審議結果報告書

令 和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　オヌレグ錠150mg、同錠200mg
［一　般　名］　アザシチジン
［申 請 者 名］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和７年11月28日

［審 議 結 果］
令和８年７月 27 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、薬事審議会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和 8 年 10 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］　オヌレグ錠 150 mg、同錠 200 mg
［一　般　名］　アザシチジン
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 28 日

令和 8 年 7 月 15 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
65	11	下記の点を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動において、	下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 8 年 7 月 15 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］　オヌレグ錠 150 mg、同錠 200 mg
［一　般　名］　アザシチジン
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 28 日
［剤形・含量］　1 錠中にアザシチジン 150 mg 及び 200 mg を含有する錠剤
［申請区分］　医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
［特記事項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 545 号、令和 4 年 6 月 20 日付け薬生薬審発 0620 第 1 号）
［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おける維持療法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。
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、以下の承認条件を付した上で、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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

［効能又は効果］
急性骨髄性白血病における維持療法

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

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 12 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］　オヌレグ錠 150 mg、同錠 200 mg
［一　般　名］　アザシチジン
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 28 日
［剤形・含量］　1 錠中にアザシチジン 150 mg 及び 200 mg を含有する錠剤

［申請時の効能・効果］
急性骨髄性白血病における寛解導入療法後の維持療法

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

［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 5
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 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 10
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 12
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 19
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 75
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 75

［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、細胞増殖を抑制する。

なお、本邦では、本薬の静脈内投与又は皮下投与の注射剤（ビダーザ注射用 100 mg）が、2011 年 1 月に「骨髄異形成症候群」、2021 年 3 月に「急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Celgene 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により、AML 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）が 2013 年 5 月から実施された。

米国では、AML-001 試験を主要な試験成績として、2020 年 3 月に承認申請が行われ、2020 年 9 月に「ONUREG is indicated for continued treatment of adult patients with acute myeloid leukemia who achieved first complete remission (CR) or complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) following intensive induction chemotherapy and are not able to complete intensive curative therapy.」を効能・効果として承認された。また、EU では、AML-001 試験を主要な試験成績として、2020 年 4 月に承認申請が行われ、2021 年 6 月に「Onureg is indicated as maintenance therapy in adult patients with acute myeloid leukaemia (AML) who achieved complete remission (CR) or complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) following induction therapy with or without consolidation treatment and who are not candidates for, including those who choose not to proceed to, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).」を効能・効果として承認された。

なお、2026 年 3 月時点において、本剤は AML における寛解導入療法後の維持療法に係る効能・効果にて、50 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、AML 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CA055005 試験）が 2022 年 1 月から実施された。

今般、AML-001 試験及び CA055005 試験を主要な試験成績として、本剤の申請が行われた。

なお、本剤は、「急性骨髄性白血病における寛解導入療法後の維持療法」を予定される効能・効果として、2022 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R4 薬）第 545 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～類白色の固体であり、性状、融点、酸解離定数、溶解性、分配係数、旋光度及び吸湿性について検討された。原薬には、5 種の結晶形（Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ及びⅧ）、3 種の疑似結晶形（Ⅲ、Ⅳ及

びV）及び[redacted]が確認されているが、実生産における製造方法では結晶形Ⅰのみが生成され、原薬の保存条件下（2～8℃）で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、NMR（^{1}H-、^{13}C-NMR）、IR、UV 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。また、原薬は、4 つの不斉炭素を有するものの、単一の立体構造で製造される。

2.1.2 製造方法

原薬は[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
旋光度	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として、[redacted]の合成工程、[redacted]の合成工程、[redacted]の合成工程及び[redacted]工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、UV）、旋光度、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、[redacted]、[redacted]、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：6 ロット	5±3℃	－	低密度ポリエチレン袋（三重）＋高密度ポリエチレンドラム	36 カ月
加速試験		25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、三重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて 2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 150 又は 200 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、ケイ酸処理結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、オパドライⅡブラウン（150 mg 錠のみ）及びオパドライⅡピンク（200 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合 1、[redacted]・混合 2、混合 3、打錠、コーティング懸濁液の調製、コーティング、試験・保管及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3　製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は[redacted]工程とされ、[redacted]及び[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質（HPLC）、*不純物A　（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4　製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
150 mg	長期保存試験	実生産スケール：4 ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP 包装（[redacted]フィルム及びアルミニウム箔）	36 カ月
	加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月
200 mg	長期保存試験	実生産スケール：4 ロット	25±2℃	60±5%RH		36 カ月
	加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装（[redacted]フィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 36 カ月と設定された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　細胞内への取込み（CTD 4.3; Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2012; 31: 236-55）

7 種類のヒトヌクレオシドトランスポーターをそれぞれ発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、^{14}C 標識した本薬の取込みが、放射能を指標に検討された。その結果、^{14}C 標識した本薬の取込み活性 [1] は表 5 のとおりであった。

表 5　各種ヒトヌクレオシドトランスポーターを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞における ^{14}C 標識した本薬の取込み活性

	取込み活性（pmol/oocyte・30 min^{-1}）		取込み活性（pmol/oocyte・30 min^{-1}）
CNT1	15.0±1.72	ENT1	6.79±0.55
CNT2	1.63±0.38	ENT2	7.86±0.27
CNT3	64.9±9.91	ENT3	1.99±0.24
		ENT4	0.60±0.06

平均値±標準誤差、n＝10～12

3.1.2　DNA 及び RNA への取込み（CTD 4.2.1.1-1）

マウス（PBMC：3 例/群、骨髄：3 又は 6 例/群 [2] ）を用いて、①^{14}C 標識した本薬 3 mg/kg を QD で 5 日間腹腔内投与、又は②^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を QD で 5 日間腹腔内投与後に 2 日間休薬を 21 日間継続投与し、①第 2、3、4、6 及び 8 日目、並びに②第 2、6、8、13、17、20 及び 22 日目の投与 24 時間後における PBMC 又は骨髄中の DNA 及び RNA 中への本薬の取込み量が、放射能を計測することにより検討された。その結果、PBMC 又は骨髄中の DNA 及び RNA 中への本薬の取込み量は表 6 のとおりであった。

表 6　マウスにおける PBMC 又は骨髄中の DNA 及び RNA 中への本薬の取込み量

投与量	投与スケジュール	組織	取込み量（AUC）（pgEq Aza* ・day/μg）	
			DNA	RNA
①本薬 3 mg/kg	QD 5 日間	PBMC	102	464
		骨髄	407	139
②本薬 1 mg/kg	QD 5 日間＋2 日間休薬を 21 日間	PBMC	209	830
		骨髄	669	186

n＝1、*：取り込まれた DNA 又は RNA 1 μg 中における、測定された放射能に相当する本薬の質量を表す。

3.1.3　RNA のメチル化等に対する阻害作用（CTD 4.3; Cancer Res 2009; 69: 8127-32、Cancer Res 1979; 39: 940-9、Blood 2012; 119: 5229-38）

ヒト APL 由来 HL-60 細胞株を用いて、本薬のアスパラギン酸 tRNA のメチル化への影響が、RNA ビスルファイトシーケンス解析により検討された。その結果、本薬のアスパラギン酸 tRNA のメチル化に対する阻害作用が認められた。

---

[1] 取込み活性＝（各トランスポーターを発現させた細胞での放射能）－（トランスポーターを発現しない細胞での放射能）

[2] 各投与時点における例数。本薬の取込み量（AUC）については各試料採取時点の放射能の平均値をプロットした上で算出した。

マウス（3 例以上/群）を用いて、肝臓における tRNA メチルトランスフェラーゼ活性に対する本薬 3.2、10、18、32 及び 100 mg/kg の阻害作用が、^{3}H 標識したメチル基を有する *S*-アデノシルメチオニンを用いて、メチル化された tRNA の放射能を計測することにより検討された。その結果、本薬投与により用量依存的な tRNA メチルトランスフェラーゼ活性の低下が認められた。

ヒト AML 由来 MV4-11 細胞株及びヒト CML 由来 K562 細胞株を用いて、DNA 合成及び修復に関わる①RRM2 タンパクの発現量及び②*RRM2* mRNA 量に対する本薬の影響が、①ウエスタンブロット法及び②qRT-PCR 法により検討された。その結果、本薬投与により①RRM2 タンパクの発現量の低下及び②*RRM2* mRNA 量の減少が認められた。

3.1.4　悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1　*in vivo*（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5）

GFP 遺伝子及びルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウス AML 由来 C1498 細胞株を尾静脈内に移植したマウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、①第 5～8 日目に本薬 5 mg/kg が QD で腹腔内投与又は②第 5～24 日目に本薬 1 mg/kg が QD で腹腔内投与され、腫瘍量（生物発光量）及び生存期間に対する影響が検討された。その結果、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、いずれの本薬群においても第 15、18 及び 21 日目において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（本薬 5 mg/kg 群：第 15 日目で $p<0.01$、第 18 及び 21 日目で $p<0.05$、本薬 1 mg/kg 群：第 15、18 及び 21 日目でいずれも $p<0.01$、分散分析に次いで Tukey の多重比較検定若しくは Dunnet の多重比較検定、又は Kruskal-Wallis に次いで Dunn の多重比較検定）。また、生存期間の中央値は対照群、本薬 5 mg/kg 群及び本薬 1 mg/kg 群でそれぞれ 29.5、37.0 及び 34.5 日であり、対照群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（図 1）。

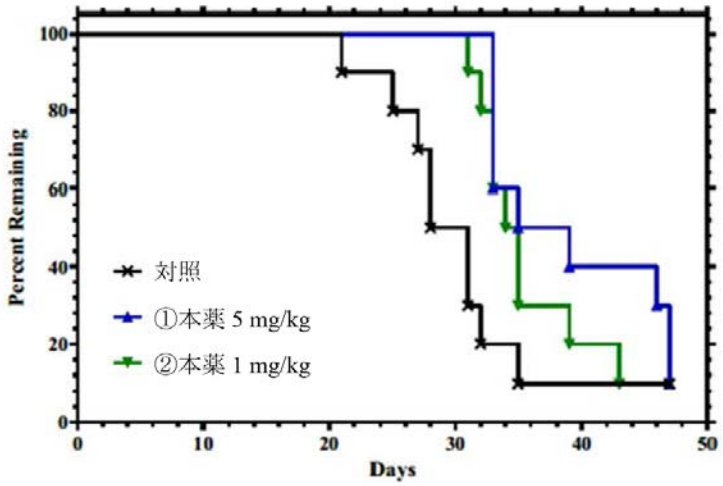


図 1　マウス AML 由来 C1498 細胞株を尾静脈内移植したマウスにおける本薬投与時の生存曲線
n＝10、対照群に対していずれも $p<0.05$（Wilcoxon 検定）

SCL 遺伝子のプロモーターを用いて造血幹細胞に CDX2 と赤色蛍光タンパクの融合タンパクを発現させ、AML を発症したトランスジェニックマウス [3)] 由来の骨髄細胞（#2259 及び#2261）と野生型マウス

3)　移植後の細胞を識別するマーカーとして、CD45.2 を発現しているコンジェニックマウス

[4] 由来の骨髄細胞を混合した細胞を静脈内移植したマウス[5]（#2259：11～16 例/群、#2261：3 又は 8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬投与開始の前日を試験開始日（第 0 日）として、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2 mg/kg を各サイクルの第 1～7 日目に QD で腹腔内投与、又は本薬 1 mg/kg を各サイクルの第 1～5 日目、第 8～12 及び第 15～18 日目に QD で腹腔内投与され、生存期間等に対する影響が検討された。その結果、対照群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（図 2）。

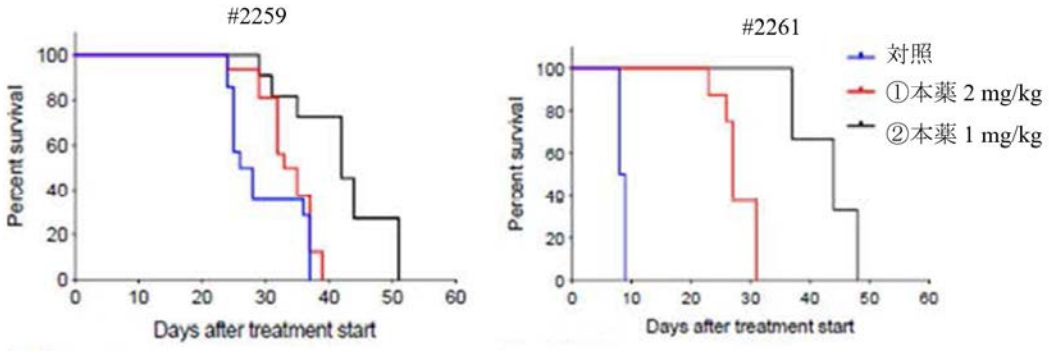


図 2　造血幹細胞に *CDX2* 遺伝子等を発現させ、AML を発症したトランスジェニックマウス由来の骨髄細胞（#2259（左図）及び#2261（右図））をそれぞれ静脈内移植したマウスにおける本薬投与時の生存曲線
左図：n＝11～16、右図：n＝3 又は 8、対照群に対していずれも p＜0.05（ログランク検定）

AML 患者由来 CTG-2227 細胞を静脈内移植した NOG-EXL マウス[6]（5～7 例[7]/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬の投与開始日を試験開始日（第 0 日）として、①第 0～4 日目に本薬 5 mg/kg が QD で腹腔内投与又は②第 0～24 日目に本薬 1 mg/kg が QD で腹腔内投与され、脾臓平均重量が算出された。その結果、第 27 日目において、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な脾臓平均重量の減少が認められた（図 3）。

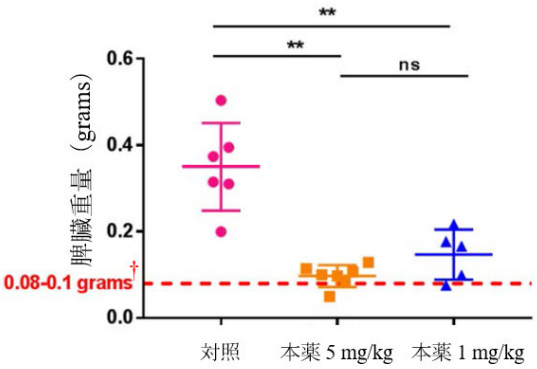


図 3　CTG-2227 細胞を静脈内移植した NOG-EXL マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝5～7、平均値±標準偏差、ns：有意差なし、†：正常マウスの脾臓重量、対照群に対して**：p≦0.01（Mann-Whitney U 検定）

[4] 移植後の細胞を識別するマーカーとして、CD45.1 を発現しているコンジェニックマウス
[5] CD45.1 及び CD45.2 のいずれも発現するコンジェニックマウスであり、移植前に致死的な線量（11 Gy）にて放射線が照射されている
[6] NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が部分欠損したマウスにヒト GM-CSF 及びヒト IL-3 発現させたマウス
[7] 投与開始時は 10 例/群であったものの、体重減少により試験継続困難と判断され、安楽殺となったこと等の理由から、評価可能なマウスの例数が減少し、脾臓重量解析は 5～7 例/群で実施された

FLT3-ITD 変異を有する AML 患者由来 PDX1 細胞を静脈内移植した NSG マウス[8)]（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、①第 7～11 日目に本薬 1 mg/kg が QD で腹腔内投与、②第 7～11 日目に本薬 3 mg/kg が QD で腹腔内投与、又は③第 7～11、14～18 及び 21～25 日目に本薬 1 mg/kg が QD で腹腔内投与され、生存期間に対する影響が検討された。その結果、生存期間の中央値は対照（生理食塩液）群、本薬 1 mg/kg×5 日間群、本薬 3 mg/kg×5 日間群及び本薬 1 mg×15 日間群でそれぞれ 33、35、41 及び 43.5 日であり、対照群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（図 4）。

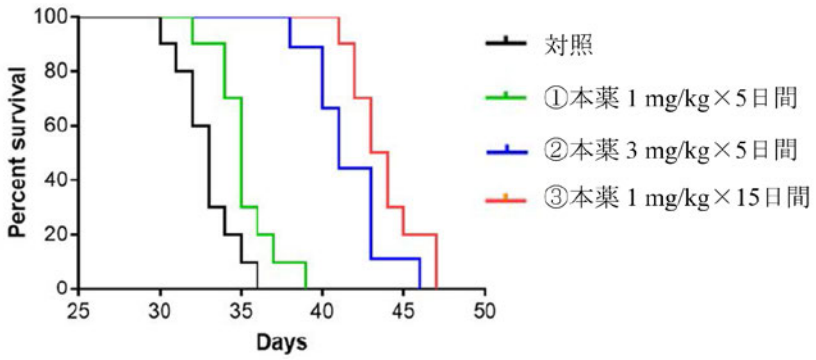


図 4　FLT3-ITD 変異を有する AML 患者由来 PDX1 細胞を静脈内移植した NSG マウスにおける本薬投与時の生存曲線

n＝10、対照群に対して①：p＝0.013、②：p＜0.001、③：p＜0.001（Gehan-Breslow-Wilcoxon 検定）

3.2　安全性薬理試験

安全性薬理試験は本薬の注射剤の初回承認時に評価済み（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）であるため提出されなかった。

3.R　機構における審査の概略

機構は、本薬の薬理作用については本薬の注射剤の初回承認時に評価済みであり（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）、現時点で本薬による DNA メチル化阻害作用と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明であると考えるものの、提出された効力を裏付ける試験成績から AML に対する本薬の有効性は期待できると考える。

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

本申請は新投与経路に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の注射剤の初回承認時に評価済みであり（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）、新たな資料として、本薬の分布、薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する検討を目的とした試験成績が提出された。

動物における本薬の分布は、ラットにおいて検討された。また、本薬の薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

ラット①脳、並びに②脳脊髄液及び血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ①5 ng/g 及び②1.0 ng/mL）。

---

8)　NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

4.1 分布

4.1.1 組織分布

雄性アルビノラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、脳、脳脊髄液[9)]及び血漿中本薬濃度が検討された。静脈内投与時における本薬の脳/血漿中 AUC_{0-t} 比及び脳脊髄液/血漿中 AUC_{0-t} 比はそれぞれ 0.9 及び 1.3 であり、経口投与時における本薬の脳/血漿中 AUC_{0-t} 比は 2.3 であった。

4.2 代謝

4.2.1 *in vitro*

ヒト腸ホモジネートと本薬（10 μmol/L）を、補酵素（NADPH、UDPGA、PAPS 及び GSH）存在下又は非存在下において 37℃で 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する酵素が検討された。補酵素存在下と非存在下との間で、本薬の残存率に明確な差異は認められなかった。以上より、本薬の代謝に CYP、UGT、硫酸転移酵素及びグルタチオン転移酵素が関与する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.3 薬物動態学的相互作用

4.3.1 酵素阻害

本薬の注射剤の初回承認時において、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A に対する本薬の阻害作用に関する検討が行われており（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）、本申請では CYP2B6 及び 2C8 に対する本薬の阻害作用に関する検討が行われた。以下の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6 及び 2C8 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～100 μmol/L）を CYP 分子種（2B6 及び 2C8）の基質[10)]及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。CYP2B6 及び 2C8 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～100 μmol/L）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（2B6 及び 2C8）の基質[10)]とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。CYP2B6 及び 2C8 の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.3.2 トランスポーター

本薬の注射剤の初回承認時において、P-gp に対する本薬の基質性及び阻害作用に関する検討が行われており（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）、本申請では BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する本薬の阻害作用に関する検討等が行われた。以下の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCKⅡ細胞株を用いて、BCRP 基質（プラゾシン 1 μmol/L）

9) 脳脊髄液中濃度は静脈内投与のみで検討された。
10) CYP2B6 及び 2C8 の基質として、それぞれブプロピオン及びパクリタキセルが用いられた。

の輸送に対する本薬（20 及び 200 μmol/L）の阻害作用が検討された。本薬は BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[11)]の輸送に対する本薬（20 及び 200 μmol/L）の阻害作用が検討された。検討されたいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及びがん原性及び生殖発生毒性については、本薬の注射剤の初回承認時に評価済みである（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）。

申請者は、本薬の臨床推奨用量（200 mg）をヒトに経口投与したときの曝露量[12)]（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、既承認の本薬の注射剤の臨床推奨用量（75 mg/m^2）の皮下又は静脈内投与時の曝露量[13)]を超えないと考えることから、本申請において本薬に係る新たな毒性試験の実施は不要と判断し、本剤に含まれる不純物の毒性試験成績が提出された。

5.1　その他の毒性試験

5.1.1　不純物の安全性評価

本剤で規格設定されている不純物のうち、ICH Q3B ガイドラインに示されている安全性確認の必要な閾値（0.2%）を超える製剤の不純物は、*N*-ホルミルグアニルリボシルウレア、グアニルリボシルウレア及び　　*不純物A　　である。このうち *N*-ホルミルグアニルリボシルウレア及びグアニルリボシルウレアはマウス及びヒトにおける本薬の代謝物であり、本薬の注射剤の初回承認時に提出されたマウスを用いた毒性試験において安全性を評価済みである（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）。

*不純物A　　の安全性を評価するために、マウスを用いた複数の反復投与毒性試験が実施された（表 7）[14)]。

---

11)　①OATP1B1 及び OATP1B3、②OAT1、③OAT3 並びに④OCT2 の基質として、それぞれ①^{3}H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド（50 nmol/L）、②^{3}H 標識した *p*-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）、③^{3}H 標識したエストロン-3-硫酸（50 nmol/L）及び④^{14}C 標識したメトホルミン（10 μmol/L）が用いられた。

12)　国内第Ⅱ相試験（CA055005 試験）において、日本人 AML 患者に本薬 200 mg を QD で 14 日間経口投与した際の第 1 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、155 ng/mL 及び 287.7 ng·h/mL であった。

13)　日本人 MDS 患者に本薬 75 mg/m^2 を 7 日間①皮下投与及び②静脈内投与した際の第 1 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ①1,120 ng/mL 及び 1,180 ng·h/mL、並びに②4,170 ng/mL 及び 1,440 ng·h/mL であった（「ビダーザ注射用 100 mg　添付文書」参照）

14)　本薬は遺伝毒性及び胚・胎児毒性を示すことから（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照」）、　　*不純物A　　の遺伝毒性及び生殖発生毒性は評価しなかった。

マウスを用いた本薬と　　*不純物A　　との併用投与の 7 日間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-2）において、本薬の MTD（6 mg/kg）[15] の半量である 3 mg/kg に対し、　　*不純物A　　を最大 3%含有する用量で併用投与した結果、本薬と　　*不純物A　　との併用投与群において、本薬単独投与群と比較して毒性プロファイルに明確な差異は認められず、併用による毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかった。

マウスを用いた　　*不純物A　　の 7 日間反復静脈内投与試験（CTD 4.2.3.7.6-3）において、最高用量である 1.26 mg/kg（体表面積換算で 3.75 mg/m²）まで、有害な所見は認められず、忍容性は良好であった。

マウスを用いた　　*不純物A　　の 21 日間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-4）において、1.23 mg/kg 群の雌において、偽妊娠に一致する諸変化（膣の粘液分泌増加、子宮肥大、卵巣黄体数増加、乳腺小葉肥大・過形成等）が認められ、無毒性量は、雄では 1.23 mg/kg（体表面積換算で 3.70 mg/m²）、雌では 0.62 mg/kg（体表面積換算で 1.85 mg/m²）と判断された。

また、申請者は、以下の点等を踏まえると、不純物の規格値（■%以下）における　　*不純物A　　の安全性上の懸念は低い、と説明している。

- 本剤中の　　*不純物A　　の含有用量が■%（規格上限値）の場合に本剤の臨床推奨用量（200 mg、体表面積換算で約 123 mg/m²）に含まれる　　*不純物A　　の用量は約■ mg/m² であり、当該用量はマウスを用いた 21 日間反復経口投与毒性試験における　　*不純物A　　の無毒性量（雌：1.85 mg/m²、雄：3.70 mg/m²）を下回っていること
- マウスを用いた本薬と　　*不純物A　　との併用投与の 7 日間静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-2）において、　　*不純物A　　を最大 3%含有する用量で　　*不純物A　　と本薬を併用投与したときに、併用による毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかったこと

表 7　　*不純物A　　の毒性試験成績の概略

試験名	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	添付資料 CTD
7 日間反復静脈内投与毒性試験（本薬併用）	雌雄マウス（CD-1）	静脈内	7 日間	本薬：3 *不純物A：0.045、0.09	併用による毒性増強なし	4.2.3.7.6-2
7 日間反復静脈内投与毒性試験	雌雄マウス（CD-1）	静脈内	7 日間	0*1、0.63、1.26	有害所見なし（無毒性量：1.26 mg/kg/日）	4.2.3.7.6-3
21 日間反復経口投与毒性試験	雌雄マウス（CD-1）	経口	21 日間	0*2、0.31、0.62、1.23	1.23：雌で偽妊娠所見（無毒性量：雌 0.62 mg/kg/日、雄 1.23 mg/kg/日）	4.2.3.7.6-4

*1：注射用生理食塩水、*2：脱イオン水

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

[15] マウスを用いた本薬（0、3、6 及び 12 mg/kg）の 7 日間反復投与用量設定毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-1、参考資料）の結果、本薬の MTD は 6 mg/kg と判断された。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 8）。市販予定製剤は 150 及び 200 mg 錠である。市販予定製剤と F9 製剤との間では[redacted]及び[redacted]が異なり、内核錠の処方は同一である。①F9 製剤（200 mg 錠）と市販予定製剤（200 mg 錠）、②F9 製剤（150 mg 錠）と市販予定製剤（150 mg 錠）、及び③F9 製剤（300 mg 錠）と市販予定製剤（150 及び 200 mg 錠）との間の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）に従って実施された溶出試験により、それぞれ確認されている。

表 8 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
F1 製剤（20 mg 錠）	海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験）
F2 製剤（20 mg 錠）	海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験）
F3 製剤（60 mg 錠）	海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験、AZA PH US 2008 CL008 試験）
F4 製剤（60 mg 錠）	海外第 I 相試験（AZA PH US 2008 CL008 試験）
F6 製剤 （60 及び 100 mg 錠）	国内第 I 相試験（AZA-MDS-005 試験[*1]）、海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験[*1]、AZA PH US 2008 CL008 試験、AZA-MDS-004 試験[*1]）
F7 製剤 （100 mg カプセル）	海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験、AZA PH US 2008 CL008 試験）
F8 製剤 （100、150 及び 200 mg 錠）	国内第 I 相試験（CC-486-MDS-001 試験[*1]）、海外第 I 相試験（AZA-MDS-004 試験[*2]、CC-486-CAGEN-001 試験[*2]）、海外第 I / II 相試験（CC-486-AML-002 試験）、海外第III相試験（CC-486-AML-001 試験[*3]、AZA-MDS-003 試験[*3]）
F9 製剤 （100、150、200 及び 300 mg 錠）	海外第 I 相試験（CC-486-CAGEN-001 試験[*4]）、国内第 II 相試験（CA055005 試験[*3]）、国際共同第III相試験（ORACLE 試験[*5]）

*1：100 mg 錠が用いられた、*2：150 mg 錠が用いられた、*3：150 及び 200 mg 錠が用いられた、*4：300 mg 錠が用いられた、*5：100 及び 150 mg 錠が用いられた

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ 1.0 及び 10.0 ng/mL）。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：AZA-MDS-004 試験　PK パート II ＜2012 年 2 月～2015 年 5 月＞）

MDS、CMML 及び AML 患者 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 5 日目に本薬 300 mg を QD で経口投与、第 2～5 日目にオメプラゾール 40 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.13［0.978, 1.31］及び 1.19［1.02, 1.38］であった。

以上より、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

6.1.1.2 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1-1：CC-486-CAGEN-001 試験　PK 期＜2014 年 10 月～2018 年 6 月＞）

造血器悪性腫瘍及び固形癌患者 89 例（PK 解析対象は 87 例）[16] を対象に、F8 製剤（150 mg 錠 2 錠）と F9 製剤（300 mg 錠 1 錠）との間の生物学的同等性（ステージⅠ）及び食事が本薬（F9 製剤（300 mg 錠））の PK に及ぼす影響（ステージⅡ）を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与の間の休薬期間は 48 時間以上とされた。

ステージⅠ：本薬（F8 製剤又は F9 製剤）300 mg を空腹時 [17] に単回経口投与

ステージⅡ：本薬（F9 製剤）300 mg を空腹時 [18] 又は高脂肪食 [19] の摂取開始 30 分後に単回経口投与

ステージⅠにおいて、F8 製剤投与時に対する F9 製剤投与時における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.02［0.899, 1.15］及び 1.06［0.952, 1.19］であり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。以上より、F8 製剤（150 mg 錠）と F9 製剤（300 mg 錠）は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

また、ステージⅡにおいて、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 0.789［0.686, 0.907］及び 1.09［0.985, 1.20］であり、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 1.0 及び 2.0 時間であった。高脂肪食の摂取により本薬の C_{max} の低下が認められたものの、食事と本薬投与のタイミングを規定していない AML-001 試験及び CA055005 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能である、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-3：AZA-MDS-005 試験＜20[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月＞）

MDS 患者 5 例（PK 解析対象は 5 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 200 mg を QD で経口投与、第 4～24 日目に本薬 300 mg を QD で経口投与、第 2 サイクル以降は各サイクルの第 1～21 日目に本薬 300 mg を QD で経口投与することとされた。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9　本薬の PK パラメータ

用量（mg）	投与日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
200	1	5	403±291	1.00（0.50, 2.97）	761±517	0.63±0.21
300	4	4	446±185	1.53（1.00, 1.97）	954±580	0.62±0.17
	24	2	150、403	1.03、4.00	441、564	0.41[*2]

平均値±標準偏差（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝1

16) ステージⅠ及びⅡでそれぞれ 30 及び 59 例（PK 解析対象はそれぞれ 30 及び 57 例）が対象とされた。
17) 8 時間以上絶食後に投与し、投与後 2 時間以上絶食する。
18) 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。
19) 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち、脂質約 50%を含む。

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：ORACLE 試験　安全性確認導入期＜2018 年 11 月～実施中［データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］＞）

日本人の再発又は難治性の AITL 患者 7 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 100 又は 200 mg を QD で経口投与することとされた。

第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10　本薬の PK パラメータ

用量（mg）	投与日（日）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
100	1	160±53.5	2.5（0.5, 4.0）	299±33.7	0.4、0.6[*2]
	14	269±73.2	0.5（0.5, 1.0）	384±54.5	0.5±0.07
200	1	318±117	1.0（1.0, 1.5）	397±121	0.5±0.05
	14	228±171	1.0（0.5, 1.5）	387±300	0.5±0.08

平均値±標準偏差（n＝2 の場合は個別値）、n＝3、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝2

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.2-1：AZA PH US 2007 CL 005 試験　主要期＜2007 年 9 月～2013 年 7 月＞）

MDS、CMML 及び AML 患者 131 例（PK 解析対象は 82 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として以下のとおりとされた。

パート 1：第 1 サイクルの第 1～7 日目に本薬 75 mg/m^2 を QD で皮下投与、第 2 サイクル以降は各サイクルの第 1～7 日目に本薬 120～600 mg を QD で経口投与

パート 2：各サイクルの第 1～14 日目又は第 1～21 日目に本薬 200 mg を BID 又は本薬 300 mg を QD で経口投与

パート 1 の第 1 サイクル（皮下投与時）及び第 2 サイクル（経口投与時）における本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。また、第 1 サイクル（皮下投与時）及び第 2 サイクル（経口投与時）の第 1 日目における、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率（平均値）は、いずれの投与量及び投与経路においても 0.371%以下であった。

表 11　本薬の PK パラメータ

用法・用量	サイクル	投与日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC_{0-t}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
75 mg/m^2 皮下	1	1	44	663±269	0.50（0.23, 1.08）	983±420	1.47±0.658
		7	44	623±250	0.50（0.17, 1.00）	982±394	1.88±1.29
120 mg 経口	2	1	4	38.2±24.2	1.48（1.00, 2.00）	62.0±44.0	0.431±0.100
		7	4	73.8±52.3	1.00（0.90, 2.50）	131±105	0.595±0.155[*2]
180 mg 経口	2	1	3	72.0±35.6	1.50（1.00, 1.55）	112±64.5	0.457±0.0740
		7	3	87.8±52.6	1.00（1.00, 2.00）	127±63.5	0.449±0.0717
240 mg 経口	2	1	3	215±102	1.00（1.00, 1.50）	461±219	1.00±0.462
		7	3	288±51.6	1.00（1.00, 2.00）	551±168	0.703±0.130
300 mg 経口	2	1	5	144±13.2	1.48（1.00, 2.00）	283±89.9	0.551±0.111
		7	5	111±58.9	1.50（0.58, 6.00）	216±125	0.539±0.0975[*3]
360 mg 経口	2	1	5	195±78.7	1.00（0.50, 3.58）	311±140	0.535±0.0948
		7	5	140±87.2	1.50（0.50, 2.58）	269±151	0.687±0.167
480 mg 経口	2	1	15	202±139	1.00（0.33, 2.50）	348±250	0.583±0.149
		7	13	192±118	1.50（0.42, 2.50）	376±269	0.700±0.159
600 mg 経口	2	1	3	191±109	1.00（1.00, 2.00）	383±220	0.720±0.358
		7	3	105±83.6	1.00（1.00, 1.42）	230±71.2	0.953±0.505

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝3、*3：n＝4

また、パート 2 の第 1 サイクルにおける本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12　本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC_{0-t}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
200 mg BID	1	11	121±88.7	1.48（0.50, 3.00）	184±119	0.56±0.17
	14	4	23.6±6.10	1.50（1.00, 4.00）	54.4±16.3	0.87±0.19[*2]
	21	4	94.9±61.1	1.25（0.57, 1.50）	156±81.4	0.72±0.30
300 mg QD	1	25	124±84.9	1.00（0.47, 2.00）	193±139	0.53±0.17
	14	8	99.2±50.0	0.80（0.50, 1.98）	166±87.0	0.68±0.23
	21	6	97.0±61.4	1.50（0.92, 3.50）	191±125	0.54±0.11[*3]

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝3、*3：n＝5

6.2.4　PPK 解析

海外第 I 相試験（AZA-MDS-004 試験、CC-486-CAGEN-001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）で得られた本薬の PK データ（286 例、1,933 測定時点）[20] に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬の PK は、ラグタイムを伴う一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F に対する共変量として、年齢、体重、BMI、性別、人種、ALT、AST 及び CLcr が検討された。その結果、CL/F に対する共変量として CLcr が選択された。また、腎機能 [21] の程度別に本薬の AUC を推定した結果、腎機能が正常な患者（110 例）と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 117 及び 56 例）における本薬の AUC は、それぞれ 19 及び 25%増加した。

なお、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響については、「6.R.2　腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

---

[20] 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：68.5（46, 93）歳、体重：73.0（39.3, 129）kg、BMI：26.3（15.7, 51.7）kg/m^2、ALT：20（5, 185）U/L、AST：21（8 ,155）U/L、CLcr：81.7（19.5, 306）mL/min、性別：男性 155 例、女性 131 例、人種：白人 263 例、アジア人 7 例、黒人 1 例、アメリカインディアン 1 例、その他又は不明 14 例

[21] CLcr（mL/min）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

6.2.5　曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）における本薬群の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

6.2.5.1　曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}）の三分位点[22)]で本薬群を分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、各曝露量群の OS が推定された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、OS が延長する傾向が認められた。

6.2.5.2　曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（$C_{max,ss}$、AUC_{ss}、$AUC_{C1\text{-}C6}$ 及び $C_{ave,C1\text{-}C6}$[23)]）と、減量に至った有害事象、並びに Grade 3 以上の好中球減少症[24)]及び悪心[25)]の発現割合との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、減量に至った有害事象、並びに Grade 3 以上の好中球減少症及び悪心の発現割合が上昇する傾向が認められた。

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1　PK の国内外差について

申請者は、本薬経口投与時の PK の国内外差について、以下のように説明している。

日本人患者及び外国人患者に本薬を同一用量で経口投与した際の曝露量は、外国人患者と比較して日本人患者で高値を示した一方、日本人患者に本薬 200 mg を経口投与した際の曝露量の個別値の分布は、外国人患者に本薬 300 mg を経口投与した際の曝露量の個別値の分布と概ね重なっていた（図 5）。以上より、日本人患者に本薬 200 mg を経口投与した際の曝露量は、外国人患者に本薬 300 mg を経口投与した際の曝露量に相当すると考える。

---

22) ①$C_{max,ss}$（ng/mL）及び②AUC_{ss}（ng･h/mL）の三分位点で分割した各群の範囲は、それぞれ①74.5 未満、74.5 以上 103.9 未満及び 103.9 以上、並びに②162.4 未満、162.4 以上 235.3 未満及び 235.3 以上であった。

23) 減量に至った有害事象の検討では $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} が、好中球減少症との関連の検討では $C_{max,ss}$、AUC_{ss} 及び $AUC_{C1\text{-}C6}$ が、悪心との関連の検討では $C_{ave,C1\text{-}C6}$ がそれぞれ用いられた。

24) AML-001 試験の本薬群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象で発現割合が高かった事象（好中球減少症及び血小板減少症）のうち、Grade 3 以上の好中球減少症を発現した患者における $C_{max,ss}$、AUC_{ss} 及び $AUC_{C1\text{-}C6}$ は、発現しなかった患者と比較して高い傾向が認められたことから選択された。

25) AML-001 試験の本薬群で認められた有害事象で発現割合が高かった事象（悪心、嘔吐及び下痢）のうち、Grade 3 以上の悪心を発現した患者における $C_{ave,C1\text{-}C6}$ は、発現しなかった患者と比較して高い傾向が認められたことから選択された。

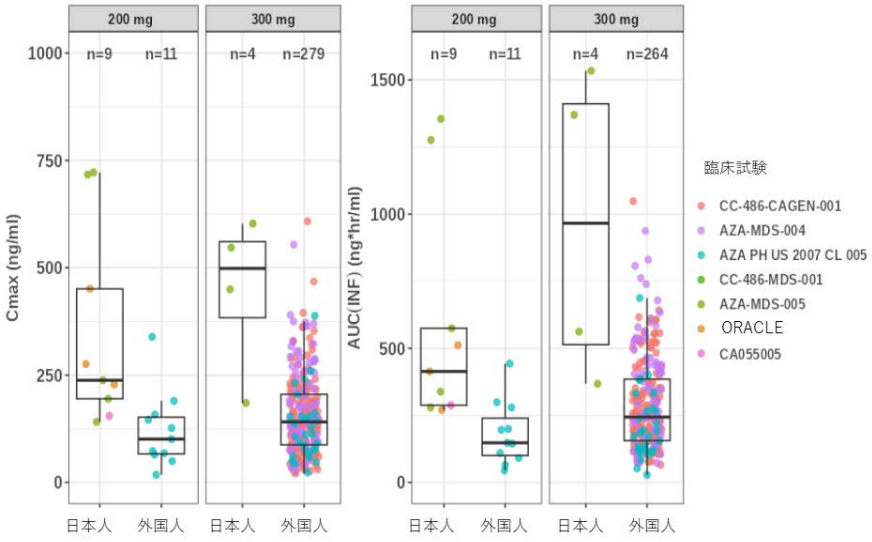


図 5　初回経口投与後における本薬の C_{max}（左図）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（右図）

箱ひげ図の中心線：中央値、箱ひげ図のヒンジ：25 及び 75 パーセンタイル値、箱ひげ図のひげ：25 及び 75 パーセンタイル値から四分位範囲の 1.5 倍、丸：個別値

なお、本薬経口投与時の PK に国内外差が生じた要因について下記のとおり検討したものの、当該要因は特定できなかった。

- 本薬静脈内又は皮下投与時において、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照）等から、本薬の分布、代謝及び排泄過程に国内外差はないと考えること
- 経口投与における吸収過程で国内外差の一因となる可能性がある食事や胃内 pH は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと（6.1.1.1 及び 6.1.1.2 参照）
- PPK 解析の結果、BMI 及び体重は本薬の CL/F に対する共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）等から、日本人患者と外国人患者の体格差により PK に差異が生じた可能性は低いと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬経口投与時における PK の個体間変動が大きいことに加えて、本薬経口投与時における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が検討された日本人症例数が限られていること等を考慮すると、日本人患者に対する 200 mg 経口投与時と外国人患者に対する 300 mg 経口投与時の PK の類似性について結論付けることには限界があると考える。しかしながら、提出された資料からは、日本人患者に 200 mg を投与した際の曝露量は、外国人患者に本薬 300 mg を投与した際の曝露量を下回る傾向は認められていないと考える。

なお、本薬経口投与時の PK の国内外差を踏まえた本薬の有効性及び安全性については、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項に記載する。

6.R.2　腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

PPK 解析の結果、AST 及び ALT は本薬の CL/F に対する共変量として選択されず、CLcr が本薬の CL/F に対する共変量として選択された（6.2.4 参照）。また、海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 PK 006 試験）の結果、本薬 75 mg/m^2 を QD で 5 日間皮下投与した際の第 1 日目における本薬の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、腎機能が

正常[26]な患者（コホート3）と比較して重度の腎機能障害[27]を有する患者（コホート5）で1.66倍高値を示した。

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 重度の腎機能障害を有する患者に本薬200 mgを経口投与した際に想定される$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は1,002±723 ng･h/mL[28]であり、国内第Ⅰ相試験（AZA-MDS-005試験）において忍容性が認められなかった本薬300 mg経口投与時の$AUC_{0\text{-}inf}$（958±579 ng･h/mL）と同程度以上であった。しかしながら、本薬経口投与時における$AUC_{0\text{-}inf}$の個体間変動が大きいことを考慮すると、日本人患者で忍容性が認められなかった本薬300 mg経口投与時の$AUC_{0\text{-}inf}$を超える患者は一部と考えられることから、いずれの腎機能障害の重症度においても許容される曝露量の範囲内であると考えること
- 国内第Ⅱ相試験（CA055005試験）及び海外第Ⅲ相試験（AML-001試験）の本薬群における、腎機能[29]の程度別の有害事象の発現状況は表13のとおりであり、腎機能の低下に伴い有害事象の発現割合が一貫して上昇する傾向は認められず、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者において新たな安全性上の懸念は認められなかったこと

表13　安全性の概要（005試験及び001試験、本薬群）

	例数（%）					
	CA055005試験			AML-001試験*		
	腎機能が正常な患者 3例	軽度の腎機能障害患者 4例	中等度の腎機能障害患者 5例	腎機能が正常な患者 93例	軽度の腎機能障害患者 105例	中等度の腎機能障害患者 37例
Grade 3以上の有害事象	2（66.7）	2（50.0）	5（100）	77（82.8）	97（92.4）	32（86.5）
死亡に至った有害事象	0	0	0	6（6.5）	7（6.7）	2（5.4）
重篤な有害事象	1（33.3）	2（50.0）	1（20.0）	40（43.0）	49（46.7）	20（54.1）
投与中止に至った有害事象	0	0	1（20.0）	59（63.4）	73（69.5）	22（59.5）
休薬に至った有害事象	3（100）	2（50.0）	3（60.0）	43（46.2）	48（45.7）	15（40.5）
減量に至った有害事象	0	0	3（60.0）	9（9.7）	21（20.0）	6（16.2）

*：1例でCLcrが算出できなかった

ただし、重度の腎機能障害による本薬の曝露量の増加の程度を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要と考えることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

---

26) CLcrが80 mL/min/1.73 m^2超

27) CLcrが30 mL/min/1.73 m^2未満

28) AZA-MDS-005試験、ORACLE試験及びCA055005試験において、日本人患者（9例）に本薬200 mgを経口投与した際の$AUC_{0\text{-}inf}$に、AZA PH US 2007 PK 006試験における重度の腎機能障害による本薬のAUCの増加の程度（約70%）を乗じて算出された。
なお、上記の本薬200 mgを経口投与した際の$AUC_{0\text{-}inf}$に、PPK解析により推定された軽度及び中等度の腎機能障害による本薬のAUCの増加の程度（それぞれ19及び25%、6.2.4参照）を乗じて算出された、日本人の軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本薬200 mgを経口投与した際に想定される$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ702±506及び737±532 ng･h/mLであった。

29) CLcr（mL/min）が90以上では正常、60以上90未満では軽度、30以上60未満では中等度、30未満では重度の腎機能障害と分類された。なお、CA055005試験及びAML-001試験において、重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、PPK 解析により推定された軽度及び中等度の腎機能障害による AUC の増加の程度（6.2.4 参照）に加え、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者が組み入れられた国内第Ⅱ相試験（CA055005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）において、本薬経口投与は忍容可能であったことを考慮すると、当該患者に対する本薬の用量調節及び注意喚起は不要と考える。

一方、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、当該患者に本薬 200 mg を経口投与した際に想定される $AUC_{0\text{-}inf}$ は、国内第 I 相試験（AZA-MDS-005 試験）において忍容性が認められなかった本薬 300 mg 経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ と同程度以上となる可能性があることを考慮すると、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

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及び参考資料として、表 14 に示す試験が提出された。

表 14　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（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CA055005（jRCT201121006 3）	Ⅱ	allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法により寛解が認められた初発の AML 患者	19 ①12 ②7	1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に①本薬 200 mg 又は②プラセボを QD で 14 日間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	ORACLE（jRCT208022405 5）	Ⅲ	再発又は難治性の AITL 患者	①7 ②42 ③44	安全性確認導入期（日本人のみ）： ①1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 100 又は 200 mg を QD で経口投与 ランダム化パート： 1 サイクルを 28 日間として、②各サイクルの第 1～14 日目に本薬 300 mg（日本人は 200 mg）を QD で経口投与、又は③治験担当医師により選択された治療薬（ロミデプシン、ゲムシタビン又はベンダムスチンのいずれか）を投与	有効性 安全性
	海外	AML-001（NCT01757535）	Ⅲ	allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法により寛解が認められた初発の AML 患者	472 ①238 ②234	1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に①本薬 300 mg 又は②プラセボを QD で 14 日間経口投与	有効性 安全性
参考	国内	CC-486-MDS-001（NCT01908387）	I	造血器悪性腫瘍患者	2	1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 100 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
		AZA-MDS-005（NCT01571648）	I	MDS 患者	5	1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルの第 1 日目（単回投与期）に本薬 200 mg 又は 400 mg[*1] を QD で経口投与、第 4～24 日目（忍容性評価期）に本薬 300 mg を QD で経口投与、第 2 サイクル以降（治療期）の第 1～21 日目に本薬 300 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	CC-486-CAGEN-001（NCT02223052）	I	造血器悪性腫瘍及び固形癌患者	①30 ②59 ③74	PK 期： ①クロスオーバーにより、本薬 300 mg（150 mg 2 錠又は 300 mg 1 錠）を QD で単回経口投与（ステージⅠ） ②クロスオーバーにより、本薬 300 mg を QD で空腹時又は食後に単回経口投与（ステージⅡ） 継続投与期： ③1 サイクルを 28 日間として、本薬 75 mg/m^2 を QD で 7 日間静脈内又は皮下投与（最大 6 サイクル）	安全性 PK
		AZA PH US 2008 CL 008（NCT00761722）	I	MDS、CMML、AML、NHL、HL 及び MM 患者	31	パート 1： 1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルは、第 1 及び 15 日目に本薬 75 mg/m^2 を QD で皮下投与し、第 3 日目に本薬 200 mg、第 5 日目に本薬 400 mg、①第 17 日目及び②第 19 日目に、それぞれ本薬 75 mg/m^2 皮下投与時の曝露量の①80%及び②120%が得られる用量[*2]（最高用量 600 mg）の本薬を QD で経口投与。第 2 サイクル以降は、本薬 75 mg/m^2 皮下投与時の曝露量の 100%が得られる用量[*2]の本薬を QD で 7 日間経口投与 パート 2： 1 サイクルを 28 日間として、第 1～7 日目に本薬 600 mg を QD で 7 日間空腹時又は食後に経口投与[*3]	安全性 PK
		CC-486-AML-002（NCT01835587）	Ⅰ／Ⅱ	allo-HSCT 後の AML 及び MDS 患者	31	1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの最初の 7 又は 14 日間で本薬を以下のとおり経口投与 コホート 1：本薬 200 mg を QD で 7 日間投与 コホート 2：本薬 300 mg を QD で 7 日間投与 コホート 3A：本薬 150 mg を QD で 14 日間投与 コホート 3：本薬 200 mg を QD で 14 日間投与	有効性 安全性 PK
		AZA PH US 2007 PK 006（NCT00652626）	I	造血器悪性腫瘍及び固形癌患者	①23 ②8 ③18	①初回治療期のパート 1 コホート 1：本薬 25 mg/m^2 を単回皮下投与 コホート 2：本薬 50 mg/m^2 を単回皮下投与 コホート 3：本薬 75 mg/m^2 を QD で 5 日間皮下投与 コホート 4：本薬 100 mg/m^2 を単回皮下投与 ②初回治療期のパート 2 コホート 5：本薬 75 mg/m^2 を QD で 5 日間皮下投与 ③継続投与期 1 サイクルを 35 日間として、第 1～7 日目に本薬 75 mg/m^2 を QD で皮下投与（最大 6 サイクル）	安全性 PK
		AZA-MDS-004（NCT01519011）	I	MDS、CMML 及び AML 患者	34	PK 期パートⅠ： 本薬 300 mg を QD で 3 回経口投与[*4] PK 期パートⅡ： 第 1 日目に本薬 300 mg を QD で経口投与し、第 2～4 日目にオメプラゾール 40 mg を QD で経口投与し、第 5 日目にオメプラゾール 40 mg と本薬 300 mg を QD で経口投与 継続投与期： 1 サイクルを 28 日間として、本薬 300 mg を QD で第 1～21 日目に経口投与	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		AZA PH US 2007 CL 005（NCT00528983）	I	MDS、CMML 及び AML 患者	①131 ②7	①主要期 パート 1：1 サイクルを 28 日間として、第 1 サイクルでは第 1～7 日目に本薬 75 mg/m^2 を QD で皮下投与、第 2 サイクル以降は各サイクルの第 1～7 日目に本薬 120、180、240、300、360、480 又は 600 mg を QD で経口投与[*5] パート 2：1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目又は第 1～21 日目に、本薬 300 mg を QD 又は本薬 200 mg を BID で経口投与[*5] ②継続投与期 主要期終了時の用法・用量で本薬を投与	安全性 PK
		AZA-MDS-003（NCT01566695）	Ⅲ	赤血球輸血依存性貧血及び血小板減少症を伴う MDS 患者	216 ①107 ②109	1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～21 日目[*6]に①本薬 300 mg 又は②プラセボを QD で経口投与（13 サイクル以上）	有効性 安全性

*1：試験が途中で中止されたため、本薬 400 mg の投与は行われなかった、*2：第 1 サイクルの第 3 及び第 5 日目の経口投与の PK データに基づき、個々の患者により算出された、*3：第 1 サイクルでは、①第 1～6 日目に空腹時投与、第 7 日目に食後投与、又は②第 1 日目に食後投与、第 2～7 日目に空腹時投与のいずれかの投与方法とされた、*4：①100 mg 3 錠（空腹時投与）、②150 mg 2 錠（空腹時投与）、③150 mg 2 錠（食後投与）の組み合わせの 6 種類の投与順序の群に無作為化し、それぞれ 48 時間～10 日間空けて合計 3 回投与、*5：パート 1 の第 8 サイクル以降、パート 2 の第 7 サイクル以降は、本薬の皮下投与（各サイクルの第 1～7 日に 75 mg/m^2 を 7 日間投与）への切替えが可能とされた、*6：試験の途中で、用法が「21 日間連日投与（各サイクルの第 1～21 日目）」から「最初の 2 サイクルを 14 日間連日投与（各サイクルの第 1～14 日目）とし、忍容性が確認された場合に 21 日間連日投与に変更可能」に変更された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国内試験

7.1.1.1　国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2：CA055005 試験＜2022 年 1 月～実施中[データカットオフ日：2025 年 1 月 27 日]＞）

allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法[30)]後に寛解[31)]が認められた[32)]初発の AML[33)]患者（目標症例数：15 例）を対象に、維持療法としての本薬の有効性及び安全性をプラセボ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国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 200 mg 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

30) 地固め療法の有無を問わない。
31) IWG 基準（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）に基づく CR 又は CRi
32) 初回 CR 又は CRi が認められてから 4 カ月以内の患者が対象とされた。
33) 55 歳以上の AML 患者（de novo AML、又は MDS 若しくは CMML から移行した AML）が対象とされ、inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、t(15;17)若しくは t(9;22)、又は当該転座を示唆する遺伝子異常を伴う患者は除外された。

試験開始後、実施可能性[34]を考慮して治験実施計画書が改訂され、目標症例数を66例[35]（本薬群44例、プラセボ群22例）から15例（本薬群10例、プラセボ群5例）に変更された。

本試験に登録され、無作為化[36]された19例（本薬群：12例、プラセボ群：7例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、IWG基準（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）に基づく中央判定によるRFS[37]の解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表15及び図6のとおりであった。

表15　RFSの主要解析結果（CA055005試験、中央判定、ITT集団、2025年1月27日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	12	7
イベント数（%）	2（16.7）	5（71.4）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［10.2, NE］	7.4［1.4, NE］
ハザード比*［95%CI］	0.07［＜0.01, 0.57］	

*：非層別Cox比例ハザードモデル

[34] CA055005試験は、2022年1月に患者登録を開始したものの、①2021年3月にベネトクラクスと本薬との併用療法が承認され、AMLの治療体系に変化が生じたこと、②移植技術の向上に伴いallo-HSCTの適応となる症例が増加したこと、③寛解が認められてから4カ月以内の患者を組入れ対象としたものの、国内の診療ガイドラインで推奨される地固め療法を施行した場合に、寛解が認められてから4カ月を超えることが多かったこと等から、症例登録が進まず、目標症例数に到達するまで試験を継続することは困難と判断し、治験実施計画書第2版（2023年6月27日付け）において、目標症例数を試験計画時の66例（本薬群44例、プラセボ群22例）から15例（本薬群10例、プラセボ群5例）に変更した。これに伴い、主要解析としてRFSに対する群間比較の統計学的仮説検定は行わず、ハザード比の推定を行う計画に変更した。変更後の目標症例数において、RFSについて当初の仮定に基づき、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が1未満となる確率は87%であった。

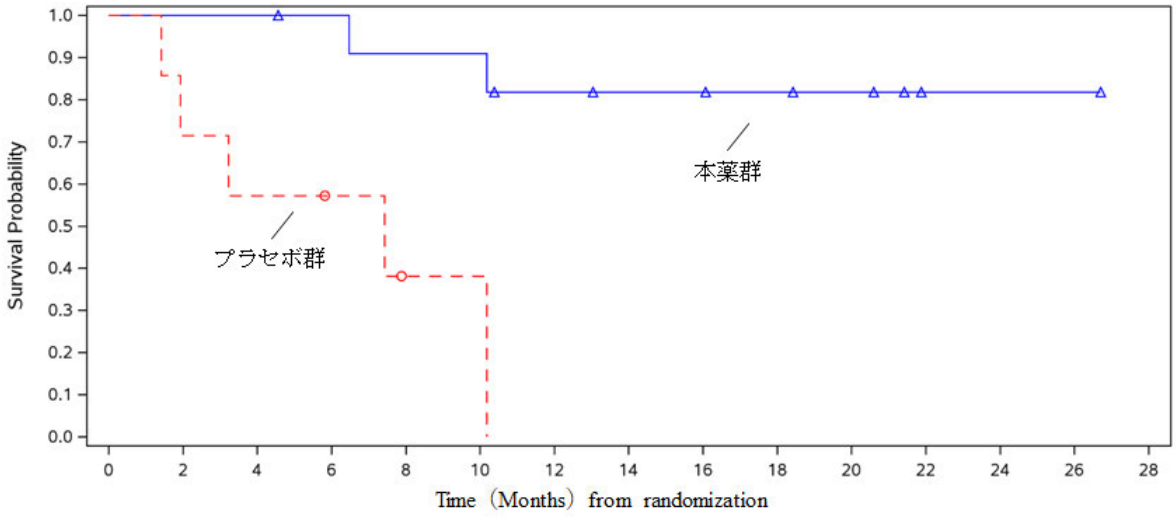
[35] AML-001試験のRFSの結果に基づき、RFSの中央値をプラセボ群で4.8カ月、本薬群で9.5カ月と仮定し、本薬群とプラセボ群の割付け比を2：1としたときに有意水準（片側）0.1の統計学的仮説検定において約88%の検出力を得るために必要な被験者数として66例（本薬群44例、プラセボ群22例）を組み入れる計画とした。

[36] 年齢（55～64歳、65歳以上）、MDSまたはCMMLの既往歴（あり、なし）、細胞遺伝学的リスク（中間リスク、高リスク）、地固め療法の施行歴（あり、なし）が層別因子とされた。

[37] 無作為化から再発が確認された日、又は死因を問わず死亡日のいずれか早い方までの期間と定義された。再発の確認日は、以下のいずれかが最初に認められた日と定義した。

- 骨髄中芽球比率5%以上となった場合
- 末梢血中に0%超の芽球が認められ、その後100日以内に骨髄中芽球比率5%以上が確認された場合
- 30日以内に末梢血中芽球比率5%以上が少なくとも2回認められた場合

再発が確認されずに生存している患者、再発が確認されずに追跡不能となった患者、又は同意撤回した被験者は、最終効果判定日で打切りとした。IWG基準に基づく治療効果判定は第3、6、9、12、15、18、21、24、30及び36サイクルに実施し、第36サイクル以降は臨床的に必要な場合にのみ疾患再発の確認のための効果判定を実施した。



Number of patients at Risk

本薬群	12	12	12	11	10	10	8	7	7	6	5	1	1	1	0
プラセボ群	7	5	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図 6　RFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（CA055005 試験、中央判定、ITT 集団、2025 年 1 月 27 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 28 日以内の死亡は認められなかった。

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：ORACLE 試験＜2018 年 11 月～実施中［データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］＞）

再発又は難治性の AITL 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験担当医師により選択された治療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実施された。なお、本申請効能・効果と異なる疾患を対象とし、安全性評価のために提出された臨床試験であることから、有効性の成績は省略し、安全性の成績のみを記載する。

用法・用量は 1 サイクルを 28 日間[38)]として、以下のとおりとされた。

- 安全性確認導入期（日本人のみ）：各サイクルの第 1～14 日目に本薬 100 又は 200 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。
- ランダム化パート：本薬群では、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 200 mg（日本人）又は 300 mg（外国人）を QD で経口投与することとされ、ICT 群では、治験担当医師により選択された治療薬（ロミデプシン[39)]、ベンダムスチン[40)]又はゲムシタビン[41)]のいずれか）を投与することとされた。

安全性確認導入期では、本試験に登録され、本薬が投与された 6 例が安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。ランダム化パートでは、無作為化された 86 例（本薬群 42 例、ICT 群 44 例）のうち、

---

38) ランダム化パート ICT 群のベンダムスチン投与では 1 サイクルを 21 日間とする。

39) 1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目にロミデプシン 14 mg/m^2 を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

40) 1 サイクルを 21 日間として、各サイクル第 1 及び 2 日目にベンダムスチン 120 mg/m^2（高齢者等は 90 mg/m^2）を静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。

41) 1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m^2（日本人）又は 1,200 mg/m^2（外国人）を静脈内投与することとされ、最大 6 サイクル投与することとされた。

治験薬が投与されなかった 1 例（ICT 群）を除く 85 例（本薬群 42 例、ICT 群 43 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 8 例、ICT 群 7 例）。

安全性確認導入期では、DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

安全性について、安全性確認導入期では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬 100 mg 投与群で 1/3 例（33.3%）に認められ、死因は疾患進行であった。

ランダム化パートでは、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群では 3/42 例（7.1%）（疾患進行、心内膜炎及び全身性カンジダ各 1 例）、ICT 群では、ベンダムスチン投与集団で 1/16 例（6.3%）（疾患進行 1 例）、ゲムシタビン投与集団で 5/23 例（21.7%）（疾患進行 3 例、心不全及び死因不明[42)] 各 1 例）に認められた[43)]。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の心内膜炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は本薬群で 1 例に認められ、死因は、全身性カンジダであり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：AML-001 試験＜2013 年 5 月～2024 年 6 月＞）

allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法[30)] 後に寛解[31)] が認められた[44)] 初発の AML[33)] 患者（目標症例数：460 例[45)]）を対象に、維持療法としての本薬の有効性及び安全性をプラセボ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実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～14 日目に本薬 300 mg 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化[36)] された 472 例（本薬群：238 例、プラセボ群：234 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、治験薬が投与されなかった 3 例（本薬群：2 例、プラセボ群：1 例）を除く 469 例（本薬群：236 例、プラセボ群：233 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 16 及び図 7 のとおりであった。

---

42) 7[redacted] 歳女性、第 1 サイクルの第 15 日目に治験薬が最終投与された。第 1 サイクルの第 24 日目から Grade 3 のリンパ球減少症及び原病（AITL）の増悪が認められ、治験薬の投与は中止となった。本薬投与終了後 430 日目（本薬投与開始から 444 日目）に死亡。詳細な情報は得られておらず、死亡原因は不明。

43) ロミデプシン投与集団（4 例）では死亡は認められなかった。

44) AML-001 試験の試験計画時は、「初回 CR 又は CRi が認められてから 3 カ月以内」を選択基準として設定されたが、特に高齢患者においては、地固め療法のサイクル毎に血球回復に時間を要することが少なくないこと等から、3 カ月以内では不十分と判断され、治験実施計画書改訂第 1 版（2015 年 12 月 29 日付け）において、「初回 CR 又は CRi が認められてから 4 カ月以内」に変更された。

45) 初発又は二次性の AML 患者を対象に、ダウノルビシン、Ara-C 及びエトポシドによる寛解導入療法及び地固め療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、CR を達成した患者の OS の中央値は 15.0 カ月であったこと（Leukemia 2011; 25: 800-7）を踏まえ、プラセボ群における OS の中央値を 16 カ月、本薬群で 22.9 カ月（すなわち 43%の改善）と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付け比を 1：1、有意水準（両側）を 0.05 とした場合に、90%以上の検出力で 0.70 のハザード比を検出し OS での統計学的な有意差を示すために必要なイベント数は約 330 件と算出されたことから、試験期間等を考慮して約 460 例（各群 230 例）の患者を無作為化する計画とされた。

表 16　OS の主要解析結果（AML-001 試験、ITT 集団、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	238	234
イベント数（%）	158（66.4）	171（73.1）
中央値［95%CI］（カ月）	24.7［18.7, 30.5］	14.8［11.7, 17.6］
ハザード比*1［95%CI］	0.69［0.55, 0.86］	
p 値（両側）*2	0.0009	

*1：年齢（55～64 歳、65 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中間リスク、高リスク）、地固め療法の施行歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

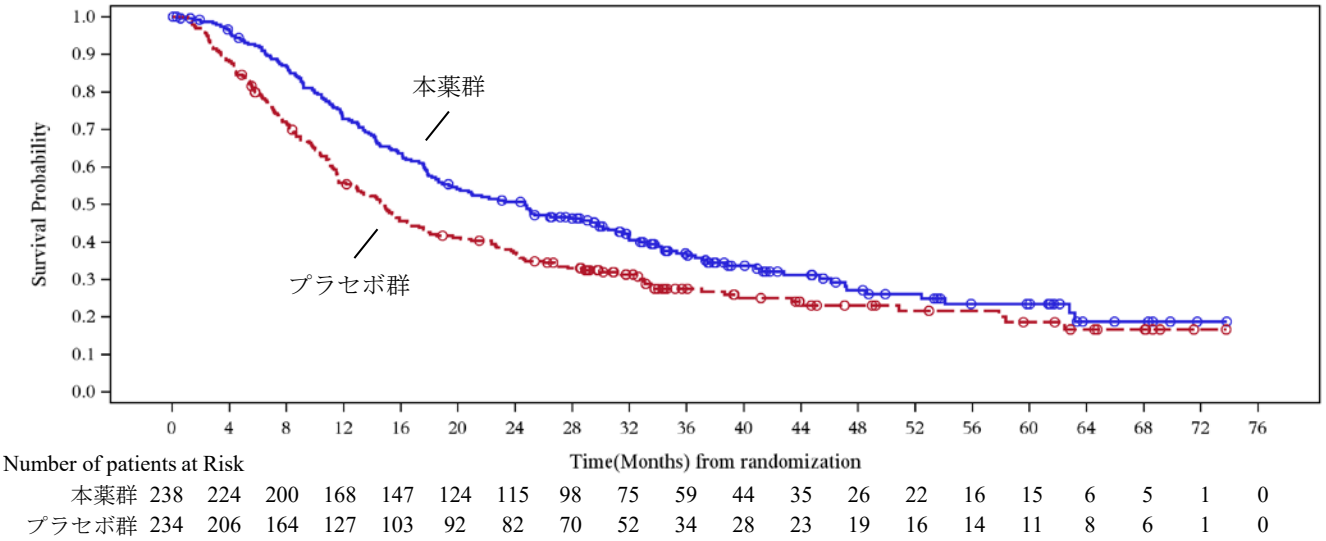


図 7　OS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（AML-001 試験、ITT 集団、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群で 14/238 例（5.9%）（疾患進行 7 例、脳出血 2 例、敗血症、心原性ショック、自殺既遂、誤嚥性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例）、プラセボ群で 12/234 例（5.1%）（疾患進行 10 例、脳出血及び多臓器機能不全症候群各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2　参考資料

7.2.1　国内試験

7.2.1.1　国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：CC-486-MDS-001 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～2015 年 7 月＞）

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2　国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3：AZA-MDS-005 試験＜20[redacted] 年[redacted]～[redacted] 月＞）

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 1/5 例（20.0%）に認められ、死因は肺炎/敗血症 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2　海外試験

7.2.2.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1-1 : CC-486-CAGEN-001 試験＜2014 年 10 月～2018 年 12 月＞）

PK 期では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。継続投与期では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 3/74 例（4.1%）（疾患進行、敗血症及び胸水各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1-2：AZA PH US 2008 CL 008 試験＜2008 年 8 月～2016 年 4 月＞）

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、パート 1 で 3/17 例（17.6%）（疾患進行、心肺停止及び尿路性敗血症各 1 例）に認められ、パート 2 では死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-1：CC-486-AML-002 試験＜2013 年 10 月～2017 年 5 月＞）

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、コホート 3 で 1/19 例（5.3%）（頭蓋内出血 1 例）に認められ、コホート 1、2、3A では認められなかった。死亡に至った有害事象は本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.4　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3-1 : AZA PH US 2007 PK 006 試験＜2008 年 11 月～2012 年 7 月＞）

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、継続投与期で 2/18 例（11.1%）（急性腎不全及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例）に認められ、初回治療期では認められなかった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.5　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.4-1：AZA-MDS-004 試験＜2012 年 2 月～2015 年 5 月＞）

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、継続投与期で 6/31 例（19.4%）（疾患進行 4 例、敗血症性ショック及び溶血性貧血各 1 例）に認められ、PK 期では認められなかった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.6　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.2-1：AZA PH US 2007 CL 005 試験＜2007 年 9 月～2016 年 4 月＞）

主要期のパート 1 では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、3/45 例（6.7%）（疾患進行 2 例、胃腸出血 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象は本薬との因果関係は否定された。

主要期のパート 2 では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、QD14 日間投与群で 3/36 例（8.3%）（肺炎、シュードモナス性敗血症、腸管虚血各 1 例）、QD21 日間投与群で 3/38 例（7.9%）（疾患進行、肺炎及び腎不全各 1 例）、BID14 日間投与群で 1/6 例（16.7%）（疾患進行 1 例）に認められ、BID21 日間投与群では認められなかった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係が否定された。

継続投与期では、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.7　海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4：AZA-MDS-003 試験＜2013 年 4 月～2023 年 12 月＞）

治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内[46)]の死亡は、本薬群で 25/107 例（23.4%）（疾患進行 2 例、敗血症 6 例、敗血症性ショック 3 例、頭蓋内出血及び多臓器機能不全症候群各 2 例、肺炎、脳梗塞、てんかん重積状態、腸管穿孔、腹腔内出血、好中球減少性大腸炎、心不全、心筋梗塞、呼吸不全及びショック各 1 例）、プラセボ群で 14/109 例（12.8%）（疾患進行 4 例、敗血症性ショック 3 例、肺炎、脳出血、心筋梗塞、心肺停止、中枢神経系白血病、敗血症及び突然死各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の敗血症 5 例、敗血症性ショック 2 例、頭蓋内出血及び好中球減少性大腸炎各 1 例、プラセボ群の敗血症性ショック 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

申請者は、AML における寛解導入療法後の維持療法に係る本薬の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬の開発は海外で先行しており、海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）において本薬 300 mg 投与の有効性及び安全性が検討され、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群と本薬群の比較において統計学的に有意な結果が得られていた（7.1.3.1 参照）。本邦においては、AML-001 試験の成績及び下記の点を踏まえ、主要評価項目を RFS と設定し、本薬 200 mg 投与の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅱ相試験（CA055005 試験）を計画し、AML-001 試験（外国人患者に対する本薬 300 mg 投与）と CA055005 試験（日本人患者に対する本薬 200 mg 投与）との間で、本薬の有効性、安全性及び PK に明確な差異が認められない場合には、AML-001 試験成績を利用して、本薬の臨床的有用性を説明することは可能と考えた。

- MDS 患者を対象とした国内第 I 相試験（AZA-MDS-005 試験）の結果から、日本人に対して本薬 300 mg 投与の忍容性が認められなかったこと（7.R.5.1 参照）
- 再発又は難治性の AITL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ORACLE 試験）の結果等から、日本人に対して本薬 200 mg 投与の忍容性が認められたことに加え、日本人に本薬 200 mg を投与したときの曝露量は、外国人に本薬 300 mg を投与したときの曝露量と同程度であることが示唆されたこと（7.R.5.1 参照）

以上の経緯で実施された CA055005 試験において、本薬の有効性を示唆する結果が得られたこと（7.R.2.3 参照）等から、AML-001 試験及び CA055005 試験を主要な試験成績とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対する本薬の維持療法の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）及び国内第Ⅱ相試験（CA055005 試験）であると判断し、当該試験の結果を中心に評価する方針とした。

---

46) 主解析（2019 年 1 月 25 日データカットオフ）の結果を示す。主解析以降、最終解析までに新たな死亡は認められなかった。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対する維持療法として、本薬 200 mg の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1　対照群の設定について

申請者は、AML-001 試験及び CA055005 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

AML-001 試験及び CA055005 試験のいずれにおいても、試験計画当時、allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対する維持療法は確立されておらず、国内外の診療ガイドライン及び教科書[47)]において、AML 患者に対する維持療法に関する記載もなかったことから、対照群としてプラセボ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、AML-001 試験及び CA055005 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

AML-001 試験について、当該試験で対象とされた allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対する維持療法は、延命を期待して施行されるものであることから、OS を主要評価項目として設定した。

CA055005 試験について、AML の患者は再発率が高く予後不良であること（Curr Opin Oncol 2017; 29: 467-73）、初回寛解達成後の寛解持続期間が長い患者では短い患者と比較して予後が良好である旨が報告されていること（Haematologica 2004; 89: 998-1008）等を考慮すると、CA055005 試験の対象患者において、RFS が改善することには臨床的に意義があると考えることから、RFS を主要評価項目として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

AML-001 試験において、主要評価項目とされた OS の結果は表 16 及び図 7 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の比較において統計学的に有意であった（7.1.3.1 参照）。

なお、副次的評価項目とされた RFS[37)]の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 8 のとおりであった。

47)　AML-001 試験計画時は、NCCN ガイドライン（v.2.2012）、Williams Hematology, 8th edition（McGraw Hill Education, 2010, USA）等、CA055005 試験計画時は、造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、2018 年版）、新臨床腫瘍学改訂第 5 版（日本臨床腫瘍学会編、2018）。

表 17　RFS の解析結果（AML-001 試験、ITT 集団、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	238	234
イベント数（%）	164（68.9）	181（77.4）
中央値［95%CI］（カ月）	10.2［7.9, 12.9］	4.8［4.6, 6.4］
ハザード比*1［95%CI］	0.65［0.52, 0.81］	

*1：年齢（55～64 歳、65 歳以上）、細胞遺伝学的リスク（中間リスク、高リスク）、地固め療法の施行歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

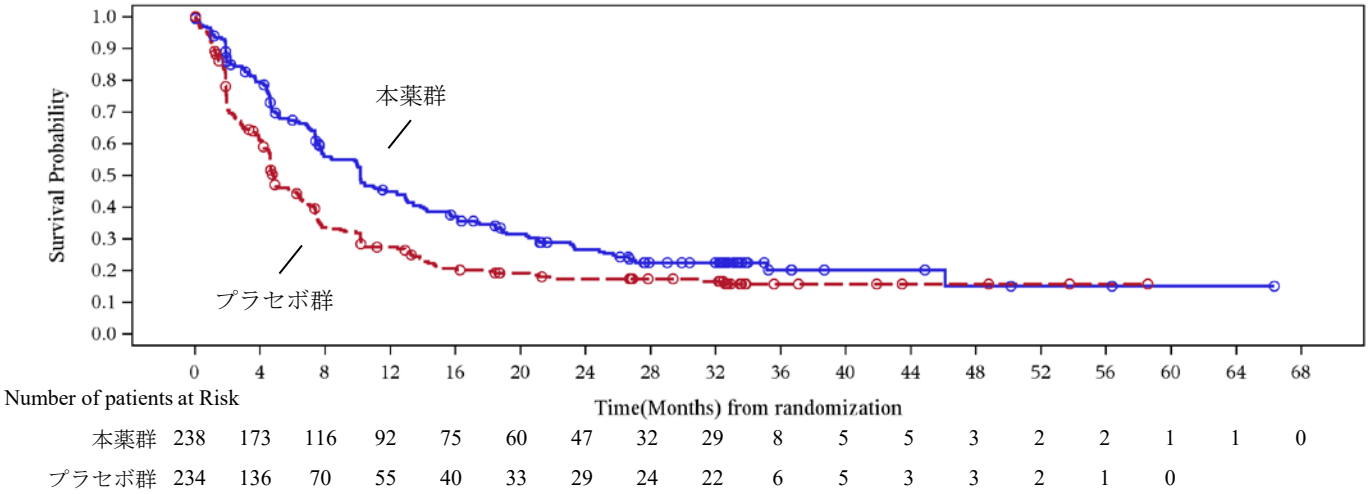


図 8　RFS の Kaplan-Meier 曲線（AML-001 試験、ITT 集団、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

また、CA055005 試験において、主要評価項目とされた IWG 基準に基づく中央判定による RFS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められた（7.1.1.1 参照）。

CA055005 試験において副次的評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 9 のとおりであった。

表 18　OS の解析結果（CA055005 試験、ITT 集団、2025 年 1 月 27 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	12	7
イベント数（%）	1（8.3）	2（28.6）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［18.1, NE］	15.1［12.3, NE］
ハザード比*［95%CI］	0.10［＜0.01, 1.19］	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

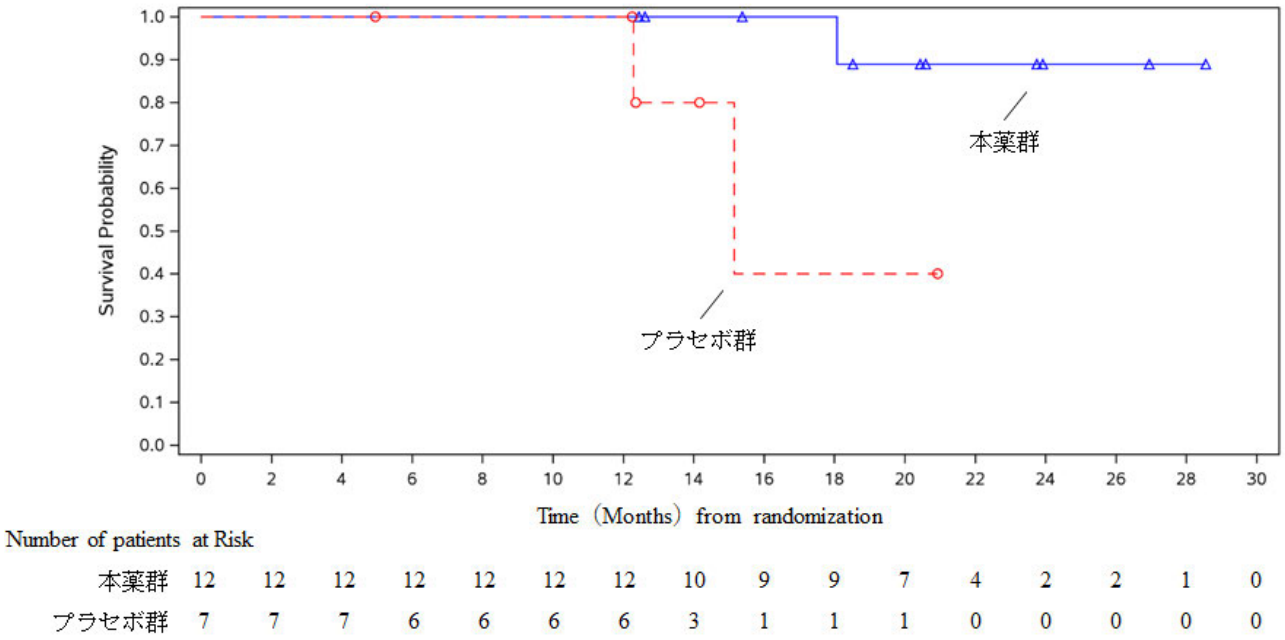


図 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA055005 試験、ITT 集団、2025 年 1 月 27 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、allo-HSCT の適応とならない、強力な寛解導入療法後に寛解を達成した初発の AML 患者の維持療法として、本薬 200 mg の有効性は期待できると判断した。

- AML-001 試験における主要評価項目である OS について、プラセボ群と本薬群との比較において統計学的な有意差が認められ、本薬群において延長していたこと
- AML-001 試験及び CA055005 試験において検討された本薬の用量はそれぞれ 300 mg QD 及び 200 mg QD と異なるものの、上記の AML-001 試験成績に加え、下記の点を踏まえると、日本人 AML 患者に対しても、AML-001 試験で示された本薬の有効性が期待できると考えること
  - AML における診断及び治療体系に明確な国内外差はないと考えること
  - 日本人における 200 mg 投与時の曝露量は外国人における 300 mg 投与時の曝露量を下回る傾向は認められていないと考えること（6.R.1 参照）
  - CA055005 試験では、統計学的な仮説検定が実施されていないことから（7.1.1.1 参照）、当該試験の有効性の結果解釈には限界があると考えるものの、日本人において、主要評価項目とされた中央判定による RFS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと
  - CA055005 試験の副次的評価項目である OS において、プラセボ群と比較して本薬群が明確に短縮する傾向は認められなかったこと
  - 異なる試験間の比較には限界があるものの、AML-001 試験と CA055005 試験との間で RFS の結果に矛盾する結果は得られておらず、患者背景 [48)] についても明確な差異は認められなかったこと

48) 年齢の中央値（AML-001 試験：68.0 歳、CA055005 試験：71.0 歳、以下同順）、ベースライン時の末梢血中の平均芽球数（0.1%、0%）、ベースライン時の骨髄中の平均芽球数（2.0%、1.5%）、AML の初回診断から無作為化までの期間の中央値（4.21 ヵ月、4.76 カ月）、初回 CR 又は CRi を達成した時点から無作為化までの期間の中央値（85.0 日、104.0 日）、地固め療法を受けた患者の割合（80.1%、89.5%）等

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　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、本薬の経口投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の注射剤において注意が必要と判断された事象のうち、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、心臓障害、腎機能障害、出血、ILD、ショック・アナフィラキシー、低血圧及び二次性悪性腫瘍であり（「ビダーザ注射用 100 mg 添付文書」参照）、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、本薬の経口投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、本薬の注射剤と同様に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って、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の経口投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、AML-001 試験及び CA055005 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

AML-001 試験及び CA055005 試験における安全性の概要は、表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19　安全性の概要（AML-001 試験、2024 年 6 月 18 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
全有害事象	235（99.6）	233（100）
Grade 3 以上の有害事象	207（87.7）	201（86.3）
死亡に至った有害事象	15（6.4）	11（4.7）
重篤な有害事象	110（46.6）	109（46.8）
投与中止に至った有害事象	155（65.7）	170（73.0）
休薬に至った有害事象	107（45.3）	43（18.5）
減量に至った有害事象	37（15.7）	6（2.6）

表 20　安全性の概要（CA055005 試験、2025 年 1 月 27 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 12 例	プラセボ群 7 例
全有害事象	12（100）	7（100）
Grade 3 以上の有害事象	9（75.0）	4（57.1）
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4（33.3）	2（28.6）
投与中止に至った有害事象	1（8.3）	2（28.6）
休薬に至った有害事象	4（33.3）	2（28.6）
減量に至った有害事象	3（25.0）	0

AML-001 試験及び CA055005 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21　プラセボ群と比較して本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象*（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
全有害事象		
悪心	153（64.8）	55（23.6）
再発急性骨髄性白血病	142（60.2）	175（75.1）
嘔吐	142（60.2）	23（9.9）
下痢	120（50.8）	50（21.5）
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	97（41.1）	55（23.6）
休薬に至った有害事象		
好中球減少症	47（19.9）	14（6.0）

*：発現割合の差が、全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 15%以上、休薬に至った有害事象は 10%以上を記載した。なお、発現割合の差が 10%以上の重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象はなかった。

表 22　プラセボ群と比較して本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象*（CA055005 試験）

PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%）	
	本薬群 12 例	プラセボ群 7 例
全有害事象		
下痢	7（58.3）	1（14.3）
嘔吐	7（58.3）	1（14.3）
悪心	6（50.0）	1（14.3）
好中球減少症	6（50.0）	1（14.3）
貧血	3（25.0）	0
食欲減退	3（25.0）	0
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	6（50.0）	1（14.3）
白血球減少症	2（16.7）	0
血小板数減少	2（16.7）	0
休薬に至った有害事象		
COVID-19	4（33.3）	1（14.3）
好中球減少症	2（16.7）	0
減量に至った有害事象		
好中球減少症	2（16.7）	0

*：発現割合の差が、全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 15%以上、休薬に至った有害事象は発現割合が 10%以上、減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上を記載した。なお、発現割合の差が 10%以上の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（AML-001 試験）と比較して日本人患者（CA055005 試験）で発現割合が高かった有害事象は、表 23 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 23　外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象[*1]

PT[*2]	例数（%）	
	日本人患者（CA055005 試験）12 例	外国人患者（AML-001 試験）236 例
全有害事象		
COVID-19	4（33.3）	10（4.2）
肝機能異常	2（16.7）	0
上咽頭炎	3（25.0）	20（8.5）
血小板数減少	2（16.7）	4（1.7）
齲歯	2（16.7）	5（2.1）
挫傷	2（16.7）	10（4.2）
食欲減退	3（25.0）	30（12.7）
回転性めまい	2（16.7）	11（4.7）
Grade 3 以上の有害事象		
血小板数減少	2（16.7）	2（0.8）
重篤な有害事象		
COVID-19	4（33.3）	3（1.3）
減量に至った有害事象		
好中球減少症	2（16.7）	13（5.5）

*1：発現割合の差が、全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、重篤な有害事象は 10%以上、減量に至った有害事象は 10%以上を記載した。*2 : CA055005 試験は MedDRA ver.27.1、AML-001 試験は MedDRA/J ver.27.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

AML-001 試験及び CA055005 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象については、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い重篤な有害事象は限られていることを踏まえると、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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、現時点において、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下の項では、AML-001 試験及び CA055005 試験において発現割合が高かった有害事象（骨髄抑制、感染症、消化管障害）、本薬の注射剤（ビダーザ注射用）の添付文書で注意喚起されている事象（肝機能障害、心臓障害、腎機能障害、出血、ILD、ショック・アナフィラキシー、低血圧、二次性悪性腫瘍及び TLS）に着目して検討を行った。

なお、AML-001 試験で検討した本薬の用量は申請用量（200 mg）よりも高用量（300 mg）であるものの、申請用量が検討された CA055005 試験と AML-001 試験との間で安全性に明確な差異は認められなかったことから、以降の検討では、主に AML-001 試験と CA055005 試験成績に基づき検討を行った。

7.R.3.2　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

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

AML-001 試験及び CA055005 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 24、表 25、表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 24　いずれかの群で発現割合が 5%以上の骨髄抑制の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	156（66.1）	134（56.8）	108（46.4）	99（42.5）
好中球減少症	106（44.9）	97（41.1）	61（26.2）	55（23.6）
血小板減少症	81（34.3）	56（23.7）	63（27.0）	50（21.5）
貧血	51（21.6）	34（14.4）	42（18.0）	30（12.9）
発熱性好中球減少症	28（11.9）	27（11.4）	18（7.7）	18（7.7）
白血球減少症	27（11.4）	19（8.1）	19（8.2）	14（6.0）

表 25　いずれかの群で発現割合が 5%以上の骨髄抑制の発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	9（75.0）	8（66.7）	5（71.4）	3（42.9）
好中球減少症	6（50.0）	6（50.0）	1（14.3）	1（14.3）
貧血	3（25.0）	1（8.3）	0	0
白血球減少症	2（16.7）	2（16.7）	0	0
血小板数減少	2（16.7）	2（16.7）	2（28.6）	0
発熱性好中球減少症	1（8.3）	1（8.3）	3（42.9）	3（42.9）
好中球数減少	1（8.3）	1（8.3）	0	0
血小板減少症	1（8.3）	1（8.3）	2（28.6）	2（28.6）
白血球数減少	1（8.3）	0	0	0

表 26　重篤な骨髄抑制等の発現状況（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%） 本薬群 236 例	 プラセボ群 233 例
死亡に至った骨髄抑制	1（0.4）	0
好中球減少性敗血症	1（0.4）	0
重篤な骨髄抑制	21（8.9）	17（7.3）
発熱性好中球減少症	16（6.8）	9（3.9）
貧血	2（0.8）	3（1.3）
好中球減少症	2（0.8）	0
好中球減少性敗血症	2（0.8）	2（0.9）
血小板減少症	2（0.8）	3（1.3）
汎血球減少症	0	1（0.4）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制	8（3.4）	3（1.3）
発熱性好中球減少症	5（2.1）	2（0.9）
好中球減少症	2（0.8）	0
貧血	1（0.4）	1（0.4）
好中球減少性敗血症	1（0.4）	0
投与中止に至った骨髄抑制*	3（1.3）	2（0.9）
血小板減少症	1（0.4）	2（0.9）
休薬に至った骨髄抑制*	67（28.4）	20（8.6）
好中球減少症	47（19.9）	14（6.0）
血小板減少症	21（8.9）	5（2.1）
白血球減少症	8（3.4）	1（0.4）
発熱性好中球減少症	5（2.1）	1（0.4）
貧血	4（1.7）	3（1.3）
好中球数減少	2（0.8）	2（0.9）
白血球数減少	0	2（0.9）
減量に至った骨髄抑制*	19（8.1）	4（1.7）
好中球減少症	13（5.5）	1（0.4）
血小板減少症	4（1.7）	3（1.3）
白血球減少症	2（0.8）	1（0.4）

*：いずれかの群において複数例に認められた事象

表 27　重篤な骨髄抑制等の発現状況（CA055005 試験）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数（%） 本薬群 12 例	 プラセボ群 7 例
重篤な骨髄抑制	1（8.3）	0
発熱性好中球減少症	1（8.3）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制	1（8.3）	0
発熱性好中球減少症	1（8.3）	0
休薬に至った骨髄抑制	3（25.0）	0
好中球減少症	2（16.7）	0
血小板数減少	1（8.3）	0
減量に至った骨髄抑制	2（16.7）	0
好中球減少症	2（16.7）	0
白血球減少症	1（8.3）	0

死亡に至った骨髄抑制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。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること、Grade 3 以上の骨髄抑制の発現割合が高かったこと等を考慮すると、本薬の経口投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、医療現場に適

切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、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.3.3　感染症

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

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」[49] に該当する PT を集計した。

AML-001 試験及び CA055005 試験における感染症の発現状況は、表 28、表 29、表 30 及び表 31 のとおりであった。

表 28　いずれかの群で発現割合が 5%以上の感染症の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	152（64.4）	53（22.5）	125（53.6）	28（12.0）
上気道感染	32（13.6）	1（0.4）	32（13.7）	0
上咽頭炎	20（8.5）	0	16（6.9）	0
肺炎	20（8.5）	13（5.5）	12（5.2）	7（3.0）
インフルエンザ	19（8.1）	3（1.3）	7（3.0）	0
尿路感染	19（8.1）	2（0.8）	14（6.0）	1（0.4）
気管支炎	14（5.9）	0	9（3.9）	0
口腔ヘルペス	13（5.5）	0	6（2.6）	0
鼻炎	13（5.5）	0	4（1.7）	0

表 29　いずれかの群で発現割合が 5%以上の感染症の発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	9（75.0）	2（16.7）	4（57.1）	1（14.3）
COVID-19	4（33.3）	1（8.3）	1（14.3）	0
上咽頭炎	3（25.0）	0	1（14.3）	0
膀胱炎	1（8.3）	0	0	0
帯状疱疹	1（8.3）	0	0	0
インフルエンザ	1（8.3）	0	0	0
肺炎	1（8.3）	1（8.3）	1（14.3）	0
上気道感染	1（8.3）	0	0	0
ウイルス感染	1（8.3）	0	0	0
耳帯状疱疹	0	0	1（14.3）	0
咽頭炎	0	0	1（14.3）	0
腎盂腎炎	0	0	1（14.3）	1（14.3）

[49] プライマリー及びセカンダリー

表 30　重篤な感染症等の発現状況（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
死亡に至った感染症	6（2.5）	0
敗血症	2（0.8）	0
クレブシエラ性敗血症	1（0.4）	0
好中球減少性敗血症	1（0.4）	0
誤嚥性肺炎	1（0.4）	0
敗血症性ショック	1（0.4）	0
重篤な感染症*	44（18.6）	20（8.6）
肺炎	13（5.5）	7（3.0）
敗血症	5（2.1）	4（1.7）
蜂巣炎	4（1.7）	1（0.4）
インフルエンザ	3（1.3）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	11（4.7）	0
肺炎	7（3.0）	0
敗血症	2（0.8）	0
蜂巣炎	1（0.4）	0
休薬に至った感染症*	34（14.4）	10（4.3）
肺炎	7（3.0）	1（0.4）
COVID-19	4（1.7）	0
帯状疱疹	3（1.3）	0
インフルエンザ	3（1.3）	0
上咽頭炎	3（1.3）	0
上気道感染	3（1.3）	4（1.7）

*：いずれかの群において発現割合が 1%以上、発現割合が 1%以上の投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症はなかった

表 31　重篤な感染症等の発現状況（CA055005 試験）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数（%）	
	本薬群 12 例	プラセボ群 7 例
重篤な感染症	2（16.7）	2（28.6）
COVID-19	1（8.3）	0
肺炎	1（8.3）	1（14.3）
腎盂腎炎	0	1（14.3）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	1（8.3）	1（14.3）
肺炎	1（8.3）	0
腎盂腎炎	0	1（14.3）
休薬に至った感染症	5（41.7）	1（14.3）
COVID-19	4（33.3）	1（14.3）
肺炎	1（8.3）	0

死亡に至った感染症、投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症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。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の経口投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

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

AML-001 試験及び CA055005 試験における肝機能障害の発現状況は、表 32、表 33 及び表 34 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、投与中止に至った肝機能障害、休薬に至った肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

表 32　いずれかの群で複数例に認められた肝機能障害の発現状況（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	25（10.6）	6（2.5）	14（6.0）	4（1.7）
ALT 増加	13（5.5）	3（1.3）	4（1.7）	2（0.9）
AST 増加	4（1.7）	1（0.4）	1（0.4）	0
血中ビリルビン増加	4（1.7）	0	4（1.7）	1（0.4）
GGT 増加	1（0.4）	0	1（0.4）	0
高ビリルビン血症	3（1.3）	2（0.8）	2（0.9）	1（0.4）
脂肪肝	2（0.8）	0	1（0.4）	0

表 33　肝機能障害の発現状況（CA055005 試験）

PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	3（25.0）	1（8.3）	0	0
肝機能異常	2（16.7）	1（8.3）	0	0
ALT 増加	1（8.3）	0	0	0
AST 増加	1（8.3）	0	0	0
GGT 増加	1（8.3）	0	0	0

表 34　重篤な肝機能障害等の発現状況（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
重篤な肝機能障害	2（0.8）	0
ALT 増加	1（0.4）	0
GGT 増加	1（0.4）	0
高ビリルビン血症	1（0.4）	0
投与中止に至った肝機能障害	1（0.4）	0
肝障害	1（0.4）	0
休薬に至った肝機能障害	8（3.4）	4（1.7）
ALT 増加	5（2.1）	2（0.9）
AST 増加	1（0.4）	1（0.4）
血中ビリルビン増加	1（0.4）	0
GGT 増加	1（0.4）	0
脂肪肝	1（0.4）	0
肝細胞融解	0	1（0.4）
肝病変	0	1（0.4）
高ビリルビン血症	0	1（0.4）

死亡に至った肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった

AML-001 試験及び CA055005 試験以外の本申請で提出された臨床試験において、本薬の経口投与後に死亡に至った肝機能障害又は重篤な肝機能障害は認められなかった。

海外の製造販売後の情報[50]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は 1 例[51]（肝炎及び自己免疫性肝炎各 1 件）に認められ、うち、肝炎は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の情報[50]において、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）に基づく薬物性肝障害を発症した患者は、1 例 2 件に認められた。当該患者は、CC-486-MDS-006 試験[52]に登録された 6[redacted] 歳の MDS 患者であり、本薬（100 mg BID）とデュルバルマブの併用投与開始第 36 日目に Grade 4 の自己免疫性肝炎（治験薬との因果関係は否定）を発症し、副腎皮質ホルモン剤投与されて回復後に本薬のみ投与を再開したところ、第 63 日目に Grade 3 の肝炎（治験薬との因果関係あり）が認められ、本薬は中止され、肝障害は第 73 日目に回復した。本症例では、ALT が正常上限の 3 倍以上、総ビリルビン及び ALP が正常上限の 2 倍以上であったことから、Hy's law の評価基準を部分的に満たした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後の情報において、Hy's law に基づく薬物性肝障害を発症した患者が認められ、当該事象は因果関係の否定できない重篤な有害事象であったこと、本薬の注射剤において、重大な副作用として肝機能障害（黄疸を含む）が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時においても肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬の経口投与時には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の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.3.5　心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」[53]に該当する PT を集計した。

AML-001 試験及び CA055005 試験における心臓障害の発現状況は、表 35、表 36 及び表 37 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、投与中止に至った心臓障害、休薬に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害が発現した患者はいなかった。

[50] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の本薬経口投与に係る情報
[51] CC-486-MDS-006 試験において Hy's law に基づく薬物性肝障害を発症した患者
[52] iHMA により奏効が得られなかった MDS 患者を対象に、本薬単独投与及び本薬とデュルバルマブ投与の有効性等を検討した国際共同第Ⅱ相試験
[53] プライマリーPT

表 35　いずれかの群で複数例に認められた心臓障害の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	23（9.7）	9（3.8）	15（6.4）	4（1.7）
動悸	6（2.5）	0	0	0
心房細動	4（1.7）	4（1.7）	4（1.7）	0
狭心症	2（0.8）	1（0.4）	3（1.3）	0
徐脈	2（0.8）	0	0	0
冠動脈疾患	1（0.4）	0	2（0.9）	1（0.4）
心嚢液貯留	1（0.4）	0	3（1.3）	0
洞性頻脈	1（0.4）	0	2（0.9）	0

表 36　いずれかの群で発現割合が 1%以上の心臓障害の発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	2（16.7）	0	0	0
心不全	1（8.3）	0	0	0
頻脈	1（8.3）	0	0	0

表 37　重篤な心臓障害等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
死亡に至った心臓障害	1（0.4）	0
心原性ショック	1（0.4）	0
重篤な心臓障害	7（3.0）	4（1.7）
心房細動	3（1.3）	0
急性心筋梗塞	1（0.4）	1（0.4）
狭心症	1（0.4）	0
大動脈弁疾患	1（0.4）	0
うっ血性心不全	1（0.4）	1（0.4）
心原性ショック	1（0.4）	0
不安定狭心症	0	1（0.4）
冠動脈疾患	0	1（0.4）
ストレス心筋症	0	1（0.4）
失神	0	1（0.4）
投与中止に至った心臓障害	1（0.4）	0
狭心症	1（0.4）	0
休薬に至った心臓障害	2（0.8）	1（0.4）
ストレス心筋症	0	1（0.4）
減量に至った心臓障害	1（0.4）	0
狭心症	1（0.4）	0

本申請で提出された臨床試験において、本薬の経口投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害を発現した患者の詳細は、表 38 のとおりであった。

表 38　本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AZA-MDS-003	7[redacted]	M	うっ血性心不全	4	重篤	あり	67	－	－	未回復
AZA-MDS-004	8[redacted]	M	心房細動	3	重篤	あり	20	－	－	未回復
AZAPHUS2008CL008	6[redacted]	M	心室細動	4	重篤	あり	123	－	中止	回復
AZAPHUS2007CL005	7[redacted]	F	心房細動	5	重篤	あり	242	7	中止	死亡
AZAPHUS2007CL005	7[redacted]	M	心房細動	4	重篤	あり	37	19	－	回復
AZAPHUS2007CL005	8[redacted]	M	心房細動	3	重篤	あり	736	11	中止	回復

*：MedDRA ver.28.1

海外の製造販売後の情報[50]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った心臓障害は 9 件（心筋梗塞 4 件、心原性ショック 2 件、心停止、心障害及び心肺停止各 1 件）に認められ、うち、心筋梗塞 2 件及び心障害 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心臓障害は 65 件（心房細動 14 件、心筋梗塞及び心嚢液貯留各 7 件、心不全 6 件、うっ血性心不全 4 件、洞停止、心停止、上室性頻脈、狭心症及び心原性ショック各 2 件、急性心不全、拘束性心筋症、結節性不整脈、心タンポナーデ、洞性頻脈、心室性期外収縮、心筋心膜炎、急性心筋梗塞、心障害、冠動脈狭窄、心房粗動、上室性不整脈、ストレス心筋症、心筋虚血、徐脈性不整脈、心筋炎及び心肺停止各 1 件）に認められ、うち、心筋梗塞及び心房細動各 3 件、心嚢液貯留、心不全及び狭心症各 2 件、ストレス心筋症、洞停止、心障害、上室性頻脈及びうっ血性心不全各 1 件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。

臨床試験及び製造販売後の情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が複数例に認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用として心臓障害（心房細動、心不全等）が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時には心臓障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6　腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全」及び HLT の「腎不全および腎機能障害」[54] に該当する PT に加え、MedDRA PT の「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「血中尿素窒素/クレアチニン比増加」、「血中重炭酸塩減少」、「腎尿細管性アシドーシス」、「腎症」、「腎尿細管委縮」、「腎尿細管障害」、「腎尿細管機能障害」、「後天性ファンコニー症候群」及び「血中重炭酸塩異常」を集計した。

AML-001 試験における腎機能障害の発現状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、腎機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

[54] AML-001 試験及び CA055005 試験はプライマリー及びセカンダリーPT。AML-001 試験及び CA055005 試験以外の臨床試験及び製造販売後の情報は、プライマリーPT。

表 39　腎機能障害の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	7（3.0）	2（0.8）	5（2.1）	0
急性腎障害	4（1.7）	2（0.8）	1（0.4）	0
血中クレアチニン増加	3（1.3）	0	2（0.9）	0
慢性腎臓病	1（0.4）	0	0	0
腎損傷	1（0.4）	0	0	0
腎機能障害	0	0	2（0.9）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 40　重篤な腎機能障害等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
重篤な腎機能障害	1（0.4）	0
急性腎障害	1（0.4）	0
休薬に至った腎機能障害	1（0.4）	0
急性腎障害	1（0.4）	0
減量に至った腎機能障害	1（0.4）	1（0.4）
血中クレアチニン増加	1（0.4）	1（0.4）

死亡に至った腎機能障害及び投与中止に至った腎機能障害は認められなかった

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬の経口投与により、本薬と因果関係が否定できない重篤な腎機能障害を発現した患者の詳細は、表 41 のとおりであった。

表 41　本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AZAPHUS2007CL005	[redacted]	F	急性腎障害	5	重篤	あり	242	7	－	死亡
AZA-MDS-003	[redacted]	M	腎不全	4	重篤	あり	14	7	－	回復
AZA-MDS-003	[redacted]	M	腎前性腎不全	2	重篤	あり	20	3	－	回復
AZA-MDS-003	[redacted]	M	急性腎障害	4	重篤	あり	67	－	－	未回復

*：MedDRA ver.28.1

海外の製造販売後の情報[50)]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った腎機能障害は認められなかった。重篤な腎機能障害は 23 件（急性腎障害 17 件、腎機能障害 4 件、血中クレアチニン増加 2 件）に認められ、うち、急性腎障害 5 件、腎機能障害 2 件、血中クレアチニン増加 1 件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。

臨床試験及び製造販売後の情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が複数例に認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用として腎機能障害（腎不全、腎尿細管性アシドーシス）が注意喚起されていること等を考慮すると、本薬投与時には腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7　出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT を集計した。

AML-001 試験及び CA055005 試験における出血[55)]の発現状況は、表 42、表 43 及び表 44 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、投与中止に至った出血、休薬に至った出血及び減量に至った出血が発現した患者は認められなかった。

表 42　いずれかの群で発現割合が 1%以上の出血の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	55（23.3）	9（3.8）	46（19.7）	7（3.0）
鼻出血	16（6.8）	0	18（7.7）	1（0.4）
挫傷	10（4.2）	0	6（2.6）	0
血腫	8（3.4）	2（0.8）	7（3.0）	0
血尿	5（2.1）	0	2（0.9）	0
斑状出血	4（1.7）	0	3（1.3）	0
歯肉出血	4（1.7）	0	0	0
喀血	4（1.7）	0	2（0.9）	0
肛門出血	3（1.3）	0	0	0
口腔内出血	3（1.3）	0	2（0.9）	0
点状出血	3（1.3）	0	2（0.9）	0

表 43　いずれかの群で発現割合が 1%以上の出血の発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	2（16.7）	0	3（42.9）	0
挫傷	2（16.7）	0	2（28.6）	0
播種性血管内凝固	0	0	1（14.3）	0

55)　AML-001 試験及び CA055005 試験において出血が認められた患者のうち、MedDRA PT の「血小板減少症」又は「血小板数減少」が認められた患者の割合は、AML-001 試験の本薬群で 52.7%（29/55 例）、プラセボ群で 32.6%（15/46 例）、CA055005 試験の本薬群で 0%（0/2 例）、プラセボ群で 66.7%（2/3 例）であった。

表 44　重篤な出血等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
死亡に至った出血	3（1.3）	1（0.4）
脳出血	2（0.8）	1（0.4）
頭蓋内出血	1（0.4）	0
重篤な出血	8（3.4）	7（3.0）
脳出血	2（0.8）	1（0.4）
胃腸出血	1（0.4）	0
頭蓋内出血	1（0.4）	0
メレナ	1（0.4）	0
肺出血	1（0.4）	0
小腸出血	1（0.4）	0
硬膜下血腫	1（0.4）	1（0.4）
外傷性頭蓋内出血	1（0.4）	0
上部消化管出血	1（0.4）	0
播種性血管内凝固	1（0.4）	1（0.4）
鼻出血	0	2（0.9）
下部消化管出血	0	1（0.4）
投与中止に至った出血	1（0.4）	1（0.4）
脳出血	1（0.4）	0
播種性血管内凝固	0	1（0.4）
休薬に至った出血	0	1（0.4）
硬膜下血腫	0	1（0.4）

減量に至った出血は認められなかった

本申請で提出された臨床試験において、本薬の経口投与により、本薬と因果関係が否定できない重篤な出血を発現した患者の詳細は、表 45 のとおりであった。

表 45　本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AZA-MDS-003	8[redacted]	M	頭蓋内出血	5	あり	あり	54	－	－	死亡
AZA-MDS-003	7[redacted]	F	胃腸出血	3	あり	あり	75	17	中止	回復
AZA-MDS-003	6[redacted]	F	出血性ショック	3	あり	あり	38	－	－	未回復
AZA-MDS-004	6[redacted]	F	上部消化管出血	3	あり	あり	17	－	なし	未回復
AZAPHUS2007CL005	7[redacted]	M	下部消化管出血	3	あり	あり	78	4	なし	回復
AZAPHUS2007CL005	7[redacted]	M	下部消化管出血	3	あり	あり	83	1	－	回復
CC-486-AML-002	6[redacted]	M	頭蓋内出血	5	あり	あり	58	－	中止	死亡

*：MedDRA ver.28.1

海外の製造販売後の情報[50)]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った出血は 7 件（脳出血 3 件、くも膜下出血 2 件、鼻出血及び播種性血管内凝固各 1 件）に認められ、うち、脳出血 2 件及び播種性血管内凝固 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は 61 件（胃腸出血 10 件、血尿 8 件、直腸出血 5 件、メレナ、下部消化管出血及び出血各 4 件、脳出血 3 件、胃出血、くも膜下出血、鼻出血、吐血及び上部消化管出血各 2 件、肺胞出血、播種性血管内凝固、硬膜下血腫、喀血、血便排泄、出血性膀胱炎、血腫、肝血腫、血小板減少性紫斑病、切開部位血腫、挫傷、腹壁血腫及び外傷性血尿各 1 件）に認められ、うち、出血 4 件、胃腸出血 3 件、上部消化管出血、下部消化管出血及び脳出血各 2 件、播種性血管内凝固、吐血、血腫、メレナ及び血小板減少性紫斑病各 1 件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。

臨床試験及び海外の製造販売後の情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が複数例に認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用として出血が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8　ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

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

ILD は、AML-001 試験において本薬群で 2 例（0.8%：肺臓炎、いずれも Grade 3 未満）、プラセボ群で 1 例（0.4%：肺臓炎、Grade 3 以上）に認められた。なお、死亡に至った ILD、重篤な ILD、投与中止に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

CA055005 試験において、ILD に関連する有害事象は認められなかった。

本申請で提出された AML-001 試験及び CA055005 試験以外の臨床試験において、本薬の経口投与により、因果関係の否定できない重篤な ILD を発現した患者は認められなかった。

海外の製造販売後の情報 [50)]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った ILD は 4 件（肺臓炎 2 件、間質性肺疾患及び器質化肺炎各 1 件）に認められ、うち、器質化肺炎 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は 4 件（肺臓炎 2 件、間質性肺疾患及び器質化肺炎各 1 件）に認められ、うち、器質化肺炎 1 件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。

臨床試験において認められた ILD の発現例数は限られているものの、海外の製造販売後の情報において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用として ILD が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時には ILD 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 ILD 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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9　ショック・アナフィラキシー

申請者は、本薬投与によるショック・アナフィラキシーについて、以下のように説明している。

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

AML-001 試験及び CA055005 試験におけるショック・アナフィラキシーの発現状況は、表 46、表 47 及び表 48 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、死亡に至ったショック・アナフィラキシー、重篤なショック・アナフィラキシー、投与中止に至ったショック・アナフィラキシー、休薬に至ったショック・アナフィラキシー及び減量に至ったショック・アナフィラキシーは認められなかった。

表 46　いずれかの群で発現割合が 1%以上のショック・アナフィラキシーの発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ショック・アナフィラキシー	43（18.2）	1（0.4）	43（18.5）	5（2.1）
発疹	10（4.2）	0	10（4.3）	0
斑状丘疹状皮疹	8（3.4）	0	6（2.6）	0
蕁麻疹	5（2.1）	0	4（1.7）	1（0.4）
湿疹	3（1.3）	0	5（2.1）	0
顔面浮腫	3（1.3）	0	0	0
丘疹性皮疹	3（1.3）	0	6（2.6）	1（0.4）
アレルギー性鼻炎	3（1.3）	0	4（1.7）	0
紅斑性皮疹	2（0.8）	0	3（1.3）	1（0.4）
斑状皮疹	2（0.8）	0	3（1.3）	1（0.4）

表 47　ショック・アナフィラキシーの発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ショック・アナフィラキシー	1（8.3）	0	2（28.6）	0
湿疹	1（8.3）	0	0	0
乾癬様皮膚炎	0	0	1（14.3）	0
発疹	0	0	1（14.3）	0

表 48　重篤なショック・アナフィラキシー等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
重篤なショック・アナフィラキシー	1（0.4）	0
ワクチンアレルギー	1（0.4）	0
投与中止に至ったショック・アナフィラキシー	0	1（0.4）
丘疹性皮疹	0	1（0.4）
休薬に至ったショック・アナフィラキシー	1（0.4）	1（0.4）
斑状丘疹状皮疹	1（0.4）	0
発疹	0	1（0.4）

死亡に至ったショック・アナフィラキシー及び減量に至ったショック・アナフィラキシーは認められなかった

本申請で提出された AML-001 試験及び CA055005 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬投与と因果関係が否定できない重篤なショック・アナフィラキシーを発現した患者の詳細は、表 49 のとおりであった。

表 49　本薬との因果関係が否定できない重篤なショック・アナフィラキシーが発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AZA-MDS-003	7[redacted]	M	皮膚血管炎	3	重篤	あり	69	11	中止	回復
AZAPHUS2007CL005	7[redacted]	M	血管性浮腫	3	重篤	あり	207	6	中止	回復
			血管性浮腫	4	重篤	あり	218	－	－	未回復

*：MedDRA ver.28.1

海外の製造販売後の情報[50]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至ったショック・アナフィラキシーは認められなかった。重篤なショック・アナフィラキシーは 9 件（過敏症及び循環虚脱各 2 件、血管性浮腫、アナフィラキシー反応、結節性発疹、斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹各 1

件）に認められ、うち、血管性浮腫、循環虚脱、アナフィラキシー反応及び結節性発疹各 1 件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。

海外の製造販売後の情報において本薬との因果関係が否定できない重篤なショック・アナフィラキシー（アナフィラキシー反応等）が認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用としてショック・アナフィラキシーが注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時にはショック・アナフィラキシーの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるショック・アナフィラキシー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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10　低血圧

申請者は、本薬投与による低血圧について、以下のように説明している。

低血圧に関連する有害事象として、MedDRA HLGT の「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」[49)] に該当する PT を集計した。

AML-001 試験における低血圧の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

表 50　いずれかの群で発現割合が 1%以上の低血圧の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧*	40（16.9）	11（4.7）	30（12.9）	4（1.7）
浮動性めまい	25（10.6）	0	21（9.0）	0
低血圧	5（2.1）	2（0.8）	4（1.7）	2（0.9）
失神	5（2.1）	5（2.1）	1（0.4）	1（0.4）
起立性低血圧	3（1.3）	0	3（1.3）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 51　重篤な低血圧等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
死亡に至った低血圧*	2（0.8）	0
心原性ショック	1（0.4）	0
敗血症性ショック	1（0.4）	0
重篤な低血圧*	3（1.3）	2（0.9）
敗血症性ショック	2（0.8）	0
心原性ショック	1（0.4）	0
低血圧	0	1（0.4）
失神	0	1（0.4）
休薬に至った低血圧*	1（0.4）	0
敗血症性ショック	1（0.4）	0

*：集計対象とされた事象の合計、投与中止に至った低血圧及び減量に至った低血圧は認められなかった。

本申請で提出された AML-001 試験及び CA055005 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬投与と因果関係が否定できない重篤な低血圧を発現した患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52　本薬との因果関係が否定できない重篤な低血圧が発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT*	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AZA-MDS-003	6[redacted]	F	出血性ショック	3	重篤	あり	38	－	－	未回復

*：MedDRA ver.28.1

海外製造販売後の情報[50)]において、死亡に至った低血圧は認められなかった。重篤な低血圧は 14 件（低血圧 12 件、循環虚脱及び起立性低血圧各 1 件）に認められ、うち、低血圧 5 件及び循環虚脱 1 件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。

製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な低血圧が複数例に認められていること、本薬の注射剤において、重大な副作用として低血圧が注意喚起されていることを考慮すると、本薬の経口投与時には低血圧の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における低血圧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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11　二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」[54)]に該当する PT（ただし、MedDRA PT の「急性骨髄性白血病」、「再発急性骨髄性白血病」、「急性骨髄性白血病（寛解期）」、「白血病再発」、「治療抵抗性急性骨髄性白血病」、「白血病」、「白血病、寛解期」、「白血病卵巣浸潤」、「白血病心浸潤」、「白血病肝浸潤」、「白血病肺浸潤」、「白血病腎浸潤」、「白血病髄外浸潤」、「白血病浸潤」、「白血病細胞の骨髄浸潤」、「皮膚白血病」、「骨髄性白血病」、「骨髄性白血病、寛解期」及び「骨髄性白血病の芽球発症」を除く）を集計した。

AML-001 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 53 及び表 54 のとおりであった。なお、CA055005 試験において、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

表 53　いずれかのコホートで発現割合が 1%以上の二次性悪性腫瘍の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	24（10.2）	8（3.4）	21（9.0）	10（4.3）
基底細胞癌	4（1.7）	0	3（1.3）	1（0.4）
皮膚良性新生物	4（1.7）	0	0	0
皮膚嚢腫	2（0.8）	0	3（1.3）	0
緑色腫	0	0	3（1.3）	3（1.3）

表 54　重篤な二次性悪性腫瘍等の発現状況（AML-001 試験）

PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
重篤な二次性悪性腫瘍*	12（5.1）	10（4.3）
基底細胞癌	4（1.7）	3（1.3）
中枢神経系白血病	2（0.8）	1（0.4）
皮膚有棘細胞癌	2（0.8）	1（0.4）
投与中止に至った二次性悪性腫瘍*	3（1.3）	8（3.4）
緑色腫	0	3（1.3）

*：いずれかの群で複数例に認められた事象、死亡に至った二次性悪性腫瘍、複数例に認められた減量に至った二次性悪性腫瘍及び休薬に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった

本申請で提出された臨床試験において、本薬の経口投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍を発現した患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55　本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が発現した患者一覧

試験	年齢	性別	PT[*1]	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AML-001	6[*2]	M	肺腺癌	4	重篤	あり	1401	－	中止	未回復
ORACLE	6	M	基底細胞癌	3	重篤	あり	579	1	－	回復
ORACLE	7	M	EBV 関連リンパ腫	3	重篤	あり	11	－	－	未回復
ORACLE	7	M	悪性新生物進行	5	重篤	あり	4	895	－	死亡

*1：AML-001 試験は MedDRA ver.27.0、ORACLE 試験は MedDRA ver.28.1、*2：組入れ時の年齢

海外の製造販売後の情報[50]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は 53 件（急性骨髄性白血病への転化 14 件、非小細胞肺癌 11 件、悪性新生物進行 7 件、膵癌 3 件、形質細胞性骨髄腫、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌及び骨髄異形成症候群 2 件、結腸直腸癌、肺腺癌第 4 期、肝癌破裂、肝転移、遠隔転移を伴う結腸癌、腺癌、非小細胞肺癌第 4 期、骨髄異形成症候群の転化、肺腺癌、骨髄線維症、膀胱移行上皮癌及び悪性新生物各 1 件）認められ、うち、悪性新生物進行 3 件、悪性新生物及び形質細胞性骨髄腫各 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は 132 件（悪性新生物進行 36 件、急性骨髄性白血病への転化 25 件、非小細胞肺癌 12 件、腫瘍疼痛 5 件、悪性新生物 4 件、骨髄異形成症候群 4 件、再発癌、膵癌、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌及び分化症候群各 3 件、形質細胞性骨髄腫、中枢神経系転移、骨髄線維症及び皮膚有棘細胞癌各 2 件、非小細胞肺癌第 4 期、新生物再発、肝癌破裂、肺腺癌第 4 期、乳癌、基底細胞癌、緑色腫、慢性骨髄単球性白血病、肺腺癌、咽喉癌、非ホジキンリンパ腫、膀胱移行上皮癌、結腸直腸癌、皮膚癌、食道腺癌、中枢神経系リンパ腫、頭頚部癌、芽球増加を伴う骨髄異形成症候群、肉腫、遠隔転移を伴う結腸癌、気管支癌、遠隔転移を伴う乳癌、骨髄異形成症候群の転化、肝転移、腺癌及び髄膜転移各 1 件）認められ、うち、悪性新生物進行 30 件、悪性新生物 4 件、再発癌 3 件、分化症候群及び骨髄異形成症候群各 2 件、気管支癌、頭頚部癌、咽喉癌、中枢神経系リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、乳癌、皮膚癌、慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病への転化及び新生物再発及び非ホジキンリンパ腫各 1 件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。

臨床試験及び製造販売後の情報において、認められた二次性悪性腫瘍は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬と二次性悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることには限界がある。しかしな

がら、本薬の非臨床試験（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（「平成 22 年 10 月 5 日付け審査報告書　ビダーザ注射用 100 mg」参照」）、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍が複数例に認められていることを考慮すると、本薬の注射剤と同様に、上記の非臨床試験成績について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.12　消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「胃腸障害」[49] に該当する PT を集計した。

AML-001 試験及び CA055005 試験における消化管障害の発現状況は、表 56、表 57、表 58 及び表 59 のとおりであった。

表 56　いずれかの群で発現割合が 5%以上の消化管障害の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	217（91.9）	42（17.8）	155（66.5）	15（6.4）
悪心	153（64.8）	6（2.5）	55（23.6）	1（0.4）
嘔吐	142（60.2）	7（3.0）	23（9.9）	0
下痢	120（50.8）	12（5.1）	50（21.5）	3（1.3）
便秘	92（39.0）	3（1.3）	56（24.0）	0
腹痛	32（13.6）	2（0.8）	16（6.9）	1（0.4）
上腹部痛	23（9.7）	2（0.8）	13（5.6）	0
口腔咽頭痛	15（6.4）	0	19（8.2）	0
口腔ヘルペス	13（5.5）	0	6（2.6）	0
消化不良	12（5.1）	0	5（2.1）	0
鼓腸	12（5.1）	0	4（1.7）	0
痔核	12（5.1）	0	4（1.7）	0
口内炎	8（3.4）	1（0.4）	12（5.2）	1（0.4）

表 57　いずれかの群で発現割合が 5%以上の消化管障害の発現状況（CA055005 試験）

PT（MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	12（100）	3（25.0）	5（71.4）	0
下痢	7（58.3）	0	1（14.3）	0
嘔吐	7（58.3）	1（8.3）	1（14.3）	0
悪心	6（50.0）	0	1（14.3）	0
齲歯	2（16.7）	1（8.3）	0	0
痔瘻	1（8.3）	1（8.3）	0	0
便秘	1（8.3）	0	2（28.6）	0
味覚不全	1（8.3）	0	0	0
胃潰瘍	1（8.3）	0	0	0
胃炎	1（8.3）	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1（8.3）	0	0	0
毛舌症	1（8.3）	0	0	0
口唇炎	0	0	1（14.3）	0
口腔咽頭痛	0	0	1（14.3）	0
咽頭炎	0	0	1（14.3）	0
口内炎	0	0	1（14.3）	0

表 58　重篤な消化管障害等の発現状況（AML-001 試験）

PT（MedDRA ver.27.0）	例数（%）	
	本薬群 236 例	プラセボ群 233 例
重篤な消化管障害*	20（8.5）	8（3.4）
下痢	3（1.3）	0
胃炎	2（0.8）	0
胃腸炎	2（0.8）	0
嘔吐	2（0.8）	0
急性膵炎	1（0.4）	2（0.9）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害	4（1.7）	1（0.4）
胃炎	2（0.8）	0
下痢	1（0.4）	0
急性膵炎	1（0.4）	1（0.4）
嘔吐	1（0.4）	0
投与中止に至った消化管障害*	12（5.1）	1（0.4）
悪心	5（2.1）	0
下痢	4（1.7）	0
嘔吐	3（1.3）	0
休薬に至った消化管障害*	40（16.9）	9（3.9）
悪心	13（5.5）	1（0.4）
下痢	11（4.7）	3（1.3）
嘔吐	9（3.8）	0
腹痛	4（1.7）	2（0.9）
便秘	3（1.3）	0
減量に至った消化管障害*	13（5.5）	0
下痢	8（3.4）	0
悪心	4（1.7）	0

*：いずれかの群において複数例に認められた事象、死亡に至った消化管障害は認められなかった

表 59　重篤な消化管障害等の発現状況（CA055005 試験）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数（%）	
	本薬群 12 例	プラセボ群 7 例
重篤な消化管障害	1（8.3）	0
痔瘻	1（8.3）	0
休薬に至った消化管障害	1（8.3）	0
下痢	1（8.3）	0
減量に至った消化管障害	1（8.3）	0
悪心	1（8.3）	0

死亡に至った消化管障害及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった

また、AML-001 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者の詳細は、表 60 のとおりであった。

表 60　本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験	年齢*1	性別	PT*2	Grade	重篤性	因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	投与変更	転帰
AML-001	6[redacted]	F	胃炎	3	重篤	あり	85	7	休薬	回復
	6[redacted]	F	下痢	3	重篤	あり	93	4	なし	回復
	6[redacted]	M	嘔吐	3	重篤	あり	1	1	なし	回復
			急性膵炎	3	重篤	あり	41	6	なし	回復
	7[redacted]	M	胃炎	3	重篤	あり	378	6	なし	回復

*1：組入れ時の年齢、*2：MedDRA ver.27.0

また、申請者は、本薬投与による悪心、嘔吐を軽減させるための制吐剤の前投与の規定について、以下のように説明している。

AML-001 試験及び CA055005 試験では、悪心、嘔吐に対する制吐剤の前投与は必須とはしていなかったものの、「治験薬投与の約 30 分前に制吐薬として 5-HT_3 受容体拮抗薬（オンダンセトロン等）（又は他の同等な薬剤）を投与してもよい。また、最初の 2 サイクルで悪心及び/又は嘔吐が認められなければ、制吐薬を中止してもよい」と規定していたことを踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨を注意喚起する。

- 本剤投与による悪心、嘔吐を軽減させるために、最初の 2 サイクルは本剤投与の 30 分前に制吐剤を投与すること。ただし、2 サイクルで悪心、嘔吐が認められない場合には、制吐剤の投与を中止することができる。

なお、AML-001 試験及び CA055005 試験における制吐剤の前投与の有無別の悪心又は嘔吐の発現状況は、それぞれ表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61　制吐剤の前投与の有無別の悪心又は嘔吐の発現状況（AML-001 試験）

PT (MedDRA ver.27.0)	例数（%）			
	制吐剤あり		制吐剤なし	
	本薬群 181 例	プラセボ群 142 例	本薬群 55 例	プラセボ群 91 例
悪心又は嘔吐	148（81.8）	48（33.8）	36（65.5）	18（19.8）
悪心	123（68.0）	41（28.9）	30（54.5）	14（15.4）
嘔吐	113（62.4）	15（10.6）	29（52.7）	8（8.8）

表 62　制吐剤の前投与の有無別の悪心又は嘔吐の発現状況（CA055005 試験）

	例数（%）			
PT	制吐剤あり		制吐剤なし	
(MedDRA ver.27.1)	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	12 例	5 例	0 例	2 例
悪心又は嘔吐	10（83.3）	2（40.0）	0	0
悪心	6（50.0）	1（20.0）	0	0
嘔吐	7（58.3）	1（20.0）	0	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現例は限られるものの、悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現割合は高かったことを考慮すると、臨床試験における悪心、嘔吐、下痢及び便秘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注意喚起する必要があると判断した。

なお、AML-001 試験及び CA055005 試験では制吐剤の前投与を必須とはしていなかったこと等を考慮すると、制吐剤を予防投与する旨を添付文書で注意喚起するのではなく、AML-001 試験及び CA055005 試験における制吐剤の前投与の規定、並びに制吐剤の予防投与の有無別の有害事象の発現状況については、資材を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切と判断した。

また、悪心、嘔吐、下痢及び便秘以外の消化管障害については、臨床試験において認められた重篤な事象や投与中止に至った事象は限られていることを踏まえると、現時点で本薬と悪心、便秘、嘔吐又は下痢以外の消化管障害との関連について明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.13　TLS

申請者は、本薬投与による TLS 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。

TLS は、AML-001 試験において本薬群で 1 例（0.4%、TLS、Grade 3 以上）、プラセボ群で 1 例（0.4%、TLS、Grade 3 以上）に認められた[56)]。なお、死亡に至った TLS、重篤な TLS、投与中止に至った TLS、休薬に至った TLS 及び減量に至った TLS は認められなかった。

CA055005 試験において、TLS に関連する有害事象は認められなかった。

本申請で提出された AML-001 試験及び CA055005 試験以外の臨床試験において、本薬の経口投与により、因果関係の否定できない重篤な TLS を発現した患者はいなかった。

海外製造販売後の情報[50)]（本申請で提出されていない臨床試験を含む）[57)]において、死亡に至った TLS 及び重篤な TLS 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。

臨床試験及び製造販売後の情報において、本薬の経口投与による TLS の発現は限定的であり、本薬との因果関係の否定できない TLS は認められていないこと、本薬の投与対象は強力な寛解導入療法後に寛

56)　いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
57)　本申請効能・効果に対して本薬を経口投与したときの発現状況

解が認められた AML 患者であり（7.R.4.1 参照）、腫瘍量が少なく TLS の発現リスクが低いと想定されることを考慮すると、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.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、「急性骨髄性白血病における寛解導入療法後の維持療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

機構は、「7.R.2　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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

急性骨髄性白血病における維持療法

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景、維持療法前の治療等について、「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。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン[58)]、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[59)]における、AML の維持療法に係る本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- 造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、第 3.1 版、2024 年版）：本邦では、AML の維持療法に対して本薬の経口製剤は使用できないとされた上で、AML-001 試験の主要解析結果が記載されている。
- NCCN ガイドライン（v.3.2026）allo-HSCT 非適応の、地固め療法の有無を問わず、強力な寛解導入療法により寛解が認められた 55 歳以上の非 CBF-AML 患者（遺伝学的リスクが intermediate 又は adverse の患者）に対して、寛解後療法として、本薬の経口投与が推奨される（Category 1[60)]）。

58) 造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、第 3.1 版、2024 年版）、NCCN ガイドライン（v.3.2026）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2020; 31: 697-712）、ELN ガイドライン（Blood. 2022; 140: 1345-77）及び米国 NCI-PDQ（2026 年 2 月 11 日版）

59) 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編、2024）、Williams Hematology, 10th Edition（McGraw Hill Medical, 2021, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th Edition（Wolters Kluwer, 2018, Netherlands）

60) 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。

- ESMO ガイドライン（2020 年）：強力な寛解導入療法後に CR が認められた 55 歳以上の AML 患者において、本薬の経口投与により OS が改善した旨が記載されている。この時点では、本薬の経口製剤は未承認とされている[61)]。
- ELN ガイドライン（2022 年）：AML の維持療法として本薬の経口投与が FDA に承認されたことが記載されているが、若年患者や CBF-AML における有効性データが不足しており、遺伝学的リスクが adverse リスクである症例も少数であったこと、また、特定の寛解導入療法・地固め療法が規定されていなかったため、維持療法開始前の治療内容に大きなばらつきがあったことから、本試験結果を一般化するには限界がある旨が記載されている。
- NCI-PDQ（Acute Myeloid Leukemia Treatment）（2026 年 2 月 11 日版）：本薬による維持療法は予後を改善する可能性があることが記載されている。

＜教科書＞

- Wintrobe's Clinical Hematology, 15th edition：AML-001 試験の主要解析結果、及び本薬の経口製剤が FDA に承認され、AML の維持療法の治療環境が変化した旨が記載されている。
- Cancer : Principles & Practice of Oncology, 11th Edition：Principles & Practice of Oncology, 12th edition：AML-001 試験の結果、本薬による維持療法は OS を有意に改善したことが示された旨及び本薬が FDA に承認された旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者を対象とした AML-001 試験及び CA055005 試験において、本薬の維持療法の臨床的有用性が認められたことから、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、強力な寛解導入療法の適応となる *FLT3-ITD* 変異陽性の初発の AML 患者に対しては、キザルチニブによる維持療法が治療選択肢として推奨されている（NCCN ガイドライン（v.3.2026）、造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、第 3.1 版、2024 年版））。本薬は、診断時の *FLT3* 変異の有無を問わない AML の維持療法の選択肢の一つであり、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、患者背景や既治療歴等を総合的に考慮した上で、適切な治療が選択されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2　本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象について、①allo-HSCT 後の投与、②遺伝子型及び③前治療の地固め療法の観点から、それぞれ以下のように説明している。

① allo-HSCT 後の投与について

AML-001 試験及び CA055005 試験で対象とされなかった allo-HSCT の適応となる患者に対する投与経験として、allo-HSCT 後の AML 又は MDS の患者を対象に、本薬の維持療法の有効性及び安全性を検討

61) 2021 年 6 月に EU で、AML における寛解導入療法後の維持療法に係る効能・効果で承認された（「1.2　開発の経緯等」の項参照）。

する海外第 I 相試験（CC-486-AML-002 試験）[62] 等において、allo-HSCT 後の維持療法に対する一定の臨床的有用性を示唆する結果が得られている。しかしながら、対照群が設定されていない少数例の探索的な結果であり、結果の解釈には限界があることから、現時点では AML 患者における allo-HSCT 後の維持療法として本薬の投与は推奨されないと考える。

② 遺伝子型について

AML-001 試験及び CA055005 試験では、維持療法としての本薬の投与により生命予後を改善するか否かを評価するために、特に予後不良であるとされている予後中間又は不良群 [63] の患者を対象とすることとした。一方、inv(16)、t(8;21)若しくは t(16;16)核型又は当該転座を示唆する遺伝子異常を伴う AML（CBF-AML）[64] は比較的予後良好であるとされていることに加え、寛解後療法として推奨される治療（Ara-C 大量療法）があること、t(15;17)若しくは t(9;22)核型又は当該転座を示唆する遺伝子異常を伴う AML は、それぞれ ATRA 及び TKI と化学療法との併用等、他の AML とは異なる治療が行われること（造血器腫瘍診療ガイドライン及び NCCN ガイドライン等）から、これらの患者は AML-001 試験及び CA055005 試験の対象から除外された。したがって、AML-001 試験及び CA055005 試験で対象とされなかった上記の遺伝子型を有する AML 患者に対して、維持療法としての本薬の臨床的有用性が検討されていないことを踏まえると、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

③前治療の地固め療法について

下記の検討結果より、前治療の地固め療法の有無及びサイクル数によらず、本薬を投与することは可能と考える。

（ｉ）地固め療法の有無及びサイクル数別 [65] の有効性について

AML-001 試験における地固め療法のサイクル数別の OS 及び RFS は、表 63 及び表 64 のとおりであった。

---

62) 有効性について、4 つのコホート（詳細は表 14 参照）に組み入れられた患者（30 例）における OS の範囲は、86～1,324（日）、25 パーセンタイル値は 467 日であった（中央値及び 75 パーセンタイル値は評価不能であった）。なお、本薬の投与期間中に疾患の再発又は進行が認められた患者は 6/30 例（20.0%）であった。安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、コホート 3（本薬 200 mg QD 14 日間連日投与）で 1/19 例（5.3%）に認められた。死因は頭蓋内出血であり、本薬との因果関係は否定された。また、移植後の合併症の発現状況について、急性又は慢性 GVHD が 56.7%（17/30 例）に認められた。急性 GVHD は 46.7%（14/30 例）、Grade 3 の急性 GVHD はコホート 3 の 1 例に認められたが、その他の症例はいずれも Grade 1 又は 2 であった。慢性 GVHD は 30.0%（9/30 例）、重度の慢性 GVHD はコホート 3 の 3 例に認められ、その他の症例はいずれも軽度又は中等度であった。追跡期間中に GVHD に関連する合併症により 2 例が死亡した。二次性生着不全の有無に関する情報は収集されなかった。なお、19 ヵ月の追跡調査時点で、OS（中央値）は未到達、1 年 OS 率（推定値）は、①7 日間連日投与（200 又は 300 mg QD）及び②14 日間連日投与（150 又は 200 mgQD）で、それぞれ①86%及び②81%であった（Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24: 2017-24）

63) ELN ガイドラインにおいて、予後因子は遺伝学的リスクとして、予後良好群（favorable）、予後中間群（intermidiate）、予後不良群（Adverse）に分かれている（Blood 2022; 140: 1345-77）。

64) 遺伝学的リスクが予後良好群（favorable）とされている（Blood 2022; 140: 1345-77）。

65) 001 試験及び 005 試験において、地固め療法を 4 サイクル以上行った患者はいなかった。

表 63　地固め療法のサイクル数別の OS の解析結果
（AML-001 試験、ITT 集団、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

サイクル数	本薬群			プラセボ群			ハザード比［95%CI］
	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	
全体	238	158（66.4）	24.7［18.7, 30.5］	234	171（73.1）	14.8［11.7, 17.6］	0.69［0.55, 0.86］
0	52	36（69.2）	23.3［13.5, 37.5］	42	33（78.6）	10.9［6.3, 15.7］	0.55［0.34, 0.89］
1	110	79（71.8）	21.0［16.7, 30.5］	102	80（78.4）	14.3［11.7, 18.0］	0.75［0.55, 1.02］
2	70	39（55.7）	28.6［17.7, 41.3］	77	52（67.5）	16.5［9.7, 27.0］	0.69［0.45, 1.04］
3	6	4（66.7）	25.5［2.0, NE］	13	6（46.2）	NE［7.5, NE］	1.37［0.37, 5.02］

表 64　地固め療法のサイクル数別の RFS の解析結果
（AML-001 試験、ITT 集団、中央判定、2019 年 7 月 15 日データカットオフ）

サイクル数	本薬群			プラセボ群			ハザード比［95%CI］
	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	
全体	238	164（68.9）	10.2［7.9, 12.9］	234	181（77.4）	4.8［4.6, 6.4］	0.65［0.52, 0.81］
0	52	36（69.2）	8.4［7.5, 16.2］	42	34（81.0）	3.9［1.9, 4.9］	0.55［0.34, 0.88］
1	110	84（76.4）	10.0［7.4, 11.7］	102	79（77.5）	4.7［4.0, 7.4］	0.72［0.53, 0.99］
2	70	40（57.1）	13.0［7.7, 25.7］	77	59（76.6）	4.9［4.2, 7.7］	0.58［0.38, 0.86］
3	6	4（66.7）	9.9［0.1, NE］	13	9（69.2）	7.4［1.9, 14.1］	0.81［0.25, 2.64］

また、CA055005 試験における地固め療法のサイクル数別の RFS[66] は、表 65 のとおりであった。

表 65　地固め療法のサイクル数別の RFS の解析結果
（CA055005 試験、ITT 集団、中央判定、2025 年 1 月 27 日データカットオフ）

サイクル数	本薬群			プラセボ群			ハザード比［95%CI］
	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	
全体	12	2（16.7）	NE［10.2, NE］	7	5（71.4）	7.4［1.4, NE］	0.07［＜0.01, 0.57］
0	1	1（100）	6.5［NE, NE］	1	1（100）	3.2［NE, NE］	＜0.01［0.00, NE］
1	3	1（33.3）	NE［10.2, NE］	2	2（100）	5.8［1.4, NE］	＜0.01［0.00, NE］
2	2	0	NE	3	2（66.7）	7.4［1.9, NE］	＜0.01［0.00, NE］
3	6	0	NE	1	0	NE	NE

AML-001 試験及び CA055005 試験において、地固め療法のサイクル数別の各部分集団間で有効性に明確な差異は認められなかった。なお、AML-001 試験では、地固め療法のサイクル数が 3 回であった患者集団で OS のハザード比が 1 を超えたが、例数が少なく偶発的な結果である可能性が考えられ、①当該患者集団の本薬群の OS の中央値（25.5 カ月）は全体集団（24.7 カ月）と同程度であったこと、②当該患者集団の RFS は延長する傾向が認められた。以上を踏まえると、地固め療法のサイクル数は本薬の有効性に影響を及ぼさないと考える。

（ⅱ）地固め療法の有無及びサイクル数別[65] の安全性について

AML-001 試験及び CA055005 試験の本薬群における地固め療法のサイクル数別の安全性の概要は表 66 及び表 67 のとおりであった。

[66] 本薬群で認められた OS イベントが 1 例（地固め療法を受けていない患者）のみのため、RFS のみ提示した

表 66　地固め療法のサイクル数別の安全性の概要（AML-001 試験）

	例数（%）			
	地固め療法のサイクル数			
	0	1	2	3
	52 例	110 例	69 例	5 例
全有害事象	51（98.1）	110（100）	69（100）	5（100）
Grade 3 以上の有害事象	48（92.3）	98（89.1）	57（82.6）	4（80.0）
死亡に至った有害事象	5（9.6）	6（5.5）	4（5.8）	0
重篤な有害事象	28（53.8）	50（45.5）	31（44.9）	1（20.0）
投与中止に至った有害事象	35（67.3）	78（70.9）	38（55.1）	4（80.0）
休薬に至った有害事象	18（34.6）	57（51.8）	29（42.0）	3（60.0）
減量に至った有害事象	10（19.2）	17（15.5）	9（13.0）	1（20.0）

表 67　地固め療法のサイクル数別の安全性の概要（CA055005 試験）

	例数（%）			
	地固め療法のサイクル数			
	0	1	2	3
	1 例	3 例	2 例	6 例
全有害事象	1（100）	3（100）	2（100）	6（100）
Grade 3 以上の有害事象	1（100）	2（66.7）	2（100）	4（66.7）
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1（33.3）	0	3（50.0）
投与中止に至った有害事象	1（100）	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	3（100）	1（50.0）	4（66.7）
減量に至った有害事象	1（100）	1（33.3）	1（50.0）	0

AML-001 試験及び CA055005 試験において、地固め療法のサイクル数別の各部分集団間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。

以上の検討結果等より、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験の対象とされた患者は allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後（地固め療法の有無を問わない）に寛解が認められた初発の AML 患者である旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「急性骨髄性白血病における寛解導入療法後の維持療法」と設定することが適切と考える。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象について、申請者の説明を了承した。

効能・効果について、AML の維持療法は寛解導入療法及び寛解後療法の後に行われる治療法とされていること（造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、第 3.1 版、2024 年版））から、寛解導入療法後と明記する必要はなく、「急性骨髄性白血病における維持療法」と設定することが適切と判断した。

また、効能・効果に関連する注意の項については、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験の対象とされた患者は allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後（地固め療法の有無を問わない）に寛解が認められた初発の AML 患者である旨に加え、inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、t(15;17)、t(15;17)若しくは t(9;22)核型、又は当該転座を示唆する遺伝子異常を伴う AML は対象から除外された旨を記載した上で、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景、維持療法前の治療等について、「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

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアザシチジンとして 1 日 1 回 200 mg を 14 日間連日経口投与した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下の旨が設定されていた。

＜用法・用量に関連する注意＞

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. 患者の状態に応じて、本薬の投与期間を 21 日間連日投与に延長することについて
3. 本剤と注射用アザシチジンは曝露量、用法及び用量が異なるため、互換使用を行わないこと
4. 本剤投与による悪心、嘔吐を軽減させるための制吐剤の予防投与について
5. 本剤投与により副作用が発現した場合の休薬・減量・中止の基準について

機構は、「7.R.2　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、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり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 1 日 1 回 200 mg を 14 日間連日経口投与した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。

本剤の休薬・減量・中止の基準

副作用[注)]	処置	
Grade 4 の好中球減少症 発熱性好中球減少症	初回発現時	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。
	連続 2 回のサイクルで発現した場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して投与を再開する。減量後も持続する場合、さらに 1 段階減量する。2 段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。
Grade 4 の血小板減少症又は活動性出血を伴う Grade 3 の血小板減少症	初回発現時	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。
	連続 2 回のサイクルで発現した場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して投与を再開する。減量後も持続する場合、さらに 1 段階減量する。 2 段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。
Grade 3 以上の非血液毒性	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は同一用量で投与を再開する。 再発した場合、Grade1 以下に回復するまで休薬する。回復後は 1 段階減量して投与を再開する。減量後も持続する場合、さらに 1 段階減量する。 2 段階減量した用量で持続又は再発した場合、投与を中止する。	

注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準ずる

減量する場合の投与量

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

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

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。

AML-001 試験における本薬の用法・用量は、外国人 MDS、CMML 又は AML 患者を対象とした海外第 I 相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験）のパート 2 における下記の検討結果、及び服薬の利便性も考慮し、300 mg を QD で 14 日間連日経口投与と設定した。

- 本薬 200 mg BID 又は 300 mg QD の 14 又は 21 日間連日経口投与はいずれも忍容可能であったものの、200 mg BID 投与時では 300 mg QD 投与時と比較して減量が必要な症例が多かったこと [67)]
- 本薬を経口投与したときのサイクルあたりの累積曝露量の予測値について、300 mg QD 21 日間連日投与時では、パート 1 の 7 日間連日投与時の MTD とされた本薬 480 mg QD 7 日間連日投与時と比較して高かったものの、300 mg QD 14 日間連日投与時では本薬 480 mg QD 7 日間連日投与時と同程度であったこと

また、CA055005 試験における本薬の用法・用量は、下記の検討結果等を踏まえ、200 mg を QD で 14 日間連日経口投与と設定した。

- MDS 患者を対象とした国内第 I 相試験（AZA-MDS-005 試験）では、300 mg QD 21 日間連日投与において、DLT 評価期間（第 1 サイクル（28 日間））中に 4/4 例で DLT[68)] が認められ、いずれの症例も重篤な好中球減少症又はそれに伴う感染症によって投与中止となったこと等から、試験が中止された。また、AZA-MDS-005 試験、AZA PH US 2007 CL 005 試験及び AZA-MDS-004 試験の結果[69)]、日本人に本薬 300 mg を投与したときの曝露量は、外国人に当該用量を投与したときと比較して高いことが示唆された。
- 再発又は難治性の AITL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ORACLE 試験）の安全性確認導入期において、日本人患者における本薬 100 又は 200 mg を QD 14 日間連日投与の忍容性を評価した結果、DLT は認められず、いずれの用量も忍容可能であった（7.1.2.1 参照）。また、ORACLE 試験及び MDS、CMML 及び AML 患者を対象とした海外第 I 相試験（AZA-MDS-004 試験）の結果から、

67) 200 mg BID 14 日間連日投与、200 mg BID 21 日間連日投与、300 mg QD 14 日間連日投与及び 300 mg QD 21 日間連日投与における①減量に至った有害事象及び②休薬に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①33.3%（2/6 例）、83.3%（5/6 例）、5.6%（2/36 例）及び 18.4%（7/38 例）、②50.0%（3/6 例）、83.3%（5/6 例）、47.2%（17/36 例）及び 57.9%（22/38 例）であった

68) 好中球減少症（Grade 4）・歯肉感染（Grade 4）1 例、敗血症（Grade 4）、肺感染（Grade 3）・脾臓膿瘍（Grade 3）・リンパ節感染（Grade 3）1 例、肺炎（Grade 3）・好中球減少症（Grade 4）1 例、肺炎（Grade 5）・敗血症（Grade 5）1 例

69) AZA-MDS-005 試験において、日本人に本薬 300 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）はそれぞれ 407.1 ng/mL 及び 811.9 ng· h/mL であった。一方で、①AZA PH US 2007 CL 005 試験主要期パート 2 並びに②AZA-MDS-004 試験の PK 期パート I 及びⅡにおいて、外国人に本薬 300 mg を単回で単独投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）はそれぞれ①101.1 ng/mL 及び 157.4 ng· h/mL 並びに②135.5～180.9 ng/mL 及び 228.2～338.1 ng· h/mL であった。

日本人に本薬 200 mg を投与したときの曝露量は外国人に本薬 300 mg を投与したときの曝露量と同程度であることが示唆された[70)]。

以上を踏まえ、AML-001 試験及び CA055005 試験を実施した結果、AML-001 試験と CA055005 試験の結果から、本薬の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、AML-001 試験及び CA055005 試験の安全性に明確な差異が認められなかったこと（7.R.3 参照）から、日本人の AML 患者における本薬 200 mg QD 14 日間連日投与による維持療法の臨床的有用性は認められたと判断し、CA055005 試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、本剤は、本薬の注射剤と曝露量、用法及び用量が異なるため、互換使用を行わない旨を用法・用量に関連する注意で注意喚起する。

さらに、現時点において、維持療法として本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に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設定する。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の注射剤と互換使用を行わない旨は用法・用量に関連する注意の項ではなく、重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.5.2　本薬の休薬基準等について

申請者は、副作用発現時の本薬の休薬基準等について、以下のように説明している。

CA055005 試験[71)]では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が規定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項において、CA055005 試験の規定に表 68 に示す変更を加えた本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定した。

表 68　本薬の休薬・減量・中止基準に関する CA055005 試験における規定からの変更点

発熱性好中球減少症	CA055005 試験では、発熱性好中球減少症が発現した場合も治験担当医師の判断で当該事象発現後も休薬することなく継続することが可能とされたが、添付文書ではより保守的に当該事象が発現した場合には Grade 2 以下に回復するまで休薬することとした。また、発熱性好中球減少症の休薬後の再開基準について、CA055005 試験では、発熱性好中球減少症が 4 日以上継続した場合には、発熱が回復し、好中球数が改善又は安定するまで休薬し、発熱回復後 3 日以上経過してから再開する規定としたが、添付文書では、Grade 2 以下に回復後に再開可能な規定とした。添付文書では具体的な日数の規定はないものの、再開の規定に明確な差異はないと考える。
好中球減少症	CA055005 試験では、Grade 4 の好中球減少症が発現した場合、休薬・減量・中止基準は設定されていなかったものの、添付文書ではより保守的に発熱性好中球減少症と同一の基準を設定することとした。
血小板減少	CA055005 試験では、血小板減少症に係る休薬・減量・中止基準は設定されていなかったが、添付文書では、より保守的に活動性出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症及び Grade 4 の血小板減少症が発現した場合、Grade 2 以下に回復するまで休薬する規定とした。また、CA055005 試験では、事象によらず、毒性が発現した場合は 1 段階減量[*1]、減量による効果が認められず毒性が持続する場合は 2 段階減量[*2]を可能としていたことから、添付文書において、連続 2 回のサイクルで発現した場合は、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、再開時には 1 段階減量[*1]する規定、再開後もさらに持続する場合には 2 段階減量[*2]する規定とした。なお、当該減量規定は CA055005 試験の好中球減少症発現時の減量規定と同一である。
腎機能障害	CA055005 試験では、原因が明らかではないと判断された BUN 及び/又は血清クレアチニン増加（20%超）が発現した場合は、次のサイクルの開始をベースライン値に回復するまで休薬し、再開時には 1 段階減量[*1]す

70)　ORACLE 試験において、日本人に本薬 200 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）は 305.0 ng/mL 及び 385.1 ng· h/mL であった。

71)　AML-001 試験では、減量時の用量の差異（AML-001 試験：200 mg、CA055005 試験：150 mg）を除き、同一休薬・減量・中止基準が設定された。

	る規定、再開後も上記の事象が持続又は再発する場合には、2 段階減量*2 すると設定していた。しかしながら、腎機能障害については「Grade 3 以上の非血液毒性」として休薬・減量・中止基準を設定しており、本薬は造血器悪性腫瘍の診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も考慮すると、適切に管理可能と考え、添付文書においては上記の BUN 及び血清クレアチニンに係る規定は設定しなかった。なお、臨床試験における腎機能障害の発現は限定的であり（7.R.3.6 参照）、臨床試験において当該用量調節基準に従って休薬した患者*3 は、CA055005 試験では認められず、AML-001 試験では Grade 3 の急性腎障害が発現した 1 例で認められたものの、当該症例は 2 日間の休薬後に再開され、以降は当該用量調節基準で休薬することはなかった。
悪心又は嘔吐	CA055005 試験では、Grade 3 以上の悪心又は嘔吐が発現した場合の休薬・減量・中止基準を設定していたが、添付文書では、悪心又は嘔吐によらず、Grade 3 以上の非血液毒性としての場合の休薬・減量・中止基準を設定した。
非血液毒性	CA055005 試験では、Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合に、Grade 2 以下に回復するまで休薬する規定であったが、添付文書ではより保守的に Grade 1 以下に回復するまで休薬とした。

*1：150 mg を QD で 14 日間連日投与後、14 日間休薬、*2：150 mg を QD で 7 日間連日投与後、21 日間休薬、*3：BUN 及び/又は血清クレアチニン増加（20%超）が発現した患者のうち、腎機能障害に関連する有害事象の発現により休薬した患者

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3　投与期間の延長について

AML-001 試験及び CA055005 試験では、治験薬投与期間中に末梢血又は骨髄中の芽球割合が 5%以上 15%以下となった場合には、治験薬の投与期間を 14 日間連日投与（14 日間休薬）から 21 日間連日投与（7 日間休薬）に変更することが可能とされ、また、末梢血又は骨髄中の芽球が 15%を超える場合には、治験薬の投与を中止する旨が規定されていた。

申請者は、当該設定について、以下のように説明している。

AML-001 試験における上記の芽球割合に関する規定の設定根拠について、芽球割合の下限値（5%）は、IWG 基準（J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9）における再発の閾値を根拠とした一方、芽球割合の上限（15%）については、AML-001 試験計画当時の設定根拠は記録がなく不明である。しかしながら、初回の強力な寛解導入療法後に骨髄芽球割合が 5～15%であったものの、その後の再寛解導入療法後に CR を達成した患者と、初回の強力な寛解導入療法後に CR を達成した患者との間で再発率が同程度であった旨の報告（Br J Haematol 1999; 107: 69-79 及び Haematologica 2016; 101: 1351-8）があることを踏まえると、臨床試験で設定した芽球割合に関する規定は適切であったと考える。また、CA055005 試験では、AML-001 試験との比較可能性を担保するために、AML-001 試験と同じ設定とした。

さらに、AML-001 試験及び CA055005 試験において、14 日間連日投与から 21 日間連日投与へ変更した患者の情報は以下のとおりであった。

（ｉ）21 日間連日投与の有効性について

AML-001 試験（本薬 300 mg 投与）において、14 日間連日投与から 21 日間連日投与へ変更した患者（本薬群 46 例、プラセボ群 40 例）の有効性について、OS のハザード比［95%CI］は 0.65［0.40, 1.03］（中央値（カ月）：本薬群 22.1、プラセボ群 14.6）であった。

（ⅱ）21 日間連日投与の安全性について

AML-001 試験（本薬 300 mg 投与）の本薬群において、14 日間連日投与から 21 日間連日投与へ変更した患者における投与期間（本薬 300 mg 21 日間連日投与時又は 14 日間連日投与時）別の有害事象の発現割合は以下の表 69 のとおりであった。

表 69　投与期間別の有害事象*（AML-001 試験、本薬群）

SOC PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬 300 mg14 日間連日投与時 46 例		本薬 300 mg21 日間連日投与時 46 例	
	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
有害事象	45（97.8）	29（63.0）	45（97.8）	41（89.1）
血液およびリンパ系障害	19（41.3）	15（32.6）	15（37.5）	25（54.3）
好中球減少症	13（28.3）	11（23.9）	17（37.0）	16（34.8）
血小板減少症	5（10.9）	3（6.5）	12（26.1）	7（15.2）
貧血	4（8.7）	3（6.5）	11（23.9）	8（17.4）
発熱性好中球減少症	2（4.3）	2（4.3）	11（23.9）	11（23.9）
感染症および寄生虫症	21（45.7）	4（8.7）	22（47.8）	12（26.1）
上気道感染	7（15.2）	0	4（8.7）	1（2.2）
胃腸障害	37（80.4）	0	26（56.5）	6（13.0）
嘔吐	26（56.5）	0	9（19.6）	0
悪心	20（43.5）	0	7（15.2）	3（6.5）
下痢	18（39.1）	0	9（19.6）	0
便秘	16（34.8）	0	8（17.4）	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	19（41.3）	15（32.6）	27（58.7）	26（56.5）
再発急性骨髄性白血病	18（39.1）	15（32.6）	26（56.5）	24（52.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	17（37.0）	1（2.2）	20（43.5）	7（15.2）
疲労	9（19.6）	0	7（15.2）	3（6.5）
無力症	5（10.9）	0	5（10.9）	0
末梢性浮腫	1（2.2）	0	5（10.9）	0
発熱	1（2.2）	1（2.2）	6（13.0）	2（4.3）
神経系障害	12（26.1）	1（2.2）	8（17.4）	0
浮動性めまい	5（10.9）	0	1（2.2）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12（26.1）	0	8（17.4）	2（4.3）
咳嗽	6（13.0）	0	2（4.3）	0

*：いずれかの投与期間で全 Grade の有害事象が 10%以上に認められた有害事象を記載した

CA055005 試験では、本薬 200 mg の投与中に 14 日間連日投与から 21 日間連日投与へ変更した患者はいなかった。150 mg に減量した患者の 1 例 [72)] において、14 日間連日投与から 21 日間連日投与への変更が行われたものの、投与延期後に PD が認められ、本薬の投与を中止した。

日本人患者において本薬 200 mg 21 日間連日投与の投与経験はないものの、下記の点を踏まえると、外国人に対する 300 mg と同様に、日本人においても 14 日間連日投与から 21 日間連日投与へ変更した際の臨床的有用性は期待できると考える。

- AML-001 試験では、本薬 300 mg 投与 14 日間連日投与から 21 日間連日投与に変更した患者においても、一定の有効性が示唆されたこと
- AML-001 試験において、本薬 300 mg を 14 日間連日投与した患者と比較して、21 日間連日投与した患者では、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び感染症等の発現割合の増加が認められたものの、以下の点から、安全性上の懸念はないと考えること
  - ➢ いずれの事象も本薬の安全性プロファイルから想定可能なものであったこと

72) 当該患者は有害事象（好中球減少症）の発現により第 6 サイクルで 150 mg に減量した。第 6 及び 9 サイクルでの治療効果は CRi であったが、第 10 サイクル中の規定外来院で再発が認められたため、第 11 サイクルで 14 日間連日投与から 21 日間連日投与に変更された。その後第 11 サイクルの休薬期間中に PD により投与延期となり、その後、治験薬投与を中止した。

- AML-001 試験において本薬 300 mg を 21 日間投与時に認められた発熱性好中球減少症及び感染症に伴い投与中止に至った患者はいなかったことから、いずれの事象も減量・休薬又は対症療法により管理可能であったと考えたこと

- AML-001 試験と CA055005 試験では用量が異なるものの、AML-001 試験と CA055005 試験の結果から、日本人に対する本薬の 200 mg 投与の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、AML-001 試験（外国人に対する本薬 300 mg 投与）と CA055005 試験（日本人に対する本薬 200 mg 投与）との間で、本薬の安全性に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）

以上より、添付文書の臨床成績の項に、001 試験及び 005 試験における規定（①末梢血又は骨髄中の芽球が 5%以上 15%以下となった場合に 21 日間に投与延長できる旨及び②15%を超える場合には、本剤の投与を中止する旨）を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記のように注意喚起することが適切と判断した。

- 患者の状態に応じて、21 日間連日投与後に 7 日間休薬を 1 サイクルとして、投与期間の延長を考慮することができる。ただし、本剤の投与期間を変更し、投与を継続した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知し、患者の状態を考慮の上、本剤の投与継続の可否を慎重に検討すること。なお、各サイクルで 21 日間を超えて投与しないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を踏まえると、日本人患者に対して本薬 200 mg で 21 日間連日投与した際の有効性及び忍容性は不明であることから、投与期間の 21 日間連日投与を考慮する旨を設定することは適切ではなく、用法・用量に関連する注意の項において、投与期間の延長に関する規定は削除することが適切と判断した。

- 本薬を 14 日間連日投与から 21 日間連日投与に延長することによる有効性を説明可能な結果が示されていないこと
- 日本人患者に対して本薬 200 mg で 21 日間連日投与したデータはないこと
- AZA-MDS-005 試験において本薬 300 mg 投与 21 日間において全例に好中球減少症又は感染症に関する DLT が発現しており（7.R.5.1 参照）、日本人において本薬 200 mg 14 日間投与時よりも曝露量が増加した場合の忍容性に懸念があると考えること
- AML-001 試験において、本薬 300 mg 21 日連日投与時に本薬 300 mg 14 日連日投与と比較して好中球減少症、発熱性好中球減少症及び感染症等の発現割合が高い傾向にあったこと

7.R.6　RMP（案）について

本剤は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の RMP（案）について、表 70 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 70　RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 骨髄抑制 • 感染症 • 出血 • ILD • 心臓障害 • ショック、アナフィラキシー • 肝機能障害 • 腎機能障害 • 低血圧	• 二次性悪性腫瘍	• なし
有効性に関する検討事項		
• なし		

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の臨床試験成績及び海外の製造販売後の安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後においてさらに検討が必要と考える懸念事項は認められていないと考えることから、現時点では、allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対して、本薬における本薬の維持療法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本申請の承認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及び市販直後調査において安全性情報を収集する旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、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性は低いと判断した。

- 本薬の経口投与時に特に注意を要する有害事象（骨髄抑制、感染症、肝機能障害、心臓障害、腎機能障害、出血、ILD、ショック・アナフィラキシー、低血圧及び二次性悪性腫瘍）（7.R.3 参照）はいずれも、本薬の注射剤で既知のリスクであり（「ビダーザ注射用 100 mg　添付文書」等参照）、既承認の本薬の注射剤と比較して新たな安全性上の懸念は認められていないこと
- 既承認の本薬の注射剤については製造販売後の一定の使用実績があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること（「令和 4 年 2 月 25 日付　ビダーザ注射用 100 mg　再審査報告書」参照）

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3　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」及び「7.2　参考資料」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。

7.3.1　国内第Ⅱ相試験（CA055005 試験）

有害事象は本薬群で 12/12 例（100%）、プラセボ群で 7/7 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、本薬群で 12/12 例（100%）、プラセボ群で 3/7 例（42.9%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は、表 71 のとおりであった。

表 71　いずれかの群で 15%以上に認められた有害事象（CA055005 試験）

SOC PT （MedDRA ver.27.1）	例数（%）			
	本薬群 12 例		プラセボ群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12（100）	9（75.0）	7（100）	4（57.1）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	6（50.0）	6（50.0）	1（14.3）	1（14.3）
貧血	3（25.0）	1（8.3）	0	0
白血球減少症	2（16.7）	2（16.7）	0	0
発熱性好中球減少症	1（8.3）	1（8.3）	3（42.9）	3（42.9）
血小板減少症	1（8.3）	1（8.3）	2（28.6）	2（28.6）
耳および迷路障害				
回転性めまい	2（16.7）	0	0	0
胃腸障害				
下痢	7（58.3）	0	1（14.3）	0
嘔吐	7（58.3）	1（8.3）	1（14.3）	0
悪心	6（50.0）	0	1（14.3）	0
齲歯	2（16.7）	1（8.3）	0	0
便秘	1（8.3）	0	2（28.6）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	1（8.3）	0	2（28.6）	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	2（16.7）	1（8.3）	0	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	4（33.3）	1（8.3）	1（14.3）	0
上咽頭炎	3（25.0）	0	1（14.3）	0
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	2（16.7）	0	2（28.6）	0
臨床検査				
血小板数減少	2（16.7）	2（16.7）	2（28.6）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	3（25.0）	0	0	0
低カリウム血症	2（16.7）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3（25.0）	0	1（14.3）	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
急性骨髄性白血病	1（8.3）	0	2（28.6）	1（14.3）
神経系障害				
頭痛	2（16.7）	0	0	0
精神障害				
不眠症	2（16.7）	0	1（14.3）	0

重篤な有害事象は本薬群で 4/12 例（33.3%）、プラセボ群で 2/7 例（28.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で痔瘻、COVID-19、発熱性好中球減少症、肺炎及び回転性めまい各 1 例（8.3%）、プラセボ群で肺炎、再発急性骨髄性白血病及び腎盂腎炎各 1 例（14.3%）であり、うち、本薬群の発熱性好中球減少症、肺炎及び回転性めまい各 1 例（8.3%）、プラセボ群の腎盂腎炎 1 例（14.3%）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で 1/12 例（8.3%）、プラセボ群で 2/7 例（28.6%）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、本薬群で急性骨髄性白血病 1 例（8.3%）、プラセボ群で急性骨髄性白血病及び再発急性骨髄性白血病各 1 例（14.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（ORACLE 試験）

7.3.2.1 安全性確認導入期

有害事象は本薬 100 mg 投与群で 3/3 例（100%）、本薬 200 mg 投与群で 3/3 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 100 mg 投与群で 2/3 例（66.7%）、本薬 200 mg 投与群で 3/3 例（100%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、本薬 200 mg 投与群で好中球減少症及びリンパ球減少症各 2 例（66.7%）並びに嘔吐及び下痢各 3 例（100%）であった（本薬 100 mg 投与群は該当なし）。重篤な有害事象は、本薬 200 mg 投与群で 1/3 例（33.3%）に認められた（本薬 100 mg 投与群は該当なし）。認められた重篤な有害事象は、本薬 200 mg 投与群で急性冠動脈症候群 1 例（33.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.2 ランダム化パート

有害事象は①本薬群 41/42 例（97.6%）、②ロミデプシン投与集団 4/4 例（100%）、③ベンダムスチン投与集団 16/16 例（100%）、④ゲムシタビン投与集団 23/23 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①37/42 例（88.1%）、②4/4 例（100%）、③16/16 例（100%）、④21/23 例（91.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は、表 72 のとおりであった。

表 72 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象（ORACLE 試験）

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）							
	本薬群 42 例		ロミデプシン 投与集団 4 例		ベンダムスチン 投与集団 16 例		ゲムシタビン 投与集団 23 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	41（97.6）	32（76.2）	4（100）	4（100）	16（100）	16（100）	23（100）	22（95.7）
血液およびリンパ系障害								
リンパ球減少症	20（47.6）	19（45.2）	3（75.0）	3（75.0）	14（87.5）	14（87.5）	18（78.3）	18（78.3）
好中球減少症	18（42.9）	18（42.9）	3（75.0）	3（75.0）	9（56.3）	8（50.0）	13（56.5）	12（52.2）
貧血	13（31.0）	11（26.2）	1（25.0）	1（25.0）	2（12.5）	2（12.5）	10（43.5）	6（26.1）
血小板減少症	10（23.8）	7（16.7）	4（100）	4（100）	7（43.8）	5（31.3）	10（43.5）	8（34.8）
発熱性好中球減少症	0	0	2（50.0）	2（50.0）	3（18.8）	3（18.8）	0	0
胃腸障害								
悪心	22（52.4）	2（4.8）	2（50.0）	0	5（31.3）	0	6（26.1）	0
嘔吐	18（42.9）	2（4.8）	1（25.0）	0	2（12.5）	0	1（4.3）	0
便秘	12（28.6）	0	1（25.0）	0	2（12.5）	0	2（8.7）	0
下痢	11（26.2）	3（7.1）	1（25.0）	0	1（6.3）	0	5（21.7）	0
口内炎	1（2.4）	0	2（50.0）	1（25.0）	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	5（11.9）	0	1（25.0）	0	2（12.5）	1（6.3）	6（26.1）	0
倦怠感	2（4.8）	0	1（25.0）	0	0	0	1（4.3）	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）							
	本薬群 42 例		ロミデプシン 投与集団 4 例		ベンダムスチン 投与集団 16 例		ゲムシタビン 投与集団 23 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
注射部位反応	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	2（4.8）	2（4.8）	1（25.0）	1（25.0）	1（6.3）	1（6.3）	0	0
口腔ヘルペス	1（2.4）	0	1（25.0）	1（25.0）	0	0	0	0
歯周炎	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	1（2.4）	1（2.4）	1（25.0）	0	1（6.3）	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	3（7.1）	1（2.4）	1（25.0）	0	0	0	0	0
低リン血症	3（7.1）	3（7.1）	1（25.0）	1（25.0）	0	0	0	0
低カリウム血症	2（4.8）	2（4.8）	1（25.0）	0	2（12.5）	1（6.3）	1（4.3）	0
低マグネシウム血症	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節炎	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
膀胱癌	0	0	1（25.0）	1（25.0）	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	1（25.0）	1（25.0）	0	0	0	0
神経系障害								
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1（25.0）	0	1（6.3）	0	0	0
腎および尿路障害								
頻尿	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
尿道痛	0	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
蕁麻疹	1（2.4）	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
外科および内科処置								
白内障手術	0	0	1（25.0）	1（25.0）	0	0	0	0
血管障害								
高血圧	0	0	1（25.0）	0	0	0	1（4.3）	0
静脈炎	0	0	1（25.0）	0	0	0	2（8.7）	0

重篤な有害事象は①11/42 例（26.2%）、②2/4 例（50.0%）、③8/16 例（50.0%）、④9/23 例（39.1%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①エプスタイン・バーウイルス感染再燃 2 例（4.8%）、③発熱性好中球減少症 3 例（18.8%）、④心不全、蜂巣炎及び感染各 2 例（8.7%）であり、うち、①のエプスタイン・バーウイルス感染再燃 1 例（2.4%）、③の発熱性好中球減少症 3 例（18.8%）、④の心不全 1 例（4.3%）、蜂巣炎及び感染各 2 例（8.7%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった（②は該当なし）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①3/42 例（7.1%）、③4/16 例（25.0%）、④5/23 例（21.7%）に認められた（②は該当なし）。各群で 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、③で好中球減少症及び血小板減少症各 2 例（12.5%）、④で蜂巣炎 2 例（8.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（①及び②は該当なし）。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験（AML-001 試験）

有害事象は本薬群で 235/236 例（99.6%）、プラセボ群で 233/233 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、本薬群で 213/236 例（90.3%）、プラセボ群で 121/233 例（51.9%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 73 のとおりであった。

表 73　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（AML-001 試験）

SOC PT （MedDRA ver.27.0）	例数（%）			
	本薬群 236 例		プラセボ群 233 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	235（99.6）	207（87.7）	233（100）	201（86.3）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	106（44.9）	97（41.1）	61（26.2）	55（23.6）
血小板減少症	81（34.3）	56（23.7）	63（27.0）	50（21.5）
貧血	51（21.6）	34（14.4）	42（18.0）	30（12.9）
発熱性好中球減少症	28（11.9）	27（11.4）	18（7.7）	18（7.7）
白血球減少症	27（11.4）	19（8.1）	19（8.2）	14（6.0）
胃腸障害				
悪心	153（64.8）	6（2.5）	55（23.6）	1（0.4）
嘔吐	142（60.2）	7（3.0）	23（9.9）	0
下痢	120（50.8）	12（5.1）	50（21.5）	3（1.3）
便秘	92（39.0）	3（1.3）	56（24.0）	0
腹痛	32（13.6）	2（0.8）	16（6.9）	1（0.4）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	71（30.1）	7（3.0）	45（19.3）	2（0.9）
無力症	44（18.6）	2（0.8）	13（5.6）	1（0.4）
発熱	38（16.1）	4（1.7）	44（18.9）	1（0.4）
末梢性浮腫	22（9.3）	0	24（10.3）	1（0.4）
感染症および寄生虫症				
上気道感染	32（13.6）	1（0.4）	32（13.7）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	31（13.1）	2（0.8）	15（6.4）	2（0.9）
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	45（19.1）	2（0.8）	32（13.7）	1（0.4）
背部痛	28（11.9）	3（1.3）	24（10.3）	2（0.9）
四肢痛	28（11.9）	1（0.4）	12（5.2）	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
再発急性骨髄性白血病	142（60.2）	121（51.3）	175（75.1）	151（64.8）
神経系障害				
浮動性めまい	25（10.6）	0	21（9.0）	0
頭痛	25（10.6）	0	26（11.2）	1（0.4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	30（12.7）	0	39（16.7）	0

重篤な有害事象は本薬群で 110/236 例（46.6%）、プラセボ群で 109/233 例（46.8%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で再発急性骨髄性白血病 37 例（15.7%）、発熱性好中球減少症 16 例（6.8%）、肺炎 13 例（5.5%）、発熱 6 例（2.5%）及び敗血症 5 例（2.1%）、プラセボ群で再発急性骨髄性白血病 58 例（24.9%）、発熱性好中球減少症 9 例（3.9%）、肺炎 7 例（3.0%）、急性骨髄性白血病 5 例（2.1%）であり、うち、本薬群の発熱性好中球減少症 5 例（2.1%）、肺炎 7 例（3.0%）及び敗血症 2 例（0.8%）、プラセボ群の発熱性好中球減少症 2 例（0.9%）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で 155/236 例（65.7%）、プラセボ群で 170/233 例（73.0%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で再発急性骨髄性白血病 118 例（50.0%）、急性骨髄性白血病及び悪心各 5 例（2.1%）、プラセボ群で再発急性骨髄性白血病 154 例（66.1%）であり、うち、本薬群の再発急性骨髄性白血病 1 例（0.4%）及び悪心 5 例（2.1%）、プラセボ群の再発急性骨髄性白血病 2 例（0.9%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国内第Ⅰ相試験（CC-486-MDS-001 試験）

有害事象は 2/2 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、2/2 例（100%）に認められた。全例に認められた有害事象は、発疹 2 例（100%）であった。重篤な有害事象は、1 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、感染 1 例（50.0%）であり、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 1 例（50.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 国内第Ⅰ相試験（AZA-MDS-005 試験）

有害事象は 5/5 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、5/5 例（100%）に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、白血球減少症及び好中球減少症各 4 例（80.0%）、リンパ球減少症、血小板減少症、下痢及び嘔吐各 3 例（60.0%）であった。重篤な有害事象は、5 例（100%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び敗血症各 2 例（40.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（80.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、急性冠動脈症候群、肺感染、リンパ節感染、食道静脈瘤出血、肺炎、敗血症及び脾臓膿瘍各 1 例（20.0%）であり、うち、肺感染、リンパ節感染、肺炎、敗血症及び脾臓膿瘍各 1 例（20.0%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅰ相試験（CC-486-CAGEN-001 試験）

有害事象は①PK 期ステージⅠで 21/30 例（70.0%）、②PK 期ステージⅡで 43/57 例（75.4%）、③継続投与期で 73/74 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①7/30 例（23.3%）、②22/57 例（38.6%）、③52/74 例（70.3%）に認められた。各投与期で発現割合が 20%以上の有害事象は、②で悪心 16 例（28.1%）及び下痢 14 例（24.6%）、③で便秘及び悪心各 20 例（27.0%）、疲労 18 例（24.3%）並びに下痢 15 例（20.3%）であった（①は該当なし）。重篤な有害事象は、②で 3 例（5.3%）、③で 17 例（23.0%）に認められた（①は該当なし）。各投与期で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③で呼吸困難、胸水、肺炎、呼吸不全及び敗血症各 2 例（2.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（②は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は③で 1 例（1.4%）に認められた（①及び②は該当なし）。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 1 例（1.4%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅰ相試験（AZA PH US 2008 CL008 試験）

有害事象は①パート 1 の第 1 サイクルで 16/17 例（94.1%）、②パート 1 の第 2 サイクル以降で 15/15 例（100%）、③パート 2 で 14/14 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は

①で 13/17 例（76.5%）、②で 15/15 例（100%）、③で 14/14 例（100%）に認められた。いずれかのパート・サイクルで発現割合が 30%以上の有害事象は、表 74 のとおりであった。

表 74　いずれかのパート・サイクルで 30%以上に認められた有害事象（AZA PH US 2008 CL008 試験）

SOC PT （MedDRA ver.15.0）	例数（%）					
	パート 1 第 1 サイクル 17 例		パート 1 第 2 サイクル以降 15 例		パート 2 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16（94.1）	6（35.3）	15（100）	12（80.0）	14（100）	12（85.7）
血液およびリンパ系障害						
貧血	5（29.4）	2（11.8）	5（33.3）	3（20.0）	7（50.0）	6（42.9）
好中球減少症	1（5.9）	1（5.9）	5（33.3）	5（33.3）	5（35.7）	3（21.4）
血小板減少症	1（5.9）	1（5.9）	2（13.3）	1（6.7）	6（42.9）	6（42.9）
胃腸障害						
悪心	9（52.9）	0	8（53.3）	0	11（78.6）	1（7.1）
便秘	8（47.1）	0	5（33.3）	0	5（35.7）	0
下痢	5（29.4）	0	9（60.0）	0	12（85.7）	3（21.4）
嘔吐	4（23.5）	0	5（33.3）	0	6（42.9）	1（7.1）
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	4（23.5）	1（5.9）	6（40.0）	1（6.7）	9（64.3）	0
悪寒	0	0	1（6.7）	0	6（42.9）	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	2（11.8）	0	6（40.0）	1（6.7）	5（35.7）	0
神経系障害						
浮動性めまい	0	0	4（26.7）	0	5（35.7）	0

重篤な有害事象は、①で 1 例（5.9%）、②で 8 例（53.3%）、③で 7 例（50.0%）に認められた。各パート・サイクルで発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は、②で AML 及び肺炎各 3 例（20.0%）、③で胃腸出血及び心膜炎各 2 例（14.3%）であり、うち、②の肺炎 2 例（13.3%）は本薬との因果関係は否定されなかった（①は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1 例（5.9%）、②で 5 例（33.3%）、③で 2 例（14.3%）に認められた。各パート・サイクルで発現割合が 10%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、②で AML3 例（20.0%）であり、本薬との因果関係は否定された（①及び③は該当なし）。

7.3.8　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CC-486-AML-002 試験）

有害事象は①コホート 1 で 3/3 例（100%）、②コホート 2 で 4/4 例（100%）、③コホート 3A で 4/4 例（100%）、④コホート 3 で 19/19 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は①で 3/3 例（100%）、②で 3/4 例（75.0%）、③で 4/4 例（100%）、④で 17/19 例（89.5%）に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 30%以上の有害事象は、表 75 のとおりであった。

表 75　いずれかのコホートで 30%以上に認められた有害事象（CC-486-AML-002 試験）

SOC PT （MedDRA ver.18.0）	例数（%）							
	コホート 1 3 例		コホート 2 4 例		コホート 3A 4 例		コホート 3 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	3（100）	2（66.7）	4（100）	3（75.0）	4（100）	3（75.0）	19（100）	14（73.7）
血液およびリンパ系障害								
貧血	1（33.3）	0	3（75.0）	0	3（75.0）	1（25.0）	8（42.1）	3（15.8）
好中球減少症	1（33.3）	0	1（25.0）	0	1（25.0）	1（25.0）	4（21.1）	4（21.1）
血小板減少症	1（33.3）	1（33.3）	1（25.0）	0	2（50.0）	0	6（31.6）	2（10.5）

SOC PT （MedDRA ver.18.0）	例数（%）							
	コホート 1 3 例		コホート 2 4 例		コホート 3A 4 例		コホート 3 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
白血球減少症	0	0	0	0	3（75.0）	0	4（21.1）	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	3（75.0）	3（75.0）	4（21.1）	3（15.8）
心臓障害								
洞性頻脈	1（33.3）	0	1（25.0）	0	0	0	0	0
眼障害								
眼乾燥	1（33.3）	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
胃腸障害								
腹痛	2（66.7）	0	2（50.0）	0	0	0	4（21.1）	2（10.5）
下痢	2（66.7）	1（33.3）	1（25.0）	0	2（50.0）	2（50.0）	12（63.2）	3（15.8）
悪心	2（66.7）	1（33.3）	2（50.0）	0	4（100）	0	14（73.7）	3（15.8）
嘔吐	2（66.7）	1（33.3）	1（25.0）	1（25.0）	2（50.0）	1（25.0）	9（47.4）	2（10.5）
便秘	1（33.3）	0	0	0	0	0	3（15.8）	0
口内乾燥	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	2（66.7）	0	2（50.0）	0	2（50.0）	0	7（36.8）	0
末梢性浮腫	1（33.3）	0	1（25.0）	0	1（25.0）	0	1（5.3）	0
発熱	1（33.3）	0	2（50.0）	0	0	0	0	0
免疫系障害								
慢性皮膚移植片対宿主病	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚移植片対宿主病	1（33.3）	0	0	0	0	0	1（5.3）	0
感染症および寄生虫症								
口腔ヘルペス	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査								
体重減少	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
血中 ALP 増加	0	0	0	0	2（50.0）	0	2（10.5）	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	3（75.0）	1（25.0）	4（21.1）	0
GGT 増加	0	0	0	0	3（75.0）	0	2（10.5）	1（5.3）
代謝および栄養障害								
食欲減退	2（66.7）	0	2（50.0）	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1（33.3）	0	2（50.0）	0	1（25.0）	1（25.0）	1（5.3）	0
高尿酸血症	0	0	0	0	3（75.0）	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	2（50.0）	0	1（5.3）	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	3（75.0）	0	2（10.5）	0
高カリウム血症	0	0	0	0	2（50.0）	0	1（5.3）	0
神経系障害								
味覚異常	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	2（50.0）	0	0	0	2（10.5）	1（5.3）
腎および尿路障害								
腎不全	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
鼻閉	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡様皮膚炎	1（33.3）	0	2（50.0）	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1（33.3）	0	0	0	1（25.0）	0	1（5.3）	0

SOC PT （MedDRA ver.18.0）	例数（%）							
	コホート 1 3 例		コホート 2 4 例		コホート 3A 4 例		コホート 3 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
そう痒症	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
血管障害								
低血圧	1（33.3）	0	1（25.0）	0	1（25.0）	1（25.0）	0	0

重篤な有害事象は、①で 1 例（33.3%）、②で 3 例（75.0%）、③で 2 例（50.0%）、④で 6 例（31.6%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②で発熱 2 例（50.0%）、④で下痢 2 例（10.5%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（①及び③は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は、③で 2 例（50.0%）、④で 6 例（31.6%）に認められた（①及び②は該当なし）。各コホートで発現割合が 20%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、③で心房細動、血中クレアチニン増加、下痢及び低血圧各 1 例（25.0%）であり、うち、下痢 1 例（25.0%）は、本薬との因果関係が否定されなかった（④は該当なし）。

7.3.9 海外第Ⅰ相試験（AZA PH US 2007 PK 006 試験）

7.3.9.1 初回治療期のパート 1

有害事象は①コホート 1 で 4/5 例（80.0%）、②コホート 2 で 3/5 例（60.0%）、③コホート 3 で 6/6 例（100%）、④コホート 4 で 5/5 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は①で 2/5 例（40.0%）、②で 3/5 例（60.0%）、③で 4/6 例（66.7%）、④で 4/5 例（80.0%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、②で注射部位疼痛 2 例（40.0%）、③で嘔吐 4 例（66.7%）、悪心 3 例（50.0%）、疲労、注射部位反応及び食欲減退各 2 例（33.3%）、④で疲労 3 例（60.0%）、悪心 2 例（40.0%）であった（①は該当なし）。重篤な有害事象は、③で 4 例（66.7%）、④で 1 例（20.0%）に認められた（①及び②は該当なし）。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③で悪心及び嘔吐各 2 例（33.3%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（④は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9.2 初回治療期のパート 2（コホート 5）

有害事象は 6/6 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は 3/6 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、貧血、好中球減少症、疲労、注射部位疼痛及び脱水各 2 例（33.3%）であった。重篤な有害事象は、1 例（16.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9.3 継続投与期

有害事象は①腎機能正常患者 14/14 例（100%）、②重度腎機能障害患者 4/4 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は①で 8/14 例（57.1%）、②で 2/4 例（50.0%）に認められた。各患者で 2 例以上に認められた有害事象は、①で便秘 4 例（28.6%）、悪心及び疲労 3 例（21.4%）、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、食欲減退、関節痛、頭痛及び呼吸困難各 2 例（14.3%）、②で呼吸困難 3 例（75.0%）、好中球減少症、悪心、嘔吐及び疲労各 2 例

（50.0%）であった。重篤な有害事象は、①で 8 例（57.1%）、②で 3 例（75.0%）に認められた。各患者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②で呼吸困難 2 例（50.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（①は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4 例（28.6%）、②で 2 例（50.0%）に認められた。各患者で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.10　海外第Ⅰ相試験（AZA-MDS-004 試験）

有害事象は①PK 期パートⅠで 15/17 例（88.2%）、②PK 期パートⅡで 10/15 例（66.7%）、③維持投与期で 31/31 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は①で 13/17 例(76.5%)、②で 7/15 例（46.7%）、③で 28/31 例（90.3%）であった。各投与期で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で貧血及び下痢各 7 例(41.2%)、嘔吐 6 例(35.3%)、②で貧血 5 例(33.3%)、③で下痢 19 例(61.3%)、貧血、好中球減少症及び悪心各 14 例（45.2%）、嘔吐 13 例（41.9%）、疲労 12 例（38.7%）、血小板減少症、便秘及び食欲減退各 10 例（32.3%）であった。重篤な有害事象は、①で 2 例（11.8%）、②で 1 例（6.7%）、③で 20 例（64.5%）に認められた。各投与期で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③で肺炎 6 例（19.4%）、発熱性好中球減少症 4 例（12.9%）、AML3 例（9.7%）、うっ血性心不全 2 例（6.5%）であり、うち、発熱性好中球減少症 4 例（12.9%）、肺炎 3 例（9.7%）は本薬との因果関係は否定されなかった（①及び②は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は、③で 10 例（32.3%）に認められた（①及び②は該当なし）。各投与期で発現割合が 10%以上の本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.11　海外第Ⅰ相試験（AZA PH US 2007 CL 005 試験）

7.3.11.1　主要期

有害事象は①パート 1 で 40/41 例（97.6%）、②パート 2 の QD14 日間投与群で 36/36 例（100%）、③パート 2 の QD21 日間投与群で 38/38 例（100%）、④パート 2 の BID14 日間投与群で 6/6 例（100%）、⑤パート 2 の BID21 日間投与群で 6/6 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は①で 32/41 例（78.0%）、②で 33/36 例（91.7%）、③で 33/38 例（86.8%）、④で 6/6 例（100%）、⑤で 5/6 例（83.3%）に認められた。各パート・投与群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で下痢 27 例（65.9%）、悪心 22 例（53.7%）、便秘 19 例（46.3%）、嘔吐及び頭痛各 14 例（34.1%）、疲労 13 例（31.7%）、②で下痢 30 例（83.3%）、悪心 24 例（66.7%）、便秘 22 例（61.1%）、嘔吐 17 例（47.2%）、疲労 17 例（47.2%）、末梢性浮腫及び頭痛各 12 例（33.3%）、浮動性めまい 11 例（30.6%）、③で下痢 27 例（71.1%）、嘔吐 22 例（57.9%）、悪心及び便秘各 20 例（52.6%）、疲労 18 例（47.4%）、食欲減退 17 例（44.7%）、④で下痢 5 例（83.3%）、咳嗽 4 例（66.7%）、悪心、便秘、発熱、肺炎、食欲減退及び頭痛各 3 例（50.0%）、発熱性好中球減少症、嘔吐、腹痛、末梢性浮腫、筋肉痛、呼吸困難、口腔咽頭痛及び浮動性めまい各 2 例（33.3%）、⑤下痢及び悪心各 6 例（100%）、疲労 5 例（83.3%）、便秘、嘔吐、鼓腸及び食欲減退各 4 例（66.7%）、発熱性好中球減少症、消化不良、体重減少及び浮動性めまい各 3 例（50.0%）、上腹部痛、挫傷及び低カリウム血症各 2 例（33.3%）であった。重篤な有害事象は、①で 19 例（46.3%）、②で 19 例（52.8%）、③で 23 例（60.5%）、④で 5 例（83.3%）、⑤で 3 例（50.0%）に認められた。各パート・投与群で発現割合が 20%以上の重篤な有害事象は、③で発熱性好中球減少症 8 例（21.1%）、④で肺炎 3 例（50.0%）、発熱性好中球減少症 2 例（33.3%）、⑤で発熱性好中球減少症 3 例（50.0%）であり、うち、③の発熱性好中球減少症 3 例（7.9%）は本薬との因果関係は否定されなか

った（④及び⑤は該当なし）。本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 3 例（7.3%）、②で 6 例（16.7%）、③で 11 例（28.9%）、④で 1 例（16.7%）、⑤で 1 例（16.7%）に認められた。各パート・投与群で発現割合が 20%以上の本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.11.2　継続投与期

有害事象は 7/7 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は 4/7 例（57.1%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、下痢、悪心、及び疲労各 4 例（57.1%）、嘔吐、肺炎、背部痛及び咳嗽各 3 例（42.9%）であった。重篤な有害事象は、4 例（57.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例（28.6%）であり、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った有害事象は、2 例（28.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.12　海外第Ⅲ相試験（AZA-MDS-003 試験）

有害事象は①本薬群で 107/107 例（100%）、②プラセボ群で 108/109 例（99.1%）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①で 102/107 例（95.3%）、②で 54/109 例（49.5%）に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で悪心 81 例（75.7%）、下痢 73 例（68.2%）、嘔吐 67 例（62.6%）、好中球減少症 54 例（50.5%）、便秘 52 例（48.6%）、発熱 38 例（35.5%）、血小板減少症 33 例（30.8%）であった（②は該当なし）。重篤な有害事象は、①で 83 例（77.6%）、②で 69 例（63.3%）に認められた。各群で発現割合が 20%以上の重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症 29 例（27.1%）であり、うち、発熱性好中球減少症 20 例（18.7%）は治験薬との因果関係は否定されなかった（②は該当なし）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 34 例（31.8%）、②で 31 例（28.4%）に認められた。各群で発現割合が 10%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

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。

8.2　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。

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、本品目の急性骨髄性白血病における維持療法に対する有効性は期待でき、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。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、急性骨髄性白血病における維持療法における治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、有効性、用法・用量等については、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

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 8 年 7 月 14 日

申請品目

［販　売　名］　オヌレグ錠 150 mg、同錠 200 mg
［一　般　名］　アザシチジン
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 28 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　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、以下の結果等から、allo-HSCT の適応とならない、強力な寛解導入療法後に寛解を達成した初発の AML 患者の維持療法として、本薬 200 mg の有効性は期待できると判断した。

- AML-001 試験において主要評価項目とされた OS について、プラセボ群と本薬群との比較において統計学的な有意差が認められ、本薬群において延長していたこと
- AML-001 試験及び CA055005 試験において検討された本薬の用量はそれぞれ 300 mg QD 及び 200 mg QD と異なるものの、上記の AML-001 試験成績に加え、下記の点等を踏まえると、日本人 AML 患者に対しても、AML-001 試験で示された本薬の有効性が期待できると考えること
  - AML における診断及び治療体系に明確な国内外差はないと考えること
  - 日本人における 200 mg 投与時の曝露量は外国人における 300 mg 投与時の曝露量を下回る傾向は認められていないと考えること
  - CA055005 試験では、統計学的な仮説検定が実施されていないことから、当該試験の有効性の結果解釈には限界があると考えるものの、日本人において、主要評価項目とされた中央判定による RFS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと
  - 異なる試験間の比較には限界があるものの、AML-001 試験と CA055005 試験との間で RFS の結果に矛盾する結果は得られておらず、患者背景についても明確な差異は認められなかったこと

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- AML-001 試験と CA055005 試験における RFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線の推移の差異を踏まえると、両試験間の有効性の比較にあたっては、審査報告（1）で検討された年齢、末梢血及び骨髄中の平均芽球数、AML の初回診断又は初回 CR 若しくは CRi を達成した時点から無作為化までの期間及び地固め療法を受けた患者の割合（審査報告（1）7.R.2 脚注 48 参照）以外にも、体重、BMI、PS、地固め療法の数や内容等の患者背景の差異の有無も踏まえた上で検討すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、AML-001 試験と CA055005 試験における患者背景について追加で検討[73)]した結果、AML-001 試験と比較して、CA055005 試験において体重、BMI、ECOG PS 及び MRD 陽性率に差異が認められたものの[73)]、AML-001 試験におけるこれらの因子別の部分集団解析において、本薬群の OS[74)]及び RFS[75)]はいずれの集団もプラセボ群と比較して延長する傾向が認められた。また、地固め療法のサイクル数について、AML-001 試験と比較して CA055005 試験では、サイクル数が多い傾向が認められたものの[73)]、当該サイクル数が有効性に明らかな影響を及ぼすような傾向は認められなかった（7.R.4.2 参照）。さらに、地固め療法として用いられた薬剤について、国内外の診療ガイドライン[76)]において推奨されているアントラサイクリン系薬剤の種類が異なるため、両試験で選択された薬剤の種類に差異はあるものの[73)]、両試験ともに、Ara-C の単独投与又は Ara-C とアントラサイクリン系薬剤との併用が使用されていることから、両試験間の地固め療法に明確な差異はないと判断した。

以上より、両試験間で有効性評価に影響を及ぼすような患者背景の明らかな差異はなく、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における機構の判断に変更はないと判断した。なお、AML-001 試験及び CA055005 試験の試験間での Kaplan-Meier 曲線の差異について、CA055005 試験において、AML-001 試験と比較して、本薬群の OS 及び RFS が長い傾向が認められたものの、AML-001 試験の部分集団の結果から、CA055005 試験により多く組み入れられた患者背景因子を有する集団の OS 及び RFS に一貫した傾向は認められておらず、CA055005 試験に組み入れられた日本人の症例数及びイベント数は限られていることも踏まえると、当該差異が認められた要因について明確に結論付けることは困難と考える。

---

73) 体重の中央値は①AML-001 試験で 73.0 kg、②CA055005 試験で 52.7 kg、BMI の中央値は①で 25.80 kg/m^2、②で 20.32 kg/m^2、ECOG PS が 0、1、2 及び 3 の患者の割合はそれぞれ①で 48.1、43.9、7.6 及び 0.4%、②で 68.4、26.3、5.3 及び 0%、一次性 AML（de novo AML）及び二次性 AML の割合はそれぞれ①で 90.9 及び 9.1%、②で 89.5 及び 10.5%、MDS/CMML の病歴のある患者の割合は①で 8.3%、②で 10.5%、MRD 陽性の患者の割合は①で 46.4%、②で 100%、無作為化時に CR 及び CRi であった患者の割合はそれぞれ①で 76.3 及び 19.9%、②で 78.9 及び 21.1%、地固め療法のサイクル数が 1、2 及び 3 サイクルであった患者の割合はそれぞれ①で 44.9、31.1 及び 4.0%、②で 26.3、26.3 及び 36.8%であった。また、20%を超える患者で使用された地固め療法に用いられた薬剤は、①でシタラビン（79.9%）及びイダルビシン（20.1%）、②でシタラビン（89.5%）、ミトキサントロン塩酸塩（57.9%）、ダウノルビシン塩酸塩（47.4%）、及びアクラルビシン塩酸塩（26.3%）であった。

74) AML-001 試験における部分集団別の OS のハザード比（本薬群及びプラセボ群の中央値（カ月））は、BMI 25.8 以上の患者で 0.85（24.7 及び 18.0）、BMI 25.8 未満の患者で 0.64（22.8 及び 11.7）、体重 73.0 kg 以上の患者で 0.82（22.2 及び 18.0）、体重 73.0 kg 未満の患者で 0.63（25.1 及び 11.6）、ECOG PS 0 の患者で 0.68（28.6 及び 15.0）、ECOG PS 1 の患者で 0.82（20.7 及び 14.6）、ECOG PS 2 の患者で 0.51（22.2 及び 14.2）、ECOG PS 3 の患者で NE（NE 及び 6.1）、MRD 陽性の患者で 0.69（14.6 及び 10.4）、MRD 陰性の患者で 0.81（30.1 及び 24.3）であった。

75) AML-001 試験における部分集団別の RFS のハザード比（本薬群及びプラセボ群の中央値（カ月））は、BMI 25.8 以上の患者で 0.79（8.3 及び 4.9）、BMI 25.8 未満の患者で 0.53（11.4 及び 4.8）、体重 73.0 kg 以上の患者で 0.73（10.2 及び 6.2）、体重 73.0 kg 未満の患者で 0.58（11.0 及び 4.8）、ECOG PS 0 の患者で 0.65（10.2 及び 5.8）、ECOG PS 1 の患者で 0.71（10.2 及び 4.8）、ECOG PS 2 の患者で 0.48（13.0 及び 3.3）、ECOG PS 3 の患者で NE（NE 及び 3.3）、MRD 陽性の患者で 0.58（7.1 及び 2.7）、MRD 陰性の患者で 0.71（13.4 及び 7.8）であった。

76) AML-001 試験計画時の NCCN ガイドライン（v.2.2012）、CA055005 試験計画時の造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会編、2018 年版）等

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、本薬の経口投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の注射剤において注意が必要と判断された事象のうち、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、心臓障害、腎機能障害、出血、ILD、ショック・アナフィラキシー、低血圧及び二次性悪性腫瘍であり、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　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）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞
急性骨髄性白血病における維持療法

＜効能・効果に関連する注意＞
臨床試験に組み入れられた患者の背景、維持療法前の治療等について、「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。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果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。

1.4　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、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 1 日 1 回 200 mg を 14 日間連日経口投与した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞
8.　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。
9.　本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。

本剤の休薬・減量・中止の基準

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

注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準ずる

減量する場合の投与量

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

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

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 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 76 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 76 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 骨髄抑制 • 感染症 • 出血 • ILD • 心臓障害 • ショック、アナフィラキシー • 肝機能障害 • 腎機能障害 • 低血圧	• 二次性悪性腫瘍	• なし
有効性に関する検討事項		
• なし		

また、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、現時点では、allo-HSCT の適応とならず、強力な寛解導入療法後に寛解が認められた初発の AML 患者に対して、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本申請の承認後直ちに実施する必要はなく、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。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 77 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 77　RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• なし	• なし	• 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

2.　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、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・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。なお、本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］

急性骨髄性白血病における維持療法

［用法・用量］

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

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［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女性

［効能・効果に関連する注意］

1. 臨床試験に組み入れられた患者の背景、維持療法前の治療等について、「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］

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

本剤の休薬・減量・中止の基準

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

注）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準ずる

減量する場合の投与量

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

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
Ara-C	cytarabine	シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATRA	all-trans retinoic acid	全トランス型レチノイン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{C1\text{-}C6}$	AUC from Cycle 1 to Cycle 6	第 1 サイクルから第 6 サイクルまでの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time zero to the last measurable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
C_{ave}	average concentration	平均濃度
$C_{ave,\ C1\text{-}C6}$	C_{ave} from Cycle 1 to Cycle 6	第 1 サイクルから第 6 サイクルまでの C_{ave}
CBF	core binding factor	コア結合因子
CBF-AML	core-binding factor acute myeloid leukemia	CBF を有する AML
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CDX2	caudal type homeobox 2	
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max,\ ss}$	maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CMML	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CNT	concentrative nucleoside transporter	濃縮型ヌクレオシドトランスポーター
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症 2019
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	血液学的回復が不完全な完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450

略語	英語	日本語
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ELN	European LeukemiaNet	
ENT	equilibrative nucleoside transporter	平衡化ヌクレオシドトランスポーター
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GSH	glutathione	グルタチオン
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3B ガイドライン		ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
ICT	investigator's choice therapy	治験担当医師により選択された治療
iHMA	injectable hypomethylating agent	注射用メチル化阻害剤
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
IWG	International Working Group AML Response	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がんセンターネットワーク
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	

略語	英語	日本語
NE	not estimable	推定不能
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	once daily	1日1回（投与）
qRT-PCR	quantitative reverse transcription polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RRM2	ribonucleotide reductase M2 subunit	リボヌクレオチドレダクターゼの M2 サブユニット
SCL	stem cell leukemia	
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
tRNA	transfer ribonucleic acid	トランスファーリボ核酸
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
AML-001 試験		CC-486-AML-001 試験
ORACLE 試験		OA-CL-LYM-LYSARC-13134/C 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		アザシチジン
本剤		オヌレグ錠