

衛研発第3315号  
平成13年8月16日

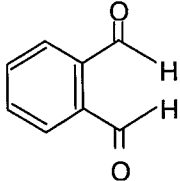
厚生労働省医薬局長 殿

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] 原体：オルトフタルアルデヒド  
製剤：ディスオーバ消毒液 0.55%
- [一般名] フタラール
- [申請者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] 平成 11 年 10 月 15 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造・輸入承認申請）
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造式]  
  
分子式：C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：134.13
- [化学名] 英名：benzene-1,2-dicarbaldehyde  
日本名：o-フタルアルデヒド
- [審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 8 月 16 日作成

- [販 売 名] 原体：オルトフタルアルデヒド  
製剤：ディスオーパ消毒液 0.55%
- [一 般 名] フタラール
- [申 請 者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] 平成 11 年 10 月 15 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造・輸入承認申請）
- [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殺菌・消毒剤として繁用されているグルタラール製剤と比較して、短時間で同程度の殺菌作用が示されており、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のよい場所で取り扱い、浸漬時にはふたをすること等、注意喚起がなされている。

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] 医療用器具の化学的殺菌・消毒

- [用法・用量] 1. 調製法  
本薬は原液のまま使用すること。
2. 使用方法
- 1) 医療器具等は本薬に浸漬させる前に水又は酵素洗浄剤を用いてじゅうぶんに洗浄する。
  - 2) 通常、器具等の消毒には、本薬に 5 分以上浸漬する。
  - 3) 浸漬後、取り出した器具等は、水又は滅菌水でじゅうぶんにすすぎ、本薬を除去する。
  - 4) 細孔を有する等構造の複雑な器具類は、内孔部への注入等の操作により、本薬とじゅうぶんに接触させること。またすすぎの際、内孔部への水の注入等の操作により、本薬をじゅうぶんに除去すること。

## 審査報告（1）

平成 13 年 6 月 27 日

### 1. 申請品目

[販 売 名]	原体：オルトフタルアルデヒド 製剤：サイデックス OPA（申請時）
[一 般 名]	フタラール
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成 11 年 10 月 15 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造・輸入承認申請）
[剤型・含量]	0.55% フタラール液剤（3.8L）
[申請時効能・効果]	医療用器具の化学的滅菌または殺菌消毒
[申請時用法・用量]	本品は原液のまま使用する。

#### 1. 使用目的

用途 微生物又は有機物により高度に汚染された器具又は皮下組織、粘膜に直接適用される器具の化学的滅菌または殺菌消毒。

対象器具 内視鏡類、レンズ装着の装置類、麻酔装置類、人工呼吸装置類、人工透析装置類、メス・カテーテルなどの外科手術用器具、産科・泌尿器科用器具、歯科用器具又はその補助的器具、注射筒、体温計及び加熱滅菌できないゴム・プラスチック製器具類等。

#### 2. 使用方法

- 1) 被消毒物を液に完全に接触させて行う。
- 2) 通常、器具の消毒には 5 分以上接触させる。
- 3) 接触後、取り出した器具類はじゅうぶんに水洗する。

### 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

オルトフタルアルデヒド（フタラール）は、米国 Johnson & Johnson 社によりグルタルアルデヒド（グルタラール）製剤の結核菌に対する殺菌効果を増大させる添加剤として見出され、さらにフタラール自体に殺菌活性があることが示唆されたことから製剤化されたものである。

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、従来からグルタラール製剤が用いられてきたが、現在、グルタラール製剤には、抗酸菌や芽胞に対する殺菌速度の遅さ、グルタラール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いる。このため、欧米においては、グルタラール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、本薬や過酢酸等が実用化されている。

本申請にあたって、本薬は医療器具の化学的滅菌または殺菌・消毒を目的としたものであることから、臨床試験は実施されていない。また本薬は、海外においては米国、カナダ、ドイツで承

認されている。

なお、製剤の販売名について、海外では CIDEX\*OPA Solution として販売されているものの、「サイデックス」の基幹名はグルタラル製剤として申請者が承認を取得していることから、誤用を防ぐために名称の変更を審査センターより求めている。

#### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は、  
により合成される。化学構造は紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$ ) 及び質量スペクトルにより確認された。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には、性状 (外観、におい)、確認試験 (IR)、融点、純度試験 (類縁物質) 及び定量法 (ガスクロマトグラフィー) が設定されていた。

審査センターは、原薬の確認試験として、簡便かつ特異性のある UV も設定することが望ましいとし、申請者は検討した結果、確認試験として設定すると回答した。また、原薬の再結晶溶媒として使用されている  
について、その残留量が示されていなかったため、審査センターは、測定結果を示して残留溶媒として規格値を設定するよう指示し、申請者は、実測値を踏まえて新たに試験方法及び規格値を設定した。さらに、溶解性についても設定がなされたことから、審査センターはこれを了承した。

原薬は強いアーモンド様のおいさを有するため、審査センターは原薬の昇華性について尋ねた。申請者は、米国環境保護局 (EPA) のガイドラインに準拠する方法で測定した原薬の蒸気圧は  $5.2 \times 10^{-3}\text{mmHg}$  ( $21^\circ\text{C}$ ) であり、室温で気密容器に保存した場合には問題とならないと回答し、審査センターは了承した。

製剤は原薬の 0.55%濃度の水溶液で、ほかに  
等を含む。製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観、におい)、確認試験 (呈色反応)、pH、純度試験 (類縁物質) 及び定量法 (高速液体クロマトグラフィー) が設定されている。

0.55%という濃度の設定根拠について尋ねたところ、申請者は、薬効試験の結果より 0.3%以上で殺菌効果が確認されていることから、これに EPA の再使用プロトコールに基づいて 14 日間繰り返し使用したときの濃度低下分 0.15%並びに保存時の含量低下及び生産時の濃度のばらつきを上乗せし、0.55%としたと回答した。審査センターは、再使用プロトコールの内容について確認し、さらに国内での臨床現場における使用試験の結果を考慮して、回答を了承した。また、繰り返し使用時には製剤が有効濃度を維持しているかどうかを確認するために、添付文書 (案) には適宜オルトフタルアルデヒド含量簡易測定紙 (サイデックス OPA テストストリップ) を使用するよう記載されている。審査センターは、テストストリップの詳細について説明を求めた。申請者は、テストストリップは試験紙上の亜硫酸ナトリウムと本薬が反応することによって発生する水酸化ナトリウムを、呈色反応により検出するもので、本薬の濃度が 0.3%以上であるか否かを判別するものである、と回答した。審査センターは、テストストリップの使用方法及び判定方法について更に説明を求め、判別法として適切であることを確認した。

審査センターは、製剤の性状が「においはないか、又はわずかにアルデヒド臭がある」とされているため、製剤の保存方法及び使用方法が使用者の安全を考慮して適切に設定されているかについて尋ねた。申請者は、密閉系において本薬を使用した場合の空气中濃度の測定結果を示し

、従来のグルタラール製剤と比較してもその濃度が 1/20 であることから、蒸気対策は特に必要ないと述べた。しかしながら、快適な作業環境を確保するための十分な注意喚起が必要と考え、申請時は「取り扱い上の注意」に記載していた「器具へ接触させる際には、蓋付きの容器又は装置を用いること。」及び「換気の良い場所で取り扱うこと。」を、「用法・用量に関する使用上の注意」の項に移動すると回答した。審査センターは、本薬の吸入毒性も考慮した上で、この回答を了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬については長期保存試験（遮光性ポリエチレン容器、25℃、60%RH、36 カ月）、加速試験（遮光性ポリエチレン容器、40℃、75%RH、6 カ月）及び苛酷試験〔温度（褐色ガラススクリュウ管、閉栓、45℃、2 カ月）、湿度（褐色ガラススクリュウ管、開栓、25℃、90%RH、2 カ月）、光（ポリ塩化ビニリデンフィルム被覆、25℃、1000Lux、50 日）〕が実施された。長期保存試験及び加速試験では酸化による分解のためわずかに含量の低下を認めただけは安定であった。光照射条件下では速やかな含量の低下と分解物の増加が認められたことから、申請者は原薬の有効期間を遮光条件下、室温で 3 年間とし、審査センターはこれを了承した。

製剤については、長期保存試験（遮光性ポリエチレン容器、25℃、60%RH、36 カ月）、加速試験（遮光性ポリエチレン容器、40℃、75%RH、6 カ月）及び苛酷試験〔温度（褐色ガラスアンプル封入、60℃、2 カ月）、湿度（褐色ガラススクリュウ管、開栓、25℃、90%RH、2 カ月）、光（白色ガラスアンプル封入、25℃、1000Lux、50 日）〕が実施された。長期保存試験では、フタラール濃度が経時的に低下したほかは安定であり、フタラール濃度の低下についても、有効濃度下限値を考慮するとき問題のない程度であるとされた。また、光照射条件下では速やかな含量の低下と分解物の増加が認められたことから、申請者は製剤の有効期間を、遮光条件下、室温で 3 年間とし、審査センターはこれを了承した。

#### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性はラット及びイヌで検討されており、ラット経口投与による概略の致死量は 120mg/kg と判断されている。ラットの吸入曝露では 3000mg/m<sup>3</sup>、180 分の曝露条件においても体重増加抑制がみられたのみで、死亡動物は認められなかった。イヌでは投与直後に嘔吐が認められたため、概略の致死量は求められていない。

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラットの 13 週間経口投与試験及びイヌの 4 週間経口投与試験で観察された所見はほぼ同様のものであり、胃粘膜の変化、白血球系パラメータの高値、総タンパク、アルブミンの低値等が認められている。イヌにおいてこれらの変化が可逆的であることが示されている。無毒性量はラットで 5mg/kg/日、イヌで 0.18mg/mg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて器官形成期投与試験のみが実施されている。ラットでは母動物に対する無毒性量は 10mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量は 40mg/kg/日投与で胎児体重に低値が認められたため、20mg/kg/日と判断されている。ウサギでは母動物に対する無毒性量は 2.5mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日投与で胎児体重に低値が認められたため、5mg/kg/日と判断されている。いずれの動物種においても催奇形性は認められていない。