

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスターCHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されている。染色体異常試験において代謝活性化の有無に関わらず用量依存的に染色体構造異常の増加が認められたが、復帰突然変異試験及び小核試験は陰性結果であり、生体内では遺伝毒性を示さないものと結論されている。

抗原性試験ではモルモットを用いた ASA 試験及びマウス-ラット PCA 試験において陰性結果を示したが、モルモット PCA 試験においては 0.5mg/kg 以上の感作量で抗原性を示すことが明らかになっている。

刺激性試験は本薬の 0.56%水溶液を用いてウサギ眼及び皮膚で検討されており、本薬の 0.56%水溶液は眼に対しては弱い刺激性を有するものの皮膚に対しては刺激性を示さないという結果が得られている。

皮膚感作性試験、光皮膚感作性試験はいずれも陰性の結果が得られている。

審査センターは本薬の使用方法を考慮すると、本薬の曝露経路は主に吸入によると考えられるが、長期の吸入毒性試験を実施しなかった点について申請者に質した。申請者より、

- ・ 本薬には揮発性は認められず、通常の使用条件下においては使用者が本薬の蒸気の影響を受ける可能性は極めて小さいと考えられたため、長期の吸入試験は必要ないと判断した。
- ・ また、ラットに ^{14}C 標識した本薬を気管内投与した試験の結果より、本薬の肺からの血中移行性は低いことが示された。
- ・ さらにラットにおける急性の吸入毒性試験においても呼吸器系には本薬に起因すると考えられる変化は認められていない。

との回答を得た。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは本薬投与によりラット及びイヌで流涎等が認められており、本薬の刺激性が原因とされている点について質し、この考察を裏付けるデータの提出を求めた。申請者よりラットを用いた本薬の静脈内投与試験による流涎の発現の有無を検討したデータが提出され、静脈内投与によっては流涎が発現しないことが示された。審査センターはこのデータより、流涎は本薬の刺激性によるものであるという申請者の見解を了承した。

審査センターは本薬の抗菌性が非常に強いため、細菌を用いた復帰突然変異試験の陰性結果の解釈に疑問があり、小核試験の陰性結果のみから本薬が生体内で遺伝毒性を示さないとは言えないため、この点について再度の考察を求めた。申請者より新たにチャイニーズハムスター細胞 (CHO) での HGPRT locus 突然変異試験及びラット肝細胞不定期 DNA 合成試験のデータが追加提出された。これらの試験結果はいずれも陰性であり、総合的に評価して本薬に遺伝毒性はないものと判断したとの回答を得た。審査センターはこの回答を了承した。

以上、審査センターでは本薬の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断している。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理試験として、グラム陽性菌、グラム陰性菌、芽胞、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、ポリオウイルス、ヒト免疫不全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、細胞中の核酸、酵素や細胞壁、細胞膜タンパク質の一級アミノ基 ($-\text{NH}_2$) や SH 基間の非特異的架橋反応を引き起

こし、微生物を不活化すると考えられている。

Staphylococcus aureus、*Salmonella Choleraesuis*、*Pseudomonas aeruginosa* を付着させた縫合糸、ペニシリンダーを用いて有機物存在下における本薬未使用液（OPA 濃度 0.45%）及び再使用液（OPA 濃度 0.20 %）の殺菌効果試験を行った結果、両者について 20℃、5 分間の接触により、殺菌効果が認められた。また、結核菌 *Mycobacterium bovis* BCG、各種ウイルス及び真菌 *Trichophyton mentagrophytes* についても本薬再使用液（OPA 濃度 0.20%）の効力を試験した結果、20～25℃、5 分間の接触により、殺菌及びウイルス不活化効果が認められた。

芽胞に対する効果は、本薬再使用液（OPA 濃度 0.3%）を用いて *Clostridium sporogenes* の芽胞に対する効果を試験した。その結果、有機物存在下において 20℃、60 分の接触により、初期芽胞数より 10⁶cfu/mL の減少を示したことから、有効性があると判断した。また、本薬の未使用液について有機物非存在下において、*Clostridium sporogenes* 及び *Bacillus subtilis* の芽胞を付着させた縫合糸、ペニシリンダーを用いて試験を行った結果、*Bacillus subtilis* の芽胞に対して 25℃、8 時間接触後、*Clostridium sporogenes* の芽胞に対しては、25℃、10 時間接触後、それぞれ殺芽胞効果が認められた。

なお、以上の試験は AOAC (Association of Official Analytical Chemists) または EPA (Environmental Protection Agency) の公定法に従って行われた。

グルタラル製剤（サイデックスプラス 28 3.5 %液）との比較を、0.5、0.37、0.25 %に希釈した本薬と 3.0、2.34 %に希釈したサイデックスプラス 28 3.5 %液を用い、血清存在下及び非存在下における細菌、真菌、抗酸菌及び芽胞形成菌に対する効果を評価した。本薬はいずれの濃度においても試験に供した栄養型細菌を 15 秒以内、抗酸菌を 5 分以内、真菌は孢子形成菌であっても 1 分以内、芽胞は 30 分以内に殺菌した。本薬はいずれの菌に対してもサイデックスプラス 28 3.5 %液と比べて迅速に殺菌効果を示し、また 10 %ヒト血清添加による殺菌力の低下もほとんど認められなかった。

使用試験として、0.55 %のフタラルを含有する本薬を用いて、以下のとおり病院において実際に使用した内視鏡の再生処理を行い、使用時の有効性について確認した。

において、計 100 本の内視鏡を対象として行われた使用試験結果より、本薬において 5 分間消毒後の内視鏡から分離される菌は検出されなかった。

において計 100 本の内視鏡を対象として行われた使用試験において、本薬にて 5 分間消毒後の内視鏡 5 本から微生物が検出されたが、これらは内視鏡のすすぎに使用した水及び空気中に存在する微生物により汚染されたものであった。

において、接触時間を 5、7、10 分間として使用後の内視鏡 60 本を対象に使用試験を行った結果、接触時間の違いによりやや差が見られたものの、本薬にて消毒後の内視鏡からは *Bacillus* 属菌の一部を除いて検出されなかった。以上の結果より、接触時間を 5 分間として、

において計 90 本の内視鏡を対象とし、使用試験を行った。本薬にて消毒後の内視鏡からは 3 本から *Bacillus* 属菌が検出されたが他は検出されなかった。14 日間繰り返し使用後もフタラル含量は 0.3 %以上を維持しており、14 日間を通して効力を保持していることが確認された。また、内視鏡に肉眼的に認められる破損等の影響はみられなかった。

審査センターでは、細菌に対する効力を見た試験で、培養後の試験管の濁りを肉眼で判定していることについて、O.D.を測定して確認する必要があるのではないかと尋ねたところ、申請者より AOAC の公定法に従って行っており、問題ないと考えるとの回答が得られ、また、試験方法が明確にされ、それに従った判定を行われていることから、了承した。また、使用試験において、芽胞を検出できる試験方法であったのか尋ねたところ、申請者より芽胞を検出できる試験法ではなく、芽胞が残存している可能性は否定できないとの回答が得られたため、これを資料に反映させた上、了承した。さらに、使用試験において、嫌気性菌が検出されなかったとされているが、そもそも嫌気性菌を検出できる試験方法であるのかと尋ねたところ、申請者より、嫌気性菌を検出できる試験方法ではなかったとの回答が得られたため、これを資料に反映させた上、了承した。

加えて、医療現場において、実用液中のフタラール濃度が有効下限濃度以上であることを簡便にチェックする方法について尋ねたところ、申請者より、フタラール有効下限濃度 0.30 %以上を識別できるテストストリップが米国で製品化されており、色見本と共に添付するとの回答が得られ、これを了承した。

以上、審査センターでは、本薬の薬理作用に関する資料については、事実を則して記載されており、特段の問題はないものと判断した。

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. 医薬品機構による承認審査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、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）に違反する事実として、承認審査資料において薬効薬理試験の試験結果が生データと異なる箇所がみられた。これについて申請者により誤記が訂正され承認審査資料の差換えが行われたこと、また、基準違反の内容は記載の誤りであり、審査内容に大きな問題となるものではないと考えられたことより、審査センターは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

審査センターは、薬理試験の結果から、本薬の殺菌効果が示されたと判断する。

しかし、使用試験において嫌気性菌や芽胞について確認されていないことから、効能・効果については「滅菌」は削除し、「医療器具の化学的殺菌・消毒」とすべきであると考え。また、用法・用量については、本薬の浸漬時間及び使用方法をわかりやすく記載し、対象器具等については添付文書等において詳しく説明する方が好ましいのではないかと考える。

以上のような審査の結果、審査センターは、適用となる器具・材質、適用できない器具・材質、本薬を使用する際の注意点等について、添付文書等により医療現場に十分に情報提供できるようにした上で、本薬を承認して差し支えないと考えている。

審査報告（2）

平成 13 年 8 月 16 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）

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

1) 販売名について

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ー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た結果、申請者より「ディスオーパ消毒液 0.55%」と変更すると回答された。

2) 効能・効果及び用法・用量の記載について

効能・効果について、提出された資料及び設定された用法・用量においては「滅菌」は削除し、「医療器具の化学的殺菌・消毒」とすべきであるとする審査センターの考えは、専門委員からも支持された。

用法・用量に関しては、用途や対象器具は、「効能・効果に関する使用上の注意」等、適切な場所に記載するとともに、使用時における留意点について、添付文書中に十分な注意喚起がなされるよう、審査センターは申請者を指導した。

3) 本薬の毒性試験結果について

専門委員より、ラット 13 週間経口投与試験の成績から無毒性量を 5mg/kg/日と決定しているが、薬物が吸引されることによって生じると考えられる肺の間質性炎症が、0.5mg/kg/日投与群から認められていることより、無毒性量の再検討が必要ではないかとの見解が示され、申請者に対し、無毒性量の再検討を求めた。申請者より、ラットで観察された肺の間質性炎症は全投与群で観察されたが、用量に相関した所見でもなく、投与液が少量吸引されたことによって生じた所見であると推察し、5mg/kg/日を無毒性量と考えた。しかし、今回の指摘にもとづいて再検討した結果、所見と本薬投与との関連が示唆されることから、無毒性量を 0.5mg/kg/日以下とするとの回答を得た。審査センターは、この回答について了承した。なお、臨床使用条件下で考えた場合、器具等に付着した本薬は洗浄された後に人体に適用されることから、本試験で観察

されたような高濃度の薬液が、ヒトへ経口的に暴露される可能性はないと考えられ、特に毒性学的に問題になるものではないと判断した。

また、モルモットを用いた抗原性試験（PCA 試験）においては 0.5mg/kg 以上の感作量で抗原性が示されたが、本薬には揮発性が認められないこと、皮膚からの吸収は非常に少ないと予測されること、さらに使用に当たっては手袋等を使用して薬液に直接触れないようにすることを添付文書に記載して注意喚起を行っていることより、本薬がヒトにおいて抗原性を示す可能性は低いものと判断した。

4) 医療器具へのフタラールの残留について

専門委員より、人体への接触面積が大きく使用頻度が高い人工透析装置及び医療用具で多用されている軟質塩化ビニルに対し使用した際の残留フタラールの成績について、提出が求められた。これに対し申請者より、人工透析装置については製造者により 0.05～0.1%次亜塩素酸ナトリウム溶液による消毒が推奨されていることなどから、本剤の対象から除外するとの回答が提出された。また、軟質塩化ビニルについては、追加試験が実施され、消毒 20 サイクル後の残留フタラール量は平均 0.09 μ g/cm²であったとの成績が示された。この結果は、黒ゴムでの結果の 1/20 以下であり、他の材質と比較しても低いことから、問題ないと審査センターは判断した。

また、専門委員より、残留したフタラールの安全性について、一般に用いられているグルタラール製剤との比較が求められた。これに対し申請者より、急性毒性試験の結果からは経口投与では同程度であり、吸入ではフタラールはグルタラールに比べ毒性が低いと考えられる、と回答された。さらに、医療器具への残留については直接比較した成績がないものの、結腸内視鏡での残留フタラールは 1.64mg/用具、文献調査による大腸ファーバースコープでの残留グルタラールは 2.06mg/用具であり、経口投与での LD₅₀ 値を考慮すると両薬物間で大きな差はないと考えられる、との回答が提出され、審査センターは了承した。

5) グルタラール耐性菌に対する効果について

専門委員より、グルタラールに耐性を示す抗酸菌に対する殺菌効果について説明が求められた。これに対し申請者より、文献調査の結果、グルタラール耐性分離株 *Mycobacterium Chelonae* Harefield と *Mycobacterium chelonae* Epping に対して 6 log₁₀ 減少に要する時間は 2%グルタラールでは 30 分以上要するのに対し、フタラールでは 10～20 分であったとの結果が報告されている、との回答が提出された。

6) 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、グルタラールに対する耐性菌が出現していることもふまえ、本薬に対する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。これらをふまえ、審査センターは、適切な市販後調査を実施するよう申請者を指導した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、効能・効果及び用法・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。

[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。

4. 審査報告(1)の修正

- ・ p.8、18行目、「抗酸菌を5分以内」との記載は資料の誤記載であったことから、「抗酸菌を3分以内」と訂正する。