

H1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

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

【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水和物、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
オキシメタゾリン	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^{注)}): 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 ^{注)}
※※※ 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、眼痛
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	

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のみ投与すること。

[動物実験¹⁾(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に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²⁾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、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. 代謝・排泄²⁾

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。

(参考：外国での試験データ)^{3),4)}

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。

授乳婦に単回経口投与(レボカバステチンとして0.5mg)すると、母乳中への微量の移行がみられ、唾液中濃度と乳汁中濃度はほぼ等しかった。

【臨床成績】^{5)~8)}

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^{9)~12)}

- 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^{13)~16)}

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)¹⁷⁾

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】

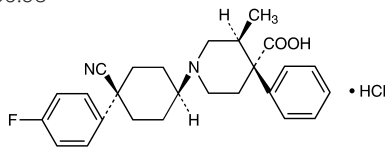
一般名：レボカバステチン塩酸塩(levocabastine hydrochloride)
[JAN]

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

分子式：C₂₆H₂₉FN₂O₂・HCl

分子量：456.98

構造式：



性状：本品は白色の粉末で、胃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】

リボスチン点眼液0.025% 5mL×10本

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) P. Dirx 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式会社内資料
- 2) 澤 充, 他 : 薬理と治療, **22**, 4697-4711(1994)
- 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式会社内資料
- 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式会社内資料
- 5) 澤 充, 他 : あたらしい眼科, **12**, 317-332(1995)
- 6) 澤 充, 他 : あたらしい眼科, **12**, 333-350(1995)
- 7) 澤 充, 他 : あたらしい眼科, **11**, 1893-1902(1994)
- 8) 澤 充, 他 : あたらしい眼科, **11**, 1903-1912(1994)
- 9) Tasaka, K., et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., **43**, 1331-1337(1993)
- 10) J. Van Wauwe et al. : モルモットにおける塩酸レボカバステチンの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, ヤンセンファーマ株式会社内資料
- 11) Dechant, K. L., et al. : Drugs, **41**, 202-224(1991)
- 12) J. A. J. Schuurkes et al. : 塩酸レボカバステチンの抗ヒスタミン(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式会社内資料
- 13) Kamei, C., et al. : J. Pharmacobio-Dyn., **14**, 467-473(1991)
- 14) 亀井千晃, 他 : あたらしい眼科, **11**, 603-605(1994)
- 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チン局所投与の作用, ヤンセンファーマ株式会社内資料
- 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式会社内資料
- 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式会社内資料

(文献請求先)

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

日本新薬株式会社 製品情報担当

☎601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

発売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

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

720414/07