

審査報告書

令和3年2月3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 100 mg
[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] 令和2年9月15日
[剤 形・含 量] 1 バイアル中にアザシチジン 100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] 迅速審査 (令和2年9月18日付け薬生薬審発 0918 第8号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性骨髄性白血病に対する一定の有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/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。

(変更なし)

審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 24 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ビダーザ注射用 100 mg
〔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〕	令和 2 年 9 月 15 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にアザシチジン 100 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	骨髄異形成症候群、 <u>急性骨髄性白血病</u>

(下線部追加)

〔申請時の用法・用量〕	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。
-------------	--

(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、核酸合成を阻害する代謝拮抗剤として 1960 年代にチェ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。

本邦では、本薬は、2011 年 1 月に「骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の AML に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Celgene 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により、65 歳以上の造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした第Ⅲ相試験（001 試験）が、2010 年 10 月から実施された。その後、米国 AbbVie 社により、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）が、2017 年 2 月から実施された。

欧州では、001 試験を主要な試験成績として、2014 年 12 月に未治療の AML に関する承認申請が行われ、2015 年 10 月に「Vidaza is indicated for the treatment of adult patients aged 65 years or older who are not eligible for HSCT with AML with >30% marrow blasts according to the WHO classification.」を効能・効果として承認された。その後、65 歳未満の AML 患者に対しても必要性があると判断され、2016 年 6 月に本薬の AML に対する年齢制限が撤廃され、「Vidaza is indicated for the treatment of adult patients who are not eligible for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with: acute myeloid leukaemia (AML) with 20-30 % blasts and multi-lineage dysplasia, according to World Health Organisation (WHO) classification, AML with >30% marrow blasts according to the WHO classification.」に効能・効果が変更された。

なお、2020 年 11 月時点において、本薬は未治療の AML に関する効能・効果で、77 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、アッヴィ合同会社により、656 試験への患者登録が 2017 年 1 月から開始された。また、申請者により、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした第Ⅱ相試験（P2 試験）が 2018 年 1 月から実施された。

今般、001 試験、P2 試験及び 656 試験を主要な試験成績として、未治療の AML に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（令和 2 年 9 月 18 日付け薬生薬審発 0918 第 8 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験各 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P2 試験	Ⅱ	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者	44 ①30 ②14	①1 サイクルを 28 日間として、本薬 75 mg/m ² QD を第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与 ②CCR	有効性 安全性
	国際共同	656 試験	Ⅲ	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	無作為化コホート： 433 ①287 ②146 中国人安全性コホート： 10	<無作為化コホート> 1 サイクルを 28 日間として、①VEN ¹⁾ 又は②プラセボとの併用で、本薬 75 mg/m ² QD を各サイクルの第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与 <中国人安全性コホート> 1 サイクルを 28 日間として、VEN ¹⁾ との併用で、本薬 75 mg/m ² QD を各サイクルの第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与	有効性 安全性
	海外	001 試験	Ⅲ	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者	488 ①241 ②247	①1 サイクルを 28 日間として、本薬 75 mg/m ² QD を第 1～7 日目に皮下投与 ②CCR	有効性 安全性

¹⁾ 第 1、2 及び 3 日目にそれぞれ VEN 100、200 及び 400 mg を QD で食後に経口投与した後、VEN 400 mg を QD で食後に連日経口投与。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2：P2 試験＜2018 年 1 月～実施中〔データカットオフ日：2020 年 4 月 24 日〕＞）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者²⁾（目標症例数：50 例（予後不良集団 28 例以上を含む））を対象に、本薬の有効性及び安全性を CCR と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 36 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、1 サイクルを 28 日間として、本薬 75 mg/m² QD を第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。CCR 群では、治験責任医師により 3 つの治療法（①IC、②LDAC 又は③BSC）から 1 つを選択することとされ、各治療法の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① IC：寛解導入療法 1 サイクル施行後、最大 2 サイクル地固め療法を実施する。寛解導入療法は、Ara-C 100～200 mg/m²/日を 7 日間持続静注、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（DNR 45～60 mg/m² 又は IDA 9～12 mg/m²）QD を第 1～3 日目に静脈内投与する。地固め療法は、Ara-C 100～200 mg/m²/日を 3～7 日間持続静注、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（寛解導入療法と同じ薬剤）QD を第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。
- ② LDAC：1 サイクルを 28 日間として、Ara-C 20 mg BID を第 1～10 日目に皮下投与し、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。
- ③ BSC：支持療法（輸血、抗菌薬等）を実施することとされ、ヒドロキシカルバミドの一時的な使用は可能とされた。

本試験に登録された 44 例のうち、無作為化された予後不良集団 28 例（本薬群 14 例、CCR 群 14 例）が FASU として有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与された 44 例（本薬群 30 例、CCR 群 14 例）が安全性の解析対象とされた。なお、予後不良集団は、（i）WHO classification of AML 2008（WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008, France）における骨髓異形成関連変化を伴う AML 又は（ii）NCCN ガイドライン（v.2.2017）において、予後不良の細胞遺伝学的異常³⁾を有する AML のいずれかの基準に該当することとされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、FASU の最終被験者の無作為化から 1 年後のデータが得られた時点でデータカットオフすることとされた。

有効性について、FASU での OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、事前に設定した達成基準⁴⁾を満たさなかった。

表 2 OS の最終解析結果（FASU、2020 年 4 月 24 日データカットオフ）

	本薬群	CCR 群
例数	14	14
死亡（%）	10（71.4）	10（71.4）
中央値 [95%CI]（カ月）	9.6 [4.9, 18.7]	8.8 [1.2, NE]
ハザード比 [95%CI]	1.04 [0.43, 2.56]	
p 値（両側）*	0.9250	

*：log-rank 検定

²⁾ 65 歳以上の患者が対象とされた。

³⁾ フィラデルフィア染色体の異常は除外することとされた。

⁴⁾ 達成基準は、本薬群の CCR 群に対するハザード比が 1 未満であることとされた。

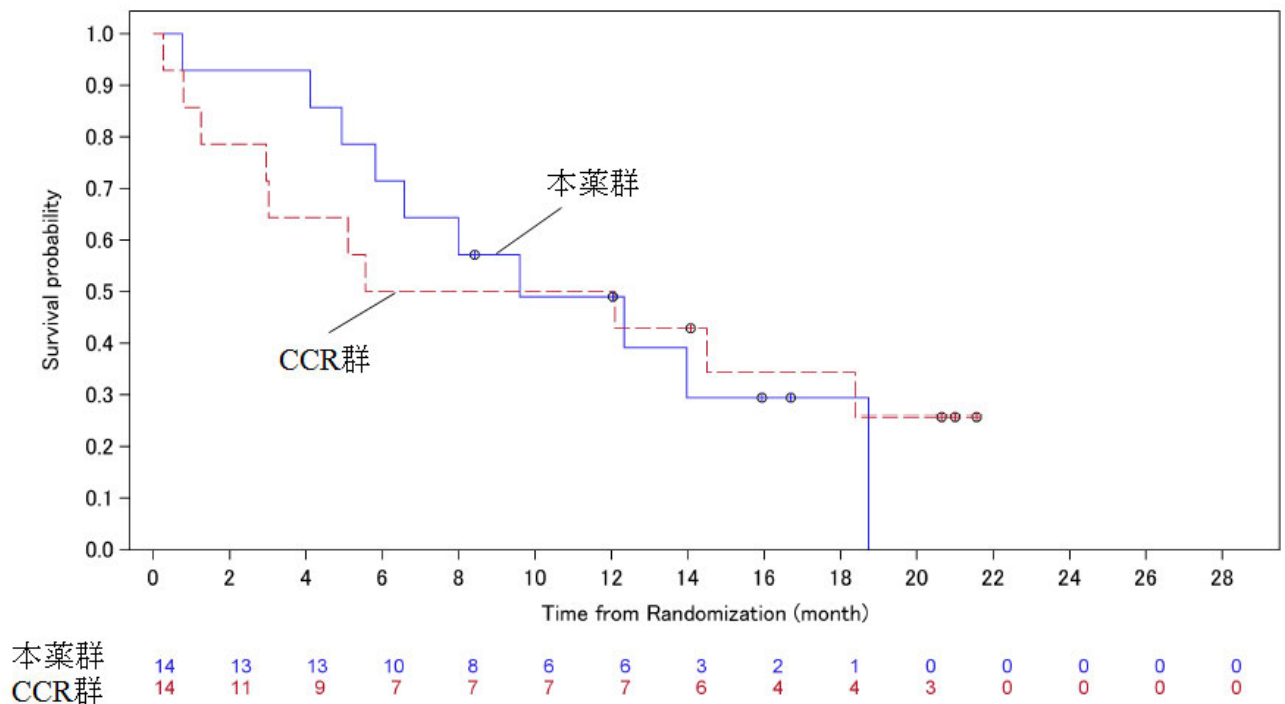


図1 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線（FASU、2020年4月24日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終サイクル完了日⁵⁾までの死亡は、本薬群 2/30 例（6.7%）、CCR 群 4/14 例（28.6%）に認められた。死因は、本薬群で脳梗塞及び肺浸潤各 1 例、CCR 群で死亡、肺炎、敗血症性ショック及び肺真菌症各 1 例であった。このうち、CCR 群の敗血症性ショック、肺炎及び肺真菌症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：656 試験＜2017 年 2 月～実施中〔データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日〕＞）

強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（目標症例数：400 例）を対象⁶⁾に、本薬/VEN 投与の有効性及び安全性を本薬/プラセボ投与と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 27 の国又は地域、134 施設で実施された。なお、中国人の AML 患者を対象に、本薬/VEN 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照コホート（中国人安全性コホート、目標症例数：12 例）が設定されているが、本報告書では当該コホートの成績の記載は省略する。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬/VEN 群では VEN¹⁾、本薬/プラセボ群ではプラセボとの併用で、本薬 75 mg/m² QD を第 1～7 日目に皮下又は静脈内投与することとされ、投与中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

⁵⁾ 最終サイクルの完了日は第 29 日目とされた。

⁶⁾ MDS に対して脱メチル化剤又は化学療法による治療歴がある患者は除外された。

本試験に登録され、無作為化された 433 例（本薬/VEN 群 287 例、本薬/プラセボ群 146 例）のうち、治験実施計画書改訂前の 2 例を除く⁷⁾ 431 例が FAS として有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/VEN 群 24 例、本薬/プラセボ群 13 例）。また、無作為化された 433 例のうち、治験薬が投与された 427 例（本薬/VEN 群 283 例、本薬/プラセボ群 144 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/VEN 群 24 例、本薬/プラセボ群 13 例）。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による CR+CRi 率⁸⁾ 及び OS とされ、CR+CRi 率の有意水準は両側 0.01、OS の有意水準は両側 0.04 と設定されたが⁹⁾、CR+CRi 率に統計学的な有意差が認められた場合には OS の有意水準は両側 0.05 とすることとされた。有効性の評価を目的とした中間解析が 2 回計画され、第 1 回目の中間解析は最初の 225 例が無作為化されてから 6 カ月後に CR+CRi 率の解析¹⁰⁾ を実施、第 2 回目の中間解析は 270 件の OS イベント（目標イベント数 360 件の 75%）が観察された時点で OS の解析を実施することとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、第 1 回中間解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 1 日）における、治験責任医師判定による CR+CRi 率の結果は表 3 のとおりであり、本薬/プラセボ群に対する本薬/VEN 群の優越性が検証された¹¹⁾。

表 3 最良総合効果及び CR+CRi 率
(治験責任医師判定、FAS、2018 年 10 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/VEN 群 147 例	本薬/プラセボ群 79 例
CR	44 (29.9)	12 (15.2)
CRi	52 (35.4)	8 (10.1)
CR+CRi	96	20
(CR+CRi 率 [95%CI] *1 (%))	(65.3 [57.0, 73.0])	(25.3 [16.2, 36.4])
p 値*2	<0.001	

*1：二項分布に基づく正確な CI、*2：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした CMH 検定により算出、有意水準両側 0.01

また、第 2 回中間解析時点（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、本薬/プラセボ群に対する本薬/VEN 群の優越性が検証された¹²⁾。

⁷⁾ 治験実施計画書初版では、60 歳以上が対象とされていたが、治験実施計画書改定第 1 版（20 年 月 日付け）において、18 歳以上で強力な寛解導入療法の適応とならない患者も対象とし、割付け時の層別因子を変更したことから、変更前の 2 例は有効性の解析から除外された。

⁸⁾ CR 及び CRi の判定は、IWG の定義（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）に準じて設定された。

⁹⁾ 日本及び EU における主要評価項目は、CR+CRi 率及び OS、米国における主要評価項目は OS とされた。

¹⁰⁾ OS については記述的な解析のみ実施することとされたが、名目上の有意水準として片側 0.0001 を消費することとされた。

¹¹⁾ 第 1 回中間解析では IDMC により試験計画の変更を行わず試験を継続することが勧告された。

¹²⁾ 当該解析結果に基づき、IDMC により試験の早期中止が勧告された。

表4 OSの第2回中間解析結果 (FAS、2020年1月4日データカットオフ)

	本薬/VEN群	本薬/プラセボ群
例数	286	145
死亡 (%)	161 (56.3)	109 (75.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.7 [11.9, 18.7]	9.6 [7.4, 12.7]
ハザード比*1 [95%CI]	0.662 [0.518, 0.845]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 年齢 (18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上)、細胞遺伝学的リスク (中等度、又は不良) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.02

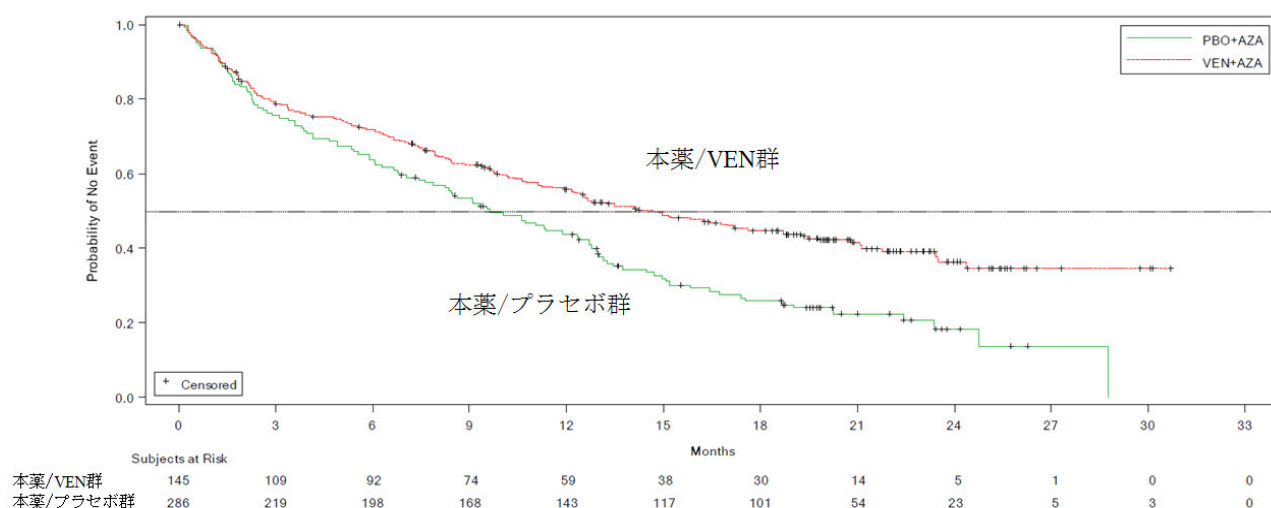


図2 OSの第2回中間解析結果のKaplan-Meier 曲線 (FAS、2020年1月4日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/VEN群64/283例(22.6%)、本薬/プラセボ群29/144例(20.1%)に認められた。死因は、本薬/VEN群で肺炎11例、敗血症6例、死亡4例、心停止、頭蓋内出血及び呼吸不全各3例、敗血症性ショック及び心房細動各2例、腸球菌感染/クレブシエラ感染、多臓器機能不全症候群/全身性炎症反応症候群、サルモネラ菌性胃腸炎/腎不全、大腸菌性敗血症/敗血症性ショック、昏睡/痙攣発作、多臓器機能不全症候群、全身性炎症反応症候群、腎不全、心不全、急性心不全、心筋梗塞、出血性胃炎、腸出血、全身健康状態低下、突然死、肛門膿瘍、カンジダ性敗血症、インフルエンザ、成長障害、脳新生物、脳血腫、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、出血性卒中、虚血性脳卒中、真菌性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各1例、本薬/プラセボ群で敗血症4例、肺炎3例、死亡2例、心停止/敗血症、急性呼吸不全/ライノウイルス感染、大腸菌感染/クレブシエラ感染、代謝性アシドーシス/心突然死、心停止、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群、全身性炎症反応症候群、全身健康状態低下、脳出血、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、心肺停止、心血管不全、心筋虚血、カテーテル留置部位出血、硬膜下血腫、喀血、肺臓炎及び低血圧各1例であった。このうち、本薬/VEN群の腸球菌感染/クレブシエラ感染、大腸菌性敗血症/敗血症性ショック、敗血症性ショック、死亡、カンジダ性敗血症、肺炎、敗血症、頭蓋内出血、腎不全、急性呼吸不全、呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各1例、本薬/プラセボ群の発熱性好中球減少症及び心肺停止各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡は、本薬/VEN群腹腔動脈閉塞1例、本薬/プラセボ群肺炎1例であり、腹腔動脈閉塞1例は治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：001 試験＜2010年10月～2014年1月＞）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者²⁾（目標症例数：480 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を CCR と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、18 の国又は地域、107 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、1 サイクルを 28 日間として、本薬 75 mg/m² QD を第 1～7 日目に皮下投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。CCR 群では、治験責任医師により 3 つの治療法（①IC、②LDAC 又は③BSC）から 1 つを選択することとされ、各治療法の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① IC：寛解導入療法 1 サイクル施行後、最大 2 サイクル地固め療法を実施する。寛解導入療法は、Ara-C 100～200 mg/m²/日を 7 日間持続静注、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（DNR 45～60 mg/m² 又は IDA 9～12 mg/m²）QD を第 1～3 日目に静脈内投与する。地固め療法は、Ara-C 100～200 mg/m² を 3～7 日間持続静注、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（寛解導入療法と同じ薬剤）QD を第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされた。
- ② LDAC：1 サイクルを 28 日間として、Ara-C 20 mg BID を第 1～10 日目に皮下投与し、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。
- ③ BSC：支持療法（輸血、抗菌薬等）を実施することとされ、ヒドロキシカルバミドの一時的な使用は可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 488 例（本薬群 241 例、CCR 群 247 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 471 例（本薬群 236 例、CCR 群 235 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、ITT 集団における OS イベントが 374 件観察された時点で解析を実施することとされた。

有効性について、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであり、CCR 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

表 5 OS の解析結果（ITT 集団、2014 年 1 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	CCR 群
例数	241	247
死亡 (%)	193 (80.1)	201 (81.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.4 [8.0, 12.7]	6.5 [5.0, 8.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.85 [0.69, 1.03]	
p 値 (両側) *2	0.1009	

*1：ECOG PS (0 又は 1、2)、細胞遺伝学的リスク (中等度、又は不良) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.05

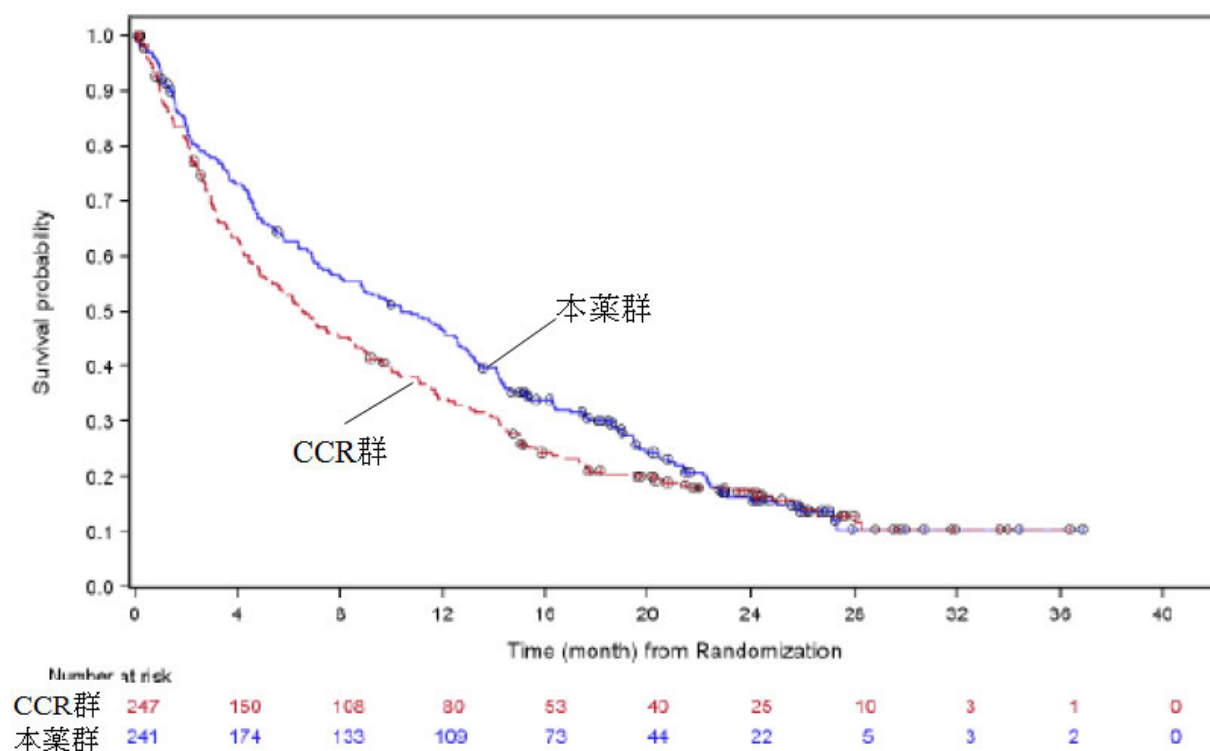


図3 OSの解析結果のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2014年1月22日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中¹³⁾の死亡は、本薬群 56/236 例 (23.7%)、CCR 群 70/235 例 (29.8%) に認められた。疾患進行 (本薬群 12 例、CCR 群 20 例) 以外の死因は、本薬群で肺炎 15 例、死亡及び敗血症性ショック各 3 例、発熱性好中球減少症、敗血症、突然死及び呼吸不全各 2 例、肺炎/呼吸不全/腎不全、マイコプラズマ性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、交通事故、肺胞出血、心不全/敗血症、急性腎不全、発熱、多臓器不全、脳血管発作、心突然死、偽膜性大腸炎、尿路性敗血症、急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群/低血圧/心房細動、胃腸出血、心血管不全、頭蓋内出血、心肺停止及び好中球減少性敗血症各 1 例、CCR 群で肺炎 9 例、敗血症性ショック 5 例、敗血症及び呼吸不全各 4 例、脳出血 3 例、蜂巣炎、気道感染、肺出血、心血管不全及び死亡各 2 例、眼窩周囲蜂巣炎、アスペルギルス感染、胃腸出血、尿量減少、誤嚥性肺炎、肺出血、下気道感染、心突然死、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、胸水、気管支肺炎、下痢、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、悪液質、心停止、多臓器不全、好中球減少性敗血症、心血管不全、頭蓋内出血、発熱、急性心不全及び急性胆嚢炎各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎 7 例、肺炎/呼吸不全/腎不全、死亡、心血管不全、マイコプラズマ性肺炎及び突然死各 1 例、CCR 群の敗血症性ショック 2 例、肺炎、敗血症、心血管不全、心突然死、心筋梗塞、悪液質、呼吸不全、下痢、脳出血、心血管不全及び急性心不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹³⁾ 本薬群及び LDAC 群は治験薬の初回投与日から投与終了 28 日後まで、IC 群は治験薬の初回投与日から最終投与 70 日後まで、BSC 群はランダム化から治療中止までとされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請は、①本薬単独投与及び②本薬/VEN 投与による「急性骨髄性白血病」の効能・効果を追加することを目的としている。また、提出された評価資料は、①造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討したものの、事前に設定した達成基準を満たさなかった海外第Ⅲ相試験（001 試験）及び国内第Ⅱ相試験（P2 試験）、並びに②強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に、本薬に対する VEN の上乗せ効果等を検証することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）であった。

機構は、上記の状況等を踏まえ、上記の 3 つの臨床試験成績に加えて、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン及び教科書を基に、AML に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬単独投与について

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした 001 試験では、主要評価項目とされた OS について、CCR 群に対する本薬群の優越性が検証されなかった（7.1.3.1 参照）。一方、001 試験に組み入れられた予後不良集団（本薬群 128 例、CCR 群 129 例）での部分集団解析を実施した結果、CCR 群に対する本薬群の OS ハザード比 [95%CI] は 0.74 [0.56, 0.97]（中央値 [95%CI]（カ月）：本薬群 9.04 [6.71, 12.72]、CCR 群 4.73 [3.75, 6.64]、層別 log-rank 検定）であったことから、当該患者に対して本薬単独投与の有効性は期待できると考え、主要評価項目の解析対象集団を FASU と設定した上で P2 試験を実施した。

P2 試験の結果、主要評価項目とされた FASU での OS の結果について、事前に設定した達成基準⁴⁾を満たさなかった。しかしながら、当該試験では、中央判定において、2 例が予後不良集団と判定されなかった¹⁴⁾ことを踏まえ、FASU から当該 2 例を除く予後不良集団を mFAS として、有効性の検討を行った。その結果、P2 試験の mFAS での OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 4 のとおりであった。

表 6 OS の最終解析結果（mFAS、2020 年 4 月 24 日データカットオフ）

	本薬群	CCR 群
例数	14	12
死亡 (%)	10 (71.4)	9 (75.0)
中央値 [95%CI]（カ月）	9.6 [4.9, 18.7]	5.3 [0.8, 14.5]
ハザード比 [95%CI]	0.82 [0.33, 2.03]	
p 値（両側）*	0.664	

* : log-rank 検定

¹⁴⁾ 施設判定では染色体検査において複雑核型と判断されたが、中央判定では予後不良核型が 1 細胞にしか認められておらず、クロソーム異常ではないと判断された症例、及び施設判定では形態学的に 2 系統以上で 50%以上の異形成があるとされたが、中央判定では 2 系統以上に 50%以上の異形成はないと判断された症例。

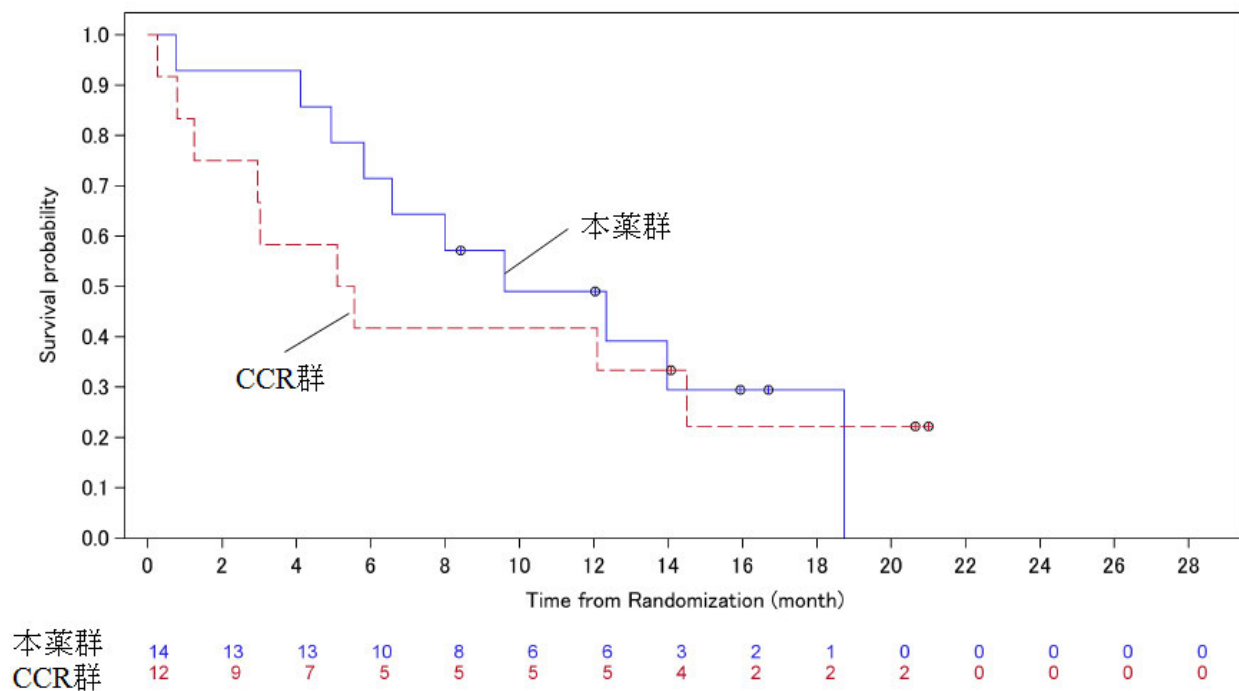


図4 OSの最終解析結果のKaplan-Meier曲線 (mFAS、2020年4月24日データカットオフ)

以上の結果から、造血幹細胞移植の適応とならない未治療のAML患者に対して、本薬単独投与の有効性は期待できると考える。

② 本薬/VEN投与の有効性について

656試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるCR+CRi率及びOSについて、本薬/プラセボ群に対する本薬/VEN群の優越性が検証された(7.1.2.1参照)。

また、事後的な解析として実施された、IRC判定によるCR+CRi率は表7のとおりであった。

表7 最良総合効果及びCR+CRi率
(IRC判定、FAS、2018年10月1日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/VEN群 147例	本薬/プラセボ群 79例
CR	30 (20.4)	13 (16.5)
CRi	58 (39.5)	6 (7.6)
CR+CRi	88	19
(CR+CRi率 [95%CI] *1 (%))	(59.9 [51.5, 67.9])	(24.1 [15.1, 35.0])
p値*2	<0.001	

*1：二項分布に基づく正確なCI、*2：年齢(18歳以上75歳未満、又は75歳以上)、細胞遺伝学的リスク(中等度、又は不良)を層別因子としたCMH検定

656試験の日本人集団における、治験責任医師判定によるCR+CRi率の結果、並びにOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8、表9及び図5のとおりであった¹⁵⁾。

¹⁵⁾ 第1回中間解析時点(データカットオフ日：2018年10月1日)において、解析対象となる日本人患者はいなかったため、第2回中間解析時点の結果を示す。

表 8 最良総合効果及び CR+CRi 率
(治験責任医師判定、日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬/VEN 群 24 例	本薬/プラセボ群 13 例
CR	11 (45.8)	2 (15.4)
CRi	5 (20.8)	0
CR+CRi	16	2
(CR+CRi 率 [95%CI] *1 (%))	(66.7 [44.7, 84.4])	(15.4 [1.9, 45.4])
p 値*2	0.001	

*1：二項分布に基づく正確な CI、*2：年齢（18 歳以上 75 歳未満、又は 75 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中等度、又は不良）を層別因子とした層別 CMH 検定

表 9 OS の第 2 回中間解析結果（日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）

	本薬/VEN 群	本薬/プラセボ群
例数	24	13
死亡 (%)	10 (41.7)	9 (69.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [10.6, NE]	8.6 [2.7, 20.3]
ハザード比 [95%CI]	0.521 [0.204, 1.326]	
p 値 (両側) *	0.171	

*：log-rank 検定

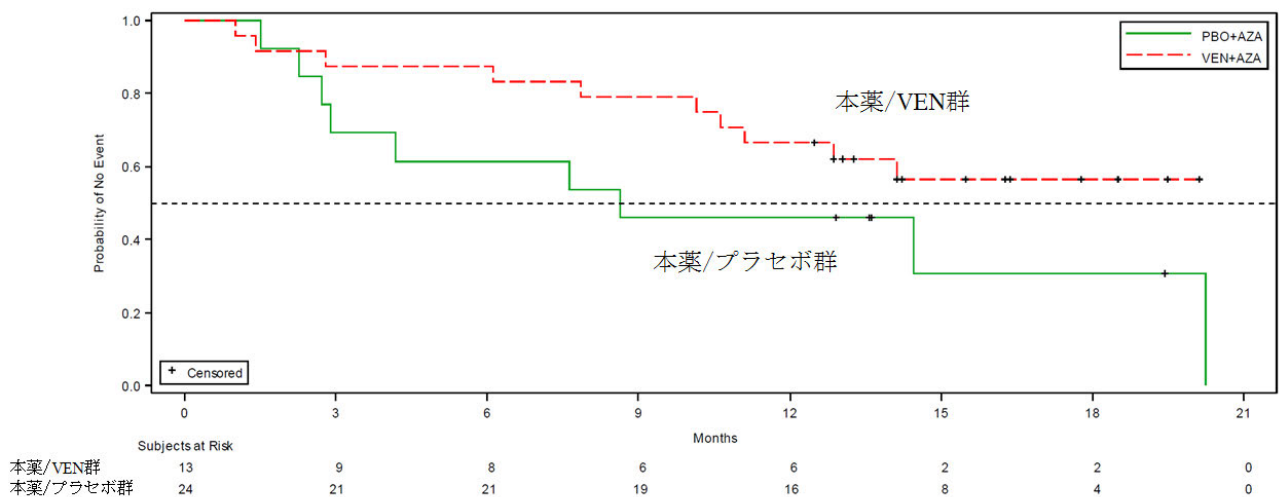


図 5 OS の第 2 回中間解析結果の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、2020 年 1 月 4 日データカットオフ）

次に、国内外の診療ガイドライン並びに国際的な臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における AML に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2021)：60 歳以上の強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者における寛解導入療法として、本薬/VEN 投与 (Category 1¹⁶⁾) 及び本薬単独投与 (Category 2A¹⁷⁾) が推奨される。また、60 歳以上の強力な寛解導入療法の適応となる未治療の AML 患者に対する寛解導入療法として、本薬/VEN 投与 (Category 2A¹⁷⁾) 及び本薬単独投与 (Category 2B¹⁸⁾) が推奨さ

16) 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

17) 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

18) 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

れる。

- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2020; 31: 697-712) : 脱メチル化剤である本薬又は DEC (本邦未承認) の単独投与は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者における第一選択肢である (エビデンスレベル II¹⁹⁾、推奨グレード B²⁰⁾)。本薬/VEN 投与は、標準的な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者において現在使用可能な初回治療よりも優れているという予備的なデータがあるが、無作為化比較試験の結果が待たれる (エビデンスレベル III²¹⁾、推奨グレード A²²⁾)。
- ELN ガイドライン (Blood 2017; 129: 424-47) : 強力な寛解導入療法の適応とならない高齢 AML 患者に対する治療選択肢の一つとして本薬単独投与が記載されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition (Wolters Kluwer, 2019, USA) 電子書籍版 2020 年 3 月 : 未治療の AML 患者を対象とした臨床試験において、VEN と脱メチル化剤 (本薬又は DEC (本邦未承認)) との併用投与の奏効率は 68%であり、また、当該併用投与は忍容可能であった。本薬単独投与は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の高齢 AML 患者に対する標準的治療である。

上記の状況等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML において、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の有効性は期待でき、両投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の AML 患者を対象に、本薬の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないものの、上記の 001 試験、P2 試験及び 656 試験の結果に加えて、診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の有効性は期待でき、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

なお、本薬単独投与と本薬/VEN 投与との使い分けについては、656 試験の結果を考慮すると、本薬/VEN 投与が本薬単独投与より優先的に使用されと考えられるが、本薬/VEN 投与が困難な場合において、本薬単独投与は治療選択肢の一つとなるものと考ええる。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 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、以下に示す検討の結果、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、感染症、出血、ILD、心障害、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、腎不全・腎尿細管性アシドーシス、低血圧) (「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書 ビダーザ注射用

¹⁹⁾ 小規模な無作為化試験若しくはバイアスが疑われる大規模な無作為化試験、又はこれらの種類の試験若しくは均一化されていない試験のメタアナリシスによるエビデンスが存在する。

²⁰⁾ 臨床的有用性は限られているものの、中等度から高い有効性のエビデンスが存在し、一般的に推奨される。

²¹⁾ 前向きコホート研究である。

²²⁾ 臨床的有用性を示す高いエビデンスが存在し、強く推奨される。

100 mg」及び「ビダーザ注射用 100 mg 添付文書」参照）に加え、TLS であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬単独投与及び本薬/VEN 投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

① 本薬単独投与の安全性について

申請者は、001 試験及び P2 試験において認められた安全性情報を基に、本薬単独投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬単独投与された 001 試験及び P2 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（001 試験及び P2 試験）

	例数 (%)			
	001 試験		P2 試験	
	本薬群 236 例	CCR 群 235 例	本薬群 30 例	CCR 群 14 例
全有害事象	234 (99.2)	231 (98.3)	30 (100)	14 (100)
Grade 3 以上の有害事象	212 (89.8)	208 (88.5)	27 (90.0)	12 (85.7)
死亡に至った有害事象	56 (23.7)	70 (29.8)	2 (6.7)	4 (28.6)
重篤な有害事象	188 (79.7)	175 (74.5)	17 (56.7)	10 (71.4)
投与中止に至った有害事象	110 (46.6)	79 (33.6)	4 (13.3)	1 (7.1)
休薬に至った有害事象	116 (49.2)	65 (14.9)	10 (33.3)	4 (28.6)
減量に至った有害事象	8 (3.4)	4 (1.7)	0	0

001 試験において、CCR 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘（本薬群：99 例（41.9%）、CCR 群：67 例（28.5%）、以下、同順）、悪心（94 例（39.8%）、70 例（29.8%））、下痢（87 例（36.9%）、61 例（26.0%））、注射部位反応（31 例（13.1%）、0 例）及び注射部位紅斑（29 例（12.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（46 例（19.5%）、34 例（14.5%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は肺炎（15 例（6.4%）、9 例（3.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（48 例（20.3%）、35 例（14.9%））及び浮動性めまい（5 例（2.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

P2 試験において、CCR 群と比較して本薬群で発現率が 15%以上高かった有害事象は、発熱（本薬群：9 例（64.3%）、CCR 群：2 例（14.3%）、以下、同順）、便秘（6 例（42.9%）、3 例（21.4%））、好中球減少症（5 例（35.7%）、2 例（14.3%））、嘔吐（5 例（35.7%）、2 例（14.3%））、体重減少（4 例（28.6%）、1 例（7.1%））及び味覚異常（3 例（21.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（4 例（28.6%）、2 例（14.3%））及び体重減少（2 例（14.3%）、0 例）であった。CCR 群と比較して本薬群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

外国人患者（001 試験の本薬群）と比較して日本人患者（P2 試験の本薬群）で発現率が 20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人患者：16 例（53.3%）、外国人患者：76 例（32.2%）、以

下、同順）であった。同様に、発現率が10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（15 例（50.0%）、66 例（28.0%））、血小板減少症（13 例（43.3%）、56 例（23.7%））、貧血（12 例（40.0%）、37 例（15.7%））及び白血球減少症（6 例（20.0%）、16 例（6.8%））であった。同様に、発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

② 本薬/VEN 投与の安全性について

申請者は、656 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/VEN 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬/VEN 投与された 656 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要（656 試験）

	例数（%）					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/VEN 群 283 例	本薬/ プラセボ群 144 例	本薬/VEN 群 24 例	本薬/ プラセボ群 13 例	本薬/VEN 群 259 例	本薬/ プラセボ群 131 例
全有害事象	283 (100)	144 (100)	24 (100)	13 (100)	259 (100)	131 (100)
Grade 3 以上の有害事象	279 (98.6)	139 (96.5)	24 (100)	12 (92.3)	255 (98.5)	127 (96.9)
死亡に至った有害事象	64 (22.6)	29 (20.1)	1 (4.2)	1 (7.7)	63 (24.3)	28 (21.4)
重篤な有害事象	235 (83.0)	105 (72.9)	16 (66.7)	4 (30.8)	219 (84.6)	101 (77.1)
投与中止 ^{*1} に至った有害事象	67 (23.7)	29 (20.1)	2 (8.3)	2 (15.4)	65 (25.1)	27 (20.6)
休薬 ^{*2} に至った有害事象	210 (74.2)	84 (58.3)	16 (66.7)	4 (30.8)	194 (74.9)	80 (61.1)
減量 ^{*2} に至った有害事象	41 (14.5)	7 (4.9)	4 (16.7)	0	37 (14.3)	7 (5.3)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量

656 試験において、本薬/プラセボ群と比較して本薬/VEN 群で発現率が10%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（本薬/VEN 群：118 例（41.7%）、本薬/プラセボ群：27 例（18.8%）、以下、同順）及び好中球減少症（119 例（42.0%）、42 例（29.2%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（126 例（44.5%）、55 例（38.2%））、発熱性好中球減少症（118 例（41.7%）、27 例（18.8%））、好中球減少症（119 例（42.0%）、41 例（28.5%））、貧血（74 例（26.1%）、29 例（20.1%））及び白血球減少症（58 例（20.5%）、17 例（11.8%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（84 例（29.7%）、15 例（10.4%））、好中球減少症（13 例（4.6%）、3 例（2.1%））、心房細動（13 例（4.6%）、2 例（1.4%））及び血小板減少症（12 例（4.2%）、2 例（1.4%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（58 例（20.5%）、8 例（5.6%））、好中球減少症（57 例（20.1%）、15 例（10.4%））及び血小板減少症（27 例（9.5%）、6 例（4.2%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（19 例（6.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った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。

656試験の本薬/VEN群において、外国人集団と比較して日本人集団で発現が20%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人集団：19例（79.2%）、外国人集団：99例（38.2%）、以下、同順）、食欲減退（13例（54.2%）、59例（22.8%））、皮膚乾燥（11例（45.8%）、5例（1.9%））、口内炎（10例（41.7%）、23例（8.9%））及び倦怠感（8例（33.3%）、7例（2.7%））であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（19例（79.2%）、99例（38.2%））及び白血球減少症（8例（33.3%）、50例（19.3%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な

有害事象は、発熱性好中球減少症（10例（41.7%）、74例（28.6%））、好中球減少症（4例（16.7%）、9例（3.5%））及び白血球減少症（2例（8.3%）、1例（0.4%））であった。同様に、10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（9例（37.5%）、49例（18.9%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、未治療の AML 患者に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与と既承認の MDS 患者に対する本薬単独投与との安全性プロファイル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。

001 試験の本薬群、656 試験の本薬/VEN 群及び MDS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDS-001 試験）の本薬群における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 001 試験の本薬群、656 試験の本薬/VEN 群及び MDS-001 試験の本薬群における安全性の概要

	例数 (%)		
	001 試験	656 試験	MDS-001 試験
	本薬群 236 例	本薬/VEN 群 283 例	本薬群 175 例
全有害事象	234 (99.2)	283 (100)	175 (100)
Grade 3 以上の有害事象	212 (89.8)	279 (98.6)	160 (91.4)
死亡に至った有害事象	56 (23.7)	64 (22.6)	33 (18.9)
重篤な有害事象	188 (79.7)	235 (83.0)	114 (65.1)
投与中止*1に至った有害事象	110 (46.6)	67 (23.7)	22 (12.6)
休薬*2に至った有害事象	116 (49.2)	210 (74.2)	82 (46.9)
減量*2に至った有害事象	8 (3.4)	41 (14.5)	20 (11.4)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量。

MDS-001 試験の本薬群と比較して、001 試験の本薬群又は 656 試験の本薬/VEN 群のいずれかで発現率が 15%以上高かった有害事象は、発熱性好中球減少症（001 試験の本薬群：76 例（32.2%）、本薬/VEN 群：118 例（41.7%）、MDS-001 試験の本薬群：24 例（13.7%）、以下、同順）、下痢（87 例（36.9%）、117 例（41.3%）、38 例（21.7%））、低カリウム血症（55 例（23.3%）、81 例（28.6%）、11 例（6.3%））及び食欲減退（61 例（25.8%）、72 例（25.4%）、3 例（1.7%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（66 例（28.0%）、118 例（41.7%）、22 例（12.6%））及び貧血（37 例（15.7%）、74 例（26.1%）、24 例（13.7%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（59 例（25.0%）、84 例（29.7%）、19 例（10.9%））及び肺炎（48 例（20.3%）、47 例（16.6%）、20 例（11.4%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（16 例（6.8%）、58 例（20.5%）、2 例（1.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が 10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬単独投与について、001 試験及び P2 試験において認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本薬/VEN 投与について、656 試験において、本薬/プラセボ群と比較して本薬/VEN 群で発現率が高かった有害事象については、本薬/VEN 投与により発現する事象として注意が必要である。

また、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、001 試験、P2 試験及び 656 試験の結果を基に安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

既承認の用法・用量である、MDS 患者を対象とした本薬単独投与との安全性の比較について、併用薬の有無等が異なることから評価には限界があるものの、MDS-001 試験の本薬群と比較して、001 試験の本薬群及び 656 試験の本薬/VEN 群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、①本薬単独投与及び本薬/VEN 投与時に認められた有害事象は、いずれも本薬又は VEN の既知の有害事象であること、②既承認の用法・用量と比較して、強力な寛解導入療法の適応とならない AML に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者において、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本薬の既承認時に注意喚起されておらず、VEN で特に注目すべき有害事象である TLS に着目して検討を行った。

7.R.3.2 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する PT を集計した。

001 試験、P2 試験及び 656 試験における、全 Grade 及び Grade 3 以上の TLS の発現状況は表 13 のとおりであった。なお、当該試験において認められた TLS に関連する有害事象は、「腫瘍崩壊症候群」（MedDRA PT）のみであった。

表 13 TLS の発現状況（656 試験、001 試験及び P2 試験）

	例数（%）					
	001 試験		P2 試験		656 試験	
	本薬群 236 例	CCR 群 235 例	本薬群 30 例	CCR 群 14 例	本薬/VEN 群 283 例	本薬/プラセボ群 144 例
全有害事象	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (7.1)	3 (1.1)	1 (0.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (0.4)	0	1 (7.1)	2 (0.7)	1 (0.7)

重篤な TLS は、001 試験の CCR 群 1 例（0.4%）、656 試験の本薬/VEN 群 2 例（0.7%）、本薬/プラセボ群 1 例（0.7%）に認められ、うち、656 試験の本薬/VEN 群 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った TLS は、656 試験の本薬/VEN 群 2 例（0.7%）、本薬/プラセボ群 1 例（0.7%）に認められた。001 試験、P2 試験及び 656 試験において、死亡に至った TLS、投与中止に至った TLS 及び減量に至った TLS は認められなかった。

なお、既承認である MDS 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（NS17-P1/2 試験）及び海外第 III 相試験（MDS-001 試験）において、TLS は認められなかった。

国内外の製造販売後の使用経験（2020 年 10 月 26 日データカットオフ）において、TLS は 24 例（うち、日本人患者 9 例）に認められた。死亡に至った TLS は 4 例（うち、日本人 2 例）に認められ、うち、1

例は本薬との因果関係が不明²³⁾であり、1例（日本人患者）は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な TLS は 22 例（うち、日本人患者 7 例）に認められ、うち、4 例（うち、日本人患者 1 例）は本薬との因果関係が不明²³⁾であり、14 例（うち、日本人患者 5 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による TLS について、臨床試験及び製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定されていない重篤な TLS が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況等について情報提供するとともに、本薬投与時には血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「急性骨髄性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、本薬単独投与時における強力な寛解導入療法の適応別の OS の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

001 試験及び P2 試験の mFAS における強力な寛解導入療法の適応別の OS の結果は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 強力な寛解導入療法の適応別の OS の解析結果
(001 試験、ITT 集団、2014 年 1 月 22 日データカットオフ)

	強力な寛解導入療法の適応となる患者		強力な寛解導入療法の適応とならない患者	
	本薬群	IC 群	本薬群	BSC 及び LDAC 群
例数	43	44	198	203
死亡 (%)	31 (72.1)	33 (75.0)	162 (81.8)	168 (82.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.3 [7.2, 19.9]	12.2 [7.5, 15.1]	9.9 [7.0, 12.6]	5.7 [4.3, 7.1]
ハザード比 [95%CI]	0.85 [0.52, 1.38]		0.84 [0.68, 1.05]	
p 値 (両側) *	0.503		0.122	

* : log-rank 検定

表 15 強力な寛解導入療法の適応別の OS の解析結果
(P2 試験、mFAS、2020 年 4 月 24 日データカットオフ)

	強力な寛解導入療法の適応となる患者		強力な寛解導入療法の適応とならない患者	
	本薬群	IC 群	本薬群	BSC 及び LDAC 群
例数	3	3	11	9
死亡 (%)	3 (100)	2 (66.7)	7 (63.6)	7 (77.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.0 [5.8, 18.7]	5.1 [0.8, NE]	12.3 [4.1, NE]	5.6 [0.3, 14.5]
ハザード比 [95%CI]	0.99 [0.16, 6.12]		0.71 [0.25, 2.05]	
p 値 (両側) *	0.988		0.527	

* : log-rank 検定

²³⁾ 当該症例については、因果関係の評価がされておらず不明と判定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、並びに上記の本薬単独投与時における強力な寛解導入療法の適応別の OS の結果を考慮すると、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与が推奨される対象は、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者であると考えられる。しかしながら、①強力な寛解導入療法の適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、対象患者を厳密に定義することは困難であること、及び②本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、001 試験、P2 試験及び 656 試験の対象患者、並びに 001 試験、P2 試験及び 656 試験における強力な寛解導入療法の適応とならない患者での有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「急性骨髄性白血病」と設定することが適切と判断した。

- ・ 「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。

7.R.5 用法・用量について

AML に係る本薬の用法・用量は、既承認と同一の「通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/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。」と設定されていた。また、AML に係る用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 急性骨髄性白血病患者に本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用する場合、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- ・ 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。
- ・ 副作用発現時の用量調節について。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、AML に係る本薬の用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 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。
 - 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）。

➤ 血液学的検査値による投与量調節：

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数 $< 1,000 /\text{mm}^3$ 又は血小板数 $< 50,000 /\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> 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 14 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

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準	
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の 50%以下に減少（ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）	<ul style="list-style-type: none"> 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 14 日以内に回復*しない場合、下表に従う 	
	骨髓細胞密度	次サイクル投与量
	> 50%	100%量で継続する
	15～50%	21 日以内に回復*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 + $[0.5 \times (\text{治療開始前値} - \text{最低値})]$

➤ 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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

MDS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDS-001試験）において、AMLと診断される骨髓芽球が20～30%であった患者²⁴⁾に対しても、MDS患者と同様に本薬の臨床的有用性が認められたこと（J Clin Oncol 2010; 28: 562-9）等から、001試験、P2試験及び656試験では、既承認の効能・効果であるMDSに対する用法・用量と同一の用法・用量を設定した。その結果、001試験、P2試験及び656試験において、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療のAML患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.2及び7.R.3参照）ことから、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本薬と VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

未治療の AML 患者を対象に、本薬と VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、当該投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、656 試験が本薬と VEN との併用投与で実施された旨を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、AML 患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用する場合、併用薬剤の添付文書を熟読する旨を注意喚起する。

²⁴⁾ MDS-001 試験において、WHO 分類で AML と診断される対象も含まれていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の AML 患者を対象に、本薬と VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない旨を用法・用量に関連する注意の項において、注意喚起することが適切と判断した。

7.R.6 小児における開発について

機構は、小児の AML に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児の AML に対する本薬の臨床開発について、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦の医療現場における小児 AML に対する本薬の臨床開発の必要性を精査するとともに、海外での開発計画の情報等について遅滞なく入手し、本邦において適切な対応を講じる必要があると判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、AML 患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 656 試験等における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果における本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められておらず、新たな安全性上の検討事項は特定されなかったと考えること（7.R.3 参照）。
- MDS 患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象：3,643 例）が終了しており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。なお、656 試験、国内外の製造販売後の使用経験等において発現が認められ、新たに注意喚起すべきと判断した TLS について、当該調査において発現が認められた症例の安全性情報が収集されている。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (P2 試験)

有害事象は、本薬群 30/30 例（100%）、CCR 群 14/14 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、本薬群 30/30 例（100%）、CCR 群 10/14 例（71.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 30 例		CCR 群 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	27 (90.0)	14 (100)	12 (85.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	12 (40.0)	12 (40.0)	5 (35.7)	5 (35.7)
発熱性好中球減少症	16 (53.3)	15 (50.0)	8 (57.1)	8 (57.1)
白血球減少症	6 (20.0)	6 (20.0)	4 (28.6)	4 (28.6)
好中球減少症	9 (30.0)	7 (23.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
血小板減少症	14 (46.7)	13 (43.3)	8 (57.1)	8 (57.1)
胃腸障害				
便秘	14 (46.7)	1 (3.3)	3 (21.4)	0
下痢	6 (20.0)	1 (3.3)	5 (35.7)	0
悪心	7 (23.3)	0	2 (14.3)	0
口内炎	5 (16.7)	1 (3.3)	4 (28.6)	0
嘔吐	7 (23.3)	1 (3.3)	2 (14.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
注射部位反応	7 (23.3)	0	1 (7.1)	0
倦怠感	6 (20.0)	0	3 (21.4)	0
浮腫	1 (3.3)	0	3 (21.4)	0
末梢性浮腫	6 (20.0)	0	0	0
発熱	10 (33.3)	0	2 (14.3)	0
感染症及び寄生虫症				
肺炎	6 (20.0)	3 (10.0)	5 (35.7)	3 (21.4)
臨床検査				
体重減少	7 (23.3)	2 (6.7)	1 (7.1)	0
体重増加	1 (3.3)	0	3 (21.4)	1 (7.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (23.3)	1 (3.3)	4 (28.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
紅斑	3 (10.0)	0	4 (28.6)	0
発疹	8 (26.7)	1 (3.3)	1 (7.1)	0

重篤な有害事象は、本薬群 17/30 例 (56.7%)、CCR 群 10/14 例 (71.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 7 例 (23.3%)、肺炎 4 例 (13.3%)、心不全、敗血症及び肺感染各 2 例 (6.7%)、狭心症、不安定狭心症、胃潰瘍、胃腸出血、イレウス、メレナ、発熱、気管支炎、腸球菌性菌血症、敗血症性ショック、脳梗塞、喀血、肺浸潤及び肺臓炎各 1 例 (3.3%)、CCR 群で発熱性好中球減少症 4 例 (28.6%)、肺炎 3 例 (21.4%)、心不全、腸炎、死亡、肺真菌症、敗血症、敗血症性ショック、脊椎圧迫骨折、脳梗塞及び誤嚥性肺炎各 1 例 (7.1%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 5 例、肺炎 3 例、敗血症及び肺感染各 2 例、心不全、胃潰瘍、胃腸出血、メレナ、気管支炎、腸球菌性菌血症、敗血症性ショック及び肺臓炎各 1 例、CCR 群の発熱性好中球減少症 4 例、肺炎 2 例、心不全、腸炎、肺真菌症、敗血症、敗血症性ショック及び誤嚥性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 4/30 例 (13.3%)、CCR 群 1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で心不全、胃潰瘍、敗血症及び肺臓炎各 1 例 (3.3%)、CCR 群で脳梗塞 1 例 (7.1%) であった。このうち、本薬群の心不全、胃潰瘍及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）

有害事象は、本薬/VEN 群 283/283 例（100%）、本薬/プラセボ群 144/144 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、本薬/VEN 群 254/283 例（89.8%）、本薬/プラセボ群 112/144 例（77.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/VEN 群 283 例		本薬/プラセボ群 144 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	283 (100)	279 (98.6)	144 (100)	139 (96.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	78 (27.6)	74 (26.1)	30 (20.8)	29 (20.1)
発熱性好中球減少症	118 (41.7)	118 (41.7)	27 (18.8)	27 (18.8)
白血球減少症	58 (20.5)	58 (20.5)	20 (13.9)	17 (11.8)
好中球減少症	119 (42.0)	119 (42.0)	42 (29.2)	41 (28.5)
血小板減少症	130 (45.9)	126 (44.5)	58 (40.3)	55 (38.2)
心臓障害				
心房細動	33 (11.7)	17 (6.0)	15 (10.4)	3 (2.1)
胃腸障害				
腹痛	31 (11.0)	0	12 (8.3)	0
便秘	121 (42.8)	2 (0.7)	56 (38.9)	2 (1.4)
下痢	117 (41.3)	13 (4.6)	48 (33.3)	4 (2.8)
悪心	124 (43.8)	5 (1.8)	50 (34.7)	1 (0.7)
口内炎	33 (11.7)	2 (0.7)	8 (5.6)	0
嘔吐	84 (29.7)	6 (2.1)	33 (22.9)	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	44 (15.5)	11 (3.9)	12 (8.3)	1 (0.7)
疲労	59 (20.8)	8 (2.8)	24 (16.7)	2 (1.4)
末梢性浮腫	69 (24.4)	1 (0.4)	26 (18.1)	0
発熱	66 (23.3)	5 (1.8)	32 (22.2)	2 (1.4)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	65 (23.0)	56 (19.8)	39 (27.1)	36 (25.0)
臨床検査				
体重減少	37 (13.1)	4 (1.4)	14 (9.7)	2 (1.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	72 (25.4)	12 (4.2)	25 (17.4)	1 (0.7)
低カリウム血症	81 (28.6)	30 (10.6)	41 (28.5)	15 (10.4)
低リン酸血症	35 (12.4)	21 (7.4)	17 (11.8)	11 (7.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	33 (11.7)	1 (0.4)	7 (4.9)	0
神経系障害				
浮動性めまい	37 (13.1)	1 (0.4)	10 (6.9)	1 (0.7)
頭痛	30 (10.6)	1 (0.4)	10 (6.9)	1 (0.7)
精神障害				
不眠症	35 (12.4)	0	15 (10.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	35 (12.4)	0	20 (13.9)	0
呼吸困難	37 (13.1)	9 (3.2)	11 (7.6)	3 (2.1)

重篤な有害事象は、本薬/VEN 群 235/283 例（83.0%）、本薬/プラセボ群 105/144 例（72.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/VEN 群で発熱性好中球減少症 84 例（29.7%）、肺炎 47 例（16.6%）、敗血症 16 例（5.7%）、貧血 14 例（4.9%）、好中球減少症及び心房細動各 13 例（4.6%）、血小板減少症 12 例（4.2%）、大腸菌性敗血症、インフルエンザ及び肺感染各 8 例（2.8%）、発熱、敗血症性ショック及び尿路感染各 7 例（2.5%）、心不全、下痢及び大腸菌性菌血症各 6 例（2.1%）、

菌血症、蜂巣炎、憩室炎、上気道感染、血管デバイス感染、急性腎障害、呼吸不全及び低血圧各 5 例 (1.8%)、汎血球減少症、無力症、死亡、真菌性肺炎、失神及び鼻出血各 4 例 (1.4%)、白血球減少症、心停止、急性心不全、悪心、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、肛門膿瘍、アスペルギルス感染、気管支肺炎アスペルギルス症、胃腸炎、クレブシエラ菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、皮下組織膿瘍、C-反応性タンパク増加、脳血管発作、頭蓋内出血及び血尿各 3 例 (1.1%)、本薬/プラセボ群で肺炎 32 例 (22.2%)、発熱性好中球減少症 15 例 (10.4%)、敗血症 12 例 (8.3%)、貧血 6 例 (4.2%)、急性腎障害及び悪性新生物進行各 5 例 (3.5%)、全身健康状態低下 4 例 (2.8%)、好中球減少症、肺感染、発熱、尿路感染、心不全、蜂巣炎、急性心筋梗塞、胸水及び転倒各 3 例 (2.1%) であった。このうち、本薬/VEN 群の発熱性好中球減少症 62 例、肺炎 21 例、好中球減少症 13 例、貧血及び血小板減少症各 9 例、敗血症 7 例、大腸菌性敗血症 5 例、大腸菌性菌血症及び肺感染各 4 例、白血球減少症、下痢及び敗血症性ショック各 3 例、汎血球減少症、悪心、蜂巣炎、尿路感染、血管デバイス感染、血尿及び鼻出血各 2 例、心房細動、無力症、死亡、全身健康状態低下、発熱、アスペルギルス感染、菌血症、気管支肺炎アスペルギルス症、憩室炎、胃腸炎、インフルエンザ、真菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、上気道感染、C-反応性タンパク増加、頭蓋内出血、失神、呼吸不全及び低血圧各 1 例、本薬/プラセボ群の肺炎 12 例、発熱性好中球減少症 7 例、貧血及び心不全各 2 例、肺感染及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/VEN 群 67/283 例 (23.7%)、本薬/プラセボ群 29/144 例 (20.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/VEN 群で好中球減少症、心房細動、肺炎及び敗血症各 4 例 (1.4%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症、悪性新生物進行及び急性腎障害各 3 例 (1.1%)、心不全、死亡、全身性炎症反応症候群、クレブシエラ菌性肺炎及び敗血症性ショック各 2 例 (0.7%)、本薬/プラセボ群で敗血症 5 例 (3.5%)、肺炎 4 例 (2.8%)、血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 例 (2.1%)、疲労及び急性腎障害各 2 例 (1.4%) であった。このうち、本薬/VEN 群の好中球減少症 4 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び敗血症性ショック各 2 例、肺炎及びクレブシエラ菌性肺炎各 1 例、本薬/プラセボ群の血小板減少症、疲労及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (001 試験)

有害事象は、本薬群 234/236 例 (99.2%)、CCR 群 231/235 例 (98.3%) 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、本薬群 188/236 例 (79.7%)、CCR 群 163/235 (69.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 20% 以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 236 例		CCR 群 235 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	234 (99.2)	212 (89.8)	231 (98.3)	208 (88.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	48 (20.3)	37 (15.7)	50 (21.3)	43 (18.3)
発熱性好中球減少症	76 (32.2)	66 (28.0)	80 (34.0)	70 (29.8)
好中球減少症	71 (30.1)	62 (26.3)	60 (25.5)	54 (23.0)
血小板減少症	64 (27.1)	56 (23.7)	57 (24.3)	53 (22.6)
胃腸障害				
便秘	99 (41.9)	3 (1.3)	67 (28.5)	0
下痢	87 (36.9)	6 (2.5)	61 (26.0)	4 (1.7)

SOC PT (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 236 例		CCR 群 235 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	94 (39.8)	4 (1.7)	70 (29.8)	2 (0.9)
嘔吐	53 (22.5)	3 (1.3)	35 (14.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	55 (23.3)	8 (3.4)	46 (19.6)	7 (3.0)
疲労	54 (22.9)	10 (4.2)	35 (14.9)	10 (4.3)
末梢性浮腫	55 (23.3)	2 (0.8)	49 (20.9)	4 (1.7)
発熱	89 (37.7)	18 (7.6)	93 (39.6)	18 (7.7)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	57 (24.2)	46 (19.5)	45 (19.1)	34 (14.5)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	55 (23.3)	12 (5.1)	67 (28.5)	18 (7.7)
食欲減退	61 (25.8)	7 (3.0)	48 (20.4)	3 (1.3)
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）				
AML	49 (20.8)	45 (19.1)	51 (21.7)	45 (19.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	54 (22.9)	0	48 (20.4)	0
呼吸困難	46 (19.5)	10 (4.2)	48 (20.4)	8 (3.4)

重篤な有害事象は、本薬群 188/236 例（79.7%）、CCR 群 175/235 例（74.5%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 59 例（25.0%）、肺炎 48 例（20.3%）、AML 26 例（11.0%）、発熱 25 例（10.6%）、敗血症 12 例（5.1%）、貧血 10 例（4.2%）、心房細動、尿路感染及び好中球減少性敗血症各 7 例（3.0%）、血小板減少症 6 例（2.5%）、好中球減少症、蜂巣炎、浮動性めまい及び呼吸困難各 5 例（2.1%）、白血球増加症、下痢、無力症、気管支肺炎、憩室炎、大腸菌性敗血症、敗血症性ショック、失神及び低血圧各 4 例（1.7%）、死亡、疲労、気管支炎、気管支肺炎、偽膜性大腸炎、副鼻腔炎、大腸菌性菌血症、シュードモナス性敗血症、真菌性肺炎、脱水、背部痛、腎不全、急性心筋梗塞、急性腎不全及び呼吸不全各 3 例（1.3%）、CCR 群で発熱性好中球減少症 57 例（24.3%）、肺炎 35 例（14.9%）、AML 29 例（12.3%）、発熱 21 例（8.9%）、血小板減少症 14 例（6.0%）、貧血及び敗血症各 12 例（5.1%）、敗血症性ショック及び呼吸不全各 9 例（3.8%）、蜂巣炎 8 例（3.4%）、好中球減少性敗血症 7 例（3.0%）、心房細動 6 例（2.6%）、好中球減少症、胃腸出血及び呼吸困難各 5 例（2.1%）、下痢、無力症、尿路感染及び気道感染各 4 例（1.7%）、有熱性骨髄無形成、心血管不全、胸痛、脳出血、失神、急性腎不全及び胸痛各 3 例（1.3%）であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 26 例、肺炎 19 例、発熱 10 例、貧血 7 例、好中球減少症、血小板減少症及び敗血症各 4 例、無力症 3 例、下痢、疲労、気管支炎、気管支肺炎、真菌性肺炎、呼吸不全及び低血圧各 2 例、死亡、気管支肺炎アスペルギルス症、蜂巣炎、憩室炎、偽膜性大腸炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、尿路感染、シュードモナス性敗血症、脱水、背部痛、AML、失神、腎不全及び呼吸困難各 1 例、CCR 群の発熱性好中球減少症 28 例、肺炎 14 例、血小板減少症 9 例、貧血及び発熱 6 例、敗血症性ショック及び敗血症各 4 例、有熱性骨髄無形成、心血管不全、好中球減少症及び下痢各 3 例、呼吸不全及び胸痛各 2 例、蜂巣炎、脳出血、尿路感染、心房細動、失神、AML 及び胃腸出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 110/236 例（46.6%）、CCR 群 79/235（33.6%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で AML 38 例（16.1%）、肺炎 18 例（7.6%）、発熱性好中球減少症 5 例（2.1%）、敗血症性ショック 4 例（1.7%）、死亡及び発熱

各 3 例（1.3%）、白血球増加症、突然死及び急性腎不全各 2 例（0.8%）、CCR 群で AML 28 例（11.9%）肺炎 9 例（3.8%）、敗血症 5 例（2.1%）、敗血症性ショック 4 例（1.7%）、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び呼吸不全各 3 例（1.3%）、心房細房、心血管不全及び発熱各 2 例（0.9%）であった。このうち、本薬群の肺炎 7 例、発熱性好中球減少症 3 例、AML 2 例、死亡、突然死及び敗血症性ショック各 1 例、CCR の肺炎 3 例、発熱性好中球減少症、心血管不全、発熱、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、好中球減少症、心房細動、AML 及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の AML に対する一定の有効性は示され、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。本薬は未治療の AML に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月3日

申請品目

〔販 売 名〕	ビダーザ注射用 100 mg
〔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〕	令和2年9月15日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、未治療の AML 患者を対象に、本薬の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないものの、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（P2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（001 試験）、並びに強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（656 試験）の結果に加えて、診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を考慮すると、強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対する本薬単独投与及び本薬/VEN 投与の有効性は期待でき、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（骨髄抑制、感染症、出血、ILD、心障害、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、腎不全・腎尿細管性アシドーシス、低血圧）に加えて、TLS であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬単独投与及び本薬/VEN 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、001 試験、P2 試験及び 656 試験の対象患者、並びに 001 試験、P2 試験及び 656 試験における強力な寛解導入療法の適応とならない患者での有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「急性骨髄性白血病」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- ・ 「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。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、AMLに係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/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・用量に関連する注意>

- ・ VEN 以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 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。
- ・ 副作用発現時の用量調節について。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、AML患者を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、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する。

[効能・効果]（下線部追加）

骨髓異形成症候群、急性骨髄性白血病

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/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。

[警 告]（変更なし）

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]（変更なし）

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女性

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

「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・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

- 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。
 - 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）。
 - 血液学的検査値による投与量調節

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 又は血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none">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14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

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準	
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の 50%以下に減少（ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）	• 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	
	• 14 日以内に回復*しない場合、下表に従う	
	骨髓細胞密度	次サイクル投与量
	>50%	100%量で継続する
15～50%	21 日以内に回復*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 + $[0.5 \times (\text{治療開始前値} - \text{最低値})]$

- 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

〈骨髓異形成症候群〉

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈急性骨髓性白血病〉

- ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
Ara-C		シタラビン
BID	bis in die	1 日 2 回
BSC	best supportive care	支持療法
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCR	conventional care regimen	通常治療
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CR	complete remission	完全寛解
CRi	CR with incomplete blood count recovery	血球数回復が不完全な完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
DEC	decitabine	
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNR	daunorubicin hydrochloride	ダウノルビシン塩酸塩
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部臨床腫瘍研究グループ
ELN	European Leukemia Net	
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FASU	full analysis set-unfavorable	予後不良集団の FAS
IC	intensive chemotherapy	強力な化学療法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDA	idarubicin hydrochloride	イダルビシン塩酸塩
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITT	intent-to-treat	
IWG	International Working Group	
LDAC	low-dose cytarabine	低用量シタラビン
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MDS-001 試験		AZA-PH-GL-2003-CL-001 試験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
mFAS	modified full analysis set	修正 FAS
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
P2 試験		NS17A-P2 試験
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語

略語	英語	日本語
QD	quaque die	1 日 1 回
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VEN	venetoclax	ベネトクラクス
001 試験		AZA-AML-001 試験
656 試験		M15-656 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		アザシチジン
本薬/VEN		本薬と VEN との併用
本薬/プラセボ		本薬とプラセボとの併用