

厚生労働科学研究補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

サーベイランスの機能強化に資する病原体の適切な管理と検査体制に関する研究
(H29-新興行政-一般-005)

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 森川 茂

令和2（2020）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
サーベイランスの機能強化に資する病原体の適切な管理と検査体制に関する研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	10

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
総括研究報告書

サーベイランスの機能強化に資する病原体の適切な管理と検査体制に関する研究
（H29-新興行政一般-005）

研究代表者 森川茂 国立感染症研究所・ウイルス第一部・客員研究員

研究分担者：石井孝司（国立感染症研究所 品質保証・管理部）、棚林清（国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室）、花木賢一（国立感染症研究所 動物管理室）、西條政幸（国立感染症研究所 ウイルス第1部）、森田公一（長崎大学熱帯医学研究所）

研究協力者：木村昌伸、今岡浩一、奥谷晶子、宇田晶彦、野口章、井上智（国立感染症研究所 獣医科学部）、福士秀悦、下島昌幸（国立感染症研究所 ウイルス第1部）、河合康洋（国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室）、早坂大輔（長崎大学感染症共同研究拠点施設・安全管理部門）

研究要旨：

本研究は、サーベイランスの機能強化に資する病原体の適切な管理と検査体制のための SOP 作成に資するガイドラインの作成を目的とする。また、感染症法では一種及び二種病原体等の取扱者に対して定期的な教育訓練が定められているが、三種及び四種病原体所持者種及び取扱者に対する教育訓練は定められていない。三種及び四種病原体等にはバイオセーフティレベル3に該当する病原体も含まれていることから、国立感染症研究所や地方衛研で共通の教材による定期的な教育訓練が望ましい。そこで、昨年度までに、教育プログラムの PDF 版を作成し、理解度試験をマークシートで行うシステムを構築した。協力機関等で教育プログラムを受講して理解度試験を行っていただき、各設問や教育プログラムの難易度等が把握できたことから、プログラムの改善を諮った。令和元年度の本研究班では、「病原体等取扱い施設管理における標準作業手順書（SOP）作成用ガイドライン」と「動物バイオセーフティレベル（ABSL）3施設の使用及び管理に係る標準作業手順書（SOP）作成ガイドライン」の案を作成した。これらをもとに今後、地方衛生研究所などの各研究機関等で、それぞれの施設の実験室に合うような SOP を作成することが望ましい。

一方、国立感染症研究所等での BSL4 病原体の安全な取り扱いは、作業者の安全を強化するためにも重要な課題である。本年度は、BSL4 施設における病原体取り扱いや検査において、安全な作業を作業者が等しく実施するための SOP を作成した。また、感染症法に定める教育訓練とは別の施設を使用する作業者へのより詳細な教育プログラムを作成した。また、長崎大学に設置計画が進んでいる BSL4 施設は、国内初のスーツ型であるため国内に参考例が存在しない。そのため、海外の高度安全実験施設の情報を基に、長崎大学 BSL-4 施設に必要な施設運用に関する安全管理体制、規則・指定・SOP の素案を作成した。

また、国立感染症研究所は、ワクチン、血液製剤等の国家検定ならびに抗菌製剤、インターフェロン製剤等の収去検査を業務として行う公的試験機関であり、また、高病原性病原体を取扱う施設でもあることから、「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項(ISO/IEC 17025)」に準拠したシステムを導入することが望まれている。そこで、公的認定試験検査機関としての適合性の確認のため、おたふくかぜワクチンお

よび BCG ワクチンの国家検定についての調査を受け、適合性の確認を受けた。一方、ISO17025 をすでに認証されている国立医薬品食品衛生研究所と認証の方策について討議し、ISO17025 取得のために重要な点を検討した。また、ISO17025 の認証機関である日本適合性認定協会を訪問し、認定申請を行う場合の要求事項等について説明を受け取得可能性を検討した。

A. 研究目的

米国で天然痘ウイルスの誤保管(Nature, news 9July2014)、炭疽菌(CDC press release 11July2014)やエボラウイルス(J Clin Microbiol, 2015, 53 (10) : 3148-3154)の不活化不十分な処理後の実験室外への搬出と実験事例、高病原性鳥インフルエンザウイルスを季節性インフルと誤認した一般検査機関への配布、不活化されていない炭疽菌芽胞の米国内外への誤配送など、バイオセーフティ、バイオセキュリティ上重要な問題が生じている。米国では CDC による NIH 等への立ち入り査察が行われ、エボラウイルスに関しては科学的知見 (EID 2016, 22(7): 1292-1294) に基づく不活化の SOP を作成し、BSL4 実験室から不活化した検体の実験室外への搬出基準を見直している。これらの事例から、特定病原体等の診断・検査、研究において、ある段階で病原体の不活化が科学的に担保されなければバイオセーフティ上問題が生じることから、重要な病原体等の不活化条件を科学的に検討し SOP に反映することを目的とする。

一方、国立感染症研究所の高度封じ込め施設が、平成 27 年 8 月 7 日に厚生労働大臣により「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に定める特定一種病原体等所持施設として指定され、長崎大学に BSL4 実験施設を建設することが決定したことから、病原体管理をより強固にする必要がある。さらに、感染症法の改訂で、地方衛生研究所でも多くの感染症の実験室診断を行うことから、高病原性病原体を取扱う施設やその検査を行う施設を ISO17025 に準拠することを旨とする。国内のバイオセーフティ、バイオセキュリティに関する規程等の適切な改訂を行い、その標準化を目指す。BSL4 施設などの病原体等を取り扱う施設における安全性、一類感染症の検査体制などを適切に担保するために、各種 SOP を作成、改訂する。また、病原

体輸送に関するガイドラインの適切な改訂作業も行う。これらにより、バイオセーフティ、バイオセキュリティ上の安全確保をより確実なものとする。さらに、科学的知見に基づいた不活化法の再評価と安全な不活化法を確立し SOP を作成する。これらの成果をガイドラインとして取りまとめ、感染症サーベイランスや研究を担う、国立感染症研究所、地方衛生研究所、長崎大学等の機能強化を図ることを目的とする。

一方、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 56 条の 21 では、一種及び二種病原体等の取扱者に対して定期的な教育訓練が定められているが、三種及び四種病原体所持者種及び取扱者に対する教育訓練は定められていない。三種及び四種病原体等にはバイオセーフティレベル 3 に該当する病原体も含まれており、曝露等による感染防止の観点からも教育訓練が望ましいが、施設ごとによる自発的な教育訓練に委ねられておりその体制は整っていない。2018 年 2 月に行われた WHO による IHR 合同外部評価(JEE)の報告書で、三種及び四種病原体取扱者等を対象とした定期的な教育訓練を策定し、国内のすべての対象者へ教育訓練の導入をすることが望ましいと指摘された。このため、病原体リスクに応じた適切な取扱のための教育体制を整えることは喫緊の課題である。そこで、本研究では三種及び四種病原体取扱者にとって利用可能な電子媒体を用いた教育訓練プログラムを作成し、実施可能な方法を検討することも目的とする。

B. 研究方法

1) 病原体の不活化に関する研究

これまでの研究で、野兎病菌、芽胞を含む炭疽菌、ブルセラ属菌、狂犬病ウイルス、SFTS ウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルスの不活化に関して研究し、検査や研究に関するこれら病原体の不活化

に関する知見を得た。今年度は、野兎病菌の検査や研究において不活化後に BSL3 実験室外で安全に作業することに資する不活化法のこれまでの成果を取り纏めて論文投稿した。

2) 病原体の適切な管理に資するバイオセーフティ、セキュリティに関する研究

1. 国立感染症研究所の BSL4 施設における病原体取扱いや検査における SOP の作成と BSL4 施設での作業向け講習会資料の作成と講習会の実施

WHO が刊行している Biosafety Manual 3rd Edition や国立感染症研究所の BSL4 施設安全操作指針等の内容を精査し、現行 SOP に加えて作業向けにさらに必要とされる SOP を作成した。

また、BSL4 施設使用者用の講習会資料を作成して講習会を実施し、BSL4 施設内で作業を実施する者が心得ておくべき各種手続きの確認、特定一種病原体特有の記録方法の確認、特定一種病原体を用いた作業の実践等について、作業間で確認、議論した。

2. BSL4 施設におけるバイオセーフティ管理室業務 SOP への記録様式の追加

BSL4 施設のバイオセーフティ管理・運営に適用している SOP を各種業務の記録が保管される様式へと改訂するため、現行 SOP の内で記録を必要とする業務を抽出した。また、記録として保管する際に必要な SOP の様式、保管管理方法を含めた運用方法についても検討した。

3. 長崎大学の BSL4 施設建設後の安全管理運営の検討と安全管理規則、教育訓練の見直し

海外(アメリカ、ドイツ、カナダ、南アフリカ、中国、韓国)の高度安全実験施設(BSL-3 および BSL-4 施設)から安全管理運営に関する情報を収集、整理した。次いで、感染症法等の法令や規則に則り、長崎大学 BSL-4 施設で運用する安全管理に関する管理体制、規則・指定・SOP、稼働前から本格稼働に至るまでの教育訓練の内容・スケジュールの原案を検討、作成した。また、これらの検討内容について、地域や関係機関向けに説明するための資料を作成した。また、長崎大学 BSL4 施設の安全管理検討で得られた結果を基に、BSL2, 3 レベルの

研究に関連した長崎大学生物災害等防止安全管理規則(感染症発生予防規程)の内容見直しを行った。また、検討内容を基に、BSL2, 3 実験室の利用者および病原体使用者に対する教育訓練実施内容を見直し、定期的な教育訓練に反映した。

4. 特定病原体等の保管と記録方法の SOP 化

現状の特定病原体等の保管、および記録方法について国立感染症研究所の各研究者への聞き取りにより確認するとともに、改善点の洗い出しを行った。

3) 地方衛生研究所等におけるサーベイランス機能強化のため病原体取扱い施設管理事項に関する SOP 作成ガイドラインの作成

病原体取扱い施設の管理事項について標準作業手順書(SOP)作成ガイドラインを作成するため、地方衛生研究所等の病原体取扱い施設、および管理体制の現状を調査し、利用者および管理者毎に関わる項目を洗い出し、それぞれの項目について記載案を提示した。また、動物用 BSL3 施設での実験管理等に資する SOP 作成のためのガイドラインを作成した。

4) 三種及び四種病原体所持者種及び取扱者に対する教育訓練教材の作成

2018 年 2 月に行われた WHO による IHR 合同外部評価(JEE)の報告書で、三種及び四種病原体取扱者等を対象とした定期的な教育訓練を策定し、国内のすべての対象者へ教育訓練の導入をすることが望ましいと指摘された。そこで、昨年度までに当該教育プログラム案を作成し、協力機関、大学等で教育プログラムを用いた研修を行い、理解度試験を実施した結果、理解度の低い部分があることが分かったことから、教育プログラムの改定を行った。

5) 試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項(ISO/IEC 17025)の検討

ISO17025 公的認定試験検査機関としての適合性の確認のため、厚生労働省、PMDA による外部調査を受け、適合性確認の認定書を受領した。また、ISO17025 をすでに認証されている国立医薬品食品衛生研究所と、

ISO17025 認証の方策についての討議を行い、ISO17025 取得のために重要な点について検討を行った。また、ISO17025 の認証機関である日本適合性認定協会を訪問し、感染研が認定申請を行う場合の要求事項等について説明を受け、取得可能性について検討した。

C. 研究結果

1) 病原体の不活化に関する研究

野兎病菌の不活化に関して取り纏めた研究成果を論文発表した (Azaki M, 他, Effective methods for the inactivation of *Francisella tularensis*. PLoS One, 14(11): e0225177, 2019)。今後、野兎病菌、炭疽菌、ブルセラ属菌、狂犬病ウイルスの不活化に関する知見を病原体検出マニュアルの改定時に衛生微生物協議会等で地方衛研と協力して反映する必要がある。

2) 病原体の適切な管理に資するバイオセーフティ、セキュリティに関する研究

1. 国立感染症研究所の BSL4 施設における病原体取扱いや検査における SOP の作成と BSL4 施設での作業員向け講習会資料の作成と講習会の実施

作業員(実験者)向け SOP として、以下の SOP を作成した。

- 1) ガンマ線による病原体不活化の手順書(ガンマセル室でガンマセルを用いて病原体を不活化する作業のための SOP)
- 2) BSL4 実験室への入退室に関する手順書(个人防护用具の準備, 脱着, 廃棄を安全に実施するための SOP を含む)
- 3) グローブの交換に関する手順書(グローブボックスに装着されているグローブが破損した場合の対処方法に関する SOP)
- 4) トランスファーボックスの取り扱いに関する手順書
- 5) グローブボックス内における細胞培養や遠心操作に関する手順書
- 6) 病原体の取り扱いに関する手順書(病原体やその他の材料等をグローブボックス外に取り出す作業用 SOP を含む)
- 7) 動物への接種等における手順書

- 8) 動物の解剖を行う際の手順書
- 9) 採血等をする際の手順書
- 10) 血液生化学検査の手順書
- 11) ウイルス学的解析のための不活化サンプルの持ち出しの際の手順書
- 12) ホルマリン固定材料の切り出しと再固定、持ち出しの際の手順書
- 13) GBL 内での写真撮影と持ち出し際の手順書
- 14) 病原体保管庫での保管と記帳に関する手順書(保管庫から一種病原体等の出し入れを行う場合の SOP, 病原体を安全に保管(保管庫の鍵の管理 SOP, 保管管理リストの記載・記録 SOP, 病原体保管方法 SOP) するための SOP)

また、2019年12月にBSL4実験室内作業員向け講習会を実施した。その際、BSL4施設内で作業を実施する者が心得ておくべき各種手続きの確認、特定一種病原体特有の記録方法の確認、特定一種病原体を用いた作業の実践について、作業員間で確認、議論した。その結果、今後も定期的に作業状況を振り返り、関係者間で確認しながら前向きに作業の効率性と安全性を確保するための SOP を逐次整備していくこと、整備されている SOP を改訂する体制が整備される必要がある。

2. BSL4 施設におけるバイオセーフティ管理室業務 SOP への記録様式の追加

記録が保管される様式を追加するため、現行 SOP の内で記録を必要とする業務を抽出した結果、以下の業務については記録を要すると考えられた。

- 施設/設備の運用状況の確認に関する業務
- 施設/設備の点検に関する業務
- 各種査察対応に関する業務

3. 長崎大学の BSL4 施設建設後の安全管理運営の検討と安全管理規則、教育訓練の見直し

長崎大学 BSL-4 施設の安全管理運営において、現行の長崎大学生物災害等防止安全管理規則 (BSL-2, 3 レベルを対象) とは別の BSL-4 施設独自の体制および規則を定める素案を作成した。その際、建物完成から、施設稼働確認、BSL-2,3 レベルでの病原体使用、特定一種病原体 (BSL-4 レベルでの病原体) の搬入、使用に至

るまでには段階ごとに運用しながらの規則、体制の検討、見直し等が必要であることが明らかになった。

また、教育訓練について、海外 BSL-4 施設で実施されている内容を基に検討したところ、研究スタッフ、教育スタッフ、実験室管理運営スタッフおよび施設管理運営スタッフなどのカテゴリーに分けたそれぞれの内容、期間の必要性が示され、検討内容を基に、教育訓練内容、スケジュールの素案を作成した。

これらの素案について、説明用のスライドおよび説明資料を作成し、地域連絡協議会や専門家会議等で情報提供を行った。

1) 安全管理規則および教育訓練の見直し

長崎大学 BSL-4 施設の建物完成後から稼働まで段階的に必要とされる安全管理運営の内容を見据えて、現行の長崎大学生物災害等防止安全管理規則の見直しが必要であることが明らかになった。そこで、長崎大学に既存の BSL-2,3 実験室および BSL-2,3 動物実験室の SOP 改訂版を作成し、定期的に行われる教育訓練内容に反映させ、教育訓練を実施した。

4. 特定病原体等の保管と記録方法の SOP 化

国立感染症研究所内における現状の特定病原体等の保管記録簿の運用状況は、研究者によって以下に示すような様々な方法により記録簿の保管が行われていることが明らかとなった。

(1) 記録媒体

- 1) 記録紙(手書き)
- 2) 個人あるいは部内のコンピューター
- 3) 1)、2)の併用

(2) 記録簿の保管場所

- 1) 実験室内
- 2) 実験室外(所属部居室)
- 3) 1)、2)の併用

なお、病原体等の保管記録簿の様式も研究者によって様々であった。

3) 地方衛生研究所等におけるサーベイランス機能強化のため病原体取扱い施設管理事項に関する SOP 作成ガイドラインの作成

地方衛生研究所や大学等によって病原体取扱い施設、および管理体制は様々である。それぞれに対応した共通のガイドラインの作成は困難であった。このため、病原体取扱い施設管理における共通概念を共有するような SOP 作成ガイドライン(案)を作成した。また、ABSL3 についても SOP 作成ガイドラインを作成した。これらを「病原体等取扱い施設管理における標準作業手順書(SOP)作成ガイドライン」と「動物バイオセーフティレベル(ABSL)3施設の使用及び管理に係る標準作業手順書(SOP)作成ガイドライン」の案と命名した。

4) 三種及び四種病原体所持者種及び取扱者に対する教育訓練教材の作成

三種及び四種病原体等にはバイオセーフティレベル3に該当する病原体も多く含まれており、曝露等による感染防止の観点からも教育訓練が望ましいが、施設ごとによる自発的な教育訓練に委ねられており、国内で共通の教育訓練体制は整っていない。2018年2月に行われたWHOによるIHR合同外部評価(JEE)の報告書で、三種及び四種病原体取扱者等を対象とした定期的な教育訓練を策定し、国内のすべての対象者へ教育訓練の導入をすることが望ましいと指摘された。そこで、三種及び四種病原体取扱者にとって利用可能な電子媒体を用いた教育訓練プログラムを作成し、実施可能な方法を検討するために、複数の協力機関等に依頼して、病原体取扱従事者に作成した教材を用いて教育訓練を受講して頂き、達成度試験を行い、教材の有用性と問題点を検証した。その結果、理解度が共通して低い項目等が明らかになり、教育プログラムの改定を行った。理解度試験を併せて実施することにより、教育プログラムの改定時に有用な情報が得られることが分かった。なお、現在はPDFにより自主学习システムを想定しているが、将来的には教育プログラムに音声を入れたVOD学習システムとすることが可能である。

5) 試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項(ISO/IEC 17025)の検討

国立感染症研究所はワクチン、血液製剤等の国家検定、ならびに抗菌製剤、インターフェロン製剤の収去検査を行う公的試験検査機関である。2014年7月に日本(厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、47都道府

県薬務主幹課)は、「医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム(PIC/S)」の 45 番目の加盟国となった。この時、医薬品の調査当局だけでなく、収去試験を実施する公的試験検査機関(国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所、各都道府県の地方衛生研究所)も PIC/S の要求を満たすことが求められ、そのため「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項(ISO/IEC 17025)」に準拠した規格が各機関内に構築された。

最も基本となるのが、検査を行う組織の体制とこの体制を PDCA サイクルの中で動かすための品質マネジメントである。次に実際に運用する手順として文書管理、苦情処理、変更管理、逸脱処理、教育、内部監査、マネジメントレビュー等が 2013 年度から運用され現在に至っている。ISO/IEC 17025 の要求要件を BSL3/BSL4 病原体の検査・実験室診断に当てはめてみると以下ようになる。組織については、所長、バイオリスク管理委員会、バイオリスク管理運営委員会、高度封じ込め施設運営委員会、各部センター長等、BSL2/3/4 実験室運営責任者、BSL2/3/4 病原体取扱者、ならびに、試験・検査試料の受取、試験・検査担当部への資料受渡、試験・検査結果の受取と連絡と言った流れは、既に出来上がっている。

国家検定、収去試験に置いては、試験材料、試験結果の取り違えが無いように、専用のデータ管理システムに管理されており、所内で一括化されている。一方、試験・検査の最終結果は、担当した各部センター等で定められた様式になっている。病原体検出マニュアルでは、試験方法並びに結果の判定方法について書かれているものの、各実験室環境に合致した SOP を別途作る必要がある。

(2) 検査あるいは実験室診断を行う公的機関の ISO/IEC 17025 認定について

国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)は、食品衛生管理部第一室を対象施設として、平成 20 年 4 月 23 日に ISO/IEC 17025 認定を申請している。認定の目的は BSL3 試験室の安全性及び試験される細菌の取扱いの安全性確保の能力の確認である。認定取得の方法について、実際に認定作業を担当した食品衛生微生物部長の朝倉先生と面談を行い、感染研が認定取得を行う場

合の課題について検討した。国立衛研が認定を依頼した日本適合性認定協会(JAB)が、感染研が行う検査等の認定にも最も適していると考えられたため、JAB を訪問し、技術部生命科学マネージャーの田島様と面談を行った。感染研の品質マネジメントシステムについて説明し、認定取得には現在のシステムで管理上の要求条項(15 項目)および技術的な要求条項(10 項目)をほぼ満たしていることが確認された。認定を受ける試験については1件でいいことが確認でき、感染研が行っている試験の中では、ELISA 等による試験が最も適しているのではないかとの意見をいただいた。手順としては、まず文書レビューを行い、次に第1段階として現地で予備審査を受け、改善すべき点についての指摘を受けた後、第2段階として本審査を受ける。認定取得後は、4 年毎に更新が必要であり、その 4 年の中で 2 回の間審査があるが、この審査は取得時に比べ簡便なものである。感染研としては ISO/IEC 17025 認定の取得は十分可能であることが確認できた。

D. 考察

1) 病原体の不活化に関する研究

主な病原体に関する不活化条件はこれまでの研究により検証された。野兎病菌の不活化に関しては論文発表し、狂犬病の不活化に関してはマウス脳スタンプ標本の配布の際の不活化に採用している。これらをそれぞれの病原体検出マニュアルなどの SOP に反映されることにより、不活化不十分の材料を実験室外に出してしまうことを防止することができる。

2) 病原体の適切な管理に資するバイオセーフティ、セキュリティに関する研究

国立感染症研究所は 2019 年 9 月にエボラウイルス等の感染性のある特定一種病原体を(感染性のあるエボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス、南米出血熱ウイルス)所持した。これらの BSL4 施設において取り扱われる病原体は極めて高い致命率の病気を引き起こす。作業者の安全は、最大限確保されなければならない。それなくして感染症対策研究はなしえない。このため、作業者は高い規範とともに、体制整備環境のもとで高い知識と技術を

有する必要がある。昨年度は作成されるべき SOP を検討し、今年度は実際に作業に必要な SOP を追加整備した。実際に感染性ウイルスを用いた検査法開発に関連する作業が開始されている。これらの経験に基づき、順次、必要に応じて作業に必要な SOP を整備していくことが求められる。ただし、漫然と必要に応じて SOP を整備していくという姿勢ではなく、定期的に作業状況を振り返り、関係者間で確認しながら、前向きに作業の効率性と安全性を確保するための SOP を逐次整備していくこと、整備されている SOP を改訂する体制が整備される必要がある。国立感染症研究所では高度封じ込め施設作業員、施設長、バイオセーフティ管理室(2020 年度からは安全実験管理部に移行)、事務部門との連携が不可欠である。BSL-4 施設の稼働の安全性は、作業従事者の行動規範、作業手順、知識と技能の向上がなくては確保することはできない。BSL-4 施設管理者、BSL-4 施設作業従事者の高い知識と技術、規範、そして、作業の透明性の確保が求められる。

長崎大学 BSL-4 施設の安全管理運営を行ううえで、海外 BSL-4 施設の運用レベル以上に行うための体制としては、当初予想より多くの人員の必要性が見込まれた。また、施設完成後、直ちに特定一種病原体 (BSL-4 レベルでの病原体) を使用した実験を行うことは現実的ではなく、建物の設備運用確認、スタッフの教育訓練を順次行いながら、規則、体制を見直し、段階的に安全管理運営の検討を持続して行うことの重要性が考えられた。長崎大学に設置される BSL-4 施設における安全管理運営に関する有用な情報が得られ、実際に運用するための体制、規則等の基礎情報となる素案が作成された。これらの結果により、施設完成後から本格稼働までを見据えた安全管理運用準備の道筋が示唆された。また、これらの結果は、現状 BSL-2, 3 レベルを対象としている長崎大学生物災害等防止安全管理規則および教育訓練の改訂、教育訓練の改善にも有用な情報となり、より安全な管理運用の実施に有効となった。

また、地方衛生研究所等におけるサーベイランス機能強化のため病原体取扱い施設管理事項や動物実験に関する SOP 作成ガイドラインの作成を行った。地方衛生研究所等によって病原体取扱い施設、および管理体

制は様々であり、その全てに対応したガイドラインの作成は困難であった。そこで、各期間が SOP 作成の際にガイドラインとなる2種の案を作成した。これらを「病原体等取扱い施設管理における標準作業手順書(SOP)作成ガイドライン」と「動物バイオセーフティレベル (ABSL) 3施設の使用及び管理に係る標準作業手順書 (SOP) 作成ガイドライン」の案と命名した。前述した様に現時点で作成したガイドライン(案)は、具体的な内容が不足する部分が存在するため、今後、様々な病原体取扱い施設の現状を踏まえた例示を増やして実用的なガイドラインへと改定していくことで地方衛生研究所等での病原体取扱い施設管理に有用なガイドラインとなると考えられた。今後、厚生労働省結核感染症課とガイドライン案をもとに検討してガイドラインとしたい。

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 56 条の 21 では、一種及び二種病原体等の取扱者に対して定期的な教育訓練が定められているが、三種及び四種病原体所持者種及び取扱者に対する教育訓練は定められていない。三種及び四種病原体等にはバイオセーフティレベル 3 に該当する病原体も含まれており、曝露等による感染防止の観点からも教育訓練が望ましいが、施設ごとによる自発的な教育訓練に委ねられておりその体制は整っていない。2018 年 2 月に行われた WHO による IHR 合同外部評価(JEE)の報告書で、三種及び四種病原体取扱者等を対象とした定期的な教育訓練を策定し、国内のすべての対象者へ教育訓練の導入をすることが望ましいと指摘された。本研究では三種及び四種病原体取扱者にとって利用可能な電子媒体を用いた教育訓練プログラム案を作成し、実施可能な方法を検討して検証した結果、目的とする教材及び理解度試験法が作成できた。理解度が低かった事項に関しては教育訓練教材の見直し、理解度試験の設問の見直しを行った。今後、衛生微生物協議会等に諮って実際の運用を検討する必要がある。

一方、国立感染症研究所は「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項(ISO/IEC 17025)」に準拠したシステムを導入することが望まれている。公的認定試験検査機関としての適合性の確認のため、厚生労働省、PMDA による外部調査を受け、適合性確

認の認定書を受領した。既に ISO17025 をすでに認証されている国立医薬品食品衛生研究所と ISO17025 の認証機関である日本適合性認定協会に相談した。最も基本となるのが、検査を行う組織の体制とこの体制を PDCA サイクルの中で動かすための品質マネジメントである。次に実際に運用する手順として文書管理、苦情処理、変更管理、逸脱処理、教育、内部監査、マネジメントレビュー等が 2013 年度から運用され現在に至っている。ISO/IEC 17025 の要求要件を BSL3/BSL4 病原体の検査・実験室診断に当てはめてみると以下ようになる。組織については、所長、バイオリスク管理委員会、バイオリスク管理運営委員会、高度封じ込め施設運営委員会、各部センター長等、BSL2/3/4 実験室運営責任者、BSL2/3/4 病原体取扱者、ならびに、試験・検査試料の受取、試験・検査担当部への資料受渡、試験・検査結果の受取と連絡と言った流れは、既に出来上がっている。国家検定、収去試験に置いては、試験材料、試験結果の取り違えが無いように、専用のデータ管理システムに管理されており、所内で一括化されている。一方、試験・検査の最終結果は、担当した各部センター等で定められた様式になっている。病原体検出マニュアルでは、試験方法並びに結果の判定方法について書かれているものの、各実験室環境に合致した SOP を別途作る必要がある。また、国立医薬品食品衛生研究所と ISO17025 の認証機関である日本適合性認定協会に相談した結果、国立感染症研究所の ISO/IEC 17025 認定の取得は、現状のシステムで十分可能であることが分かった。他方、使用する機器の水準を保証するための校正費用等の負担が現状よりもかなり重くなると思われる点が課題として考えられる。また、認定を求める場合は試験 1 項目の調査でよいが、どの試験について審査を依頼すべきかについての検討も重要であると考えられた。国立感染症研究所は、ワクチン、血液製剤等の国家検定ならびに抗菌製剤、インターフェロン製剤等の収去検査を業務として行う公的試験機関であり、さらに高病原性病原体を取扱う施設でもあることから、ISO/IEC 17025 に準拠したシステムを導入することが強く望まれており、認定取得を真剣に検討する段階

階に来ていると考えられる。

E. 結論

これまでの研究で、主要な特定病原体等の不活化条件を検討したことから、それぞれの病原体検出マニュアルなどの SOP に反映されることにより、不活化不十分の材料を実験室外に出してしまうリスクを軽減できると考える。さらに多くの BSL3 病原体等について科学的知見に基づく不活化条件を逐次明らかにする必要がある。

BSL4 が稼働して必要な SOP は整備されているが、実際の運用を開始してから追加すべき SOP を検討し、逐次整備した。必要に応じて新規に BSL4 施設を建設している長崎大学と情報交換して、両者がより適切な SOP を整備、改定できるシステムを構築することで、より安全が確保できる。

地方衛生研究所などでも BSL3 実験室が整備されてきており、COVID-19 のパンデミックで非常に多くの臨床検体を検査したり、ウイルス分離を行っている。このことから一層 BSL3 施設の管理の SOP、従事者の安全作業に資する SOP 等の必要性が喫緊となっている。本研究で各施設の SOP 作成のガイドライン案を作成した。これらをもとに各施設での SOP 作成が急務である。

また、3, 4 種病原体等を取り扱う施設及び従事者向けの教育プログラムが完成したため、定期的な教育に利用されることが望ましい。

国立感染症研究所は、ISO/IEC 17025 に準拠したシステムを導入することが強く望まれており、認定取得を真剣に検討する段階に来ていると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato A, Fujita K, Ochiai M, Naito S and Konda T. Study on procedure for lot release of vaccines in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 72, 133-141 (2019).

- 2) Koga S, Takazono T, Ando T, Hayasaka D, Tashiro M, Saijo T, Kurihara S, Sekino M, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Morita K, Izumikawa K, Mukae H., Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus RNA in Semen, Japan., *Emerg Infect Dis.* 2019 ;25(11):2127-2128.
- 3) Azaki M, Uda A, Tian D, Nakazato K, Hotta A, Kawai Y, Ishijima K, Kuroda Y, Maeda K, Morikawa S. Effective methods for the inactivation of *Francisella tularensis*. *PLoS One.* 14(11) : e0225177, 2019.
- 4) 西條政幸, 安田二郎, 平山謙二. BSL-4 施設の重要性と世界への貢献. *最新医学*, 74:453-463, 2019.

2. 学会発表

- 1) 棚林清、河合康洋、宇田晶彦、原田俊彦、斎藤智也、梅田浩史、森川茂. 特定三、四種病原体等取扱者用教育訓練プログラムについて. 第 19 回日本バイオセーフティ学会. 令和元年 11 月 10 から 20 日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azaki M, Uda A, Tian D, Nakazato K, Hotta A, Kawai Y, Ishijima K, Kuroda Y, Maeda K, Morikawa S.	Effective methods for the inactivation of <i>Francisella tularensis</i> .	PLoS One.	14(11)	e0225177	2019
西條政幸, 安田二郎, 平山謙二.	BSL-4施設の重要性と世界への貢献.	最新医学	74	453-463	2019
Kato A, Fujita K, Ochiai M, Naito S and Konda T.	Study on procedure for lot release of vaccines in Japan.	Jpn. J. Infect. Dis.	72	133-141	2019
Koga S, Takazono T, Ando T, Hayasaka D, Tashiro M, Saijo T, Kurihara S, Sekino M, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Morita K, Izumikawa K, Mukae H.	Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus RNA in Semen, Japan.	Emerg Infect Dis.	25(11)	2127-2128	2019

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

厚生労働大臣 殿	令和2年 月 日																																							
機関名 国立感染症研究所																																								
所属研究機関長 職名 所長																																								
氏名 脇田隆字 印																																								
次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。																																								
1. 研究事業名 <u>厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業</u>																																								
2. 研究課題名 <u>サーベイランスの機能強化に資する病原体の適切な管理と検査体制に関する研究</u> <u>(H29-新興行政一般-005)</u>																																								
3. 研究者名 (所属部局・職名) <u>ウイルス第一部・客員研究員</u> (氏名・フリガナ) <u>森川 茂・モリカワ シゲル</u>																																								
4. 倫理審査の状況																																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" rowspan="2">該当性の有無 有 無</th> <th colspan="3">左記で該当がある場合のみ記入(※1)</th> </tr> <tr> <th>審査済み</th> <th>審査した機関</th> <th>未審査(※2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>遺伝子治療等臨床研究に関する指針</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		該当性の有無 有 無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)			審査済み	審査した機関	未審査(※2)	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	該当性の有無 有 無				左記で該当がある場合のみ記入(※1)																																			
			審査済み	審査した機関	未審査(※2)																																			
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																																			
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																																			
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																																			
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																																			
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																																			
<p>(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。</p> <p>その他(特記事項)</p>																																								
<p>(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。</p> <p>(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。</p>																																								
5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について																																								
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>																																							
6. 利益相反の管理																																								
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)																																							
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)																																							
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)																																							
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)																																							
<p>(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。</p>																																								