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）

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 臨床試験で使用した製剤 3
2.7.1.1.2 分析法の概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

表一覧

表 2.7.1.1.2-1 血漿中レボフロキサシン濃度測定法のバリデーション結果の要約 4

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1　背景及び概観

レボフロキサシン水和物は、第一三共株式会社により創製されたラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性 *S*-(-)体であり、1993 年に経口剤の製造承認を得た後、注射剤及び点眼剤の製造販売が承認されている。

[redacted]を基に、[redacted]を用いて、レボフロキサシン-1.5%耳科用液の開発を行った。本申請の耳科用液で使用される原薬は[redacted]に使用されているものと[redacted]であり、[redacted]である。[redacted]である。

以下に、臨床試験で使用した製剤、分析法について記載した。

2.7.1.1.1　臨床試験で使用した製剤

第 I 相試験（ENT103-1001）ではレボフロキサシン-0.5%耳科用液及びレボフロキサシン-1.5%耳科用液を、第 III 相試験（ENT103-3001）ではレボフロキサシン-1.5%耳科用液を使用した。

レボフロキサシン-0.5%耳科用液及びレボフロキサシン-1.5%耳科用液の組成は、それぞれ[redacted]及び[redacted]である。

2.7.1.1.2　分析法の概観

健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（ENT103-1001）において、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により、血漿中レボフロキサシン濃度を測定した。分析法は[redacted]で確立した。同所にて測定及びバリデーション試験を行い、測定に十分な真度及び精度を有することを確認した。その後、持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象とした第 III 相試験（ENT103-3001）では、バリデーション試験で信頼性を確認した方法により血漿中レボフロキサシン濃度を測定するとともに、[redacted]を確認するためパーシャル・バリデーションを実施した。バリデーション結果の要約を表 2.7.1.1.2-1 に、バリデーション報告書を 5.3.1.4.1 に示した。

表 2.7.1.1.2-1　血漿中レボフロキサシン濃度測定法のバリデーション結果の要約

報告書番号		[redacted]	[redacted]
マトリックス		血漿	血漿
バリデーションの種類		[redacted]	[redacted]
内標準物質		[redacted]	
前処理方法		[redacted]	
定量限界（定量下限～定量上限）		0.1～10 ng/mL	
分析単位内再現性	平均値の真度	[redacted]～[redacted]%	該当なし
	精度	[redacted]～[redacted]%	該当なし
分析単位間再現性	平均値の真度	[redacted]～[redacted]%	該当なし
	精度	[redacted]～[redacted]%	該当なし
安定性	短期保存	[redacted]時間（[redacted]）	該当なし
	長期保存	[redacted]日間（[redacted]℃）	[redacted]日間（[redacted]℃）
	凍結融解	[redacted]回（[redacted]℃／[redacted]）	該当なし

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4　付録

該当資料なし。

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）

2.7.2 臨床薬理の概要

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 第 I 相試験（ENT103-1001） 5
2.7.2.2.2 第 III 相試験（ENT103-3001） 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.5 付録 9

表一覧

表 2.7.2.1-1 血漿中レボフロキサシンの薬物動態を検討した臨床試験の概略 4
表 2.7.2.2.1-1 治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量 6
表 2.7.2.2.1-2 治験薬投与後の血漿中レボフロキサシンの PK パラメーターの要約統計量 7
表 2.7.2.2.2-1 治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団） 9
表 2.7.2.2.2-2 治験薬投与後の PK パラメーター（PK に関する解析対象集団） 9

図一覧

図 2.7.2.2.1-1 治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図 6
図 2.7.2.2.2-1 治験薬投与後の被験者ごとの血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（PK に関する解析対象集団） 8

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
NC	not calculated	算出せず
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

ENT103-0.5%耳科用液又は ENT103-1.5%耳科用液を単回及び反復点耳後、10 分間耳浴した際の薬物動態を検討した。臨床試験の概略を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　血漿中レボフロキサシンの薬物動態を検討した臨床試験の概略

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
第 I 相試験（ ENT103-1001）	ランダム化プラセボ対照二重盲検反復投与試験	健康成人男性	ENT103-0.5%耳科用液投与群（0.5%群） ENT103-1.5%耳科用液（1.5%群） プラセボ耳科用液	24 例（各群 8 例）	1 日目及び 8 日目：1 日 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。 2～7 日目：1 日 2 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。	8 日間
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	ENT103-1.5%耳科用液投与群（ ENT103 群） ENT103- プラセボ耳科用液投与群（プラセボ群）	202 例（うち PK 測定 11 例） ENT103 群：99 例（うち PK 測定 6 例） プラセボ群：103 例（うち PK 測定 5 例）	1 回 6～10 滴を朝と夕に 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）を評価する患者は、初回投与時の滴数を 1 回 10 滴とした。	最大 10 日間

PK: 薬物動態

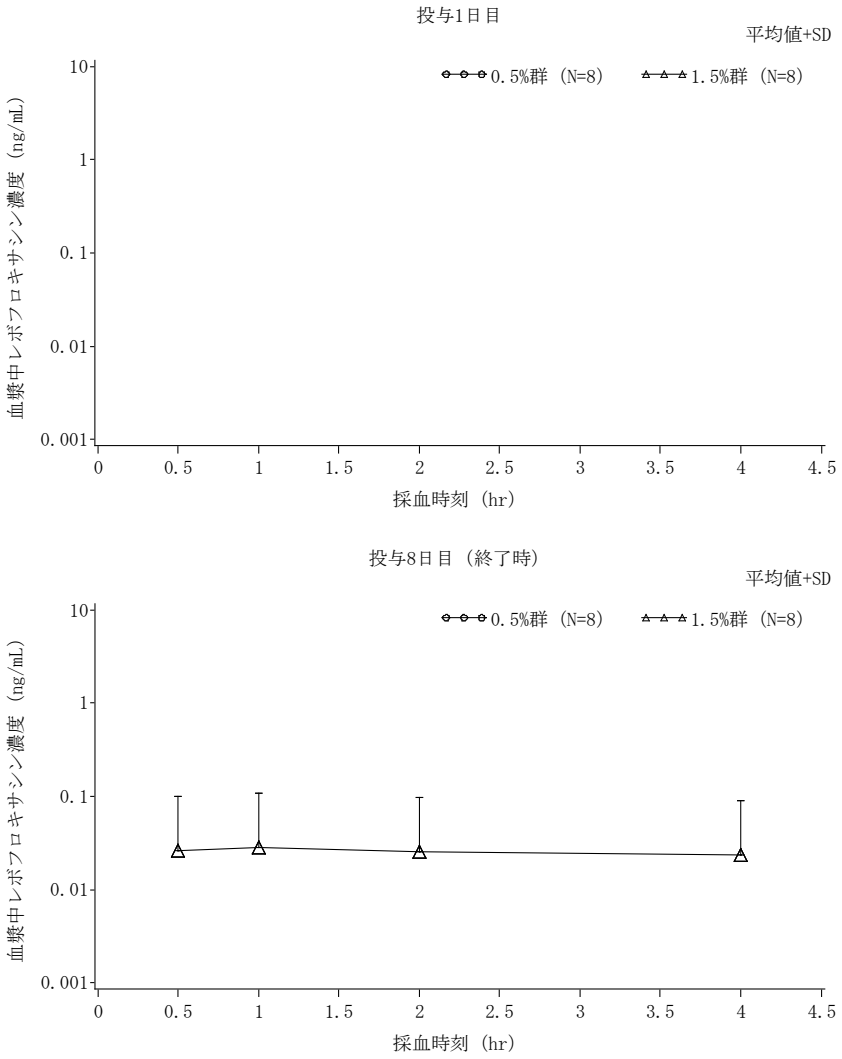
2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　第 I 相試験（ENT103-1001）

…… 5.3.3.1.1

健康成人男性被験者を対象に、ENT103-0.5%耳科用液（0.5%群）、ENT103-1.5%耳科用液（1.5%群）又はプラセボ耳科用液を 1 回 10 滴、1 日 2 回 8 日間直接点耳し、点耳後は 10 分間の耳浴を行った。単回投与（投与 1 日目）後及び反復投与（投与 8 日目）後の、0.5%群及び 1.5%群の血漿中レボフロキサシン濃度の経時的推移図［平均値±標準偏差（SD）］を図 2.7.2.2.1-1 に、要約統計量を表 2.7.2.2.1-1 に示した。

血漿中にレボフロキサシンを検出した被験者は、反復投与時（投与 8 日目）の 1.5%群の 1 例であった。当該被験者の血漿中レボフロキサシン濃度は、耳浴終了後 30 分が 0.210 ng/mL、耳浴終了後 60 分が 0.229 ng/mL、耳浴終了後 120 分が 0.206 ng/mL、耳浴終了後 240 分が 0.186 ng/mL であり、いずれも僅かな値であった（5.3.3.1.1 付録 16.2.5.2）。その他の被験者の測定時点は、いずれも定量下限未満（BLQ）であった。なお、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 である。



5.3.3.1.1 図 11.4.1 を引用

図 2.7.2.2.1-1　治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図

表 2.7.2.2.1-1　治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量

（ng/mL）

投与群	要約統計量	採血時期／採血時刻（耳浴終了後）							
		投与 1 日目				投与 8 日目（終了時）			
		30 分	60 分	120 分	240 分	30 分	60 分	120 分	240 分
0.5%群	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	SD	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.5%群	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0263	0.0286	0.0258	0.0233
	SD	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0742	0.0810	0.0728	0.0658

5.3.3.1.1 表 11.4.13 を引用

また、血漿中にレボフロキサシンを検出した被験者は 1 例であったため、参考として、モデルによらない方法を用いて算出した血漿中レボフロキサシンの PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.2.2.1-2 に示した。

血漿中にレボフロキサシンを検出した被験者 1 例の PK パラメーターは、最高血漿中濃度（C_{max}）が 0.229 ng/mL、投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）が 0.772 ng･hr/mL であった。

表 2.7.2.2.1-2　治験薬投与後の血漿中レボフロキサシンの PK パラメーターの要約統計量

項目	投与群	要約統計量	投与 1 日目	投与 8 日目（終了時）
C_{max}（ng/mL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0000
		SD	0.0000	0.0000
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.000
		CV%	NC	NC
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0286
		SD	0.0000	0.0810
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.229
		CV%	NC	282.8
AUC_{0-t}（ng･hr/mL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0000
		SD	0.0000	0.0000
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.000
		CV%	NC	NC
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0965
		SD	0.0000	0.2729
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.772
		CV%	NC	282.8

CV：変動係数
NC：算出せず
5.3.3.1.1 表 11.4.14 を引用

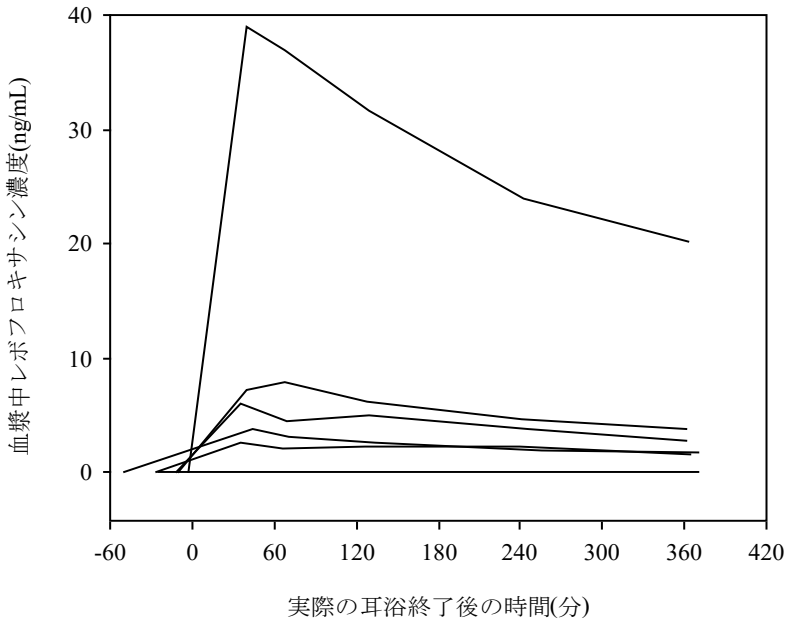
2.7.2.2.2　第 III 相試験（ENT103-3001）

…… 5.3.5.1.1

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に、ENT103-1.5%耳科用液（ENT103 群）又は ENT103-プラセボ耳科用液（プラセボ群）を、初回投与時に罹患耳に 1 回 10 滴点耳し、10 分間の耳浴を行った。ENT103-1.5%耳科用液を初回投与した後の、ENT103 群の各被験者の血漿中レボフロキサシン濃度を図 2.7.2.2.2-1 に、各時点の血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.2-1 に、モデルによらない方法により算出した PK パラメーターを表 2.7.2.2.2-2 に示した。

血漿中レボフロキサシン濃度の平均値±SD は、ENT103-1.5%耳科用液投与後 10 分間の耳浴終了から 30 分後に 9.7767 ± 14.4944 ng/mL に上昇し、その後緩やかに低下した。なお、同時に測定したプラセボ群では、全ての時点でレボフロキサシンは検出されなかった（5.3.5.1.1 付録 16.2.5-4）。

PK パラメーターの平均値±標準偏差は、C_{max} が 9.9008 ± 14.4606 ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ が 40.2175 ± 59.3665 ng·h/mL、投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 98.6797 ± 125.5012 ng·h/mL であった。



5.3.5.1.1 図 11.4.1.4-1 を引用

図 2.7.2.2.2-1　治験薬投与後の被験者ごとの血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（PK に関する解析対象集団）

表 2.7.2.2.2-1　治験薬投与後の血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団）

(ng/mL)

時点	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
治験薬投与開始前	6	BLQ	-	BLQ	BLQ	BLQ
耳浴終了後 30 分	6	9.7767	14.4944	4.8800	BLQ	38.900
耳浴終了後 60 分	6	9.1133	13.9164	3.8050	BLQ	37.000
耳浴終了後 120 分	6	7.9600	11.7883	3.8100	BLQ	31.600
耳浴終了後 240 分	6	6.1368	8.8941	2.9900	0.101	24.000
耳浴終了後 360 分	6	5.0875	7.5105	2.3350	0.105	20.200

BLQ: 定量下限未満(<0.1 ng/mL)
5.3.5.1.1 表 11.4.1.4-1 を引用

表 2.7.2.2.2-2　治験薬投与後の PK パラメーター（PK に関する解析対象集団）

項目	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
C_{max} (ng/mL)	6	9.9008	14.4606	4.8800	0.105	38.900
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	6	40.2175	59.3665	18.8869	0.307	159.435
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng·h/mL)	5	98.6797	125.5012	43.1800	31.251	322.076

5.3.5.1.1 表 11.4.1.4-2 を引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

健康成人男性を対象に ENT103-0.5%耳科用液又は ENT103-1.5%耳科用液を 1 回 10 滴、1 日 2 回 7 日間反復投与し、点耳後 10 分間の耳浴を行った ENT103-10001 試験では、1.5%群の 8 例中 1 例のみに最大 0.229 ng/mL の血漿中レボフロキサシン濃度が検出され、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と判断された。一方、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に、初回投与時、ENT103-1.5%耳科用液を罹患耳に 1 回 10 滴点耳し、10 分間の耳浴を行った ENT103-3001 試験では、C_{max}（平均値±SD、以下同様）は 9.9008 ± 14.4606 ng/mL であり、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、吸収されると考えられた。

健康成人にレボフロキサシン 500 mg 錠 1 錠を空腹時単回経口投与した場合の C_{max} が 8.04 ± 1.98 μg/mL[1)]、及び健康成人にレボフロキサシン 500 mg を 60 分間で単回点滴静注した場合の C_{max} が 9.79 ± 1.05 μg/mL[2)]であることと比較すると、健康成人及び中耳炎患者に対して ENT103-1.5%耳科用液を投与したときの C_{max} は 1/1000～1/35000 程度と低値であり、血中へ移行する濃度は低く、経口剤や注射剤で注意喚起されている副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験は行っていない。

2.7.2.5　付録

該当資料なし。

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）

2.7.3 臨床的有効性の概要

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 第 III 相試験（ENT103-3001） 15
2.7.3.2.2 第 III 相試験（外耳炎に対する追加評価）（ENT103-3001A） 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.4 部分集団における結果の比較［第 III 相試験（ENT103-3001）］ 48
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
2.7.3.6 効果の持続、耐薬性 52
2.7.3.7 付録 53

表一覧

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性評価試験の要約（中耳炎） 7
表 2.7.3.1-2 有効性の追加評価の概要（外耳炎） 8
表 2.7.3.1.1-1 対象患者の概略 8
表 2.7.3.1.1-2 膿性耳漏の臨床効果の判定基準 9
表 2.7.3.1.1-3 中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の臨床効果の判定基準 9
表 2.7.3.1.1-4 中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の臨床効果の判定基準 10
表 2.7.3.1.1-5 総合評価の基準 10
表 2.7.3.1.1-6 耳自覚症状消失の判定基準 10
表 2.7.3.1.1-7 主な有効性評価項目及び解析方法 11
表 2.7.3.1.1-8 対象患者の概略 11
表 2.7.3.1.1-9 外耳道の炎症所見の評価基準 12
表 2.7.3.1.1-10 外耳の炎症の消退基準 12
表 2.7.3.1.1-11 耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退基準 13
表 2.7.3.1.1-12 有効性評価項目及び統計手法 14
表 2.7.3.3.1-1 被験者の構成（登録例） 18
表 2.7.3.3.1-2 治験薬の投与状況（FAS） 19
表 2.7.3.3.1-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 20
表 2.7.3.3.1-4 解析対象集団 22
表 2.7.3.3.1-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団） 23
表 2.7.3.3.2-1 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS） 25
表 2.7.3.3.2-2 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS） 25
表 2.7.3.3.2-3 治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS） 26
表 2.7.3.3.2-4 治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS） 26

表 2.7.3.3.2-5　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（ITT）.....28
表 2.7.3.3.2-6　耳漏停止までの期間（担当医師）（ITT）.....29
表 2.7.3.3.2-7　菌消失率（mFAS）.....30
表 2.7.3.3.2-8　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（ENT103 群）（MITT）.....32
表 2.7.3.3.2-9　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（プラセボ群）（MITT）.....33
表 2.7.3.3.2-10　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（ENT103 群）（MITT）.....34
表 2.7.3.3.2-11　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（プラセボ群）（MITT）.....34
表 2.7.3.3.2-12　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（ENT103 群）（MITT）.....35
表 2.7.3.3.2-13　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（プラセボ群）（MITT）.....35
表 2.7.3.3.2-14　耳漏の性質の変化率（FAS）.....36
表 2.7.3.3.2-15　耳漏の性質の時期別の内訳（FAS）.....37
表 2.7.3.3.2-16　各評価時点での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（FAS）.....38
表 2.7.3.3.2-17　各評価指標の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）.....39
表 2.7.3.3.2-18　各評価時点での膿性耳漏の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）.....40
表 2.7.3.3.2-19　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）.....42
表 2.7.3.3.2-20　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）.....42
表 2.7.3.3.2-21　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）.....43
表 2.7.3.3.2-22　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）.....44
表 2.7.3.3.2-23　外耳炎症例に対する菌消失率（有効性解析対象集団）.....45
表 2.7.3.3.2-24　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（ENT103 群；有効性解析対象集団）（外耳炎）.....46
表 2.7.3.3.2-25　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（プラセボ群；有効性解析対象集団）（外耳炎）.....47
表 2.7.3.4-1　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）.....49
表 2.7.3.4-2　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（効果安全性評価委員会）（FAS）.....50

図一覧

図 2.7.3.3.2-1　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（効果安全性評価委員会）（ITT）.....28
図 2.7.3.3.2-2　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（担当医師）（ITT）.....29

付録

付表 2.7.3.7-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）.....53
付表 2.7.3.7-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）.....55
付表 2.7.3.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（MITT）.....57
付表 2.7.3.7-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（mFAS）.....59
付表 2.7.3.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（mPPS）.....61
付表 2.7.3.7-6　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（PPS）

.....63
付表 2.7.3.7-7　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mFAS）.....63
付表 2.7.3.7-8　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mPPS）.....63
付表 2.7.3.7-9　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（PPS）.....64
付表 2.7.3.7-10　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（mFAS）.....64
付表 2.7.3.7-11　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（mPPS）.....64
付表 2.7.3.7-12　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（PPS）.....65
付表 2.7.3.7-13　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mFAS）.....65
付表 2.7.3.7-14　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mPPS）.....65
付表 2.7.3.7-15　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（MITT）.....66
付表 2.7.3.7-16　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（mFAS）.....66
付表 2.7.3.7-17　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（mPPS）.....67
付表 2.7.3.7-18　菌消失率（mPPS）.....67
付表 2.7.3.7-19　耳漏の性質の変化率（PPS）.....68
付表 2.7.3.7-20　耳漏の性質の変化率（mFAS）.....68
付表 2.7.3.7-21　耳漏の性質の変化率（mPPS）.....68
付表 2.7.3.7-22　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）.....69
付表 2.7.3.7-23　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（担当医師）（FAS）.....70
付表 2.7.3.7-24　部分集団解析：治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）.....71
付表 2.7.3.7-25　部分集団解析：治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（効果安全性評価委員会）（FAS）.....72
付表 2.7.3.7-26　部分集団解析：耳漏の性質の変化率（FAS）.....73
付表 2.7.3.7-27　部分集団解析：耳漏の性質の変化率の群間比較（FAS）.....74
付表 2.7.3.7-28　部分集団解析：菌消失率及び群間比較（mFAS）.....75

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	抗好中球細胞質抗体
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床検査標準協議会
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	intention-to-treat	－
mFAS	microbiological full analysis set	－
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	microbiological intention-to-treat	－
mPPS	microbiological per protocol set	－
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
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
SD	standard deviation	標準偏差

用語一覧

用語	用語の説明
microbiological full analysis set（mFAS）	Microbiological intention-to-treat（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

菌の略号一覧

略号	名称及び説明
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. capitis	*Staphylococcus capitis*
S. caprae	*Staphylococcus caprae*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
S. marcescens	*Serratia marcescens*

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

中耳炎に対する臨床的有効性を評価した試験の要約を表 2.7.3.1-1 に示した。

ENT103-1.5%耳科用液（以下、ENT103）の有効性を、持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象とした、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、第III相二重盲検並行群間比較試験（ENT103-3001）により評価した。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性評価試験の要約（中耳炎）

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

PK: 薬物動態

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[1)]、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、ENT103-3001 試験の安全性評価委員会とは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 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　有効性の追加評価の概要（外耳炎）

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

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた試験の概要

(1)　第 III 相試験（ENT103-3001）（中耳炎）

1)　試験デザイン

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た。

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に、罹患耳に ENT103 又はプラセボ耳科用液を 1 回 6～10 滴、1 日 2 回、最大 10 日間投与し、ENT103 の有効性、安全性及び PK（血中移行性）を検討した。

2)　対象患者

対象患者の概略を表 2.7.3.1.1-1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　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
対象患者	臨床的に持続又は遷延する膿性耳漏がある中耳炎患者
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)　臨床的に持続する膿性耳漏がある患者 (3)　以下の病態のいずれかを有する患者 ● 経鼓膜換気チューブ挿入術を実施し、術後から耳漏が遷延する患者 ● 経鼓膜換気チューブ留置後、チューブ周囲に肉芽を形成して耳漏が持続する患者 ● 穿孔型慢性中耳炎で、びらん面又は肉芽から耳漏が持続する患者。ただし、慢性中耳炎の術後で残存する肉芽病変からの耳漏が持続する患者も登録可能とする。
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

3) 有効性評価

ENT103-3001 試験の主要評価項目は、ENT103-1.5%耳科用液又は ENT103-プラセボ耳科用液を最大 10 日間、罹患耳に 1 回 6～10 滴、1 日 2 回点耳後 10 分間耳浴したときの（以下、それぞれ ENT103 群、プラセボ群という）、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）とした。なお、対照群は、レボフロキサシン水和物の点耳用液を用いた臨床試験での有効性を評価した報告がないことから、本治験薬の有効性を適切に検証するため、プラセボとした。

主要評価項目である中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果は、効果安全性評価委員会が投与終了時又は中止時の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像所見により「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」（以下、各評価指標）の消退を盲検下で判定し、各評価指標が総合評価の基準を満たした場合、「消退」と判定した。なお、両耳で罹患している場合は、両耳で全ての消退を確認することとした。各評価指標の判定基準を表 2.7.3.1.1-2～表 2.7.3.1.1-4 に、総合評価の基準を表 2.7.3.1.1-5 に示した。

また、副次評価項目では担当医師の判定結果を用いた投与終了時又は中止時の改善率、並びに効果安全性評価委員会及び担当医師の判定結果を用いた治癒判定時の改善率を評価した。耳漏停止までの期間は、患者日誌（耳自覚症状）による膿性の耳漏停止日を収集し、担当医師が直近の被験者来院日にデジタル内視鏡検査を行い確定した。耳漏の性質については、担当医師がスクリーニング時及び各来院日に鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡検査により罹患耳ごとに耳漏の性質（化膿性、粘液性又は漿液性）を評価した。さらに、細菌学的効果の評価のため、治療前後での耳漏を無菌的に被験者の中耳腔内から直接採取して菌消失率を算出し、検出した起炎菌のレボフロキサシンに対する薬剤感受性を最小発育阻止濃度（MIC）により評価した。

臨床効果の各評価指標の消退については、プラセボと比較した詳細な公表データがないことから、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果及び各評価指標の推移、主要評価時点の各評価指標の消退、聴力検査値の変化率及び耳自覚症状の消失率についても、探索的に解析した。耳自覚症状の消失は、表 2.7.3.1.1-6 の 2 種類の基準で判定した。

表 2.7.3.1.1-2　膿性耳漏の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	膿性耳漏	膿性以外の耳漏	なし
なし	－	－	－
膿性以外の耳漏	－	－	－
膿性耳漏	未消退	消退	消退

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-1 を引用

表 2.7.3.1.1-3　中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	全体	一部	なし
なし	悪化	悪化	症状なし
一部	悪化	未消退	消退
全体	未消退	未消退	消退
判定不能	未消退	未消退	消退

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-2 を引用

表 2.7.3.1.1-4　中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	膿性滲出液を伴う肉芽	膿性滲出液を伴わない肉芽	なし
なし	悪化	悪化	症状なし
膿性滲出液を伴わない肉芽	悪化	不変 a)	消退
膿性滲出液を伴う肉芽	未消退	改善 a)	消退
判定不能	未消退	消退	消退

a) 肉芽病変の増大を伴わないこと
5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-3 を引用

表 2.7.3.1.1-5　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

表 2.7.3.1.1-6　耳自覚症状消失の判定基準

調査項目	消失の判定 1	消失の判定 2
耳漏の質	ない	漿液性のものがある、デブリ（塊）がある、又は、ない
耳漏の量	ない	ほとんどない、又は、ない
聴力（聞きとりにくさ）	全くない	ほとんどない、又は、全くない
耳鳴	全くない	ほとんどない、又は、全くない
めまい	全くない	その他のめまいがある、又は、全くない
耳の違和感［耳痛、かゆみ、耳の不快感（重感）、耳閉感等］	ない	ない

5.3.5.1.1 表 9.7.1.5.5-1 を引用

4)　有効性評価項目、解析対象集団及び解析手法

ENT103-3001 試験の主な有効性評価項目及び解析方法を表 2.7.3.1.1-7 に示した。

ENT103-3001 試験の主解析は最大の解析対象集団（FAS）を採用したが、副次評価項目の「耳漏停止までの期間」及び「細菌学的効果」の主解析にはそれぞれ intention-to-treat（ITT）及び microbiological FAS（mFAS）を採用し、評価した。なお、補足的解析として治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）、MITT、mFAS 及び microbiological PPS（mPPS）を対象とした解析も行った。

また、臨床効果の各評価指標の消退についてプラセボと比較した詳細な公表データがなかったため、その他の有効性の解析として、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。

表 2.7.3.1.1-7　主な有効性評価項目及び解析方法

評価項目	評価者	主解析の解析対象集団	解析方法
主要評価項目			
投与終了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	効果安全性評価委員会	FAS	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全ての症状が消退した被験者の割合（改善率）により、罹患耳を層別因子とした改善率の群間差［95%信頼区間（CI）］を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で 2 群間を比較した。なお、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。
主な副次評価項目			
投与終了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	担当医師	FAS	担当医師の判定結果を用いて、主要評価項目と同様の解析を行った。
治癒判定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	効果安全性評価委員会／担当医師	FAS	治癒判定時の判定結果を用いて、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	効果安全性評価委員会	ITT	耳漏停止までの期間の中央値、25%点及び 75%点（95%CI）を Kaplan-Meier 法で推定し、罹患耳を層とした層別 Log-rank 検定により 2 群間を比較した。また、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルによりハザード比（95%CI）を推定し、Gray 検定で 2 群間を比較した。
細菌学的効果（菌消失率）	－	mFAS	投与終了時に起炎菌が消失した被験者の割合（消失率）、及び消失率の差（両側 95%CI）を算出し、カイ二乗検定で 2 群間を比較した。

(2)　第 III 相試験（追加評価）（ENT103-3001A）（外耳炎）

1)　試験デザイン

本追加評価を行った第 III 相試験の試験デザインは、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であった（表 2.7.3.1-1）。投与群は、ENT103 群（ENT103-1.5%耳科用液）及びプラセボ群（ENT103-プラセボ耳科用液）であった。

2)　対象患者

対象患者の概略を表 2.7.3.1.1-8 に示した。第 III 相試験の中耳炎患者のうち、外耳炎を併発する被験者とした。

表 2.7.3.1.1-8　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

3) 有効性評価

ENT103-3001A（追加評価）における主要評価項目は、ENT103 群での治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）における外耳の炎症の消退、すなわち、外耳道の腫脹又はびらん・発赤の評価項目全てが改善し、かつ、第 III 相試験（ENT103-3001）において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）とした。副次的評価項目は、(1) 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）での外耳の炎症の改善率における投与群間の比較、(2) 治癒判定時（Visit 5）における外耳の炎症の消退、(3) 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）における耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退とした。

外耳の炎症の消退については、画像判定委員会がスクリーニング時、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像で罹患耳ごとの外耳における腫脹又はびらん・発赤の所見を評価した。画像判定委員会は、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）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。外耳道の炎症所見の評価基準を表 2.7.3.1.1-9 に示した。外耳道の炎症所見の消退基準は、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。

表 2.7.3.1.1-9　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	改善なし
	判定不能	判定不能

5.3.5.1.2 表 9.5.1.2.1-1 を引用

膿性耳漏については、第 III 相試験（ENT103-3001）における効果安全性評価委員会による治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の評価を採用した。膿性耳漏の消退基準は、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（表 2.7.3.1-2）。

外耳の炎症の効果判定では、各項目が以下の消退基準全てを満たした場合、外耳の炎症の「消退」とした（表 2.7.3.1.1-10）。

表 2.7.3.1.1-10　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

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

（Visit 4）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 2.7.3.1.1-11）。

表 2.7.3.1.1-11　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 を引用

4)　有効性評価項目、解析対象集団及び統計手法

ENT103-3001A（追加評価）における主な有効性評価項目及び統計手法を表 2.7.3.1.1-12 に示した。

主要評価項目は、ENT103 群での、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、ENT103 の第 III 相試験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）とし、改善率の要約統計量を算出し、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。

副次評価項目は、(1)治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退、(2)治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退、並びに(3)耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退とした。

解析計画書に定めたその他の解析では、スクリーニングで中耳分泌物（耳漏）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、起炎菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、起炎菌種ごとの外耳の炎症の改善率（%）を算出した。

表 2.7.3.1.1-12　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、ENT103 の第Ⅲ相試験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。
副次評価項目 （統計手法）	(1)治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退： 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）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（Visit 5）の外耳の炎症の消退： 治癒判定時（Visit 5）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： 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）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）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、起炎菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、起炎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

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本申請で実施した有効性試験は中耳炎を対象とした第 III 相試験（ENT103-3001）のみであった。外耳炎に対する有効性の評価（追加評価）（ENT103-3001A）は、第 III 相試験で撮像した鼓膜、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被験者が多く認められたため、第 III 相試験の post-hoc study として行ったものである。

2.7.3.2.1　第 III 相試験（ENT103-3001）

持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に、ENT103 又はプラセボ点耳用液を最大 10 日間、罹患耳に 1 回 6～10 滴、1 日 2 回点耳後 10 分間の耳浴を行い、ENT103 の有効性、安全性及び PK（血中移行性）を検討した。

主要評価項目である効果安全性評価委員会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について、治験薬投与終了時又は中止時の改善率は、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 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 22.0（8.7～34.2）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.001$）。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 群及びプラセボ群の改善率の差は 21.9%～23.7%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p \leq 0.001$）。

担当医師の評価による治験薬投与終了時又は中止時並びに治癒判定時での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果についても、プラセボ群と比較して ENT103 群の改善率が高く統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

Kaplan-Meier 法で推定し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、プラセボ群に比べて ENT103 群で短く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；層別 Log-rank 検定）。また、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いて推定したハザード比（95%CI）は 2.949（2.099～4.143）であり、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；Gray 検定）。

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膿性耳漏の改善率は、ENT103 群では 74.7%（74/99 例）、プラセボ群では 36.3%（37/102 例）であり、ENT103 群での改善率が高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

菌消失率は、ENT103 群で 93.9%（77/82 例）、プラセボ群で 12.5%（11/88 例）、2 群間の菌消失率の差は 81.4%であり、プラセボ群と比較して ENT103 群の菌消失率が高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；カイ二乗検定）。また、ENT103 群の起炎菌は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）の MIC が 16 μg/mL の 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* の MIC が>64 μg/mL の 1 株を除いて治験薬投与終了時又は中止時に検出されず、その他の起炎菌は MIC が>64 μg/mL の菌株を含めて全株消失が確認された。

その他の副次評価項目についても、おおむねプラセボ群に比べ ENT103 群で良好な結果を示した。

PK（血中移行性）の評価では、PK に関する解析対象集団の 6 例中 6 例で血漿中レボフロキサシンが検出された。PK パラメーター［C_{max}、投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、及び投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）］の平均値±標準偏差は、それぞれ 9.9008 ± 14.4606 ng/mL、40.2175 ± 59.3665 ng·h/mL 及び 98.6797 ± 125.5012 ng·h/mL であった。

なお、ENT103 群の副作用及び発現率は、プラセボ群とおおむね同様の傾向を示した。重篤な有害事象も認められなかった。その他、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（2.7.4）。

以上より、中耳及び鼓膜の炎症の消退並びに各評価指標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、さらに、高い起炎菌の消失率が認められたことから、慢性及び急性中耳炎に対する ENT103 の有効性が検証された。また、ENT103 の安全性が確認された。

2.7.3.2.2　第 III 相試験（外耳炎に対する追加評価）（ENT103-3001A）

第 III 相臨床試験（ENT103-3001）の 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。

主要評価項目である ENT103 群での治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）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。

治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）での外耳の炎症の改善率における投与群間の比較では、プラセボ群での治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）における外耳の炎症の改善率（例数）は 20.3%（16/79 例）、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）。

治癒判定時（Visit 5）での外耳の炎症の消退では、治癒判定時での改善率（例数）は、ENT103 群で 53.4%（39/73 例）、プラセボ群で 21.2%（11/52 例）、両群間の改善率の差（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）。

治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）での、耳自覚症状を含む外耳の炎症の改善率（例数）は、ENT103 群で 23.1%（9/39 例）、プラセボ群で 8.7%（4/46 例）、両群間の改善率の差（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）。

中耳分泌物（耳漏）から特定できた起炎菌種ごとに、菌消失率及び外耳の炎症の改善率を算出した結果、外耳炎の起炎菌として分離頻度が高い MSSA、MRSA 及び *P. aeruginosa* 分離例で、菌消失や臨床効果が認められた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請で実施した中耳炎に対する有効性試験は第 III 相試験（ENT103-3001）のみであった。外耳炎に対する有効性の評価は、第 III 相試験で撮像した鼓膜、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被験者が多く認められたため、post-hoc study として行った第 III 相試験（追加評価）（ENT103-3001A）のみであった。以下、中耳炎、外耳炎に分けて結果を記載した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

(1)　第 III 相試験（ENT103-3001）

1)　被験者の構成及び治験薬の投与状況

被験者の構成及び治験薬の投与状況を、それぞれ表 2.7.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1-2 に示した。

本治験では全体で 202 例が登録され、ENT103 群に 99 例、プラセボ群に 103 例割り付けられた。被験者の同意撤回のため治験薬未投与となった、プラセボ群の 1 例を除く 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）に治験薬が投与された。治験薬投与終了（完了）した症例は ENT103 群で 96 例、プラセボ群で 97 例、治癒判定時の検査実施例は ENT103 群で 89 例、プラセボ群で 66 例であった。

治験薬投与期間中に中止した症例は ENT103 群で 3 例、プラセボ群で 5 例であった。中止例の内訳は、ENT103 群では中等度以上の副作用が発現した症例が 1 例、治験責任（分担）医師が治験の継続が不適切と判断した症例が 2 例であった。また、プラセボ群では、症状が悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療の優先を判断した症例が 4 例、中等度以上の有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が中止と判断した症例が 1 例であった。

被験者の投与日数の平均値±標準偏差は、ENT103 群で 9.5 ± 1.5 日、プラセボ群で 9.6 ± 1.3 日であり、各群の投与日数は同程度で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.537）。また、最も被験者の割合が高かった投与日数は ENT103 群及びプラセボ群のいずれも 10 日であり、約 90%の被験者で 10 日間の投与を完了した。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の構成（登録例）

	ENT103 群		プラセボ群		全体	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
登録・無作為化例	99		103		202	
治験薬未投与例	0		1		1	
被験者の同意撤回	0		1		1	
治験薬投与例	99		102		201	
終了（完了）例	96	(97.0)	97	(95.1)	193	(96.0)
10 日間の治験薬投与が終了	87	(90.6)	93	(95.9)	180	(93.3)
治癒が確認され、治験責任（分担）医師が治療継続を不要と判断	9	(9.4)	4	(4.1)	13	(6.7)
中止例	3	(3.0)	5	(4.9)	8	(4.0)
症状が悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療を優先すると判断	0	(0.0)	4	(80.0)	4	(50.0)
中等度以上の治験薬の副作用が発現	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
中等度以上の有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が中止と判断	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(12.5)
治験実施計画書違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
被験者の同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
追跡不能	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他、治験責任（分担）医師が治験の継続は不適切 a)と判断	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(25.0)

終了（完了）割合(%) = ［終了（完了）例数÷治験薬投与例数]×100
終了（完了）理由の割合の分母は、終了（完了）例数とした。
中止割合(%) = (中止例数÷治験薬投与例数)×100
中止理由の割合の分母は、中止例数とした。
a) 治験の継続が不適切と判断された 2 例のうち、1 例では「悪化はしていないが耳漏が持続し改善が乏しいため」、他の 1 例では「付添の方が入院したため、通院困難となり中止」と報告されている。
5.3.5.1.1 表 10.1-1 を改変

表 2.7.3.3.1-2　治験薬の投与状況（FAS）

項目		分類	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		2 標本 t 検定
投与日数	平均値		9.5		9.6		9.5		p=0.537
	標準偏差		1.5		1.3		1.4		
	最小値		3		2		2		
	中央値		10.0		10.0		10.0		
	最大値		10		10		10		
	例数(%)	1 日	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		2 日	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
		3 日	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
		4 日	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
		5 日	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
		6 日	5	(5.1)	5	(4.9)	10	(5.0)	
		7 日	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)	
		8 日	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
		9 日	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
		10 日	87	(87.9)	92	(90.2)	179	(89.1)	

罹患耳に 1 日 2 回点耳した日を 1 日として集計した。
5.3.5.1.1 表 11.3-1 を改変

2)　試験対象集団

有効性主要評価に用いた FAS での被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.3.3.1-3 に示した。

ENT103 群では男性が 55.6%（55/99 例）、女性が 44.4%（44/99 例）、プラセボ群では男性が 49.0%（50/102 例）、女性が 51.0%（52/102 例）であった。また、同意取得時の被験者の年齢は、ENT103 群では 70 歳未満が 47.5%（47/99 例）、70 歳以上が 52.5%（52/99 例）、プラセボ群では 70 歳未満が 45.1%（46/102 例）、70 歳以上が 54.9%（56/102 例）であり、年齢の平均値±標準偏差は、ENT103 群で 65.1 ± 16.2 歳、プラセボ群で 66.8 ± 15.1 歳であった。

スクリーニング時の身長は、ENT103 群及びプラセボ群で 160.54 ± 10.19 cm（平均値±標準偏差、以下同様）及び 159.78 ± 10.00 cm、体重は 61.34 ± 12.44 kg 及び 62.39 ± 14.35 kg、ボディマス指数（BMI）は 23.74 ± 3.84 kg/m^2 及び 24.30 ± 4.50 kg/m^2 であった。

スクリーニング時の罹患耳が片耳であった被験者は、ENT103 群で 97.0%（96/99 例）、プラセボ群で 94.1%（96/102 例）であった。また、被験者の原疾患の診断名は、急性中耳炎が ENT103 群で 8.1%（8/99 例）、プラセボ群で 6.9%（7/102 例）、穿孔型慢性中耳炎が ENT103 群で 91.9%（91/99 例）、プラセボ群で 93.1%（95/102 例）であった。鼓膜の状態について、左耳が正常な被験者は ENT103 群で 45.5%（45/99 例）、プラセボ群で 33.3%（34/102 例）、換気チューブ留置例がそれぞれ 6.1%（6/99 例）、6.9%（7/102 例）、穿孔のある被験者がそれぞれ 41.4%（41/99 例）、48.0%（49/102 例）、術後肉芽のある被験者がそれぞれ 7.1%（7/99 例）、11.8%（12/102 例）であり、右耳についても同様の傾向であった。

スクリーニング時の治療歴について、外科的治療を行っていない被験者は ENT103 群で 42.4%（42/99 例）、プラセボ群で 40.2%（41/102 例）、抗菌剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 35.4%（35/99 例）、43.1%（44/102 例）、ステロイド剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 69.7%（69/99 例）、74.5%（76/102 例）であった。また、合併症を有する被験

者は ENT103 群で 90.9%（90/99 例）、プラセボ群で 99.0%（101/102 例）、既往歴を有する被験者はそれぞれ 77.8%（77/99 例）、86.3%（88/102 例）であった。

スクリーニング時に起炎菌が認められた被験者の割合は ENT103 群及びプラセボ群でそれぞれ 82.8%（82/99 例）及び 86.3%（88/102 例）であり、起炎菌として MRSA を認めた被験者の割合は、それぞれ 6.1%（6/99 例）及び 5.9%（6/102 例）、緑膿菌を認めた被験者の割合はそれぞれ 9.1%（9/99 例）及び 8.8%（9/102 例）であった。合併症を有する被験者で群間に統計学的に有意な差が認められたが（p = 0.009）、その他の項目は群間で均衡しており（p = 0.074～0.957）、解析結果の検討に影響はないと考えられた。ITT、PPS、MITT、mFAS、mPPS の各解析対象集団においても、人口統計学的及び基準値の特性は FAS と同様の結果を示した（付表 2.7.3.7-1～付表 2.7.3.7-5）。

表 2.7.3.3.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

				ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		55	(55.6)	50	(49.0)	105	(52.2)	p=0.354 [a]
		女		44	(44.4)	52	(51.0)	96	(47.8)	
年齢 (歳)[b]	例数(%)	70 歳未満		47	(47.5)	46	(45.1)	93	(46.3)	p=0.736[c]
		70 歳以上		52	(52.5)	56	(54.9)	108	(53.7)	
	平均値			65.1		66.8		66.0		p=0.455[d]
	標準偏差			16.2		15.1		15.6		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		71.0		71.0		
	最大値			93		94		94		
身長 (cm)	平均値			160.54		159.78		160.15		p=0.596[d]
	標準偏差			10.19		10.00		10.08		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.65		160.25		160.50		
	最大値			182.0		187.3		187.3		
体重 (kg)	平均値			61.34		62.39		61.88		p=0.581[d]
	標準偏差			12.44		14.35		13.42		
	最小値			37.7		39.2		37.7		
	中央値			60.25		61.00		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI (kg/m^2)	平均値			23.74		24.30		24.03		p=0.346[d]
	標準偏差			3.84		4.50		4.19		
	最小値			15.1		17.1		15.1		
	中央値			23.59		23.98		23.74		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		96	(97.0)	96	(94.1)	192	(95.5)	p=0.498[e]
		両耳		3	(3.0)	6	(5.9)	9	(4.5)	
		片耳	左	44	(44.4)	57	(55.9)	101	(50.2)	
			右	52	(52.5)	39	(38.2)	91	(45.3)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		8	(8.1)	7	(6.9)	15	(7.5)	p=0.743[a]
		穿孔型慢性中耳炎		91	(91.9)	95	(93.1)	186	(92.5)	

項目		分類		ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		検定
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	45	(45.5)	34	(33.3)	79	(39.3)	p=0.309[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.1)	7	(6.9)	13	(6.5)	
			穿孔	41	(41.4)	49	(48.0)	90	(44.8)	
			術後肉芽	7	(7.1)	12	(11.8)	19	(9.5)	
		右耳	正常	37	(37.4)	49	(48.0)	86	(42.8)	p=0.442[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.1)	4	(3.9)	10	(5.0)	
			穿孔	45	(45.5)	41	(40.2)	86	(42.8)	
			術後肉芽	11	(11.1)	8	(7.8)	19	(9.5)	
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	42	(42.4)	41	(40.2)	83	(41.3)	p=0.748[a)]
			あり	57	(57.6)	61	(59.8)	118	(58.7)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	35	(35.4)	44	(43.1)	79	(39.3)	p=0.074[e)]
			あり	60	(60.6)	58	(56.9)	118	(58.7)	
			不明	4	(4.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	
		ステロイド剤治療	なし	69	(69.7)	76	(74.5)	145	(72.1)	p=0.377[e)]
			あり	26	(26.3)	25	(24.5)	51	(25.4)	
			不明	4	(4.0)	1	(1.0)	5	(2.5)	
合併症	例数(%)	なし		9	(9.1)	1	(1.0)	10	(5.0)	p=0.009[e)]
		あり		90	(90.9)	101	(99.0)	191	(95.0)	
既往歴	例数(%)	なし		22	(22.2)	14	(13.7)	36	(17.9)	p=0.116[a)]
		あり		77	(77.8)	88	(86.3)	165	(82.1)	
起炎菌	例数(%)	なし		17	(17.2)	14	(13.7)	31	(15.4)	p=0.499[a)]
		あり		82	(82.8)	88	(86.3)	170	(84.6)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		93	(93.9)	96	(94.1)	189	(94.0)	p=0.957[a)]
		あり		6	(6.1)	6	(5.9)	12	(6.0)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		90	(90.9)	93	(91.2)	183	(91.0)	p=0.947[a)]
		あり		9	(9.1)	9	(8.8)	18	(9.0)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変

(2) 第 III 相試験（追加評価）（ENT103-3001A）

1) 被験者の内訳・解析対象の構成

本追加評価の有効性解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-4 に示した。

本追加評価での有効性解析対象集団は、ENT103-3001 試験において FAS として採用された 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）のうち、当該追加評価の除外基準に抵触した症例 39 例（ENT103 群：16 例、プラセボ群：23 例）及びその他の理由［Visit 4 の画像欠如（保管データなし）］により除外した ENT103 群の 1 例を除いた 161 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：79 例）であり、そのうち起炎菌が特定できた有効性解析対象集団は 138

例（ENT103 群：70 例、プラセボ群：68 例）、自覚症状を有する有効性解析対象集団は 85 例（ENT103 群：39 例、プラセボ群：46 例）であった。なお、治癒判定時（Visit 5）の評価を完了した症例は、有効性解析対象集団のうち 125 例（ENT103 群：73 例、プラセボ群：52 例）、起炎菌が特定できた有効性解析対象集団のうち 104 例（ENT103 群：61 例、プラセボ群：43 例）であった。

表 2.7.3.3.1-4　解析対象集団

	ENT103 群	プラセボ群	全体
	例数		
FAS（ENT103-3001 試験）	99	102	201
有効性解析対象集団	82	79	161
有効性解析対象集団除外例	17	23	40
除外基準抵触例	16	23	39
外耳道炎症所見なし	3	2	5
判定不能（画像不適）	13	21	34
その他の除外例	1	0	1
起炎菌（分離菌）が特定できた有効性解析対象集団	70	68	138
起炎菌（分離菌）が特定できた有効性解析対象集団除外例	12	11	23
自覚症状を有する有効性解析対象集団	39	46	85
自覚症状を有する有効性解析対象集団除外例	43	33	76

5.3.5.1.2 表 11.1-1 を引用

2)　人口統計学的及び他の基準値の構成

本追加評価の有効性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-5 に示した。

有効性解析対象集団での被験者の性別は、ENT103 群では男性が 56.1%（46/82 例）、女性が 43.9%（36/82 例）、プラセボ群では男性が 54.4%（43/79 例）、女性が 45.6%（36/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.832）。また、ENT103-3001 試験の同意取得時の被験者の年齢は、ENT103 群では 70 歳未満が 51.2%（42/82 例）、70 歳以上が 48.8%（40/82 例）、プラセボ群では 70 歳未満が 46.8%（37/79 例）、70 歳以上が 53.2%（42/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.579）。年齢の平均値±標準偏差についても、ENT103 群で 63.5±17.0 歳、プラセボ群で 66.7±15.3 歳であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.207）。

ENT103-3001 試験のスクリーニング時に罹患耳が片耳の被験者は、ENT103 群で 97.6%（80/82 例）、プラセボ群で 92.4%（73/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.132）。

被験者の原疾患の診断名は、急性中耳炎が ENT103 群で 8.5%（7/82 例）、プラセボ群で 7.6%（6/79 例）、穿孔型慢性中耳炎が ENT103 群で 91.5%（75/82 例）、プラセボ群で 92.4%（73/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.826）。鼓膜の状態について、左耳が正常な被験者は、ENT103 群で 46.3%（38/82 例）、プラセボ群で 35.4%（28/79 例）、換気チューブを留置している被験者が ENT103 群で 6.1%（5/82 例）、プラセボ群で 5.1%（4/79 例）、穿孔のある被験者が ENT103 群で 41.5%（34/82 例）、プラセボ群で 49.4%（39/79 例）、術後肉芽のある被験者が ENT103 群で 6.1%（5/82 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.456）。また、右耳についても同様の傾向であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.551）。

ENT103-3001 試験のスクリーニング時の治療歴について、外科的治療を行っていない被験者は ENT103 群で 43.9%（36/82 例）、プラセボ群で 43.0%（34/79 例）、抗菌剤治療を行って

いない被験者はそれぞれ 34.1%（28/82 例）、45.6%（36/79 例）、ステロイド剤治療を行っていない被験者はそれぞれ 70.7%（58/82 例）、77.2%（61/79 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（外科的治療：p = 0.912、抗菌剤治療：p = 0.065、ステロイド剤治療：p = 0.486）。また、合併症を有する被験者は ENT103 群で 90.2%（74/82 例）、プラセボ群で 98.7%（78/79 例）であり統計学的に有意な差が認められたが（p = 0.019）、既往歴を有する被験者はそれぞれ 76.8%（63/82 例）、86.1%（68/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.132）。

ENT103-3001 試験のスクリーニング時に起炎菌が認められた被験者は、ENT103 群で 85.4%（70/82 例）、プラセボ群で 86.1%（68/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.898）。

人口統計学的及び他の基準値の特性は群間でおおむね均衡しており、解析結果の検討に影響はないと考えられた。

表 2.7.3.3.1-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）

				ENT103 群 (N=82)	プラセボ群 (N=79)	全体 (N=161)	
項目		分類		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	検定
性別		男		46 (56.1)	43 (54.4)	89 (55.3)	p=0.832[a)]
		女		36 (43.9)	36 (45.6)	72 (44.7)	
年齢(歳)[b)]		70 歳未満		42 (51.2)	37 (46.8)	79 (49.1)	p=0.579[c)]
		70 歳以上		40 (48.8)	42 (53.2)	82 (50.9)	
	平均値			63.5	66.7	65.1	p=0.207[d)]
	標準偏差			17.0	15.3	16.2	
	最小値			18	17	17	
	中央値			69.0	71.0	70.0	
	最大値			88	94	94	
罹患耳		片耳		80 (97.6)	73 (92.4)	153 (95.0)	p=0.132[a)]
		両耳		2 (2.4)	6 (7.6)	8 (5.0)	
		片耳	左	36 (43.9)	42 (53.2)	78 (48.4)	
			右	44 (53.7)	31 (39.2)	75 (46.6)	
診断名		急性中耳炎		7 (8.5)	6 (7.6)	13 (8.1)	p=0.826[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		75 (91.5)	73 (92.4)	148 (91.9)	
鼓膜の状態		左耳	正常	38 (46.3)	28 (35.4)	66 (41.0)	p=0.456[a)]
			換気チューブ留置	5 (6.1)	4 (5.1)	9 (5.6)	
			穿孔	34 (41.5)	39 (49.4)	73 (45.3)	
			術後肉芽	5 (6.1)	8 (10.1)	13 (8.1)	
		右耳	正常	31 (37.8)	37 (46.8)	68 (42.2)	p=0.551[a)]
			換気チューブ留置	5 (6.1)	3 (3.8)	8 (5.0)	
			穿孔	36 (43.9)	33 (41.8)	69 (42.9)	
			術後肉芽	10 (12.2)	6 (7.6)	16 (9.9)	

			ENT103 群 (N=82)	プラセボ群 (N=79)	全体 (N=161)	
項目	分類		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	検定
治療歴	外科的治療	なし	36 (43.9)	34 (43.0)	70 (43.5)	p=0.912[a)]
		あり	46 (56.1)	45 (57.0)	91 (56.5)	
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	抗菌剤治療	なし	28 (34.1)	36 (45.6)	64 (39.8)	p=0.065[a)]
		あり	50 (61.0)	43 (54.4)	93 (57.8)	
		不明	4 (4.9)	0 (0.0)	4 (2.5)	
	ステロイド剤治療	なし	58 (70.7)	61 (77.2)	119 (73.9)	p=0.486[a)]
		あり	21 (25.6)	17 (21.5)	38 (23.6)	
		不明	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)	
合併症	なし		8 (9.8)	1 (1.3)	9 (5.6)	p=0.019[a)]
	あり		74 (90.2)	78 (98.7)	152 (94.4)	
既往歴	なし		19 (23.2)	11 (13.9)	30 (18.6)	p=0.132[a)]
	あり		63 (76.8)	68 (86.1)	131 (81.4)	
起炎菌	なし		12 (14.6)	11 (13.9)	23 (14.3)	p=0.898[a)]
	あり		70 (85.4)	68 (86.1)	138 (85.7)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
5.3.5.1.2 表 11.2-1 を引用

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

(1) 第 III 相試験（ENT103-3001）

1) 主要評価項目

ENT103-3001 試験の主要評価項目は、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、すなわち膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つの評価項目全てが消退した被験者の割合（改善率）であった。

中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の効果安全性評価委員会による評価を、表 2.7.3.3.2-1 に示した。

効果安全性評価委員会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について、投与終了時又は中止時の改善率は、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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.001$）。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 群及びプラセボ群の改善率の差は 21.9%～23.7%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p \leq 0.001$；付表 2.7.3.7-6～付表 2.7.3.7-8）。

表 2.7.3.3.2-1　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値	差[b)] (%)	両側 95%CI[c)] 下限値	両側 95%CI[c)] 上限値	差[d)] (%)	両側 95%CI[e)] 下限値	両側 95%CI[e)] 上限値	検定[f)]
ENT103 群	99	46	53	46.5	37.0	56.2	22.9	9.8	35.1	22.0	8.7	34.2	p=0.001
プラセボ群	102	24	78	23.5	16.4	32.6							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.1-1 を改変

2)　副次評価項目

a)　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師による評価）

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について、担当医師による評価を表 2.7.3.3.2-2 に示した。

担当医師の評価による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の結果と同様、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。PPS、mFAS 及び mPPS の解析対象集団でも FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$；付表 2.7.3.7-9～付表 2.7.3.7-11）。

表 2.7.3.3.2-2　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値	差[b)] (%)	両側 95%CI[c)] 下限値	両側 95%CI[c)] 上限値	差[d)] (%)	両側 95%CI[e)] 下限値	両側 95%CI[e)] 上限値	検定[f)]
ENT103 群	99	62	37	62.6	52.8	71.5	38.1	24.7	49.6	38.0	24.5	49.6	p<0.001
プラセボ群	102	25	77	24.5	17.2	33.7							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.1-1 を改変

b) 治癒判定時における中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果について、効果安全性評価委員会による評価を表 2.7.3.3.2-3 に、担当医師による評価を表 2.7.3.3.2-4 に示した。

効果安全性評価委員会の評価による治癒判定時（投与終了時又は中止時から約 1 週間後）での改善率は、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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。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 群及びプラセボ群の改善率の差は 29.8%～31.5%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；付表 2.7.3.7-12～付表 2.7.3.7-14）。

また、担当医師の評価による治癒判定時での改善率は、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比較して、改善率の差は大きくなり、同様に Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.3.3.2-3　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値	差[b)] (%)	両側 95%CI[c)] 下限値	両側 95%CI[c)] 上限値	差[d)] (%)	両側 95%CI[e)] 下限値	両側 95%CI[e)] 上限値	検定[f)]
ENT103 群	89	55	34	61.8	51.4	71.2	30.0	14.1	43.7	30.0	14.1	43.8	p<0.001
プラセボ群	66	21	45	31.8	21.8	43.8							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.2-1 を改変

表 2.7.3.3.2-4　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値	差[b)] (%)	両側 95%CI[c)] 下限値	両側 95%CI[c)] 上限値	差[d)] (%)	両側 95%CI[e)] 下限値	両側 95%CI[e)] 上限値	検定[f)]
ENT103 群	89	75	14	84.3	75.3	90.4	43.4	28.4	56.0	43.3	28.2	56.0	p<0.001
プラセボ群	66	27	39	40.9	29.9	53.0							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.2-2 を改変

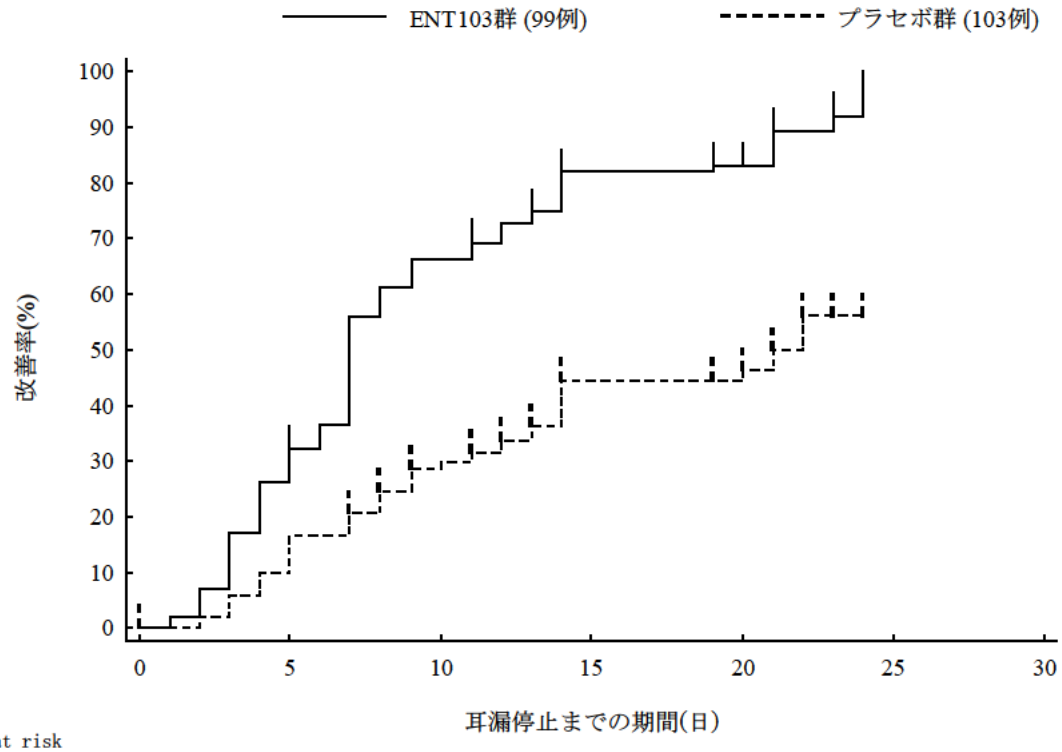
c) 耳漏停止までの期間

効果安全性評価委員会の評価による耳漏停止までの期間を図 2.7.3.3.2-1 及び表 2.7.3.3.2-5 に、担当医師による評価を図 2.7.3.3.2-2 及び表 2.7.3.3.2-6 に示した。

Kaplan-Meier 法で推定し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、プラセボ群に比べて ENT103 群で短く、罹患耳を層とした層別 Log-rank 検定において統計学的に有意な

差が認められた（$p < 0.001$）。治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いて推定したハザード比（95%CI）は 2.949（2.099～4.143）であり、Gray 検定で 2 群間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。MITT、mFAS 及び mPPS での効果安全性評価委員会による評価でも、ENT103 群及びプラセボ群の耳漏停止までの期間は ITT の場合と近似しており、プラセボ群に比べて ENT103 群の耳漏停止までの期間は短く、ITT の場合と同様に、統計学的に有意な差が認められた［ハザード比：3.044～3.085、いずれも $p < 0.001$（Gray 検定）； 付表 2.7.3.7-15～付表 2.7.3.7-17］。

また、担当医師による評価においても、効果安全性評価委員会による評価と同様にプラセボ群に比べ ENT103 群で耳漏停止までの期間が短く、統計学的に有意な差が認められた［ハザード比（95%CI）：3.257（2.358～4.499）、$p < 0.001$（Gray 検定）］。



5.3.5.1.1 図 11.4.1.2.3-1 を引用

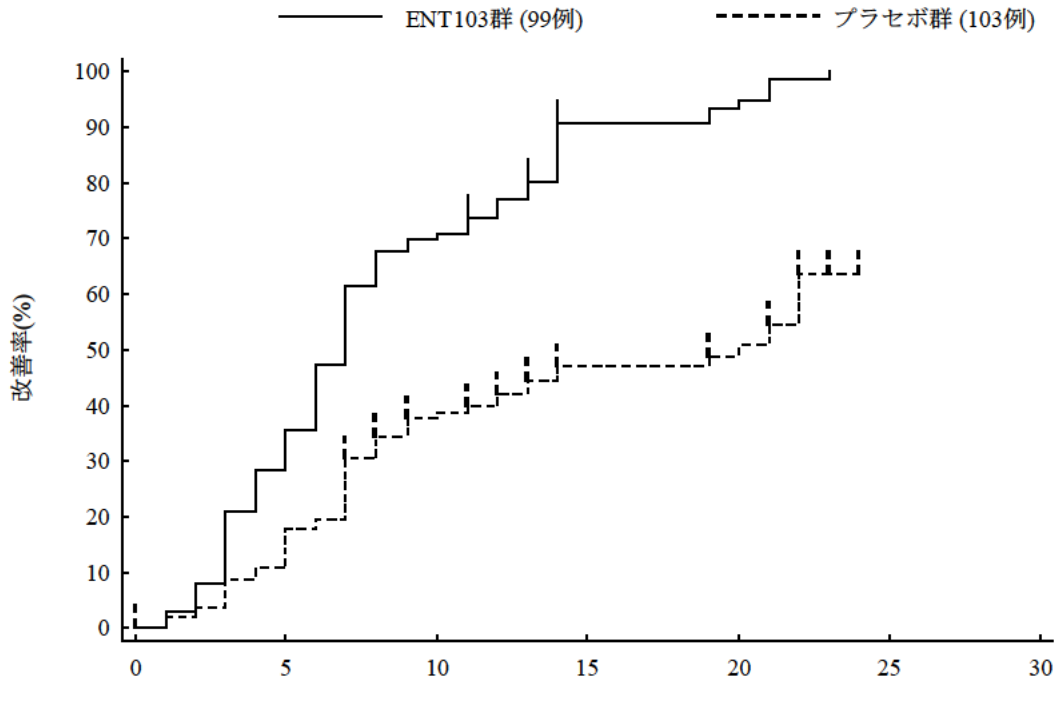
図 2.7.3.3.2-1　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（効果安全性評価委員会）（ITT）

表 2.7.3.3.2-5　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（ITT）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間推定値(日)		両側 95%CI 下限値	両側 95%CI 上限値
ENT103 群	99	87	12	25%点	4.0	3.0	6.0
				中央値	7.0	7.0	8.0
				75%点	14.0	9.0	21.0
プラセボ群	103	47	56	25%点	9.0	5.0	12.0
				中央値	22.0	14.0	-
				75%点	-	-	-

	層別 Log rank 検定 a)	ハザード比 b)	両側 95%CI b) 下限値	両側 95%CI b) 上限値	Gray 検定
群間比較	p<0.001	2.949	2.099	4.143	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.3-1 を引用



5.3.5.1.1 図 11.4.1.2.3-2 を引用

図 2.7.3.3.2-2　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（担当医師）（ITT）

表 2.7.3.3.2-6　耳漏停止までの期間（担当医師）（ITT）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間推定値(日)		両側 95%CI 下限値	両側 95%CI 上限値
ENT103 群	99	95	4	25%点	4.0	3.0	5.0
				中央値	7.0	6.0	7.0
				75%点	12.0	8.0	14.0
プラセボ群	103	51	52	25%点	7.0	5.0	8.0
				中央値	20.0	12.0	-
				75%点	-	22.0	-

	層別 Log rank 検定 a)	ハザード比 b)	両側 95%CI b) 下限値	両側 95%CI b) 上限値	Gray 検定
群間比較	p<0.001	3.257	2.358	4.499	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.3-2 を引用

d) 細菌学的効果

i) 菌消失率

スクリーニング時及び投与終了時又は中止時に採取した耳漏から検出した起炎菌の菌消失率を表 2.7.3.3.2-7 に示した。菌消失率は mFAS で評価した。

菌消失率は、ENT103 群で 93.9%（77/82 例）、プラセボ群で 12.5%（11/88 例）であり、ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差（95%CI）は 81.4（70.1～87.8）%であり ENT103 群での菌消失率が高く、カイ二乗検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。mPPS での ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差は mFAS と近似しており、mFAS と同様に ENT103 群での菌消失率が高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；付表 2.7.3.7-18）。

表 2.7.3.3.2-7　菌消失率（mFAS）

投与群	例数	消失	消失せず	消失率	両側 95%CI[a)]		差 [b)]	両側 95%CI[c)]		検定 [d)]
				(%)	下限値	上限値	(%)	下限値	上限値	
ENT103 群	82	77	5	93.9	86.5	97.4	81.4	70.1	87.8	p<0.001
プラセボ群	88	11	77	12.5	7.1	21.0				

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-1 を改変

ii) 起炎菌に対するレボフロキサシンの MIC

スクリーニング時及び投与終了時又は中止時に採取した耳漏から検出した全ての起炎性のある菌種に対して、MIC 測定によりレボフロキサシンに対する薬剤感受性を評価した。なお、MIC は微量液体希釈法にて測定し、各菌種の抗菌薬感性率は臨床検査標準協議会（CLSI）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

MITT でのレボフロキサシンの各起炎菌に対する MIC 別菌消失率（片耳）を、表 2.7.3.3.2-8 及び表 2.7.3.3.2-9 に、MIC 別菌消失率［両耳（左）］及び［両耳（右）］を表 2.7.3.3.2-10～表 2.7.3.3.2-13 にそれぞれ示した。

ENT103 群で投与開始時に検出された起炎菌 90 株は、MIC が 16 µg/mL の MRSA 1 株、MIC が>64 µg/mL の *P. aeruginosa* 1 株を除いて、治験薬投与終了時又は中止時に検出されなかった。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 株で菌消失が認められ、≤8 µg/mL の菌株では全株消失が確認された。菌種別では、MRSA では MIC が≤4 µg/mL の 3 株全株が消失し、MIC が>64 µg/mL の 1 株中 1 株、16 µg/mL の 2 株中 1 株が消失した。*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 株が消失した。*Achromobacter* sp.、*Acinetobacter baumannii*、coagulase-negative *Staphylococcus*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）、*Pseudomonas stutzeri*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus auricularis*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus lugdunensis*、*Streptococcus dysgalactiae* では、MIC が>64 µg/mL の菌株を含めて全株消失が確認された。一方、プラセボ群では、MRSA、MSSA を除く、ブドウ球菌属で菌消失が多く認められたが、菌種別の菌消失率は 0.0～100.0%の広範囲の数値を示した。

ENT103 群及びプラセボ群の両方の投与群で検出された起炎菌のうち、*Achromobacter* sp.、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、MRSA、MSSA、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*S. lugdunensis* では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%であった。

ENT103 群で菌消失しなかった 5 例中 2 例では、投与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、*E. cloacae*（MIC ; 0.06 µg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に coagulase-negative *Staphylococcus*（MIC ; >64 µg/mL）が検出、1 例では、MSSA（MIC ; 0.25 µg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に *S. epidermidis*（MIC ; 0.25 µg/mL）が検出、もう 1 例では、*S. capitis*（MIC ; >64 µg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に *S. caprae*（MIC ; 64 µg/mL）が検出された。MIC が大きく変化した起炎菌は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-8　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（ENT103 群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a]
Achromobacter sp.								0/1							0/1	1/1	100.0
Acinetobacter baumannii			0/1												0/1	1/1	100.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*									0/1		0/1		0/1		0/3	3/3	100.0
Enterobacter aerogenes			0/1												0/1	1/1	100.0
Enterobacter cloacae		0/2	0/2		0/1										0/5	5/5	100.0
Klebsiella pneumoniae				0/1											0/1	1/1	100.0
MRSA				0/1		0/1			0/1		1/2			0/1	1/6	5/6	83.3
MSSA			0/1	0/14	0/13			0/2	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1		0/38	38/38	100.0
Pseudomonas aeruginosa				0/1	0/2	0/1	0/1	0/1						1/3	1/9	8/9	88.9
Pseudomonas stutzeri		0/1													0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Staphylococcus auricularis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis				0/2	0/1					0/2				0/1	0/6	6/6	100.0
Staphylococcus caprae			0/1		0/1		0/1			0/1					0/4	4/4	100.0
Staphylococcus epidermidis				0/1	0/1				0/1				0/2		0/5	5/5	100.0
Staphylococcus lugdunensis					0/1										0/1	1/1	100.0
Streptococcus dysgalactiae							0/1								0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースラインの検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-2 を改変

表 2.7.3.3.2-9　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（プラセボ群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a]
Achromobacter sp.									1/1						1/1	0/1	0.0
Acinetobacter baumannii		1/1													1/1	0/1	0.0
Acinetobacter sp.			0/2		0/1	1/0									1/3	2/3	66.7
Citrobacter koseri	1/0	0/1	1/1												2/2	0/2	0.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*				0/1	0/1	0/1		0/2						0/1	0/6	6/6	100.0
Enterobacter gergoviae	0/1														0/1	1/1	100.0
Klebsiella pneumoniae			0/1	1/0											1/1	0/1	0.0
MRSA									1/3	3/1	1/2		0/1		5/7	1/6	16.7
MSSA				13/14	7/11	3/3		1/2	4/3		1/1				29/34	5/34	14.7
Pseudomonas aeruginosa			1/1	1/1	0/3	3/2	1/0	0/1							6/8	2/8	25.0
Pseudomonas sp.							0/1	0/1	1/0						1/2	1/2	50.0
Serratia marcescens				1/1											1/1	0/1	0.0
Staphylococcus capitis				0/1	0/3				0/1	1/2				1/1	2/8	6/8	75.0
Staphylococcus caprae					0/3					0/4		1/1	2/1		3/9	6/9	66.7
Staphylococcus epidermidis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus haemolyticus				0/1											0/1	1/1	100.0
Staphylococcus lugdunensis					1/2	1/0	0/1								2/3	1/3	33.3
Stenotrophomonas maltophilia							0/1								0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースラインの検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-3 を改変

表 2.7.3.3.2-10　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（ENT103 群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
MSSA (*S.aureus*)				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Serratia marcescens			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis									0/1						0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-22 を改変

表 2.7.3.3.2-11　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（プラセボ群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
Coagulase(-) *staphylococcus*					1/1										1/1	0/1	0.0
MSSA (*S.aureus*)				1/2	1/1										2/3	1/3	33.3
Pseudomonas aeruginosa														1/1	1/1	0/1	0.0
Serratia marcescens			1/1												1/1	0/1	0.0
Staphylococcus capitis										0/1					0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 14.2-22 を改変

表 2.7.3.3.2-12　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（ENT103 群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
MSSA (*S.aureus*)				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Serratia marcescens			0/1												0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-24 を改変

表 2.7.3.3.2-13　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（プラセボ群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
MSSA (*S.aureus*)				1/1	1/1	0/1									2/3	1/3	33.3
Pseudomonas aeruginosa														1/1	1/1	0/1	0.0
Pseudomonas fluorescens						0/1									0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens			1/1												1/1	0/1	0.0

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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-24 を改変

e) 耳漏の性質

スクリーニング時から投与終了時又は中止時での耳漏の性質の変化率を表 2.7.3.3.2-14 に、評価時期別の内訳を表 2.7.3.3.2-15 に示した。

なお、耳漏の性質の変化率は「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」に変化した被験者の割合とし、両耳で罹患している場合は症状の程度が重い方を採用した。

耳漏の性質の変化率は、ENT103 群で 85.9%（85/99 例）、プラセボ群で 32.4%（33/102 例）であり、ENT103 群とプラセボ群との変化率の差（95%CI）は 53.5（40.9～63.5）%であり ENT103 群での変化率が高く、カイ二乗検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。PPS、mFAS 及び mPPS での ENT103 群及びプラセボ群の耳漏の性質の変化率及び耳漏の性質の変化率の差は、FAS の場合と近似しており、統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$；付表 2.7.3.7-19～付表 2.7.3.7-21）。

罹患耳が片耳での各評価時点の耳漏の性質の内訳［割合（例数）］は、ENT103 群ではベースラインで化膿性が 100.0%（96/96 例）であったが、Visit 2（投与 3 から 6 日目）で化膿性、粘液性、漿液性及びなしの順に 66.3%（61/92 例）、15.2%（14/92 例）、17.4%（16/92 例）及び 1.1%（1/92 例）、Visit 3（投与 7 から 9 日目）で 48.8%（41/84 例）、16.7%（14/84 例）、27.4%（23/84 例）及び 7.1%（6/84 例）、投与終了時又は中止時で 14.6%（14/96 例）、14.6%（14/96 例）、38.5%（37/96 例）及び 32.3%（31/96 例）、治癒判定時で 5.8%（5/86 例）、5.8%（5/86 例）、18.6%（16/86 例）及び 69.8%（60/86 例）であった。一方、プラセボ群は、ベースラインで化膿性が 100%（96/96 例）であったが、Visit 2（投与 3 から 6 日目）で化膿性、粘液性、漿液性及びなしの順に 83.2%（79/95 例）、7.4%（7/95 例）、5.3%（5/95 例）及び 4.2%（4/95 例）、Visit 3（投与 7 から 9 日目）で 72.4%（63/87 例）、11.5%（10/87 例）、11.5%（10/87 例）及び 4.6%（4/87 例）、投与終了時又は中止時で 66.7%（64/96 例）、9.4%（9/96 例）、9.4%（9/96 例）及び 14.6%（14/96 例）、治癒判定時で 50.0%（32/64 例）、10.9%（7/64 例）、10.9%（7/64 例）及び 28.1%（18/64 例）であり、いずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ENT103 群で化膿性以外と評価された被験者の割合が高く、治癒判定時では耳漏なしの被験者の割合はプラセボ群に比べ ENT103 群で 40%程度高かった。

罹患耳が両耳の被験者でも、左右とも ENT103 群では治療が進むにつれ耳漏なしの割合が増加し、治癒判定時で 100.0%であったのに対し、プラセボ群では治癒判定時において耳漏なしの割合は 0%（左耳）及び 50.0%（右耳）であった。

表 2.7.3.3.2-14　耳漏の性質の変化率（FAS）

投与群	例数	変化	変化	変化率	両側 95%CI[b]		差[c]	両側 95%CI[d]		検定[e]
		あり[a]	なし	(%)	下限値	上限値	(%)	下限値	上限値	
ENT103 群	99	85	14	85.9	77.7	91.4	53.5	40.9	63.5	p<0.001
プラセボ群	102	33	69	32.4	24.1	41.9				

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用
b) Wilson スコア
c) ENT103 群－プラセボ群
d) Newcombe スコア
e) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.5-1 を改変

表 2.7.3.3.2-15　耳漏の性質の時期別の内訳（FAS）

例数(%)

罹患耳	耳	投与群	時点	例数	化膿性	粘液性	漿液性	なし
片耳	-	ENT103 群	ベースライン	96	96 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	96	96 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	92	61 (66.3)	14 (15.2)	16 (17.4)	1 (1.1)
		プラセボ群	Visit 2	95	79 (83.2)	7 (7.4)	5 (5.3)	4 (4.2)
		ENT103 群	Visit 3	84	41 (48.8)	14 (16.7)	23 (27.4)	6 (7.1)
		プラセボ群	Visit 3	87	63 (72.4)	10 (11.5)	10 (11.5)	4 (4.6)
		ENT103 群	投与終了/中止時	96	14 (14.6)	14 (14.6)	37 (38.5)	31 (32.3)
		プラセボ群	投与終了/中止時	96	64 (66.7)	9 (9.4)	9 (9.4)	14 (14.6)
		ENT103 群	治癒判定時	86	5 (5.8)	5 (5.8)	16 (18.6)	60 (69.8)
		プラセボ群	治癒判定時	64	32 (50.0)	7 (10.9)	7 (10.9)	18 (28.1)
両耳	左	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	3	2 (66.7)	0	0	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 3	6	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
		ENT103 群	治癒判定時	3	0	0	0	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0
	右	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 3	6	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
		ENT103 群	治癒判定時	3	0	0	0	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)

Visit 2 は 3 から 6 日目、Visit 3 は 7 から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.5-2 を引用

3)　その他の有効性評価項目

a)　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の推移

効果安全性評価委員会及び担当医師の評価による、各時点での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果を表 2.7.3.3.2-16 に示した。

効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での改善率は、ENT103 群では Visit 2（投与 3 から 6 日目）で 5.3%（5/95 例）、Visit 3（投与 7 から 9 日目）で 10.3%（9/87 例）、投与終了時又は中止時で 46.5%（46/99 例）、治癒判定時で 61.8%（55/89 例）、プラセボ群では Visit 2 で 2.0%（2/101 例）、Visit 3 で 5.4%（5/93 例）、投与終了時又は中止時で 23.5%（24/102 例）、治癒判定時で 31.8%（21/66 例）であり、いずれの時点でも ENT103 群での改善率が高かった。また、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 群及びプラセボ群の改善率は FAS の場合と近似していた。また、ENT103 群及びプラセボ群のいずれも、効果安全性評価委員会に比べ、担当医師による評価で各評価時点の改善率は高く、ENT103 群とプラセボ群との差も大きかった。

表 2.7.3.3.2-16　各評価時点での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（FAS）

例数(%)

投与群	時点	判定*	例数	消退	消退以外
ENT103 群	Visit 2	評価委員会	95	5 (5.3)	90 (94.7)
		担当医師	95	8 (8.4)	87 (91.6)
	Visit 3	評価委員会	87	9 (10.3)	78 (89.7)
		担当医師	87	18 (20.7)	69 (79.3)
	投与終了/中止時	評価委員会	99	46 (46.5)	53 (53.5)
		担当医師	99	62 (62.6)	37 (37.4)
	治癒判定時	評価委員会	89	55 (61.8)	34 (38.2)
		担当医師	89	75 (84.3)	14 (15.7)
プラセボ群	Visit 2	評価委員会	101	2 (2.0)	99 (98.0)
		担当医師	101	5 (5.0)	96 (95.0)
	Visit 3	評価委員会	93	5 (5.4)	88 (94.6)
		担当医師	93	13 (14.0)	80 (86.0)
	投与終了/中止時	評価委員会	102	24 (23.5)	78 (76.5)
		担当医師	102	25 (24.5)	77 (75.5)
	治癒判定時	評価委員会	66	21 (31.8)	45 (68.2)
		担当医師	66	27 (40.9)	39 (59.1)

Visit 2 は投与 3 から 6 日目、Visit 3 は投与 7 から 9 日目とした。
*評価委員会：効果安全性評価委員会
5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.1-1 を引用

b)　投与終了時又は中止時の各評価指標の消退

投与終了時又は中止時の臨床効果の各評価指標［膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）並びに中耳粘膜及び鼓膜の肉芽］の消退について、効果安全性評価委員会による評価を表 2.7.3.3.2-17 に示した。

効果安全性評価委員会の評価による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 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 38.0（24.5～49.6）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。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 群及びプラセボ群の改善率の差は 38.5%～39.3%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$）。

中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の改善率は、ENT103 群で 49.5%（49/99 例）、プラセボ群で 28.4%（29/102 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 20.0（6.4～32.5）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.003$）。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 群とプラセボ群の改善率の差は 20.0%～21.5%であり、FAS と同様に、統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.003$～0.004）。

中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の改善率は、ENT103 群で 92.9%（92/99 例）、プラセボ群で 80.4%（82/102 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 12.7（2.9～22.2）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.009）。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 群とプラセボ群の改善率の差は 12.5%～15.7%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（p = 0.004～0.010）。

表 2.7.3.3.2-17　各評価指標の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）

評価指標	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a]	
						下限値	上限値
膿性耳漏	ENT103 群	99	74	25	74.7	65.4	82.3
	プラセボ群	102	37	65	36.3	27.6	45.9
中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）	ENT103 群	99	49	50	49.5	39.9	59.2
	プラセボ群	102	29	73	28.4	20.6	37.8
中耳粘膜及び鼓膜の肉芽	ENT103 群	99	92	7	92.9	86.1	96.5
	プラセボ群	102	82	20	80.4	71.6	86.9

a) Wilson スコア

評価指標	差[b] (%)	両側 95%CI[c]		差[d] (%)	両側 95%CI[e]		検定[f]
		下限値	上限値		下限値	上限値	
膿性耳漏	38.5	25.0	50.0	38.0	24.5	49.6	p<0.001
中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）	21.1	7.6	33.5	20.0	6.4	32.5	p=0.003
中耳粘膜及び鼓膜の肉芽	12.5	3.1	22.0	12.7	2.9	22.2	p=0.009

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.2-1 を引用

c) 各評価指標の消退の推移

i) 膿性耳漏の消退の推移

各評価時点の膿性耳漏の消退の効果安全性評価委員会による評価を表 2.7.3.3.2-18 に示した。

罹患耳が片耳の被験者では、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での膿性耳漏の改善率は経時的に増加し、ENT103 群では Visit 2 で 30.4%（28/92 例）、Visit 3 で 54.8%（46/84 例）、投与終了時又は中止時で 75.0%（72/96 例）及び治癒判定時で 89.5%（77/86 例）、プラセボ群では Visit 2 で 13.7%（13/95 例）、Visit 3 で 25.3%（22/87 例）、投与終了時又は中止時で 37.5%（36/96 例）及び治癒判定時で 40.6%（26/64 例）であり、Visit 2 以降のいずれの時点でもプラセボ群に比べて ENT103 群での改善率が高かった。罹患耳が両耳の被験者では、左右で一貫した消退の傾向は認められなかった。また、PPS、mFAS 及び mPPS でも、FAS と同様に、罹患耳が片耳の被験者ではプラセボ群に比べて ENT103 群の改善率が高かった。

表 2.7.3.3.2-18　各評価時点での膿性耳漏の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）

例数(%)

罹患耳	耳	投与群	時点	例数	膿性耳漏	膿性以外の耳漏	なし	消退
片耳	-	ENT103 群	ベースライン	96	96 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	96	96 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	92	64 (69.6)	23 (25.0)	5 (5.4)	28 (30.4)
		プラセボ群	Visit 2	95	82 (86.3)	10 (10.5)	3 (3.2)	13 (13.7)
		ENT103 群	Visit 3	84	38 (45.2)	37 (44.0)	9 (10.7)	46 (54.8)
		プラセボ群	Visit 3	87	65 (74.7)	17 (19.5)	5 (5.7)	22 (25.3)
		ENT103 群	投与終了/中止時	96	24 (25.0)	37 (38.5)	35 (36.5)	72 (75.0)
		プラセボ群	投与終了/中止時	96	60 (62.5)	19 (19.8)	17 (17.7)	36 (37.5)
		ENT103 群	治癒判定時	86	9 (10.5)	25 (29.1)	52 (60.5)	77 (89.5)
		プラセボ群	治癒判定時	64	38 (59.4)	9 (14.1)	17 (26.6)	26 (40.6)
両耳	左	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		プラセボ群	Visit 2	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
		プラセボ群	Visit 3	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
		ENT103 群	治癒判定時	3	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
		プラセボ群	治癒判定時	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
		プラセボ群	Visit 3	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
		ENT103 群	治癒判定時	3	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)

Visit 2 は投与 3 から 6 日目、Visit 3 は投与 7 から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 11.4.1.7 を引用

ii)　中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の消退の推移

罹患耳が片耳の被験者では、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の改善率は経時的に増加し、ENT103 群ではベースライン以降、Visit 2 で 8.7%（8/92 例）、Visit 3 で 13.1%（11/84 例）、投与終了時又は中止時で 51.0%（49/96 例）及び治癒判定時で 61.6%（53/86 例）、プラセボ群では、Visit 2 で 8.4%（8/95 例）、Visit 3 で 10.3%（9/87 例）、投与終了時又は中止時で 30.2%（29/96 例）及び治癒判定時で 35.9%（23/64 例）であった（5.3.5.1.1 表 11.4.1.8）。Visit 2 及び Visit 3 の各時点では ENT103 群及びプラセボ群の改善率は同程度で推移したが、投与終了時又は中止時、及び治癒判定時ではプラセボ群に比べ ENT103 群の改善率が高かった。罹患耳が両耳の被験者では、左右で一貫した消退の傾向は認められなかった。また、PPS、mFAS 及び mPPS でも、FAS と同様に、罹患耳が片耳の被験者ではプラセボ群に比べて ENT103 群の改善率が高かった。

iii)　中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の消退の推移

罹患耳が片耳の被験者での、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の改善率は、ENT103 群ではベースライン以降、Visit 2 で 80.4%（74/92 例）、Visit 3 で 88.1%（74/84 例）、投与終了時又は中止時で 92.7%（89/96 例）及び治癒判定時で 97.7%（84/86 例）、プラセボ群では Visit 2 で 69.5%（66/95 例）、Visit 3 で 71.3%（62/87 例）、投与終了時又は中止時で 80.2%（77/96 例）及び治癒判定時で 85.9%（55/64 例）であった（5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.3-3）。Visit 2 以降、各時点で ENT103 群の改善率はプラセボ群に比べて 10%程度高値で推移した。

罹患耳が両耳の被験者では、左右で一貫した消退の傾向が認められなかったが、ENT103 群で左右共に投与終了時又は中止時及び治癒判定時の改善率は 100.0%であった。また、PPS、mFAS 及び mPPS でも、ENT103 群及びプラセボ群共に改善率は FAS の場合と近似していた。

d)　罹患耳の聴力検査値の変化率

スクリーニング時点から投与終了時又は中止時及び治癒判定時での、4 分法平均聴力レベルによる平均聴力の変化率を評価した（5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.4-1）。

罹患耳における平均聴力（気導）の変化率の平均値±標準偏差は、ENT103 群では投与終了時又は中止時で-2.18 ± 14.07%及び治癒判定時で-5.63 ± 16.48%、プラセボ群でそれぞれ 2.08 ± 22.14%及び-3.62 ± 16.34%であり、群間に統計学的に有意な差はなかった（投与終了時又は中止時：p = 0.100、治癒判定時：p = 0.446）。また、対側耳、並びに平均聴力（骨導）の罹患耳及び対側耳においても同様に ENT103 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

e)　耳自覚症状の消失率

患者日誌による耳自覚症状（耳漏）及び耳自覚症状（全項目）の消失率を評価した（5.3.5.1.1 表 14.2-69 及び表 14.2-71）。患者日誌の最終記述時の耳自覚症状（耳漏）から、「消失の判定 1」及び「消失の判定 2」の 2 種類の基準（表 2.7.3.1.1-6）で症状消失を判定し、消失した被験者の割合を消失率として算出した。なお、消失の判定 1 では症状の消失を基準としているが、消失の判定 2 では軽度の症状を消失の基準に含んでいる。

耳自覚症状（耳漏）は、いずれの判定基準でもプラセボ群に比べて ENT103 群で消失率は高く、統計学的に有意な差が認められた。また、耳自覚症状（全項目）についても 2 種類の基準で消失率を算出し、いずれの基準でもプラセボ群に比べて ENT103 群で消

失率は高かったが、消失の判定 2 では統計学的に有意な差が認められたものの、消失の判定 1 では統計学的には有意な差ではなかった。

(2) 第 III 相試験（追加評価）（ENT103-3001A）

1) 主要評価項目

本追加評価の主要評価項目は、有効性解析対象集団において、ENT103 群で本追加評価の画像判定委員会により治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症が消退、すなわち外耳道の炎症所見が消退と評価され、かつ、ENT103-3001 試験の効果安全性評価委員会により膿性耳漏が消退と評価された被験者の割合（改善率）であった。治験薬投与終了時又は中止時での、ENT103 群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.3.3.2-19 に示した。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。

表 2.7.3.3.2-19　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	82	39	43	47.6	37.1	58.2

a) Wilson スコア
5.3.5.1.2 表 11.4.1.1-1 を引用

2) 副次評価項目

a) プラセボ群との外耳の炎症の改善率の比較

治験薬投与終了時又は中止時での、ENT103 群及びプラセボ群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.3.3.2-20 に示した。

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）。

表 2.7.3.3.2-20　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	82	39	43	47.6	37.1	58.2
プラセボ群	79	16	63	20.3	12.9	30.4

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
	下限値	上限値	
27.3	12.7	40.3	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.1-1 を引用

b)　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退

治癒判定時（Visit 5）での、ENT103 群及びプラセボ群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.3.3.2-21 に示した。

治癒判定時（Visit 5）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）。

表 2.7.3.3.2-21　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	73	39	34	53.4	42.1	64.4
プラセボ群	52	11	41	21.2	12.2	34.0

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
	下限値	上限値	
32.3	15.1	46.4	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.2-1 を引用

c)　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退

耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退は、有効性解析対象集団において患者日誌に治験薬投与前の耳痛又はかゆみが「あり」と記載された被験者のうち、治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症が消退と評価され、最終の記載時点で耳痛又はかゆみの両方が「なし」である被験者の割合（改善率）により評価した。

治験薬投与終了時又は中止時での、耳自覚症状を含む外耳の炎症の改善率を表 2.7.3.3.2-22 に示した。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、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）。

表 2.7.3.3.2-22　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	39	9	30	23.1	12.6	38.3
プラセボ群	46	4	42	8.7	3.4	20.3

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
	下限値	上限値	
14.4	-1.2	30.5	0.078

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.3-1 を引用

3)　その他の解析

a)　外耳炎症例に対する菌消失率

有効性解析対象集団のうち ENT103-3001 試験のスクリーニングで起炎菌が特定できた被験者を対象として、ENT103 群及びプラセボ群の菌消失率を表 2.7.3.3.2-23 に示した。

スクリーニング時に起炎菌が特定された被験者の菌消失率（例数）は、ENT103 群で 94.3%（66/70 例）、プラセボ群で 10.3%（7/68 例）であった。ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差（95%CI）は 84.0（71.5～90.3）%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）。

b)　起炎菌別 MIC 別の菌消失率

有効性解析対象集団のうち ENT103-3001 試験のスクリーニング時に採取した中耳分泌物（耳漏）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、MIC 測定によりレボフロキサシンに対する薬剤感受性を評価した。ENT103 群及びプラセボ群の起炎菌別 MIC 別の菌消失率を、表 2.7.3.3.2-24 及び表 2.7.3.3.2-25 に示した。

ENT103 群の起炎菌は、MRSA の MIC が 16 µg/mL の 1 株、*P. aeruginosa* の MIC が >64 µg/mL の 1 株を除いて、治験薬投与終了時又は中止時に検出されなかった。MIC 別の菌消失は中耳炎の評価対象被験者での傾向と類似していた。

c)　起炎菌別の外耳の炎症の消退

治験薬投与終了時又は中止時、及び治癒判定時（Visit 5）の起炎菌別の外耳の炎症の改善率を検討した（5.3.5.1.2 表 14.2-1 及び 5.3.5.1.2 表 14.2-2）。

MRSA が検出された被験者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、ENT103 群で 100.0%（5/5 例）、プラセボ群で 0.0%（0/4 例）、MSSA ではそれぞれ 57.1%（20/35 例）及び 13.8%（4/29 例）、*P. aeruginosa* で 50.0%（3/6 例）及び 0.0%（0/5 例）であり、MRSA 及び MSSA では投与群間で統計学的に有意な差が認められた（MRSA: $p = 0.003$、MSSA: $p < 0.001$、*P. aeruginosa*: $p = 0.064$；カイ二乗検定）。

表 2.7.3.3.2-23　外耳炎症例に対する菌消失率（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消失	消失せず	消失率(%)	消失率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	70	66	4	94.3	86.2	97.8
プラセボ群	68	7	61	10.3	5.1	19.8

a) Wilson スコア

差[b)]	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
(%)	下限値	上限値	
84.0	71.5	90.3	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.3-1 を引用

表 2.7.3.3.2-24　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（ENT103 群；有効性解析対象集団）（外耳炎）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率 (%)[a]
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	
Achromobacter sp.								0/1							0/1	1/1	100.0
Acinetobacter baumannii			0/1												0/1	1/1	100.0
Coagulase(-)staphylococcus									0/1				0/1		0/2	2/2	100.0
Enterobacter aerogenes			0/1												0/1	1/1	100.0
Enterobacter cloacae		0/2	0/1		0/1										0/4	4/4	100.0
Klebsiella pneumoniae				0/1											0/1	1/1	100.0
MRSA (*S.aureus*)				0/1		0/1					1/2			0/1	1/5	4/5	80.0
MSSA (*S.aureus*)				0/15	0/12			0/2	0/4	0/1	0/1		0/1		0/36	36/36	100.0
Pseudomonas aeruginosa				0/1	0/2	0/1								1/2	1/6	5/6	83.3
Pseudomonas stutzeri		0/1													0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens			0/2	0/1											0/3	3/3	100.0
Staphylococcus auricularis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis				0/2	0/1				0/1	0/2				0/1	0/7	7/7	100.0
Staphylococcus caprae			0/1		0/1		0/1								0/3	3/3	100.0
Staphylococcus epidermidis				0/1	0/1				0/1				0/2		0/5	5/5	100.0
Staphylococcus lugdunensis					0/1										0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.4-1 を引用

表 2.7.3.3.2-25　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（プラセボ群；有効性解析対象集団）（外耳炎）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a]
Acinetobacter baumannii		1/1													1/1	0/1	0.0
Acinetobacter sp.			0/1		1/1										1/2	1/2	50.0
Citrobacter koseri		1/1													1/1	0/1	0.0
Coagulase(-)staphylococcus					1/2			0/1						0/1	1/4	3/4	75.0
Enterobacter gergoviae	0/1														0/1	1/1	100.0
Klebsiella pneumoniae			1/1												1/1	0/1	0.0
MRSA (*S.aureus*)									1/1		2/2		0/1		3/4	1/4	25.0
MSSA (*S.aureus*)				10/15	9/10	2/2		1/1	3/3		1/1				26/32	6/32	18.8
Pseudomonas aeruginosa				1/1	1/1	1/1		1/1						2/2	6/6	0/6	0.0
Pseudomonas fluorescens						0/1									0/1	1/1	100.0
Pseudomonas sp.							0/1	1/1							1/2	1/2	50.0
Serratia marcescens			2/2	1/1											3/3	0/3	0.0
Staphylococcus capitis				0/1	0/2				0/1	1/3				1/1	2/8	6/8	75.0
Staphylococcus caprae					0/3					1/3		1/1	1/1		3/8	5/8	62.5
Staphylococcus haemolyticus				0/1											0/1	1/1	100.0
Staphylococcus lugdunensis					1/2		1/1								2/3	1/3	33.3
Stenotrophomonas maltophilia							0/1								0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.4-2 を引用

2.7.3.4　部分集団における結果の比較［第 III 相試験（ENT103-3001）］

FAS を対象として、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（主要評価項目）及び治癒判定時の改善率、並びに耳漏の性質の変化率について以下の部分集団ごとの解析を実施した。また、菌消失率は mFAS を対象として部分集団ごとの解析を行った［起炎菌（MRSA 及び緑膿菌）の各部分集団を除く］。下記の部分集団での、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を表 2.7.3.4-1 に、ENT103 群及びプラセボ群の群間比較を表 2.7.3.4-2 に示した。また、担当医師の評価による投与終了時又は中止時の改善率、及び効果安全性評価委員会の評価による治癒判定時の改善率を付表 2.7.3.7-22～付表 2.7.3.7-25 に、耳漏の性質の変化率及び菌消失率の各部分集団での群間比較を付表 2.7.3.7-26～付表 2.7.3.7-28 に示した。

- 年齢（70 歳未満／70 歳以上）
- 診断名（急性中耳炎／穿孔型慢性中耳炎）
- 罹患耳（片耳／両耳）
- 治療歴（抗菌剤治療）（あり／なし／不明）
- 起炎菌（MRSA／緑膿菌）（あり／なし）

主要評価項目について、罹患耳（両耳）は両群とも改善率 0.0%であったため、また、治療歴（抗菌剤治療：不明）ではプラセボ群の例数が 0 例であったためいずれも群間比較はできなかったが、その他の部分集団ではいずれも ENT103 群の改善率はプラセボ群を上回った。年齢（70 歳未満及び 70 歳以上）、診断名（穿孔型慢性中耳炎）、罹患耳（片耳）、治療歴（抗菌剤治療：あり）、起炎菌（MRSA：なし）及び起炎菌（緑膿菌：なし）の各部分集団では、群間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$～$p = 0.038$）。担当医師評価による投与終了時又は中止時の改善率についても、群間比較できなかった治療歴（抗菌剤治療：不明）を除き、全ての部分集団で ENT103 群の改善率はプラセボ群を上回った。効果安全性評価委員会の評価では統計学的に有意な差が認められなかった診断名（急性中耳炎）、治療歴（抗菌剤治療：なし）及び起炎菌（緑膿菌：あり）についても、担当医師評価で群間に有意な差が認められた（$p = 0.009$～0.037）。治癒判定時の改善率についても、担当医師評価において診断名（急性中耳炎）の部分集団の群間比較で統計学的に有意な差が認められなかったほかは、同様であった。

耳漏の性質の変化率について、治療歴（抗菌剤治療：不明）の部分集団でプラセボ群が 0 例であったため比較できなかったが、その他の部分集団で ENT103 群の変化率はプラセボ群より高かった。また、起炎菌（MRSA：あり）の集団では、両群で 12 例と症例数が少なく群間に有意な差は認められなかったが（$p = 0.061$）、その他の部分集団では群間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$～$p = 0.048$）。さらに、菌消失率は、プラセボ群が 0 例であったため比較できなかった治療歴（抗菌剤治療：不明）を除いた全ての部分集団で ENT103 群の菌消失率はプラセボ群を上回り、群間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$～$p = 0.048$）。

それぞれの評価項目に関して、比較可能であった部分集団では全て ENT103 群での改善率、耳漏の性質の変化率及び菌消失率がプラセボ群を上回った。また、年齢（70 歳未満又は 70 歳以上）、診断名（穿孔型慢性中耳炎）、罹患耳（片耳）、治療歴（抗菌剤：あり）、起炎菌（MRSA：なし）及び起炎菌（緑膿菌：なし）の部分集団については、全ての評価項目で統計学的に有意な差が認められた（検討を行っていない、菌消失率での各起炎菌の部分集団を除く）。

表 2.7.3.4-1　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

項目	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	47	24	23	51.1	37.2	64.7
	プラセボ群	46	11	35	23.9	13.9	37.9
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	52	22	30	42.3	29.9	55.8
	プラセボ群	56	13	43	23.2	14.1	35.8
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	8	5	3	62.5	30.6	86.3
	プラセボ群	7	2	5	28.6	8.2	64.1
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	91	41	50	45.1	35.2	55.3
	プラセボ群	95	22	73	23.2	15.8	32.6
罹患耳（片耳）	ENT103 群	96	46	50	47.9	38.2	57.8
	プラセボ群	96	24	72	25.0	17.4	34.5
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	0	3	0.0	0.0	56.1
	プラセボ群	6	0	6	0.0	0.0	39.0
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	16	19	45.7	30.5	61.8
	プラセボ群	44	13	31	29.5	18.2	44.2
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	60	26	34	43.3	31.6	55.9
	プラセボ群	58	11	47	19.0	10.9	30.9
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	4	0	100.0	51.0	100.0
	プラセボ群	0	0	0	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	93	42	51	45.2	35.4	55.3
	プラセボ群	96	23	73	24.0	16.5	33.4
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	4	2	66.7	30.0	90.3
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	90	43	47	47.8	37.8	58.0
	プラセボ群	93	22	71	23.7	16.2	33.2
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	9	3	6	33.3	12.1	64.6
	プラセボ群	9	2	7	22.2	6.3	54.7

a) Wilson スコア

5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-1 を改変

表 2.7.3.4-2　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（効果安全性評価委員会）（FAS）

項目	差 a) (%)	両側 95%CI b)		差 c) (%)	両側 95%CI d)		検定 e)
		下限値	上限値		下限値	上限値	
年齢（70 歳未満）	27.2	7.5	44.1	25.7	5.8	42.7	p=0.011
年齢（70 歳以上）	19.1	1.4	35.4	18.6	0.8	34.9	p=0.038
診断名（急性中耳炎）	33.9	-13.8	65.3	42.9	-7.4	71.6	p=0.122
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	21.9	8.3	34.5	20.7	6.9	33.3	p=0.003
罹患耳（片耳）	22.9	9.3	35.4	22.9	9.3	35.4	p=0.001
罹患耳（両耳）	-	-	-	-	-	-	-
治療歴抗菌剤治療（なし）	16.2	-5.0	35.9	17.5	-3.9	37.3	p=0.115
治療歴抗菌剤治療（あり）	24.4	7.6	39.3	22.4	5.4	37.5	p=0.009
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	21.2	7.7	33.7	20.2	6.5	32.8	p=0.003
起炎菌（MRSA）（あり）	50.0	-4.0	77.3	50.0	-4.0	77.3	p=0.093
起炎菌（緑膿菌）（なし）	24.1	10.3	36.8	23.4	9.5	36.1	p<0.001
起炎菌（緑膿菌）（あり）	11.1	-27.7	46.2	8.3	-31.8	44.3	p=0.715

a) ENT103 群－プラセボ群
b) Newcombe スコア
c) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
d) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-1 を改変

2.7.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

健康成人男性を対象とした第I相試験（ENT103-1001）では、小児急性中耳炎ガイドラインの抗菌薬の投与期間を参考に、ENT103-0.5%及び ENT103-1.5%耳科用液を 8 日間、1 回 10 滴、朝夕 1 日 2 回点耳し、点耳後 10 分間耳浴したときの安全性及び薬物動態を評価した。ENT103-1001 試験により、0.5%及び 1.5%の濃度での臨床的安全性が確認できたことから、1.5%レボフロキサシン水和物耳科用液を第 III 相試験用の製剤とした。

第 III 相試験（ENT103-3001）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（$p < 0.001$；層別 Log-rank 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、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）%の統計学的に有意な改善率の差を認めた。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）は 81.4（70.1～87.8）%と統計学的に有意な差であり、ENT103 群で高い菌消失を認めた。ENT103 群で検出された起炎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%であったが、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。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起炎菌である *S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* が分離されていなかったが、これらの菌種に対するレボフロキサシンの MIC_{90} 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。

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中耳炎における効果安全性評価委員会とは異なる独立した画像判定委員会にて、盲検下で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。また、中耳分泌物（耳漏）から特定できた起炎菌種ごとに、菌消失率及び外耳の炎症の改善率を算出した結果、急性外耳炎の最も多い起炎菌として報告されている MSSA、MRSA 及び *P. aeruginosa* について、外耳炎患者での菌消失及び臨床効果が認められた。

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である下痢 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。臨床検査、聴力検査及び平衡機能検査で有害事象は認められなかった。

以上より、推奨用法・用量は、「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。

2.7.3.6　効果の持続、耐薬性

効果の持続を検討する試験は実施していない。また、[redacted]の添付文書には、効果の持続又は耐薬性に関する記載はない。「用法及び用量に関連する使用上の注意」に、耐性菌の発現等を防ぐため最低限の投与期間とするよう記載があるが、一般的な抗菌薬と同様の内容である。

2.7.3.7　付録

付表 2.7.3.7-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

				ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 103)		全体 (n = 202)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		55	(55.6)	50	(48.5)	105	(52.0)	p=0.319[a)]
		女		44	(44.4)	53	(51.5)	97	(48.0)	
年齢 (歳)[b)]	例数(%)	70 歳未満		47	(47.5)	46	(44.7)	93	(46.0)	p=0.689[c)]
		70 歳以上		52	(52.5)	57	(55.3)	109	(54.0)	
	平均値			65.1		66.9		66.0		p=0.429[d)]
	標準偏差			16.2		15.1		15.6		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		71.0		71.0		
	最大値			93		94		94		
身長 (cm)	平均値			160.54		159.67		160.09		p=0.541[d)]
	標準偏差			10.19		10.02		10.09		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.65		160.00		160.50		
	最大値			182.0		187.3		187.3		
体重 (kg)	平均値			61.34		62.41		61.89		p=0.571[d)]
	標準偏差			12.44		14.28		13.39		
	最小値			37.7		39.2		37.7		
	中央値			60.25		61.00		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI (kg/m^2)	平均値			23.74		24.36		24.06		p=0.303[d)]
	標準偏差			3.84		4.51		4.19		
	最小値			15.1		17.1		15.1		
	中央値			23.59		24.05		23.78		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		96	(97.0)	97	(94.2)	193	(95.5)	p=0.499[e)]
		両耳		3	(3.0)	6	(5.8)	9	(4.5)	
		片耳	左	44	(44.4)	57	(55.3)	101	(50.0)	
			右	52	(52.5)	40	(38.8)	92	(45.5)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		8	(8.1)	7	(6.8)	15	(7.4)	p=0.728[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		91	(91.9)	96	(93.2)	187	(92.6)	
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	45	(45.5)	35	(34.0)	80	(39.6)	p=0.351[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.1)	7	(6.8)	13	(6.4)	
			穿孔	41	(41.4)	49	(47.6)	90	(44.6)	
			術後肉芽	7	(7.1)	12	(11.7)	19	(9.4)	
		右耳	正常	37	(37.4)	49	(47.6)	86	(42.6)	p=0.462[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.1)	4	(3.9)	10	(5.0)	
			穿孔	45	(45.5)	42	(40.8)	87	(43.1)	
			術後肉芽	11	(11.1)	8	(7.8)	19	(9.4)	

				ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 103)		全体 (n = 202)		
項目		分類								検定
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	42	(42.4)	41	(39.8)	83	(41.1)	p=0.705[a)]
			あり	57	(57.6)	62	(60.2)	119	(58.9)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	35	(35.4)	44	(42.7)	79	(39.1)	p=0.083 [e)]
			あり	60	(60.6)	59	(57.3)	119	(58.9)	
			不明	4	(4.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	
		ステロイド剤治療	なし	69	(69.7)	77	(74.8)	146	(72.3)	p=0.359 [e)]
			あり	26	(26.3)	25	(24.3)	51	(25.2)	
			不明	4	(4.0)	1	(1.0)	5	(2.5)	
合併症	例数(%)	なし		9	(9.1)	1	(1.0)	10	(5.0)	p=0.009 [e)]
		あり		90	(90.9)	102	(99.0)	192	(95.0)	
既往歴	例数(%)	なし		22	(22.2)	14	(13.6)	36	(17.8)	p=0.109[a)]
		あり		77	(77.8)	89	(86.4)	166	(82.2)	
起炎菌	例数(%)	なし		17	(17.2)	14	(13.6)	31	(15.3)	p=0.480[a)]
		あり		82	(82.8)	89	(86.4)	171	(84.7)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		93	(93.9)	96	(93.2)	189	(93.6)	p=0.831[a)]
		あり		6	(6.1)	7	(6.8)	13	(6.4)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		90	(90.9)	94	(91.3)	184	(91.1)	p=0.930[a)]
		あり		9	(9.1)	9	(8.7)	18	(8.9)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.1-1 を改変

付表 2.7.3.7-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

				ENT103 群 (n = 97)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 199)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		55	(56.7)	50	(49.0)	105	(52.8)	p=0.278[a)]
		女		42	(43.3)	52	(51.0)	94	(47.2)	
年齢	例数(%)	70 歳未満		46	(47.4)	46	(45.1)	92	(46.2)	p=0.743[c)]
(歳)[b)]		70 歳以上		51	(52.6)	56	(54.9)	107	(53.8)	
	平均値			65.5		66.8		66.1		p=0.548[d)]
	標準偏差			15.9		15.1		15.5		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		71.0		71.0		
	最大値			93		94		94		
身長	平均値			160.69		159.78		160.22		p=0.528[d)]
(cm)	標準偏差			10.17		10.00		10.07		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.65		160.25		160.50		
	最大値			182.0		187.3		187.3		
体重	平均値			61.43		62.39		61.92		p=0.616[d)]
(kg)	標準偏差			12.50		14.35		13.46		
	最小値			37.7		39.2		37.7		
	中央値			60.25		61.00		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI	平均値			23.74		24.30		24.03		p=0.344[d)]
(kg/m^2)	標準偏差			3.87		4.50		4.21		
	最小値			15.1		17.1		15.1		
	中央値			23.59		23.98		23.74		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		94	(96.9)	96	(94.1)	190	(95.5)	p=0.499[e)]
		両耳		3	(3.1)	6	(5.9)	9	(4.5)	
		片耳	左	43	(44.3)	57	(55.9)	100	(50.3)	
			右	51	(52.6)	39	(38.2)	90	(45.2)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		8	(8.2)	7	(6.9)	15	(7.5)	p=0.712[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		89	(91.8)	95	(93.1)	184	(92.5)	
鼓膜	例数(%)	左耳	正常	44	(45.4)	34	(33.3)	78	(39.2)	p=0.326[a)]
の状態			換気チューブ留置	6	(6.2)	7	(6.9)	13	(6.5)	
			穿孔	40	(41.2)	49	(48.0)	89	(44.7)	
			術後肉芽	7	(7.2)	12	(11.8)	19	(9.5)	
		右耳	正常	36	(37.1)	49	(48.0)	85	(42.7)	p=0.416[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.2)	4	(3.9)	10	(5.0)	
			穿孔	44	(45.4)	41	(40.2)	85	(42.7)	
			術後肉芽	11	(11.3)	8	(7.8)	19	(9.5)	

項目		分類		ENT103 群 (n = 97)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 199)		検定
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	41	(42.3)	41	(40.2)	82	(41.2)	p=0.767[a)]
			あり	56	(57.7)	61	(59.8)	117	(58.8)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	35	(36.1)	44	(43.1)	79	(39.7)	p=0.090[e)]
			あり	58	(59.8)	58	(56.9)	116	(58.3)	
			不明	4	(4.1)	0	(0.0)	4	(2.0)	
		ステロイド剤治療	なし	68	(70.1)	76	(74.5)	144	(72.4)	p=0.371[e)]
			あり	25	(25.8)	25	(24.5)	50	(25.1)	
			不明	4	(4.1)	1	(1.0)	5	(2.5)	
合併症	例数(%)	なし		9	(9.3)	1	(1.0)	10	(5.0)	p=0.008[e)]
		あり		88	(90.7)	101	(99.0)	189	(95.0)	
既往歴	例数(%)	なし		20	(20.6)	14	(13.7)	34	(17.1)	p=0.197[a)]
		あり		77	(79.4)	88	(86.3)	165	(82.9)	
起炎菌	例数(%)	なし		17	(17.5)	14	(13.7)	31	(15.6)	p=0.460[a)]
		あり		80	(82.5)	88	(86.3)	168	(84.4)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		91	(93.8)	96	(94.1)	187	(94.0)	p=0.928[a)]
		あり		6	(6.2)	6	(5.9)	12	(6.0)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		88	(90.7)	93	(91.2)	181	(91.0)	p=0.911[a)]
		あり		9	(9.3)	9	(8.8)	18	(9.0)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.1-2 を改変

付表 2.7.3.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（MITT）

				ENT103 群 (n = 82)		プラセボ群 (n = 89)		全体 (n = 171)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		46	(56.1)	43	(48.3)	89	(52.0)	p=0.309[a)]
		女		36	(43.9)	46	(51.7)	82	(48.0)	
年齢 (歳)[b)]	例数(%)	70 歳未満		39	(47.6)	44	(49.4)	83	(48.5)	p=0.807[c)]
		70 歳以上		43	(52.4)	45	(50.6)	88	(51.5)	
	平均値			64.7		65.4		65.1		p=0.778[d)]
	標準偏差			17.1		15.5		16.3		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		70.0		70.0		
	最大値			93		94		94		
身長 (cm)	平均値			160.22		160.22		160.22		p=1.000[d)]
	標準偏差			10.28		10.05		10.13		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.60		160.50		160.50		
	最大値			180.4		187.3		187.3		
体重 (kg)	平均値			61.62		63.08		62.38		p=0.489[d)]
	標準偏差			12.78		14.64		13.76		
	最小値			37.7		39.4		37.7		
	中央値			60.25		61.80		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI (kg/m^2)	平均値			23.95		24.46		24.21		p=0.447[d)]
	標準偏差			3.98		4.71		4.37		
	最小値			15.3		17.1		15.3		
	中央値			23.65		24.08		23.83		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		79	(96.3)	83	(93.3)	162	(94.7)	p=0.499[e)]
		両耳		3	(3.7)	6	(6.7)	9	(5.3)	
		片耳	左	38	(46.3)	49	(55.1)	87	(50.9)	
			右	41	(50.0)	34	(38.2)	75	(43.9)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		6	(7.3)	7	(7.9)	13	(7.6)	p=0.893[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		76	(92.7)	82	(92.1)	158	(92.4)	
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	35	(42.7)	29	(32.6)	64	(37.4)	p=0.435[a)]
			換気チューブ留置	5	(6.1)	7	(7.9)	12	(7.0)	
			穿孔	37	(45.1)	43	(48.3)	80	(46.8)	
			術後肉芽	5	(6.1)	10	(11.2)	15	(8.8)	
		右耳	正常	32	(39.0)	42	(47.2)	74	(43.3)	p=0.706[e)]
			換気チューブ留置	4	(4.9)	4	(4.5)	8	(4.7)	
			穿孔	37	(45.1)	36	(40.4)	73	(42.7)	
			術後肉芽	9	(11.0)	7	(7.9)	16	(9.4)	

項目		分類		ENT103 群 (n = 82)		プラセボ群 (n = 89)		全体 (n = 171)		検定
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	38	(46.3)	33	(37.1)	71	(41.5)	p=0.219[a)]
			あり	44	(53.7)	56	(62.9)	100	(58.5)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	28	(34.1)	35	(39.3)	63	(36.8)	p=0.337[e)]
			あり	52	(63.4)	54	(60.7)	106	(62.0)	
			不明	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)	
		ステロイド剤治療	なし	56	(68.3)	66	(74.2)	122	(71.3)	p=0.475[e)]
			あり	23	(28.0)	22	(24.7)	45	(26.3)	
			不明	3	(3.7)	1	(1.1)	4	(2.3)	
合併症	例数(%)	なし		6	(7.3)	1	(1.1)	7	(4.1)	p=0.056[e)]
		あり		76	(92.7)	88	(98.9)	164	(95.9)	
既往歴	例数(%)	なし		18	(22.0)	10	(11.2)	28	(16.4)	p=0.059[a)]
		あり		64	(78.0)	79	(88.8)	143	(83.6)	
起炎菌	例数(%)	なし		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-[a)]
		あり		82	(100.0)	89	(100.0)	171	(100.0)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		76	(92.7)	82	(92.1)	158	(92.4)	p=0.893[a)]
		あり		6	(7.3)	7	(7.9)	13	(7.6)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		73	(89.0)	80	(89.9)	153	(89.5)	p=0.854[a)]
		あり		9	(11.0)	9	(10.1)	18	(10.5)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.1-3 を改変

付表 2.7.3.7-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（mFAS）

				ENT103 群 (n = 82)		プラセボ群 (n = 88)		全体 (n = 170)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		46	(56.1)	43	(48.9)	89	(52.4)	p=0.345[a)]
		女		36	(43.9)	45	(51.1)	81	(47.6)	
年齢 (歳)[b)]	例数(%)	70 歳未満		39	(47.6)	44	(50.0)	83	(48.8)	p=0.751[c)]
		70 歳以上		43	(52.4)	44	(50.0)	87	(51.2)	
	平均値			64.7		65.3		65.0		p=0.816[d)]
	標準偏差			17.1		15.6		16.3		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		69.5		70.0		
	最大値			93		94		94		
身長 (cm)	平均値			160.22		160.36		160.29		p=0.928[d)]
	標準偏差			10.28		10.02		10.12		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.60		160.50		160.50		
	最大値			180.4		187.3		187.3		
体重 (kg)	平均値			61.62		63.06		62.36		p=0.498[d)]
	標準偏差			12.78		14.72		13.80		
	最小値			37.7		39.4		37.7		
	中央値			60.25		61.40		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI (kg/m^2)	平均値			23.95		24.40		24.18		p=0.502[d)]
	標準偏差			3.98		4.70		4.36		
	最小値			15.3		17.1		15.3		
	中央値			23.65		24.07		23.83		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		79	(96.3)	82	(93.2)	161	(94.7)	p=0.498[e)]
		両耳		3	(3.7)	6	(6.8)	9	(5.3)	
		片耳	左	38	(46.3)	49	(55.7)	87	(51.2)	
			右	41	(50.0)	33	(37.5)	74	(43.5)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		6	(7.3)	7	(8.0)	13	(7.6)	p=0.876[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		76	(92.7)	81	(92.0)	157	(92.4)	
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	35	(42.7)	28	(31.8)	63	(37.1)	p=0.389[a)]
			換気チューブ留置	5	(6.1)	7	(8.0)	12	(7.1)	
			穿孔	37	(45.1)	43	(48.9)	80	(47.1)	
			術後肉芽	5	(6.1)	10	(11.4)	15	(8.8)	
		右耳	正常	32	(39.0)	42	(47.7)	74	(43.5)	p=0.679[e)]
			換気チューブ留置	4	(4.9)	4	(4.5)	8	(4.7)	
			穿孔	37	(45.1)	35	(39.8)	72	(42.4)	
			術後肉芽	9	(11.0)	7	(8.0)	16	(9.4)	

			ENT103 群 (n = 82)		プラセボ群 (n = 88)		全体 (n = 170)		
項目	分類								検定
治療歴　例数(%)	外科的治療	なし	38	(46.3)	33	(37.5)	71	(41.8)	p=0.243[a)]
		あり	44	(53.7)	55	(62.5)	99	(58.2)	
		不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	抗菌剤治療	なし	28	(34.1)	35	(39.8)	63	(37.1)	p=0.337[e)]
		あり	52	(63.4)	53	(60.2)	105	(61.8)	
		不明	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)	
	ステロイド剤治療	なし	56	(68.3)	65	(73.9)	121	(71.2)	p=0.476[e)]
		あり	23	(28.0)	22	(25.0)	45	(26.5)	
		不明	3	(3.7)	1	(1.1)	4	(2.4)	
合併症　例数(%)	なし		6	(7.3)	1	(1.1)	7	(4.1)	p=0.057[e)]
	あり		76	(92.7)	87	(98.9)	163	(95.9)	
既往歴　例数(%)	なし		18	(22.0)	10	(11.4)	28	(16.5)	p=0.063[a)]
	あり		64	(78.0)	78	(88.6)	142	(83.5)	
起炎菌　例数(%)	なし		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-[a)]
	あり		82	(100.0)	88	(100.0)	170	(100.0)	
起炎菌　例数(%)	なし		76	(92.7)	82	(93.2)	158	(92.9)	p=0.899[a)]
（MRSA）	あり		6	(7.3)	6	(6.8)	12	(7.1)	
起炎菌　例数(%)	なし		73	(89.0)	79	(89.8)	152	(89.4)	p=0.874[a)]
（緑膿菌）	あり		9	(11.0)	9	(10.2)	18	(10.6)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.1-4 を改変

付表 2.7.3.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（mPPS）

				ENT103 群 (n = 80)		プラセボ群 (n = 88)		全体 (n = 168)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		46	(57.5)	43	(48.9)	89	(53.0)	p=0.263[a)]
		女		34	(42.5)	45	(51.1)	79	(47.0)	
年齢 (歳)[b)]	例数(%)	70 歳未満		38	(47.5)	44	(50.0)	82	(48.8)	p=0.747[c)]
		70 歳以上		42	(52.5)	44	(50.0)	86	(51.2)	
	平均値			65.1		65.3		65.2		p=0.939[d)]
	標準偏差			16.8		15.6		16.1		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		69.5		70.0		
	最大値			93		94		94		
身長 (cm)	平均値			160.39		160.36		160.37		p=0.985[d)]
	標準偏差			10.26		10.02		10.11		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.60		160.50		160.50		
	最大値			180.4		187.3		187.3		
体重 (kg)	平均値			61.73		63.06		62.43		p=0.536[d)]
	標準偏差			12.86		14.72		13.84		
	最小値			37.7		39.4		37.7		
	中央値			60.25		61.40		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI (kg/m^2)	平均値			23.94		24.40		24.18		p=0.503[d)]
	標準偏差			4.03		4.70		4.39		
	最小値			15.3		17.1		15.3		
	中央値			23.65		24.07		23.83		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		77	(96.3)	82	(93.2)	159	(94.6)	p=0.500[e)]
		両耳		3	(3.8)	6	(6.8)	9	(5.4)	
		片耳	左	37	(46.3)	49	(55.7)	86	(51.2)	
			右	40	(50.0)	33	(37.5)	73	(43.5)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		6	(7.5)	7	(8.0)	13	(7.7)	p=0.912[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		74	(92.5)	81	(92.0)	155	(92.3)	
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	34	(42.5)	28	(31.8)	62	(36.9)	p=0.419[a)]
			換気チューブ留置	5	(6.3)	7	(8.0)	12	(7.1)	
			穿孔	36	(45.0)	43	(48.9)	79	(47.0)	
			術後肉芽	5	(6.3)	10	(11.4)	15	(8.9)	
		右耳	正常	31	(38.8)	42	(47.7)	73	(43.5)	p=0.670[e)]
			換気チューブ留置	4	(5.0)	4	(4.5)	8	(4.8)	
			穿孔	36	(45.0)	35	(39.8)	71	(42.3)	
			術後肉芽	9	(11.3)	7	(8.0)	16	(9.5)	

項目		分類		ENT103 群 (n = 80)		プラセボ群 (n = 88)		全体 (n = 168)		検定
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	37	(46.3)	33	(37.5)	70	(41.7)	p=0.251[a)]
			あり	43	(53.8)	55	(62.5)	98	(58.3)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	28	(35.0)	35	(39.8)	63	(37.5)	p=0.334[e)]
			あり	50	(62.5)	53	(60.2)	103	(61.3)	
			不明	2	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.2)	
		ステロイド剤治療	なし	55	(68.8)	65	(73.9)	120	(71.4)	p=0.472[e)]
			あり	22	(27.5)	22	(25.0)	44	(26.2)	
			不明	3	(3.8)	1	(1.1)	4	(2.4)	
合併症	例数(%)	なし		6	(7.5)	1	(1.1)	7	(4.2)	p=0.054[e)]
		あり		74	(92.5)	87	(98.9)	161	(95.8)	
既往歴	例数(%)	なし		16	(20.0)	10	(11.4)	26	(15.5)	p=0.122[a)]
		あり		64	(80.0)	78	(88.6)	142	(84.5)	
起炎菌	例数(%)	なし		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-[a)]
		あり		80	(100.0)	88	(100.0)	168	(100.0)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		74	(92.5)	82	(93.2)	156	(92.9)	p=0.864[a)]
		あり		6	(7.5)	6	(6.8)	12	(7.1)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		71	(88.8)	79	(89.8)	150	(89.3)	p=0.831[a)]
		あり		9	(11.3)	9	(10.2)	18	(10.7)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.1-5 を改変

付表 2.7.3.7-6　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（PPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b](%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d](%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	97	45	52	46.4	36.8	56.3	22.9	9.6	35.1	21.9	8.6	34.2	p=0.001
プラセボ群	102	24	78	23.5	16.4	32.6							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-1 を改変

付表 2.7.3.7-7　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mFAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b](%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d](%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	82	37	45	45.1	34.8	55.9	24.7	10.6	37.6	23.7	9.5	36.6	p<0.001
プラセボ群	88	18	70	20.5	13.3	30.0							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-2 を改変

付表 2.7.3.7-8　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mPPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b](%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d](%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	80	36	44	45.0	34.6	55.9	24.5	10.4	37.5	23.6	9.3	36.6	p=0.001
プラセボ群	88	18	70	20.5	13.3	30.0							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-3 を改変

付表 2.7.3.7-9　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（PPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	97	62	35	63.9	54.0	72.8	39.4	25.9	50.9	39.3	25.7	50.9	p<0.001
プラセボ群	102	25	77	24.5	17.2	33.7							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-4 を改変

付表 2.7.3.7-10　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（mFAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	82	50	32	61.0	50.2	70.8	40.5	26.1	52.7	40.5	26.0	52.8	p<0.001
プラセボ群	88	18	70	20.5	13.3	30.0							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-5 を改変

付表 2.7.3.7-11　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（mPPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	80	50	30	62.5	51.5	72.3	42.0	27.5	54.2	42.0	27.4	54.2	p<0.001
プラセボ群	88	18	70	20.5	13.3	30.0							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-6 を改変

付表 2.7.3.7-12　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（PPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	87	55	32	63.2	52.7	72.6	31.4	15.5	45.1	31.4	15.5	45.2	p<0.001
プラセボ群	66	21	45	31.8	21.8	43.8							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-7 を改変

付表 2.7.3.7-13　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mFAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	72	42	30	58.3	46.8	69.0	29.8	12.5	44.5	29.8	12.4	44.6	p<0.001
プラセボ群	56	16	40	28.6	18.4	41.5							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-9 を改変

付表 2.7.3.7-14　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（mPPS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a] 下限値	両側 95%CI[a] 上限値	差[b] (%)	両側 95%CI[c] 下限値	両側 95%CI[c] 上限値	差[d] (%)	両側 95%CI[e] 下限値	両側 95%CI[e] 上限値	検定[f]
ENT103 群	70	42	28	60.0	48.3	70.7	31.4	14.0	46.2	31.5	14.0	46.3	p<0.001
プラセボ群	56	16	40	28.6	18.4	41.5							

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-11 を改変

付表 2.7.3.7-15　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（MITT）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間		両側 95%CI	
					推定値(日)	下限値	上限値
ENT103 群	82	70	12	25%点	4.0	3.0	6.0
				中央値	7.0	7.0	8.0
				75%点	14.0	9.0	21.0
プラセボ群	89	39	50	25%点	9.0	7.0	13.0
				中央値	22.0	14.0	-
				75%点	-	-	-

	層別 Log rank 検定 [a)]	ハザード比 [b)]	両側 95%CI[b)]		Gray 検定
			下限値	上限値	
群間比較	p<0.001	3.085	2.122	4.484	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 14.2-13 を引用

付表 2.7.3.7-16　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（mFAS）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間		両側 95%CI	
					推定値(日)	下限値	上限値
ENT103 群	82	70	12	25%点	4.0	3.0	6.0
				中央値	7.0	7.0	8.0
				75%点	14.0	9.0	21.0
プラセボ群	88	39	49	25%点	9.0	7.0	13.0
				中央値	22.0	14.0	-
				75%点	-	-	-

	層別 Log rank 検定 [a)]	ハザード比 [b)]	両側 95%CI[b)]		Gray 検定
			下限値	上限値	
群間比較	p<0.001	3.044	2.094	4.424	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 14.2-15 を引用

付表 2.7.3.7-17　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（mPPS）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間		両側 95%CI	
					推定値(日)	下限値	上限値
ENT103 群	80	69	11	25%点	4.0	3.0	6.0
				中央値	7.0	7.0	8.0
				75%点	14.0	9.0	21.0
プラセボ群	88	39	49	25%点	9.0	7.0	13.0
				中央値	22.0	14.0	-
				75%点	-	-	-

	層別 Log rank 検定 a)	ハザード比 b)	両側 95%CI b)		Gray 検定
			下限値	上限値	
群間比較	p<0.001	3.063	2.105	4.457	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 14.2-17 を引用

付表 2.7.3.7-18　菌消失率（mPPS）

投与群	例数	消失	消失せず	消失率	両側 95%CI a)		差 b)	両側 95%CI c)		検定 d)
				(%)	下限値	上限値	(%)	下限値	上限値	
ENT103 群	80	75	5	93.8	86.2	97.3	81.3	69.9	87.7	p<0.001
プラセボ群	88	11	77	12.5	7.1	21.0				

a) Wilson スコア
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 14.2-20 を改変

付表 2.7.3.7-19　耳漏の性質の変化率（PPS）

投与群	例数	変化あり [a)]	変化なし	変化率 (%)	両側 95%CI[b)] 下限値	両側 95%CI[b)] 上限値	差 [c)] (%)	両側 95%CI[d)] 下限値	両側 95%CI[d)] 上限値	検定 [e)]
ENT103 群	97	83	14	85.6	77.2	91.2	53.2	40.5	63.2	p<0.001
プラセボ群	102	33	69	32.4	24.1	41.9				

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用
b) Wilson スコア
c) ENT103 群－プラセボ群
d) Newcombe スコア
e) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 14.2-30 を改変

付表 2.7.3.7-20　耳漏の性質の変化率（mFAS）

投与群	例数	変化あり [a)]	変化なし	変化率 (%)	両側 95%CI[b)] 下限値	両側 95%CI[b)] 上限値	差 [c)] (%)	両側 95%CI[d)] 下限値	両側 95%CI[d)] 上限値	検定 [e)]
ENT103 群	82	68	14	82.9	73.4	89.5	54.5	40.6	65.2	p<0.001
プラセボ群	88	25	63	28.4	20.0	38.6				

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用
b) Wilson スコア
c) ENT103 群－プラセボ群
d) Newcombe スコア
e) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 14.2-31 を改変

付表 2.7.3.7-21　耳漏の性質の変化率（mPPS）

投与群	例数	変化あり [a)]	変化なし	変化率 (%)	両側 95%CI[b)] 下限値	両側 95%CI[b)] 上限値	差 [c)] (%)	両側 95%CI[d)] 下限値	両側 95%CI[d)] 上限値	検定 [e)]
ENT103 群	80	66	14	82.5	72.7	89.3	54.1	40.0	64.9	p<0.001
プラセボ群	88	25	63	28.4	20.0	38.6				

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用
b) Wilson スコア
c) ENT103 群－プラセボ群
d) Newcombe スコア
e) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 14.2-32 を改変

付表 2.7.3.7-22　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

項目	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
						下限値	上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	47	30	17	63.8	49.5	76.0
	プラセボ群	46	8	38	17.4	9.1	30.7
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	52	32	20	61.5	48.0	73.5
	プラセボ群	56	17	39	30.4	19.9	43.3
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	8	5	3	62.5	30.6	86.3
	プラセボ群	7	1	6	14.3	2.6	51.3
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	91	57	34	62.6	52.4	71.9
	プラセボ群	95	24	71	25.3	17.6	34.8
罹患耳（片耳）	ENT103 群	96	60	36	62.5	52.5	71.5
	プラセボ群	96	24	72	25.0	17.4	34.5
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	2	1	66.7	20.8	93.9
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	22	13	62.9	46.3	76.8
	プラセボ群	44	14	30	31.8	20.0	46.6
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	60	37	23	61.7	49.0	72.9
	プラセボ群	58	11	47	19.0	10.9	30.9
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	3	1	75.0	30.1	95.4
	プラセボ群	0	0	0	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	93	57	36	61.3	51.1	70.6
	プラセボ群	96	23	73	24.0	16.5	33.4
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	5	1	83.3	43.6	97.0
	プラセボ群	6	2	4	33.3	9.7	70.0
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	90	55	35	61.1	50.8	70.5
	プラセボ群	93	24	69	25.8	18.0	35.5
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	9	7	2	77.8	45.3	93.7
	プラセボ群	9	1	8	11.1	2.0	43.5

a) Wilson スコア

5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-2 を改変

付表 2.7.3.7-23　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（担当医師）（FAS）

項目	差 a) (%)	両側 95%CI b)		差 c) (%)	両側 95%CI d)		検定 e)
		下限値	上限値		下限値	上限値	
年齢（70 歳未満）	46.4	26.9	61.2	45.1	25.2	59.8	p<0.001
年齢（70 歳以上）	31.2	12.4	47.1	31.5	12.7	47.4	p=0.001
診断名（急性中耳炎）	48.2	-0.7	74.8	57.1	5.8	80.6	p=0.037
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	37.4	23.3	49.4	37.5	23.4	49.6	p<0.001
罹患耳（片耳）	37.5	23.7	49.3	37.5	23.7	49.3	p<0.001
罹患耳（両耳）	50.0	-10.7	80.4	50.0	-10.7	80.4	p=0.157
治療歴抗菌剤治療（なし）	31.0	8.9	49.3	29.9	7.7	48.5	p=0.009
治療歴抗菌剤治療（あり）	42.7	25.3	56.5	42.3	24.8	56.4	p<0.001
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	37.3	23.5	49.2	37.2	23.3	49.2	p<0.001
起炎菌（MRSA）（あり）	50.0	-4.0	77.3	50.0	-4.0	77.3	p=0.093
起炎菌（緑膿菌）（なし）	35.3	21.1	47.5	35.3	21.1	47.6	p<0.001
起炎菌（緑膿菌）（あり）	66.7	20.8	85.0	65.3	17.8	84.2	p=0.009

a) ENT103 群－プラセボ群
b) Newcombe スコア
c) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
d) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-2 を改変

付表 2.7.3.7-24　部分集団解析：治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

項目	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	45	27	18	60.0	45.5	73.0
	プラセボ群	28	9	19	32.1	17.9	50.7
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	44	28	16	63.6	48.9	76.2
	プラセボ群	38	12	26	31.6	19.1	47.5
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	7	5	2	71.4	35.9	91.8
	プラセボ群	4	1	3	25.0	4.6	69.9
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	82	50	32	61.0	50.2	70.8
	プラセボ群	62	20	42	32.3	22.0	44.6
罹患耳（片耳）	ENT103 群	86	53	33	61.6	51.1	71.2
	プラセボ群	64	21	43	32.8	22.6	45.0
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	2	1	66.7	20.8	93.9
	プラセボ群	2	0	2	0.0	0.0	65.8
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	26	9	74.3	57.9	85.8
	プラセボ群	32	12	20	37.5	22.9	54.7
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	50	25	25	50.0	36.6	63.4
	プラセボ群	34	9	25	26.5	14.6	43.1
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	4	0	100.0	51.0	100.0
	プラセボ群	0	0	0	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	83	49	34	59.0	48.3	69.0
	プラセボ群	63	19	44	30.2	20.2	42.4
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	6	0	100.0	61.0	100.0
	プラセボ群	3	2	1	66.7	20.8	93.9
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	81	51	30	63.0	52.1	72.7
	プラセボ群	61	20	41	32.8	22.3	45.3
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	8	4	4	50.0	21.5	78.5
	プラセボ群	5	1	4	20.0	3.6	62.4

a) Wilson スコア

5.3.5.1.1 表 14.2-73 を改変

付表 2.7.3.7-25　部分集団解析：治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の群間比較（効果安全性評価委員会）（FAS）

項目	差 a) (%)	両側 95%CI b)		差 c) (%)	両側 95%CI d)		検定 e)
		下限値	上限値		下限値	上限値	
年齢（70 歳未満）	27.9	4.3	47.1	27.9	4.4	47.2	p=0.023
年齢（70 歳以上）	32.1	10.4	49.8	32.4	10.7	50.2	p=0.004
診断名（急性中耳炎）	46.4	-10.9	75.3	41.7	-16.3	72.9	p=0.221
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	28.7	12.3	43.0	28.5	12.1	42.8	p<0.001
罹患耳（片耳）	28.8	12.7	42.8	28.8	12.7	42.8	p<0.001
罹患耳（両耳）	66.7	-13.5	93.9	-	-	-	p=0.182
治療歴抗菌剤治療（なし）	36.8	13.0	55.4	36.0	12.1	54.8	p=0.003
治療歴抗菌剤治療（あり）	23.5	2.2	41.4	23.3	1.8	41.2	p=0.035
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	28.9	12.6	42.9	28.9	12.6	43.0	p<0.001
起炎菌（MRSA）（あり）	33.3	-14.2	79.2	-	-	-	p=0.157
起炎菌（緑膿菌）（なし）	30.2	13.6	44.4	30.2	13.6	44.5	p<0.001
起炎菌（緑膿菌）（あり）	30.0	-21.1	62.9	30.0	-21.1	62.9	p=0.299

a) ENT103 群－プラセボ群
b) Newcombe スコア
c) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
d) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 14.2-73 を改変

付表 2.7.3.7-26　部分集団解析：耳漏の性質の変化率（FAS）

項目	投与群	例数	変化あり [a)]	変化なし	変化率 (%)	両側 95%CI[b)] 下限値	両側 95%CI[b)] 上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	47	41	6	87.2	74.8	94.0
	プラセボ群	46	12	34	26.1	15.6	40.3
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	52	44	8	84.6	72.5	92.0
	プラセボ群	56	21	35	37.5	26.0	50.6
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	8	8	0	100.0	67.6	100.0
	プラセボ群	7	1	6	14.3	2.6	51.3
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	91	77	14	84.6	75.8	90.6
	プラセボ群	95	32	63	33.7	25.0	43.7
罹患耳（片耳）	ENT103 群	96	82	14	85.4	77.0	91.1
	プラセボ群	96	32	64	33.3	24.7	43.2
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	3	0	100.0	43.9	100.0
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	30	5	85.7	70.6	93.7
	プラセボ群	44	18	26	40.9	27.7	55.6
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	60	51	9	85.0	73.9	91.9
	プラセボ群	58	15	43	25.9	16.3	38.4
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	4	0	100.0	51.0	100.0
	プラセボ群	0	0	0	0	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	93	79	14	84.9	76.3	90.8
	プラセボ群	96	31	65	32.3	23.8	42.2
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	6	0	100.0	61.0	100.0
	プラセボ群	6	2	4	33.3	9.7	70.0
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	90	76	14	84.4	75.6	90.5
	プラセボ群	93	31	62	33.3	24.6	43.4
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	9	9	0	100.0	70.1	100.0
	プラセボ群	9	2	7	22.2	6.3	54.7

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用

b) Wilson スコア

5.3.5.1.1 表 14.2-75 を改変

付表 2.7.3.7-27　部分集団解析：耳漏の性質の変化率の群間比較（FAS）

項目	差 [a]	両側 95%CI[b]		検定	
	(%)	下限値	上限値		
年齢（70 歳未満）	61.1	42.3	73.6	p<0.001	[c]
年齢（70 歳以上）	47.1	29.3	60.8	p<0.001	[c]
診断名（急性中耳炎）	85.7	36.5	97.4	p=0.001	[d]
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	50.9	37.6	61.5	p<0.001	[c]
罹患耳（片耳）	52.1	39.1	62.4	p<0.001	[c]
罹患耳（両耳）	83.3	14.6	97.0	p=0.048	[d]
治療歴抗菌剤治療（なし）	44.8	23.8	60.3	p<0.001	[c]
治療歴抗菌剤治療（あり）	59.1	42.4	70.9	p<0.001	[c]
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	[d]
起炎菌（MRSA）（なし）	52.7	39.5	63.0	p<0.001	[c]
起炎菌（MRSA）（あり）	66.7	13.1	90.3	p=0.061	[d]
起炎菌（緑膿菌）（なし）	51.1	37.7	61.8	p<0.001	[c]
起炎菌（緑膿菌）（あり）	77.8	33.6	93.7	p=0.002	[d]

a) ENT103 群－プラセボ群
b) Newcombe スコア
c) カイ二乗検定
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.2-75 を改変

付表 2.7.3.7-28　部分集団解析：菌消失率及び群間比較（mFAS）

項目	投与群	例数	消失	消失せず	消失率	両側 95%CI[a)]	
					(%)	下限値	上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	39	37	2	94.9	83.1	98.6
	プラセボ群	44	4	40	9.1	3.6	21.2
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	43	40	3	93.0	81.4	97.6
	プラセボ群	44	7	37	15.9	7.9	29.4
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	6	6	0	100.0	61.0	100.0
	プラセボ群	7	1	6	14.3	2.6	51.3
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	76	71	5	93.4	85.5	97.2
	プラセボ群	81	10	71	12.3	6.8	21.3
罹患耳（片耳）	ENT103 群	79	74	5	93.7	86.0	97.3
	プラセボ群	82	10	72	12.2	6.8	21.0
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	3	0	100.0	43.9	100.0
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	28	26	2	92.9	77.4	98.0
	プラセボ群	35	5	30	14.3	6.3	29.4
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	52	49	3	94.2	84.4	98.0
	プラセボ群	53	6	47	11.3	5.3	22.6
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	2	2	0	100.0	34.2	100.0
	プラセボ群	0	0	0	0	-	-

a) Wilson スコア

項目	差[b)]	両側 95%CI[c)]		検定	
	(%)	下限値	上限値		
年齢（70 歳未満）	85.8	68.9	92.4	p<0.001	d)
年齢（70 歳以上）	77.1	59.3	86.3	p<0.001	d)
診断名（急性中耳炎）	85.7	31.9	97.4	p=0.005	e)
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	81.1	69.2	87.7	p<0.001	d)
罹患耳（片耳）	81.5	69.8	88.0	p<0.001	d)
罹患耳（両耳）	83.3	14.6	97.0	p=0.048	e)
治療歴抗菌剤治療（なし）	78.6	56.9	88.1	p<0.001	d)
治療歴抗菌剤治療（あり）	82.9	67.9	90.0	p<0.001	d)
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	e)

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) カイ二乗検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 14.2-76 を引用

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）

2.7.4 臨床的安全性の概要

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 30
2.7.4.3.1 血液検査及び血液生化学的検査 30
2.7.4.4 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 51
2.7.4.4.1 医師の診察 51
2.7.4.4.2 血圧及び脈拍数 53
2.7.4.4.3 標準 12 誘導心電図 55
2.7.4.4.4 耳鼻科学的検査 55
2.7.4.4.5 特殊検査 65
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 76
2.7.4.5.1 内因性要因 76
2.7.4.5.2 外因性要因 76
2.7.4.5.3 薬物相互作用 76
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 76
2.7.4.5.5 過量投与 76
2.7.4.5.6 薬物乱用 76
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 77
2.7.4.5.8 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 77
2.7.4.6 市販後データ 78
2.7.4.7 付録 78

表一覧

表 2.7.4.1.1-1 安全性を評価した試験の一覧 5
表 2.7.4.1.1-2 有害事象の評価方法 6
表 2.7.4.1.2-1 健康成人における曝露 8
表 2.7.4.1.2-2 患者における曝露（FAS） 9
表 2.7.4.1.3-1 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性（SAF） 11
表 2.7.4.2.1-1 有害事象一覧 13
表 2.7.4.2.1-2 投与群別における重症度別の副作用の発現状況 13

表 2.7.4.2.1-3　有害事象の要約（SAF）　14
表 2.7.4.2.1-4　有害事象の種類別発現状況（SAF）　15
表 2.7.4.2.1-5　副作用の種類別発現状況（SAF）　17
表 2.7.4.2.1-6　有害事象の程度別発現状況（SAF）　18
表 2.7.4.2.1-7　副作用の程度別発現状況（SAF）　22
表 2.7.4.2.1-8　患者で発現した有害事象　23
表 2.7.4.2.1-9　副作用の発現状況（SAF）　25
表 2.7.4.2.1-10　治験薬の投与が中止された症例の一覧　26
表 2.7.4.2.2-1　第 III 相試験において認められた重要な副作用　28
表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量　30
表 2.7.4.3.1-2　臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量　34
表 2.7.4.3.1-3　臨床検査値（尿検査：定量値）のシフトテーブル　41
表 2.7.4.3.1-4　臨床検査値（尿検査：定性値）のシフトテーブル　42
表 2.7.4.3.1-5　臨床検査値：血液学的検査（実測値）（SAF）　46
表 2.7.4.3.1-6　臨床検査値：血液学的検査（変化率）（SAF）　47
表 2.7.4.3.1-7　臨床検査値：血液生化学検査（実測値）（SAF）　48
表 2.7.4.3.1-8　臨床検査値：血液生化学検査（変化率）（SAF）　50
表 2.7.4.4.1-1　身体所見（内科的診察）の頻度　51
表 2.7.4.4.1-2　体重の要約統計量　52
表 2.7.4.4.1-3　身体所見・外耳道所見　52
表 2.7.4.4.2-1　バイタルサインの要約統計量　53
表 2.7.4.4.3-1　標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブル　55
表 2.7.4.4.4-1　治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量　57
表 2.7.4.4.4-2　各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI　57
表 2.7.4.4.4-3　投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI　58
表 2.7.4.4.4-4　治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量　59
表 2.7.4.4.4-5　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI　60
表 2.7.4.4.4-6　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（投与群間）とその 95%CI　61
表 2.7.4.4.4-7　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの要約統計量　62
表 2.7.4.4.4-8　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの要約統計量　64
表 2.7.4.4.4-9　各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI　64
表 2.7.4.4.4-10　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの差（投与群間）とその 95%CI　65
表 2.7.4.4.4-11　身体所見・外耳道所見　65
表 2.7.4.4.5-1　治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブル　66
表 2.7.4.4.5-2　罹患耳別の聴力検査の評価（実測値）（SAF）　67
表 2.7.4.4.5-3　平衡機能検査（注視眼振検査・自発眼振検査）のシフトテーブル　74
表 2.7.4.4.5-4　平衡機能検査所見（SAF）　75

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノ基転移酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノ基転移酵素
BMI	body mass index	ボディマス指数（標準体重）
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
gamma-GT(γ-GTP)	gamma glutamyltransferase (gamma glutamyl transpeptidase)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SAF	safety analysis set	安全性評価に関する解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性試験の概要

臨床的安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に示した。レボフロキサシン-1.5%耳科用液の安全性評価は、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）、及び持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象にした ENT103 の第 III 相臨床試験（ENT103-3001）の計 2 試験で実施した。

表 2.7.4.1.1-1　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 滴点耳する。点耳後は 10 分間の耳浴を行う。 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い。	8 日間 1 日目、8 日目:1 日 1 回 10 滴点耳する。 2～7 日目:1 日 2 回 10 滴点耳する。	外耳道皮膚所見 鼓膜所見 疼痛、掻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 100 例（計画時） 対照薬 ENT103-プラセボ耳科用液 100 例（計画時）	罹患耳に 1 回 6～10 滴を朝夕 1 日 2 回点耳する。点耳後は 10 分間の耳浴を行う。 ただし、PK（血中移行性）を評価する患者は、初回投与時の滴数を 1 回 10 滴とする。	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）

PK: pharmacokinetics（薬物動態）

(2) 臨床的安全性の評価方法

1) 有害事象

有害事象の評価方法を表 2.7.4.1.1-2 に示した。なお、各試験で観察された有害事象は全て ICH 国際医薬用語集 日本語版（MedDRA/J）Version 24.1 で読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（Preferred term, PT）で記載した。

表 2.7.4.1.1-2 有害事象の評価方法

試験番号	ENT103-1001、ENT103-3001
程度	軽度、中等度、重度
重篤度	非重篤、重篤 重篤の分類定義は、「b) 重篤な有害事象の定義」に示した。
転帰分類	消失（回復）、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明
治験薬との因果関係	関連なし、関連あり

a) 有害事象の定義

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、以下の条件に少なくとも 1 つは合致し、治験責任（分担）医師が“臨床的に意義がある”と評価した場合のみ、臨床検査値異常を有害事象として報告した。

i) 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（投与前日検査も含む）になく、その後、悪化と評価した場合
ii) 異常が重篤な有害事象に該当した場合
iii) 異常が治験薬投与中止の原因となった場合
iv) 異常が医学的処置又は併用治療を必要とした場合

また、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに侵襲的な処置又は長期間若しく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（ただし、重篤な有害事象を除く）。

b) 重篤な有害事象の定義

治験期間中に発現した有害事象のうち、以下の場合を「重篤な有害事象」と定義した。

i) 死に至るもの
ii) 生命を脅かすもの
iii) 入院又は入院期間の延長が必要であるもの
iv) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
v) 先天異常・先天性欠損を来たすもの
vi) 上記 i)～v)に該当せず、その他の医学的に重大な状態

c) 因果関係判定基準

治験責任（分担）医師は、治験薬と有害事象の関連性を以下の記載に従って判定した。

i) 関連なし；因果関係がおそらく関連なし又は明確に否定できるものであり、他の原因が最も妥当な場合
ii) 関連あり；因果関係が臨床的／生物学的に妥当であり、治験薬投与と有害事象の発現に説明可能な時間関係がある場合

なお、他の原因とは、原疾患、合併症、他の薬剤又は危険因子（アレルギー、特異体質、肥満、喫煙、飲酒等）が該当し、当該治験薬の投与中止、減量又は再投与の転帰、当該治験薬又は同種薬の薬理学／毒性学の知見からも予測可能であるものとした。

2) 臨床検査項目

第 I 相試験、第 III 相試験共に、スクリーニング時及び終了時（中止時）に検査を行った。

測定項目は以下のとおりであった。

a) 血液学的検査（第 I 相試験、第 III 相試験）

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好塩基球、好酸球、単球）

b) 血液生化学的検査（第 I 相試験、第 III 相試験）

第 I 相試験 : 総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ALP、LDH、AST、ALT、gamma-GT（γ-GTP）、CPK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、Mg、血糖（空腹時）

第 III 相試験 : 総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ALP、LDH、AST、ALT、gamma-GT（γ-GTP）、CPK、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP

c) 尿検査（第 I 相試験）

pH、定性（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血）

d) 免疫学的検査（第 I 相試験）

B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス（HIV）抗原・抗体、梅毒血清反応

e) 乱用薬物検査（第 I 相試験）

フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤

3) その他の評価項目

a) 医師の診察

第 I 相試験：内科的診察（必要に応じて、聴診、視診、触診）を行った。身長はスクリーニング時に、体重はスクリーニング時及び終了時（中止時）に測定を行った。

第 III 相試験：問診を行い、身体所見に異常を認めた場合、追加の検査等（聴診、視診、触診等）を行った。診察は、スクリーニング時、3～6 日目、7～9 日目、終了時、治癒判定時及び中止時に行った。また、身長及び体重は、スクリーニング時に測定を行った。

b) バイタルサイン（第 I 相試験）

血圧、脈拍数、体温は、スクリーニング時、投与前日及び終了時（中止時）に測定を行った。

c) 聴力検査（第 I 相試験及び第 III 相試験）

第 I 相試験：純音聴力検査（1000 Hz、4000 Hz）を投与前日及び終了時（中止時）に行った。

第 III 相試験：標準純音聴力検査（気導及び骨導）をスクリーニング時、終了時、治癒判定時及び中止時に行った。

d) 平衡機能検査
第 I 相試験：注視眼振検査、自発眼振検査（フレンツェル眼鏡下坐位正面検査）を、投与前日及び終了時（中止時）に行った。両脚直立検査は、臨床的に問題がある異常を認めた場合に施行することとしたが、検査が必要な被験者は見られなかった。
第 III 相試験：注視眼振検査、自発眼振検査（フレンツェル眼鏡下座位正面検査）を、スクリーニング時、終了時及び中止時に行った。

e) 外耳道皮膚所見及び鼓膜・鼓室所見（第 I 相試験及び第 III 相試験）
第 I 相試験：視診、耳鏡検査（必要に応じて、気密式を用いた）又は内視鏡により、スクリーニング時、投与前日、投与 1 日目、2 日目、3 日目、5 日目及び終了時（中止時）に観察を行った。
第 III 相試験：外耳道所見及び鼓膜・鼓室所見（デジタル内視鏡を使用）は、スクリーニング時、1 日目、3～6 日目、7～9 日目、終了時、治癒判定時及び中止時に観察を行った。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1) 健康成人における曝露
第 I 相試験の健康成人における曝露を表 2.7.4.1.2-1 に示した。各群の全ての被験者で 8 日間の治験薬投与が終了した。いずれも規定した 1 回 10 滴点耳し、点耳後は 10 分間の耳浴を終了した。

表 2.7.4.1.2-1　健康成人における曝露

投与群	解析対象例数	規定量投与完了例数	投与完了例数	投与中止例数
0.5%群	8	8	8	0
1.5%群	8	8	8	0
プラセボ群	8	8	8	0
全例	24	24	24	0

5.3.3.1.1 表 11.3.1 を引用

(2) 患者における曝露

第 III 相試験での患者における曝露（安全性評価に関する解析対象集団、SAF）を表 2.7.4.1.2-2 に示した。SAF での被験者の投与日数の平均値±標準偏差（SD）は、ENT103 群で 9.5 ± 1.5 日、プラセボ群で 9.6 ± 1.3 日であり、各群の投与日数は同程度で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.537）。また、最も割合が高かった投与日数は、ENT103 群及びプラセボ群のいずれも 10 日であった。

表 2.7.4.1.2-2　患者における曝露（SAF）

			ENT103 群 (n = 99)	プラセボ群 (n = 102)	全体 (n = 201)	
項目		分類	(%)	(%)	(%)	2 標本 t 検定
投与日数	平均値		9.5	9.6	9.5	p=0.537
	SD		1.5	1.3	1.4	
	最小値		3	2	2	
	中央値		10.0	10.0	10.0	
	最大値		10	10	10	
	例数	1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		2 日	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	
		3 日	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	
		4 日	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	
		5 日	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	
		6 日	5 (5.1)	5 (4.9)	10 (5.0)	
		7 日	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	
		8 日	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)	
		9 日	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	
		10 日	87 (87.9)	92 (90.2)	179 (89.1)	

罹患耳に 1 日 2 回点耳した日を 1 日として集計した。
5.3.5.1.1 表 12.1-2 を引用

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

健康被験者を対象とした ENT103-1001 試験における人口統計学的特性では、対象は男性であり、年齢範囲は 22～37 歳であった（2.7.6.1）。患者を対象とした ENT103-3001 試験では、対象は男女であり、年齢範囲は 17～94 歳であった（2.7.6.2）。

ENT103-3001 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-1 に示した。安全性評価に関する解析対象集団（SAF）は、登録・無作為化例から治験薬未投与の 1 例を除いた 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）であり、FAS と同様であった。被験者の性別は、ENT103 群では男性 55.6%（55/99 例）及び女性 44.4%（44/99 例）、プラセボ群では男性 49.0%（50/102 例）及び女性 51.0%（52/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.354）。また、同意取得時の被験者の年齢は、ENT103 群では 70 歳未満が 47.5%（47/99 例）及び 70 歳以上が 52.5%（52/99 例）、プラセボ群では 70 歳未満が 45.1%（46/102 例）及び 70 歳以上が 54.9%（56/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.736）。年齢の平均値±SD についても、ENT103 群で 65.1 ± 16.2 歳、プラセボ群で 66.8 ± 15.1 歳であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.455）。

スクリーニング時の身長は、ENT103 群で 160.54 ± 10.19 cm（平均値±SD、以下同様）、プラセボ群で 159.78 ± 10.00 cm（p = 0.596）、体重は ENT103 群で 61.34 ± 12.44 kg、プラセボ群で 62.39 ± 14.35 kg（p = 0.581）、ボディマス指数（BMI）は ENT103 群で 23.74 ± 3.84 kg/m^2、

プラセボ群で 24.30 ± 4.50 kg/m^2 であり（p = 0.346）、いずれも群間に偏りは認められなかった。

スクリーニング時の罹患耳が片耳であった被験者は、ENT103 群で 97.0%（96/99 例）、プラセボ群で 94.1%（96/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.498）。

被験者の原疾患の診断名は、急性中耳炎が ENT103 群で 8.1%（8/99 例）、プラセボ群で 6.9%（7/102 例）、穿孔型慢性中耳炎が ENT103 群で 91.9%（91/99 例）、プラセボ群で 93.1%（95/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.743）。鼓膜の状態について、左耳が正常な被験者は ENT103 群で 45.5%（45/99 例）及びプラセボ群で 33.3%（34/102 例）、換気チューブ留置例がそれぞれ 6.1%（6/99 例）及び 6.9%（7/102 例）、穿孔のある被験者がそれぞれ 41.4%（41/99 例）及び 48.0%（49/102 例）、術後肉芽のある被験者がそれぞれ 7.1%（7/99 例）及び 11.8%（12/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.309）。また、右耳についても同様の傾向であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.442）。

スクリーニング時の治療歴について、外科的治療を行っていない被験者は ENT103 群で 42.4%（42/99 例）、プラセボ群で 40.2%（41/102 例）、抗菌剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 35.4%（35/99 例）及び 43.1%（44/102 例）、ステロイド剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 69.7%（69/99 例）及び 74.5%（76/102 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（外科的治療：p = 0.748、抗菌剤治療：p = 0.074、ステロイド剤治療：p = 0.377）。また、合併症を有する被験者は ENT103 群で 90.9%（90/99 例）、プラセボ群で 99.0%（101/102 例）であり、統計学的に有意な差が認められたが（p = 0.009）、既往歴を有する被験者はそれぞれ 77.8%（77/99 例）及び 86.3%（88/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.116）。

スクリーニング時に起炎菌が認められた被験者は ENT103 群で 82.8%（82/99 例）、プラセボ群で 86.3%（88/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.499）。また、起炎菌として methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）を認めた被験者は、ENT103 群で 6.1%（6/99 例）、プラセボ群で 5.9%（6/102 例）、緑膿菌を認めた被験者は ENT103 群で 9.1%（9/99 例）、プラセボ群で 8.8%（9/102 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（MRSA：p = 0.957、緑膿菌：p = 0.947）。

人口統計学的及び他の基準値の特性は群間でおおむね均衡しており、解析結果の検討に影響はないと考えられた。

治験薬が投与された被験者数は ENT103 群で 99 例、プラセボ群で 102 例であった。また、被験者の投与日数の平均値±SD は、ENT103 群で 9.5 ± 1.5 日、プラセボ群で 9.6 ± 1.3 日であり、各投与群の投与日数は同程度で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.537）。最も割合が高かった投与日数は、ENT103 群及びプラセボ群のいずれも 10 日であり、約 9 割の被験者で 10 日間投与を完了した。なお、ENT103 群の被験者 2 名が 11 日目（被験者登録番号：[redacted]）及び 14 日目（被験者登録番号：[redacted]）まで治験薬投与を継続したが（5.3.5.1-1 付録 16.2.2-1）、10 日間の投与を完了しており投与日数 10 日間のグループに含めて集計した。

表 2.7.4.1.3-1　患者における人口統計学的及び他の基準値の特性（SAF）

				ENT103 群 (n = 99)	プラセボ群 (n = 102)	全体 (n = 201)	
項目		分類		(%)	(%)	(%)	検定
性別	例数	男		55 (55.6)	50 (49.0)	105 (52.2)	p=0.354[a)]
		女		44 (44.4)	52 (51.0)	96 (47.8)	
年齢	例数	70 歳未満		47 (47.5)	46 (45.1)	93 (46.3)	p=0.736[c)]
(歳)[b)]		70 歳以上		52 (52.5)	56 (54.9)	108 (53.7)	
	平均値			65.1	66.8	66.0	p=0.455[d)]
	SD			16.2	15.1	15.6	
	最小値			18	17	17	
	中央値			70.0	71.0	71.0	
	最大値			93	94	94	
身長	平均値			160.54	159.78	160.15	p=0.596 [d)]
(cm)	SD			10.19	10.00	10.08	
	最小値			120.0	132.6	120.0	
	中央値			160.65	160.25	160.50	
	最大値			182.0	187.3	187.3	
体重	平均値			61.34	62.39	61.88	p=0.581[d)]
(kg)	SD			12.44	14.35	13.42	
	最小値			37.7	39.2	37.7	
	中央値			60.25	61.00	61.00	
	最大値			110.3	117.5	117.5	
BMI	平均値			23.74	24.30	24.03	p=0.346[d)]
(kg/m^2)	SD			3.84	4.50	4.19	
	最小値			15.1	17.1	15.1	
	中央値			23.59	23.98	23.74	
	最大値			36.3	43.2	43.2	
罹患耳	例数	片耳		96 (97.0)	96 (94.1)	192 (95.5)	p=0.498[e)]
		両耳		3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.5)	
		片耳	左	44 (44.4)	57 (55.9)	101 (50.2)	
			右	52 (52.5)	39 (38.2)	91 (45.3)	
診断名	例数	急性中耳炎		8 (8.1)	7 (6.9)	15 (7.5)	p=0.743[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		91 (91.9)	95 (93.1)	186 (92.5)	
鼓膜	例数	左耳	正常	45 (45.5)	34 (33.3)	79 (39.3)	p=0.309[a)]
の状態			換気チューブ留置	6 (6.1)	7 (6.9)	13 (6.5)	
			穿孔	41 (41.4)	49 (48.0)	90 (44.8)	
			術後肉芽	7 (7.1)	12 (11.8)	19 (9.5)	
		右耳	正常	37 (37.4)	49 (48.0)	86 (42.8)	p=0.442 [a)]
			換気チューブ留置	6 (6.1)	4 (3.9)	10 (5.0)	
			穿孔	45 (45.5)	41 (40.2)	86 (42.8)	
			術後肉芽	11 (11.1)	8 (7.8)	19 (9.5)	

項目	分類		ENT103 群 (n = 99) (%)	プラセボ群 (n = 102) (%)	全体 (n = 201) (%)	検定
治療歴　例数	外科的	なし	42 (42.4)	41 (40.2)	83 (41.3)	p=0.748 a)
	治療	あり	57 (57.6)	61 (59.8)	118 (58.7)	
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	抗菌剤	なし	35 (35.4)	44 (43.1)	79 (39.3)	p=0.074 e)
	治療	あり	60 (60.6)	58 (56.9)	118 (58.7)	
		不明	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	
	ステロイ	なし	69 (69.7)	76 (74.5)	145 (72.1)	p=0.377 e)
	ド剤治療	あり	26 (26.3)	25 (24.5)	51 (25.4)	
		不明	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)	
合併症　例数	なし		9 (9.1)	1 (1.0)	10 (5.0)	p=0.009e)
	あり		90 (90.9)	101 (99.0)	191 (95.0)	
既往歴　例数	なし		22 (22.2)	14 (13.7)	36 (17.9)	p=0.116 a)
	あり		77 (77.8)	88 (86.3)	165 (82.1)	
起炎菌　例数	なし		17 (17.2)	14 (13.7)	31 (15.4)	p=0.499 a)
	あり		82 (82.8)	88 (86.3)	170 (84.6)	
起炎菌　例数	なし		93 (93.9)	96 (94.1)	189 (94.0)	p=0.957 a)
（MRSA）	あり		6 (6.1)	6 (5.9)	12 (6.0)	
起炎菌　例数	なし		90 (90.9)	93 (91.2)	183 (91.0)	p=0.947 a)
（緑膿菌）	あり		9 (9.1)	9 (8.8)	18 (9.0)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 12.1-1 を改変

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1) 健康成人

有害事象は 24 例中 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、白血球数増加（軽度）であった。有害事象一覧を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

ENT103 の副作用（関連性が否定できない有害事象）は、0.5%群で 8 例中 1 例に発現し（白血球数増加、軽度）、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。投与群別における重症度別の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

また、重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象一覧

事象名	0.5%群 (n = 8)			1.5%群 (n = 8)			プラセボ群 (n = 8)			全例 (n = 24)		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1

網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 24.1
5.3.3.1.1 表 12.2.1 を改変

表 2.7.4.2.1-2　投与群別における重症度別の副作用の発現状況

事象名	0.5%群 (n = 8)								
	軽度			中等度			重度		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0

0.5%群のみ表記し、1.5%群及びプラセボ群は有害事象の発現がなかったため未表記とした。
網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 24.1
5.3.3.1.1 表 12.2.7 を改変

(2) 患者

1) 有害事象及び副作用の概要

有害事象及び副作用の概要（有害事象の要約）を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

有害事象は、ENT103 群の 99 例中 24 例に 30 件認められ、発現率［95%信頼区間（CI）、以下同様］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）%、プラセボ群では全 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認められなかった。なお、10 日間を超えて治験薬が投与された 2 例は、ENT103 群であり、11 日間の投与が行われた 1 例（被験者登録番号：[redacted]）に有害事象が発現したが、治験薬以外との関連性が指摘されている。

表 2.7.4.2.1-3　有害事象の要約（SAF）

	ENT103 群					プラセボ群				
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	両側 95% CI	発現件数	対象例数	発現例数	発現率 (%)	両側 95% CI	発現件数
有害事象	99	24	24.2	16.2, 33.9	30	102	23	22.5	14.9, 31.9	27
副作用	99	5	5.1	1.7, 11.4	5	102	8	7.8	3.4, 14.9	8

	差 a) (%)	両側 95% CI
有害事象	1.7	-12.1, 15.7
副作用	-2.8	-16.7, 10.9

a) ENT103 群－プラセボ群

5.3.5.1.1 表 12.2.1-1 を引用

2) 有害事象及び副作用の種類別発現状況

有害事象の種類別発現状況を表 2.7.4.2.1-4 に示した。

ENT103 群 99 例で発現した有害事象及び発現率は、外耳炎が 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、頚部痛、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。

また、プラセボ群 102 例で発現した有害事象及び発現率は、慢性中耳炎が 4.9%（5/102 例）、浮動性めまい、耳鳴、回転性めまい及び耳そう痒症が各 2.0%（各 2/102 例）、歯肉炎、上咽頭炎、中耳炎、咽頭炎、真菌性外耳炎、細菌性中耳炎、耳痛、慢性好酸球性副鼻腔炎、悪心、嘔吐、皮膚炎、筋痙縮、挫傷及び外耳道損傷が各 1.0%（各 1/102 例）であった。

表 2.7.4.2.1-4　有害事象の種類別発現状況（SAF）

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	24	24.2	23	22.5
感染症および寄生虫症	10	10.1	11	10.8
歯肉炎	0	0.0	1	1.0
膿痂疹	1	1.0	0	0.0
上咽頭炎	2	2.0	1	1.0
外耳炎	3	3.0	0	0.0
中耳炎	0	0.0	1	1.0
慢性中耳炎	2	2.0	5	4.9
咽頭炎	1	1.0	1	1.0
扁桃炎	1	1.0	0	0.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
細菌性中耳炎	0	0.0	1	1.0
精神障害	1	1.0	0	0.0
不眠症	1	1.0	0	0.0
神経系障害	3	3.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
頭痛	2	2.0	0	0.0
耳および迷路障害	5	5.1	7	6.9
耳痛	2	2.0	1	1.0
耳鳴	2	2.0	2	2.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳不快感	1	1.0	0	0.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
血管障害	1	1.0	0	0.0
血腫	1	1.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	1.0
慢性好酸球性副鼻腔炎	0	0.0	1	1.0
胃腸障害	3	3.0	1	1.0
腹痛	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
悪心	0	0.0	1	1.0
口内炎	1	1.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.0

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	1.0
皮膚炎	0	0.0	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.0	1	1.0
筋痙縮	0	0.0	1	1.0
頚部痛	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0
腫脹	1	1.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	2	2.0
挫傷	0	0.0	1	1.0
外耳道損傷	1	1.0	1	1.0

MedDRA/J Version 24.1
5.3.5.1.1 表 12.2.2-1 を引用

副作用の種類別発現状況を表 2.7.4.2.1-5 に示した。

SAF において、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）であった。

また、プラセボ群 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が各 2.0%（各 2/102 例）、真菌性外耳炎及び耳鳴が各 1.0%（各 1/102 例）であった。

表 2.7.4.2.1-5　副作用の種類別発現状況（SAF）

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	5	5.1	8	7.8
感染症および寄生虫症	1	1.0	1	1.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
神経系障害	1	1.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
耳および迷路障害	1	1.0	5	4.9
耳鳴	0	0.0	1	1.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
胃腸障害	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.1
5.3.5.1.1 表 12.2.2-2 を引用

3)　有害事象及び副作用の程度別発現状況

有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4.2.1-6 に示した。

ENT103 群 99 例で発現した有害事象及び発現例数は、外耳炎が 3 例、上咽頭炎、慢性中耳炎、頭痛、耳痛及び耳鳴が各 2 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、頚部痛、滴下投与部位痛、腫脹及び外耳道損傷が各 1 例であった。このうち慢性中耳炎及び下痢各 1 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度の事象であり、重度の有害事象の発現は認められなかった。

また、プラセボ群 102 例で発現した有害事象及び発現例数は、慢性中耳炎が 5 例、浮動性めまい、耳鳴、回転性めまい及び耳そう痒症が各 2 例、歯肉炎、上咽頭炎、中耳炎、咽頭炎、真菌性外耳炎、細菌性中耳炎、耳痛、慢性好酸球性副鼻腔炎、悪心、嘔吐、皮膚炎、筋痙縮、挫傷及び外耳道損傷が各 1 例であった。このうち、慢性中耳炎 2 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度の事象であり、重度の有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-6　有害事象の程度別発現状況（SAF）

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		23	23.2	2	2.0	0	0.0	21	20.6	2	2.0	0	0.0
感染症および寄生虫症		10	10.1	1	1.0	0	0.0	9	8.8	2	2.0	0	0.0
	歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	膿痂疹	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上咽頭炎	2	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	外耳炎	3	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	慢性中耳炎	1	1.0	1	1.0	0	0.0	3	2.9	2	2.0	0	0.0
	咽頭炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	真菌性外耳炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
精神障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不眠症	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		3	3.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類													
	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
耳および迷路障害		5	5.1	0	0.0	0	0.0	7	6.9	0	0.0	0	0.0
	耳痛	2	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	2	2.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	耳不快感	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
血管障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血腫	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	慢性好酸球性副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		2	2.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
筋骨格系および結合組織障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	頚部痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腫脹	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症		1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	外耳道損傷	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.1
同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。
5.3.5.1.1 表 12.2.2-3 を引用

副作用の程度別発現状況を及び表 2.7.4.2.1-7 に示した。

SAF において、ENT103 群 99 例で発現した副作用及び発現例数は、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 例であった。このうち、下痢 1 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度であり、重度の副作用の発現は認められなかった。

また、プラセボ群 102 例で発現した副作用及び発現例数は、浮動性めまい、回転性めまい及び耳そう痒症が各 2 例、真菌性外耳炎及び耳鳴が各 1 例であった。このうち、慢性中耳炎 2 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度であり、重度の副作用の発現は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-7　副作用の程度別発現状況（SAF）

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		4	4.0	1	1.0	0	0.0	8	7.8	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症		1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	真菌性外耳炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	5	4.9	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	耳そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.1
同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。
5.3.5.1.1 表 12.2.2-4 を引用

(3) 比較的よく見られる有害事象

有害事象の頻度が約 2%以上のものを比較的よく見られる有害事象として、以下に記載した。

1) 健康成人

第 I 相試験において、健康成人で見られた有害事象は 1 例 1 件（白血球数増加、軽度）のみであった。

2) 患者

第 III 相試験において患者で発現した有害事象を、表 2.7.4.2.1-8 に示した。ENT103 群 99 例で比較的よく見られた有害事象は、外耳炎が 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）であった。また、プラセボ群 102 例で比較的よく見られた有害事象は、慢性中耳炎が 4.9%（5/102 例）、浮動性めまい、耳鳴、回転性めまい及び耳そう痒症が各 2.0%（各 2/102 例）であった。

表 2.7.4.2.1-8　患者で発現した有害事象

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	24	24.2	23	22.5
感染症および寄生虫症	10	10.1	11	10.8
歯肉炎	0	0.0	1	1.0
膿痂疹	1	1.0	0	0.0
上咽頭炎	2	2.0	1	1.0
外耳炎	3	3.0	0	0.0
中耳炎	0	0.0	1	1.0
慢性中耳炎	2	2.0	5	4.9
咽頭炎	1	1.0	1	1.0
扁桃炎	1	1.0	0	0.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
細菌性中耳炎	0	0.0	1	1.0
精神障害	1	1.0	0	0.0
不眠症	1	1.0	0	0.0
神経系障害	3	3.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
頭痛	2	2.0	0	0.0

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
耳および迷路障害	5	5.1	7	6.9
耳痛	2	2.0	1	1.0
耳鳴	2	2.0	2	2.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳不快感	1	1.0	0	0.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
血管障害	1	1.0	0	0.0
血腫	1	1.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	1.0
慢性好酸球性副鼻腔炎	0	0.0	1	1.0
胃腸障害	3	3.0	1	1.0
腹痛	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
悪心	0	0.0	1	1.0
口内炎	1	1.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	1.0
皮膚炎	0	0.0	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.0	1	1.0
筋痙縮	0	0.0	1	1.0
頚部痛	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0
腫脹	1	1.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	2	2.0
挫傷	0	0.0	1	1.0
外耳道損傷	1	1.0	1	1.0

MedDRA/J Version 24.1
5.3.5.1.1 表 12.2.2-1 を引用

第 III 相試験において患者で発現した副作用を、表 2.7.4.2.1-9 に示した。ENT103 群 99 例で発現した副作用は、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、2%（2/99 例）以上認めた副作用はなかった。なお、プラセボ群 102 例で発現し、因果関係が否定されなかった事象のうち、浮動性めまい、回転性めまい及び耳そう痒症は各 2.0%（各 2/102 例）で発現していた。

表 2.7.4.2.1-9　副作用の発現状況（SAF）

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	5	5.1	8	7.8
感染症および寄生虫症	1	1.0	1	1.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
神経系障害	1	1.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
耳および迷路障害	1	1.0	5	4.9
耳鳴	0	0.0	1	1.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
胃腸障害	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.1
5.3.5.1.1 表 12.2.2-2 を引用

(4)　死亡

第 I 相試験、第 III 相試験共に、治験中に死亡した被験者は認められなかった。

(5)　その他の重篤な有害事象

第 I 相試験、第 III 相試験共に、治験中に重篤な有害事象は認められなかった。

(6)　その他の重要な有害事象

1)　治験薬の投与中止に至った有害事象

第 I 相試験において、該当する有害事象は認められなかった。

第 III 相試験において、治験薬の投与が中止された症例の一覧を表 2.7.4.2.1-10 に示した。重要な有害事象（重要な副作用）として ENT103 群で下痢（中等度）が 1 例（1.0%）認められ、治験実施計画書の規定に従い治験薬投与が中止されたが、治験薬投与中止後、症状は消失した。担当医師によれば、被験者は他院を受診したため、下痢と ENT103 との因果関係の詳細は不明であった。当該事象は 1 例のみの発現であり、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。

また、プラセボ群 102 例で、重要な有害事象として 2.0%（2/102 例、2 件）に慢性中耳炎が認められたが、1 例は原疾患の悪化であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4.2.1-10　治験薬の投与が中止された症例の一覧

被験者登録番号	投与群	有害事象名	器官別大分類	基本語	重篤性	重症度	関連性			治験薬の処置	その他の処置	投与期間	転帰	経過判定	その他
							治験薬	その他	コメント						コメント
[redacted]	プラセボ群	原疾患の悪化	感染症および寄生虫症	慢性中耳炎	非重篤	中等度	関連なし	関連あり	原疾患の治療が不十分だったため	投与中止	治験中止	7 日	消失（回復）	14 日後	中止時検査終了後、代替治療を開始した。
[redacted]	ENT 103 群	下痢	胃腸障害	下痢	非重篤	中等度	関連あり	関連なし	その他に明らかな要因がないため	投与中止	併用治療、治験中止	8 日	消失（回復）	24 日後	中等度以上の有害事象が発現し、被験者の安全性を確保するために治験薬投与を中止した。
[redacted]	プラセボ群	穿孔型慢性中耳炎(右耳)	感染症および寄生虫症	慢性中耳炎	非重篤	中等度	関連なし	関連なし	細菌感染により引き起こされた事象である	投与中止	その他、治験中止	8 日	未回復	5 日後	Visit2、3 の処置で耳漏吸引 中等度以上の有害事象が発現し、安全性を確保するために中止した。

投与期間：投与中止日－投与開始日＋1
経過判定：経過判定日－発現日
5.3.5.1.1 付録 16.2.7-1、付録 16.2.5.2 を引用、改変

(7) 器官別又は症候群別有害事象及び副作用の解析

1) 有害事象

第 III 相試験において患者で見られた有害事象（表 2.7.4.2.1-8）のうち、ENT103 群での発現率が 2%以上であった器官別大分類について、ENT103 群（99 例）とプラセボ群（102 例）の有害事象の発現状況を比較した。

感染症および寄生虫症の有害事象発現率は、ENT103 群が 10.1%（10/99 例）、プラセボ群が 10.8%（11/102 例）であった。ENT103 群で見られた有害事象の種類（基本語）は外耳炎 3.0%（3/99 例）、上咽頭炎及び慢性中耳炎各 2.0%（各 2/99 例）、膿痂疹、咽頭炎、扁桃炎及び真菌性外耳炎各 1.0%（各 1/99 例）であったが、プラセボ群における同じ事象の発現例数はそれぞれ 0.0%（0/102 例）、1.0%（1/102 例）、4.9%（5/102 例）、0.0%（0/102 例）、1.0%（1/102 例）、0.0%（0/102 例）及び 1.0%（1/102 例）であった。

神経系障害の有害事象発現率は、ENT103 群が 3.0%（3/99 例）、プラセボ群が 2.0%（2/102 例）で同程度であった。ENT103 群で見られた有害事象の種類は頭痛 2.0%（2/99 例）、浮動性めまい 1.0%（1/99 例）であったが、プラセボ群における同じ事象の発現例数はそれぞれ 0.0%（0/102 例）、2.0%（2/102 例）であった。

耳および迷路障害の有害事象発現率は、ENT103 群が 5.1%（5/99 例）、プラセボ群が 6.9%（7/102 例）で同程度であった。ENT103 群で見られた有害事象の種類は耳痛及び耳鳴各 2.0%（各 2/99 例）、回転性めまい及び耳不快感各 1.0%（各 1/99 例）であったが、プラセボ群における同じ事象の発現例数はそれぞれ 1.0%（1/102 例）、2.0%（2/102 例）、2.0%（2/102 例）及び 0.0%（0/102 例）であった。

胃腸障害の有害事象発現率は、ENT103 群が 3.0%（3/99 例）、プラセボ群が 1.0%（1/102 例）であった。ENT103 群で見られた有害事象の種類は腹痛、下痢及び口内炎各 1.0%（各 1/99 例）であったが、プラセボ群では悪心、嘔吐が各 1.0%（各 1/102 例）であった。

一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象発現率は、ENT103 群が 2.0%（2/99 例）、プラセボ群が 0.0%（0/102 例）であった。ENT103 群で見られた有害事象の種類は滴下投与部位痛及び腫脹が各 1.0%（各 1/99 例）であった。

以上より、発現率が相対的に高い感染症および寄生虫症、神経系障害、耳および迷路障害の有害事象では、ENT103 群とプラセボ群での発現率及び発現する事象の種類に大きな違いはなかった。

2) 副作用

第 III 相試験において患者で見られた ENT103 群の副作用（表 2.7.4.2.1-9）では、器官別大分類のうち、感染症および寄生虫症、神経系障害、耳および迷路障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態が各 1.0%（各 1/99 例）に認められた。プラセボ群での副作用の発現率は、それぞれ 1.0%（1/102 例）、2.0%（2/102 例）、4.9%（5/102 例）、0.0%（0/102 例）及び 0.0%（0/102 例）であった。発現率が低いが、有害事象の場合と同様、感染症および寄生虫症、神経系障害、耳および迷路障害の副作用では、ENT103 群とプラセボ群での発現率及び発現する事象の種類は類似していた。

点耳投与が要因と考えられる副作用として、回転性めまいが両群で発現しており［ENT103 群：1.0%（1/99 例）、プラセボ群：2.0%（2/102 例）］、また、ENT103 群で滴下投与部位痛が 1.0%（1/99 例）、プラセボ群では耳そう痒症が 2.0%（2/102 例）で発現しているが、投与部位に関連した副作用の発現率に大きな差を認めなかった。

(8) その他安全性に関する分析

特に実施しなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

(1) 健康成人

0.5%群で認められた白血球数増加は、投与 8 日目（終了時）に発現し、6 日後の臨床検査結果から消失（回復）とされた。スクリーニング時の白血球数が 59×10^2 /μL であり、投与 8 日目（終了時）に 110×10^2 /μL へ増加し、有害事象と判断された。6 日後の追跡検査で 88×10^2 /μL に低下し、消失（回復）とされた。また、好中球は、スクリーニング時が 50.8%、投与 8 日目（終了時）が 62.7%、追跡検査時が 43.4%と推移した。体温は、スクリーニング時が 36.4°C、投与前日が 37.0°C、投与 8 日目（終了時）が 36.7°C であった。

(2) 患者

第 III 相試験において認められた重要な副作用の 1 例 1 件について、症例報告書の記載に基づき、表 2.7.4.2.2-1 に詳細を記載した。

表 2.7.4.2.2-1　第 III 相試験において認められた重要な副作用

● 下痢

被験者登録番号：	[redacted]	投与群：	ENT103 群
有害事象発現日：	投与5日後		
重要な有害事象と判断した理由：	中等度以上の副作用の発現による治験薬投与の中止		
程度：	中等度		
有害事象の転帰：	消失（回復）		
転帰日：	投与29日後		
治験薬との因果関係：	関連あり		

被験者の情報：

性別（同意取得時年齢）：	男性（7[redacted] 歳）
身長・体重：	16[redacted].5 cm・7[redacted].5 kg
原疾患：	穿孔型慢性中耳炎
合併症：	高血圧症、腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、両伝音難聴、胃潰瘍、前立腺肥大症
既往歴：	大腸癌、右腎癌、右真珠腫性中耳炎、慢性副鼻腔炎、左ペルテス病、末梢神経炎、虫垂炎、下肢皮疹
重要な有害事象発現時に使用していた薬剤：	アムロジピン錠、ガスターD 錠、コンスタン、リリカ OD 錠 75 mg、サインバルタカプセル 20 mg

経緯：

投与前々日	同意取得・スクリーニング 本治験に登録
投与開始日	Visit 1 膿性耳漏を認めた
投与5日後	Visit 2 膿性耳漏を認めたが、前回よりは減少 有害事象（下痢）の発現
投与7日後	中等度以上の治験薬の副作用発現のため中止と判断
投与14日後	中止時検査実施
投与29日後	有害事象（下痢）の転帰（消失）を確認

治験担当医師のコメント

治験薬との因果関係：その他に明らかな要因がないため 治験薬の投与中止理由：中等度以上の有害事象が発現し、被験者の安全性を確保するために治験薬投与を中止した。

5.3.5.1.1 付録 16.2.7.1 を引用

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液検査及び血液生化学的検査

(1) 第 I 相試験

1) 血液検査

臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量を表 2.7.4.3.1-1 に示した。白血球数の平均値（SD）は、0.5%群でスクリーニングが 59.8（16.2）×10^2 /μL であり、投与 8 日目（終了時）に 68.8（20.1）×10^2 /μL に増加したが、1.5%群、プラセボ群及び「全例」では低下していた。被験者登録番号：[redacted] で本検査項目に関連する有害事象である白血球数増加が発現した影響によるものであり、本被験者を除いた場合、スクリーニングが 59.9（17.5）×10^2 /μL、投与 8 日目（終了時）が 62.9（12.2）×10^2 /μL となり、わずかな変動であった。また、0.5%群では、白血球数に関連する白血球分画の一部も他の投与群と異なる推移を示した。

表 2.7.4.3.1-1　臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
赤血球数（×10^4/μL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	501.9	490.4
		SD	33.5	34.8
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	513.3	505.3
		SD	28.4	31.8
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	486.5	480.9
		SD	41.0	28.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	500.5	492.2
		SD	35.0	32.0
ヘモグロビン量（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	14.78	14.43
		SD	0.99	0.93
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	15.28	15.06
		SD	0.55	0.77
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	14.78	14.63
		SD	1.15	0.93
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	14.94	14.70
		SD	0.92	0.88

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
ヘマトクリット値（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	43.85	42.46
		SD	2.46	2.44
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	44.35	43.38
		SD	2.20	2.79
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	43.05	42.21
		SD	3.29	2.23
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	43.75	42.68
		SD	2.63	2.44
血小板数（$\times 10^4/\mu L$）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	27.35	28.98
		SD	5.22	5.11
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	20.91	21.71
		SD	3.50	2.78
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	23.20	24.69
		SD	4.67	2.62
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	23.82	25.13
		SD	5.10	4.65
白血球数（$\times 10^2/\mu L$）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	59.8	68.8
		SD	16.2	20.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	63.3	53.4
		SD	20.2	12.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	63.1	61.0
		SD	17.9	7.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	62.0	61.0
		SD	17.4	15.1

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
好中球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	56.43	57.03
		SD	6.44	6.33
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	62.83	57.11
		SD	7.70	3.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	59.81	58.88
		SD	9.79	8.23
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	59.69	57.67
		SD	8.18	6.17
リンパ球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	33.43	33.45
		SD	5.39	6.06
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	26.15	31.55
		SD	6.42	4.20
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	29.98	31.16
		SD	7.74	7.02
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	29.85	32.05
		SD	6.99	5.71
好塩基球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.75	0.71
		SD	0.32	0.21
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.56	0.59
		SD	0.47	0.24
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.71	0.80
		SD	0.44	0.53
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.68	0.70
		SD	0.41	0.35

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
好酸球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.73	2.81
		SD	3.58	1.05
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.55	3.80
		SD	2.16	1.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.55	2.65
		SD	1.71	1.53
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	3.28	3.09
		SD	2.55	1.54
単球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	5.68	6.00
		SD	1.16	1.45
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.91	6.95
		SD	1.34	1.18
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.95	6.51
		SD	1.61	1.15
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	6.51	6.49
		SD	1.45	1.27

5.3.3.1.1 表 12.4.1 を引用

2)　血液生化学的検査

臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量を表 2.7.4.3.1-2 に示した。「全例」のスクリーニングと投与 8 日目（終了時）との間（投与前後）で 30%を超える変動を示した検査項目は、総ビリルビンと CPK であった。総ビリルビンは「全例」で 34.0%の低下を示したが、スクリーニング時に施設基準値を超える症例が散見され、投与 8 日目（終了時）は全ての被験者が施設基準値の範囲内であった。被験者登録時に問題の指摘はなく、総ビリルビンや肝胆膵に関連する有害事象の報告もなかった。また、CPK は「全例」で 32.0%の低下を示した。投与 8 日目（終了時）に施設基準値を下回る症例が散見されたが、関連する有害事象の報告はなかった。本治験は、投与前日から投与 8 日目（終了時）まで治験実施医療機関からの外出や激しい運動等の規制があり、通常と比較して活動量が制限された影響も加味される可能性はある。総ビリルビン及び CPK については、プラセボ群を含めて全投与群で同様の変動を示していることから詳細は不明である。

表 2.7.4.3.1-2　臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
総ビリルビン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	1.135	0.690
		SD	0.294	0.236
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	1.156	0.825
		SD	0.440	0.229
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.895	0.588
		SD	0.292	0.127
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	1.062	0.701
		SD	0.355	0.218
直接ビリルビン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.074	0.046
		SD	0.014	0.015
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.070	0.060
		SD	0.016	0.014
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.076	0.054
		SD	0.030	0.018
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.073	0.053
		SD	0.020	0.016
総蛋白（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.46	7.20
		SD	0.15	0.23
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.33	6.91
		SD	0.34	0.16
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.01	6.83
		SD	0.57	0.41
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	7.27	6.98
		SD	0.42	0.32

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
アルブミン（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.78	4.56
		SD	0.18	0.19
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.73	4.48
		SD	0.29	0.13
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.43	4.30
		SD	0.21	0.24
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	4.64	4.45
		SD	0.27	0.21
ALP（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	205.9	223.9
		SD	26.0	40.8
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	211.5	197.9
		SD	47.8	30.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	185.8	196.1
		SD	48.8	48.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	201.0	206.0
		SD	41.9	40.8
LDH（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	147.3	135.9
		SD	18.0	17.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	138.8	121.0
		SD	21.0	12.9
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	139.1	127.1
		SD	19.1	15.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	141.7	128.0
		SD	19.0	16.0

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
AST（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	19.1	20.9
		SD	3.5	4.5
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	19.5	17.9
		SD	3.2	4.1
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	18.1	17.6
		SD	4.1	4.1
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	18.9	18.8
		SD	3.5	4.3
ALT（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	17.3	22.5
		SD	8.2	8.9
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	20.1	17.3
		SD	9.4	4.7
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	17.4	18.9
		SD	9.2	8.1
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	18.3	19.5
		SD	8.6	7.5
Gamma-GT（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	24.1	24.8
		SD	11.6	12.4
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	26.6	21.8
		SD	13.5	6.9
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	21.8	22.8
		SD	10.2	11.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	24.2	23.1
		SD	11.5	10.1

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
CPK（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	85.5	70.5
		SD	31.0	27.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	108.9	71.5
		SD	39.6	29.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	98.5	57.3
		SD	51.6	12.7
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	97.6	66.4
		SD	40.9	24.2
BUN（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	12.09	11.41
		SD	2.39	2.30
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	13.63	12.60
		SD	1.96	0.79
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	11.45	10.83
		SD	2.40	1.19
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	12.39	11.61
		SD	2.35	1.67
クレアチニン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.793	0.801
		SD	0.090	0.097
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.806	0.850
		SD	0.118	0.150
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.765	0.779
		SD	0.069	0.069
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.788	0.810
		SD	0.092	0.110

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
尿酸（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	5.54	5.80
		SD	0.83	1.15
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.28	6.36
		SD	0.87	0.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.06	5.83
		SD	1.13	1.13
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	5.96	6.00
		SD	0.97	1.04
Na（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	142.4	141.5
		SD	1.3	1.2
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	142.3	141.0
		SD	2.1	1.1
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	140.8	140.0
		SD	2.2	0.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	141.8	140.8
		SD	2.0	1.2
K（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.98	4.19
		SD	0.28	0.24
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.95	4.00
		SD	0.17	0.15
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.98	4.06
		SD	0.21	0.18
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	3.97	4.08
		SD	0.21	0.20

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
Cl（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	102.1	103.5
		SD	1.1	1.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	102.1	103.0
		SD	2.0	1.6
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	104.0	104.5
		SD	3.2	1.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	102.8	103.7
		SD	2.4	1.6
Ca（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.60	9.48
		SD	0.21	0.37
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.38	9.28
		SD	0.27	0.18
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.10	9.03
		SD	0.47	0.27
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	9.36	9.26
		SD	0.38	0.33
Mg（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.08	2.13
		SD	0.15	0.10
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.08	2.10
		SD	0.09	0.11
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.15	2.14
		SD	0.09	0.07
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	2.10	2.12
		SD	0.11	0.09

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
血糖（空腹時）（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	91.1	88.5
		SD	5.9	3.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	94.0	91.4
		SD	8.3	4.6
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	90.3	90.1
		SD	5.2	1.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	91.8	90.0
		SD	6.5	3.6

5.3.3.1.1 表 12.4.2 を引用

3) 臨床検査値の評価

0.5%群の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）について、白血球数がスクリーニング時 59×10^2 /μL であったが、投与 8 日目（終了時）に 110×10^2 /μL に増加し、有害事象（白血球数増加）と判断された。CPK が投与 8 日目（終了時）に施設基準値を下回る症例が散見されたが、関連する有害事象の報告はなかった。その他、有害事象に結びつく変動はなかった。

また、臨床検査に関連する重篤な有害事象及び重要な有害事象の報告もなかった。

4) 尿検査

臨床検査値（尿検査：定量値）のシフトテーブルを表 2.7.4.3.1-3 に、臨床検査値（尿検査：定性値）のシフトテーブルを表 2.7.4.3.1-4 に示した。スクリーニングと投与 8 日目（終了時）との間（投与前後）で大きく変動を示す被験者はなく、特筆すべき変動を示す項目はなかった。また、尿検査に関連する有害事象の報告もなかった。

表 2.7.4.3.1-3　臨床検査値（尿検査：定量値）のシフトテーブル

項目	投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）						
				4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5
pH	0.5%群	8	4.5	0	0	0	0	0	0	0
			5.0	0	0	0	0	0	0	0
			5.5	0	0	0	1	0	0	0
			6.0	0	0	0	1	1	0	0
			6.5	0	0	0	0	2	2	1
			7.0	0	0	0	0	0	0	0
			7.5	0	0	0	0	0	0	0
	1.5%群	8	4.5	0	0	0	0	0	0	0
			5.0	0	0	0	0	0	0	0
			5.5	0	0	0	1	0	0	0
			6.0	0	0	0	1	1	1	0
			6.5	0	0	0	0	0	1	0
			7.0	0	0	0	0	1	1	1
			7.5	0	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	8	4.5	0	0	0	0	0	0	0
			5.0	0	0	0	0	0	0	0
			5.5	0	0	0	0	0	0	0
			6.0	0	0	0	1	2	0	0
			6.5	0	0	0	0	0	2	1
			7.0	0	0	0	1	0	1	0
			7.5	0	0	0	0	0	0	0
	全例	24	4.5	0	0	0	0	0	0	0
			5.0	0	0	0	0	0	0	0
			5.5	0	0	0	2	0	0	0
			6.0	0	0	0	3	4	1	0
			6.5	0	0	0	0	2	5	2
			7.0	0	0	0	1	1	2	1
			7.5	0	0	0	0	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.3 を引用

表 2.7.4.3.1-4　臨床検査値（尿検査：定性値）のシフトテーブル

項目	投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）					
				-	+-	+1	+2	+3	+4
尿蛋白	0.5%群	8	-	5	1	0	0	0	0
			+-	2	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	1.5%群	8	-	6	1	0	0	0	0
			+-	1	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	8	-	7	0	0	0	0	0
			+-	1	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	全例	24	-	18	2	0	0	0	0
			+-	4	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0

項目	投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）					
				-	+-	+1	+2	+3	+4
尿糖	0.5%群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	1.5%群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	全例	24	-	24	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0

項目	投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）					
				-	+-	+1	+2	+3	+4
尿ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ	0.5%群	8	-	0	0	0	0	0	0
			+-	0	8	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	1.5%群	8	-	0	0	0	0	0	0
			+-	0	7	0	0	0	0
			+1	0	1	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	8	-	0	0	0	0	0	0
			+-	0	8	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	全例	24	-	0	0	0	0	0	0
			+-	0	23	0	0	0	0
			+1	0	1	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0

項目	投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）					
				-	+-	+1	+2	+3	+4
尿潜血	0.5%群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	1.5%群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	8	-	8	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0
	全例	24	-	24	0	0	0	0	0
			+-	0	0	0	0	0	0
			+1	0	0	0	0	0	0
			+2	0	0	0	0	0	0
			+3	0	0	0	0	0	0
			+4	0	0	0	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.4 を引用

(2) 第 III 相試験

1) 臨床検査値

血液学的検査に関するスクリーニング（ベースライン）及び投与終了時の臨床検査値の実測値を表 2.7.4.3.1-5 に、ベースラインを基準としたときの投与終了時の臨床検査値の変化率を表 2.7.4.3.1-6 に示した。また、血液生化学的検査に関するベースライン及び投与終了時の臨床検査値の実測値を表 2.7.4.3.1-7 に、ベースラインを基準としたときの投与終了時の臨床検査値の変化率を表 2.7.4.3.1-8 に示した。

臨床検査値については、スクリーニングと投与終了時との変化率を比較した結果、好中球数の変化率の平均値±SD は、ENT103 群で-7.595 ± 23.808%、プラセボ群で 1.806 ± 29.818%であり、ENT103 群で統計学的に有意な低下を認めた（p = 0.015）（5.3.5.1-1 表 14.3.4-33）。白血球数も ENT103 群で低下していたものの、統計学的に有意な差は認めなかったが（p = 0.077）（5.3.5.1-1 表 14.3.4-32）、感染症の改善によるものと考えられた。その他の臨床検査項目において、両群ともほぼ同様の推移であり、ENT103 群で明らかな悪化を示す項目は認められなかった。

本治験では、臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.3.1-5　臨床検査値：血液学的検査（実測値）（SAF）

項目	時点	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
赤血球数	ベースライン	ENT103 群	99	4.507	0.496	4.530	2.68	5.66
(10^{12} /L)		プラセボ群	101	4.544	0.459	4.480	3.56	5.66
	投与終了	ENT103 群	99	4.465	0.512	4.470	2.43	5.65
	/中止時	プラセボ群	102	4.478	0.429	4.485	3.39	5.52
ヘモグロビン量	ベースライン	ENT103 群	99	138.54	14.47	137.00	95.0	172.0
(g/L)		プラセボ群	101	139.69	14.99	139.00	83.0	178.0
	投与終了	ENT103 群	99	137.49	14.97	135.00	89.0	173.0
	/中止時	プラセボ群	102	137.66	14.47	139.00	82.0	169.0
ヘマトクリット値	ベースライン	ENT103 群	99	0.41	0.04	0.41	0.3	0.5
(fraction of 1)		プラセボ群	101	0.42	0.04	0.42	0.3	0.5
	投与終了	ENT103 群	99	0.41	0.04	0.41	0.3	0.5
	/中止時	プラセボ群	102	0.41	0.04	0.41	0.3	0.5
血小板数	ベースライン	ENT103 群	99	228.919	62.097	219.000	111.00	429.00
(10^{9} /L)		プラセボ群	101	239.772	62.573	227.000	139.00	451.00
	投与終了	ENT103 群	99	229.949	57.972	228.000	120.00	420.00
	/中止時	プラセボ群	102	240.941	62.665	230.000	142.00	473.00
白血球数	ベースライン	ENT103 群	99	6.330	1.569	6.230	2.80	11.30
(10^{9} /L)		プラセボ群	101	6.475	1.788	6.190	2.70	12.30
	投与終了	ENT103 群	99	6.037	1.637	5.930	2.20	10.24
	/中止時	プラセボ群	102	6.376	1.662	6.145	2.88	14.17
好中球数	ベースライン	ENT103 群	99	3.909	1.206	3.751	1.21	7.88
(10^{9} /L)		プラセボ群	100	3.922	1.330	3.731	1.43	8.99
	投与終了	ENT103 群	99	3.537	1.228	3.399	1.27	7.37
	/中止時	プラセボ群	101	3.844	1.333	3.553	1.68	10.94
リンパ球数	ベースライン	ENT103 群	99	1.793	0.572	1.727	0.74	3.29
(10^{9} /L)		プラセボ群	100	1.872	0.636	1.805	0.66	3.73
	投与終了	ENT103 群	99	1.873	0.634	1.763	0.68	3.79
	/中止時	プラセボ群	101	1.907	0.646	1.855	0.68	3.74
好塩基球数	ベースライン	ENT103 群	99	0.042	0.022	0.040	0.00	0.11
(10^{9} /L)		プラセボ群	100	0.041	0.021	0.040	0.00	0.12
	投与終了	ENT103 群	99	0.041	0.022	0.039	0.00	0.10
	/中止時	プラセボ群	101	0.039	0.021	0.033	0.00	0.11
好酸球数	ベースライン	ENT103 群	99	0.183	0.142	0.140	0.00	0.68
(10^{9} /L)		プラセボ群	100	0.193	0.205	0.135	0.00	1.26
	投与終了	ENT103 群	99	0.185	0.139	0.159	0.00	0.75
	/中止時	プラセボ群	101	0.196	0.187	0.152	0.00	1.22
単球数	ベースライン	ENT103 群	99	0.399	0.126	0.383	0.19	0.83
(10^{9} /L)		プラセボ群	100	0.383	0.127	0.371	0.13	0.71
	投与終了	ENT103 群	99	0.395	0.145	0.382	0.14	0.91
	/中止時	プラセボ群	101	0.391	0.137	0.376	0.10	1.11

5.3.5.1.1 表 14.3.4-1~14.3.4-10 を改変

表 2.7.4.3.1-6　臨床検査値：血液学的検査（変化率）（SAF）

項目	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	2 標本 t 検定
赤血球数	ENT103 群	99	-0.909	3.794	-1.425	-9.33	10.59	p=0.475
	プラセボ群	101	-1.290	3.721	-1.378	-13.04	8.77	
ヘモグロビン量	ENT103 群	99	-0.73	3.53	-1.32	-8.5	8.1	p=0.228
	プラセボ群	101	-1.35	3.69	-1.36	-15.1	6.8	
ヘマトクリット値	ENT103 群	99	-0.79	3.70	-1.26	-8.8	8.9	p=0.543
	プラセボ群	101	-1.12	4.07	-1.45	-14.2	10.8	
血小板数	ENT103 群	99	1.501	11.040	1.953	-21.21	36.70	p=0.648
	プラセボ群	101	0.834	9.509	0.377	-29.85	27.75	
白血球数	ENT103 群	99	-3.855	16.728	-5.272	-40.45	57.14	p=0.077
	プラセボ群	101	0.543	18.239	1.754	-54.47	71.67	
好中球数	ENT103 群	99	-7.595	23.808	-11.232	-54.07	78.34	p=0.015
	プラセボ群	100	1.806	29.818	-3.192	-54.01	132.45	
リンパ球数	ENT103 群	99	6.536	24.171	4.289	-42.73	117.93	p=0.393
	プラセボ群	100	3.775	21.211	0.113	-44.95	91.80	
好塩基球数	ENT103 群	97	3.853	43.551	-8.385	-100.00	161.90	p=0.490
	プラセボ群	99	-0.404	42.696	-7.051	-100.00	181.25	
好酸球数	ENT103 群	97	8.778	45.397	1.626	-100.00	171.79	p=0.262
	プラセボ群	99	23.834	123.802	3.812	-93.24	1142.11	
単球数	ENT103 群	99	0.658	24.303	-3.105	-41.96	88.57	p=0.279
	プラセボ群	100	4.403	24.346	3.293	-38.88	89.62	

5.3.5.1.1 表 14.3.4-28~14.3.4.-37 を改変

表 2.7.4.3.1-7　臨床検査値：血液生化学検査（実測値）（SAF）

項目	時点	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
総ビリルビン	ベースライン	ENT103 群	99	10.857	4.261	10.262	5.13	23.95
(µmol/L)		プラセボ群	102	10.908	4.460	10.262	3.42	34.21
	投与終了	ENT103 群	99	10.926	4.174	10.262	3.42	23.95
	/中止時	プラセボ群	102	10.781	4.983	10.262	5.13	39.34
直接ビリルビン	ベースライン	ENT103 群	98	2.522	1.359	1.710	0.00	7.01
(µmol/L)		プラセボ群	101	2.507	1.105	1.710	0.00	6.84
	投与終了	ENT103 群	99	2.532	1.419	1.710	0.00	8.55
	/中止時	プラセボ群	102	2.443	1.097	1.710	0.00	6.84
総蛋白	ベースライン	ENT103 群	99	72.54	4.71	73.00	60.0	90.0
(g/L)		プラセボ群	102	73.17	4.20	73.00	60.0	83.0
	投与終了	ENT103 群	99	71.44	4.32	71.00	60.0	84.0
	/中止時	プラセボ群	102	71.57	4.38	71.00	62.0	81.0
アルブミン	ベースライン	ENT103 群	99	42.836	2.852	43.000	34.00	50.00
(g/L)		プラセボ群	101	43.103	3.104	43.000	35.00	51.00
	投与終了	ENT103 群	99	42.424	2.972	42.000	33.00	51.00
	/中止時	プラセボ群	102	42.145	3.209	42.000	32.00	51.00
ALP	ベースライン	ENT103 群	99	2.9	1.6	3.0	1	7
(µkat/L)		プラセボ群	102	3.0	1.7	2.8	1	10
	投与終了	ENT103 群	99	2.8	1.6	3.0	1	7
	/中止時	プラセボ群	102	2.9	1.7	2.7	1	10
LDH	ベースライン	ENT103 群	99	3.2	0.7	3.1	1	6
(µkat/L)		プラセボ群	102	3.2	0.8	3.1	2	10
	投与終了	ENT103 群	99	3.1	0.7	3.1	1	6
	/中止時	プラセボ群	102	3.2	0.9	3.1	2	11
AST	ベースライン	ENT103 群	99	0.4	0.2	0.4	0	1
(µkat/L)		プラセボ群	102	0.4	0.2	0.4	0	1
	投与終了	ENT103 群	99	0.4	0.2	0.3	0	1
	/中止時	プラセボ群	102	0.4	0.2	0.3	0	1
ALT	ベースライン	ENT103 群	99	0.3	0.2	0.3	0	2
(µkat/L)		プラセボ群	102	0.3	0.2	0.3	0	1
	投与終了	ENT103 群	99	0.3	0.2	0.3	0	2
	/中止時	プラセボ群	102	0.3	0.2	0.3	0	1
gamma-GT	ベースライン	ENT103 群	99	0.5	0.4	0.4	0	3
(γ-GTP)		プラセボ群	102	0.5	0.4	0.4	0	2
(µkat/L)	投与終了	ENT103 群	99	0.5	0.5	0.4	0	4
	/中止時	プラセボ群	102	0.5	0.4	0.4	0	3
CPK	ベースライン	ENT103 群	98	1.9	1.2	1.6	0	7
(µkat/L)		プラセボ群	102	1.7	0.8	1.5	1	4
	投与終了	ENT103 群	99	1.8	1.1	1.5	1	7
	/中止時	プラセボ群	102	1.9	2.3	1.5	1	24

項目	時点	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
BUN (mmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	5.85	1.82	5.71	2.1	13.2
		プラセボ群	102	5.91	1.70	5.57	2.9	11.2
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	5.96	1.85	5.71	2.7	13.3
		プラセボ群	102	5.81	1.85	5.71	2.9	14.7
クレアチニン (µmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	73.685	22.764	71.604	32.71	198.02
		プラセボ群	102	72.800	21.518	66.742	32.71	144.09
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	74.077	23.985	70.720	29.17	220.12
		プラセボ群	102	73.320	20.925	68.068	35.36	136.14
Na (mmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	141.72	1.99	142.00	136.0	146.0
		プラセボ群	102	141.14	2.27	141.00	135.0	148.0
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	141.72	2.07	142.00	136.0	147.0
		プラセボ群	102	141.22	2.06	141.35	133.0	146.0
K (mmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	4.41	0.45	4.40	3.3	6.2
		プラセボ群	102	4.46	0.52	4.40	3.4	7.1
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	4.35	0.46	4.30	3.5	5.8
		プラセボ群	102	4.34	0.38	4.30	3.5	5.7
Cl (mmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	105.43	2.67	105.00	94.0	112.1
		プラセボ群	102	104.90	2.40	105.00	98.0	110.0
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	105.45	2.57	106.00	94.0	111.0
		プラセボ群	102	104.82	2.53	105.00	95.0	110.6
Ca (mmol/L)	ベースライン	ENT103 群	99	2.35	0.09	2.35	2.2	2.6
		プラセボ群	101	2.36	0.12	2.35	2.0	2.8
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	2.34	0.10	2.35	2.1	2.8
		プラセボ群	102	2.33	0.11	2.33	2.1	2.8
CRP (mg/L)	ベースライン	ENT103 群	99	1.9371	2.1461	1.0000	0.100	9.600
		プラセボ群	102	2.4425	4.5556	0.8500	0.000	26.200
	投与終了/中止時	ENT103 群	99	1.7999	3.2207	0.9000	0.100	20.700
		プラセボ群	102	2.8190	8.7781	0.9000	0.100	78.400

5.3.5.1.1 表 14.3.4-11~14.3.4.-27 を改変

表 2.7.4.3.1-8　臨床検査値：血液生化学検査（変化率）（SAF）

項目	投与群	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	2 標本 t 検定
総ビリルビン	ENT103 群	99	5.611	32.844	0.000	-50.00	140.00	p=0.390
	プラセボ群	102	1.828	29.389	0.000	-50.00	66.67	
直接ビリルビン	ENT103 群	96	2.844	33.202	0.000	-100.00	103.00	p=0.826
	プラセボ群	100	1.745	36.421	0.000	-100.00	100.00	
総蛋白	ENT103 群	99	-1.38	4.42	-1.41	-12.7	12.7	p=0.217
	プラセボ群	102	-2.12	4.05	-2.63	-11.3	6.8	
アルブミン	ENT103 群	99	-0.881	4.593	0.000	-12.00	12.50	p=0.057
	プラセボ群	101	-2.159	4.850	-2.273	-12.20	13.16	
ALP	ENT103 群	99	-0.8	12.0	-1.0	-75	33	p=0.516
	プラセボ群	102	-2.0	14.4	-1.2	-67	34	
LDH	ENT103 群	99	-1.3	10.5	-2.1	-22	56	p=0.738
	プラセボ群	102	-0.9	9.1	-1.6	-25	25	
AST	ENT103 群	99	-1.8	18.0	-4.8	-48	89	p=0.416
	プラセボ群	102	0.1	15.5	0.0	-35	79	
ALT	ENT103 群	99	1.7	36.5	0.0	-50	309	p=0.890
	プラセボ群	102	1.1	21.4	0.0	-55	100	
gamma-GT (γ-GTP)	ENT103 群	99	-1.5	15.9	0.0	-37	77	p=0.954
	プラセボ群	102	-1.4	17.5	-4.5	-31	127	
CPK	ENT103 群	98	5.0	36.6	-1.5	-66	192	p=0.480
	プラセボ群	102	14.7	130.5	1.4	-63	1287	
BUN	ENT103 群	99	3.45	19.20	0.00	-49.1	62.5	p=0.091
	プラセボ群	102	-0.90	17.01	-2.28	-37.7	50.6	
クレアチニン	ENT103 群	99	0.663	8.177	0.000	-16.92	25.00	p=0.569
	プラセボ群	102	1.336	8.537	1.280	-25.00	23.08	
Na	ENT103 群	99	0.01	1.20	0.00	-2.1	3.5	p=0.742
	プラセボ群	102	0.06	1.28	0.00	-2.8	3.7	
K	ENT103 群	99	-1.02	7.87	-2.22	-24.2	26.1	p=0.387
	プラセボ群	102	-2.06	9.07	-2.38	-25.4	24.3	
Cl	ENT103 群	99	0.04	1.85	0.00	-4.7	5.9	p=0.682
	プラセボ群	102	-0.07	1.65	0.00	-4.7	4.0	
Ca	ENT103 群	99	-0.22	3.46	0.00	-8.9	14.6	p=0.098
	プラセボ群	101	-1.04	3.45	-1.05	-10.5	9.4	
CRP	ENT103 群	99	93.6488	503.0589	-7.4074	-95.294	3340.000	p=0.727
	プラセボ群	101	72.7603	325.6804	0.0000	-98.276	2834.545	

5.3.5.1.1 表 14.3.4-38~14.3.4.-54 を改変

2.7.4.4　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

2.7.4.4.1　医師の診察

(1) 第 I 相試験

1) 身体所見

身体所見（内科的診察）の頻度を表 2.7.4.4.1-1 に示した。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。

表 2.7.4.4.1-1　身体所見（内科的診察）の頻度

投与群	解析対象例数	所見	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	24	正常	24	24	24
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.5 を引用

a) バイタルサイン

i) 体重

体重の要約統計量を表 2.7.4.4.1-2 に示した。スクリーニングと投与 8 日目（終了時）との間（投与前後）で大きな変動を示さなかった。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。

表 2.7.4.4.1-2　体重の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
体重（kg）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	60.84	60.40
		SD	6.85	6.73
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	67.78	66.86
		SD	8.05	7.57
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	62.33	61.85
		SD	12.16	11.87
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	63.65	63.04
		SD	9.39	9.06

5.3.3.1.1 表 12.4.6 を引用

(2) 第 III 相試験

身体所見及び外耳道所見を表 2.7.4.4.1-3 に示した。

ベースラインで正常であり、投与終了時に異常かつ臨床的に問題ありと判断された症例は、ENT103 群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった。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。なお、プラセボ群のもう 1 例は、投与終了時に耳漏が認められたが、担当医師より原疾患に伴う症状と判断され、有害事象とされなかった。

表 2.7.4.4.1-3　身体所見・外耳道所見

時点	ベースライン	ENT103 群 (n = 99)			プラセボ群 (n = 102)		
		正常	異常		正常	異常	
			問題なし	問題あり		問題なし	問題あり
Visit 2	正常	78	0	0	71	2	0
	異常（問題なし）	1	5	2	0	14	0
	異常（問題あり）	0	0	9	1	1	12
Visit 3	正常	70	0	0	67	3	1
	異常（問題なし）	1	5	1	2	11	1
	異常（問題あり）	2	0	8	1	0	7
投与終了/中止時	正常	79	5	5	69	4	0
	異常（問題なし）	2	0	1	2	12	3
	異常（問題あり）	1	0	6	2	1	9
治癒判定時	正常	71	5	5	48	3	0
	異常（問題なし）	1	0	1	0	6	2
	異常（問題あり）	3	0	3	2	0	5

Visit 2 は 3 日目から 6 日目、Visit 3 は 7 日目から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 14.3.5-3 を引用

2.7.4.4.2　　血圧及び脈拍数

(1) 第 I 相試験

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.4.4.2-1 に示した。スクリーニング、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の観察時点間で大きな変動を示す項目はなかった。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。

表 2.7.4.4.2-1　バイタルサインの要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目（終了時）
収縮期血圧（mmHg）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	118.3	115.6	114.0
		SD	6.7	12.0	6.7
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	118.5	122.1	112.0
		SD	5.9	7.4	5.7
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	110.6	112.0	109.9
		SD	8.6	7.2	9.0
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	115.8	116.6	112.0
		SD	7.8	9.7	7.1
拡張期血圧（mmHg）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	67.8	66.1	65.8
		SD	5.5	7.0	5.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	67.4	68.3	64.3
		SD	6.3	8.6	6.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	66.0	65.4	65.6
		SD	6.5	8.9	8.3
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	67.0	66.6	65.2
		SD	5.9	7.9	6.6

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目 （終了時）
脈拍数 （回/分）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	62.1	71.8	60.8
		SD	6.3	10.9	5.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	64.9	70.5	58.4
		SD	8.3	9.4	6.2
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	63.5	68.4	59.1
		SD	8.2	10.8	7.3
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	63.5	70.2	59.4
		SD	7.4	10.0	6.1
体温（℃）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.54	36.58	36.58
		SD	0.35	0.36	0.21
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.38	36.51	36.46
		SD	0.37	0.24	0.28
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.20	36.55	36.48
		SD	0.19	0.26	0.35
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	36.37	36.55	36.50
		SD	0.33	0.28	0.28

5.3.3.1.1 表 12.4.7 を引用

2.7.4.4.3　標準 12 誘導心電図

(1) 第 I 相試験

標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブルを表 2.7.4.4.3-1 に示した。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。

表 2.7.4.4.3-1　標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブル

投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常（臨床的に問題なし）	異常（臨床的に問題あり）
0.5%群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	24	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.8 を引用

2.7.4.4.4　耳鼻科学的検査

(1) 第 I 相試験

1) 外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度）

ENT103 の外耳道皮膚への影響を検討するため、医師による外耳道皮膚所見を評価した。各観察時点と投与前日のスコアの差（変化量）を含む、治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量を表 2.7.4.4.4-1 に示した。各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-2 に、投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-3 に示した。

治験薬投与部位における外耳道皮膚所見スコアが「1 ; 軽度の紅斑」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 5 例、プラセボ群が 6 例であり、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に 0.5%群が 1 例、1.5%群が 3 例、プラセボ群が 3 例であり、投与 8 日目（終了時）に 0.5%群が 1 例、1.5%群が 3 例、プラセボ群が 2 例であった。外耳道皮膚所見スコアが「2 ; 紅斑」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めなかった。外耳道皮膚所見スコアの平均値±SD は、0.5%群の投与前日が 0.0 ± 0.0、投与 8 日目（終了時）が 0.1 ± 0.4、1.5%群の投与前日が 0.6 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.4 ± 0.5、プラセボ群の投与前日が 0.8 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.5、「全例」の投与前日が 0.5 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.4 であった。

外耳道皮膚所見スコアが「0 ; 紅斑（反応）なし」から「1」へ変動した症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であった。0.5%群の 2 例は、1 例（被験者登録番号 : [redacted]）が投与 8 日目（終了時）に「1」へ変動した。治験薬未投与部位も投与 8 日目

（終了時）に「0」から「1」へ変動した。1 例（被験者登録番号：[redacted]）が投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位は全ての観察時点で「1」であった。1.5%群の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位も同様の変動であった。プラセボ群の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位は、投与前日に「1」を認めていた。治験薬投与部位において外耳道皮膚所見スコアが変動した症例は、治験薬未投与部位でも所見を認めていた。

投与 8 日目（終了時）に、外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群の 1 例のみであり、投与前日からの変化量（平均値±SD）は、投与 8 日目（終了時）で 0.5%群が 0.1 ± 0.4、1.5%群が 0.0 ± 0.0、プラセボ群が 0.0 ± 0.0、全例で 0.0 ± 0.2 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の外耳道皮膚所見の差の平均値（95%CI）は、0.5%群のみが 0.1（-0.2～0.4）であり、1.5%群及びプラセボ群が 0.0（0.0～0.0）であった。また、投与群間の外耳道皮膚所見の差の平均値は、0.5%群とプラセボ群間で 0.1（-0.1～0.4）、1.5%群とプラセボ群間で 0.0（-0.3～0.3）、0.5%群と 1.5%群間で 0.1（-0.1～0.4）であった。

また、被験者毎の治験薬投与部位と治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であり、いずれの投与群でも治験薬未投与部位で 1 例多く認めた。したがって、投与部位間の外耳道皮膚所見のスコアの差の平均値 (95%CI) は、いずれの投与群でも-0.1（-0.4～0.2）であった。

表 2.7.4.4.4-1　治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量

投与群	要約統計量		観察時期					
			投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.6（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－0
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.8（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.3（0.5）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－0
全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
	スコア	平均値（SD）	0.5（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.4）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.2）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.1 を引用

表 2.7.4.4.4-2　各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
0.5%群	8	0.1	-0.2	0.4
1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
全例	24	0.0	0.0	0.1

5.3.3.1.1 表 11.4.2 を改変

表 2.7.4.4.4-3　投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI

投与群間	平均値	95%CI	
		下限値	上限値
0.5%群－プラセボ群間	0.1	-0.1	0.4
1.5%群－プラセボ群間	0.0	-0.3	0.3
0.5%群－1.5%群間	0.1	-0.1	0.4

5.3.3.1.1 表 11.4.3 を改変

2)　鼓膜所見（発赤、膨隆の程度）

ENT103 の鼓膜への影響を検討するため、医師による鼓膜所見（発赤及び膨隆）を評価した。各観察時点のスコア及び投与前日スコアとの差（変化量）を含んだ治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量を表 2.7.4.4.4-4 に示した。各群の鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-5 に、投与群間の鼓膜所見の差とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-6 に示した。

治験薬投与部位及び治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）で鼓膜の膨隆を全ての観察時点で認めなかった。そのため、鼓膜の発赤と膨隆のスコアを合計した評価は行わなかった。

治験薬投与部位における鼓膜所見（発赤）スコアが「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 3 例、プラセボ群が 3 例であり、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に 0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 2 例であり、投与 8 日目（終了時）に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であった。鼓膜所見（発赤）スコアが「4；鼓膜全体の発赤（2 段階目の所見）」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めなかった。鼓膜所見（発赤）スコアの平均値±SD は、0.5%群の投与前日が 0.0 ± 0.0、投与 8 日目（終了時）が 0.0 ± 0.0、1.5%群の投与前日が 0.8 ± 1.0、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.7、プラセボ群の投与前日が 0.8 ± 1.0、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.7、全例の投与前日が 0.5 ± 0.9、投与 8 日目（終了時）が 0.2 ± 0.6 であった。

鼓膜所見（発赤）スコアが「0；なし」から「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 0 例、プラセボ群が 2 例であった。0.5%群の 2 例（被験者登録番号：[redacted]、[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。被験者登録番号：[redacted]は、治験薬未投与部位も投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動した。プラセボ群の 2 例（被験者登録番号：[redacted]、[redacted]）も、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。

投与 8 日目（終了時）に、鼓膜所見（発赤）スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、全ての投与群で認めず、投与 8 日目（終了時）の投与前日からの変化量（平均値±SD）は、いずれも 0.0 ± 0.0 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の鼓膜所見（発赤）の差の平均値（95%CI）は、0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の鼓膜所見（発赤）の差の平均値も、全ての投与群間で 0.0（0.0～0.0）であった。

また、被験者ごとの治験薬投与部位と治験薬未投与部位の鼓膜所見（発赤）スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、プラセボ群の 1 例のみであり、投与部位間の鼓膜所見（発赤）のスコアの差の平均値（95%CI）は、プラセボ群で-0.3（-0.8～0.3）であり、0.5%群及び 1.5%群は 0.0（0.0～0.0）であった。

表 2.7.4.4.4-4　治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量

項目	投与群	要約統計量		観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
鼓膜の発赤	0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
	1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.8（1.0）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.8（1.0）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.3（0.7）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
	全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
		スコア	平均値（SD）	0.5（0.9）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.2（0.6）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0

変化量：投与前日からの変化量

項目	投与群	要約統計量		観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
鼓膜の膨隆	0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.4 を引用

表 2.7.4.4.4-5　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

項目	投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
				下限値	上限値
鼓膜の発赤	0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
	全例	24	0.0	0.0	0.0
鼓膜の膨隆	0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
	全例	24	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.5 を改変

表 2.7.4.4.4-6　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（投与群間）とその 95%CI

項目	投与群間	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
鼓膜の発赤	0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0
鼓膜の膨隆	0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.6 を再掲

3)　疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状

治験薬（ENT103）の耳関連症状への影響を検討するため、医師による耳関連の所見以外に被験者の自覚症状の調査を行った。耳自覚症状を質問票の記入で回答を得た。質問票では、疼痛、掻痒感及び聴力の 3 つの項目に対する自覚症状について、「これ以上ない痛み、痒み」及び「全くきこえない」を 10 とする numerical rating scale（NRS）を用いて評価した。各観察時点のスコア及び投与前日のスコアとの差（変化量）を含んだ治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの要約統計量を表 2.7.4.4.4-7 に、治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの要約統計量を表 2.7.4.4.4-8 に示した。各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-9 に、投与群間の自覚症状のトータルスコアの差とその 95%CI を表 2.7.4.4.4-10 に示した。

治験薬投与部位における自覚症状のスコアに変動があった症例は、0.5%群、1.5%群及びプラセボ群の各 2 例の計 6 例で認め、スコアは「1」であった。1 例で複数時点に認めた症例はなく、各例 1 時点のみの変動であった。自覚症状スコアが「1」であった観察時点は、0.5%群の掻痒感の投与 2 日目、聴力の投与 1 日目、1.5%群の掻痒感の投与 1 日目、聴力の投与 1 日目、プラセボ群の掻痒感の投与 1 日目、投与 2 日目であった。したがって、自覚症状スコアの平均値±SD は、変動を認めた観察時点が 0.1 ± 0.4 であり、それ以外は 0.0 ± 0.0 であった。

投与 8 日目（終了時）に、自覚症状スコアの変動があった症例は、全ての投与群で認めず、自覚症状のトータルスコアの投与 8 日目（終了時）の投与前日からの変化量（平均値±SD）は、いずれも 0.0 ± 0.0 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の自覚症状のトータルスコアの差の平均値（95%CI）は、0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の自覚症状のトータルスコアの差の平均値も、全ての群間で 0.0（0.0～0.0）であった。

また、被験者毎の治験薬投与部位と治験薬未投与部位の自覚症状スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の自覚症状スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、1.5%群の 1 例のみであり、投与部位間の自覚症状のトータルスコアの差の平均値（95%CI）は、1.5%群で-0.1（-0.4～0.2）であり、0.5%群及びプラセボ群は 0.0（0.0～0.0）であった。なお、1.5%群の 1 例は、掻痒感の投与 3 日目と投与 8 日目（終了時）の 2 つの観察時点で変動を認め、投与 3 日目のスコアは「2」であった。

表 2.7.4.4.4-7　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの要約統計量

投与群	項目／要約統計量			観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5 % 群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
1.5 % 群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量

投与群	項目／要約統計量			観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
プラセボ群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
全例	解析対象例数			24	24	24	24	24	24
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.7 を引用

表 2.7.4.4.4-8　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの要約統計量

投与群	要約統計量		観察時期					
			投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.3（0.5）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.3（0.5）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.2（0.4）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.2（0.4）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.8 を引用

表 2.7.4.4.4-9　各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
全例	24	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.9 を改変

表 2.7.4.4.4-10　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの差（投与群間）とその 95%CI

投与群間	平均値	95%CI	
		下限値	上限値
0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.10 を改変

(2) 第 III 相試験

患者における身体所見及び外耳道所見の推移を表 2.7.4.4.4-11 に示した。ベースラインで正常であり、投与終了時に異常かつ臨床的に問題ありと判断された症例は、ENT103 群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった。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。なお、プラセボ群のもう 1 例は、投与終了時に耳漏が認められたが、担当医師より原疾患に伴う症状と判断され、有害事象とされなかった。

表 2.7.4.4.4-11　身体所見・外耳道所見

時点	ベースライン	ENT103 群 (n = 99)			プラセボ群 (n = 102)		
		正常	異常		正常	異常	
			問題なし	問題あり		問題なし	問題あり
Visit 2	正常	78	0	0	71	2	0
	異常（問題なし）	1	5	2	0	14	0
	異常（問題あり）	0	0	9	1	1	12
Visit 3	正常	70	0	0	67	3	1
	異常（問題なし）	1	5	1	2	11	1
	異常（問題あり）	2	0	8	1	0	7
投与終了/中止時	正常	79	5	5	69	4	0
	異常（問題なし）	2	0	1	2	12	3
	異常（問題あり）	1	0	6	2	1	9
治癒判定時	正常	71	5	5	48	3	0
	異常（問題なし）	1	0	1	0	6	2
	異常（問題あり）	3	0	3	2	0	5

Visit 2 は 3 日目から 6 日目、Visit 3 は 7 日目から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 14.3.5-3 を引用

2.7.4.4.5　特殊検査

(1) 聴力検査

1) 第 I 相試験

ENT103 の聴力への影響を検討するため、医師による外耳道皮膚所見及び鼓膜所見、被験者の疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状以外に聴力検査を行った。1000 Hz 及び 4000 Hz の周波数で純音聴力検査を行い、担当医師が異常の有無を判定した。投与群別及び周波数別の治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブルを表 2.7.4.4.5-1 に示した。

全ての被験者において、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の検査結果が正常と判定された。聴力検査に関連する有害事象の報告もなかった。また、投与 8 日目（終了時）の聴力に関する自覚症状と同様に異常を示す所見もなかった。

表 2.7.4.4.5-1　治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブル

投与群	項目	投与前日	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常（臨床的に問題なし）	異常（臨床的に問題あり）
0.5%群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	1000 Hz	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.4.11 を引用

2)　第 III 相試験

罹患耳の 4 分法平均聴力レベルによる平均聴力及び 125～8000 Hz の聴力（気導・骨導）について、スクリーニング時点をベースラインとして投与終了時及び治癒判定時の聴力検査の実測値を表 2.7.4.4.5-2 に示した。

罹患耳及び対側耳、並びに両耳（左右）において、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。

表 2.7.4.4.5-2　罹患耳別の聴力検査の評価（実測値）（SAF）

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
平均聴力気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	56.48	23.02	51.88	8.8	105.0
				投与終了/中止時	96	55.33	23.29	55.00	8.8	105.0
				治癒判定時	86	53.24	24.34	51.88	5.0	106.3
			プラセボ群	ベースライン	96	58.31	21.84	58.75	13.8	103.8
				投与終了/中止時	96	58.22	20.99	60.63	15.0	103.8
				治癒判定時	64	57.77	22.51	61.25	15.0	106.3
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	39.08	25.20	32.50	3.8	115.0
				投与終了/中止時	96	38.29	24.84	33.13	1.3	106.3
				治癒判定時	86	38.43	26.38	31.25	1.3	123.8
			プラセボ群	ベースライン	96	39.80	24.96	37.50	6.3	105.0
				投与終了/中止時	96	39.38	25.00	37.50	6.3	106.3
				治癒判定時	64	40.49	26.20	38.75	6.3	105.0
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	57.92	40.82	36.25	32.5	105.0
				投与終了/中止時	3	58.33	40.41	35.00	35.0	105.0
				治癒判定時	3	57.08	41.50	33.75	32.5	105.0
			プラセボ群	ベースライン	6	54.17	14.42	46.88	41.3	73.8
				投与終了/中止時	6	55.42	18.69	51.88	37.5	83.8
				治癒判定時	2	38.75	5.30	38.75	35.0	42.5
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	65.00	28.64	58.75	40.0	96.3
				投与終了/中止時	3	56.25	37.00	38.75	31.3	98.8
				治癒判定時	3	53.75	35.86	36.25	30.0	95.0
			プラセボ群	ベースライン	6	55.42	18.25	58.75	25.0	75.0
				投与終了/中止時	6	53.96	22.03	53.75	21.3	85.0
				治癒判定時	2	48.75	5.30	48.75	45.0	52.5
平均聴力骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	31.91	16.95	30.00	3.8	65.0
				投与終了/中止時	96	31.18	17.43	31.25	3.8	65.0
				治癒判定時	85	30.56	16.98	30.00	1.3	65.0
			プラセボ群	ベースライン	96	34.53	16.04	36.25	2.5	67.5
				投与終了/中止時	96	34.00	15.82	36.25	2.5	68.8
				治癒判定時	64	33.91	16.59	35.00	5.0	68.8
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	94	27.87	16.00	24.38	3.8	65.0
				投与終了/中止時	96	28.24	17.29	25.00	1.3	65.0
				治癒判定時	85	27.84	17.62	25.00	1.3	67.5
			プラセボ群	ベースライン	95	29.67	16.51	30.00	3.8	67.5
				投与終了/中止時	96	28.63	16.52	27.50	2.5	67.5
				治癒判定時	63	28.69	16.23	30.00	2.5	66.3
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	36.25	22.95	26.25	20.0	62.5
				投与終了/中止時	3	37.92	22.92	30.00	20.0	63.8
				治癒判定時	3	37.50	21.97	28.75	21.3	62.5
			プラセボ群	ベースライン	6	31.67	18.30	29.38	10.0	62.5
				投与終了/中止時	6	30.00	18.25	25.63	7.5	62.5
				治癒判定時	2	20.63	20.33	20.63	6.3	35.0
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	40.83	20.63	41.25	20.0	61.3
				投与終了/中止時	3	38.75	20.58	27.50	26.3	62.5
				治癒判定時	3	37.50	20.58	26.25	25.0	61.3
			プラセボ群	ベースライン	6	31.46	18.19	23.75	12.5	60.0
				投与終了/中止時	6	30.00	17.05	24.38	10.0	57.5
				治癒判定時	2	25.00	22.98	25.00	8.8	41.3

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 125 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	52.3	16.8	55.0	10	70
				投与終了/中止時	96	53.6	16.0	55.0	10	70
				治癒判定時	86	52.4	16.5	55.0	10	70
			プラセボ群	ベースライン	96	51.3	17.2	52.5	10	70
				投与終了/中止時	96	50.7	18.2	55.0	5	70
				治癒判定時	64	52.8	17.7	60.0	10	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	33.0	20.5	25.0	5	70
				投与終了/中止時	96	32.3	20.1	25.0	0	70
				治癒判定時	86	32.2	20.9	25.0	0	85
			プラセボ群	ベースライン	96	35.3	18.9	30.0	10	70
				投与終了/中止時	96	34.9	20.4	30.0	10	70
				治癒判定時	64	34.5	20.1	30.0	5	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	58.3	16.1	65.0	40	70
				投与終了/中止時	3	58.3	20.2	70.0	35	70
				治癒判定時	3	58.3	20.2	70.0	35	70
			プラセボ群	ベースライン	6	48.3	9.3	50.0	35	60
				投与終了/中止時	6	50.0	10.0	50.0	35	65
				治癒判定時	2	42.5	10.6	42.5	35	50
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	60.0	10.0	60.0	50	70
				投与終了/中止時	3	51.7	16.1	45.0	40	70
				治癒判定時	3	51.7	17.6	50.0	35	70
			プラセボ群	ベースライン	6	58.3	16.6	65.0	25	70
				投与終了/中止時	6	56.7	17.2	62.5	25	70
				治癒判定時	2	62.5	10.6	62.5	55	70
周波数 250 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	54.8	20.1	55.0	15	90
				投与終了/中止時	96	55.2	21.1	55.0	10	90
				治癒判定時	86	54.2	21.5	55.0	10	90
			プラセボ群	ベースライン	96	52.7	22.4	50.0	5	90
				投与終了/中止時	96	53.2	22.1	52.5	5	90
				治癒判定時	64	53.8	21.6	55.0	10	90
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	35.1	24.1	25.0	5	90
				投与終了/中止時	96	33.9	24.0	25.0	0	90
				治癒判定時	86	34.2	25.0	25.0	0	100
			プラセボ群	ベースライン	96	36.5	23.0	30.0	5	90
				投与終了/中止時	96	36.4	23.6	30.0	0	90
				治癒判定時	64	35.8	23.8	30.0	10	90
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	55.0	31.2	45.0	30	90
				投与終了/中止時	3	53.3	33.3	45.0	25	90
				治癒判定時	3	58.3	32.5	60.0	25	90
			プラセボ群	ベースライン	6	50.0	10.5	50.0	35	65
				投与終了/中止時	6	48.3	12.5	45.0	35	70
				治癒判定時	2	37.5	3.5	37.5	35	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	66.7	16.1	60.0	55	85
				投与終了/中止時	3	48.3	36.2	30.0	25	90
				治癒判定時	3	50.0	36.1	40.0	20	90
			プラセボ群	ベースライン	6	57.5	19.7	60.0	25	85
				投与終了/中止時	6	58.3	22.3	57.5	25	85
				治癒判定時	2	55.0	14.1	55.0	45	65

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 250 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	21.4	13.4	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	20.9	13.9	20.0	0	55
				治癒判定時	85	21.9	14.5	20.0	0	55
			プラセボ群	ベースライン	96	24.1	14.8	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	23.0	14.2	20.0	0	55
				治癒判定時	64	24.3	13.9	20.0	0	55
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	20.7	13.0	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	20.1	13.4	20.0	0	55
				治癒判定時	85	20.8	13.9	20.0	0	55
			プラセボ群	ベースライン	95	24.0	13.1	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	21.4	14.6	20.0	0	55
				治癒判定時	63	20.9	13.5	20.0	0	55
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	26.7	16.1	20.0	15	45
				投与終了/中止時	3	26.7	25.7	20.0	5	55
				治癒判定時	3	28.3	17.6	30.0	10	45
			プラセボ群	ベースライン	6	23.3	15.7	22.5	0	45
				投与終了/中止時	6	21.7	19.7	17.5	0	55
				治癒判定時	2	20.0	14.1	20.0	10	30
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	30.0	15.0	30.0	15	45
				投与終了/中止時	3	28.3	25.2	25.0	5	55
				治癒判定時	3	33.3	22.5	35.0	10	55
			プラセボ群	ベースライン	6	28.3	17.5	22.5	10	50
				投与終了/中止時	6	23.3	19.9	15.0	5	55
				治癒判定時	2	27.5	17.7	27.5	15	40
周波数 500 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	54.0	23.6	50.0	5	110
				投与終了/中止時	96	53.2	24.4	50.0	5	110
				治癒判定時	86	53.0	25.6	50.0	10	110
			プラセボ群	ベースライン	96	53.9	23.0	50.0	10	105
				投与終了/中止時	96	53.2	22.8	50.0	10	110
				治癒判定時	64	53.9	23.6	55.0	5	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	35.1	26.5	25.0	0	120
				投与終了/中止時	96	34.2	25.7	25.0	0	110
				治癒判定時	86	34.8	27.6	25.0	0	125
			プラセボ群	ベースライン	96	36.6	25.3	30.0	5	105
				投与終了/中止時	96	36.0	25.3	30.0	0	105
				治癒判定時	64	36.9	26.4	30.0	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	50.0	47.7	25.0	20	105
				投与終了/中止時	3	53.3	45.4	35.0	20	105
				治癒判定時	3	55.0	44.4	40.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	45.8	15.9	40.0	30	70
				投与終了/中止時	6	47.5	19.2	40.0	30	80
				治癒判定時	2	35.0	0.0	35.0	35	35
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	60.0	36.1	50.0	30	100
				投与終了/中止時	3	53.3	49.3	30.0	20	110
				治癒判定時	3	50.0	43.6	30.0	20	100
			プラセボ群	ベースライン	6	59.2	20.6	57.5	25	85
				投与終了/中止時	6	56.7	25.2	52.5	20	90
				治癒判定時	2	50.0	7.1	50.0	45	55

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 500 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	23.5	14.9	20.0	0	60
				投与終了/中止時	96	23.4	15.8	20.0	0	60
				治癒判定時	85	23.4	15.6	20.0	0	60
			プラセボ群	ベースライン	96	25.5	16.5	20.0	0	65
				投与終了/中止時	96	24.8	16.9	20.0	0	65
				治癒判定時	64	26.9	16.4	25.0	0	65
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	94	21.3	15.8	15.0	0	65
				投与終了/中止時	96	21.0	16.3	15.0	0	60
				治癒判定時	85	21.3	17.3	15.0	0	65
			プラセボ群	ベースライン	95	23.8	15.8	20.0	0	65
				投与終了/中止時	96	22.5	16.4	15.0	0	65
				治癒判定時	63	22.3	15.1	20.0	0	60
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	28.3	27.5	15.0	10	60
				投与終了/中止時	3	28.3	32.1	15.0	5	65
				治癒判定時	3	28.3	27.5	15.0	10	60
			プラセボ群	ベースライン	6	25.8	21.8	27.5	0	60
				投与終了/中止時	6	20.0	20.2	15.0	0	55
				治癒判定時	2	17.5	17.7	17.5	5	30
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	31.7	25.7	25.0	10	60
				投与終了/中止時	3	30.0	30.4	15.0	10	65
				治癒判定時	3	26.7	28.9	10.0	10	60
			プラセボ群	ベースライン	6	25.0	21.9	15.0	5	55
				投与終了/中止時	6	23.3	19.9	15.0	5	55
				治癒判定時	2	20.0	21.2	20.0	5	35
周波数 1000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	52.2	24.7	45.0	10	110
				投与終了/中止時	96	50.6	25.8	45.0	5	110
				治癒判定時	86	48.7	27.6	40.0	0	110
			プラセボ群	ベースライン	96	53.2	24.7	50.0	5	110
				投与終了/中止時	96	53.2	23.2	52.5	5	105
				治癒判定時	64	54.0	24.8	52.5	15	110
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	33.8	26.5	25.0	0	120
				投与終了/中止時	96	33.4	26.1	25.0	0	110
				治癒判定時	86	33.7	27.8	25.0	0	130
			プラセボ群	ベースライン	96	35.9	26.1	32.5	0	105
				投与終了/中止時	96	35.5	26.2	30.0	5	110
				治癒判定時	64	36.2	27.1	32.5	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	51.7	46.2	25.0	25	105
				投与終了/中止時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
				治癒判定時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	47.5	17.0	42.5	30	75
				投与終了/中止時	6	46.7	21.4	45.0	25	85
				治癒判定時	2	32.5	10.6	32.5	25	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	63.3	36.9	50.0	35	105
				投与終了/中止時	3	53.3	44.8	30.0	25	105
				治癒判定時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	50.0	19.2	50.0	20	70
				投与終了/中止時	6	49.2	23.1	45.0	15	80
				治癒判定時	2	42.5	3.5	42.5	40	45

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 1000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	27.4	18.3	25.0	0	70
				投与終了/中止時	96	27.2	19.3	25.0	0	70
				治癒判定時	85	26.9	18.3	25.0	0	60
			プラセボ群	ベースライン	96	30.5	18.5	30.0	0	65
				投与終了/中止時	96	29.5	18.4	30.0	0	70
				治癒判定時	64	29.8	19.4	30.0	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	24.3	17.6	20.0	0	70
				投与終了/中止時	96	25.7	18.1	20.0	0	70
				治癒判定時	85	24.4	17.8	20.0	0	65
			プラセボ群	ベースライン	96	26.8	17.9	25.0	0	65
				投与終了/中止時	96	25.6	18.0	25.0	0	65
				治癒判定時	63	26.1	17.3	25.0	0	65
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	26.7	29.3	15.0	5	60
				投与終了/中止時	3	30.0	26.5	20.0	10	60
				治癒判定時	3	31.7	27.5	30.0	5	60
			プラセボ群	ベースライン	6	24.2	19.6	17.5	10	60
				投与終了/中止時	6	23.3	23.6	17.5	5	70
				治癒判定時	2	15.0	14.1	15.0	5	25
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	35.0	25.0	35.0	10	60
				投与終了/中止時	3	31.7	24.7	20.0	15	60
				治癒判定時	3	33.3	23.1	20.0	20	60
			プラセボ群	ベースライン	6	27.5	16.4	20.0	15	55
				投与終了/中止時	6	25.8	17.7	17.5	10	55
				治癒判定時	2	25.0	21.2	25.0	10	40
周波数 2000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	55.4	24.5	50.0	5	105
				投与終了/中止時	96	53.5	24.1	55.0	5	105
				治癒判定時	86	50.3	24.4	50.0	0	105
			プラセボ群	ベースライン	96	58.3	23.6	60.0	10	110
				投与終了/中止時	96	57.2	22.3	60.0	15	105
				治癒判定時	64	55.5	24.6	55.0	10	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	39.5	25.6	35.0	5	110
				投与終了/中止時	96	38.7	25.3	35.0	0	105
				治癒判定時	86	38.7	27.0	32.5	0	125
			プラセボ群	ベースライン	96	40.5	26.1	35.0	5	105
				投与終了/中止時	96	39.7	26.1	37.5	0	105
				治癒判定時	64	41.3	27.1	42.5	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	63.3	36.2	45.0	40	105
				投与終了/中止時	3	63.3	36.2	45.0	40	105
				治癒判定時	3	60.0	39.1	40.0	35	105
			プラセボ群	ベースライン	6	54.2	13.2	50.0	40	75
				投与終了/中止時	6	57.5	21.4	52.5	35	95
				治癒判定時	2	32.5	10.6	32.5	25	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	68.3	28.4	60.0	45	100
				投与終了/中止時	3	60.0	30.4	45.0	40	95
				治癒判定時	3	58.3	32.1	45.0	35	95
			プラセボ群	ベースライン	6	53.3	19.1	50.0	35	85
				投与終了/中止時	6	53.3	26.4	47.5	30	100
				治癒判定時	2	40.0	7.1	40.0	35	45

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 2000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	40.5	19.7	40.0	0	70
				投与終了/中止時	96	37.6	20.1	40.0	0	70
				治癒判定時	85	36.8	19.9	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	42.6	17.7	45.0	5	70
				投与終了/中止時	96	42.0	16.9	45.0	5	70
				治癒判定時	64	40.5	18.6	42.5	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	32.9	18.5	30.0	5	70
				投与終了/中止時	96	33.3	20.3	30.0	0	70
				治癒判定時	85	32.9	19.4	30.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	35.3	19.0	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	34.1	18.8	35.0	0	70
				治癒判定時	63	34.8	19.0	35.0	0	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	48.3	18.9	40.0	35	70
				投与終了/中止時	3	50.0	18.0	45.0	35	70
				治癒判定時	3	50.0	17.3	40.0	40	70
			プラセボ群	ベースライン	6	37.5	18.4	35.0	15	70
				投与終了/中止時	6	37.5	19.2	35.0	10	70
				治癒判定時	2	22.5	17.7	22.5	10	35
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	51.7	20.2	55.0	30	70
				投与終了/中止時	3	51.7	16.1	45.0	40	70
				治癒判定時	3	50.0	17.3	40.0	40	70
			プラセボ群	ベースライン	6	39.2	18.3	37.5	15	70
				投与終了/中止時	6	37.5	18.1	37.5	10	65
				治癒判定時	2	25.0	21.2	25.0	10	40
周波数 4000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	64.4	27.2	65.0	5	110
				投与終了/中止時	96	64.1	27.2	67.5	10	110
				治癒判定時	86	60.9	27.2	60.0	5	110
			プラセボ群	ベースライン	96	67.9	24.1	70.0	20	110
				投与終了/中止時	96	69.3	23.2	70.0	10	110
				治癒判定時	64	67.7	24.6	70.0	20	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	48.0	27.5	47.5	0	115
				投与終了/中止時	96	46.8	27.5	47.5	0	110
				治癒判定時	86	46.6	28.1	50.0	0	115
			プラセボ群	ベースライン	96	46.2	27.3	45.0	0	110
				投与終了/中止時	96	46.3	27.5	45.0	5	110
				治癒判定時	64	47.6	29.5	47.5	5	110
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	66.7	33.3	50.0	45	105
				投与終了/中止時	3	65.0	35.0	50.0	40	105
				治癒判定時	3	61.7	37.9	45.0	35	105
			プラセボ群	ベースライン	6	69.2	18.3	67.5	50	100
				投与終了/中止時	6	70.0	24.1	75.0	40	105
				治癒判定時	2	55.0	21.2	55.0	40	70
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	68.3	16.1	75.0	50	80
				投与終了/中止時	3	58.3	25.2	55.0	35	85
				治癒判定時	3	55.0	22.9	50.0	35	80
			プラセボ群	ベースライン	6	59.2	22.0	65.0	20	80
				投与終了/中止時	6	56.7	20.9	65.0	20	75
				治癒判定時	2	62.5	17.7	62.5	50	75

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 4000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	36.3	21.0	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	36.5	20.3	40.0	0	70
				治癒判定時	85	35.2	20.0	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	39.5	18.3	42.5	0	70
				投与終了/中止時	96	39.6	18.8	40.0	0	70
				治癒判定時	64	38.4	19.2	42.5	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	32.2	19.1	30.0	0	70
				投与終了/中止時	96	33.0	20.7	35.0	0	70
				治癒判定時	85	32.8	21.3	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	32.6	19.7	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	32.4	19.1	35.0	0	70
				治癒判定時	63	31.6	19.2	35.0	0	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	41.7	17.6	40.0	25	60
				投与終了/中止時	3	43.3	15.3	40.0	30	60
				治癒判定時	3	40.0	18.0	35.0	25	60
			プラセボ群	ベースライン	6	39.2	17.7	37.5	10	60
				投与終了/中止時	6	39.2	17.7	47.5	10	55
				治癒判定時	2	27.5	31.8	27.5	5	50
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	45.0	13.2	50.0	30	55
				投与終了/中止時	3	41.7	12.6	40.0	30	55
				治癒判定時	3	40.0	13.2	35.0	30	55
			プラセボ群	ベースライン	6	34.2	20.4	32.5	10	60
				投与終了/中止時	6	33.3	18.1	35.0	10	55
				治癒判定時	2	30.0	28.3	30.0	10	50
周波数 8000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	78.8	25.3	90.0	15	105
				投与終了/中止時	95	76.3	25.4	85.0	20	105
				治癒判定時	86	74.9	26.8	82.5	5	105
			プラセボ群	ベースライン	96	82.3	21.5	85.0	20	105
				投与終了/中止時	96	83.9	20.5	90.0	25	105
				治癒判定時	64	82.8	22.1	85.0	25	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	60.6	32.3	70.0	0	105
				投与終了/中止時	96	60.6	32.5	65.0	0	105
				治癒判定時	86	60.2	34.2	70.0	0	105
			プラセボ群	ベースライン	96	60.7	30.2	65.0	0	105
				投与終了/中止時	96	60.7	28.5	62.5	0	105
				治癒判定時	64	61.1	30.6	65.0	0	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	81.7	20.2	70.0	70	105
				投与終了/中止時	3	75.0	22.9	70.0	55	100
				治癒判定時	3	75.0	26.5	65.0	55	105
			プラセボ群	ベースライン	6	84.2	21.5	90.0	50	105
				投与終了/中止時	6	85.0	21.4	90.0	50	105
				治癒判定時	2	80.0	28.3	80.0	60	100
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	83.3	25.7	90.0	55	105
				投与終了/中止時	3	80.0	25.0	80.0	55	105
				治癒判定時	3	83.3	25.7	90.0	55	105
			プラセボ群	ベースライン	6	79.2	23.8	87.5	45	105
				投与終了/中止時	6	76.7	26.6	85.0	35	105
				治癒判定時	2	72.5	46.0	72.5	40	105

4 分法平均聴力レベルによる平均聴力
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 12.5.1-1 を引用

(2) 平衡機能検査

1) 第 I 相試験

耳関連症状として、内耳等への影響を評価するため、平衡機能検査を行った。注視眼振検査、自発眼振検査（フレンツェル眼鏡下坐位正面検査）を行い、担当医師が異常の有無を判定した。投与 8 日目（終了時）に臨床的に問題がある異常を認めた場合、両脚直立検査も行うこととした。投与群別及び項目別の平衡機能検査のシフトテーブルを表 2.7.4.4.5-3 に示した。

全ての被験者において、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の検査結果が正常と判定された。そのため、投与 8 日目（終了時）に両脚直立検査は行わなかった。平衡機能に関連する有害事象の報告もなかった。

表 2.7.4.4.5-3　平衡機能検査（注視眼振検査・自発眼振検査）のシフトテーブル

投与群	項目	投与前日	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常（臨床的に問題なし）	異常（臨床的に問題あり）
0.5%群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	注視眼振検査	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.4.12 を引用

2) 第 III 相試験

注視眼振検査及び自発眼振検査による平衡機能検査の所見を表 2.7.4.4.5-4 に示した。

注視眼振の所見については ENT103 群で 99 例中 98 例、プラセボ群で 102 例中 102 例が、自発眼振の所見では ENT103 群で 99 例、プラセボ群で 100 例が、ベースライン及び投与終了時又は中止時のいずれにおいても正常と評価された。

注視眼振の所見で ENT103 群に 1 例、自発眼振の所見でプラセボ群に 1 例、投与終了時に異常が認められたが、臨床的に問題ないと判断された。また、プラセボ群の 1 例にベースラインで自発眼振の異常（臨床的に問題なし）が認められたが、投与終了時では正常と判断された。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。

表 2.7.4.4.5-4　平衡機能検査所見（SAF）

項目	時点	ベースライン	ENT103 群 (n = 99)			プラセボ群 (n = 102)		
			正常	異常		正常	異常	
				問題なし	問題あり		問題なし	問題あり
注視眼振	投与終了/中止時	正常	98	1	0	102	0	0
		異常（問題なし）	0	0	0	0	0	0
		異常（問題あり）	0	0	0	0	0	0
自発眼振	投与終了/中止時	正常	99	0	0	100	1	0
		異常（問題なし）	0	0	0	1	0	0
		異常（問題あり）	0	0	0	0	0	0

5.3.5.1.1 表 12.5.2-1 を引用

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

(1) 性別

第 III 相試験では男女の中耳炎患者を対象被験者としたが、性別での検討は評価項目に設定していなかった。

(2) 年齢

第 III 相試験では 15 歳以上の患者を対象被験者としたが、年齢別での検討は評価項目に設定していなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

第 I 相試験、第 III 相試験では評価項目に設定していなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

第 I 相試験、第 III 相試験では評価項目に設定していなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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 [1)]。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 [1)]。

タリビッド®耳科用液の添付文書では、「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)]。

2.7.4.5.5　過量投与

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 [1)2)]。

2.7.4.5.6　薬物乱用

第 I 相試験でスクリーニング時に除外基準として設定し、フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤の検査を行った。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、過量投与に関する注意喚起は記載されていない [1)2)]。

2.7.4.5.7　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[1)2)]。

2.7.4.5.8　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[1)]。タリビッド®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)]。

2.7.4.6　市販後データ

レボフロキサシン水和物点耳剤は、日本及び海外で市販されていない。

2.7.4.7　付録

なし

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）

2.7.5 参考文献

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献
該当なし。

(2)　2.7.2 で引用した文献
1)　クラビット®錠 250mg, 500mg, クラビット®細粒 10%インタビューフォーム. 第一三共株式会社. 2019 年 11 月改訂（第 16 版）.
2)　クラビット®点滴静注バッグ 500mg/100mL, クラビット®点滴静注 500mg/20mL インタビューフォーム. 第一三共株式会社. 2019 年 11 月改訂（第 10 版）.

(3)　2.7.3 で引用した文献
1)　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.

(4)　2.7.4 で引用した文献
1)　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）.
2)　タリビッド®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）.

(5)　2.7.6 で引用した文献
1)　石井 正則、野原 修、若盛 和雄、橘 敏郎、矢部 武、永倉 仁史、ほか. オフロキサシン耳科用液の臨床的有用性について. 耳鼻咽喉科展望. 1990;33（Suppl 4）: 595-605.
2)　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.

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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

セオリアファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 8
2.7.6.1 健康成人男性被験者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：ENT103-1001） ... 9
2.7.6.1.1 試験方法の概要 9
2.7.6.1.2 成績 14
2.7.6.1.3 考察と結論 53
2.7.6.2 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（試験番号：ENT103-3001） 55
2.7.6.2.1 試験方法の概要 55
2.7.6.2.2 成績 64
2.7.6.2.3 結論 119
2.7.6.3 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（追加評価）（試験番号：ENT103-3001A） 120
2.7.6.3.1 追加評価の概要 120
2.7.6.3.2 評価基準 122
2.7.6.3.3 成績 125
2.7.6.3.4 結論 137

表一覧

表 2.7.6-1 国内臨床試験一覧表（評価資料） 9
表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概要（ENT103-1001 試験） 10
表 2.7.6.1.1-2 治験スケジュール 13
表 2.7.6.1.1-3 外耳道皮膚所見の評価スケール 14
表 2.7.6.1.1-4 鼓膜所見の評価スケール 14
表 2.7.6.1.2-1 登録例及び未登録例の内訳 15
表 2.7.6.1.2-2 治験薬投与例及び治験薬未投与例の内訳 16
表 2.7.6.1.2-3 終了例及び中止例の内訳 16
表 2.7.6.1.2-4 解析対象集団の採否の内訳 16
表 2.7.6.1.2-5 人口統計学的及び他の基準値の特性に関するデータ 17
表 2.7.6.1.2-6 投与状況一覧 18
表 2.7.6.1.2-7 有害事象一覧 18
表 2.7.6.1.2-8 全被験者における重症度別の有害事象の発現状況 19
表 2.7.6.1.2-9 投与群別における重症度別の有害事象の発現状況 19
表 2.7.6.1.2-10 全被験者における関連性別の有害事象の発現状況 19
表 2.7.6.1.2-11 投与群別における関連性別の有害事象の発現状況 19
表 2.7.6.1.2-12 全被験者における重症度別の副作用の発現状況 20
表 2.7.6.1.2-13 投与群別における重症度別の副作用の発現状況 20
表 2.7.6.1.2-14 臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量 21
表 2.7.6.1.2-15 臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量 25
表 2.7.6.1.2-16 身体所見（内科的診察）の頻度 32
表 2.7.6.1.2-17 体重の要約統計量 32

表 2.7.6.1.2-18　バイタルサインの要約統計量 33
表 2.7.6.1.2-19　標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブル 35
表 2.7.6.1.2-20　治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量 36
表 2.7.6.1.2-21　各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI 37
表 2.7.6.1.2-22　投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI 37
表 2.7.6.1.2-23　治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量 38
表 2.7.6.1.2-24　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI 39
表 2.7.6.1.2-25　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（投与群間）とその 95%CI 40
表 2.7.6.1.2-26　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの 要約統計量 41
表 2.7.6.1.2-27　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状の トータルスコアの要約統計量 43
表 2.7.6.1.2-28　各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）と その 95%CI 43
表 2.7.6.1.2-29　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの差（投与群間）とその 95%CI 44
表 2.7.6.1.2-30　治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブル 45
表 2.7.6.1.2-31　平衡機能検査（注視眼振検査・自発眼振検査）のシフトテーブル 46
表 2.7.6.1.2-32　血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量 47
表 2.7.6.1.2-33　血漿中レボフロキサシンの薬物動態パラメーターの要約統計量 50
表 2.7.6.1.2-34　外耳道皮膚所見スコアの変動症例数 51
表 2.7.6.1.2-35　鼓膜所見（発赤）スコアの変動症例数 52
表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概要 56
表 2.7.6.2.1-2　治験スケジュール 63
表 2.7.6.2.1-3　膿性耳漏、並びに中耳粘膜及び鼓膜の所見の評価基準 64
表 2.7.6.2.1-4　膿性耳漏の臨床効果の判定基準 64
表 2.7.6.2.1-5　中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の臨床効果の判定基準 64
表 2.7.6.2.1-6　中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の臨床効果の判定基準 64
表 2.7.6.2.1-7　総合評価の基準 64
表 2.7.6.2.2-1　中止例の内訳（登録例） 67
表 2.7.6.2.2-2　解析対象の構成（登録例） 68
表 2.7.6.2.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 70
表 2.7.6.2.2-4　治療の遵守状況の測定（FAS） 72
表 2.7.6.2.2-5　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS） 73
表 2.7.6.2.2-6　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS） 73
表 2.7.6.2.2-7　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果 （効果安全性評価委員会）（FAS） 74
表 2.7.6.2.2-8　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果 （担当医師）（FAS） 75
表 2.7.6.2.2-9　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（ITT） 76
表 2.7.6.2.2-10　耳漏停止までの期間（担当医師）（ITT） 77
表 2.7.6.2.2-11　菌消失率（mFAS） 78
表 2.7.6.2.2-12　起炎菌ごとの MIC の内訳（全体）（MITT） 80
表 2.7.6.2.2-13　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（ENT103 群）（MITT） 84

表 2.7.6.2.2-14　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（プラセボ群）（MITT） 85
表 2.7.6.2.2-15　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（ENT103 群）（MITT） 86
表 2.7.6.2.2-16　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（プラセボ群）（MITT） 86
表 2.7.6.2.2-17　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（ENT103 群）（MITT） 87
表 2.7.6.2.2-18　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（プラセボ群）（MITT） 87
表 2.7.6.2.2-19　耳漏の性質の変化率（FAS） 88
表 2.7.6.2.2-20　耳漏の性質の時期別の内訳（FAS） 89
表 2.7.6.2.2-21　各評価時点での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（FAS） 90
表 2.7.6.2.2-22　各評価指標の消退（効果安全性評価委員会）（FAS） 91
表 2.7.6.2.2-23　各評価時点での膿性耳漏の消退（効果安全性評価委員会）（FAS） 92
表 2.7.6.2.2-24　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果 （効果安全性評価委員会）（FAS） 96
表 2.7.6.2.2-25　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果 （担当医師）（FAS） 97
表 2.7.6.2.2-26　血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団） 98
表 2.7.6.2.2-27　PK パラメーター（PK に関する解析対象集団） 99
表 2.7.6.2.2-28　有害事象の要約（SAF） 102
表 2.7.6.2.2-29　有害事象の発現状況（SAF） 104
表 2.7.6.2.2-30　副作用の発現状況（SAF） 105
表 2.7.6.2.2-31　程度別の有害事象の発現状況（SAF） 106
表 2.7.6.2.2-32　程度別の副作用の発現状況（SAF） 109
表 2.7.6.2.2-33　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の要約（SAF） 110
表 2.7.6.2.2-34　罹患耳別の聴力検査の評価（実測値）（SAF） 111
表 2.7.6.2.2-35　平衡機能検査所見（SAF） 119
表 2.7.6.3.1-1　追加評価の概要 121
表 2.7.6.3.2-1　外耳道の炎症所見の評価基準 124
表 2.7.6.3.2-2　外耳の炎症の消退基準 124
表 2.7.6.3.2-3　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退基準 124
表 2.7.6.3.2-4　有効性評価項目及び統計手法 125
表 2.7.6.3.3-1　解析対象集団 127
表 2.7.6.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団） 129
表 2.7.6.3.3-3　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団） 130
表 2.7.6.3.3-4　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団） 130
表 2.7.6.3.3-5　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団） 131
表 2.7.6.3.3-6　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団） 131
表 2.7.6.3.3-7　外耳道の炎症所見の消退（画像判定；有効性解析対象集団） 132
表 2.7.6.3.3-8　治癒判定時（Visit 5）の外耳道の炎症所見の消退（画像判定；有効性解析対象集団） 132
表 2.7.6.3.3-9　外耳炎症例に対する菌消失率（有効性解析対象集団） 133
表 2.7.6.3.3-10　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（ENT103 群；有効性解析対象集団） 135
表 2.7.6.3.3-11　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（プラセボ群；有効性解析対象集団） 136

図一覧

図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳 15
図 2.7.6.1.2-2　血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（対数） 48
図 2.7.6.1.2-3　血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（実数） 49
図 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（登録例） 66
図 2.7.6.2.2-2　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（効果安全性評価委員会）（ITT） 76
図 2.7.6.2.2-3　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（担当医師）（ITT） 77
図 2.7.6.2.2-4　各被験者の血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団） 98
図 2.7.6.3.3-1　被験者の内訳 127

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノ基転移酵素
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノ基転移酵素
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t	投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	ボディマス指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床検査標準協議会
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK(CK)	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CV	coefficient of variation	変動係数
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
gamma-GT (γ-GTP)	gamma glutamyltransferase (gamma glutamyl transpeptidase)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス
ITT	intention-to-treat	－
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	lowest level term	下層語
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
mFAS	microbiological full analysis set	－
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	minimum inhibitory concentration against 50% for the isolates	50%最小発育阻止濃度
MIC_{80}	minimum inhibitory concentration against 80% for the isolates	80%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration against 90% for the isolates	90%最小発育阻止濃度
MIC_{range}	range of minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度の範囲
MITT	microbiological intention-to-treat	－
mPPS	microbiological per protocol set	－

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NC	not calculated	算出せず
NRS	numerical rating scale	ー
OFLX	ofloxacin	オフロキサシン
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
PT	preferred terms	基本語
SAF	safety set	安全性評価に関する解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類

用語

用語	用語の説明
microbiological full analysis set（mFAS）	microbiological ITT（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

菌の略号一覧

略号	名称及び説明
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
C. koseri	*Citrobacter koseri*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. gergoviae	*Enterobacter gergoviae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. stutzeri	*Pseudomonas stutzeri*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. auricularis	*Staphylococcus auricularis*
S. capitis	*Staphylococcus capitis*
S. caprae	*Staphylococcus caprae*

S. dysgalactiae	*Streptococcus dysgalactiae*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
S. marcescens	*Serratia marcescens*

2.7.6　個々の試験のまとめ

ENT103-1.5%耳科用液の国内臨床試験一覧表（評価資料）を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　国内臨床試験一覧表（評価資料）

試験区分 試験番号	試験の種類	対象	薬剤群	例数	用法	投与期間
第 I 相試験（ ENT103-1001）	ランダム化プラセボ対照二重盲検反復投与試験	健康成人男性	ENT103-0.5%耳科用液投与群（0.5%群） ENT103-1.5%耳科用液投与群（1.5%群） ENT103- プラセボ耳科用液投与群（プラセボ群）	24 例（各群 8 例）	1 日目：1 日 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。 2～7 日目:1 日 2 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。 8 日目：1 日 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。	8 日間
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	ENT103-1.5%耳科用液投与群（ ENT103 群） ENT103- プラセボ耳科用液投与群（プラセボ群）	202 例 ENT103 群：99 例 プラセボ群：103 例	1 回 6～10 滴を朝と夕に 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）を評価する患者は、初回投与時の滴数を 1 回 10 滴とした。	最大 10 日間
第 III 相試験（追加評価）（ ENT103-3001A）	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（外耳炎を併発する患者）	ENT103-1.5%耳科用液投与群（ ENT103 群） ENT103- プラセボ耳科用液投与群（プラセボ群）	201 例 ENT103 群：99 例 プラセボ群：102 例	1 回 6～10 滴を朝と夕に 1 日 2 回点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。	最大 10 日間

PK: 薬物動態

2.7.6.1　健康成人男性被験者を対象とした第 I 相臨床試験（試験番号：ENT103-1001）

……5.3.3.1.1

2.7.6.1.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1　試験方法の概要（ENT103-1001 試験）

項目	内容
治験の標題	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
目的	健康成人男性被験者を対象に ENT103 の反復投与時の安全性及び薬物動態（PK）（血中移行性）を検討する。
デザイン	ランダム化プラセボ対照二重盲検反復投与試験
対象	(1)　対象 健康成人男性 (2)　選択基準 本治験への参加を志願し、本人の自由意思による本治験参加への文書同意が得られた被験者 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の男性被験者 スクリーニング時のボディマス指数（BMI）が 17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満の被験者 スクリーニング検査を実施し、臨床的に問題となる異常等を認めず、治験責任（分担）医師が適当と判断した被験者 (3)　除外基準 1)　外耳道炎又は中耳炎等の耳疾患のある被験者 外耳道及び鼓膜所見を妨げる耳垢等のある被験者 鼓膜穿孔のある被験者、又は過去 2 年以内に鼓室チューブを留置した被験者 難聴のある被験者 アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症等の皮膚疾患のある被験者 その他、治験参加に不適当な耳疾患、皮膚疾患のある被験者、又は既往のある被験者 治験参加に不適当な精神疾患（特に、自傷傾向がある被験者）、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のある被験者、又はこれらの既往のある被験者 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ある被験者 重篤なアレルギー、喘息又は薬剤過敏症の既往のある被験者 アルコール依存症又は薬物依存症の者（疑いも含む）又はこれらの既往のある被験者 乱用薬物スクリーニング検査で陽性の被験者 B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス（HIV）抗原・抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の被験者 てんかん等の痙攣性疾患のある被験者又はこれらの既往のある被験者 体重が 45 kg 未満の被験者

項目	内容
	本治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL、若しくは 12 週間以内に 400 mL を超えるような採血をした被験者又は本治験薬投与前の 2 週間以内に成分献血をした被験者 本治験薬投与前の 1 週間以内に薬剤の服用がある被験者及び治験終了までに薬物を使用する予定のある被験者。ただし、外皮用剤（点耳薬を除く）、点眼剤等の局所で作用する薬剤は除く。 本治験薬投与前の 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた被験者 その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した被験者
目標症例数	24 例（1 群 8 例）
治験薬・製造番号	被験薬： ENT103-0.5%耳科用液、ENT103-1.5%耳科用液 （1mL 中に日局レボフロキサシン水和物 5 mg 又は 15 mg を含有する耳科用液） 対照薬： ENT103-プラセボ耳科用液 （1 mL 中に有効成分を含有しない耳科用液） ＜製造番号＞ 103B（ENT103-0.5%耳科用液）、103C（ENT103-1.5%耳科用液）、103A（ENT103-プラセボ耳科用液）
用法・用量 投与期間	＜用法・用量＞ 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。 1 日目、8 日目：1 日 1 回 10 滴点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。 2～7 日目：1 日 2 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いこととした。 原則として、1 日 1 回の場合は朝（9 時）、1 日 2 回の場合は朝（9 時）、夕（17 時）に投与した。 ＜投与期間＞ 8 日間
併用薬・併用療法	併用薬は治験薬投与前日の入院の 1 週間前から退院まで、併用治療は治験期間中、原則として他剤の使用及び併用療法を禁止した。ただし、外皮用剤（点耳薬を除く）、点眼剤等の局所で作用する薬剤は、治験期間中は可能な限り内容を変更することなく継続できることとした。その他、有害事象等によりやむを得ず使用する場合、他剤の使用又は併用療法を可能とした。
評価基準	検査・評価時期を表 2.7.6.1.1-2 に、外耳道皮膚所見及び鼓膜所見の評価スケールを表 2.7.6.1.1-3 及び表 2.7.6.1.1-4 に示した。 (1)　安全性 1)　外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度） 2)　鼓膜所見（発赤、膨隆の程度） 3)　疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状 4)　聴力検査 5)　平衡機能検査 6)　身体所見（バイタルサインを含む） 7)　標準 12 誘導心電図 8)　臨床検査 9)　有害事象 (2)　PK 1)　血漿中レボフロキサシン濃度

項目	内容
統計手法	(1)　解析対象集団 統計解析に用いた対象集団は、1 回でも治験薬投与をした全ての被験者とした。 (2)　人口統計学的及び基準値の特性 割り付けられた被験者を対象とし、人口統計学的及び基準値の特性の一覧を作成し、要約統計量を算出した。 (3)　安全性 1)　外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度） 2)　鼓膜所見（発赤、膨隆の程度） 3)　疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状 治験責任（分担）医師による外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度）及び鼓膜所見（発赤、膨隆の程度）、被験者による自覚症状のスコアについて、観察時点ごとにスコア値及び前後差（変化量）の要約統計量を投与群別に算出した。最終観察時点において、投与前後及び投与群間の変化量の差の 95%信頼区間（CI）を算出した。 聴力検査、平衡機能検査 聴力検査及び平衡機能検査は、投与群ごとに各測定値のシフトテーブルを作成した。 身体所見（内科的診察）、標準 12 誘導心電図、体重、バイタルサイン、臨床検査 体重、バイタルサイン及び臨床検査は、投与群ごとに各測定値の要約統計量を測定時期別で算出した。身体所見（内科的診察）、標準 12 誘導心電図及び尿検査については、投与群ごとに各測定値のシフトテーブルを作成した。 有害事象 有害事象・副作用は、ICH 国際医薬用語集 日本語版（MedDRA/J）の器官大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計を行い、発現件数及び発現率、並びに重症度及び関連性別の一覧表を作成した。 (4)　PK（血中移行性） 1)　血漿中レボフロキサシン濃度 投与群ごとに各測定時点の血漿中のレボフロキサシン濃度の要約統計量を算出し、投与ごと及び被験者ごとの血漿中濃度の経時推移図を作成した。
実施医療機関	1 施設（国内）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.1.1-2　治験スケジュール

		スクリーニング	投与前日	投与期間			中止時 a)
		投与前 28 日以内		1 日目	2～7 日目	終了時（8 日目）	
文書同意		●					
割付			●				
入院			←―	―	―→		
治験薬投与 b)				←―	―	―→	
背景調査		●					
身体所見	内科的診察	●	●			●	●
	身長	●					
	体重	●				●	●
バイタルサイン		●	●			●	●
標準 12 誘導心電図		●				●	●
外耳道皮膚所見		●c)	●	●d)	●e)	●d)	●
鼓膜所見		●c)	●	●d)	●e)	●d)	●
耳自覚症状			●	●d)	●e)	●d)	●
聴力検査			●			●	●
平衡機能検査			●			●	●
乱用薬物検査		●					
免疫学的検査		●					
臨床検査		●				●	●
血漿中薬物濃度測定用採血				●f)		●f)	
有害事象		●	←―	―	―→	●	●

a）可能な限り実施する。
b）1 日目及び 8 日目は 1 日 1 回、2～7 日目は 1 日 2 回 10 滴点耳し、10 分間の耳浴を行う。耳浴後、残った治験薬は、脱脂綿及びティッシュ等で取り除く。
c）適格性を確認し、評価スケールの記録は行わない。
d）耳浴終了後、1 時間以内に評価する。
e）2 日目、3 日目及び 5 日目の 1 回目の治験薬投与後に評価する。なお、耳浴終了後、1 時間以内に評価する。
f）耳浴終了後 30 分、60 分、120 分及び 240 分に採血する。
5.3.3.1.1 表 9.5.1 を改変

表 2.7.6.1.1-3　外耳道皮膚所見の評価スケール

所見	スコア
紅斑（反応）なし	0
軽度の紅斑	1
紅斑	2
紅斑＋浮腫、丘疹	3
紅斑＋浮腫＋丘疹＋小水疱	4
大水疱	5

5.3.3.1.1 9.5.1.2.1 から引用

表 2.7.6.1.1-4　鼓膜所見の評価スケール

鼓膜の発赤	鼓膜の膨隆	スコア
所見	所見	
なし	なし	0
ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤	－	2
鼓膜全体の発赤	部分的な膨隆	4
－	鼓膜全体の膨隆	8

5.3.3.1.1 9.5.1.2.2 から引用

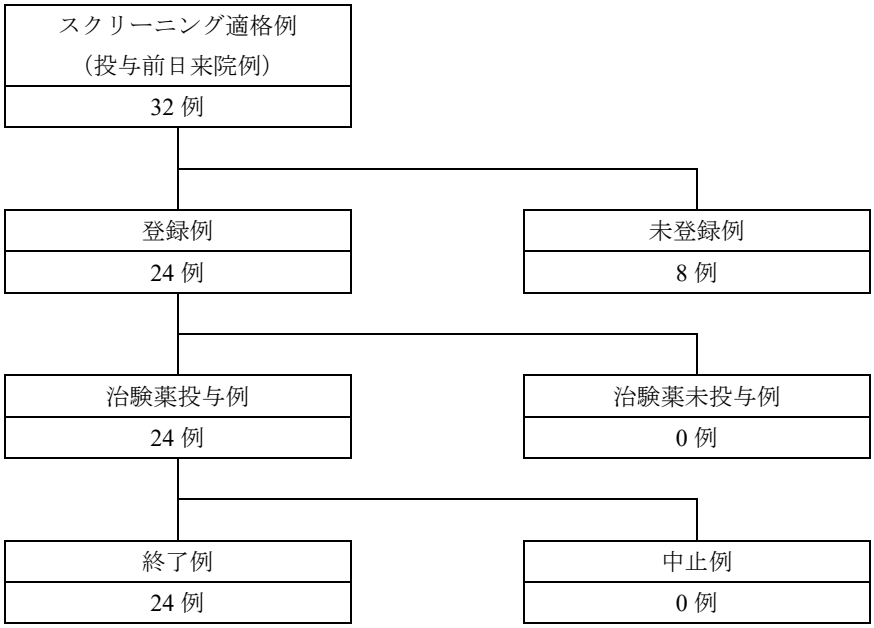
2.7.6.1.2　成績

1. 被験者の構成

被験者の構成を図 2.7.6.1.2-1 に示した。

被験者から同意取得後、スクリーニング検査を行い、適格性が確認できた被験者 32 例を投与前日に来院させた。投与前日検査を行い、5 例が適格基準に適合しなかった。27 例の適格被験者から 24 例を登録し、3 例が予備被験者となった。登録例の全例で治験薬の投与が行われ、予備被験者 3 例は、未登録例として退院した。治験薬投与が開始された全例（24 例）で治験を終了した。

登録例及び未登録例の内訳を表 2.7.6.1.2-1、治験薬投与例及び治験薬未投与例の内訳を表 2.7.6.1.2-2、終了例及び中止例の内訳を表 2.7.6.1.2-3 に示した。



5.3.3.1.1 図 10.1.1 を引用

図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳

表 2.7.6.1.2-1　登録例及び未登録例の内訳

		例数	割合（%）
スクリーニング適格例（投与前日来院例）		32	---
登録例		24	75.0
未登録例		8	25.0
未登録理由	適格基準に不適合	5	62.5
	治験実施計画書違反	0	0.0
	被験者の同意撤回	0	0.0
	追跡不能	0	0.0
	予備被験者	3	37.5
	その他	0	0.0

5.3.3.1.1 表 10.1.1 を改変

表 2.7.6.1.2-2　治験薬投与例及び治験薬未投与例の内訳

		例数	割合（%）
登録例		24	---
治験薬投与例		24	100.0
治験薬未投与例		0	0.0
中止理由	中等度以上の治験薬の副作用が発現	0	0.0
	中等度以上の有害事象が発現	0	0.0
	中等度以上の有害な臨床検査値異常が発現	0	0.0
	治験実施計画書違反	0	0.0
	被験者の同意撤回	0	0.0
	追跡不能	0	0.0
	その他、治験責任（分担）医師が治験の継続は不適切と判断	0	0.0

5.3.3.1.1 表 10.1.2 を引用

表 2.7.6.1.2-3　終了例及び中止例の内訳

		0.5%群		1.5%群		プラセボ群		全例	
		例数	割合（%）	例数	割合（%）	例数	割合（%）	例数	割合（%）
治験薬投与例		8	---	8	---	8	---	24	---
終了例		8	100.0	8	100.0	8	100.0	24	100.0
中止例		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止理由	中等度以上の治験薬の副作用が発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中等度以上の有害事象が発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中等度以上の有害な臨床検査値異常が発現	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	治験実施計画書違反	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	被験者の同意撤回	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	追跡不能	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	その他、治験責任（分担）医師が治験の継続は不適切と判断	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

5.3.3.1.1 表 10.1.3 を引用

2.　解析対象集団の構成

統計解析に用いる対象集団は 1 回でも治験薬が投与された全ての被験者と計画し、24 例全例に治験薬が投与され、治験の終了に至った。治験実施計画書からの逸脱もなく、24 例全例を解析対象集団とした。登録例における解析対象集団の採否の内訳を表 2.7.6.1.2-4 に示した。

表 2.7.6.1.2-4　解析対象集団の採否の内訳

	0.5%群	1.5%群	プラセボ群	全例
登録例	8	8	8	24
解析対象例	8	8	8	24
解析不採用例	0	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.1.1 を引用

3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性に関するデータの一覧を表 2.7.6.1.2-5 に示した。

年齢［平均値±標準偏差（SD）、以下同様］は、0.5%群が 26.0 ± 3.7 歳、1.5%群が 26.9 ± 4.6 歳、プラセボ群が 27.3 ± 5.2 歳、全例で 26.7 ± 4.4 歳、身長は、0.5%群が 166.45 ± 7.40 cm、1.5%群が 171.95 ± 6.04 cm、プラセボ群が 170.56 ± 4.27 cm、全例で 169.65 ± 6.25 cm、体重は、0.5%群が 60.84 ± 6.85 kg、1.5%群が 67.78 ± 8.05 kg、プラセボ群が 62.33 ± 12.16 kg、全例で 63.65 ± 9.39 kg、BMI は、0.5%群が 21.96 ± 2.10 kg/m^2、1.5%群が 22.86 ± 1.63 kg/m^2、プラセボ群が 21.29 ± 3.19 kg/m^2、全例で 22.04 ± 2.38 kg/m^2 であった。合併症及び既往歴がある被験者はいなかった。また、内科的診察、外耳道皮膚所見、鼓膜所見についても全ての被験者で正常であった。

表 2.7.6.1.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性に関するデータ

項目		0.5%群	1.5%群	プラセボ群	全例
解析対象例数		8	8	8	24
年齢（歳）	平均値（SD）	26.0（3.7）	26.9（4.6）	27.3（5.2）	26.7（4.4）
	最小値－最大値	23－32	22－35	22－37	22－37
性別	男性	8	8	8	24
	女性	0	0	0	0
身長（cm）	平均値（SD）	166.45（7.40）	171.95（6.04）	170.56（4.27）	169.65（6.25）
	最小値－最大値	158.7－180.0	166.0－184.3	163.7－177.6	158.7－184.3
体重（kg）	平均値（SD）	60.84（6.85）	67.78（8.05）	62.33（12.16）	63.65（9.39）
	最小値－最大値	50.9－69.5	58.7－80.1	47.8－82.9	47.8－82.9
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.96（2.10）	22.86（1.63）	21.29（3.19）	22.04（2.38）
	最小値－最大値	19.8－25.3	20.7－25.6	17.7－26.3	17.7－26.3
合併症	無	8	8	8	24
	有	0	0	0	0
既往歴	無	8	8	8	24
	有	0	0	0	0
内科的診察	正常	8	8	8	24
	異常（臨床的に問題なし）	0	0	0	0
	異常（臨床的に問題あり）	0	0	0	0
外耳道皮膚所見（左耳）	正常	8	8	8	24
	異常（臨床的に問題なし）	0	0	0	0
	異常（臨床的に問題あり）	0	0	0	0
外耳道皮膚所見（右耳）	正常	8	8	8	24
	異常（臨床的に問題なし）	0	0	0	0
	異常（臨床的に問題あり）	0	0	0	0
鼓膜所見（左耳）	正常	8	8	8	24
	異常（臨床的に問題なし）	0	0	0	0
	異常（臨床的に問題あり）	0	0	0	0
鼓膜所見（右耳）	正常	8	8	8	24
	異常（臨床的に問題なし）	0	0	0	0
	異常（臨床的に問題あり）	0	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.2.1 を引用

4. 治療の遵守状況

各群の全ての被験者で 8 日間の治験薬投与が終了した。いずれも規定した 1 回 10 滴を点耳し、点耳後は 10 分間の耳浴を終了した。投与状況一覧を表 2.7.6.1.2-6 に示した。また、治験薬以外の薬剤を使用した被験者はいなかった。

表 2.7.6.1.2-6　投与状況一覧

投与群	解析対象例数	規定量投与完了例数	投与完了例数	投与中止例数
0.5%群	8	8	8	0
1.5%群	8	8	8	0
プラセボ群	8	8	8	0
全例	24	24	24	0

5.3.3.1.1 表 11.3.1 を引用

5. 安全性の結果

1) 有害事象

a) 有害事象の要約

有害事象は、症例報告書に医師が記載した有害事象名を MedDRA/J Version 19.1 を用いて下層語（LLT）に読み替え、PT で集計した。有害事象は 24 例中 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、白血球数増加であった。有害事象一覧を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

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。

また、重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.1.2-7　有害事象一覧

事象名	0.5%群 (n = 8)			1.5%群 (n = 8)			プラセボ群 (n = 8)			全例 (n = 24)		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	4.2	1

網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.1 を改変

b) 有害事象の表示

全被験者及び投与群別における重症度別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.1.2-8 及び表 2.7.6.1.2-9 に示した。また、全被験者及び投与群別における関連性別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.1.2-10 及び表 2.7.6.1.2-11 に示した。

有害事象は、24 例中 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、0.5%群 8 例中 1 例に発現した白血球数増加であり、重症度は軽度で治験薬との関連ありと判断された。1.5%群及びプラセボ群での有害事象の発現はなく、全被験者で中等度及び重度の有害事象はなかった。

表 2.7.6.1.2-8　全被験者における重症度別の有害事象の発現状況

事象名	解析対象例数	軽度			中等度			重度		
		例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
集計	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0

網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.2 を改変

表 2.7.6.1.2-9　投与群別における重症度別の有害事象の発現状況

事象名	0.5%群 (n = 8)								
	軽度			中等度			重度		
	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数	例数	割合 (%)	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0

0.5%群のみ表記し、1.5%群及びプラセボ群は有害事象の発現がなかったため未表記とした。
網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.3 を改変

表 2.7.6.1.2-10　全被験者における関連性別の有害事象の発現状況

事象名	解析対象例数	治験薬関連あり			その他関連あり		
		例数	割合 （%）	件数	例数	割合 （%）	件数
集計	24	1	4.2	1	0	0.0	0
臨床検査	24	1	4.2	1	0	0.0	0
白血球数増加	24	1	4.2	1	0	0.0	0

網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.4 を改変

表 2.7.6.1.2-11　投与群別における関連性別の有害事象の発現状況

事象名	0.5%群 (n = 8)					
	治験薬関連あり			その他関連あり		
	例数	割合 （%）	件数	例数	割合 （%）	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0

0.5%群のみ表記し、1.5%群及びプラセボ群は有害事象の発現がなかったため未表記とした。
網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.5 を改変

c) 副作用

治験薬との関連性が否定できない有害事象（「関連あり」）を治験薬の副作用とした。全被験者における重症度別の副作用の発現状況を表 2.7.6.1.2-12 に示した。投与群別における重症度別の副作用の発現状況を表 2.7.6.1.2-13 に示した。副作用は、24 例中 0.5%群の 1 例で発現し、発現件数は 1 件であり、白血球数増加であった。重症度は軽度であった。1.5%群及びプラセボ群では、副作用の発現がなかった。

表 2.7.6.1.2-12　全被験者における重症度別の副作用の発現状況

事象名	解析対象例数	軽度			中等度			重度		
		例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
集計	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	24	1	4.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0

網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.6 を改変

表 2.7.6.1.2-13　投与群別における重症度別の副作用の発現状況

事象名	0.5%群 (n = 8)								
	軽度			中等度			重度		
	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数	例数	割合(%)	件数
集計	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	1	12.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0

0.5%群のみ表記し、1.5%群及びプラセボ群は有害事象の発現がなかったため未表記とした。
網掛け；SOC での集計
MedDRA/J Version 19.1
5.3.3.1.1 表 12.2.7 を改変

d) 有害事象の分析

有害事象は、24 例中 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、白血球数増加であり、治験薬と関連ありと判断された。有害事象が発現した投与群は 0.5%群であり、高投与量の 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。

白血球数増加は、投与 8 日目（終了時）に発現し、6 日後の臨床検査結果から消失（回復）とされた。スクリーニング時の白血球数が 59×10^2 /μL であり、投与 8 日目（終了時）に 110×10^2 /μL へ増加し、有害事象と判断された。6 日後の追跡検査で 88×10^2 /μL に低下し、消失（回復）とされた。また、好中球は、スクリーニング時が 50.8%、投与 8 日目（終了時）が 62.7%、追跡検査時が 43.4%と推移した。体温は、スクリーニング時が 36.4°C、投与前日が 37.0°C、投与 8 日目（終了時）が 36.7°C であった。

e) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において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)　臨床検査値の評価

0.5%群の 1 例(被験者登録番号:[redacted])について、白血球数がスクリーニング時 59×10^2 /μL であったが、投与 8 日目（終了時）に 110×10^2 /μL に増加し、有害事象（白血球数増加）と判断された。CPK が投与 8 日目（終了時）に施設基準値を下回る症例が散見されたが、関連する有害事象の報告はなかった。その他、有害事象に結びつく変動はなかった。

また、臨床検査に関連する重篤な有害事象及び重要な有害事象の報告もなかった。

a)　血液学的検査

臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量を表 2.7.6.1.2-14 に示した。白血球数の平均値±SD は、0.5%群でスクリーニング時が $59.8\pm16.2\times10^2$ /μL であり、投与 8 日目（終了時）に $68.8\pm20.1\times10^2$ /μL に増加したが、1.5%群、プラセボ群及び全例では低下していた。これは 0.5%群で発現した有害事象である白血球数増加の影響によるものであり、本被験者を除いた場合、スクリーニング時が $59.9\pm17.5\times10^2$ /μL、投与 8 日目（終了時）が $62.9\pm12.2\times10^2$ /μL となり、僅かな変動であった。また、0.5%群では、白血球数に関連する白血球分画の一部も他の投与群と異なる推移を示した。

表 2.7.6.1.2-14　臨床検査値（血液学的検査）の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
赤血球数（$\times10^4$/μL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	501.9	490.4
		SD	33.5	34.8
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	513.3	505.3
		SD	28.4	31.8
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	486.5	480.9
		SD	41.0	28.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	500.5	492.2
		SD	35.0	32.0

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
ヘモグロビン量（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	14.78	14.43
		SD	0.99	0.93
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	15.28	15.06
		SD	0.55	0.77
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	14.78	14.63
		SD	1.15	0.93
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	14.94	14.70
		SD	0.92	0.88
ヘマトクリット値（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	43.85	42.46
		SD	2.46	2.44
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	44.35	43.38
		SD	2.20	2.79
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	43.05	42.21
		SD	3.29	2.23
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	43.75	42.68
		SD	2.63	2.44
血小板数（$\times 10^4/\mu L$）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	27.35	28.98
		SD	5.22	5.11
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	20.91	21.71
		SD	3.50	2.78
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	23.20	24.69
		SD	4.67	2.62
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	23.82	25.13
		SD	5.10	4.65

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
白血球数（×10²/μL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	59.8	68.8
		SD	16.2	20.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	63.3	53.4
		SD	20.2	12.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	63.1	61.0
		SD	17.9	7.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	62.0	61.0
		SD	17.4	15.1
好中球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	56.43	57.03
		SD	6.44	6.33
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	62.83	57.11
		SD	7.70	3.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	59.81	58.88
		SD	9.79	8.23
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	59.69	57.67
		SD	8.18	6.17
リンパ球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	33.43	33.45
		SD	5.39	6.06
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	26.15	31.55
		SD	6.42	4.20
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	29.98	31.16
		SD	7.74	7.02
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	29.85	32.05
		SD	6.99	5.71

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
好塩基球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.75	0.71
		SD	0.32	0.21
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.56	0.59
		SD	0.47	0.24
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.71	0.80
		SD	0.44	0.53
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.68	0.70
		SD	0.41	0.35
好酸球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.73	2.81
		SD	3.58	1.05
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.55	3.80
		SD	2.16	1.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.55	2.65
		SD	1.71	1.53
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	3.28	3.09
		SD	2.55	1.54
単球（%）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	5.68	6.00
		SD	1.16	1.45
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.91	6.95
		SD	1.34	1.18
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.95	6.51
		SD	1.61	1.15
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	6.51	6.49
		SD	1.45	1.27

5.3.3.1.1 表 12.4.1 を引用

b)　血液生化学検査

臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量を表 2.7.6.1.2-15 に示した。全例のスクリーニングと投与 8 日目（終了時）との間（投与前後）で 30%を超える変動を示した検査項目は、総ビリルビンと CPK であった。総ビリルビンは全例で 34.0%の低下を示したが、スクリーニング時に施設基準値を超える症例が散見されたものの、投与 8 日目（終了時）では全ての被験者が施設基準値の範囲内であった。被験者登録時に問題の指摘はなく、総ビリルビンや肝胆膵に関連する有害事象の報告もなかった。また、CPK は全例で 32.0%の低下を示した。投与 8 日目（終了時）に施設基準値を下回る症例が散見されたが、関連する有害事象の報告はなかった。本治験は、投与前日から投与 8 日目（終了時）まで治験実施医療機関からの外出や激しい運動等の規制があり、通常と比較して活動量が制限された影響も加味される可能性はある。総ビリルビン及び CPK については、プラセボ群を含めて全投与群で同様の変動を示したが、詳細は不明である。

表 2.7.6.1.2-15　臨床検査値（血液生化学検査）の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
総ビリルビン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	1.135	0.690
		SD	0.294	0.236
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	1.156	0.825
		SD	0.440	0.229
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.895	0.588
		SD	0.292	0.127
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	1.062	0.701
		SD	0.355	0.218
直接ビリルビン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.074	0.046
		SD	0.014	0.015
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.070	0.060
		SD	0.016	0.014
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.076	0.054
		SD	0.030	0.018
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.073	0.053
		SD	0.020	0.016

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
総蛋白（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.46	7.20
		SD	0.15	0.23
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.33	6.91
		SD	0.34	0.16
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	7.01	6.83
		SD	0.57	0.41
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	7.27	6.98
		SD	0.42	0.32
アルブミン（g/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.78	4.56
		SD	0.18	0.19
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.73	4.48
		SD	0.29	0.13
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	4.43	4.30
		SD	0.21	0.24
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	4.64	4.45
		SD	0.27	0.21
ALP（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	205.9	223.9
		SD	26.0	40.8
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	211.5	197.9
		SD	47.8	30.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	185.8	196.1
		SD	48.8	48.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	201.0	206.0
		SD	41.9	40.8

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
LDH（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	147.3	135.9
		SD	18.0	17.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	138.8	121.0
		SD	21.0	12.9
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	139.1	127.1
		SD	19.1	15.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	141.7	128.0
		SD	19.0	16.0
AST（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	19.1	20.9
		SD	3.5	4.5
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	19.5	17.9
		SD	3.2	4.1
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	18.1	17.6
		SD	4.1	4.1
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	18.9	18.8
		SD	3.5	4.3
ALT（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	17.3	22.5
		SD	8.2	8.9
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	20.1	17.3
		SD	9.4	4.7
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	17.4	18.9
		SD	9.2	8.1
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	18.3	19.5
		SD	8.6	7.5

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
Gamma-GT（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	24.1	24.8
		SD	11.6	12.4
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	26.6	21.8
		SD	13.5	6.9
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	21.8	22.8
		SD	10.2	11.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	24.2	23.1
		SD	11.5	10.1
CPK（IU/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	85.5	70.5
		SD	31.0	27.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	108.9	71.5
		SD	39.6	29.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	98.5	57.3
		SD	51.6	12.7
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	97.6	66.4
		SD	40.9	24.2
BUN（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	12.09	11.41
		SD	2.39	2.30
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	13.63	12.60
		SD	1.96	0.79
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	11.45	10.83
		SD	2.40	1.19
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	12.39	11.61
		SD	2.35	1.67

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
クレアチニン（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.793	0.801
		SD	0.090	0.097
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.806	0.850
		SD	0.118	0.150
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.765	0.779
		SD	0.069	0.069
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	0.788	0.810
		SD	0.092	0.110
尿酸（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	5.54	5.80
		SD	0.83	1.15
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.28	6.36
		SD	0.87	0.87
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	6.06	5.83
		SD	1.13	1.13
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	5.96	6.00
		SD	0.97	1.04
Na（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	142.4	141.5
		SD	1.3	1.2
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	142.3	141.0
		SD	2.1	1.1
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	140.8	140.0
		SD	2.2	0.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	141.8	140.8
		SD	2.0	1.2

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目 （終了時）
K（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.98	4.19
		SD	0.28	0.24
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.95	4.00
		SD	0.17	0.15
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	3.98	4.06
		SD	0.21	0.18
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	3.97	4.08
		SD	0.21	0.20
Cl（mEq/L）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	102.1	103.5
		SD	1.1	1.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	102.1	103.0
		SD	2.0	1.6
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	104.0	104.5
		SD	3.2	1.3
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	102.8	103.7
		SD	2.4	1.6
Ca（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.60	9.48
		SD	0.21	0.37
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.38	9.28
		SD	0.27	0.18
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	9.10	9.03
		SD	0.47	0.27
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	9.36	9.26
		SD	0.38	0.33

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
Mg（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.08	2.13
		SD	0.15	0.10
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.08	2.10
		SD	0.09	0.11
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	2.15	2.14
		SD	0.09	0.07
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	2.10	2.12
		SD	0.11	0.09
血糖（空腹時）（mg/dL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	91.1	88.5
		SD	5.9	3.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	94.0	91.4
		SD	8.3	4.6
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	90.3	90.1
		SD	5.2	1.9
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	91.8	90.0
		SD	6.5	3.6

5.3.3.1.1 表 12.4.2 を引用

3) バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) 身体所見

身体所見（内科的診察）の頻度を表 2.7.6.1.2-16 に示した。全ての被験者で、スクリーニング、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の検査結果が正常とされ、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。

表 2.7.6.1.2-16　身体所見（内科的診察）の頻度

投与群	解析対象例数	所見	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	8	正常	8	8	8
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	24	正常	24	24	24
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.5 を引用

b)　バイタルサイン

i)　体重

体重の要約統計量を表 2.7.6.1.2-17 に示した。スクリーニングと投与 8 日目（終了時）との間（投与前後）で大きな変動を示さなかった。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。

表 2.7.6.1.2-17　体重の要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）
体重（kg）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	60.84	60.40
		SD	6.85	6.73
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	67.78	66.86
		SD	8.05	7.57
	プラセボ群	解析対象例数	8	8
		平均値	62.33	61.85
		SD	12.16	11.87
	全例	解析対象例数	24	24
		平均値	63.65	63.04
		SD	9.39	9.06

5.3.3.1.1 表 12.4.6 を引用

ii) バイタルサイン

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.6.1.2-18 に示した。スクリーニング、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の観察時点間で大きな変動を示す項目はなかった。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。

表 2.7.6.1.2-18　バイタルサインの要約統計量

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目（終了時）
収縮期血圧（mmHg）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	118.3	115.6	114.0
		SD	6.7	12.0	6.7
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	118.5	122.1	112.0
		SD	5.9	7.4	5.7
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	110.6	112.0	109.9
		SD	8.6	7.2	9.0
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	115.8	116.6	112.0
		SD	7.8	9.7	7.1
拡張期血圧（mmHg）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	67.8	66.1	65.8
		SD	5.5	7.0	5.6
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	67.4	68.3	64.3
		SD	6.3	8.6	6.3
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	66.0	65.4	65.6
		SD	6.5	8.9	8.3
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	67.0	66.6	65.2
		SD	5.9	7.9	6.6

項目	投与群	要約統計量	スクリーニング	投与前日	投与 8 日目 （終了時）
脈拍数 （回/分）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	62.1	71.8	60.8
		SD	6.3	10.9	5.1
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	64.9	70.5	58.4
		SD	8.3	9.4	6.2
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	63.5	68.4	59.1
		SD	8.2	10.8	7.3
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	63.5	70.2	59.4
		SD	7.4	10.0	6.1
体温（°C）	0.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.54	36.58	36.58
		SD	0.35	0.36	0.21
	1.5%群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.38	36.51	36.46
		SD	0.37	0.24	0.28
	プラセボ群	解析対象例数	8	8	8
		平均値	36.20	36.55	36.48
		SD	0.19	0.26	0.35
	全例	解析対象例数	24	24	24
		平均値	36.37	36.55	36.50
		SD	0.33	0.28	0.28

5.3.3.1.1 表 12.4.7 を引用

iii) 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブルを表 2.7.6.1.2-19 に示した。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。

表 2.7.6.1.2-19　標準 12 誘導心電図検査のシフトテーブル

投与群	解析対象例数	スクリーニング	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常（臨床的に問題なし）	異常（臨床的に問題あり）
0.5%群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	8	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	24	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 12.4.8 を引用

4)　耳関連項目及び PK（血中移行性）の評価

a)　耳関連項目の解析

i)　外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度）

ENT103 の外耳道皮膚への影響を検討するため、医師による外耳道皮膚所見を評価した。各観察時点と投与前日のスコアの差（変化量）を含む、治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量を表 2.7.6.1.2-20 に示した。各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-21 に、投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-22 に示した。

治験薬投与部位における外耳道皮膚所見スコアが「1；軽度の紅斑」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 5 例及びプラセボ群が 6 例、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に 0.5%群が 1 例、1.5%群が 3 例及びプラセボ群が 3 例、投与 8 日目（終了時）に 0.5%群が 1 例、1.5%群が 3 例及びプラセボ群が 2 例であった。外耳道皮膚所見スコアが「2；紅斑」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めなかった。外耳道皮膚所見スコアの平均値±SD は、0.5%群では投与前日が 0.0 ± 0.0、投与 8 日目（終了時）が 0.1 ± 0.4、1.5%群では投与前日が 0.6 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.4 ± 0.5、プラセボ群では投与前日が 0.8 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.5、全例の投与前日が 0.5 ± 0.5、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.4 であった。

外耳道皮膚所見スコアが「0；紅斑（反応）なし」から「1」へ変動した症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であった。0.5%群の 2 例は、1 例（被験者登録番号：[redacted]）が投与 8 日目（終了時）に「1」へ変動した。治験薬未投与部位も投与 8 日目（終了時）に「0」から「1」へ変動した。1 例（被験者登録番号：[redacted]）が投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位は全ての観察時点で「1」であった。1.5%群の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位も同様の変動であった。プラセボ群の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に「1」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。治験薬未投与部位は、投与前

日に「1」を認めていた。治験薬投与部位において外耳道皮膚所見スコアが変動した症例は、治験薬未投与部位でも所見を認めていた。

投与 8 日目（終了時）に、外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群の 1 例のみであり、投与前日からの変化量（平均値±SD）は、投与 8 日目（終了時）で 0.5%群が 0.1 ± 0.4、1.5%群が 0.0 ± 0.0、プラセボ群が 0.0 ± 0.0、全例で 0.0 ± 0.2 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の外耳道皮膚所見の差の平均値（95%CI）は、0.5%群のみが 0.1（-0.2～0.4）であり、1.5%群及びプラセボ群が 0.0（0.0～0.0）であった。また、投与群間の外耳道皮膚所見の差の平均値（95%CI）は、0.5%群とプラセボ群間で 0.1（-0.1～0.4）、1.5%群とプラセボ群間で 0.0（-0.3～0.3）、0.5%群と 1.5%群間で 0.1（-0.1～0.4）であった。

また、被験者ごとの治験薬投与部位と治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であり、いずれの投与群でも治験薬を投与していない耳でも所見が認められた。したがって、投与部位間の外耳道皮膚所見のスコアの差の平均値（95%CI）は、いずれの投与群でも-0.1（-0.4～0.2）であった。

表 2.7.6.1.2-20　治験薬投与部位における外耳道皮膚所見のスコアの要約統計量

投与群	要約統計量		観察時期					
			投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.6（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－0
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.8（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.4（0.5）	0.3（0.5）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－0
全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
	スコア	平均値（SD）	0.5（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.5）	0.3（0.4）
		最小値－最大値	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.2）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－1	0－1	0－1

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.1 を引用

表 2.7.6.1.2-21　各群の外耳道皮膚所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
0.5%群	8	0.1	-0.2	0.4
1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
全例	24	0.0	0.0	0.1

5.3.3.1.1 表 11.4.2 を改変

表 2.7.6.1.2-22　投与群間の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI

投与群間	平均値	95%CI	
		下限値	上限値
0.5%群－プラセボ群間	0.1	-0.1	0.4
1.5%群－プラセボ群間	0.0	-0.3	0.3
0.5%群－1.5%群間	0.1	-0.1	0.4

5.3.3.1.1 表 11.4.3 を改変

ii)　鼓膜所見（発赤、膨隆の程度）

ENT103 の鼓膜への影響を検討するため、医師による鼓膜所見（発赤及び膨隆）を評価した。各観察時点のスコア及び投与前日スコアとの差（変化量）を含んだ治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量を表 2.7.6.1.2-23 に示した。各群の鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-24 に、投与群間の鼓膜所見の差とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-25 に示した。

治験薬投与部位及び治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）で鼓膜の膨隆を全ての観察時点で認めなかった。そのため、鼓膜の発赤と膨隆のスコアを合計した評価は行わなかった。

治験薬投与部位における鼓膜所見（発赤）スコアが「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 3 例、プラセボ群が 3 例、投与 1 日目から投与 5 日目までの観察時点に 0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 2 例、投与 8 日目（終了時）に 0.5%群が 0 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であった。鼓膜所見（発赤）スコアが「4；鼓膜全体の発赤（2 段階目の所見）」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めなかった。鼓膜所見（発赤）スコアの平均値±SD は、0.5%群の投与前日が 0.0 ± 0.0、投与 8 日目（終了時）が 0.0 ± 0.0、1.5%群の投与前日が 0.8 ± 1.0、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.7、プラセボ群の投与前日が 0.8 ± 1.0、投与 8 日目（終了時）が 0.3 ± 0.7、全例の投与前日が 0.5 ± 0.9、投与 8 日目（終了時）が 0.2 ± 0.6 であった。

鼓膜所見（発赤）スコアが「0；なし」から「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 0 例、プラセボ群が 2 例であった。0.5%群の 2 例（被験者登録番号：[redacted]、[redacted]）は、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。被験者登録番号：[redacted] は、治験薬未投与部位も投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動した。プラセボ群の 2 例（被験者登録番号：[redacted]、[redacted]）も、投与 1 日目から投与 5 日目までの期間に「2」に変動し、投与 8 日目（終了時）に「0」となった。

投与 8 日目（終了時）に、鼓膜所見（発赤）スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、全ての投与群で認めず、投与 8 日目（終了時）の投与前日からの変化量（平均値

±SD）は、いずれも 0.0 ± 0.0 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の鼓膜所見（発赤）の差の平均値（95%CI）は、0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の鼓膜所見（発赤）の差の平均値（95%CI）も、全ての投与群間で 0.0（0.0～0.0）であった。

また、被験者ごとの治験薬投与部位と治験薬未投与部位の鼓膜所見（発赤）スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、プラセボ群の 1 例のみであり、投与部位間の鼓膜所見（発赤）のスコアの差の平均値（95%CI）は、プラセボ群で-0.3（-0.8～0.3）であり、0.5%群及び 1.5%群は 0.0（0.0～0.0）であった。

表 2.7.6.1.2-23　治験薬投与部位における鼓膜所見のスコアの要約統計量

項目	投与群	要約統計量		観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
鼓膜の発赤	0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
	1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.8（1.0）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）	0.3（0.7）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.8（1.0）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.3（0.7）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.5（0.9）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0
	全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
		スコア	平均値（SD）	0.5（0.9）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.4（0.8）	0.2（0.6）
			最小値－最大値	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2	0－2
		変化量	平均値（SD）	---	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.3（0.8）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－2	0－2	0－2	0－2	0－0

変化量：投与前日からの変化量

項目	投与群	要約統計量		観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
鼓膜の膨隆	0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
		スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.4 を引用

表 2.7.6.1.2-24　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

項目	投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
				下限値	上限値
鼓膜の発赤	0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
	全例	24	0.0	0.0	0.0
鼓膜の膨隆	0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
	プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
	全例	24	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.5 を改変

表 2.7.6.1.2-25　治験薬投与部位における鼓膜所見の差（投与群間）とその 95%CI

項目	投与群間	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
鼓膜の発赤	0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0
鼓膜の膨隆	0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
	0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.6 を改変

iii) 疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状

ENT103 の耳関連症状への影響を検討するため、担当医師による耳関連の所見以外に被験者の自覚症状の調査を行った。耳自覚症状を質問票の記入により回答を得た。質問票では、疼痛、掻痒感及び聴力の 3 つの項目に対する自覚症状について、「これ以上ない痛み、痒み」及び「全くきこえない」を 10 とする numerical rating scale（NRS）を用いて評価した。各観察時点のスコア及び投与前日のスコアとの差（変化量）を含んだ治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの要約統計量を表 2.7.6.1.2-26 に、治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの要約統計量を表 2.7.6.1.2-27 に示した。各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-28 に、投与群間の自覚症状のトータルスコアの差とその 95%CI を表 2.7.6.1.2-29 に示した。

治験薬投与部位における自覚症状のスコアに変動があった症例は、0.5%群、1.5%群及びプラセボ群の各 2 例の計 6 例で認めたが、スコアは「1」であり、最終観察時点まで継続したスコアの変動はなかった。自覚症状スコアが「1」であった観察時点は、0.5%群の掻痒感の投与 2 日目、聴力の投与 1 日目、1.5%群の掻痒感の投与 1 日目、聴力の投与 1 日目、プラセボ群の掻痒感の投与 1 日目、投与 2 日目であった。したがって、自覚症状スコアの平均値±SD は、変動を認めた観察時点が 0.1 ± 0.4 であり、それ以外は 0.0 ± 0.0 であった。

投与 8 日目（終了時）に、自覚症状スコアの変動があった症例は、全ての投与群で認めず、自覚症状のトータルスコアの投与 8 日目（終了時）の投与前日からの変化量（平均値±SD）は、いずれも 0.0 ± 0.0 であった。したがって、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の自覚症状のトータルスコアの差の平均値（95%CI）は、0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の自覚症状のトータルスコアの差の平均値も、全ての群間で 0.0（0.0～0.0）であった。

また、被験者ごとの治験薬投与部位と治験薬未投与部位の自覚症状スコア変動の違いを確認した結果、最終観察時点（投与 8 日目）で、治験薬未投与部位の自覚症状スコアの 1 段階以上の変動があった症例は、1.5%群の 1 例のみであり、投与部位間の自覚症状のトータルスコアの差の平均値（95%CI）は、1.5%群で-0.1（-0.4～0.2）、0.5%群及びプラセボ群は 0.0（0.0～0.0）であった。なお、1.5%群の 1 例は、掻痒感の投与 3 日目と投与 8 日目（終了時）の 2 つの観察時点で変動を認め、投与 3 日目のスコアは「2」であった。

表 2.7.6.1.2-26　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のスコアの要約統計量

投与群	項目／要約統計量			観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5 % 群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
1.5 % 群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量

投与群	項目／要約統計量			観察時期					
				投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
プラセボ群	解析対象例数			8	8	8	8	8	8
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
全例	解析対象例数			24	24	24	24	24	24
	疼痛	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－0	0－0	0－0	0－0	0－0
	掻痒感	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	聴力	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
		変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
			最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.7 を引用

表 2.7.6.1.2-27　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの要約統計量

投与群	要約統計量		観察時期					
			投与前日	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
1.5%群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.3（0.5）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.3（0.5）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－0	0－0	0－0	0－0
ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	解析対象例数		8	8	8	8	8	8
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.1（0.4）	0.1（0.4）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
全例	解析対象例数		24	24	24	24	24	24
	スコア	平均値（SD）	0.0（0.0）	0.2（0.4）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	0－0	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0
	変化量	平均値（SD）	---	0.2（0.4）	0.1（0.3）	0.0（0.0）	0.0（0.0）	0.0（0.0）
		最小値－最大値	---	0－1	0－1	0－0	0－0	0－0

変化量：投与前日からの変化量
5.3.3.1.1 表 11.4.8 を引用

表 2.7.6.1.2-28　各群の自覚症状のトータルスコアの差（最終観察時点－投与前日）とその 95%CI

投与群	解析対象例数	平均値	95%CI	
			下限値	上限値
0.5%群	8	0.0	0.0	0.0
1.5%群	8	0.0	0.0	0.0
プラセボ群	8	0.0	0.0	0.0
全例	24	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.9 を改変

表 2.7.6.1.2-29　治験薬投与部位における疼痛、掻痒感及び聴力に関する自覚症状のトータルスコアの差（投与群間）とその 95%CI

投与群間	平均値	95%CI	
		下限値	上限値
0.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
1.5%群－プラセボ群間	0.0	0.0	0.0
0.5%群－1.5%群間	0.0	0.0	0.0

5.3.3.1.1 表 11.4.10 を改変

iv) 聴力検査

ENT103 の聴力への影響を検討するため、聴力検査を行った。1000 Hz 及び 4000 Hz の周波数で純音聴力検査を行い、担当医師が異常の有無を判定した。投与群別及び周波数別の治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブルを表 2.7.6.1.2-30 に示した。

全ての被験者において、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の検査結果が正常と判定された。聴力検査に関連する有害事象の報告もなかった。また、投与 8 日目（終了時）の聴力に関する自覚症状と同様に異常を示す所見もなかった。

表 2.7.6.1.2-30　治験薬投与部位における聴力検査のシフトテーブル

投与群	項目	投与前日	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常 （臨床的に問題なし）	異常 （臨床的に問題あり）
0.5%群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	1000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	1000 Hz	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	4000 Hz	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.4.11 を引用

v)　平衡機能検査

耳関連症状として、内耳等への影響を評価するため、平衡機能検査を行った。注視眼振検査、自発眼振検査（フレンツェル眼鏡下坐位正面検査）を行い、担当医師が異常の有無を判定した。投与 8 日目（終了時）に臨床的に問題がある異常を認めた場合、両脚直立検査も行うこととした。投与群別及び項目別の平衡機能検査のシフトテーブルを表 2.7.6.1.2-31 に示した。

全ての被験者において、投与前日及び投与 8 日目（終了時）の検査結果が正常と判定された。そのため、投与 8 日目（終了時）に両脚直立検査は行っていない。平衡機能に関連する有害事象の報告もなかった。

表 2.7.6.1.2-31　平衡機能検査（注視眼振検査・自発眼振検査）のシフトテーブル

投与群	項目	投与前日	投与 8 日目（終了時）		
			正常	異常（臨床的に問題なし）	異常（臨床的に問題あり）
0.5%群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
1.5%群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
プラセボ群	注視眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	8	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
全例	注視眼振検査	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0
	自発眼振検査	正常	24	0	0
		異常（臨床的に問題なし）	0	0	0
		異常（臨床的に問題あり）	0	0	0

5.3.3.1.1 表 11.4.12 を引用

b)　PK（血中移行性）の解析

本治験薬の投与部位である外耳道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（血中移行性）を検討することとした。

i)　血漿中レボフロキサシン濃度

単回投与（投与 1 日目）後及び反復投与（投与 8 日目）後の血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量を表 2.7.6.1.2-32 に示した。血漿中レボフロキサシン濃度の経時的推移図（平均値±SD）を図 2.7.6.1.2-2 及び図 2.7.6.1.2-3 に示した。なお、プラセボ群は、表記しない。

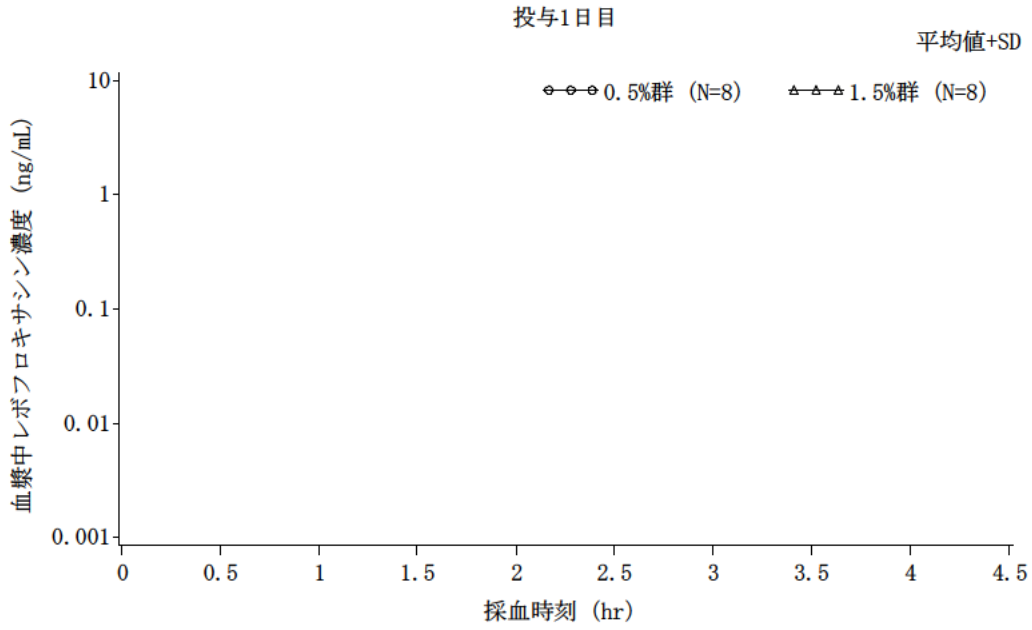
血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、1.5%群の反復投与時（投与 8 日目）の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）であった。血漿中レボフロキサシン濃度は、耳浴終了後 30 分が 0.210 ng/mL、耳浴終了後 60 分が 0.229 ng/mL、耳浴終了後 120 分が 0.206 ng/mL、耳浴終了後 240 分が 0.186 ng/mL であり、いずれも低い値であった。その

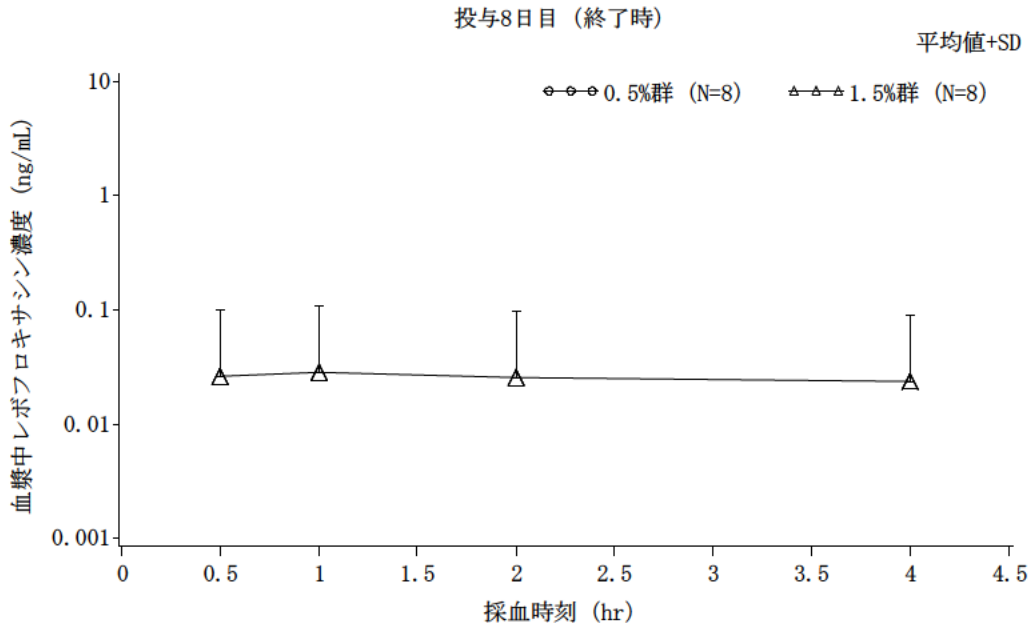
他の被験者の測定時点は、いずれも定量下限未満（BLQ）であった。血漿中レボフロキサシン濃度算出時に用いた検量線の定量下限は 0.1 ng/mL である。

表 2.7.6.1.2-32　血漿中レボフロキサシン濃度の要約統計量

投与群	要約統計量	採血時期／採血時刻（耳浴終了後）							
		投与 1 日目				投与 8 日目（終了時）			
		30 分	60 分	120 分	240 分	30 分	60 分	120 分	240 分
0.5%群	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	SD	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.5%群	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0263	0.0286	0.0258	0.0233
	SD	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0742	0.0810	0.0728	0.0658

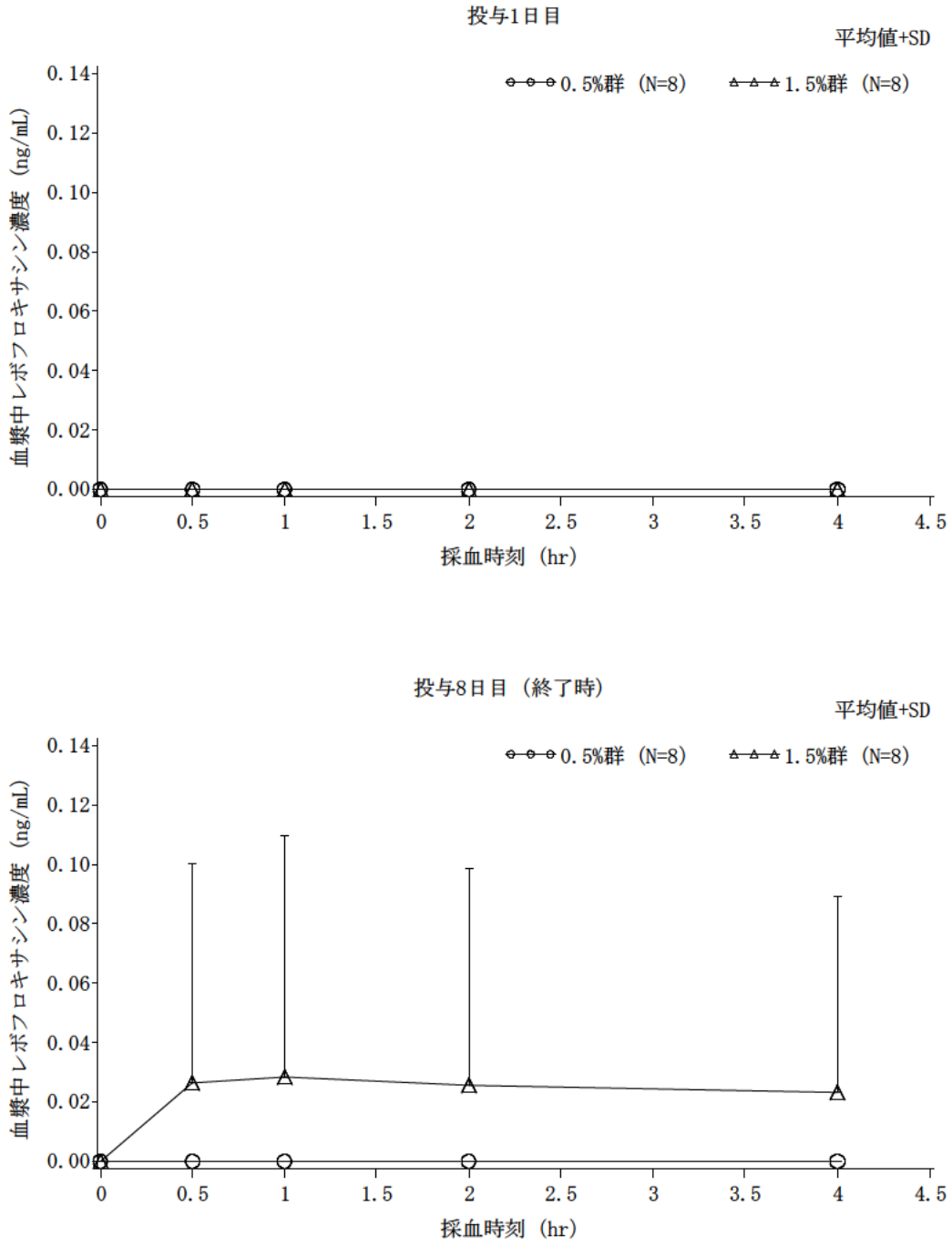
5.3.3.1.1 表 11.4.13 を引用





5.3.3.1.1 図 11.4.1 を引用

図 2.7.6.1.2-2　血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（対数）



5.3.3.1.1 図 11.4.2 を引用

図 2.7.6.1.2-3　血漿中レボフロキサシン濃度の経時推移図（実数）

ii)　PK パラメーター

血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、1.5%群の反復投与時（投与 8 日目）の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）であった。参考として、モデルによらない方法を用いて算出した血漿中レボフロキサシンの PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.1.2-33 に示した。

血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者（被験者登録番号：[redacted]）の PK パラメーターは、最高血漿中濃度（C_{max}）が 0.229 ng/mL、投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）が 0.772 ng·hr/mL であった。反復投与時（投与 8 日目）

の 1 例のみしか血漿中にレボフロキサシンが検出されなかったため、その他の被験者の結果は記載していない。

表 2.7.6.1.2-33　血漿中レボフロキサシンの薬物動態パラメーターの要約統計量

項目	投与群	要約統計量	投与 1 日目	投与 8 日目（終了時）
C_{max}（ng/mL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0000
		SD	0.0000	0.0000
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.000
		CV%	NC	NC
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0286
		SD	0.0000	0.0810
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.229
		CV%	NC	282.8
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	0.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0000
		SD	0.0000	0.0000
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.000
		CV%	NC	NC
	1.5%群	解析対象例数	8	8
		平均値	0.0000	0.0965
		SD	0.0000	0.2729
		最小値	0.000	0.000
		中央値	0.0000	0.0000
		最大値	0.000	0.772
		CV%	NC	282.8

CV: 変動係数; NC: 算出せず
5.3.3.1.1 表 11.4.14 を引用

c)　耳関連項目及び PK（血中移行性）の結論

本治験では、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 日間直接点耳し（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際の安全性を検討した。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、掻痒感及び聴力）を評価項目とした。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。主に反復投与による外耳道皮膚及び鼓膜における発赤、浮腫、膨隆等の刺激性を評価するため、蓄積性を考慮し、治験薬投与終了時点（投与 8 日目）の症状を中心に検討した。聴力検査及び平衡機能検査も投与前日と治験薬投与終了時点（投与 8 日目）に行った。

外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度）の医師評価については、接触皮膚炎診療ガイドラインのパッチテストの判定基準を参考として、0：紅斑（反応）なし、1：軽度の紅斑、2：紅斑、3：紅斑＋浮腫、丘疹、4：紅斑＋浮腫＋丘疹＋小水疱、5：大水疱の 5 段階のスコアで評価した。治験薬投与部位における外耳道皮膚所見スコアが「1；軽度の紅斑」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 5 例、プラセボ群が 8 例中 6 例に認めたが、投与 8 日目（終了時）では、0.5%群が 8 例中 1 例、1.5%群が 8 例中 3 例、プラセボ群が 8 例中 2 例であり、明らかな増加は認めなかった。また、外耳道皮膚所見スコアが「0；紅斑（反応）なし」から「1」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 1 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、投与 8 日目（終了時）に、1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群の 1 例のみであった。しかし、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）でも、外耳道皮膚所見スコアが「1」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 4 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、投与 8 日目（終了時）にも、1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群が 2 例、1.5%群が 1 例、プラセボ群が 1 例であることから、治験薬投与部位に限定した所見ではないと思われた。外耳道皮膚所見スコアが「2；紅斑」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めなかった。

また、投与前日からの変化量（平均値±SD）は、投与 8 日目（終了時）で 0.5%群が 0.1 ± 0.4、1.5%群が 0.0 ± 0.0、プラセボ群が 0.0 ± 0.0、全例で 0.0 ± 0.2 であり、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の外耳道皮膚所見の差とその 95%CI を算出した結果、0.5%群での差の平均値（95%CI）が 0.1（-0.2～0.4）であり、1.5%群及びプラセボ群が 0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の外耳道皮膚所見の差についても、0.5%群とプラセボ群間の差の平均値（95%CI）が 0.1（-0.1～0.4）、1.5%群とプラセボ群間が 0.0（-0.3～0.3）、0.5%群と 1.5%群間が 0.1（-0.1～0.4）であり、各群間差は同様に小さかった。各被験者の治験薬投与部位と治験薬未投与部位の外耳道皮膚所見スコア変動の違いを確認した結果でも、外耳道皮膚所見のスコアの差（投与部位間）とその 95%CI は、全ての投与群での差の平均値（95%CI）が-0.1（-0.4～0.2）であった。したがって、ENT103 の外耳道皮膚への影響はないと判断した。

表 2.7.6.1.2-34　外耳道皮膚所見スコアの変動症例数

投与群	解析対象例数	投与部位	観察時期		
			投与前日	投与 1、2、3、5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	8	治験薬投与	0	1（1）	1（1）
		治験薬未投与（対照耳）	4	5（1）	5（2）
1.5%群	8	治験薬投与	5	3（1）	3（0）
		治験薬未投与（対照耳）	3	6（4）	3（1）
プラセボ群	8	治験薬投与	6	3（1）	2（0）
		治験薬未投与（対照耳）	6	5（1）	5（1）

括弧内は「0；紅斑（反応）なし」から「1：軽度の紅斑」へ変動した症例数
5.3.3.1.1 表 11.4.15 を引用

鼓膜所見の医師評価については、小児急性中耳炎診療ガイドラインの重症度分類の、鼓膜の発赤及び膨隆の所見スコアを用いた。スコアは小児急性中耳炎診療ガイドラインと同じ値とした。

治験薬投与部位及び治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）において、全ての観察時点で鼓膜の膨隆は認めなかった。

治験薬投与部位における鼓膜所見（発赤）スコアが「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 3 例、プラセボ群が 8 例中 3 例に認めたが、投与 8 日目（終了時）は、0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 1 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、明らかな増加は認めていない。また、鼓膜所見（発赤）スコアが「0；なし」から「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 0 例、プラセボ群が 8 例中 2 例であり、投与 8 日目（終了時）に、1 段階以上の変動があった症例はなかった。一方、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）でも、鼓膜所見（発赤）スコアが「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 2 例、プラセボ群が 8 例中 2 例であり、投与 8 日目（終了時）にも、1 段階以上の変動があった症例がプラセボ群で 1 例に認めていることから、治験薬投与部位に限定した所見ではないと思われた。なお、鼓膜所見（発赤）スコアが「4；鼓膜全体の発赤（2 段階目の所見）」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めていない。

また、投与前日からの変化量（平均値±SD）は、投与 8 日目（終了時）で全ての投与群が 0.0 ± 0.0 であり、各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の鼓膜所見（発赤）の差とその 95%CI を算出した結果、全ての群での差の平均値（95%CI）が 0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の鼓膜所見（発赤）の差についても、全ての群間（0.5%群とプラセボ群間、1.5%群とプラセボ群間、0.5%群と 1.5%群間）での差の平均値（95%CI）が 0.0（0.0～0.0）であった。被験者ごとの治験薬投与部位と治験薬未投与部位の鼓膜所見（発赤）スコア変動の違いを確認した結果でも、鼓膜所見（発赤）のスコアの差（投与部位間）とその 95%CI が、プラセボ群の差の平均値（95%CI）が-0.3（-0.8～0.3）であり、0.5%群及び 1.5%群が 0.0（0.0～0.0）であった。したがって、ENT103 の鼓膜への影響はないと判断した。

表 2.7.6.1.2-35　鼓膜所見（発赤）スコアの変動症例数

投与群	解析対象例数	投与部位	観察時期		
			投与前日	投与 1、2、3、5 日目	投与 8 日目（終了時）
0.5%群	8	治験薬投与	0	2（2）	0（0）
		治験薬未投与（対照耳）	1	2（2）	0（0）
1.5%群	8	治験薬投与	3	1（0）	1（0）
		治験薬未投与（対照耳）	1	2（2）	0（0）
プラセボ群	8	治験薬投与	3	2（2）	1（0）
		治験薬未投与（対照耳）	0	2（2）	1（1）

括弧内は「0；なし」から「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例数
5.3.3.1.1 表 11.4.16 を引用

ENT103 の耳関連症状への影響を検討するため、医師による耳関連の所見以外に被験者の自覚症状の調査を行った。耳自覚症状を質問票の記入により回答を得た。質問票は、疼痛、掻痒感及び聴力の 3 つの項目に対する自覚症状を「これ以上ない痛み、痒み」及び「全くきこえない」を 10 とする NRS を用いて評価した。治験薬投与部位における自覚症状のスコアに変動があった症例は、0.5%群、1.5%群及びプラセボ群の各 8 例中 2 例の計 6 例で認め、スコアは「1」であった。同一症例で複数時点や継続した時点に変動を認めた症例はなく、各例 1 時点のみの変動であった。自覚症状スコアが「1」であった観察時点は、0.5%群の掻痒感の投与 2 日目、聴力の投与 1 日目、1.5%群の掻痒感の

投与 1 日目、聴力の投与 1 日目、プラセボ群の掻痒感の投与 1 日目、投与 2 日目であった。また、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）で自覚症状のスコアに変動があった症例は、1.5%群の 8 例中 1 例であり、掻痒感の投与 3 日目と投与 8 日目（終了時）の 2 つの観察時点で認めた。投与 3 日目のスコアは「2」であった。投与 8 日目（終了時）に、自覚症状スコアの変動があった症例は、全ての投与群で認めず、自覚症状のトータルスコアの投与 8 日目（終了時）の投与前日からの変化量（平均値±SD）は、いずれも 0.0 ± 0.0 であった。各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の自覚症状のトータルスコアの差とその 95%CI を算出した結果、全ての投与群での差の平均値（95%CI）が、0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の自覚症状のトータルスコアの差の平均値（95%CI）も、全ての投与群間で 0.0（0.0～0.0）であった。したがって、ENT103 の耳自覚症状への影響はないと判断した。

その他、内耳等への影響を評価するため、聴力検査及び平衡機能検査を行った結果、両検査とも全ての被験者で投与前日及び投与 8 日目（終了時）において、検査結果が正常と判定され、ENT103 の聴力及び平衡機能への影響はないと判断した。

ENT103-0.5%耳科用液、ENT103-1.5%耳科用液及び ENT103-プラセボ耳科用液を点耳投与したときの、外耳道皮膚所見及び鼓膜所見や被験者の自覚症状（疼痛、掻痒感及び聴力）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。また、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いことから、ENT103 の耳関連症状への影響はないと考えた。なお、担当医師から、投与前日の変動は、「試験期間中の評価には影響しない。」、また、投与開始後の変動は、「耳所見に臨床的意義のある悪化は認めず、有害事象はない（生理的変動）。」とのコメントを入手している。

また、本治験の目的として、ENT103 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、単回投与後及び反復投与後の PK（血中移行性）を合わせて検討した。その結果、血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、1.5%群の反復投与時（投与 8 日目）の 1 例（被験者登録番号：[redacted]）であった。血漿中レボフロキサシン濃度は、耳浴終了後 30 分が 0.210 ng/mL、耳浴終了後 60 分が 0.229 ng/mL、耳浴終了後 120 分が 0.206 ng/mL、耳浴終了後 240 分が 0.186 ng/mL であり、いずれも低い値であった。耳浴終了後 60 分が最高血漿中濃度であり、その後、徐々に減少した。なお、本被験者は、投与 8 日目の外耳道皮膚所見、鼓膜所見及び耳自覚症状のスコアは、いずれも「0」であった。オフロキサシン耳用液の鼓室内投与後の血清オフロキサシン濃度の文献報告（0.002～0.012 μg/mL）と比較し[1)]、低い値であった。

血漿中にレボフロキサシンが検出された症例は、16 例中 1 例であり、反復投与時（投与 8 日目）のみであったことから、ENT103 の投与部位である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。また、薬液が鼓膜を透過し、耳管を通じて消化管から吸収される可能性も低いと判断した。

5) 安全性の結論

有害事象は、24 例中 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、0.5%群で発現した白血球数増加（1/8 例）のみであり、重症度は軽度と判定された。関連性の判定は、治験薬と関連ありと判断されたため、副作用とされた。高投与量の 1.5%群及びプラセボ群（各群 8 例）では、有害事象及び副作用の発現はなかった。その他、重篤な有害事象及び重要な有害事象の発現はなかった。

白血球数増加を発現した被験者は、投与 8 日目（終了時）に白血球数増加を認めた。体温がスクリーニング時に 36.4°C、投与前日に 37.0°C に上昇しており、投与 8 日目（終了時）の白血球数増加発現時には好中球が増加していたことから、スクリーニングから投与前日の来院までの期間に偶発的な感染症を罹患していた可能性が疑われる。

総ビリルビン及び CPK の要約統計量（平均値、SD）において、全例のスクリーニングと投与 8 日目（終了時）の差（投与前後）は 30%を超える変動を示した。総ビリルビンはスクリーニング時に施設基準値を超える症例が散見されたが、投与 8 日目（終了時）では全ての被験者が施設基準値の範囲内であった。CPK は投与 8 日目（終了時）に施設基準値を下回る症例が散見されたが、関連する有害事象の報告はなかった。総ビリルビン及び CPK については、プラセボ群を含めて全投与群で同様の変動を示したが、詳細は不明である。両検査項目に関連する有害事象の報告もなかった。その他の臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査において、観察時点間で大きな変動を示す項目はなかった。有害事象と判定された白血球数増加以外、個々の被験者で問題となる異常値は認めず、その他の有害事象の報告もなかった。また、耳疾患に関連する有害事象の報告もなかった。

健康成人男性被験者を対象にした ENT103 の 8 日間反復投与において、ENT103 に関連する安全性上の懸念事項はないと判断した。

2.7.6.1.3　　考察と結論

健康成人男性被験者を対象に ENT103 を反復投与したときの、耳関連症状を中心とした安全性及び PK（血中移行性）を検討する第 I 相臨床試験を実施した。投与群として、ENT103-0.5%耳科用液（0.5%群）、ENT103-1.5%耳科用液（1.5%群）及び ENT103-プラセボ耳科用液（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、治験薬は、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 PK 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、掻痒感及び聴力）を評価項目とした。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。

外耳道皮膚所見（骨部及び軟骨部の皮膚炎の程度）の医師評価については、接触皮膚炎診療ガイドラインのパッチテストの判定基準を参考として、5 段階のスコアで評価した。治験薬投与部位における外耳道皮膚所見スコアが「1 ; 軽度の紅斑」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 5 例、プラセボ群が 8 例中 6 例に認めたが、投与 8 日目（終了時）は、0.5%群が 8 例中 1 例、1.5%群が 8 例中 3 例、プラセボ群が 8 例中 2 例であり、明らかな増加は認めなかった。外耳道皮膚所見スコアが「0 ; 紅斑（反応）なし」から「1」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 1 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、投与 8 日目（終了時）では 0.5%群の 8 例中 1 例のみで認めた。しかし、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）でも、外耳道皮膚所見スコアが「1」へ変動した症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 4 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、投与 8 日目（終了時）にも、1 段階以上の変動があった症例は、0.5%群が 8 例中 2 例、1.5%群が 8 例中 1 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であることから、治験薬投与部位に限定した所見ではないと思われた。外耳道皮膚所見スコアが「2 ; 紅斑」以上の症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めていない。各群の外耳道皮膚所見の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の差とその 95%CI を算出した結果、0.5%群での差の平均値（95%CI）が 0.1（-0.2～0.4）であり、1.5%群及びプラセボ群が 0.0（0.0～0.0）であった。外耳道皮膚所見の投与群間の差についても、0.5%群とプラセボ群間の差の平均値（95%CI）が 0.1（-0.1～0.4）、1.5%群とプラセボ群間が 0.0（-0.3～0.3）、0.5%群と 1.5%群間が 0.1（-0.1～0.4）であった。

また、鼓膜所見の医師評価については、小児急性中耳炎診療ガイドラインの重症度分類の、鼓膜の発赤及び膨隆の所見スコアを用いて評価した。治験薬投与部位における鼓膜所見（発赤）スコアが「2 ; ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」であった症例は、投与前日に 0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 3 例、プラセボ群が 8 例中 3 例に認めた

が、投与 8 日目（終了時）は、0.5%群が 8 例中 0 例、1.5%群が 8 例中 1 例、プラセボ群が 8 例中 1 例であり、増加は認めなかった。投与 8 日目（終了時）に、1 段階以上の変動があった症例はなかった。外耳道皮膚所見と同様に、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）でも、鼓膜所見（発赤）スコアが「2；ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤（1 段階目の所見）」へ変動した症例を認めていることから、治験薬投与部位に限定した所見ではないと思われた。鼓膜所見（発赤）スコアが「4；鼓膜全体の発赤（2 段階目の所見）」以上の症例や鼓膜の膨隆を認めた症例は、治験薬未投与部位（治験薬を投与した耳と反対側）を含めて、全ての観察時点で認めていない。各群の最終観察時点（投与 8 日目）と投与前日の鼓膜所見（発赤）の差とその 95%CI を算出した結果、全ての投与群での差の平均値（95%CI）が 0.0（0.0～0.0）であった。投与群間の鼓膜所見（発赤）の差についても、全ての投与群間（0.5%群とプラセボ群間、1.5%群とプラセボ群間、0.5%群と 1.5%群間）での差の平均値（95%CI）が 0.0（0.0～0.0）であった。

また、ENT103 の耳関連症状への影響を検討するため、医師による耳関連の所見以外に被験者の自覚症状の調査を行い、疼痛、掻痒感及び聴力の 3 つの項目に対する自覚症状を「これ以上ない痛み、痒み」及び「全くきこえない」を 10 とする NRS を用いて評価した。治験薬投与部位における自覚症状のスコアに変動があった症例は、0.5%群、1.5%群及びプラセボ群の各 8 例中 2 例の計 6 例で認め、スコアは「1」であった。1 例で複数時点や継続した時点に変動を認めた症例はなく、各例 1 時点のみの変動であった。投与 8 日目（終了時）に、自覚症状スコアの変動があった症例は、全ての投与群で認めなかった。また、医師評価や有害事象に結びつく変動はなかった。

内耳等への影響を評価するため、聴力検査及び平衡機能検査を行った結果、両検査とも全ての被験者の検査結果に異常を認めず、正常であった。

その他、有害事象は、24 例中 0.5%群の 1 例で発現し、発現件数は 1 件であった。有害事象は、軽度の白血球数増加であったが、治験薬と関連ありと判定されたため、副作用とされた。しかし、当該被験者は、投与前日の体温が 37.0°C であり、投与 8 日目（終了時）の白血球数増加発現時には好中球が増加していたことから、スクリーニングから投与前日の来院までの期間に偶発的な感染症を罹患し、その影響が疑われる。当該被験者以外に問題となる白血球数増加は認めていない。高投与量の 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、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査においても、ENT103 耳科用液を投与した群（0.5%群及び 1.5%群）で問題となる変動はなかった。

したがって、ENT103 を点耳投与したときの、外耳道皮膚所見及び鼓膜所見や被験者の自覚症状（疼痛、掻痒感及び聴力）に明らかな変動はなく、投与前後、投与群間での差もない。また、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いことから、ENT103 の耳関連症状等の安全性に問題はないと結論した。

また、本治験の目的として、ENT103 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、単回投与後及び反復投与後の PK（血中移行性）を合わせて検討した結果、血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、反復投与時の 1 例であった。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、僅かな値であった。ENT103 を点耳投与した際、外耳道皮膚や鼓膜からの薬剤吸収はほとんどないと結論した。

2.7.6.2　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（試験番号：ENT103-3001）

…… 5.3.5.1.1

2.7.6.2.1　試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	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
目的	持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に ENT103 の有効性についてプラセボを対照とした無作為化並行群間比較試験で検証する。あわせて、ENT103 の安全性及び PK（血中移行性）を検討する。
デザイン	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
対象	(1)　対象とした疾患 持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎 (2)　対象耳 上記(1)に罹患している耳（片側又は両側）に治験薬を投与した。 (3)　選択基準 1)　同意取得時の年齢が 15 歳以上の患者 2)　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 3)　臨床的に持続する膿性耳漏がある患者 4)　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。 5)　本治験への参加について本人より文書による同意が得られた患者。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、本人からもアセント文書を得る。 (4)　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

項目	内容
	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
目標症例数	200 例（ENT103 群 100 例、プラセボ群 100 例） PK（血中移行性）を評価する被験者は、1 群 10 例を目標とした（あらかじめ PK 評価可能施設として登録した治験実施医療機関で行い、罹患耳が片耳のみの被験者を対象とした）。
治験薬・製造番号	被験薬：ENT103-1.5%耳科用液、製造番号：[redacted] 対照薬：ENT103-プラセボ耳科用液、製造番号：[redacted]
用法・用量 投与期間	罹患耳に ENT103-1.5%耳科用液又は ENT103-プラセボ耳科用液を 1 回 6～10 滴、朝夕 1 日 2 回点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。なお、PK（血中移行性）を評価する患者は、初回投与時の滴数を 1 回 10 滴とした。 治験薬は、最大 10 日間投与とした。治癒が確認され、治験責任（分担）医師が治療継続を不要と判断した場合、片耳ごとに治験薬の投与を終了した。
併用薬・併用療法	(1) 併用療法 治験期間中の耳処置は、吸引のみ可能とし、鼓室内の洗浄等は禁止した。耳科関連手術（経鼓膜換気チューブ挿入術及び鼓膜切開術は除く）も禁止した。なお、デジタル内視鏡検査での鼓膜、鼓室所見の撮影終了前に吸引は行わないこととした。 治験期間中の鼻処置は、手技の内容を問わず、可能とした。ただし、併用禁止薬の使用は禁止した。 (2) 併用禁止 治験期間中、以下の薬剤の使用を禁止した。 1) 点耳薬 治験薬以外の点耳薬は併用禁止とした。 2) 抗菌剤（抗生物質製剤） 治験薬以外の抗菌剤（抗生物質製剤）は併用禁止とした。 なお、登録前 3 カ月以内の急性中耳炎又は穿孔型慢性中耳炎に対する抗菌剤（抗生物質製剤）の使用、及び登録前 7 日以内の全ての抗菌剤（抗生物質製剤）の使用例の治験参加は禁止した。 3) 副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤） 全身投与目的の副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）は併用禁止とした。 (3) その他 治験開始前から実施している合併症等に対する治療薬は、治験期間中は可能な限り内容を変更することなく継続可能とした。有害事象等のために必要な投薬及び治療は、治験責任（分担）医師の裁量の下に実施可能とした。 (4) 救済治療

項目	内容
	症状が悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療を優先する状況と判断した場合（無効中止）、原則として、以下の救済治療を開始した。なお、1)と 2)の併用は問わないこととした。また、必要に応じて、救済治療終了まで検査・観察を行い、被験者の安全性を確保した。 1) 治験薬以外の抗菌点耳薬 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のいずれかを点耳することとした。 2) 抗菌剤（抗生物質製剤） アモキシシリン水和物、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、セフジトレンピボキシル、トスフロキサシントシル酸塩水和物のいずれかを経口投与することとした。なお、アモキシシリン水和物とアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムの併用は問わないこととした。
評価基準	検査・観察時期を表 2.7.6.2.1-2 に示し、主要評価項目に関する各評価基準を表 2.7.6.2.1-3～表 2.7.6.2.1-6 に示した。 主要評価項目である中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果では、スクリーニング及び各 Visit（中止時を含む）の外耳道所見及び鼓膜、鼓室所見（デジタル内視鏡検査）で、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の各評価指標について、表 2.7.6.2.1-3 の評価基準により罹患耳ごとに症状を評価し、表 2.7.6.2.1-4～表 2.7.6.2.1-6 の消退基準に従って臨床効果をそれぞれ判定した。各指標が表 2.7.6.2.1-7 の総合評価基準の全てを満たした場合、総合評価として「消退」とした。 (1) 有効性評価 1) 主要評価項目 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会による評価） 2) 副次評価項目 a) 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師による評価） b) 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 c) 耳漏停止までの期間 d) 細菌学的効果［菌消失率、起炎菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）］ e) 耳漏の性質 3) その他の有効性解析 a) 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の推移 b) 投与終了時又は中止時の、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（各評価指標）の消退 c) 各評価指標の消退の推移 d) 罹患耳の聴力検査値の変化率 e) 耳自覚症状の消失率 (2) 安全性評価 1) 有害事象（副作用） 2) 臨床検査値 3) 聴力検査 4) 平衡機能検査 5) 身体所見・外耳道所見

項目	内容
	(3) PK 評価 血漿中レボフロキサシン濃度
統計手法	(1) 解析対象集団 解析対象集団は以下のように規定した。 1) 最大の解析対象集団（FAS） 以下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） 2) Intention-to-treat（ITT） 治験薬投与の有無に関わらず割り付けられた全ての被験者の集団 3) Microbiological intention-to-treat（MITT；起炎菌が特定できた集団） ITT かつスクリーニングで起炎菌（分離菌）が特定できた被験者の集団 4) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS） FAS 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 5) 安全性評価に関する解析対象集団（SAF） ITT から治験薬が全く投与されていないことが明らかな被験者を除いた集団 6) PK に関する解析対象集団 治験薬が投与され、血漿中薬物濃度の測定結果が得られた被験者の集団 上記の他、MITT に対応する FAS として microbiological FAS（mFAS）、及び MITT に対応する PPS として microbiological PPS（mPPS）の集団を対象とした解析も行った。 (2) 人口統計学的及び基準値の特性 解析対象集団を FAS とし、要約統計量を算出して群間での分布の均衡性を確認した。データの特性に応じて、カテゴリーデータは Fisher の正確確率検定又はカイ二乗検定を、連続データであれば 2 標本 t 検定を、年齢に関しては Wilcoxon の順位和検定を用いて 2 群間を比較した。 ITT、PPS、MITT、mFAS、mPPS、SAF 及び PK に関する解析対象集団を用いて同様の解析を行った。 (3) 有効性評価 1) 主要評価項目 解析対象集団は FAS とし、効果安全性評価委員会による判定結果より、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全ての症状が消退した被験者の割合（改善率）及び両側 95%CI（Wilson スコア）を、投与群ごとに算出した。また、ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（ENT103 群－プラセボ群）及びその両側 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。さらに、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整した

項目	内容
	改善率の差及びその両側 95%CI（Newcombe スコア）を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で群間比較した。 補足的解析として、PPS、mFAS 及び mPPS の集団も対象に同様の解析を行った。 2) 副次評価項目 a) 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師による評価） 担当医師による判定結果を用いて、主要評価項目と同様の解析を FAS、PPS、mFAS 及び mPPS に対して投与群別に行った。 b) 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 効果安全性評価委員会及び担当医師による判定結果を用いて、主要評価項目と同様の解析を FAS、PPS、mFAS 及び mPPS に対して投与群別に行った。 c) 耳漏停止までの期間 解析対象集団は ITT とし、効果安全性評価委員会による判定結果より、耳漏停止までの期間の 25%点、中央値、75%点及びそれぞれの両側 95%CI を群別に Kaplan-Meier 法で推定し、Kaplan-Meier 曲線を作成した。群間比較には罹患耳を層とした層別 Log-rank 検定を用いた。ENT103 群に対するプラセボ群のハザード比の推定値及び両側 95%CI は、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いて算出し、Gray 検定により群間比較した。 MITT、mFAS 及び mPPS の集団も対象に同様の解析を行った。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。 d) 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起炎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。 ● 起炎菌に対する 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［起炎菌別の MIC の頻度、最小発育阻止濃度の範囲（MIC_{range}）、50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）、80%最小発育阻止濃度（MIC_{80}）及び 90%最小発育阻止濃度（MIC_{90}）］の一覧表を作成した。また、起炎菌別 MIC 別の菌消失率を、罹患耳ごとに群別 MIC 別に算出した。両耳罹患被験者は各耳の合算とした。両耳で罹患している場合は左右別に集計した。 e) 耳漏の性質 解析対象集団は FAS とし、投与終了時又は中止時に耳漏の性質の変化率（化膿性から粘液性、漿液性又は耳漏なしへ変化した被験者の割合）について、投与群別に変化率及びその両側 95%CI（Wilson スコア）を算出した。ENT103 群とプラセボ群との変化率の差及びその両側 95%CI（Newcombe スコア）を算出し、カイ二乗検定により群間比較を行った。なお、両耳で罹患している場合は、「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」

項目	内容
	の順で最も重い程度の側を採用した。PPS、mFAS 及び mPPS を用いて同様の解析を実施した。 また、FAS、mFAS を対象として、罹患耳ごと群別に各時点の耳漏の性質の頻度（割合）を算出した。両耳で罹患している場合は、左右別に集計した。 3) その他の有効性の解析 a) 中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の推移 各時点の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果について、効果安全性評価委員会及び担当医師による判定結果を用いて、FAS、PPS、mFAS 及び mPPS に対して投与群別に各時点の被験者の割合を算出した。 b) 投与終了時又は中止時の、各評価指標の消退 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各評価指標［膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）及び肉芽］の消退について、効果安全性評価委員会及び担当医師による判定結果を用いて、主要評価項目と同様の解析を FAS、PPS、mFAS 及び mPPS に対して投与群別に行った。 c) 各評価指標の消退の推移 各時点の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の各評価指標について、効果安全性評価委員会及び担当医師による判定結果を用いて、FAS、PPS、mFAS 及び mPPS に対して投与群別に各時点の被験者の割合を算出した。ただし、両耳で罹患している場合は、左右別に集計した。 d) 罹患耳の聴力検査値の変化率 解析対象集団は FAS とし、罹患耳の 4 分法平均聴力レベルによる平均聴力（気導・骨導）について、ベースラインからの投与後の各時点の変化率を耳（罹患耳又は対側耳）ごと投与群別に要約統計量を算出し、2 標本 t 検定を用いて群間比較した。両耳で罹患している場合は、罹患耳に含めて集計した。 e) 耳自覚症状の消失率（患者日誌） 罹患耳ごとに患者日誌の最終記述時の耳自覚症状［耳漏（耳漏の質及び量）、並びに全項目（耳漏の質及び量、聴力、耳鳴、めまい及び耳の違和感）］の消失の頻度［割合（消失率）］を投与群別に示し、消失率の差及び 95%CI を算出した。 4) 部分集団の検討 FAS を対象として、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）、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、並びに耳漏の性質の変化率について、以下の部分集団ごとの解析を実施した。 また、菌消失率について、mFAS 及び mPPS を対象として以下の部分集団のうち年齢、診断名、罹患耳及び治療歴（抗菌剤治療）について解析を実施した。 ● 年齢（70 歳未満／70 歳以上） ● 診断名（急性中耳炎／穿孔型慢性中耳炎） ● 罹患耳（片耳／両耳） ● 治療歴（抗菌剤治療）（あり／なし／不明）

項目	内容
	● 起炎菌［methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）／緑膿菌］（あり／なし） (4) 安全性評価 1) 聴力検査 投与群ごとに各評価方法及び周波数別の聴力検査項目、及びベースラインからの変化率について要約統計量を算出し、2 標本 t 検定を用いて群間で比較した。 聴力検査の所見について、投与群ごとにベースラインと各時点とのシフトテーブルを作成した。 2) 平衡機能検査 投与群ごとにベースラインと各時点との、各評価方法別のシフトテーブルを作成した。 3) 身体所見・外耳道所見 投与群ごとにベースラインと各時点との、身体所見・外耳道所見のシフトテーブルを作成した。 4) 臨床検査 投与群ごとに各測定項目の実測値の要約統計量を算出した。また、ベースラインから各時点までの変化率について要約統計量を算出し、2 標本 t 検定を用いて群間比較した。さらに、各測定項目の実測値及び変化率について、投与群別の平均値±SD の経時的推移図を作成した。 5) 有害事象 有害事象及び副作用は、MedDRA/J Version 24.0 を用いて SOC 及び PT 別に集計を行い、投与群別に発現例数、発現率及びその両側 95%CI、並びに発現件数を算出し、ENT103 群とプラセボ群との発現率の差及び両側 95%CI を算出した。また、投与群別に有害事象及び副作用の発現例数及び発現率の一覧表を作成した。重症度及び関連性別の一覧表も作成した。 (5) PK 評価 血漿中レボフロキサシン濃度について、投与群ごとに各測定時点の要約統計量を算出した。また、投与ごと及び被験者ごとの血漿中レボフロキサシン濃度の経時的推移図を作成した。ただし、血漿中レボフロキサシン濃度が BLQ の場合は 0 として扱い、全時点で BLQ の場合はプロットしないこととした。 モデルによらない方法（ノンコンパートメントモデル）を用いて、PK パラメーター［C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び投与後 0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）］を算出し、PK パラメーターごとの要約統計量を算出した。
実施医療機関	36 施設（日本）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.2.1-2　治験スケジュール

	スクリーニング	スクリーニング後から投与開始前日まで	投与期間				終了時	治癒判定時	中止時 c)
			Visit 1 a)	Visit 2	Visit 3	―	Visit 4	Visit 5	
	投与開始前 14 日以内		1 日目	3～6 日目	7～9 日目	10 日目	11～14 日目	19～24 日目 b)	
文書同意	●								
登録／割付		●							
治験薬投与 d)			←―	――	――	―→			
背景調査	●								
身体所見 問診	●			●	●		●	●	●
身体所見 身長	●								
身体所見 体重	●								
外耳道所見	●		●	●	●		●	●	●
鼓膜、鼓室所見 e)	●		●	●	●		●	●	●
細菌検査 f)	●			●g)	●g)		●		●
聴力検査	●			●g)	●g)		●	●	●
平衡機能検査	●			●g)	●g)		●		●
患者日誌 h)			←―	――	――	―→	●		
臨床検査	●i)			●g)	●g)		●		●
血漿中薬物濃度測定用採血			●j)						
有害事象	●		●	●	●		●	●	●

a) 投与開始前に検査を行う。なお、治験薬投与開始日前日若しくは前々日に治験薬投与開始前の検査を行うことができる。また、治験薬投与開始日前日若しくは前々日にスクリーニング検査を実施した場合、Visit 1（治験薬投与開始日）の治験薬投与開始前の検査は不要とする（患者日誌を除く）。ただし、PK（血中移行性）を評価する被験者を除く。

b) Visit 2 又は 3 で終了した場合は、投与終了後 5 日目から 10 日目までの期間内に検査等を行う。

c) 次治療を開始する場合、治療開始前に測定及び評価する。

d) 治験薬は、最大 10 日間投与する。なお、治験薬の投与は、1 回 6～10 滴を 1 日 2 回点耳し、10 分間の耳浴を行う。耳浴後、残った治験薬は、脱脂綿及びティッシュ等で取り除く。原則として、朝と夕に投与する。

e) 効果判定に用いた鼓膜及び鼓室所見の画像（デジタル内視鏡画像写真の電子データ又はレプリカ）を効果安全性評価委員会に提出する。

f) 中耳腔内の中耳分泌物（耳漏）を無菌的に直接採取する。また、鼓膜穿孔が存在し、外耳道に中耳分泌物（耳漏）が流出している場合、中耳分泌物（耳漏）を吸引又は清拭により清掃した後、新たに流出した中耳分泌物（耳漏）を無菌的に採取する。

g) Visit 2 又は 3 で投与終了する場合に測定する。

h) 1 日 2 回、治験薬投与状況を除き、投与開始前の状況を記載する。

i) ただし、臨床検査については被験者の負担を考慮し、被験者の同意が得られた場合は、同意取得前の臨床検査結果を利用することができる（ただし、投与開始前 7 日以内に行われたもの）。

j) 1 回目（朝）の投与開始前、耳浴終了後 30 分、60 分、120 分、240 分及び 360 分に採血する。あらかじめ PK 評価可能施設として登録した治験実施医療機関で行う。

5.3.5.1.1 表 9.5.1.1-1 を引用

表 2.7.6.2.1-3　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

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。
5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.2-1 を引用

表 2.7.6.2.1-4　膿性耳漏の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	膿性耳漏	膿性以外の耳漏	なし
なし	－	－	－
膿性以外の耳漏	－	－	－
膿性耳漏	未消退	消退	消退

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-1 を引用

表 2.7.6.2.1-5　中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	全体	一部	なし
なし	悪化	悪化	症状なし
一部	悪化	未消退	消退
全体	未消退	未消退	消退
判定不能	未消退	未消退	消退

5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-2 を引用

表 2.7.6.2.1-6　中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の臨床効果の判定基準

投与開始前症状評価	投与開始後症状評価		
	膿性滲出液を伴う肉芽	膿性滲出液を伴わない肉芽	なし
なし	悪化	悪化	症状なし
膿性滲出液を伴わない肉芽	悪化	不変 a)	消退
膿性滲出液を伴う肉芽	未消退	改善 a)	消退
判定不能	未消退	消退	消退

a) 肉芽病変の増大を伴わないこと
5.3.5.1.1 表 9.5.1.3.3-3 を引用

表 2.7.6.2.1-7　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

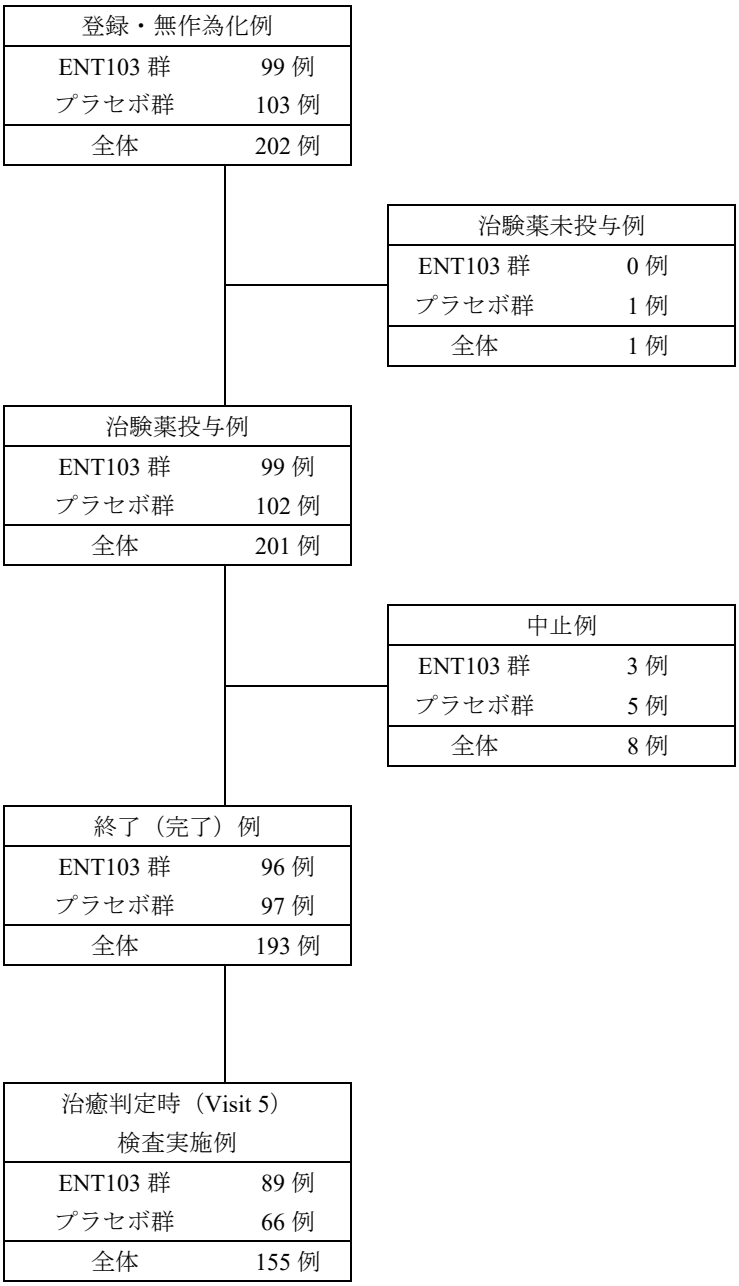
2.7.6.2.2　成績

(1) 被験者の構成

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に、中止例の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

本治験では全体で 202 例が登録され、ENT103 群に 99 例、プラセボ群に 103 例割り付けられた。被験者の同意撤回のため治験薬未投与となった、プラセボ群の 1 例を除く 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）に治験薬が投与された。治験薬投与終了（完了）した症例は ENT103 群で 96 例、プラセボ群で 97 例、治癒判定時（Visit 5）検査実施例は ENT103 群で 89 例、プラセボ群で 66 例であった。

治験薬投与期間中に中止した症例は ENT103 群で 3 例、プラセボ群で 5 例であった。中止例の内訳は、ENT103 群では中等度以上の副作用が発現した症例が 1 例、治験責任（分担）医師が治験の継続が不適切と判断した症例が 2 例であった。また、プラセボ群では、症状が悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療の優先を判断した症例が 4 例、中等度以上の有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が中止と判断した症例が 1 例であった。



5.3.5.1.1 図 10.1-1 を引用

図 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（登録例）

表 2.7.6.2.2-1　中止例の内訳（登録例）

	ENT103 群		プラセボ群		全体	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
登録・無作為化例	99		103		202	
治験薬未投与例	0		1		1	
被験者の同意撤回	0		1		1	
治験薬投与例	99		102		201	
終了（完了）例	96	(97.0)	97	(95.1)	193	(96.0)
10 日間の治験薬投与が終了	87	(90.6)	93	(95.9)	180	(93.3)
治癒が確認され、治験責任（分担）医師が治療継続を不要と判断	9	(9.4)	4	(4.1)	13	(6.7)
中止例	3	(3.0)	5	(4.9)	8	(4.0)
症状が悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療を優先すると判断	0	(0.0)	4	(80.0)	4	(50.0)
中等度以上の治験薬の副作用が発現	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(12.5)
中等度以上の有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が中止と判断	0	(0.0)	1	(20.0)	1	(12.5)
治験実施計画書違反	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
被験者の同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
追跡不能	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他、治験責任（分担）医師が治験の継続は不適切 a)と判断	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(25.0)

終了（完了）割合(%) = ［終了（完了）例数÷治験薬投与例数]×100
終了（完了）理由の割合の分母は、終了（完了）例数とした。
中止割合(%) = (中止例数÷治験薬投与例数)×100
中止理由の割合の分母は、中止例数とした。
a) 治験の継続が不適切と判断された 2 例のうち、1 例では「悪化はしていないが耳漏が持続し改善が乏しいため」、他の 1 例では「付添の方が入院したため、通院困難となり中止」と報告されている。
5.3.5.1.1 表 10.1-1 を引用

(2) 解析対象集団の構成

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

本治験に登録後、無作為化された被験者 202 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：103 例）が ITT となり、FAS は 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）、PPS は 199 例（ENT103 群：97 例、プラセボ群：102 例）であった。

MITT は 171 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：89 例）であり、mFAS は 170 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：88 例）、mPPS は 168 例（ENT103 群：80 例、プラセボ群：88 例）であった。

また、SAF は FAS と同様の 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）であり、PK に関する解析対象集団は 11 例（ENT103 群：6 例、プラセボ群：5 例）であった。

表 2.7.6.2.2-2　解析対象の構成（登録例）

	ENT103 群	プラセボ群	全体
	例数		
登録例	99	103	202
FAS	99	102	201
FAS 除外例	0	1	1
ITT	99	103	202
ITT 除外例	0	0	0
PPS	97	102	199
PPS 除外例	2	1	3
MITT	82	89	171
MITT 除外例	17	14	31
mFAS	82	88	170
mFAS 除外例	17	15	32
mPPS	80	88	168
mPPS 除外例	19	15	34
SAF	99	102	201
SAF 除外例	0	1	1
PK に関する解析対象集団	6	5	11
PK に関する解析対象集団除外例	0	0	0

5.3.5.1.1 表 11.1-1 を引用

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

FAS での被験者の性別は、ENT103 群では男性が 55.6%（55/99 例）、女性が 44.4%（44/99 例）、プラセボ群では男性が 49.0%（50/102 例）、女性が 51.0%（52/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.354）。また、同意取得時の被験者の年齢は、ENT103 群では 70 歳未満が 47.5%（47/99 例）、70 歳以上が 52.5%（52/99 例）、プラセボ群では 70 歳未満が 45.1%（46/102 例）、70 歳以上が 54.9%（56/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.736）。年齢の平均値±SD についても、ENT103 群で 65.1 ± 16.2 歳、プラセボ群で 66.8 ± 15.1 歳であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.455）。

スクリーニング時の身長は、ENT103 群で 160.54 ± 10.19 cm（平均値±SD、以下同様）、プラセボ群で 159.78 ± 10.00 cm（p = 0.596）、体重は ENT103 群で 61.34 ± 12.44 kg、プラセボ群で 62.39 ± 14.35 kg（p = 0.581）、BMI は ENT103 群で 23.74 ± 3.84 kg/m^2、プラセボ群で 24.30 ± 4.50 kg/m^2 であり（p = 0.346）、いずれも群間に偏りは認められなかった。

スクリーニング時の罹患耳が片耳であった被験者は、ENT103 群で 97.0%（96/99 例）、プラセボ群で 94.1%（96/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.498）。

被験者の原疾患の診断名は、急性中耳炎が ENT103 群で 8.1%（8/99 例）、プラセボ群で 6.9%（7/102 例）、穿孔型慢性中耳炎が ENT103 群で 91.9%（91/99 例）、プラセボ群で 93.1%（95/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.743）。鼓膜の状態について、左耳が正常な被験者は ENT103 群で 45.5%（45/99 例）、プラセボ群で 33.3%（34/102 例）、換気チューブ留置例がそれぞれ 6.1%（6/99 例）、6.9%（7/102 例）、穿孔のある被験者がそれぞれ 41.4%（41/99 例）、48.0%（49/102 例）、術後肉芽のある被験者がそれぞれ 7.1%（7/99 例）、11.8%（12/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.309）。また、右耳についても同様の傾向であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.442）。

スクリーニング時の治療歴について、外科的治療を行っていない被験者は ENT103 群で 42.4%（42/99 例）、プラセボ群で 40.2%（41/102 例）、抗菌剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 35.4%（35/99 例）、43.1%（44/102 例）、ステロイド剤治療を行っていない被験者は、それぞれ 69.7%（69/99 例）、74.5%（76/102 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（外科的治療：p = 0.748、抗菌剤治療：p = 0.074、ステロイド剤治療：p = 0.377）。また、合併症を有する被験者は ENT103 群で 90.9%（90/99 例）、プラセボ群で 99.0%（101/102 例）であり、統計学的に有意な差が認められたが（p = 0.009）、既往歴を有する被験者はそれぞれ 77.8%（77/99 例）、86.3%（88/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.116）。

スクリーニング時に起炎菌が認められた被験者は ENT103 群で 82.8%（82/99 例）、プラセボ群で 86.3%（88/102 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.499）。また、起炎菌として MRSA を認めた被験者は、ENT103 群で 6.1%（6/99 例）、プラセボ群で 5.9%（6/102 例）、緑膿菌を認めた被験者は ENT103 群で 9.1%（9/99 例）、プラセボ群で 8.8%（9/102 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（MRSA：p = 0.957、緑膿菌：p = 0.947）。

人口統計学的及び他の基準値の特性は群間でおおむね均衡しており、解析結果の検討に影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

				ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		
項目		分類								検定
性別	例数(%)	男		55	(55.6)	50	(49.0)	105	(52.2)	p=0.354 [a)]
		女		44	(44.4)	52	(51.0)	96	(47.8)	
年齢	例数(%)	70 歳未満		47	(47.5)	46	(45.1)	93	(46.3)	p=0.736[c)]
(歳)[b)]		70 歳以上		52	(52.5)	56	(54.9)	108	(53.7)	
	平均値			65.1		66.8		66.0		p=0.455[d)]
	SD			16.2		15.1		15.6		
	最小値			18		17		17		
	中央値			70.0		71.0		71.0		
	最大値			93		94		94		
身長	平均値			160.54		159.78		160.15		p=0.596[d)]
(cm)	SD			10.19		10.00		10.08		
	最小値			120.0		132.6		120.0		
	中央値			160.65		160.25		160.50		
	最大値			182.0		187.3		187.3		
体重	平均値			61.34		62.39		61.88		p=0.581[d)]
(kg)	SD			12.44		14.35		13.42		
	最小値			37.7		39.2		37.7		
	中央値			60.25		61.00		61.00		
	最大値			110.3		117.5		117.5		
BMI	平均値			23.74		24.30		24.03		p=0.346[d)]
(kg/m^2)	SD			3.84		4.50		4.19		
	最小値			15.1		17.1		15.1		
	中央値			23.59		23.98		23.74		
	最大値			36.3		43.2		43.2		
罹患耳	例数(%)	片耳		96	(97.0)	96	(94.1)	192	(95.5)	p=0.498[e)]
		両耳		3	(3.0)	6	(5.9)	9	(4.5)	
		片耳	左	44	(44.4)	57	(55.9)	101	(50.2)	
			右	52	(52.5)	39	(38.2)	91	(45.3)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		8	(8.1)	7	(6.9)	15	(7.5)	p=0.743[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		91	(91.9)	95	(93.1)	186	(92.5)	
鼓膜	例数(%)	左耳	正常	45	(45.5)	34	(33.3)	79	(39.3)	p=0.309[a)]
の状態			換気チューブ留置	6	(6.1)	7	(6.9)	13	(6.5)	
			穿孔	41	(41.4)	49	(48.0)	90	(44.8)	
			術後肉芽	7	(7.1)	12	(11.8)	19	(9.5)	
		右耳	正常	37	(37.4)	49	(48.0)	86	(42.8)	p=0.442[a)]
			換気チューブ留置	6	(6.1)	4	(3.9)	10	(5.0)	
			穿孔	45	(45.5)	41	(40.2)	86	(42.8)	
			術後肉芽	11	(11.1)	8	(7.8)	19	(9.5)	

項目		分類		ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		検定
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	42	(42.4)	41	(40.2)	83	(41.3)	p=0.748[a)]
			あり	57	(57.6)	61	(59.8)	118	(58.7)	
			不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		抗菌剤治療	なし	35	(35.4)	44	(43.1)	79	(39.3)	p=0.074[e)]
			あり	60	(60.6)	58	(56.9)	118	(58.7)	
			不明	4	(4.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	
		ステロイド剤治療	なし	69	(69.7)	76	(74.5)	145	(72.1)	p=0.377[e)]
			あり	26	(26.3)	25	(24.5)	51	(25.4)	
			不明	4	(4.0)	1	(1.0)	5	(2.5)	
合併症	例数(%)	なし		9	(9.1)	1	(1.0)	10	(5.0)	p=0.009[e)]
		あり		90	(90.9)	101	(99.0)	191	(95.0)	
既往歴	例数(%)	なし		22	(22.2)	14	(13.7)	36	(17.9)	p=0.116[a)]
		あり		77	(77.8)	88	(86.3)	165	(82.1)	
起炎菌	例数(%)	なし		17	(17.2)	14	(13.7)	31	(15.4)	p=0.499[a)]
		あり		82	(82.8)	88	(86.3)	170	(84.6)	
起炎菌（MRSA）	例数(%)	なし		93	(93.9)	96	(94.1)	189	(94.0)	p=0.957[a)]
		あり		6	(6.1)	6	(5.9)	12	(6.0)	
起炎菌（緑膿菌）	例数(%)	なし		90	(90.9)	93	(91.2)	183	(91.0)	p=0.947[a)]
		あり		9	(9.1)	9	(8.8)	18	(9.0)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
e) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変

(4) 治療の遵守状況

被験者の治療の遵守状況を表 2.7.6.2.2-4 に示した。

被験者の投与日数の平均値±SD は、ENT103 群で 9.5 ± 1.5 日、プラセボ群で 9.6 ± 1.3 日であり、各群の投与日数は同程度で統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.537）。また、最も被験者の割合が高かった投与日数は、ENT103 群及びプラセボ群のいずれも 10 日であり、約 90%の被験者で 10 日間投与を完了した。なお、ENT103 群の被験者 2 例が 11 日目（被験者登録番号：[redacted]）及び 14 日目（被験者登録番号：[redacted]）まで治験薬投与を継続したが（5.3.5.1.1 付録 16.2.2-1）、10 日間の投与は完了しており、投与日数 10 日間のグループに含めて集計した。

表 2.7.6.2.2-4　治療の遵守状況の測定（FAS）

項目		分類	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)		全体 (n = 201)		2 標本 t 検定
投与日数	平均値		9.5		9.6		9.5		p=0.537
	SD		1.5		1.3		1.4		
	最小値		3		2		2		
	中央値		10.0		10.0		10.0		
	最大値		10		10		10		
	例数(%)	1 日	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
		2 日	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
		3 日	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
		4 日	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
		5 日	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	
		6 日	5	(5.1)	5	(4.9)	10	(5.0)	
		7 日	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)	
		8 日	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)	
		9 日	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
		10 日	87	(87.9)	92	(90.2)	179	(89.1)	

罹患耳に 1 日 2 回点耳した日を 1 日として集計した。
5.3.5.1.1 表 11.3-1 を改変

(5)　有効性の結果

1)　主要評価項目の解析

本治験の主要評価項目は、効果安全性評価委員会の評価による投与終了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、すなわち膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、並びに中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つの評価項目全てが消退した被験者の割合（改善率）であった。

効果安全性評価委員会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を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.001$）。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 21.9%～23.7%高く、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p \leq 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-1～表 14.2-3）。

表 2.7.6.2.2-5　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	99	46	53	46.5	37.0	56.2
プラセボ群	102	24	78	23.5	16.4	32.6

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差[d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定[f)]
	下限値	上限値		下限値	上限値	
22.9	9.8	35.1	22.0	8.7	34.2	p=0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.1-1 を引用

2)　副次評価項目の解析

a)　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師による評価）

担当医師の評価による中耳及び鼓膜炎症の消退に基づく臨床効果について、主要評価項目と同様に解析した。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を表 2.7.6.2.2-6 に示した。

担当医師の評価による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の結果と同様、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。PPS、mFAS 及び mPPS の解析対象集団でも FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-4～表 14.2-6）。

表 2.7.6.2.2-6　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	99	62	37	62.6	52.8	71.5
プラセボ群	102	25	77	24.5	17.2	33.7

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差[d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定[f)]
	下限値	上限値		下限値	上限値	
38.1	24.7	49.6	38.0	24.5	49.6	p<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.1-1 を引用

b) 治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果について、効果安全性評価委員会及び担当医師による評価を表 2.7.6.2.2-7 及び表 2.7.6.2.2-8 に示した。

治癒判定時（投与終了時又は中止時から約 1 週間後）では、ENT103 群が 89/99 例、プラセボ群が 66/102 例で評価が行われた。

効果安全性評価委員会の評価による治癒判定時での改善率は、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、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。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（いずれも $p < 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-7、表 14.2-9 及び表 14.2-11）。

また、担当医師の評価による治癒判定時での改善率は、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比較して、改善率の差は大きくなり、同様に Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.2.2-7　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	89	55	34	61.8	51.4	71.2
プラセボ群	66	21	45	31.8	21.8	43.8

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差[d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定[f)]
	下限値	上限値		下限値	上限値	
30.0	14.1	43.7	30.0	14.1	43.8	p<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.2-1 を引用

表 2.7.6.2.2-8　治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	89	75	14	84.3	75.3	90.4
プラセボ群	66	27	39	40.9	29.9	53.0

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差[d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定[f)]
	下限値	上限値		下限値	上限値	
43.4	28.4	56.0	43.3	28.2	56.0	p<0.001

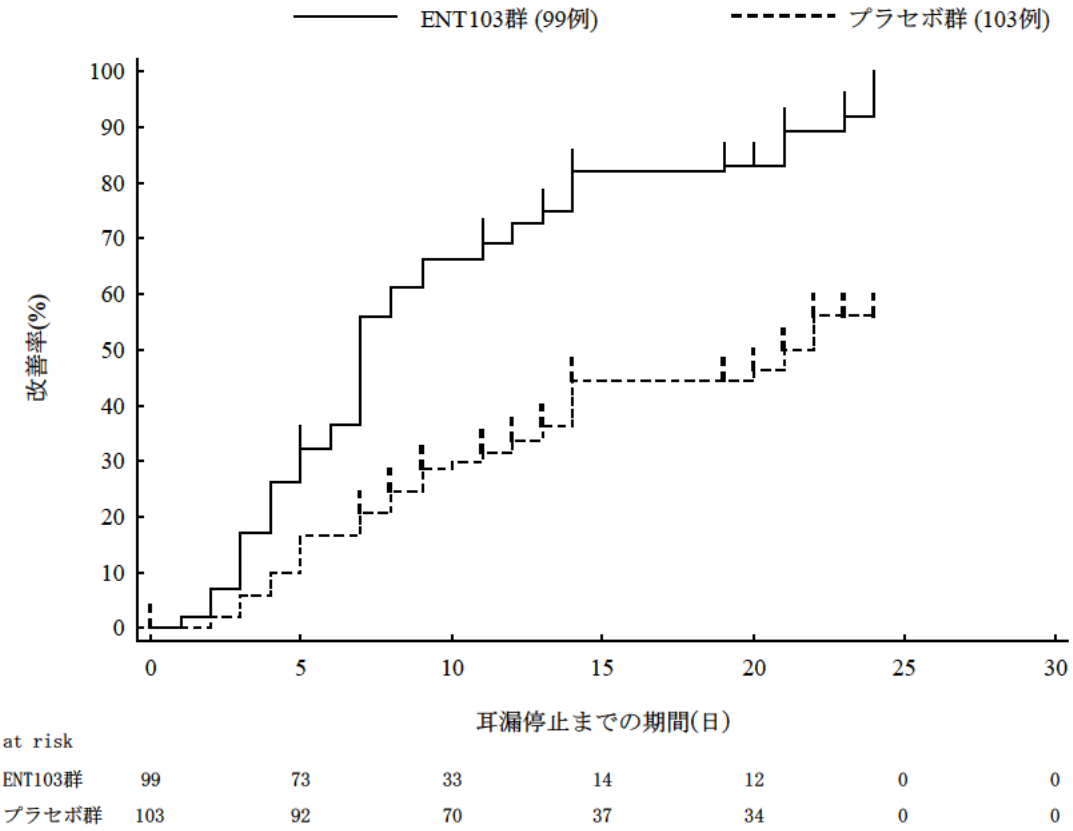
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.2-2 を引用

c)　耳漏停止までの期間

効果安全性評価委員会及び担当医師の評価による耳漏停止までの期間を図 2.7.6.2.2-2 及び図 2.7.6.2.2-3 並びに表 2.7.6.2.2-9 及び表 2.7.6.2.2-10 に示した。耳漏停止までの期間は ITT で評価した。

Kaplan-Meier 法で推定し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、プラセボ群に比べて ENT103 群で短く、罹患耳を層とした層別 Log-rank 検定において統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いて推定したハザード比（95%CI）は 2.949（2.099～4.143）であり、Gray 検定で 2 群間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。MITT、mFAS 及び mPPS での効果安全性評価委員会による評価でも、ENT103 群及びプラセボ群の耳漏停止までの期間は ITT の場合と近似しており、プラセボ群に比べて ENT103 群の期間が短く、ITT の場合と同様に、統計学的に有意な差が認められた［ハザード比：3.044～3.085、いずれも $p < 0.001$（Gray 検定）］（5.3.5.1.1 表 14.2-13、表 14.2-15 及び表 14.2-17）。

また、担当医師による評価においても、効果安全性評価委員会による評価と同様にプラセボ群に比べ ENT103 群で耳漏停止までの期間が短く、統計学的に有意な差が認められた［ハザード比（95%CI）：3.257（2.358～4.499）、$p < 0.001$（Gray 検定）］。



5.3.5.1.1 図 11.4.1.2.3-1 を引用

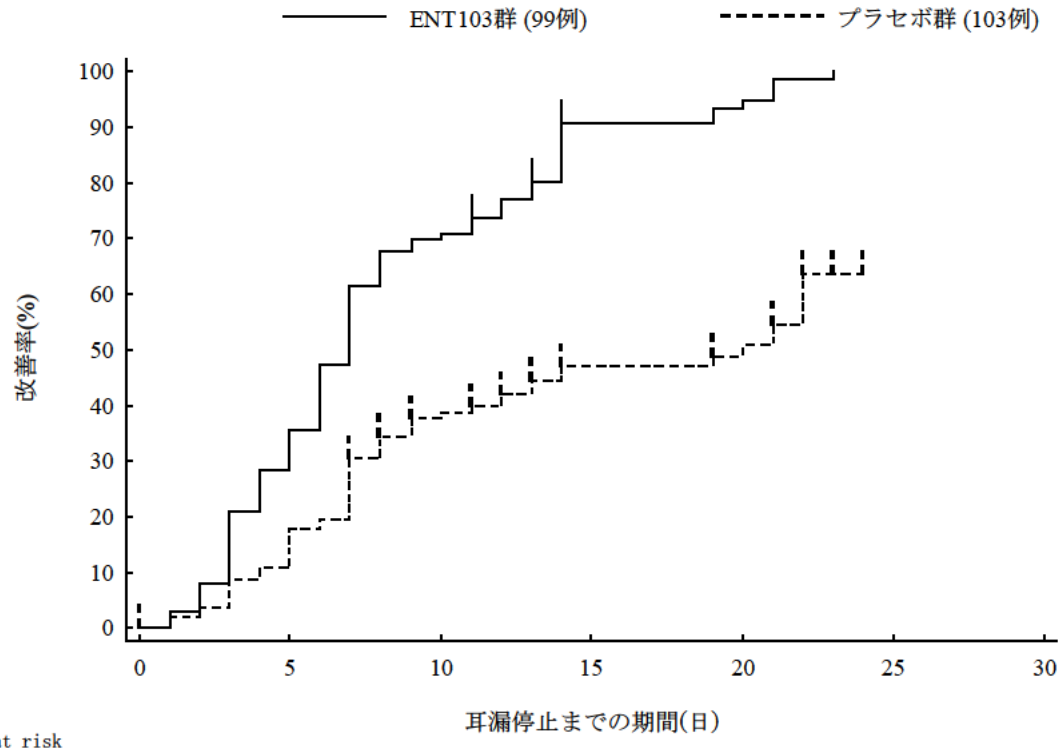
図 2.7.6.2.2-2　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（効果安全性評価委員会）（ITT）

表 2.7.6.2.2-9　耳漏停止までの期間（効果安全性評価委員会）（ITT）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間		両側 95%CI	
					推定値(日)	下限値	上限値
ENT103 群	99	87	12	25%点	4.0	3.0	6.0
				中央値	7.0	7.0	8.0
				75%点	14.0	9.0	21.0
プラセボ群	103	47	56	25%点	9.0	5.0	12.0
				中央値	22.0	14.0	-
				75%点	-	-	-

	層別 Log rank 検定 a)	ハザード比 b)	両側 95%CI b)		Gray 検定
			下限値	上限値	
群間比較	p<0.001	2.949	2.099	4.143	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.3-1 を引用



5.3.5.1.1 図 11.4.1.2.3-2 を引用

図 2.7.6.2.2-3　耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線（担当医師）（ITT）

表 2.7.6.2.2-10　耳漏停止までの期間（担当医師）（ITT）

投与群	解析対象例数	イベント	打ち切り	耳漏停止までの期間	推定値(日)	両側 95%CI 下限値	両側 95%CI 上限値
ENT103 群	99	95	4	25%点	4.0	3.0	5.0
				中央値	7.0	6.0	7.0
				75%点	12.0	8.0	14.0
プラセボ群	103	51	52	25%点	7.0	5.0	8.0
				中央値	20.0	12.0	-
				75%点	-	22.0	-

	層別 Log rank 検定 a)	ハザード比 b)	両側 95%CI b) 下限値	両側 95%CI b) 上限値	Gray 検定
群間比較	p<0.001	3.257	2.358	4.499	p<0.001

a) 罹患耳を層とした
b) ENT103 群/プラセボ群、治験の中止を競合リスクとした Fine-Gray モデル
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.3-2 を引用

d) 細菌学的効果

i) 菌消失率

スクリーニング時及び投与終了時又は中止時に採取した耳漏から検出した起炎菌の菌消失率を表 2.7.6.2.2-11 に示した。菌消失率は mFAS で評価した。

菌消失率は、ENT103 群で 93.9%（77/82 例）、プラセボ群で 12.5%（11/88 例）であり、ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差（95%CI）は 81.4（70.1～87.8）%であり ENT103 群での菌消失率が高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。mPPS での ENT103 群のプラセボ群からの差分は mFAS と近似しており、mFAS と同様に ENT103 群での菌消失率が高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-20）。

表 2.7.6.2.2-11　菌消失率（mFAS）

投与群	例数	消失	消失せず	消失率	両側 95%CI[a)]	
				(%)	下限値	上限値
ENT103 群	82	77	5	93.9	86.5	97.4
プラセボ群	88	11	77	12.5	7.1	21.0

a) Wilson スコア

差[b)]	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
(%)	下限値	上限値	
81.4	70.1	87.8	p<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-1 を引用

ii) 起炎菌に対するレボフロキサシンの MIC

スクリーニング時及び投与終了時又は中止時に採取した耳漏から検出した、全ての起炎性のある菌種に対して、MIC 測定によりレボフロキサシンに対する薬剤感受性を評価した。なお、MIC は微量液体希釈法にて測定し、各菌種の抗菌薬感性率は臨床検査標準委員会（CLSI）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

MITT（全体）における起炎菌（ベースライン）ごとのレボフロキサシンの MIC（MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90}）を、表 2.7.6.2.2-12 に、レボフロキサシンの各起炎菌に対する MIC 別菌消失率（片耳）を、表 2.7.6.2.2-13 及び表 2.7.6.2.2-14 に、MIC 別菌消失率［両耳（左）］及び［両耳（右）］を表 2.7.6.2.2-15～表 2.7.6.2.2-18 にそれぞれ示した。

今回の申請適応菌種のうち、中耳炎、外耳炎での分離頻度が高いブドウ球菌属では、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）（82 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.06～64 μg/mL、0.25 μg/mL、0.5 μg/mL 及び 4 μg/mL であった。MRSA（13 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.125～>64 μg/mL、8 μg/mL、16 μg/mL 及び 64 μg/mL であった。また、ブドウ球菌属のその他の菌種に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、MRSA に対する数値と近似するか又は感受性側の数値であった。*Pseudomonas aeruginosa*（19 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.06～>64 μg/mL、0.5 μg/mL、>64 μg/mL 及び >64 μg/mL であったが、73.7%（14/19 株）の菌株に対する MIC は≤2 μg/mL であった。申請適応菌種としたその他の菌種では、レンサ球菌属（*Streptococcus dysgalactiae* 1 株）、シトロバクター属（*Citrobacter koseri* 2 株）、クレブシエラ属（*Klebsiella pneumoniae* 2 株）、エンテロバクター属（*Enterobacter cloacae* 5 株、*Enterobacter aerogenes* 1 株及び

Enterobacter gergoviae 1 株）、セラチア属（*Serratia marcescens* 7 株）並びにアシネトバクター属（*Acinetobacter baumannii* 2 株及び *Acinetobacter* sp. 3 株）の各菌株に対する MIC は、いずれも≤ 1 μg/mL であった。また、シュードモナス属（*Pseudomonas sutzeri* 及び *Pseudomonas* spp.）の各菌株に対する MIC は、いずれも≤2 μg/mL であった。

ENT103 群の起炎菌は、MIC が 16 μg/mL の MRSA 1 株、MIC が>64 μg/mL の *P. aeruginosa* 1 株を除いて、治験薬投与終了時又は中止時に検出されなかった。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 株で菌消失が認められ、≤8 μg/mL の菌株では全株消失が確認された。菌種別では、MRSA では MIC が≤4 μg/mL の 3 株全株が消失し、MIC が>64 μg/mL の 1 株中 1 株、16 μg/mL の 2 株中 1 株が消失した。*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 株が消失した。*Achromobacter* sp.、*A. baumannii*、coagulase-negative *Staphylococcus*、*E. aerogenes*、*E. cloacae*、*K. pneumoniae*、MSSA、*P. stutzeri*、*S. marcescens*、*Staphylococcus auricularis*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus lugdunensis*、*S. dysgalactiae* では、MIC が>64 μg/mL の菌株を含めて全株消失が確認された。一方、プラセボ群では、MRSA、MSSA を除く、ブドウ球菌属で菌消失が多く認められたが、菌種別の菌消失率は 0.0～100.0%の広範囲の数値を示した。

ENT103 群及びプラセボ群の両方の投与群で検出された起炎菌のうち、*Achromobacter* sp.、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、MRSA、MSSA、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*S. lugdunensis* では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.（*P. stuzeri* 及び *Pseudomonas* sp.）では、ENT103 群で全株消失したが、プラセボ群でも 66.7～100.0%の菌消失率が認められ、ENT103 群との差は 0～33.3%であった。

ENT103 群で菌消失しなかった 5 例中 2 例では、投与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、*E. cloacae*（MIC ; 0.06 μg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に coagulase-negative *Staphylococcus*（MIC ; >64 μg/mL）が検出、1 例では、MSSA（MIC ; 0.25 μg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に *S. epidermidis*（MIC ; 0.25 μg/mL）が検出、他の 1 例では、*S. capitis*（MIC ; >64 μg/mL）が消失したが、投与終了時又は中止時に *S. caprae*（MIC ; 64 μg/mL）が検出された（5.3.5.1.1 付録 16.2.6-8 及び付録 16.2.6-9）。MIC が大きく変化した起炎菌は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-12　起炎菌ごとの MIC の内訳（全体）（MITT）

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC_{range} (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{80} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Achromobacter sp.	ベースライン	2	LVFX								1	1						2 - 4	2	4	4
			OFLX									1	1					4 - 8	4	8	8
	投与終了/中止時	1	LVFX									1						4	4	4	4
			OFLX										1					8	8	8	8
Acinetobacter baumannii	ベースライン	2	LVFX		1	1												0.03 - 0.06	0.03	0.06	0.06
			OFLX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	投与終了/中止時	1	LVFX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
			OFLX			1												0.06	0.06	0.06	0.06
Acinetobacter sp.	ベースライン	3	LVFX			2		1										0.06 - 0.25	0.06	0.25	0.25
			OFLX				2		1									0.125 - 0.5	0.125	0.5	0.5
	投与終了/中止時	1	LVFX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
			OFLX							1								1	1	1	1
Citrobacter koseri	ベースライン	2	LVFX		1	1												0.03 - 0.06	0.03	0.06	0.06
			OFLX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	投与終了/中止時	2	LVFX	1		1												<=0.015 - 0.06	<=0.015	0.06	0.06
			OFLX		1		1											0.03 - 0.125	0.03	0.125	0.125
Coagulase(-) *staphylococcus*	ベースライン	10	LVFX				1	2	1		2	1		1			1	1	0.125 - >64	2	16	64
			OFLX					1	2	1	1		2		1			2	0.25 - >64	2	32	>64
	投与終了/中止時	1	LVFX					1											0.25	0.25	0.25	0.25
			OFLX						1										0.5	0.5	0.5	0.5
Enterobacter aerogenes	ベースライン	1	LVFX			1													0.06	0.06	0.06	0.06
			OFLX				1												0.125	0.125	0.125	0.125
	投与終了/中止時	0	LVFX																			
			OFLX																			

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC$_{range}$ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{80}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Enterobacter cloacae	ベースライン	5	LVFX		2	2		1										0.03 - 0.25	0.06	0.06	0.25
			OFLX			2	2		1									0.06 - 0.5	0.125	0.125	0.5
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Enterobacter gergoviae	ベースライン	1	LVFX	1														<=0.015	<=0.015	<=0.015	<=0.015
			OFLX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Klebsiella pneumoniae	ベースライン	2	LVFX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
			OFLX				1	1										0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.25
	投与終了/中止時	1	LVFX				1											0.125	0.125	0.125	0.125
			OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
MRSA (*S.aureus*)	ベースライン	13	LVFX				1		1			4	1	4		1	1	0.125 - >64	8	16	64
			OFLX					1		1			4	1	4		2	0.25 - >64	16	32	>64
	投与終了/中止時	6	LVFX									1	3	2				4 - 16	8	16	16
			OFLX										1	3	2			8 - 32	16	32	32
MSSA (*S.aureus*)	ベースライン	82	LVFX			1	33	28	4		4	7	1	2	1	1		0.06 - 64	0.25	0.5	4
			OFLX				1	32	29	4		3	8	1	2	1	1	0.125 - >64	0.5	1	8
	投与終了/中止時	33	LVFX				15	9	3		1	4		1				0.125 - 16	0.25	0.5	4
			OFLX				1	13	10	3		1	3	1	1			0.125 - 32	0.5	1	8
Pseudomonas aeruginosa	ベースライン	19	LVFX			1	2	5	3	1	2						5	0.06 - >64	0.5	>64	>64
			OFLX				1	1	6	3		2	1				5	0.125 - >64	1	>64	>64
	投与終了/中止時	9	LVFX			1	1		3	1							3	0.06 - >64	0.5	>64	>64
			OFLX				1	1		3		1					3	0.125 - >64	1	>64	>64
Pseudomonas fluorescens	ベースライン	1	LVFX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
			OFLX							1								1	1	1	1
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC$_{range}$ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{80}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Pseudomonas sp.	ベース	2	LVFX							1	1							1 - 2	1	2	2
	ライン		OFLX								1	1						2 - 4	2	4	4
	投与終了	1	LVFX									1						4	4	4	4
	/中止時		OFLX										1					8	8	8	8
Pseudomonas stutzeri	ベース	1	LVFX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
	ライン		OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		
Serratia marcescens	ベース	7	LVFX			4	2	1										0.06 - 0.25	0.06	0.125	0.25
	ライン		OFLX				4	2		1								0.125 - 1	0.125	0.25	1
	投与終了	3	LVFX			2	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	/中止時		OFLX				2	1										0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.25
Staphylococcus auricularis	ベース	1	LVFX			1												0.06	0.06	0.06	0.06
	ライン		OFLX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		
Staphylococcus capitis	ベース	16	LVFX				3	4				2	5				2	0.125 - >64	4	8	>64
	ライン		OFLX					3	4				2	5			2	0.25 - >64	8	16	>64
	投与終了	2	LVFX										1				1	8 - >64	8	>64	>64
	/中止時		OFLX											1			1	16 - >64	16	>64	>64
Staphylococcus caprae	ベース	13	LVFX			1		4		1			5		1	1		0.06 - 64	8	8	32
	ライン		OFLX				1		4		1			5		1	1	0.125 - >64	16	16	64
	投与終了	3	LVFX												1	2		32 - 64	64	64	64
	/中止時		OFLX													2	1	64 - >64	64	>64	>64
Staphylococcus epidermidis	ベース	6	LVFX			1	1	1				1				2		0.06 - 64	0.25	64	64
	ライン		OFLX				1	1	1				1				2	0.125 - >64	0.5	>64	>64
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC$_{range}$ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{80}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Staphylococcus haemolyticus	ベースライン	1	LVFX				1											0.125	0.125	0.125	0.125
			OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Staphylococcus lugdunensis	ベースライン	4	LVFX					3		1								0.25 - 1	0.25	1	1
			OFLX						3		1							0.5 - 2	0.5	2	2
	投与終了/中止時	2	LVFX					1	1									0.25 - 0.5	0.25	0.5	0.5
			OFLX						1		1							0.5 - 2	0.5	2	2
Stenotrophomonas maltophilia	ベースライン	1	LVFX							1								1	1	1	1
			OFLX								1							2	2	2	2
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Streptococcus dysgalactiae	ベースライン	1	LVFX							1								1	1	1	1
			OFLX								1							2	2	2	2
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		

両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
*LVFX：レボフロキサシン
OFLX：オフロキサシン
5.3.5.1.1 表 14.2-26 を引用

表 2.7.6.2.2-13　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（ENT103 群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
Achromobacter sp.								0/1							0/1	1/1	100.0
Acinetobacter baumannii			0/1												0/1	1/1	100.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*									0/1		0/1		0/1		0/3	3/3	100.0
Enterobacter aerogenes			0/1												0/1	1/1	100.0
Enterobacter cloacae		0/2	0/2		0/1										0/5	5/5	100.0
Klebsiella pneumoniae				0/1											0/1	1/1	100.0
MRSA				0/1		0/1			0/1		1/2			0/1	1/6	5/6	83.3
MSSA			0/1	0/14	0/13			0/2	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1		0/38	38/38	100.0
Pseudomonas aeruginosa				0/1	0/2	0/1	0/1	0/1						1/3	1/9	8/9	88.9
Pseudomonas stutzeri		0/1													0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Staphylococcus auricularis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis				0/2	0/1					0/2				0/1	0/6	6/6	100.0
Staphylococcus caprae			0/1		0/1		0/1			0/1					0/4	4/4	100.0
Staphylococcus epidermidis				0/1	0/1				0/1				0/2		0/5	5/5	100.0
Staphylococcus lugdunensis					0/1										0/1	1/1	100.0
Streptococcus dysgalactiae							0/1								0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了時又は中止時の検出数、分母はベースラインの検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-2 を引用

表 2.7.6.2.2-14　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別菌消失率（片耳）（プラセボ群）（MITT）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
Achromobacter sp.									1/1						1/1	0/1	0.0
Acinetobacter baumannii		1/1													1/1	0/1	0.0
Acinetobacter sp.			0/2		0/1	1/0									1/3	2/3	66.7
Citrobacter koseri	1/0	0/1	1/1												2/2	0/2	0.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*				0/1	0/1	0/1		0/2						0/1	0/6	6/6	100.0
Enterobacter gergoviae	0/1														0/1	1/1	100.0
Klebsiella pneumoniae			0/1	1/0											1/1	0/1	0.0
MRSA									1/3	3/1	1/2		0/1		5/7	1/6	16.7
MSSA				13/14	7/11	3/3		1/2	4/3		1/1				29/34	5/34	14.7
Pseudomonas aeruginosa			1/1	1/1	0/3	3/2	1/0	0/1							6/8	2/8	25.0
Pseudomonas sp.							0/1	0/1	1/0						1/2	1/2	50.0
Serratia marcescens				1/1											1/1	0/1	0.0
Staphylococcus capitis				0/1	0/3				0/1	1/2				1/1	2/8	6/8	75.0
Staphylococcus caprae					0/3					0/4		1/1	2/1		3/9	6/9	66.7
Staphylococcus epidermidis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus haemolyticus				0/1											0/1	1/1	100.0
Staphylococcus lugdunensis					1/2	1/0	0/1								2/3	1/3	33.3
Stenotrophomonas maltophilia							0/1								0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了時又は中止時の検出数、分母はベースラインの検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.4-3 を引用

表 2.7.6.2.2-15　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（ENT103 群）（MITT）

投与群：ENT103 群

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a]
MSSA (*S.aureus*)				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Serratia marcescens			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis									0/1						0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-22 を引用

表 2.7.6.2.2-16　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（左）］（プラセボ群）（MITT）

投与群：プラセボ群

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a]
Coagulase(-) *staphylococcus*					1/1										1/1	0/1	0.0
MSSA (*S.aureus*)				1/2	1/1										2/3	1/3	33.3
Pseudomonas aeruginosa														1/1	1/1	0/1	0.0
Serratia marcescens			1/1												1/1	0/1	0.0
Staphylococcus capitis										0/1					0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.1 表 14.2-22 を引用

表 2.7.6.2.2-17　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（ENT103 群）（MITT）

投与群：ENT103 群

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
MSSA (*S.aureus*)				0/1	0/1										0/2	2/2	100.0
Serratia marcescens			0/1												0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-24 を引用

表 2.7.6.2.2-18　レボフロキサシンの起炎菌ごとの MIC 別の菌消失率［両耳（右）］（プラセボ群）（MITT）

投与群：プラセボ群

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失率
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	(%)[a)]
MSSA (*S.aureus*)				1/1	1/1	0/1									2/3	1/3	33.3
Pseudomonas aeruginosa														1/1	1/1	0/1	0.0
Pseudomonas fluorescens						0/1									0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens			1/1												1/1	0/1	0.0

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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
5.3.5.1.1 表 14.2-24 を引用

e) 耳漏の性質

スクリーニング時点から投与終了時又は中止時での耳漏の性質の変化率を表 2.7.6.2.2-19 に、各評価時点の耳漏の性質の内訳を表 2.7.6.2.2-20 に示した。

なお、耳漏の性質の変化率は「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」に変化した被験者の割合とし、両耳で罹患している場合は症状の程度が重い方を採用した。

耳漏の性質の変化率は、ENT103 群で 85.9%（85/99 例）、プラセボ群で 32.4%（33/102 例）であり、ENT103 群とプラセボ群との変化率の差（95%CI）は 53.5（40.9～63.5）%であり ENT103 群での変化率が高く、カイ二乗検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。PPS、mFAS 及び mPPS での耳漏の性質の変化率及び ENT103 群とプラセボ群の耳漏の性質の変化率の差分は、FAS の場合と近似しており、耳漏の性質の変化率について、統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-30～表 14.2-32）。

罹患耳が片耳での各評価時点の耳漏の性質の内訳［割合（例数）］は、ENT103 群ではベースラインで化膿性が 100.0%（96/96 例）であったが、Visit 2（投与 3 から 6 日目）で化膿性、粘液性、漿液性及びなしの順に 66.3%（61/92 例）、15.2%（14/92 例）、17.4%（16/92 例）及び 1.1%（1/92 例）、Visit 3（投与 7 から 9 日目）で 48.8%（41/84 例）、16.7%（14/84 例）、27.4%（23/84 例）及び 7.1%（6/84 例）、投与終了時又は中止時で 14.6%（14/96 例）、14.6%（14/96 例）、38.5%（37/96 例）及び 32.3%（31/96 例）、治癒判定時で 5.8%（5/86 例）、5.8%（5/86 例）、18.6%（16/86 例）及び 69.8%（60/86 例）であった。一方、プラセボ群は、ベースラインで化膿性が 100.0%（96/96 例）であったが、Visit 2 で化膿性、粘液性、漿液性及びなしの順に 83.2%（79/95 例）、7.4%（7/95 例）、5.3%（5/95 例）及び 4.2%（4/95 例）、Visit 3 で 72.4%（63/87 例）、11.5%（10/87 例）、11.5%（10/87 例）及び 4.6%（4/87 例）、投与終了時又は中止時で 66.7%（64/96 例）、9.4%（9/96 例）、9.4%（9/96 例）及び 14.6%（14/96 例）、治癒判定時で 50.0%（32/64 例）、10.9%（7/64 例）、10.9%（7/64 例）及び 28.1%（18/64 例）であり、いずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ENT103 群で化膿性以外と評価された被験者の割合が高く、治癒判定時では耳漏なしの被験者の割合はプラセボ群に比べ ENT103 群で 40%程度高かった。

罹患耳が両耳の被験者でも、左右とも ENT103 群では治療が進むにつれ耳漏なしの割合が増加し治癒判定時で 100.0%であったのに対し、プラセボ群では治癒判定時において耳漏なしの割合は 0%（左耳）及び 50.0%（右耳）であった。

表 2.7.6.2.2-19　耳漏の性質の変化率（FAS）

投与群	例数	変化あり [a]	変化なし	変化率 (%)	両側 95%CI [b]	
					下限値	上限値
ENT103 群	99	85	14	85.9	77.7	91.4
プラセボ群	102	33	69	32.4	24.1	41.9

a) 耳漏の性質が「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」へ変化した被験者
　両側で罹患している場合は「化膿性>粘液性>漿液性>耳漏なし」の順で最も重い程度の側を採用
b) Wilson スコア

差 [c] (%)	両側 95%CI [d]		検定 [e]
	下限値	上限値	
53.5	40.9	63.5	p<0.001

c) ENT103 群－プラセボ群
d) Newcombe スコア
e) カイ二乗検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.5-1 を引用

表 2.7.6.2.2-20　耳漏の性質の時期別の内訳（FAS）

例数(%)

罹患耳	耳	投与群	時点	例数	化膿性	粘液性	漿液性	耳漏なし
片耳	-	ENT103 群	ベースライン	96	96 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	96	96 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	92	61 (66.3)	14 (15.2)	16 (17.4)	1 (1.1)
		プラセボ群	Visit 2	95	79 (83.2)	7 (7.4)	5 (5.3)	4 (4.2)
		ENT103 群	Visit 3	84	41 (48.8)	14 (16.7)	23 (27.4)	6 (7.1)
		プラセボ群	Visit 3	87	63 (72.4)	10 (11.5)	10 (11.5)	4 (4.6)
		ENT103 群	投与終了/中止時	96	14 (14.6)	14 (14.6)	37 (38.5)	31 (32.3)
		プラセボ群	投与終了/中止時	96	64 (66.7)	9 (9.4)	9 (9.4)	14 (14.6)
		ENT103 群	治癒判定時	86	5 (5.8)	5 (5.8)	16 (18.6)	60 (69.8)
		プラセボ群	治癒判定時	64	32 (50.0)	7 (10.9)	7 (10.9)	18 (28.1)
両耳	左	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	3	2 (66.7)	0	0	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 3	6	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
		ENT103 群	治癒判定時	3	0	0	0	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0
	右	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0	0	0
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0	0	0
		ENT103 群	Visit 2	3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 3	6	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
		ENT103 群	治癒判定時	3	0	0	0	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)

Visit 2 は 3 日目から 6 日目、Visit 3 は 7 日目から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 11.4.1.2.5-2 を引用

3)　その他の有効性解析

臨床効果の各評価指標の消退については、プラセボと比較した詳細な公表データがないことから、以下の解析を探索的に行った。聴力検査値の変化率及び耳自覚症状についても、以下の解析を探索的に行った。

a)　中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の推移

各評価時点の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果［膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）並びに中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つの評価項目全ての消退した被験者の割合（改善率）］の効果安全性評価委員会及び担当医師による評価を表 2.7.6.2.2-21 に示した。

効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での改善率は、ENT103 群では Visit 2 で 5.3%（5/95 例）、Visit 3 で 10.3%（9/87 例）、投与終了時又は中止時で 46.5%（46/99

例）及び治癒判定時で 61.8%（55/89 例）、プラセボ群では Visit 2 で 2.0%（2/101 例）、Visit 3 で 5.4%（5/93 例）、投与終了時又は中止時で 23.5%（24/102 例）及び治癒判定時で 31.8%（21/66 例）であり、いずれの時点でも ENT103 群での改善率が高かった。また、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 群及びプラセボ群の改善率は FAS の場合と近似していた（5.3.5.1.1 表 14.2-34～表 14.2-36）。また、ENT103 群及びプラセボ群のいずれも、効果安全性評価委員会に比べ、担当医師による評価で各評価時点の改善率が高く、ENT103 群とプラセボ群との差も大きかった。

表 2.7.6.2.2-21　各評価時点での中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（FAS）

例数(%)

投与群	時点	判定*	例数	消退	消退以外
ENT103 群	Visit 2	評価委員会	95	5 (5.3)	90 (94.7)
		担当医師	95	8 (8.4)	87 (91.6)
	Visit 3	評価委員会	87	9 (10.3)	78 (89.7)
		担当医師	87	18 (20.7)	69 (79.3)
	投与終了	評価委員会	99	46 (46.5)	53 (53.5)
	/中止時	担当医師	99	62 (62.6)	37 (37.4)
	治癒判定時	評価委員会	89	55 (61.8)	34 (38.2)
		担当医師	89	75 (84.3)	14 (15.7)
プラセボ群	Visit 2	評価委員会	101	2 (2.0)	99 (98.0)
		担当医師	101	5 (5.0)	96 (95.0)
	Visit 3	評価委員会	93	5 (5.4)	88 (94.6)
		担当医師	93	13 (14.0)	80 (86.0)
	投与終了	評価委員会	102	24 (23.5)	78 (76.5)
	/中止時	担当医師	102	25 (24.5)	77 (75.5)
	治癒判定時	評価委員会	66	21 (31.8)	45 (68.2)
		担当医師	66	27 (40.9)	39 (59.1)

Visit 2 は投与 3 から 6 日目、Visit 3 は投与 7 から 9 日目とした。
* 評価委員会：効果安全性評価委員会
5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.1-1 を引用

b)　投与終了時又は中止時の、各評価指標の消退

投与終了時又は中止時の臨床効果の各評価指標［膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）並びに中耳粘膜及び鼓膜の肉芽］の消退について、効果安全性評価委員会による評価を表 2.7.6.2.2-22 に示した。

投与終了時又は中止時での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）は、ENT103 群で 74.7%（74/99 例）、プラセボ群で 36.3%（37/102 例）であった。罹患耳を層別因子とし、Mantel-Haenszel 法で調整した ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 38.0（24.5～49.6）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。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 38.5%～39.3%高く、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$）（5.3.5.1.1 表 14.2-38、表 14.2-40 及び表 14.2-42）。

中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）が消退と判定された被験者の割合（改善率）は、ENT103 群で 49.5%（49/99 例）、プラセボ群で 28.4%（29/102 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 20.0（6.4～32.5）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有

意な差が認められた（p = 0.003）。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 群とプラセボ群との改善率の差は 20.0%～21.5%であり、FAS と同様に、統計学的に有意な差が認められた（p = 0.003～0.004）（5.3.5.1.1 表 14.2-38、表 14.2-40 及び表 14.2-42）。

中耳粘膜及び鼓膜の肉芽が消退と判定された被験者の割合（改善率）は、ENT103 群で 92.9%（92/99 例）、プラセボ群で 80.4%（82/102 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 12.7（2.9～22.2）%であり、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で統計学的に有意な差が認められた（p = 0.009）。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 群とプラセボ群との改善率の差は 12.5%～15.7%であり、FAS と同様に統計学的に有意な差が認められた（p = 0.004～0.010）（5.3.5.1.1 表 14.2-38、表 14.2-40 及び表 14.2-42）。

表 2.7.6.2.2-22　各評価指標の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）

評価指標	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)] 下限値	両側 95%CI[a)] 上限値
膿性耳漏	ENT103 群	99	74	25	74.7	65.4	82.3
	プラセボ群	102	37	65	36.3	27.6	45.9
中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）	ENT103 群	99	49	50	49.5	39.9	59.2
	プラセボ群	102	29	73	28.4	20.6	37.8
中耳粘膜及び鼓膜の肉芽	ENT103 群	99	92	7	92.9	86.1	96.5
	プラセボ群	102	82	20	80.4	71.6	86.9

a) Wilson スコア

評価指標	差 [b)] (%)	両側 95%CI[c)] 下限値	両側 95%CI[c)] 上限値	差 [d)] (%)	両側 95%CI[e)] 下限値	両側 95%CI[e)] 上限値	検定 [f)]
膿性耳漏	38.5	25.0	50.0	38.0	24.5	49.6	p<0.001
中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）	21.1	7.6	33.5	20.0	6.4	32.5	p=0.003
中耳粘膜及び鼓膜の肉芽	12.5	3.1	22.0	12.7	2.9	22.2	p=0.009

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.2-1 を引用

c) 各評価指標の消退の推移

i) 膿性耳漏の消退の推移

各評価時点の膿性耳漏の消退の効果安全性評価委員会による評価を表 2.7.6.2.2-23 に示した。

罹患耳が片耳の被験者では、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での膿性耳漏の改善率（FAS）は経時的に増加し、ENT103 群では Visit 2 で 30.4%（28/92 例）、Visit 3 で 54.8%（46/84 例）、投与終了時又は中止時で 75.0%（72/96 例）、治癒判定時で 89.5%（77/86 例）、プラセボ群では Visit 2 で 13.7%（13/95 例）、Visit 3 で 25.3%（22/87 例）、投与終了時又は中止時で 37.5%（36/96 例）、治癒判定時で 40.6%（26/64 例）であり、Visit 2 以降のいずれの時点でも ENT103 群での改善率が高かった。罹患耳が両耳の

被験者は、ENT103 群が 3 例、プラセボ群が 6 例であり、評価された被験者数が少なく、左右で一貫した消退の傾向は認められなかった。また、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 群及びプラセボ群の改善率は FAS の場合と近似しており、FAS と同様に、罹患耳が片耳の被験者ではプラセボ群に比べて ENT103 群の改善率が高かった（5.3.5.1.1 表 14.2.8）。

表 2.7.6.2.2-23　各評価時点での膿性耳漏の消退（効果安全性評価委員会）（FAS）

例数(%)

罹患耳	耳	投与群	時点	例数	膿性耳漏	膿性以外の耳漏	なし	消退
片耳	-	ENT103 群	ベースライン	96	96 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	96	96 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	92	64 (69.6)	23 (25.0)	5 (5.4)	28 (30.4)
		プラセボ群	Visit 2	95	82 (86.3)	10 (10.5)	3 (3.2)	13 (13.7)
		ENT103 群	Visit 3	84	38 (45.2)	37 (44.0)	9 (10.7)	46 (54.8)
		プラセボ群	Visit 3	87	65 (74.7)	17 (19.5)	5 (5.7)	22 (25.3)
		ENT103 群	投与終了/中止時	96	24 (25.0)	37 (38.5)	35 (36.5)	72 (75.0)
		プラセボ群	投与終了/中止時	96	60 (62.5)	19 (19.8)	17 (17.7)	36 (37.5)
		ENT103 群	治癒判定時	86	9 (10.5)	25 (29.1)	52 (60.5)	77 (89.5)
		プラセボ群	治癒判定時	64	38 (59.4)	9 (14.1)	17 (26.6)	26 (40.6)
両耳	左	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		プラセボ群	Visit 2	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
		プラセボ群	Visit 3	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
		ENT103 群	治癒判定時	3	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)
		プラセボ群	治癒判定時	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	右	ENT103 群	ベースライン	3	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		プラセボ群	ベースライン	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		ENT103 群	Visit 2	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
		プラセボ群	Visit 2	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		ENT103 群	Visit 3	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
		プラセボ群	Visit 3	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)
		ENT103 群	投与終了/中止時	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
		プラセボ群	投与終了/中止時	6	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
		ENT103 群	治癒判定時	3	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
		プラセボ群	治癒判定時	2	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)

Visit 2 は投与 3 から 6 日目、Visit 3 は投与 7 から 9 日目とした。
5.3.5.1.1 表 11.4.1.7 を引用

ii) 中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の消退の推移

罹患耳が片耳の被験者では、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の改善率（FAS）は経時的に増加し、ENT103 群ではベースライン以降、Visit 2 で 8.7%（8/92 例）、Visit 3 で 13.1%（11/84 例）、投与終了時又は中止時で 51.0%（49/96 例）及び治癒判定時で 61.6%（53/86 例）、プラセボ群では、Visit 2 で 8.4%（8/95 例）、Visit 3 で 10.3%（9/87 例）、投与終了時又は中止時で 30.2%（29/96 例）及び治癒判定時で 35.9%（23/64 例）であった（5.3.5.1.1 表 11.4.1.8）。Visit 2 及び Visit 3 の各時点では ENT103 群及びプラセボ群の改善率は同程度で推移したが、投与終了時又は中止時及び治癒判定時ではプラセボ群に比べ ENT103 群の改善率が高かった。また、罹患耳が両耳の被験者では、ENT103 群が 3 例、プラセボ群が 6 例であり、評価された被験者数が少なく、左右で一貫した消退の傾向は認められなかった。また、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 群及びプラセボ群の改善率は FAS の場合と近似しており、FAS と同様に、罹患耳が片耳の被験者ではプラセボ群に比べて ENT103 群の改善率が高かった（5.3.5.1.1 表 14.2.10）。

iii) 中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の消退の推移

罹患耳が片耳の被験者での、効果安全性評価委員会の評価による各評価時点での中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の改善率（FAS）は、ENT103 群ではベースライン以降、Visit 2 で 80.4%（74/92 例）、Visit 3 で 88.1%（74/84 例）、投与終了時又は中止時で 92.7%（89/96 例）及び治癒判定時で 97.7%（84/86 例）、プラセボ群では Visit 2 で 69.5%（66/95 例）、Visit 3 で 71.3%（62/87 例）、投与終了時又は中止時で 80.2%（77/96 例）及び治癒判定時で 85.9%（55/64 例）であった（5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.3-3）。Visit 2 以降、各時点で ENT103 群の改善率はプラセボ群に比べて 10%程度高値で推移した。罹患耳が両耳の被験者では、ENT103 群が 3 例、プラセボ群が 6 例であり、評価された被験者数が少なく左右で一貫した消退の傾向が認められなかったが、ENT103 群では、左右共に投与終了時又は中止時及び治癒判定時の改善率は 100.0%であった。プラセボ群での改善率は、左耳の投与終了時又は中止時が 83.3%であり、右耳及び治癒判定時の左右が 100.0%であった。また、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 群及びプラセボ群の改善率は FAS の場合と近似しており、FAS と同様に、罹患耳が片耳の被験者では Visit 2 以降、プラセボ群に比べて ENT103 群の改善率が 10%程度高く推移した（5.3.5.1.1 表 14.2-59、表 14.2-61 及び表 14.2-63）。

d) 罹患耳の聴力検査値の変化率

スクリーニング時点から投与終了時又は中止時及び治癒判定時での、4 分法平均聴力レベルによる平均聴力の変化率を評価した（5.3.5.1.1 表 11.4.1.3.4-1）。

罹患耳における平均聴力（気導）の変化率（FAS）の平均値±SD は、ENT103 群では投与終了時又は中止時で-2.18 ± 14.07%及び治癒判定時で-5.63 ± 16.48%、プラセボ群でそれぞれ 2.08 ± 22.14%及び-3.62 ± 16.34%であり、群間に統計学的に有意な差はなかった（投与終了時又は中止時：p = 0.100、治癒判定時：p = 0.446）。また、対側耳、並びに平均聴力（骨導）の罹患耳及び対側耳においても同様に ENT103 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

e) 耳自覚症状の消失率

患者日誌による耳自覚症状（耳漏）及び耳自覚症状（全項目）の消失率を評価した（5.3.5.1.1 表 14.2-69 及び表 14.2-71）。消失率は、患者日誌の最終記述時の耳自覚症状

（耳漏）から、2 種類の基準（消失の判定 1 及び消失の判定 2；5.3.5.1.1 表 9.7.1.5.5-1）で症状消失を判定し、消失した被験者の割合として算出した。

耳自覚症状（耳漏）は、いずれの判定基準でもプラセボ群に比べて ENT103 群で消失率は高く、両群間の消失率の差の 95%CI は 0 を含んでおらず、統計学的に有意な差が認められた。また、耳自覚症状（全項目）についても 2 種類の基準で消失率を算出し、いずれの基準でもプラセボ群に比べて ENT103 群で消失率は高かったが、消失の判定 2 では 95%CI は 0 を含んでおらず統計学的に有意な差が認められたものの、消失の判定 1 では 95%CI に 0 を含んでおり統計学的には有意な差ではなかった。

4) 部分集団の検討

FAS を対象として、主要評価項目について以下の部分集団ごとの解析を実施した。

- 年齢（70 歳未満／70 歳以上）
- 診断名（急性中耳炎／穿孔型慢性中耳炎）
- 罹患耳（片耳／両耳）
- 治療歴（抗菌剤治療）（あり／なし／不明）
- 起炎菌（MRSA／緑膿菌）（あり／なし）

効果安全性評価委員会及び担当医師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を表 2.7.6.2.2-24 及び表 2.7.6.2.2-25 に示した。

中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果において、検討した部分集団のうち、ENT103 群とプラセボ群との間に $p < 0.05$ で統計学的に有意な改善率（効果安全性評価委員会評価）の差が認められたのは、年齢（70 歳未満及び 70 歳以上）、診断名（穿孔型慢性中耳炎）、罹患耳（片耳）、治療歴（抗菌剤治療：あり）、起炎菌（MRSA：なし）及び起炎菌（緑膿菌：なし）であり、いずれも ENT103 群の改善率がプラセボ群を上回った。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（$p = 0.122$）、担当医師評価では統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.037$）。治療歴（抗菌剤治療：なし）及び起炎菌（緑膿菌：あり）についても、効果安全性評価委員会で群間に統計学的に有意な差が認められなかったが（それぞれ $p = 0.115$ 及び $p = 0.715$）、担当医師評価では統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p = 0.009$）。起炎菌（MRSA：あり）では、両群で 12 例と症例数が少なく、効果安全性評価委員会及び担当医師評価共に、群間に有意な差は認められなかった（いずれも $p = 0.093$）。なお、罹患耳（両耳）については、効果安全性評価委員会評価における改善率が ENT103 群、プラセボ群共に 0.0%であったため、統計学的な比較を行うことができなかった。担当医師評価でも統計学的に有意な差が認められなかった。また、プラセボ群で治療歴（抗菌剤治療：不明）の例数が 0 例であったため改善率の比較はできなかったが、ENT103 群の改善率（95%CI）は効果安全性評価委員会評価で 100.0（51.0～100.0）%、担当医師評価で 75.0（30.1～95.4）%であった。

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では、診断名（急性中耳炎）、罹患耳（両耳）、起炎菌（MRSA：あり）は、効果安全性評価委員会及び担当医師評価のいずれにおいても $p > 0.05$ であり、症例数が少なく［両群で診断名（急性中耳炎）：11 例、罹患耳（両耳）：5 例、起炎菌（MRSA：あり）：9 例］、ENT103 群と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、起炎菌（緑膿菌：あり）については効果安全性評価委員会評価では群間に統計学的に有意な差は認められなかったが（$p = 0.299$）、担当医師評価では ENT103 群とプラセボ群の改善率の差が大きく（100.0%）、症例数は両群で 13 例と少ないが統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。その他の部分集団では、効果安全性評価委員会及び担当医師のいずれも ENT103 群の改善率がプラ

セボ群を上回った（効果安全性評価委員会：$p < 0.001$～$p = 0.035$、担当医師：$p < 0.001$～$p = 0.006$）（5.3.5.1.1 表 14.2-73 及び表 14.2-74）。

耳漏の性質の変化率では、起炎菌（MRSA：あり）の集団のみ、ENT103 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められなかったが（$p = 0.061$）、プラセボ群の例数が 0 例のため比較できなかった治療歴（抗菌剤治療：不明）を除き、その他の全ての部分集団では ENT103 群の変化率がプラセボ群を上回った（$p \leq 0.001$～$p = 0.048$）。なお、治療歴（抗菌剤治療：不明）での ENT103 群の変化率（95%CI）は 100.0（51.0～100.0）%であった（5.3.5.1.1 表 14.2-75）。

菌消失率については、mFAS、mPPS 共に、プラセボ群の例数が 0 例のため比較できなかった治療歴（抗菌剤治療：不明）を除き、その他の全ての部分集団で ENT103 群の菌消失率がプラセボ群を上回った（$p < 0.001$～$p = 0.048$）。なお、mFAS 及び mPPS のいずれにおいても、治療歴（抗菌剤治療：不明）での ENT103 群の菌消失率（95%CI）は 100.0（34.2～100.0）%であった（5.3.5.1.1 表 14.2-76 及び表 14.2-77）。

例数が少なく ENT103 群とプラセボ群に明確な差が認められない部分集団があったものの、投与終了時又は中止時、及び治癒判定時の改善率、耳漏の性質の変化率、並びに菌消失率は、おおむね各部分集団でプラセボ群と比較して ENT103 群の改善率が有意に高かった。

表 2.7.6.2.2-24　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（効果安全性評価委員会）（FAS）

項目	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
						下限値	上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	47	24	23	51.1	37.2	64.7
	プラセボ群	46	11	35	23.9	13.9	37.9
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	52	22	30	42.3	29.9	55.8
	プラセボ群	56	13	43	23.2	14.1	35.8
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	8	5	3	62.5	30.6	86.3
	プラセボ群	7	2	5	28.6	8.2	64.1
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	91	41	50	45.1	35.2	55.3
	プラセボ群	95	22	73	23.2	15.8	32.6
罹患耳（片耳）	ENT103 群	96	46	50	47.9	38.2	57.8
	プラセボ群	96	24	72	25.0	17.4	34.5
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	0	3	0.0	0.0	56.1
	プラセボ群	6	0	6	0.0	0.0	39.0
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	16	19	45.7	30.5	61.8
	プラセボ群	44	13	31	29.5	18.2	44.2
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	60	26	34	43.3	31.6	55.9
	プラセボ群	58	11	47	19.0	10.9	30.9
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	4	0	100.0	51.0	100.0
	プラセボ群	0	0	0	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	93	42	51	45.2	35.4	55.3
	プラセボ群	96	23	73	24.0	16.5	33.4
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	4	2	66.7	30.0	90.3
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	90	43	47	47.8	37.8	58.0
	プラセボ群	93	22	71	23.7	16.2	33.2
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	9	3	6	33.3	12.1	64.6
	プラセボ群	9	2	7	22.2	6.3	54.7

a) Wilson スコア

項目	差 [b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差 [d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定 [f)]
		下限値	上限値		下限値	上限値	
年齢（70 歳未満）	27.2	7.5	44.1	25.7	5.8	42.7	p=0.011
年齢（70 歳以上）	19.1	1.4	35.4	18.6	0.8	34.9	p=0.038
診断名（急性中耳炎）	33.9	-13.8	65.3	42.9	-7.4	71.6	p=0.122
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	21.9	8.3	34.5	20.7	6.9	33.3	p=0.003
罹患耳（片耳）	22.9	9.3	35.4	22.9	9.3	35.4	p=0.001
罹患耳（両耳）	-	-	-	-	-	-	-
治療歴抗菌剤治療（なし）	16.2	-5.0	35.9	17.5	-3.9	37.3	p=0.115
治療歴抗菌剤治療（あり）	24.4	7.6	39.3	22.4	5.4	37.5	p=0.009
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	21.2	7.7	33.7	20.2	6.5	32.8	p=0.003
起炎菌（MRSA）（あり）	50.0	-4.0	77.3	50.0	-4.0	77.3	p=0.093
起炎菌（緑膿菌）（なし）	24.1	10.3	36.8	23.4	9.5	36.1	p<0.001
起炎菌（緑膿菌）（あり）	11.1	-27.7	46.2	8.3	-31.8	44.3	p=0.715

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-1 を引用

表 2.7.6.2.2-25　部分集団解析：中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果（担当医師）（FAS）

項目	投与群	例数	消退	消退以外	改善率 (%)	両側 95%CI[a)]	
						下限値	上限値
年齢（70 歳未満）	ENT103 群	47	30	17	63.8	49.5	76.0
	プラセボ群	46	8	38	17.4	9.1	30.7
年齢（70 歳以上）	ENT103 群	52	32	20	61.5	48.0	73.5
	プラセボ群	56	17	39	30.4	19.9	43.3
診断名（急性中耳炎）	ENT103 群	8	5	3	62.5	30.6	86.3
	プラセボ群	7	1	6	14.3	2.6	51.3
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	ENT103 群	91	57	34	62.6	52.4	71.9
	プラセボ群	95	24	71	25.3	17.6	34.8
罹患耳（片耳）	ENT103 群	96	60	36	62.5	52.5	71.5
	プラセボ群	96	24	72	25.0	17.4	34.5
罹患耳（両耳）	ENT103 群	3	2	1	66.7	20.8	93.9
	プラセボ群	6	1	5	16.7	3.0	56.4
治療歴抗菌剤治療（なし）	ENT103 群	35	22	13	62.9	46.3	76.8
	プラセボ群	44	14	30	31.8	20.0	46.6
治療歴抗菌剤治療（あり）	ENT103 群	60	37	23	61.7	49.0	72.9
	プラセボ群	58	11	47	19.0	10.9	30.9
治療歴抗菌剤治療（不明）	ENT103 群	4	3	1	75.0	30.1	95.4
	プラセボ群	0	0	0	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	ENT103 群	93	57	36	61.3	51.1	70.6
	プラセボ群	96	23	73	24.0	16.5	33.4
起炎菌（MRSA）（あり）	ENT103 群	6	5	1	83.3	43.6	97.0
	プラセボ群	6	2	4	33.3	9.7	70.0
起炎菌（緑膿菌）（なし）	ENT103 群	90	55	35	61.1	50.8	70.5
	プラセボ群	93	24	69	25.8	18.0	35.5
起炎菌（緑膿菌）（あり）	ENT103 群	9	7	2	77.8	45.3	93.7
	プラセボ群	9	1	8	11.1	2.0	43.5

a) Wilson スコア

項目	差 [b)] (%)	両側 95%CI[c)]		差 [d)] (%)	両側 95%CI[e)]		検定 [f)]
		下限値	上限値		下限値	上限値	
年齢（70 歳未満）	46.4	26.9	61.2	45.1	25.2	59.8	p<0.001
年齢（70 歳以上）	31.2	12.4	47.1	31.5	12.7	47.4	p=0.001
診断名（急性中耳炎）	48.2	-0.7	74.8	57.1	5.8	80.6	p=0.037
診断名（穿孔型慢性中耳炎）	37.4	23.3	49.4	37.5	23.4	49.6	p<0.001
罹患耳（片耳）	37.5	23.7	49.3	37.5	23.7	49.3	p<0.001
罹患耳（両耳）	50.0	-10.7	80.4	50.0	-10.7	80.4	p=0.157
治療歴抗菌剤治療（なし）	31.0	8.9	49.3	29.9	7.7	48.5	p=0.009
治療歴抗菌剤治療（あり）	42.7	25.3	56.5	42.3	24.8	56.4	p<0.001
治療歴抗菌剤治療（不明）	-	-	-	-	-	-	-
起炎菌（MRSA）（なし）	37.3	23.5	49.2	37.2	23.3	49.2	p<0.001
起炎菌（MRSA）（あり）	50.0	-4.0	77.3	50.0	-4.0	77.3	p=0.093
起炎菌（緑膿菌）（なし）	35.3	21.1	47.5	35.3	21.1	47.6	p<0.001
起炎菌（緑膿菌）（あり）	66.7	20.8	85.0	65.3	17.8	84.2	p=0.009

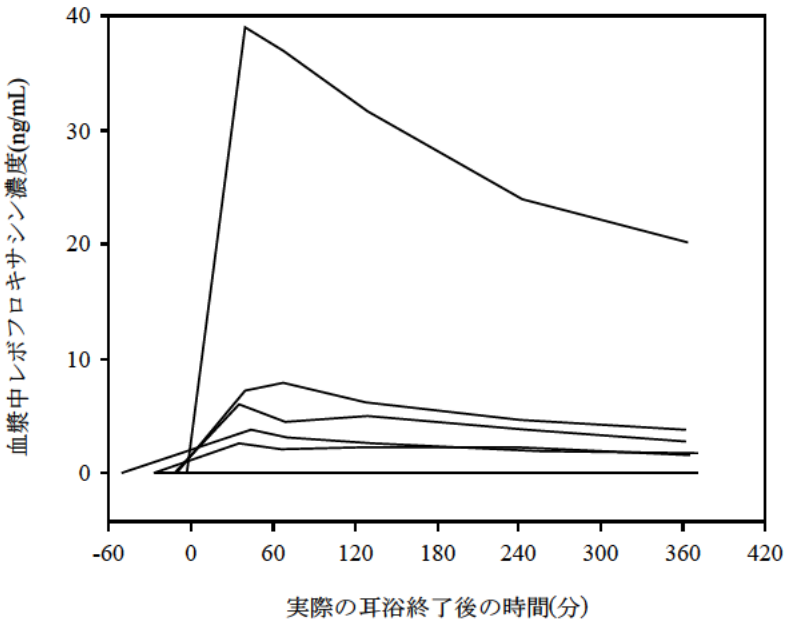
b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) ENT103 群－プラセボ群、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
e) Newcombe スコア、罹患耳を層別因子にした Mantel-Haenszel 法で調整
f) 罹患耳を層別因子にした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
5.3.5.1.1 表 11.4.2.8-2 を引用

5) 血漿中レボフロキサシン濃度

PK に関する解析対象集団での、各被験者の血漿中レボフロキサシン濃度を図 2.7.6.2.2-4 及び表 2.7.6.2.2-26 に、モデルによらない方法により算出した各種パラメーターを表 2.7.6.2.2-27 に示した。

血漿中レボフロキサシン濃度の平均値±SD は、治験薬投与後 10 分間の耳浴終了から 30 分後に 9.7767 ± 14.4944 ng/mL に上昇し、その後緩やかに低下した。30 分後に C_{max} を示した被験者は 6 例中 4 例であった。また、血漿中レボフロキサシン濃度は、1 例を除き 10 ng/mL 未満であった。

各種パラメーターの平均値±SD は、C_{max} が 9.9008 ± 14.4606 ng/mL、AUC_{0-t} が 40.2175 ± 59.3665 ng·h/mL、AUC_{0-inf} が 98.6797 ± 125.5012 ng·h/mL であった。



5.3.5.1.1 図 11.4.1.4-1 を引用

図 2.7.6.2.2-4　各被験者の血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団）

表 2.7.6.2.2-26　血漿中レボフロキサシン濃度（PK に関する解析対象集団）

(ng/mL)

時点	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
治験薬投与開始前	6	BLQ	-	BLQ	BLQ	BLQ
耳浴終了後 30 分	6	9.7767	14.4944	4.8800	BLQ	38.900
耳浴終了後 60 分	6	9.1133	13.9164	3.8050	BLQ	37.000
耳浴終了後 120 分	6	7.9600	11.7883	3.8100	BLQ	31.600
耳浴終了後 240 分	6	6.1368	8.8941	2.9900	0.101	24.000
耳浴終了後 360 分	6	5.0875	7.5105	2.3350	0.105	20.200

BLQ: 定量下限未満 (<0.1 ng/mL)

5.3.5.1.1 表 11.4.1.4-1 を引用

表 2.7.6.2.2-27　PK パラメーター（PK に関する解析対象集団）

項目	例数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
C_{max} (ng/mL)	6	9.9008	14.4606	4.8800	0.105	38.900
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	6	40.2175	59.3665	18.8869	0.307	159.435
$AUC_{0\text{-}inf}$(ng·h/mL)	5	98.6797	125.5012	43.1800	31.251	322.076

5.3.5.1.1 表 11.4.1.4-2 を引用

6)　有効性の結論

本治験では、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象に、ENT103 又はプラセボを最大 10 日間、罹患耳に 1 回 6～10 滴、1 日 2 回点耳後 10 分間の耳浴を行い、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果により、ENT103 の有効性評価を行った。

本治験には、202 例の被験者が無作為化され、ENT103 群に 99 例、プラセボ群に 103 例が割り付けられた。FAS は、無作為化例から治験薬未投与の 1 例を除いた 201 例であった（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）。PPS は、終了基準と中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の評価結果が一致していなかった 2 例を FAS から除いた 199 例であった（ENT103 群：97 例、プラセボ群：102 例）。また、MITT は 171 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：89 例）であり、mFAS は 170 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：88 例）、mPPS は 168 例（ENT103 群：80 例、プラセボ群：88 例）であった。

主要評価項目の解析対象集団である FAS において、人口統計学的及び他の基準値の特性はおおむね 2 群間の偏りはなく、治験薬の投与日数の平均値についても 2 群間に統計学的に有意な差はなかった。

a)　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）

本治験の主要評価項目は、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である膿性耳漏、中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）、中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の 3 つの評価項目全てが消退した被験者の割合（改善率）であった。

デジタル内視鏡検査で撮影した鼓膜、鼓室所見画像を用いた効果安全性評価委員会による判定結果の改善率［95%CI（例数）］は、ENT103 群で 46.5%［37.0～56.2%（46/99 例）］、プラセボ群で 23.5%［16.4～32.6%（24/102 例）］、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、ENT103 群の改善率の方が高く、統計学的に有意な差を認めた（$p = 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。したがって、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者に対する ENT103 の有効性が検証された。

なお、PPS、mFAS 及び mPPS に対する効果安全性評価委員会による判定結果の全てにおいて FAS と同様、ENT103 群で統計学的に有意な差を認めた（いずれも $p \leq 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

b)　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；担当医師による評価）

担当医師による評価では、投与終了時又は中止時の改善率［95%CI（例数）］は、ENT103 群で 62.6%［52.8～71.5%（62/99 例）］、プラセボ群で 24.5%［17.2～33.7%（25/102 例）］、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）%であり、統計学的に有意な差を認めた（$p < 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。被験者の鼓膜、鼓室所見を直接観察した担当医師による評価では、ENT103 群の改善率が高く、プラセボ群との改善率の差が大きい結果であった。

c) 治癒判定時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果

治癒判定時（投与終了時又は中止時から約 1 週間後）では、ENT103 群は 89/99 例、プラセボ群は 66/102 例で評価が行われた。効果安全性評価委員会による判定結果では、改善率［95%CI（例数）］は、ENT103 群で 61.8%［51.4～71.2%（55/89 例）］、プラセボ群で 31.8%［21.8～43.8%（21/66 例）］となり、Mantel-Haenszel 法で調整した両群間の改善率の差（95%CI）は、30.0（14.1～43.8）%であった。担当医師による評価でも改善率［95%CI（例数）］は、ENT103 群で 84.3%［75.3～90.4%（75/89 例）］、プラセボ群で 40.9%［29.9～53.0%（27/66 例）］となり、Mantel-Haenszel 法で調整した両群間の改善率の差（95%CI）は、43.3（28.2～56.0）%であった。効果安全性評価委員会と担当医師による評価共に 2 群間を比較した結果、統計学的に有意な差を認めた（共に $p < 0.001$；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。その他の解析対象集団においても、同様の結果であった。

中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の副次評価項目においても、主要評価項目と同様に ENT103 群の有効性が確認された。

d) 耳漏停止までの期間

耳漏停止までの期間は、投与開始日を起算日とし、膿性の耳漏停止日までの期間を群別に 25%点、中央値、75%点及び各々の 95%CI を Kaplan-Meier 法を用いて推定した結果、効果安全性評価委員会の判定結果を用いた中央値（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）。担当医師による評価でも同様の結果となり、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）。

また、耳漏の性質の変化率を比較した結果においても、「化膿性」から「粘液性」、「漿液性」又は「耳漏なし」に変化した被験者の割合が ENT103 群で有意に増加していた（$p < 0.001$；カイ二乗検定）。

膿性の耳漏停止までの期間は、ENT103 群はプラセボ群と比較し有意に短かった。

e) 細菌学的効果

投与終了時又は中止時に起炎菌が消失した被験者の割合である菌消失率［95%CI（例数）］は、ENT103 群で 93.9%［86.5～97.4%（77/82 例）］、プラセボ群で 12.5%［7.1～21.0%（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。

また、起炎菌別の効果については、プラセボ群では、MRSA 及び MSSA の菌消失率がそれぞれ 16.7%及び 14.7%であったが、ENT103 群では、MRSA 及び MSSA の菌消失率はそれぞれ 83.3%及び 100.0%と高い値を示した。*P. aeruginosa* の菌消失率は ENT103 群で 88.9%であり、プラセボ群の 25%より高い値を示した。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。

f) 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）。また、罹患耳が片耳の被験者では、Visit 2 以降のいずれの時点でも、プラセボ群に比べ ENT103 群の改善率が高かった。

中耳粘膜及び鼓膜の充血（発赤）の改善率は、ENT103 群で 49.5%（49/99 例）、プラセボ群で 28.4%（29/102 例）であり、両群の改善率の差（95%CI）は 20.0（6.4～32.5）%であった（$p = 0.003$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。罹患耳が片耳の被験者では、Visit 2 及び Visit 3 の各時点では ENT103 群及びプラセボ群の改善率は同程度で推移したが、投与終了時又は中止時及び治癒判定時ではプラセボ群に比べ ENT103 群の改善率が高かった。

中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の改善率は、ENT103 群で 92.9%（92/99 例）、プラセボ群で 80.4%（82/102 例）であり、両群の改善率の差（95%CI）は 12.7（2.9～22.2）%であった（$p = 0.009$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。罹患耳が片耳の被験者では、Visit 2 以降のいずれの時点でも、プラセボ群に比べて ENT103 群の改善率は 10%程度高値で推移した。

罹患耳の聴力検査値の変化率は ENT103 群とプラセボ群で有意な差はなかった。また、耳自覚症状（耳漏の質及び量、並びに全項目）は、おおむねプラセボ群と比較して ENT103 群で高かった。

g) 血漿中レボフロキサシン濃度［PK（血中移行性）］

PK に関する解析対象集団の ENT103 群の 6 例中 6 例で血漿中にレボフロキサシンが検出された。耳浴終了から 30 分後に C_{max} を認めた被験者が 6 例中 4 例であり、C_{max} の平均値±SD が 9.9008 ± 14.4606 ng/mL であった。耳浴終了から 360 分後の血漿中レボフロキサシン濃度の平均値±SD が 5.0875 ± 7.5105 ng/mL であり、緩やかな低下を示し、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値±SD が 40.2175 ± 59.3665 ng·h/mL 及び 98.6797 ± 125.5012 ng·h/mL であった。

鼓膜穿孔のある中耳炎被験者に ENT103 を点耳投与することにより、速やかに血漿中でレボフロキサシンがわずかに検出されたことから、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、吸収されると考えられた。

以上より、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎被験者に対して ENT103 を点耳投与したときの、中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の改善率、並びに起炎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く、ENT103 の有効性が確認された。

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

a) 有害事象の要約

有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.2.2-28 に示した。

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、以下同様）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 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。

表 2.7.6.2.2-28　有害事象の要約（SAF）

	ENT103 群					プラセボ群				
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	両側 95% CI	発現件数	対象例数	発現例数	発現率 (%)	両側 95% CI	発現件数
有害事象	99	24	24.2	16.2, 33.9	30	102	23	22.5	14.9, 31.9	27
副作用	99	5	5.1	1.7, 11.4	5	102	8	7.8	3.4, 14.9	8

	差 a) (%)	両側 95% CI
有害事象	1.7	-12.1, 15.7
副作用	-2.8	-16.7, 10.9

a) ENT103 群－プラセボ群

5.3.5.1.1 表 12.2.1-1 を引用

b)　有害事象の表示

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.2-29 及び表 2.7.6.2.2-30 に、程度別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.2-31 及び表 2.7.6.2.2-32 に示した。

i)　有害事象

ENT103 群 99 例で発現した有害事象及び発現率は、外耳炎が 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、頚部痛、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 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度の事象であった。

また、プラセボ群 102 例で発現した有害事象及び発現率は、慢性中耳炎が 4.9%（5/102 例）、浮動性めまい、耳鳴、回転性めまい及び耳そう痒症が各 2.0%（各 2/102 例）、歯肉炎、上咽頭炎、中耳炎、咽頭炎、真菌性外耳炎、細菌性中耳炎、耳痛、慢性好酸球性副鼻腔炎、悪心、嘔吐、皮膚炎、筋痙縮、挫傷及び外耳道損傷が各 1.0%（各 1/102 例）であった。このうち、慢性中耳炎の 2 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度の事象であった。

なお、10 日間を超えて治験薬が投与された 2 例は、ENT103 群であり、11 日間の投与が行われた 1 例（被験者登録番号：[redacted]）に有害事象が発現したが、治験薬以外の関連性が指摘されている。

ii)　副作用

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、このうち下痢の 1 例は重症度が中等度であったが、それ以外はいずれも軽度の事象であった。

また、プラセボ群 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が各 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。

表 2.7.6.2.2-29　有害事象の発現状況（SAF）

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 　基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	24	24.2	23	22.5
感染症および寄生虫症	10	10.1	11	10.8
歯肉炎	0	0.0	1	1.0
膿痂疹	1	1.0	0	0.0
上咽頭炎	2	2.0	1	1.0
外耳炎	3	3.0	0	0.0
中耳炎	0	0.0	1	1.0
慢性中耳炎	2	2.0	5	4.9
咽頭炎	1	1.0	1	1.0
扁桃炎	1	1.0	0	0.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
細菌性中耳炎	0	0.0	1	1.0
精神障害	1	1.0	0	0.0
不眠症	1	1.0	0	0.0
神経系障害	3	3.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
頭痛	2	2.0	0	0.0
耳および迷路障害	5	5.1	7	6.9
耳痛	2	2.0	1	1.0
耳鳴	2	2.0	2	2.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳不快感	1	1.0	0	0.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
血管障害	1	1.0	0	0.0
血腫	1	1.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	1.0
慢性好酸球性副鼻腔炎	0	0.0	1	1.0
胃腸障害	3	3.0	1	1.0
腹痛	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
悪心	0	0.0	1	1.0
口内炎	1	1.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	1.0
皮膚炎	0	0.0	1	1.0

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1.0	1	1.0
筋痙縮	0	0.0	1	1.0
頚部痛	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0
腫脹	1	1.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	2	2.0
挫傷	0	0.0	1	1.0
外耳道損傷	1	1.0	1	1.0

MedDRA/J Version 24.0
5.3.5.1.1 表 12.2.2-1 を引用

表 2.7.6.2.2-30　副作用の発現状況（SAF）

	ENT103 群 (n = 99)		プラセボ群 (n = 102)	
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	5	5.1	8	7.8
感染症および寄生虫症	1	1.0	1	1.0
真菌性外耳炎	1	1.0	1	1.0
神経系障害	1	1.0	2	2.0
浮動性めまい	1	1.0	2	2.0
耳および迷路障害	1	1.0	5	4.9
耳鳴	0	0.0	1	1.0
回転性めまい	1	1.0	2	2.0
耳そう痒症	0	0.0	2	2.0
胃腸障害	1	1.0	0	0.0
下痢	1	1.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	0	0.0
滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.0
5.3.5.1.1 表 12.2.2-2 を引用

表 2.7.6.2.2-31　程度別の有害事象の発現状況（SAF）

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		23	23.2	2	2.0	0	0.0	21	20.6	2	2.0	0	0.0
感染症および寄生虫症		10	10.1	1	1.0	0	0.0	9	8.8	2	2.0	0	0.0
	歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	膿痂疹	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上咽頭炎	2	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	外耳炎	3	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	慢性中耳炎	1	1.0	1	1.0	0	0.0	3	2.9	2	2.0	0	0.0
	咽頭炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	真菌性外耳炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
精神障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不眠症	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		3	3.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		5	5.1	0	0.0	0	0.0	7	6.9	0	0.0	0	0.0
	耳痛	2	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	2	2.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	耳不快感	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
血管障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血腫	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	慢性好酸球性副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		2	2.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	筋痙縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	頚部痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腫脹	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
傷害、中毒および処置合併症		1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	外耳道損傷	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。
5.3.5.1.1 表 12.2.2-3 を引用

表 2.7.6.2.2-32　程度別の副作用の発現状況（SAF）

		ENT103 群 (n = 99)						プラセボ群 (n = 102)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体		4	4.0	1	1.0	0	0.0	8	7.8	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症		1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	真菌性外耳炎	1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.0	0	0.0	0	0.0	5	4.9	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
	耳そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滴下投与部位痛	1	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。
5.3.5.1.1 表 12.2.2-4 を引用

c)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験の死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の要約を表 2.7.6.2.2-33 に示した。

表 2.7.6.2.2-33　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の要約（SAF）

	ENT103 群			プラセボ群		
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
死亡に至った有害事象	99	0	0.0	102	0	0.0
死亡に至った副作用	99	0	0.0	102	0	0.0
重篤な有害事象	99	0	0.0	102	0	0.0
重篤な副作用	99	0	0.0	102	0	0.0
重要な有害事象	99	1	1.0	102	2	2.0
重要な副作用	99	1	1.0	102	0	0.0

5.3.5.1.1 表 12.3.1-1 を引用

i)　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験中に死亡した被験者及び重篤な有害事象は認められなかった。

ii)　重要な有害事象

重篤な有害事象以外の、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに侵襲的な処置又は長期間若しくは重大な薬剤処置を必要とした有害事象を、重要な有害事象と定義した。

本治験において、重要な有害事象として ENT103 群で下痢が 1.0%（1/99 例）、プラセボ群で慢性中耳炎が 2.0%（2/102 例）に認められた。いずれも治験薬投与中止の処置がとられたため、重要な有害事象として取り扱われた。このうち、ENT103 群で認められた下痢は、治験薬との因果関係ありと判断され（担当医師によると、被験者は他院を受診したため、下痢と ENT103 との因果関係の詳細は不明であった）、治験薬投与中止後に症状は消失した（5.3.5.1.1）。当該事象は 1 例のみの発現であり、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。また、プラセボ群で 2 例に認められた慢性中耳炎は、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

2)　臨床検査値の評価

臨床検査値については、スクリーニングと投与終了時との変化率を比較した結果、好中球数の変化率の平均値±SD は、ENT103 群で-7.595±23.808%、プラセボ群で 1.806±29.818%であり、ENT103 群で有意な低下が認められた（p = 0.015）（5.3.5.1.1 表 14.3.4-33）。白血球数も ENT103 群で低下していたが、統計学的に有意な差は認めなかった（p = 0.077）（5.3.5.1.1 表 14.3.4-32）。その他の臨床検査項目において、両群ともほぼ同様の推移であり、ENT103 群で明らかな悪化を示す項目は認められなかった。

3)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a)　聴力検査

罹患耳の 4 分法平均聴力レベルによる平均聴力及び 125～8000 Hz の聴力（気導・骨導）について、スクリーニング時点をベースラインとして投与終了時及び治癒判定時の聴力検査の実測値を表 2.7.6.2.2-34 に示した。

罹患耳及び対側耳、並びに両耳（左右）において、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。

表 2.7.6.2.2-34　罹患耳別の聴力検査の評価（実測値）（SAF）

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
平均聴力気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	56.48	23.02	51.88	8.8	105.0
				投与終了/中止時	96	55.33	23.29	55.00	8.8	105.0
				治癒判定時	86	53.24	24.34	51.88	5.0	106.3
			プラセボ群	ベースライン	96	58.31	21.84	58.75	13.8	103.8
				投与終了/中止時	96	58.22	20.99	60.63	15.0	103.8
				治癒判定時	64	57.77	22.51	61.25	15.0	106.3
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	39.08	25.20	32.50	3.8	115.0
				投与終了/中止時	96	38.29	24.84	33.13	1.3	106.3
				治癒判定時	86	38.43	26.38	31.25	1.3	123.8
			プラセボ群	ベースライン	96	39.80	24.96	37.50	6.3	105.0
				投与終了/中止時	96	39.38	25.00	37.50	6.3	106.3
				治癒判定時	64	40.49	26.20	38.75	6.3	105.0
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	57.92	40.82	36.25	32.5	105.0
				投与終了/中止時	3	58.33	40.41	35.00	35.0	105.0
				治癒判定時	3	57.08	41.50	33.75	32.5	105.0
			プラセボ群	ベースライン	6	54.17	14.42	46.88	41.3	73.8
				投与終了/中止時	6	55.42	18.69	51.88	37.5	83.8
				治癒判定時	2	38.75	5.30	38.75	35.0	42.5
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	65.00	28.64	58.75	40.0	96.3
				投与終了/中止時	3	56.25	37.00	38.75	31.3	98.8
				治癒判定時	3	53.75	35.86	36.25	30.0	95.0
			プラセボ群	ベースライン	6	55.42	18.25	58.75	25.0	75.0
				投与終了/中止時	6	53.96	22.03	53.75	21.3	85.0
				治癒判定時	2	48.75	5.30	48.75	45.0	52.5

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
平均聴力骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	31.91	16.95	30.00	3.8	65.0
				投与終了/中止時	96	31.18	17.43	31.25	3.8	65.0
				治癒判定時	85	30.56	16.98	30.00	1.3	65.0
			プラセボ群	ベースライン	96	34.53	16.04	36.25	2.5	67.5
				投与終了/中止時	96	34.00	15.82	36.25	2.5	68.8
				治癒判定時	64	33.91	16.59	35.00	5.0	68.8
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	94	27.87	16.00	24.38	3.8	65.0
				投与終了/中止時	96	28.24	17.29	25.00	1.3	65.0
				治癒判定時	85	27.84	17.62	25.00	1.3	67.5
			プラセボ群	ベースライン	95	29.67	16.51	30.00	3.8	67.5
				投与終了/中止時	96	28.63	16.52	27.50	2.5	67.5
				治癒判定時	63	28.69	16.23	30.00	2.5	66.3
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	36.25	22.95	26.25	20.0	62.5
				投与終了/中止時	3	37.92	22.92	30.00	20.0	63.8
				治癒判定時	3	37.50	21.97	28.75	21.3	62.5
			プラセボ群	ベースライン	6	31.67	18.30	29.38	10.0	62.5
				投与終了/中止時	6	30.00	18.25	25.63	7.5	62.5
				治癒判定時	2	20.63	20.33	20.63	6.3	35.0
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	40.83	20.63	41.25	20.0	61.3
				投与終了/中止時	3	38.75	20.58	27.50	26.3	62.5
				治癒判定時	3	37.50	20.58	26.25	25.0	61.3
			プラセボ群	ベースライン	6	31.46	18.19	23.75	12.5	60.0
				投与終了/中止時	6	30.00	17.05	24.38	10.0	57.5
				治癒判定時	2	25.00	22.98	25.00	8.8	41.3
周波数 125 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	52.3	16.8	55.0	10	70
				投与終了/中止時	96	53.6	16.0	55.0	10	70
				治癒判定時	86	52.4	16.5	55.0	10	70
			プラセボ群	ベースライン	96	51.3	17.2	52.5	10	70
				投与終了/中止時	96	50.7	18.2	55.0	5	70
				治癒判定時	64	52.8	17.7	60.0	10	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	33.0	20.5	25.0	5	70
				投与終了/中止時	96	32.3	20.1	25.0	0	70
				治癒判定時	86	32.2	20.9	25.0	0	85
			プラセボ群	ベースライン	96	35.3	18.9	30.0	10	70
				投与終了/中止時	96	34.9	20.4	30.0	10	70
				治癒判定時	64	34.5	20.1	30.0	5	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	58.3	16.1	65.0	40	70
				投与終了/中止時	3	58.3	20.2	70.0	35	70
				治癒判定時	3	58.3	20.2	70.0	35	70
			プラセボ群	ベースライン	6	48.3	9.3	50.0	35	60
				投与終了/中止時	6	50.0	10.0	50.0	35	65
				治癒判定時	2	42.5	10.6	42.5	35	50
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	60.0	10.0	60.0	50	70
				投与終了/中止時	3	51.7	16.1	45.0	40	70
				治癒判定時	3	51.7	17.6	50.0	35	70
			プラセボ群	ベースライン	6	58.3	16.6	65.0	25	70
				投与終了/中止時	6	56.7	17.2	62.5	25	70
				治癒判定時	2	62.5	10.6	62.5	55	70

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB) 平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 250 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	54.8	20.1	55.0	15	90
				投与終了/中止時	96	55.2	21.1	55.0	10	90
				治癒判定時	86	54.2	21.5	55.0	10	90
			プラセボ群	ベースライン	96	52.7	22.4	50.0	5	90
				投与終了/中止時	96	53.2	22.1	52.5	5	90
				治癒判定時	64	53.8	21.6	55.0	10	90
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	35.1	24.1	25.0	5	90
				投与終了/中止時	96	33.9	24.0	25.0	0	90
				治癒判定時	86	34.2	25.0	25.0	0	100
			プラセボ群	ベースライン	96	36.5	23.0	30.0	5	90
				投与終了/中止時	96	36.4	23.6	30.0	0	90
				治癒判定時	64	35.8	23.8	30.0	10	90
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	55.0	31.2	45.0	30	90
				投与終了/中止時	3	53.3	33.3	45.0	25	90
				治癒判定時	3	58.3	32.5	60.0	25	90
			プラセボ群	ベースライン	6	50.0	10.5	50.0	35	65
				投与終了/中止時	6	48.3	12.5	45.0	35	70
				治癒判定時	2	37.5	3.5	37.5	35	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	66.7	16.1	60.0	55	85
				投与終了/中止時	3	48.3	36.2	30.0	25	90
				治癒判定時	3	50.0	36.1	40.0	20	90
			プラセボ群	ベースライン	6	57.5	19.7	60.0	25	85
				投与終了/中止時	6	58.3	22.3	57.5	25	85
				治癒判定時	2	55.0	14.1	55.0	45	65
周波数 250 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	21.4	13.4	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	20.9	13.9	20.0	0	55
				治癒判定時	85	21.9	14.5	20.0	0	55
			プラセボ群	ベースライン	96	24.1	14.8	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	23.0	14.2	20.0	0	55
				治癒判定時	64	24.3	13.9	20.0	0	55
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	20.7	13.0	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	20.1	13.4	20.0	0	55
				治癒判定時	85	20.8	13.9	20.0	0	55
			プラセボ群	ベースライン	95	24.0	13.1	20.0	0	55
				投与終了/中止時	96	21.4	14.6	20.0	0	55
				治癒判定時	63	20.9	13.5	20.0	0	55
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	26.7	16.1	20.0	15	45
				投与終了/中止時	3	26.7	25.7	20.0	5	55
				治癒判定時	3	28.3	17.6	30.0	10	45
			プラセボ群	ベースライン	6	23.3	15.7	22.5	0	45
				投与終了/中止時	6	21.7	19.7	17.5	0	55
				治癒判定時	2	20.0	14.1	20.0	10	30
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	30.0	15.0	30.0	15	45
				投与終了/中止時	3	28.3	25.2	25.0	5	55
				治癒判定時	3	33.3	22.5	35.0	10	55
			プラセボ群	ベースライン	6	28.3	17.5	22.5	10	50
				投与終了/中止時	6	23.3	19.9	15.0	5	55
				治癒判定時	2	27.5	17.7	27.5	15	40

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 500 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	54.0	23.6	50.0	5	110
				投与終了/中止時	96	53.2	24.4	50.0	5	110
				治癒判定時	86	53.0	25.6	50.0	10	110
			プラセボ群	ベースライン	96	53.9	23.0	50.0	10	105
				投与終了/中止時	96	53.2	22.8	50.0	10	110
				治癒判定時	64	53.9	23.6	55.0	5	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	35.1	26.5	25.0	0	120
				投与終了/中止時	96	34.2	25.7	25.0	0	110
				治癒判定時	86	34.8	27.6	25.0	0	125
			プラセボ群	ベースライン	96	36.6	25.3	30.0	5	105
				投与終了/中止時	96	36.0	25.3	30.0	0	105
				治癒判定時	64	36.9	26.4	30.0	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	50.0	47.7	25.0	20	105
				投与終了/中止時	3	53.3	45.4	35.0	20	105
				治癒判定時	3	55.0	44.4	40.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	45.8	15.9	40.0	30	70
				投与終了/中止時	6	47.5	19.2	40.0	30	80
				治癒判定時	2	35.0	0.0	35.0	35	35
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	60.0	36.1	50.0	30	100
				投与終了/中止時	3	53.3	49.3	30.0	20	110
				治癒判定時	3	50.0	43.6	30.0	20	100
			プラセボ群	ベースライン	6	59.2	20.6	57.5	25	85
				投与終了/中止時	6	56.7	25.2	52.5	20	90
				治癒判定時	2	50.0	7.1	50.0	45	55
周波数 500 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	23.5	14.9	20.0	0	60
				投与終了/中止時	96	23.4	15.8	20.0	0	60
				治癒判定時	85	23.4	15.6	20.0	0	60
			プラセボ群	ベースライン	96	25.5	16.5	20.0	0	65
				投与終了/中止時	96	24.8	16.9	20.0	0	65
				治癒判定時	64	26.9	16.4	25.0	0	65
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	94	21.3	15.8	15.0	0	65
				投与終了/中止時	96	21.0	16.3	15.0	0	60
				治癒判定時	85	21.3	17.3	15.0	0	65
			プラセボ群	ベースライン	95	23.8	15.8	20.0	0	65
				投与終了/中止時	96	22.5	16.4	15.0	0	65
				治癒判定時	63	22.3	15.1	20.0	0	60
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	28.3	27.5	15.0	10	60
				投与終了/中止時	3	28.3	32.1	15.0	5	65
				治癒判定時	3	28.3	27.5	15.0	10	60
			プラセボ群	ベースライン	6	25.8	21.8	27.5	0	60
				投与終了/中止時	6	20.0	20.2	15.0	0	55
				治癒判定時	2	17.5	17.7	17.5	5	30
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	31.7	25.7	25.0	10	60
				投与終了/中止時	3	30.0	30.4	15.0	10	65
				治癒判定時	3	26.7	28.9	10.0	10	60
			プラセボ群	ベースライン	6	25.0	21.9	15.0	5	55
				投与終了/中止時	6	23.3	19.9	15.0	5	55
				治癒判定時	2	20.0	21.2	20.0	5	35

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 1000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	52.2	24.7	45.0	10	110
				投与終了/中止時	96	50.6	25.8	45.0	5	110
				治癒判定時	86	48.7	27.6	40.0	0	110
			プラセボ群	ベースライン	96	53.2	24.7	50.0	5	110
				投与終了/中止時	96	53.2	23.2	52.5	5	105
				治癒判定時	64	54.0	24.8	52.5	15	110
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	33.8	26.5	25.0	0	120
				投与終了/中止時	96	33.4	26.1	25.0	0	110
				治癒判定時	86	33.7	27.8	25.0	0	130
			プラセボ群	ベースライン	96	35.9	26.1	32.5	0	105
				投与終了/中止時	96	35.5	26.2	30.0	5	110
				治癒判定時	64	36.2	27.1	32.5	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	51.7	46.2	25.0	25	105
				投与終了/中止時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
				治癒判定時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	47.5	17.0	42.5	30	75
				投与終了/中止時	6	46.7	21.4	45.0	25	85
				治癒判定時	2	32.5	10.6	32.5	25	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	63.3	36.9	50.0	35	105
				投与終了/中止時	3	53.3	44.8	30.0	25	105
				治癒判定時	3	51.7	46.5	30.0	20	105
			プラセボ群	ベースライン	6	50.0	19.2	50.0	20	70
				投与終了/中止時	6	49.2	23.1	45.0	15	80
				治癒判定時	2	42.5	3.5	42.5	40	45
周波数 1000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	27.4	18.3	25.0	0	70
				投与終了/中止時	96	27.2	19.3	25.0	0	70
				治癒判定時	85	26.9	18.3	25.0	0	60
			プラセボ群	ベースライン	96	30.5	18.5	30.0	0	65
				投与終了/中止時	96	29.5	18.4	30.0	0	70
				治癒判定時	64	29.8	19.4	30.0	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	24.3	17.6	20.0	0	70
				投与終了/中止時	96	25.7	18.1	20.0	0	70
				治癒判定時	85	24.4	17.8	20.0	0	65
			プラセボ群	ベースライン	96	26.8	17.9	25.0	0	65
				投与終了/中止時	96	25.6	18.0	25.0	0	65
				治癒判定時	63	26.1	17.3	25.0	0	65
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	26.7	29.3	15.0	5	60
				投与終了/中止時	3	30.0	26.5	20.0	10	60
				治癒判定時	3	31.7	27.5	30.0	5	60
			プラセボ群	ベースライン	6	24.2	19.6	17.5	10	60
				投与終了/中止時	6	23.3	23.6	17.5	5	70
				治癒判定時	2	15.0	14.1	15.0	5	25
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	35.0	25.0	35.0	10	60
				投与終了/中止時	3	31.7	24.7	20.0	15	60
				治癒判定時	3	33.3	23.1	20.0	20	60
			プラセボ群	ベースライン	6	27.5	16.4	20.0	15	55
				投与終了/中止時	6	25.8	17.7	17.5	10	55
				治癒判定時	2	25.0	21.2	25.0	10	40

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 2000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	55.4	24.5	50.0	5	105
				投与終了/中止時	96	53.5	24.1	55.0	5	105
				治癒判定時	86	50.3	24.4	50.0	0	105
			プラセボ群	ベースライン	96	58.3	23.6	60.0	10	110
				投与終了/中止時	96	57.2	22.3	60.0	15	105
				治癒判定時	64	55.5	24.6	55.0	10	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	39.5	25.6	35.0	5	110
				投与終了/中止時	96	38.7	25.3	35.0	0	105
				治癒判定時	86	38.7	27.0	32.5	0	125
			プラセボ群	ベースライン	96	40.5	26.1	35.0	5	105
				投与終了/中止時	96	39.7	26.1	37.5	0	105
				治癒判定時	64	41.3	27.1	42.5	5	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	63.3	36.2	45.0	40	105
				投与終了/中止時	3	63.3	36.2	45.0	40	105
				治癒判定時	3	60.0	39.1	40.0	35	105
			プラセボ群	ベースライン	6	54.2	13.2	50.0	40	75
				投与終了/中止時	6	57.5	21.4	52.5	35	95
				治癒判定時	2	32.5	10.6	32.5	25	40
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	68.3	28.4	60.0	45	100
				投与終了/中止時	3	60.0	30.4	45.0	40	95
				治癒判定時	3	58.3	32.1	45.0	35	95
			プラセボ群	ベースライン	6	53.3	19.1	50.0	35	85
				投与終了/中止時	6	53.3	26.4	47.5	30	100
				治癒判定時	2	40.0	7.1	40.0	35	45
周波数 2000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	40.5	19.7	40.0	0	70
				投与終了/中止時	96	37.6	20.1	40.0	0	70
				治癒判定時	85	36.8	19.9	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	42.6	17.7	45.0	5	70
				投与終了/中止時	96	42.0	16.9	45.0	5	70
				治癒判定時	64	40.5	18.6	42.5	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	32.9	18.5	30.0	5	70
				投与終了/中止時	96	33.3	20.3	30.0	0	70
				治癒判定時	85	32.9	19.4	30.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	35.3	19.0	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	34.1	18.8	35.0	0	70
				治癒判定時	63	34.8	19.0	35.0	0	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	48.3	18.9	40.0	35	70
				投与終了/中止時	3	50.0	18.0	45.0	35	70
				治癒判定時	3	50.0	17.3	40.0	40	70
			プラセボ群	ベースライン	6	37.5	18.4	35.0	15	70
				投与終了/中止時	6	37.5	19.2	35.0	10	70
				治癒判定時	2	22.5	17.7	22.5	10	35
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	51.7	20.2	55.0	30	70
				投与終了/中止時	3	51.7	16.1	45.0	40	70
				治癒判定時	3	50.0	17.3	40.0	40	70
			プラセボ群	ベースライン	6	39.2	18.3	37.5	15	70
				投与終了/中止時	6	37.5	18.1	37.5	10	65
				治癒判定時	2	25.0	21.2	25.0	10	40

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB)				
						平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 4000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	64.4	27.2	65.0	5	110
				投与終了/中止時	96	64.1	27.2	67.5	10	110
				治癒判定時	86	60.9	27.2	60.0	5	110
			プラセボ群	ベースライン	96	67.9	24.1	70.0	20	110
				投与終了/中止時	96	69.3	23.2	70.0	10	110
				治癒判定時	64	67.7	24.6	70.0	20	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	48.0	27.5	47.5	0	115
				投与終了/中止時	96	46.8	27.5	47.5	0	110
				治癒判定時	86	46.6	28.1	50.0	0	115
			プラセボ群	ベースライン	96	46.2	27.3	45.0	0	110
				投与終了/中止時	96	46.3	27.5	45.0	5	110
				治癒判定時	64	47.6	29.5	47.5	5	110
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	66.7	33.3	50.0	45	105
				投与終了/中止時	3	65.0	35.0	50.0	40	105
				治癒判定時	3	61.7	37.9	45.0	35	105
			プラセボ群	ベースライン	6	69.2	18.3	67.5	50	100
				投与終了/中止時	6	70.0	24.1	75.0	40	105
				治癒判定時	2	55.0	21.2	55.0	40	70
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	68.3	16.1	75.0	50	80
				投与終了/中止時	3	58.3	25.2	55.0	35	85
				治癒判定時	3	55.0	22.9	50.0	35	80
			プラセボ群	ベースライン	6	59.2	22.0	65.0	20	80
				投与終了/中止時	6	56.7	20.9	65.0	20	75
				治癒判定時	2	62.5	17.7	62.5	50	75
周波数 4000 Hz 骨導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	36.3	21.0	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	36.5	20.3	40.0	0	70
				治癒判定時	85	35.2	20.0	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	39.5	18.3	42.5	0	70
				投与終了/中止時	96	39.6	18.8	40.0	0	70
				治癒判定時	64	38.4	19.2	42.5	0	70
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	95	32.2	19.1	30.0	0	70
				投与終了/中止時	96	33.0	20.7	35.0	0	70
				治癒判定時	85	32.8	21.3	35.0	0	70
			プラセボ群	ベースライン	96	32.6	19.7	35.0	0	70
				投与終了/中止時	96	32.4	19.1	35.0	0	70
				治癒判定時	63	31.6	19.2	35.0	0	70
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	41.7	17.6	40.0	25	60
				投与終了/中止時	3	43.3	15.3	40.0	30	60
				治癒判定時	3	40.0	18.0	35.0	25	60
			プラセボ群	ベースライン	6	39.2	17.7	37.5	10	60
				投与終了/中止時	6	39.2	17.7	47.5	10	55
				治癒判定時	2	27.5	31.8	27.5	5	50
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	45.0	13.2	50.0	30	55
				投与終了/中止時	3	41.7	12.6	40.0	30	55
				治癒判定時	3	40.0	13.2	35.0	30	55
			プラセボ群	ベースライン	6	34.2	20.4	32.5	10	60
				投与終了/中止時	6	33.3	18.1	35.0	10	55
				治癒判定時	2	30.0	28.3	30.0	10	50

項目	罹患耳	耳	投与群	時点	例数	実測値 (dB) 平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
周波数 8000 Hz 気導	片耳	罹患耳	ENT 103 群	ベースライン	96	78.8	25.3	90.0	15	105
				投与終了/中止時	95	76.3	25.4	85.0	20	105
				治癒判定時	86	74.9	26.8	82.5	5	105
			プラセボ群	ベースライン	96	82.3	21.5	85.0	20	105
				投与終了/中止時	96	83.9	20.5	90.0	25	105
				治癒判定時	64	82.8	22.1	85.0	25	105
		対側耳	ENT 103 群	ベースライン	96	60.6	32.3	70.0	0	105
				投与終了/中止時	96	60.6	32.5	65.0	0	105
				治癒判定時	86	60.2	34.2	70.0	0	105
			プラセボ群	ベースライン	96	60.7	30.2	65.0	0	105
				投与終了/中止時	96	60.7	28.5	62.5	0	105
				治癒判定時	64	61.1	30.6	65.0	0	105
	両耳	左	ENT 103 群	ベースライン	3	81.7	20.2	70.0	70	105
				投与終了/中止時	3	75.0	22.9	70.0	55	100
				治癒判定時	3	75.0	26.5	65.0	55	105
			プラセボ群	ベースライン	6	84.2	21.5	90.0	50	105
				投与終了/中止時	6	85.0	21.4	90.0	50	105
				治癒判定時	2	80.0	28.3	80.0	60	100
		右	ENT 103 群	ベースライン	3	83.3	25.7	90.0	55	105
				投与終了/中止時	3	80.0	25.0	80.0	55	105
				治癒判定時	3	83.3	25.7	90.0	55	105
			プラセボ群	ベースライン	6	79.2	23.8	87.5	45	105
				投与終了/中止時	6	76.7	26.6	85.0	35	105
				治癒判定時	2	72.5	46.0	72.5	40	105

4 分法平均聴力レベルによる平均聴力
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
dB: デシベル
Hz: ヘルツ
5.3.5.1.1 表 12.5.1-1 を引用

b) 平衡機能検査

注視眼振検査及び自発眼振検査による平衡機能検査の所見を表 2.7.6.2.2-35 に示した。

注視眼振の所見については ENT103 群で 99 例中 98 例、プラセボ群で 102 例中 102 例が、自発眼振の所見では ENT103 群で 99 例、プラセボ群で 100 例が、ベースライン及び投与終了時又は中止時のいずれにおいても正常と評価された。

注視眼振の所見で ENT103 群に 1 例、自発眼振の所見でプラセボ群に 1 例、投与終了時に異常が認められたが、臨床的に問題ないと判断された。また、プラセボ群の 1 例にベースラインで自発眼振の異常（臨床的に問題なし）が認められたが、投与終了時では正常と判断された。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。

表 2.7.6.2.2-35　平衡機能検査所見（SAF）

項目	時点	ベースライン	ENT103 群 (n = 99) 正常	ENT103 群 異常 問題なし	ENT103 群 異常 問題あり	プラセボ群 (n = 102) 正常	プラセボ群 異常 問題なし	プラセボ群 異常 問題あり
注視眼振	投与終了/中止時	正常	98	1	0	102	0	0
		異常（問題なし）	0	0	0	0	0	0
		異常（問題あり）	0	0	0	0	0	0
自発眼振	投与終了/中止時	正常	99	0	0	100	1	0
		異常（問題なし）	0	0	0	1	0	0
		異常（問題あり）	0	0	0	0	0	0

5.3.5.1.1 表 12.5.2-1 を引用

c)　身体所見及び外耳道所見

ベースラインで正常であり、投与終了時に異常かつ臨床的に問題ありと判断された症例は、ENT103 群で 1 例、プラセボ群で 2 例であった（5.3.5.1.1 表 14.3.5-3）。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。なお、プラセボ群の他の 1 例は、投与終了時に耳漏が認められたが、担当医師より原疾患に伴う症状と判断され、有害事象とされなかった。

4)　安全性の結論

SAF は、登録例から治験薬未投与の 1 例を除いた 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）であり、FAS と同じであった。

有害事象の発現率［95%CI（例数、件数）］は、ENT103 群が 24.2%［16.2～33.9%（24/99 例、30 件）］、プラセボ群が 22.5%［14.9～31.9%（23/102 例、27 件）］であり、両群間の差（95%CI）は 1.7（-12.1～15.7）%となり、発現率に統計学的に有意な差を認めなかった。また副作用の発現率［95%CI（例数、件数）］は、ENT103 群が 5.1%［1.7～11.4%（5/99 例、5 件）］、プラセボ群が 7.8%［3.4～14.9%（8/102 例、8 件）］であり、両群間の差（95%CI）は-2.8（-16.7～10.9）%となり、発現率に統計学的に有意な差を認めなかった。

ENT103 群で発現頻度の多い有害事象は、外耳炎が 3.0%（3/99 例。プラセボ群：0/102 例）で認められた以外は、各有害事象の発現率は 2.0%（2/99 例）又は 1.0%（1/99 例）であった。

ENT103 群で発現した副作用は、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、下痢の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。プラセボ群では、浮動性めまい、回転性めまい及び耳そう痒症が各 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、いずれも軽度であった。点耳投与による要因と考えられる副作用として、回転性めまいが両群で発現しており［ENT103 群：1.0%（1/99 例）、プラセボ群：2.0%（2/102 例）］、また、ENT103 群で滴下投与部位痛が 1.0%（1/99 例）、プラセボ群では耳そう痒症が 2.0%（2/102 例）で発現しているが、投与部位に関連した副作用の発現率に大きな差を認めなかった。

本治験で死亡又は重篤な有害事象の発現はなかった。治験薬投与の中止に至った重要な有害事象として、ENT103 群で下痢が 1.0%（1/99 例）、プラセボ群で慢性中耳炎が 2.0%（2/102 例）で発現し、ENT103 群の下痢が治験薬との関連性を否定されず、副作用と判断された。

臨床検査値については、ベースラインと投与終了時との変化率を比較した結果、好中球数の変化率の平均値±SD は、ENT103 群で-7.595 ± 23.808%、プラセボ群で 1.806 ± 29.818%であり、ENT103 群で有意な低下を認めた（p = 0.015）。白血球数も ENT103 群で低下していたものの、統計学的な有意な差は認めなかったが（p = 0.077）、感染症の改善によるものと考えられた。その他の臨床検査項目において、両群ともほぼ同様の推移であり、ENT103 群で明らかな悪化を示す項目は認められなかった。

聴力検査として、罹患耳の 4 分法平均聴力レベルによる平均聴力を比較した結果、両群間で統計学的な有意な差は認めず、難聴に関連する有害事象の報告もなかった。その他、平衡機能検査についても臨床的に問題のある異常は両群で認めなかった。

以上より、本治験薬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、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、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。

2.7.6.2.3　結論

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、さらに、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、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、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。

2.7.6.3　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（追加評価）（試験番号：ENT103-3001A）

……5.3.5.1.2

2.7.6.3.1　追加評価の概要

抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインにおいて、「適応取得を予定する各疾患領域について患者数の多い代表的疾患を選択し、適切な対照薬に対する非劣性又は優越性を検証することを主目的としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施することを基本とする。（省略）また、代表的疾患で十分なデータが得られることが見込まれ、それ以外の類縁疾患においてもそのデータが科学的根拠に基づき活用可能な場合には、当該類縁疾患に限り、非盲検非対照試験として実施することも可能である。」とされている [2)]。

ENT103 は、第 III 相ランダム化二重盲検並行群間比較試験（治験実施計画書番号：ENT103-3001）により、中耳炎の臨床症状を評価項目としたプラセボに対する ENT103 の優越性が検証され、安全性が確認されている。

外耳炎の起炎菌は黄色ブドウ球菌などの *Staphylococcus* 属、緑膿菌（*P. aeruginosa*）などとされており、レボフロキサシンはこれらの菌種に対して高い抗菌活性を有する。また、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が [2)]、ENT103 は点耳剤であり外耳道に薬剤が直接接触するため、当該部位の細菌による感染性の炎症に対しても有効性を発揮すると考えられる。

ENT103-3001 試験において撮像した鼓膜、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あった。そこで、上述したガイドラインを踏まえ、追加評価（ENT103-3001A）として、ENT103-3001 試験の安全性評価委員会とは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。

第 III 相試験（ENT103-3001）の追加評価の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示した。本追加評価は第 III 相試験（ENT103-3001）のデータを用いた post-hoc study であり、治験スケジュールは、第 III 相試験（ENT103-3001）と同様である（表 2.7.6.2.1-2）。

表 2.7.6.3.1-1　追加評価の概要

項目	内容
試験の標題	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）
目的	持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象にした ENT103 の第 III 相比較試験（治験実施計画書番号 ENT103-3001）において入手した鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を用いて、併発する外耳炎に対する ENT103 の有効性を検討する。
デザイン	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 投与群：ENT103 群（ENT103-1.5%耳科用液）、プラセボ群（ENT103-プラセボ耳科用液）
対象	(1)　対象とした疾患 外耳炎 (2)　被験者数 第 III 相試験に組み入れられた最大の解析対象集団（FAS）である 201 例（ENT103 群 99 例、プラセボ群 102 例）とした。 (3)　選択基準

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>1)　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
(4)　除外基準
1)　本試験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</td></tr>
<tr><td>治験薬・製造番号</td><td>被験薬：ENT103-1.5%耳科用液、製造番号：[redacted]
対照薬：ENT103-プラセボ耳科用液、製造番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用法・用量
投与期間</td><td>罹患耳に ENT103-1.5%耳科用液又は ENT103-プラセボ耳科用液を 1 回 6～10 滴、朝夕 1 日 2 回点耳した。点耳後は 10 分間の耳浴を行った。
治験薬は、最大 10 日間投与とした。治癒が確認され、治験責任（分担）医師が治療継続を不要と判断した場合、片耳ごとに治験薬の投与を終了した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜主要評価項目＞
(1)　ENT103 群の治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退
対象症例における ENT103 群の治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退、すなわち外耳道の腫脹又はびらん・発赤の評価項目全てが改善し、かつ、ENT103-3001 試験において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）
＜副次的評価項目＞
(1)　治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退の改善率における投与群間の比較
(2)　治癒判定時（Visit 5）における外耳の炎症の消退
(3)　治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）における耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退</td></tr>
<tr><td>観察項目</td><td><table>
<tr><td>背景調査</td><td>生年月日、性別、原疾患の罹患耳、診断名、治療歴、鼓膜の状態、合併症、既往歴、起炎菌</td></tr>
<tr><td>外耳道所見</td><td>ENT103-3001 試験で入手したデジタル内視鏡検査の画像判定委員会評価</td></tr>
<tr><td>膿性耳漏</td><td>ENT103-3001 試験における効果安全性委員会評価</td></tr>
<tr><td>患者日誌
（耳自覚症状等）</td><td>耳痛、かゆみ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>主要評価項目：
(1)　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、ENT103-3001 試験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。

副次評価項目：
(1)　治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退：
治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）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</td></tr>
</table>

項目	内容
	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、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。 (2) 治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退： 治癒判定時（Visit 5）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、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。 (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（Visit 4）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、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。 その他の解析： スクリーニングで中耳分泌物（耳漏）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、起炎菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、起炎菌種ごとの外耳の炎症の消退の改善率（%）を算出した。 画像判定委員会の評価による外耳道の炎症所見について、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）、並びに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出し、Fisher の正確確率検定により群間比較した。

2.7.6.3.2　評価基準

(1) 有効性評価

ENT103-3001A 試験（追加評価）における主要評価項目は、ENT103 群の治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退、すなわち、外耳道の腫脹又はびらん・発赤の評価項目全てが改善し、かつ、第 III 相試験（ENT103-3001）において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）とした。副次的評価項目は、(1) 治験薬投与終了時又は中止時 (Visit 4) の外耳の炎症の消退の改善率における投与群間の比較、(2) 治癒判定時 (Visit 5) における外耳の炎症の消退、(3) 治験薬投与終了時又は中止時 (Visit 4) における耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退とした。

外耳の炎症の消退については、画像判定委員会がスクリーニング時、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像で罹患耳ごとの外耳における腫脹又はびらん・発赤の所見を評価した。なお、各時点の評価に際して、Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 のデジタル内視鏡画像所見も参考にした。画像判定委員会は、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）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。外耳道の炎症所見の評価基準を表 2.7.6.3.2-1 に示した。外耳道の炎症所見の消退基準は、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。

表 2.7.6.3.2-1　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	改善なし
	判定不能	判定不能

5.3.5.1.2 表 9.5.1.2.1-1 を引用

膿性耳漏については、第 III 相試験（ENT103-3001）における効果安全性評価委員会による治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の評価を採用した。膿性耳漏の消退基準は、第 III 相試験における効果安全性評価委員会による治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の判定で、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（表 2.7.6.2.1-4）。

外耳の炎症の効果判定では、各項目の消退基準が以下の全てを満たした場合、外耳の炎症の「消退」と取り扱った（表 2.7.6.3.2-2）。

表 2.7.6.3.2-2　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

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（Visit 4）の「耳痛又はかゆみ」を「消退」とした。各項目の消退基準が以下の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 2.7.6.3.2-3）。

表 2.7.6.3.2-3　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 を引用

(2) 有効性評価項目、解析対象集団及び統計手法

ENT103-3001A（追加評価）における主な有効性評価項目及び統計手法を表 2.7.6.3.2-4 に示した。

主要評価項目は、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。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、ENT103 の第 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した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た。

副次評価項目は、(1)治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退、(2)治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退、並びに(3)耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退とした。

その他の解析では、スクリーニングで中耳分泌物（耳漏）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、起炎菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、起炎菌種ごとの外耳の炎症の消退の改善率（%）を算出した。なお、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎に併発した外耳炎患者では、中耳炎及び外耳炎の起炎菌が共通していると考えられたことから、ENT103-3001 試験での細菌学的検査の結果を用い、起炎菌別の細菌学的効果及び臨床効果を検討した。

表 2.7.6.3.2-4　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、ENT103 の第Ⅲ相試験における効果安全性評価委員会により膿性耳漏が消退した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。
副次評価項目 （統計手法）	(1) 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退： 治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）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、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。 (2) 治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退： 治癒判定時（Visit 5）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、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。 (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（Visit 4）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、両側で全ての症状の消退の確認を必要とした。また、投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）を算出した。さらに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出した。
その他の解析	スクリーニングで中耳分泌物（耳漏）から起炎菌が特定できた被験者を対象として、投与群別に、起炎菌種ごとの菌消失率（%）を算出した。また、起炎菌種ごとの外耳の炎症の消退の改善率（%）を算出した。 また、画像判定委員会の評価による外耳道の炎症所見について、治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）及び治癒判定時（Visit 5）の投与群別の改善率及び 95%CI（Wilson スコア）、並びに改善率の差及び 95%CI（Newcombe スコア）を算出し、Fisher の正確確率検定により群間比較した。

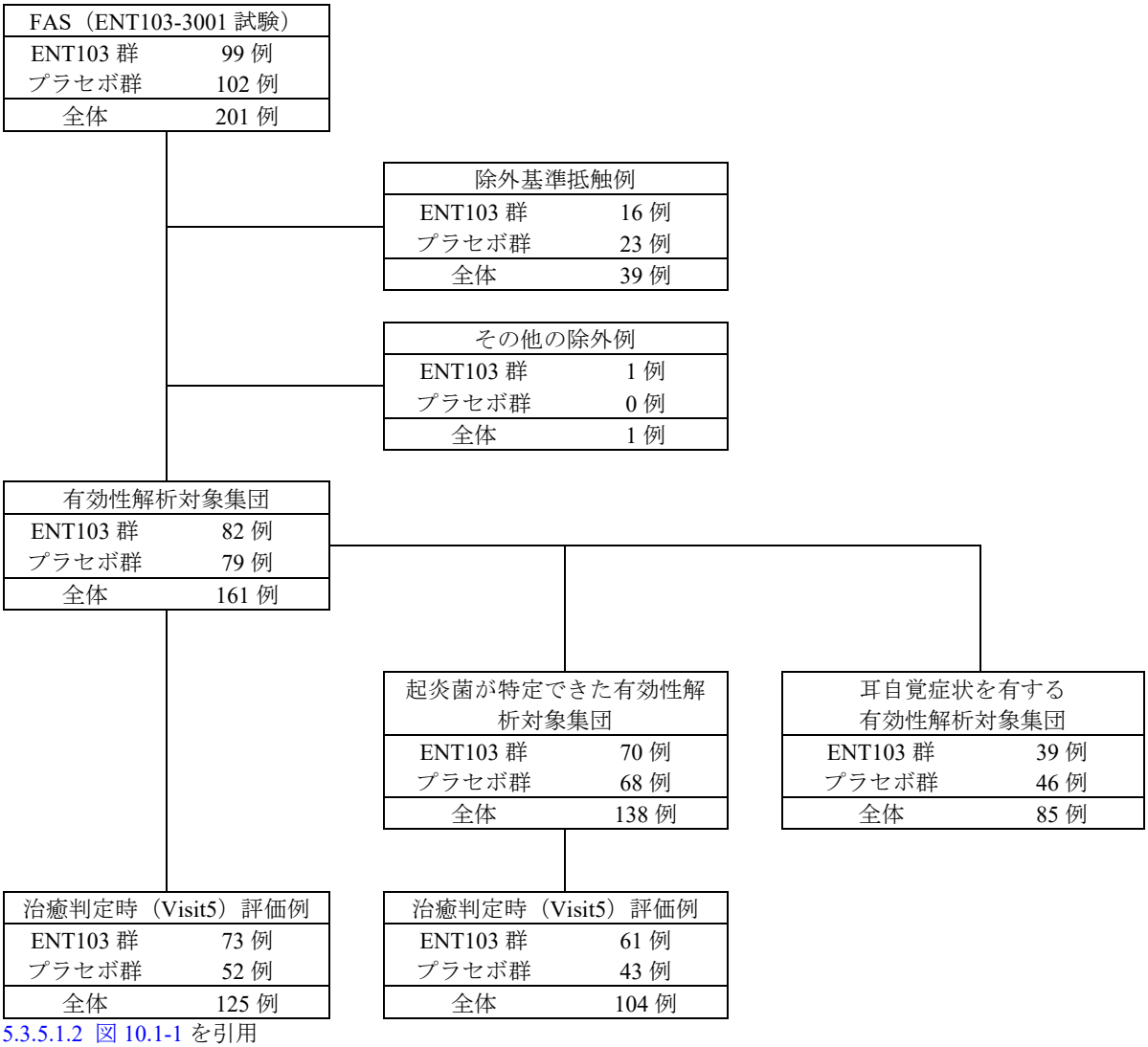
2.7.6.3.3　成績

(1) 被験者及び解析対象集団の構成

本追加評価の被験者の内訳を図 2.7.6.3.3-1 に、有効性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3.3-1 に示した。

第 III 相試験（ENT103-3001）では FAS として 201 例（ENT103 群：99 例、プラセボ群：102 例）が採用された。本追加評価の有効性解析対象集団は、本追加評価の除外基準に抵触した症例 39 例（ENT103 群：16 例、プラセボ群：23 例）及びその他の除外例 1 例［理由：Visit 4 の画像欠如（保管データなし）］（ENT103 群）を除いた 161 例（ENT103 群：82 例、プラセボ群：79 例）であり、そのうち起炎菌が特定できた有効性解析対象集団は 138 例（ENT103 群：70 例、プラセボ群：68 例）、耳自覚症状を有する有効性解析対象集団は 85 例（ENT103 群：39 例、プラセボ群：46 例）であった。なお、治癒判定時（Visit 5）の評価を完了した症例は、有効性解析対象集団のうち 125 例（ENT103 群：73 例、プラセボ群：52 例）、起炎菌が特定できた有効性解析対象集団のうち 104 例（ENT103 群：61 例、プラセボ群：43 例）であった。

なお、本追加評価の有効性解析対象集団の症例数 161 例に対して、ENT103-3001 試験で合併症に罹患耳と同側の外耳炎又は外耳道炎を有する症例は 5 例であったが、ENT103-3001 試験は中耳炎を評価する試験であり外耳道の炎症所見の評価を行っておらず、本追加評価で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を外耳炎被験者として選択したため、ENT103-3001 試験の合併症の例数とは異なる。



5.3.5.1.2 図 10.1-1 を引用

図 2.7.6.3.3-1　被験者の内訳

表 2.7.6.3.3-1　解析対象集団

	ENT103 群	プラセボ群	全体
	例数		
FAS（ENT103-3001 試験）	99	102	201
有効性解析対象集団	82	79	161
有効性解析対象集団除外例	17	23	40
除外基準抵触例	16	23	39
外耳道炎症所見なし	3	2	5
判定不能（画像不適）	13	21	34
その他の除外例	1	0	1
起炎菌（分離菌）が特定できた有効性解析対象集団	70	68	138
起炎菌（分離菌）が特定できた有効性解析対象集団除外例	12	11	23
耳自覚症状を有する有効性解析対象集団	39	46	85
耳自覚症状を有する有効性解析対象集団除外例	43	33	76

5.3.5.1.2 表 11.1-1 を引用

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

本追加評価の有効性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-2 に示した。

有効性解析対象集団での被験者の性別は、ENT103 群では男性が 56.1%（46/82 例）、女性が 43.9%（36/82 例）、プラセボ群では男性が 54.4%（43/79 例）、女性が 45.6%（36/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.832）。また、ENT103-3001 試験の同意取得時の被験者の年齢は、ENT103 群では 70 歳未満が 51.2%（42/82 例）、70 歳以上が 48.8%（40/82 例）、プラセボ群では 70 歳未満が 46.8%（37/79 例）、70 歳以上が 53.2%（42/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.579）。年齢の平均値±標準偏差についても、ENT103 群で 63.5±17.0 歳、プラセボ群で 66.7±15.3 歳であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.207）。

第 III 相試験（ENT103-3001）のスクリーニング時に罹患耳が片耳の被験者は、ENT103 群で 97.6%（80/82 例）、プラセボ群で 92.4%（73/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.132）。

被験者の原疾患の診断名は、急性中耳炎が ENT103 群で 8.5%（7/82 例）、プラセボ群で 7.6%（6/79 例）、穿孔型慢性中耳炎が ENT103 群で 91.5%（75/82 例）、プラセボ群で 92.4%（73/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.826）。鼓膜の状態について、左耳が正常な被験者は、ENT103 群で 46.3%（38/82 例）、プラセボ群で 35.4%（28/79 例）、換気チューブを留置している被験者が ENT103 群で 6.1%（5/82 例）、プラセボ群で 5.1%（4/79 例）、穿孔のある被験者が ENT103 群で 41.5%（34/82 例）、プラセボ群で 49.4%（39/79 例）、術後肉芽のある被験者が ENT103 群で 6.1%（5/82 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.456）。また、右耳についても同様の傾向であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.551）。

第 III 相試験（ENT103-3001）のスクリーニング時の治療歴について、外科的治療を行っていない被験者は ENT103 群で 43.9%（36/82 例）、プラセボ群で 43.0%（34/79 例）、抗菌剤治療を行っていない被験者はそれぞれ 34.1%（28/82 例）、45.6%（36/79 例）、ステロイド剤治療を行っていない被験者はそれぞれ 70.7%（58/82 例）、77.2%（61/79 例）であり、いずれも群間に偏りは認められなかった（外科的治療：p = 0.912、抗菌剤治療：p = 0.065、ステロイド剤治療：p = 0.486）。また、合併症を有する被験者は ENT103 群で 90.2%（74/82 例）、プラセボ群で 98.7%（78/79 例）であり統計学的に有意な差が認められたが（p = 0.019）、既往歴を有する被験者はそれぞれ 76.8%（63/82 例）、86.1%（68/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.132）。

ENT103-3001 試験のスクリーニング時に起炎菌が認められた被験者は、ENT103 群で 85.4%（70/82 例）、プラセボ群で 86.1%（68/79 例）であり、群間に偏りは認められなかった（p = 0.898）。

人口統計学的及び他の基準値の特性は群間でおおむね均衡しており、解析結果の検討に影響はないと考えられた。

表 2.7.6.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）

項目		分類		ENT103 群 (N=82)	プラセボ群 (N=79)	全体 (N=161)	検定
性別	例数(%)	男		46 (56.1)	43 (54.4)	89 (55.3)	p=0.832[a)]
		女		36 (43.9)	36 (45.6)	72 (44.7)	
年齢(歳)[b)]	例数(%)	70 歳未満		42 (51.2)	37 (46.8)	79 (49.1)	p=0.579[c)]
		70 歳以上		40 (48.8)	42 (53.2)	82 (50.9)	
	平均値			63.5	66.7	65.1	p=0.207[d)]
	標準偏差			17.0	15.3	16.2	
	最小値			18	17	17	
	中央値			69.0	71.0	70.0	
	最大値			88	94	94	
罹患耳	例数(%)	片耳		80 (97.6)	73 (92.4)	153 (95.0)	p=0.132[a)]
		両耳		2 (2.4)	6 (7.6)	8 (5.0)	
		片耳	左	36 (43.9)	42 (53.2)	78 (48.4)	
			右	44 (53.7)	31 (39.2)	75 (46.6)	
診断名	例数(%)	急性中耳炎		7 (8.5)	6 (7.6)	13 (8.1)	p=0.826[a)]
		穿孔型慢性中耳炎		75 (91.5)	73 (92.4)	148 (91.9)	
鼓膜の状態	例数(%)	左耳	正常	38 (46.3)	28 (35.4)	66 (41.0)	p=0.456[a)]
			換気チューブ留置	5 (6.1)	4 (5.1)	9 (5.6)	
			穿孔	34 (41.5)	39 (49.4)	73 (45.3)	
			術後肉芽	5 (6.1)	8 (10.1)	13 (8.1)	
		右耳	正常	31 (37.8)	37 (46.8)	68 (42.2)	p=0.551[a)]
			換気チューブ留置	5 (6.1)	3 (3.8)	8 (5.0)	
			穿孔	36 (43.9)	33 (41.8)	69 (42.9)	
			術後肉芽	10 (12.2)	6 (7.6)	16 (9.9)	
治療歴	例数(%)	外科的治療	なし	36 (43.9)	34 (43.0)	70 (43.5)	p=0.912[a)]
			あり	46 (56.1)	45 (57.0)	91 (56.5)	
			不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		抗菌剤治療	なし	28 (34.1)	36 (45.6)	64 (39.8)	p=0.065[a)]
			あり	50 (61.0)	43 (54.4)	93 (57.8)	
			不明	4 (4.9)	0 (0.0)	4 (2.5)	
		ステロイド剤治療	なし	58 (70.7)	61 (77.2)	119 (73.9)	p=0.486[a)]
			あり	21 (25.6)	17 (21.5)	38 (23.6)	
			不明	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)	
合併症	例数(%)	なし		8 (9.8)	1 (1.3)	9 (5.6)	p=0.019[a)]
		あり		74 (90.2)	78 (98.7)	152 (94.4)	
既往歴	例数(%)	なし		19 (23.2)	11 (13.9)	30 (18.6)	p=0.132[a)]
		あり		63 (76.8)	68 (86.1)	131 (81.4)	
起炎菌	例数(%)	なし		12 (14.6)	11 (13.9)	23 (14.3)	p=0.898[a)]
		あり		70 (85.4)	68 (86.1)	138 (85.7)	

a) カイ二乗検定
b) 同意取得時
c) Wilcoxon の順位和検定
d) 2 標本 t 検定
5.3.5.1.2 表 11.2-1 を改変

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目の解析

本追加評価の主要評価項目は、有効性解析対象集団において、ENT103 群で本追加評価の画像判定委員会により治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症が消退、すなわち外耳

道の炎症所見が消退と判定され、かつ、第 III 相試験（ENT103-3001）の効果安全性評価委員会により膿性耳漏が消退と評価された被験者の割合（改善率）であった。

治験薬投与終了時又は中止時での、ENT103 群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.6.3.3-3 に示した。

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。

表 2.7.6.3.3-3　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	82	39	43	47.6	37.1	58.2

a) Wilson スコア
5.3.5.1.2 表 11.4.1.1-1 を引用

2)　副次評価項目の解析

a)　治験薬投与終了時又は中止時での外耳の炎症の改善率における投与群間の比較

治験薬投与終了時又は中止時での、ENT103 群及びプラセボ群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.6.3.3-4 に示した。

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）。

表 2.7.6.3.3-4　外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	82	39	43	47.6	37.1	58.2
プラセボ群	79	16	63	20.3	12.9	30.4

a) Wilson スコア

差[b)]	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
(%)	下限値	上限値	
27.3	12.7	40.3	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.1-1 を引用

b)　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退

治癒判定時（Visit 5）での、ENT103 群及びプラセボ群の外耳の炎症の改善率を表 2.7.6.3.3-5 に示した。

治癒判定時（Visit 5）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）。

表 2.7.6.3.3-5　治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	73	39	34	53.4	42.1	64.4
プラセボ群	52	11	41	21.2	12.2	34.0

a) Wilson スコア

差 [b)]	両側 95%CI[c)]		検定 [d)]
(%)	下限値	上限値	
32.3	15.1	46.4	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.2-1 を引用

c)　治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退

耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退は、有効性解析対象集団において患者日誌に治験薬投与前の耳痛又はかゆみが「あり」と記載された被験者のうち、治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症が消退と評価され、最終の記載時点で耳痛又はかゆみの両方が「なし」である被験者の割合（改善率）により評価した。

治験薬投与終了時又は中止時での、耳自覚症状を含む外耳の炎症の改善率を表 2.7.6.3.3-6 に示した。

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）。

表 2.7.6.3.3-6　耳自覚症状を含む外耳の炎症の消退（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	39	9	30	23.1	12.6	38.3
プラセボ群	46	4	42	8.7	3.4	20.3

a) Wilson スコア

差 [b)]	両側 95%CI[c)]		検定 [d)]
(%)	下限値	上限値	
14.4	-1.2	30.5	0.078

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.2.3-1 を引用

3)　その他の解析

a)　外耳道の炎症所見の消退（画像判定）

本追加評価の画像判定委員会の評価により、治験薬投与終了時又は中止時での ENT103 群及びプラセボ群の外耳道の炎症所見が消退と判定された被験者の割合（改善率）を表 2.7.6.3.3-7 に示した。

治験薬投与終了時又は中止時における外耳道の炎症所見の改善率（例数）は、ENT103 群で 54.9%（45/82 例）、プラセボ群で 35.4%（28/79 例）であった。

ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 19.4（4.1～33.6）%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 = 0.017；Fisher の正確確率検定）。

表 2.7.6.3.3-7　外耳道の炎症所見の消退（画像判定；有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	82	45	37	54.9	44.1	65.2
プラセボ群	79	28	51	35.4	25.8	46.4

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
	下限値	上限値	
19.4	4.1	33.6	0.017

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.1-1 を引用

b)　治癒判定時（Visit 5）の外耳道の炎症所見の消退（画像判定）

本追加評価の画像判定委員会の評価により、治癒判定時（Visit 5）での ENT103 群及びプラセボ群の外耳道の炎症所見が消退と判定された被験者の割合（改善率）を表 2.7.6.3.3-8 に示した。

治癒判定時（Visit 5）における外耳道の炎症所見の改善率（例数）は、ENT103 群で 58.9%（43/73 例）、プラセボ群で 40.4%（21/52 例）であった。

ENT103 群とプラセボ群の改善率の差（95%CI）は 18.5（0.8～34.7）%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 = 0.047；Fisher の正確確率検定）。

表 2.7.6.3.3-8　治癒判定時（Visit 5）の外耳道の炎症所見の消退（画像判定；有効性解析対象集団）

投与群	例数	消退	消退以外	改善率(%)	改善率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	73	43	30	58.9	47.4	69.5
プラセボ群	52	21	31	40.4	28.2	53.9

a) Wilson スコア

差[b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定[d)]
	下限値	上限値	
18.5	0.8	34.7	0.047

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.2-1 を引用

c) 外耳炎症例に対する菌消失率

有効性解析対象集団のうち第 III 相試験（ENT103-3001）のスクリーニングで起炎菌が特定できた被験者を対象として、ENT103 群及びプラセボ群の菌消失率を表 2.7.6.3.3-9 に示した。

なお、スクリーニング時に採取した中耳分泌物（耳漏）から検出された起炎菌が治験薬投与終了時又は中止時に検出されなかった場合、及び ENT103-3001 試験の担当医師により治験薬投与終了時又は中止時に治癒が確認され、採取できる中耳貯留液（耳漏）がない場合、「菌消失」として取り扱った。

スクリーニング時に起炎菌が特定された被験者の菌消失率（例数）は、ENT103 群で 94.3%（66/70 例）、プラセボ群で 10.3%（7/68 例）であった。

ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差（95%CI）は 84.0（71.5～90.3）%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）。

表 2.7.6.3.3-9　外耳炎症例に対する菌消失率（有効性解析対象集団）

投与群	例数	消失	消失せず	消失率(%)	消失率の両側 95%CI[a)]	
					下限値	上限値
ENT103 群	70	66	4	94.3	86.2	97.8
プラセボ群	68	7	61	10.3	5.1	19.8

a) Wilson スコア

差 [b)] (%)	両側 95%CI[c)]		検定 [d)]
	下限値	上限値	
84.0	71.5	90.3	<0.001

b) ENT103 群－プラセボ群
c) Newcombe スコア
d) Fisher の正確確率検定
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.3-1 を引用

d) 起炎菌別 MIC 別の菌消失率

有効性解析対象集団のうち第 III 相試験（ENT103-3001）のスクリーニングで起炎菌が特定できた被験者を対象として、MIC 測定によりレボフロキサシンに対する薬剤感受性を評価した。

ENT103 群及びプラセボ群の起炎菌別 MIC 別の菌消失率を、表 2.7.6.3.3-10 及び表 2.7.6.3.3-11 に示した。

ENT103 群の起炎菌は、MRSA の MIC が 16 μg/mL の 1 株、*P. aeruginosa* の MIC が >64 μg/mL の 1 株を除いて、治験薬投与終了時又は中止時に検出されなかった。MIC 別では、>64 μg/mL の 4 株中 3 株、64 μg/mL の 4 株中 4 株、16 μg/mL の 3 株中 2 株で菌消失が認められ、≤8 μg/mL の菌株では、全株消失が確認された。菌種別では、MRSA の MIC が≤0.5 μg/mL 以下の 2 株全株が消失し、MIC が>64 μg/mL の 1 株中 1 株、16 μg/mL の 2 株中 1 株が消失した。MSSA では、MIC が 0.125～64 μg/mL の 36 株全株が消失した。*P. aeruginosa* では、MIC が≤0.5 μg/mL の 4 株全株が消失し、MIC が>64 μg/mL の 2 株中 1 株が消失した。*S. capitis* では、≤8 μg/mL の 6 株全株が消失したが、MIC が>64 μg/mL の 1 株中 1 株の消失は認められなかった。*Achromobacter* sp.、*A. baumannii*、coagulase-negative *Staphylococcus*、*E. aerogenes*、*E. cloacae*、*K. pneumoniae*、*P. stutzeri*、*S. marcescens*、*S. auricularis*、*S. caprae*、*S. epidermidis* 及び *S. lugdunensis* では全株消失が確認された。プラセボ群における菌種別の菌消失率は、0.0～100.0%の広範囲の数値を示した。

ENT103 群及びプラセボ群の両方の投与群で検出された起炎菌のうち、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、MRSA、MSSA、*P. aeruginosa* 及び *S. marcescens* ではプラセボ群に比べて ENT103 群で 50%以上、菌消失率が高かった。*S. caprae* 及び *S. capitis* はプラセボ群でそれぞれ 62.5%（5/8 株）及び 75.0%（6/8 株）の消失率が認められ、これらの菌株の ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差は 25.5～37.5%と比較的小さかった。

表 2.7.6.3.3-10　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（ENT103 群；有効性解析対象集団）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	率(%)[a]
Achromobacter sp.								0/1							0/1	1/1	100.0
Acinetobacter baumannii			0/1												0/1	1/1	100.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*									0/1				0/1		0/2	2/2	100.0
Enterobacter aerogenes			0/1												0/1	1/1	100.0
Enterobacter cloacae		0/2	0/1		0/1										0/4	4/4	100.0
Klebsiella pneumoniae				0/1											0/1	1/1	100.0
MRSA				0/1		0/1					1/2			0/1	1/5	4/5	80.0
MSSA				0/15	0/12			0/2	0/4	0/1	0/1		0/1		0/36	36/36	100.0
Pseudomonas aeruginosa				0/1	0/2	0/1								1/2	1/6	5/6	83.3
Pseudomonas stutzeri		0/1													0/1	1/1	100.0
Serratia marcescens			0/2	0/1											0/3	3/3	100.0
Staphylococcus auricularis			0/1												0/1	1/1	100.0
Staphylococcus capitis				0/2	0/1				0/1	0/2				0/1	0/7	7/7	100.0
Staphylococcus caprae			0/1		0/1		0/1								0/3	3/3	100.0
Staphylococcus epidermidis				0/1	0/1				0/1				0/2		0/5	5/5	100.0
Staphylococcus lugdunensis					0/1										0/1	1/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.4-1 を引用

表 2.7.6.3.3-11　起炎菌別 MIC 別の菌消失率（プラセボ群；有効性解析対象集団）

菌名	levofloxacin MIC (μg/mL)														菌消失		菌消失
	<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	なし	あり	率(%)[a]
Acinetobacter baumannii		1/1													1/1	0/1	0.0
Acinetobacter sp.			0/1		1/1										1/2	1/2	50.0
Citrobacter koseri		1/1													1/1	0/1	0.0
Coagulase(-) *Staphylococcus*					1/2			0/1						0/1	1/4	3/4	75.0
Enterobacter gergoviae	0/1														0/1	1/1	100.0
Klebsiella pneumoniae			1/1												1/1	0/1	0.0
MRSA									1/1		2/2		0/1		3/4	1/4	25.0
MSSA				10/15	9/10	2/2		1/1	3/3		1/1				26/32	6/32	18.8
Pseudomonas aeruginosa				1/1	1/1	1/1		1/1						2/2	6/6	0/6	0.0
Pseudomonas fluorescens						0/1									0/1	1/1	100.0
Pseudomonas sp.							0/1	1/1							1/2	1/2	50.0
Serratia marcescens			2/2	1/1											3/3	0/3	0.0
Staphylococcus capitis				0/1	0/2				0/1	1/3				1/1	2/8	6/8	75.0
Staphylococcus caprae					0/3					1/3		1/1	1/1		3/8	5/8	62.5
Staphylococcus haemolyticus				0/1											0/1	1/1	100.0
Staphylococcus lugdunensis					1/2		1/1								2/3	1/3	33.3
Stenotrophomonas maltophilia							0/1								0/1	0/1	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
MIC 別の頻度について、分子は投与終了/中止時の検出数、分母はベースライン時の検出数
両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
5.3.5.1.2 表 11.4.1.3.4-2 を引用

e) 起炎菌種別の外耳の炎症の消退

MRSA が検出された被験者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、ENT103 群で 100.0%（5/5 例）、プラセボ群で 0.0%（0/4 例）、MSSA ではそれぞれ 57.1%（20/35 例）及び 13.8%（4/29 例）、*P. aeruginosa* で 50.0%（3/6 例）及び 0.0%（0/5 例）であり、MRSA 及び MSSA では統計学的に有意な差が認められた（MRSA：$p = 0.003$、MSSA：$p < 0.001$、*P. aeruginosa*：$p = 0.064$；カイ二乗検定）（5.3.5.1.2 表 14.2-1 及び表 14.2-2）。*K. pneumoniae*、*S. marcescens*、*S. capitis*、*S. caprae*、*S. lugdunensis* についても両群で認められ、*K. pneumoniae* 及び *S. marcescens* が検出された被験者ではプラセボ群に比べて ENT103 群で改善率が高く、*S. capitis*、*S. caprae*、*S. lugdunensis* では ENT103 群に比べプラセボ群で改善率が高い傾向が認められたが、いずれも統計学的に有意な差はなかった（$p = 0.157$～0.714）。

治癒判定時（Visit 5）の外耳の炎症の改善率については、coagulase-negative *Staphylococcus* が検出された被験者の改善率が ENT103 群で 100.0%（1/1 例）、プラセボ群で 0.0%（0/4 例）で改善率に統計学的に有意な差が認められ（$p = 0.025$；カイ二乗検定）、*P. aeruginosa* で群間差は治験薬投与終了時又は中止時と同様であるもののプラセボ群の症例数が少ないため統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.134$；カイ二乗検定）。その他の起炎菌での治癒判定時（Visit 5）の起炎菌別の外耳の炎症の改善率は、治験薬投与終了時又は中止時と同様であった。

4) 部分集団の検討

実施しなかった。

5) 有効性の結論

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結果、主要評価項目とした ENT103 群における治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退に基づく改善率（例数）は 47.6%（39/82 例）であった。なお、プラセボ群における治験薬投与終了時又は中止時（Visit 4）の外耳の炎症の消退に基づく改善率（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）。また、治癒判定時においても ENT103 群の改善率（53.4%）はプラセボ群に比べて高く、ENT103 群とプラセボ群の改善率に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）。

耳自覚症状を含む外耳の炎症の改善率（例数）は、ENT103 群で 23.1%（9/39 例）、プラセボ群で 8.7%（4/46 例）であり、ENT103 群の改善率はプラセボ群に比べて高かったが、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）。

治験薬投与終了時又は中止時、及び治癒判定時における画像判定委員会の評価による外耳道の炎症所見の改善率は、いずれも ENT103 群の改善率がプラセボ群に比べて高く、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.017$ 及び 0.047；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（例数）は、ENT103 群で 94.3%（66/70 例）、プラセボ群で 10.3%（7/68 例）であり、ENT103 群とプラセボ群の菌消失率の差（95%CI）は 84.0（71.5～90.3）%と菌消失率は ENT103 群で高く、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$；Fisher の正確確率検定）。

以上より、ENT103 は第 III 相試験（ENT103-3001）の用法・用量で外耳炎の炎症の改善、及び耳漏由来の起炎菌の消失に対しても有効であることが確認された。レボフロキサシンの MIC が高濃度側に分布する MRSA 及び緑膿菌分離例でも臨床効果や菌消失が認められた。

2.7.6.3.4　結論

第 III 相試験（ENT103-3001）の中耳炎被験者のうち外耳炎を併発している被験者について、外耳炎に対する有効性を追加評価した結果、外耳の炎症の消退に基づく改善率は 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。

ENT103-3001 試験では、持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象としていたが、外耳炎併発例が約 80%に認められた。米国の急性外耳道炎の臨床診療ガイドラインでは、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、急性鼓膜穿孔を通っ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。」と記載されている [2)]。この記載を考慮すれば、今回の持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎被験者に外耳炎併発例が多かったことは、臨床的に説明可能であると考える。

本追加評価において、鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像を独立した画像判定委員会にて盲検下で判定した。評価項目についても米国の急性外耳道炎の臨床診療ガイドラインを参考に設定した。外耳の炎症の改善率は ENT103 群で約 50%程度であったが、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を認めた。

また、持続又は遷延する膿性耳漏を有する中耳炎に併発する外耳炎患者では、中耳炎及び外耳炎の起炎菌が共通していると考えたことから、ENT103-3001 試験での細菌学的検査の結果を用い、起炎菌別の細菌学的効果及び臨床効果を検討した。起炎菌種ごとに、ENT103 群とプラセボ群の外耳の炎症の改善率及び改善率の差を算出した結果、起炎菌が MRSA、MSSA 及び *P. aeruginosa* の被験者で統計学的に有意な結果を示した。

急性外耳炎の最も多い起炎菌として *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、外耳炎に対しても臨床効果が期待できると考えられた。今後急性中耳炎及び外耳炎治療における新たな選択肢として、ENT103 は有用な薬剤となると考える。