

シクロスポリンA水性点眼液の院内製剤と新規市販製剤との文献による比較評価

Literature-Based Comparative Evaluation of Cyclosporin A Aqueous Eye Drops: Hospital Preparation and Commercial Preparation

水谷 秀樹^{1,2)} 浦野 公彦^{2,3)} 岩本 卓也²⁾
Hideki MIZUTANI^{1,2)} Kimihiko URANO^{2,3)} Takuya IWAMOTO²⁾

池村 健治^{1,2)} 奥田 真弘²⁾
Kenji IKEMURA^{1,2)} Masahiro OKUDA²⁾

¹⁾金城学院大学薬学部

²⁾三重大学医学部附属病院薬剤部

³⁾愛知学院大学薬学部

¹⁾College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

²⁾Department of Pharmacy, Mie University Hospital

³⁾School of Pharmacy, Aichi Gakuin University

1. 緒言

シクロスポリンA (CYA) は、11個のアミノ酸からなる環状ポリペプチド構造を有する免疫抑制薬であり、その機序はTリンパ球のカルシニューリンを阻害することにより免疫抑制作用を発揮する。CYAの臨床適応として、臓器移植後の拒絶反応の抑制、眼症状のあるベーチェット病、尋常性乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群等があり、その有用性が認められている¹⁾。また、CYAは点眼剤としても用いられ、角膜移植、重症アレルギー性結膜炎に有効であるとの報告がある^{2,3)}。CYA点眼剤は、国内においてこれまで市販されておらず、病院薬局製剤（院内製剤）として各施設で油性点眼液や水性点眼液が調製されており^{4,5)}、三重大学医学部附属病院（以下、当院と略す）においても2001年11月以降、CYA水性点眼液を調製してきた⁶⁾。2006年1月に、CYA水性点眼液の市販製剤が新たに発売（パピロック®ミニ点眼液、参天製薬）された。しかしながら、パピロック®ミニ点眼液の承認された適応症は「春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）」

であり、当院でのCYA水性点眼液の適用症例である「強膜炎、ブドウ膜炎等の難治性炎症性眼疾患」と異なるため、当分の間は引き続き院内製剤を調製する必要がある。また、院内製剤はCYAを α -シクロデキストリンで包接化することにより可溶化しているのに対し、市販製剤は界面活性剤であるステアリン酸ポリオキシル40により可溶化しているという製剤上の違いもある。そこで、CYA水性点眼液の院内製剤と市販製剤との比較を当院の試験成績⁶⁾と文献調査により行った。

2. 方法

CYA水性点眼液の院内製剤と市販製剤について、当院における試験成績⁶⁾、各種文献^{2,3,5,7,8)}、新薬承認情報⁹⁾、医薬品添付文書¹⁰⁾、医薬品インタビューフォーム¹¹⁾を基に「組成と性状」、「効能・効果と用法・用量」、「薬物動態」、「臨床成績」、「副作用」について比較検討した。比較検討した資料を表1に示す。なお、院内製剤の資料とは、CYAを α -シクロデキストリンで包接化した製剤に関する資料であり、市販製剤の資料とはパピ

ロック®ミニ点眼液に関する資料である。

表1 本研究において比較検討に用いた資料

院内製剤に関する資料
水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).
原祐子 他, あたらしい眼科, 17, 1009-1012 (2000).
松本幸裕 他, 臨床眼科, 52, 957-962 (1998).
F. Lallemand et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 56, 307-318 (2003).
L. Cheeks et al., Curr. Eye Res., 11, 641-649 (1992).
A. Kanai et al., Transplant. Proc., 21, 3150-3152 (1989).
市販製剤に関する資料
参天製薬：パピロック®ミニ点眼液0.1% 新薬の承認審査に関する情報* (2005年10月).
参天製薬：パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品添付文書 (2009年3月改訂).
参天製薬：パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).

* 医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページから入手可能

3. 結果

3-1 CYA水性点眼液の「組成と性状」の比較

CYA水性点眼液の「組成と性状」についての比較を表2，表3に記す。主成分の含量は，院内製剤が0.05%であるのに対し，市販製剤は0.1%であり，製剤の容量は，院内製剤が5 mL/本に対し，市販製剤は0.4 mL/本の1回分の使い切り包装である。添加物は，院内製剤は可溶化剤としての α -シクロデキストリン，等張化剤としての塩化ナトリウムが使用されている。市販製剤の添加物は，溶解補助剤としてのエタノール，安定剤としてのエドト酸ナトリウム水和物，等張化剤とし

ての塩化ナトリウム，緩衝剤としてのリン酸二水素ナトリウム，可溶剤としてのステアリン酸ポリオキシドール40，粘稠剤としてのヒプロメロース，pH調節剤が使用されている。

製剤のpHは，院内製剤が約5.1であるのに対し，市販製剤では6.5～7.5である。製剤の浸透圧比は，院内製剤が1.0，市販製剤が1.0～1.1であり，性状は共に無色澄明の無菌水性点眼剤である。保存条件と使用期限は，院内製剤が遮光・冷所保存で製造後6ヶ月，市販製剤が遮光・室温保存で開封前3年，開封後6ヶ月である。

表2 CYA水性点眼液の「組成と性状」の比較 (1)

	院内製剤 ^{a)}	市販製剤 ^{b,c)}
含量	0.5mg/mL (0.05%)	1 mg/mL (0.1%)
容量	5 mL/本	0.4 mL/本
添加物	α -シクロデキストリン 塩化ナトリウム	エタノール エドト酸ナトリウム 塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム ステアリン酸ポリオキシドール40 ヒプロメロース pH調節剤

a) 水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).

b) 参天製薬：パピロック®ミニ点眼液0.1% 新薬の承認審査に関する情報 (2005年10月).

c) 参天製薬：パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).

表3 CYA水性点眼液の「組成と性状」の比較(2)

	院内製剤 ^{a)}	市販製剤 ^{b,c)}
pH	約5.1	6.5-7.5
浸透圧比	1.0	1.0-1.1
性状	無色澄明	無色澄明
	無菌水性点眼剤	無菌水性点眼剤
保存条件	遮光・冷所	遮光・室温
使用期限	製造後6ヶ月	開封前3年, 開封後6ヶ月

a) 水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).

b) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 新薬の承認審査に関する情報 (2005年10月).

c) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).

表4 CYA水性点眼液の「効能・効果と用法・用量」の比較

	院内製剤 ^{a, b, c)}	市販製剤 ^{d)}
効能・効果	春季カタル, 角膜移植 ぶどう膜炎, 強膜炎	春季カタル (抗アレルギー剤が効果不十分な場合)
用法・用量	1回1滴, 1日4-6回	1回1滴, 1日3回
その他	インフォームド・コンセントが必要	-

a) 水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).

b) 原祐子 他, あたらしい眼科, 17, 1009-1012 (2000).

c) 松本幸裕 他, 臨床眼科, 52, 957-962 (1998).

d) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品添付文書 (2009年3月改訂).

3-2 CYA水性点眼液の「効能・効果と用法・用量」の比較

CYA水性点眼液の「効能・効果と用法・用量」についての比較を表4に記す。効能・効果は、院内製剤が春季カタル、角膜移植、ぶどう膜炎、強膜炎であり、市販製剤が春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）である。用法・用量は、院内製剤が1回1滴1日4～6回点眼、市販製剤が1回1滴、1日3回点眼である。なお、院内製剤ではインフォームド・コンセントが必要である。

3-3 CYA水性点眼液の「薬物動態」の比較

CYA水性点眼液の「薬物動態」についての比較を表5に記す。CYA水性点眼液を点眼後のヒトでのCYAの薬物血中濃度は、院内製剤、市販製剤共に定量検出限界以下であっ

た（院内製剤：20ng/mL以下、市販製剤：25ng/mL以下）。一方、家兎での点眼後の角膜内濃度は、院内製剤（点眼液の濃度は0.025%）で $4.1 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ 、市販製剤（点眼液の濃度は0.05%）で $3.1 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ であった。

3-4 CYA水性点眼液の「臨床成績」の比較

CYA水性点眼液の院内製剤の「臨床成績」を表6に、市販製剤の「臨床成績」を表7に記す。院内製剤の臨床成績としては、難治性アレルギー結膜疾患36眼に適用し、28眼（77.8%）でステロイド薬から離脱した。角膜移植後の拒絶反応抑制では、CYA点眼（40眼）とベタメタゾン点眼（71眼）は同等の効果を示した。さらに、ぶどう膜炎・強膜炎には19眼に適用し、10眼（52.6%）でステロイド薬から離脱、5眼（26.3%）でステロイド薬の減

表5 CYA水性点眼液の「薬物動態」の比較

薬物血中濃度（ヒト、全身）
院内製剤: 20ng/mL以下 (n=2) ^{a)}
市販製剤: 25ng/mL以下 (n=6) ^{b)}
角膜内濃度（家兎）
院内製剤 (0.025%) : 4.1±0.4 μg/g (2時間毎で4回点眼) ^{c,d)}
市販製剤 (0.05%) : 3.1±0.7 μg/g (n=4, 1日3回×3日+1日1回×1日) ^{b)}

a) 松本幸裕 他, 臨床眼科, 52, 957-962 (1998).

b) 参天製薬 : パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).

c) F. Lallemand et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 56, 307-318 (2003).

d) L. Cheeks et al., Curr. Eye Res., 11, 641-649 (1992).

表6 CYA水性点眼液院内製剤の臨床成績

難治性アレルギー結膜疾患 ^{a)}
36眼に適用し, 28眼 (77.8%) でステロイド薬から離脱
角膜移植後の拒絶反応抑制 ^{b)}
シクロスポリン点眼 (40眼) とベタメタゾン点眼 (71眼) は同等の効果
ぶどう膜炎・強膜炎 ^{c)}
19眼に適用し, 10眼 (52.6%) でステロイド薬から離脱, 5眼 (26.3%) でステロイド薬を減量

a) 原祐子 他, あたらしい眼科, 17, 1009-1012 (2000).

b) 松本幸裕 他, 臨床眼科, 52, 957-962 (1998).

c) 水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).

表7 CYA水性点眼液市販製剤の臨床成績

春季カタル
前期II相試験 (単剤, 非盲検試験) ^{a)}
14例中, 改善以上は8例 (57.1%)
第II/III相試験 (二重盲検群間比較試験) ^{a)}
1段階以上改善した症例
CYA点眼: 14/19例 (73.7%) プラセボ: 7/19例 (36.8%)

a) 参天製薬 : パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).

量に成功した。

一方, 市販製剤では, 春季カタルに対して, 前期II相試験 (単剤, 非盲検試験) で14例中, 改善以上は8例 (57.1%) の成績を示し, 第II/III相試験 (二重盲検群間比較試験) では, 1段階以上改善した症例が, CYA点眼: 14/19例 (73.7%), プラセボ: 7/19例 (36.8%) であり, プラセボ群に比し有意な治療効果が認められた。

3-5 CYA水性点眼液の「副作用」の比較

CYA水性点眼液の「副作用」についての比較を表8に記す。院内製剤の副作用は, 認められず, 眼圧変動もなかった。市販製剤では, 45例中9例13件で認められ, その内訳は眼刺激5件, 眼掻痒感2件などであったが, 眼圧変動は認められなかった。

表8 CYA水性点眼液の「副作用」の比較

 院内製剤^{a, b, c)}

なし, 眼圧変動なし

市販製剤^{d)}

45例中9例13件で認められた。

眼刺激5件, 眼掻痒感2件など

眼圧変動なし

 a) 水谷秀樹 他, 医療薬学, 31, 563-566 (2005).

b) 原祐子 他, あたらしい眼科, 17, 1009-1012 (2000).

c) 松本幸裕 他, 臨床眼科, 52, 957-962 (1998).

d) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 新薬の承認審査に関する情報 (2005年10月).

4. 考察

免疫抑制薬であるCYAは, 臓器移植時の拒絶反応抑制や各種免疫疾患に適応があり, その剤形は内用液, カプセル, 注射液がある。点眼薬については, 2006年1月にCYA水性点眼液の市販製剤が発売されたが, 適応症は「春季カタル」のみであり, それ以外の疾患には, 従来の院内製剤で対応せざるを得ない。そこで, 本研究ではCYA水性点眼液の院内製剤と市販製剤との比較を当院の試験成績と文献調査により行い, 比較検討した。

製剤の組成・性状で最も異なる点は, CYA濃度であり, 院内製剤が0.05% であるのに対し市販製剤では0.1%である。これらの製剤の難治性アレルギー結膜疾患 (春季カタル) に対する臨床成績や副作用は, 院内製剤の濃度が市販製剤の1/2にもかかわらず, 両者の間に大きな差はなかった。また, ヒトでの点眼後の薬物血中濃度は検出されず, 家兎での角膜内濃度も同等であった。一方, 用法・用量については, 院内製剤が1回1滴, 1日4~6回点眼に対し, 市販製剤は1回1滴, 1日3回点眼であり, 臨床成績に大差がないことから, 市販製剤の方が1日の点眼回数が少なく簡便であることが明らかになった。容量については, 院内製剤が5 mL/本で複数回使用としているのに対し, 市販製剤は0.4 mL/本の1回分の使い切り容器であり市販製剤がよ

り衛生的であると考えられる。添加剤については, 院内製剤と市販製剤とでは大きく異なり, 院内製剤は可溶化剤と等張化剤のみの使用であったが, 市販製剤はこれらに加え, 溶解補助剤, 安定化剤, 緩衝剤, 粘稠化剤, pH調節剤が使用されており, 市販製剤の方が製剤設計上の工夫と配慮がなされていると考えられた。これは, 院内製剤が施設内のみの使用であり最小限の添加物しか使用できないという点を考慮するとやむを得ないことであると考えるが, 今後改善することが必要であろう。pHについても市販製剤の方がより涙液のpH値に近くなっており, 点眼時の眼への刺激も少ないと考えられる。保存条件と使用期限についても市販製剤が室温保存, 開封前3年, 開封後6ヶ月であり, 院内製剤の冷所保存6ヶ月に比べると, 利便性は市販製剤の方が高いと思われる。

以上, CYA水性点眼液の院内製剤と市販製剤との比較した結果, 臨床成績や副作用は両者ほぼ同等であると考えられる。しかし, 用法・用量, 容量, 製剤設計, 保存条件と使用期限については, 市販製剤がより優れていると考えられる。さらに製剤の製造環境についてもGMP (Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造および品質管理に関する基準) に適合した市販製剤の方が優れていると考えられる。したがって, 院内製剤か

ら市販製剤へのすみやかな変更が必要である。しかしながら、市販製剤の春季カタル以外での疾患への使用は適応外使用となるので、春季カタル以外の疾患でもCYA水性点眼液の市販製剤が早期に使用できることを期待したい。

本論文の要旨は、第22回三重県アレルギー研究会(2006年2月16日,津市)にて発表した。

5. 参考文献

- 1) S. Noble, A. Markham, Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral), *Drugs*, 50, 924-941 (1995).
- 2) 松本幸裕, 大山光子, 佐竹良之, 島崎潤, 坪田一男, 全層角膜移植後のシクロスポリン点眼の有効性, *臨床眼科*, 52, 957-962 (1998).
- 3) 原祐子, 岡本茂樹, 大橋裕一, 難治性アレルギー結膜疾患に対する0.05%シクロスポリン水溶性点眼薬の併用効果, *あたらしい眼科*, 17, 1009-1012 (2000).
- 4) 沼賀二郎, 青山隆夫, 伊賀立二, 免疫抑制薬点眼液の適応と調製法, *日本医事新報*, 4126, 91-92 (2003).
- 5) F. Lallemand, O. Felt-Baeyens, K. Besseghir, F. Behar-Cohen, R. Gurny, Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 56, 307-318 (2003).
- 6) 水谷秀樹, 上田里美, 賀川義之, 岩本卓也, 村木優一, 土井素明, 生杉謙吾, 泉奈々, 小島康生, 奥田真弘, シクロスポリンA水性点眼液の製剤学的検討と臨床適用, *医療薬学*, 31, 563-566 (2005).
- 7) L. Cheeks, R.L. Kaswan, K. Green, Influence of vehicle and anterior chamber protein concentration on cyclosporine penetration through the isolated rabbit cornea, *Curr. Eye Res.*, 11, 641-649 (1992).
- 8) A. Kanai, R. M. Alba, T. Takano, C. Kobayashi, A. Nakajima, K. Kurihara, T. Yokoyama, M. Fukami, The effect on the cornea of alpha cyclodextrin vehicle for cyclosporin eye drops, *Transplant. Proc.*, 21, 3150-3152 (1989).
- 9) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 新薬の承認審査に関する情報 (2005年10月).
- 10) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品添付文書 (2009年3月改訂).
- 11) 参天製薬: パピロック®ミニ点眼液0.1% 医薬品インタビューフォーム (2009年3月改訂).