

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

フルオロキノロン系抗菌耳科用製剤

レボフロキサシン耳科用液

## コムレクス® 耳科用液1.5% COMLEX® OTIC SOLUTION 1.5%

剤形	水性点耳剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	1mL中 日局レボフロキサシン水和物 15mg	
一般名	和名:レボフロキサシン水和物(JAN) 洋名:Levofloxacin Hydrate(JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2023年3月27日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2023年5月24日
	発売年月日	2023年6月8日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:セオリア ファーマ株式会社 販売元:武田薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	セオリア ファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室 TEL:0120-72-1136 FAX:03-3243-1137 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.ceolia.co.jp/">https://www.ceolia.co.jp/</a>	

本IFは2024年8月改訂(第5版)の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
URL: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987123003688>

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
4. 吸収	29
5. 分布	29
6. 代謝	30
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	31

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....37
2. 毒性試験 .....39

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....41
2. 有効期間 .....41
3. 包装状態での貯法 .....41
4. 取扱い上の注意 .....41
5. 患者向け資材 .....41
6. 同一成分・同効薬 .....41
7. 国際誕生年月日 .....41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準  
収載年月日, 販売開始年月日 .....42
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等  
の年月日及びその内容 .....42
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその  
内容 .....42
11. 再審査期間 .....42
12. 投薬期間制限に関する情報 .....42
13. 各種コード .....42
14. 保険給付上の注意 .....42

## XI. 文献

1. 引用文献 .....43
2. その他の参考文献 .....43

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....44
2. 海外における臨床支援情報 .....44

## XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって  
の参考情報 .....45
2. その他の関連資料 .....45

## 略 語 表

略語	略語内容
ABR	聴性脳幹反応
ANCA	抗好中球細胞質抗体
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BLNAR	$\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLNAS	$\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌
BLPAR	$\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
$C_{max}$	最高血漿中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
EEG	脳波
FAS	最大の解析対象集団
ITT	intention-to-treat
LD <sub>50</sub>	50%致死量
MIC	最小発育阻止濃度
mFAS	起炎菌が特定できた最大の解析対象集団
MRCNS	メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSCNS	メチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
MSSA	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PD	薬力学
PISP	ペニシリン低感受性肺炎球菌
PK	薬物動態
PRSP	ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	ペニシリン感受性肺炎球菌
RH	相対湿度
SCE	姉妹染色分体交換
UDS	不定期 DNA 合成

抗菌薬(日本化学療法学会の略語記載)	
LVFX	レボフロキサシン
OFLX	オフロキサシン

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

コムレクス®耳科用液 1.5%[一般名:レボフロキサシン水和物](以下、本剤)は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広く抗菌作用を示すフルオロキノロン系合成抗菌薬である。

レボフロキサシン水和物は、社団法人日本化学療法学会から治療効果向上と細菌の耐性化抑制を目的に用法・用量の変更の要望を受け、経口剤及び点眼剤で PK/PD 理論を踏まえた高用量製剤への切り替えが行われていたが、点耳剤の開発はこれまで行われていなかった。そのため、セオリアファーマ株式会社は、高濃度のレボフロキサシン水和物を含む点耳剤の有用性は高いと考え、「外耳炎、中耳炎」の治療薬として開発した。

コムレクス®耳科用液 1.5%は、2023 年 3 月に「外耳炎、中耳炎」を適応症として、「本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属」を適応菌種として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 耳鼻咽喉科領域感染症の中耳炎及び外耳炎に対し、1 日 2 回の点耳投与で臨床効果を示した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 2) 耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌に抗菌作用を示すとともに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌に対して高い菌消失率を示した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 3) 承認時の患者を対象とした臨床試験において、99 例中 5 例(5.1%)に副作用が認められた。副作用の内訳は、浮動性めまい、回転性めまい、真菌性外耳炎、滴下投与部位痛、下痢が各 1 件であった。なお、重大な副作用として、本剤の有効成分であるレボフロキサシンの注射剤、錠剤、点眼剤において、ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 防腐剤(ベンザルコニウム塩化物など)を含有していない点耳剤である。(「IV. 2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)
- 2) レボフロキサシン水和物はラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体(S-(-)体)であり、オフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示した。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

安全性検討事項													
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】											
該当なし	ショック、アナフィラキシー	該当なし											
有効性に関する検討事項													
<ul style="list-style-type: none"> <li>国内臨床分離株の本剤に対する感受性</li> <li>中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者における本剤の有効性</li> </ul>													
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動											
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>・特定使用成績調査(外耳炎及び中耳炎の原因菌に対する薬剤感受性の推移の把握)</td> </tr> <tr> <td>・製造販売後臨床試験(中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎)</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	・特定使用成績調査(外耳炎及び中耳炎の原因菌に対する薬剤感受性の推移の把握)	・製造販売後臨床試験(中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎)	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	該当なし
医薬品安全性監視計画の概要													
通常の医薬品安全性監視活動													
追加の医薬品安全性監視活動													
・一般使用成績調査													
有効性に関する調査・試験の計画の概要													
・特定使用成績調査(外耳炎及び中耳炎の原因菌に対する薬剤感受性の推移の把握)													
・製造販売後臨床試験(中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎)													
リスク最小化計画の概要													
通常のリスク最小化活動													
追加のリスク最小化活動													
該当なし													

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

コムレクス®耳科用液 1.5%

#### (2) 洋名

COMLEX® OTIC SOLUTION 1.5%

#### (3) 名称の由来

慢性中耳炎(Chronic Otitis Media; COM)の英名とレボフロキサシン(Levofloxacin)の LEX を組み合わせ、「慢性中耳炎治療薬としてレボフロキサシンを提供します。」の意味として、『COMLEX』と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

レボフロキサシン水和物(JAN) [1/2 水和物]

#### (2) 洋名(命名法)

Levofloxacin Hydrate(JAN) [1/2 水和物]

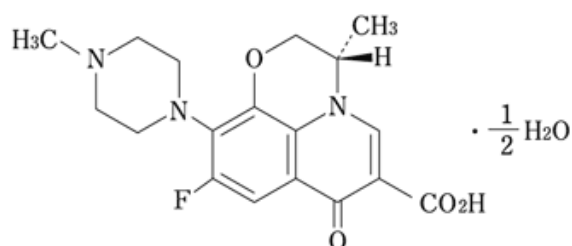
Levofloxacin(USAN) [1/2 水和物]

Levofloxacin(INN) [無水物]

#### (3) ステム(stem)

ナリジクス酸誘導体抗菌剤: -oxacin(-floxacin)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

分子量: 370.38

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

一般名:レボフロキサシン

略号:LVFX(日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号)

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

淡黄白色～黄白色の結晶または結晶性の粉末である。

光によって徐々に暗淡黄白色になる。

#### (2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 226°C(分解)

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ :  $-92 \sim -99^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、100mm)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月	ポリエチレン袋/アルミパック	規格内
長期保存試験	25°C/60%RH	48 カ月	ポリエチレン袋/アルミパック	規格内

[測定項目]性状、融点、確認試験、旋光度、純度試験(重金属、類縁物質)、水分、強熱残分、定量

### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

#### 確認試験法

日局「レボフロキサシン水和物」の確認試験法による。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 定量法

日局「レボフロキサシン水和物」の定量法による。

- ・電位差適定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

水性点耳剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

微黄色～黄色澄明の液である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

浸透圧比:1.0～1.1(生理食塩液に対する比)

pH:6.1～6.9

#### (5) その他

本剤は無菌製剤である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

レボフロキサシンの鏡像異性体、脱メチル体、N-オキシド体、ジアミン体、ジホルミル体が潜在的に混入する可能性がある。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/ 40%RH	30 カ月 (継続中)	ポリエチレン容器/ 紙箱	水分損失による約 3.8%の含量上昇(規格内)が認められた他、変化なし。
加速試験	40°C/ 20%RH	6 カ月	ポリエチレン容器/ 紙箱	水分損失による約 4%の含量上昇(規格内)が認められた他、変化なし。
苛酷試験	60°C	2 カ月	ポリエチレン容器/ 紙箱*1	水分損失による約 10%の含量上昇(規格外)が認められた他、変化なし。
	25°C/ 60%RH 1000 lx	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器*1	30 万 lx・hr 以降で含量の低下(規格外)が認められ、類縁物質が増加した他、変化なし。
			ポリエチレン容器/ 投薬袋*2	変化なし
			ポリエチレン容器/ 紙箱*2(最終製品)	変化なし

長期保存試験:

[測定項目]性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、無菌、定量、純度試験(類縁物質)、水分損失  
加速試験:

[測定項目]性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、無菌、定量、純度試験(類縁物質)、水分損失  
苛酷試験:

[測定項目]\*1 性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、定量、度試験(類縁物質)、水分損失

\*2 性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、定量、純度試験(類縁物質)

#### 【参考情報】

キャップ開封後の安定性試験<sup>1)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温、室内光 (900 lx)	14 日後	ポリエチレン容器/透明遮光フィルム製投薬袋* 1 日 2 回開栓、1 回につき薬液を 1 滴ずつ滴下し、 閉栓後、投薬袋に入れて保存	変化なし

試験項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、純度試験(類縁物質)、含量

\*製品には透明遮光フィルム製より高い遮光性能を有する橙色遮光フィルム製投薬袋を添付している。

## IV. 製剤に関する項目

### 光安定性試験<sup>2)</sup>

保存条件	総照度	保存形態	結果
25°C/60%RH 1000 lx	30 万 lx・hr	ポリエチレン容器/橙色遮光フィルム製投薬袋	変化なし
		ポリエチレン容器/外箱	変化なし
	60 万 lx・hr	ポリエチレン容器/橙色遮光フィルム製投薬袋	変化なし
		ポリエチレン容器/外箱	変化なし
	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器/橙色遮光フィルム製投薬袋	変化なし
		ポリエチレン容器/外箱	変化なし

試験項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、純度試験(類縁物質)、含量

### 保存効力試験<sup>3)</sup>

検体*	検体の保存形態	接種菌種	生菌数計測日	結果
製造後冷所保存品 40°C/20%RH 6 カ月保存品 (加速試験)	ポリエチレン容器	細菌:3 菌種 真菌:2 菌種	試験開始 0、7、14、28 日後	保存効力がある (適合)

\*製品には防腐剤を配合していない。

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

1.5%:5mL×5[プラスチック瓶] 投薬袋を同梱

#### (3) 予備容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### (4) 容器の材質

容器、中栓:ポリエチレン

キャップ:ポリプロピレン

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 〈適応菌種〉

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

##### 〈適応症〉

外耳炎、中耳炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈中耳炎〉

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

##### 〈外耳炎〉

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

(解説)

##### 〈中耳炎〉

5.1 『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について(令和2年9月8日薬生安発0908第2号)』に基づき、『「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。』と記述した。本剤を使用するにあたり、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>4)</sup>を確認すること。

##### 〈外耳炎〉

5.2 第Ⅲ相臨床試験に組入れられた中耳炎患者のうち、外耳炎を併発している被験者で有効性を確認している。そのため、中耳由来の膿性耳漏を有しない外耳炎患者を対象とした臨床試験をしていないことから、設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相臨床試験の用法・用量に基づき、『通常、1回6～10滴を1日2回点耳する。点耳後は約10分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。』と設定した。

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

(解説)

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

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第I相試験	ENT103-1001	日本人健康成人 男性 24 例		◎	◎	無作為化プラセボ 対照、二重盲検反 復投与試験
国内 第III相試験	ENT103-3001	持続する膿性耳漏を 有する中耳炎患者 201 例	◎	◎	◎	多施設共同、プラ セボ対照、無作為 化二重盲検並行群 間比較試験
	ENT103-3001A	ENT103-3001 試験で 併発する外耳炎患者 161 例	◎			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 (Post-hoc Analysis)

◎: 評価試験 ○: 参考試験

#### (2) 臨床薬理試験(ENT103-1001)<sup>5)</sup>

第 I 相試験において、耳疾患や鼓膜穿孔等を有しない健康成人男性被験者 24 例を対象に治験薬(0.5%レボフロキサシン点耳剤、1.5%レボフロキサシン点耳剤、プラセボ点耳剤)を 1 日 2 回 8 日間点耳し(1 日目及び 8 日目は薬物濃度測定用採血のため、1 日 1 回)、点耳後は 10 分間の耳浴を行った。治験薬が接触する外耳道皮膚及び鼓膜の医師評価に加え、被験者の自覚症状(疼痛、搔痒感及び聴力)を評価項目とした。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。治験薬の投与により、外耳道皮膚所見及び鼓膜所見や被験者の自覚症状(疼痛、搔痒感及び聴力)に明らかな変動はなかった。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かった。0.5%レボフロキサシン点耳剤投与群で 8 例中 1 例に副作用(白血球数増加)が発現し、発現件数は 1 件であった。1.5%レボフロキサシン点耳剤投与群では、有害事象及び副作用の発現はなかった。

※注意: 本剤の承認濃度は 1.5%である。

本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

◎持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(ENT103-3001)<sup>6,7)</sup>

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	持続する膿性耳漏を有する中耳炎患者 201 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が 15 歳以上の患者</li> <li>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</li> <li>臨床的に持続する膿性耳漏がある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>乳様突起炎を合併している患者</li> <li>進行性純音骨導閾値上昇が見られる患者</li> <li>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</li> <li>登録前 3 カ月以内に内耳性のめまいを認めた患者</li> <li>抗菌剤の全身治療が必要な感染症を合併している患者</li> </ul>
試験方法	<p>罹患耳にレボフロキサシン水和物耳科用液 1.5%又は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。</p> <p>なお、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。</p>
主な評価項目	<p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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</li> <li>耳漏停止までの期間</li> <li>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)]</li> <li>耳漏の性質</li> <li>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</li> </ul> <p><u>薬物動態評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中レボフロキサシン濃度</li> </ul> <p><u>安全性評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象(副作用)</li> <li>臨床検査値</li> <li>聴力検査</li> <li>平衡機能検査</li> <li>身体所見</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

解析方法	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%信頼区間(Wilson スコア)を、投与群ごとに算出した。また、本剤投与群とプラセボ群の改善率の差(本剤投与群－プラセボ群)及びその両側 95%信頼区間(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 法で調整した改善率の差及びその両側 95%信頼区間(Newcombe スコア)を算出し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定で群間比較した。
------	--

### 【結果】

割付調整因子として施設、罹患耳(片側 vs 両側)を設定し、本剤投与群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付け、202 例が登録された。主要評価項目の解析対象例数は 201 例であった。

#### 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)

鼓膜及び鼓室のデジタル内視鏡画像を独立した効果安全性評価委員会によって「膿性耳漏の消退」、「中耳粘膜及び鼓膜の充血(発赤)の消退」、「中耳粘膜及び鼓膜の肉芽の消退」を設定し、3 つの症状の全てが消退した被験者の割合を比較することとした。

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)(FAS)

疾患名	有効率(%) [有効症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>c)</sup>
	本剤投与群	プラセボ群	
中耳炎	46.5 [46/99]	23.5 [24/102]	22.9[9.8, 35.1] p=0.001

治験薬投与終了時又は中止時

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

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

#### ② 副次評価項目

##### (ア) 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)

主要評価項目と同様の指標について、担当医師による評価を副次的評価項目として設定した。

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)(FAS)

疾患名	有効率(%) [有効症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>c)</sup>
	本剤投与群	プラセボ群	
中耳炎	62.6 [62/99]	24.5 [25/102]	38.1[24.7, 49.6] p<0.001

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

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

## V. 治療に関する項目

### (イ) 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

治験薬投与終了時又は中止時から1週後の治癒判定時に主要評価項目と同様の指標で評価を行った。

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 (FAS)

項目	有効率(%) [有効症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>c)</sup>
	本剤投与群	プラセボ群	
効果安全性 評価委員会	61.8 [55/89]	31.8 [21/66]	30.0[14.1, 43.7] p<0.001
担当医師	84.3 [75/89]	40.9 [27/66]	43.4[28.4, 56.0] p<0.001

a) 本剤投与群－プラセボ群

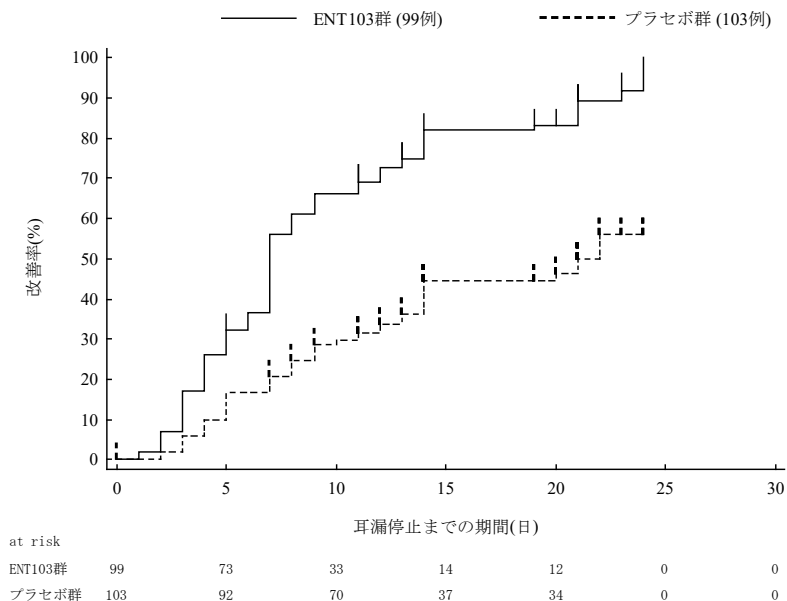
b) Newcombe スコア

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

### (ウ) 耳漏停止までの期間 (効果安全性評価委員会による評価)

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 ITT で解析した。Kaplan-Meier 法で推定した耳漏停止までの期間の中央値 (95%信頼区間) は、本剤投与群で 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本剤投与群では短く、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%信頼区間) 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)。

耳漏停止までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (効果安全性評価委員会による評価) (ITT)



## V. 治療に関する項目

### (エ) 細菌学的効果（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評価した。

菌消失率(mFAS)

項目	菌消失率(%) [消失症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>c)</sup>
	本剤投与群	プラセボ群	
菌消失率	93.9 [77/82]	12.5 [11/88]	81.4[70.1, 87.8] p<0.001

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

c) カイ二乗検定

### (オ) 細菌学的効果（起炎菌別菌消失率）

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種別の菌消失率を評価した。

菌種別の菌消失率(mFAS)

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

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

## V. 治療に関する項目

### ③ 部分集団の解析

#### ・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/担当医師による評価)

部分集団の解析として、主要評価項目と同様の指標について、疾患名別の評価を行った。また、判定者別での結果を示した。

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/担当医師による評価) (FAS)

判定	疾患名	有効率 (%) [有効症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>c)</sup>
		本剤投与群	プラセボ群	
効果安全性 評価委員会	急性中耳炎	5/8	2/7	21.9[8.3, 34.5] p=0.003
	穿孔型慢性中耳炎	45.1 [41/91]	23.2 [22/95]	
担当医師	急性中耳炎	5/8	1/7	37.4[23.3, 49.4] p<0.001
	穿孔型慢性中耳炎	62.6 [57/91]	25.3 [24/95]	

治験薬投与終了時又は中止時

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

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

### ④ 安全性評価

治験薬未投与の 1 例を除いた 201 例において、副作用は本剤投与群の 99 例中 5 例に 5 件認められ、発現率は 5.1%であった。プラセボ群では 102 例中 8 例に 8 件認められ、発現率は 7.8%であった。本剤投与群の副作用は、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)であった。

## V. 治療に関する項目

副作用の種類別発現状況（安全性評価に関する解析対象集団）

	本剤投与群	プラセボ群
総症例数	99 例	102 例
副作用発現例数	5 例	8 例

副作用	発現件数(発現率)	発現件数(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%)
耳そう痒感	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%)



## V. 治療に関する項目

### ◎ENT103-3001 試験で併発する外耳炎患者を対象とした Post-hoc Analysis (ENT103-3001A)<sup>8)</sup>

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	ENT103-3001 試験で併発する外耳炎患者 161 例
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
試験方法	罹患耳にレボフロキサシン水和物耳科用液 1.5%又は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。
主な評価項目	<u>主要評価項目</u> ・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) <u>副次評価項目</u> ・治験薬投与終了時又は中止時の外耳の炎症の消退の改善率における投与群間の比較
解析方法	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、改善率の 95%信頼区間を 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。

#### 【結果】

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及び治癒判定時の鼓膜、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及び治癒判定時の評価において、スクリーニング時の所見及び経時的推移から明らかに改善(治癒の範疇に入るものも含む)した場合、「改善あり」とし、それ以外を「改善なし」と評価した。判定不能は、多量の耳漏、デジタル内視鏡画像の品質や色調により外耳所見の確認ができない場合とした。外耳道領域が撮像されていない場合も判定不能とした。有効性解析対象集団は、161 例(本剤投与群:82 例、プラセボ群:79 例)であった。

## V. 治療に関する項目

### 外耳の炎症の消退(有効性解析対象集団)

項目	有効率(%) [有効症例/総症例]		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p値 <sup>c)</sup>
	本剤投与群	プラセボ群	
外耳の炎症の消退	47.6 [39/82]	20.3 [16/79]	27.3[12.7, 40.3] p<0.001

a) 本剤投与群－プラセボ群

b) Newcombe スコア

c) Fisher の正確確率検定

※注意: 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

##### ① 一般使用成績調査(実施中)

目的	日常診療下で本剤を投与した際の安全性を検討する。 合わせて本剤の有効性も検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	外耳炎及び中耳炎患者
調査期間 (登録期間)	販売開始 10 ヶ月後から 3 年間 (調査開始<症例登録開始>から 2 年間)
観察期間	本剤投与終了後、最大 7 日間
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景、投与状況、併用薬剤、臨床効果、臨床所見[腫脹(外耳炎のみ)、発赤、中耳/外耳道分泌物]、細菌検査、有害事象・副作用

## V. 治療に関する項目

### ② 特定使用成績調査（実施中）

目的	本剤における適応菌種(国内臨床分離株)の薬剤感受性を、最小発育阻止濃度(MIC)の測定により経時的に確認する。必要に応じて、一般使用成績調査のMICの状況と比較、検討を行う。
実施期間	菌株収集期間: 1 回目は販売開始約1年後(2024年8月)から1年間(予定) 2 回目は販売開始3年後(2026年6月)から1年間(予定) MIC測定期間: 1 回目は販売開始約2年後(2025年8月)から3ヵ月間(予定) 2 回目は販売開始4年後(2027年6月)から3ヵ月間(予定)
目標収集菌株数	各調査期間において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属を各3株以上

### ③ 製造販売後臨床試験（実施中）

目的	中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者を対象にコムレクス耳科用液1.5%を1回6~10滴を1日2回点耳投与した際の臨床効果に基づく有効性を検討する。また、コムレクス耳科用液1.5%の安全性を検討する。その他、細菌学的効果に基づく有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検非対照
対象患者	中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者
実施期間 (登録期間)	2024年6月~2024年10月 (2024年6月~2024年10月)
観察期間	本剤投与終了後、最大7日間
予定症例数	30例(脱落等を考慮し、登録予定被験者は35例とする。)
主な評価項目	臨床効果、臨床所見(腫脹、発赤、外耳道分泌物)、細菌学的効果(外耳道分泌物の停止までの期間、菌消失率、起因菌に対するMIC)、耳自覚症状(疼痛、搔痒感、耳閉感)、身体所見、臨床検査、有害事象・副作用

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピリドンカルボン酸系化合物

一般名: オフロキサシン、エノキサシン水和物、ガチフロキサシン水和物、シノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ナジフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、プルリフロキサシン、フレロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物、塩酸ロメフロキサシン

注意: 関連ある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序は DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの阻害による細菌の DNA 合成阻害である。DNA ジャイレースとトポイソメラーゼIVのどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる(9,10,11,12,13,14,15)。

*S. aureus* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	31	2.3
R-(+)-オフロキサシン	750	97
シタフロキサシン	1.5	0.45
シプロフロキサシン	52	2.5
スパルフロキサシン	30	7.4
トスフロキサシン	25	1.8
ナリジクス酸	350	280

*S. pneumoniae* J24 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	49.7	17.6
シタフロキサシン	1.16	1.88
シプロフロキサシン	135	10.7
スパルフロキサシン	69.0	10.7
トスフロキサシン	30.1	5.97

*P. aeruginosa* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)			
	DNA ジャイレース		トポイソメラーゼ IV	
	野生株	変異株(T831)	野生株	変異株(S87L)
レボフロキサシン	0.88	10.4	4.96	49.2
シタフロキサシン	0.42	1.85	2.12	8.62
シプロフロキサシン	0.55	8.29	4.06	33.0
スパルフロキサシン	0.75	17.5	6.14	52.3

## VI. 薬効薬理に関する項目

*P. aeruginosa* PAO1 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)
レボフロキサシン	2.2
R-(+)-オフロキサシン	40
オフロキサシン	4.0
シプロフロキサシン	1.2

*S. aureus* FDA 209-P 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	
	pBR322 プラスミド	pUB110 プラスミド
レボフロキサシン	37.8	40.3
R-(+)-オフロキサシン	>1600	Not tested
オフロキサシン	63.0	82.4
シプロフロキサシン	30.5	48.2
トスフロキサシン	46.0	57.0
スパルフロキサシン	28.5	16.6
ロメフロキサシン	196	395

細菌由来 DNA ジャイレース及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	
	<i>E. coli</i> KL-16 由来 DNA ジャイレース	子牛胸腺由来トポイソメラーゼ II
レボフロキサシン	0.38	1380
R-(+)-オフロキサシン	4.7	2550
オフロキサシン	0.76	1870

細菌由来 II 型トポイソメラーゼ及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC <sub>50</sub> ± SD (µg/mL)			選択性	
	Gyr	Topo IV	Topo II	Topo II/ Gyr	Topo II/ Topo IV
レボフロキサシン	0.39 ± 0.00	2.36 ± 0.41	1854 ± 35	4754	786
オフロキサシン	0.71 ± 0.07	4.17 ± 1.25	2221 ± 48	3129	532
シタフロキサシン	0.13 ± 0.01	0.39 ± 0.15	2369 ± 101	8221	6022
シプロフロキサシン	0.32 ± 0.02	2.83 ± 1.14	325 ± 44	1016	115

SD; 標準偏差

Gyr; DNA gyrase from *E. coli* KL-16

Topo IV; topoisomerase IV from *S. aureus* FDA 209-P

Topo II; topoisomerase II from human placenta

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 臨床分離株に対する抗菌活性

耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告における国内臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性を示した。

第2回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性<sup>16)</sup>

菌種	分離株数	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
MSSA	663	≤ 0.063 - ≥ 256	0.25	0.5	
MRSA	123	0.125 - ≥ 256	8	≥ 256	
MSCNS	49	0.125 - 64	0.25	1	
MRCNS	76	0.125 - ≥ 256	0.25	8	
<i>S. pyogenes</i>	161	0.25 - 4	0.5	2	
PSSP	113	1 - 2	1	2	
PISP	65	0.5 - 2	1	1	
PRSP	50	0.5 - 2	1	1	
<i>H. influenzae</i>	BLNAS	199	≤ 0.063 - 1	≤ 0.063	≤ 0.063
	BLNAR	65	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
	β-lactamase-positive	17	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>M. catarrhalis</i>	β-lactamase-negative	4	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	0.125
	β-lactamase-positive	96	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	0.125
<i>P. aeruginosa</i>	101	≤ 0.063 - ≥ 256	1	4	

MIC; μg/mL

第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性<sup>17)</sup>

菌種	分離株数	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MSSA	124	0.125 - 8	0.25	0.5
MRSA	18	0.125 - ≥ 256	2	64
<i>S. pyogenes</i>	64	0.25 - 2	1	2
<i>S. pneumoniae</i>	156	0.25 - 2	1	2
<i>H. influenzae</i>	191	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>M. catarrhalis</i>	50	≤ 0.06 - 0.125	≤ 0.06	0.125
<i>P. aeruginosa</i>	14	0.25 - 1	0.5	1

MIC; μg/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける  
臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性<sup>18)</sup>

菌種	分離株数	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i>	111	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	45	0.25 - 2	0.5	2
PSSP	42	1 - 2	1	2
PISP	26	0.5 - 1	1	1
PRSP	10	0.25 - 1	1	1
<i>H. influenzae</i>	BLNAS	26	≤ 0.06 - 2	≤ 0.06
	BLNAR	33	≤ 0.06 - 0.125	≤ 0.06
	BLPAR	4	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>M. catarrhalis</i>	20	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>P. aeruginosa</i>	14	-	-	-

MIC; µg/mL

第5回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける  
臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性<sup>19)</sup>

菌種	分離株数	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i>	112	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	63	0.5 - 16	1	2
<i>S. pneumoniae</i>	113	-	-	2
<i>H. influenzae</i>	106	-	-	≤ 0.06
<i>M. catarrhalis</i>	55	-	-	0.125
<i>P. aeruginosa</i>	15	0.25 - 4	1	2

MIC; µg/mL

第6回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスにおける  
臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性<sup>20)</sup>

菌種	分離株数	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i>	133	-	0.5	16
<i>S. pyogenes</i>	66	-	1	4
<i>S. pneumoniae</i>	88	-	1	1
<i>H. influenzae</i>	147	-	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>M. catarrhalis</i>	61	-	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>P. aeruginosa</i>	14	-	1	4

MIC; µg/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 臨床分離株に対する抗菌活性 (ENT103-3001 試験)<sup>6)</sup>

菌名		検出数	薬剤	MIC <sub>range</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA	82	LVFX	0.06 - 64	0.25	0.5	4
			OFLX	0.125 - >64	0.5	1	8
	MRSA	13	LVFX	0.125 - >64	8	16	64
			OFLX	0.25 - >64	16	32	>64
<i>Staphylococcus auricularis</i>		1	LVFX	0.06	0.06	0.06	0.06
			OFLX	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>Staphylococcus capitis</i>		16	LVFX	0.125 - >64	4	8	>64
			OFLX	0.25 - >64	8	16	>64
<i>Staphylococcus caprae</i>		13	LVFX	0.06 - 64	8	8	32
			OFLX	0.125 - >64	16	16	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		6	LVFX	0.06 - 64	0.25	64	64
			OFLX	0.125 - >64	0.5	>64	>64
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1	LVFX	0.125	0.125	0.125	0.125
			OFLX	0.25	0.25	0.25	0.25
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>		4	LVFX	0.25 - 1	0.25	1	1
			OFLX	0.5 - 2	0.5	2	2
<i>Coagulase(-) staphylococcus</i>		10	LVFX	0.125 - >64	2	16	64
			OFLX	0.25 - >64	2	32	>64
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		1	LVFX	1	1	1	1
			OFLX	2	2	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2	LVFX	0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
			OFLX	0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.25
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1	LVFX	0.06	0.06	0.06	0.06
			OFLX	0.125	0.125	0.125	0.125
<i>Enterobacter cloacae</i>		5	LVFX	0.03 - 0.25	0.06	0.06	0.25
			OFLX	0.06 - 0.5	0.125	0.125	0.5
<i>Enterobacter gergoviae</i>		1	LVFX	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
			OFLX	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Serratia marcescens</i>		7	LVFX	0.06 - 0.25	0.06	0.125	0.25
			OFLX	0.125 - 1	0.125	0.25	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		19	LVFX	0.06 - >64	0.5	>64	>64
			OFLX	0.125 - >64	1	>64	>64
<i>Acinetobacter sp.</i>		3	LVFX	0.06 - 0.25	0.06	0.25	0.25
			OFLX	0.125 - 0.5	0.125	0.5	0.5
<i>Achromobacter sp.</i>		2	LVFX	2 - 4	2	4	4
			OFLX	4 - 8	4	8	8

MIC; µg/mL

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

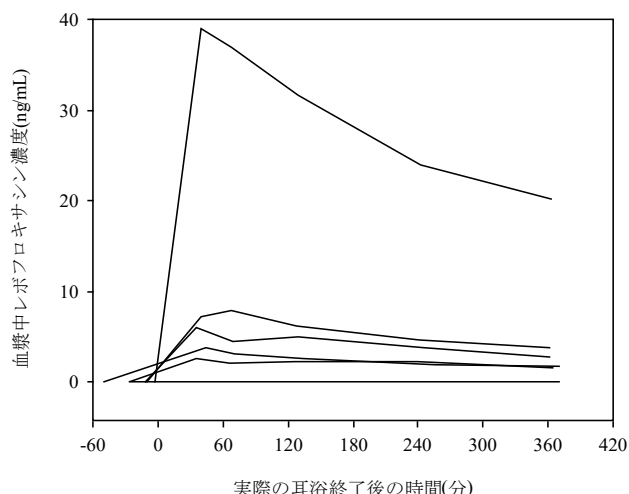
##### 1) 健康成人男性(反復投与)<sup>5)</sup>

耳疾患や鼓膜穿孔等を有しない健康成人男性被験者 24 例を対象に治験薬(0.5%レボフロキサシン点耳剤、1.5%レボフロキサシン点耳剤、プラセボ点耳剤)を1日2回8日間点耳し(1日目及び8日目は薬物濃度測定用採血のため、1日1回)、点耳後は10分間の耳浴を行った。本治験薬の投与部位である外耳道皮膚や鼓膜からの薬剤吸収の知見がないことから、反復投与(投与8日目)後の薬物濃度を検討した。血漿中にレボフロキサシンが検出された被験者は、レボフロキサシン投与16例において、1.5%レボフロキサシン点耳剤反復投与時(投与8日目)の1例のみであった。耳浴終了後30~240分後に検出された血漿中レボフロキサシン濃度は0.186~0.229 ng/mLの範囲であった。

##### 2) 中耳炎患者(単回投与)<sup>6,7)</sup>

中耳炎患者を対象にしたENT103-3001試験において、血中移行性を評価する被験者に対し、1.5%レボフロキサシン点耳剤の初回投与時、罹患耳に1回10滴点耳した。点耳後は10分間の耳浴を行った。1.5%レボフロキサシン点耳剤投与群では全例で血漿中にレボフロキサシンが検出された。血漿中レボフロキサシンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の中央値[範囲]は4.88[0.11, 38.90] ng/mL 及び 43.18[31.25, 322.08] ng·h/mL であった。

血漿中レボフロキサシン濃度推移



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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

(参考. モルモット)

#### 1) 単回投与<sup>21)</sup>

雄 Hartley モルモットに 1.5% <sup>14</sup>C-レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に単回投与した際、血漿中濃度[平均値±標準偏差(SD)、以下同様]は投与 1 時間後に 0.875±0.092 μg equiv./mL の最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に達した。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0534±0.0235 μg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.00495±0.00430 μg equiv./mL となった。

#### 2) 反復投与<sup>21)</sup>

雄 Hartley モルモットに 1.5% <sup>14</sup>C-レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に 1 日 1 回、7 日間反復投与した際、投与 7 日目の血漿中濃度は投与 1 時間後に 0.822±0.225 μg equiv./mL の C<sub>max</sub> に達した。その後、速やかに血漿中から消失し、血漿中濃度は投与 8 時間後に 0.0316±0.0057 μg equiv./mL、投与 24 時間後に 0.0115±0.0062 μg equiv./mL となった。反復投与による蓄積性は認められなかった。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

(参考. モルモット)<sup>21)</sup>

雄 Hartley モルモットに 1.5% <sup>14</sup>C-レボフロキサシン水和物溶液 100 μL を中耳腔内に単回投与又は 1 日 1 回、7 日間反復投与し、30 分、2 時間及び 8 時間後の組織分布を検討した。単回投与及び 7 日間反復投与とも投与 30 分後では全身に分布が認められ、下垂体に最も高濃度の放射能が分布したが、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。単回投与の投与 30 分後の放射能分布は、下垂体>心臓>血液>腎臓>脾臓>顎下腺>肺の順であった。投与 2 時間後の放射能分布は、腎臓>脾臓>心臓>下垂体>顎下腺>胸腺>肝臓の順であった。投与 8 時間

## VII. 薬物動態に関する項目

---

後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。また、7日間反復投与の投与30分後の放射能分布は、下垂体>甲状腺>脾臓>心臓>腎臓>顎下腺>小腸の順であった。投与2時間後の放射能分布は、小腸>下垂体>脾臓>腎臓>ハーダー腺>心臓>胃の順であった。投与8時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満であった。

単回投与及び7日間反復投与とも、中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物が耳管を通り、消化管から吸収され、血液循環で全身に分布したと考えた。特に、7日間反復投与では、耳、耳管、気管から食道に放射能による黒化を認めた。また、投与部位に近い大脳及び小脳ではいずれの観察時点でも定量下限未満であり、明らかな放射能分布も確認できないことから、レボフロキサシン水和物が中耳腔から直接脳内に移行しないことが示唆された。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 10. 特定の背景を有する患者

該当しない

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]

(解説)

安全性に関する一般的な注意事項に準じて、本剤の成分及びレボフロキサシンのラセミ体であるオフロキサシンに過敏症の既往歴がある場合、過敏症が発現する可能性があるため、設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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

(解説)

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

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

(解説)

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

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療あるいは診断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。

(解説)

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

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

(解説)

国内で実施した臨床試験では、授乳婦は対象から除外されており、その安全性は確立されていない。また、本剤のヒト乳汁中への移行は非臨床試験の情報からは得られていない。レボフロキサシンの他の投与経路である、経口投与後にレボフロキサシンがヒト乳汁中に移行することが報告されている<sup>22)</sup>。局所製剤である本剤では、血中への移行も経口剤より少なく、乳汁中への移行のリスクは低いと考えられることから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内で実施した臨床試験では、小児を対象としていないため、設定した。なお、小児への臨床使用に対して安全性上の明らかな懸念は認められていない。

### (8) 高齢者

設定されていない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

（解説）

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

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

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

（解説）

国内第Ⅲ相試験で報告された副作用に基づいて記載した。治験責任医師により本剤との関連があると判断された副作用の発現頻度を用いて、記載している。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) 項目別副作用発現頻度一覧

承認時までの患者を対象とした本剤の臨床試験の安全性評価対象例 99 例において、発現した副作用とその発現率は以下のとおりであった。

	例数
総症例数	99 例
副作用発現例数	5 例

副作用	発現件数(発現率)
全体	5 (5.1%)
感染症および寄生虫症	1 (1.0%)
真菌性外耳炎	1 (1.0%)
神経系障害	1 (1.0%)
浮動性めまい	1 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (1.0%)
回転性めまい	1 (1.0%)
胃腸障害	1 (1.0%)
下痢	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)
滴下投与部位痛	1 (1.0%)

(承認時までの臨床試験成績の集計:ENT103-3001 試験)

### (4) 性別年齢別の副作用発現頻度

背景因子		発現例数/症例数(%)
性別	男性	1/55 (1.8%)
	女性	4/44 (6.8%)
年齢	15～19 歳	0/2 (0.0%)
	20～29 歳	0/3 (0.0%)
	30～39 歳	1/4 (25.0%)
	40～49 歳	0/7 (0.0%)
	50～59 歳	0/9 (0.0%)
	60～69 歳	3/22 (13.6%)
	70～79 歳	1/38 (2.6%)
	80～89 歳	0/13 (0.0%)
90～99 歳	0/1 (0.0%)	

(承認時までの臨床試験成績の集計:ENT103-3001 試験)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 点耳の際、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。

(解説)

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

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

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>23)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 <sup>a)</sup>
中枢神経系				
一般症状	マウス	経口	60、200、600	600mg/kg 群で一般症状の抑制(群居行動、身づくろい、運動性、体温)が認められた。
	ネコ	腹腔内	30、100	30mg/kg 群で身づくろい、発声、多呼吸、落ち着きのなさ、流涎、軽度眼瞼下垂及び紅潮が認められた。100mg/kg 群で症状が明確になり、中枢神経系兆候の抑制(衰弱、眼瞼下垂等)が認められた。
自発運動量	マウス	経口	60、200、600	600mg/kg 群で自発運動量抑制が認められた。
抗痙攣作用	マウス	経口	200、600	電撃及び薬物痙攣作用への影響は軽微又は影響なし。
ヘキシバルビター ル麻酔時間	マウス	経口	60、200、600	軽微又は影響なし。
鎮痛作用 酢酸ライジング法	マウス	経口	60、200、600	600mg/kg 群でライジング数の減少が認められた。
テイルピンチ法	マウス	経口	60、200、600	影響なし。
条件回避反応に 及ぼす影響	ラット	経口	200、600	影響なし。
体温に及ぼす影響	ウサギ	経口	60、200、600	200mg/kg 群で投与 60～150 分後に体温の低下が認められた。600mg/kg 群で 12 例中 10 例の死亡が、2 例に体温低下が認められた。
脳波(EEG)に 及ぼす影響	ネコ	静脈内	6、20、30	20mg/kg 群で投与直後の振幅減少及びその後の間欠的な全身性痙攣が認められた(5例中1例)。その他、血圧低下が認められた。30mg/kg 群で全身性痙攣後の徐波が認められた(4例中1例)。
脊髄反射に 及ぼす影響	ネコ	静脈内	6、20	影響なし。
呼吸・循環器系				
呼吸、血圧、心拍 数、心収縮力、 血流量及び心電図 に及ぼす影響	イヌ	静脈内	2、6、20	6及び20mg/kg 群で血圧、心拍数、左心室内圧、左心室の dp/dt max 及び左心室拡張終期圧の減少、呼吸数の増加が認められた。その他、心収縮力の増加、呼吸深度と大腿動脈抵抗性の減少、血流量の一時的増加(20mg/kg 群では増加後に減少)、心電図では、R 波高の低下と PQ 間隔延長がみられた。
血圧及び血漿ヒス タミン濃度に及ぼ す影響	イヌ	静脈内	10	持続投与開始 10 分後より血圧が徐々に低下し、血漿ヒスタミン濃度がわずかに上昇した。急速注射で血圧の著しい低下、血漿ヒスタミン濃度の増加(約 20 倍)が認められた。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 <sup>a)</sup>
自律神経系				
瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ	経口	60, 200	影響なし。
瞬膜収縮に及ぼす影響	ネコ	静脈内	6, 20	20mg/kg 群で神経節前線維又は節後線維の電氣的刺激による収縮の減少が認められた。
血圧反応に及ぼす影響	イヌ	静脈内	2, 6, 20	ノルエピネフリン昇圧反応に影響なし。アセチルコリン降圧反応では、20mg/kg 群で明らかな抑制が認められた。
消化器系				
胃腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス	経口	60, 200, 600	影響なし。
胃内容物排出速度に及ぼす影響	ラット	経口	60, 200, 600	600mg/kg 群で抑制傾向が認められた。
胃液分泌に及ぼす影響	ラット	腹腔内	60, 200, 600	600mg/kg 群で胃液量の減少(酸とペプシンの排出量減少、胃液 pH 上昇を伴う)が認められた。
胃粘膜に及ぼす影響	ラット	経口	60, 200, 600	影響なし。
胃腸管運動に及ぼす影響	イヌ	静脈内	0.6, 2, 6, 20	2~20mg/kg 群で用量依存性の胃腸管運動の短時間抑制(抑制後に収縮振幅のわずかな増加を伴う)が認められた。
摘出臓器 <sup>b)</sup>				
モルモット回腸に及ぼす影響	モルモット		5×10 <sup>-6</sup> g/mL 5×10 <sup>-5</sup> g/mL 5×10 <sup>-4</sup> g/mL	自発作用、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び BaCl <sub>2</sub> 惹起収縮に影響なし。ニコチン惹起収縮では高用量で明らかな抑制が認められた。
モルモット輸精管に及ぼす影響	モルモット		5×10 <sup>-6</sup> g/mL 5×10 <sup>-5</sup> g/mL 5×10 <sup>-4</sup> g/mL	5×10 <sup>-4</sup> g/mL 作用時に、ノルエピネフリン惹起収縮で増強作用が認められた。
モルモット気管に及ぼす影響	モルモット		5×10 <sup>-6</sup> g/mL 5×10 <sup>-5</sup> g/mL 5×10 <sup>-4</sup> g/mL	5×10 <sup>-4</sup> g/mL でパパベリン(10 <sup>-4</sup> g/mL)と同等の自発収縮の増強及びアセチルコリン誘発性収縮のわずかな増強が認められた。
ラット子宮に及ぼす影響	ラット		5×10 <sup>-6</sup> g/mL 5×10 <sup>-5</sup> g/mL 5×10 <sup>-4</sup> g/mL	5×10 <sup>-4</sup> g/mL 作用時に自発的又はオキシトシン誘発性律動収縮のわずかな減少が認められた。
ウサギ胸部大動脈に及ぼす影響	ウサギ		2×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし。
その他の作用				
前脛骨筋収縮に及ぼす影響	ウサギ	静脈内	20	影響なし。
局所麻酔作用	モルモット	点眼	5×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし。
尿量及び尿電解質排泄に及ぼす影響	ラット	経口	60, 200, 600	200mg/kg 群で Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の明らかな減少が認められた。600mg/kg 群で尿量、Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の明らかな減少が認められた。
抗炎症作用	ラット	経口	60, 200, 600	600mg/kg 群でカラゲニン足浮腫の明らかな抑制が認められた。

a) 本試験結果は平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」の通知以前に論文掲載されており、GLP 非適用である。

b) 自律神経及び平滑筋に及ぼす影響に該当

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与試験の LD<sub>50</sub>として、以下の報告がある<sup>24)</sup>。

動物種	投与経路	性別	投与量(mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼区間)
マウス/ddY (雌雄各 10 例)	経口	雄	1229-3750	1881 (1691-2083)
		雌	1229-3750	1803 (1634-1988)
ラット/SD (雌雄各 10 例)	経口	雄	983-3000	1478 (1309-1652)
		雌	983-3000	1507 (1364-1660)
カニクイザル	経口	雌	250, 500	> 250

### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 4 週間反復経口投与を行った報告では、無毒性量は 200 mg/kg/日とされた。また、カニクイザルに 4 週間反復経口投与を行った報告では、無毒性量は 30 mg/kg/日とされた<sup>25)</sup>。

ラットに 26 週間反復経口投与を行った報告では、無毒性量は 20 mg/kg/日とされた。また、カニクイザルに 26 週間反復経口投与を行った報告では、無毒性量は 62.5 mg/kg/日とされた<sup>26)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換(SCE)試験、不定期 DNA 合成(UDS)試験、優性致死試験の報告で問題となる指摘はなかった<sup>27)</sup>。

### (4) がん原性試験

6 週齢の雄 F344/DuCrj 系ラットを用いたがん原性試験の報告では、癌病変の誘発や増殖性前癌病変の発生増加は認められていなかった<sup>28)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>29)</sup>

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験の報告では、親動物の生殖能、発生・胎児に対する影響は認められていなかった。

ラットでの器官形成期投与試験の報告では、催奇形性は認められていなかった。ウサギの報告でも、催奇形性は認められていなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験報告では、晩期胎発達、分娩、出産、授乳及び出生児発育への影響は認められていなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### ・聴器毒性試験（モルモット）<sup>30)</sup>

5週齢の雄 Hartley モルモット(n=10)にレボフロキサシン水和物の0% (溶媒)、1.5%、3.0%、6.0%溶液及び陽性対照を1日1回、10日間中耳腔内投与した。投与方法は、イソフルラン吸入麻酔下で内視鏡を用いて、モルモット左耳に30G 注射針で鼓膜に穿孔し、各溶液100 $\mu$ L を中耳腔内投与した。生死の確認、一般状態の観察、体重測定、ABR 検査(投与前、投与11日目及び投与14日目)、内耳及び中耳の病理組織学的検査並びに蝸牛有毛細胞の顕微鏡検査を行った。

聴覚脳幹反応検査では、6.0%の濃度まで、溶媒群との間にABR 閾値の上昇の差はなかった。また、レボフロキサシン水和物のいずれの投与量群においても、内耳及び中耳の病理組織学的検査並びに蝸牛の顕微鏡検査で得られた所見に、溶媒群と差はなかった。一方、陽性対象群では、4例中4例(1例は評価不能)で外有毛細胞及び内有毛細胞の聴毛の消失を認めた。レボフロキサシン水和物では6.0%の濃度まで聴覚器に影響を及ぼさないことが示された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤:処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:該当しない

### 2. 有効期間

有効期間:30 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取り扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

(解説)

光苛酷試験で含量低下等が確認され、規格外であった。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:「コムレクス耳科用液 1.5%」を使用する患者さんへ

(セオリアファーマ株式会社ホームページ:<https://www.ceolia.co.jp/product/comlex> 参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:(経口剤)クラビット錠 250mg、クラビット錠 500mg、クラビット細粒 10%

(点眼剤)クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%

(注射剤)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

同 効 薬:(中耳炎・外耳炎の効能を有する局所外用抗菌剤)

【先発医薬品名】

ロメフロン耳科用液 0.3%、タリビッド耳科用液 0.3%、ベストロン耳鼻科用 1%、

クロロマイセチン耳科用液 0.5%、ホスミシン S 耳科用 3%

### 7. 国際誕生年月日

2023 年 3 月 27 日(日本)

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コムレクス®耳科用液1.5%	2023年3月27日	30500AMX00112	2023年5月24日	2023年6月8日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

6年:2023年3月27日～2029年3月26日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

本製剤の「重要な基本的注意」及び「用法及び用量に関連する注意」の項の下記記載のとおり、使用にあたっては十分留意すること。

#### 8. 重要な基本的注意

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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
コムレクス®耳科用液1.5%	1329714Q1025	1329714Q1025	129411801	622941101

### 14. 保険給付上の注意

該当しない



## 1. 引用文献

- 1) 社内資料:キャップ開封後の安定性試験
- 2) 社内資料:光安定性試験
- 3) 社内資料:保存効力試験
- 4) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課編:抗微生物薬適正使用の手引き
- 5) 社内資料:国内第I相臨床試験 (ENT103-1001 試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 社内資料:国内第III相臨床試験 (ENT103-3001 試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) Takahashi M, et al.:Auris Nasus Larynx.2023;S0385-8146(22)00242-5 (PMID:36599786)
- 8) 社内資料:国内第III相臨床試験 (ENT103-3001A 試験)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) Tanaka M, et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1997;41(11):2362-2366 (PMID:9371334)
- 10) Onodera Y, et al.:J Antimicrob. Chemother. 1999;44(4):533-536 (PMID:10588315)
- 11) Akasaka T, et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 2001;45(8):2263-2268 (PMID:11451683)
- 12) Fujimoto T, et al.:Chemotherapy. 1990;36(4):268-276 (PMID:2174762)
- 13) Tanaka M, et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(7):1489-1491 (PMID:1656864)
- 14) Hoshino K, et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(2):309-312 (PMID:1850968)
- 15) Akasaka T, et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42(5):1284-1287 (PMID:9593169)
- 16) 馬場駿吉 他:日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2000;18(1):48-63
- 17) 西村忠郎 他:日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2004;22(1):12-23
- 18) 鈴木賢二 他:日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2008;26(1):15-26
- 19) 鈴木賢二 他:耳鼻感染症・エアロゾル. 2015;3(1):5-19
- 20) 鈴木賢二 他:日耳鼻感染症エアロゾル会誌. 2020;8(3):193-211
- 21) 社内資料:薬物動態試験 (2023年3月27日承認、CTD 2.6.4.2)
- 22) Cahill JB Jr, et al.:Pharmacotherapy 2005;25(1):116-118 (PMID:15767227)
- 23) Takasuna K, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):408-418 (PMID:1622443)
- 24) Kato M, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):365-366 (PMID:1622443)
- 25) Kato M, et al.:J Toxicol Sci. 1991;16(1):29-48 (PMID:1895350)
- 26) Kato M, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):367-373 (PMID:1622434)
- 27) Shimada H, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):378-385 (PMID:1622436)
- 28) Kajimura T, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):390-395 (PMID:1622438)
- 29) Watanabe T, et al.:Arzneimittelforschung. 1992;42(3A):374-377 (PMID:1622435)
- 30) 社内資料:聴器毒性試験 (2023年3月27日承認、CTD 2.6.6.2)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2023年3月27日時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

**1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

**(1) 粉碎**

該当しない

**(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

**2. その他の関連資料**

該当資料なし



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)  
**セオリア ファーマ 株式会社**  
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

販売元  
**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号