

一般社団法人 日本環境感染学会

生体消毒薬の有効性評価指針：
手術野消毒 2013

一般社団法人 日本環境感染学会
消毒薬評価委員会 編



一般社団法人

日本環境感染学会

JAPANESE SOCIETY FOR INFECTION PREVENTION AND CONTROL

生体消毒薬の有効性評価指針：手術野消毒 2013

一般社団法人 日本環境感染学会 消毒薬評価委員会

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。

日本における生体消毒薬評価方法標準化を目的として、日本環境感染学会は、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を手指衛生の標準化のために提案した。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：手術野消毒 2013は、手術部位に用いる生体消毒薬の評価方法標準化を目的としたものであり、日本における生体消毒薬全体の評価方法の標準化を目指すものとする。

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 Normalisation(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。ただし手術部位に適用される消毒薬の標準試験法は、CEN 標準試験法に規定されておらず、TFM 及び ASTM 標準試験法(ASTM E1173)を参考に本邦での手術野消毒薬の使用状況を考慮し、作成した。

(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：手術野消毒 2013を適用する範囲は、生体消毒薬のうち、手術野消毒(カテーテル刺入部位を含む)や注射前の消毒に適用される薬剤の有効性評価である。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ついては、これまでに日本環境感染学会が提案した日本環境感染学会 生体消毒薬の有効性評価指針：手指衛生 2011を適用す

表 1. 有効性評価方法

評価項目	評価方法	効果の指標
抗菌スペクトラム等	<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 等 ¹⁾
即効性	<i>In vitro</i> および <i>In vivo</i> : US-TFM, ASTM 標準試験法に準じて実施する	log ₁₀ reduction
持続性	<i>In vivo</i> : US-TFM, ASTM 標準試験法に準じて実施する	log ₁₀ reduction

るものとする。

3. 有効性に関する評価項目・方法・指標、留意事項(概略)

3.1 有効性に関する評価項目・方法・指標

有効性に関する評価項目に関しては、表 1 に示すとおり、抗菌スペクトラム、即効性、持続性の 3 種類に大別される。抗菌スペクトラムは、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等を評価する。即効性・持続性評価は、ASTM の US-TFM があり、US-TFM に規定される標準試験法に準じた試験方法で評価する。

3.2 有効性に関する評価についての留意事項

有効性に関する留意事項について以下に記す。

3.2.1 非臨床試験における留意事項

- 被験薬の評価に適切な菌株(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。ただし、恒常的に同一ロットが提供されることはないため、長期に渡る試験の場合はこの限りでない。
- 臨床使用を想定した動物試験の実施を考慮すること
- 消毒効果に対する素因子の影響(有機物負荷物質)について、適切な評価の実施を考慮すること
- 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。殺菌消毒薬の効力については、微生物の増殖の有無に関わらず、短時間に微生物を殺菌することが重要であり、抗菌スペクトラムは、最小殺菌濃度(MBC)による評価も妥当である。
- 正確性、完全性、網羅性、保存性を確保するために薬事法に定める信頼性基準適用試験を実施すること

1) 川村邦夫. 殺菌消毒剤の殺菌効力. 新訂版 GMP 微生物試験法 2000; 9: 344-5.

3.2.2 臨床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

3.2.3 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、手術野消毒域は注射部位消毒のそれぞれで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

4. 臨床試験の実施方法(概略)

臨床試験は、本邦での手術野消毒薬の使用状況を考慮し、US-TFM, ASTM 標準試験法に準じて以下の方法で評価すること。

4.1 対象

健康な成人男性もしくは女性のボランティア

4.2 被検部位

4.2.1 手術野消毒

一般的な手術部位を代表し、乾燥および湿った皮膚の両方の被検部位を含むこと。乾燥皮膚としては腹部、湿った皮膚としては鼠径部が適する。被検部位は、 $2 \log_{10}$ の細菌減少を示すことを可能にする十分なベースライン細菌数を持つこと。

4.2.2 注射部位消毒

腕(肩から肘まで)または手首下の手後方表面等の乾燥皮膚を使用する。被検部位は $1 \log_{10}$ までの細菌減少を示すことを可能にする十分なベースライン細菌数を持つこと。

4.3 被験者の順応

試験に組み込まれる被験者は、試験薬塗布前までの一定期間、以下の遵守事項を守る順応期間を設けること。

1. 被験者は、順応及び試験期間中の抗菌剤の使用を避けること。
2. 被験者に、非抗菌性の衛生ケア用品のキットを支給し、順応及び試験期間中それのみを使用する。被験者は、試験薬塗布前の 24 時間はシャワーや入浴をしないこと。ただし清拭はしてもよいが、被験部位は除くこと。
3. 被検部位においてスクラブカップの皮膚への密着度を高めるために除毛が必要な場合には、皮膚に生じる擦り傷などが十分に癒えるように試験薬塗布の 48 時間前までに除毛すること。
4. 試験薬塗布前までに鼠径部または腹部からベースライン細菌数の推定値(スクリーニング細菌数)を確認し、細菌減少を示すことを可能にする十分なスクリーニング細菌数を持つ被験者を試験に組み入れること。

4.4 留意事項

- 「ASTM E1173」に従い、サンプリング液、希釈液、培地には被験薬に特異的な不活性化剤を用いること。
- 試験方法をバリデートするため、リファレンスの薬剤(既存の外皮用消毒薬)を組み込んだ試験を実施すること。リファレンスの薬剤は、評価予定の部位において標準的に使用されている薬剤とする。
- 添付文書または被験薬の提示された指示に従って塗布する。リファレンス薬剤は添付文書に従って使用する。
- 細菌採取はカップスクラブ法で行うこと。滅菌されたスクラブカップをしっかりと皮膚に保持する。2.5 mL の滅菌されたサンプリング液をスクラブカップに入れ、滅菌されたラバーポリスマンを用いて適度の圧力で 1 分間皮膚に擦る。サンプリング液を吸引し、滅菌された試験管に入れる。第 2 のサンプリング液 2.5 mL をスクラブカップに入れ、再び 1 分間ラバーポリスマンで擦る。2 回のサンプリング液を回収し、細菌数測定サンプルとする。なお、スクラブカップは、高さが約 2.5 cm、内径が 1.3~4.0 cm などの大きさのものを使用する。
- 細菌数測定サンプルは標準的な処理、培養、細菌数測定方法でサンプリング液中の細菌数を測定する。

4.5 試験デザイン

試験薬塗布前までに鼠径部または腹部からベースライン細菌数の推定値(スクリーニング細菌数)を確認する。塗布前の検査(ベースライン細菌数)を行い、試験薬塗布後は、以下の表の調査時期に検査を実施する。試験薬塗布 10 分後の細菌数の試験薬塗布前(ベースライン細菌数)からの減少量(細菌数減少量)及び塗布 6 時間後の細菌数を有効性の評価項目とする。

試験薬塗布後の検査項目と調査時期

	検査項目	調査時期
手術野消毒	細菌数	・塗布 10 分後 ・塗布 6 時間後
注射部位消毒	細菌数	・塗布 30 秒後

試験薬塗布後の被験者の管理

被験者は、試験薬塗布後 6 時間まで試験薬塗布部位に衣服が接触するような姿勢を避けなければならない。
試験薬塗布 10 分後の細菌採取から試験薬塗布 6 時間後の細菌採取までの間の多少の動きを許容するために、被検部位を滅菌した密閉性の低い包帯などでゆるく被う。

5. 有効性に関する指標(判定基準)

試験に組み入れられた被験者の中で十分なベースライン細菌数を持つ被験者において製剤化された薬剤の細菌数減少量が次の通りであれば有効と認められる。

5.1 手術野消毒薬

試験薬塗布 10 分後の細菌数が、ベースラインから $2 \log_{10}$ 減少すること。また、塗布 6 時間後の細菌数が、ベースラインの細菌数を超えないこと^{1),2)}。

- 1) Hibbard JS, Analyses comparing the antimicrobial activity and safety of current antiseptic agents: a review. J Infus Nurs, 2005; 28(3): 194-207.
- 2) Seal LA, Paul-Cheadle D, A systems approach to preoperative surgical patient skin preparation. Am J Infect Control, 2004; 32(2): 57-62.

5.2 注射部位消毒薬

試験薬塗布 30 秒後の細菌数が、ベースラインから $1 \log_{10}$ 減少すること。

別表 1. CEN*1(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 log₁₀ 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
参考：EN1500*2 医療従事者対象の衛生(学的)手指衛生消毒薬	メーカー推奨量で 30 ないし 60 秒間ラビング*3 (対照；3 mL, 30 秒間ラビングを 2 回)	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
参考：EN1499*2 医療従事者対象の衛生(学的)手指衛生消毒薬	メーカー推奨量で 30 ないし 60 秒間スクラブ*3 (対照；5 mL, 60 秒間スクラブを 2 回)	即効性(消毒直後)のみ評価 ⇒対照：非薬用石けんよりも優れる
参考：EN12791*2 手術時手指衛生消毒薬	メーカー推奨量で最長 5 分間ラビング*3 (対照；3 mL を適宜継ぎ足す, 3 分間ラビング)	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

*1 CEN; the European Committee for Standardization
 *2 EN; European Norm
 *3 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*(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
参考：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)
参考：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)
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)

* 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

参考：衛生(学)的手指衛生消毒薬 ASTM E1174	参考：手術時手指衛生消毒薬 ASTM E1115	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"> ・1回消毒, 5分後: 2 log₁₀ reduction ・10回消毒, 5分後: 3 log₁₀ reduction 	<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"> ・消毒1分後: 1 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない <p>Day 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒1分後: 2 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない <p>Day 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒1分後: 3 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない 	<p><i>In Vivo</i>(カップスクラブ法)</p> <p>鼠径部—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒10分後: 3 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない <p>腹部—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒10分後: 2 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない <p>前腕部—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒30秒後: 1 log₁₀ reduction ・消毒6時間後: ベースライン菌数を上回らない
<p><i>In Vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> —抗菌スペクトラム(MIC) —最小殺菌時間(Time Kill) —耐性菌出現に関する評価 (Point Mutation Assay)[※] 	<p><i>In Vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> —抗菌スペクトラム(MIC) —最小殺菌時間(Time Kill) —耐性菌出現に関する評価 (Point Mutation Assay)[※] 	<p><i>In Vitro</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> —抗菌スペクトラム(MIC) —最小殺菌時間(Time Kill) —耐性菌出現に関する評価 (Point Mutation Assay)[※]

*補足説明：“log₁₀ reduction”の用語は、菌数が初発菌数の10分の1に減少する対数減少を示す。
(例えば、1,000,000(10⁶)個のコロニーが1000(10³)に減少した場合には、3 log₁₀ 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 ₁₀ Reduction)	菌 種※	菌株番号
参考： 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)よりも劣らない	<i>Escherichia coli</i> K 12	NCTC 10538
	CEN(EU-EN) EN 1499	・消毒直後：対照薬(非薬用石けん)より優れる	<i>Escherichia coli</i> K 12	NCTC 10538
	ASTM E1174	・1回消毒, 5分後：2 log ₁₀ Reduction ・10回消毒, 5分後：3 log ₁₀ reduction	<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 14756
			<i>Escherichia coli</i>	ATCC 11229
参考： 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)よりも劣らない	健康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 ₁₀ reduction ・2日目, 消毒1分後：2 log ₁₀ reduction ・5日目, 消毒1分後：3 log ₁₀ 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		
手術野消毒薬	ASTM(US-TFM) E1173	鼠径部— ・消毒10分後：3 log ₁₀ reduction 腹部— ・消毒10分後：2 log ₁₀ reduction 前腕部— ・消毒30秒後：1 log ₁₀ 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	健康人ボランティアの皮膚常在菌	