

I . 総括研究報告

新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究

研究代表者 秋山 卓美 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

研究要旨

新型コロナウイルスの世界的大流行を受け、手指の消毒に用いる新規消毒剤の開発が活発になることが考えられ、消毒剤の製造販売の承認申請において必要な試験や評価法を示すことが必要である。感染症予防を目的として使用される新規消毒剤の承認申請ガイドライン（案）を策定するための研究を行った。

米国、EU、中国、カナダ、豪州における消毒剤、その配合成分や評価法に関する規制や基準を調査し、日本の規制と比較したところ、調査した国・地域において、消毒剤は使用先（家庭内・医療分野等）、使用法（擦式・洗浄）、リスク又は配合成分により薬事上の取扱いを区別しており、審査が簡素又は不要となる条件が規定されていた。有効成分として、米国は3～6成分、EUは26成分、中国は53成分、カナダは7成分、豪州は2～3成分が規定されていた。また、有効性の評価法は調査した国・地域のいずれにおいても特定の方法を指定又は推奨している。米国、EU及び中国においては自国の公的評価法が、カナダではEUの方法及びASTMの方法が、豪州では米国又はEUの方法が採用されていた。

新型コロナウイルスはエンベロープウイルスであり、エタノールによる抗ウイルス作用は十分期待できるが、今後は代替的な消毒剤の開発も重要な社会的課題である。新たな病原性ウイルス感染症の発生に備え、非エンベロープウイルスも対象に含む新規医薬品の開発は今後も増加する可能性があり、本研究成果は抗ウイルス効果を有する新規医薬品の承認申請において科学的根拠として活用されることが期待される。

研究分担者

上間 匡 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 室長

研究協力者

五十嵐 良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

朝倉 宏 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 部長

A. 研究目的

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）は世界的大流行（パンデミック）が起きており、我が国でも2020年4月7日及び2021年1月7日に「新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言」が発令された。新型コロナウイルスの感染経路は、飛沫感染と接触感染であり、手洗いやアルコール消毒がウイルスを除去するため感染防止に有効とされている。

手指の消毒を目的とする消毒剤は、一般用医薬品や医薬部外品として薬機法の規制を受けるため、消毒剤の製造販売には承認申請が必要であり、有効性や安全性を示す資料を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出しなければならない。今後新規消毒剤の開発や新規企業の参入も活発になってくると思われる。これらを促す意味でも、消毒剤の製造販売の承認申請において必要な評価項目や試験法を示すことが必要である。

そこで本研究は、手指を対象として使用される新規消毒剤の承認申請ガイドライン（案）を策定することを目的とする。手指の消毒等に用いられる一般用医薬品や医薬部外品、生活用等の品目の国内外における規制、審査基準や分類について調査を行い、また、そうした種々の消毒剤やその成分の消毒効果の評価法について検証を行う。

諸外国における消毒剤、その配合成分や評価法に関する規制や基準を調査し、日本の規制と比較する。また、抗ウイルス効果を評価する試験法に関する情報を整理すると共に、新型コロナウイルスを対象とした場合の実施手順案を例示する。更に結果の判定法としての遺伝子定量法について検証する。

B. 研究方法

日本の規制について国内の資料等を調査して取りまとめた。外国の規制及び有効性の評価法について業務委託により調査し、調査結果を取りまとめた。

JIS における抗ウイルス試験法並びに国内試験機関での抗ウイルス評価試験及び使用されるウイルスを調査した。業務委託の調査結果も含めて海外主要国における抗ウイルス試験法を調査して整理した。

抗ウイルス試験法における結果判定法となるウイルス力価の測定法について、ウイルスの

感染性を直接評価する TCID₅₀ 法およびプラーク法と、COVID-19 の拡大により一般にも認知度が高まり、広く普及したリアルタイム PCR による遺伝子定量法の比較を行った。

C. 研究結果

1. 日本の規制の現状の調査

「消毒」を謳うことができる品目である医薬部外品（新指定医薬部外品）、一般用医薬品及び医療用医薬品について現状をまとめた。

新指定医薬部外品の外皮消毒剤には製造（輸入）承認基準が定められている。その基準に適合するのは、下記の有効成分を単一、かつ示された配合量の範囲で含む場合のみである。

エタノール：76.9～81.4vol%

ベンザルコニウム塩化物：0.05w/v%

ベンゼトニウム塩化物：0.05w/v%

クロルヘキシジングルコン酸塩：0.1w/v%

ポビドンヨード：7.5w/v%

このほかに新範囲医薬部外品の殺菌消毒薬があり、有効成分としてイソプロピルメチルフェノール（0.1w/v%）等がある。

外皮消毒剤製造（輸入）承認基準を満たさないものは医薬品としての承認が必要となる。一般用医薬品では効能又は効果が手指の消毒等のものは薬効分類において創傷面に適用する医薬品とともに殺菌消毒薬（特殊絆創膏を含む）に分類される。リスク区分では第2類のものと第3類のものが存在する。

医療用医薬品では、薬効分類において261外皮用殺菌消毒剤に、創傷面や化膿部位に適用する医薬品とともに分類されている。

2. 外国の規制の現状の調査

米国、EU、中国、カナダ、豪州における消毒剤に関する規制状況や配合成分などの規格の有無、新規承認申請、指定される有効性の評価法について調査を行った。

(1) 米国

手指・皮膚の消毒に用いる OTC 医薬品としての消毒剤は医療分野向け OTC 局所消毒剤、消費者用洗浄消毒剤及び消費者用擦式消毒剤に分けられている。1994 年に制定した「医療分野向け OTC 局所消毒剤に関する暫定最終モノグラフ」（1994 TFM、消費者用消毒剤も区別せず対象）において Generally recognized as safe and effective (GRAS/GRAE)として承認申請不要とした配合成分の見直しが行われており、評価延期などにより GRAS/GRAE のままととなっている成分は医療分野向け OTC 局所消毒剤では 6 成分、消費者用洗浄消毒剤では 3 成分、消費者用擦式消毒剤では 3 成分である。

モノグラフと異なる成分を含む消毒剤を製造販売するためには新薬としての承認申請を行う必要があり、非臨床薬理学及び毒物学セクションに有効性の評価試験のデータを記載することになる。評価試験の方法は 1994 TFM に示されているが、Codes of Federal Register (CFR) ではない。

(2) EU

手指の消毒剤のような微生物等を死滅させて感染力を失わせることを目的とする製品は殺生物性製品規則 (Biocidal Product Regulation, BPR) により管理され、製造販売するための認可を受けるには、製品に配合する活性物質自体が承認を受けていることが前提となる。

皮膚や頭皮を消毒する人体衛生用消毒剤は BPR 付属書 V に規定された製品タイプ (PT) のうち PT1 である。既承認の活性物質のうち PT1 に使用できるものは 2021 年 3 月時点で 599 であり、複数の供給メーカーによる同一の物質をまとめると 26 物質である。

新規活性物質の承認及び殺生物性製品 PT1 の認可には標的となる生物に対する有効性の

データが必要である。有効性確認方法の標準として欧州標準化委員会 (CEN) 作成の方法があり、製剤の開発段階で用いられるフェーズ 1 の試験法として EN1040 が、実使用を想定したフェーズ 2 の試験法として EN1276、EN1499、EN1500、EN1650、EN12791、EN13624、EN13727、EN14347、EN14348、EN14476、EN14885 がある。

(3) 中国

既存消毒製品の成分は「消毒剤原料有効成分リスト」及び「中華人民共和国薬典」の消毒防腐類で規定しており、「消毒剤原料有効成分リスト」では人体皮膚、粘膜と手の消毒に使用できる成分は 53 種である。これらに規定のない物質は新材料とされ、新プロセス技術を利用した消毒剤と合わせて新規消毒製品として取り扱われる。

既存消毒製品は「消毒製品衛生安全評価規定」に基づいて、市場に出る前に省級衛生行政部門による評価を受ける必要がある。その検査項目には殺菌効果試験が含まれている。新規消毒製品の輸入製造販売には国家衛生与計画生育委員会による「消毒管理弁法」に従った衛生許可の取得が必要である。

手指のみに使用される消毒剤については中華人民共和国国家標準として GB 27950-2020 「手消毒剤一般要件」が制定されている。殺滅微生物活性の指標が規定されており、測定方法は「消毒技術規範」の消毒製品検査測定技術規範で定められた方法で行うこととしている。液体の消毒剤の消毒効果の評価方法と標準は GB 15981-1995 「消毒と滅菌効果の評価方法と標準」でも定められている。

(4) カナダ

消毒剤がその用途により個人／家庭内使用製品、個人商用製品及び専門的使用製品に分類

され、個人／家庭内使用製品は更にモノグラフ製品と非モノグラフ製品に分けられる。個人／家庭内使用モノグラフ製品は擦式消毒剤、洗浄消毒剤ともに「皮膚消毒剤(個人／家庭内使用)モノグラフ」で使用できる有効成分7成分がその濃度とともに規定されている

個人商用製品、専門的使用製品及びモノグラフと異なる成分を含む個人／家庭内使用製品を製造販売するためには、医薬品又は自然健康製品として申請する必要がある。有効性の評価試験法としては、個人／家庭用および個人商用製品の場合、真菌およびウイルス試験が特に指定されている場合を除いて *in vivo* データのみでよいとしている。専門的使用製品の場合 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の両方が必要である。*in vitro* 試験の方法として ASTM E1052-96、EN13624、EN13727、EN14348 及び EN14476 を、*in vivo* 試験として EN1499、EN1500、EN12791、ASTM E1115-02、ASTM E111173-01e1、ASTM E1174-06、ASTM E2011-09、ASTM E2276-03 及び ASTM E2613-08 を標準法としている。

(5) 豪州

皮膚消毒製品は OTC 医薬品に分類され、モノグラフ製品と医療現場で使用する非モノグラフ製品とに分けられている。モノグラフ製品は「手指消毒剤 OTC 医薬品モノグラフ」により使用する有効成分や濃度が規定されている。擦式製品は3成分及びその特定の組合せ、手洗い製品は2成分である。

モノグラフ製品でも有効性に関するデータを取得する必要がある。*in vitro* 試験の方法として EN13727 又は米国 1994 TFM の方法が、*in vivo* 試験として EN1499、EN1500 又は 1994 TFM の方法が指定されている。

3. 抗ウイルス効果の評価試験法

(1) 抗ウイルス試験に関する JIS 規格

繊維製品やセラミック製品などの工業製品を対象にした抗ウイルス試験法として JIS R1706、R1756、Z2801、L1922 が JISC (日本産業標準調査会) データベースに示されていた。

一般用医薬品に対応した抗ウイルス試験法については国内は未整備であった。

国内試験機関における抗ウイルス試験の実施状況を調査したところ、ASTM や EN 等に準じた試験が実施されていたが、多くは一般医薬品ではなく雑貨製品の付加価値の一つとして示されていた。

(2) 国内で試験に用いられるウイルス種

ウェブ検索を通じてエンベロープウイルスとしてインフルエンザウイルス A 型、や非エンベロープウイルスとしてネコカリシウイルスなど BSL2 のウイルスが汎用的に使用されていた。

COVID-19 の影響により新型コロナウイルスを用いた試験を受託する試験機関も増えているが、BSL3 実験施設での実施が必要であり急激な増加は見込みにくい。

(3) 外国の抗ウイルス試験法

米国、欧州、カナダ、豪州では ASTM E1052、E1053 および EN14476 が標準試験法として採用されていた。

手指消毒への適用を想定する一般医薬品については、ASTM E1052 および EN14476 に示される懸濁液中でのウイルス不活化評価方法(サスペンション法)が基本となると考えられた。

特定のウイルスに対して、例えば新型コロナウイルスに対する抗ウイルス作用を標榜する場合には当該ウイルスを用いた評価が求めら

れる。ウイルス一般に対する場合は、エンベロープウイルスと非エンベロープウイルスの両方を用いて評価することとされていた。

(4) 試験の概要

新型コロナウイルスを対象とした場合を例示する。

(4)-1. 細胞の維持管理

ウイルスは感受性細胞でのみ増殖可能のため、使用ウイルスに適した細胞の維持管理が必須となる。新型コロナウイルスに関しては、国内では Vero E6/TMPRSS2 細胞が国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 JCRB 細胞バンクより入手可能であり (JCRB1819)、維持管理も容易である。

(4)-2. ストックウイルスの調整

Vero E6/TMPRSS2 細胞をフラスコ底面積の 80-90%まで増殖した状態でウイルスを接種し、24-48 時間後の培養液を 3,000 x g で 5 分程度遠心した上清をストックウイルス液とし、試験に用いやすいように小分けにして -70°C 以下の低温フリーザーにて保存する。

(4)-3. TCID₅₀ 法による評価試験

ウイルスと消毒剤を試験管内で直接混合する。混合比はウイルス:消毒剤=1:9 が一般的だが、消毒効果や使用法を考慮し、ウイルス:消毒剤=1:1 または 1:19 などに設定する。

試験区として、不活化反応、ウイルス力価のコントロール、細胞毒性コントロール、中和コントロールを実施する。

各試験区の混合液を反応停止後に 10 倍階段希釈列を作成し、予め Vero E6/TMPRSS2 細胞を播種していた 96 穴マイクロプレートに接種し培養する。細胞変性効果 (CPE) の出現を指標に力価を算出する。算出法は Spearman-Kärber 法による。

(4)-4. 結果の判定基準

ウイルス力価コントロールと中和コントロ

ールのウイルス力価が同程度である、不活化反応によってウイルス力価が 4log₁₀ 以上減少した場合に十分な抗ウイルス効果があると判定するのが一般的である。4log₁₀ 以上の力価減少を判定するためには、ウイルス/消毒剤混合液中に少なくとも 6log₁₀ の力価のウイルスが含まれる必要がある。

(5) プラーク法による評価試験

反応停止後の混合液を各穴の底面積の 80-90%まで細胞が増殖した 6 穴や 12 穴の細胞培養プレートへ TCID₅₀法と同様に階段希釈を作成したウイルスを接種した後にアガロース等を重層して培養する。培養後に固定・染色を行い、ウイルス感染によって死滅し染色されない細胞を白色プラークとしてカウントして力価を算出する。

(6) TCID₅₀ 法、プラーク法、遺伝子定量法の比較

加熱処理により不活化された新型コロナウイルスの力価を TCID₅₀法およびプラーク法で測定すると同時に、リアルタイム PCR によって遺伝子定量を実施し、リアルタイム PCR によってウイルスの感染性の消失を評価できるか検証した。

非加熱のストックウイルスの力価は TCID₅₀法で 3.2 x 10⁶ TCID₅₀/mL、プラーク法では 1.2 x 10⁶ PFU/mL、リアルタイム PCR を用いた遺伝子定量法では 6.0 x 10⁸ copies/mL であった。50°C30 分および 90°C5 分の加熱処理により、TCID₅₀ およびプラーク法では検出限界以下となったが、リアルタイム PCR ではそれぞれ 3.0 x 10⁸ copies/mL、5.0 x 10⁷ copies/mL となり、リアルタイム PCR による遺伝子定量法はウイルス力価の減少を評価するには適さないことが示された。

D. 考察

(1) 消毒剤及びその成分の薬事上の取扱い並びに承認申請

日本では、有効成分 5 種を規定した外皮消毒剤製造（輸入）承認基準に適合するものは新指定医薬部外品としての承認を求めることができ、それ以外のもは医薬品として承認申請を行う。使用先による明確な区別はない。

米国では、医療分野向け OTC 局所消毒剤、消費者用洗浄消毒剤及び消費者用擦式消毒剤に分けて、それぞれで GRAS/GRAE に規定する 3~6 成分のうち 1 成分のみで製造する製品については承認申請不要である。

EU では皮膚の消毒剤は全て PT1 に分類され、物質数としては 26 の既存活性物質が供給メーカー別に規定され、承認を受けていない供給メーカーの物質を使用して製品の製造を行う場合、まず新規活性物質としての承認を受け、次に製品の承認を受ける必要がある。

中国では消毒剤に使用される有効成分は消毒剤原料有効成分リストに記載されており、手指に使用できるのは 53 成分である。生産プロセスも既存製品と同じ製品は既存消毒製品として各省に対して承認申請を行う。それ以外の製品の衛生許可の承認は国が行う。

カナダでは用途により個人／家庭内使用製品、個人商用製品及び専門的使用製品に分類され、使用できる有効成分を 7 種に限定した個人／家庭内使用製品としての消毒剤のモノグラフに適合する製品であっても製造販売には承認申請が必要である。

豪州では医療分野でない手指擦式消毒製品及び手洗い消毒製品は規定された 2~3 種の有効成分のみを使用する製品は申請に際し有効性に関するデータは提出不要である。

調査した日本、米国、EU、中国、カナダ及び豪州では承認された有効成分の種類と取扱いが国により異なる。外国で承認された成分の

取扱いに関する検討が必要と考えられる。

(2) 消毒剤の有効性の評価法

新規成分を含む消毒剤の承認に必要な有効性に関するデータやその評価法を指定しているかどうか調査した。

日本では有効性の評価法は指定されていない。米国では 1994 TFM で方法を記載し、指定している。EU は 11 の EN 試験法を強く推奨している。中国は GB 27950 及び消毒技術規範を指定している。カナダは ASTM 又は EN 試験法の 5 つの *in vitro* 試験及び 9 つの *in vivo* 試験を標準法として指定している。豪州は *in vitro* 試験として 1 つの EN 試験法及び米国 TFM の試験、*in vivo* 試験として 2 つの EN 試験法及び米国 TFM の試験が指定されている。

調査した米国、EU、中国、カナダ及び豪州のいずれも特定の方法を指定又は推奨している。ガイドライン策定に当たって、特定の評価法を推奨あるいは指定するか検討する必要がある。

(3) 抗ウイルス試験法

JIS 規格に示される抗ウイルス試験法は工業製品を対象にしており、一般用医薬品に対応する抗ウイルス試験法については国内では未整備であった。

外国では ASTM や EN 等で一般的な消毒剤による抗ウイルス試験法が示されていた。特定のウイルスに対する効果を標榜する場合には、当該ウイルスを用いた試験が求められており、例えば新型コロナウイルスに対する効果を標榜するには新型コロナウイルスを用いた評価試験を BSL3 実験施設内で実施する必要がある。

抗ウイルス試験の評価判定にはウイルスの感染性を直接測定する TCID₅₀ 法やプラーク法を用いる必要があり、遺伝子定量法は適していない。

E. 結論

調査した国・地域において、消毒剤は用途(家庭内・医療分野等)、使用法(擦式・洗浄)、リスク又は配合成分により薬事上の取扱いを区別しており、審査が簡素又は不要となる条件が規定されている。消毒剤の有効成分としては、米国は3~6成分、EUは26成分、中国は53成分、カナダは7成分、豪州は2~3成分が規定されていた。

有効性の評価法は調査した国・地域のいずれにおいても特定の方法を指定又は推奨している。米国、EU及び中国においては自国の公的評価法が、カナダではEUの方法及びASTMの方法が、豪州では米国又はEUの方法が採用されていた。

新型コロナウイルスはエンベロープウイルスであり、エタノールによる抗ウイルス作用は十分期待できるが、今後は代替的な消毒剤の開発も重要な社会的課題である。新たな病原性ウイルス感染症の発生に備え、非エンベロープウイルスも対象に含む新規医薬品の開発は今後

も増加する可能性があり、本研究成果は抗ウイルス効果を有する新規医薬品の承認申請において科学的根拠として活用されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし