

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 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

アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」 アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」

AZACITIDINE FOR INJECTION 100mg, 150mg 「OHARA」
(注射用アザシチジン)

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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	100mg：1 バイアル中アザシチジン 100mg を含有する。 150mg：1 バイアル中アザシチジン 150mg を含有する。
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	製造販売承認年月日：2022年2月15日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2022年6月17日 発売年月日：2022年8月8日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 IF は 2022 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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(<http://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に審査・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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 4

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 11
9. 溶出性…………… 12
10. 容器・包装…………… 12
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 12

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 16
3. 用法及び用量…………… 16
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 16
5. 臨床成績…………… 17

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…………… 24
2. 薬理作用…………… 24

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 27
4. 吸収…………… 27
5. 分布…………… 27
6. 代謝…………… 28
7. 排泄…………… 28
8. トランスポーターに関する情報…………… 28
9. 透析等による除去率…………… 28
10. 特定の背景を有する患者…………… 29
11. その他…………… 29

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…………… 30
2. 禁忌内容とその理由…………… 30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 30
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 31
7. 相互作用…………… 32
8. 副作用…………… 32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 35
10. 過量投与…………… 35
11. 適用上の注意…………… 35
12. その他の注意…………… 36

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 37
2. 毒性試験…………… 37

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 38
2. 有効期間…………… 38
3. 包装状態での貯法…………… 38
4. 取扱い上の注意…………… 38
5. 患者向け資材…………… 38
6. 同一成分・同効薬…………… 38
7. 国際誕生年月日…………… 39
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…………… 39
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…………… 39
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 39
11. 再審査期間…………… 39
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 39
13. 各種コード…………… 39
14. 保険給付上の注意…………… 40

X I 文献

1. 引用文献…………… 41
2. その他の参考文献…………… 42

X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 43
2. 海外における臨床支援情報…………… 43

X III 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…………… 44
2. その他の関連資料…………… 44

付表…………… 45

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CCR	conventional care regimens	通常治療
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMML	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CR	complete remission	完全寛解
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAB	French-American-British	—
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
marrow CR	marrow complete remission	骨髄寛解
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成性疾患
PR	partial remission	部分寛解
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 siderblasts	環状鉄芽球性不応性貧血
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
tmax	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アザシチジン(一般名)は、骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病治療剤であり、本邦では2011年3月に骨髄異形成症候群治療剤として上市され、2021年3月に急性骨髄性白血病の効能・効果の一部変更承認を取得した。

本剤は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号(平成26年11月21日)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2022年2月に骨髄異形成症候群の効能・効果で製造販売承認を取得した。なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社と日本化薬株式会社の2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。その後、急性骨髄性白血病の効能・効果追加の一部変更承認申請を行い、2022年6月に承認を取得し、2022年8月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病に対して有用性が認められている。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) アザシチジンはDNA及びRNAに取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す。なお、MDSでは、がん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAの高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており、DNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAのメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 重大な副作用として、**骨髄抑制、感染症、出血、間質性肺疾患、心障害、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、腎不全、腎尿細管性アシドーシス、低血圧、腫瘍崩壊症候群**が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 被曝防止対策としてバイアルにプロテクト包装及びシュリンク包装を施している。
- (2) 含量毎に異なる色調のアルミキャップを採用し、一般名及び含量を表示することにより、薬液調製時に樹脂キャップを外した後も薬剤の識別が可能となっている。
- (3) 個装箱の天面、側面、底面に衝撃緩衝機能を付与し、全方向からの衝撃に配慮している。
- (4) バイアルに投与経路毎の副片ラベルを採用している。

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」

アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」

(2) 洋名

AZACITIDINE FOR INJECTION 100mg 「OHARA」

AZACITIDINE FOR INJECTION 150mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アザシチジン (JAN)

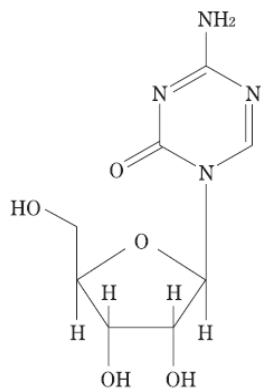
(2) 洋名(命名法)

Azacitidine (JAN)

(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

(1) 分子式: C₈H₁₂N₄O₅

(2) 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
該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶又は粉末。

(2) 溶解性

表. アザシチジン原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
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
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
メタノール	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験¹⁾

- ・ 保存形態：透明 LDPE 袋/LDPE 製ライナーバッグ/三層遮光袋/HDPE 容器
- ・ 保存条件：5℃(±3℃)
- ・ 保存期間：60 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、水分、定量
- ・ 試験方法：原薬の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	結果
5℃(±3℃)	60 ヶ月	水分増加(規格内)。その他は変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験¹⁾

- ・ 保存形態：透明 LDPE 袋/LDPE 製ライナーバッグ/三層遮光袋/HDPE 容器
- ・ 保存条件：25°C (±2°C)、60%RH (±5%RH)
- ・ 保存期間：6 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験(類縁物質)、水分、定量
- ・ 試験方法：原薬の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	結果
25°C (±2°C)、 60%RH (±5%RH)	6 ヶ月	全て変化なし。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

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

白色の凍結乾燥塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」		アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」	
pH	5.5~8.0			
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	懸濁液 ^{注1)}	溶解液 ^{注2)}	懸濁液 ^{注3)}	溶解液 ^{注4)}
	約 0.6	約 0.3	約 0.6	約 0.3

注1)本剤1バイアルを注射用水4mLで均一に懸濁させた液

注2)本剤1バイアルを注射用水10mLで溶解させた液

注3)本剤1バイアルを注射用水6mLで均一に懸濁させた液

注4)本剤1バイアルを注射用水15mLで溶解させた液

(5) その他

バイアル内は常圧である。

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	アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」	アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」
有効成分	1バイアル中 アザシチジン 100mg 含有	1バイアル中 アザシチジン 150mg 含有
添加剤	D-マンニトール 100mg	D-マンニトール 150mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

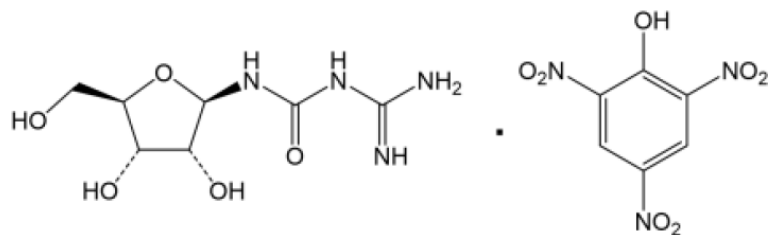
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

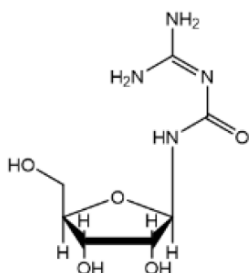
4. 力価

該当しない

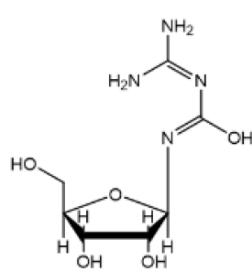
5. 混入する可能性のある夾雑物



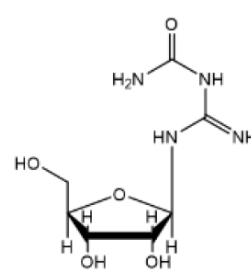
RGU ピクリン酸塩
(分解生成物)



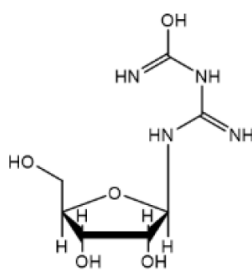
RGU 異性体-1
(分解生成物)



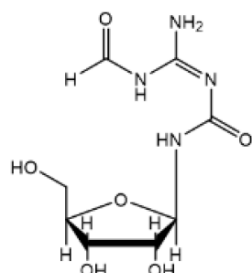
RGU 異性体-2
(分解生成物)



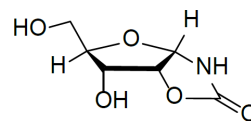
RGU 異性体-3
(分解生成物)



RGU 異性体-4
(分解生成物)



RGU-CHO
(分解生成物)



ROZ
(分解生成物)

RGU 異性体-1 : 1-β-D-Ribofuranosyl-3-guanylylurea

RGU 異性体-2 : *N*-(Diaminoethylene)-*N'*-(β-D-ribofuranosyl) carbamimidic acid

RGU 異性体-3 : 1-β-D-Ribofuranosyl-3-aminocarbonyl guanidine

RGU 異性体-4 : 1-β-D-Ribofuranosyl-3-iminohydroxymethyl guanidine

RGU-CHO : *N*-(Formyl amidino)-*N'*-β-D-ribofuranosylurea

ROZ : α-D-Ribofuro[1',2':4,5]-2-oxazolidone

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験²⁾

- ・ 保存形態：バイアルを紙箱に入れ封を施した。
- ・ 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：24 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験(溶状、類縁物質、ROZ、残留溶媒)、水分、エンドトキシン、質量偏差試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	結果
25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH)	24 ヶ月	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験³⁾

- ・ 保存形態：バイアルを紙箱に入れ封を施した。
- ・ 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：6 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験(溶状、類縁物質、ROZ、残留溶媒)、水分、エンドトキシン、質量偏差試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	結果
40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	類縁物質(RGU異性体群)増加(規格内)及びROZ増加(規格内)。その他は変化無し。

(3) 苛酷条件下での安定性試験^{4、5)}

各種条件下で保存し、安定性試験(性状、確認試験、pH、純度試験(溶状、類縁物質、残留溶媒)、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、定量)を行った。

	試験条件	結果
温度	50℃(±1℃)、なりゆき湿度、 暗所、3 ヶ月	類縁物質(個々)増加(規格内)、類縁物質(RGU-CHO及び類縁物質総量)減少(規格内)及びアセトニトリル減少(規格内)。その他は変化無し。
光	25℃、総照度 120 万 lx・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	全て変化なし。

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

- 1) 皮下投与の場合、1 バイアルにつき 100mg 製剤は 4mL、150mg 剤は 6mL の注射用水を注入し、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 100mg 製剤は 10mL、150mg 製剤は 15mL の注射用水を注入し、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。

(2) 溶解後の安定性試験⁶⁾

アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」について調製法に記載の方法で懸濁または溶解後、各種条件下で保存し、安定性試験(定量、純度試験(類縁物質)、比重(密度)、粘度、体積)を行った。

1) 懸濁液(皮下投与用)

試験条件	保存形態	結果
25℃、なりゆき湿度、散光下、 2 時間	無色ガラス バイアル、 ゴム栓	含量低下(規格内)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 24 時間 [*]		含量低下(規格内)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし。

※サンプリング後に室温に戻してから測定

2) 溶解液(点滴静注用)

試験条件	保存形態	結果
25℃、なりゆき湿度、散光下、 1 時間	無色ガラス バイアル、 ゴム栓	含量低下(規格内)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし。
25℃、なりゆき湿度、散光下、 2 時間		含量低下(規格外)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 8 時間 ^{※1}		含量低下(規格内)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし ^{※2} 。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 24 時間 ^{※1}		含量低下(規格外)及び類縁物質増加 (規格内)。その他は変化なし ^{※2} 。

※1：サンプリング後に室温に戻してから測定

※2：結晶が析出しており、その後室温で 30 分置いても析出した結晶は溶解しなかった。

(3) 希釈後の安定性⁷⁾

溶解後に輸液で希釈し、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、定量、pH、比重(密度)、体積)を行った。

- 1) アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」の生理食塩液による希釈
(アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」を注射用水 10mL に溶かし、この液 10mL と生理食塩液 100mL を混合した液)

試験条件	保存形態	結果
25℃、なりゆき湿度、散光下、 1 時間	輸液バッグ	含量低下(参考規格内)。その他は変化なし。
25℃、なりゆき湿度、散光下、 2 時間		含量低下(参考規格外)。その他は変化なし。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 8 時間 [※]		含量低下(参考規格外)及び pH 上昇(参考規格内)。その他は変化なし。

※サンプリング後に室温に戻してから測定

- 2) アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」の乳酸リンゲル液による希釈
(アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」を注射用水 10mL に溶かし、この液 10mL と乳酸リンゲル液 100mL を混合した液)

試験条件	保存形態	結果
25℃、なりゆき湿度、散光下、 2 時間	輸液バッグ	含量低下(参考規格内)。その他は変化なし。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 8 時間 [※]		含量低下(参考規格内)。その他は変化なし。
5℃、なりゆき湿度、暗所、 24 時間 [※]		含量低下(参考規格外)。その他は変化なし。

※サンプリング後に室温に戻してから測定

- 3) アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」の生理食塩液による希釈
(アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」を注射用水 15mL に溶かし、この液 15mL と生理食塩液 50mL を混合した液)

試験条件	保存形態	結果
25℃、なりゆき湿度、散光下、 1 時間	輸液バッグ	含量低下(参考規格内)。その他は変化なし。
25℃、なりゆき湿度、散光下、 2 時間		含量低下(参考規格外)及び pH 上昇(参考規格内)。その他は変化なし。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

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、針刺時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」： 1 バイアル

アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」： 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

アルミキャップ : アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

(1) アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」とアザシチジン注射用 100mg「オーハラ」の製剤学的同等性⁸⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、含量が異なる生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&A 別紙2のQ-10の記載事項並びに機構相談を参考に、アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」を試験製剤、ビダーザ®注射用 100mgと生物学的に同等であることが示されたアザシチジン注射用 100mg「オーハラ」を標準製剤とし、製剤学的同等性を評価した結果、全ての試験項目*で判定基準に適合し、両剤は製剤学的に同等であると判定された。

※試験項目：粘度、浸透圧比、pH、含量、懸濁状態の結晶形、懸濁状態での粒子形状・粒度分布、溶解率

(2) フィルター通過性試験⁹⁾

1) 試験目的

アザシチジン注射用について、乳酸リンゲル液又は生理食塩液に希釈した薬液の輸液フィルター通過時におけるアザシチジンの残存率を測定する。なお、アザシチジン注射用 100mg 及び 150mg「オーハラ」は、製剤中の成分及びその配合比率等が同じで、容器への充填量のみが異なる。したがって評価はアザシチジン注射用 100mg「オーハラ」で実施した。

2) 試験材料

① 試験薬剤

アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」

② 輸液類

大塚蒸留水(注射用水) (株)大塚製薬工場

ラクテック注 250mL(乳酸リンゲル液) (株)大塚製薬工場

大塚生食注 100mL(生理食塩液) (株)大塚製薬工場

③ 輸液ライン

品名	型番	メーカー	チューブ材質 フィルター材質, 孔径
シュアプラグ AD 輸液セット	SA-PTF302UM	テルモ (株)	ポリブタジエン ポリスルホン製、0.2 μm
JMS 輸液セット	JY-PFC341F7	(株)JMS	ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル ポリエーテルスルホン製、0.2 μm
大型輸液フィル ター*1	TPN822A	東レ・メデ イカル (株)	ポリブタジエン*1 ポリエーテルスルホン・PVDF*2 製、 0.22 μm

*1: フィルター単体のため、テルフェュージョン輸液セット(バッグ側)及びシュアプラグ AD 延長チューブを連結する。

*2: ポリビニリデンジフロライド

3) 試験方法

アザシチジン注射用 100mg に注射用水 10 mL を加えて溶解した。溶解液から 10mL(アザシチジン 100mg 相当)を抜き取り、乳酸リンゲル液又は生理食塩液が 100mL 入ったバッグに入れて希釈し、10 mL/分程度の速度で各輸液ラインを通過させた。バッグ中、通過直後、5 分後及び 10 分後に排出された液を HPLC にて分析し、その輸液ラインにおける残存率を求めた。

4) 試験結果

乳酸リンゲル液における試験結果を表 1、生理食塩液における試験結果を表 2 に示す。すべての条件において、通過直後は残存率 100%を維持したが、経時的にわずかな残存率の低下がみられた。また、輸液ライン間の差はみられなかった。考察及び結論

通過直後に残存率の低下がみられなかったことから、アザシチジンの輸液ライン(チューブ及びフィルター)への吸着はないと判断した。

また、アザシチジンが輸液中で分解しやすい薬物であることを考慮すると、今回の試験で残存率がわずかに低下した理由は分解であると考えられる。

(「IV. 製剤に関する項目」参照)

これらのことから、本試験で使用した輸液ラインにおいて、アザシチジン注射用を乳酸リンゲル液または生理食塩液にて希釈した液は、用法に従った点滴静注(10 分間)を問題なく行えると判断した。

表1 輸液ライン通過後の残存率(輸液：乳酸リンゲル液 100 mL)

輸液ライン (フィルター材質, 孔径) [メーカー]	残存率 (%)		
	通過直後	5 分後	10 分後
シュアプラグ AD 輸液セット (ポリスルホン製、0.2 μm) [テルモ]	100.0	99.8	99.7
JMS 輸液セット (ポリエーテルスルホン製、0.2 μm) [JMS]	100.2	100.3	99.7
大型輸液フィルター (ポリエーテルスルホン・PVDF 製、0.22 μm) [東レ・メディカル]	100.2	100.1	99.7

表2 輸液ライン通過後の残存率(輸液：生理食塩液 100 mL)

輸液ライン (チューブ材質, フィルター材質, 孔径) [メーカー]	残存率 (%)		
	通過直後	5 分後	10 分後
シュアプラグ AD 輸液セット (ポリスルホン製、0.2 μm) [テルモ]	100.1	99.5	98.8
JMS 輸液セット (ポリエーテルスルホン製、0.2 μm) [JMS]	99.6	99.1	98.4
大型輸液フィルター (ポリエーテルスルホン・PVDF 製、0.22 μm) [東レ・メディカル]	99.8	99.4	98.6

(3) 閉鎖式デバイスの適合性¹⁰⁾

アザシチジン注射用 100mg、150mg 「オーハラ」 の閉鎖式デバイスとの適合性について下記の項目を調査した結果、今回確認した全ての使用デバイスにおいて問題となるものはなかった。また、バイアル内液の採取についても問題はなかった。

評価項目

- 1) 装着性能：設計仕様(バイアル口外径とデバイスの対象径)、安定感(回転、グラつき、デバイスの浮き上がり)、装着強度(デバイスの外れ)
- 2) 視認性能(外観)：傾き(デバイス)、干渉(バイアル、ラベル)、装着確認(視覚：爪の位置)
- 3) 操作性能：装着性、ゴム栓
- 4) 曝露対策：液漏れ、通液性

閉鎖式デバイス	アザシチジン 100mg「オーハラ」	アザシチジン 150mg「オーハラ」
ファシール(P-21J)	適	適
エクアシールド(VA-20)	適	適
ケモセーフロック(KL-VA202)	適	適
ケモセーフロック(KL-VA002)	適	適
ネオシールドマルチスパイク PB (JV-2NSMSPB)	適	適
ネオシールドマルチスパイク (JV-NSMS)	適	適
ネオシールドトランスファー (JV-NSMTF)	適	適

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]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはアザシチジンとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

(2) 用法及び用量の設定根拠・経緯

該当資料なし

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 ② 14 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	
	② 14日以内に回復 ^{注)} しない場合、下表に従う	
	骨髄細胞密度	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過、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

〈骨髄異形成症候群〉

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。

〈急性骨髄性白血病〉

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈骨髄異形成症候群〉

国内臨床第I/II相試験

本剤 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 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た。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性(主要評価項目：血液学的改善)を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の成績(最良総合効果)を下表に示す¹⁾。

試験対象患者^{注1)} :

- FAB分類によるMDS(RA、RARS、RAEB、RAEB-T)
- RA及びRARSの場合、ヘモグロビン<10g/dLかつ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、1つ以上該当
- RAEB-Tの場合、二次性(治療関連)MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例 (n=53)	IPSS分類 ^{注2)}			
		Low (n=0)	Int-1 ^{注3)} (n=23)	Int-2 ^{注4)} (n=15)	High (n=15)
寛解 (CR+PR+marrowCR)	28.3% (15/53)	-	21.7 (5/23)	33.3 (5/15)	33.3 (5/15)
完全寛解(CR)	15.1% (8/53)	-	17.4 (4/23)	13.3 (2/15)	13.3 (2/15)
部分寛解(PR)	0% (0/53)	-	0 (0/23)	0 (0/15)	0 (0/15)
骨髄寛解 (marrowCR)	13.2% (7/53)	-	4.3 (1/23)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)
血液学的改善	54.9% (28/51)	-	60.9 (14/23)	46.2 (6/13)	53.3 (8/15)
赤血球系改善	45.7% (21/46)	-	47.6 (10/21)	41.7 (5/12)	46.2 (6/13)
血小板系改善	66.7% (22/33)	-	62.5 (10/16)	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)
好中球系改善	48.3% (14/29)	-	30.0 (3/10)	55.6 (5/9)	60.0 (6/10)

IWG2006(国際ワーキンググループ2006)判定基準による判定

副作用は、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%)、けん怠感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。[5.参照]

注1)RA: 不応性貧血、RARS: 鉄芽球性不応性貧血、RAEB: 芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T: 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML: 慢性骨髄単球性白血病

注2)国際予後スコアリングシステム

注3)Intermediate-1

注4)Intermediate-2

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈骨髄異形成症候群〉

外国第Ⅲ相比較試験 (AZA-001 試験)

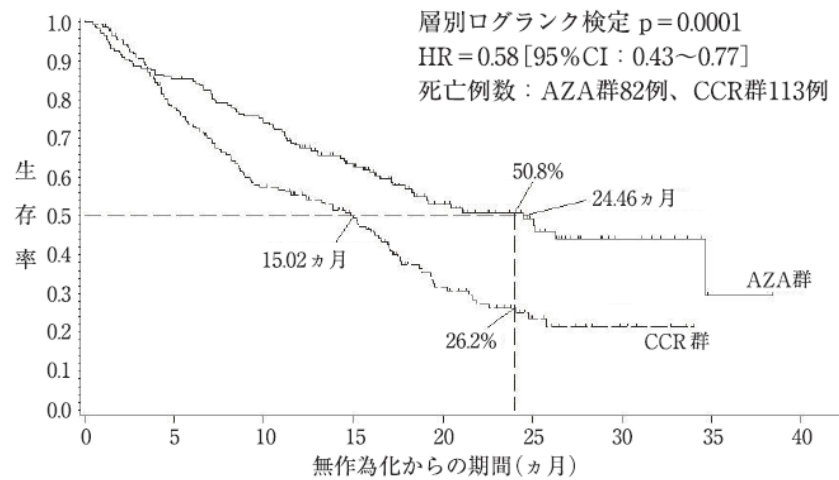
本剤は単独で 75mg/m²を 1日1回7日間(28日毎)皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。

358例がAZA(本剤)群179例、CCR^{注5)}(通常治療)群179例に割り付けられた。

試験対象患者^{注1)}：

- ・ IPSS で Int-2 又は High かつ FAB 分類で RAEB 又は RAEB-T
- ・ IPSS で Int-2 又は High かつ以下の基準に該当する modified CMML
末梢血単球数 > 1 × 10⁹/L、白血球数 < 13 × 10⁹/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球 10~29%
- ・ 造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
- ・ 二次性(治療関連)MDS は対象外

主要評価項目である生存期間(中央値)は、CCR 群 15.02 カ月に対し、AZA 群 24.46 カ月であり、9.44 カ月の差が認められた(層別ログランク検定、p=0.0001)¹²⁾



イベント発生の可能性がある症例数

AZA:179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR:179	132	95	69	32	14	5	0	0

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

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線

	治療群	全例	IPSS 分類 ^{注2)}	
			Int-2 ^{注4)}	High
生存期間 [カ月](例数)	AZA	24.46 (179)	34.7 (76)	19.2 (82)
	CCR	15.02 (179)	16.9 (70)	14.5 (85)

副作用は、175 例中 169 例(96.6%)に認められた。主な副作用は、血小板減少症 90 例(51.4%)、好中球減少症 83 例(47.4%)、注射部位紅斑 73 例(41.7%)、悪心 71 例(40.6%)、貧血 55 例(31.4%)であった。[5. 参照]

注 1) RA：不応性貧血、RARS：鉄芽球性不応性貧血、RAEB：芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T：移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML：慢性骨髄単球性白血病

注 2) 国際予後スコアリングシステム

注 4) Intermediate-2

注 5) CCR(conventional care regimen)：支持療法単独 105 例/少量シタラビン 49 例/シタラビン+アントラサイクリン 25 例

〈急性骨髄性白血病〉

① 国内第Ⅱ相比較試験(NS17A-P2 試験)

65 歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病(AML)に対し、本剤 75mg/m²を 1 日 1 回 7 日間(28 日毎)皮下投与又は点滴静注した。

主解析対象を予後不良集団(FASU)^{注6)}とし、該当する 28 例が AZA(本剤)群 14 例、CCR^{注7)}(通常治療)群 14 例に割り付けられた。また、予後不良集団以外の未治療 AML においては、全例(16 例)に本剤を投与した。

主要評価項目である全生存期間(中央値)は、主解析対象とされた予後不良集団(FASU)(本剤群 14 例、CCR 群 14 例)において、CCR 群 8.8 カ月(95%信頼区間：1.2 カ月～NA)に対し、AZA 群 9.6 カ月(95%信頼区間：4.9～18.7 カ月)であり、事前に設定した達成基準^{注8)}を満たさなかった(ハザード比：1.04、95%信頼区間：0.43～2.56、ログランク検定、p=0.9250)^{注9)}。

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通りであった。

治療群	全体		IC 不適応 ^{注10)}	
	AZA	CCR	AZA	CCR
例数	14	12	11	9
中央値(月)	9.6	5.3	12.3	5.6
ハザード比 [95%信頼区間]	0.82 [0.33, 2.03]		0.71 [0.25, 2.05]	
p 値 ^{注11)}	0.664		0.529	

副作用は、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。[5. 参照]

注 6) 予後不良集団：以下のいずれかに該当する AML

- ・ WHO 分類による骨髄異形成関連変化を伴う AML
- ・ NCCN ガイドラインによる予後不良の細胞遺伝学的異常を有する AML

注 7) CCR(conventional care regimen) : 支持療法単独 1 例/少量シタラビン 10 例/シタラビン+アントラサイクリン 3 例

注 8) 達成基準は、本薬群の CCR 群に対するハザード比が 1 未満であることとされた

注 9) データカットオフ日 : 2020 年 4 月 24 日

注 10) 強力な寛解導入療法の適応とならない患者

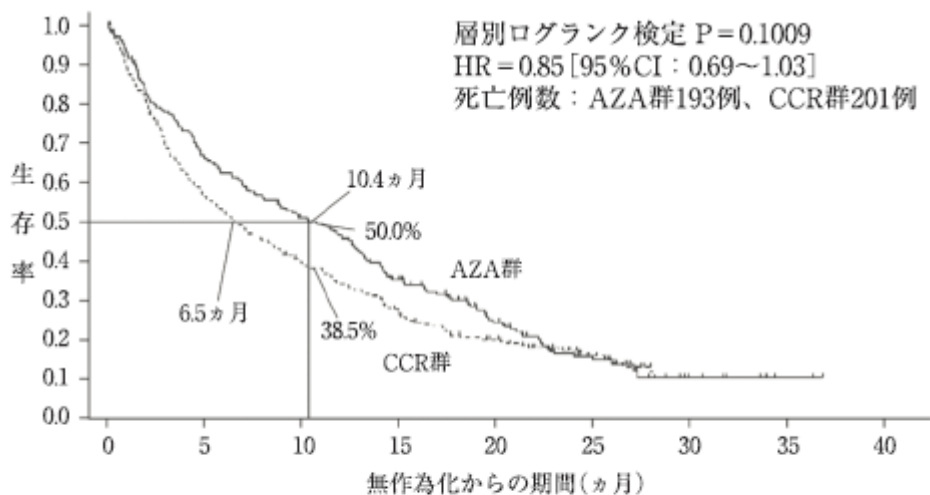
注 11) ログランク検定

② 外国第Ⅲ相比較試験(AZA-AML-001 試験)

65 歳以上で造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML に対し、本剤 75mg/m²を 1 日 1 回 7 日間(28 日毎)皮下投与した。488 例が AZA(本剤)群 241 例、CCR^{注12)}(通常治療)群 247 例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間(中央値)は、CCR 群 6.5 ヶ月(95%信頼区間 : 5.0~8.6 ヶ月)に対し、AZA 群 10.4 ヶ月(95%信頼区間 : 8.0~12.7 ヶ月)であり(ハザード比 : 0.85、95%信頼区間 : 0.69~1.03、層別ログランク検定、p=0.1009)、AZA 群は CCR 群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった¹³⁾、注13)。

なお、強力な寛解導入療法の適応とならない患者集団(本剤群 198 例、CCR 群 203 例)における全生存期間(中央値)は、CCR 群 5.7 ヶ月(95%信頼区間 : 4.3~7.1 ヶ月)に対し、AZA 群 9.9 ヶ月(95%信頼区間 : 7.0~12.6 ヶ月)であった(ハザード比 : 0.84、95%信頼区間 : 0.68~1.05、ログランク検定、p=0.1220)。



イベント発生の可能性がある症例数

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

AZA-AML-001試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

副作用は、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。

[5. 参照]

注 12) CCR(conventional care regimen) : 支持療法単独 45 例/少量シタラビン 158 例/シタラビン+アントラサイクリン 44 例

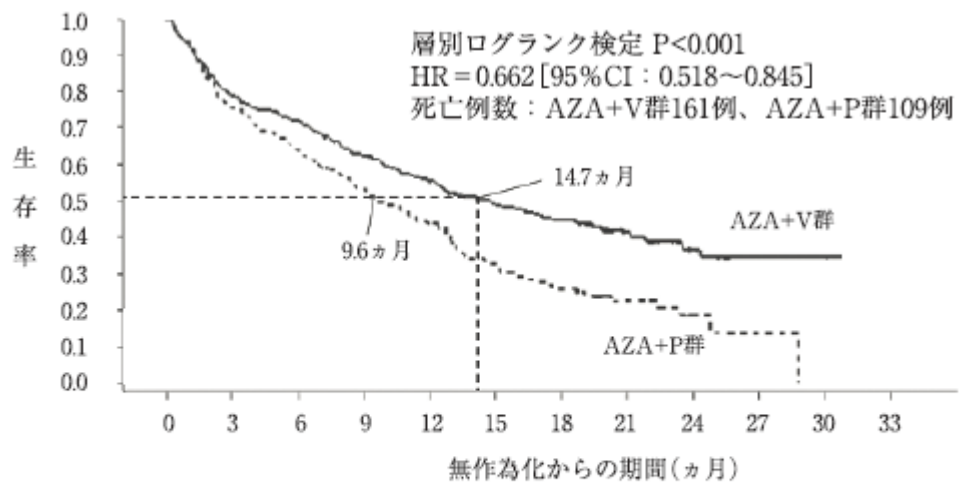
注13) データカットオフ日：2014年1月22日

③ 国際共同第Ⅲ相比較試験 (Viale-A [M15-656] 試験)

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対し、ベネトクラクスとの併用 (AZA+V 群) 又はプラセボとの併用 (AZA+P 群) で、本剤 75mg/m² を 1 日 1 回 7 日間 (28 日毎) 皮下投与又は静脈内投与した。ベネトクラクス及びプラセボは、第 1、2 及び 3 日目それぞれベネトクラクス 100、200 及び 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与した後、ベネトクラクス 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回継続投与した。

433 例 (日本人患者 37 例を含む) が AZA+V 群 287 例、AZA+P 群 146 例に割り付けられた。

主要評価項目である全生存期間 (中央値) は、AZA+P 群 9.6 ヶ月 (95%信頼区間：7.4~12.7 ヶ月) に対し、AZA+V 群 14.7 ヶ月 (95%信頼区間：11.9~18.7 ヶ月) であり (ハザード比：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¹⁴⁾、^{注14)}。もう 1 つの主要評価項目である治験責任医師判定の複合的完全寛解 (完全寛解 [CR] + 血球数回復が不完全な完全寛解 [CRi]) 率は、AZA+P 群 25.3% (20/79 例、95%信頼区間：16.2~36.4%) に対し、AZA+V 群で 65.3% (96/147 例、95%信頼区間：57.0~73.0%) であり (Cochran-Mantel-Haenszel 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^{注15)}。



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

Viale-A試験の全生存期間のカプランマイヤー曲線

副作用は、本剤が投与された 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^{注14)}。[5. 参照]

注14) データカットオフ日：2020年1月4日

注15) データカットオフ日：2018年10月1日

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アザシチジンは DNA 及び RNA に取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す¹⁵⁾。なお、MDS では、がん抑制遺伝子プロモーター領域の DNA の高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており¹⁶⁾、DNA に取り込まれたアザシチジンは、DNA のメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

細胞増殖抑制作用

- 1) アザシチジンは、*in vitro* 試験において MDS から急性骨髄性白血病に移行した患者由来の SKM-1 細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁸⁾。
- 2) アザシチジンは、SKM-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁸⁾。

(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) 血中濃度

日本人MDS患者 (n=9) にアザシチジン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¹⁹⁾。薬物動態パラメータは下表の通り。

薬物動態パラメータ

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

平均値±S. D. (n=9)

注1) 幾何平均 括弧内は90%信頼区間 (n=8)

点滴静注後の平均分布容積は76±26Lで、全身クリアランスは147±47L/hであった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは167±49L/hであった²⁰⁾ (外国人データ)。

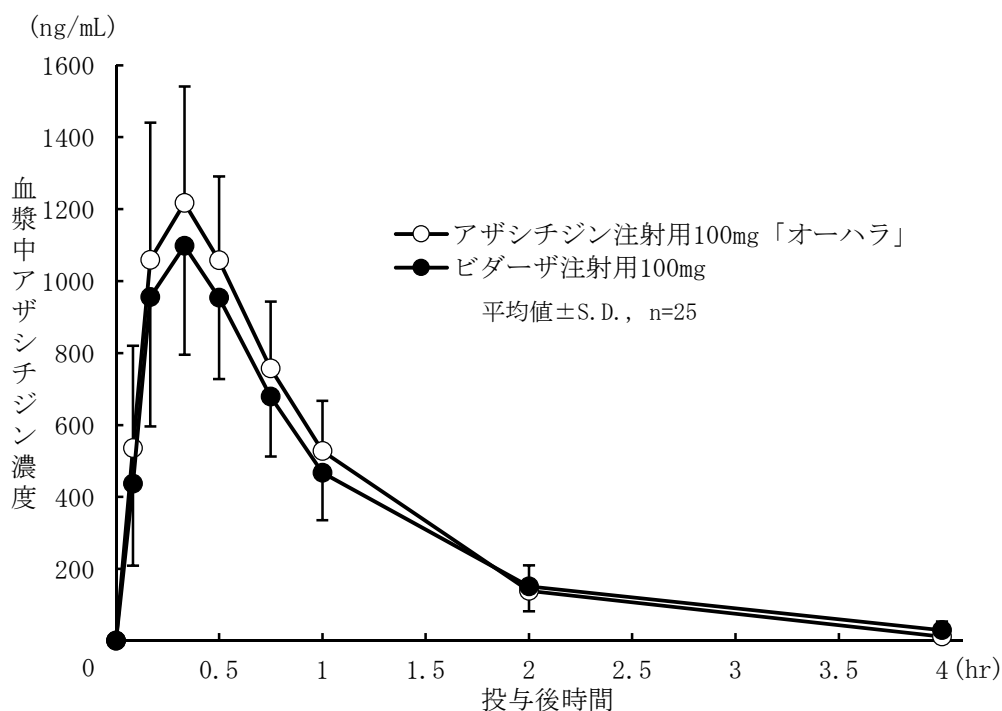
2) 生物学的同等性試験

アザシチジン注射用100mg「オーハラ」とビダーザ注射用100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1バイアル (アザシチジンとして100mg) 日本人MDS患者に単回皮下投与して血漿中未変化体濃度 (アザシチジン濃度) を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²¹⁾。

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→4} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」	25	1,340 ±285.7	1,254 ±338.4	0.340 ±0.102	0.5300 ±0.09840
ビダーザ注射用100mg	25	1,255 ±272.7	1,135 ±308.0	0.337 ±0.137	0.7124 ±0.1876

(平均値±S. D.)



血漿中アザシチジン濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数²¹⁾

健康成人男子単回投与

投与量	100mg (n=25)
K_{el} (hr^{-1})	1.350 ± 0.2426

(Mean \pm S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

動物実験(マウス及びラット)で、ヒト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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(6)妊婦」の項を参照）

(3) 乳汁への移行性

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生するおそれがある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(7)授乳婦」の項を参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

¹⁴C-アザシチジン(0.1、1又は10 μ g/mL)の血球移行率は30.4～33.2%であった²²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-アザシチジン(0.1、1又は10 μ g/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²³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アザシチジンは、自然加水分解によって代謝されることが考えられており、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及びグアニルリボシルウレア、並びにその脱アミノ体であるホルミルアミジノリボフラノシルビウレット及びリボフラノシルビウレットの生成が確認された。また、アザシチジンは、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されることが考えられている²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種, 寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、アザシチジンは 100 μ mol/L (臨床における皮下投与及び点滴静注後の C_{max} のそれぞれ 22 倍及び 6 倍) で、CYP1A2 及び CYP2E1 をそれぞれ 19.4% 及び 27.1% 阻害したが、アザシチジンが臨床において P450 に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた^{25, 26)}。

(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ことが考えられている。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% 未満であったと報告されている^{27, 28)} (外国人データ)。

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²⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

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)にアザシチジン 75mg/m²を 1 日 1 回 5 日間^{注2)}皮下投与したときの 1 日目と 5 日目の C_{max} 及び AUC 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 倍及び 1.7 倍、5 日目は 1.1 倍及び 1.4 倍であった³⁰⁾(外国人データ)。[9.2 参照]

注2) 承認用量は、75mg/m²を 1 日 1 回 7 日間投与である。

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。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 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. 治療に関する項目 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]

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]

(2) 腎機能障害患者

9.2 肝機能障害患者

[16.6.1 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。

(4) 生殖能を有する患者

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]

(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]

(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。

(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。

(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。

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

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。

<p>11.2 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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]</p>

(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、带状疱疹、歯周炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、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、気管支肺アスペルギルス症、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	高リン酸塩血症、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

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
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、齲齒、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、皮膚腫瘤、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

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、発熱	疲労、けん怠感、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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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が望ましい。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 100mg 製剤は 4mL、150mg 製剤は 6mL の注射用水を注入し、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 100mg 製剤は 10mL、150mg 製剤は 15mL の注射用水を注入し、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]

14. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく注意

該当資料なし

(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]

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」参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原生試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アザシチジン 劇薬

2. 有効期間

アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」：3年^{※1}

アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」：3年^{※2}

※1 アザシチジン注射用 100mg 「オーハラ」

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された³⁾。

※2 アザシチジン注射用 150mg 「オーハラ」

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、24 ヶ月)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号)に基づき、長期保存試験データがカバーする 24 ヶ月を超えて 12 ヶ月の外挿が可能であることから、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された^{2,3)}。

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

- ・患者向け医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・その他の患者向け資材：有り

「治療日誌 アザシチジン注射用「オーハラ」による治療を受けられる患者さまへ」(大原薬品工業株式会社ホームページ(<https://www.ohara-ch.co.jp>)に掲載)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ビダーザ[®]注射用 100mg

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

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

1) アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」

履歴	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
製造販売承認	2022年2月15日	30400AMX133000	2022年6月17日	2022年8月8日

2) アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」

履歴	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
製造販売承認	2022年2月15日	30400AMX134000	2022年6月17日	2022年8月8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

追加年月日

2022年 6月 1日

追加内容

【効能・効果】

急性骨髄性白血病

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

該当しない

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
アザシチジン注射用 100mg「オーハラ」	129148301	4291419D1042	622914801
アザシチジン注射用 150mg「オーハラ」	129149001	4291419D2030	622914901

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性（2021年）
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：25°C/60%RHにおける安定性に関する資料（24箇月中間報告-2）（2021年）
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：40°C/75%RHにおける安定性に関する資料（2021年）
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：50°Cにおける安定性に関する資料（2021年）
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：光における安定性に関する資料（2021年）
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶解後安定性に関する資料（2022年）
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：希釈後安定性に関する資料（2022年）
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料：製剤学的同等性試験（2021年）
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料：フィルター通過性試験（2022年）
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料：閉鎖式デバイス適合性の確認結果（2022年）
- 11) Uchida T, *et al.* : *Cancer Sci.* 2011;102:1680-1686
- 12) 骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験(AZA-001試験)(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.1)
- 13) Dombret H, *et al.* : *Blood.* 2015;126:291-299
- 14) DiNardo CD, *et al.* : *N engl J Med.* 2020;383:617-629
- 15) Hollenbach PW, *et al.* : *PLoS ONE.* 2010;5:e9001
- 16) Hofmann WK, *et al.* : *Leuk Res.* 2006;30:1347-1353
- 17) Khan R, *et al.* : *Exp Hematol.* 2006;34:35-43
- 18) Kimura S, *et al.* : *Anticancer Res.* 2012;32:795-798
- 19) 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(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.1.2.2)
- 20) 海外の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(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.1.2.1)
- 21) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（2021年）
- 22) *in vitro* ヒト血球移行率(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.4.4.5)
- 23) *in vitro* ヒト血清タンパク結合率(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2)
- 24) Daher GC, *et al.* : *Pharmacol Ther.* 1990;48:189-222
- 25) *in vitro* 代謝試験(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 26) *in vitro* 代謝試験(ビダーザ注射用：2011年1月21日承認、審査報告書)
- 27) Troetel WM, *et al.* : *Cancer Chemother Rep.* 1972;56:405-411
- 28) Israili ZH, *et al.* : *Cancer Res.* 1976;36:1453-1461

- 29) 雄性ラットに静脈内投与又は皮下投与した後の尿及び糞中排泄率(ビダーザ
注射用：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.6.3)
- 30) Laille E, *et al.* : Pharmacotherapy. 2014;34:440-451

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。
尚、アザシチジン製剤としては海外で販売されている。

(2022年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

付表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○ ¹⁾	○

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。