

卵白リゾチーム製剤「ノイチーム®」の有効性再評価の臨床試験結果に基づく再評価申請  
および承認事項の一部変更申請について

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)の医薬品製造・販売子会社であるサンノーバ株式会社(本社:群馬県、代表取締役社長:竹川徹)は、このたび、卵白リゾチーム製剤「ノイチーム®」(一般名:リゾチーム塩酸塩、以下 本剤)について、「気管支炎」、「気管支喘息」、「気管支拡張症」に係る適応を対象とした再評価申請、ならびに「慢性副鼻腔炎」に係る効能・効果削除の一部変更承認申請(一変申請)を行いました。本剤には、錠剤(10mg、30mg、90mg)、顆粒剤(10%)、細粒剤(20%)、シロップ剤(0.5%)の計6品目があり、サンノーバが製造販売し、エーザイが販売を行っています。

「ノイチーム」を含むリゾチーム塩酸塩製剤は2012年1月に再評価指定を受け、エーザイおよびサンノーバは同製剤を取り扱う他の製薬企業3社<sup>\*1</sup>と共同して、「慢性副鼻腔炎」、「気管支炎」、「気管支喘息」、「気管支拡張症」に係る適応を対象とした本剤の有効性を検証するための製造販売後臨床試験(プラセボ対照二重盲検群間比較試験)を実施してきました。

下気道疾患の「気管支炎」、「気管支喘息」、「気管支拡張症」に係る適応を対象とした試験のうち、喀痰症状を有する慢性閉塞性肺疾患(COPD)<sup>\*2</sup>患者または気管支喘息患者を対象とした臨床薬理学的試験(LYS-003試験)では、COPD患者において、標準治療薬に対するリゾチーム塩酸塩の上乗せ効果が示唆されました。さらに、COPD増悪抑制に関して、標準治療薬に対するリゾチーム塩酸塩の上乗せ効果を評価する検証試験(LYS-002試験)では、主要評価項目でプラセボ投与群に対する統計学的に有意な改善は検証できなかったものの、副次評価項目では投与期間を通じて常にプラセボ投与群を上回る改善傾向が示されました。両試験の結果は、本剤が有する喀痰喀出困難の改善作用による効果を示唆するものと考えられます。COPDなどの下気道疾患においては喀痰の過分泌や喀出困難を伴うケースも多く、喀痰の排出を容易にする本剤の臨床的な意義は大きいと考えられることから、「気管支炎」、「気管支喘息」、「気管支拡張症」に係る適応を対象とした再評価申請を行いました。

一方、「慢性副鼻腔炎」に係る適応を対象とする試験(LYS-001試験)では、現在の標準治療であるクラリスロマイシン療法に対するリゾチーム塩酸塩の上乗せ効果について検討しましたが、その有効性を検証することができず、本効能・効果削除の一変申請を行いました。本一変申請の承認後は、本剤を「慢性副鼻腔炎」の適応では使用することができなくなります。エーザイおよびサンノーバは、医療現場や患者様に混乱を来たすことのないよう、医療関係者の皆様への情報提供に努めてまいります。

以上

<sup>\*1</sup> あすか製薬株式会社、日本新薬株式会社、シオエ製薬株式会社

<sup>\*2</sup> 慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、主に、従来の慢性気管支炎や肺気腫であり、どちらも喀痰の症状が存在します。

参考資料

1. 「リゾチーム」に関する変更(予定)の内容(下線部分の削除を申請しました。)

1) ノイチーム錠 10mg、同錠 30mg、同錠 90mg、同顆粒 10%、同細粒 20%

現行	変更後(予定)
<b>【効能・効果】</b> <u>次の疾患の腫脹の緩解</u> <u>慢性副鼻腔炎</u> 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	<b>【効能・効果】</b> 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

2) ノイチームシロップ 0.5%

現行	変更後(予定)
<b>【効能・効果】</b> 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 <u>次の疾患の腫脹の緩解</u> <u>慢性副鼻腔炎</u>	<b>【効能・効果】</b> 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

2. 再評価試験の概要について

1) 「慢性副鼻腔炎」に係る適応を対象とした試験

試験名称	慢性副鼻腔炎患者を対象としたリゾチーム塩酸塩の有効性を検討するプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験(LYS-001 試験)
試験のデザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
症例数	260 例
投与群	実薬群 : クラリスロマイシン 200mg/日 + リゾチーム塩酸塩 270mg/日 対照群 : クラリスロマイシン 200mg/日 + プラセボ
評価項目	主要評価項目: 治療 12 週間後の単純 X 線撮影による上顎洞の両側陰影の合計スコア リング評価 副次評価項目: 治療 12 週間後の自覚症状、他覚所見

2) 「気管支炎」、「気管支喘息」、「気管支拡張症」に係る適応を対象とした試験

試験名称	慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とした増悪抑制に関するリゾチーム塩酸塩のプラセボ対照二重盲検比較試験(LYS-002 試験)
試験のデザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
症例数	400 例
投与群	実薬群 : 標準治療薬*1 + リゾチーム塩酸塩 270mg/日 対照群 : 標準治療薬*1 + プラセボ
評価項目	主要評価項目: 治療 52 週間の COPD 増悪 副次評価項目: 治療 52 週間のスパイロメトリー*2 (FEV <sub>1</sub> *3) および CAT*4 (COPD アセスメントテスト)による健康状態評価

試験名称	喀痰症状を有する慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者又は気管支喘息患者を対象としたリゾチーム塩酸塩の臨床薬理学的効果に関するプラセボ対照二重盲検比較試験(LYS-003 試験)
試験のデザイン	単施設、プラセボ対照、ランダム化 2 期 2 群クロスオーバー、二重盲検試験
症例数	COPD 患者 24 例、気管支喘息患者 24 例
投与群	投与期間: 第一期治療期:28 日、第二期治療期:28 日 実薬群: 標準治療薬*1 + リゾチーム塩酸塩 270mg/日 対照群: 標準治療薬*1 + プラセボ
評価項目	スパイロメトリー、IOS*5 (Impulse Oscillometry System) 法による呼吸抵抗値、CAT (COPD アセスメントテスト) 等

\*1 標準治療薬: 気管支拡張薬(β刺激薬、抗コリン薬、キサンチン誘導体)、吸入ステロイド、又はこれらの併用

\*2 スパイロメトリー: 肺活量の計測器を用いた呼吸機能検査

\*3 FEV<sub>1</sub>: 息を深く吸い込んでから一気に吐き出した時に、最初の1秒間で吐き出される空気量

\*4 CAT: 患者が質問票に記入し点数化することで COPD の状態が健康と日常生活に与えている状況を把握するツール

\*5 IOS: 患者の呼吸努力に依存せず、安静呼吸により安定した値を取ることができる呼吸抵抗測定法