

2018年4月改訂（第7版）

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(1998年9月)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

劇薬
処方せん医薬品

ロイスタチン[®] 注 8mg

LEUSTATIN[®] Injection 8mg

剤形	注射用懸濁液
規格・含量	1バイアル中 8mg
一般名	和名：クラドリビン (JAN) 洋名：cladribine (JAN, INN)
製造・輸入承認年月日	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
発売年月日	2002年6月25日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-275-831 受付時間 9：00～17：40（土・日・祝日・会社休日を除く） URL http://www.janssen.com/japan 医薬品情報サイト http://www.janssenpro.jp

本IFは2018年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR のインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

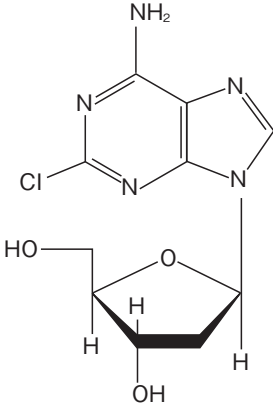
I . 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II . 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III . 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV . 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
8. 製剤中の有効成分の定量法	6
9. 容器の材質	6
10. その他	6
V . 治療に関する項目	7
1. 効能・効果	7
2. 用法・用量	7
3. 臨床成績	8
VI . 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII . 薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	18
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. 透析等による除去率	21

VIII . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 副作用	25
8. 高齢者への投与	31
9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
10. 小児等への投与	31
11. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
12. 過量投与	32
13. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	32
14. その他の注意	32
15. その他	32
IX . 非臨床試験に関する項目	33
1. 一般薬理	33
2. 毒性	33
X . 取扱い上の注意等に関する項目	36
1. 有効期間又は使用期限	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 長期投与の可否	36
13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
14. 保険給付上の注意	36
XI . 文献	37
1. 引用文献	37
2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先	37
XII . 参考資料	38
主な外国での発売状況	38

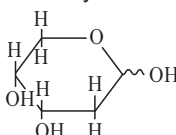
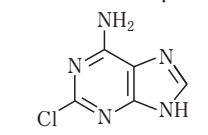
I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>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。クラドリピンは、1972年、Scrippsにおいて合成されたアデニンス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。</p> <p>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カ国において「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)。</p> <p>本邦においては、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。</p>
<p>2. 製品の特徴及び有用性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 (<i>in vitro</i>)。 2. 増殖細胞及び静止細胞の両方に殺細胞作用を示す (<i>in vitro</i>)。 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。 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。 5. 国内臨床試験における副作用 <ol style="list-style-type: none"> 1) 7日間持続点滴静注 <p>国内において、7日間持続点滴静注スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例81例(うちヘアリーセル白血病症例10例)中76例(93.8%)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、()内はヘアリーセル白血病症例での発現例数] は、自覚症状として感染症*1 [28(7)例 34.6%]、悪心 [18(3)例 22.2%]、発疹(皮膚障害) [14(2)例 17.3%]、頭痛 [13(3)例 16.0%]、体重減少 [12(3)例 15.6%*2]、発熱 [12(6)例 14.8%] であった。また、臨床検査値については好中球減少 [62(8)例 76.5%]、白血球減少 [60(8)例 74.1%]、血小板減少 [43(3)例 53.1%]、赤血球減少、ヘモグロビン減少 [各 37(3)例 45.7%]、ヘマトクリット値減少 [37(4)例 45.7%]、ALT (GPT) 上昇 [14(2)例 17.5%*3]、IgM減少 [10(-)例 17.5%*4]、好酸球増多 [14(2)例 17.3%]、蛋白尿 [13(1)例 17.1%*5]、AST (GOT) 上昇 [13(3)例 16.3%*3]、総蛋白減少 [13(1)例 16.0%]、IgG減少 [8(-)例 14.0%*4]、アルブミン低下 [9(1)例 11.5%*6]、アルカリフォスファターゼ上昇 [9(3)例 11.3%*3]、IgA減少 [6(-)例 10.5%*4] が認められた。(承認時)</p> <p>*1 感染症: 帯状疱疹、単純ヘルペス、敗血症、感染、尿路感染、咽頭炎、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、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、熱性感染症が認められている。</p> <p>*2 安全性評価症例 77例</p> <p>*3 安全性評価症例 80例</p> <p>*4 安全性評価症例 57例 (ヘアリーセル白血病症例では未検討)</p> <p>*5 安全性評価症例 76例</p> <p>*6 安全性評価症例 78例</p> 2) 2時間点滴静注・5日間連日投与 <p>国内において、「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(以下低悪性度非ホジキンリンパ腫)患者」を対象に2時間点滴静注・5日間連日投与スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例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、自覚症状として感染症*、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 (GPT) 上昇 [5例 21.7%]、AST (GOT) 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。(承認時)</p> <p>*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。</p> <p>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。</p>

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. 構 造 式 又 は 示 性 式	構造式 
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₀ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ 分子量：285.69
5. 化学名 (命名法)	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)
7. CAS 登 録 番 号	CAS-4291-63-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分	劇薬、処方せん医薬品																																												
2. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 白色～微黄白色の粉末である。</p> <p>(2) 溶解性</p> <table border="1" data-bbox="411 421 1436 779"> <thead> <tr> <th>溶 媒</th> <th>溶解度 (mg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>マクロゴール 400</td><td>32.3</td></tr> <tr><td>プロピレングリコール</td><td>20.7</td></tr> <tr><td>グリセリン</td><td>8.73</td></tr> <tr><td>メタノール</td><td>6.77</td></tr> <tr><td>水</td><td>4.52</td></tr> <tr><td>エタノール (95)</td><td>3.09</td></tr> <tr><td>2-プロパノール</td><td>2.12</td></tr> <tr><td>アセトン</td><td>1.86</td></tr> <tr><td>1-オクタノール</td><td>0.690</td></tr> <tr><td>ジクロロメタン</td><td>0.011</td></tr> <tr><td>n-ヘプタン</td><td>1.60×10^{-4}</td></tr> </tbody> </table> <p>(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。</p> <p>(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 融点：約 204℃ (分解)</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 pKa = 1.21</p> <p>(6) 分配係数 logP = -0.814 (1-オクタノール / 水)</p> <p>(7) その他の主な示性値 旋光度：$[\alpha]_D^{20} = -25.5^\circ$</p>					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}																
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. 有効成分の各種 条件下における 安定性	<p style="text-align: center;">各種条件下における安定性</p> <table border="1" data-bbox="411 1182 1436 1624"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験の種類</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間(月)</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">長期保存試験</td> <td>25℃、60%RH</td> <td>1,3,9,12,18、 24</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>特記すべき経時の変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">長期保存試験 (追加)</td> <td>25℃</td> <td>30,36,42,48、 54,60,66</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>特記すべき経時の変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">加 速 試 験</td> <td>40℃、75%RH</td> <td>1,3,6</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">苛 酷 試 験</td> <td>温 度</td> <td>50℃</td> <td>1</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>100FC</td> <td>25℃、93%RH</td> <td>1,3</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>光</td> <td>25℃、93%RH</td> <td>1,3</td> <td>高密度ポリエチレン製容器</td> <td>経時的な含量低下が認められた。</td> </tr> </tbody> </table> <p>FC：Foot-Candle (100FC = 約 1,100Lux)</p> <p>* 試験項目：外観、X線回折^{注1)}、類縁物質、水分、エンドトキシン^{注1)}、微生物限度試験^{注1)}、含量、旋光度^{注2)}</p> <p>注1) 長期保存試験 (追加) で未実施 注2) 長期保存試験 (追加) のみ実施</p> <p>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。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div data-bbox="510 1904 686 2060"> <p>2-deoxyribose</p>  </div> <div data-bbox="845 1904 1053 2060"> <p>6-amino-2-chloropurine</p>  </div> </div>					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	特記すべき経時の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	特記すべき経時の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	変化なし	100FC	25℃、93%RH	1,3	高密度ポリエチレン製容器	変化なし	光	25℃、93%RH	1,3	高密度ポリエチレン製容器	経時的な含量低下が認められた。
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	特記すべき経時の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	特記すべき経時の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	変化なし																																								
	100FC	25℃、93%RH	1,3	高密度ポリエチレン製容器	変化なし																																								
	光	25℃、93%RH	1,3	高密度ポリエチレン製容器	経時的な含量低下が認められた。																																								

4. 有効成分の 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)
5. 有効成分の 定量法	液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 剤形の区別、規格及び性状 注射用溶液 無色澄明の水溶性注射液</p> <p>(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧、粘度、比重、安定な pH 域等 pH : 5.5 ~ 7.5 浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1</p> <p>(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 なし</p>																																			
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量 1 バイアル (8mL) 中にクラドリビン 8mg を含有する。</p> <p>(2) 添加物 (1 バイアル 8mL 中)</p> <table border="0" data-bbox="459 712 1045 846"> <tr> <td>等張化剤</td> <td>塩化ナトリウム</td> <td>72mg</td> </tr> <tr> <td>pH 調整剤</td> <td>リン酸</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>リン酸水素二ナトリウム七水和物</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>溶剤</td> <td>注射用水</td> <td>適量</td> </tr> </table>	等張化剤	塩化ナトリウム	72mg	pH 調整剤	リン酸	適量		リン酸水素二ナトリウム七水和物	適量	溶剤	注射用水	適量																							
等張化剤	塩化ナトリウム	72mg																																		
pH 調整剤	リン酸	適量																																		
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	適量																																		
溶剤	注射用水	適量																																		
<p>3. 注射剤の調製法</p>	<p>・ 1 日用量の調製方法</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																			
<p>4. 製剤の各種条件下における安定性</p>	<p style="text-align: center;">各種条件下における安定性データ</p> <table border="1" data-bbox="411 1227 1436 1637"> <thead> <tr> <th>試験の種類</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間 (月)</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>5±3℃</td> <td>3,6,9,12,15,18,24,30,36ヵ月</td> <td>正立、倒立</td> <td>特記すべき経時的変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>25±2℃</td> <td>2,4,6ヵ月</td> <td>正立、倒立</td> <td>特記すべき経時的変化は認められなかった。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">苛酷試験</td> <td>温度</td> <td>40±2℃</td> <td>15,30,45日</td> <td>正立、倒立、横倒</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>光</td> <td>5℃ 1,000Lux</td> <td>13,21,47日</td> <td>横倒</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>凍結融解</td> <td>-15℃、5℃ 各1週間を1サイクル</td> <td>2,4,6サイクル</td> <td>正立</td> <td>凍結融解することで白色の浮遊物の生成を認めた。</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目 : 性状、着色、pH、類縁物質、不溶性微粒子、含量</p>	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白色の浮遊物の生成を認めた。				
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白色の浮遊物の生成を認めた。																															
<p>5. 溶解後の安定性</p>	<p style="text-align: center;">希釈後の安定性試験結果</p> <table border="1" data-bbox="411 1731 1436 2011"> <thead> <tr> <th colspan="2">希釈液</th> <th colspan="3">生理食塩液 500mL</th> </tr> <tr> <th colspan="2">希釈後</th> <th rowspan="2">外観</th> <th rowspan="2">pH</th> <th rowspan="2">含有量 (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th>保存条件</th> <th>時間 (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試験開始時</td> <td>0</td> <td>無色澄明</td> <td>4.88</td> <td>13.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">室温</td> <td>24</td> <td>変化なし</td> <td>4.77</td> <td>13.7</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>変化なし</td> <td>4.75</td> <td>13.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">5℃</td> <td>24</td> <td>変化なし</td> <td>4.81</td> <td>13.7</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>変化なし</td> <td>4.80</td> <td>13.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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
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																																

5. 溶解後の安定性 (つづき)	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	
<p>* 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</p>					
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし				
7. 製剤中の有効成分 の 確 認 試 験 法	薄層クロマトグラフ法				
8. 製剤中の有効成分 の 定 量 法	液体クロマトグラフ法				
9. 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				
10. そ の 他					

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ●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. 用法・用量	<p>ヘアリーセル白血病の場合</p> <p>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。</p> <p>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場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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) 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。 <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヘアリーセル白血病 <ol style="list-style-type: none"> 1) 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）。 2) 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 ヶ月以上の間隔をおき行うこと。 2. 投与方法 <ol style="list-style-type: none"> 1) 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関しては、本剤の 1 日量、投与時間、投与日数が異なる二通りの用法・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に注意すること。 2) 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。 3) 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。 3. 1 日用量の調製方法 <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヘアリーセル白血病 <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 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 ヶ月）以上の間隔において実施するのが望ましいと判断し記載した。

2. 用法・用量 (つづき)	<p>2. 投与方法</p> <p>1) 本剤の効能・効果のうち、「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」には、「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に注意すること。</p> <p>2) 「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。</p> <p>3) 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。</p> <p>3. 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。</p>																																																																
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床効果</p> <p>1) ヘアリーセル白血病¹⁾ 適格例 10 例における臨床成績は以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="523 667 1461 730"> <tr> <td>完全寛解 (CR)</td> <td>部分寛解 (PR)</td> <td>有効率 (完全寛解及び部分寛解)</td> </tr> <tr> <td>5 例</td> <td>2 例</td> <td>70.0% (7/10)</td> </tr> </table> <p>2) 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²⁾</p> <p>① 0.09mg/kg/ 日の 7 日間持続点滴静注 適格例 41 例における臨床成績は以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="523 875 1461 938"> <tr> <td>完全寛解 (CR)</td> <td>部分寛解 (PR)</td> <td>有効率 (完全寛解及び部分寛解)</td> </tr> <tr> <td>6 例</td> <td>18 例</td> <td>58.5% (24/41)</td> </tr> </table> <p>② 0.12mg/kg/ 日の 2 時間点滴静注・5日間連日投与³⁾ 適格例 18 例における臨床成績は以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="523 1014 1461 1077"> <tr> <td>完全寛解 (CR)</td> <td>部分寛解 (PR)</td> <td>有効率 (完全寛解及び部分寛解)</td> </tr> <tr> <td>2 例</td> <td>7 例</td> <td>50.0% (9/18)</td> </tr> </table> <p>(2) 骨髄抑制発現及び回復の期間^{1), 2), 4), 5)}</p> <p>1) 7 日間持続点滴静注</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">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]</p> <table border="1" data-bbox="432 1576 1469 1966"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>発現例数 (%)</th> <th>投与前値*</th> <th>最低値*</th> <th>最低値までの期間 [日]</th> <th>最低値からの回復期間**[日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">好中球減少</td> <td>全例</td> <td>50 (62.5)</td> <td>2,437 (270-5,904)</td> <td>1,168 (39-1,933)</td> <td>15.5 (6-43)</td> <td>8 (3-50)</td> </tr> <tr> <td>HCL</td> <td>8 (80.0)</td> <td>1,655 (270-5,276)</td> <td>652 (39-1,484)</td> <td>15 (8-30)</td> <td>8 (5-50)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>全例</td> <td>17 (21.0)</td> <td>120 (5.4-28.5)</td> <td>5.3 (2.0-9.4)</td> <td>13 (3-43)</td> <td>13.5 (5-19)</td> </tr> <tr> <td>HCL</td> <td>2 (20.0)</td> <td>5.7 (5.4-6.0)</td> <td>3.75 (3.7-3.8)</td> <td>8 (8-8)</td> <td>11.5 (8-15)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ヘモグロビン減少</td> <td>全例</td> <td>21 (25.9)</td> <td>10.5 (8.1-12.3)</td> <td>9.5 (5.8-10.9)</td> <td>17 (7-36)</td> <td>9 (3-53)</td> </tr> <tr> <td>HCL</td> <td>2 (20.0)</td> <td>8.55 (8.1-9.0)</td> <td>6.4 (6.1-6.7)</td> <td>15 (15-15)</td> <td>29.5 (6-53)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">数値は中央値 (範囲)</p> <p>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 * 単位：好中球減少 (/μL)、血小板減少 ($\times 10^4$/μL)、ヘモグロビン減少 (g/dL) ** 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</p>	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)	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)	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)	項目		発現例数 (%)	投与前値*	最低値*	最低値までの期間 [日]	最低値からの回復期間**[日]	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)	120 (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)
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)																																																															
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)																																																															
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)																																																															
項目		発現例数 (%)	投与前値*	最低値*	最低値までの期間 [日]	最低値からの回復期間**[日]																																																											
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)	120 (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)																																																											

3. 臨床成績
(つづき)

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*	当該コース最低値*	最低値までの期間 [日]	回復例数** (%)	最低値からの回復期間 [日]
好中球減少	第1コース (45例) (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) (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) (77.3)	1,914 (700-8,598)	975 (447-1,782)	16 (2-43)	8*** (50.0)	10 (3-22)
血小板減少	第1コース (45例) (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) (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) (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) (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) (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) (22.7)	11 (10.2-12.6)	10.1 (8.8-10.8)	9 (2-25)	4 (80.0)	7.5 (3-13)

数値は中央値 (範囲)

*単位: 好中球減少 ($/\mu\text{L}$)、血小板減少 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン減少 (g/dL)

**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

***最低値 \geq コース開始前値となった1例は評価から除外

****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

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与^{注)}

本剤の0.12mg/kg/日が投与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解析した結果を次表③に示す。

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③
[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*	当該コース最低値*	最低値までの期間 [日]	回復例数** (%)	最低値からの回復期間 [日]
好中球減少	第1コース (20例) (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) (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) (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) (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) (33.3)	12.4 (11.1-15.9)	10.6 (6.7-11.5)	25 (3-29)	2*** (50.0)	8.5 (7-10)
	第3コース (11例) (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) (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) (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) (45.5)	11.5 (9.9-14.2)	9.8 (9.8-13.0)	8 (3-37)	2 (40.0)	11.5 (8-15)

数値は中央値 (範囲)

*単位: 好中球減少 ($/\mu\text{L}$)、血小板減少 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン減少 (g/dL)

**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

***最低値 \geq コース開始前値となった1例は評価から除外

****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) 本試験では、次コース開始に先立ち、好中球数 $1500/\mu\text{L}$ 以上及び血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 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。

3. 臨床成績
(つづき)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験⁶⁾

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

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁶⁾

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群</p>	<p>ペントスタチン フルダラビン</p>																																	
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序^{7) .8) .9)}</p> <p>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、さらに活性大の 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。</p> <p style="text-align: center;">クラドリビン作用機序</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 抗腫瘍作用</p> <p>① 造血系培養細胞に対する細胞増殖抑制作用 (<i>in vitro</i>)¹⁰⁾</p> <p>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、IC₅₀ を求めた。クラドリビンは 14 ~ 55nmol/L の IC₅₀ 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。</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">株化細胞 (由来)</th> <th style="text-align: left;">分類</th> <th style="text-align: left;">IC₅₀ (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CEM (急性リンパ性白血病)</td> <td>T-リンパ芽球細胞</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>MOLT-3 (急性リンパ性白血病)</td> <td>T-リンパ芽球細胞</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>MOLT-4 (急性リンパ性白血病)</td> <td>T-リンパ芽球細胞</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>RAJI (バーキットリンパ腫)</td> <td>B-リンパ芽球細胞</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>SB (急性リンパ性白血病)</td> <td>B-リンパ芽球細胞</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>HL60 (急性骨髄性白血病)</td> <td>骨髄性細胞</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>THP-1 (単球性白血病)</td> <td>骨髄性細胞</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>U937 (単球性白血病)</td> <td>骨髄性細胞</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>K-562 (慢性骨髄性白血病)</td> <td>骨髄前駆細胞</td> <td>256</td> </tr> <tr> <td>WI-38 (正常細胞)</td> <td>線維芽細胞</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>IC₅₀: 50%細胞増殖阻害濃度 (培養 6 日目) —: 検討濃度 (1 ~ 256nmol/L) で IC₅₀ は得られず</p>	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	—
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	—																																

2. 薬理作用
(つづき)

②白血球モデルにおける抗腫瘍作用 (マウス)¹¹⁾

L1210 細胞 10⁵ 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日目に1日1回	0/6	14.5
100	1,2日目に1日1回	0/6	毒性発現

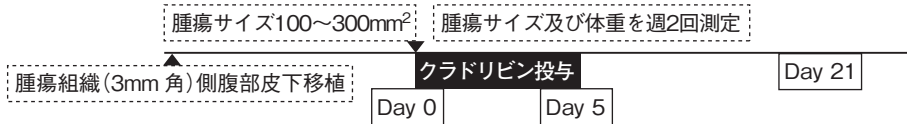
注1) 60 日目までに死亡した動物における中央値

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)

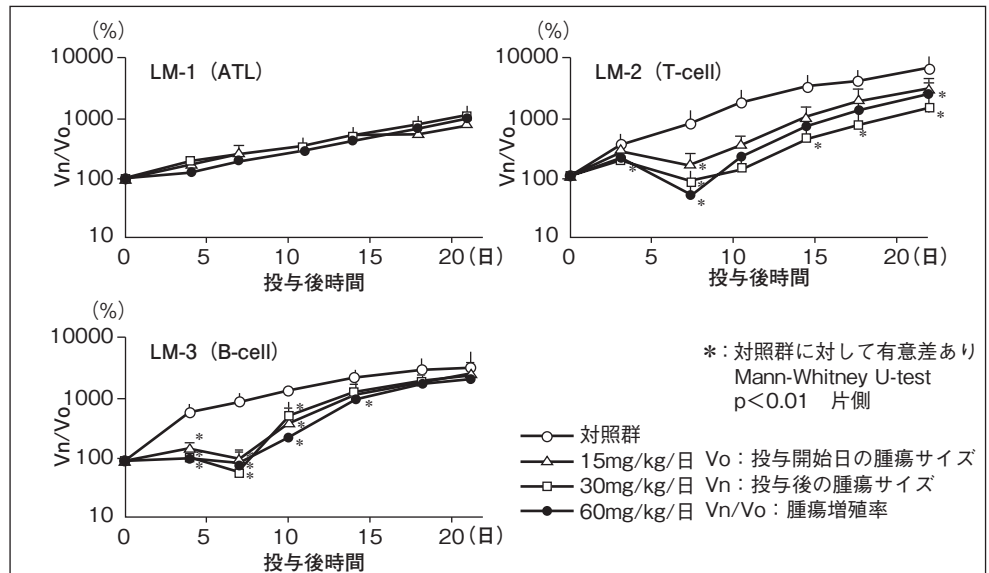
ヒト造血系腫瘍細胞株 LM-1 (成人 T 細胞リンパ腫瘍由来株: ATL)、LM-2 (T 細胞リンパ腫瘍由来株: T cell) あるいは LM-3 (B 細胞リンパ腫瘍由来株: B cell) をヌードマウスに皮下移植後、クラドリビンを 15、30 及び 60mg/kg/ 日の用量で 1 日 2 回、6 日間静脈内投与し、その抗腫瘍作用を検討した。

試験デザイン



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. 薬理作用
(つづき)

2) 増殖細胞に対する作用⁷⁾

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 IC₅₀ 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、100 μmol/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、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-fluoro- ara 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

IC₅₀: 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)

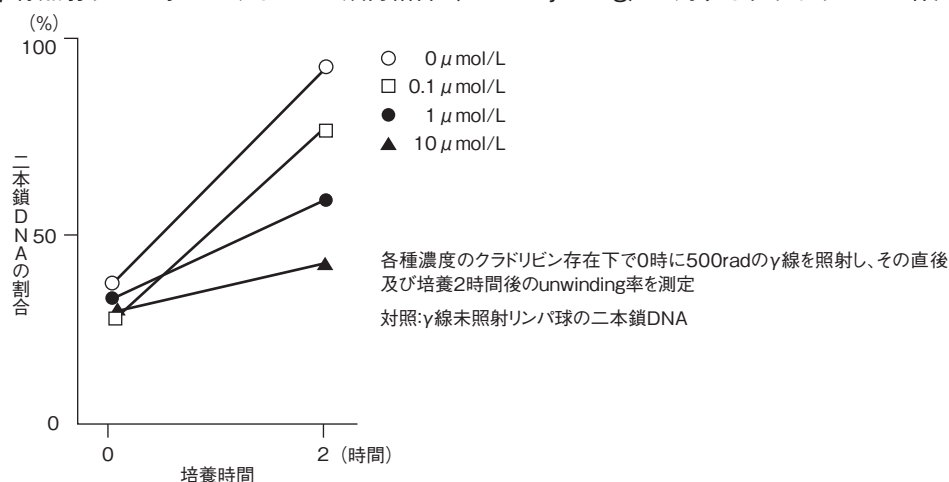
ND: 未検討, AKase: adenosine kinase, dCKase: deoxycytidine kinase

3) 静止細胞に対する作用

① DNA 修復阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

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 [³H] thymidine 取り込み量測定にて検討した。その結果、0.1 ~ 10 μmol/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 ⁶ cell)	p ^{注)} 値
γ線未照射	2168 ± 147	
3000rad	4287 ± 233	
3000rad + クラドリビン (0.1 μmol/L)	3605 ± 104	< 0.05
3000rad + クラドリビン (1 μmol/L)	2364 ± 117	< 0.05
3000rad + クラドリビン (10 μmol/L)	1133 ± 264	< 0.01

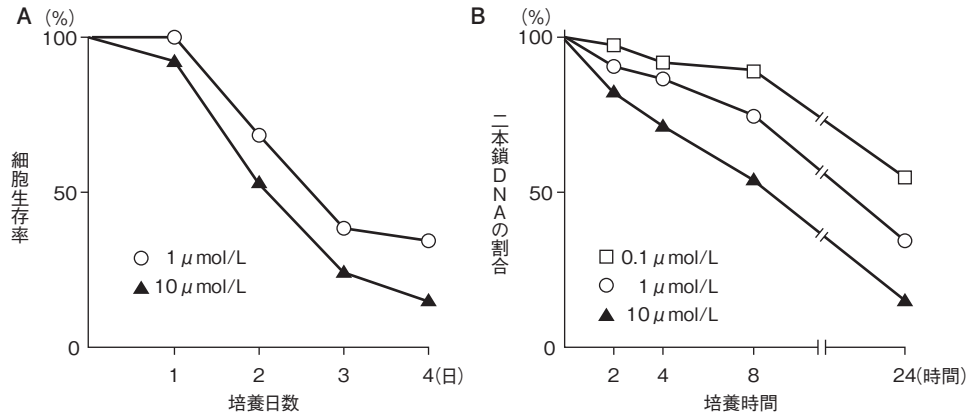
クラドリビンは γ線照射 1 時間前に添加し、γ線 (3000rad) 照射直後に [³H] thymidine を加え、培養 2 時間後の [³H] thymidine 取り込み量を測定

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

2. 薬理作用
(つづき)

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*)¹³⁾
 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合成に対しては培養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 [^3H] uridine 取り込み量に対する比率、平均値 \pm SE., n = 3)

試験物質 (濃度)	培養時間 ^{注)}		
	4hr	8hr	24hr
dAde (100 $\mu\text{mol/L}$)	94 \pm 5	89 \pm 4	90 \pm 6
クラドリビン (1 $\mu\text{mol/L}$)	86 \pm 13	74 \pm 2	41 \pm 1
クラドリビン (10 $\mu\text{mol/L}$)	70 \pm 5	59 \pm 9	32 \pm 9

dAde: deoxyadenosine

注) [^3H] 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

2. 薬理作用
(つづき)

③細胞内 NAD 及び ATP 濃度に対する影響 (*in vitro*)¹⁴⁾

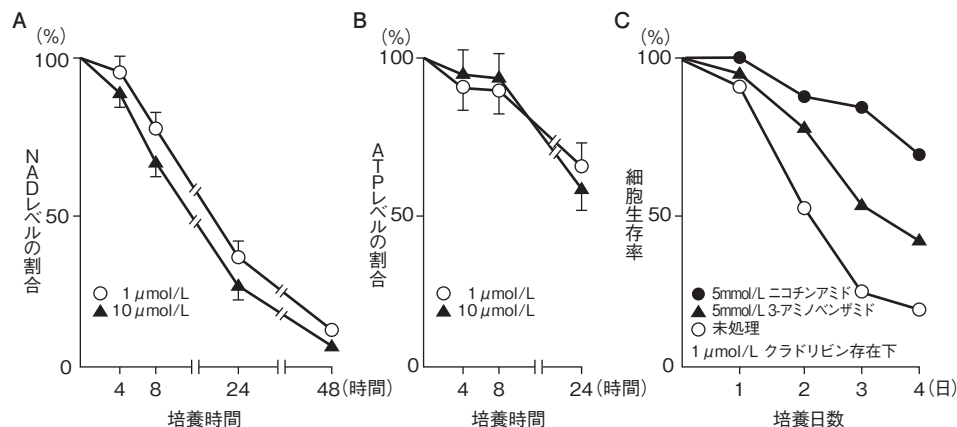
細胞内で DNA 鎖の開裂が蓄積すると、poly-(ADP-ribose) ポリメラーゼが活性化され、細胞内 NAD 及び ATP の消費が促進されることが知られている。そこでヒト末梢血リンパ球を用いてクラドリビンの細胞内 NAD 及び ATP 濃度に対する影響を検討した。

クラドリビン (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) 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、1 $\mu\text{mol/L}$ 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 \pm SE., n = 3)

NAD 測定: enzymatic cycling method

対照: 無処置リンパ球 (4hr: $67.4 \pm 17.1 \text{ pmol}/10^6 \text{ cells}$)

B. ATP pool に対するクラドリビンの影響 (平均値 \pm SE., n = 3)

ATP 測定: HPLC 法

対照: 無処置リンパ球 (4hr: $953 \pm 109 \text{ pmol}/10^6 \text{ cells}$)

C. クラドリビン (1 $\mu\text{mol/L}$) 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

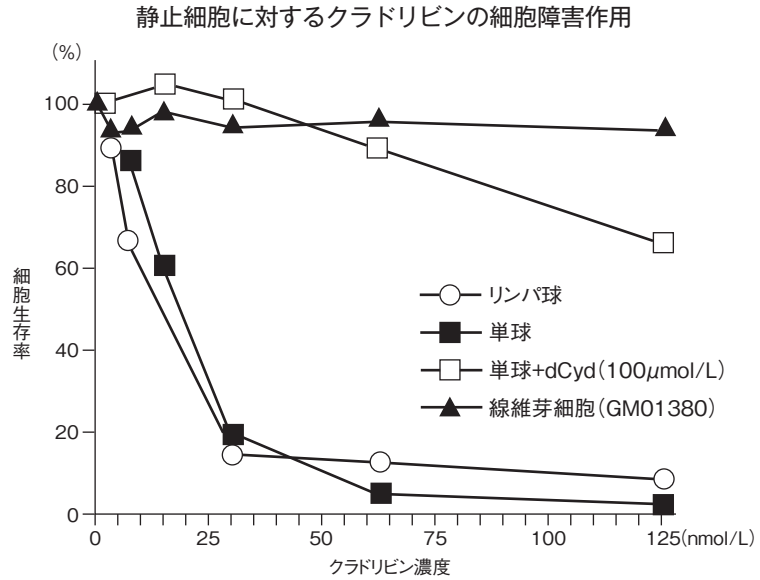
対照: 無処置リンパ球

2. 薬理作用
(つづき)

4) 細胞選択性

①細胞障害作用 (*in vitro*)⁸⁾

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 IC₅₀:27nmol/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) 100 μmol/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。

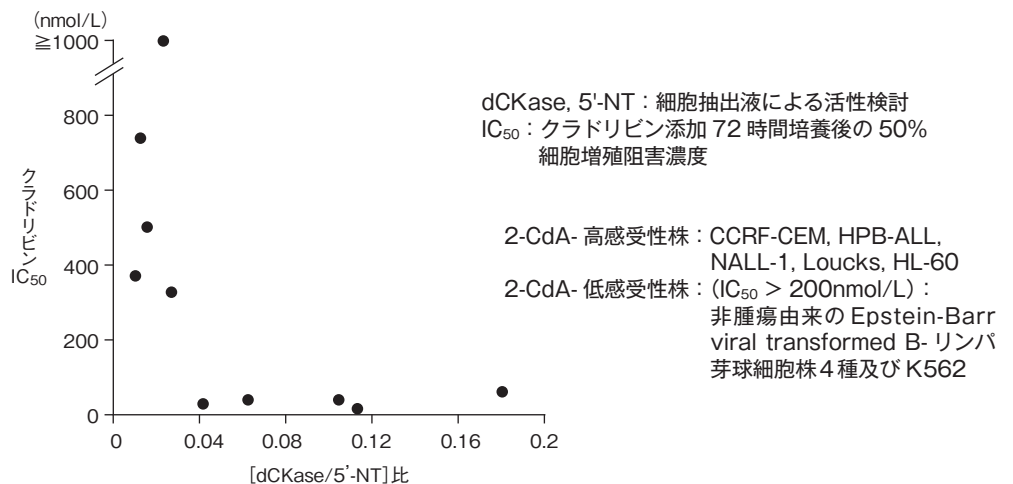


対照：クラドリビン非存在下で培養
細胞の生存率判定
単球及び線維芽細胞：MTT 法
リンパ球：erythrosine B 色素排除法

②細胞選択性の検討 (*in vitro*)⁹⁾

各種細胞株に対するクラドリビンの IC₅₀ 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



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

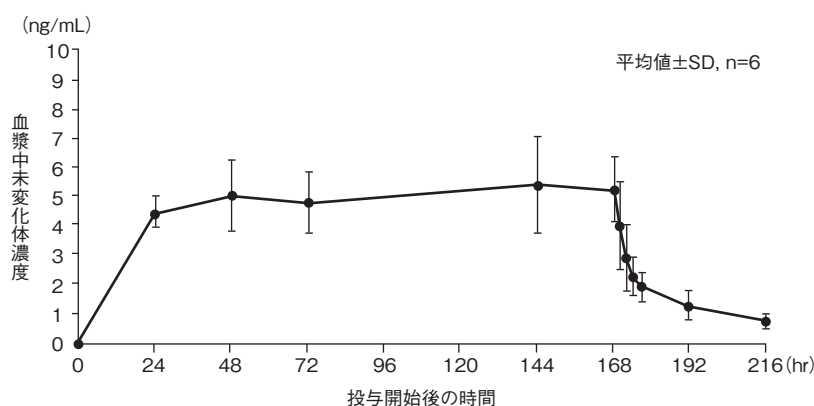
(3) 通常用量での血中濃度

1) 7日間持続点滴静注^{4), 6)}

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、本剤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C_{max}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(C_{ss})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C_{max}は6.0 ± 1.1ng/mL、C_{ss}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

血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータ



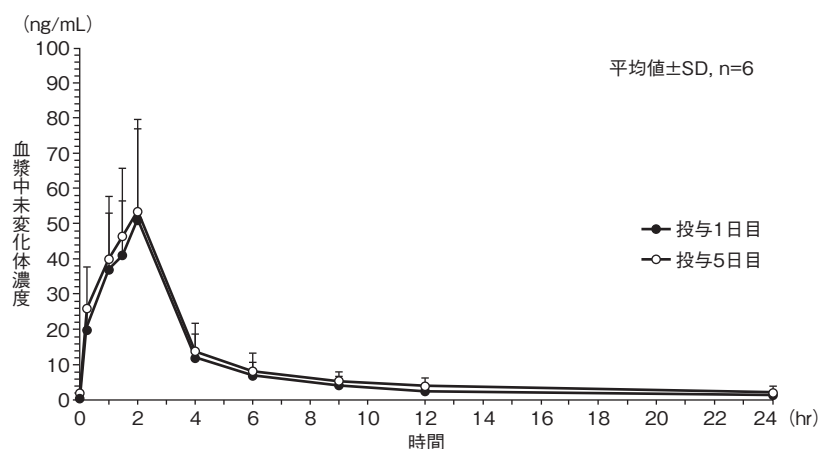
パラメータ	C _{max} (ng/mL)	C _{ss} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
投与量				
0.09mg/kg/日	6.0 ± 1.1	5.3 ± 0.9	893.7 ± 153.7	30.3 ± 9.5

平均値 ± SD, n = 6

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与³⁾

低悪性度非ホジキンリンパ腫患者9例に、クラドリピン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。

血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータ



パラメータ	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _z (L/kg)	
投与量・投与日							
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

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)	(4) 中毒症状を発現する血中濃度 該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	<p>●持続点滴静注時の各種パラメータ</p> <p>(1) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p>(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</p> <p>(4) クリアランス 0.06mg/kg/日 投与時：0.56 ± 0.07 L /hr/kg 0.09mg/kg/日 投与時：0.48 ± 0.09 L /hr/kg</p> <p>(5) 分布容積 0.06mg/kg/日 投与時：17.8 ± 4.6 L /kg 0.09mg/kg/日 投与時：21.2 ± 7.7 L /kg</p> <p>(6) 血漿蛋白結合率¹³⁾ 約 20% (ヒト血漿、<i>in vitro</i>、平衡透析法)</p>
3. 吸収	該当しない

4. 分

布

該当資料なし

〈参考〉¹⁵⁾

雌雄マウスに³H-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。

³H-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³H-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。

(1) 血液－脳関門通過性

「髄液への移行性」参照

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉¹⁵⁾

妊娠 17 日目の雌マウスに³H-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) 乳汁中への移行性

該当資料なし

4. 分 (つづき)	布	(4) 髄液への移行性 該当資料なし <参考> ¹⁶⁾ 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)																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (hr)</th> <th>血漿中濃度 (ng/mL)</th> <th>脳脊髄液中濃度 (ng/mL)</th> <th>脳脊髄液/血漿中濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5</td> <td>364.9</td> <td>18.5</td> <td>0.053</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>297.4</td> <td>31.6</td> <td>0.111</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>129.3</td> <td>30.4</td> <td>0.243</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>69.2</td> <td>17.5</td> <td>0.277</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>39.0</td> <td>12.4</td> <td>0.326</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)</td> <td>1.16</td> <td>1.83</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	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
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. 代 謝	謝	(1) 代謝部位及び代謝経路 ¹⁷⁾ 海外データ 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、未変化体を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																
		<p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分析物</th> <th>相対比率 (%) 注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クラドリビン (2-CdA)</td> <td>~ 47</td> </tr> <tr> <td>2-chloroadenine (2-CAD, M1)</td> <td>< 5</td> </tr> <tr> <td>hydroxy-2-CdA (M2)</td> <td>≤ 10</td> </tr> <tr> <td>carboxy-2-CdA (M3)</td> <td>≤ 20</td> </tr> <tr> <td>2-CdA glucuronide (M4)</td> <td>< 5</td> </tr> <tr> <td>2-CdA sulfate (M5)</td> <td>< 5</td> </tr> <tr> <td>carboxy-2-CdA glucuronide (M6)</td> <td>< 5</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>~ 97</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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
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																	

<p>5. 代謝 (つづき)</p>	<p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (<i>in vitro</i>)¹⁸⁾ 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 (CYPIA1、CYPIA2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の関与が認められた。</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 活性なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p>	<p>(1) 排泄部位 主に尿中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率 1) 7日間持続点滴静注⁴⁾ 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</p> <p>2) 2時間点滴静注・5日間連日投与³⁾ 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。</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>(1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析 該当資料なし</p> <p>(3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p>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。</p> <p>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〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>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〔「重要な基本的注意」の項参照〕。</p> <p>4) まれに重篤な神経毒性が報告されている〔「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。</p> <p>(解説)</p> <p>1) 抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として記載した。</p> <p>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。（P24、【使用上の注意】；2. 重要な基本的注意、3. 副作用 1）重大な副作用の項を参照。）</p> <p>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。（P24、【使用上の注意】；2. 重要な基本的注意の項を参照。）</p> <p>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・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。（P26、【使用上の注意】；3. 副作用 1）重大な副作用の項を参照。）</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由</p>	<p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕。</p>
<p>3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>該当しない</p>
<p>4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>1. ヘアリーセル白血病</p> <p>1) 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）。</p> <p>2) 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。</p> <p>2. 投与方法</p> <p>1) 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、マンツル細胞リンパ腫に関しては、本剤の1日量、投与時間、投与日数が異なる二通りの用法・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に注意すること。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) 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。</p> <p>3. 1日用量の調製方法</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

<p>4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由（つづき）</p>	<p>(解説)</p> <p>1. ヘアリーセル白血病</p> <p>1) 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ましたが、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。</p> <p>2) 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。</p> <p>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）以上の間隔において実施するのが望ましいと判断し記載した。</p> <p>2. 投与方法</p> <p>1) 本剤の効能・効果のうち、「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」には、「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に注意すること。</p> <p>2) 「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と。これを、7日間連続して行う。</p> <p>3) 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。</p> <p>3. 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。</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1) 腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。] 2) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。] 3) 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。(「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>1) 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。腎障害を有する患者には慎重に投与すること。</p> <p>2) 本剤の投与により ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇の副作用が報告されており、肝障害を有する患者においては、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。</p> <p>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。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。 (P26、【使用上の注意】；3. 副作用 1) 重大な副作用の項を参照。)</p>

6. 重要な基本的注意
とその理由及び
処置方法

- 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〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕。
- 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い、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチスなどによる重症日和見感染が認められた場合には適切な処置を行うこと〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕。
- 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。
- 4) 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〔「その他の注意」の項参照〕。
- 5) 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。

(解説)

- 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。
(P26、【使用上の注意】；3. 副作用 1) 重大な副作用の項を参照。)
- 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。
(P26、【使用上の注意】；3. 副作用 1) 重大な副作用の項を参照。)
- 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。
- 4) 海外において、カニクイザルを用いた動物実験¹⁹⁾で、クラドリピン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²⁰⁾。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。
(P32、【使用上の注意】；9. その他の注意の項を参照。)
- 5) 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²¹⁾があることから、本項を設定した。

7. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験

1) 7日間持続点滴静注

国内において、7日間持続点滴静注スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例81例(うちヘアリーセル白血病症例10例)中76例(93.8%)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、()内はヘアリーセル白血病症例での発現例数〕は、自他覚症状として感染症*¹ [28(7)例 34.6%]、悪心 [18(3)例 22.2%]、発疹(皮膚障害) [14(2)例 17.3%]、頭痛 [13(3)例 16.0%]、体重減少 [12(3)例 15.6%*²]、発熱 [12(6)例 14.8%]であった。また、臨床検査値については好中球減少 [62(8)例 76.5%]、白血球減少 [60(8)例 74.1%]、血小板減少 [43(3)例 53.1%]、赤血球減少、ヘモグロビン減少 [各37(3)例 45.7%]、ヘマトクリット値減少 [37(4)例 45.7%]、ALT (GPT) 上昇 [14(2)例 17.5%*³]、IgM 減少 [10(-)例 17.5%*⁴]、好酸球増多 [14(2)例 17.3%]、蛋白尿 [13(1)例 17.1%*⁵]、AST (GOT) 上昇 [13(3)例 16.3%*³]、総蛋白減少 [13(1)例 16.0%]、IgG 減少 [8(-)例 14.0%*⁴]、アルブミン低下 [9(1)例 11.5%*⁶]、アルカリフォスファターゼ上昇 [9(3)例 11.3%*³]、IgA 減少 [6(-)例 10.5%*⁴] が認められた。(承認時)

* 1 感染症: 带状疱疹、単純ヘルペス、敗血症、感染、尿路感染、咽頭炎、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、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、熱性感染症が認められている。

* 2 安全性評価症例 77 例

* 3 安全性評価症例 80 例

* 4 安全性評価症例 57 例 (ヘアリーセル白血病症例では未検討)

* 5 安全性評価症例 76 例

* 6 安全性評価症例 78 例

2) 2時間点滴静注・5日間連日投与

国内において、「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、マンツル細胞リンパ腫 (以下低悪性度非ホジキンリンパ腫) 患者」を対象に2時間点滴静注・5日間連日投与スケジュールで実施された臨床試験の安全性評価症例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*、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 (GPT) 上昇 [5例 21.7%]、AST (GOT) 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。(承認時)

* 感染症: 咽頭炎、带状疱疹、感染性結膜炎、感染、膀胱炎、真菌性皮膚疹が認められている。

海外臨床試験 [ヘアリーセル白血病 124 症例での有害事象*]

海外においてヘアリーセル白血病を対象に実施された臨床試験では、投与2週間以内に124例中110例(88.7%)に有害事象が認められている。主な有害事象〔10%以上を記載〕は、自他覚症状として疲労感(61例 49.2%)、発疹(38例 30.6%)、悪心(36例 29.0%)、頭痛(29例 23.4%)、食欲不振(28例 22.6%)、注射部位障害(19例 15.3%)、嘔吐、便秘、呼吸音異常(各17例 13.7%)、悪寒、めまい(各16例 12.9%)、下痢、咳嗽、胸部音異常、紫斑(各15例 12.1%)、発汗(14例 11.3%)、無力症(13例 10.5%)であった。

また、投与4週間以内に著明な好中球減少[500/ μ L未滿](85例 68.5%)、ヘモグロビン減少[8.5g/dL未滿](51例 41.1%)、血小板減少[2×10^4 / μ L未滿](18例 14.5%)、発熱(85例 68.5%)、感染症(38例 30.6%)が報告されている。

* 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

7. 副作用
(つづき)

(1) 重大な副作用

(1) 骨髄抑制

汎血球減少(頻度不明^{注)})、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。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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重症日和見感染(頻度不明^{注)})

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、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。

(3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明^{注)})

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。

(4) 消化管出血(1.0%)

消化管出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 重篤な神経毒性(頻度不明^{注)})

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・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。

神経毒性の内容²²⁾

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

Cheson, B. D. et al. : J. Clin. Oncol., 12 : 2216-2228, 1994 より抜粋

(6) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明^{注)})

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。投与開始時に白血球数の多い患者には、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。

(7) 間質性肺炎(1.0%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い呼吸困難、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。

(8) 重篤な皮膚障害(頻度不明^{注)})

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)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。

(9) 急性腎障害(頻度不明^{注)})

急性腎障害等の重篤な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い、異常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。

注) 市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

(解説)

(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。

<p>7. 副作用 (つづき)</p>	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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進行性多巣性白質脳症(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。</p> <p>(4) 消化管出血 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。</p> <p>(5) 重篤な神経毒性 本剤の用法・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²³⁾、²⁴⁾、²⁵⁾、通常用量投与でも神経障害の発現が報告されている²⁶⁾。</p> <p>(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ため、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。</p> <p>(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。</p> <p>(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²⁷⁾や中毒性表皮壊死症²⁸⁾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。</p> <p>(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、対処法とともに記載した。</p>
-------------------------	--

7. 副作用
(つづき)

2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合は適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明 ^{注)}
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		末梢神経障害、めまい	不眠、不安、傾眠、失調、神経障害
眼			飛蚊症	結膜炎
消化器	悪心	嘔吐、下痢	便秘、腹痛、胃炎、口唇炎、口内炎	鼓腸放屁
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、ウロビリノーゲン陽性、アルカリフォスファターゼ上昇、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、不整脈、狭心症、心房細動、血圧上昇、心電図異常(A-Vブロック)、潮紅	心雑音
呼吸器			呼吸困難、咽頭痛、胸膜炎、胸部X線像異常、PaO ₂ 低下、PaCO ₂ 低下	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、IgA減少、IgG減少、IgM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、好酸球減少、単球増多、IgG増加、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	頻尿、尿糖、BUN上昇、BUN低下、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	体重減少、発熱、総蛋白減少、感染症(症)*	疲労、アルブミン低下	体重増加、季肋部疼痛、末梢性浮腫、食欲不振	悪寒、無力症、発汗、体幹痛、浮腫、CRP上昇

*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。

注) 市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

7. 副作用
(つづき)

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	0.09mg/kgの 7日間持続点滴静注	0.12mg/kg/日の 2時間点滴静注・ 5日間連日投与	合計
	発現症例数/81例(%)	発現症例数/23例(%)	発現症例数/104例(%)
全体	76 (93.8)	23 (100.0)	99 (95.2)
感染症及び寄生虫症	28 (34.6)	7 (30.4)	35 (33.7)
帯状疱疹	6 (7.4)	1 (4.3)	7 (6.7)
単純ヘルペス	6 (7.4)		6 (5.8)
敗血症	6 (7.4)		6 (5.8)
咽頭炎	2 (2.5)	3 (13.0)	5 (4.8)
感染	3 (3.7)	1 (4.3)	4 (3.8)
尿路感染	2 (2.5)		2 (1.9)
感染性結膜炎		1 (4.3)	1 (1.0)
膀胱炎		1 (4.3)	1 (1.0)
真菌性皮膚疹		1 (4.3)	1 (1.0)
細菌尿	1 (1.3)		1 (1.0)
感染性水疱	1 (1.2)		1 (1.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)		1 (1.0)
真菌血症	1 (1.2)		1 (1.0)
胃腸感染	1 (1.2)		1 (1.0)
肺炎	1 (1.2)		1 (1.0)
腎盂腎炎	1 (1.2)		1 (1.0)
上気道感染	1 (1.2)		1 (1.0)
アスペルギルス性肺炎	1 (1.2)		1 (1.0)
熱性感染症	1 (1.2)		1 (1.0)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (1.2)		1 (1.0)
細菌性膀胱炎	1 (1.2)		1 (1.0)
血液及びリンパ系障害		1 (4.3)	1 (1.0)
発熱性好中球減少症		1 (4.3)	1 (1.0)
代謝及び栄養障害	3 (3.7)	3 (13.0)	6 (5.8)
食欲不振	3 (3.7)	2 (8.7)	5 (4.8)
低アルブミン血症		1 (4.3)	1 (1.0)
低ナトリウム血症		1 (4.3)	1 (1.0)
神経系障害	16 (19.8)	5 (21.7)	21 (20.2)
頭痛	13 (16.0)	3 (13.0)	16 (15.4)
浮動性めまい	1 (1.2)	1 (4.3)	2 (1.9)
感覚鈍麻	2 (2.5)		2 (1.9)
体位性めまい		1 (4.3)	1 (1.0)
眼障害	1 (1.2)		1 (1.0)
硝子体浮遊物	1 (1.2)		1 (1.0)
心臓障害	2 (3.9)	2 (8.7)	4 (5.4)
上室性頻脈		2 (8.7)	2 (2.7)
狭心症		1 (4.3)	1 (1.4)
心房細動		1 (4.3)	1 (1.4)
不整脈	1 (2.0)		1 (1.4)
頻脈	1 (2.0)		1 (1.4)
血管障害		2 (8.7)	2 (1.9)
潮紅		1 (4.3)	1 (1.0)
高血圧		1 (4.3)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (4.9)	2 (8.7)	6 (5.8)
咽喉頭疼痛	1 (1.2)	2 (8.7)	3 (2.9)
呼吸困難	1 (1.2)		1 (1.0)
間質性肺疾患	1 (1.2)		1 (1.0)
胸膜炎	1 (1.2)		1 (1.0)

7. 副作用 (つづき)	副作用の種類	0.09mg/kg の 7日間持続点滴静注	0.12mg/kg/日の 2時間点滴静注・ 5日間連日投与	合計
		発現症例数/81例(%)	発現症例数/23例(%)	発現症例数/104例(%)
	胃腸障害	27 (33.3)	11 (47.8)	38 (36.5)
	悪心	18 (22.2)	7 (30.4)	25 (24.0)
	下痢	4 (4.9)	3 (13.0)	7 (6.7)
	嘔吐	6 (7.4)		6 (5.8)
	便秘	1 (1.2)	3 (13.0)	4 (3.8)
	胃炎		3 (13.0)	3 (2.9)
	上腹部痛	2 (2.5)		2 (1.9)
	胃不快感	2 (2.5)		2 (1.9)
	口唇炎		1 (4.3)	1 (1.0)
	腹部不快感	1 (1.2)		1 (1.0)
	下腹部痛	1 (1.2)		1 (1.0)
	胃腸出血	1 (1.2)		1 (1.0)
	口内炎	1 (1.2)		1 (1.0)
	皮膚及び皮下組織障害	14 (17.3)	5 (21.7)	19 (18.3)
	発疹	13 (16.0)	4 (17.4)	17 (16.3)
	多形紅斑	1 (1.2)	1 (4.3)	2 (1.9)
	そう痒症		1 (4.3)	1 (1.0)
	薬疹	1 (1.2)		1 (1.0)
	筋骨格系及び結合組織障害	3 (3.7)	1 (4.3)	4 (3.8)
	関節痛	2 (2.5)		2 (1.9)
	筋痛		1 (4.3)	1 (1.0)
	筋骨格硬直	1 (1.2)		1 (1.0)
	腎及び尿路障害	16 (19.8)	1 (4.3)	17 (16.3)
	蛋白尿	13 (17.1)		13 (13.1)
	血尿	5 (6.6)	1 (4.3)	6 (6.1)
	出血性膀胱炎	1 (1.2)		1 (1.0)
	頻尿	1 (1.2)		1 (1.0)
	全身障害及び投与局所様態	22 (27.2)	10 (43.5)	32 (30.8)
	注射部位反応	8 (9.9)	7 (30.4)	15 (14.4)
	発熱	12 (14.8)	1 (4.3)	13 (12.5)
	疲労	6 (7.4)	3 (13.0)	9 (8.7)
	活動状態低下	4 (4.9)		4 (3.8)
	末梢性浮腫		1 (4.3)	1 (1.0)
	臨床検査	76 (93.8)	23 (100.0)	99 (95.2)
	心血管系検査 (酵素検査を除く)	2 (2.5)		2 (1.9)
	心電図異常	1 (2.0)		1 (1.4)
	血圧上昇	1 (1.3)		1 (1.0)
	酵素検査 NEC	13 (16.0)		13 (12.5)
	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (11.3)		9 (8.7)
	血中乳酸脱水素酵素増加	7 (8.6)		7 (6.7)
	血液学的検査(血液型検査を含む)	72 (88.9)	23 (100.0)	95 (91.3)
	リンパ球数減少		20 (87.0)	20 (87.0)
	CD4 リンパ球減少		19 (82.6)	19 (82.6)
	好中球数減少	62 (76.5)	21 (91.3)	83 (79.8)
	白血球数減少	60 (74.1)	21 (91.3)	81 (77.9)
	血小板数減少	43 (53.1)	13 (56.5)	56 (53.8)
	赤血球数減少	37 (45.7)	13 (56.5)	50 (48.1)
	ヘマトクリット減少	37 (45.7)		37 (45.7)
	ヘモグロビン減少	37 (45.7)	10 (43.5)	47 (45.2)
	好酸球数増加	14 (17.3)	4 (17.4)	18 (17.3)
	好塩基球数増加	4 (4.9)		4 (3.8)
	リンパ球数異常	4 (4.9)		4 (3.8)
	血小板数増加	3 (3.7)		3 (2.9)
	ヘマトクリット増加	1 (1.2)		1 (1.2)
	好酸球数減少	1 (1.2)		1 (1.0)
	単球数増加	1 (1.2)		1 (1.0)

7. 副作用 (つづき)	副作用の種類	0.09mg/kgの 7日間持続点滴静注	0.12mg/kg/日の 2時間点滴静注・ 5日間連日投与	合計
		発現症例数/81例(%)	発現症例数/23例(%)	発現症例数/104例(%)
	肝胆道系検査	23 (28.8)	6 (26.1)	29 (28.2)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (17.5)	5 (21.7)	19 (18.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (16.3)	4 (17.4)	17 (16.5)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (7.7)	3 (13.0)	9 (8.9)
	尿中ウロビリリン陽性	7 (9.2)		7 (7.1)
	血中ビリルビン増加	3 (3.8)		3 (2.9)
	免疫学的及びアレルギー検査	14 (24.6)	4 (17.4)	18 (22.5)
	血中免疫グロブリン M 減少	10 (17.5)	2 (8.7)	12 (15.0)
	血中免疫グロブリン G 減少	8 (14.0)	2 (8.7)	10 (12.5)
	血中免疫グロブリン A 減少	6 (10.5)	3 (13.0)	9 (11.3)
	血中免疫グロブリン G 増加	1 (1.8)		1 (1.3)
	代謝、栄養学的及び血液ガス検査	2 (4.4)		2 (2.9)
	PO2 低下	2 (4.4)		2 (2.9)
	炭酸ガス分圧低下	1 (2.3)		1 (2.9)
	蛋白及び化学的検査 NEC	14 (17.3)	3 (13.0)	17 (16.3)
	総蛋白減少	13 (16.0)	3 (13.0)	16 (15.4)
	血中アルブミン減少	9 (11.5)		9 (8.9)
	腎尿路系検査及び尿検査	13 (16.0)	2 (8.7)	15 (14.4)
	尿中白血球陽性	6 (7.9)		6 (6.1)
	尿中ブドウ糖陽性	3 (3.9)	1 (4.3)	4 (4.0)
	尿中赤血球陽性	4 (5.3)		4 (4.0)
	尿沈渣陽性	4 (5.3)		4 (4.0)
	血中尿素増加	2 (2.5)	1 (4.3)	3 (2.9)
	血中尿素減少	2 (2.5)		2 (1.9)
	呼吸器系検査(血液ガス検査を除く)	2 (3.6)		2 (2.6)
	胸部 X 線異常	2 (3.6)		2 (2.6)
	水分、電解質及び無機質検査	7 (8.6)		7 (6.7)
	血中カルシウム減少	2 (2.5)		2 (1.9)
	血中カリウム減少	2 (2.5)		2 (1.9)
	血中カリウム増加	2 (2.5)		2 (1.9)
	血中カルシウム増加	1 (1.3)		1 (1.0)
	血中クロール増加	1 (1.2)		1 (1.0)
	血中ナトリウム減少	1 (1.2)		1 (1.0)
	理学的検査事項	13 (16.9)		13 (13.0)
	体重減少	12 (15.6)		12 (12.0)
	体重増加	1 (1.3)		1 (1.0)
8. 高齢者への投与	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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。			
9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<ol style="list-style-type: none"> 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形性が報告されている。] 2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。] 3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。 			
10. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。			

11. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
12. 過量投与	<p>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週日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、通常用法・用量でもまれに報告されている〔「重大な副作用」の項参照〕。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。</p> <p>処置： 過量投与によると思われる上記の症状が認められた場合は、本剤の休薬又は投与中止を含め適切な処置を行うこと。特定の解毒剤は知られていない。本剤が血液透析によって除去されるか否かについては不明である。過量投与の場合には、本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な支持療法を行うこと。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。</p> <p>(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。</p> <p>急性腎毒性^{23), 24)} 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。</p> <p>神経毒性²⁶⁾ 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。</p>
13. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 投与経路：静脈内のみ投与すること。 2) 投与時：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. その他の注意	<ol style="list-style-type: none"> 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²⁹⁾及びマウスを用いた小核試験³⁰⁾において、いずれも陽性の結果が報告されている。 2) 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。 3) 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1.0mg/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¹⁹⁾ので、性腺に対する影響を考慮すること。
15. その他	

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 ³¹⁾	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	<i>in vitro</i>	0.01~100 (μg/mL)		0.01 ~ 100 μg/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	<i>in vitro</i>	0, 0.01, 1, 100 (μg/mL)	0.01, 1及び100 μg/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 :ヒト遺伝子組換え(HEK293) アデノシン取り込み: モルモット大脳皮質	<i>in vitro</i>	0.1, 1.0, 10 (μg/mL)	10 μg/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。	
2. 毒性	(1) 単回投与毒性試験 ³²⁾ 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	♂	♀	
		皮下	100, 150, 200, 225, 250	120	120	
	ラット	皮下	150	150	200	
		静脈内	24, 48, 96	96	> 96	
	イヌ	皮下	75, 100, 125, 150	125	125	
		静脈内	10, 25	> 25	> 25	

<p>2. 毒性 (つづき)</p>	<p>(2) 反復投与毒性試験³³⁾</p> <p>1) 1ヵ月間静脈内投与及び1ヵ月間回復試験 マウスにクラドリピンを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。</p> <p>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ピンを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。</p> <p>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ピンを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。</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験²⁰⁾</p> <p>1) マウス1ヵ月間静脈内投与及び1ヵ月間回復試験 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(4) がん原性³⁴⁾ 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。</p>
------------------------	--

<p>2. 毒性 (つづき)</p>	<p>(5) その他の特殊毒性</p> <p>1) 抗原性³⁵⁾ 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。</p> <p>2) 遺伝毒性³⁶⁾ 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。</p> <p>3) 局所刺激性³⁷⁾ 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。</p>
------------------------	---

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示）
2. 貯法・保存条件	2～8℃（凍結を避けること）、遮光保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	<p>〈「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7日間持続点滴静注承認時の承認条件〉</p> <p>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。</p>
5. 包装	1バイアル（8mL）
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし</p> <p>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</p>
7. 国際誕生年月日	1993年2月26日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>輸入承認年月日：2002年1月17日</p> <p>承認番号：21400AMY00011000</p>
9. 薬価基準収載年月日	2002年4月26日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	<p>効能追加年月日：2002年12月16日</p> <p>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</p> <p>用法・用量追加年月日：2009年3月24日</p> <p>2時間点滴静注・5日間連日投与</p> <p>通常、成人にはクラドリピンとして、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。</p>
11. 再審査期間	10年 終了期日：2012年1月16日
12. 長期投与の可否	該当しない
13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4291408A1021
14. 保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

<p>1. 引用文献</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Machii, T., et al. : Int J Hematol., 82 (3) : 230-235, 2005 (J050469) 2) Ogura, M., et al. : Int J Hematol., 80 (3) : 267-277, 2004 (J044411) 3) 石田 亮 : 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) (社内資料) (J900364) 4) 飛内賢正 : 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 (社内資料) (J900355) 5) 飛内賢正 : 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 (社内資料) (J900357) 6) Tobinai, K., et al. : Jpn. J. Oncol., 27 : 146-153, 1997 (J031901) 7) Carson, D.A., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77 : 6865-6869, 1980 (J031869) 8) Carrera, C.J., et al. : J. Clin. Invest., 86 : 1480-1488, 1990 (J031871) 9) Carson, D.A., et al. : Blood, 62 : 737-743, 1983 (J031872) 10) Webb G.C. : クラドリビンの免疫抑制効果の前臨床学的評価 (社内資料) (J900358) 11) 鶴尾 隆 : クラドリビンの P388, L1210 及び Colon26 に対する抗腫瘍効果の検討 (社内資料) (J900359) 12) Seto, S., et al. : J. Immunol., 136 : 2839-2843, 1986 (J031873) 13) Smith I.L. : <i>in vitro</i> におけるクラドリビンの血漿蛋白結合の検討 (社内資料) (J900351) 14) Seto, S., et al. : J. Immunol., 75 : 377-383, 1985 (J031874) 15) 鈴木由香 : ³H-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) (社内資料) (J900352) 16) Christopher R.J. : クラドリビン単回投与時の脳脊髄液への移行 (社内資料) (J900370) 17) McKown L.A. : 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 (社内資料) (J900353) 18) Wu W.N. : 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 <i>in vitro</i> 代謝 (社内資料) (J900354) 19) 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 ヶ月回復試験 (J900362) 20) Mitala J.J., et al. : クラドリビンの生殖発生毒性試験 (社内資料) (J900252) 21) Robak, T., et al. : Eur J. Hematol., 58 : 109-113, 1997 (J035929) 22) Cheson, B.D., et al. : J. Clin. Oncol., 12 : 2216-2228, 1994 (J032864) 23) Beutler, E., et al. : Leuk Lymphoma 5 : 1-8, 1991 (J031906) 24) R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute : クラドリビンの使用上の注意「過量投与」の設定根拠 (社内資料) (J900363) 25) Saven, A., et al. : J. Clin. Oncol., 11 (4) : 671-678, 1993 (J032862) 26) Saven, A., et al. : N. Eng. J. Med., 328 : 812-813, 1993 (J032962) 27) Tallman, M.S., et al. : J. Clin. Oncol., 13 (4) : 983-988, 1995 (J033812) 28) Meunier, P., et al. : Acta Derm Venereol., 76 (5) : 385-386, 1996 (J032563) 29) Oldham J.W. : CHO-WBL 細胞を用いたクラドリビンの <i>in vitro</i> における染色体異常試験 (社内資料) (J900361) 30) Oldham J.W. : 雄マウスを用いたクラドリビン静脈内投与による骨髓細胞小核試験 (社内資料) (J900360) 31) Leuschner P.J., et al. : クラドリビンの一般薬理試験 (社内資料) (J900356) 32) Barrett D.S., et al. : クラドリビンの単回投与毒性試験 (社内資料) (J900250) 33) Barrett D.S., et al. : クラドリビンの反復投与毒性試験 (社内資料) (J900251) 34) Knight E.V. : 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 (社内資料) (J900253) 35) 山田恭史 : モルモットを用いたクラドリビンの抗原性試験 (社内資料) (J900254) 36) Oldham J.W. : クラドリビンの遺伝毒性試験 (社内資料) (J900255) 37) Barrett D.S. : 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) (社内資料) (J900256)
<p>2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先</p>	<p>引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。</p> <p>ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2 フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-275-831 受付時間 9:00 ~ 17:40 (土・日・祝日・会社休日を除く) ヤンセンファーマ ホームページ http://www.janssen.com/japan 医薬品情報サイト http://www.janssenpro.jp</p>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

クラドリビン[®]は、1993年にアメリカで低悪性度非ホジキンリンパ腫の1疾患であるヘアリーセル白血病を適応として7日間1コース投与のスケジュールで承認・発売されて以来、カナダ、フランスなど42カ国においてヘアリーセル白血病を適応として承認されている。

また、1998年にイギリスでヘアリーセル白血病に加え、低悪性度非ホジキンリンパ腫の1疾患であるB細胞慢性リンパ性白血病*に対して、5日間1コースを繰返し投与するスケジュールで承認・発売されて以来、ニュージーランド、クロアチア、ポルトガルなど14カ国においてヘアリーセル白血病に加え、B細胞慢性リンパ性白血病を適応*として承認されている。(2008年2月現在)

*本邦未承認

国名	アメリカ
販売名	LEUSTATIN [®]
会社名	ORTHO BIOTECH
発売年	1993年
剤形	注射剤
含量	10mg/バイアル (1mg/mL)
効能・効果	臨床的に問題となる貧血、好中球減少、血小板減少又は疾患関連性の症状を呈する活動型ヘアリーセル白血病
用法・用量	活動型ヘアリーセル白血病 (HCL) に対する推奨用量・用法は、0.09mg/kg/日の2日間持続静注1コースである。この用法・用量を遵守すること。投与1コース目で奏効が得られない場合は、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。神経毒性又は腎毒性が生じた際は休薬又は中止を考慮すること。本剤の毒性を増強する特異的な危険因子は特に知られていない。この系統の薬剤の毒性を考慮すると、腎障害又は重篤な骨髄障害を有する、あるいは疑われる患者には慎重に投与すること。血液及び非血液毒性を注意深くモニターすること。

国名	イギリス
販売名	LEUSTAT [®]
会社名	JANSSEN-CILAG
発売年	1995年
剤形	注射剤
含量	10mg/バイアル (1mg/mL)
効能・効果	ヘアリーセル白血病 (HCL) 患者における初回又は二次的治療。また、B細胞慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者で、アルキル化剤を含む最低1種類の標準的治療に奏効が得られなかった、あるいはその投与中又は投与後病態が進行した患者の治療。
用法・用量	成人及び高齢者： HCL：推奨用量・用法は、0.09mg/kg/日 (3.6mg/m ² /日) の7日間持続静注1コースである。この用法・用量を遵守すること。神経毒性又は腎毒性が生じた際は休薬又は中止を考慮すること。 CLL：推奨用量・用法は、0.12mg/kg/日 (4.8mg/m ² /日) の28日サイクルにおける投与1日目から5日目の2日間持続静注である。2サイクルごとに、抗腫瘍効果を確認すること。奏効が得られた場合、最大の奏効が得られた後に2サイクル追加投与することが望ましい。但し、最大で6サイクルを超えないこと。2サイクル投与後、奏効が得られない患者には投与を中止すること。奏効は50%以上のリンパ球減少と定義される。すなわち、リンパ球数が50%以上減少した場合さらに2サイクルの投与を行い、最大6サイクルまで2サイクルごとに投与継続を決定するための再評価を行う。

