

日本環境感染学会

消毒薬の有効性評価：

手指衛生 2023

パブリックコメント

生体消毒薬の有効性評価指針：手指衛生 2023

日本環境感染学会 消毒薬評価委員会

はじめに

欧米において生体消毒薬、特に手指消毒薬の有効性は公的標準試験法および有効性基準が策定されており、消毒薬の評価の基準となっている。このことは医療現場で使用する消毒薬の均質で信頼性の高いエビデンスとして活用され医療関連感染症の予防並びに制圧に役立っている。我が国においては、消毒薬における標準化された有効性評価基準はなかったが、2011年に当委員会で生体消毒薬の有効性評価指針:手指衛生 2011を策定した。

本指針は2011年の発表から10余年を経て得られた知見や欧米の評価法、有効性基準改定を鑑み再検討し指針を改訂した。また、COVID-19対策を契機に標準試験法に記載のない微生物に対する消毒薬有効性評価の要望にも配慮した。

改訂の概要は以下に示す。

1. 製品流通の国際化に鑑み2011版同様、欧米の試験法・基準に準拠したものとするが、我が国の事情に適合した基準の見直しをおこなった。
2. 欧州規格(以下「CEN」)は大きな改訂がないため試験法のアップデートおよび我が国の試験環境に対応した可能な調整をおこなった。
3. 米国規格は本指針2011から大きく方針変更が成され、米国食品医薬品局(FDA)の暫定的最終版モノグラフ(以下「TFM」)は2015年の提案ルール(以下「PR」)を経て2018年に最終ルール(以下「FR」)として発出された。FRにおけるTFMからの大きな改訂は擦式手指消毒薬に適した試験法が追加されたこと、単回使用後の有効性を重要視して *in vivo* 評価での累積効果を必須とはしなくしたこと、並びに試験結果の判定が米国における既承認薬との非劣性およびプラセボとの優越性の確認となったことである。一方でFRは現時点での科学的根拠に基づく「一般的に認められる有効性」(GRAE: generally recognized as safe and effective)の評価が最終結論にまで至っていないという懸案事項も残している。FRの示す米国における既承認薬とは本質的にはTFM基準にて承認された医薬品であることが推測され、そのような既承認薬を有していない我が国がFRの非劣性検定を行うことは困難である。これに対し、2015年にFDAが発出したPRではTFMを基本としつつも、手指衛生用擦式消毒薬のASTM標準試験法の採用、累積効果ではなく初回の消毒効果で基準を満たすことを重視するなど、現状に則した提案がなされている。そこで本改訂指針における米国の有効性判定は、TFMの概念(考

え方)を継承しつつ擦式手指消毒薬を主とした現状の手指衛生を反映したと解釈されるPRの基準を取り入れることとした。

以上のことから、本指針では ASTM 標準試験法を行う際の要求基準として、被験者の手指を大量の細菌で人為的に汚染させて評価する衛生(学)的手指衛生用洗浄消毒薬/擦式消毒薬は消毒後 5 分以内に 2.5 log₁₀ reduction、被験者の手指に存在する常在細菌に対する評価を行う手術時手指衛生薬は消毒後 1 分以内に 2 log₁₀ reduction を満たすこととした。

4. 我が国以外への供給も行っている企業への配慮として GEN、FR に適合した医薬品はこの指針の試験を行う必要はないこととした。
5. 現在販売されている製品と今後上市される製品において混乱が生じないよう、既に本指針 2011 に準拠して評価された製品については新たに 2023 の試験を必須としないこととした。
6. 標準試験法に記載のない微生物に対する有効性評価は諸外国においても試験法はあるが判定基準が見当たらない場合もあることから標準化された試験法のみ参考として掲載することとした。

この指針は試験評価自体を医療施設(ユーザー)が行うのではなく、標準化された試験系で評価され公開された製品の中から自施設に適切な消毒薬を選定するための前提としてクリアすべき有効性データを得る基本的基準として活用されることを目的としている。

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 2023 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る。医療従事者の手指衛生には、表 1. に示すように、医療現場(病棟等)での衛生(学)的手指衛生と手術時手指衛生とがある。

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 手指 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手指衛生であり、手指通過菌叢 transient skin flora による交差汚染を防止することを目的とする。
手術時手指衛生 Surgical hand hygiene (Surgical handrub / Surgical handwash)	手術前に医療従事者（手術室スタッフ）がおこなう手指衛生であり、一過性菌に加えて手指常在菌叢 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. 目的別消毒薬の分類

分類	使用場面および目的
医療従事者向け衛生(学的)手指衛生用洗浄消毒薬	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）
医療従事者向け衛生(学的)手指衛生用擦式消毒薬	
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）

有効性に関する評価項目・方法・指標（概略）

本指針において手指衛生に用いる消毒薬の有効性は、基本的活性を確認する *In vitro* での浮遊（懸濁）試験、および実際の使用法を想定した *In vivo* でのボランティア試験で調べる。後者については、表2の分類に応じた適切な試験方法を選択し、表3、4に示す判定基準を満たすことを確認する。

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。

In vitro 試験における留意事項

- ・ *in vitro* 試験では、*in vivo* 試験に使用が難しい病原性の微生物を含む細菌・ウイルス・真菌を評価することが可能である
- ・ *in vitro* 試験を行う際には別表 1.に例示するような標準化された試験法の中から適切なものを選択して実施する
- ・ 必要に応じて、被験薬の最小発育阻止濃度(MIC)等の試験を追加しても良い
- ・ 有効性の要求基準(接触時間・log₁₀ reduction 値等)が試験法に設定されていない場合は実施者が科学的見地から適切に判断する
- ・ 被験薬の評価に妥当な微生物株(代替株も含む)を選定(耐性菌を含む標準株、臨床分離株)すること
- ・ 試験は適当回の繰返しおこなって再現性を確かめること

In vivo 試験における留意事項

- ・ 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
- ・ *In vivo* 試験に使用する被験薬は、添付文書や製造販売元の推奨に従い実使用に則した用法・用量で適用すること
- ・ 被験者が行う手指衛生は、CEN 標準試験法や WHO 手指衛生ガイドライン等を参考にする、あるいは製造販売元の推奨の方法に従い、適切な方法で行う
- ・ 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、またリファレンスの根拠を示すこと

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、また中和後の評価が適当に行われていることを確認すること(中和成分の例は別表 2.を参照)
- ・ 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(検体)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
- ・ 各試験法に記載された条件を満たす手袋を使用し、試験系に影響を及ぼす可能性のある抗菌性の手袋は使用しないこと(抗菌性の有無が不明な場合は、ASTM E2180、JIS Z2801 等の適切な試験方法で確認すること)

- ・ 自施設で試験を実施する場合には独立した第三者施設または自施設の独立した部門の QA (信頼性保証審査)を受けること

パナソニック株式会社

有効性評価法と判定基準

ASTM 標準試験法、CEN 標準試験法については概要書を参照(別表 3、別表 4。)

表3. CEN 標準試験法に基づく消毒薬の薬効評価法の分類および本指針判定基準

分類	製剤適用法	薬効の判定基準
EN1499 医療従事者向け衛 生(学)的手指衛生用 洗浄消毒薬	製剤: メーカー推奨量、推奨時間スクラビング 対照(非抗菌石けん): 5mL,60秒間スクラビング	消毒直後の減菌効果 は対照より優れる (Wilcoxon符号順位検 定)
EN1500 医療従事者向け衛 生(学)的手指衛生用 擦式消毒薬	製剤: メーカー推奨量で30~60秒間ラビング 対照(60v/v%イソプロパノール): 3mL x 2回,60秒間ラビング	消毒直後の減菌効果 は対照より劣らない (非劣性検定)
EN12791 手術時手指衛生消 毒薬	製剤: メーカー推奨量60秒~5分間ラビング 対照(60v/v%n-プロパノール*): 3mL x 2回、3分間ラビング	消毒直後ならびに消毒 3時間後の各減菌効果 は対照より劣らない (非劣性検定)

* 60v/v% n-プロパノールについては、75v/v%を超え、95v/v%未満のエタノールでの代替可能性を示す以下の報告が存在する。

Suchomel M, Rotter M. Ethanol in pre-surgical hand rubs: concentration and duration of application for achieving European Norm EN 12791. Journal of Hospital Infection.2011; 77: 263-266.

表4. ASTM 標準試験法に基づく消毒薬の薬効評価法、および本指針における判定基準

分類	製剤適用法	薬効の判定基準
ASTM E1174 衛生(学)的手指衛生用 洗浄消毒薬	製剤: 推奨の用法・用量でスクラビング	・1回消毒, 5分後: 2.5 log ₁₀ reduction
ASTM E2755 衛生(学)的手指衛生用 擦式消毒薬	製剤: 推奨の用法・用量でラビング	・1回消毒, 5分後: 2.5 log ₁₀ reduction
ASTM E1115 手術時手指衛生消毒薬	製剤: 推奨の用法・用量でスクラビング またはラビング	・1回消毒, 1分後: 2 log ₁₀ reduction ・1回消毒, 6時間後: ベースライン菌数を 上回らない

* 補足説明: “log₁₀ 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(10⁶)個のコロニーが10,000(10⁴)個に減少した場合には、2 log₁₀ reductionと表現)

別表1. *in vitro* 有効性評価の標準試験法 (例)

試験名	対象微生物 ^{*1}		作用条件 (混和比率、負荷物質、標準的な温度・時間) ^{*1}	接種菌数	活性の要求基準 ^{*1}
EN 1040:2005 (Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of basic bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics)	細菌	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442)	薬液：蒸留水：菌液 = 8 : 1 : 1 20℃、5分	1.5 - 5.0 x 10 ⁸ CFU/mL	作用前後で5 log ₁₀ 以上の減少
EN 13727:2012+A2:2015 (Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area)	細菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442) <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) <i>Enterococcus hirae</i> (ATCC 10541) <i>Enterococcus faecium</i> (ATCC 6057)	薬液：負荷物質：菌液 = 8 : 1 : 1 (調製済製品の場合 = 97 : 2 : 1) 負荷物質 (作用時濃度) ・0.03% BSA (擦式消毒剤) ・0.3% BSA+0.3%ヒツジ赤血球 (洗浄消毒剤) 20℃、30~60秒	1.5 - 5.0 x 10 ⁸ CFU/mL (調製済製品の場合、 1.5 - 5.0 x 10 ⁹ CFU/mL)	洗浄消毒薬：作用前後で5 log ₁₀ 以上の減少 擦式消毒薬：作用前後で3 log ₁₀ 以上の減少
EN 13624:2013 (Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal or yeasticidal activity in the medical area)	真菌	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231, CIP 4872, DSM 1386, CBS 6431, NCTC 3179)	薬液：負荷物質：菌液 = 8 : 1 : 1 負荷物質 (作用時濃度) ・0.03% BSA (擦式消毒剤) ・0.3% BSA+ 0.3%ヒツジ赤血球 (洗浄消毒剤) 20℃、30~60秒	1.5 - 5.0 x 10 ⁷ CFU/mL	洗浄消毒薬：作用前後で4 log ₁₀ 以上の減少 擦式消毒薬：作用前後で2 log ₁₀ 以上の減少
EN 14476:2013+A2:2019 (Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area)	ウイルス	Poliovirus Adenovirus Murine Norovirus [Limited spectrum virucidal activity] ^{*2} Adenovirus Murine Norovirus	薬液：負荷物質：ウイルス液 = 8 : 1 : 1 (調製済製品の場合 = 97 : 2 : 1) 負荷物質 (作用時濃度) ・0.03% BSA (擦式消毒剤) ・0.3% BSA+ 0.3%ヒツジ赤血球 (洗浄消毒剤) メーカーの推奨に従うが20℃、30~120秒	4 log ₁₀ 以上の減少をみるには 10 ⁸ TCID ₅₀ /mL以上	作用前後で4 log ₁₀ TCID ₅₀ 以上の減少
ASTM E2315-16 (Standard Guide for Assessment of Antimicrobial Activity Using a Time-Kill Procedure)	微生物	特定の菌種は指定されていない	想定する濃度に調整した薬液に菌液を加える (菌液は作用液の5%以下) 25 ± 2 °C、時間は例示： 15, 30, 60秒	2 x 10 ⁷ CFU/mL	
ASTM E1052-20 (Standard Practice to Assess the Activity of Microbicides against Viruses in Suspension)	ウイルス	Adenovirus, Type 2 [VR-846] or Type 5 [VR-5] Canine Parvovirus, Cornell-780916-80 strain [VR-2017] Cytomegalovirus, strain AD-169 [VR-538] Feline calicivirus, strain F-9 [VR-782] Hepatitis A Virus, HM-175 strain [VR-2093] Herpes simplex virus, Type 1, strain F (1) [VR-733] Influenza A, A/Hong Kong/8/68 [VR-544], A/PR/8/34 [VR-95] Murine Norovirus, Cell line: RAW 264.7 [TIB-71] Respiratory syncytial virus, Long strain [VR-26] Rhinovirus, Type 14 [VR-284] or 37 [VR-1607] Rotavirus, Wa strain [VR-2018] Vaccinia, WR strain [VR-119]	薬液：ウイルス液 = 9 : 1 任意の温度、時間	10 ⁴ ~10 ⁶ の感染価	

・試験を実施するには、各ドキュメントの最新版の内容に従って実施すること

・洗浄消毒薬：衛生(学)的手指衛生用洗浄消毒薬、擦式消毒薬：衛生(学)的手指衛生用擦式消毒薬

*1： 洗浄消毒薬・擦式消毒薬向けの条件が設定されている場合は限定して記載している

*2： The test for limited spectrum virucidal activity will cover all enveloped viruses (Annex A) and the specified test organisms .

別表2. 手指衛生消毒薬の評価に用いる中和成分（例）

出典 ^{*1}	殺菌成分	中和成分
EN 1500:2013 Chemical disinfectants and antiseptics — Hygienic handrub — Test method and requirements (phase 2/step 2)	・4級アンモニウム塩と脂肪酸アミン類 ・両性化合物	レシチン、サポニン、ポリソルベート80、ドデシル硫酸ナトリウム、 脂肪族アルコール酸化エチレン縮合物（非イオン界面活性剤）
	・ビグアナイド類	レシチン、サポニン、ポリソルベート80
	・酸化系化合物	チオ硫酸ナトリウム、カタラーゼ（過酸化水素や過酸化水素 放出成分用） ^{*2}
ASTM E1054 Standard Practices for Evaluation of Inactivators of Antimicrobial Agents	・アルコール類	レシチン、サポニン、ポリソルベート80
	・ベンザルコニウム塩化物（4級アンモニウム塩類）	レシチン＋ポリソルベート、スラミンナトリウム塩、有機物質、 ポリソルベート80、シクロデキストリン
	・クロルヘキシジン（ビグアナイド類）	レシチン＋ポリソルベート80、オレイン酸ナトリウム
	・ヨウ素（ハロゲン類）	チオ硫酸、ポリソルベート80、スキムミルク
	・イソプロパノール（アルコール類）	ポリソルベート80、抑制濃度以下への希釈

*1：例としてEN1500およびASTM E1054から代表的な中和成分を記載

*2：日本国内には過酸化水素や過酸化水素放出成分を有効成分とする既承認手指消毒薬は存在しない

別表3. CENおよびASTM標準試験法における衛生(学)的指衛生洗浄薬・衛生(学)的指衛生消毒薬の薬効評価法と判定基準の比較

分類	試験番号	被験者数	指標菌	試験製剤	対照製剤	薬効評価法 ^{*1}	薬効の判定基準 ^{*2}
衛生(学)的指衛生洗浄薬	EN1499 :2013	12~15名	<i>Escherichia coli</i> K12 NCTC10538	メーカー推奨量、30~60秒間スクラビング	非抗菌石けん 5mL、60秒間スクラビング	ボランティアの手指を菌で人為的に汚染、シャーレ内で指先から揉み出した菌量をベースラインとし、消毒後に揉み出した菌量との差を算出	消毒直後の減菌効果は対照より優れる (Wilcoxon符号順位検定)
	ASTM E1174 (21)	十分な人数の成人健康人	<i>Serratia marcescens</i> ATCC14756 <i>Escherichia coli</i> ATCC11299	推奨の用法に従う 推奨が無ければ以下に従う 液体製剤(スクラブ剤) ^{*3} : 5mL 30秒間スクラビング後、30秒流水	なし	ボランティアの手全体を菌で人為的に汚染、グローブジュース法で揉み出した菌量をベースラインとし、再度汚染、消毒後に回収した菌量との差を算出	FDA-PR : 消毒1回目 5分後 2.5log ₁₀ 以上の減少 FDA-FR : 消毒1回目 5分後 所定の条件を満たす ^{*4}
衛生(学)的指衛生消毒薬	EN1500 :2013	18~22名	<i>Escherichia coli</i> K12 NCTC10538	メーカー推奨量、30~60秒間ラビング	60v/v% イソプロパノール 3mL X 2回、60秒間ラビング	ボランティアの手指を菌で人為的に汚染、シャーレ内で指先から揉み出した菌量をベースラインとし、消毒後に揉み出した菌量との差を算出	消毒直後の減菌効果は対照より劣らない (非劣性検定)
	ASTM E2755 (15)	十分な人数の成人健康人	<i>Serratia marcescens</i> ATCC14756 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538(MSSA) or ATCC33591(MRSA)	メーカー推奨の使用法に従う 推奨が無ければ以下に従う 液体、ゲル、スプレー、フォーム製剤 : 1.5mL、10秒内に塗布 ワイブ製剤 : 1枚、40秒内に塗布 いずれも塗布後、製剤が乾燥するまでラビングないし清拭を継続	60v/v% イソプロパノール 1.5mL、10秒以内に拡散	ボランティアの手全体を菌で人為的に汚染、グローブジュース法で揉み出した菌量をベースラインとし、再度汚染、消毒後に回収した菌量との差を算出	FDA-PR : 消毒1回目 5分後 2.5log ₁₀ 以上の減少 FDA-FR : 消毒1回目 5分後 所定の条件を満たす ^{*4}

*1 : 薬効評価方法

シャーレを用いた方法 (CEN) : ボランティアの指先をサンプリング液 (+中和剤) を入れたシャーレ中に入れ、ボランティア自身がこすり合わせて指先の菌を採取し、回収した液を平板塗抹ないし混釈培養して生菌数を測定する方法
グローブジュース法 (ASTM) : ボランティアに手袋を装着させ、サンプリング液および中和剤を手袋内に入れ、介在者が手袋上からマッサージして手指上の菌を採取し、回収した液を平板塗抹ないし混釈培養して生菌数を測定する方法

*2 : 米国 (ASTM)の判定基準は定められていないため、FDA- PR(2015年)およびFDA- FR(2017年)を例示

*3 : アルコール指衛生消毒薬のようなリーボン製剤や、固形製剤の適用法は同標準試験法で別に定められている

*4 : 米国既承認消毒薬との非劣性、およびプラセボ (使用できない場合は非抗菌石けん・生理食塩水等) に対する優越性を所定マージンで達成する

別表4. CENおよびASTM標準試験法における手術時手指衛生消毒薬の薬効評価法と判定基準の比較

分類	試験番号	被験者数	指標菌	試験製剤	対照製剤	薬効評価法 ^{1,2}	薬効の判定基準 ³
手術時手指衛生消毒薬	EN12791 :2017	23~28名	健康人ボランティアの手指常在菌・ 一過性菌	メーカー推奨量、 60秒間~5分間ラビング	60v/v% n-プロパノール ^{*1} 3mL x 2回、3分間ラビング	ボランティア指先をシャーレ内で擦って揉み出した常在菌・一 過性菌をベースラインとし、消毒後に同様の方法で揉み出し た菌量との差を算出	消毒直後ならびに消毒3時間後の各減菌効果は対照より 劣らない（非劣性検定）
	ASTM E1115 (11)	十分な人数の成人健康人	健康人ボランティアの手指常在菌・ 一過性菌	製剤(スクラブ剤)： メーカー推奨量、 最長5分間スクラビングx2回 水不要製剤(ラビング剤)： メーカー推奨量、ラビングx3回	なし	ボランティアの手全体からグローブジュース法で揉み出した常 在菌・一過性菌の量をベースラインとし、消毒後に回収した 菌量との差を算出	FDA-PR：消毒1回目 1分後 2 log ₁₀ 以上の減少、 消毒6時間後にベースライン菌数を上回らない FDA-FR：消毒1回目 5分後 所定の条件を満たす ^{*4} 、 消毒6時間後にベースライン菌数を上回らない

*1：60v/v% n-プロパノールについては、75v/v%を超え、95v/v%未満のエタノールでの代替可能性を示す以下の報告が存在する。
Suchomel M, Rotter M. Ethanol in pre-surgical hand rubs: concentration and duration of application for achieving European Norm EN 12791.
Journal of Hospital Infection.2011; 77: 263-266.

*2：薬効評価方法
別表3注釈を参照

*3：米国（ASTM）の判定基準は定められていないため、FDA- PR(2015年)およびFDA- FR(2017年)を例示

*4：米国既承認消毒薬との非劣性、およびプラセボ（使用できない場合は非抗菌石けん・生理食塩水等）に対する優越性を所定マージンで達成する