

## 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1) はじめに

アレルギー性結膜疾患は主に I 型アレルギーが関与する結膜の炎症性疾患で、何らかの自覚症状を伴うものとされており、その中で「春季カタル」は、アトピー性皮膚炎 (AD) の合併の有無にかかわらず結膜に巨大乳頭等の増殖性変化がみられるものと定義されている。アレルギー性結膜疾患はその他、結膜に増殖性変化がみられない「季節性アレルギー性結膜炎」及び「通年性アレルギー性結膜炎」、AD に合併して起こる「アトピー性角結膜炎」、コンタクトレンズ等の刺激によって引き起こされる増殖性変化を伴う「巨大乳頭性結膜炎」に分類されている (図 5-1)<sup>1)</sup>。

春季カタルは、若年の男子に好発し、眼瞼結膜巨大乳頭を主徴候とした強いアレルギー炎症に伴い、強いそう痒感、眼痛、異物感、眼脂の分泌及び角膜プラーク形成による視力低下等を引き起こす重篤かつ難治性のアレルギー性結膜疾患である。春季カタルの病因としては、患者の結膜中に肥満細胞以外にも T 細胞、好酸球及び好中球等の浸潤が多く認められる<sup>2-6)</sup>ことから、肥満細胞を主体とした即時型 (I 型) アレルギーのみではなく遅延型 (IV 型) アレルギーが大きく関与していると考えられている。

春季カタルの国内における推定患者数は約 9,500 人で、その治療にはクロモグリク酸ナトリウム等の抗アレルギー点眼液が用いられているが、十分な治療効果が得られない重症化・遷延化した病状の患者が全体の約半数 (約 5,000 人) 存在すると推定されている<sup>7)</sup>。これら重症化・遷延化した患者の治療には、症状の増悪に応じて外眼部炎症の適応を持つ各種ステロイド剤 (点眼、結膜下注射、内服) がアレルギー炎症の抑制作用を期待して使用されている。しかしながら、ステロイド剤が効果不十分な患者も少なくなく<sup>8-10)</sup>、特に、ステロイド剤にはステロイド緑内障をはじめ種々の副作用<sup>11-16)</sup>の発現が重大な問題となっており、一部の医療機関においては乳頭切除術等の外科的処置も試みられているが、再発・切除を繰り返すケースが多く春季カタルの治療は困難を極めている。

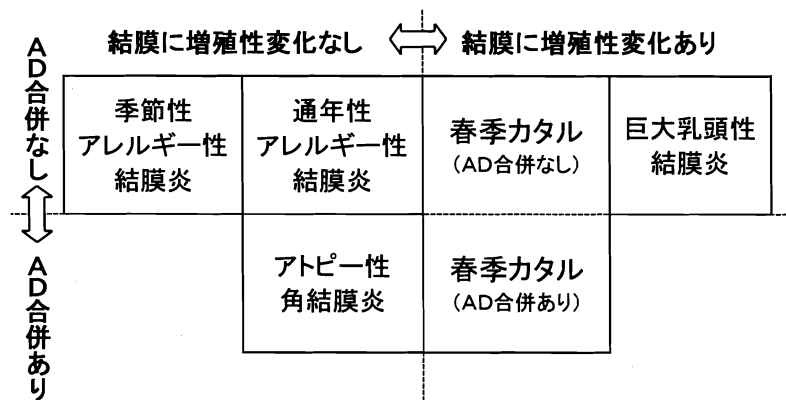


図 5-1 アレルギー性結膜疾患の分類

## 2) 起原又は発見の経緯

シクロスポリン(CYA)は、スイス・ノバルティス ファーマ社(旧サンド ファーマ社)により真菌の一種である *Tolypocladium inflatum Gams* の培養液中から 1970 年代に発見・単離された 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<sup>17, 18)</sup>ことが知られている。1983 年にはスイス、イギリス、アメリカ等で CYA を有効成分とする免疫抑制剤「サンディムン®」として承認され、現在、経口剤及び注射剤が臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療に世界各国で広く使用されている(サンディムンとして 70 カ国、ネオーラルとして 98 カ国で承認されている)。日本においては、1985 年に腎移植およ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、膵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 7 月現在)。

CYA は、T 細胞からのサイトカイン産生を抑制し、T 細胞の活性化及び増殖を抑制する<sup>17, 18)</sup>だけでなく、サイトカイン及びケモカイン産生抑制作用により炎症性細胞の組織浸潤を抑制する<sup>19, 20)</sup>こと、肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離を抑制する<sup>21, 22)</sup>ことも報告されている。春季カタルの病態形成には肥満細胞のみならず、T 細胞が大きく関与していると考えられており、T 細胞由来のサイトカインが春季カタルの主徴候である眼瞼結膜巨大乳頭の形成に重要な役割を担っていると考えられている。CYA は特に T 細胞を抑制し、IL-4 や IL-5 等のサイトカイン産生を抑制することによって春季カタルに対する優れた治療薬になると考えられた。

### 3) 開発の経緯

春季カタルにおいては、CYA は市販の経口剤又は注射剤をオリーブ油やヒマシ油に溶解した油性点眼液や、 $\alpha$ -シクロデキストリンで可溶化した水性点眼液を院内調製することにより臨床試用されていた<sup>8-10, 23-30)</sup>。しかし、油性点眼液では灼熱感を伴った眼刺激性や角膜上皮欠損等が副作用として報告されており<sup>27)</sup>、また、 $\alpha$ -シクロデキストリンを用いた水性点眼液においても、基剤による眼刺激性<sup>31)</sup>、さらに冷所保存が必要<sup>8-10)</sup>等、CYA 点眼液の製剤化には問題点があった。そこで、当社では、室温で安定な CYA の水性点眼液を開発すべく、検討を開始した。

#### ① 製剤及び安定性試験

CYA の水性点眼液の製剤開発に取り組んだ結果、CYA は水にほとんど溶けないことから、界面活性剤による可溶化を試み、室温で安定な CYA 点眼液の開発に成功した。なお、CYA 点眼液は二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤とした。

CYA 点眼液は、脱酸素剤入りアルミピロ包装品として保存したとき、加速試験で6ヵ月、長期保存試験で36ヵ月安定であった。従って、包装品は市場流通期間中3年間は安定であると考えられる。なお、アルミピロ包装開封後の保管を考慮し、貯法を遮光とした。

アルミピロ包装開封後においては、25°C/40%RHにおいて6ヵ月間安定であった。また遮光袋に入れることにより、光による分解も抑制された。よってアルミピロ包装開封後は、遮光袋に入れて室温で保管することにより、6ヵ月間使用可能と考えられた。

#### ② 非臨床試験

##### i) 薬理試験

春季カタルの病因には肥満細胞が関与する即時型(I型)アレルギー反応とT細胞の関与が大きい遅延型(IV型)アレルギー反応が関与していると考えられていることから、モルモットのI型及びIV型アレルギー性結膜炎モデルに対するCYA点眼液の効果を検討した。その結果、CYA点眼液は0.05%以上の濃度でIV型アレルギーモデルの結膜組織への好中球浸潤を抑制し、0.1%以上の濃度ではI型アレルギーモデルの結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制した。

さらに、マウスでのヘルパーT細胞誘発好酸球浸潤モデルにおいてCYA点眼液は0.1%の濃度で結膜組織への好酸球浸潤を抑制した。なお、第II/III相試験においてCYA点眼液と春季カタルに適応を有する抗アレルギー点眼液との併用が予定されていたことから、本モデルにおける

CYA 点眼液の効果に及ぼすペミロラストカリウム点眼液あるいはクロモグリク酸ナトリウム点眼液併用の影響を検討したところ、CYA 点眼液の薬効は影響を受けないことが確認された。

また、春季カタルに対する CYA 点眼液の作用機序検討の一環として、ヒト末梢血由来単核球からの代表的な T 細胞由来サイトカイン産生に及ぼす作用を検討した結果、CYA はインターロイキン(IL)-2、IL-4、IL-5、インターフェロン(IFN)- $\gamma$ 産生を濃度依存的に抑制した(IC<sub>50</sub> 値:0.021~0.173  $\mu$ M)。

以上の結果より、CYA 点眼液は T 細胞からのサイトカイン産生を抑制し、好中球及び好酸球の浸潤に対しても抑制効果を示すことが明らかになった。また、CYA 点眼液はヒスタミン遊離抑制作用を有することも確認されたが、その効果はさほど強いものではなく、CYA 点眼液は主に T 細胞に作用し、春季カタルに対して有効性を示すと考えられた。

## ii) 吸収・分布・代謝・排泄

ラットに 0.1% <sup>3</sup>H-CYA 点眼液を単回点眼して吸収、分布、排泄を検討した結果、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)を示した後、半減期 2.64 時間で消失した。一方、体組織中放射能濃度は眼球及び小腸では他の組織に比べ高濃度を示し、眼球では点眼後 15 分~1 時間、小腸では 15 分~30 分に高い濃度を示した後、両組織とも点眼後 96 時間には僅かに放射能が検出されたのみであった。なお、眼球及び小腸を除いた体組織中の放射能濃度は 96 時間後には検出限界未満まで低下し、点眼後 96 時間までに尿中に 3.1%、糞中に 92.1% が排泄された。

10 mg/kg <sup>3</sup>H-CYA 経口投与時の全血中最高放射能濃度(約 2.0  $\mu$ g eq./g 血液)に比べ 0.1% <sup>3</sup>H-CYA 点眼時の全血中放射能濃度(5.73 ng eq./mL)は約 350 分の 1 であった。また、全身への分布パターン及び排泄経路は経口投与時と類似していた。

白色ウサギに 0.05% <sup>3</sup>H-CYA 点眼液を単回点眼して眼組織中分布を検討した結果、放射能は内眼部組織に比べ、角膜上皮、結膜、角膜(実質+内皮)、外眼筋及び強膜等の外眼部組織に高濃度分布した。結膜中放射能濃度は点眼後 0.5 時間に最高濃度(2428.9 ng eq./g)に達した後、半減期 27.1 時間で消失した。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僅かであったが、水晶体中放射能濃度は、点眼後 24 時間まで増加したのち 144 時間までほぼ一定の値を示し、結膜中での消失半減期に比べ水晶体中での消失半減期は延長すると考えられた。白色ウサギに 0.05% <sup>3</sup>H-CYA 点眼液を 1 日 3 回、7 日間反復点眼したと

きの眼組織中の放射能濃度は、10回(4日目の初回)までの点眼でほぼ定常状態に達した。また、点眼終了後の各組織からの消失は点眼回数による差がほとんどなく、蓄積性もみられなかった。

以上の結果より、CYA点眼液は春季カタルの標的組織である結膜等の外眼部組織に高濃度分布するとともに全身へ移行するが、その量は経口投与時に比べて少なかった。また、反復点眼による消失速度の変化や蓄積性はみられなかった。

### iii) 毒性試験

CYA点眼液の眼局所における刺激性を1日10回点眼にて検討したところ1.0%までのCYA点眼液は縮瞳及び基剤による影響を含む軽度な一過性の眼刺激性を示した。しかし、1日3回での26週間反復点眼によってもこれらの眼刺激性の増強及び眼組織への器質的な影響は認められなかった。また、4週間及び26週間反復点眼試験時に全血中CYA濃度の測定を行ったが、測定したすべての時点において全血中のCYA濃度は定量限界(23.5 ng/mLあるいは26.6 ng/mL)以下であった。前房内フレアに及ぼす影響では、0.05%以上の濃度で有色ウサギへの1日10回点眼で日内変動範囲を超えた前房内フレア値の増加が認められたが、1週間の反復点眼(1日10回)において、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日のみで、病理組織学的検査においても異常所見がなかったことから、前房内フレア値の増加に毒性学的意義は乏しいと考えられた。その他、CYA点眼液は春季カタルに適応を有する抗アレルギー点眼液であるペミロラストカリウム点眼液あるいはクロモグリク酸ナトリウム点眼液との併用点眼においてCYA点眼に関連した所見の増強は認められなかった。また、CYA点眼液希釈液の硝子体内単回投与によって網膜機能への影響は認められなかった。CYAはマキシマイゼーション試験において皮膚感作性を示さなかった。

以上の結果より、1.0%までのCYA点眼液は軽度な眼刺激性を有するものの器質的な変化を伴わず、眼局所における安全性に問題はないものと考えられた。また、点眼時には全身への暴露が少ないことから、全身に対する影響は小さいと考えられた。

## ③ 臨床試験

### i) 第I相試験

健常成人男性12例(延べ18例)を対象として、CYA点眼液を1回1滴、1日3回の1日点眼試験(0.1%及び0.5%CYA点眼液)及び1週間点眼試験(0.5%CYA点眼液)において安全性及び血中への移行量を検討した。

1 日点眼試験において治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象(副作用)は、0.1%CYA 点眼液群の6例中2例に「眼刺激」、1例に「眼そう痒症」、0.5%CYA 点眼液群の2例に「眼刺激」が認められたが、これらの症状はいずれも軽度で一過性であった。その他、臨床上問題となるような眼局所及び全身性の所見は認められなかった。

引き続き実施した 0.5%CYA 点眼液の 1 週間点眼試験では、臨床上問題となるような眼局所及び全身性の所見は認められなかった。

なお、1 日点眼試験及び 1 週間点眼試験のいずれにおいても、全例で血中 CYA 濃度は定量限界(25 ng/mL)以下であった。

以上の結果より、健常成人男性を被験者とした第 I 相試験において、CYA 点眼液は 0.5%、1 回 1 滴、1 日 3 回までの忍容性が確認された。

## ii) 前期第 II 相試験

春季カタル及びアレルギー性結膜炎を対象に、オープンラベルによる濃度群間比較法(封筒法における無作為化)を用い、0.01%及び0.1% CYA 点眼液を1回1滴、1日3回、8週間点眼し、有効性と安全性を検討した。アレルギー性結膜疾患に起因する自覚症状及び他覚所見の改善を総合的に評価する全般改善度を主要評価項目として、春季カタルでは38例が対象となった。

治験実施計画書適合例に「症状の悪化・不変」による中止・脱落例を加えた解析対象集団における春季カタルの改善率(全般改善度が「改善」以上と判定された症例の割合)は、0.01% CYA 点眼液群 45.5%(5/11 例)、0.1% CYA 点眼液群 57.1%(8/14 例)であった。なお、0.1%CYA 点眼液群では春季カタルの主徴候である眼瞼結膜乳頭所見スコアの有意な低下が 4 週目より認められた。

副作用発現率は0.01%CYA 点眼液群で5.3%(1/19 例)、0.1%CYA 点眼液群で16.7%(3/18 例)であった。その症状はすべて眼局所におけるものであり、その内訳は 0.01%CYA 点眼液群で「眼刺激」が5.3%(1/19 例)、0.1%CYA 点眼液群の3例に「眼乾燥 NOS」・「眼刺激」・「眼痛」・「流涙増加」・「角膜浮腫」・角膜浮腫の悪化に伴う「前房のフレア」・「前房内細胞」がそれぞれ 5.6%(1/18 例)認められた。

臨床検査値において、因果関係が不明とされた異常変動[ALT(GPT)、CK(CPK)及び BUN の上昇、尿ケトン体の陽転]が0.1% CYA 点眼液群に1例認められた。水晶体、眼底、視力、瞳孔径及び眼圧には点眼前後で臨床上問題となる変動は認められなかった。また、血中 CYA 濃度は測定された全例において定量限界(20 又は 25 ng/mL)以下であった。

以上の結果より、春季カタルに対する CYA 点眼液の臨床的有用性が示唆された。

なお、前期第Ⅱ相試験では、春季カタルと共にアレルギー性結膜炎 39 例に対しても CYA 点眼液の有効性及び安全性を検討した。その結果、CYA 点眼液はアレルギー性結膜炎に対し有効性は認められたが、両疾患における治療薬としての臨床的重要性および CYA 点眼液の効果特性を勘案し、対象疾患を春季カタルに絞って開発を進めることとした。

### iii) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

既存の抗アレルギー点眼液で効果不十分な(治験開始前 4 週間以上、春季カタルの適応を持つ抗アレルギー点眼液をベースとした治療をしているにも拘わらず中等度以上の眼瞼結膜巨大乳頭所見が認められる)春季カタル 54 例を対象として、0.1% CYA 点眼液の有効性及び安全性をプラセボ点眼液を対照とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。CYA 点眼液の濃度は、前期第Ⅱ相試験において眼瞼結膜乳頭所見スコアの低下が認められた 0.1%を選択し、投与回数は 1 回 1 滴、1 日 3 回、投与期間は 8 週間とした。有効性は、投与前後での春季カタルの主徴候である眼瞼結膜乳頭所見(巨大乳頭+乳頭)スコアの変化量を主要評価項目として評価した。

その結果、0.1%CYA 点眼液群はプラセボ点眼液群に比して、眼瞼結膜乳頭所見スコアの有意な低下が認められた( $P=0.008$ )。また、「流涙」、「異物感」及び「眼痛」の自覚症状においてもプラセボ群に比して有意なスコアの低下が認められた( $P<0.05$ )ことから、春季カタルの QOL は改善していると考えられた。

安全性に関しては、副作用が 0.1%CYA 点眼液群で「眼そう痒症」が 7.4%(2/27 例)、「眼刺激」が 14.8%(4/27 例)に認められたが、いずれも軽度であり、副作用による治験中止例はなかった。また、因果関係の否定できない臨床検査値異常変動が、0.1%CYA 点眼液群の 1 例(LDH 及び Mg の上昇)に認められた。その他、眼圧等の眼科学的検査において異常所見や検査値の有意な変動は認められなかった。

以上の結果より、0.1%CYA 点眼液は抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタルに対して、有効性を示すことが明らかになった。また、安全性に関してもステロイド剤で問題となっているような眼圧の上昇は認められず、軽度の「眼そう痒症」及び「眼刺激」以外に問題となる事象は認められなかったことから、0.1%CYA 点眼液の春季カタルに対する臨床的有用性は高いものと考えられた。

現在、春季カタルに対する適応を有する薬剤は、クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラストカリウム、アンレキサノクスの抗アレルギー点眼液のみである。現状ではこれら抗アレルギー点眼液で効果不十分な場合には、眼圧上昇等の臨床特問題となる副作用発現の危険性があるステロイド剤(特に、春季カタルの好発する幼児～学童期の児童で副作用発現率が高い)による治療や侵襲性の高い眼瞼結膜乳頭の外科的切除を繰り返し実施する以外に治療法がないことから、今回得られた臨床試験成績より抗アレルギー点眼液で効果不十分な春季カタルに対する0.1%CYA点眼液の臨床的有用性が示されたと考え、以下の効能・効果及び用法・用量で製造承認を申請することとした。

添付資料については、本剤の主成分であるCYAは、既にノバルティスファーマ(旧サンド薬品)株式会社が1985年11月に「サンディミュン<sup>®</sup>」として「新有効成分含有医薬品」の輸入承認を取得しているため、本申請に係るCYA点眼液は「新投与経路医薬品(経口剤→点眼剤)」に該当すると考え、資料を整備した。

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。

なお、春季カタル及びアレルギー性結膜炎患者の他に、全層角膜移植患者、スティーブンス・ジョンソン症候群で、角膜上皮形成術を受けた患者及びシェーグレン症候群によるドライアイ患者を対象に臨床試験を実施したが、有効性あるいは安全性の面で必ずしも期待された成績が得られなかったことから、対象疾患を春季カタルに絞って開発を進め、今回、承認申請するに至った。

④ 希少疾病用医薬品指定及び医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)による指導・助言の経緯

i) 希少疾病用医薬品指定

春季カタルを対象とした前期第Ⅱ相試験の成績に基づき、CYA点眼液は春季カタルに対する有用性が期待できると考え、1999年3月30日付けで希少疾病用医薬品指定申請を行った。その結果、1999年8月25日付けで「春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」を予定される効能・効果とする希少疾病用医薬品(指定番号:131)の指定を受けた。

ii) 医薬品機構による指導・助言

春季カタルを対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施するに先立ち、開発計画および治験実施計画等について20■■年■■月■■日に医薬品機構の指導・助言を受け、選択した用量(濃度)、症例数の妥当性、治験期間中も抗アレルギー剤を継続投与すること、眼瞼結膜乳頭所見(巨大乳頭+乳頭)スコアを主要評価項目とすること並びに本試験で明確な有効性が示され、安全性に問題が無いことを確認すれば本試験成績で承認申請すること等について相談した。

また、本製造承認申請に先立ち、20■■年■■月■■日にCTDでの申請資料の作成について指導・助言を受けた。

本剤の開発の経緯を図5-2に示す。

試験項目	
品質に関する試験	規格及び試験方法
	安定性
	長期保存試験 苛酷試験
薬理試験	
吸収、分布、代謝、排泄	
毒性試験	単回投与: 1日間(10回/日)点眼
	反復投与: 4週間(3回/日)点眼
	反復投与: 26週間(3回/日)点眼
	前房内フレアに及ぼす影響: 1日間(10回/日)点眼
	前房内フレアに及ぼす影響: 1週間(10回/日)点眼
	網膜機能に及ぼす影響: 硝子体内1回投与
	抗アレルギー点眼液との併用 点眼による影響: 4週間(3回/日)点眼
	皮膚感作性
臨床試験	第I相試験
	前期第II相試験
	第II/III相試験
希少疾病用医薬品指定	
医薬品機構による指導・助言	

—:試験期間(図中の数字は試験期間の開始月と終了月を示す)

▲:データ固定時期(サマリーレポート作成月)

★1:第II/III相試験実施前医薬品機構による指導・助言

★2:申請前医薬品機構による指導・助言

図 5-2 CYA 点眼液の開発の経緯図

#### 4) 特徴及び有用性

CYA 点眼液の特徴及び有用性は以下のとおりである。

##### ① 非臨床試験の特徴

###### i) IV型アレルギー反応を抑制した。

CYA 点眼液はモルモットのIV型アレルギー性結膜炎モデルにおいて、0.05%以上の濃度で結膜組織への炎症性細胞の浸潤を抑制した(2.6.2 p.9～12)。

###### ii) T細胞に作用することにより薬効を示すと考えられた。

CYA は、ヒト末梢血由来単核球からの T細胞由来サイトカイン(IL-2、IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$ )産生を抑制し、IC<sub>50</sub>値は0.021～0.173  $\mu$ Mであった(2.6.2 p.4)。

##### ② 臨床試験の特徴及び有用性

###### i) 抗アレルギー点眼液で効果不十分な春季カタルに対して有効性を示した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験において抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタルに対し、0.1%CYA 点眼液は有効性を示した。また、春季カタル患者の QOL を低下させる流涙、異物感、眼痛等の自覚症状に対しても有意な改善効果を示し、そう痒感に対しても改善傾向がみられた(2.7.3 p.27～28)。

###### ii) 眼圧上昇作用は認められなかった。

0.1%CYA 点眼液には、前期第Ⅱ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験のいずれにおいても、ステロイド剤で問題となるような眼圧上昇は認められなかった(2.7.4 p.81)。

###### iii) 全身性の重篤な副作用発現は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験で18例及び第Ⅱ/Ⅲ相試験において27例の春季カタル患者に0.1%CYA 点眼液が投与されたが、副作用は主に「眼刺激」等の眼局所におけるものであり、その程度もほとんどが軽度なものであった(2.7.4 p.51～60)。

また、第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験での血中 CYA 濃度を測定した結果、いずれの試験においても CYA の血中濃度は定量限界(20 又は 25 ng/mL)以下であったことより、CYA 点眼液の投与による CYA の全身への暴露量は僅かであった(2.7.2 p.1～2)。このことから、CYA 点眼液の

投与で、経口剤や注射剤で見られるような腎機能障害等の全身性の重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

以上本剤は、既存の抗アレルギー点眼液では効果不十分な春季カタルに対して有効であること、全身性副作用発現の可能性が低く、眼局所の副作用もほとんどが軽度なものであることより安全性に優れており、臨床的有用性の高い点眼液と考えられる。

### ③ 製剤上の特徴

i) 室温で安定な水性点眼液で、二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌デスポーザブルタイプの製剤である。

脱酸素剤入りアルミピロ包装品として保存したとき、加速試験で 6 ヶ月、長期保存試験で 36 ヶ月室温で安定であった。

## 【参考文献】

- 1) 社団法人 日本眼科医会. 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班業績集 1997:9-11.
- 2) Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:319-39.
- 3) Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, Fujishima H, Takano Y, Takamura E, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7.
- 4) Allansmith MR and Baird RS. Percentage of degranulated mast cells in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis associated with contact-lens wear. *Am J Ophthalmol* 1981;91:71-5.
- 5) Henriquez AS, Kenyon KR and Allansmith MR. Mast cell ultrastructure. Comparison in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1266-72.
- 6) Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF and Schwartz LB. Human conjunctival mast cells: Distribution of MC<sub>T</sub> and MC<sub>TC</sub> in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:34-40.
- 7) 全国患者調査報告書：平成 14 年厚生労働省大臣官房統計情報部編(財団法人厚生統計協会)、社団法人 日本眼科医会. 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班業績集 1997:9-11.、図説臨床眼科講座(6)「眼と感染症 免疫・アレルギー」メジカルビュー社; 1984.:156-9 及びアレルギー眼疾患調査研究班. アレルギー性結膜疾患の疫学. *日本の眼科* 1997;68:737-45.より算出
- 8) 岡本茂樹. アレルギー性結膜疾患の治療とその問題点-重症例とシクロスポリン-. *あたらしい眼科* 1999;16:477-82.
- 9) 原 裕子, 岡本茂樹, 大橋裕一. 難治性アレルギー性結膜疾患に対する 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* 2000;17:1009-12.
- 10) 藤島 浩. アレルギー性結膜疾患-重症例へのマネージメント-. *あたらしい眼科* 2003;20:71-4.

- 11) 石原麻美, 大野重昭. 局所ステロイド薬の使い方と注意点 3)眼科領域 アレルギーの臨床 1999;19:327-31.
- 12) Armaly FM. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. Invest Ophthalmol 1965;4:187-97.
- 13) Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. Invest Ophthalmol 1965;4:198-205.
- 14) 北沢克明, 川西恭子, 中村泰久. 人眼眼圧の副腎皮質ステロイド反応性 (steroid responsiveness) について. 臨眼 1968; 22:793-804.
- 15) 大口正樹, 大野重昭, 花田一誠, 塩野 寛, 門脇純一, 奥野晃正. 小児におけるステロイド白内障の臨床的検討. 臨眼 1975;29:205-9.
- 16) 小川月彦, 貝田智子, 雨宮次生. ステロイド白内障発症要因の検討. 臨眼 1997;51:489-92.
- 17) Pawelec G and Wernet P. Cyclosporin A inhibits interleukin 2-dependent growth of alloactivated cloned human T-lymphocytes. Int J Immunopharmacol 1983;5:315-21.
- 18) Elliott JF, Lin Y, Mizel SB, Bleackley RC, Harnish DG and Paetkau V. Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A. Science 1984 Dec 21;226:1439-41.
- 19) Kaneko M, Hitoshi Y, Takatsu K and Matsumoto S. Role of interleukin-5 in local accumulation of eosinophils in mouse allergic peritonitis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991;96:41-5.
- 20) Zipfel PF, Bialonski A and Skerka C. Induction of members of the IL-8/NAP-1 gene family in human T lymphocytes is suppressed by cyclosporin A. Biochem Biophys Res Commun 1991 Nov 27;181:179-83.
- 21) Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacummo A, Siri L and Condorelli M. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C<sub>4</sub> from human lung mast cells. Ric Clin Lab 1988;18:53-9.
- 22) Pedersen C, Permin H, Stahl Skov P, Norn S, Svenson M, Mosbech H, et al. Inhibitory effect of cyclosporin A on histamine release from human leukocytes and rat mast cells. Allergy 1985;40:103-7.

- 23) 富田 憲, ギジェルモ メリノ, 水流忠彦, 藤野雄次郎. 難治性春季カタルおよびアトピー性角結膜炎に対するシクロスポリン点眼療法. あたらしい眼科 1994;11:1241-3.
- 24) 近藤照敏, 吉田秀彦. シクロスポリン点眼が著効した難治性春季カタルの 2 例. 臨眼 1993; 47: 1319-21.
- 25) BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M and Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1986;101:278-82.
- 26) BenEzra D, Matamoros N and Cohen E. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eyedrops. Transplan Proc 1988;20:644-9.
- 27) Secchi AG, Tognon MS and Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1990;110:641-5.
- 28) Bleik JH and Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1991;98:1679-84.
- 29) Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, Krachmer JH, Purcell JJ, et al. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. Cornea 1993;12:413-9.
- 30) Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:298-303.
- 31) Alba Jr. RM, Kanai A, Takano T, Kobayashi C, Nakajima A, Kurihara K, et al. The effect on the cornea of various vehicles for cyclosporin eye drops. Folia Ophthalmol Jpn 1989;40: 902-8.