

バイオリスク管理

(バイオセーフティ・バイオセキュリティ)

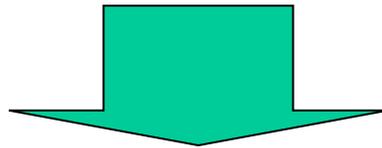
国立感染症研究所
安全実験管理部第一室
(旧バイオセーフティ管理室)
棚林 清

バイオセーフティ

バイオハザード（生物災害）防止対策

バイオセキュリティ

バイオ（生物）テロ防止対策



バイオリスク管理 = 安全管理

バイオハザードやバイオテロといったバイオリスクを知り、それらの防止対策を理解し、効果的に実行できること。

【ソフト：技術や管理・ハード：設備や施設】

バイオセーフティの原理

「封じ込め」

災害を引き起こす病原体等の、**実験者、その他の者**並びに**外部環境**への暴露を低下または除去することである。

■ 一次封じ込め

(目的) 実験者及び直接の実験環境への暴露制御
→ **優良な微生物学的技術と適切な安全装置**

■ 二次封じ込め

(目的) 実験室外への暴露制御
→ **施設設計及びその運営方式**

↓
特定の病原体取り扱いに関するリスク評価は上記要素の組み合わせによる

バイオセーフティの原則



一次封じ込め

安全キャビネット
キャップ付き容器
個人感染防護服
ワクチン接種

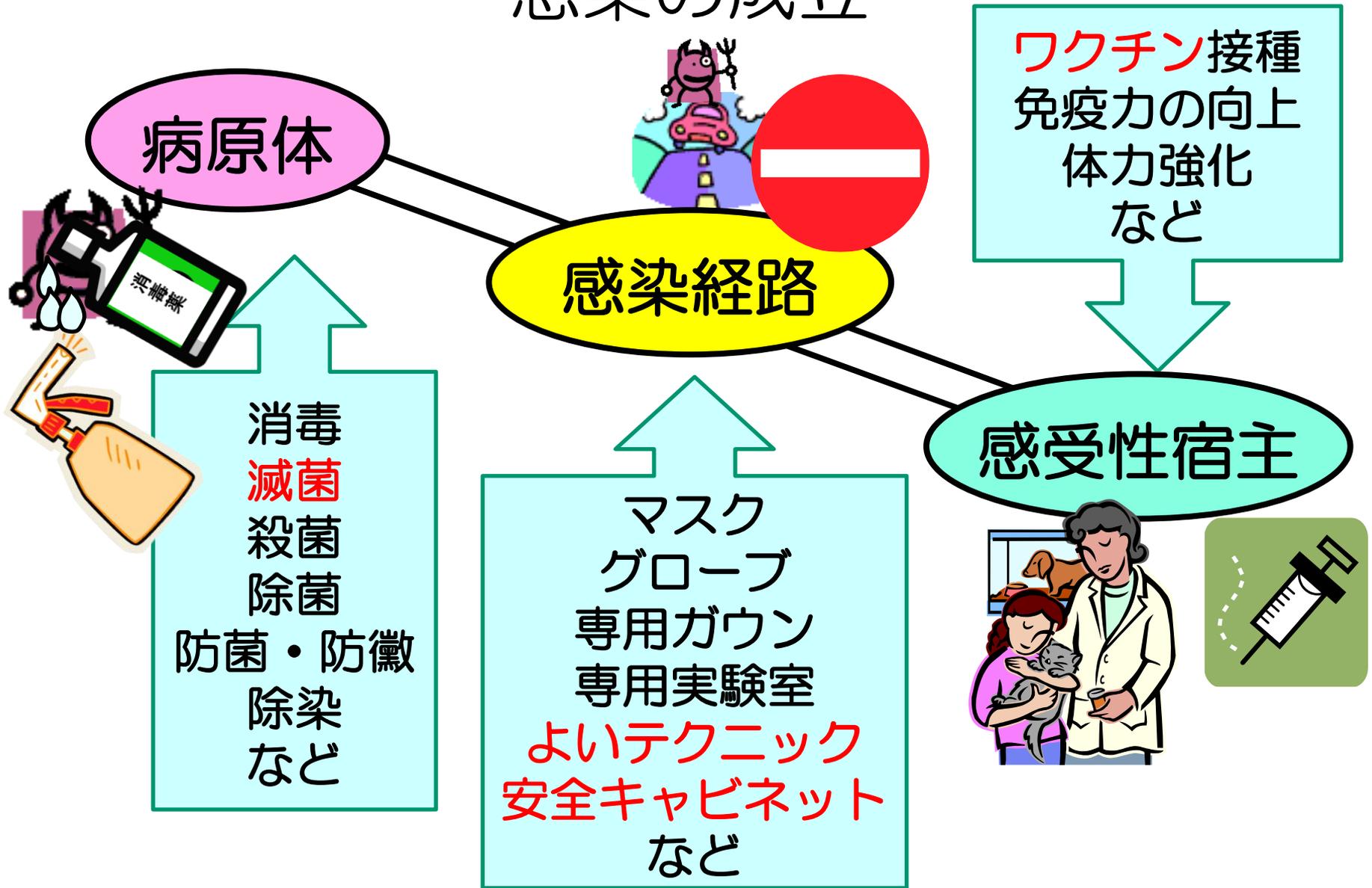
1. 実験者の本人が感染してはならない
2. 共同作業者に感染を及ぼしてはならない。

二次封じ込め

実験室・設備
施設

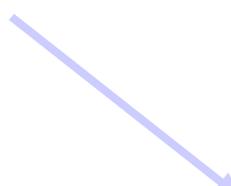
3. 実験室外の人に感染を及ぼしてはならない。

感染の成立



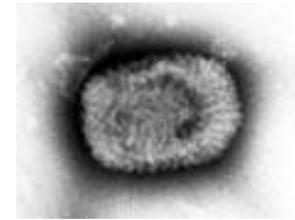
バイオハザード（実験室感染）の原因

- 針刺し事故（血液・体液の体内への直接侵入）
- キズのある皮膚への接触感染
- 結膜・粘膜への飛沫・接触感染
- エアロゾル（ほとんど見えない）の吸入



「空気に浮遊した液体のコロイド粒子または固体粒子」

実験室感染からの二次感染の例



1. マールブルグ病（1968年）：妻に性感染
2. 天然痘（1973, 1978年）：3例（英国）
3. Q熱（1948, 1950年）：リネンや制服のクリーニング、家族
4. サルBウイルス病(1949,1990年)：妻の皮膚に感染

SARS

Sep 24, 2003：シンガポールの研究者（BSL-3 Lab）

Dec 17, 2003：台湾の研究者（BSL-3 Lab）

April 30, 2004：

中国の研究生2名と1名の母親と看護師、看護師からさらに家族に感染が拡大。母親は死亡。



実験室内感染の原因は、

1. 実験室内バイオセーフティ管理が不適切であったこと、
2. 規則が遵守されていなかったこと、
3. 実験者の不適切な実験操作がとられたこと、
4. 実験室内安全対策が十分でなかった。

施設からの病原体漏出

事例1：ポリオウイルス（ワクチン製造施設）

Facility-associated release of polioviruses into communities

EID2019 Jul; 25(7): 1363–1369.

□ 2014年 ベルギー

WPV3 (Saukett) strain、 $\approx 10^{13}$ infectious WPV3 particles **accidentally released into sewage**

□ 2017年 オランダ WPV2 (MEF-1) strain **Accidental leakage** in vaccine production room . **1 of 2 exposed staff** members tested **positive** by RT-PCR

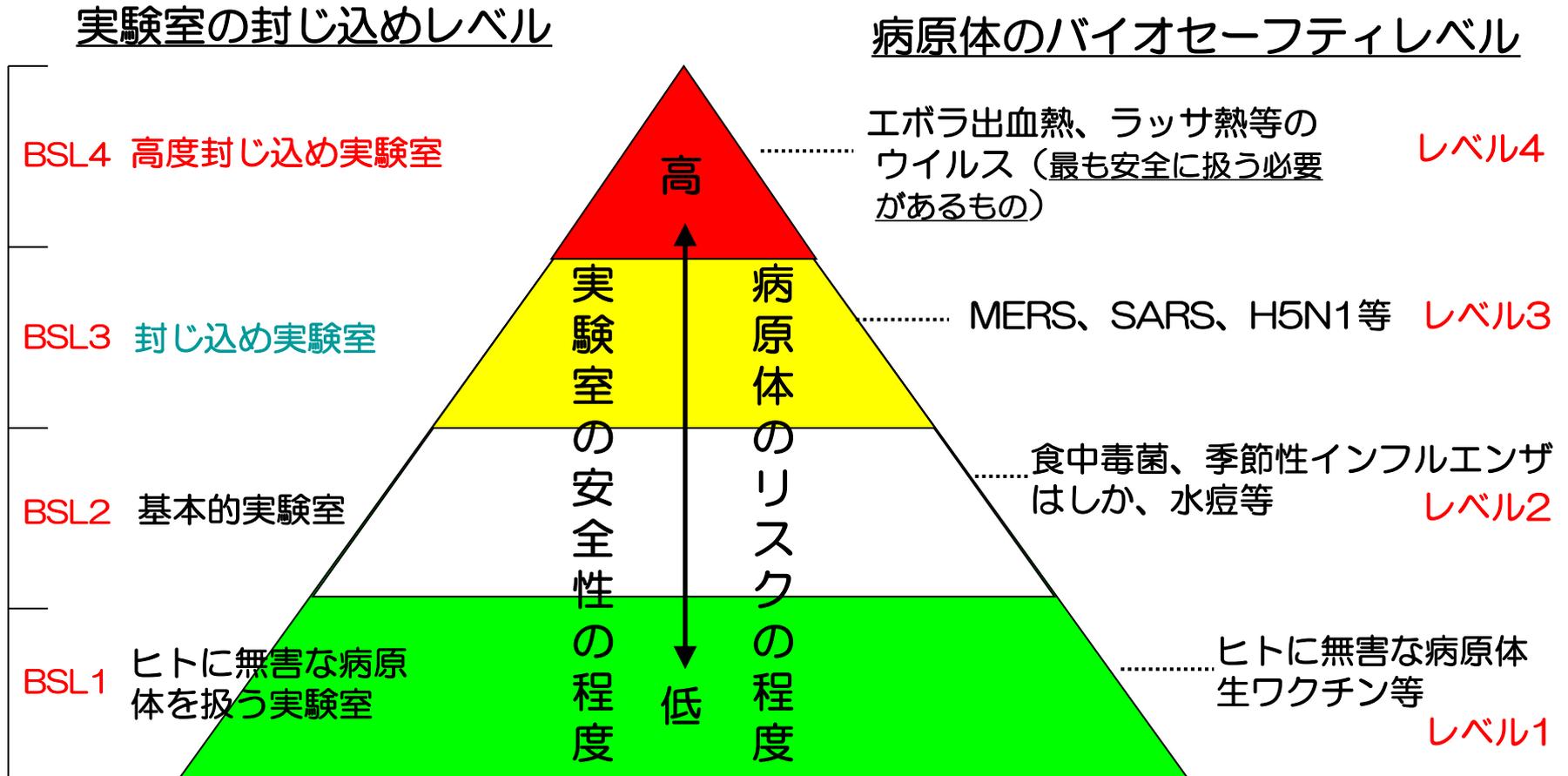
事例2：ブルセラ菌（ワクチン製造施設）

□ 2019年 中国 蘭州獣医研究所のブルセラ抗体陽性イベントの取り扱いに関する報告（蘭州市2020年9月15日）

• 中武蘭州バイオ医薬品工場で生産発酵タンクからの廃ガス排出の滅菌が不完全（消毒剤期限切れ）→隣接研究所職員、および周辺住民でブルセラ菌感染(3,245名)

バイオセーフティレベル

実験室のレベルと病原体のレベル分類



病原体等の取扱いBSL分類

病原体等のリスク群分類

..... (基準)

+

病原体等のリスク評価

..... (個別評価項目)

病原体等のBSL分類の決定

病原体等の取扱い実験手技および方法

(安全管理措置1)

+

病原体等取扱い実験室の安全設備

(安全管理措置2)

BSL分類に合致する病原体等の取扱い

実験動物も
ほぼ同じ

病原体等のバイオセーフティレベル分類

分類基準: ヒトに対する病原性、ヒトの間での伝搬性等

BSL2

Vaccinia(生ワクチンを含む), Polio, *M. leprae*

* Polioは将来レベルが上がる?

BSL3

Virus: Chikungunya, Colorado tick.f., EEE, Hantaan, Herpes B*, HIV1,2, Influenza(高病原性鳥インフルエンザ), Kyasanur F.f., Mayaro, Murray Valley E., Negishi, Nipah*, Powassan, Rabies(street strain), Rift V.f., RSSE, Semliki forest, SARS Corona, St. Louis e., T-B E, VEE, West N f., WEE, Yellow f.*

* 診断用少量培養に限る。

Rickettsia: *Coxiella burnetii*, *O. tsutsugamushi*

Bacteria: *B. anthracis*, *Burucella*, *Burkholderia mallei*, *B. pseudomallei*, *F. tularensis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. tuberculosis*, *S. Paratyphi A*, *S. typhi*, *Y. pestis*

* 臨床検体の取り扱いは通常はBSL2

病原体等のリスク群

- **リスク群1:**病原体等取扱者および関連者に対するリスクがないか低リスク
ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないもの
- **リスク群2:**(病原体等取扱者に対する中等度リスク、関連者に対する低リスク)
ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こし得るが、病原体等取扱者や
関連者に対し、重大な健康被害を起こす見込みがないもの。また、実験室
内の曝露が重篤な感染を時に起こすこともあるが、有効な治療法、予防法
があり、関連者への伝播のリスクが低いもの。
- **リスク群3:**病原体等取扱者に対する高リスク、関連者に対する低リスク)
ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こすが、通常、感染者から
関連者への伝播の可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があるもの。
- **リスク群4:**病原体等取扱者及び関連者に対する高リスク)
ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こし、感染者から関連者へ
の伝播が直接または間接に起こりうるもの。通常、有効な治療法、予防法
がないもの。

リスク評価項目

1. 取扱う病原体等の**病原性**（**量**、**取扱い条件**も考慮する）
2. 病原体等の**取扱い様式**（エアロゾル発生の有無を考慮する）
3. 取扱う病原体等が**国内に常在するか否か**。
4. 取扱う病原体等の**伝播様式と宿主域**（取扱い病原体等に対する免疫状況、宿主集団の密度及び移動、媒介動物の存在、衛生状況も考慮する）
5. **有効な予防対策法**をとることができるか否か（予防接種等による予防、衛生対策、宿主動物または媒介動物対策も考慮する）
6. **有効な治療法**があり、それを受けることができるか否か（血清療法、曝露後ワクチン接種及び、抗菌剤、抗ウイルス剤、その他の化学療法剤も考慮する）
7. **薬剤耐性株の出現**の可能性。
8. **院内感染**の重要な病原体等であるか否か。

バイオセーフティレベル

実験室における

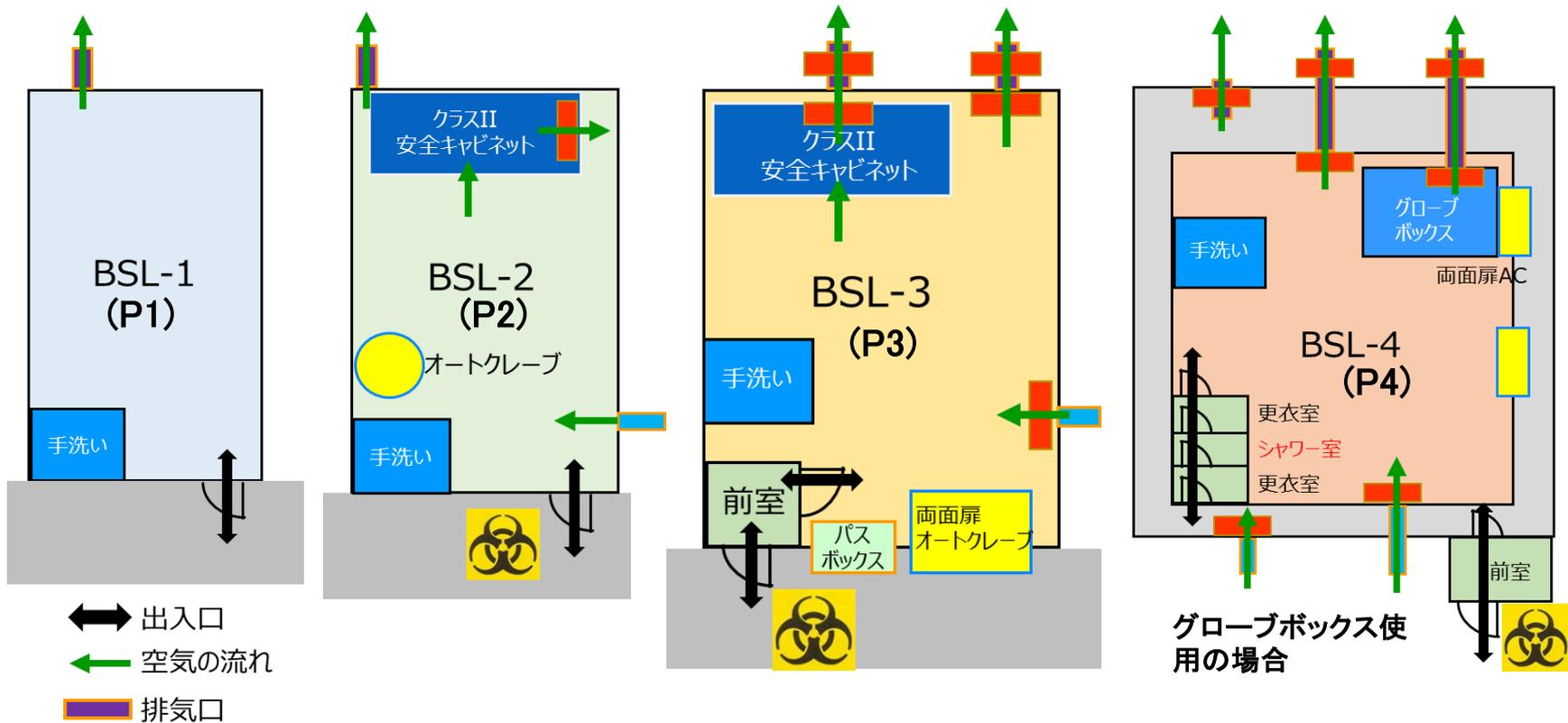
4つのバイオセーフティレベル(BSL)

BSL1 BSL2 BSL3 BSL4

(動物実験の場合)

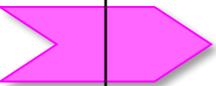
ABSL1 ABSL2 ABSL3 ABSL4

BSL1-4実験室 (物理的封じ込め)イメージ



感染性病原体のバイオセーフティレベル概要

BSL	病原体	運営操作法	安全防具 (一次バリアー)	施設 (二次バリア)
1	健康成人に病気を起こさない	標準微生物学的操作法	必要なし	作業台上に薬液槽を置く
2	ヒトに病気を起こす(経口、粘膜曝露)	BSL1に加え 通行規制、鋭利な物への注意、マニュアル	エアロゾルを生じる操作は安全キャビネット(BSC)、個人の防護具(PPE)実験衣	オートクレーブの設置
3	エアロゾル伝播の可能性、重体化又は死の転帰の可能性	BSL2に加え 通路の規制、全廃棄物の汚染除去、血清保存	全操作を安全キャビネット個人の防護具	一般通路と物理的に遮断 気流は実験室内へ向かうようにする
4	生命を脅かす、伝播性のリスク不明	BSL3に加え 衣類を替える、退出時シャワー	クラスⅢ安全キャビネットか陽圧防護服	他と隔絶された区域 給排気独立



安全機器

- ・ 生物学用安全キャビネット
(BSC: Biological Safety Cabinet)
- ・ 密閉式遠心器
- ・ 機械式ピペット



PPE (Personal Protective Equipment) 例

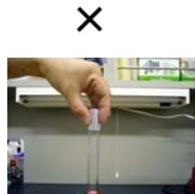
- マスク
- 帽子
- 前着
- オーバーオール
- ゴーグル
- 手袋
- シューズ



ラッピング(覆う)

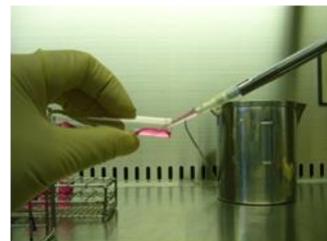


実験室内感染や実験に伴う曝露を招き易い事例



落下

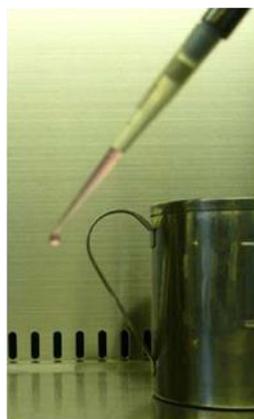
菌液の散乱



試験管を傾けすぎて菌液をこぼす



装着の甘さによる菌液の漏出



試験管立ての転倒



蓋の無造作な開閉や閉め忘れ



白金耳で菌塊を飛ばす



不適切な配置による
アルコール瓶への引火

- ・マイクロピペッター吸い込み口の汚染。
- ・不注意による、髪を焼く、やけどをする。
- ・病原菌付着器具と病原菌未付着器具との一緒の洗浄。

病原体等取扱時の一般的な注意

- ✓ 作業中は、窓やドアを閉める。
- ✓ 実験衣を着用する。作業によりマスク、手袋、帽子、メガネを着用する。
- ✓ 足下が不安定な靴は履かない。
- ✓ 作業台の上は整理整頓する。
- ✓ バーナーを使う作業は、必要最低限にし、アルコール等の引火注意
- ✓ 不要な私語、突然の呼びかけ等はしない。
- ✓ 実験室内での喫煙、飲食、化粧、洗顔、コンタクトレンズの着脱はしない。(接触による病原体の侵入回避のため)
- ✓ 顔面や髪のに毛に手を触れたり、指で目をこする等はしない。
- ✓

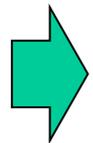


退室時の注意

- 必ず実験衣、実験室専用履物を脱ぐ。
- 実験衣のまま実験室を出てない。
- 手袋をしたまま、実験室を出ない。
- 実験衣は、実験室専用とし、消毒あるいは高圧蒸気滅菌後に洗濯に出す。
- 必ず手指の消毒を行う。(速乾性標式消毒剤)
- 必ず手洗をする。

曝露（汚染事故）と対応

1. 実験者個人にとどまる場合：針刺し、咬傷
2. 室内環境が汚染される場合：容器の破損等による病原体の流出
3. 室内と実験者がともに汚染される場合：注射器等からの病原体の飛散



当事者が行うこと

- 応急処置
- 拡散防止
- 連絡



- 委員会等の対応

病原体等の取扱いに関する法律等

1. 生物兵器禁止法（外務省）

自国内にある研究施設、生物防護計画、疾病発生状況等につき、毎年国連軍縮局に提出など

2. 外為法の輸出貿易管理令（経産省政令）

外為法における技術提供に関する規制、 バイオテクノロジー・医学（特に感染症・ワクチン）を含む生物学(3の2項)：病原体等の輸出の際に、リストで確認し問い合わせや申請が必要な場合がある

3. 感染症法（厚労省）

特定病原体等の管理、ほか、基準とその遵守

4. 家畜伝染病予防法（農水省、動物検疫所）

病原体の輸入（申請や届出必要）・所持規制

5. カルタヘナ法

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（文科省）組換えDNA実験

6. 動物愛護管理法（環境省）

実験動物の愛護及び管理に関する法律

7. 放射線障害防止法（原子力規制庁）：RI実験

バイオセキュリティ(Bio-Security)



オウム真理教 <松本智津夫；麻原彰晃（明るい光の意）>

- 1990年4月 ボツリヌス毒素
- 1993年 東京・亀戸で炭疽菌散布
- 1994年6月 松本市マンションサリン事件 死者7名、
負傷者300名
- 1994年10月 VXガスを皮膚に塗布し1名殺害
- 1995年3月20日 地下鉄サリン事件 死者12名、
負傷者5,000名

2001年 米国炭疽菌事件、ほか劇薬物混入、動物愛護団体など

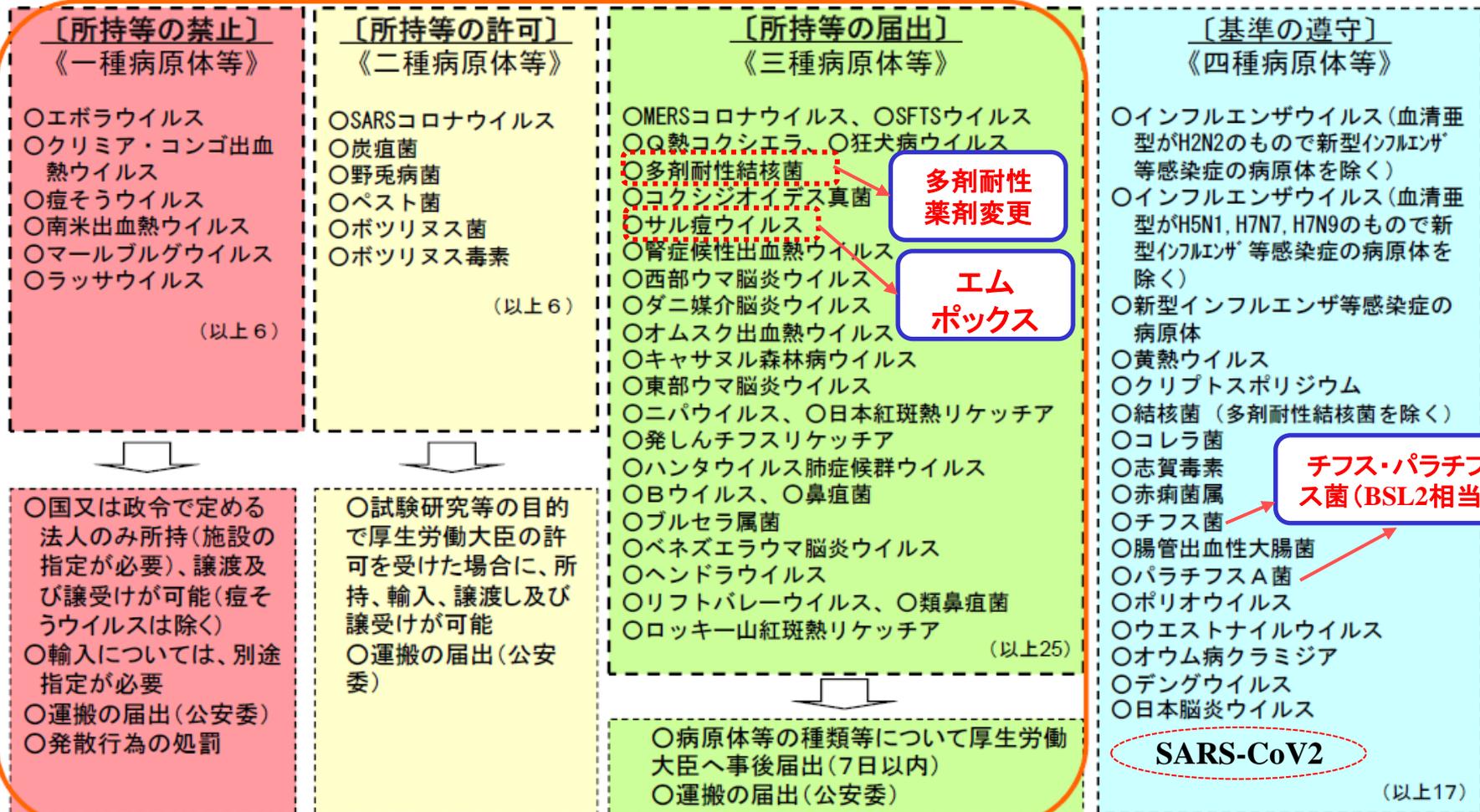
- 人・動物に重篤な疾病を起こす可能性のある実験室内の病原体、化学物質、RI等を偶発的ないし意図的に持ち去られないような方策の必要性。
- 実験室内への立ち入り制限・施錠、病原体等の搬入・保存記録、移動記録、対処方法の確立、報告義務などが必要。日常的監視。

一～四種病原体等所持者と法律上の義務(一覧)

	一種	二種	三種	四種
感染症発生予防規程の作成	○	○	—	—
病原体等取扱主任者の選任	○	○	—	—
教育訓練	○	○	—	—
滅菌譲渡	○*	○*	○	○
記帳義務	○	○	○	—
施設の基準	○	○	○	○
保管等の基準	○	○	○	○
運搬の届出(公安委)	○	○	○	—
事故届	○	○	○	○
災害時の応急措置	○	○	○	○

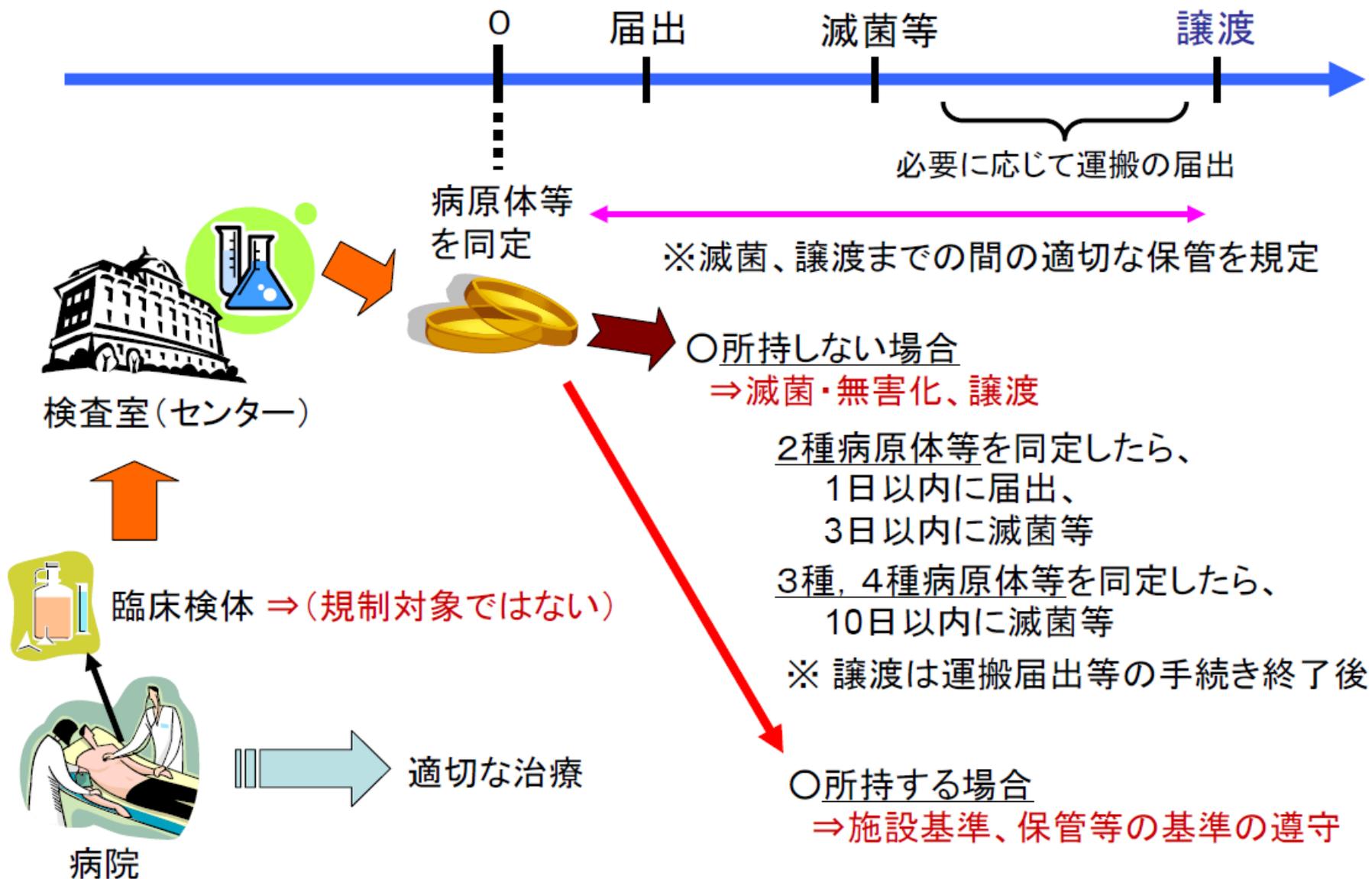
* 1種、2種病原体等については、病院、検査機関等が業務に伴い所持することとなった場合に加え、所持に係る指定、許可の取消し等の場合にも、滅菌、譲渡等の義務あり。

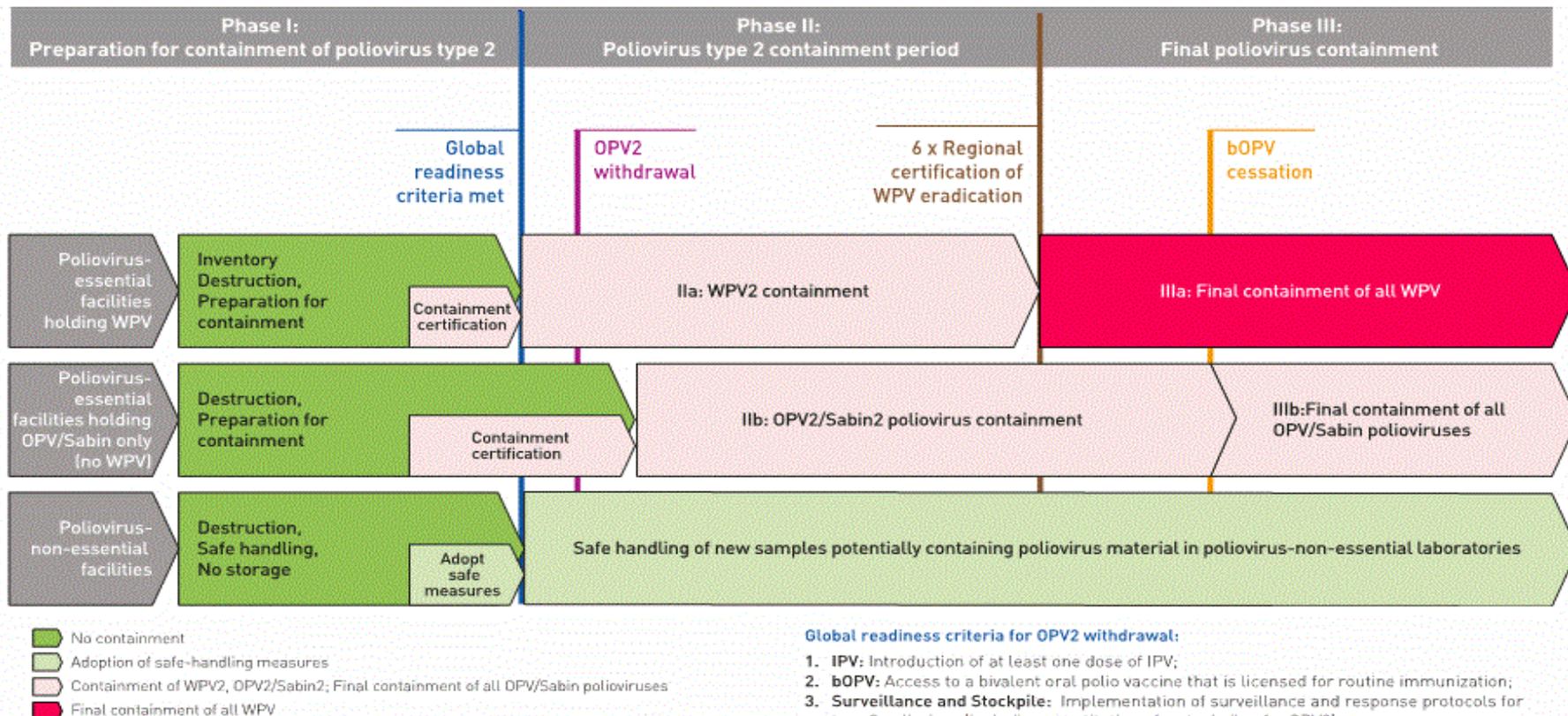
国が所持を把握 病原体等の適正管理について



- +
- 病原体等に応じた施設基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準(厚生労働省令)の遵守
 - 厚生労働大臣等による報告徴収、立入検査
 - 厚生労働大臣による改善命令
 - 改善命令違反等に対する罰則

病院若しくは診療所又は病原体等の検査を行っている機関の対応(イメージ)





*2型ポリオウイルス所持施設指定
 *ポリオウイルスが含まれる（可能性のある）検体の適正管理

Global readiness criteria for OPV2 withdrawal:

1. **IPV:** Introduction of at least one dose of IPV;
2. **bOPV:** Access to a bivalent oral polio vaccine that is licensed for routine immunization;
3. **Surveillance and Stockpile:** Implementation of surveillance and response protocols for type 2 poliovirus (including constitution of a stockpile of mOPV2);
4. **Containment:** Completion of Phase I poliovirus containment activities, with appropriate handling of residual type 2 materials;
5. **Verification:** Verification of global eradication of WPV2.

Trigger for setting a date for the withdrawal of OPV2:

Absence of all persistent cVDPV2

6 x Regional certification of WPV eradication:

The Regional Certification Commissions (RCC) will certify their regions as polio-free once WPV transmission is interrupted in that region, i.e. 36 months after the last WPV is detected.

図. GAPIIIによるポリオウイルス封じ込め（適用時期と施設ごとの規準）

WHO. GAPIII. WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use,

(http:

→GAP IV (2022) 1型・3型も将来加わる

病原体の所持等に係る規制の対象疾病について

平成30年4月2日更新

監視伝染病の病原体（99疾病）

家畜伝染病病原体（10疾病） 【所持に関して大臣の許可が必要】

- ・急速にまん延し、我が国の畜産の振興上、甚大な悪影響を及ぼすおそれが高いもの（法第16条対象疾病及び海外伝染病であって発生時の我が国の畜産に与える影響が大きいもの）

（制度上の義務）

- ① 家畜伝染病発生予防規程の作成
- ② 病原体取扱い主任者の選任
- ③ 記帳義務
- ④ 施設及び保管の基準等
- ⑤ 災害時の応急措置

- 所持に関して特に重要な疾病(3疾病)

（重点管理家畜伝染病病原体）

牛疫(弱毒株以外)、口蹄疫、アフリカ豚コレラ

- 上記以外(8疾病)

（要管理家畜伝染病病原体）

牛疫(弱毒株)、牛肺疫、結核病(ボービス)、アフリカ馬疫、小反芻獣疫、豚コレラ、高病原性鳥インフルエンザ、低病原性鳥インフルエンザ

届出伝染病等病原体（12疾病） 【所持に関して大臣への届出が必要】

- ・我が国の畜産の振興上、大きな悪影響を及ぼす可能性がある又は口蹄疫との鑑別上重要なもの

（制度上の義務）

- ① 記帳の義務
- ② 施設及び保管の基準等
- ③ 災害時の応急措置

- 家畜伝染病(9疾病)

水胞性口炎、出血性敗血症、ブルセラ病、結核病(カブレ)、馬伝染性貧血、豚水胞病、低病原性鳥インフルエンザ(弱毒ワクチン株)、ニューカッスル病、家きんサルモネラ感染症

- 届出伝染病(3疾病)

悪性カタル熱、馬インフルエンザ、豚水疱疹

規制の対象外（79疾病）

- ・従前と同様の措置を継続(学術研究機関の指定等)

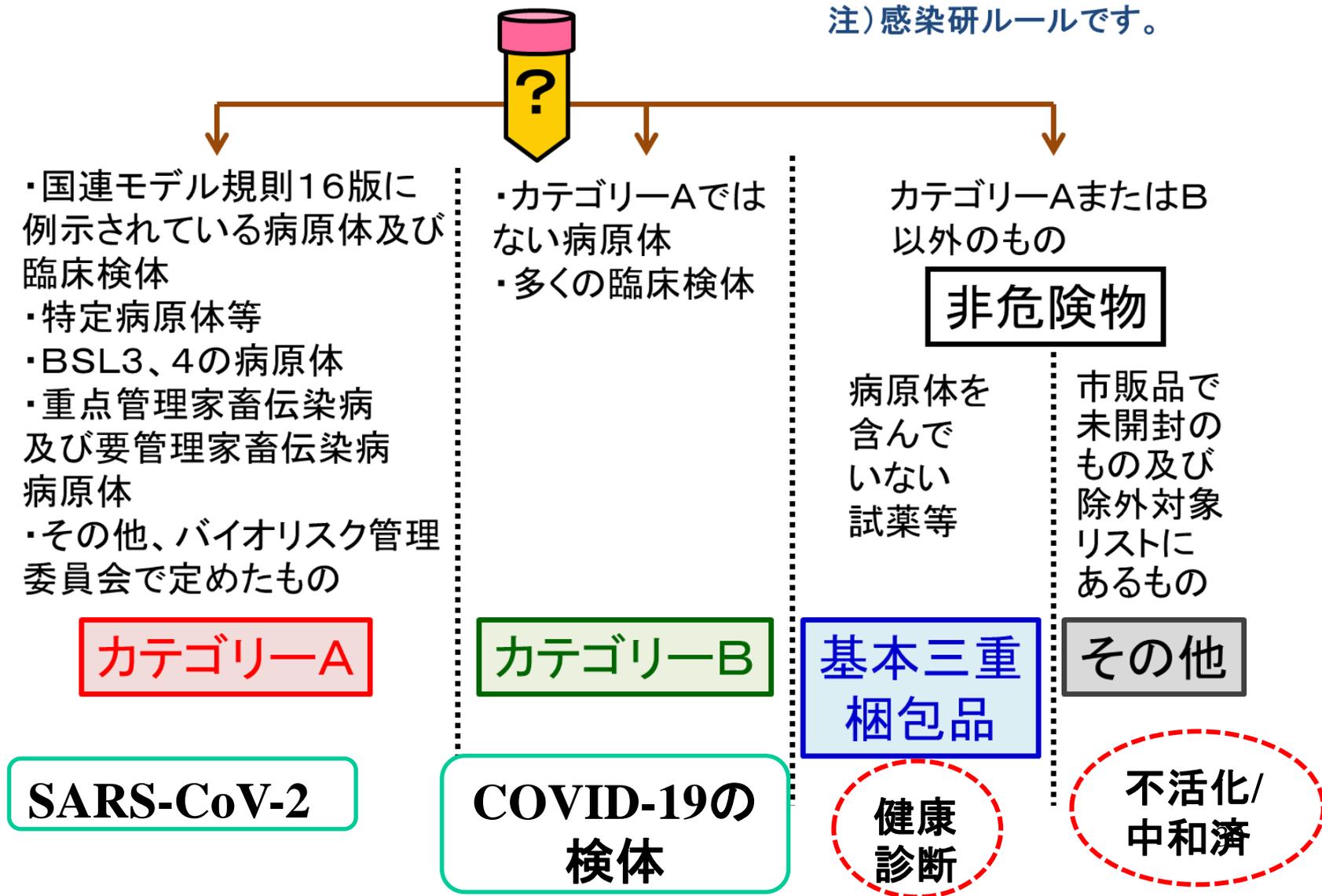
※ 同一の疾病をその菌株やウイルス株等により規制の対象とするものと規制の対象外とするものに区分している場合があるため、疾病数の合計は監視伝染病数と一致しない。

* 輸入禁止品(監視伝染病の病原体など)は農水大臣の許可

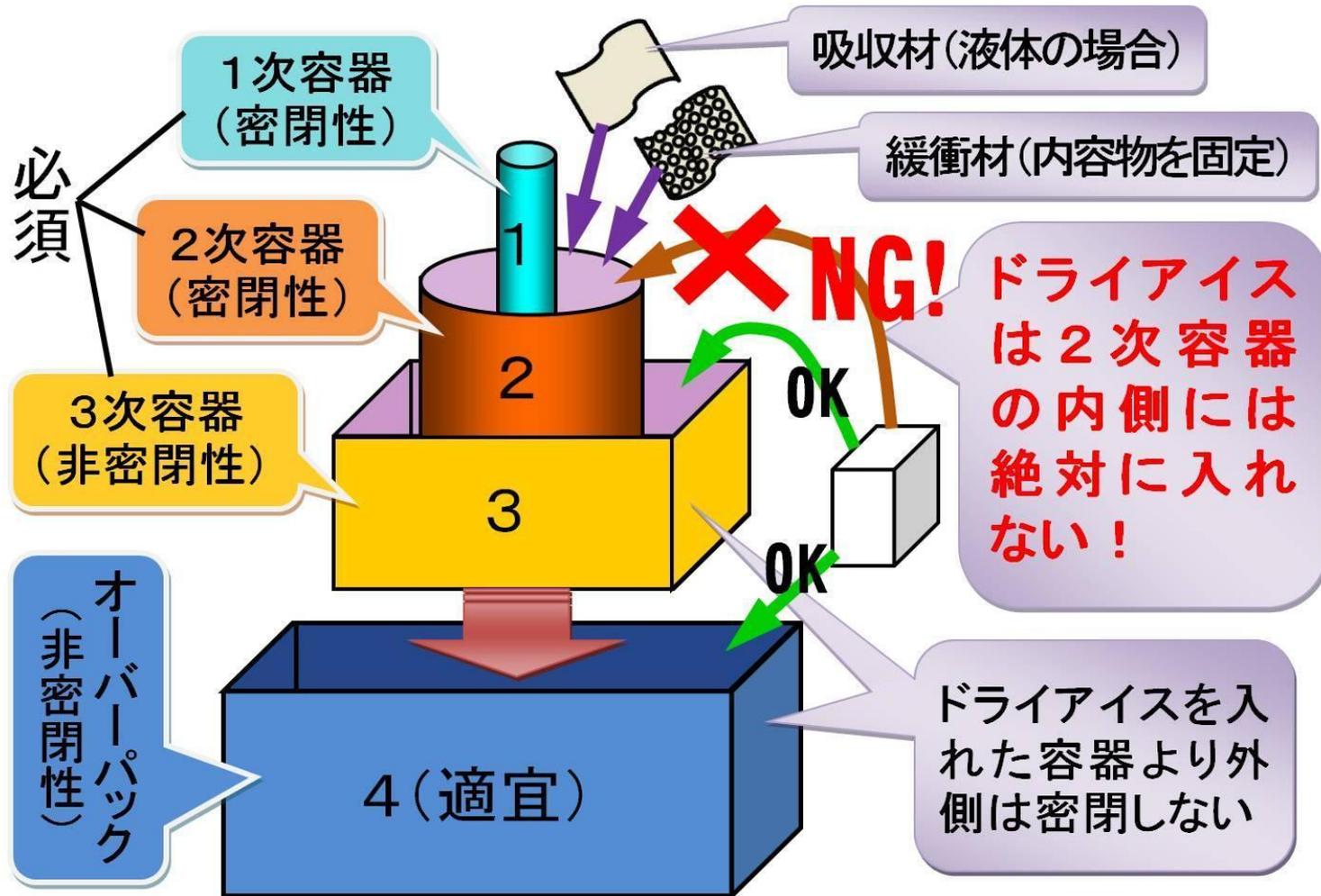
病原体等の輸送

病原体や試料等を発送する際の分類

注) 感染研ルールです。



基本三重梱包



梱包の仕方

1次容器



吸収材

緩衝材



2次容器



3次容器



内容物項目リスト
(例)

発送日:
内容物(病原体名):
正味量:
受取人:
送り主:
緊急連絡先
(氏名、TEL):



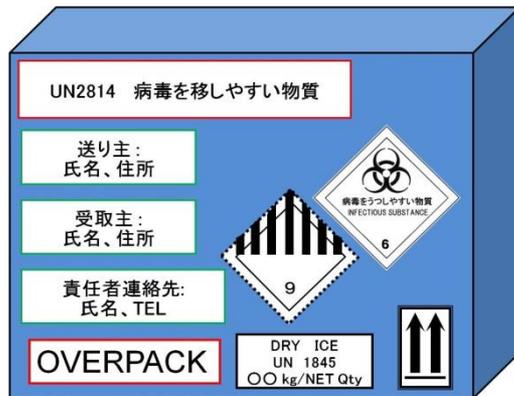
梱包完成

オーバーパック

(三重梱包後さらに別の容器に梱包)

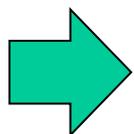


特定病原体等の輸送時に必要な表示
(日本語)



相対する2側面

(液体試料の場合)



運搬(自社・運送業者)

二種・三種では公安委員会への届出

ゆうパック利用時

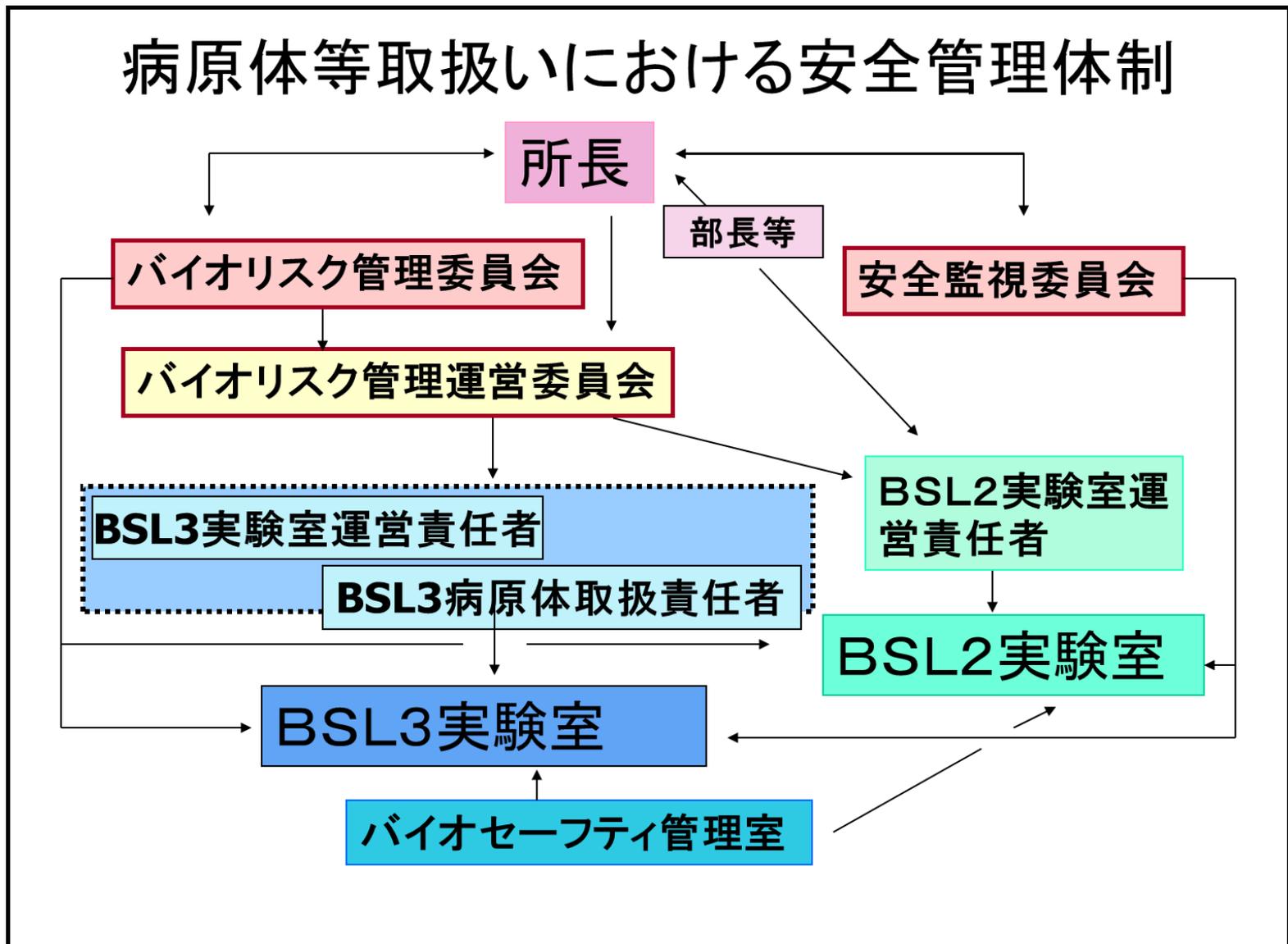
カテゴリ-A/B (病原体・臨床検体)

→ ~~金属製オバーパック~~が必要

包装責任者の確認



安全管理体制等（例）



安全管理規程等（例）

□ 国立感染症研究所病原体等安全管理規程

- ✓ 感染研において取扱う病原体等の安全管理
- ✓ 病原体等に起因して発生する**曝露・事故の未然防止**を図る
（感染症法）

□ 国立感染症研究所家畜伝染病病原体等 安全管理規程

- ✓ + 家畜伝染病病原体等の安全管理
- ✓ 家畜伝染病の**発生予防・蔓延防止**（家伝法）

- 病原体等安全管理区域運営規則
- BSL2 および 3実験室安全操作指針
- マニュアルなど

- ◆ 病原体取扱い届出・申請
- ◆ 病原体の分与
- ◆ 病原体等の受入
- ◆ BSL3 動物実験 事前リスク評価書
- ◆ 輸 送 (基本三重梱包) ゆうパック利用の場合の扱い
- ◆ 病原体等曝露対応
- ◆ 安全キャビネット (設置・保守・廃棄)
- ◆ 健康診断・血清保存・ワクチン接種

◆講習会など

◆バイオリスク管理講習会

➤新規者 2か月毎開催【外国人随時】

➤継続者講習:2年毎

➤BSL3病原体取扱

◆二種病原体等取扱者講習会(毎年)

◆家伝法病原体等取扱者講習会(毎年)

注:組換えDNA実験・動物実験を行う場合は別途各講習を受講

新規感染症の病原体の取り扱い

(1) 過去の感染症発生時

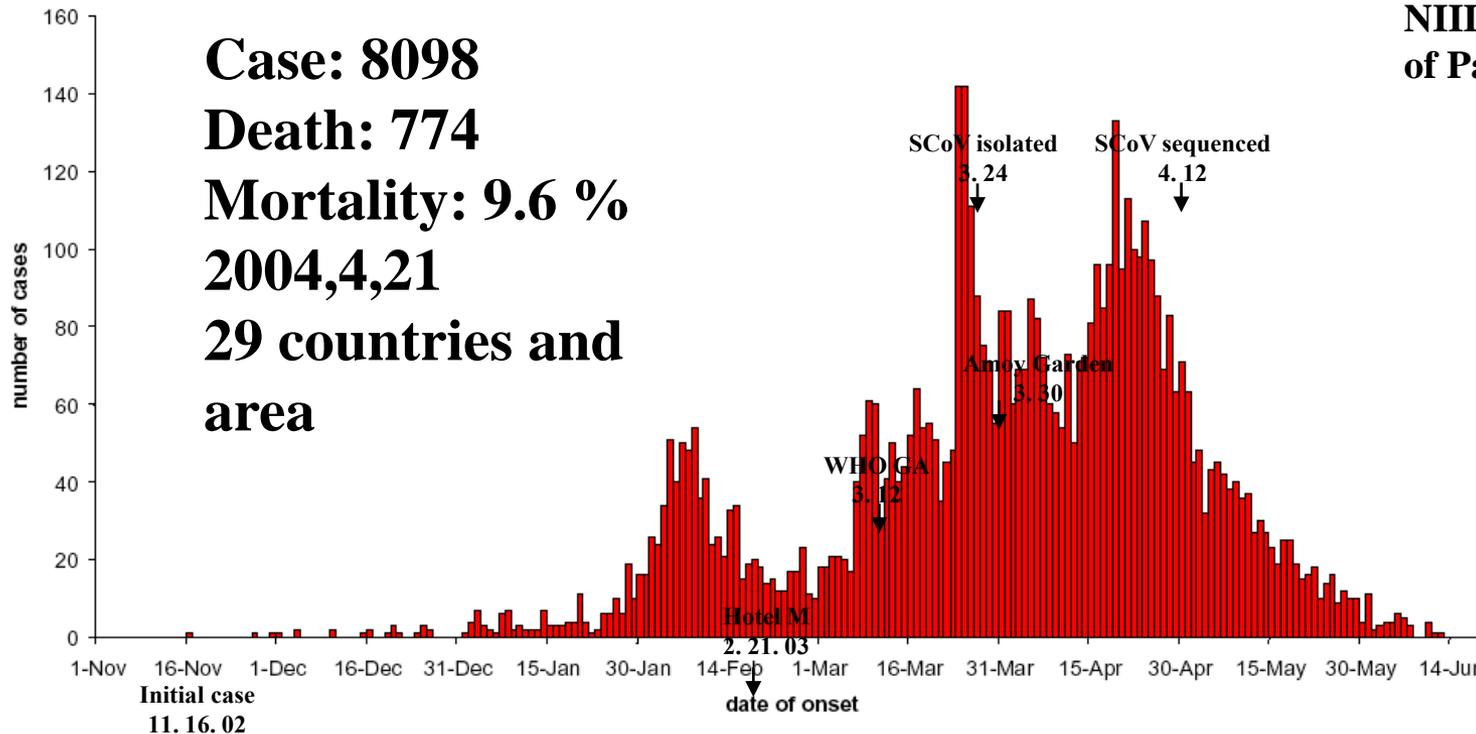
- SARS 【2002年－2003年】
- 高病原性鳥インフルエンザ
 - ・H5N1亜型：2017年香港でのヒトへの感染。
2003年以降もH5亜型によるヒトへの感染
 - ・H7N7亜型：2003年オランダ→終息)
⇒BSL3 (PPE強化N95マスクや腕カバー)
- 新型インフルエンザ2009 (H1N1pdm)
 - ・BSL2+ (PPEの強化・運用徹底)
⇒BSL2：季節性インフルエンザ
感染症法：当初特定4種→のちに解除
- MERS：BSL3 (特定3種)
 - ・2012年から発生継続中

2003 SARS

Probable cases of SARS by date of onset (n=5,923*)
Worldwide, 1 November 2002 - 16 June 2003



NIID; Dep.
of Pathology

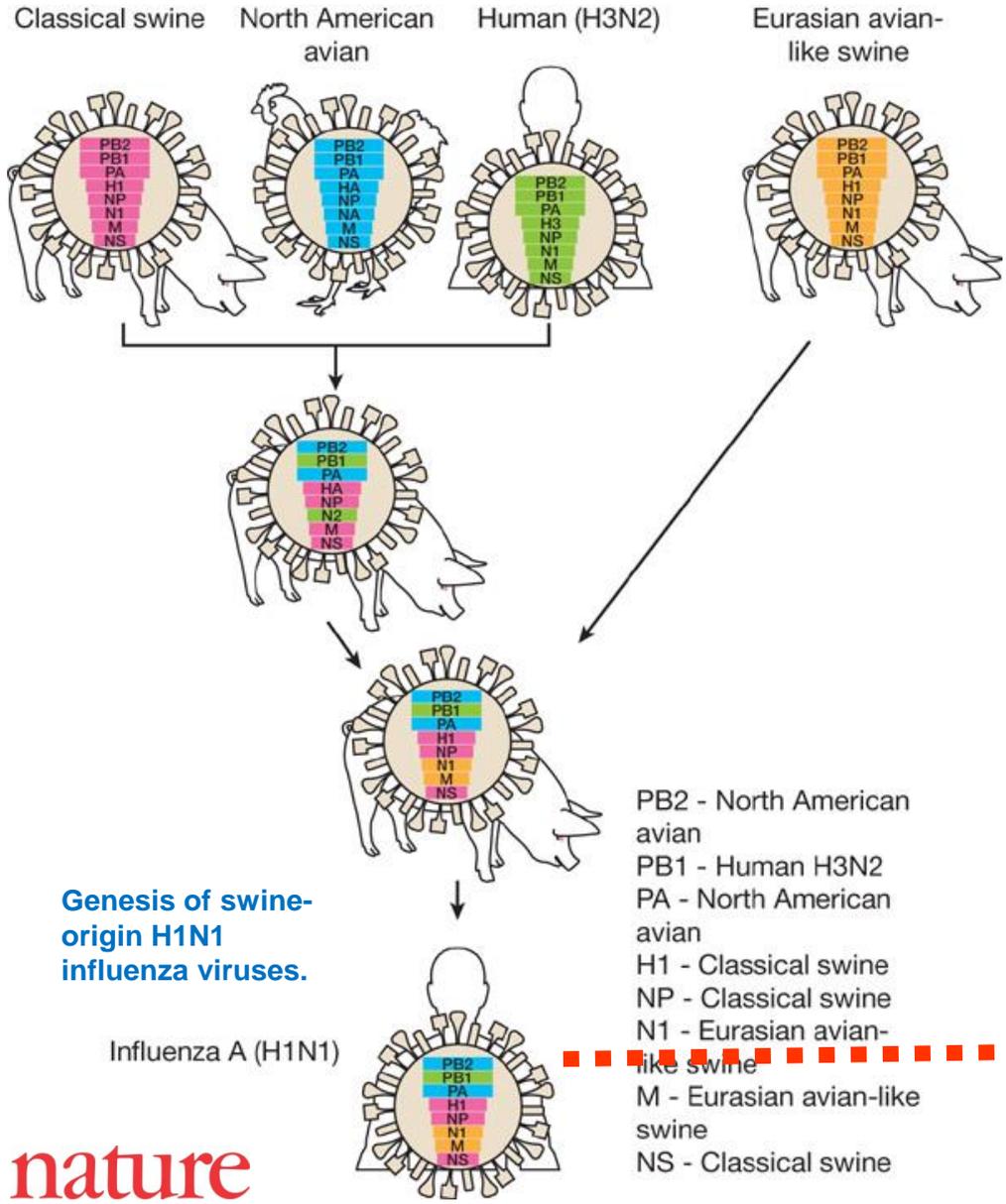


Lab-infection :

Singapore (2003 Sep.), Taiwan(2003 Nov.), China(2004 Apr.)

Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus

G Neumann, T Noda & Y Kawaoka Nature 459 931-939 (18 June 2009)



2009年4月・メキシコ・・・
6月 フェイズ6・・・



➔ 家畜、ペットへも感染

(2) COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)

- リスク群分類 3

- BSL 3 + PPEの強化

(病原性などの情報が集積により変更可能性あり)

- ✓ ヒト-ヒトの伝播・病原性あり・新規病原体

- 呼吸器感染 (飛沫、接触の可能性)

- 動物の介在なし

- 感染症法：特定病原体 4種、(BSL 3相当)

病原体取扱いについては変更なし

(2) COVID-19 (新型コロナウイルス感染症)

□ 検体の取扱い

- BSL2

必要に応じて：マスク、フェイスシールドの追加

- 検体輸送：カテゴリーB

★ウイルスが含まれている可能性がほとんどないと判断できる検体

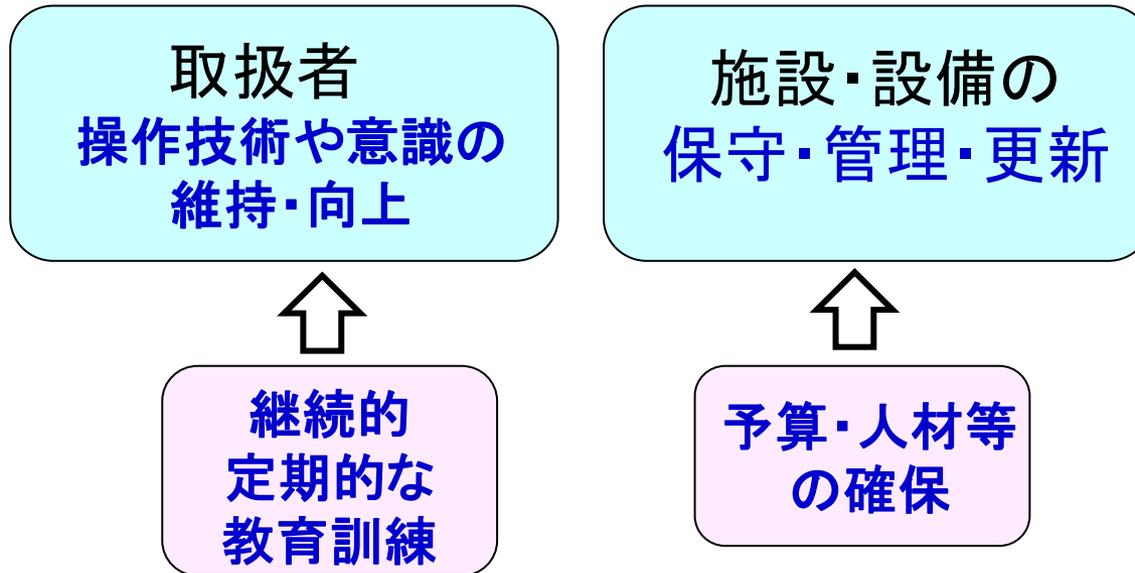
★不活化/中和が確認できた検体

→カテゴリーB免除（基本三重梱包推奨）

□まとめ

- 病原体等の取扱いについては、各機関で詳細にリスク評価を実施して運用を決定し、計画、実施、検証、改善する。（WHOバイオセーフティマニュアルの改訂第4版）
- 新たに発生した感染症の病原体取扱いの同様にリスク評価をして決定する。
- 発生が無くなった感染症の病原体等の取扱い
 - 天然痘/**ポリオ**/麻疹/牛痘ウイルス⇒保管・取扱の強化/セキュリティ強化/施設の限定
- 感染症法改訂
 - チフス・パラチフス菌（特定四種）の施設基準変更
 - サル痘の名称変更→エムポックス
 - 多剤耐性結核菌の対象薬剤の変更

病原体等の 安全・適正な取扱い



- ✓教育訓練プログラム・教材の作成
- ✓人材の育成プログラムの検討