

コムレクス耳科用液 1.5%

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

セオリアファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2	開発の経緯.....	5
1.5.2.1	品質.....	5
1.5.2.2	非臨床試験.....	6
1.5.2.3	臨床試験.....	6
1.5.3	外国での開発状況.....	8
1.5.4	本剤の特長及び有用性.....	8
1.5.5	申請内容.....	10
1.5.6	参考文献.....	10

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
AUC	Area under the plasma concentration -time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血中濃度
MF	master file	原薬等登録原簿
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
RH	relative humidity	相対湿度

菌名の略号一覧

略号	名称及び説明
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

フルオロキノロン系合成抗菌薬のレボフロキサシンは第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）で創製され、同じく第一製薬株式会社で創製されたラセミ体のオフロキサシンの一方の光学活性体（*S* - (−)体）であり、*in vitro* においてオフロキサシンの約2倍の抗菌活性を示す活性本体である¹⁾。レボフロキサシン水和物は、経口剤、点滴静注剤及び点眼剤として長年の使用経験があり、経口剤では耳科領域の「外耳炎、中耳炎」の適応症を有している。

耳鼻咽喉科領域感染症のうち、経鼓膜換気チューブが挿入された急性中耳炎、鼓膜穿孔型の慢性中耳炎及び外耳炎では、薬物の組織移行性に懸念がある全身投与薬剤よりも、中耳腔、外耳道の炎症局所に高濃度の薬剤を投与できる点耳抗菌薬での治療が選択されている。また、米国の The American Academy of Otolaryngology の専門家コンセンサス委員会による提言及びオーストラリアのガイダンスでは、中耳炎に対する局所点耳剤治療において、アミノグリコシド系抗菌薬で問題とされる聴器毒性の懸念がないキノロン系抗菌薬が推奨されている²⁾³⁾。

現在国内で「外耳炎、中耳炎」の適応症を有し、使用されている点耳抗菌薬の有効成分には、オフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、塩酸セフメノキシム、ホスホマイシンナトリウム及びクロラムフェニコールの5種類がある。このうち、オフロキサシン耳科用液 0.3% は長年の使用実績があるが、細菌の耐性化抑制のための薬物動態（PK）/薬理学（PD）理論を踏まえた用法用量の見直しや、外耳炎及び中耳炎等の耳鼻科領域感染症の原因菌の感受性に関する経時的变化の確認は行われていない。

抗菌薬では、薬剤の系統ごとに効果を示す至適濃度の維持及び細菌の耐性化抑制に関する PK/PD パラメーターが検討され、PK/PD 理論が確立されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。キノロン系抗菌薬では、治療効果には「血中濃度-時間曲線下面積（AUC）と最小発育阻止濃度（MIC）の比（AUC/MIC）」が、耐性化の抑制には「最高血中濃度（ C_{max} ）と MIC の比（ C_{max}/MIC ）」が最も相関すると推察されている。そこで、レボフロキサシン水和物は、社団法人日本化学療法学会から治療効果向上と細菌の耐性化抑制を目的に用法・用量の変更の要望を受け、経口剤及び点眼剤で PK/PD 理論を踏まえた高用量製剤への切り替えが行われたが、点耳剤の開発はこれまで行われなかった。

以上より、セオリアファーマ株式会社は、抗菌薬が効果を示す至適濃度の維持及び細菌の耐性化抑制に関する PK/PD 理論を基礎とすれば、オフロキサシンの耳科用液 0.3% に対し、有効成分の濃度が約10倍に相当するレボフロキサシン水和物の耳科用液 1.5% を開発する意義は高いと考え、「外耳炎、中耳炎」の治療薬として開発することとした。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

試験項目		実施時期	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年
品質	安定性試験 (製剤)	20 年 月 ～ 実施中							
動態	薬物動態試験 (中耳腔内投与)	20 年 月 ～ 20 年 月	→						
毒性	聴器毒性試験	20 年 月 ～ 20 年 月	→						
臨床	第Ⅰ相臨床試験 (ENT103-1001)	20 年 月 ～ 20 年 月	→						
	第Ⅲ相臨床試験 (ENT103-3001)	20 年 月 ～ 20 年 月							
	第Ⅲ相臨床試験 (追加評価) (ENT103-3001A)	20 年 月 ～ 20 年 月							

図 1.5-1 開発の経緯

1.5.2.1 品質

本剤は、製造販売承認が取得されているレボフロキサシン水和物の [] と [] の [] 及び [] ([]) で製造する点耳薬である。原薬は、原薬等登録原簿 (MF) に登録されたものを使用する。本剤の規格及び試験方法は [] 同様に設定した。「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン (平成 9 年 5 月 28 日 薬審発 425 号)」に従い、加速試験 (40℃ ± 2℃/20% ± 5% RH、6 カ月) 及び継続中の長期保存試験 (25℃ ± 2℃/40% ± 5% RH、6 カ月、最終保存期間 36 カ月) を行った結果、いずれの試験項目でも、安定であることが確認された。苛酷試験においては、光に対しては品質変化が認められたものの熱に対しては安定であった。

一方、本剤の製剤処方及び製造方法 ([]) は [] と [] であることから、長期保存試験は継続中であるものの、「医薬品の製造販売承認申請に添付すべき安定性試験成績の取扱いについて (平成 3 年 2 月 15 日 薬審第 43 号)」で示されている一般用医薬品及び医療用後発品に求められている 6 カ月の加速試験の結果によって本剤の安定性を評価することが可能と判断された。

以上のことから、本剤は通常の市場流通下においては 3 年以上安定であると推定された。ただし、「コムレクス耳科用液 1.5% の規格及び試験方法の設定に関する資料」中の定量法の規格の項に、本剤は長期保存試験 (25℃ ± 2℃/40% ± 5% RH) により、36 カ月後に含量が [] % に上昇する可能性があるとして判断された。生産スケールによる製造時に発生する調製上のやむを得ないバラツキを考慮すると 36 カ月後には含量が規格上限 ([] %) を超え

ることが懸念されるため、長期保存試験の最終的な結果及び生産スケールによる製造実績が得られるまでは有効期間を2年と設定することが妥当であると判断した。

1.5.2.2 非臨床試験

本剤の非臨床試験については、新たに中耳腔内投与による薬物動態試験及び聴器毒性試験を行った。その他、レボフロキサシン水和物やオフロキサシンを用いた非臨床試験は実施していないため、薬効薬理試験、安全性薬理試験、全身投与での毒性試験や薬物動態試験については、文献報告に基づき考察した。

1.5.2.2.1 薬物動態試験

中耳腔内投与によるモルモット薬物動態試験において、1.5% ^{14}C -レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に単回投与又は1日1回、7日間反復投与した。レボフロキサシンの血漿中濃度は投与1時間後に $C_{\max}$ となり、その後速やかに消失した。反復投与による蓄積性は認めなかった。反復投与時の組織分布では、投与30分後に下垂体に最も高濃度の放射能が認められたが、投与2時間後には小腸、下垂体の順となり、投与8時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満 (BLQ) であった。中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物は、耳管を通り、消化管から吸収され、血液循環で全身に分布したと考えられた。大脳及び小脳ではいずれの観察時点でもレボフロキサシン水和物は BLQ であり、中耳腔内から直接脳内に移行しないことが示唆された。

1.5.2.2.2 毒性試験

中耳腔内投与によるモルモット聴器毒性試験において、レボフロキサシン水和物の0% (溶媒)、1.5%、3.0%、6.0%溶液及び4.0%ゲンタマイシン溶液 (陽性対照) を0.1 mL/body、1日1回、10日間中耳腔内投与し、聴性脳幹反応 (ABR)、内耳及び中耳の光学顕微鏡検査並びに蝸牛有毛細胞の顕微鏡検査で評価した。その結果、レボフロキサシン水和物1.5%、3.0%及び6.0%溶液では、ABRの悪化はなく、内耳及び中耳の組織学的検査並びに蝸牛有毛細胞の顕微鏡検査でも溶媒群と比較して差は認められなかったことから、聴器毒性はないことが示された。

1.5.2.3 臨床試験

20 年 月 から、健康成人男性被験者を対象にした本剤の安全性及び薬物動態 (血中移行性) を検討する第 I 相試験を実施し、また、20 年 月 から、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第 III 相試験を実施し、さらに外耳炎に対する有効性を評価するため、第 III 相試験 post-hoc study 実施し、これら3試験で臨床データパッケージを構成した。

なお、20 年 月に 相談 (オーファン以外)、20 年 月に 相談 (オーファン以外) を実施、当該助言を踏まえて、臨床試験を計画した。

1.5.2.3.1 第 I 相試験 (ENT103-1001)

20 年 月 から健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験を実施した。本試験では、耳関連症状を中心とした安全性及び薬物動態 (血中移行性) を検討した。投与群として、ENT103-0.5%耳科用液群 (0.5%群)、ENT103-1.5%耳科用液群 (1.5%群) 及び ENT103-プラセ

ボ耳科用液群（プラセボ群）の3群を設定した。治験薬及び投与する耳を割付後、治験薬を、1日2回8日間点耳投与し、10分間の耳浴を行った（1日目及び8日目は薬物動態測定用採血のため、1日1回）。治験薬が接触する外耳道皮膚及び鼓膜の医師評価に加え、被験者の自覚症状（疼痛、搔痒感及び聴力）を評価項目として検討した。その他、内耳等への影響を評価するため、聴力検査や平衡機能検査も評価項目とした。ENT103-0.5%耳科用液及びENT103-1.5%耳科用液の点耳投与により、外耳道皮膚所見及び鼓膜所見や被験者の自覚症状（疼痛、搔痒感及び聴力）に明らかな変動はなく、投与前後、投与群間での差もなかった。聴力検査や平衡機能検査にも異常を認めず、耳関連症状に関連する有害事象の報告もなく、ENT103-0.5%耳科用液及びENT103-1.5%耳科用液の安全性に特段の問題はないと結論した。副作用は、24例中1例で発現し、発現件数は1件であった。副作用は、軽度の白血球数増加であり、0.5%群で発現した。高用量の1.5%群及びプラセボ群では、有害事象及び副作用の発現はなかった。いずれの投与群においても重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現はなかった。臨床検査、身体所見、Vital Sign 及び標準12誘導心電図検査においても、0.5%群及び1.5%群で臨床的に問題となる変動はなかった。

単回投与後及び反復投与後の薬物動態（血中移行性）について検討した結果、血漿中にレボフロキサシンが検出できた被験者は、反復投与時の1.5%群の1例のみであり、その濃度は、0.186～0.229 ng/mL の範囲であった。

1.5.2.3.2 第III相試験（ENT103-3001）

2019年11月から、多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較法によりENT103-1.5%耳科用液とプラセボ耳科用液とを比較する「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ENT103の第III相臨床試験」を実施した。その結果、主要評価項目とした効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の改善率は、ENT103群で46.5%（46/99例）、プラセボ群で23.5%（24/102例）であり、両群間の改善率に有意な差を認め、ENT103群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。耳漏停止までの期間の中央値〔95%信頼区間（CI）〕は、ENT103群で7.0（7.0～8.0）日、プラセボ群で22.0（14.0～推定不能）日であり、ENT103群で早期に膿性耳漏の消失が認められた。効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の膿性耳漏の改善率（95%CI）でも、ENT103群で74.7（65.4～82.3）%、プラセボ群で36.3（27.6～45.9）%であり、両群間の改善率に有意な差を認めた（ $p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。投与終了時又は中止時の菌消失率（95%CI）は、ENT103群で93.9（86.5～97.4）%、プラセボ群で12.5（7.1～21.0）%、両群間の差（95%CI）では81.4（70.1～87.8）%となり、ENT103群で有意に高い菌消失を認めた（ $p<0.001$ ；カイ二乗検定）。ENT103群で検出された原因菌に対する菌消失率は、MRSAに対して83.3%、*P. aeruginosa*に対して88.9%であり、その他の菌種に対してはいずれも100.0%と高い菌消失効果を示した。なお、消失しなかったMRSA及び*P. aeruginosa*のMICは投与前後で変わらなかった。MIC別では、 $>64\text{ }\mu\text{g/mL}$ の5株中4株、 $64\text{ }\mu\text{g/mL}$ の4株中4株、 $32\text{ }\mu\text{g/mL}$ の1株中1株、 $16\text{ }\mu\text{g/mL}$ の4株中3株で消失が認められ、 $\leq 8\text{ }\mu\text{g/mL}$ の菌株では全株で消失が確認された。なお、本治験では急性中耳炎の主要原因菌である*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*及び*H. influenzae*が分離されなかったが、これらの菌種に対するレボフロキサシンのMIC₉₀は2020年の第6回耳鼻咽喉科領域のサーベイランス報告で、それぞれ4、1、 ≤ 0.06 、 $\leq 0.06\text{ }\mu\text{g/mL}$ であったことから、十分に菌消失が期待できると考えられた。

安全性では、ENT103群の副作用は5例5件に認められたが、発現率（95%CI）は5.1（1.7～11.4）%であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、ENT103群で発現した副作用は、下痢1件の重症度が中等度であったが、それ以外の副作用

は全て軽度の事象であった。臨床検査、聴力検査、平衡機能検査で有害事象は認められなかった。

以上より、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果で ENT103 のプラセボに対する優越性が示され、更に高い起炎菌の消失率が認められたことから、今回の対象となった慢性及び急性中耳炎に対する本剤の有効性は検証された。ENT103 の投与による死亡及び重篤な副作用の発現は認められず、中等度の副作用（下痢）が 1 例に認められたが治験薬の投与中止により回復しており、1 例のみの発現で偶発的事象の可能性があり、治験薬との関連性を強く示唆する副作用でないと考えられた。その他の副作用も軽度の事象であることから、ENT103 の安全性が確認された。

1.5.2.3.3 第 III 相臨床試験（追加評価）（ENT103-3001A）

第 III 相臨床試験（ENT103-3001）では、撮像した鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像から外耳道皮膚にも炎症が確認できた症例が多く認められていた。中耳炎による耳漏は外耳炎の誘因の一つとして挙げられていること、内視鏡写真には外耳の所見も判定可能な状態で含まれていること、外耳炎評価用に改めて設定した基準で ENT103-3001 試験の効果安全性評価委員会とは独立した画像判定委員会により盲検下で所見を評価することを前提に、妥当な評価が可能であると考えた。以上より、追加評価（ENT103-3001A）として、独立した画像判定委員会にて、盲検下で当該画像を用いてあらためて外耳炎を併発している症例を選定し、ENT103 の外耳炎に対する有効性を検討した。その結果、主要評価項目とした ENT103 群での治験薬投与終了時又は中止時における外耳の炎症の改善率（例数）は 47.6%（39/82 例）であった。なお、プラセボ群での治験薬投与終了時又は中止時における外耳の炎症の改善率（例数）は 20.3%（16/79 例）であり、ENT103 群とプラセボ群の改善率には、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$; Fisher の正確確率検定）。外耳炎症例における起炎菌の菌消失率は ENT103 群で 94.3%、プラセボ群で 10.3%であり、菌消失率は ENT103 群で高く、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。起炎菌別の検討では、外耳炎の原因菌として分離頻度の高い MSSA、MRSA 及び緑膿菌分離例で臨床効果や菌消失が認められた。以上より、ENT103 は第 III 相試験の用法・用量で外耳炎に対しても有効であることが確認された。

1.5.3 外国での開発状況

本剤は、海外では開発していない。

1.5.4 本剤の特長及び有用性

(1) PK/PD 理論に基づき開発された耳科用製剤

本剤は、オフロキサシンの耳科用液 0.3%に対し、有効成分の濃度が約 10 倍に相当するレボフロキサシン水和物の耳科用液であり、PK/PD 理論を基礎として、組織中濃度を最大限に高め、抗菌薬が効果を示す至適濃度の維持及び細菌の耐性化抑制のために開発された耳科用製剤である。

(2) 主要原因菌に対する良好な抗菌活性

全国サーベイランス及び抗菌薬感受性サーベイランスの最近の文献データ及び第 III 相臨床試験（ENT103-3001）で採取された臨床分離菌の感受性データにおいて、レボフロキサシン水和物は *S. aureus* をはじめとする呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要原因菌に対して良好な抗菌活性を示した。

(3) 外耳炎及び中耳炎に対する優れた臨床効果

多施設共同、無作為化、二重盲検法により ENT103-1.5%耳科用液とプラセボ耳科用液を比較する「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 ENT103 の第 III 相臨床試験」を実施した。その結果、主要評価項目とした効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の改善率は、ENT103 群で 46.5% (46/99 例)、プラセボ群で 23.5% (24/102 例) であり、ENT103 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($P=0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。耳漏停止までの期間の中央値 (95%CI) は、ENT103 群で 7.0 (7.0~8.0) 日、プラセボ群で 22.0 (14.0~推定不能) 日であり、ENT103 群で早期に膿性耳漏の消失が認められた。

また、第 III 相試験 (ENT103-3001) の追加評価として、中耳炎被験者のうち外耳炎を併発している被験者の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を用いて外耳炎に対する有効性を検討した。その結果、ENT103 群の治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の改善率は 47.6% であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高く ($p < 0.001$; Fisher の正確確率検定)、ENT103 は外耳炎に対しても臨床的に有効であることが確認された。

(4) 高い安全性

第 III 相臨床試験において、ENT103 群の副作用は 5 例 5 件に認められたが、発現率 (95%CI) は 5.1 (1.7~11.4) % であり、プラセボ群の発現率 7.8 (3.4~13.9) % との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、ENT103 群で発現した副作用は、下痢 1 件の重症度が中等度であったが、それ以外はすべて軽度の事象であった。複数の件数を認めた副作用もなかった。また、いずれの試験においても ENT103 投与による死亡及び重篤な副作用の発現は認められず、安全性の懸念事項がないことが確認できた。

1.5.5 申請内容

本剤は、非臨床試験成績及び臨床試験成績から安全性、有効性が示されたことから、以下の申請区分、販売名、効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認申請をすることとした。

申請区分	(3) 新投与経路医薬品 ((4) 新効能医薬品にも該当)
販売名	コムレクス耳科用液 1.5%
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、腸球菌属、モラクセラ (プランハメラ)・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
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。 小児に対しては、適宜滴数を減ずる。

1.5.6 参考文献

- 1) 高橋寿、早川勇、秋元健. キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷. 薬史学雑誌. 2003; 38(2): 161-79.
- 2) American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Efficacy and safety of topical antibiotics in the treatment of ear disease: consensus panel update 2004. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130: S51-94.
- 3) Coates H. Ear drops and ototoxicity. Aust Prescr. 2008; 31: 40-1.
- 4) Craig WA. Does the Dose Matter? Clin Infect Dis. 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
- 5) 戸塚恭一、河野茂、松本哲朗、砂川慶介、柴孝也. Levofloxacin 500 mg 1日1回～新用法・用量～. 日化療会誌. 2009; 57(5): 411-22.
- 6) 藤原啓次、保富宗城、山中昇. 中耳炎に対する抗菌薬投与法の基本的な考え方. 日化療会誌. 2007; 55(3): 201-10.

コムレクス耳科用液 1.5%

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

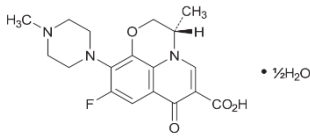
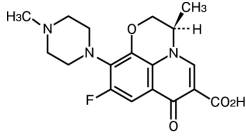
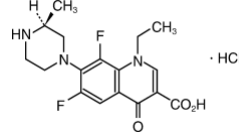
1.7 同種同効品一覧表

セオリアファーマ株式会社

1.7 同種同効薬一覧

本剤及び同種同効薬の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効薬一覧

一般名	レボフロキサシン水和物	オフロキサシン	塩酸ロメフロキサシン
販売名	コムレクス耳科用液 1.5%	タリビッド®耳科用液 0.3%	ロメフロロン®耳科用液 0.3%
会社名	セオリアファーマ株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社	千寿製薬株式会社
承認年月日	—	2008 年 3 月 27 日 (販売名変更による)	2007 年 9 月 10 日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体
剤形・含量	水性点耳剤（液状） 1mL 中レボフロキサシン水和物 （日局）15mg 含有	外用液剤 1 mL 中にオフロキサシン（日局） 3mg（0.3 W/V%）含有	水性耳科用液剤 1 mL 中 塩酸ロメフロキサシン 3.31 mg（ロメフロキサシンとし て 3 mg）含有
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	〈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、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、緑膿菌 〈適応症〉 外耳炎、中耳炎	〈適応菌種〉 ロメフロキサシンに感性のブドウ 球菌属、レンサ球菌属、肺炎球 菌、腸球菌属、クレブシエラ属、 エンテロバクター属、プロテウ ス属、プロビデンシア属、シュ ードモナス属、緑膿菌、アシネトバク ター属、アルカリゲネス属 〈適応症〉 外耳炎、中耳炎
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。	通常、成人に対して、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。小児に対しては、適宜滴数を 減ずる。	通常、1 回 6～10 滴点耳し、約 10 分間の耳浴を 1 日 2 回行う。 なお、症状により適宜回数を 増減する。
禁忌 （次の患者には投 与しないこと）	本剤の成分又はオフロキサシン に対し過敏症の既往歴のある患 者[9.1.1 参照]	2. 禁忌（次の患者には投与しな いこと） 本剤の成分又はレボフロキサシ ン水和物に対し過敏症の既往歴 のある患者[9.1.1 参照]	2. 禁忌（次の患者には投与しな いこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往 歴のある患者
効能又は効果に 関連する注意	5. 効能又は効果に関連する注意 〈中耳炎〉	5. 効能又は効果に関連する注意 〈中耳炎〉	5. 効能又は効果に関連する注意 〈中耳炎〉

一般名	レボフロキサシン水和物	オフロキサシン	塩酸ロメフロキサシン
	5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。 〈外耳炎〉 5.2 中耳由来の膿性耳漏を有しない外耳炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.1.1 参照]	5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。 5.2 炎症が中耳粘膜に局限している場合に本剤による局所的治療が適用となる。しかし、炎症が鼓室周辺にまで及ぶような場合には、本剤による局所的治療以外、経口剤などによる全身の治療を検討することが望ましい。	「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。
用法及び用量に関連する注意	7. 用法及び用量に関連する注意 4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。	7. 用法及び用量に関連する注意 4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。	7. 用法及び用量に関連する注意 4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については漫然と投与しないよう、慎重に行うこと。
重要な基本的注意	8. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。	8. 重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。	8. 重要な基本的注意 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
特定の背景を有する患者に関する注意	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）[2.参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はレボフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）[2.参照] 9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 類似化合物（キノロン系抗菌剤）に対し過敏症の既往歴のある患者 本剤投与後に過敏症を発現するおそれがある。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 9.7 小児等 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.2 参照]

一般名	レボフロキサシン水和物	オフロキサシン	塩酸ロメフロキサシン																															
副作用	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明） 紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用																															
	<table><tr><td></td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>耳</td><td>真菌性外耳炎、回転性めまい</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢</td></tr><tr><td>その他</td><td>投与部位耳痛</td></tr></table>		1～5%未満	耳	真菌性外耳炎、回転性めまい	精神神経系	浮動性めまい	消化器	下痢	その他	投与部位耳痛	<table><tr><td></td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>—</td><td>過敏症状</td></tr><tr><td>耳</td><td>過敏症</td><td>外耳道発赤</td></tr><tr><td>その他</td><td>—</td><td>頭痛、菌交代症</td></tr></table>		1%未満	頻度不明	過敏症	—	過敏症状	耳	過敏症	外耳道発赤	その他	—	頭痛、菌交代症	<table><tr><td></td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症状、発疹</td></tr><tr><td>耳</td><td>刺激感、外耳道そう痒感、点耳時耳痛</td><td>一過性の聴力低下、菌交代症（真菌等）</td></tr></table>		1%未満	頻度不明	過敏症		過敏症状、発疹	耳	刺激感、外耳道そう痒感、点耳時耳痛	一過性の聴力低下、菌交代症（真菌等）
		1～5%未満																																
	耳	真菌性外耳炎、回転性めまい																																
精神神経系	浮動性めまい																																	
消化器	下痢																																	
その他	投与部位耳痛																																	
	1%未満	頻度不明																																
過敏症	—	過敏症状																																
耳	過敏症	外耳道発赤																																
その他	—	頭痛、菌交代症																																
	1%未満	頻度不明																																
過敏症		過敏症状、発疹																																
耳	刺激感、外耳道そう痒感、点耳時耳痛	一過性の聴力低下、菌交代症（真菌等）																																
適用上の注意	14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状態で使用すること。 14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。	14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状態で使用すること。 14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。	14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。 ・薬液汚染防止のため、点耳のとき、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。 ・点耳する際、薬液の温度が低いと眩暈を起こすことが考えられるので、できるだけ体温に近い状態で点耳すること。																															
		15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 オフロキサシンの経口投与により、動物実験（幼若犬、幼若ラット）で関節異常が認められている。	15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 経口投与により、動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常がみられたとの報告がある。[9.7 参照]																															
添付文書改訂日	—	2021 年 7 月改訂（第 1 版）	2020 年 11 月改訂（第 2 版）																															
備考	—	「タリビット耳科用液」（製造販売元：第一製薬株式会社）は 1992 年 3 月に承認され、2008 年 3 月に販売名変更された。	「ロメフロン眼科耳科用液」として 1994 年 10 月に承認され、耳科、眼科各々の領域別に新たに耳科用液剤として 2000 年 3 月「ロメフロン耳科用液」が承																															

一般名	レボフロキサシン水和物	オフロキサシン	塩酸ロメフロキサシン
			認され、2007 年 9 月に販売名変更された。

ニューキノロン系抗菌耳科用製剤
オフロキサシン耳科用液処方箋医薬品^{注)}タリビッド[®] 耳科用液0.3%TARIVID[®] Otic Solution 0.3%貯 法：室温保存
有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX01510
販売開始	1992年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はレボフロキサシン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
タリビッド 耳科用液 0.3%	1mL中オフロキサシン (日局)3.0mg	塩化ナトリウム、ベンザルコ ニウム塩化物、希塩酸、水 酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
タリビッド 耳科用液 0.3%	微黄色～淡黄色 澄明の液 無菌製剤	6.0～7.0	1.0～1.2 (生理食塩液対比)

4. 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、プロ
テウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、イ
ンフルエンザ菌、緑膿菌

〈適応症〉

外耳炎、中耳炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中耳炎〉

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の
必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に
投与すること。5.2 炎症が中耳粘膜に局限している場合に本剤による局所的治
療が適用となる。しかし、炎症が鼓室周辺にまで及ぶような場合
には、本剤による局所的治療以外、経口剤などによる全身の治
療を検討することが望ましい。

6. 用法及び用量

通常、成人に対して、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。小児に対しては、適宜滴数を減ずる。

7. 用法及び用量に関連する注意

4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期
投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与し
ないよう慎重に行うこと。

8. 重要な基本的注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則と
して感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投
与にとどめること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
(ただし、本剤又はレボフロキサシンに対し過敏症の既往
歴のある患者には投与しないこと)[2.参照]

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投
与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授乳の継続
又は中止を検討すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、
異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行
うこと。

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	—	過敏症状
耳	耳痛	外耳道発赤
その他	—	頭痛、菌交代症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそ
れがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状態で使
用すること。14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意
すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

オフロキサシンの経口投与により、動物実験(幼若犬、幼若ラッ
ト)で関節異常が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

成人患者3例の中耳腔内に0.3%オフロキサシン水溶液を1回
10滴、1日2回、計14回点耳・耳浴した場合、30分後の血清
中濃度は0.009～0.012 μ g/mLと低値であった²⁾。また、小
児患者3例の中耳腔内に0.3%オフロキサシン水溶液5滴を単
回点耳・耳浴した場合、120分後までの血清中濃度は0.013
 μ g/mL以下と低値であった³⁾。

16.3 分布

成人患者1例の中耳腔内に0.3%オフロキサシン水溶液を1回
10滴、1日2回、計19回点耳・耳浴した場合、90分後の中耳
粘膜中濃度は19.5 μ g/g、また、成人患者3例に0.1%オフロキ
サシン水溶液10滴を単回点耳・耳浴した場合、30分後の耳
漏中濃度は107～610 μ g/mLと高値を示した⁴⁾。

16.4 代謝

モルモットに0.3%¹⁴C-オフロキサシン水溶液を中耳腔内に単回
投与し、投与後0～24時間での尿中代謝物を検討した結果、未
変化体が大部分(87%)であり、脱メチル体、N-オキサイド、グ
ルクロン酸抱合体が僅かに認められた⁵⁾。

16.5 排泄

モルモットに0.3%¹⁴C-オフロキサシン水溶液を中耳腔内に単回
投与し、尿及び糞中への放射能排泄を検討した結果、投与後
72時間までに投与量の約90%が尿中に排泄され、糞中への排
泄は僅かであった⁵⁾。

16.8 その他

16.8.1 オフロキサシンの経口投与は、フェニル酢酸系又はプロ
ピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用で痙攣を起こ
すおそれがある。しかし、本剤の点耳・耳浴による局所投与
の場合には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して
1/100程度と低値であり、これら消炎鎮痛剤との併用で痙攣
が誘発される可能性はほとんどないと推定された。16.8.2 小児に対するオフロキサシンの経口投与は、幼若動物で
関節異常が認められており、安全性が確立していないので禁
忌である。しかし、本剤の点耳・耳浴による局所投与の場合
には、最高血清中濃度が経口投与の場合に比較して1/100
程度と低値であり、小児を対象とした臨床試験においても安
全性が認められた。

注) 本剤の承認用量は、1回6～10滴を1日2回(成人)である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験
(外耳炎)

17. 1. 1 国内臨床試験

1日2回点耳・耳浴治療による一般臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	有効率(%) [有効症例/総症例]
外耳炎	81.7 [49/ 60]
外耳道炎	80.4 [37/ 46]
鼓膜炎	85.7 [12/ 14]

(中耳炎)

17. 1. 2 国内臨床試験

1日2回点耳・耳浴治療による一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりである。

疾患名	有効率(%) [有効症例/総症例]
中耳炎	88.1 [141/160]
急性化膿性中耳炎	91.3 [42/ 46]
慢性化膿性中耳炎急性増悪症	86.0 [74/ 86]
慢性化膿性中耳炎	89.3 [25/ 28]

また、中耳炎を対象とし、セファレキシンの経口投与を基礎治療にプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、有効性が確認されている。

(効能共通)

17. 1. 3 国内臨床試験 (除菌効果)

外耳炎、中耳炎に対する一般臨床試験において、1日1~2回点耳・耳浴治療による起炎菌の除菌率は、黄色ブドウ球菌(91株)で97.8%(89株)、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌(68株)で92.6%(63株)であった。化膿レンサ球菌(3株)を含むレンサ球菌属(14株)及び肺炎球菌(4株)は全株消失した。プロテウス・ブルガリス(2株)はともに消失、プロテウス・ミラビリス(6株)の消失率は83.3%(5株)であった。インフルエンザ菌(6株)は全株消失、緑膿菌(32株)も全株消失した。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

オフロキサシンは、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA複製を阻害する^{6~10)}。抗菌作用は殺菌的であり、MIC濃度において溶菌が認められた^{11~13)} (*in vitro*)。

18. 2 抗菌作用

オフロキサシンは、グラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌を含む外耳炎、中耳炎病巣由来菌株に対し、抗菌活性を示した^{11~13)} (*in vitro*あるいはマウス)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オフロキサシン(Ofloxacin)

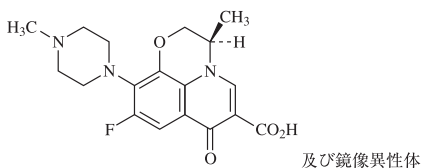
略 名：OFLX

化 学 名：(3RS)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid

分 子 式：C₁₈H₂₀FN₃O₄

分 子 量：361.37

化学構造式：



性 状：帯微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。
水酸化ナトリウム試液溶液(1→20)は旋光性を示さない。
光によって変色する。
融 点：約265℃(分解)

22. 包装

5mL×5、5mL×10 [プラスチック瓶]

23. 主要文献

- 1)厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2)石井正則 他：耳鼻咽喉科展望. 1990；33(補4)：595-605
- 3)馬場駿吉 他：耳鼻と臨床. 1990；36(補3)：590-604
- 4)馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科展望. 1992；35(6)：497-502
- 5)岡崎 治 他：耳鼻と臨床. 1990；36(1)：47-55
- 6)Fujimoto, T. et al.：Chemotherapy. 1990；36(4)：268-276
- 7)Imamura, M. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1987；31(2)：325-327
- 8)Hoshino, K. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(2)：309-312
- 9)Tanaka, M. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(7)：1489-1491
- 10)Tanaka, M. et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41(11)：2362-2366
- 11)佐藤謙一 他：Chemotherapy. 1984；32(S-1)：1-12
- 12)五島瑳智子 他：Chemotherapy. 1984；32(S-1)：22-46
- 13)西野武志 他：Chemotherapy. 1984；32(S-1)：62-83

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標

日本標準商品分類番号	871329
承認番号	21900AMX01417
販売開始	2000年9月

貯 法：室温保存
有効期間：3年

ニューキノロン系抗菌耳科用剤
塩酸ロメフロキサシン耳科用液
処方箋医薬品^{注)}

ロメフロ[®] 耳科用液0.3%

LOMEFLON[®] SOLUTION FOR EAR 0.3%

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロメフロ [®] 耳科用液0.3%
有効成分	1mL中 塩酸ロメフロキサシン3.31mg (ロメフロキサシンとして3mg)
添加剤	濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ロメフロ [®] 耳科用液0.3%
性状	無色澄明の水性点耳剤
pH	4.5～5.7

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ロメフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、プロビデンス属、シェードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属、アルカリゲネス属

〈適応症〉

外耳炎、中耳炎

* 5. 効能又は効果に関連する注意

〈中耳炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法及び用量

通常、1回6～10滴点耳し、約10分間の耳浴を1日2回行う。なお、症状により適宜回数を増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

4週間の投与を目安とし、その後の継続投与については漫然と投与しないよう、慎重に行うこと。

8. 重要な基本的注意

本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 類似化合物(キノロン系抗菌剤)に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤投与後に過敏症を発現するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[15.2参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏症状、発疹
耳	刺激感、外耳道そう痒感、点耳時耳痛	一過性の聴力低下、菌交代症(真菌等)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ 薬液汚染防止のため、点耳のとき、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。
- ・ 点耳する際、薬液の温度が低いと眩暈を起こすことが考えられるので、できるだけ体温に近い状態で点耳すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

経口投与により、動物実験(幼若イヌ、幼若ラット)で関節異常がみられたとの報告がある。[9.7参照]

16. 薬物動態

16.3 分布

16.3.1 モルモットにおける中耳腔内投与後の組織分布

モルモットに本剤0.2mLを中耳腔内(骨胞内)投与したとき、中耳粘膜、外リンパ液、血清及び脳組織中濃度はいずれも、投与後1又は2時間に最高濃度を示した後、時間経過に伴って低下した²⁾。

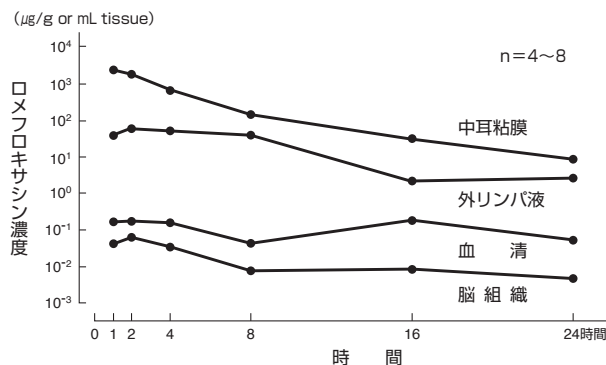


図 モルモットに中耳腔内投与後の組織中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

中耳炎患者を対象に、本剤又は0.5%ロメフロキサシン点耳液を1回6～10滴点耳し、約10分間の耳浴を1日2回、原則として3～7日間行った無作為化二重遮蔽並行群間比較試験において、臨床至適濃度を検討した。その結果、臨床効果の有効率^{注)}は、本剤群82.9% (68/82例) 及び0.5%ロメフロキサシン点耳液群76.9% (60/78例) であり、両薬剤間で違いはみられなかった³⁾。
本剤群89例に副作用は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

外耳炎又は中耳炎患者を対象に、本剤又は0.5%ロメフロキサシン点耳液を1回6～10滴点耳し、約10分間の耳浴を1日2回、原則として3～14日間行った非遮蔽並行群間比較試験において、臨床至適濃度を検討した。その結果、臨床効果の有効率^{注)}は、本剤群94.1% (48/51例) 及び0.5%ロメフロキサシン点耳液群88.7% (47/53例) であり、両薬剤間で違いはみられなかった。
疾患別の本剤の有効率は、外耳炎で100% (9/9例)、中耳炎で92.9% (39/42例) であった。
本剤群60例に副作用は認められなかった。

17.1.3 国内第Ⅲ相比較試験

中耳炎患者を対象に、本剤又は1%セフメノキシム点耳液を1回6～10滴点耳し、約10分間の耳浴を1日2回、原則として3～7日間行った無作為化単遮蔽(評価者遮蔽)並行群間比較試験において、本剤群の1%セフメノキシム点耳液群に対する非劣性を検証した。その結果、臨床効果の有効率^{注)}は、本剤群88.2% (82/93例) 及び1%セフメノキシム点耳液群77.2% (71/92例) であり、許容できる有効率差を10%としたとき、本剤群の1%セフメノキシム点耳液群に対する非劣性が示された⁴⁾。
本剤群106例に副作用は認められなかった。

17.1.4 国内第Ⅲ相一般臨床試験

外耳炎又は中耳炎患者を対象に、本剤を1回6～10滴点耳し、約10分間の耳浴を1日2回、原則として3～14日間行った非対照非遮蔽試験において、有効性及び安全性を検討した。その結果、臨床効果の有効率^{注)}は82.3% (205/249例) であり、疾患別では外耳炎で93.0% (40/43例)、中耳炎で80.1% (165/206例) であった。
副作用は272例中5例 (1.8%) に認められ、主な副作用は点耳時耳痛2例 (0.7%)、外耳道そう痒感2例 (0.7%) であった。

注) 自他覚症状の推移に基づく医師の評価(著効/有効/やや有効/無効)から算出した、著効又は有効と判定された被験者の割合

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌のDNAジャイレースに作用し、DNA合成を阻害する。抗菌作用は殺菌的であり、最小殺菌濃度は最小発育阻止濃度とほぼ一致している⁵⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 抗菌作用

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、プロビデンシア属、シュードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属、アルカリゲネス属に抗菌力を示す (*in vitro*)⁶⁾。

18.2.2 実験的中耳炎に対する治療効果

モルモットの中耳骨胞内に緑膿菌あるいは黄色ブドウ球菌の臨床分離株を接種して作成した中耳炎に対し、本剤又は対照としてその基剤を中耳骨胞内に注入した試験では、本剤群では中耳炎の症状の抑制を示した⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

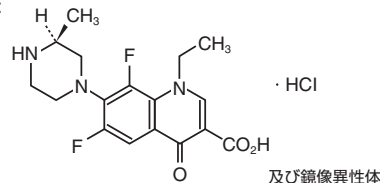
一般名：塩酸ロメフロキサシン

(Lomefloxacin Hydrochloride) [JAN]

略号：LFLX

化学名：(RS)-1-Ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₇H₁₉F₂N₃O₃ · HCl

分子量：387.81

性状：塩酸ロメフロキサシンは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

水又はエチレングリコールに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール (95) にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

水酸化ナトリウム試液溶液 (1→40) は旋光性を示さない。

融点：約310℃ (分解、乾燥後)

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL × 10

23. 主要文献

- * 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 昇 卓夫 他：耳鼻と臨床, 1991；37：114-117
- 3) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床, 1991；37：46-77
- 4) 馬場駿吉 他：耳鼻と臨床, 1991；37：78-108
- 5) 廣瀬 徹 他：Chemotherapy, 1988；36(S-2)：1-24
- 6) 西野武志 他：Chemotherapy, 1988；36(S-2)：57-74
- 7) 栗山 裕 他：薬理と治療, 1990；18：4803-4812

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セオリアファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号
TEL 0120-72-1136
FAX 03-3243-1137

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

千寿製薬株式会社
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

26.2 発売元

セオリアファーマ株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

26.3 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

コムレクス耳科用液 1.5%

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

セオリアファーマ株式会社

目次

1.8.	添付文書（案）	5
1.8.1.	添付文書（案）	5
1.8.2.	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.2.1.	効能・効果.....	9
1.8.2.2.	効能・効果の設定根拠.....	9
1.8.2.2.1.	適応菌種の設定根拠.....	9
1.8.2.2.2.	適応症の設定根拠	10
1.8.3.	用法・用量及びその設定根拠.....	12
1.8.3.1.	用法・用量.....	12
1.8.3.1.1.	用法用量の設定根拠.....	12
1.8.4.	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13
1.8.4.1.	使用上の注意（案）	13

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
CI	confidence interval	信頼区間
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	microbiological intention-to-treat	—

菌名の略号一覧

略号	名称及び説明
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. capitis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>S. caprae</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. lugdunensis</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

コムレクス耳科用液 1.5%の添付文書（案）を以下に示した。

貯 法：室温保存
有効期間：2 年

日本標準商品分類番号
871329

承認番号	XXXXXXAMXZZZZZ
販売開始	202X 年 XX 月

フルオロキノロン系抗菌耳科用製剤

レボフロキサシン耳科用液

処方箋医薬品^注

コムレクス[®] 耳科用液 1.5%

COMPLEX[®] OTIC SOLUTION 1.5%

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者[9. 1. 1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コムレクス耳科用液 1.5%
有効成分	1mL 中 日局レボフロキサシン水和物 15mg
添加剤	塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、pH 調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	コムレクス耳科用液 1.5%
性状	微黄色～淡黄色澄明の液 無菌製剤
pH	6.1～6.9
浸透圧比	1.0～1.1 (生理食塩液対比)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中耳炎〉

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾ を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

〈外耳炎〉

5.2 中耳由来の膿性耳漏を有しない外耳炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17. 1. 1 参照]

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

4 週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。

8. 重要な基本的注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
[2. 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満
耳	真菌性外耳炎、回転性めまい
精神神経系	浮動性めまい
消化器	下痢
その他	投与部位耳痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用時には、できるだけ体温に近い状

態で使用する。

14. 1. 2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者 6 例に本剤を 10 滴単回点耳投与し、点耳後 10 分間耳浴したとき、血漿中レボフロキサシンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の中央値〔範囲〕は 4.88 [0.11, 38.90] ng/mL 及び 43.18 [31.25, 322.08] ng・h/mL であった²⁾。

16. 1. 2 反復投与

健康成人 16 例（0.5%レボフロキサシン点耳薬投与群 8 例、1.5%レボフロキサシン点耳薬投与群 8 例）に 1 回 10 滴、1 日 2 回、8 日間点耳し（1 日目及び 8 日目は 1 日 1 回）、点耳後 10 分間耳浴したとき、投与 8 日目に 1.5%投与群の 1 例で血漿中にレボフロキサシンが検出され、耳浴終了 60 分後に最高血漿中濃度（0.229 ng/mL）に達した。他の 15 例は定量下限（0.1 ng/mL）未満であった³⁾。

16. 3 分布

雄 Hartley モルモットに 1.5% ^{14}C -レボフロキサシン水和物溶液 100 μ L を中耳腔内に単回投与、又は 1 日 1 回、7 日間反復投与し、30 分、2 時間、8 時間後の組織分布を検討した。単回投与及び 7 日間反復投与とも投与 30 分後では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とも定量下限未満であった。大脳及び小脳ではいずれの観察時点でも放射能レボフロキサシン水和物は定量下限未満であった⁴⁾。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅲ相試験

持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者 201 例（FAS）（本剤投与群 99 例、プラセボ群 102 例）を対象とした二重盲検比較試験において、本剤を 1 回 6～10 滴、1 日 2 回、10 日間点耳投与した。

治験薬投与終了時又は中止時の中耳炎に対する臨床効果〔膿性耳漏、充血（発赤）及び肉芽のすべての症状が消退した被験者の割合〕は表 1 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、菌種別の菌消失率は表 2 のとおりであった。

表 1 中耳炎症に対する臨床効果（FAS）

疾患名	有効率 (%) 〔有効症例/総症例〕		群間差 ^{a)} [95% 信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c)}
	本剤投与群	プラセボ群	
中耳炎	46.5 [46/99]	23.5 [24/102]	22.9 [9.8, 35.1] p=0.001
急性中耳炎	62.5 [5/8]	28.6 [2/7]	33.9 [-13.8, 65.3]
穿孔型慢性中耳炎	45.1 [41/91]	23.2 [22/95]	21.9 [8.3, 34.5]

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

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

表 2 菌種別の菌消失率

菌名（株数）	菌消失率 (%) ^{a)}
Coagulase(-)Staphylococci (3 株)	100.0
MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i>) (6 株)	83.3
MSSA (<i>Staphylococcus aureus</i>) (40 株)	100.0
<i>Staphylococcus auricularis</i> (1 株)	100.0
<i>Staphylococcus capitis</i> (7 株)	100.0
<i>Staphylococcus caprae</i> (4 株)	100.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (5 株)	100.0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (1 株)	100.0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (1 株)	100.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1 株)	100.0
<i>Enterobacter aerogenes</i> (1 株)	100.0
<i>Enterobacter cloacae</i> (5 株)	100.0
<i>Serratia marcescens</i> (3 株)	100.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (9 株)	88.9
<i>Pseudomonas stutzeri</i> (1 株)	100.0
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1 株)	100.0

a) 菌消失率 (%) = (「菌消失」と判定された菌数 ÷ 「菌消失」又は「菌消失せず」と判定された菌数) × 100

なお、FAS のうち、画像判定委員会により外耳道に腫脹又はびらん・発赤のいずれかの所見があると判定された症例 161 例（本剤投与群 82 例、プラセボ群 79 例）を対象に外耳炎に対する有効性が事後解析された。

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〔膿性耳漏、外耳道の炎症所見（腫脹、びらん又は発赤）のすべての症状が消退した被験者の割合〕は、本剤投与群で 47.6% (39/82 例)、プラセボ群で 20.3% (16/79 例) であった。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

作用機序は DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣの阻害による細菌の DNA 合成阻害である。DNA ジャイレースとトポイソメラーゼⅣのどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる^{5)～10)}。

18. 2 抗菌作用

レボフロキサシン水和物は、グラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、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に対し、抗菌活性を示す^{11)～13)}。レボフロキサシン水和物はラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体（左旋体）であり、オフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を有する（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate) (JAN)

化学名：(3S)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

分子式： $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

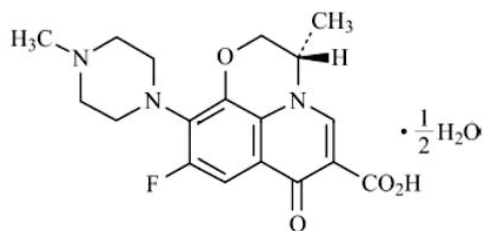
分子量：370.38

性状：本品は淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は酢酸（100）に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。本品は 0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。本品

は光によって徐々に暗淡黄白色になる。

融 点：約 226℃（分解）

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

1.5%：5mL×5 [プラスチック瓶]

23. 主要文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（承認年月日：20XX年XX月XX日、CTD 2.7.6.2、CTD 2.7.6.3）
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（承認年月日：20XX年XX月XX日、CTD 2.7.6.1）
- 4) 社内資料：薬物動態試験（承認年月日：20XX年XX月XX日、CTD 2.6.4.2）
- 5) Kato, J. et al. : Cell 1990 ; 63 : 393-404
- 6) Hoshino, K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1994 ; 38 : 2623-2627
- 7) Akasaka, T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2001 ; 45 : 2263-2268
- 8) Tanaka, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1997 ; 41 : 2362-2366
- 9) Onodera, Y. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 1999 ; 44 : 533-536
- 10) Onodera, Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002 ; 46 : 1800-1804
- 11) 鈴木賢二他：日耳鼻感染症エアロゾル学会会誌．2020；8(3)：193-211
- 12) 山口恵三他：Jpn J Antibiot. 2016；69(1)：1-25
- 13) 社内資料：臨床に関する概括評価（承認年月日：20XX年XX月XX日、CTD 2.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セオリアファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

TEL 0120-72-1136 FAX 03-3243-1137

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

セオリアファーマ株式会社

東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1. 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、プロビデンス属、インフルエンザ菌、シェーグモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属

〈適応症〉

外耳炎、中耳炎

1.8.2.2. 効能・効果の設定根拠

1.8.2.2.1. 適応菌種の設定根拠

第 III 相試験の MITT（原因菌が特定できた ITT 集団）について、原因菌（ベースライン）ごとのレボフロキサシンの MIC（MIC_{range}、MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀）を検討した。今回検討した菌株数は限られているが、中耳炎、外耳炎での分離頻度が高いブドウ球菌属（MSSA、MRSA 及びその他の菌種）並びに *P. aeruginosa* については、臨床分離株の感受性の年次推移に関する関連学会の疫学調査報告（2013 年）及び第 6 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスの結果と近似した感受性分布であることが確認できた。レンサ球菌属、腸内細菌科各菌種（シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びセラチア属）並びにアシネトバクター属についても、今回分離された菌株は全てレボフロキサシンに感受性（MIC : ≤ 1 µg/mL）であり、上記疫学調査報告及び全国サーベイランスの結果と一致していた。

第 III 相試験における ENT103 群での菌消失率は、MRSA に対して 83.3%（5/6 株）、*P. aeruginosa* に対して 88.9%（8/9 株）であり、MIC 別に見た場合、MIC が 16 µg/mL の 4 株中 3 株、> 64 µg/mL の 5 株中 4 株で消失を認め、MIC が 8 µg/mL 以下の菌株では全株消失が確認された。菌種別に見た場合、MRSA では MIC が ≤ 4 µg/mL の 3 株全株が消失し、MIC が ≥ 16 µg/mL の 3 株中 2 株で消失を認めた。*P. aeruginosa* では、MIC が ≤ 2 µg/mL の 6 株全株が消失し、MIC が > 64 µg/mL の 3 株中 2 株で消失を認めた。プラセボ群では、菌種別の菌消失率は 0.0%～100.0%の広範囲の数値を示した。また、ENT103 群及びプラセボ群の両方の投与群で検出された原因菌のうち、*Achromobacter* sp.、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、MRSA、MSSA、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*S. lugdunensis* でプラセボ群に比べて ENT103 群で 60%以上、菌消失率が高かった。一方、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌である coagulase-negative *Staphylococcus*、*S. capitis*、*S. caprae* 及び *S. epidermidis* 並びに *Pseudomonas* spp. では、ENT103 群で全株消失したが、プラセボ群でも 66.7%～100%の消失率が認められ、ENT103 群との差は 0%～33.3%と小さかった。

第 III 相試験では急性中耳炎の主要原因菌である *S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* が分離されていないが、これらの菌種に対するレボフロキサシンの MIC₉₀ は 2015 年～2017 年の臨床分離株を対象とした第 6 回耳鼻咽喉科領域のサーベイランス報告で、それぞれ 4、1、≤ 0.06 及び ≤ 0.06 µg/mL であったことから（2.6.2.2）、十分に菌消失が期待できると考えられた。また、第 III 相試験ではプラセボ群のみで分離されたシトロバクター属（レボフロキサシンの MIC: ≤ 0.06 µg/mL）、第 III 相試験では分離されていないが、フルオロキノロン系点耳剤であるタリビッド耳科用液 0.3%及び／又はロメフロキシム耳科用液 0.3%

の適応菌種である腸球菌属のうち *E. faecalis*、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー及びプロビデンス属については、2013 年各種抗菌薬感受性サーベイランス (2.6.2.2) でレボフロキサシンが 85%以上の感性率を示しており、十分に菌消失が期待できると考えられた。なお、上記サーベイランスの結果において、*E. faecalis* と *E. faecium* のレボフロキサシンに対する感性率に差は見られているが、第 III 相試験において MRSA や緑膿菌でレボフロキサシンの MIC が高い菌株の消失が認められていることも考慮すると、現時点で適応菌種から *E. faecium* を除外する必要はないものと判断した。

クレブシエラ属については、第 III 相試験で分離された菌株はすべて *K. pneumoniae* であったが、2013 年各種抗菌薬感受性サーベイランスでは *Klebsiella* spp.としてまとめた感性率が 95.9%を示しているため、肺炎桿菌及びクレブシエラ属のいずれについても十分に菌消失が期待できると考えられた。

適応菌種の設定では、菌消失率及び臨床効果を考慮する必要がある。第 III 相試験では、ENT103 群の菌消失率 (95%CI) は 93.9 (86.5~97.4) %であったが、主要評価項目とした効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の改善率は 46.5% (46/99 例) であった。一方、主要評価項目の指標とした各症状別の改善率では、膿性耳漏の改善率 (95%CI) は 74.7 (65.4~82.3) % (プラセボ群との比較: $p < 0.001$)、中耳粘膜及び鼓膜の充血 (発赤) の改善率は 49.5 (39.9~59.2) % (プラセボ群との比較: $p = 0.003$) であったが (2.7.6.2.2 表 2.7.6.2.2-18)、症例の多くは穿孔型慢性中耳炎であることを考慮すると、原因菌の消失及び膿性耳漏の消退から慢性的に持続していた中耳粘膜及び鼓膜の充血 (発赤) 等の炎症症状の治癒までタイムラグがあるためと考えられる。菌消失と並行して膿性耳漏の改善は認められており、菌消失の成績を踏まえて適応菌種を設定することは妥当であると考えた。

以上より、本剤の適応菌種は、以下のとおり設定した。

〔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、プロビデンス属、インフルエンザ菌、シュエドモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属

なお、審査の過程において、本剤の臨床試験成績等を踏まえ、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」となった。

1.8.2.2.2. 適応症の設定根拠

本品の効能・効果を設定するにあたり、以下の臨床試験を実施した結果、中耳炎及び外耳炎に対し有効性が確認されたことから本剤の適応症として設定した。

(1) 中耳炎に対する臨床効果

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者に対して、多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較法により本剤とプラセボ耳科用液を比較する第 III 相臨床試験を実施した。その結果、主要評価項目とした効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の改善率は、本剤群で 46.5% (46/99 例)、プラセボ群で 23.5% (24/102 例) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。耳漏停止までの期間の中央値 (95%CI) は、本剤群で 7.0 (7.0~8.0) 日、プラセボ群で 22.0 (14.0~推定不能) 日であり、本剤群で早期に膿性耳漏

の消失が認められた ($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の膿性耳漏の改善率 (95%CI) でも、本剤群で 74.7 (65.4～82.3) %、プラセボ群で 36.3 (27.6～45.9) %であり、両群間に 38.0 (24.5～49.6) %の有意な改善率の差を認めた ($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。投与終了時又は中止時の菌消失率 (95%CI) は、本剤群で 93.9 (86.5～97.4) %、プラセボ群で 12.5 (7.1～21.0) %であり、両群間の差 (95%CI) では 81.4 (70.1～87.8) %となり、本剤群で有意に高い菌消失を認めた ($p < 0.001$; カイ二乗検定)。本剤群で検出された原因菌に対する菌消失率は、MRSA に対して 83.3%、*P. aeruginosa* に対して 88.9%であり、その他の菌種に対してはいずれも 100.0%と高い菌消失効果を示した。なお、消失しなかった MRSA 及び *P. aeruginosa* の MIC は投与前後で変わらなかった。MIC 別では、 $> 64 \mu\text{g/mL}$ の 5 株中 4 株、 $64 \mu\text{g/mL}$ の 4 株中 4 株、 $32 \mu\text{g/mL}$ の 1 株中 1 株、 $16 \mu\text{g/mL}$ の 4 株中 3 株で消失が認められ、 $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ の菌株では全株消失が確認された。なお、本治験では急性中耳炎の主要原因菌である *S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* が分離されなかったが、これらの菌種に対するレボフロキサシンの MIC₉₀ は 2020 年の第 6 回耳鼻咽喉科領域のサーベイランス報告で、それぞれ 4、1、 ≤ 0.06 、 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であったことから、十分に菌消失が期待できると考えられた。

(2) 外耳炎に対する臨床効果

外耳炎については、第 III 相試験に組入れられた中耳炎患者のうち、外耳炎を併発している被験者の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を用いて、盲検下で独立した画像判定委員会による判定により外耳炎に対する有効性を検討した。その結果、本剤群の外耳の炎症の改善率 (例数) は 47.6% (39/82 例) であり、プラセボ群と比較して有意に高く ($p < 0.001$; Fisher の正確確率検定)、本剤が外耳炎に対しても有効であることが確認された。外耳炎症例における起炎菌の菌消失率は本剤群で 94.3%、プラセボ群で 10.3%であり、本剤群で高く、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。起炎菌別の検討では、外耳炎の原因菌として分離頻度の高い MSSA、MRSA 及び緑膿菌分離例で臨床効果や菌消失が認められた。急性外耳炎の最も多い原因菌として *P. aeruginosa* や *S. aureus* が報告されており、最近では MRSA が増えていることを考慮すると、これらの菌種に抗菌力を有し、中耳炎と同様、外耳炎に対しても良好な臨床効果が期待できると考えられた。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 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。小児に対しては、適宜滴数を減ずる。

1.8.3.1.1. 用法用量の設定根拠

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者に対して本剤を点耳投与した結果、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく改善率（46.5%）及び原因菌の消失率（93.9%）はプラセボの改善率（23.5%）及び原因菌の消失率（12.5%）と比較して有意に高く（それぞれ $p = 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p < 0.001$; カイ二乗検定）、また膿性耳漏の停止までの期間はプラセボと比較して有意に短かったことから、本剤の有効性が確認された。

安全性では、本剤群の副作用は 5 例 5 件に認められたが、発現率（95%CI）は 5.1（1.7～11.4）%であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また本剤群で発現した副作用は、下痢 1 件の重症度が中等度であったが、それ以外の副作用は全て軽度の事象であった。臨床検査、聴力検査、平衡機能検査で有害事象は認められなかった。

第 III 相試験の追加評価として、中耳炎患者のうち外耳炎を併発している被験者の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を用いて外耳炎に対する有効性を検討した結果、主要評価項目とした本剤群での治験薬投与終了時又は中止時における外耳の炎症の改善率（例数）は 47.6%（39/82 例）であった。なお、プラセボ群での治験薬投与終了時又は中止時における外耳の炎症の改善率（例数）は 20.3%（16/79 例）であり、本剤群とプラセボ群の改善率には、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$; Fisher の正確確率検定）。本剤は第 III 相試験の用法・用量で外耳炎に対しても有効であることが確認された。外耳炎症例における起炎菌の菌消失率は ENT103 群で 94.3%、プラセボ群で 10.3%であり、菌消失率は ENT103 群で高く、統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。起炎菌別の検討では、外耳炎の原因菌として分離頻度の高い MSSA、MRSA 及び緑膿菌分離例で臨床効果や菌消失が認められた。

以上より、推奨用法・用量は、第 III 相試験の用法・用量に基づき「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、15 歳未満の中耳炎及び外耳炎の小児患者に成人患者と同じ用法・用量にて本剤を投与した場合、有効で、かつ安全であり、小児へ投与することは適切と考える。しかしながら、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。」を記載する。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1. 使用上の注意（案）

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績に基づき、平成 29 年 6 月 8 日薬生発第 0608 第 1 号通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び平成 29 年 6 月 8 日薬生安発第 0608 第 1 号通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し、下記のように設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1 参照]

【設定理由】

本剤の成分及びレボフロキサシンのラセミ体であるオフロキサシンに過敏症の既往歴がある場合、過敏症が発現する可能性があるため、設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中耳炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【設定理由】

中耳炎には、2020 年薬生安発 0908 第 2 号抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂に基づき、“中耳炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。”の記述を設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

4 週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、長期投与に伴う真菌の発現や菌の耐性化等に留意し、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。

【設定理由】

抗菌剤は効果がないまま漫然と連続投与されると耐性菌が出現し、治療に支障を来す。目安である 4 週間投与しても改善がみられない症例では、他剤への変更等の処置が必要であるため設定した。

8. 重要な基本的注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【設定理由】

本剤は抗菌剤であり、細菌に対して直接作用するが、菌種によっては効果を示さない場合がある。また、感受性を示さない細菌に対して必要以上に使用すると耐性菌の発現が危惧されることから、設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）[2.参照]

【設定理由】

類似の化学構造を有する他のキノロン系抗菌剤による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、その化学構造から交差過敏を起こす可能性があるため設定した。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【設定理由】

動物実験の報告では、催奇形作用は認められなかったが、ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性が現時点では確立されていない。妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから、設定した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

【設定理由】

国内で実施した臨床試験では、授乳婦は対象から除外されており、その安全性は確立していない。また、本剤のヒト乳汁中への移行は非臨床試験の情報からは得られていない。レボフロキサシンの他の投与経路に関する公表データからは、経口投与後にレボフロキサシンがヒト乳汁中に移行することが報告されている。局所製剤である本剤では、血中への移行も経口剤より少なく、乳汁中への移行のリスクは低いと考えられることから設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【設定理由】

国内で実施した臨床試験では、小児を対象としていないため、設定した。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）**

紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【設定理由】

本剤の有効成分であるレボフロキサシンの注射剤、錠剤、点眼剤において、ショック、アナフィラキシーの副作用が国内と海外で報告されているため設定した。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満
耳	真菌性外耳炎、回転性めまい
精神神経系	浮動性めまい
消化器	下痢
その他	投与部位耳痛

【設定理由】

臨床試験で報告された副作用を記載した。

14.適用上の注意

14.1薬剤交付時の注意

14.1.1 使用する際の薬液の温度が低いと、めまいを起こすおそれがあるので、使用时には、できるだけ体温に近い状態で使用すること。

【設定理由】

点耳の際に、薬液の温度が低く、体温と差があると、物理的刺激によるめまい感の発生頻度が高くなるといわれているため、設定した。

14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。

【設定理由】

本剤の容器の先端が直接耳に触れ、薬液が汚染されることを防ぐため、患者に指導することが必要であることから記載した。

コムレクス耳科用液 1.5%

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

セオリアファーマ株式会社

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals (JAN)

本剤は、平成 21 年厚生労働省告示第 425 号において、第 15 改正日本薬局方第二追補にレボフロキサシン水和物として収載されている。

日本名： レボフロキサシン水和物

英 名： Levofloxacin Hydrate

化学名： (3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

1.9.2. International Nonproprietary Name (INN)

本剤は、[WHO Drug Information Vol. 5, No. 3 \(1991 年\)](#) に掲載されている。

I N N : levofloxacin (無水物)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 31

* Lists of proposed (1-58) and recommended (1-27) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 7, 1988.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formula
abanoquillum abanoquil	4-amino-2-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1 <i>H</i>)-isoquinolyl)-6,7-dimethoxy-quinoline $C_{22}H_{25}N_3O_4$
acadesinum acadesine	5-amino-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide $C_9H_{14}N_4O_5$
acidum gadobenicum gadobenic acid	dihydrogen [($\pm$)-4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato(5-)]gadolate(2-) $C_{22}H_{28}GdN_3O_{11}$
acidum penteticum pentetic acid	<i>N,N</i> -bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycine $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$
adaprololum adaprolol	2-(1-adamantyl)ethyl ($\pm$)-[<i>p</i> -(2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy)phenyl]acetate $C_{26}H_{39}NO_4$

* Official Records of the World Health Organization, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

*Recommended International
Nonproprietary Name
(Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formula

lanreotidum lanreotide	3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide, cyclic (2→7)-disulfide $C_{54}H_{68}N_{11}O_{10}S_2$
ledazerolum ledazerol	2-hydroxy-3-(imidazol-4-ylmethyl)benzyl alcohol $C_{11}H_{12}N_2O_2$
lenograstimum lenograstim	133-[O-[O-(N-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→3)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→3)]-2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl]-L-threonine]colony-stimulating factor (human clone 1034) mixture with 133-[O-[O-(N-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→6)-O-[O-(N-acetyl-α-neuraminosyl)-(2→3)-β-D-galactopyranosyl-(1→3)]-2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl]-L-threonine]colony-stimulating factor (human clone 1034)
leuciglumerum leuciglumer	L-leucine polymer with 5-methyl hydrogen L-glutamate $(C_6H_{13}NO_2)_m \cdot (C_6H_{11}NO_4)_n$
leurubicinum leurubicin	(8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[[3-[(<i>S</i>)-2-amino-4-methylvaleramido]-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione $C_{33}H_{40}N_2O_{12}$
levofloxacinum levofloxacin	(-)-(<i>S</i>)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>cd</i>]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid $C_{18}H_{20}FN_3O_4$
levomentholum levomenthol	(-)-(<i>1R,3R,4S</i>)-menthol $C_{10}H_{20}O$
levosulpiridum levosulpiride	(-)- <i>N</i> -[[(<i>S</i>)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-5-sulfamoyl- <i>o</i> -anisamide $C_{15}H_{23}N_3O_4S$
liarozolum liarozole	(±)-5-(<i>m</i> -chloro-α-imidazol-1-ylbenzyl)benzimidazole $C_{17}H_{13}ClN_4$
liranaftatum anafate	<i>O</i> -(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl) 6-methoxy- <i>N</i> -methylthio-2-pyridinecarbamate $C_{18}H_{20}N_2O_2S$
lisadimatum lisadimate	(±)-glycerol 1-(<i>p</i> -aminobenzoate) $C_{10}H_{13}NO_4$
litoxetinum litoxetine	4-(2-naphthylmethoxy)piperidine $C_{16}H_{19}NO$
lometrexolum lometrexol	<i>N</i> -[<i>p</i> -[2-[(<i>R</i>)-2-amino-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl]ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid $C_{21}H_{25}N_5O_6$

コムレクス耳科用液 1.5%

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

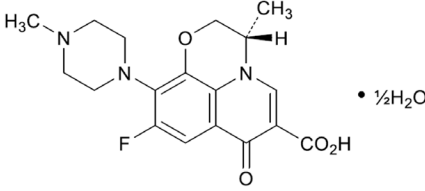
1.10 毒物・劇薬等の指定審査資料のまとめ

セオリアファーマ株式会社

1.10. 毒物・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒物・劇物等の指定審査資料のまとめを以下に示した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3 <i>S</i>)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7 <i>H</i> -pyrido[1,2,3- <i>de</i>][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid (別名 レボフロキサシン) 及びその製剤
構造式	
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、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・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：レボフロキサシン水和物 製剤：コムレクス耳科用液 1.5% (5mL 中レボフロキサシン水和物（日局）75mg 含有)

急性 LD₅₀ (mg/kg)

動物種	経口
マウス (ddY)	♂ ; 1881、♀ ; 1803
ラット (SD)	♂ ; 1478、♀ ; 1507
カニクイザル	♀ ; > 250

亜急性

動物種	投与 期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (CD)	4 週	経口	50、200、800	200	800 mg/kg/日で、流涎、白血球・リンパ球数の減少、血漿中電解質バランスのわずかな変化、尿素濃度の軽度減少が認められた。上腕骨及び大腿骨では関節表面の軽度の変性性変化が認められた。また、すべての投与群で盲腸重量の増加があった。
カニクイザル	4 週	経口	10、30、100	30	100 mg/kg/日で、流涎、下痢、体重減少が認められた。組織の顕微鏡的変化は認めなかった。
ラット (CD)	26 週	経口	20、80、320	20	80 及び 320 mg/kg/日で流涎、わずかな摂餌量の増加、尿 pH の高値、盲腸重量の増加（伸長、膨張も観察）などが、320 mg/kg/日で巨大な糞塊の増加などが認められた。
カニクイザル	26 週	経口	10、25、62.5	62.5	投与に関連する臨床所見などの異常は認めなかった。

毒性

副作用	副作用（第Ⅲ相臨床試験） 5（副作用発現例数）／99（臨床例数）＝5.1%	
	副作用（臨床検査値異常を含む）	件数
	真菌性外耳炎	1
	浮動性めまい	1
	回転性めまい	1
	下痢	1
	滴下投与部位痛	1
会社	セオリアファーマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書							
3 2	データ又は報告書							
3 2 SA	原薬							
3 2 SA 1 1	3 2 SA 1 1 名称	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 1 2	3 2 SA 1 2 構造	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 1 3	3 2 SA 1 3 一般特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 2 1	3 2 SA 2 1 製造業者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 2 2	3 2 SA 2 2 製造方法及びプロセスコントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 2 3	3 2 SA 2 3 原材料の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 3 1	3 2 SA 3 1 構造とその他の特性の解明	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 3 2	3 2 SA 3 2 不純物	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 4 1	3 2 SA 4 1 規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 4 2	3 2 SA 4 2 試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SA 4 2	████████████████████ ████████████████████	████████████████ ██	—	—	海外	—	評価資料	—
3 2 SA 4 2	████████████████████ ████████████████████	████████████████ ██	—	—	海外	—	評価資料	—
3 2 SA 4 2	████████████████████ ████████████████████	████████████████ ██	—	—	海外	—	評価資料	—

2

3

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
3 2 SB	原薬							
3 2 SB 1 1	3 2 SB 1 1 名称	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 1 2	3 2 SB 1 2 構造	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 1 3	3 2 SB 1 3 一般特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 2 1	3 2 SB 2 1 製造業者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 2 2	3 2 SB 2 2 製造方法及びプロセスコントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 2 3	3 2 SB 2 3 原材料の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 3 1	3 2 SB 3 1 構造とその他の特性の解明	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 3 2	3 2 SB 3 2 不純物	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 1	3 2 SB 4 1 規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 2	3 2 SB 4 2 試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 3	3 2 SB 4 3 試験方法のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 4	3 2 SB 4 4 ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 4	試験成績書 (品名：レボフロキサシン水和物、製造番号：■■■■)	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 4	試験成績書 (品名：レボフロキサシン水和物、製造番号：■■■■)	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 4	試験成績書 (品名：レボフロキサシン水和物、製造番号：■■■■)	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 4 5	3 2 SB 4 5 規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 5	3 2 SB 5 標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 6	3 2 SB 6 容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 7 1	3 2 SB 7 1 安定性のまとめと結論	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 7 2	3 2 SB 7 2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
3 2 SB 7 3	3 2 SB 7 3 安定性データ	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
32P	製剤							
32P1	32P1 製剤及び処方	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P2	32P2 製剤開発の経緯	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P31	32P31 製造者	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P32	32P32 製造処方	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P33	32P33 製造工程及びプロセス・コントロール	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P34	32P34 重要工程及び重要中間体の管理	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P35	32P35 プロセス・バリデーション／プロセス評価	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P35	バリデーション実施報告書（総括） （管理番号：██████████）	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日、 20██年██月██日～ 20██年██月██日、 20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価資料	—
32P41	32P41 規格及び試験方法	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P42	32P42 試験方法（分析方法）	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P43	32P43 試験方法（分析方法）のバリデーション	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P44	32P44 規格及び試験方法の妥当性	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P45	32P45 ヒト又は動物起源の添加剤	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P46	32P46 新規添加剤	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P51	32P51 規格及び試験方法	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P52	32P52 試験方法（分析方法）	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P52	コムレクス耳科溶液1.5%の規格及び試験方法の設定に関する資料	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P52	██████████ ██████████	██████████	—	—	国内	社内資料	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
32P53	32P53 試験方法（分析方法）のバリデーション	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P53	最終報告書 レボフロキサシン点耳液の無菌試験法バリデーション (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P53	最終報告書 レボフロキサシン点耳液の無菌試験法バリデーション (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P53	最終報告書 レボフロキサシン点耳液の純度試験バリデーション (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P54	32P54 ロット分析	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P54	最終報告書（第2版） レボフロキサシン点耳液の実測値測定 (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P55	32P55 不純物の特性	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P56	32P56 規格及び試験方法の妥当性	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P6	32P6 標準品又は標準物質	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P7	32P7 容器及び施栓系	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P81	32P81 安定性のまとめ及び結論	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P82	32P82 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P82	安定性に関する陳述書	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	32P83 安定性データ	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	6ヵ月中間報告書 レボフロキサシン点耳液の安定性試験（低湿長期） (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	12ヵ月結果表 レボフロキサシン点耳液の安定性試験（低湿長期） (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	最終報告書変更書1、最終報告書 レボフロキサシン点耳液の安定性試験（低湿加速） (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	最終報告書 レボフロキサシン点耳液の安定性試験（熱苛酷） (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—
32P83	最終報告書 レボフロキサシン点耳液の苛酷試験（光） (試験番号: [REDACTED])	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
3 3	参考文献							
3 3 1			—	—	海外	—	参考資料	—
3 3 2			—	—	国内	—	参考資料	—
3 3 3	A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity	Müller L, Mauthe RL, Riley CM, Andino MM, Antonis DD, Beels C, et al	—	—	海外	Regul Toxicol Pharmacol 2006; 44(3): 198-211	参考資料	—
3 3 4	クラビット錠およびクラビット細粒の製剤設計と安定性	中上博秋、石亀則子、長尾克彦、北沢義夫	—	—	国内	化学療法の領域 1994; 10(6): 1121-7	参考資料	—
3 3 5	Does the Dose Matter?	Craig WA	—	—	海外	Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S233-7	参考資料	—
3 3 6	Levofloxacin 500 mg 1日1回～新用法・用量～	戸塚恭一、河野茂、松本哲朗、砂川慶介、柴孝也	—	日本及び中国	国内	日化療会誌 2009; 57(5): 411-22	参考資料	—
3 3 7	中耳炎に対する抗菌薬投与法の基本的な考え方	藤原啓次、保富宗城、山中昇	—	—	国内	日化療会誌 2007; 55(3): 201-10	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書							
4 2 2 2	Final Report Pharmacokinetic studies of ^{14}C levofloxacin hemihydrate in guinea pigs (Study number: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	—
4 2 2 3	Final Report Pharmacokinetic studies of ^{14}C levofloxacin hemihydrate in guinea pigs (Study number: [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	—
4 2 3 2	最終報告書 レボフロキサシン水和物のモルモットにおける聴器毒性試験（試験番号：[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料	—
4 3 1	Quinolone Antimicrobial Agents, 3rd Edition	Hooper DC, Rubinstein E	—	—	海外	American Society of Microbiology Press 2003; 22-31	参考資料	—
4 3 2	Mechanism of quinolone action and resistance	Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N	—	—	海外	Biochemistry 2014; 53(10): 1565-74	参考資料	—
4 3 3	Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin	Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1986; 29(1): 163-4	参考資料	—
4 3 4	In-vitro and in-vivo activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin	Tanaka M, Otsuki M, Une T, Nishino T	—	—	海外	J Antimicrob Chemother 1990; 26(5): 659-66	参考資料	—
4 3 5	キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷	高橋寿、早川勇夫、秋元健	—	—	国内	薬史学雑誌 2003; 38(2): 161-79	参考資料	—
4 3 6	Significance of the methyl group on the oxazine ring of ofloxacin derivatives in the inhibition of bacterial and mammalian type II topoisomerases	Hoshino K, Sato K, Akahane K, Yoshida A, Hayakawa I, Sato M, et al	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1991; 35(2): 309-12	参考資料	—
4 3 7	Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin	Imamura M, Shibamura S, Hayakawa I, Osada Y	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1987; 31(2): 325-7	参考資料	—
4 3 8	In vitro antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin	Fujimoto T, Mitsuhashi S	—	—	海外	Chemotherapy 1990; 36(4): 268-76	参考資料	—
4 3 9	Inhibition by quinolones of DNA gyrase from Staphylococcus aureus	Tanaka M, Sato K, Kimura Y, Hayakawa I, Osada Y, Nishino T	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1991; 35(7): 1489-91	参考資料	—
4 3 10	In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin	Une T, Fujimoto T, Sato K, Osada Y	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1988; 32(9): 1336-40	参考資料	—
4 3 11	Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of an optically active isomer of ofloxacin	Tanaka M, Une T, Osada Y	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1989; 39(7): 750-4	参考資料	—
4 3 12	第2回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告	馬場駿吉、高坂知節、市川銀一郎、石塚洋一、鈴木賢二、夜陣紘治、ほか	1998年11月～1999年3月	日本国内計262施設	国内	日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2000; 18(1): 48-63	参考資料	—
4 3 13	第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告	西村忠郎、鈴木賢二、小田憐、小林俊光、夜陣紘治、山中昇、ほか	2003年1月～2003年5月	日本国内計137施設	国内	日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2004; 22(1): 12-23	参考資料	—
4 3 14	第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告	鈴木賢二、黒野祐一、小林俊光、西村忠郎、馬場駿吉、原潤保明、ほか	2008年1月～2008年6月	日本国内計108施設	国内	日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2008; 26(1): 15-26	参考資料	—
4 3 15	第5回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告	鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、渡辺彰、花木秀明	2011年1月～2012年6月	日本国内計26施設	国内	耳鼻感染症・エアロゾル 2015 3(1): 5-19	参考資料	—
4 3 16	第6回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告	鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、保富宗城、矢野寿一	2016年12月～2017年6月	日本国内計48施設	国内	日耳鼻感染症エアロゾル会誌 2020; 8(3): 193-211	参考資料	—
4 3 17	1998年に全国26施設から分離された臨床分離株5,180株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、宮崎修一、榎谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2000; 53(6): 387-408	参考資料	—
4 3 18	2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、大野章、榎谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2003; 56(5): 341-64	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
4 3 19	2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、大野章、榎谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2005; 58(1): 17-44	参考資料	—
4 3 20	2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、大野章、石井良和、館田一博、岩田守弘、神田誠、ほか	—	株式会社BML	国内	Jpn J Antibiot 2006; 59(6): 428-51	参考資料	—
4 3 21	2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、大野章、石井良和、館田一博、岩田守弘、神田誠、ほか	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2009; 62(4): 346-70	参考資料	—
4 3 22	2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、大野章、石井良和、館田一博、岩田守弘、レボフロキサシンサーベイランスグループ	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2012; 65(3): 181-206	参考資料	—
4 3 23	2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三、館田一博、大野章、石井良和、村上日奈子	—	株式会社ビー・エム・エル	国内	Jpn J Antibiot 2016; 69(1): 1-25	参考資料	—
4 3 24	Comparison of inhibition of Escherichia coli topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition	Hoshino K, Kitamura A, Morrissey I, Sato K, Kato J, Ikeda H	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1994; 38(11): 2623-7	参考資料	—
4 3 25	Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV purified from Staphylococcus aureus	Tanaka M, Onodera Y, Uchida Y, Sato K, Hayakawa I	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(11): 2362-6	参考資料	—
4 3 26	Dual inhibitory activity of sitafloxacin (DU-6859a) against DNA gyrase and topoisomerase IV of Streptococcus pneumoniae	Onodera Y, Uchida Y, Tanaka M, Sato K	—	—	海外	J Antimicrob Chemother 1999; 44(4): 533-6	参考資料	—
4 3 27	Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of Pseudomonas aeruginosa isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance	Akasaka T, Tanaka M, Yamaguchi A, Sato K	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(8): 2263-8	参考資料	—
4 3 28	Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV of Enterococcus faecalis	Onodera Y, Okuda J, Tanaka M, Sato K	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 1800-4	参考資料	—
4 3 29	Antibacterial activities and inhibitory effects of sitafloxacin (DU-6859a) and its optical isomers against type II topoisomerases	Akasaka T, Kurosaka S, Uchida Y, Tanaka M, Sato K, Hayakawa I	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(5): 1284-7	参考資料	—
4 3 30	Determination of minimum bactericidal concentrations of oxacillin for Staphylococcus aureus: influence and significance of technical factors	Taylor PC, Schoenknecht FD, Sherris JC, Linner EC	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother 1983; 23(1): 142-50	参考資料	—
4 3 31	General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin	Takasuna K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, et al	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 408-18	参考資料	—
4 3 32	DR-3355の体内動態（第1報）：ラットにおける単回経口投与時の吸収、分布および排泄	青木浩之、岡崎治、倉田忠司、新谷尚三、立澤晴男、伯水英夫	—	—	国内	薬物動態 1991; 6(5): 793-803	参考資料	—
4 3 33	DR-3355の体内動態（第3報）：イヌにおける単回経口投与時の吸収および排泄	青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、片見好春、ほか	—	—	国内	薬物動態 1991; 6(5): 817-22	参考資料	—
4 3 34	DR-3355の体内動態（第4報）：サルにおける単回経口投与時の吸収、分布および排泄	倉田忠司、青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、ほか	—	—	国内	薬物動態 1991; 6(5): 823-32	参考資料	—
4 3 35	DR-3355の体内動態（第2報）：ラットにおける反復経口投与時の吸収、分布および排泄	青木浩之、岡崎治、伯水英夫、江角凱夫、三次孝一、片見好春、ほか	—	—	国内	薬物動態 1991; 6(5): 805-15	参考資料	—
4 3 36	The clinical pharmacokinetics of levofloxacin	Fish DN, Chow AT	—	—	海外	Clin Pharmacokinet 1997; 32(2): 101-19	参考資料	—
4 3 37	Absorption, distribution and excretion of 14C-levofloxacin after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of levofloxacin-related radioactivity to melanin in vivo	Tanaka M, Ono C, Yamada M	—	—	海外	J Pharm Pharmacol 2004; 56: 463-9	参考資料	—
4 3 38	DL-8280の体内動態 第3報14C DL-8280の各種動物における代謝	須藤賢一、橋本浩一、倉田忠司、岡崎治、津村光義、立澤晴男	—	—	国内	Chemotherapy 1984; 32(Supplement1): 1203-10	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
4 3 39	耳用オフロキサシン剤の脳内移行に関する実験的研究	岡崎治、倉田忠司、昇卓夫	—	—	国内	耳鼻と臨床 1990; 36(1): 47-55	参考資料	—
4 3 40	Acute oral toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in mice, rats and monkeys	Kato M, Furuhashi K, Yoshida M, Akahane K, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 365-6	参考資料	—
4 3 41	Four-week sub-acute toxicity study of S-(+)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3,-de] [1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate (DR-3355) in CD rats and cynomolgus monkeys	Kato M, West HA, Ashby R, Virgo DM, Fowler JS, Furuhashi K, et al	—	—	海外	J Toxicol Sci 1991; 16(1): 29-48	参考資料	—
4 3 42	Twenty-six-week oral toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and cynomolgus monkeys	Kato M, Furuhashi K, Woolley AP, Ashby R, Fowler JS, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 367-73	参考資料	—
4 3 43	Mutagenicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin	Shimada H, Itoh S, Hattori C, Tada S, Matsuura Y	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 378-85	参考資料	—
4 3 44	Effect of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin on multiple organ carcinogenesis initiated with wide-spectrum carcinogens in rats	Kajimura T, Tojo H, Kudo G, Yamada M, Domon S, Nomura M, et al	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 390-5	参考資料	—
4 3 45	Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits	Watanabe T, Fujikawa K, Harada S, Ohura K, Sasaki T, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 374-7	参考資料	—
4 3 46	Antigenicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin	Wagai N, Hattori H, Yamaguchi F, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 385-9	参考資料	—
4 3 47	Lack of nephrotoxic effects of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rabbits	Inage F, Kato M, Yoshida M, Akahane K, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 395-7	参考資料	—
4 3 48	Ophthalmotoxicity and ototoxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in Long Evans rats	Nomura M, Yamada M, Yamamura H, Kajimura T, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 398-403	参考資料	—
4 3 49	Phototoxic potential of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in mice	Wagai N, Yoshida M, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 404-5	参考資料	—
4 3 50	Interaction of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin with fenbufen in mice	Furuhashi K, Akahane K, Tawara K, Takayama S	—	—	海外	Arzneimittelforschung 1992; 42(3A): 406-8	参考資料	—
4 3 51	オフロキサシン耳用液の内耳に及ぼす影響に関する実験的研究	佐藤喜一、宮崎巨、荒木伸彦、山下公一	—	—	国内	耳鼻と臨床 1989; 35(1): 58-64	参考資料	—
4 3 52	耳用オフロキサシン剤の聴器へ及ぼす影響に関する実験的研究	昇卓夫、花牟礼豊、松崎勉、宮崎康博、河野もと子、今村洋子、ほか	—	—	国内	耳鼻と臨床 1988; 34(4): 1028-34	参考資料	—
4 3 53	レボフロキサシン水和物 クラビット®錠 250 mg、500 mg 2.4 非臨床試験の概括評価	第一三共株式会社	—	—	国内	社内資料	参考資料	—
4 3 54	Pharmacokinetics of levofloxacin after single intravenous and oral administration, and its interaction with sucralfate in mixed-breed dogs	Urzúa N, Messina MJ, Caverzan M, Prieto G, Lüders C, Errecalde C	—	—	海外	Xenobiotica 2020; 50(12): 1490-3	参考資料	—
4 3 55	Pharmacokinetics of levofloxacin after single intravenous, oral and subcutaneous administration to dogs	Landoni MF, Albarellos GA	—	—	海外	J Vet Pharmacol Ther 2019; 42(2): 171-8	参考資料	—
4 3 56	A non-arthropathic dose and its disposition following repeated oral administration of ofloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, to juvenile dogs	Yabe K, Murakami Y, Nishida S, Sekiguchi M, Furuhashi K, Goryo M, et al	—	—	国内	J Vet Med Sci 2001; 63(8): 867-72	参考資料	—
4 3 57	Levofloxacin pharmacokinetics in children	Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini Jr JA, et al	—	—	海外	J Clin Pharmacol 2005; 45(2): 153-60	参考資料	—
4 3 58	オフロキサシン耳用液の臨床的有用性の検討について	石井正則、野原修、若盛和雄、橘敏郎、矢部武、永倉仁史、ほか	—	—	国内	耳鼻咽喉科展望 1990; 33 (補冊 4): 595-605	参考資料	—
4 3 59	Ofloxacin 耳用液の小児化膿性中耳炎および外耳炎に対する有用性の検討	馬場駿吉、小林武弘、島田純一郎、永田総一郎、小山賢吾、山本真一郎、ほか	—	—	国内	耳鼻と臨床 1990; 36 (補冊 3): 590-604	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
52	臨床試験一覧表	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
53141	最終報告書 ①「健康成人男性被験者を対象にしたENT103の安全性及び薬物動態（血中移行性）を検討する第Ⅰ相臨床試験」におけるヒト血漿中レボフロキサシン濃度測定 ②ヒト血漿中レボフロキサシン濃度測定法バリデーション ③「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ENT103の第Ⅲ相臨床試験」におけるヒト血漿中レボフロキサシン濃度測定	セオリアファーマ株式会社	①20 年 月 日～20 年 月 日 ②20 年 月 日～20 年 月 日 ③20 年 月 日～20 年 月 日	セオリアファーマ株式会社	国内	社内資料	評価資料	—
53311	健康成人男性被験者を対象にしたENT103の安全性及び薬物動態（血中移行性）を検討する第Ⅰ相臨床試験 治験総括報告書	セオリアファーマ株式会社	20 年 月 日～20 年 月 日	セオリアファーマ株式会社	国内	社内資料	評価資料	無
53511	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ENT103の第Ⅲ相臨床試験 治験総括報告書	セオリアファーマ株式会社	20 年 月 日～20 年 月 日	日本国内の計36施設	国内	社内資料	評価資料	有
53511	両側罹患耳の被験者における効果安全性評価委員会での内視鏡画像の誤りについて	セオリアファーマ株式会社	20 年 月 日～20 年 月 日	日本国内の計36施設	国内	社内資料	評価資料	無
53512	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ENT103の第Ⅲ相臨床試験（追加評価） ENT103-3001 治験総括報告書（第10版） 補遺（第11版）	セオリアファーマ株式会社	20 年 月 日～20 年 月 日	日本国内の計36施設	国内	社内資料	評価資料	無
5371	5371 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5372	5372 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5373	5373 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5374	5374 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5375	5375 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	セオリアファーマ株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
541	Does the Dose Matter?	Craig WA	—	—	海外	Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S233-7	参考資料	—
542	Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回～新用法・用量～	戸塚恭一、河野茂、松本哲朗、砂川慶介、柴孝也	—	日本及び中国	国内	日化療会誌 2009; 57(5): 411-22	参考資料	—
543	中耳炎に対する抗菌薬投与法の基本的な考え方	藤原啓次、保富宗城、山中昇	—	—	国内	日化療会誌 2007; 55(3): 201-10	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
544	ハリソン内科学 第5版 日本語版	福井次矢、黒川清監修	—	—	国内及び海外	株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル、2017年3月	参考資料	—
545	乳幼児反復性中耳炎	高橋晴雄	—	—	国内	総合臨牀 2006; 55(4): 1351-2	参考資料	—
546	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	—	—	国内	—	参考資料	—
547	抗微生物薬適正使用の手引き 第二版 2019年12月	厚生労働省健康局結核感染症課	—	—	国内	—	参考資料	—
548	今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版, 14 急性中耳炎	工藤典代	—	—	国内	医学書院 2018; 169-71	参考資料	—
549	小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015年版	日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉学会編	—	—	国内	金原出版	参考資料	—
5410	特集・耳鼻咽喉科における新生児・乳幼児・小児への投薬-Update-III 耳鼻咽喉科疾患に対する薬物療法3 慢性中耳炎	松澤真吾, 新鍋晶浩	—	—	国内	MB ENT 2018; 218: 89-93	参考資料	—
5411	タリビット®錠100mgインタビューフォーム 2019年10月改訂 (第2版)	アルフレッサファーマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5412	タリビット®耳科用液0.3%インタビューフォーム 2020年9月改訂 (第2版)	アルフレッサファーマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5413	パレオン®カプセル100mg、錠200mgインタビューフォーム 2019年10月改訂 (第13版)	マイランEPD合同会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5414	ロメフロン®耳科用液0.3%インタビューフォーム 2021年5月改訂 (第8版)	千寿製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5415	ホスミシン®錠250、500、ドライシロップ200、400mgインタビューフォーム 2020年9月改訂 (第13版)	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5416	ホスミシン®S 耳科用3%インタビューフォーム 2020年9月改訂 (第4版)	Meiji Seikaファルマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5417	Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin A preliminary study	Esposito S, D'Errico G, Montanaro C	不明	イタリア	海外	Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116(5): 557-9	参考資料	—
5418	Acute otitis media in children with tympanostomy tubes	Schmelzle J, Birtwhistle RV, Tan AK	—	—	海外	Can Fam Physician 2008; 54(8): 1123-7	参考資料	—
5419	Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes	Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, et al	2003年5月～2004年5月	米国	海外	Pediatrics 2006; 118(3): e561-9	参考資料	—
5420	Topical ciprofloxacin is superior to topical saline and systemic antibiotics in the treatment of tympanostomy tube otorrhea in children: the results of a randomized clinical trial	Heslop A, Lildholdt T, Gammelgaard N, Ovesen T	2003年5月～2007年5月	デンマーク	海外	Laryngoscope 2010; 120(12): 2516-20	参考資料	—
5421	Efficacy and safety of topical antibiotics in the treatment of ear disease: consensus panel update 2004	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery	—	—	海外	Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130(3): S51-94	参考資料	—
5422	Ear drops and ototoxicity	Coates H	—	—	海外	Aust Prescr 2008; 31(2): 40-1	参考資料	—
5423	一般の皆さん、耳の病気、外耳炎	日本耳鼻咽喉科学会	—	—	国内	一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会ホームページ	参考資料	—
5424	今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版, 2 耳癰、外耳道炎	伊藤史	—	—	国内	医学書院 2018: 151-2	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
5 4 25	医療関係者のみなさま、消化器内視鏡検査におけるクリスタルバイオレットの使用に関する学会声明 2019年12月	日本消化器内視鏡学会	—	—	国内	一般社団法人 日本消化器内視鏡学会ホームページ	参考資料	—
5 4 26	Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa	Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al	—	—	海外	Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2014; 150: S1-S24	参考資料	—
5 4 27	MSD マニュアル 16 耳鼻咽喉疾患	MSD株式会社	—	—	国内及び海外	MSDマニュアル	参考資料	—
5 4 28	M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st edition	Clinical and Laboratory Standards Institute	—	—	海外	CLSI, 2021	参考資料	—
5 4 29	抗菌薬適正使用マニュアル 2019年9月版	京都私立病院協会感染症対策委員会編	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 30	クラビット®点眼液1.5%インタビューフォーム 2017年11月（改訂第8版）	参天製薬株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 31	クラビット®錠250 mg、500 mg、クラビット®細粒10%添付文書 2020年8月改訂（第1版）	第一三共株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 32	タリビット®耳科用液0.3%添付文書 2021年7月改訂（第1版）	アルフレッサファーマ株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 33	クラビット®錠250 mg、500 mg、クラビット®細粒10%インタビューフォーム 2019年11月改訂（第16版）	第一三共株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 34	クラビット®点滴静注バッグ500 mg/100 mL、クラビット®点滴静注500 mg/20 mLインタビューフォーム 2019年11月改訂（第10版）	第一三共株式会社	—	—	国内	—	参考資料	—
5 4 35	オフロキサシン耳科用液の臨床的有用性について	石井 正則、野原 修、若盛 和雄、橘 敏郎、矢部 武、永倉 仁史、ほか	—	—	国内	耳鼻咽喉科展望 1990;33 (Suppl 4) : 595-605	参考資料	—