

審議結果報告書

平成17年8月29日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 パピロックミニ点眼液 0.1%

〔一 般 名〕 シクロスポリン

〔申 請 者〕 参天製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成15年8月8日

〔審 議 結 果〕

平成17年8月24日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は特定生物由来製品又は生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書（２）

平成 17 年 8 月 24 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] パピロックミニ点眼液 0.1%
[一 般 名] シクロスポリン
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 8 日

[審 査 結 果]

販売名「サンシクロ点眼液ミニ 0.1%」については、シクロホスファミド、アシクロビル等、一般的名称に「シクロ」が含まれる医薬品が複数存在し、医療従事者に誤解が生じる可能性が否定できないため、申請者に販売名を再度検討するように求めた結果、「パピロックミニ点眼液 0.1%」に変更する旨が回答され、特に問題はないと判断した。

審査報告書

平成 17 年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	サンシクロ点眼液ミニ 0.1%
[一 般 名]	シクロスポリン
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 8 月 8 日
[剤型・含量]	1 mL 中にシクロスポリンとして 1 mg を含有する（1 本 0.4 mL 中にシクロスポリンとして 0.4 mg を含有する）。
[申 請 区 分]	医療用医薬品(3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 11 年 8 月 25 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 8 月 9 日

[販 売 名] サンシクロ点眼液ミニ 0.1%
[一 般 名] シクロスポリン
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 8 日
[審 査 結 果]

提出された資料から春季カタルに対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅱ／Ⅲ相試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、本剤投与時の、免疫抑制作用に基づく事象、眼局所に対する注意が必要であり、製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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] 通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
[承 認 条 件] 治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（１）

平成 17 年 7 月 28 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	サンシクロ点眼液ミニ 0.1%
〔一 般 名〕	シクロスポリン
〔申 請 者 名〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 8 月 8 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にシクロスポリンとして 1 mg を含有する（1 本 0.4 mL 中にシクロスポリンとして 0.4 mg を含有する）。
〔申請時効能・効果〕	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）。
〔申請時用法・用量〕	通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるシクロスポリンは、スイス・ノバルティスファーマ社（旧サンド ファーマ社）より、真菌の一種である *Tolypocladium inflatum* Gams から単離した 11 個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドであり、各種 T 細胞由来サイトカインの産生を抑制することにより免疫抑制作用を示すことが知られている。シクロスポリンを有効成分とする経口剤及び注射剤は現在、世界 98 ヶ国で、臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に使用されている。本邦においては、1985 年に腎移植及び骨髄移植における拒絶反応抑制を適応として承認され、その後、肝、心、肺、脾移植における拒絶反応抑制、ベーチェット病（眼症状のある場合）、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群の適応を取得している（2005 年 6 月現在）。

申請者は、春季カタルの主徴候である眼瞼結膜巨大乳頭の形成に T 細胞由来のサイトカインが重要な役割を担っていると考えられていることに着目し、室温で安定なシクロスポリンの水性点眼液の開発を行い、抗アレルギー剤が効果不十分な春季カタル患者を対象とした国内臨床試験において有効性及び安全性が示されたと判断し、製造承認申請を行った。

シクロスポリン点眼液は、米国において、ドライアイ治療薬として油性懸濁性点眼液が 2002 年 12 月に承認され、現在までに米国及び中南米（5 ヶ国）で販売されているが、国内外で、本剤と同一処方及び同一疾患に対しての開発は行われていない（2005 年 6 月現在）。なお、本剤は 1999 年 8 月 25 日に「春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）」に対して希少疾病用医薬品として指定されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるシクロスポリンは、日本薬局方（以下「日局」）に記載されているため、新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

製剤は、水への溶解性が低いシクロスポリンを可溶化させるため、溶解補助剤としてエタノール、可溶化剤としてステアリン酸ポリオキシシル 40 を配合した水性点眼液であり、ポリエチレン製容器（容量 0.4 mL）に充填し、1 袋 30 本入りの脱酸素剤入りアルミピロ包装を施した包装形態で、防腐剤を含まない 1 回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤である。

本剤はノバルティスファーマ社で製造された原薬を受け入れ、参天製薬株式会社にて、日本薬局方製剤総則点眼剤に準じて製造される。本剤の調製工程においては、シクロスポリンを

とする。本剤の製造工程は、上記調製工程（溶解／pH 調整／全量調整）、ろ過滅菌工程、充填・閉塞工程、包装工程より構成されており、ろ過滅菌工程及び充填・閉塞工程が重要工程とされ、それぞれろ過前後のろ過滅菌フィルターの完全性試験（バブルポイント試験）、並びに充填重量及びピンホール試験を工程内検査として設定し、管理値が定められている。

製剤の規格及び試験法として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、浸透圧比、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法が設定されている。

製剤の安定性について、長期保存試験（25℃/40%RH/12 ヶ月）、加速試験（40℃/25%RH 以下/6 ヶ月）、苛酷試験（60℃/暗所/2 ヶ月、及び 25℃/120 万 lx・hr）、アルミピロ包装開封後の安定性試験（25℃/40%RH/6 ヶ月）を実施し、ステアリン酸ポリオキシシル 40 の原料を牛脂由来脂肪酸から植物由来脂肪酸に変更後、原料変更に伴う安定性試験（40℃/25%RH 以下/6 ヶ月）及び遮光袋に入れたときの安定性試験（25℃/120 万 lx・hr）を実施している。

光照射条件における苛酷試験（25℃/未包装で累積照射量 120 万 lx・hr までの光を照射）において、含量の低下、類縁物質の増加及び pH の低下が認められ、温度条件における苛酷試験（60℃/暗所/2 ヶ月）において、脱酸素剤入りアルミピロ包装の形態で規格の範囲内での含量の低下傾向、類縁物質の増加傾向等が認められ、脱酸素剤抜きアルミピロ包装の形態では、 目から含量及び pH の低下、また類縁物質及び浸透圧比の増加、 目から性状の変化（白濁）が認められた。しかし、脱酸素剤入りアルミピロ包装を施して実施した長期保存試験（審査中に提出された結果は 24 ヶ月）及び加速試験においては経時的な変化は認められなかったことから、申請者は脱酸素剤入りアルミピロ包装を施すことにより市場流通期間中の安定性は確保できると考えている。また、アルミピロ包装開封後の安定性試験（25℃/40%RH/暗所/6 ヶ月）において、水分透過に伴う質量減少傾向及び浸透圧比の増加傾向が認められたが、含量、類縁物質等に経時的な変化はなかった。なお、原料の一部を変更した製剤を用いて実施した原料変更に伴う安定性試験（40℃/25%RH

以下/6ヶ月)及び遮光袋に入れたときの安定性試験(25℃/遮光袋に入れて累積照射量120万lx・hrまでの光を照射)においても経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤の有効期間は、室温、気密容器(脱酸素剤入りアルミピロ包装)、遮光保存で暫定的に12ヶ月(後、資料提出に伴い24ヶ月に延長)と設定した。なお、長期保存試験は継続中である(36ヶ月まで実施予定)。

<審査の概略>

機構は、製剤の含量規格値は実測値を基に設定されているが、測定に用いた3ロットのうち、1ロットの定量値の標準偏差が他の2ロットに比して大きく、室内再現精度の3σを上回っているため、その原因について申請者に説明を求めるとともに、提示された3ロット以外の実生産スケールで製造された製剤の実測値を踏まえ、規格値を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、システム再現性や操作上の問題から実測値測定結果のばらつきが分析法バリデーション実施時よりも大きくなったと考えられ、当該ロットの実測値測定結果は含量規格値の設定に用いることは妥当ではないと考え、当該ロットを除き、他の実生産スケールで製造されたロットを含めた3ロットの実測値測定結果(平均値±3σ=■■■■%)に製造上起こり得るばらつきの範囲等を考慮し、製剤の含量規格値を■■■■%から「■■■■%」に変更する旨を回答した。

機構は、脱酸素剤抜きアルミピロ包装で実施した苛酷試験(60℃/暗所/2ヶ月)において認められた白濁の原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、脱酸素剤抜き苛酷試験では、保存■■■■後から経時的に含量の低下、類縁物質の増加が認められ、保存■■■■目以降に白濁が認められたことから、製剤の劣化にともない白濁したと考える旨を説明した。また、脱酸素剤入りアルミピロ包装を施した場合には、このような劣化は認められなかったため、酸素及び高温条件が重なった場合に劣化が起こればと考えられると説明した。

機構は、純度試験(類縁物質)について、苛酷試験において新たな分解物の増加が認められていることから、規格に設定することを検討するよう申請者に求めたところ、日局のシクロスポリンの類縁物質規格、実測値測定結果及び安定性試験(長期保存試験、加速試験)の結果を基に、純度試験(類縁物質)として規格に追加し、液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により「個々の類縁物質■■%以下、総量■■%以下」と設定する旨が回答された。

機構は、アルミピロ包装開封後の使用期限及び保存方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルミピロ包装開封後25℃/40%RHで6ヶ月間保存したとき、品質の変化はなく安定であると考えることから、添付文書「取扱い上の注意」の項に「アルミピロ包装開封後は、遮光、室温保存し、6ヵ月以内に使用すること。(光及び酸素により分解される)」と記載すること、さらに医療機関への情報提供及び患者教育資材をそれぞれ作成し、開封後は室温で保存し、高温で保管した場合は品質が劣化している可能性があるため使用しない旨の注意喚起を行うことを回答した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

シクロスポリンの効力を裏付ける試験として、ヒト末梢血由来単核球（PBMCs）を用いてサイトカイン産生に対する影響を検討した *in vitro* 試験、モルモットを用いて即時型及び遅延型アレルギー性結膜炎モデルに対する影響を検討した *in vivo* 試験の計 3 試験が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-001~003)

PBMCs を用いた *in vitro* 試験において、シクロスポリンは concanavalin A 刺激による IL-2、IL-4、IL-5 及び IFN- γ 産生を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.021、0.033、0.173 及び 0.023 μ M であり、シクロスポリンがヒト PBMCs からのサイトカイン産生を抑制することが示唆された。

モルモット抗卵白アルブミン血清を眼球結膜下注射して受動感作した雄性モルモットに 48 時間後、卵白アルブミンを点眼することより反応を惹起した即時型アレルギー性結膜炎モデルにおいて、本剤（0.01、0.1、1.0%）点眼液、1.0%クロモグリク酸ナトリウム（DSCG）点眼液及び 0.1%リン酸ベタメタゾンナトリウム（BP）点眼液をアレルギー惹起 15 及び 5 分前に両眼に各 10 μ L 点眼した時の結膜組織からのヒスタミン遊離に対する影響が検討された。なお、結膜組織からのヒスタミン遊離量は、「抗原を点眼していない感作モルモットの結膜湿重量あたりのヒスタミン量の平均値」から「抗原点眼後に結膜組織に残存した湿重量あたりのヒスタミン量」を引いたものと定義された。その結果、本剤（0.1 及び 1.0%）点眼液、1.0%DSCG 点眼液及び 0.1%BP 点眼液は結膜組織からの抗原刺激によるヒスタミン遊離を有意に抑制することが示唆された。その抑制率は、それぞれ 63.7%及び 51.2%、47.3%及び 52.1%であり、本剤点眼液による抑制作用は 0.1%で飽和することが推察されるが、明らかな用量依存性は認められていない。

雄性モルモットの足蹠皮下に結核死菌を含有する Freund の完全アジュバント注射を行うことにより免疫し、14 日後に結核菌精製タンパク質を結膜下注射することにより惹起された遅延型アレルギー性結膜炎モデルに、本剤（0.05、0.1、1.0%）点眼液、2.0%DSCG 点眼液及び 0.1%BP 点眼液を両眼に 10 μ L ずつアレルギー惹起 8 時間前より 8 時間間隔で 4 回点眼又はシクロスポリン

（10mg/kg）をアレルギー反応惹起と同時に筋肉内投与したところ、それぞれの抑制率は本剤（0.05、0.1、1.0%）点眼液では 55.7%、64.6%、81.6%、2.0%DSCG 点眼液では 28.5%、0.1%BP 点眼液では 18.1%、シクロスポリン筋肉内投与では 66.9%であり、本剤（0.05、0.1、1.0%）点眼液点眼群及びシクロスポリン（10 mg/kg）筋肉内注射群は本剤点眼液基剤点眼群と比べて、結膜組織中への好中球浸潤を有意に抑制したが、2.0%DSCG 点眼液及び 0.1%BP 点眼液では有意な差が認められなかった。一方、結膜組織中への好酸球浸潤に対しては、シクロスポリンの筋肉内投与では有意に抑制した（77.3%）が、シクロスポリンを含め各点眼液投与により抑制傾向は認められるものの統計学的に有意ではなかった。

以上より、本剤点眼液は肥満細胞からのヒスタミン遊離や T 細胞からのサイトカイン産生抑制作用を示し、炎症組織への好中球浸潤抑制効果を有することから、申請者は本剤点眼液が 0.1%以上の濃度で春季カタルに対して有効である可能性が示唆されたと説明した。

(2) 安全性薬理試験

効能・効果が既承認のものとは異なるが、シクロスポリンは、経口剤及び注射剤として承認されており、既に一般薬理試験が評価されていることから、新たな試験は実施していない。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験 (4.2.1.4-001~002)

抗アレルギー薬の 0.1% ペミロラストカリウム (PPL) 点眼液及び 2.0% DSCG 点眼液は臨床での検証的試験において本剤と併用投与される予定であったこと、臨床現場においても併用の可能性があることから、本剤との薬力学的薬物相互作用について検討された。

400 μ g/mL の conalbumin で刺激した抗原特異的 マウス・Th2 クローン (D10.G4.1) の結膜内移入により惹起される好酸球浸潤に対する本剤点眼液と PPL 点眼液又は DSCG 点眼液の相互作用については、各点眼液 3 μ L を D10.G4.1 の結膜内移入 8 時間前より 8 時間間隔で 4 回両眼に点眼し、8 時間後の眼球及び周囲の組織切片上の単位面積あたりの好酸球数を比較した結果、0.1% 本剤点眼液は単独で好酸球浸潤を有意に抑制した。PPL 点眼液との併用試験においては、0.1% 本剤点眼液単独投与群、PPL 点眼液・本剤点眼液併用群及び PPL 点眼液単独投与群の間には有意差が認められず、抑制率にも差がほとんど認められなかった。また DSCG との併用試験においても 0.1% 本剤点眼液単独投与群と DSCG 点眼液・本剤点眼液併用群の間に有意差は認められず、抑制率にもほとんど差が認められなかった。

以上のことから、申請者は本剤点眼液による作用は PPL 点眼液及び DSCG 点眼液との併用において影響を受けないと結論している。

<審査の概略>

機構は PBMCs を用いた *in vitro* 試験において、測定したサイトカインと春季カタルの病態との関連性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

IL-2 は、T 細胞の増殖活性化因子であり、T 細胞の働きを増強させること (Morgan DA and Ruscetti FW, *Science*, 193:1007-1008, 1976) により、春季カタルの病態形成に重要であると考えられ、IL-4 は B 細胞に作用することにより IgE 抗体産生を促進し (Kuhn R et al, *Science*, 254: 707-710, 1991)、即時型反応に関与するとともに、線維芽細胞に作用して細胞増殖を引き起こすと同時にコラーゲンなどの細胞外基質の発現を亢進させること (Fujitsu Y et al, *Exp Eye Res*, 76: 107-114, 2003, Leonardi A et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 183-189, 2003) により乳頭形成に関与すると考えられる。また、IL-5 は好酸球浸潤を誘発し (Kaneko M et al, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 96: 41-45, 1991, Yamaguchi Y et al, *J Exp Med*, 167: 1737-1742, 1988) 活性化した好酸球から産生される TGF- β がコラーゲン等の産生を促進し細胞外基質を増加させて (Levi-Schaffer F et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 9660-9665, 1999, Nomura A et al, *Clin Exp Allergy*, 32: 860-865, 2002) 乳頭の形成に関与していると考えられる。さらに、IFN- γ は好中球の浸潤を引き起こすこと (Warhurst AC et al, *Gut*, 42: 208-213, 1998) から組織傷害等の炎症反応の一因として考えられる。

さらに、機構は本試験において抗 CD3 抗体等の抗原刺激ではなく、マイトジェン刺激を用いた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

今回用いた Concanavalin A は、T 細胞の活性化の目的で広く実験に用いられるマイトジェンで

あり、その機序は、T cell receptor を介することが報告されており (Crabtree GR, *Science*, 243: 355-361, 1989, Schmitt-Verhulst AM et al, *Nature*, 325: 628-631, 1987, Kanellopoulos JM et al, *Eur J Immunol*, 15: 479-486, 1985)、Concanavalin A 及び抗 CD3 抗体のいずれの刺激も、T 細胞の増殖、細胞内カルシウム濃度の上昇 (Van Wauwe JP et al, *J Immunol*, 124: 2708-2713, 1980)、Nuclear factor of activated T cells (NF-AT)の核内への移行 (Bemer V and Truffa-Bachi P, *Eur J Immunol*, 26: 1481-1488, 1996, Brunner MC et al, *J Immunol*, 162: 5813-5820, 1999) を誘発する。シクロスポリンは Concanavalin A 及び抗 CD3 抗体の両刺激によるサイトカイン産生に対し同程度の濃度で抑制効果を示すことが報告されている (Tocci MJ et al, *J Immunol*, 143: 718-726, 1989, Schmidt J et al, *Immunopharmacol*, 27: 173-179, 1994, Todd MD et al, *J Exp Med*, 177: 1663-1674, 1993) ことから、本試験においてマイトジェン刺激によるサイトカイン産生に対する効果を検討したことは妥当である。

機構は本剤のヒスタミン遊離抑制作用が春季カタルの改善にどの程度寄与するのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請者は春季カタル患者の涙液中ヒスタミン濃度は著しく上昇していることが報告されており (Leonardi A, *Acta Ophthalmol Scand*, 78: 18-21, 2000)、充血、浮腫及び強い痒み等の諸症状に関与していると考えられている。また、ヒスタミンが春季カタル患者の結膜線維芽細胞の増殖を促進することも報告されており (Leonardi A et al, *Exp Eye Res*, 68 :739-746, 1999)、ヒスタミンが一部器質的な変化に関与することが考えられている。しかし、*In vitro* においてはシクロスポリンのヒスタミン遊離抑制作用は完全に抑制できないことが報告されていることから (Marone G et al, *Ric Clin Lab*, 18: 53-59, 1988, Stellato C et al, *J Invest Dermatol*, 98: 800-804, 1992)、本剤の春季カタルの改善作用において、ヒスタミン遊離抑制作用は、部分的に寄与すると考えられる。

機構は遅延型アレルギー性結膜炎モデルとして、結核死菌を用いて炎症を惹起しており Th1 細胞が中心となる炎症モデルと考えられることから、本モデルを用いて検討することの妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

春季カタルにおいては T 細胞の中でも特に Th2 細胞の関与が大きいと考えられているが、春季カタルの乳頭には好酸球だけでなく好中球の浸潤も認められていること、涙液中の IFN- γ が増加していることが報告されていること (Ellen BC, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 4: 441-445, 2004) から、春季カタルの病態に Th1 細胞の関与も示唆される。また、Th2 細胞の関与が大きいと考えられるハプテンを用いた遅延型アレルギーモデルは結膜においては報告が見当たらず、確立されていないことから、今回の結核死菌を用いた遅延型アレルギー性結膜炎モデルを、T 細胞による結膜炎モデルとして用いたことは妥当である。

機構は、本剤が春季カタルの主徴候である、眼瞼結膜巨大乳頭所見の改善を目的に使用されることが考えられるが、遅延型アレルギー性結膜炎モデルでは春季カタルの特徴的な臨床所見である石垣状の形状を呈する増殖性の結膜乳頭形成が認められず、乳頭形成に対するシクロスポリンの効果が直接的に検討されていないことから、眼瞼結膜巨大乳頭の発生機序を踏まえてシクロスポリンの乳頭形成に対する作用について考察を求め、申請者は以下のように説明した。

春季カタル患者の結膜中には T 細胞、好酸球、好中球及び肥満細胞等の炎症性細胞が多数認められており、T 細胞から産生されるサイトカインは、結膜線維芽細胞に作用し、線維芽細胞の増殖促進及びアポトーシスを抑制することより、線維芽細胞数を増加させると考えられ、さらにコ

ラーゲン等の細胞外基質産生系を亢進及び分解系を抑制することにより、細胞外基質を組織に沈着させる方向に働いていることが示唆されている。また、活性化した好酸球から産生される TGF- β もコラーゲン等の産生を促進し、細胞外基質の増加による結膜乳頭の形成に関与していると考えられることから、本剤は、T 細胞からの IL-4、IL-5、IFN- γ 及び IL-2 等のサイトカイン産生を阻害及び好酸球からの TGF- β 産生を抑制することにより、炎症細胞の浸潤、線維芽細胞の増加、さらには細胞外基質の産生・沈着を抑制することにより、結膜巨大乳頭を改善すると考えられる。

機構は、これらのアレルギー性結膜炎モデルにおいて、春季カタルの特徴的な臨床所見である石垣状の形状を呈する増殖性の結膜乳頭形成が認められず、春季カタルの動物モデルとして適切であるとは言い切れないものの、シクロスポリンの薬理作用として結膜組織における肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用及び T 細胞からのサイトカイン産生抑制作用等が示されており、春季カタルの症状発現として考えられる機序を踏まえると、シクロスポリンの春季カタルに対する有効性については確認できるとした回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

薬物動態の検討には非標識体及び³H 標識体が使用された。ウサギの全血液中シクロスポリン濃度は、ラジオイムノアッセイキット(シクロトラック®)を用いて測定された。(4.2.2.1-001、4.2.2.2-001、4.2.3.2-001~002、4.2.2.3-001~003、4.2.2.5-001~002)

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

ラットに³H 標識体 0.1%液を両眼に単回点眼(各眼 5 μ L、投与量: 0.01 mg/匹)した時の全血中放射能濃度は、点眼後 1 時間で最高濃度 5.73 ng eq./mL に達した後、半減期 ($t_{1/2}$) 2.64 時間で減少し、点眼後 24 時間では検出限界未満となった。ラットに³H 標識体を静脈内投与(投与量: 0.01 mg/匹)した時の全血中 AUC₀₋₈ (159.1 ng eq. $\cdot$ hr/mL) と比較すると、³H 標識体 0.1%液点眼時の全血中放射能の AUC₀₋₈ (17.9 ng eq. $\cdot$ hr/mL) は低く、シクロスポリンの点眼時の全身循環血への移行率(吸収率)は 11.3% であった。また、シクロスポリン (10 mg/kg) 経口投与時の移行率(吸収率)は約 27% (サンディミュン®承認時提出資料へ-4) であり、これと比較しても³H 標識体点眼時の吸収率 (11.3%) は低い値であった。

白色ウサギにおける反復点眼毒性試験において、1.0%液を 1 日 3 回、4 週間片眼に反復点眼した時の点眼後 5 分及び 2 時間の全血中濃度は、いずれも定量限界 (26.6 ng/mL) 以下であった。また、0.1%、0.5% 及び 1.0%液を 1 日 3 回、26 週間片眼に反復点眼した時の投与 13 週及び 26 週における点眼後 5 分及び 1.5 時間の全血中濃度は、定量限界 (23.5 ng/mL) 以下であった。

(2) 分布

ラットに³H 標識体 0.1%液を両眼に単回点眼(各眼 5 μ L、投与量: 0.01 mg/匹)した時の体組織中放射能濃度は投与部位である眼球組織において、点眼後 1 時間に最高放射能濃度 (194.1 ng eq./g) を示したのち減少し、点眼後 96 時間においても放射能が認められた。また、小腸では点眼から 15 分後に最高放射能濃度 (145.6 ng eq./g) を示し、眼球の場合と同様に点眼から 96 時間後におい

て微量の放射能が認められた。その他の組織では、点眼から 0.5～4 時間後に最高放射能濃度を示したものの、それらの組織中放射能濃度は眼球及び小腸に比べ低く、点眼から 96 時間後にはいずれの組織においても放射能濃度は検出限界未満であった。

白色ウサギに ^3H 標識体 0.05%液を両眼に単回点眼（各眼 50 μL 、投与量：0.05 mg/匹）した時の眼組織中放射能濃度は、角膜上皮、結膜、角膜（実質及び内皮）、外眼筋及び強膜等の外眼部組織に高濃度に分布し、房水、虹彩-毛様体、水晶体、硝子体及び網膜-脈絡膜等の内眼部組織への移行は低いと考えられた。

白色ウサギに ^3H 標識体 0.05%液を両眼に 1 日 3 回、7 日間反復点眼（各眼 50 μL 、投与量：0.05 mg/匹/回）したときの眼組織中放射能濃度は、外眼部及び内眼部のいずれの組織においても、放射能濃度は 10 回までの点眼で定常状態に達したと考えられた。また、点眼終了後の各組織からの放射能の消失は点眼回数によってほとんど差が認められず、蓄積性も低いと考えられた。

（3）排泄

ラットに ^3H 標識体 0.1%液を両眼に単回点眼（各眼 5 μL 、投与量：0.01 mg/匹）した時の尿及び糞中排泄率は、点眼から 96 時間後までで尿中に 3.1%及び糞中に 92.1%（累積総排泄率：95.2%）であった。また、胆管にカニューレーションを施したラットに ^3H 標識体 0.1%液を両眼に単回点眼（各眼 5 μL 、投与量：0.01 mg/匹）したときの胆汁、尿及び糞中排泄率は、点眼後 72 時間までで胆汁中に 11.7%、尿中に 3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に 74.9%（糞中排泄：69.0%、消化管内容物：5.9%）であり、経口投与時（サンディミュン[®]承認時提出資料へ-3）と同様に、主排泄経路は糞中であった。

<審査の概略>

非臨床試験における単回点眼投与と反復点眼投与した時の薬物動態について比較を行い、眼組織だけでなく血中濃度も踏まえ、反復点眼後の蓄積性の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、白色ウサギの両眼に ^3H 標識体 0.05%液 50 μL を反復点眼した時の外眼部及び内眼部の各組織の累積係数は 10 回点眼と 19 回点眼で大きな差はみられず、放射能濃度は 10 回までの点眼でほぼ定常状態に達したこと、単回点眼投与した時の結膜中での放射能の消失半減期は 27.1 時間であり、1 日 3 回 5 時間間隔で 19 回（7 日間）反復点眼投与したときの放射能の消失半減期は 31.2 時間であったことから結膜中での放射能の消失は点眼回数によって大きく変化しなかったこと、また、水晶体中放射能濃度は、点眼 0.5 時間後から 24 時間後まで増加したのち 144 時間後までほぼ一定の濃度（144 時間後における水晶体中放射能濃度は 9.8 ng eq./g）を示すことから、水晶体からの放射能の消失については検討していないものの、結膜中での消失半減期（27.1hr）に比べ水晶体中での消失半減期は長いと考えられるが、反復点眼毒性試験において、1.0%液を 1 回 1 滴 1 日 3 回、26 週間反復点眼投与した時の水晶体に異常所見が認められていないこと、春季カタル患者を対象とした前期第Ⅱ相試験及び検証的試験において 0.1%液を 1 回 1 滴 1 日 3 回、8 週間の反復投与したとき並びに春季カタル以外を対象とした臨床試験において 0.1%液を 1 回 1 滴 1 日 3 回、24 週間反復投与したとき、水晶体に異常所見は認められていないこと、点眼液処方及び用法が異なるものの、米国にて市販されている XXXXXXXXXX（0.05%シクロスポリン油性懸濁点眼液）の臨床試験

において、0.05%及び0.1%懸濁点眼液を1回1滴1日2回、6ヶ月間ヒトに反復投与したとき、水晶体に異常所見は認められていない (Sall K et al, *Ophthalmol*, 107: 631-639, 2000)ことを説明し、さらに申請者はウサギ及びヒトにおいて反復点眼時の血中濃度において、点眼回数に伴う明らかな血中濃度増加がみられなかったことから、全身循環への蓄積はないと推察され、以上のことを踏まえ、本剤を反復点眼した場合においても安全性上、大きな問題を生じることはないと考えたと説明した。

白色ウサギにおける ^3H 標識体 0.05 %液単回点眼時の眼組織及び全血中濃度
(試験番号 047DN020)

組 織	組織中放射能濃度 (ng eq. of ciclosporin /g wet tissue or mL)				
	0.5 hr	2 hr	24 hr	96 hr	144 hr
角膜上皮	46769.7±12911.0	81352.1±50279.1	19574.2±6348.9	6563.0±2274.3	4869.7±1811.1
角膜(実質+内皮)	417.1±158.9	2466.1±906.8	728.3±125.6	157.3±49.1	87.4±12.3
結 膜	2428.9±1041.6	1411.1±207.1	62.9±32.5	12.5±14.1	2.8±0.9
房 水	0.4±0.1	3.7±3.2	4.9±1.0	0.9±0.3	0.5±0.1
虹彩-毛様体	7.4±11.5	18.0±6.7	63.8±16.3	9.6±3.0	5.5±1.4
水 晶 体	1.2±0.6	3.8±5.1	9.2±2.6	10.4±4.0	9.8±4.9
前部硝子体	0.4±0.5	2.4±4.2	0.3±0.1	0.1±0.0	0.2±0.2
後部硝子体	0.2±0.1	0.7±0.5	ND	ND	ND
網膜-脈絡膜	5.0±3.8	9.4±5.7	2.2±0.3	ND	ND
全 血	51.6	4.6	0.4	ND	ND

ND : 検出限界未満 平均値±標準偏差 (n=4、全血は n=2)

シクロスポリンは白色ウサギの眼組織中において代謝を受けないと述べているが、ヒト眼組織中における代謝について申請者に説明を求めた。

申請者は、シクロスポリンはヒトにおいて肝臓及び小腸に強く発現している薬物代謝酵素 CYP3A で代謝されることが知られている(Christians U and Sewing KF, *Pharmacol Ther*; 57: 291-345, 1993)が、眼組織における薬物代謝酵素に関する情報は少なく、CYP3A がヒトあるいは動物の眼組織に発現しているという報告はないが、2%シクロスポリン油性点眼液をヒトに単回あるいは2回点眼投与したときのシクロスポリン房水中濃度は約 80 ng/mL であり、1~3ヵ所水酸化を受けた代謝物が確認され、合計濃度は約 380 ng/mL であったこと、またヒトにシクロスポリンを経口投与したときのシクロスポリンの房水中濃度は約 260 ng/mL であり、代謝物の合計濃度は約 320 ng/mL であった(Althaus C et al, *German J Ophthalmol*, 5: 189-194, 1996)ことを説明した。これより申請者はヒトの眼局所におけるシクロスポリンの代謝に関与する酵素については不明であるが、シクロスポリンはヒトでの眼組織において代謝を受ける可能性があると考えている。また、申請者は本剤をヒトに点眼投与したとき、眼組織中に代謝物が存在したとしても、春季カタルの前期第

Ⅱ 相試験及び検証的試験において代謝物を含めた安全性を確認していることから、代謝物に関する安全性上の問題はないと考える旨を併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

単回投与毒性試験は、ウサギを用いて 1 回 1 滴、1 日 10 回（30 分間隔）点眼による眼刺激性試験（本剤点眼液：0.05、0.1、0.5 及び 1.0%投与）が実施された。全ての本剤投与群において瞬目回数の増加傾向、一過性の結膜充血及び分泌物が認められ、0.1%投与群以上では結膜に浮腫が認められた。これらの変化は基剤投与群にも認められており、本剤投与により増強される傾向はなかった。また、全ての本剤投与群で点眼終了 5 時間後に縮瞳が認められたが、20 時間後には観察されなかった。

反復投与毒性試験は、ウサギを用いて 1 回 1 滴、1 日 3 回（3 時間間隔）4 週間及び 26 週間反復点眼試験が実施された。4 週間反復点眼試験（本剤点眼液：0.05、0.1 及び 1.0%投与（ウサギの体重を 3kg として、1 滴を 0.05 mL とした場合の投与量は、それぞれ 0.025、0.05、0.5 mg/kg/日））では、全ての本剤投与群及び基剤投与群において瞬目回数の増加あるいは増加傾向がみられ、全ての本剤投与群に回復性のある結膜充血、浮腫及び分泌物が認められ、点眼眼に軽度の縮瞳が散発的に認められた。26 週間反復点眼試験（本剤点眼液：0.1、0.5 及び 1.0%投与（ウサギの体重を 3kg として、1 滴を 0.05 mL とした場合の投与量は、それぞれ 0.05、0.25、0.5 mg/kg/日））では、全ての本剤投与群において点眼期間を通じて軽度もしくは眼瞼周囲の被毛を濡らす程度の分泌物及び軽度の結膜発赤がみられ、0.5%及び 1.0%群ではこれらの刺激性の発現期間が長くなる傾向がみられたが、本剤の濃度との関連は明確でなかった。両試験において本剤の全血中濃度は測定した全ての時点において定量限界（4 週間投与：26.6ng/mL、26 週間投与：23.5 ng/mL）以下であった。本剤の点眼により軽度の眼刺激性を示唆する所見が認められたが、それらに関連する病理組織学的な変化は認められず、眼局所における無毒性量は 1.0%と判断された。

遺伝毒性試験は、本剤が新投与経路医薬品としての申請であるため実施されなかった。

がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、既承認のサンディミュン[®]の申請時に実施されており、本点眼剤の臨床用量（0.006mg/kg/日）はサンディミュン[®]の経口投与における最小用量（1.5mg/kg/日）の約 250 分の 1 であること、臨床試験（第Ⅰ相試験）で 0.5%本剤点眼液を 1 日 3 回、1 週間反復点眼（片眼）した後の全血中本剤濃度が定量限界（25 ng/mL）以下であったこと、反復投与毒性試験においてウサギに 1.0%本剤点眼液を 1 日 3 回片眼反復点眼した後の全血中シクロスポリン濃度が定量限界（26.6 ng/mL もしくは 23.5 ng/mL）以下であったこと、薬物動態試験においてラットに ³H 標識体 0.1%液を単回点眼した時の全血中最高放射能濃度（5.73 ng eq./mL）に対して、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（サンディミュン[®]承認時提出資料）における無毒性量（14 mg/kg）以下の投与量である 10 mg/kg を経口投与した時の全血中最高放射能濃度は約 2.0 µg eq./g 血液（サンディミュン[®]承認時提出資料）であり、点眼時では経口時の約 350 分の 1 であったことから、申請者は経口投与及び静脈内投与に比し点眼では全身への暴露が増大しないと考えており、点眼投与によるがん原性試験、及び生殖発生毒性試験は実施されなかった。

その他の毒性試験として、前房内フレアに及ぼす影響、網膜機能に及ぼす影響、抗アレルギー点眼液との併用点眼による影響の検討、及び皮膚感作性試験が行われた。

前房内フレアに及ぼす影響の検討は、ウサギを用いた本剤点眼液（0.01%、0.05%、0.1%）1回 50 μ L、10回（30分間隔）点眼投与により行われた。前房内フレア値の日内変動範囲を超えた増加は0.01%点眼液ではみられず、0.05%点眼液では6眼中3眼及び0.1%点眼液では6眼中4眼でみられた。病理組織学的検査では本剤に関連する変化は認められなかった。さらにウサギを用い1回 50 μ L、1日10回（30分間隔）、1週間反復点眼投与が行われた。軽度の眼刺激に起因するものと考えられる結膜の刺激性変化は反復点眼によりわずかに増加傾向がみられた。前房内フレアの出現及び日内変動範囲を超える前房内フレア値の増加がみられたのは点眼第1日目のみで、点眼第3及び7日にはみられず、病理組織学的検査において異常所見がなかったことから、申請者は前房内フレア値の増加に毒性学的意義は乏しいと判断している。

網膜機能に及ぼす影響の検討は、ウサギを用いた0.1%本剤点眼液の1/1000希釈液（35 ng/眼）及び1/100希釈液（350 ng/眼）の硝子体内1回投与により行われ、網膜電位図検査及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。

併用点眼剤による影響は、ウサギを用い本剤点眼液とペミロラストカリウム(PPL)点眼液あるいはクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)点眼薬との併用点眼時の眼局所における刺激性及び眼毒性について、1日4回（2時間間隔）4週間、各抗アレルギー点眼液点眼後に0.1%本剤点眼液を点眼して行われた。PPL点眼液あるいはDSCG点眼液との併用点眼による本剤点眼液による所見の増強は認められなかった。

皮膚感作性試験はモルモットマキシマイゼーション試験により行われ、シクロスポリンに皮膚感作性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、単回及び反復点眼試験において認められた縮瞳について本剤との関連性及び臨床使用時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

縮瞳と本剤との関連性について、縮瞳はウサギにおいて本剤点眼時に観察され、生理食塩液及び基剤を点眼した時には観察されなかったことから、本剤に関連した変化と考えられる。ウサギ瞳孔括約筋を用いた *in vitro* 試験においてシクロスポリンによる収縮がサブスタンス P 受容体拮抗剤で阻害され、また、substance P-like tachykinin を枯渇させるカプサイシンの前処理によっても収縮が阻害された旨の報告（Kageyama M et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 356: 398-403, 1997）があること、さらにウサギに硫酸アトロピンの前処置を行っても本剤点眼による縮瞳が観察された旨の（土至田宏他, *あたらしい眼科*, 12: 1935-1939, 1995）報告があることから、ウサギにおいて認められた縮瞳は、シクロスポリンによる三叉神経末端からのサブスタンス P もしくは substance P-like tachykinin を介した瞳孔括約筋の収縮により発現したものと考えられる。さらに臨床使用時の安全性について、サブスタンス P の瞳孔括約筋に対する作用には種差があり、ウサギではサブスタンス P の用量の増加に伴って瞳孔括約筋が収縮するが、ヒトの瞳孔括約筋では収縮が起こらないとの報告（Yoshitomi T et al, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 233: 181-185, 1995）があり、臨床試験においても瞳孔径への影響はみられなかったことから、縮瞳が臨床使用時にみら

れる可能性は少ないと考える。

機構は、シクロスポリンの妊婦等への投与について経口剤では催奇形性の問題等により禁忌としているが、本剤で禁忌としていない理由について説明を求めた。

申請者は、生殖発生毒性試験において、最も無毒性量が低いラット静脈内投与による器官形成期投与試験における無毒性量は 3 mg/kg/日であり、0.1%本剤点眼液を両眼に 1 日 3 回点眼した場合の推定用量 (0.006 mg/kg/日) の約 500 倍であること、本剤の第 I 相試験及び前期第 II 相試験においてシクロスポリンの血中濃度が定量限界以下であったこと、サンディミュン®服用中に妊娠・出産した臨床報告が数例あり、催奇形性が認められていないことから、生殖発生に及ぼす影響は少ないと考え、添付文書において禁忌あるいは慎重投与としなかったが、情報提供のため、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項にシクロスポリンの催奇形性について記載する旨を説明した。

機構は、提出された資料から毒性に関して現時点では問題はないと判断するが、今後臨床試験や製造販売後調査等において、長期投与時の安全性を十分に検討する必要があると考える (4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要参照)。

4. 臨床に関する資料

添付資料として、国内第 I 相単回及び反復投与試験 (5.3.3.1-001)、前期第 II 相試験 (5.3.5.1-002) 及び検証的試験 (5.3.5.1-001-1) の計 3 試験の成績が評価資料として提出された。

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

本剤は点眼剤であるが、ヒト眼組織中におけるシクロスポリン濃度測定が不可能であるため、臨床薬理試験は実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 第 I 相試験 (5.3.3.1-001)

本剤の第 I 相試験は、国内の 1 施設において実施された。健康成人男性 12 例 (延べ 18 例) を対象として、1 日点眼試験及び 1 週間点眼試験を実施した。いずれの試験においても、本剤は右眼に点眼、左眼は無処置とし、1 日点眼試験では 6 例を対象に本剤 0.1%液及び本剤 0.5%液を 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼投与と設定された。なお、本試験は 0.1%液及び 0.5%液の投与を同一被験者で実施し (延べ 12 例)、0.1%液投与後 0.5%液投与までの休薬期間は 1 週間以上とした。また、1 週間の点眼試験では 6 例を対象に、本剤 0.5%液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、1 週間点眼投与と設定された。最終点眼 1 及び 18 時間後の血中濃度は、いずれにおいても、全例で定量限界 (25 ng/mL) 以下であった。

(2) 前期第 II 相試験 (5.3.5.1-002)

春季カタル 38 例を対象として、本剤 0.01%または 0.1%液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、8 週間点眼したときの血中濃度は、未測定 6 例 (0.01%群: 2 例、0.1%群: 4 例) を除く全例において定量限界以下 (測定: 20 ng/mL、測定: 25 ng/mL 以下) であった。