

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

承認番号	21900AMX00770000
薬価収載	2007年 6月
販売開始	1999年11月
再審査結果	2009年 3月
国際誕生	1990年11月

Livostin® Nasal Solution 0.025mg/112metered sprays
レボカバチン塩酸塩点鼻液

【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	リボスチン点鼻液0.025mg/112噴霧用	
有効成分	レボカバチン塩酸塩	
含量	1mL中	0.27mg (レボカバチンとして0.25mg)
	1回噴霧中	0.027mg(レボカバチンとして0.025mg)
	1容器の噴霧回数	112回(7日分)
添加物	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	
pH	6.0~8.0	
性状	白色の懸濁液	

【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(レボカバチンとして0.05mg)ずつ噴霧吸入する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

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十分指導すること。

3. 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

4. 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)
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。
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)

1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明[※]): 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。

2) その他の副作用

種類	頻度		
	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 [※]
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			頻脈、動悸
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。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 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。

7. 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)。

8. 適用上の注意

1) 投与経路

鼻腔内噴霧用により使用すること。

2) 投与時

- 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。
- 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。

9. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度²⁾

健康成人に本剤(レボカバステチン塩酸塩として0.2mg)を6時間間隔で1日3回、11日間反復点鼻投与したとき、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Cmaxは11.99ng/mL、消失半減期は約38時間であった。

2. 代謝・排泄²⁾

健康成人に本剤(レボカバステチン塩酸塩として0.2mg)を6時間間隔で1日3回、11日間反復点鼻投与したとき、最終投与後7日目までに総点鼻量の約36%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)~9)}

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用性が確認された。

【薬効薬理】

1. 抗ヒスタミン作用^{10)~13)}

- 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鼻炎モデルに対する作用^{14),15)}

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、ヒスタミン及び抗原誘発による血管透過性亢進を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

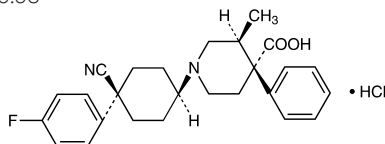
一般名：レボカバステチン塩酸塩(levocabastine hydrochloride)
[JAN]

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

分子式：C₂₆H₂₉FN₂O₂・HCl

分子量：456.98

構造式：



性状：本品は白色の粉末で、辛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】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

リボスチン点鼻液0.025mg112噴霧用 15mL×10瓶

【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、日本新薬社内資料
- 2) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 301-325(1995)
- 3) V. Van de Verde et al. : ヒト乳汁中へのlevocabastineの排泄、日本新薬社内資料
- 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、日本新薬社内資料
- 5) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 342-360(1995)
- 6) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 361-380(1995)
- 7) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 381-403(1995)
- 8) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 404-416(1995)
- 9) 奥田 稔, 他：耳鼻と臨床, **41**(補1), 417-431(1995)
- 10) Tasaka, K., et al. : *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.*, **43**, 1331-1337(1993)
- 11) 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、日本新薬社内資料
- 12) Dechant, K. L., et al. : *Drugs*, **41**, 202-224(1991)
- 13) 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、日本新薬社内資料
- 14) Tasaka, K., et al. : *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.*, **44**, 337-341(1994)
- 15) 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、日本新薬社内資料

(文献請求先)

主要文献に記載の社内資料につきましても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

※※製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14