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）

2.4 非臨床試験の概括評価

セオリアファーマ株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 薬物動態試験 4
2.4.1.3 毒性試験 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 吸収 5
2.4.3.2 分布 5
2.4.3.3 代謝 5
2.4.3.4 排泄 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 単回投与毒性試験 5
2.4.4.2 反復投与毒性試験 6
2.4.4.3 遺伝毒性試験 6
2.4.4.4 がん原性試験 6
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 6
2.4.4.6 局所刺激性試験 6
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.6 参考文献 7

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態学

菌名の略号一覧

略号	名称及び説明
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 薬理試験

レボフロキサシン水和物は、クラビット®及び後発医薬品の経口剤、点滴静注剤及び点眼剤が既に製造販売されており、当該製剤の承認申請時に、作用機序を含む効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験が実施されている。したがって、これらの試験については、新たな試験は実施せず、文献報告に基づき非臨床試験の項を記載した。臨床分離株の感受性の年次推移については、関連専門学会による最近の疫学調査報告を確認した（2.6.2.2.2）。さらに、第 III 相臨床試験の中で原因菌の薬剤感受性を検討し、その結果を臨床の項で示すと共に（2.5.4.1.3）、非臨床の項でも再掲した（2.6.2.2.2）。

2.4.1.2 薬物動態試験

レボフロキサシン水和物の点耳投与時の薬物動態を明らかにするため、モルモットを用いた中耳腔内投与による薬物動態試験を行い、吸収（血漿中濃度）及び分布（組織中放射能濃度）を評価した。その他、局所投与後の血中移行及び各組織への分布を考慮し、参考としてレボフロキサシン水和物経口剤（クラビット®）及びオフロキサシン点耳剤（タリビッド®耳科用液）の開発時に行われた薬物動態及び薬物代謝試験の文献報告を確認した。

2.4.1.3 毒性試験

レボフロキサシン水和物の点耳投与時の安全性を明らかにするため、モルモットを用いた中耳腔内反復投与による聴器毒性試験を行い、聴性脳幹反応（ABR）、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[redacted]顕微鏡検査で評価した。その他、局所投与後の血中移行及び各組織への分布を考慮し、参考としてレボフロキサシン水和物（クラビット®）及びオフロキサシン（タリビッド®耳科用液）の開発時に行われた毒性試験の文献報告を確認した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

文献報告の確認結果は以下のとおりであった。

レボフロキサシン水和物は、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、ラセミ体のオフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示す（2.6.1.1）。レボフロキサシン水和物は、細菌特有のデオキシリボ核酸（DNA）合成酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に作用し、DNA 複製を阻害する。また、耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス及び抗菌薬感受性サーベイランスでは、国内臨床分離株に対するレボフロキサシン水和物の良好な抗菌活性が認められ、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要原因菌である *Staphylococcus aureus*［メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を除く］、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis* 及び *Haemophilus influenzae* では高い感性率が認められた。また、耳鼻咽喉科領域感染症由来の *Pseudomonas aeruginosa* についても、良好な感受性が認められた（2.6.2.2.2）。

2.4.2.2　副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.2.3　安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

雄 Hartley モルモットに 1.5% ^{14}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、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_{max}）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。

また、雄 Hartley モルモットに 1.5% ^{14}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、最終投与後の血漿中濃度は投与 1 時間後に 0.822 ± 0.225 µg equiv./mL の C_{max} 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（2.6.4.2.2）。

2.4.3.2　分布

雄 Hartley モルモットに 1.5% ^{14}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、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 分後では下垂体に最も高濃度の放射能が分布し、投与 2 時間後には、単回投与で腎臓、脾臓、心臓、反復投与で小腸、下垂体、脾臓の順に高濃度であったが、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも定量下限未満（BLQ）であった。大脳及び小脳ではいずれの観察時点でもレボフロキサシン水和物は BLQ であった（2.6.4.2.3）。

2.4.3.3　代謝

新たな試験は実施していない。

2.4.3.4　排泄

新たな試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

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 4.0%ゲンタマイシン溶液（陽性対照）各 100 μL を、1 日 1 回、10 日間中耳腔内投与した。

生死の確認、一般状態の観察、体重測定を行い、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（各群 5 例）並びに蝸牛有毛細胞の[redacted]顕微鏡検査（各群 5 例）を行った（2.6.6.2）。

レボフロキサシン水和物 3.0%溶液群及び 6.0%溶液群で 3 日目、5 日目及び 7 日目に死亡例を認めたが、いずれも麻酔及び麻酔覚醒時に発現しており、8 日目以降には死亡例や特記すべき異常所見を認めていないことから、レボフロキサシン水和物による蓄積毒性の影響ではなく、麻酔手技に影響した事象と判断した（2.6.6.2.1）。溶媒群、レボフロキサシン水和物 1.5%溶液群及び 4.0%ゲンタマイシン溶液群では、特記すべき一般状態の変化は認めなかった。

試験終了時点の ABR 閾値の平均値は、溶媒群と比較して、レボフロキサシン水和物 1.5%溶液群及び 3.0%溶液群で約 10 dB 低く、6.0%溶液群で同程度、4.0%ゲンタマイシン溶液群で約 11 dB 高かったが、統計学的有意差は認めなかった。最大の刺激音圧で ABR 波形が観察できなかった動物は、試験終了時点で溶媒群が 10 例中 1 例、レボフロキサシン水和物 1.5%溶液群が 10 例中 1 例、3.0%溶液群が 6 例中 1 例、6.0%溶液群が 9 例中 3 例、4.0%ゲンタマイシン溶液群が 10 例中 4 例であった（2.6.6.2.2）。

レボフロキサシン水和物 1.5%、3.0%及び 6.0%溶液群では、内耳及び中耳の組織学的検査並びに蝸牛有毛細胞の[redacted]顕微鏡検査で変化はなかった（2.6.6.2.3、2.6.6.2.4）。一方、4.0%ゲンタマイシン溶液群では、蝸牛有毛細胞の[redacted]顕微鏡検査で 4 例中 4 例（1 例は評価不能）に外有毛細胞及び内有毛細胞の聴毛の消失を認めた（2.6.6.2.4）。

以上より、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（2.6.6.2.5）。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.4　がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4.6　局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

レボフロキサシン水和物は、耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌である *S. aureus*（MRSA を除く）、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対して良好な抗菌活

性を示し、2015～2017 年の臨床分離株に対する耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス報告でもこれらの菌種で高い感性率が認められた。また、耳鼻咽喉科領域感染症由来の *P. aeruginosa* についても、良好な感受性が認められた。

レボフロキサシン水和物の安全性薬理試験結果については、全身適用時の安全性も確立しており、公表された情報の中で、耳鼻咽喉科領域での局所使用で懸念される事項はなかった。

中耳腔内投与によるモルモット薬物動態試験では、1.5% ^{14}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 日間反復投与した。レボフロキサシンの血漿中濃度は投与 1 時間後に C_{max} となり、その後速やかに消失した。反復投与による蓄積性は認めなかった。反復投与時の組織分布では、投与 30 分後に下垂体に最も高濃度の放射能が認められたが、投与 2 時間後には小腸、下垂体の順となり、投与 8 時間後にはいずれの臓器とも BLQ であった。中耳腔内に投与されたレボフロキサシン水和物は、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られた。大脳及び小脳ではいずれの観察時点でもレボフロキサシン水和物は BLQ であり、中耳腔内から直接脳内に移行しないことが示唆された。

中耳腔内投与によるモルモット聴器毒性試験では、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 4.0%ゲンタマイシン溶液（陽性対照）を 0.1 mL/body、1 日 1 回、10 日間中耳腔内投与し、ABR、内耳及び中耳の光学顕微鏡検査並びに蝸牛有毛細胞の[redacted]顕微鏡検査で評価した。その結果、レボフロキサシン水和物 1.5%、3.0%及び 6.0%溶液では、ABR の悪化はなく、内耳及び中耳の組織学的検査並びに蝸牛有毛細胞の[redacted]顕微鏡検査でも溶媒群と比較して差は認められなかったことから、聴器毒性はないことが示された。

レボフロキサシン水和物の耳科用液 1.5%は、現在臨床的に使用されているタリビッド®耳科用液 0.3%に比べ有効成分の濃度が約 10 倍に相当することから、抗菌薬の薬物動態学（PK）／薬力学（PD）理論も踏まえ、中耳炎及び外耳炎の治療において有効で安全な新しい治療法を提供できると考えられた。

2.4.6　参考文献

該当する文献なし。