

○ 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤

薬価基準未収載

オヌレグ[®]錠 150mg
200mg

ONUREG[™] tablets

アザシチジン錠

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

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(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]

適正使用のお願い

オヌレグ®錠（一般名：アザシチジン/以下、本剤）は経口投与用に製剤化されたアザシチジンであり、デオキシリボ核酸メチルトランスフェラーゼ阻害作用を有するエピジェネティック作用剤です。アザシチジンはシチジン誘導体であり、デオキシリボ核酸とリボ核酸に取り込まれ、複数の作用機序を介して抗急性骨髄性白血病（AML）作用を示します¹⁾。

本ガイドでは、本剤による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与に際して注意すべき事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本ガイドをご熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

注：オヌレグは米国Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

1) 社内資料：薬理試験（承認時評価資料、CTD2.7.2.1）

CONTENTS

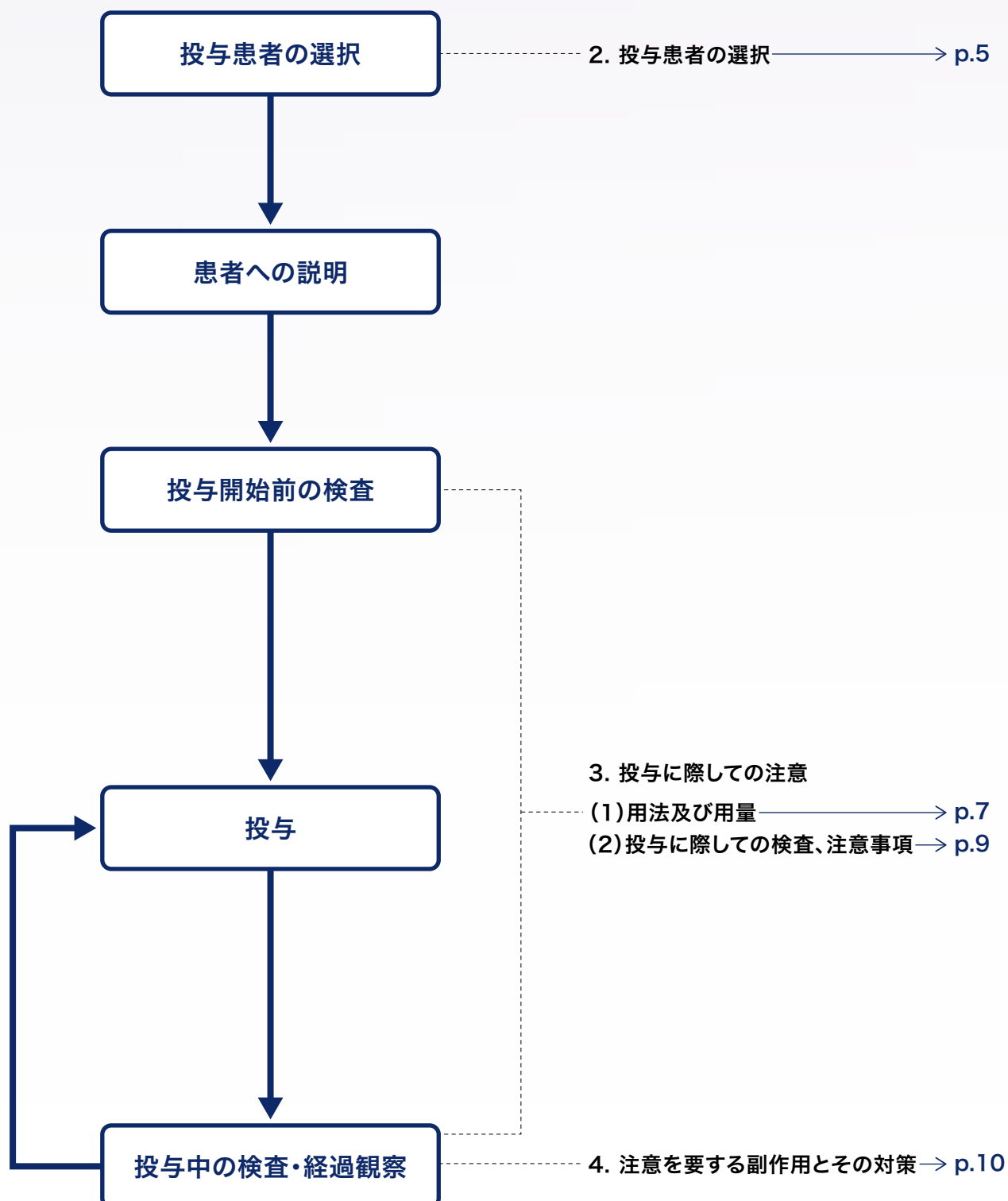
適正使用のお願い	2
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 投与患者の選択	
(1) 効能又は効果	5
(2) 禁忌	5
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	6
3. 投与に際しての注意	
(1) 用法及び用量	7
(2) 投与に際しての検査、注意事項	9
4. 注意を要する副作用とその対策	
(1) 骨髄抑制	10
(2) 感染症	11
(3) 出血	12
(4) 間質性肺疾患	13
(5) 心臓障害	14
(6) ショック・アナフィラキシー	15
(7) 肝機能障害	16
(8) 腎機能障害	17
(9) 低血圧	18
5. Q&A	19
別添	
1. 臨床試験における副作用発現状況	20
2. 試験概要	22

1. 適正使用のためのフロー

本剤は、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患者にのみ投与してください。本剤投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

<互換使用に関する注意>

本剤と注射用アザシチジンは曝露量、用法及び用量が異なるため、本剤を注射用アザシチジンの代替として使用しないでください。



2. 投与患者の選択

(1) 効能又は効果

4. 効能又は効果

急性骨髄性白血病における維持療法

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の背景、維持療法前の治療等について、「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、17.1.2参照]

【参考】

海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001 試験)¹⁾及び国内第Ⅱ相試験 (CA055005 試験)²⁾では、以下の患者を対象としていました。

●同種造血幹細胞移植 (HSCT) の適応とならない患者

●強力な寛解導入療法後 (地固め療法の有無を問わない) に寛解^{注1)}が認められた^{注2)}初発のAML^{注3)}患者

注1) 修正国際ワーキンググループ (IWG) 基準³⁾に基づく完全寛解 (CR) 又は血液学的回復が不完全な完全寛解 (CRi)

注2) 初回CR又はCRiが認められてから4ヵ月以内の患者が対象とされた。

注3) 55歳以上のAML患者 (新規AML患者、又は骨髄異形成症候群若しくは慢性骨髄単球性白血病から移行したAML患者) が対象とされ、inv (16)、t (8;21)、t (16;16)、t (15;17) 若しくはt (9;22)、又は当該転座を示唆する遺伝子異常を伴う患者は除外された。

1) 社内資料：CC-486-AML-001 試験 (承認時評価資料、CTD2.7.6.5.1)

2) 社内資料：CA055005 試験 (承認時評価資料、CTD2.7.6.5.2)

3) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol. 2003; 21: 4642-9.

(2) 禁忌

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]

2. 投与患者の選択

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者	注意
重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m ² 未満)	減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。以下の【参考】腎機能障害患者での薬物動態をご参照ください。
生殖能を有する者	・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 ・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してください。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ました。 ・男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。
妊婦	妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。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ます。
授乳婦	授乳しないことが望ましいと考えられます。本剤が乳汁中に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

【参考】腎機能障害患者での薬物動態

- ・母集団薬物動態解析により、腎機能が正常な患者[クレアチニンクリアランス(CrCl) 90mL/min以上] 110例と比較して、軽度の腎機能障害患者(CrCl 60mL/min以上90mL/min未満) 117例及び中等度の腎機能障害患者(CrCl 30mL/min以上60mL/min未満) 56例におけるアザシチジンのAUCは、それぞれ19%及び25%増加することが推定されました(外国人データ)¹⁾。
- ・腎機能正常患者(CrCl 80mL/min/1.73m²超) 6例及び重度の腎機能障害患者(CrCl 30mL/min/1.73m²未満) 6例にアザシチジン75mg/m²を1日1回5日間皮下投与^{注)}したとき、腎機能正常患者に対する重度の腎機能障害患者におけるアザシチジンのC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比は、1日目ではそれぞれ1.42及び1.69、5日目では1.06及び1.40でした(外国人データ)²⁾。

1) Gaudy A, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2023; 114: 845-52.

2) Laille E, et al.: Pharmacotherapy. 2014; 34: 440-51.

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアザシチジンとして1日1回200mgを14日間連日経口投与した後、14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3. 投与に際しての注意

(1) 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはアザシチジンとして1日1回200mgを14日間連日経口投与した後、14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。

本剤の休薬・減量・中止の基準

副作用 ^{注)}	処置	
Grade 4の好中球減少症 発熱性好中球減少症	初回発現時	Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。
	連続2回のサイクルで発現した場合	Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して投与を再開する。 減量後も持続する場合、さらに1段階減量する。 2段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。
Grade 4の血小板減少症 又は活動性出血を伴う Grade 3の血小板減少症	初回発現時	Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。
	連続2回のサイクルで発現した場合	Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して投与を再開する。 減量後も持続する場合、さらに1段階減量する。 2段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。
Grade 3以上の非血液毒性	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。 再発した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は1段階減量して投与を再開する。 減量後も持続する場合、さらに1段階減量する。 2段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。	

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準ずる

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1日1回200mgを14日間連日経口投与した後、14日間休薬する。
1段階減量	1日1回150mgを14日間連日経口投与した後、14日間休薬する。
2段階減量	1日1回150mgを7日間連日経口投与した後、21日間休薬する。

本剤を減量後、各減量レベルにおいて2サイクル以上の投与が行われ、本剤の忍容性が認められる場合には、減量時と逆の段階を経て1段階ずつ増量可能

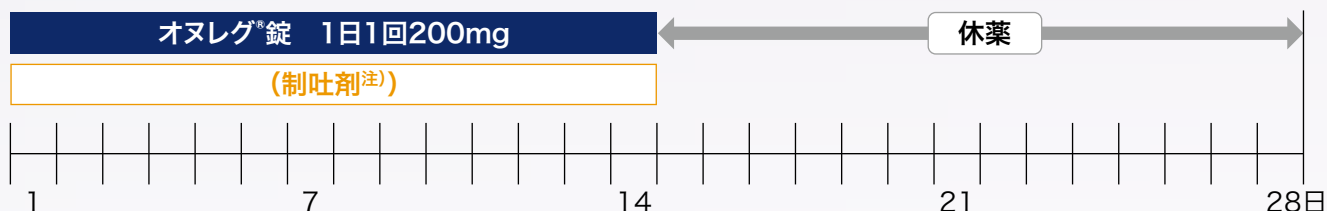
3. 投与に際しての注意

【参考】投与スケジュール

制吐剤の予防投与は、必要に応じて実施してください。

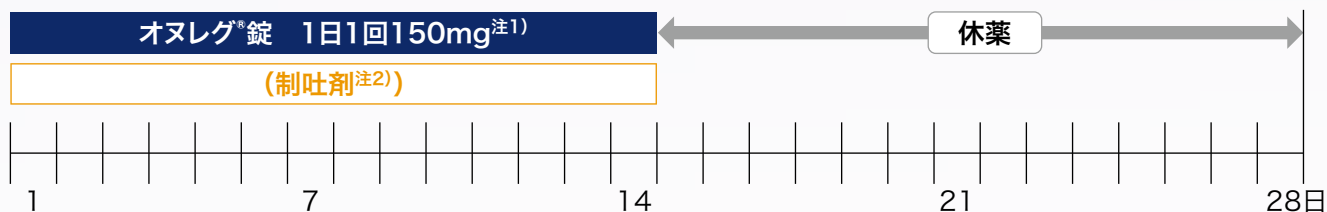
実施にあたっては、後述する臨床試験における制吐剤の予防投与に関する規定、制吐剤の投与状況及び悪心・嘔吐の発現状況も参考にしてください。

通常投与量



注) 必要に応じて、制吐剤の予防投与を実施してください。

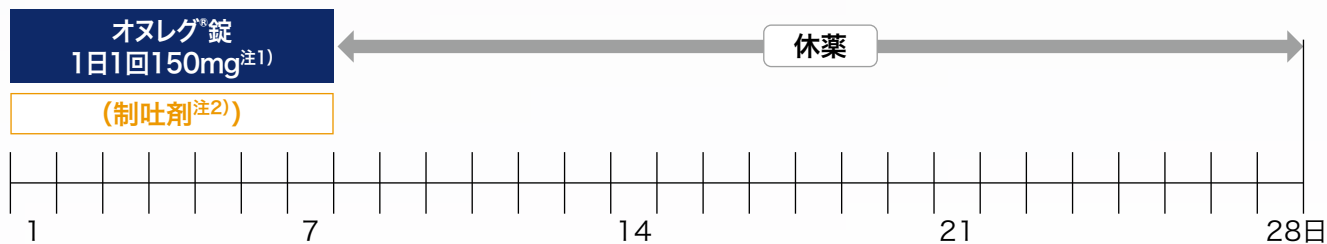
1段階減量



注1) 本剤を減量後、2サイクル以上の投与が行われ本剤の忍容性が認められる場合には、減量時と逆の段階を経て1段階ずつ増量可能です。

注2) 必要に応じて、制吐剤の予防投与を実施してください。

2段階減量



注1) 本剤を減量後、2サイクル以上の投与が行われ本剤の忍容性が認められる場合には、減量時と逆の段階を経て1段階ずつ増量可能です。

注2) 必要に応じて、制吐剤の予防投与を実施してください。

●制吐剤の予防投与について

本剤の臨床試験では、悪心・嘔吐を軽減するための制吐剤の前投与を必須とはしていませんでしたが、治験実施計画書では以下のとおり規定されていました。

＜治験実施計画の規定＞

本剤投与の約30分前に制吐剤として5-HT₃受容体拮抗薬（オンダンセトロン等、又は他の同等な薬剤）を投与してもよい。悪心及び／又は嘔吐による有害事象の治療には制吐剤を投与する。治験担当医師は、最初の2サイクルで悪心及び／又は嘔吐が認められなければ、制吐剤を中止してもよい。

なお、臨床試験における制吐剤の投与状況及び悪心・嘔吐の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	制吐剤あり		制吐剤なし		制吐剤あり		制吐剤なし	
	本剤群 (n=181)	プラセボ群 (n=142)	本剤群 (n=55)	プラセボ群 (n=91)	本剤群 (n=12)	プラセボ群 (n=5)	本剤群 (n=0)	プラセボ群 (n=2)
悪心又は嘔吐	148(81.8)	48(33.8)	36(65.5)	18(19.8)	10(83.3)	2(40.0)	0	0
悪心	123(68.0)	41(28.9)	30(54.5)	14(15.4)	6(50.0)	1(20.0)	0	0
嘔吐	113(62.4)	15(10.6)	29(52.7)	8(8.8)	7(58.3)	1(20.0)	0	0

CC-486-AML-001試験：MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日

CA055005試験：MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

(2) 投与に際しての検査、注意事項

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤と注射用アザシチジンは曝露量、用法及び用量が異なるため、本剤を注射用アザシチジンの代替として使用しないこと。
- 8.2 骨髄抑制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、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]
- 8.4 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]

4. 注意を要する副作用とその対策

(1) 骨髄抑制

本剤の使用により好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症、白血球減少、貧血、リンパ球減少等の骨髄抑制を発現する可能性があります。

●対処法

- ・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、患者の状態を十分に観察してください。
- ・Grade 4の好中球減少症、発熱性好中球減少症、Grade 4の血小板減少症又は活動性出血を伴うGrade 3の血小板減少症を認めた場合は電子添文の基準（p.7）を参考に本剤を休薬、減量又は中止してください。また、必要に応じてG-CSF製剤等による支持療法を実施する等、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における骨髄抑制に関連する有害事象^注（いずれかの試験の本剤群で発現割合が10%以上）の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制に 関連する有害事象	156(66.1)	134(56.8)	108(46.4)	99(42.5)	9(75.0)	8(66.7)	5(71.4)	3(42.9)
好中球減少症	106(44.9)	97(41.1)	61(26.2)	55(23.6)	6(50.0)	6(50.0)	1(14.3)	1(14.3)
血小板減少症	81(34.3)	56(23.7)	63(27.0)	50(21.5)	1(8.3)	1(8.3)	2(28.6)	2(28.6)
貧血	51(21.6)	34(14.4)	42(18.0)	30(12.9)	3(25.0)	1(8.3)	0	0
発熱性好中球 減少症	28(11.9)	27(11.4)	18(7.7)	18(7.7)	1(8.3)	1(8.3)	3(42.9)	3(42.9)
白血球減少症	27(11.4)	19(8.1)	19(8.2)	14(6.0)	2(16.7)	2(16.7)	0	0
血小板数減少	4(1.7)	2(0.8)	3(1.3)	1(0.4)	2(16.7)	2(16.7)	2(28.6)	0

CC-486-AML-001試験：MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日
CA055005試験：MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) 骨髄抑制に関連する有害事象：MedDRA SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」、「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による血小板減少症（広域）」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・海外第Ⅲ相試験（CC-486-AML-001試験）では、骨髄抑制の初回発現は、サイクル1～2の区分で多く認められました。
- ・骨髄抑制に関連する有害事象^注の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験（CC-486-AML-001試験）の本剤群では58.0日（範囲1-1263日）、国内第Ⅱ相試験（CA055005試験）の本剤群では15.0日（範囲5-50日）でした。

注) 骨髄抑制に関連する有害事象：MedDRA SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」、「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による血小板減少症（広域）」に該当するPTとした。

(2) 感染症

本剤の使用により肺炎、敗血症、好中球減少性敗血症等の感染症を発現する可能性があります。

●対処法

- ・本剤投与中は感染症の徴候及び症状について十分に観察してください。
- ・Grade 3以上の感染症を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における感染症に関連する有害事象^{注)} (いずれかの試験の本剤群で発現割合が10%以上) の発現状況は以下のとおりでした。なお、いずれの試験においても抗菌薬等の予防投与は許容されていました。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症に関連する 有害事象	152(64.4)	53(22.5)	125(53.6)	28(12.0)	9(75.0)	2(16.7)	4(57.1)	1(14.3)
上気道感染	32(13.6)	1(0.4)	32(13.7)	0	1(8.3)	0	0	0
上咽頭炎	20(8.5)	0	16(6.9)	0	3(25.0)	0	1(14.3)	0
COVID-19	9(3.8)	2(0.8)	0	0	4(33.3)	1(8.3)	1(14.3)	0

CC-486-AML-001試験: MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日

CA055005試験: MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) 感染症に関連する有害事象: MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) では、感染症の初回発現割合はサイクルが進むにつれて増加する傾向が認められました。
- ・感染症に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) の本剤群では179.0日 (範囲: 1-2701日)、国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) の本剤群では181.0日 (範囲: 7-582日) でした。

注) 感染症に関連する有害事象: MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当するPTとした。

4. 注意を要する副作用とその対策

(3) 出血

本剤の使用により脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、鼻出血等の出血を発現する可能性があります。

●対処法

- ・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、患者の状態を十分に観察してください。
- ・Grade 4の血小板減少症又は活動性出血を伴うGrade 3の血小板減少症を認めた場合は電子添文の基準（p.7）を参考に本剤を休薬、減量又は中止してください。

●発現状況

本剤の臨床試験における出血に関連する有害事象^{注)}（いずれかの試験の本剤群で発現割合が2%以上）の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血に関連する有害事象	55(23.3)	9(3.8)	46(19.7)	7(3.0)	2(16.7)	0	3(42.9)	0
鼻出血	16(6.8)	0	18(7.7)	1(0.4)	0	0	0	0
挫傷	10(4.2)	0	6(2.6)	0	2(16.7)	0	2(28.6)	0
血腫	8(3.4)	2(0.8)	7(3.0)	0	0	0	0	0
血尿	5(2.1)	0	2(0.9)	0	0	0	0	0

CC-486-AML-001試験：MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日

CA055005試験：MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) 出血に関連する有害事象：MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・出血に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験（CC-486-AML-001試験）の本剤群では183.0日（範囲：3-1777日）、国内第Ⅱ相試験（CA055005試験）の本剤群では342.5日（範囲：165-520日）でした。

注) 出血に関連する有害事象：MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当するPTとした。

(4) 間質性肺疾患

本剤の使用により間質性肺疾患を発現する可能性があります。

●対処法

- ・咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察してください。異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施してください。
- ・間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における間質性肺疾患に関連する有害事象^{注)}の発現状況は以下のとおりでした。国内第Ⅱ相試験(CA055005試験)では、間質性肺疾患に関連する有害事象^{注)}の発現は認められませんでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患に 関連する有害事象	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)
肺臓炎	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)

MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日 n (%)

注) 間質性肺疾患に関連する有害事象：MedDRA PT「器質化肺炎」及び「肺好酸球増多症」、並びにMedDRA SMQ「間質性肺疾患(狭域)」に該当するPTのうち「放射線による肺損傷」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線肺臓炎」、「輸血関連急性肺障害」、「放射線性気管支炎」を除くPTとした。

●発現時期

- ・間質性肺疾患に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験(CC-486-AML-001試験)の本剤群では416.0日(範囲：127-705日)でした。

注) 間質性肺疾患に関連する有害事象：MedDRA PT「器質化肺炎」及び「肺好酸球増多症」、並びにMedDRA SMQ「間質性肺疾患(狭域)」に該当するPTのうち「放射線による肺損傷」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線肺臓炎」、「輸血関連急性肺障害」、「放射線性気管支炎」を除くPTとした。

4. 注意を要する副作用とその対策

(5) 心臓障害

本剤の使用により心房細動、心不全等の心臓障害を発現する可能性があります。

●対処法

- ・Grade 3以上の有害事象を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における心臓障害に関連する有害事象^{注)} (いずれかの試験の本剤群で発現割合が1%以上) の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害に 関連する有害事象	23(9.7)	9(3.8)	15(6.4)	4(1.7)	2(16.7)	0	0	0
動悸	6(2.5)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	4(1.7)	4(1.7)	4(1.7)	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	1(8.3)	0	0	0
頻脈	1(0.4)	0	0	0	1(8.3)	0	0	0

CC-486-AML-001試験：MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日
CA055005試験：MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) 心臓障害に関連する有害事象：MedDRA SOC「心臓障害」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・心臓障害に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) の本剤群では280.0日 (範囲：1-3112日)、国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) の本剤群では233.5日 (範囲：200-267日) でした。

注) 心臓障害に関連する有害事象：MedDRA SOC「心臓障害」に該当するPTとした。

(6) ショック・アナフィラキシー

本剤の使用によりショックやアナフィラキシーを発現する可能性があります。

●対処法

・Grade 3以上の有害事象を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験におけるショック・アナフィラキシーに関連する有害事象^{注)} (いずれかの試験の本剤群で発現割合が2%以上) の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001 試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ショック・アナフィラキシーに関連する有害事象	43(18.2)	1(0.4)	43(18.5)	5(2.1)	1(8.3)	0	2(28.6)	0
発疹	10(4.2)	0	10(4.3)	0	0	0	1(14.3)	0
斑状丘疹状皮疹	8(3.4)	0	6(2.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	5(2.1)	0	4(1.7)	1(0.4)	0	0	0	0
湿疹	3(1.3)	0	5(2.1)	0	1(8.3)	0	0	0

CC-486-AML-001試験：MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日
CA055005試験：MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) ショック・アナフィラキシーに関連する有害事象：MedDRA SMQ「過敏症 (狭域)」に該当するPTとした。

●発現時期

・ショック・アナフィラキシーに関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001 試験) の本剤群では148.0日 (範囲：1-2037日)、国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) の本剤群では735.0日 (範囲：735-735日) でした。

注) ショック・アナフィラキシーに関連する有害事象：MedDRA SMQ「過敏症 (狭域)」に該当するPTとした。

4. 注意を要する副作用とその対策

(7) 肝機能障害

本剤の使用によりALT増加、AST増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、 γ -GTP増加等を伴う肝機能障害、黄疸を発現する可能性があります。

●対処法

- ・本剤投与前及び投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察してください。
- ・Grade 3以上の有害事象を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象^{注)} (いずれかの試験の本剤群で発現割合が1%以上) の発現状況は以下のとおりでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)				国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)		本剤群 (n=12)		プラセボ群 (n=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害に 関連する有害事象	25(10.6)	6(2.5)	14(6.0)	4(1.7)	3(25.0)	1(8.3)	0	0
ALT増加	13(5.5)	3(1.3)	4(1.7)	2(0.9)	1(8.3)	0	0	0
AST増加	4(1.7)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(8.3)	0	0	0
血中ビリルビン 増加	4(1.7)	0	4(1.7)	1(0.4)	0	0	0	0
γ -GTP増加	4(1.7)	0	1(0.4)	0	1(8.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	3(1.3)	2(0.8)	2(0.9)	1(0.4)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	2(16.7)	1(8.3)	0	0

CC-486-AML-001試験: MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日

CA055005試験: MedDRA (ver27.1)、データカットオフ2025年1月27日

n (%)

注) 肝機能障害に関連する有害事象: MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」及び「非感染性肝炎(狭域)」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・肝機能障害に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験(CC-486-AML-001試験)の本剤群では201.0日(範囲:1-2618日)、国内第Ⅱ相試験(CA055005試験)の本剤群では85.0日(範囲:12-360日)でした。

注) 肝機能障害に関連する有害事象: MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」及び「非感染性肝炎(狭域)」に該当するPTとした。

(8) 腎機能障害

本剤の使用により腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎機能障害を発現する可能性があります。

●対処法

- ・重度の腎機能障害のある患者 (CrCl 30mL/min/1.73m²未満) では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります (p.6)。
- ・Grade 3以上の有害事象を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における腎機能障害に関連する有害事象^{注)} (本剤群で発現割合が1%以上) の発現状況は以下のとおりでした。国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) では、腎機能障害に関連する有害事象^{注)}の発現は認められませんでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎機能障害に関連する有害事象	7(3.0)	2(0.8)	5(2.1)	0
急性腎障害	4(1.7)	2(0.8)	1(0.4)	0
血中クレアチニン増加	3(1.3)	0	2(0.9)	0

MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日 n (%)

注) 腎機能障害に関連する有害事象: MedDRA SMQ「急性腎不全(広域)」、HLT「腎不全および腎機能障害」に該当するPT、及びPT「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「血中尿素窒素/クレアチニン比増加」、「血中重炭酸塩減少」、「腎尿細管性アシドーシス」、「腎症」、「腎尿細管萎縮」、「腎尿細管障害」、「腎尿細管機能障害」、「後天性ファンコニー症候群」及び「血中重炭酸塩異常」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・腎機能障害に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) の本剤群では129.0日(範囲: 1-374日)でした。

注) 腎機能障害に関連する有害事象: MedDRA SMQ「急性腎不全(広域)」、HLT「腎不全および腎機能障害」に該当するPT、及びPT「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「血中尿素窒素/クレアチニン比増加」、「血中重炭酸塩減少」、「腎尿細管性アシドーシス」、「腎症」、「腎尿細管萎縮」、「腎尿細管障害」、「腎尿細管機能障害」、「後天性ファンコニー症候群」及び「血中重炭酸塩異常」に該当するPTとした。

4. 注意を要する副作用とその対策

(9) 低血圧

本剤の使用により低血圧を発現する可能性があります。

●対処法

- ・Grade 3以上の有害事象を認めた場合は、電子添文の基準 (p.7) を参考に本剤を休薬、減量又は中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

本剤の臨床試験における低血圧に関連する有害事象^{注)} (本剤群で発現割合が1%以上) の発現状況は以下のとおりでした。国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) の本剤群では、低血圧に関連する有害事象^{注)} の発現は認められませんでした。

基本語(PT)	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験)			
	本剤群 (n=236)		プラセボ群 (n=233)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
低血圧に関連する有害事象	40(16.9)	11(4.7)	30(12.9)	4(1.7)
浮動性めまい	25(10.6)	0	21(9.0)	0
低血圧	5(2.1)	2(0.8)	4(1.7)	2(0.9)
失神	5(2.1)	5(2.1)	1(0.4)	1(0.4)
起立性低血圧	3(1.3)	0	3(1.3)	0

MedDRA (ver27.0)、データカットオフ2024年6月18日

n (%)

注) 低血圧に関連する有害事象: MedDRA HLGT「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」に該当するPTとした。

●発現時期

- ・低血圧に関連する有害事象^{注)}の初回発現までの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) の本剤群では108.5日 (範囲: 1-1453日) でした。

注) 低血圧に関連する有害事象: MedDRA HLGT「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」に該当するPTとした。

5. Q&A

Q1. 本剤を注射用アザシチジンの代替として使用できますか？

本剤と注射用アザシチジンは曝露量、用法及び用量が異なります。本剤を注射用アザシチジンの代替として使用しないでください。

Q2. 食事の影響はありますか？

本剤は食事の有無にかかわらず服用できると考えられます。

造血器悪性腫瘍及び固形癌患者57例に本剤300mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるアザシチジンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比は、それぞれ0.789及び1.09でした（外国人データ）。

Q3. 服用予定時刻に本剤を服用できなかった場合、どうすればいいですか？

本剤はできるだけ同じ時刻に服用してください。服用し忘れた場合や予定時刻に服用できなかった場合は、同日中に可能な限り早く服用し、翌日は通常の服用予定時刻に服用してください。

Q4. 本剤は分割して投与することはできますか？

本剤は割ったり砕いたりしないでください。また患者さんには本剤を嚙まずに服用するようご指導ください。

1. 臨床試験における副作用発現状況

■ 海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) の副作用発現状況 (本剤群の全Gradeで5%以上発現)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤群 (n=236)	
	全Grade	Grade 3又は4
少なくとも1事象の副作用が認められた患者	212(89.8)	113(47.9)
胃腸障害	189(80.1)	21(8.9)
悪心	140(59.3)	4(1.7)
嘔吐	122(51.7)	5(2.1)
下痢	85(36.0)	9(3.8)
便秘	45(19.1)	1(0.4)
上腹部痛	12(5.1)	2(0.8)
血液およびリンパ系障害	111(47.0)	89(37.7)
好中球減少症	81(34.3)	75(31.8)
血小板減少症	52(22.0)	31(13.1)
白血球減少症	21(8.9)	16(6.8)
貧血	17(7.2)	10(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	57(24.2)	5(2.1)
疲労	37(15.7)	3(1.3)
無力症	19(8.1)	2(0.8)
代謝および栄養障害	28(11.9)	4(1.7)
食欲減退	22(9.3)	2(0.8)

MedDRA (ver22.0)

Grade判定は、NCI CTCAE 規準に基づく (ver4.0)

データカットオフ2019年7月15日

n (%)

■ 国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) の副作用発現状況 (本剤群の全Gradeで5%以上発現)

器官別大分類(SOC) / 基本語 (PT)	本剤群 (n=12)	
	全Grade	Grade 3又は4
少なくとも1事象の副作用が認められた患者	12(100.0)	8(66.7)
胃腸障害	10(83.3)	1(8.3)
嘔吐	6(50.0)	1(8.3)
下痢	5(41.7)	0
悪心	5(41.7)	0
血液およびリンパ系障害	6(50.0)	6(50.0)
好中球減少症	6(50.0)	6(50.0)
白血球減少症	2(16.7)	2(16.7)
臨床検査	3(25.0)	3(25.0)
血小板数減少	2(16.7)	2(16.7)
代謝および栄養障害	3(25.0)	0
食欲減退	3(25.0)	0

MedDRA (ver27.1)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく (ver5.0)

データカットオフ2025年1月27日

n (%)

2. 試験概要

	海外第Ⅲ相試験 (CC-486-AML-001試験) ¹⁾	国内第Ⅱ相試験 (CA055005試験) ²⁾
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照
実施地域	23ヵ国(北米、アジア、オーストラリア、欧州、南米)	日本
対象・例数 安全性解析	新規AML、又は過去に診断されたMDS若しくはCMMLに続発したAMLを有し、強力化学療法による寛解導入療法後に初回CR又はCRiを達成した患者(地固め療法の有無を問わない)469例(本剤群236例、プラセボ群233例)	新規AML、又は過去に診断されたMDS若しくはCMMLに続発したAMLを有し、強力化学療法による寛解導入療法後に初回CR又はCRiを達成した患者(地固め療法の有無を問わない)19例(本剤群12例、プラセボ群7例)
本剤投与量	300mg/日 ^{注1)} 、1～14日目/サイクル ^{注2)} 、1日1回経口投与	200mg/日、1～14日目/サイクル ^{注2)} 、1日1回経口投与
対照薬	プラセボ	プラセボ
併用薬	最良支持療法(BSC)併用	BSC併用
主な選択基準	・55歳以上 ・新たに診断され、組織学的に確認された新規AML又は過去のMDS若しくはCMMLに続発したAMLを有する ・強力化学療法による寛解導入療法(地固め療法の有無は問わない)を実施している ・無作為化前4ヵ月(±7日)以内に初回CR又はCRiを達成している※ ※ 低メチル化剤による治療後にCR/CRiを達成している場合を除く ・ECOG PSが3以下	・55歳以上 ・新たに診断され、組織学的に確認された新規AML又は過去のMDS若しくはCMMLに続発したAMLを有する ・強力化学療法による寛解導入療法(地固め療法の有無は問わない)を実施している ・無作為化前4ヵ月(±7日)以内に初回CR又はCRiを達成している※ ※ 低メチル化剤による治療後にCR/CRiを達成している場合を除く ・ECOG PSが3以下
主な除外基準	・急性前骨髄球性白血病の疑いがある又は確定した ・慢性骨髄性白血病若しくは骨髄増殖性腫瘍等の血液疾患(MDS及びCMMLを除く)に続発したAML ・以下の核型又はこれらの転座の分子学的エビデンスを伴うAML inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、t(15;17)、t(9;22)核型 ・確定診断された中枢神経系白血病 ・MDSに対する低メチル化剤による治療を受け、低メチル化剤による治療中止後4ヵ月以内にAMLを発症 ・骨髄移植又は幹細胞移植の既往歴を有する	・急性前骨髄球性白血病の疑いがある又は確定した ・慢性骨髄性白血病若しくは骨髄増殖性腫瘍等の血液疾患(MDS及びCMMLを除く)に続発したAML ・以下の核型又はこれらの転座の分子学的エビデンスを伴うAML inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、t(15;17)、t(9;22)核型 ・確定診断された中枢神経系白血病 ・MDSに対する低メチル化剤による治療を受け、低メチル化剤による治療中止後4ヵ月以内にAMLを発症 ・骨髄移植又は幹細胞移植の既往歴を有する

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアザシチジンとして1日1回200mgを14日間連日経口投与した後、14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注2) 1サイクル28日間

1) 社内資料：CC-486-AML-001試験(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.1)

2) 社内資料：CA055005試験(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.2)

製造販売元



ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。