

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

局所用選択H₁ブロッカー**リボスチン[®]点鼻液0.025mg 112噴霧用****Livostin[®] Nasal Solution 0.025mg 112metered sprays****レボカバスチン塩酸塩点鼻液**

剤形	点鼻液
規格・含量	1mL中レボカバスチン塩酸塩0.27mg（レボカバスチンとして0.25mg）を含有
一般名	和名：レボカバスチン塩酸塩（JAN） 洋名：levocabastine hydrochloride（JAN）
製造輸入承認年月	2007年 3月22日
薬価基準 収載年月日	2007年 6月15日
発売年月日	1999年11月10日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売 会社名	製造販売元 日本新薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号	

本IFは、2017年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF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、IF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IF記載要領が策定された。

2. IFとは

IF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、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意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IFの記載事項とはならない。

3. IF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。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF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、既発売品については「IF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IFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF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IFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

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、製剤的特徴、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関しては、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）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF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・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

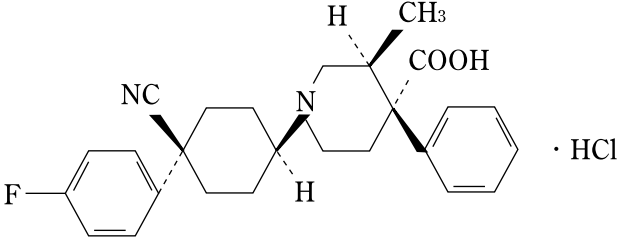
目 次

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	9
VII. 薬物動態に関する項目	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
IX. 非臨床試験に関する項目	23
X. 取扱上の注意等に関する項目	25
XI. 文 献	26
XII. 参考資料	29
XIII. 備 考	30

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H₁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H₁受容体に対する親和性及び特異性が高く、かつ作用持続時間の長い抗ヒスタミン作用を有することが確認された。</p> <p>本剤の臨床応用は、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く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。本剤は、すでにヨーロッパにおいて通年性及び季節性のアレルギー性鼻炎に対する有用性が認められ、ベルギーを初めとするドイツ、イギリス、イタリア等の世界85カ国以上で承認が得られている。本邦における臨床試験は1989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、アレルギー性鼻炎に対する有用性が確認されるに至り、1999年6月輸入承認を取得し、1999年11月発売に至った。なお、リボスチン[®]点鼻液0.025mg/112噴霧用は、医療事故防止対策に伴う販売名変更にて2007年3月に承認された。</p> <p>6年間の再審査期間を経て2009年3月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。</p> <p>その後、2017年2月に本剤の製造販売承認がヤンセンファーマ株式会社から日本新薬株式会社に承継された。</p>
2. 製品の特徴及び有用性	<ol style="list-style-type: none">1. アレルギー性鼻炎に効果を示す新規の局所用H₁ブロッカーです。2. 強力で特異的なヒスタミンH₁拮抗作用を有します（モルモット、ラット、<i>in vitro</i>）。3. アレルギー性鼻炎の三主徴であるくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を早期に抑制します。4. 海外の85カ国以上で承認されています（2009年11月現在）。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463例中20例（4.3%）に副作用が認められた。その主なものは眠気9件（1.9%）、頭痛3件（0.6%）、鼻内刺激感3件（0.6%）等であった。また、臨床検査値異常については、12件に認められた。（承認時） <p>使用成績調査において、総症例3187例中24例（0.8%）27件に副作用が認められた。その主なものは、投与部位刺激感5件（0.2%）であった。</p> <p>なお、小児に対する使用例数489例中2例（0.4%）2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107例中1例（0.9%）、7歳以上15歳未満が380例中1例（0.3%）であった。また、その副作用の内訳は、鼻炎1件、鼻出血1件であった。（再審査終了時）</p>

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	1) 和名	リボスチン®点鼻液 0.025mg 112噴霧用
	2) 洋名	Livostin® Nasal Solution 0.025mg 112 metered sprays
	3) 名称の由来	一般名のレボカバスタチンより命名した。
2. 一般名	1) 和名 (命名法)	レボカバスタチン塩酸塩 (JAN)
	2) 洋名 (命名法)	levocabastine hydrochloride (JAN, USAN)、levocabastine (INN)
3. 構造式		
4. 分子式・分子量	C ₂₆ H ₂₉ FN ₂ O ₂ · HCl : 456.98	
5. 化学名 (命名法)	(-)-(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-1-[シス-4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 一塩酸塩	
	(-)-(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride (IUPAC)	
6. 記号番号	R50547 (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 規制区分	該当しない			
2. 物理 化学 的 性 質	1) 外観・性状	白色の粉末である。わずかに特異なおいがあり、味は極めて苦い。		
	2) 溶解性	溶媒名	1gを溶解するに要する溶媒量	日局の溶解性の表現
		ギ酸 メタノール エタノール (95) 水 無水酢酸 2-プロパノール ジエチルエーテル	10mL ≤ < 30mL 30mL ≤ < 100mL 1000mL ≤ < 10000mL 10000mL ≤ 10000mL ≤ 10000mL ≤ 10000mL ≤	やや溶けやすい やや溶けにくい 極めて溶けにくい ほとんど溶けない ほとんど溶けない ほとんど溶けない ほとんど溶けない
		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-リン酸塩緩衝液	0.024	2.2
		クエン酸-リン酸塩緩衝液	0.002	4.1
		クエン酸-リン酸塩緩衝液	0.001	6.2
		クエン酸-リン酸塩緩衝液	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 0.01mol/L水酸化ナトリウム	1.04 0.023	11.6 10.6
	3) 吸湿性	吸湿性は認められない。		
	4) 融点	290～300℃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	pK _{a1} = 3.1、pK _{a2} = 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・リン酸塩緩衝液		5.74	
	1-オクタノール/ pH4.1クエン酸・リン酸塩緩衝液		51.2	
	1-オクタノール/ pH6.1クエン酸・リン酸塩緩衝液		67.1	
	1-オクタノール/ pH8.0クエン酸・リン酸塩緩衝液		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〕 _D ²⁰ = -96.0～-97.8° (乾燥後、0.2g、水酸化ナトリウム試液1.2mL及びメタノール20mL、100mm)			
	(2) 紫外吸収スペクトル レボカバスチン塩酸塩の極大吸収波長とモル吸光係数			
	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 263nm 269nm	657 786 685	

3. 有効成分の各種条件下における安定性

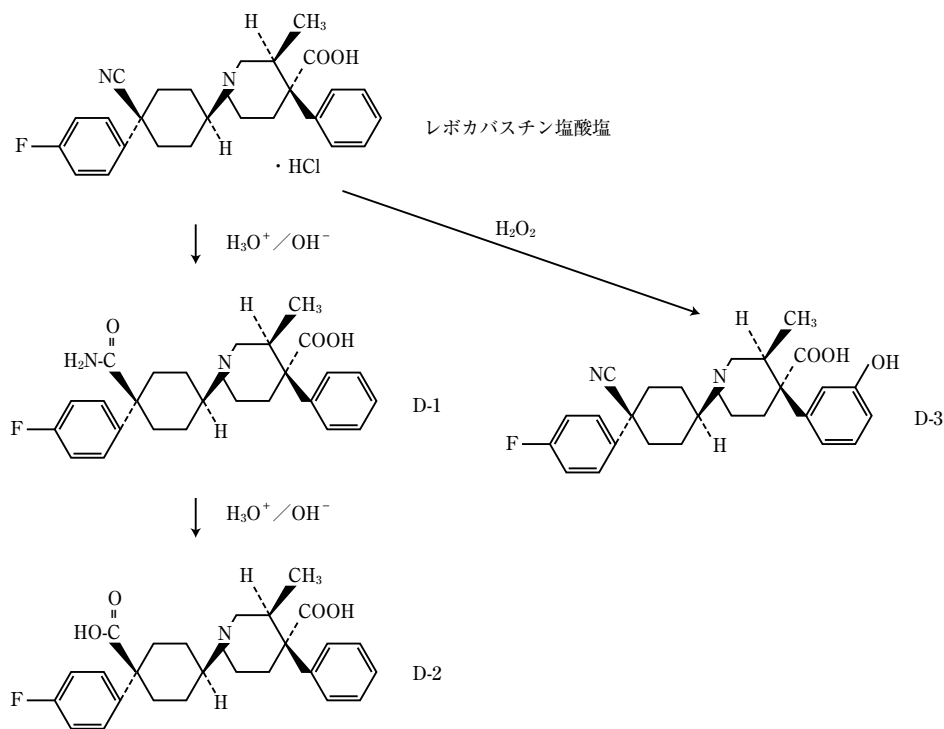
各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	60℃, 暗所	無色ガラス瓶開放	3カ月	変化なし
	湿度	25℃, 75% RH, 暗所	無色ガラス瓶開放	6カ月	変化なし
	光	ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	シャーレラップ	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、変化を認められなかった。
白色蛍光灯 (1000Lux)		シャーレラップ	216万Lux・hr	変化なし	
長期保存試験	25℃, 暗所	金属キャップ付ポリエチレン瓶	36カ月	変化なし	
加速試験	40℃, 75% RH, 暗所	金属キャップ付ポリエチレン瓶	6カ月	変化なし	

測定項目：性状、類縁物質、異性体比、乾燥減量、含量

強制分解による生成物

- ・酸性懸濁液中 (1N HCl, 100℃, 10日間) 及びアルカリ性懸濁液中 (1N 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。
- ・1.5%過酸化水素水中 (60℃, 24時間) でヒドロキシ体 (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) において強制分解物は認められなかった。



4. 有効成分の確認試験法

- (1) 吸光度測定法
極大吸収波長：258nm, 263nm, 269nm
- (2) 赤外吸収スペクトル
本品は、参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
- (3) 塩化物の定性反応 (2)

5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形	1) 投与経路	点鼻																																												
	2) 剤形の区別、規格及び性状	区別：点鼻液 規格：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）を含有し、1噴射物中にレボカバステチンとして0.025mgを含む。 性状：定量噴霧式の点鼻液であり、噴霧するとき微細な霧状となる。																																												
	3) 製剤の物性	性状：本品の内容液は白色の懸濁液である。 pH：6.0～8.0 浸透圧比：2.8～3.8 粒子径試験：平均粒子径10μm以下																																												
	4) 識別コード	該当しない																																												
	5) 無菌の有無	本剤は、無菌製剤ではない。																																												
2. 製剤の組成	1) 有効成分（活性成分）の含量	1容器（15mL）中レボカバステチン塩酸塩4.05mg（レボカバステチンとして3.75mg）を含有する。																																												
	2) 添加物	添加物としてベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物、プロピレングリコール、ポリソルベート80、ヒプロメロース、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物を含有する。																																												
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こと。																																													
4. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">苛酷試験</td> <td>温度</td> <td>10mL, 60℃, 暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>3カ月</td> <td>60℃ 3カ月間保存において、水分の蒸発により、重量の減少、含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。また、外観のわずかな黄色変化及び防腐剤量の減少が認められた。</td> </tr> <tr> <td>サイクル</td> <td>10mL, 40℃, 5℃¹⁾ 暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>8週</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>光</td> <td>10mL, 25℃, ケミカルランプ (0.4mW/cm²)</td> <td>プラスチック容器</td> <td>2日</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td colspan="2">長期保存試験</td> <td>10mL, 25℃, 暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>36カ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td colspan="2">加速試験</td> <td>10mL, 40℃, 暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>6カ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td colspan="2">比較試験 (苛酷試験)</td> <td>10, 15mL, 60℃, 暗所</td> <td>プラスチック容器</td> <td>1カ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table>						試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果	苛酷試験	温度	10mL, 60℃, 暗所	プラスチック容器	3カ月	60℃ 3カ月間保存において、水分の蒸発により、重量の減少、含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。また、外観のわずかな黄色変化及び防腐剤量の減少が認められた。	サイクル	10mL, 40℃, 5℃ ¹⁾ 暗所	プラスチック容器	8週	変化なし	光	10mL, 25℃, ケミカルランプ (0.4mW/cm ²)	プラスチック容器	2日	変化なし	長期保存試験		10mL, 25℃, 暗所	プラスチック容器	36カ月	変化なし	加速試験		10mL, 40℃, 暗所	プラスチック容器	6カ月	変化なし	比較試験 (苛酷試験)		10, 15mL, 60℃, 暗所	プラスチック容器	1カ月	変化なし
	試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果																																								
	苛酷試験	温度	10mL, 60℃, 暗所	プラスチック容器	3カ月	60℃ 3カ月間保存において、水分の蒸発により、重量の減少、含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。また、外観のわずかな黄色変化及び防腐剤量の減少が認められた。																																								
		サイクル	10mL, 40℃, 5℃ ¹⁾ 暗所	プラスチック容器	8週	変化なし																																								
		光	10mL, 25℃, ケミカルランプ (0.4mW/cm ²)	プラスチック容器	2日	変化なし																																								
	長期保存試験		10mL, 25℃, 暗所	プラスチック容器	36カ月	変化なし																																								
	加速試験		10mL, 40℃, 暗所	プラスチック容器	6カ月	変化なし																																								
	比較試験 (苛酷試験)		10, 15mL, 60℃, 暗所	プラスチック容器	1カ月	変化なし																																								
1) サイクル：40℃ 1週、5℃ 1週を1サイクルとする（1サイクル＝2週）。 測定項目：性状、浸透圧比、pH、重量、防腐剤量、粒子径試験、類縁物質、含量以上より、本剤は室温で3年間安定であることが認められた。																																														
5. 他剤との配合変化	該当資料なし																																													
6. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし																																													

7. 製剤中の有効成分の確認試験法	吸光度測定法
8. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法
9. 容器の材質	オーバーキャップ：ポリプロピレン インナーキャップ：低密度ポリエチレン 点鼻瓶：高密度ポリエチレン
10. 刺激性	レボカバチン塩酸塩点鼻液（レボカバチンとして0.5mg/mL）を幼若及び成熟ラットに単回点鼻投与した試験では、鼻粘膜刺激性は認められなかった（「IX. 非臨床試験に関する項目」2-4）-（5）を参照）。
11. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果	アレルギー性鼻炎																																																					
2. 用法・用量	1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に2噴霧（レボカバステンとして0.05mg）ずつ噴霧吸入する。																																																					
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床効果</p> <p>通年性アレルギー性鼻炎患者211例において、比較試験を含む臨床試験^{1)~5)}での中等度改善以上の改善率は、56.4%（119/211例）であった。また、比較試験において本剤の有効性が確認された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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 rowspan="4">罹病期間別</td> <td>5年未満</td> <td>59.3% (51/86)</td> </tr> <tr> <td>5～10年未満</td> <td>66% (31/47)</td> </tr> <tr> <td>10年以上</td> <td>44.9% (31/69)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>66.7% (6/9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">病型別</td> <td>くしゃみ・鼻汁型</td> <td>54.5% (55/101)</td> </tr> <tr> <td>鼻閉型</td> <td>60.8% (31/51)</td> </tr> <tr> <td>くしゃみ・鼻閉型</td> <td>61.3% (19/31)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>50% (14/28)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">重症度別</td> <td>軽症</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>56.1% (69/123)</td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td>56.3% (49/87)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">背景因子</th> <th>改善率 (%) (改善以上/調査症例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">鼻症状別</td> <td>くしゃみ発作</td> <td>62.1% (123/198)</td> </tr> <tr> <td>鼻汁</td> <td>61.2% (126/206)</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td>71.4% (135/189)</td> </tr> <tr> <td>日常生活の支障度</td> <td>70.4% (114/162)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">鼻所見別</td> <td>下鼻甲介粘膜の腫脹</td> <td>60.8% (124/204)</td> </tr> <tr> <td>下鼻甲介粘膜の色調</td> <td>42.2% (89/211)</td> </tr> <tr> <td>水性分泌量</td> <td>62.3% (127/204)</td> </tr> <tr> <td>鼻汁の性状</td> <td>37.3% (76/204)</td> </tr> <tr> <td>鼻汁中好酸球</td> <td>38.3% (44/115)</td> </tr> <tr> <td>鼻誘発テスト</td> <td>69.6% (71/102)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 臨床薬理試験^{6) 7)}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与試験 健康成人男性10例に1噴霧中レボカバステン塩酸塩として0.05mgを各鼻腔に1回及び2回噴霧した。 ・反復投与試験 健康成人男性9例に1噴霧中レボカバステン塩酸塩として0.05mgを各鼻腔1回2噴霧、1日3回、11日間及び28日間投与した。 <p>〈試験結果〉</p> <p>副作用としていずれも軽度の眠気が認められたが、忍容性に問題となる所見は認められなかった。</p> <p>注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対する承認されている用法・用量 1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に2噴霧（レボカバステンとして0.05mg）ずつ噴霧吸入する。</p> <p>(3) 探索的試験¹⁾</p> <p>本剤の3用量（1噴霧中レボカバステンとして0.0125mg・0.025mg・0.05mg）を用いて、通年性アレルギー性鼻炎患者121例に対する至適濃度、有効性及び安全性を二重盲検法により1回につき各鼻腔に2噴霧ずつ1日2回、1週間投与して検討した。その結果、本剤の3用量ともに通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性と安全性に問題のないことが認められ有効性では3用量間に有意な差は認められなかった。</p>	背景因子		改善率 (%) (中等度改善以上/調査症例)	罹病期間別	5年未満	59.3% (51/86)	5～10年未満	66% (31/47)	10年以上	44.9% (31/69)	不明	66.7% (6/9)	病型別	くしゃみ・鼻汁型	54.5% (55/101)	鼻閉型	60.8% (31/51)	くしゃみ・鼻閉型	61.3% (19/31)	その他	50% (14/28)	重症度別	軽症	100% (1/1)	中等症	56.1% (69/123)	重症	56.3% (49/87)	背景因子		改善率 (%) (改善以上/調査症例)	鼻症状別	くしゃみ発作	62.1% (123/198)	鼻汁	61.2% (126/206)	鼻閉	71.4% (135/189)	日常生活の支障度	70.4% (114/162)	鼻所見別	下鼻甲介粘膜の腫脹	60.8% (124/204)	下鼻甲介粘膜の色調	42.2% (89/211)	水性分泌量	62.3% (127/204)	鼻汁の性状	37.3% (76/204)	鼻汁中好酸球	38.3% (44/115)	鼻誘発テスト	69.6% (71/102)
背景因子		改善率 (%) (中等度改善以上/調査症例)																																																				
罹病期間別	5年未満	59.3% (51/86)																																																				
	5～10年未満	66% (31/47)																																																				
	10年以上	44.9% (31/69)																																																				
	不明	66.7% (6/9)																																																				
病型別	くしゃみ・鼻汁型	54.5% (55/101)																																																				
	鼻閉型	60.8% (31/51)																																																				
	くしゃみ・鼻閉型	61.3% (19/31)																																																				
	その他	50% (14/28)																																																				
重症度別	軽症	100% (1/1)																																																				
	中等症	56.1% (69/123)																																																				
	重症	56.3% (49/87)																																																				
背景因子		改善率 (%) (改善以上/調査症例)																																																				
鼻症状別	くしゃみ発作	62.1% (123/198)																																																				
	鼻汁	61.2% (126/206)																																																				
	鼻閉	71.4% (135/189)																																																				
	日常生活の支障度	70.4% (114/162)																																																				
鼻所見別	下鼻甲介粘膜の腫脹	60.8% (124/204)																																																				
	下鼻甲介粘膜の色調	42.2% (89/211)																																																				
	水性分泌量	62.3% (127/204)																																																				
	鼻汁の性状	37.3% (76/204)																																																				
	鼻汁中好酸球	38.3% (44/115)																																																				
	鼻誘発テスト	69.6% (71/102)																																																				

3. 臨床成績

全般改善度では、0.025mgにおける改善率（「中等度改善」以上）が最も高く、40.6%（13/32例）の改善率を示した。0.0125mgは他の2用量よりも全般改善度が10%低いこと、また鼻誘発試験結果からも用量相関性が認められたことから今後の試験からは対象外と判断した。以上のことから、0.025mgを至適濃度とした。

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対する承認されている用法・用量

1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に2噴霧（レボカバスチンとして0.05mg）ずつ噴霧吸入する。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験²⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、単盲検法により至適用法・用量を検討した。

投与方法は、1噴霧中レボカバスチン0.025mg1日2回、1日4回および1噴霧中レボカバスチン0.05mg1日2回の3群とし、いずれも各鼻腔1回2噴霧、4週間投与した。

改善率（中等度改善以上）は0.025mg1日2回投与群48.8%（21/43例）、0.025mg1日4回投与群56.1%（23/41例）、0.05mg1日2回投与群47.5%（19/40例）であり、有意差は認められなかったが、0.025mg1日4回投与群が最も高い改善率を示した。副作用発現率は各群4%であった。したがって、有効性と安全性を考慮した至適用法・用量は1回各鼻腔0.025mg2噴霧、1日4回とした。

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対する承認されている用法・用量

1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に2噴霧（レボカバスチンとして0.05mg）ずつ噴霧吸入する。

2) 比較試験³⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者233例を対象に本剤とクロモグリク酸ナトリウム点鼻液との比較試験を実施した。

3) 安全性試験

・長期投与試験⁴⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤を1回各鼻腔に2噴霧ずつ原則として1日4回8週間以上（最長13週）投与した。4週判定以上の症例を長期投与例として取り扱い、その最終全般改善度は「中等度改善」以上が62.1%（18/29例）で、長期投与による効果の減弱は認められなかった。また、安全性評価対象症例41例中3件（7.3%）に副作用（眠気2件、頭痛1件）がみられた。全ての副作用は投与初期に出現しており、長期投与による新たな副作用の発現は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、ALTの上昇が1件（2.4%）認められた。

4) 患者・病態別試験

・小児⁵⁾

5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者46例に本剤を1回各鼻腔に2噴霧ずつ原則として1日4回4週間投与した。

最終全般改善度は、中等度改善以上で50.0%（23/46例）であった。また、安全性評価対象症例56例中3件（5.4%）に副作用（頭痛、嘔気、鼻内刺激感それぞれ1件）が認められた。臨床検査値の異常変動は、ASTおよびALTの上昇各1件、好酸球数の増加1件の計3件（8.6%）認められた。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験

使用成績調査では調査票回収症例4227例中、3077例を有効性集計対象症例とした。本調査における改善症例率は67.83%（2087/3077例）であった。

副作用発現率は、「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」8-（2）を参照

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物または化合物群	クロモグリク酸ナトリウム アンレキサノクス ケトチフェンフマル酸塩																																																																
1) 作用部位・作用機序	作用部位：鼻粘膜 作用機序： ヒスタミンH ₁ 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、アレルギー性鼻炎におけるくしゃみ、鼻汁、鼻閉などの諸症状を改善する。																																																																
2. 薬効を裏付ける試験成績 薬理作用	<p>(1) ヒスタミンH₁受容体拮抗作用</p> <p>1) 受容体結合親和性 (<i>in vitro</i>)⁸⁾</p> <p>レボカバスチン塩酸塩のヒスタミンH₁受容体に対する阻害活性は、他の受容体に比し高い阻害活性を示した。また、ヒスタミンH₁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その半減期は長かった。</p> <table border="1" data-bbox="395 763 1469 1420"> <thead> <tr> <th>受容体</th> <th>標品</th> <th>Ki値 (nM)</th> <th>解離半減期(分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒスタミンH₁</td> <td>モルモット小脳</td> <td>4.2</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>ヒスタミンH₂</td> <td>モルモット線条体</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ドパミンD₁</td> <td>ラット線条体</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ドパミンD₂</td> <td>ラット線条体</td> <td>353</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンα₁</td> <td>ラット前脳</td> <td>2440</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンα₂</td> <td>ラット皮質</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>アドレナリンβ</td> <td>ラット皮質</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>セロトニン5-HT_{1A}</td> <td>ラット海馬</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>セロトニン5-HT₂</td> <td>ラット前頭葉皮質</td> <td>5340</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ムスカリン</td> <td>ラット線条体</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>サブスタンスP</td> <td>ラット線条体</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Ca²⁺チャンネル</td> <td>ラット皮質</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>オピオイドμ</td> <td>ラット前脳</td> <td>> 10000</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ベンゾジアゼピン</td> <td>ラット前脳</td> <td>> 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>> 10000</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(n = 3) — : 実施せず</p> <p>2) ヒスタミン静脈内投与による致死並びにヒスタミン、セロトニン、及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難に対する作用 (モルモット)⁹⁾</p> <p>モルモットへのヒスタミンの静脈内投与で誘発される致死に対し、レボカバスチン塩酸塩の経口投与により顕著な抑制を示した。そのED₅₀値は0.001mg/kgで、その効力はケトチフェンフマル酸塩 (ED₅₀値 = 0.01mg/kg) の10倍であった。また、ヒスタミンのエアロゾルによる呼吸困難に対してもレボカバスチン塩酸塩は強い抑制を示し、そのED₅₀値は0.005mg/kgであった。その効力はケトチフェンフマル酸塩の8倍であった。</p>	受容体	標品	Ki値 (nM)	解離半減期(分)	ヒスタミンH ₁	モルモット小脳	4.2	116	ヒスタミンH ₂	モルモット線条体	> 10000	—	ドパミンD ₁	ラット線条体	> 10000	—	ドパミンD ₂	ラット線条体	353	3.5	アドレナリンα ₁	ラット前脳	2440	11	アドレナリンα ₂	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 _{1A}	ラット海馬	> 10000	—	セロトニン5-HT ₂	ラット前頭葉皮質	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 ²⁺ チャンネル	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	Ki値 (nM)	解離半減期(分)																																																														
ヒスタミンH ₁	モルモット小脳	4.2	116																																																														
ヒスタミンH ₂	モルモット線条体	> 10000	—																																																														
ドパミンD ₁	ラット線条体	> 10000	—																																																														
ドパミンD ₂	ラット線条体	353	3.5																																																														
アドレナリンα ₁	ラット前脳	2440	11																																																														
アドレナリンα ₂	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 _{1A}	ラット海馬	> 10000	—																																																														
セロトニン5-HT ₂	ラット前頭葉皮質	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 ²⁺ チャンネル	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	—																																																														

2) 薬効を裏付ける試験成績

薬物	ED ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界), 前処置3時間			
	ヒスタミン静脈内投与による致死	ヒスタミン吸入による呼吸困難	セロトニン吸入による呼吸困難	アセチルコリン吸入による呼吸困難
レボカバスタチン	0.001(0.0005-0.002)	0.005(0.004-0.007)	>2.5	>2.5
ケトチフェン	0.01(0.005-0.020)	0.04(0.03-0.05)	1.25(1.04-1.84)	>2.5
クロルシクリジン	1.87(1.43-2.19)	2.5(1.9-3.3)	>2.5	>2.5
クロルフェニラミン	1.25(0.64-1.80)	>2.5	>2.5	>2.5
クレマスチン	0.27(0.22-0.39)	2.5(1.75-3.2)	>2.5	2.5(1.7-2.9)
シプロヘプタジン	0.08(0.04-0.16)	0.16(0.12-0.22)	0.20(0.15-0.28)	2.5(1.7-2.9)
オキサトミド	0.19(0.13-0.28)	0.90(0.55-1.15)	0.50(0.36-0.65)	>2.5
プロメタジン	1.87(1.43-2.19)	>2.5	>2.5	>2.5

(n = 4~6)

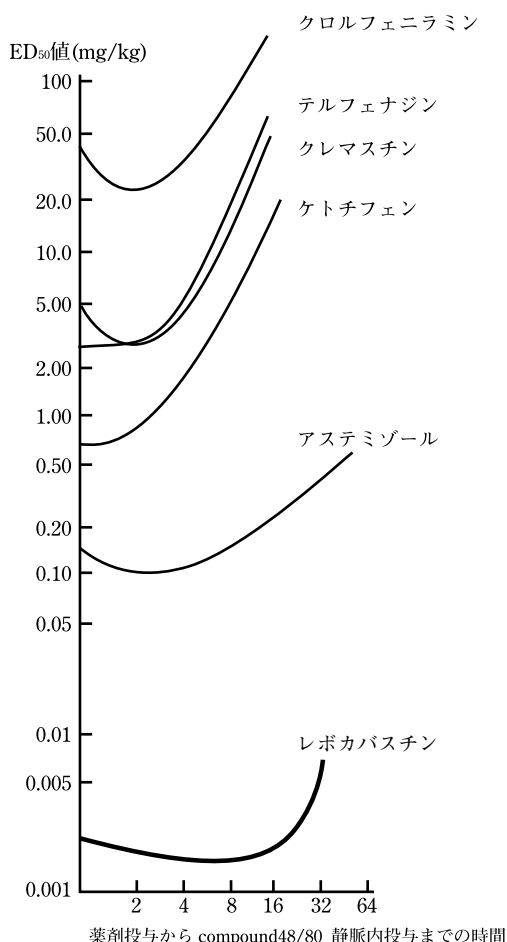
3) compound 48/80の静脈内投与による致死に対する抑制作用 (ラット)¹⁰⁾

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^(注)を静注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ED₅₀値は、0.002mg/kgと他の類薬に比べて最も少なく、強力かつ持続的なH₁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 mast 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る。

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. 薬理作用

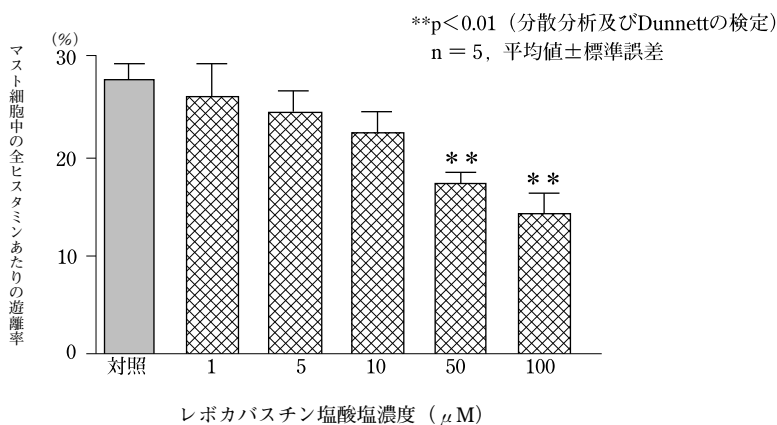
2) 薬効を裏付ける試験成績

4) その他の抗ヒスタミン作用

試験項目	動物種	投与経路	結果
ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 ¹¹⁾	モルモット	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ = 0.018 μM (前処置30分)
ヒスタミンによる回腸収縮に対する作用 ¹¹⁾	モルモット	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ = 0.011 μM (前処置2時間)
ヒスタミン静脈内投与による気道収縮に対する作用 ¹¹⁾	モルモット	経口	ED ₅₀ = 0.0089mg/kg (前処置2時間)
ヒスタミン皮膚反応に対する作用 ¹²⁾	ラット	経口	ED ₅₀ = 0.0061mg/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 (*in vitro*)¹³⁾

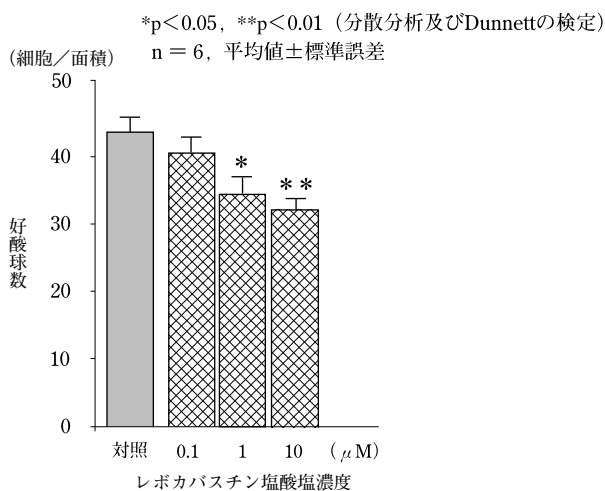
レボカバチン塩酸塩は、抗原抗体反応によるラット腹腔マスト細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制し、50 μM及び100 μM濃度における抑制率はそれぞれ38%及び50%と有意に抑制した。



(3) PAF*により誘発した好酸球の遊走能に対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

レボカバチン塩酸塩はPAFにより誘発された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。

* : PAF Platelet Activating Factor

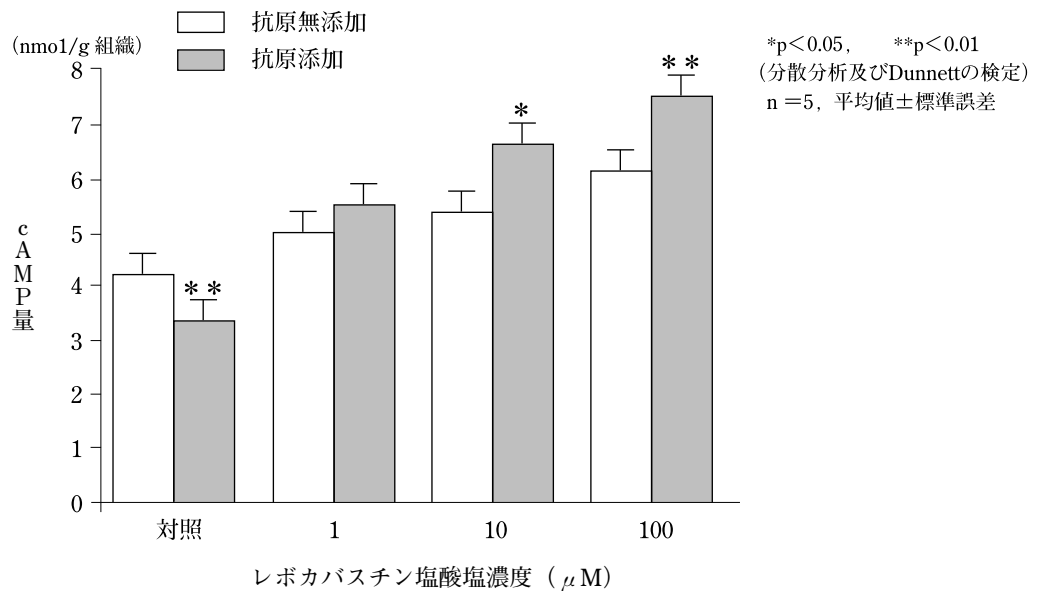


2) 薬効を裏付ける試験成績

(4) モルモット肺切片中のcAMP量に対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

Motaの方法によりモルモットを卵白アルブミン(抗原)で能動的に感作した後、肺を摘出して細切した。その肺切片のcAMP量を測定した。

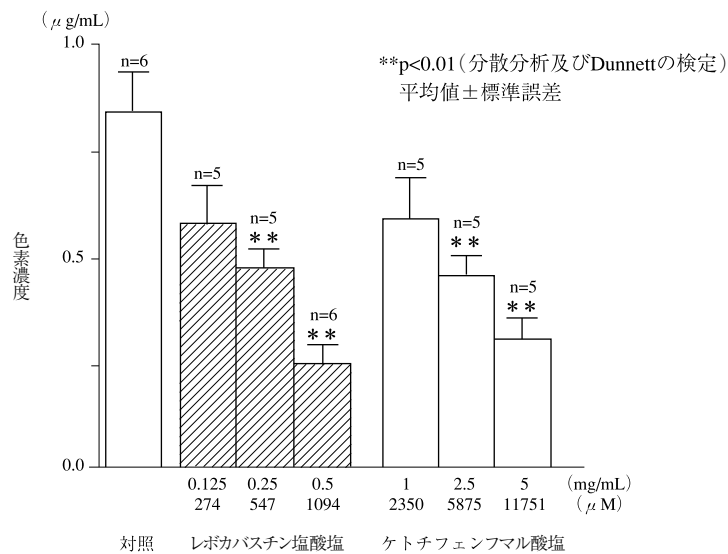
肺切片をレボカバステチン塩酸塩で処置した際に、濃度依存的なcAMPの上昇が認められた。また、レボカバステチン塩酸塩処置後に抗原抗体反応を惹起させると、更に顕著なcAMPの上昇が認められた。



(5) 実験的アレルギー性鼻炎に対する作用 (ラット)

1) ヒスタミン誘発による血管透過性の亢進に対する作用¹⁴⁾

非感作ラットのヒスタミン鼻腔内注入誘発による鼻粘膜の血管透過性亢進に対し、レボカバステチン塩酸塩及びケトチフェンフマル酸塩はヒスタミン誘発15分前の点鼻処置により抑制作用を示し、そのIC₅₀値はそれぞれ547 μM及び5969 μMであった。レボカバステチン塩酸塩は濃度依存的な抑制作用を示し、0.25および0.5 mg/mLの濃度で対照群に比し有意に抑制した。

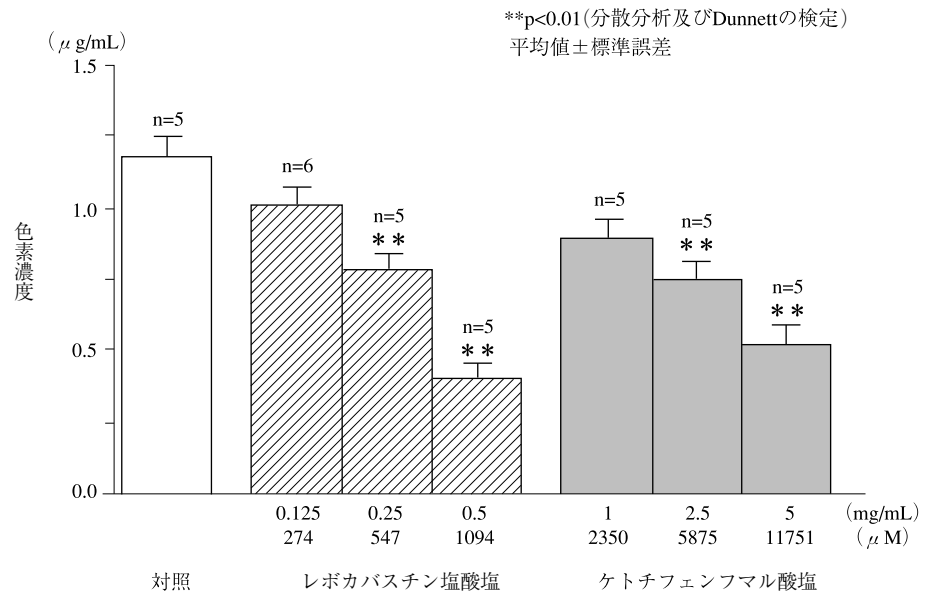


2. 薬理作用

2) 薬効を裏付ける試験成績

2) 抗原誘発による血管透過性の亢進に対する作用¹⁴⁾

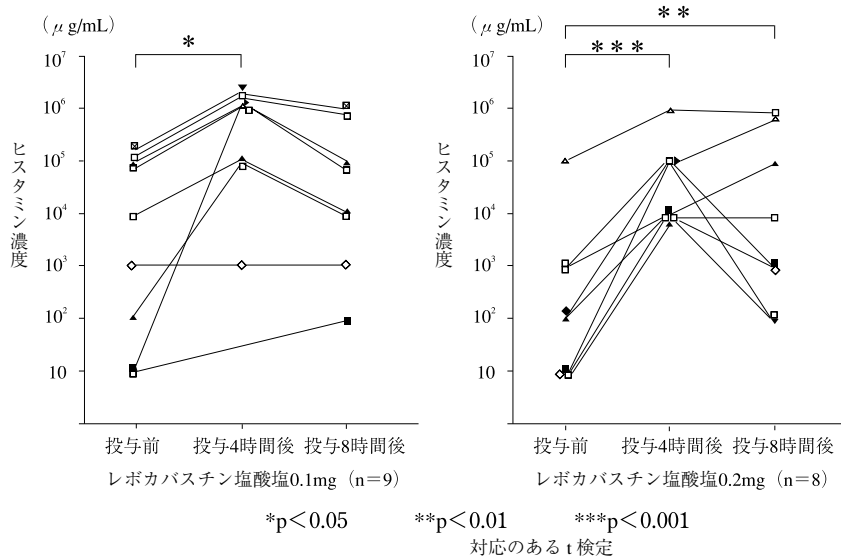
DNP-As (抗原) で感作したラットの抗原鼻腔内注入誘発による鼻粘膜の血管透過性亢進に対し、レボカバステチン塩酸塩及びケトチフェンマル酸塩は抗原誘発15分前の点鼻処置により抑制作用を示し、そのIC₅₀値はそれぞれ722 μ M及び7497 μ Mであった。レボカバステチン塩酸塩は濃度依存的な抑制作用を示し、0.25および0.5mg/mLの濃度で対照群に比し有意に抑制した。



[臨床薬理]

(1) ヒスタミン反応閾値に対する作用 (ヒスタミン閾値試験)⁶⁾

健康成人男性9例を対象に、アレルギー性鼻炎症状を惹起するヒスタミンの反応閾値に対する本剤の影響を検討したところ、レボカバステチン塩酸塩0.1mg投与で投与4時間後まで、0.2mg投与では投与8時間後まで、有意な反応閾値の上昇が認められ、本剤がヒスタミン誘発による鼻アレルギー症状を用量依存的に抑制することが認められた。



2. 薬理作用

2) 薬効を裏付ける試験成績

(2) 抗原誘発による鼻アレルギー症状に対する作用 (鼻誘発試験)¹⁵⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者12例を対象に、本剤の単回投与時における抗原による鼻誘発試験を実施し、作用持続時間を検討したところ、レボカバステチン塩酸塩0.05mgおよび0.1mg投与では投与4時間後まで、0.2mg投与では投与12時間後まで投与前と比較して有意な抑制がみられた。

時間 (hr)	平均スコア (平均±標準偏差)					
	レボカバステチン塩酸塩 0.05mg (n = 12)	検定	レボカバステチン塩酸塩 0.1mg (n = 11)	検定	レボカバステチン塩酸塩 0.2mg (n = 12)	検定
0	2.25 ± 0.75		2.27 ± 0.79		2.42 ± 0.67	
0.5	1.04 ± 0.69	*	0.86 ± 0.81	*	0.79 ± 0.92	*
4	0.88 ± 0.64	*	0.91 ± 0.80	*	0.17 ± 0.58	*
6	1.88 ± 0.61	n.s.	1.41 ± 0.97	n.s.	0.50 ± 1.00	*
8	2.00 ± 0.85	n.s.	1.73 ± 0.65	n.s.	1.00 ± 0.93	*
10	2.33 ± 0.65	n.s.	1.91 ± 0.83	n.s.	1.46 ± 0.94	*
12	Not done	—	1.91 ± 0.94	n.s.	1.58 ± 0.87	*

検定：対応のあるt検定を行い、Dunn型の補正を行った。 n.s.：有意差なし *：p<0.05

(3) 鼻粘液線毛機能に対する作用 (鼻粘液線毛機能試験)⁷⁾

健康成人男性8例を対象に、1噴霧中レボカバステチン塩酸塩0.05mgを各鼻腔1回2噴霧、1日3回、11日間投与したところ、鼻粘液線毛機能に対して影響を及ぼさないことが確認された。

サッカリン試験及び炭粉消失試験の成績

試験項目		時間 (単位：秒、平均±標準偏差)		対応のあるt検定	
		投与前	投与11日目		
サッカリン試験 ^{a)}		329 ± 193	329 ± 191	n.s.	
炭粉消失試験 ^{b)}	下鼻甲介粘膜	(右)	765 ± 205	543 ± 154	p<0.05
		(左)	617 ± 178	670 ± 165	n.s.
	鼻中隔粘膜	(右)	668 ± 226	639 ± 166	n.s.
		(左)	746 ± 212	715 ± 120	n.s.

n.s.：有意差なし

a) 線毛機能により移動したサッカリンが甘さとして感じられるまでの時間を測定した。

b) 線毛機能による炭粉消失時間を測定した。

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

2.88時間後（健康成人男性 n = 8、0.1mg投与単回投与時）

4.33時間後（健康成人男性 n = 9、0.2mg投与単回投与時）

4.13時間後（健康成人男性 n = 8、反復投与時）

(3) 通常用量での血中濃度

[最高血中濃度]

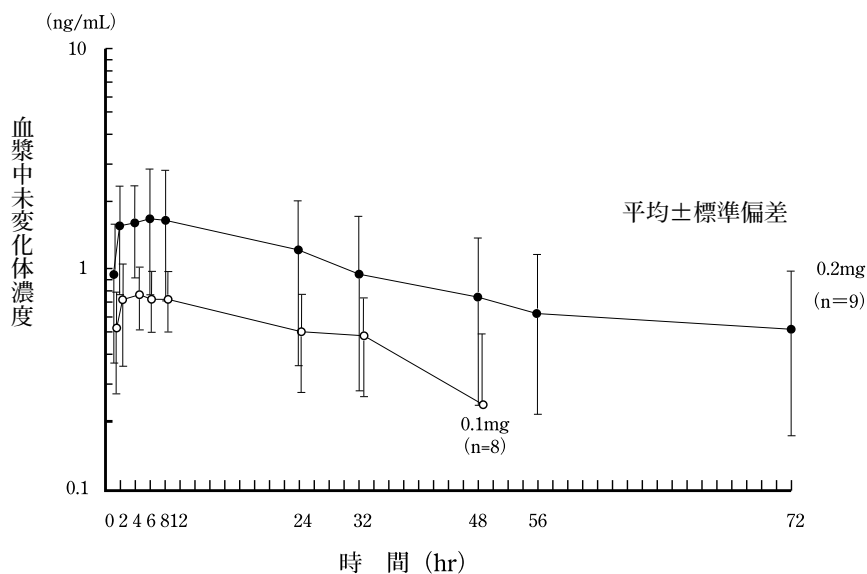
0.78ng/mL（健康成人男性 n = 8、0.1mg投与単回投与時）

1.76ng/mL（健康成人男性 n = 9、0.2mg投与単回投与時）

11.99ng/mL（健康成人男性 n = 8、0.2mgを1日3回11日間投与）

[単回投与：健康成人]⁶⁾

健康成人男性9例に1噴霧中レボカバスチン塩酸塩0.05mgを各鼻腔に1回及び2回噴霧した時の血漿中未変化体濃度は、それぞれ投与2.9及び4.3時間後に0.78及び1.76ng/mLのC_{max}に達し、約50及び42時間の半減期で消失した。



平均±標準偏差

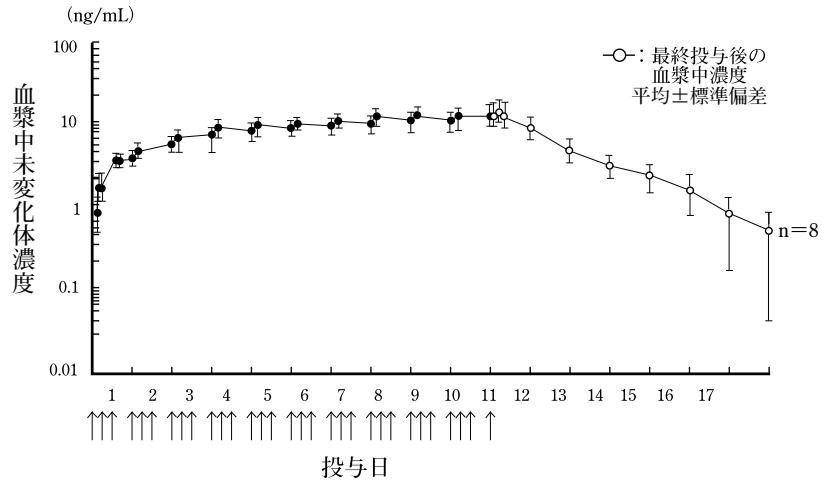
投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng · hr/mL)	
				0 - 48hr	0 - ∞
0.1mg (n = 8)	0.78 ± 0.25	2.88 ± 1.64	49.88 ± 7.56 ^{a)}	26.92 ± 8.00 ^{a)}	63.60 ± 15.13 ^{a)}
0.2mg (n = 9)	1.76 ± 0.87	4.33 ± 2.35	41.95 ± 8.54 ^{b)}	51.86 ± 32.99 ^{b)}	116.67 ± 42.04 ^{b)}

a) n = 6, b) n = 8, いずれもパラメータ算出不可能であった被験者のデータは平均から除いた。

1. 血中濃度の推移、測定法

[反復投与：健康成人]⁷⁾

健康成人男性9例に1噴霧中レボカバステチン塩酸塩0.05mgを各鼻腔1回2回噴霧、1日3回、11日間（但し、最終日は1回のみ）投与したところ、血漿中未変化体濃度は、投与5日目に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

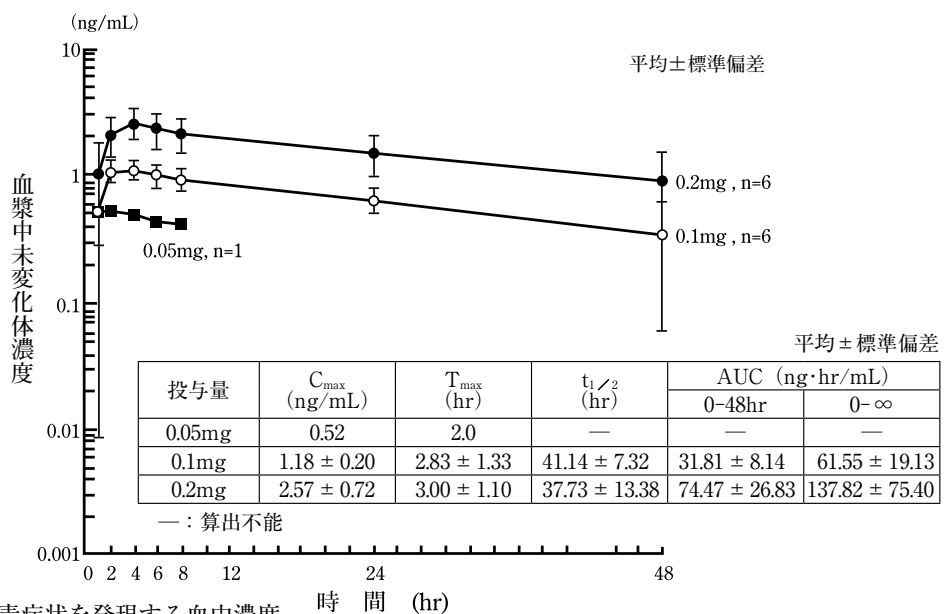


平均±標準偏差

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	
			0-48hr	0-∞
11.99 ± 3.65	4.13 ± 1.89	37.56 ± 7.32	373.42 ± 126.42	607.40 ± 209.98

[単回投与：通年性アレルギー性鼻炎患者]¹⁵⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者にレボカバステチン塩酸塩0.05、0.1mg及び0.2mgを投与した。0.1mg及び0.2mg投与群で、それぞれ2.8、3.0時間で最高血漿中濃度に達し、半減期はそれぞれ41.1、37.7時間であった。健康成人における薬物動態パラメータ⁶⁾と比較すると、最高血漿中濃度到達時間は大きな差異は認められなかったが、C_{max}は通年性アレルギー性鼻炎患者の方が高かった。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

<p>2. 薬物速度論的 パラメーター</p>	<p>(1) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p>(3) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(4) クリアランス 該当資料なし</p> <p>(5) 分布容積 該当資料なし</p> <p>(6) 血漿蛋白結合率¹⁶⁾ ³H-レボカバスチン塩酸塩10ng/mLの<i>in vitro</i>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。</p>																																																		
<p>3. 吸 収</p>	<p>吸収部位：鼻腔粘膜</p>																																																		
<p>4. 分 布</p>	<p>(1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし</p> <p>(2) 胎児への移行性 該当資料なし</p> <p><参考>¹⁷⁾ 妊娠20日目のラットに³H-レボカバスチン塩酸塩2.5mg/kg (1.31MBq/mg)を単回経口投与した。投与後、放射能は親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。親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。</p> <p>(3) 乳汁中への移行性 (海外データ)¹⁸⁾ 出産後3カ月を経た健康な女性にレボカバスチンとして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。</p> <table border="1" data-bbox="395 1361 1469 1597"> <thead> <tr> <th>時間 (hr)</th> <th>0</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>99</th> <th>t_{1/2}(hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳汁 (ng/mL)</td> <td>ND</td> <td>4.27</td> <td>3.60</td> <td>2.53</td> <td>1.68</td> <td>1.45</td> <td>1.07</td> <td>0.55</td> <td>33.8</td> </tr> <tr> <td>唾液 (ng/mL)</td> <td>ND</td> <td>4.00</td> <td>3.10</td> <td>2.59</td> <td>2.09</td> <td>1.81</td> <td>1.01</td> <td>0.78</td> <td>41.0</td> </tr> <tr> <td>乳汁/唾液中濃度比</td> <td>-</td> <td>1.07</td> <td>1.16</td> <td>0.98</td> <td>0.80</td> <td>0.80</td> <td>1.06</td> <td>0.71</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均±標準偏差</td> <td colspan="8">0.94 ± 0.17</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>(5) その他の組織への移行性 該当資料なし</p> <p><参考>¹⁹⁾ 雄ラットに³H-レボカバスチン塩酸塩0.1%懸濁液を10μL単回点鼻投与したところ、投与初期には鼻腔周囲組織に投与量の40%に近い量の放射能が存在したが、投与48時間後には2%ほどに減衰した。また、投与後速やかに各組織へ分布し、特に肝、腎、副腎、ハーダー氏腺や顎下腺などに高濃度の放射能がみられ、これらの組織からの放射能の消失は血中からよりも緩やかであった。また、雄雌ラットに³H-レボカバスチン塩酸塩2.5mg/kgを単回経口投与した際と雄ラットに21日間反復点鼻投与した場合にも、単回点鼻投与時とほぼ同様の組織分布がみられた。</p>	時間 (hr)	0	4	8	24	36	48	72	99	t _{1/2} (hr)	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								
時間 (hr)	0	4	8	24	36	48	72	99	t _{1/2} (hr)																																										
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																																																		

5. 代

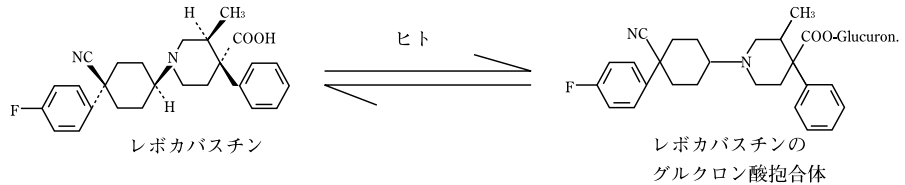
謝

(1) 代謝経路

ヒトにおけるレボカバステチンの代謝経路は、ウサギ、イヌに類似している^{20) 21)}。

<海外データ>²²⁾

健康成人男性に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、尿中の放射活性の約87%が未変化体で、11%がレボカバステチンのグルクロン酸抱合体であった。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排

泄

(1) 排泄部位及び排泄率

[健康成人]

単回投与：健康成人男性9例に1噴霧中レボカバステチン塩酸塩として0.05mgを各鼻腔1回及び2回噴霧した時、投与72時間後までの未変化体の尿中排泄率はほぼ等しく、投与量の約12～15%であった⁶⁾。

未変化体の尿中排泄率（投与量%、平均±標準偏差）

時間 (hr)	0.1mg/man (n = 8)	0.2mg/man (n = 9)
0～24	5.63 ± 2.53	8.81 ± 5.06
0～48	9.18 ± 3.89	12.72 ± 6.93
0～72	11.57 ± 4.74	15.28 ± 8.31

反復投与：健康成人男性9例に1噴霧中レボカバステチン塩酸塩0.05mgを各鼻腔1回2噴霧、1日3回、11日間投与した時、最終投与後7日目までに総投与量の約36.0%が未変化体として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⁷⁾。

[通年性アレルギー性鼻炎患者]

通年性アレルギー性鼻炎患者に単回投与した場合の未変化体の尿中排泄率は、レボカバステチン塩酸塩0.05mg投与群では4.5%、0.1及び0.2mg投与群では、投与48時間後までにそれぞれ18.9及び18.4%が排泄された。健康成人に単回投与した場合⁶⁾と比べると排泄率は患者の方が若干高かった¹⁵⁾。

<海外データ>²²⁾

³H-レボカバステチン塩酸塩（レボカバステチンとして1mg）を健康成人男性1例に単回経口投与したときの尿中排泄率は、投与48時間後で投与量の20.1%、投与104時間後で56.2%であった。糞中へは投与104時間後で11.9%であった。

7. 透析等による
除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析（海外データ）²³⁾

血液透析及び非血液透析の腎機能障害患者各6例および健康成人男性5例にレボカバチンとして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。

薬物動態パラメータ

平均±標準偏差

パラメータ	健康成人男性 (n = 5)	非透析 (n = 6)	透析 (n = 6)	全患者
T _{max} (hr)	1.6 ± 0.6	3 ± 2	5 ± 2	4 ± 2
C _{max} (ng/mL)	7.4 ± 0.8	4.87 ± 1.02*	6.56 ± 1.35*	5.72 ± 1.44
t _{1/2} (hr)	35.7 ± 6.0	107 ± 36	83.2 ± 26.4	94.9 ± 32.7
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	319 ± 51	564 ± 172	500 ± 132	532 ± 150
Cl _{renal} (mL/min)	—	4.1 ± 3.0	—	—
尿中排泄率 ^{a)} (%)	—	9.8 ± 6.5	—	—
Cl _{dialysis} (mL/min)	—	—	27.9 ± 6.1	—
透析率 ^{b)} (%)	—	—	10.7 ± 3.7	—

* : p < 0.05, Studentのt検定（非透析 vs 透析） a) 0～72時間, b) 投与後4～10時間に血液透析によって除かれた薬物量

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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	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	<p>1) 腎障害のある患者 [本剤は主として腎より排泄されるため、腎障害のある患者では排泄時間が遅延する。]</p> <p>2) 高齢者 [[高齢者への投与]の項参照]</p>																										
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分指導すること。																										
7. 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																								
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463例中20例（4.3%）に副作用が認められた。その主なものは眠気9件（1.9%）、頭痛3件（0.6%）、鼻内刺激感3件（0.6%）等であった。また、臨床検査値異常については、12件に認められた。（承認時）</p> <p>使用成績調査において、総症例3187例中24例（0.8%）27件に副作用が認められた。その主なものは、投与部位刺激感5件（0.2%）であった。</p> <p>なお、小児に対する使用例数489例中2例（0.4%）2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107例中1例（0.9%）、7歳以上15歳未満が380例中1例（0.3%）であった。また、その副作用の内訳は、鼻炎1件、鼻出血1件であった。（再審査終了時）</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：本薬の点眼剤において、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれたとの報告があるので、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。</p> <p>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。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類 \ 頻度</th> <th>0.1%以上</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻内刺激感（疼痛、乾燥、灼熱感、不快感）</td> <td>鼻漏、鼻閉、くしゃみ、鼻出血</td> <td>鼻浮腫</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>副鼻腔炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、頭痛</td> <td></td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>眼瞼浮腫</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>頰脈、動悸</td> </tr> </tbody> </table>			種類 \ 頻度	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}	鼻腔	鼻内刺激感（疼痛、乾燥、灼熱感、不快感）	鼻漏、鼻閉、くしゃみ、鼻出血	鼻浮腫	感染症		副鼻腔炎		精神神経系	眠気、頭痛		浮動性めまい	眼			眼瞼浮腫	循環器			頰脈、動悸
種類 \ 頻度	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}																								
鼻腔	鼻内刺激感（疼痛、乾燥、灼熱感、不快感）	鼻漏、鼻閉、くしゃみ、鼻出血	鼻浮腫																								
感染症		副鼻腔炎																									
精神神経系	眠気、頭痛		浮動性めまい																								
眼			眼瞼浮腫																								
循環器			頰脈、動悸																								

8. 副作用

呼吸器		咽喉頭疼痛、咽頭部不快感	咳嗽、呼吸困難、 気管支痙攣
消化器		嘔気	
全身障害			疲労、倦怠感
臨床検査		好酸球増加	

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

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数 (症例)	463	3187	3650
副作用等の発現症例数 (症例)	21	24	45
副作用等の発現件数 (件)	24	27	51
副作用等の発現症例率 (%)	4.54	0.75	1.23
副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 (%)		
感染症および寄生虫症	-	5 (0.16)	5 (0.14)
* 中耳炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 咽頭炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
鼻炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 副鼻腔炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* ウイルス性咽頭炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	12 (2.59)	2 (0.06)	14 (0.38)
頭痛	4 (0.86)	-	4 (0.11)
傾眠	9 (1.94)	2 (0.06)	11 (0.30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.08)	7 (0.22)	12 (0.33)
* 鼻出血	-	2 (0.06)	2 (0.05)
鼻閉	-	2 (0.06)	2 (0.05)
咽喉頭疼痛	2 (0.43)	-	2 (0.05)
咽頭不快感	2 (0.43)	-	2 (0.05)
鼻漏	-	3 (0.09)	3 (0.05)
くしゃみ	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 鼻部不快感	1 (0.22)	-	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 腹痛	-	1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	1 (0.22)	-	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 発疹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	3 (0.65)	6 (0.19)	9 (0.25)
投与部位刺激感	3 (0.65)	5 (0.16)	8 (0.22)
* 口渇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
臨床検査	1 (0.22)	3 (0.09)	4 (0.11)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 血中カリウム増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
* 白血球数増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
好酸球百分率増加	1 (0.22)	-	1 (0.03)

副作用等の種類：MedDRA/J ver.7.1

*再審査申請時において使用上の注意から予測できない副作用・感染症

<p>8. 副作用</p>	<p>〈臨床検査値異常〉 安全性評価対象例数463例のうち、臨床検査の異常値は、11例に12件認められた（承認時）。</p> <table border="1" data-bbox="400 322 1465 792"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>件数/総検査例数（発現率%）</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">血液学的検査</td> <td>白血球数増加及び減少</td> <td>2/315 (0.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>好中球（桿状）増加</td> <td>1/186 (0.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>好酸球増加</td> <td>1/290 (0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">血液生化学的検査</td> <td>AST上昇</td> <td>1/312 (0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT上昇</td> <td>2/312 (0.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>1/310 (0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG上昇</td> <td>1/82 (1.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRP陽性化</td> <td>1/61 (1.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">尿検査</td> <td>蛋白</td> <td>1/287 (0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ウロビリノーゲン陽性化</td> <td>1/287 (0.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">計</td> <td>12</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>(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</p> <p>(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</p>			件数/総検査例数（発現率%）	例数	血液学的検査	白血球数増加及び減少	2/315 (0.6)		好中球（桿状）増加	1/186 (0.5)		好酸球増加	1/290 (0.3)		血液生化学的検査	AST上昇	1/312 (0.3)		ALT上昇	2/312 (0.6)		BUN上昇	1/310 (0.3)		TG上昇	1/82 (1.2)		CRP陽性化	1/61 (1.6)		尿検査	蛋白	1/287 (0.3)		ウロビリノーゲン陽性化	1/287 (0.3)		計		12	11
		件数/総検査例数（発現率%）	例数																																							
血液学的検査	白血球数増加及び減少	2/315 (0.6)																																								
	好中球（桿状）増加	1/186 (0.5)																																								
	好酸球増加	1/290 (0.3)																																								
血液生化学的検査	AST上昇	1/312 (0.3)																																								
	ALT上昇	2/312 (0.6)																																								
	BUN上昇	1/310 (0.3)																																								
	TG上昇	1/82 (1.2)																																								
	CRP陽性化	1/61 (1.6)																																								
尿検査	蛋白	1/287 (0.3)																																								
	ウロビリノーゲン陽性化	1/287 (0.3)																																								
計		12	11																																							
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>本剤を点鼻投与した場合の吸収は少ないものと考えられるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。</p>																																									
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>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（ラット）で、レボカバステチン80mg/kg経口投与（臨床投与量の10000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。]</p> <p>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。</p>																																									
<p>11. 小児等への投与</p>	<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>12. 適用上及び薬剤交付時の注意</p>	<p>1) 投与経路 鼻腔内噴霧用에만使用すること。</p> <p>2) 投与時 (1) 添付された説明図に従って、正しく噴霧吸入するよう患者を指導すること。 (2) 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。</p>																																									
<p>13. その他の注意</p>	<p>レセルピン系製剤、αメチルドパ製剤等の降圧剤には副作用として鼻閉が見られることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>																																									
<p>14. その他</p>	<p>特になし</p>																																									

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	<p>(1) 一般症状及び行動に対する作用^{24) 25)} 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ED₅₀値は65.1mg/kgであった。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。</p> <p>(2) 中枢神経系に対する作用²⁶⁾ イヌ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時間後に覚醒興奮期の短縮が認められ、それ以降回復した。</p> <p>(3) 体性神経系に対する作用²⁷⁾ 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。</p> <p>(4) 自律神経系に対する作用^{11) 25) 27) ~30)} <i>In vitro</i>においてウサギ大動脈標本のフェニレフリン収縮に対して抑制が認められ、そのIC₅₀値は4.0μMであった。また、ラット尾動脈標本に対して、抗セロトニン作用が認められ、そのIC₅₀値は5.1μMであった。 一方、マウス（経口投与：5mg/kg）における瞳孔径、ネコ（経口投与：5mg/kg）における瞬膜収縮、ラット（経口投与：10mg/kg）における散瞳、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図に対しては、いずれも影響を及ぼさなかった。</p> <p>(5) 呼吸・循環器系に対する作用^{27) 31) ~34)} 麻酔イヌにおいて、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。また、無麻酔イヌ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。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）及び心行動態機能（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。 <i>In vitro</i>での微小電極法において、イヌのプルキンエ線維、イヌの乳頭筋及びモルモットの心耳筋の電気生理学的パラメータ（活動電位）に影響を及ぼさなかった。</p> <p>(6) 消化器系に対する作用²⁷⁾ 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。</p> <p>(7) 水及び電解質代謝に対する作用²⁷⁾ 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、麻酔イヌ（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。</p> <p>(8) その他の作用^{8) 24) 35)} イヌ（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（ED₅₀値 = 6.36mg/kg）が認められた。 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。 内分泌系において、ラットに20～320mg/kgを3カ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。 これらの作用はレボカバスタチン塩酸塩の弱いドパミンD₂受容体拮抗作用（Ki = 353nM）に起因するものと考えられた。</p>
---------	--

2. 毒 性	1) 単回投与 毒性試験 36) ~38)	<p>ラット、イヌを用いて検討したところ、それぞれのLD₅₀値は以下の表に示すとおりであった。</p> <p>LD₅₀ (mg/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物</th> <th rowspan="2">性</th> <th colspan="2">投与方法</th> </tr> <tr> <th>経口</th> <th>皮下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>> 2560</td> <td>> 460</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>> 2560</td> <td>> 460</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット (4日齢)</td> <td>♂</td> <td>1539</td> <td></td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>1768</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット (14日齢)</td> <td>♂</td> <td>1484</td> <td></td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>1727</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>♂</td> <td>約2560</td> <td></td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>約2560</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	動物	性	投与方法		経口	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		イヌ	♂	約2560		♀	約2560	
	動物	性			投与方法																															
			経口	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																																		
イヌ	♂	約2560																																		
	♀	約2560																																		
2) 反復投与 毒性試験 38) ~43)	<p>ラットを用いた3カ月間経口投与試験で、無毒性量は20mg/kgと推定され、80mg/kgまで本剤投与に起因する死亡例は認められなかった。また、雌には全用量群でプロラクチン関連性の影響が体重、生殖器及び乳腺にみられた。これらの影響と320mg/kg群の雌雄の下垂体に認められた組織学的変化は、ドパミンD₂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と考えられる。これらの影響は1カ月間の休薬で乳腺腫大を除き回復傾向を示した。イヌの3カ月間経口投与試験で、無毒性量は20mg/kgと推定された。レボカバステチン塩酸塩点鼻液（レボカバステチンとして0.5又は2.0mg/mL）をラットに5週間（1日4回）又は3カ月間（1日3回）点鼻投与した試験では、本剤投与に起因する影響はみられなかった。</p> <p>イヌの12カ月間経口投与試験で、無毒性量は5mg/kgと推定され、20及び80mg/kg投与群に自発運動減少、血液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>																																			
3) 生殖発生 毒性試験 44) ~48)	<p>(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I 試験） ラット（1.25, 2.5, 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) 胎児の器官形成期投与試験（Segment II 試験） 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投与群の母動物に飼料の食べこぼし（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、吸収胚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) 産後期及び授乳期投与試験（Segment III 試験） 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群に飼料の食べこぼし、摂餌量減少、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>																																			
4) その他の 特殊毒性	<p>(1) 抗原性^{49) 50)} 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。</p> <p>(2) 変異原性^{51) ~54)} ネズミチフス菌及び大腸菌による復帰突然変異試験、培養ヒトリンパ球による染色体異常試験、並びにラット小核試験において、変異原性は認められなかった。</p> <p>(3) がん原性^{55) 56)} マウス20カ月間がん原性試験において、ドパミンD₂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。一方、ラット24カ月間がん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。したがって、一次発がん性はないと考えられた。</p> <p>(4) 皮膚感作性⁵⁷⁾ 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。</p> <p>(5) 鼻粘膜刺激性⁵⁸⁾ レボカバステチン塩酸塩点鼻液（レボカバステチンとして0.5mg/mL）を幼若及び成熟ラットに単回点鼻投与した試験では、鼻粘膜刺激性は認められなかった。</p>																																			

X. 取扱上の注意等に関する項目

1. 使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	小児の手の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	15mL×10瓶
6. 同一成分薬、同効薬	同一成分薬：リボスチン®点眼液0.025% 同効薬：クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、ケトチフェンフマル酸塩
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：2007年3月22日 承認番号：21900AMX00770000
9. 薬価基準収載年月日	2007年6月15日
10. 再審査期間	再審査結果公表年月：2009年3月30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
11. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
12. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1329708Q1038

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 342 - 360、1995
- 2) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 361 - 380、1995
- 3) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 381 - 403、1995
- 4) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 404 - 416、1995
- 5) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 417 - 431、1995
- 6) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 281 - 300、1995
- 7) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 301 - 325、1995
- 8) J.E.Leysen et al. : Influence of assay conditions on the in vitro binding of levocabastine to histamine-H1 receptors in guinea pig cerebellum and lung., 社内資料
- 9) J.Van Wauwe et al. : The in vivo antihistaminic antiserotonin and anticholinergic effects of R50547 in guinea pig : comparison with reference compounds., 社内資料
- 10) K.L. Dechant et al. : Drugs 41 (2), 202 - 224, 1991
- 11) J.A.J.Schuurkes et al. : Antihistaminic-H1-Selectivity of R50547; in vitro profile and in vivo antibronchoconstrictor efficacy., 社内資料
- 12) 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」 社内資料
- 13) K. Tasaka, et. al. : Arzneim. Forsch./DrugRes. 43 (II) : 12,1331 - 1337, 1993
- 14) K. Tasaka, et. al. : Arzneim. Forsch./DrugRes. 44 (I) : 3,337 - 341, 1994
- 15) 奥田稔他、耳鼻と臨床、41 (補1) : 326 - 341, 1995
- 16) J.Heykants et al. : The plasma protein binding of levocabastine and its distribution in blood., 社内資料
- 17) J.E.Heykants 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」 社内資料
- 18) V.Van de Verde et al. : Excretion of levocabastine in human breast milk., 社内資料
- 19) 羽鳥晶子他 : 基礎と臨床、28 (12), 3775 - 3794, 1994
- 20) J.Heykants et al. : The excretion and metabolism of levocabastine in the rabbit after a single oral dose at 2.5mg/kg., 社内資料
- 21) J.Heykants et al. : Absorption, metabolism and excretion of levocabastine in male Beagle dogs after single oral dosing., 社内資料
- 22) J.Heykants et al. : Absorption, excretion and metabolism of levocabastine in man after single oral administration., 社内資料
- 23) J. Heykants et al. : J. Clinical Pharmacology 33, 1214 - 1218, 1993
- 24) F.Awouters et al. : Complementary studies on the specificity of levocabastine's anti-allergic activity in rats and dogs., 社内資料
- 25) F.Awouters et al. : General in vivo pharmacology of the histamine H1-antagonist.R 50547., 社内資料
- 26) A.Wauquier et al. : The effects of the antihistamine R48756 and its stereoisomers R50554 and R50547 on allergic reactions and on sleep - wakefulness cycles in dogs., 社内資料
- 27) 西村 敬治 他 : レボカバスタチン塩酸塩の一般薬理試験, 社内資料
- 28) T.Jansen et al. : The effect of R50547 on the normal intraocular pressure of albino rabbits after a single ocular instillation., 社内資料
- 29) 平戸 孝明 : Levocabastine の網膜に及ぼす影響—家兎 in vivo ERGによる検討—, 社内資料

1. 引用文献	<p>30) 山田 重行 他：塩酸levocabastineのウサギ大動脈標本のphenylephrine収縮に対する作用, 社内資料</p> <p>31) A.Van de Water et al. : The cardiac and haemodynamic effects of intravenous administrations of R50547 in closed - chest anaesthetized mongrel dogs., 社内資料</p> <p>32) W.Van Gerven et al. : Cardiovascular, respiratory, and behavioural effects of R50547 (0.16mg/kg, orally) in conscious dogs., 社内資料</p> <p>33) H.R.Lu et al. : Levocabastine : absence of cardiovascular effects on canine and guinea-pig cardiac tissues in vitro and in vivo in guinea - pigs., 社内資料</p> <p>34) H.R.Lu et al. : Electrophysiological effects of levocabastine (R50547) on isolated Purkinje fibers of dogs., 社内資料</p> <p>35) R.De Coster et al. : Effect of oral levocabastine administration on serum prolactin levels in rats., 社内資料</p> <p>36) A.Megens et al. : The acute oral toxicity of the histamine H₁-antagonist levocabastine (R50547) in 4 day - young rats., 社内資料</p> <p>37) A.Megens et al. : The acute oral toxicity of the histamine H₁-antagonist levocabastine (R50547) in 14 day - young rats., 社内資料</p> <p>38) H.Van Caueren 他：基礎と臨床28 (12), 3751 - 3773, 1994</p> <p>39) A.Verstraeten et al. : Three - month toxicity study in SPF Wister rats (oral)., 社内資料</p> <p>40) A.Verstraeten et al. : Three - month toxicity study in SPF Wister rats (followed by a one - month recovery period, oral)., 社内資料</p> <p>41) A.Verstraeten et al. : Subacute toxicity study in Beagle dogs (repeated dosage for 3 months, oral)., 社内資料</p> <p>42) A.Verstraeten et al. : Chronic toxicity study in Beagle dogs (repeated dosage for 12 months, oral)., 社内資料</p> <p>43) A.Verstraeten et al. : Subchronic toxicity study in SPF Wister rats (intranasal 3 months)., 社内資料</p> <p>44) L.De Schaepdrijver et al. : Male and female fertility study in Wistar rats (Segment I)., 社内資料</p> <p>45) P.Dirckx et al. : Male and female fertility study in Wistar rats (Segment I)., 社内資料</p> <p>46) P.Dirckx et al. : Embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats (Segment II)., 社内資料</p> <p>47) P.Dirckx et al. : Oral embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand White rabbits (Segment II)., 社内資料</p> <p>48) P.Dirckx et al. : Peri - and postnatal reproduction study with a second generation evaluation in Wistar rats (Segment III)., 社内資料</p> <p>49) 竹本 稔 他：R50547の抗原性試験—能動全身性アナフィラキシー反応—, 第一化学薬品社内資料</p> <p>50) 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) および受身赤血球凝集反応 (PHA 反応) —, 社内資料</p> <p>51) C.de Meester et al. : Ames Salmonella/microsomal activation test., 社内資料</p> <p>52) H.M.E.Scheres et al. : Evaluation of the mutagenic activity of levocabastine hydrochloride in the Escherichia coli/microsome test (with independent repeat)., 社内資料</p>
---------	--

1. 引用文献	<p>53) I.C.Enninga et al. : Evaluation of the ability of R50547 to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes., 社内資料</p> <p>54) Ph.Vanparys et al. : Micronucleus test in rats or mice., 社内資料</p> <p>55) A.Verstraeten et al. : Oral carcinogenicity study in albino swiss mice., 社内資料</p> <p>56) A.Verstraeten et al. : Carcinogenicity study in Wistar rats (repeated dosage for 24 calendar months)., 社内資料</p> <p>57) Ch.Van Ravestyn et al. : Dermal sensitization study in guinea-pigs (maximization test)., 社内資料</p> <p>58) 水野 文夫 他 : R50547の幼若ラットを用いた鼻粘膜刺激性試験, 社内資料</p>
2. その他の参考文献	
3. 文献請求先	<p>日本新薬株式会社 製品情報担当</p> <p>〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14</p> <p>TEL 0120-321-372</p> <p>FAX 075-321-9061</p>

XII. 参考資料

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〉

アレルギー性鼻炎

〈用法・用量〉

1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に2噴霧（レボカバステチンとして0.05mg）ずつ噴霧吸入する。

国名	ベルギー
販売名	Livostin® nasal spray
会社名	JANSSEN PHARMACEUTICA
発売年	1992年
剤形・含量	リボスチン®点鼻液は1mL中にレボカバステチン塩酸塩0.54mg、ベンザルコニウム塩化物液、その他にプロピレングリコール、ポリソルベート80、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、ヒプロメロース、水を含有する。
効能・効果	鼻アレルギー症状における主訴
用法・用量	3～12歳の小児： 各鼻腔に1回1噴霧、1日2回投与する。 成人： 各鼻腔に1回2噴霧、1日2回投与する。 主訴が強い場合には、1日3回から4回投与できる。 使用の際にはその都度容器をよく振盪すること。 噴霧する前には鼻腔通気をよくしておくこと。 噴霧中は鼻で息を吸い込むこと。
国名	カナダ
販売名	Livostin® nasal spray
会社名	JANSSEN PHARMACEUTICA
発売年	1993年
剤形・含量	リボスチン®点鼻液は1mL中にレボカバステチン塩酸塩0.54mg（レボカバステチンとして0.5mgに相当）、ベンザルコニウム塩化物液、その他にプロピレングリコール、ポリソルベート80、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、ヒプロメロース及び水を含有する。 pHは6.0～8.0
効能・効果	リボスチン®点鼻液は、アレルギー性鼻炎の症状（くしゃみ、鼻癢痒感、鼻汁）の治療に用いる。
用法・用量	成人及び小児（12～65歳）： 通常投与量はリボスチン®点鼻液を各鼻腔2噴霧（50 µg / 噴霧）、1日2回投与する。投与回数は1日3回から4回に増やしてもよい。 症状の改善がみられないときは3日以上治療を続ける必要はない。10週間以上の反復投与試験は行なわれていない。 リボスチン®点鼻液は微細懸濁液のため、使用前に容器を振盪すること。患者には噴霧前に鼻腔通気をよくし、噴霧中は鼻を通して息を吸い込むように指示する。最初に噴霧器を使用するときには、定量の噴霧液が出るまでポンプ部の貯槽を満たすこと。
国名	ドイツ
販売名	Livocab® - Nasenspray
会社名	JANSSEN GmbH
発売年	1994年
剤形・含量	リボキャブ®点鼻液は1mL中にレボカバステチン塩酸塩0.54mg、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸二ナトリウム・二水和物0.15mg、その他にプロピレングリコール、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム・一水和物、ヒプロメロース、ポリソルベート80を含有する。
効能・効果	花粉症などのアレルギー性鼻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、各鼻腔へ1回2噴霧、1日2回投与する。 投与回数は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。 有効成分は主に腎排泄されるので、腎機能不全患者に対しては慎重に投与すること。

上記を含む世界85カ国以上で販売または承認されている（2009年11月現在）。

XIII. 備考

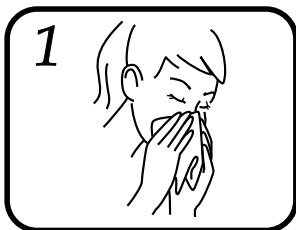
鼻用定量噴霧器の使い方

↑

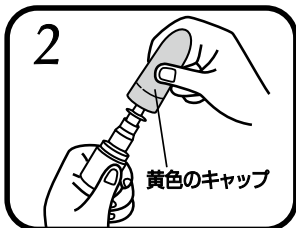
噴霧回数 112回

リボスチン[®]点鼻液 0.025mg 112噴霧用

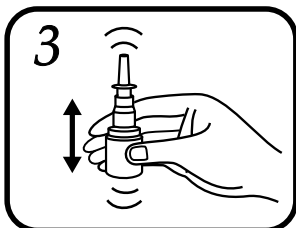
鼻用定量噴霧器の使い方



1 鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくして下さい。

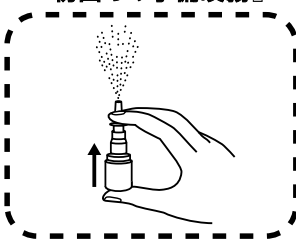


2 黄色のキャップを回してフィルムを破り、キャップをはずして下さい。
黄色のキャップ



3 図の様に必ず本体胸部を持って縦によく振って下さい。**(振るときは、ノズルに指をかけないで下さい。)**

『初回のみ予備噴霧』



最初の噴霧吸入を行う前に必ず予備噴霧として、**薬液が霧状になるまで4噴霧**して下さい。2回目からのご使用にあたっては、この予備噴霧は行わないで下さい。

【裏面に続きます】

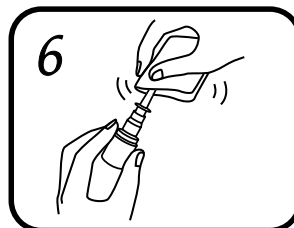


4 頭を下げ、片方の鼻腔をふさぎ他方の鼻腔内にノズルの先端をまっすぐに立てて入れ、鼻から息を吸い込みながら、ノズルが止まるまで**一気に強く押し上げて噴霧**します。噴霧は各鼻腔2回ずつ計4回行って下さい。

針刺厳禁



5 噴霧後は、顔を上に向けた状態でしばらくの間、鼻から静かに呼吸して下さい。



6 使用後は噴霧器の先端をきれいに拭き、必ず黄色のキャップをして下さい。

本剤は専用のこの袋に入れ、室温で保存して下さい。

注意事項

1. 用法・噴霧回数は医師の指示に従って下さい。
2. ノズルを押し込んだまま本体を横にしたり、振ったりすると液が漏れますので取扱いにはご注意願います。
3. うまく吸入できない場合は、再度使用方法を確かめて下さい。



ボトル: PE 外装フィルム: PET
キャップ: PP 携帯袋: PE
スプレー: PP, PE

AN

