

審査報告書

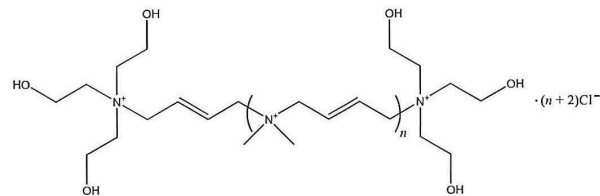
平成 27 年 2 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬部外品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①コンプリートV ②リバイタレンズ ③ビジョン セレクトV
[有 効 成 分]	塩化ポリドロニウム、アレキシジン塩酸塩
[申 請 者 名]	エイエムオー・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 19 日
[剤形・含量]	1g 中に塩化ポリドロニウム 3μg、アレキシジン塩酸塩 1.6μg を含有するソフトコンタクトレンズ用消毒剤
[申 請 区 分]	医薬部外品区分 1
[化 学 構 造]	塩化ポリドロニウム



分子式： $(C_6H_{12}ClN)_n \cdot C_{16}H_{36}Cl_2N_2O_6$

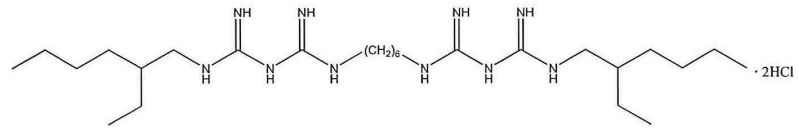
分子量：

化学名：

(日本名) α -[(E)-4-[トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニオ]-2-ブチニル]- ω -[トリス(2-ヒドロキシエチル)アンモニオ]ポリ[[ジメチルイミノ]((E)-2-ブチニル)クロリド]ジクロリド

(英 名) α -[(E)-4-[Tris(2-hydroxyethyl)ammonio]-2-butenyl]- ω -[tris(2-hydroxyethyl)ammonio]poly[(dimethyliminio)[(E)-2-butenylene]chloride]dichloride

アレキシジン塩酸塩



分子式： $\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{N}_{10} \cdot 2\text{HCl}$

分子量：581.71

化学名：

（日本名）1,1'-ヘキサメチレン-ビス[5-(2-エチルヘキシル)ヒグアニド]ジヒドロクロリド

（英名）1,1'-Hexamethylene-bis[5-(2-ethylhexyl)biguanide]dihydrochloride

[特記事項]

なし

[審査担当部]

一般薬等審査部

審査結果

平成 27 年 2 月 17 日

[販 売 名]	①コンプリートV ②リバイタレンズ ③ビジョン セレクトV
[有 効 成 分]	塩化ポリドロニウム■■■■、アレキシジン塩酸塩
[申 請 者 名]	エイエムオー・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 19 日
[審 査 結 果]	医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで医薬部外品として承認して差し支えないと判断した。なお、承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。
[効能・効果]	ソフトコンタクトレンズ（グループⅠ～Ⅳ）の消毒
[用法・用量]	1. ソフトコンタクトレンズに、本剤を数滴つけて、レンズの両面を各々、20～30 回指で軽くこすりながら洗います。 2. 洗ったレンズの両面を本剤で十分にすすぎます。 3. レンズケースに本剤を満たし、レンズを完全に浸し、ケースの蓋をしっ かり締めます。そのまま 4 時間以上放置します。

審査報告

平成 27 年 2 月 17 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①コンプリートV ②リバイタレンズ ③ビジョン セレクトV
〔有 効 成 分〕	塩化ポリドロニウム、アレキシジン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	エイエムオー・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 8 月 19 日
〔剤形・含量〕	1g 中に塩化ポリドロニウム 3μg、アレキシジン塩酸塩 1.6μg を含有する ソフトコンタクトレンズ用消毒剤
〔申請時効能・効果〕	ソフトコンタクトレンズ（グループ I ～IV）の消毒
〔申請時用法・用量〕	1. ソフトコンタクトレンズに、本剤を数滴つけて、レンズの両面を 各々、20～30 回指で軽くこすりながら洗います。 2. 洗ったレンズの両面を本剤で十分にすすぎます。 3. レンズケースに本剤を満たし、レンズを完全に浸し、ケースの蓋を しっかり締めます。そのまま 4 時間以上放置します。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本申請品目については専門協議を実施し、当該専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、塩化ポリドロニウム（以下、「PQ-1」）及びビスビグアニド系殺菌剤であるアレキシジン塩酸塩（以下、「ALX」）を有効成分とするソフトコンタクトレンズ（SCL）用消毒液である。PQ-1 はカチオン界面活性剤としての細胞膜リン脂質に対する作用に加えて疎水性相互作用により膜透過性を高めイオン流出を加速する作用により、ALX は微生物の膜と結合し脂質膜を破壊することにより、殺菌効果を発揮するとされている。

SCL は含水率が高く微生物に汚染されやすいため、デイスボーズタイプを除き毎日のケアが欠かせない。ケアについては、煮沸消毒、過酸化水素による消毒、さらには 1 剤で洗浄、すすぎ、消毒及び保存に用いることができるマルチパーパスソリューション（MPS）と簡便化の流れ

をたどってきた。一方で、本邦では SCL 装用人口の拡大に伴い SCL の装用に伴う眼障害も増加傾向にあり¹、最も重篤な眼障害の 1 つに角膜感染症が挙げられる。中でも近年特に増加しているのが、アcantアメーバによる角膜感染症である²。

Abbott Medical Optics, Inc. (米国 AMO 社) は、アcantアメーバによる角膜感染症が増加している現状を踏まえ、次世代 MPS の開発を行った。有効成分として、特にアcantアメーバに対する消毒効果が高く、細菌、真菌のみならずアメーバを含む広範囲な消毒効果を有する成分として ALX を、また ALX の SCL への吸着による消毒効果の低下を補うために、経時的な変化がなく安定した消毒効果を有する PQ-1 () を配合した本剤を開発したと説明している。

なお、本剤は、2010 年 2 月に EU 諸国において CE マーク³を取得、また 2010 年 9 月に米国 FDA により承認された他、2014 年 9 月現在、世界 12 の国又は地域で販売されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) PQ-1 ()

1) 特性

PQ-1 () は、 () で、PQ-1 () を () である。

PQ-1 の構造は、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外可視吸収スペクトル (UV)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) 及び () により支持されている。

2) 管理

規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、 ()、確認試験 ()、純度試験 ()、 () 及び定量法 () が設定されている。

(2) ALX

1) 特性

ALX は、 () である。

ALX の構造は、IR、UV、¹H-及び ¹³C-NMR 並びに () により支持されている。

2) 管理

¹ 日本コンタクトレンズ協議会、日本の眼科、78(9): 1378-1387, 2007

² 宇野俊彦、あたらしい眼科、26(9): 1199-1203, 2009

³ 本剤の EU 諸国での流通には、Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices に適合することを示す CE マークを取得する必要がある。

規格及び試験方法として、含量、性状（外観、XXXXXXXXXX）、確認試験（XXXXXXXXXX）、純度試験（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX及び定量法（XXXXXXXXXX）が設定されている。

(3) 本剤

1) 製剤設計

本剤は 1g 中に PQ-1 を 3 μ g (3ppm) 及び ALX を 1.6 μ g (1.6ppm) 含有した SCL 用消毒剤である。本剤には添加物として XXXXXXXXXX エデト酸 XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 並びに溶剤として XXXXXXXXXX が含まれる。

2) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、無菌試験及び定量法（XXXX）が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、PQ-1 XXXXXXXXXX、ALX 及び本剤の規格項目は適切に設定されていると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) PQ-1 XXXXXXXXXX の安定性

PQ-1 XXXXXXXXXX の安定性試験が表 1 のとおり実施された。長期保存試験においては XXXX がわずかに低下し、加速試験においては XXXXXXXXXX がわずかに低下する傾向が認められたが、いずれの試験ともその他の試験項目について経時的な変化は認められなかった。また、苛酷試験（温度、光）の結果、PQ-1 XXXX は温度及び光に安定であった。

表 1 PQ-1 XXXXXXXXXX の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃、40%RH	[REDACTED] ボトル	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃、[REDACTED]%RH		12 カ月
苛酷試験	実生産スケール 1 ロット	[REDACTED]℃		[REDACTED]
		[REDACTED]℃		
		[REDACTED]℃、120 万 lx・hr		—

(2) ALX の安定性

ALX の安定性試験が表 2 のとおり実施された。長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められなかった。また、苛酷試験（温度、光）の結果、アレキシジン塩酸塩は温度及び光に安定であった。

表 2 ALX の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃、40%RH	■ ボトル	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃、■%RH		12 カ月
苛酷試験	実生産スケール 1 ロット	■℃	■ ボトル ■	■
		■℃	■	■
		■℃、120 万 lx・hr	■	—

(3) 本剤の安定性

本剤の安定性試験が表 3 のとおり実施された。長期保存試験及び加速試験において、アレキシン塩酸塩の含量がわずかに低下する傾向が認められたが、いずれの試験ともその他の試験項目（■）について経時的な変化は認められなかった。また、苛酷試験（温度、光）の結果、温度において ALX の含量が低下したが、光には安定であった。

表 3 本剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃、40%RH	■ ボトル	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃、■%RH	（■ 及び ■ mL）	6 カ月
苛酷試験	実生産スケール 1 ロット	■℃	■ ボトル（■ mL）	■
		■℃、120 万 lx・hr		—

以上より、本剤の有効期間は、■ ボトルに入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

<審査の概略>

PQ-1 ■ の加速試験において、■ にわずかな低下が認められたが、長期保存試験及び加速試験では、含量を含むその他の試験項目（■）に変化が認められなかったことから、分解が生じている可能性は低いと判断し、機構は、PQ-1 ■ の安定性に問題はないと判断した。また、本剤の長期保存試験でわずかに ALX の含量の低下が認められたが、■ には影響が認められていないことから、本剤の安定性に大きな問題がないと判断した。

以上より、機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、PQ-1 ■、ALX 及び本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

ニ. 安全性に関する資料

<提出された資料の概要>

PQ-1 ■ の毒性試験として単回経口投与毒性試験が、ALX の毒性試験として、単回経口投与毒性試験、反復経口投与毒性試験及び遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）が実施された。また、本剤の毒性試験として、単回経口投与毒性試験、反復投与毒性試験（ウサギ

眼装用試験)、皮膚感作性試験、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験及び染色体異常試験)、局所刺激性試験(眼刺激性試験)及びその他の毒性試験(細胞毒性試験)が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験(PQ-1) : 添付資料ニー1

ラット(SD、雌6例)に300及び2,000mg/kgに相当するPQ-1溶液を単回経口投与し、14日間観察を行った。各用量の見当付け試験(1例)において、2,000mg/kg投与量で3日目に死亡が認められたため、本試験(5例)は300mg/kgの投与量で試験を行った。すべての300mg/kg投与群で死亡及び異常所見は認められず、GHS⁴区分4(300<LD₅₀<2,000mg/kg)と判断された。

2) ラット単回経口投与毒性試験(ALX) : 添付資料ニー2

ラット(SD、雌5例)にALX 2,000mg/kgを単回経口投与し、14日間観察を行った。一般状態では、2例に下痢及び腹部膨張が認められ、うち1例は13日目に死亡し、1例は回復した。死亡例においては腹膜周辺で自己消化が認められ、腹腔が液体で充満しており組織の識別は困難であったが、胸腔及び脳に異常は認められなかった。死亡時には体重が20%減少していた。回復した1例においては、盲腸肥大が認められたがその他の異常は認められなかった。その他の投与例において異常は認められず、GHS区分5(2,000<LD₅₀<5,000mg/kg)と判断された。

3) ラット単回経口投与毒性試験(本剤) : 添付資料ニー3

ラット(CD、本剤:雌雄各5例、対照:雌雄各1例)に注射用水(対照)又は本剤10mL/kg(PQ-1及びALXとして約30及び16µg/kgに相当)を単回経口投与し、15日間観察を行った。すべての投与例において死亡及び異常所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット1カ月間反復経口投与毒性試験(ALX) : 添付資料ニー7

ラット(SD、雌雄各5例/群)にALXを28日間経口投与(0、0.25、2.5及び25mg/kg)した。

25mg/kg投与群の雄1例が投与7日目に呼吸困難と肺葉からの出血を認め安楽死させた以外は、投与期間を通じて死亡は認められなかった。他の25mg/kg投与群において、5例(雄2例、雌3例)に呼吸異常が観察された。臨床化学検査では、無投与群との比較において、雌の0.25及び25mg/kg投与群のMCV、雌の0.25及び2.5mg/kg投与群のMCH、雄の0.25及び2.5mg/kg投与群の好中球数、雄の25mg/kg投与群の好酸球数及びPTの高値、雌の0.25及び2.5mg/kg投与群のPTT、及び雌の25mg/kg投与群のクレアチニンの低値が認められたが、いずれも軽度な変化であり、また、両性で一貫性のある変化ではなく用量依存性も認められないことから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。本試験の無毒性量は雌雄ともに2.5mg/kg/日と判断された。

⁴ Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (化学品の分類および表示に関する世界調和システム)

2) 22 日間ウサギ眼装用試験（本剤）：添付資料へー12、13

ウサギ（NZW、雄 5 例、雌 7 例）に用法・用量にしたがって消毒（右眼：本剤、左眼：既承認 MPS「XXXXXXXXXX」）した SCL（グループ I 及び IV）を 1 日 7 時間以上 21 日装用し、22 日目は最低 4 時間装用した。グループ I 及び IV の眼科的所見（肉眼的及び細隙灯所見）において、グループ I に結膜充血及び眼脂、グループ IV に結膜充血の結膜に関連する軽度の症状が認められたが、いずれも試験終了後には消失した。その他、本剤に由来する異常所見は認められなかった。

(3) モルモット皮膚感作性試験（本剤）：添付資料ニー4

モルモット（Hartley 系、本剤：雌 10 例、対照：雌 5 例）を用いて Maximization 法を実施した結果、誘発貼付除去後の 1、2 及び 3 日の皮膚状態の観察において、いずれも局所反応は認められなかったことから、本剤の皮膚感作性はないと判断された。

(4) 遺伝毒性試験（ALX 及び本剤）：添付資料ニー8、9、へー7、9

ALX 及び本剤について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても陰性であった。

(5) 局所刺激性

1) 単回投与局所刺激性試験（本剤）：添付資料ニー5

ウサギ（NZW、雌 3 例）の片眼に本剤 0.1mL を単回点眼し、1、24、48 及び 72 時間後に評価を行った。いずれの観察時間においても刺激反応は認められなかったことから、眼刺激性はないと判断された。

2) 28 日間反復点眼における局所刺激性試験（本剤）：添付資料ニー10

ウサギ（NZW、雌 6 例）の両眼にそれぞれ本剤 0.1mL を 28 日間 1 日 1 回点眼した。すべての投与例において異常所見は認められなかったことから、眼刺激性はないと判断された。なお、1 回点眼及び反復点眼後の ALX 血中濃度を測定した結果、いずれも検出限界未満であった。

(6) その他の毒性試験

1) 細胞毒性試験（本剤）：添付資料ニー6

本剤は、配合剤であることから、製剤としての細胞毒性がないことを確認する目的で医療機器の *in vitro* 細胞毒性試験（ISO10993-5:1999）を実施している。マウス線維芽細胞を用いて本剤を XXXXXX µL 含浸させた XXXXXXXXXX を培養細胞に重層し細胞毒性を検討した結果、細胞毒性が発現しないことが確認されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料、及び PQ-1、ALX 及び本剤の安全性について、以下の観点を含めた専門協議の議論において専門委員により機構の判断は支持されたことから、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。

(1) 各種毒性試験の省略について

PQ-1 及び ALX それぞれの原体を用いた毒性試験の一部が省略されている。申請者は試験を省略した理由を以下のとおり説明しており、機構は、これら試験の省略は受入れ可能と判断した。また、提出されたすべての試験結果において、特段問題となる点が見受けられなかったことから、新有効成分として PQ-1 及び ALX を配合した本剤の安全性に問題はないと判断した。

PQ-1 及び ALX それぞれの原体を用いた各種毒性試験を省略した理由

1) PQ-1

①反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、がん原性及び吸収・分布・代謝・排泄

既承認の SCL 用消毒剤において異なる PQ-1 (以下、「既承認 PQ-1」) が配合されている。本剤に配合している PQ-1 は、既承認 PQ-1 に比べて細胞膜透過性・生体への吸収性がとられ、及び既承認 PQ-1 において遺伝毒性が認められないとの試験結果が示されていることから、PQ-1 による反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性のリスクは、既承認 PQ-1 を上回らないと考えられた。

②抗原性

本剤を点眼したと仮定すると 1 日あたりの PQ-1 適用量は 0.6 μ g と算出され、眼周辺組織への曝露量は極めて微量となり、本剤の皮膚感作性試験において、全例で皮膚反応が認められなかったことから、本剤を使用した際の PQ-1 による感作性リスクは極めて低いと考えられた。なお、海外での本剤の使用状況において、アレルギー反応の頻度は 0.001%未満であった。

③局所刺激性

本剤の 28 日間反復点眼試験の結果、全例で眼所見は認められず、累積眼刺激性は認められないと考えられた。

④光安全性

290～700nm の範囲でのモル吸光係数が 1,000Lmol⁻¹cm⁻¹ を上回らないことが確認された。

2) ALX

①生殖発生毒性及び吸収・分布・代謝・排泄

本剤の 28 日間反復点眼試験において、試験前、1 日後及び 28 日後の血中濃度はいずれも検出限界 (全血 : ng/mL、血漿 : ng/mL) 未満であったことから、本剤使用時に ALX の全身移行はほとんどないと考えられた。

②がん原性

遺伝毒性試験結果が陰性であった。

③抗原性

本剤を点眼したと仮定すると 1 日あたりの ALX 適用量は 0.32 μ g と算出され、眼周辺組織への曝露量は極めて微量となり、本剤の皮膚感作性試験において、全例で皮膚反応が認められなかったこと、及び ALX 0.035%配合洗口剤を用いた 180 日間の臨床試験で皮膚アレルギーの報告はなかったことから、本剤を使用した際の ALX による感作性リスクは極めて低いと考えられた。なお、

海外での本剤の使用状況において、アレルギー反応の頻度は0.001%未満であった。

④局所刺激性

本剤の28日間反復点眼試験の結果、全例で眼所見は認められず、累積眼刺激性は認められないと考えられた。

⑤光安全性

290～700nmの範囲でのモル吸光係数が $1,000\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ を上回らないことが確認された。

ホ. 効能又は効果に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料

1) 細菌及び真菌に対する効果：添付資料ホー1

本剤に、*Serratia marcescens* (以下、「*S. marcescens*」)、*Staphylococcus aureus* (以下、「*S. aureus*」)、*Pseudomonas aeruginosa* (以下、「*P. aeruginosa*」)、*Candida albicans* (以下、「*C. albicans*」)、及び *Fusarium solani* (以下、「*F. solani*」) を $0.1\sim 1.0\times 10^6\text{CFU/mL}$ となるように接種し、細菌について4時間後まで、真菌について24時間後まで経時的にサンプリングした溶液における生菌数を計測した。4時間後における菌体のlog減少数は、全ての細菌において平均4.6以上、全ての真菌において平均3.2以上であり、真菌の24時間後の計測において、4時間後からの菌体数の増加は認められず、ISO14729:2001に定めるスタンドアローン試験の第一基準に適合した。

2) アcantamoebaに対する効果：添付資料ホー2～4

本剤に、栄養型及びシスト型の *Acanthamoeba polyphaga* (以下、「*A. polyphaga*」)、*Acanthamoeba castellanii* (以下、「*A. castellanii*」)、及び *Acanthamoeba hatchetti* (以下、「*A. hatchetti*」) を $2\sim 5\times 10^4$ 個/mL となるように接種し、24時間後まで経時的にサンプリングした溶液における生存アメーバ数を計測した。4時間後におけるアメーバのlog減少数は、栄養型において3.6以上、シスト型において1.9以上であった。24時間後における菌体のlog減少数は、栄養型において3.8以上、シスト型において3.7以上であり、4時間後以降、菌体数の増加は認められなかった。

3) ウイルスに対する効果：添付資料ホー5、6

本剤5mLに、Herpes simplex virus type 1 (以下、「HSV-1」)懸濁液 (■■■■pfu/mL) を■■μL接種し、24時間後まで経時的にサンプリングした溶液における生存ウイルス数を計測した。4及び24時間後におけるウイルスのlog減少数の平均(3ロット)は、1.61及び4.25であった。

HSV-1懸濁液 (■■■■pfu/mL) を■■μL接種したSCL (グループI及びIV) を、本剤の用法・用量に従って消毒した結果、SCL及び消毒液に生存ウイルスの残存は認められなかった。

4) その他効能又は効果に関する検討 (参考資料)

①PQ-1の消毒効果

■■■■又は■■■■のPQ-1を■■ppm配合した試料に、*S. marcescens*、*S. aureus*、*C. albicans*、*F. solani*、又は *A. polyphaga* をそれぞれ $10^5\sim 10^6\text{CFU/mL}$ となるように接種し、■■時間後に生菌数を計測した。菌体のlog減少数は、■■■■で細菌において2.8/2.7

以上、真菌において 3.6/3.8 以上、アカントアメーバにおいて 0.5/0.5 であり、両者の消毒効果は同等であった。

②濃縮した本剤の消毒効果

本剤、本剤の■倍、及び■倍濃縮試料に、*S. marcescens*、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*C. albicans*、又は、*F. solani* をそれぞれ $10^5 \sim 10^6$ CFU/mL となるように接種し、■時間後に生菌数を計測した。菌体の log 減少数は、いずれの試料においても、細菌において 4.7 以上、真菌において 2.7 以上であり、濃縮試料においても、本剤と同様の消毒効果が確認された。

③他社製品との比較

本剤及び米国で市販されている 11 種の SCL 用消毒剤に、*S. marcescens*、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*C. albicans*、*F. solani*、又は栄養型及びシスト型の *A. castellanii* を接種し、4 時間後の生存微生物数を計測した。本剤の 4 時間後における微生物の log 減少数は、細菌及びアカントアメーバは 3.0 以上、真菌は 2.9 以上であり、本剤は細菌、真菌、及びアカントアメーバに対して十分な消毒効果を示した。本剤の真菌及びアカントアメーバに対する消毒効果は 2.9log 以上であり、過酸化水素製剤（真菌 2.9log 以上、アカントアメーバ 1.7log 以上）やポビドンヨード製剤（真菌 2.9log 以上、アカントアメーバ 3.0log 以上）と同程度であった。

④臨床分離菌に対する消毒効果

本剤に、SCL 使用者（感染症なし）のレンズケースからの臨床分離株 6 種 6 株 (*Stenotrophomonas maltophilia*、*S. marcescens*、*Achromobacter* sp.、*Achromobacter xylosoxidans*、*Ralstonia insidiosa* 又は *Delftia acidovorans*) 及び臨床分離株 6 種 8 株 (*S. aureus* (2 株)、*Enterococcus* sp.、*Klebsiella pneumoniae*、*P. aeruginosa* (2 株)、*Escherichia coli* 又は、*Candida* sp.) を接種し、6 時間後の生菌数を計測した。6 時間後における菌体の log 減少数は、全ての菌体において 4.1 以上であった。

⑤アカントアメーバに対する消毒効果

本剤から有効成分の配合量を減量した試料 (PQ-1: ■ppm、ALX: ■ppm) (以下、「9608XLowShelf」) に、栄養型及びシスト型の *A. polyphaga* 又は *A. castellanii* (アメーバ角膜炎症例からの臨床分離株) を ■個/mL となるように接種し、24 時間後まで経時的にサンプリングした溶液における生存アメーバ数を計測した結果 (3 ロットの平均)、4 時間後におけるアメーバの log 減少数は、栄養型 3.4 以上、シスト型 1.3 以上であった。4 時間以降も消毒効果は持続し、24 時間後における菌体の log 減少数は、栄養型 3.4 以上、シスト型 2.4 以上であった。

栄養型及びシスト型の *A. polyphaga* 又は *A. castellanii* を 1 枚あたり 2×10^4 個となるよう接種した素材の異なる 6 種の SCL を、9608XLowShelf を用いて本剤の米国における用法・用量に従って消毒し、SCL 及び消毒液に残存する生存アメーバ数を計測した結果 (3 ロット)、いずれも 3log を超える消毒効果が認められ、残存したアメーバ数は 10 個未満であった。

A. polyphaga 又は *A. castellanii* (アメーバ角膜炎症例からの臨床分離株) の栄養体を、9608XLowShelf に 24 時間曝露した結果、アメーバのシスト化の誘発は認められなかった。

9608XLowShelf を蒸発させドライフィルムの状態とした試料に、栄養型及びシスト型の *A. polyphaga* 又は *A. castellanii*（アメーバ角膜炎症例からの臨床分離株）各 100 個を接種し 6 時間曝露した結果、アメーバの生存は認められなかった。

⑥ レンズ長期保管時の消毒効果

異なる 6 種の SCL に *S. marcescens*、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*C. albicans*、又は *F. solani* を接種し、9608XLowShelf を満たしたレンズケース内で保管し、■時間後から ■日後まで経時的に生菌数を計測した。すべての検体において■時間後で消毒効果が認められ、■日間のレンズケース内での保存において、いずれのタイプの SCL も細菌及び真菌が死滅していることが確認された。

(2) ヒトにおける使用成績に関する資料：添付資料ホー7

SCL 終日装用者（SCL グループ I：34 例 68 眼、SCL グループ IV：86 例 172 眼）を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照臨床試験が■5 施設（グループ I：■%、■%、グループ IV：■%、■%）で実施された。なお、本邦の申請用法・用量に従って洗浄、すすぎ、消毒、保管を行い、グループ I 及び IV レンズの装用者はそれぞれ 3 カ月間、6 カ月間毎日使用した。

有効性評価は、各眼につき自覚症状及び眼感染症の有無の組み合わせにより表 4 のとおり分類して行われた。グループ I 群では、68/68 眼において眼感染症は疑いも含めて認められなかったが、4/68 眼において試験製剤に起因する又は起因する可能性のある許容可能な自覚症状（乾燥感）が認められたことから、94.1%（64/68 眼）が「極めて有効」に分類され、5.9%（4/68 眼）が「有効」に分類された。グループ IV 群では、172/172 眼において眼感染症は疑いも含めて認められなかったが、10/172 眼において試験製剤に起因する又は起因する可能性のある許容可能な自覚症状（異物感、乾燥感及び充血）が認められたことから、94.2%（162/172 眼）が「極めて有効」に分類され、5.8%（10/172 眼）が「有効」に分類された。

表 4 有効性評価の分類

	自覚症状なし 又は試験製剤に起因する 自覚症状ではない	試験製剤に起因する又は起因す 可能性のある自覚症状	
		許容可能	許容不可
眼感染症なし	極めて有効	有効	有効
眼感染症の疑いあり又は重度ではない感染症 がみられ治療の必要はない	有効	有効	有効性に 疑問
重度ではない眼感染症がみられ治療を要する	有効性に疑問	有効性に疑問	有効性なし
重度の眼感染症がみられ治療を要する	有効性なし	有効性なし	有効性なし

安全性について、全眼において有害事象は認められなかった。レンズ性状の変化について、グループ I 群の 2.9%（2/68 眼）に軽度な変化、及び 2.9%（2/68 眼）に重度な変化が、グループ IV 群の 1.7%（3/172 眼）で軽度な変化が認められた。また、細隙灯検査所見のうち角膜ステイニングについて、グループ I 群では試験開始時及び 1 週目に 2.9%（2/68 眼）、1 及び 3 カ月目に 1.5%（1/66 眼）で軽度のステイニングが認められた。グループ IV 群では試験開始時に 9.9%（17/172 眼）、

1週目に16.3% (28/172 眼)、1カ月目に15.9% (27/170 眼)、及び3カ月目に15.5% (26/168 眼)で軽度のステイニングが認められたが、6カ月目は5.4% (9/166 眼)に減少した。また、3カ月目に中等度のステイニングが0.6% (1/168 眼)で認められた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料、及び本剤の有効性及び安全性について、以下の観点を含めた専門協議の議論において専門委員により機構の判断は支持されたことから、本剤の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

(1) 本剤の消毒効果について

2004年に米国FDAにより認可されたALXのみを4.5ppm配合するMPS（販売名 []）は、アcantアメーバに対しても優れた消毒効果が報告⁵されていたが、当該MPSの使用者にフザリウムによる真菌性角膜炎が多く認められたため、2006年5月に自主回収された。

当該MPSの使用者においてフザリウムによる角膜炎が生じた原因として、申請者は、レンズケースをしっかりと締めないこと、ポリマー総含有量が高い（当該MPSでは3%以上）ことで生じる薬液濃縮により形成したポリマーフィルムでフザリウムが生育しやすい環境となったこと、及びALXのSCLへの取り込みにより消毒効果が低下したことを挙げている。

ALXのacantアメーバに対する優れた消毒効果を生かし、上記問題点を回避するために、本剤においては、高分子でレンズ内部への蓄積が少ない消毒成分で、保存中の消毒効果の低下が少ない [] のPQ-1を選択するとともに、ポリマーの総含有量を上記製剤よりも [] ([]) 設定している。本剤に配合するPQ-1として、既承認PQ-1 ([]) より [] 成分 ([]) が選択されたが、細菌、真菌及びacantアメーバに対する両者の消毒効果について、その相違がlog0.2未満とほぼ同等であることが示されたことから、機構は、本剤における有効成分として既承認PQ-1より [] PQ-1を配合することは問題ないと判断した。また、本剤を [] 倍又は [] 倍に濃縮した試料の消毒効果は、濃縮により低下しない（6時間浸漬、細菌4.7log以上、真菌2.7log以上）ことが確認された。また、SCLに細菌又は真菌（フザリウムを含む）を付着させ、9608XLowShelfによる30日間保管で細菌及び真菌の死滅が確認された。さらに、acantアメーバの栄養型及びシスト型に対する消毒効果は24時間持続した。

機構は、以上のように自主回収されたMPSの問題点を踏まえた製剤設計が行われていること、また、提出された資料から、本剤の各種微生物に対する消毒効果に特段の問題はないと判断した。

(2) 本剤の有効性及び安全性について

本剤のヒトにおける使用成績に関する資料（添付資料ホー7）（以下、「本試験」）における有効

⁵ Borazjani RN et al, *Cont Lens Anterior Eye*, 28(4): 169-175, 2005

性の評価として、本剤に起因する自覚症状を含めた眼感染症による臨床所見のみを設定していた。試験終了時に微生物学的検査を実施しなかったことについて、申請者は、当該検査は眼感染症が認められた場合に実施して微生物を同定することを規定しており、本試験では眼感染症が認められなかったため、結果的に当該検査は実施しなかったと説明した。

機構は、SCL 用消毒剤の有効性の評価は、眼感染症の有無のみにより評価することが適切であり、製剤に起因する自覚症状を含めることは適切ではないと考える。また、眼感染症の有無を客観的に評価するためには、眼感染症が認められたか否かに関わらず試験終了時点で微生物学的検査を実施することが望ましいと考える。ただし、本試験の全例において眼感染症の疑い又は眼感染症が認められなかったこと、SCL による眼感染症の代表的な起因菌である *S. marcescens*、*S. aureus* 及び *P. aeruginosa* を含む複数の微生物の臨床分離株に対して、 $4.11\log$ 以上（6 時間浸漬）の消毒効果が得られていること、また、本剤を 1 カ月間使用した場合のレンズケース汚染状況について、本剤は既存品と比較してレンズケースの汚染が発生しにくい（グラム陽性菌、グラム陰性菌及び真菌の汚染発生率、並びに汚染された平均微生物数が米国の市販既存品の同等以下）と考えられるとの報告⁶も踏まえ、機構は、本試験において微生物学的検査は実施されていないが、本剤の有効性に問題はないと判断した。

本剤の安全性について、本試験では全例において有害事象は認められなかった。角膜ステイニングについて、グループ I 群に比べてグループ IV 群で試験期間中に悪化した症例が多かったが、グループ IV 群の中等度 1 眼を除きいずれも軽度であり、発生率は試験開始時（グループ I : 2.9%、グループ IV : 9.9%）と比較して試験終了時では低下（グループ I : 0%、グループ IV : 5.4%）し、グループ IV 群の 3 カ月目における中等度の 1 眼についても 6 カ月時点ではステイニングが認められず回復性が認められた。なお、誤って本剤を目に直接投与するなど、過量の本剤が眼に接触した場合の安全性については、ウサギの 28 日間反復点眼における局所刺激性試験（6 例、0.1mL）において、すべての投与例に異常所見は認められず、本剤の眼刺激性はないと判断されていることから、特段の問題はないと判断した。また、レンズ性状の変化が認められたが、いずれも一時的なものであり、その後再発していないこと、変化が認められた 7 眼中 6 眼において左右同時期に同程度の性状変化を認めたことから被験者のレンズの取扱い方法に起因するものと推察された。以上より、機構は、本剤のヒトにおける安全性に特段の問題はないと判断した。

(3) 用法・用量について

本剤の用法について、海外では、SCL のこすり洗いを「レンズを中心から端に 2~4 秒間」、本剤へのレンズの浸漬時間を「6 時間以上」としているのに対して、本邦では、これまでに承認された多くの MPS と同様に、こすり洗いを「レンズの両面を各々、20~30 回」、浸漬時間を「4 時間以上」としている。本剤の浸漬時間 4 時間での細菌、真菌、ウイルス及びアcantアメーバに対する消毒効果及びヒトにおける使用時の有効性及び安全性が確認されていること、また、真菌及びアcantアメーバに対しては過酸化水素製剤やポビドンヨード製剤と同程度の消毒効果が確認さ

⁶ Mark Willcox *et al*, "EFFECT OF A MPDS CONTAINING POLYQUATERNIUM-1 AND ALEXIDINE DIHYDROCHLORIDE ON CONTAMINATION OF CONTACT LENS CASES."; AMERICAN ACADEMY of OPTOMETRY, 2011

れていることから、機構は、浸漬時間を「4 時間以上」とする本邦の用法・用量でも、十分な有効性及び安全性が得られると判断した。

ただし、本剤に限らず SCL 用消毒剤について十分な消毒効果を得るためには、使用者が本剤を用いて消毒する際に浸漬時間のみならずこすり洗いも含めた用法・用量を遵守することが重要である。そのため、機構は製品表示及び添付文書においても適正使用のための注意喚起をする必要があると考え、申請者にその旨を指摘したところ、予定している製品表示及び添付文書において使用者に用法・用量を遵守させるための十分な対策がなされたことから、特段の問題はないと判断した。

なお、本剤は海外での使用実績があるものの、本邦と海外では、用法（こすり洗いの方法、浸漬時間）が異なることから、本邦においても使用者を一般消費者に拡大した際の使用実態下での有効性、安全性及び適正使用等に関する情報を収集する意義はあると考え、承認後、少なくとも 2 年間は本剤に関する製造販売調査を実施することが適当と判断する。

へ. ソフトコンタクトレンズとの適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 繰り返し消毒に対しての安定性及び生物学的安全性に関する資料

1) レンズの物理化学的性質：添付資料へー1

本剤又は対照溶液（生理食塩液）で、本剤の用法・用量に従い 30 回処理した SCL（グループ I 及び IV）について、物理化学的性質（外観、直径、頂点屈折力、ベースカーブ、中心厚、含水率及び視感透過率）を処理前後で評価した結果、外観に気泡、不純物及び脱色はなく、また、表面及び縁に角膜に影響するような不均一性や傷は認められず、他の項目について、いずれの SCL も物理化学的変化は認められなかった。

2) レンズの構成モノマー、着色剤及び紫外線吸収剤の溶出試験：添付資料へー2

本剤又は対照溶液（生理食塩液）で、本剤の用法・用量に従い 30 回処理した SCL（グループ I 及び IV）について溶出試験を実施した結果、いずれのレンズからも構成モノマー、色素及び紫外線吸収剤の溶出は認められなかった。

3) レンズの生物学的安全性試験

①細胞毒性試験：添付資料へー3、4

本剤の用法・用量に従い 30 回処理した SCL（グループ I 及び IV）を 10% ウシ胎児血清添加 Complete Minimum Essential (CMEM) 培地で抽出した試料溶液を用いて、マウス繊維芽細胞 L929 細胞に対する細胞毒性を検討した結果、細胞毒性は認められなかった。

②皮膚感作性試験：添付資料へー5、6

本剤の用法・用量に従い 30 回処理した SCL（グループ I 及び IV）を生理食塩液で抽出した試料溶液について、モルモット（Hartley 系、試料群 11 例、対照群 6 例）を用いた Maximization 法により皮膚感作性試験を実施した結果、惹起後 24 及び 48 時間後の皮膚観察において、いずれも局所

表 6 ALX の SCL からの放出量

時間 (日数)	SCL 1mg あたりの ALX 放出量 (■/mg) 平均±SD (n=3)		
	グループ I	グループ IV	参考データ

(3) ウサギ眼を用いた装用試験に関する資料：添付資料へー12、13

安全性に関する資料の (2) 反復投与毒性試験、2) 22 日間ウサギ眼装用試験 (本剤) (報告書 p.9) の内容を参照。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤と SCL との適合性について特段の問題はないと判断し、また、専門委員からも機構の判断は支持された。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は本品目を医薬部外品のソフトコンタクトレンズ用消毒剤として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断する。なお、承認後、少なくとも 2 年間は安全性に関する製造販売後調査を実施することが適当と判断する。

[効能・効果]	ソフトコンタクトレンズ (グループ I ～IV) の消毒
[用法・用量]	1. ソフトコンタクトレンズに、本剤を数滴つけて、レンズの両面を各々、20～30 回指で軽くこすりながら洗います。 2. 洗ったレンズの両面を本剤で十分にすすぎます。 3. レンズケースに本剤を満たし、レンズを完全に浸し、ケースの蓋をしっかりと締めます。そのまま 4 時間以上放置します。