

衛研発第2446号

平成13年4月23日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] 過酢酸原体、アセサイド6%消毒液

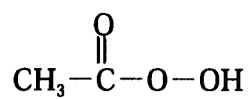
[一般名] 低濃度過酢酸平衡混合物

[申請者] サラヤ株式会社

[申請年月日] 平成10年3月24日（製造承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C₂H₄O₃

分子量：76.05

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成13年4月23日

[販売名] 過酢酸原体、アセサイド6%消毒液

[一般名] 低濃度過酢酸平衡混合物

[申請者] サラヤ株式会社

[申請年月日] 平成10年3月24日（製造承認申請）

[審査結果] (1) 有効性について、本邦において医療器具の化学的滅菌または殺菌・消毒剤として繁用されているグルタールアルデヒド製剤と比較して、特に抗酸菌や芽胞に対する殺菌作用に優れていることが示されており、高水準の殺菌・消毒が要求される際には、有用な消毒剤である。

(2) 安全性について、本剤は人体に直接使用するものではなく、また、本剤を使用する際には換気を行い蒸気の吸入を回避すること等、注意喚起がなされている。

(3) 現在、高水準の消毒剤としてはグルタールアルデヒド製剤しかなく、また、グルタールアルデヒド耐性菌が出現していることから代替消毒剤が求められており、本剤の有用性は高いと考えられる。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 医療器具の化学的滅菌又は殺菌・消毒

[用法・用量] 1. 調製法

本品の実用液の調製は、次の方法による。

第一剤50mL、第二剤50mL及び精製水900mLの割合で混和し製する。

2. 使用方法

- (1) あらかじめ洗浄、水洗を行った医療器具を液に完全に浸漬する。細孔のある器具類は注意して液と十分に接触させる。
- (2) 5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する。
- (3) 浸漬後、取り出した医療器具を多量の滅菌水で15秒以上水洗する。使用目的により水を使用することもできる。また、細孔のある器具類は、内孔を注意して洗浄する。

平成11年9月29日

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販売名] : 過酢酸原体、アセサイド
[一般名] : 低濃度過酢酸平衡混合物
[申請年月日] : 平成10年3月24日（製造承認申請）
[申請者] : サラヤ株式会社
[剤型・含量] : 本剤は、100mLの低濃度過酢酸平衡混合物*（第一剤）並びに100mL中に

（第二剤）からなる用時調製の組合わせ剤

* : 過酢酸6%、過酸化水素、酢酸を含む水溶液

- [効能・効果] : 医療器具の化学的滅菌又は殺菌・消毒
[用法・用量] : 1. 調製法（下線部は、調査会までの審査の過程で変更された箇所）
本品は用時調製の製剤で、次の方法により製する。
第一剤50mLに対して、第二剤50mLを加えて混和し、精製水900mLを徐々に加えて製する。

2. 使用方法

- (1) あらかじめ洗浄、水洗を行った医療器具を液に完全に浸漬して行う。細孔のある器具類は注意して液と十分に接触させる。
- (2) 消毒は5分以上、滅菌は10分以上浸漬する。
- (3) 浸漬後、取り出した医療器具を多量の滅菌水で十分に水洗する。使用目的により水を使用する。また、細孔のある器具類は、内孔を注意して洗浄する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

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

過酢酸（ $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ）は、通常、過酸化水素、酢酸及び水との平衡混合物（過酢酸平衡混合物）として、液体状態で存在する。この過酢酸平衡混合物は、主に過酢酸に起因する殺菌、殺孢子及び殺ウイルス活性に優れていること、すすぎが容易であること等の理由から、現在、食品工業分野において、無菌充填システムや容器の殺菌を目的として広く利用されている。

近年、医療現場において、内視鏡をはじめとする医療用具を介すると推測される細菌感染、真菌感染及びウイルス感染が問題視されている。これら用具の殺菌・化学的滅菌には、従来からグルタルアルデヒド製剤が用いられてきたが、現在、グルタルアルデヒド製剤には、抗酸菌や芽胞に対する殺菌速度の遅さ、グルタルアルデヒド抵抗性をもつ抗酸菌の出現、アレルギー等の問題点が指摘されており、欧米においては、グルタルアルデヒド製剤に代わる内視鏡自動洗浄装置用殺菌・化学的滅菌剤として、過酢酸（実際に使用される際の過酢酸濃度0.2～0.35%）が実用化されている。しかしながら、本邦では、医療用医薬品として、過酢酸を含有する殺菌・化学的滅菌剤は承認されておらず、本申請が初の申請である。

本剤は化学的滅菌又は殺菌・消毒剤であることから、臨床試験は実施されておらず、原薬及び製剤についての物性及び安定性に関する検討、並びに効力を裏付ける薬効・薬理試験として微生物学的試験が実施された。また、海外においては過酢酸を主成分とする消毒剤は使用されているが、本剤については、海外での開発は行われていない。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である低濃度過酢酸平衡混合物は、
及び過酸化水素、並びに触媒兼安定剤として
を混合して、平衡状態に至らせたものであり、主な有効成分である過酢酸、並びに過酸化水素、酢酸及び
を含有する水溶液である。また、製剤は、低濃度過酢酸平衡混合物そのものである第一剤と緩衝化剤
、界面活性剤及び金属イオンキレート剤を含む第二剤からなる組合わせ剤である。

審査センターでは、原薬中に過酢酸が存在することを明確に示せるのか尋ねたところ、
核磁気共鳴スペクトルの測定が行われ、過酢酸に由来するピークが確認されたとの回答が得られたことから、これを資料概要中に記載させた。

当初、提出された資料では、原薬の物理化学的性質に関して、低濃度過酢酸平衡混合物である原薬と有効成分である過酢酸の区別が明確にされていなかったことから、審査センターでは、この点について再考するよう指摘したところ、必要な追加試験が実施された上で、適切に修正されたので、これを了承した。また、その他、申請書及び資料概要中に誤字や不適切な記載が散見されたので、適切に訂正させた。

原薬及び製剤（第一剤）の規格及び試験方法として、当初、提出された資料中で設定されていた項目は、性状
、pH、確認試験
、純度試験
及び含量
であったが、審査センターでは、規格項目及び試験方法の大幅な見直し、並びに必要に応じて、実測値に基づいた規格値の再設定を求めたところ、原薬及び製剤（第一剤）の規格試験項目として、性状
、pH、確認試験
、純度試験
及び含量

が設定され、一部の項目については、試験方法も適切に改められた。また、規格値も実測値に基づいて、適切に設定されている。

製剤（第二剤）の規格試験項目としては、性状、pH、確認試験及び含量が設定されている。当初、界面活性剤の確認試験において、クロロホルムを使用していたことから、有害試薬であるクロロホルムを使わない方法への変更を検討するよう指摘したところ、当該溶媒を用いない試験方法への変更がなされた。

以上、原薬及び製剤の規格及び試験方法は、医薬品としての品質の恒常性を図る上で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

原薬及び製剤（第一剤）の安定性に関して、ガス抜き栓付き白色ポリエチレン容器中での15ヶ月間の長期保存試験（21～24℃、30～60%RH）が実施された。

原薬及び第一剤の有効期間は12ヶ月と設定された。

製剤（第二剤）の安定性に関して、白色ポリエチレン容器中での15ヶ月間の長期保存試験（21～24℃、30～60%RH）が実施された。

第二剤の有効期間は、第一剤に合わせて12ヶ月と設定された。

第一剤と第二剤が等量ずつ混和され、10倍に希釈された実用液についても、ガス抜き栓付き白色ポリエチレン容器中での14日間の安定性試験（21～24℃、30～40%RH）が実施された。その結果、pHのわずかな経時的低下、過酢酸濃度の経時的低下（保存開始時0.325%、14日保存後0.162%）、及び過酸化水素濃度のわずかな経時的上昇が認められた。実用液の過酢酸濃度に関しては、9日後までは有効下限濃度とされる0.20%を上回っていたことから、添付文書中の取扱い上の注意に、本試験結果及び「有効下限濃度を0.2%として、約1週間を目処に再使用できる」と記載された。

審査センターでは、原薬及び製剤とも安定性については特段の問題はないと判断した。

ニ. 毒性に関する資料

原薬の急性経口投与毒性試験は、雌雄ラットを用いて実施されており、概略の致死量は、雌雄とも2,600 mg/kg以上であると推察されている。

原薬の変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験において、直接法で陽性、代謝活性法で陰性であった。また、マウスを用いた原薬の小核試験では、小核誘発能は認められず、マウスでは、解毒作用により変異原性を示す可能性はないものと判断された。

局所刺激性試験はウサギを用いて実施されており、皮膚一次刺激性をみた結果、原薬で中等度から強度の刺激物、実用液で弱い刺激性、眼粘膜刺激性をみた結果、原薬で極度の刺激物及び非可逆的な刺激性、実用液で中等度の刺激物と判断された。

なお、本薬の亜急性毒性、慢性毒性、生殖・発生毒性、依存性、抗原性、がん原性及び類縁物質・代謝物の急性毒性については、文献による検討のみで、試験は実施されていない。

審査センターでは、マウスの皮膚に適用した試験において、過酢酸は弱い完全発がん物質であること、及び過酢酸エアロゾルの吸入によってマウスに肺腫瘍がみられたとの報告があることから、医療現場へのこれらの情報提供の必要性について申請者の見解を求めたところ、使用上の注意中の「その他の注意」欄に、その旨を記載するとの回答を得たことから、これを了承した。また、実用液適用直後の洗眼によって、眼粘膜刺激に対する軽減効果が認められていないことに関して尋ねたところ、適用直後に障害を発現していたためであり、使用上の注意に、「実用液の調製等原液を扱う場合は洗眼できる設備のある場所や洗眼用の水を準備して行うこと」と記載するとの回答を得たことから、これを了承した。さらに、劣化品の安全性について尋ねたところ、劣化品は過酢酸及び過酸化水素が減り、酢酸が増加することから、毒性は劣化前より大きくないと考えられるとの回答を得たことから、これを了承した。

以上、審査センターでは、本剤は適切な情報提供を行い、正しく使用すれば、毒性に関連する今回の申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本剤の薬理試験として、グラム陽性菌、グラム陰性菌、抗酸菌及び真菌に対する殺菌力、並びにアデノウイルス、単純ヘルペスウイルス及びポリオウイルス等に対する抗ウイルス作用が*in vitro*で検討された。なお、本薬の殺菌作用は、その酸化力に起因すると考えられている。

メチシリン感性ブドウ球菌、メチシリン耐性ブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌、バーグホルデリア属、セラチア属、プロテウス・ミラビリス、肺炎桿菌、大腸菌、エンテロバクター属等の保存株14種に対して、過酢酸濃度を0.2及び0.3%となるよう希釈した本剤は、15秒でこれらの菌を死滅させた。さらに、芽胞型の細菌であるバチルス属 (*Bacillus subtilis* IFO 3134) は、15秒処理での殺菌は不十分であったが、30秒後には殺菌された。これらの結果は、対照とした2w/v%グルタルアルデヒド溶液でも同様であった。

結核菌を代表とする抗酸菌について、過酢酸濃度を0.1~0.3%となるよう希釈した本剤の保存株4種及び臨床分離株2種に対する殺菌力を、処理時間を15秒~10分として検討した。その結果、濃度依存的な殺菌作用が認められ、0.3%溶液では30秒以内に、0.2%溶液では1分以内に殺菌がなされた。一方、対照とした2w/v%グルタルアルデヒド溶液では、10分間の処理によっても十分な殺菌が認められない株 (*M. avium* ATCC13950) が存在した。

真菌に対する殺菌力は、過酢酸濃度を0.2及び0.3%となるよう希釈した本剤について、5及び10分処理で検討され、検討された4種の株は、全て5分以内に殺菌された。この結果は、対照とした2w/v%グルタルアルデヒド溶液でも同様であった。

ウイルスに対する効果は、モデルウイルスとしてアデノウイルス（エンベロープを有していないウイルス）、単純ヘルペスウイルス（親油性ウイルス）及びポリオウイルス（親水性ウイルスで、殺菌剤に対する感受性が最も低いとされているもの）を用いて検討され、独立した2回の実験が実施された。その結果、過酢酸濃度を0.2及び0.3%となるよう希釈した本剤について、5分処理により殆どのウイルスが検出限界以下となることが示された。

内視鏡等の医療用具を用いた本剤の消毒作用について、ステンレス製医療用具、シリコン及び生ゴムチューブ類、外科剪刀並びに上部消化管内視鏡を、ブドウ球菌、緑膿菌及びバチルス属を含む菌液に浸してから、それぞれを本剤（実用液）に浸漬し、菌の殺滅及び用具の錆や劣化の程度が観察された。本剤（実用液）は、5分の浸漬で殆どの器具を滅菌した。しかしながら、本剤（実用液）10分処理によるバチルス属（芽胞型）の滅菌効果は、ピンセットでは12/13、生ゴムチューブでは19/24及び替刃メスハンドルでは9/10となり、滅菌が不十分な例が認められた。また、上部消化器用内視鏡では、本剤（実用液）5分処理によるバチルス属に対する滅菌効果は10/13で、菌の残存が3例認められたが、10分処理では、この菌は検出限界以下まで殺菌された。

上部消化管軟性内視鏡の生検鉗子チャンネル内部をバチルス属で汚染させてから、内視鏡自動洗浄装置を用いて、1日6本の内視鏡を1本ずつ本剤（実用液）で20℃、10分間ずつ消毒したところ、5～6日目（累積サイクル数24～30回）の時点で、本剤中の過酢酸濃度が、有効下限濃度とされる0.2%を下回った。このことから、実際の医療現場では、4～5日（30サイクル）に薬液の補充や交換を行うことが望ましいが、用具を十分に消毒前洗浄すれば、本剤を5～7日の間、繰返し使用することが可能であると考えられた。これを踏まえて、添付文書（案）、取扱い上の注意に、本試験結果及び「有効下限濃度を0.2%として、約30サイクルを目処に再使用できる。ただし、機種により使用可能なサイクル数は異なる」と記載された。

なお、上記の試験において、本剤の実用液に浸漬後、ステンレス製医療用具の一部に錆が、また、生ゴムチューブに劣化（ひび割れ）が認められた。しかしながら、ステンレス製医療用具の劣化は、接種菌液中の塩化ナトリウムが原因と推定された。

審査センターでは、本剤の使用法、対象用具及び浸漬時間を、薬理試験の結果を踏まえて適切に設定するよう指摘した。その結果、本剤の使用法は「消毒は5分以上、滅菌は10分以上浸漬する」とし、過酢酸の有効濃度の下限は0.2%とし、また、腐食をさけるため、ステンレス製器具、合成ゴム及びプラスチック製品の浸漬時間の上限は24時間とするとの回答がなされたことから、これを了承した。

また、医療現場において、実用液中の過酢酸濃度が有効下限濃度以上であることを簡便にチェックし得る検出方法の開発を求めた。現在ラボスケールではあるが、過酢酸有効下限濃度0.20%と0.19%の識別可能なテストストリップの製品化の目途が立ち、過酢酸定量法におけるバリデーション結果から低濃度における直線性も示されているとの回答が得られたことから、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請に当たって、新たな試験は実施されていない。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 審査センターとしての総合評価

薬理試験の結果から、本剤は、現在、本邦において医療器具の化学的滅菌又は殺菌・消毒剤として繁用されているグルタルアルデヒド製剤と比較して、特に抗酸菌や芽胞に対する殺菌作用に優れていることが示されており、高レベルの殺菌・消毒が要求される際には、有用な消毒剤である。

審査センターでは、調査会において、本剤の使用法、対象器具及び浸漬時間についての効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の添付文書中の記載が、医療現場への情報提供として適切であるか確認が得られれば、本剤を承認して差し支えないと考えている。ただし、医療現場において実用液中の過酢酸濃度が常に有効下限濃度以上であることを確認するために、テストストリップ等の簡便な試験方法の確立は必須のものと考えている。したがって、本剤の承認にあたってはこのような試験方法が確立されていることが前提であると考える。

なお、過酢酸原体及び製剤（第一剤）については、過酸化水素が6%を超えて含まれているため、劇薬に該当するものとする。

審査報告（2）

平成13年4月6日

1. 申請品目

- [販売名] 過酢酸原体、アセサイド6%消毒液
[一般名] 低濃度過酢酸平衡混合物
[申請者] サラヤ株式会社
[申請年月日] 平成10年3月24日（製造承認申請）

2. 審査内容

本品目は旧新医薬品第四調査会（平成11年10月4日開催）において審議されている。

調査会審議において、以下の2点が指示事項とされた。

- 1) ウイルスに対する本剤の不活化効力試験で対象とした3種のウイルス（アデノウイルス5型、単純ヘルペスウイルス1型、ポリオウイルス3型）の選択根拠、並びに医療現場で問題となっているHBV、HCV、及びHIVに対する不活化効力試験を施行しなかった妥当性を説明すること。
- 4) 本剤の作用機序を考慮すると、対象とする医療器具に血液や組織等の有機物が付着・残存していた場合、本剤の殺菌力は低下すると考えられる。有機物による殺菌力の低下について、データを示して説明すること。特に、内視鏡生検鉗子チャンネル内部に血液や組織等と共に付着した細胞やウイルスを、本剤を消毒液とした自動洗浄装置により、完全に不活化または除去し得るか説明すること。また、もし有機物の影響によって、本来期待される効力が得られない可能性があるならば、その旨を使用上の注意（案）に記載する必要はないか検討すること。

これらの指示事項に対する申請者からの回答を中心として、審査センターにおける審査結果を報告する。

1) 指示事項1に対する回答について

[指示事項1]

ウイルスに対する本剤の不活化効力試験で対象とした3種のウイルス（アデノウイルス5型、単純ヘルペスウイルス1型、ポリオウイルス3型）の選択根拠、並びに医療現場で問題となっているHBV、HCV、及びHIVに対する不活化効力試験を施行しなかった妥当性を説明すること。

指示事項1に対し申請者より、

- ・ 試験で用いた3種のウイルスは、ウイルスの特性（脂質の有無、親油性と親水性、エンベロープの有無）を考慮し、選択した。
- ・ 過酢酸は強力な酸化剤であり、HIV、HBV、HCVに対する効果についての報告はないも

の、ウイルスへの不活化作用は、カプシドの変性及び核酸の破壊によることが報告されている。

- ・ HIVは、過去の報告で、過酢酸の類似薬剤である過酸化水素やオゾンに対して高い感受性を示しており、過酢酸に対しても同様の感受性を示すことが類推できる。
- ・ HBVは次亜塩素酸、HCVは過酸化水素による不活化が報告されている。
- ・ 以上のこと及び不活化効力試験の結果からHIV、HBV、HCVに対する有効性を類推することは可能である。

との回答が提出され、審査センターはこの回答を妥当であると考えます。

2) 指示事項2に対する回答について

[指示事項2]

本剤の作用機序を考慮すると、対象とする医療器具に血液や組織等の有機物が付着・残存していた場合、本剤の殺菌力は低下すると考えられる。有機物による殺菌力の低下について、データを示して説明すること。特に、内視鏡生検鉗子チャンネル内部に血液や組織等と共に付着した細胞やウイルスを、本剤を消毒液とした自動洗浄装置により、完全に不活化または除去し得るか説明すること。また、もし有機物の影響によって、本来期待される効力が得られない可能性があるならば、その旨を使用上の注意（案）に記載する必要はないか検討すること。

指示事項2に対し申請者より、

- ・ 10%ウマ血清及び0.65%食塩を含む培地成分を用いた有機物負荷試験では、器具にサビ等の発生がみられたものの、殺菌効力の低下は明らかではなかった。
- ・ 過酢酸の殺菌力は、共存する血液や有機物の影響を受け難いとの報告がある。
- ・ しかし、有機物等の汚れの量が多い場合には、薬剤と微生物との接触が不十分になり、殺菌力が発揮できないことが考えられることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」として消毒前に十分に洗浄する旨の注意喚起を行う。

との回答が提出され、審査センターはこの回答を妥当であると考えている。

3) 薬効薬理試験結果について

調査会より、内視鏡自動洗浄装置を用いた本剤の連続使用における消毒効果に関する試験において、過酢酸の有効下限濃度とされる0.20%以上においても必ずしも十分な殺菌効果が得られていない例がみられることについて、その理由の説明が求められた。

これに対し申請者より、

- ・ 試験では、培地成分や血清の存在下で多量の芽胞（ 10^8 個以上）を軟性内視鏡チャンネル内部に付着させ、予備洗浄を行わない、という過酷な条件下で試験したためである
- ・ 消毒剤に対して最も感受性の低い芽胞を用いた本試験条件下においても、 10^{-6} ～ 10^{-7} の減少が認められた
- ・ 通常の使用済み内視鏡の微生物汚染量としては 10^8 個を超えることはなく、また各種微

生物の混合である

- ・ 「用法・用量に関連する使用上の注意」において、消毒前の洗浄を行う必要性を記載している

ことより、0.20%以上の濃度において十分な効力があると考え、との回答が提出され、審査センターはこれを妥当なものと考えている。

4) 販売名について

製剤の販売名の「アセサイド」は、平成12年9月19日 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」を踏まえ、「アセサイド6%消毒液」と変更することとされた。

5) 添付文書の記載について

安定性試験の結果を踏まえ、「貯法」の「室温（1～30℃）」を「常温（15～25℃）以下」と変更された。

本剤の再使用については、実用下限濃度が0.2%であることから繰り返し使用は可能であるものの、水や有機物の混入により有効成分濃度の低下が促進されるため、再使用時には使用前に濃度指示薬等により確認するよう注意喚起することとされた。

浸漬時間の上限については、器具の劣化等を考慮し、1時間を超えて浸漬しないよう「用法・用量の使用上の注意」欄に記載された。

また、本剤の使用に際しては、換気を行い蒸気の吸入を回避すること、第一剤を扱う場合には眼鏡・マスク・ゴム手袋等の保護具を付けることを「適用上の注意」に記載することとされた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、以下の事実が判明した。

- 1 安定性試験の長期保存試験（添付資料ハ-2）及び苛酷試験（添付資料ハ-4）において、被験物質の保存中の温湿度記録がなく、当該保存条件で保存されていたか確認できなかった。
- 2 薬効薬理試験（添付資料ホ-1-(1)～(4)）において、
 - ・ 生データとしている根拠資料が確認できない
 - ・ 誤記や表作成ミスが多数存在するなど、試験結果の信頼性に問題がある。

以上の事実から審査センターは、これらの資料を審査資料として取り扱うことはできないと判断した。

これを踏まえ、申請者により安定性試験及び薬効薬理試験に関する再試験が実施され、追加添付資料として提出された。

再試験の試験結果は、当初提出されていた試験結果と同様の結果が得られており、これまでの審査センターの判断を変更する必要はないと考えられた。

なお、追加提出された添付資料について医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、追加提出資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターでは、調査会指示事項に対する回答については了承して差し支えないと考えている。

したがって、本剤を承認することは可能であると考えるが、医療現場において実用液中の過酢酸濃度を確認するための簡便な試験方法の開発状況について確認する必要があると考えている。

それを踏まえ、効能・効果、用法・用量を含めた添付文書の記載について検討を行い、併せて、対象器具・材料等について明確にするなど、適切な情報提供を行うことが必要であると考ええる。

審査報告（3）

平成13年4月23日

1. 申請品目

- [販売名] 過酢酸原体、アセサイド6%消毒液
[一般名] 低濃度過酢酸平衡混合物
[申請者] サラヤ株式会社
[申請年月日] 平成10年3月24日（製造承認申請）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（2）をもとに、専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 調査会指示事項に対する回答について

指示事項に対する回答については専門委員からも了承された。

2) 本剤の適用可能な器具について

審査センターは、効能・効果に記載されている「医療器具」について、適用可能な器具や材質を具体的に明示するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、

- ・ 適用できる器具として、実地試験の結果が得られているレンズ装着の装置類、内視鏡類、メス・カテーテルなどの外科的手術用器具、産科・泌尿器科用器具、加熱滅菌できないプラスチック器具
- ・ 文献報告等により適用可能と類推されるものとして、麻酔装置類、人工呼吸装置類、人工透析装置類、歯科用器具又はその補助器具、注射筒、体温計等
- ・ 注意を要する材質として、天然ゴム・生ゴム製品
- ・ 錆等が発生するため使用できないものとして、鉄、銅、真ちゅう、亜鉛鋼板、炭素鋼製器具

を「効能・効果に関連する使用上の注意」欄に記載する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

3) 用法・用量の記載について

申請者より提出されていた「用法・用量」の記載では、「(2) 消毒は5分以上、滅菌は10分以上浸漬する。」とされていた。これについて専門委員より、「消毒」と「滅菌」を作用時間によって区別すること及び「滅菌」と記載することの妥当性について疑問が呈された。

「消毒と滅菌のガイドライン」（厚生省保健医療局結核感染症課 監修）及びCDCガイ

ドライン (Guideline for Handwashing and Hospital Environmental Control, 1985) によると、消毒・滅菌法のうち、薬液による化学的消毒についてはその消毒水準から高水準、中水準、低水準の大きく3つに分類され、そのうち高水準消毒薬は接触時間を長くすることによりあらゆる微生物を殺滅でき、そのため化学滅菌剤とも呼ばれる、とされている。本剤については、薬効薬理試験の結果から、10分以上の浸漬により芽胞を含むすべての微生物を殺滅できることが示されているため、「高水準消毒薬」に分類できると考えられる。しかしながら、「消毒と滅菌のガイドライン」では、薬液による化学的滅菌は高圧蒸気滅菌やガス滅菌の代用法としての位置付けであることから、「滅菌は10分以上浸漬する」との表現は適切ではないと考えられる。そこで申請者に記載の変更を求めたところ、「(2) 5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する。」と変更するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

また、(3)として「浸漬後、取り出した医療器具を多量の滅菌水で十分に水洗する。」と記載されていることについて、「十分に水洗」との記載をより具体的にしよう専門委員より意見が出された。

これに対し申請者より、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「15秒以上」と記載していることから、それに合わせて「浸漬後、取り出した医療器具を多量の滅菌水で15秒以上水洗する。」と変更すると回答された。また、過酢酸の残留については、ヨウ化カリウムでんぷん紙による検査可能であることを「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載すると回答され、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

4) 本剤使用時の過酢酸濃度の確認について

本剤は、第一液と第二液を混和し、過酢酸を0.3w/v%含有する実用液として用いる。過酢酸は揮発性であるため、本剤を使用する際には過酢酸濃度を確認することが重要であるため、その簡便な試験方法の開発を終えていることが必須である、との意見が専門委員より出された。

これについて申請者より、濃度測定試験紙 (テストストリップ) を開発し、発売の準備が進められている、との回答が提出された。また、実用液を調製し、保存後に使用することも想定されるため、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「使用前に化学的インジケータ等を用い実用下限濃度 (過酢酸濃度0.2%) 以上であることを確認すること。」と記載し、また、「取扱い上の注意」の<実用液の再使用>においても使用前に過酢酸濃度を確認する旨の注意喚起を行うと回答され、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

5) 本剤の安定性について

新たに提出された長期保存試験 (暗所 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60 \pm 5\% \text{RH}$ 、7ヶ月) の結果、原薬及び第一剤は常温以下で6ヵ月安定であると評価され、本剤の有効期限は6ヶ月と設定された。

6) 繰り返し使用時の過酢酸濃度の低下について

専門委員より、繰り返し使用時の本剤の濃度低下に関して、有機物量と過酢酸消費量との関係についてデータの提出が求められた。これに対し申請者より、有機物負荷をかけた際の過酢酸濃度の低下を示すデータはあるものの、定量的なデータについては現在試験を計画しているところであり、その結果をふまえ添付文書等に反映する予定である、との回答がなされ、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

7) 市販後調査について

本剤は人体に直接使用しない医薬品であることから、再審査期間は指定する必要はないと考える。しかし、新有効成分含有医薬品であり、取扱い者及び医療器具に対する影響等について市販後調査が必要であると審査センターは考える。また、グルタルアルデヒドに対する耐性菌が出現しているが、本剤では作用機序がグルタルアルデヒドとは異なり、現時点では過酢酸に対する耐性菌の出現については報告されていないものの、耐性菌の発現状況については調査を行う必要があると考える。

これに対し申請者より、

- 1 通常使用における使用者に対する影響
- 2 通常使用における医療器具への影響
- 3 耐性菌の発現調査

に関する市販後調査を実施するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、用法・用量を下記のように変更した上で、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であるものの、人体に直接使用しない医薬品であることから、再審査期間は指定する必要はないと判断する。

なお、本薬は原体及び製剤共に、劇薬に該当する。

[用法・用量]

1. 調製法

本品の実用液の調製は、次の方法による。

第一剤50mL、第二剤50mL及び精製水900mLの割合で混和し製する。

2. 使用方法

- (1) あらかじめ洗浄、水洗を行った医療器具を液に完全に浸漬する。細孔のある器具類は注意して液と十分に接触させる。
- (2) 5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する。
- (3) 浸漬後、取り出した医療器具を多量の滅菌水で15秒以上水洗する。使用目的に

より水を使用することもできる。また、細孔のある器具類は、内孔を注意して洗淨する。

4. 審査報告（1）の訂正

- ・ p.7、下から3行目、「*M. avium* ATCC13950」を「*M. avium* ATCC15769」と訂正する。

平成 13 年 6 月 22 日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名] 過酢酸原体、アセサイド6%消毒液
[一般名] 低濃度過酢酸平衡混合物
[申請者] サラヤ株式会社
[申請年月日] 平成 10 年 3 月 24 日（製造承認申請）

[審査結果]

医薬品第二部会での指示を踏まえ、「用法及び用量」の記載が以下のように修正された。

<用法・用量>（変更前）

1. 調整法

本品の実用液の調整は、次の方法による。

第一剤 50mL、第二剤 50mL 及び精製水 900mL の割合で混和し製する。

2. 使用方法

- (1) あらかじめ洗浄、水洗を行った医療器具を液に完全に浸漬する。細孔のある器具類は注意して液と十分に接触させる。
- (2) 5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する。
- (3) 浸漬後、取り出した医療器具を原則として滅菌水で15秒以上水洗する。使用目的により水を使用することもできる。また、細孔のある器具類は、内孔を注意して洗浄する。

<用法・用量>（変更後）

1. 調整法

本品の実用液の調整は、次の方法による。

第一剤 50mL、第二剤 50mL 及び精製水 900mL の割合で混和し、0.3w/v%実用液を製する。

2. 使用方法

- (1) あらかじめ洗浄、水洗を行った医療器具を液に完全に浸漬する。細孔のある器具類や構造の複雑な器具類は、実用液を加圧注入または吸引することにより、実用液と十分に接触させる。
- (2) 5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する。
- (3) 浸漬後、取り出した医療器具を原則として滅菌水を用い、流水で15秒以上すすぐ。使用目的により水を使用することもできる。細孔のある器具類や構造の複雑な器

具類は、内孔等に薬液が残りやすいので、水の加圧注入やすすぎ時間を延長するなどして十分すすぐ。

また、添付文書の修正が行なわれ（主な修正点は以下の通り）、「使用上の注意」の記載整備等が実施された。併せて「使用上の注意」の解説書が作成された。

- ① 天然ゴム、生ゴム製品については本剤の使用により劣化の危険性があるため、使用を避けることとした。
- ② 本薬で化学的滅菌又は殺菌・消毒した後の医療器具のすすぎについて、具体的な記載とした。
- ③ 本剤は希釈して使用される組合せ製剤であることを医療現場が誤解なく把握できる記載に改めた。

なお、本剤の13ヶ月の長期保存試験成績が提出され、本剤は1年の安定性を有することが確認された。