

シクロスポリン 0.2%眼軟膏 **オプティミューン®眼軟膏**
TECHNICAL MANUAL
技術資料



武田シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社

大阪市中央区平野町2丁目3番7号

連絡先:事業企画本部 マーケティング部 東京都千代田区三番町5-7 TEL.03-3511-2032 FAX.03-3511-2541

参考文献

1. Kaswan RL, Martin CL, Chapman WL: Keratoconjunctivitis sicca: Histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands for 28 canine cases. *Am J Vet Res* 45:112-118, 1984.
2. Kaswan RL, Martin CL, Dawe DL: Keratoconjunctivitis sicca: Immunological evaluation of 62 canine cases. *Am J Vet Res* 46:376-383, 1985.
3. Kaswan RL, Martin CL, Doran CC: Rheumatoid factor determination in 50 dogs with keratoconjunctivitis sicca. *JAVMA* 183:1073-1075, 1983.
4. Green K, Palmer SL, Bowen PA: Systemic cyclosporine increases tear flow in renal allograft recipients. *Inv Ophthalmol Vis Sci Suppl* 35(4):1963, 1994.
5. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA: Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: Treatment with cyclosporine eye drops. *JAVMA* 199(8):1043-1046, 1989.
6. Williams DL, Hoely AJ, Smitherman P: Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Vet Rec* 137:635-639, 1995.
7. Morgan RV, Abrams KL: Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199:1043-1046, 1991.



CONTENTS

はじめに	2
オプティミューン®眼軟膏の特徴	3
オプティミューン®眼軟膏の有効成分	3
オプティミューン®眼軟膏の安定性	3
シクロスポリンの毒性	4
急性毒性	
慢性毒性	
オプティミューン®眼軟膏の安全性	4
国内試験	
アメリカ合衆国における試験	
シクロスポリンの作用機序	5
シクロスポリンの局所投与(点眼)後の血中および眼組織中濃度	
シクロスポリンの経口投与後の体内動態	
シクロスポリンの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験	6
オプティミューン®眼軟膏の臨床試験成績	8
国内臨床試験	
アメリカ合衆国における臨床試験(用量設定試験)	
製品概要	10

はじめに

オプティミューン®眼軟膏はシクロスポリンを0.2%含有する犬の乾性角結膜炎(keratoconjunctivitis sicca; KCS)の治療用眼軟膏です。

シクロスポリン(CsA)は真菌の一種である*Tolypocladium inflatum Gams*の培養液中から得られた11個のアミノ酸から成る環状ペプチドで、リンパ球に対して特異的かつ可逆的に作用する免疫抑制剤です。CsAはその強力な作用から、臓器移植における拒否反応の抑制を目的として人の臓器移植患者に、また骨髄毒性の低いことなどから様々な免疫介在性疾患に対して免疫抑制剤として広く使用されております。

KCSは涙液産生量が減少し、涙液膜が喪失することで角結膜炎を起こし、重症例では涙液の分泌がほとんどみられず、重度の視覚障害を併発し、動物のQOL(生活の質)を著しく損なうこともあります。病理組織学的あるいは血清学的研究の結果からは、KCSは免疫介在性の涙腺の破壊に起因することが示唆されていましたが^{1,3}、決定的な治療方法はなく、人工涙液、ステロイド点眼薬などによる対症療法が主流で、症状が改善される症例は多くはありませんでした²。

その後、KCSに潜在する自己免疫性の涙腺炎を治療する試みとして、免疫抑制剤であるCsAの局所投与(点眼)が行われました。一方、CsAを内服する腎移植患者の涙液量が移植前に比べて増加すること⁴、健康な犬でもCsAを点眼すると涙液量が増加すること⁵が報告され、CsAがKCSの治療薬として注目されるようになったのです。

当初は医療用のCsA製剤を植物油(オリーブオイルあるいはコーンオイル)で溶解、濃度調整して動物用に用いられていましたが、調剤が煩雑である、調剤CsAでは刺激性が残る、国によってはCsA製剤を獣医師が購入できない等の理由で動物用CsA製剤の開発が望まれていました。そこで動物用として軟膏の基剤、CsAの最適濃度等の検討がなされ、シェリング・プラウ アニマルヘルス社が1994年にイギリスとカナダにて最初に動物用医薬品として承認を取得し、オプティミューン®眼軟膏がKCSの治療薬として認知されるようになりました。

現在海外ではKCSのみならず、慢性表在性角膜炎あるいはパンヌス、形質細胞性結膜炎などの眼における免疫介在性疾患へのオプティミューン®眼軟膏の応用がなされ、獣医眼科領域における治療の幅が大きく広がりつつあります。オプティミューン®眼軟膏が皆様の診療の一助となり、眼科疾患で苦しむ動物たちへの朗報となることを願っております。

※:KCSは自己免疫疾患が原因と考えられるほかに、先天性の無涙症、犬ジステンパーウイルス感染症、第三眼瞼腺の外科的除去、顔面神経麻痺等が原因となります。このような自己免疫疾患の関与しない症例には、オプティミューン®眼軟膏は無効です。

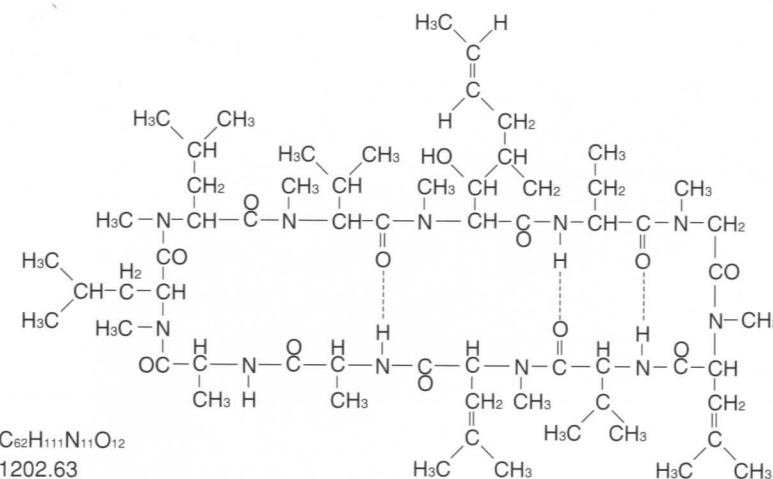
👁️ オプティミューン®眼軟膏の特徴

1. 動物用医薬品として初めて承認された、シクロスポリンを主成分とする眼軟膏です。
2. 乾性角結膜炎 (KCS、ドライアイ) に罹患した犬の涙液の産生量を増加させ、症状を改善します。
3. 1日2回 (1回約1cm) の眼局所への投与で臨床効果が得られます。
4. 眼表面の病変に配慮した保存剤を含まない滅菌製剤で、使いやすい3.5gアルミチューブ入りです。
5. 独自に開発された軟膏基剤により有効成分が長時間にわたり、眼局所にとどまります。
6. 乾性角結膜炎の性質上、罹患犬は生涯にわたる治療が必要となります。

👁️ オプティミューン®眼軟膏の有効成分

オプティミューン®眼軟膏はシクロスポリンを0.2% (1g中シクロスポリン2mg) 含有します。

構造式:



👁️ オプティミューン®眼軟膏の安定性

24ヵ月間にわたる長期安定性試験の結果、オプティミューン®眼軟膏に特に問題はみられませんでした。

👁️ シクロスポリンの毒性

●急性毒性

マウス、ラットおよびウサギを用いてシクロスポリンの経口ならびに静脈内投与による急性毒性を検討し、LD₅₀を算出しました (表1)。

表1. シクロスポリンのLD₅₀値

動物種 (系統)	LD ₅₀ (mg/kg)	
	経口	静脈内
マウス (OF1)	2,329	107
ラット (OFA)	1,480	25
ウサギ (HAS)	>1,000	>10

●慢性毒性

ラット 8週齢のOFAラットにシクロスポリン14、45および90mg/kg/dayを13週間連続経口投与し、対照群と比較し慢性毒性について検討しました。45および90mg/kg/day投与群では、シクロスポリンによると考えられる重度の腎毒性および肝毒性が認められました。14mg/kg/day投与群では免疫抑制作用 (リンパ球および好酸球の減少) を示しましたが、骨髄を含む主要な器官における毒性は認められませんでした。

イヌ 8~9ヵ月齢のビーグル犬にシクロスポリン5、15および45mg/kg/dayを52週間連続経口投与し、対照群と比較し慢性毒性について検討しました。45mg/kg/day投与群においても肝毒性、腎毒性および骨髄毒性は認められませんでした。シクロスポリンによると考えられる感染病変が高率に発生したため、無毒性量は15mg/kg/dayと考えられました。

👁️ オプティミューン®眼軟膏の安全性

●国内試験

健康なビーグル犬 (16ヵ月齢) の両眼角膜上に、0.2%シクロスポリン眼軟膏 (オプティミューン®眼軟膏) の常用量 (1cm)、その2倍量 (2cm) あるいはプラセボ軟膏を、1日2回 (12時間間隔)、4週間連続投与し、犬における安全性を検討しました。

一般状態の観察、角膜検査、体重および血液学的検査においても0.2%シクロスポリン眼軟膏による異常は認められませんでした。なお、0.2%シクロスポリン眼軟膏投与群で投与後に軽度の流涙がみられましたが、これはシクロスポリン投与により涙液量の増加がみられるとする知見⁵⁻⁷に一致するものでありました。

●アメリカ合衆国における試験

健康なビーグル犬 (14~15ヵ月齢) の両眼角膜上に0.2%あるいは2%シクロスポリン眼軟膏またはプラセボ軟膏の1/4インチ (約6.35mm) を1日2回 (12時間間隔)、26週間連続投与し、犬における安全性を検討しました。

一般状態の観察、心電図、血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、イヌジステンパーワクチンおよび狂犬病ワクチン接種に対する免疫学的反応 (抗イヌジステンパーウイルスおよび抗狂犬病ウイルス抗体価の測定)、病理学および病理組織学的検査では安全性に関する異常所見は認められませんでした。眼科検査においては0.2%および2%シクロスポリン眼軟膏投与群では対照群に比べ、流涙症の発生が高率にみられましたが、炎症症状、不快感等はまったく示さず、シクロスポリンの涙液量を増加させる作用によるものと考えられました。

シクロスポリンの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験

●シクロスポリンの経口投与後の体内動態

ビーグル犬(各群雌雄4頭)にシクロスポリン5、15、45mg/kgを経口投与し、投与後の血中濃度の推移を調べました(図2)。血中シクロスポリン濃度は投与後2~4時間で最高濃度を示しました。分布相半減期は1.5~2時間、消失相半減期は5~10時間でした。

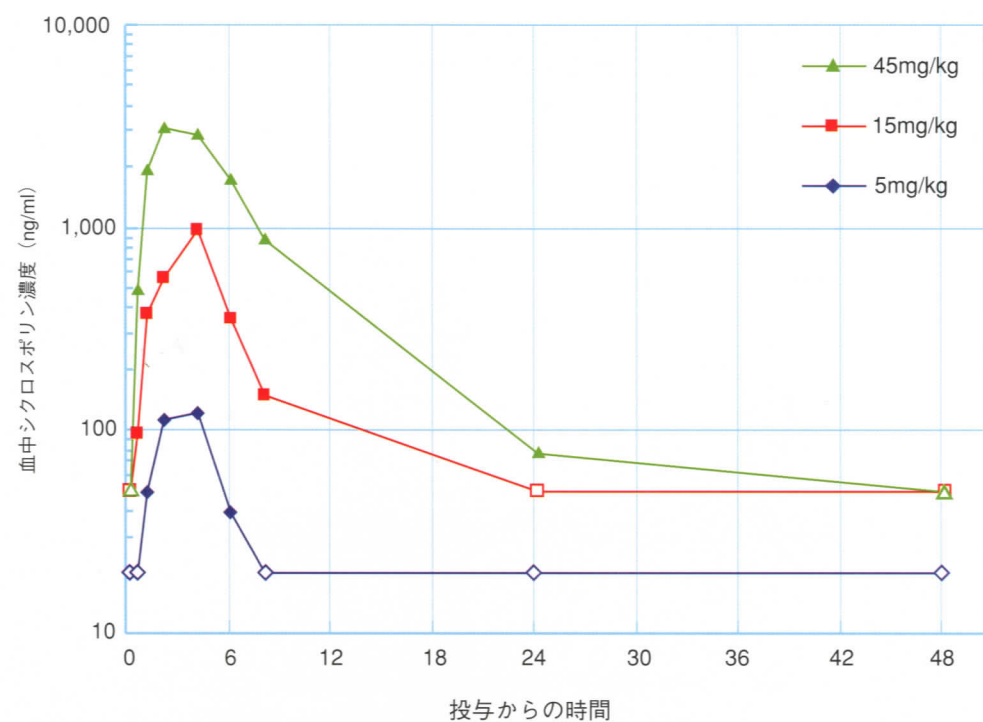


図2. シクロスポリン単回経口投与後の血中濃度の推移
※:グラフ中、白抜きマークは検出限界未満であったものを示します。

オプティミューン®眼軟膏の臨床試験成績

●国内臨床試験

国内2カ所の獣医診療施設に来院し、シルマーティアテスト(STT)値が10mm/min以下で乾性角結膜炎(KCS)と確定診断された症例、9犬種26頭(2~15歳)の38眼を対象に臨床試験を実施しました。KCSに罹患する眼にはオプティミューン®眼軟膏を、片眼あたりにチューブより約1cmを絞り出し、1日2回、12時間ごとに42日間(6週間)投与しました。オプティミューン®眼軟膏のKCSに対する治療効果を判定するために投与開始前(初診時)および各観察(診察)時に、一般眼科検査、結膜および角膜検査、STTを実施しました。

投与開始6週間後にはSTT値の有意な改善が認められ(図3)、一般眼科、結膜および角膜検査の多くの項目で有意に改善が認められました(表5)。また、6週間の投与期間中、オプティミューン®眼軟膏の投与による局所あるいは全身の副作用は全くみられませんでした。

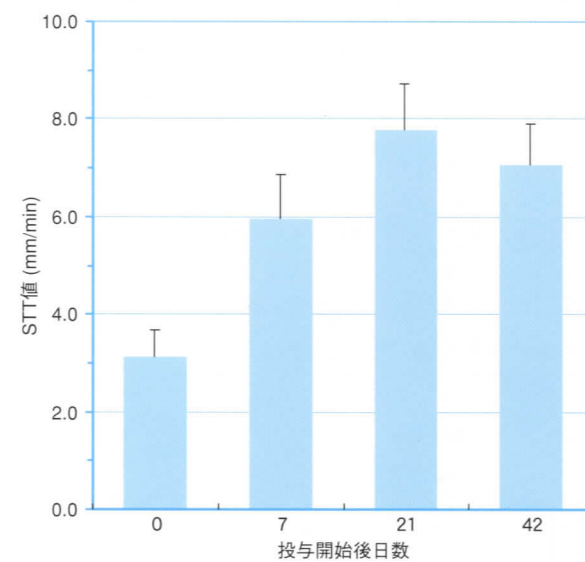


図3. オプティミューン®眼軟膏投与開始後のSTT値の推移

表5. オプティミューン®眼軟膏投与開始後の一般眼科、結膜および角膜検査所見 (数値は症例数)

検査項目	所見	観察(診察)日				p値* 0-6週	
		0週	1週	3週	6週		
一般眼科検査	眼瞼炎	なし	21	23	27	31	0.0005 stat sig
		あり	16	13	9	3	
	眼瞼痙攣	なし	33	33	33	32	0.1573
		あり	4	3	3	2	
	眼瞼腫脹	なし	27	30	31	30	0.0143 stat sig
		あり	10	6	5	4	
	マイボーム腺炎	なし	32	32	33	33	0.0833
		あり	5	4	3	2	
	瞬膜突出	なし	35	34	34	34	0.1573
		あり	2	2	2	0	
不快症状	なし	15	28	28	30	<0.0001 stat sig	
	あり	22	8	7	4		
視力障害	なし	16	19	21	20	0.0455 stat sig	
	あり	21	17	15	12		
結膜検査	眼脂性状の異常	なし	3	12	10	13	0.0020 stat sig
		過粘性 膿性	15	13	17	16	
	眼脂量の異常	やや多い 多い	6	11	12	14	0.0261 stat sig
		なし	20	23	19	17	
	眼瞼結膜充血	なし	2	4	10	11	0.0126 stat sig
		あり	36	33	27	26	
眼球結膜充血	なし	12	10	15	16	0.2482	
	あり	26	27	22	21		
結膜肥厚	なし	19	24	25	32	0.0003 stat sig	
	あり	19	13	12	5		
角膜検査	角膜浮腫	なし	15	15	17	16	0.0578
		軽度 明瞭	16	20	17	17	
	角膜肥厚	≤2倍	19	22	22	26	0.0047 stat sig
		>2倍	17	12	10	9	
	血管新生	なし	8	11	10	14	0.0126 stat sig
		軽度 重度	25	23	20	22	
	色素沈着による 不透明性	なし	9	8	8	9	0.2183
		<25%	10	9	9	9	
		25~50%	2	4	4	5	
		50~75%	0	3	2	5	
表面の光沢	>75%	15	12	10	9	<0.0001 stat sig	
	あり 不整	8	17	19	25		
		30	20	18	13		

*:Wilcoxon符号付順位検定による。stat sig:有意差あり

製 品 概 要

シクロスポリン 0.2%眼軟膏

オプティミューン®眼軟膏

【成分・分量】

オプティミューン眼軟膏は、1g中にシクロスポリンを2mg含有する白色～淡黄褐色の半透明の軟膏剤である

【効能・効果】

犬：乾性角結膜炎の症状の改善

【用法・用量】

通常、1日2回、本剤約1cmを12時間ごとに直接角膜上又は結膜囊内に局所投与する。

【使用上の注意】

[一般的注意]

- (1) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- (2) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。

[使用者に対する注意]

使用した後、あるいは使用者の皮膚に付着したときは石けん等でよく洗うこと。

[対象動物に対する注意]

1. 制限事項

- (1) 先天性の無涙症、犬ジステンパーウイルス感染症、第三眼瞼腺の外科的除去、眼瞼反射のない顔面神経麻痺などの自己免疫疾患の関与しない症例には効果が認められない。
- (2) 眼にウイルスもしくは真菌が感染している症例では、本剤の安全性は確認されていないので、感染症の発現等に十分注意すること。
- (3) 本剤の妊娠している犬に対する安全性は確認されていない。

2. 副作用

本剤の投与後に眼や眼の周囲に刺激性を示す所見が認められた場合には経過を観察し、改善が認められないか、またはこの所見に進行がみられる場合には投与を中止すること。

3. 適用上の注意

- (1) 本剤は免疫抑制剤であるので、自己免疫疾患による乾性角結膜炎の症状の改善の為には、およそ6週間の投与が必要である。
- (2) 慢性期の重篤化した症例には涙腺の萎縮や線維化などの非可逆性変化を示すなど、本剤の無効例も認められるので投与後数週間で涙液分泌量にほとんど改善が認められない場合は、治療方法を見直すなど適切な処置をとること。
- (3) 本剤の塗布により涙液分泌の改善が認められた場合でも、投与を中止すると症状の悪化する可能性があるので注意すること。

【保管上の注意】

- (1) 本剤は、小児の手の届かない適切なところに保管すること。
- (2) 本剤は高温で液体状になるので30℃以下で保存すること

本剤は劇薬である。

注意—獣医師の処方せん・指示により使用すること

【貯 法】

30℃以下の室温に保存する。

【有効期間】

24ヵ月間（使用期限は外箱およびチューブに表示）

【包 装】

3.5gアルミニウムチューブ

●アメリカ合衆国における臨床試験（用量設定試験）

アメリカ合衆国におけるオプティミューン®眼軟膏の臨床試験は用量設定試験をかねて、合衆国内8施設の獣医眼科専門医の協力により実施されました。STT値が5mm/min以下でKCSが疑われ、シクロスポリン製剤投薬歴のない犬86症例にシクロスポリン0%、0.05%、0.1%、0.2%、0.4%眼軟膏（基剤はオプティミューン®眼軟膏と同じ）の1/4インチ（約6.35mm）長を1日2回、12時間ごとに6週間（42日間）投与しました。国内の臨床試験と同様にSTT、各種検査を実施し、オプティミューン®眼軟膏のKCSに対する治療効果を検証しました。

その結果、0.2%および0.4%シクロスポリン眼軟膏は、涙液産生量の増加と犬のKCSの臨床症状の改善に対し、それ未満の濃度およびプラセボ軟膏（0%）より有意な臨床効果が認められました。さらに、すべての試験群において安全性に問題はありませんでした。また、0.2%シクロスポリン眼軟膏で臨床症状の改善と涙液産生量増加がプラトーに達した事実より、0.2%シクロスポリン眼軟膏の1日2回、12時間ごとの投与が犬のKCSの治療に適切であると判断されました。

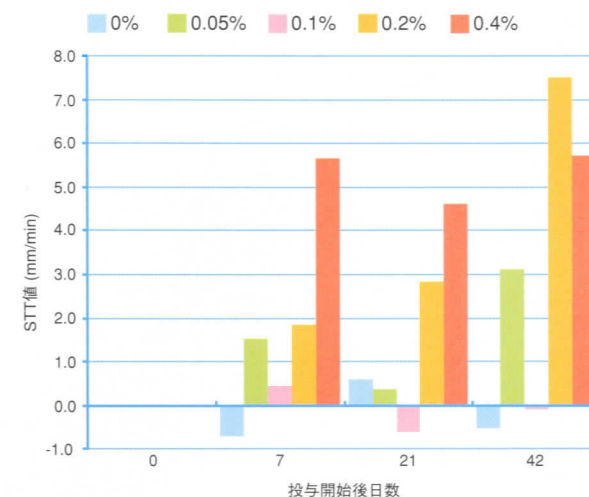


図4. 第0日からの平均STT値の変化

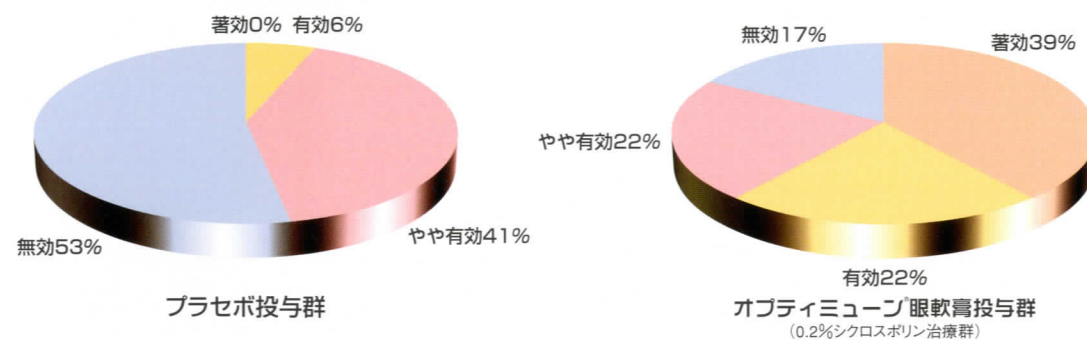


図5. 試験担当獣医師による第42日におけるKCSに対する治療効果の評価

投与開始から第42日目に試験担当獣医師が診察して、KCSの臨床症状が75～100%改善（著効）、50～75%改善（有効）、50%以下の改善（やや有効）、および改善なし/再発（無効）に評価しました。

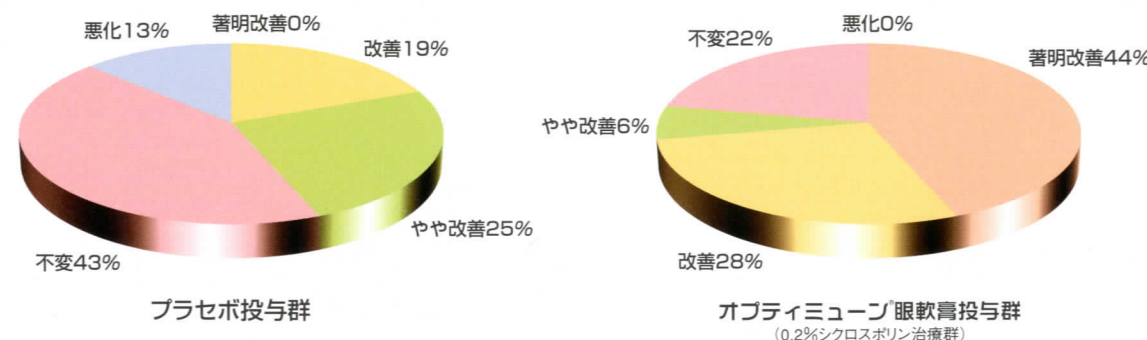


図6. 飼主による第42日におけるKCSに対する治療効果の評価

投与開始から第42日目に飼主が罹患犬の不快感、症状等を観察、スコア化して評価しました。