2023年4月改訂（新様式第11版）

日本標準商品分類番号	871319

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［一部2018（2019年更新版）に準拠］

H_1ブロッカー点眼剤

リボスチン® 点眼液0.025%

Livostin® Eye Drops 0.025%

レボカバスチン塩酸塩点眼液

剤形	点眼液
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・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2000年 9月22日 薬価基準収載年月日：2000年11月17日 発売年月日：2001年 1月31日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売 会社名	発売元　日本新薬株式会社 製造販売元　参天製薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IFは、2023年4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 …… 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

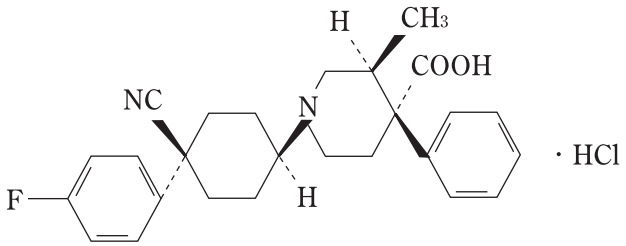
XII．参考資料 …… 33

XIII．備　　考 …… 34

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯	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_1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_1受容体に対する親和性及び特異性が高く（*in vitro*）、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。 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。 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40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。 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。 その後、2023年4月にヤンセンファーマ株式会社から参天製薬株式会社に製造販売承認が承継され、参天製薬株式会社、日本新薬株式会社が販売している。
2. 製品の特徴及び有用性	1. アレルギー性結膜炎に効果を示すH_1ブロッカー点眼液である。 2. 強力で特異的なヒスタミンH_1拮抗作用を有する（モルモット、ラット、*in vitro*）。 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する。 4. 海外の40ヵ国以上で承認されている（2017年11月現在）。 5. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている。 また、その他の副作用（頻度0.5％以上）として眼刺激が報告されている。 添付文書の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	1）和　　名	リボスチン®点眼液0.025％
	2）洋　　名	Livostin® eye drops 0.025%
	3）名称の由来	一般名のレボカバスチンより命名した。
2. 一般名	1）和　　名（命名法）	レボカバスチン塩酸塩（JAN）
	2）洋　　名（命名法）	levocabastine hydrochloride（JAN，USAN）、levocabastine（INN）
3. 構造式又は示性式		
4. 分子式及び分子量		$C_{26}H_{29}FN_2O_2$・HCl：456.98
5. 化学名（命名法）		(−)−(3*S*,4*R*)−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*S*,4*R*)−1−[*cis*−4−cyano−4−(4−fluorophenyl)cyclohexyl]−3−methyl−4−phenylpiperidine−4−carboxylic acid monohydrochloride（IUPAC）
6. 慣用名、別名、略号、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、わずかに特異なにおいがあり、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	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）	1000mL＜　≦10000mL	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	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	1.04	11.6
0.01mol/L水酸化ナトリウム	0.023	10.6

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。

	3）吸湿性	吸湿性は認められない。
	4）融点（分解点）、沸点、凝固点	融点（分解点）：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

$[\alpha]_D^{20}$ = − 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ヵ月	変化なし
	湿　度	25℃，75% RH,	無色ガラス瓶 開放	6ヵ月	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ヵ月	変化なし
加速試験		40℃，75% RH,	金属キャップ付 ポリエチレン瓶	6ヵ月	変化なし

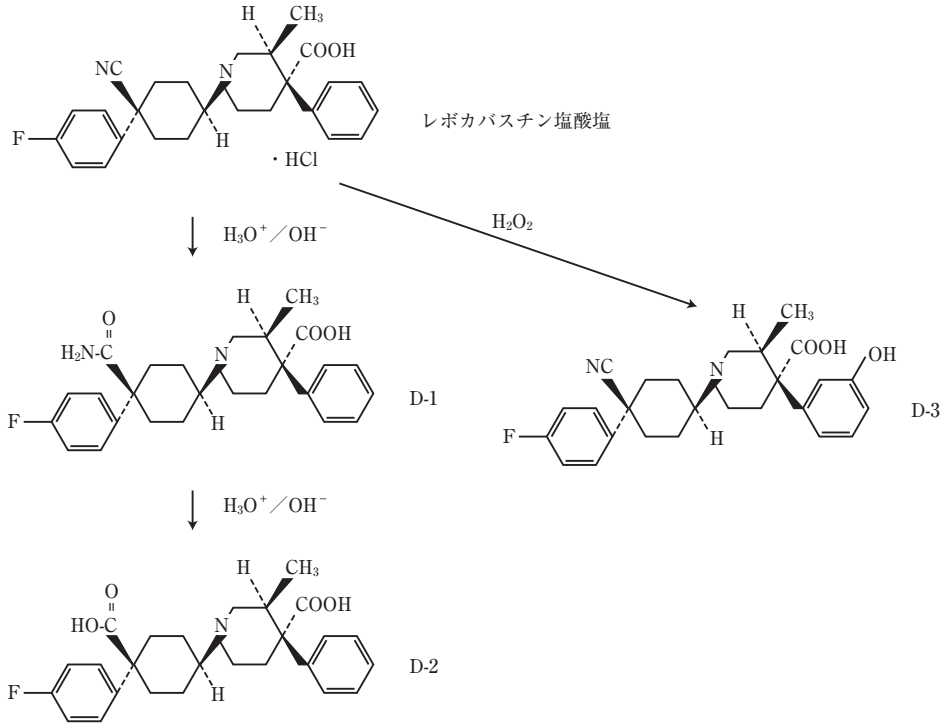
測定項目：性状、類縁物質、異性体比、乾燥減量、含量

強制分解による生成物

・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。

・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
(2) 赤外吸収スペクトル
(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中レボカバスチン塩酸塩0.27mg（レボカバスチンとして0.25mg）含有 性状：振り混ぜるとき白濁
	3) 製剤の物性	pH：6.0 ～ 8.0 浸透圧比：0.9 ～ 1.1 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	該当しない
	5) 無菌の有無	無菌製剤
2. 製剤の組成	1) 有効成分（活性成分）の含量	1容器（5mL）中レボカバスチン塩酸塩1.35mg（レボカバスチンとして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液（防腐剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、ヒプロメロース（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		

	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
5mL	加速試験	40℃、75% RH、暗所	最終製品（箱入り）	6ヵ月	変化なし
	長期保存試験	25℃、40% RH、暗所	最終製品（箱入り）	36ヵ月	変化なし

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、レボカバスチン定量

旧製剤（承認時）*による試験結果

	試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
4mL	苛酷試験	温度	60℃，暗所	プラスチック容器	3ヵ月	60℃、3ヵ月間保存において、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が認められた。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[1)]	40℃，5℃暗所	プラスチック容器	8週	変化なし
		光	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
			25℃，白色蛍光灯（1000Lux）	プラスチック容器	216万Lux・hr	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、類縁物質、無菌、含量

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酸ナトリウム水和物（安定剤）、ベンザルコニウム塩化物液（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）、無水リン酸一水素ナトリウム（緩衝剤）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（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認試験法	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. 刺激性	「Ⅸ．非臨床試験に関する項目」2－4)－(5) を参照
10. その他	該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

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	(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。

自覚症状別改善度（承認時社内集計）

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）
充血	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）

背景因子別改善度一覧表（承認時社内集計）

背景因子		改善率（%） （中等度改善以上／調査症例）
重症度別	軽症	66.7%（ 24/ 36）
	中等症	69.6%（128/184）
	重症	70.0%（ 7/ 10）
病態別	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）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験[1),2)]

健康成人男性6例に対して、0.025%及び0.05%レボカバスチン塩酸塩点眼液を1回1滴（レボカバスチン塩酸塩として15μg及び30μg）/眼、1日1～4回投与した結果、自覚症状、細隙灯顕微鏡所見、眼検査（視診、視力、眼圧、眼底）、臨床検査及び理学的検査（問診、聴打診、心電図、血圧、脈拍数、体温、体重）において、臨床上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%レボカバスチン塩酸塩点眼液を1回1滴（レボカバスチン塩酸塩として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、単日頻回投与と同様の結果であった。

松本 匡彦，他：薬理と治療. 1994；22（11）：4675-4695
澤 充，他：薬理と治療. 1994；22：4697-4771

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

3. 臨　床　成　績	(3) 探索的試験：用量反応探索試験 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）[3] 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。 澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12（1）：153-168 注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。 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）[4] 0.025％レボカバスチン点眼液とプラセボとの比較により、0.025％レボカバスチン点眼液の有効性を確認した。 「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」2－2）［臨床薬理］－（2）を参照 Takamura E, et al.：Allergol. Int. 2006；55（2）：157-165 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）[5] アレルギー性結膜炎患者109例を対象に、0.025％レボカバスチン点眼液を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般改善度が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。 澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12：317-332 注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。 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又は効果の範囲内の症例のみを再集計した。 (4) 検証的試験 1）無作為化並行用量反応試験 該当資料なし 2）比較試験[6] 0.025％レボカバス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。 澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12：333-350 3）安全性試験 ・長期投与試験[7] アレルギー性結膜炎患者47例を対象に、0.025％レボカバスチン点眼液を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、最終全般改善度は、「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。眼検査及び臨床検査では、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。 澤 充，他：あたらしい眼科. 1994；11：1903-1912 注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

3. 臨　床　成　績	4）患者・病態別試験 ・小児対象試験[8)] 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、最終全般改善度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（眼刺激）が認められた。眼検査及び臨床検査では、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。 澤 充，他：あたらしい眼科. 1994；11：1893-1902 注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。 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又は効果の範囲内の症例のみを再集計した。 (5) 治療的使用 1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 使用成績調査における安全性解析対象3,521例中、適応外疾患使用症例、有効性判定不能症例あわせて77例を除いた3,444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％（2,304/3,444例）であった。 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 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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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 ペミロラストカリウム トラニラスト ケトチフェンフマル酸塩 イブジラスト
2. 薬理作用	1) 作用部位・作用機序	作用部位：眼結膜 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。
	2) 薬効を裏付ける試験成績	(1) ヒスタミンH_1受容体拮抗作用 1) 受容体結合親和性（*in vitro*）[9] レボカバスチン塩酸塩のヒスタミンH_1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_1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。

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	—

（n＝3）—：実施せず

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）[10]

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ED_{50}値は0.001mg/kgで、その効力はケトチフェンフマル酸塩の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ED_{50}値は0.005mg/kgであった。その効力はケトチフェンの8倍であった。

2. 薬理作用

2）薬効を裏付ける試験成績

薬物	ED50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）

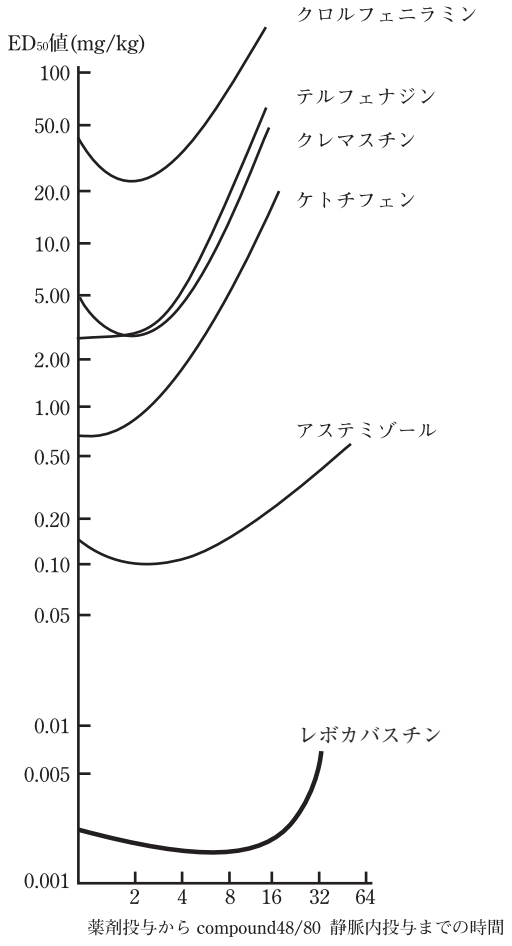
3）compound 48／80の静脈内投与による致死に対する抑制作用（ラット）[11]

ラットにレボカバス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H_1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。

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

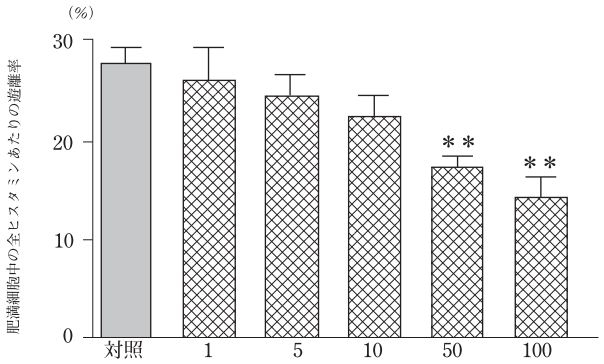
2）薬効を裏付ける試験成績

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[12]	モルモット	*in vitro*	IC_{50} = 0.018μM（前処置30分）
ヒスタミン静脈内投与による気道収縮に対する作用[12]	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[13]	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*）[14]

レボカバスチン塩酸塩は、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、50μM及び100μM濃度での抑制率はそれぞれ38%及び50%と有意に抑制した。

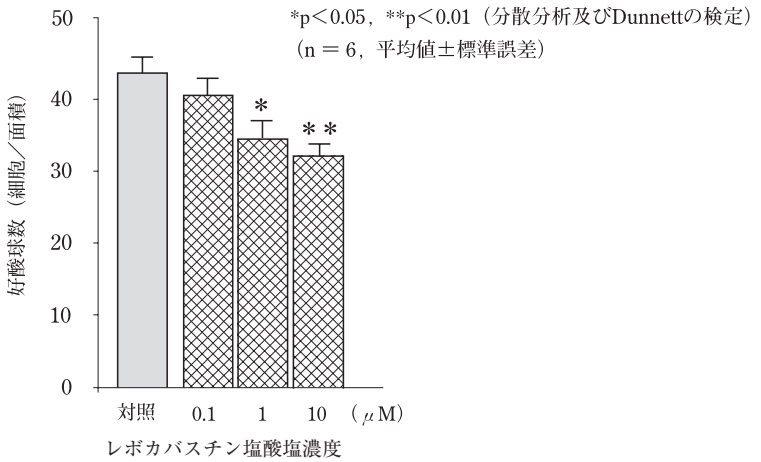


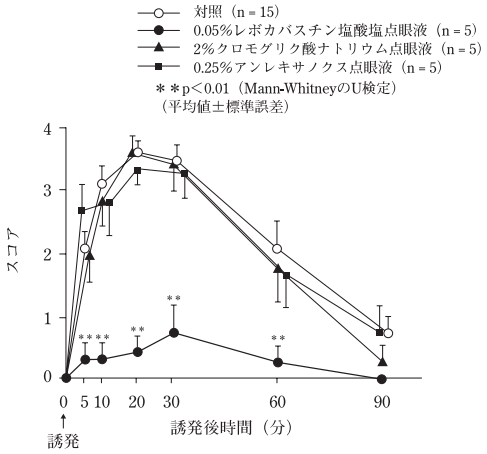
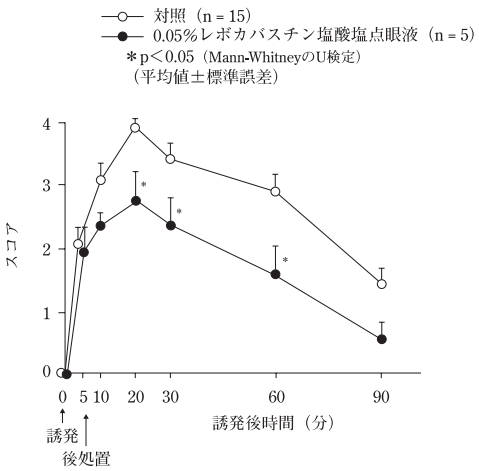
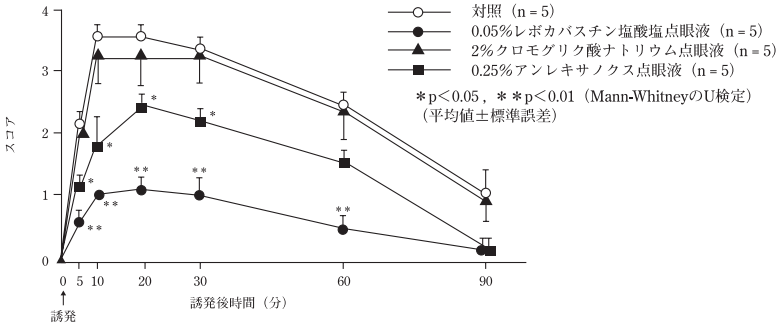
レボカバスチン塩酸塩濃度（μM）
**p＜0.01（分散分析及びDunnettの検定）
（n＝5，平均値±標準誤差）

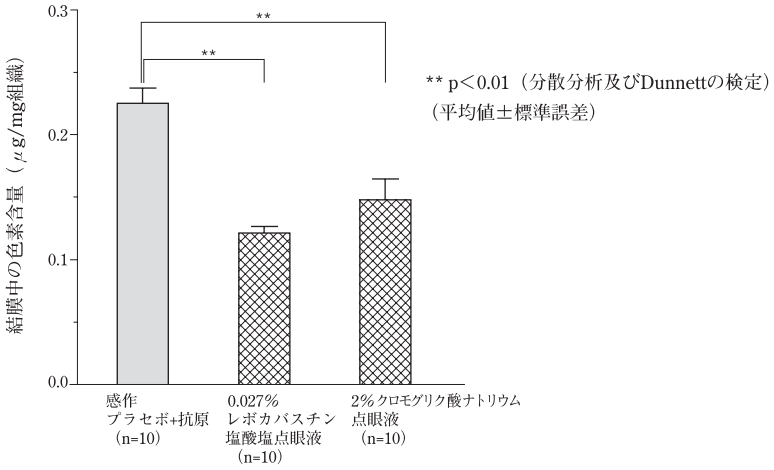
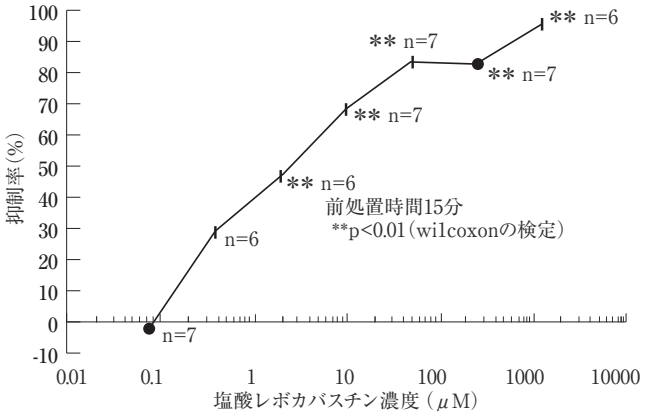
(3) PAF*により誘発した好酸球の遊走能に対する抑制作用（*in vitro*）[14]

レボカバスチン塩酸塩は、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、10μM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

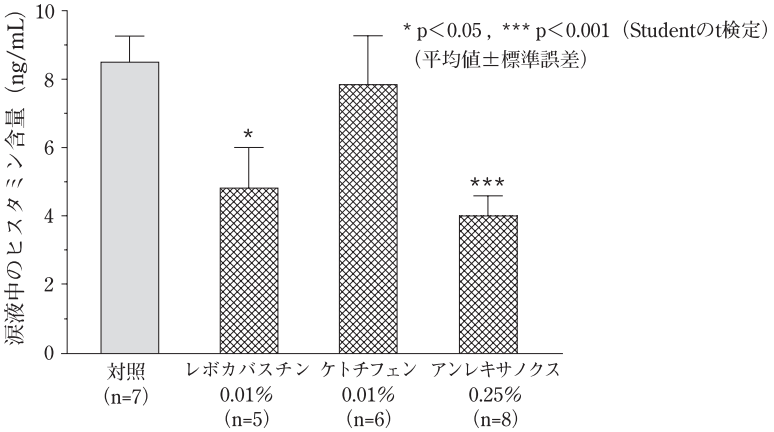


2. 薬理作用	2）薬効を裏付ける試験成績	(4) 結膜炎症状に対する作用 1）ヒスタミン誘発による結膜炎症状に対する作用（モルモット）[15] モルモットのヒスタミン点眼誘発による結膜炎症状に対し、0.05％レボカバスチン塩酸塩点眼液をヒスタミン誘発15分前に投与したところ、結膜炎症状は誘発後60分まで有意に抑制された。また、ヒスタミン誘発の5分後投与によっても結膜炎症状を有意に抑制した。  ヒスタミン誘発の15分前に処置した時の結膜炎症状に対する作用  ヒスタミン誘発の5分後に処置した時の結膜炎症状に対する作用 スコア；0：症状なし 1：軽度の充血 2：強度の充血 3：強度の充血＋軽度の浮腫 4：強度の浮腫 2）抗原誘発による結膜炎症状に対する作用（モルモット）[15] 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。  スコア；0：症状なし，1：軽度の充血，2：強度の充血，3：強度の充血＋軽度の浮腫，4：強度の浮腫

2. 薬理作用	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、モルモット） DNP－Asで感作したラットに0.027％レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）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[16]。  ヒスタミン誘発モルモット結膜の血管透過性に対し、レボカバスチン点眼液をヒスタミン誘発15分前に単回点眼したところ、濃度依存的にヒスタミン誘発血管透過亢進を抑制し、IC_{50}は6.21μMであった[63]。  ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する抑制作用（モルモット：点眼投与） (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）[17] 卵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％レボカバスチン塩酸塩点眼液を点眼したところ、レボカバス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。

2. 薬理作用

2）薬効を裏付ける試験成績



(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）[18]

無作為に2群に振り分けたモルモットの右眼（群1）または左眼（群2）に0.027％レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）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基剤を点眼投与し、15分後に両眼にヒスタミンを点眼して結膜炎を誘発した。ヒスタミン点眼の6時間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。

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）

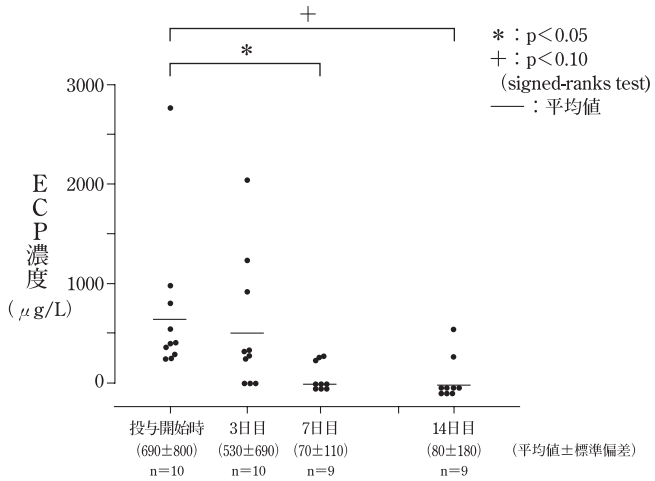
群（n = 10/群）	好中球数		好酸球数	
	0.027％ レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）	点眼液基剤	0.027％ レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）	点眼液基剤
1	（右眼） 35.6 ± 6.18**	（左眼） 173.4 ± 24.49	（右眼） 72.2 ± 15.59*	（左眼） 143.5 ± 28.41
2	（左眼） 32.8 ± 7.45**	（右眼） 225.5 ± 61.63	（左眼） 78.8 ± 13.94*	（右眼） 145.8 ± 33.06

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

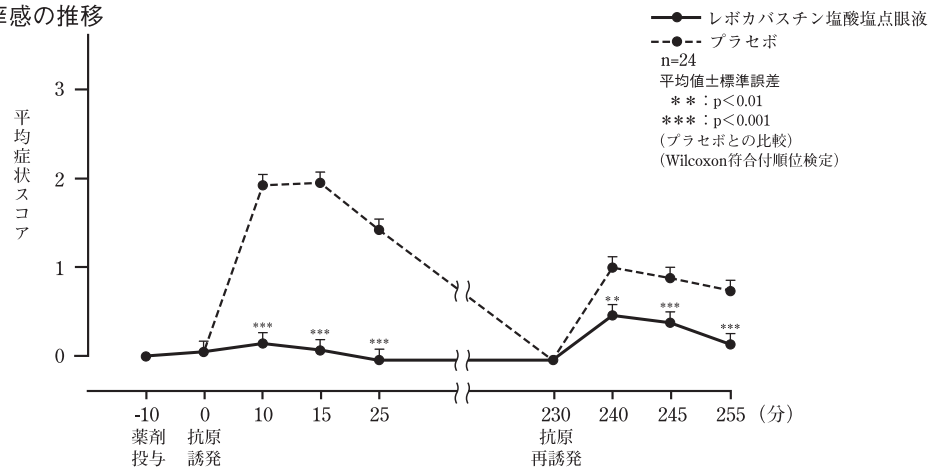
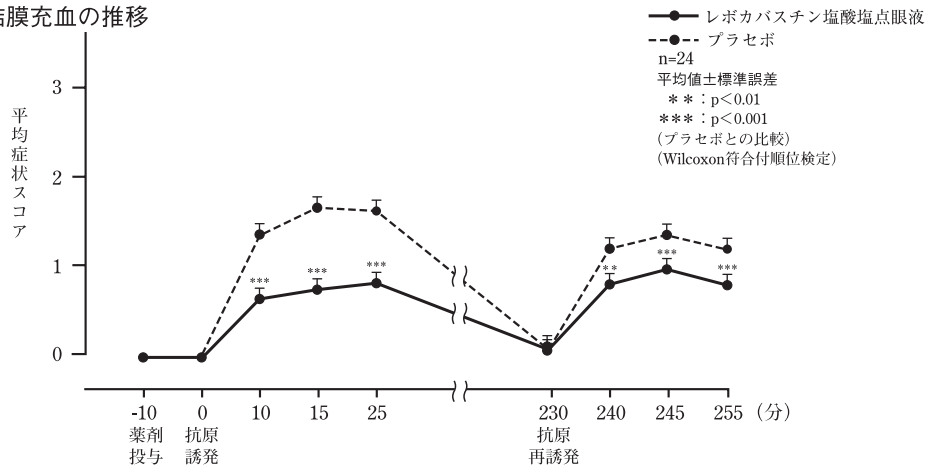
［臨床薬理］

(1) 涙液中のECP濃度に対する作用[19]

0.027％レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）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。



涙液中ECP濃度の推移（6例10眼）

2. 薬理作用	2) 薬効を裏付ける試験成績	(2) 眼誘発による結膜炎症状に対する作用[4)] アレルギー性結膜炎患者24例の片眼に0.027％レボカバスチン塩酸塩（0.025％レボカバスチン）点眼液、他眼にプラセボを各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、そう痒感及び眼球結膜充血を、プラセボ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。 そう痒感の推移  －（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、眼をこすりたい。但し、被験者の日常作業は妨げられていない） ++++（4点）：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  －（0点）：なし（所見なし） ＋（1点）：軽度（数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眼の存在がわかりにくい）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

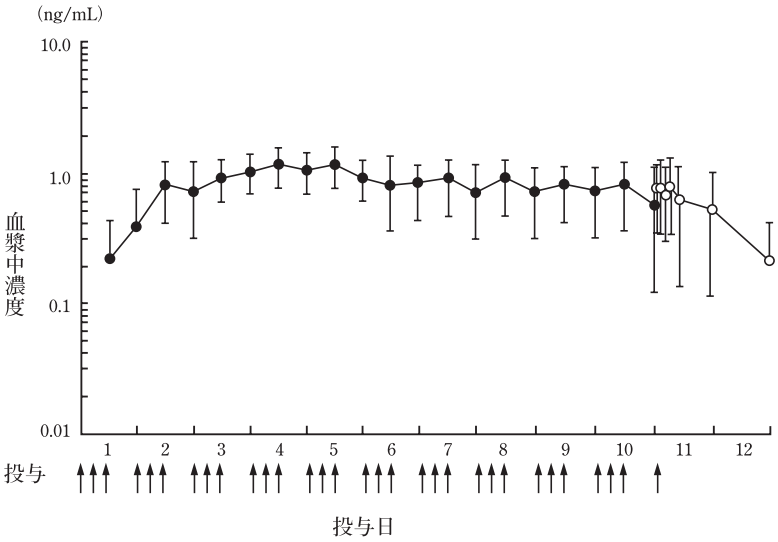
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(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］[1)]
健康成人男性6例に0.025％及び0.05％レボカバスチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ（レボカバスチン塩酸塩として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］[2)]
健康成人男性7例に0.05％レボカバスチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ（レボカバスチン塩酸塩として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回目投与直前及び3回目投与直前、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、トラフ時の血漿中濃度は、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。



レボカバスチンの血漿中未変化体濃度推移（n = 6，平均値±標準偏差）

C_{max} a) (ng/mL)	T_{max} a) (h)	$t_{1/2}$ b) (h)	$AUC_{0-\infty}$ b) (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算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 ^{3}H-レボカバスチン塩酸塩10ng/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. 吸収	該当資料なし
4. 分布	(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし ＜参考＞[20] ラットに0.1% ^{3}H-レボカバスチン塩酸塩点眼液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2.71ng eq/g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）[21] 妊娠20日目のラットに^{3}H-レボカバスチン塩酸塩2.5mg/kg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。 (3) 乳汁中への移行性 ＜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[22]。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）[23]ことから授乳中の女性にレボカバス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	$t_{1/2}$（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) 髄液への移行性
該当資料なし

4. 分　　布

(5) その他の組織への移行性

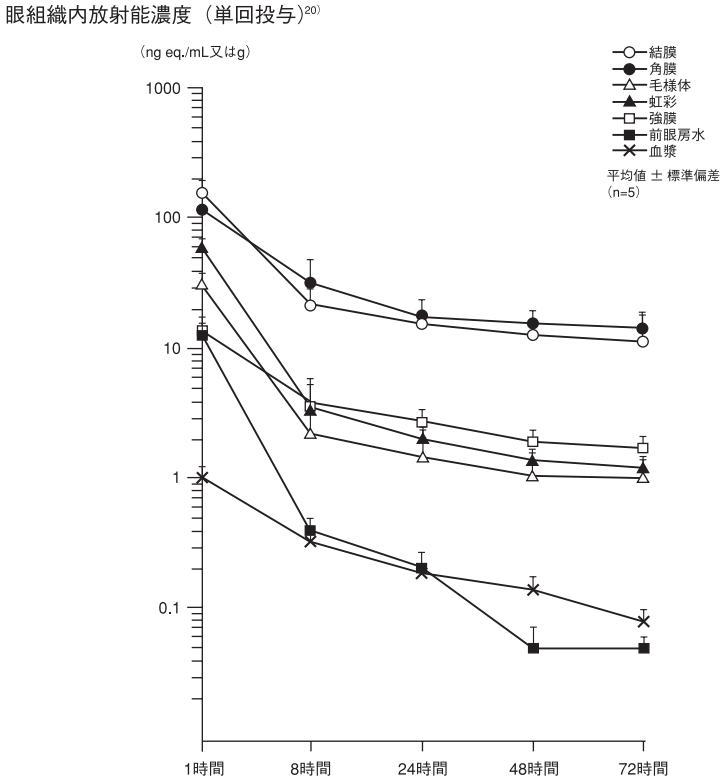
該当資料なし

＜参考＞

眼内移行（ウサギ）[20]

雄ウサギに^{3}H-レボカバスチン塩酸塩の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（単回投与）[20]



眼組織内放射能濃度（単回投与）[20]

組　織	組織内放射能濃度（ng eq/mL又はg）				
	1時間	8時間	24時間	48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
前眼房水	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

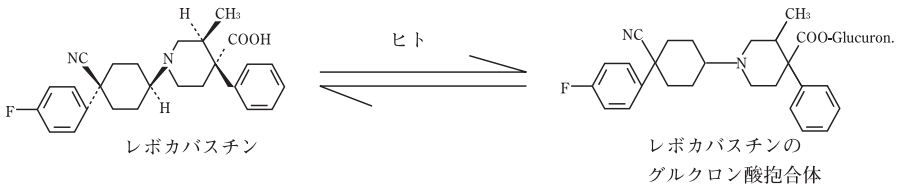
（n = 5，平均値±標準偏差）

5. 代　　謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考：外国での試験データ＞[23)]

健康成人男性に^{3}H-レボカバスチン塩酸塩（レボカバスチンとして1mg）を単回経口投与したとき、尿中の放射能の約87％が未変化体で、11％がレボカバス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

主として腎

(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[1)]。

時間＼投与量	0.025％（15μg/man）	0.05％（30μg/man）
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

また、0.05％レボカバスチン塩酸塩点眼液を両眼に1滴ずつ（レボカバスチン塩酸塩として30μg）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[2)]。

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 該当資料なし ＜参考：外国での試験データ＞[24)] 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。

薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

パラメータ	健常人（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
$AUC_{0\sim\infty}$（ng・hr/mL）	319 ± 51	564 ± 172	500 ± 132	532 ± 150
Cl_{renal}（mL/min）	—	4.1 ± 3.0	—	—
尿中排泄率[1)]（%）	—	9.8 ± 6.5	—	—
$Cl_{dialysis}$（mL/min）	—	—	27.9 ± 6.1	—
透析率[2)]（%）	—	—	10.7 ± 3.7	—

＊：p＜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

(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	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	**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. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない
5. 重要な基本的注意とその理由	設定されていない
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	(1) 合併症・既往歴等のある患者 設定されていない (2) 腎機能障害患者 設定されていない (3) 肝機能障害患者 設定されていない (4) 生殖能を有する者 設定されていない (5) 妊婦 **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[48]。 《解説》 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。「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目」2－3)－(2)を参照 (6) 授乳婦 **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］ 《解説》 点眼液でのデータはないが、レボカバス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。 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」4－(3) を参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	(7) 小児等 **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。 《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。 (8) 高齢者 設定されていない
7. 相互作用	(1) 併用禁忌とその理由 設定されていない (2) 併用注意とその理由 **10.2 併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等：オキシメタゾリン 臨床症状・措置方法：本剤の吸収が低下する可能性がある。 機序・危険因子：機序不明 《解説》 点眼液でのデータはないが、レボカバス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、レボカバスチンの吸収の低下が認められているため記載した。
8. 副作用	**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。 (1) 重大な副作用と初期症状 **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。 (2) その他の副作用 **11.2 その他の副作用** 眼：0.5%以上 眼刺激；0.5%未満 眼瞼炎、眼脂、眼球乾燥感、羞明、そう痒感；頻度不明 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：頻度不明 血管神経性浮腫 皮膚：頻度不明 接触皮膚炎、蕁麻疹 循環器：頻度不明 動悸 精神神経系：0.5%未満 頭痛、眠気 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 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%）19件に副作用が認められた。その主なものは眼刺激9件、頭痛2件等であった。（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25件、眼瞼炎9件、結膜充血8件、結膜浮腫7件、眼そう痒症6件等であった。 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%）1件、7歳以上15歳未満が462例中8例（1.7%）9件であった。また、副作用10件の内訳は、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）

8. 副　作　用

＜副作用一覧表＞

	承認時迄の状　況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	476	3521	3997
副作用等の発現症例数	18	77	95
副作用等の発現件数	19	93	112
副作用等の発現症例率	3.78%	2.19%	2.38%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数（%）		
感染症および寄生虫症		2　(0.06)	2　(0.05)
麦粒腫		2　(0.06)	2　(0.05)
神経系障害	4　(0.84)	2　(0.06)	6　(0.15)
浮動性めまい	1　(0.21)		1　(0.03)
頭痛	2　(0.42)	1　(0.03)	3　(0.08)
傾眠	1　(0.21)	1　(0.03)	2　(0.05)
眼障害	15　(3.15)	72　(2.04)	87　(2.18)
眼の異常感		3　(0.09)	3　(0.08)
眼瞼炎	2　(0.42)	9　(0.26)	11　(0.28)
結膜出血		1　(0.03)	1　(0.03)
結膜浮腫		7　(0.20)	7　(0.18)
結膜炎		1　(0.03)	1　(0.03)
アレルギー性結膜炎		3　(0.09)	3　(0.08)
角膜上皮障害		1　(0.03)	1　(0.03)
角膜びらん		1　(0.03)	1　(0.03)
眼瞼紅斑		1　(0.03)	1　(0.03)
眼脂	1　(0.21)	2　(0.06)	3　(0.08)
眼刺激	9　(1.89)	25　(0.71)	34　(0.85)
眼痛		1　(0.03)	1　(0.03)
眼瞼浮腫		2　(0.06)	2　(0.05)
角膜炎		2　(0.06)	2　(0.05)
流涙増加		1　(0.03)	1　(0.03)
羞明	1　(0.21)	1　(0.03)	2　(0.05)
霧視		4　(0.11)	4　(0.10)
眼球乾燥	1　(0.21)		1　(0.03)
眼の異物感		2　(0.06)	2　(0.05)
結膜充血		8　(0.23)	8　(0.20)
眼瞼そう痒症	1　(0.21)	1　(0.03)	2　(0.05)
眼そう痒症		6　(0.17)	6　(0.15)
アレルギー性角膜炎		1　(0.03)	1　(0.03)
結膜障害		2　(0.06)	2　(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1　(0.03)	1　(0.03)
咽喉刺激感		1　(0.03)	1　(0.03)
皮膚および皮下組織障害		2　(0.06)	2　(0.05)
接触性皮膚炎		2　(0.06)	2　(0.05)
全身障害および投与局所様態		1　(0.03)	1　(0.03)
適用部位皮膚炎		1　(0.03)	1　(0.03)

再審査期間：2000年9月22日～2006年9月21日

8. 副　作　用	＜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：血液学的検査　白血球増加　発現件数/検査実施症例数（%）：1/299（0.3）〔8,100/mm³→10,400/mm³〕 検査項目：血液学的検査　白血球減少　発現件数/検査実施症例数（%）：1/299（0.3）〔4,800/mm³→3,200/mm³〕 （承認時社内集計） ＜眼圧に及ぼす影響＞ 投与開始前及び投与後に眼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、個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）
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過　量　投　与	設定されていない
11. 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用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。 ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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。 《解説》 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。 ・ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装用するよう指導すること。 ・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。 ・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ふき取ること。 ・点眼のとき、容器の先端が直接眼に触れると眼脂や雑菌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染を防止するために記載した。
12. その他の注意	(1) 臨床使用に基づく情報 **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] 《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。 (2) 非臨床試験に基づく情報 設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一　般　薬　理	(1) 点眼投与による試験 1) 角膜反射に対する作用[25] 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推察された。 2) 眼内圧に対する作用[26] 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。 (2) その他の投与方法による試験 1) 一般症状及び行動に対する作用 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_{50}値は65.1mg/kgであった[27]。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[28]。 2) 中枢神経系に対する作用[29] 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。 3) 体性神経系に対する作用[25] 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。 4) 自律神経系に対する作用 マウス（経口投与：5mg/kg）における瞳孔径[25]、ネコ（経口投与：5mg/kg）における瞬膜収縮[25]、ラット（経口投与：10mg/kg）における散瞳[28]、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[26),30]に対しては、いずれも影響を及ぼさなかった。 5) 呼吸・循環器系に対する作用 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[25),31]。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[32]。 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）及び心血行動態機能（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[33]。 6) 消化器系に対する作用[25] 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。 7) 水及び電解質代謝に対する作用[25] 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。 8) その他の作用 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（ED_{50}値＝6.36mg/kg）が認められた[27]。 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[27]。 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[34]。 これらの作用はレボカバスチン塩酸塩の弱いドパミンD_2受容体拮抗作用（Ki＝353nM）に起因するものと考えられた[9]。

2. 毒性

1）単回投与毒性試験[35~40]

ラット、イヌを用いて検討したところ、それぞれのLD_{50}値は以下の表に示すとおりであった。

LD_{50}（mg/kg）

動　物	性	投　与　方　法	
		経　口	皮　下
ラット	♂ ♀	＞2560 ＞2560	＞4.60 ＞4.60
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[40~45]

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D_2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き回復傾向を示した。イヌの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％レボカバス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。イヌの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。

3）生殖発生毒性試験

（1）妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment Ⅰ試験）[46),47)]

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。

（2）胎児の器官形成期投与試験（Segment Ⅱ試験）[48),49)]

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。

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）[50)]

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。

2. 毒 性	4）その他の特殊毒性	(1) 抗原性[51),52)] 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 ネズミチフス菌[53)]及び大腸菌による復帰突然変異試験[54)]、培養ヒトリンパ球による染色体異常試験[55)]、並びにラット小核試験[56)]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、ドパミンD_2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[57)]。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[58)]。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[59)] 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[60)]。0.05%レボカバス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[61)]。また、40℃の条件で6ヵ月間保存した0.05%レボカバス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[62)]。 反復点眼投与については、上記「Ⅸ．非臨床試験に関する項目」2-2）を参照

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	有効期間：36ヵ月
2. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	**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。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	プラスチック点眼容器5mL×10本
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リボスチン®点鼻液0.025mg112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、ケトチフェンフマル酸塩、ペ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	該当しない

XI. 文　　献

1. 引　用　文　献	1）松本 匡彦，他：薬理と治療. 1994；22（11）：4675-4695 2）澤 充，他：薬理と治療. 1994；22：4697-4771 3）澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12（1）：153-168 4）Takamura E, et al.：Allergol. Int. 2006；55（2）：157-165（PMID：17075252） 5）澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12：317-332 6）澤 充，他：あたらしい眼科. 1995；12：333-350 7）澤 充，他：あたらしい眼科. 1994；11：1903-1912 8）澤 充，他：あたらしい眼科. 1994；11：1893-1902 9）社内資料：レボカバス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*での結合における測定条件の影響 10）社内資料：モルモットにおける塩酸レボカバスチンの*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（2000年9月22日承認、申請資料概要ホ2.（1）.3）） 11）Dechant KL, et al.：Drugs. 1991；41：202-224（PMID：1709851） 12）社内資料：塩酸レボカバス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 13）社内資料：レボカバス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 14）Tasaka K, et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993；43：1331-1337（PMID：7511378） 15）Kamei C, et al.：J. Pharmacobio-Dyn. 1991；14：467-473（PMID：1723098） 16）社内資料：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（2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1.（3）.2）、（4）.2）） 17）亀井 千晃，他：あたらしい眼科.1994；11：603-605 18）社内資料：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（2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1.（6）） 19）鈴木 康意，他：あたらしい眼科. 1995；12（1）：147-152 20）羽鳥 晶子，他：基礎と臨床. 1994；28（12）：3775-3794 21）社内資料：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 22) 社内資料：ヒト乳汁中へのlevocabastineの排泄（2000年9月22日承認、申請資料概要へ 3.（1）.2）.③） 23) 社内資料：ヒトに単回経口投与したときのlevocabastineの吸収、排泄及び代謝（2000年9月22日承認、申請資料概要へ 3.（1）.2）.①） 24）Zazgornik J, et al.：J. Clin. Pharmacol. 1993；33：1214-1218（PMID：7907347） 25）社内資料：塩酸レボカバスチンの一般薬理試験 26）社内資料：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チンの効果 27）社内資料：ラット及びイヌにおけるレボカバスチンの抗アレルギー作用の特異性についての補足試験 28）社内資料：ヒスタミンH1拮抗薬、塩酸レボカバスチンの*in vivo*における一般薬理 29）社内資料：イヌのアレルギー性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チン他の効果 30）社内資料：levocabastineの網膜に及ぼす影響－家兎 *in vivo* ergによる検討 31）社内資料：非開胸の麻酔雑種犬での塩酸レボカバスチンの静脈内投与による心機能及び血行動態に対する作用 32）社内資料：無麻酔のイヌにおける塩酸レボカバスチン（0.16mg/kg，経口投与）の循環器系、呼吸器系及び行動 33）社内資料：レボカバスチン：*in vitro*でのイヌ及びモルモット心組織並びに*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

1. 引　用　文　献	34）社内資料：ラットの血清中プロラクチン濃度に及ぼすレボカバスチン経口投与の影響 35）社内資料：塩酸レボカバスチン（r50547）のラットにおける経口投与急性毒性 36）社内資料：塩酸レボカバスチン含有臨床製剤（R50547：0.92mg eq/mL）のラットにおける皮下投与急性毒性 37）社内資料：H1－拮抗薬レボカバスチン（r50547）の4日齢幼若ラットにおける経口投与急性毒性 38）社内資料：h1－拮抗薬レボカバスチン（r50547）の14日齢幼若ラットにおける経口投与急性毒性 39）社内資料：r50547のイヌにおける経口投与急性毒性 40）Van Cauteren H, et al.：基礎と臨床. 1994；28（12）：3751-3773 41）社内資料：Spf Wistar系ラットにおける3ヶ月間毒性試験 42）社内資料：レボカバス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性量 43）社内資料：ビー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 44）社内資料：ニュージーランドホワイト種のウサギにおける亜急性投与時の眼粘膜刺激性試験 投与：結膜嚢内投与（1日6回） 45）社内資料：ビー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 46）社内資料：Wistar系ラットにおける雌雄の生殖能試験（SegmentⅠ）投与経路：強制経口投与 47）社内資料：wistar系ラットにおける雌雄の生殖能試験（segmentⅠ）投与経路：強制経口投与 48）社内資料：wistar系ラットにおける胎児毒性及び催奇形性試験（segmentⅱ）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（2000年9月22日承認、申請資料概要ニ3.（2）.1） 49）社内資料：ニュージーランドホワイト種のウサギにおける経口投与による胎児毒性及び催奇形性試験（segmentⅡ）投与経路：経口投与 50）社内資料：wistar系ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（次世代試験を含む）（segmentⅢ）投与経路：強制経口投与 51）社内資料：r50547の抗原性試験－能動全身性アナフィラキシー反応－ 52）社内資料：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）－ 53）社内資料：ネズミチフス菌／ミクロゾーム活性化系によるエームス・テスト 54）社内資料：塩酸レボカバスチンの変異原性活性の評価 大腸菌／ミクロゾーム試験（独立した繰り返し試験を伴う） 55）社内資料：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 56）社内資料：ラット小核試験 投与経路：単回経口投与 57）社内資料：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：混餌経口投与 58）社内資料：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：混餌経口投与 59）社内資料：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 惹起時：表皮 60）社内資料：ニュージーランドホワイト種のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 投与：単回結膜嚢内投与 61）社内資料：塩酸レボカバスチン（r50547）の幼若ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験 62）社内資料：レボカバスチン（劣化した点眼用製剤）の白色ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験 投与経路：結膜嚢内投与（1日4又は8回） 63）社内資料：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チン局所投与の作用（2000年9月22日承認、申請資料概要ホ 1.（2））

2. その他の参考文献	該当資料なし
3. 文 献 請 求 先	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

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。

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。

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中にレボカバスチン塩酸塩0.54mgを含有する。
効能・効果	眼アレルギー症状における主訴
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	IOLAB Corporation
発売年	1994年2月
剤型・含量	リボスチン®0.05%は1mL中にレボカバスチン塩酸塩0.54mgを含有する。 pHは6.0～8.0
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。

上記を含み世界40ヵ国以上で販売又は承認されている（2017年11月現在）。

XIII. 備　　考

該当資料なし