2026年11月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

クラドリビン注射液

ロイスタチン®注8mg

LEUSTATIN® Injection 8mg

剤形	注射用溶液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 クラドリビン8mg
一般名	和名：クラドリビン（JAN） 洋名：cladribine（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 ：2002年1月17日 薬価基準収載年月日 ：2002年4月26日 販売開始年月日 ：2002年6月25日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.clinigen.co.jp/medical/

本ＩＦは2026年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　１．開発の経緯 …… 1
　２．製品の治療学的特性 …… 1
　３．製品の製剤学的特性 …… 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
　６．ＲＭＰの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
　１．販売名 …… 3
　２．一般名 …… 3
　３．構造式又は示性式 …… 3
　４．分子式及び分子量 …… 3
　５．化学名（命名法）又は本質 …… 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
　１．物理化学的性質 …… 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
　３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 7
　１．剤形 …… 7
　２．製剤の組成 …… 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
　４．力価 …… 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 …… 8
　６．製剤の各種条件下における安定性 …… 8
　７．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
　９．溶出性 …… 9
　10．容器・包装 …… 9
　11．別途提供される資材類 …… 9
　12．その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目 …… 10
　１．効能又は効果 …… 10
　２．効能又は効果に関連する注意 …… 10
　３．用法及び用量 …… 10
　４．用法及び用量に関連する注意 …… 11
　５．臨床成績 …… 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 17
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 17
　２．薬理作用 …… 17

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 24
　１．血中濃度の推移 …… 24
　２．薬物速度論的パラメータ …… 25
　３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 26
　４．吸収 …… 26
　５．分布 …… 26
　６．代謝 …… 28
　７．排泄 …… 29
　８．トランスポーターに関する情報 …… 29
　９．透析等による除去率 …… 29
　10．特定の背景を有する患者 …… 29
　11．その他 …… 29

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 30
　１．警告内容とその理由 …… 30
　２．禁忌内容とその理由 …… 30
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 30
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 30
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 31
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 32
　７．相互作用 …… 33
　８．副作用 …… 33
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 43
　10．過量投与 …… 43
　11．適用上の注意 …… 44
　12．その他の注意 …… 44

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 46
　１．薬理試験 …… 46
　２．毒性試験 …… 47

Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 49
　１．規制区分 …… 49
　２．有効期間 …… 49
　３．包装状態での貯法 …… 49
　４．取扱い上の注意 …… 49
　５．患者向け資材 …… 49
　６．同一成分・同効薬 …… 49
　７．国際誕生年月日 …… 49
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 49
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 50
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 50
　11．再審査期間 …… 50
　12．投薬期間制限に関する情報 …… 50
　13．各種コード …… 50
　14．保険給付上の注意 …… 50

ⅩⅠ．文献 …… 51
　１．引用文献 …… 51
　２．その他の参考文献 …… 52

ⅩⅡ．参考資料 …… 53
　１．主な外国での発売状況 …… 53
　２．海外における臨床支援情報 …… 54

ⅩⅢ．備考 …… 57
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 57
　２．その他の関連資料 …… 57

略語表

略語	英語	日本語
ADA	adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AKase	adenosine kinase	アデノシンキナーゼ
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病・リンパ腫
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the curve	薬物濃度－時間曲線下面積
B-NHL	mature B-cell lymphoma	ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2-CAD	2-chloroadenine	2-クロロアデニン
2-CdA	cladribine	クラドリビン
2-CdAMP	2-chloro-2'-deoxy-*β*-D-adenosine monophosphate	2-クロロ-2'-デオキシ-*β*-D-アデノシンモノフォスフェイト
2-CdATP	2-chloro-2'-deoxy-*β*-D-adenosine triphosphate	2-クロロ-2'-デオキシ-*β*-D-アデノシントリフォスフェイト
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CR	complete response	完全寛解、完全奏効
CRu	CR/unconfirmed	不確定完全奏効
Css	concentration at steady state	定常状態の血中濃度
dAde	deoxyadenosine	デオキシアデノシン
dCKase	deoxycytidine kinase	デオキシシチジンキナーゼ
dCyd	deoxy-cytidine	－
FC	foot-candle	フートキャンドル
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HCL	hairy cell leukemia	ヘアリーセル白血病
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%細胞増殖阻害濃度
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NC	no change	不変

略語	英語	日本語
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立がん研究所が策定した抗がん剤の副作用を判定する国際的基準
ND	no data	未検討
NHL	non hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NR	no response	無効
5’-NT	5’-nucleotidase	脱リン酸化酵素
PaO_2	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PD	progressive disease	進行
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分寛解、部分奏効
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
t_{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
V_Z	volume of distribution at terminal phase	消失相における分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

米国 Scripps Clinic and Research Foundation（以下 Scripps）は、ADA（adenosine deaminase）欠損症では deoxyadenosine が細胞内に蓄積し、リンパ球に対して特異的な毒性を示すことに着目し、従来の癌化学療法に対して耐性となったリンパ系腫瘍に対しても有効性を示す新たな治療薬の開発に着手した。クラドリビンは、1972 年、Scripps において合成されたアデニンヌクレオシド誘導体であり、ADA に耐性を示し、リンパ系腫瘍の増殖に対する阻害活性の高い化合物であることが確認された。

米国では、1981 年に各種造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相試験が、1985 年に各種リンパ系腫瘍患者を対象とした第 II 相試験が開始され、R. W. Johnson Pharmaceutical Institute より、1993 年 2 月「ヘアリーセル白血病」の適応症でオーファンドラッグとして承認された。その後、42 ヵ国において「ヘアリーセル白血病」を適応症として承認されている（2008 年 2 月現在）。

本邦においては、1995 年 4 月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、臨床試験が 1995 年 5 月より開始され、ヘアリーセル白血病に対する有効性が確認され、2002 年 1 月輸入承認を取得した。また、同年 12 月、「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に対する追加効能、2009 年 3 月には 0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与の用法・用量が追加承認された。

また、「ヘアリーセル白血病」及び「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果について、2019 年 6 月に医薬品、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の再審査結果を得た。

2023 年 8 月、クリニジェン株式会社が製造販売承認を承継した。

２．製品の治療学的特性

(1) リン酸化酵素（dCKase）活性が脱リン酸化酵素（5’-NT）活性に比べて高いリンパ球、単球に対して、選択的に殺細胞作用を示す（*in vitro*）。

（「VI. 2.（1）作用部位・作用機序」参照）

(2) 増殖細胞及び静止細胞の両方に殺細胞作用を示す（*in vitro*）。

（「VI. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）

(3) ヘアリーセル白血病患者に対し、70%（7/10 例）の有効率（PR 以上）を示した。

（「V. 5.（4）検証的試験」参照）

(4) 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対し、58.5%（24/41 例、0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注）、50%（9/18 例、0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与）の有効率（PR 以上）を示した。

（「V. 5.（4）検証的試験」参照）

(5) 使用成績調査

ヘアリーセル白血病を対象とした使用成績調査において、103 例中 86 例（83.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上を記載）は、白血球減少（50 例 48.5%）、好中球減少（30 例 29.1%）、血小板減少（27 例 26.2%）、貧血（22 例 21.4%）、好酸球増多（14 例 13.6%）、発疹、リンパ球減少（各 13 例 12.6%）、ALT 上昇（12 例 11.7%）、発熱性好中球減少症、総蛋白減少（各 11 例 10.7%）であった。

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした使用成績調査において、203 例中 181 例（89.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上を記載）は、白血球減少（133 例 65.5%）、血小板減少（101 例 49.8%）、好中球減少（70 例 34.5%）、リンパ球減少（67 例 33.0%）、貧血（44 例 21.7%）、総蛋白減少（26 例 12.8%）、ヘモグロビン減少（25 例 12.3%）、アルブミン低下（22 例 10.8%）であった。

（「V. 5.（6）治療的使用」参照）

(6) 重大な副作用として、骨髄抑制、重症日和見感染、進行性多巣性白質脳症（PML）、消化管出血、重篤な神経毒性、腫瘍崩壊症候群、間質性肺炎、重篤な皮膚障害、急性腎障害が報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「ヘアリーセル白血病」[注)] を予定効能・効果として 1995 年 4 月 1 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(7 薬 A) 第 73 号）を受けている。

注）現在承認されている効能又は効果は以下の通りである。
○ヘアリーセル白血病
○再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患
低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2002 年 12 月効能・効果追加承認時、以下の承認条件が付されたが、2019 年 6 月承認条件が解除となった。

（「V. 5. (6) 治療的使用」参照）

＜承認条件＞

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ロイスタチン®注 8mg

(2) 洋名

LEUSTATIN® Injection 8mg

(3) 名称の由来

海外での販売名に準じた。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

クラドリビン（JAN）

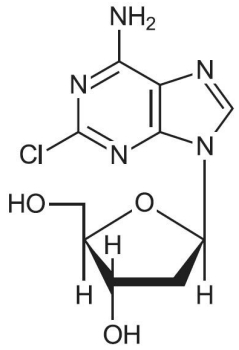
(2) 洋名（命名法）

cladribine（JAN、INN）

(3) ステム

-ribine：ピラゾフリン系のリボフラニル誘導体

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

分子量：285.69

５．化学名（命名法）又は本質

2-chloro-2’-deoxyadenosine（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：2-CdA

治験番号：JK6251（海外：RWJ-26251）

CAS 登録番号：CAS-4291-63-8

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2)溶解性

プロピレングリコール又はマクロゴール 400 にやや溶けにくく、水、メタノール、エタノール（95）、2-プロパノール、グリセリン又はアセトンに溶けにくく、1-オクタノールに極めて溶けにくく、ジクロロメタン又は n-ヘプタンにほとんど溶けない。

溶　　媒	溶解度（mg/mL）
マクロゴール 400	32.3
プロピレングリコール	20.7
グリセリン	8.73
メタノール	6.77
水	4.52
エタノール（95）	3.09
2-プロパノール	2.12
アセトン	1.86
1-オクタノール	0.690
ジクロロメタン	0.011
n-ヘプタン	1.60×10^{-4}

(3)吸湿性

湿度 20～81%RH に 2 週間保存しても重量変化はなく、吸湿性は認められなかった。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 204℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

pKa＝1.21

(6)分配係数

1-オクタノール／水分配係数：-0.814

(7)その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ ＝-25.5°

２．有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

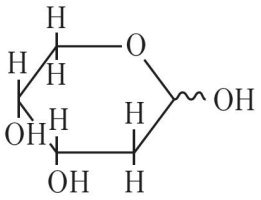
試験の種類		保存条件	保存期間（月）	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	1、3、9、12、18、24	高密度ポリエチレン製容器	特記すべき経時的変化は認められなかった。
長期保存試験（追加）		25℃	30、36、42、48、54、60、66	高密度ポリエチレン製容器	特記すべき経時的変化は認められなかった。
加速試験		40℃、75%RH	1、3、6	高密度ポリエチレン製容器	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	1	高密度ポリエチレン製容器	いずれの測定項目においても、経時的な変化は認められず、安定であった。
	湿度	25℃、93%RH	1、3	高密度ポリエチレン製容器	いずれの測定項目においても、経時的な変化は認められず、安定であった。
	光	100FC	1、3	高密度ポリエチレン製容器	試験した 2 ロットとも経時的な含量低下が認められ、1ロットは、設定した含量規格の 98.0～102.0%の規格を外れた。 その他の測定項目においては、経時的な変化は認められなかった。

FC：Foot-Candle（100FC＝約 1,100Lux）
＊測定項目：外観、X 線回折、類縁物質、水分、エンドトキシン、微生物限度試験、含量
長期保存試験（追加）での測定項目：外観、類縁物質、水分、含量、旋光度

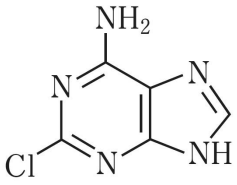
強制分解による生成物：

溶液状態において、pH（pH3～8）、温度（60～80℃）、光照射により生成した主分解物は、次の 2 種である。

2-deoxyribose



6-amino-2-chloropurine



３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

（1）紫外吸収スペクトル法

（2）赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

液体クロマトグラフ法

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

注射用溶液

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の水性注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～7.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：なし

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販　売　名	ロイスタチン注 8mg
有 効 成 分	（1 バイアル 8mL 中） クラドリビン 8mg
添　加　剤	塩化ナトリウム 72mg pH 調整剤 2 成分

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当資料なし

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性データ

試験の種類		保存条件	保存期間（月）	保存形態	結果
長期保存試験		5±3℃	3、6、9、12、15、18、24、30、36ヵ月	正立、倒立	特記すべき経時的変化は認められなかった。
加速試験		25±2℃	2、4、6ヵ月	正立、倒立	特記すべき経時的変化は認められなかった。
苛酷試験	温　度	40±2℃	15、30、45日	正立、倒立、横倒	経時的なpHの上昇、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。
	光	5℃ 1,000Lux	13、21、47日	横倒	変化なし
	凍結融解	-15℃、5℃ 各1週間を 1サイクル	2、4、6サイクル	正立	凍結融解することで、初回確認（2サイクル）時点で白色の浮遊物の生成を認めた。

試験項目：性状、着色、pH、類縁物質、不溶性微粒子、含量

７．調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

・1日用量の調製方法

1）7日間持続点滴静注：本剤の換算量（0.09mg/kg又は0.09mL/kg）を生理食塩液500～1000mL入り点滴バッグに加えて調製すること。

2）2時間点滴静注・5日間連日投与：本剤の換算量（0.12mg/kg又は0.12mL/kg）を生理食塩液100～500mL入り点滴バッグに加えて調製すること。

本剤を希釈する場合、生理食塩液を用い、他の希釈液は使用しないこと。

（「VIII．11．適用上の注意」の項参照）

本剤は、pHの低下に伴い安定性が低下する。5%ブドウ糖注射液に希釈した時、含量の低下及び分解物の増加が認められた。

希釈後の安定性試験結果

希釈液		生理食塩液500mL		
希釈後		外観	pH	含有量（μg/mL）
保存条件	時間（hr）			
試験開始時	0	無色澄明	4.88	13.7
室温	24	変化なし	4.77	13.7
	48	変化なし	4.75	13.7
5℃	24	変化なし	4.81	13.7
	48	変化なし	4.80	13.8

試験条件：クラドリビン7mg/7mLを生理食塩液で500mLに希釈した場合の濃度条件（14μg/mL）を想定して実施

希釈液		5%ブドウ糖注射液		
希釈後		クラドリビン含量（%）	2-CAD*（%）	類縁物質合計（%）
保存条件	時間（hr）			
試験開始時	0	99.2	1.07	1.39
室温	24	94.5	3.72	4.05
	48	89.6	6.65	6.94
5℃	24	98.1	1.52	1.81
	48	98.4	1.37	1.70

＊2-クロロアデニン

試験条件：クラドリビン 7mg/7mL を 5%ブドウ糖注射液 500mL に希釈した場合の濃度条件（14μg/mL）を想定して実施

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

8mL［1 バイアル］

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓　：塩化ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○ヘアリーセル白血病

○再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ヘアリーセル白血病〉

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

7 日間持続点滴静注：

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.09mg/kg を 7 日間持続点滴静注し、3～5 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

2 時間点滴静注・5 日間連日投与：

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈ヘアリーセル白血病〉

本邦における第 I 相臨床試験は、海外での承認用量の 2/3 量である 1 日 0.06mg/kg の 7 日間持続点滴静注を初回用法用量とし、承認用量と同用量である 0.09mg/kg まで増量投与された。その結果、初回用量の 0.06mg/kg 投与群（3 例）では、grade 4 の毒性は認められなかったが、0.09mg/kg 投与群（7 例）において 2 例（血小板減少・間質性肺炎［PaO_2 として grade 4］：1 例、好中球減少：1 例）に grade 4 の副作用を認めた。用量制限毒性は骨髄抑制と推定され、第 II 相臨床試験の推奨用量は 1 日 0.09mg/kg の 7 日間とされた。

第 II 相臨床試験では、1 日 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注（1 コース）の最大 2 コース投与が検討された。ヘアリーセル白血病 10 例における有効率は、70.0%（7/10：CR 5 例、PR 2 例）、CR 率 50.0%（5/10）であった。有効 7 例全例が 1 コース（7 日間）のみの投与で奏効が得られた。

いずれの試験でも、重篤な骨髄抑制や自他覚的副作用が認められているが、適切な処置（G-CSF 投与、赤血球輸血、血小板輸血、抗生物質投与等の支持・併用療法）により管理可能と考えられた。

以上の臨床成績から、ヘアリーセル白血病に対しては、持続点滴静注による 1 日 0.09mg/kg の 7 日間投与を 1 コースとした治療で十分な効果が得られると考え用法及び用量を設定した。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

7 日間持続点滴静注

既に承認されているヘアリーセル白血病における用法及び用量と同一であり、国内臨床試験及び海外臨床試験で報告された多数の臨床データに基づいて設定した。

2 時間点滴静注・5 日間連日投与

有効性については、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫等を対象とした国内第 I/II 相試験（JK-6251-5 試験）において一定の奏効割合が確認されたこと、及び既承認用法・用量の承認申請時に提出された臨床試験成績に対して特段劣る結果ではないと考えられることから、申請用法・用量の有効性は期待できる。また、安全性については JK-6251-5 試験における有害事象を確認した結果、既承認用法・用量と比較して、申請用法・用量では C_{max} 増大が認められるが、各事象の発現率は許容範囲であり、既承認用法・用量に対して安全性プロファイルに特記すべき大きな違いは見出されていないと考え、申請用法・用量は造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を有する医師の管理下においては忍容可能と判断した。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 7 日間持続点滴静注する際には、1 日量を 24 時間かけて持続点滴静注し、これを 7 日間連続して行うこと。

〈ヘアリーセル白血病〉

7.2 1 コース目投与で奏効が得られない場合は、2 コース目投与は行わないこと（さらにコース数を重ねても効果が見られる可能性はない）。

7.3 2 コース目投与は、1 コース目投与で奏効が得られた症例に再発、再燃が認められた場合に限り、少なくとも 1 ヵ月以上の間隔をおき行うこと。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤の 1 日量、投与時間、投与日数が異なる二通りの用法及び用量が設定されており、投与に際しては、過誤が生じないよう注意すること。

（解説）

〈効能共通〉

7.1「7 日間持続点滴静注」を行う際には、1 日の投与量 0.09mg/kg を 24 時間かけて投与する。これを、7 日間連続して行う。

〈ヘアリーセル白血病〉

7.2 国内における臨床試験において、ヘアリーセル白血病患者 10 例に対し本剤 0.09mg/kg/日、7 日間持続点滴静注（1 コース）の最大 2 コース投与を検討したが、有効と判定された 7 例はいずれも 1 コースのみの投与であり、1 コース目で効果が得られなかった 2 例においてはコースを重ねても効果は得られなかった。以上より本剤の 1 コース投与で効果が期待できない症例への繰返し投与を避けるために記載した。

7.3 1 コース終了後に、末梢血におけるヘアリーセル白血病（HCL）細胞の減少、消失が確認され、正常な造血機能が回復すると見込める症例において再発、再燃した場合に限り、本剤の再投与を検討すること。海外の臨床試験においては、再発、再燃例に対して、本剤の再投与を行い効果が認められている。

国内における臨床試験においては、末梢血における HCL 細胞が消失するまでには、完全寛解が得られた例で 8～29 日の期間が必要であり、また、本剤投与後の骨髄抑制により減少した末梢血中の好中球数や血小板数等の時間的推移を検討したところ、回復例においては 30 日前後で回復してきたこと等を考慮し、再投与の際には 30 日（1 ヵ月）以上の間隔をおいて実施するのが望ましいと判断し記載した。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

7.4「7 日間持続点滴静注」及び「2 時間点滴静注・5 日間連日投与」の二通りの投与方法が設定されている。したがって、投与の際には、必ず 1 日の投与量、1 回あたりの投与時間、投与日数を確認し、過誤が生じないよう注意すること。

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

忍容性試験[3)]

成人リンパ系腫瘍患者 10 例*に対して本剤 0.06 又は 0.09mg/kg/日を連続 7 日間持続点滴静注（1 コース）を、1～3 コース投与した結果、血液生化学的検査、尿検査、心電図検査等において臨床上問題となる重度の所見は認められなかった。また、本剤の骨髄抑制作用に起因すると考えられるグレード 4 以上の血液毒性が、0.09mg/kg/日投与群で 2 例に認められた（好中球減少 1 例、血小板減少 1 例）。

＊本邦未承認の適応症含む

注）本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」については「V．1．効能又は効果」、「V．3．用法及び用量」の項を参照すること。

(3)用量反応探索試験[3)]

有効性評価対象例 9 例及び登録された全 10 症例の抗腫瘍効果の一覧を表に示す。0.06mg/kg/日が投与された 3 例は全例 NC であったが、0.09mg/kg/日が投与された適格例 6 例においては 3 例（50%）に奏効し、不適格例を含めた 7 例では 4 例（57%）に奏効した。成人リンパ系腫瘍患者 10 例に対して、本剤 0.06 又は 0.09mg/kg/日を連続 7 日間持続点滴静注（1 コース）を 1～3 コース投与した。

表　抗腫瘍効果一覧

対象	投与量	CR	PR	NC	PD	評価対象例数	奏効率
適格例※	0.06mg/kg/日	0	0	3	0	3	0%
	0.09mg/kg/日	0	3	2	1	6	50%
	計	0 (0%)	3 (33%)	5 (56%)	1 (11%)	9	33%
全症例	0.06mg/kg/日	0	0	3	0	3	0%
	0.09mg/kg/日	1	3	2	1	7	57%
	計	1 (10%)	3 (30%)	5 (50%)	1 (10%)	10	40%

※有効性評価対象

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

〈ヘアリーセル白血病〉[4),5)]

ヘアリーセル白血病患者 10 例を対象とし、本剤 0.09mg/kg/日を 7 日間持続点滴静注した。有効性の成績は以下のとおりであった。

完全寛解（CR）	部分寛解（PR）	有効率（完全寛解及び部分寛解）
5例	2例	70.0%（7/10）

主な副作用は、発熱 6 例（60%）、嘔吐 4 例（40%）、頭痛、悪心、体重減少各 3 例（30%）であった。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

①国内第 II 相臨床試験（0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注）[6)]

非ホジキンリンパ腫患者（適応外症例を含む）45 例を対象とした臨床試験において、適格例 41 例における臨床成績は以下のとおりであった。

完全寛解（CR）	部分寛解（PR）	有効率（完全寛解及び部分寛解）
6 例	18 例	58.5%（24/41）

本剤 0.09mg/kg/日を 7 日間点滴静注・4 週間毎に 3 コースを投与された非ホジキンリンパ腫患者 45 例中（適応外症例を含む）主な副作用は、悪心 11 例（24.4%）、頭痛、ヘルペスウイルス感染症各 9 例（20.0%）、発疹 8 例（17.8%）、体重減少 7 例（15.9%）であった。

②国内第 I/II 相臨床試験（0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与）[7)]

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 23 例を対象とした臨床試験において、適格例 18 例における臨床成績は以下のとおりであった。

完全寛解（CR）	部分寛解（PR）	有効率（完全寛解及び部分寛解）
2 例	7 例	50.0%（9/18）

本剤 0.12mg/kg/日を 2 時間点滴静注・5 日間連日投与[注 1)] された低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 20 例について、投与コース毎に骨髄抑制発現及び回復の期間を解析した結果を次表に示す。

表　骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間
［第 1 コース～第 3 コース／低悪性度非ホジキンリンパ腫患者］

項目		発現例数（%）	当該コース投与前値[注 2)] 中央値（範囲）	当該コース最低値[注 2)] 中央値（範囲）	最低値までの期間［日］中央値（範囲）	回復例数[注 3)]（%）	最低値からの回復期間［日］中央値（範囲）
好中球減少	第 1 コース（20 例）	17/19 [注 4)]（89.5）	2,300（1,518-5,253）	966（340-1,922）	15（11-31）	12（70.6）	12（5-30）
	第 2 コース（15 例）	11（73.3）	2,059（1,501-3,220）	1,104（143-1,725）	15（9-29）	9（81.8）	8（6-22）
	第 3 コース（11 例）	9（81.8）	2,160（1,654-3,791）	1,276（752-1,984）	17（8-37）	5（55.6）	8（8-9）
血小板減少	第 1 コース（20 例）	6（30.0）	14.8（12.2-18.1）	9.7（2.2-11.1）	24（15-40）	1（16.7）	14（14-14）
	第 2 コース（15 例）	5（33.3）	12.4（11.1-15.9）	10.6（6.7-11.5）	25（3-29）	2 [注 5)]（50.0）	8.5（7-10）
	第 3 コース（11 例）	5（45.5）	16.2（12.0-19.3）	11.4（8.9-14.1）	30（23-38）	2（40.0）	9（8-10）
ヘモグロビン減少	第 1 コース（20 例）	7（35.0）	11.4（10.1-13.7）	9.9（8.8-11.3）	23（3-40）	1（14.3）	24（24-24）
	第 2 コース（15 例）	6（40.0）	11.8（9.6-15.0）	11.1（8.8-12.7）	17.5（3-38）	2（33.3）	13（8-18）
	第 3 コース（11 例）	5（45.5）	11.5（9.9-14.2）	9.8（9.8-13.0）	8（3-37）	2（40.0）	11.5（8-15）

注 1）本試験では、次コース開始に先立ち、好中球数 1500/μL 以上及び血小板数 $10\times10^4/\mu$L 以上を満たさない場合、最大 2 週間まで投与を延期した。骨髄機能の回復が遅延し、休薬を 2 週間延期しても前記の値を満たさない場合は、本剤の投与を中止した。

注 2）単位：好中球減少（/μL）、血小板減少（$\times10^4/\mu$L）、ヘモグロビン減少（g/dL）

注 3）回復は各副作用において、NCI-CTC（ver.2）で各コース投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

注 4）白血球数が最低値となった検査日における白血球分画未測定のため、最低値が確認できなかった 1 例を除外

注 5）最低値≧コース開始前値となった 1 例は評価から除外

安全性評価症例 23 例全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、自他覚症状として感染症[注 6)]、悪心、注射部位反応［各 7 例 30.4%］、発疹（皮膚障害）［5 例 21.7%］、頭痛、下痢、便秘、胃炎、疲労［各 3 例 13.0%］であった。また、臨床検査値については好中球減少、白血球減少［各 21 例 91.3%］、リンパ球減少［20 例 87.0%］、CD4 陽性リンパ球減少［19 例 82.6%］、血小板減少、赤血球減少［各 13 例 56.5%］、ヘモグロビン減少［10 例 43.5%］、ALT 上昇［5 例 21.7%］、AST 上昇、好酸球増多［各 4 例 17.4%］、IgA 減少、総蛋白減少、γ-GTP 上昇［各 3 例 13.0%］が認められた。

注 6）感染症：咽頭炎、帯状疱疹、感染性結膜炎、感染、膀胱炎、真菌性皮疹が認められている。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜ヘアリーセル白血病を対象とした使用成績調査＞

本調査の概要

調査目的	調査対象疾患であるヘアリーセル白血病（以下、HCL）は、本邦では極めて希な疾患であるため、国内における本剤の有効性及び安全性をさらに調査する。
調査予定症例数	設定なし
調査対象症例	ヘアリーセル白血病で本剤を初めて投与した患者
観察期間	最終コース投与開始後 4 ヵ月。 なお、本剤投与終了 1 年後から 1 年に 1 回、可能な限り追跡調査を実施する。
調査実施期間	2002 年 6 月～2011 年 4 月

ヘアリーセル白血病を対象とした使用成績調査において、103 例中 86 例（83.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上を記載）は、白血球減少（50 例 48.5%）、好中球減少（30 例 29.1%）、血小板減少（27 例 26.2%）、貧血（22 例 21.4%）、好酸球増多（14 例 13.6%）、発疹、リンパ球減少（各 13 例 12.6%）、ALT 上昇（12 例 11.7%）、発熱性好中球減少症、総蛋白減少（各 11 例 10.7%）であった。

本調査における、本剤投与時の副作用発現割合は 83.5%（86/103 例）であり、承認時までの国内 II 相臨床試験（JK6251-2 試験）の副作用発現割合 100%（10/10 例）と比較して高くはなく、副作用の種類には大きな差はなく、製造販売後において副作用の発現割合が大きく増加した事象はみられなかった。また、本剤が再投与された症例 18 例にみられた副作用は 11 例 51 件で同種の副作用であった。再投与時のみに発現がみられた副作用は、結膜炎、上気道の炎症及び腎尿細管性アシドーシス各 1 例であり、副作用発現割合の特異的な上昇はみられなかった。

有効性の判定は、好中球数の基準等を定めた効果判定基準に基づき、完全奏効（CR：Complete Response）、部分奏効（PR：Partial Response）及び不変（NR：No Response）について、担当医師が総合判定を行った。

本調査及び本剤再投与時の有効率（抗腫瘍効果）は、それぞれ 70.5%（62/88 例）及び 64.3%（9/14 例）であり、承認時の国内第 II 相臨床試験（JK6251-2 試験）における有効率は 70.0%（7/10 例）で、同程度であった。

＜再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B-NHL）、マントル細胞リンパ腫（以下、MCL）を対象とした使用成績調査＞

本調査の概要

調査目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性について下記事項を調査する。 ①使用実態下における副作用等の発現状況 ②安全性に影響を及ぼす要因 ③有効性に関する情報 ④追跡調査による患者の予後
調査予定症例数	目標症例数 200 例
調査対象症例	再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
観察期間	初回コース開始から最終コース投与終了後 5 週間までとし、最終コース投与終了後 6 週目以降を追跡調査期間とする。なお、追跡調査は本剤の最終コース終了後から 3 年間とする。
調査実施期間	2003 年 6 月～2011 年 3 月

B-NHL、MCL を対象とした使用成績調査において、203 例中 181 例（89.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上を記載）は、白血球減少（133 例 65.5%）、血小板減少（101 例 49.8%）、好中球減少（70 例 34.5%）、リンパ球減少（67 例 33.0%）、貧血（44 例 21.7%）、総蛋白減少（26 例 12.8%）、ヘモグロビン減少（25 例 12.3%）、アルブミン低下（22 例 10.8%）であった。

本調査における副作用発現割合の合計は 89.2%（181/203 例）であり、承認時までの国内臨床試験〔国内 II 相臨床試験（JK6251-3）及び国内 I/II 相臨床試験（JK6251-5 試験）〕における副作用発現割合 97.1%（66/68 例）と比較して高くはなく、副作用の種類には大きな差はなく、製造販売後において副作用の発現割合が大きく増加した事象はみられなかった。また、用法・用量別では、副作用の種類に大きな違いはなく、特異的な発現がみられた事象もなかった。

B-NHL 及び MCL の副作用発現割合は、88.4%（145/164 例）及び 91.9%（34/37 例）であった。

追跡期間中では 26 例 39 件の副作用がみられ、副作用発現割合は 23.9%（26/109 例）であり、副作用の種類に特異的なものはなかった。

有効性評価（抗腫瘍効果判定）は、「NHL の国際ワークショップ判定基準[8)]」に準拠して作成した抗腫瘍効果判定効果基準に基づき、担当医師が判定を行った。CR、CRu（CR/unconfirmed：不確定完全奏効）、PR、SD（Stable disease：安定）、PD（Progressive disease：進行）の 5 段階で判定し、PR 以上を有効例として集計した。本調査における有効率（有効例の割合）は 63.0%（97/154 例）であり、国内第 II 相臨床試験（JK6251-3 試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（JK6251-5 試験）における有効率（抗腫瘍効果）55.9%（33/59 例）と同程度であった。B-NHL 及び MCL の有効率は、64.5%（80/124 例）及び 58.6%（17/29 例）であった。

本剤の用法・用量別の有効率は、7 日間持続点滴静注群で 58.5%（38/65 例）、2 時間点滴静注・5 日間連日投与群で 66.3%（57/86 例）であり、同等であった。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

〈効能共通〉

骨髄抑制発現及び回復の期間（7 日間持続点滴静注）[4), 5), 6), 9), 10)]

本剤の投与開始後に認めた好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を次表①に示す（上段：全例、下段：ヘアリーセル白血病［HCL］例）。これらの副作用で最低値に至るまでの日数は 13～17 日（中央値）であり、回復までの期間は 8～13.5 日（中央値）であった。本データは国内で実施された臨床試験で本剤が投与された 81 例（うちヘアリーセル白血病 10 例）の 1 コース目のデータである。また、繰り返し投与が施行された低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 45 例について投与コース毎に解析した結果を次表②に示す。コースを重ねると発現時期、最低値並びに最低値までの期間には差を認めないが、特に血小板減少においては休薬期間内に回復

した症例が少なく、回復までの期間が延長する可能性がある。

表　骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間①
［第 1 コース／上段：国内臨床試験全例、下段：ヘアリーセル白血病患者］

項目		発現例数（%）	投与前値[注 1)] 中央値（範囲）	最低値[注 1)] 中央値（範囲）	最低値までの期間［日］ 中央値（範囲）	最低値からの回復期間[注 2)]［日］ 中央値（範囲）
好中球減少	全例	50（62.5）	2,437（270-5,904）	1,168（39-1,933）	15.5（6-43）	8（3-50）
	HCL	8（80.0）	1,655（270-5,276）	652（39-1,484）	15（8-30）	8（5-50）
血小板減少	全例	17（21.0）	12.0（5.4-28.5）	5.3（2.0-9.4）	13（3-43）	13.5（5-19）
	HCL	2（20.0）	5.7（5.4-6.0）	3.75（3.7-3.8）	8（8-8）	11.5（8-15）
ヘモグロビン減少	全例	21（25.9）	10.5（8.1-12.3）	9.5（5.8-10.9）	17（7-36）	9（3-53）
	HCL	2（20.0）	8.55（8.1-9.0）	6.4（6.1-6.7）	15（15-15）	29.5（6-53）

上段：国内投与全 81 例での集計、下段：ヘアリーセル白血病 10 例での集計
注 1）単位：好中球減少（/μL）、血小板減少（×10^4/μL）、ヘモグロビン減少（g/dL）
注 2）回復は各副作用において、JCOG の副作用判定基準で投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

表　骨髄抑制発現例における最低値到達までの期間及び回復までの期間②
［第 1 コース～第 3 コース／低悪性度非ホジキンリンパ腫患者］

項目		発現例数（%）	当該コース 投与前値[注 1)] 中央値（範囲）	当該コース 最低値[注 1)] 中央値（範囲）	最低値までの期間［日］ 中央値（範囲）	回復例数[注 2)]（%）	最低値からの回復期間［日］ 中央値（範囲）
好中球減少	第 1 コース（45 例）	29/44 [注 3)]（65.9）	2,401（1,176-5,862）	1,196（334-1,933）	17（8-43）	18（62.1）	5.5（3-13）
	第 2 コース（35 例）	28（80.0）	2,402（1,328-4,788）	881（340-1,955）	16.5（4-39）	16（57.1）	5（3-18）
	第 3 コース（22 例）	17（77.3）	1,914（700-8,598）	975（447-1,782）	16（2-43）	8 [注 4)]（50.0）	10（3-22）
血小板減少	第 1 コース（45 例）	9（20.0）	12.2（10.2-16.3）	8（2-9.4）	28（3-43）	3（33.3）	12（5-15）
	第 2 コース（35 例）	12（34.3）	11.05（7.5-18.1）	7（2.3-9.9）	14.5（6-42）	4（33.3）	5（4-17）
	第 3 コース（22 例）	8（36.4）	10.45（7.2-12.8）	7.9（3.4-9.8）	23（2-43）	2（25.0）	8（6-10）
ヘモグロビン減少	第 1 コース（45 例）	11（24.4）	10.6（9.1-12.3）	9.6（6-10.6）	28（8-36）	3（27.3）	13（3-13）
	第 2 コース（35 例）	9（25.7）	10.7（9.7-12.4）	9.6（7-10.9）	14（4-39）	7（77.8）	15（3-32）
	第 3 コース（22 例）	5（22.7）	11（10.2-12.6）	10.1（8.8-10.8）	9（2-25）	4（80.0）	7.5（3-13）

注 1）単位：好中球減少（/μL）、血小板減少（×10^4/μL）、ヘモグロビン減少（g/dL）
注 2）回復は各副作用において、JCOG の副作用判定基準で各コース投与前グレード又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき
注 3）白血球数が最低値となった検査日における白血球分画未測定のため、最低値が確認できなかった 1 例を除外
注 4）最低値≧コース開始前値となった 1 例は評価から除外

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ペントスタチン

フルダラビン

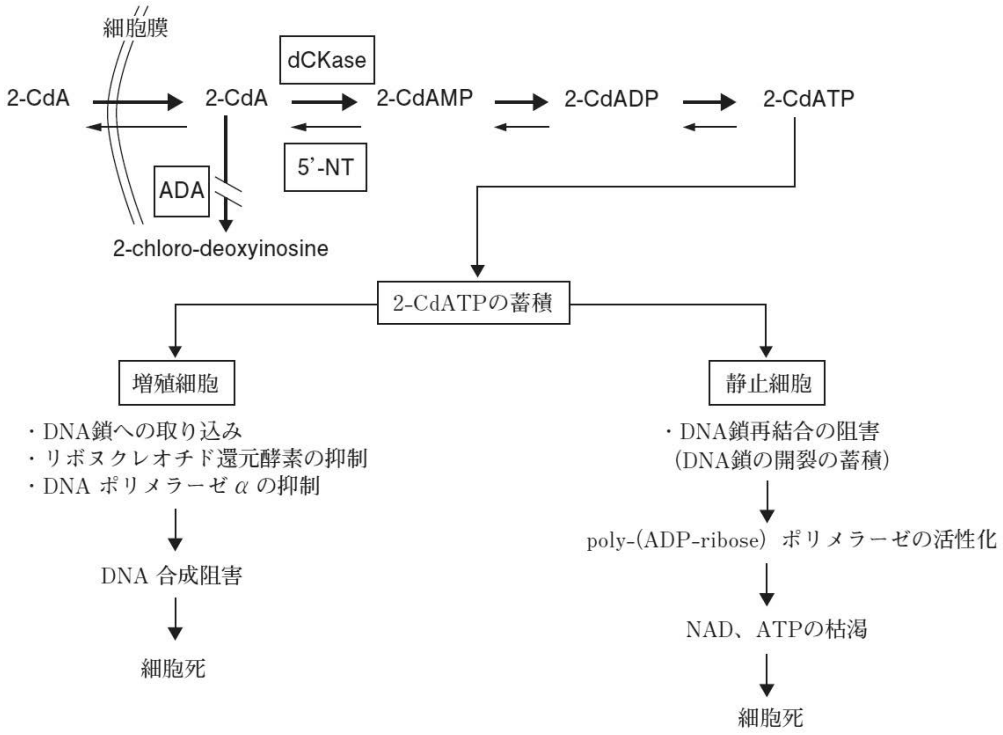
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[11), 12), 13)]

クラドリビンは deoxycytidine kinase によってリン酸化を受け、2-chloro-2'-deoxy-*β*-D-adenosine monophosphate（2-CdAMP）となる。クラドリビンは adenosine deaminase による脱アミノ化に抵抗性であり、またリンパ球及び単球中には 5'-nucleotidase がほとんど存在しないことから、2-CdAMP は細胞内に蓄積し、さらに活性体の deoxynucleoside triphosphate である 2-chloro-2'-deoxy-*β*-D-adenosine triphosphate（2-CdATP）にまで変換され細胞毒性を発現する。したがって、deoxycytidine kinase 活性が高く 5'-nucleotidase 活性の低い細胞（リンパ球、単球）に対して、本剤は選択的な殺細胞作用を有すると考えられる。

クラドリビン作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用

①造血系培養細胞に対する細胞増殖抑制作用（*in vitro*）[14)]

ヒト由来培養がん細胞に対するクラドリビンの細胞増殖阻害作用を MTT 法により検討した（濃度範囲：1～256nmol/L）。薬物添加後、培養 6 日間にて生細胞数を測定し、IC_{50} を求めた。クラドリビンは 14～55nmol/L の IC_{50} でリンパ球及び単球の幹細胞由来の株化培養細胞に対し細胞増殖抑制作用を示した。

各種培養細胞に対するクラドリビンの細胞増殖阻害作用

株化細胞（由来）		分類	IC_{50}（nmol/L）
CEM	（急性リンパ性白血病）	T-リンパ芽球細胞	14
MOLT-3	（急性リンパ性白血病）	T-リンパ芽球細胞	24
MOLT-4	（急性リンパ性白血病）	T-リンパ芽球細胞	55
RAJI	（バーキットリンパ腫）	B-リンパ芽球細胞	27
SB	（急性リンパ性白血病）	B-リンパ芽球細胞	−
HL60	（急性骨髄性白血病）	骨髄性細胞	20
THP-1	（単球性白血病）	骨髄性細胞	24
U937	（単球性白血病）	骨髄性細胞	23
K-562	（慢性骨髄性白血病）	骨髄前駆細胞	256
WI-38	（正常細胞）	線維芽細胞	−

IC_{50}：50%細胞増殖阻害濃度（培養 6 日目）
−：検討濃度（1〜256nmol/L）で IC_{50} は得られず

②白血病モデルにおける抗腫瘍作用（マウス）[15)]

L1210 細胞 10^5 個をマウス腹腔内に移植した後、クラドリビンを腹腔内投与した。より高い用量群において生存期間の延長がみられた。

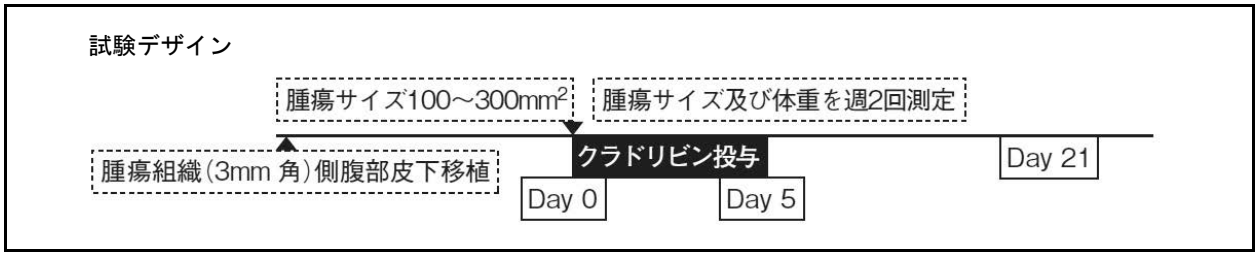
L1210 白血病細胞を腹腔内移植したマウスに対する作用

用量（mg/kg/日）	投与方法（i.p.）	60 日間生存数/総動物	成績[注 1)]
			死亡日（日）
0		0/20	8.0
32	1、5、9 日目に 3hr 毎 8 回	0/10	10.0
48	〃	0/10	12.0
72 [注 2)]	〃	2/10	14.0
50	1〜6 日目、1 日 1 回	0/ 6	14.5
100	1、2 日目、1 日 1 回	0/ 6	毒性発現

注 1） 60 日目までに死亡した動物における中央値
注 2） 72mg/kg/日群において、60 日間以上生存した 2 例を打ち切りとして扱い、全 10 例で算出した成績は、死亡日の中央値 15.0 日であった。

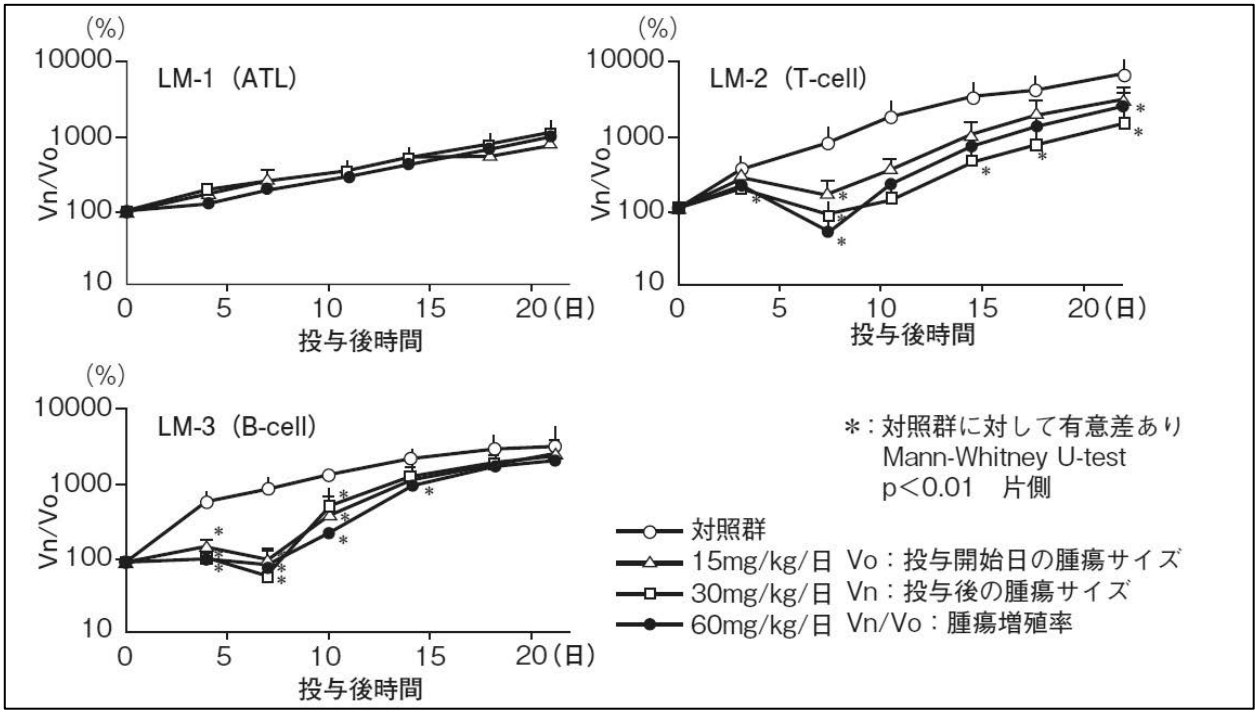
③各種ヒト造血系腫瘍細胞株に対するクラドリビンの抗腫瘍作用（マウス）

ヒト造血系腫瘍細胞株 LM-1（成人 T 細胞リンパ腫瘍由来株；ATL）、LM-2（T 細胞リンパ腫瘍由来株；T cell）あるいは LM-3（B 細胞リンパ腫瘍由来株；B cell）をヌードマウスに皮下移植後、クラドリビンを 15、30 及び 60mg/kg/日の用量で 1 日 2 回、6 日間静脈内投与し、その抗腫瘍作用を検討した。



LM-2 及び LM-3 においては、クラドリビンを投与した全ての群で対照群と比較して腫瘍増殖率に有意な抑制が認められた。

各種ヒト造血系腫瘍細胞株に対するクラドリビンの抗腫瘍作用
－LM-1、2 及び 3 株における相対的腫瘍増殖の変化（平均値±SD，n＝7）－



2）増殖細胞に対する作用[11)]

①増殖阻害作用（*in vitro*）

ヒト由来培養癌細胞及びそのリン酸化酵素欠損株に対するクラドリビンの細胞増殖阻害作用を検討した。クラドリビンは CCRF-CEM（T-リンパ芽球由来）、WI-L2（B-リンパ芽球由来）及びその adenosine kinase 欠損変異株においては nmol/L 濃度レベルの IC_{50} で細胞増殖阻害作用を示した。一方、WI-L2 の dCKase 欠損変異株では、クラドリビンの細胞増殖阻害作用は認められなかったことより、クラドリビンの効果発現には dCKase によるリン酸化が必須であることが示された。

また、100μmol/L deoxycytidine（dCKase の基質であり、クラドリビンリン酸化の競合的阻害剤である）存在下での培養では、CCRF-CEM に対するクラドリビンの作用が阻害されたことからも、クラドリビンの効果発現において dCKase によるリン酸化が重要であることが示唆された。

各種培養細胞に対するクラドリビンの細胞増殖阻害作用

細胞株	由来	IC_{50}（nmol/L）		
		クラドリビン	2-フルオロデオキシアデノシン	2-fluoroara A
CCRF-CEM	T-リンパ芽球細胞	3	150	420
WI-L2（親株）	B-リンパ芽球細胞	35	120-350	2500
WI-L2（AKase 欠損変異株）		35	120	ND
WI-L2（dCKase 欠損変異株）		＞2000	8000	ND
WI-L2（AKase、dCKase 欠損変異株）		＞2000	12000	ND

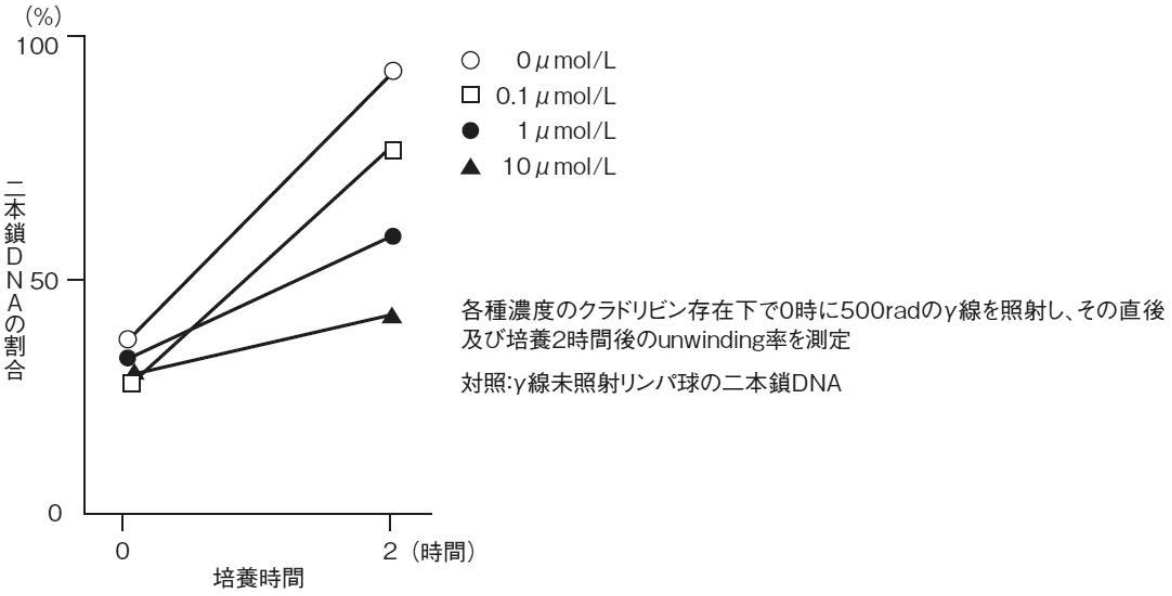
IC_{50}：50%細胞増殖阻害濃度（72 時間培養後の生存細胞数より算出）
ND：未検討、AKase：adenosine kinase、dCKase：deoxycytidine kinase

3）静止細胞に対する作用

①DNA 修復阻害作用（*in vitro*）[16)]

ヒト末梢血リンパ球を用いて、γ線誘発性 DNA 損傷（DNA strand break）修復に対するクラドリビンの作用を、DNA 鎖再結合率を解析する高感度 DNA unwinding assay 及び［^{3}H］thymidine 取り込み量測定にて検討した。その結果、0.1～10μmol/L のクラドリビンは 500rad のγ線を照射したリンパ球の DNA 鎖再結合及び 3000rad のγ線を照射したリンパ球の DNA 修復合成を抑制した。

γ線照射リンパ球における DNA 鎖再結合（DNA rejoining）に対するクラドリビンの作用



γ線照射リンパ球における DNA 修復合成に対するクラドリビンの作用（平均値±SD, n=3）

	［^{3}H］thymidine 取り込み量（cpm/3×10^6cell）	p 注) 値
γ線未照射	2168±147	
3000rad	4287±233	
3000rad＋クラドリビン（0.1μmol/L）	3605±104	＜0.05
3000rad＋クラドリビン（1μmol/L）	2364±117	＜0.05
3000rad＋クラドリビン（10μmol/L）	1133±264	＜0.01

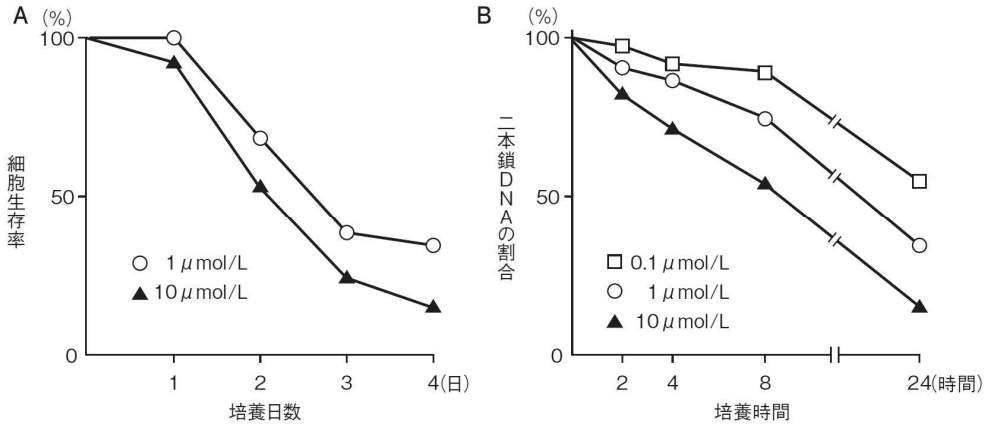
クラドリビンはγ線照射 1 時間前に添加し、γ線（3000rad）照射直後に［^{3}H］thymidine を加え、培養 2 時間後の［^{3}H］thymidine 取り込み量を測定

注）two-tailed paired t-test、クラドリビン存在下 vs. 非存在下［^{3}H］thymidine 取り込み量

②リンパ球の生存率、DNA 鎖の開裂及び RNA 合成に及ぼす作用（*in vitro*）[18)]

クラドリビンの細胞致死作用並びに DNA 鎖開裂及び RNA 合成に対する作用をヒト末梢血リンパ球を用いて検討した。クラドリビンはヒト末梢血リンパ球に対して濃度依存的に細胞致死作用を示し、その細胞死は培養 2 日目より細胞生存率の低下が認められた。また、蛍光光度法を用いた検討では、本剤の DNA 鎖再結合の阻害によると考えられる開裂 DNA 鎖の蓄積が培養 2 時間後から始まり、その作用は濃度依存的であった。クラドリビンは RNA 生合成に対しても培養 4 時間目以降、用量依存的な抑制作用を示した。

ヒト末梢血リンパ球の生存率及び DNA 鎖の開裂に対する作用



A. 自己血漿中培養による細胞生存率の検討（平均値，n＝2）
　細胞の生存率はerythrosine B色素排除法にて判定
　対照：クラドリビン非存在下におけるリンパ球の生存率（培養4日目の生存率は83%）
B. DNA鎖に対する影響（平均値，n＝4）
　二本鎖DNAはアルカリ液中でのDNA strand unwinding率より算出
　対照：クラドリビン非存在下における二本鎖DNAの割合

ヒト末梢血リンパ球の RNA 合成に対するクラドリビンの作用

（クラドリビン非存在下での［5-^{3}H］uridine取り込み量に対する比率、平均値±SE, n=3）

試験物質（濃度）	培養時間[注)]		
	4hr	8hr	24hr
dAde（100μmol/L）	94±5	89±4	90±6
クラドリビン（1μmol/L）	86±13	74±2	41±1
クラドリビン（10μmol/L）	70±5	59±9	32±9

dAde：deoxyadenosine
注）［5-^{3}H］uridine を添加後 4 時間培養し、その取り込み量より RNA 合成量を算出

③細胞内 NAD 及び ATP 濃度に対する影響（*in vitro*）[18)]

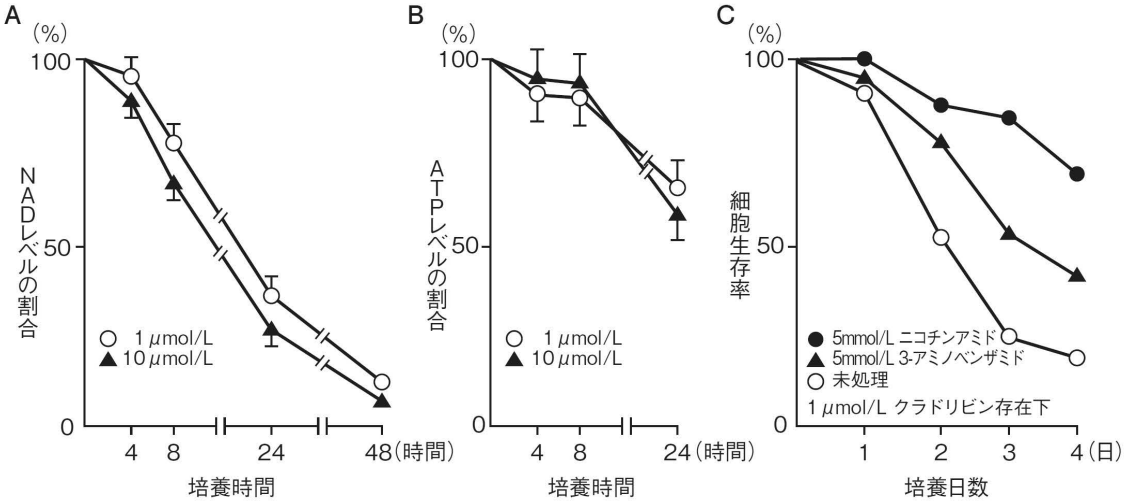
細胞内で DNA 鎖の開裂が蓄積すると、poly-（ADP-ribose）ポリメラーゼが活性化され、細胞内 NAD 及び ATP の消費が促進されることが知られている。そこでヒト末梢血リンパ球を用いてクラドリビンの細胞内 NAD 及び ATP 濃度に対する影響を検討した。

クラドリビン（1 及び 10μmol/L）はリンパ球内に貯留している NAD レベルを培養 8 時間で低下させ始め、24 時間後には高度の NAD レベルの低下を誘発した。一方、細胞内 ATP 濃度は培養 8 時間後では顕著な変化はみられなかったが、24 時間後には低下が認められた。これらのことより、クラドリビンによって誘発された DNA 鎖の開裂が poly-（ADP-ribose）ポリメラーゼを活性化して細胞内 NAD 及び ATP を枯渇させ、細胞内代謝を崩壊させることにより細胞致死作用を示すことが示唆された。

次にクラドリビンの上記作用に対する poly-（ADP-ribose）ポリメラーゼ阻害の影響を検討するため、1μmol/L のクラドリビン存在下で NAD 前駆物質であり、また poly-（ADP-ribose）合成阻害剤でもあるニコチンアミド（5mmol/L）及び強力な poly-（ADP-ribose）synthetase 阻害剤である 3-アミノベンザミド（5mmol/L）を添加して培養し、ヒト末梢血リンパ球の生存率を検討した。その結果、両阻害剤ともクラドリビンのヒト末梢血リンパ球に対する細胞致死作用を抑制した。

以上の結果より poly-（ADP-ribose）生合成、またその後の poly-（ADP-ribose）ポリメラーゼの活性化による NAD 及び ATP の細胞内枯渇が静止細胞における細胞死を誘発することが示唆された。

ヒト末梢血リンパ球の NAD 及び ATP レベルに対するクラドリビンの作用



A. NAD poolに対するクラドリビンの影響（平均値±SE, n＝3）
NAD測定：enzymatic cycling method
対照：無処置リンパ球（4hr：67.4±17.1pmol/10^6cells）

B. ATP poolに対するクラドリビンの影響（平均値±SE, n＝3）
ATP測定：HPLC法
対照：無処置リンパ球（4hr：953±109pmol/10^6cells）

C. クラドリビン（1μmol/L）の細胞致死作用に対するpoly-（ADP-ribose）合成阻害剤の影響（平均値, n＝2）
細胞の生死：erythrosine B色素排除法にて判定
対照：無処置リンパ球

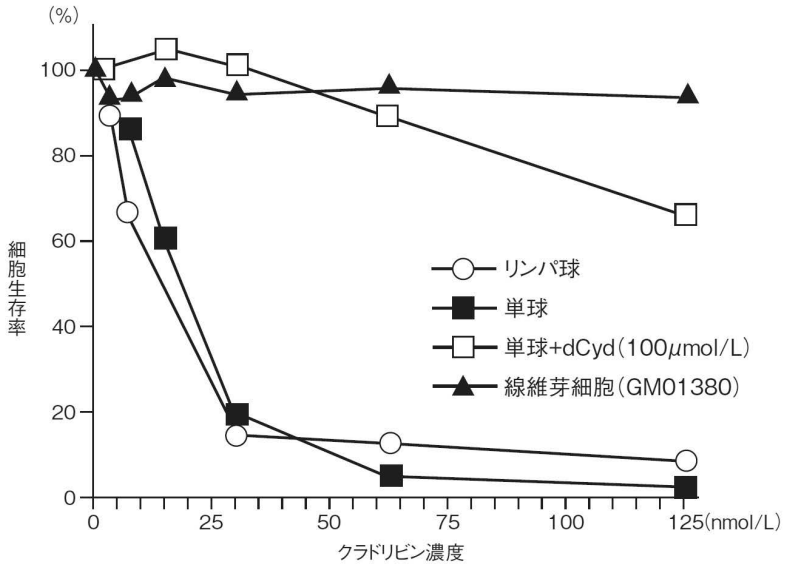
4）細胞選択性

①細胞障害作用（*in vitro*）[12)]

正常新鮮ヒト末梢血より単離したリンパ球及び単球、並びに線維芽細胞株 GM01380 に各濃度のクラドリビンを添加し、5 日間培養したときの細胞生存率を検討した。その結果、クラドリビンはリンパ球及び単球に対して濃度依存的な細胞障害作用（単球に対する IC_{50}：27nmol/L）を示したが、線維芽細胞株 GM01380 に対する作用は認められなかった。

また、単球に対するクラドリビンの細胞障害作用は dCKase の競合的基質である deoxy-cytidine（dCyd）100μmol/L 存在下で抑制されたことより、クラドリビンは細胞内で dCKase によりリン酸化されてその作用を示すことが示唆された。

静止細胞に対するクラドリビンの細胞障害作用

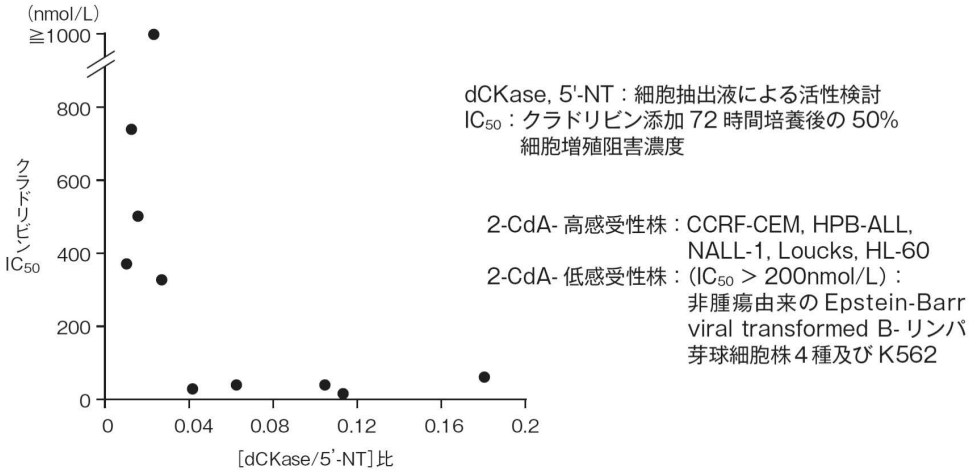


対照：クラドリビン非存在下で培養
細胞の生存率判定
単球及び線維芽細胞：MTT 法
リンパ球：erythrosine B 色素排除法

②細胞選択性の検討（*in vitro*）[13)]

各種細胞株に対するクラドリビンの IC_{50} と、その細胞株におけるリン酸化酵素 dCKase 活性と脱リン酸化酵素 5'-nucleotidase（5'-NT）活性の比（[dCKase/5'-NT]）の関係について検討した。その結果、[dCKase/5'-NT] が高値である細胞株（CEM、HL-60 など 5 株）はクラドリビンに対して高感受性を示し、[dCKase/5'-NT] が低値である細胞株（K562 など 5 株）はクラドリビン低感受性であった。このことより、クラドリビンの細胞選択性は細胞内リン酸化／脱リン酸化酵素の比 [dCKase/5'-NT] によって推測されることが示唆された。

クラドリビンの細胞選択性の検討



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

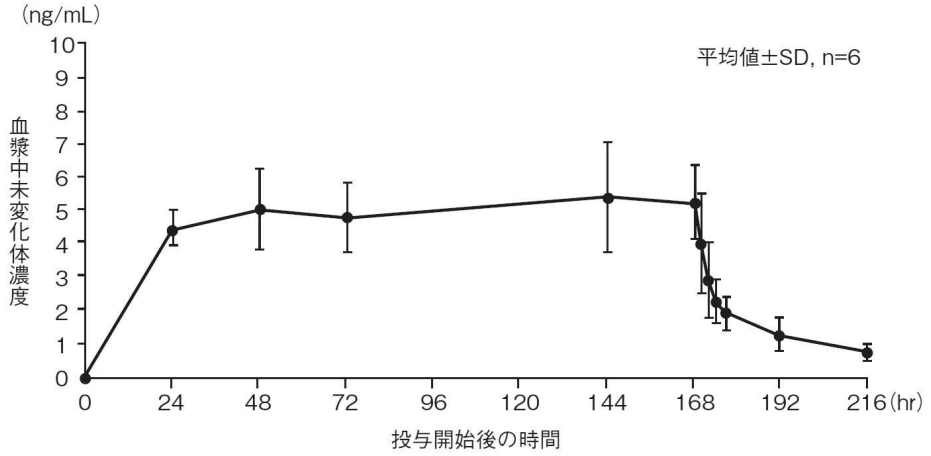
1）7日間持続点滴静注[3),9)]

日本人のリンパ系腫瘍患者9例（非ホジキンリンパ腫6例、皮膚T細胞リンパ腫*1例、成人T細胞白血病リンパ腫*1例、慢性リンパ性白血病*1例）に、クラドリビン0.06又は0.09mg/kg/日の7日間持続点滴静注を行った。0.06mg/kg/日を投与した3例の血漿中未変化体のCmaxは5.3±0.5ng/mL（平均値±標準偏差）、定常状態における血漿中未変化体濃度（Css）は4.5±0.5ng/mL、AUCは760.3±85.8ng･hr/mL、$t_{1/2}$は投与終了後22.5±7.4時間であった。また、0.09mg/kg/日を投与した6例のCmaxは6.0±1.1ng/mL、Cssは5.3±0.9ng/mL、AUCは893.7±153.7ng･hr/mL、$t_{1/2}$は投与終了後30.3±9.5時間であった。

＊本邦未承認

注）本剤の承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」については「Ⅴ．1．効能又は効果」、「Ⅴ．3．用法及び用量」の項を参照すること。

リンパ系腫瘍患者にクラドリビン0.09mg/kg/日を7日間持続点滴静注した時の血漿中未変化体濃度推移



リンパ系腫瘍患者にクラドリビン0.09mg/kg/日を7日間持続点滴静注した時の薬物動態パラメータ

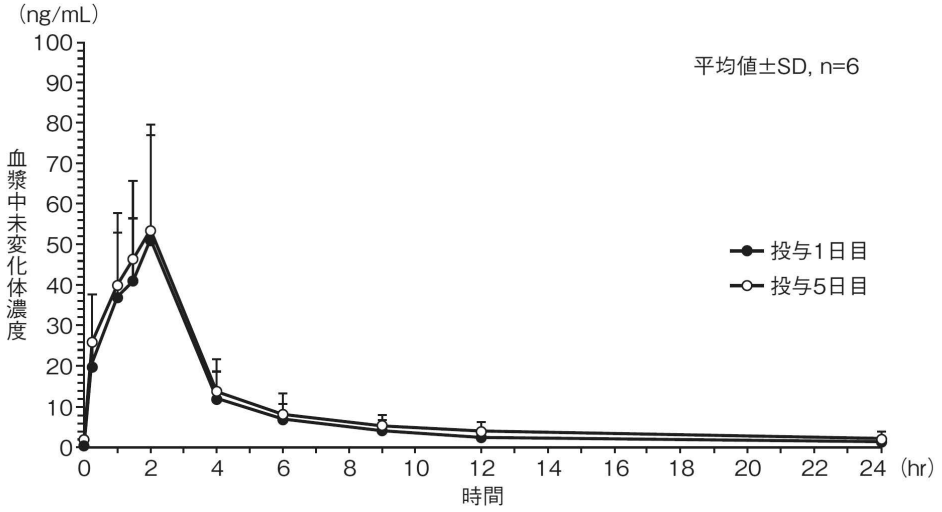
パラメータ / 投与量	Cmax (ng/mL)	Css (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.09mg/kg/日	6.0±1.1	5.3±0.9	893.7±153.7	30.3±9.5

平均値±SD, n=6

2）2 時間点滴静注・5 日間連日投与[7)]

日本人の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 9 例に、クラドリビン 0.09 又は 0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与を行った。未変化体の血漿中動態は各投与量において、投与 1 日目と投与 5 日目で大きな違いはみられず、連日投与に伴う蓄積はほとんどみられなかった。

低悪性度非ホジキンリンパ腫患者にクラドリビン0.12mg/kg/日を
2時間点滴静注・5日間連日投与した時の血漿中未変化体濃度推移



低悪性度非ホジキンリンパ腫患者にクラドリビン 0.12mg/kg/日を
2 時間点滴静注・5 日間連日投与した時の薬物動態パラメータ

パラメータ / 投与量・投与日		Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_Z (L/kg)
0.12mg/kg/日	1	53.3±26.0	1.8±0.3	205.9±96.5	7.0±1.3	0.68±0.26	7.0±3.5
	5	53.9±23.1	2.1±0.0	238.2±104.6*	9.8±3.0	0.52±0.19	7.1±2.2

＊ AUC（0→24）　　平均値±SD, n=6

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.06mg/kg/日　投与時：0.03±0.01/hr

0.09mg/kg/日　投与時：0.02±0.01/hr

(4) クリアランス

0.06mg/kg/日　投与時：0.56±0.07L/hr/kg
0.09mg/kg/日　投与時：0.48±0.09L/hr/kg

(5) 分布容積

0.06mg/kg/日　投与時：17.8±4.6L/kg
0.09mg/kg/日　投与時：21.2±7.7L/kg

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

該当しない

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII．5．(4) 髄液への移行性」参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞[19)]

妊娠 17 日目の雌マウスに［^{3}H］-クラドリビン 10mg/kg を単回静脈内投与した時、母動物の主要臓器は投与 5 分後に最高値を示し、胎盤及び胎児は投与 30 分後に最高値に達した。胎児の放射能分布は、最高値を示した投与 30 分後においても投与量の 0.47%であった。

(3) 乳汁への移行性

ヒトにおいて、クラドリビンの乳汁中への移行が報告されている[1), 2)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞[20)]

雄サルにクラドリビン 1mg/kg を単回皮下投与した時、クラドリビンは血漿より少し遅れて、投与 1～2 時間後に最高濃度に達した。脳脊髄液中濃度は血漿中濃度よりも低値であったが、消失は血漿中よりも緩徐であった。

クラドリビン 1mg/kg を単回皮下投与した時の血漿及び脳脊髄液中濃度並びに濃度比

（雄サル、n＝4、平均値）

時間（hr）	血漿中濃度（ng/mL）	脳脊髄液中濃度（ng/mL）	脳脊髄液／血漿中濃度
0.5	364.9	18.5	0.053
1	297.4	31.6	0.111
2	129.3	30.4	0.243
3	69.2	17.5	0.277
4	39.0	12.4	0.326
$t_{1/2}$（hr）	1.16	1.83	−

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞[19)]

雌雄マウスに［^{3}H］-クラドリビン 10mg/kg を単回静脈内投与した後、臓器・組織内放射能濃度を測定したところ、速やかに各臓器・組織内へ移行し、放射能濃度は膀胱尿以外の臓器・組織において、投与 5 分後に最高値を示した。主排泄経路である尿路（膀胱尿及び腎臓）に極めて高い濃度の放射能が分布し、次いで脾臓及び肝臓に比較的高い濃度の放射能分布がみられ、脳及び脂肪では低濃度であった。各臓器・組織からの消失は速やかであったが、血漿からの消失よりも若干緩徐であった。特に、腺組織及び造血系組織からの消失は他の臓器に比べ、やや緩徐であった。なお、放射能濃度及びその推移に性差は認められなかった。

また、いずれの臓器においても、投与 72 時間後にわずかであるが、放射能が観察された。

［^{3}H］-クラドリビン 10mg/kg を単回静脈内投与した時の臓器・組織内放射能濃度

（雄マウス、n=3、平均値）

組織	臓器・組織内放射能濃度（μg eq. /g or mL）				
	投与 5 分後	投与 0.5 時間後	投与 2 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後
血漿	6.96	1.37	0.08	0.02	0.01
血液	6.80	1.40	0.14	0.06	0.04
脳	1.09	0.80	0.22	0.05	0.04
心臓	8.21	2.93	0.78	0.19	0.14
肺	8.09	2.66	0.84	0.25	0.16
唾液腺	8.34	2.91	1.17	0.92	0.84
胸腺	7.22	2.62	0.81	0.50	0.24
肝臓	17.32	8.42	0.94	0.36	0.23
腎臓	70.31	16.72	2.98	1.17	0.69
副腎	10.14	4.64	1.37	0.75	0.54
脾臓	20.76	12.87	1.02	0.77	0.39
膵臓	8.59	4.66	0.91	0.85	0.62
腸間膜リンパ	11.60	5.91	1.17	0.27	0.18
脂肪	1.99	0.71	0.25	0.04	0.04
骨格筋	6.34	1.92	0.42	0.15	0.07
皮膚	5.88	2.44	0.32	0.12	0.08
精巣	2.89	2.34	0.42	0.08	0.06
胃	4.54	3.41	1.57	0.27	0.24
小腸	6.69	4.20	1.04	0.28	0.15
大腸	5.62	4.28	1.86	0.48	0.27
膀胱尿	861.06	3011.50	251.77	4.84	0.78

雄マウスに［^{3}H］-クラドリビン 10mg/kg を単回静脈内投与した後、定量的全身オートラジオグラフィーにより、臓器・組織内分布を検討したところ、投与 30 分後に胆嚢内胆汁に高い放射能濃度が認められたこと及び大腸内容物の放射能濃度推移より、クラドリビンが一部胆汁排泄を受けた後、腸肝循環されている可能性が示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率 [17)]

約 20%（ヒト血漿、*in vitro*、平衡透析法）

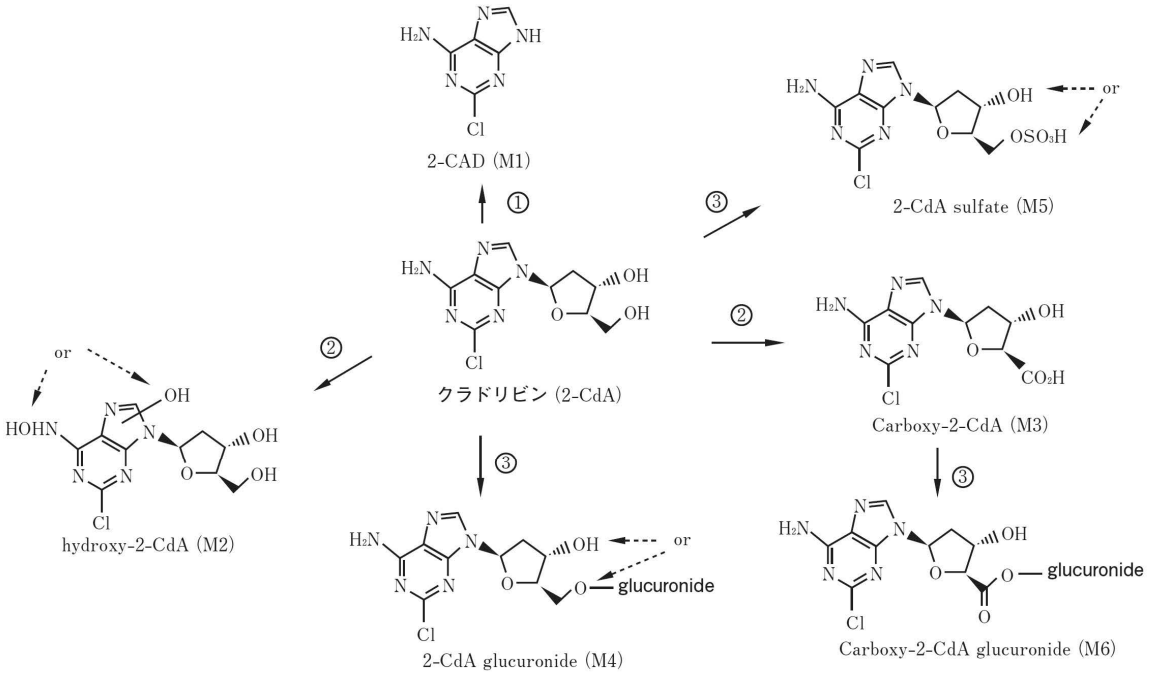
6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1）海外データ [21)]

成人患者より得られた尿中のクラドリビン代謝物は、6 種類の代謝物が検出され、未変化体がもっとも高い割合であった。

クラドリビンの推定代謝経路



クラドリビンを静脈内持続投与した患者尿中における代謝物組成

分析物	相対比率（%）[注)]
クラドリビン（2-CdA）	～47
2-chloroadenine（2-CAD，M1）	＜5
hydroxy-2-CdA（M2）	≦10
carboxy-2-CdA（M3）	≦20
2-CdA glucuronide（M4）	＜5
2-CdA sulfate（M5）	＜5
carboxy-2-CdA glucuronide（M6）	＜5
合計	～97

注）試料の総イオン強度に対する相対的イオン強度に基づいて算出

2）7 日間持続点滴静注 [9)]

日本人のリンパ系腫瘍患者 9 例（非ホジキンリンパ腫 6 例、皮膚 T 細胞リンパ腫*1 例、成人 T 細胞白血病リンパ腫*1 例、慢性リンパ性白血病*1 例）に、クラドリビン 0.06 又は 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注を行った。未変化体及び未変化体＋代謝物（2-chloroadenine）の尿中排泄量はいずれも投与期間中ほぼ一定で、総投与量に対する尿中累積排泄率は未変化体で 23.0～56.5%、未変化体＋代謝物で 25.7～57.2%であり、総投与量の約 38%が代謝を受けずに

尿中に排泄された。また、各尿中累積排泄率とクレアチニン・クリアランスとの間に有意な相関性は認められないが、クレアチニン・クリアランスが比較的低い患者において、他の患者に比べて、未変化体の尿中累積排泄率は低く、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ も長くなる傾向が見られた。

＊本邦未承認

3）2 時間点滴静注・5 日間連日投与 [7)]

日本人の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 9 例に、クラドリビン 0.09 又は 0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注・5 日間連日投与を行った。未変化体の尿中排泄率は試験期間中、ほぼ一定であり、各投与量における累積尿中排泄率はそれぞれ投与量の約 40%であった。また、累積尿中排泄率とクレアチニン・クリアランスの間には統計学的な有意な正の相関が認められた。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率 [22)]

ヒト肝ミクロソーム及び S9 を用いた試験においてクラドリビンはほとんど代謝を受けず、3 種の代謝物（M1，M2，M3）が微量認められたのみであった。ヒト CYP 発現系を用いた試験よりそれらの代謝物の生成には、種々の CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の関与が認められた。（*in vitro*）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性なし

７．排泄

(1) 排泄部位

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

「VII．6.（1）代謝部位及び代謝経路」参照

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な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、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説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用が発現又は増悪することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。[8.2 参照]

1.4 まれに重篤な神経毒性が報告されている。[11.1.5 参照]

（解説）

1.1 抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として記載した。

1.2 本剤投与並びに原疾患の進展により、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告があるため、安全性確保のために頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

1.3 本剤の投与によりリンパ球（CD4 及び CD8 陽性の T 細胞）が減少し、特に CD4 陽性の T 細胞は遷延性に減少するため過剰な免疫抑制により、ニューモシスチス肺炎、真菌感染、ウイルス感染等の重症日和見感染症（敗血症、肺炎等）が発現する可能性がある。安全性確保のために頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照。）

1.4 海外で本剤の高用量投与において報告されている重篤な神経毒性が、まれに通常用量投与においても報告されており、本剤の用法及び用量でも神経毒性が発現する可能性があるため記載した。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により骨髄機能が抑制された結果、感染症や出血等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。特に投与開始後 8 週間は週 1 回以上の頻度で血液検査を行うなど患者の状態を十分観察すること。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現することがある。頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 免疫抑制又は骨髄抑制作用を有する他剤を本剤投与前、本剤投与後、又は併用する場合は過剰な免疫抑制に注意すること。

8.4 自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。

8.5 急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

（解説）

8.1 本剤の投与により、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告があるため、安全性確保のため頻回に臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注で実施した国内の臨床試験において、本剤が投与された 81 症例を対象に骨髄抑制に関わる解析を行ったところ、本剤の 1 コース投与後の血液学的検査値の最低値到達までの期間の中央値（幅）は、好中球が 15.5 日（6-43 日）、血小板が 13 日（3-43 日）、ヘモグロビンが 17 日（7-36 日）であり、回復した症例における最低値から回復までの期間の中央値（幅）は、好中球が 8 日（3-50 日）、血小板が 13.5 日（5-19 日）、ヘモグロビンが 9 日（3-53 日）であった。また、0.12mg/kg/日の 2 時間点滴静注で実施した国内の臨床試験においても、同様の傾向がみられた。よって、本剤投与後 8 週間は週 1 回以上の頻度で血液検査等を行うこと。

（「VIII. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

8.2 本剤の投与によりリンパ球（CD4 及び CD8 陽性の T 細胞）が減少し、特に CD4 陽性の T 細胞は遷延性に減少するため過剰な免疫抑制により、ニューモシスチス肺炎、真菌感染、ウイルス感染等の重症日和見感染症（敗血症、肺炎等）が発現する可能性がある。安全性確保のため頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

8.3 本剤の投与により骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告がある。免疫抑制又は骨髄抑制作用を有する他剤を本剤の投与前後、投与中に併用する場合に免疫機能が過剰に抑制される可能性があるため、十分に注意すること。

8.4 海外における臨床試験において、重要な副作用の 1 つとして報告されている。本剤投与による発症機序は明らかではない。組織学上低悪性度非ホジキンリンパ腫のひとつである慢性リンパ性白血病（CLL）患者において、原疾患に伴う自己免疫疾患の発現頻度が高いといわれている。しかしながら、自己免疫疾患を合併していない CLL 患者に本剤を投与した後、自己免疫性溶血性貧血の合併が認められた報告[23)]があることから、本項を設定した。

8.5 急性腎障害があらわれることがあるので、対処法を記載した。

（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 投与開始時に白血球数の多い患者

腫瘍崩壊症候群の発現を抑えるため、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。［11.1.6 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の投与により、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告がある。感染症を合併している患者においては感染症が増悪する可能性があるため、慎重に投与すること。

（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

9.1.2 腫瘍崩壊症候群の発現を抑えるため、高尿酸血症治療剤（アロプリノール等）の投与及び適切な水分補給等を検討すること。

（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照。）

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

（解説）

本剤は、主として腎臓から排泄されるので、腎機能が低下している場合に、本剤の高い血中濃度が持続し副作用が強くあらわれる可能性がある。腎機能障害患者には慎重に投与すること。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。

（解説）

本剤の投与により ALT 上昇、AST 上昇の副作用が報告されており、肝機能障害患者においては、更に肝障害の症状が強くあらわれる可能性があるため、慎重に投与すること。

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.2 参照］

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.1 参照］

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.1 参照］

（解説）

9.4.1 海外において、カニクイザルを用いた動物実験[24]で、クラドリビン 1mg/kg/日、1 年間間欠皮下投与を行ったところ、精細管の変性等が認められている。

雄マウスを用いた動物実験（1、5、10、30mg/kg/日：皮下投与）において、本剤 10mg/kg/日以上で精巣重量の

減少、30mg/kg/日で体重減少、精巣上体重量の減少並びに非運動性精子数の増加がみられたが、交尾率及び受胎率に影響はなかった[25]。以上より、生殖可能な患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。（「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項を参照。）

9.4.2、9.4.3 本剤は遺伝毒性を有することから、女性には投与中及び最終投与後 6 ヵ月間の適切な避妊を、男性には投与中及び最終投与後 3 ヵ月間のバリア法による避妊を説明する。避妊期間は関連ガイダンスに基づき設定された。

(5) 妊婦

> 9.5 妊婦
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形性が報告されている。[2.2、9.4.2 参照]

(6) 授乳婦

> 9.6 授乳婦
> 投与後 7 日間は授乳を避けさせること。ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている[1), 2)]。

（解説）

ヒトにおいて、経口クラドリビン投与後の乳汁中への移行が報告されている。本剤は遺伝毒性を有する薬剤であり、乳汁を介して曝露された乳児への影響が否定できないことから、投与後 7 日間は授乳を避けるよう設定した。授乳回避期間は、本剤の消失半減期 30.3 時間の 5 倍を考慮して設定した。

(7) 小児等

> 9.7 小児等
> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

> 9.8 高齢者
> 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがある。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8．副作用

> 11. 副作用
> 次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、リンパ球減少（87.0%）、好中球減少（79.8%）、白血球減少（77.9%）、血小板減少（53.8%）、貧血［赤血球減少（48.1%）、ヘマトクリット値減少（45.7%）、ヘモグロビン減少(45.2%)］が発現又は増悪し、遷延性に推移することがある。本剤の骨髄抑制作用は投与開始後最初の 1 ヵ月間が最も顕著である。［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 重症日和見感染（頻度不明）

カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等によるウイルス、ニューモシスチスなどによる敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 消化管出血（1.0%）

11.1.5 重篤な神経毒性（頻度不明）

本剤の高用量（持続点滴静注の通常用量の 4～9 倍）を投与された患者において、重篤な神経毒性（非可逆的不全対麻痺・四肢不全麻痺）が報告されている。神経毒性の発現は用量相関性があると思われるが、通常の用法及び用量でもまれに重篤な神経毒性があらわれることがある。神経毒性があらわれた場合には、休薬又は投与中止を考慮すること。［1.4、13.1 参照］

神経毒性の内容 [26)]

高用量	0.3～0.5mg/kg/日 ×7～14 日	不全対麻痺、四肢不全麻痺
	0.15～0.2mg/kg/日 ×7 日	ギラン・バレー症候群、ブラウン・セカール症候群
通常用量	0.09mg/kg/日 ×7 日	錯乱、不安・うつ、便秘

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

腫瘍容積の大きな患者で腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。［9.1.2 参照］

11.1.7 間質性肺炎（1.0%）

呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 重篤な皮膚障害（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）などがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎などが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.5 参照］

（解説）

11.1.1 骨髄抑制

本剤の投与により、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等）が起こり、感染症等の副作用が発現した報告に基づき記載した。必要に応じて G-CSF 製剤、血小板輸血を行うこと。

11.1.2 重症日和見感染症

本剤投与後の骨髄抑制により可逆性の好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少が認められるが、この他に CD4 及び CD8 陽性の T 細胞が減少することが知られている。遷延性のリンパ球減少に基づく過剰な免疫抑制により、ニューモシスチス肺炎、真菌感染、ウイルス感染等の重症日和見感染症（敗血症、肺炎等）が発現する可能性があるため、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。

国内の臨床試験成績より、ヘルペスウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、真菌感染（症）等が発現している。

国内の臨床試験（HCL）においては、本剤投与 8 日目よりリンパ球数は有意（$P<0.05$）に減少し、以降 3 ヵ月目まで継続した。また、本剤投与 15 日目より CD4 及び CD8 陽性細胞数は有意（$P<0.05$）に減少し、前者は 4 ヵ月目まで継続し、後者は 2 ヵ月目に回復傾向を認めた。

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）

国内外の市販後において、本剤との関連性が否定できない PML 関連事象が報告されている。一般的に PML の発現にはリンパ球減少及び CD4 陽性細胞数の減少が関連すると考えられており、本剤投与によるリンパ球減少が報告されていることから記載した。

11.1.4 消化管出血

国内における臨床試験成績に基づき記載した。国内では消化管出血は 1.0%（1/104）に認められ、骨髄抑制発現時の消化管出血は重篤となり得る可能性があるため、異常が認められた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重篤な神経毒性

本剤の用法及び用量でも発現する可能性が考えられるため、対処法とともに記載した。海外においては、本剤の高用量投与において重篤な神経毒性が報告されており[27),28),29)]、通常用量投与でも神経障害の発現が報告されている[30)]。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群

抗悪性腫瘍剤投与後に血中に大量に存在する腫瘍細胞の崩壊により、核酸代謝産物である尿酸が蓄積することにより腎障害をきたす可能性があるので、これらを予防するため高尿酸血症治療剤（アロプリノール等）の投与及び適切な水分補給等を検討すること。

11.1.7 間質性肺炎

国内における臨床試験成績に基づき、対処法とともに記載した。国内では間質性肺炎は 1.0%（1/104）に認められている。

11.1.8 重篤な皮膚障害

海外において、本剤投与後に重篤なスティーブンス–ジョンソン症候群[31)]や中毒性表皮壊死症[32)]等の重篤な皮膚障害が発現した報告に基づき、対処法とともに記載した。

11.1.9 急性腎障害

国内及び海外における副作用集積状況に基づき記載した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
皮　　膚	発疹		多形滲出性紅斑、そう痒	疼痛、紅斑、蕁麻疹、紫斑
筋　骨　格			関節痛、筋肉痛、肩こり	筋脱力、緊張亢進
精神神経系	頭痛		めまい、末梢神経障害	不眠、不安、傾眠、失調、神経障害
眼			飛蚊症	結膜炎
消　化　器	悪心	下痢、嘔吐	便秘、腹痛、胃炎、口唇炎、口内炎	鼓腸放屁
肝　　臓	ALT 上昇、AST 上昇	γ-GTP 上昇、アルカリフォスファターゼ上昇、ウロビリノーゲン陽性、LDH 上昇	ビリルビン上昇	
電　解　質			カリウム上昇、カルシウム上昇、カリウム低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、クロール上昇	
循　環　器			頻脈、血圧上昇、不整脈、狭心症、心房細動、心電図異常(A-V ブロック)、潮紅	心雑音
呼　吸　器			PaO_2 低下、$PaCO_2$ 低下、咽頭痛、胸部 X 線像異常、呼吸困難、胸膜炎	呼吸音異常、咳嗽、胸音異常、息切れ
血　　液	CD4 陽性リンパ球減少、好酸球増多、IgM 減少、IgG 減少、IgA 減少		好塩基球増多、リンパ球数異常、血小板増加、ヘマトクリット値増加、IgG 増加、好酸球減少、単球増多、発熱性好中球減少症	溶血性貧血、凝固異常
泌　尿　器	蛋白尿	血尿、尿沈渣異常	尿糖、BUN 上昇、BUN 低下、頻尿、出血性膀胱炎	クレアチニン上昇
注射部位	注射部位反応			腫脹、血栓
そ　の　他	総蛋白減少、発熱、体重減少、感染(症)[注)]	アルブミン低下、疲労	食欲不振、季肋部疼痛、体重増加、末梢性浮腫	悪寒、無力症、発汗、体幹痛、浮腫、CRP 上昇

注）感染症：帯状疱疹、単純ヘルペス、敗血症、咽頭炎、感染、尿路感染、上気道感染、細菌尿、腎盂腎炎、アデノウイルス性出血性膀胱炎、細菌性膀胱炎、膀胱炎、感染性水疱、サイトメガロウイルス感染、真菌血症、胃腸感染、肺炎、アスペルギルス性肺炎、熱性感染症、感染性結膜炎、真菌性皮疹が認められている。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（ヘアリーセル白血病）

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査†		合　計	
調査施設数	9		88		92	
調査症例数	10		103		113	
副作用の発現症例数	10		86		96	
副作用の発現件数	105		398		503	
副作用の発現症例率	100.00		83.50		84.96	
副作用の種類	**副作用の種類別発現症例（件数）率（%）**					
感染症および寄生虫症	7	(70.00)	19	(18.45)	26	(23.01)
細菌尿	1	(10.00)			1	(0.88)
気管支肺炎			1	(0.97)	1	(0.88)
気管支肺アスペルギルス症			1	(0.97)	1	(0.88)
膀胱炎			1	(0.97)	1	(0.88)
消化管感染	1	(10.00)			1	(0.88)
陰部ヘルペス			1	(0.97)	1	(0.88)
単純ヘルペス	1	(10.00)			1	(0.88)
帯状疱疹			2	(1.94)	2	(1.77)
感染	1	(10.00)	2	(1.94)	3	(2.65)
咽頭炎	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
肺炎			1	(0.97)	1	(0.88)
* 敗血症			1	(0.97)	1	(0.88)
敗血症	2	(20.00)	3	(2.91)	5	(4.42)
* 敗血症性ショック			1	(0.97)	1	(0.88)
扁桃炎			1	(0.97)	1	(0.88)
上気道感染	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
細菌性敗血症			1	(0.97)	1	(0.88)
サイトメガロウイルス血症			1	(0.97)	1	(0.88)
細菌感染			1	(0.97)	1	(0.88)
胆道感染			1	(0.97)	1	(0.88)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎			1	(0.97)	1	(0.88)
播種性帯状疱疹			1	(0.97)	1	(0.88)
口腔ヘルペス			1	(0.97)	1	(0.88)
エンドトキシン血症			1	(0.97)	1	(0.88)
血液およびリンパ系障害			37	(35.92)	37	(32.74)
貧血			22	(21.36)	22	(19.47)
好酸球増加症			3	(2.91)	3	(2.65)
発熱性好中球減少症			11	(10.68)	11	(9.73)
白血球減少症			4	(3.88)	4	(3.54)
リンパ球減少症			1	(0.97)	1	(0.88)
好中球減少症			4	(3.88)	4	(3.54)
汎血球減少症			2	(1.94)	2	(1.77)
* 赤血球増加症			1	(0.97)	1	(0.88)
血小板減少症			3	(2.91)	3	(2.65)
血小板増加症			1	(0.97)	1	(0.88)
骨髄機能不全			1	(0.97)	1	(0.88)
代謝および栄養障害			8	(7.77)	8	(7.08)
* 電解質失調			1	(0.97)	1	(0.88)
高クロール血症			1	(0.97)	1	(0.88)
高カリウム血症			3	(2.91)	3	(2.65)
* 高トリグリセリド血症			1	(0.97)	1	(0.88)
低アルブミン血症			2	(1.94)	2	(1.77)
低カルシウム血症			2	(1.94)	2	(1.77)
* 低クロール血症			1	(0.97)	1	(0.88)
低ナトリウム血症			2	(1.94)	2	(1.77)
低蛋白血症			4	(3.88)	4	(3.54)
腫瘍崩壊症候群			1	(0.97)	1	(0.88)
食欲減退			1	(0.97)	1	(0.88)

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査†		合　計	
副作用の種類	**副作用の種類別発現症例（件数）率（%）**					
神経系障害	4	(40.00)	1	(0.97)	5	(4.42)
浮動性めまい			1	(0.97)	1	(0.88)
頭痛	3	(30.00)			3	(2.65)
感覚鈍麻	1	(10.00)			1	(0.88)
眼障害	1	(10.00)			1	(0.88)
硝子体浮遊物	1	(10.00)			1	(0.88)
耳および迷路障害			2	(1.94)	2	(1.77)
* メニエール病			1	(0.97)	1	(0.88)
* 耳鳴			1	(0.97)	1	(0.88)
血管障害			1	(0.97)	1	(0.88)
血管炎			1	(0.97)	1	(0.88)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(30.00)	2	(1.94)	5	(4.42)
呼吸困難	1	(10.00)			1	(0.88)
間質性肺疾患			1	(0.97)	1	(0.88)
胸膜炎	1	(10.00)			1	(0.88)
口腔咽頭痛	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
胃腸障害	7	(70.00)	10	(9.71)	17	(15.04)
腹部不快感	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
便秘	1	(10.00)	5	(4.85)	6	(5.31)
下痢	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
胃炎			3	(2.91)	3	(2.65)
悪心	3	(30.00)	1	(0.97)	4	(3.54)
口内炎			1	(0.97)	1	(0.88)
嘔吐	4	(40.00)			4	(3.54)
肝胆道系障害			12	(11.65)	12	(10.62)
肝機能異常			5	(4.85)	5	(4.42)
高ビリルビン血症			1	(0.97)	1	(0.88)
* 黄疸			1	(0.97)	1	(0.88)
肝障害			7	(6.80)	7	(6.19)
皮膚および皮下組織障害	2	(20.00)	19	(18.45)	21	(18.58)
* 水疱性皮膚炎			1	(0.97)	1	(0.88)
薬疹			2	(1.94)	2	(1.77)
紅斑			3	(2.91)	3	(2.65)
* 点状出血			1	(0.97)	1	(0.88)
発疹	2	(20.00)	11	(10.68)	13	(11.50)
全身紅斑			2	(1.94)	2	(1.77)
慢性蕁麻疹			1	(0.97)	1	(0.88)
筋骨格系および結合組織障害	1	(10.00)			1	(0.88)
筋骨格硬直	1	(10.00)			1	(0.88)
腎および尿路障害	2	(20.00)	6	(5.83)	8	(7.08)
高窒素血症			1	(0.97)	1	(0.88)
出血性膀胱炎			1	(0.97)	1	(0.88)
血尿	2	(20.00)			2	(1.77)
蛋白尿	1	(10.00)			1	(0.88)
急性腎不全			1	(0.97)	1	(0.88)
腎機能障害			3	(2.91)	3	(2.65)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(80.00)	11	(10.68)	19	(16.81)
疲労	1	(10.00)			1	(0.88)
注射部位反応	1	(10.00)			1	(0.88)
倦怠感			1	(0.97)	1	(0.88)
浮腫			1	(0.97)	1	(0.88)
発熱	6	(60.00)	8	(7.77)	14	(12.39)
* 活動状態低下	2	(20.00)			2	(1.77)
* 疾患進行			1	(0.97)	1	(0.88)

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査†		合　計	
副作用の種類	**副作用の種類別発現症例（件数）率（%）**					
臨床検査	10	(100.00)	73	(70.87)	83	(73.45)
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1	(0.97)	1	(0.88)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(20.00)	12	(11.65)	14	(12.39)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(30.00)	8	(7.77)	11	(9.73)
好塩基球数増加	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
血中アルブミン減少	1	(10.00)	3	(2.91)	4	(3.54)
血中ビリルビン増加			3	(2.91)	3	(2.65)
血中クレアチニン増加			1	(0.97)	1	(0.88)
* 血中乳酸脱水素酵素減少			1	(0.97)	1	(0.88)
血中乳酸脱水素酵素増加			2	(1.94)	2	(1.77)
血中カリウム減少	2	(20.00)	1	(0.97)	3	(2.65)
血中カリウム増加	1	(10.00)	1	(0.97)	2	(1.77)
血中ナトリウム減少	1	(10.00)			1	(0.88)
* 血中ナトリウム増加			1	(0.97)	1	(0.88)
血中尿素減少			1	(0.97)	1	(0.88)
血中尿素増加	1	(10.00)	2	(1.94)	3	(2.65)
C−反応性蛋白増加			6	(5.83)	6	(5.31)
白血球百分率数異常			1	(0.97)	1	(0.88)
好酸球数増加	2	(20.00)	9	(8.74)	11	(9.73)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(30.00)	10	(9.71)	13	(11.50)
尿中ブドウ糖陽性	1	(10.00)			1	(0.88)
ヘマトクリット減少	4	(40.00)	4	(3.88)	8	(7.08)
ヘマトクリット増加			1	(0.97)	1	(0.88)
尿中血陽性			3	(2.91)	3	(2.65)
ヘモグロビン減少	3	(30.00)	9	(8.74)	12	(10.62)
リンパ球数減少			9	(8.74)	9	(8.74)
単球数減少			1	(0.97)	1	(0.97)
単球数増加	1	(10.00)	5	(4.85)	6	(5.31)
好中球数減少	8	(80.00)	25	(24.27)	33	(29.20)
* 好中球数増加			1	(0.97)	1	(0.88)
炭酸ガス分圧低下	1	(10.00)			1	(0.95)
血小板数減少	3	(30.00)	24	(23.30)	27	(23.89)
ＰＯ２低下	1	(10.00)			1	(0.95)
総蛋白減少	1	(10.00)	7	(6.80)	8	(7.08)
赤血球数減少	3	(30.00)	7	(6.80)	10	(8.85)
* 赤血球数増加			1	(0.97)	1	(0.88)
尿中赤血球陽性	2	(20.00)	1	(0.97)	3	(2.65)
体重減少	3	(30.00)			3	(2.65)
白血球数減少	8	(80.00)	46	(44.66)	54	(47.79)
尿中白血球陽性	2	(20.00)			2	(1.77)
尿沈渣陽性	2	(20.00)			2	(1.77)
好塩基球百分率増加			1	(0.97)	1	(0.88)
好酸球百分率増加			2	(1.94)	2	(1.77)
好中球百分率減少			1	(0.97)	1	(0.88)
* 好中球百分率増加			3	(2.91)	3	(2.65)
単球百分率増加			3	(2.91)	3	(2.65)
リンパ球百分率減少			3	(2.91)	3	(2.65)
リンパ球百分率増加			1	(0.97)	1	(0.88)
尿中蛋白陽性			2	(1.94)	2	(1.77)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(30.00)	5	(4.85)	8	(7.08)
肝酵素上昇			1	(0.97)	1	(0.88)
尿沈渣異常			1	(0.97)	1	(0.88)

「副作用の種類」は MedDRA/J　ver14.1 にて記載

＊：再審査申請時に未知の副作用

†：本剤再投与時に発現した副作用を除く

注：「承認時迄の状況」欄では、安全性評価対象症例数を事象毎に設定し集計している。

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした使用成績調査）

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査		合　計	
調査施設数	16		82		96	
調査症例数	68		203		271	
副作用等の発現症例数	66		181		247	
副作用等の発現件数	595		711		1306	
副作用等の発現症例率	97.06		89.16		91.14	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）**					
感染症および寄生虫症	23	(33.82)	25	(12.32)	48	(17.71)
感染性水疱	1	(1.47)			1	(0.37)
気管支炎			1	(0.49)	1	(0.37)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.47)			1	(0.37)
* 蜂巣炎			1	(0.49)	1	(0.37)
感染性結膜炎	1	(1.47)			1	(0.37)
膀胱炎	1	(1.47)	1	(0.49)	2	(0.74)
サイトメガロウイルス感染	1	(1.47)			1	(0.37)
憩室炎			1	(0.49)	1	(0.37)
皮膚真菌感染	1	(1.47)			1	(0.37)
単純ヘルペス	5	(7.35)	1	(0.49)	6	(2.21)
帯状疱疹	6	(8.82)	7	(3.45)	13	(4.80)
感染	2	(2.94)	1	(0.49)	3	(1.11)
インフルエンザ			1	(0.49)	1	(0.37)
髄膜炎			1	(0.49)	1	(0.37)
鼻咽頭炎			1	(0.49)	1	(0.37)
咽頭炎	4	(5.88)			4	(1.48)
* 肺炎			2	(0.99)	2	(0.74)
肺炎			2	(0.99)	2	(0.74)
腎盂腎炎	1	(1.47)			1	(0.37)
敗血症	3	(4.41)	2	(0.99)	5	(1.85)
尿路感染	2	(2.94)			2	(0.74)
水痘			1	(0.49)	1	(0.37)
熱性感染症	1	(1.47)			1	(0.37)
* ブドウ球菌性敗血症			1	(0.49)	1	(0.37)
感染性腸炎			1	(0.49)	1	(0.37)
* アデノウイルス感染			1	(0.49)	1	(0.37)
細菌性肺炎			1	(0.49)	1	(0.37)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎			1	(0.49)	1	(0.37)
細菌性膀胱炎	1	(1.47)			1	(0.37)
感染性腹膜炎			1	(0.49)	1	(0.37)
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)			1	(0.49)	1	(0.37)
* 急性骨髄性白血病			1	(0.49)	1	(0.37)
血液およびリンパ系障害	1	(1.47)	62	(30.54)	63	(23.25)
貧血			44	(21.67)	44	(16.24)
発熱性好中球減少症	1	(1.47)	2	(0.99)	3	(1.11)
白血球減少症			5	(2.46)	5	(1.85)
リンパ球減少症			3	(1.48)	3	(1.11)
好中球減少症			10	(4.93)	10	(3.69)
* 汎血球減少症			1	(0.49)	1	(0.37)
汎血球減少症			8	(3.94)	8	(2.95)
血小板減少症			6	(2.96)	6	(2.21)
* 血栓性微小血管症			1	(0.49)	1	(0.37)
* 骨髄機能不全			1	(0.49)	1	(0.37)
骨髄機能不全			2	(0.99)	2	(0.74)

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査		合　計	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）**					
代謝および栄養障害	6	(8.82)	15	(7.39)	21	(7.75)
* 脱水			1	(0.49)	1	(0.37)
低アルブミン血症	1	(1.47)	8	(3.94)	9	(3.33)
低ナトリウム血症	1	(1.47)			1	(0.37)
低蛋白血症			10	(4.93)	10	(3.69)
食欲減退	5	(7.35)	1	(0.49)	6	(2.21)
高クレアチニン血症			1	(0.49)	1	(0.37)
神経系障害	16	(23.53)	4	(1.97)	20	(7.38)
浮動性めまい	2	(2.94)			2	(0.74)
体位性めまい	1	(1.47)			1	(0.37)
* 味覚異常			1	(0.49)	1	(0.37)
頭痛	12	(17.65)			12	(4.43)
感覚鈍麻	1	(1.47)	1	(0.49)	2	(0.74)
* 強直性痙攣			1	(0.49)	1	(0.37)
* 可逆性後白質脳症症候群			1	(0.49)	1	(0.37)
心臓障害	3	(4.41)	1	(0.49)	4	(1.53)
狭心症	1	(1.47)			1	(0.37)
不整脈	1	(1.47)			1	(0.37)
心房細動	1	(1.47)			1	(0.37)
* 心肺停止			1	(0.49)	1	(0.37)
上室性頻脈	2	(3.45)			2	(0.77)
血管障害	2	(2.94)			2	(0.74)
潮紅	1	(1.47)			1	(0.37)
高血圧	1	(1.47)			1	(0.37)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.94)	4	(1.97)	6	(2.21)
* 呼吸困難			1	(0.49)	1	(0.37)
* 間質性肺疾患			1	(0.49)	1	(0.37)
* 咽頭出血			1	(0.49)	1	(0.37)
胸膜炎			1	(0.49)	1	(0.37)
* 閉塞性気道障害			1	(0.49)	1	(0.37)
口腔咽頭痛	2	(2.94)			2	(0.74)
胃腸障害	25	(36.76)	14	(6.90)	39	(14.39)
腹部不快感	1	(1.47)			1	(0.37)
下腹部痛	1	(1.47)			1	(0.37)
上腹部痛	2	(2.94)			2	(0.74)
口唇炎	1	(1.47)			1	(0.37)
便秘	3	(4.41)	2	(0.99)	5	(1.85)
下痢	6	(8.82)			6	(2.21)
* 腸炎			1	(0.49)	1	(0.37)
胃出血			1	(0.49)	1	(0.37)
胃炎	3	(4.41)	1	(0.49)	4	(1.48)
胃腸出血	1	(1.47)			1	(0.37)
* 歯肉炎			1	(0.49)	1	(0.37)
悪心	18	(26.47)	4	(1.97)	22	(8.12)
* 食道炎			1	(0.49)	1	(0.37)
* 耳下腺腫大			1	(0.49)	1	(0.37)
* 歯周炎			1	(0.49)	1	(0.37)
口内炎	1	(1.47)	1	(0.49)	2	(0.74)
嘔吐	1	(1.47)			1	(0.37)
肝胆道系障害			11	(5.42)	11	(4.06)
肝機能異常			6	(2.96)	6	(2.21)
高ビリルビン血症			1	(0.49)	1	(0.37)
肝障害			4	(1.97)	4	(1.48)

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査		合　計	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）**					
皮膚および皮下組織障害	14	(20.59)	5	(2.46)	19	(7.01)
* 脱毛症			1	(0.49)	1	(0.37)
薬疹	1	(1.47)			1	(0.37)
多形紅斑	2	(2.94)			2	(0.74)
そう痒症	1	(1.47)			1	(0.37)
発疹	12	(17.65)	1	(0.49)	13	(4.80)
* スティーブンス・ジョンソン症候群			1	(0.49)	1	(0.37)
蕁麻疹			1	(0.49)	1	(0.37)
中毒性皮疹			1	(0.49)	1	(0.37)
筋骨格系および結合組織障害	3	(4.41)			3	(1.11)
関節痛	2	(2.94)			2	(0.74)
筋肉痛	1	(1.47)			1	(0.37)
腎および尿路障害	14	(20.59)	7	(3.45)	21	(7.75)
出血性膀胱炎	1	(1.47)			1	(0.37)
血尿	4	(6.06)			4	(1.49)
頻尿	1	(1.47)			1	(0.37)
蛋白尿	11	(16.67)	3	(1.48)	14	(5.20)
腎障害			2	(0.99)	2	(0.74)
* 急性腎不全			1	(0.49)	1	(0.37)
腎機能障害			1	(0.49)	1	(0.37)
生殖系および乳房障害			1	(0.49)	1	(0.37)
* 無月経			1	(0.49)	1	(0.37)
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(32.35)	21	(10.34)	43	(15.87)
疲労	8	(11.76)			8	(2.95)
注射部位反応	13	(19.12)			13	(4.80)
倦怠感			1	(0.49)	1	(0.37)
末梢性浮腫	1	(1.47)			1	(0.37)
発熱	5	(7.35)	12	(5.91)	17	(6.27)
* 活動状態低下	2	(2.94)			2	(0.74)
* 疾患進行			10	(4.93)	10	(3.69)
注射部位血管炎			1	(0.49)	1	(0.37)
臨床検査	66	(97.06)	155	(76.35)	221	(81.55)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16	(23.88)	18	(8.87)	34	(12.59)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	(17.91)	17	(8.37)	29	(10.74)
好塩基球数増加	2	(2.94)			2	(0.74)
* 血中アルブミン減少			1	(0.49)	1	(0.37)
血中アルブミン減少	5	(7.46)	13	(6.40)	18	(6.67)
血中ビリルビン増加	2	(2.99)	7	(3.45)	9	(3.33)
血中カルシウム減少	2	(2.99)			2	(0.74)
血中クレアチニン増加			9	(4.43)	9	(3.32)
* 血中フィブリノゲン増加			1	(0.49)	1	(0.37)
血中免疫グロブリンA減少	9	(13.85)			9	(3.36)
血中免疫グロブリンG減少	9	(13.85)			9	(3.36)
血中免疫グロブリンG増加	1	(1.54)			1	(0.37)
血中免疫グロブリンM減少	9	(13.85)			9	(3.36)
血中乳酸脱水素酵素増加	7	(10.29)	19	(9.36)	26	(9.59)
血圧上昇	1	(1.47)			1	(0.37)
血中尿素減少	1	(1.47)			1	(0.37)
血中尿素増加	1	(1.47)	8	(3.94)	9	(3.32)
C−反応性蛋白増加			2	(0.99)	2	(0.74)
ＣＤ４リンパ球減少	19	(82.61)	4	(1.97)	23	(10.18)
* ＣＤ８リンパ球増加			2	(0.99)	2	(0.74)
好酸球数増加	14	(20.59)			14	(5.17)
* フィブリン分解産物増加			1	(0.49)	1	(0.37)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(9.09)			6	(2.23)
尿中ブドウ糖陽性	3	(4.55)	2	(0.99)	5	(1.86)
ヘマトクリット減少	21	(46.67)			21	(8.47)

時　　期	承認時迄の状況		使用成績調査		合　計	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）**					
尿中血陽性			3	(1.48)	3	(1.11)
ヘモグロビン減少	32	(47.06)	25	(12.32)	57	(21.03)
リンパ球数異常	4	(5.88)	1	(0.49)	5	(1.85)
* リンパ球数減少			1	(0.49)	1	(0.44)
リンパ球数減少	20	(86.96)	55	(27.09)	75	(33.19)
* 好中球数減少			1	(0.49)	1	(0.37)
好中球数減少	56	(82.35)	57	(28.08)	113	(41.70)
血小板数減少	42	(61.76)	95	(46.80)	137	(50.55)
ＰＯ２低下	1	(1.72)			1	(0.38)
* 総蛋白減少			1	(0.49)	1	(0.37)
総蛋白減少	12	(17.65)	15	(7.39)	27	(9.96)
赤血球数減少	36	(52.94)			36	(13.28)
尿中赤血球陽性	1	(1.52)			1	(0.37)
体重減少	7	(10.45)			7	(2.59)
体重増加	1	(1.49)			1	(0.37)
* 白血球数減少			3	(1.48)	3	(1.11)
白血球数減少	57	(83.82)	125	(61.58)	182	(67.16)
* 白血球数増加			1	(0.49)	1	(0.37)
尿中白血球陽性	4	(6.06)			4	(1.49)
尿沈渣陽性	2	(3.03)			2	(0.74)
血小板数増加	1	(1.47)			1	(0.37)
好中球百分率減少			2	(0.99)	2	(0.74)
* リンパ球百分率減少			1	(0.49)	1	(0.37)
リンパ球百分率減少			7	(3.45)	7	(2.58)
尿中蛋白陽性			4	(1.97)	4	(1.48)
* ＣＤ８リンパ球減少			1	(0.49)	1	(0.44)
* Ｔリンパ球数増加			1	(0.49)	1	(0.38)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(7.46)			5	(1.85)
* リンパ球形態異常			1	(0.49)	1	(0.37)
尿中ウロビリノーゲン増加	7	(10.61)	1	(0.49)	8	(2.97)

「副作用の種類」は MedDRA/J　ver14.1 にて記載
＊：再審査申請時に未知の副作用
注：「承認時迄の状況」欄では、安全性評価対象症例数を事象毎に設定し集計している。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

持続点滴静注の通常用量の 4～9 倍の投与量において、投与開始後 1～2 週目に急性腎毒性及び重篤な骨髄抑制（好中球減少、白血球減少、血小板減少、赤血球減少等）、また、投与開始後 5 週目以降に非可逆的な神経毒性（不全対麻痺・四肢不全麻痺）の発現が報告されている。神経毒性の発現は用量相関性があると思われるが、通常の用法及び用量でもまれに報告されている。［11.1.5 参照］急性の腎毒性は特に他の腎毒性を示す薬剤、治療との併用で観察されている[28)]。

13.2 処置

重篤な骨髄抑制に対しては、輸血、G-CSF 等の支持療法が有効であると考えられる。

（解説）

海外で、過量投与により重篤な急性腎毒性、神経毒性及び重篤な骨髄抑制が報告されているため、対処法とともに記載した。

急性腎毒性 [27), 28)]

薬物療法に無効な急性白血病患者再発例（n=29）及び非ホジキンリンパ腫（n=2）31 例に対する骨髄移植前処置の検討において、本剤 0.3～0.5mg/kg/日、7～14 日間持続点滴静注後にシクロホスファミド 60mg/kg、2 日間連続投与し、更に 1000rad 単回照射又は 1200rad 分割照射による全身放射線照射を実施した。本剤投与開始後 7～13 日の間に 6 例においてアシドーシス、無尿、血清クレアチニン上昇が認められ、このうち 3 例においては透析を実施した。他の 2 例においても透析が必要であったが、患者の状態により実施できなかった。

神経毒性 [30)]

海外においては、本剤の高用量投与と通常用量投与で神経障害の発現が報告されている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を希釈する場合、生理食塩液を用い、他の希釈液は使用しないこと。

14.1.2 1 日用量の調製方法（7 日間持続点滴静注）

本剤の換算量（0.09mg/kg 又は 0.09mL/kg）を生理食塩液 500～1000mL 入り点滴バッグに加えて調製すること。

14.1.3 1 日用量の調製方法（2 時間点滴静注・5 日間連日投与）

本剤の換算量（0.12mg/kg 又は 0.12mL/kg）を生理食塩液 100～500mL 入り点滴バッグに加えて調製すること。

14.1.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、調製後は速やかに投与を開始すること。低温では沈殿が生じることがあるが、その場合は、加熱を避け溶液を自然に室温に戻し、激しく振盪して再溶解すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

（解説）

14.1.2 配合変化を避けるため希釈液は生理食塩液を用いて調製すること。

5%ブドウ糖液は、本剤の分解を促進することが判明している。

14.2 本剤は他剤との配合変化試験を実施していないので、他剤との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

アルキル化剤を含む併用化学療法による前治療歴を有する患者に、本剤での治療後、二次発癌（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群）が発生したとの報告がある。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性試験のうち、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験[33]及びマウスを用いた小核試験[34]において、いずれも陽性の結果が報告されている。[9.4.2、9.4.3 参照]

15.2.2 動物実験（カニクイザル）において、7 日間投与、21 日間休薬の投与スケジュールで 1.0 mg/kg を 1 年間皮下投与したとき、精巣毒性が認められている[35]。[9.4.1 参照]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [36)]

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結　果
一般症状及び行動に対する作用 一般症状	マウス	静脈内	0、5、10 (mg/kg)	5 及び 10mg/kg で作用は認められなかった。
中枢神経系に対する作用 自発運動量 睡眠作用 痙攣作用 鎮痛作用 体温	 マウス マウス マウス ラット・マウス マウス	 静脈内 静脈内 静脈内 静脈内 静脈内	 0、5、10 0、5、10 0、5、10 0、5、10 0、5、10 (mg/kg)	
自律神経・平滑筋に対する作用 摘出回腸への影響	モルモット	*in vitro*	0.01～100 (μg/mL)	0.01～100μg/mL で作用は認められなかった。
呼吸・循環器系に対する作用 心臓への影響	イヌ	静脈内	0、0.1、0.5、1.0、5.0、10 (mg/kg)	0.5mg/kg の用量から、呼吸数及び呼吸量の増加が認められ、5.0mg/kg から末梢血管拡張及びそれに伴う心拍数及び心拍出量の増加、10mg/kg で右肺動脈楔入圧の上昇がみられた。
消化器系に対する作用 消化管輸送能	マウス	静脈内	0、5、10 (mg/kg)	5 及び 10mg/kg で作用は認められなかった。
水及び電解質代謝に対する作用 尿量、尿中ナトリウム、カリウム、塩素イオン濃度	ラット	静脈内	0、5、10 (mg/kg)	5 及び 10mg/kg で作用は認められなかった。
血液系に対する作用 全血凝固時間、血液凝固系、血小板凝集、溶血作用	ウサギ	*in vitro*	0、0.01、1、100 (μg/mL)	0.01、1 及び 100μg/mL で作用は認められなかった。
その他の作用 アデノシン受容体（A_1、A_2 及び A_3）及びアデノシン取り込みに対する作用	A_1：ラット大脳皮質 A_2：ラット線条体 A_3：ヒト遺伝子組換（HEK293） アデノシン取り込み：モルモット大脳皮質	*in vitro*	0.1、1.0、10 (μg/mL)	10μg/mL でのみ A_1 及び A_2 受容体結合に対し阻害作用が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [37)]

静脈内投与における最小致死量は、マウスで雌雄とも 120mg/kg、ラットでは雄 96mg/kg であり、ラット雌では 96mg/kg までの用量で死亡例は認められなかった。イヌでは雌雄ともに 25mg/kg までの用量で死亡例は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量（mg/kg/日）	最小致死量（mg/kg/日）	
			♂	♀
マウス	静脈内	30、60、90、120	120	120
	皮下	100、150、200、225、250	150	200
ラット	静脈内	24、48、96	96	＞96
	皮下	75、100、125、150	125	125
イヌ	静脈内	10、25	＞25	＞25

(2) 反復投与毒性試験 [35)]

1）1 ヵ月間静脈内投与及び 1 ヵ月間回復試験

マウスにクラドリビンを 5、10 及び 20mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 1 ヵ月間静脈内投与した時、白血球数及びリンパ球数の軽度で可逆性の減少が認められた。1 ヵ月間の回復期間終了時には回復が認められた。また、肝機能に軽度の影響が認められたが、肝に病理組織学的変化は認められなかった。本試験において、無毒性量は 5mg/kg/日未満と正確には算出できなかった。

2）2 週間静脈内持続投与及び 6 週間回復試験

カニクイザルにクラドリビンを 0.1、0.3 及び 0.6mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内持続投与した時、0.3mg/kg/日群で軽度の体重減少及び白血球（リンパ球）数の減少が、0.6mg/kg/日群では、体重減少、白血球（リンパ球及び単球）数、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少がみられた。病理組織学的検査においては、0.6mg/kg/日群で小腸（Lieberkuhn 陰窩）及び舌の壊死、骨髄における赤血球系及び骨髄球系造血成分の枯渇、唾液腺の分泌枯渇、皮膚の壊死及び表皮萎縮、並びにリンパ節及び脾臓のリンパ球系細胞の枯渇あるいは萎縮が認められた。6 週間の回復期間終了時には回復もしくは回復傾向を示した。無毒性量は 0.1mg/kg/日と判断された。

3）1 年間間欠投与及び 3 ヵ月間回復試験

カニクイザルにクラドリビンを 0.15、0.3 及び 1.0mg/kg/日の用量で 1 年間間欠皮下投与（投与期 7 日間＋非投与期 21 日間を 1 サイクルとして計 14 サイクル）した時、対照群を含む全群で皮膚鱗屑が認められた。0.3、1.0mg/kg/日群で白血球数、赤血球数、血小板数及びヘモグロビン量の減少がみられたものの、これらの変化は 1.0mg/kg/日群の一部を除き、次サイクルの投与期前（3 週間の非投与期終了時）には回復が認められた。病理組織学的変化は、0.3、1.0mg/kg/日群で骨髄細胞の枯渇、脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ球枯渇あるいは萎縮並びに副腎皮質の網状帯萎縮が認められ、1.0mg/kg/日群では、死亡例の他、胃小腸の粘膜萎縮、精巣の変性が認められた。3 ヵ月間の回復期間終了時には回復もしくは回復傾向を示した。無毒性量は、0.15mg/kg/日未満と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 [38)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた遺伝子突然変異試験及びラット肝初代培養細胞を用いた DNA 修復試験で陰性、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常の誘発が認められた。マウス小核試験（10、30 及び 90mg/kg）は陽性であった。

(4) がん原性試験 [39)]

マウスにおける 22 ヵ月間間欠皮下投与（0.1、1.0 及び 10mg/kg/日；投与期 7 日間＋非投与期 21 日間を 1 サイクルとして、計 25 サイクル）では、10mg/kg/日群の雌雄に良性ハーダー腺腫の発生率上昇が認められた。その他腫瘍発生率の上昇は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 [25)]

1) マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄マウスにおける試験（1、5、10 及び 30mg/kg/日；皮下投与）では、10mg/kg/日以上で精巣重量減少、30mg/kg/日で体重減少、精巣上体重量減少並びに非運動性精子数増加がみられたが、交尾率及び受胎率に影響はなかった。

雌マウスにおける試験（1、2、4 及び 8mg/kg/日；皮下投与）では、直接的な母動物への毒性は認められなかったが、8mg/kg/日で吸収胚数及び着床後死亡率の上昇に起因する生存胎児数の減少が認められた。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

マウスにおける試験（0.5、1.5 及び 3.0mg/kg/日；静脈内投与）では、母動物に影響はみられなかったが、出生児において 1.5mg/kg/日以上で骨格変異増加、3.0mg/kg/日で出生率低下、出生時生存児数の減少及び骨格異常がみられた。

3) 胚・胎児発生に関する試験

マウスにおける試験（0.5、1.5 及び 3.0mg/kg/日；静脈内投与）では、胎児で 1.5mg/kg/日以上に骨格変異の増加、3.0mg/kg/日で吸収胚数増加、生存胎児数減少並びに外表、内臓及び骨格異常の増加が認められた。

ウサギにおける試験（0.3、1.0 及び 3.0mg/kg/日；静脈内投与）では、3.0mg/kg/日で生存胎児の体重減少並びに外表及び骨格異常の増加が認められた。

(6) 局所刺激性試験 [40)]

ウサギに 0.1mg/kg の用量で耳介静脈内及び静脈傍へ単回投与したところ、軽微から軽度の刺激性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性 [41)]

モルモットを用いた抗原性試験（能動的全身性アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応）は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ロイスタチン注 8mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クラドリビン　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

36 ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

（解説）

20.1「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

20.2「III. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：フルダラビン、ペントスタチン、インターフェロン-α、リツキシマブ、イブリツモマブ

7. 国際誕生年月日

1993 年 2 月 26 日（アメリカ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロイスタチン注 8mg	2002 年 1 月 17 日※	21400AMY00011000	2002 年 4 月 26 日	2002 年 6 月 25 日
製造販売承認承継	2023 年 8 月 1 日	〃	〃	2023 年 8 月 1 日

※輸入承認年月日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加年月日：2002 年 12 月 16 日

再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

用法・用量追加年月日：2009 年 3 月 24 日

2 時間点滴静注・5 日間連日投与

通常、成人にはクラドリビンとして、1 日量 0.12mg/kg を 1 日 1 回 2 時間かけて点滴静注する。

これを 5 日間連日行い、少なくとも 23 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019 年 6 月 20 日

再審査結果：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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年間（2012 年 1 月満了）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ロイスタチン注 8mg	4291408A1021	4291408A1021	114958602	640462007

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文献

１．引用文献

1）Datta P, et al.：Mult Scler. 2021；27：799-801（PMID: 32507055）
2）Datta P, et al.：Mult Scler. 2023；29：1346-1347（PMID: 37392023）
3）Tobinai K, et al.：Jpn J Oncol. 1997；27（3）：146-153（PMID: 9255268）
4）Machii T, et al.：Int J Hematol. 2005；82（3）：230-235（PMID: 16207596）
5）社内資料：クラドリビンのヘアリーセル白血病患者に対する臨床第 II 相試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ト. 2.（1））
6）Ogura M, et al.：Int J Hematol. 2004；80（3）：267-277（PMID: 15540903）
7）社内資料：クラドリビンの低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する臨床第 I/II 相試験（2 時間点滴静注・5 日間連日投与）
8）Cheson BD, et al.：J Clin Oncol. 1999；17（4）：1244-1253 （PMID: 10561185）
9）社内資料：クラドリビンのリンパ系悪性腫瘍患者に対する臨床第 I 相試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 3.（1））
10）社内資料：クラドリビンの成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する臨床第 II 相試験
11）Carson DA, et al.：Proc Natl Acad Sci. USA, 1980；77（11）：6865-6869（PMID: 6256765）
12）Carrera CJ, et al.：J Clin Invest. 1990；86（5）：1480-1488（PMID: 1700795）
13）Carson DA, et al.：Blood. 1983；62（4）：737-743（PMID: 6136305）
14）社内資料：クラドリビンの免疫抑制効果の前臨床学的評価（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ホ. 1.（1）1））
15）社内資料：クラドリビンの P388、L1210 及び Colon26 に対する抗腫瘍効果の検討（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ホ. 1.（1）2））
16）Seto S, et al.：J Immunol. 1986；136（8）：2839-2843（PMID: 2870121）
17）社内資料：*in vitro* におけるクラドリビンの血漿蛋白結合率の検討（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 2.（2）5））
18）Seto S, et al.：J Clin Invest. 1985；75（2）：377-383（PMID: 2579098）
19）社内資料：^{3}H-クラドリビンのマウスにおける体内動態試験（臓器・組織内濃度及び胎盤・胎児移行性）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 2.（2）1）、2）、4））
20）社内資料：クラドリビン単回投与時の脳脊髄液への移行（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 2.（2）3））
21）社内資料：男性患者にクラドリビンを静脈内持続投与した時のクラドリビンの代謝（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 3.（2））
22）社内資料：ヒト肝 S9 及びミクロソーム画分を用いたクラドリビンの *in vitro* 代謝（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 へ. 2.（3）5））
23）Robak T, et al.：Eur J Hematol. 1997；58（2）：109-113（PMID: 9111592）
24）Coogan, T.P., et al.：カニクイザルを用いたクラドリビンの 1 年間間欠投与毒性及び 3 ヵ月回復試験
25）社内資料：クラドリビンの生殖発生毒性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 3.）
26）Cheson BD, et al.：J Clin Oncol. 1994；12（10）：2216-2228（PMID: 7931492）
27）Beutler E, et al.：Leuk Lymphoma. 1991；5（1）：1-8（PMID: 27463204）
28）社内資料：クラドリビンの使用上の注意「過量投与」の設定根拠
29）Saven A, et al.：J Clin Oncol. 1993；11（4）：671-678 （PMID: 8097527）
30）Saven A, et al.：N Engl J Med. 1993；328（11）：812-813（PMID: 8094889）
31）Tallman MS, et al.：J Clin Oncol, 1995；13（4）：983-988 （PMID: 7707127）
32）Meunier P, et al.：Acta Derm Venereol. 1996；76（5）：385-386（PMID: 8891014）
33）社内資料：CHO-WBL 細胞を用いたクラドリビンの *in vitro* における染色体異常試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 5.（4））

34）社内資料：雄マウスを用いたクラドリビン静脈内投与による骨髄細胞小核試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 5.（5））
35）社内資料：クラドリビンの反復投与毒性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 2.）
36）社内資料：クラドリビンの一般薬理試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ホ. 2.）
37）社内資料：クラドリビンの単回投与毒性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 1.）
38）社内資料：クラドリビンの遺伝毒性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 5.）
39）社内資料：マウスを用いたクラドリビンの間欠投与による 2 年間皮下投与がん原性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 6.（1））
40）社内資料：ウサギを用いたクラドリビンの局所刺激性試験（静脈内/静脈傍投与試験）（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 7.）
41）社内資料：モルモットを用いたクラドリビンの抗原性試験（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要 ニ. 4.）

２．その他の参考文献

特になし

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

クラドリビンは1993年にアメリカで承認されて以来、アルゼンチン、イギリス、イタリア、イラク、イラン、ウルグアイ、オーストラリア、オランダ、韓国、ギリシャ、スイス、スペイン、台湾、ドイツ、ニュージーランド、ブラジル、フランス、ベネズエラ、ベルギー、ポルトガル、リヒテンシュタイン、ルクセンブルグなど世界23ヵ国で承認されている。（2019年5月現在）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○ヘアリーセル白血病

○再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患

低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

〈ヘアリーセル白血病〉

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量0.09mg/kgの7日間持続点滴静注を1コースとする。

〈再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉

7日間持続点滴静注：

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量0.09mg/kgを7日間持続点滴静注し、3～5週間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

2時間点滴静注・5日間連日投与：

通常、成人にはクラドリビンとして、1日量0.12mg/kgを1日1回2時間かけて点滴静注する。これを5日間連日行い、少なくとも23日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

＊本邦未承認

国名	アメリカ
販売名	LEUSTATIN®
会社名	Centocor Ortho Biotech Products, L.P.
発売年	1993年
剤形	注射剤
含量	10mg/バイアル（1mg/mL）
効能又は効果	LEUSTATIN Injection is indicated for the treatment of active Hairy Cell Leukemia as defined by clinically significant anemia, neutropenia, thrombocytopenia or disease-related symptoms.
用法及び用量	The recommended dose and schedule of LEUSTATIN Injection for active Hairy Cell Leukemia is as a single course given by continuous infusion for 7 consecutive days at a dose of 0.09 mg/kg/day. Deviations from this dosage regimen are not advised. If the patient does not respond to the initial course of LEUSTATIN Injection for Hairy Cell Leukemia, it is unlikely that they will benefit from additional courses. Physicians should consider delaying or discontinuing the drug if neurotoxicity or renal toxicity occurs. Specific risk factors predisposing to increased toxicity from LEUSTATIN have not been defined. In view of the known toxicities of agents of this class, it would be prudent to proceed carefully in patients with known or suspected renal insufficiency or severe bone marrow impairment of any etiology. Patients should be monitored closely for hematologic and non-hematologic toxicity.

（2026年10月時点）

国名	イギリス
販売名	LEUSTAT ®
会社名	Atnahs Pharma UK Limited.
発売年	1995 年
剤形	注射剤
含量	10mg/バイアル（1mg/mL）
効能又は効果	LEUSTAT Injection is indicated for the primary or secondary treatment of patients with Hairy Cell Leukaemia (HCL). LEUSTAT is also indicated for the treatment of patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have not responded to, or whose disease has progressed during or after, treatment with at least one standard alkylating-agent-containing regimen.
用法及び用量	Adults and elderly: *HCL*: The recommended treatment for Hairy Cell Leukaemia is a single course of LEUSTAT given by continuous intravenous infusion for 7 consecutive days at a dose of 0.09 mg/kg/day (3.6 mg/m^2/day). Deviations from this dosage regimen are not advised. Physicians should consider delaying or discontinuing the drug if neurotoxicity or renal toxicity occurs. *CLL*: In patients with CLL, the recommended treatment consists of a continuous intravenous infusion of LEUSTAT for 2 hours on days 1 to 5 of a 28 day cycle at a dose of 0.12 mg/kg/day (4.8 mg/m^2/day). The patient's response to therapy should be determined every two cycles of treatment. It is recommended that LEUSTAT Injection be administered in responding patients for 2 cycles after maximum response has occurred, up to a maximum of 6 cycles. Therapy should be discontinued after 2 cycles in non-responding patients. Response for this treatment decision is defined as a lymphocyte reduction of 50% or more, ie if lymphocyte count decreases by 50% or more, administer 2 more cycles and re-evaluate response for decision whether to continue with 2 more cycles up to a maximum of 6 cycles. Children: Safety and efficacy in children have not been established. Specific risk factors predisposing to increased toxicity from LEUSTAT have not been defined. In view of the known toxicities of agents of this class, it would be prudent to proceed carefully in patients with known or suspected renal insufficiency or severe bone marrow impairment of any aetiology. Patients should be monitored closely for haematological and renal and hepatic toxicity.

（2026 年 4 月時点）

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における電子添文の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりである。海外の添付文書等における関連情報を併せて示す。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.2 参照］

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.1 参照］

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形性が報告されている。［2.2、9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

投与後 7 日間は授乳を避けさせること。ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている[1),2)]。

・FDA（米国添付文書（2012 年 7 月改訂）の記載）

Pregnancy Category D:

LEUSTATIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although there is no evidence of teratogenicity in humans due to LEUSTATIN, other drugs which inhibit DNA synthesis have been reported to be teratogenic in humans. Cladribine is teratogenic in animals. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with LEUSTATIN. If LEUSTATIN is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Cladribine is teratogenic in mice and rabbits and consequently has the potential to cause fetal harm when administered to a pregnant woman. A significant increase in fetal variations was observed in mice receiving 1.5 mg/kg/day (4.5 mg/m^2) and increased resorptions, reduced litter size and increased fetal malformations were observed when mice received 3.0 mg/kg/day (9 mg/m^2). Fetal death and malformations were observed in rabbits that received 3.0 mg/kg/day (33.0 mg/m^2). No fetal effects were seen in mice at 0.5 mg/kg/day (1.5 mg/m^2) or in rabbits at 1.0 mg/kg/day (11.0 mg/m^2).

・オーストラリアの分類

Use in pregnancy-Pregnancy Category D（2022 年 6 月時点）

LEUSTATIN may cause foetal harm when administered to pregnant women as it is teratogenic in animals.Treatment of pregnant mice during the period of organogenesis was associated with a significant increase in foetal variations at the dose of 1.5 mg/kg/day intravenously, and increased resorptions, reduced litter size and increased foetal malformations at 3.0 mg/kg/day. No foetal effects were seen in mice at 0.5 mg/kg/day.

Foetal malformations were also observed in rabbits receiving 3.0 mg/kg/day intravenously during organogenesis, but not in rabbits receiving 1.0 mg/kg/day. An increased incidence of motor abnormalities in the offspring was additionally observed in mice treated with cladribine at doses up to 3.0 mg/kg/day during pregnancy and through the lactation period, although no effect was noted on other aspects of postnatal development, including reproductive function.

LEUSTATIN is contraindicated in pregnancy. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with LEUSTATIN and for 6 months after the last dose of LEUSTATIN. If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書（2012 年 7 月）	Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. In a Phase I study involving patients 1-21 years old with relapsed acute leukemia, LEUSTATIN was given by continuous intravenous infusion in doses ranging from 3 to 10.7 mg/m^2/day for 5 days (one-half to twice the dose recommended in Hairy Cell Leukemia). In this study, the dose-limiting toxicity was severe myelosuppression with profound neutropenia and thrombocytopenia. At the highest dose (10.7 mg/m^2/day), 3 of 7 patients developed irreversible myelosuppression and fatal systemic bacterial or fungal infections. No unique toxicities were noted in this study.
英国の添付文書（2026 年 4 月）	Children: Safety and efficacy in children have not been established. Specific risk factors predisposing to increased toxicity from LEUSTAT have not been defined. In view of the known toxicities of agents of this class, it would be prudent to proceed carefully in patients with known or suspected renal insufficiency or severe bone marrow impairment of any aetiology. Patients should be monitored closely for haematological and renal and hepatic toxicity.

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

該当資料なし

LEU261102
2026年11月作成