

審議結果報告書

平成 22 年 11 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビダーザ注射用100mg

[一 般 名] アザシチジン

[申 請 者] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 9 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 10 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 22 年 10 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ビダーザ注射用 100mg

[一 般 名] アザシチジン

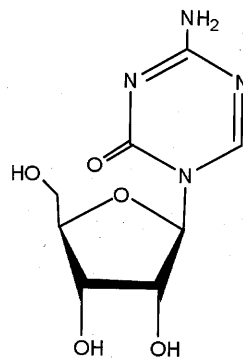
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 9 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にアザシチジン 100mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]



分子式: $C_8H_{12}N_4O_5$

分子量: 244.20

化学名: 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 20 年 11 月 17 日付薬食審査発第 1117001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成22年10月5日

[販 売 名] ビダーザ注射用 100mg

[一 般 名] アザシチジン

[申 請 者 名] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 9 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の骨髄異形成症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制に伴う血液障害、感染症及び出血症状、並びに腎機能障害等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 骨髄異形成症候群

[用法・用量] 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。

[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。

審査報告 (1)

平成 22 年 8 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ビダーザ注射用 100mg
〔一 般 名〕	アザシチジン
〔申 請 者 名〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 9 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にアザシチジン 100mg を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	骨髓異形成症候群
〔申請時用法・用量〕	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 日間皮下又は 10～40 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。最低 4～6 サイクルの投与が推奨されるが、患者に利益が持続している限り投与を継続してよい。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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) 本薬の概要

アザシチジン（以下、「本薬」）は、核酸合成を阻害する代謝拮抗剤として 1960 年代にチエコスロバキアで創製されたシチジン誘導体である。

本薬は、細胞内でリン酸化を受けた後にアザシチジン三リン酸又はそのデオキシ体として、以下の作用を示すと考えられている。

- ・ アザシチジン三リン酸又はそのデオキシ体がそれぞれ RNA 又は DNA に取り込まれ、核酸及びタンパク質合成を阻害し、細胞を傷害する。
- ・ デオキシアザシチジン三リン酸が DNA に取り込まれ、DNA メチルトランスフェラーゼ（以下、「DNMT」）と複合体を形成することでプロモーター領域の DNA のメチル化を阻害し、細胞増殖を阻害する。

(2) 開発の経緯等

海外においては、米国 Upjohn 社（現 Pfizer 社）により、急性白血病等を対象として本薬の臨床開発が開始された。同社は、急性骨髄性白血病（以下、「AML」）を適応症として 19 年 月 に本薬の承認申請を米国で行ったが、 が 等の理由から、19 年 月に不承認とされた。

一方、非臨床試験において本薬がメチル化阻害作用を有することが明らかにされたことから、米国 Cancer and Leukemia Group B（以下、「CALGB」）により、骨髓異形成症候群（以下、「MDS」）患者を対象として、19 年 月 及び 19 年 月 から 2 つの投与経路で本薬の第Ⅱ相試験（CALGB8421 試験：静脈内投与、CALGB8921 試験：皮下投与）が行われた。また、CALGB により 1994 年 2 月からは MDS 患者を対象とする第Ⅲ相試験（CALGB9221 試験：皮下投与）が実施された。

本薬の開発権を 2001 年に取得した米国 Pharmion 社（現 Celgene 社）により、CALGB が実施した上記 3 臨床試験のレトロスペクティブ解析が 20 年 月 に行われ、CALGB9221 試験のレトロスペクティブ解析結果を主要な試験成績として、2003 年 12 月に米国で本薬皮下投与の承認申請が行われ、2004 年 5 月に承認された。また、Pharmion 社により、20 年

月から本薬の皮下及び静脈内投与の薬物動態（PK）を比較する第Ⅰ相試験（AZA-2002-BA-002 試験、以下、「AZA-002 試験」）が実施され、CALGB8421 試験及び AZA-002 試験の成績を基に、本薬の静脈内投与の用法を追加する承認事項一部変更承認申請が20 年 月になされ、2007 年1 月に承認された。米国での現時点の本薬の効能・効果は、「Vidaza® is indicated for treatment of patients with the following French-American-British (FAB) myelodysplastic syndrome subtypes: refractory anemia (RA) or refractory anemia with ringed sideroblasts (if accompanied by neutropenia or thrombocytopenia or requiring transfusions), refractory anemia with excess blasts (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML).」であり、投与経路は皮下投与及び静脈内投与である。

欧州では、Pharmion 社による米国の初回申請時と同一の臨床データパッケージを用いて、20 年 月に本薬の承認申請（中央審査方式）がなされた。しかし、欧州医薬品審査庁は、主要な試験とされた CALGB9221 試験について、①試験成績が であること、② に対して（ ）、以下、「 」が に対してではないこと、及び③ に対しては の に対してを が に ではなく、 に対して が と考えること、を理由として、Pharmion 社が2003 年11 月から実施中の高リスク MDS 患者を対象とした第Ⅲ相試験（AZA PH GL 2003 CL 001 試験（以下、「AZA-001 試験」）：皮下投与）の成績を提出するよう要求したことから、20 年 月に本薬の承認申請は取り下げられた。その後、Pharmion 社により、AZA-001 試験成績を主要な臨床試験成績として、2008 年1 月に欧州で再度承認申請が行われ、「Vidaza is indicated for the treatment of adult patients who are not eligible for haematopoietic stem cell transplantation with: intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) according to the International Prognostic Scoring System (IPSS); chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) with 10-29% marrow blasts without myeloproliferative disorder; acute myeloid leukaemia (AML) with 20-30% blasts and multi-lineage dysplasia, according to World Health Organisation (WHO) classification.」を効能・効果として、皮下投与の用法にて2008 年12 月に承認された。なお、2010 年7 月時点で、本薬は MDS に関する効能・効果にて43 の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者が本薬の国内開発権を Pharmion 社より2006 年11 月に取得し、米国での静脈内投与の追加承認後の20 年 月から MDS 患者を対象として、本薬の皮下投与及び静脈内投与による第Ⅰ/Ⅱ相試験（NS17-P1/2 試験）が開始された。

今般、NS17-P1/2 試験、CALGB9221 試験及び AZA-001 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請がなされた。

なお、本薬は「骨髄異形成症候群」を予定される効能・効果として、2008 年11 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（20 薬）第217 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のアザシチジン（以下、「本薬」）は、米国 により原薬等登録番号 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬に関して より提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

ビダーザ注射用 100mg（以下、本剤）は、1 バイアルあたり有効成分として本薬 100mg を含有する凍結乾燥製剤である。本剤は用時懸濁又は溶解して用いる注射剤であり、1 バイ

アルに注射用水 4mL を加え、白色懸濁液として皮下投与、又は 1 バイアルに注射用水 10mL を加え、無色澄明水溶液とし、これを生理食塩液又は乳酸リンゲル液 50～100mL に混合して点滴静脈内投与する。本剤の処方下表のとおりである。

ビダーザ注射用 100mg の処方

成分	配合目的	1 バイアル中の量
アザシチジン	有効成分	100mg
D-マンニトール	■ 剤	100mg
合計		200mg

2) 製剤開発

本薬は、水溶液中で速やかに加水分解するため、凍結乾燥製剤として開発された。製剤工程中における本薬の分解を最小化するため、■ 工程、無菌ろ過工程及び■ 工程は■ で■ として実施されている。また、無菌ろ過工程での損失量を補填するため、仕込量として本薬 ■ % が■ されている。

添加物として、凍結乾燥製剤に汎用されている D-マンニトールが■ 剤として選択されている。本薬は塩を含まず、かつ調製液として用いる注射用水の pH 域では非解離状態で存在することから、緩衝剤は処方されていない。

①皮下投与用の調製液

本剤に注射用水 4mL を加えて懸濁した調製液について、5℃、25℃/60%RH 及び 30℃/65%RH における安定性を評価した結果、5℃条件下では保存 8 時間で類縁物質総量は ■ % まで増加し、含量は ■ % まで減少した。25℃条件下では保存 1 時間で類縁物質総量は ■ % まで増加し、含量は ■ % まで減少した。30℃保存条件下では保存 1 時間で類縁物質総量は ■ % まで増加し、含量は ■ % まで減少した。以上の結果を踏まえ、本剤を 4mL の注射用水で懸濁した調製液は、調製後に室温で 1 時間以内又は冷蔵 (2～8℃) 保存で 8 時間以内に使用することが添付文書案において注意喚起されている。

②静脈内投与用の調製液

本剤に注射用水 10mL を加え溶解後、乳酸リンゲル液、5w/v%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈した調製液の安定性を室温条件下で検討した結果、5w/v%ブドウ糖注射液による希釈では他の溶液に比べ分解が速かった。また、輸液バック中で乳酸リンゲル液又は生理食塩液で希釈後、室温で ■ 分 ■ した後、孔径 ■ μm ■ 付きの ■ に ■ し、■ を用いて内容液を ■ 分かけて ■ したサンプル中の本薬濃度を測定した結果、経時的に本薬の濃度は低下したものの、室温 60 分保存後の本薬残存率はいずれも ■ % 以上であった。以上の結果を踏まえ、本剤を生理食塩液又は乳酸リンゲル液で調製後、室温で 1 時間以内に投与を終了することが添付文書案において注意喚起されている。

3) 製造方法

本剤は、以下の 7 工程により製造される。第 1 工程から第 5 工程までは米国 ■ 社で実施され、第 6 工程及び第 7 工程は日本新薬株式会社 小田原総合製剤工場にて実施される。

また、第 ■ 工程から第 ■ 工程までが重要工程として位置付けられている。

第 1 工程：溶液調製工程

■ を ■℃に ■ し、D-マンニトールと本薬を加え、溶解するまで攪拌する。

第 2 工程：無菌ろ過工程

(試験開始時に比べ最大約 ■%) に伴う類縁物質総量の変動、並びに含量の変動 (■~ ■%) が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。

苛酷試験 (光) の結果、光による分解は認められなかった。

以上の結果から、本剤を室温保存したとき、有効期間は 48 カ月と設定された。

(3) 標準物質

定量用アザシチジンの規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル測定)、旋光度、純度試験 (類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分及び純度 (マスバランス法) が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討結果を踏まえ、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

機構は、無菌ろ過工程でアザシチジン量が低下する理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

無菌ろ過工程でのアザシチジン量の低下の原因として、①ろ過フィルターへの吸着、② ■操作中の分解、及び③薬液調製時のろ過フィルターによる原薬の ■の捕捉が考えられる。

②については、無菌ろ過工程では、 ■付き ■及び ■付き ■ ■を用いて ■前後の薬液を目標値 ■℃に ■し、 ■付き ■ ■を用いて目標値 ■℃に ■しながら薬液を ■していることから、本薬の ■分解はほとんどないと考える。③については、 ■℃における本薬の ■への ■が ■mg/mL であるのに対し、本薬を ■に ■する際の濃度は ■mg/mL であることから、 ■もないと考える。なお、薬液を ■する際には ■により、本薬が完全に ■していることも確認している。

以上より、無菌ろ過工程におけるアザシチジン量の低下は、ろ過フィルターへの本薬の吸着によるものと考えられる。

機構は、無菌ろ過工程での損失量を補填するために本薬の仕込量を調整していること、また製剤の規格及び試験方法として含量が管理されていることから、品質上の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

MDS に対する本薬の効力を裏付ける試験では、MDS から AML に移行した患者由来の SKM-1 細胞株が用いられた。

SKM-1 細胞株は、①MDS から AML に移行した患者由来であること、及び②MDS で報告されている複数の核型異常を示し、MDS の遺伝学的特徴を有していることから (Br J Haematol 1993; 85: 469-76、Leuk Lymphoma 1995; 17: 335-9)、MDS に対する本薬の薬効を評価する上で適切な細胞株である、と申請者は説明している。

in vitro:

ヒト MDS 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 NS17-100303)

SKM-1 細胞株に対する本薬 (0.01~100 μ mol/L) の増殖抑制作用が検討された。本薬は SKM-1 細胞株に対して濃度依存的な増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値は 0.44 μ mol/L であったことから、本薬の MDS 細胞に対する増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

in vivo:

ヒト MDS 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 NS17-100422)

SKM-1 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、一定の腫瘍体積に達した時点 (Day 0) から、本薬 2.5 又は 5mg/kg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与し、14 日後 (Day 14) の腫瘍体積が測定された (下表)。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群		Day 0 の腫瘍体積 (mm ³)	Day 14 の腫瘍体積 (mm ³)
溶媒対照群 (D-マンニトール)		137 $\pm$ 7	437 $\pm$ 27
本薬群 (mg/kg)	2.5	138 $\pm$ 7	245 $\pm$ 15*
	5	137 $\pm$ 7	132 $\pm$ 13*†

平均値 $\pm$ 標準誤差、n=14 (†: n=11)、*: 溶媒対照群に対して p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

溶媒対照群と比較して、いずれの本薬投与群においても有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、本薬は SKM-1 細胞株の増殖を *in vivo* でも抑制することが示された、と申請者は説明している。

なお、本薬 5mg/kg 群において、Day 11 から Day 14 の間に 3/14 匹のマウスに死亡が認められた原因については、本薬の毒性が発現したためである、と申請者は説明している。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 071376)

雄性ラット (各群 6 匹) に、本薬 10、20、30 又は 40mg/kg が単回静脈内投与され、血漿中本薬濃度、並びに一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 変法) が検討された。

すべての本薬投与群で軟便、20mg/kg 以上の投与群で下痢及び筋緊張低下が認められ、30mg/kg 以上の投与群では、自発運動低下、触反応低下、異常歩行、閉眼、緩徐呼吸、体温低下が認められた。40mg/kg 群では、30mg/kg 群までに認められた所見がより高頻度に観察されたことに加えて、皮膚潮紅、警戒性低下、うずくまり姿勢、握力低下、立毛、蒼白が認められた。以上のように、20mg/kg 以上の投与群では、中枢抑制に関連すると考えられる所見が用量依存的に認められた。

当該試験において認められた中枢抑制関連の所見は、以下に示す理由から、中枢神経系に対する本薬の直接的な作用ではなく、本薬の細胞傷害に起因する二次的作用によると考えられる、と申請者は考察している。

- ・ いずれの所見も、他の細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤で一般的に認められる事象であること。
- ・ いずれの所見も、t_{max} (投与後 10 分) 付近ではなく、本薬の血漿中濃度が t_{max} の 1/10 以下に低下する投与後 4 時間以降で認められたこと。

2) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 071377、081078、081079、081462)

雄性イヌ (各群 4~5 匹) に、本薬 2、4 又は 6mg/kg が単回静脈内投与され、血漿中本薬濃度、並びに血圧、心拍数及び心電図に対する影響が検討された。また、血液学的検査及び血液生化学的検査が併せて行われた。

①血圧、心拍数及び心電図に対する影響について

すべての本薬投与群で、溶媒対照群と比較して、有意な心拍数の増加 (投与後 4 時間に

6mg/kg 群で最大約 2 倍)、有意な PR 間隔の短縮及び有意な QTc 間隔の延長 (投与後 4 時間に 2mg/kg 群で 12%、4mg/kg 群で 20%、6mg/kg 群で 21%延長) が認められた。また、4 及び 6mg/kg 群で投与後 24 時間に有意な血圧の低下が認められた。

in vivo 試験において、本薬投与による心拍数増加及び血圧の低下が認められたことから、心臓及び血管に対する本薬の直接作用の有無を検討することを目的として、摘出標本を用いた検討が行なわれた。

本薬 10、20 又は 40 μ mol/L (40 μ mol/L は本薬 6mg/kg 投与時のイヌの C_{max} を上回る) について、モルモットの摘出心臓の左心室内圧、左心室内圧 dP/dt_{max} 、心拍数及び灌流量、モルモット摘出右心房の自発拍動数、並びにラット摘出血管のノルアドレナリン及び塩化カリウム収縮に及ぼす影響が検討された。40 μ mol/L 群では、溶媒対照群と比較して、摘出右心房の自発拍動数に有意な減少が認められたことから、本薬は陰性変時作用を有することが示唆された。他の検討項目では、本薬による影響は認められなかった。

上記の *in vitro* 試験では、血管収縮に対する影響及び心拍数増加作用が認められなかったことから、血圧及び心拍数への影響は本薬の心血管系に対する直接作用によるものではないと考えられる、と申請者は考察している。

②血液学的検査及び血液生化学的検査について

本薬によりクレアチンキナーゼ (CK) 及び CK-MB (CK の fraction 2 に相当するアイソザイム) の活性上昇が認められているが、i) いずれも溶媒対照群の約 2.4 倍及び 3.7 倍と軽度であること、ii) イヌ 2 週間反復投与毒性試験において心筋の器質的な変化は認められていないことから、本薬が心筋傷害を引き起こす可能性は低いと考えられる、と申請者は説明している。投与後 1 日に認められた血清電解質 (Ca^{2+} 、 Na^{+} 及び K^{+}) の濃度低下については、それ以前に観察されている嘔吐及び下痢による影響と考えられる、と申請者は説明している。また、毒性試験でも認められた、骨髄抑制 (赤血球数、白血球数、網赤血球数及び血小板数の減少) 及び肝機能障害を示唆する影響 (血清脂質及びアルブミン濃度低下) が認められている (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)。

なお、4mg/kg 群の 1/5 匹が投与後 8 日目に死亡しており、血液学的検査及び剖検の結果から、骨髄及びリンパ系組織への障害による感染症による死亡と考えられる、と申請者は説明している。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (報告書 090393)

雄性ラット (各群 6 匹) に、本薬 10、20、30 又は 40mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数及び換気量への影響が、whole body plethysmograph 法により検討された。

投与後 4 時間において、対照群と比較して、10 及び 30mg/kg 群で 1 回換気量の有意な増加が、10、30 及び 40mg/kg 群で 1 分間換気量の有意な増加がそれぞれ認められた。また、投与後 24 時間において、20mg/kg 以上の投与群で 1 分間呼吸数の減少、投与後 48 時間において、40mg/kg 群で 1 分間換気量の減少が認められた。

本薬投与により、呼吸機能を促進及び抑制する二相性の変化が認められたが、いずれも t_{max} (投与開始後 10 分) 付近ではなく、投与後 4 時間及び 24 時間以降に発現したことから、認められた所見は本薬の呼吸器系に対する直接作用ではなく、細胞傷害に起因する二次的な作用によるものであると考えられる、と申請者は考察している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MDS に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) 本薬の有効性及び作用機序について

機構は、効力を裏付ける試験として提出された *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、MDS に対する本薬の有効性は期待できると考える。

申請者は、本薬の開発経緯について、以下のように説明している。

シチジン誘導体として創製された本薬は、開発初期には主に細胞傷害作用を期待した抗悪性腫瘍剤として研究開発が行われてきた。その後、①本薬が DNA のメチル化を阻害し、細胞分化を誘導する可能性が示唆されたこと、及び②がん化と DNA のメチル化との関連性が見出されてきたことから、本薬の DNA のメチル化阻害作用に着目した MDS 治療薬としての検討がなされた。

機構は、MDS の病因と DNA のメチル化との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDS 患者のがん関連遺伝子のプロモーター領域における DNA のメチル化解析の結果、がん抑制遺伝子 (*CDKN2B*、*SOC1*、*RB1* 等) のプロモーター領域が高度にメチル化されていること (Eur J Haematol 2006; 76: 23-32, Br J Haematol 2006; 135: 317-23, Leuk Res 2006; 30: 1347-53)、DNA のメチル化の増加と芽球増加及び白血病への進展との関連性が示唆されたこと (Blood 1997; 90: 1403-9, Br J Haematol 2006; 135: 317-23)、並びに *CDKN2B* 遺伝子については、MDS 患者の約 50%で、プロモーター領域における高度な DNA のメチル化が認められ (Blood 1997; 90: 1403-9)、mRNA の発現量が減少していること (Leuk Res 2006; 30: 1347-53) が報告されている。

また、MDS 患者のプロモーター領域の網羅的なゲノム解析の結果、MDS 患者において、プロモーター領域の DNA がメチル化されている遺伝子は広範であることから (Blood 2009; 114: 3448-58, Blood 2009; 113: 1315-25)、がん関連遺伝子に限定されるものではないと考える。

以上より、MDS は、プロモーター領域の DNA のメチル化を制御するメカニズムの破綻が広範に起こり、その結果、未分化な細胞の異常増殖と成熟した細胞の形態的異形成を示す疾患であると考ええる。

次に、機構は、MDS に対する本薬の作用機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

in vitro 試験において、本薬の約 80%は RNA、約 20%は DNA に取り込まれることが報告されている (Cancer Res 1970; 30: 2760-9)。RNA 及び DNA に取り込まれた本薬は、公表論文における以下の報告を踏まえると、主に、①DNA のメチル化阻害を介した細胞増殖抑制作用及び分化誘導作用、並びに②RNA への取り込みによる殺細胞作用により、MDS に対して有効性を示すと考えられる。

MDS 患者ではがん抑制遺伝子のプロモーター領域を含む DNA のメチル化が認められること、及び本薬の臨床試験で血液学的寛解等の有効性が示唆された MDS 患者で、プロモーター領域における DNA のメチル化の減少が認められていることから、本薬の臨床効果に対するメチル化阻害作用の寄与は大きいと考える。

①について：

- DNA に取り込まれた本薬は、DNMT と不可逆的に複合体を形成し、DNA のメチル化を阻害する (J Mol Biol 1982; 162: 679-92)。

<増殖抑制作用>

- MDS 患者から樹立された骨髓球由来 P39 細胞株において、本薬処理により、がん関連遺伝子 *CDH1*、*ER* 及び *HIC* のプロモーター領域の DNA のメチル化が減少し、細胞増殖が阻害される (Exp Hematol 2006; 34: 35-43)。

- ・ 本薬投与後に寛解が認められた MDS 患者において、*CDKN2B* 遺伝子プロモーター領域の DNA のメチル化が減少する (Cancer Res 2006; 66: 6361-9) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 作用機序に関する臨床薬理試験」の項参照)。また、本薬投与後に血液学的改善が認められた、又は増悪しなかった MDS 患者の半数では、投与前に比して有意にゲノム全体の DNA のメチル化が減少する (Mol Cancer Ther 2008; 7: 2998-3005)。

<分化誘導作用>

- ・ ヒト白血病由来 K562 細胞株及び HL-60 細胞株において、本薬処理により、それぞれ胎児ヘモグロビン発現量上昇及び活性酸素を合成する細胞の割合増加が認められたことから、本薬が赤芽球系細胞及び顆粒球系細胞への分化誘導作用を有する可能性が示唆されている (Cell Differ 1984; 14: 87-97、Cancer Res 1983; 43: 763-9)。

②について:

- ・ RNA に取り込まれた本薬は、タンパク質の合成を阻害する (Biochim Biophys Acta 1968; 166: 277-9、Biochim Biophys Acta 1973; 324: 282-9)。
- ・ 本薬の殺細胞作用は、シチジン添加により抑制され、デオキシシチジンでは抑制されない (Br J Cancer 1987; 56: 261-5)。

機構は、MDS に対する本薬の作用機序について、以下のように考える。

DNA のメチル化阻害を介した分化誘導作用が、MDS に対する本薬の作用機序に寄与しているとする申請者の考察は、裏付ける具体的なデータ及び公表論文が乏しいことから、推測の域に留まると考える。

一方、RNA への取り込みによる殺細胞作用、及び DNA のメチル化阻害を介した細胞増殖阻害作用が、MDS に対する本薬の作用機序とする申請者の考察は、受け入れ可能と考える。しかしながら、DNA のメチル化阻害を介した細胞増殖阻害作用が MDS に対する有効性に寄与する程度については、以下に示す理由から、明確ではないと考える。

- ・ MDS 患者において、プロモーター領域の DNA が高度にメチル化されている遺伝子は、がん抑制遺伝子のみではないこと。
- ・ 本薬によるメチル化阻害の影響を受け、かつ細胞増殖に影響を及ぼす遺伝子についての包括的かつ定量的な情報がないこと。

(2) 本薬に対する耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

マウス白血病細胞株、ラット肝癌細胞株及びヒト白血病細胞株を用いた検討において、他の核酸誘導体と同様に、ウリジンキナーゼ活性の低下が、本薬に対する耐性獲得機序に寄与していることが報告されていることから (Int J Cancer 1971; 8: 310-9、Cancer Res 1978; 38: 2458-66、Cancer Res 1984; 44: 5505-10)、本薬への耐性獲得機序として、核酸代謝経路の変化による活性代謝物の産生低下が考えられる。

機構は、ウリジンキナーゼの活性低下以外の機序については検討されておらず、本薬に対する耐性獲得機序については検討段階であると考え。本薬への耐性獲得機序についての検討は本薬の MDS に対する作用機序を解明する一助となると考えられること、また、患者選択に有益な情報となる可能性があることから、今後、申請者自らが積極的に検討していくことが望ましいと考える。

(3) 副次的薬理試験について

副次的薬理試験として、本薬投与による骨髓細胞数の低下、抗体形成抑制作用及び細胞性免疫抑制作用についての公表論文 (Proc Soc Exp Biol Med 1970; 133: 1232-8、

Immunobiology 1982; 162: 288-96) が提出された。

機構は、免疫機能に対する本薬の影響が懸念されることから、今後も公表論文等の情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

(4) 安全性薬理試験について

申請者は、イヌで認められた QTc 間隔延長の原因として、以下に示す理由から、①嘔吐や下痢による血清電解質異常（低カリウム及び低カルシウム）の誘発、及び②心拍数増加による過補正が考えられると説明している。

①嘔吐や下痢による血清電解質異常の誘発が考えられる理由：

本薬群で QTc 間隔延長が認められた時間（投与後 4 及び 8 時間）の前に、嘔吐及び下痢が観察されており、投与後 1 日には、溶媒対照群と比較して有意な血清 K^+ 及び Ca^{2+} 濃度の低下が認められていること。

②心拍数増加による過補正が考えられる理由：

- ・ 溶媒対照群と比較して、本薬群で有意な心拍数増加が認められた時間（2mg/kg 群では投与後 4～8 時間、4mg/kg 群では投与後 2～8 時間、6mg/kg 群では投与後 2～24 時間）と QTc 間隔延長が認められた時間がほぼ一致していたこと。
- ・ QTc 間隔の算出に用いた Fridericia 補正式は、著しい心拍数増加の場合には過補正となることが報告されていること（Toxicol Sci 1998; 45: 247-58）。
- ・ Van de Water 又は Matsunaga の補正式を用いて QTc 間隔を再計算した結果、QTc 間隔の延長が有意となる測定ポイントが減少する、又は有意な延長が認められなくなること。

なお、申請者は、本薬投与時に認められた心拍数増加については、モルモット摘出標本では、本薬が心拍数増加作用を示さなかったことから、直接作用とは考えにくく、血圧低下に伴う反射性頻脈、又は嘔吐や下痢によって誘発される自律神経系の緊張度変化に伴う頻脈による、二次的変化である可能性が高いと考える、と説明している。

機構は、安全性薬理試験の結果について、以下のように考える。

<本薬による QTc 間隔延長及び心拍数増加について>

QTc 間隔延長については、上記の申請者の考察に加え、QTc 間隔延長が認められた時間（投与後 4 時間以降）における本薬の血漿中濃度が C_{max} の 1/50 以下に低下していることから、本薬が直接的に QTc 間隔を延長する可能性は低いと考える。なお、今後、*in vitro* において、本薬の hERG 及び APD に及ぼす影響等を電気生理学的に検討し、本薬が心伝導系に直接的に影響を及ぼさないことを裏付けていくことが望ましいと考える。

心拍数増加については、摘出標本を用いた検討において本薬はむしろ陰性変時作用を示し、直接的な増加作用を持つことが否定されていること、及び発現の時期が t_{max} と乖離していることから、申請者の考察は受け入れ可能と考える。ただし、本薬の代謝物が心拍数に及ぼす影響は *in vitro* で検討されていないこと、及び *in vitro* において陰性変時作用が示唆されていることから、イヌとヒトでの代謝経路の差異も含め、今後も本薬が心拍数に及ぼす影響について公表論文等の情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

<中枢神経系及び呼吸器系に対する本薬の影響について>

本薬投与後に認められた一般症状及び行動への影響、並びに呼吸数及び換気量の変化は、本薬の二次的な作用に起因したものであり、本薬が中枢神経系及び呼吸器系に直接的に作用した可能性は低い、との申請者の考察は、本薬が細胞傷害性を有することから、受け入

れ可能と考える。ただし、今後、公表論文等も含め、本薬の中枢神経系及び呼吸器系に対する直接的な作用に関する新たな知見が得られた場合には、申請者自らが積極的に当該作用を検討することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の PK プロファイルは、マウス、ラット及びイヌにおいて、また、本薬の薬物代謝酵素に及ぼす影響は、ヒトの生体試料を用いてそれぞれ検討された。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄マウスに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与又は 50mg/kg を単回経口投与し、投与後 30 分からの血漿中放射能濃度が検討された (下表)。いずれの投与経路においても、血漿中放射能濃度は投与後 3 時間では投与後 30 分時点の値の 1/13 以下に低下し、投与後 48 時間までにバックグラウンドレベルまで低下した。また、いずれの投与経路においても、本薬の PK パラメータに性差は認められなかった。

雌雄マウスに本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの放射能の PK パラメータ

投与経路 (投与量)	$C_{\max}$ * (ng eq./g)		$t_{\max}$ (h)		$t_{1/2,\beta}$ (h)		AUC_{0-48h} (ng eq.·h/g)		CL (mL/min/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内 (10mg/kg)	10,000±1,000	9,290±1,420	—	—	9.46	9.82	21,120	19,785	7.85	8.36
経口 (50mg/kg)	23,000±1,000	26,300±6,100	0.5	0.5	10.9	9.20	39,653	37,517	20.86 [†]	22.08 [†]

3 匹/測定時点、—: データなし、 $C_{\max}$ 以外の PK パラメータは測定時点毎に異なる動物を用いているために標準偏差が算出されていない、*: 最初の測定時点である投与後 30 分の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)、[†]: CL/F (mL/min/kg)

雄性ラットに本薬 10、20、30 又は 40mg/kg を 10 分かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。投与量に依存した $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の上昇が認められた、と申請者は説明している。なお、40mg/kg 群では、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} が投与量比を超えて上昇した理由について、検討した投与量の差が小さく、個体間変動が影響したことが一因である、と申請者は考察している。

雄性ラットに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ * (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
10	6,436±1,291	9,826
20	14,138±2,447	20,864
30	23,375±5,405	34,039
40	34,050±11,981	54,427

4 匹/測定時点、 AUC_{0-24h} は測定点毎に異なる動物を用いているために標準偏差が算出されていない、*: 最初の測定時点である投与終了直後の血漿中濃度 (平均値±標準偏差)

雄性イヌに本薬 2、4 又は 6mg/kg を 10 分かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} が 2mg/kg 群と 4mg/kg 群間では投与量比を超えて上昇し、4mg/kg 群と 6mg/kg 群間では同程度であったことについて、投与量の差が小さく個体間変動が影響したため、投与量に応じた差は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性イヌに本薬を静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
2	4	2,198±228	2,454±348
4	5	7,992±2,126	7,180±652
6	4	7,290±1,856	7,379±744

平均値±標準偏差

雌性イヌに本薬カプセル (0.8mg/kg) 又は腸溶錠 (5mg/body : 約 0.8mg/kg) を経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は投与後 4 時間まで検出された。腸溶錠投与群では、カプセル投与群に比し、吸収の遅延が認められたが、両群の C_{max} は同様であった。カプセル投与群の AUC_{0-4h} は腸溶錠投与群よりも約 13% 高値を示したが、両群間の投与量の差が約 10% であることを考慮すると、補正した AUC_{0-4h} はそれぞれ 975ng·h/mL 及び 951ng·h/mL であり、製剤間で同程度であった、と申請者は説明している。

雌性イヌに本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

剤形	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
カプセル	580±51	0.67±0.29	780±72	810±73
腸溶錠*	550±150	1.2±0.29	690±44	740±40

平均値±標準偏差、n=3、* : 本薬 5mg を含有し、体重換算した投与量は約 0.8mg/kg である。

2) 反復投与

雌雄イヌにカプセル (0.2、0.4 又は 0.8mg/kg) 及び腸溶錠 (5mg/body : 約 0.8mg/kg) を反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。AUC は投与量に依存して上昇し、反復投与による蓄積性はほとんど認められなかった、と申請者は説明している。また、カプセル又は腸溶錠にて 0.8mg/kg を投与した場合の定常状態 (Day 10) における AUC_{0-∞} から、経口投与後の血漿中本薬濃度に明確な性差はなかった、と申請者は考察している。

雌雄イヌに本薬を経口投与したときの PK パラメータ (Day 1)

剤形	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
カプセル	0.2	119±53	168±44	0.903±0.659	0.900±0.224	0.977±0.257*	0.782±0.074	222±82	273±39
	0.4	175±74	207±71	0.800±0.274	0.907±0.228	1.10±0.376	0.862±0.189	319±129	342±75
	0.8	721±258	583±185	0.817±0.298	0.703±0.279	0.767±0.094	0.781±0.116	1,090±323	967±210
腸溶錠	約 0.8	657±44	795±226	1.10±0.227	1.01±0.360	0.836±0.048	0.844±0.099	1,000±121	1,080±243

平均値±標準偏差、n=5、* : n=4

雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

(カプセル (0.2 及び 0.4mg/kg) : Day 14、カプセル (0.8mg/kg) 及び腸溶錠 : Day 10)

剤形	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
カプセル	0.2	129±21	152±75	0.600±0.224	0.703±0.279	0.821±0.050	0.993±0.454	168±23	239±119
	0.4	251±56	313±113	0.803±0.277	0.707±0.283	0.792±0.081	0.883±0.069	362±57	501±166
	0.8	880±180	761±147*	0.600±0.224	0.746±0.294*	0.829±0.130	0.843±0.140*	1,320±330	1,330±360
腸溶錠	約 0.8	1,080±389*	744±571	1.13±0.479*	1.13±0.628*	0.709†	0.837±0.143‡	885±528	1,170±1,050

平均値±標準偏差、n=5、* : n=4、† : n=1、‡ : n=3

(2) 分布

1) 組織分布

雌雄マウスに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与又は 50mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の組織分布が検討された。

静脈内投与では、投与後 0.5 時間において、特に腎臓、肝臓及び脾臓で高値を示した。涙腺及び骨組織を除く組織において、放射能は投与後 0.5~1 時間に最高値を示し、投与後 3 時間では投与後 0.5 時間時点の放射能濃度の約 1/2 以下に低下した。組織中放射能濃度は、その後も経時的に低下したが、投与後 48 時間においても、消化管、脾臓、肝臓、骨髓等の

組織は比較的高値を示した。

経口投与では、組織中放射能濃度は、投与後 0.5 時間において、盲腸、大腸及び生殖器の一部を除く組織で最高値を示し、その後、投与後 48 時間までに経時的に低下した。

投与後 0.5～24 時間の組織中放射能濃度は、静脈内投与に比べ経口投与において高値を示す傾向が認められたが、投与後 48 時間の組織中放射能濃度は、経口投与に比べ静脈内投与で高値を示した。投与後 24 時間までと 48 時間時点の組織中放射能濃度の推移が投与経路間で異なった理由は明確ではないが、本薬の尿中代謝物は投与経路により異なっており、経口投与では初回通過効果で未同定の代謝物 (M1) に変換されるため、M1 の尿中排泄速度が速かったことに起因する可能性が考えられる、と申請者は考察している。

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を単回静脈内投与又は皮下投与し、放射能の組織分布が検討された。血漿中放射能濃度は、いずれの投与経路でも最初の測定時点である投与後 0.5 時間に最高値を示し、投与後 48 時間では検出限界 (約 1ng eq./mL) 付近まで低下した。

静脈内投与時の組織中放射能濃度は、投与後 0.5～3 時間に最高値を示し、特に脾臓、腎臓及び肝臓で高かった。投与後 6 時間までは組織中放射能濃度に顕著な低下は認められなかったが、投与後 24 時間では投与後 6 時間時点の値の約 1/2 以下まで低下した。投与後 48 時間において、組織中放射能濃度は投与後 24 時間時点の約 2/3 以下となったが、肝臓、骨髓、脾臓及び胸腺は比較的高値であった。

皮下投与時の組織中放射能濃度は、投与後 0.5～3 時間に最高値を示した後、最終測定時点である投与後 48 時間までに静脈内投与時と同様の推移で低下したが、投与後 48 時間において、脾臓、骨髓、肝臓及び胸腺で比較的高値を示した。

静脈内投与時のラットでの組織中放射能濃度推移は、上記のマウス組織分布試験と同様であり、種差は認められなかった、と申請者は説明している。

2) 血清タンパク結合性及び血球移行性

本薬は血清中のシチジンデアミナーゼにより速やかに代謝されるため、本薬の血清タンパク結合は、シチジンデアミナーゼを阻害するテトラヒドロウリジン (THU) 存在下又は非存在下のヒト血清を用いて検討された。 ^{14}C 標識した本薬 (0.1、1 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の血清タンパク結合率は、THU 非存在下では 7.42～8.79%、THU 存在下では 5.54～12.3%であり、THU の有無において差は認められず、また、いずれの条件下でも血清タンパク結合率は本薬濃度に依存しなかった。

ヒト血液に ^{14}C 標識した本薬 (0.1、1 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加し、室温で 30 分インキュベートして、放射能の血球移行性が検討された。THU 非存在下での血球移行率は 30.4～33.2%、THU 存在下では 30.2～33.6%であり、THU の有無によらず同程度であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を静脈内投与又は皮下投与し、放射能の血球移行性が検討された。本薬投与後 0.5 時間での血球移行率は 23.3～33.3%であり、投与後 48 時間では 82.7～85.6%に上昇した。申請者は、投与後 48 時間では、投与後 0.5 時間に比べ、血漿中において未変化体に比し代謝物の割合が高いと考えられることから、血球移行率の経時的な上昇は、この代謝物の生成が関連したものである、と説明している。しかしながら、生成したいずれの代謝物が血球移行性の上昇に関与しているか等、経時的な血球移行性上昇の詳細な機序を裏付ける試験成績は得られていない。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

胎盤通過性及び胎児移行性に関する試験は実施されていないが、マウス及びラットにおける胚・胎児発生に関する試験において生殖発生毒性が認められたことから (「(iii)」<提

出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)、本薬を母体に投与した場合、胎盤を通過し、胎児へ移行すると考えられる、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

マウス及びヒト由来の肝 S9 画分に本薬 (64 μ mol/L) を添加し、37℃で 45 又は 90 分間インキュベートした。45 及び 90 分間の反応後の未変化体残存率は、ヒト肝 S9 画分中ではそれぞれ 17.4%以下及び 4.3%以下、マウス肝 S9 画分中ではそれぞれ 95.7%以下及び 80.6%以下であった。また、ヒト変性肝 S9 画分中での未変化体の消失は、非変性肝 S9 画分中の消失と類似しており、マウス変性肝 S9 画分中での未変化体の消失は、緩衝液中での消失と類似していた。

マウス及びヒト由来の肝 S9 画分を用いて、本薬の代謝物が検討された。マウス肝 S9 画分では加水分解物である RGU-CHO 及び RGU が、ヒト肝 S9 画分ではこれら 2 種の加水分解物に加え、加水分解物の脱アミノ体であるリボフラノシルビウレット (互変異性体) 及びホルミルアミジノリボフラノシルビウレットが検出された。ヒト肝 S9 画分でのみ認められた 2 種の代謝物は、NADPH に依存せず、未変化体又は RGU-CHO 若しくは RGU より生成したものと考えられる、と申請者は説明している。

2) *in vivo*

雌雄マウスに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を静脈内投与又は 50mg/kg 経口投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。いずれの投与経路においても、血漿中に 4 種、尿中に 10 種代謝物が検出された。また、糞中では静脈内投与で 3 種、経口投与では 4 種の代謝物が検出された。すべての試料で認められた代謝物は、加水分解により生成する RGU であり、RGU 以外の代謝物は同定できなかった、と申請者は説明している。

なお、雌性マウスに ^{14}C 標識した本薬 50mg/kg を単独又は THU と併用して腹腔内投与した場合の尿中代謝物を検討した公表論文 (Biochem Pharmacol 1980; 29: 609-15) では、代謝物として、5-アザウラシル、5-アザシトシン、5-アザウリジン、リボフラノシルビウレット及び二次代謝物が推定されている。

(4) 排泄

1) 尿中、糞中及び呼気中排泄

雄性マウスに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を静脈内投与又は 50mg/kg 経口投与したところ、投与後 48 時間までの総放射能回収率はそれぞれ 87.9%及び 85.1%であった。尿中、糞中及び呼気中排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 67.4%、1.32%及び 0.60%、経口投与ではそれぞれ 60.5%、17.2%及び 0.85%であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を静脈内投与又は皮下投与したところ、静脈内投与及び皮下投与後 168 時間までの総放射能回収率はそれぞれ 100%及び 95.9%であり、いずれの投与経路においても投与後 72 時間までに総放射能の 90%以上が排泄された。投与後 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 96.4%及び 3.34%、皮下投与ではそれぞれ 89.5%及び 6.14%であった。ラット静脈投与時の排泄挙動は、上記の雄性マウス静脈内投与と同様であり、種差は認められなかった、と申請者は説明している。

以上より、本薬は主に尿中排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

2) 胆汁中排泄

マウスに ^{14}C 標識した本薬を静脈内投与及び経口投与した際の糞中排泄率は低く (「1) 尿

中、糞中及び呼気中排泄」の項参照)、大部分が尿中排泄されることから、胆汁中排泄は少ない、と申請者は推察している。しかし、本薬の胆汁中排泄を検討した試験等は実施されていないため、胆汁中への排泄系や再吸収に関連する情報はなく、当該推察を裏付ける試験成績は得られていない。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討した試験は実施されておらず、乳汁中排泄は不明である。添付文書において授乳婦に対しては本薬投与中の授乳を避けるよう注意喚起する、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームに様々な CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質存在下で本薬 (0.1~100 μ mol/L) を添加し、37℃で 3~30 分間インキュベートした。その結果、本薬 100 μ mol/L において、CYP1A2 (エトキシレゾルフィン) 及び 2E1 (クロルゾキサン) の代謝活性をそれぞれ 19.4%及び 27.1%阻害した。しかしながら、当該濃度は、MDS 患者における臨床推奨用量である 75mg/m²投与時の血漿中濃度 (C_{max} :4.6~17.1 μ mol/L) の 5 倍以上高濃度であり、臨床使用時に本薬が CYP1A2 又は 2E1 を阻害することにより薬物相互作用を起こす可能性は低い、と申請者は考察している。

2) 酵素誘導

初代培養ヒト肝細胞を本薬 (1、10 又は 100 μ mol/L) 又は陽性対照 (β -ナフトフラボン又はリファンピシン) 存在下で 3 日間培養し、CYP 分子種の誘導作用が検討された。その結果、本薬 100 μ mol/L において、テストステロン 6 β -水酸化酵素活性 (CYP3A4/5) の有意な低下が認められた。しかしながら、本薬は CYP3A4 に対する直接阻害作用を有していないことから、当該変化は CYP3A4 の酵素活性の低下ではなく、高濃度の本薬曝露に伴う細胞傷害に起因する、と申請者は推察している。

3) トランスポーター

P-糖タンパク質 (P-gp) 発現 LLC-PK₁ 細胞を用いて、本薬の膜透過性及び P-gp を介した相互作用が検討された。本薬の膜透過性は P-gp 発現及び非発現 LLC-PK₁ 細胞間で類似していたことから、本薬は P-gp の基質ではないことが示された。また、本薬 (50 μ mol/L) はジゴキシンの輸送を阻害しなかったことから、P-gp を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い、と申請者は考察している。

また、ヒト濃縮型核酸トランスポーター (hCNT1) を発現させた MDCK 細胞を用いて本薬の細胞内への取り込みについて検討した公表論文では、hCNT1 非発現 MDCK 細胞と比較し、hCNT1 発現 MDCK 細胞への本薬の取り込みは有意に高く、本薬は hCNT1 の基質であることが報告されている (Mol Cancer Ther 2009; 8: 225-31)。なお、CNT1 を介した相互作用については申請者による検討は行われていないが、これまでに CNT1 を介した薬物相互作用の研究報告がないことから、本薬においても当該薬物相互作用が生じる可能性は低い、と申請者は考察している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用については明確ではないものの、非臨床における本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。

(1) 組織分布

雄性ラットを用いた組織分布試験では、静脈内投与及び皮下投与のいずれの投与経路においても、組織中放射能濃度は特に肝臓、骨髄、脾臓、胸腺及び腎臓で高値であった（「＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）。また、ラットを用いた単回投与毒性試験において、肝細胞の変性が認められ、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験においては、上記組織に毒性所見が認められている（「(iii)＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）。

機構は、組織中放射能濃度が高値を示した肝臓、骨髄、脾臓、胸腺及び腎臓について、上記の非臨床毒性試験成績を踏まえると、本薬使用時においては、提出された臨床試験で毒性（骨髄抑制及び腎機能障害）が認められた骨髄及び腎臓のみならず、肝臓、脾臓及び胸腺への影響についても注意する必要があると考える。

(2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用

機構は、CNT1 等の P-gp 以外のトランスポーターを介した本薬の薬物相互作用に関しては、現時点では検討されておらず、不明であると考ええる。したがって、CNT1 を介した薬物相互作用の可能性に関する申請者の考察は根拠に乏しいものと考ええる。今後、P-gp 以外のトランスポーターを介した本薬の薬物相互作用について継続的に情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

GLP に準拠したマウス単回及び 5 日間反復静脈内投与試験、並びにイヌ 2 週間反復経口投与試験が評価資料として提出された。また、参考資料として提出されたその他の資料は、主に GLP 施行以前に [] 社（ [] 社）又は米国 National Cancer Institute (NCI) が委託又は実施した毒性試験及び公表論文から構成されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はマウス、ラット及びイヌを用いて静脈内投与、経口投与及び腹腔内投与により検討された。

マウス単回投与試験では、雌雄マウスに本薬 0、150、173、199、229、264、304 又は 350mg/kg が静脈内投与され、150mg/kg (450mg/m²) 以上の用量群で投与後 10 日以内に死亡が認められた。

また、雌雄のマウス、ラット及びイヌに対して本薬を単回静脈内投与したとき、概略の致死量はそれぞれ 79.2mg/kg (237.6mg/m²)、41.0mg/kg (246.0mg/m²) 及び 13.3mg/kg (266mg/m²) と判断された。なお、雌雄マウスに本薬を経口投与及び腹腔内投与したときの概略の致死量はそれぞれ 431mg/kg (1,293mg/m²) 及び 99.7mg/kg (299.1mg/m²) であった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性はマウス（観察項目は一般状態のみ）、イヌ及びサルを用いて静脈内投与及び経口投与により検討された。イヌ及びサルで認められた所見は類似しており、主な影響として、経口投与及び静脈内投与では死亡、一般状態の悪化、骨髄抑制、胸腺やリンパ節等の免疫系組織の萎縮、肝細胞の変性等が、静脈内投与では腎尿細管の変性が認められたが、生存例では所見の回復傾向が認められた。無毒性量及び最大耐量はいずれも MDS 患者に対する臨床用量 (75mg/m²) を下回った。

マウス 5 日間投与試験では、雌雄 CD2F₁ マウスに本薬 0、6.5、8.2、10.4、13.2、16.2、21.2 又は 26.8mg/kg が連日静脈内投与され、10.4mg/kg (31.2mg/m²) 以上の用量群で死亡、活動性低下や円背位等の一般状態悪化が、6.5mg/kg (19.5mg/m²) 以上の用量群で体重減少が認

められ、無毒性量は得られていない。

イヌ 2 週間投与試験では、雌雄イヌにカプセルで本薬 0.2、0.4 若しくは 0.8mg/kg、又は腸溶錠で 0 若しくは 5mg/body (約 0.8mg/kg) が連日経口投与された後、3 週間までの回復期間が設定された。0.8mg/kg 及び 5mg/body 群では、嘔吐、円背位、呼吸困難等の一般状態悪化のため、回復試験用の各群雌雄各 2 匹を除き、投与後 10 日目に切迫屠殺された。また、0.8mg/kg 及び 5mg/body 群では、回復期間 2~6 日目に全例死亡又は切迫屠殺され、0.4mg/kg 群では、回復期間 6~9 日目に雄 1 匹及び雌 2 匹が死亡又は切迫屠殺された。0.2~0.8mg/kg 群及び 5mg/body 群では、水様便、摂餌量及び体重の減少、白血球及び赤血球系パラメータの減少、骨髓や胸腺等の造血組織及び免疫系組織の萎縮性変化等が認められた他、切迫屠殺例では、小葉中心性肝細胞空胞化、重度の骨髓抑制等が認められた。0.2mg/kg 群の回復期間において、投与期間と同様に胸腺重量減少及び骨髓での造血組織減少が認められたが、体重減少やリンパ球の減少等は回復傾向を示した。無毒性量は得られていないが、最大耐量は 0.2mg/kg (4.0mg/m²)と判断され、その際の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 129ng/mL 及び 168ng·h/mL であった。

また、イヌを用いた 5 日間静脈内投与試験 (本薬 0、0.28、0.55、1.1、2.2 又は 4.4mg/kg、45~46 日間回復群あり) 及び 5 日間静脈内投与後 9 日間休薬を 2 サイクル繰り返す試験 (0、0.28、0.55 又は 1.1mg/kg、31 日間回復群あり)、並びにサル 2 週間静脈内投与試験 (0、0.28、0.55、1.1 又は 2.2mg/kg、32 日間回復群あり) が実施されており、上記のイヌ 2 週間経口投与試験で認められた所見の他、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) の増加、肝細胞の脂肪変性及び混濁腫脹、腎尿細管の混濁腫脹及び壊死等が認められたが、これらの所見は回復傾向が認められた。無毒性量はイヌ 5 日間静脈内投与試験で 0.28mg/kg (5.6mg/m²)、サル 2 週間静脈内投与試験で 0.28mg/kg (3.36mg/m²) と判断され、イヌ 2 サイクル試験では得られなかった。最大耐量はイヌ 5 日間静脈内投与試験で 2.2mg/kg (44.0mg/m²)、イヌ 2 サイクル試験で 0.55mg/kg (11.0mg/m²)、サル 2 週間静脈内投与試験で 1.1mg/kg (13.2mg/m²) と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、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、マウスリンパ腫及び Syrian ハムスター胚由来線維芽細胞を用いた小核試験、並びにマウス白血病細胞を用いた染色体異常試験が文献報告されており (Mutat Res 1983; 121: 1-6、Mutat Res 1986; 160: 249-57 等)、いずれも陽性結果が得られている。

(4) がん原性試験

がん原性はマウス、ラット及びほ乳類培養細胞を用いて検討されている。

雌雄 B6C3F1 マウスを用いた 52 週間腹腔内投与試験 (本薬 0、2.2 又は 4.4mg/kg、週 3 回投与) では、本薬投与群において、造血器系組織で腫瘍の発生が認められ、また非腫瘍性変化として、4.4mg/kg 群で骨髓の萎縮が認められた。雌雄 BALB/c マウスを用いた 50 週間腹腔内投与試験 (本薬 0 又は 2.0mg/kg、週 1 回投与) では、リンパ系組織、肺、乳腺、皮膚等で腫瘍の発生が認められたと報告されている (Cancer Lett 1987; 37: 51-8)。

雄性 F344 ラットを用いた 9 カ月間腹腔内投与試験 (0、2.5 又は 10mg/kg、週 2 回投与) では、脾臓、肝臓、腎臓、肺、精巣、骨髓及び皮膚で腫瘍の発生が認められたと報告されている (Carcinogenesis 1984; 5: 1583-90)。また、雌雄 SD ラットを用いた 52 週間腹腔内投与試験 (0、2.6 又は 5.2mg/kg、週 3 回投与。なお、投与期間中に死亡が多数発生したため、試験途中に投与期間は 34 週間に短縮された。) では、非腫瘍性変化として、骨髓の萎縮並びに肝細胞の変性及び壊死が認められたが、対照群に対して腫瘍発生率の明らかな増加は認められなかった。

マウス由来細胞株 C3H/10T¹/₂CL8 を用いた形質転換試験では、本薬 0.25µg/mL で形質転換を誘発したと報告されている (Cancer Res 1977; 37: 2202-8)。

本薬は、ヒトにおいても二次発がんのリスクが考えられることから、添付文書においてマウス及びラットのがん原性試験結果について情報提供する予定である、と申請者は説明している。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖能、胚・胎児毒性及び催奇形性への影響はマウス及びラットを用いて検討されている。雄性的マウス及びラットに本薬を腹腔内投与（マウス：0又は3.3mg/kg、ラット：0～5.0mg/kg）した結果、精巣及び精巣上体の重量減少、精細管精上皮の萎縮及び空胞化、精子数の減少等の雄性生殖器への影響が認められた。また、本薬投与後、無処置雌と交配した結果、吸収胚及び着床前死亡胚の増加、妊娠率の低下等が認められたと報告されている（Neoplasma 1976; 23: 53-60、Biol Reprod 1996; 55: 1155-62等）。

妊娠雌性マウス及びラットに本薬を腹腔内投与（マウス：0～4mg/kg、ラット：0～2mg/kg）した結果、吸収胚及び胎児死亡の増加、外脳症や小眼球症等の外奇形等が認められたと報告されている（Arch Toxicol 1984; 55: 143-7、Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 429-33等）。

上記の文献報告より、本薬の生殖発生毒性は明らかであるとして、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験の結果から、皮膚に対しては軽度の刺激性を有するものと判断された。また、ハムスターの頸静脈に投与した試験では、頬囊の微小静脈及び微小動脈の血流量の減少及び血管収縮が一過性に認められたが、血栓塞栓は認められなかった。

皮下投与による毒性試験は、モルモットにおける抗原性試験のみであるが、皮下投与の臨床試験では、注射部位の反応、疼痛、紅斑等が認められていることから、臨床適用時には注意が必要である、と申請者は考察している。

(7) その他の毒性試験

1) モルモットにおける抗原性試験

雌性モルモットにフロイント完全アジュバントを等量混合乳化した本薬を皮下投与し、最終投与の14日後に本薬を皮内又は腹腔内投与した結果、遅延型皮膚反応及びアナフィラキシー反応はいずれも認められず、本薬は抗原性を示さなかったことが報告されている（NCI資料）。

2) 不純物の毒性試験

安全性の確認が必要とされる閾値を超える規格値が設定されている不純物は、原薬ではRGU-CHO、RGU及びモノアセチルアザシチジンであり、製剤ではRGU-CHO及びRGUである。このうち、RGU-CHO及びRGUは、*in vitro*試験において、マウス及びヒトにおける本薬の代謝物であることが示されており（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）、マウスを用いた毒性試験において、その安全性は評価されている、と申請者は説明している。一方、モノアセチルアザシチジンについては、当該毒性に関する情報はないものの、親化合物である本薬が遺伝毒性、がん原性及び重篤な骨髄抑制作用を示すことから、モノアセチルアザシチジンの毒性が本薬の毒性に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は考察している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬には安全域は存在しないと判断した。また、本薬の臨床使用にあたっては、非臨床毒性試験において様々な臓器に対する毒性（骨髄、胸腺やリンパ節等の免疫系組織、肝臓及び腎臓）、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性が認められていることについて、十分な注意が必要と考える。

なお、原薬に含まれる不純物に関する審査の概略は別添のとおりである。

本薬の一般毒性評価について

本薬の反復投与毒性は、申請投与スケジュールと異なる 2 週間までの投与で検討されており、また皮下投与による検討はなされていない。しかしながら、機構は、以下に示す理由から、提出された試験成績より本薬の申請用法における一般毒性は評価可能と判断した。

- ・ イヌ経口投与試験及びサル静脈内投与試験では、臨床使用での 1 サイクル中の投与期間（7 日間連日投与）を超える 14 日間の反復投与が実施されており、また、がん原性試験ではマウス及びラットに対して 34 週間以上の長期投与が実施され、病理組織学的検査で非腫瘍性変化が確認されていること。
- ・ イヌ経口投与試験及びサル静脈内投与試験で認められた毒性は、一般状態の悪化、肝細胞毒性、骨髄抑制及びその関連所見等であり、共通していること。
- ・ 非臨床試験において、静脈内投与と皮下投与の PK データを比較できる試験成績は得られていないが、同一投与量の場合、一般的に、皮下投与での全身曝露は静脈内投与のそれを上回ることはないと考えられること。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中の本薬濃度は、LC/MS/MS 法により測定された。

(1) 国内第 I / II 相試験 (NS17-P1/2試験<20 年 月～実施中>)

MDS 患者 10 例を対象に、本薬 $75\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 7 日間皮下投与又は 10 分かけて静脈内投与するクロスオーバー試験において、皮下投与時のバイオアベイラビリティ (BA) が検討された。AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (皮下投与/静脈内投与) より算出した BA [90%信頼区間 (CI)] は 91.1% [80.7%, 103%] を示したことから、皮下投与部位から全身循環血への移行は良好であり、循環血に到達するまでに本薬は分解及び代謝をほとんど受けない、と申請者は考察している。

(2) 海外第 I 相試験 (AZA-2002-BA-002試験<20 年 月～20 年 月>)

MDS 患者 6 例を対象に、本薬 $75\text{mg}/\text{m}^2$ を単回皮下投与又は 10 分かけて静脈内投与するクロスオーバー試験において、皮下投与時の BA が検討された (下表)。AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (皮下投与/静脈内投与) より算出した BA [90%CI] は 88.6% [70.2%, 111.9%] であった。

本薬は、皮下投与後 0.5 時間において最高血漿中濃度に達し、その後速やかに消失した。皮下投与及び静脈内投与後において血漿中の本薬はそれぞれ 4 時間及び 2 時間まで検出された。静脈内投与に比べて皮下投与では $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められたが、これは皮下投与では本薬が投与部位から全身循環血に移行する過程を含むことによる、と申請者は考察している。また、静脈内投与後の全身クリアランス及び皮下投与後のみかけのクリアランスは、ともに健康成人における糸球体濾過率及び総腎血流量の文献値 (それぞれ $0.125\text{L}/\text{min}$ 及び $1.2\text{L}/\text{min}$, Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, 4th ed. (Appleton & Lange, 1999)) を上回っていることから、未変化体の消失には腎排泄以外の代謝等による消失も寄与していることが示唆された、と申請者は考察している。

本薬を皮下投与又は静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (L/h)	Vd (L)	BA* (%) [90% CI]
皮下	750.0±403.3	0.69±0.14	960.5±458.1	167±49	—	88.6 [70.2, 111.9]
静脈内	2,750±1,069	0.36±0.02	1,044±285.7	147±47	76±26	—

平均値±標準偏差、n=6、* : $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比より算出

<審査の概略>

申請用法として、皮下投与及び静脈内投与が設定されている。本薬の用法に関する生物薬剤及び臨床薬理の審査の概要は、「(ii) <審査の概略> (3) 静脈内投与の投与時間及び投与経路について」の項に記載する。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

MDS 患者における本薬単独投与時の PK は、皮下投与又は静脈内投与時について検討された。

(1) 国内第 I / II 相試験 (NS17-P1/2試験<2017年12月～実施中>)

MDS 患者 10 例を対象に、本薬 $75\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 7 日間皮下投与又は 10 分かけて静脈内投与するクロスオーバー試験において、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。皮下投与後の血漿中本薬濃度は、投与後 15～60 分で最高値を示し、速やかに全身循環へ移行することが示唆された。また、皮下投与後の本薬は一相性の消失を示した。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は、投与開始後 5～10 分で最高値を示し、その後、一相性に速やかに低下した。また、両投与経路による投与を終了した 8 例の症例において、静脈内投与時の $C_{\max}$ は皮下投与時の 3.2 倍高値を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ には差が認められなかった ($p = 0.1866$)。

なお、皮下投与 (第 1 サイクル) 後の血液学的検査結果に基づき、静脈内投与時 (第 2 サイクル) に本薬 $25\text{mg}/\text{m}^2$ が投与された症例 (n=1) における $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時 (下表) の約 1/3 であった、と申請者は説明している。

本薬を皮下投与又は静脈内投与したときの PK パラメータ
(第 1 又は第 2 サイクル投与 1 日目)

投与経路	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
皮下	1,120±210	0.361±0.253	1.05±0.61	1,180±250
静脈内	4,170±1,850	0.158±0.028	0.441±0.041	1,440±520

平均値±標準偏差、n=9

なお、がん患者 11 例を対象に ^{14}C 標識した本薬 0.4 又は $1.6\text{mg}/\text{kg}$ を皮下投与又は静脈内投与したとき、①投与後 48 時間までの尿中放射能排泄率は、腎クリアランスが高かった静脈内投与例で高値を示し、皮下投与及び静脈内投与でそれぞれ 50% 及び 85% であったこと、並びに②放射能のクリアランスは糸球体濾過率より低値を示し、腎尿細管での能動的な分泌はないと考えられることが報告されている (Cancer Chemother Rep 1972; 56: 405-11)。

(2) 静脈内投与の投与時間に関する解析

米国における本薬の静脈内投与法の追加に係る承認申請では、AZA-002 試験の 10 分かけて静脈内投与したときのデータに基づく PK シミュレーションの結果等が提出され、臨床試験で検討が行われていない 10 分を超える投与時間を含めて、10～40 分間の投与時間での静脈内投与が承認されている。

AZA-002 試験における血漿中濃度を基にしたシミュレーションの結果は下表のとおりであった。20～40 分かけて静脈内投与した際の AUC は、10 分間静脈内投与及び皮下投与時とほぼ同程度であった。一方、静脈内投与した場合の $C_{\max}$ は、皮下投与した場合に比べ高

値であった。

本薬皮下投与又は静脈内投与後の PK パラメータ予測値 (AZA-002 試験)

投与経路 (投与時間)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
皮下投与*	896	687
静脈内投与 (10 分) *	1,011	2,580
静脈内投与 (20 分)	824	1,898
静脈内投与 (30 分)	826	1,373
静脈内投与 (40 分)	826	1,088

*: 実測値から算出した幾何平均値

米国での承認用法・用量を踏まえ、申請者は、NS17-P1/2 試験で得られた静脈内投与後の血漿中濃度データを 2-コンパートメントモデルにあてはめたシミュレーションを行い、本薬 75mg/m² を 10 分を超える時間をかけて静脈内投与したときの全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) を推定した。その結果、本薬を 20、30 及び 40 分かけて静脈内投与した場合の AUC は、いずれも皮下投与時 (1,180ng·h/mL) と同程度であったが、C_{max} については、皮下投与 (1,120ng/mL) に比べ静脈内投与で 1.4~2.5 倍高値であった (下表)。

なお、投与時間の上限 (40 分) は、本薬は調製後 1 時間以内に投与を終了する必要があること (「2. <提出された資料の概略> (2) 2) 製剤開発」の項参照)、及び調製に要する時間を考慮して設定されている。

本薬静脈内投与後の PK パラメータ予測値 (NS17-P1/2 試験)

投与時間	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
20 分	1,220	2,780
30 分	1,220	2,030
40 分	1,220	1,600

以上のように、20~40 分かけて静脈内投与した際の AUC は、皮下投与及び 10 分かけて静脈内投与した場合と大きく異ならなかった。また、本薬は複数回投与することにより有効性が得られているため、曝露量に依存した有効性を示すことから、AUC を曝露量の指標として有効性を推察することは可能であると考え。したがって、臨床試験において本薬の有効性が示された皮下投与及び 10 分間静脈内投与と同程度の AUC が得られると推測された、20~40 分かけて静脈内投与した場合にも、本薬の有効性は期待できると考える、と申請者は説明している。

(3) 作用機序に関する臨床薬理試験

本薬の作用機序について検討した臨床薬理試験に関する報告として、以下の公表論文が提出された。

- ・ 本薬投与により *CDKN2B* 遺伝子プロモーター領域の DNA のメチル化が減少する MDS 患者も認められたが、メチル化の減少と奏効との関連性は認められなかった (Leukemia 2007; 21: 1937-44)。
- ・ 本薬投与後に寛解が認められた MDS 患者において、*CDKN2B* 遺伝子プロモーター領域の DNA のメチル化が減少した (Cancer Res 2006; 66: 6361-9)。

(4) 日本人と外国人の PK に関する申請者による考察

NS17-P1/2 試験及び AZA-002 試験における本薬 75mg/m² を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中本薬濃度推移は、両投与経路ともに日本人と外国人において類似していた。

また、投与経路に関わらず C_{max} は外国人に比し日本人で高値を示していたが、皮下投与について、両試験間で異なる採血時点のデータ (投与後 15 分及び 3 時間) を除外して算出した C_{max} 値を比較したところ、有意差は認められなかった ($p = 0.5113$)。静脈内投与後の C_{max} の差については、投与終了後の最初の採血時点が試験間で異なったこと (NS17-P1/2

試験：投与終了直後、AZA-002 試験：投与終了後 1 分）によるものと考えられた。日本人と外国人の静脈内投与における $t_{1/2}$ には有意差が認められたが ($p = 0.0006$)、両試験の採血時間及び定量限界を同一条件として算出した $t_{1/2}$ には有意な差は認められなかった ($p = 0.5283$)。AUC 及び t_{max} に関しては、両試験の採血時間及び定量限界を同一条件としない場合においても、投与経路によらず、日本人と外国人で同程度であった (AUC (皮下投与) : $p = 0.2269$ 、同 (静脈内投与) : $p = 0.1047$ 、 t_{max} (皮下投与) : $p = 0.1388$ 、同 (静脈内投与) : $p = 0.5985$)。

<審査の概略>

(1) 本薬の線形性について

機構は、ヒトにおける本薬の PK の線形性について、以下のように考える。

NS17-P1/2 試験及び AZA-002 試験において本薬の PK が検討された用量は、NS17-P1/2 試験で $25\text{mg}/\text{m}^2$ を投与された 1 例を除き $75\text{mg}/\text{m}^2$ のみであった。申請者は、 ^{14}C 標識した本薬 $25\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$ を 12 時間かけて静脈内投与又は $150\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静脈内投与した際の血漿中放射能濃度が検討された公表論文 (Cancer Res 1976; 36: 1453-61) を基に、AUC は本薬投与量に比例した、と説明している。しかしながら、放射能の PK のみの情報から未変化体である本薬の線形性を議論することは困難であると考えことから、臨床で使用が想定される用量範囲における本薬の線形性は明確ではないと考える。

(2) 日本人と外国人における PK

申請者は、採血時間及び定量限界を同一とした場合の PK データから、日本人と外国人間では、本薬の皮下投与時の C_{max} 及び静脈内投与時の $t_{1/2}$ に大きな差がないことが示された、と説明している (「<提出された資料の概略> (4) 日本人と外国人の PK に関する申請者による考察」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

日本人と外国人の静脈内投与時の $t_{1/2}$ に差異が認められたことに関しては、NS17-P1/2 試験と AZA-002 試験の定量限界の差異を考慮した場合、消失相における日本人と外国人の血漿中本薬濃度の推移に明らかな差異は認められないことから、各試験で用いられた測定法の定量限界の差異に起因した可能性はあると考える。一方、両試験で共通の採血時点の濃度のみを比較した場合、日本人と外国人における皮下投与後の C_{max} は同様であったとの申請者の考察については、当該比較検討では、NS17-P1/2 試験の 8/10 例で t_{max} であった採血時点 (投与後 15 分) のデータが、AZA-002 試験では得られていないため、利用できないことから、日本人と外国人の t_{max} 付近のおおよその血漿中濃度推移を確認することは可能と考えるが、 C_{max} に関して適切に比較したものではないと考える。

機構は、提出された国内外の PK データは限られており、日本人と外国人における本薬 PK を比較し得る厳密な情報は得られていないと考えるため、統計学的有意水準を以て日本人と外国人の PK の差異について結論を導くことは適切ではないと考える。しかしながら、現有の試験成績からは、日本人と外国人における PK に明らかな差異は認められていないと考える。

(3) 静脈内投与の投与時間及び投与経路について

申請用法における静脈内投与の投与時間は、米国において AZA-002 試験のシミュレーション結果及び本薬の調製後の安定性に基づいて最大 40 分と設定されていること、及び国内 NS17-P1/2 試験においても AZA-002 試験と同様のシミュレーション結果が得られたことから (「<提出された資料の概略> (2) 静脈内投与の投与時間に関する解析」の項参照)、申請された静脈内投与時間は米国の承認内容と同様に 10~40 分と設定されていた。しかしながら、承認申請後、申請者は、試験成績の得られている投与時間である 10 分のみを用法と

して設定することが適切であると判断し、申請投与時間を変更する、と説明している。

NS17-P1/2 試験及び AZA-002 試験の結果、本薬を皮下投与又は 10 分間かけて静脈内投与した際、AUC は投与経路の違いで大きく異ならなかったが、 C_{max} は皮下投与に比べて静脈内投与で 3 倍以上高値を示した。

機構は、本薬の曝露量の指標（AUC、 C_{max} 等）と有効性及び安全性との関連性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NS17-P1/2 試験においては、本薬の PK パラメータと有効性との関連性を評価することは困難であり、AZA-002 試験では、有効性の評価は実施されていない。また、両試験において、本薬の AUC 及び C_{max} と有害事象の発現件数との関連性を検討したが、相関は認められなかった。

機構は、上記を踏まえ、本薬の静脈内投与の投与時間、及び投与経路の設定について、以下のように考える。

本薬の PK パラメータと有効性及び安全性との関係について検討可能な試験成績は限られており、現時点では、当該関係は不明確であることから、AUC のみを指標に投与方法（投与経路、静脈内投与の投与時間等）を設定することの妥当性を裏付ける臨床薬理学的根拠は得られていないと考える。したがって、本薬の臨床効果を説明することが可能な PK パラメータが特定されていない現時点において、10 分を超える時間で静脈内投与した際の有効性及び安全性を、提示された PK シミュレーション結果のみに基づいて担保することは困難であるとする。また、皮下投与と静脈内投与時の AUC が同程度であることから、いずれの投与経路でも同様の有効性及び安全性が期待されるとの申請者の説明についても、臨床薬理学的には推測の域に留まるものとする。

なお、本薬の有効性及び安全性も踏まえた用法設定に関する審査の概要は、「(iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項に記載する。

(4) 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験

申請者は、腎機能障害患者の PK 等を検討する目的で実施中の臨床試験（AZA PH US 2007 PK 006 試験）について、以下のように説明している。

腎機能正常癌患者（目標症例数：24 例）及び腎機能障害を有する癌患者（目標症例数：18 例）を対象に、本薬 $25\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を皮下投与し、PK、安全性及び忍容性を検討しており、最終報告書は 20 年 第 四半期に作成予定である。

機構は、放射標識した本薬の排泄を検討した非臨床試験（「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 尿中、糞中及び呼気中排泄」の項参照）及び公表論文（Cancer Chemother Rep 1972; 56: 405-11）の結果より、本薬の未変化体又は代謝物は主に腎排泄されることから、当該試験結果は腎機能障害患者への投与において有益な情報であるとする。したがって、上記試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があるとする。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I / II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 2 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

臨床試験等の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者*	登録例数(例)	投与経路	本薬の用法・用量†	主な評価項目
評価	国内	NS17-P1/2	I / II	RA, RARS, RAEB 又は RAEB-T	54	皮下/ 静脈内	1 日 1 回 75mg/m ² を 7 日間投与する。投与期 間は最低 4～最大 18 サ イクルとする。	PK 血液学的改善 安全性
	海外	CALGB 8421	II	RAEB 又は RAEB-T	49	静脈内	75mg/m ² /日を 7 日間持 続投与する。投与期間 は最低 4 サイクルとす る。	血液学的寛解 安全性
		CALGB 8921		RAEB, RAEB-T 又は CMMoL	72	皮下	1 日 1 回 75mg/m ² を 7 日間投与する。投与期 間は最低 4 サイクルと する。	血液学的寛解 安全性
		CALGB 9221	III	RA, RARS, RAEB, RAEB-T 又は CMMoL	本薬群 : 99 BSC 群 : 92‡	皮下	1 日 1 回 75mg/m ² を 7 日間投与する。投与期 間は最低 4 サイクルと する。	血液学的寛解 安全性
		AZA-001		IPSS で High 又は Int-2、かつ RAEB, RAEB-T、又は modified CMMoL [¶]	本薬群 : 179 CCR 群 : 179 (BSC : 105、 少量シタラピ ン : 49、標準 化学療法 : 25)	皮下	1 日 1 回 75mg/m ² を 7 日間投与する。投与期 間は最低 6 サイクルと する。	全生存期間 安全性
参考		AZA-002	I	RA 又は RAEB	6	皮下/ 静脈内	75mg/m ² を両投与経路 で単回投与する (クロ スオーバー)。	PK

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、CMMoL : 慢性骨髄単球性白血病、BSC : Best supportive care、CCR : Conventional care regimens、IPSS : International prognostic scoring system、Int-2 : Intermediate-2

* : French-American-British (FAB) 分類によるサブタイプ、† : 28 日間を 1 サイクルとする (AZA-002 試験を除く)、‡ : うち 51 例は本薬群にクロスオーバーされた、¶ : 末梢血中単球数 $1 \times 10^9/L$ 超、骨髓所見で 1 系統以上の異形成、骨髓芽球 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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-3 : NS17-P1/2 試験 <20 年 月 月～実施中 (20 年 月 日 データカットオフ) >)

French-American-British (以下、「FAB」) 分類で定義された MDS 患者* (目標症例数 : 第 I 相部分最低 6 例、第 II 相部分 50 例。内訳は、不応性貧血 (以下、「RA」) 又は鉄芽球性不応性貧血 (以下、「RARS」) を 15 例以上、芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「RAEB」) 又は移行期の芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「RAEB-T」) を 25 例以上) を対象に、本薬の PK、有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

* : RA 及び RARS については、以下の①から③の条件を一つ以上満たす患者。

- ① ヘモグロビン 10g/dL 未満かつ登録前 3 カ月 (12 週間) 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 $5 \times 10^4/mm^3$ 未満又は臨床的に有意な出血症状のある患者。
- ③ 好中球数 $1,000/mm^3$ 未満かつ易感染状態 (抗生物質の投与を要する) にある患者。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 75mg/m² を 1 日 1 回 7 日間皮下又は 10

分けて静脈内投与し、21日間休薬することとされた。第2サイクル終了後に血液学的改善が認められず、悪心及び嘔吐を除く Grade 3 以上の有害事象が認められなければ、1回投与量を $100\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することが可能とされた。投与期間は4サイクルとされたが、4サイクル中に血液学的改善以上の有効性が認められ、本薬の投与を継続することにより更なる治療効果が期待できると治験責任（分担）医師が判断した患者については、患者の利益が続く限り最大18サイクルまで投与継続が可能とされた。

本試験に登録された54例のうち、本薬が投与されなかった1例を除いた53例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は、最終サイクル終了/中止時におけるIWG判定基準(2006年改訂版)による血液学的改善率(赤血球系、血小板系及び好中球系改善のうち、少なくとも一つの改善が8週間以上持続し、増悪又は改善後再発に該当しない症例の割合)とされた。IWG判定基準に基づく血液学的改善の評価結果(2011年11月15日データカットオフ)は、下表のとおりであった。

血液学的改善の評価結果 (2011年11月15日データカットオフ)					
評価項目	有効性解析対象例 (53例)				改善率 (%) [95%CI]
	解析対象例	除外例	改善確認中例数	改善確定例数	
血液学的改善	51	2	6	22	43.1 [29.3, 57.8]
赤血球系改善	46	7	6	11	23.9 [12.6, 38.8]
血小板系改善	33	20	5	18	54.5 [36.4, 71.9]
好中球系改善	29	24	7	7	24.1 [10.3, 43.5]
増悪又は改善後再発	53	0	-	3	5.7 [1.2, 15.7]

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第II相試験 (5.3.5.2-2: CALGB8421 試験<1999年11月~1999年12月>)

RAEB 又は RAEB-T (FAB 分類) の MDS 患者 (目標症例数: 45 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外17施設で実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、本薬 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を7日間持続静脈内投与することとされた。最初の2サイクルで有効性(完全寛解(以下、「CR」)、部分寛解(以下、「PR」)又は血液学的改善)及び有害事象(悪心及び嘔吐以外)が認められない場合は、3サイクル目で1回投与量を $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量、3サイクル目で同様に有効性及び有害事象が認められない場合は、4サイクル目で $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量することとされた。治療効果が認められた場合は、その用量を有害事象が認められない限り維持することとされ、中止基準に該当しない限り投与は継続することとされた。

本試験に登録された49例のうち、本薬が投与されなかった1例を除いた48例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「最良総合効果の血液学的寛解」の評価結果は、下表のとおりであった。

血液学的寛解の評価結果			
MDS サブタイプ	症例数	血液学的寛解例	寛解率 (%) [95%CI]
全体	48	9	18.8 [8.9, 32.6]
RAEB	23	4	17.4 [5.0, 38.8]
RAEB-T	24	5	20.8 [7.1, 42.2]
AML	1	0	0

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は9例に認められた。死因は、脳内出血2例、呼吸不全、MDSによる二次性の全身性出血、心筋梗塞を含む多数の合

併症、真菌性敗血症/脳血管発作、心肺停止、小細胞肺癌及び汎血球減少症/敗血症が各 1 例であり、MDS による二次性の全身性出血及び汎血球減少症は本薬との因果関係が否定されなかった。脳内出血 1 例、心筋梗塞を含む多数の合併症及び心肺停止は本薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : CALGB8921 試験<1991 年 1 月~2000 年 1 月>)

RAEB、RAEB-T 又は慢性骨髄単球性白血病 (以下、「CMMoL」) (FAB 分類) の MDS 患者 (目標症例数 : 50 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、28 日を 1 サイクルとして、本薬 75mg/m² を 1 日 1 回 7 日間皮下投与することとされた。最初の 2 サイクルで有効性 (CR、PR 又は血液学的改善) 及び有害事象 (悪心及び嘔吐以外) が認められない場合は、次の 2 サイクルは 1 回投与量を 100mg/m² に増量することとされた。治療効果が認められた時点の用量を有害事象が認められない限り維持することとされ、中止基準に該当しない限り投与は継続することとされた。

本試験に登録された 72 例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。投与開始前に AML に移行した 2 例を除いた 70 例に本薬が投与された。

有効性について、主要評価項目である「最良総合効果の血液学的寛解」の評価結果は、下表のとおりであった。

血液学的寛解の評価結果			
MDS サブタイプ	症例数	血液学的寛解例	寛解率 (%) [95%CI]
全体	72	10	13.9 [6.9, 24.1]
RAEB	26	4	15.4 [4.4, 34.9]
RAEB-T	20	2	10.0 [1.2, 31.7]
CMMoL	9	1	11.1 [0.3, 48.2]
AML	17	3	17.6 [3.8, 43.4]

安全性について、投与期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡は 7 例に認められた。死因は、肺炎 2 例、脳内出血、骨髄不全、敗血症、間質性線維症を伴う両側リンパ球性間質性肺炎及び AML が各 1 例であり、肺炎 2 例、脳内出血及び敗血症は本薬との因果関係が否定されなかった。骨髄不全及び AML は本薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : CALGB9221 試験<1994 年 2 月~2000 年 1 月>)

RA*、RARS*、RAEB、RAEB-T 又は CMMoL の MDS 患者 (FAB 分類) (目標症例数 : 174 例) を対象に、BSC[†]と比較した場合の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 53 施設で実施された。

* : RA 及び RARS については、以下の①から③の基準を一つ以上満たす患者。

- ① 試験登録前の最低 3 カ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 50,000/μL 以下) 又は臨床的に有意な出血症状のある患者 (例 : 血小板輸血を要する胃腸出血、尿生殖器出血、婦人生殖器出血)。点状出血は有意な出血に含まない。
- ③ 抗生物質による治療を要する感染症を伴う好中球減少症 (好中球絶対数 1,000/μL 未満) を認める患者。

[†] : 輸血、抗生物質、成熟好中球数 150/μL 以下での感染症に対する抗生物質の予防経口投与、制吐剤 (本薬投与 1~1.5 時間後にオンダンセトロン 8mg 又はロラゼパム 1mg の経口投与を推奨)、鎮痛剤、解熱剤、又は電解質異常時の補充療法

本薬群の用法・用量は、28 日を 1 サイクルとして、本薬 75mg/m² を 1 日 1 回 7 日間皮下投与することとされた。Day 57 の骨髄検査後に有効性 (CR、PR 又は血液学的改善) 及び有

害事象（悪心及び嘔吐以外）が認められない場合は、3 サイクル目は1 回投与量を 100mg/m² に増量することとされ、治療効果が認められた時点の用量を有害事象が認められない限り維持することとされた。CR が得られた場合は 3 サイクルを追加して投与を終了し、PR 又は血液学的改善が得られた場合は CR 又は再発が認められるまで投与を継続することとされた。4 サイクル後に CR、PR 又は血液学的改善が認められない場合は試験を中止することとされた。また、BSC 群は、Day 56 の時点で試験実施計画書で定義された疾患増悪の基準を満たした場合は本薬群にクロスオーバー可能とされた（以下、「クロスオーバー群」）。なお、連続した 2 回の骨髓検査で骨髓芽球又は単芽球が 30%を超えて AML と診断された治療不応例は、試験を中止することとされたが、BSC 群で RAEB-T 及び骨髓芽球が 30%超から 40%以下の患者は、治験責任医師の判断により本薬群にクロスオーバー可能とされ、骨髓芽球が 40%超の患者は試験を中止することとされた。

本試験では、45 例、90 例及び 135 例のデータが集積された時点で有効性の中間解析を実施することとされた。各中間解析及び最終解析の有意水準（両側）は、O'Brien-Fleming 法に基づき、それぞれ 0.000053、0.005941、0.028743 及び 0.040658 とされた。すべての中間解析で有意差が認められたが、独立データモニタリング委員会により試験の継続が勧告され、最終的に 191 例（本薬群 99 例、BSC 群 92 例（うちクロスオーバー群 51 例））が登録され、Intent-to-treat (ITT) 集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた「最良総合効果の血液学的寛解*」の評価結果は、下表のとおりであった。本薬群と BSC 群の寛解率の差は 16.2%であり、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Fisher の正確確率検定）。

MDS サブタイプ	血液学的寛解の評価結果 寛解率（%、例数）	
	本薬群	BSC 群
全体	16.2 (16/99)	0 (0/92)
RA	23.8 (5/21)	0 (0/18)
RARS	16.7 (1/6)	0 (0/5)
RAEB	13.2 (5/38)	0 (0/39)
RAEB-T	12.5 (2/16)	0 (0/14)
CMMoL	12.5 (1/8)	0 (0/7)
AML	20.0 (2/10)	0 (0/9)

*：血液学的寛解は、以下のように定義された。

CR：持続期間 4 週間以上

骨髓：芽球 5%未満、骨髓異常の正常化

末梢血：ヘモグロビン、白血球数及び血小板数のすべてが正常化並びに骨髓芽球の消失

PR：持続期間 4 週間以上

[RA]

骨髓：規定なし

末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数及び血小板数の 50%以上の回復並びに骨髓芽球の消失

[RARS]

骨髓：規定なし

末梢血：ヘモグロビン濃度、白血球数及び血小板数の 50%以上の回復並びに骨髓芽球の消失

[RAEB]

骨髓：芽球の 50%以上の減少、骨髓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、白血球数及び血小板数の 50%以上の回復並びに骨髓芽球の消失

[RAEB-T]

骨髓：芽球の 50%以上の減少、骨髓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、白血球数及び血小板数の 50%以上の回復並びに骨髓芽球の消失

[CMMoL]

骨髓：単芽球の 50%以上の減少、骨髓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、白血球数及び血小板数の 50%以上の回復並びに単芽球の消失

(ただし、白血球数及び成熟単球数が高い場合は超過分の75%以上の減少)

安全性について、本薬群及びクロスオーバー群における投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡はそれぞれ8例及び5例に認められ、BSC群(クロスオーバーされた51例を除く)における試験中止日以前の死亡は6例に認められた。本薬群の死因は、壊死性大腸炎、呼吸不全、肺炎、骨髄不全/急性白血病、脳内出血、心停止、心肺停止及び感染症であり、心肺停止は本薬と因果関係が否定できず、骨髄不全/急性白血病及び感染症は本薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。クロスオーバー群の死因は、出血(中枢神経系)、心肺停止、感染症の可能性/MDS、MDS及び冠動脈疾患であり、心肺停止は本薬との因果関係が否定され、それ以外の死因は本薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。BSC群の死因は、アテローム硬化性心臓病、うっ血性心不全/呼吸不全、脱水症/飢餓衰弱、呼吸不全、硬膜下血腫及び肺炎/敗血症であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: AZA-001 試験<2003年11月~2007年7月>)

International prognostic scoring system (以下、「IPSS」) によるリスク分類で High 又は Intermediate-2 (Int-2) リスク (以下、「高リスク」) に分類され、かつ RAEB*、RAEB-T*又は modified CMMoL[†]の MDS 患者^{††} (目標症例数: 354 例) を対象に、BSC と併用した場合の本薬と通常治療 (Conventional care regimens、以下、「CCR」) との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 79 施設で実施された。

* : RAEB 又は RAEB-T については、FAB 分類による患者。

† : CMMoL の患者は、末梢血中単球数 $1 \times 10^9/L$ 超、骨髄所見で 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。

†† : 寛解後に骨髄又は幹細胞移植を行う予定のない患者。

本薬群の用法・用量は、28 日を 1 サイクルとして、本薬 $75mg/m^2$ を 1 日 1 回 7 日間皮下投与し、中止基準に該当しない限り、最低 6 サイクルの投与を目標に継続することとされた。CCR 群は、以下の選択肢から治験責任医師の判断により選択することとされた。

- ・ BSC 単独群 :
輸血、抗生物質、G-CSF*、又は GM-CSF* (エリスロポエチン製剤の投与は不可)
- ・ 少量シタラビン (以下、「Ara-C」) 群 :
Ara-C ($20mg/m^2/日$) を 28~42 日ごとに 14 日間投与する。中止基準に該当しない限り、最低 4 サイクルの投与を目標に継続投与する。
- ・ 標準化学療法群 :
寛解導入療法 (Ara-C ($100 \sim 200mg/m^2/日$, Day 1~7) + アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤[†] (Day 1~3)) を 1 サイクル行い、可能であれば 1 又は 2 サイクルの地固め療法 (Ara-C ($100 \sim 200mg/m^2/日$, Day 3~7) + アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤[†] (Day 1~2)) を行う。地固め療法終了後は BSC のみ行うことも可能とされた。
 - * : 好中球減少を伴う感染症発現時のみ投与可能。
 - † : ダウノルビシン塩酸塩 ($45 \sim 60mg/m^2/日$)、イダルビシン塩酸塩 ($9 \sim 12mg/m^2/日$) 又はミトキサントロン塩酸塩 ($8 \sim 12mg/m^2/日$) 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。

本試験では、主要評価項目は全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) と設定され、目標死亡イベント数の 50%が認められた時点で有効性の中間解析を実施することとされた。中間解析及び最終解析の有意水準(両側)は、Lan and DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型のアルファ消費関数を用いて、それぞれ 0.0050 及び 0.0480 とされた。中間解析の結果、各群の OS に有意差は認められず ($p = 0.43$ 、層別 log-rank 検定)、試験は継続された。

本試験では、無作為化された 358 例 (本薬群 179 例、CCR 群 179 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が 1 回以上投与された 340 例 (本薬群 175 例、

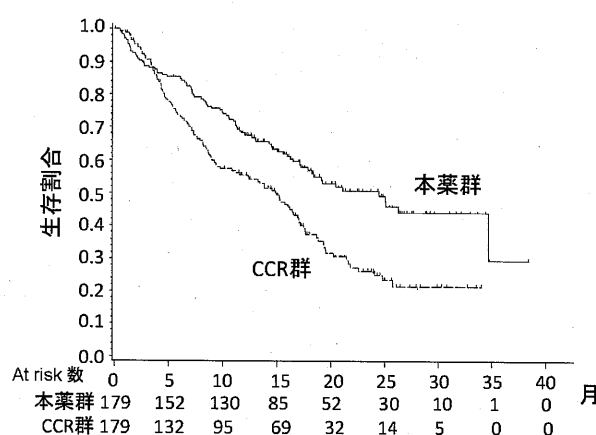
CCR 群 165 例) が安全性の解析対象とされた。

最終解析での有効性について、主要評価項目であるOSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、以下のとおりであり、本薬群とCCR群のOSに有意差が認められた。

OS の解析結果		
	本薬群	CCR 群
症例数	179	179
死亡数 (%)	82 (45.8)	113 (63.1)
中央値 (カ月)	24.46	15.02
ハザード比 [95%CI] *	0.58 [0.43, 0.77]	
p 値†	0.0001	

* : IPSS 及び FAB 分類 (中央検査機関判定) を層とした Cox 回帰

† : IPSS 及び FAB 分類 (中央検査機関判定) を層とした層別 log-rank 検定



OS の Kaplan-Meier 曲線

安全性について、治療期間中*の死亡は本薬群 21 例、BSC 単独群 19 例及び少量 Ara-C 群 6 例に認められ、標準化学療法群では認められなかった。

* : 本薬群及び少量 Ara-C 群では初回投与日から最終投与後 42 日まで、標準化学療法群では初回投与日から最終投与後 70 日まで、BSC 単独群では無作為化後から本試験での最終来院日までの期間がそれぞれ治療期間とされた。

本薬群の死因は、AML 及び呼吸不全が各 2 例、脳出血/心停止/血小板減少症/MDS、敗血症、呼吸停止/敗血症、脳出血/血小板減少症/MDS、肺炎/昏睡、脳出血/胃腸出血、MDS、気道感染/慢性閉塞性肺疾患、敗血症/多臓器不全、心筋梗塞、心不全、敗血症/肺炎/脳出血、肺炎/呼吸不全、気管支肺アスペルギルス症/脳アスペルギルス症、吐血、敗血症性ショック/アスペルギルス症及び急性呼吸不全が各 1 例であり、脳出血、敗血症、脳出血/血小板減少症、気道感染、心不全、吐血及び敗血症性ショック/アスペルギルス症は治験薬との因果関係が否定されなかった。BSC 単独群の死因は、死亡、脳出血及び心不全が各 2 例、AML/急性腎不全、シェードモナス性敗血症/頭蓋内出血、呼吸不全、敗血症/肺炎/呼吸不全、頭蓋内血腫、MDS、敗血症性ショック、不正子宮出血、急性腎不全、敗血症/脳出血、MDS/胃腸出血、急性心不全及びショックが各 1 例であった。少量 Ara-C 群の死因は、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、MDS、敗血症、敗血症性ショック/急性腎不全/急性呼吸窮迫症候群及び MDS/真菌性敗血症が各 1 例であり、虚血性脳卒中は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : AZA-002 試験<20 年 月~20 年 月>)

RA、RARS、RAEB、RAEB-T 又は CMMoL の MDS 患者 (FAB 分類) (目標症例数: 10 例) を対象に、本薬 75mg/m² を単回皮下投与及び 10 分かけて単回静脈内投与したときの PK、安全性及び忍容性を検討することを目的として非盲検無作為化 2 投与 2 期クロスオーバー試験が実施された。本試験に登録された 8 例のうち、本薬が投与された 6 例が安全性の解析対象とされ、投与期間中の死亡は認められなかった。

また、公表論文 (J Clin Oncol 2009; 27: 1850-6) が参考文献として提出された。

<審査の概略>

以下の記載においては、特に断りのない限り、病型分類として FAB 分類で定義された MDS について記載する。

(1) 本薬の審査方針について

MDS に対する治療目的は、疾患の特徴、予後及び年齢によって異なり、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の診療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Myelodysplastic syndromes v.2.2010、以下、「NCCN ガイドライン (2010 年第 2 版)」)、及び本邦の「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 17 年 3 月) (以下、「国内 MDS 診療ガイド」) においては、高リスク MDS に対しては延命、IPSS によるリスク分類で Low 又は Intermediate-1 (Int-1) リスク (以下、「低リスク」) MDS に対しては血液学的改善であるとされている。

機構は、高リスク MDS 患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価においては、RAEB、RAEB-T、又は modified CMMoL から成る MDS 患者を対象に OS が主要評価項目として設定された海外第Ⅲ相試験 (AZA-001 試験) を最も重要な試験と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、低リスク MDS 患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価においては、RA、RARS、RAEB、又は RAEB-T から成る MDS 患者を対象に血液学的改善が主要評価項目として設定された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (NS17-P1/2 試験) を最も重要な試験と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、現在では、IPSS によるリスク分類等を基に、MDS の治療体系が組み立てられているが、IPSS によるリスク分類が公表される以前に実施された CALGB9221 試験、CALGB8921 試験及び CALGB8421 試験 (以下、「CALGB 試験」) においては、核型に関するデータが収集されておらず、リスク分類別の有効性を検討することが困難なこと (「(2) 2) 低リスク MDS に対する本薬の有効性について」の項参照) から、本薬の有効性を補完する試験成績として位置付け、結果の確認を行うこととした。

(2) 有効性について

機構は、海外 AZA-001 試験について、以下の検討を行った結果、高リスク MDS に対して本薬の有効性は示されたと判断した。また、国内 NS17-P1/2 試験について、以下の検討を行った結果、低リスク MDS のうち、IPSS によるリスク分類で Int-1 リスクの MDS に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 高リスク MDS に対する本薬の有効性について

①AZA-001 試験の対照群の設定について

申請者は、AZA-001 試験における対照群として CCR 群を設定した経緯、並びに CCR 群の選択肢として BSC、少量 Ara-C 療法及び標準化学療法 (Ara-C/アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤併用療法) を設定した理由について、以下のように説明している。

CALGB9221 試験の結果から、AZA-001 試験開始当時、本薬より有意に劣ることが示された BSC のみを対照群とした比較試験は一部の参加国の治験審査委員会で承認されないと考

えられたことから、AZA-001 試験の対照群として CCR 群が設定された。

CCR としては、試験開始当時、MDS 患者の生命予後を改善することが証明された治療法はなかったが、以下に示す理由から、BSC、少量 Ara-C 療法及び標準化学療法が設定された。

- ・ 高リスク MDS に対する治療選択肢として、少量 Ara-C 療法については試験開始当時の NCCN の診療ガイドライン (1998 年第 1 版)、標準化学療法については公表論文 (Blood 2001; 98: 2326-31 等) において記載され、治療選択肢として一般的に受け入れられていたこと。
- ・ 少量 Ara-C 療法及び標準化学療法が、治験参加国で使用可能な治療法であったこと。
- ・ 少量 Ara-C 療法及び標準化学療法が実施できない患者に対しては、BSC が行われていたこと。

機構は、対照群の設定について、AZA-001 試験では移植が予定される患者が対象から除外されていたことを確認し、申請者の説明を了承した。

②AZA-001 試験成績について

機構は、AZA-001 試験において、本薬群の CCR 群に対する有意な OS の延長が認められたことから (OS 中央値: 本薬群 24.46 カ月、CCR 群 15.02 カ月; ハザード比 [95%CI]: 0.58 [0.43, 0.77], $p=0.0001$)、高リスク MDS に対する本薬の有効性が示されたと判断した。

③日本人患者における有効性について

機構は、NS17-P1/2 試験において、高リスク MDS 日本人患者に対して血液学的寛解が認められ (High: 3/15 例 (20.0%)、Int-2: 3/15 例 (20.0%))、骨髄芽球の減少が確認されていることから、日本人患者における本薬の反応性は認められたと判断した。

2) 低リスク MDS に対する本薬の有効性について

NS17-P1/2 試験において、低リスク MDS の治療目的とされている血液学的改善効果 (NCCN ガイドライン (2010 年第 2 版)) は、下表に示すとおりであった。

IPSS によるリスク分類別の本薬の血液学的改善効果 (NS17-P1/2 試験)

評価項目	全体	IPSS によるリスク分類			
		High	Int-2	Int-1	Low
血液学的改善率、% (例数)	43.1 (22/51)	53.3 (8/15)	38.5 (5/13)	39.1 (9/23)	— (0/0)

また、CALGB9221 試験において、低リスクを含む全 MDS に対する本薬の血液学的改善効果が副次評価項目として検討され、BSC 群と比較して、本薬群で高い傾向が認められた (本薬群 33/99 例 (33.3%)、BSC 群 18/92 例 (19.6%))。

機構は、CALGB9221 試験における低リスク MDS に対する本薬の血液学的改善効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CALGB9221 試験では核型に関するデータが収集されていなかったことから、IPSS によるリスク分類別の本薬の血液学的改善効果を再解析することはできない。しかしながら、本薬投与により、低リスク MDS の多くを占める RA 及び RARS 患者において血液学的改善例 (本薬群では、RA で 7/21 例 (33.3%)、RARS で 2/6 例 (33.3%)) が認められており、また、当該結果は、全 MDS 患者に対する試験全体の結果と比較して遜色ないと考えることから、低リスク MDS に対して、本薬の血液学的改善効果は期待できると考える (機構注: BSC 群では、RA で 7/18 例 (38.9%)、RARS で 3/5 例 (60.0%))。

機構は、低リスク MDS に対する本薬の有効性について、以下のように考える。

CALGB9221 試験においては、核型に関するデータが収集されていないことから、当該試

験結果について、リスク分類別に有効性を検討することはできない。

IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者に対しては、NS17-P1/2 試験の対象に設定されていたものの、結果的に当該試験に組み入れられなかったことから、本薬の有効性は不明と考える。

一方、IPSS によるリスク分類で Int-1 リスクの MDS 患者に対しては、以下に示す理由から、総合的に判断して、本薬の有効性は期待はできると考える。

- ・ NS17-P1/2 試験において、当該患者に対して本薬の一定の血液学的改善効果が認められていること。
- ・ 参考情報に留まるものの、CALGB9221 試験において、RA 及び RARS 患者に対して、本薬の一定の血液学的改善が認められており、NS17-P1/2 試験と矛盾した結果ではないこと。

(3) 安全性について（有害事象については、「4. (iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に認められる特徴的な有害事象は、腎機能障害、感染症及び出血性事象であると判断した。本薬を MDS 患者に使用するにあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応が行なわれるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、検討された日本人での安全性情報は限られているため、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

1) 本薬の安全性の民族差について

機構は、本薬の安全性の民族差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NS17-P1/2 試験に組み入れられた患者のうち、AZA-001 試験の対象患者であった高リスク MDS 患者について、NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験で発現が認められた有害事象、及び発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象を比較した（下表）。その結果、安全性プロファイルは類似していたことから、本薬の安全性について、国内外で大きな民族差はないと考える。なお、血液生化学検査については、各試験の検査頻度等の相違により、発現率に差異が認められたと考える。

器官別大分類別有害事象（NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験）

器官別大分類（SOC）	例数（%）	
	NS17-P1/2 試験 （高リスク MDS 患者*26 例）	AZA-001 試験 （本薬群 175 例）
全有害事象	26 (100)	175 (100)
感染症及び寄生虫症	18 (69.2)	134 (76.6)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	0	44 (25.1)
血液及びリンパ系障害	26 (100.0)	156 (89.1)
代謝及び栄養障害	13 (50.0)	55 (31.4)
精神障害	7 (26.9)	41 (23.4)
神経系障害	11 (42.3)	69 (39.4)
血管障害	0	52 (29.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	15 (57.7)	95 (54.3)
胃腸障害	23 (88.5)	142 (81.1)
皮膚及び皮下組織障害	18 (69.2)	96 (54.9)
筋骨格系及び結合組織障害	14 (53.8)	60 (34.3)
全身障害及び投与局所様態	24 (92.3)	155 (88.6)
臨床検査	25 (96.2)	38 (21.7)
傷害、中毒及び処置合併症	8 (30.8)	56 (32.0)

*：IPSS によるリスク分類で High 又は Int-2 リスクに分類され、かつ RAEB、RAEB-T の患者

発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象 (NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	NS17-P1/2 試験 (高リスク MDS 患者*26 例)	AZA-001 試験 (本薬群 175 例)
Grade 3 以上の全有害事象	25 (96.2)	160 (91.4)
感染症及び寄生虫症	5 (19.2)	52 (29.7)
肺炎	3 (11.5)	18 (10.3)
血液及びリンパ系障害	24 (92.3)	143 (81.7)
好中球減少症	19 (73.1)	107 (61.1)
白血球減少症	19 (73.1)	26 (14.9)
血小板減少症	15 (57.7)	102 (58.3)
リンパ球減少症	9 (34.6)	3 (1.7)
発熱性好中球減少症	8 (30.8)	22 (12.6)
赤血球減少症	8 (30.8)	0
貧血	0	24 (13.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0	38 (21.7)
急性骨髄性白血病	0	28 (16.0)
全身障害及び投与局所様態	3 (11.5)	22 (12.6)
発熱	3 (11.5)	8 (4.6)
臨床検査	16 (61.5)	13 (7.4)
ヘモグロビン減少	15 (57.7)	0
ヘマトクリット減少	7 (26.9)	0
血中ナトリウム減少	3 (11.5)	0

*: IPSS によるリスク分類で High 又は Int-2 リスクに分類され、かつ RAEB、RAEB-T の患者

機構は、本薬の安全性の民族差について、以下のように考える。

本薬投与時の安全性が検討された日本人症例は少数であり、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、以下の二点については申請者が適切に情報提供する必要があると考える。ただし、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人MDS患者においても、本薬は忍容可能であると判断した。

- ・ 血液及びリンパ系障害、並びにヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少について、日本人で発現率が高く、かつ重症度が高い傾向があること。
- ・ AMLへの移行を含む良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）については、NS17-P1/2試験での観察期間が比較的短期間（中央値7.61カ月（範囲1.04～18.11カ月））であるため、十分な評価はできていないこと。

2) 腎機能障害について

慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）患者において、本薬とエトポシドの併用投与による腎尿細管性アシドーシスの発現が報告されている（Cancer Treat Rep 1982; 66: 267-71、Cancer Treat Rep 1985; 69: 1027-8）。

申請者は、本薬投与による腎尿細管関連有害事象について、以下のように説明している。

NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験において、腎尿細管関連有害事象の発現状況及び Grade 3 以上の腎尿細管関連有害事象*を発現した症例の詳細は、下表のとおりであった。

*: 企業中核データシートに記載されている血清クレアチニン上昇、腎不全、腎障害、腎尿細管性アシドーシス、血清重炭酸塩低下、アルカリ尿、低カリウム血症及びBUN増加

腎尿細管関連有害事象 (NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験)

有害事象	例数 (%)									
	NS17-P1/2 試験 (53 例)		AZA-001 試験							
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腎尿細管障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (0.6)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (2.0)	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
慢性腎不全	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.9)	1 (1.9)	11 (6.3)	3 (1.7)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (2.3)	0	8 (42.1)	5 (26.3)
血中カリウム減少	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0
血中カリウム異常	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	5 (9.4)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
尿中 pH 上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	6 (11.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	6 (11.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Grade 3 以上の腎尿細管関連有害事象を発現した症例 (本薬投与例のみ)

試験	有害事象	有害事象発現 時のサイクル	発現日 (試験開始 日からの日数)	Grade	重篤性	転帰	因果関係
NS17-P1/2	血中カリウム減少	1	35	3	非重篤	回復	関連あるかもしれない
	血中カリウム減少	1	27	3	非重篤	回復	関連なし
	低カリウム血症	1	28	3	非重篤	回復	おそらく関連あり
	低カリウム血症	16	473	3	非重篤	回復	関連なし
AZA-001	低カリウム血症	1	42	4	非重篤	回復	関連なし
	低カリウム血症	1	43	3	非重篤	回復	関連なし
	低カリウム血症	1	65	3	非重篤	回復	関連なし
	腎不全	1	9	3	非重篤	未回復	関連なし
	腎不全	1	19	3	重篤	未回復	関連あり
	低カリウム血症	1	34	3	非重篤	回復	関連なし

機構は、本薬投与による腎尿細管関連有害事象の詳細について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イヌを用いた毒性試験では、本薬投与により近位尿細管を中心に混濁腫脹が認められた。また、公表論文 (Cancer Treat Rep 1982; 66: 267-71、Cancer Treat Rep 1985; 69: 1027-8) における症例報告では、低カリウム血症の他に血清重炭酸塩の低下を伴っていたことから、障害部位として近位尿細管が疑われる。以上から、本薬による腎尿細管の障害部位は、近位尿細管であることが示唆された。

イヌで認められた腎尿細管の混濁腫脹は、一般的に可逆的な変性であることが知られている (Pathologic basis of veterinary disease 4th edition (Mosby, 2007))。また、NS17-P1/2 試験

及び AZA-001 試験において認められた腎尿細管障害関連有害事象の多くが回復している (NS17-P1/2 試験では、15 例 39 件中 36 件回復)。以上から、本薬投与による腎尿細管障害は可逆的であると考えられる。

機構は、本薬投与による腎尿細管障害の発現を早期発見するための方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与により発現した腎尿細管障害において、未回復の症例も認められたことから、本薬投与時には定期的に腎機能をモニタリングする必要があると考える。

NS17-P1/2 試験では、観察期間中に腎尿細管障害が疑われた場合には、必要に応じて NAG (N-acetylglucosaminidase)、 α_1 -マイクログロブリン、 β_2 -マイクログロブリン等の検査が、また、海外で現在実施中の製造販売後臨床試験 (AZA PH US 2007 PK 006 試験) では、腎尿細管機能の尿中マーカーである α -GST (α -glutathione-S-transferase) 及び β -NAG (β -N-acetylglucosaminidase) の検査が実施された。しかしながら、いずれの検査項目についても、腎尿細管障害の詳細な確認には有用と考えるものの、医療機関によっては外部検査となり、患者の来院当日に検査結果を得ることは困難であることから、腎尿細管障害を早期に発見するためのマーカーとしては適切ではないと考える。

以上から、血清重炭酸塩、BUN 及びクレアチニンの定期的なモニタリングが、腎尿細管障害を早期に発見するために有用であると考ええる。

機構は、本薬投与による腎尿細管障害について、以下のように考える。

本薬投与により、①腎尿細管性アシドーシスの発現が報告されていること (Cancer Treat Rep 1982; 66: 267-71、Cancer Treat Rep 1985; 69: 1027-8)、及び②腎尿細管障害を発現し、未回復の症例が認められていることから、当該事象には注意すべきであると考ええる。本薬投与中は、定期的に少なくとも BUN、クレアチニン等のモニタリングを行い、腎尿細管障害が疑われた場合には、血清重炭酸塩等の測定によるアシドーシスの確認、血清電解質や NAG 等の腎尿細管障害に関する詳細な検査の実施を含め、適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると考える。

3) 感染症について

申請者は、本薬投与による感染症 (器官別大分類が「感染症及び寄生虫症」の事象) について、以下のように説明している。

NS17-P1/2 試験における感染症の発現は 33/53 例 (62.3%) に認められた。このうち、重篤な感染症は 8/53 例 (15.1%) で 10 件認められた (肺炎 3 件、好中球減少性感染 2 件、蜂巣炎、敗血症、尿路感染、肛門膿瘍及び真菌性肺炎各 1 件)。

AZA-001 試験における感染症は、本薬群で 134/175 例 (76.6%) であり、発現率は CCR 群のうち BSC 単独群 56/102 例 (54.9%) 及び少量 Ara-C 群 26/44 例 (59.1%) より高かったが、標準化学療法群 18/19 例 (94.7%) よりは低かった。死亡に至った感染症及び寄生虫症は、本薬群での試験期間中の死亡例 21 例中 8 例 (38.1%) を占めており、CCR 群の 25 例中 8 例 (32.0%) と同程度に認められている。また、重篤な感染症及び寄生虫症は、NS17-P1/2 試験では 8/53 例 (15.1%) に、AZA-001 試験の本薬群では 44/175 例 (25.1%) に認められており、CCR 群 43/165 例 (26.1%) と同程度に認められている。

機構は、本薬投与による感染症の発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下に示す AZA-001 試験の結果から、本薬投与による感染症の発現リスクは、BSC と比較して同程度、少量 Ara-C 及び標準化学療法と比較して低いと考える。

- ・ 感染症の患者年あたりの発現率 (件/患者年) は、本薬群 2.19、BSC 単独群 2.43、少量 Ara-C 群 2.59、標準化学療法群 7.03 であったこと。

- ・ 抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与が必要な感染症の発現率（件/患者年）は、本薬群 0.16、BSC 単独群 0.15、少量 Ara-C 群 0.30、標準化学療法群 0.54 であったこと（相対リスク [95%CI] は 0.67 [0.35, 1.20]、 $p = 0.1327$ （FAB 分類、IPSS 及び治療法を変数とした ANCOVA モデルより算出））。

機構は、本薬投与による感染症の発現リスクについて、以下のように考える。

本薬投与による感染症の発現リスクについて、申請者の回答は概ね理解できる。ただし、①非臨床試験から免疫機能に対する本薬の影響が懸念されること（「3. (i) <審査の概略> (3) 副次的薬理試験について」の項参照）、並びに②本薬の投与により白血球、好中球及びリンパ球数の減少が認められていること（「(3) 1) 本薬の安全性の民族差について」の項参照）から、本薬投与中の好中球減少時やリンパ球減少時に感染症が発症する可能性はあり、本薬投与時においては、定期的に血液学的検査を実施し、感染症発現に注意する必要があると考える。

4) 出血性有害事象について

申請者は、本薬投与による出血性有害事象について、以下のように説明している。

NS17-P1/2 試験における出血性有害事象の発現は、28/53 例（52.8%）に、AZA-001 試験では、本薬群で 92/175 例（52.6%）、BSC 単独群で 41/102 例（40.2%）、少量 Ara-C 群で 26/44 例（59.1%）、標準化学療法群で 9/19 例（47.4%）に認められた。

機構は、本薬投与による出血性有害事象と血小板数との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験において、出血性有害事象発現時の血小板数は、Grade 3 以上であった割合が高いこと（下表）から、血小板数減少により出血性有害事象の発現リスクが高くなる可能性があると考ええる。ただし、出血性有害事象発現時の血小板数が Grade 3 以上であった症例の多くが、初回投与前の血小板数も Grade 3 以上であったことから、出血性有害事象の発現に対して、本薬による血液毒性に起因する血小板減少だけでなく、原疾患に起因する血小板減少の寄与も大きいと考える。

出血性有害事象発現時の血小板数の Grade 別集計（NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験）

	出血性有害事象 1 件以上の発現例数 (%)	血小板数 Grade 別発現件数					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	不明
NS17-P1/2 試験 (本薬 53 例)	28 (52.8)	18	5	6	13	21	—
AZA-001 試験 (本薬群 175 例)	92 (52.6)	39	16	23	149	37	9

機構は、本薬投与による出血性有害事象について、以下のように考える。

本薬投与による出血性有害事象と血小板数との関係について、申請者の回答は概ね理解できる。ただし、NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験において、本薬投与により血小板数がベースライン時より低下した症例が認められたこと（下表）を踏まえると、本薬投与前及び投与中（特に投与初期）においては、定期的に血小板数を検査し、血小板数減少に伴う出血性有害事象の発現に注意する必要があると考える。

血小板数の変動 (NS17-P1/2 試験)

ベースライン時の Grade*	例数 (%) (本薬 53 例)			
	ベースライン後の最大 Grade†			
	全 Grade	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4
Grade 2 以下	31 (58.5)	15	8	8
Grade 3	14 (26.4)	0	3	11
Grade 4	8 (15.1)	0	0	8

*: 第1サイクル Day 1 (投与前) における Grade

†: ベースライン後から試験終了前までの最大 Grade

血小板数の変動 (AZA-001 試験)

ベースライン時の Grade*	例数 (%)															
	ベースライン後の最大 Grade†															
	本薬群 (175 例)				BSC 単独群 (102 例)				CCR 群 少量 Ara-C 群 (44 例)				標準化学療法群 (19 例)			
	全 Grade	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 4
Grade 2 以下	97 (55.4)	25	69	3	54 (52.9)	25	24	5	30 (68.2)	1	25	4	10 (52.6)	0	6	4
Grade 3	62 (35.4)	0	38	24	38 (37.3)	2	23	13	11 (25.0)	0	5	6	7 (36.8)	0	2	5
Grade 4	5 (2.9)	0	2	3	2 (2.0)	0	0	2	1 (2.3)	0	0	1	0	0	0	0

*: 無作為化前 56 日間 (無作為化当日を含む) における最大 Grade

†: ベースライン後から試験終了前までの最大 Grade

5) その他

①低血圧について

NS17-P1/2 試験では発現は認めなかったものの、AZA-001 試験では、本薬群の 10/175 例 (5.7%) に低血圧、2/175 例 (1.1%) に起立性低血圧が認められ、うち 3/175 例 (1.7%) が Grade 3 以上の低血圧であった。CALGB9221 試験においても、低血圧 11/150 例 (7.3%)、起立性低血圧 1/150 例 (0.7%) が認められ、うち 4/150 例 (2.7%) が Grade 3 以上の低血圧であった。

申請者は、本薬が直接的に血圧を低下させる可能性は低く、臨床試験で認められた低血圧は、大部分が非重篤で、短期間で回復しており、本薬投与の中止・中断に至った事象はなかった旨を説明している。

機構は、本薬の投与対象となる MDS 患者は心機能低下が予想される高齢者に好発することから、低血圧に対する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、MDS 患者の多くが高齢者であることを鑑み、本薬投与による低血圧について、添付文書及び資材により、情報提供及び注意喚起を行う旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。また、降圧薬を服用している患者に本薬を投与する場合においても注意が必要と考えることから、資材により、適切に注意喚起する必要があると考える。

②二次発がんについて

申請者は、本薬投与によるがん関連有害事象 (器官別大分類が「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」の事象) について、以下のように説明している。

NS17-P1/2 試験におけるがん関連有害事象の発現は、1/53 例 (1.9%)、AZA-001 試験におけるがん関連有害事象の発現は、本薬群で 44/175 例 (25.1%)、BSC 単独群で 40/102 例 (39.2%)、少量 Ara-C 群で 8/44 例 (18.2%)、標準化学療法群で 1/19 例 (5.3%) であった (下表)。

FAB 分類別のがん関連有害事象の発現状況 (NS17-P1/2 試験及び AZA-001 試験)

MDS サブタイプ (FAB 分類)	NS17-P1/2 試験 (本薬 53 例)	発現例数/解析対象例数 (%)			
		本薬群 (175 例)	AZA-001 試験		
			BSC 単独群 (102 例)	CCR 群 少量 Ara-C 群 (44 例)	標準化学療法群 (19 例)
全例*	1/53 (1.9)	44/175 (25.1)	40/102 (39.2)	8/44 (18.2)	1/19 (5.3)
RA	1/16 (6.3)	—	—	—	—
RARS	0/3	—	—	—	—
RAEB	0/20	18/102 (17.6)	21/67 (31.3)	4/24 (16.7)	0/6
RAEB-T	0/14	20/59 (33.9)	14/28 (50.0)	4/16 (25.0)	0/11
CMMoL†	—	2/6 (33.3)	2/4 (50.0)	0/1	—

—: 対象外、*: AZA-001 試験については組入れ基準規定外の疾患 (FAB 分類の骨髄増殖性疾患 (MPD)、AML 及び不明) も含む、†: AZA-001 試験では modified CMMoL

また、海外における本薬の製造販売後の定期安全性報告 (2009 年 11 月 18 日まで) において、がん関連有害事象は、62/59,561 報告例 (0.1%) で 73 件報告され、うち 31 件は致死転帰に至った。また、報告された 73 件のうち、10 件以上に認められたがん関連有害事象は、AML 23 件及び MDS の転化 10 件であった。

機構は、本薬投与による二次発がんのリスクについて説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
臨床試験及び海外での製造販売後の情報からは、本薬投与による二次発がんのリスクについて、明確な情報は得られなかった。しかしながら、以下に示す理由から、本薬の投与によって得られるベネフィットは、本薬投与による二次発がんのリスクを上回ると判断した。

- 臨床試験で報告されたがん関連有害事象 105 例のうち、本薬との因果関係が否定されなかった事象は 6 例 (5.7%: 胃癌、前立腺新生物、骨髄線維症、皮膚血管腫、基底細胞癌及び皮膚白血病) であったこと。
- 臨床試験で報告されたがん関連有害事象 112 件のうち 67 件が、MDS の病勢進行と考えられる AML 及び MDS であったこと。
- AZA-001 試験において、本薬群の二次発がんの発現率は、BSC 単独群の発現率を超えておらず、特段、高くないこと。

なお、非臨床試験 (げっ歯類) において、本薬が、がん原性を有することが示されていることから、非臨床試験の結果を添付文書に記載し、情報提供することを予定している (「3. (iii) <提出された資料の概略> (4) がん原性試験」の項参照)。

機構は、本薬投与による二次発がんのリスクについて、以下のように考える。

本薬による AML 移行リスクを含め、本薬投与による二次発がんのリスクについては、既存の抗悪性腫瘍剤と同様に留意が必要ではあるものの、現時点においては、特段の注意喚起を行う必要性は乏しく、非臨床試験の結果を添付文書に記載し、情報提供することが適切であると判断した。

ただし、本薬の薬理学的な観点から、既存の抗悪性腫瘍剤とは異なる作用機序により、二次発がんを引き起こす可能性が懸念されることから、今後も本薬投与による二次発がんについて公表論文等の情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「骨髄異形成症候群」とされ、また、添付文書案の効能・効果

に関連する使用上の注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- ・ 本薬は、FAB 分類による骨髓異形成症候群（骨髓芽球比率 30%未満）に相当する患者に使用すること。
- ・ 骨髓芽球比率 5%未満の患者では、好中球又は血小板減少を伴う場合又は輸血治療を要する場合に投与すること。また、本薬の使用の必要性及び本薬以外の治療の実施について慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。

機構は、以下に示す本項、並びに「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を総合的に検討した結果、本薬の効能・効果を「骨髓異形成症候群」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、「臨床成績」の項においては、試験に組み入れられた患者背景（FAB 分類、IPSS 分類等）、患者背景別の試験成績、主要評価項目、投与経路等について記載し、情報提供する必要があると判断した。

1) 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

①各種ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の各種ガイドライン及び教科書における、本薬を用いた治療の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

NCCN ガイドライン（2010 年第 2 版）において、本薬は、IPSS によるリスク分類別に、以下のように位置付けられている旨が記載されている。

<High 及び Int-2 リスクの MDS>

- ・ 本薬は、同種造血幹細胞移植（allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation、以下、「HSCT」）の適応がない患者に対する第一選択薬であること。

<Low 及び Int-1 リスクの MDS>

- ・ 本薬は、赤血球以外の血球減少を示す患者（血小板減少症又は好中球減少症患者）に対する一次治療薬の一つであること。
- ・ 本薬は、貧血を主訴とし、赤血球産生刺激因子製剤又は免疫抑制療法に反応しない患者に対する二次治療薬の一つであること。

また、米国 NCI Physician Data Query (NCI-PDQ[®]) や国際的な臨床腫瘍学の教科書 (De Vita, Hallman, and Rosenberg's Cancer: Principle and Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)、Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)、Williams Hematology 8th edition (McGraw-Hill Professional, 2010)、Hematology 2009, the American Society of Hematology Education Program Book (The American Society of Hematology, 2009)) において、本薬は、AZA-001 試験及び CALGB9221 試験等の結果を基に、High 又は Int-2 リスクの MDS 患者に対する治療薬として記載されている。

本邦では、国内 MDS 診療ガイドにおいて、本薬は MDS のすべての病型において白血化を遅らせ、生存期間を延長し、QOL を改善することが報告されている旨が記載されている。

②高リスク MDS に対する本薬の投与について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討の結果から、以下のように考える。

IPSS によるリスク分類で High 又は Int-2 リスクに分類され、かつ FAB 分類で RAEB、

RAEB-T 又は modified CMMoL の MDS 患者を対象として実施された AZA-001 試験では、本薬群の CCR 群に対する有意な OS の延長が認められており、高リスク MDS に対しては、本薬は第一選択薬として位置付けられると判断した。

また、NS17-P1/2 試験における日本人での忍容性が確認されたことから、高リスク MDS 患者を本薬の投与対象として、効能・効果に含めることは可能と判断した。

③低リスク MDS に対する本薬の投与について

機構は、低リスク MDS 患者に対して本薬の投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

低リスク MDS 患者に対する治療目的は、輸血等の対症療法による血液学的改善であると考えられている。しかし、頻回な赤血球輸血により鉄過剰状態となり、肝臓や心臓に重篤な臓器障害を引き起こす可能性があり、輸血非依存患者と比較して生存期間が短いという報告がなされている (N Engl J Med 2005; 352: 536-8)。したがって、輸血回数を減少させること (赤血球及び血小板輸血の改善) により、輸血依存に関連する有害事象の発現リスクを低減させること、及び患者の QOL を改善させることは、低リスク MDS 患者にとってメリットになると考える。

NS17-P1/2 試験において、低リスク MDS 患者における本薬の血液学的改善効果はサブグループ解析の情報に留まるものの、下表に示すとおり、当該患者において赤血球輸血及び血小板輸血の改善が認められた症例が確認されることから、本薬のメリットは期待できると考える。

低リスク MDS 患者における赤血球及び血小板輸血の改善 (NS17-P1/2 試験)

評価項目	全体	FAB 分類		IPSS によるリスク分類	
		RA	RARS	Int-1	Low
赤血球輸血の改善*、% (例数)	51.9 (14/27)	44.4 (4/9)	100 (3/3)	60.0 (9/15)	— (0/0)
血小板輸血の改善*、% (例数)	100 (2/2)	100 (1/1)	— (0/0)	100 (2/2)	— (0/0)

*: ベースライン時に赤血球又は血小板輸血依存であった症例のうち、治療期間中に輸血非依存になった症例の割合を示す。なお、輸血非依存は、ベースラインでは投与開始前 56 日間に輸血をしていない患者、治療期間中では連続して 56 日以上輸血をしていない患者と定義された。

機構は、上記に示す申請者の検討の結果、並びに「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討の結果から、低リスク MDS 患者に対する本薬の投与について、以下のように考える。

NS17-P1/2 試験の結果から、IPSS によるリスク分類で Int-1 リスクの MDS 患者に対しては、本薬による一定の血液学的改善効果が認められていること、及び輸血依存の改善効果が期待されることから、臨床的有用性が期待されると考えられる。

一方、IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者については、NS17-P1/2 試験に組み入れられていないこと、及び CALGB9221 試験では IPSS によるリスク分類別の有効性が評価できないことから、IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者に対する本薬の有効性は不明であると考ええる。したがって、提出された資料からは、IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者に本薬を投与することのリスクとベネフィットのバランスの考察を行うことは困難であり、本薬の投与を推奨できる情報はないと考える。

以上の点を踏まえ、低リスク MDS 患者を本薬の投与対象として、効能・効果に含めることは可能であるが、IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者に対する本薬の有効性は不明である旨を添付文書や資料を用いて注意喚起する必要があると判断した。

機構は、上記の①から③の検討を踏まえ、本薬の効能・効果を「骨髓異形成症候群」と設定し、「臨床成績」の項に AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験の骨子、IPSS によるリスク分類別を含めた有効性の結果を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、資料も含めて注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

2) CMMoL に対する本薬の投与について

主要評価項目として OS が設定された AZA-001 試験において、組入れ予定の CMMoL 患者については、評価に必要なイベント発生率（死亡率）が確保されるように、白血球数増多を伴わない（白血球数 $13,000 \times 10^6/L$ 未満）、骨髓芽球が 10~29%の患者のみに限定された。

なお、NS17-P1/2 試験において、CMMoL 患者については、以下に示す理由から除外された。

- ・ WHO 分類では、MDS/骨髓増殖性疾患（MPD）に分類されていること。
- ・ 患者数が少ないこと。
- ・ 白血球数増多を伴う CMMoL に対する治療指針として、エトポシドとの無作為化比較試験の報告（Blood 1996; 88: 2480-7）を基に、ヒドロキシカルバミド（本邦未承認）を用いた少量化学療法が国内 MDS 診療ガイドに記載されていること。

機構は、①AZA-001 試験に組み入れられた CMMoL 患者は、当該患者の一部に限定されていたこと、及び②CMMoL は、FAB 分類では MDS に分類されるものの、WHO 分類では MDS から MDS/MPD に分類が変更されたことを踏まえ、CMMoL 患者に対する本薬の有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AZA-001 試験に組み入れられた、白血球数増多を伴わない（白血球数 $13,000 \times 10^6/L$ 未満）、骨髓芽球が 10~29%の CMMoL 患者に対する本薬の有用性については、AZA-001 試験において示されている。

一方、AZA-001 試験において除外された、白血球数 $13,000 \times 10^6/L$ 以上又は骨髓芽球が 10%未満の CMMoL 患者については、CALGB9221 試験及び CALGB8921 試験に組み入れられ、CALGB9221 試験では本薬群 2/7 例（28.6%）（BSC 群 0/5 例（0%））、CALGB8921 試験では 2/8 例（25.0%）で、それぞれ血液学的改善が認められている。

以上から、海外臨床試験において、すべての CMMoL 患者に対して本薬の有効性及び安全性が示唆されていると考えることから、有効な治療法の限られる CMMoL 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

CALGB9221 試験においては、核型に関するデータが収集されていないことから、当該試験結果について、リスク分類別に有効性を検討することはできない。

OS 延長効果が検証された AZA-001 試験に組み入れられた CMMoL については、当該 CMMoL 患者を含めた試験全体で本薬の有用性は示されていることから、本薬の投与対象として推奨することは可能と考える。ただし、①AZA-001 試験に組み入れられなかった CMMoL に対する本薬の有効性については不明と考えること、②MDS の病型分類として、FAB 分類に加え、使用される機会が増加している WHO 分類では、CMMoL は MDS/MPD に分類されていることから、添付文書や資料により、AZA-001 試験の組入れ基準について、適切に情報提供する必要があると判断した。

3) RAEB-T に対する本薬の投与について

RAEB-T は、FAB 分類では MDS、IPSS では High 又は Int-2 リスクのいずれかに分類されることから、AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験の対象患者として組み入れられた。一方、WHO 分類では、RAEB-T は、多系統の形態異常を伴う急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia）として分類されている（WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 4th edition, 2008）。

申請者は、RAEB-T に対する治療について、NCCN ガイドラインや国内 MDS 診療ガイドに記載された治療指針に基づき、高リスク MDS の治療アルゴリズムに準じて、治療が行われている旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

RAEB-T 患者は、AZA-001 試験に組み入れられ、RAEB-T 患者を含めた試験全体で本薬の有用性は検証されていることから、本薬の投与対象として推奨することは可能と考える。ただし、MDS の病型分類として、FAB 分類に加え、使用される機会が増加している WHO 分類では、RAEB-T は急性骨髄性白血病の一つ (Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia) に分類されていることから、添付文書や資料により、AZA-001 試験の組入れ基準を情報提供する必要があると考える。

4) 二次性 MDS に対する本薬の投与について

AZA-001 試験において、二次性 MDS 患者は除外されていた。機構は、二次性 MDS 患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

二次性 MDS は、*de novo* MDS と比較して予後不良であり、臨床上的治療目的は、高リスク MDS と同様に延命であると考えられるが、二次性 MDS に対して、本薬投与による延命効果に関する知見 (臨床試験、製造販売後情報、公表論文等) は得られていない。ただし、以下に示す理由を考慮すると、本薬を二次性 MDS 治療の選択肢の一つとして位置付けることは可能であると考える。

- ・ 海外で製造販売後に実施されている観察研究 (AVIDA) において、本薬は二次性 MDS 患者の 4/6 例 (67%) で輸血依存の改善効果が認められていること (J Clin Oncol 2009; 27 (May 20 Suppl): 7094)。
- ・ 二次性 MDS 患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性に関するレトロスペクティブ調査において、IWG 判定基準により、二次性 MDS 患者の 8/16 例 (50%) で奏効が認められていること (J Clin Oncol 2006; 24 (June 20 Suppl): 6578)。
- ・ 二次性 MDS 患者に対して治癒が期待できる治療法は、唯一、HSCT であること。

機構は、以下のように考える。

提出された資料では、二次性 MDS に対する本薬の有効性は不明であり、本薬を使用することのリスク・ベネフィットに関する考察を行うことはできないと考える。したがって、二次性 MDS に対する本薬の有効性は不明である旨を添付文書や資料により、適切に情報提供する必要があると判断した。

5) HSCT 適応患者に対する本薬の投与について

NCCN ガイドライン (2010 年第 2 版) において、IPSS によるリスク分類で High 及び Int-2 リスクの MDS 患者のうち、HSCT が適応となる患者に対しては、患者の全身状態が改善するまで、又はドナーが見つかるまでの橋渡し治療として、本薬が記載されている。

機構は、本薬使用後に HSCT を実施した際に、本薬が HSCT に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与後の HSCT に及ぼす本薬の影響については、以下に示す理由から、不明であると考える。

- ・ AZA-001 試験において、選択基準として「寛解後に骨髄又は幹細胞移植を実施する予定のない患者」が設定され、HSCT の対象とならない患者が登録されていたことから、本薬投与後に HSCT が施行された患者は本薬群で 4/175 例 (2.3%) と少数であったこと。
- ・ 海外における本薬の製造販売後において、本薬投与後に HSCT が実施された症例に関する情報は得られていないこと。

- ・ HSCT 前の本薬投与が、HSCT 後の予後や再発リスクに対して与える影響を検討した 2 つのレトロスペクティブ解析 (Bone Marrow Transplant 2010; 45: 255-60 等) において、HSCT 後の予後や再発リスクの明らかな改善又は増悪は認められていないこと。

しかしながら、以下に示す理由から、HSCT 適応患者に対して、HSCT を実施するまでの橋渡し治療として、本薬投与の臨床的意義は大きいと考える。

- ・ HSCT 適応患者において、高い骨髄芽球比率、予後不良染色体及び高い IPSS スコアは、移植後再発の予後不良因子とされていること (Leukemia 1998; 12 (Suppl): S25-9) から、本薬の投与は、当該予後不良因子を改善させ、移植関連リスクを低減させることが期待できると考えられること。
- ・ 本薬は、AML 移行までの期間を延長させることが示されており、HSCT の適応となるがドナーが見つからない MDS 患者に対し、移植実施までの間、疾患の進行を遅らせることが期待できること。
- ・ MDS は進行性の疾患であり、HSCT 以外に治療が期待される治療法がないこと。

機構は、以下のように考える。

本薬の後治療として実施される HSCT に対して、本薬が与える影響についての情報は極めて限られていることから、患者の全身状態が改善するまで、又はドナーが見つかるまでの橋渡し治療としての本薬投与の臨床的意義は、現時点では不明であると考え。当該内容については、添付文書や資料により、適切に情報提供する必要があると判断した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、米国における承認用法・用量と同様に、「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 日間皮下又は 10～40 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。最低 4～6 サイクルの投与が推奨されるが、患者に利益が持続している限り投与を継続してよい。」と設定されていた。

しかしながら、申請者は、本薬の用法・用量について承認申請後に再検討した結果、臨床試験成績が得られていない点滴時間を含めて設定することは適切ではないと考えること、及び AZA-001 試験において、最低 6 サイクル投与の有効性及び安全性が確認されていることを理由として、点滴時間及び最低投与サイクル数の設定を「10 分かけて」及び「最低 6 サイクル」に変更する旨を説明している。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量は、「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。」旨を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①国内外の臨床試験 (AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験) で使用された休薬・減量基準に関する内容、並びに②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旨を情報提供することが適切であると判断した。また、皮下投与と静脈内投与の位置付けの差異について、記載を検討すべきであると判断した。

なお、本薬の投与サイクル数については、臨床試験で設定された投与サイクル数を、添付文書の臨床試験成績の項及び資料で情報提供することが適切であると判断した。

1) 本薬の皮下投与の用法・用量について

申請者は、本薬の皮下投与時における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

以下に示す情報を基に、本邦における本薬の皮下投与時の用法・用量を設定した。

- ・ 海外で実施された MDS 患者に対する臨床試験 (CALGB8921 試験、CALGB9221 試験及び AZA-001 試験) において、本薬 75mg/m² の 7 日間皮下投与により、評価しうる臨床効果が得られたこと。
- ・ 本邦において、米国の承認用法・用量と同様の設定を用いて NS17-P1/2 試験が実施され、PK について、外国人と大きな差は認められず、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。

機構は、本薬の皮下投与時における用法・用量の設定根拠についての申請者の説明を了承し、AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験の設定と同一の用法・用量を設定することが適切であると判断した。

2) 本薬の静脈内投与について

申請者は、本薬の静脈内投与の有効性について、CALGB 試験 (CALGB8421 試験：持続静脈内投与、CALGB8921 試験及び CALGB9221 試験：皮下投与) における血液学的寛解及び改善 (IWG 判定基準 (2000 年版) の再解析結果 (下表、J Clin Oncol 2006; 24: 3895-903) を基に、皮下投与と比較して明らかな差異は認められなかった旨を説明している。

IWG 判定基準 (2000 年版) での CALGB 試験の血液学的寛解及び改善

評価項目	例数 (%)			
	皮下投与		静脈内投与	
	CALGB9221 試験	CALGB8921 試験	CALGB8421 試験	
	本薬群 (99 例)	BSC 群* (41 例)	本薬群 (70 例)	本薬群 (48 例)
血液学的寛解 (CR+PR)	11 (11.1)	0 (0)	12 (17.1)	8 (16.7)
CR	10 (10.1)	0 (0)	12 (17.1)	7 (14.6)
PR	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.1)
血液学的改善	36 (36.4)	7 (17.1)	16 (22.9)	13 (27.1)
赤血球系改善				
Major	22 (22.2)	1 (2.4)	11 (15.7)	10 (20.8)
Minor	8 (8.1)	4 (9.8)	3 (4.3)	2 (4.2)
血小板系改善				
Major	21 (21.2)	2 (4.9)	6 (8.6)	9 (18.8)
Minor	3 (3.0)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)
好中球系改善				
Major	8 (8.1)	1 (2.4)	0 (0)	2 (4.2)
Minor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*: BSC 群のうち、本薬がクロスオーバー投与された 51 例を除く

また、申請者は、Time-to-event における静脈内投与の有効性の結果についても、皮下投与と比較して明らかな差異は認められなかった旨を説明している (下表)。

CALGB 試験の Time-to-event の結果

評価項目	投与経路	試験	中央値 (例数)			
			全例	MDS サブタイプ (FAB 分類)		
				RAEB	RAEB-T	RAEB+RAEB-T
全生存期間 (カ月)	持続静脈内	CALGB8421	14.8 (48)	21.8 (23)	14.0 (24)	15.8 (47)
		CALGB8921	11.6 (72)	19.9 (26)	8.4 (20)	11.4 (46)
	皮下	CALGB9221 本薬群	20.1 (99)	21.8 (38)	15.5 (16)	19.5 (54)
		BSC 群	15.4 (92)	15.6 (39)	11.1 (14)	14.9 (53)
AML 移行又は 死亡までの期 間 (カ月)	持続静脈内	CALGB8421	12.3 (47)	15.0 (23)	11.8 (24)	12.3 (47)
		CALGB8921	10.1 (55)	18.7 (26)	6.8 (20)	10.3 (46)
	皮下	CALGB9221 本薬群	17.7 (89)	17.6 (38)	14.6 (16)	17.5 (54)
		BSC 群	13.8 (83)	13.7 (39)	3.9 (14)	11.1 (53)
AML 移行まで の期間 (カ月)	持続静脈内	CALGB8421	22.3 (47)	— (23)	22.3 (24)	22.3 (47)
		CALGB8921	28.4 (55)	117.2 (26)	11.0 (20)	32.3 (46)
	皮下	CALGB9221 本薬群	45.8 (89)	47.2 (38)	19.2 (16)	25.9 (54)
		BSC 群	23.5 (83)	— (39)	4.2 (14)	17.7 (53)

—: イベントが少数のため、算出せず

機構は、以下のように考える。

CALGB8421 試験においては、核型に関するデータが収集されていないことから、当該試験結果について、リスク分類別に有効性を検討することはできない。

また、CALGB8421 試験における本薬の用法は、静脈内投与の申請用法とは異なることから、申請者の説明を受け入れることは困難と考える。

機構は、本薬の皮下投与及び静脈内投与における安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NS17-P1/2 試験の第 I 相部分に登録された患者 10 例は、PK の検討を目的として、第 1 及び第 2 サイクルで投与経路がクロスオーバーされた。当該 10 例の患者で発現した有害事象を比較した結果、投与経路（皮下投与及び静脈内投与）別で差異が認められたのは、投与部位事象（注射部位紅斑及び注射部位反応）の発現率が皮下投与で高いことのみであった。

次に、機構は、本薬の投与経路として、静脈内投与を設定する臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国において、製造販売後に実施されている観察的研究（AVIDA）では、登録患者 331 例（2009 年 5 月 15 日時点）のうち、190 例（57%）で静脈内投与（点滴時間は不明）、141 例（43%）で皮下投与が、25 例（8%）で皮下及び静脈内の両投与（投与経路の変更理由は不明）が行われている（Blood 2009; 114: 1460 abstr. #3797）。当該事例は、実際に投与経路の選択肢が必要であることを示しており、本邦においても用法・用量として両投与経路を設定し、本薬の治療機会を確保する臨床的意義はあると考える。

機構は、本薬の静脈内投与について、以下のように考える。

臨床薬理学的観点（「4. (ii) <審査の概略> (3) 静脈内投与の投与時間及び投与経路について」の項参照）からは、本薬の静脈内投与と皮下投与との有効性の差異は不明であると考ええる。

臨床的観点からは、本薬の安全性について、MDS 患者に対する本薬の静脈内投与より、皮下投与と比較して投与部位事象（注射部位紅斑及び注射部位反応）の発現率が皮下投与で高いこと以外に差異は認められていないと考える。本薬の静脈内投与における有効性については、有効性が検証された試験成績は提出されていないが、以下に示す NS17-P1/2 試験の結果から、高リスク及び低リスク MDS 患者に対して、皮下投与のみならず、静脈内投与においても本薬の有効性は期待されると考える。

- NS17-P1/2 試験において、静脈内投与のみで本薬が投与された高リスク MDS 患者で血液学的寛解 (CR) が確認されていること（静脈内投与のみ 2/11 例、皮下投与のみ：1/11 例）。
- NS17-P1/2 試験において、静脈内投与のみで本薬が投与された低リスク MDS 患者（すべて IPSS によるリスク分類で Int-1 リスク）で血液学的改善が確認されていること（静脈内投与のみ 5/9 例、皮下投与のみ：2/8 例）。

また、以下に示す理由から、本薬の静脈内投与を設定することに臨床的意義は認められると考えられる。

- 本薬の対象となる MDS は血球減少を主徴とする疾患であり、血小板数が少なく、皮下出血のリスクがある場合、又は注射部位反応（疼痛、紅斑等）が強く発現する場合等、本薬の皮下投与が困難となる場合が臨床現場では少なからず起こることが考えられること。
- NS17-P1/2 試験において、日本人で本薬を 10 分間かけて静脈内投与した際の安全性が確認されていること。

以上から、本薬の皮下投与が可能な MDS 患者に対しては皮下投与が選択されるべきであるものの、本薬の皮下投与が困難な患者に対する代替え投与経路として、本薬の静脈内投与を用法・用量に設定することは可能であると判断した。ただし、皮下投与が静脈内投与より推奨される投与経路である旨については、添付文書や資材により、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 本薬の休薬・減量・増量基準について

NS17-P1/2 試験において、本薬の休薬・減量基準は、AZA-001 試験の設定を基に設定された（下表）。また、本薬の増量基準は、米国の承認用法・用量における増量基準*を基に設定された。

*: The dose may be increased to 100mg/m² if no beneficial effect is seen after 2 treatment cycles and if no toxicity other than nausea and vomiting has occurred. (VIDAZA 米国添付文書 2008 年 8 月改訂版)

各臨床試験における本薬の休薬・減量・増量基準

基準	NS17-P1/2 試験	AZA-001 試験	CALGB9221 試験	主な差異	
休薬・減量基準	Grade 3 以上の非血液毒性	AZA-001 試験と同じ	ベースラインに回復するまで延期。次サイクル開始予定日から 21 日以内に回復しない場合、又は毒性が重篤化した場合は中止	なし	CALGB 試験では設定されず、AZA-001 試験から基準が設定された
	血液学的検査値に基づく変更	AZA-001 試験と同じ	ベースライン及び当該サイクルの白血球数、好中球数、血小板数、骨髓細胞密度等によるアルゴリズムに基づき、休薬、又は次サイクルで 33%若しくは 50%に減量	ベースライン及び当該サイクルの白血球数、好中球数、血小板数、成熟顆粒球比率、骨髓細胞密度等によるアルゴリズムに基づき、休薬、又は次サイクルで 33%、50%、67%若しくは 75%に減量	AZA-001 試験と CALGB 試験で異なるが、サイクル内の血球の最低値、回復までの期間及び骨髓細胞密度により減量を判断する設定は同じ
	重炭酸塩が 19mEq/L 未満に低下	次サイクルで 50%に減量	重炭酸塩を経口補給し、次サイクルで 50%減量	次サイクルで 50%に減量	各試験でほぼ同じ
	BUN 又は血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上の上昇	AZA-001 試験と同じ	ベースラインに回復するまで延期し、次サイクルで 50%に減量	ベースラインに回復するまで延期し、次サイクルで 50%に減量	各試験で同じ
増量基準	3 サイクルから 100mg/m ² に増量可 (2 サイクルまでに血液学的改善が認められず、悪心・嘔吐を除く Grade 3 以上の有害事象が発現していない場合)	なし	3 サイクルから 33%増量可 (2 サイクルまでに CR、PR 又は血液学的改善が認められず、悪心・嘔吐を除く毒性が発現していない場合)	なし	AZA-001 試験は増量基準なし

申請者は、本薬の休薬・減量・増量基準について、以下のように説明している。

本薬の休薬・減量基準については、国内外の臨床試験（AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験）と同様の基準を、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する必要があると判断した。

本薬の増量基準については、NS17-P1/2 試験において、「2 サイクルまでに血液学的改善が認められず、悪心及び嘔吐を除く Grade 3 以上の有害事象が発現していない場合」に 100mg/m² に増量可能と設定されていたが、以下に示す理由から、設定しないことが適切であると判断した。

- NS17-P1/2 試験において、増量した症例はなく、増量した場合の日本人の有効性及び安全性に関する情報は得られていないこと。
- CALGB9221 試験において、19/150 例 (13%) に本薬 100mg/m² 以上が投与されたものの、CR 又は PR であった患者の多くは、寛解が得られる前のほとんどのサイクルで本

薬 75mg/m² が投与されていたことから、75mg/m² 以上を投与しても、更なる有効性を期待することは困難と判断されたこと。

- CALGB9221 試験及び CALGB8921 試験の統合解析の結果から、本薬の増量の有効性への寄与は明確ではなく、また、本薬増量により、有害事象の発現率が増加することが示唆されていること。

機構は、本薬の休薬・減量・増量基準について、以下のように考える。

本薬の休薬・減量基準については、有効性について IPSS によるリスク分類を基にした評価が可能であった AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験と同様の基準を、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

本薬の増量基準については、①本薬の有効性及び安全性が検証された AZA-001 試験において増量規定が設定されていなかったこと、並びに②日本人において、本薬が増量された症例はいないことから、設定しないことが適切であると考ええる。

なお、製造販売後において、海外での情報や公表論文等により、本薬の増量に関する新たな情報が得られた場合には、更なる解析、調査又は国内での臨床試験の実施等を検討し、適切な措置を行う必要があると考える。

4) 本薬の推奨投与サイクル数について

本薬の作用機序の一つと考えられている DNA のメチル化阻害作用は、MTD 以下の用量で本薬を反復投与することにより細胞増殖抑制作用が得られることが示唆されたことから、実施された本薬の臨床試験においては、目標とする最低サイクル数が設定されていた。

CALGB 試験については、当該試験の実施責任者らによる試験成績の再解析の結果 (J Clin Oncol 2006; 24: 3895-903)、寛解例の 90%が 6 サイクルまでに IWG 判定基準 (2000 年版) による寛解 (CR、PR 又は血液学的改善) を得ていた。当該結果を踏まえ、AZA-001 試験においては、投与サイクル数は「最低 6 サイクル」と設定された。

一方、NS17-P1/2 試験における本薬の投与サイクル数については、試験開始当時の米国承認用法・用量であった最低 4 サイクルを参考に、「最低 4 サイクル」と設定された。

機構は、推奨される本薬の投与サイクル数について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

承認申請時においては、本薬の投与サイクル数を「最低 4～6 サイクル」と設定していたが、以下に示す理由から、承認申請後は本薬の投与サイクル数を「最低 6 サイクル」と設定することが適切であると判断した。

- CALGB 試験 3 試験の再解析の結果から、奏効例の 75%が 4 サイクル、90%が 6 サイクルまでに奏効が得られていた。より多くの患者で本薬の有効性を得るためには、本薬が投与可能な限り、6 サイクルまで継続する方が望ましいと考えること。
- AZA-001 試験において、本薬の最低 6 サイクルの投与により、CCR 群に対する OS の延長効果が検証されたこと。
- 高頻度に発現する有害事象の初回発現は、第 1～2 サイクルで高く、第 3 サイクル以降は減少する傾向がある。したがって、第 3 サイクルまではより慎重な臨床管理を行い、4 サイクル以降も適切な臨床管理を行うことで、最低 6 サイクルまでの投与は可能と考えること。

機構は、本薬の推奨投与サイクル数について、以下のように考える。

AZA-001 試験においては、本薬の推奨投与サイクル数として、最低 6 サイクルと設定されていたものの、本薬の投与継続の可否は、個々の患者の状態に応じて判断が行われるべきであり、本薬の推奨投与サイクル数の明確な数値 (6 サイクル) を用法・用量の項に設定する必要はないと考える。ただし、安全性の観点から、本薬の投与サイクル数については、本薬の投与経験を踏まえる必要があると考えることから、AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試

験で設定された目標とする最低サイクル数や最大サイクル数について、添付文書の臨床試験成績の項等で情報提供を行うことが適切であると判断した。

5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

今般提出された臨床試験においては、本薬は単独投与されていた。機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文や学会発表等においては、Histone deacetylase (HDAC) 阻害剤やサリドマイド等、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する研究報告 (Blood 2007; 110: 2302-8 等) がなされている。一方、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性を検討する目的の臨床試験は実施されておらず、当該併用投与の有効性及び安全性の明確な結論は得られていない。

以上から、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に起因する重大な有害事象の発現は報告されていないものの、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書及び資材により、注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、有効性及び安全性の情報が限られていることから、推奨できないと考える。したがって、他の悪性腫瘍薬剤との併用投与について、有効性及び安全性は確立していない旨を、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項及び資材により、注意喚起することが適切であると判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

AZA-001試験では、本薬の投与サイクル数の目標として「最低6サイクル」が設定されていたため、107/175例 (61.1%) の症例で7サイクル以上、本薬が投与された。また、NS17-P1/2試験では、23/53例 (43.4%) の症例で7サイクル以上、本薬が投与されたことも踏まえると、本邦の製造販売後においても多くの患者が7サイクル以上投与されることが想定される。したがって、本薬を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とし、本薬を使用したすべての症例 (7サイクル未満を含む) を調査対象とする全例調査方式での製造販売後調査を計画している。

重点調査項目については、企業中核データシートに基づき、本薬投与による、骨髄抑制に伴う①血液障害、②感染症及び③出血症状、④肝機能障害、並びに⑤腎機能障害を設定する。また、実施された臨床試験から除外された肝機能障害及び腎機能障害を有する患者の安全性情報は限られていることから、当該調査において、情報収集する必要があると考えている。

目標症例数については、NS17-P1/2試験において肝機能に関する有害事象として腹水1例 (1.9%)、並びにGrade 3以上のALT増加2例 (3.8%)、AST増加2例 (3.8%) 及び血中ビリルビン増加1例 (1.9%)、また腎機能に関する有害事象として腎尿細管障害1例 (1.9%) が認められたことを考慮し、発現率1%の有害事象を95%の確率で1例以上を検出可能な症例数として、300例と設定する。なお、申請者は、約300施設で年間約100例ずつの登録を見込んでいる。

当該調査の観察期間は、AZA-001試験及び3つのCALGB試験において、本薬投与が24サイクル以上投与された症例割合の範囲は2.1～9.3%であったことから、最長2年間 (24サイクル) と設定する。なお、6、12、18及び24サイクル時点で調査票を随時回収し、情報収集する予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画について、以下のように考える。

1) 調査の内容（目的及び重点調査項目・検討事項）について

本承認申請において提出された資料では、サイクル数に限らず、本薬の日本人における有効性及び安全性の情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、全例調査方式で調査を実施する必要があると考える。

重点調査項目については、申請者の挙げた項目は概ね了承可能と考える。しかし、肝機能障害については、本薬投与により発現する肝機能障害の設定根拠は不明確と考えることから、再検討する必要があると考える。また、臨床試験で除外された肝機能障害及び腎機能障害を有する患者の情報収集は適切であると考ええる。

加えて、以下に示す内容についても、情報収集が可能となるように調査計画を検討する必要があると考える。

- ・ 本薬使用後に HSCT が実施された場合の、HSCT の治療成績等についての情報。
- ・ 本薬の投与経路別の安全性情報及び投与経路変更の理由。
- ・ 増量を含めた本薬の投与量別の安全性情報。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合の安全性情報。

2) 調査の症例数について

症例数については、調査の目的を踏まえた上で設定する必要があることから、再検討する必要があると考える。

3) 調査の観察期間及び実施方法について

AZA-001 試験において、本薬を 24 サイクル以上投与された症例は 10/175 例（5.7%）であり、2 年間の観察期間を設定することで、ほぼ全例の本薬投与終了まで観察することが可能であることから、観察期間を 2 年間（24 サイクル）と設定することは受け入れ可能と考える。しかし、6 サイクル終了時以前に調査計画の見直し等の要否を検討する必要があると考えることから、申請者は調査票回収や中間解析の時期を再検討し、必要な情報が速やかに収集可能となるような方策を講ずる必要があると考える。

4) 調査結果の情報提供について

製造販売後調査の結果から得られた安全性情報等については、本薬を使用する医療機関へ迅速に提供することが必要であると考ええる。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I / II 相試験 (NS17-P1/2試験)

有害事象は 53/53 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 10%以上）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (53 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	51 (96.2)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	10 (18.9)	0
肺炎	6 (11.3)	6 (11.3)
血液及びリンパ系障害		
白血球減少症	45 (84.9)	41 (77.4)
血小板減少症	45 (84.9)	32 (60.4)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (53 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	44 (83.0)	43 (81.1)
赤血球減少症	33 (62.3)	19 (35.8)
リンパ球減少症	29 (54.7)	15 (28.3)
発熱性好中球減少症	16 (30.2)	16 (30.2)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	18 (34.0)	2 (3.8)
精神障害		
不眠症	10 (18.9)	0
神経系障害		
頭痛	8 (15.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	8 (15.1)	0
口腔咽頭痛	8 (15.1)	0
上気道の炎症	6 (11.3)	0
胃腸障害		
便秘	39 (73.6)	1 (1.9)
下痢	21 (39.6)	0
悪心	17 (32.1)	0
口内炎	10 (18.9)	0
嘔吐	9 (17.0)	0
上腹部痛	8 (15.1)	0
腹痛	7 (13.2)	0
痔核	7 (13.2)	0
歯周炎	6 (11.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	18 (34.0)	0
そう痒症	11 (20.8)	0
蕁麻疹	6 (11.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	11 (20.8)	0
四肢痛	7 (13.2)	0
全身障害及び投与局所状態		
倦怠感	26 (49.1)	0
発熱	23 (43.4)	4 (7.5)
注射部位反応	21 (39.6)	0
注射部位紅斑	13 (24.5)	0
疲労	6 (11.3)	0
臨床検査		
ヘモグロビン減少	37 (69.8)	34 (64.2)
ヘマトクリット減少	29 (54.7)	14 (26.4)
ALT 増加	22 (41.5)	2 (3.8)
AST 増加	20 (37.7)	2 (3.8)
血中アルブミン減少	18 (34.0)	2 (3.8)
血中 ALP 増加	18 (34.0)	0
血中ビリルビン増加	15 (28.3)	1 (1.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	15 (28.3)	0
尿中蛋白陽性	15 (28.3)	0
血中ブドウ糖増加	14 (26.4)	1 (1.9)
総蛋白減少	13 (24.5)	0
尿中血陽性	12 (22.6)	0
血中リン減少	9 (17.0)	6 (11.3)
血中クレアチニン増加	6 (11.3)	0
血中尿素増加	6 (11.3)	0

重篤な有害事象は 15/53 例 (28.3%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症 7 例、肺炎 3 例、好中球減少性感染及び血小板減少症が各 2 例、蜂巣炎、敗血症、尿路感染、肛門膿瘍、

真菌性肺炎、胃癌、赤血球減少症、急性心不全、心筋炎、心膜炎、虚血性大腸炎、尿閉、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が各 1 例であった。これらの事象はいずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/53 例 (11.3%) に認められ、内訳は心膜炎、発熱性好中球減少症、ALT 増加、血中アルブミン減少、譫妄、真菌性肺炎、敗血症及び肺炎が各 1 例であった。このうち血中アルブミン減少及び譫妄を除き、本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CALGB8421試験)

有害事象は 48/48 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (48 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	48 (100)	45 (93.8)
感染症及び寄生虫症		
蜂巣炎	9 (18.8)	1 (2.1)
細菌感染	6 (12.5)	2 (4.2)
ブドウ球菌感染	6 (12.5)	0
カテーテル留置部位感染	5 (10.4)	1 (2.1)
口腔カンジダ症	5 (10.4)	1 (2.1)
肺炎	5 (10.4)	1 (2.1)
敗血症	5 (10.4)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	37 (77.1)	32 (66.7)
血小板減少症	34 (70.8)	30 (62.5)
白血球減少症	29 (60.4)	24 (50.0)
好中球減少症	7 (14.6)	3 (6.3)
リンパ節症	6 (12.5)	0
発熱性好中球減少症	5 (10.4)	0
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	15 (31.3)	2 (4.2)
食欲減退	11 (22.9)	0
食欲不振	7 (14.6)	1 (2.1)
精神障害		
不眠症	11 (22.9)	0
うつ病	10 (20.8)	0
不安	9 (18.8)	0
錯乱状態	6 (12.5)	0
神経系障害		
頭痛	11 (22.9)	0
浮動性めまい	8 (16.7)	0
失神	5 (10.4)	0
心臓障害		
頻脈	7 (14.6)	0
血管障害		
低血圧	7 (14.6)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	16 (33.3)	5 (10.4)
ラ音	13 (27.1)	1 (2.1)
鼻出血	11 (22.9)	0
咳嗽	9 (18.8)	0
咽喉頭疼痛	9 (18.8)	0
労作性呼吸困難	8 (16.7)	2 (4.2)
喘鳴	6 (12.5)	1 (2.1)
無気肺	5 (10.4)	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (48 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
喀血	5 (10.4)	0
鼻閉	5 (10.4)	0
胸水	5 (10.4)	1 (2.1)
悪心	31 (64.6)	3 (6.3)
嘔吐	26 (54.2)	0
下痢	22 (45.8)	0
便秘	17 (35.4)	0
腹痛	9 (18.8)	0
腹部膨満	8 (16.7)	1 (2.1)
上腹部痛	7 (14.6)	0
腹部圧痛	7 (14.6)	0
消化不良	7 (14.6)	0
痔核	6 (12.5)	1 (2.1)
メレナ	6 (12.5)	0
口腔粘膜点状出血	6 (12.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
点状出血	22 (45.8)	2 (4.2)
斑状出血	16 (33.3)	2 (4.2)
紅斑	9 (18.8)	0
発疹	6 (12.5)	0
多汗症	5 (10.4)	1 (2.1)
紅斑性皮疹	5 (10.4)	1 (2.1)
丘疹	5 (10.4)	0
皮膚病変	5 (10.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	8 (16.7)	0
筋骨格痛	7 (14.6)	1 (2.1)
筋肉痛	7 (14.6)	1 (2.1)
背部痛	6 (12.5)	2 (4.2)
四肢痛	5 (10.4)	1 (2.1)
腎及び尿路障害		
頻尿	5 (10.4)	0
腎不全	5 (10.4)	0
全身障害及び投与局所様態		
発熱	29 (60.4)	2 (4.2)
疲労	19 (39.6)	1 (2.1)
悪寒	17 (35.4)	0
無力症	14 (29.2)	3 (6.3)
末梢性浮腫	14 (29.2)	0
注入部位紅斑	7 (14.6)	0
注入部位疼痛	6 (12.5)	0
カテーテル留置部位紅斑	5 (10.4)	0
カテーテル留置部位出血	5 (10.4)	0
胸痛	5 (10.4)	1 (2.1)
圧痕浮腫	5 (10.4)	1 (2.1)
臨床検査		
体重減少	9 (18.8)	0
胸部 X 線異常	5 (10.4)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
挫傷	7 (14.6)	0
輸血反応	6 (12.5)	0

重篤な有害事象は 34/48 例 (70.8%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、発熱 10 例、貧血及び敗血症が各 5 例、発熱性好中球減少症及び失神が各 4 例、細菌感染、肺炎及び呼吸困難が各 3 例、血小板減少症、胃腸出血、感染症及び労作性呼吸困難が各 2 例であった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱 5 例、貧血及び細菌

感染が各 3 例、血小板減少症、胃腸出血、肺炎及び労作性呼吸困難が各 2 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心不全、消化不良、カテーテル留置部位出血、疲労、蜂巣炎、敗血症、トキソプラズマ症、尿路感染、アナフィラキシー性輸血反応、関節痛、痙攣、呼吸困難、咯血、点状出血及び起立性低血圧が各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 15/48 例 (31.3%) に認められ、内訳は血小板減少症 2 例、白血球減少症、好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、発熱、真菌性心内膜炎、胃腸感染、シェードモナス感染、敗血症、アナフィラキシー性輸血反応、筋肉痛、芽球発症、慢性骨髓単球性白血病、健忘、悪夢、肺浸潤、紅斑性皮疹及び起立性低血圧が各 1 例であった。このうち発熱、真菌性心内膜炎、胃腸感染、シェードモナス感染、芽球発症、慢性骨髓単球性白血病及び肺浸潤を除き、本薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (CALGB8921試験)

有害事象は 69/70 例 (98.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 68/70 例 (97.1%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (70 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	69 (98.6)	64 (91.4)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	12 (17.1)	0
肺炎	10 (14.3)	2 (2.9)
鼻咽頭炎	7 (10.0)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	50 (71.4)	40 (57.1)
血小板減少症	43 (61.4)	36 (51.4)
白血球減少症	30 (42.9)	20 (28.6)
好中球減少症	21 (30.0)	16 (22.9)
発熱性好中球減少症	11 (15.7)	0
リンパ節症	7 (10.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	13 (18.6)	1 (1.4)
食欲減退	8 (11.4)	0
低カリウム血症	8 (11.4)	0
精神障害		
不安	16 (22.9)	2 (2.9)
うつ病	10 (14.3)	1 (1.4)
神経系障害		
浮動性めまい	16 (22.9)	0
頭痛	14 (20.0)	1 (1.4)
血管障害		
蒼白	12 (17.1)	1 (1.4)
血腫	8 (11.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	18 (25.7)	2 (2.9)
咳嗽	18 (25.7)	1 (1.4)
ラ音	14 (20.0)	1 (1.4)
咽喉頭疼痛	11 (15.7)	0
鼻出血	11 (15.7)	0
労作性呼吸困難	9 (12.9)	0
胃腸障害		
悪心	57 (81.4)	9 (12.9)
嘔吐	47 (67.1)	5 (7.1)
下痢	28 (40.0)	1 (1.4)
便秘	16 (22.9)	0
腹痛	10 (14.3)	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	本薬 (70 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
上腹部痛	8 (11.4)	0
腹部圧痛	7 (10.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
点状出血	23 (32.9)	0
斑状出血	23 (32.9)	1 (1.4)
発疹	14 (20.0)	1 (1.4)
紅斑	13 (18.6)	0
そう痒症	9 (12.9)	0
多汗症	8 (11.4)	0
皮膚病変	8 (11.4)	1 (1.4)
寝汗	7 (10.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	12 (17.1)	0
四肢痛	10 (14.3)	0
筋肉痛	9 (12.9)	1 (1.4)
関節痛	8 (11.4)	1 (1.4)
筋骨格痛	7 (10.0)	0
全身障害及び投与局所様態		
発熱	37 (52.9)	0
注射部位紅斑	28 (40.0)	0
疲労	25 (35.7)	4 (5.7)
無力症	19 (27.1)	4 (5.7)
末梢性浮腫	17 (24.3)	2 (2.9)
悪寒	17 (24.3)	1 (1.4)
圧痕浮腫	13 (18.6)	1 (1.4)
注射部位疼痛	13 (18.6)	0
注射部位出血	11 (15.7)	0
胸痛	8 (11.4)	0
注射部位変色	7 (10.0)	0
臨床検査		
体重減少	9 (12.9)	0
呼吸音異常	7 (10.0)	1 (1.4)
傷害、中毒及び処置合併症		
挫傷	10 (14.3)	0
輸血反応	7 (10.0)	1 (1.4)

重篤な有害事象は 45/70 例 (64.3%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、発熱性好中球減少症 8 例、肺炎 7 例、発熱 6 例、血小板減少症 5 例、敗血症 4 例、嘔吐 3 例、貧血、白血球増加症、胃腸出血、胸痛及び蜂巣炎が各 2 例であった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱性好中球減少症 7 例、肺炎 5 例、血小板減少症 4 例、嘔吐 3 例、発熱、蜂巣炎及び敗血症が各 2 例、無顆粒球症、貧血、骨髓機能不全、白血球減少症、好中球減少症、脾腫、胃腸出血、全身健康状態低下、四肢膿瘍、クレブシエラ性敗血症、咽頭炎、クレブシエラ菌性肺炎、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、皮膚白血病、頭蓋内出血、間質性肺疾患及び皮膚硬結が各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 20/70 例 (28.6%) に認められ、内訳は血小板減少症 5 例、白血球減少症 4 例、貧血、悪心及び肺炎が各 2 例、骨髓機能不全、好中球減少症、腹痛、無力症、胸痛、疲労、倦怠感、肝不全、ブドウ球菌性菌血症、食欲不振、筋骨格系胸痛、パニック発作、白血球破碎性血管炎及び胃腺癌が各 1 例であった。このうち肺炎 2 例、腹痛、胸痛、疲労、倦怠感、食欲不振、白血球破碎性血管炎及び胃腺癌の各 1 例を除き、本薬との因果関係が否定されず、筋骨格系胸痛は本薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (CALGB9221試験)

有害事象は本薬群 99/99 例 (100%)、クロスオーバー群 51/51 例 (100%)、全本薬群 (本薬群及びクロスオーバー群) 150/150 例 (100%) 及び BSC 群 89/92 例 (96.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 99/99 例 (100%)、50/51 例 (98.0%)、149/150 例 (99.3%) 及び 0/92 例 (0%) に認められた。全本薬群で発現率が 10% 以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (全本薬群で発現率 10%以上)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)							
	本薬群 (99 例)		クロスオーバー群 (51 例)		全本薬群 (150 例)		BSC 群 (92 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	99 (100)	90 (90.9)	51 (100)	49 (96.1)	150 (100)	139 (92.7)	89 (96.7)	75 (81.5)
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	18 (18.2)	0	6 (11.8)	0	24 (16.0)	0	3 (3.3)	0
上気道感染	12 (12.1)	0	4 (7.8)	0	16 (10.7)	0	4 (4.3)	0
血液及びリンパ系障害								
貧血	75 (75.8)	61 (61.6)	36 (70.6)	30 (58.8)	111 (74.0)	91 (60.7)	64 (69.6)	45 (48.9)
血小板減少症	67 (67.7)	55 (55.6)	36 (70.6)	29 (56.9)	103 (68.7)	84 (56.0)	42 (45.7)	28 (30.4)
白血球減少症	49 (49.5)	38 (38.4)	27 (52.9)	18 (35.3)	76 (50.7)	56 (37.3)	27 (29.3)	11 (12.0)
好中球減少症	38 (38.4)	24 (24.2)	13 (25.5)	12 (23.5)	51 (34.0)	36 (24.0)	10 (10.9)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	17 (17.2)	1 (1.0)	8 (15.7)	0	25 (16.7)	1 (0.7)	4 (4.3)	1 (1.1)
代謝及び栄養障害								
食欲不振	24 (24.2)	1 (1.0)	9 (17.6)	2 (3.9)	33 (22.0)	3 (2.0)	6 (6.5)	0
低カリウム血症	12 (12.1)	1 (1.0)	8 (15.7)	0	20 (13.3)	1 (0.7)	12 (13.0)	4 (4.3)
食欲減退	11 (11.1)	1 (1.0)	8 (15.7)	0	19 (12.7)	1 (0.7)	8 (8.7)	0
精神障害								
不眠症	12 (12.1)	0	6 (11.8)	1 (2.0)	18 (12.0)	1 (0.7)	4 (4.3)	1 (1.1)
うつ病	12 (12.1)	2 (2.0)	5 (9.8)	1 (2.0)	17 (11.3)	3 (2.0)	7 (7.6)	1 (1.1)
神経系障害								
頭痛	23 (23.2)	3 (3.0)	11 (21.6)	2 (3.9)	34 (22.7)	5 (3.3)	10 (10.9)	0
浮動性めまい	19 (19.2)	2 (2.0)	7 (13.7)	0	26 (17.3)	2 (1.3)	5 (5.4)	0
血管障害								
蒼白	16 (16.2)	0	7 (13.7)	0	23 (15.3)	0	6 (6.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	34 (34.3)	5 (5.1)	17 (33.3)	2 (3.9)	51 (34.0)	7 (4.7)	13 (14.1)	3 (3.3)
咳嗽	35 (35.4)	1 (1.0)	12 (23.5)	0	47 (31.3)	1 (0.7)	14 (15.2)	0
咽喉頭疼痛	19 (19.2)	0	12 (23.5)	0	31 (20.7)	0	7 (7.6)	0
鼻出血	18 (18.2)	4 (4.0)	7 (13.7)	1 (2.0)	25 (16.7)	5 (3.3)	9 (9.8)	0
ラ音	15 (15.2)	0	8 (15.7)	0	23 (15.3)	0	16 (17.4)	0
湿性咳嗽	19 (19.2)	2 (2.0)	3 (5.9)	0	22 (14.7)	2 (1.3)	4 (4.3)	0
労作性呼吸困難	16 (16.2)	3 (3.0)	6 (11.8)	1 (2.0)	22 (14.7)	4 (2.7)	15 (16.3)	3 (3.3)
鼻漏	14 (14.1)	0	3 (5.9)	0	17 (11.3)	0	1 (1.1)	0
胃腸障害								
悪心	70 (70.7)	6 (6.1)	31 (60.8)	2 (3.9)	101 (67.3)	8 (5.3)	16 (17.4)	1 (1.1)
嘔吐	50 (50.5)	2 (2.0)	22 (43.1)	2 (3.9)	72 (48.0)	4 (2.7)	5 (5.4)	0
下痢	42 (42.4)	3 (3.0)	18 (35.3)	2 (3.9)	60 (40.0)	5 (3.3)	13 (14.1)	0
便秘	44 (44.4)	4 (4.0)	15 (29.4)	1 (2.0)	59 (39.3)	5 (3.3)	6 (6.5)	1 (1.1)
腹痛	20 (20.2)	3 (3.0)	6 (11.8)	0	26 (17.3)	3 (2.0)	12 (13.0)	1 (1.1)
歯肉出血	14 (14.1)	1 (1.0)	4 (7.8)	0	18 (12.0)	1 (0.7)	4 (4.3)	0
腹部圧痛	10 (10.1)	0	7 (13.7)	0	17 (11.3)	0	1 (1.1)	0
上腹部痛	13 (13.1)	1 (1.0)	2 (3.9)	0	15 (10.0)	1 (0.7)	3 (3.3)	2 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害								
斑状出血	31 (31.3)	0	13 (25.5)	0	44 (29.3)	0	13 (14.1)	0
点状出血	24 (24.2)	0	5 (9.8)	0	29 (19.3)	0	9 (9.8)	0
紅斑	16 (16.2)	0	6 (11.8)	1 (2.0)	22 (14.7)	1 (0.7)	4 (4.3)	1 (1.1)
皮膚病変	12 (12.1)	0	8 (15.7)	0	20 (13.3)	0	8 (8.7)	2 (2.2)
そう痒症	12 (12.1)	1 (1.0)	5 (9.8)	0	17 (11.3)	1 (0.7)	9 (9.8)	0
発疹	13 (13.1)	0	4 (7.8)	0	17 (11.3)	0	9 (9.8)	0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)							
	本薬群 (99 例)		クロスオーバー群 (51 例)		全本薬群 (150 例)		BSC 群 (92 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
多汗症	12 (12.1)	0	3 (5.9)	0	15 (10.0)	0	2 (2.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	19 (19.2)	2 (2.0)	15 (29.4)	0	34 (22.7)	2 (1.3)	3 (3.3)	0
四肢痛	27 (27.3)	2 (2.0)	7 (13.7)	2 (3.9)	34 (22.7)	4 (2.7)	5 (5.4)	0
背部痛	22 (22.2)	4 (4.0)	6 (11.8)	0	28 (18.7)	4 (2.7)	7 (7.6)	2 (2.2)
筋肉痛	19 (19.2)	3 (3.0)	8 (15.7)	0	27 (18.0)	3 (2.0)	2 (2.2)	0
腎及び尿路障害								
排尿困難	14 (14.1)	0	4 (7.8)	0	18 (12.0)	0	3 (3.3)	0
全身障害及び投与局所様態								
発熱	56 (56.6)	3 (3.0)	21 (41.2)	0	77 (51.3)	3 (2.0)	28 (30.4)	1 (1.1)
疲労	50 (50.5)	7 (7.1)	21 (41.2)	1 (2.0)	71 (47.3)	8 (5.3)	26 (28.3)	0
注射部位紅斑	36 (36.4)	1 (1.0)	14 (27.5)	0	50 (33.3)	1 (0.7)	0	0
無力症	30 (30.3)	4 (4.0)	10 (19.6)	0	40 (26.7)	4 (2.7)	20 (21.7)	4 (4.3)
悪寒	25 (25.3)	1 (1.0)	14 (27.5)	1 (2.0)	39 (26.0)	2 (1.3)	10 (10.9)	0
注射部位疼痛	29 (29.3)	1 (1.0)	7 (13.7)	0	36 (24.0)	1 (0.7)	0	0
末梢性浮腫	18 (18.2)	2 (2.0)	15 (29.4)	2 (3.9)	33 (22.0)	4 (2.7)	14 (15.2)	0
胸痛	22 (22.2)	2 (2.0)	4 (7.8)	0	26 (17.3)	2 (1.3)	4 (4.3)	0
倦怠感	11 (11.1)	0	8 (15.7)	2 (3.9)	19 (12.7)	2 (1.3)	1 (1.1)	0
圧痕浮腫	10 (10.1)	2 (2.0)	9 (17.6)	2 (3.9)	19 (12.7)	4 (2.7)	9 (9.8)	1 (1.1)
疼痛	12 (12.1)	1 (1.0)	6 (11.8)	0	18 (12.0)	1 (0.7)	3 (3.3)	1 (1.1)
臨床検査								
体重減少	19 (19.2)	0	7 (13.7)	0	26 (17.3)	0	10 (10.9)	1 (1.1)
心雑音	9 (9.1)	1 (1.0)	8 (15.7)	2 (3.9)	17 (11.3)	3 (2.0)	8 (8.7)	1 (1.1)
傷害、中毒及び処置合併症								
挫傷	22 (22.2)	1 (1.0)	9 (17.6)	0	31 (20.7)	1 (0.7)	9 (9.8)	0

重篤な有害事象は、本薬群 60/99 例 (60.6%)、クロスオーバー群 32/51 例 (62.7%) 及び BSC 群 34/92 例 (37.0%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬群で、発熱 16 例、発熱性好中球減少症 14 例、血小板減少症 7 例、肺炎 6 例、貧血 5 例、胸痛 4 例、腹痛、無力症、蜂巣炎、大葉性肺炎、骨痛及び呼吸困難が各 3 例、好中球減少症、心房細動、憩室炎、背部痛、失神、血尿、呼吸不全及びそう痒性皮疹が各 2 例、クロスオーバー群で、発熱性好中球減少症 6 例、血小板減少症 4 例、発熱 3 例、心肺停止、胸痛、敗血症、呼吸困難及び肺浸潤が各 2 例、BSC 群で、発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症及び急性骨髄性白血病が各 3 例、発熱、血小板減少症、無力症、尿路性敗血症、脱水、結腸癌、血尿、鼻出血及び胸水が各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で、発熱 10 例、発熱性好中球減少症 9 例、血小板減少症 5 例、貧血 4 例、心房細動、腹痛及び血尿が各 2 例、好中球減少症、心肺停止、胃腸出血、メレナ、無力症、胸痛、胆嚢炎、憩室炎、注射部位感染、直腸周囲膿瘍、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎、骨痛、側腹部痛、頸部痛、失神、うつ病、呼吸困難、肺浸潤、呼吸窮迫、壊疽性膿皮症及びそう痒性皮疹が各 1 例、クロスオーバー群で、発熱性好中球減少症 5 例、発熱 3 例、血小板減少症 2 例、白血球減少症、うつ血性心不全、心肺停止、うつ血性心筋症、胃腸出血、血便排泄、胸痛、悪寒、疲労、過敏症、プラストミセス症、真菌性敗血症、肺炎、敗血症症候群、脱水、筋力低下、四肢痛、頭蓋内出血、錯乱状態、腎不全、呼吸困難及び胆嚢切除が各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 19/99 例 (19.2%) 及びクロスオーバー群 8/51 例 (15.7%) に認められ、BSC 群では認められなかった。内訳は、本薬群で、好中球減少症 5 例、白血球減少症 4 例、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び注射部位疼痛が各 2 例、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位紅斑、注射部位結節、大葉性肺炎、脊椎圧迫骨折、神経学的症状、腎不全、そう痒性皮疹及び大動脈瘤が各 1 例、クロスオーバー群で、白血球減少症 3 例、副鼻腔炎、倦怠感、急性リンパ性白血病、関節痛、筋肉痛、

感覚障害、筋力低下、鼓腸、体重減少、敗血症及び敗血症症候群が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で、好中球減少症及び白血球減少症が各 4 例、血小板減少症及び注射部位疼痛が各 2 例、貧血、発熱性好中球減少症、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位紅斑、注射部位結節及びそう痒性皮疹が各 1 例、クロスオーバー群で、白血球減少症 3 例、関節痛、筋肉痛、感覚障害、鼓腸及び体重減少が各 1 例であり、急性リンパ性白血病及び敗血症症候群は治験薬との因果関係が不明と報告されており、因果関係は否定されていない。

(5) 海外第Ⅲ相試験 (AZA-001試験)

有害事象は本薬群 175/175 例 (100%)、BSC 単独群 97/102 例 (95.1%)、少量 Ara-C 群 44/44 例 (100%) 及び標準化学療法群 19/19 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 169/175 例 (96.6%)、1/102 例 (1.0%)、34/44 例 (77.3%) 及び 19/19 例 (100%) に認められた。本薬群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (本薬群で発現率 10%以上)

器官別大分類 (SOC) * 基本語 (PT) *	例数 (%)							
	本薬群 (175 例)		CCR 群					
			BSC 単独群 (102 例)		少量 Ara-C 群 (44 例)		標準化学療法群 (19 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	175 (100)	160 (91.4)	97 (95.1)	77 (75.5)	44 (100)	33 (75.0)	19 (100)	18 (94.7)
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	33 (18.9)	2 (1.1)	13 (12.7)	0	3 (6.8)	0	0	0
肺炎	22 (12.6)	18 (10.3)	12 (11.8)	8 (7.8)	5 (11.4)	5 (11.4)	4 (21.1)	2 (10.5)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)								
急性骨髄性白血病	30 (17.1)	28 (16.0)	36 (35.3)	32 (31.4)	6 (13.6)	5 (11.4)	1 (5.3)	1 (5.3)
血液及びリンパ系障害								
血小板減少症	122 (69.7)	102 (58.3)	35 (34.3)	29 (28.4)	22 (50.0)	20 (45.5)	13 (68.4)	13 (68.4)
好中球減少症	115 (65.7)	107 (61.1)	29 (28.4)	22 (21.6)	15 (34.1)	14 (31.8)	10 (52.6)	10 (52.6)
貧血	90 (51.4)	24 (13.7)	45 (44.1)	9 (8.8)	20 (45.5)	6 (13.6)	11 (57.9)	5 (26.3)
白血球減少症	32 (18.3)	26 (14.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (6.8)	2 (4.5)	6 (31.6)	6 (31.6)
発熱性好中球減少症	24 (13.7)	22 (12.6)	10 (9.8)	7 (6.9)	1 (2.3)	1 (2.3)	9 (47.4)	7 (36.8)
代謝及び栄養障害								
食欲不振	25 (14.3)	3 (1.7)	9 (8.8)	0	5 (11.4)	0	5 (26.3)	1 (5.3)
神経系障害								
頭痛	25 (14.3)	0	8 (7.8)	0	6 (13.6)	0	6 (31.6)	0
血管障害								
血腫	21 (12.0)	0	10 (9.8)	0	6 (13.6)	0	1 (5.3)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害								
咳嗽	34 (19.4)	1 (0.6)	15 (14.7)	0	5 (11.4)	0	6 (31.6)	0
鼻出血	29 (16.6)	9 (5.1)	16 (15.7)	7 (6.9)	8 (18.2)	1 (2.3)	3 (15.8)	1 (5.3)
呼吸困難	26 (14.9)	6 (3.4)	5 (4.9)	2 (2.0)	7 (15.9)	0	3 (15.8)	1 (5.3)
胃腸障害								
便秘	88 (50.3)	2 (1.1)	8 (7.8)	0	11 (25.0)	1 (2.3)	8 (42.1)	0
悪心	84 (48.0)	3 (1.7)	12 (11.8)	0	16 (36.4)	0	9 (47.4)	0
嘔吐	47 (26.9)	0	7 (6.9)	0	5 (11.4)	0	6 (31.6)	0
下痢	38 (21.7)	1 (0.6)	18 (17.6)	1 (1.0)	10 (22.7)	2 (4.5)	12 (63.2)	4 (21.1)
腹痛	22 (12.6)	7 (4.0)	7 (6.9)	0	1 (2.3)	0	5 (26.3)	0
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒症	21 (12.0)	0	2 (2.0)	0	2 (4.5)	0	3 (15.8)	0
点状出血	20 (11.4)	2 (1.1)	4 (3.9)	0	7 (15.9)	1 (2.3)	3 (15.8)	1 (5.3)
発疹	18 (10.3)	0	1 (1.0)	0	1 (2.3)	0	5 (26.3)	0
全身障害及び投与局所様態								
注射部位紅斑	75 (42.9)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	53 (30.3)	8 (4.6)	18 (17.6)	1 (1.0)	20 (45.5)	5 (11.4)	11 (57.9)	3 (15.8)
注射部位反応	51 (29.1)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (5.3)	0

器官別大分類 (SOC) * 基本語 (PT) *	例数 (%)							
	本薬群 (175 例)		CCR 群					
			BSC 単独群 (102 例)		少量 Ara-C 群 (44 例)		標準化学療法群 (19 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	42 (24.0)	6 (3.4)	12 (11.8)	2 (2.0)	10 (22.7)	0	4 (21.1)	1 (5.3)
注射部位疼痛	33 (18.9)	0	0	0	0	0	0	0
無力症	28 (16.0)	4 (2.3)	15 (14.7)	2 (2.0)	13 (29.5)	0	2 (10.5)	0
末梢性浮腫	23 (13.1)	0	13 (12.7)	0	8 (18.2)	0	3 (15.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症								
輸血反応	21 (12.0)	4 (2.3)	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (9.1)	1 (2.3)	1 (5.3)	0

*: NCI-CTC version 2.0 により重症度判定した有害事象及び NCI-CTC に含まれないが Grade 3 (重度) 又は 4 (生命を脅かす) と判定された有害事象を含む。

重篤な有害事象は、本薬群 114/175 例 (65.1%)、BSC 単独群 71/102 例 (69.6%)、少量 Ara-C 群 27/44 例 (61.4%) 及び標準化学療法群 14/19 例 (73.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬群で、急性骨髄性白血病 30 例、肺炎 20 例、発熱性好中球減少症 19 例、貧血 12 例、発熱 10 例、血小板減少症 8 例、敗血症 6 例、好中球減少症及び尿路感染が各 5 例、好中球減少性敗血症、MDS、脳出血及び鼻出血が各 4 例、心不全、気管支肺炎、敗血症性ショック及び輸血反応が各 3 例、骨髄機能不全、汎血球減少症、狭心症、急性心不全、心筋梗塞、眼出血、腹痛、歯肉出血、直腸出血、全身健康状態低下、菌血症、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、下気道感染、肺感染、肛門周囲膿瘍、上気道感染、失神、血尿、胸水が各 2 例、BSC 単独群で、急性骨髄性白血病 35 例、肺炎 12 例、貧血、発熱性好中球減少症、発熱、気管支肺炎、敗血症、脳出血及び鼻出血が各 3 例、血小板減少症、心不全、うつ血性心不全、回転性めまい、メレナ、死亡、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、MDS 及び急性腎不全が各 2 例、少量 Ara-C 群で、急性骨髄性白血病 6 例、発熱 5 例、貧血、有熱性骨髄無形成、血小板減少症、蜂巣炎、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染及び鼻出血が各 2 例、標準化学療法群で、発熱性好中球減少症が 5 例、肺炎 3 例、好中球減少性大腸炎、菌血症、好中球減少性敗血症及び真菌性肺炎が各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で、発熱性好中球減少症 14 例、貧血 4 例、肺炎、血小板減少症及び好中球減少性敗血症が各 3 例、骨髄機能不全、汎血球減少症、心不全、眼出血、敗血症、敗血症性ショック及び脳出血が各 2 例、好中球減少症、急性心不全、便秘、吐血、直腸出血、口内炎、亜イレウス、全身健康状態低下、注射部位結節、注射部位疼痛、気管支肺炎、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、コリネバクテリウム感染、下気道感染、肺感染、ムコール症、好中球減少性感染、耳下腺炎、真菌性肺炎、気道感染、脾膿瘍、上気道感染、尿路感染、骨髄線維症、前立腺新生物、失神、錯乱状態、腎不全、鼻出血、肺浸潤、胸水、肺臓炎、肺塞栓症、肺線維症及びそう痒症が各 1 例、少量 Ara-C 群で、発熱 4 例、有熱性骨髄無形成及び血小板減少症が各 2 例、貧血、発熱性好中球減少症、粘膜の炎症、気管支炎、カンジダ症、好中球減少性敗血症、口腔ヘルペス、肺炎、敗血症、尿路感染、硬膜下血腫、脳虚血、鼻出血及び紫斑が各 1 例、標準化学療法群で、発熱性好中球減少症 5 例、肺炎 3 例、好中球減少性大腸炎、菌血症及び真菌性肺炎が各 2 例、骨髄機能不全、出血性素因、好中球減少症、血小板減少症、嚥下障害、粘膜の炎症、アスペルギルス症、クレブシエラ性菌血症、好中球減少性敗血症及び尿路感染が各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 22/175 例 (12.6%)、BSC 単独群 4/102 例 (3.9%)、少量 Ara-C 群 6/44 例 (13.6%) 及び標準化学療法群 2/19 例 (10.5%) に認められた。内訳は、本薬群で、好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、発熱性好中球減少症及び MDS が各 2 例、貧血、骨髄機能不全、白血球減少症、甲状腺機能低下症、無力症、気管支肺アスペルギルス症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肺炎、腎盂腎炎、敗血症性ショック、肺腺癌、骨髄線維症、食道癌、尿路新生物、脳出血、譫妄、うつ病、精神病

性障害及び肺線維症が各 1 例、BSC 単独群で、発熱性好中球減少症、血小板減少症、急性心筋梗塞、左室不全、肺炎及び MDS が各 1 例、少量 Ara-C 群で、MDS2 例、有熱性骨髓無形成、血小板減少症、盲腸炎、回腸炎、無力症及び血小板数減少が各 1 例、標準化学療法群で、好中球減少性大腸炎、心房細動、感染症、呼吸困難及び肺水腫が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群で、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び血小板減少症で各 2 例、貧血、骨髓機能不全、白血球減少症、気管支肺炎、aspergillus 症、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、敗血症性ショック、骨髓線維症及び肺線維症が各 1 例、BSC 単独群で血小板減少症 1 例、少量 Ara-C 群で、有熱性骨髓無形成、血小板減少症及び血小板数減少 1 例、標準化学療法群で好中球減少性大腸炎 1 例であった。

(6) 海外第 I 相試験 (AZA-002試験)

有害事象は皮下投与時 5/6 例 (83.3%) 及び静脈内投与時 4/6 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3/6 例 (50.0%) 及び 2/6 例 (33.3%) に認められた。皮下投与時と静脈内投与時を合わせて 2 例以上に認められた有害事象は、悪心 3 例 (皮下投与 : 1 例、静脈内投与 : 2 例)、嘔吐 2 例 (皮下投与 : 1 例、静脈内投与 : 1 例) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-3) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (治験薬の減量規定不遵守) が認められた。また、治験依頼者において、治験の実施中に得られた副作用情報等が直ちに治験責任医師及び医療機関の長へ通知されていない事例が認められた。提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の骨髓異形成症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、代謝拮抗作用及び DNA メチル化阻害作用を有する可能性のある新有効成分含有医薬品であり、MDS における新たな治療の選択肢として、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 10 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名] ビダーザ注射用100mg
[一 般 名] アザシチジン
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成21年12月9日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、提出された試験成績のうち、International prognostic scoring system（以下、「IPSS」）によるリスク分類で High 又は Intermediate-2 (Int-2) リスク（以下、「高リスク」）の骨髓異形成症候群（以下、「MDS」）患者に対する本薬の有効性については海外第Ⅲ相試験（AZA-001 試験）を、また、IPSS によるリスク分類で Low 又は Intermediate-1 (Int-1) リスク（以下、「低リスク」）MDS 患者に対する本薬の有効性については国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（NS17-P1/2 試験）を中心に評価した結果、以下のように判断した。なお、IPSS によるリスク分類が公表される以前に、French-American-British（以下、「FAB」）分類で定義される MDS 患者を対象に実施された CALGB9221 試験、CALGB8921 試験及び CALGB8421 試験（以下、「CALGB 試験」）においては、核型に関するデータが収集されておらず、IPSS によるリスク分類別の有効性を検討することが困難なことから、本薬の有効性を補完する試験成績として位置付け、結果の確認を行い、矛盾した結果は得られていないと判断した。

- ・ AZA-001 試験において、通常治療（Conventional care regimens、以下、「CCR」）群と比較して、本薬群で有意な全生存期間（以下、「OS」）の延長が認められたことから、高リスク MDS 患者に対する本薬の有効性は示された。
- ・ 低リスク MDS に対する治療は血液学的改善効果を期待して行われていることから、低リスク MDS 患者に対する本薬の薬効を、血液学的改善効果を指標として評価することは可能と判断し、NS17-P1/2 試験を評価した。その結果、当該試験に組み入れられた低リスク患者のうち、Int-1 リスクの MDS 患者において本薬の一定の血液学的改善効果が認められたことから、当該患者に対する本薬の有効性は期待できる。
- ・ 低リスク MDS 患者のうち、Low リスクの MDS 患者は、① NS17-P1/2 試験に組み入れられなかったこと、及び② IPSS によるリスク分類が公表される以前に実施された CALGB 試験では、核型に関するデータが収集されていなかったため、IPSS によるリスク分類別の有効性を再解析することが不可能であったことから、IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者に対する本薬の有効性は、提出された資料からは不明である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、AZA-001 試験の結果について、CCR 群は、支持療法（Best supportive care、以下、「BSC」）単独群、少量シタラビン（以下、「Ara-C」）群及び標準化学療法群を含み、それぞれの群で予後が異なる可能性があることから、各々の群と比較した結果についても確認しておくことが望ましいとの意見が出された。

機構は、下表に示す結果から、いずれのCCR群に対しても、本薬群でOSが延長する傾向にあることを確認した。

OSの解析結果 (AZA-001 試験)

	BSC が選択された患者*		少量 Ara-C が 選択された患者*		標準化学療法が 選択された患者*	
	本薬群	BSC 単独群	本薬群	少量 Ara-C 群	本薬群	標準 化学療法群
症例数	117	105	45	49	17	25
死亡数 (%)	53 (45.3)	66 (62.9)	20 (44.4)	31 (63.3)	9 (52.9)	16 (64.0)
OS 中央値 (カ月)	21.11	11.54	24.46	15.31	25.08	15.74
ハザード比 [95%CI] [†]	0.56 [0.39, 0.81]		0.58 [0.32, 1.06]		0.87 [0.36, 2.07]	
p 値 [‡]	0.0017		0.0746		0.7456	

*: 本薬群と CCR 群への無作為化に先立ち、治験責任医師により、CCR 群に割り付けられた場合の治療法が選択された。

†: IPSS 及び FAB 分類 (中央検査機関判定) を層とした Cox 回帰

‡: IPSS 及び FAB 分類 (中央検査機関判定) を層とした層別 log-rank 検定

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬に特徴的な有害事象は、腎機能障害、感染症及び出血性事象であると判断した。本薬をMDS患者に使用するにあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応が行なわれるのであれば、本薬の安全性は許容できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 腎機能障害については、以下に示す理由から、他の要因により影響される場合も考えられ、本薬に特徴的な有害事象と判断することについては注意が必要と考える。
 - MDS患者は比較的高齢者に多く、罹患期間が長い場合には潜在的な臓器障害が蓄積していることが多い。したがって、化学療法施行中に感染症や出血等の合併症を伴い、全身の水電解質管理が不十分な場合には、本薬投与以外の要因により腎機能障害を引き起こす可能性があること。
 - MDS患者に対しては、抗菌剤等の腎尿細管障害を引き起こし得る薬剤が併用されることも多く、本薬投与以外の要因により腎機能障害が発現する可能性が考えられること。
- 腎機能障害 (腎尿細管障害) の早期発見のためのモニタリングについては、以下のよう
に考える。
 - MDSの特徴として血小板減少を認めることが多いことから、動脈血採血により頻回採血が必要となる腎尿細管障害のモニタリングを行うことは困難である。したがって、動脈血での血清重炭酸塩の値を用量調節の目安として設定することは適切ではないと考える。
 - 腎尿細管障害のモニタリングについては、尿検査や血清電解質 (カリウム) に加え、NAG (N-acetylglucosaminidase) やβ₂-ミクログロブリン等も有用であり、また、日常臨床上也これらの検査は実施可能であると考える。

機構は、腎尿細管障害 (腎尿細管性アシドーシス) の早期発見のための方策として、欧米の日常診療で実施されているモニタリング方法 (検査項目、検査間隔等) について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

企業中核データシートでは、血清重炭酸塩に原因不明の低下 (20mEq/L未満) が認められた場合、並びに血清クレアチニン値及びBUNに原因不明の上昇が認められた場合は、減量又は投与延期の対応を取るべきであると規定されている。欧米では、当該規定を踏まえ、サイクル毎に重炭酸塩、血清クレアチニン及びBUNが測定されている。なお、血清重炭酸塩は静脈血採血により測定されている。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬投与による腎機能障害 (腎尿細管障害)、及び当該事象の早期発見のための方策について、以下のように考える。

本薬投与による腎尿細管障害については、毒性試験の結果から潜在的リスクが認められていることから (審査報告 (1) 「II. 3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)、注意が必要と考える。

腎尿細管障害の早期発見のための方策については、本薬投与中は、定期的な静脈血採血によるBUN、クレアチニン、血清電解質、血清重炭酸塩、NAG、 β_2 -ミクログロブリン等の測定によるモニタリングに加え、定期的な尿検査も行い、腎尿細管障害が疑われた場合には、動脈血採血等の精密な検査の実施を含め、適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると判断した。なお、血清重炭酸塩の測定については、通常、動脈血採血で実施されるが、欧米での日常診療での臨床実態及び以下に示す理由から、本薬投与中のモニタリングに際しては、静脈血採血による測定でも差し支えないと考える。

- ・ ①MDSでは自然経過により血小板減少を呈することがあること、及び②本薬投与により、骨髓抑制 (血小板減少) 及び出血性事象のリスクがあることから、動脈血採血での頻回のモニタリングは止血困難のリスクが大きいこと。
- ・ 静脈血採血によるモニタリングにおいても、異常変動の有無を確認することは可能と考えられること。
- ・ AZA-001試験及びNS17-P1/2試験において、血清重炭酸塩は、それぞれ4週及び1週間隔で静脈血採血により測定されており、一定のリスク管理が可能であったこと。

機構は、血清重炭酸塩による投与量調節における基準値 (20mEq/L未満) については、静脈血採血での設定であることを添付文書上に明記すること (「(4) 用法・用量について」の項参照) を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

なお、当該基準値は、AZA-001試験及びNS17-P1/2試験において、19mEq/L未満と設定されていたが、添付文書において、より厳重な基準値である20mEq/L未満と設定されていることについては、リスク管理の観点からは受け入れ可能と考える。

以上の検討を踏まえ、本薬投与による有害事象への対応方法、及び臨床試験で規定された減量・休薬・中止基準等については、資材等を用いて臨床現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) における「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討を踏まえ、本薬は、高リスク MDS に対しては第一選択薬として位置付けられ、また、低リスク MDS 患者のうち Int-1 リスク患者に対しては臨床の有用性が期待されると判断した。

また、機構は、本薬の効能・効果を「骨髓異形成症候群」と設定し、国内外の臨床試験において組み入れられなかった対象については、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下のように記載した上で、臨床成績の項に以下に示す具体的な内容を記載し、資材も含めて注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

<臨床成績の項に記載する具体的な内容>

- ・ NS17-P1/2 試験の IPSS によるリスク分類別結果 (IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS 患者が組み入れられなかったため、有効性は不明であること)。
- ・ AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験において、MDS の病型分類として FAB 分類が用いられたこと (移行期の芽球増加を伴う不応性貧血 (以下、「RAEB-T」) 及び慢性骨髄単球性白血病 (以下、「CMML」) の一部に対する本薬の有用性は示唆されていること)。
- ・ AZA-001 試験における CMML の組入れ基準 (白血球数増多を伴わない (白血球数 $13,000 \times 10^6 / L$ 未満)、骨髄芽球が 10~29% の患者に限定されていたこと)。
- ・ AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験において、二次性 MDS 患者が対象から除外されていたこと。
- ・ AZA-001 試験において、同種造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) が予定される患者が対象から除外されていたこと。

AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験に組み入れられた RAEB-T については、WHO 分類では AML に分類されることから、FAB 分類による MDS であることを効能・効果に明記する必要性についての意見が出されたが、機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、関連する情報提供等について、以下の意見が出された。

- ・ MDS の分類については、FAB や WHO のような病理学的分類、IPSS 又は WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System) のようなリスク分類に従って、含まれる病理組織型や治療対象が異なる。したがって、実施された臨床試験における選択・除外基準等の情報を添付文書及び資料に分かりやすく記載し、本薬の投与が推奨される対象患者について、適切に情報提供する必要があると考える。
- ・ IPSS によるリスク分類で Low リスクの MDS に対する本薬の有効性は不明であることから、これらの患者に対して血液毒性のある本薬の投与を安易に施行することは避けるべきであると考ええる。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、MDS の分類法は変遷し得ること、及び本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われる薬剤であることから、FAB 分類等を承認事項である効能・効果に明記する必要はないと判断した。

以上から、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意については以下のとおり設定し、本薬の投与が推奨される患者の詳細については、添付文書の「臨床成績」の項及び資料により、臨床現場に分かりやすく情報提供することが適切であると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

骨髄異形成症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意>

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

(4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/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。」と設定し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験で使用された休薬・減量基準に関する内容、②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旨を注意喚起するとともに、臨床成績の項において、AZA-001 試験及び NS17-P1/2 試験で設定された目標とする最低サイクル数や最大サイクル数を情報提供することが適切であると判断した。

専門協議において、機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、皮下投与と静脈内投与との位置付け等について、以下の意見が出された。

- ・ 検証的試験として皮下投与で実施されたAZA-001試験の結果を踏まえると、皮下投与が静脈内投与より推奨される投与経路であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項においてその旨を情報提供する必要があると考える。
- ・ AZA-001試験においては皮下投与が行われていることから、皮下投与の成績がよりエビデンスレベルが高いと考える。しかし、皮下投与と比較して静脈内投与の効果が劣ることを示す試験成績はないことから、皮下投与が静脈内投与より優先される投与経路である旨を、敢えて用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載する必要はないと考える。
- ・ 75mg/m²超への増量基準の有用性については、機構の挙げた理由に加えて（審査報告(1)「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 3 本薬の休薬・減量・増量基準について」の項参照）、本薬の薬物動態の線形性は明確ではないことから、薬物動態学的観点からも設定根拠は不明と考える。しかしながら、本薬に対する耐性が認められた場合等に本薬を増量することの有用性については、今後も公表論文等から積極的に情報収集し、本薬の増量の有用性を示唆するエビデンスが得られた場合には、臨床現場の要望も踏まえ、臨床開発を検討する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、提出された臨床試験成績からは、皮下投与での試験成績が静脈内投与よりもエビデンスレベルが高いと考えることから、投与経路の選択にあたっては皮下投与を優先的に考慮する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、臨床現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下のとおり用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 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。
 - ・ 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。
 - ・ 本薬の投与については、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。
- (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）。

(2) 血液学的検査値による投与量調節

a) 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*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

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

b) 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*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、下表に従う <table border="1"> <tr> <th>骨髓細胞密度</th><th>次サイクルの投与量</th></tr> <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*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*しない場合、33%量に減量する</td></tr> </table>	骨髓細胞密度	次サイクルの投与量	>50%	100%量で継続する	15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する	<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する
骨髓細胞密度	次サイクルの投与量								
>50%	100%量で継続する								
15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する								
<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する								

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

(3) 腎機能及び血清電解質による投与量調節

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

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、有効性及び安全性を検討することを目的とし、解析対象症例数300例、観察期間24サイクル（2年間）とした全例調査方式での製造販売後調査を計画している。重点調査項目は、骨髓抑制に伴う血液障害、感染症、及び出血症状、肝機能障害、並びに腎機能障害と設定する予定である（審査報告（1）「II.4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、提出された製造販売後の調査計画案について検討した結果、以下のように判断した。

- ・ 本薬の日本人における有効性及び安全性の情報は限られており、製造販売後は迅速に情報を収集し、更なる注意喚起の必要性等を早期に検討する必要があると考える。したがって、全例調査方式で調査を実施することは適切であると判断した。
- ・ 申請者の提示した重点調査項目のうち、血液障害、感染症、出血症状及び腎機能障害を重点調査項目として設定することは適切であると判断した。一方、肝機能障害については、国内外で実施された臨床試験において、その重篤性及び頻度が高いものではないことから、肝機能障害を重点調査項目に取って代える必要はないと判断した。
- ・ 重点調査項目に加えて、以下に示す内容についての情報も収集する必要があると判断した。
 - 本薬使用後にHSCTが実施された場合の、HSCTの治療成績等についての情報
 - 本薬の投与経路別の安全性情報及び投与経路変更の理由
 - 増量を含めた本薬の投与量別の安全性情報
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合の安全性情報

- ・ 全例調査の症例数については、調査の目的を踏まえた上で設定する必要があることから、再検討する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ HSCT の実施が予定される患者に対する本薬の HSCT に及ぼす影響について、可能な限り調査の中で情報収集をする意義はあると考える。また、併せて公表論文等の情報収集を行い、必要に応じて医療関係者に情報提供を行うことも必要である。
- ・ MDS 患者に対しては、抗菌剤等の腎尿細管障害を引き起こし得る薬剤が併用されることも多いことから（「(2) 安全性について」の項参照）、腎尿細管障害を起こす可能性がある薬剤と本薬を併用投与した場合の安全性情報について、情報収集を行う必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、専門委員により指摘された内容を加え、製造販売後の調査計画について、以下のとおり再考するよう申請者に指示した。

- ・ 製造販売後調査で得られた情報は、迅速に結果を公表する必要があると考える。したがって、6 サイクル終了時点までの安全性情報は、現在申請者が計画している全例調査において迅速に収集・解析を行い、全例調査に登録された症例のうち 6 サイクルを超えて投与した症例の安全性情報は、別途、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）として計画すること。
- ・ 全例調査で得られた情報については、製造販売後の早期に調査結果の解析を実施し、必要に応じて、調査計画の見直しを行うこと。
- ・ 全例調査の実施状況及び解析結果については、申請者のウェブサイト等を利用して、医療現場に適切かつ迅速に情報提供すること。
- ・ 腎尿細管障害を起こす可能性がある薬剤を併用投与した場合の安全性情報についても情報収集が可能となるよう、調査計画を立案し、調査票を工夫すること。

申請者は、上記の機構の指示に従う旨を回答し、以下のように説明した。

- ・ 目標症例数については、重点調査項目のうち、発現率が最も低い（NS17-P1/2 試験：1.9%）腎尿細管障害を 95%の確率で 1 例以上検出するためには 158 例が必要となる。AZA-001 試験において、本薬が 6 サイクルまで投与された症例は 119/175 例（68.0%）であったことから、6 サイクル投与完遂例でも腎尿細管障害の発現が検出可能となること等を考慮して 230 例と設定する。
- ・ NS17-P1/2 試験において、本薬投与 2 サイクルまでに多くの有害事象の初回発現が認められたことから、全例調査では、2 サイクル終了時にも情報を収集し、早期に安全性情報を収集する体制を構築するとともに、2 サイクルまでの調査票を固定した症例が 45 例及び 125 例（6 サイクルまでの調査票を固定した症例は 45 例）以上収集された各時点で中間解析を実施し、調査計画の変更の要否、登録予定症例数等の適否について検討する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) その他

1) 本薬の作用機序について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

本薬は、少なくとも現時点で明らかにされている作用機序からは、従来からある核酸誘導体タイプの細胞毒性型の抗悪性腫瘍剤として分類されるものであると考える。医療現場において、本薬が「メチル化阻害作用を有する（エピジェネティックに作用する）新しい

分子標的薬剤」と認識されないよう配慮する必要があると考える。

機構は、MDS に対する本薬の作用機序として、公表論文等から、メチル化阻害作用が寄与する可能性が示唆されているものの、当該作用については未解明な点が残されていることから、現時点までに得られている知見を基に本薬の作用機序を適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。また、機構は、今後も申請者自身が本薬の作用機序の詳細を積極的に検討することが望ましいと考える。

2) 本薬の薬物動態について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 臨床での皮下投与時において、本薬は注射用水に完全には溶解せず、懸濁した状態で投与するため、吸収が遅延する可能性が懸念される。
- ・ 本薬をヒトに静脈内投与したときの全身クリアランス ($147 \pm 47 \text{ L/h}$) はヒトの総腎血流速度 (1.2 L/min) を上回っており、腎排泄以外の代謝等による消失の寄与が示唆されていることから、腎外クリアランスの実態を明らかにすることが望ましい。

機構は、ヒトにおける本薬の腎排泄以外の消失の寄与について、申請時に提出された資料以外の公表論文等も踏まえ、現時点における最新の知見を説明するように求め、申請者は、申請時から新たな知見は得られていない旨を回答した。

機構は、以下のように考える。

本薬を注射用水に懸濁した状態で皮下投与した場合に、吸収が遅延する可能性は完全には否定できないものの、提出された資料からは著しく吸収が遅延した症例は認められていないことを確認した。

ヒトにおける本薬の腎排泄以外の消失の寄与については、今後も公表論文等から積極的に情報収集し、新たに得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。また、本薬の尿中代謝物が検討されている現在実施中の AZA PH US 2007 PK 006 試験成績についても、結果が得られ次第、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 申請資料の不備等について

申請者は、品質に関する資料の作成において、①米国 Pharmion 社（現 Celgene 社）が米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁へ提出した申請資料を基に本邦における申請資料を作成したため、申請者として申請資料の内容を十分に理解・確認せずに今般の承認申請を行った旨、及び②導入元である Pharmion 社（現 Celgene 社）及び製造所との連携体制不足により、本薬の製造・品質管理等に関する情報の共有が遅延した旨を、機構からの照会に対する回答で説明している。

機構は、申請資料の確認が十分になされていない社内体制及び本薬の品質に関わる重要な情報が迅速に共有されていなかったことは、審査の進捗に著しく影響を及ぼしかねない極めて重大な問題点であり、申請者としての責務が果たされていないと考える。

今後、申請者は、①申請資料について承認申請前に社内でも十分な議論・検討を行った上で承認申請すること、及び②申請資料の内容や事実関係を厳密に把握すること、③薬剤の導入元等と迅速な情報共有が可能となるように緊密な連携体制を構築することの重要性を十分認識し、適切な社内体制及び連携体制の整備を確実に実現するべきであるとする。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
3	25	核酸及び	主に
34	28	考える。	考える（機構注：AZA-001 試験において、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少は「貧血」として集計された。）。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器腫瘍に対するがん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	骨髄異形成症候群
[用法・用量]	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。
[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。

[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。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

「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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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。
2. 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。
3. 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。

- (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）。

(2) 血液学的検査値による投与量調節

a) 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*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

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

b) 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*した後、次サイクルを開始する ②14日以内に回復*しない場合、下表に従う <table border="1"> <tr> <th>骨髓細胞密度</th><th>次サイクルの投与量</th></tr> <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*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*しない場合、33%量に減量する</td></tr> </table>	骨髓細胞密度	次サイクルの投与量	> 50%	100%量で継続する	15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する	< 15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する
骨髓細胞密度	次サイクルの投与量								
> 50%	100%量で継続する								
15～50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する								
< 15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する								

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

(3) 腎機能及び血清電解質による投与量調節

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

4. 注射液の調製法及び投与法

(1) 皮下投与

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。投与直前に均一な懸濁液であることを確認すること。投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

(2) 点滴静注

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。