

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：手指衛生 2023

一般社団法人 日本環境感染学会
消毒薬評価委員会



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：手指衛生 2023

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定した。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。改定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行った。
 2. 欧州規格（以下「CEN」）は大きな改定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行った。
 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からの大きな改定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。そこで本改定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CEN、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に、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）が行う手指衛生であり、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。

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。

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）が行う手指衛生（手指常在菌 resident skin flora による手術野汚染を防止する目的）

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	消毒直後の滅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×2 回, 60 秒間ラビング	消毒直後の滅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×2 回, 3 分間ラビング	消毒直後ならびに消毒 3 時間後の各滅菌 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)

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行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し、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）

- ・医薬品製造販売承認申請や有効性に係る情報提供等の目的において、製造者等が自施設で試験を実施する場合には、独立した第三者機関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

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）

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	薬液 : 蒸留水 : 菌液 = 8 : 1 : 1 20°C, 5 分	1.5 - 5.0 × 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	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°C, 30 ~ 60 秒	1.5 - 5.0 × 10 ⁸ CFU/mL (調製済製品の場合, 1.5 - 5.0 × 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	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°C, 30 ~ 60 秒	1.5 - 5.0 × 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	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°C, 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	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 × 10 ⁷ CFU/mL	

別表1 *in vitro* 有効性評価の標準試験法 (例) (続き)

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
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	

・試験を実施する際には、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)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4級アンモニウム塩と脂肪酸アミン類 ・ 両性化合物 ・ ビグアナイド類 ・ 酸化系化合物 ・ アルコール類 	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) レシチン, サポニン, ポリソルベート80 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)*2 レシチン, サポニン, ポリソルベート80
ASTM E1054 Standard Practices for Evaluation of Inactivators of Antimicrobial Agents	<ul style="list-style-type: none"> ・ ペンザルコニウム塩化物 (4級アンモニウム塩類) ・ クロルヘキシジン (ビグアナイド類) ・ ヨウ素 (ハロゲン類) ・ イソプロパノール (アルコール類) 	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 レシチン+ポリソルベート80, オレイン酸ナトリウム チオ硫酸, ポリソルベート80, スキムミルク 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）的指衛生消毒薬	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	ポラテ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掻き出した菌量をベースライインとし、消毒後に掻き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（スクラビング剤）*3： 5mL 30 秒間スクラビング後、 30 秒流水	なし	ポラテ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掻き出した菌量をベースライインとし、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×2 回、60 秒間 ラビング	ポラテ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掻き出した菌量をベースライインとし、消毒後に掻き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	ポラテ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掻き出した菌量をベースライインとし、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)：ポラテ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、ポラテンティア自身がい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)：ポラテ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ュを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フオン製剤や、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、およびブラセボ（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	薬効の判定基準*2
手術時手指衛生消毒薬	EN12791 : 2017	23 ~ 28 名	健康人ポランテイヤの手指常在菌・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*3 3mL x 2 回, 3 分間ラビング	ポランテイヤ指先をシヤレ内で擦って拭き出した常在菌・一過性菌をベースラインとし, 消毒後に同様の方法で拭き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	健康人ポランテイヤの手指常在菌・一過性菌	製剤 (スクラブラ剤): メーカー推奨量, 最長 5 分間スクラビング x 2 回 水不要製剤 (ラビング剤): メーカー推奨量, ラビング x 3 回	なし	ポランテイヤの手全体からグロブジュース法で拭き出した常在菌・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: 薬効評価方法

別表 3 注釈を参照

*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: 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.

*4: 米国既承認消毒薬との非劣性, およびブラセボ (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

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：手指衛生 2023

2023年7月25日発行

一般社団法人 日本環境感染学会
消毒薬評価委員会

無断転載を禁ず