

コムレクス®耳科用液 1.5%に係る  
医薬品リスク管理計画書

セオリアファーマ株式会社

(別紙様式 2)

コムレクス®耳科用液 1.5%に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                |           |             |
|--------|----------------|-----------|-------------|
| 販売名    | コムレクス®耳科用液1.5% | 有効成分      | レボフロキサシン水和物 |
| 製造販売業者 | セオリアファーマ株式会社   | 薬効分類      | 871329      |
| 提出年月日  |                | 令和6年7月19日 |             |

1.1. 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          | <u>ショック、アナフィラキシー</u> | 該当なし      |

1.2. 有効性に関する検討事項

|                          |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|
| <u>国内臨床分離株の本剤に対する感受性</u> | <u>中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者に対する本剤の有効性</u> |
|--------------------------|---------------------------------------|

↓上記に基づく安全性監視のための活動

|  |
|--|
| 2. 医薬品安全性監視計画の概要                             |
| <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>                         |
| <u>追加の医薬品安全性監視活動</u>                         |
| <u>一般使用成績調査</u>                              |
| 3.有効性に関する調査・試験の計画の概要                         |
| <u>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）</u> |
| <u>製造販売後臨床試験</u>                             |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

|                    |
|--------------------|
| 4. リスク最小化計画の概要     |
| <u>通常のリスク最小化活動</u> |
| <u>追加のリスク最小化活動</u> |
| <u>該当なし</u>        |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

会社名：セオリアファーマ株式会社

| 品目の概要  |  |      |                  |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日  | 2023年3月27日   | 薬効分類 | 871329           |
| 再審査期間  | 6年   | 承認番号 | 30500AMX00112000 |
| 国際誕生日  | 2023年3月27日   |      |                  |
| 販売名    | コムレクス®耳科用液 1.5%  |      |                  |
| 有効成分   | レボフロキサシン水和物  |      |                  |
| 含量及び剤形 | 1 mL 中日局レボフロキサシン水和物 15 mg を含有する水性点耳剤（液状）   |      |                  |
| 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。   |      |                  |
| 効能又は効果 | <p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>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</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>外耳炎、中耳炎</p> |      |                  |
| 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。   |      |                  |
| 備考     |  |      |                  |

| 変更の履歴  |
|--|
| <p>前回提出日<br/>令和 6 年 5 月 17 日</p>   |
| <p>変更内容の概要：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査の実施期間の変更</li> <li>・ 一般使用成績調査及び製造販売後臨床試験の実施状況の更新</li> <li>・ 特定使用成績調査の実施計画書等（添付資料 2）の改訂</li> </ul>  |
| <p>変更理由：</p> <p>&lt; 特定使用成績調査の実施期間の変更 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 業務委託会社の決定及び業務委託会社との調整に時間を要したため</li> </ul> <p>&lt; 一般使用成績調査及び製造販売後臨床試験の実施状況の更新 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般使用成績調査及び製造販売後臨床試験を開始したため</li> </ul> <p>&lt; 特定使用成績調査の実施計画書等（添付資料 2）の改訂 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 調査対象菌株の表記の変更、質量分析による菌株同定の明記、MIC 算出項目の追加のため</li> </ul> |

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |
|-------------|
| (該当なし)      |

| 重要な潜在的リスク     |   |
|---------------|---|
| ショック、アナフィラキシー |   |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/>レボフロキサシン点滴静注、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。<br/>なお、本剤の臨床試験ではショック、アナフィラキシーの副作用の報告はなかった。</p>  |
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。</p> |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項で注意喚起を行う。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>                           |

| 重要な不足情報 |
|---------|
| (該当なし)  |

## 1.2 有効性に関する検討事項

| 国内臨床分離株の本剤に対する感受性              |   |
|--------------------------------|---|
|                                | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>抗菌剤は薬剤感受性の把握が重要であることより、各種菌株に対する本剤の最小発育阻止濃度（MIC）の測定を行い、感受性の推移を確認するため。   |
|                                | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>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）   |
|                                | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>製造販売後における、国内臨床分離株に対する本剤の MIC から本剤に対する感受性の推移を確認する。   |
| 中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者に対する本剤の有効性 |   |
|                                | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者に対する有効性に関する情報を収集するため。  |
|                                | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>製造販売後臨床試験   |
|                                | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>中耳炎を併発しない細菌感染性の外耳炎患者（鼓膜炎を含む）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及び安全性を検討する製造販売後臨床試験（非盲検非対照試験）を実施する。<br>詳細は「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項参照。 |

## 2. 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   |  |
|---|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要：<br>自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 |  |
| 追加の医薬品安全性監視活動   |  |
| 一般使用成績調査  |  |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           使用実態下におけるショック、アナフィラキシーの発現状況及び未知の副作用の発現状況</p> <p><b>【目的】</b><br/>           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。</p> <p><b>【実施計画】</b><br/>           調査期間：販売開始 10 カ月後から 3 年間<br/>           登録期間：調査開始（症例登録開始）から 2 年間<br/>           登録見込み症例数：300 例（外耳炎 150 例、慢性中耳炎 75 例、急性中耳炎 75 例とし、合計で 300 例とする）<br/>           実施方法：プロスペクティブな中央登録方式により実施する。<br/>           観察期間：本剤投与終了後、最大 7 日間観察する。<br/>           重点調査項目：なし</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/>           国内臨床試験における本剤の使用経験が限られていることから、可能な限り早期に医療機関へ安全性情報を提供することが重要と考える。<br/>           製造販売後の本剤の使用予測等を鑑み、調査実施期間を 3 年とし、登録見込み症例数 300 例とした。<br/>           国内第 III 相臨床試験の副作用発現頻度は 5.1%（5/99 例）であり、重篤な副作用の報告もなく、重要な特定されたリスクもない。しかし、レボフロキサシン水和物の経口剤、注射剤及び点眼剤で重大な副作用に設定されている「ショック、アナフィラキシー」は点耳投与でも発現リスクがある。そのため、本剤の添付文書の重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載し、重要な潜在的リスクとして設定とした。レボフロキサシン水和物の経口剤では、アナフィラキシー反応の MedDRA 標準検索式（SMQ、狭域及び広域）に該当する副作用の報告が一定程度あることから、登録見込み症例数の 300 例は、1.0%の発現頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出が可能な症例数として設定した。<br/>           なお、「外耳炎、中耳炎」を罹患した小児患者については、厚生労働省の令和 2 年の患者調査において、年齢階級の 5～14 歳では、外耳炎で総数の 14.5%、中耳炎で総数の 17.5%を占めている。そのため、小児患者の登録数は、全体の 15%程度（45 例）の集積を見込んでいる。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b><br/>           ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため設定した。</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。</li> </ul> |
|--|---|



### 3. 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） |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <p>【有効性に関する検討事項】</p> <p>国内臨床分離株の本剤に対する感受性</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：</p> <p>菌株収集期間：1回目は販売開始約1年後（<u>2024年8月</u>）から1年間（予定）、<br/>2回目は販売開始3年後（<u>2026年6月</u>）から1年間（予定）</p> <p>MIC測定期間：1回目は販売開始約2年後（<u>2025年8月</u>）から3ヵ月間（予定）、<br/>2回目は販売開始4年後（<u>2027年6月</u>）から3ヵ月間（予定）</p> <p>目標菌株数：</p> <p>各収集期間にブドウ球菌属、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株以上収集。</p> <p>実施方法：</p> <p>調査単位期間中に全国の医療機関において分離された本剤適応菌種（臨床分離株）を収集し、MICを測定する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>三学会（日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会）合同抗菌薬感受性サーベイランス実施委員会からの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があるが、本剤の対象患者での日常診療における使用実態下での薬剤耐性に関する情報は得られていないことから、本剤適応菌種（国内臨床分離株）の薬剤感受性を経時的に確認する。収集予定菌株数は、菌種の臨床的重要性及び臨床分離株の入手可能性を考慮して設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・安全性定期報告時</li><li>・各期の調査終了時</li></ul> <p>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> |
| 製造販売後臨床試験                             |   |
|                                       | <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2024年6月～2024年10月</p> <p>登録期間：2024年6月～2024年10月</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>目標被験者数：30例（脱落等を考慮し、登録予定被験者は35例とする。）</p> <p>観察期間：本剤投与終了後、最大7日間観察する。</p> <p>評価項目：外耳炎患者に対して臨床症状が改善した被験者の割合を主要評価項目とした。また、主要な副次評価項目は、外耳道分泌物の停止までの期間、細菌学的効果に基づく原因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）及び菌消失率とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験報告書作成時：目標症例数の集積が完了し、データを固定後に最終解析を実施する。</li> <li>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</li> </ul> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性及び有効性に関する検討事項の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否や追加の試験計画について検討する。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。</li> </ul> |
|--|--|

#### 4. リスク最小化計画の概要

|                                |
|--------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                    |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文による情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動                    |
| 該当なし                           |

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動                            |                |                      |            |           |
|--|----------------|----------------------|------------|-----------|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 |                |                      |            |           |
| 追加の医薬品安全性監視活動                            |                |                      |            |           |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称                         | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期           | 実施状況       | 報告書の作成予定日 |
| 一般使用成績調査                                 | 300 例          | ・安全性定期報告時<br>・再審査申請時 | <u>実施中</u> | 再審査申請時    |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称                       | 節目となる症例数／目標症例数   | 節目となる予定の時期             | 実施状況                          | 報告書の作成予定日 |
|---------------------------------------|--|------------------------|-------------------------------|-----------|
| 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） | 各収集期間にブドウ球菌属、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 株以上収集。 | ・安全性定期報告時<br>・各期の調査終了時 | 販売開始約 1 年後(2024 年 8 月) より実施予定 | 再審査申請時    |
| 製造販売後臨床試験                             | 30 例（脱落等を考慮し、登録予定被験者は 35 例とする。）  | 試験報告書作成時               | <u>実施中</u>                    | 試験終了時     |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動        |                |      |
|--------------------|----------------|------|
| 電子添文による情報提供        |                |      |
| 追加のリスク最小化活動        |                |      |
| 追加のリスク最小化活動の<br>名称 | 節目となる<br>予定の時期 | 実施状況 |
| 該当なし               | —              | —    |