

審査報告書

平成 27 年 12 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認事項一部変更承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①アクディーム錠 30mg、同カプセル 90mg、同細粒 10%、同細粒 45%、同シロップ 0.5%、同シロップ 1%、②ノイチーム錠 10mg、同錠 30mg、同錠 90mg、同顆粒 10%、同細粒 20%、同シロップ 0.5%、③レフトーゼ錠 10mg、同錠 (30mg)、同錠 (50mg)、同顆粒 10%、④レフトーゼシロップ 0.5%
[一 般 名]	リゾチーム塩酸塩
[申 請 者 名]	①あすか製薬株式会社、②サンノーバ株式会社、③日本新薬株式会社、④シオエ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にリゾチーム塩酸塩を 10mg (力価)、30mg (力価)、50mg (力価) 又は 90mg (力価) 含有するコーティング錠・素錠 1 カプセル中にリゾチーム塩酸塩を 90mg (力価) 含有する硬カプセル剤 1g 中にリゾチーム塩酸塩を 100mg (力価)、200mg (力価) 又は 450mg (力価) 含有する顆粒剤・細粒剤 1mL 中にリゾチーム塩酸塩を 5mg (力価) 又は 10mg (力価) 含有するシロップ剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (10 の 3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの)
[特 記 事 項]	平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号において再評価を受けるべき医薬品として指定済み
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 12 月 4 日

[販 売 名] ①アクディーム錠 30mg、同カプセル 90mg、同細粒 10%、同細粒 45%、同シロップ 0.5%、同シロップ 1%、②ノイチーム錠 10mg、同錠 30mg、同錠 90mg、同顆粒 10%、同細粒 20%、同シロップ 0.5%、③レフトーゼ錠 10mg、同錠 (30mg)、同錠 (50mg)、同顆粒 10%、④レフトーゼシロップ 0.5%、

[一 般 名] リゾチーム塩酸塩

[申 請 者 名] ①あすか製薬株式会社、②サンノーバ株式会社、③日本新薬株式会社、④シオエ製薬株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 5 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、再評価のために実施された、慢性副鼻腔炎を対象とした新たな製造販売後臨床試験において、リゾチーム塩酸塩含有経口剤の有効性は示されず、現在の医療環境の中においては、本品目の医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号）発出前までの状況に比較すると低下したものと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、今般の申請のとおり既承認の効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」を削除し、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の効能・効果については、平成 27 年 5 月 29 日付けで再評価申請がなされ、現在、審査中である。

[効能・効果] 痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難
気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症

[用法・用量] <錠剤・カプセル剤・顆粒剤・細粒剤>
通常、成人は 1 日リゾチーム塩酸塩として、60～270mg（力価）を 3 回に分けて経口投与する。
本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

<0.5%シロップ剤>

通常、下記の 1 日量を 3 回に分けて経口投与する。

2 歳未満：3～6mL（リゾチーム塩酸塩として 15～30mg（力価））

2～6 歳：6～8mL（リゾチーム塩酸塩として 30～40mg（力価））

7～14 歳：8～12mL（リゾチーム塩酸塩として 40～60mg（力価））

なお、症状により適宜増減する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

<1%シロップ剤>

通常、下記の1日量を3回に分けて経口投与する。

2歳未満：1.5～3mL（リゾチーム塩酸塩として15～30mg（力価））

2～6歳：3～4mL（リゾチーム塩酸塩として30～40mg（力価））

7～14歳：4～6mL（リゾチーム塩酸塩として40～60mg（力価））

なお、症状により適宜増減する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

審査報告

平成 27 年 12 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アクディーム錠 30mg、同カプセル 90mg、同細粒 10%、同細粒 45%、同シロップ 0.5%、同シロップ 1%、②ノイチーム錠 10mg、同錠 30mg、同錠 90mg、同顆粒 10%、同細粒 20%、同シロップ 0.5%、③レフトーゼ錠 10mg、同錠 (30mg)、同錠 (50mg)、同顆粒 10%、④レフトーゼシロップ 0.5%、
[一 般 名]	リゾチーム塩酸塩
[申 請 者 名]	①あすか製薬株式会社、②サンノーバ株式会社、③日本新薬株式会社、④シオエ製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にリゾチーム塩酸塩を 10mg (力価)、30mg (力価)、50mg (力価) 又は 90mg (力価) 含有するコーティング錠・素錠 1 カプセル中にリゾチーム塩酸塩を 90mg (力価) 含有する硬カプセル剤 1g 中にリゾチーム塩酸塩を 100mg (力価)、200mg (力価) 又は 450mg (力価) 含有する顆粒剤・細粒剤 1mL 中にリゾチーム塩酸塩を 5mg (力価) 又は 10mg (力価) 含有するシロップ剤
[申請効能・効果]	次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎 痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難 気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症 <p style="text-align: right;">(取消線部削除)</p>
[申請用法・用量]	<錠剤・カプセル剤・顆粒剤・細粒剤> 通常、成人は 1 日リゾチーム塩酸塩として、60~270mg (力価) を 3 回に分けて経口投与する。 本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。 <0.5%シロップ剤> 通常、下記の 1 日量を 3 回に分けて経口投与する。 2 歳未満：3~6mL (リゾチーム塩酸塩として 15~30mg (力価)) 2~6 歳：6~8mL (リゾチーム塩酸塩として 30~40mg (力価)) 7~14 歳：8~12mL (リゾチーム塩酸塩として 40~60mg (力価)) なお、症状により適宜増減する。 本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

<1%シロップ剤>

通常、下記の1日量を3回に分けて経口投与する。

2歳未満：1.5～3mL（リゾチーム塩酸塩として15～30mg（力価））

2～6歳：3～4mL（リゾチーム塩酸塩として30～40mg（力価））

7～14歳：4～6mL（リゾチーム塩酸塩として40～60mg（力価））

なお、症状により適宜増減する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

既承認の効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」を削除する本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

動物の分泌液や卵白等に含まれるリゾチームは、細菌の細胞壁を構成する *N*-アセチルムラミン酸と *N*-アセチルグルコサミンとの β -1,4 結合間を加水分解することによって溶菌作用を示すことから、食品の日持向上を目的とする保存料等として使用されている。また、リゾチームは、溶菌以外の作用として、止血作用、白血球の食菌増強作用、抗浮腫作用、膿粘液の分解と排出作用等を有するとされている。

エーザイ株式会社により承認申請されたリゾチーム塩酸塩を有効成分とする経口剤「ノイチーム錠 10mg」は、各科領域における出血、慢性副鼻腔炎、喀痰咯出困難に対する医薬品として昭和 39 年（1964 年）に製造承認された。これ以降、各社のリゾチーム塩酸塩単味経口製剤が承認された。その後、1992 年 2 月までにリゾチーム塩酸塩は再評価を受けるべき医薬品として計 3 回指定され（昭和 49 年 1 月 16 日付け厚生省薬発第 26 号、昭和 63 年 8 月 1 日付け厚生省告示第 224 号及び平成 4 年 2 月 1 日付け厚生省告示第 11 号）、平成 7 年に、二重盲検試験を再度実施すること等を条件として、過去の試験で、有効性が示された効能のみを対象に、リゾチーム塩酸塩を有効成分とする単味製剤（軟膏剤、貼付剤及び点眼剤を除く。）を含む消炎酵素製剤の再評価結果通知（「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 3）について」平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号厚生省薬務局長通知、平成 7 年 3 月 9 日付け厚生省薬務局安全課 事務連絡）が発出された。

再評価結果通知（「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 3）について」平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号厚生省薬務局長通知、平成 7 年 3 月 9 日付け厚生省薬務局安全課 事務連絡）に示された条件¹等を踏まえ、平成 23 年 6 月 29 日及び同年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会において新たに再評価指定の要否等について審議が行われ、リゾチーム塩酸塩を有効成分とする単味製剤（軟膏剤、貼付剤及び点眼剤を除く。）は再評価を受けるべき医薬品として指定され、薬事法施行規則第四十条第一項第一号トに関する資料（臨床試験等の試験成績に関する資料）を平成 27 年 5 月 31 日までに提出することとされた

¹ 当該条件を踏まえ、消炎酵素製剤の一つであるセラペプターゼ（「ダーゼン 5mg 錠」他）において、慢性気管支炎及び足関節捻挫を対象とした製造販売後臨床試験が実施された。いずれの試験においてもプラセボとの間に有意差を示されず、平成 23 年 1 月 19 日に開催された医薬品再評価部会において再評価指定の可否等について議論され、再試験の実施にあたり、現在の医療環境において使用実態に則した有効性を検証するよう指摘され、セラペプターゼの承認取得者である武田薬品工業株式会社は、再試験の実施は困難との結論に至り、製造販売が中止されている。

(平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号)。なお、平成 23 年 6 月時点の効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 歯槽膿漏症 (炎症型)」及び「小手術時の術中術後出血 (歯科、泌尿器科領域)」については、現在の医療環境において有用性を科学的に検証するための新たな臨床試験計画を立案することは困難であると申請者は判断し、これらの効能・効果を削除する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、再評価指定告示日に承認されている。また、医薬品再評価部会における議論等を踏まえて、リゾチーム塩酸塩を有効成分とする単味経口製剤のうち、今回の申請品目以外の品目は既に製造販売が中止されている。

今般、再評価申請のために新たに実施された製造販売後臨床試験において、慢性副鼻腔炎に対するリゾチーム塩酸塩経口製剤の有効性が示されなかったことを踏まえ、「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」の効能・効果を削除する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本申請品目の呼吸器疾患領域に関する効能・効果である「痰の切れが悪く、喀痰回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難 気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症」については、別途、平成 27 年 5 月 29 日に再評価申請が行われ、現在、審査中である。

平成 27 年 5 月時点で、本品目は香港、シンガポール、マレーシアの 3 つの国又は地域において、慢性副鼻腔炎、喀痰喀出困難等に係る効能・効果で承認されている。

1. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する資料として、再評価申請(平成 24 年 1 月 20 日付け厚生労働省告示第 22 号)のために新たに実施された慢性副鼻腔炎患者を対象とした製造販売後臨床試験 1 試験の成績が提出された。なお、製造販売後臨床試験においては、リゾチーム塩酸塩を有効成分とするカプセル剤(以下、「本剤」)が使用され、投与量はリゾチーム塩酸塩としての用量を記載する。

製造販売後臨床試験<LYS-001 試験: 20■■年■■月~20■■年■■月>

登録時に呼吸器症状(鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽)が持続し、かつ単純 X 線所見において上顎洞に陰影を認める慢性副鼻腔炎患者²(目標例数 260 例、各群 130 例)を対象に、クラリスロマイシンに対する本剤併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 19 施設で実施された。

製造販売後臨床試験薬(以下、「試験薬」)の用法・用量は、本剤 1 回 90mg 又はプラセボを 1 日 3 回、12 週間経口投与することと設定された。また、全例に対して、クラリスロマイシンを試験薬投与 2 週間より 1 日 1 回 200mg を試験薬投与開始 12 週後まで経口投与することと設定された。また、去痰剤、副腎皮質ステロイド剤、抗アレルギー剤、血管収縮剤及び解熱鎮痛消炎剤は併用禁止とされたが、他の薬剤(吸入剤及び補液)や他の治療(ネブライザー、鼻腔内洗浄)は試験期間中に投与量や治療法を変更しな

² 主な選択・除外基準: ①仮登録時に 12 週間以上呼吸器症状(鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽)が持続している、②仮登録時及び本登録時に、単純 X 線所見において上顎洞に、文部省総合班研究(1964~1965 年)の読影基準により両側が(±)以上かつ片側が(+)以上の陰影を認める、③仮登録時に自覚症状スコア(鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重(痛))において、鼻閉スコア 1 以上、各症状スコアの合計 3 以上であり、本登録時に直前 7 日間の自己症状スコアにおいて、6 日分以上記録され、鼻閉スコアの 1 日あたり平均 1 以上、各症状スコアの合計の 1 日あたり平均 3 以上、④仮登録時及び本登録時に、他覚所見スコア(鼻粘膜<発赤、浮腫>、鼻汁<量、性状>、後鼻漏)のうち、鼻粘膜浮腫スコア 1 以上、をすべて満たす患者。また、Tos らによる鼻茸の病期分類(Tos M et al. *Am J Rhinol.* 12: 183-189, 1998)で、スコア 2 又は 3 の鼻茸を有する患者は除外された。

いことを条件として併用可とされた。

無作為化された 289 例（本剤群 145 例、プラセボ群 144 例）全例に試験薬が 1 回以上投与され、これら全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 289 例のうち、有効性に関するデータが得られなかった 8 例（本剤群 5 例、プラセボ群 3 例）を除いた 281 例（本剤群 140 例、プラセボ群 141 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である、試験薬投与 12 週後の単純 X 線撮影（Waters 法）による上顎洞の両側陰影の合計スコア³（盲検下による中央判定）のベースラインからの変化量は、表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表 1 投与 12 週後の単純 X 線撮影による上顎洞の両側陰影の合計スコア（FAS、LOCF）

	本剤群 (140 例)	プラセボ群 (141 例)
ベースライン	6.0 ± 1.3	6.0 ± 1.3
投与 12 週後 (又は中止時)	6.0 ± 1.4	5.9 ± 1.4
変化量	0.01 ± 1.04	-0.13 ± 0.87
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	0.14 [-0.08, 0.37]	
p 値 ^{a)}	p=0.215	

平均値±標準偏差

a) 対応のない t 検定

有害事象は、本剤群 35.2% (51/145 例)、プラセボ群 39.6% (57/144 例) に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（良性発作性頭位めまい症、網膜剥離各 1 例）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 2.1%（味覚障害、喘息、そう痒症各 1 例）、プラセボ群 1.4%（発疹、慢性副鼻腔炎各 1 例）に認められ、味覚障害は未回復とされたが、本剤群 3 例全例で本剤との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 0.7% (1/145 例)、プラセボ群 1.4% (2/144 例) に認められた。

表 2 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (145例)	プラセボ群 (144例)
鼻咽頭炎	24 (16.6)	23 (16.0)
咽頭炎	2 (1.4)	5 (3.5)
腹部不快感	1 (0.7)	3 (2.1)
嘔吐	0	3 (2.1)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、LYS-001 試験の試験計画について、以下のように説明している。

現在、本邦の慢性副鼻腔炎の治療において、マクロライド系抗菌薬の少量長期投与（以下、「マクロライド療法」）が有効とされ（副鼻腔炎診療の手引き<初版. 日本鼻科学会 編, 2007>、以下「診療ガイドライン」）、日常診療で一般的に用いられている治療法である。本剤は主にマクロライド療法に併用して

³ 1: 洞内陰影が明澄で、陰影が認められないもの、2: 周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に多少びまん性のごく軽い陰影を認めるもの、3: 周囲骨壁は限界明瞭であるが、洞内に明らかな陰影を認めるもの、4: 周囲骨壁との限界が明瞭でなく、洞内陰影も相当著明なもの、5: 洞内陰影が高度で周囲骨壁とまったく識別できない程度のもの、の 5 段階評価

使用されることが多いと想定されることから、国内の耳鼻科領域における現在の治療実態を踏まえ、クラリスロマイシンと本剤の併用投与時の有効性及び安全性を検討することを計画した。なお、本試験計画の概要は、平成 23 年 12 月 22 日に開催された医薬品再評価部会においても了承されている。

本剤の承認用法・用量である「通常、成人は 1 日リゾチーム塩酸塩として、60～270mg（力価）を 3 回に分けて経口投与する。」を踏まえて、本試験では本剤 1 回 90mg を 1 日 3 回、経口投与することとした。また、投与期間は、診療ガイドラインにおける、「長期投与の効果判定時期は 3 ヶ月を目安とする。」との記載内容を参考に 12 週間と設定した。

主要評価項目としては、単純 X 線撮影（Waters 法）による上顎洞の両側陰影の合計スコアを選択した。

クラリスロマイシンの投与量は、診療ガイドラインにおける、「14 員環マクロライド系抗菌薬の投与量は原則として常用量の半量とする。」との記載内容を参考に、クラリスロマイシンを 1 日 1 回 200mg 経口投与することとした。また、マクロライド療法に対して忍容性がない者及び同療法にて早期に治癒し、慢性副鼻腔炎ではないと考えられる者を除外するため、試験薬投与開始 2 週間前よりクラリスロマイシン単独投与による導入治療期間を設定した。

申請者は、LYS-001 試験の有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目である単純 X 線撮影による上顎洞の両側陰影の合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

また、副次評価項目である自覚症状スコア及び他覚所見スコア⁴の結果は、表 3 のとおりであり、いずれのスコアにおいても、プラセボ群と比較して本剤群が上回る傾向は認められなかった。

試験薬投与前の試験責任医師の判定による X 線所見及び他覚所見の後鼻漏において、本剤群とプラセボ群との間に偏りが認められた⁵ため、ベースライン時の X 線所見及び他覚所見の後鼻漏スコアを共変量とした調整解析を行ったが、主要及び副次評価項目いずれにおいても、本剤の臨床的に有益な情報は示されなかった。なお、主要評価項目の部分集団解析（年齢、試験薬投与前の X 線評価スコア、自覚症状スコア等）において、臨床的に有益な情報は示されていない。

表 3 投与 12 週後の自覚症状スコア及び他覚所見スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	本剤群（140例）	プラセボ群（141例）	群間差 [95%信頼区間]
自覚症状スコア（4症状合計）	-1.43±1.69	-1.43±1.92	0.00 [-0.42, 0.43]
鼻漏	-0.26±0.62	-0.29±0.68	0.03 [-0.12, 0.19]
後鼻漏	-0.49±0.77	-0.47±0.76	-0.02 [-0.20, 0.16]
鼻閉	-0.53±0.63	-0.52±0.69	-0.01 [-0.17, 0.14]
頭重（痛）	-0.16±0.45	-0.16±0.50	0.00 [-0.11, 0.11]
他覚所見スコア（5症状合計）	-2.72±2.20	-2.43±2.46	-0.30 [-0.84, 0.25]
鼻粘膜（発赤）	-0.48±0.68	-0.42±0.73	-0.06 [-0.23, 0.11]
鼻粘膜（浮腫）	-0.56±0.68	-0.52±0.68	-0.03 [-0.19, 0.13]
鼻汁（量）	-0.56±0.71	-0.46±0.74	-0.10 [-0.27, 0.07]
鼻汁（性状）	-0.50±0.61	-0.48±0.72	-0.02 [-0.18, 0.13]
後鼻漏	-0.63±0.71	-0.55±0.77	-0.08 [-0.26, 0.09]

平均値±標準偏差

以上、マクロライド療法併用下では、慢性副鼻腔炎患者の X 線所見、自覚症状及び他覚所見いずれに

⁴ 自覚症状は、鼻漏、後鼻漏、鼻閉及び頭重（痛）の 4 症状、他覚所見は、鼻粘膜（発赤）、鼻粘膜（浮腫）、鼻汁（量）、鼻汁（性状）及び後鼻漏の 5 症状の各症状について 5 段階で評価

⁵ X 線所見スコア：p=0.0732（ χ^2 test）、他覚所見スコア（後鼻漏）：p=0.1498（Fisher's exact test）

においても本剤の有効性は示されなかった。

機構は、以下のように考える。

LYS-001 試験について、慢性副鼻腔炎に対する国内の治療実態における本剤の治療上の位置付けを考慮して、マクロライド療法と本剤との併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として計画・実施されたこと、また、日常診療で施行されているネブライザー及び鼻処置についても薬効評価への影響に配慮し、試験薬投与前における実施状況を試験期間中は、変更しない等の制限を設けていること等、適切に計画・実施された LYS-001 試験の結果を用いて、本剤の慢性副鼻腔炎に対する有効性を評価することは可能である。

LYS-001 試験の結果、主要評価項目である慢性副鼻腔炎患者の X 線所見においてプラセボに対する本剤の優越性は検証されなかったこと、副次評価項目である自覚症状及び他覚所見いずれにおいても、本剤の有効性は示されなかったことから、マクロライド療法と併用投与時の本剤の有効性を支持する情報は確認されなかった。

過去には、慢性副鼻腔炎を対象に、本邦で実施されたプラセボを対照とした比較試験において、マクロライド抗菌薬非併用下における改善率は、本剤 300mg/日の 4 週間投与群 70.8% (34/48 例)、プラセボ群 51.1% (24/47 例)、と、本剤群で高い傾向が認められたとの報告もある (高橋ら. *耳鼻咽喉科展望*. 17: 1-13, 1974)。しかしながら、びまん性汎細気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎においてマクロライド療法が有効であることが報告されたこと (洲崎ら. *Therapeutic Research*. 11: 29-31, 1990) 等により、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の臨床応用が進められ、現在慢性副鼻腔炎に対してマクロライド療法が本邦の日常診療で一般的に用いられていることや、患者の状態に応じてネブライザー及び鼻処置等も実施されている現在の国内医療環境においては、リゾチーム塩酸塩経口製剤の医療上の有用性は過去の再評価結果通知 (平成 7 年 3 月 9 日付け薬発第 204 号) 発出前までの状況に比較すると低下した可能性がある。

(2) 安全性について

申請者は、LYS-001 試験における本剤の安全性について、本剤群とプラセボ群で有害事象の発現状況に差は認められず、また、プラセボ群と比較して本剤群に特有の臨床検査値異常は認められなかったと説明している。また、リゾチーム塩酸塩経口製剤の再評価指定 (平成 24 年 1 月 20 日) 以降の製造販売後の安全性情報においても、新たな問題を示唆する情報は得られていない旨をあわせて説明している。

機構は、LYS-001 試験及びリゾチーム塩酸塩経口製剤の製造販売承認後の安全性情報より、安全性について新たな問題は示唆されていないと考える。

なお、LYS-001 試験は平成 27 年 5 月 29 日に申請された再評価申請書においても添付され、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規定に基づき再評価申請書に添付された資料に対して適合性調査が実施された。その結果、再評価申請資料の適合性が確認された。

Ⅲ. 総合評価

提出された資料から、再評価のために実施された、慢性副鼻腔炎を対象とした新たな製造販売後臨床試験において、リゾチーム塩酸塩含有経口剤の有効性は示されなかったことから、現在の医療環境において、医療上の有用性は過去の再評価結果通知（平成7年3月9日付け薬発第204号）発出前までの状況と比較すると低下したものと考える。したがって、今般の申請どおり、既承認の効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」を削除することは適切である。

以上の審査を踏まえ、機構は、本品目については、今般の申請のとおり、既承認の効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」を削除し、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の効能・効果については、平成27年5月29日付けで再評価申請がなされ、現在、審査中である。

[効能・効果] 痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難
気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症

[用法・用量] <錠剤・カプセル剤・顆粒剤・細粒剤>
通常、成人は1日リゾチーム塩酸塩として、60～270mg（力価）を3回に分けて経口投与する。
本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

<0.5%シロップ剤>

通常、下記の1日量を3回に分けて経口投与する。

2歳未満：3～6mL（リゾチーム塩酸塩として15～30mg（力価））

2～6歳：6～8mL（リゾチーム塩酸塩として30～40mg（力価））

7～14歳：8～12mL（リゾチーム塩酸塩として40～60mg（力価））

なお、症状により適宜増減する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。

<1%シロップ剤>

通常、下記の1日量を3回に分けて経口投与する。

2歳未満：1.5～3mL（リゾチーム塩酸塩として15～30mg（力価））

2～6歳：3～4mL（リゾチーム塩酸塩として30～40mg（力価））

7～14歳：4～6mL（リゾチーム塩酸塩として40～60mg（力価））

なお、症状により適宜増減する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量・効果の関係も必ずしも明らかにされていない。したがって漫然と投与すべきではない。