＊＊2025年7月改訂（第2版）
＊2023年8月改訂（第1版）

貯　　法：2～8℃
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21400AMY00011000
販売開始	2002年6月

抗悪性腫瘍剤
クラドリビン注射液
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ロイスタチン®注8mg
LEUSTATIN® Injection 8mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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］

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. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

色 ・ 性 状	無色澄明の水性注射液
pH	5.5～7.5
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

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0.09 mg/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0.09 mg/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0.12 mg/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。

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。

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］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能年齢にある女性においては避妊するよう指導すること。[9.5 参照]
9.4.2 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。[15.2.1、15.2.2 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、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明である。

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。

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。

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。

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[1)]

高用量	0.3～0.5 mg/kg/日 ×7～14日	不全対麻痺、四肢不全麻痺
	0.15～0.2 mg/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	0.09 mg/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]

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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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。

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[2)]。

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。

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（0.09 mg/kg又は0.09 mL/kg）を生理食塩液500～1000 mL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（0.12 mg/kg又は0.12 mL/kg）を生理食塩液100～500 mL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。

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。

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[3)]及びマウスを用いた小核試験[4)]において、いずれも陽性の結果が報告されている。［9.4.2 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[5)]。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

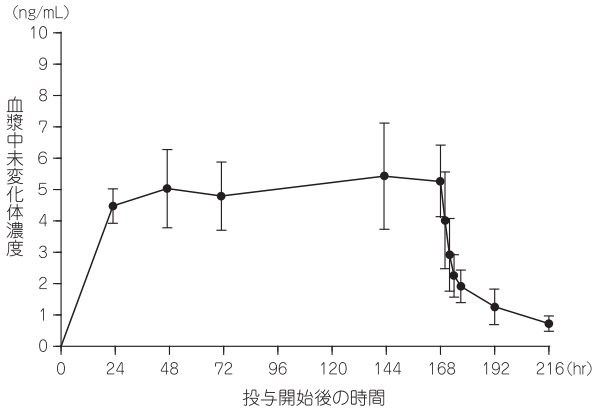
16.1 血中濃度

16.1.1 7日間持続点滴静注

日本人のリンパ系腫瘍患者9例に、クラドリビン0.06又は0.09 mg/kg/日の7日間持続点滴静注を行った。0.06 mg/kg/日を投与した3例の血漿中未変化体のCmaxは5.3±0.5 ng/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±0.5 ng/mL、AUCは760.3±85.8 ng･hr/mL、$t_{1/2}$は投与終了後22.5±7.4時間であった。また、0.09 mg/kg/日を投与した6例のCmaxは6.0±1.1 ng/mL、Cssは5.3±0.9 ng/mL、AUCは893.7±153.7 ng･hr/mL、$t_{1/2}$は投与終了後30.3±9.5時間であった[6),7)]。

リンパ系腫瘍患者にクラドリビン0.09 mg/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（平均値±標準偏差、n=6）

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



リンパ系腫瘍患者にクラドリビン0.09 mg/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（平均値±標準偏差、n=6）

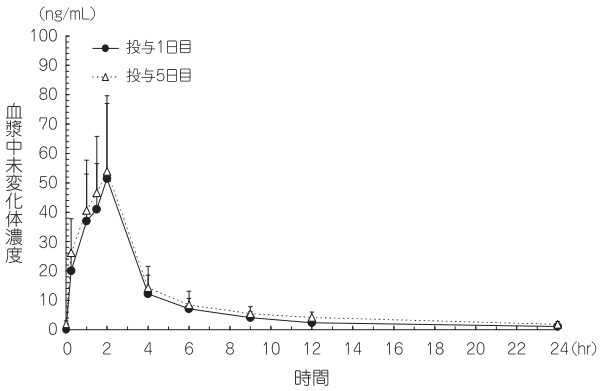
16.1.2 2時間点滴静注・5日間連日投与

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0.12 mg/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[8)]。

低悪性度非ホジキンリンパ腫患者にクラドリビン0.12 mg/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（平均値±標準偏差、n=6）

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

※AUC（0→24）



低悪性度非ホジキンリンパ腫患者にクラドリビン0.12 mg/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（平均値+標準偏差、n=6）

16.3 分布

クラドリビンのヒト血漿蛋白結合率は約20%であった[9]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 7日間持続点滴静注

日本人のリンパ系腫瘍患者9例に、クラドリビン0.06又は0.09 mg/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[6]。

16.4.2 2時間点滴静注・5日間連日投与

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0.12 mg/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に有意な正の相関が認められた[8]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ヘアリーセル白血病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

ヘアリーセル白血病患者10例を対象とし、本剤0.09 mg/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[10]。

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〉

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

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[11]。

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0.09 mg/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、ヘルペスウィルス感染症各9例（20.0%）、発疹8例（17.8%）、体重減少7例（15.9%）であった。

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

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[8]。

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0.12 mg/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表1に示す。

表1 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10×10^4/μL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（$\times10^4$/μL）、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。

〈効能共通〉

17.1.4 骨髄抑制発現及び回復の期間（7日間持続点滴静注）

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表2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患者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表3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[6),10)～12)]。

表2 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/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7)] 中央値（範囲）	最低値[注7)] 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8)]［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患者10例での集計

注7）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8）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3 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9)] 中央値（範囲）	当該コース最低値[注9)] 中央値（範囲）	最低値までの期間［日］中央値（範囲）	回復例数[注10)]（%）	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11)]（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12)]（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9）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10）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11）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12）最低値≧コース開始前値となった1例は評価から除外

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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効果を有すると考えられる[13)～15)]。

18.2 抗腫瘍効果

クラドリビンは100 nM以下の濃度でリンパ球及び単球の幹細胞由来の株化細胞に細胞傷害作用を示した。また、正常新鮮ヒト末梢血より単離したリンパ球及び単球に濃度依存的な細胞傷害作用（単球に対するIC_{50}：27 nM）を示したが、線維芽細胞GM01380（confluent）には作用はみられなかった[14)]。

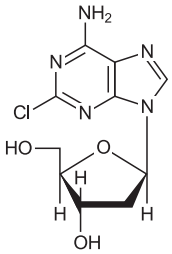
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クラドリビン（cladribine）

化　学　名：2-chloro-2'-deoxyadenosine

分　子　式：$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

分　子　量：285.69
性　　状：白色～微黄白色の粉末
化学構造式：



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。

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。

22. 包装

8 mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）Cheson BD, et al.：J Clin Oncol. 1994; 12: 2216-2228
2）社内資料：クラドリビンの過量投与
3）社内資料：クラドリビンの染色体異常試験（2002年1月17日承認、申請資料概要 ニ.5.(4)）
4）社内資料：クラドリビンの小核試験（2002年1月17日承認、申請資料概要 ニ.5.(5)）
5）社内資料：反復投与毒性試験（2002年1月17日承認、申請資料概要 ニ.2.(3)）
6）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 ヘ.3.(1)）
7）Tobinai K, et al.：Jpn J Clin Oncol. 1997; 27: 146-153
8）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）
9）社内資料：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 ヘ.2.(2) 5)）
10）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)）
11）Ogura M, et al.：Int J Hematol. 2004; 80: 267-277
12）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
13）Carson DA, et al.：Proc Natl Acad Sci. USA, 1980; 77: 6865-6869
14）Carrera CJ, et al.：J Clin Invest. 1990; 86: 1480-1488
15）Carson DA, et al.：Blood. 1983; 62: 737-743

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社　カスタマーセンター
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1-5-5
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

***26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋室町1-5-5
www.clinigen.co.jp

CLINIGEN
製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋室町1-5-5

LEU250701