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¹水谷秀樹², 上田里美², 賀川義之², 岩本卓也², 村木優一², 土井素明³,
生杉謙吾³, 泉 奈々³, 小島康生², 奥田真弘^{*2}三重大学医学部附属病院薬剤部²三重大学医学部附属病院眼科³Investigation of Pharmaceutical Characteristics of Cyclosporin A
Aqueous Eye Drops and Their Topical Application in Clinical Practice¹Hideki Mizutani², Satomi Ueda², Yoshiyuki Kagawa², Takuya Iwamoto², Yuichi Muraki²,
Motoaki Doi³, Kengo Ikusugi³, Nana Izumi³, Michio Kojima² and Masahiro Okuda^{*2}Department of Pharmacy²Department of Ophthalmology³, Mie University Hospital〔Received December 16, 2004〕
〔Accepted May 1, 2005〕

Cyclosporin A (CYA) has been shown to be a potent immunosuppressive drug, and it has been administered as eye drops for penetrating keratoplasty and severe allergic conjunctivitis. In this study, we investigated the pharmaceutical characteristics of 0.05% CYA aqueous eye drops using α -cyclodextrin as a solvent (CYA-CD eye drops) and their topical application for uveitis and scleritis in the clinical setting.

The pH of the CYA-CD eye drops was about 5.1 and in dark storage at 4°C for a period of 10 months from preparation, there was no change in pH or the CYA concentration of the CYA-CD eye drops. When the partition coefficients of CYA were measured in 1-octanol/water, this parameter ($\log P_{oct/w}$) was 2.16 for the CYA-CD eye drops. This value is similar to those for CYA in the literature showing that the release behavior of CYA in the CYA-CD eye drops was not influenced by CD. Therefore, the CYA in CYA-CD eye drops would be rapidly taken up by the cornea.

When the CYA-CD eye drops were clinically applied in 12 patients with uveitis and scleritis, they were effective in 10 patients enabling them to reduce the dosage of steroid eye drops they were taking or stop using them altogether, showing that CYA-CD eye drops are effective for these conditions.

Key words — cyclosporin, eye drops, stability, partition coefficient, uveitis, scleritis

緒 言

免疫抑制薬シクロスポリン A (CYA) は、11個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドであり、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。臨床では、腎・肝・骨髄等の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に対して使用され、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 点眼剤は市販されておらず、病院薬局製剤(院内製剤)として調製されているが、CYA が水に不溶であることから、これまで基剤としてオリーブ油、ヒマシ油等の油性基剤が用いられてきた⁴⁾。しかしながら、この CYA 油性点眼剤のバイオアベイラビリティは低く、点眼時の不快感が強いことからコンプライアンスの低下が懸念されていた⁵⁾。そこで、われわれは、CYA を α -シクロデキストリン (CD) で可溶化させた 0.05% CYA-CD 水性点眼液³⁾ (CYA-CD 水性点眼液) を調製した。そして、この製剤の使用期限を決定するために安定性試験を行い、点眼時に CYA が

¹ 本論文の要旨は、第12回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会(2003年2月、静岡)にて発表した。

^{2,3} 三重県津市江戸橋 2-174; 2-174, Edobashi, Tsu-shi, Mie, 514-8507 Japan

CDに保持されるか否かを解明するために、CYAの分配係数をCYA-CD水性点眼液とCYA油性点眼液で測定し、製剤学的評価を行った。さらに、強膜炎、ブドウ膜炎等の難治性炎症性眼疾患患者にCYA-CD水性点眼液を適応した症例について報告する。

方 法

1. 試薬

CYAとCDは和光純薬工業(株)から購入し、塩化ナトリウムと注射用水は、日本薬局方品を用いた。その他の試薬は試薬特級品を使用した。

2. 調製方法

CYA-CD水性点眼液の処方内容と調製方法³⁾を表1と表2に示す。

3. 安定性試験

CYA-CD水性点眼液を遮光下、4℃に保存して、経時的にCYAの含量とpHを測定し、外観変化を目視により観察した。なお、CYAの定量は蛍光偏光免疫法により行った。

4. 分配係数の測定

水飽和1-オクタノールと1/15Mリン酸緩衝液(pH 7.4)をそれぞれ200 μ L取り、そこへCYA-CD水性点眼液またはCYA油性点眼液(サンディミュン®注射液(ノバルティスファーマ(株))をCYAの濃度が0.05%になるようにオリーブ油で希釈したもの)20 μ Lを添加し、5分おきに3回15秒間激しく攪拌した。37℃、1時間放置後、5000rpm、5分間遠心分離し、オクタノール相を除去後、水相中のCYAを定量して分配係数(logP_{oct/w})を

表1. 0.05%CYA-CD水性点眼液の
処方内容

シクロスポリン	50 mg
α -シクロデキストリン	8 g
塩化ナトリウム	695 mg
注射用水で全量	100 mL

表2. 0.05%CYA-CD水性点眼液の調製方法

- 1) α -シクロデキストリンを40℃に加温した注射用水60mLに溶かす。
- 2) 冷却後、塩化ナトリウムを溶かす。
- 3) シクロスポリンを加え、4℃で6時間以上攪拌し溶解する。
- 4) 注射用水で全量を100mLとする。
- 5) 0.22 μ mのフィルターでろ過滅菌後点眼容器に充填する。

算出した。

5. 臨床応用

担当医師と薬剤師の十分な協議後、使用前に医師が患者に効果、副作用などを口頭にて説明し、文書でCYA-CD水性点眼液使用の同意を取得した。点眼液は、1日4～6回適用し、臨床効果は、臨床所見(視力、視野、前眼部、中間透光体、眼底など)および自覚症状(眼痛、流涙、充血等の有無)から担当医師が総合的に判定し、改善、やや改善、不変、悪化の4段階に分類した。

結 果

1. CYA-CD水性点眼液の調製

CYA-CD水性点眼液は無色透明な液で、pHは約5.1であった。

2. 安定性試験

遮光下、4℃に保存したCYA-CD水性点眼液のCYA含量(%)は、2カ月後で105.9%、3カ月後で97.7%、7カ月後で109.2%、9カ月後で112.3%、10カ月後で100.6%であり、CYAの大きな含量低下は認められず、pHの変動もなかった(図1)。さらに、外観についても変化は認められなかった。

3. 分配係数

測定したCYA点眼液の分配係数(logP_{oct/w})は、水性点眼液で2.16、油性点眼液で2.43であった(表3)。なお、CYAの分配係数の文献値⁶⁾は2.92である。

4. 臨床適用

CYA-CD水性点眼液を適用した患者[12名、19眼(男6名、女6名、26～67歳、平均44.6歳)]の一覧を表4に示す。これらの患者の診断名は、強膜炎、ブドウ膜炎、ステロイド緑内障、網膜血管炎の単独または合併疾患であり、ステロイド点眼薬の投与のみでは治療困難な症例またはステロイド点眼薬の使用が不可能な症例であった。12例中10例に効果が認められ、その中でステロイド点眼薬の投与が不要となった症例が7例、ステロイド点眼薬の減量に成功した症例が3例あった。また、ステロイド点眼薬による眼圧上昇のためにステロイドが使用できない症例は、4例であった。なお、今回の適応患者において副作用は認められず、眼に対する刺激もなかった。

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

図1. 0.05%CYA-CD 水性点眼液の含量と pH の経時変化
含量(○), pH(●), n=3, 平均値±SD

表3. 各製剤でのCYAの分配係数(logP_{oct/w})

	logP _{oct/w}
水性CYA点眼液	2.16
油性CYA点眼液	2.43
文献値 ⁶⁾	2.92

プセル, 注射液がある. 点眼薬については, 米国で0.05% エマルジョン点眼液が市販されており⁵⁾, わが国においては臨床試験が終了し, 製造承認を申請しているところである. したがって, CYA を含有する点眼液は現在国内で市販されていないため, 院内製剤として供給されている^{4,7)}. 院内製剤のCYA点眼液は, 内用液や注射液をオリーブ油, ヒマシ油等の油性基剤で希釈し調製しているが, 油性点眼剤のバイオアベイラビリティは低いことに加え, 点眼時の不快感があることからコンプライアンスの低下が懸念されている⁵⁾. そこで, 水溶性基剤を用いたさまざまな製剤が開発されており⁵⁾, その1つとしてCDでCYAを可溶化させたCYA-CD水性点眼液がある. CDを用いることで, CYAの溶解度は約100倍上昇する. また, 家兎に0.025%CYA-CD水性点眼液を適応したところ, 角膜内で $4.1 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ の濃度が得られ, この濃度は治療域以上であり, 10%CYA眼軟膏使用時の5~10倍であったとの報告^{5,8)}があり, CYA-CD水性点眼液の有用性が示されている.

本研究では, CYA-CD水性CYA点眼液の品質管理を目的として, CYAの含量, pH, 外観について検討した. その結果, 遮光下, 4℃の条件で10カ月間はこれらに問

題がないことが判明した. このことから, 薬剤部内規における院内製剤の最長使用期限(6カ月)の規定に従い, CYA-CD水性点眼液の使用期限を, 冷暗所保存で6カ月間と設定した. 点眼液のpHは5.1であったが, 眼粘膜に刺激のないpH範囲は4.8~8.5であることから, 眼粘膜の刺激は少ないと考えられる⁹⁾. なお, これらのCYA-CD水性点眼液の含量やpHの変動については, 他施設の報告と一致した¹⁰⁻¹²⁾. また, CYAの含量が100%を超える場合があったが, これは定量に薬物血中濃度測定用キットを使用したため, 測定誤差が生じたと考えられた. この誤差は基準の範囲内(±15%)であった.

次に, 点眼時にCYAがCDに保持されるか否かを解明するために, CYA-CD水性点眼液とCYA油性点眼液でのCYAの分配係数を測定した. 分配係数は, 薬物の脂溶性を示す指標であり, もし, CDのCYAに対する保持能が高ければ, 分配係数は小さくなる¹³⁾. 測定したCYAの分配係数は, CYA-CD水性点眼液で2.16, CYA油性点眼液で2.43, 文献値⁶⁾は2.92であり, CYAの分配係数は点眼液の剤形の影響をほとんど受けなかった. したがって, CYA-CD水性点眼液は点眼時にCYA-CD包接体からほとんどのCYAが放出され, 角膜へ移行すると思われる. 逆に油性点眼液では基剤にCYAが保持されたままであり, 角膜への移行は悪いと考えられる. これらの成績は, CYA-CD水性点眼液の角膜移行が油性点眼液より良好であるという報告^{5,8)}とも一致する.

CYA-CD水性点眼液は, これまでに難治性アレルギー結膜疾患や角膜移植後の拒絶反応に対して臨床応用され, 有用であるとの報告がある^{2,3,5)}. 本研究では, CYA-CD水性点眼液をブドウ膜炎, 強膜炎に対して適用した. CYA-CD水性点眼液は, ステロイド点眼薬との併

表 4. CYA-CD 水性点眼液適用症例一覧

症例	年齢(歳)	性別	疾患名	投与期間(週)	治療効果	ステロイド剤の併用
1	48	男	ブドウ膜炎、強膜炎	42	改善	強膜が薄くなるためステロイド剤併用不可
2	41	男	強膜炎	27	改善	併用し離脱
3	28	男	ブドウ膜炎、緑内障	57	改善	ステロイド剤で眼圧上昇のため非ステロイド剤を併用する
4	29	女	ブドウ膜炎	17	改善	ステロイド剤で眼圧上昇のため非ステロイド剤を併用する
5	61	女	ブドウ膜炎	46	改善	ステロイド剤で眼圧上昇のため非ステロイド剤を併用する
6	52	男	ブドウ膜炎、強膜炎	58	改善	ステロイド剤で眼圧上昇のため非ステロイド剤を併用する
7	67	男	ブドウ膜炎、強膜炎	6	改善	ステロイド剤を併用し、点眼回数が1日4回から2回に減少
8	59	女	ブドウ膜炎、網膜血管炎	28	改善	使用感が悪いためステロイド剤の併用を中止する
9	27	女	ブドウ膜炎	8	不変	ステロイド剤を併用、点眼回数は変化なし
10	48	男	ブドウ膜炎	5	改善	ステロイド剤を併用し、点眼回数が1日4回から2回に減少
11	49	女	強膜炎	7	改善	ステロイド剤を併用し、点眼回数が1日6回から4回に減少
12	26	女	強膜炎	5	不変	ステロイド剤を併用

用で効果が認められ、ステロイド点眼薬の減量に成功した症例もあった。さらにステロイド点眼薬の投与なしでも治療可能な症例があったことから、CYA-CD 水性点眼液はステロイド点眼薬により眼圧上昇の症状が現れる患者に投与可能であることが示唆され、その有用性が証明された。

引用文献

- 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用性, *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) N. el Tayar, A.E. Mark, P. Vallat, R.M. Brunne, B. Testa, W.F. van Gunsteren, Solvent-dependent conformation and hydrogen-bonding capacity of cyclosporin A: Evidence from partition coefficients and molecular dynamics simulations, *J. Med. Chem.*, **36**, 3757-3764 (1993).
- 7) 千葉薫, 宮崎勝巳, 板谷幸一, 佐藤誠二, 高橋保志, 松原和夫, 病棟業務により使用開始された院内特殊製剤に関するアンケートー北海道製剤研究会におけるー, *医療薬学*, **28**, 41-46 (2002).
- 8) 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).
- 9) “第十一改訂調剤指針”, 日本薬剤師会編集, 薬事日報社, 東京, 2001, pp.155-156.
- 10) 籠幸市朗, 国分秀也, 松原肇, 佐川賢一, 矢後和夫, シクロスポリン点眼液の安定性および有用性, *医薬ジャーナル*, **40**, 1023-1029 (2004).
- 11) 村松博, 吾妻秀和, 森田邦彦, 谷川原祐介, 院内製剤シクロスポリン点眼液の安定性と保存条件, *PHARM TECH JAPAN*, **20**, 1141-1144 (2004).
- 12) 村松博, 吾妻秀和, 森田邦彦, 谷川原祐介, 院内製剤0.05%シクロスポリン点眼液の安定性と有用性の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, **40**, 1273-1276 (2004).
- 13) R.F. Lopez, J.H. Collett, M.V. Bentley, Influence of cyclodextrin complexation on the in vitro permeation and skin metabolism of dexamethasone, *Int. J. Pharm.*, **200**, 127-132 (2000).