

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

皮膚潰瘍治療剤

**リフレッツ<sup>®</sup>軟膏5%**  
**REFLAP<sup>®</sup>**

リゾチーム塩酸塩製剤

剤 形	軟膏剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中リゾチーム塩酸塩50mg（力価）含有
一般名	和名：リゾチーム塩酸塩 洋名：Lysozyme Hydrochloride
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2008年 2月28日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2008年 6月20日 発売年月日：1986年 9月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：帝國製薬株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 お客様ホットライン TEL:0120 (419) 497 FAX:03 (3811) 4946 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2009年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

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

## 2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IFの様式】

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

### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	(3) 製剤の物性..... 6
1. 開発の経緯..... 1	(4) 識別コード..... 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等.. 6
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 2	(6) 無菌の有無..... 6
1. 販売名..... 2	2. 製剤の組成..... 7
(1) 和名..... 2	(1) 有効成分（活性成分）の含量..... 7
(2) 洋名..... 2	(2) 添加物..... 7
(3) 名称の由来..... 2	(3) 添付溶解液の組成及び容量..... 7
2. 一般名..... 2	3. 用時溶解して使用する製剤の調製法..... 7
(1) 和名（命名法）..... 2	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 7
(2) 洋名（命名法）..... 2	5. 製剤の各種条件下における安定性..... 8
(3) ステム..... 2	6. 溶解後の安定性..... 8
3. 構造式又は示性式..... 3	7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 8
4. 分子式及び分子量..... 3	8. 溶出性..... 8
5. 化学名（命名法）..... 3	9. 生物学的試験法..... 9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3	10. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 9
7. CAS登録番号..... 3	11. 製剤中の有効成分の定量法..... 9
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 4	12. 力価..... 10
1. 物理化学的性質..... 4	13. 混入する可能性のある夾雑物..... 10
(1) 外観・性状..... 4	14. 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 10
(2) 溶解性..... 4	15. 刺激性..... 10
(3) 吸湿性..... 4	16. その他..... 11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 4	<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 12
(5) 酸塩基解離定数..... 4	1. 効能又は効果..... 12
(6) 分配係数..... 4	2. 用法及び用量..... 12
(7) その他の主な示性値..... 4	3. 臨床成績..... 12
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 5	(1) 臨床データパッケージ..... 12
3. 有効成分の確認試験法..... 5	(2) 臨床効果..... 12
4. 有効成分の定量法..... 5	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験..... 12
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 6	(4) 探索的試験：用量反応探索試験..... 13
1. 剤形..... 6	(5) 検証的試験..... 13
(1) 投与経路..... 6	1) 無作為化並行用量反応試験..... 13
(2) 剤形の区別、規格及び性状..... 6	2) 比較試験..... 13
	3) 安全性試験..... 13
	4) 患者・病態別試験..... 13

(6) 治療的使用.....	13	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 .....	17
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) .....	13	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	17
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 .....	13	(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	18
<b>VI. 薬効薬理に関する項目 .....</b>	<b>14</b>	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	14	6. 排泄.....	18
2. 薬理作用.....	14	(1) 排泄部位及び経路.....	18
(1) 作用部位・作用機序.....	14	(2) 排泄率.....	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	14	(3) 排泄速度.....	18
(3) 作用発現時間・持続時間.....	14	7. 透析等による除去率.....	18
<b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>	<b>15</b>	<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>19</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	15	1. 警告内容とその理由.....	19
(1) 治療上有効な血中濃度.....	15	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....	19
(2) 最高血中濃度到達時間.....	15	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	19
(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....	15	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	19
(4) 中毒域.....	15	5. 慎重投与内容とその理由.....	19
(5) 食事・併用薬の影響.....	15	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因.....	15	7. 相互作用.....	20
2. 薬物速度論的パラメータ.....	15	(1) 併用禁忌とその理由.....	20
(1) コンパートメントモデル.....	15	(2) 併用注意とその理由.....	20
(2) 吸収速度定数.....	15	8. 副作用.....	20
(3) バイオアベイラビリティ.....	15	(1) 副作用の概要.....	20
(4) 消失速度定数.....	16	(2) 重大な副作用と初期症状.....	20
(5) クリアランス.....	16	(3) その他の副作用.....	20
(6) 分布容積.....	16	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 .....	21
(7) 血漿蛋白結合率.....	16	(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 .....	22
3. 吸収.....	16	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法... ..	22
4. 分布.....	16	9. 高齢者への投与.....	22
(1) 血液-脳関門通過性.....	16	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	22
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	16	11. 小児等への投与.....	22
(3) 乳汁への移行性.....	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22
(4) 髄液への移行性.....	16	13. 過量投与.....	22
(5) その他の組織への移行性.....	17	14. 適用上の注意.....	22
5. 代謝.....	17	15. その他の注意.....	23
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	17	16. その他.....	23

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	24	<b>X II. 参考資料</b> .....	31
1. 薬理試験.....	24	1. 主な外国での発売状況.....	31
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）.....	24	2. 海外における臨床支援情報.....	31
(2) 副次的薬理試験.....	24	<b>X III. 備考</b> .....	32
(3) 安全性薬理試験.....	24	その他の関連資料.....	32
(4) その他の薬理試験.....	25		
2. 毒性試験.....	25		
(1) 単回投与毒性試験.....	25		
(2) 反復投与毒性試験.....	26		
(3) 生殖発生毒性試験.....	26		
(4) その他の特殊毒性.....	26		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	27		
1. 規制区分.....	27		
2. 有効期間又は使用期限.....	27		
3. 貯法・保存条件.....	27		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	27		
(1) 薬局での取り扱いについて.....	27		
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）.....	27		
5. 承認条件等.....	27		
6. 包装.....	27		
7. 容器の材質.....	28		
8. 同一成分・同効薬.....	28		
9. 国際誕生年月日.....	28		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	28		
11. 薬価基準収載年月日.....	29		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	29		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	29		
14. 再審査期間.....	29		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	29		
16. 各種コード.....	29		
17. 保険給付上の注意.....	29		
<b>X I. 文献</b> .....	30		
1. 引用文献.....	30		
2. その他の参考文献.....	30		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

リゾチームは、1922年 Fleming によって初めて溶菌作用を示す酵素様物質として発見された。その後 1937年に Abraham によって、卵白から抽出結晶化された。本体は 18 種 129 個のアミノ酸からなる塩基性の蛋白質で、涙液、唾液、鼻汁、白血球、動物組織など自然界に広く分布している物質である。リゾチームは多面的な薬理作用を持ち、その結晶性塩化物であるリゾチーム塩酸塩が内服薬（製品名「ノイチーム」、1964年 12月）として広く臨床に用いられている。リフラップ軟膏はリゾチームの組織修復作用・瘢痕形成作用等の特徴ある作用に着目し、皮膚潰瘍治療剤として開発された軟膏剤である。なお、その後「リフラップ軟膏」は医療事故防止対策に伴い、販売名が変更され、「リフラップ軟膏 5%」として 2008年 2月に製造販売承認され現在に至っている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

リフラップ軟膏 5%は、リゾチーム塩酸塩を 5%含む皮膚潰瘍治療剤である。

リゾチーム塩酸塩製剤は従来内服薬として広く臨床に使用されてきたが、本剤はリゾチーム塩酸塩の持つ優れた組織修復作用、瘢痕形成作用を、外皮用剤としてより効果が発現されるよう研究開発され、臨床効果が確認された製剤である。

また、皮膚潰瘍に対する肉芽形成促進、表皮形成などの特徴ある作用を十分に発揮させ、かつ創面に対する保護作用が強く、分泌物の吸収も考慮した刺激性の少ない安定な製剤である。

各種皮膚潰瘍を対象としたリフラップ軟膏の臨床試験における改善率は、褥瘡 44.2%（34/77 例）、熱傷潰瘍 75.9%（41/54 例）、その他皮膚潰瘍\*62.5%（45/72 例）であった。安全性評価対象例数（総症例数）8,742 例における副作用の発現率は 1.00%であり、主な副作用は、接触性皮膚炎（紅斑、発赤、水疱、瘙痒等）0.63%等であった。〔再審査終了時〕（12、20～21 頁参照）

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある（頻度不明）。（20 頁参照）

※その他皮膚潰瘍：外傷性潰瘍、下腿潰瘍（静脈瘤症候群を含む）、帯状疱疹後潰瘍、放射線潰瘍、薬物潰瘍、糖尿病性潰瘍、術後潰瘍

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

リフラップ®軟膏 5%

(2) 洋名

REFLAP® Ointment 5%

(3) 名称の由来

re-は「再度、反対」等の意を表す接頭語、wrap は包むということから再び包む→皮膚を再生して蔽うという意味。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リゾチーム塩酸塩（JAN）

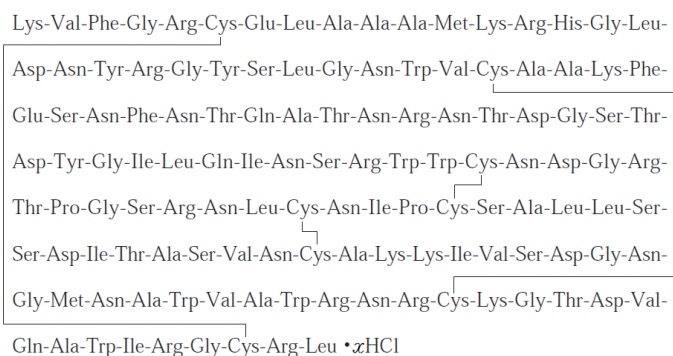
(2) 洋名（命名法）

Lysozyme hydrochloride（JAN）

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$

### 5. 化学名（命名法）

（参考）

mucopetide *N*-acetyl muramyl hydrolase（国際生化学連合酵素委員会の分類名）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：塩化リゾチーム、塩酸リゾチーム

治験番号：KH-101

### 7. CAS 登録番号

12650-88-3（ニワトリ卵白リゾチーム）

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性、若しくは無晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

本品は水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

1. 本品の酢酸緩衝液溶液は 281nm 付近に吸収の極大を示し、273nm 付近及び 290nm 付近に吸収の肩を示す。

2. 溶液の pH

pH : 3.0～5.0 (3→200 水溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

リゾチーム塩酸塩の結晶は安定で室温（1～30℃）に長期保存（3年間）しても、活性に変化がない。

リゾチーム塩酸塩の水溶液は酸性では熱に安定であるが、pHの上昇に伴い不安定となる。pH3.0では100℃、45分の加熱でも失活しないが、pH7.0となると80℃、30分で失活し、100℃では10分で失活する。

## 3. 有効成分の確認試験法

1. 本品のpH5.4の酢酸塩緩衝液溶液（1→500）5mLに、ニンヒドリン試液1mLを加え、10分間加熱するとき、液は青紫色を呈する。
2. 本品のpH5.4の酢酸塩緩衝液溶液（1→10000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

## 4. 有効成分の定量法

本品約25mg（力価）に対応する量を精密に量り、pH6.2のリン酸塩緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、pH6.2のリン酸塩緩衝液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にリゾチーム標準品（別途本品と同様の条件で乾燥減量を測定しておく）約25mg（力価）に対応する量を精密に量り、pH6.2のリン酸塩緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液1mL及び2mLをそれぞれ正確に量り、pH6.2のリン酸塩緩衝液を加えて正確に50mLとし、標準溶液（1）及び標準溶液（2）とする。試料溶液、標準溶液（1）及び標準溶液（2）は氷冷して保存する。あらかじめ35℃の水浴中で約5分間加温したリゾチーム塩酸塩用基質試液4mLを正確に量り、これにあらかじめ35℃の水浴中で約3分間加温した試料溶液100μLを正確に加え、35℃で正確に10分間放置した後、1mol/L塩酸試液0.5mLを正確に加え、直ちに振り混ぜる。この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長640nmにおける吸光度 $A_T$ を測定する。別に標準溶液（1）及び標準溶液（2）のそれぞれ100μLにつき、試料溶液と同様に操作し、吸光度 $A_{S1}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

乾燥物に換算した1mg中のリゾチームの量 [mg（力価）]

$$= \frac{W_s}{2W_T} \times \left[ \frac{A_{S1} - A_T}{A_{S1} - A_{S2}} + 1 \right]$$

$W_s$ ：乾燥物に換算したリゾチーム標準品の秤取量（mg）

$W_T$ ：乾燥物に換算した本品の秤取量（mg）

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

経皮

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：軟膏剤

規格：1g 中にリゾチーム塩酸塩 50mg（力価）を含有する。

性状：白色ないし帯黄白色の乳剤性軟膏であり、わずかに特異なおいがある。

#### (3) 製剤の物性

稠度：本品を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 24 時間保存した後、直ちに  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  でベネトロメーターにより測定した 5 秒後の針入度は 11～17mm である。

展延性：本品を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 24 時間保存した後、直ちに  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  でスプレットメーターにより 5 分後に展延された検体の縦及び横の長さを測定すると  $23 \times 23\text{mm} \sim 29 \times 29\text{mm}$  である。

#### (4) 識別コード

該当しない

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

#### (6) 無菌の有無

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中にリゾチーム塩酸塩 50mg（力価）を含有する。

### (2) 添加物

添加物として流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、パルミチン酸セチル、オクチルドデカノール、セタノール、ステアリルアルコール、パラフィン、モノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ステアリン酸ポリオキシル 40、ステアリン酸アルミニウム、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、リン酸水素ナトリウム水和物を含有する。

### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

リフリップ軟膏 5%

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		室温	ポリプロピレン製 気密容器+紙箱	36 ヶ月	性状 pH 含量 乳化状態 稠度 展延性	変化なし
加速		40℃ 75%RH	アルミ製チューブ +紙箱	6 ヶ月	性状 pH 含量 乳化状態 稠度 展延性	変化なし
苛酷試験	温度 湿度	60℃ 95%RH	ポリプロピレン製袋	10 日間	性状 pH 含量	終了時に油相及び乳化相の二相分離が認められた。 その他変化なし
	光	8,000lx		総照度 60万 lx・hr	性状 pH 含量	変化なし
		直射日光下		総照度 360万 lx・hr		360万 lx・hr 照射後、性状は帯黄褐色を定し、定量試験（力価）は規格値以下であった。 その他変化なし

本剤は多量の光では着色や pH 及び力価の低下が認められた。また高温では油相の分離が著しかったが、pH 及び力価の変動は少なかった。  
しかし、いずれの保存条件でも分解物の生成は認められず、力価低下はリゾチームの失活によるものと思われる。

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 本品約 1g をクロロホルム 3mL に溶かし、pH5.4 の酢酸塩緩衝液 20mL を加え 15 分間激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 10 分間遠心分離する。この上澄液 5mL にニンヒドリン試液 1mL を加え 10 分間加熱するとき、液は青紫色を呈する。
2. 本品約 3g をクロロホルム 15mL に溶かし、水 5mL を加えて 15 分間激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 10 分間遠心分離する。この上澄液 2mL に水酸化ナトリウム溶液 (2 → 100) 2mL 及び硫酸銅溶液 (1 → 100) 0.5mL を加えるとき、液は青紫色を呈する。
3. 定量法の基質液 3mL ずつを正確に量り、2 本の試験管に入れ 35°C で 3 分間加温する。別に定量法の試料溶液及び pH6.2 のリン酸塩緩衝液を 35°C で 3 分間加温し、その 3mL ずつを正確に量り、それぞれを先の試験管に加え、35°C で 10 ± 0.1 分間放置した後、直ちに水を対照として波長 640nm におけるそれぞれの透過率  $T_1$  及び  $T_2$  を測定するとき、 $T_1/T_2$  は 1.5 以上である。

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

本品約 1g を精密に量り、クロロホルム 4mL を加えて溶かす。これに pH6.2 のリン酸塩緩衝液 20mL を加えて 20 分間激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 10 分間遠心分離する。この上澄液をあらかじめ pH6.2 のリン酸塩緩衝液で潤したろ紙を用いてろ過する。以上の抽出操作をさらに 2 回繰り返す、器具及びろ紙を pH6.2 のリン酸塩緩衝液で洗い、ろ液及び洗液を合わせ、pH6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 100mL とし、抽出溶液とする。

別にリゾチーム標準品約 50mg (力価) を精密に量り、pH6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、正確に 100mL とし、標準原液とする。

標準原液及び抽出溶液 2mL ずつを正確に量り、pH6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH6.2 のリン酸塩緩衝液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液及び試料溶液とする。

基質液 3mL ずつを正確に量り 3 本の試験管に入れ 35°C で 3 分間加温する。別に標準溶液、試料溶液及び pH6.2 のリン酸塩緩衝液を 35°C で 3 分間加温し、その 3mL ずつを正確に量り、それぞれ先の試験管に加え、35°C で 10 ± 0.1 分間放置した後、直ちに水を対照として波長 640nm におけるそれぞれの吸光度  $A_s$ 、 $A_T$  及び  $A_0$  を測定する。

以上の測定を 3 回行い、その平均値について次式により求める。

$$\text{本品の 1g 中のリゾチーム塩酸塩量 [mg (力価)]} = \frac{\text{乾燥物に換算したリゾチーム標準品の量}}{\text{本品の採取量 (g)}} \times \frac{A_0 - A_T}{A_0 - A_s}$$

## 12. カ価

本剤 1g はリゾチーム塩酸塩 50mg（カ価）を含有する。

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 15. 刺激性

局所刺激性試験

### 1. 一次皮膚刺激性

#### (1) リゾチーム塩酸塩溶液

ウサギの耳介内側を用いてリゾチーム塩酸塩溶液の貼布試験を行い、その一次皮膚刺激性を観察した。その結果、紅斑よりも浮腫が多くみられたがごく軽度であった。（[1]）

#### (2) 軟膏（本剤）及び劣化軟膏

ウサギ背部皮膚に、軟膏及び劣化軟膏（温度  $45 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 95% 以上、8 週間保存）を 7 日間連続塗布し、その一次皮膚刺激性を観察した。その結果、両軟膏塗布群とも表皮の角化と細胞浸潤が認められたが、特に問題はなく、また汗腺や脂腺等に変化はみられなかった。（[1]）

### 2. 累積皮膚刺激性

ウサギ背部皮膚に、軟膏及び軟膏基剤を 28 日間連続塗布し、累積皮膚刺激性を日局親水軟膏、日局吸水軟膏と比較観察した。その結果、全般的な傾向として紅斑又は浮腫がみられたが、刺激性は軽度で、21 日目以降はむしろ刺激性が急激に減少する傾向を示した。（[1]）

### 3. 光毒性

モルモット（雄）背部皮膚に対する軟膏、劣化軟膏、軟膏基剤及び劣化軟膏基剤の光毒性を、日局吸水軟膏を対照として検討した。その結果、いずれも塗布部と非塗布部に差異は認められなかった。（[1]）

### 4. 皮膚感作性

モルモット（雌）を用い、軟膏、劣化軟膏、軟膏基剤、劣化軟膏基剤及び日局吸水軟膏の皮膚感作性を検討した。その結果、日局吸水軟膏と比較し、皮膚刺激性は同等ないしそれ以下であり、皮膚感作性は非常に弱いと思われた。（[1]）

16. その他

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

皮膚潰瘍

〔褥瘡、熱傷潰瘍、外傷性潰瘍、下腿潰瘍（静脈瘤症候群を含む）、その他皮膚潰瘍（帯状疱疹後潰瘍、放射線潰瘍、薬物潰瘍、糖尿病性潰瘍、術後潰瘍）〕

### 2. 用法及び用量

症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。原則として1日1～数回潰瘍面を清拭消毒後、リント布又はガーゼなどにのぼして患部に貼布するか、又は必要に応じて患部に直接塗布する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

各種皮膚潰瘍を対象とした臨床試験で、本剤の改善率は下記のとおりであった。

（[2][3][4][5]）

疾患名	改善率
褥瘡	44.2%（34/77例）
熱傷潰瘍	75.9%（41/54例）
その他皮膚潰瘍*	62.5%（45/72例）
合計	59.1%（120/203例）

※その他皮膚潰瘍：外傷性潰瘍、下腿潰瘍（静脈瘤症候群を含む）、帯状疱疹後潰瘍、放射線潰瘍、薬物潰瘍、糖尿病性潰瘍、術後潰瘍

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子18例を対象とし、皮膚安全性試験を行った。本剤0.5gをパッチテスト用絆創膏に塗り、被験者の背部8箇所貼布し、24時間及び48時間後に判定した結果、24時間貼布例では全例に刺激性を認めず、48時間の判定で若干の紅斑を認める例が2例あったが、反応陽性とは認めがたかった。また、皮膚刺激性試験実施4週間後に同一部位へ本剤を24時間貼布し、4週後の感作性を検討した結果、本剤はまったく感作性を示さなかった。（[6]）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

皮膚潰瘍に対する本剤の有用性をプラセボ及びベンダザック軟膏と比較した。有用率は本剤 65%、ベンダザック軟膏 56%、プラセボ 46%で、三群間に有意差が認められた (H 検定、 $p=0.0346$ ) が、本剤とベンダザック軟膏の間には有意差はなかった。

また、安全性において、本剤投与群では 1 例 (症状：疼痛、紅斑)、ベンダザック軟膏で 3 例 (症状：皮膚炎、発赤、疼痛)、プラセボ 1 例 (症状：疼痛) が観察されたが、各薬剤の副作用発生頻度及び程度において各薬剤間の差は認められなかった。

([7])

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブロメライン等の消炎酵素

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 線維芽細胞の増殖促進作用 (*in vitro*)

(1) ヒト鼻粘膜、ヒヨコ胎児心臓及びラット皮膚組織由来線維芽細胞は、リゾチームの添加によって細胞増殖を促進した。〔8〕

(2) ヒト皮膚線維芽細胞は、リゾチームの添加量にほぼ比例 (500  $\mu$ g/mL 以上) して、細胞増殖を促進した。〔9〕

##### 2. 実験的創傷治癒促進作用 (ラット)

Wistar 系ラット雄の背部に作成した切創及び熱傷 (100°C、300°C) に対して、本剤を塗布し、創傷治癒の経過について検討した。〔10〕

##### (1) 切創治癒促進作用

創傷治癒の程度を創耐張力の測定により判定した。その結果、治療 4 日目では対照群に対して有意 ( $p < 0.01$ ) に創耐張力が増大した。

##### (2) 熱傷治癒促進作用

創傷治癒の程度を痂皮が脱落するまでの日数 (痂皮脱落日数) により判定した。

その結果、平均痂皮脱落日数は対照群に比べ、100°C 熱傷群で約 1 日、300°C 熱傷群では約 5 日の短縮を認めた。

##### 3. 結合繊維の形成促進作用 (ウサギ)

ウサギの腹部に作成した切創に対して、リゾチームを筋肉内に注射し、生じた癒痕の抵抗性を牽引法により癒痕形成指数をみた。その結果、投与 8 日目は対照群平均 364g に対し、投与群平均 446g で、増大する傾向がみられた。また切創部の炎症性の徴候もわずかであった。〔11〕

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

〈参考〉

ヘアレスラットの皮膚に本剤を塗布し、リゾチーム塩酸塩の経皮吸収動態を検討した。その結果、皮膚欠損面では正常皮膚に比較して約 150 倍の血中移行性を示した。しかしこの移行率は経口投与時の 1/5 であり、皮膚局所の停留性が高いことも確認された。

([12])

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

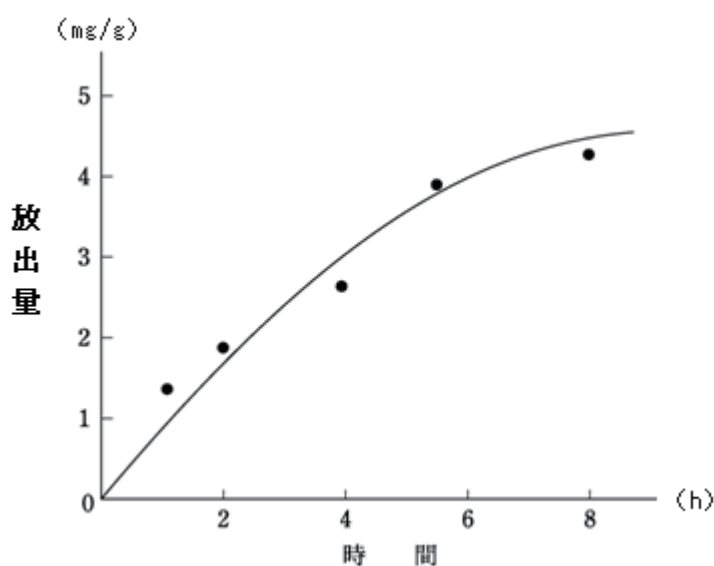
〈参考〉

### 薬物放出能

リフリップ軟膏からのリゾチーム塩酸塩の放出能を *in vivo* 法で測定した。

ウサギの皮膚に対して本剤を貼布（カップ法）し、経時的にリゾチーム塩酸塩の残存量を測定して、その放出量の推移をみた。その結果ウサギ皮膚上におけるリゾチーム塩酸塩の放出は時間とともに増加する傾向を示した（図）。

また、リフリップ軟膏のヒト皮膚における放出量は、ウサギ皮膚の場合の約 70% であった。このことより、ヒト皮膚にも同様にリゾチーム塩酸塩が移行していることが推定された。



リゾチーム塩酸塩の放出量（ウサギ、*in vivo*）

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

〈参考〉

ラットに 0.4mg/kg 静注 3 日迄の排泄は尿中排泄 93.6%、糞中排泄 1.5%、腎の近位尿管細胞に取り込まれ、そこで分解される。 ([13])

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 卵白アレルギーのある患者

[本剤の成分は卵白由来の蛋白質で、卵白アレルギーを有する患者においてアナフィラキシー・ショックを含む過敏症状の報告がある。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) アトピー性皮膚炎、気管支喘息、薬剤アレルギー、食物アレルギー等のアレルギー性素因のある患者

[アレルギー性素因のある患者は薬剤を含む各種アレルゲンに対して感作を受けやすく、アナフィラキシー様反応を起こすおそれがある。]

- (2) 両親、兄弟等がアレルギー症状の既往歴のある患者

[アレルギー性素因が遺伝し、アレルギー症状を起こすおそれがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

長期連用により貼布部位に発赤等の皮膚症状が出る可能性があるため、患部周辺の清拭消毒を頻回に行うこと。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例 8,742 例中、87 例 (1.00%) の副作用が認められている。主な副作用は、接触性皮膚炎 (紅斑、発赤、水疱、瘙痒等) 55 件 (0.63%) 等であった。〔リフラップ軟膏再審査終了時〕

### (2) 重大な副作用と初期症状

**ショック、アナフィラキシー様症状** ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、瘙痒、チアノーゼ、意識低下、血圧低下、全身紅斑、発汗等があらわれた場合には本剤を創面から除去し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

下記の症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、二次感染による発熱があらわれた場合には使用を中止し、抗生物質を投与するなどの適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	接触性皮膚炎 (紅斑、発赤、水疱、瘙痒等)	
使用部位		局所疼痛、滲出液過多、悪臭
過敏症		蕁麻疹
その他		二次感染による発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔副作用及び臨床検査値の変動〕

総症例 8,742 例中、87 例 (1.00%) の副作用が認められている。

主な副作用は、接触性皮膚炎 (紅斑、発赤、水痘、瘙癢等) 55 件 (0.63%) 等であった。〔リフラップ軟膏再審査終了時〕

副作用発現状況

(承認後の調査期間：1986 年 4 月 30 日～1992 年 4 月 29 日)

対 象 \ 時 期	承認前	承認後	累計
調 査 症 例 数	261	8,481	8,742
副 作 用 発 現 症 例 数	15	72	87
副 作 用 発 現 件 数	15	75	90
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)	5.75	0.85	1.00

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認前	承認後	累計
〔適用部位障害〕	14 (5.36)	58 (0.68)	72 (0.82)
接 触 性 皮 膚 炎	10 (3.83)	45 (0.53)	55 (0.63)
滲 出 液 過 多	1 (0.38)	2 (0.02)	3 (0.03)
塗 布 後 疼 痛	2 (0.77)	4 (0.05)	6 (0.07)
悪 臭	1 (0.38)		1 (0.01)
刺 激 感		3 (0.04)	3 (0.03)
肉 芽 過 形 成		4 (0.05)	4 (0.05)
皮 膚 壊 死		1 (0.01)	1 (0.01)
〔抵抗機能障害〕	1 (0.38)	7 (0.08)	8 (0.09)
感 染	1 (0.38)	7 (0.08)	8 (0.09)
〔皮膚・皮膚付属器障害〕		2 (0.02)	2 (0.02)
蕁 麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
湿 疹		1 (0.01)	1 (0.01)
〔肝臓胆管系障害〕		2 (0.02)	2 (0.02)
AST (GOT) 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ALT (GPT) 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
〔代謝栄養障害〕		2 (0.02)	2 (0.02)
B U N 上 昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
糖 尿		1 (0.01)	1 (0.01)
〔白血球網内系障害〕		1 (0.01)	1 (0.01)
白 血 球 減 少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〔血小板出血凝血障害〕		1 (0.01)	1 (0.01)
血 小 板 減 少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〔赤血球障害〕		1 (0.01)	1 (0.01)
貧 血	—	1 (0.01)	1 (0.01)

(1992 年 7 月集計 帝國製薬株式会社 社内資料)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者や卵白アレルギーのある患者には使用しないこと。
2. アトピー性皮膚炎、気管支喘息、薬剤アレルギー、食物アレルギー等のアレルギー性素因のある患者や両親、兄弟等がアレルギー症状の既往歴のある患者には慎重に使用すること。
3. 接触性皮膚炎（紅斑、発赤、水痘、癢痒等）があらわれることがある。
4. ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、癢痒、チアノーゼ、意識低下、血圧低下、全身紅斑、発汗等があらわれた場合には本剤を創面から除去し、適切な処置を行うこと。
5. 確立した試験法はない。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

投与経路：本剤は眼には使用しないこと。

15. その他の注意  
該当しない

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにリゾチーム 300mg/kg を経口投与し、Irwin の方法により筋弛緩作用、鎮静作用、催眠作用、その他の一般行動を観察したところ、何ら作用が見られなかった。また、マウスにリゾチーム 50～300mg/kg を皮下又は経口投与し、鎮痛作用(熱板法)、抗うつ作用 (Gyls 法)、全身麻酔作用 (Chen 法)、局所麻酔作用 (Chance 法)、抗痙攣作用 (Chen 法)、抗パーキンソン作用 (Everett 法) 及び摂餌量を測定した結果、何ら作用は認められなかった。

2) 循環器系に対する作用

マウス、ラット、モルモットを用い、リゾチーム 50～100mg/kg を経口投与し、血圧に対する作用 (Weeks 法)、血管の収縮及び拡張作用 (Ahlquist 法) を検索した結果、何ら作用は見られなかった。また、ラットの子宮を用いて *in vitro* で  $\beta$ -adrenergic 作用 (Levy 法)、マウスの心臓を用いて *in vitro* で冠動脈拡張作用並びに Cardiotropic 作用 (Langendorf 法)、マウスにリゾチーム 100mg/kg 経口投与してクロホルム不整脈の拮抗作用 (Lawson 法) を検索したところ、いずれの作用も見られなかった。

3) 消化器及び平滑筋に対する作用

リゾチームについて、抗潰瘍作用 (Takagi 法)、鎮痙作用 (Magnus 法)、抗セロトニン作用 (Magnus 法)、抗コリン作用 (Magnus 法)、抗ヒスタミン作用 (Magnus 法)、平滑筋弛緩作用 (Magnus 法) を検索したが、いずれの作用も認められなかった。

4) 代謝系に及ぼす作用

リゾチームについて、血糖降下作用 (Root 法)、コレステロール低下作用 (Schurr 法)、利尿作用 (Lipschitz 法) を検索した結果、何ら作用を認めなかった。

## 5) 内分泌系に対する作用

リゾチームについて、Estrogen 作用 (Rubin 法)、Androgen 作用 (Eisenberg 法)、蛋白同化作用 (Eisenberg 法)、妊娠抑制作用 (Duncan 法) を検索したところ、いずれの作用も見られなかった。

すなわち、リゾチームの中枢神経系、循環器系、消化器系、代謝系及び内分泌系に対する一般薬理作用は有意な作用が認められなかった。

## (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) リフラップ軟膏の急性毒性

リフラップ軟膏を加温し、マウスの胃内に投与できる最高の量 30mL/kg を投与した結果、死亡はなく 14 日間生存したマウスの解剖所見でも異常は認められなかった。この量は軟膏の比重約 0.94 から換算すると  $LD_{50} > 28.2\text{g/kg}$  となる。

#### 2) リゾチーム塩酸塩の急性毒性

リゾチーム塩酸塩の急性毒性について、以下に示す。

LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
動物種 投与経路	マウス	ウサギ
経口	> 5,000	> 12,000
皮下	> 3,000	—

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) 亜急性毒性

リゾチーム塩酸塩（原薬）をウサギ、マウス、ラット、モルモットに最長で 21 日間、20～350mg/kg を皮下、静脈内、腹腔内投与した実験では、死亡及び病理学的症状は認められなかった。

マウス、モルモット、ウサギに 10 日間 0.1～1.0g/kg 腹腔内・筋肉内投与及びウサギに 5 日間 0.05g/kg 静脈内投与において、1g/kg 腹腔内投与マウス 5 例中 1 例が 11 日目に死亡した以外、中毒症状、局所組織反応も示さず耐容性を示した。また、ウサギに 0.5g/kg 4 週間静脈内投与において、血液化学的、病理学的に何ら異常は認められなかった。

### 2) 慢性毒性

リゾチーム塩酸塩（原薬）をラット（5 日/週、5 ヶ月間投与）及びイヌ（5 日/週、12 ヶ月間投与）を用いて経口、腹腔内及び静脈内投与で実験を行ったところ、投与群と対照群は同様の体重推移を示した。このことから、リゾチーム塩酸塩はすぐれた耐容性を持つことが認められた。また、血液生化学値は投与群、対照群ともに正常値からはずれることなく、肺、心臓、腎臓、肝臓、脾臓なども組織学に変化はなかったことが明らかにされている。

これらのことから、リゾチーム塩酸塩は、かなり長期の投与後にも毒性作用は認められないと推定される。

## (3) 生殖発生毒性試験

妊娠したマウス及びウサギの器官形成期にリゾチーム 200mg/kg/日をマウスでは 9 日間、ウサギでは 12 日間経口又は静脈内投与してその催奇形性を調べたが、胎児の数、体重、着床部位は正常で吸収や骨格構造にも異常はみられなかったとの報告がある。

## (4) その他の特殊毒性

皮膚刺激性

（「IV. 製剤に関する項目 15. 刺激性」の項参照）

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

1. 寒冷時に軟膏がチューブから出にくい場合がある。
2. 小児の手の届かない所に保管すること。
3. 酵素製剤のため貯法（室温保存）を厳守すること。
4. 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

リフラップ軟膏 5%……………	チューブ入り	10g×10・30g×10
	瓶入り	100g×1

## 7. 容器の材質

(1) 100g 瓶包装品

容 器：ポリプロピレン

キャップ：ポリプロピレン

(2) 30g、10g チューブ包装品

チューブ：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

商 品 名	会 社 名
リフラップシート 5%	帝國製薬—日本化薬

同 効 薬：

一 般 名	商 品 名	会 社 名
ブロメライン	ブロメライン軟膏	ジェイドルフ=キョーリンリメディオ=マルホ
ベンダザック	ジルダザック軟膏 3%	中外
精製白糖・ポビドンヨード	ユーパスタコーワ軟膏	興和=興和創薬

## 9. 国際誕生年月日

該当しない

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年2月28日

承認番号：22000AMX00120000

(旧販売名)

製造承認年月日：1986年4月30日

承認番号：リフラップ軟膏として(61AM)第3235号

※2005年3月24日、帝國製薬株式会社が日立化成株式会社より製造承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

(旧販売名)

リフラップ軟膏 1986年6月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果通知年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1993年9月8日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年間（1986年4月30日～1992年4月29日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

16. 各種コード

販売名	JANコード	HOT番号	RSS販売 包装コード	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
リフラップ軟膏 5% 100g	4987028260868	108703101 0302	14987028260865	3959700M 1049	620007808
100g (10g×10)	4987028260875	108703101 0102	14987028260872		
300g (10g×30)	4987028260882	108703101 0202	14987028260889		

17. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

---

## 1. 引用文献

		文献請求番号
[1] 深沢一也ら：基礎と臨床,	18, 6319 (1984)	REF-0004
[2] 宮里 肇ら：基礎と臨床,	18, 6341 (1984)	REF-0008
[3] 吉田哲憲ら：基礎と臨床,	18, 6347 (1984)	REF-0009
[4] 早川道夫：基礎と臨床,	18, 6353 (1984)	REF-0010
[5] 大浦武彦ら：西日本皮膚科,	47, 308 (1985)	REF-0007
[6] 斉藤義雄ら：基礎と臨床,	18, 6336 (1984)	REF-0003
[7] 大浦武彦ら：西日本皮膚科,	47, 321 (1985)	REF-0011
[8] Takaoka, T. et al. : Jpn. J. Exp. Med.,	42, 221 (1972)	REF-0012
[9] 高橋信博ら：基礎と臨床,	18, 6306 (1984)	REF-0001
[10] 高橋信博ら：基礎と臨床,	18, 6312 (1984)	REF-0002
[11] Brendolan, S. : Int. Symp. Fleming's Lysozyme (2 <sup>nd</sup> ),	2, 51 (1961)	REF-0013
[12] 井上 肇：日本形成外科学会会誌,	9, 117 (1989)	REF-0023
[13] Yuzuriha, T. et al. : Chem. Pharm. Bull.,	23, 1315 (1975)	NZ-0386

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし





エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10



帝國製薬株式会社  
香川県東かがわ市三本松567番地