

明 細 書

発明の名称：抗アカントアメーバ用液剤

技術分野

[0001] 本発明は、アカントアメーバに対して消毒効果を有する液剤に関する。

背景技術

[0002] アカントアメーバ角膜感染症は、アカントアメーバ属微生物（以下、単にアカントアメーバともよぶ。）が角膜に感染して発症する角膜感染症である。アカントアメーバ角膜感染症に罹患した患者は、眼に強い痛みを伴うだけでなく、重症化すると角膜に穴があき失明するおそれがある。アカントアメーバ角膜感染症は、近年症例数が増加している。

[0003] アカントアメーバは、土壌及び淡水などに広く存在する原性生物であり、水道水にも生息している。通常、健康な状態の角膜に対してアカントアメーバが感染症を引き起こす可能性は低い。しかし、角膜に創傷がある場合、創傷箇所からアカントアメーバが侵入し付着することによって感染症がもたらされる。また、コンタクトレンズ装用者は、コンタクトレンズが水道水等からもたらされたアカントアメーバにより汚染され、これを装用することによって、アカントアメーバ角膜感染症を発症する。

[0004] アカントアメーバ角膜感染症の治療は、一般的に、角膜搔抓及び抗真菌薬の投与により行われる。しかし、アカントアメーバ角膜感染症は、早期発見が困難なこと、炎症が再発しやすく治療期間が延びること、角膜に傷跡が残ることなどの問題をもたらし、患者への負担が大きい難治性の感染症である。コンタクトレンズ装用者は、アカントアメーバによる汚染を防ぐことが可能な抗アカントアメーバ作用を有する薬剤を含む液剤を使用することにより、角膜感染症を予防又は治療することができる。

[0005] このような液剤として、有効量のポリリジンを含むコンタクトレンズ用抗アカントアメーバ消毒・保存剤（例えば、特許文献1を参照）；有効成分として糖タンパク質であるラクトフェリン又はその酵素分解物のペプチドであ

るラクトフェリシンを含む抗アカントアメーバ用組成物（例えば、特許文献2を参照）；キャンディン系薬剤のカスポファンギン及びピグアニド系化合物を有効成分とする抗原虫組成物（例えば、特許文献3を参照）が知られている。

[0006] 一方、近年では、一液にてコンタクトレンズの洗浄、すすぎ、消毒及び保存を行えるマルチパーパスソリューション（MPS）が、処理が簡便であることから広く普及している。MPSに配合される消毒成分として、有機窒素系消毒剤が一般的に用いられている。MPSに応用可能なものとして、有機窒素系消毒剤とジアリルジアルキルアンモニウム含有重合体との2成分を有効成分とするアカントアメーバ角膜炎の予防剤及び治療剤（例えば、特許文献4を参照）が知られている。また、アレキシジンに多価アルコール及びホウ酸を併せて配合することにより、アカントアメーバへの殺菌力を高める方法（例えば、特許文献5を参照）が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2002-143277号公報
特許文献2：特開2011-246458号公報
特許文献3：特開2013-234176号公報
特許文献4：特開2014-218461号公報
特許文献5：特開2018-035151号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかし、特許文献1～5に記載の薬剤、組成物及び方法にはそれぞれ問題点がある。

特許文献1に記載の抗アカントアメーバ消毒・保存剤は、有効成分のポリリジンがグループⅤ（イオン性高含水）のソフトコンタクトレンズに適用できないため、汎用性が乏しいという問題がある。

- [0009] 特許文献2に記載の抗アカントアメーバ用組成物は、有効成分である糖タンパク質又はその分解物のペプチドが眼組織へ沈着し、視覚障害及び眼障害を生じ、安全性が低いという問題がある。
- [0010] 特許文献3に記載の抗原虫組成物は、有効成分のカポスファンギンにより、細胞壁の主要構成成分である1, 3-βグルカン合成酵素の活性を阻害することで、抗真菌活性を発揮するものであるところ、カポスファンギンによりアナフィラキシー、肝機能障害、眼掻痒症などの副作用が生じ、安全性が低いという問題がある。
- [0011] 特許文献4に記載のアカントアメーバ角膜炎の予防剤及び治療剤は、高濃度のジアリルジアルキルアンモニウム含有重合体を有効成分として含むところ、該重合体によりアナフィラキシー、肝機能障害、眼掻痒症などの副作用が生じる可能性があるという問題がある。
- [0012] 特許文献5に記載の方法は、アレキシジンに多価アルコール及びホウ酸を併せて配合することを特徴とする。このうち、ホウ酸は、防腐効果があることから、眼科用液剤において広く用いられてきた。しかしながら、近年では、ホウ酸により角膜が損傷し、その結果として眼障害などを引き起こすことが報告されており、特に眼科用液剤においては、ホウ酸を配合することが規制され始めている。
- [0013] このように、特許文献1～5に記載の薬剤、組成物及び方法は、有効成分がアカントアメーバに対する消毒作用を示すとしても、眼組織への安全性及び適用対象のコンタクトレンズの汎用性に対して問題がある。
- [0014] そこで、本発明の目的は、抗アカントアメーバ作用を有しながらも、眼組織への影響が小さく安全性があり、かつ広範囲のコンタクトレンズに適用可能であるという汎用性がある抗アカントアメーバ用液剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0015] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく、眼組織への影響が小さいながらも、アカントアメーバに対して消毒効果を示す液剤について鋭意研究を重ね

た。その中で、眼組織への安全性が実証されている成分であるリン酸二水素ナトリウム及び塩基性等張化剤を組み合わせ用いたところ、真菌に対しては消毒効果が確認できたが、アカントアメーバに対しては消毒効果が認められなかった。

[0016] そこで、本発明者らは、さらに試行錯誤を繰り返した結果、同じく眼組織への安全性が確認されているポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムに着目するに至り、しかも所定のポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムをリン酸二水素ナトリウム及び塩基性等張化剤と組み合わせ用いることにより、アカントアメーバに対して優れた消毒効果を示すことを見出した。

[0017] 驚くべきことに、リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及び所定のポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む液剤は、多種多様なコンタクトレンズに適用できるものであった。

[0018] このような知見に基づいて、本発明者らは遂に、本発明の課題を解決できるものとして、リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及び所定のポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む液剤を創作することに成功した。本発明は、本発明者らによって初めて見出された知見及び為された成功例に基づき完成された発明である。

[0019] したがって、本発明によれば、以下の各態様の抗アカントアメーバ用液剤が提供される。

[1] リン酸二水素ナトリウムと、塩基性等張化剤と、平均分子量が10,000～1,100,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムとを含む抗アカントアメーバ用液剤。

[2] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、前記塩基性等張化剤の含有量の比率（〔塩基性等張化剤〕／〔リン酸二水素ナトリウム〕）が0.01～2であり、かつ、pHが6.5～8.5である、項目[1]に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[3] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率（〔ポリ塩化ジアリルジメチルアン

モニウム] / [リン酸二水素ナトリウム]) が 0.00005 ~ 0.01 である、項目 [1] 又は [2] に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[4] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量及び前記塩基性等張化剤の含有量の合計量に対する、前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率 ([ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム] / ([リン酸二水素ナトリウム] + [塩基性等張化剤])) が、0.000001 ~ 1 である、項目 [1] ~ [3] のいずれか 1 項に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[5] 前記塩基性等張化剤が、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール及びアルギニン並びにこれらの塩からなる群より選択される 1 種以上の塩基性等張化剤である、項目 [1] ~ [4] のいずれか 1 項に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[6] 前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムが、平均分子量が 100,000 ~ 1,000,000 のポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムである、項目 [1] ~ [5] のいずれか 1 項に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[7] 前記液剤は、前記塩基性等張化剤とは別の等張化剤をさらに含む、項目 [1] ~ [6] に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[8] 前記等張化剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、マンニトール及びソルビトールからなる群より選択される 1 種以上の等張化剤である、項目 [7] に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[9] 塩酸ポリヘキサニド、アレキシジン、ミリスタミドプロピルジメチルアミン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及び塩化ポリドロニウムからなる群より選択される 1 種以上の第四級アンモニウム塩をさらに含む、項目 [1] ~ [8] のいずれか 1 項に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

発明の効果

[0020] 本発明によれば、眼科用液剤において安全性が実証されている成分の組み

合わせにより、アカントアメーバを殺滅することができる。また、本発明によれば、多種多様なコンタクトレンズを、変形等を引き起こさずに、アカントアメーバを対象として消毒することができる。このように本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、眼組織への安全性が高く、かつ広範囲のコンタクトレンズに適用可能であるという汎用性がありながらも、アカントアメーバに対して優れた消毒効果を奏することができる。

[0021] また、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、コンタクトレンズの洗浄、すすぎ、消毒及び保存に用いることができるものであり、もってM P Sとして日常的に利用可能である。本発明によれば、コンタクトレンズ装用者は、アカントアメーバに起因するアカントアメーバ角膜感染症に罹患する危険性を低減又は回避することができる。

発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明の各態様の詳細について説明するが、本発明は本発明の目的を達成する限りにおいて種々の態様をとり得る。

[0023] 本明細書における各用語は、別段の定めがない限り、コンタクトレンズなどの眼用レンズを扱う化学業界における当業者により通常用いられている意味で使用され、不当に限定的な意味を有するものとして解釈されるべきではない。また、本明細書においてなされている推測及び理論は、本発明者らのこれまでの知見及び経験によってなされたものであることから、本発明はこのような推測及び理論のみによって拘泥されるものではない。

[0024] 「含有量」は、濃度及び使用量（添加量）と同義であり、最終産物の全体量に対する成分の量の割合を意味する。ただし、成分の含有量の総量は、100%を超えることはない。本明細書では、別段の定めがない限り、含有量の単位は「質量対体積%（w／v%）」を意味する。なお、成分の含有量は、市販品を用いる場合は、市販品に含まれる成分の量であることが好ましいが、市販品自体の量であってもよい。

「及び／又は」との用語は、列記した複数の関連項目のいずれか1つ、又は2つ以上の任意の組み合わせ若しくは全ての組み合わせを意味する。

「含む」は、含まれるものとして明示されている要素以外の要素を付加できることを意味する（「少なくとも含む」と同義である）が、「からなる」及び「から本質的になる」を包含する。すなわち、「含む」は、明示されている要素及び任意の1種若しくは2種以上の要素を含み、明示されている要素からなり、又は明示されている要素から本質的になることを意味し得る。要素としては、成分、工程、条件、パラメータ等の制限事項等が挙げられる。

数値範囲の「～」は、その前後の数値を含む範囲であり、それらの含まれる限界値の一方を除いた範囲もまた含まれる。例えば、「 $0w/v\% \sim 100w/v\%$ 」は、 $0w/v\%$ 以上、 $100w/v\%$ 以下、及び $0w/v\%$ 以上 $100w/v\%$ 以下のいずれであってもよい。

整数値の桁数と有効数字の桁数とは一致する。例えば、1の有効数字は1桁であり、10の有効数字は2桁である。また、小数値は小数点以降の桁数と有効数字の桁数とは一致する。例えば、0.1の有効数字は1桁であり、0.10の有効数字は2桁である。

[0025] [抗アカントアメーバ用液剤が有する作用]

本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及び所定の平均分子量であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを組み合わせて含むことにより、アカントアメーバを死滅、除去及び／又は増殖障害を起こす作用（抗アカントアメーバ作用）を有する。本明細書において、微生物に対して死滅、除去又は増殖阻害を引き起こすことを「消毒」や「殺菌」とよぶ場合がある。

[0026] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、アカントアメーバ属微生物に対する抗アカントアメーバ作用を有する。抗アカントアメーバ作用の程度は、アカントアメーバ・カステラーニ (*Acanthamoeba castellanii*) ATCC 50370株を指標にして確認できる。本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤が有する抗アカントアメーバ作用は、アカントアメーバ・カステラーニ ATCC 50370株に対して消毒効果

が認められる程度であればよく、例えば、後述する実施例に記載の方法に基づけば、アカントアメーバ消毒効果の評価方法1により死アメーバ率が80%以上である程度であることが好ましく、90%以上である程度であることがより好ましく、及び／又はアカントアメーバ消毒効果の評価方法2に基づいて対数差が0.5以上あると評価される程度であることが好ましく、1.0以上あると評価される程度であることがより好ましく、1.5以上あると評価される程度であることがさらに好ましく、2.0以上あると評価される程度であることがなおさらに好ましい。

[0027] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、眼組織に対して高い安全性を有する。安全性は、眼組織に対して特段の負の影響を与えない程度であればよく、例えば、後述する実施例に記載の安全性の評価方法に基づいて評価した場合、濃度を2.5 v/v%に調整したときの相対コロニー形成率が75%以上であることが好ましく、濃度を5 v/v%に調整したときの相対コロニー形成率が75%以上であることがより好ましく、濃度を10 v/v%以上に調整したときの相対コロニー形成率が75%以上であることがさらに好ましく、濃度を20 v/v%に調整したときの相対コロニー形成率が75%以上であることがなおさらに好ましい。

[0028] 本発明の抗アカントアメーバ用液剤は、幅広い種類のコンタクトレンズに対して、度数、ベースカーブ、直径などを変化させないという、コンタクトレンズ適合性を有する。コンタクトレンズ適合性は、適用したコンタクトレンズに特段の形状の変化を起こさせない程度であればよく、例えば、後述する実施例に記載のコンタクトレンズ適合性評価に基づいて評価した場合、度数(Power)の変化量が±0.25 D以内であることが好ましく、及び／又はベースカーブ(BC)の変化量が±0.2 mm以内であることが好ましく、及び／又は直径(DIA)の変化量が±0.2 mm以内であることが好ましい。

[0029] [有効成分]

本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、リン酸二水素ナトリウム

、塩基性等張化剤及び所定の平均分子量であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム（以下、単にポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムとよぶ。）を、抗アカントアメーバ作用を発揮するための有効成分として含む。

[0030] リン酸二水素ナトリウムは、化学式 NaH_2PO_4 で表される無機リン酸化合物の一種であれば、無水物であってもよく、一水和物、二水和物などの水和物であってもよいが、汎用されているリン酸二水素ナトリウム二水和物であることが好ましい。また、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、リン酸二水素ナトリウムに加えて、別の無機リン酸化合物を含んでもよい。そのような無機リン酸化合物としては、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸水素カルシウムなどが挙げられ、これらは無水物であってもよく、水和物であってもよい。別の無機リン酸化合物は、上記のいずれか1種を単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0031] リン酸二水素ナトリウムの含有量は、塩基性等張化剤及びポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムと組み合わせることにより抗アカントアメーバ作用を発現する量であればよく、適宜設定できるが、例えば、好ましくは $0.01 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ であり、より好ましくは $0.01 \text{ w/v} \% \sim 3 \text{ w/v} \%$ であり、さらに好ましくは $0.05 \text{ w/v} \% \sim 2 \text{ w/v} \%$ であり、なおさらに好ましくは $0.1 \text{ w/v} \% \sim 1 \text{ w/v} \%$ である。リン酸二水素ナトリウムの含有量及び別の無機リン酸化合物の含有量の合計量は適宜設定できるが、例えば、好ましくは $0.01 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ であり、より好ましくは $0.05 \text{ w/v} \% \sim 3 \text{ w/v} \%$ であり、さらに好ましくは $0.1 \text{ w/v} \% \sim 2 \text{ w/v} \%$ である。

[0032] 塩基性等張化剤は、塩基性基を有し、かつ本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤の浸透圧を所望の範囲（例えば、涙液と同程度）に調整するために使用される剤をいう。塩基性等張化剤は、例えば、アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、2-アミノ

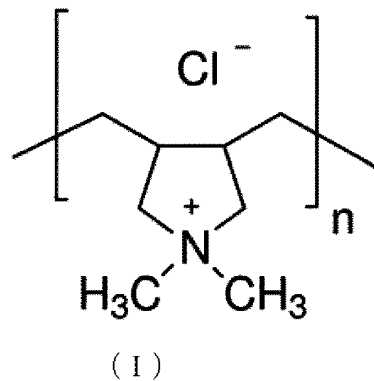
ー２－メチル－１－プロパノール、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール、２－アミノ－２－エチル－１，３－プロパンジオール及びアルギニン、並びにこれらの塩などが挙げられるが、眼組織への影響が小さく、かつ中性付近のpHにおいて緩衝作用を示すという観点から、アミノ基を有する有機緩衝剤が好ましく、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール、２－アミノ－２－エチル－１，３－プロパンジオール及びアルギニンがより好ましい。塩基性等張化剤は、これらのいずれか１種を単独で、又は２種以上を組み合わせる用いることができる。塩基性等張化剤は、中性付近のpHにおいて強い緩衝作用を示すことから、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール又は２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオールとその他の塩基性等張化剤との組み合わせであることが好ましい。

[0033] 塩基性等張化剤の含有量は、リン酸二水素ナトリウム及びポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムと組み合わせることにより抗アカントアメーバ作用を発現する量であればよく、眼組織への刺激性や浸透圧を考慮して、適宜設定することが可能であり、例えば、好ましくは $0.001\text{ w/v}\%$ ～ $20\text{ w/v}\%$ であり、より好ましくは $0.005\text{ w/v}\%$ ～ $10\text{ w/v}\%$ であり、さらに好ましくは $0.008\text{ w/v}\%$ ～ $5\text{ w/v}\%$ である。

[0034] 抗アカントアメーバ作用の観点から、リン酸二水素ナトリウムの含有量と、塩基性等張化剤の含有量との比率が所定の範囲内にあることが好ましい。リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、塩基性等張化剤の含有量の比率（〔塩基性等張化剤〕／〔リン酸二水素ナトリウム〕）は、例えば、好ましくは $0.001\sim 10$ であり、より好ましくは $0.005\sim 5$ であり、さらに好ましくは $0.01\sim 3$ であり、なおさらに好ましくは $0.04\sim 2$ である。リン酸二水素ナトリウム及び塩基性等張化剤の総含有量は、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤の眼組織への刺激性及び浸透圧を考慮して、適宜設定すればよい。

[0035] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムは、所定の平均分子量であり、かつ下記一般式（１）で示されるジアリルジメチルアンモニウムクロライド単位を分子内に有するカチオン性ポリマーである。ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムは、ポリクオタニウム－６ともよばれる。

[化１]



[式中、nはポリマーの平均分子量が上記において規定される範囲になるように設定される整数を示す。]

[0036] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムは、所定の平均分子量であり、具体的には１０，０００～１，１００，０００であるが、抗アカントアメーバ作用を示しつつも、眼組織への安全性を考慮すれば、例えば、平均分子量の範囲が好ましくは１００，０００～１，０００，０００であり、より好ましくは１２０，０００～８００，０００であり、さらに好ましくは１５０，０００～５００，０００であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムである。平均分子量は、重量平均分子量を表す。

[0037] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの製造方法は特に限定されないが、例えば、ジアリルジメチルアンモニウムクロライドの水溶液モノマーを原材料とし、過酸化物等のラジカル重合開始剤や光照射による環化重合により、線状のホモポリマーとして得る方法などが挙げられる。

[0038] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムは、市販品を使用してもよい。該市販品としては、例えば、Lubrizol社の「MERQUAT 100」

(分子量：150,000)、東邦化学工業株式会社の「MEポリマーH-40W」(分子量：240,000)、センカ株式会社の「コスモートVG」(分子量：200,000)、センカ株式会社の「ユニセンスFPA1002L」(分子量：500,000)、センカ株式会社の「ユニセンスFPA7000E」(分子量：1,200,000)、株式会社SNFの「Flocare C106MV」(分子量：150,000)、Clariant International社の「GenaminPDAC」(分子量：230,000)などが挙げられる(ポリマー名称はそれぞれ登録商標又は商品名を示す。以下、ポリマーについて同様)。さらに、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムは、医薬品医薬部外品原料規格2021(外原規)ポリ塩化ジメチルジメチレンピロリジニウム液を使用してもよい。

[0039] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量は、リン酸二水素ナトリウム及び塩基性等張化剤と組み合わせることにより抗アカントアメーバ作用を示す量であれば、適宜設定できるが、例えば、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムが消毒効果に大きな影響を及ぼすことを鑑みれば、好ましくは0.00001w/v%~10w/v%であり、より好ましくは0.00005w/v%~1w/v%であり、さらに好ましくは0.00008w/v%~0.05w/v%である。

[0040] リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及びポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの組み合わせが、有効成分としての機能を発揮するために、これらの含有量の合計量が所定の範囲内にあることが好ましい。該合計量は、例えば、好ましくは0.01w/v%~10w/v%であり、より好ましくは0.05w/v%~5w/v%であり、さらに好ましくは0.1w/v%~3w/v%である。

[0041] 抗アカントアメーバ作用の観点から、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量と、リン酸二水素ナトリウムの含有量との比率又はリン酸二水素ナトリウムの含有量及び塩基性等張化剤の含有量の合計量との比率が所定の範囲内であることが好ましい。

[0042] リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率（ $\frac{[\text{ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム}]}{[\text{リン酸二水素ナトリウム}]}$ ）は、好ましくは0.00001～1であり、より好ましくは0.00005～0.5であり、さらに好ましくは0.0001～0.1である。

[0043] リン酸二水素ナトリウムの含有量及び塩基性等張化剤の含有量の合計量に対する、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率（ $\frac{[\text{ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム}]}{([\text{リン酸二水素ナトリウム}] + [\text{塩基性等張化剤}])}$ ）は、例えば、好ましくは0.000001～1であり、より好ましくは0.00001～0.5であり、さらに好ましくは0.00003～0.1である。

[0044] ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量と、リン酸二水素ナトリウムの含有量との比率又はリン酸二水素ナトリウムの含有量及び塩基性等張化剤の含有量の合計量との比率が上記範囲にあることにより、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤はアカントアメーバに対して消毒効果を奏しつつも、眼組織に対する安全性も兼ね備えることが可能になる。

[0045] [その他の成分]

本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及びポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含み、これらに加えて、その他の成分を含むことができる。その他の成分としては、塩基性等張化剤以外の等張化剤を挙げることができる。本明細書では、単に等張化剤という場合には、塩基性等張化剤以外の等張化剤、すなわち、塩基性基を有さない等張化剤をいう。

[0046] 等張化剤は、塩基性基を有さないものであればよく、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、プロピレングリコール（PG）、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、マンニトール、ソルビトール、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、グリセリンなどが挙げられ、これらのいずれか1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

- [0047] 等張化剤の含有量は、眼組織に対して好適な浸透圧を本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤へ付与することを可能にする量であればよく、適宜設定できるが、例えば、好ましくは $0\text{ w/v}\% \sim 10\text{ w/v}\%$ であり、より好ましくは $0.001\text{ w/v}\% \sim 5\text{ w/v}\%$ であり、さらに好ましくは $0.01\text{ w/v}\% \sim 3\text{ w/v}\%$ であり、なおさらに好ましくは $0.05\text{ w/v}\% \sim 2\text{ w/v}\%$ 又は $0.1\text{ w/v}\% \sim 1.8\text{ w/v}\%$ である。
- [0048] その他の成分は、本発明の課題解決を妨げない限り特に限定されないが、例えば、通常コンタクトレンズ用ケア用剤に含有する添加剤などが挙げられる。添加剤としては、例えば、消毒剤、界面活性剤、キレート剤、増粘剤、湿潤剤、等張化剤、タンパク質分解酵素や脂質分解酵素などの酵素などが挙げられる。その他の成分の幾つかについて以下に列挙するが、これらはあくまでも例示であり、限定されるものではない。
- [0049] 消毒剤の具体例として、例えば、ポリヘキサメチレンビグアニド（PHMB）、ポリアミノプロピルビグアニド、アレキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン（GCH）などのビグアニド系消毒剤；ミリスタミドプロピルジメチルアミン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ポリドロニウムなどの第四級アンモニウム系消毒剤；グルコン酸クロルヘキシジン、ポピドンヨードなどのヨウ素系消毒剤；過酸化水素消毒剤などが挙げられ、好ましくは有機窒素系消毒剤であり、より好ましくはポリヘキサメチレンビグアニド（PHMB）である。消毒剤の含有量は適宜設定できるが、例えば、眼組織に対する刺激性及び安全性を考慮すると、 $0\text{ w/v}\% \sim 1.0\text{ w/v}\%$ であることが好ましい。
- [0050] 界面活性剤の好ましい具体例としては、コンタクトレンズへの影響を考慮すると、非イオン性界面活性剤が挙げられる。非イオン性界面活性剤の具体例としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、エチレンジアミンテトラポリオキシプロピレン縮合物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシアルキルエステル、ポリオキシエチレンス

ルピタンアルキルエステルなどが挙げられるが、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、エチレンジアミンテトラポリオキシプロピレン縮合物及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が好ましい。

[0051] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの具体例としては、ポリオキシエチレン（50）ポリオキシプロピレン（40）グリコール、ポリオキシエチレン（300）ポリオキシプロピレン（55）グリコール、ポリオキシエチレン（200）ポリオキシプロピレン（40）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン（200）ポリオキシプロピレン（70）グリコールなどが挙げられ、コリフォールP188、コリフォールP407（BASF社製）、プルロニック（登録商標）F-68、F-88、F-108、F-77、F-127、L-64、P-84、P-85（ADEKA社製）などとして市販されている。

[0052] エチレンジアミンテトラポリオキシプロピレン縮合物の具体例としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体とエチレンジアミンとの四官能性ブロック共重合体などが挙げられ、Tetronic904、908、1104、1107、1304、1504（BASF社製）、SynperonicT304、707、908（CRODA社製）、プルロニック（登録商標）TR-704、TR-913R（ADEKA社製）などとして市販されている。

[0053] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などが挙げられ、コリフォールRH-40（BASF社製）、HCO-40、HCO-50、HCO-60（日光ケミカル社製）などとして市販されている。

[0054] 界面活性剤は、上記したものをいずれか1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。界面活性剤の含有量は適宜設定できるが、例えば、眼組織への安全性及びコンタクトレンズへの適合性を考慮すると、

0 w / v % ~ 5 w / v % が好ましく、0 w / v % ~ 2.5 w / v % がより好ましく、0 w / v % ~ 1 w / v % がさらに好ましく、0 w / v % ~ 0.5 w / v % がなおさらに好ましい。

[0055] キレート剤の具体例としては、通常眼科用液剤に用いられるものが挙げられ、具体的には、エデト酸、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸及び酒石酸などの多価カルボン酸及びその塩などが挙げられ、これらの1種を単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。キレート剤の含有量は通常眼科用液剤に用いられる量であればよく、適宜設定できるが、例えば、眼組織への安全性を考慮すると、好ましくは0 w / v % ~ 10 w / v % であり、より好ましくは0.001 w / v % ~ 5 w / v % であり、さらに好ましくは0.01 ~ 1 w / v % である。

[0056] 増粘剤の具体例としては、通常眼科用液剤に用いられるものが挙げられ、具体的には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5Rなど）、カルボキシセルロースナトリウムなどのセルロース系化合物やポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマーなどのビニル系化合物などが挙げられる。増粘剤の含有量は通常眼科用液剤に用いられる量であればよく、適宜設定できるが、例えば、眼組織への安全性を考慮すると、好ましくは0 w / v % ~ 5 w / v % であり、より好ましくは0.001 w / v % ~ 2 w / v % であり、さらに好ましくは0.01 w / v % ~ 1 w / v % である。

[0057] 湿潤剤の具体例としては、通常眼科用液剤に用いられるものが挙げられ、例えば、ヒアルロン酸及びその塩、アミノ酸及びその塩、ポリビニルアルコール、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンポリマーなどが挙げられる。

[0058] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、各成分を水などの溶媒に溶解してなるものである。溶媒は精製水、イオン交換水などの通常眼科用液剤で用いられる水であることが好ましい。水の含有量は、例えば、90 w /

v % ~ 99.9 w / v % であることが好ましく、95 w / v % ~ 99.5 w / v % であることがより好ましい。

[0059] [抗アカントアメーバ用液剤]

本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、本発明の課題解決を妨げない限り、種々の特性を備え得るが、例えば、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤が眼組織及びコンタクトレンズと接触するように使用される場合は、眼組織及びコンタクトレンズに負の影響を生じないような特性を有することが好ましい。

[0060] このような場合、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、眼組織への刺激性を低減し、かつ塩基性等張化剤が等張化剤として機能し得るために、例えば、pHは5.5 ~ 9.5 であることが好ましく、6.0 ~ 9.0 であることがより好ましく、6.5 ~ 8.5 であることがさらに好ましく；浸透圧は200 mOsm / L ~ 400 mOsm / L であることが好ましく、220 mOsm / L ~ 350 mOsm / L であることがより好ましい。

[0061] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、当業者により知られる眼科領域に用いられる液剤の製造方法に従って製造すればよい。例えば、精製水に、リン酸二水素ナトリウム、塩基性等張化剤及びポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム、並びに任意にその他の成分を同時又は各々前後して添加し混合することにより製造できる。本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、不溶解成分を除去するためにろ過処理などに供してもよく、微生物の混入を防ぐために滅菌処理などに供してもよい。本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、ろ過済み液剤であることが好ましく、及び／又は滅菌済み液剤であることが好ましい。本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤の製造方法の具体例は、後述する実施例に記載の方法を参照できる。

[0062] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、液体状組成物として医薬品又は医薬部外品製剤として使用できる。医薬品又は医薬部外品製剤としては、点眼薬、人工涙液、洗眼剤、コンタクトレンズ用の保存剤、洗浄剤及び消毒剤などが挙げられる。

[0063] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、眼組織に対して安全性があり、広範囲のコンタクトレンズ適合性を有するものであることから、コンタクトレンズケア液剤であることが好ましい。本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤がコンタクトレンズケア液剤である場合は、本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤を用いてコンタクトレンズを洗浄すること、すすぐこと及び消毒すること、並びに本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤及びコンタクトレンズを保管容器に容れてコンタクトレンズを保管することなどのように使用できる。

[0064] 以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、本発明の課題を解決し得る限り、本発明は種々の態様をとることができる。

実施例

[0065] [1. 被験液剤の調製]

表1 A～Cに示す処方に従って、実施例及び比較例の被験液剤を調製した。なお、表中の成分の量の単位は「w/v %」である。

[0066] 具体的には、表1 A～Cに記載した各成分を、表1 A～Cに記載の量になるようにはかりとった。次いで、精製水に各成分を添加して溶解させた液を、全体量が100 mLになるようにメスアップし、さらに均一になるよう十分攪拌した。得られた溶液を、孔径0.2 μ mのPESメンブレンフィルターを用いてろ過滅菌することにより、各被験液剤を調製した。

[0067] [2. アカントアメーバ消毒効果の評価方法1]

試験菌株として、アカントアメーバ (Acanthamoeba castellanii (ATCC 50370)) を用いた。

[0068] 液体培地中で28℃にて培養したアカントアメーバの培養液を遠心分離した後、沈殿した菌体に1/4リンゲル溶液を加えて懸濁して、アカントアメーバ濃度が 1×10^7 cells/mL～ 10^8 cells/mLになるように調整して、アカントアメーバ懸濁液を得た。実施例及び比較例の各被験液剤10 mLにアカントアメーバ懸濁液0.1 mLを接種した。接種後の被験液

剤を、25℃で4時間インキュベートして消毒処理した。

[0069] 消毒処理後の被験液剤に0.4w/v%Trypan Blue Solutionを混釈した。混釈後の被験液剤について、血球計算板を用いて、光学顕微鏡で全細胞数、生細胞数及び死細胞数を計測した。計測した数値をもとに、全細胞数に占める死細胞数の割合から死細胞率を算出した。算出した死細胞率が80%以上であると認められた被験液剤を、消毒効果を有すると判断した。

[0070] [3. アカントアメーバ消毒効果の評価方法2]

アカントアメーバ濃度を 5×10^6 cells/mLにしたことを除いては、上記[2. アカントアメーバ消毒効果の評価方法1]と同様にアカントアメーバ懸濁液を調製し、消毒処理を行った。

[0071] 消毒処理後の被験液剤1 mLに、不活化剤（3.5%レシチン及び1.5%ポリソルベートを含む1/4リンゲル溶液）9 mLを添加した後、さらに1/4リンゲル溶液にて10倍希釈系列を連続的に調製し、 $10^{-1} \sim 10^{-6}$ の希釈処理液を得た。

[0072] あらかじめ12ウェルカルチャープレートに2 mLの1.5%寒天液を加え、大腸菌（E. coli (ATCC 8739)）懸濁液（約 1×10^{10} cells/mL）0.1 mLを寒天上に播種した培養用プレートに各濃度点の希釈処理液（ $10^{-1} \sim 10^{-6}$ ）1 mLを4ウェルに分注した。分注した培養用プレートを28℃で14日間培養した。

[0073] 上記培養をすることにより、アカントアメーバが生存していれば、大腸菌を捕食してアカントアメーバが増殖する。一方、アカントアメーバが死滅していれば、大腸菌が増殖する。1/4リンゲル溶液にアカントアメーバ懸濁液を加えたものをコントロールとし、Reed and Muench法にて、各希釈系列の陽性ウェル数及び陰性ウェル数をカウントし、トータルウェル数からLD₅₀を算出することにより、各被験液剤における対数差（Log Reduction）を求めた。対数差が0.5以上あると認められた被験液剤を、消毒効果を有すると判断した。

[0074] [4. 真菌消毒効果の評価方法]

真菌消毒効果の評価には、試験菌株としてカンジタ (Candida albicans (ATCC10231)) を用いた。

[0075] 寒天培地の斜面培地上で35℃にて、18時間培養したカンジタに、ダルベッコリン酸緩衝液を加えて懸濁し、回収した懸濁液を菌原液とした。菌原液を、ダルベッコリン酸緩衝液で希釈し、濃度を $10^5 \sim 10^6$ cfu/mLに調整することにより、菌懸濁液を得た。

[0076] 実施例及び比較例の被験液剤10mLに、菌懸濁液0.1mLを加えて接種した。接種後の被験液剤を、25℃で4時間及び6時間インキュベートして消毒処理をした。

[0077] 消毒処理後の被験液剤1mLを、不活化剤含有培地 (Neutralizing Broth) 9mLに添加した後、さらにダルベッコリン酸緩衝液にて10倍希釈系列の溶液を連続的に調製し、消毒処理済み希釈被験液剤を得た。適当な希釈倍率の3濃度点の該液剤1mLをディスポデッシュに分注し、次いで該ディッシュにサブローブドウ糖寒天培地を注ぎ混釈した。混釈後のディッシュを、35℃、48時間でインキュベートして、得られたコロニー数により生菌数を求めた。

[0078] 菌懸濁液の菌数である初発菌数は、ダルベッコリン酸緩衝液で10倍希釈系列を連続的に調製し、前述と同様に寒天培地平板法により求めた。

[0079] 得られた初発菌数と、消毒処理済み希釈被験液剤を用いて得られた生菌数とから、各被験液剤における消毒処理後の対数差 (Log Reduction) を下記式より求めた。

対数差 (Log Reduction) = 初発菌数 - 被験試料の生菌数

[0080] 消毒効果の判定は、ISOスタンドアローン試験の第一次基準に従い、所定の消毒時間における対数差が1.0以上であった被験液剤を、消毒効果を有するものと判定した (参考文献: ISO14729)。

[0081] [5. 安全性の評価方法]

37℃に設定したCO₂インキュベータ内で前培養したチャイニーズハムス

ター肺由来細胞V79細胞を、トリプシン処理して回収した後、細胞培養用培地として牛胎児血清含有イーグル最小必須培地に懸濁して、細胞懸濁液を得た。

- [0082] カルチャープレートのウェルに、実施例及び比較例の被験液剤を液剤濃度が20%、10%、5%及び2.5% (v/v%) となるように分注し、次いで細胞数が100個となるように細胞懸濁液を加え、さらに各ウェルの容量が2,000 μ L になるように牛胎児血清含有イーグル最小必須培地を加えた。例えば、液剤濃度が20%である場合は、培地 1,500 μ L、細胞懸濁液 (1,000 cells/mL) 100 μ L 及び被験液剤 400 μ L を混合して調製した。プレートを、37℃に設定したCO₂インキュベータ中で7日間インキュベートした。比較対照として、被験液剤を加えずに細胞培養培地のみで培養したものを用意した。各被験液剤の各濃度点における相対コロニー形成率を下記式により求めた。

相対コロニー形成率 (%)

$$= (\text{各濃度点におけるコロニー数} / \text{比較対照のコロニー数}) \times 100$$

- [0083] 相対コロニー形成率をそのまま眼組織への安全性とし、同一濃度における相対コロニー形成率の比較により、各被験液剤の安全性を以下の通りに評価した。

- [0084] ++ : 相対コロニー形成率75%以上
± : 相対コロニー形成率50%超過75%未満
- : 相対コロニー形成率50%以下

- [0085] [6. コンタクトレンズ適合性の評価]

試験レンズとして、「SEED 2weekFineUV Plus (グループ1)」、「SEED 2weekPure (グループ4)」、「J&J ACUVUE OASYS (グループVC)」、「Alcon AIR OPTIX HydraGlyde (グループVC)」及び「CooperVision Biofinity (グループVC)」を用いた。

- [0086] ブリスターパックより各試験レンズを取り出し、表面の水分を除去した。

水分除去後の試験レンズをダルベッコリン酸緩衝液内に浸漬し、被験液剤で処理する前の各パラメータ（度数（Power）、ベースカーブ（BC）及び直径（DIA））を測定した。

[0087] 次いで、各試験レンズを、実施例及び比較例の被験液剤を用いて、手指により30回の擦り洗い（サイクル処理）を行った。サイクル処理後の試験レンズを、リン酸緩衝液内に浸漬して、上記パラメータを測定した。

[0088] 各被験液剤による、コンタクトレンズに対する適合性は、以下に示すコンタクトレンズ承認基準に従い、サイクル処理前後の変動量により評価した。

[0089] + : Powerの変動量が ± 0.25 D以内であり、BCの変動量が ± 0.2 mm以内であり、かつDIAの変動量が ± 0.2 mm以内である

- : Powerの変動量が ± 0.25 Dを超過し、BCの変動量が ± 0.2 mmを超過し、又はDIAの変動量が ± 0.2 mmを超過する

[0090] [7. 被験液剤の物性の評価方法]

実施例及び比較例の被験液剤について、pH値は、室温にて、pHメータ「本体：Seven Compact S220、電極：InLab MicroPro-ISM」（Mettler Toledo社製）を用いて測定し；浸透圧は浸透圧計「AD-3250」（Advanced Instruments社製）を用いて測定した。

[0091] [8. 評価結果]

被験液剤のpH値及び浸透圧（mOsm）の測定結果を表1A～Cに示す。実施例1～22の被験液剤のpHは6.55～8.52であり、かつ浸透圧は230～339であった。したがって、これらの被験液剤は、コンタクトレンズ用の液剤として適していることがわかった。

[0092] 実施例1～11及び比較例1～6の被験液剤を、アカントアメーバ消毒効果の評価方法1により、アカントアメーバに対する消毒効果を評価した。結果を表1A及び表1Cに示す。表が示すとおり、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩基性等張化剤及び平均分子量が10,000～1,100,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを組み合わせて含む実施例

1～11の被験液剤は、いずれも死アメーバ率が80%以上あり、アカントアメーバに対して十分な消毒効果を有することがわかった。それに対して、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び塩基性等張化剤を含みつつも、平均分子量が8,500又は1,200,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む、又はポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含まない比較例1～6の被験液剤は、いずれも死アメーバ率が70%以下であり、アカントアメーバに対して消毒効果を示さないことがわかった。

[0093] また、アカントアメーバ消毒効果が認められた実施例1～11の被験液剤はリン酸二水素ナトリウムの含有量に対する塩基性等張化剤の含有量の比率（〔塩基性等張化剤〕／〔リン酸二水素ナトリウム〕）が0.01～2の範囲内にあり、アカントアメーバ消毒効果が認められなかった比較例3～6の被験液剤は同比率が上記範囲内になかった。

[0094] 実施例12～22及び比較例7～8の被験液剤を、アカントアメーバ消毒効果の評価方法2により、アカントアメーバに対する消毒効果を評価した。結果を表1B及び表1Cに示す。表が示すとおり、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩基性等張化剤及び平均分子量が10,000～1,100,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを組み合わせる含む実施例12～22の被験液剤は、対数差が2.00～2.33であり、すべて0.5以上であったことから、アカントアメーバに対して十分な消毒効果を有することがわかった。それに対して、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び塩基性等張化剤を含みつつも、平均分子量が8,500であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む、又はポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含まない比較例7～8の被験液剤は、対数差が0.25であり、アカントアメーバに対して消毒効果を示さないことがわかった。

[0095] したがって、今回実施したアカントアメーバ消毒効果の評価方法により、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩基性等張化剤及び平均分子量が10,000～1,100,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを組み合わせる含む液剤は、アカントアメーバに対して優れた消毒効果を

有することがわかった。

[0096] 実施例 12～15 及び 17～22 及び比較例 7～8 の被験液剤を、真菌消毒効果の評価方法により、真菌に対する消毒効果を評価した。結果を表 1B 及び表 1C に示す。表が示すとおり、実施例の被験液剤は、消毒時間の長さを加味しても、対数差が 1.0 以上のものもあれば、1.0 未満のものもあり、真菌に対して必ずしも消毒効果を有するとはいえなかった。それに対して、平均分子量が 8,500 であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む比較例 8 の被験液剤は真菌に対して消毒効果を有していなかったが、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び塩基性等張化剤を含みつつも、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含まない比較例 7 の被験液剤は、いずれの消毒時間でも対数差が 1.0 以上あり、真菌に対して消毒効果を示した。

[0097] 以上の結果から、驚くべきことに、リン酸二水素ナトリウム二水和物及び塩基性等張化剤と併せて、平均分子量が 10,000～1,100,000 であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含む液剤は、ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを含まない場合と対比すると、真菌に対する消毒効果が低下する場合があるのにもかかわらず、アカントアメーバに対して特異的に消毒効果を有するということがわかった。

[0098] 実施例 12～22 の被験液剤の安全性及びコンタクトレンズ適合性を評価したところ、いずれの被験液剤も、評価したいずれの濃度でも「+」と評価され、試験したいずれのコンタクトレンズにもコンタクトレンズ適合性が「+」と評価された。安全性及びコンタクトレンズ適合性の評価結果と、pH 値及び浸透圧の評価結果とを総合すると、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩基性等張化剤及び平均分子量が 10,000～1,100,000 であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムを組み合わせる液剤は、アカントアメーバに対して優れた消毒効果を有する、コンタクトレンズに適した液剤であることがわかった。

[0099]

[表1A]

		実施例										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
無機リン酸化合物	Na ₂ HPO ₄	-	0.125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.312	0.15	0.78	0.78	0.78	0.78	0.156	0.156	0.78	0.468	0.78
塩基性等張化剤	2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール	0.1	0.05	-	-	0.5	1.0	0.12	0.12	0.3	0.36	0.3
	2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール	-	-	0.65	-	0.5	-	-	-	0.3	-	0.1
	アルギニン	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	0.2
	PQ-6 (分子量3550)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PQ-6 (分子量150000)	0.002	-	-	-	0.0001	-	0.01	-	-	-	-
	PQ-6 (分子量200000)	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-	-	-
ポリ塩化ジアリルメチルアンモニウム	PQ-6 (分子量230000)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-	-
	PQ-6 (分子量240000)	-	-	0.001	0.001	-	-	-	-	-	0.01	-
	PQ-6 (分子量500000)	-	0.002	-	-	-	0.0001	-	-	-	-	0.01
	PQ-6 (分子量1200000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NaCl	0.35	0.45	0.35	0.28	-	0.28	0.63	-	-	0.43	0.17
	P6	0.9	-	0.2	0.25	0.5	-	-	1.5	0.42	-	-
等張化剤	D-マンニトール	0.4	-	0.2	0.4	-	-	-	-	-	0.4	1.2
	D-ソルビトール	-	0.85	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	塩化カリウム	0.01	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
	1,3-プロパンジオール	-	-	-	-	0.25	-	-	-	0.4	-	-
キレート剤	EDTA・2Na	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.05	0.02	0.02	0.02
	クエン酸Na・2H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
界面活性剤	TR-704	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	T908	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
増粘剤	TC-5R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1H NaOH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消毒剤	PHMB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75
	精製水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
水	残部	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
合計		0.32	0.33	0.83	1.28	1.28	1.28	0.77	0.77	0.77	0.77	0.77
[塩基性等張化剤]/[NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O]		6.55	7.01	8.41	7.91	8.52	8.12	7.17	7.36	7.67	7.37	7.61
pH		309	235	283	233	235	339	230	236	245	245	246
mOsm		93.8	100	100	100	98.4	98.8	98.6	100	99.4	95.3	100
アカントアメーバ消毒効果1 (ATCC 50370)	消毒時間 4h (死アメーバ率%)											
アカントアメーバ消毒効果2 (ATCC 50370)	消毒時間 4h (Log reduction)											
真菌消毒効果 (ATCC 10231)	消毒時間 4h (Log reduction)											
	消毒時間 6h (Log reduction)											

配合成分

評価結果

[表1C]

		比較例							
		1	2	3	4	5	6	7	8
配 成 分	無機リン酸化合物	Na ₂ HPO ₄	-	-	-	-	0.65	0.65	-
		NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	0.78	0.312	0.156	0.156	0.78	0.78	0.78
	塩基性等張化剤	2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール	0.3	0.24	0.35	0.35	0.005	0.1	0.6
		2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール	0.3	-	-	-	-	-	-
		アルギニン	-	-	-	-	-	-	-
		アルギニン	0.01	-	-	-	-	-	0.0005
	ポリ増化ジアリルジメチルアンモニウム	P0-6 (分子量8500)	-	-	-	-	-	-	-
		P0-6 (分子量150000)	-	-	-	-	-	-	-
		P0-6 (分子量200000)	-	-	-	-	-	-	-
		P0-6 (分子量230000)	-	-	-	-	-	-	-
		P0-6 (分子量240000)	-	-	-	-	-	-	-
		P0-6 (分子量500000)	-	-	-	-	-	-	-
等 張 化 剤	等張化剤	P0-6 (分子量1200000)	-	-	0.0001	0.001	0.0001	-	-
		NaCl	-	0.49	0.7	0.7	0.25	0.25	0.37
		P8	0.2	-	-	-	-	-	-
		D-マントール	-	0.4	-	-	-	-	-
		D-ソルビトール	0.85	-	-	-	-	0.85	-
		塩化カリウム	-	-	-	-	-	-	-
	キレート剤	1,3-プロパンジオール	-	-	-	-	-	-	-
		EDTA・2Na	0.02	0.02	0.1	0.1	0.02	0.02	0.02
		クエン酸Na・2H ₂ O	-	-	-	-	-	0.1	-
		IR-704	-	-	-	-	-	0.1	-
評 価 結 果	界面活性剤	T908	-	-	-	-	-	-	0.1
	増粘剤	TC-GR	-	-	-	-	-	-	0.1
	pH調整剤	1M NaOH	-	-	-	-	-	0.1	0.1
	消毒剤	PHMB	-	-	-	-	3.5	3.5	-
	水	精製水	-	0.001	-	-	-	0.0001	-
	[塩基性等張化剤]/[NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O]	精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
		合計	100	100	100	100	100	100	100
		pH	0.77	0.77	2.24	2.24	0.01	0.01	0.67
		mOsm	7.67	7.33	8.39	8.38	7.38	7.41	-
	アカントアメーバ消毒効果1 (ATCC 50370)	消毒時間 4h (死アメーバ率,%)	206	230	273	273	299	248	236
評 価 結 果	アカントアメーバ消毒効果2 (ATCC 50370)	消毒時間 4h (Log reduction)	50.5	10.3	5.6	4.8	29.0	66.4	-
	真菌消毒効果 (ATCC 10231)	消毒時間 4h (Log reduction)	-	-	-	-	-	-	0.25
		消毒時間 6h (Log reduction)	-	-	-	-	-	-	1.0
		消毒時間 6h (Log reduction)	-	-	-	-	-	-	1.5

産業上の利用可能性

[0100] 本発明の一態様の抗アカントアメーバ用液剤は、眼組織に対して安全性が高く、コンタクトレンズの適用範囲が広く、かつアカントアメーバに対する消毒効果が優れていることから、MPSなどのコンタクトレンズケア液剤として利用することにより、装用者がアカントアメーバに起因する角膜炎に罹患する危険性を低減又は回避することができ、コンタクトレンズ装用者の健

康と福祉に貢献できるものである。

関連出願の相互参照

[0101] 本出願は、2023年 7月28日出願の日本特願2023-123521号の優先権を主張し、その全記載は、ここに開示として援用される。また、特許文献1～5を含めて、本願の発明の詳細な説明において参照されているすべての文献の全記載はここに開示として援用される。

請求の範囲

- [請求項1] リン酸二水素ナトリウムと、塩基性等張化剤と、平均分子量が10,000～1,100,000であるポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムとを含む抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項2] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、前記塩基性等張化剤の含有量の比率（[塩基性等張化剤] / [リン酸二水素ナトリウム]）が0.01～2であり、かつ、pHが6.5～8.5である、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項3] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量に対する、前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率（[ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム] / [リン酸二水素ナトリウム]）が0.00005～0.01である、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項4] 前記リン酸二水素ナトリウムの含有量及び前記塩基性等張化剤の含有量の合計量に対する、前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムの含有量の比率（[ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム] / （[リン酸二水素ナトリウム] + [塩基性等張化剤]））が、0.000001～1である、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項5] 前記塩基性等張化剤が、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール及びアルギニン並びにこれらの塩からなる群より選択される1種以上の塩基性等張化剤である、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項6] 前記ポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムが、平均分子量が100,000～1,000,000のポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウムである、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項7] 前記液剤は、前記塩基性等張化剤とは別の等張化剤をさらに含む、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。
- [請求項8] 前記等張化剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、1,2-プロパ

ンジオール、1, 3-プロパンジオール、マンニトール及びソルビトールからなる群より選択される1種以上の等張化剤である、請求項7に記載の抗アカントアメーバ用液剤。

[請求項9]

塩酸ポリヘキサニド、アレキシジン、ミリスタミドプロピルジメチルアミン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及び塩化ポリドロニウムからなる群より選択される1種以上の第四級アンモニウム塩をさらに含む、請求項1に記載の抗アカントアメーバ用液剤。