

効能又は効果、使用上の注意改訂のお知らせ

2021年3月
日本新薬株式会社

骨髓異形成症候群
急性骨髓性白血病治療剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注射用アザシチジン

ビダーザ[®] 注射用100mg

Vidaza[®] for Injection

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の医薬品製造販売承認事項一部変更承認により「急性骨髓性白血病」の適応を承認取得しました。今回の追加承認取得に伴い、「効能又は効果」、「使用上の注意」等を一部改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここに案内いたします改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

1.改訂の内容（_____部：追記箇所）

改訂後	改訂前
<p>4.効能又は効果 ○骨髓異形成症候群 ○<u>急性骨髓性白血病</u></p> <p>5.効能又は効果に関連する注意 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。<u>[17.1.1-17.1.5 参照]</u></p> <p>7.用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 7.1、7.2 省略 <u>〈骨髓異形成症候群〉</u> 7.3 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。 <u>〈急性骨髓性白血病〉</u> 7.4 ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>4.効能又は効果 骨髓異形成症候群</p> <p>5.効能又は効果に関連する注意 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>7.用法及び用量に関連する注意 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2、7.3 省略</p>

改訂後	改訂前
<p>8.重要な基本的注意 8.1～8.3 省略 <u>8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]</u></p> <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 省略 9.4 生殖能を有する者 9.4.1、9.4.2 省略 <u>9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]</u></p> <p>9.5 省略 9.6 授乳婦 <u>授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。</u></p> <p>9.7、9.8 省略</p> <p>11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（<u>49.5%</u>）、血小板減少症（<u>32.6%</u>）、白血球減少症（<u>20.0%</u>）、貧血（<u>13.7%</u>）、赤血球減少症（<u>4.8%</u>）、リンパ球減少症（<u>5.2%</u>）、<u>単球減少症（1.1%）</u>、汎血球減少症（<u>0.7%</u>）、無顆粒球症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 感染症 肺炎（<u>11.7%</u>）、敗血症（<u>4.2%</u>）等の感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 出血 <u>脳出血（頻度不明）、頭蓋内出血（頻度不明）、消化管出血（0.3%）、眼出血（頻度不明）、血尿（0.7%）、処置後出血（頻度不明）等</u>があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 省略 11.1.5 心障害 心房細動（<u>1.3%</u>）、心不全（<u>0.9%</u>）等の心障害があらわれることがある。観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 省略 11.1.7 肝機能障害、黄疸 ALT 増加（<u>5.2%</u>）、AST 増加（<u>4.8%</u>）、ALP 増加（<u>3.5%</u>）、<u>血中ビリルビン増加（4.2%）、γ-GTP 増加（0.3%）</u>等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</p>	<p>8.重要な基本的注意 8.1～8.3 省略</p> <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 省略 9.4 生殖能を有する者 9.4.1、9.4.2 省略</p> <p>9.5 省略 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>9.7、9.8 省略</p> <p>11.副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（88.7%）、血小板減少症（86.8%）、白血球減少症（84.9%）、赤血球減少症（67.9%）、リンパ球減少症（52.8%）、汎血球減少症（頻度不明）、貧血（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 感染症 敗血症（3.8%）、肺炎（13.2%）等の感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 出血（頻度不明） 脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、眼出血、血尿、処置後出血等があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 省略 11.1.5 心障害 心房細動（3.8%）、心不全（1.9%）等の心障害があらわれることがある。観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 省略 11.1.7 肝機能障害、黄疸 ALT 増加（37.7%）、ALP 増加（35.8%）、AST 増加（34.0%）、血中ビリルビン増加（24.5%）等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</p>

改訂後					改訂前				
<p>11.1.8 腎不全 (0.7%)、腎尿細管性アシドーシス (頻度不明) 腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.9 低血圧 低血圧 (1.5%)、起立性低血圧 (頻度不明) があらわれることがある。</p> <p>11.1.10 腫瘍崩壊症候群 (0.3%) 異常が認められた場合には、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4 参照]</p>					<p>11.1.8 腎不全 (1.9%)、腎尿細管性アシドーシス (頻度不明) 腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.9 低血圧 (頻度不明) 起立性低血圧、低血圧があらわれることがある。</p>				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明		50%以上	10~50%未満	10%未満	頻度不明
感染症		咽頭炎 (上咽頭炎含む)、菌血症、口腔カンジダ症、尿路感染、肺感染、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、口腔ヘルペス	敗血症性ショック、副鼻腔炎 (急性副鼻腔炎含む)、感染、皮膚感染、腸球菌感染、帯状疱疹、歯周炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、膀胱炎、消化管感染、歯肉炎、肛門膿瘍、白癬感染、気道感染、医療機器関連感染、肛門直腸蜂巣炎、気管支肺炎スベルギルス症、憩室炎、せつ、喉頭炎、肝膿瘍、下気道感染、リンパ管炎、偽膜性大腸炎、中咽頭カンジダ症、大腸菌性尿路感染、好中球減少性感染、クレブシエラ感染、カンジダ感染	単純ヘルペス、鼻炎、プラストミセス症、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、直腸周囲膿瘍	感染症		鼻咽頭炎	咽頭炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、蜂巣炎、肛門膿瘍、尿路感染、白癬感染、口腔ヘルペス	単純ヘルペス、鼻炎、プラストミセス症、憩室炎、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、菌血症、直腸周囲膿瘍
血液		ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	血小板増加症、骨髄機能不全、好塩基球増加症、顆粒球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好酸球増加症、白血球増加症、アンチトロンビンⅢ減少、血球減少症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球細胞数増加		血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		血小板血症、単球減少症、好酸球増加症、好塩基球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、単球増加症、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球増加、アンチトロンビンⅢ減少	

改訂後					改訂前				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明		50%以上	10~50%未満	10%未満	頻度不明
代謝異常	食欲減退	低カリウム血症、LDH増加、低リルシウム血症、低マグネシウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少、中ブドウ糖増加、総蛋白減少、高尿酸血症、低ナトリウム血症	高リン酸塩血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少、水分過負荷、血中クロール増加、糖尿病、痛風、高カルシウム血症	血中クロール減少	代謝異常		食欲不振、血中アルブミン減少、LDH増加、血糖値上昇、総蛋白減少、血中リン減少	血中カリウム減少・増加、血中ナトリウム減少、血中クロール増加、血中カルシウム減少、血中リン増加、血中重炭酸塩減少・増加、血中尿酸減少・増加	血中クロール減少
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	不眠症、錯乱状態、回転性めまい、睡眠障害、譫妄、うつ病、睡眠の質低下	不安、嗜眠、意識障害	精神神経系		頭痛	不眠症、味覚異常、浮動性めまい	不安、錯乱状態、嗜眠、意識障害
眼		結膜出血	眼乾燥、視力障害、眼瞼炎、眼充血、結膜充血		眼			結膜出血、眼充血	
循環器			高血圧、動悸、心膜炎、頻脈（洞性頻脈含む）、心房粗動、心室性期外収縮		循環器			動悸、心膜炎	高血圧
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、口腔咽頭痛、咳嗽	胸水、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、急性呼吸不全、労作性呼吸困難、咯血、呼吸不全、低酸素症、肺障害、鼻閉、肺臓炎、湿性咳嗽、鼻漏	肺浸潤	呼吸器		鼻出血、口腔咽頭痛	上気道炎、口腔咽頭不快感、低酸素血症、呼吸困難、咯血、咳嗽	肺浸潤
消化器	悪心、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、腹部膨満、上腹部痛、痔核、消化不良、口唇炎（口角口唇炎含む）	腹部不快感、口腔内出血、口腔内潰瘍形成、胃炎（慢性胃炎含む）、口唇乾燥、歯周病、肛門周囲痛、下腹部痛、胃食道逆流性疾患、歯肉出血、裂肛、嚥下障害、歯肉痛、歯肉腫脹、舌炎、口腔内痛、歯痛、軟便、アフタ性潰瘍、齦炎、口内乾燥、腸炎、胃潰瘍、メラナ、舌苔、痔出血、肛門びらん		消化器	便秘	悪心、下痢、口内炎、嘔吐、歯周病、腹痛、腹部膨満、痔核	腹部不快感、口唇乾燥、肛門周囲痛、舌炎、口唇炎、齦炎、歯痛、口腔内出血、歯肉出血、痔出血、歯肉腫脹、歯肉痛、胃炎、腸炎	消化不良
皮膚		発疹、そう痒症（全身性そう痒症含む）、紅斑、点状出血、アレルギー性皮膚炎	紫斑、脱毛症、皮膚乾燥、斑状出血、斑状丘疹状皮疹、水疱（血性水疱含む）、紅斑性皮疹、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、脂欠乏性湿疹、皮膚反応、皮膚潰瘍、皮膚腫瘍、皮膚炎、皮下出血、寝汗、全身性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、蕁麻疹	皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）	皮膚		発疹、そう痒症	接触性皮膚炎、蕁麻疹、点状出血、紅斑、紫斑、斑状出血、皮下出血	脱毛症、皮膚乾燥、皮膚小結節、皮膚硬結、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）

改訂後					改訂前				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明		50%以上	10～50%未満	10%未満	頻度不明
腎臓及び尿路系		血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性	急性腎障害、腎機能障害、尿閉、頻尿、慢性腎臓病、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加	排尿困難	腎臓及び尿路系		尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血中クレアチニン増加、BUN増加	尿糖陽性、排尿困難、尿閉	
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、発熱	疲労、倦怠感、体重減少、脱力感、浮腫（末梢性浮腫含む）、挫傷、四肢痛、粘膜の炎症、血腫、背部痛、CRP増加	疼痛、悪寒、脱水、関節痛、筋痙縮、筋力低下、胸痛、末梢腫脹、転倒、筋肉痛、末梢性ニューロパチー、異常感、全身健康状態低下、胆石症、骨痛、錯感覚、失神、胸部不快感、炎症、非心臓性胸痛、胆嚢炎、関節炎、腱鞘炎、失神寸前の状態、痙攣発作、振戦、蒼白、静脈炎、表在性静脈炎、血管炎、ほてり	カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛	その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、倦怠感	発熱、四肢痛、背部痛、浮腫	疲労、胸痛、脱力感、血腫、胆嚢炎、関節痛、骨痛、筋力低下、筋肉痛、CRP増加、体重減少、筋痙縮、胸部不快感	脱水、悪寒、全身健康状態低下、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛
<p>15.その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。</p> <p>15.2.2 <u>細菌を用いた復帰突然変異試験、並びにヒトリンパ芽球及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で変異原性、マウスリンパ腫及びハムスター胚由来線維芽細胞を用いた小核試験で小核誘発性、マウス白血病細胞を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性が報告されている。</u> <u>[9.4.3 参照]</u></p>					<p>15.その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。</p>				

2.改訂理由

医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂

「4.効能又は効果」の項

標準化学療法（IC）不適応の未治療AML患者を対象とした国際共同第III相試験（M15-656試験）、高齢の未治療AML患者を対象とした海外第III相試験（AZA-AML-001試験）及び国内第II相試験（NS17A-P2試験）の結果に基づいて、新たに承認された効能又は効果を追記いたしました。

自主改訂

「5.効能又は効果に関連する注意」の項

骨髄異形成症候群（MDS）と急性骨髄性白血病（AML）の承認取得時に実施された各臨床試験の成績、試験対象患者を含む試験内容を理解した上で、適応患者を選択することから7.1.1～17.1.5項への相互参照を追記いたしました。

「7.用法及び用量に関連する注意」の項

〈効能共通〉、〈骨髄異形成症候群〉、〈急性骨髄性白血病〉によって書き分けるとともに、〈急性骨髄性白血病〉については、ベネトクラクス以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していないことを追記いたしました。

「8.重要な基本的注意」の項

本剤の企業中核データシート（CCDS）において注意喚起されており、国内市販後においても、腫瘍崩壊症候群を発現した症例が複数例報告されていること、本事象に対する重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省、平成30年6月改訂）において、リスク因子となる病態として、AMLが記載されていること、及び本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群が発現したという情報があることから、検査の実施等を含め注意喚起いたしました。

「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4生殖能を有する者」の項

本剤は、遺伝毒性試験において変異原性、小核誘発性、染色体異常誘発性が報告されていることから、パートナーの適切な避妊について注意喚起いたしました。

「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.6授乳婦」の項

本剤の物性から、乳汁に移行する可能性があります。また、本薬の遺伝毒性試験の結果から、乳汁を介して乳児が摂取した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあることから、注意喚起いたしました。

「11.副作用」の「11.1重大な副作用」の項

・ 11.1

MDS患者対象の国内第I/II相試験（NS17-P1/2試験）53例、AML患者対象の国内第II相試験（NS17A-P2試験）30例、海外第III相試験（AZA-AML-001試験）236例及び国際共同第III相比較試験（M15-656試験）427例で2例以上認められた副作用を記載いたしました。また、上記以外で外国のCCDSや添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用は、頻度不明として記載いたしました。

・ 11.1.10

本剤のCCDSにおいて注意喚起されており、国内市販後においても、腫瘍崩壊症候群を発現した症例が複数例報告されていること、本事象に対する重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省、平成30年6月改訂）において、リスク因子となる病態として、AMLが記載されていること、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群が発現したという情報があることから、記載いたしました。

「11.副作用」の項

骨髄異形成症候群患者対象の国内第I/II相試験（NS17-P1/2試験）53例に、急性骨髄性白血病患者対象の国内第II相試験（NS17A-P2試験）30例、海外第III相試験（AZA-AML-001試験）236例及び国際共同第III相比較試験（M15-656試験）427例の安全性情報を加え、2例以上認められた副作用について追記するとともに発現頻度を改訂いたしました。また、上記以外で外国のCCDSや添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用は、頻度不明として記載いたしました。なお、副作用名は最新のMedDRA/Jに合わせて一部記載整備いたしました。

また、「11.2その他の副作用」の項に記載していた「単球減少症」は「11.1.1骨髄抑制」の項に移動し他の血球減少と併記しました。

「15.その他の注意」の「15.2非臨床試験に基づく情報」の項

本薬は遺伝毒性試験において変異原性、小核誘発性、染色体異常誘発性が報告されていることから、追記しました。

《改訂後の添付文書情報は、弊社ホームページ（<https://www.nippon-shinyaku.co.jp/>）でご覧いただけます。》

医薬品添付文書改訂情報はPMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に掲載されます。併せてご利用ください。

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14