

再審査報告書

令和 4 年 2 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビダーザ注射用 100 mg
有 効 成 分 名	アザシチジン
申 請 者 名	日本新薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>骨髄異形成症候群</u> ② <u>急性骨髄性白血病</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 7 日間皮下投与又は 10 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	① <u>平成 23 年 1 月 21 日</u> ② <u>令和 3 年 3 月 23 日</u>
再 審 査 期 間	① <u>10 年</u> ② なし
承 認 条 件	なし*
備 考	*承認時に承認条件として付された「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが収集されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、使用成績調査（全例調査）が実施され、その調査結果が、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成 30 年 12 月 17 日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビダーザ注射用 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	骨髄異形成症候群に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	骨髄機能抑制に伴う血液障害・感染症・出血症状、腎機能障害の発現状況
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の投与症例全例
実施期間	調査期間：平成 23 年 3 月～平成 26 年 3 月
目標症例数	登録症例数 230 例
観察期間	6 サイクル（約 6 カ月）。更に本剤投与終了 6 カ月後に患者の転帰を確認した。（特定使用成績調査（長期使用に関する調査）移行例については、特定使用成績調査において確認した。）
実施施設数	678 施設
収集症例数	3,645 例
安全性解析対象症例数	3,643 例
有効性解析対象症例数	血液学的改善評価：3,215 例 血液学的寛解評価：2,490 例
備考	

表 2 特定使用成績調査

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	骨髄異形成症候群に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	骨髄機能抑制に伴う血液障害・感染症・出血症状、腎機能障害の発現状況
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の使用成績調査で 6 サイクルの投与を終了し、7 サイクル以降の継続投与が可能な症例全例
実施期間	調査期間：平成 23 年 3 月～平成 27 年 9 月
目標症例数	使用成績調査の 7 サイクル継続例全例
観察期間	7 サイクル投与開始から 24 サイクル終了まで（使用成績調査 6 サイクルを含めて約 2 年）。更に本剤投与終了 6 カ月後に患者の転帰を確認した。
実施施設数	457 施設
収集症例数	747 例
安全性解析対象症例数	747 例
有効性解析対象症例数*	血液学的改善評価：3,217 例（使用成績調査の症例も含む） 血液学的寛解評価：2,587 例（使用成績調査の症例も含む）
備考	*使用成績調査（全例調査）の期間において、「有効性評価不能・未記載」とされた症例のうち、本調査移行後に有効性が評価された症例が存在するため、使用成績調査（全例調査）の有効性解析対象症例数よりも多い。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査（全例調査）

本調査における副作用発現割合は 70.4% (2,566/3,643 例) であった（承認時までの国内第 I / II 相試験における副作用発現割合は 100% (53/53 例)）。発現した主な副作用（発現割合 10%以上）は、血小板数減少（843 例、発現割合：23.1%）、好中球数減少（720 例、19.8%）、白血球数減少（697 例、19.1%）、発熱性好中球減少症（543 例、14.9%）、便秘（471 例、12.9%）、貧血（389 例、10.7%）であり、承認時までの国内第 I / II 相試験と同様な傾向であった。

重点調査項目の発現状況を表 3 に示すが、重点調査項目の副作用発現割合は、いずれも国内 I / II 相試験と同程度であったが、Grade 3 以上の出血症状及び腎機能障害は、国内 I / II 相試験では認められていなかった。この理由は明確ではないが、本剤投与前に血小板輸血を受けていた症例割合は、国内 I / II 相試験では 3.8% (2/53 例) であったのに対し、本調査では 26.3% (957/3,643 例) であり、本調査では国内 I / II 相試験と比べて出血リスクが高い症例が多かったと推測されること、また、国内 I / II 相試験では選択基準により、本剤投与前クレアチニン値が「 $\leq 1.5 \times$ （施設基準値上限）」の症例のみであったが、本調査では本剤投与開始時に 11.3% (410/3,643 例) の症例が腎機能障害を合併しており、腎機能障害の悪化を起こしやすい症例が多かったと考えられること等、使用実態下で行われた本調査では、多様な背景を有する患者に対して投与されたことが、その要因である可能性が考えられた。なお、重点調査項目の各事象は、いずれも現行の添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起しており、新たな対応は不要と判断した。

表 3 重点調査項目の発現状況

安全性解析対象症例数	3,643	
重点調査項目	Grade 3 以上	Grade 2 以下
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
骨髄抑制*1	1,529 (42.0)	150 (4.1)
感染症*2	500 (13.7)	354 (9.7)
出血症状*3	89 (2.4)	138 (3.8)
腎機能障害*4	49 (1.3)	269 (7.4)

*1：造血障害による血球減少症（SMQ）又はヘモグロビン減少（PT）に分類される事象

*2：感染症および寄生虫症（SOC）に分類される事象

*3：出血用語〔臨床検査用語を除く〕（SMQ）に分類される事象

*4：急性腎不全（SMQ）又は腎障害、腎尿細管性アシドーシス（PT）に分類される事象

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

また、本調査で検討することとされた、①造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）に関する調査、②本剤の投与経路別の副作用発現状況、③増量された症例における副作用発現情報、④抗悪性腫瘍薬併用有無別の副作用発現状況及び⑤腎尿細管障害を起こす可能性がある併用薬剤有無別の副作用発現状況については、それぞれ以下のとおりであった。

- ① 本剤の最終投与後（7 サイクル継続例は特定使用成績調査）6 カ月時点で HSCT が実施された症例は 370 例であり、生着の有無が不明の 28 例を除いた 342 例における生着率は 90.6% (310 例) であった。

- ② 本剤投与開始時の投与経路は、皮下投与（以下、「SC」）1,370 例、静脈内投与（以下、「IV」）2,256 例であった（不明 17 例を除く）。SC 及び IV における副作用発現割合は、それぞれ 70.8%（970/1,370 例）及び 70.4%（1,589/2,256 例）で同程度であった。また、発現した副作用は、投与経路の影響による副作用（SC の注射部位反応）以外に特段の差異はみられなかった。
- ③ 75 mg/m² を超えて増量された症例は 2 例であったが、いずれの症例も増量後のサイクルにおいて、新たに発現した副作用は認められなかった。
- ④ 抗悪性腫瘍薬の併用「有」症例及び併用「無」症例における副作用発現割合は、それぞれ 67.5%（179/265 例）及び 70.9%（2,382/3,361 例）で同程度であり（不明 17 例を除く）、発現した副作用にも特段の差異はみられなかった。
- ⑤ 腎尿細管障害を引き起こす可能性のある薬剤¹⁾ と併用「有」症例及び併用「無」症例における副作用発現割合は、それぞれ 76.4%（977/1,278 例）及び 67.2%（1,589/2,365）で、併用「有」症例で若干高かったものの、「腎および尿路障害（SOC）」の発現割合は、それぞれ 5.6%（71/1,278 例）及び 4.1%（98/2,365 例）であり、併用の有無による差異は認められなかった。

以上、本調査において上記検討事項に特段の問題は認められず、現時点で新たな対応は不要と考える。

4.2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性解析対象症例 747 例の内訳は、7～12 サイクル：747 例、13～18 サイクル：327 例、19～24 サイクル：191 例であった。

本調査における副作用発現割合は 55.6%（415/747 例）であり、使用成績調査（全例調査）の副作用発現率と比較し高くなる傾向はみられなかった。発現した主な副作用（発現割合 10%以上）は、血小板数減少（115 例、発現割合：15.4%）、白血球数減少（75 例、10.0%）であり、使用成績調査（全例調査）と同様な傾向であった。重点調査項目の発現割合は、骨髄抑制 31.7%（237/747 例）、感染症 19.8%（148/747 例）、出血症状 4.0%（30/747 例）及び腎機能障害 4.3%（32/747 例）であり、いずれも使用成績調査における発現割合よりも高くはなかった。

また、7 サイクル投与開始以降に発現した副作用の発現状況と、1～6 サイクル期間中に発現した副作用の発現状況を器官別大分類（SOC）ごとに比較した結果、7 サイクル以降における SOC の副作用発現割合は、1～6 サイクルよりも低い、又は同程度であり、基本語（PT）ごとにおいても、本剤を長期投与することにより明らかに発現割合が高くなる副作用は認められなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,661 例 4,095 件、予測できない重篤な副作用は 518 例 732 件、予測できない非重篤な副作用は 270 例 361 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で発現件数の総数が 10 件以上）は表 4 のとおりであった。「使用上

¹⁾ 添付文書の「使用上の注意」において、「腎尿細管」を含む注意喚起がなされている 61 品目を対象とした。

の注意」から予測できない副作用については、本剤との関連性が強く疑われる症例がない、又は少ないこと等から、現時点では「使用上の注意」の改訂等の新たな対応は不要と判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	745	1,093	518	732	270	361
感染症および寄生虫症	212	229	212	229	0	0
感染	16	16	16	16	0	0
肺炎	108	108	108	108	0	0
敗血症	48	48	48	48	0	0
敗血性ショック	17	17	17	17	0	0
血液およびリンパ系障害	81	84	72	75	9	9
播種性血管内凝固	39	40	35	36	4	4
発熱性好中球減少症	18	18	18	18	0	0
代謝および栄養障害	65	74	25	28	41	46
糖尿病	11	11	1	1	10	10
腫瘍崩壊症候群	8	10	6	7	3	3
鉄過剰	14	14	1	1	13	13
神経系障害	72	75	34	36	38	39
脳出血	11	11	11	11	0	0
感覚鈍麻	14	15	1	1	13	14
心臓障害	20	21	20	21	0	0
心不全	13	13	13	13	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	111	122	75	79	39	43
間質性肺疾患	14	14	14	14	0	0
胸水	25	27	14	14	12	13
胃腸障害	84	100	55	67	29	33
胃食道逆流性疾患	10	10	1	1	9	9
一般・全身障害および投与部位の状態	35	35	27	27	8	8
死亡	17	17	17	17	0	0

MedDRA/J version (23.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。有効性は国際ワーキンググループ (IWG) 判定基準 2006 年度改訂版に基づき、使用成績調査（全例調査）は 6 サイクル終了時（中止例は中止時）に、特定使用成績調査は、使用成績調査（全例調査）の症例も含め、特定使用成績調査と併せた投与終了までの期間の 6、12、18、24 サイクル終了時（中止例は中止時）に、調査担当医師による血液学的改善又は血液学的寛解判定が行われた。なお、特定使用成績調査では症例ごとに最も高い時点が血液学的改善評価又は血液学的寛解評価に用いられた。

5.1 使用成績調査（全例調査）

血液学的改善評価を表 5 に、血液学的寛解評価を表 6 に示す。なお、評価結果の考察は特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の項で述べる。

表 5 IWG 血液学的改善評価

有効性解析対象症例数	3,215
項目	症例数 (%)
血液学的改善*	859 (26.7)

赤血球系改善	643 (20.0)
血小板系改善	598 (18.6)
好中球系改善	311 (9.7)
増悪又は改善後再発	796 (24.8)
上記のいずれにも該当しない	1,560 (48.5)

*各系統のいずれかの血液学的改善が得られた症例の割合

表 6 IWG 血液学的寛解評価

有効性解析対象症例数	2,490
項目	症例数 (%)
血液学的寛解 (CR+ PR+ Marrow CR)	384 (15.4)
完全寛解 (CR)	202 (8.1)
部分寛解 (PR)	74 (3.0)
骨髄寛解 (Marrow CR)	108 (4.3)
不変 (SD)	990 (39.8)
無効 (F)	423 (17.0)
寛解後再発 (Relapse after CR +PR)	61 (2.4)
増悪 (PD)	632 (25.4)

5.2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

血液学的改善評価を表 7 に、血液学的寛解評価を表 8 に示す。

表 7 IWG 血液学的改善評価

有効性解析対象症例数	3,217
項目	症例数 (%)
血液学的改善	903 (28.1)
赤血球系改善	696 (21.6)
血小板系改善	632 (19.6)
好中球系改善	341 (10.6)
増悪又は改善後再発	883 (27.4)
上記のいずれにも該当しない	1,431 (44.5)

表 8 IWG 血液学的寛解評価

有効性解析対象症例数	2,587
項目	症例数 (%)
血液学的寛解 (CR+ PR+ Marrow CR)	415 (16.0)
完全寛解 (CR)	225 (8.7)
部分寛解 (PR)	77 (3.0)
骨髄寛解 (Marrow CR)	113 (4.4)
不変 (SD)	1,010 (39.0)
無効 (F)	440 (17.0)
寛解後再発 (Relapse after CR +PR)	70 (2.7)
増悪 (PD)	652 (25.2)

国内第 I / II 相試験における血液学的改善率及び血液学的寛解率は、それぞれ 54.9% (28/51 例) 及び 28.3% (15/53 例) であり、本調査の結果は国内第 I / II 相試験の結果より低い値であった。

この理由は明確ではないが、国内第 I / II 相試験では、Performance Status (PS) : 2 以上の症例は除外されていたが、本調査では PS : 2 の症例が 407 例、PS : 3 の症例が 141 例、PS : 4 の症例が 33 例含まれていたこと、また、国内 I / II 相試験の選択基準「投与開始から 12 週 (3 カ月) 以上の生存が見込める患者」に該当しない症例も、本調査では収集されている可能性があること等、本

調査では国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で除外対象となる症例が含まれていたことが一因として考えられ、本調査における本剤の骨髓異形成症候群に対する有効性を否定するものではないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止は実施していないが、回収に係る外国措置報告（表 9 の①の措置報告）を踏まえ、自主回収を行った。なお、本剤の品質に起因する健康被害は報告されておらず、また、平成 23 年 10 月より新製造所で製造された製品を出荷しており、安定供給についても問題はなかった。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 9 件であった（研究報告はなし）。表 9 にそれら措置報告の概要を示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告の概要

措置報告	① 製造所の品質保証システム上の不備による回収情報（平成 23 年 11 月） ② 世界各国（日本含まず）で実施していた経口アザシチジン製剤の治験において、安全性上の問題によって治験が中断されたとの情報（平成 30 年 7 月） ③ GMP 逸脱による回収情報（令和 2 年 12 月） ④ 海外添付文書の改訂情報（6 件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上