

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

春季カタル治療剤

シクロスポリン点眼液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

パピロック®ミニ点眼液0.1%

PAPILOCK® Mini ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL 中シクロスポリン 1mg 含有
一般名	和名：シクロスポリン（JAN） 洋名：Ciclosporin（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2005年10月11日 薬価基準収載年月日：2005年12月9日 販売開始年月日：2006年1月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL：0120-921-839 06-7664-8624 受付時間：9時～17時（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2022年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸収	17

5. 分布	- 17 -
6. 代謝	19
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 26 -
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	28
IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33
X I. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34
X II. 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
X III. 備考	38
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
2. その他の関連資料	38

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する)。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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により発見・単離された 11 個のアミノ酸からなる疎水性の環状ポリペプチドで、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、世界各国で発売され、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た後、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）等の適応を取得し、「ネオーラル®/サンディミュン®」として発売されている。

参天製薬（株）は、室温で安定なシクロスポリンの水溶性点眼液を開発し、春季カタルを対象とした前期第Ⅱ相試験を実施した後、1999 年 8 月に「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の指定を受けた。その後、第Ⅱ／Ⅲ相試験を実施し、抗アレルギー剤が効果不十分な春季カタル患者に対する臨床的有用性が確認されたため、2005 年 10 月に製造販売承認を取得し、発売するに至った。

2. 製品の治療学的特性

- シクロスポリンを含有する春季カタル治療点眼液である。
- 抗アレルギー剤が効果不十分な春季カタルの眼瞼結膜乳頭所見を改善する。
(V. 5. (4) 検証的試験 の項参照)
- T細胞からのサイトカイン(IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ)産生を抑制する(*in vitro*)。
(VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 の項参照)
- 承認時までの臨床試験において、眼圧の変動は認められなかった。
(V. 5. (3) 用量反応探索試験及びV. 5. (4) 検証的試験 の項参照)
- 副作用発現率は、承認時までの調査:20.0%(9/45例、臨床検査値の異常変動を除く)、使用成績調査(全例調査)(再審査終了時):7.4%(197/2647例)であった。
(VIII. 8 副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

保存剤非含有、1回使い切りの無菌点眼剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パピロック®ミニ点眼液 0.1%

(2) 洋名

PAPILOCK® Mini ophthalmic solution 0.1%

(3) 名称の由来

「乳頭（パピラリー）形成をブロックする」よりパピロックと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シクロスポリン（JAN）

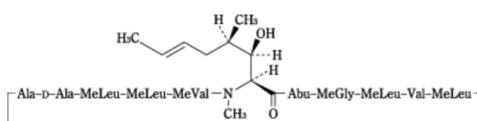
(2) 洋名（命名法）

Ciclosporin（JAN、INN）、Cyclosporine（USAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



Abu = (2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly = *N*-メチルグリシン
MeLeu = *N*-メチルロイシン
MeVal = *N*-メチルバリン

4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量: 1202.61

5. 化学名（命名法）又は本質

cyclo { - [(2*S*, 3*R*, 4*R*, 6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl] -

- L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl- } (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

サイクロスポリンA、DE-076

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	本品1gを溶解するのに 要する溶媒量(mL)	局方の溶解性表現
メタノール	<1	極めて溶けやすい
エタノール(95)	<1	極めて溶けやすい
アセトニトリル	<1	極めて溶けやすい
クロロホルム	<1	極めて溶けやすい
酢酸エチル	<1	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	1.2	溶けやすい
ベンゼン	2.4	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2.6	溶けやすい
アセトン	9.9	溶けやすい
2-プロパノール	18.2	やや溶けやすい
シクロヘキサン	63.3	やや溶けやすい
ヘキサン	296	溶けにくい
水	32,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	31,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	30,000	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液*	56,000	ほとんど溶けない

*日局、pH7.0 のリン酸塩緩衝液

測定温度：20℃

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 143℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

$\log P = 2.92$ (1-オクタノール・水緩衝液)

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-185～-193° (乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36ヵ月	金属キャップ付ガラス製薬品瓶	規格内
苛酷試験	40℃、75%RH	6ヵ月	金属キャップ付ガラス製薬品瓶	規格内
	50℃、75%RH	2ヵ月		規格内
	室内散光(60万lx)	—		規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

日局「シクロスポリン」による

< 定量法 >

日局「シクロスポリン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.5～7.5

浸透圧比: 1.0～1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	パピロックミニ点眼液 0.1%
有効成分	1mL 中シクロスポリン 1mg
添加剤	エタノール、ステアリン酸ポリオキシドール 40、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ヒプロメロース、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

シクロスポリン B、シクロスポリン C、シクロスポリン D、シクロスポリン G

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C、60%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}
苛酷試験	温度	60°C	2ヵ月	脱酸素剤入りアルミピロー包装	規格内 ^{※2}
			2ヵ月	脱酸素剤抜きアルミピロー包装	規格外(白濁した液になり、含量・pHの低下、類縁物質含量の増加がみられた。) ^{※2}
	光	25°C	60万lx・hr	デイスポーザブル用点眼容器(アルミピロー包装・投薬袋・箱なし)	規格外(類縁物質含量の増加がみられた。) ^{※3}
				デイスポーザブル用点眼容器(アルミピロー包装・箱なし、遮光用透明投薬袋入り)	規格内 ^{※4}
加速試験		40°C、75%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}
アルミピロー包装開封後の安定性		25°C、40%RH 暗所	6ヵ月	デイスポーザブル用点眼容器(開封したアルミピロー包装入り、投薬袋・箱なし)	規格内 ^{※2}
		5°C	12ヵ月	デイスポーザブル用点眼容器(アルミピロー包装・箱なし、遮光用透明投薬袋入り)	規格内 ^{※2}

※1 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、純度試験(類縁物質)

※2 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量、純度試験(類縁物質)

※3 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、純度試験(類縁物質)

※4 測定項目：性状、pH、浸透圧比、含量、純度試験(類縁物質)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器：0.4mL×90本(アルミピロー1袋30本入り×3袋、脱酸素剤入り)(投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器：ポリエチレン、ラベル：ポリプロピレン、遮光用透明袋：ポリエチレン、ピロー包装：ポリエチレン+ポリエチ

レンテレフタレート+アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用すること。

〈解説〉

アレルギー性結膜疾患の治療指針¹⁾では、春季カタル治療の第一選択薬は抗アレルギー点眼液とされている。春季カタル治療薬としての本剤の位置付け及びその使用方法を明確にするために設定した。

本剤の効能・効果は、「春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」である。効能・効果以外の治療目的には使用しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V.5.(3)用量反応探索試験 の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

第 I 相単回点眼試験及び第 I 相連続点眼試験

健康成人男性(各6例)に0.1%あるいは0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回、1日間、片眼(他眼は無処置)に点眼した結果、0.1%群の1例に眼そう痒感、2例に眼刺激感、0.5%群の2例に眼刺激感が認められたが、いずれも軽度で臨床上特に問題となるものではなく、眼科検査及び一般検査等で異常は認められなかった。また、健康成人男性(6例)に0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回、7日間、片眼(他眼は無処置)に点眼した結果、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上の結果より、0.5%シクロスポリン点眼液1回1滴、1日3回7日間までの安全性、忍容性に問題のないことが確認された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は0.1%濃度で1回1滴、1日3回である。

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相試験（単剤による試験、非盲検試験）²⁾

春季カタル患者（37例）を対象とし、0.01%あるいは0.1%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回、8週間点眼した結果、臨床至適濃度は0.1%と考えられた。

注）本剤の承認されている用法・用量は、0.1%を通常、1回1滴、1日3回点眼である。

目的：春季カタル患者に対する安全性、有効性、並びに血中への移行の検討

試験デザイン	オープンラベルによる濃度群間比較試験（封筒法による無作為化）
対象	春季カタル患者（37例）
試験方法	0.01%あるいは0.1%シクロスポリン（CYA）点眼液を1回1滴、1日3回、8週間点眼
主要評価項目	①全般改善度（自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} などから評価）、②概括安全度 ^{※1} : そう痒感、眼瞼腫脹、眼脂、流涙、羞明感、異物感、眼痛、その他の症状 ^{※2} : 眼瞼結膜（充血、浮腫、濾胞、乳頭）、眼球結膜（充血、浮腫）、輪部（浮腫、腫脹、トランタス班）、角膜（SPK、びらん、潰瘍またはプラーク）

結果

■ 有効性

全般改善度

		著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率の 95%信頼区間
0.01% CYA	例数 (累積%)	4 (36.4)	1 (45.5)	3	1	2	11	16.7%~76.6%
0.1% CYA	例数 (累積%)	4 (28.6)	4 (57.1)	3	1	2	14	28.9%~82.3%
改善率の差 (95%信頼区間)							《0.1%群-0.01%群》 11.7% [-27.8%-51.1%]	

改善率：「著明改善」及び「改善」症例の割合

2濃度間に有意差は認められなかった(Wilcoxonの2標本検定、 $p=0.888$)。

0.1%群では、評価判定の1つである他覚所見において、合計スコアの有意な低下が2週目より認められ、また春季カタルに特有の症状である眼瞼結膜乳頭所見スコア平均変化量の有意な低下が4週目より認められた (paired t-test)。

■ 安全性

概括安全度

		問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	計	安全率の 95%信頼区間	
0.01% CYA	例数 (安全率%)	11 (91.7)	0	1	0	12	61.5%~99.8%	
0.1% CYA	例数 (安全率%)	10 (71.4)	2	1	1	14	41.9%~93.6%	
安全率の差 (95%信頼区間)							《0.1%群-0.01%群》 -20.2% [-50.6%-10.2%]	

安全率：「問題なし」症例の割合

2濃度間に有意差は認められなかった(Wilcoxonの2標本検定、 $p=0.231$)。

概括安全度評価対象から除外された11症例を含む、被験薬が投与された全ての症例に対する安全性解析の結果、0.01%群は5.3%(1/19例)、0.1%群は16.7%(3/18例)に副作用が認められた。

副作用は全て眼局所におけるものであり、0.01%群では、「眼刺激」が1件認められ、0.1%群では、「角膜浮腫」、「眼乾燥感」、「眼刺激」、「眼痛」、「流涙」、「前房のフレア」及び「前房内細胞」がそれぞれ1件認められた。因果関係が否定できない臨床検査値異常は0.1%群で1例(ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇、BUN上昇、尿ケトン体陽性)認めら

れた。なお、眼圧等の眼科的検査において臨床問題となる変動は認められなかった。
 血中薬物濃度については、測定を実施した全例において定量下限 (25ng/mL) 未満であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第II/III相試験 (抗アレルギー一点眼液への上乗せプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)³⁾

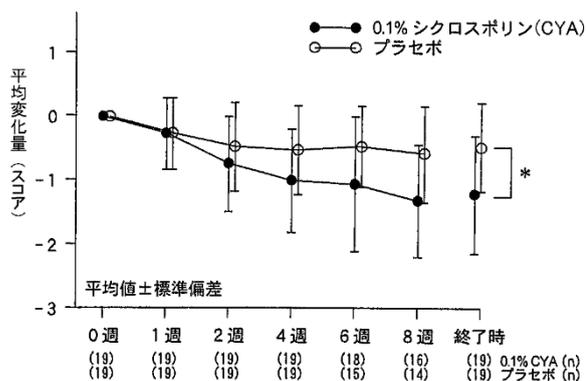
抗アレルギー一点眼液が効果不十分な春季カタル患者 (7~39 歳) 54 例 (有効性解析対象 38 例) を対象とし、抗アレルギー一点眼液併用条件下において、0.1%シクロスポリン点眼液、あるいはプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、8 週間点眼した結果、0.1%シクロスポリン点眼液はプラセボ点眼液に比し、眼瞼結膜乳頭所見スコアの有意な改善が認められるなど、抗アレルギー一点眼液が効果不十分な春季カタルに対し高い臨床的有用性をもつと考えられた。副作用は、本剤群 27 例中 6 例 (22.2%) に認められ、副作用は眼刺激 14.8% (4/27 例) 及び眼そう痒症 7.4% (2/27 例) であった。

目的: 春季カタル患者における有効性、安全性に関する本剤とプラセボ点眼液との比較検討

試験デザイン	プラセボ点眼液対照 二重盲検並行群間比較試験
対象	既存の抗アレルギー一点眼液で効果不十分な (試験開始前 4 週間以上、春季カタルの適応を持つ抗アレルギー一点眼液をベースとした治療を実施しているにもかかわらず、中等度以上の眼瞼結膜巨大乳頭所見が認められる) 春季カタル患者 (54 例)
試験方法	0.1%シクロスポリン (CYA) 点眼液またはプラセボ点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、8 週間点眼
主要評価項目	眼瞼結膜乳頭所見 (巨大乳頭+乳頭) スコア*の投与前後での変化量 ※巨大乳頭及び乳頭の各々について、最も大きい乳頭にて高度 (3 点) ~ なし (0 点) の 4 段階で判定

結果

■ 有効性



眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量の推移

試験終了時の眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量は、CYA 群がプラセボ群に比し有意に改善した (p=0.008, unpaired t-test)。

また、巨大乳頭スコアが 1 段階以上改善した症例の割合は、CYA 群 73.7% (14/19 例)、プラセボ群 36.8% (7/19 例) と有意差が認められた (p=0.049, Fisher の直接確率法)。

■ 安全性

副作用は、CYA 群では、「眼そう痒症」が 2 例、「眼刺激」が 4 例認められ、副作用発現率は 22.2% (6/27 例) であった。プラセボ群では、「眼刺激」が 3 例、「水疱」が 1 例に認められ、副作用発現率は 14.8% (4/27 例) であった。両群間に有意な差は認められなかった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常は、CYA 群で 1 例 (LDH 上昇、Mg 上昇) 認められた。なお、眼圧等の眼科的検査において有意な変動及び異常所見は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査(再審査終了時)

承認条件に基づき実施した使用成績調査(全例調査期間:2006年1月23日~2008年2月29日)において、全国929施設より2931例の症例を収集した。

有効性解析対象症例2597例において、春季カタルの自覚症状及び他覚所見の推移を検討した結果、全ての項目で有意なスコア(0、1、2、3の4段階で判定)低下が投与1ヵ月から認められ、その効果は6ヵ月の観察期間を通して持続した。

安全性解析対象症例2647例における副作用発現症例率は、7.44%(197/2647例)であり、主な副作用は器官別大分類では「眼障害」(5.33%)、「感染症及び寄生虫症」(1.51%)、副作用の種類では眼刺激(2.53%)、眼そう痒症(0.64%)等であった(VIII.8の項参照)。

特定使用成績調査:観察期間を1年とした本剤の投与状況と安全性・有効性に関する調査(再審査終了時)

1年間を通じた本剤の投与状況、安全性及び有効性を検討することを主目的とした特定使用成績調査(調査期間:2008年6月1日~2014年12月31日)において、全国223施設より780例の症例を収集した。

解析対象症例654例のうち、観察期間中に投与を中止後、再投与した症例は108例であり、解析対象症例における再投与を含む累積投与期間別の内訳は、1~7日40例、8~14日66例、15~30日91例、31~60日107例、61~120日127例、121~180日62例、181~240日38例、241~300日28例、301~360日38例及び361日以上57例であった。

有効性解析対象症例654例において、春季カタルの自覚症状及び他覚所見の推移を検討した結果、全ての項目で、投与12ヵ月目までの全ての時点で有意なスコア(0、1、2、3の4段階で判定)の低下が認められた。

安全性解析対象症例654例における副作用発現症例率は、6.57%(43/654例)であり、主な副作用は器官別大分類では「眼障害」(4.59%)、「感染症及び寄生虫症」(1.22%)、副作用の種類では眼刺激(1.68%)、眼痛(0.76%)等であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「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。」との承認条件が付された。

当該承認条件については、本剤の販売開始以降に実施した使用成績調査(全例調査)の結果より、規制当局から当該承認条件の削除について通知(2008年2月28日付)が発出された。これに基づき、添付文書から削除している。

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制薬（ペプチド系）、カルシニューリンインヒビター

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：主に T 細胞

作用機序：シクロスポリンは T 細胞内でシクロフィリンと結合し、カルシニューリン複合体による NFAT(転写因子)の脱リン酸化を阻害することにより、IL-4、IL-5、IFN- γ 及び IL-2 等のサイトカインの産生を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) サイトカイン産生抑制作用 (*in vitro*)⁴⁾

シクロスポリンは *in vitro* においてヒト末梢血由来単核球 (PBMCs) からのサイトカイン (IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ) 産生を抑制した。

ヒトPBMCsからの各種サイトカイン産生に対する抑制効果

サイトカイン	IL-2	IL-4	IL-5	INF- γ
IC ₅₀ (μ M)	0.021 \pm 0.004	0.033 \pm 0.002	0.173 \pm 0.032	0.023 \pm 0.002

n=3 mean \pm S.E.

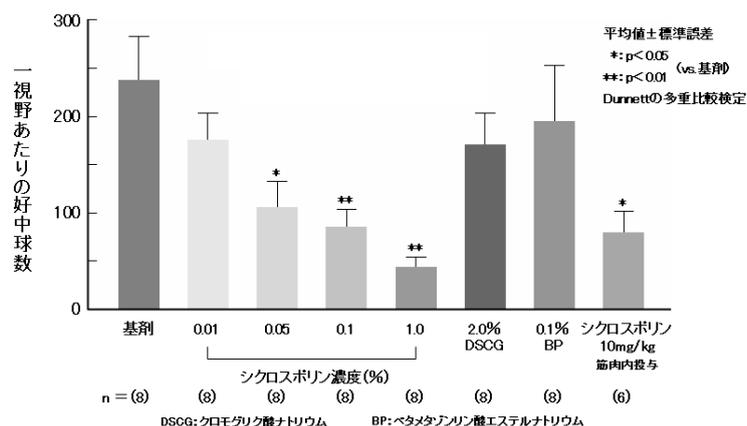
2) 即時型 (I 型) アレルギー性結膜炎モデルに対する作用 (モルモット)⁵⁾

卵白アルブミンで感作したモルモットの抗原誘発による結膜組織からのヒスタミン遊離に対し、0.1%以上の濃度のシクロスポリン点眼液は抗原誘発 15 及び 5 分前の処置で有意な抑制作用を示した ($p < 0.01$ 、Dunnnett の多重比較検定)。

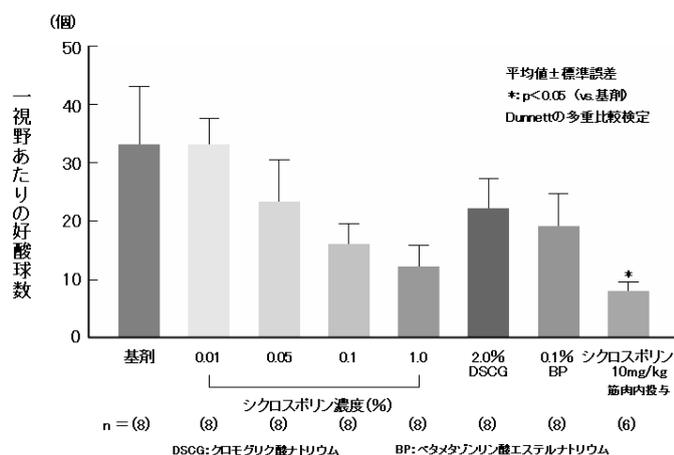
3) 遅延型 (IV 型) アレルギー性結膜炎モデルに対する作用 (モルモット)⁵⁾

結核死菌を用いたモルモットの遅延型 (IV 型) アレルギー性結膜炎モデルにおいて、シクロスポリン点眼液を抗原誘発 8 時間前より 8 時間間隔で 4 回点眼したところ、0.05%以上の濃度で結膜組織中の好中球浸潤を有意に抑制した (Dunnnett の多重比較検定)。一方、好酸球浸潤に対しては有意差は認められなかったものの、抑制傾向を示した。

モルモット遅延型 (IV型) アレルギー性結膜炎モデルの好中球浸潤に対する効果



モルモット遅延型 (IV型) アレルギー性結膜炎モデルの好酸球浸潤に対する効果



4) T細胞誘発好酸球浸潤モデルに対する作用 (マウス)⁶⁾

マウス・Th2 細胞の結膜内移入により惹起される好酸球浸潤モデルに対して、シクロスポリン点眼液を Th2 細胞移入 8 時間前より 5 分間隔で 4 回点眼したところ、0.1%の濃度で好酸球浸潤を有意に抑制した (p<0.01、Dunnett の多重比較検定)。その抑制効果はペミロラストカリウムあるいはクロモグリク酸ナトリウムとの併用点眼投与による影響を受けなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

健康成人男性(各6例)に0.1%あるいは0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回、片眼に点眼したときの最終点眼1、18時間後の血中濃度はいずれも定量下限(25ng/mL)未満であった。また、別の健康成人男性(6例)に0.5%シクロスポリン点眼液を1回1滴、1日3回、7日間片眼に連続点眼したときの3、5日目の最終点眼1時間後、及び7日目の最終点眼1、18時間後の血中濃度も同様に定量下限(25ng/mL)未満であった。

注) 本剤の承認されている濃度は0.1%である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考:ラット〉

ラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液5 μ Lを両眼に単回点眼した時の全血中放射能濃度は、点眼1時間後に最高濃度5.73ng eq./mLに達した後、半減期($t_{1/2}$)2.64時間で減少し、点眼24時間後では定量下限未満となった。ラットに³H-標識体を静脈内投与した時の全血中AUC_{0-∞}(159.1ng eq.・hr/mL)と比較すると、点眼投与時のAUC_{0-∞}(17.9ng eq.・hr/mL)は低く、シクロスポリンの点眼時の血中移行率は11.3%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

点眼では該当資料なし

〈参考:外国人データ(腎移植患者)〉⁷⁾

シクロスポリン 325mg を分娩 20 時間前に経口投与した後、母体及び新生児の末梢血(血清)等のシクロスポリン濃度をRIA法により測定した結果、以下の濃度が検出された。なお、生後1週間では新生児末梢血中のシクロスポリン濃度は定量下限未満であった。

測定検体	測定時(投与後の経過時間)	濃度
母体末梢血(血清)	22時間後	55ng/mL
新生児末梢血(血清)	48時間後	14ng/mL
羊水	8時間後	234ng/mL
臍帯血(血清)	20時間後	57ng/mL
胎盤	20時間後	385ng/mL
母乳	22時間後	16ng/mL

(3) 乳汁への移行性⁸⁾

点眼では該当資料なし

〈参考〉

腎移植患者に150mg経口投与し、投与直前、3、6、9時間後の母乳中シクロスポリン濃度を測定したところ、投与3時間後に最高値570ng/mLを示し、投与直前、投与6、9時間後では母乳中濃度が母体の全血中濃度を上回っていた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

1) 体組織中分布－単回投与(ラット)

ラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液5 μ Lを両眼に単回点眼したときの体組織中放射能濃度は、眼球では点眼1時間後、小腸では点眼15分後に最高濃度を示した後、点眼96時間後において僅かに放射能が認められた。その他の組織では、点眼0.5～4時間後に最高濃度を示したものの、眼球や小腸に比べて低く、点眼96時間後には定量下限未満となった。

ラットにおける0.1%³H-シクロスポリン点眼液単回投与時の体組織中濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)					
	15min	30min	1hr	4hr	24hr	96hr
全血	1.1±0.3	2.9±1.0	5.7±2.6	1.4±0.6	ND	ND
血漿	0.8±0.3	2.1±0.7	4.3±2.1	0.8±0.4	ND	ND
大脳	0.1±0.0	0.2±0.1	0.1±0.0	0.1±0.1	ND	ND
心臓	0.5±0.1	2.1±0.8	6.9±2.2	2.6±1.2	0.2±0.0	ND
脾臓	0.8±0.2	5.3±2.1	18.6±5.5	8.4±3.6	0.6±0.1	ND
胸腺	0.1±0.0	0.3±0.1	1.0±0.2	1.7±0.7	1.1±0.2	ND
小腸	145.6±107.4	128.2±78.0	59.5±30.2	42.7±13.7	1.9±0.7	0.1±0.1
大腸	0.7±0.3	1.1±0.3	2.3±0.5	3.2±0.7	1.7±0.3	ND
肺	7.4±4.5	8.8±2.0	15.3±4.5	4.9±1.8	ND	ND
腎臓	1.5±0.2	5.2±2.1	19.6±6.1	11.0±5.4	1.0±0.1	ND
肝臓	2.3±0.7	11.4±3.8	40.7±8.0	37.7±20.0	2.2±0.3	ND
眼球	176.2±85.8	186.2±39.9	194.1±30.0	99.3±30.0	24.9±4.8	2.4±0.2

n=4 mean±S.D. ND: 定量下限未満

2)眼組織内分布－単回投与（ウサギ）⁴⁾

白色ウサギに0.05%³H-シクロスポリン点眼液50μLを両眼に単回点眼したときの眼組織中放射能濃度は、角膜、結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、硝子体等の内眼部組織への移行はわずかであった。

白色ウサギにおける0.05%³H-シクロスポリン点眼液単回投与時の眼組織中濃度

組織	眼組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	0.5hr	2hr	4hr	8hr	24hr	96hr	144hr
角膜上皮	46769.7±12911.0	81352.1±50279.1	43212.5±19245.1	56497.6±31384.4	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	2170.2±338.8	2138.1±1214.8	728.3±125.6	157.3±49.1	87.4±12.3
結膜	2428.9±1041.6	1411.1±207.1	746.5±318.6	363.9±126.4	62.9±32.5	12.5±14.1	2.8±0.9
房水	0.4±0.1	3.7±3.2	5.3±2.6	10.5±10.5	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	30.2±14.4	129.6±157.3	63.8±16.3	9.6±3.0	5.5±1.4
水晶体	1.2±0.6	3.8±5.1	7.1±11.8	4.8±3.7	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	0.9±0.4	0.2±0.1	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	0.3±0.1	0.4±0.4	ND	ND	ND
網膜・脈絡膜	5.0±3.8	9.4±5.7	5.5±2.3	9.0±8.0	2.2±0.3	ND	ND
全血	51.6	4.6	3.8	1.0	0.4	ND	ND

n=4、全血はn=2 mean±S.D. ND: 定量下限未満

3)眼組織内分布－反復投与（ウサギ）⁴⁾

白色ウサギに0.05%³H-シクロスポリン点眼液1回50μLを1日3回、7日間反復点眼したときの眼組織中放射能濃度は、外眼部及び内眼部いずれの組織においても、10回点眼（1日3回×3日間+最終日1回）と19回点眼（1日3回×6日間+最終日1回）で大きな差はみられず、10回までの点眼でほぼ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、蓄積性は低いと考えられた。

白色ウサギにおける0.05%³H-シクロスポリン点眼液反復投与時の眼組織中濃度

組織	眼組織中放射能濃度 (ng eq. /g or mL)			
	2hr	24hr	96hr	144hr
単回点眼				
角膜上皮	42511.7±30294.3	5426.3±2359.9	2733.6±959.5	965.1±409.5
角膜(実質+内皮)	770.6±261.8	980.7±315.0	208.5±37.4	70.8±21.5
結膜	1324.5±224.2	80.4±23.9	12.1±14.8	1.8±2.1
房水	0.5±0.2	1.6±0.5	0.5±0.2	0.2±0.1
虹彩・毛様体	9.0±1.6	29.4±5.3	9.1±2.3	3.3±1.1
網膜・脈絡膜	10.1±5.0	4.0±1.0 *	ND	ND
10回反復点眼				
角膜上皮	32026.0±1271.5	14860.2±731.5	4157.5±1351.0	2242.0±326.1
角膜(実質+内皮)	3066.8±728.5	1335.2±203.8	385.5±35.4	191.4±25.1
結膜	1579.8±373.4	119.7±47.4	13.6±6.7	6.6±1.8
房水	9.1±0.3	5.2±0.7	1.4±0.3	0.6±0.1
虹彩・毛様体	149.7±22.8	85.1±7.3	22.5±1.2	15.7±2.9
網膜・脈絡膜	20.1±4.7	8.8±2.2	1.6±0.3	0.8±0.4
19回反復点眼				
角膜上皮	42346.2±6061.8	17726.3±2828.5	2345.1±1924.1	2865.8±318.9
角膜(実質+内皮)	3002.5±190.4	1368.8±99.4	378.1±16.2	194.7±49.0
結膜	944.0±193.4	100.3±30.6	11.8±3.2	7.5±1.5
房水	12.6±2.5	6.1±0.4	1.4±0.2	0.9±0.2
虹彩・毛様体	209.0±45.8	93.2±4.2	27.2±2.2	12.7±1.4
網膜・脈絡膜	16.9±1.4	8.4±2.5	2.2±0.7	1.2±0.3

n=4、*: n=3 mean±S.D. ND: 定量下限未満

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考: ウサギ〉

白色ウサギに点眼された³H-シクロスポリンは、眼組織中で点眼24時間後まで代謝されずに未変化体として存在する^{9,10)}。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

主としてチトクロームP450 3A (CYP3A) 系で代謝される¹¹⁾。従って、本酵素で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

〈参考〉

尿、糞及び胆汁中排泄率 (ラット)

ラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液5μLを両眼に計0.01mg単回点眼したところ、点眼96時間後までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄された¹²⁾。

また、胆管カニューレを挿入したラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液5μLを両眼に計0.01mg単回点眼

したところ、点眼72時間後までに胆汁中に11.7%、尿中に3.3%及び消化管内容物を含めた糞中に74.9%が排泄された⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 眼感染症のある患者[8.2 参照]

〈解説〉

2.1 シクロスポリンのモルモットにおける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が、本剤の臨床試験において45例中2例(4.4%)に眼そう痒感が認められており、また、シクロスポリン経口剤の電子添文にも同様に記載されていることから、既存薬を参考に記載した。

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

〔承認時より記載〕

2.2 本剤は免疫抑制作用を有するため、眼感染症のある患者に本剤を投与すると症状を増悪させるおそれがあることから記載した。

〔承認時より記載〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能・効果に関連する注意

眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用すること。

〈解説〉

V.2.効能又は効果に関連する注意 の項参照

〔承認時より記載〕

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性がさらに高まるおそれがあるので十分注意すること。[2.2参照]

〈解説〉

8.1 春季カタルは、幼児から学童期の男子に好発する重篤で難治性のアレルギー性結膜疾患であり、石垣状の眼瞼結膜乳頭の増殖性変化を特徴的所見とする。その詳細な発症機序は明らかではないが、即時型アレルギーのみでなく遅延型アレルギー等の免疫原性の機序が関与していると考えられており、強いそう痒感や眼痛、眼脂の分泌、角膜プラーク等による視力低下等を引き起こす。従って、春季カタルの治療にお

いてはこれらの病状の活動性を適確に判断し、それに準じた治療を心がける必要がある。そのため、本剤は春季カタル治療についての十分な知識と経験を持つ医師のもとで使用される必要があることから記載した。

〔承認時より記載〕

8.2 本剤は免疫抑制作用を有するため、本剤の投与によって感染症が発現又は増悪するおそれがある。また、本剤は副腎皮質ステロイド製剤等の他の免疫抑制作用を有する薬剤と併用される可能性があるが、併用による相加あるいは相乗作用により感染症が発現又は増悪する可能性がさらに高まるおそれがあることから記載した。なお、本剤と副腎皮質ステロイド製剤を併用した際の安全性及び有効性は確立していない。

〔承認時より記載〕

〈参考〉

使用成績調査(全例調査)結果では、副作用の種類別(器官別大分類)「感染症及び寄生虫症」において、ステロイド製剤併用の有無別の副作用発現症例率は、併用なし0.99%(9/905例)、併用あり1.78%(31/1742例)であり、併用例で感染症発現率が高い傾向にあった。(Ⅷ.8. 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット:経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。また、ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。

〈解説〉

非臨床試験成績等から胎児または出生児への影響が懸念されることから記載した。

なお、ラットを用いた器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験において催奇形性、難産及び周産期死亡が報告されており、また、ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている^{7)、13)-15)}。

〔承認時より記載、2018年7月一部改訂〕

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト(経口投与)で母乳中へ移行するとの報告がある。

〈解説〉

授乳中の女性に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから記載した。なお、ヒト(経口投与)で乳汁中への移行が報告されている⁸⁾。

〔承認時より記載、2018年7月一部改訂、2022年10月一部改訂〕

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 経口投与において一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある。

〈解説〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児への使用経験がなく、安全性が検討されていないことから記載した。また、幼児においては、使用経験があるものの、安全性の検討に十分な症例数ではないため同様に記載した。

〔承認時より記載、2010年1月一部改訂、2022年10月一部改訂〕

〈参考〉

使用成績調査(全例調査)結果では、7歳未満の症例が137例収集され、年齢の内訳は、1歳1例、2歳1例、3歳5例、4歳16例、5歳33例、6歳81例であった。7歳未満の副作用発現率は1.46%(2/137例)であり、副作用の種類は、いずれも非重篤な眼そう痒症、眼刺激各1件であった。

9.7.2 シクロスポリン経口剤の電子添文を参考に記載した。

〔承認時より記載〕

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

〈解説〉

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

〔承認時より記載〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満	1%未満
眼	眼刺激、角膜びらん・角膜潰瘍(角膜上皮欠損、角膜病変、角膜障害、角膜炎、点状角膜炎、潰瘍性角膜炎等)	眼のそう痒感、眼乾燥感、角膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞、流涙、眼瞼炎、眼痛、結膜充血
感染症		ヘルペス性角膜炎、麦粒腫、細菌性結膜炎、細菌性角膜潰瘍
その他		ALT上昇、LDH上昇、BUN上昇、CK上昇、尿ケトン体陽性、Mg上昇

注) 発現頻度は使用成績調査(全例調査)を含む。

〈解説〉

承認時までの臨床試験及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果に基づいている。総症例2692例中に認められた副作用発現件数は以下の通り。

眼

眼瞼炎(眼瞼浮腫、眼瞼紅斑) : 11件 (0.41%) [2008年3月より記載]
 <眼瞼炎の症例概要はXⅢ.備考の項参照>
 眼刺激(刺激感) : 72件 (2.67%) [承認時より記載]
 眼のそう痒感(眼瞼そう痒症、眼そう痒症) : 20件 (0.74%) [承認時より記載]
 眼痛 : 6件 (0.22%) [承認時より記載]
 流涙(流涙増加) : 13件 (0.48%) [承認時より記載]
 角膜びらん・角膜潰瘍等(角膜上皮欠損、角膜病変、角膜障害、角膜炎、点状角膜炎・潰瘍性角膜炎) : 34件 (1.26%) [2006年10月より記載]
 <角膜びらん・角膜潰瘍等の症例概要はXⅢ.備考の項参照>
 結膜充血(眼充血) : 7件 (0.26%) [2010年1月より記載]
 眼乾燥感 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 角膜浮腫 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 前房のフレア : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 前房内細胞 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]

感染症

ヘルペス性角膜炎 : 8件 (0.30%) [2008年3月より記載]
 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>
 麦粒腫 : 10件 (0.37%) [2008年3月より記載]
 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>
 細菌性結膜炎 : 9件 (0.33%) [2008年3月より記載]
 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>
 細菌性角膜潰瘍(細菌性角膜炎) : 7件 (0.26%) [2008年3月より記載]
 <症例概要はXⅢ.備考の項参照>

その他

ALT(GPT)上昇 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 LDH上昇 : 2件 (0.07%) [承認時より記載]
 BUN上昇 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 CK(CPK)上昇 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 尿ケトン体陽性 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]
 Mg上昇 : 1件 (0.04%) [承認時より記載]

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現状況一覧表（使用成績調査（全例調査）再審査終了時社内集計）

時期	承認時までの状況(%)		使用成績調査(%)		合計(%)		
調査症例数	45		2647		2692		
副作用発現症例数	11(24.44)		197(7.44)		208(7.73)		
副作用発現件数	19		242		261		
副作用の種類	発現症例(件数)率(%)			副作用の種類	発現症例(件数)率(%)		
	承認時までの状況	使用成績調査	合計		承認時までの状況	使用成績調査	合計
感染症及び寄生虫症	—	40(1.51)	40(1.49)	眼障害(つづき)			
細菌性結膜炎	—	9(0.34)	9(0.33)	眼瞼炎	—	6(0.23)	6(0.22)
細菌性角膜炎	—	7(0.26)	7(0.26)	霰粒腫	—	1(0.04)	1(0.04)
口腔カンジダ症	—	1(0.04)	1(0.04)	眼瞼紅斑	—	1(0.04)	1(0.04)
眼瞼膿瘍	—	1(0.04)	1(0.04)	眼瞼浮腫	—	4(0.15)	4(0.15)
麦粒腫	—	10(0.38)	10(0.37)	眼脂	—	1(0.04)	1(0.04)
角膜感染	—	1(0.04)	1(0.04)	眼刺激	5(11.11)	67(2.53)	72(2.67)
アデノウイルス結膜炎	—	1(0.04)	1(0.04)	眼充血	—	4(0.15)	4(0.15)
眼部単純ヘルペス	—	1(0.04)	1(0.04)	眼そう痒症	2(4.44)	17(0.64)	19(0.71)
ヘルペス性角膜炎	—	8(0.30)	8(0.30)	散瞳	—	1(0.04)	1(0.04)
ヘルペス眼感染	—	1(0.04)	1(0.04)	眼の異常感	1(2.22)	1(0.04)	2(0.07)
カボジ水痘様発疹	—	1(0.04)	1(0.04)	羞明	—	2(0.08)	2(0.07)
神経系障害	—	2(0.08)	2(0.07)	眼の異物感	—	4(0.15)	4(0.15)
頭痛	—	2(0.08)	2(0.07)	角膜血管新生	—	1(0.04)	1(0.04)
眼障害	9(20.00)	141(5.33)	150(5.57)	霧視	—	1(0.04)	1(0.04)
結膜びらん	—	1(0.04)	1(0.04)	血管障害	—	1(0.04)	1(0.04)
角膜上皮欠損	—	1(0.04)	1(0.04)	ほてり	—	1(0.04)	1(0.04)
結膜びらん	—	9(0.34)	9(0.33)	胃腸障害	—	1(0.04)	1(0.04)
角膜病変	—	1(0.04)	1(0.04)	胃炎	—	1(0.04)	1(0.04)
角膜混濁	—	2(0.08)	2(0.07)	皮膚及び皮下組織障害	—	5(0.19)	5(0.19)
眼瞼びらん	—	1(0.04)	1(0.04)	アトピー性皮膚炎	—	3(0.11)	3(0.11)
角膜障害	—	5(0.19)	5(0.19)	痒疹	—	1(0.04)	1(0.04)
涙液分泌低下	—	2(0.08)	2(0.07)	そう痒症	—	1(0.04)	1(0.04)
流涙増加	1(2.22)	12(0.45)	13(0.48)	臨床検査	2(4.44)	11(0.42)	13(0.48)
眼痛	1(2.22)	5(0.19)	6(0.22)	血中アラチンホスホキナーゼ増加	1(2.22)	—	1(0.04)
眼瞼そう痒症	—	1(0.04)	1(0.04)	血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.22)	1(0.04)	2(0.07)
高眼圧症	—	2(0.08)	2(0.07)	血中アルカリホスファターゼ増加	—	1(0.04)	1(0.04)
前房のフレア	1(2.22)	—	1(0.04)	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	1(2.22)	—	1(0.04)
前房内細胞	1(2.22)	—	1(0.04)	尿中ケトン体陽性	1(2.22)	—	1(0.04)
結膜浮腫	—	2(0.08)	2(0.07)	眼圧低下	—	1(0.04)	1(0.04)
アレルギー性結膜炎	—	2(0.08)	2(0.07)	眼圧上昇	—	9(0.34)	9(0.33)
結膜充血	—	3(0.11)	3(0.11)	血中尿素増加	1(2.22)	—	1(0.04)
角膜浮腫	1(2.22)	—	1(0.04)	血中マグネシウム増加	1(2.22)	—	1(0.04)
角膜炎	—	2(0.08)	2(0.07)	傷害、中毒及び処置合併症	—	1(0.04)	1(0.04)
点状角膜炎	—	13(0.49)	13(0.48)	コンタクトレンズ劣化	—	1(0.04)	1(0.04)
潰瘍性角膜炎	—	4(0.15)	4(0.15)				

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

年齢別－副作用発現状況一覧表（使用成績調査（全例調査） 再審査終了時社内集計）

	15歳未満 (n=1262)	15歳以上 (n=1385)	χ^2 検定*
副作用発現症例数 (%)	72 (5.71)	125 (9.03)	P=0.001
副作用の種類(大分類)	副作用発現症例数 (%)		
感染症及び寄生虫症	24 (1.90)	16 (1.16)	P=0.158
眼障害	45 (3.57)	96 (6.93)	P<0.001

※「15歳未満」と「15歳以上」の副作用発現率の比較

アトピー性皮膚炎(AD)合併の有無別－副作用発現状況一覧表

(使用成績調査（全例調査） 再審査終了時社内集計)

(*アトピー性皮膚炎合併の有無が不明の症例は集計から除外)

	AD合併なし (n=1429)	AD合併あり (n=1107)	χ^2 検定*
副作用発現症例数 (%)	93 (6.51)	97 (8.76)	P=0.039
副作用の種類(大分類)	副作用発現症例数 (%)		
感染症及び寄生虫症	15 (1.05)	23 (2.08)	P=0.051
眼障害	71 (4.97)	66 (5.96)	P=0.313

※「AD合併なし」と「AD合併あり」の副作用発現率の比較

ステロイド製剤の併用有無別－副作用発現状況一覧表（使用成績調査（全例調査） 再審査終了時社内集計）

	併用なし (n=905)	併用あり (n=1742)	χ^2 検定*
副作用発現症例数 (%)	81 (8.95)	116 (6.66)	P=0.040
副作用の種類(大分類)	副作用発現症例数 (%)		
感染症及び寄生虫症	9 (0.99)	31 (1.78)	P=0.161
眼障害	68 (7.51)	73 (4.19)	P<0.001

※ステロイド製剤の「併用なし」と「併用あり」の副作用発現率の比較

投与期間別－副作用発現状況一覧表（使用成績調査（全例調査） 再審査終了時社内集計）

投与期間 (副作用発現日)	1～7日	～14日	～30日	～60日	～90日	～120日	～150日	～180日	181日 以上	
投与症例数	2642	2501	2333	1983	1614	1365	1183	1053	726	
副作用発現症例数	69	21	24	28	21	4	3	7	6	
発現率	2.61%	0.84%	1.03%	1.41%	1.30%	0.29%	0.25%	0.66%	0.83%	
種類別	感染症及び 寄生虫症	1 0.04%	4 0.16%	9 0.39%	9 0.45%	7 0.43%	1 0.07%	2 0.17%	4 0.38%	2 0.28%
	眼障害	66 2.50%	15 0.60%	17 0.73%	16 0.81%	13 0.81%	2 0.15%	1 0.08%	2 0.19%	3 0.41%

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・液が白濁した場合は使用しないこと。[20.参照]
- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。
- ・遮光して保存すること。

〈解説〉

- ・酸素及び光が本剤の品質に影響を与え、液が白濁することがあるため記載した。液が白濁した場合は、使用しないように指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔承認時より記載、2022年10月一部改訂〕

- ・点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作される可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取るよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

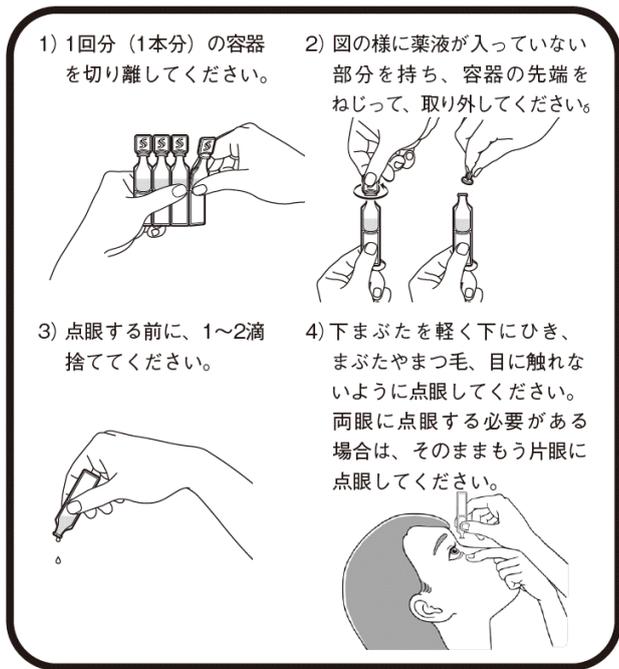
〔2022年10月より記載〕

- ・ベンザルコニウム塩化物など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である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

〔承認時より記載〕



12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (2) 非臨床使用に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁶⁾

1) 中枢神経系に対する作用

自発運動及び協調運動(マウス4.8、48.1mg/kg腹腔内投与)、体温(ラット9.6mg/kg皮下投与)、脳波及び呼吸(ウサギ0.048、0.481mg/kg静脈内投与・皮下投与)に影響を与えなかった。また、抗けいれん作用及び鎮痛作用(マウス48.1mg/kg腹腔内投与)、筋弛緩作用(ラット1.0、9.6mg/kg皮下投与)、催吐及び制吐作用(イヌ0.048、0.481mg/kg静脈内投与)は認められなかった。

2) 循環器系に対する作用

摘出心臓(モルモット 4×10^{-6} 、 4×10^{-5} M、ウサギ 2.2×10^{-6} 、 2.2×10^{-5} M)、血圧及び心電図(イヌ0.048、0.481mg/kg静脈内投与)に影響を与えなかった。

3) 消化器系に対する作用

炭末輸送能(マウス4.8、48.1mg/kg皮下投与)、胆汁排泄(ラット1.0、9.6mg/kg皮下投与)に影響を与えなかった。

4) 末梢神経系に対する作用

摘出回腸(モルモット 10^{-6} 、 4×10^{-6} M)、摘出輸精管標本及び摘出横隔膜(ラット 10^{-6} 、 10^{-5} M)での電気刺激による収縮並びに角膜反射(ウサギ 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} M点眼)に影響を与えなかった。

5) その他

摘出子宮のオキシトシンによる収縮(ラット 4×10^{-6} 、 4×10^{-5} M)、尿量及び尿中Na⁺とK⁺排泄(ラット2.4、24.1mg/kg経口投与)、血液凝固(ラット1.0、9.6mg/kg皮下投与)に影響を与えなかった。また、溶血作用(ラット 10^{-7} 、 10^{-6} M)は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		経口	静脈内
マウス	雄	1855	144
	雌	2803	96
ラット	雄	1489	24
	雌	1486	28
ウサギ	雄	>1000	>10
	雌	>1000	>10

中毒症状：傾眠、痙攣、強制及び促迫呼吸、立毛、下痢等が認められたのち回復。

(2) 反復投与毒性試験

・白色ウサギ(0.05、0.1、1.0%点眼液を1回1滴、3時間間隔1日3回点眼を4週間・点眼)

シクロスポリン群及び基剤群において瞬目回数の増加あるいは増加傾向がみられた。シクロスポリン群では回復性のある結膜充血、浮腫及び分泌物が認められたが、それらに関連する病理組織学的な変化は認められなかった。眼局所における無毒性量は1.0%と考えられた。

・白色ウサギ(0.1、0.5、1.0%点眼液を1回1滴、3時間間隔1日3回点眼を26週間・点眼)

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たが、それらに関連する病理組織学的な変化は認められなかった。眼局所における無毒性量は1.0%と考えられた。

・アカゲザル(20、60、300mg/kg、13週間・経口)

60mg/kg以上でリンパ球・好中球・単球の減少を伴う白血球の減少、腎臓尿細管の変化、リンパ系臓器の萎縮性の変化、消化管粘膜の炎症及び変性病変がみられ、300mg/kg投与群では肝細胞壊死を伴う肝細胞腫脹がみられた。

・イヌ(5、15、45mg/kg、52週間・経口)

一般症状では嘔吐、下痢、体重減少、歯肉の腫脹、血液学的には白血球の軽度減少等がみられ、組織学的には45mg/kg投与群において皮膚に乳頭腫様増殖がみられたが、いずれも可逆的であった。

(3) 遺伝毒性試験¹⁷⁾

ネズミチフス菌を用いた*in vitro*の復帰変異試験、CD-1系雌雄マウスを用いた*in vivo*の小核試験、チャイニーズハムスターを用いた*in vivo*の骨髄細胞の染色体検査及び骨髄赤血球の小核試験、CD-1系雄マウスを用いた*in vivo*の優性致死試験のいずれにおいても変異原性は示さなかった。

(4) 癌原性試験

マウスに78週間、ラットに2年間経口投与した試験において癌原性は示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	無影響量(mg/kg/日)		
				親	親の 生殖	次世代 の発生
生殖能試験 I、II*	1. ラット (経口)	雄: 交配前9週間 雌: 交配前2週～妊娠末期・離乳	1.5, 5, 15	雄: 1.5 雌: 5	5	5
胎児の器官形成 期投与試験 III*	2. ラット (経口)	妊娠7日～17日	4, 10, 25	10	10	4
	3. ラット (静脈内)	妊娠7日～17日	3, 6, 12	6	6	3
	4. ウサギ (経口)	妊娠6日～18日	10, 30, 100, 300	30	30	30
周産期及び授 乳期投与試験 II*	5. ラット (経口)	妊娠15日～分娩後離乳	5, 15, 45	15	15	15

*三試験計画法のタイプ

I: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

II: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

III: 胚・胎児発生に関する試験

1. ラット(1.5、5、15mg/kg 雌雄交配前、雌は分娩後21日まで・経口)

15mg/kg投与群で難産がみられ、周産期の児の死亡が増加し生後発達の遅れがみられた。

2. ラット(4、10、25mg/kg、妊娠7日～17日・経口)

25mg/kg投与群で奇形(心室中隔欠損等)が認められた。

3. ラット(3、6、12mg/kg、妊娠7日～17日・静脈内)

6及び12mg/kg投与群で奇形(心室中隔欠損等)が認められた。

4. ウサギ(10、30、100、300mg/kg、妊娠 6 日～18 日・経口)

100mg/kg 以上の投与では、母獣の体重増加抑制ないし減少等の毒性がみられ、100mg/kg 投与群で胚致死の増加、児の生存能の低下がみられた。

5. ラット(5、15、45mg/kg、妊娠 15 日～分娩後離乳・経口)

45mg/kg 投与群では母獣の体重増加抑制、出生児の体重低下もしくは増加抑制、分娩前後の児の死亡率増加等が認められた。

(6) 局所刺激性試験

白色ウサギ(0.05、0.1、0.5、1.0%点眼液を1回1滴、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験において、シクロスポリン群は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%以上の濃度では結膜に浮腫が認められた。これらの変化は基剤群にも認められ、基剤群に比較してシクロスポリン群で増強される傾向はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

・皮膚感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験において、1%皮内投与及び25%皮膚塗布により感作した場合に陰性であった。

・前房フレアに及ぼす影響

有色ウサギ(0.01、0.05、0.1%点眼液を1回50 μ L、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験において、前房内フレア値の日内変動範囲を超えた増加は0.01%群ではみられず、0.05%群では6眼中3眼、0.1%群では6眼中4眼でみられたが、病理組織学的な変化は認められなかった。

有色ウサギ(0.1%点眼液を1回50 μ L、30分間隔1日10回点眼を1週間)を用いた試験において、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、第3及び7日には認められなかった。また、病理組織学的な変化は認められなかった。

・網膜機能に及ぼす影響

有色ウサギを用いた硝子体内注入試験(35、350ngを片眼に1回)において、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。

・抗アレルギー点眼液との併用点眼による影響

有色ウサギに(1回50 μ L、2時間間隔1日4回点眼を4週間)、0.1%ペミロラストカリウム点眼液あるいは2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液点眼約5分後に0.1%シクロスポリン点眼液を投与した。その結果、併用投与によりシクロスポリン点眼に関連した眼局所における所見の増強は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 劇薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

・アルミピロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存し、6ヵ月以内に使用すること。2～8℃に保存した場合には、1年以内に使用すること。

・液が白濁した場合は使用しないこと。[14.1参照]

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1982年12月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日: 2005年10月11日

承認番号: 21700AMZ00749000

薬価基準収載年月日: 2005年12月9日

販売開始年月日: 2006年1月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2017年6月29日(再審査結果通知 薬生薬審発 0629 第4号)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのい
ずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

11. 再審査期間

10年:2005年10月11日~2015年10月10日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319750Q1025	1319750Q1025	117095501	620003130

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第3版):日本眼科学会雑誌. 2021;125:741-785【66552】
- 2) 社内資料:DE-076 点眼液の春季カタルを対象とした前期第II相臨床試験 【58255】
- 3) 大橋 裕一, 他:あたらしい眼科. 2007;24:1537-1546【58256】
- 4) 椎 大介, 他:眼薬理. 2006;20:12-17【59350】
- 5) 椎 大介, 他:あたらしい眼科. 2006;23:925-928【59231】
- 6) 椎 大介, 他:あたらしい眼科、2006;23,929-932【59232】
- 7) Flechner SM, et al.: Am J Kidney Dis. 1985;5:60-63【58307】
- 8) 井田 孔明, 他:周産期医学. 1992;22:865-868【58333】
- 9) Wiederholt M, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986; 27: 519-524【58309】
- 10) Acheampong AA, et al.: Curr Eye Res. 1999; 18: 91-103【58310】
- 11) Christians U, et al.: Pharmacol Ther. 1993; 57: 291-345【58247】
- 12) 社内資料:ラットにおける 0.1%³H-シクロスポリン点眼液点眼後の尿糞および呼気中排泄ならびに屍体中残存率【58253】
- 13) Baxi LV, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 33-34【65989】
- 14) Burrows DA, et al.: Obstet Gynecol. 1988; 72: 459-461【65991】
- 15) Löwenstein BR, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 589-590【65990】
- 16) Oka T, et al.: Pharmacometrics. 1988;35:273-285【58311】
- 17) Matter BE, et al.: Mutat Res. 1982;105:257-264【58306】

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における本剤の効能・効果、用法・用量は以下の通りである。

〔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。

本剤は海外では発売されていない。

同一有効成分(同一濃度:0.1%)を含む処方内容の異なるエマルジョン点眼剤の承認状況(2023年9月)

国名	販売名	効能・効果	用法・用量
米国	Verkazia	小児及び大人における春季カタル	1回1滴、1日4回点眼 (午前、正午、午後、夕方)
欧州	Verkazia	4歳児から思春期の小児の重症春季カタル	

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット:経口)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。また、ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト(経口投与)で母乳中へ移行するとの報告がある。

米国の添付文書(2023年10月)*

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of Verkazia administration in pregnant women to inform a drug-associated risk. Oral administration of cyclosporine to pregnant rats or rabbits did not produce teratogenicity at clinically relevant doses [see Data].

Data

Animal Data

Oral administration of cyclosporine oral solution (USP) to pregnant rats or rabbits was teratogenic at maternally toxic doses of 30 mg/kg/day in rats and 100 mg/kg/day in rabbits, as indicated by increased pre- and postnatal mortality, reduced fetal weight and skeletal retardations. These doses (normalized to

body weight) were approximately 320 and 2150 times higher than the daily maximum recommended human ophthalmic dose (MRHOD) of 0.015 mg/kg/day, respectively.

No adverse embryofetal effects were observed in rats or rabbits receiving cyclosporine during organogenesis at oral doses up to 17 mg/kg/day or 30 mg/kg/day, respectively (approximately 185 and 650 times higher than the MRHOD, respectively).

An oral dose of 45 mg/kg/day cyclosporine (approximately 485 times higher than MRHOD) administered to rats from Day 15 of pregnancy until Day 21 postpartum produced maternal toxicity and an increase in postnatal mortality in offspring. No adverse effects in mothers or offspring were observed at oral doses of up to 15 mg/kg/day (160 times greater than MRHOD).

Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of cyclosporine in human milk following topical administration or on the effect of Verkazia on the breastfed infants and milk production.

Administration of oral cyclosporine to rats during lactation did not produce adverse effects in offspring at clinically relevant doses [see Pregnancy (8.1)] . The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Verkazia and any potential adverse effects on the breast-fed child from cyclosporine.

※VERKAZIA- cyclosporine emulsion より引用

FDA: Pregnancy Category	記載なし※
オーストラリア分類	該当資料なし

※VERKAZIA- cyclosporine emulsion

・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 経口投与において一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある。

米国の添付文書(2023年10月)※

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pediatric Use:

Verkazia's safety and effectiveness has been established in patients from 4 through 18 years of age.

※VERKAZIA- cyclosporine emulsion より引用

4.2 Posology and method of administration

Verkazia treatment must be initiated by an ophthalmologist or a healthcare professional qualified in ophthalmology.

Posology

Children from 4 years of age and adolescents

The recommended dose is one drop of Verkazia 4 times a day (morning, noon, afternoon and evening) to be applied to each affected eye during the VKC season. If signs and symptoms of VKC persist after the end of the season, the treatment can be maintained at the recommended dose or decreased to one drop twice daily once adequate control of signs and symptoms is achieved. Treatment should be discontinued after signs and symptoms are resolved, and reinitiated upon their recurrence.

Efficacy and safety of Verkazia have not been studied beyond 12 months (see section 4.4).

If a dose is missed, treatment should be continued on the next instillation as normal. Patients should be advised not to instil more than one drop for each instillation in the affected eye(s).

Children below 4 years

There is no relevant use of Verkazia in children below 4 years in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis.

※Verkazia 1 mg/ml eye drops, emulsion より引用

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

◎その他の副作用の症例の概要

【眼瞼炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男・ 10歳 未満	春季カタル (両眼)調節痙 攣) (アトピー性皮 膚炎) (喘息)	3回 50日間	両眼)眼瞼炎 投与開始日:春季カタルにて両眼に本剤投与開始。 投与41日目頃:眼瞼炎(本剤を点眼するとかえってかゆくなる)発現。 投与50日目:本剤点眼中止を指示。以後はエバスチン錠内服(5mg (投与中止日) /日)、フラジオマイシン硫酸塩眼軟膏(1回/日)塗布。 中止42日後:回復。かゆみ再燃もなし。
併用薬:フルオロメトロン点眼液0.1%、オフロキサシン点眼液、エバスチン錠、フラジオマイシン硫酸塩眼軟膏、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤				

【角膜びらん・角膜潰瘍等】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男・ 10代	春季カタル (両眼)表層 角膜炎) (アトピー性皮膚 炎) (喘息)	3回 5日間	左眼)角膜びらん 投与開始日:両眼に本剤投与開始。 〔投与開始時角膜所見:右眼)異常所見なし、左眼) 点状表層角膜炎〕。 投与5日目:朝より左眼疼痛出現。当院受診。角膜びらんを認めた。 (投与中止日) 本剤中止。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジ オマイシン硫酸塩液、塩化カリウム・塩化ナトリウム点眼液、 クロモグリク酸ナトリウム点眼液続行とともにオフロキサシン 眼軟膏点入、眼帯指示。 中止3日後:上皮形成してきたが、引き続き上記治療続行。 中止7日後:軽快。所見軽快するも治療続行中。
併用薬:ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩液、クロモグリク酸ナトリウム点眼液、塩化カリウム・塩化ナトリウム点眼液				
2	男・ 10歳 未満	春季カタル (アトピー性皮膚 炎) (アレルギー性鼻 炎)	3回 11日間	左眼)角膜病変の悪化(刺激が強い) 投与開始日:春季カタルにて左眼に本剤投与開始。 〔投与開始時角膜所見:両眼)異常所見なし〕 投与8日目:本剤点眼すると少し痛いこともあるが継続。 投与11日目:刺激がありつけられなくなった。本剤中止。 (投与中止日) 中止7日後:角膜輪部下部に角膜潰瘍様の白い病変出現。ベタメタ ゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩液1日 4回に変更。 中止18日後:回復。本剤のかわりにベタメタゾンリン酸エステルナトリ ウム・フラジオマイシン硫酸塩液(4×)を点眼していたとこ ろ、角膜病変は消失。
併用薬:レボカバステチン塩酸塩点眼液				

【ヘルペス性角膜炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																				
1	男・ 10歳 未満	春季カタル (アトピー性皮膚 炎)	3回 24日間	<p>右眼)角膜ヘルペス 投与開始日: 春季カタルにて右眼に本剤投与開始。 投与 22日目: 本剤を投与開始後3週間となるが、シールド潰瘍のため眼痛が続いており、今後の治療方針を決めるためA眼科を紹介。 投与23日目: A眼科受診。シールド潰瘍は深くない(上皮化している)ため、本剤は継続投与し、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩液を自家調製の防腐剤フリーのものに変更。レボフロキサシン点眼液をガチフロキサシン点眼液に切り替え。メディカルユースコンタクトレンズは続行。 投与24日目:メディカルユースコンタクトレンズ交換に当院来院。ヘルペス性角膜(投与中止日)潰瘍を認めたため、本剤、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液(自家調製)を中止、アシクロビル眼軟膏を処方。再度A眼科を受診するように指示。 中止1日後:A眼科紹介受診。同日入院。入院中、本剤中止2日後よりプレドニゾロン(2T/日)、アシクロビル顆粒(2g分4)、アシクロビル眼軟膏4回、ガチフロキサシン点眼液(4回/日)投与。ヘルペス性角膜潰瘍が消退し、角膜浸潤巣のみとなったため、プレドニゾロン(1T/日)を減量(本剤中止9日後~13日後)し、内服中止。 中止16日後:点眼、軟膏を続行し、退院。 中止20日後:潰瘍所見(シールド潰瘍)がやや悪化したためフルオロメトロン点眼液(濃度不明)追加。 中止22日後:A眼科退院後、当院受診。 以後、A眼科と当院で通院。 中止25日後:回復。 * 臨床所見(右眼)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与24日目</th> <th>中止22日後</th> <th>中止30日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>結膜充血</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>結膜濾胞</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>角膜上皮障害</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>角膜潰瘍(ヘルペス性)</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 微生物学的検査の実施: 無</p>		投与24日目	中止22日後	中止30日後	結膜充血	+	+	+	結膜濾胞	+	+	+	角膜上皮障害	+	+	+	角膜潰瘍(ヘルペス性)	+	-	-
	投与24日目	中止22日後	中止30日後																					
結膜充血	+	+	+																					
結膜濾胞	+	+	+																					
角膜上皮障害	+	+	+																					
角膜潰瘍(ヘルペス性)	+	-	-																					
併用薬:レボカバサチン塩酸塩点眼液、レボフロキサシン点眼液、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩液、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液(自家調製)、ガチフロキサシン点眼液																								

【細菌性結膜炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																														
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																														
1	男・ 10代	春季カタル	3回 継続	<p>両眼)細菌性結膜炎 投与開始日: 春季カタルにて両眼に本剤投与開始。 投与 34日目: 両眼に眼脂が増えた。ガチフロキサシン点眼液点眼(2回/日)して、眼脂は減少。本剤継続点眼中。 投与50日目: 軽快。 以降、症状は悪化していない。 * 臨床所見(右眼)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与34日目</th> <th>投与50日目</th> <th>投与64日目</th> <th>投与92日目</th> <th>投与127日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼脂(膿性)</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>眼瞼腫脹</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>結膜充血</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>結膜濾胞</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 微生物学的検査の実施: 無</p>		投与34日目	投与50日目	投与64日目	投与92日目	投与127日目	眼脂(膿性)	+	-	-	-	-	眼瞼腫脹	+	+	+	+	-	結膜充血	+	+	+	+	+	結膜濾胞	+	+	-	-	-
	投与34日目	投与50日目	投与64日目	投与92日目	投与127日目																													
眼脂(膿性)	+	-	-	-	-																													
眼瞼腫脹	+	+	+	+	-																													
結膜充血	+	+	+	+	+																													
結膜濾胞	+	+	-	-	-																													
併用薬: 無																																		

【麦粒腫】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男・ 20代	春季カタル (両眼)点状表層 角膜炎 (両眼)ステロイド 緑内障	3回 45日間	右眼)麦粒腫、涙液分泌減少症 投与開始日: 春季カタルにて両眼に本剤投与開始。 投与22日目: 右眼)麦粒腫及び両眼)涙液分泌減少症発現。ガチフロキサシン点眼液(4回/日)処方。 投与45日目: 本剤点眼中止。涙液分泌減少症回復。 (投与中止日) 中止14日後: 麦粒腫軽快。ガチフロキサシン点眼液点眼中止。 * 微生物学的検査の実施: 無
併用薬: ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%				

【細菌性角膜潰瘍】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																										
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																										
1	女・ 10代	春季カタル (アトピー性皮膚 炎)	3回 76日間	左眼)角膜潰瘍 投与開始日: 春季カタルにて左眼に本剤投与開始。 投与76日目: 角膜潰瘍発現、眼痛あり。レボフロキサシン点眼液、セフメノキシム塩酸塩点眼液0.1%中止。オフロキサシン眼軟膏1回/日寝る前点入。 中止2日後: 上皮再生し、回復傾向。点眼3時間毎へ変更。 中止4日後: 角膜潰瘍悪化。入院治療。トブラマイシン点眼液 追加し点眼1時間毎、イミペネム・シラスタチンナトリウム(1.5g/3回)点滴静注。微生物学的検査(左眼結膜培養)実施: Streptococcus agalactiae検出。 中止5日後: やや軽快。イミペネム・シラスタチンナトリウム(2g/2回)点滴静注。夜より点眼2時間毎。 中止6日後: 夕方悪化認め、点眼1時間毎。 中止7日後: 朝軽快、夕方悪化。 中止8日後: 所見不変。ガチフロキサシン点眼液、セフメノキシム塩酸塩点眼液1時間毎交互点眼、レボフロキサシン点眼液中止。 中止9日後: イミペネム・シラスタチンナトリウム点滴中止。所見不変。トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼液(左眼2回/日)追加。 中止10日後: 眼痛軽快、所見やや軽快。 中止11日後: 所見不変。 中止12日後: 血清点眼液(左眼5回/日)追加。 中止16日後: ガチフロキサシン点眼液、セフメノキシム塩酸塩点眼液、血清点眼、各々左眼4回/日。トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼液中止。 中止19日後: 上皮欠損部縮小傾向あり退院。 中止35日後: 上皮再生認め、ガチフロキサシン点眼液、セフメノキシム塩酸塩点眼液中止。レボフロキサシン点眼液(左眼4回/日)。以後、角膜白斑は残存し変化なし。 * 臨床所見 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与76日目</th> <th>中止1日後</th> <th>中止2日後</th> <th>中止4日後</th> <th>中止5日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼脂</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>眼瞼腫脹</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>結膜充血</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>結膜濾胞</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>角膜上皮障害</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>角膜潰瘍</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> * 微生物学的検査の実施: 有(中止4日後, Streptococcus agalactiae)		投与76日目	中止1日後	中止2日後	中止4日後	中止5日後	眼脂	-	-	-	-	-	眼瞼腫脹	-	-	-	-	-	結膜充血	+	+	+	+	+	結膜濾胞	-	-	-	-	-	角膜上皮障害	+	+	+	+	+	角膜潰瘍	+	+	+	+	+
	投与76日目	中止1日後	中止2日後	中止4日後	中止5日後																																									
眼脂	-	-	-	-	-																																									
眼瞼腫脹	-	-	-	-	-																																									
結膜充血	+	+	+	+	+																																									
結膜濾胞	-	-	-	-	-																																									
角膜上皮障害	+	+	+	+	+																																									
角膜潰瘍	+	+	+	+	+																																									
併用薬: レボフロキサシン点眼液、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、フルオロメトロン懸濁点眼液0.1%、塩化カリウム・塩化ナトリウム点眼液																																														

