

**2018年7月改訂（第9版、〰〰参照）
*2017年11月改訂

日本標準商品分類番号
871319

春季カタル治療剤

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）

パピロック®ミニ点眼液0.1%

PAPILOCK® Mini ophthalmic solution 0.1%

シクロスポリン点眼液

承認番号	21700AMZ00749000
薬価収載	2005年12月
販売開始	2006年1月
国際誕生	1982年12月
*再審査結果	2017年6月

貯法：気密容器、遮光、室温保存
使用期限：外箱、アルミビロー及びび容器に記載（3年）
注意：取扱い上の注意の項参照

Santen

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 眼感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある〕

〔組成・性状〕

販売名	パピロックミニ点眼液0.1%
有効成分	シクロスポリン
含量（1mL中）	1mg（1本0.4mL中に0.4mg）
添加物	エタノール、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、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
pH	6.5～7.5
浸透圧比	1.0～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日3回点眼する。

**〔使用上の注意〕

1. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 3) 本剤を長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しないよう慎重に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 副作用

承認時

総症例45例中、副作用が認められたのは9例（20.0%）であった。主な副作用は、眼刺激感5件（11.1%）、眼そう痒感2件（4.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例42例中2例（4.8%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

2006年から2008年までの使用成績調査2,647例中、副作用が認められたのは197例（7.4%）であった。主な副作用は眼刺激感67件（2.5%）、角膜びらん・角膜潰瘍等34件（1.3%）、眼そう痒感18件（0.7%）、流涙12件（0.5%）、眼瞼炎11件（0.4%）等であった。また、6ヵ月を超える長期投与726例において、副作用発現頻度の上昇および種類の変化は認められなかった。副作用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。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	眼瞼炎、刺激感、そう痒感、眼痛、流涙、角膜びらん・角膜潰瘍等、結膜充血		乾燥感、角膜浮腫、前房のフレア、前房内細胞
	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(GPT)上昇、LDH上昇、BUN上昇、CK(CPK)上昇、尿ケトン体陽性、Mg上昇

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている^{1)～4)}。〕
- 2) 授乳中の女性には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。母乳中へ移行するとの報告がある。〕

5. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない）。
- 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。

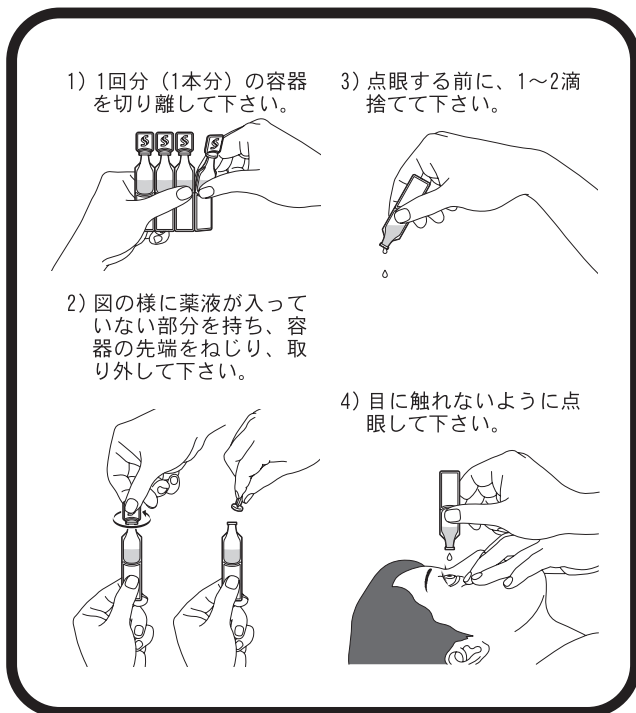
6. 適用上の注意

- 1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

2) 投与時:

- (1)点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
- (2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
- (3)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よう指導すること。
- (4)使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てるよう指導すること(開封時の容器破片除去のため)。
- (5)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であるので、使用後の残液は廃棄すること。

使用方法



7. その他の注意

有色ウサギに1日10回、1週間点眼したところ、一過性に前房内フレア値の増加が認められた。また、臨床試験において前房内細胞及びフレアが各45例中1例認められた。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度²⁾

健康成人に0.1% (本剤)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(各6例)したときの最終点眼1、18時間後の血中シクロスポリン濃度はいずれも定量下限値(25ng/mL)以下であった。

また、別の健康成人(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値(25ng/mL)以下であった。(参考:ラット)

ラットの両眼に0.1%³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したときの全血中AUC_{0-∞}と静脈内投与時AUC_{0-∞}との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.3%であった。

2. 動物における眼組織内移行²⁾

(参考:ウサギ)

白色ウサギに0.05%³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼す

ると角膜、結膜等の外眼部組織に高度に分布し、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0.05%³H-シクロスポリン点眼液を1日3回、7日間反復点眼すると10回までの点眼で眼組織中濃度はほぼ定常状態に達した。

3. 代謝

本剤は主として代謝酵素チトクロームP450 3A(CYP3A)系で代謝される²⁾。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。

4. 動物における排泄

(参考:ラット)

ラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液を単回点眼したとき、点眼後96時間までに尿中に3.1%及び糞中に92.1%が排泄された²⁾。また、胆管にカニューレを施したラットに0.1%³H-シクロスポリン点眼液を点眼したところ、点眼後72時間までに胆汁中に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²⁾。

〔臨床成績〕

1. 単剤による試験(非盲検試験)^{2),3)}

春季カタル患者(9～33歳)を対象に実施した前期第Ⅱ相試験において、57.1%(8/14例)の改善率(全般改善度「改善」以上)が認められた。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー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)²⁾

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者(7～39歳)を対象に実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験(抗アレルギー点眼液併用条件下)において、プラセボ群に比し有意な眼瞼結膜乳頭所見スコアの改善が認められた。

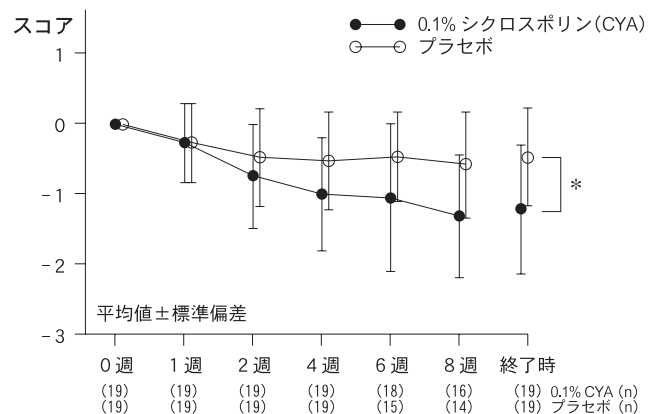


図 眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量の推移

〔薬効薬理〕

1. サイトカイン産生抑制作用²⁾

シクロスポリンは*in vitro*においてヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン(IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ)産生を抑制した(IC₅₀値:0.021～0.173 μ M)。

2. 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用¹⁰⁾

1)シクロスポリンの点眼は、即時型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.1%以上の濃度で結膜組織からのヒスタミン遊離を抑制した(モルモット)。

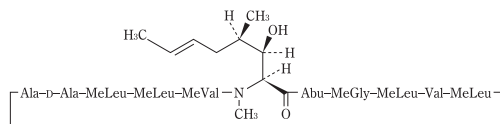
2)シクロスポリンの点眼は、遅延型アレルギー性結膜炎モデルにおいて0.05%以上の濃度で結膜組織への好中球浸潤を抑制した(モルモット)。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名：*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-

構造式：



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

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：本品は白色の粉末である。

本品はアセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. アルミピロー包装開封後は、遮光、室温保存し、6ヵ月以内に使用すること。添付の遮光用投薬袋に入れて2～8℃に保存した場合には、1年以内に使用すること。(光及び酸素により分解される)
なお、アルミピロー包装を開封した製品から先に使用すること。
2. 液が白濁した場合は使用しないこと。
3. 本剤は品質保証上、アルミピロー包装に脱酸素剤を封入してあるので、誤飲に注意すること。

〔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)

**〔主要文献及び文献請求先〕

<主要文献>

- 1) Baxi LV et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., **169**, 33(1993) [65989]
- 2) Burrows DA et al. : Obstet. Gynecol., **72**, 459(1988) [65991]
- 3) Löwenstein BR et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., **158**, 589(1988) [65990]
- 4) Flechner SM et al. : Am. J. Kidney Dis., **5**, 60(1985) [58307]
- 5) 椎 大介他：眼薬理 **20**, 12(2006) [59350]
- 6) Christians U and Sewing KF. : Pharmacol. Ther., **57**, 291(1993) [58247]
- 7) 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, 参天製薬(株)社内資料 [58253]
- 8) 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, 参天製薬(株)社内資料 [58255]
- 9) 大橋裕一他：あたらしい眼科 **24**, 1537(2007) [58256]
- 10) 椎 大介他：あたらしい眼科 **23**, 925(2006) [59231]

<文献請求先・製品に関するお問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **参天製薬株式会社**
大阪市北区大深町4-20