

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「サワイ」

AZACITIDINE for Injection [SAWAI]

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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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て、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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	27
1. 販売名	3	8. 副作用	27
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	29
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	30
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	31
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	31
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	32
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	32
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	32
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	32
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	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	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	33
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	33
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	33
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	33
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	33
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	34
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	34
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	34
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	35
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	35
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	35
VI. 薬効薬理に関する項目	19	XIII. 備考	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	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	36
2. 薬理作用	19	2. その他の関連資料	36
VII. 薬物動態に関する項目	20		
1. 血中濃度の推移	20		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		
9. 透析等による除去率	24		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アザシチジン注射用100mg「サワイ」は、アザシチジンを含有する骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病治療剤である。

アザシチジンが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。¹⁾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²⁾、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。³⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2022年2月
上市	2022年6月

2022年5月に「急性骨髄性白血病」の効能又は効果が追加承認された。(X. -9. 参照)

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」の効能又は効果を有する。(V. -1. 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。¹⁾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²⁾、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。³⁾ (VI. -2. 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。(VII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

1)標準品と生物学的・製剤学的に同等で、医療従事者の安全性・利便性を考慮した製剤である。

- 骨髄異形成症候群の患者さんで皮下投与における標準品との同等性を確認している。

(VII. -1. -2) 参照)

- 被曝防止・破瓶防止・破損時の薬剤飛散防止のため、バイアルにプロテクター及びシュリンク包装を採用している。

I. 概要に関する項目

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

(2022年9月2日時点)

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「サワイ」

2) 洋名

AZACITIDINE for Injection [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

アザシチジン(JAN)

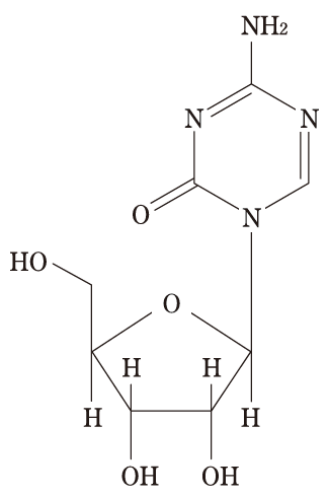
2) 洋名(命名法)

Azacitidine(JAN、INN)

3) ステム(stem)

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

3. 構造式又は示性式



II. 名称に関する項目

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(1*H*)-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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～灰白色の粉末である。
- 2) 溶解性
 ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、アセトン又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
 室温90%RHで吸湿性を示さない。
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 融点：227.28～228.54℃(分解点)
- 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
 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$ ：+34.0～+44.0°
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
 該当資料なし
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) 液体クロマトグラフィー
- 3) 粉末X線回析測定法
- <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

凍結乾燥品(用時懸濁又は溶解して用いる注射剤)

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

pH : 5.5~8.0(懸濁液^{注1)})

pH : 5.5~8.0(溶解液^{注2)})

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

5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分 [1バイアル中]	アザシチジン 100mg
添加剤 [1バイアル中]	D-マンニトール 100mg

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

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……………
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性……………

加速試験⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短時間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH 倒立で実施し、6ヵ月のみ倒立及び正立で実施する
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/紙箱
ロット番号	①EH20002、②EH20003、③EH20004

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

		イニシャル			6ヵ月後					
					倒立			正立		
ロット番号		①	②	③	①	②	③	①	②	③
試験項目	性状	白色の粉末			白色のケーキ状の塊			白色のケーキ状の塊		
	確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	(1)色	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	(2)溶状(溶解液)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	(3)溶状(懸濁液)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	(4)類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	(5)類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は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。

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

懸濁後の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤 1 バイアルに注射用水 4 mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁する。この懸濁液を下記条件で保存する。保存した懸濁液について以下の試験を実施する。

試験検体及び試験条件

保存条件	①冷蔵 2℃～8℃ ②室温/成り行き湿度、室内散光下
ロット番号	EH20003
懸濁用液	注射用水 大塚蒸留水(ロット番号: 0I97)
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)
試験回数	1回

結果

①冷蔵保存

試験項目	測定時点			
	懸濁直後	4時間後	8時間後	10時間後
性状	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
純度試験(類縁物質)	規格内	規格内 [†]	規格内 [†]	規格内
浸透圧比	0.5	—	—	0.5
pH測定	6.5	6.6	6.7	6.6
定量試験 [*]	100.0	規格内 99.1	規格内 98.5	規格内 98.5

②室温保存

試験項目	測定時点			
	懸濁直後	30分後	60分後	90分後
性状	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液	白色の懸濁液
純度試験(類縁物質)	規格内	規格内 [†]	規格内 [†]	規格内
浸透圧比	0.5	—	—	0.6
pH測定	6.5	6.6	6.7	6.7
定量試験 [*]	100.0	規格内 99.2	規格内 97.5	規格内 96.3

※：懸濁直後を100としたときの含有率(%)

—：実施無し

†：純度試験(4)のみ実施

注) 純度試験(類縁物質)は、純度試験(4)(5)の結果を記載

溶解後の安定性試験⁶⁾

目的

本製剤の溶解後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤 1 バイアルに注射用水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。この溶解液全量を生理食塩液50mL又は乳酸リンゲル液50mLと混合したものを下記条件で保存する。保存した溶解液について以下の試験を実施する。

試験検体及び試験条件

保存条件	室温/成り行き湿度、室内散光下		
ロット番号	EH20003		
溶解用液	注射用水	大塚蒸留水(ロット番号: 0J96N、0I97* ¹)	
	生理食塩液	大塚生食注(ロット番号: 1C00S、0B88* ¹ 、1I89S* ²)	
	乳酸リンゲル液	ラクトリンゲル液"フソー"(ロット番号: 19D25C、21F07C* ²)	
試験回数	1回		

* 1 : 純度試験(類縁物質)に使用、* 2 : 定量試験に使用

結果

①生理食塩液 : 50mL

試験項目	測定時点				
	溶解直後	30分後	60分後	90分後	
性状	液は無色澄明	液は無色澄明	液は無色澄明	液は無色澄明	
純度試験(類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格外 [†]	
浸透圧比	0.9	—	—	0.9	
pH測定	6.4	6.4	6.5	6.5	
定量試験	残存率(%)	100.0	96.4	93.2	90.5
	実測値(%)	97.5	94.0	90.9	88.2

②乳酸リンゲル液 : 50mL

試験項目	測定時点				
	溶解直後	30分後	60分後	90分後	
性状	液は無色澄明	液は無色澄明	液は無色澄明	液は無色澄明	
純度試験(類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内	
浸透圧比	0.8	—	—	0.8	
pH測定	6.6	6.6	6.5	6.5	
定量試験	残存率(%)	100.0	97.3	94.9	93.5
	実測値(%)	96.4	93.8	91.5	90.1

— : 実施無し

† : 純度試験(4)のみ規格外

注) 純度試験(類縁物質)は、純度試験(4)(5)を実施し、承認規格の判定基準による判定結果を記載した。

VIII. -11. 参照

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(本剤の分解を促進する可能性がある)。

IV. 製剤に関する項目

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
該当資料なし

2) 包装

22. 包装 1 バイアル

3) 予備容量
バイアル容量：約51mL

4) 容器の材質
瓶：無色のガラス
キャップ：アルミニウム
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
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量

通常、成人にはアザシチジンとして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。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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 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

V. 治療に関する項目

(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	
	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

<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

アザシチジン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

<骨髄異形成症候群>

17.1.1 国内第 I / II 相試験

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⁷⁾。

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、一つ以上該当
- ・ 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%)、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。[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

V. 治療に関する項目

17.1.2 外国第Ⅲ相比較試験(AZA-001試験)

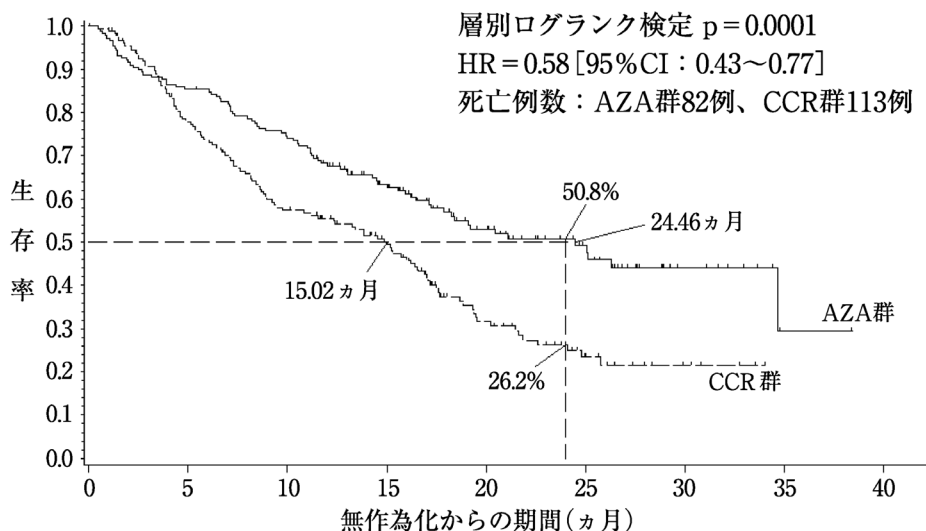
本剤は単独で75mg/m²を1日1回7日間(28日毎)皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。

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、骨髓所見で一系統以上の異形成、骨髓芽球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ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた(層別ログランク検定、p=0.0001)⁸⁾。



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 [ヵ月](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: 慢性骨髓単球性白血病

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>

17.1.3 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ヵ月(95%信頼区間:1.2ヵ月~NA)に対し、AZA群9.6ヵ月(95%信頼区間:4.9~18.7ヵ月)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とおりであった。

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

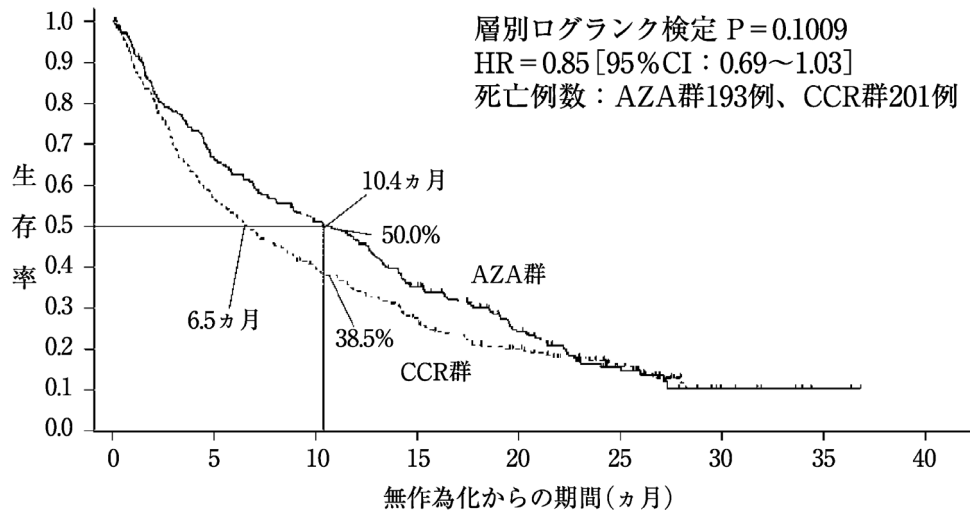
V. 治療に関する項目

17.1.4 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ヵ月(95%信頼区間:5.0~8.6ヵ月)に対し、AZA群10.4ヵ月(95%信頼区間:8.0~12.7ヵ月)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⁹⁾、^{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ヵ月(95%信頼区間:4.3~7.1ヵ月)に対し、AZA群9.9ヵ月(95%信頼区間:7.0~12.6ヵ月)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]

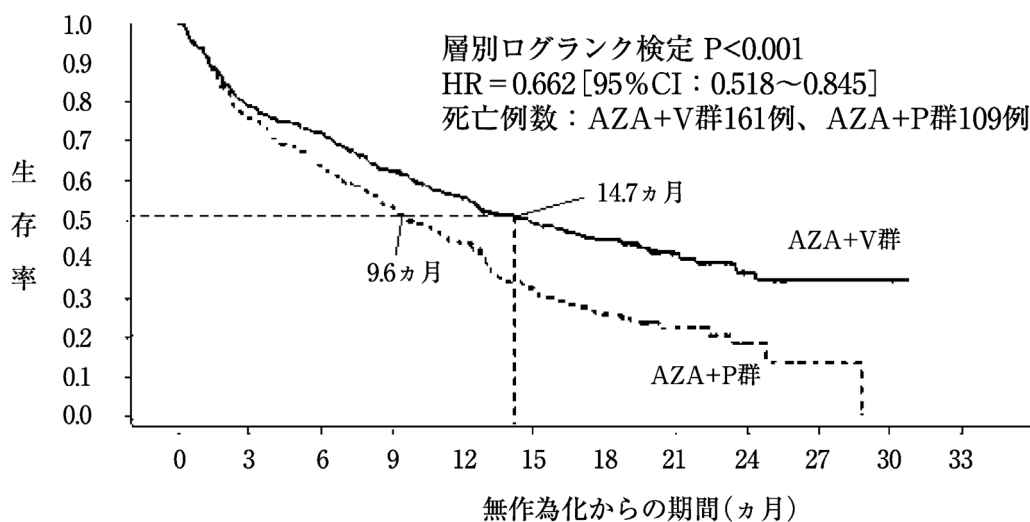
注12) CCR (conventional care regimen) : 支持療法単独45例/少量シタラビン158例/シタラビン+アントラサイクリン44例

注13) データカットオフ日: 2014年1月22日

17.1.5 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日目に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ヵ月 (95%信頼区間: 7.4~12.7ヵ月) に対し、AZA+V群14.7ヵ月 (95%信頼区間: 11.9~18.7ヵ月) 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¹⁰⁾、^{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

V. 治療に関する項目

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

該当しない

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

タンパク質合成阻害作用(RNAへの取り込みによる殺細胞作用):アザシチジン以外の化合物はない¹¹⁾

2. 薬理作用

アザシチジンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 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¹⁾。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²⁾、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³⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 細胞増殖抑制作用

18.2.1 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¹²⁾。

18.2.2 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¹²⁾。

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

アザシチジン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

16.1 血中濃度

16.1.1 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¹³⁾。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±標準偏差(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¹⁴⁾(外国人データ)。

<生物学的同等性試験>¹⁵⁾

目的

アザシチジン注射用100mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、骨髄異形成症候群(MDS)患者を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、アザシチジン注射用100mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1バイアル(アザシチジンとして100mg)MDS患者に単回皮下投与し、血漿中アザシチジン濃度を測定する。

採血時点	0、0.08、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4 hr
休薬期間	24時間以上
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アザシチジン注射用100mg「サワイ」(ロット番号:EH20002)
標準製剤	ビダーザ注射用100mg(ロット番号:114301BX)

評価

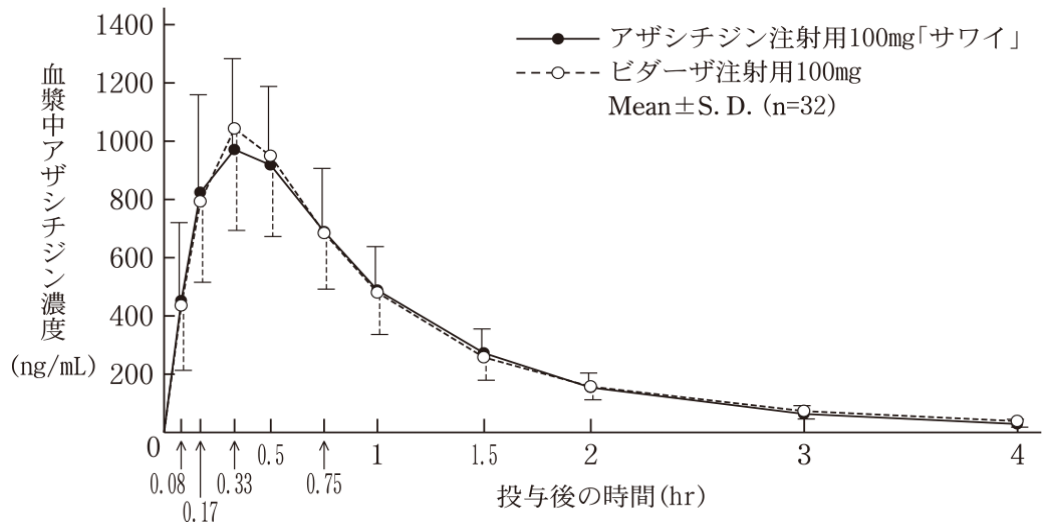
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1バイアル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-4hr} (ng・hr/mL)
アザシチジン注射用100mg 「サワイ」	1033±303	0.4±0.1	0.8±0.3	1179±281
ビダーザ注射用100mg	1082±337	0.4±0.1	1.0±0.4	1198±266

(Mean±S.D., n=32)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-4hr}	log (0.98)	log (0.95) ~ log (1.01)
Cmax	log (0.95)	log (0.88) ~ log (1.02)

血漿中濃度ならびにAUC_t、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、Cmax) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 吸収速度定数

該当しない

3) 消失速度定数

アザシチジン注射用100mg「サワイ」をMDS患者に1バイアル(アザシチジンとして100mg)単回皮下投与した場合の消失速度定数¹⁵⁾

$0.954 \pm 0.314 \text{hr}^{-1}$

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

該当しない

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

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]

3) 乳汁への移行性

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。

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

16.3 分布

血球移行率は30.4～33.2%であった¹⁶⁾。

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

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¹⁷⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

アザシチジンは、自然加水分解によって代謝されると考えられており、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と考えられている。

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^{18~20)}。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

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

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

16.5 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。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^{21,22)}(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²³⁾。

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

16.6.1 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²⁴⁾(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. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

[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

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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
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	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
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、アレルギー一性皮膚炎	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、蕁麻疹、湿疹、皮膚欠乏性湿疹、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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

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]

IX. 非臨床試験に関する項目

アザシチジンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報 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]

 - 4) がん原性試験

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。
--
 - 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

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品*
有効成分	劇薬

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける骨髄異形成症候群の患者さんへ
(XIII. -2. 参照)
- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける急性骨髄性白血病の患者さんへ
(XIII. -2. 参照)
- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける患者さんへ—治療日誌—(XIII. -2. 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ビダーザ注射用100mg

同効薬：タンパク質合成阻害作用(RNAへの取り込みによる殺細胞作用)：

アザシチジン以外の化合物はない¹¹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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……………

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00135000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17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……………

承認年月日：2022年5月11日

効能・効果内容：「急性骨髄性白血病」の効能又は効果を追加した。

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. 投薬期間制限に関する情報……………

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード……………

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
アザシチジン注射用 100mg「サワイ」	4291419D1050	4291419D1050	129120901	622912001

14. 保険給付上の注意……………

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献……………
- 1) Hollenbach, P. W. et al. : PLoS ONE, 2010 ; **5** : e9001
 - 2) Hofmann, W. K. et al. : Leuk. Res. , 2006 ; **30** : 1347-1353
 - 3) Khan, R. et al. : Exp. Hematol. , 2006 ; **34** : 35-43
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アザシチジン注射用100mg「サワイ」
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] アザシチジン注射用100mg「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[溶解後の安定性試験] アザシチジン注射用100mg「サワイ」
 - 7) Uchida, T. et al. : Cancer Sci. , 2011 ; **102** : 1680-1686
 - 8) 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)
 - 9) Dombret, H. et al. : Blood, 2015 ; **126** : 291-299
 - 10) DiNardo, C. D. et al. : N. Engl. J. Med. , 2020 ; **383** : 617-629
 - 11) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/9/2 アクセス)
 - 12) Kimura, S. et al. : Anticancer Res. , 2012 ; **32** : 795-798
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同定性試験] アザシチジン注射用100mg「サワイ」
 - 16) *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)
 - 17) *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)
 - 18) Daher, G. C. et al. : Pharmacol. Ther. , 1990 ; **48** : 189-222
 - 19) *in vitro* 代謝試験①(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)
 - 20) *in vitro* 代謝試験②(ビダーザ注射用 : 2011年1月21日承認、審査報告書)
 - 21) Troetel, W. M. et al. : Cancer Chemother. Rep. , 1972 ; **56** : 405-411
 - 22) Israili, Z. H. et al. : Cancer Res. , 1976 ; **36** : 1453-1461
 - 23) 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)
 - 24) Laille, E. et al. : Pharmacotherapy, 2014 ; **34** : 440-451
2. その他の参考文献……………

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

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

該当しない

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

動画コンテンツ

- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の調製方法動画

URL (<https://med.sawai.co.jp/preview.php?prodid=4770>)

患者向け資材

- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける骨髄異形成症候群の患者さんへ
- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける急性骨髄性白血病の患者さんへ
- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」の治療を受ける患者さんへ-治療日誌-

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

医療関係者向け資材

- ・アザシチジン注射用100mg「サワイ」 適正使用ポケットガイド

