

貯 法：室温保存
有効期間：3年

H₁ブロッカー点眼液

レボカバステチン塩酸塩点眼液

レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」

LEVOCABASTINE Ophthalmic Solution

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	22500AMX00140
販売開始	2013年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [15.1参照]

3.2 製剤の性状

3.1 組成

有効成分 (1mL中)	レボカバステチン塩酸塩 0.27mg (レボカバステチンとして 0.25mg)
添加剤	ホウ酸、クエン酸水和物、トロメタモール、ポリソルベート80、ヒプロメロース、D-マンニトール、プロピレングリコール、グリセリン、ベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム、エドト酸ナトリウム水和物

3.2 製剤の性状

容 量	5mL
性 状	白色の懸濁液、無菌製剤
pH	6.0～8.0
浸透圧比	2.3～3.3

4. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法及び用量

1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

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）で、レボカバステチン80mg/kg経口投与（臨床投与量の33000倍以上に相当）により、胎児死亡及び催奇形性（多指、水頭、過剰中足骨及び無眼球）が報告されている¹⁾。

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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.5.2参照]

9.7 小児等

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシメタゾリン	本剤の吸収が低下する可能性がある。	機序不明

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、顔面浮腫等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
眼	眼刺激	眼瞼炎、眼脂、眼球乾燥感、羞明、そう痒感	角膜上皮障害（角膜びらん、点状表層角膜炎等）、結膜充血、霧視（感）、結膜炎、眼瞼浮腫、眼痛、流涙

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
免疫系			血管神経性浮腫
皮膚			接触皮膚炎、蕁麻疹
循環器			動悸
精神神経系		頭痛、眠気	

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。
- 本剤はベンザルコニウム塩化物を含有するため、含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。
 - 本剤は懸濁液のため、使用の際にはその都度容器をよく振盪すること。
 - 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取ること。
 - 薬液汚染防止のため、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。
 - 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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。
 - 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が知られている。[2.参照]

16. 薬物動態

16.5 排泄

16.5.1 健康成人に0.05%レボカバステチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ（レボカバステチン塩酸塩として30 μ g）6時間間隔で1日3回²⁾、11日間反復投与したとき、最終投与後96時間までに総点眼量の約16%が未変化体として尿中へ排泄された²⁾。

16.5.2 授乳婦に単回経口投与（レボカバステチンとして0.5mg）³⁾

したとき、母乳中への微量の移行がみられ、唾液中濃度と乳汁中濃度はほぼ等しかった³⁾。（外国人データ）[9.6参照]

注）本剤の濃度は0.025%であり、本剤の承認された用法及び用量は、「1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

18. 薬効薬理

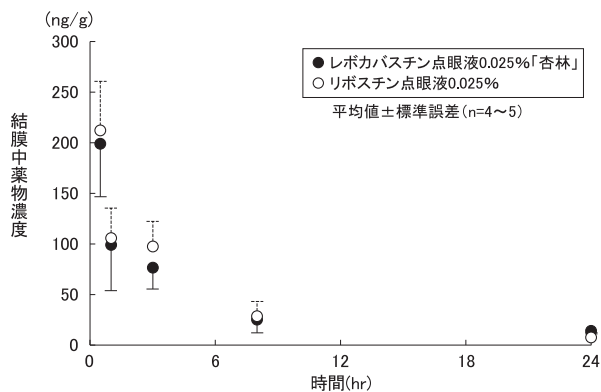
18.1 作用機序

ヒスタミンH₁受容体に特異的に働き、強力かつ持続的な拮抗作用を有し、アレルギー性結膜炎におけるそう痒感、充血などの諸症状を改善する⁴⁾。

18.2 生物学的同等性試験

18.2.1 家兎結膜中における薬物滞留性

日本白色家兎にレボカバステチン点眼液0.025%「杏林」あるいはリボスチン点眼液0.025%を点眼後0.5、1、3、8及び24時間に眼瞼結膜を摘出し結膜中薬物濃度を測定した。結膜中の薬物濃度は、レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」の点眼0.5時間後に最高値(199.19ng/g)を示した後、一次速度式に従って徐々に消失した。レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」とリボスチン点眼液0.025%の値を用いてStudentのt検定にて統計解析を行った結果、いずれの測定点においても両剤の間に有意な差は認められなかった⁵⁾。



18.2.2 ラット実験のアレルギー性結膜炎モデルに対する作用

抗卵白アルブミンラット血清をラット結膜下に注射することにより感作し、48時間後に卵白アルブミン/エバンスブルー溶液を静脈内投与し結膜にアレルギー反応を惹起した。惹起30分後に眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出し、組織中漏出色素量を血管透過性の指標として評価した。レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」及びリボスチン点眼液0.025%において得られた値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

試験製剤	例数	組織内色素量 (吸光度)
レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」	10	0.1414 ± 0.0041**
リボスチン点眼液0.025%	10	0.1393 ± 0.0069**
基剤	20	0.2397 ± 0.0083

** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較検定、対基剤)、平均値 ± 標準誤差

18.2.3 モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用

ヒスタミン溶液をモルモット眼瞼結膜嚢に投与し実験的結膜炎を惹起した。レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」あるいはリボスチン点眼液0.025%を惹起15分前に点眼投与することにより予防効果を検証し、惹起後5分及び10分に2回点眼することにより治療効果を検証した。結膜炎の程度を肉眼的に観察し、基準に従いスコア化することで評価した。基剤のスコア値に対するレボカバステチン点眼液0.025%「杏林」及びリボスチン点眼液0.025%のスコア値の比率より結膜炎抑制率を算出し、それらの値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、予防効果、治療効果共に $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

予防効果 (惹起の15分前に1回点眼)

試験製剤	例数	結膜炎抑制率 (%)
レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」	8	70.4 ± 3.29
リボスチン点眼液0.025%	8	67.1 ± 4.30

平均値 ± 標準誤差

治療効果 (惹起後5分及び10分に2回点眼)

試験製剤	例数	結膜炎抑制率 (%)
レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」	14	41.8 ± 2.99
リボスチン点眼液0.025%	14	41.8 ± 2.99

平均値 ± 標準誤差

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レボカバステチン塩酸塩

(Levocabastine Hydrochloride)

化学名：(-)-(3*S*, 4*R*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride

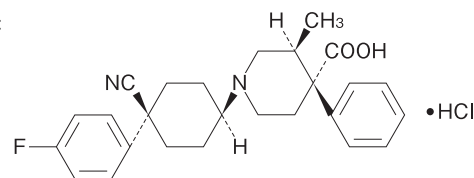
分子式：C₂₆H₂₉FN₂O₂・HCl

分子量：456.98

性状：白色もしくはほとんど白色の粉末である。

ギ酸にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、水、無水酢酸、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、上向きに保管すること。

20.2 小児の手の届かない所に保管すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- wistar系ラットにおける胎児毒性及び催奇形性試験 (segment ii) 帝王切開及び自然分娩試験並びに次世代試験投与経路：強制経口投与 (リボスチン点眼液：2000年9月22日承認、申請資料概要ニ3. (2). 1)
- 澤 充, 他：薬理と治療. 1994；22：4697-4771
- ヒト乳汁中へのlevocabastineの排泄 (リボスチン点眼液：2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ3. (1). 2). ③)
- 作用機序 (リボスチン点眼液：2000年9月22日承認、申請資料概要イ1. (2)、ホ2.)
- キョーリンリメディオ株式会社社内資料：レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社
富山県南砺市井波885番地

26.2 販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地