

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ハンセン病剤

ランプレン<sup>®</sup>カプセル50mgLampren<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：<br>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<br>洋 名：Clofazimine                                                                                                                                                                |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：1996年11月12日<br>薬価基準収載年月日：1996年11月12日<br>販売開始年月日：1996年12月 9日                                                                                                                         |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販売会社名           | 製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社                                                                                                                                                                          |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                                                               |
| 問い合わせ窓口                         | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト<br>TEL：0120-003-293<br>受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.pro.novartis.com/jp-ja/">https://www.pro.novartis.com/jp-ja/</a> |

本IFは2025年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443411217

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

|                                  |    |                                      |    |
|----------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                      | 1  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 22 |
| 1. 開発の経緯                         | 1  | 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 22 |
| 2. 製品の治療学的特性                     | 1  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 23 |
| 3. 製品の製剤学的特性                     | 1  | 7. 相互作用                              | 24 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性               | 2  | 8. 副作用                               | 24 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項             | 2  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 27 |
| 6. RMPの概要                        | 2  | 10. 過量投与                             | 27 |
| II. 名称に関する項目                     | 3  | 11. 適用上の注意                           | 28 |
| 1. 販売名                           | 3  | 12. その他の注意                           | 28 |
| 2. 一般名                           | 3  | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 29 |
| 3. 構造式又は示性式                      | 3  | 1. 薬理試験                              | 29 |
| 4. 分子式及び分子量                      | 3  | 2. 毒性試験                              | 29 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質                  | 3  | X. 管理的事項に関する項目                       | 31 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                | 4  | 1. 規制区分                              | 31 |
| III. 有効成分に関する項目                  | 5  | 2. 有効期間                              | 31 |
| 1. 物理化学的性質                       | 5  | 3. 包装状態での貯法                          | 31 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性             | 6  | 4. 取扱い上の注意                           | 31 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法                | 6  | 5. 患者向け資材                            | 31 |
| IV. 製剤に関する項目                     | 7  | 6. 同一成分・同効薬                          | 31 |
| 1. 剤形                            | 7  | 7. 国際誕生年月日                           | 31 |
| 2. 製剤の組成                         | 7  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 31 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量                  | 8  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容    | 31 |
| 4. 力価                            | 8  | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 32 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物                 | 8  | 11. 再審査期間                            | 32 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 <sup>3)</sup> | 8  | 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 32 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性                  | 8  | 13. 各種コード                            | 32 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）             | 9  | 14. 保険給付上の注意                         | 32 |
| 9. 溶出性                           | 9  | X I. 文献                              | 33 |
| 10. 容器・包装                        | 9  | 1. 引用文献                              | 33 |
| 11. 別途提供される資材類                   | 9  | X II. 参考資料                           | 34 |
| 12. その他                          | 9  | 1. 主な外国での発売状況                        | 34 |
| V. 治療に関する項目                      | 10 | 2. 海外における臨床支援情報                      | 34 |
| 1. 効能又は効果                        | 10 | X III. 備考                            | 35 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意                 | 10 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報      | 35 |
| 3. 用法及び用量                        | 10 | 2. その他の関連資料                          | 35 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意                 | 10 |                                      |    |
| 5. 臨床成績                          | 10 |                                      |    |
| VI. 薬効薬理に関する項目                   | 13 |                                      |    |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群            | 13 |                                      |    |
| 2. 薬理作用                          | 13 |                                      |    |
| VII. 薬物動態に関する項目                  | 16 |                                      |    |
| 1. 血中濃度の推移                       | 16 |                                      |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ                   | 17 |                                      |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析               | 18 |                                      |    |
| 4. 吸収                            | 18 |                                      |    |
| 5. 分布                            | 18 |                                      |    |
| 6. 代謝                            | 19 |                                      |    |
| 7. 排泄                            | 20 |                                      |    |
| 8. トランスポーターに関する情報                | 20 |                                      |    |
| 9. 透析等による除去率                     | 20 |                                      |    |
| 10. 特定の背景を有する患者                  | 20 |                                      |    |
| 11. その他                          | 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由            | 22 |                                      |    |

# 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。2008年4月よりサンド株式会社が承継し製造販売を行っていたが、2024年5月にノバルティスファーマ株式会社が製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・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> また、らい菌の膜に作用し、酸化還元反応を介する呼吸鎖との相互作用に伴う活性酸素及び過酸化水素の産生やリゾリン脂質の産生を介する膜機能及びイオン輸送の障害による抗菌作用、T細胞の活性化及び増殖の抑制による抗炎症作用を示すとの報告<sup>2)</sup>がある。
- ・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。  
（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
- ・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。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用

（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- ・褐色の不透明な球形の軟カプセルである。  
（「Ⅳ. 製剤に関する項目 1. 剤型 （2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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）

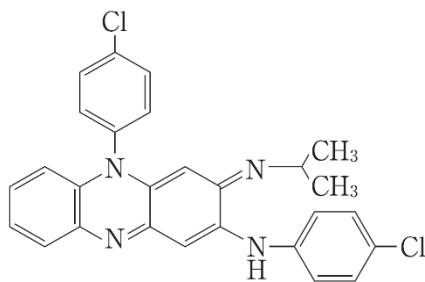
#### (2) 洋名（命名法）

Clofazimine（INN、USAN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>

分子量：473.40

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

B663、G30320

## 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

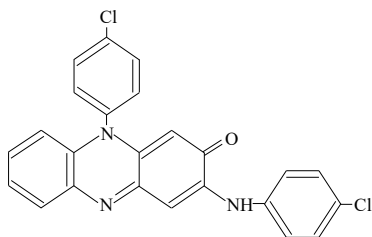
## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

| 保存条件     |    |                                    | 保存形態                 | 保存期間 | 試験結果 |
|----------|----|------------------------------------|----------------------|------|------|
| 過酷<br>条件 | 温度 | 30℃                                | 褐色ガラス瓶（遮光、気密）        | 60ヵ月 | 変化なし |
|          |    | 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<br>350 μ W/cm <sup>2</sup> | 褐色ガラス瓶（遮光、気密）        | 72時間 |      |
|          |    |                                    | 透明ガラス瓶（気密）           |      |      |
| 加速試験     |    | 40℃・75%RH                          | 密封ポリエチレン瓶<br>（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、定量法

### 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

### 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

軟カプセル

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名            | 性状                  | 外形                                                                                         | 直径<br>(mm) | 質量<br>(mg) |
|----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| ランプレンカプセル 50mg | 褐色の不透明な球形の<br>軟カプセル | <br>(球形) | 7          | 228        |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 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。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名               | 有効成分<br>(1 カプセル中) | 添加剤                                                                                                                                    |
|-------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ランプレンカプセル<br>50mg | クロファジミン<br>50mg   | 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<br>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 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験

|                            | 保 存 条 件 |                                    |                   | 保存形態                 | 保存期間                                             | 試験結果                                               |
|----------------------------|---------|------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 苛<br>酷<br>試<br>験           | 温度      | 35℃                                | —                 | 褐色ガラス瓶               | 36 ヶ月                                            | 類縁物質が検出された。<br>35℃・12 ヶ月から崩壊<br>遅延を認めるロットが<br>あった。 |
|                            |         |                                    |                   | ポリエチレン瓶<br>(HDPE) *1 | 24 ヶ月                                            |                                                    |
|                            |         | 50℃                                | —                 | 褐色ガラス瓶               | 6 ヶ月                                             |                                                    |
|                            |         |                                    |                   | PTP (PVC/PE/PVDC) *2 |                                                  |                                                    |
|                            | 湿度      | 25℃                                | 75%RH             | PTP (PVC/PE/PVDC)    | 24 ヶ月                                            | 規格内                                                |
|                            |         | 23℃                                | 80%RH             | ポリエチレン瓶 (HDPE)       |                                                  | カプセルの軟化・着色が<br>みられ、類縁物質が検<br>出された。                 |
|                            |         | 30℃                                | 80%RH             | ポリエチレン瓶 (HDPE)       |                                                  |                                                    |
|                            |         |                                    |                   | PTP (PVC/PE/PVDC)    |                                                  |                                                    |
|                            | 光       | ケミカルランプ<br>350 μ W/cm <sup>2</sup> |                   | シャーレ開放               | 72 時間                                            | 規格内                                                |
|                            |         |                                    |                   | ポリエチレン瓶 (HDPE)       |                                                  |                                                    |
| 長<br>期<br>保<br>存<br>試<br>験 | 23℃     | —                                  | 褐色ガラス瓶            | 60 ヶ月                | 類縁物質が検出された<br>が、その他の試験項目で<br>は顕著な変化は認めら<br>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                |                                                  | 規格内                                                |

\*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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

100 カプセル [バラ]

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

ポリエチレン瓶、紙[箱]

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈適応菌種〉 本剤に感性のらい菌

〈適応症〉 ハンセン病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〔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 ヶ月以内とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

該当資料なし

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

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

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調査・試験の概要

該当資料なし

#### (7) その他

##### 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>3)</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>4)</sup>。

##### 1) 第 67 回日本らい学会総会<sup>3)</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<br>(例数) | 治療経過中<br>(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場合があるので、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

2) 平成 7 年度国立らい療養所個別研究報告書<sup>4)</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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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。また、クロファジミンはらい菌の膜に作用し、酸化還元反応を介して呼吸鎖と相互作用し活性酸素及び過酸化水素を産生すること、並びに、リゾリン脂質を産生して膜機能及びイオン輸送を障害することにより、抗菌作用を示すと考えられる。さらに、クロファジミンは、T 細胞の活性化及び増殖を抑制して抗炎症作用を示すと考えられる。

##### 1) 細菌 DNA への結合 <sup>5)</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>6)</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- $\beta$ -グルコサミニダーゼ、 $\beta$ -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。

##### 3) らい菌の膜への作用を介した抗菌作用 <sup>2)</sup>

クロファジミンはらい菌の膜へ作用し、細胞内の呼吸鎖と相互作用して還元型クロファジミンが酸化されることで、抗菌作用を持つ活性酸素及び過酸化水素等の活性酸素種を生成する。また、クロファジミンはらい菌の膜へ作用し、抗菌作用を示すリゾリン脂質が生成される。これにより膜機能が障害されカリウムイオンの取り込みが妨げられる。これらの作用により、アデノシン三リン酸産生が阻害され細胞のエネルギー代謝が障害されることが考えられる。

##### 4) T 細胞への作用を介した抗炎症作用 <sup>2)</sup>

クロファジミンは T 細胞の活性化及び増殖を抑制することで抗炎症作用を示すと考えられる。また、好中球及び単球からの活性酸素種及びプロスタグランジン E<sub>2</sub> をはじめとしたプロスタグランジン E の産生を促進することで間接的に T 細胞の増殖に影響を及ぼす可能性がある。

ライソゾーム酵素<sup>a)</sup>への作用

| 用量<br>(mg/kg/日) | N-アセチル-β-<br>グルコサミニダーゼ | β-ガラクトシダーゼ               | カタプシンC               | 蛋白量<br>(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>7)</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>8)</sup>

### 抗炎症作用<sup>9)</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  $1 \times 10^{-3} \text{M}$  から  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  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            |                          |                             |
| $10^{-3} \text{M}$ | 35±10 <sup>c)</sup>      | 11±7 <sup>c)</sup>          |
| $10^{-4} \text{M}$ | 70±13 <sup>c)</sup>      | 36±14 <sup>d)</sup>         |
| $10^{-5} \text{M}$ | 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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

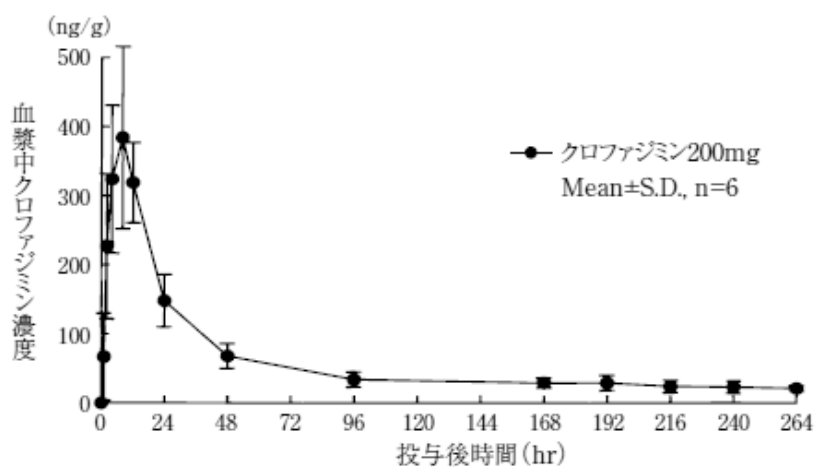
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

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>10)</sup>



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

Mean±S. D. , n=6

a) 中央値

##### 2) 反復投与

該当資料なし

該当資料なし

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

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 C<sub>max</sub> はそれぞれ 62% 及び 30% 増加し、T<sub>max</sub> は短縮した。<sup>10)</sup>

| 食後投与                                                          |                            |                          | 空腹時投与                                                         |                            |                          |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| AUC <sub>(0-264hr)</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ ) | C <sub>max</sub><br>(ng/g) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>(0-264hr)</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ ) | C <sub>max</sub><br>(ng/g) | T <sub>max</sub><br>(hr) |
| 13.8 $\pm$ 4.1                                                | 286 $\pm$ 83               | 8 <sup>a)</sup>          | 8.5 $\pm$ 2.1                                                 | 222 $\pm$ 48               | 12 <sup>a)</sup>         |

Mean $\pm$ S. D. , n=3

a) 中央値

##### 2) 併用薬の影響

該当資料なし

#### 2. 薬物速度論的パラメータ

##### (1) 解析方法

該当資料なし

##### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

##### (3) 消失速度定数

該当資料なし

##### (4) クリアランス

該当資料なし

##### (5) 分布容積

該当資料なし

##### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### （1）解析方法

該当資料なし

#### （2）パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

（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>11)</sup>

### 5. 分布

#### （1）血液－脳関門通過性

（参考）外国人のデータ

脳において定量下限（0.1mg/g 未満）のクロファジミンが確認された。<sup>25)</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>12)</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 ヶ月から 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>13)</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、脾臓、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。<sup>14)、15)</sup> また、乳汁中への移行も認められている。<sup>13)</sup>

| 器官および組織 | 患者数 | 濃度 (mg/g) | 文献  |
|---------|-----|-----------|-----|
| 肝臓      | 3   | 0.9-3.2   | 15) |
|         | 1   | 0.18      | 14) |
| 脾臓      | 2   | 0.6-1.9   | 15) |
|         | 1   | 1.0       | 14) |
| 肺       | 3   | 0.6-1.4   | 15) |
|         | 1   | 0.17      | 14) |
| 腎臓      | 3   | 0.5-1.4   | 15) |
|         | 1   | 0.04      | 14) |
| 腸間膜リンパ節 | 2   | 1.0-1.4   | 15) |
|         | 1   | 3.3       | 14) |
| 皮下脂肪    | 4   | 2.1-5.3   | 15) |
| 脳       | 3   | <0.1      | 15) |
|         | 1   | 検出されず     | 14) |
| 副腎      | 1   | 2.0       | 15) |
| 胆汁および胆嚢 | 2   | 2.0-3.6   | 15) |
| 心臓      | 3   | 0.3-1.5   | 15) |
| 末梢神経    | 1   | 1.7       | 15) |
| 睪臓      | 2   | 0.8       | 15) |
| 眼球      | 1   | 1.1       | 15) |
| 皮膚      | 3   | 0.7-3.6   | 15) |
| 小腸      | 1   | 2.1       | 14) |
| 細網      | 1   | 0.35      | 14) |

## (6) 血漿蛋白結合率

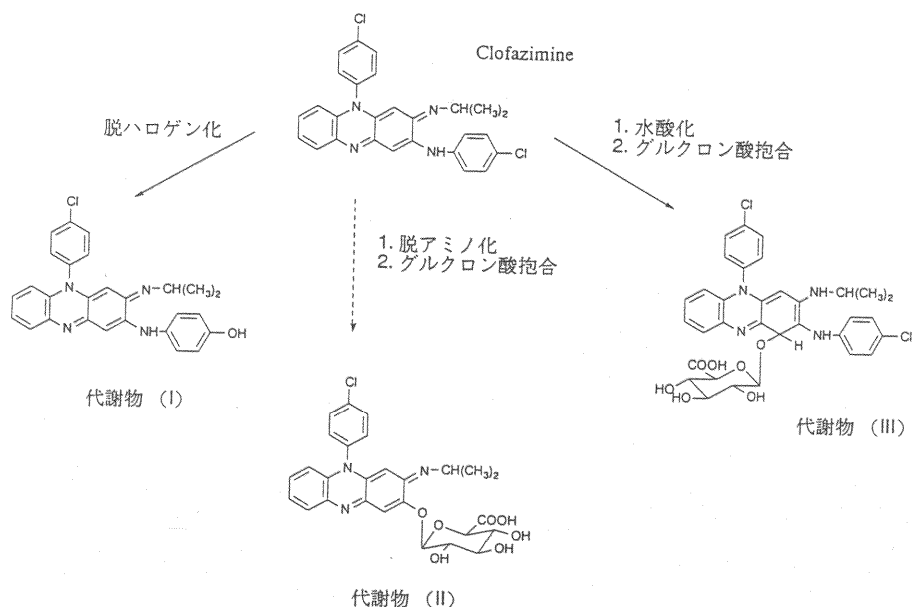
(参考) 外国人のデータ 25%<sup>16)</sup>

## 6. 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>17)、18)</sup>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

酵素阻害 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

クロファジミンは CYP3A、CYP2C8 及び CYP2D6 を阻害した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(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>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

(2) 肝機能障害患者

該当資料なし

(3) 高齢者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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注意とその理由

設定されていない。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、「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。

8.2 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。

8.3 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。[11.1.1 参照], [11.1.2 参照]

8.4 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ため、患者の精神状態に十分注意すること。また皮膚及び毛髪への着色は可逆的である。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。

8.5 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に十分注意すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。

（解説）

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。

### (2) 腎機能障害患者

該当資料なし

### (3) 肝機能障害患者

該当資料なし

### (4) 生殖能を有する者

該当資料なし

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.5.2 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。

9.5.3 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。

（解説）

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>22)</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

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。  
[16.3.2 参照]

（解説）

「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」を参照すること

### (7) 小児等

該当資料なし

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法                                    | 機序・危険因子 |
|-------|----------------------------------------------|---------|
| ベダキリン | QT 延長が報告されているので、定期的に心電図検査を行い患者の状態を慎重に観察すること。 | 機序不明    |

(解説)

QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用注意が CCDS<sup>注)</sup>に記載されていること、及び、クロファジミンとの併用注意がベダキリンの電子添文に設定されていることを踏まえ、注意喚起を設定した。

注) CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 腸閉塞（頻度不明）  
[8.3参照]
- 11.1.2 脾臓梗塞（頻度不明）  
[8.3参照]
- 11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

|       | 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、痒疹、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 |

（解説）

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>26)</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。

1) 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。

2) 脾臓梗塞

本剤 300～400mg/日を 11 ヶ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>23)</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。

### 3) 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。

### 4) 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 ヶ月後に発現する。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。

### 5) 消化器

クロファジミンによる消化器症状には次の 2 種類があると言われている。

- 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、腹部痙攣等がみられる。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。

### 6) 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。

### 7) 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。

### 8) 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。

### 9) 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。

### 10) 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。

◆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)   |
|            | 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   | 1 (1.0)   |
|            | 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      | 1 (1.0)   |
|            | 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)   |
|            |       |          |               | ヘマトクリット減少             | 1 (1.0)   |
| 肝胆道系障害     | 小計    | 1 (1.0)  |               | ヘモグロビン減少              | 1 (1.0)   |
|            | 肝機能異常 | 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)   |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

本剤はチョコレート様の外観でバニラのおいがするので、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。

#### 14.2 薬剤服用時の注意

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。

(解説)

本剤はバニラのおい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。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」を参照すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

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。

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験

経口投与での LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>27)</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>27)</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>27)</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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 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>27)</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>27)</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>27)</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>27)</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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  
(5) 妊婦」の項参照

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

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。

## 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 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：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

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                | 輸入承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日    | 販売開始<br>年月日     |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| ランプレン<br>カプセル 50mg | 1996 年 11 月 12 日 | 20800AMY10151000 | 1996 年 11 月 12 日 | 1996 年 12 月 9 日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1996 年 8 月 9 日：「ハンセン病」効能・効果追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：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

11. 再審査期間

10 年間：1996 年 11 月 12 日～2006 年 11 月 11 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

| 販売名                | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT（9 桁）<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|--------------------|---------------------------|----------------------|----------------|--------------------------|
| ランプレン<br>カプセル 50mg | 6239001M1022              | 6239001M1022         | 1113518020201  | 610409348                |

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 後藤 正道ら : Jpn. J. Lepr. 82, 143, 2013 [20240111]
- 2) Cholo M. C. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 2012;67 (2) : 290-298 [20250055]
- 3) 瀧澤 英夫 : 日本らい学会雑誌 63(Suppl.), 99, 1994 [20240112]
- 4) 瀧澤 英夫 : 平成7年度国立らい療養所個別研究報告書, 1995 [20240113]
- 5) Morrison NE. et al. : Int. J. Lepr. 44(1/2), 133, 1976 [20240106]
- 6) Sarracent J. et al. : Int. J. Lepr. 52(2), 154, 1984 [20240107]
- 7) Ito T. et al. : Int. J. Lepr. 54(4), 724, 1986 [20240108]
- 8) Shepard CC. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132, 120, 1969 [20240109]
- 9) van Rensburg CE. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 21 (5), 693, 1982 [20240110]
- 10) Schaad-Lanyi Z. et al. : Int. J. Lepr. 55(1), 9, 1987 [20240097]
- 11) Mathur A. et al. : Indian J. Lepr. 57(1), 146, 1985 [20240098]
- 12) Holdiness MR. : Clin. Pharmacokinet. 16(2), 74, 1989 [20240114]
- 13) Venkatesan K. et al. : Int. J. Lepr. 61(4S), 16A, 1993 [20240102]
- 14) Desikan KV. et al. : Lepr. Rev. 47(2), 107, 1976 [20240101]
- 15) Mansfield RE. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 23(6), 1116, 1974 [20240100]
- 16) Venkatesan K. et al. : Indian J. Lepr. 64(3), 431, 1992 [20240099]
- 17) Feng PCC. et al. : Drug Metab. Disposition 9(6), 521, 1981 [20240103]
- 18) Feng PCC. et al. : Drug Metab. Disposition 10(3), 286, 1982 [20240104]
- 19) Sangana R. et al. : Drug Metab. Disposition 2018;46 (1) : 26-32 [20250054]
- 20) Levy L. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 23(6), 1097, 1974 [20240105]
- 21) Plock H. et al. : Lepr. Rev. 47(1), 25, 1976 [20240115]
- 22) Waters MFR. et al. : Lepr. Rev. 40, 21, 1969 [20240116]
- 23) McDougall AC. et al. : Br. J. Derm. 102(2), 227, 1980 [20240117]
- 24) Sakurai I. et al. : Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1977 Oct-Dec ; 45(4) : 343-54 [20250132]
- 25) R O'Connor. et al. : Drug Metab. Rev. 1995 ; 27(4) : 591-614 [20240148]
- 26) World Health Organ Tech Rep Ser. 1982 : 675 : 1-33 [20250131]
- 27) Stenger EG. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 20(6), 794, 1970 [20240120]

## XⅡ． 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

クロファジミンは、2025 年 8 月現在、8 カ国で承認されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ． 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

本剤は軟カプセル剤である

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

特になし



**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1