

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2019. 11. 06 初版

有効成分	レボカバステチン塩酸塩																															
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	レボカバステチン点眼液0.025%「TS」	テイカ製薬																													
	2	レボカバステチン点眼液0.025%「サワイ」	沢井製薬																													
	3	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「TOA」	東亜薬品																													
	4	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「三和」	三和化学研究所																													
	5	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「わかもと」	わかもと製薬																													
	6	レボカバステチン点眼液0.025%「イセイ」	コーアイセイ																													
	7	レボカバステチン点眼液0.025%「FFP」	共創未来ファーマ																													
	8	レボカバステチン点眼液0.025%「ファイザー」	ファイザー																													
	9	レボカバステチン点眼液0.025%「JG」	日本ジェネリック																													
	10	レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」	キョーリンリメディオ																													
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	リボステチン点眼液0.025%	ヤンセンファーマ																													
効能・効果	http://www.bbdb.jp																															
用法・用量	http://www.bbdb.jp																															
添加物	http://www.bbdb.jp																															
解離定数 ¹⁾	pKa ₁ =3.1、pKa ₂ =9.7																															
溶解度 ¹⁾	水 10000mL < (1g を溶解するに要する溶媒量)、ほとんど溶けない (日局の溶解性の表現)。																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>溶媒名</th> <th>溶解度 (g/100mL)</th> <th>溶解後のpH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1mol/L塩酸</td> <td>0.004</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>0.01mol/L塩酸</td> <td>0.028</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸塩緩衝液</td> <td>0.024</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸塩緩衝液</td> <td>0.002</td> <td>4.1</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸塩緩衝液</td> <td>0.001</td> <td>6.2</td> </tr> <tr> <td>クエン酸-リン酸塩緩衝液</td> <td>0.001</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液</td> <td>0.003</td> <td>9.8</td> </tr> <tr> <td>0.1mol/L水酸化ナトリウム</td> <td>1.04</td> <td>11.6</td> </tr> <tr> <td>0.01mol/L水酸化ナトリウム</td> <td>0.023</td> <td>10.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>			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
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																														
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし																														
	液性(pH)	なし																														
	光	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験項目</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="2">苛酷試験</td> <td rowspan="2">光</td> <td>ケミカルランプ (0.35mW/cm²)</td> <td>シャーレ ラップ</td> <td>3週</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>白色蛍光灯 (1000Lux)</td> <td>シャーレ ラップ</td> <td>216万Lux ・hr</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>測定項目：性状、類縁物質、異性体比、乾燥減量、含量</p>				試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	苛酷試験	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												
試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果																												
苛酷試験	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																											

	その他	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験項目</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>苛 酷 試 験 温 度</td> <td>60℃, 暗所</td> <td>無色ガラス瓶 開放</td> <td>3ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>湿 度</td> <td>25℃, 75% RH,</td> <td>無色ガラス瓶 開放</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25℃, 暗所</td> <td>金属キャップ付 ポリエチレン瓶</td> <td>36ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40℃, 75% RH,</td> <td>金属キャップ付 ポリエチレン瓶</td> <td>6ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table>				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	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
		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																								
		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																														
膜透過性	記載対象外																													
BCS・Biowaiver option	記載対象外																													
薬効分類	131 眼科用剤																													
規格単位	0.025% 1mL																													

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	レボカバステチン点眼液0.025%「TS」	テイカ製薬	○+	記載対象外		
2	レボカバステチン点眼液0.025%「サワイ」	沢井製薬	○+			
3	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「T OA」	東亜薬品	○+			
4	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「三 和」	三和化学研究所	○+			
5	レボカバステチン塩酸塩点眼液0.025%「わ かもと」	わかもと製薬	○+			
6	レボカバステチン点眼液0.025%「イセイ」	コーアイセイ	○+			
7	レボカバステチン点眼液0.025%「FFP」	共創未来ファーマ	○+			
8	レボカバステチン点眼液0.025%「ファイ ザー」	ファイザー	○+			
9	レボカバステチン点眼液0.025%「JG」	日本ジェネリック	○+			
10	レボカバステチン点眼液0.025%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータである。【4~12 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【13 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【14 ページ】

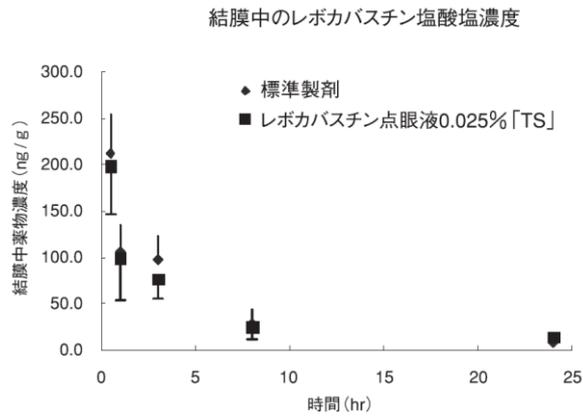
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【15 ページ】

注)テイカ製薬、東亜薬品、キョーリンリメディオ、沢井製薬、三和化学研究所、日本ジェネリック、ファイザー、共創未来ファーマ、わかもと製薬の製剤は、承認時において他社と共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

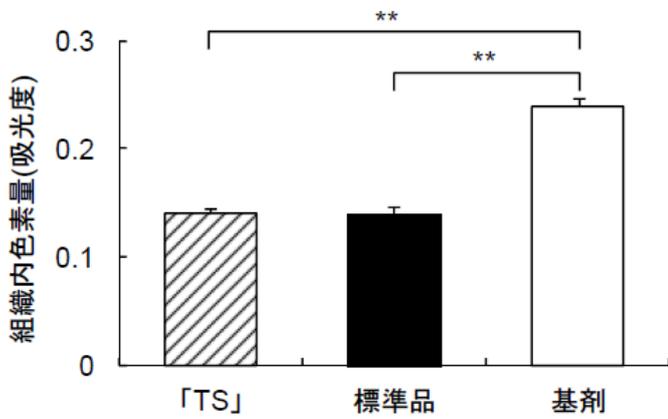
家兔結膜中における薬物滞留性



n = 4 ~ 5、平均値 ± 標準誤差

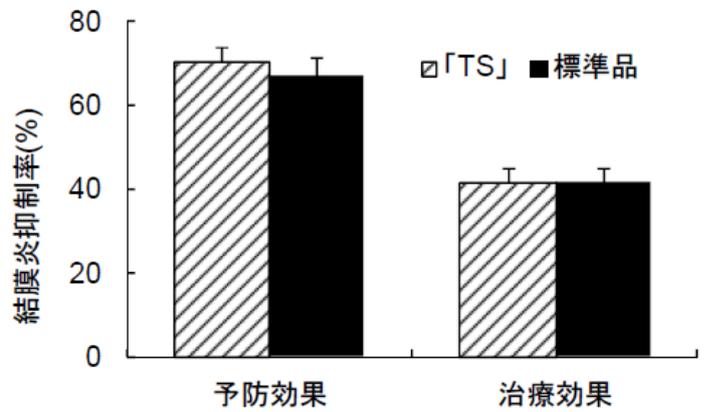
ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用



** : p < 0.01, N = 10-20, 平均値 ± 標準誤差

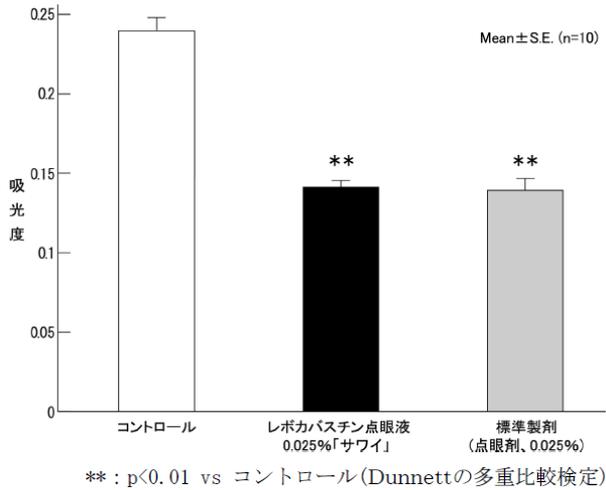
(インタビューフォームより)



(インタビューフォームより)

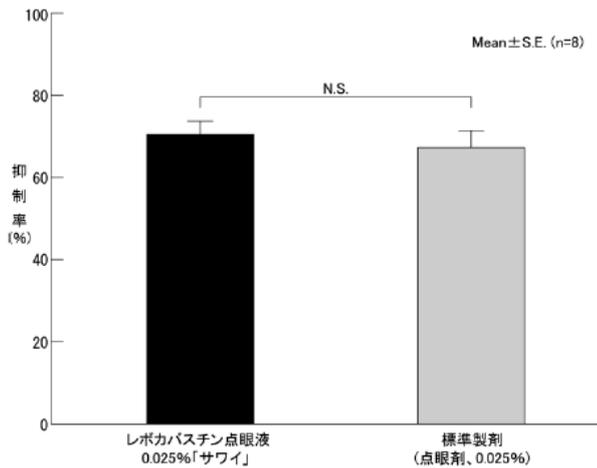
2 <参考>

ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用

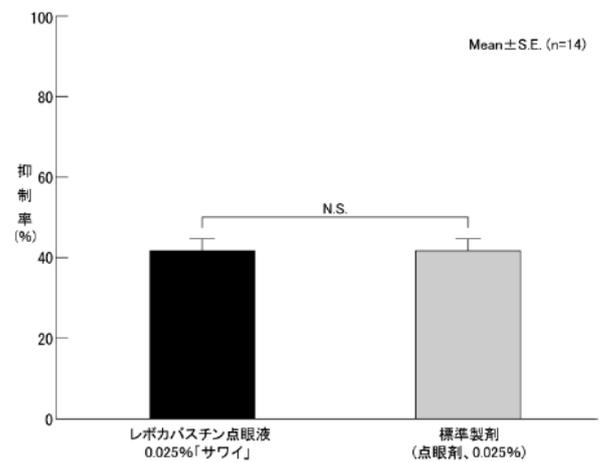


モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用

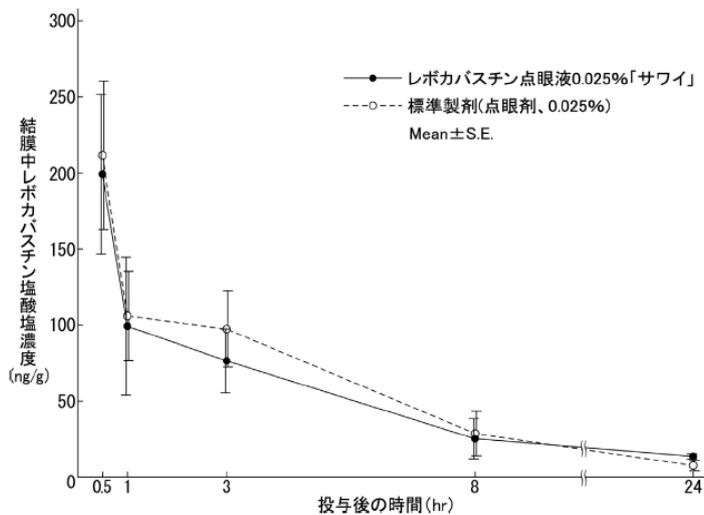
<予防効果の検討>



<治療効果の検討>



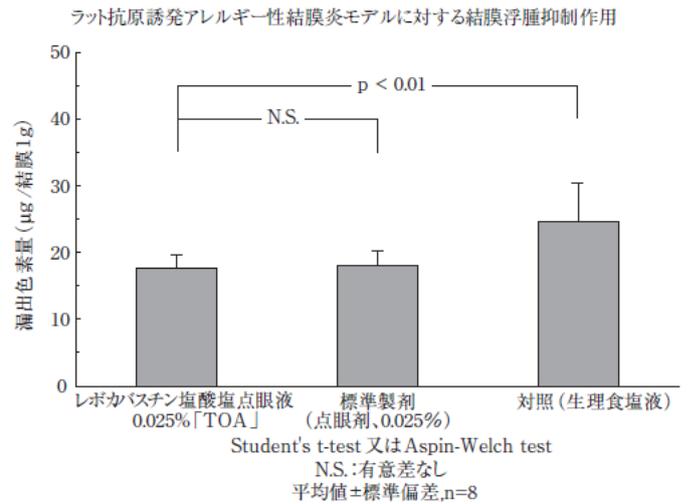
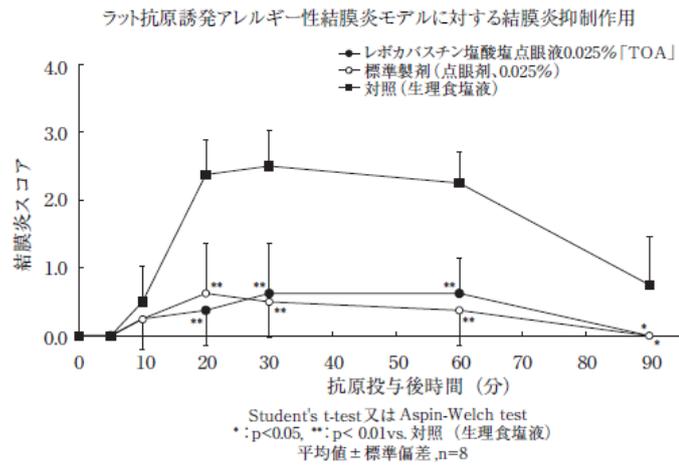
ウサギ結膜中薬物滞留性試験 (n=4~5)



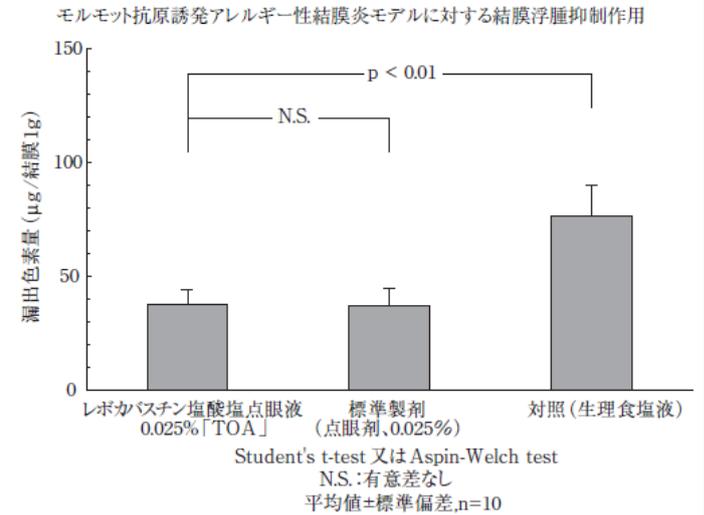
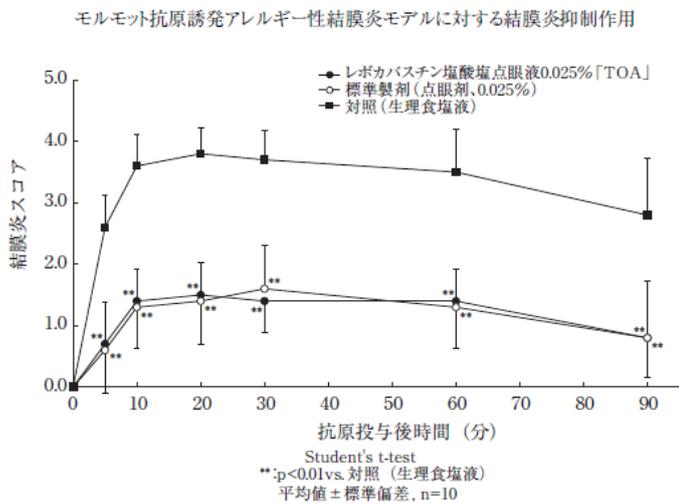
(インタビューフォームより)

3 <参考>

ラット抗原誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果



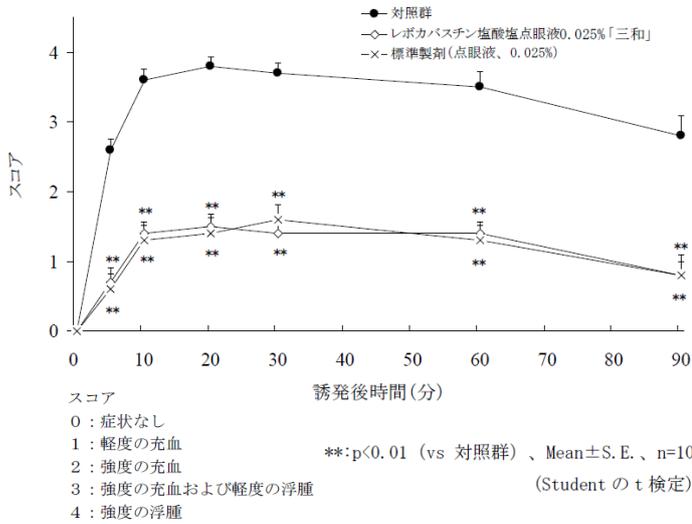
モルモット抗原誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果



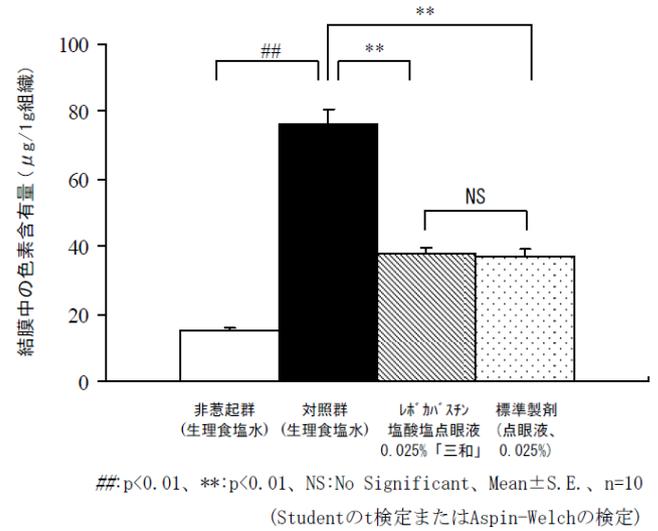
4 <参考>

モルモットにおける抗原誘発結膜炎モデルに対する作用

結膜炎症状のスコア変化 (モルモット)

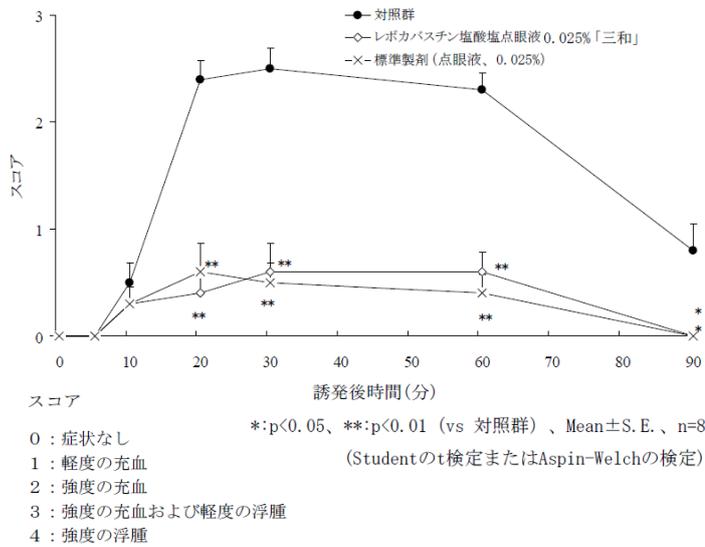


結膜浮腫の測定 (モルモット)

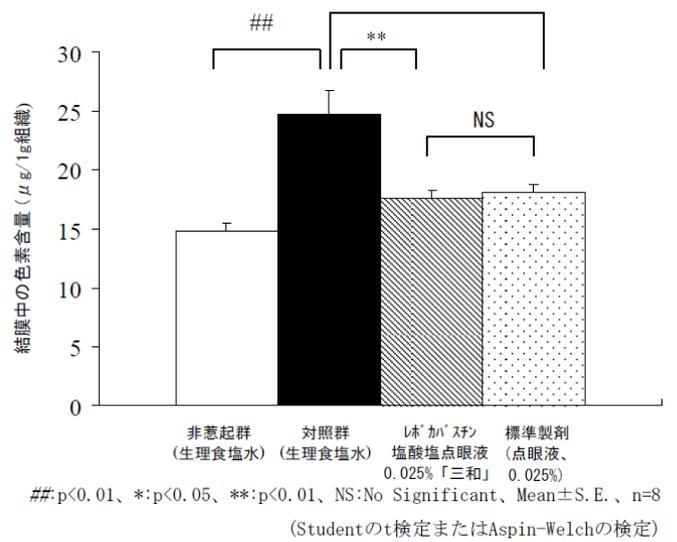


ラットにおける抗原誘発結膜炎モデルに対する作用

結膜炎症状のスコア変化 (ラット)



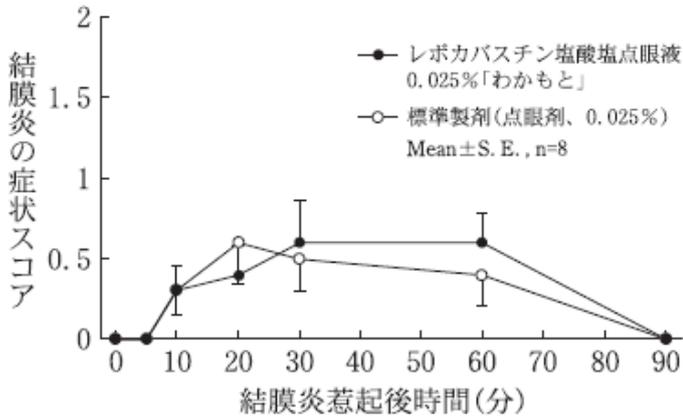
結膜浮腫の測定 (ラット)



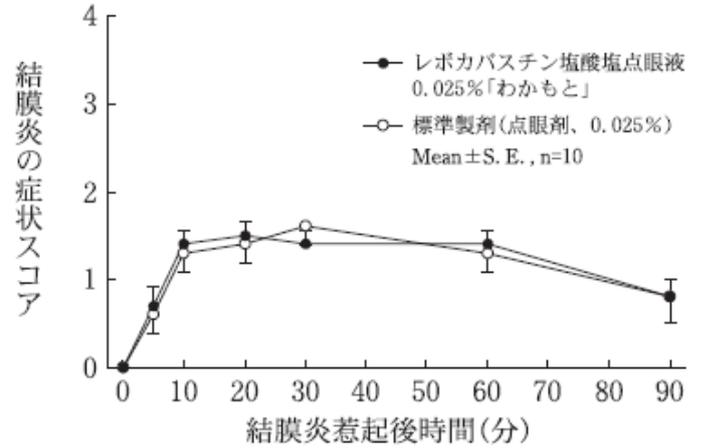
(インタビューフォームより)

5 <参考>

ラット実験的アレルギー性結膜炎モデル



モルモット実験的アレルギー性結膜炎モデル



6 <参考>

レボカバステチン点眼液 0.025% 「イセイ」

モルモットを用いたアレルギー性結膜炎モデル

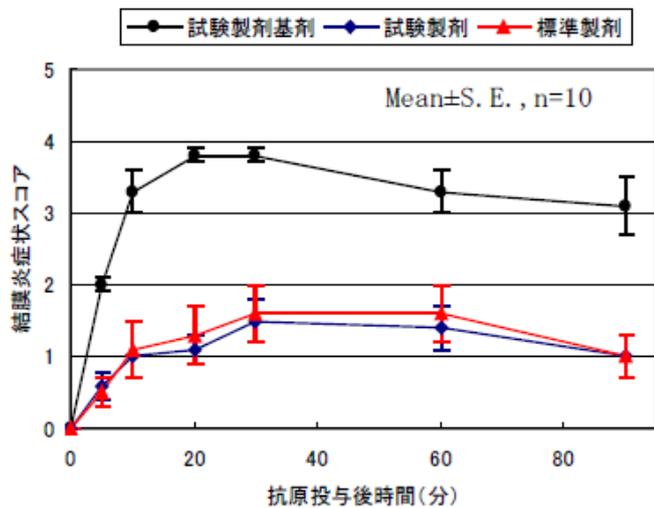


Fig. 1 結膜炎症状の抑制効果

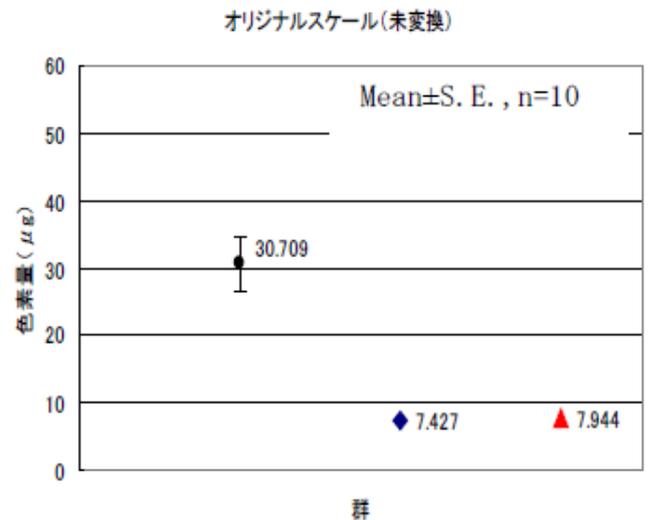


Fig. 2 結膜中の色素量

モルモットを用いたヒスタミン誘発結膜炎モデル

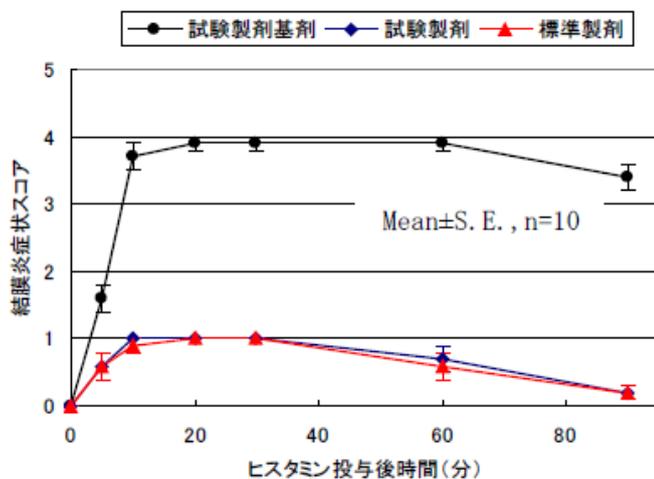


Fig. 3 結膜炎症状の抑制効果

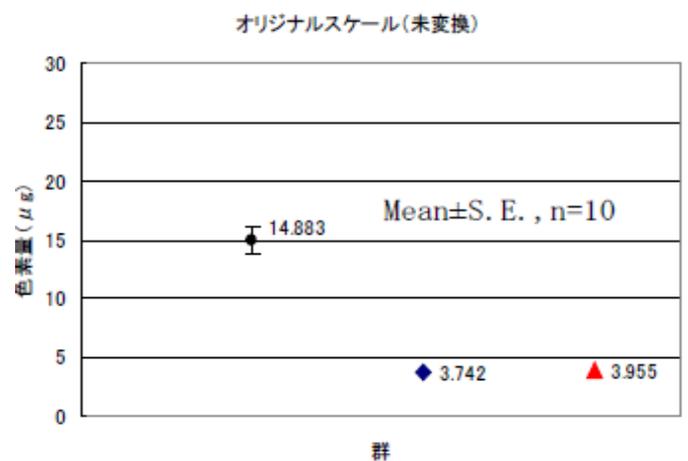
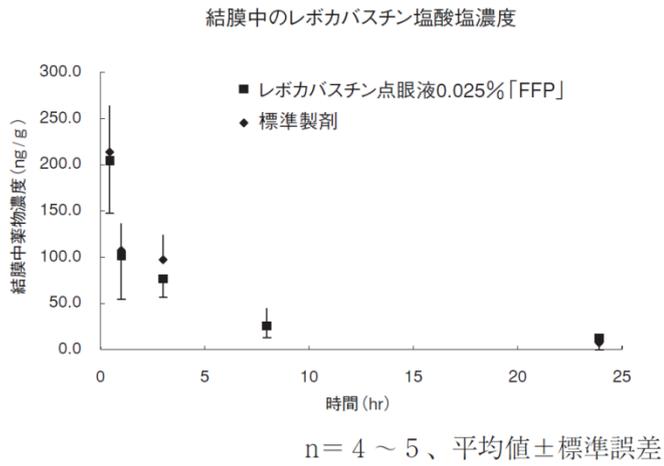


Fig. 4 結膜中の色素量

(インタビューフォームより)

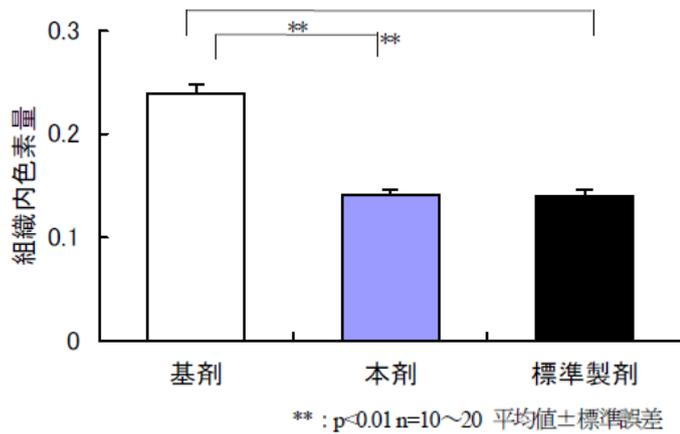
7 <参考>

家兔結膜中における薬物滞留性

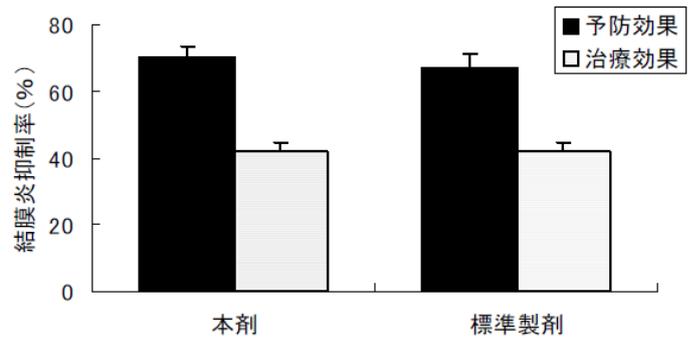


ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用



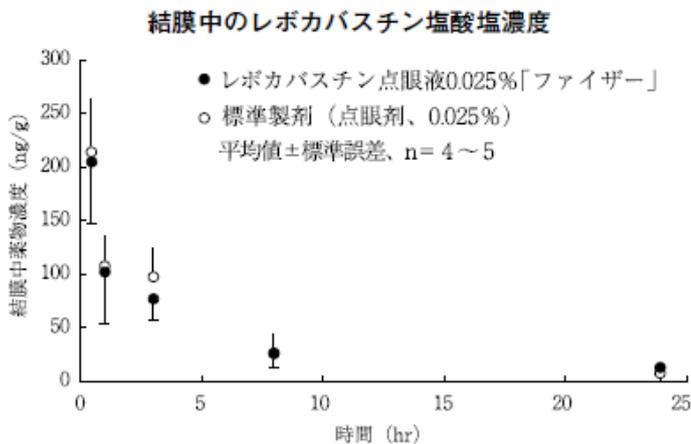
(インタビューフォームより)



(インタビューフォームより)

8 <参考>

(参考) 家兔結膜中における薬物滞留性



ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

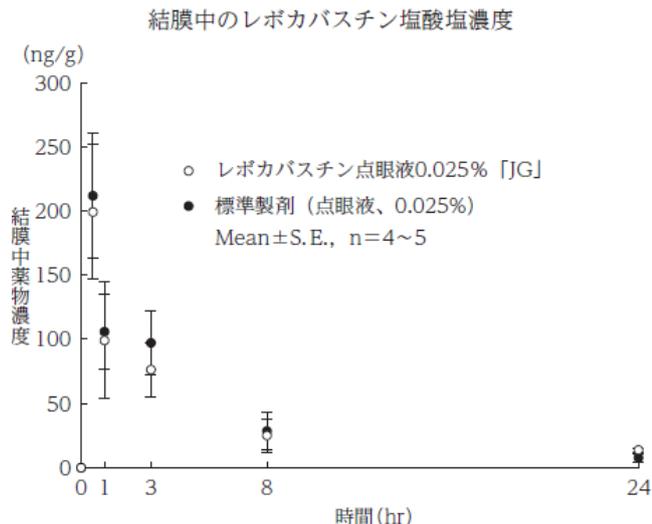
抗卵白アルブミンラット血清をラット結膜下に注射することにより感作し、48時間後に卵白アルブミン/エバンスブルー溶液を静脈内投与し結膜にアレルギー反応を惹起した。惹起30分後に眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出し、組織中漏出色素量を血管透過性の指標とし評価した。レボカバステチン点眼液0.025%「ファイザー」及び標準製剤において得られた値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用

ヒスタミン溶液をモルモット眼瞼結膜嚢に投与し実験的結膜炎を惹起した。レボカバステチン点眼液0.025%「ファイザー」あるいは標準製剤を惹起15分前に点眼投与することにより予防効果を検証し、惹起後5分及び10分に2回点眼することにより治療効果を検証した。結膜炎の程度を肉眼的に観察し、基準に従いスコア化することで評価した。基剤のスコア値に対する本剤及び標準製剤のスコア値の比率より結膜炎抑制率を算出し、それらの値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、予防効果、治療効果共に $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

9 <参考>

家兔結膜中における薬物滞留性



ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

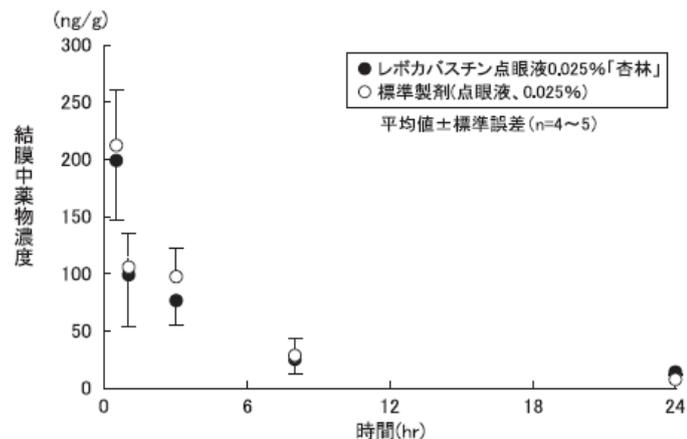
抗卵白アルブミンラット血清をラット結膜下に注射することにより感作し、2日後に卵白アルブミン/エバンスブルー溶液を静脈内投与し結膜にアレルギー反応を惹起した。惹起30分後に眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出し、組織中漏出色素量を血管透過性の指標とし評価した。本剤及び標準製剤において得られた値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$)の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用

ヒスタミン溶液をモルモット眼瞼結膜嚢に投与し実験的結膜炎を惹起した。本剤あるいは標準製剤を惹起15分前に点眼投与することにより予防効果を検証し、惹起後5分及び10分に2回点眼することにより治療効果を検証した。結膜炎の程度を肉眼的に観察し、基準に従いスコア化することで評価した。基剤のスコア値に対する本剤及び標準製剤のスコア値の比率より結膜炎抑制率を算出し、それらの値を用いて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、予防効果、治療効果共に $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$)の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

10 <参考>

家兔結膜中における薬物滞留性



ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する作用

抗卵白アルブミンラット血清をラット結膜下に注射することにより感作し、48 時間後に卵白アルブミン／エバンスブルー溶液を静脈内投与し結膜にアレルギー反応を惹起した。惹起 30 分後に眼球結膜及び眼瞼結膜を摘出し、組織中漏出色素量を血管透過性の指標とし評価した。本剤及び標準製剤において得られた値を用いて 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルに対する作用

ヒスタミン溶液をモルモット眼瞼結膜嚢に投与し実験的結膜炎を惹起した。本剤あるいは標準製剤を惹起 15 分前に点眼投与することにより予防効果を検証し、惹起後 5 分及び 10 分に 2 回点眼することにより治療効果を検証した。結膜炎の程度を肉眼的に観察し、基準に従いスコア化することで評価した。基剤のスコア値に対する本剤及び標準製剤のスコア値の比率より結膜炎抑制率を算出し、それらの値を用いて 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、予防効果、治療効果共に $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ($= -0.09691 \sim 0.09691$) の範囲内にあることから両剤の生物学的同等性が確認された。

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（純度試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) リボスチン点眼液 0.025%（製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2013年8月改訂、第9版）