

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒアレイン S、サンテ ヒアルロン酸点眼液

[一 般 名] 精製ヒアルロン酸ナトリウム

[申 請 者] 参天製薬株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 2 月 24 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 3 月 2 日に電子メールによる持ち回りで開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和2年2月12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]	ヒアレインS、サンテ ヒアルロン酸点眼液
[一般名]	精製ヒアルロン酸ナトリウム
[申請者]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成29年2月24日
[申請区分]	要指導・一般用医薬品 区分(4)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和2年2月12日作成

[販売名] ヒアラインS、サンテ ヒアルロン酸点眼液
[一般名] 精製ヒアルロン酸ナトリウム
[申請者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成29年2月24日
[成分・分量] 100mL 中精製ヒアルロン酸ナトリウム 0.1g

[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・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感
[用法・用量] 1回1滴、1日5～6回点眼する
[承認条件] 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

令和2年2月12日

1. 申請品目

[販売名]	ヒアレインS、サンテ ヒアルロン酸点眼液
[一般名]	精製ヒアルロン酸ナトリウム
[申請者]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成29年2月24日
[成分・分量]	100mL 中精製ヒアルロン酸ナトリウム 0.1g
[申請時の効能・効果]	目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、なみだ目、まぶしさ、目やに、充血、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）
[申請時の用法・用量]	1回1～3滴、1日5～6回点眼する

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」という。）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、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日付け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

ヒアレインS、サンテ ヒアルロン酸点眼液（以下、「本剤」という。）は、精製ヒアルロン酸ナトリウム（以下、「本薬」という。）を含有する医療用医薬品「ヒアレイン点眼液0.1%」を要指導医薬品又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」という。）に転用するものである。本薬は要指導・一般用医薬品として初めての成分であるため、要指導（一般用）新有効成分含有医薬品として申請された。

本薬は、N-アセチルグルコサミンとD-グルクロン酸からなる2糖を繰り返し構成単位とする高分子多糖類である。本邦においては、医療用医薬品として本薬0.1%の点眼液「ヒアレイン0.1」が、

「下記疾患に伴う角結膜上皮障害

- ・シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患
- ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患」

の効能・効果で平成7年1月20日に承認され、再審査期間4年が指定された¹。平成15年3月26日には再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないと判断された。その後、平成18年7月21日に医療事故防止対策として販売名が「ヒアレイン点眼液0.1%」に変更された。

申請者は、次に示す点から、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義があると述べている。

- ・ 日常生活における眼表面の乾燥に伴う様々な目の症状は一般消費者が認識可能であり、本剤は、一般消費者自らの判断でそれらの症状の緩和を目的に使用することを想定している。
- ・ 「ヒアレイン点眼液0.1%」は平成7年1月20日に承認されて以来、広く医療現場で使用されており、有効性及び安全性が確認された薬剤である。
- ・ 目の乾きを癒す目的で使われる一般用医薬品は、現在、主成分として塩化ナトリウム等を含む人工涙液しかなく、これは、水分補給による涙液補助という位置づけである。一方、本剤は、本薬による角膜上皮伸展作用、保水作用を有する薬剤である。本薬を主成分とする本剤を要指導・一般用医薬品として開発することは、セルフメディケーションの選択肢を広げる。

外国での使用状況について、ヒアルロン酸ナトリウムの点眼液が一般用医薬品として承認・販売されている国はない。

本剤の要指導・一般用医薬品への転用に関しては、薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会において、「一般用医薬品として適当である」との結論が出されている（「医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について」（平成24年6月14日付け薬食審査発第0614第5号））。また、本剤申請後に、第2回（平成29年7月26日開催）及び第3回（平成29年11月15日開催）医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（以下、「評価検討会議」という。）においても検討され、以下の留意事項と共に、要指導・一般用医薬品とすることは可能と判断されている。

- ・ 「ドライアイ」は、医師の診療が必要な疾患であるため、OTCの効能・効果としては認められない。
- ・ 効能・効果については、一般用医薬品・眼科用薬承認基準（人工涙液）に規定される効能・効果に倣い、「まぶしさ」「充血」は削除し、「コンタクトレンズを装着しているときの異物感」は「コンタクトレンズを装着しているときの不快感」に変更する必要がある。

¹ 既に承認されていた眼内注入剤と同一投与経路とみなされ、新効能・新用量医薬品として承認された。

- ・ ヒアレイ点眼液には、重症疾患等で効果不十分な場合に使用される 0.3%製剤があるが、OTC としての役割を考慮し、0.1%製剤に限定して OTC とすべきである。
- ・ 一週間程度使用しても改善が認められない場合は、眼科医を受診することを薬剤師が勧奨すべきである。
- ・ 一般消費者の方が「ドライアイ」と「目の乾き」を区別できるような対策を検討すべきである。
- ・ 当該点眼薬には一定量の防腐剤（ベンザルコニウム塩化物）が含有されている。防腐剤による薬剤性障害を回避するために、以下の対策が求められる。なお、当該事項については、品目ごとの審査段階にて個別に判断することとする。
 - 防腐剤による薬剤性障害を回避するための製剤的な工夫を実施する。
 - コンタクトレンズに影響を与える防腐剤を配合する場合、効能・効果から「ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）」を削除する。

なお、「ヒアレイ点眼液 0.1%」の防腐剤に関して、本剤申請後の平成 30 年 5 月 23 日にベンザルコニウム塩化物（以下、「BAK」という。）からクロルヘキシジングルコン酸塩（以下、「CHX」という。）へ変更する医薬品製造販売承認事項一部変更が承認された。本剤は CHX が防腐剤として配合された処方承認申請されており、本剤の処方承認は変更後の「ヒアレイ点眼液 0.1%」と同一である（資料概要 表イ-3）。

以下、「ヒアレイ点眼液 0.1%」について、防腐剤が BAK のものを「医療用ヒアレイン（BAK）」、防腐剤が CHX のものを「医療用ヒアレイン（CHX）」、これらの総称を「医療用ヒアレイン」という。

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

規格及び試験方法に関する資料として、本剤について 3 ロットの実測値が新たに提出された。

本剤は医療用ヒアレイン（CHX）と同一の製剤であり、医療用ヒアレインは第十七改正日本薬局方に収載された。そのため、本剤の規格及び試験方法としては日局規格が設定されており、実測値はいずれも日局規格に適合した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、本剤についてポリエチレン製容器に充てんした検体 3 ロットを用いた加速試験成績が新たに提出された。その結果、品質上問題となる変化は認められず、室温保存において 3 年間の品質を保証し得るものであると推定された。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、医療用ヒアレイン (BAK) 申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

(1) 吸収・分布・代謝・排泄について

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、医療用ヒアレイン (BAK) 申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

(2) 生物学的同等性試験について

本申請に当たって、防腐剤が BAK から CHX に変更されたため、生物学的同等性試験に関する資料として、XXXXXXXXXXラット・ドライアイモデルの角膜上皮障害に対する効力比較試験が提出された。XXXXXXXXXXラット・ドライアイモデルに、本剤、医療用ヒアレイン (BAK)、又は基剤を XXXXXXXXXX点眼し、フルオレセインを用いた上皮障害スコアを指標に評価された。その結果、いずれも基剤のスコア値と比較して有意に低い値を示し、更に、スコアの変化量の対数値データの平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等と判定された。

また、本剤申請後に承認された医療用ヒアレイン (CHX) の医薬品製造販売承認事項一部変更申請において提出された生物学的同等性試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX) が参考資料として提出された。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、医療用ヒアレイン (BAK) 申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本剤は医療用ヒアレイン (CHX) と同一の製剤である。臨床試験に関する資料としては、医療用ヒアレイン (BAK) の申請時の臨床試験成績及び使用成績調査成績に加え、それらの再解析結果が提出された。新たな試験は行われていない。

(1) 有効性

本剤の有効性評価は、医療用ヒアレイン (BAK) 申請時に提出された臨床試験成績のうち、第 I 相試験、臨床薬理試験及び長期投与試験を除く 5 試験を対象に行われた (表 1)。

表1 臨床試験一覧

試験区分	試験の種類	対象	薬剤	症例数 ^{a)}	全般改善度の改善率 ^{b)}	
第II相試験	至適濃度の検討	オープン	角結膜上皮障害患者	0.05%	49	50.0% (22/44)
				0.1%	45	67.4% (29/43)
				0.3%	56	62.3% (33/53)
第III相試験	人工涙液型基剤との比較試験	二重盲検	角結膜上皮障害患者	0.1%	104	51.6% (47/91)
				基剤	104	41.8% (38/91)
	GSH ^{c)} との比較試験	封筒法	角結膜上皮障害患者	0.1%	57	71.4% (40/56)
				2%GSH	58	31.5% (17/54)
	CL ^{d)} 装用者に対する試験(1)	封筒法	角結膜上皮障害患者	0.1%	6	50.0% (3/6)
				基剤	6	0% (0/6)
	CL ^{d)} 装用者に対する試験(2)	二重盲検	角結膜上皮障害患者	0.1%	27	50.0% (12/24)
				基剤	29	30.4% (7/23)

- a) 総投与症例数として。
b) 全般改善度は自覚症状（異物感等）と他覚所見（フルオレセイン染色等）を総合的に判断し判定。カッコ内は「全般改善度が「改善」以上の症例数/有効性評価対象症例数」。
c) GSH：グルタチオン。
d) CL：コンタクトレンズ。本試験では全ての症例がハードコンタクトレンズ装用。
e) 本試験の0.1%群ではソフトコンタクトレンズ装用1例で、他はハードコンタクトレンズ装用。

医療用ヒアレインの効能・効果は、

「下記疾患に伴う角結膜上皮障害

- ・シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群（ドライアイ）等の内因性疾患
- ・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患」

であり、要指導・一般用医薬品の使用対象でない集団も含まれていることから、以下に示す、想定される本剤の対象集団①、②について、表1の0.1%投与群における再解析が行われた。その結果、対象集団①、②、及び①②を共に満たす集団の全般改善度の改善率（「改善」以上の割合）は40.0～66.7%であり、再解析前の成績と比較した結果が示されたが、有効性に大きな差異は認められなかった（表2）。

<臨床試験の対象集団のうち、想定される本剤の対象集団>

- ① 角結膜障害の原疾患において重症例であるシェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患や術後、薬剤性、外傷による外因性疾患を有していない集団
- ② 角膜障害が軽症である集団（びまん性表層角膜炎、もしくはフルオレセイン染色スコアが9点満点中1～3点の集団）

表 2 有効性データの比較（投与 4 週後の全般改善度）

第 III 相試験（人工涙液型基剤との比較試験）

	対象集団 ①	対象集団 ②	①②を共に満たす症例	第 III 相試験全体
評価症例数	55 例	37 例	25 例	91 例
全般改善度の改善率	28 例 (50.9%)	16 例 (43.2%)	10 例 (40.0%)	47 例 (51.6%)

臨床試験全体（第 I 相試験、臨床薬理試験、長期投与試験を除く）

	対象集団 ①	対象集団②	①②を共に満たす症例	臨床試験全体
評価症例数	159 例	196 例	79 例	220 例
全般改善度の改善率	106 例 (66.7%)	117 例 (59.7%)	51 例 (64.6%)	131 例 (59.5%)

使用成績調査における有効性について、有効性解析対象症例 3,735 例での無効率（全般改善度「改善、不変、悪化」の判定に基づき、不変例と悪化例を無効例と定義し算出）は 8.25%（308/3,735）であり、臨床上特に問題となる背景因子は認められなかった。

(2) 安全性

安全性評価は、有効性の検討には用いていない第 II 相試験の 0.05%投与群 49 例、0.3%投与群 56 例を含め、表 1 の症例を対象に評価された。第 II 相試験からの投与継続症例 41 例を対象とした長期投与試験も評価対象とされた。また、使用成績調査についても確認された。

上記に示した臨床試験の集団における副作用発現症例率は 2.97%（10/337 例）²、主な副作用は、刺激症状・しみる、掻痒感・かゆみ、異物感、結膜浮腫、充血であり、重篤な副作用は認められなかった。さらに、対象集団①の副作用発現症例率は 3.04%（7/230 例）であり、副作用発現率及び副作用の種類に大きな差異は認められなかった。

使用成績調査の安全性解析対象症例での副作用発現症例率は 1.61%（61/3,788 例）であり、主な副作用は眼瞼掻痒感 0.34%（13/3,788 例）、眼刺激（症状）0.32%（12/3,788 例）、結膜充血 0.21%（8/3,788）であった。重篤な副作用及び死亡例は認められず、臨床上特に問題となる背景因子は認められなかった。さらに、対象集団①の副作用発現症例率を算出したところ 2.09%（41/1,963 例）であり、使用成績調査全体と比較して副作用発現症例率は変わらず、また、副作用の種類にも大きな差異は認められなかった。

○添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」（平成 28 年 5 月 20 日 付け薬生審査発 0520 第 1 号）に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、特に問題は認められなかった。

² 長期投与試験（第 II 相試験の継続試験）で副作用が発現した 1 例を含む。

○ソフトコンタクトレンズへの影響

ソフトコンタクトレンズ（以下、「SCL」という。）への影響を確認するために、イ～チ項の審査資料に加え、「ソフトコンタクトレンズ及びソフトコンタクトレンズ用消毒剤の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について」（平成11年3月31日付け医薬審第645号）に従い分類された4グループのSCLに対する本剤の影響を評価した資料が提出された。具体的には、国内販売されている最長2週間交換終日装用SCLのうち、グループIの2種類（内1種類はシリコンハイドロゲルコンタクトレンズ）、グループII、III及びIVの各1種類について検討された。

(1) 物性試験

SCLの物性に与える影響として、本剤にSCLを浸漬させた後、SCLの[]、[]、[]、[]及び[]が評価された。その結果、いずれのグループのSCLも顕著な変化が認められず、大きな影響はないと判断された。

(2) 吸着試験

配合成分のうち、[]、[]、[]の吸着性及び放出性の検討結果が提出された。[]及び[]は、[]で[]浸漬したところ、いずれのグループのSCLにも吸着を認めなかった。[]は、[]浸漬で全てのグループのSCLに[]認め、[]に[]浸漬しても[]SCL内に[]。[]及び[]の[]（[]）は、[]、[]であった。また、申請後に、[]の[]に関する検討結果が提出された。[]は、[]で[]浸漬し、[]ごとに確認したところ、[]SCLに[]認めた。その後、[]へ浸漬したところ、[]SCLで[]した。

(3) ウサギを用いた安全性試験

SCL装用時に点眼する場合の安全性に関する資料として、本剤申請後に承認された医療用ヒアレイン（CHX）の医薬品製造販売承認事項一部変更申請において提出された、SCL装用ウサギに本剤の[]の[]を添加した「ヒアレイン点眼液[]」を[]した眼刺激性試験（参イ-11）（以下、「[]眼刺激性試験」という。）が参考資料として提出され、安全性に問題がないことが説明された。さらに、本剤の吸着試験においてCHXの吸着が認められたことから、CHXを飽和吸着させた[]及び[]のSCLをそれぞれ装用した[]モデルウサギに本剤を[]した眼刺

激性試験（参イ-12）（以下、「**眼刺激性試験**」という。）、CHX を飽和吸着させたグループ III の SCL を装用したウサギに本剤を **眼毒性試験**（参イ-13）（以下、「**眼毒性試験**」という。）の結果が参考資料として提出された。いずれの試験においても、SCL に飽和吸着した CHX に起因する眼刺激性および眼毒性は認められなかった。

<審査の概略>

本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、試験項目及び規格値は医療用ヒアレインに準じて設定されており、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

○生物学的同等性試験について

本剤は、医療用ヒアレイン（CHX）と同一の製剤である。本剤の申請後、平成 30 年 5 月 23 日に、医療用ヒアレイン（BAK）から医療用ヒアレイン（CHX）への処方変更の医薬品製造販売承認事項一部変更が承認されている。機構は、医療用ヒアレインの当該変更申請時の資料も踏まえて、生物学的同等性に特段の問題はないと判断した。

○有効性について

機構は、本剤と医療用ヒアレイン（BAK）の生物学的同等性が確認されたことから、医療用ヒアレイン（BAK）の申請時臨床試験に基づき有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。また、機構は、本剤は医療用ヒアレインの要指導・一般用医薬品として想定される対象集団において、40.0～66.7%の改善率が認められており、有効性は示されていると考えた。

以上より、機構は本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、有効性には特段の問題はないと判断した。

○安全性について

医療用ヒアレインの申請時臨床試験及び使用成績調査において認められた副作用は全て局所の副作用であり、発現頻度の高い副作用及び重篤な副作用は認められなかった。これらを踏まえ、機構は、本剤は医療用ヒアレインと同一であること及び本剤の使用対象者を考慮すると、要指導・一般用医薬品として安全性に著しい問題があるものではないと考え

るが、評価検討会議にて示された防腐剤による薬剤性障害の懸念に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

医療用には防腐剤不使用の1回使い切りタイプとして「ヒアレインミニ点眼液0.1%」があるが、廃棄残液が発生し使用者の経済的負担につながることや、ミニボトルは小さく硬いため点眼しづらいといった利便性の観点を考慮し、防腐剤使用の頻回点眼型の本剤を開発した。本剤の開発にあたっては、SCL適用のある既承認の人工涙液で汎用されているCHXを防腐剤に使用した。CHXはBAKよりも細胞毒性が低いことを示す文献報告もある。また、CHXを添加剤として含有する医療用点眼剤及び一般用点眼剤において特記すべき副作用の報告はない。更に、医療用ヒアレイン（BAK）販売時から防腐剤をCHXへ変更後の令和元年10月までの医療用ヒアレインの副作用報告の集積情報に基づき、新たな安全対策を講じる必要はないと考えている。

機構は、以上及び後述の「ソフトコンタクトレンズへの影響について」の項の議論を踏まえ、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、現時点で安全性に特段の問題はないと判断した。

○ソフトコンタクトレンズへの影響について

機構は、CHXがSCLに吸着しレンズに残存することが認められたため、SCL装用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、医薬品製造販売承認事項一部変更申請時に実施した \square 眼刺激性試験において安全性を確認していることを説明した。また、本剤の使用における安全性を確認するため、 \square 眼刺激試験及び \square 眼毒性試験を行ったが、眼刺激性及び眼毒性を認めなかったことから、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断したと説明した。

機構は、CHXがSCLに吸着・残存するにもかかわらず、眼刺激性及び眼毒性を認めない理由について考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

角膜や結膜は涙液に覆われており、SCLを装用するとSCLも涙液に覆われ、SCLと角結膜の間には涙液層が存在する。そのため、SCLに吸着したCHXは、角結膜に直接触れることはなく眼毒性を発現することはない。吸着したCHXが眼毒性を発現するには、SCLからCHXが放出されて毒性レベルの濃度又は量が角結膜に曝露する必要がある。 \square 眼毒性試験では、予めCHXを飽和吸着させたSCLを用いて試験を行った。当該試験では、 \square に \square した \square が \square と比べて \square していたことから、一部の \square が \square で眼毒性を評価することができたと考えられる。当該試験では、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査において、影響が認められなかった。以上から、SCLに \square し \square される \square がヒトの眼表面に障害を及ぼす懸念はな

いと判断した。

機構は、根拠となる試験結果は動物試験でありヒトのデータではないものの、前述の医療用ヒアレインの医薬品製造販売承認事項一部変更の際に添付文書の「適用上の注意」の SCL 装用時使用の禁止に関する事項が削除されたこと、本剤の想定使用期間は後述のとおり 1 週間又は 2 週間と短期間であること、異常を感じた場合は医師又は薬剤師に相談する旨の注意喚起を行うことも踏まえると、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、現時点では SCL 装用時に安全性の問題を生じる可能性は低いと考える。しかし、コンタクトレンズは不適切なケアや使用方法による眼障害が多いことが専門協議で指摘されており、本剤は感染性角膜潰瘍等の症状をマスクする可能性があることから、本剤購入時、チェックシートにより、使用者がコンタクトレンズを適切に使用できることを確認する必要があると考える。また、要指導・一般用医薬品として医師の管理下でない状況で初めて SCL 装用時に使用されることから、専門協議での意見を踏まえ、製造販売後調査において、適正使用状況及び安全性について十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

なお、ハードコンタクトレンズへの影響については、ガス透過性及び非ガス透過性ハードコンタクトレンズに CHX が吸着しないことを確認していると申請者より説明された。機構は、その性質から吸着が想定しにくいいため、従来よりレンズへの影響に関する資料は不要とされていることから、問題はないと判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

申請時は、「目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、なみだ目、まぶしさ、目やに、充血、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの異物感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）」とされていた。しかし、申請後に開催された評価検討会議における指摘を受け、「まぶしさ」及び「充血」は削除され、「コンタクトレンズを装着しているときの異物感」は「コンタクトレンズを装着しているときの不快感」に変更された。

機構は、眼科用薬製造販売承認基準の人工涙液の範囲を超える効能について、その妥当性及び適切性について説明を求めた。申請者は、人工涙液の効能を超える「なみだ目」、「目やに」について、感染性結膜炎等に使用される懸念があることを踏まえ、効能・効果から削除した。

また機構は、専門協議での意見を踏まえ、「ソフトコンタクトレンズ又はハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感（張り付き感、コロコロ・チクチクする感じ）」の括弧内の記載について、眼科用薬製造販売承認基準の人工涙液の効能に記載がないこと、記載することで角膜に傷等がある状態でのコンタクトレンズの使用を助長する可能性があるこ

とから削除を求めた。申請者は、効能・効果から削除した。

以上から、機構は、前述の「ソフトコンタクトレンズへの影響について」での検討も踏まえ、設定された効能・効果について、特段の問題はないと判断した。これは、専門委員にも支持された。

○用法・用量について

申請時は、眼科用薬製造販売承認基準を参考に、「1回1～3滴、1日5～6回点眼する」と設定されていた。しかし、医療用ヒアレインでは「1回1滴、1日5～6回点眼し、症状により適宜増減する。」とされている。機構は、医療用ヒアレインの用法・用量を踏まえ1回量について検討するように求めた。申請者は、「1回1滴、1日5～6回点眼する」に変更すると述べた。

機構は、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について 7. 眼科用薬」及び医療用ヒアレインの添付文書を参考に設定された。

機構は、評価検討会議の留意事項「一般消費者の方が「ドライアイ」と「目の乾き」を区別できるような対策を検討すべきである。」「一週間程度使用しても改善が認められない場合は、眼科医を受診することを薬剤師が勧奨すべきである。」を踏まえて、「ドライアイ」と「目の乾き」を区別できるような対策及び長期使用を防ぐための対策について検討を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ドライアイの診断には、涙液層破壊時間と自覚症状の双方が必要である（「日本のドライアイの定義と診断基準の改訂（2016年版）」ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会。 <http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/dryeye.pdf>（最終確認日：令和2年1月16日））。そのため、一般消費者が「ドライアイ」と「目の乾き」を明確に区別することは困難である。しかしながら、ドライアイは重症度に応じて適切に治療する必要があること、自己判断により治療機会が遅れば重篤な角膜感染症が発生するリスクがあることから、ドライアイと診断された人は本剤を使用しない旨を使用上の注意の「してはいけないこと」に記載する。また、漫然とした使用を防ぐために、「1週間くらい使用しても症状が良くならない場合は医師又は薬剤師に相談すること」、「症状の改善が見られても2週間を超えて使用する場合は医師又は薬剤師に相談すること」を使用上の注意の「相談すること」に記載する。

機構は、ドライアイの診断基準において「ドライアイ」の診断に必要とされる涙液層破壊時間の測定は、一般消費者ではできないため、一般消費者には「ドライアイ」と「目の乾き」

の明確な区別ができないとする申請者の説明は理解できると考える。また、評価検討会議の留意事項として「「ドライアイ」は、医師の診療が必要な疾患であるため、OTCの効能・効果としては認められない。」とあることから、症状の改善を認めても使用者がドライアイであった場合、漫然とした使用を防ぎ受診勧奨する機会になること、後述のチェックシート、情報提供資料での対策も踏まえると、一定の対策はできていると考える。

機構は、本剤が医療用ヒアレインの効能であるシェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群に対して使用されないための方策を求めた。合わせて、病態を悪化させる可能性があることから、角膜感染症に使用されないための方策を求めた。

申請者は、使用上の注意の「してはいけないこと」に、これらの診断を受けた人、角膜感染症の症状である急な視力低下及びはげしい目の痛みの症状のある人を記載すると回答した。

機構は、後述する適正使用の内容も踏まえ、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○適正使用、情報提供資料及び包装単位について

本剤の適正使用の方策として、使用上の注意のほか、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料が提出された。

また、前述の使用上の注意の項にて対策が行われた内容について、使用上の注意のほか、以下のような対策が検討された。

- 「ドライアイ」との区別のための方策
 - 一般消費者は「ドライアイ」と「目の乾き」の明確な区別が不可能であること、本剤を1週間程度使用しても改善が認められない場合はドライアイやその他の疾患である可能性があるため医師又は薬剤師に相談することを、薬局・販売店向け情報提供資料及び使用者向け情報提供資料に記載する。
 - 販売時にチェックシートを用いて本剤の使用対象であるか確認する。
- 本剤の使用を想定していない角膜感染症、角膜潰瘍、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群との区別のための方策
 - これらの疾患の特徴を薬局・販売店向け情報提供資料に記載し、あてはまる場合は受診勧奨を行うよう注意喚起を行う。
- 長期使用を防ぐための方策
 - 一時的な症状の改善を認めても、症状が繰り返す又は症状が持続する場合は医師の診察を受ける旨を薬局・販売店向け情報提供資料に記載する。
 - 販売時のチェックシートを用いて、本剤の使用経験がある場合は使用期間や過去の使用時の異常の有無を薬剤師と確認できるようにする。

機構は、コンタクトレンズ装用時に本剤を使用する場合は、本剤だけでなくコンタクトレンズの適正使用についても注意する必要があるとの専門協議での意見を踏まえ、コンタクトレンズの適正使用のための注意喚起について検討を求めた。申請者は、チェックシートでコンタクトレンズを正しく使用しないことがあると回答した場合、本剤の使用対象者から除外し、コンタクトレンズを適切に使用しないと眼障害を引き起こすことがあることを薬局・販売店向け情報提供資料及び使用者向け情報提供資料に記載すると説明した。

「「使用上の注意」の改訂について」（平成29年10月17日付け薬生安発1017第1号）により、CHXを有効成分とする製剤について使用上の注意にアナフィラキシーに関する注意喚起が追記されたことに伴い、機構は、吸着試験でCHXがSCLに吸着しレンズ内に残存することに鑑み、本剤においても対応する必要があるか説明を求めた。申請者は、以下のとおり説明した。医療用ヒアレイン（CHX）の販売開始以降、アナフィラキシー等の特記すべき症例報告はない。一般用点眼薬に含まれるCHXによるものと判断された即時型アレルギーの文献報告が1例あるが、添加剤にCHXが含まれる既承認の一般用点眼薬（SCL適用のある点眼薬を含む）について、医薬品副作用データベースには副作用の報告はない。現時点では当該通知への対応は不要と考えるが、薬局・販売店向け情報提供資料に本剤がCHXを含有していることを明記し、注意喚起を行う。

包装単位について、申請者は、以下のように説明した。

本剤の容量は1本あたり5mLで、約1週間分の使用量に相当する。本剤は症状の改善が認められた場合2週間まで使用できること、及び、XXXXXXXXXXはXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXされている実態があることから、包装単位を2本（5mL/本）とする。

機構は、1本目を1週間程度使用しても改善が認められない場合に、2本目を使用する懸念があること、また専門協議において、自己判断による長期間使用を防ぐ観点から包装単位について懸念する意見があったことから、包装単位を2本とする妥当性及び適正使用について説明を求めた。申請者は、チェックシートにおいて、「1週間くらい使用（1本目を使い切る目安）しても症状の改善が認められない場合は2本目を使用する前に医師又は薬剤師に相談すること」を理解した人のみが本剤を購入できるように記載を工夫する。また、薬局・販売店向け情報提供資料にも同様の記載を行い、薬剤師が適切に受診勧奨できるようにすると述べた。

機構は、販売時にチェックシートや情報提供資料等を用いて適切に情報提供がなされ、本剤を適切に使用することができる一般消費者に販売されるのであれば、包装単位を2本とするは許容できると判断した。

機構は、評価検討会議で指摘された留意事項は対応されており、本剤の適正使用、情報提供資料及び包装単位について現段階で特段の問題はないと判断するが、本剤は今回初めて要指導・一般用医薬品として使われるものであるため、販売にあたっては、適正使用される

ための対策が充分になされることが重要と考える。従って、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。これは、専門委員にも支持された。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

- [効能・効果] 目の次の症状の緩和：乾き、異物感（コロコロ・チクチクする感じ）、疲れ、かすみ、ソフトコンタクトレンズまたはハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感
- [用法・用量] 1回1滴、1日5～6回点眼する
- [承認条件] 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。