

封じ込め実験室における事故・ヒヤリハット事例の収集と効果的対策の検討 ポリオウイルス病原体バイオリスク管理の国際標準化に関する研究

研究分担者	清水 博之	国立感染症研究所	ウイルス第二部
研究協力者	伊木 繁雄	国立感染症研究所	バイオセーフティ管理室
	篠原 克明	国立感染症研究所	バイオセーフティ管理室

研究要旨

外国人研修生を対象とした JICA 集団研修において、バイオセーフティ教育訓練を実施し、研修参加者の実験室・検査室における具体的なヒヤリハット事例に関する聞き取り調査を行った。実験室における日常業務で、通常起こりうる事故事例から、人身事故につながる可能性を有する重大事故まで、様々なヒヤリハット・事故事例が報告された。

ポリオ根絶最終段階計画 2013-2018 では、世界ポリオ根絶を達成するための要件のひとつとして、ポリオウイルス取扱い施設から地域社会へのポリオウイルス再侵入のリスクを最小限とするためのポリオウイルスの安全な取扱いと封じ込め活動の徹底を挙げている。そのため、WHO は、2014 年 12 月に、ポリオウイルス病原体管理に関する世界的行動計画改訂第三版である WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use (GAPIII) を公開し、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理の徹底を求めている。日本では、IPV 製造施設を含む、いくつかの施設が、今後、2 型を含むポリオウイルスを保有・使用することが想定されることから、GAPIII バイオリスク管理対応状況を確認した。多くの項目については、すでに対応済み、対応可能であったが、施設面では、Class III BSC の設置(あるいは退出時シャワーの整備)、運用面では、管理区域立入者への抗体価検査の義務化、曝露時緊急対応等について引き続き検討を進める必要がある。また、最近公開された Containment Certification Scheme to support the WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment (GAPIII-CCS)に準拠したポリオウイルス取扱い施設認証体制の国内整備が今後必要とされる。

A . 研究目的

ポリオウイルス感染は不顕性感染の割合が高いことから、ポリオウイルス病原体サーベイランスと実験室診断に基づく確定診断は、世界

ポリオ根絶計画の推進と検証にとって不可欠な機能として位置づけられている。世界中すべての国・地域をカバーするポリオウイルス病原体サーベイランス体制を確立するため、

WHO は、世界ポリオ実験室ネットワークを整備し、高度に標準化された検査手法によるポリオ実験室診断を実施している。WHO ポリオ実験室では、臨床検体等(急性弛緩性麻痺患者由来糞便、環境検体等)からのポリオウイルスの分離同定検査を日常的に行うため、各国・各地域の研究所・実験室・検査室の実態に即した、バイオセーフティの知識および技術習得のための教育訓練システムが整備されている。

WHO は、世界的ポリオ根絶最終段階における包括的な根絶戦略として、ポリオ根絶最終戦略計画 2013-2018 (Polio eradication and endgame strategic plan 2013-2018)を策定し、出来る限り迅速な世界的ポリオ根絶の達成を目指している。ポリオ根絶最終戦略計画 2013-2018 では、野生株およびワクチン由来ポリオウイルス伝播の停止のみならず、ポリオ根絶最終段階におけるポリオウイルス伝播およびポリオ流行のリスクを最小限とするための戦略が示されており、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理 (ポリオウイルス実験室封じ込め)の徹底が、世界ポリオ根絶達成の重要な要件のひとつと位置づけられている。その一環として、ポリオウイルス病原体管理に関する WHO 行動指針が改訂され(第三版; GAPIII)、2014 年 12 月に公開された。GAPIII は、2015 年の WHO 総会で承認されたため、GAPIII に準じた国際規準によるポリオウイルス病原体バイオリスク管理が求められている。

本研究では、国際的に標準化されたバイオセーフティ・バイオリスク管理教育訓練の一例として、世界ポリオ実験室ネットワークで用いられている教育教材を使用した実地研修を実施し、その後、途上国実験室・検査室における具体的なヒヤリハット事例についての聞き取り調

査を実施した。また、GAPIII の内容を詳細に検討・評価するとともに、関連資料の和訳版を作成した。作成した和訳版資料等を用い、国際的規準によるポリオウイルス病原体バイオリスク管理体制の国内整備に向けた検討を行った。

B . 研究方法

1) JICA 集団研修「ポリオ及び麻疹を含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」(Laboratory Diagnosis Techniques for the Control of Vaccine Preventable Diseases, including Poliomyelitis and Measles, 2017 年 1 月 16 日 ~ 2 月 10 日)への参加者を対象としたバイオセーフティ教育訓練のため、ポリオ実験室ネットワークバイオセーフティ教育訓練資料(研修ガイダンス、ハンドアウト)を用いたバイオセーフティ教育訓練を実施し、途上国実験室におけるバイオセーフティ対応の現状と具体的な問題点について討議した。

2) JICA 集団研修における実験室マネジメント・バイオセーフティ教育訓練の一環として、研修参加者の了解のもと、研修参加者の実験室・検査室における具体的なヒヤリハット事例について聞き取り調査を行い、途上国ウイルス検査室・実験室に共通した問題点を抽出し改善点について討議した。

3) 2014 年 12 月に、ポリオウイルス病原体管理に関する WHO 行動指針第三版 (WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use; GAP III)

が公開された。我が国でも、本行動計画に準拠したポリオウイルス病原体バイオリスク管理体制の整備が求められることから、GAPIII 対応状況の確認と今後の課題について整理した。

4) GAPIII によるポリオウイルス保有施設 (Poliovirus-essential Facility; PEF) 認証の枠組みとなる Containment Certification Scheme to support the WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment (GAPIII-CCS, 2017) 和訳を外注し暫定和訳版とし、内容を検討した。

5) 学会、研究会、ポリオバイオリスク管理ワーキング・グループ打合せ等の機会を利用して、WHO GAPIII によるポリオウイルス病原体バイオリスク管理のコンセプトと具体的な対応について、理解・周知を図った。

C . 研究結果

1) JICA 集団研修「ポリオ及び麻疹を含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」への参加者を対象としたポリオ実験室ネットワーク用バイオセーフティ教育研修を実施した。本年度の研修生は、8 カ国 (アフガニスタン、パキスタン、コンゴ民主共和国、ケニア、ナイジェリア、インドネシア、フィリピン、ベトナム) からの計 13 名で、JICA 集団研修コースリーダーとバイオセーフティ専門家各 1 名が教育訓練を担当した。短時間であったが、研修員間で討議を行うことにより、バイオリスク管理に関する具体的な問題点の抽出や改善点に関する討議を行うことが出来た。

2) JICA 集団研修における実験室マネジメント・バイオセーフティ教育訓練の一環として、研修参加者の実験室・検査室における具体的

なヒヤリハット事例に関する聞き取り調査を行った。実験室における日常業務で、通常起こりうるトラブル事例 (記録ミス、フリーザ故障、検体の漏出、等) から、炭疽感染、ドライアイスによる輸送容器破損、火災等、人身事故につながる可能性を有する重大事故まで、様々なヒヤリハット事故事例が報告された (添付資料 1)。比較的高頻度に報告された事例は、容器破損を含む検体・感染性材料の漏出・漏洩であった。ヒヤリハット・事故事例について研修参加者で情報共有し、予想されるリスクと適切な対応について討議を行った。

3) 2016 年 4～5 月に実施された tOPV 世界的接種停止に対応し、厚労省による「世界的なポリオ根絶に向けた、不必要なポリオウイルスの廃棄について (周知及び協力依頼)」 (平成 27 年 12 月 11 日付) に基づき、不要な 2 型野生株、2 型ワクチン株、および感染の可能性を有する材料のポリオウイルスの廃棄を進めた。感染研ウイルス第二部では、2 型ポリオウイルス使用業務について、BSL3 管理区域内で実施する体制を整備し、PPE 強化等による GAPIII 対応を進めた。GAPIII 添付資料「Poliovirus-Essential Facility におけるバイオリスク管理標準」 (Annex 2 および Annex 3) は、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理の第一段階予防措置に関する国際的要件について詳細に記載されている。GAPIII Annex 2 および Annex 3 の内容を検討して、感染研 BSL3 実験室を例にとり、対応状況を確認したところ、多くの項目については、すでに対応済み、あるいは対応可能であった。Class III BSC の設置、あるいは退出時シャワーの整備等、施設面での対応が必要な項目について、今後の検討課題を抽出した。

4) GAPIII による PEF 認証の枠組みとなる GAPIII-CCS 暫定和訳版を作成した(添付資料 2 および 3)。CCS では、PEF 認証における担当施設・部署(PEF, National Authority of Containment; NAC, Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis; GCC 等)の役割を明確化するとともに、CCS 監査の内容と監査チーム・監査人に必要とされる要件について詳細に示されている。CCS では、1)参加証明(Certification of participation)、2)暫定的封じ込め証明(Interim certification of containment; ICC)、および、3)封じ込め証明(Certification of containment; CC)の 3 段階の過程により PEF 認証を進めていく具体的手順が示されている。

5) ポリオバイオリスク管理ワーキング・グループ打合せにおいて、GAPIII に対応した国内ガイドラインの整備の必要性と内容について検討を行った。2016 年 7 月 6 日～7 日に、英国 NIBSC で開催された“Scientific Consultation on the Safety and Containment of New Poliovirus Strains for Vaccine Production, Clinical/Regulatory Testing and Research”に参加し(清水)、各国の GAPIII 対応状況、“Hyper attenuated poliovirus”株開発の進捗および安全性評価について情報交換を行った。2016 年 10 月 23 日～25 日に開催された第 64 回日本ウイルス学会学術集会において、WHO/WPRO の poliovirus containment 担当者である Dr. Varja Grabovac を講師とした GAPIII workshop をアレンジし(10 月 23 日)、ウイルス学専門家に対し、ポリオバイオリスク管理の必要性について周知を図った。衛生微

生物技術協議会(2016 年 7 月)、感染症危機管理研修会(2016 年 10 月)、希少感染症診断技術研修会(2017 年 2 月)等の機会を利用して、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する情報提供を行った。WHO 年度報告書(Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO annual report, 2016)の一部として、国内 GAPIII 対応状況についてまとめ、WHO 西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会に報告した。

D/E . 考察および結論

JICA 集団研修における実験室マネジメント・バイオセーフティ教育訓練の一環として、実験室・検査室におけるヒヤリハット事例に関する聞き取り調査を行った。今年度は、途上国を中心とした 8 カ国からの 13 名が参加し、通常起こりうる事故事例から、研究施設における炭疽感染、火災等の重大事故まで、多様なヒヤリハット事故事例が報告された(添付資料 1)。異なる背景を有する途上国ウイルス検査室・実験室における具体的事故事例について研修参加者で情報共有し、対策について討議することは、実験室の安全性を向上させるための効果的な教育訓練となりうる。

2014 年 12 月に公開されたポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する新たな WHO 行動計画(GAP III)では、とくにワクチン株を含む 2 型ポリオウイルス感染性材料管理の厳格化を求めている。GAPIII では、世界中のポリオウイルス取扱い施設を、診断・研究・ワクチン製造等に関わる必須な機能を遂行するために必要とされる、ごく少数の認証施設(PEF)に限定し、PEF では、GAPIII に示されたバイオリスク管理標準(Annex 2 および 3)に準じてポ

リオウイルスを取扱うことを求めている。日本では、IPV 製造施設を含む、いくつかの施設が、今後、PEFとして、2型を含むポリオウイルスを保有・使用することが想定されることから、IPV 検定業務を担当している感染研 BSL3 実験室を例にとり、GAPIII バイオリスク管理標準対応状況を確認した。多くの項目について、すでに対応済み、あるいは対応可能であったが、施設面では、Class III BSC の設置(あるいは退出時シャワーの整備)、運用面では、管理区域立入者への抗体価検査の義務化、曝露時緊急対応等について、今後検討を進める必要がある。

2016 年 4～5 月に実施された世界的 tOPV 接種停止を踏まえ、PEF 以外では、ワクチン株を含む 2 型ポリオウイルス感染性材料を廃棄する必要がある。糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もバイオリスク管理の対象となることから、ポリオ・エンテロウイルス以外の腸管感染症(ウイルス、細菌、真菌、原虫)の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設、下水検査施設等においても、リスク評価に基づいた検体等の廃棄・管理が必要となる。我が国では、PEF 施設における GAPIII 対応が進められているが、PEF 以外でポリオウイルス感染性材料を検査する可能性のある施設(GAPIII Annex 6 に該当)やポリオ・エンテロウイルス以外の検査・研究施設への GAPIII 対応の周知は、今のところ不十分である。WHO は、2 型ポリオウイルス感染性を有する可能性のある材料の取扱いガイダンス(Guidance for the Completion of Phase I of GAPIII)の整備を進めており、ガイダンス整備後、国内対応を検討する必要がある。

GAPIII による PEF 認証の枠組みとなる

GAPIII-CCS(2017 年公開)は、認証過程を 3 段階に分け(CP、ICC、および CC)、各段階における担当施設・部署の役割や標準的スケジュールを定めている。CCS では、NAC の果す役割と作業量が多く、NAC が主体となって進める書類審査・施設査察の手順、および監査チーム・監査人に必要とされる要件について詳細に規定されている。今後、CCS に準拠した PEF 認証体制の国内整備が必要とされる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文・著書

- 1) Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. Vaccine 34: 1975-1985, Apr 2016
- 2) Kimura K, Fukushima T, Katada N, Shimizu H, Nakamura T, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Makino K. Adult Case of Acute Flaccid Paralysis with Enterovirus D68 Detected in the CSF. Neurology: Clinical Practice. <http://cp.neurology.org/content/early/2016/11/04/CPJ.0000000000000311.short>, 2016
- 3) Thongprachum A, Khamrin P, Thi Kim Pham N, Takanashi S, Okitsu S, Shimizu H, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses

- commonly causing diarrhea in pediatric patients. *J Med Virol* 161: 159- (in press)
- 4) Kotani O, Suzuki T, Yokoyama M, Iwata-Yoshikawa N, Nakajima N, Sato H, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H, Nagata N. Intracerebral inoculation of mouse-passaged Saffold virus type3 affects cerebellar development in neonatal mice. *J Virol* (in press)
 - 5) Kotani O, Naeem A, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Nakajima N, Hosomi T, Tsukagoshi H, Kozawa K, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H Nagata N. Neuropathogenicity of Two Saffold Virus Type 3 Isolates in Mouse Models. *PLoS One* 11: e0148184, 2016
 - 6) 清水博之: ポリオ. 化学療法の領域 33 : 40-48, 2017
 - 7) 清水博之: 【話題の疾患と治療】エンテロウイルス D68. 感染炎症免疫 46 : 51-54, 2016
 - 8) 清水博之: エンテロウイルス D68 型. 感染と消毒 23 : 133-137, 2016
 - 9) 清水博之: エンテロウイルス 71 ワクチン開発の現状. 小児科 57 : 929-936, 2016
 - 10) 中村朋史、清水博之: エンテロウイルス D68 のウイルス学的特徴. 臨床とウイルス 44 : 72-78, 2016
 - 11) 藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之: エンテロウイルス(D68 を含む)の検査方法. 臨床とウイルス 44 : 84-89, 2016
 - 12) 清水博之: エンテロウイルス感染症. ドクターサロン 60 (5月号), 343-346, 2016
 - 13) 清水博之: エンテロウイルス感染症 (エンテロウイルス 71、68 型感染症等). ドクターサロン 60 (4月号), 40-43, 2016
 - 14) 清水博之: ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する WHO 行動計画(GAP III)と今後の課題. *JBSA Newsletter*, 6 2016
 - 15) 清水博之: WHO ポリオ根絶最終段階戦略とその実施計画 2013-2018 の進捗. 病原微生物検出情報 37: 19-20, 2016
 - 16) 清水博之、厚生労働省健康局結核感染症課: ポリオウイルスのバイオリスク管理. 病原微生物検出情報 37: 22-24, 2016
 - 17) 中村 朋史、西村順裕、有田峰太郎、吉田 弘、和田純子、清水博之: ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行の現状とリスク. 病原微生物検出情報 37: 24-26, 2016
 - 18) 佐藤 弘、多屋馨子、清水博之、2011 ~ 2014 年度ポリオ感受性調査実施都道府県(北海道、山形県、群馬県、千葉県、東京都、富山県、愛知県、山口県、愛媛県) : 不活化ワクチン導入前後のポリオの予防接種状況および抗体保有状況 - 感染症流行予測調査より. 病原微生物検出情報 37: 26-27, 2016

2. 政策提言（ガイドライン・マニュアル・その他）

1. Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report (Annual WHO report 2016) [清水博之、分担執筆], 2016
2. 国立感染症研究所ウイルス第二部第二室、感染症疫学センター第三室. ポリオ、平成 26 年度 (2014 年度) 感染症流行予測調査報告書 8-50、2016

2. 学会発表

- 1) 清水博之、ポリオ根絶に向けた検査と病原体管理. 平成 28 年度希少感染症診断技術研修会、東京、2017. 2 月 21 日
- 2) 清水博之、世界ポリオ根絶計画と日本の貢献、聖路加国際大学 WHO プライマリヘルスケア看護開発研究センターPeople Centered Care セミナー、疾病の根絶・制圧と日本の貢献 2017 年 1 月 7 日、国内
- 3) 清水博之、ポリオウイルスのバイオリスク管理. エンテロウイルス D68 感染症. 平成 28 年度感染症危機管理研修会. 2016 年 10 月 13 日、東京
- 4) 清水博之、WHO ポリオウイルス病原体バイオリスク管理行動計画 (GAPIII) についてル衛生微生物技術協議会第 37 回研究会. 広島、2016. 7 月 22 日
- 5) 清水博之、世界ポリオ根絶計画の

進捗と残された課題第 26 回 感染研シンポジウム WHO the expanded program on immunization (EPI) と麻疹・ポリオの排除・根絶、東京、2016 年 5 月 23 日

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

