

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 17 日
医薬・生活衛生局審査管理課

- [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

[審議結果]

平成 28 年 3 月 17 日に開催された医薬品再評価部会において、本品目は医薬品、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イに該当すると判定され、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

このことは、平成 7 年の再評価時点と比較して現在の医療環境では、慢性閉塞性肺疾患の薬物治療として、気管支拡張薬（ β 受容体刺激薬、抗コリン薬、キササンチン誘導体）や吸入ステロイドが標準治療として位置づけられており、当該医療環境を踏まえた製造販売後臨床試験において本品目の有効性が確認できなかったことから、本品目の医療上の有用性が平成 7 年の再評価時点と比較して低下したものと考えられ、承認継続は困難であると判断されたものである。

なお、本品目が今後その適応症と適応条件をさらに明確にし、それに結びつく有用性が明らかに検出されえた場合には、今回の臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、安全性に関して特段の問題は認められていないことから、これを新たに承認申請することを拒むものではないと考えられる。

審査報告書

平成 28 年 2 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

再評価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]	医薬品再評価申請
[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 28 年 2 月 29 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]

再評価のために新たに実施された、呼吸器疾患を対象とした製造販売後臨床試験で、リゾチーム塩酸塩含有経口剤の臨床的有効性は示されておらず、現在の医療環境において、当該薬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）発出前までの状況と比較して低下したと考えられる。現時点におけるリゾチーム塩酸塩含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできなかった。

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、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第 14 条第 2 項第 3 号のイに該当すると判断した。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 28 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、喀出回数の多い気管支炎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 (下線部追加、取消線部削除!)
[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

¹ 「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」の効能・効果については、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の結果、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を示すことができなかったことを踏まえ、当該効能・効果を削除する製造販売承認事項一部変更承認申請が平成 27 年 5 月 29 日に行われ、同年 12 月 11 日に承認されている。

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。

（変更なし）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本再評価申請において、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。

なお、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た時点（平成24年1月20日付け厚生労働省告示第22号）における効能・効果のうち「次の疾患の腫脹の緩解 慢性副鼻腔炎」に関連する製造販売後臨床試験成績については、別途、平成27年5月29日に当該効能・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、既に評価済みであることから（平成27年12月4日付け審査報告書 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%、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%、レフトーゼ錠10mg、同錠(30mg)、同錠(50mg)、同顆粒10%、同シロップ0.5% 参照）（平成27年12月11日承認）、本審査報告では再評価申請のあった呼吸器疾患領域に関する事項のみを記載する。

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」（平成11年10月1日サンノーバ株式会社に承継）は、各科領域における出血、慢性副鼻腔炎、喀痰喀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、平成4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（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より、呼吸器疾患領域に関する効能・効果について、リゾチーム塩酸塩経口製剤の気管支炎に対する有効性が確認されたとして、再評価申請が行われた。なお、既承認の効能・効果に含まれる気管支喘息、気管支拡張症について、申請者は以下の理由から今回の申請効能・効果には含めなかったと説明している。

- ・ 気管支喘息については、今回実施した臨床薬理試験から慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に対する効果よりも劣ること
- ・ 今回実施した製造販売後臨床試験からは、気管支拡張症に対する効果を類推することは困難であること

本品目は、平成27年5月時点で、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呼吸器疾患患者を対象とした国内製造販売後臨床試験2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。

(1) COPD 患者を対象とした増悪抑制に関する製造販売後臨床試験<LYS-002 試験：20■■年■■月～20■■年■■月>

中等症以上の COPD 患者²（目標例数 400 例、各群 200 例）を対象に、本剤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 48 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、52 週間、食前に経口投与することと設定された。また、COPD に対する標準治療として、試験薬投与 7 日前より気管支拡張薬（β受容体刺激薬、抗コリン薬、キサンチン誘導体）及び吸入ステロイド薬のいずれか又は両方を用法・用量を変更せず、試験薬投与 52 週後まで併用することと設定された。

無作為化された 408 例のうち、試験薬未投与 2 例を除く 406 例（本剤群 202 例、プラセボ群 204 例）が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。なお、本試験においては、200 例目に登録された被験者の投与 52 週後の評価が終了した時点、又は 20■■年■■月のいずれか早い時点をデータカットオフ時点として、独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）によって非盲検下で無効中止の適否を検討する目的の中間解析を 1 回実施することが計画され、IDMC は試験依頼者に対して 20■■年■■月■■日に試験継続を勧告した。

主要評価項目である試験期間中（投与開始後 52 週間）の COPD 増悪³の頻度⁴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 試験期間中（投与開始後 52 週間）の COPD 増悪頻度（FAS）

	本剤群（201 例 ^{b)} ）	プラセボ群（204 例）
COPD 増悪頻度 ^{a)} （回）	1.4±1.5	1.2±1.4
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.10 [0.92, 1.30]	
p 値 ^{c)}	p=0.292	

平均値±標準偏差

- a) 5 回以上は 5 回として取り扱われた
- b) 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度が 0 回の 1 例を除外
- c) 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、投与群を説明変数としたポアソン回帰モデル

また、COPD の初回増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は、図 1 のとおりであった。

² 主な選択基準：①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで 1 秒率（FEV₁/FVC）が 70%未満、かつ%FEV₁が 80%未満、②毎年 1 回以上、COPD 増悪が見込まれ、同意取得 52 週間前より 1 回以上の COPD 増悪を認める、③喫煙歴あり、を満たす COPD 患者。

³ COPD 症状が普段日常の変動範囲を超えて急に悪化し、その結果、COPD 治療薬を追加・増量した場合、又は救急外来/入院に至った場合。

⁴ 増悪頻度が 5 回以上は 5 回として取り扱われた。

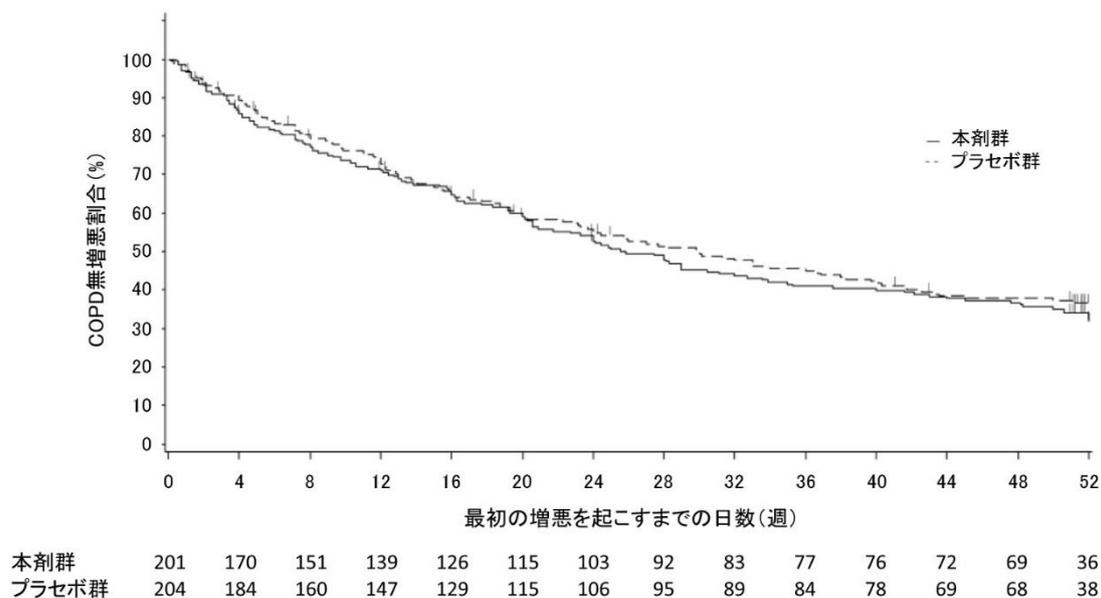


図1 COPDの初回増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

有害事象は、本剤群 84.7% (171/202 例)、プラセボ群 86.8% (177/204 例) に認められ、主な有害事象は、表 2 のとおりであった。死亡は、本剤群 0.5% (1 例、胃癌)、プラセボ群 0.5% (1 例、死亡) に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、本剤群 17.8% (36/202 例)、プラセボ群 15.7% (32/204 例) に認められ、このうち本剤群 5 例 (挫滅、慢性骨髄性白血病、前立腺癌、睡眠時無呼吸症候群、胃癌)、プラセボ群 3 例 (膵癌、リンパ腫、前立腺癌) の転帰は未回復又は後遺症であった。プラセボ群の大腸ポリープ 1 例を除いて、試験薬との因果関係は否定された。死亡を除く中止に至った有害事象は、本剤群 7.4% (15/202 例)、プラセボ群 6.4% (13/204 例) に認められた。

副作用は、本剤群 1.5% (3/202 例)、プラセボ群 2.5% (5/204 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 (202例)	プラセボ群 (204例)
鼻咽頭炎	74 (36.6)	59 (28.9)
気管支炎	38 (18.8)	25 (12.3)
慢性閉塞性肺疾患	36 (17.8)	44 (21.6)
上気道の炎症	18 (8.9)	17 (8.3)
便秘	14 (6.9)	10 (4.9)
喘息	10 (5.0)	12 (5.9)
肺炎	10 (5.0)	11 (5.4)
咽頭炎	10 (5.0)	5 (2.5)
呼吸困難	10 (5.0)	3 (1.5)
胃腸炎	8 (4.0)	4 (2.0)
不眠症	8 (4.0)	3 (1.5)
咳嗽	8 (4.0)	2 (1.0)
湿疹	6 (3.0)	6 (2.9)
歯周炎	6 (3.0)	4 (2.0)
白内障	6 (3.0)	2 (1.0)
背部痛	5 (2.5)	9 (4.4)
下痢	5 (2.5)	8 (3.9)
高血圧	5 (2.5)	3 (1.5)
接触性皮膚炎	5 (2.5)	3 (1.5)
浮動性めまい	4 (2.0)	6 (2.9)
齲歯	4 (2.0)	4 (2.0)
口内炎	4 (2.0)	3 (1.5)
胃食道逆流性疾患	4 (2.0)	3 (1.5)
大腸ポリープ	4 (2.0)	2 (1.0)
胃癌	4 (2.0)	2 (1.0)
食道カンジダ症	4 (2.0)	1 (0.5)
悪心	4 (2.0)	1 (0.5)
慢性胃炎	4 (2.0)	0
腸炎	4 (2.0)	0
胸痛	4 (2.0)	0
アレルギー性鼻炎	3 (1.5)	5 (2.5)
腹部不快感	3 (1.5)	4 (2.0)
食欲減退	3 (1.5)	4 (2.0)
挫傷	2 (1.0)	7 (3.4)
インフルエンザ	2 (1.0)	6 (2.9)
貧血	2 (1.0)	4 (2.0)
副鼻腔炎	1 (0.5)	5 (2.5)
筋肉痛	1 (0.5)	5 (2.5)
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	5 (2.5)
胆石症	1 (0.5)	4 (2.0)
気管支肺炎	0	5 (2.5)
口腔咽頭痛	0	5 (2.5)
季節性アレルギー	0	4 (2.0)
歯痛	0	4 (2.0)

例数 (%)

(2) 呼吸器疾患患者を対象とした製造販売後臨床試験<LYS-003 試験：20■■年■■月～20■■年■■月>

喀痰症状を有する COPD 患者⁵又は喀痰症状を有する気管支喘息患者⁵（目標症例数 48 例、各疾患 24 例⁶）を対象に、本剤の有効性及び安全性を探索的に検討することを目的として、プラセボ対照無作為化 2 群 2 期クロスオーバー比較試験が国内 1 施設で実施された。

⁵ 主な選択基準：①気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで 1 秒率 (FEV₁/FVC) が 70%未満、かつ%FEV₁が 80%未満、②Brinkman 指数が 200 以上 (10 pack year 以上)、かつ 1 年以上前から禁煙、を満たす COPD 患者。①日本アレルギー学会喘息予防・管理ガイドラインの診療基準・治療ステップ分類に基づくステップ 1～3、②喘息コントロール分類に基づき、「コントロール不十分」と判断される、③スクリーニング時の Asthma Control Test で 20～24 点、を満たす気管支喘息患者。さらに、両疾患共通の基準として、スクリーニング時の自覚症状「痰が胸につかえる感じ」が「2. 少し感じる」から「5. 非常に強く感じる」、又は「痰の出しにくさ (痰の切れにくさ)」が「2. 出し (きれ) やすい」から「5. 非常に出し (きれ) にくい」である、を満たす患者。

⁶ 疾患を層として割り付けられた。

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、食前に 28 日間経口投与することと設定され、第一期治療期後の休薬期間は 28±14 日と設定された。

本試験に登録された 48 例（COPD 患者 24 例、気管支喘息患者 24 例）全例が、安全性解析対象集団とされ、試験薬投与後のデータが全くない 4 例（有害事象発現等による中止）を除く 44 例（COPD 患者 23 例、気管支喘息患者 21 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

主な有効性の評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 主な有効性の評価項目のベースラインからの変化量（FAS）

	COPD			気管支喘息		
	本剤投与期	プラセボ投与期	差 [95%信頼区間]	本剤投与期	プラセボ投与期	差 [95%信頼区間]
FVC (L)	0.044±0.172 (23)	0.010±0.269 (23)	0.032 [-0.126, 0.189]	-0.032±0.123 (21)	0.000±0.123 (21)	-0.031 [-0.098, 0.037]
FEV ₁ (L)	0.067±0.138 (23)	0.025±0.169 (23)	0.043 [-0.002, 0.088]	-0.022±0.105 (21)	0.000±0.096 (21)	-0.021 [-0.091, 0.050]
%FEV ₁	3.12±6.69 (23)	1.28±8.15 (23)	1.44 [-0.47, 3.34]	-1.90±7.92 (21)	0.26±4.43 (21)	-2.05 [-6.01, 1.91]
R5	-0.51±0.79 (22)	0.16±0.87 (22)	-0.66 [-1.27, -0.06]	0.05±0.87 (20)	-0.24±1.06 (20)	0.29 [-0.35, 0.92]
R20	-0.21±0.48 (22)	0.19±0.60 (22)	-0.41 [-0.78, -0.03]	0.00±0.67 (20)	-0.22±0.65 (20)	-0.78 [-0.20, 0.64]
R5-R20	-0.29±0.41 (22)	-0.04±0.42 (22)	-0.26 [-0.55, 0.04]	0.05±0.43 (20)	-0.02±0.54 (20)	0.07 [-0.28, 0.41]
F _e NO 濃度 (ppb)	-7.7±22.5 (22)	0.2±14.0 (22)	-8.2 [-19.5, 3.1]	0.6±6.6 (19)	-0.2±12.4 (19)	0.6 [-6.9, 8.0]
CAT	-1.5±5.3 (23)	0.7±5.2 (23)	-2.1 [-5.4, 1.10]	0.1±5.4 (21)	-0.5±2.6 (21)	0.7 [-2.3, 3.7]
ACT	0.4±3.1 (23)	-0.4±2.9 (23)	0.8 [-1.3, 2.9]	0.5±2.1 (21)	-0.2±2.0 (21)	0.6 [-0.8, 2.1]

FVC：努力性肺活量、FEV₁：1 秒量、%FEV₁：予測 1 秒量に対する%、R5：全気道抵抗の指標、R20：中枢気道抵抗の指標、R5-R20：末梢気道抵抗の指標、F_eNO 濃度：呼気中一酸化窒素濃度、CAT：COPD アセスメントテスト、ACT：Asthma Control Test

有害事象は、COPD 患者で本剤投与期 25.0%（6/24 例）、プラセボ投与期 13.0%（3/23 例）、気管支喘息患者で本剤投与期 34.8%（8/23 例）、プラセボ投与期 21.7%（5/23 例）に認められ、いずれかの投与期で 2 例以上発現が認められた事象は、気管支喘息患者では喘息（本剤投与期 3 例、プラセボ投与期 0 例）、頭痛（本剤投与期 2 例、プラセボ投与期 0 例）であった。死亡は、認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、COPD 患者では本剤投与期 4.2%（1 例、ラクナ梗塞）、プラセボ投与期 4.3%（1 例、鼠径ヘルニア）に認められ、転帰は軽快又は回復であり、いずれも試験薬との因果関係は否定された。死亡を除く中止に至った有害事象は、気管支喘息患者では本剤投与期 4.3%（1 例、喘息）、プラセボ投与期 4.3%（1 例、鼻咽頭炎）に認められ、転帰は回復であり、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

副作用は、認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討より、提出された製造販売後臨床試験で得られた結果からは、本剤の COPD に対する臨床的有効性は検証されず、部分集団解析や副次評価項目の結果についても一部の COPD 集団に対して本剤の有効性が期待されるとの仮説の域に留まるものであると考える。したがって、今回提出された試験成績からは COPD に対する本剤の臨床的な有効性を支持する情報は確認されなかったと考える。

1) 製造販売後試験計画について

申請者は、LYS-002 試験の試験計画について、以下のように説明している。

本剤の呼吸器疾患に対する承認効能・効果は、「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」であり、本邦の日常診療において本剤は去痰を目的としてこれらの患者に使用されている。現在、①慢性気管支炎は COPD の疾患概念に包含されること、②喀痰量の多い COPD 患者では FEV₁ の経年的低下率が高く（Vestbo J et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 1530-1535, 1996）、COPD において喀痰喀出に対する対策が重要とされていること、③抗炎症作用及び気道粘膜繊毛運動促進作用による異物排出促進を有する本剤と薬理作用は異なるが、同様の去痰作用を有するカルボシステイン、アセチルシステイン及びアンブロキシール塩酸塩等の喀痰調整薬において COPD 増悪の抑制効果が確認されていること（Zheng JP et al. *Lancet.* 371: 2013-2018, 2008、Decramer M et al. *Lancet.* 365: 1552-1560, 2005、Malerba M et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 17: 27-34, 2004）を踏まえ、COPD 患者を対象として、本剤の COPD 増悪抑制効果を検討する計画とした。なお、本試験は去痰作用を有する薬剤で実施された近年の臨床試験を参考に計画し、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確認されている。

本剤の用法・用量は、承認用法・用量を踏まえて、本試験では本剤 1 回 90mg を 1 日 3 回、経口投与することと設定した。

主要評価項目である COPD 増悪については、国内外の診療ガイドライン（日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会、日本呼吸器学会 COPD 診療と治療のためのガイドライン第 3 版, 2009、以下、「国内診療ガイドライン」、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011）を踏まえ、「COPD 症状が普段日常の変動範囲を超えて急に悪化し、その結果、COPD 治療薬を変更・追加した場合（救急外来／入院に至った場合を含む）」と定義した。観察期間は、COPD 増悪頻度を評価するため、喀痰調整薬等の比較試験も参考に、52 週間と設定した。

国内診療ガイドラインにおいて、COPD の安定期における薬物治療では、気管支拡張薬（ β 受容体刺激薬、抗コリン薬、キササンチン誘導体）又は吸入ステロイド薬が用いられていることから、試験薬投与 7 日前より気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬のいずれか又は両方を用法・用量を変更せず、試験終了まで併用することと設定した。

LYS-003 試験については、COPD 患者及び気管支喘息患者を対象に、本剤の末梢気道の炎症パラメータ、喀痰中バイオマーカー等に対する影響を探索的に検討することを目的として計画した。

機構は、以下のように考える。

LYS-002 試験について、国内の呼吸器疾患領域において本剤は主に去痰を目的に使用されていること、現在、慢性気管支炎は COPD の疾患概念に包含されること、去痰作用を有する薬剤において COPD 増悪の抑制効果が確認されていること等を考慮して、COPD 患者を対象として本剤の COPD 増悪抑制効果を検討することを主目的に、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、COPD の薬物療法に用いられている気管支拡張薬（ β 受容体刺激薬、抗コリン薬、キササンチン誘導体）又は吸入ステロイド薬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

試験期間中は用法・用量を変更しないこと等、概ね適切に計画された LYS-002 試験の結果を用いて、本剤の COPD に対する有効性を評価することは可能である。

LYS-003 試験については、探索的に実施された臨床薬理試験であり、本試験成績のみにより本剤の臨床の有効性を判断することは困難と考えるが、LYS-002 試験の結果を評価する上で参考情報の位置付けとすることは可能である。

2) 主要評価項目 (COPD 増悪) の結果について

申請者は、LYS-002 試験の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

LYS-002 試験において、主要評価項目である 52 週間の COPD 増悪頻度について、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、増悪回数 5 回以上を 5 回として取り扱わなかった場合の試験期間中 (投与開始後 52 週間) の COPD 増悪の頻度 (本剤群 1.6 ± 2.8 回、プラセボ群 1.3 ± 1.7 回、プラセボ群との比 1.21 [1.03, 1.42]、 $p=0.021$)、試験薬投与開始後から初回増悪を発現するまでの期間 (本剤群 179 日、プラセボ群 210 日、ハザード比 1.06 [0.83, 1.37]、 $p=0.626$)、52 週間当たりの COPD 増悪日数 (本剤群 13.9 ± 25.7 日、プラセボ群 10.8 ± 27.6 日、 $p=0.289$) についても、本剤群とプラセボ群との対比較において、差は認められなかった。

COPD 増悪頻度についての主な部分集団解析の結果は、表 4 のとおりであり、COPD 診断からの期間が 1 年又は 2 年未満、末梢気道病変優位型、並びに喫煙中の部分集団においてプラセボ群と比較して本剤群で COPD 増悪頻度が低い傾向が認められた。

表 4 試験期間中 (投与開始後 52 週間) の COPD 増悪頻度^{a)}に関する部分集団解析結果 (FAS)

背景因子		本剤群 (201 例 ^{b)})	プラセボ群 (204 例)	プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c)}
年齢	65 歳未満	1.2±1.4 (57)	1.2±1.4 (38)	1.07 [0.73, 1.56]	0.744
	65 歳以上	1.4±1.6 (144)	1.2±1.4 (166)	1.12 [0.92, 1.36]	0.264
COPD 診断からの期間	1 年未満	0.6±1.0 (10)	1.2±1.3 (11)	0.75 [0.27, 2.10]	0.576
	1 年以上	1.4±1.5 (191)	1.2±1.4 (193)	1.12 [0.94, 1.34]	0.205
	2 年未満	0.7±1.2 (40)	1.0±1.2 (35)	0.69 [0.42, 1.13]	0.142
	2 年以上	1.5±1.6 (161)	1.2±1.4 (169)	1.19 [0.99, 1.43]	0.066
	5 年未満	1.2±1.4 (121)	1.2±1.4 (113)	0.97 [0.77, 1.22]	0.769
	5 年以上	1.6±1.7 (80)	1.2±1.4 (91)	1.28 [0.99, 1.66]	0.063
過去 52 週間の COPD 増悪頻度	1 回	1.0±1.3 (107)	1.0±1.1 (122)	1.10 [0.85, 1.42]	0.479
	2 回以上	1.5±1.7 (55)	1.3±1.5 (51)	1.22 [0.89, 1.69]	0.218
COPD の病型	末梢気道病変優位型	1.2±1.5 (48)	1.6±1.6 (43)	0.76 [0.54, 1.08]	0.128
	肺気腫病変優位型	1.4±1.5 (153)	1.1±1.3 (161)	1.24 [1.02, 1.51]	0.033
気管支喘息の合併の有無	あり	1.8±1.7 (90)	1.6±1.5 (95)	1.04 [0.83, 1.30]	0.721
	なし	1.0±1.3 (111)	0.9±1.2 (109)	1.15 [0.88, 1.51]	0.313
喫煙歴	喫煙中	1.0±1.4 (61)	1.2±1.4 (61)	0.80 [0.57, 1.12]	0.198
	禁煙中 (過去に喫煙)	1.5±1.5 (140)	1.2±1.4 (143)	1.25 [1.02, 1.53]	0.032
COPD アセスメントテスト	10 点未満	1.3±1.5 (61)	1.3±1.4 (67)	0.91 [0.67, 1.24]	0.551
	10 点以上	1.4±1.5 (140)	1.2±1.4 (137)	1.18 [0.96, 1.46]	0.116
病期分類	中等度	1.3±1.5 (118)	1.3±1.4 (133)	0.98 [0.79, 1.22]	0.859
	高度以上	1.5±1.5 (83)	1.1±1.3 (71)	1.32 [1.00, 1.76]	0.051
ABCD 分類	グループ A 及び B	1.0±1.4 (66)	1.0±1.1 (77)	1.06 [0.77, 1.47]	0.716
	グループ C 及び D	1.5±1.6 (135)	1.3±1.5 (127)	1.11 [0.90, 1.36]	0.324
吸入ステロイド薬の併用	あり	1.5±1.6 (135)	1.3±1.4 (137)	1.09 [0.89, 1.33]	0.422
	なし	1.1±1.3 (66)	1.0±1.3 (67)	1.17 [0.83, 1.64]	0.369

平均値±標準偏差 (例数)

- 5 回以上は 5 回として取り扱われた
- 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度が 0 回の 1 例を除いた
- 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、投与群を説明変数としたポアソン回帰モデル (検定の多重性は考慮せず)

さらに、開鍵後、主要評価項目の主要変量に影響を及ぼす背景因子を探索するため、性別、年齢、COPD 診断からの期間、COPD の病型、喫煙歴、COPD アセスメントテストの点数、病期分類、ABCD 分類、逆流性食道炎の合併の有無を説明変数として、主要解析のモデルに追加したところ、事前に説明変数と設定した過去 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無に加え、COPD 診断からの期間、COPD の病型、喫煙歴の影響が認められ（それぞれ $p<0.001$ 、 $p=0.180$ 、 $p=0.032$ ）、治療群との交互作用も示唆された。以上の結果を踏まえ、開鍵後に、主解析のモデルに、COPD 診断からの期間、COPD の病型、喫煙歴を説明変数として追加した多変量解析結果は表 5 のとおりであり、本剤群及びプラセボ群の増悪回数は、各々 0.88 及び 1.22 回/年、増悪回数の比 [95%信頼区間] は 0.72 [0.54, 0.96] ($p=0.026$) となっており、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、COPD 診断からの期間が 2 年未満、末梢気道病変優位型又は喫煙中の部分集団において、増悪回数のプラセボ群との比 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.54 [0.33, 0.90] ($p=0.018$)、0.56 [0.37, 0.84] ($p=0.005$)、0.58 [0.39, 0.86] ($p=0.007$) であり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 5 投与群との交互作用が同時に 3 つ設定された、投与 52 週間の COPD 増悪頻度に関する多変量解析 (FAS)

因子		最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボ群との比 [95%信頼区間]	p 値
投与群	本剤群	0.88±1.12	0.72 [0.54, 0.96]	0.026
	プラセボ群	1.22±1.10		
主効果				
過去 52 週間の COPD 増悪頻度		—	—	<0.001
COPD 診断からの期間	2 年未満	0.84±1.14	0.65 [0.50, 0.85]	<0.001
	2 年以上	1.28±1.06		
COPD の病型	末梢気道病変優位型	1.04±1.11	0.99 [0.80, 1.21]	0.894
	肺気腫病変優位型	1.03±1.08		
気管支喘息の合併の有無	あり	1.33±1.09	1.65 [1.38, 1.97]	<0.001
	なし	0.81±1.10		
喫煙歴	喫煙中	0.99±1.11	0.92 [0.75, 1.12]	0.393
	禁煙中 (過去に喫煙)	1.08±1.08		
投与群との交互作用				
COPD 診断からの期間	2 年未満 : 18.5% (75 例)	本剤群 0.62±1.22 プラセボ群 1.14±1.19	0.54 [0.33, 0.90]	0.018
	2 年以上 : 81.5% (331 例)	本剤群 1.25±1.09 プラセボ群 1.31±1.09		
COPD の病型	末梢気道病変優位型 : 22.7% (92 例)	本剤群 0.78±1.18 プラセボ群 1.40±1.15	0.56 [0.37, 0.84]	0.005
	肺気腫病変優位型 : 77.3% (314 例)	本剤群 0.99±1.12 プラセボ群 1.07±1.11		
喫煙歴	喫煙中 : 30.3% (123 例)	本剤群 0.76±1.16 プラセボ群 1.30±1.14	0.58 [0.39, 0.86]	0.007
	禁煙中 (過去に喫煙) : 69.7% (283 例)	本剤群 1.02±1.13 プラセボ群 1.15±1.11		

過去 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、COPD 診断からの期間、COPD の病型、喫煙歴、投与群、投与群と COPD 診断からの期間、投与群と COPD の病型及び投与群と喫煙歴との 3 つの交互作用を説明変数としたポアソン回帰モデル (検定の多重性は考慮せず)

COPD の病態について、軽症で初期の病態では末梢気道の炎症性変化が認められ (国内診療ガイドライン)、最終的には肺胞の破壊 (気腫化) に繋がる (McDonough JE et al. *N Engl J Med.* 365: 1567-1575, 2011) が、本剤は抗炎症作用を有すること (内藤ら. *薬理と臨床.* 14: 4165-4169, 1986、府川ら. *応用薬理.* 21: 587-593, 1981)、末梢気道病変優位型は肺気腫優位型に比較して喀痰が多く (国内診療ガイドライン)、本剤の喀痰に対する粘膜溶解作用及び線毛輸送更新作用 (香山ら. *薬理と治療.* 13: 701-705, 1985、清水ら. *薬*

理と治療. 25: 2347-2358, 1997) を有していること、また、喫煙中の患者は、喫煙していない患者と比較し、絶えず気道炎症があり、喀痰の産生が増加していることが想定され、これらの COPD 患者では本剤の有効性がより得られる可能性が考えられた。

以上より、比較的軽症でかつ増悪リスクが低いと想定される COPD (罹病期間が短い、末梢気道病変優位型、喫煙中) において本剤の COPD 増悪抑制効果を示す可能性が考えられた。なお、COPD の増悪を「COPD の症状が悪化した場合」と定義して実施された喀痰調整薬の臨床試験の COPD 増悪頻度は実薬群 1.01 回、プラセボ群 1.35 回 (Zheng JP et al. *Lancet*. 371: 2013-2018, 2008) であり、本試験ではより高度の増悪を定義したにもかかわらず、認められた増悪回数は同程度であったこと (本剤群 1.4±1.5 回、プラセボ群 1.2±1.4 回) を踏まえると、本試験では類薬の過去の臨床試験と比較してより増悪リスクが高く重症の COPD 患者が組み入れられたため、全体集団では仮説が検証されなかった可能性があると考えられた。

また、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、中間解析を含めて早期に試験の結果を把握する方法を検討することとの指摘を踏まえ、LYS-002 試験では、200 例目に登録された被験者の投与 52 週が経過した時点、又は 20■年 ■月のいずれか早い時点データをデータカットオフ時点として中間解析を実施することを計画した⁷。

中間解析の結果は、表 6 とおりであり、事前に設定された当該試験中止基準に合致していたが、IDMC から試験の継続が勧告された。なお、感度解析として実施された増悪回数 5 回以上を 5 回として取り扱わなかった場合の解析結果は、表 7 のとおりであった。

表 6 中間解析における投与 52 週間の COPD 増悪頻度及び初回増悪を発現するまでの日数 (FAS)

	本剤群 (92 例)	プラセボ群 (92 例)
COPD 増悪頻度 ^{a)} (回)	1.28±1.38	1.10±1.33
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-0.16 [-0.11, 0.42]	
条件付き検出力	5.93%	
初回増悪を発現するまでの日数 (中央値)	149 日	163 日

平均値±標準偏差

a) 5 回以上を 5 回として取り扱う

b) 過去 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、投与群を説明変数としたポアソン回帰モデル

表 7 中間解析における投与 52 週間の COPD 増悪頻度 (FAS、感度解析)

	本剤群 (92 例)	プラセボ群 (92 例)
COPD 増悪頻度 ^{a)} (回)	1.53±2.86	1.14±1.52
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-0.29 [-0.55, -0.04]	
条件付き検出力	0.18%	

平均値±標準偏差

a) 増悪回数をそのまま使用する

b) 過去 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、投与群を説明変数としたポアソン回帰モデル

申請者は、LYS-002 試験の COPD 増悪頻度の主要解析について、5 回以上を 5 回として取り扱った理由について、以下のように説明している。

中間解析では、中間解析計画書初版作成後、IDMC に盲検下で実施したデータレビューの結果を報告したところ、IDMC の委員長より、表 8 のとおり、COPD 増悪頻度が極端に多い症例に関して指摘があり、

⁷ IDMC による中間解析では、試験を完了した被験者を解析対象とし、有効性の主要評価項目である COPD 増悪頻度について、中間解析時点の薬剤効果を基に、このまま最終被験者まで観察を行い、残りの被験者では当初想定していた薬剤効果が得られると仮定したときに、最終解析において両側 5% で有意になる確率 (条件付き検出力) が 5% 未満の場合、又は中間解析時点の本剤群の増悪頻度の平均値かつ試験薬投与開始後から初回増悪を発現するまでの日数の中央値がプラセボ群よりも劣っている場合、又は IDMC が臨床的観点から試験継続は困難であると判断した場合、本試験の無効中止と計画された。

群間差に対する影響の大きさを考慮し、IDMC から「主要変数の解析では 5 回以上の増悪頻度は 5 回として取り扱い処理を行い、副次解析では、増悪頻度データそのままを用いた解析を行うこと」との助言を受け、中間解析実施前に中間解析計画書第二版に改訂した。

表 8 中間解析実施前の増悪回数の分布と症例の分布

増悪回数	1	2	3	4	5	8	9	25	計
例数	57	26	13	9	4	1	1	1	112
累積割合	0.509	0.741	0.857	0.938	0.973	0.982	0.991	1.000	

また、最終解析を実施するにあたり、開鍵前に各症例の増悪回数を集計したところ、表 9 のとおり、増悪回数が極端に多い 22 回と 25 回の症例が存在することを確認し、この 2 例の影響により増悪頻度を正当に評価できない可能性が考えられた。したがって、当初の実施計画書では計画していなかったものの、開鍵前に増悪回数が極端に多い症例の影響を考慮するための解析手法を採用し、国内でも実施されたカルボシステインの COPD 増悪に対する比較試験の増悪回数の分布では、年間増悪回数が 3 回以下の患者が全体の約 95% を占めており、4 回以上の増悪を「4 回以上」とした有効性の解析が実施されていること（福地ら. 呼吸. 26: 95-963, 2007）も踏まえ、「増悪が発現した症例の約 95% の症例において増悪回数が 5 回以下であることから、6 回以上を 5 回と読み替えた解析を主要な解析とし、感度分析として読み替えない解析も行う」ことを計画した。

表 9 最終解析前の開鍵前の増悪回数の分布と症例割合

増悪回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	22	25	計
例数	121	58	31	18	10	4	3	1	3	1	1	1	252
累積割合	0.48	0.71	0.833	0.905	0.944	0.972	0.976	0.976	0.988	0.992	0.996	1.000	

機構は、以下のように考える。

主解析の結果より、COPD の増悪頻度について、プラセボ群と比較して、本剤群で上回る傾向が示されており、本剤のプラセボに対する優越性は検証されなかった。また、初回増悪を発現するまでの期間等の増悪に関する他の評価指標についても、主解析の結果と同様に本剤群でプラセボ群に対して劣る傾向が示されており、本剤の COPD 増悪に対する有効性は示されていない。なお、COPD の増悪頻度について、増悪回数 5 回以上を 5 回として取り扱わなかった場合の結果も、主要解析の結果と同様に本剤群がプラセボ群に劣る方向を示しており、本剤の COPD 増悪に対する有効性は示されていない。

探索的な結果解釈に留まるものの、申請者の説明する COPD 診断からの期間が 1 年又は 2 年未満、末梢気道病変優位型、喫煙中の部分集団において認められた本剤投与による改善傾向については、表 4 のとおり、その補集団である COPD 診断からの期間が 1 年又は 2 年以上、肺気腫病変優位型、禁煙中の部分集団では逆にプラセボ群に劣る傾向が示されており、当該結果を支持する薬理作用や疾患背景は不明であり、偶発的に得られた結果と考えられる。事後に探索的に実施された表 5 の追加解析については、表 10 のとおり、単一の因子のみの交互作用とした場合、表 4 の部分集団解析結果と同様に、補集団では逆にプラセボ群に劣る傾向が示されており、解析モデルに 3 つの交互作用項を同時に含めたことにより、各補集団において本剤群がプラセボ群に劣らない方向へと調整されたことによる結果と考えられ、頑健な結果とは言い難い。事後に複数の要因を組み合わせた解析結果であることも踏まえると、偶発的に認められた結果である可能性がある。

表 10 投与群との交互作用が各 1 つ設定された、試験期間中（投与後 52 週間）の COPD 増悪頻度に関する多変量解析結果（FAS）

要因			最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボ群との比 [95%信頼区間]	p 値
投与群との交互作用					
COPD 診断からの期間	2 年未満	本剤群	0.70±1.21	0.67 [0.41, 1.10]	0.114
		プラセボ群	1.04±1.18		
	2 年以上	本剤群	1.39±1.07	1.19 [0.99, 1.44]	0.059
		プラセボ群	1.17±1.08		
投与群との交互作用					
COPD の病型	末梢気道病変優位型	本剤群	0.91±1.16	0.75 [0.53, 1.06]	0.103
		プラセボ群	1.21±1.14		
	肺気腫病変優位型	本剤群	1.16±1.09	1.27 [1.04, 1.55]	0.020
		プラセボ群	0.91±1.10		
投与群との交互作用					
喫煙歴	喫煙中	本剤群	0.88±1.15	0.79 [0.56, 1.10]	0.165
		プラセボ群	1.12±1.14		
	禁煙中（過去に喫煙）	本剤群	1.24±1.10	1.26 [1.03, 1.54]	0.025
		プラセボ群	0.98±1.10		

過去 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、COPD 診断からの期間、COPD の病型、喫煙歴、投与群、投与群と COPD 診断からの期間、COPD の病型又は喫煙歴のいずれか 1 因子との交互作用を説明変数としたポアソン回帰モデル（検定の多重性は考慮せず）

また、部分集団とその補集団とで異なる方向の傾向が得られた要因について、科学的な説明はなされておらず、COPD の病型分類に関しては、事前に病型の定義は規定されていなかったことから、医師間で病型の判断が異なっている可能性もある。

以上より、数多く実施された部分集団解析により偶発的に認められた傾向であり、本剤が一部の集団に対して有効であるかもしれないとの仮説の域に留まるものであり、本試験の結果より、COPD に対する本剤の有効性が示されたとの判断は困難と考える。

3) 副次評価項目等の結果について

申請者は、LYS-002 試験の副次評価項目の結果について、LYS-003 試験の結果も踏まえて、以下のように考察している。

LYS-002 試験の副次評価項目である 1 秒量（以下、「FEV₁」）、COPD アセスメントテスト⁸の結果は、表 11 のとおりであり、ともに本剤群で改善傾向が認められた。

COPD アセスメントテストについて、臨床的に意義があるとされる COPD の病態改善を示す変化は -2 点とされ（Kon SS et al. *Lancet Respir Med.* 2: 195-203, 2014）、いずれの試験においても 2 点以上改善した割合はプラセボ群よりも本剤群で高い傾向が示されており（表 5、及び LYS-003 試験：本剤投与期 60.9% <14/23 例>、プラセボ投与期 30.4% <7/23 例>、群間差 [95%信頼区間] 30.4% [5.1, 55.8]）、特に質問 2（痰症状に関連する質問）及び質問 4（息切れ症状に関連する質問）において、改善傾向が認められた。

FEV₁ について、プラセボ群と比較して本剤群で 52 週間を通じて改善傾向が認められており、日本人 COPD 患者における FEV₁ の 1 年間の変化量は -0.031L との報告（西村ら、*日内科誌* 102: 463-470, 2013）、チオトロピウム臭化物水和物の COPD 患者を対象とした臨床試験における FEV₁ の 1 年間当たりの変化量は、チオトロピウム臭化物水和物群で -0.040L、プラセボ群で -0.042L との報告（Tashkin DP et al. *N*

⁸ COPD 患者の症状や QOL に関する 8 項目の質問からなり、各々 0 点～5 点の 6 段階で評価する（Jones PW et al. *Eur Respir.J.* 34: 648-654, 2009）。

Engl J Med. 359: 1543-1554, 2008) があるが、ベースラインから 52 週後の変化量は本剤群-0.003L、プラセボ群で-0.017L であったことから、本剤投与は COPD 患者における FEV₁ の経年的な低下を抑制する可能性が考えられた。また、投与 12 週後の本剤群とプラセボ群の群間差 [95%信頼区間] は 0.036 [-0.016, 0.087] L であり、チオトロピウム臭化物水和物の COPD 患者を対象とした臨床試験における FEV₁ の変化量の本剤群とプラセボ群との差は 0.047~0.065L であるとの報告 (Tashkin DP et al. N Engl J Med. 359: 1543-1554, 2008) も踏まえると、本剤投与により FEV₁ が臨床的に意義のある大きさで改善する可能性が考えられた。

また、LYS-003 試験の主な有効性評価項目の結果は、表 3 (<提出された資料>の項参照) のとおりであり、COPD 患者において、本剤投与期には FEV₁、IOS (呼吸抵抗)、COPD アセスメントテスト点数の改善傾向が認められ、LYS-002 試験と同様の傾向が得られた。なお、気管支喘息患者では、同様の改善傾向は認められなかった。

以上より、COPD 患者において、本剤が気道の炎症に対して抗炎症的に作用したこと、さらに気道内に貯留する喀痰粘液の排出に改善的に作用したことにより、痰症状/息切れ症状が改善し、FEV₁ も改善したと考えられる。また、肺全体の呼吸抵抗値を表す R5 の改善傾向が認められており、気道閉塞が改善し、呼吸機能の改善に寄与した可能性が考えられた。

表 11 LYS-002 試験における副次評価項目の結果 (FAS)

	FEV ₁ (L)				CAT (総合点)			
	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
12 週	0.037±0.288 (191)	0.002±0.220 (195)	0.036 [-0.016, 0.087]	0.173	-1.8±5.9 (193)	-1.3±5.5 (196)	-0.5 [-1.7, 0.6]	0.345
24 週	0.009±0.267 (183)	-0.005±0.225 (184)	0.014 [-0.037, 0.065]	0.589	-2.8±5.9 (184)	-1.6±5.7 (187)	-1.2 [-2.3, 0.0]	0.057
36 週	-0.001±0.275 (175)	-0.014±0.224 (176)	0.012 [-0.040, 0.065]	0.642	-2.6±5.9 (175)	-1.7±6.1 (179)	-0.9 [-2.1, 0.4]	0.180
52 週 (LOCF)	-0.015±0.304 (202)	-0.024±0.222 (204)	0.009 [-0.043, 0.061]	0.732	-2.1±7.1 (202)	-1.7±6.4 (204)	-0.4 [-1.7, 0.9]	0.530
	CAT (質問 2)				CAT (質問 4)			
	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
12 週	-0.5±1.3 (193)	-0.3±1.2 (196)	-0.2 [-0.5, 0.0]	0.056	-0.7±1.3 (193)	-0.5±1.2 (196)	-0.2 [-0.5, 0.0]	0.089
24 週	-0.6±1.3 (184)	-0.3±1.2 (187)	-0.3 [-0.5, -0.0]	0.047	-1.0±1.4 (184)	-0.7±1.2 (187)	-0.2 [-0.5, 0.0]	0.101
36 週	-0.6±1.4 (175)	-0.4±1.3 (179)	-0.1 [-0.4, 0.2]	0.383	-1.1±1.5 (175)	-0.8±1.3 (179)	-0.3 [-0.6, -0.0]	0.024
52 週 (LOCF)	-0.5±1.4 (202)	-0.4±1.2 (204)	-0.1 [-0.3, 0.2]	0.630	-1.0±1.5 (202)	-0.8±1.4 (204)	-0.3 [-0.6, 0.0]	0.068
	CAT (総合点) の改善が 2 点以上							
	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}				
12 週	52.8% (102 例)	41.8% (82 例)	11.0% [1.1, 20.9]	0.029				
24 週	55.4% (102 例)	46.5% (87 例)	8.9% [-1.2, 19.0]	0.086				
36 週	54.9% (96 例)	49.7% (89 例)	5.1% [-5.3, 15.5]	0.333				
52 週 (LOCF)	54.0% (109 例)	50.5% (103 例)	3.5% [-6.2, 13.2]	0.484				

平均値±標準偏差 (例数)

a) t 検定、b) χ^2 検定

機構は、以下のように考える。

探索的な結果解釈に留まるものの、FEV₁について、LYS-002 試験では、いずれの評価時点でも統計学的に有意な差は認められず、投与 52 週までの本剤群とプラセボ群の群間差は小さく、本剤群とプラセボ群との群間差は投与 24 週時点以降からは一貫して減少する傾向が示されたことから、LYS-003 試験成績を考慮したとしても、本剤が FEV₁ に対する効果が示されたと判断することは困難である。また、COPD アセスメントテストについて、LYS-002 試験では、総合点で統計学的に有意な差が認められた評価時点は認められず、また、群間差は最大 1.2 (投与 24 週時) であり、臨床的に意義のある差とは言い難いこと、個別の質問事項では、痰及び息切れ症状に関連する項目では、評価時点によっては統計学的に有意な差が認められたが、検定の多重性を考慮した解析結果ではなく、偶発的なものである可能性もある。加えて、COPD アセスメントテストの質問事項は、喀痰症状等に対する影響を独立して適切に評価するための質問項目としてバリデートされたものではないことから、本評価のみで本剤の喀痰症状等への効果が示されたと判断することは困難である。

以上より、これらの結果については、有効性の仮説が示されたに過ぎず、本剤の有効性が示されたとの判断は困難と考える。

機構は、製造販売後臨床試験成績及び 1) ~3) の検討より、製造販売後臨床試験で得られた結果からは、本剤の COPD に対する有効性は示されず、部分集団解析や副次評価項目の結果についても COPD に対して本剤の有効性があるとの仮説の域に留まるものであり、COPD に対する本剤の有効性を支持する情報は確認されなかったと考える。

過去には、慢性気管支炎、気管支拡張症及び喀痰を伴う気管支喘息等の慢性呼吸器疾患患者を対象に、本邦で実施されたプラセボ対照とした比較試験⁹において、喀痰喀出効果の総合判定による有効率は、本剤群 50% (34/68 例)、プラセボ群 22.4% (11/49 例) と、本剤群で高い傾向が認められたとの報告 (光井ら. *日胸* 34:708-716, 1975) もある。しかしながら、現在、気管支炎は COPD の疾患概念に含まれており、現在の COPD に対する薬剤治療の中心は気管支拡張薬であること、吸入ステロイド薬による COPD 増悪頻度の減少が報告されており、COPD 増悪を繰り返す患者に対して吸入ステロイド薬も併用投与されていること、COPD では喀痰への対策が重要とされ、COPD 増悪頻度を減少させる報告のある喀痰調整薬が有用とされていること等の現在の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ものと考える。

また、申請者の説明のとおり、得られた臨床試験成績より、気管支喘息及び気管支拡張症に対する有効性は示されておらず、これらの疾患に対する有用性を判断することは困難と考える。

(2) 安全性について

申請者は、LYS-002 試験及び LYS-003 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

⁹ 原則、単独投与するが、併用薬を用いる場合は、粘液溶解剤及び非ステロイド系抗炎症薬は併用禁止とされ、気管支拡張薬、ステロイド薬及び抗生物質の新たな併用はしないこととされた。

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-002 試験及び LYS-003 試験、並びに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。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された再評価申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GPSP 実地調査結果に対する機構の判断

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すべき資料に対して GPSP 実地調査を実施した。その結果、全体としては GPSP に従って行われていたと認められたことから、提出された再評価申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、申請資料全体の評価には大きな影響を与えないものの、申請者、一部の実施医療機関及び試験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者、当該実施医療機関の長及び受託者（試験依頼者）に改善を要する事項として各々通知した。

〈改善を要する事項〉

申請者（あすか製薬株式会社）

- ・ 製造販売後臨床試験実施計画書が製造販売後調査等管理責任者により作成されていなかった
- ・ 製造販売後臨床試験の結果が製造販売業者に文書により報告されていない事例が認められた
- ・ 製造販売後臨床試験業務の一部を委託した受託者との契約書において、GPSP 第 10 条第 2 項に掲げる事項が満たされていなかった

申請者（サンノーバ株式会社）

- ・ 製造販売後調査等業務手順書が製造販売業者により作成されていなかった
- ・ 製造販売後調査等業務手順書が適切な時期に作成されていなかった
- ・ その他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順を記載した製造販売後調査等業務手順書が作成されていなかった

申請者（日本新薬株式会社）

- ・ 製造販売後臨床試験実施計画書が製造販売後調査等管理責任者により作成されていなかった
- ・ 製造販売後臨床試験業務の一部を委託した受託者との契約書において、GPSP 第 10 条第 2 項に掲げる事項が満たされていなかった

申請者（シオエ製薬株式会社）

- ・ 製造販売後調査等の記録の保存に関する手順及びその他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順を記載した製造販売後調査等業務手順書が作成されていなかった

実施医療機関

- ・ 正確な%FEV1 が症例報告書に記載されていなかった

試験依頼者

- ・ 正確な%FEV1 が症例報告書に記載されていなかった件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、再評価のために新たに実施された、呼吸器疾患を対象とした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臨床的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は、当該薬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）発出前までの状況と比較すると低下したものとする。したがって、現時点におけるリゾチーム塩酸塩含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできなかつたものとする。

以上の機構の判断については、専門協議においてさらに検討したいと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 24 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

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

審査報告 (1) に記載した本剤の有効性の機構の判断に対し、専門協議において専門委員から以下の意見が出され、製造販売後臨床試験で得られた結果からは、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に対する本剤の有効性を支持する情報は確認されなかったとの機構の判断は、専門委員から支持された。

- 主要評価項目である COPD 増悪頻度についてはプラセボに対する優越性が検証されておらず、COPD 増悪に対する有効性は示されていないと考える。
- 部分集団解析及び副次評価項目については、探索的な位置付けの解析にとどまるものであり、効果を示したと考えられる結果も得られていないと考える。
- COPD 増悪頻度について、増悪の重症度の違いを踏まえて評価を行うことにより、より適切な評価につながるものと考ええる。
- 実施された製造販売後臨床試験は、「痰の切れが悪く、喀出回数の多い気管支炎」を対象としておらず、また、喀痰に対する適切な評価指標も設定されなかったことから、申請効能・効果に対する有効性について結論すること困難である。
- 製造販売後臨床試験の成績から、COPD における喀痰への効果はあるとしても低いことが推察され、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して低下したとの判断は妥当と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、LYS-002 試験での重症度別の COPD 増悪頻度を確認したとこ

る、結果は表 12 のとおりであり、重症度によらず、本剤群がプラセボ群を下回る傾向は認められないことを確認した。

表 12 試験期間中（投与開始後 52 週間）の重症度別の COPD 増悪頻度^{a)} (FAS)

重症度 ^{b)}	本剤群 (201 例 ^{c)})	プラセボ群 (204 例)	プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{d)}	p 値 ^{d)}
軽度	1.2±1.5 (201)	1.0±1.3 (204)	1.15 [0.95, 1.38]	0.143
中等度	0.8±1.1 (201)	0.8±1.1 (204)	1.04 [0.83, 1.29]	0.739
高度	0.1±0.4 (201)	0.1±0.3 (204)	1.33 [0.72, 2.44]	0.354
軽度及び中等度	1.3±1.5 (201)	1.1±1.4 (204)	1.10 [0.92, 1.32]	0.295
中等度及び高度	0.9±1.8 (201)	0.8±1.3 (204)	1.09 [0.88, 1.34]	0.449

平均値±標準偏差（例数）

a) 5 回以上は 5 回として取り扱われた

b) 高度：緊急外来/入院に至った場合、中等度：抗菌薬/全身性ステロイドを増量又は追加した場合、軽度：高度又は中等度に該当しない場合

c) 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度が 0 回の 1 例を除いた

d) 試験開始前 52 週間の COPD 増悪頻度、気管支喘息の合併の有無、投与群を説明変数としたポアソン回帰モデル（検定の多重性は考慮せず）

(2) その他

LYS-002 試験において実施された中間解析（「審査報告 (1) <審査の概略> (1) 有効性について」の項参照）の結果から、事前に設定された試験中止基準（「審査報告 (1) <審査の概略> (1) 有効性について」脚注 7 参照）に合致していたにもかかわらず、独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）から試験依頼者に試験の継続が勧告された。その経緯として、審査報告 (1) 作成時までに機構が入手していた 20■年■月■日に開催された IDMC の議事録では、以下のように記載されている。

- 観測された COPD 増悪頻度（回）をそのまま使用し、全 184 例で解析した場合、条件付き検出力が 5%未満である。平均値についてもプラセボ群と比較し LYS 群（機構注：本剤群）が大きく、副次評価項目である最初の増悪をおこすまでの日数の中央値についても同様の傾向がみられた。しかしながら、これらの差は両群間で統計学的有意差が認められるほどではない。
- COPD 増悪頻度に非常に大きいデータ（25 回）が 1 例存在し、外れ値としてこれを除外して解析した場合（機構注：中間解析計画書で事前に規定された解析ではない。）、条件付き検出力は 10%を超え、COPD 増悪頻度（回）の平均値についてもプラセボ群と LYS 群（機構注：本剤群）ではほぼ同等となる。最初の増悪をおこすまでの日数の中央値については、外れ値とした 1 例は大きく影響せず、COPD 増悪頻度（回）の平均値や最初の増悪をおこすまでの日数の中央値は、両群間で統計学的有意差が認められるほどではない。
- 中間解析計画書（第 2 版）（機構注：中間解析報告書作成日（20■年■月■日）の■日前、IDMC 開催日の■日前に、IDMC の助言により中間解析計画書が改訂（20■年■月■日作成）され、5 回以上の増悪頻度は 5 回として取り扱い処理すること、副次解析として増悪頻度データをそのまま用いた解析を行うことの変更・追記等がおこなわれた。なお、試験開始前に試験実施計画書において設定された無効中止基準に関して、変更はなされていない。）に従い、COPD 増悪頻度 5 回以上を 5 回と読み替え処理を行った後に解析した場合、条件付き検出力を算出すると 5%以上で条件を満たす。
- 以上より、試験の継続可能と判断する。しかし、統計解析に安定性がなく、データの取り扱いも適切でないと判断される。

また、20■年■月■日に開催された IDMC において、25 回増悪をくり返している症例の服薬状況の確認が行われている。さらに、同日付けの勧告書において、試験の継続の勧告とともに、以下のコメントが記載されている。

- 中間解析用データでは、症例検討が十分にされておらず解析結果に影響を与えるデータを含んでいる。中間解析の結果からは試験継続可能と判断するが、外れ値や特殊なデータについては今後解析に影響を与える可能性が高いと考えられるため、症例検討を行い適切なデータの取り扱いを定め、統計解析を行うことを奨励する。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
10	7	③抗炎症作用及び気道粘膜 <u>繊毛</u> 運動促進作用による異物排出促進	③抗炎症作用及び気道粘膜 <u>線毛</u> 運動促進作用による異物排出促進
17	24	現在、 <u>気管支炎</u> は COPD の疾患概念に含まれており、	現在、 <u>慢性気管支炎</u> は COPD の疾患概念に含まれており、

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、再評価のために新たに実施された、呼吸器疾患を対象とした製造販売後臨床試験で、リゾチーム塩酸塩含有経口剤の臨床的有効性は示されておらず、現在の医療環境において、当該薬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）発出前までの状況と比較して低下したと考える。現時点におけるリゾチーム塩酸塩含有経口剤の医療上の有用性を確認することはできなかったと見え、本品目については、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第 14 条第 2 項第 3 号のイに該当すると判断する。