

コムレクス耳科用液 1.5%

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

セオリアファーマ株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	6
2.5.1	製品開発の根拠	6
2.5.1.1	背景.....	6
2.5.1.1.1	中耳炎の治療の現状と課題	6
2.5.1.1.2	外耳炎の治療の現状と課題	9
2.5.1.2	臨床開発計画及び医薬品医療機器総合機構からの助言	12
2.5.1.2.1	国内開発計画	12
2.5.1.2.2	治験相談	12
2.5.1.2.3	(株)〇〇〇〇〇〇〇〇相談（オーファン以外）(株)〇〇〇〇〇〇〇〇 (株)〇〇〇〇〇〇〇〇	12
2.5.1.2.4	(株)〇〇〇〇〇〇〇〇相談（オーファン以外）(株)〇〇〇〇〇〇〇〇 (株)〇〇〇〇〇〇〇〇	13
2.5.1.3	医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守	13
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1	健康成人における薬物動態	15
2.5.3.2	中耳炎患者における薬物動態	15
2.5.4	有効性の概括評価	16
2.5.4.1	中耳炎を対象とした有効性評価	17
2.5.4.1.1	対象患者	17
2.5.4.1.2	試験デザイン	18
2.5.4.1.3	中耳炎に対する有効性の評価	20
2.5.4.2	外耳炎を対象とした有効性の評価（追加評価）	21
2.5.4.2.1	対象患者	21
2.5.4.2.2	試験デザイン	22
2.5.4.2.3	外耳炎に対する有効性の評価（追加評価）	24
2.5.4.3	部分集団の評価	25
2.5.4.3.1	性別	25
2.5.4.3.2	年齢	25
2.5.4.3.3	その他（疾患）	26
2.5.4.4	適応菌種の検討	26
2.5.4.5	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	27
2.5.4.6	有効性の結論	29
2.5.5	安全性の概括評価	30
2.5.5.1	安全性の評価方法	30
2.5.5.2	有害事象	31

2.5.5.2.1	有害事象の解析	31
2.5.5.2.2	比較的多く見られた副作用	31
2.5.5.2.3	重篤な有害事象	31
2.5.5.2.4	その他の重要な有害事象	31
2.5.5.2.5	特別な患者集団における安全性	32
2.5.5.2.6	過量投与の安全性	32
2.5.5.2.7	薬物乱用	32
2.5.5.2.8	離脱症状及び反跳現象	32
2.5.5.2.9	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	33
2.5.5.3	臨床検査値の評価	33
2.5.5.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	33
2.5.5.4.1	バイタルサイン	33
2.5.5.4.2	身体的所見	33
2.5.5.4.3	聴力検査	33
2.5.5.4.4	平衡機能検査	34
2.5.5.5	非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現	34
2.5.5.6	市販後データ	34
2.5.5.7	安全性の結論	34
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	36
2.5.6.1	治療の背景	36
2.5.6.1.1	疾患又は症状	36
2.5.6.1.2	現行の治療	36
2.5.6.2	ベネフィット	36
2.5.6.3	リスク	37
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	37
2.5.6.5	補遺	37
2.5.7	参考文献	38

表一覧

表 2.5.1.1.2-1	エビデンスに基づく推奨の要約	11
表 2.5.4-1	有効性を評価した試験の概要	16
表 2.5.4.1.1-1	対象患者の概略	17
表 2.5.4.1.2-1	膿性耳漏、並びに中耳粘膜及び鼓膜の所見の評価基準	18
表 2.5.4.1.2-2	総合評価の基準	18
表 2.5.4.1.2-3	有効性評価項目及び統計手法	19
表 2.5.5-1	安全性を評価した試験の一覧	26

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	好中球細胞質抗体
AOE	acute otitis externa	急性外耳道炎
CI	confidence interval	信頼区間
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HIV	human immunodeficiency virus	後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス
ITT	intention-to-treat	—
mFAS	microbiological full analysis set	—
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	—
mPPS	microbiological per protocol set	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAF	safety set	安全性評価に関する解析対象集団

用語

用語	用語の説明
microbiological full analysis set (mFAS)	MITT 集団のうち、以下の項目に該当する被験者を除いた集団 ・選択基準に適合しない、又は除外基準(1)～(5)のいずれかに抵触する被験者 ・治験薬が一度も投与されていないことが明らかな被験者 ・解析すべき有効性のデータがない被験者（主要評価項目のスクリーニング又は終了時／中止時のデータの欠損）
microbiological per protocol set (mPPS)	mFAS から以下の項目に該当する被験者を除いた集団 ・除外基準(6)～(17)のいずれかに抵触する被験者 ・治療違反（治療コンプライアンス違反が 5 割以上又は併用治療違反の被験者） ・割り付けられた治験薬と異なった治験薬が投与された被験者

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. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</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>P. stutzeri</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. auricularis</i>	<i>Staphylococcus auricularis</i>
<i>S. capitis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>S. caprae</i>	<i>Staphylococcus caprae</i>
<i>S. dysgalactiae</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</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. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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光学活性体であり、*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 (2.6.1.1)。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の製造販売が承認されており、経口剤では耳鼻咽喉科領域の「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臨床分離菌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データでも、国内臨床分離株に対して良好な抗菌活性が認められ、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要原因菌に対する高い感性率が維持されている (2.6.2.2.2)。

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薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) パラメーターが検討され、PK/PD 理論が確立されている¹⁾²⁾³⁾。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²⁾。

一方、オフロキサシン耳科用液 0.3%は、「外耳炎、中耳炎」の適応症を有し長年の使用実績があるが、PK/PD 理論を踏まえた用法・用量の見直しや耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌のオフロキサシンに対する感受性に関する経時的変化の確認は行われていない。また、レボフロキサシン水和物は、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ているが、点耳剤の開発はこれまで行われなかった。

PK/PD 理論を基礎とすれば、既存のオフロキサシン耳科用液 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「外耳炎、中耳炎」の治療薬として開発する意義は高いと考えられた。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 中耳炎の治療の現状と課題

(1) 中耳炎の病態又は症状

中耳は、鼓膜によって外耳道から境される中空の臓器であり、主として空気中を伝播する音のエネルギーを増幅して内耳へと伝えるための機能を有している。上気道炎などに続いて中耳に炎症が生じると、耳管経由又は外耳道経由での感染を生じて急性又は慢性の炎症を生じる場合がある。以下に、中耳炎の病態又は症状について、ハリソン内科学第 5 版日本語版⁴⁾から引用すると共に、説明を補足した。

1) 急性中耳炎

急性中耳炎は、上咽頭からの病原体が、中耳に貯留した炎症性の液体に混入することによって発症する。中耳で病原体が増殖すると、耳痛、耳漏又は難聴等、急性の中耳感染症の典型的な症状と徴候を呈するようになる。急性中耳炎の診断には、(鼓膜が動かないこと)で中耳への液体貯留を証明することと、局所又は全身の症状と徴候を伴っていることが必要である。

急性中耳炎は、典型的にはウイルス性上気道炎に続発する。その原因ウイルス自体が、引き続いて起こる急性中耳炎の原因になりうるが、実際にはウイルス感染症に続発して生じる細菌性中耳炎の素因となる場合が多い。外耳道からのコンタミネーションが少ない鼓膜穿刺を用いた研究によれば、一貫して *Streptococcus pneumoniae* が最も重要な原因菌で、35%近くの症例で分離される。*Haemophilus influenzae* (莢膜非保有株) と *Moraxella*

catarrhalis は急性中耳炎によく見られる原因菌であるが、近年では、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の懸念が広がっている⁴⁾。

2) 反復性中耳炎

急性中耳炎は、時に遷延する場合があります、すなわち短期間に再発・再燃を繰り返したり（6 カ月に 3 回以上又は 12 カ月で 4 回以上の再発）、あるいは臨床的治癒の後に新たに再感染を来したりする場合がある。一般的には急性中耳炎の原因菌と同一のものが、再発時にも原因菌となる⁴⁾。免疫能の未熟な乳幼児ではしばしば問題になる場合があります、患者と家族の quality of life (QOL) を著しく低下させる⁵⁾。

3) 滲出性中耳炎

滲出性中耳炎では、感染の症状と徴候のない状態で、中耳に長期間液体が貯留する。一般的に急性の液体貯留は 2～4 週のうちに自然に軽快することがほとんどである。しかし、（特に急性中耳炎のあとには）液体貯留が数カ月にわたって持続することが多い。こうした持続的な液体貯留は、罹患した側の耳の有意な聴力低下を引き起こすことも多い。滲出性中耳炎の大多数は、抗菌薬を使用しなくても 3 カ月以内に自然軽快するが、一方で長期間にわたって残存する場合もあり、この場合は鼓膜換気チューブ留置術の適応となる⁴⁾。

4) 慢性中耳炎

慢性化膿性中耳炎は、鼓膜穿孔を背景とした持続性又は再発性の膿性耳漏が特徴である。鼓膜穿孔があれば、穿孔に由来する伝音難聴が生じ、また慢性的な炎症に起因する肉芽や、耳小骨周囲の石灰化が生じればより高度な伝音難聴を来す場合もある。さらに炎症が内耳へと波及した場合には感音難聴の病態を取る場合もある。外耳道や鼓膜の扁平上皮が鼓膜の穿孔部位から中耳に侵入し、ケラチンに由来する粥状物質（真珠腫）を形成することがあるが、その場合、側頭骨を破壊して髄膜炎、脳膿瘍、第 VII 脳神経麻痺などを起こす可能性がある（真珠腫性中耳炎）。こうした慢性中耳炎の根本的な治療は外科手術である。乳様突起削開術、鼓膜形成術、鼓室形成術は外来で施行可能で、全体的な成功率は約 80% である⁴⁾。

(2) 各疾患と抗菌薬治療の必要性

1) 急性中耳炎

小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 では、「クリニカルクエスチョン (CQ) 3-1 急性中耳炎に抗菌薬を使用する場合に何を使用するか」において、「推奨の強さ：推奨」、「エビデンスの質：B」として「重症度に応じて amoxicillin (AMPC)、clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC、1:14) 製剤が第一選択薬となる。その他、原因菌、重症度に応じて経口抗菌薬としては cefditoren pivoxil (CDTR-PI)、tosufloxacin (TFLX)、tebipenem pivoxil (TBPM-PI)、注射抗菌薬としては ampicillin (ABPC)、ceftriaxone (CTRX) が推奨される。」とされている⁶⁾。

また、「CQ3-6 点耳薬は急性中耳炎に有効か」では、「推奨の強さ：推奨」、「エビデンスの質：B」として、「鼓膜換気チューブ留置などで中耳腔に薬液が十分投与・到達可能な症例への使用を推奨する。なお、鼓膜穿孔のない症例には点耳薬は無効であり、使用すべきではない。」とされている⁶⁾。

厚生労働省が定めた「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」では、小児の急性中耳炎の治療において、「中耳由来の耳漏を認める急性中耳炎には、抗菌薬の投与が推奨される。」、また「軽症で重症化のリスクが低いものは抗菌薬を投与せず 2～3 日の経過観察を検討する。」とされている。抗菌薬に関する推奨では、急性中耳炎の第一選択薬はアモキシシリン水和物である⁷⁾。

小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 の治療アルゴリズムでも、軽症の急性中耳炎では 3 日間は抗菌薬を使用せずに経過を見て、症状が増悪（症状の悪化）する場合には、中等症と同様にアモキシシリン水和物又はアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムを内服し、重症の場合は 5 日間の抗菌薬内服に加えて鼓膜切開を考慮することが推奨されている⁶⁾。

2) 反復性中耳炎

一般的には繰り返す、又は遷延する中耳炎であるため、鼓膜切開などの外科的治療を行いつつ、複数回にわたる抗菌薬療法が必要になる場合が多い。こうした治療を経たのちの遷延性中耳炎では、 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 等の耐性菌が検出されることが多く、抗菌薬を用いても治療に難渋する場合が多い⁸⁾。

こうした場合には経鼓膜換気チューブが治療として選択されるが、下記（滲出性中耳炎の項参照）と同じ様に点耳剤による治療が必要となる場合がある。

3) 滲出性中耳炎

滲出性中耳炎はしばしば自然治癒するため、watchful waiting が基本原則であるが、長期にわたって難聴が存在する場合等、小児の発達上での問題のためにも鼓膜換気チューブ留置術が選択されることがある。換気チューブ留置術は、こうした事例での聴力を速やかに改善するが、一方で慢性耳漏や慢性穿孔の原因となる場合もある⁹⁾。

換気チューブ留置中に耳漏が出現した場合、異物（チューブ）のために慢性耳漏となりやすく、耳漏停止のためには適切な抗菌薬治療が必要となる。

4) 慢性中耳炎

前述したように根本的な治療としては手術療法が用いられるが、活動性の炎症がある場合には手術適応が難しく、術前の消炎を目的とした治療が必要となる。治療として、1 日数回の外耳道の完全な洗浄、肉芽組織の慎重な除去等を行うが、困難な場合には外用コルチコステロイド剤や抗菌薬の点耳が必要とされる。原因菌としては、しばしば *Pseudomonas aeruginosa*、*S. aureus*、*Staphylococcus epidermidis* 等が検出されることがあり、多くの場合これらの菌は内服又は点滴による抗菌薬で達成できる薬物濃度よりもかなり高い MIC を示す。このため、内服などによる通常の抗菌薬化学療法に抵抗して耳漏が持続する場合もある。

また、全身的な合併症などのため外科手術の適応にならない場合や、コミュニケーション上、聴力の維持が優先されてどうしても根本的な治療が困難な場合（only hearing ear）等では、抗菌薬による治療が継続して選択されることもある¹⁰⁾。

(3) 中耳炎の治療の現状

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をはじめとする耳鼻咽喉科領域感染症のうち、特に炎症部位に高濃度の抗菌薬の到達が必要な、持続的な耳漏を有する化膿性中耳炎の病態では、骨組織に囲まれた中耳腔等への薬物の組織移行性に懸念がある全身投与薬剤よりも、全身の曝露を抑えつつ外耳道、中耳腔の炎症局所に高濃度の薬剤を投与できる点耳抗菌薬による治療が有用であると考えられる。現在国内で点耳剤が使用されているオフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン及びホスホマイシンナトリウムについて、承認申請時に実施された国内臨床試験での経口剤と点耳剤の中耳炎の有効率を比較すると、同一試験内での直接の比較ではないが、点耳剤で高い有効率を示している¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。また、海外の中耳炎（小児）を対象とした臨床試験においても、フルオロキノロン系抗菌薬の局所点耳剤（シプロフロキサシン、オフロキサシン）が経口抗菌薬より高い臨床効果を示す報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。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²¹⁾²²⁾。国内では、この他、塩酸セフメノキシムの点耳剤も使用されている。

2.5.1.1.2 外耳炎の治療の現状と課題

(1) 外耳炎の病態、症状及び治療

外耳とは、耳の構造のうち、耳介と鼓膜の手前の外耳道を合わせた部分をいい、外耳の炎症が外耳炎である。不潔な耳かき、指の爪などで耳の中をかいて傷つけた場合などに細菌が入り、炎症を起こし発症する。症状としては、耳の痛みを伴い、ひどく腫れると聴力が低下することもある。耳介を牽引したり、耳の入り口を押したりすると痛みが強くなる。治療は耳鼻咽喉科での局所の処置、抗菌薬や鎮痛薬の内服などを行う²³⁾。

外耳炎には耳癬（急性限局性外耳道炎）、外耳道炎があるが、国内で刊行された治療指針²⁴⁾よりそれぞれの病態・病因、症状、治療等を引用し、以下に記載する。

1) 病態・病因

a) 耳癬（急性限局性外耳道炎）

外耳道外側 1/3 の軟骨部外耳道にある毛嚢、皮脂腺、耳垢腺に感染を起こし、皮膚の発赤・腫脹を伴う急性限局性炎症である。耳かきや水泳などが誘因となり、原因菌は *S. aureus* が多い。

b) 外耳道炎

習慣性の耳かきや補聴器装用、シャンプーやパーマ液などの刺激により外耳道内側 2/3 の骨部外耳道皮膚に湿疹を生じる（外耳道湿疹）。この外耳道湿疹に感染を伴い、耳痛や耳漏を生じるようになったものが外耳道炎である。原因菌としては *S. aureus* のほか、*P. aeruginosa* や MRSA などの耐性菌が検出されることも少なくない。

2) 症状

a) 耳癬

症状は激しい耳痛で、圧痛、耳介牽引痛も強く、発熱や耳介周囲リンパ節腫脹を伴うこともある。外耳道の著しい腫脹により伝音難聴を生じる。

b) 外耳道炎

外耳道湿疹の状態では瘙痒感が主症状ながら、感染を伴うと耳痛、耳漏、耳閉感を伴う。

3) 保存的治療

a) 耳癬

局所への抗菌薬含有軟膏の塗布、抗菌薬及び消炎鎮痛薬の内服治療を行う。外耳道の腫脹が強い場合には、ステロイド含有抗菌薬軟膏を塗布した Gottstein の圧迫タンポンを外耳道に挿入する。

処方例

下記 i～iii のいずれかと iv～v のいずれかを組み合わせる。

- | | | | |
|------|---------------------|-----------|---------|
| i. | メイアクト MS 錠 (100 mg) | 1 回 1 錠 | 1 日 3 回 |
| ii. | ミノマイシン錠 (100 mg) | 1 回 1 錠 | 1 日 2 回 |
| iii. | クラビット錠 (500 mg) | 1 回 1 錠 | 1 日 1 回 |
| iv. | リンデロン-VG 軟膏 | 1 日 1～2 回 | 塗布 |

v. ゲンタシン軟膏 1 日 1～2 回 塗布

b) 外耳道炎

局所へのステロイド含有抗菌薬軟膏や点耳剤の投与、痒痒感が強い場合には抗ヒスタミン薬を投与する。感染徴候が強い場合には抗菌薬内服を併用する。MRSA や *P. aeruginosa* による難治性外耳道炎の場合には生理食塩液で耳洗を行い細菌数を減らすと共に、ブロー液（酢酸アルミニウムが主成分）や 1%ピオクタニンを用いた局所処置を行う。

【備考】

1%ピオクタニンについては、2019 年 12 月 12 日付で、一般社団法人日本消化器内視鏡学会より「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」が出されており、「その使用による患者（被験者）の利益が不利益をうわまわると判断される場合にのみ、施行医および施設の責任のもと、必要最小量の使用にとどめることが望ましい。」とされている²⁵⁾。

処方例

i を単独、又は ii～iii を併用して局所投与する。感染が強い場合には iv～v いずれかの内服を追加する。

i.	リンデロン-VG 軟膏	1 日 1～2 回	塗布
ii.	タリビット耳科用液	1 回数滴	1 日 2 回 耳浴
iii.	リンデロン点耳液	1 回数滴	1 日 2 回 耳浴
iv.	メイアクト MS 錠 (100 mg)	1 回 1 錠	1 日 3 回
v.	クラビット錠 (500 mg)	1 回 1 錠	1 日 1 回

(2) 急性外耳道炎の治療に関する海外診療ガイドラインの推奨

急性外耳道炎 (acute otitis externa, AOE) は、耳介又は鼓膜にも及ぶ可能性がある外耳道のびまん性炎症として定義されており、「臨床診療ガイドライン：急性外耳道炎 (2014 年)」²⁶⁾では、AOE を管理するためのエビデンスに基づく推奨を提供している。本ガイドラインの対象は 2 歳以上でびまん性の AOE に罹患した患者である。表 2.5.1.1.2-1 に示すとおり、本ガイドラインでは、疼痛の重症度に基づいた鎮痛治療を行うこと、びまん性の合併症を伴わない AOE に対する治療として最初から全身性抗菌薬を処方すべきではないことが強く推奨されている。

局所療法については、ランダム化試験のメタアナリシスに基づき評価されている。そのうち公表された 3 件は、研究デザイン、試験の選択及び統計的な統合方法が異なっているが、いずれも局所療法がびまん性 AOE に対しベネフィットがリスクを上回ると結論付けられており、「エビデンスの総合的な質：グレード B」として、びまん性の合併症のない AOE の初期治療として局所用製剤を用いるべきであることが推奨されている。また、全身性抗菌薬の項では、局所療法の利点として、感染組織に送達できる抗菌薬の濃度が非常に高く、全身投与よりも 100～1000 倍高いこと、局所療法は治療域以下の濃度の抗菌薬に細菌を長時間曝露することを避けられるので、全身療法よりも耐性菌の選択圧が低いと考えられることが記載されている。

また、本ガイドラインでは、中耳炎による膿性耳漏が認められる外耳炎患者の治療に関連し、「Statement 2：治療変更要因」において、「中耳疾患の併発は、急性外耳炎の治療を変更させる。鼓膜チューブ設置又は鼓膜穿孔の患者は、外耳道に入る化膿性の中耳分泌物のためにびまん性急性外耳炎を発症することがある。」とされている。また、「Statement 7：鼓膜が無傷でない場合」において、「急性外耳炎は、急性中耳炎に続発する可能性がある。例えば、急性

鼓膜穿孔を通過して流れる中耳からの粘液膿性滲出物が外耳道の組織に感染し、続発性の外耳炎を引き起こすことがある。」とされている。このように、外耳道皮膚に生じる炎症の機序としては様々なものがあり得るが、その一つとして中耳炎に由来する持続的な耳漏があり、結果として外耳炎になっている症例があることが示されている。Statement 7 の後段では、鼓膜穿孔がある外耳炎患者の治療には耳毒性のない薬剤や処置を選択すべきであること、2005 年時点で FDA が承認している点耳剤は安全性プロファイルの優れたキノロン剤のみであることが記載されている。

なお、MSD マニュアルでは、中等度の急性外耳炎に対する点耳剤としてシプロフロキサシン、オフロキサシンが記載されている²⁷⁾。

表 2.5.1.1.2-1 エビデンスに基づく推奨の要約

管理項目	推奨内容	推奨度
1. 鑑別診断	臨床医はびまん性の AOE と、耳痛、耳漏、外耳道の炎症の他の原因の鑑別を行うべきである。	推奨
2. 変更要因	臨床医はびまん性の AOE 患者について、管理を変える可能性のある要因を評価すべきである（正常でない鼓膜、鼓膜チューブ、糖尿病、免疫不全状態、放射線療法の既往）。	推奨
3. 疼痛管理	臨床医は AOE 患者の疼痛を評価し、疼痛の重症度に基づいた鎮痛治療を推奨すべきである。	強く推奨
4. 全身性抗菌薬	臨床医は、びまん性の合併症を伴わない AOE に対する治療として、最初から全身性抗菌薬を処方すべきではない。ただし、外耳道外への進展がある場合、又は全身療法の必要性を示唆する特異的宿主因子が存在する場合は除く。	強く推奨
5. 局所療法	臨床医は、びまん性の合併症のない AOE の初期治療として局所用製剤を用いるべきである。	推奨
6. ドラッグデリバリー	臨床医は、点耳剤の投与方法を患者に伝えるべきであり、外耳道が閉塞した場合には、耳のクリーニングの実施、ガーゼタンポンの留置、又はその両方によって点耳液の送達を高めるべきである。	推奨
7. 非切開鼓膜	鼓膜穿孔が判明しているか疑われる場合（鼓膜チューブ設置を含む）、臨床医は耳毒性のない局所用製剤を推奨すべきである。	推奨
8. 転帰評価	患者が 48～72 時間後に初期治療の選択肢に反応しない場合、臨床医は、びまん性の AOE の診断を確認し、疾患の他の原因を除外するために、患者を再評価すべきである。	推奨

_____, _____, _____

その結果、[redacted]との回答が得られた。[redacted]
[redacted]
[redacted]との回答が得られた。[redacted]
[redacted]
[redacted]との回答が得られた。その他、医薬品医療機器総合機構の意見を踏まえ、[redacted]の再検討を行った。
[redacted]
[redacted]、回答が得られた。

本申請に用いた全ての国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、及び GCP 等の関連法規、並びに治験実施計画書を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験 (ENT103-1001) において、ENT103-0.5%耳科用液及び 1.5%耳科用液を点耳投与したときの PK (血中移行性) を評価した。さらに、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象とした第 III 相臨床試験 (ENT103-3001) において、ENT103-1.5%耳科用液を点耳投与したときの PK (血中移行性) を評価した。

2.5.3.1 健康成人における薬物動態

第 I 相試験において、耳疾患や鼓膜穿孔等を有しない健康成人男性被験者を対象に治験薬を 1 日 2 回 8 日間点耳し (1 日目及び 8 日目は PK 測定用採血のため、1 日 1 回)、点耳後は 10 分間の耳浴を行った。本治験薬の投与部位である外耳道皮膚や鼓膜からの薬剤吸収の知見がないことから、単回投与 (投与 1 日目) 後及び反復投与 (投与 8 日目) 後の PK を検討した。

血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、ENT103 投与例 16 例中 1.5%耳科用液反復投与時 (投与 8 日目) の 1 例のみであった。耳浴終了後 30～240 分後に検出された血漿中レボフロキサシン濃度は 0.186～0.229 ng/mL の範囲であり、いずれもレボフロキサシン経口剤投与時の $C_{\max}$ ($8.04 \pm 1.98 \mu\text{g/mL}$) に比べて僅かな値であった (2.7.2.3)。その他の被験者の各測定時点の血漿中濃度は、いずれも定量下限未満 (below the lower limit of quantification ; BLQ) であった。血漿中レボフロキサシン濃度算出時に用いた検量線の定量下限は 0.1 ng/mL であった。

ENT103 を点耳投与したとき、外耳道皮膚や鼓膜からの薬剤吸収はほとんどないと判断した。

2.5.3.2 中耳炎患者における薬物動態

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 相臨床試験において、PK (血中移行性) を評価する被験者に対し、ENT103-1.5%耳科用液又は ENT103-プラセボ耳科用液の初回投与時、罹患耳に 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。

ENT103 投与群では全例で血漿中にレボフロキサシンが検出され、血漿中レボフロキサシン濃度の平均値±標準偏差は、治験薬投与後 10 分間の耳浴終了から 30 分後に $9.7767 \pm 14.4944 \text{ ng/mL}$ に上昇し、その後緩やかに低下した。健康成人の場合は、外耳道皮膚や鼓膜からの吸収はなく、鼓膜を透過し、耳管を通じた消化管からの吸収もほとんどないが、鼓膜穿孔がある場合は、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移行し、吸収されと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性を評価した試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

ENT103 の開発においては、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象とした検証試験として、多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検並行群間比較試験（ENT103-3001）を実施した。

表 2.5.4-1 有効性を評価した試験の概要

試験区分 試験番号	試験の種類	対象	薬剤群	例数	用法・用量	投与期間	主要評価 項目
第 III 相試験 （ ENT103-3001）	多施設共同、 プラセボ対 照、無作為化 二重盲検並 行群間比較 試験	持続又は遷 延する耳漏 を有する中 耳炎患者	ENT103 群： ENT103-1.5% 耳科用液投 与群 プラセボ群： ENT103-プラ セボ耳科用 液投与群	202 例 ENT103 群： 99 例 プラセボ群： 103 例	1 回 6～10 滴を 朝夕 1 日 2 回点 耳した。点耳後 は 10 分間の耳 浴を行った。た だし、PK（血中 移行性）を評価 する被験者は、 初回投与時の 滴数を 1 回 10 滴とした。	最大 10 日間	中 耳 及 び 鼓 膜 の 炎 症 の 消 退 に 基 づ く 臨 床 効 果

また、第 III 相臨床試験では、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²⁶⁾、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。追加評価の概要を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 有効性の追加評価の概要

試験区分 試験番号	試験の種類	対象	薬剤群	例数	用法・用量	投与期 間	主要評価 項目
第 III 相臨床 試験（追加 評価） （ ENT103-3001A）	ENT103- 3001 試験参 照 （多施設共 同、プラセ ボ対照、無 作為化二重 盲検並行群 間比較試験）	持続又は遷 延する耳漏 を有する中 耳炎患者 （外耳炎を 併発する被 験者）	ENT103 群： ENT103- 1.5%耳科用 液投与群 プ ラ セ ボ 群： ENT103- プ ラセボ耳科 用液投与群	201 例 ENT103 群： 99 例 プ ラ セ ボ 群： 102 例	ENT103-3001 試験参照 （罹患耳に 1 回 6～10 滴を 朝夕 1 日 2 回 点耳した。点 耳後は 10 分間 の耳浴を行っ た。）	ENT103- 3001 試 験参照 （最大 10 日間）	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

2.5.4.1 中耳炎を対象とした有効性評価

2.5.4.1.1 対象患者

対象患者の概略を表 2.5.4.1.1-1 に示した。年齢については、同意取得時の年齢が 15 歳以上の患者とした。15 歳以上 20 歳未満の患者については保護者より文書による同意を得ると共に、本人からも文書によりアセントを得た。主症状については、臨床的に持続する膿性耳漏がある患者とした。

表 2.5.4.1.1-1 対象患者の概略

試験名	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
年齢	15 歳以上
主症状	臨床的に持続する膿性耳漏がある患者
主な選択基準	(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) 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。
主な除外基準	(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) 真菌又は結核菌感染の兆候を有する中耳炎患者（鼓膜への感染も含む） (4) 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） (5) 乳様突起炎を合併している患者 (6) 進行性純音骨導閾値上昇が見られる患者 (7) 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 (8) 登録前 3 カ月以内に内耳性のめまいを認めた患者 (9) 抗菌剤の全身治療が必要な感染症を合併している患者 (10) 治療コンプライアンスや適切なインフォームドコンセントを妨げるような精神疾患を合併している患者（特に、自傷傾向がある患者） (11) 治療コンプライアンスを妨げるような重篤な呼吸器疾患、肝障害、腎障害、心血管系障害、血液疾患、内分泌系疾患等の疾患を合併している患者 (12) レボフロキサシン水和物又はキノロン系抗菌剤に対するアレルギーの既往のある患者 (13) 重篤な薬剤過敏症の既往のある患者 (14) 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 (15) 登録前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (16) 妊娠中又は授乳中の患者 (17) その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者

2.7.6.2.1 表 2.7.6.2.1-1 を改変

2.5.4.1.2 試験デザイン

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 相臨床試験は、多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。適格性が確認された被験者を登録し、ENT103-1.5%耳科用液投与群（ENT103 群）又は ENT103-プラセボ耳科用液投与群（プラセボ群）のいずれかに 1 : 1 の比率でランダムに割り付けた。なお、割付調整因子として施設、罹患耳（片側 vs 両側）を設定し、治験薬割付責任者は、割付調整因子に基づいた動的割付法を用いて被験者を割り付けた。

(1) 評価基準

抗菌薬の製造販売の承認申請を目的として実施される臨床試験のガイドラインとして、平成 29 年 10 月 23 日付 薬生薬審発 1023 第 3 号「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」が発出されている。本ガイドラインの耳鼻咽喉科領域感染症では、耳科感染症のうち急性中耳炎の評価法が示されているものの、第 III 相試験では、経鼓膜換気チューブ挿入術がされている急性中耳炎患者、若しくは穿孔型慢性中耳炎患者を対象としているため、別途評価基準を定める必要があると考えられた。

医薬品医療機器総合機構との治験相談結果を踏まえ、第 III 相試験における主要評価項目は中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果と設定した。評価指標として、1)膿性耳漏の消退、2)中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の消退、3)中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の消退を設定し、全ての症状が消退した被験者の割合を比較することとした。

(2) 評価方法

各指標について、表 2.5.4.1.2-1 及び表 2.5.4.1.2-2 に示す基準で症状を評価した。ただし、多量の耳漏等により中耳粘膜及び鼓膜の所見の確認及びデジタル内視鏡検査による撮影ができない場合、「判定不能」とした。

表 2.5.4.1.2-1 膿性耳漏、並びに中耳粘膜及び鼓膜の所見の評価基準

症状	膿性耳漏	中耳粘膜及び鼓膜の所見	
		充血（発赤）	肉芽
評価基準	なし	なし	なし
	膿性以外の耳漏	一部	膿性滲出液を伴わない肉芽
	膿性耳漏	全体	膿性滲出液を伴う肉芽

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.2-1 を引用

表 2.5.4.1.2-2 総合評価の基準

指標	消退基準（臨床効果）
(1) 膿性耳漏の消退	「消退」
(2) 中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の消退	「消退」又は「症状なし」
(3) 中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の消退	「不変」、「改善」、「消退」又は「症状なし」
総合評価	上記 3 項目が全て「消退」

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.4-1 を引用

(3) 評価項目及び統計手法

有効性評価項目及び統計手法を表 2.5.4.1.2-3 に示した。

表 2.5.4.1.2-3 有効性評価項目及び統計手法

試験名（試験番号）	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（ENT103-3001）
主要評価項目 （統計手法）	解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、効果安全性評価委員会による判定結果より、終了時（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全ての症状が消退した被験者の割合（改善率）について、ENT103 群とプラセボ群との割合の差及びその両側 95%信頼区間（CI）を算出した。両側で罹患している場合は、両側で全ての症状の消退の確認を必要とした。罹患耳（片耳、両耳）を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で 2 群間を比較した。
主な副次評価項目 （統計手法）	中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（副次評価項目）： 治験責任（分担）医師の判定結果を用いた解析を行った。 治癒判定時（Visit 5）の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果： 主要評価項目と同様の解析を行った。 耳漏停止までの期間： 解析対象集団は intent to treat（ITT）としたが、microbiological ITT（MITT）を用いた解析も実施した。耳漏停止までの期間を Kaplan-Meier 法で推定し、群間比較には層別 Log-rank 検定を用いた。 本治験では、プラセボ群を設定していることから、膿性耳漏停止のイベント及び治験終了（最終の観察日）による打ち切り以外に、無効中止による打ち切りが発生し、競合リスク（Competing Risk）要因が存在する。また、罹患耳（片側又は両側）の違いも膿性耳漏停止のイベントや無効中止による打ち切りへの影響が予想される。したがって、競合リスクモデルとして、ENT103 群に対するプラセボ群のハザード比の推定値は、Gray 検定を用いて算出した。なお、治験責任（分担）医師と効果安全性評価委員会による判定結果が異なった場合、効果安全性評価委員会の判定結果を採用することとした。治験責任（分担）医師の判定結果を用いた解析も別途行った。 細菌学的効果： 菌消失率：解析対象集団は mFAS とし、mPPS を用いた解析も実施した。投与終了時又は中止時に原因菌が消失した被験者の割合（菌消失率）について、群別に消失率を算出し、その両側 95%CI（Wilson スコア）を算出した。ENT103 群とプラセボ群との消失率の差及びその両側 95%CI（Newcombe スコア）を算出し、カイ二乗検定で群間比較を行った。 原因菌に対する MIC：解析対象集団は MITT とした。罹患耳ごと投与群別にレボフロキサシン又はオフロキサシンに対する MIC の特性（原因菌別の MIC の頻度、MIC_{range}、MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀）の一覧表を作成した。また、原因菌別 MIC 別の菌消失率を、罹患耳ごとに群別 MIC 別に算出した。 補足的解析： PPS、mFAS 及び mPPS の集団も対象に同様の解析を行った。
その他の解析項目	投与終了時又は中止時の効果安全性評価委員会の評価による各評価指標（「膿性耳漏」、「中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）」及び「中耳粘膜及び鼓膜の肉芽」）の改善率を、FAS を対象として評価した。

2.7.6.2.1 表 2.7.6.2.1-1 を改変

2.5.4.1.3 中耳炎に対する有効性の評価

(1) 臨床効果 (主要評価項目)

効果安全性評価委員会の評価による治験薬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) であった。罹患耳を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法で調整した ENT103 群とプラセボ群との改善率の差 (95%CI) は 22.0 (8.7~34.2) %であり、統計学的に有意な差が認められた ($p = 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

(2) 臨床効果 (副次評価項目)

1) 担当医師の評価による中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

治験薬投与終了時又は中止時の改善率は、ENT103 群で 62.6% (62/99 例)、プラセボ群で 24.5% (25/102 例) であった。罹患耳を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法で調整した ENT103 群とプラセボ群との改善率の差 (95%CI) は 38.0 (24.5~49.6) %で、効果安全性評価委員会による評価と比較して改善率の差は大きく、効果安全性評価委員会による判定による結果と同様、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

2) 効果安全性評価委員会の評価による、治癒判定時 (Visit 5) での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

改善率 (例数) は、ENT103 群で 61.8% (55/89 例)、プラセボ群で 31.8% (21/66 例) であった。罹患耳を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法で調整した ENT103 群とプラセボ群との改善率の差 (95%CI) は 30.0 (14.1~43.8) %であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。PPS、mFAS 及び mPPS での効果安全性評価委員会による評価でも、ENT103 群の改善率はプラセボ群より 29.8%~31.5%高く、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

3) 担当医師の評価による治癒判定時 (Visit 5) での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

改善率 (例数) は、ENT103 群で 84.3% (75/89 例)、プラセボ群で 40.9% (27/66 例) であった。また、罹患耳を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法で調整した ENT103 群とプラセボ群との改善率の差 (95%CI) は 43.3 (28.2~56.0) %であり、効果安全性評価委員会による判定と同様に統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

4) 耳漏停止までの期間

Kaplan-Meier 法で推定した ITT での効果安全性評価委員会の判定結果を用いた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、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いたハザード比が 2.949 となり、2 群間で統計学的に有意な差を認めた ($p < 0.001$; Gray 検定)。

また、担当医師による評価においても、中央値 (95%CI) は、ENT103 群で 7.0 (6.0~7.0) 日、プラセボ群で 20.0 (12.0~推定不能) 日であり、治験の中止を競合リスクとして、Fine-Gray モデルを用いたハザード比が 3.257 となり、2 群間で統計学的に有意な差を認めた ($p < 0.001$; Gray 検定)。

(3) 細菌学的効果

投与終了時又は中止時の菌消失率（例数）は、ENT103 群で 93.9%（77/82 例）、プラセボ群で 12.5%（11/88 例）であり、ENT103 群の菌消失率はプラセボ群と比較して高く、両群間の差（95%CI）は、81.4（70.1～87.8）%となり、統計学的に有意な差を認めた（ $p < 0.001$ ；カイ二乗検定）。菌消失率（両群間の差を含む）は、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（改善率）と比べて、ENT103 群で高い値を示した。

原因菌に対する MIC 別菌消失は、ENT103 群の原因菌では、MRSA の MIC が 16 $\mu\text{g/mL}$ の 1 株、*P. aeruginosa* の MIC が $> 64 \mu\text{g/mL}$ の 1 株を除いて、治験薬投与終了時又は中止時に菌は検出されなかった。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 株で菌消失が認められ、 $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ の菌株では全株消失が確認された。菌種別では、MRSA では MIC が $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ の 3 株全株が消失し、MIC が $> 64 \mu\text{g/mL}$ の 1 株中 1 株、16 $\mu\text{g/mL}$ の 2 株中 1 株が消失した。*P. aeruginosa* では、MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ の 6 株全株が消失し、MIC が $> 64 \mu\text{g/mL}$ の 3 株中 2 株が消失した。*Achromobacter* sp.、*Acinetobacter baumannii*、coagulase-negative *Staphylococcus*、*Enterobacter aerogenes*、*E. cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、MSSA、*Pseudomonas stutzeri*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus auricularis*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*S. epidermidis*、*Staphylococcus lugdunensis*、*Streptococcus dysgalactiae* では、MIC が $> 64 \mu\text{g/mL}$ の菌株を含めて全株消失が確認された。

ENT103 群で菌消失しなかった 5 例中 2 例では、終了時又は中止時でも継続して検出された MRSA 及び *P. aeruginosa* に MIC の変化はなかった。また、1 例では、*Enterobacter cloacae*（MIC；0.06 $\mu\text{g/mL}$ ）が消失したが、終了時又は中止時に coagulase-negative *Staphylococcus*（MIC； $> 64 \mu\text{g/mL}$ ）が検出、1 例では、methicillin-susceptible *S. aureus*（MSSA）（MIC；0.25 $\mu\text{g/mL}$ ）が消失したが、終了時又は中止時に *S. epidermidis*（MIC；0.25 $\mu\text{g/mL}$ ）が検出、もう 1 例では、*S. capitis*（MIC； $> 64 \mu\text{g/mL}$ ）が消失したが、終了時又は中止時に *S. caprae*（MIC；64 $\mu\text{g/mL}$ ）が検出された。MIC が大きく変化した原因菌は認められなかった。

(4) その他の有効性評価項目

中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果は、各評価時点、解析対象集団の全てでプラセボ群と比較して ENT103 群の改善率が高かった。

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での各評価指標について、膿性耳漏の改善率は、ENT103 群で 74.7%（74/99 例）、プラセボ群で 36.3%（37/102 例）であり、両群の改善率の差（95%CI）は 38.0（24.5～49.6）%であった（ $p < 0.001$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

2.5.4.2 外耳炎を対象とした有効性の評価（追加評価）

2.5.4.2.1 対象患者

ENT103-3001 試験に組み入れられ、FAS と定義された持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者のうち、以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない外耳炎患者（表 2.5.4.2.1-1）

表 2.5.4.2.1-1 対象患者の概略

試験名	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）
対象患者（有効性解析対象集団）	第 III 相試験（ENT103-3001）に組み入れられ、最大の解析集団（FAS）と定義された持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者のうち、以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない外耳炎被験者
選択基準	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、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被験者
除外基準	本追加評価の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により、評価対象から除外された被験者

表 2.7.3.1.1-8 を引用

2.5.4.2.2 試験デザイン

本追加評価は、ENT103-3001 試験の中耳炎患者のうち外耳炎併発例を対象として行った。試験デザインは ENT103-3001 試験（2.5.4.1.2）と同様である。

(1) 評価基準

平成 29 年 10 月 23 日付 薬生薬審発 1023 第 3 号「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」では、耳科感染症のうち急性中耳炎の評価法は示されているが、外耳炎の評価法は示されていない。そのため、中耳炎の評価基準を参考に、外耳炎での主要評価項目を ENT103 群における治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退とした。中耳炎に併発する外耳の炎症の消退には原因菌の消失を反映する膿性耳漏の消退が関わりと考え、評価項目として、外耳道の炎症所見（腫脹又はびらん・発赤）並びに膿性耳漏の消退を設定した。

(2) 評価方法

外耳道の炎症所見の各項目について、表 2.5.4.2.2-1 及び表 2.5.4.2.2-2 に示す基準で所見の改善及び炎症の消退を評価した。画像判定委員会はスクリーニング時の画像で外耳炎と評価された被験者の各項目について、以下の基準により盲検下で所見を評価した。ENT103-3001 試験の治験薬投与終了時又は中止時及び治癒判定時の評価において、スクリーニング時の所見及び経時的推移から明らかに改善（治癒の範疇に入るものも含む）した場合、「改善あり」とし、それ以外を「改善なし」と評価した。「判定不能」は、多量の耳漏、デジタル内視鏡画像の品質や色調により外耳所見の確認ができない場合とした。外耳道領域が撮像されていない場合も「判定不能」とした。

外耳道の腫脹が「改善あり」で、びらん・発赤が「改善あり」の場合「消退」とした。なお、腫脹が「改善あり」で、びらん・発赤が画像不適により判定不能の場合も「消退」とした。

膿性耳漏については、ENT103-3001 試験における効果安全性評価委員会により、治験薬投与終了時又は中止時及び治癒判定時の評価で、膿性耳漏が「なし」又は「膿性以外の耳漏」に改善した場合に「消退」とした。

耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退の効果判定では、本追加評価の対象となった症例のうち、第 III 相試験（ENT103-3001）において収集した被験者の患者日誌の項目で、罹患耳の治験薬投与前に耳痛又はかゆみが「あり」と記載された症例を対象とした。患者日誌の最終の記載時点で、耳痛、かゆみの両方が「なし」の場合、治験薬投与終了時又は中止時の「耳痛又はかゆみ」を「消退」とした。各項目が以下の消退基準全てを満たした場合、耳自覚症状を

含む外耳の炎症の「消退」とした（表 2.5.4.2.2-3）。

表 2.5.4.2.2-1 外耳道の炎症所見の評価基準

所見	外耳道の炎症所見	
	腫脹	びらん・発赤
評価基準	改善なし	改善なし
	改善あり	改善あり
	判定不能	判定不能

5.3.5.1.2 表 9.5.1.2.1-1 を引用

表 2.5.4.2.2-2 外耳の炎症の消退基準

項目	消退基準
(1) 外耳道の炎症所見	「消退」
(2) 膿性耳漏の消退	「消退」
外耳の炎症の消退	上記の 2 項目全て「消退」

5.3.5.1.2 表 9.5.1.2.2-1 を引用

表 2.5.4.2.2-3 耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退基準

項目	消退基準
(1) 外耳道の炎症所見	「消退」
(2) 膿性耳漏の消退	「消退」
(3) 耳痛又はかゆみ	「消退」
耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退	上記の 3 項目全て「消退」

5.3.5.1.2 表 9.5.1.2.2-2 を改変

(3) 評価項目及び統計手法

有効性評価項目及び統計手法を表 2.5.4.2.2-4 に示した。

表 2.5.4.2.2-4 有効性評価項目及び統計手法

試験名（試験実施計画書番号）	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）(ENT103-3001A)
主要評価項目（統計手法）	ENT103 群における治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退： 有効性解析対象集団において、ENT103 群の治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退、すなわち外耳道の炎症所見が消退し、かつ、第 III 相試験（ENT103-3001）における効果安全性評価委員会により膿性耳漏が消退と判定された被験者の割合（改善率）の要約統計量を算出し、改善率の 95%CI を Wilson スコアにて算出した。なお、両側で罹患している場合は、両側で全ての症状が消退した症例を消退例とした。
主な副次評価項目（統計手法）	(1)治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退： 治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退した被験者の割合（改善率）について、ENT103 群とプラセボ群の要約統計量を算出し両群の改善率を比較した。統計手法は、Fisher の正確確率検定を用いた。両側で罹患している場合は、両側で全ての症状が消退した症例を消退例とした。また、投与群別の改善率の 95%CI を Wilson スコアにて算出した。さらに改善率の差の 95%CI を Newcombe スコアにて算出した。 (2)治癒判定時の外耳の炎症の消退： 治癒判定時の外耳の炎症の消退した被験者の割合（改善率）について、要約統計量を投与群別に算出した。また、ENT103 群とプラセボ群との改善率を比較した。統計手法は、Fisher の正確確率検定を用いた。両側で罹患している場合は、両側で全ての症状が消退した症例を消退例とした。また、投与群別の改善率の 95%CI を Wilson スコアにて算出した。さらに改善率の差の 95%CI を Newcombe スコアにて算出した。 (3)耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退： 治験薬投与開始日の朝、耳痛又はかゆみを有した被験者を対象に治験薬投与終了時又は中止時における耳自覚症状を含む外耳の炎症が消退した被験者の割合（改善率）について、要約統計量を投与群別に算出した。また、ENT103 群とプラセボ群との改善率を比較した。統計手法は、Fisher の正確確率検定を用いた。両側で罹患している場合は、両側で全ての症状が消退した症例を消退例とした。また、投与群別の改善率の 95%CI を Wilson スコアにて算出した。さらに改善率の差の 95%CI を Newcombe スコアにて算出した。
その他の解析	スクリーニングで中耳分泌物（耳漏）から原因菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、原因菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、原因菌種ごとの外耳の炎症の改善率（%）を算出した。

2.7.6.3.2 表 2.7.6.3.2-4 を改変

2.5.4.2.3 外耳炎に対する有効性の評価（追加評価）

第 III 相試験（ENT103-3001 試験）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たため、post-hoc study 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。評価対象被験者の年齢は、70 歳以上が約半数で平均は 65.1 歳であった。結果は以下のとおりであった（2.7.3.3.2）。

(1) 臨床効果（主要評価項目）

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（外耳道の腫脹又はびらん・発赤並びに膿性耳漏）の改善率（例数）は 47.6%（39/82 例）であった。

なお、下記のとおり、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 群の改善率はプラセボ群の改善率と比較し、統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ；Fisher の正確確率検定）。

(2) 臨床効果（副次評価項目）

1) 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における投与群間の比較

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）であった。ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 27.3（12.7～40.3）%であり、ENT103 群の改善率はプラセボ群の改善率と比較し、統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ；Fisher の正確確率検定）。

2) 治癒判定時における外耳の炎症の消退

治癒判定時における外耳の炎症の改善率（例数）は、ENT103 群で 53.4%（39/73 例）、プラセボ群で 21.2%（11/52 例）であった。ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 32.3（15.1～46.4）%であり、ENT103 群の改善率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ；Fisher の正確確率検定）。

3) 治験薬投与終了時又は中止時における耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退

治験薬投与終了時又は中止時における外耳の炎症（外耳道の腫脹又はびらん・発赤並びに膿性耳漏）及び耳自覚症状の改善率（例数）は、ENT103 群で 23.1%（9/39 例）、プラセボ群で 8.7%（4/46 例）であった。ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 14.4（-1.2～30.5）%であり、群間に統計学的に有意な差はなかった（ $p = 0.078$ ；Fisher の正確確率検定）。

(3) その他の解析

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者に併発した外耳炎では、中耳炎及び外耳炎の原因菌が共通していると考え、ENT103-3001 試験での細菌学的検査の結果を用い、原因菌ごとの菌消失率及び臨床効果の改善率を検討した。

その結果、外耳炎症例における原因菌の菌消失率は 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（ $p < 0.001$ ）。原因菌別の検討では、外耳炎の原因菌として分離頻度が高い 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。

2.5.4.3 部分集団の評価

2.5.4.3.1 性別

第 III 相試験（ENT103-3001）の FAS は、ENT103 群では男性 55 例、女性 44 例で構成されていたが、中耳炎の罹患で男女差は指摘されていないことから、性別での検討は行わなかった。

2.5.4.3.2 年齢

第 III 相試験（ENT103-3001）の FAS を対象とし、主要評価項目について、年齢区分（70 歳未満／70 歳以上）の部分集団ごとの解析を実施した。70 歳未満、70 歳以上のいずれの部

分集団においても、ENT103 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な改善率（効果安全性評価委員会評価）の差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

2.5.4.3.3 その他（疾患）

第 III 相試験（ENT103-3001）の FAS を対象とし、主要評価項目について、診断名（急性中耳炎／穿孔型慢性中耳炎）の部分集団ごとの解析を実施した。診断名（穿孔型慢性中耳炎）では、効果安全性評価委員会評価で ENT103 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な改善率の差が認められた（ $p < 0.05$ ）。また、診断名（急性中耳炎）では両群で 15 例と症例数が少なく有意な差は認められなかったが、担当医師評価では統計学的に有意な差が認められた（ $p = 0.037$ ）。

2.5.4.4 適応菌種の検討

第 III 相試験の MITT（全体）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（2.7.6.2.2）。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（2.6.2.2.2）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： $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ ）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 $16 \mu\text{g/mL}$ の 4 株中 3 株、 $> 64 \mu\text{g/mL}$ の 5 株中 4 株で消失を認め、MIC が $8 \mu\text{g/mL}$ 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 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ の 3 株全株が消失し、MIC が $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ の 3 株中 2 株で消失を認めた。*P. aeruginosa* では、MIC が $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ の 6 株全株が消失し、MIC が $> 64 \mu\text{g/mL}$ 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。（2.7.6.2.2）

第 III 相試験では急性中耳炎の主要原因菌である *Streptococcus 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 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 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： $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ ）、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／又はロメフロロン耳科用液 0.3%の適応菌種である腸球菌属のうち *Enterococcus faecalis*、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、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 *Enterococcus*

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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュドモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属

なお、現在 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) におけるレボフロキサシン水和物 (全身投与時) の MIC に基づく薬剤感受性判定基準は、腸内細菌科 (サルモネラ属以外) では感性 (Susceptible) : $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、中間 (Intermediate) : $1 \mu\text{g/mL}$ 及び耐性 (Resistant) : $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、ブドウ球菌属及び緑膿菌では、それぞれ $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{g/mL}$ 及び $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 、その他の菌種ではそれぞれ $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、 $4 \mu\text{g/mL}$ 及び $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ とされている²⁸⁾。今回の第 III 相試験の結果を契機に、今後さらに MIC と臨床効果のデータを蓄積することにより、レボフロキサシン水和物の点耳剤では感性の基準をより高濃度側に設定できる可能性が示唆された。

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。

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【ENT103 製剤の濃度として 1.5%を選択した根拠について】

ENT103 は抗菌薬レボフロキサシン水和物 (LVFX ; 本項内での略号) 1.5%を含有する [REDACTED] の製剤であり、 [REDACTED] されている。今回は [REDACTED] 本剤の耳科領域への [REDACTED] した。 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、耐性菌の発生をできる限り抑制するとの考えから [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を点耳用として [REDACTED] することとした。

抗菌薬治療を考える上で重要となる要素として、耐性菌の出現がある。できるだけ耐性菌の出現を抑えることが治療上大切であることは言うまでもない。LVFX 等のキノロン系の抗菌薬は濃度依存性の抗菌薬に分類され、これら濃度依存性の抗菌薬は安全性に問題がない限り、感染組織においてできる限り高濃度の薬物が接触できるようにすることが薬剤耐性菌の出現の抑制に繋がるとされている²⁹⁾。

実際に、点眼剤の開発においては、LVFX 感受性メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA ; MIC = 0.5 µg/mL) 及び LVFX 感受性メチシリン感受性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MSCNS ; MIC = 0.25 µg/mL) に対する耐性化抑制作用試験、さらに LVFX 感受性緑膿菌 (MIC = 1.0 µg/mL) に対する耐性化抑制作用試験において、LVFX1.5%点眼液は LVFX0.5%点眼液に比較して、耐性化抑制により効果的であったことが報告されている³⁰⁾。

中耳炎の主な原因菌としては、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*S. aureus*、*P. aeruginosa* 等があげられる。LVFX は各種の細菌に対してラセミ体であるオフロキサシン (OFLX ; 本項内での略号) の約 2 倍の抗菌活性を示す (2.6.1.1)。ENT103 は LVFX を 1.5% 含有する製剤であり、OFLX の耳科用液 0.3% に比べ、有効成分濃度 (15 mg/mL) が約 10 倍に相当する。本剤は患部に直接作用させる薬剤であり、点耳後 10 分間の耳浴を行うことから、中耳炎及び外耳炎の主な原因菌の MIC₉₀ をはるかに超える高濃度の薬液が患部に一定期間滞留することになる。このため、耐性化の抑制を含めて中耳炎及び外耳炎の治療目的としては十分応用可能な製剤であると考え、LVFX を 1.5% 含有する製剤とした。

【第 I 相試験及び第 III 相試験の結果】

第 I 相試験 (ENT103-1001) では、レボフロキサシン (治験コード名 : ENT103) -0.5% 耳科用液及び 1.5% 耳科用液を点耳投与したときの安全性及び PK を評価した。その結果、1.5% 耳科用液の安全性が確認できたことから、1.5% 耳科用液を第 III 相試験用の製剤とした。

第 III 相試験では、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、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。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) %と、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、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 µg/mL の 5 株中 4 株、64 µg/mL の 4 株中 4 株、32 µg/mL の 1 株中 1 株、16 µg/mL の 4 株中 3 株で消失が認められ、≤ 8 µg/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、≤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。

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 件は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 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)。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。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。

2.5.4.6 有効性の結論

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 ENT103 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臨床効果の改善率及び原因菌の消失率はプラセボと比較して有意に高く、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、ENT103 の有効性が確認された。また、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患者の鼓膜、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、外耳の炎症の改善率は 47.6%であり、プラセボと比較して有意に高く、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。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性を評価した試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

安全性の評価は、健康成人を対象とした ENT103-1001 試験、患者を対象とした ENT103-3001 試験の計 2 試験で行った。

表 2.5.5-1 安全性を評価した試験の一覧

試験名	対象	試験 デザイン	被験薬・ 対照薬・ 被験者数	用法・用量	投与期間	安全性評価項目
健康成人を対象とした試験						
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 （ ENT103- 1001）	健康成人	ランダム 化プラセ ボ対照二 重盲検反 復投与試 験	被験薬 ENT103-0.5% 耳科用液 8 例 ENT103-1.5% 耳科用液 8 例 対照薬 ENT103-プラ セボ耳科用 液 8 例	1 回 10 滴点 耳した。点耳 後は 10 分間 の耳浴を行 った。 なお、治験薬 を投与する 耳は片耳と し、治験期間 中の変更は 認めなかつ た。	8 日間 1 日目、8 日目：1 日 1 回 10 滴 点 耳 し た。 2 ～ 7 日 目：1 日 2 回 10 滴点 耳した。	外耳道皮膚所見 鼓膜所見 疼痛、搔痒感及 び聴力に関する 自覚症状 聴力検査 平衡機能検査 身体所見 標準 12 誘導心電 図 臨床検査 有害事象
患者を対象とした試験						
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 （ ENT103- 3001）	持続又は 遷延する 耳漏を有 する中耳 炎患者	多施設共 同、プラ セボ対 照、無作 為化二重 盲検並行 群間比較 試験	被験薬 ENT103-1.5% 耳科用液 99 例 対照薬 ENT103-プラ セボ耳科用 液 102 例	罹患耳に 1 回 6 ～ 10 滴を朝 夕 1 日 2 回点 耳した。点耳 後は 10 分間 の耳浴を行 った。 ただし、PK （血中移行 性）を評価す る被験者は、 初回投与時 の滴数を 1 回 10 滴とした。	最大 10 日 間	聴力検査 平衡機能検査 身体所見 臨床検査 有害事象（副作 用）

2.5.5.1 安全性の評価方法

治療との関連性の有無にかかわらず、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象とした。そのため、治験薬との関連性の有無にかかわらず、治験薬の投与後に発現又は増悪した好ましくない又は偶発的な全ての所見（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、疾患を有害事象とした。臨床検査値異常については、「異常が疾患又は臓器毒性を示し、異常がスクリーニング時になく、その後、悪化と評価した場合」、「異常が重篤な有害事

象に該当した場合」、「異常が治験薬投与中止の原因となった場合」、「異常が医学的処置又は併用治療を必要とした場合」の少なくとも1つに合致し、治験責任（分担）医師が臨床的に意義があると評価した場合、臨床検査値異常を有害事象とした。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象、侵襲的な処置若しくは長期間又は重大な薬剤処置を必要とした有害事象を重要な有害事象とした。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の解析

(1) 健康成人

第Ⅰ相試験では、有害事象は24例中1例で白血球数増加が発現し、発現件数は1件であった。治験薬（ENT103）の副作用（関連性が否定できない有害事象）として、0.5%群で8例中1例に副作用（白血球数増加）が発現し、発現件数は1件であった。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。重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現はなかった。

(2) 患者

第Ⅲ相試験の安全性評価に関する解析対象集団（SAF）において、有害事象はENT103群の99例中24例に30件認められ、発現率（95%CI）は24.2（16.2～33.9）%であった。プラセボ群では102例中23例に27件認められ、発現率は22.5（14.9～31.9）%であった。また、副作用はENT103群の99例中5例に5件認められ、発現率（95%CI）は5.1（1.7～11.4）%であった。プラセボ群では102例中8例に8件認められ、発現率は7.8（3.4～14.9）%であった。

群間の発現率の差（95%CI）は有害事象で1.7（-12.1～15.7）%、副作用で-2.8（-16.7～10.9）%であり、有害事象、副作用の発現率共に群間で統計学的に有意な差はなかった。

2.5.5.2.2 比較的多く見られた副作用

第Ⅲ相試験において患者で見られた副作用について記載する。

SAFにおいて、ENT103群の99例で発現した副作用及び発現率は、真菌性外耳炎、浮動性めまい、回転性めまい、下痢及び滴下投与部位痛各1.0%（各1/99例）であり、下痢1件の重症度が中等度であったが、それ以外は全て軽度の事象であった。

また、プラセボ群の102例で発現した副作用及び発現率は、浮動性めまい、回転性めまい及び耳そう痒症各2.0%（各2/102例）、真菌性外耳炎及び耳鳴が各1.0%（各1/102例）であり、いずれも軽度の事象であった。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験共に、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象

第Ⅰ相試験において、重要な有害事象は認められなかった。

第Ⅲ相試験において、ENT103群の重要な副作用と判断された下痢（重症度：中等度）の1例については、治験実施計画書の規定に従い治験薬投与が中止された。薬剤治療が行われ、発現24日後に消失（回復）が確認された。プラセボ群においては、投与中止に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.2.5 特別な患者集団における安全性

(1) 性別

フルオロキノロン系の点耳剤について、安全性面での性差は指摘されていないことから、第Ⅲ相試験においては、性別の分析は行わなかった。

(2) 年齢

フルオロキノロン系の点耳剤について、安全性面の年齢差は指摘されていないことから、第Ⅲ相試験においては、年齢別の分析は行わなかった。

(3) 妊婦・授乳婦

第Ⅰ相試験は男性被験者で実施し、第Ⅲ相試験では除外基準に「妊娠中又は授乳中の患者」を設定しており、妊婦・授乳婦での投与はなかった。

なお、投与後の最高血中濃度に約 1000 倍の開きはあるが、クラビット®錠の添付文書³¹⁾では、「9.5 妊婦」の「炭疽等の重篤な疾患以外」の項に、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児器官形成期の投与において、胚・胎児死亡率の増加、化骨遅延等の発育抑制作用及び骨格変異出現率の増加が認められている。」との記載がある。また、「9.6 授乳婦」の項に、「授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。」との記載がある。

タリビッド®耳科用液の添付文書³²⁾では、「9.5 妊婦」の項に、「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」の項に、「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。」との記載がある。

2.5.5.2.6 過量投与の安全性

第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験では評価項目に設定しておらず、また、過量投与に該当する報告はなかった。なお、クラビット®錠及びタリビッド®耳科用液の添付文書では、過量投与に関する注意喚起は記載されていない。

2.5.5.2.7 薬物乱用

第Ⅰ相試験ではスクリーニング時の除外基準に設定した。第Ⅲ相試験では評価項目に設定しておらず、また、薬物乱用に該当する報告はなかった。なお、クラビット®錠及びタリビッド®耳科用液の添付文書では、薬物乱用に関する注意喚起は記載されていない。

2.5.5.2.8 離脱症状及び反跳現象

第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験では評価項目に設定しておらず、また、離脱症状及び反跳現象に該当する報告はなかった。なお、クラビット®錠及びタリビッド®耳科用液の添付文書では、離脱症状及び反跳現象に関する注意喚起は記載されていない。

2.5.5.2.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

第 I 相試験、第 III 相試験では評価項目に設定しておらず、また、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に該当する報告はなかった。なお、投与後の最高血中濃度に約 1000 倍の開きはあるが、クラビット®錠の添付文書では、「8.重要な基本的注意」において、「意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。」との記載がある。タリビット®耳科用液の添付文書では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する注意喚起は記載されていない。

2.5.5.3 臨床検査値の評価

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、臨床検査の結果から治験薬との因果関係を示す異常値として、白血球数増加が ENT103 の 0.5%群の 1 例で認められた。

患者を対象とした第 III 相試験では、ENT103 群とプラセボ群共に、臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.5.5.4.1 バイタルサイン

(1) 体重

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、個々の被験者で問題となる異常値は認めず、体重に関連する有害事象の報告もなかった。

(2) バイタルサイン

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、個々の被験者で問題となる異常値は認めず、バイタルサインに関連する有害事象の報告もなかった。

(3) 標準 12 誘導心電図

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、全ての被験者で正常とされ、標準 12 誘導心電図検査に関連する有害事象の報告もなかった。

2.5.5.4.2 身体的所見

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、身体所見は全ての被験者で正常とされ、身体所見（内科的診察）に関連する有害事象の報告もなかった。

患者を対象とした ENT103-3001 試験では、身体所見及び外耳道所見について、ENT103 群の 1 例が有害事象（外耳炎）、プラセボ群の 1 例が副作用（真菌性外耳炎）と判断されたが、プラセボ群と比較し、ENT103 群で臨床的に問題となる異常は認めなかった。

2.5.5.4.3 聴力検査

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、全ての被験者の聴力検査結果に異常を認めず、正常であった。

患者を対象とした ENT103-3001 試験では、平均聴力及び周波数 125～8000 Hz での気導及び骨導は、ENT103 群及びプラセボ群のいずれについても、ベースライン及び投与終了時又は中止時、若しくは治癒判定時の実測値に大きな変化はなかった。

2.5.5.4 平衡機能検査

健康成人男性被験者を対象とした ENT103-1001 試験では、全ての被験者の平衡機能検査結果に異常を認めず、正常であった。

患者を対象とした ENT103-3001 試験では、ENT103 群及びプラセボ群のいずれについても、ベースライン及び投与終了時に注視眼振、自発眼振が異常かつ臨床的に問題ありと判断された症例はなかった。

2.5.5.5 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

ENT103 の非臨床試験において、臨床的に懸念される毒性所見は指摘されていない。

2.5.5.6 市販後データ

レボフロキサシン水和物の点耳剤は、日本及び海外で市販されていない。

2.5.5.7 安全性の結論

ENT103-1.5%製剤の安全性を、健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験で確認した後、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 相試験を行った。

第 III 相試験での有害事象は、ENT103 群の 99 例中 24 例に 30 件認められ、発現率 (95%CI) は 24.2 (16.2～33.9) %であり、プラセボ群では 102 例中 23 例に 27 件認められ、発現率は 22.5 (14.9～31.9) %であった。また、副作用は、ENT103 群の 99 例中 5 例に 5 件認められ、発現率は 5.1 (1.7～11.4) %であり、プラセボ群では 102 例中 8 例に 8 件認められ、発現率は 7.8 (3.4～14.9) %であった。群間の発現率の差 (95%CI) は有害事象で 1.7 (-12.1～15.7) %、副作用で -2.8 (-16.7～10.9) %であり、有害事象、副作用の発現率共に群間で統計学的に有意な差はなかった。

ENT103 群 99 例で発現した有害事象及び発現率は、外耳炎 3.0% (3/99 例)、上咽頭炎、慢性中耳炎、頭痛、耳痛及び耳鳴が各 2.0% (各 2/99 例)、膿痂疹、咽頭炎、扁桃炎、真菌性外耳炎、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、耳不快感、血腫、腹痛、下痢、口内炎、頸部痛、滴下投与部位痛、腫脹及び外耳道損傷が各 1.0% (各 1/99 例) であった。このうち、慢性中耳炎及び下痢の各 1 例で重症度が中等度であった以外は、いずれも軽度の事象であり、重篤な有害事象は認められなかった。

また、ENT103 群 99 例で発現した副作用及び発現率は、真菌性外耳炎、浮動性めまい、回転性めまい、下痢及び滴下投与部位痛が各 1.0% (各 1/99 例) であり、下痢 1 例で重症度が中等度であった以外は、いずれも軽度の事象であった。重要な副作用と判断された下痢 (重症度：中等度) の 1 例については、治験実施計画書の規定に従い治験薬投与が中止された。なお、本事象は治験薬投与中止後、消失が確認された。また、重篤な副作用の発現は認められなかった。

ENT103 群において、臨床検査値、聴力検査、平衡機能検査について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上より、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、重症度が中等度とされた副作用 (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、そ

の他の副作用も全て軽度の事象であることから、点耳投与における ENT103 の安全性が確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

中耳炎の病態又は症状を 2.5.1.1.1 (1)項に記載した。また、外耳炎の病態又は症状を 2.5.1.1.2 (1)項に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

中耳炎の各疾患と抗菌薬治療の必要性を 2.5.1.1.1 (2)項に、治療の現状を 2.5.1.1.1 (3)項に記載した。また、外耳炎の病態、症状及び治療を 2.5.1.1.2 (1)項に、急性外耳道炎の治療に関する海外診療ガイドラインの推奨を 2.5.1.1.2 (2)項に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

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光学活性体であり、*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。オフロキサシン耳科用液 0.3%は、「外耳炎、中耳炎」の適応症を有し長年の使用実績があるが、近年抗菌薬領域で進んでいる PK/PD 理論を踏まえた用法・用量の見直しや耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌の感受性に関する経時的変化の確認は行われていない。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、既存のオフロキサシン耳科用液 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。

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎を対象とした第 III 相試験を実施した結果、主要評価項目とした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。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) %と、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)。さらに、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認めた。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。

第 III 相試験の対象では、全身投与抗菌薬の臨床効果に限界がある穿孔型慢性中耳炎が 92.5%を占めていたことを考慮すると、上記の改善率、菌消失率を基に、本剤投与による臨床的な有効性は確認できたと判断した。

外耳炎については、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、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、ENT103 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 ENT103 群で 94.3%、プラセボ群で 10.3%であり、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。

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、実際に中耳炎患者で高い菌消失率が認められたレボフロキサシン水和物の耳科用液 1.5%について、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。

2.5.6.3 リスク

健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験、及び持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎を対象とした第 III 相試験の結果、第 III 相試験で認められた副作用のうち、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り、ENT103 群、プラセボ群共に、発現率は同程度で、発現した副作用の種類も類似していた。その他、臨床検査値、聴力検査、平衡機能検査、身体所見及び外耳道所見について、プラセボ群と比較し、ENT103 群で臨床的に問題となる異常は認められなかった。

また、レボフロキサシン水和物の点眼剤やオフロキサシン耳科用液 0.3%の重大な副作用に該当するショックやアナフィラキシーの発現はなかった。

以上より、本剤投与時に懸念されるリスクとして、「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」は特定されなかったが、重要な不足情報として過敏症関連症状及び小児（15 歳未満）の患者における安全性を設定した。これらのリスクに対する医薬品安全性監視活動の内容及びリスク最小化活動の内容の詳細は、[1.11 医薬品リスク管理計画書\(案\)](#)に示した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

上述のとおり、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎を対象とした第 III 相試験において、レボフロキサシン水和物の耳科用液 1.5%の 10 日間の点耳投与により高い原因菌消失率が得られ、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 46.5%でプラセボ群より有意に高かった。膿性耳漏の消失も早期に認められ、投与終了時又は中止時の膿性耳漏の改善率は 74.7%であった。本剤点耳投与に伴う副作用、検査所見の異常は少なく、重要なリスクとして評価が必要な副作用の報告はなかった。

また、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、外耳の炎症の改善率は 47.6%であり、プラセボと比較して有意に高く、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、ENT103 群で高く、統計学的に有意な差が認められた。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。

コムレクス耳科用液 1.5%は、今後中耳炎及び外耳炎治療における新たな選択肢として、有用な薬剤となると考える。

2.5.6.5 補遺

該当資料なし。

2.5.7 参考文献

- 1) Craig WA. Does the Dose Matter? Clin Infect Dis. 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 福井次矢、黒川清監修. ハリソン内科学 第 5 版 (編者 デニス L. カスパー、ほか) 日本語版. メディカル・サイエンス・インターナショナル、2017.
- 5) 高橋晴雄. 乳幼児反復性中耳炎. 総合臨牀. 2006; 55(4): 1351-2.
- 6) 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. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版.
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版. 2019 年 12 月.
- 8) 工藤典代. 14. 急性中耳炎. In: 森山寛監修、大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第 4 版. 医学書院. 2018; 169-71.
- 9) 日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉学会編. 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015 年版. 金原出版.
- 10) 松澤真吾、新鍋晶浩. 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. MB ENT. 2018; 218: 89-93.
- 11) タリビッド®錠 100mg インタビューフォーム. アルフレッサファーマ株式会社. 2019 年 10 月改訂 (第 2 版) .
- 12) タリビッド®耳科用液 0.3% インタビューフォーム. アルフレッサファーマ株式会社. 2020 年 9 月改訂 (第 2 版) .
- 13) バレオン®カプセル 100mg、錠 200mg インタビューフォーム. マイラン EPD 合同会社. 2019 年 10 月改訂 (第 13 版) .
- 14) ロメフロネ®耳科用液 0.3% インタビューフォーム. 千寿製薬株式会社. 2021 年 5 月改訂 (第 8 版) .
- 15) ホスミシン®錠 250、500、ドライシロップ 200、400 インタビューフォーム. Meiji Seika ファルマ株式会社. 2020 年 9 月改訂 (第 13 版) .
- 16) ホスミシン®S 耳科用 3% インタビューフォーム. Meiji Seika ファルマ株式会社. 2020 年 9 月改訂 (第 4 版) .
- 17) Esposito S, D'Errico G, Montanaro C. Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin. A preliminary study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990; 116(5): 557-9.
- 18) Schmelzle J, Birtwhistle RV, Tan AK. Acute otitis media in children with tympanostomy tubes. Can Fam Physician. 2008; 54(8): 1123-7.
- 19) Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, et al. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. Pediatrics. 2006; 118(3): e561-9.
- 20) Heslop A, Lildholdt T, Gammelgaard N, Ovesen T. 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. Laryngoscope. 2010; 120(12): 2516-20.
- 21) 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.
- 22) Coates H. Ear drops and ototoxicity. Aust Prescr. 2008; 31: 40-1.
- 23) 日本耳鼻咽喉科学会. 一般の皆さん、耳の病気、外耳炎. Available from: http://www.jibika.or.jp/citizens/daihyouteki2/mimi_disease.html#gaiji

- 24) 伊藤吏. 2. 耳癬、外耳道炎. In: 森山寛監修、大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版. 医学書院. 2018; 151-2.
- 25) 日本消化器内視鏡学会. 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. Available from: <https://www.jges.net/news/news-official/2019/12/12/25311>
- 26) Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2014; 150: S1-S24.
- 27) MSD マニュアル. Available from: <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル/16-耳鼻咽喉疾患>
- 28) Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st edition. CLSI, 2021.
- 29) 京都私立病院協会感染症対策委員会編. 抗菌薬適正使用マニュアル. 2019年9月版.
- 30) クラビット®点眼液 1.5% インタビューフォーム. 参天製薬株式会社. 2017年11月（改訂第8版）.
- 31) クラビット®錠 250mg, 500mg, クラビット®細粒 10%添付文書. 第一三共株式会社. 2020年8月改訂（第1版）.
- 32) タリビット®耳科用液 0.3%添付文書. アルフレッサファーマ株式会社. 2021年7月改訂（第1版）.