

2011年3月4日

日本環境感染学会 消毒薬抗菌効果測定検討委員会

## 日本環境感染学会 生体消毒薬の有効性評価指針：手指衛生 2011（案）

### はじめに

欧米においては生体消毒薬の有効性及び安全性に関する評価方法についての公的標準的試験方法が策定されており、新たな製品の臨床使用認可申請の基準となっている。これら標準的試験法に基づく評価資料は、臨床現場での生体消毒薬使用に際しても、信頼性の高い情報として活用され、医療関連感染症の予防ならびに制圧に大いに役立っている。

一方、我が国においては、欧米のような生体消毒薬の有効性及び安全性に関する公的標準的評価方法はいまだ策定されておらず、統一されていない種々な試験方法で評価されているのが現状である。

ここに提案する日本環境感染学会 生体消毒薬の有効性評価指針：手指衛生 2011（案）は、今後の日本における生体消毒薬評価方法標準化を目的として検討された日本環境感染学会としての提案である。今回は、手指衛生に用いる生体消毒薬に限定したが、今後更に範囲を広げ、生体消毒薬全体の評価方法標準化を目指すものである。

### 1. 標準試験法に関する基本的方針

生体消毒薬の試験方法としては、欧州とアメリカ合衆国とで2つの流れがあることを勘案し、製品の使用目的（用法）および期待される効果などに応じて、欧州標準化委員会 European Committee for Standardization / Comite Europeen de Normalization (CEN) の欧州連合欧州規格 European Union-European Norm (EU-EN) における標準試験法、および、アメリカ合衆国材料試験協会 American Society for Testing and Materials (ASTM) の暫定的最終モノグラフ Tentative Final Monograph (US-TFM) に規定される標準試験法、の両者に準じた試験方法を採用して国際化を図ることを基本的方針とする。

（注）CEN (EU-EN) 標準試験法、ASTM (US-TFM) 標準試験法に関しては 別表1 4 参照

## 2. 標準試験法を適用する生体消毒薬の範囲

ここで提示する日本環境感染学会 生体消毒薬の有効性評価指針：手指衛生(案) 2011を適用する範囲は、生体消毒薬のうち、医療従事者の手指衛生に適用される薬剤の有効性評価に限定することとし、その他の生体消毒薬評価方法については段階的に検討を進めていくこととする。医療従事者の手指衛生には、表1. に示すように、手術時手指衛生と医療現場（病棟等）での衛生（学）的手指衛生とがある。

## 3. 有効性に関する評価項目・方法・指標（概略）

有効性に関する評価項目に関しては、表2. に示すとおり、即効性、持続性、抗菌スペクトラムの3種類に大別される。それぞれ、ASTM標準試験法、または、CEN標準試験法に準じた評価方法で試験を実施し、さらにASTM標準試験法、または、CEN標準試験法に準じた指標で評価する。

## 4. 有効性に関する評価についての留意事項

とくに、*in vitro* 試験実施時、*in vivo* 試験実施時、さらに試験計画書及び報告書作成時における留意事項について以下に記す。

### 4.1. *in vitro* 試験における留意事項

- ・ 被験薬の評価に妥当な菌株（代替株も含む）を選定（標準株、臨床分離株）すること
- ・ 各試験に供する殺菌消毒薬は共通ロットの製品を用いること
- ・ 試験は3回繰返しおこなって再現性を確かめること

### 4.2. *in vivo* 試験における留意事項

- ・ 自施設で試験を実施する場合には独立した第三者施設のQA（信頼性保証審査）を受けること
- ・ 統計学的に検討された十分な数の被験者を組み込んだ試験をデザインすること
- ・ 試験結果の均一性を保証するために、試験ごとにリファレンスの薬剤を組み込んだ試験を実施すること

### 4.3. 試験計画書及び報告書作成時における留意事項

- ・ 被験薬の特性を反映、考慮して、被験薬の有効性を正しく検証すること
- ・ 被験薬（比較対照薬を含む）の殺菌活性を中和（不活性化）できることを証明すること
- ・ 被験薬の用途に応じた評価をすること

- ・ 負荷物質（有機物）を使用する際は、その種類とその添加量の根拠を明らかにしておくこと
- ・ 被験薬適用時間と実験対象となる菌液採取時期は、目標とする有効性の基準を十分満たすようにすること
- ・ 人為的に細菌を負荷する試験を実施する場合、接種菌量の設定が妥当であること
- ・ 被験薬のロット番号、有効期限などの安定性に関する情報を記録すること
- ・ 結果の統計解析と条件に関する概要を述べること
- ・ とくにクロスオーバー試験の場合は、被験者のウォッシュアウト期間の妥当性を説明すること
- ・ 試験でグローブ等を使用する際は、被験薬と使用するグローブ等との適合性を確認すること
- ・ 被験薬の最小発育阻止濃度（MIC）その他の殺滅効果についての情報を示すこと

## 5. 有効性評価法と判定基準の事例

ASTM標準試験法またはCEN標準試験法の概要書参照（別紙別表1 - 4）

表1．医療従事者の手指衛生

医療従事者の手指衛生の分類	使用場面及び目的
衛生（学）的指衛生 hygienic hand hygiene (professional hygienic handrub / professional hygienic handwash)	医療従事者が、医療現場において、患者との接触前後などに日常繰返し実施する指衛生であり、指通過菌叢 transient skin flora による交差汚染を防止することを目的とする。
手術時指衛生 surgical hand hygiene (surgical handrub / surgical handwash)	手術前に医療従事者（手術室スタッフ）がおこなう指衛生であり、指常在菌叢 resident skin flora を一定水準まで低減して、術中着用している滅菌手袋が万一破損しても、手術野汚染を防止する、あるいは、最小限に食い止めることを目的とする。

表2．有効性評価方法

評価項目	評価方法	効果の指標
即効性	<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> : ASTM標準試験法、または、CEN標準試験法に準じて実施する	log <sub>10</sub> reduction
持続性	<i>in vivo</i> : ASTM標準試験法、またはCEN標準試験法に準じて実施する	log <sub>10</sub> reduction
抗菌スペクトラム等 (参考値)	<i>in vitro</i> : 日本化学療法学会標準試験法、NCCLS (CLSI) 評価法、または、CEN 標準試験法に準じて最小発育阻止濃度その他の殺滅効果を調べる	MICその他の殺滅効果の評価法

別表：ASTM標準試験法およびCEN標準試験法の概要

別表1. CEN<sup>\*1</sup>(EU-EN)標準に基づく消毒薬の薬効評価法の分類  
CEN (EU-EN)標準試験法には log<sub>10</sub> reduction の判定基準はなく、対照（標準製剤）との相対比較評価

分類	薬効評価法	薬効の判定基準
EN1500 <sup>*2</sup> 医療従事者対象の衛生(学)的 手指衛生消毒薬	3mL、30 秒間ラビング <sup>*3</sup> ( 通過菌を実験的に汚染 ) 製造メーカーの推奨法	即効性 ( 消毒直後 ) のみ評価 対照 : 60% (v/v) イソプロパノールより劣らない
EN12791 手術時手指衛生消毒薬	3mL、3 分間(最長 5 分間まで許容)ラビング ( 常在菌 )	即効性 ( 消毒直後 ) : 必須 持続効果 ( 3 時間 ) : 必須 対照 : 60% (v/v) n-プロパノールより劣らない

<sup>\*1</sup> CEN; the European Committee for Standardization

<sup>\*2</sup> EN; European Norm

<sup>\*3</sup> 使用量およびラビング時間は薬剤によって異なる場合がある

別表2. ASTM<sup>\*</sup> (US-TFM) 標準試験法に基づく消毒薬の薬効評価法の分類

分類	使用場面および目的
ASTM E1174 医療従事者対象の衛生(学)的 手指衛生消毒薬	医療従事者が、医療現場において、患者との接触前後などに日常繰返し実施する手指衛生 ( 手指通過菌 transient skin floraによる交差汚染を防止する目的 )
ASTM E1115 手術時手指衛生消毒薬	手術前に医療従事者 ( 手術室スタッフ ) がおこなう手指衛生 ( 手指常在菌 resident skin floraによる手術野汚染を防止する目的 )
参考 : ASTM E1173 手術野消毒薬	手術前に患者の皮膚 ( 手術部位・注射部位等 ) の菌数を減少させるために行う消毒 ( 皮膚常在菌 resident skin floraによる手術野汚染を防止する目的 )

<sup>\*</sup> ASTM; American Society for Testing and Materials

別表3 . ASTM (US-TFM) 標準試験法に基づく消毒薬の薬効評価法の判定基準

衛生(学)的手指衛生消毒薬 ASTM E1174	手術時手指衛生消毒薬 ASTM E1115	参考：手術野消毒薬 ASTM E1173
<p><i>in vivo</i> (グローブジュース法)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1回消毒、5分後： 2 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 10回消毒、5分後： 3 log<sub>10</sub> reduction</li> </ul> <p><i>in vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 抗菌スペクトラム (MIC)</li> <li>- 最小殺菌時間 (time kill)</li> <li>- 耐性菌出現に関する評価 (point mutation assay)</li> </ul>	<p><i>in vivo</i> (グローブジュース法)</p> <p>day 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒 1分後： 1 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p>day 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒1分後： 2 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p>day 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒1分後： 3 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p><i>in vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 抗菌スペクトラム (MIC)</li> <li>- 最小殺菌時間 (time kill)</li> <li>- 耐性菌出現に関する評価 (point mutation assay)</li> </ul>	<p><i>in vivo</i> (カップスクラブ法)</p> <p>ソケイ部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒10分後： 3 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p>腹部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒10分後： 2 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p>前腕部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消毒30秒後： 1 log<sub>10</sub> reduction</li> <li>・ 消毒6時間後：ベースライン菌数を上回らない</li> </ul> <p><i>in vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 抗菌スペクトラム (MIC)</li> <li>- 最小殺菌時間 (time kill)</li> <li>- 耐性菌出現に関する評価 (point mutation assay)</li> </ul>

\* 補足説明：“log<sub>10</sub> reduction”の用語は、菌数が元の10分の1に減少する対数減少を示す。(例えば、1,000,000 (10<sup>6</sup>) 個のコロニーが、1,000 (10<sup>3</sup>) に減少した場合には、3 log<sub>10</sub> reduction と表現  
新規成分を含有する場合に要求される項目

別表4 . CENおよびASTM標準試験法における消毒薬の薬効評価法と判定基準の比較

評価対象微生物：細菌のみに注目

消毒薬分類	薬効評価法	薬効の判定基準 (log <sub>10</sub> reduction)	菌種	菌株 番号
衛生(学的) 手指衛生消毒薬	CEN (EU-EN) EN 1500	・消毒直後：対照薬 (60% (v/v) イソプロ パノール) より劣らな い	<i>Escherichia coli</i> K 12	NCTC 10538
	ASTM E1174	・1回消毒、5分後： 2 log <sub>10</sub> reduction ・10回消毒、5分後： 3 log <sub>10</sub> reduction	<i>Serratia</i> <i>marcescens</i>	ATCC 14756
			<i>E. coli</i>	ATCC 11229
手術時 手指衛生消毒薬	CEN (EU-EN) EN 12791	・消毒直後および消毒3 時間後(持続効果)： 対照薬(60% (v/v) n- プロパノール) より劣 らない	健常人ボランティアの手 指常在菌	
	ASTM (US-TFM) E1115	・1日目、消毒1分後： 1 log <sub>10</sub> reduction ・2日目、消毒1分後： 2 log <sub>10</sub> reduction ・5日目、消毒1分後： 3 log <sub>10</sub> reduction 持続効果：消毒6時 間後(1、2、5日目)、ベ ースライン菌数を上回 らない		
参考 手術野消毒薬	ASTM (US-TFM) E1173	ソケイ部 ・消毒10分後： 3 log <sub>10</sub> reduction 腹部 ・消毒10分後： 2 log <sub>10</sub> reduction 前腕部 ・消毒30秒後： 1 log <sub>10</sub> reduction 持続効果(各部位)： 消毒6時間後、ベースラ イン菌数を上回らない	健常人ボランティアの皮 膚常在菌	