181)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な海外での承認状況は以下のとおりである。(2021年1月時点)

国名	販売名
米国	Vidaza
英国	Vidaza
カナダ	Vidaza
オーストラリア	Vidaza

米国及びEUにおける承認状況

米国の適応症はFAB分類によるMDSのすべてのサブタイプ(RA、RARS、RAEB、RAEB-T、CMML)であり、EUでは高リスク患者(IPSSのInt-2、Highの他、一部のCMMLと一部のAML)である。また、米国の用法は皮下投与及び点滴静注であるが、EUでは皮下投与のみである。

米国並びにEUにおける効能・効果及び用法・用量

	米国	EU
承認年月	2004年5月(皮下投与) 2007年1月(点滴静注追加)	2008年12月(皮下投与)
効能・効果	FAB分類によるMDSの以下のサブタイプRA又はRARS(好中球減少症、血小板減少症又は輸血依存性を伴う場合)RAEB、RAEB-T、CMML	IPSSでInt-2、HighのMDS 骨髄芽球10-29%で骨髄増殖性疾患を伴わないCMML骨髄芽球20-30%で多血球系の異形成を伴うWHO分類によるAML
用法・用量	75mg/m ² /dayで7日間皮下又は点滴静注を28日ごと(1サイクル)に繰り返し投与。最低4サイクル以上投与(2008年8月に4~6サイクルに改訂)。血液学的反応及び腎毒性をモニタリングし、必要に応じて減量又は投与スケジュールを遅らせる。2サイクル終了後に効果が認められず、悪心、嘔吐を除く毒性が認められなければ、投与量を100mg/m ² /日に増量しても良い。	75mg/m ² /日で7日間皮下投与を28日ごと(1サイクル)に繰り返し投与。最低6サイクル以上投与。血液学的反応及び腎毒性をモニタリングし、必要に応じて減量又は投与スケジュールを遅らせる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験(マウス及びラット)で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験(マウス及びラット)

で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

FDA（米国添付文書の記載、2020年3月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings in animals, VIDAZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no data on the use of azacitidine in pregnant women. Azacitidine was teratogenic and caused embryo-fetal lethality in animals at doses lower than the recommended human daily dose (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. The background rate of major birth defects and miscarriage is unknown for the indicated population. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of azacitidine in human milk, the effects of VIDAZA on the breastfed infant, or the effects of VIDAZA on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for azacitidine in animal studies [see Nonclinical Toxicology (13.1)] and the potential for serious adverse reactions in nursing infants from VIDAZA, advise patients not to breastfeed during treatment with VIDAZA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on its mechanism of action and findings in animals, VIDAZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating VIDAZA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to avoid pregnancy during treatment with VIDAZA.

Males

Males with female sexual partners of reproductive potential should not father a child and should use effective contraception during treatment with VIDAZA.

Infertility

Based on animal data, azacitidine could have an effect on male or female fertility [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

オーストラリア分類

X（2020年9月）

参考：分類の概要

X：Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年3月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2019年7月)	Paediatric population The safety and efficacy of Vidaza in children aged 0-17 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当しない
2. その他の関連資料
該当資料なし

