

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱及び
 ラベルに表示

劇薬
 処方箋医薬品[※]

骨髓異形成症候群治療剤
ビダーザ[®]注射用100mg
Vidaza[®] for Injection 100mg
 <注射用アザシチジン>

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

承認番号	22300AMX00418000
薬価収載	2011年3月
販売開始	2011年3月
国際誕生	2004年5月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

組成・性状

販売名	ビダーザ注射用100mg	
成分・含量	1バイアル中アザシチジン100mg含有	
添加物	D-マンニトール100mg	
剤形	凍結乾燥注射剤	
性状	白色のケーキ状の塊又は粉末	
	懸濁液 ^{a)}	溶解液 ^{b)}
pH	5.5~8.0	5.5~8.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.7	約0.3

a) 本剤1バイアルを注射用水4mLで均一に懸濁させた液

b) 本剤1バイアルを注射用水10mLで溶解させた液

効能・効果

骨髓異形成症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意>

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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

通常、成人にはアザシチジンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回7日間皮下投与又は10分かけて点滴静注し、3週間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。
3. 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。

- (1) グレード3以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から21日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードはCTCAEに準じる）。
- (2) 血液学的検査値による投与量調節

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 又は 血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$	① 治療開始前値からの減少量の50%が回復*した後、次サイクルを開始する ② 14日以内に回復*しない場合、次サイクル投与量を50%量に減量する

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

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

当該サイクルの最低値	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準								
白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の50%以下に減少 (ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない)	① 治療開始前値からの減少量の50%が回復*した後、次サイクルを開始する ② 14日以内に回復*しない場合、下表に従う								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>骨髓細胞密度</th> <th>次サイクル投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50%</td> <td>100%量で継続する</td> </tr> <tr> <td>15~50%</td> <td>21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する</td> </tr> <tr> <td><15%</td> <td>21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する</td> </tr> </tbody> </table>	骨髓細胞密度	次サイクル投与量	>50%	100%量で継続する	15~50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する	<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する
骨髓細胞密度	次サイクル投与量								
>50%	100%量で継続する								
15~50%	21日以内に回復*しない場合、50%量に減量する								
<15%	21日以内に回復*しない場合、33%量に減量する								

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

- (3) 腎機能及び血清電解質による投与量調節

当該サイクル	次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準
血清重炭酸塩 $< 20\text{mEq/L}$ （静脈血）	次サイクル投与量を50%量に減量する
BUN又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の2倍以上に上昇	施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を50%量に減量する

4. 注射液の調製法及び投与法

(1)皮下投与

1 バイアルにつき注射用水 4 mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。投与直前に再度均一な懸濁液とすること。投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。

(2)点滴静注

1 バイアルにつき注射用水10mLを注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液 (0.9%塩化ナトリウム注射液) 又は乳酸リンゲル液50mLに混合すること。

場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 出血 (頻度不明^{註1)})

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※4) 間質性肺疾患 (頻度不明^{註1)})

間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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ので、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。

6) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{註1)})

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、バイタルサインのモニタリングや他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸

ALT (GPT) 増加 (37.7%)、ALP増加 (35.8%)、AST (GOT) 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 腎不全、腎尿細管性アシドーシス

腎不全 (1.9%)、腎尿細管性アシドーシス (頻度不明^{註1)}) 等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) 低血圧 (頻度不明^{註1)})

起立性低血圧、低血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

※※(2)その他の副作用

種類	頻度	50%以上	10~50%未満	10%未満	頻度不明 ^{註1)}
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、トキシソプラズマ症、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	

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者 (特に血清アルブミン値<3.0g/dLの患者) に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。]

※※(3)腎障害のある患者 (「薬物動態」の項参照)

(4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査 (血球数算定、白血球分画測定等) を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (2) 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ので、定期的に血清重炭酸塩 (静脈血) や腎機能の推移を確認し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること [動物実験 (マウス及びラット) で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

※3. 副作用

国内臨床試験における副作用は、骨髄異形成症候群 (MDS) 患者53例中53例 (100.0%) に認められた。主な副作用は、好中球減少症 (発熱性好中球減少症を含む) 47例 (88.7%)、血小板減少症46例 (86.8%)、白血球減少症45例 (84.9%)、ヘモグロビン減少39例 (73.6%)、便秘37例 (69.8%)、赤血球減少症、注射部位反応 (紅斑、発疹、そう痒感、硬結等) 各36例 (67.9%)、ヘマトクリット減少32例 (60.4%)、リンパ球減少症28例 (52.8%)、倦怠感27例 (50.9%)、発熱22例 (41.5%)、ALT (GPT) 増加、食欲不振 各20例 (37.7%)、発疹、ALP増加 各19例 (35.8%)、AST (GOT) 増加、血中アルブミン減少 各18例 (34.0%) であった。

※(1)重大な副作用

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^{註1)})、貧血 (頻度不明^{註1)})、無顆粒球症 (頻度不明^{註1)}) 等があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画測定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた

頻度 種類	50%以上	10~50%未満	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
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	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 充血	
循環器			動悸、心膜炎	高血圧
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	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	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)
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)、 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 痙攣、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

注1)：本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが、外国の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であるため頻度不明。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[動物実験(マウス及びラット)で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候・症状：外国臨床試験において、本剤290mg/m²を単回静脈内投与したところ、下痢、悪心及び嘔吐が発現した。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1)本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

(2)調製時

本剤は用時調製し、調製から1時間以内に投与を終了すること[安定性が低下するため]。

(3)皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で均一に懸濁させること。

なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下(2~8℃)で8時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。

(4)5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である(本剤の分解を促進する可能性がある)。

(5)取扱いはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

9. その他の注意

動物実験(マウス及びラット)で、造血器系、リンパ器系、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。

薬物動態

1. 血漿中濃度^{1), 2)}

日本人MDS患者(n=9)に本剤75mg/m²を1日1回7日間(28日毎)皮下投与又は10分かけて点滴静注し、1サイクルと2サイクルの投与経路をクロスオーバーして、各サイクル1日目の血漿中濃度を測定した。皮下投与後を点滴静注後と比較するとC_{max}は約1/3に、t_{1/2,β}は約2倍となった。AUCの比較により算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティ(BA)は91.1%であった。薬物動態パラメータは下表の通り。

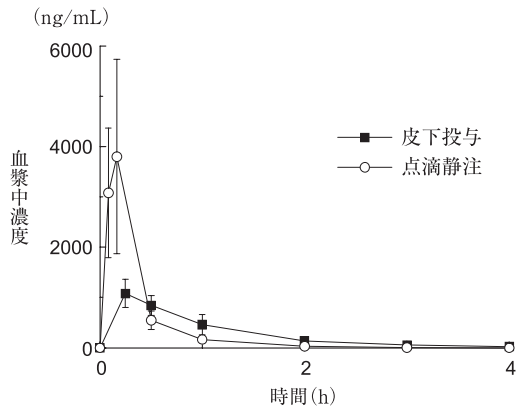
薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2,β} (h)	BA (%)
皮下投与	75	1120 ±210	0.361 ±0.253	1180 ±250	1.05 ±0.61	91.1* (80.7~103)
点滴静注	75	4170 ±1850	0.158 ±0.028	1440 ±520	0.441 ±0.041	—

平均値±標準偏差(n=9)

*幾何平均 括弧内は90%信頼区間(n=8)

点滴静注後の平均分布容積は76±26Lで、全身クリアランスは147±47L/hであった。皮下投与後の見かけ上の平均クリアランスは167±49L/hであった(外国人のデータ)。



MDS患者に本剤を75mg/m²皮下投与又は点滴静注した後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=9)

2. 分布^{3), 4)}

¹⁴C-アザシチジン (0.1, 1 又は10μg/mL) のヒト血清タンパク結合率は7.42~8.79%であり濃度依存性は認められなかった。また、血球移行率は30.4~33.2%であった。

3. 代謝^{5), 6)}

本剤は、自然加水分解によって代謝されると考えられており、ヒト肝S9画分においては、加水分解物である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、並びにその脱アミノ体であるホルミルリボフランシルビウレット及びリボフランシルビウレットの生成が確認された。また、本剤は、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化によってアザウリジンに代謝されると考えられている。

初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、アザシチジンは100μmol/L (臨床における皮下投与及び点滴静注後のC_{max}のそれぞれ22倍及び6倍)で、CYP1A2及びCYP2E1をそれぞれ19.4%及び27.1%阻害したが、アザシチジンが臨床においてP450に基づく薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

4. 排泄⁷⁾⁻⁹⁾

本剤及びその代謝物は主に尿中に排泄されると考えられている。外国人癌患者に¹⁴C-アザシチジンを皮下投与及び静脈内投与した場合、投与後48時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ50%及び85%であり、糞中排泄率は1%未満であったと報告されている。

(参考)：雄性ラットに¹⁴C-アザシチジンを皮下又は静脈内投与した場合、投与後168時間までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ89.5%及び96.4%であり、糞中排泄率は6.1%及び3.3%であった。

※※5. 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランスが30mL/分未満) に本剤75mg/m²を1日1回5日間皮下投与したときの1日目と5日目のC_{max}及びAUCは、腎機能正常患者 (クレアチニンクリアランスが80mL/分以上) と比べて1日目はそれぞれ1.4倍及び1.7倍、5日目は1.1倍及び1.4倍であった (外国人データ)。

注：本剤の承認用法用量は75mg/m²を1日1回7日間皮下投与又は点滴静注である。

臨床成績

※1. 国内臨床試験成績

臨床第I/II相試験¹⁰⁾

本剤75mg/m²を1日1回7日間 (28日毎) 皮下投与又は10分かけて点滴静注した。4サイクル及び最終サイクル終了時に有効性 (主要評価項目：血液学的改善) を評価し、4サイクル終了時に血液学的改善以上の有効性が認められた患者については、最大18サイクルまで投与継続可能と規定した。

投与例53例の成績 (最良総合効果) を下表に示す。

試験対象患者¹⁾：

- ・ FAB分類によるMDS (RA, RARS, RAEB, RAEB-T)
- ・ RA及びRARSの場合、ヘモグロビン<10g/dLかつ3ヵ月以内の赤血球輸血歴、血小板数<50,000/mm³もしくは出血症状、又は好中球数<1,000/mm³かつ易感染状態のうち、一つ以上該当
- ・ RAEB-Tの場合、二次性 (治療関連) MDSは対象外

血液学的寛解及び血液学的改善率	全例 (n=53)	IPSS分類 ^{b)}			
		Low (n=0)	Int-1 ^{c)} (n=23)	Int-2 ^{d)} (n=15)	High (n=15)
寛解 (CR + PR + marrowCR)	28.3% (15/53)	—	21.7 (5/23)	33.3 (5/15)	33.3 (5/15)
完全寛解 (CR)	15.1% (8/53)	—	17.4 (4/23)	13.3 (2/15)	13.3 (2/15)
部分寛解 (PR)	0% (0/53)	—	0 (0/23)	0 (0/15)	0 (0/15)
骨髄寛解 (marrowCR)	13.2% (7/53)	—	4.3 (1/23)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)
血液学的改善	54.9% (28/51)	—	60.9 (14/23)	46.2 (6/13)	53.3 (8/15)
赤血球系改善	45.7% (21/46)	—	47.6 (10/21)	41.7 (5/12)	46.2 (6/13)
血小板系改善	66.7% (22/33)	—	62.5 (10/16)	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)
好中球系改善	48.3% (14/29)	—	30.0 (3/10)	55.6 (5/9)	60.0 (6/10)

IWG2006 (国際ワーキンググループ2006) 判定基準による判定

2. 外国臨床試験成績

第Ⅲ相比較試験 (AZA-001試験¹¹⁾)

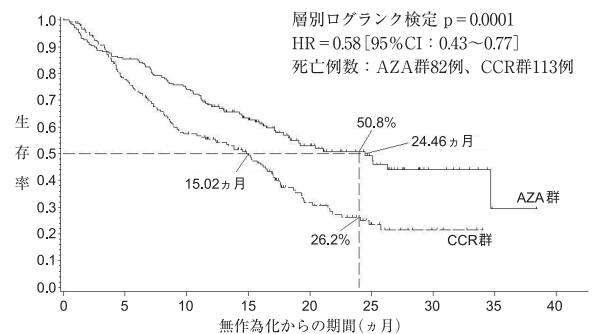
本剤は単独で75mg/m²を1日1回7日間 (28日毎) 皮下投与された。投与期間は最低6サイクル、疾患の増悪や治療継続困難な有害事象の発現が認められない限り投与継続可能と規定した。358例がAZA (本剤) 群179例、CCR* (通常治療) 群179例に割り付けられた。

*CCR (conventional care regimen)：支持療法単独105例/少量シタラビン49例/シタラビン+アントラサイクリン25例

試験対象患者¹⁾：

- ・ IPSSでInt-2又はHighかつFAB分類でRAEB又はRAEB-T
- ・ IPSSでInt-2又はHighかつ以下の基準に該当するmodified CMML
末梢血単球数>1×10⁹/L、白血球数<13×10⁹/L、骨髄所見で一系統以上の異形成、骨髄芽球10~29%
- ・ 造血幹細胞移植を行う見込みのない患者
- ・ 二次性 (治療関連) MDSは対象外

主要評価項目である生存期間 (中央値) は、CCR群15.02ヵ月に対し、AZA群24.46ヵ月であり9.44ヵ月の差が認められた (層別ログランク検定、p=0.0001)。



イベント発生のある症例数

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

略語：AZA = アザシチジン、CCR = 通常治療、CI = 信頼区間、HR = ハザード比

AZA-001試験の生存期間のカプランマイヤー曲線



	治療群	全例	IPSS分類 ^{b)}	
			Int-2 ^{d)}	High
生存期間 [ヵ月] (例数)	AZA	24.46 (179)	34.7 (76)	19.2 (82)
	CCR	15.02 (179)	16.9 (70)	14.5 (85)

a) RA：不応性貧血、RARS：鉄芽球性不応性貧血、RAEB：芽球増加を伴う不応性貧血、RAEB-T：移行期の芽球増加を伴う不応性貧血、CMML：慢性骨髄単球性白血病

b) 国際予後スコアリングシステム

c) Intermediate-1

d) Intermediate-2

薬効薬理

1. 作用機序

本剤はDNA及びRNAに取り込まれることで、主にタンパク質合成を阻害し、殺細胞作用を示す¹²⁾。なお、MDSでは、がん抑制遺伝子プロモーター領域のDNAの高メチル化、及び当該がん抑制遺伝子の発現抑制が報告されており¹³⁾、DNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAのメチル化を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を示す可能性も報告されている¹⁴⁾。

2. 薬理作用

(1) アザシチジンは、*in vitro*試験においてMDSから急性骨髄性白血病に移行した患者由来のSKM-1細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

(2) アザシチジンは、SKM-1細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスに対し、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

有効成分に関する理化学的知見

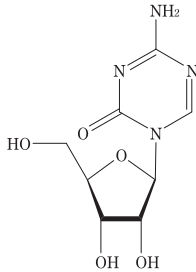
一般名：アザシチジン (Azacitidine) (JAN)

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

分子式：C₈H₁₂N₄O₅

分子量：244.20

化学構造式：



性状：白色～微灰色の固体。

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はN-メチルピロリドンにやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：約227°C (分解)

承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

包装

ビダーザ注射用100mg：1バイアル

※主要文献

- 1) 国内のMDS患者にアザシチジン(NS-17)を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態(日本新薬社内資料)
- 2) 海外のMDS患者にアザシチジン(NS-17)を皮下または静脈内投与した場合の薬物動態(日本新薬社内資料)
- 3) ¹⁴C-NS-17の*in vitro*ヒト血清タンパク結合率について(日本新薬社内資料)
- 4) ¹⁴C-NS-17の*in vitro*ヒト血球移行率(日本新薬社内資料)
- 5) Daher, G. C. et al. : Pharmacol. Ther., 48, 189(1990)
- 6) アザシチジン(NS-17)の*in vitro*代謝試験(日本新薬社内資料)
- 7) Troetel, W. M. et al. : Cancer Chemother. Rep., 56, 405(1972)
- 8) Israili, Z. H. et al. : Cancer Res., 36, 1453(1976)
- 9) ¹⁴C-NS-17を雄性ラットに静脈内投与または皮下投与した後の放射能の尿および糞中排泄率について(日本新薬社内資料)
- 10) Uchida, T. et al. : Cancer Sci., 102, 1680(2011)
- 11) 骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの外国第Ⅲ相比較試験(AZA-001試験)(日本新薬社内資料)
- 12) Hollenbach, P. W. et al. : PLoS ONE, 5, e9001(2010)
- 13) Hofmann, W. K. et al. : Leuk. Res., 30, 1347(2006)
- 14) Khan, R. et al. : Exp. Hematol., 34, 35(2006)
- 15) Kimura, S. et al. : Anticancer Res., 32, 795(2012)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 製品情報担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14