

H₁ブロッカー点眼剤
レボカバステチン塩酸塩点眼液

承認番号 22000AMX01420000

販売開始 2008年7月

レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「わかもと」

LEVOCABASTINE HYDROCHLORIDE OPHTHALMIC SOLUTION「WAKAMOTO」

④

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. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 mL 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	エデト酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、ヒプロメロース、ポリソルベート 80、グリセリン、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、pH 調節剤

3.2 製剤の性状

性状・剤形	振り混ぜるとき白濁、水性懸濁性の点眼剤（無菌製剤）
pH	6.0～8.0
浸透圧比	0.9～1.1

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
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。
- 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

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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^{注1)}、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_{max}は0.94ng/mL、消失半減期は約41時間であった²⁾。

16.4 代謝

健康成人に³H-レボカバステチン塩酸塩（レボカバステチンとして1mg）を単回経口投与^{注2)}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チンのグルクロン酸抱合体であった³⁾（外国人データ）。

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^{注)}、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)^{注)}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⁴⁾(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、流涙などの諸症状を改善する⁵⁾。

18.2 抗ヒスタミン作用

18.2.1 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⁶⁾、⁷⁾ (*in vitro*)。

18.2.2 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⁸⁾ (*in vivo*)。

18.2.3 ラットでの compound48/80 誘発致死を抑制する⁹⁾ (*in vivo*)。

18.3 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

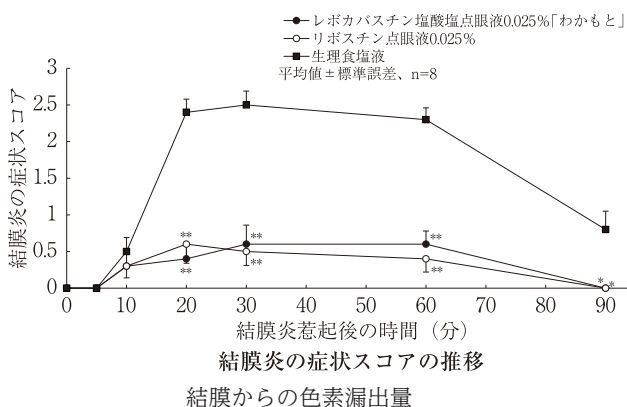
モルモット及びラットのアレルギー性結膜炎モデルにおいて、ヒスタミン及び抗原誘発による結膜炎症状(充血及び浮腫)、結膜の血管透過性亢進を抑制する¹⁰⁾-¹³⁾。

18.4 好中球及び好酸球の遊走抑制作用(点眼投与)

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¹⁴⁾ (*in vivo*)。

18.5 生物学的同等性試験

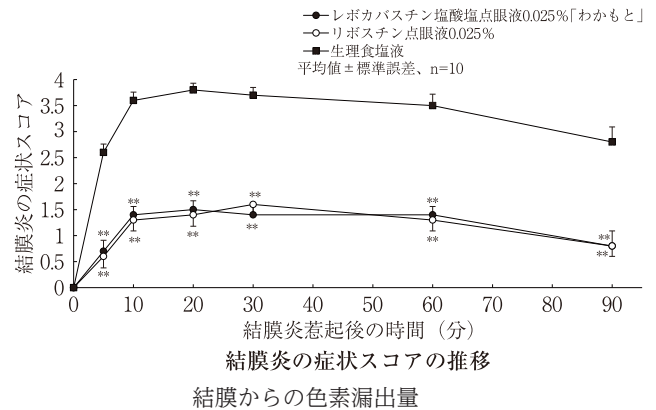
18.5.1 ラットアレルギー性結膜炎モデルを用いて、本剤、リボスチン点眼液0.025%の結膜炎抑制作用及び結膜浮腫抑制作用を比較検討した。本剤、リボスチン点眼液0.025%又は対照(生理食塩液)をアレルギー反応惹起20分前に点眼し、惹起後の充血及び浮腫の状態をスコア化し評価した。また、アレルギー反応惹起前に尾静脈内投与したエバンスブルー含有生理食塩液の結膜からの漏出量を評価した。その結果、本剤は対照に対して結膜炎スコア及び色素漏出量に有意差が認められ、リボスチン点眼液0.025%に対して有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。



結膜炎の症状スコア	色素漏出量 (μ g/lg tissue)	抑制率 (%)
生理食塩液	24.7 \pm 2.0	—
レボカバステチン塩酸塩点眼液 0.025% 「わかもと」	17.6 \pm 0.8**	72
リボスチン点眼液 0.025%	18.1 \pm 0.8*	67

*: P < 0.05, **: P < 0.01; Aspin-Welch test (vs 生理食塩液) (平均値 \pm 標準誤差, n=8)

18.5.2 モルモットアレルギー性結膜炎モデルを用いて、本剤、リボスチン点眼液0.025%の結膜炎抑制作用及び結膜浮腫抑制作用を比較検討した。本剤、リボスチン点眼液0.025%又は対照(生理食塩液)をアレルギー反応惹起20分前に点眼し、惹起後の充血及び浮腫の状態をスコア化し評価した。また、アレルギー反応惹起前に尾静脈内投与したエバンスブルー含有生理食塩液の結膜からの漏出量を評価した。その結果、本剤は対照に対して結膜炎スコア及び色素漏出量に有意差が認められ、リボスチン点眼液0.025%に対して有意差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。



結膜炎の症状スコア	色素漏出量 (μ g/lg tissue)	抑制率 (%)
生理食塩液	76.4 \pm 4.3	—
レボカバステチン塩酸塩点眼液 0.025% 「わかもと」	37.8 \pm 2.0**	63
リボスチン点眼液 0.025%	37.0 \pm 2.4**	64

** : P < 0.01; Student's t-test (vs 生理食塩液) (平均値 \pm 標準誤差, n=10)

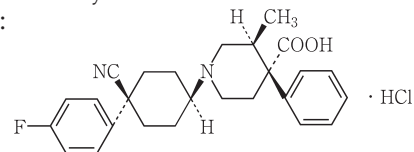
症状スコア、血管色素漏出量等のパラメータは、被験個体の選択、症状観察回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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) (JAN)

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: 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。

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 \times 10本

23. 主要文献

1) 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 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ニ 3. (2) .1))

- 2) 澤 充 他：薬理と治療. 1994； 22： 4697-4711
- 3) ヒトに単回経口投与したときの levocabastine の吸収、排泄及び代謝（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要へ 3. (1) .2) .①)
- 4) ヒト乳汁中への levocabastine の排泄（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要へ 3. (1) .2) .③)
- 5) 作用機序（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要イ 1. (2)、ホ 2.)
- 6) Tasaka K, et al.：Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1993； 43： 1331-1337
- 7) ヒスタミンによる気管収縮に対する作用（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 5. (1))
- 8) 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、抗セロトニン作用及び抗コリン作用：対照薬との比較（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 2. (1) .3))
- 9) Dechant KL, et al.：Drugs. 1991； 41： 202-224
- 10) Kamei C, et al.：J. Pharmacobio - Dyn. 1991； 14： 467-473
- 11) 亀井 千晃 他：あたらしい眼科. 1994； 11： 603-605
- 12) 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タチン局所投与の作用（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1. (2))
- 13) 実験的アレルギー性結膜炎に対する塩酸 levocabastine の影響（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1. (3) .2)、(4) .2))
- 14) 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（リボスチン点眼液 0.025%：2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1. (6))
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号