

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コムレクス耳科用液1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名] セオリアファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 21 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 2 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年2月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] コムレクス耳科用液 1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者] セオリアファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月21日
[剤形・含量] 1 mL 中にレボフロキサシン水和物 15 mg を含有する水性点耳剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の外耳炎及び中耳炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属

<適応症>

外耳炎、中耳炎

[用法及び用量]

通常、1回6～10滴を1日2回点耳する。点耳後は約10分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 1 月 23 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] コムレクス耳科用液 1.5%

[一 般 名] レボフロキサシン水和物

[申 請 者] セオリアファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 4 年 4 月 21 日

[剤形・含量] 1 mL 中にレボフロキサシン水和物 15 mg を含有する水性点耳剤

[申請時の効能・効果]

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属

<適応症>

外耳炎、中耳炎

[申請時の用法・用量]

通常、1 回 6～10 滴を 1 日 2 回点耳する。点耳後は約 10 分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 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	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17
10. その他	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

レボフロキサシン水和物（以下、「本薬」）は第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）により創製されたフルオロキノロン系合成抗菌薬であり、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害し、DNA 複製を阻害することにより抗菌活性を示す。本邦では、本薬を有効成分とする経口剤が 1993 年に、その後、点滴静注剤、点眼剤がそれぞれ承認され、30 年にわたり臨床使用されている。また、経口剤の効能・効果には、初回承認時より外耳炎及び中耳炎が含まれている。

黄色ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、緑膿菌等を原因菌とする外耳炎及び中耳炎に対して、炎症部位に存在する細菌に直接抗菌薬を投与する治療法も病態に応じて行われており〔小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版（日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉学会、日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編集）、Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150: S1-S24 等〕、本邦ではオフロキサシン¹⁾を有効成分として含有する点耳剤（タリビッド耳科用液 0.3%等）が外耳炎及び中耳炎の効能・効果で 1992 年に承認されている。申請者は、耐性化抑制等の観点から、オフロキサシンの光学活性体である本薬を高濃度（1.5%）に含有する点耳剤（以下、「本剤」）を開発し、今般、得られた国内臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

なお、2022 年 12 月現在、海外において、本薬の点耳剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

原薬のレボフロキサシン水和物は、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]）を用い、[REDACTED] である。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 15 mg を含有する水性点耳剤である。製剤には、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、塩酸、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、薬液調製、無菌ろ過、充填、装栓、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXX工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS、HPLC）、浸透圧比、pH、不溶性異物、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、

¹⁾ オフロキサシンの活性本体（光学活性体）は本薬であり、ラセミ体であるオフロキサシンは本薬の約2分の1の抗菌活性を示す。

製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	40±5%RH	ポリエチレン製容器＋ポリエチレン 製中栓＋ポリプロピレン製キャップ ＋紙箱	12 カ月
加速試験		40±2℃	20±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン製容器に充てん後、中栓を打栓し、ポリプロピレンキャップにて栓をして、紙箱に入れて遮光して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験については既承認製剤の承認審査時に評価済みである。本申請においては、臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性を検討した試験成績又は公表情報が提出された。

以降の項で用いる菌種の略語は表 15、薬剤感受性に基づく菌種の分類基準は表 16 のとおりである (10. 参照)。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 国内臨床試験における臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性 (CTD 5.3.5.1.1)

国内第Ⅲ相試験 (ENT103-3001 試験) におけるベースライン又は投与終了/中止時に採取した中耳腔内の耳漏由来の臨床分離株 (分離年: 2019~2021 年) に対する本薬又はオフロキサシン¹⁾ の抗菌活性が日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 国内第Ⅲ相試験 (ENT103-3001 試験) における臨床分離株 (分離年: 2019~2021 年) に対する抗菌活性 (μg/mL)

検討株		時点	株数	本薬			オフロキサシン		
				MIC 範囲 ^{a)}	MIC ₅₀ ^{b)}	MIC ₉₀ ^{b)}	MIC 範囲 ^{a)}	MIC ₅₀ ^{b)}	MIC ₉₀ ^{b)}
S. aureus	MSSA	ベースライン	82	0.06 – 64	0.25	4	0.125 – >64	0.5	8
		投与終了/中止時	33	0.125 – 16	0.25	4	0.125 – 32	0.5	8
	MRSA	ベースライン	13	0.125 – >64	8	64	0.25 – >64	16	>64
		投与終了/中止時	6	4 – 16	—	—	8 – 32	—	—
S. auricularis		ベースライン	1	0.06	—	—	0.5	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
S. capitis		ベースライン	16	0.125 – >64	4	>64	0.25 – >64	8	>64
		投与終了/中止時	2	8, >64	—	—	16, >64	—	—
S. caprae		ベースライン	13	0.06 – 64	8	32	0.125 – >64	16	64
		投与終了/中止時	3	32 – 64	—	—	64 – >64	—	—
S. epidermidis		ベースライン	6	0.06 – 64	—	—	0.125 – >64	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
S. heamolyticus		ベースライン	1	0.125	—	—	0.25	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
S. lugdunensis		ベースライン	4	0.25 – 1	—	—	0.5 – 2	—	—
		投与終了/中止時	2	0.25, 0.5	—	—	0.5, 2	—	—
その他のコアグラゼ陰性ブドウ球菌		ベースライン	10	0.125 – >64	2	64	0.25 – >64	2	>64
		投与終了/中止時	1	0.25	—	—	0.5	—	—
S. dysgalactiae		ベースライン	1	1	—	—	2	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
C. koseri		ベースライン	2	0.03, 0.06	—	—	0.06, 0.125	—	—
		投与終了/中止時	2	≤0.015, 0.06	—	—	0.03, 0.125	—	—
K. pneumoniae (肺炎桿菌)		ベースライン	2	0.06, 0.125	—	—	0.125, 0.25	—	—
		投与終了/中止時	1	0.125	—	—	0.25	—	—
E. aerogens		ベースライン	1	0.06	—	—	0.125	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
E. cloacae		ベースライン	5	0.03 – 0.25	—	—	0.06 – 0.5	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
E. gergoviae		ベースライン	1	≤0.015	—	—	0.03	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
S. marcescens		ベースライン	7	0.06 – 0.25	—	—	0.125 – 1	—	—
		投与終了/中止時	3	0.06 – 0.125	—	—	0.125 – 0.25	—	—
P. aeruginosa (緑膿菌)		ベースライン	19	0.06 – >64	0.5	>64	0.125 – >64	1	>64
		投与終了/中止時	9	0.06 – >64	—	—	0.125 – >64	—	—
P. fluorescens		ベースライン	1	0.5	—	—	1	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
P. stutzeri		ベースライン	1	0.03	—	—	0.25	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—
Pseudomonas sp.		ベースライン	2	1, 2	—	—	2, 4	—	—
		投与終了/中止時	1	4	—	—	8	—	—
A. baumannii		ベースライン	2	0.03, 0.06	—	—	0.06, 0.125	—	—
		投与終了/中止時	1	0.03	—	—	0.06	—	—
Acinetobacter sp.		ベースライン	3	0.06 – 0.25	—	—	0.125 – 0.5	—	—
		投与終了/中止時	1	0.5	—	—	1	—	—
Achromobacter sp.		ベースライン	2	2, 4	—	—	4, 8	—	—
		投与終了/中止時	1	4	—	—	8	—	—
S. maltophilia		ベースライン	1	1	—	—	2	—	—
		投与終了/中止時	—	—	—	—	—	—	—

—: 該当なし

a) 2 株以下は個別値

b) 10 株以上のみ

3.1.2 公表文献に基づく国内臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性

3.1.2.1 耳鼻咽喉科領域感染症患者由来の国内臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性（参考 CTD 4.3.12～16）

国内の耳鼻咽喉科領域感染症（中耳炎、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍及び副鼻腔炎）の患者由来の臨床分離株（分離年：1998～2017 年）に対する公表情報の集計結果は表 3 のとおりであった。

表 3 耳鼻咽喉科領域感染症患者由来の国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性^{a)}（μg/mL）

検討株		MIC ₅₀ /MIC ₉₀ （検討株数が 10 株未満の場合は MIC 範囲） （株数）				
		分離年				
		1998～1999 年	2003 年	2008 年	2011～2012 年	2015～2017 年
<i>S. aureus</i>	MSSA	0.25/0.5 (663)	0.25/0.5 (124)	— (111)	— (112)	0.5/16 (133)
	MRSA	8/≥256 (123)	2/64 (18)			
コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	MSCNS	0.25/1 (49)	— (71)	— (41)	— (22)	— (—)
	MRCNS	0.25/8 (76)				
<i>S. pyogenes</i>		0.5/2 (161)	1/2 (64)	0.5/2 (45)	1/2 (63)	1/4 (66)
<i>S. pneumoniae</i> （肺炎球菌）	PSSP	1/2 (113)	1/2 (156)	1/2 (42)	—/2 (113)	1/1 (88)
	PISP	1/1 (65)		1/1 (26)		
	PRSP	1/1 (50)		1/1 (10)		
<i>M. catarrhalis</i>	β-ラクタマーゼ陰性	≤0.063 – 0.125 (4)	≤0.06/0.125 (50)	≤0.06/≤0.06 (20)	—/0.125 (55)	≤0.06/≤0.06 (61)
	β-ラクタマーゼ陽性	≤0.063/0.125 (96)				
<i>H. influenzae</i>	BLNAS	≤0.063/≤0.063 (199)	≤0.06/≤0.06 (191)	≤0.06/≤0.06 (26)	—/≤0.06 (106)	≤0.06/≤0.06 (147)
	BLNAR	≤0.063/≤0.063 (65)		≤0.06/≤0.06 (33)		
	β-ラクタマーゼ陽性	≤0.063/≤0.063 (17)		≤0.06 – ≤0.06 (4) ^{b)}		
<i>P. aeruginosa</i>		1/4 (101)	≤0.5/1 (14)	— (14)	1/2 (15)	1/4 (14)

—：データなし

a) 日本化学療法学会標準法又は CLSI に準じた微量液体希釈法により測定

b) BLPAR（アンピシリンの MIC が 1 μg/mL 以上の株）として分類された菌株における成績

3.1.2.2 各種感染症患者由来の国内臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性（参考 CTD 4.3.17～23）

国内の抗菌薬感受性サーベイランスにおける各種感染症患者の呼吸器、泌尿器、消化管、血液、吸引痰等による臨床分離株（分離年：1998～2013 年）に対する公表情報の集計結果は表 4 のとおりであった。

表 4 各種感染症の国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性^{a)} (μg/mL)

検討株	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (株数)						
	分離年						
	1998 年	2000 年	2002 年	2004 年	2007 年	2010 年	2013 年
MSSA	0.25/0.25 (361)	0.13/0.25 (515)	0.125/0.5 (706)	0.12/0.25 (1126)	0.12/0.5 (736)	0.25/0.5 (745)	0.25/2 (725)
MRSA	8/>8 (399)	4/>8 (548)	4/>64 (700)	8/>64 (1169)	16/>64 (744)	32/>64 (719)	16/>64 (665)
MSCNS	0.25/4 (227)	0.13/2 (291)	0.125/2 (437)	0.12/1 (719)	0.12/2 (536)	0.125/4 (557)	0.25/4 (516)
MRCNS	4/>8 (175)	2/8 (543)	2/8 (685)	2/8 (1029)	4/16 (724)	4/16 (732)	4/16 (677)
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎球菌)	1/1 (291)	0.5/1 (432)	0.5/1 (598)	0.5/1 (1010)	1/1 (677)	1/1 (661)	1/1 (599)
<i>S. pyogenes</i>	0.5/1 (170)	0.5/1 (331)	0.25/1 (368)	0.5/1 (676)	0.5/1 (509)	0.5/2 (434)	0.5/2 (384)
<i>E. faecalis</i>	1/>8 (321)	1/16 (507)	1/32 (649)	1/32 (987)	1/64 (683)	1/32 (641)	1/32 (629)
<i>E. faecium</i>	8/>8 (181)	8/>8 (357)	16/64 (429)	32/64 (663)	32/>64 (552)	32/64 (591)	32/>64 (511)
<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06/≤0.06 (173)	≤0.06/≤0.06 (298)	0.03/0.06 (483)	0.03/0.06 (762)	0.03/0.06 (534)	0.06/0.06 (566)	0.06/0.06 (504)
<i>Citrobacter</i> spp.	0.13/1 (182)	0.13/1 (345)	0.125/2 (479)	0.125/1 (791)	0.06/1 (573)	0.06/1 (603)	0.06/1 (543)
<i>K. pneumoniae</i> (肺炎桿菌)	≤0.06/0.25 (319)	≤0.06/≤0.06 (449)	≤0.06/0.125 (630)	≤0.06/0.25 (1010)	0.06/0.25 (663)	0.06/0.5 (678)	— (—)
<i>Klebsiella</i> spp.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	0.06/0.5 (662)
<i>Enterobacter</i> spp.	≤0.06/0.5 (298)	≤0.06/0.5 (469)	≤0.06/0.5 (682)	≤0.06/0.5 (1029)	0.03/1 (681)	0.03/0.5 (657)	0.06/0.5 (628)
<i>S. marcescens</i>	≤0.06/1 (233)	0.13/1 (440)	0.125/2 (586)	0.125/1 (811)	0.12/2 (654)	0.125/2 (650)	— (—)
<i>Serratia</i> spp.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	0.12/1 (590)
<i>P. mirabilis</i>	≤0.06/1 (167)	≤0.06/1 (270)	≤0.06/2 (373)	≤0.06/4 (677)	0.06/4 (547)	0.06/8 (590)	0.06/4 (512)
インドール陽性プロテウス群 ^{b)}	≤0.06/0.5 (198)	≤0.06/1 (358)	≤0.06/0.5 (463)	≤0.06/2 (764)	0.03/1 (508)	0.03/0.5 (521)	0.06/0.5 (417)
<i>H. influenzae</i>	≤0.06/≤0.06 (295)	≤0.06/≤0.06 (442)	≤0.015/≤0.015 (627)	≤0.01/≤0.01 (1051)	0.015/0.015 (675)	0.015/0.03 (660)	0.015/0.03 (620)
<i>P. aeruginosa</i> UTI ^{c)}	≤0.5/>64 (219)	1/64 (392)	1/64 (503)	1/64 (835)	0.5/64 (589)	0.5/64 (609)	0.5/16 (559)
<i>P. aeruginosa</i> RTI ^{d)}	≤0.5/8 (294)	≤0.5/8 (426)	0.5/8 (592)	0.5/8 (1049)	0.5/16 (673)	0.5/8 (660)	0.5/4 (616)
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0.06/0.5 (215)	≤0.06/0.5 (392)	≤0.06/0.5 (474)	≤0.06/1 (834)	0.06/1 (598)	0.06/4 (577)	0.12/1 (512)

—：データなし

a) 日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により測定

b) インドール陽性のプロテウス属、モルガネラ属及びプロビデンス属の併合

c) 尿路感染症由来の分離株

d) 呼吸器感染症由来の分離株

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗菌活性について

機構は、本薬の抗菌活性について、以下のように考える。

提出された資料から、ブドウ球菌属、腸球菌属、緑膿菌等の一部で MIC が高値を示す株が認められたものの、モルガネラ・モルガニー及びプロビデンシア属以外の申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性は、おおむね認められており、現時点で明らかな経年変化は認められていない。また、モルガネラ・モルガニー及びプロビデンシア属の菌属／菌種毎に抗菌活性が確認できるデータは示されていないものの、インドール陽性プロテウス群²⁾に対する本薬の抗菌活性は認められていることを確認した。

なお、製造販売後も本剤の有効性に関する重要な情報となる抗菌活性に関する情報を継続して収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。また、本剤の臨床使用時の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.1 及び 7.R.4 項に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬が全身循環に移行した後の薬物動態については経口剤及び点滴静注剤の承認審査時に評価済みである。本申請においては、モルモットの中耳腔内に本薬（¹⁴C 標識体）を投与したときの吸収及び分布を検討した試験成績が提出された。

血漿中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター（定量下限：0.00466～0.00555 µg Eq./mL）、組織中の放射能濃度の測定にはラジオルミノグラフィが用いられた。

本項では特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収（CTD 4.2.2.1）

モルモット（雄 3 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体（1.5%）100 µL を中耳腔内に単回又は 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中放射能濃度は表 5 のとおりであった。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} に到達し、その後速やかに血漿中から消失し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 5 中耳腔内に本薬 ¹⁴C 標識体（1.5%）投与時の血漿中放射能濃度（µg Eq./mL）

測定時点（投与後）	単回投与	反復投与（7 日目）
5 分	0.195 ± 0.023	0.254 ± 0.040
15 分	0.321 ± 0.070	0.456 ± 0.078
30 分	0.613 ± 0.067	0.629 ± 0.009
1 時間	0.875 ± 0.092	0.822 ± 0.225
2 時間	0.623 ± 0.126	0.320 ± 0.096
8 時間	0.053 ± 0.024	0.032 ± 0.006
24 時間	0.005 ± 0.004	0.012 ± 0.006

4.2 分布（CTD 4.2.2.1）

モルモット（雄 1 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体（1.5%）100 µL を中耳腔内に単回又は 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの放射能の組織分布³⁾が検討された。投与 30 分後では単回及び反復投与ともに下垂体に最も高濃度の放射能が分布し、投与 2 時間後には単回投与で腎臓、脾臓、心臓、反復投与で小腸、下垂体、脾臓の順に高濃度であったが、投与 8 時間後にはいずれの臓器においても定量下限未満であった。

²⁾ インドール陽性のプロテウス属、モルガネラ属及びプロビデンシア属の併合

³⁾ 検討された組織は以下のとおり。

血液、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、筋肉、皮膚、脂肪、骨髄、胃、小腸、大腸、睾丸

また、大脳及び小脳ではいずれの時点でも放射能は定量下限未満であった。なお、全身ラジオグラムにおいて、7日間反復投与後に、耳、耳管及び気管から食道にかけて放射能が検出された。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬を中耳腔内に投与したとき、本薬は耳管を通過して消化管から吸収され、血液循環で全身に移行することが示唆されたと説明している。

機構は、申請者の説明は理解でき、非臨床において本薬を中耳腔内に投与したときの薬物動態について、一定の把握はできたと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の全身毒性については既承認製剤の承認審査時に評価済みである。本申請においては、モルモットの中耳腔内に本薬を投与したときの聴覚器毒性を検討した試験成績が提出された。

5.1 聴覚器毒性試験

モルモットを用いた10日間反復中耳腔内投与聴覚器毒性試験が実施された（表6）。本薬群のみで死亡及び痙攣が認められたが、麻酔処置に伴う影響と考えられ、毒性学的意義は低いと判断された。また、病理組織学的検査において、本薬の局所刺激性を示す変化は認められなかった。

表6 聴覚器毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な毒性所見	添付資料CTD
雄性 モルモット (Hartley)	本薬0 ^{a)} 、1.5、3.0及び6.0%、1日1回、10日間、中耳腔内へ投与。聴性脳幹反応（ABR）検査、内耳・中耳の病理組織学的及び電子顕微鏡検査。	なし	4.2.3.2.1

a) 溶媒：1 mL中に塩化ナトリウムを■mg、ポリソルベート80を■mg並びに塩酸、水酸化ナトリウム及び精製水（■）（■）

5.2 小児投与時の安全性について

申請者は、本薬の経口剤及び点滴静注剤では、骨端未閉鎖の幼若イヌへ投与した場合の関節毒性の懸念から小児への投与が禁忌とされているものの、以下の理由から本剤を小児に点耳投与したときの安全性上の懸念は低いと説明している。

- 日本人の成人中耳炎患者に本薬1.5%を10滴点耳投与し、10分間耳浴を行ったときの最大血中曝露量（AUC_{inf}：0.32 µg・h/mL）⁴⁾と、成熟イヌの本薬5 mg/kg単回経口投与時の血中曝露量（AUC_{0-24h}：13.42 µg・h/mL）⁵⁾を比較した場合に一定の安全域が認められている。
- 乳児及び小児に本薬を経口又は点滴静注投与したときの全身クリアランスは、成人よりも高い（J Clin Pharmacol 2005; 45: 153-60）とされ、本剤を小児に点耳投与したときの血中曝露量は、同用量を成人に点耳投与したときの値を超える可能性は低いと考えられる。

⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001試験）における値（6.2.2参照）

⁵⁾ 本薬と同様の代謝経路を有し、幼若イヌへの投与で関節毒性を示す薬剤であるオフロキサシンの薬物動態等を考慮すると、本薬の血中曝露量に成熟イヌと幼若イヌで明らかな差異はないと考えられ、成熟イヌに本薬5 mg/kgを単回経口投与時の血中曝露量（Xenobiotica 2020; 50: 1490-3、J Vet Pharmacol Ther 2019; 42: 171-8）を関節毒性が認められない血中曝露量として用いた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の説明に加え、本剤を点耳投与した場合の1日あたりの推定最大投与量(0.5 mg/kg/日)と、レボフロキサシンの関節毒性が認められた幼若又は未成熟イヌを用いた静脈内経路における反復投与毒性試験(平成22年8月10日付け「クラビット点滴静注バッグ 500 mg/100 mL 他」審査報告書参照)の無毒性量(幼若イヌ:2.0 mg/kg、未成熟イヌ:2.9 mg/kg)の体表面積当たりの等価用量(1.1 mg/kg/日、1.6 mg/kg/日)を比較した場合、一定の投与量比を有することから、成人及び小児への臨床使用に対して安全性上の明らかな懸念は認められていないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。

国内第Ⅰ相試験(ENT103-1001 試験)及び国内第Ⅲ相試験(ENT103-3001 試験)で使用された本薬の製剤(0.5%製剤及び1.5%製剤)は、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXであり、1.5%製剤は市販予定製剤である。

ヒト血漿中のレボフロキサシン(LVFX)濃度は、LC-MS/MS法(定量下限:0.1 ng/mL)により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人男性を対象にした国内第Ⅰ相試験成績及び持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象にした国内第Ⅲ相試験成績が提出された。

6.2.1 国内第Ⅰ相試験(CTD 5.3.3.1.1: ENT103-1001<20XXXX年XX月~20XXXX年XX月>)

健康成人男性(各群8例)に本薬0.5%又は1.5%を1回10滴、1日2回8日間点耳投与(1日目及び8日目は1日1回)し、10分間耳浴を行った。本薬1.5%投与時の1例で投与8日目に血漿中にLVFXが検出され、 C_{max} は0.229 ng/mL(耳浴終了後60分)、 AUC_{last} は0.772 ng·h/mLであった。その他の被験者では、いずれの測定時点においても血漿中LVFXは定量下限未満であった。

6.2.2 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: ENT103-3001<20XXXX年XX月~20XXXX年XX月>)

持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者(6例)の罹患耳(片耳のみ)に本薬1.5%を10滴点耳投与し、10分間耳浴を行ったときの血漿中LVFXのPKパラメータは表7のとおりであった。

表7 血漿中LVFXのPKパラメータ

例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
6	4.88 [0.11–38.90]	0.5 [0.5–6]	18.89 [0.31–159.44]	43.18 [31.25–322.08] ^{a)}

中央値 [範囲]

a) 5例

6.R 機構における審査の概略

申請者は、提出された臨床薬理試験成績から、本薬を点耳投与したとき、特に鼓膜穿孔がある患者において、中耳粘膜からの吸収又は耳管を通じて鼻咽頭から消化管に本薬が移行し、全身循環に吸収されることが示唆されたが、本薬を臨床用量で経口投与又は静脈内投与したときと比較し、血漿中濃度は極

めて低値と考えられると説明している。

機構は、申請者の説明は理解でき、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から本薬の全身曝露による新たな懸念は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す臨床試験成績が提出された。

表 8 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量、投与期間	主な評価項目
国内	ENT103-3001 試験	Ⅲ	持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者	①99 例 ②103 例	①本薬群：本薬 1.5%を 1 回 6～10 滴 10 分間耳浴、1 日 2 回、最大 10 日間点耳投与 ②プラセボ群：プラセボを 1 回 6～10 滴 10 分間耳浴、1 日 2 回、最大 10 日間点耳投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：ENT103-3001 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

15 歳以上の持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者〔目標例数 200 例（各群 100 例）⁶⁾〕を対象に、本薬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 36 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 9 のとおりである。

表 9 国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の主な選択・除外基準

選択基準	1. 感染による急性中耳炎又は穿孔型慢性中耳炎の診断を受けた患者 2. 臨床的に持続する膿性耳漏がある患者 3. 以下の病態のいずれかを有する患者 ・経鼓膜換気チューブ挿入術を実施し、術後から耳漏が遷延する患者 ・経鼓膜換気チューブ留置後、チューブ周囲に肉芽を形成して耳漏が持続する患者 ・穿孔型慢性中耳炎で、びらん面又は肉芽から耳漏が持続する患者。ただし、慢性中耳炎の術後で残存する肉芽病変からの耳漏が持続する患者も登録可能とする。
除外基準	1. 登録前 3 カ月以内に急性中耳炎、滲出性中耳炎又は穿孔型慢性中耳炎に対して抗菌剤治療を受けた患者 2. 抗菌剤の治療対象とならない好酸球性中耳炎患者、真珠腫性中耳炎患者、滲出性中耳炎又は好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎性中耳炎患者 3. 真菌、結核菌感染又はウイルス感染の兆候を有する中耳炎患者（鼓膜への感染も含む） 4. 乳様突起炎を合併している患者 5. 進行性純音骨導閾値上昇が見られる患者 6. 人工内耳等の埋め込み型の耳科関連医療器具を装着している患者 7. 抗菌剤の全身治療が必要な感染症を合併している患者 8. 後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス（HIV）検査で陽性が判明している患者

用法・用量及び投与期間は、本薬 1.5%又はプラセボを罹患耳に 1 回 6～10 滴⁷⁾ 10 分間耳浴、1 日 2 回、最大 10 日間⁸⁾ 点耳投与することと設定された。

無作為化された 202 例（本薬群 99 例、プラセボ群 103 例）のうち治験薬が投与されなかったプラセボ群 1 例を除外した 201 例（本薬群 99 例、プラセボ群 102 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 8 例（本薬群 3 例、プラセボ群 5 例）であり、中止理由の内訳は、症状悪化 4 例（プラセボ群 4 例）、副作用の発現 1 例（本薬群 1 例）、有害事象の発現

⁶⁾ 主要評価項目である治験薬投与終了時又は中止時の臨床効果について、本薬群の期待割合を 60%、プラセボ群の期待割合を 35%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要な例数として 164 例（各群 82 例）と算出し、20%の脱落等を考慮して目標例数は 200 例（各群 100 例）と設定した。

⁷⁾ PK を評価する被験者（目標例数：各群 10 例）は、初回投与時の滴数を 1 回 10 滴とされた。

⁸⁾ 治験薬投与開始後 3～6 日目若しくは 7～9 日目で治験責任（分担）医師により治癒が確認され、治療継続不要と判断されるまで、又は 10 日間の治験薬投与が終了するまで治験薬が投与された。

1 例（プラセボ群 1 例）、その他医師による判断 2 例（本薬群 2 例）⁹⁾ であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与終了時又は中止時の臨床効果〔①膿性耳漏、②中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、③中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つがいずれも消退と判定された¹⁰⁾ 被験者の割合〕は、本薬群 46.5% (46/99 例)、プラセボ群 23.5% (24/102 例)、群間差 [95%信頼区間] は 22.9 [9.8, 35.1] %であり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された ($p=0.001$ 、有意水準両側 5%、罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

安全性について、有害事象は本薬群 24.2% (24/99 例)、プラセボ群 22.5% (23/102 例)、副作用¹¹⁾ は本薬群 5.1% (5/99 例)、プラセボ群 7.8% (8/102 例) にそれぞれ認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (99 例)	プラセボ群 (102 例)	本薬群 (99 例)	プラセボ群 (102 例)
全体	24 (24.2)	23 (22.5)	5 (5.1)	8 (7.8)
外耳炎	3 (3.0)	0	0	0
上咽頭炎	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
慢性中耳炎	2 (2.0)	5 (4.9)	0	0
頭痛	2 (2.0)	0	0	0
耳痛	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
耳鳴	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
回転性めまい	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
耳そう痒症	0	2 (2.0)	0	2 (2.0)

例数 (%）、MedDRA/J (Version 24.0)

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 1 例（下痢）、プラセボ群 2 例（慢性中耳炎 2 例）に認められ、このうち本薬群 1 例（下痢）は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 中耳炎患者に対する有効性について

申請者は、中耳炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における中耳炎患者に対する主な有効性評価結果は、表 11 のとおりであった。主要評価項目である FAS における治験薬投与終了時又は中止時の臨床効果〔①膿性耳漏、②中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、③中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つがいずれも消退と判定された¹²⁾ 被験者の割合〕は、本薬群 46.5% (46/99 例)、プラセボ群 23.5% (24/102 例) であり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。また、中耳炎の病態別の臨床効果及び細菌学的効果〔中耳分泌物（耳漏）における菌消失率¹³⁾〕についても、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が示されており、中耳炎患者に対する本剤の有効性は確認されたと考えている。

⁹⁾ 2 例のうち、1 例では「悪化はしていないが耳漏が持続し改善が乏しいため」、他の 1 例では「付添の方が入院したため、通院困難となり中止」と報告されている。

¹⁰⁾ いずれも効果安全性評価委員会により判定された。

¹¹⁾ 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

¹²⁾ いずれも効果安全性評価委員会により判定された。

¹³⁾ 投与終了時又は中止時に治癒が確認され、採取できる中耳貯留液（耳漏）がない場合、菌消失とされた。

表 11 中耳炎患者に対する有効性（治験薬投与終了時又は中止時）

	本薬群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
臨床効果 ^{a)}	46.5% (46/99 例)	23.5% (24/102 例)	22.9 [9.8, 35.1] % (p=0.001 ^{c)})
急性中耳炎	62.5% (5/8 例)	28.6% (2/7 例)	33.9 [-13.8, 65.3] %
穿孔型慢性中耳炎	45.1% (41/91 例)	23.2% (22/95 例)	21.9 [8.3, 34.5] %
細菌学的効果 ^{b)}	93.9% (77/82 例)	12.5% (11/88 例)	81.4 [70.1, 87.8] %

a) ①膿性耳漏、②中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、③中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の3つがいずれも消退と判定された被験者の割合。いずれも効果安全性評価委員会により判定された。

b) 中耳分泌物（耳漏）における菌消失率。投与終了時又は中止時に治験責任（分担）医師により治癒が確認され、採取できる中耳貯留液（耳漏）がない場合、菌消失とされた。

c) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

機構は、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）等の成績に基づき、中耳炎患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.2 外耳炎患者に対する有効性について

申請者は、外耳炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）において得られた鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を申請者が盲検下で確認したところ、外耳道に炎症のある被験者が複数認められたことから、試験開始時点では計画していなかったものの、外耳道に炎症のある被験者のみを対象に、外耳炎に対する有効性評価が可能と考え、開鍵後の事後解析として外耳炎に対する有効性評価を実施することとした。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における FAS [201 例（本薬群 99 例、プラセボ群 102 例）] のうち、画像判定委員会により、スクリーニング時の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像において、外耳道所見がないと判定された被験者及び画質不適又は判定領域外とされた被験者 39 例（本薬群 16 例、プラセボ群 23 例）、並びに治験薬投与終了時又は中止時の画像が欠如していた 1 例（本薬群）を除外した 161 例（本薬群 82 例、プラセボ群 79 例）が対象集団とされた。

治験薬投与終了時又は中止時の本薬群での臨床効果 [①膿性耳漏、②外耳道の炎症所見（腫脹、びらん又は発赤）の 2 つがいずれも消退と判定された¹⁴⁾ 被験者の割合] は 47.6% (39/82 例) であり、プラセボ群 20.3% (16/79 例) より高い傾向が示された（表 12）。

表 12 外耳炎を併発した患者に対する有効性（治験薬投与終了時又は中止時）

	本薬群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
臨床効果 ^{a)}	47.6% (39/82 例)	20.3% (16/79 例)	27.3 [12.7, 40.3] %

a) ①膿性耳漏、②外耳道の炎症所見（腫脹、びらん又は発赤）の 2 つがいずれも消退と判定された被験者の割合。①は効果安全性評価委員会により、②は効果安全性評価委員会とは別の画像判定委員会によりそれぞれ判定された。

また、膿性耳漏の消退に関わらず外耳道の炎症所見（腫脹、びらん又は発赤）が消退した被験者の割合は、本薬群 54.9% (45/82 例)、プラセボ群 35.4% (28/79 例) で、同様の傾向が示された。

持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎を併発していない外耳炎患者に対して本剤を投与したときのデータは得られていないものの、米国ガイドラインで示された一般的な急性外耳炎の原因菌（Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150: S1-S24）は、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）で認められた中耳炎の原因

¹⁴⁾ ①は効果安全性評価委員会により、②は効果安全性評価委員会とは別の画像判定委員会によりそれぞれ判定された。

菌と類似していること、経口剤で既に外耳炎に対する適応を有している本薬を感染部位に直接薬液を点耳することによる有効性が期待できること等から、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における事後解析の結果を踏まえ、中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者にも本剤の有効性は期待できると考えている。

以上より、外耳炎患者に対しても本剤の有効性は期待できると考えている。

機構は、以下のように考える。

本来、中耳炎の併発によらず外耳炎に対しても本剤が有効であることの確認は、中耳炎を併発していない患者を含む本剤の投与対象となる外耳炎患者を幅広く試験に組み入れて行われるべきである。また、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）において外耳炎に対する有効性評価を行う場合についても、試験開始前に適切な評価項目や評価に必要な例数等を計画すべきであり、開鍵後の事後解析による外耳炎に対する本剤の有効性評価は探索的な位置付けに留まるものである。

しかしながら、本薬は経口剤として既に外耳炎に対する適応を有しており、長年の使用実績から有効成分として、一定の有効性が確立していると考えられ、かつ、本剤は感染部位に直接薬液を点耳できる製剤であることも考慮すると、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の事後解析結果から、外耳炎患者に対する一定の有効性評価を行うことは可能と考え、以下の検討を行った。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の中耳炎に併発する外耳炎患者における治験薬投与終了時又は中止時の外耳炎に対する臨床効果は、プラセボ群より本薬群で高い傾向が示され、中耳炎に併発する外耳炎患者に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。なお、中耳炎を併発しない細菌感染症の外耳炎患者に対する有効性は確認されていないものの、中耳炎の併発によらず外耳炎の原因菌は類似していると考えられること等を踏まえ、中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者に対しても、中耳炎に併発する外耳炎患者と同程度の有効性及び安全性を製造販売後臨床試験において確認することを条件に、中耳炎の併発によらず外耳炎に対して、本剤を使用することは許容できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.3 菌種別の有効性について

申請者は、菌種別の有効性について、以下のように説明している。

評価資料である国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における菌属／菌種別の有効性は表 13 のとおりであった。また、本剤は感染部位に直接薬液を点耳できること及び国内外で本薬に対する原因菌の感受性に大きな差異はなく、明らかな経年変化も認められないことから、本薬の経口剤を中耳炎又は外耳炎患者に投与したときの菌属／菌種別の有効性に関する国内外の公表情報¹⁵⁾も参考にした。評価例数に限りはあり、臨床試験で分離できなかった菌属／菌種もあるものの、公表情報等も踏まえると、中耳炎又は外耳炎の原因菌の菌属／菌種によらず、本剤の有効性は期待できると考えている。

¹⁵⁾ Chemotherapy 1992; 40: 334-51、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 1997; 15: 56-60、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 1998; 16: 96-101、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 1998; 16: 102-5、耳鼻咽喉科臨床 2000; 93: 77-84、山形県立病院医学雑誌 2002; 36: 11-5、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2006; 24: 91-3、Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 1102-9、耳鼻咽喉科臨床 2006; 99: 151-6、耳鼻と臨床 2008; 54: 163-9、日本化学療法学会雑誌 2012; 60: 175-87

表 13 国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の本薬群における菌属／菌種別の有効性

申請適応菌種		検討株	臨床効果	細菌学的効果
菌属	菌種			
全体			46.5 (46/99)	97.8 (88/90)
ブドウ球菌属	合計		46.3 (31/67)	98.5 (66/67)
	—	MSSA	47.5 (19/40)	100 (40/40)
	—	MRSA	66.7 (4/6)	83.3 (5/6)
	—	<i>S. auricularis</i>	100 (1/1)	100 (1/1)
	—	<i>S. capitis</i>	57.1 (4/7)	100 (7/7)
	—	<i>S. caprae</i>	25.0 (1/4)	100 (4/4)
	—	<i>S. epidermidis</i>	20.0 (1/5)	100 (5/5)
	—	<i>S. lugdunensis</i>	100 (1/1)	100 (1/1)
	—	その他のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌	0 (0/3)	100 (3/3)
レンサ球菌属	—	<i>S. dysgalactiae</i>	0 (0/1)	100 (1/1)
クレブシエラ属	肺炎桿菌	<i>K. pneumoniae</i>	100 (1/1)	100 (1/1)
エンテロバクター属	合計		33.3 (2/6)	100 (6/6)
	—	<i>E. aerogenes</i>	0 (0/1)	100 (1/1)
	—	<i>E. cloacae</i>	40.0 (2/5)	100 (5/5)
セラチア属	—	<i>S. marcescens</i>	66.7 (2/3)	100 (3/3)
シュードモナス属	合計		30.0 (3/10)	90.0 (9/10)
	緑膿菌	<i>P. aeruginosa</i>	33.3 (3/9)	88.9 (8/9)
	—	<i>P. stutzeri</i>	0 (0/1)	100 (1/1)
アシネトバクター属	—	<i>A. baumannii</i>	100 (1/1)	100 (1/1)
—	—	<i>Achromobacter</i> sp.	100 (1/1)	100 (1/1)

%（例数）、—：該当せず又は分離されず

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における菌属／菌種は限られており、少数例の評価に留まる菌種もあるものの、本薬経口剤の公表情報も参考にすると、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌及びアシネトバクター属に対して、本剤の有効性が期待できるとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

緑膿菌以外のシュードモナス属については、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）で分離された 1 例で細菌学的効果は認められたものの、総合的な臨床効果は有効と判定されなかったことに加え、本薬の経口剤を投与したときの公表文献¹⁶⁾で報告された 2 例でいずれも細菌学的効果は認められなかったこと等を踏まえると、本剤の臨床的な有効性は十分に示されていないと考える。また、腸球菌属、シトロバクター属、肺炎桿菌以外のクレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー及びプロビデンシア属については、本薬の経口剤を投与したときの参考的な位置付けの公表情報も少なく、本剤の臨床的な有効性は十分に示されていないと考える。

以上から、本剤の適応菌種は、「本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

¹⁶⁾ Chemotherapy 1992; 40: 334-51、日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 1997; 15: 56-60

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における安全性の概要は表 14 のとおりであり、プラセボ群と本薬群で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、本薬群で 2 例以上に認められた有害事象は、外耳炎 3 例、上咽頭炎、慢性中耳炎、頭痛、耳痛、耳鳴各 2 例であり、投与中止に至った有害事象は、本薬群 1 例（下痢）、プラセボ群 2 例（慢性中耳炎 2 例）に認められ、このうち本薬群 1 例（下痢）は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

以上より、本剤の安全性について、特段の懸念は認められておらず許容可能と考える。

表 14 国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における安全性の概要

	全体		外耳炎併発例	
	本薬群 (99 例)	プラセボ群 (102 例)	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (79 例)
有害事象	24 (24.2)	23 (22.5)	16 (19.5)	15 (19.0)
副作用	5 (5.1)	8 (7.8)	2 (2.4)	6 (7.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (2.5)

例数 (%)

機構は、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の成績に基づき、本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、提出された臨床試験成績等に基づく検討（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえ、本剤は抗菌薬の点耳投与を要する中耳炎及び外耳炎に対して、治療選択肢の一つになると考える。なお、本薬に対する耐性菌の発現等を防ぐため、漫然と長期間に渡って本剤の投与を継続しないように注意喚起するとともに、本剤が医療現場で適切に使用されるように、申請者にて本剤の適正使用に関する情報収集及び情報提供に努めることが重要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の成績等を踏まえ、本剤の適応症を「外耳炎、中耳炎」と設定することは可能と判断した。また、本剤の適応菌種については、7.R.1.3 のとおり「本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属」と設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）の成績等を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、1 回 6～10 滴を 1 日 2 回点耳する。点耳後は約 10 分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。」と設定した。また、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）では 18 歳未満の小児は本薬群に組み入れられなかったが、成人と小児において、中耳炎及び外耳炎の原因菌や病態に大きな差異はないこと、本剤を小児に点耳投与したときの安全性上の懸念は低いこと（5.2 参照）を踏まえ、既承認の他の抗菌点耳薬と同様に、小児への投与を制限する必要はないと考える。ただし、小児の耳の滴下部位の体積は成人より小さい場合があるため、用法・用量に「小児に対しては、適宜滴数を減ずる。」と追記する。

なお、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）における投与期間は最大 10 日間¹⁷⁾ と設定したものの、国内第Ⅲ相試験（ENT103-3001 試験）において遅発性に発現する特定の有害事象は認められず、既承認の他の抗菌点耳薬と同様に、10 日間を超えて本剤を投与することは可能と考える。ただし、耐性菌の発現等を防ぐために治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量を「通常、1 回 6～10 滴を 1 日 2 回点耳する。点耳後は約 10 分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。」と設定することは可能と考える。小児に対する適数の減少については、適切な目安等を示すだけの情報は得られていないことから、用法・用量への記載は適切ではなく、また、製造販売後に得られた小児投与に関する情報を適切に取りまとめた上で、速やかに医療現場に提供することが適切である。また、本剤の投与期間について、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることを前提に 10 日間を超えて本剤を投与できるようにすることは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査（目標例数 300 例）を実施し、本剤（点耳剤）の臨床試験では認められていないものの、既承認剤形（経口剤、点滴静注剤及び点眼剤）で報告され、添付文書の重大な副作用で注意喚起されているショック及びアナフィラキシーの発現リスクを情報収集する予定である。また、適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する感受性の経年推移の検討を目的とした特定使用成績調査も実施する予定である。

機構は、製造販売後において、7.R.5 を踏まえ、臨床試験では組み入れられなかった小児患者における安全性についても情報収集する必要があると考える。また、7.R.1.2 を踏まえ、中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者に対する製造販売後臨床試験を実施し、本剤が中耳炎を併発する細菌感染性の外耳炎患者と同様の有効性及び安全性を有していることを確認すべきと考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

¹⁷⁾ 治験薬投与開始後 3～6 日目若しくは 7～9 日目で治験責任（分担）医師により治癒が確認され、治療継続不要と判断されるまで、又は 10 日間の治験薬投与が終了するまで治験薬が投与された。

8. 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

8.1 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承認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、提出された承認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。

8.2 GCP 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承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の外耳炎、中耳炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、外耳炎、中耳炎における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 菌種の略語

表 15 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>E. aerogens</i>	<i>Enterobacter aerogens</i>	<i>S. auricularis</i>	<i>Staphylococcus auricularis</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S. capitis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>E. gergoviae</i>	<i>Enterobacter gergoviae</i>	<i>S. caprae</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>H. influenza</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>P. fluorescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>P. stutzeri</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>		

10.2 薬剤感受性に基づく菌種の分類基準

表 16 薬剤感受性に基づく菌種の分類基準

菌種	分類名	基準
<i>S. aureus</i>	MSSA	オキシサシリンの MIC が 2 µg/mL 以下
	MRSA	オキシサシリンの MIC が 4 µg/mL 以上
コアグラゼ陰性 ブドウ球菌	MSCNS	オキシサシリンの MIC が 0.25 µg/mL 以下
	MRCNS	オキシサシリンの MIC が 0.5 µg/mL 以上
<i>S. pneumoniae</i>	PSSP	ベンジルペニシリンの MIC が 0.063 µg/mL 以下
	PISP	ベンジルペニシリンの MIC が 0.125 µg/mL 以上 1 µg/mL 以下
	PRSP	ベンジルペニシリンの MIC が 2 µg/mL 以上
<i>H. influenzae</i>	BLNAS	アンピシリンの MIC が 1 µg/mL 以下
	BLNAR	アンピシリンの MIC が 4 µg/mL 以上

以上

審査報告 (2)

令和5年2月15日

申請品目

[販 売 名] コムレクス耳科用液 1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者] セオリアファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月21日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」「7.R.3 臨床的位置付けについて」「7.R.4 効能・効果について」「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表17に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに通常的安全性監視活動による情報収集に加え、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を実施することが適切と判断した。また、製造販売後調査及び製造販売後臨床試験計画の骨子（案）は表19～表21のとおり提出された。

表17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・ショック、アナフィラキシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
・国内臨床分離株の本剤に対する感受性 ・中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者における本剤の有効性		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・一般使用成績調査	・特定使用成績調査（外耳炎及び中耳炎の原因菌に対する薬剤感受性の推移の把握） ・製造販売後臨床試験	該当なし

表 19 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下におけるショック、アナフィラキシーの発現状況及び未知の副作用の発現状況の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	外耳炎及び中耳炎患者
調査期間（登録期間）	3 年間（2 年間）
観察期間	本剤投与終了後、最大 7 日間
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景、投与状況、併用薬剤、臨床効果、臨床所見〔腫脹（外耳炎のみ）、発赤、中耳/外耳道分泌物〕、細菌検査、有害事象・副作用

表 20 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	外耳炎及び中耳炎の原因菌に対する薬剤感受性の推移の把握
調査期間	1 回目：販売開始 1 年後から 1 年間 2 回目：販売開始 3 年後から 1 年間
目標収集菌株数	各調査期間において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属を各 3 株以上

表 21 製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

目 的	中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	非盲検非対照
対象患者	中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者
実施期間（登録期間）	2024 年 7 月～2025 年 10 月（2024 年 7 月～2025 年 8 月）
観察期間	本剤投与終了後、最大 7 日間
予定症例数	30 例
主な評価項目	臨床効果、臨床所見（腫脹、発赤、外耳道分泌物）、細菌学的効果（菌消失率、起因菌に対する MIC）、耳自覚症状（疼痛、搔痒感、耳閉感）、身体所見、臨床検査、有害事象・副作用

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、~~腸球菌属~~、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、~~シトロバクター属~~、肺炎桿菌、~~クレブシエラ属~~、エンテロバクター属、セラチア属、~~プロテウス属~~、~~モルガネラ・モルガニー~~、~~プロビデンシア属~~、インフルエンザ菌、~~シュードモナス属~~、~~緑膿菌~~、アシネトバクター属

＜適応症＞

外耳炎、中耳炎

（申請時より取消線部削除）

[用法・用量]

通常、1回6～10滴を1日2回点耳する。点耳後は約10分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与開始時から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLNAR	β -lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLNAS	β -lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌
BLPAR	β -lactamase-positive ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRCNS	Methicillin-resistant coagulates-negative staphylococci	メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌属
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSCNS	Methicillin-susceptible coagulates-negative staphylococci	メチシリン感受性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌属
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MF	Master file	原薬等登録原簿
OFLX	Ofloxacin	オフロキサシン
PISP	Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン低感受性肺炎球菌
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRSP	Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン感受性肺炎球菌
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
本剤		コムレクス耳科用液 1.5%
本薬		レボフロキサシン水和物