


## 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2008に準拠して作成

# ランプレン<sup>®</sup>カプセル50mg

## Lampren<sup>®</sup> Capsules 50mg

<クロファジミンカプセル>

剤 形	カプセル（軟カプセル）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	ランプレンカプセル50mg： 1カプセル中にクロファジミン50mgを含有する。
一 般 名	和 名：クロファジミン 洋 名：Clofazimine
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：1996年11月12日 薬価基準収載年月日：1996年11月12日 発 売 年 月 日：1996年12月 9日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：サンド株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ  0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.sandoz.jp/medical/index.html">http://www.sandoz.jp/medical/index.html</a>

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 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・製剤学的特性	- 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	- 3 -
4. 分子式及び分子量	- 3 -
5. 化学名（命名法）	- 3 -
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	- 3 -
7. CAS登録番号	- 3 -
III. 有効成分に関する項目	- 4 -
1. 物理化学的性質	- 4 -
2. 有効成分の各種条件下における安定性	- 5 -
3. 有効成分の確認試験法	- 5 -
4. 有効成分の定量法	- 5 -
IV. 製剤に関する項目	- 6 -
1. 剤形	- 6 -
2. 製剤の組成	- 6 -
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	- 7 -
4. 製剤の各種条件下における安定性	- 7 -
5. 調製法及び溶解後の安定性	- 7 -
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	- 7 -
7. 溶出性	- 7 -
8. 生物学的試験法	- 8 -
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	- 8 -
10. 製剤中の有効成分の定量法	- 8 -
11. 力価	- 8 -
12. 混入する可能性のある夾雑物	- 8 -
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	- 8 -
14. その他	- 8 -

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	- 9 -
1. 効能又は効果 .....	- 9 -
2. 用法及び用量 .....	- 9 -
3. 臨床成績 .....	- 9 -
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	- 13 -
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	- 13 -
2. 薬理作用 .....	- 13 -
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	- 15 -
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	- 15 -
2. 薬物速度論的パラメータ .....	- 16 -
3. 吸収 .....	- 17 -
4. 分布 .....	- 17 -
5. 代謝 .....	- 19 -
6. 排泄 .....	- 20 -
7. 透析等による除去率 .....	- 20 -
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	- 21 -
1. 警告内容とその理由 .....	- 21 -
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	- 21 -
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	- 21 -
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	- 21 -
5. 慎重投与内容とその理由 .....	- 21 -
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	- 21 -
7. 相互作用 .....	- 22 -
8. 副作用 .....	- 23 -
9. 高齢者への投与 .....	- 26 -
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	- 26 -
11. 小児等への投与 .....	- 26 -
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	- 27 -
13. 過量投与 .....	- 27 -
14. 適用上の注意 .....	- 27 -
15. その他の注意 .....	- 27 -
16. その他 .....	- 27 -
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	- 28 -
1. 薬理試験 .....	- 28 -
2. 毒性試験 .....	- 28 -

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	- 30 -
1. 規制区分 .....	- 30 -
2. 有効期間又は使用期限 .....	- 30 -
3. 貯法・保存条件 .....	- 30 -
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	- 30 -
5. 承認条件等 .....	- 30 -
6. 包装 .....	- 30 -
7. 容器の材質 .....	- 31 -
8. 同一成分・同効薬 .....	- 31 -
9. 国際誕生年月日 .....	- 31 -
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	- 31 -
11. 薬価基準収載年月日 .....	- 31 -
12. 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 .....	- 31 -
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	- 31 -
14. 再審査期間 .....	- 31 -
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	- 31 -
16. 各種コード .....	- 32 -
17. 保険給付上の注意 .....	- 32 -
<b>X I. 文献</b> .....	- 33 -
1. 引用文献 .....	- 33 -
2. その他の参考文献 .....	- 33 -
<b>X II. 参考資料</b> .....	- 34 -
1. 主な外国での発売状況 .....	- 34 -
2. 海外における臨床支援情報 .....	- 34 -
<b>X III. 備考</b> .....	- 35 -
その他の関連資料 .....	- 35 -

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

クロファジミンはイミノフェナジン系の染料で当初抗結核剤として1957年にガイギー社（現ノバルティスファーマ社、スイス）で開発されたが、1962年Browneらによってハンセン病への効果が見い出され、ハンセン病への臨床使用が開始された。国内では、1969年頃から臨床の場で使用されてきたが、1996年11月に輸入承認され、同年12月に日本チバガイギー株式会社（現ノバルティスファーマ株式会社、日本）で発売を開始した。サンド株式会社では2008年4月に承継、発売を開始した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ クロファジミンは、*Mycobacterium leprae*に対する静菌作用と弱い殺菌作用及び抗炎症作用を示す。正確な作用機序は明らかではないが、マクロファージのライソゾーム酵素を活性化、*Mycobacterium leprae*のDNA複製阻害をして静菌作用と弱い殺菌作用を示すとの報告がある。<sup>1)</sup>
- ・ クロファジミンのハンセン病治療薬としての利点は、長年にわたる海外臨床使用においても、本剤に抵抗性を示すらい菌がほとんど報告されていないこと、またジアフェニルスルホンやリファンピシンと交叉耐性をほとんど示さないことである。
- ・ クロファジミンは、「多菌型ハンセン病」におけるWHOの推奨する多剤併用療法の薬剤の1つであり、ハンセン病の治療に不可欠なものとなっている。<sup>1)</sup>
- ・ クロファジミンは1996年4月に希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。
- ・ ハンセン病患者を対象にした使用成績調査において、97例中報告された副作用は38.1%（37例）に66件で、主な副作用は、色素沈着障害22件、胃不快感4件等であった。（再審査終了時）

重大な副作用として腸閉塞、脾臓梗塞、血栓塞栓症が報告されている。

## Ⅱ． 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ランプレン®カプセル50mg

(2) 洋名

Lampren® Capsules 50mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クロファジミン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

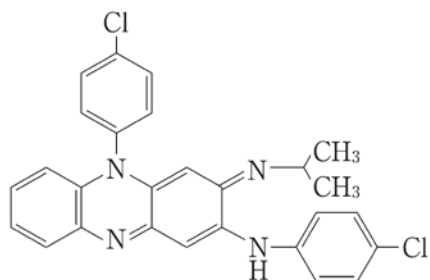
Clofazimine（INN、USAN）

(3) ステム

不明



3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

分子量 : 473.40

5. 化学名 (命名法)

3-(4-Chloroanilino)-10-(4-chlorophenyl)-2,10-dihydro-2-isopropylphenazine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

B663、G30320

7. CAS 登録番号

2030-63-9

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

赤褐色の粉末である。

#### (2) 溶解性

ジクロロメタンにやや溶けやすく、エタノール(96)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解度 (22℃)

溶媒名	溶解度 (w/v%)
米国薬局方胃液 (pH 1.2)	0.0009
酢酸 - ギ酸緩衝液 (pH 4)	0.001
0.01N 塩酸	0.0002
エタノール (95)	0.1
メタノール	0.5
アセトン	1.2
酢酸エチル	1.4
塩化メチレン	4.0
四塩化炭素	7.0
ベンゼン	10.0
水	ほとんど溶けない

#### (3) 吸湿性

「該当資料なし」

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約217℃ (分解点)

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 6.2

#### (6) 分配係数

6.0 (n-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

「該当資料なし」

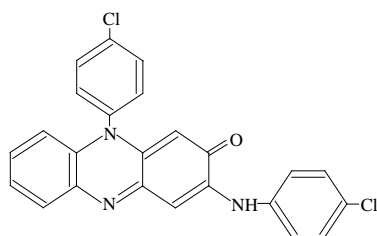
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
過酷条件	温度	30℃	褐色ガラス瓶（遮光、気密）	60ヵ月
		50℃		12ヵ月
	湿度	25℃・75%RH	シャーレ開放	2週間
		25℃・90%RH		
	光	ケミカルランプ	褐色ガラス瓶（遮光、気密）	72時間
		350 μ W/cm <sup>2</sup>	透明ガラス瓶（気密）	
加速試験	40℃・75%RH	密封ポリエチレン瓶（遮光、気密）	12ヵ月	
長期保存試験	室温成行き	シャーレ開放	60ヵ月	

(2) 強制分解による生成物

加水分解物（GP 50867）



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー
- (3) 呈色反応

4. 有効成分の定量法

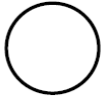
過塩素酸による電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

ランプレンカプセル50mg：褐色の不透明な球形の軟カプセル

	外形	直径 (mm)	重量 (mg)	識別コード
ランプレンカプセル50mg	 (球形)	7	228	-

#### (2) 製剤の物性

崩壊性：

日本薬局方一般試験法「崩壊試験法」により試験を行うとき、15分以内にカプセル内容物が流出する。ただし、試験液は第1液を用い、補助盤は用いない。

#### (3) 識別コード

「該当しない」

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

「該当しない」

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ランプレンカプセル 50mg：1カプセル中 クロファジミン 50mg

#### (2) 添加物

ナタネ油、ミツロウ、硬化油、大豆レシチン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水クエン酸、プロピレングリコール

カプセル本体にゼラチン、グリセリン、三二酸化鉄、黒酸化鉄、パラオキシ安息香酸エチルナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム、香料、エチルバニリン含有

(3) その他

「該当資料なし」

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

「該当しない」

4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>3)</sup>

安定性試験

		保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	温度	35℃	—	褐色ガラス瓶	36 ヶ月	類縁物質が検出された。35℃・12 ヶ月から崩壊遅延を認めるロットがあった。
				ポリエチレン瓶 (HDPE) <sup>*1</sup>	24 ヶ月	
		50℃	—	褐色ガラス瓶	6 ヶ月	
				PTP (PVC/PE/PVDC) <sup>*2</sup>		
	湿度	25℃	75%RH	PTP (PVC/PE/PVDC)	24 ヶ月	変化なし
		23℃	80%RH	ポリエチレン瓶 (HDPE)		
		30℃	80%RH	PTP (PVC/PE/PVDC)		カプセルの軟化・着色がみられ、類縁物質検出された。
	光	ケミカルランプ 350 μ W/cm <sup>2</sup>		シャーレ開放	72 時間	変化なし
				ポリエチレン瓶 (HDPE)		
	長期保存試験	23℃	—	褐色ガラス瓶	60 ヶ月	類縁物質が検出されたが、その他の試験項目では顕著な変化は認められなかった。
ポリエチレン瓶 (HDPE)						
20-25℃		—	ポリエチレン瓶 (HDPE)	72 ヶ月		
	25℃	—	PTP (PVC/PE/PVDC)	24 ヶ月	変化なし	

\*1：ポリエチレン瓶 (HDPE)：高密度ポリエチレン製瓶

\*2：PTP (PVC/PE/PVDC)：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/塩化ビニリデン 3 層ラミネートフィルム

5. 調製法及び溶解後の安定性

「該当しない」

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「該当資料なし」

7. 溶出性

「該当資料なし」

8. 生物学的試験法

「該当しない」

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

「該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性」を参照すること

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「該当資料なし」

14. 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

〈適応菌種〉 本剤に感性のらい菌

〈適応症〉 ハンセン病

### 2. 用法及び用量

[ハンセン病（多菌型）]

通常成人には、クロファジミンとして50mgを1日1回または200～300mgを週2～3回に分割して、食直後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。投与期間は最低2年とし、可能であれば皮膚塗抹陰性になるまで投与すること。

原則として、他剤と併用して使用すること。

[ハンセン病（らい性結節性紅斑）]

通常成人には、クロファジミンとして100mgを1日1回、食直後に経口投与する。らい反応が安定した場合には100mgを週3回に減量する。

投与期間は3ヵ月以内とする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

「該当しない」

#### (2) 臨床効果

本剤の国内における臨床試験については、患者数が非常に少ないこと（年間の新規発症患者は10例程度）、臨床評価の期間が多菌型ハンセン病の場合1例あたり2年を要することなどから、実施されていない。そのため海外の臨床試験報告及び国内におけるクロファジミンの使用実態調査結果に基づき臨床効果が検討された。

参考として国内でのクロファジミンの使用実態及び使用成績を以下に示す。

○日本における多剤併用療法の実態を調査する目的で、1992年化学療法協同研究班が組織され、その集計結果(第67回日本らい学会総会で公表)<sup>4)</sup>及び追跡調査結果が中間報告(平成7年度国立らい療養所個別研究報告書)としてまとめられている<sup>5)</sup>。

##### i) 第67回日本らい学会総会<sup>4)</sup>

1988年から1992年までに全国10施設において、多剤併用療法が施行された新規患者25例、再発46例、合計71例が集計された。

① 新規患者群

新規患者群25例の治療開始時投与薬剤はクロファジミン、リファンピシン (RFP)、ジアフェニルスルホン (DDS)、オフロキサシン (OFLX)のうち、3剤併用が12例、2剤併用が10例、1剤単独が3例であった。治療経過中に3剤併用は16例に増加し、2剤併用は9例に減少し、1剤単独による治療はなかった。

新規患者群の他剤併用療法の種類

新規患者群の多剤併用療法の種類	治療開始時 (例数)	治療経過中 (例数)
クロファジミン+RFP+DDS	10	14
クロファジミン+RFP+OFLX	1	1
RFP+DDS+OFLX	1	1
クロファジミン+DDS	4	1
クロファジミン+RFP	2	3
クロファジミン+OFLX	0	0
DDS+RFP	4	4
DDS+OFLX	0	1
DDS	2	0
クロファジミン	1	0

クロファジミンは国内では100mg製剤が使用されたが、その用法・用量はクロファジミンが投与された20件\*中15件が200-300mg/週で、5件が100mg/日であった。

\*：同一症例であっても治療経過により薬剤の組み合わせを変更したことがあるので、表1の例数とは一致しない。

② 再発群

再発群46例の治療開始時投与薬剤は3剤併用（クロファジミン、RFP、DDS、OFLXのうち3剤の組み合わせ）が19例、2剤併用（クロファジミン、RFP、DDS、OFLXのうち2剤の組み合わせ）が17例であった。

クロファジミンの用法・用量はクロファジミンが投与された再発群30例中20例が200-300mg/週、8例が100mg/週、2例が100mg/日であった。

③ 有効性

BI（菌指数）\*を指標とした新規患者群及び再発群の臨床効果は、新規患者群の菌陰性例（6例）を除く菌陽性65例中、BI陰性化34例（52%）、BI低下24例（37%）であった。

\*BI（菌指数;bacterial index）

1+：100視野中に菌が1～10個	2+：10視野中に菌が1～10個
3+：1視野中に菌が1～10個	4+：1視野中に菌が10～100個
5+：1視野中に菌が100～1000個	6+：1視野中に菌が1000個以上



ii) 平成7年度国立らい療養所個別研究報告書<sup>5)</sup> (中間報告)

上記の患者のうち3年以上の経過観察ができた新規患者群22例、再発群43例、合計65例が集計された。65例中3剤併用例は39例(60%)、その内クロファジミン+RFP+DDSの組み合わせが31例(80%)であった。BI(菌指数)では新規患者の菌陰性例(4例)を除く61例中、BI陰性化が45例(74%)、BI低下13例(21%)であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

「該当資料なし」

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

「該当資料なし」

(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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

ハンセン病患者を対象とした使用成績調査において、有効性評価対象症例96例における有効率は96.9%(93/96例)であった。また、多菌型に対する有効率は97.8%(90/92例)、WHOのMTDの有効率は94.9%(37/39例)であった。さらに、らい性結節性紅斑に対する有効率は100%(24/24例)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試験の概要

### 承認条件（一部抜粋）

今後国内で使用される症例に関しては、可能な限り、投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

### 実施した試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (6) 治療的使用」を参照すること

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ハンセン病治療薬

(ジアフェニルスルホン、リファンピシン、オフロキサシン、サリドマイド)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

クロファジミンのらい菌 (*Mycobacterium leprae*) に対する作用の詳細な機序は不明であるが、らい菌のDNAに直接結合することによるDNA複製阻害作用及びマクロファージのライソゾーム酵素を活性化することによる作用が寄与すると考えられる。

#### 1) 細菌 DNA への結合<sup>6)</sup>

クロファジミンのDNA結合性を赤色波長の吸収変化を指標に、分光光度計により測定した結果、*Mycobacterium* のDNAに結合性を示した。

#### 2) ライソゾーム酵素の活性化<sup>7)</sup>

クロファジミンを混和した餌を21日間連続摂餌投与したマウスの腹腔内マクロファージにおける、ライソゾーム酵素に対する影響を検討した結果、クロファジミン1及び10mg/kg/日投与群において、N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、カテプシンCの活性がコントロール群に比較して有意に上昇した。

ライソゾーム酵素<sup>a)</sup>への作用

用量 (mg/kg/日)	N-アセチル-β -グルコサミニ ダーゼ	β-ガラクトシダーゼ	カテプシンC	蛋白量 (μg/プレート)
0	1536±138	98.2±10.6	345±42	690±15
0.1	1498±146	102.4±11.5	336±38	681±66
1	2431±202 <sup>b)</sup>	185.7±16.6 <sup>b)</sup>	488±57 <sup>b)</sup>	677±98
10	2309±219 <sup>b)</sup>	176.4±17.3 <sup>b)</sup>	495±51 <sup>b)</sup>	694±73

Mean±S. D. (n=4)

a) 酵素活性は単位時間内の基質水解物を nmol 表示

b) 薬物非処置群との比較 : p<0.001 (Student の t 検定)

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 抗菌作用

#### 1) *in vitro* における作用

クロファジミンの *in vitro* における *Mycobacterium leprae* に対する MIC 測定法は確立されていない。

#### 2) *in vivo* 感染モデルにおける作用

ヌードマウスを用いたらい菌感染モデルにおいて、クロファジミンを 0.003%含有混餌にて 7 週及び 14 週間連続投与した場合、薬物非投与群に比較して有意な増殖抑制作用を認めた。<sup>8)</sup>

マウスを用いたらい菌感染モデルにおいて、増殖初期から定常期まで (0~183 日間) 薬物投与を行った時、クロファジミンの 0.01%混餌による連続投与群において、また対数増殖初期から定常期まで (76~167 日間) 薬物投与を行った時、クロファジミンの 0.0001、0.001、0.01%混餌による連続投与群において、それぞれ薬物非投与群に比較して有意な増殖抑制作用を認めた。<sup>9)</sup>

### 抗炎症作用<sup>10)</sup>

健康成人及びハンセン病患者から採取、精製した好中球を用い、エンドトキシン活性化血清刺激による好中球遊走に対するクロファジミンの作用を検討した結果、いずれの好中球に対しても、クロファジミンは  $1 \times 10^{-3}M$  から  $1 \times 10^{-5}M$  において濃度依存的な遊走阻害作用を示した。

好中球遊走に対するクロファジミンの作用 (*in vitro*)

実験系	エンドトキシン活性化血清による走化性	
	健康成人からの好中球 <sup>a)</sup>	ハンセン病患者からの好中球 <sup>b)</sup>
コントロール	143 ± 26	76 ± 26
クロファジミン		
$10^{-3}M$	35 ± 10 <sup>c)</sup>	11 ± 7 <sup>c)</sup>
$10^{-4}M$	70 ± 13 <sup>c)</sup>	36 ± 14 <sup>d)</sup>
$10^{-5}M$	121 ± 23 <sup>d)</sup>	46 ± 20

a) 6 人から採取、Mean ± S. D.

b) 5 人から採取、Mean ± S. D.

c)  $p < 0.01$

d)  $p < 0.05$  (Student の t 検定)

## (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・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

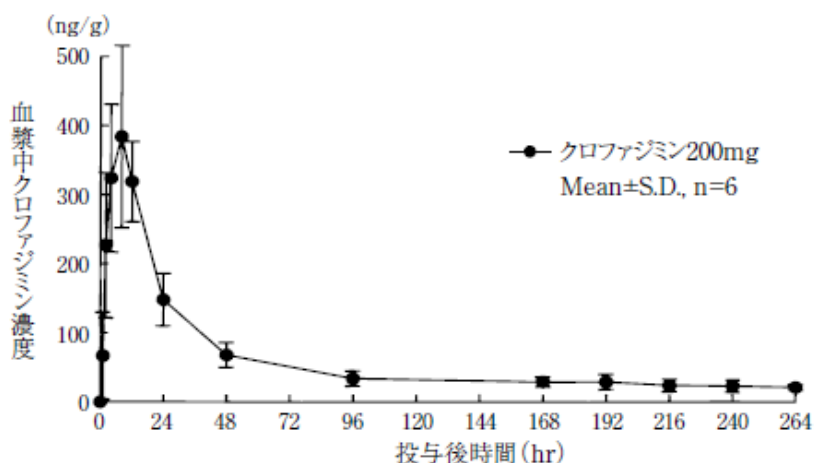
(参考) 外国人のデータ

4～8時間<sup>11)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

(参考) 外国人のデータ

健康成人男子にクロファジミン200mgを食後に単回経口投与したとき、クロファジミンは投与4～8時間後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>:平均408ng/g) に達し、その後半減期10.6日で消失した。<sup>11)</sup>



AUC <sub>(0-264hr)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ )	C <sub>max</sub> (ng/g)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (日)
16.0±4.0	408±137	8 <sup>a)</sup>	10.6±4.0

Mean±S. D. , n=6

a) 中央値

#### (4) 中毒域

「該当資料なし」

(5) 食事・併用薬の影響

食物、嗜好品による影響

健康成人男子にクロファジミン200mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与時のAUC及びCmaxはそれぞれ62%及び30%増加し、Tmaxは短縮した。<sup>11)</sup>

食後投与			空腹時投与		
AUC <sub>(0-264hr)</sub> ( $\mu$ g·hr/g)	Cmax (ng/g)	Tmax (hr)	AUC <sub>(0-264hr)</sub> ( $\mu$ g·hr/g)	Cmax (ng/g)	Tmax (hr)
13.8±4.1	286±83	8 <sup>a)</sup>	8.5±2.1	222±48	12 <sup>a)</sup>

Mean±S. D., n=6

a) 中央値

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

「該当資料なし」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

「該当資料なし」

(2) 吸収速度定数

「該当資料なし」

(3) バイオアベイラビリティ

「該当資料なし」

(4) 消失速度定数

「該当資料なし」

(5) クリアランス

「該当資料なし」

(6) 分布容積

「該当資料なし」

## (7) 血漿蛋白結合率

(参考) 外国人のデータ

25%<sup>12)</sup>

## 3. 吸収

(参考) 外国人のデータ

ハンセン病患者16例にクロファジミン100、300、400及び600mgを空腹時に単回経口投与したとき、消化管での分解、腸肝循環などを無視して、72時間にわたり採取された糞中薬物量と投与量の差を、胃腸管から吸収されたクロファジミン量と仮定した場合の吸収率はそれぞれ62.5%、48.7%、44.3%および42.6%であった。<sup>13)</sup>

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

(参考) 外国人のデータ

クロファジミンは血液－脳関門を通過しない。<sup>14)</sup>

### (2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) 外国人のデータ

クロファジミンは胎盤を通過する。<sup>15)</sup>

### (3) 乳汁への移行性

(参考) 外国人のデータ

女性ハンセン病患者8例にクロファジミンを1日50mgあるいは1日おきに100mgを6ヵ月から2年間反復経口投与したときの乳汁中濃度は1.5～2.5  $\mu$ g/mLであり、血漿中濃度の2/3倍であった。<sup>16)</sup>

### (4) 髄液への移行性

「該当資料なし」

## (5) その他の組織への移行性

(参考) 外国人のデータ

クロファジミンは主として脂肪組織中及び細網内皮系のマクロファージ中に蓄積し、皮下脂肪、腸間膜リンパ節、胆汁及び胆嚢、副腎、膵臓、脾臓、肝臓、肺、腎臓、心臓、皮膚、小腸、眼球、末梢神経等への移行が認められているが、脳組織には検出されていない。<sup>14)</sup>、<sup>17)</sup> また、乳汁中への移行も認められている。<sup>16)</sup>

器官および組織	患者数	濃度 (mg/g)	文献
肝臓	3	0.9-3.2	17)
	1	0.18	14)
脾臓	2	0.6-1.9	17)
	1	1.0	14)
肺	3	0.6-1.4	17)
	1	0.17	14)
腎臓	3	0.5-1.4	17)
	1	0.04	14)
腸間膜リンパ節	2	1.0-1.4	17)
	1	3.3	14)
皮下脂肪	4	2.1-5.3	17)
脳	4	検出されず	17)
副腎	1	2.0	17)
胆汁および胆嚢	2	2.0-3.6	17)
心臓	3	0.3-1.5	17)
末梢神経	1	1.7	17)
膵臓	2	0.8	17)
眼球	1	1.1	17)
皮膚	3	0.7-3.6	17)
小腸	1	2.1	14)
細網	1	0.35	14)

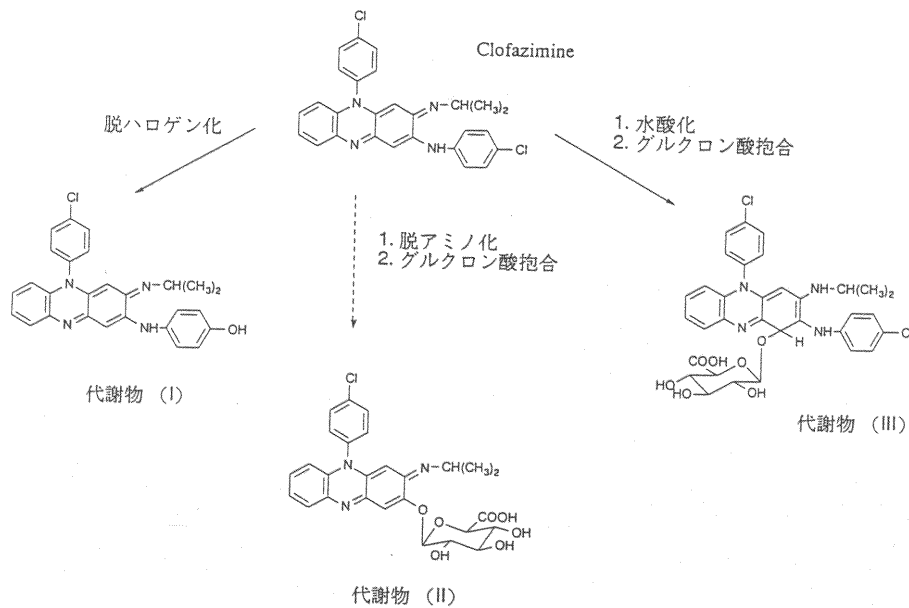


## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) 外国人のデータ

クロファジミンの投与を受けているハンセン病患者の尿中代謝物として、hydroxy clofazimine (I)、hydroxy deschloroanilino clofazimine glucuronide (II) 及びhydrated clofazimine glucuronide (III) が確認されている。<sup>18)、19)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

「該当資料なし」

### (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比率

「該当資料なし」

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「該当資料なし」

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

(参考) 外国人のデータ

#### 1) 健康成人における試験

健康成人2例にクロファジミン100～600mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の0.03～0.41%であり、投与3日後までの糞中未変化体排泄率は投与量の9～74%であった。<sup>20)</sup>

#### 2) ハンセン病患者における試験

ハンセン病患者4例にクロファジミンを反復投与したとき、24時間の採尿における尿中未変化体排泄率は投与量の平均0.1% (0.01～0.43%)であった。また、ハンセン病患者2例にクロファジミンを反復投与したとき、7日間および3日間の糞中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の4%および33%であった。<sup>20)</sup>

### (2) 排泄率

「V. 治療に関する項目 6. 排泄」を参照すること

### (3) 排泄速度

「該当資料なし」

## 7. 透析等による除去率

「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

「該当しない」

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般に、ある薬剤により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じる可能性もあるので、投与禁忌である。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「該当しない」

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「該当しない」

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

胃腸障害（頻回の下痢・腹痛等）のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

本剤の主な副作用である胃腸障害は、アメーバ感染や微生物感染による胃腸疾患を合併している患者でより頻繁にみられているため<sup>21)</sup>、胃腸障害のある患者では、症状が悪化するおそれがある。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」（厚生省・（財）藤楓協会発行）を参考に治療を行うことが望ましい。
- (2) ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。
- (3) 本剤を高用量で長期投与した場合、腸間膜リンパ節、脾臓等に蓄積し、沈殿する。空腸粘膜の固有層や腸間膜リンパ節に本剤の結晶が蓄積すると、腸疾患が発症する可能

性があり、まれに腸閉塞、脾臓梗塞を起こすことが報告されている。胃腸症状（下痢・腹痛等）が発現した場合には、減量、休薬、投与間隔をあけるなどの処置を行うこと。

(4) 本剤服用による皮膚の着色で、結果的に抑うつ症状を生じる可能性があるので、患者の精神状態に十分注意すること。また皮膚及び毛髪の色は可逆的である。皮膚の着色は、本剤中止後、消失までに数ヵ月～数年かかることをあらかじめ患者に説明しておくこと。なお、皮膚の着色は日光曝露によって濃くなることが報告されている。

(5) 本剤投与中にめまい、視力低下、疲労、頭痛を訴える患者には、自動車の運転、機械の操作等危険を伴う作業に従事させないよう十分注意すること。

(1) 記載の通り

(2) 記載の通り

(3) 本剤の高用量（300mg/日以上）や長期投与（数ヵ月以上）では、小腸壁や腸間膜リンパ節にクロファジミンの結晶が沈着し、腸閉塞が発現することがあり、また本剤300～400 mg/日を11ヵ月間投与した患者で、クロファジミンの結晶が沈着し、脾臓梗塞を生じたとの報告があるので<sup>22)</sup>、頻回の下痢・腹痛等の症状が発現した場合には、減量、休薬、投与間隔をあけるなどの処置が必要である。

(4) 本剤の服用によりほとんどの患者に皮膚の着色がみられるが、これが原因で抑うつ症状が生じる可能性がある。皮膚着色は薬剤中止後に消失するものではあるが、消失までに数ヵ月～数年かかるので、あらかじめ患者に説明しておき、患者の精神状態に十分注意することが必要である。皮膚着色はピンクから黒褐色に変色するが、日光に曝露された部分で濃くなることがある。

(5) 記載の通り

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

「該当しない」

### (2) 併用注意とその理由

「該当しない」

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

ハンセン病患者を対象にした使用成績調査において、97例中報告された副作用は38.1% (37例) に66件で、主な副作用は、色素沈着障害22件、胃不快感4件等であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用 (頻度不明)

以下のような副作用があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 腸閉塞
- 2) 脾臓梗塞
- 3) 血栓塞栓症

### (3) その他の副作用

種 類	頻度不明
皮 膚	皮膚着色 (皮膚病変及び皮膚が暗赤色～黒褐色に着色)、色素沈着障害、毛髪着色、皮膚乾燥、光線過敏症、魚鱗癬、痤瘡様発疹、紅皮症、発疹、瘙痒、剥脱性皮膚炎
消 化 器	胃腸出血、好酸球性腸炎、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘、食欲不振、胃不快感
眼	結膜・角膜・涙液の着色、黄斑部・角膜上皮下の色素沈着、眼の乾燥・刺激・灼熱感、視力低下
精 神 神 経 系	めまい、頭痛、嗜眠、神経痛、皮膚着色による抑うつ症状
肝 臓	肝炎、黄疸、肝腫大、AST (GOT) 上昇、ビリルビン上昇
血 液	貧血、好酸球増多
そ の 他	汗・痰・尿・便・鼻汁・精液・母乳等の着色、リンパ節症、膀胱炎、骨痛、浮腫、疲労、発熱、血管痛、レイノー様現象、体重減少、味覚障害、モニリア口唇炎、低カリウム血症、血糖値上昇、血沈亢進、血清アルブミン増加

## 副作用発生原因及び処置方法

クロファジミンは100mg/日以下の用量では、一般に忍容性がよいといわれている。<sup>23)</sup>

主な副作用は皮膚、消化器、眼症状であり、これら症状のほとんどは投与中止により回復する。しかし300mg/日以上の高用量では、重篤な副作用が発現する場合もあるので、患者の状態を観察し、慎重に投与する必要がある。

- i) **腸閉塞**：本剤の高用量(300mg/日以上)や長期投与(数ヵ月以上)では、小腸壁や腸間膜リンパ節にクロファジミンの結晶が沈着し、腸閉塞が発現することがある。初期症状として腹部疝痛、頻回の下痢等がみられるので、症状が発現した場合、投与中止や減量を行うことが重要である。腸閉塞に対しては脱水・電解質バランスの修正、ショック対策を行い、手術・保存的療法を行う。
- ii) **脾臓梗塞**：本剤300～400mg/日を11ヵ月間投与した患者で、脾臓にクロファジミンの結晶が沈着し、脾臓梗塞が発現したとの報告がある。<sup>22)</sup> 初期症状として重篤な上腹部痛がみられるので、症状が発現した場合、投与中止や減量を行うことが重要である。上記症例では脾臓は摘出され、術後の経過は順調であった。
- iii) **血栓塞栓症**：本剤による血栓塞栓症についての機序は明らかでない。原因薬剤を中止し、血栓溶解剤等の投与により治療を行う。
- iv) **皮膚**：本剤の服用によりほとんどの患者に皮膚の着色がみられる。皮膚の赤色化は通常、投与1～4週後に発現するが、これは主として網状内皮細胞と脂肪中に薬剤が蓄積することによる。組織化学的にはセロイド様物質(マクロファージに存在する茶色の抗酸脂質色素)の沈着によるものと報告されている。<sup>24)</sup> 皮膚病変部の黒褐色の色素沈着は投与2～3ヵ月後に発現する。これら皮膚の着色は投与中止後に消失するが、投与終了後数ヵ月から数年かかることがある。
- v) **消化器**：クロファジミンによる消化器症状には次の2種類があるといわれている。
  - ①投与開始後、数日から数週間以内に発現する悪心、嘔吐、腹痛等の症状で、薬剤の直接的な刺激によるものと考えられている。これらの症状は100mg・1日3回等の分割投与でなく、300mg・1日1回のように薬剤が単回、高用量で投与された場合や胃腸疾患を併発している患者で頻繁にみられている。これらの症状は、通常、減量か投与中止により消失している。
  - ②300mg/日以上の高用量で、数ヵ月から数年後に発現する遅発性の症状で、クロファジミンの結晶が組織へ沈着することによるものと考えられる。症状として頻回の下痢、体重減少、腹部疝痛等がみられる。症状発現後も継続した場合、腸閉塞等の重篤な転帰をたどる場合があるので、必ず投与中止や減量を行う。
- vi) **眼**：クロファジミンが眼に沈着することにより結膜・角膜・涙液の着色、黄斑部・角膜上皮下の色素沈着がみられる。また眼の乾燥・刺激・灼熱感、眼の色素沈着による視力低下が報告されている。これらの症状は通常、薬剤中止により消失する。
- vii) **精神・神経系**：皮膚の着色による抑うつ症状が報告されている。皮膚着色は薬剤中止後に消失するものではあるが、消失までに数ヵ月～数年かかるので、あらかじめ患者に説明しておき、患者の精神状態に十分注意することが必要である。

- viii) 肝臓：一般に薬剤性肝障害は、中毒性とアレルギー性に大別されるが、多くはアレルギー性機序により生じるとされている。通常、原因薬剤の中止により好転することが多いが、処置としては安静、肝庇護剤等の投与を行う。
- ix) 血液：本剤による貧血についての機序は明らかでない。原因薬剤を中止し、経過を観察し、貧血が高度の場合には輸血等を行う。
- x) その他：皮膚の着色と同様に、汗・痰・尿、便等の着色がみられることがあるが、これらの症状は投与中止により消失する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度一覧

使用成績調査の累計			分類	発現症状	発現件数 (%)
調査施設数	25		皮膚および皮下組織障害	小計	29(29.9)
調査症例数	97			皮膚乾燥	3(3.1)
副作用等の発現症例数	37			湿疹	2(2.1)
副作用等の発現件数	66			皮膚変色	3(3.1)
副作用等の発現症例率	38.1%			乾皮症	3(3.1)
分類	発現症状	発現件数 (%)		色素沈着障害	22(22.7)
代謝および栄養障害	小計	2(2.1)	全身障害および投与局所様態	小計	4(4.1)
	食欲不振	1(1.0)		悪寒	1(1.0)
	食欲減退	1(1.0)		倦怠感	1(1.0)
精神障害	小計	1(1.0)		発熱	3(3.1)
精神障害	不眠症	1(1.0)	臨床検査	小計	7(7.2)
	眼障害	小計		1(1.0)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
眼障害	角膜びらん	1(1.0)		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0)
	胃腸障害	小計		7(7.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
上腹部痛		1(1.0)		血中クレアチニン増加	1(1.0)
下痢		1(1.0)		血中乳酸脱水素酵素増加	2(2.1)
胃不快感		4(4.1)		血中カリウム増加	1(1.0)
嘔吐		3(3.1)		血中尿素増加	1(1.0)
肝胆道系障害		小計		1(1.0)	ヘマトクリット減少
	肝機能異常	1(1.0)		ヘモグロビン減少	1(1.0)
				総蛋白減少	1(1.0)
				赤血球数減少	2(2.1)
				白血球数減少	1(1.0)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「該当資料なし」

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど慎重に投与すること。

一般に、高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用もあらわれやすいので、慎重に投与する。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（マウス・ラット）で着床数の減少、胎児体重の減少及び新生児死亡率の増加がみられている。また、マウスでは胎児死亡数及び胎児頭骨の化骨遅延の増加がみられている。〕

(2) 妊娠中に投与した場合、胎盤を通過し、出生児に皮膚着色がみられることがある。

(3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合には、継続治療の必要性について検討すること。〔妊娠中はハンセン病の症状が悪化しやすい。〕

(4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行し、母乳及び乳児の皮膚が着色することがある。〕

(1) 本剤はヒトの胎盤を通過する。妊娠中に本剤の投与を受けた患者から生まれた新生児に皮膚着色がみられたとの報告がある。<sup>25)</sup>

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」を参照すること

(2) (1) 参照

(3) 記載の通り

(4) 「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布」を参照すること

11. 小児等への投与

「該当資料なし」



## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「該当資料なし」

## 13. 過量投与

クロファジミンの過量投与時における特異的な処置の情報は得られていない。  
過量投与時には催吐あるいは胃洗浄により胃の中を空にし、各種症状に対して対症療法を行う。

## 14. 適用上の注意

- |   |
|---|
| <p>(1) 保管時：本剤はチョコレート様の外観でバニラのおいがるので、小児の手の届かない所に保管するよう患者に説明すること。</p> <p>(2) 服用時：消化管からの吸収促進を図るため、食直後に服用又は食事・ミルク等とともに服用すること。</p> |
|---|

(1)本剤はバニラのおいさを有する褐色球形の軟カプセル剤であることを考慮して記載。

(2)「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」を参照すること。

## 15. その他の注意

<p>高用量（300mg/日）の本剤とイソニアジド（300mg/日）の併用投与を受けている患者で、本剤の皮膚の濃度は低かったが、血漿中及び尿中濃度は上昇したとの報告がある。</p>
--

## 16. その他

「該当資料なし」

## 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」参照）

一般薬理試験として中枢神経系、循環器系、平滑筋に対する作用を検討した。中枢神経系としてマウスに対する麻酔作用、痙攣作用、鎮痛作用、体温への影響を検討し、循環器系として麻酔下ネコの血圧に対する作用を検討した。また平滑筋への作用としてモルモットの摘出小腸を用いたギスタミン収縮に対する影響を検討した。クロファジミンはいずれの機能に対しても作用を示さなかった。

#### (2) 副次的薬理試験

「該当資料なし」

#### (3) 安全性薬理試験

「該当資料なし」

#### (4) 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

急性毒性試験

経口投与でのLD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>26)</sup>

動物種	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 13,300	8,400	4,400	1,500

#### (2) 反復投与毒性試験

慢性毒性試験

##### 1) ラット<sup>26)</sup>

5、25、50mg/kg/日をラットに6ヵ月間経口投与した実験では、一般状態で皮膚、糞、尿の赤色化と一過性の下痢、過敏、傾眠、呼吸困難及び血液学的検査でヘモグロビンの減少がみられた。また、病理組織学的検査では肝臓、脾臓、リンパ節及び肺にマクロファージの増加及びクロファジミンの結晶沈着が認められた。

## 2) ヒヒ<sup>26)</sup>

5、15、30→60mg/kg/日をヒヒに6ヵ月間経口投与した実験では、一般状態で皮膚及び糞の赤色化がみられ、病理組織学的検査でリンパ節、脾臓、小腸、肝臓及び腎臓にクロファジミンの結晶沈着が認められた。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験<sup>26)</sup>

5、25、50mg/kg/日を雌雄に交配前9週から、雄は試験終了まで、雌は出産後21日（離乳）まで経口投与した実験では、妊娠13日目及び出産後21日目の検査で、母動物の皮膚及び脂肪組織の赤色化、新生児の皮膚及び体毛の赤色化が認められた。また、50mg/kg/日で着床数の減少、胎児体重の減少及び新生児死亡率の増加がみられた。

### 2) 妊娠期投与試験<sup>26)</sup>

マウス（妊娠1～18日）に5、25、50mg/kg/日、ラット（妊娠1～21日）に5、25、50mg/kg/日及びウサギ（妊娠7～16日）に5、15mg/kg/日投与した実験では、マウス25、50mg/kg/日で着床数の減少、胎児体重の減少、胎児死亡数及び胎児頭骨の化骨遅延の増加がみられた以外、催奇形性はみられなかった。

### 3) 哺育に対する影響<sup>26)</sup>

#### i) マウス妊娠期投与試験

5、25、50mg/kg/日をマウス（妊娠1～18日）に経口投与し、出産後21日まで観察した実験では、分娩時出生児の羊膜の除去を行わない母動物の増加のため、出生児生存率が低下した。また、新生児の皮膚の赤色化及び脂肪組織の黄白色化がみられた。

#### ii) ラット妊娠後期及び授乳期投与試験<sup>26)</sup>

5、25、50mg/kg/日をラット（妊娠14日～分娩後21日）に経口投与した実験では、分娩時、出生児の羊膜の除去が行われなかったため、新生児の尾部及び後肢の絞窄の増加がみられた。母動物、新生児とも皮膚及び脂肪組織の赤色化がみられた。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 変異原性試験

エームス試験において変異原性は認められなかった。

### 2) がん原性試験

「該当資料なし」

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ランプレンカプセル 50mg 処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：クロファジミン ー

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：包装に表示の使用期限を参照のこと（3年）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存  
（過酷な温度条件で崩壊遅延を認める場合があるので、35℃以上で保存しないこと）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて  
「特になし」

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること

### 5. 承認条件等

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績」を参照すること

### 6. 包装

ランプレンカプセル 50mg ： 100 カプセル（バラ）

**7. 容器の材質**

バラ包装: ポリエチレン[瓶、キャップ、パッキン]、紙 [箱]

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬: なし

同 効 薬: ジアフェニルスルホン、リファンピシン、オフロキサシン、サリドマイド

**9. 国際誕生年月日**

「不明」

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

輸入承認: 1996年11月12日

承認番号: 20800AMY10151000

**11. 薬価基準収載年月日**

1996年11月12日

**12. 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**

1996年8月9日: 「ハンセン病」効能・効果追加

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日: 2009年3月30日 (ハンセン病)

内容: 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

**14. 再審査期間**

10年間: 1996年11月12日～2006年11月11日 (終了)

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ランプレン カプセル 50mg	100 カプセル (バラ)	1113518030101	6239001M1022	610409348

17. 保険給付上の注意

「該当しない」

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

社内文献 No.

- 1) 後藤 正道ら : Jpn. J. Lepr. 75, 191, 2006
- 2) ランプレンカプセル 50mg (原薬) の安定性試験に関する資料  
(サンド株式会社社内資料)
- 3) ランプレンカプセル 50mg (製剤) の安定性試験に関する資料  
(サンド株式会社社内資料)
- 4) 瀧澤 英夫 : 日本らい学会雑誌 63(Suppl.), 99, 1994 [LAMJ00002]
- 5) 瀧澤 英夫 : 平成7年度国立らい療養所個別研究報告書, 1955 [LAMJ00001]
- 6) Morrison NE. et al. : Int. J. Lepr. 44(1/2), 133, 1976 [LAMM00353]
- 7) Sarracent J. et al. : Int. J. Lepr. 52(2), 154, 1984 [LAMM00521]
- 8) Ito T. et al. : Int. J. Lepr. 54(4), 724, 1986 [LAMM00616]
- 9) Shepard CC. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132, 120, 1969 [LAMS00002]
- 10) van Rensburg CEJ. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 21  
(5), 693, 1982 [LAMM00453]
- 11) Schaad-Lanyi Z. et al. : Int. J. Lepr. 55(1), 9, 1987 [LAMM00615]
- 12) Venkatesan K. et al. : Indian J. Lepr. 64(3), 431, 1992 [LAMM00869]
- 13) Mathur A. et al. : Indian J. Lepr. 57(1), 146, 1985 [LAMM01039]
- 14) Desikan KV. et al. : Lepr. Rev. 47(2), 107, 1976 [LAMM00347]
- 15) Holdiness MR. : Clin. Pharmacokinet. 16(2), 74, 1989 [LAMM00713]
- 16) Venkatesan K. et al. : Int. J. Lepr. 61(4S), 16A, 1993 [LAMM00967]
- 17) Mansfield RE. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 23(6), 1116, 1974 [LAMM00297]
- 18) Feng PCC. et al. : Drug Metab. Disposition 9(6), 521, 1981 [LAMM00441]
- 19) Feng PCC. et al. : Drug Metab. Disposition 10(3), 286, 1982 [LAMM00462]
- 20) Levy L. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 23(6), 1097, 1974 [LAMM00294]
- 21) Plock H. et al. : Lepr. Rev. 47(1), 25, 1976 [LAMM00338]
- 22) Browne SG. et al. : Int. J. Lepr. 49(2), 167, 1981 [LAMM00437]
- 23) McDougall AC. et al. : Br. J. Derm. 102(2), 227, 1980 [LAMM00410]
- 24) Reynolds JEF. : MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia 30th ed.  
151, 1993 [LAMS00011]
- 25) Waters MFR. et al. : Lepr. Rev. 40, 21, 1969 [LAMM00176]
- 26) Stenger EG. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 20(6),  
794, 1970 [LAMS00003]

## 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

クロファジミンは、世界のほとんどの地域で使用されており、1995年9月現在、56カ国で承認されている。

主要国における承認年月

国名	承認年月	国名	承認年月
アメリカ	1986年12月	スペイン	1990年12月
イギリス	1988年6月	タイ	1978年9月
イラク	1989年5月	台湾	1982年5月
インドネシア	1974年1月	ニュージーランド	1986年10月
エジプト	1981年3月	フィリピン	1984年12月
オーストラリア	1985年12月	フランス	1983年8月
オランダ	1981年11月	ベトナム	1991年11月
ケニヤ	1983年4月	香港	1983年6月
コロンビア	1970年9月	マレーシア	1987年3月
サウジアラビア	1980年12月	メキシコ	1988年8月
シンガポール	1988年7月	ロシア	1977年2月
スイス	1981年9月	南アフリカ	1969年10月

### 2. 海外における臨床支援情報

「該当資料なし」



## XⅢ. 備考

その他の関連資料





製造販売

# サンド株式会社

山形県上山市新金谷827-7

URL:<http://www.sandoz.jp/>