

ポストコロナを見据えた感染症危機管理における 検査体制についての包括的研究

研究代表者 影山 努 国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター
検査対応総括研究官

研究要旨：2020年1月に新型コロナウイルス感染症の国内初発例が確認され、国内での流行拡大に備えて公的検査機関を中心に核酸検出検査による検査体制の整備が進んだ。しかし核酸検出検査を中心とする検査体制の整備には一定の時間を要し、感染拡大による必要検査数の増大により、地域によっては迅速に検査を行う事が困難なケースも散見され、特に流行拡大の初期は検査不足が指摘される事もあった。今後、新型コロナウイルス感染症と同程度あるいはそれ以上に流行拡大する新興・再興感染症が発生した場合に備え、関係機関の現場の課題、国内外の検査体制の比較、検査体制全体の流れを俯瞰するなどして、今回の新型コロナウイルス感染症に関する行政対応を含めた特に新型コロナウイルス感染症の流行初期の検査体制について評価し、新型コロナウイルス感染症の感染症危機管理における検査体制の構築に資する論点を整理し、ポストコロナを見据えた今後の検査体制のあり方について取りまとめた。

研究分担者 石原 朋子(国立感染症研究所)
吉村 和久(東京都健康安全研究センター)
宮地 勇人(東海大学)
研究協力者 中里 栄介(全国保健所長会)
井手 一彦(東京検疫所)
小見 和也(H.U.グループ中央研究所)

A. 研究目的

2020年1月に新型コロナウイルス感染症の国内初発例が確認され、国内での流行拡大に備えて公的検査機関を中心に核酸検出検査による検査体制の整備が進んだ。しかし核酸検出検査を中心とする検査体制の整備には一定の時間を要し、検疫所における検査数の増大や国内での急速な流行拡大に伴い、地域によっては医師が必要と判断した人に対する検査を迅速に行う事が困難なケースもあるなど、必要検査数の増大により検査体制の整備が追いつかず、特に流行拡大の初期は検査不足が指摘される事もあった。しかしながら徐々に公的検査機関のみならず民間検査機関等においても核酸検出検査による行政検査が実施できるようになり、2020年6月15日時点の国内における新型コロナウイルスに係る核酸検出検査の1日あたりの検査能力はおよそ2万件となった(2022年3月3日時点では40万件程度)。

また、感染拡大に伴う感染疑い例の急増に対応し、検疫所などにおける水際対策、感染者に対する積極的疫学調査による感染源特定による感染拡大を防ぐためには、感染疑い例や感染者から感染した可能性のある濃厚接触者などへの感染診断のための検査体制の迅速な整備が必須となる。さらに公的検査機関のみならず民間検査機関等でも実施可能な検査件数を増やし精度の高い行政検査を実施するためには、これらの検査機関の役割の整理や連携強化だけでなく、検査の精度管理についての対応も必要である。新興・再興感染症など新規感染症に対する国内への侵入を遅らせるための水際対策や、国内に侵入した後の感染拡大を抑えるためには、早期に感染者を特定して隔離する事が必要で、感染者を特定するための検査系の開発および全国的な検査網の構築が重要となる。

これまで令和2年度厚生労働省委託事業として新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にか

かる精度管理調査が実施され、その結果を踏まえた新型コロナウイルス感染症のPCR検査等における精度管理マニュアルが作成された。また、令和2年度厚生労働科学特別研究事業として、「地方衛生研究所における病原体検査体制、サーベイランス対応の状況と課題」研究や検査体制に与するその他の研究が実施されたところである。今後、新型コロナウイルス感染症と同程度あるいはそれ以上に流行拡大する新興・再興感染症が発生した場合に備え、関係機関の現場の課題、海外の取り組み状況を調査し、国内外の検査体制の比較、検査体制全体の流れを俯瞰するなどして、今回の新型コロナウイルス感染症に関する行政対応を含めた特に新型コロナウイルス感染症の流行初期の検査体制について評価し、新型コロナウイルス感染症の感染症危機管理における検査体制の構築に資する論点を整理し、ポストコロナを見据えた今後の検査体制のあり方について取りまとめる事を本研究の目的とした。

B. 研究方法

本研究では我が国の新型コロナウイルス感染症に対する検査体制について、国立感染症研究所、地方衛生研究所、検疫所、自治体、民間検査会社など様々な機関での検査に関する取り組み状況を整理し、それぞれの役割や今回の対応における課題などについて調査研究を実施した。また、民間を含めた各機関の課題に加え、行政検査主体から民間検査への展開のタイミングやボトルネック、民間の独自検査も含めた検査の件数や結果を把握する対応など、コロナにおける検査体制確立における行政対応について振り返りと、抗原・抗体検査を含めた検査の活用やその精度管理、研究段階の新検査技術の社会実装に向け論点の整理を、主に国立感染症研究所での取り組みについては影山 努(研究代表者)が、主に地方衛生研究所や自治体での取り組みについては吉村 和久(研究分担者)が、主に医療機関、大学等の研究機関や民間検査機関および検査精度管理の取り組みや市販の検査キットの精度調査については宮地 勇人(研究分担者)が、新型コロナウイルス感染症に対する国内外の検査体制の政策動向・検査能力の評価指標及び行政対応の振り返り等については石原 朋子(研究分担者)が文献調査あるいは直接もしくは研究協力者を通じたアンケート調査や関係各所へのヒアリングを実施し、感染症危機管理における検査体制のあり方についての包括的検討を行った。

C. 研究結果

【班会議】

研究班会議は2021年8月および2021年11月の2回、Web会議併用形式により実施した。国立感染症研究所におけるコロナ対応、検査の実施体制、地方衛生研究所における新型コロナ対応、民間検査機関の現状と課題、検疫所の現状と課題、保健所の現状と課題、(精度管理を中心とした)検査体制におけるボトルネック：4つの課題についての報告があり、研究協力者は感染研、地方衛生研究所、自治体、民間検査機関、医療機関、大学等の研究機関、試薬メーカーなどに所属する有識者、検査精度管理については関連団体に所属する有識者等として、研究代表者、研究分担者および研究協力者と協業インタビューやアンケート調査などにより調査・研究が進められた。各研究分担者の報告書にそれぞれの調査結果の詳細を記載している。

【国立感染症研究所における初期の検査対応に関する取り組みについて】

2019年12月に中国にて突如として出現したSevere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2(以下、SARS-CoV-2)は、瞬く間に世界中に拡散し、新型コロナウイルス感染症パンデミックを引き起こした。2019年12月26日に中国湖北省武漢市の病院に肺炎を発症して入院した男性患者の気管吸引液の検体より、これまでに知られているコロナウイルスとは異なる新種のコロナウイルス遺伝子が同定され、2020年1月11日にそのウイルスゲノム全長配列がGenBankで公開された(Accession番号MN908947)。当時、武漢市には日本在住者も多く、武漢市でこの感染症が急速に拡大し、流行地域から日本国内への入国制限もすぐに発令されなかったため、この新種ウイルスの国内侵入は時間の問題でもあり、診断検査法の構築は急務であった。SARS-CoV-2のウイルス遺伝子配列の公開を受け国立感染症研究所(以下、感染研)のウイルス3部(コロナウイルス担当部署)では、直ぐさまこのウイルス遺伝子に特異的な9つのプライマー対を新規に設計してメーカーに発注、プライマーを受領した1月14日に、感染研で最初となる行政検体に対してコンベンショナルRT-PCR法による検査が実施された(図1参照)。なお、この時点ではまだウイルスおよびウイルス遺伝子が入手できておらず、設計した検出系の感度や特異性など、検査精度に関しては全くの手探り状態の中での検査実施であった。その結果、Open reading frame(ORF)1a領域およびSpike(S)領域を標的としたプライマーセットで増幅した遺伝子核酸が確認され、シーケンス解析によりSARS-CoV-2遺伝子を確認し、2020年1月16日に国内第1例目として報告された。さらにNested PCR法

(最初の RT-PCR 反応による増副産物に対し、それよりも内側にセットしたプライマー対を用いてさらに核酸増幅を行う方法で、1 度の PCR 法よりも検出感度、特異性が高い)用のプライマーセットを確立し、1 月 24 日までにコンベンショナル RT-PCR 法による SARS-CoV-2 検出プロトコールとして確立し、その後、全国の地方衛生研究所向けに検査用プライマーセットと陽性コントロールおよび検出プロトコールが配布された。しかし Nested PCR 法を含めコンベンショナル RT-PCR 法は、時間や手間がかかるだけでなく、PCR 検査に熟練していないと増幅核酸やウイルス核酸等による実験室内汚染(コンタミネーション)をきたしやすく、偽陽性などの誤判定が起こりやすい方法でもあり、また大量の検体を一度に検査するには不向きであるため、TaqMan 蛍光プローブを用いたリアルタイム RT-PCR 法による SARS-CoV-2 検出系の構築も同時に行われ、最初に Nucleoprotein(N)領域を標的とするプライマー・プローブを設計して感染研独自法としての評価を実施した。また、同時に 2020 年 1 月 14 日までにドイツの Croman らによって設計された SARS 様ベータコロナウイルス(Sarbeco)共通プライマー・プローブセットが、SARS-CoV-2 に対しても機能する事が明らかとなり、当初これが WHO の推奨する検査法として案内されたため、この方法についても評価を行った。検出系の評価では検出感度の確認だけでなく、他のコロナウイルスや様々な呼吸器感染症ウイルスに対する交差反応性などの確認も行った。その結果、感染研独自法からは N 領域を標的にした N2 セット、WHO 推奨法として Sarbeco-N セット(後述する病原体検出マニュアルでは N1 セットと表記)のプライマー・プローブを用いたリアルタイム RT-PCR 検出系が、SARS-CoV-2 検出系として機能する事を確認し「病原体検出マニュアル 2019-nCoV」(感染研法)として検査法を確立し、プライマー・プローブと陽性コントロールを 2020 年 1 月末までに全国の地方衛生

研究所および検疫所に配布した。さらに 2 月 10 日より PCR 検査体制構築を準備する保健所、大学病院等の医療機関、民間の衛生検査所に対して試薬(プライマー、プローブ、陽性コントロール)の配布を計画(計 500 ケ所へ提供可能)し、3 月 6 日までに民間検査会社 18 社、大学病院およびその他の病院 89 カ所、保健所等 33 カ所に配布した。

新型コロナウイルス感染症は 2020 年 2 月 1 日付けで指定感染症となり、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)の下で行政検査を行う法的根拠が整う事となり(参考資料 1 検査関係等事務連絡一覧)、さらに地方衛生研究所における第 1 例目の検査結果を感染研にて確認した後、それ以降の地方衛生研究所における検査結果は自治体で確定する事とし、これにより全国規模での公的検査機関での検査体制が構築された。

また当時、流行が急拡大していた中国武漢市からチャータ便利用による日本人の帰国が進められ、第 1 便(2020 年 1 月 29 日)、第 2 便(1 月 30 日)、第 3 便(1 月 31 日)、第 4 便(2 月 7 日)、第 5 便(2 月 17 日)の利用により 829 名の日本人が帰国した。到着時あるいは帰国後指定宿泊施設に 2 週間滞在した後に採取した鼻咽腔拭い液を用いて、主に感染研にてリアルタイム RT-PCR 検査を実施し(一部検体については東京都で検査実施)、15 名の陽性者を同定した(その後、全員退院)。

さらに、2020 年 2 月 3 日に横浜港に寄港した巨大クルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」では、横浜寄港前の香港で下船した乗客から SARS-CoV-2 が検出されたという情報もたらされ、乗員乗客 3,711 名全員に対する海上検疫が行われる事になり、感染研では 2 月 3 日より一部検体についてリアルタイム RT-PCR 検査を実施(感染研以外では複数の検疫所や地方衛生研究所の一部で検査を実施)した。最終的には、検査陽性者は 712 名(内 331 名は無症状陽性者)となり 13 名が死亡した。

図1. COVID-19(SARS-CoV2)緊急検査対応

- 1 月 9 日 中国疾病対策センター (CCDC) へ本感染症に関する情報提供を依頼 (病原体の特徴、流行の状況、患者の症状など)
- 1 月 10 日 本感染症の原因と考えられる新型コロナウイルス (SARS-nCoV-2) の遺伝子配列公表
遺伝子検査系の開発に着手
- 1 月 14 日 プロトタイプの PCR 検査法で国内症例の検査開始
- 1 月 20 日 新型コロナウイルスを高感度に検出するためのコンベンショナル PCR 検査法の開発完了
- 1 月 22 日 全国約 80 箇所の地方衛生研究所へ検査用プライマー・プロトコールを配布
- 1 月 23 日 厚労省から自治体に検査協力を依頼する事務連絡が発出
中国の春節開始直前には新型コロナウイルスの行政検査可能
- 1 月 24 日 新型コロナウイルス検査用のリアルタイム PCR 検査法の開発を完了
- 1 月 29 日 地方衛生研究所・検疫所へ試薬発送
- 2 月 5 日 新型コロナウイルス病原体検出マニュアル「2019-nCoV」ウェブサイト公表

その頃、発症者のみならず感染者の濃厚接触者調査のための感染疑い例に対する検査需要が増加し、地方衛生研究所を中心に実施していた研究用試薬を用いた in house 試験法(「感染研法」など)による行政検査だけでは検査需要を満たすことができなくなり、汎用性のある検査キットの開発、普及が必要となった。検査精度や汎用性の高い検査キットを普及させるという観点で、厚生労働省結核感染症課および感染研からはメーカー等へメーカー等が提案する核酸検出検査法と感染研法との比較実施を求め、緊急性に鑑みメーカー等にその核酸検出検査法の性能評価のための臨床検体を配布した(検体配布を受けられなかったメーカー等については、各自で用意した検体により性能評価を実施)。臨床検体を用いたメーカー等が提案する各核酸検出検査法の評価結果については感染研 HP にて公表された(参考資料 2)

令和 3 年度には「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)」に基づき感染症の行政検査を行う公的検査機関を対象に、調査結果の評価・還元等を通じて精度保証の取組を促進し、検査の信頼性を確保することを目的に、令和 3 年度厚生労働省外部精度管理事業として「新型コロナウイルスの核酸検出検査(リアルタイム RT-PCR 法)」を課題とした外部精度評価を感染研主体で実施した。

【検査キットを利用した民間検査機関等における行政検査について】

「ダイヤモンド・プリンセス号」に対応していた頃、行政検査として検査すべき検体数も全国で徐々に増え、その後公的検査機関における行政検査だけで対応する事は困難となりつつあったため、ダイヤモンド・プリンセス号での検査対応も含め、厚生労働省が民間検査機関等に検査協力を依頼する事になった。しかしまだ当時は検査キットの市販はなく、研究用試薬を用いた in house 試験法を民間検査会社に導入すべく、民間検査会社に向けた説明会が実施されたりもしたが、民間検査機関等にて in house 核酸検出検査法を利用した検査を実施する場合、検査精度の担保に問題が生じる可能性があるとして、多くの民間検査機関等から検査導入に難色を示され、民間検査機関等における行政検査はなかなか進まなかった(検査機関における検査精度管理に関する詳細は「新型コロナウイルス感染症の危機管理におけるウイルス検査のあり方に関する研究」(宮地 勇人)分担研究報告書を参照の事)。なお、第 1 波と数えられている 2020 年 7 月までの流行期において少なくとも 1 社では検査対応が可能であったが、第 1 波においては実際に検査依頼がなかった事が判明している。

その後、ロシュ社が WHO 推奨法の一部を取り入れた検査試薬をキット化し、それが感染研法と同等の性能を有するという事を担保に、こうした研究用試薬を利用して行政検査を実施する事を厚生労働省が例外的に認め、以降、同様にして厚生労働省が確認した様々な研究用試薬が各社から発売され検査への利用も進んだ(参考資料 2)。こうした検査試薬の標的領域は N 領域、S 領域、RNA dependent RNA polymerase(RdRp)領域、Envelope (E)領域などがあり、検査キットによって異なる。感染研法(N 領域に 2 カ所)、WHO 推奨法(RdRp と E 領域の 2 カ所)、US-CDC 法(N 領域に 2 カ所)、あるいはこれらを組み合わせた主にリアルタイム RT-PCR 法を利用した検査キットが多いが、Loop-Mediated Isothermal Amplification(LAMP)法、SmartAmp 法、Transcription Mediated Amplification(TMA)法により増幅した核酸を検出する検査キットについても販売が認められ、検査への利用が進んだ。また通常リアルタイム RT-PCR 法など核酸増幅検査を実施する場合、核酸増幅反応を阻害しないように、検体中の反応阻害物質を取り除くため、検体からの核酸精製を行う必要があるが、中には熱変成あるいは反応阻害を起こしにくくする専用試薬で検体希釈等を行う事で、核酸精製を行わずに、検体から直接核酸増幅反応を実施する事が可能な簡易抽出法を利用した検査キット(ダイレクト法)についても販売が認められて利用が進んだ。

2020 年 3 月 6 日以降、こうした検査法を用いた SARS-CoV-2 遺伝子検出法が公的医療保険適用の対象となり、COVID-19 感染症疑いの患者への診断や入院している患者の退院可能性を判断するための検査を、医師が保健所の判断を待たずに公費負担により検査を実施する事が可能となった。また、医療機関が適切な感染対策を講じていること、自治体と行政検査の委託契約を締結していること、といった条件を満たした場合は民間検査機関等で行政検査を実施する事が可能となり、自治体等の公的検査機関で実施していた行政検査の民間検査機関等などへの外注や、病院・クリニック等医療機関での検査キットの利用も進んだ。

なお、これら研究用試薬の一部は、臨床での臨床性能の検証を行って体外診断用医薬品(in vitro diagnostics : 以下、IVD)として承認されたものがあり、2020 年 12 月までに核酸増幅法の IVD として承認された検査キットは 20 種類(2021 年 1 月～2022 年 3 月までに承認された検査キットは 19 種類)ある。この中には Transcription Reverse-transcription Concerted reaction(TRC)法で増幅した核酸を検出する検査キットや次世代シーケンス(NGS)解析利用の検査キットも含まれている(厚生労働省

HP(https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html) : 「新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品（検査キット）の承認情報」参照）。

一方で、国内の SARS-CoV-2 抗原検出検査については、2020 年 5 月 13 日に酵素免疫反応を測定原理としたイムノクロマト法を利用した「エスプライン SARS-CoV-2」抗原迅速診断キットが富士レビオ株式会社から販売され、抗原検査が行政検査に利用できるようになった。ただし、当初は緊急性の高い新型コロナ ウイルス感染症陽性者を早急に検知することを目的に医師が新型コロナ ウイルス感染症を疑う症状があると判断した者に対して、症状発症後 2 日目以降から 9 日目以内に利用する事が認められ、核酸検出検査法と比較すると検出に一定以上のウイルス量が必要であったため、無症状者に対するスクリーニング検査目的の使用には利用できず、また検査陰性でも臨床経過から感染が疑われる場合や症状発症日と発症後 10 日目以降の者の場合は、確定診断のため医師の判断により核酸検出検査等を行う必要があるなどの制限が課された。その後、6 月 19 日に化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）を原理とした「ルミパルス SARS-CoV-2 Ag」抗原定量検査が同社から販売され、多検体検査が核酸検出検査法とほぼ同等の検出感度で簡便に短時間に実施できたことから、以降、検疫所ではこの抗原定量検査が主に利用されるようになった。

次いで 2020 年 8 月 11 日に金コロイド法を測定原理としたイムノクロマト法を利用したデンカ株式会社の「クイックナビ-COVID19Ag」抗原迅速診断キットが発売されるなど、抗原検査法にて製造販売承認された検査キットは 2020 年 12 月までに 7 種類となった。その後の 2021 年 1 月～2022 年 3 月までに承認された検査キットは 19 種類ある（厚生労働省 HP(https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html) : 「新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品（検査キット）の承認情報」参照）。

【変異株スクリーニングとゲノムサーベイランスについて】

英国では 2020 年 12 月頃から VOC-202012/01 と呼ばれる変異株(後に WHO はアルファ変異株と命名)の流行が拡大しつつあった。アルファ変異株はそれまでの流行株より基本再生産数(R_0)が 0.4 以上高く、感染性も最大 70%程度増加していると推定され、世界中の流行株がこのアルファ変異株に置き換わるものと考えられた。感染研では、この変異株の国内での流行状況をモニターするために S 領域 N50Y 変異を検出して従来株とアルファ株を識別するリアルタイム RT-PCR 法を利用した変異識別法を構築し、地方衛生研究所、民間検

査機関等に情報共有を行うとともに、検査用の陽性コントロール RNA を配布した。2021 年 2 月 16 日に厚生労働省から自治体に対して N501Y 変異株のスクリーニング結果の報告が求められるようになり、陽性患者の 4 割を目安に変異株のスクリーニングが行われた。また、国立感染症研究所より委託を受けた民間検査会社等において N501Y 変異株スクリーニング検査も開始された。また、2021 年 3 月になると、インドでデルタ変異株の流行が急拡大するようになり、国内でもこのデルタ株をスクリーニングするために、S 領域 L452R 変異を検出してアルファ株とデルタ株を識別するリアルタイム RT-PCR 法を利用した変異識別法を京都健康安全研究センターの協力の元に感染研で構築し、地方衛生研究所、民間検査機関等に情報共有を行うとともに、検査用の陽性コントロール RNA を配布した。国内では 2021 年 4 月に国内の患者から、国内例として初めて検出され、国から委託した民間検査会社にて 5 月下旬から L452R 変異株スクリーニング検査が先行的に開始となり、その後自治体では N501Y 変異株から L452R 変異株のスクリーニング検査に切り替え、デルタ変異株のスクリーニングが実施されるようになった。この時も陽性患者の 4 割を目安に変異株のスクリーニングが行われた。さらに、2021 年 12 月になるとオミクロン変異株が南アフリカで急拡大するようになった。感染研ではオミクロン変異株を識別可能な変異検出系を構築したが、オミクロン株とデルタ株の識別は L452R 変異株スクリーニングにより行う事が可能だったため、L452R 変異株スクリーニングが引き続き行われている。

一方、次世代シーケンサーを利用した新型コロナウイルスの全長ゲノム解析については、自治体から送付された一部の陽性検体を利用して、感染研(主に病原体ゲノム解析研究センター)で実施された。一部の地方衛生研究所でも全長遺伝子解析が行われていたが、自治体に向け次世代シーケンサーを利用した新型コロナウイルスの全長遺伝子解析に関する研修の実施、解析マニュアルの整備、国から自治体や民間検査機関への次世代シーケンサの整備支援を進め、次第に自治体や民間検査機関にて全長ゲノム解析を実施するところが増えていった。オミクロン株の出現後、水際対策を実施している検疫所での陽性検体の全長ゲノム解析は当初は感染研(主に感染症危機管理研究センター)で実施していたが、1 月以降は民間検査機関への外部委託が進んだ。

【検疫所における初期の核酸検出検査対応について】

2020 年 2 月 1 日以降、世界的な新型コロナウイ

ルス感染症の感染拡大、巨大クルーズ船内での感染事例の発生、無症状病原体保有者の発見などの状況を踏まえて、より包括的かつ機動的な水際対策として、感染者が多数に上っている地域から来訪する外国人や、感染症の発生のおそれがある旅客船に乗船する外国人に対し、迅速に上陸拒否を行うことなど、入国管理に係る措置を講ずることができるように「新型コロナウイルス感染症を検疫法第34条の感染症の種類として指定する等の政令」が2月14日より施行され、検疫所で入国に際する条件や行動制限措置を課している国・地域からの帰国者などを対象としたSARS-CoV-2核酸検出検査(主に感染研法による核酸検出検査)が急遽実施される事となった。空港の検疫所内に元々設けられていた診療・検査実施スペースは非常に狭く、そのスペースを利用して航空機1機で最大100-400人となる乗客の検査を実施する事は不可能であった。また、当初は医師、看護師等医療従事者による検体採取が必須な鼻咽頭ぬぐいにより検体が限定され、検体採取時に検体採取者から発せられる飛沫等が検体採取者に暴露しないように、また検体採取待機者が待つスペースで飛散しないように、検体採取用の広いスペースや待機場所が必要であった。当初は入国審査場までの通路などで検体採取を実施していたが、乗客を滞留させずに検体採取を続ける事は難しく、検体採取を実施するための広いスペースを確保する必要に迫られ、国土交通省、空港会社、航空会社との調整により、乗客の出入国手続きの動線変更や例外的に出国エリアなどに検体採取スペースを確保するなどして検体採取が行われた。検疫所における核酸検出検査(リアルタイムRT-PCR又はRT-LAMP検査)件数は、2月18日～2月29日までが931件、3月1日から3月31日までが1,745件であったが、4月1日～4月30日までが19,517件、5月1日～5月31日までが18,265件、6月1日～6月30日までが28,815件、7月1日～7月31日までが36,743件と急増した。7月17日に厚生労働省は核酸検出検査および抗原定量検査について、唾液検体を利用した検査対象を無症状者(空港検疫の対象者、濃厚接触者など)に拡大する方針を示し、東京国際空港(羽田空港)では、7月29日より検査対象者が自己採取した唾液を利用した抗原定量検査が始まった。これにより検体採取のためのスペース確保の問題は解消、検査にかかる時間も短縮し大幅な検疫体制の拡充が図られることになった。

【保健所・地方衛生研究所における初期の核酸検出検査対応について】

保健所でのCOVID-19感染症への検査対応については、帰国者・接触者外来への受診調整、地方

衛生研究所等の行政検査対応機関への検体搬送、積極的疫学調査など多岐にわたる業務を非常に限られた人員で行っていた。全国で1月中に64.0%、2月中に89.7%の地方衛生研究所で新型コロナウイルスの検査体制が整えられている。帰国者・接触者外来は、新型コロナウイルス感染症の感染拡大への対応で新型コロナウイルス感染症の疑い例を診療体制等の整った医療機関に確実につなぐために設置され、当初は「発熱(37.5度以上)かつ呼吸器症状を有している」「発症から2週間以内に、武漢市を含む湖北省への渡航歴がある、または武漢市を含む湖北省への渡航歴があり、発熱かつ呼吸器症状を有する人との接触歴がある」を疑い例と定義していた。流行が世界に拡大した際は、「37.5度以上の発熱または呼吸器症状を有し、新型コロナウイルス感染症である事が確定した者と濃厚接触歴がある」「37.5度以上の発熱かつ呼吸器症状を有し発症から2週間以内に、流行地域に渡航または居住していた、流行地域に渡航または居住していた者と濃厚接触歴がある」と疑い例の定義も広がり、その後、国内での流行拡大が確認されると「37.5度以上の発熱かつ呼吸器症状を有し入院を要する肺炎が疑われる場合」、「医師が総合的に判断した結果、新型コロナウイルス感染症を疑う場合」と定義も変更となり検査対象者は広がる事となった。またこの時、健康観察期間中である無症状の濃厚接触者は検査対象とはなっていなかったが、「無症状の濃厚接触者について発熱または呼吸器症状が現れた場合」、「濃厚接触者が医療従事者等、ハイリスクの者(高齢者、基礎疾患がある者、免疫抑制状態である者、妊娠している者)に接する機会のある業務に従事し、検査が必要と考えられる場合」、「クラスターが継続的に発生して疫学調査が必要と判断された場合」なども検査対象に加えられ、2020年4月にかけての国内感染例の増加とともに積極的疫学調査による検査対象者も広がり、また感染症患者の退院については、核酸検出検査による陰性確認を当初は実施していた事もあり、特に首都圏では保健所業務が逼迫して、急増する検査需要に検査対応が追いつかない事もあった。

ここでも当初、検査に利用する検体は鼻咽頭ぬぐいあるいは喀痰に限定されており、検体採取時のくしゃみなどによる飛沫感染のリスクも考慮され、医師、看護師などの医療従事者(後に歯科医師も検体採取が認められるようになった)による検体採取が必須であった。また検体採取者の個人用防護具を検査対象者が変わる度に変える必要があり、検体採取者への負担が非常に大きく、検体採取には多くの手間と時間がかかるだけでなく飛沫感染のリスクが高い事が問題となり、これが検査実施可能件数を増やす上での大きなボトルネックとなっていた。そこで公共施設の駐車場、病棟外の屋内施設の活用やテント設置等による検体採取場所の確保、ドライブスルー方式による飛沫感染のリスクを下げた検体採取の実施などにより、より効率的に多くの検体を採取できる環境を整え、さらに地域医師会による外来検査センターの設置、大学等や中核市などの保健所設置市での検査実施などにより、検査実施可能数も増えていった。2020年3月6日にはSARS-CoV-2遺伝子検出法が公的医療保険適用の対象となり、民間検査機関等や病院等での検査実施数も増大していった(医療機関が適切な感染対策を講じていること、自治体と行政検査の委託契約を締結していること)の条件を満たした場合はCOVID-19感染症に係る保険適用の検査については公費負担。また、6月2日からは、検体採取者への飛沫感染のリスクが低い自己採取した唾液(発症から9日以内に採取した検体に限られる)を用いた核酸検出検査も保険適用となり、さらに、6月26日からは検体として唾液を用いた抗原定量検査も保険適用となった。これにより検体採取者の感染リスクと多大な負担が軽減された。

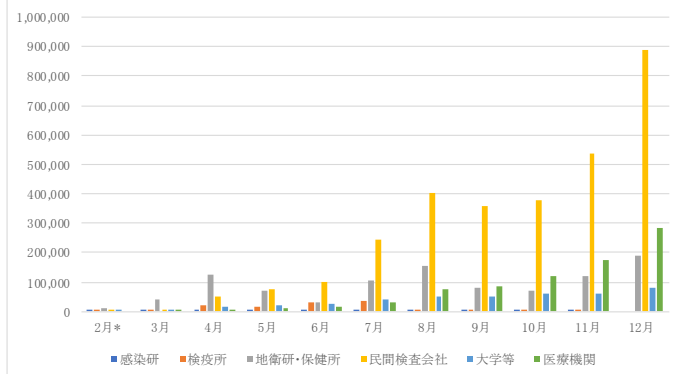
2020年12月までの各月の1日あたりの全国平均核酸検出検査実施人数は2月62人、3月1,045人、4月62人、5月3,968人、6月4,033人、7月10,134人、8月19,922人、9月18,915人、10月17,735人、11月26,462人、12月40,998人と増加、また、行政検査の民間検査機関等の外部検査機関への委託も進み5月には、地方衛生研究所・保健所で実施した検査数よりも民間検査会社で実施した検査数の方が上回るようになった(表1および図1 新型コロナウイルス核酸検出検査の実施状況参照:厚生労働省HP「新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について」より作表、作図)。なお、2020年6月15日時点での国内におけるCOVID-19感染症にかかる核酸検出検査の1日あたりの最大検査能力は28,254件、12月31日時点では112,953件であった(2022年3月3日時点での核酸検出検査の1日あたりの最大検査能力は402,754件)。

表1 新型コロナウイルス遺伝子検査の実施状況

2020年	感染研	検疫所	地衛研・保健所	民間検査会社	大学等	医療機関
2月*	1,946	931	9,439	402	206	0
3月	1,672	1,745	42,865	2,997	2,387	1,821
4月	4,606	19,517	123,227	49,701	16,916	8,614
5月	1,815	18,265	68,395	74,917	23,051	12,283
6月	700	28,815	33,141	98,967	26,604	16,213
7月	443	36,743	103,209	244,957	39,276	29,805
8月	293	1,939	155,182	402,531	49,159	76,416
9月	242	273	80,065	359,309	48,648	85,850
10月	120	13	69,084	377,792	60,310	118,286
11月	331	11	117,934	535,017	63,091	174,449
12月	0	0	191,441	887,146	78,354	283,281

*2月18日～

図2 新型コロナウイルス遺伝子検査の実施状況



【海外での核酸検出検査対応について】

・米国

米国では CDC を中心に National Notifiable Disease Surveillance System (NNDSS)により感染症のサーベイランスシステムがあり、全米約100ヶ所の公衆衛生研究所および300ヶ所以上の臨床検査所からの検体について、ゲノム解読と抗原性検査が実施され、新型コロナウイルス感染症の感染者のデータが収集された。感染が拡大した2020年4月頃は検査能力が逼迫し、検査の約85%が民間の検査機関で行なわれたとの報道もあり、感染拡大当初は、検査数の不足が指摘されたが、NIHのRADx イニシアティブ等により、迅速で簡便な検査方法の開発が進められ、SARS-CoV-2の検査に用いられるPCR、抗原検査キット等に対して緊急使用承認(Emergency Use Authorization: EUA)を与えるなど、徐々に検査体制が拡充された。

検疫では CDC に所属する DGMQ(Division of Global Migration and Quarantine)にて、入国者のスクリーニングを行ない、発熱症状、呼吸器症状等がある入国者に対して健康観察、隔離等を行なった。CDCは2020年2月9日に作製したCDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel for SARS-CoV-2 detection キットを配布したが、擬陽性が多発し検査が成立しない問題が発生した。米国会計検査院(Government Accountability Office: GAO)は、CDCの検査キットの不備がCOVID-19流行初期の検査不足の一因

となったことを指摘している。

・英国

英国では、WHO が新型コロナウイルス感染症のパンデミック宣言（2020年3月11日）を行なう前、3月3日にコロナウイルス行動計画（Coronavirus action plan）を策定、PCRと積極的疫学調査にもとづく封じ込めを主眼とし、ゲノム解析を進めるための COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium(NHS、英国の公衆衛生機関、大学、ウェルカムサンガー研究所より構成)も同年3月に設置された。検査能力は3月5日時点の2,000件/日から、12,799件/日（4月4日）、10万件以上（5月1日）に拡大された。検査体制も PHE（Public Health England）のラボが実施する体制から、NHS のラボ、民間企業、大学・研究機関を含めた広範な実施体制へ拡大された。その一環として Lighthouse Laboratories(Test & Trace 戦略にそって大規模な新型コロナウイルスの検査を行なう専門検査施設)と呼ばれるネットワークを構築した。新型コロナウイルスの体外診断用医薬品については医薬品・医療製品規制庁(MHRA)が緊急承認(exceptional use authorization)を与えている。ただ、2020年3~4月は、他国が検査キットを必要以上に確保したため、検査キットの輸入が困難となり試薬・検査キットに不足が生じた。また、新型コロナウイルス流行に対する準備不足、検査キットの流通に関するロジスティクス面の課題が指摘された。また、2020年4月には、検査拡大に関する計画 Coronavirus (COVID-19) Scaling up our testing programmes が発表され、(1)医療が必要な人々および最も重要な労働者に対する NHS(National Health Service) によるスワブ検査、(2)NHS、社会福祉、その他のセクターにおける重要な労働者に対する商業的スワブ検査、(3)コロナウイルスに対する免疫を有するかを決定するための抗体検査、(4)疾病についての知識を深め、新たな検査法と治療の開発を促進するためのサーベイランス検査、(5)全く新たなスケールで大規模検査能力を構築するための Diagnostics National Effort が計画された。

2020年10月には、UK Rapid Test Consortium (UK-RTC)が開発した迅速抗原検査キット(迅速ラテラルフロー抗原検査)を用いた全国的なサーベイランスが開始、2021年4月9日からは、イングランドにおいて、症状の有無にかかわらず誰でも週2回、無料の検査を受けられる体制が整備された(迅速ラテラルフロー検査を使用)。さらに、COG-UKにおいて、1週間当たり陽性検体1万件の全ゲノム解読を行なうことを目標にウイルスのゲノム解析と変異株のサーベイランスが進められることとなった。

検査は地方政府と Port Health Authority(PHA)が出入国管理における感染症対策を担当し、2020年5月22日から外国人旅行者に対する2週間の自己隔離措置が導入された。

・フランス

フランスでは、新型コロナウイルス感染症への対応として、パンデミック当初(2020年4月28日)から「Tester-Alerter-Protéger(T.A.P)」(検査する—知らせる—守る)という国の検査戦略をとった。公立病院内の検査機関による検査はほぼ入院者に限られており、民間検査機関だけで対応できない分は、薬局や開業医療関係者(開業医、看護師、助産婦など)が実施できる検査キットを仕入れ、大量の検査ができる体制を構築することを目標とした。

2020年3-4月における検査は、有症者とその接触者のみであり、ほぼすべて RT-PCR で実施された。フランスでは 2011 年のインフルエンザ・パンデミック対策計画で、0 段階(平時の警戒:事例があるかないかの初期段階)、第 1 段階(国内に事例が少し増えてきた)、第 2 段階(事例がかなり増えてきた)、第 3 段階(事例数が最高になったあと減っていく:8-12 週間)、第 4 段階(感染前の状態に戻る)の 5 段階に分けて、対応計画が立てられている。0 段階では、病原体の危険度 1~4 レベル(軽いほうが 1、重いのが 4)に応じて、それらを行うことができる検査機関の 4 つのレベルのうち、第 3 レベルの検査機関(L3)のみが検査分析を行う。パンデミックの恐れのある重篤なウイルスのサブタイプが検出されたら、インフルエンザウイルスの全国レファレンスセンターが分析プロトコルと必要な試薬を L3 の公立病院内検査機関のネットワークに供給する。第 1・2 段階では、インフルエンザウイルスに対応できる分子ウイルス学の能力があつて、かつ RNA を抽出できる病院検査機関(L3)のみが検査を行う。ただし、感染が拡大した場合は、分子ウイルス学の技術によりウイルス検出のできるあらゆる医療機関の検査機関が動員される事になっていた。このような体制を構築したきっかけとしてグローバル化による物や人の輸送の増加が感染症に拍車をかけ、2003 年の SARS-CoV、2009 年のインフルエンザ A(H1N1)のパンデミックの発生があったからである。なお、PCR 検査は公立病院や民間の検査機関(検体採取能力のある検査機関は全国 4000 ヶ所、うち RT-PCR 検査分析ができる検査機関は 400 ヶ所)で実施されていたが、検体数増加で対応能力に限界があった。2020 年 11 月下旬に迅速抗原検査が出回るようになってからは、開業医、薬剤師、自由業看護師、自由業助産婦、歯医者、理学療法士に迅速抗原検査の実施が拡大されたため、人員

と検査場所は大幅に拡大した。無症状の人は一般的には薬局で行った(薬局では店頭のテント、薬局内の扉付きのスペース、近隣スペースを借りて行っていた。市中の薬局はフランス全土(海外県含む)で2022年1月1日現在2万926ヶ所存在する)。調査・評価・統計局(DRESS)によると、2020年3月1日から2021年12月26日までに1億9194万7000件の検査(うちRT-PCR検査が1億1823万4000件、抗原検査が8061万1000件、RT-PCR検査のうち1億33万6000件が鼻咽頭ぬぐい液、662万2000件が血液、その他が27万7000件)が実施されていると報告した。

2020年11月には、迅速抗原検査キットが市場に流通し始め、開業医、薬剤師、看護師助産婦、歯医者、理学療法士による迅速抗原検査の実施へと拡大された。2021年3-4月には、RT-PCR検査と迅速抗原検査を補うため、自己検査(簡易抗原検査キット)の使用が開始された。検査キャパシティは主に民間の検査機関や薬局が担っており、フランスの調査・評価・統計局DRESSによると、2020年3月1日から2021年12月26日までの間に、191,947,000件の検査(RT-PCR検査:118,234,000件、抗原検査:80,611,000件)が実施された。報道によると、日本製の全自動PCR検査機が非常に多くの場所で検査に利用されていた。

検疫では2021年4月のデルタ変異株、2021年12月のオミクロン株の侵入が警戒される段階で、入国場所(空港など)で検査が一時的に行われていた。

・韓国

韓国では、2015年に中東呼吸器症候群(MERS)の国内流行により、その対策として「新興感染症対応24時間緊急状況室の設置など、国家防疫体制の改編が行われ、「第2次国家感染症危機対応技術開発推進戦略(2017-21)」の推進として感染症の診断・検査・治療体系を構築するための研究開発が本格化し、2017年に新興感染症診断試薬開発のための緊急使用承認制度(臨床試験の省略、迅速審議)を導入された。

新型コロナウイルス感染症に対しては、積極的な検査と患者隔離を韓国の新型コロナウイルス感染症への対応戦略(K-防疫)の核心要素とし、「検査・診断→疫学調査・追跡→隔離・治療」で構成される感染症対応手法をK-防疫モデル(K-quarantine)と体系化した。迅速で広範な検査ができるシステムが構築されていたことが新型コロナウイルス感染症流行前に体制ができあがっていた。検査では、ワクチンと治療薬がない状況下における患者の早期発見と迅速な隔離措置がより重要であるとし、民間医療機関・検査機関、行政機関の総力検査体制構築(RT-PCR検査)で拡

散の早期遮断(K-防疫)する戦略を推進した。平時の基本的な検査体制は、公共機関である市・道保健環境研究院と疾病管理庁が核酸検出検査(PCR)を担当するが、2020年2月からreal time RT-PCR検査のガイドブックとして「2019新型コロナウイルス検査室診断指針(第1版;2020.2.11)」が配布され、疾病管理本部と検疫所、18ヶ所の保健環境研究院などが利用できるようになり、「コゼンバイテック」「シーゼン」など民間会社が開発したreal-time RT-PCR核酸検出検査キットが緊急使用承認され、2020年2月7日に民間検査機関(real time RT-PCR核酸検出検査キットを普及させた医療機関38ヶ所と受託検査機関8ヶ所)に検査ができるように緊急措置を行い、医療機関と受託検査機関でもPCR検査が可能となった。民間機関として検査可能な機関は、診断検査医学専門医が常勤する医療機関、診断検査医学科が開設された医科大学、大韓結核協会、ハンセン病治療・再活支援機関、診断検査医学科専門医が常勤する病原体検査委託機関など216カ所ある。2020年6月30日までに85医療機関と13専門検査機関で新型コロナウイルス感染症検査実施:検体数2,402,353件(陽性率2.13%)であった。

なお、既存の感染症検査において行政機関中心の検査体系である医療機関—保健所—保健環境研究院—疾病管理庁では大量検査の限界があったため、民間機関と協力して検査人員と検査場を確保した。軍人(行政要員、軍医、看護官など)の動員もあった。検査要員は3-4交代で24時間検査を行う(検査人員1人当たり1日数千件の検査を行う状況)など深刻な状況が続いた。新型コロナウイルス感染症の発生初期からマスキングを実施した。また、保健所など行政機関と民間医療機関との協力により選別診療所、臨時選別検査所などを全国に設置、無料のPCR検査を大規模で実施できる体制を構築していた。2020年11月から、PCR検査の補助手段として迅速抗原検査が実施された。2020年12月14日から新型コロナウイルス検査の方法として標準の鼻咽頭塗抹PCR検査(感度98%以上)以外に唾液PCR(感度92%)と鼻咽頭塗抹迅速抗原診断検査(感度90%)を臨時選別検査所の検査法として認めた。

2021年4月から広範なマスキングとして個人・非専門家も使用できる迅速抗原検査の自家検査キットが薬局で販売開始された。2022年1月29日から選別診療所でPCRだけでなく、迅速抗原検査キットを利用した無料の検査が開始された。新型コロナウイルス感染症の発生後、韓国政府は行政検体を一種の「国家資源」と見なし、行政検体だけでなく医療機関から収集した検体を疾病管理庁内に保管し、研究機関に供給するようにしている。

検疫では当初、入国者全員入国後の1日目の検査と隔離解除前の追加検査(隔離解除者は6-7日目に追加検査)が実施されていた。検査は検疫所から管轄疾病対応センター頼(受託検査機関も可)に依頼している。検査体制は世界の新型コロナウイルス感染症の流行の状況に応じて対応を変えている。

他、WHOやECDCでの対応なども含め海外における検査体制の詳細の詳細は「新型コロナウイルス感染症に対する国内外の検査体制の政策動向・検査能力の評価指標、及び行政対応の振り返り等に関する調査・研究」(石原 朋子)分担研究報告書を参照。

D. 考察

【新興・再興感染症が発生した際の検査体制の構築について】

未知の病原体などによる新興・再興感染症が発生した場合に、海外からの侵入に備えた水際対策を担う検疫所や、国内侵入後の感染拡大を防ぐための対策を担う自治体における地方衛生研究所や保健所等の公的検査機関で、こうした新規感染症を診断するための全国規模の検査体制を迅速に整える事は、初期の感染症対策において非常に重要である。また、こうした全国規模の検査体制を短時間のうちに構築するためには、迅速にその検査法を構築する事が可能であり、かつ構築した検査法が高感度かつ特異性が高い方法でなくてはならず、また、その検査を実施する全国の公的検査機関において、高い精度で確実にその検査を実施できる能力や技術を有するなど、高い検査精度で検査が実施可能な検査環境(施設、機材、人員など)が整っている事が必須となる。

例えば、抗原抗体反応を利用した新規病原体の抗原検出法を構築しようとする場合、特異的に新規病原体の抗原を認識する抗体が必ず必要となり、こうした抗体の作出・探索にはかなりの時間と労力が必要となるため、直ぐに抗原検出法による検査系を構築する事はできない。従って、新規病原体の検出を行うためには、病原体の遺伝子情報を元にした核酸検出検査法の構築が必然となる。核酸検出検査法には様々な方法があるが、こうした新規病原体を対象とする場合は、短期間で検査系を構築する事が必要不可欠であり、RNAウイルスの場合は逆転写反応と組み合わせた(reverse transcription - polymerase chain reaction(RT-PCR)法が第一選択となる。コンベンショナル RT-PCR 法(反応後に電気泳動を行う方法)に必要な標的遺伝子に相同な一対の人工合成核酸(プライマー)は、メーカー発注後翌営業日には入手する事も可能であり、試薬、機器な

どの検査環境、RT-PCR法を利用した核酸検査に精通した検査従事者がいれば、検査法が公開された後、早ければ翌日には検査実施は可能である。しかしながらコンベンショナル RT-PCR 法は、RT-PCR 反応後にコンタミネーション源となりうる電気泳動を実施する必要があり、検査手技も煩雑で時間を要するため、より短時間で簡便に多くの検体に対して高感度かつ特異性の高い検査を同時に実施可能なリアルタイム RT-PCR 法を利用した in house 核酸検出検査法がこうした検査の第一選択となる。リアルタイム RT-PCR 法は、標的遺伝子に相同なプライマーと蛍光人工合成核酸(蛍光プローブ、通常メーカーに発注して3営業日程度で入手可能)および専用のリアルタイム PCR 機器が必要であり、新たに構築したリアルタイム(RT-)PCR 法が、既存の他のウイルスや病原体などと交差反応しないかどうか、検体由来のゲノムや遺伝子に対する偽陽性反応がないかどうか、標的となるウイルスに対してのみ特異的に反応するかどうかなど、特異性や検出感度の検証、実検体において検出可能かどうかの確認など、事前に種々の検討を行う必要があり、新たな検査系の構築には、蛍光プローブ等の反応試薬の入手およびこれら条件検討が必要となるため、少なくとも1週間程度の開発期間が必要となる。従って、リアルタイム(RT-)PCR 法に変わって短期間で構築可能な高感度で特異性の高い検査の方法論が新たに発明・開発されない限り、新規病原体の遺伝子情報が明らかとなってから少なくとも1週間程度はリアルタイム(RT-)PCR 法を利用した検査系について空白期間が生じる事になる。なお、多くの公的検査機関はこうした機器を既に有しており、こうした検査機関では、新種の病原体に対して新たに構築したリアルタイム(RT-)PCR 法を利用した病原体検出をルーチンに実施する事が可能である。

【公的検査機関における全国的な検査体制の構築について】

未知の病原体が感染拡大し、新たなパンデミックが起こった際など、特にパンデミック発生初期の検査診断を全国で実施する検査体制を迅速に構築するためには、平時よりリアルタイム(RT-)PCR 法による核酸検出検査を実施していることが肝要である。今回の新型コロナウイルスパンデミックでは、国立感染症研究所にてリアルタイム(RT-)PCR 法を利用した in house 核酸検出検査法を構築して、全国の検疫所、自治体(地方衛生研究所、保健所)等の公的検査機関に、検査プロトコール、陽性コントロール、検査試薬等を配布する事で、全国的な検査体制を迅速に整える事ができた。また、こうした緊急時の感

感染症危機管理対策における検査体制の構築をスムーズに実施するためには、感染研と検疫所、地方衛生研究所、保健所との日頃からの信頼関係の構築が必要であり、地方衛生研究所全国協議会と感染研とで共同開催する研究会、研修、各種研究事業などを通じて、引き続き体制強化を図って、感染研と検疫所、地方衛生研究所、保健所の検査ネットワークを充実していく事が重要と考えられる。

【公的検査機関における検査の精度管理について】

公的検査機関にて高い精度の核酸検出検査を実施するためには、平時から自施設内での内部精度管理の実施、外部精度評価を利用した自施設の検査精度の評価、検査員の技術研修、作業手順書の作成・順守、機器メンテナンス等の実施などが重要である(地方衛生研究所・保健所における検査体制に関する詳細については「地方衛生研究所へのアンケート調査からみた新型コロナウイルス検査体制」(吉村 和久)分担研究報告書を参照)。公的検査機関の多くは、2009年に発生した新型インフルエンザパンデミックにおいてもリアルタイム RT-PCR 法を用いた核酸検出検査による検査対応を実施しており、ポスト新型コロナウイルスパンデミックにおいても、感染研ではこれまで地方衛生研究所および検疫所に対して「リアルタイム RT-PCR 法を利用したインフルエンザウイルス核酸検出検査の外部精度評価」を実施(地方衛生研究所に対しては2008年及び2012年に、検疫所に対しては2006年～2019年(2013年および2020年以降はパンデミックにより中断)に実施)しており、また、インフルエンザウイルス遺伝子核酸検出法に関する外部精度評価の実施(地方衛生研究所に対しては、2013年から2020年(2018年、2019年は中断)に、検疫所に対しては2017年～2019年(2020年は新型コロナウイルスパンデミック発生に伴い中断)に実施)により、インフルエンザウイルスのリアルタイム RT-PCR 検査については、ほぼ全てのこれら検査機関で核酸検出検査に必要とされる十分な感度と精度を有した検査が行えることを確認していた。

リアルタイム RT-PCR 法はプライマーと蛍光プローブを変えるだけで、病原体を含めた様々な遺伝子を検出する事ができ、新型コロナウイルス検出法もプライマー、蛍光プローブ以外は検出原理や検査手法が全く同じであり、インフルエンザウイルスのリアルタイム(RT-)PCR 法を利用した核酸検出検査の検査精度を高いレベルで維持できていたからこそ、スムーズに新型コロナウイルス検査へ切り替える事ができたと考えら

れる。新型コロナウイルスパンデミック後は、次に起こりうるパンデミックなどの感染症危機対応に備え、こうした in house 核酸検出検査を常に高い精度で日頃から実施できるようにしておく事が重要であり、それを実施するための方策については後述する。なお、公的検査機関を対象に令和3年度厚生労働省外部精度管理事業「新型コロナウイルスの核酸検出検査(リアルタイム RT-PCR 法)」に関する外部精度評価を感染研が主体となって実施したが、利用された一部の検査キットで比較的に検出感度が少し低いものがあるという事が確認されたものの、このキットを利用して一部の検査施設以外の全ての検査施設では、核酸検出検査に必要とされる十分な検出感度を持つ検査精度を有していた事が確認できている。なお、こうした検査精度を維持するための評価やトレーニングなどを恒常的に実施するためには各検査機関に対する十分な予算・人員配分が必要と考えられる。

なお、こうした公的検査機関の多くでは、先述した外部精度管理や技術研修会等への参加により核酸検出検査の検査精度・検査技術を向上させるとともに、他の様々な病原体検出検査や研究等にリアルタイム(RT-)PCR 法を利用するなどして、リアルタイム(RT-)PCR 法を利用した検査技術・検査精度の維持を図ってきた。また、平成28年の感染症法改正で感染症法に基づく感染症の検査については、都道府県知事が実施する規定となり、精度管理、研修、機器の保守管理が義務付けられた事もあり検査レベルも上がっている。しかしながら、定期的な新機器への更新や検査機器等のメンテナンス・管理を徹底するための予算や人員の不足により、それが困難である機関もある。感染症危機管理対応にて核酸検出検査を拡充するためには、平時よりこれらにかかる十分な予算と人員を恒常的に配分することが重要と考えられる。

【検査試薬について】

また、今回の新型コロナパンデミックでは世界中で急速に感染拡大が起き、それに伴い検査に必要な試薬や消耗品が世界中で品薄となっており、国内でも海外メーカー製の検査試薬を入手することが困難となった。感染研の検査マニュアルには海外メーカー製の検査試薬による反応条件しか示しておらず、検査マニュアルに記載した試薬以外を利用する場合は、検査機関にてその試薬を利用したリアルタイム RT-PCR 反応条件の最適化を行う必要があった。公的検査機関の多くは、リアルタイム RT-PCR 法の高度な検査スキルを持っていたため、こうした最適化や検証を自らの検査機関で実施し、入手困難な海外メ

一カー製の代替品として国産試薬を利用する検査機関も多かった。このような有事の際は、こうした in house 試薬の反応条件の最適化・検証を、これまで利用した事が無い試薬に対しても実施するためのスキルが必要であり、日頃よりリアルタイム RT-PCR 法を利用した検査や研究などの実施経験が重要である。また有事の際は特に海外製品を入手することが困難となるため、こうした緊急的な有事の際に備えるためにも、あらかじめ国産試薬を利用した検査系の構築あるいは検査試薬および消耗品、個人防護具等の備蓄も考慮する必要がある。実際に一部の地方衛生研究所では、新型インフルエンザウイルスパンデミック対応への教訓から検査試薬の備蓄を実施しており、今回の新型コロナウイルスパンデミックではその備蓄を活用する事で検査試薬が不足しなかったところもあった。さらに全国への試薬供給が迅速かつスムーズにできるように、試薬メーカー、特にプライマー、プローブ合成と発送に関して、土曜日、日曜日、休日を挟む場合なども迅速に対応してもらえるように、また、検査需要が急増する際には、国産試薬メーカーが迅速に試薬を増産できるように、あらかじめ国から民間企業に、支援・協力を要請できる体制を平時から築いておくことなども必要と考えられる。

【検査キットの精度・感度の問題】

今回の新型コロナパンデミック対応では、当初 in house 核酸検出検査法を民間検査機関等に導入する事を目指したが、民間検査機関等にて in house 核酸検出検査法を利用した場合に検査精度の担保に問題が生じる可能性があるとしてなかなか導入が進まず、核酸検出検査キットとしてメーカーが開発した研究用試薬を行政検査に利用することを感染研法と同等の性能を有するという事を担保に厚生労働省が認め、薬事承認もしくは保険適用が可能な検査試薬が試薬メーカーから販売されるまでは、民間検査機関等での利用がなかなか進まなかった。またこの時、感染研より様々な濃度のウイルスを含んだ臨床検体を試薬メーカーに配布し、感染研法と同等の性能を有するかどうかの判断が行われたが、元々感染研はこうした検査試薬を評価・承認する機関ではないため、こうした有事の際の検査キットの性能評価については、国立医薬品食品衛生研究所など、第三者の機関で評価・承認を実施する事が望ましい。なお、国立医薬品食品衛生研究所では、2021年2月26日に薬事承認あるいは保険適用を受けた新型コロナウイルス診断用核酸増幅検査薬の評価を実施してその結果を公表している。検査の偽陽性あるいは偽陰性

による検査ミスが少しでも少なくなるように、薬事承認あるいは保険適用に際しては、こうした評価を受ける事が望ましいと考えられる。また、民間企業において検査の精度や性能が不透明な独自検査を有料で実施した所もあった。評価・承認を受けなければこうした検査にも利用できないようにするなど、検査性能を担保できた検査キットのみでしか検査を実施できないようにするなど、今後は検査の正確性を維持するための対策がより確実に感染症対策を実施するためには必要と考えられる。さらに検査キットに使用されているプライマー・プローブ配列内のウイルス遺伝子配列に変異や欠損があると、検出感度が落ち全く検出できなくなる事がある。実際に英国で2020年12月頃からはアルファ変異株(それまでの流行株より再生産数(R)が0.4以上高く、感染性が最大70%程度増加していると推定された)が急拡大したが、S領域の一部に欠失があるため、S領域を検出する一部の検査キットで、この変異株に対して核酸増幅反応が見られなくなるという現象(S gene target failure:SGTF)が報告された。このような欠失あるいは変異により検出感度が大幅に低下する場合など、変異株に対する各検査キットの検出精度などについては試薬メーカーの責任において迅速に情報共有すべきであると考えられる。

【病院や民間検査機関等における行政検査について】

今回の新型コロナウイルスパンデミックについては、公的検査機関だけでは急増する検査需要を満たせず、行政検査を病院や民間検査機関等でも実施することにより検査実施数を増やしてきた。しかしながら、それまではリアルタイム(RT-)PCR法を利用した核酸検出検査需要がほとんどなかったため、今回の新型コロナウイルスパンデミック発生により、初めてリアルタイム(RT-)PCR法による核酸検出検査を導入した検査機関も多い。さらに、令和2年度厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」や令和3年度厚生労働省外部精度管理事業「新型コロナウイルスの核酸検出検査(リアルタイムRT-PCR法)」の実施により、検査機関では様々な装置、試薬、手技の組合せにより検査を実施しており、検査の再現性や判定結果に施設間差がある事も明らかとなった。特に今回核酸検出検査に初めて参入した検査機関では、当初核酸検出検査を実施するための環境や検査員のスキルなどに問題があつて、検体の取り違えやコンタミネーションなどによる偽陽性あるいは検出エラーによる偽陰性が起きていた可能性が考えられる

など、各検査施設における検査精度にはばらつきがある事が明らかとなった。

2009年の新型インフルエンザパンデミックでは、核酸検出検査を実施した検査機関はほぼ公的検査機関に限られていたが、今回の新型コロナウイルスパンデミックでは、国が病院や民間検査機関へのリアルタイムPCR装置等の整備支援を進め、また核酸検出検査の保険適用により、多くの民間検査機関で核酸検出検査を実施できるようになり、これにより1日に実施可能な検査数は大きくなり、2022年3月3日時点での核酸検出検査の1日あたりの最大検査能力は402,754件となった。新型コロナウイルスパンデミック前は、日常的に核酸検出検査を実施する機会がほとんどなく、リアルタイムPCR機器を有している民間検査機関もそれほど多くはなかった。今後パンデミックが起こった際にも、今回、病院や民間検査機関にて構築された核酸検出検査環境のリソースを活用するためには、新型コロナウイルスの流行終息などでSARS-CoV-2同定のための核酸検出検査が不要になった後も、何かしらのリアルタイム(RT-)PCR法を利用した核酸検出検査をはじめとする遺伝子検査(がん遺伝子変異の検出やがんなどに対する体細胞遺伝子検査など)遺伝子増幅検査を継続的に実施する機会を作り、核酸検出検査や遺伝子検査を実施する環境や検査スキルを維持し続ける事ができるようにする必要がある。また、病院や民間検査機関の多くは、今回のパンデミックではin house核酸検出検査ではなく、試薬メーカーが販売している核酸検出検査キットの利用であったが、核酸検出検査を実施する機会が今後も増え、核酸検出検査に関する内部精度管理など、検査精度管理が自施設でも行えるようになると、in house核酸検出検査が実施できる病院や民間検査機関も多くなると考えられる。パンデミック初期における検査において、こうした検査機関でin house核酸検出検査が実施できれば、こうした施設を活用することで実施できる検査数を最初から多くする事も可能と考えられる。

【病院や民間検査機関等が実施する検査の精度管理について】

正確で高い精度の核酸検出検査を実施するには、各検査施設で検査精度を担保する事が重要である。検査精度確保のための臨床検査室の相応の能力の確保や、遺伝子関連検査のためのISO 15189等の第三者認定の推進、遺伝子関連検査の外部精度調査の実施などが必要と考えられる。また、令和2年度厚生労働省委託事業「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等にかかる精度管理調査業務」による調査で、新型コロナウイ

ルスPCR検査等には、様々な装置、試薬、手技の組合せでの実施、導入時の性能評価を含めた検査室の総合的な能力課題に基づく、施設間差、誤判定(偽陽性、偽陰性)、測定結果の再現性不良に関する実態と背景要因が明らかとなった。1) 精度の確保に係る法的要件の遵守、2) 検査導入時の性能評価(妥当性確認・検証)と再評価、3) 統計学的な内部精度管理、4) 測定前後プロセスを含めた標準作業書の作成と遵守、5) 精度確保に関する継続的な要員の研修など、検査機関における精度管理の実施が求められる。

【継続的な核酸検出検査実施の必要性について】

現在、新型コロナウイルス、インフルエンザウイルスなどの一部呼吸器感染症の検出法が保険適用されているが、サイトメガロウイルス等のウイルス検出やがん遺伝子の変異検出などリアルタイム(RT-)PCR法を利用した核酸検出検査で保険適用されている検査項目はほとんどなく、新型コロナウイルスが終息して新型コロナウイルス核酸検出検査を実施する機会が減ると、その後は多くの民間検査機関で核酸検出検査を実施する機会がなくなると考えられる。先述したように、リアルタイム(RT-)PCR法を利用した核酸検出検査をはじめとする遺伝子検査を継続的に実施して、遺伝子検査を実施する環境や検査スキルを維持し続けるためにも、こうした民間検査機関でも実施可能な特に保険適用される核酸検出検査などの遺伝子検査項目を増やしていく必要がある。現在、インフルエンザウイルスやRSVなどの多くの感染症診断には、抗原抗体反応を利用した迅速診断キットが多用されているが、一部についてはより検出感度の高い核酸検出検査を認めるなど(迅速診断キットで陰性となった場合で、これらウイルスの核酸検出検査も保険適用で実施可能にする、など)、リアルタイムRT-PCR法を利用した検査の促進等も有用と考えられる。例えば新型コロナウイルス検出検査で陰性となった場合で他の呼吸器感染症病原体の感染が疑われる際は、治療もしくはその後の経過を予測するため、他の病原体との鑑別診断が有用な場合があり、こうした検査にリアルタイムRT-PCR法を活用する事も考えられる。また、新型コロナウイルスの検出検査とは別に変異株等のウイルス流行状況を把握するため、リアルタイムRT-PCR法を利用した変異株スクリーニングが公的検査機関を中心に行われているが、こうした病原体の流行状況を把握する事を目的とした病原体サーベイランス調査を核酸検出検査により実施する機会はこれまで感染研や地方衛生研究所以外の検査施設で実施する

機会がほとんどなかった(一部の民間検査機関では自治体からの外部委託により変異株スクリーニングも実施されていた)。感染症法改正の必要性や検査費用負担等の問題などがあるが、例えば病院やクリニック等で採取した検体を利用して、病院や民間検査機関などに病原体の核酸検出検査を委託するなど、核酸検出検査を利用した病原体検出を行う「感染症サーベイランス」を実施する事で、リアルタイム RT-PCR 法を用いた検査が病院や民間検査機関等でも継続的に実施でき、「病原体サーベイランス」の実施を国が推し進める事も非常に有用と考えられる。その際に、こうした検体を地方衛生研究所に集める事ができれば、そこで病原体分離や全長ゲノム解析の実施により整備された世代シーケンサーを利用した病原体遺伝子解析や病原体の詳細な性状解析が実施可能となり、地域における詳細な病原体流行状況なども迅速に把握でき、地域での感染症対策に大いに役立つ可能性がある。いずれにしてもリアルタイム (RT-PCR) 法を活用した核酸検出検査および次世代シーケンサーを活用した病原体ゲノム解析を恒常的に実施する方策を行う事で、これまでに構築した検査・解析リソースをフル活用でき、来るべきパンデミックなどの緊急事態において、検査・解析に役立つと考えられる。

なお、検査・解析のために臨床検体を利用する場合、通常、検体を採取する際には患者の同意(インフォームドコンセント)が必要であり、また検体採取を行う機関、検査・解析・研究開発等を実施する機関にて「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、倫理審査で承認を得る必要があるが、今回のパンデミックのような緊急事態の場合は、検査・解析のみならず検体を利用した検査系の構築やワクチン開発などがスムーズに実施できるような仕組みを整備しておくことも非常に重要と考えられた。

E. 結論

今回の 2009 新型コロナウイルスパンデミックの検査対応では、各所で様々な苦労があったと考えられるが、全国の公的検査機関での検査体制はスムーズに構築されたと考えられる。しかしながら感染者の濃厚接触者調査および検疫所における水際対策の強化により、無症状者に対する核酸検出検査が積極的に実施される事になり、日々増大する検査需要に一部の大都市では検査が追いつかない状況も発生した。その後、核酸検出検査が保険適用され、病院や民間検査機関にて外部委託検査で行政検査が実施できるようになり、1 日に実施できる検査数も民間検査

機関を中心に大幅に増加し、日本の検査体制は上手く機能していたようにも考えられる。しかしながら検査の絶対数が諸外国に比べると少ないなどとも言われ、また、検体輸送、検査試薬の確保や物流、行政検査の保険適用など検査体制を構築する上で現場では様々な問題が生じ、それを一つ一つ解決しながら、検査体制が構築されていった事もあり、国内における検査体制の整備には一定の時間を要する事になった。また、2009 年の新型インフルエンザパンデミック後より、核酸検出検査体制の整備は殆ど進んでおらず、今回の新型コロナウイルスの検査対応は、その時と殆ど変わらない状況のまま実施される事になったと考えられる。海外各国では、2009 年の新型インフルエンザパンデミックや SARS-CoV、MERS-CoV の流行を教訓に、新型コロナウイルス感染症流行前に迅速で広範な検査ができるシステムが構築していた国もあった。特に韓国では核酸検出検査体制の準備が進んでおり、我が国でも今後の検査体制構築で参考になると考えられるところもある。

次回パンデミックが起きた際に、直ぐに検査対応を行うためには、パンデミックに備えた対策を平時からしっかりと準備しておく事が重要である。新型コロナウイルスパンデミックの終息後は、これまでの問題点をしっかりと振り返り、その対策をしっかりと講じた上で、次のパンデミックに備えつつ、平時での感染症対策を行う肝要であり、今後こうした対策が進むことを望む。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shirato K, Nao N, Matsuyama S, Takeda M, Kageyama T. An Ultra-Rapid Real-Time RT-PCR Method Using the PCR1100 to Detect Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Jan 22;74(1):29-34.

Takemae N, Doan YH, Momose F, Saito T, Kageyama T. Development of new SNP genotyping assays to discriminate the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Jpn J Infect Dis.* 2022.in press.

Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant (B.1.1.529 lineage) in international travelers to Japan. *Clin Infect Dis.* 2022 in press.

2. 学会発表

なし。

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし。

(参考資料 1)

検査班関係 事務連絡等一覧

日付	内容
R2.1.28	新型コロナウイルス感染症を感染症法上の指定感染症等に指定する政令を公布
R2.2.1	新型コロナウイルス感染症を感染症法上の指定感染症等に指定する政令を施行
R2.2.1	「新型コロナウイルス感染症に対応した医療体制について」発出
R2.2.13	「新型コロナウイルス感染症に関する緊急対応策（令和2年2月13日新型コロナウイルス感染症対策本部）」決定
R2.2.17	「新型コロナウイルス感染症についての相談・受診の目安について」、「新型コロナウイルス感染症に関する行政検査について（依頼）」発出
R2.2.27	「新型コロナウイルス感染症に関する行政検査について」発出
R2.3.4	「新型コロナウイルス核酸検出の保険適用に伴う行政検査の取扱いについて」発出
R2.3.13	改正新型インフルエンザ等対策特別措置法公布
R2.3.14	改正新型インフルエンザ等対策特別措置法施行
R2.3.28	「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針（令和2年3月28日新型コロナウイルス感染症対策本部）」決定
R2.3.30	「新型コロナウイルス感染症に関する行政検査について」発出
R2.4.15	「行政検査を行う機関である地域外来・検査センターの都道府県医師会・郡市区医師会等への運営委託等について」発出
R2.4.25	「5月の連休時に向けた医療提供体制の確保に関する対応について」発出
R2.4.27	「新型コロナウイルス感染症に関するPCR検査のための鼻腔・咽頭拭い液の採取の歯科医師による実施について」発出
R2.5.13	「新型コロナウイルス抗原検出用キットの活用に関するガイドラインについて（周知）」発出
R2.5.18	「今後のPCR検査の需要拡大に対応するための検査体制確保について」発出
R2.5.25	「感染症発生動向調査事業の活用によるPCR検査の体制強化のための研修の実施について」発出
R2.5.29	「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における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて（一部改正）」発出
R2.6.2	「新型コロナウイルス感染症に関するPCR等の検査体制の強化に向けた指針」、「新型コロナウイルス感染症に係る行政検査の取扱いについて（一部改正）」発出
R2.6.12	第二次補正予算成立
R2.6.16	「「SARS-CoV-2抗原検出用キットの活用に関するガイドライン」の改定について（周知）」発出
R2.6.25	「新型コロナウイルス感染症に係る行政検査の取扱いについて（一部改正）」、「新型コロナウイルス抗原定量検査の取扱いについて」発出

R2.8.7	「新型コロナウイルス感染症に関するPCR等の検査体制の更なる強化について」、「高齢者施設における新型コロナウイルス感染者発生時等の検査体制について」、「医療機関における新型コロナウイルス感染者発生時の行政検査について」発出
R2.8.14	「障害者支援施設等における新型コロナウイルス感染者発生時の検査体制について」発出
R2.8.28	「新型コロナウイルス感染症に関する今後の取組」新型コロナウイルス感染症対策本部決定、「保護施設における新型コロナウイルスに関する行政検査について」発出
R2.9.4	「次のインフルエンザ流行に備えた体制整備について」発出
R2.9.15	「新型コロナウイルス感染症に関する検査体制の拡充に向けた指針」発出
R2.10.2	「新型コロナウイルス感染症（COVID 19）病原体検査の指針（第1版）」公表、「新型コロナウイルス感染症に係る行政検査の取扱いについて（一部改正）」等発出
R2.10.16	「医療従事者・介護従事者の中で発熱等の症状を呈している方々について」発出
R2.11.10	「新型コロナウイルス感染症（COVID 19）病原体検査の指針（第2版）」公表
R2.11.19	「高齢者施設等への重点的な検査の徹底について（要請）」発出
R2.11.20	「積極的疫学調査における優先度について」、「クラスターが複数発生している地域における積極的な検査の実施について（要請）」発出
R2.11.24	「新型コロナウイルス感染症に関する自費検査を実施する検査機関が情報提供すべき事項の周知および協力依頼について」発出
R2.12.2	「年未年始に向けた医療提供体制の確保に関する対応について」発出
R2.12.18	「新型コロナウイルス感染症に関する自費検査について（情報提供）」発出
R2.12.25	「高齢者施設等への検査の再徹底等について（要請）」発出
R3.1.22	「医療機関・高齢者施設等における無症状者に対する検査方法について（要請）」、「新型コロナウイルス感染症（COVID 19）病原体検査の指針（第3版）」及び抗原定性検査の実施方法等について」発出
R3.1.28	第三次補正予算成立
R3.2.2	「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」変更
R3.2.3	改正感染症法、改正新型インフルエンザ等対策特別措置法公布
R3.2.4	「高齢者施設の従事者等の検査の徹底について（要請）」発出
R3.2.13	改正感染症法、改正新型インフルエンザ等対策特別措置法施行
R3.3.18	「緊急事態宣言解除後の新型コロナウイルス感染症への対応」公表
R3.3.22	「4月以降の高齢者施設等の検査について（要請）」発出
R3.4.1	「新型コロナウイルス感染症の検査体制整備に関する指針」について」発出
R3.4.14	「2～3月の集中的実施計画の実績（現時点の数値）」、「4～6月の集中的実施計画の内容」をADBで公表
R3.4.16	「新型コロナウイルス感染症のPCR検査等における精度管理マニュアル」公表
R3.5.7	「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」変更
R3.6.4	「新型コロナウイルス感染症（COVID 19）病原体検査の指針（第4版）」公表

R3.6.9	「医療機関・高齢者施設等への抗原簡易キットの配布事業について」発出
R3.6.17	「高齢者施設等の従事者等に対する集中的検査実施計画の7月以降の実施方針等について」発出
R3.6.25	「職場における積極的な検査等の実施手順（第2版）について」、「医療機関・高齢者施設等への抗原簡易キット配布事業について」の改訂（研修資料関係）について」発出
R3.8.5	「診療・検査医療機関等での抗原簡易キット等を活用した迅速な検査について」発出
R3.8.13	「職場における積極的な検査の促進について」
R3.8.13	感染拡大地域における陽性者の家族等への検査について
R3.8.13	新型コロナウイルス感染症対策に従事する医療関係者である濃厚接触者に対する外出自粛要請への対応について
R3.8.20	保健所等へ配布した抗原簡易キットの取扱いについて
R3.9.27	新型コロナウイルス感染症流行下における薬局での医療用抗原検査キットの取扱いについて
R3.9.27	「新型コロナウイルス感染症流行下における薬局での医療用抗原検査キットの取扱いについて」を踏まえた、新型コロナウイルス感染症に係る行政検査の取扱いについて
R3.10.1	「新型コロナウイルス感染症の検査体制整備に関する指針」について
R3.10.1	「高齢者施設等の従事者等に対する集中的検査実施計画の10月以降の実施方針について」
R3.11.8	「医療機関、高齢者施設、障害者施設、保育所等への抗原簡易キット配布事業において配布した抗原検査キットに関する自主回収のお知らせ」
R3.11.15	「医療機関、高齢者施設、障害者施設、保育所等への抗原簡易キット配布事業において配布した抗原検査キットに関する自主回収のお知らせ（その2）」発出
R3.11.19	「新型コロナウイルス感染症流行下における薬局での医療用抗原検査キットの取扱いに関する留意事項について」
R3.12.2	新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査におけるゲノム解析及び変異株 PCR 検査について（要請）
R3.12.22	オミクロン株の感染流行に備えた検査・保健・医療提供体制の点検・強化の考え方について
R3.12.22	新型コロナウイルス感染症の研究用抗原定性検査キットの販売に関する監視指導及び留意事項について
R3.12.22	新型コロナウイルス感染症の検査体制整備について（協力依頼）
R3.12.22	ワクチン・検査パッケージ等や職場等での検査に関する問合せに対応可能な医薬品卸売業者の厚生労働省ホームページへの掲載について
R4.1.5	新型コロナウイルス感染症の感染急拡大が確認された場合の対応について
R4.1.7	高齢者施設等の従事者等に対する集中的実施計画の実施方針等について
R4.1.12	オミクロン株の感染流行に対応した保健・医療提供体制確保のための更なる対応強化について
R4.1.18	「職場における積極的な検査等の実施手順」及び「職場における積極的な検査等の実施

	手順（第2版）」に関する Q&A について
R4.1.24	新型コロナウイルス感染症の感染急拡大時の外来診療の対応について
R4.1.27	新型コロナウイルス感染症オミクロン株の発生等に伴う抗原定性検査キットの発注等について
R4.1.31	新型コロナウイルス感染症オミクロン株の発生等に伴う抗原定性検査キットの発注等における留意事項について
R4.2.7	新型コロナウイルス感染症の検査体制整備について（協力依頼）
R4.2.7	「新型コロナウイルス感染症オミクロン株の発生等に伴う抗原定性検査キットの安定供給に向けた優先付けにおける留意事項について（令和4年1月31日付事務連絡）」に関する Q&A について