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）

2.2 緒言

セオリアファーマ株式会社

2.2 緒言

フルオロキノロン系抗菌薬のレボフロキサシン水和物は、ラセミ体であるオフロキサシンの光学活性体であり、*in vitro* においてオフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示す活性本体である。レボフロキサシン水和物は、経口剤、点滴静注剤及び点眼剤として長年の使用経験があり、経口剤では耳科領域の「外耳炎、中耳炎」の適応症を有している。

耳鼻咽喉科領域感染症のうち、経鼓膜換気チューブが挿入された急性中耳炎、鼓膜穿孔型の慢性中耳炎及び外耳炎では、薬物の組織移行性に懸念がある全身投与薬剤よりも、中耳腔、外耳道の炎症局所に高濃度の薬剤を投与できる点耳抗菌薬での治療が選択されている。また、米国の The American Academy of Otolaryngology の専門家コンセンサス委員会による提言及びオーストラリアのガイダンスでは、中耳炎に対する局所点耳剤治療において、アミノグリコシド系抗菌薬で問題とされる聴器毒性の懸念がないキノロン系抗菌薬が推奨されている[1)2)]。

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

抗菌薬では、薬剤の系統ごとに効果を示す至適濃度の維持及び細菌の耐性化抑制に関する PK/PD パラメーターが検討され、PK/PD 理論が確立されている[3)4)5)]。キノロン系抗菌薬では、治療効果には「血中濃度-時間曲線下面積（AUC）と最小発育阻止濃度（MIC）の比（AUC/MIC）」が、耐性化の抑制には「最高血中濃度（C_{max}）と MIC の比（C_{max}/MIC）」が最も相関すると推察されている[4)]。そこで、セオリアファーマ株式会社は、抗菌薬が効果を示す至適濃度の維持及び細菌の耐性化抑制に関する PK/PD 理論を基礎とすれば、オフロキサシンの耳科用液 0.3%に対し、有効成分の濃度が約 10 倍に相当するレボフロキサシン水和物の耳科用液 1.5%を開発する意義は高いと考えた。

セオリアファーマ株式会社は、レボフロキサシン水和物点耳剤（ENT103）の開発に際して、非臨床試験として新たにモルモット中耳腔内投与による薬物動態試験及び聴器毒性試験を行い、蓄積性や聴器毒性がないことを確認した。耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌に対する抗菌力については、全国サーベイランス及び抗菌薬感受性サーベイランスの最近の文献データから、レボフロキサシン水和物が *Staphylococcus aureus* をはじめとする呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要原因菌に対して良好な抗菌活性を維持していることを確認した。

臨床試験では、検証試験として、多施設共同、無作為化、二重盲検法により ENT103-1.5%耳科用液とプラセボ耳科用液とを比較する「持続又は遷延する耳漏を有する中耳炎患者を対象にした ENT103 の第III相臨床試験」を実施した。その結果、主要評価項目とした効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の中耳及び鼓膜の炎症の消退に基づく臨床効果の改善率は、ENT103 群で 46.5%（46/99 例）、プラセボ群で 23.5%（24/102 例）であり、両群間の改善率に有意な差を認め、ENT103 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（$p = 0.001$）。耳漏停止までの期間の中央値［95%信頼区間（CI）］は、ENT103 群で 7.0（7.0～8.0）日、プラセボ群で 22.0（14.0～推定不能）日であり、ENT103 群で早期に膿性耳漏の消失が認められた。効果安全性評価委員会の評価による投与終了時又は中止時の膿性耳漏の改善率（95%CI）でも、ENT103 群で 74.7（65.4～82.3）%、プラセボ群で 36.3（27.6～45.9）%と、両群間に 38.0（24.5～49.6）%の有意な改善率の差を認めた（$p < 0.001$）。さらに、投与終了時又は中止時の菌消失率（95%CI）は、ENT103 群で 93.9（86.5～97.4）%、プラセボ群で 12.5（7.1～21.0）%、両群間の差（95%CI）では 81.4（70.1～87.8）%となり、ENT103 群

で有意に高い菌消失を認めた（p＜0.001）。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、プラセボ群の発現率 7.8（3.4～13.9）%との間に統計学的に有意な差は認められなかった。また、ENT103 群で発現した副作用は、下痢 1 件は重症度が中等度であったが、それ以外はすべて軽度の事象であった。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。

これに加え、第 III 相試験では、撮像した鼓膜、鼓室のデジタル内視鏡画像から外耳道皮膚にも炎症が確認できた症例が多く認められたため、post-hoc study として、中耳炎における効果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。その結果、主要評価項目とした ENT103 群での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。プラセボ群での改善率は 20.3%（16/79 例）、両群間の改善率の差（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）。また、治癒判定時での外耳の炎症の改善率でも、ENT103 群の改善率（53.4%）はプラセボ群の改善率（21.2%）に比べて統計学的に有意に高かった（p＜0.001）。外耳炎症例における原因菌の菌消失率は ENT103 群で 94.3%、プラセボ群で 10.3%であり、ENT103 群で高く、統計学的に有意な差が認められた（p＜0.001）。起炎菌別の検討では、外耳炎の原因菌として分離頻度が高い MSSA、MRSA 及び緑膿菌分離例で臨床効果や菌消失が認められた。

以上より、セオリアファーマ株式会社は、レボフロキサシン水和物耳科用液 1.5%が外耳炎及び中耳炎の局所治療薬として有効であり、安全性も確認できたと考え、オフロキサシン耳科用液 0.3%の効能又は効果を参考に、以下の効能又は効果、用法及び用量でコムレクス耳科用液 1.5%の製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目	コムレクス耳科用液 1.5%
効能又は効果（案）	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属 〈適応症〉 外耳炎、中耳炎
用法及び用量（案）	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。

なお、審査の過程において、本剤の臨床試験成績等を踏まえ、適応菌種は「本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属」となった。

参考文献

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