

## レボカバスチン塩酸塩

資料 8 - 1	成分情報等	p. 3
資料 8 - 2	関係医学会・医会見解	p. 11
資料 8 - 3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 15
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 17
参考資料 2	アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン (第二版) (抜粋)	p. 35



## スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

## 1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-18	
要望内容	成分名 (一般名)	レボカバスチン塩酸塩
	効能・効果	結膜炎、目のかゆみ
医療用医薬品 の 情報	販売名	リボスチン点眼液 0.025% (投与経路：点眼) (剤型：液剤)
	効能・効果	アレルギー性結膜炎
	用法・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。
	会社名	ヤンセンファーマ株式会社

## 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

<b>医療用医薬品 の特徴・概要</b>	承認年月日	2000年9月22日
	再審査期間	2000年9月22日～2006年9月21日
	再審査結果 通知日	2009年12月21日
	再審査結果	薬事法第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
	開発の経緯 <sup>1)</sup>	<p>ベルギーのヤンセン社は、1950年代より抗ヒスタミン薬のスクリーニングに着手し、1975年オキサトミド、1977年アステミゾールの合成に成功した。1979年に合成されたカバスチンから単離されたレボカバスチンは強力で持続性のあるヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遮断作用を有することが確認され、塩酸塩とすることにより安定したレボカバスチン塩酸塩（商品名：リボスチン®）が得られた。本剤は、薬理試験よりヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対する親和性及び特異性が高く（<i>in vitro</i>）、かつ作用持続時間の長い抗ヒスタミン作用を有する（ラット）ことが確認された。</p> <p>本剤は、薬理学的特徴を活かし局所薬として開発が行われ、特にヒスタミンの関与が強いと考えられているアレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎に対する臨床的検討が行われた。</p> <p>本剤は、すでに欧米においてアレルギー性結膜炎に対する有用性が認められ、ベルギー、アメリカ、ドイツ、フランス、イギリス等の世界70ヵ国以上で承認が得られている。本邦における臨床試験は1990年より第Ⅰ相試験、1991年より第Ⅱ相試験、1993年より第Ⅲ相試験が実施され、アレルギー性結膜炎に対する有用性が確認されるに至り、2000年9月輸入承認を取得し、2001年1月発売に至った。</p> <p>6年間の再審査期間を経て2009年12月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。</p>
治療学的・製剤学的特性 <sup>1)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. アレルギー性結膜炎に効果を示す H<sub>1</sub> ブロッカー点眼液です。</li> <li>2. 強力で特異的なヒスタミン H<sub>1</sub> 拮抗作用を有します（モルモット、ラット、<i>in vitro</i>）。</li> <li>3. アレルギー性結膜炎の主訴であるそう痒感、充血等を速やかに改善します。</li> <li>4. 海外の70ヵ国以上で承認されています（2008年11月現在）。</li> <li>5. 国内において実施された比較試験を含む臨床試験にお</li> </ol>	

		<p>いて、総症例 476 例中 18 例 (3.8%) に副作用が認められた。その主なものは眼刺激 9 件 (1.9%)、頭痛 2 件 (0.4%) 等であった。(承認時)</p> <p>使用成績調査において、総症例 3,521 例中 77 例 (2.2%) 93 件に副作用が認められた。その主なものは、眼刺激 26 件 (0.7%)、眼瞼炎 11 件 (0.3%)、結膜炎 11 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)</p>				
	安全性に関する情報(添付文書より)	<p>&lt;警告・禁忌&gt; 警告内容：該当なし 禁忌内容：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>&lt;相互作用&gt; 併用禁忌：該当なし 併用注意：オキシメタゾリン</p> <p>&lt;副作用&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) ショック、アナフィラキシー</td> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	1) ショック、アナフィラキシー	該当なし
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用					
1) ショック、アナフィラキシー	該当なし					
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし				
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし				
推定使用者数等	<p>患者数：約 2,000 万人<sup>2)</sup></p> <p>有病率：全人口の約 15~20%<sup>2)</sup></p> <p>－両眼の眼癢痒感を持つ者 小児 16.1%、成人 21.1%</p> <p>－アレルギー性結膜炎と診断された者 小児 12.2%、成人 14.8%</p>					
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり					
関連するガイドライン等	① アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン (第二版) <sup>2)</sup>					
その他						

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	スイッチ OTC 化されたが、2004 年 6 月販売中止
	仏国	販売名（企業名）	AllergiFlash (Bausch&Lomb Laboratoire Chauvin)
		効能・効果	<u>目またはまぶたの腫れ、痒みや涙を伴う目の充血などの症状が出る目のアレルギー（アレルギー性結膜炎）を治療</u>
		用法・用量	通常用量は1日2回、片眼1滴ずつ。一定の間隔を置いて点眼する。推奨される用量を絶対に超えない事。
		備考	医師の指示なしに、5日間を超えて治療しない事
	独国	販売名（企業名）	Livocab (Johnson & Johnson GmbH)
		効能・効果	<u>アレルギー性結膜炎を治療する。</u> <u>アレルギーによって引き起こされる結膜炎（枯草熱や、いわゆる春季カタルなど）の症状を治療する。</u>
		用法・用量	1歳以上の子供、青少年、及び成人 1日2回、両目にそれぞれ1滴滴下する。 症状が重い場合は、用量を増やして、1日に最大4回、両目にそれぞれ1滴滴下する。
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			

	豪国	販売名（企業名）	Livostin（Johnson & Johnson Pacific）
		効能・効果	イネ科の植物、花粉、カビ、ほこり、またはその他の物質によって引き起こされる涙目、かゆみ、まぶたの腫れ、充血の緩和
		用法・用量	大人、6歳以上の子供：通常それぞれの目に1滴、1日2回点眼。必要であれば、1回の点眼を1日3回から4回に増加しても良い。
		備考	8週間以上使用しない事。

#### 4. 医学会・医会の見解及び論点

##### 1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは可。
- ✓ 季節性（花粉性）・通年性アレルギー性結膜炎による目のかゆみの緩和を目的して限定して使用する場合には容認できる。

##### 2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 効能・効果は限定し、季節性（花粉性）・通年性アレルギー性結膜炎による症状の緩和とする。
- ・ 使用後1週間を経ても目のかゆみの症状に改善が認められないときは、速やかに眼科医へ受診する。
- ・ まぶたの腫れ、充血、目やに、痛み等の症状が発生・増悪した場合は、点眼を中止し、眼科医へ受診する。
- ・ 薬剤師が速やかな眼科医への受診を勧奨することを要件とすることで、漫然と使用することによる重症化、感染拡大の防止を図りたい。

##### 3. その他

- ・ 他のアレルギー疾患の治療と同様、原因物質（アレルゲン）を遠ざけることがアレルギー性結膜炎でも重要であるため、基本的に医師の診察を受けることが勧められる。漫然と当該点眼薬を続けることは避けるべきである。

#### 5. 参考資料一覧

- 1) リボスチン点眼液 0.025% 医薬品インタビューフォーム
- 2) 日本眼科学会ホームページ、アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第二版）

	候補成分を含有する医療用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品
販売名	リボスチン点眼液0.025%	ザジテン点眼液0.05%	ザジテンAL点眼薬
薬効群	H <sub>1</sub> ブロッカー点眼剤	抗アレルギー点眼剤	抗アレルギー薬
成分分量	1mL中 レボカバスタチン塩酸塩0.27mg (レボカバスタチンとして0.25mg)	1mL中 ケトチフェンマル酸塩0.69 mg (ケトチフェンとして0.50mg)	1mL中 ケトチフェンマル酸塩0.69 mg (ケトチフェンとして0.50mg)
剤形	点眼液	点眼液	点眼液
効能効果	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような目のアレルギー症状の緩和:目の充血、目のかゆみ、目のかすみ(目やにの多いときなど)、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)
用法用量	1回1~2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。	通常1回1~2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。	1回1~2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼してください。
備考			



\*\*2013年8月改訂(第12版、参照)  
\*2012年9月改訂

H<sub>1</sub>ブロッカー点眼剤

**リボスチン®点眼液0.025%**

**Livostin® Eye Drops 0.025%**

レボカバステチン塩酸塩点眼液

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	21200AMY00211000
薬価収載	2000年11月
販売開始	2001年1月
再審査結果	2009年12月
国際誕生	1990年11月

貯法：気密容器、室温保存  
使用期限：外箱及びラベルに記載(3年)  
注意：取扱以上の注意の項参照

**Santen**

**〔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

**〔組成・性状〕**

販売名	リボスチン点眼液0.025%
有効成分	レボカバステチン塩酸塩
含量(1mL中)	0.27mg(レボカバステチンとして0.25mg)
添加物	リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物液、ポリソルベート80、ヒプロメロース、pH調節剤
pH	6.0~8.0
浸透圧比	0.9~1.1
性状	振り混ぜるとき白濁、無菌製剤

**〔効能・効果〕**

アレルギー性結膜炎

**〔用法・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。

**\*\*〔使用上の注意〕**

**1. 重要な基本的注意**

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。

**2. 相互作用**

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
オキシメタゾン	本剤の吸収が低下する可能性がある。	機序不明

**3. 副作用**

国内において実施された比較試験を含む臨床試験において、総症例476例中18例(3.8%)に副作用が認められた。その主なものは眼刺激9件(1.9%)、頭痛2件(0.4%)等であった。(承認時)

使用成績調査において、総症例3,521例中77例(2.2%)93件に副作用が認められた。その主なものは、眼刺激26件(0.7%)、眼瞼炎11件(0.3%)、結膜炎11件(0.3%)等であった。

なお、小児に対する使用例数612例中9例(1.5%)10件に副作用が認められた。その内訳は、1歳以上7歳未満が147例中1例(0.7%)、7歳以上15歳未満が462例中8例(1.7%)であった。また、その副作用の内訳は、眼刺激3件、眼瞼炎2件、結膜浮腫2件、麦粒腫1件、眼脂1件、結膜充血1件であった。(再審査終了時)

**1) 重大な副作用**

ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>※</sup>)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、顔面浮腫等)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し、適切な処置を行うこと。

**2) その他の副作用**

種類	頻度	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
眼		眼瞼炎、眼刺激、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)、そう痒感、結膜炎	眼脂、眼球乾燥感、羞明、流涙	眼瞼浮腫、 <u>眼</u> 痂
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、眼気	—

注)市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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<sup>1)</sup>(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。]

2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。

**5. 小児等への投与**

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(使用経験が少ない)。

**6. 適用上の注意**

**1) 投与経路**

点眼用のみ使用すること。

**2) 投与時**

- 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よう指導すること。
- 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
- 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注意するよう指導すること。

## 7. その他の注意

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。

## 〔薬物動態〕

### 1. 吸収・血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人に0.05%レボカバステイン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ(レボカバステイン塩酸塩として30 $\mu$ g)6時間間隔で1日3回、11日間反復投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与5日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。最終投与後のC<sub>max</sub>は0.94ng/mL、消失半減期は約41時間であった。

### 2. 代謝・排泄

健康成人に0.05%レボカバステイン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ(レボカバステイン塩酸塩として30 $\mu$ g)6時間間隔で1日3回、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<sup>2)</sup>。

健康成人に<sup>3</sup>H-レボカバステイン塩酸塩(レボカバステインとして1mg)を単回経口投与したとき、尿中放射活性の大部分は未変化体であり、主代謝物はレボカバステインのグルクロン酸抱合体であった。授乳婦に単回経口投与(レボカバステインとして0.5mg)すると、母乳中への微量の移行がみられ、唾液濃度と乳汁中濃度はほぼ等しかった(外国人のデータ)<sup>3), 4)</sup>。

## 〔臨床成績〕<sup>5)~8)</sup>

アレルギー性結膜炎患者230例において、比較試験を含む臨床試験での中等度改善以上の改善率は69.1%(159/230例)で、自覚症状ではそう痒感、異物感、眼脂、流涙、羞明、眼痛、他覚所見では結膜充血及び浮腫、角膜輪部病変が改善された。また、比較試験で本剤の有用性が確認された。

## 〔薬効薬理〕

### 1. 抗ヒスタミン作用<sup>9)~12)</sup>

- 1) モルモットでのヒスタミン誘発による回腸及び気管の収縮を抑制する(in vitro)。
- 2) モルモットでのヒスタミン静注致死及びヒスタミン吸入呼吸困難を抑制する(in vivo)。
- 3) ラットでのcompound48/80誘発致死を抑制する(in vivo)。

### 2. 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用<sup>13)~16)</sup>

モルモット及びラットのアレルギー性結膜炎モデルにおいて、ヒスタミン及び抗原誘発による結膜炎症状(充血及び浮腫)、結膜の血管透過性亢進を抑制する。

### 3. 好中球及び好酸球の遊走抑制作用(点眼投与)<sup>17)</sup>

ヒスタミン誘発によるモルモット結膜への好中球及び好酸球の遊走を抑制する(in vivo)。

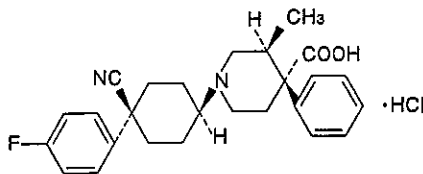
## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レボカバステイン塩酸塩

(Levocabastine Hydrochloride)

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

構造式：



分子式：C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl

分子量：456.98

性状：本品は白色の粉末で、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。

## \*\*〔取扱い上の注意〕

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。
2. 小児の手の届かない所に保管すること。

## 〔包装〕

プラスチック点眼容器 5mL×10本

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### <主要文献>

- 1) P. Dirckx et al : 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、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52339]
- 2) 澤 充他：薬理と治療 22, 4697 (1994) [52398]
- 3) V. Van de Verde et al : ヒト乳汁中へのlevocabastineの排泄、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52394]
- 4) W. Meuldermans et al : ヒトに単回経口投与したときのlevocabastineの吸収、排泄及び代謝、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52396]
- 5) 澤 充他：あたらしい眼科 12, 317 (1995) [52400]
- 6) 澤 充他：あたらしい眼科 12, 333 (1995) [52401]
- 7) 澤 充他：あたらしい眼科 11, 1893 (1994) [52402]
- 8) 澤 充他：あたらしい眼科 11, 1903 (1994) [52404]
- 9) Tasaka, K., et al : Arzneim. - Forsch. /Drug Res., 43, 1331 (1993) [52361]
- 10) J. Van Wauwe et al : モルモットにおける塩酸レボカバステインのin vivoでの抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用および抗コリン作用：対照薬との比較、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52363]
- 11) Dechant, K. L., et al : Drugs, 41, 202 (1991) [52411]
- 12) J. A. J. Schuurkes et al : 塩酸レボカバステインの抗ヒスタミン(h1)作用の選択性：in vitroでの作用とin vivoでの気管支収縮に対する抑制効果、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52370]
- 13) Kamei, C., et al : J. Pharmacobio - Dyn., 14, 467 (1991) [52356]
- 14) 亀井千晃他：あたらしい眼科 11, 603 (1994) [52357]
- 15) J. Van Wauwe et al : モルモットにおけるヒスタミン及び抗原誘発結膜炎に対するレボカバステイン局所投与の作用、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52358]
- 16) 亀井千晃他：実験的アレルギー性結膜炎ならびに鼻炎に対する塩酸levocabastineの影響、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52359]
- 17) 平澤康史他：モルモットにおけるhistamine誘発による好中球および好酸球の結膜への浸潤に対する塩酸levocabastine点眼薬の作用、ヤンセンファーマ(株)社内資料 [52382]

### <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 医薬事業部 医薬情報室  
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19  
TEL 0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

発売元  
**参天製薬株式会社**  
大阪市北区大深町4-20

製造販売元  
**ヤンセンファーマ株式会社**  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

Janssen

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

## 1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本眼科学会	
要望番号	H28-18	
要望内容	成分名 (一般名)	レボカバスチン塩酸塩
	効能・効果	結膜炎、目のかゆみ

## 2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 季節性(花粉性)・通年性アレルギー性結膜炎による目のかゆみの緩和を目的して限定して使用する場合には容認できる。</p> <p>[上記と判断した根拠] 副作用を起こす可能性が少ない成分で、目のかゆみに対しての短期間の使用による症状緩和としての転用は問題ないと推定される。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>1) 効能・効果は限定し季節性(花粉性)・通年性アレルギー性結膜炎による症状の緩和とする。</p> <p>2) 投与期間については、1週間以上点眼しても改善がみられないときは眼科医師の診断をうける。</p> <p>3) 眼瞼皮膚の発赤・充血・眼脂・流涙など増悪したときは点眼を中止し、眼科を受診する。</p> <p>[上記と判断した根拠] 重篤な眼障害をきたす春季カタルやアトピー性角結膜炎の患者が漫然と自己治療しないことが重要。</p> <p>3. その他 季節性(花粉性)・通年性アレルギー性結膜炎において、医師による原因の特定と生活指導を含めた治療が有効であり、漫然とした点眼薬の使用による治療機会の損失を誘導しないことが重要である。</p>
----------------------	---

備考	
----	--

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本眼科医会	
要望番号	H28-18	
要望内容	成分名 (一般名)	レボカバスチン塩酸塩
	効能・効果	結膜炎、目のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について          季節性(花粉性)・通年性アレルギー性結膜炎による目のかゆみに対する効能・効果としてスイッチ OTC 化を容認する。          結膜炎に対する効能・効果としては容認しない。</p> <p>[上記と判断した根拠]          当該点眼液は副作用が少なく、アレルギー性結膜炎によるかゆみ症状の緩和としてのスイッチ OTC 化は問題ないが、本来、アレルギー性結膜炎の診断は眼科医が行う必要がある。          また、結膜炎には、細菌性、ウイルス性等の感染性結膜炎が包括されている。当該点眼液を漫然と続ければ、感染性結膜炎の重症化を招き、なおかつ、感染力の強いウイルス性結膜炎ならば周囲への感染拡大を放置する危険性が高くなる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について          使用後 1 週間を経ても目のかゆみの症状に改善が認められない場合、速やかに眼科医へ受診すべきであり、まぶたの腫れ、充血、目やに、痛み等の他の症状が発生・増悪した場合は点眼液を中止し、速やかに眼科医へ受診する必要がある。          薬剤師が速やかな眼科医への受診を勧奨することを要件とすることで、漫然と使用することによる重症化、感染拡大の防止を図りたい。</p> <p>[上記と判断した根拠]          アレルギー性結膜炎の中には重篤な春季カタルやアトピー性角結膜炎が含まれているので、漫然と使用することによる重症化を防ぎたい。          当該点眼液には防腐剤として塩化ベンザルコニウムが含有され</p>
-----------------------	---

	<p>ている。塩化ベンザルコニウムはそれ自体がアレルギーの原因となりうる物質であるので、漫然とした使用は避け、可能ならば濃度を減らすか、使用しないことが望ましい。</p> <p>また、目のかゆみは感染性結膜炎等でも一定の割合で発生する症状であり、アレルギー性結膜炎に多く見られるものの特異的な症状ではない。「かゆみ＝アレルギー」との誤解をなくすよう、薬剤師が販売前に十分な説明をする必要がある。</p> <p>3. その他</p> <p>他のアレルギー疾患の治療と同様、原因物質（アレルゲン）を遠ざけることがアレルギー性結膜炎でも重要であるため、基本的に医師の診察を受けることが勧められる。漫然と当該点眼薬を続けることは避けるべきである。</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H28-18	
要望内容	成分名 (一般名)	レボカバスチン塩酸塩
	効能・効果	結膜炎、目のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>既承認の同種同効品の一般用点眼剤の効能・効果と同様に「花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）」とすることで、スイッチ OTC 化は「可」とする。（要望された「結膜炎」の効能・効果は除く）</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>本剤は承認申請時の臨床試験成績、再審査結果、使用実績からアレルギー性結膜炎に対する有効性及び安全性が十分に確認され、安全性の高い薬剤として使用されている。また、既承認の同種同効一般用点眼剤よりも優れた効果を有すると考えられ、本剤のスイッチ化により、アレルギー性結膜炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つとして生活者の QOL 向上に資する事が期待される。したがって、要指導・一般用医薬品への転用に際してセルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起をすることにより、スイッチ OTC 化は妥当と考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>本邦同種同効薬スイッチ OTC、海外で処方箋なしで販売されている実態を参考に、一定期間（1 週間程度使用しても目のかゆみ等の症状が改善されない場合等）の使用上限を守るよう、安全性を考慮する必要があることから、OTC とする場合の効能・効果及び用法・用量は下記が妥当であると考えます。</p>
-----------------------	--

	<p>(1) 効能・効果及び用法・用量</p> <p>&lt;効能・効果&gt;  花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）</p> <p>&lt;用法・用量&gt;  1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。</p> <p>(2) 適正使用について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・セルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。</li> </ul> <p>3. その他</p>
備考	



## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIP記載要領(1998年9月)に準拠して作成

# H<sub>1</sub>ブロッカー点眼剤 リボスチン点眼液0.025%

Livostin<sup>®</sup> Eye Drops 0.025%  
レボカバスタチン塩酸塩点眼液

形 格 合 量	点眼液
1 一般 名	和名：レボカバスタチン塩酸塩 (JAN) 洋名：levocabastine hydrochloride (JAN)
製造・輸入承認年月日	製造・輸入承認年月日：2000年 9月 22日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2000年 11月 17日
発売年月日	発売年月日：2001年 1月 31日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社	発 売 元 参天製薬株式会社 製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IPは、2013年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## IP利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯  
当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IPと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIP記載要領が策定された。
2. IPとは  
IPは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。  
しかし、業事法の規制や製薬企業の機密等に關わる情報、製薬企業の製剤薬図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIPの記載事項とはならない。
3. IPの様式・作成・発行  
規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IPは日病薬が策定した「IP記載要領」に従って記載するが、本IP記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発薬品については「IP記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIPが改訂・発行される。
4. IPの利用にあたって  
IP策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIPの内容を充実させ、IPの利用性を高めおく必要がある。  
MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項については、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等白らが知集、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIP作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果に記載されている場合があり、その取扱いは慎重を要する。

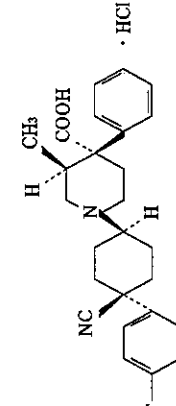
# I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ベルギーのヤンセン社は、1950年代より抗ヒスタミン薬のスクリーニングに着手し、1975年オキサミド、1977年アステミゾールの合成に成功した。1979年に合成されたカバスタチンから単離されたレボカバスタチンで特異性のあるヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断作用を有することが確認され、塩酸塩とすることにより安定したレボカバスタチン塩酸塩（商品名：リボスタチン®）が得られた。本剤は、薬理試験よりヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する親和性及び特異性が高く（<i>in vitro</i>）、かつ作用持続時間の長い抗ヒスタミン作用を有する（ラット）ことが確認された。</p> <p>本剤は、薬理学的特徴を活かし局所薬として開発が行われ、特にヒスタミンの関与が強いと考えられているアレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻炎に対する臨床的療行が行われた。</p> <p>本剤は、すでに欧米においてアレルギー性結膜炎に対する有用性が認められ、ベルギー、アメリカ、ドイツ、フランス、イギリス等の世界70ヶ国以上で承認が得られている。本邦における臨床試験は1980年より第I相試験、1991年より第II相試験、1993年より第III相試験が実施され、アレルギー性結膜炎に対する有用性が確認されるに至り、2000年9月輸入承認を取得し、2001年1月発売に至った。6年間の再審査期間を経て2009年12月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。</p>
2. 製品の特性及び有用性	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. アレルギー性結膜炎に効果を示す五、プロテカ一点眼液です。</li> <li>2. 強力で特異的なヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗作用を有します（モルモット、ラット、<i>in vitro</i>）。</li> <li>3. アレルギー性結膜炎の主訴であるそう痒感、充血等を速やかに改善します。</li> <li>4. 海外の70ヶ国以上で承認されています（2008年11月現在）。</li> <li>5. 国内において実施された比較試験を含む臨床試験において、総症例56例中18例（3.8%）に副作用が認められた。その主なものは眼刺激9件（1.9%）、頭痛2件（0.4%）等であった。（承認時使用成績調査において、総症例3521例中77例（2.2%）93件に副作用が認められた。その主なものは、眼刺激26件（0.7%）、眼膜炎11件（0.3%）、結膜炎11件（0.3%）等であった。（再審査終了時）</li> </ol>

## 目次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 有効成分に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	5
V. 治療に関する項目	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
VII. 薬物動態に関する項目	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
IX. 非臨床試験に関する項目	26
X. 取扱上の注意等に関する項目	29
XI. 文献	30
XII. 参考資料	33
XIII. 備考	34

II. 名称に関する項目

1. 原薬名	リボスチン点眼液0.025% Livostin® eye drops 0.025% 一般名のレボカバスタチンより命名した。
2. 一般名	レボカバスタチン塩酸塩 (JAN) levocabastine hydrochloride (JAN, USAN), levocabastine (INN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl : 456.98
5. 化学名 (命名法)	(-)-(3S,4R)-1-[シス-4-(4-(4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル)-3-メチル-4-フェニル-4-プロピル-1-ピペリジン]-4-カルボン酸 塩酸塩 (-)-(3S,4R)-1-[( <i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl)-3-methyl-4-phenyl]piperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	R50647 (ヤンセン社の化合物番号、治験番号)
7. CAS登録番号	79516-68-0

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規格区分	該当しない																															
1) 外観・性状	白色の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は極めて苦い。																															
2) 溶解性	<table border="1"> <tr> <th>溶媒名</th> <th>1gを溶解するに要する溶媒量</th> <th>日時の溶解性の表現</th> </tr> <tr> <td>ギ酸</td> <td>10mL &lt; ≦ 30mL</td> <td>やや溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td>30mL &lt; ≦ 100mL</td> <td>やや溶けにくい</td> </tr> <tr> <td>エタノール (95)</td> <td>100mL &lt; ≦ 1000mL</td> <td>極めて溶けにくい</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>10000mL &lt;</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> <tr> <td>無水酢酸</td> <td>10000mL &lt;</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> <tr> <td>2-プロパノール</td> <td>10000mL &lt;</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> <tr> <td>ジエチルエーテル</td> <td>10000mL &lt;</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> </table>	溶媒名	1gを溶解するに要する溶媒量	日時の溶解性の表現	ギ酸	10mL < ≦ 30mL	やや溶けやすい	メタノール	30mL < ≦ 100mL	やや溶けにくい	エタノール (95)	100mL < ≦ 1000mL	極めて溶けにくい	水	10000mL <	ほとんど溶けない	無水酢酸	10000mL <	ほとんど溶けない	2-プロパノール	10000mL <	ほとんど溶けない	ジエチルエーテル	10000mL <	ほとんど溶けない							
溶媒名	1gを溶解するに要する溶媒量	日時の溶解性の表現																														
ギ酸	10mL < ≦ 30mL	やや溶けやすい																														
メタノール	30mL < ≦ 100mL	やや溶けにくい																														
エタノール (95)	100mL < ≦ 1000mL	極めて溶けにくい																														
水	10000mL <	ほとんど溶けない																														
無水酢酸	10000mL <	ほとんど溶けない																														
2-プロパノール	10000mL <	ほとんど溶けない																														
ジエチルエーテル	10000mL <	ほとんど溶けない																														
2. 物理化学的性質	<table border="1"> <tr> <th>溶媒名</th> <th>溶解度 (g/100mL)</th> <th>溶解後のpH</th> </tr> <tr> <td>0.1mol/L塩酸</td> <td>0.004</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>0.01mol/L塩酸</td> <td>0.028</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸緩衝液</td> <td>0.024</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸緩衝液</td> <td>0.002</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸緩衝液</td> <td>0.001</td> <td>6.2</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸緩衝液</td> <td>0.001</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液</td> <td>0.003</td> <td>9.8</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/L水酸化ナトリウム</td> <td>1.04</td> <td>11.6</td> </tr> <tr> <td>0.01mol/L水酸化ナトリウム</td> <td>0.023</td> <td>10.6</td> </tr> </table> <p>各種pH水溶液に対する溶解度は、強アルカリ性でやや高かった。 吸湿性は認められない。</p>	溶媒名	溶解度 (g/100mL)	溶解後のpH	0.1mol/L塩酸	0.004	1.2	0.01mol/L塩酸	0.028	2.1	クエン酸-リン酸緩衝液	0.024	2.2	クエン酸-リン酸緩衝液	0.002	4.1	クエン酸-リン酸緩衝液	0.001	6.2	クエン酸-リン酸緩衝液	0.001	8.2	ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液	0.003	9.8	0.1mol/L水酸化ナトリウム	1.04	11.6	0.01mol/L水酸化ナトリウム	0.023	10.6	
溶媒名	溶解度 (g/100mL)	溶解後のpH																														
0.1mol/L塩酸	0.004	1.2																														
0.01mol/L塩酸	0.028	2.1																														
クエン酸-リン酸緩衝液	0.024	2.2																														
クエン酸-リン酸緩衝液	0.002	4.1																														
クエン酸-リン酸緩衝液	0.001	6.2																														
クエン酸-リン酸緩衝液	0.001	8.2																														
ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液	0.003	9.8																														
0.1mol/L水酸化ナトリウム	1.04	11.6																														
0.01mol/L水酸化ナトリウム	0.023	10.6																														
3) 吸湿性																																
4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点 (分解点): 290 ~ 300°Cの温度領域で着色が見られ、その後、融解 (分解) が観察される。																															
5) 酸塩基解離定数	p <i>K</i> <sub>a</sub> = 3.1, p <i>K</i> <sub>a</sub> = 9.7																															
6) 分配係数	有機相/水相	分配係数																														
	1-オクタノール/pH2.2クエン酸-リン酸緩衝液	574																														
	1-オクタノール/pH4.1クエン酸-リン酸緩衝液	51.2																														
	1-オクタノール/pH6.1クエン酸-リン酸緩衝液	67.1																														
	1-オクタノール/pH8.0クエン酸-リン酸緩衝液	66.8																														
	1-オクタノール/pH9.8ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液	22.1																														
7) その他の主な示性値	(1) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -96.0 (乾燥後, 0.2g, 水酸化ナトリウム試液12mL及びメタノール, 20mL, 100mm)																															
	(2) 紫外吸収スペクトル レボカバスタチン塩酸塩の極大吸収波長とモル吸光係数																															
	<table border="1"> <tr> <th>溶媒</th> <th>吸収の極大 (λ max)</th> <th>モル吸光係数 (ε)</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-プロパノール・0.1N塩酸試液混液</td> <td>258nm</td> <td>657</td> </tr> <tr> <td>269nm</td> <td>786</td> </tr> </table>	溶媒	吸収の極大 (λ max)	モル吸光係数 (ε)	2-プロパノール・0.1N塩酸試液混液	258nm	657	269nm	786																							
溶媒	吸収の極大 (λ max)	モル吸光係数 (ε)																														
2-プロパノール・0.1N塩酸試液混液	258nm	657																														
	269nm	786																														

IV. 製剤に関する項目

1) 投与経路	点眼																										
2) 剤形の区別、規格及び性状	剤形：水性懸濁性点眼液 規格：1mL中レボカバスタチン塩酸塩0.27mg (レボカバスタチンとして0.25mg) 含有 性状：白色の懸濁液 (振り混ざる時)																										
3) 製剤の物性	pH：6.0～8.0 浸透圧比：0.9～1.1 (生理食塩液に対する比) 粒子径：平均粒子径は10μm以下であり、個々は25μm以下である。																										
4) 識別コード	特になし																										
5) 無菌の有無	無菌製剤																										
1) 有効成分 (活性成分) の含量	1容器 (5mL) 中レボカバスタチン塩酸塩1.35mg (レボカバスタチンとして1.25mg) を含有する。																										
2) 添加物	添加物としてエデト酸ナトリウム水和物 (安定剤)、ベンザルコニウム塩化物 (防腐剤)、強化ナトリウム (等張化剤)、ヒプロメロロース (懸濁剤)、ポリソルベート80 (懸濁剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、リン酸水素ナトリウム水和物 (緩衝剤)、pH調節剤を含有する。																										
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	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よう指導すること。																										
4. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>試験項目</th> <th>試験条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td rowspan="2">温度</td> <td>60℃、暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>3ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>25℃、75% RH</td> <td>プラスチック容器</td> <td>8週</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td rowspan="2">湿度</td> <td>40℃、暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>2日</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>25℃、75% RH</td> <td>プラスチック容器</td> <td>216万Lux・hr</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性微粒子、粒子径、無菌、レボカバスタチン定量</p> <p>旧製剤 (承認時) *による試験結果</p> <p>測定項目：性状、浸透圧比、pH、重量、防腐剤量、粒子径、類縁物質、無菌、含量</p>	試験	試験項目	試験条件	保存形態	保存期間	結果	加速試験	温度	60℃、暗所	プラスチック容器	3ヵ月	変化なし	25℃、75% RH	プラスチック容器	8週	変化なし	長期保存試験	湿度	40℃、暗所	プラスチック容器	2日	変化なし	25℃、75% RH	プラスチック容器	216万Lux・hr	変化なし
試験	試験項目	試験条件	保存形態	保存期間	結果																						
加速試験	温度	60℃、暗所	プラスチック容器	3ヵ月	変化なし																						
		25℃、75% RH	プラスチック容器	8週	変化なし																						
長期保存試験	湿度	40℃、暗所	プラスチック容器	2日	変化なし																						
		25℃、75% RH	プラスチック容器	216万Lux・hr	変化なし																						

各種条件下における安定性	試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	60℃、暗所	無色ガラス瓶 開放	3ヵ月	変化なし
		25℃、75% RH	無色ガラス瓶 開放	6ヵ月	変化なし
光	長期保存試験	ケミカルランプ (0.35mW/cm <sup>2</sup> )	シヤールレアップ	3週	1週間保存において外観の淡黄色変化 (表面のみ) が認められたが、その他の項目は3週間保存において、変化を認めなかった。
		白色蛍光灯 (1000Lux)	シヤールレアップ	216万Lux・hr	変化なし
加速試験	長期保存試験	25℃、暗所	金属キャップ付ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし
		40℃、75% RH	金属キャップ付ポリエチレン瓶	6ヵ月	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、異性体比、乾燥減量、含量

強分解による生成物

- ・酸性懸濁液中 (1mol/L HCl, 100℃, 10日間) 及びアルカリ性懸濁液中 (1mol/L NaOH, 100℃, 4時間) でアミド体 (D-1)、カルボン酸体 (D-2) を生成した。
- ・15%過酸化水素水中 (60℃, 24時間) でヒドロキノン体 (D-3) を生成した。
- ・水懸濁液中 (100℃, 10時間)、白色蛍光灯下 (7日間) 及びケミカルランプ下 (7日間) において強分解物は認められなかった。

レボカバスタチン塩酸塩

(1) 吸光度測定法  
(2) 赤外線吸収スペクトル  
(3) 塩化物の定性反応 (2)

電位差測定法

V. 治療に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性	*旧製剤：添加物としてエデトトロン酸ナトリウム水和物（安定剤）、ベンザルコニウム塩化物（防腐剤）、ヒプロメロース（懸濁剤）、プロピレングリコール（懸濁剤）、ポリソルベート80（懸濁剤）、無水リン酸二水素ナトリウム（緩衝剤）、リン酸二水素ナトリウム水和物（緩衝剤）を含有する。
5. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
6. 製剤中の有効成分の確器試験法	液体クロマトグラフィー
7. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
8. 容器の材質	キャップ：ポリプロピレン 点眼容器：ポリエチレン シュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート 携帯用袋：ポリエチレン
9. 刺激	「IX. 非臨床試験に関する項目」2-(4)-5) を参照
10. その他	特になし

1. 効能又は効果	アレルギー性結膜炎																																
2. 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。																																
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床効果 アレルギー性結膜炎患者230例において、比較試験を含む臨床試験での中等度改善以上の改善率は、69.1%（159/230例）であった。</p> <p>自覚症状別改善度（承認時社内集計）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>自覚症状</th> <th>改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>そう痒感</td> <td>71.6%（149/208）</td> </tr> <tr> <td>赤血</td> <td>71.6%（101/141）</td> </tr> <tr> <td>流涙</td> <td>76.7%（79/103）</td> </tr> <tr> <td>異物感</td> <td>69.7%（76/109）</td> </tr> <tr> <td>眼痛</td> <td>81.2%（56/69）</td> </tr> <tr> <td>羞明</td> <td>76.3%（45/59）</td> </tr> <tr> <td>眼脂</td> <td>64.6%（73/113）</td> </tr> </tbody> </table> <p>背景因子別改善率一覧表（承認時社内集計）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>背景因子</th> <th>改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症</td> <td>66.7%（24/36）</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>69.6%（128/184）</td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td>70.0%（7/10）</td> </tr> <tr> <td>通年性</td> <td>75.0%（21/28）</td> </tr> <tr> <td>季節性</td> <td>71.3%（72/101）</td> </tr> <tr> <td>通年性+季節性</td> <td>65.9%（60/91）</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>60.0%（6/10）</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>1,2)</sup> 健康成人男性6例に対して、0.025%及び0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を1回1滴（レボカバスタチン塩酸塩として15μg及び30μg）/眼、1日1～4回投与した結果、自覚症状、細微灯顕・鏡見所見、眼検査（視診、視力、眼圧、眼底）、臨床検査及び理学的検査（閉鎖、磨打除、心電図、血圧、脈拍数、体温、体重）において、臨床問題となるような異常所見は認められなかった。また、健康成人男性7例に対して、0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を1回1滴（レボカバスタチン塩酸塩として30μg）/眼、6時間毎に1日3回、11日間投与（11日目は朝1回投与）した結果も、単日朝回投与と同様の結果であった。</p> <p>松本匡彦 他：薬理と治療、22（11）：4675～4695、1994 澤 充 他：薬理と治療、22（11）：4697～4711、1994</p> <p>注）本剤の承認されている用法・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。</p>	自覚症状	改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）	そう痒感	71.6%（149/208）	赤血	71.6%（101/141）	流涙	76.7%（79/103）	異物感	69.7%（76/109）	眼痛	81.2%（56/69）	羞明	76.3%（45/59）	眼脂	64.6%（73/113）	背景因子	改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）	軽症	66.7%（24/36）	中等症	69.6%（128/184）	重症	70.0%（7/10）	通年性	75.0%（21/28）	季節性	71.3%（72/101）	通年性+季節性	65.9%（60/91）	その他	60.0%（6/10）
自覚症状	改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）																																
そう痒感	71.6%（149/208）																																
赤血	71.6%（101/141）																																
流涙	76.7%（79/103）																																
異物感	69.7%（76/109）																																
眼痛	81.2%（56/69）																																
羞明	76.3%（45/59）																																
眼脂	64.6%（73/113）																																
背景因子	改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）																																
軽症	66.7%（24/36）																																
中等症	69.6%（128/184）																																
重症	70.0%（7/10）																																
通年性	75.0%（21/28）																																
季節性	71.3%（72/101）																																
通年性+季節性	65.9%（60/91）																																
その他	60.0%（6/10）																																

3. 臨床成績	<p>(3) 探索的試験：用量反応探索試験</p> <p>① 至適濃度設定試験 (0.025%及び0.05%濃度による二重盲検比較試験)<sup>a)</sup>  アレルギー性結膜炎患者86例を対象に、0.025%または0.05%レボカバスタチン点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)、4週間投与し、至適濃度、有効性及び安全性を二重盲検法により検討した。その結果、両群とも有効性および安全性に問題はなく、両群間で有意差は認められなかった。以上の成績から、本剤はいずれの濃度においてもアレルギー性結膜炎に対し有用であるが、至適濃度については、安全性に対する配慮から低濃度である0.025%を選択した。</p> <p>澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (1) 153 - 168, 1995</p> <p>注) 本剤の承認されている用法・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。</p> <p>② 眼誘発試験 (0.025%濃度及びプラセボによる二重盲検比較試験)<sup>b)</sup>  0.025%レボカバスタチン点眼液とプラセボとの比較により、0.025%レボカバスタチン点眼液の有効性を確認した。</p> <p>〔VI. 薬効薬理に関する項目〕2 - 「臨床薬理」(2) を参照  Takamura, E, et al : Allergol. Int., 55 (2) 157 - 165, 2006</p> <p>③ 点眼回数設定試験 (1日2回及び1日4回による非盲検比較試験)<sup>b)</sup>  アレルギー性結膜炎患者109例を対象に、0.025%レボカバスタチン点眼液を1回1滴、1日2回または1日4回、4週間投与し、至適投与回数、有効性及び安全性を非盲検比較試験により検討した。その結果、両群とも有効性及び安全性に問題はなく、両群間で有意差は認められなかった。以上の成績から、本剤はいずれの投与回数においてもアレルギー性結膜炎に対し有用であるが、2週時点での改善率及び最終全観改善率が1日4回群で高率であったことから、1日4回投与を選択した。</p> <p>澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (2) 317 - 332, 1995</p> <p>注) 本剤の承認されている用法・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。</p> <p>注) 引用文献中では、承認効能外の症例が含まれていたため、本剤が承認を受けた効能・効果の範囲内の症例のみを再集計した。</p> <p>(4) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量反応試験  該当資料なし</p> <p>2) 比較試験<sup>c)</sup>  0.025%レボカバスタチン点眼液とクロモグリク酸ナトリウム点眼液との比較試験を実施した。</p> <p>澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (2) 333 - 350, 1995</p> <p>3) 安全性試験  ・長期投与試験<sup>d)</sup>  アレルギー性結膜炎患者47例を対象に、0.025%レボカバスタチン点眼液を1回1～2滴、1日2回または1日4回、8週間以上投与し、長期投与における有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性評価対象例中、最終全観改善率は、「中等度改善」以上が80.4% (37/46例)であった。また、安全性では、安全性評価対象例46例中1例 (2.2%) に1件の副作用(眼瞼縁炎)が認められた。眼瞼縁炎及び臨床検査では、因果関係が否定できなかった異常所見や異常変動は認められなかった。</p> <p>澤 充 他：あたらしい眼科, 11 (12) 1903 - 1912, 1994</p> <p>注) 本剤の承認されている用法・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。</p>
---------	--

3. 臨床成績	<p>4) 患者・病態別試験  ・小児対象試験<sup>e)</sup>  小児のアレルギー性結膜炎患者32例を対象に、0.025%レボカバスタチンを1回1～2滴、1日2回または1日4回、4週間投与し、有効性及び安全性を検討した。その結果、最終全観改善率は有効性評価対象例中、「中等度改善」以上が84.4% (27/32例)であった。また、安全性では、安全性評価対象例32例中1例 (3.1%) に1件の副作用(眼瞼縁炎)が認められた。眼瞼縁炎及び臨床検査では、因果関係が否定できなかった異常所見や異常変動は認められなかった。</p> <p>澤 充 他：あたらしい眼科, 11 (12) 1893 - 1902, 1994</p> <p>注) 本剤の承認されている用法・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。</p> <p>注) 引用文献中では、承認効能外の症例が含まれていたため、本剤が承認を受けた効能・効果の範囲内の症例のみを再集計した。</p> <p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験  使用成績調査における安全性解析対象3521例中、適応外疾患使用症例、有効性判定不能症例をあわせて77例を除いた3444例を有効性集計対象症例としたところ、中等度改善以上の改善率は66.9% (2304/3444例)であった。</p> <p>副作用発現率については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」8-(2)を参照</p> <p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  該当しない</p>
---------	--

# VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連する化合物または化合物群</p> <p>クロモグリク酸ナトリウム アンレキサノクス ベミロラストカリウム トラニラスト ケトチファエナム イブジラスト</p>	<p>作用部位・作用機序</p> <p>作用部位：眼結膜 作用機序：ヒスタミンH<sub>1</sub>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、流涙などの諸症状を改善する。</p>	<p>2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>(1) ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用 レボカバスタチン塩酸塩のヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する阻害活性は、他の受容体に比し高かった。 また、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体からの解離半減期は116分で、他の受容体からの解離半減期と比べて長かった。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>受容体</th> <th>標品</th> <th>K<sub>i</sub>値 (nM)</th> <th>解離半減期 (分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒスタミンH<sub>1</sub></td> <td>モルモット小脳</td> <td>42</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>ヒスタミンH<sub>2</sub></td> <td>-モルモット線条体</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D<sub>1</sub>バミンド<sub>1</sub></td> <td>ラット線条体</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D<sub>2</sub>バミンド<sub>2</sub></td> <td>ラット線条体</td> <td>353</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンα<sub>1</sub></td> <td>ラット前脳</td> <td>2440</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンα<sub>2</sub></td> <td>ラット皮質</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンβ</td> <td>ラット皮質</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>セロトニン5-HT<sub>1A</sub></td> <td>ラット海馬</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>セロトニン5-HT<sub>2</sub></td> <td>ラット前脳葉皮質</td> <td>5340</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ムスカリン</td> <td>ラット線条体</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>サブスタンスP</td> <td>ラット線条体</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ca<sup>2+</sup>チャネル</td> <td>ラット皮質</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>オピオイドμ</td> <td>ラット前脳</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ベンゾジアゼピン</td> <td>ラット前脳</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>高親和性ニューロテンシン</td> <td>モルモット前脳</td> <td>&gt;10000</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>(n=3) —: 実施せず</p>	受容体	標品	K <sub>i</sub> 値 (nM)	解離半減期 (分)	ヒスタミンH <sub>1</sub>	モルモット小脳	42	116	ヒスタミンH <sub>2</sub>	-モルモット線条体	>10000	-	D <sub>1</sub> バミンド <sub>1</sub>	ラット線条体	>10000	-	D <sub>2</sub> バミンド <sub>2</sub>	ラット線条体	353	35	アドレナリンα <sub>1</sub>	ラット前脳	2440	11	アドレナリンα <sub>2</sub>	ラット皮質	>10000	-	アドレナリンβ	ラット皮質	>10000	-	セロトニン5-HT <sub>1A</sub>	ラット海馬	>10000	-	セロトニン5-HT <sub>2</sub>	ラット前脳葉皮質	5340	-	ムスカリン	ラット線条体	>10000	-	サブスタンスP	ラット線条体	>10000	-	Ca <sup>2+</sup> チャネル	ラット皮質	>10000	-	オピオイドμ	ラット前脳	>10000	-	ベンゾジアゼピン	ラット前脳	>10000	-	高親和性ニューロテンシン	モルモット前脳	>10000	-
受容体	標品	K <sub>i</sub> 値 (nM)	解離半減期 (分)																																																																
ヒスタミンH <sub>1</sub>	モルモット小脳	42	116																																																																
ヒスタミンH <sub>2</sub>	-モルモット線条体	>10000	-																																																																
D <sub>1</sub> バミンド <sub>1</sub>	ラット線条体	>10000	-																																																																
D <sub>2</sub> バミンド <sub>2</sub>	ラット線条体	353	35																																																																
アドレナリンα <sub>1</sub>	ラット前脳	2440	11																																																																
アドレナリンα <sub>2</sub>	ラット皮質	>10000	-																																																																
アドレナリンβ	ラット皮質	>10000	-																																																																
セロトニン5-HT <sub>1A</sub>	ラット海馬	>10000	-																																																																
セロトニン5-HT <sub>2</sub>	ラット前脳葉皮質	5340	-																																																																
ムスカリン	ラット線条体	>10000	-																																																																
サブスタンスP	ラット線条体	>10000	-																																																																
Ca <sup>2+</sup> チャネル	ラット皮質	>10000	-																																																																
オピオイドμ	ラット前脳	>10000	-																																																																
ベンゾジアゼピン	ラット前脳	>10000	-																																																																
高親和性ニューロテンシン	モルモット前脳	>10000	-																																																																
<p>2. 薬理作用</p>	<p>2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>3) compound 48/80の静脈内投与による致死に対する抑制作用 (ラット)<sup>10)</sup> ラットにレボカバスタチン塩酸塩を経口投与し、その一定時間後に compound 48/80<sup>10)</sup> を静脈内投与して誘発される致死に対する作用を検討した。 レボカバスタチン塩酸塩の compound 48/80静注致死に対するED<sub>50</sub>値は、0.002mg/kgと他の薬に比べて最も少なく、強力かつ持続的なH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示すことが認められた。 注) : compound 48/80はラットのマスト細胞からの脱顆粒を引き起こす物質として比較的頻繁に用いられています。</p>																																																																		

2) 薬効を裏付ける試験成績

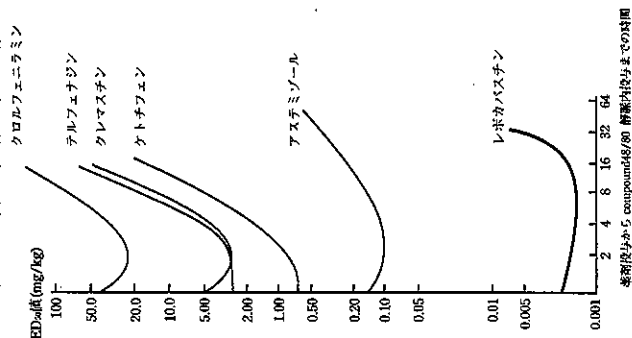
薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	前処置3時間
レボカバスタチン	0.001 (0.0005-0.002)	ヒスタミン静脈内投与による致死
ケトチファエナム	0.01 (0.005-0.020)	ヒスタミン静脈内投与による致死
クロルシクリジン	1.87 (1.43-2.19)	ヒスタミン静脈内投与による致死
クロルフェニラミン	1.25 (0.64-1.80)	ヒスタミン静脈内投与による致死
クレマスチン	0.27 (0.22-0.39)	ヒスタミン静脈内投与による致死
シプロヘプタジン	0.08 (0.04-0.16)	ヒスタミン静脈内投与による致死
オキサトミド	0.19 (0.13-0.28)	ヒスタミン静脈内投与による致死
プロメタジン	1.87 (1.43-2.19)	ヒスタミン静脈内投与による致死

(n=4~6)

3) compound 48/80の静脈内投与による致死に対する抑制作用 (ラット)<sup>10)</sup>  
ラットにレボカバスタチン塩酸塩を経口投与し、その一定時間後に compound 48/80<sup>10)</sup> を静脈内投与して誘発される致死に対する作用を検討した。  
レボカバスタチン塩酸塩の compound 48/80静注致死に対するED<sub>50</sub>値は、0.002mg/kgと他の薬に比べて最も少なく、強力かつ持続的なH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示すことが認められた。  
注) : compound 48/80はラットのマスト細胞からの脱顆粒を引き起こす物質として比較的頻繁に用いられています。

## 2. 薬理作用

compound 48/80静注致死に対する抑制作用 (時間-作用曲線: ラット)



2) 薬効を裏付ける試験成績	4) その他の抗ヒスタミン作用		
	試験項目	動物種	投与経路
	ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 <sup>10)</sup>	モルモット	<i>in vitro</i>
	ヒスタミン静脈内投与による気道収縮に対する作用 <sup>10)</sup>	モルモット	経口
	ヒスタミン皮膚反応に対する作用 <sup>10)</sup>	ラット	経口
	結果		
			IC <sub>50</sub> = 0.018 μM (前処置30分)
			ED <sub>50</sub> = 0.0089 mg/kg (前処置2時間)
			ED <sub>50</sub> = 0.0061 mg/kg (前処置2時間)
	(2) ラット腹腔マスト細胞からのヒスタミン遊離に対する作用 ( <i>in vitro</i> ) <sup>10)</sup> レボカバスタチン塩酸塩は、抗原誘発によるラット腹腔マスト細胞からのヒスタミンの遊離を濃度依存的に抑制し、50 μM及び100 μM濃度での抑制率はそれぞれ38%及び50%と有意に抑制した。		
	<p>レボカバスタチン塩酸塩濃度 (μM) **p&lt;0.01 (分散分析及びDunnettの検定) (n=5, 平均値±標準誤差)</p>		
	(3) PAF*により誘発した好酸球の遊走能に対する抑制作用 ( <i>in vitro</i> ) <sup>10)</sup> レボカバスタチン塩酸塩は、PAF*により誘発されたモルモット好酸球の遊走を濃度依存的に有意に抑制し、10 μMの濃度において、対照と比較して求めた抑制率は28% (各群ブランク値を引いて算出) であった。		
	<p>* : PAF Platelet Activating Factor *p&lt;0.05, **p&lt;0.01 (分散分析及びDunnettの検定) (n=6, 平均値±標準誤差)</p>		

2) 薬効を裏付ける試験成績	(4) 結膜炎症状に対する作用	
	1) ヒスタミン誘発による結膜炎症状に対する作用 (モルモット) <sup>10)</sup> モルモットのヒスタミン誘発15分前に投与したところ、結膜炎症状は誘発後60分まで有意に抑制された。また、ヒスタミン誘発の5分後投与によっても結膜炎症状を有意に抑制した。	<p>ヒスタミン誘発の5分後に投与した時の結膜炎症状に対する作用</p> <p>ヒスタミン誘発の15分前に投与した時の結膜炎症状に対する作用</p> <p>スコア: 0: 正常なし 1: 軽度の炎症 2: 中等度の炎症 3: 重度の炎症 4: 重度の炎症</p>
	2) 抗原誘発による結膜炎症状に対する作用 (モルモット) <sup>10)</sup> 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炎症状に対し、0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液は抗原誘発15分前の処置で有意な抑制作用を示した。	
	<p>スコア: 0: 正常なし, 1: 軽度の炎症, 2: 中等度の炎症, 3: 重度の炎症, 4: 重度の炎症</p>	



2) 薬効を裏付ける試験成績

(5) 結膜の血管透過性亢進に対する作用 (ラット)<sup>10)</sup>  
 DNP-Asで感作したラットに0.027%レボカバスタチン塩酸塩 (0.025%レボカバスタチン) 点眼液を1日2回7日間投与し、最終投与の20分後に抗原誘発したところ、結膜の血管透過性の亢進は有意に抑制された。

(6) 抗原誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対する作用 (モルモット)<sup>10)</sup>  
 明白アルブミンで感作したモルモットに対し、抗原点眼誘発15分前に0.01%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を点眼したところ、レボカバスタチン塩酸塩点眼液は結膜からのヒスタミン遊離を有意に抑制した。その抑制率は54%であった。

(7) ヒスタミン誘発による好中球及び好酸球の結膜への遊走に対する作用 (モルモット)<sup>10)</sup>  
 無作為に2群に分けたモルモットの右眼 (群1) または左眼 (群2) に0.027%レボカバスタチン塩酸塩 (0.025%レボカバスタチン) 点眼液、群1及び群2のそれぞれ左眼及び右眼には点眼液を15分後に結膜生検を行い、結膜へ遊走した好中球及び好酸球の数をカウントした。その結果、レボカバスタチン塩酸塩点眼液は、好中球及び好酸球の結膜への遊走を有意に抑制した。

2) 薬効を裏付ける試験成績

ヒスタミン誘発による好中球・好酸球の結膜への遊走 (モルモット：点眼投与)

群 (n = 10/群)	好中球数		好酸球数	
	0.027% レボカバスタチン塩酸塩 (0.025% レボカバスタチン)	点眼液基剤 (左眼) 173.4 ± 24.49	0.027% レボカバスタチン塩酸塩 (0.025% レボカバスタチン)	点眼液基剤 (左眼) 143.5 ± 28.41
1	(右眼) 35.6 ± 6.18**	(右眼) 722 ± 15.59*	(右眼) 722 ± 15.59*	(左眼) 143.5 ± 28.41
2	(左眼) 32.8 ± 7.45**	(左眼) 225.5 ± 61.63	(左眼) 78.8 ± 13.94*	(右眼) 145.8 ± 33.06

検定：Wilcoxonの順位和検定。\*：p<0.05, \*\*：p<0.01, \*\*\*：p<0.001

【臨床薬理】  
 (1) 涙液中のECP濃度に対する作用<sup>10)</sup>  
 0.027%レボカバスタチン塩酸塩 (0.025%レボカバスタチン) 点眼液1回2滴、1日2回、14日間反復投与により、アレルギー性結膜炎患者の涙液中ECP (eosinophil cationic protein) 濃度に対して7日目に有意な減少がみられ、結膜への好酸球浸潤の抑制が示唆された。

(2) 眼誘発による結膜炎症状に対する作用<sup>4)</sup>  
 アレルギー性結膜炎患者24例の片眼に0.027%レボカバスタチン塩酸塩 (0.025%レボカバスタチン) 点眼液、他眼にブラセゼを各2滴投与し、10分後に抗原 (スギ花粉) でアレルギー症状を誘発した。また、薬剤投与4時間後に再誘発した。  
 レボカバスタチン塩酸塩点眼液投与群では、抗原誘発10分後より、そう痒感及び眼赤腫充血を、ブラセゼ群に比し有意に抑制した。また、4時間後の再誘発に対しても、有意に抑制した。

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度  
 該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間  
 4時間後 (健康成人、反復投与時)

(3) 通常用量での血中濃度  
 0.94ng/mL (健康成人、反復投与時)  
 [単回投与]<sup>1)</sup>

健康成人男性6例に0.025%及び0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ (レボカバスタチン塩酸塩として15μg及び30μg) 単回点眼投与したが、大部分の血漿試料がRIAの定量限界(0.4ng/mL)未満であった。  
 [反復投与]<sup>2)</sup>

健康成人男性7例に0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ (レボカバスタチン塩酸塩として30μg) 反復点眼投与 (6時間毎に1日3回、11日間、但し、11日目は1回のみ投与) した。投与期間中の各投与日の1回目投与前及び3回目投与前、並びに最終投与後の血漿中未変化体濃度をRIAで測定した結果、トランプ時の血漿中濃度は、投与開始5日目以降にほぼ一定値 (約0.8ng/mL) となり定常状態に達した。

C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	C <sub>min</sub> <sup>b)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>b)</sup> (ng · h/mL)
0.94 ± 0.24	4.00 ± 2.00	41.38 ± 3.07	63.43 ± 13.56

a) n = 5, b) n = 4  
 上記グラフ及び表のパラメータが検出不能であった被験者のデータは、平均から除いた。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度  
 該当資料なし

2) 薬効を裏付ける試験成績

2. 薬理作用

そう痒感の推移

—●— レボカバスタチン塩酸塩点眼液  
 —○— プラセボ  
 n=24  
 平均値 ± 標準偏差  
 \*\*\*: p < 0.01  
 \*\*\*: p < 0.001  
 (Wilcoxon符号付順位検定)

— (0点): なし (所見なし)  
 + (1点): 軽度 (時々かゆみがある)  
 ++ (2点): 中等度 (持続的にかゆみがある)  
 +++ (3点): 高度 (持続的にかゆみがあり、目をこすりたがる。但し、被験者の日常作業は妨げられていない)  
 ++++ (4点): 重度 (我慢できない程度 (被験者の日常作業が妨げられるようなかゆみ))

眼球結膜充血の推移

—●— レボカバスタチン塩酸塩点眼液  
 —○— プラセボ  
 n=24  
 平均値 ± 標準偏差  
 \*\*\*: p < 0.01  
 \*\*\*: p < 0.001  
 (Wilcoxon符号付順位検定)

— (0点): なし (所見なし)  
 + (1点): 軽度 (教本の血管拡張がある)  
 ++ (2点): 中等度 (多数の血管拡張がある)  
 +++ (3点): 高度 (全体の血管が拡張して白目の存在がわかりにくい)

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ  
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) 血漿蛋白結合率  
H-レボカバスタチン塩酸塩10mg/mLの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率は、平衡透析法で54.7%であった。また、ヒト各種精製血漿蛋白質を用いた実験で、主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。

3. 服収

該当資料なし

4. 分布

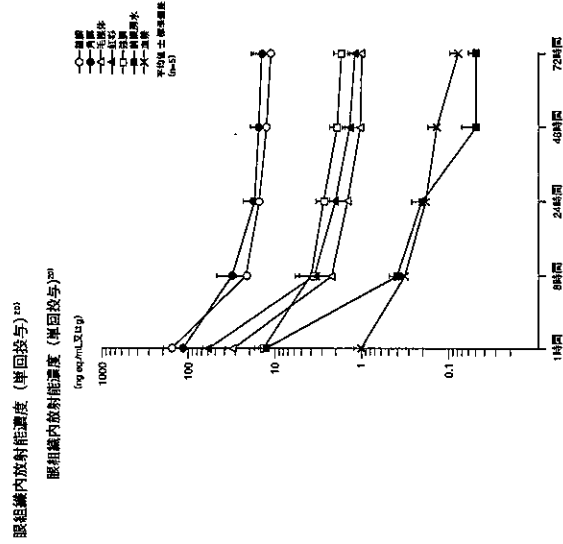
- (1) 血液-脳門通過性  
該当資料なし  
<参考><sup>2)</sup>  
ラットに0.1% H-レボカバスタチン塩酸塩点眼液1μLを両眼に計2μL点眼投与した試験において、1時間後、脳では27ng eq/kgが認められている。
- (2) 胎児への移行性  
該当資料なし  
<参考>  
胎児への移行性 (ラット)<sup>2)</sup>  
妊娠20日目のラットにH-レボカバスタチン塩酸塩25mg/kgを単回経口投与した。投与後、放射能は胎動物の組織及び胎児へ速やかに移行し、投与0.5時間後には平衡に達した。胎動物の血中濃度と胎児中濃度はほぼ等しい濃度で推移し、約7時間の半減期で消失した。
- (3) 乳汁への移行性  
<参考> 外国での試験データ>  
出産後3ヵ月を経た健康な女性にレボカバスタチン塩酸塩0.5mgを単回経口投与し、唾液及び乳汁中の未変化体濃度をRIAで測定した。唾液中の濃度に対する乳汁中濃度の比は、平均で0.94 (0.71~1.16) で、両濃度はほぼ等しかった<sup>2)</sup>。また、健康成人に対する経口投与で、血漿中の未変化体濃度に対する唾液中濃度の比は、ほぼ一定である (0.5~0.8)<sup>2)</sup>。ことから授乳中の女性にレボカバスタチン塩酸塩を点眼投与した場合、乳汁中濃度は血中濃度よりも低く推移すると推測された。

時間 (h)	0	4	8	24	36	48	72	99	t <sub>0.5</sub> (h)
乳汁 (ng/mL)	ND	4.27	3.60	2.53	1.68	1.45	1.07	0.55	33.8
唾液 (ng/mL)	ND	4.00	3.10	2.59	2.09	1.81	1.01	0.78	41.0
乳汁/唾液中濃度比	-	1.07	1.16	0.98	0.80	0.80	1.06	0.71	
平均±標準偏差									0.94 ± 0.17

- (4) 唾液への移行性  
該当資料なし

4. 分布

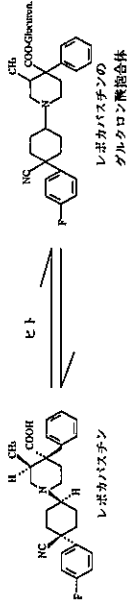
- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし  
<参考>  
眼内移行 (ウサギ)<sup>2)</sup>  
雄ウサギにH-レボカバスタチン塩酸塩の0.1%懸濁液5μLを両眼に計10μL単回点眼投与し、眼組織中の放射能濃度を測定して眼内移行を検討したところ、レボカバスタチンは投与部位である結膜及び角膜において高濃度に分布し、投与8時間後までは血漿と平行して減衰したが、それ以降の消失は血漿よりも緩やかであった。



眼組織内放射能濃度 (単位投与)<sup>2)</sup>

組織	眼組織内放射能濃度 (単位投与) <sup>2)</sup>					
	1時間	8時間	24時間	48時間	72時間	72時間
結膜	152.10 ± 46.10	20.60 ± 9.71	17.60 ± 7.29	14.07 ± 6.09	12.99 ± 5.70	
角膜	119.56 ± 38.56	31.59 ± 16.97	18.61 ± 5.33	16.79 ± 3.07	15.87 ± 3.70	
毛様体	31.85 ± 6.67	2.41 ± 1.22	1.67 ± 0.71	1.11 ± 0.42	1.04 ± 0.43	
虹彩	62.15 ± 11.89	3.88 ± 1.54	2.08 ± 0.84	1.39 ± 0.26	1.29 ± 0.32	
強膜	14.08 ± 2.99	3.94 ± 2.06	3.16 ± 0.71	2.09 ± 0.46	1.88 ± 0.24	
前房水	10.28 ± 3.46	0.40 ± 0.24	0.20 ± 0.07	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01	
血漿	1.00 ± 0.18	0.33 ± 0.10	0.19 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.08 ± 0.02	

(n = 5, 平均値 ± 標準偏差)

<p>5. 代 謝</p>	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路          &lt;参考：外国での試験データ&gt;<sup>20</sup>          健康成人男性に1回レボカバスタチン塩酸塩（レボカバスタチンとして1mg）を単回経口投与したとき、尿中の排泄物の約87%が未変化体で、11%がレボカバスタチンのグルクロン糖結合体であった。</p> <div style="text-align: center;">  <p>レボカバスタチン</p> <p>レボカバスタチンのグルクロン糖結合体</p> </div> <p>(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種          該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合          該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率          該当資料なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ          該当資料なし</p>															
<p>6. 排 泄</p>	<p>(1) 排泄部位          主として腎</p> <p>(2) 排泄率、(3) 排泄速度          健康成人男性5例に0.025及び0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ単回点眼投与した時の未変化体の尿中排泄率を下表に示した。単回点眼投与72時間後までの尿中排泄率は、それぞれ11.19及び14.97%であった<sup>1)</sup>。</p> <table border="1" data-bbox="909 1321 1037 1814"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>0.025% (15 µg/nam)</th> <th>0.05% (30 µg/nam)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>時間</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0 ~ 24hr</td> <td>7.60 ± 3.59</td> <td>6.83 ± 3.26</td> </tr> <tr> <td>0 ~ 48hr</td> <td>10.24 ± 5.47</td> <td>12.15 ± 6.20</td> </tr> <tr> <td>0 ~ 72hr</td> <td>11.19 ± 5.91</td> <td>14.97 ± 7.49</td> </tr> </tbody> </table> <p>また、0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ（レボカバスタチン塩酸塩として30 µg）1日3回、11日間反復点眼投与（最終日は1回のみ）した場合、最終投与96時間後までに総投与量の16.27%が尿中へ排泄されたが、単回投与時と比べて排泄の遅延は認められなかった<sup>2)</sup>。</p>	投与量	0.025% (15 µg/nam)	0.05% (30 µg/nam)	時間			0 ~ 24hr	7.60 ± 3.59	6.83 ± 3.26	0 ~ 48hr	10.24 ± 5.47	12.15 ± 6.20	0 ~ 72hr	11.19 ± 5.91	14.97 ± 7.49
投与量	0.025% (15 µg/nam)	0.05% (30 µg/nam)														
時間																
0 ~ 24hr	7.60 ± 3.59	6.83 ± 3.26														
0 ~ 48hr	10.24 ± 5.47	12.15 ± 6.20														
0 ~ 72hr	11.19 ± 5.91	14.97 ± 7.49														

<p>7. 透 析 等 に よ る 除 去</p>	<p>(1) 腹膜透析          該当資料なし</p> <p>(2) 血液透析          該当資料なし          &lt;参考：外国での試験データ&gt;<sup>20</sup>          血液透析及び非血液透析の腎機能障害患者各6例および健康成人5例にレボカバスタチン塩酸塩0.5mgを単回経口投与し、血漿中及び尿中の未変化体濃度をRIAで測定した時、血液透析によって投与後4～10時間に投与量の約10%が除去され、半減期およびAUCは減少したが有意差はみられず、血液透析の影響は認められなかった。</p> <div style="text-align: center;"> <p>薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)</p> <table border="1" data-bbox="510 112 750 828"> <thead> <tr> <th>パラメータ</th> <th>健康人 (n=5)</th> <th>非透析 (n=6)</th> <th>透析 (n=6)</th> <th>全患者 (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T<sub>max</sub> (hr)</td> <td>1.6 ± 0.6</td> <td>3 ± 2</td> <td>5 ± 2</td> <td>4 ± 2</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>7.4 ± 0.8</td> <td>4.87 ± 1.02*</td> <td>6.58 ± 1.35*</td> <td>5.72 ± 1.44</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (hr)</td> <td>35.7 ± 6.0</td> <td>107 ± 36</td> <td>83.2 ± 26.4</td> <td>94.9 ± 32.7</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)</td> <td>319 ± 51</td> <td>564 ± 172</td> <td>500 ± 132</td> <td>532 ± 150</td> </tr> <tr> <td>Cl<sub>renal</sub> (mL/min)</td> <td>—</td> <td>4.1 ± 3.0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿中排泄率<sup>b)</sup> (%)</td> <td>—</td> <td>9.8 ± 6.5</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Cl<sub>creatin</sub> (mL/min)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>27.9 ± 6.1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>透析率<sup>a)</sup> (%)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>10.7 ± 3.7</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : p &lt; 0.05, Studentのt検定 (非透析vs透析) 1) : 0 ~ 72時間, 2) 投与後4 ~ 10時間に血液透析によって除かれた薬物量</p> <p>(3) 直接血液濾過          該当資料なし</p> </div>	パラメータ	健康人 (n=5)	非透析 (n=6)	透析 (n=6)	全患者 (n=6)	T <sub>max</sub> (hr)	1.6 ± 0.6	3 ± 2	5 ± 2	4 ± 2	C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.4 ± 0.8	4.87 ± 1.02*	6.58 ± 1.35*	5.72 ± 1.44	t <sub>1/2</sub> (hr)	35.7 ± 6.0	107 ± 36	83.2 ± 26.4	94.9 ± 32.7	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	319 ± 51	564 ± 172	500 ± 132	532 ± 150	Cl <sub>renal</sub> (mL/min)	—	4.1 ± 3.0	—	—	尿中排泄率 <sup>b)</sup> (%)	—	9.8 ± 6.5	—	—	Cl <sub>creatin</sub> (mL/min)	—	—	27.9 ± 6.1	—	透析率 <sup>a)</sup> (%)	—	—	10.7 ± 3.7	—
パラメータ	健康人 (n=5)	非透析 (n=6)	透析 (n=6)	全患者 (n=6)																																										
T <sub>max</sub> (hr)	1.6 ± 0.6	3 ± 2	5 ± 2	4 ± 2																																										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.4 ± 0.8	4.87 ± 1.02*	6.58 ± 1.35*	5.72 ± 1.44																																										
t <sub>1/2</sub> (hr)	35.7 ± 6.0	107 ± 36	83.2 ± 26.4	94.9 ± 32.7																																										
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	319 ± 51	564 ± 172	500 ± 132	532 ± 150																																										
Cl <sub>renal</sub> (mL/min)	—	4.1 ± 3.0	—	—																																										
尿中排泄率 <sup>b)</sup> (%)	—	9.8 ± 6.5	—	—																																										
Cl <sub>creatin</sub> (mL/min)	—	—	27.9 ± 6.1	—																																										
透析率 <sup>a)</sup> (%)	—	—	10.7 ± 3.7	—																																										

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	該当しない						
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者						
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
5. 慎重投与内容とその理由	該当しない						
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>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。</p> <p>【解説】 ベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着・凝縮され易く、また、角膜障害性の可能性があることより、記載した。</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由 該当しない</p> <p>(2) 併用注意とその理由 該当しない</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <tr> <td>薬名等</td> <td>臨床症状・措置方法</td> <td>機序・危険因子</td> </tr> <tr> <td>オキシメタゾリン</td> <td>本剤の吸取が低下する可能性がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </table> <p>【解説】 点眼液でのデータはないが、レボカバスタチン塩酸塩点鼻液とオキシメタゾリン点鼻液を併用した際には、レボカバスタチンの吸収の低下が認められているため記載した。</p>	薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	オキシメタゾリン	本剤の吸取が低下する可能性がある。	機序不明
薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
オキシメタゾリン	本剤の吸取が低下する可能性がある。	機序不明					
7. 相互作用	(1) 副作用の概要						
8. 副作用	<p>(1) 副作用の概要</p> <p>国内において実施された比較試験を含む臨床試験において、総症例476例中18例 (3.8%) に副作用が認められた。その主なものは眼刺激9件 (1.9%)、頭痛2件 (0.4%) 等であった。(承認時) 使用成績調査において、総症例3521例中77例 (2.2%) 93件に副作用が認められた。</p> <p>その主なものは、眼刺激25件 (0.7%)、眼炎11件 (0.3%)、結膜炎11件 (0.3%) 等であった。なお、小児に対する使用例数612例中9例 (1.5%) 10件に副作用が認められた。その内訳は、1歳以上7歳未満が147例中1例 (0.7%)、7歳以上15歳未満が462例中8例 (1.7%) であった。また、その副作用の内訳は、眼刺激3件、眼炎2件、結膜炎2件、結膜充血1件、眼瞼1件、結膜充血1件であった。(再審査終了時)</p>						

8. 副作用

1) 重大な副作用  
 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、顔面浮腫等) があらわれ、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し、適切な処置を行うこと。  
 (注) 市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

2) その他の副作用

種類	頻度	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
眼	眼刺激、眼刺激、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)、そう痒感、結膜炎	眼瞼炎、眼刺激、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)、そう痒感、結膜炎	眼瞼炎、眼刺激、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)、そう痒感、結膜炎	眼瞼浮腫、眼痛
免疫系	—	—	—	血管神経性浮腫
皮膚	—	—	—	蕁麻疹
循環器	—	—	—	動悸
精神神経系	—	—	—	—

(注) 市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<副作用一覧表>

副作用等	承認時迄の状況	使用成績調査の集計		合計
		発現例数	発現率 (%)	
調査症例数	476	3521		3997
副作用等の発現例数	18	77		95
副作用等の発現率	3.78%	2.19%		2.38%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)	率 (%)		
感染症および寄生虫症	2 (0.06)	2 (0.05)		
アレルギー	4 (0.84)	2 (0.06)	6 (0.15)	
神経系障害	1 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.05)	
浮動性めまい	2 (0.42)	1 (0.03)	3 (0.08)	
頭痛	1 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.05)	
眩暈	15 (3.15)	72 (2.04)	87 (2.18)	
眼の異常感	2 (0.42)	3 (0.09)	5 (0.13)	
眼瞼炎	9 (0.26)	1 (0.03)	10 (0.26)	
結膜出血	1 (0.03)	7 (0.20)	8 (0.20)	
結膜浮腫	7 (0.20)	1 (0.03)	8 (0.20)	
結膜炎	1 (0.03)	3 (0.09)	4 (0.10)	
アレルギー性結膜炎	3 (0.09)	1 (0.03)	4 (0.10)	
角膜上皮障害	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.05)	
角膜びらん	1 (0.21)	2 (0.06)	3 (0.08)	
眼瞼紅斑	9 (1.89)	25 (0.71)	34 (0.85)	
眼瞼	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.05)	
眼刺激	3 (0.08)	2 (0.06)	5 (0.13)	
眼痛	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.05)	
眼瞼浮腫	2 (0.06)	1 (0.03)	3 (0.08)	
角膜炎	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.05)	
流涙増加	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.05)	

(次頁に続く)

副作用	副作用等の種類	承認時迄の状況	副作用等の種別発現症例(件数)率(%)	
			使用成績調査の累計	合計
眼障害(続き)		1 (0.21)	1 (0.03)	2 (0.05)
羞明			4 (0.11)	4 (0.10)
瞳孔拡大		1 (0.21)		1 (0.03)
眼の異物感			2 (0.06)	2 (0.05)
結膜充血		1 (0.21)	8 (0.23)	8 (0.20)
眼そう痒症			1 (0.03)	2 (0.05)
アレルギー性角膜炎			6 (0.17)	6 (0.15)
結膜障害			1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2 (0.06)	2 (0.05)
呼吸器障害			1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害			1 (0.03)	1 (0.03)
接触性皮膚炎			2 (0.06)	2 (0.05)
全身障害および投与局所障害			1 (0.03)	1 (0.03)
通用部位皮膚炎			1 (0.03)	1 (0.03)

調査期間：2000年9月22日～2006年9月21日

<臨床検査値異常>  
臨床検査を実施した症例中、2例に臨床検査値異常がみられた。その内訳は次のとおりであった。

検査項目	発現件数/検査実施症例数(%)
白血球増加	1/299 (0.3) [8,100/mm <sup>3</sup> →10,400/mm <sup>3</sup> ]
白血球減少	1/299 (0.3) [4,800/mm <sup>3</sup> →3,200/mm <sup>3</sup> ]

(承認時社内集計)

<関与に及ぼす影響>  
投与開始前及び投与後に血圧測定が実施された366例において、平均値は両眼とも有意な低下が認められたが、正常範囲の軽微な変動であり、種々の症例について因果関係を否定し得なかった異常変動は認められなかった。

(承認時社内集計)

(3) 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  
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目「8-(1)-1) 重大な副作用を参照

特に設定されていない。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>《解説》</p> <p>1) 点眼液でのデータはないが、安全性を考慮して記載した。 胎児器官形成期投与試験でのラット経口投与において、最大用量群80mg/kgで催奇形性が認められているが、臨床用量での催奇形性は認められていない(無毒性量20mg/kg)。しかしながら、ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性については検討されていないため、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とした。「Ⅷ. 非臨床試験に関する項目」2-3-(2)を参照</p> <p>2) 点眼液でのデータはないが、レボカバスタチンの単回経口投与時に乳汁への移行が認められている(外国での試験)ため記載した。 「Ⅷ. 薬物動態に関する項目」4-(3)を参照</p>
11. 小児等への投与	<p>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(使用経験が少ない)。</p> <p>《解説》 国内の臨床試験及び市販後の使用成績調査において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児における使用経験が少ないことから、安全性は確立されていない旨記載した。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特になし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>1) 点眼液 点眼液のみ使用すること。</p> <p>2) 投与時 (1) 本剤は懸濁液のため、使用の際にはその貯蔵容器をよく振盪するよう指導すること。 (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) 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よう指導すること。</p> <p>《解説》 1) 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。 本剤は点眼剤なので、その他の投与経路では用いないこと。 2) 薬剤交付時に患者さんに対し指導していただきたい事項を記載した。 (1) 本剤は懸濁液のため、使用するときには、必ず容器を振盪すること。 (2) 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よく取ること。 (3) 点眼のとき、容器の先端が直接眼に触れると眼瞼や睫毛等により薬液が汚染する恐れがある。薬液の汚染及び二次的な感作を防止するために記載した。</p>
15. その他の注意	<p>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。</p> <p>《解説》 ベンザルコニウム塩化物による過敏症が報告されていることから記載した。</p>
16. その他	特になし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 一般薬理</p> <p>(1) 点眼投与による試験</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 角膜反射に対する作用<sup>20)</sup> モルモット（点眼投与：最高濃度1%）において角膜反射に何ら影響を及ぼさなかったことから、局所麻酔作用が無いことが確認された。</li> <li>2) 眼内圧に対する作用<sup>20)</sup> ウサギ（点眼投与：0.054mg/眼）における眼内圧に影響を及ぼさなかった。</li> </ol> <p>(2) その他の投与方法による試験</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 一般症状及び行動に対する作用<sup>20)</sup> 一般症状及び行動観察では、ラット（経口投与）において眼瞼下垂が認められ、そのED<sub>50</sub>値は65.1mg/kgであった<sup>20)</sup>。一方、マウスでは最高経口投与量の40mg/kgまで作用を示さなかった<sup>20)</sup>。</li> <li>2) 中枢神経系に対する作用<sup>20)</sup> イスにおいて最高用量の0.63mg/kg（経口投与）で、投与1.15時間から4時間までREM睡眠期の短縮が認められた。さらにその4時間後に覚醒期間の短縮が認められ、それ以降回復した。</li> <li>3) 体性神経系に対する作用<sup>20)</sup> ラット（経口投与：5mg/kgまたは11μM）における神経筋接合部遮断作用、マウス（経口投与：5mg/kg）における筋弛緩作用及びモルモット（点眼投与：0.54mg/mLまたは1%皮下投与）における局所麻酔作用は認められなかった。</li> <li>4) 自律神経系に対する作用<sup>20)</sup> マウス（経口投与：5mg/kg）における瞳孔径<sup>20)</sup>、ネコ（経口投与：5mg/kg）における膀胱収縮<sup>20)</sup>、ラット（経口投与：10mg/kg）における散瞳<sup>20)</sup>、ウサギ（点眼投与：0.054mg/眼）及び硝子体内注入投与：0.13mg/眼）における眼圧及び網膜電位<sup>20)</sup>に対しては、いずれも影響を及ぼさなかった。</li> <li>5) 呼吸・循環系に対する作用<sup>20)</sup> 麻酔イスにおいて、最高用量の5mg/kg（十二指腸内投与）及び最高用量の0.5mg/kg（静脈内投与）で呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に影響を及ぼさなかった<sup>20)</sup>。また、無麻酔イスに対して最高用量の0.16mg/kg（経口投与）で上記のパラメータに作用を示さなかった<sup>20)</sup>。更に、麻酔モルモットにおいて最高用量の0.16mg/kg（静脈内投与）で心電図のパラメータ（QT間隔、QTc、心房伝導、心室伝導）及び心電図の異常（心拍数、動脈圧、LV dp/dt max、LV dp/dt min）に影響を及ぼさなかった<sup>20)</sup>。</li> <li>6) 消化器系に対する作用<sup>20)</sup> ラットの胃液分泌に対しては、最高用量の5mg/kg（十二指腸内投与）で約32%の胃液分泌の抑制を認めたが、pH及び総酸度には影響を及ぼさなかった。</li> <li>7) 水及び電解質代謝に対する作用<sup>20)</sup> ラット（経口投与：5mg/kg）における腎機能に対して、影響を及ぼさなかった。また、麻酔イス（十二指腸内投与：5mg/kg）における腎機能検査においても何ら影響を認めなかった。</li> <li>8) その他の作用<sup>20)</sup> イス（経口投与）におけるアポモルフィン嘔吐反応に対して抑制作用（ED<sub>50</sub>値 = 6.36mg/kg）が認められた<sup>20)</sup>。しかし、ラット（経口投与：160mg/kg）におけるアポモルフィン反応（興奮、常同行動）に対しては拮抗作用は認められなかった<sup>20)</sup>。内分泌系において、ラットに20～320mg/kgを3ヵ月間強制経口投与することにより、雄ラットよりも雌ラットに顕著な血清プロラクチン濃度の上昇が認められた<sup>20)</sup>。これらの作用はレボカバサチン塩酸塩の弱いDパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用（KI = 353nM）に起因するものと考えられた<sup>9)</sup>。</li> </ol>	<p>ラット、イスを用いて検討したところ、それぞれのLD<sub>50</sub>値は以下の表に示すとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物</th> <th>性</th> <th>経口</th> <th>投与方法</th> <th>皮下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>♂</td> <td>&gt;2560</td> <td></td> <td>&gt;460</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>&gt;2560</td> <td></td> <td>&gt;460</td> </tr> <tr> <td>ラット（4日齢）</td> <td>♂</td> <td>1539</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>1768</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ラット（14日齢）</td> <td>♂</td> <td>1484</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>1727</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>イス</td> <td>♂</td> <td>約2560</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>約2560</td> <td></td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>ラットを用いた3ヵ月間経口投与試験で、80mg/kgまで本剤投与に起因する死亡例は認められず、無毒性量は20mg/kgと推定された。また、雌には全用量群でプロラクチン関連性の変化が認められ、生後器及び乳腺にみられた。これらには全用量群でプロラクチン関連性の変化は、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗作用によるプロラクチン上昇を介した内分泌系との相互作用によるものである。これらの影響は1ヵ月間の休薬で乳腺腫大を除去回復傾向を示した。イスの3ヵ月間経口投与試験で、無毒性量は20mg/kgと推定された。0.05%レボカバサチン塩酸塩点眼液を白色ウサギに1回100μL、1日6回4週間左眼に点眼投与した試験では、本剤投与による影響はみられず、Draize法による眼粘膜刺激性の評価では無刺激性と判定された。イスの12ヵ月間経口投与試験で、無毒性量は5mg/kgと推定され、20、80mg/kg投与群に自発運動減少、血球学及び血液化学的検査値の変動、臓器重量の増加、並びに病理組織学的所見が認められた。</p> <p>(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I 試験)<sup>20)</sup> ラット (L25, 25, 5mg/kg経口投与) では、親動物の生殖能への影響及び胎児への影響並びに催奇形性が全投与群で認められず、無毒性量は親動物および胎児のいずれも5mg/kgと推定された。</p> <p>(2) 胎児の器形成期投与試験 (Segment II 試験)<sup>20)</sup> ラット (5, 20, 80mg/kg経口投与) では、5及び20mg/kg経口投与群に母体毒性、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。一方、80mg/kg投与群の母動物に餌料の食べこぼし（帝王切開群のみ）及び体重増加量の減少がみられた。帝王切開時の観察では生存胎児数の減少、生存胎児体重の減少、吸収圧数の増加及び外形異常が認められ、催奇形性が示されたことから、20mg/kgを無毒性量とした。</p> <p>ウサギ (5, 10, 20mg/kg経口投与) では、全群の母動物及び胎児には被験物質に起因する毒性所見は認められず、催奇形性も示されなかった。</p> <p>(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III 試験)<sup>20)</sup> ラット (5, 20, 80mg/kg経口投与) では、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。母動物の一般状態では、20及び80mg/kg群に餌料の食べこぼし、摂食量減少、80mg/kg群に哺育行動の低下、体重減少及び妊娠期間の延長がみられた。</p>	動物	性	経口	投与方法	皮下	ラット	♂	>2560		>460		♀	>2560		>460	ラット（4日齢）	♂	1539		-		♀	1768		-	ラット（14日齢）	♂	1484		-		♀	1727		-	イス	♂	約2560		-		♀	約2560		-
動物	性	経口	投与方法	皮下																																										
ラット	♂	>2560		>460																																										
	♀	>2560		>460																																										
ラット（4日齢）	♂	1539		-																																										
	♀	1768		-																																										
ラット（14日齢）	♂	1484		-																																										
	♀	1727		-																																										
イス	♂	約2560		-																																										
	♀	約2560		-																																										

## 2. 毒性

### 1) 単回投与毒性試験<sup>20)</sup>

ラット、イスを用いて検討したところ、それぞれのLD<sub>50</sub>値は以下の表に示すとおりであった。

動物	性	経口	投与方法	皮下
ラット	♂	>2560		>460
	♀	>2560		>460
ラット（4日齢）	♂	1539		-
	♀	1768		-
ラット（14日齢）	♂	1484		-
	♀	1727		-
イス	♂	約2560		-
	♀	約2560		-

### 2) 反復投与毒性試験<sup>20)</sup>

ラットを用いた3ヵ月間経口投与試験で、80mg/kgまで本剤投与に起因する死亡例は認められず、無毒性量は20mg/kgと推定された。また、雌には全用量群でプロラクチン関連性の変化が認められ、生後器及び乳腺にみられた。これらには全用量群でプロラクチン関連性の変化は、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗作用によるプロラクチン上昇を介した内分泌系との相互作用によるものである。これらの影響は1ヵ月間の休薬で乳腺腫大を除去回復傾向を示した。イスの3ヵ月間経口投与試験で、無毒性量は20mg/kgと推定された。0.05%レボカバサチン塩酸塩点眼液を白色ウサギに1回100μL、1日6回4週間左眼に点眼投与した試験では、本剤投与による影響はみられず、Draize法による眼粘膜刺激性の評価では無刺激性と判定された。イスの12ヵ月間経口投与試験で、無毒性量は5mg/kgと推定され、20、80mg/kg投与群に自発運動減少、血球学及び血液化学的検査値の変動、臓器重量の増加、並びに病理組織学的所見が認められた。

### 3) 生殖毒性試験

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I 試験)<sup>20)</sup>  
ラット (L25, 25, 5mg/kg経口投与) では、親動物の生殖能への影響及び胎児への影響並びに催奇形性が全投与群で認められず、無毒性量は親動物および胎児のいずれも5mg/kgと推定された。

(2) 胎児の器形成期投与試験 (Segment II 試験)<sup>20)</sup>  
ラット (5, 20, 80mg/kg経口投与) では、5及び20mg/kg経口投与群に母体毒性、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。一方、80mg/kg投与群の母動物に餌料の食べこぼし（帝王切開群のみ）及び体重増加量の減少がみられた。帝王切開時の観察では生存胎児数の減少、生存胎児体重の減少、吸収圧数の増加及び外形異常が認められ、催奇形性が示されたことから、20mg/kgを無毒性量とした。

ウサギ (5, 10, 20mg/kg経口投与) では、全群の母動物及び胎児には被験物質に起因する毒性所見は認められず、催奇形性も示されなかった。

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III 試験)<sup>20)</sup>  
ラット (5, 20, 80mg/kg経口投与) では、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。母動物の一般状態では、20及び80mg/kg群に餌料の食べこぼし、摂食量減少、80mg/kg群に哺育行動の低下、体重減少及び妊娠期間の延長がみられた。

## X. 取扱上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
3. 薬剤取扱上の注意	1) 本剤は、保管の仕方によっては振りが強く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。 2) 小児の手が届かない所に保管すること。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	5mL×10本
6. 同一成分・同一効薬	同一成分薬：リボスチン®点鼻液0.025mg/12噴霧用 同効薬：クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、ケトチフェン、マルメド、ベミロラストカ リウム、トラニラスト、イブジラスト 他
7. 国際誕生年月日	1990年11月15日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日：2000年9月22日 承認番号：21200AMY00211000
9. 薬価基準収載年月日	2000年11月17日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2009年12月21日 再審査結果：薬事法第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
12. 再審査期間	2000年9月22日～2006年9月21日
13. 長期投与の可否	平成20年3月19日付の厚生労働省告示第97号「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	1319746Q1029
15. 保険給付上の注意	特になし

4) その他の特殊毒性	(1) 抗原性 <sup>m, n</sup> モルモットASA、PCA及びPHA試験において抗原性は認められなかった。 (2) 変異原性 ネズミチチアス菌 <sup>m</sup> 及び大腸菌による復帰突然変異試験 <sup>m</sup> 、培養ヒトリンパ球による染色体異常試験 <sup>m</sup> 、並びにラット小核試験 <sup>m</sup> において、変異原性は認められなかった。 (3) 癌原性 マウス20ヵ月間癌原性試験において、D <sub>3</sub> 拮抗作用に基づくプロラクチン依存性の腫瘍性変化が用量相関的に増加したが、げっ歯類特有の変化と考えられた <sup>m</sup> 。一方、ラット24ヵ月間癌原性試験ではプロラクチン依存性の腫瘍性変化に用量相関的な増加は認められなかった <sup>m</sup> 。したがって、一次発癌性はないと考えられた。 (4) 皮膚感作性 <sup>m</sup> MagnussonによるMaximization Test法を用いた皮膚感作性試験において、皮膚感作性は認められなかった。 (5) 眼粘膜刺激性 レボカバスタチン塩酸塩の原薬0.1gを直接白色ウサギの結膜嚢内に単回投与した試験において、原薬による眼粘膜刺激性は認められなかった <sup>m</sup> 。0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を成熟及び幼若白色ウサギにそれぞれ1回100μLまたは20μLを単回点眼投与した試験では、点眼液に眼粘膜刺激性は認められなかった <sup>m</sup> 。また、40℃の条件で6ヵ月間保存した0.05%レボカバスタチン塩酸塩点眼液を白色ウサギに1回100μL 1日4回または8回点眼投与した試験においても、眼粘膜刺激性は認められなかった <sup>m</sup> 。 反復点眼投与については、上記「(2) 反復投与毒性試験」の項参照。
2. 毒性	



1. 引 用 文 献

- 1) 松本匡彦 他：薬理と治療, 22 (11) 4675 - 4695, 1994 (52397)
- 2) 澤 充 他：薬理と治療, 22 (11) 4697 - 4711, 1994 (52398)
- 3) 澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (1) 153 - 168, 1995 (52399)
- 4) Takamura, E. et al.: *Allergol Int.* 55 (2) 157 - 165, 2006 (52406)
- 5) 澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (2) 317 - 332, 1995 (52400)
- 6) 澤 充 他：あたらしい眼科, 12 (2) 333 - 350, 1995 (52401)
- 7) 澤 充 他：あたらしい眼科, 11 (12) 1903 - 1912, 1994 (52404)
- 8) 澤 充 他：あたらしい眼科, 11 (12) 1893 - 1902, 1994 (52402)
- 9) Leyssen, J. E. et al.: 「レボカバスタチンのモルモット小脳及び肺のヒスタミンH1受容体への *in vitro* の結合における測定条件の影響」 ヤンセンファーマ社内資料 (52360)
- 10) Van Wauwe, J. et al.: 「モルモットにおける塩酸レボカバスタチンの *in vivo* での抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用および抗コリン作用：対照薬との比較」 ヤンセンファーマ社内資料 (52363)
- 11) Dechant, K. L. et al.: *Drugs* 41 (2) 202 - 224, 1991 (52411)
- 12) Schuurkes, J. A. J. et al.: 「塩酸レボカバスタチンの抗ヒスタミン (H1) 作用の選択: *in vitro* での作用と *in vivo* での気管支収縮に対する抑制効果」 ヤンセンファーマ社内資料 (52370)
- 13) Awouters, F. et al.: 「レボカバスタチンの抗アレルギー作用：ラットでの他の抗ヒスタミン薬との比較」 ヤンセンファーマ社内資料 (52377)
- 14) Tassika, K. et al.: *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* 43 (II) 12, 1331 - 1337, 1993 (52361)
- 15) Kamei, C. et al.: *J. Pharmacobiodyn.* 14, 467 - 473, 1991 (52356)
- 16) 亀井千晃 他：「実験的アレルギー性結膜炎ならびに鼻炎に対する塩酸levocabastineの影響」 ヤンセンファーマ社内資料 (52359)
- 17) 亀井千晃 他：あたらしい眼科, 11 (4) 603 - 605, 1994 (52357)
- 18) 平澤康史 他：「モルモットにおけるhistamine誘発による好中球および好酸球の結膜への浸潤に対する塩酸levocabastine点眼薬の作用」 ヤンセンファーマ社内資料 (52382)
- 19) 鈴木康章 他：あたらしい眼科, 12 (1) 147 - 152, 1995 (52405)
- 20) 羽鳥品子 他：基礎と臨床, 28 (12) 3775 - 3794, 1994 (52385)
- 21) Heykants, J. et al.: 「wistarラットにおけるlevocabastine静脈内及び経口投与後の組織分布及び胎盤移行性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52387)
- 22) V. Van de Verde, et al.: 「ヒト乳汁中へのlevocabastineの排泄」 ヤンセンファーマ社内資料 (52394)
- 23) Heykants, J. et al.: 「ヒトに単回経口投与したときのlevocabastineの吸収、排泄及び代謝」 ヤンセンファーマ社内資料 (52396)
- 24) Zazgornik, J. et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 33, 1214 - 1218, 1993 (52430)
- 25) 西村政治 他：「塩酸レボカバスタチンの一般薬理試験」 ヤンセンファーマ社内資料 (52364)
- 26) Jansen, T. et al.: 「単回点眼時におけるアルビノウサギの正常眼内圧に対する塩酸レボカバスタチンの効果」 ヤンセンファーマ社内資料 (52362)
- 27) Awouters, F. H. L. et al.: 「ラット及びヒトにおけるレボカバスタチンの抗アレルギー作用の特異性についての補足試験」 ヤンセンファーマ社内資料 (52366)
- 28) Niemegeers, C. J. E. et al.: 「ヒスタミンH1拮抗薬、塩酸レボカバスタチンの *in vivo* における一般薬理」 ヤンセンファーマ社内資料 (52367)
- 29) Wauquier, A. et al.: 「イソのアレルギー反応及び睡眠覚醒周期に及ぼす、抗ヒスタミン剤塩酸レボカバスタチン他の効果」 ヤンセンファーマ社内資料 (52368)
- 30) 平山孝明 他：「levocabastineの網膜に及ぼす影響-豚兔 *in vivo* erg」 ヤンセンファーマ社内資料 (52371)

1. 引 用 文 献

- 31) Van de Water, A. et al.: 「非開胸の腹腔灌洗での塩酸レボカバスタチンの静脈内投与による心臓能及び血行動態に対する作用」 ヤンセンファーマ社内資料 (52372)
- 32) D'Auboult, J. et al.: 「無麻酔のイヌにおける塩酸レボカバスタチン (0.16mg/kg, 経口投与) の循環器系、呼吸器系及び行動」 ヤンセンファーマ社内資料 (52373)
- 33) Lu, H. R. et al.: 「レボカバスタチン: *in vitro* でのイヌ及びモルモット心臓線並びに *in vitro* でのモルモットにおける心血管系に対する作用の欠如」 ヤンセンファーマ社内資料 (52374)
- 34) De Coster, R. et al.: 「ラットの血清中プロラクチン濃度に及ぼすレボカバスタチン経口投与の影響」 ヤンセンファーマ社内資料 (52420)
- 35) Niemegeers, C. J. E.: 「塩酸レボカバスタチン (50547) のラットにおける経口投与急性毒性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52326)
- 36) Megens, A. et al.: 「塩酸レボカバスタチン含有腫瘍製剤 (R50547: 0.92mg eq/mL) のラットにおける皮下投与急性毒性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52327)
- 37) Megens, A. et al.: 「H1-拮抗薬レボカバスタチン (50547) の4日齢幼若ラットにおける経口投与急性毒性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52328)
- 38) Megens, A. et al.: 「H1-拮抗薬レボカバスタチン (50547) の14日齢幼若ラットにおける経口投与急性毒性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52329)
- 39) Niemegeers, C. J. E. et al.: 「R50547のイヌにおける経口投与急性毒性」 ヤンセンファーマ社内資料 (52330)
- 40) Van Cauteren, H. et al.: 基礎と臨床, 28 (12) 3751 - 3773, 1994 (52354)
- 41) Verstraeten, A. et al.: 「Spf Wistar系ラットにおける3ヶ月間毒性試験」 ヤンセンファーマ社内資料 (52331)
- 42) Van Cauteren, H. et al.: 「レボカバスタチンに関する反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験から求めた無毒血症」 ヤンセンファーマ社内資料 (52355)
- 43) Verstraeten, A. et al.: 「ビニグル犬における亜急性毒性試験 3ヶ月間反復投与 投与経路: 経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52333)
- 44) Teuns, G. et al.: 「ニューゼーランドホワイト種の子ウサギにおける亜急性投与時の眼結膜刺激性試験 投与: 結膜内投与 (1日6回)」 ヤンセンファーマ社内資料 (52336)
- 45) Verstraeten, A. et al.: 「ビニグル犬における慢性毒性試験 12ヶ月反復投与 投与経路: 経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52334)
- 46) De Schaepestryver, L. et al.: 「Wistar系ラットにおける腫瘍の生殖能試験 (Segment I) 投与経路: 強制経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52337)
- 47) Dirckx, P. et al.: 「wistar系ラットにおける腫瘍の生殖能試験 (segment I) 投与経路: 強制経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52338)
- 48) Dirckx, P. et al.: 「wistar系ラットにおける胎児毒性及び胎奇形性試験 (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」 ヤンセンファーマ社内資料 (52339)
- 49) Dirckx, P. et al.: 「ニューゼーランドホワイト種の子ウサギにおける経口投与による胎児毒性及び胎奇形性試験 (segment II) 投与経路: 経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52340)
- 50) Dirckx, P. et al.: 「wistar系ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (水世代試験を含む) (segment III) 投与経路: 強制経口投与」 ヤンセンファーマ社内資料 (52341)
- 51) 竹本修 他: 「R50547の抗原性試験-能動全身性アナフィラキシー反応-」 ヤンセンファーマ社内資料 (52342)
- 52) 松尾弘也 他: 「R50547の抗原性試験-モルモット-モルモット系を用いた受身皮膚アナフィラキシー反応 (pca反応) および受身血球凝集反応 (pna反応) -」 ヤンセンファーマ社内資料 (52343)
- 53) de Meester, C. et al.: 「ネズミマウス菌/ミクロソーム活性化系によるエームス・テスト」 ヤンセンファーマ社内資料 (52344)

## XI. 参考資料

主な外国での発売状況  
本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。  
(効能・効果)  
アレルギー性結膜炎  
(用法・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。

国名	ベルギー
販売名	Livostin® eye drops
会社名	JANSSEN PHARMACEUTICA
発売年	1991年11月
剤型・含量	リボスチン®点眼液は1mL中にレボカバスタチン塩酸塩0.54mgを含有する。
効能・効果	眼アレルギー性症状における主訴
用法・用量	成人及び小児： 各眼に1回1滴、1日2回点眼する。 主訴が強い場合には、各眼に1回1滴、1日3回から4回点眼できる。 容器を逆様にして、外眼部に1滴ずつ滴下すること。 使用の際にはその都度容器をよく振盪すること。 開封した容器で1ヵ月以上経ったものは使用しないこと。また衛生上容器が眼に触れることのないように注意すること。
国名	アメリカ
販売名	Livostin® 0.05%
会社名	JOLAB Corporation
発売年	1994年2月
剤型・含量	リボスチン®0.05%は1mL中にレボカバスタチン塩酸塩0.54mgを含有する。 pHは60～80
効能・効果	季節性アレルギー性結膜炎の徴候及び症状を軽減する。
用法・用量	使用前によく振盪すること。 通常の使用量は罹患眼に1回1滴、1日4回点眼する。 治療は2週間まで継続可能。
国名	ドイツ
販売名	Livocab® - Augentropfen
会社名	JANSSEN GmbH
発売年	1995年2月
剤型・含量	リボキャブ®点眼液は1mL中にレボカバスタチン塩酸塩0.54mgを含有する。
効能・効果	花粉症、春季カタル等のアレルギー性結膜炎に対する対症療法
用法・用量	特別な指示のない場合には、各眼に1回1滴、1日2回点眼する。 点眼回数は1日3回から4回まで増加させることができる。 小児の用法・用量は成人に同じ。

上記を含まず70ヵ国以上で販売又は承認されている(2008年11月現在)。

1. 引用文献	<p>54) Scheres, H. M. E. et al.:「塩酸レボカバスタチンの薬理原性活性の評価 大腸菌/ミクロノーム試験(独立した繰り返し試験を伴う)」ヤンセンファーママ社内資料(52345)</p> <p>55) Enninga, L. C. et al.:「培養ヒト末梢血リンパ球を用いたr50547の染色体異常誘発性試験」ヤンセンファーママ社内資料(52346)</p> <p>56) Vamparys, Ph. et al.:「ラット小脳試験 投与経路: 単回経口投与」ヤンセンファーママ社内資料(52347)</p> <p>57) verstraeten, A. et al.:「アルビノスイス系マウスにおけるがん原性試験 20ヶ月間反復投与 投与経路: 経路: 混濁経口投与」ヤンセンファーママ社内資料(52348)</p> <p>58) Verstraeten, A. et al.:「wistar系ラットにおけるがん原性試験 24ヶ月間反復投与 投与経路: 混濁経口投与」ヤンセンファーママ社内資料(52349)</p> <p>59) van Ravestyn, Ch. et al.:「モルモットにおける皮膚感作性試験(maximization test) 投与経路: 感作時: 皮内及び表皮 感作時: 表皮」ヤンセンファーママ社内資料(52350)</p> <p>60) Teuns, G. et al.:「ニュージージーランドホワイト種ノウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 投与: 単回経路内投与」ヤンセンファーママ社内資料(52351)</p> <p>61) 永井弘光 他:「塩酸レボカバスタチン(50547)の幼若ノウサギを用いた眼粘膜刺激性試験」ヤンセンファーママ社内資料(52352)</p> <p>62) Teuns, G. et al.:「レボカバスタチン(劣化した点眼用製剤)の白色ノウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 投与経路: 結膜内投与(1日4又は8回)」ヤンセンファーママ社内資料(52353)</p>
2. その他の参考文献	

## 第2章 疫 学

### I 疫 学

全国的な疫学調査としては、1993～1995年にかけて行われた日本眼科医学会アレルギー眼疾患調査研究班による疫学調査(以下、日本眼科医学会疫学調査)がある。全国28施設(大学病院7施設、総合病院5施設、眼科病・医院16施設)を定点とし、1993年1月1日～1995年12月31日までの3年間に受診したアレルギー性結膜疾患患者全員に対して調査票を用いて行われた。また、1993年に厚生省アレルギー総合事業疫学調査班によるフィールド調査が行われている。しかし、ランダムサンプリング法による全国的な疫学調査は行われていないため、以下の数字は推計値である。

### II 有 病 率

1993年に厚生省アレルギー総合事業疫学調査班によってなされた調査では、両眼の眼痒痒感を持つ者は、全人口のうち小児(15歳未満)16.1%、成人21.1%、医師によりアレルギー性結膜疾患と診断されたことがある者は、小児12.2%、成人14.8%であった。このことより全人口の約15～20%がアレルギー性結膜疾患を有すると推定される。

### III 男 女 比

SAC, PACでは女性が男性の約2倍を占め、VKCで

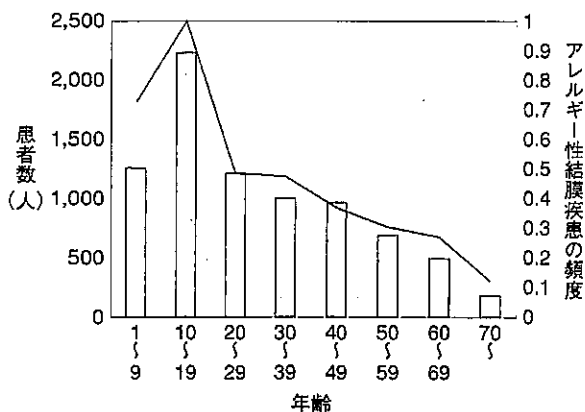


図 2-1 アレルギー性結膜疾患の年齢分布<sup>3)</sup>。

アレルギー性結膜疾患で調査定点施設を受診した患者数は10代にピークがあり、加齢に伴い減少している。年齢別の疾患頻度(各年齢層の受診者数を我が国の同年齢層の人口で割ったもの、10代の頻度を1とした比率で表す)においても10代で最も高く、加齢に伴い低くなる(文献3より日本眼科医学会の許可を得て転載)。

- : 患者数(人)
- : 人口で補正した疾患頻度 (10代を1とした比率)

は逆に男性が女性の2倍である<sup>2)</sup>。

### IV 年 齢 分 布

10代にピークがあり、加齢に伴い減少する<sup>3)</sup>(図2-1)。

### V 自 覚 症 状

各病型ともに眼痒痒感、眼充血、眼脂、異物感が多く、SACでは、くしゃみや鼻汁、鼻閉などアレルギー性鼻炎の症状が多くみられる<sup>3)</sup>(図2-2)。

### VI 自覚症状発現時期

3月はスギ花粉による花粉症患者が増えるため、SAC, PACともに受診患者のピークがみられる<sup>3)</sup>。

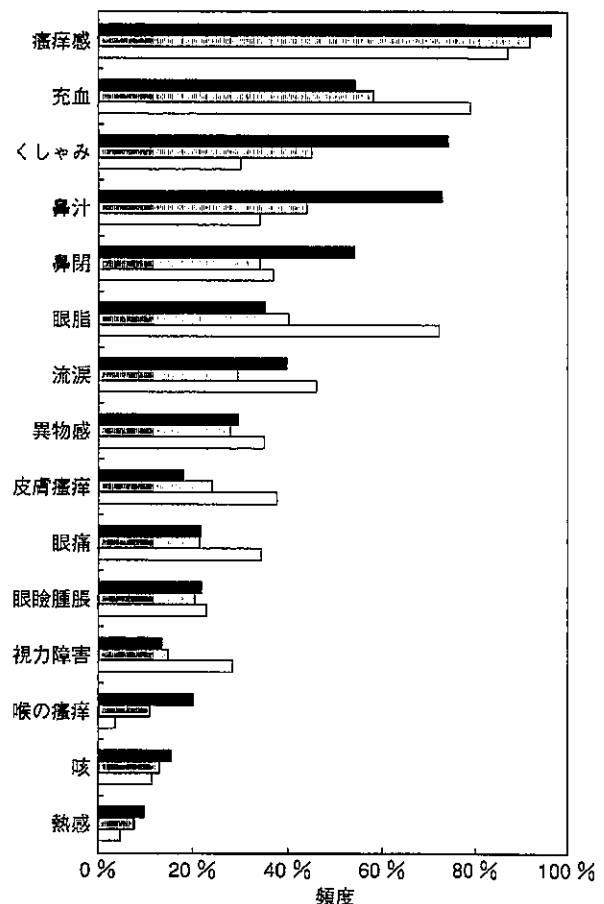


図 2-2 アレルギー性結膜疾患の自覚症状<sup>3)</sup>。

痒痒感が最も多くみられるが、充血、眼脂、異物感を伴う患者も多い。SACでは鼻炎症状を伴う患者が多く、VKCでは充血、眼脂、視力障害を伴う患者が多くみられる(文献3より日本眼科医学会の許可を得て転載)。

- : SAC, □ : PAC, ▒ : VKC

