

JBSA Newsletter

Vol.11 No.2 November 2021 (No.27)



— Contents —

◇Announcement of the Program of the 20th JBSA Annual Conference, 2021	1
◇Report of Finish of the First Training Course for Certification of Biosafety Management Professional.....	4
◇Lecture: Introduction to Architecture in Biosafety Facility Planning	7
.....Yasushi Sakata, Junichi Mochizuki, Atsuo Kitabayashi	
◇Report of the 6th Biosafety Symposium, JBSA.....	16
Lecture Records	
1. Development of operationally immunodeficient pig allowing long term acceptance of.....	17
human derived cells/tissue and its biosafety	Eiji Kobayashi
2. Biorisk Management Part 1: Good Laboratory Practice (GLP) for Regenerative.....	21
Medical Products.....	Kazutoshi Shinoda
3. Design of R&D facility for Regenerative Medicine Products.....	Kazuya Yoshida
.....	26
4. Introduction of Biosafety Cabinet for Regenerative Medicine.....	Kazutoshi Kogure
.....	32
5. Decontamination for Research Facilities of Regenerative Medicine.....	Akihiko Sugiura
.....	37
Question & Answer	40



— 目 次 —

◇第 20 回 日本バイオセーフティ学会総会・学術集会プログラムのお知らせ	1
◇第 1 回 実験室バイオセーフティ専門家講習会終了報告	4
◇講座：バイオセーフティ施設計画における建築学概論	7
◇第 6 回バイオセーフティシンポジウム報告	16
講演記録	
1. 基調講演 ヒト細胞・組織を受け入れるブタの開発とバイオセーフティ	小林英司 17
2. バイオリスクマネジメント Part1：再生医療等製品 GLP について	篠田和俊 21
3. 再生医療等製品の研究施設計画概要	吉田一也 26
4. 再生医療研究用 1 次バリアーに必要な機能	
—再生医療用キャビネットについて—	小暮一俊 32
5. 再生医療研究施設の除染	杉浦彰彦 37
質問と回答	40
◇第 7 回バイオセーフティシンポジウム報告	41
講演記録	
1. 基調講演 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、変異ウイルスの出現	竹田 誠 42
2. 新型コロナウイルスにおける医療対応について	國島広之 51
3. 医療施設におけるバイオセーフティー感染症病室の概要	北林厚生 52
4. BSL3 室等に必要な室圧制御技術と扉開放時における	
交差汚染防止対策事例の紹介	三宅範幸 57
◇理事会報告	61
◇お知らせ	63

第20回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会 プログラムのお知らせ

第20回総会・学術集会は前田秋彦会長（京都産業大学）のもと、12月1、2日（火、水）に京都産業大学むすびわざ館（京都市）にて開催されます。なお、11月30日（木）にプレカンファレンスを開催します。今回は集合集会に加え、オンラインでも参加できます。12月1日（水）の総会・学術集会（1日目）の受け付けは9時から、12月2日（木）（2日目）の受け付けは8時45分からです。

プレカンファレンスは「バイオリスク管理の進め方」をテーマとして行います。総会・学術集会では「社会とバイオセーフティ」をテーマとし、テーマに関する特別講演と「COVID-19：ウイルスの起源、ワクチンと医療施設における感染症対策」および「本邦初のスーツ型BSL-4施設におけるバイオリスク管理に係る検討状況」の2つのシンポジウム、4つの教育講演、一般演題発表、機器展示等が企画されています。詳細は下記のプログラムをご確認願います。

会員、非会員の多くの方の参加をお願いいたします。

第20回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会プログラム

会場：京都産業大学むすびわざ館（京都市）（オンライン参加含む）

11月30日（火）プレカンファレンス
Zoom アクセス：13時15分～

マトリクスを活用したバイオリスク管理の進め方 [13:30～17:00]
モデレータ 伊木 繁雄

12月1日（水）総会・学術集会（1日目）
受付：9時～
Zoom アクセス：9時30分～

開会挨拶 9:45
前田 秋彦 会長（京都産業大学）
黒坂 光 京都産業大学学長

特別講演 [10:00～11:00]
座長 前田 秋彦（京都産業大学）
社会とバイオセーフティ
京都産業大学客員教授、前京都府知事 山田 啓二

教育講演1 [11:10～12:10]
座長 北林 厚生（（一社）予防衛生協会、イカリ消毒）
新型コロナウイルス感染症が我々にもたらしたもの ―現状と今後の対応の課題―
東北医科薬科大学 賀来 満夫

総会 [13:30～14:10]

学会委員会活動報告 [14:10～15:00]
進行 学術担当理事 森川 茂、伊木 繁雄

- | | |
|------------------------------------|-------|
| 1) バイオセーフティ専門家制度委員会 | 北林 厚生 |
| 2) 学術企画委員会 | 伊木 繁雄 |
| 3) 国際委員会 | 篠原 克明 |
| 4) 実験室バイオセーフティガイドライン作成委員会、NL 編集委員会 | 杉山 和良 |

教育講演 2**[15:15 ~ 15:55]**

座長 前田 秋彦 (京都産業大学)

新型コロナウイルス感染症に対する京都産業大学の取り組み
 京都産業大学

東 あかね

一般演題**[16:00 ~ 17:00]**

- | | |
|-----------------------------------|---------|
| 1) 新潟大学における病原体等の適正管理のための体制構築の取り組み | 三浦 詩織ほか |
| 2) BSC 前面グリルの汚染について | 小野 恵一 |
| 3) 二酸化塩素ガスによる安全キャビネットの除染についての検討 | 坂井 利夫ほか |

12月2日 (木) 総会・学術集会 (2日目)

受付: 8時30分

Zoom アクセス: 9時~

教育講演 3**[9:15 ~ 10:05]**

座長 杉山 和良 (国立感染症研究所)

農場のバイオセーフティ ―豚熱と養豚場のバイオセキュリティ―
 KM バイオロジクス

津田 知幸

シンポジウム 1**[10:10 ~ 12:00] (110分)**

座長 森川 茂 (岡山理科大学)

COVID-19: ウイルスの起源、ワクチンと医療施設における感染症対策

- | | | |
|---------------------------------|------------|--------|
| 1) SARS-CoV-2 の起源を考える (30分) | 国立感染症研究所 | 前田 健 |
| 2) SARS-CoV-2 ワクチン開発について (30分) | 国立感染症研究所 | 長谷川 秀樹 |
| 3) 医療施設におけるバイオセーフティと感染症対策 (30分) | 聖マリアンナ医科大学 | 國島 広之 |
| 討論 (20分) | | |

教育講演 4**[13:00 ~ 13:50]**

座長 前田 秋彦 (京都産業大学)

植物生産現場 ―遺伝子組換え作物とゲノム編集作物に対する取り組み―
 京都産業大学

寺地 徹

シンポジウム 2

[14:00～16:00] (120分)

座長 中嶋 建介、黒崎 陽平 (長崎大学)

本邦初のスーツ型 BSL-4 施設におけるバイオリスク管理に係る検討状況

- 1) 本邦初となる長崎大学のスーツ型 BSL-4 施設の概要 (25 分)

長崎大学

中嶋 建介

- 2) スーツ型 BSL-4 施設のハード設備 (25 分)

長崎大学

黒崎 陽平

- 3) 本邦の BSL4 施設に適したサステナブルな陽圧防護服の開発 (20 分)

大阪大学

七戸 新太郎

- 4) スーツ型 BSL-4 施設の消毒薬について (15 分)

長崎大学

矢島 美彩子

- 5) 長崎大学 BSL-4 施設使用に係る教育訓練プログラム策定の取り組み (15 分)

長崎大学

南保 明日香

討論 (20 分)

機器展示 (12 月 1 日 9 時～17 時、12 月 2 日 9 時から 16 時)

参加費

総会・学術集会：会員：10,000 円 非会員：12,000 円

プレカンファレンス：会員、総会参加非会員は無料、総会非参加非会員は 3,000 円

参加申込

会員の方は事前送付の「払込取扱票」を用いて申し込んでください。非会員の参加希望の方は、下記、事務局までご連絡ください。

第 20 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会事務局

〒305-0003 茨城県つくば市桜 1 丁目 16-2

(一社) 予防衛生協会内 担当：小野孝浩、矢田則行

E-mail: tono@primate.or.jp n.yada@primate.or.jp

TEL: 029-828-6888 FAX: 029-828-6891

会場案内図 <https://www.kyoto-su.ac.jp/facilities/musubiwaza/access.html>

(大学キャンパス内ではなく、京都駅近くの会場となります)

第1回 実験室バイオセーフティ専門家講習会終了報告

実験室バイオセーフティ専門家制度委員会

委員長 北林 厚生

かねてより、ご連絡していました、実験室バイオセーフティ専門家講習会は、10月25日～10月29日（5日間）実施致しました。受講者は21名（病欠：1名）でした。

カリキュラムは下記に示します。

講師2名は他用件のため、講座は、事前収録による講演と成りました。

並びに1講座は代理講師で行いました。

認定試験は1名を除き、19名の方が受験され、11月中旬までには「合否」判定し受講者に、ご連絡の予定です。認定試験は必須（20問）と一般問題（30問）とし必須：80%以上、一般問題：70%以上が合格と成ります。合格の方は、実験室バイオセーフティ専門家としての認定申請を提出頂き、本会担当理事より承認された方が、実験室バイオセーフティ専門家として認定される運びと成ります。

講習会での総合討論での質疑に就きましては、後日事務局より受講者各位に文章回答の予定としています。

専門家として認定された方の今後益々のご活躍を祈念申し上げます。

本講習会は、年1回若しくは2回の開催を企画しています。関係各位の方々の受講を宜しくお願い致します。

第1回：実験室バイオセーフティ専門家制度 講習会 カリキュラム

第1日：2021年10月25日（月曜）

開始	終了	所要時間	講座No	講座名	講師	司会：座長
13:30	13:40	10		開催：挨拶	北林厚生	杉山和良
13:40	14:00	20		総合ガイダンス	藤本浩二	杉山和良
14:00	15:30	90	(1)	バイオセーフティマネジメント	篠原克明	杉山和良
15:30	15:40	10		休憩		
15:40	17:10	90	(2)	微生物学概論	森川 茂	藤本浩二
17:10	17:20	10		休憩		
17:20	18:00	40		出席者：自己紹介：1分/人程度 * 感染症対応のため、懇親会：未開催		杉山和良 藤本浩二

第2日：2021年10月26日（火曜）

開始	終了	所要時間	講座No	講座名	講師	司会：座長
9:00	10:30	90	(3)	建築学概論	坂田保司	篠原克明
10:30	10:50	20		休憩		
10:50	12:20	90	(4)	建築設備概論	三浦裕一	小暮一俊
12:20	13:00	40		昼食：休憩		
13:00	14:30	90	(5)	遺伝子組換え体取り扱い施設 建築・設備（給排水含む）	北林厚生	坂田保司
14:30	14:50	20		休憩		
14:50	16:20	90	(6)	実験動物（感染動物）施設・設備	鈴木さつき	小暮一俊
16:20	16:30	10		休憩		
16:30	17:30	60		総合討論（第1回） * 参加講師：坂田保司・三浦裕一・ 北林厚生・鈴木さつき・小暮一俊・ 藤本浩二・杉山和良	* 参加講師	篠原克明

第3日：2021年10月27日（水曜）

開始	終了	所要時間	講座No	講座名	講師	司会：座長
9:00	10:00	60	(7)	1次バリアー：封じ込め装置・滅菌装置	小暮一俊	篠原克明
10:00	11:00	60	(8)	BSLシステムに係る制御システム	石原正也	榎田順一
11:00	11:20	20		休憩		
11:20	12:20	60	(9)	病原体等安全管理	藤本浩二	北林厚生
12:20	13:10	50		昼食：休憩		
13:10	13:30	20		実習 BSLシステム ガイダンス	小暮一俊	
13:30	17:00	210		* 実習：3班に分け各講座70分の実習		
			(10)	BSLシステム：系統図：平面図での風量	小暮一俊	
			(11)	BSC実機の構造並びに風速測定：検査概要	高澤優志	
			(12)	個人用防護具（PPE）について	杉浦彰彦	
17:00	17:30	30		総合討論 第2回 * 参加講師：小暮一俊・石原正也・ 高澤優志・藤本浩二・杉浦彰彦・北林厚生	* 参加講師	榎田順一

第4日：2021年10月28日（木曜）

開始	終了	所要時間	講座No	講座名	講師	司会：座長
9:00	10:00	60	(13)	医療施設におけるバイオセーフティ 院内感染対策	國島広之	本田俊哉
10:00	10:10	10		休憩		
10:10	11:10	60	(14)	医療施設におけるバイオセーフティ 病院における感染対策	大山有紀子	杉山和良
11:10	12:00	50	(15)	医療施設におけるバイオセーフティ 感染症病室の概要	北林厚生	藤本浩二
12:00	12:30	30		昼食・休憩		
12:30	13:10	40	(16)	バイオセーフティ施設の除染	杉浦彰彦	北林厚生
13:10	13:40	30	(17)	実験室での除染例	杉浦彰彦	北林厚生
13:40	14:10	30	(18)	医療施設での除染例	杉浦彰彦	北林厚生
14:10	14:30	20		休憩		
14:30	15:30	60	(19)	病原体等の輸送	伊木繁雄	杉山和良
15:30	15:40	10		休憩		
15:40	17:40	120	(20)	実習：標準操作手順（SOP）・標準微生物 取扱い手順（GMT） 各班討論時間：60分 発表：10分/班	北林厚生 指導員：篠原 克明・杉山和 良・藤本浩二	

第5日：2021年10月29日（金曜）

開始	終了	所要時間	講座No	講座名	講師	司会：座長
9:00	9:30	30	(21)	感染性廃棄物の処理	杉山和良	伊木繁雄
9:30	10:30	60	(22)	実験室バイオセキュリティ	杉山和良	伊木繁雄
10:30	10:40	10		昼食：休憩		
10:40	12:00	80	(23)	「新興・再興感染症の現状」	竹田誠	北林厚生
12:00	12:40	40		休憩		
12:40	15:00	140		認定試験	試験監（○：責任者） ○北林厚生・篠原克明・藤本浩二	
15:00	15:40	40		総合討論（第3回）	北林厚生・杉山 和良・篠原克明	藤本浩二
15:40	16:00	20		閉会式		

講座

バイオセーフティ施設計画における建築学概論 (4回シリーズ 第1回)

坂田 保司¹⁾、望月 淳一²⁾、北林 厚生³⁾

1) 株式会社 山下PMC、2) 株式会社 梓設計、
3) 一般社団法人 予防衛生協会・イカリ消毒株式会社

要旨

バイオテクノロジーを用いる施設には、用途に応じた各種エリアを設定し、各エリアでは室内気圧の制御を行い、種々の環境要因を流入させない、室外に漏洩させない等の機能により安全性と再現性を確立させなければならない。

建築設計においては、各種（ヒト・物・気流など）の動線を設計図書に示し、周囲の環境条件を含め安全性と安心・信頼を提供することが大切となる。

自然災害への対応も建築場所の特性を承知し非常時対応可能な設計を行うことが肝要となる。

本講座の構成について

本講座の概要

本講座は、目次に示す通り4章構成としており、1回毎に1章として4回に分けて掲載する。

本講座では、建屋建設のフローのみならず、関連法令や自然災害とそのリスク対策(Risk Management)を始め危機発生後の対処方法(Crisis Management)並びに本施設設計手順につき紹介する。関係各位のご参考となれば幸いである。

現在、日本バイオセーフティ学会では、実験室バイオセーフティ専門家制度に基づく講習会を実施しており、本講座は建築学概論として講習科目になっている。

また本講座は、建築継続教育(CPD: Continuing Professional Development)プログラム認定となっており関係各位の受講を祈念する。実験室バイオセーフティ専門家講習会での建築CPD認定されている講座は、講座No-3 建築学概論、講座No-4 建築設備概論、講座No-5 遺伝子組換え体取り扱い施設、講座No-6 実験動物(感染動物)施設・設備、総合討論(第1回)の5講座が対象である。

受講される方々の研修資料として本講座を活用頂ければと願っている。

各講座(4回シリーズ)の目次

第1章バイオセーフティ実験施設の建設プロセス

1. 建設プロセスの標準フロー

- 1-1. 調査段階
 - 1-2. 設計段階
 - 1) 基本設計
 - 2) 実施(詳細)設計
 - 1-3. 施工段階
 - 1-4. 運営段階
 - 2. バイオセーフティ実験施設の性能評価フロー
 - 2-1. 調査段階の検討業務
 - 1) 立地場所の自然災害リスク
 - 2) 立地場所の自然条件
 - 3) 立地場所の都市インフラ
 - 2-2. 設計施工段階の検討業務
 - 1) コミッショニング・フロー
 - 2) バリデーション・フロー
 - 2-3. 運営段階の実証業務
 - 1) 事業継続(BCP)対策例
 - 2) 継続稼働(冗長性)対策例
 - 3. おわりに
- 参考文献
参考情報

第2章 バイオセーフティ実験施設に関わる法令

- 1. 施設建設に関わる法令
- 2. 立地に関わる法令
 - 2-1. 感染症法施行規則(省令99号)
 - 2-2. 都市計画法・建築基準法
 - 2-3. 官庁施設の総合耐震・対津波計画基準
- 3. 建屋に関わる法令

- 3-1. 感染症法施行規則（省令 99 号）
- 3-2. 建築基準法・消防法
- 3-3. 国家機関の建築物基準
- 3-4. 保全・点検

4. おわりに

参考文献

参考情報

第3章 バイオリスクマネジメントへの災害リスクとリスク対策

- 1. 実験室バイオリスクマネジメント
- 2. 地震対策

- 2-1. 耐震規制の変遷
- 2-2. 旧耐震制度（1950 年～）
- 2-3. 新耐震制度（1981 年～）
- 2-4. 建築設備の耐震固定
- 2-5. 天井の耐震固定
- 2-6. 実験什器の転倒防止

3. 建屋の耐震対策

- 3-1. 耐震構造の種類
- 3-2. 耐震構造の性能規定
- 3-3. 耐震対策

4. 建屋の火災（防火）対策

5. 建屋の暴風雨災害対策

6. 危機発生後の対処方法の概要

7. おわりに

参考文献

参考情報

第4章 バイオセーフティ実験施設の設計手順

- 1. 標準操作手順の作成の要点
- 2. ゾーニング（室・エリアの配置）
 - 2-1. 安全管理項目の抽出
 - 2-2. 実験室のバリアー設定
 - 2-3. 各バリアーの出入り管理
 - 2-4. アクセスコントロール
 - 2-5. 避難動線の設定

3. 内装材料（必要とする機能）

- 3-1. 内装仕上げ材
- 3-2. 建具（扉・窓）

4. おわりに

参考文献

参考情報

各講座（4回シリーズ）の概要

第1章では、一般的な施設を新築（増改築）する際の建設プロセス（標準フロー）を紹介し、その後

に、高度な性能が要求されるバイオセーフティ実験施設の建設プロセスを性能検証の視点から紹介する。施設に要求される「高度な性能」を実現するために、手順を踏んで時系列的に検証作業を進めという特殊なフローとなる。

第2章では、施設建設において遵守すべき各種法規制が施設に及ぼす影響（制約条件）を紹介する。1. 立地に関わる制約条件と、2. 建屋に関わる制約条件としての法規制との2つの視点から紹介する。

第3章では、バイオセーフティ実験施設におけるバイオリスクマネジメントの実施に基づく自然災害リスクの検証と、抽出したリスクに対する対策案を紹介する。施設運用に必要なリスクマネジメントとリスク対策の概要を承知し、発生する自然災害などへの対応と事業継続するために考慮すべき事項を紹介する。

第4章では、施設建設の制約条件を踏まえたうえで、施設建設の前提条件となる、標準操作手順の概要並びに設計仕様書の作成手順を紹介する。

想定した計画平面図に基づき、病原体の意図しない曝露・漏洩を防止する物理的封じ込め施設の設計方法を具体的に紹介する。

本講座の目的

我が国に、バイオハザード対策に係る施設整備技術や封じ込めを目的とする各種手法・装置が紹介され、40 有余年が過ぎた。

2019 年に発生した新型コロナウイルス（COVID-19） or （SARS-CoV-2）による感染症への対応は、再度の病原微生物との闘いを顕著に示している。

21 世紀は感染症対応の時代と WHO が伝えて 20 有余年を迎える今日、ハード・ソフト両面から、如何に病原微生物に対応するかを解説出来ればと思っている。

筆者らが従事する建設業界においても建築・構造・電気・空調給排水衛生等と専門分化が進み、さらに実験機器や什器は別途工事として取扱われ、建設に関わる関係者は多岐に分かれる。

本講座では、複雑多岐にわたるバイオセーフティ実験室建設プロジェクトを包括的にとらえ、その概論を「総合診療科」的視点から筆者の実務経験を踏まえて、施設のハード面（建屋＝箱の建設）から建設事業を成功に導く方法論を紹介する。

通常 3 ～ 5 年の長期に渡る建設段階と竣工後さらに 15 ～ 30 年にわたる運営段階において、施設をご利用される方々のご要望を如何に充足させ、非常時

対応を含め、どの様に与条件を設定すれば満足できる施設を実現できるかについて、建設フローの出口（竣工引渡し後の運営段階）から入口（調査・設計段階）を振り返って紹介する。

WHO 実験室バイオセーフティ指針（第三版）では「運営管理手続きと、許容基準を早期に、できれば計画段階ないし改築計画立案時に、確立しておかなければならない。」¹⁾と指摘している。

本講座の用語解説

- ・実験室バイオセーフティ (Laboratory Biosafety)：病原微生物並びに毒素の意図しない暴露や拡散など偶発的漏洩を予防するため実施する封じ込めや技術・実践を示す。
- ・実験室バイオセキュリティ (Laboratory Biosecurity)：病原微生物の紛失・盗難・悪用・転用・意図的放出を予防のための安全保障を意味する。
- ・感染症 (Infectious Disease)：病原微生物を基因とする災害。
- ・実験動物バイオセーフティレベル (ABSL：Animal Biological Safety Level)：実験動物施設において、感染微生物を投与された実験動物を取扱う施設での病原体のリスクレベルを示す。
- ・バイオセーフティレベル (BSL：Biological Safety Level)：病原体の病原性に応じて定めるリスクレベルを示す。
- ・生物学用安全キャビネット (BSC：Biological Safety Cabinet)：実験室バイオセーフティレベルに応じた、封じ込め機能を有する装置。呼吸器感染（飛沫・エアロゾル等）防止に用いる。
- ・遺伝子改変生物 (GMO：Genetically Modified Organisms)：異なる起源の遺伝子を組合せ、自然界に存在しない生物を示す。
- ・標準微生物取り扱い手順 (GMT：Good Microbiological Techniques)：封じ込め施設（バイオセーフティ管理エリア等）における、病原体取扱いでの最低必要要件を示す。
- ・高性能エアフィルタ (HEPA：High Efficiency Particulate Air filter)：室内空気中の浮遊微粒子を捕集する、フィルタを称する。捕集粒子径・捕集効率：0.3 μ ・99.97～99.999%
- ・個人用防護具 (PPE：Personal Protective Equipment)：取扱う病原微生物のリスクレベルに応じた個人として用いる防護具。
- ・標準操作手順 (SOP：Standard Operating Procedure)：作業において、安全な操作を行う際の要件を示す。ヒト・物・空気（気流）・気圧などに依る安全な環境保持での対応も含む。
- ・バイオリスク (Bio risk)：生物の保有する、病原体より発生する災害。
- ・病原体リスクレベル：病原体取扱い者及び、関連者に対する病原体のリスクを分類したもの。
- ・病原体 (Pathogen)：微生物由来の毒性を示す。遺伝子組換え体微生物も含む。
- ・病原性 (Pathogenicity)：真菌・細菌・ウイルスなどの病原体が、他の生物に感染して宿主に感染症を起こす性質・能力を言う。
- ・病原微生物 (Pathogenic Microorganism)：感染性の有る微生物が宿主に感染した時に病気を発症するかを示し、微生物とは顕微鏡などにより観察できる程度の大きさの生物を示す。
- ・危害 (Hazard)：社会・ヒト等に悪影響を及ぼす、要因・可能性の有る、状態・物質を言う。
- ・管理 (Control)：防護、監視を必要とする重要な病原体が確実に意図された通りに運用される計画と手順を組み合わせた対応を示す。
- ・管理区域 (Controlled Area)：管理された区域を示す。
- ・関係者 (Related Person)：病原体・遺伝子組換え体の取扱い者に係わる者、実験者並びに共同実験者、使用者、当該施設に勤務する者、家族、同居者をはじめ、通勤などで一緒になる者を示す。
- ・実験従事者 (Experiment Worker or an Experiment)：病原体取扱者並びに当該施設の運用者（稼働従事者）などで、登録された者を言う。
- ・封じ込め区域 (Containment Area)：病原体並びに遺伝子組換え体を取扱う区域を示し、物理的閉鎖及び気流・気圧が制御され、区域内の各種動線が制御されている区域を示す。
- ・動物（実験動物：Laboratory Animal）：実験等の利用に供するため、施設で飼養又は保管している哺乳類、鳥類、爬虫類に属する動物を言う。
- ・実験動物施設 (Experimental Animal)：実験動物の飼養若しくは保管又は実験等を行う施設。
- ・清浄区域 (Clean Area)：空気中の浮遊粒子並びに粒子に付着した微生物を適切なフィルタで除去した区域を示す。清浄区域から外部に向かう気流を設け、汚染物質が入らない機能を有する。
- ・準清潔区域 (Quasi Clean area)：清浄区域に準じた区域を示す。
- ・汚染区域 (Contaminated area)：取扱う（実験操作・製造工程）環境中に浮遊微生物が存在する区域を示す。

- ・清浄度 (Cleanliness)：一定体積の空気中に含まれる、浮遊粒子量数により区分を示す。清浄度の基準は、米国連邦規格 (Fed.Std.209E)、米国航空宇宙局規格 (NBH5340 2)、日本工業規格 (JIS B 9920) などがある。
- ・事業継続計画 (BCP：Business Continuity Plan)：事故、災害、感染症などが発生した際、種々の資源 (人・材料・各種設備など) を確保し復旧させ事業活動を元に戻し継続するための計画をいう。
- ・危機発生後の対処方法 (CM：Crisis Management)：危機発生後の対処方式を示し、問題が発生した場合に影響を最小限におさえ、最悪の状態から抜け出し回復を図ること。
- ・Cx (Commissioning)：建築物や附帯設備について要求性能を取りまとめ、設計・施工・試運転の各段階を通して査閲 (性能検証) を行う業務。
- ・GLP (Good Laboratory Practice)：非臨床試験において、試験施設の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が、安全かつ適切であることを保証する優良試験所規範 (基準)。
- ・ユーザー要求書 (UR：User Requirement)：構想段階の顧客要求 (与条件)
- ・ユーザー要求仕様書 (URS：User Requirement Specification)：プロジェクトの対象範囲における顧客の期待内容を詳しく記述したもの。
- ・設計仕様書 (DS：Design Specification)：URS に基づく施設の各種仕様を文書化したもの。
- ・設計時適格性評価 (DQ：Design Qualification)：意図される機器の用途にもとづいて、機器の機能仕様や動作仕様、ベンダー選択に関する基準を定義するための、文書化された一連の活動のこと。
- ・据付時適格性評価 (IQ：Installation Qualification)：機器が設計および仕様通りに納品され、選択した環境に適切に設置され、かつその環境が機器に適したものであることを確認するために必要な、文書化された一連の活動のこと。
- ・運転時適格性評価 (OQ：Operational Qualification)：選択された環境において、機器が稼働仕様のとおりに機能することを確認するために必要な、文書化された一連の活動のこと。
- ・稼働時適格性評価 (PQ：Performance Qualification)：機器がユーザーの定めた仕様に従った一貫した性能を有し、意図された用途での使用に適していることを示すために必要な、文書化された一連の活動のこと。

講座 (シリーズ 第1回)

第1章バイオセーフティ実験施設の建設プロセス

1. 建設プロセスの標準フロー

一般的な施設の新築 (増改築) の建設フローにおける各段階 (1. 調査→2. 設計→3. 施工→4. 運営) の業務概要を図1に示す。

初めに各段階における標準的業務概要を1. 標準フローで紹介したのち、高度な性能が求められるバイオセーフティ実験施設の建設に際して発注者 (施設利用者) が何に注力して建設プロセスを進めていけばよいか、性能検証の視点から各段階における業務フローを2. 性能評価フローで紹介する。

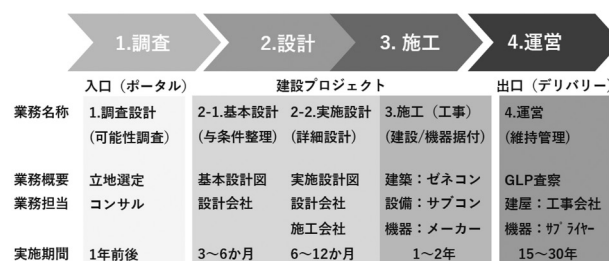


図1. 建設プロセスの標準フロー

1-1. 調査段階：標準フロー1

調査段階では可能性調査 (FS：Feasibility Study) をコンサル会社が1年前後の期間で実施する。調査段階における主要な業務は施設が立地する場所の選定である。

1-2. 設計段階：標準フロー2

設計段階は設計会社と設計委任契約を締結したのち、基本設計において与条件を整理し、基本設計図書と概算工事費をまとめる。承認された基本設計図書に基づき実施設計で詳細の設計を行い実施設計図書と工事費の積算をまとめる。実施設計図書に基づき工事施工会社を入札選定し (設計施工分離発注方式)、工事請負契約を締結した後に工事が始まる。

1) 基本設計

立地場所に適応する建屋の与条件整理が主な業務となる。多くの場合設計専門会社が3～12か月程度の期間で基本設計図書 (建築・構造・電気・空調衛生の仕様概要書・一般図・系統図等) をまとめる。発注者は基本設計図書において要求事項 (要求性能等) が満足されているかを確認し承認する。

2) 実施 (詳細) 設計

設計者は承認された基本設計図書に基づき工事費

が見積もれるよう各部の詳細設計を作成し、図書に基づき施工会社を選定する。建屋建設に関わる各種許認可業務もこの段階で実施する。実施設計期間は概ね6～12か月程度で官庁工事の場合多くは設計専業会社が実施する。

昨今は性能発注方式が官庁工事でも採用され、設計施工一貫発注方式が採用されるケースもある。本講座では多様な発注方式に関する説明は省くが、国交省から「多様な入札契約方式の活用に向けて」がリリースされているので参照いただきたい²⁾。

1-3. 施工段階：標準フロー3

施工段階では建築工事をゼネコン（総合施工会社）、電気・機械工事をサブコン（専門工事会社）が工事を担う。設計図書に基づいた施工図、製作図が工事施工者より提出されるので発注者は遅滞なく承認し工事を進める。また設計者は発注図書通りに施工されているかを確認するため工事監理業務を実施する。

なお、設計図書に記載されている仕様はもとより記述しにくい機能や運用についても、設計者と施工者、双方の技術的信頼に基づく了解により承認することが肝要である。

1-4. 運営段階：標準フロー4

施設取扱い説明を受けたのち、発注者は建屋の引渡しを受け、実験什器の据付や移転等の工事が始まる。そののち施設の運営が始まり長期（15～30年）にわたる施設稼働が開始すると同時に維持管理業務も始まる。

2. バイオセーフティ実験施設の性能評価フロー

雨露をしのぐだけの「箱」ではなく「実験室バイオセーフティ」を実現するための「高性能な箱」を目指すには性能検証のプロセスが重要である。本章では、施設に要求される性能を適切に規定し建設プロジェクトにおいて規定された性能を実現するための性能検証プロセスから建設フローを紹介する。

図2-1に性能検証のプロセスを記載した。最初に、

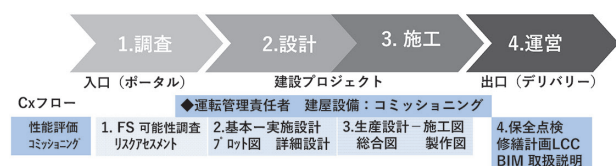


図2-1. 性能検証プロセス
コミッシュニング・フロー

性能評価（コミッシュニング・フロー）の各段階において検討すべき業務を以下に紹介する。

2-1. 調査段階の検討業務：性能評価フロー1

調査段階ではコンサル会社が可能性調査（FS）を1年前後の期間で実施する。

調査段階における主要な業務はバイオセーフティ実験施設が立地するにふさわしい場所の選定である。バイオセーフティ施設の立地条件として感染症法に、自然災害（地崩れ及び浸水）の恐れが少ない場所と規定されており、同時に、バイオテロ等悪意を持った人による危機防止が容易な環境並びに、地域住民が受入れに際し、相応の文化的要素を所有されている事が望ましい。各種法令規制については本講座（シリーズ第2回）にて紹介する。

調査段階で立地場所が選定されたのち、可能性調査（FS）に基づく各種リスクを評価（リスクアセスメント）したうえで施設の目的（Vision）を実現するため発注者の要求事項（UR）を整理する。

調査段階で確認すべき主要な事項として、自然災害リスク、自然条件、都市インフラがあげられる。これらについて以下具体的に紹介する。

1) 立地場所の自然災害リスク

洪水浸水・土砂災害・津波・道路・防災・地震など各種自然災害を国土地理院ハザードマップや気象庁HPなどで調査し立地場所の自然環境に起因するリスクの解析・評価した後、リスクレベルに応じた対策を検討する（図2-1-1）。

本学会発行の実験室バイオセーフティガイドライ

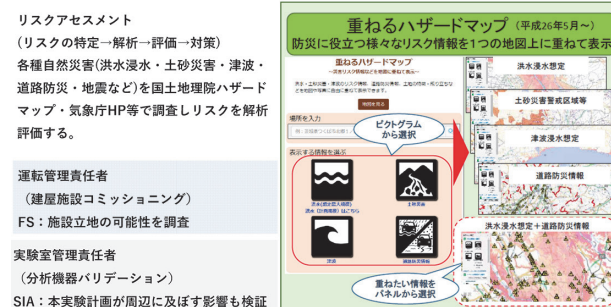


図2-1-1. 立地場所の自然災害リスク

ンに記載の「バイオセーフティの定義とリスクマネジメント」において、「バイオセーフティ専門家の任務は～略～並びにそれを用いる施設・機関の自然環境要因及び社会的環境要因を考慮する」³⁾としている。

2) 立地場所の自然条件

WHO 実験室バイセーフティ指針（第三版）では「地質学的な断層、極端な高温、低温、湿度等の地理的及び気候上の条件に合わせて、実験室の設計やそれに対する運営管理基準も設定しなくてはならない⁴⁾」と指摘している。自然条件を調査する方法の参考として気象庁ホームページ検索した事例（年間降水量）を図 2-1-2 に示す。

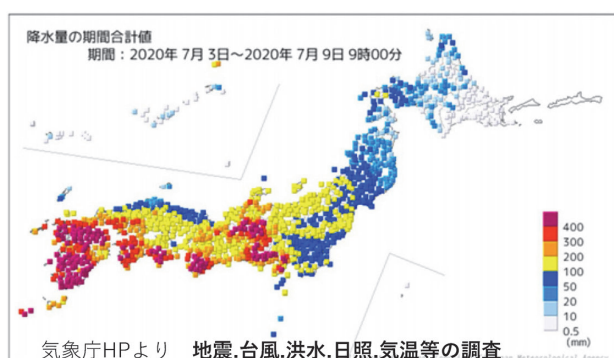


図 2-1-2. 立地場所の自然条件

感染症法には「当該施設は地崩れ及び浸水のおそれの少ない場所に設けること⁵⁾」と規定されている。さらに、本会発行の実験室バイセーフティガイドラインにも「立地条件には、自然災害対策に就き調査が必要」とあり、地震、台風、洪水、日照、気温、降雨量等について当該敷地周辺における実績データを収集解析する必要がある。⁶⁾

3) 立地場所の都市インフラ

立地場所のインフラ状況を現地調査し、本施設の事業継続の担保について調査が必要である。

都市インフラ：電力、通信、ガス、上下水等

交通インフラ：道路、鉄道、公共施設等

参考に、当該立地場所の各種調査結果を 1 シートに

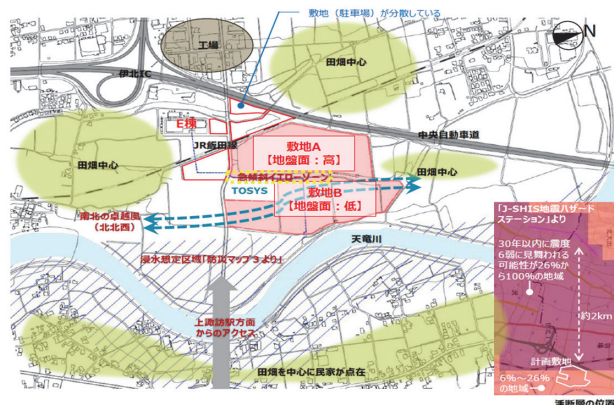


図 2-1-3. 電気・ガス・給排水・道路等の調査

まとめた事例を図 2-1-3 に示す。

調査したこれらの条件を踏まえて施設のリスク対策とリスクマネジメントを検討する。この検討を取りまとめたのち、設計業務に取り掛かる。

2-2. 設計施工段階の検討業務：性能評価フロー 2

性能検証プロセスの観点からすると、設計段階と施工段階は一連のフローになるので、本稿では設計一施工段階を一連のフローとして考える。

まず、設計段階では与条件 (UR: User Requirement) を取りまとめたのち、施設の目的に合わせた性能規定書 (URS: User Requirement Specification) と設計仕様書 (DS: Design Specification) を作成する。次に、施工段階では要求した各種性能 (URS/DS) を実現する工事・据付過程を段階的 (Design 設計 → Installation 据付 → Operation 運用) に検証 (Qualification) する。設計段階でまとめる性能規定書 URS と設計仕様書 DS については本講座 (シリーズ第 4 回) で紹介する。

設計一施工段階では性能検証プロセスとして 2 つのフローが同時進行する。建屋の性能検証として実施する建築設備のコミショニング・フローと、GLP 適合施設認証が求められる施設の場合その適格性を試験評価するためのバリデーション・フローである (図 2-2)。

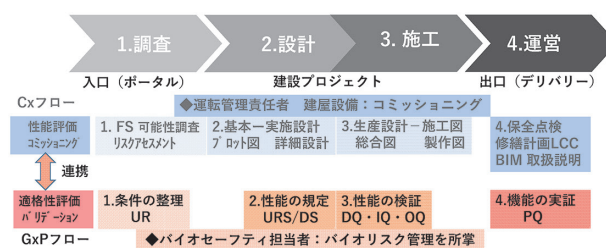


図 2-2. 性能検証プロセス

コミショニング・フローとバリデーション・フロー

1) コミショニング・フロー

①設計段階で作成したプロット図（実験機器のレイアウトと接続される配管配線等の配置図：図 2-2-1）を施工段階で作成される総合図（各種設備の重ね図）で確認する。

②設計段階で機器リストを作成し実験機器に要求されるユーティリティ条件を明示する。

③各室諸元表を作成し実験室に要求される温湿度・照度条件や室圧差・清浄度条件を明示する。

④設計段階で作成する各室諸元表を用いて実験室

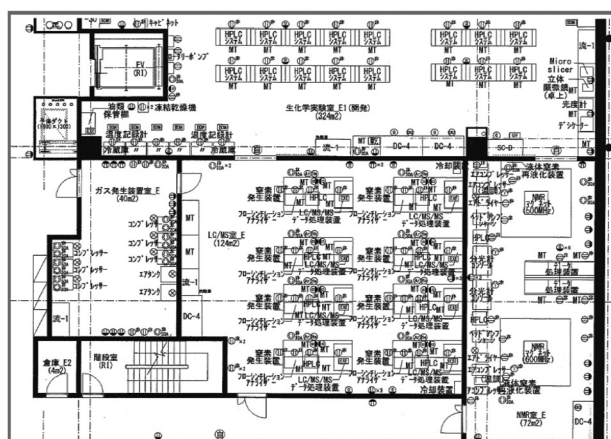


図 2-2-1. プロット図のイメージ

に要求される床壁天井の材料性能（気密性能・耐薬品性能・耐室圧差性能等）を明示する。

⑤性能規定書に明示した各種材料・機器等の要求性能を施工段階にて工場出荷検査（FAT：Factory Acceptance Test）と現場受入検査（SAT：Site Acceptance Test）で確認し、工事完了後に各種機器の取扱い説明が工事施工会社から実施される。

2) バリデーション・フロー

当該施設に GLP：Good Laboratory Practice 適合施設認証が必要な場合には、その適格性を試験評価するためのバリデーション・フローが求められる。当局（政府機関や公的機関）の認証手続きが必要となるので概要フローを紹介する。

①設計仕様書（DS）に記載した実験・分析機器に要求されるユーティリティ条件（給排気・特殊ガス・電源種別等）を施工段階において総合図で確認する。現場施工段階では据付確認（IQ：Installation Qualification）したのちに運転確認（OQ：Operation Qualification）を行い性能が所定の要求範囲内であることを確認する。筆者の個人見解だがコミッショニング・フローの機器取扱い説明とバリデーション・フローの教育訓練を一連の業務として実施されることが望ましい。

②設計仕様書（DS）に実験・分析機器設置室に要求される運転環境条件（温湿度・清浄度・照度・室内気圧・換気システム等）を記載する。

③実験・分析機器設置室に清浄度並びに封じ込め機能を要求する場合は設計仕様書（DS）に記載する。

④実験・分析機器設置室を除染する場合はその除染方法による室仕上げ材料や排気ダクト素材等の耐薬品性能を設計仕様書（DS）に規定する。

⑤上記性能を施工段階では据付確認（IQ）したのちに運転確認（OQ）で性能が所定の要求範囲内

あることを検証する。

⑥高度な封じ込め施設の場合はコンサル会社の参画が必要と考える⁷⁾。

建屋竣工段階での各種性能検証は段階的に、as built：工事竣工段階→at rest：実験装置据付段階→in operation：施設稼働段階の順に実施される。実験機器を含めた建築設備の性能検証方法のイメージを図 2-2-2 に示す。

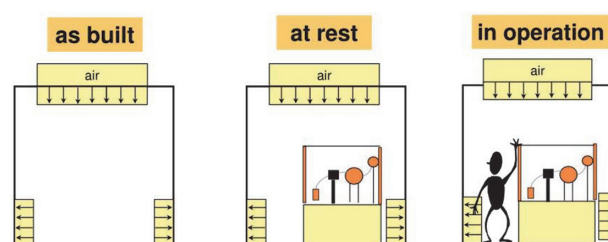


図 2-2-2. 実験機器 性能検証イメージ

用語の説明

as built：

建屋が完成し竣工検査段階で実施する実験・分析機器設置前の無負荷状態での性能検証

at rest：

建屋の竣工引き渡しを受けた後に実験・分析機器を設置した有負荷状態での性能検証

in operation：

施設が稼働し実験が始まった段階での実稼働状態での性能検証

⑦運営段階での実験施設の機能を実証（PQ：Performance Qualification）することになる。また、当局の査察を受ける。

設計図書の作成の際には、通常使用時や保全・点検時並びに非常時における施設（建屋）の運用目的と安全確保を明確に仕様規定することが重要である。また、使用時・点検時・非常時などにおける標準操作手順（SOP）を承知している者が設計段階から参画することが望まれる。

2-3. 運営段階の実証業務：性能検証プロセス 3

運営段階では、設計段階で性能規定した事業継続（BCP：Business Continuity Plan）対策と設備・実験機器の継続稼働対策（冗長性：Redundancy）の運用が重要である。危機発生後の対処方法（CM：Crisis Management）の一例として、災害時にインフラ途絶した場合でも施設が継続稼働できるようなバックアップ機能を確保することは重要である。また、建築設備については機器故障や年次点検等で一

時停止することが想定される。その際にも施設が継続稼働（サステナブル）できるよう何らかのバックアップ機能（冗長性）を担保することも重要である。これらの機能を設計仕様書（DS）に性能規定する必要がある。

以下にCM：Crisis Management 対策例を紹介する。

1) 事業継続（BCP）対策例

インフラ途絶対策例

電気：無停電装置 UPS の設置

非常用発電機の常用発電化

ガス：LNG・重油の備蓄（72h）

ガス・油切替型発電機の採用

水道：実験排水備蓄水槽と排水滅菌処理

2) 継続稼働（冗長性）対策例

建屋：ライフサイクルコストに基づく長期修繕計画策定

設備：故障時対応の冗長化（N+1 台）

ホットスタンバイ（常時使用）化

実験機器：機器校正（CAL）時期の平準化

3. おわりに

建屋竣工後の長期間（15～30年）に渡る運営段階を見据えたうえで、企画・設計段階における施設の各種性能規定を設定することが重要である。建設プロジェクトにおいては要求性能の設定が遅くなるほどその変更に対しては多くの時間と費用を要す。建物が完成してから「この実験室はBSC用の局所排気が必要なのに実装されていない」と気が付いても簡単には手直しできないので、入り口段階（基本設計）における与条件の設定（要求性能の規定）が重要である。

施設が稼働する運営段階を出口（デリバリー）とすれば、建設計画が始まる調査・設計段階は入口（ポータル）ととらえることができる。建設プロジェクトの時間軸は入口（調査・設計段階）から出口（施工・運営段階）へと流れるが、施設計画は、出口を見据えて入口の条件を設定することが重要であり、ひいてはスムーズな建設プロジェクトの运营管理（品質：Qualityの確保、工費：Costの適正化、工期：Deliveryの厳守）が実現できる。

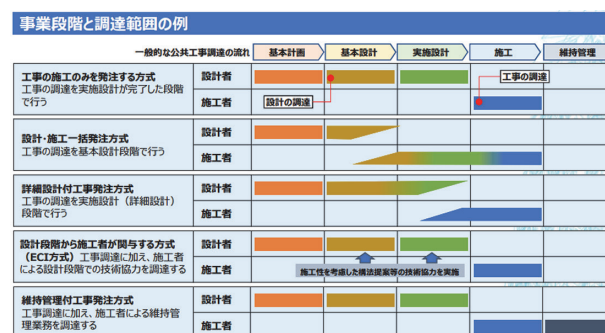
病原体取扱者、施設管理責任者及び関連する部署の専門家並びにバイオセーフティ専門家等関係者が施設計画の企画段階（調査設計段階）から参画することが望まれる。また、建設プロジェクトを通して性能検証プロセスをチームで運用することが望ましい。⁸⁾

参考文献

- WHO 実験室バイオセーフティ指針（第三版）：バイオメディカルサイエンス研究会（2008）p33 7. 実験室／施設運営管理指針 9～10 行目「運営管理手続きと、許容基準を早期に、できれば計画段階ないし改築計画立案時に、確立しておかなければならない」。
- 国交省：多様な入札契約方式の活用に向けて <https://www.mlit.go.jp/common/001215612.pdf> 参考情報 2) 参照
- 日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティガイドライン（第2版）：(2019) p7 13～15 行目「3. 実験室バイオセーフティの定義とリスクマネジメント」
- WHO 実験室バイオセーフティ指針（第三版）：バイオメディカルサイエンス研究会（2008）p33 7. 実験室／施設運営管理指針の章 5～6 行目「地質学的な断層、極端な高温、低温、湿度等の地理的及び気候上の条件に合わせて、実験室の設計やそれに対する运营管理基準も設定しなくてはならない」
- 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施行規則（平成十年厚生省令第99号第31条27項・28項・29項30項の（一）「当該施設は地崩れ及び浸水のおそれの少ない場所に設けること」
- 日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティガイドライン（第2版）：(2019) p8「4-1-2. 社会的要因を考慮した病原性リスクレベル評価」 P129「2-1-2. 建屋構造関係」
- 日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティガイドライン（第2版）：(2019) p57～58「3-1. 施設・設備の運転管理」
- 建築設備コミッショニング協会 HP より <http://www.bsca.or.jp/outline/commissioning02.html> 参考情報 8) 参照

参考情報

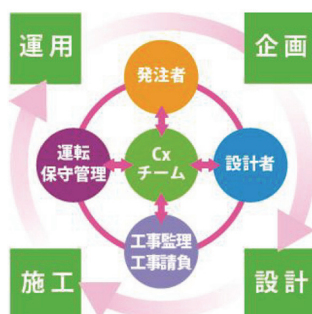
- 国交省：多様な入札契約方式の活用に向けて



設計と施工の発注に関する各種方式の比較表

- 建築設備コミッショニング協会 HP より
発注者＋設計者＋施工者＋保守管理会社がチームを組

んで企画段階から運用段階まで一貫して性能実現のためのそれぞれの役割と責任範囲を明確にして対応することが望ましい。



本稿は第1回実験室バイオセーフティ専門家講習会（2021年10月26日）講座No（3）建築学概論にて発表した講義内容を基本としてとりまとめたものである。

Introduction to Architecture in Biosafety Facility Planning

Yasushi Sakata¹⁾, Junichi Mochizuki²⁾,
Atsuo Kitabayashi³⁾

1) Yamashita PMC Inc., 2) AZUSA SEKKEI Co.,Ltd., 3) The Corporation for Production and Research of Laboratory・Ikari Shodoku COLTD

Summary

In a biotechnology facility, it is necessary to set up various areas according to the purpose of the facility. In each area, the room pressure must be controlled, and safety and reproducibility must be established by preventing various environmental factors from entering or leaking outside the room.

In architectural design, it is important to provide safety, security, and reliability by indicating the circulation lines of various types of people, objects, and air currents in the design documents, including the surrounding environmental conditions.

It is also important to be aware of the characteristics of the building site and to design for emergencies in order to cope with natural disasters.

第6回 バイオセーフティシンポジウム報告

再生医療研究についての取組みは、医科学分野のみならず工学、理学など広い分野の方々が参画されています。取扱う実験材料は、実験動物を始め、細胞等が用いられていますが、研究や実験動物飼育環境並びに研究従事者の取扱いにより大きな影響を受けます。

本会で進めています、バイオリスクマネジメントとして、実験試料への影響の削減のみならず周囲環境との共生を図り研究推進を行う事が肝要と考えています。

そこで、「再生医療におけるバイオリスクマネジメント」をテーマとするシンポジウムを2021年6月23日(水)にオンライン方式で開催いたしました。

以下にシンポジウムの開催内容、講演記録及び質問と回答を示します。

開催内容

1. 開催日時：2021年6月23日(水) 13:00 - 17:00
2. 開催方式：オンライン、対面参加も可
3. プログラム

アクセス開始：12:30～

- | | | |
|-------------|---|--|
| 13:00～13:10 | 開会挨拶 | 北林厚生理事長 |
| 13:10～14:10 | 基調講演 | ヒト細胞・組織を受け入れるブタの開発とバイオセーフティ
小林英司 慶応義塾大学 医学部 |
| 14:20～15:20 | バイオリスクマネジメント Part1：再生医療等製品 GLP について | 篠田和俊 医薬品医療機器総合機構 |
| 15:20～16:00 | 再生医療等製品の研究施設計画概要 | 吉田一也 ダイダゲン株式会社 |
| 16:10～16:30 | 再生医療研究用1次バリアに必要な機能
—再生医療用キャビネットについて— | 小暮一俊 株式会社日立産機システム |
| 16:30～16:50 | 再生医療研究施設の除染 | 杉浦彰彦 株式会社 イカリストリファーム |
| 16:50～17:00 | 総合討論 | 司会：北林厚生 |

講演記録

1. 基調講演 ヒト細胞・組織を受け入れるブタの開発とバイオセーフティ 小林英司
2. バイオリスクマネジメント Part1：再生医療等製品 GLP について 篠田和俊
3. 再生医療等製品の研究施設計画概要 吉田一也
4. 再生医療研究用1次バリアに必要な機能 —再生医療用キャビネットについて— 小暮一俊
5. 再生医療研究施設の除染 杉浦彰彦

第6回バイオセーフティシンポジウム

基調講演 ヒト細胞・組織を受け入れるブタの開発と バイオセーフティ

小林 英司

東京慈恵会医科大学 産学連携講座 腎臓再生医学講座
慶應義塾大学医学部 臓器再生医学寄附講座

要旨

「移植可能なヒト臓器作出」研究において、In Vivo Bioreactorとしてブタを使用することを研究してきたが、飼育が困難な SCID ブタを用いずとも、種々の施設で作成可能な外科的技術により作出できる Operational SCID ブタを開発した。この免疫調節性ブタは、多くの国内施設においてヒト再生医療製品の安全性や有効性検証に大きな役割を演じている。一方、このようなヒト細胞を受諾できるブタの管理では、ヒト・ブタの人畜共通疾患の管理を含めバイオセーフティが重要となる。新型コロナウイルスに対する予防法や治療法もヒト等価用量決定にブタを用いることの大きなメリットがあるが、バイオセーフティの観点からの経験を解説した。

1. はじめに

近年、幹細胞研究の進歩から、ヒト由来の細胞やオルガノイドが再生医療等製品として注目され、一部がすでに臨床応用されている。このようなヒト由来の再生医療等製品を安全に製品化するためには、細胞加工施設 (Cell Processing Center; CPC) 等の施設が必須であり、また有効性を検証する前臨床試験のためには、医薬品開発業務受託機関 (Contract Research Organization; CRO) が必要である。近年、実験動物としては、ヒトと体サイズや生理機能が類似している実験専用ブタを管理・飼育する施設に注目が集まっている。さらにブタ発生工学的手法の進歩により、免疫不全ブタが実験レベルで作出されているが、このようなブタ実験施設の飼育管理には動物愛護に則した上で、バイオセーフティの高い管理が必要である。

著者は、究極の再生医療である「移植可能なヒト臓器作出」研究を推し進めているが、ヒト幹細胞の組織・臓器化として In Vivo Bioreactor としてブタを使用することを研究してきた^{1,2)}。そして作出後の飼育が困難な重度複合免疫不全 (Severe Combined Immuno-Deficiency; SCID) ブタを用いずとも、一般の動物施設で作成可能な外科的技術により作出できる Operational SCID ブタを開発した³⁾。

この手術技術により随時作成可能な免疫調節性ブタは、国内施設においてヒト再生医療製品の安全性や有効性検証に役立ち始めている。一方、このようなヒト細胞を受諾できるブタの管理では、ヒト・ブタの人畜共通疾患の管理を含め、ブタの体内でヒトへの感染力を身に着けるウイルスの発生等に厳格に対応するバイオセーフティが重要となる⁴⁾。クリーン管理ができる実験室は、ヘパフィルター付きの層流システムが威力を発揮する。さらに昨今の新型コロナ感染の猛威を受け、ブタを用いてヒトのウイルス治療法や薬開発を行うことは、迅速にヒト等価用量 (Human Equivalent Dose; HED) を決定する面からも注目される⁵⁾。

本稿では、著者のこれまでの再生医療領域での研究成果とともに、バイオセーフティの観点からヒト・ブタ間の疾病予防治療に関する著者の経験を紹介した。

2. ブタ専用実験施設と感染対策

著者は医科大学における In vivo 研究において実験専用ブタを20年以上にわたりたずさわってきた⁶⁾。2009年には手術室とその術後管理をヒトと同等のクオリティーで運営する世界初のピッグセンターを文部科学省の公的資金等を得て建設した (図

1)。

手術室はヒトと同様に天井にヘパフィルター入りの層流発生装置を設置し、1ルーム化した。術後のICU管理等もヒトでの実績がある装置を導入した施設とした。さらに非侵襲性の画像診断装置としてヒト臨床使用のCTやMRIを導入して、非臨床・臨床一体型（後述）実験を可能となる施設とした。

使用する実験動物としてのブタの感染管理にも独自の工夫をして運営を行った。実験動物は、動物種に応じてその感染する疾患も異なる。したがって一般のげっ歯類の実験動物で使用される特定病原体フリー（Specific Pathogen Free; SPF）は当てはまらない。家畜豚を含めブタには26の感染性疾患の管理が必要である（表1）が、そのうちこれまでヒトへの感染、いわゆる人畜共通疾患は8疾患の報告が

ある⁴⁾。我が国では食用として「SPFブタ」という名称で知られるブタがあるが、農場内で発生すると排除が難しい疾病で、豚赤痢、オーエスキー病、萎縮性鼻炎、豚マイコプラズマ肺炎の4つの疾患を排除対象疾病としてSPFブタと位置付けている（日本SPF豚協会）。著者らは、2000年初頭に我が国の実験使用するブタのE型肝炎蔓延状況を踏まえ、施設に搬入するブタコロニーの抗体検査等を行い、E型肝炎フリー豚の使用に務めてきた⁷⁾。ヒトのE型肝炎抗体検査と異なり独自に検査系を立ち上げ、他施設の依頼を受けながらこの感染対策に力を注いだ⁷⁾。

3. 実験ブタを利用した非臨床・臨床一体型研究手法の展開

著者が提唱する非臨床・臨床一体型研究手法とは、非臨床での動物実験における安全性や有効性の評価をヒトで行う臨床試験と同等の評価項目を置いて研究を進めることを言う。この試験研究で安全性とともに有効性が確保できれば、ヒト臨床での治験に極めて有益だからである。再生医療領域でこの手法で、ヒト臨床まで進んだ代表的な3疾患を紹介する。

東京医科歯科大学再生医療研究センターの関矢一郎教授らは、滑膜由来の間葉系幹細胞（MSC）で膝関節軟骨の再生医療治療に取り組んでいる。ヒト臨床では、患者の膝関節鏡で膝関節内の観察やMSCのソースとなる滑膜組織を採取する。また膝関節の治療後は非侵襲性画像評価であるMRIを用いる。このヒト臨床試験のプロトコルを考え、非臨床であるブタモデルでも同様なプロトコルで試験を行った（図2）⁸⁾。ブタは四足ではあるが、膝関節に十分荷重されることも重要なポイントであった。



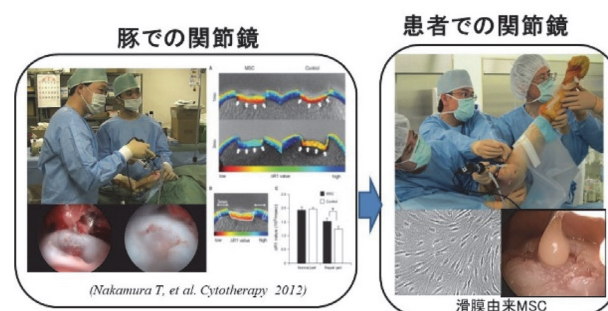
図1. 自治医科大学ピッグセンターの設計

表1. ブタ感染症とヒトへの感染報告例

Table 1 - Types of infectious disease of pigs and reports of human infections.

Infectious Diseases of Swine*	Reports of Human Infections
African swine fever (ASF)	None
Aujeszky's disease	Reported
Brachyspirosis	None
Pig cholera (CSF)	None
Cryptosporidiosis	Reported
Foot-and-mouth disease (FMD)	None
Hepatitis E virus (HEV)	Reported
Lawsonia intracellularis	None
Mycobacterium avium	None
Mycoplasma hyopneumoniae (M.hyo)	Reported
Parvovirus infectious disease/Porcine parvovirus (PPV)	None
Pasteurella infection	None
Porcine circovirus type 2 (PCV2)	None
Swine epidemic diarrhea	None
Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS)	None
Porcine Respiratory Coronavirus (PRCV)	None
Rotavirus	Reported
Salmonellosis	Reported
Brachyspira hyodysenteriae	None
Swine dysentery	None
Pig delta coronavirus	None
Swine flu (SVF)	None
Swine vesicular disease (SVD)	None
Toxoplasmosis	Reported
Infectious gastroenteritis	None
Trichinosis	Reported

MSCによる軟骨再生療法



関矢教授、宗田教授らとの
(東京医科歯科大学との共同研究)

図2. MSCによる軟骨再生療法

バイオ3Dプリンターによるヒト血管作成

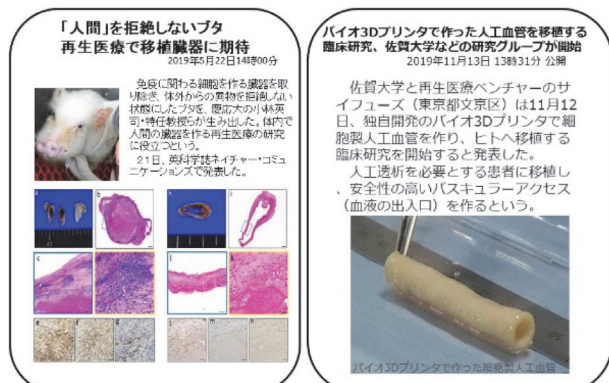


図3. バイオ 3D プリンターによるヒト血管作成

佐賀大学医学部附属再生医学研究センターの中山功一教授らは、自己の繊維芽細胞から球体組織を作りそれをバイオ 3D プリンターで生きたヒト細胞による人工血管を透析患者のシャントに臨床応用を目指している（図3）。

ここでのブタモデルでの検証は、ヒト組織をブタに移植する異種移植となるため、ブタの免疫を厳密に制御した試験となった³⁾。この試験は non-GLP 試験ではあったが、信頼性基準準拠としてわが国の CRO 施設を用いて検証し、データの信頼性も高いものとして行った。

慶応義塾大学医学部循環器の福田恵一教授らは、ヒト iPS 細胞から独自の方法で心筋純化を行った細胞のスフェロイド（心筋球）を心不全患者に応用すべく臨床を進めている（図4）。

本モデル開発では、臨床的に使用が想定されるデバイス開発やその有効性や安全性試験をヒト臨床と同等のクオリティーで行う必要があった⁹⁾。ミニブタの心筋梗塞モデルを開発し、ヒト心筋球の安全性とともに有効性の検証を長期間行った。

4. おわりに

このように実験ブタの関連のバイオセーフティに注力してきた理由は、最終的にヒト由来細胞で再生医療製品を作出する CPC の運営技術にも大きく影響する。マウス等の実験動物では、再生医療製品とする細胞数はヒトの治療で想定される量とはけた違いに少ない（図5）。

培養細胞の実際のハンドリングを含め CPC 内での扱いも、非臨床・臨床一体型で進めることで、従事する人の実臨床でのトレーニングともなるからである。

iPS細胞由来心筋球による心臓再生

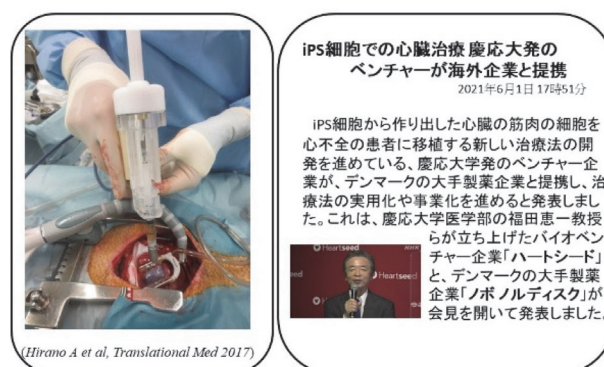
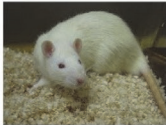


図4. iPS 細胞由来心筋球による心臓再生

なぜマウスモデルでは臨床が遠いのか？

小動物	大動物	臨床
		
細胞数 1.0~3.0 x 10 ⁶ cells	1.0~3.0 x 10 ⁶ cells	5.0~8.0 x 10 ⁶ cells
100mm dish 1~2枚	100~200枚	350~550枚
移植時間 1~10秒	10~30分	15~60分
移植法 シリンジによる 局注または静注	シリンジによる 局注または静注 点滴バックによる 静注	シリンジによる 局注または静注 点滴バックによる 静注

(寺谷、小林、再生医療学会誌2013年)

図5. なぜマウスモデルでは臨床が遠いのか？

昨今の新型コロナウイルスの猛威に対し、迅速に種々の予防法や治療法の開発が急務である。すでに基礎検討が終わっている候補薬はまさにヒト等価用量決定にブタを用いることのメリットがある⁵⁾。

引用文献

- Kobayashi, E.: Challenges for Production of Human Transplantable Organ Grafts. Cell Med, Oct 21; 9 (1-2), 9-14. 2016. doi: 10.3727/215517916X693113. eCollection 2017 Jan 8.
- Kobayashi, E., Tohyama, S., Fukuda, K.: Organ Fabrication Using Pigs as An in Vivo Bioreactor. Keio J Med, Jun 25; 69 (2), 30-36, 2020. doi: 10.2302/kjm.2019-0006-OA. Epub 2019 Aug 6.
- Itoh, M., Mukae, Y., Kitsuka, T., Arai, K., Nakamura, A., Uchihashi, K., Toda, S., Matsubayashi, K., Oyama, J.I., Node, K., Kami, D., Gojo, S., Morita, S., Nishida, T., Nakayama, K., Kobayashi, E.: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accom-

- modation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun.* May 21; 10 (1), 2244, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-10107-1.
- 4) Kobayashi, E.: Viral infections of pigs used for medical education. A Japanese experience. *Acta Cir Bras.* Sep 21; 35 (8): e202000808, 2020. doi: 10.1590/s0102-865020200080000008. eCollection 2020.
 - 5) Kobayashi, E.: Testing of human equivalent dose of health food 5-aminolevulinic acid using the experimental pig. *Biomed Pharmacother.* Jul; 139: 111629, 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111629. Epub 2021 Apr 24.
 - 6) Kobayashi, E., Hanazono, Y., Kunita, S.: Swine used in the medical university: overview of 20 years of experience. *Exp Anim.* Feb 9; 67 (1), 7–13, 2018. doi: 10.1538/expanim.17-0086. Epub 2017 Oct 7.
 - 7) Tanaka, H., Yoshino, H., Kobayashi, E., Takahashi, M., Okamoto, H.: Molecular investigation of hepatitis E virus infection in domestic and miniature pigs used for medical experiments. *Xenotransplantation.* Nov; 11 (6), 503–10, 2004. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00170.x.
 - 8) Nakamura, T., Sekiya, I., Muneta, T., Hatsushika, D., Horie, M., Tsuji, K., Kawarasaki, T., Watanabe, A., Hishikawa, S., Fujimoto, Y., Tanaka, H., Kobayashi, E.: Arthroscopic, histological and MRI analyses of cartilage repair after a minimally invasive method of transplantation of allogeneic synovial mesenchymal stromal cells into cartilage defects in pigs. *Cytotherapy.* Mar; 14 (3), 327–38, 2012 doi: 10.3109/14653249.2011.638912.
 - 9) Kawaguchi, S., Soma, Y., Nakajima, K., Kanazawa, H., Tohyama, S., Tabei, R., Hirano, A., Handa, N., Yamada, Y., Okuda, S., Hishikawa, S., Teratani, T., Kunita, S., Kishino, Y., Okada, M., Tanosaki, S., Someya, S., Morita, Y., Tani, H., Kawai, Y., Yamazaki, M., Ito, A., Shibata, R., Murohara, T., Tabata, Y., Kobayashi, E., Shimizu, H., Fukuda, K., Fujita, J.: Intramyocardial Transplantation of Human iPS Cell-Derived Cardiac Spheroids Improves Cardiac Function in Heart Failure Animals. *JACC Basic Transl Sci.* Feb 19; 6 (3), 239–254, 2021. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.017. eCollection 2021 Mar.
- Development of operationally immunodeficient pig allowing long term acceptance of human derived cells/tissue and its biosafety**
- Eiji Kobayashi
1. Department of Kidney Regenerative Medicine, Jikei University School of Medicine.
 2. Department of Organ Fabrication, Keio University School of Medicine.

第 6 回バイオセーフティシンポジウム
バイオリスクマネジメント Part 1 :
再生医療等製品 GLP について

篠田 和俊

(独)医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部

Biorisk Management Part 1:
Good Laboratory Practice (GLP) for
Regenerative Medical Products

Kazutoshi Shinoda

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
Office of Non-clinical and Clinical Compliance

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPとは？

Good Laboratory Practice=GLP

動物実験などのうち、医薬品、医療機器、農薬、飼料添加物、動物用医薬品、動物用医療機器、化学物質などの承認及び登録申請のために行われる安全性に関する非臨床試験実施に関する「試験実施基準」のこと。

毒性試験データを公的に通用させるため、対象となる被験物質の安全性に関する各種非臨床試験データの信頼性(再現性と客観性)の確保を図ることを目的としている。

つまり、GLPとは・・・
安全性試験を行う「試験所」に適用される、
「優良な試験所の基準」となる

GLP適合施設

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPとは？

GLPの重要な要素: ALCOAの原則

- **A**tributable (帰属性)
: データの作成者が明確である
- **L**egible (判読性)
: データが判読でき、理解できる
- **C**ontemporaneous (同時性)
: データの生成と同時に記録される
- **O**riginal (原本性)
: データが原本である (複製や転記ではない)
- **A**ccurate (正確性)
: データが正確である

信頼性保証に関わる基本概念

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPとは？

GLP (Good Laboratory Practice) とは.....

非臨床試験の質を担保するシステムであり、試験の「計画」「実行」「モニタリング」「記録」「資料保存」「報告」の手順に関わるもの

“Good Laboratory Practice (GLP) is a **quality system** concerned with the organizational process and the conditions under which **non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported.** (OECD Principles on Good Laboratory Practice)

計画 実行 記録 資料保存 報告

モニタリング

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPの歴史

米国	国内
1976年: 米国製薬協 (PhRMA) による自主的GLP案の制定	1976年: 製薬協 (JPMA) がGLP案の検討開始
1979年: FDAによるGLP案の発効	1978年: 厚生省がGLP案の検討開始
	1980年: 薬事法改正
	薬事法施行規則により承認申請に必要な安全性試験のパッケージの提示
医薬品、医療機器、再生医療等製品について、それぞれのGLP省令があるが内容はほぼ同じ	1981年: 厚生省が医薬品GLP案を公表
	1982年: 医薬品GLP案最終化
	1983年: 医薬品GLP運用開始 (局長通知)
	1996年: 薬事法の一部改正
	1997年: 医薬品GLP省令公布
	2002年: 医療用具GLP運用開始 (局長通知)
	2005年: 医療機器GLP省令公布
	2008年: GLP省令の一部改正
	2014年: 薬事法改正→薬機法
	2014年: 再生医療製品等GLP省令公布

<局長通知>
法律には含まれず、遵守事項としての扱い

<省令>
広範の法律であり、不遵守は「法律違反」となる

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPの制度

医薬品医療機器等法 (薬機法)

第十四条

3 第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、**厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。**(※)

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月26日厚生省令第21号)

第一条

この省令は、**医薬品の製造販売承認申請、一部変更申請、再審査申請及び再評価申請にあたって添付又は提出する資料のうち医薬品の安全性に関する非臨床試験に係るものを定めるものとする。**(※)

(※ 一部改変/意訳、医療機器、再生医療等製品については医薬品と読み替える)

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLPの制度

申請に用いる毒性試験は、**GLPに従って実施されなければならない**

毒性試験 (生物学的安全性試験)

<医薬品>	<医療機器>	<再生医療製品等>
単回投与毒性試験	細胞毒性試験	一般毒性試験
反復投与毒性試験	感作性試験	In vivo 造腫瘍性試験
遺伝毒性試験	刺激性/皮内反応試験	軟膏天コロニー形成試験
がん原性試験	急性全身毒性試験	細胞増殖特性解析試験
生殖発生毒性試験	亜急性全身毒性試験	核型分析試験
局所刺激性試験	遺伝毒性試験	その他の試験
安全性薬理試験	発熱性物質試験	
TK試験	埋植試験	
その他の試験	血液適合性試験	
	その他の試験	

一方で、ヒトの安全性に懸念を持たせるような試験成績は**非GLP試験であっても提出**しなければならない

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLPの制度

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP省令

1. 総則
 - 第1条 趣旨
 - 第2条 定義
 - 第3条 試験の実施に係る基準
 - 第4条 試験委託者の責務
2. 職員及び組織
 - 第5条 職員
 - 第6条 運営管理者
 - 第7条 試験責任者
 - 第8条 信頼性保証部門
3. 試験施設及び機器
 - 第9条 試験施設
 - 第10条 機器
4. 試験施設等における操作
 - 第11条 標準操作手順書
 - 第12条 動物の飼育管理
5. 被験物質等の取扱い
 - 第13条 被験物質及び対照物質の取扱い
 - 第14条 試験及び溶液
 - 第15条 試験計画書
 - 第16条 試験の実施
6. 試験計画書及び試験の実施
7. 報告及び保存
 - 第17条 最終報告書
 - 第18条 試験関係資料の保存
8. 複数の場所にわたって実施される試験
 - 第19条 遵守事項

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLPの運用

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP組織

信頼性保証部門
(責任者)

- 信頼性保証担当者の指名
- 施設の調査
- 施設調査報告・改善勧告
 - 運営管理者
- 試験の調査
- 試験調査報告・改善勧告
 - 運営管理者
 - 試験責任者

試験責任者

- 試験責任者の指名
- 信頼性保証部門責任者の指名
- 資料保存施設管理者の配置
- 標準操作手順書(SOP)の作成
- 主計画表の作成
- 試験設備の整備・管理
- 試験実施の管理
- GLP職員の教育訓練

試験従事者

- 試験計画書の作成
- 試験実施の管理
- 最終報告書の作成

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLPの運用

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

標準操作手順書(SOP)の整備

① 被験物質及び対照物質の管理	⑧ 動物の剖検及び死後解剖検査
② 施設設備又は機器の保守点検及び修理	⑨ 標本の採取及び識別
③ 動物飼育室の整備	⑩ 病理組織学的検査
④ 実験動物の飼育及び管理	⑪ 生データの管理
⑤ 実験動物の一般症状等の観察	⑫ 信頼性保証部門が行う業務
⑥ 試験の操作、測定、検査及び分析	⑬ 試験従事者の健康管理
⑦ 瀕死の動物の及び動物の死体の取り扱い	⑭ その他必要な事項

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLP適合性調査

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP適合性調査

医薬品、医療機器、再生医療等製品の製造販売承認申請、再審査申請及び再評価申請のために行われる**安全性に関する非臨床試験**とそれを実施している施設を対象

↓

試験施設がGLPに則り運営され、GLP適用試験を実施しているかどうか(GLP適合性)について、PMDA信頼性保証部のGLPチームの調査員が実際に施設へ出向き、**実地調査**においてその施設のGLP適合状況を確認する

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLP適合性調査

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP適合性調査の種類

種類	法令根拠	調査のタイミング・ケース
施設に係る調査 (初回を含む3年毎の定期調査)	・機構法 ・PMDA業務方法書	施設側から調査申請があったとき(承認申請時を除く)
品目調査	・薬機法	承認申請資料として、『有効なGLP適合確認書のない試験施設で実施された試験』が添付されていた場合
任意の調査	・調査実施要領(PMDA理事長通知)	有効な適合確認書を所持する試験施設に対して、疑義がある場合等、任意の時期に実施(ただし、実施のための正当な理由が必要)

第6回バイオセーフティシンポジウム

GLP適合性調査

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP適合性調査の流れ

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP適合性調査

GLP適合性調査の実際

ラボツアー（施設調査）とは？

★施設内を回りながら、GLP関連区域を調査する

運営管理者室
信頼性保証部室
職員居室
サーバー室
環境モニタリング室
被験物質保管区域
分析室
病理組織関係区域
資料保存管理区域
動物飼育区域……等

【調査内容(例)】

- ・運営管理者の業務
- ・保管・保存すべき資料の有無、施設状況
- ・管理区域の入退室方法
- ・標準操作手順書（SOP）の備え付け状況
- ・機器の保守・点検方法
- ・電子データのバックアップの状況
- ・冷蔵冷凍庫や動物飼育区域の温湿度管理
- ・被験物質（投与薬物）の出納管理
- ・生体サンプルの取り扱い
- ・動物の飼育状況、衛生管理
- ・データの管理状況

第6回バイオセーフティシンポジウム 13

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

GLP適合性調査

GLP適合性調査の実際

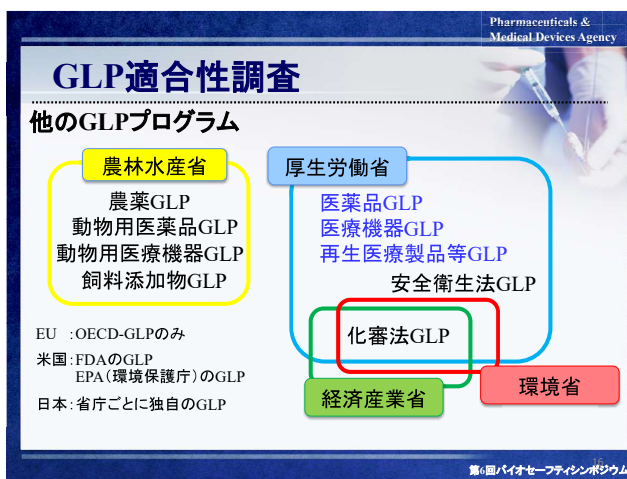
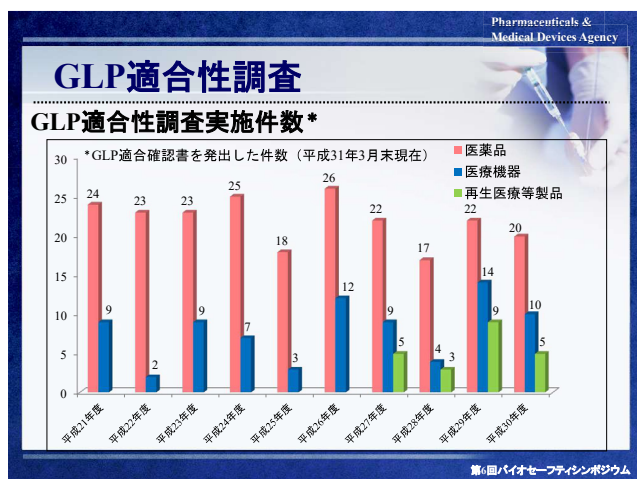
スタディーオーディット（試験調査）とは？

★各試験の最終報告書の根拠となる生データを確認する

【調査内容(例)】

- ・試験計画書の承認
- ・試験責任者・試験従事者の教育訓練の状況
- ・被験物質の入手・保管・使用に係る記録
- ・試験系（動物）の受入、個体識別・飼育環境の記録
- ・試験系（細菌・培養細胞）の入手・保管・継代の記録
- ・投与（曝露）の記録
- ・試験操作
- ・観察結果
- ・標本の採取・識別
- ・試験関係資料の保存
- ・信頼性保証部門によるモニタリング

第6回バイオセーフティシンポジウム 14



Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

再生医療等製品とは

再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって政令で定めるもの

(1) ヒト又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、

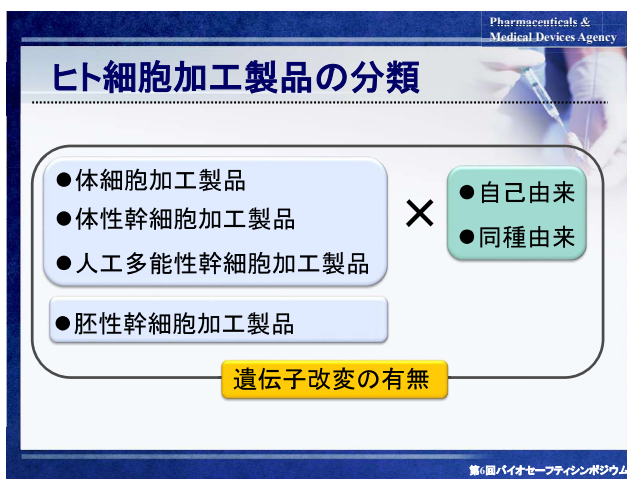
- イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
- ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの

(2) 遺伝子治療を目的として、ヒトの細胞に導入して使用するもの

注) 腫瘍溶解性ウイルス含む

ヒト細胞加工製品は(1)-イ)及びロ)に該当するもの

第6回バイオセーフティシンポジウム



Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

ヒト細胞加工製品の分類

	定義	長所	短所
人工多能性幹細胞 (iPS細胞)	体細胞に特定の遺伝子を導入し作製された細胞 全ての組織・臓器に分化	あらゆる細胞に分化する能力あり 自己複製能力あり 自己と同一遺伝子情報をもつ多能性幹細胞が得られる(自家細胞であり拒絶反応なし) 倫理的な問題が少ない	腫瘍化の可能性等の未知のリスクがある
胚性幹細胞 (ES細胞)	受精卵から作製された細胞 全ての組織・臓器に分化	あらゆる細胞に分化する能力あり 自己複製能力あり	ヒトとして成長しうる可能性を持つ受精卵を産して作製することから倫理面の問題あり 他家細胞であり拒絶反応の可能性あり 腫瘍化の可能性あり
体性幹細胞	再生能力を失っている細胞 限定された種類の細胞にしか分化しない	自家細胞であれば拒絶反応なし 腫瘍化の可能性は低い	特定の系列の細胞にしか分化できない
体細胞 (体性幹細胞を除く)	分化し終わった細胞 基本的にそれ以上分化することはない	自家細胞であれば拒絶反応なし 腫瘍化の可能性は低い よく分る薬検査 再生医療等製品編(家事日優社)	分化して異なる細胞にはならない

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

ヒト細胞加工製品の指針

- ✓ ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
- ✓ ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

造腫瘍性とは

“Oncogenicity” 「腫瘍原性」
生理活性物質ないし化学物質が細胞を不死化して腫瘍(悪性・良性)を誘導する能力

“Carcinogenicity” 「がん原性」
生理活性物質ないし化学物質が細胞を不死化してがん(悪性腫瘍)を誘導する能力

“Tumorigenicity” 「造腫瘍性」
動物に移植された細胞集団が増殖することにより腫瘍(悪性・良性)を形成する能力

(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 佐藤先生による)

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

造腫瘍性試験

In vitro 試験

- 細胞特異性
- 未分化細胞の検出
- 細胞増殖性試験
- 遺伝子解析
- 核型分析試験
- 軟寒天コロニー試験

In vivo 試験

- 免疫不全動物を用いた試験
(細胞の増殖性・生着性・分布に関する情報)

⚠ 製品の特性に合わせて、試験を組み合わせ評価

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

再生医療等製品GLP

再生医療等製品GLPにおいて、医薬品又は医療機器GLPと比較して最も違いが大きいのは……。

「被験物質の扱い」

医薬品	= 被験物質(化学物質・バイオ製品 等)
医療機器	= 被験物質(用具・器具・機械 等)
再生医療等製品	= 被験物質(細胞、細胞シート 等)

第6回バイオセーフティシンポジウム

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

再生医療等製品GLP

被験物質の扱い

対象GLP	被験物質			調製物(投与液)		
	本体	特性	安定性	安定性	均一性	濃度
医薬品	化学物質 バイオ製品	名称・ロット・純度・物理化学的/生物学的パラメータ・濃度・組成 等	○	○	○	○
医療機器	用具・器具 機械	名称・ロット・構成部品・IR 等	△	抽出物のため不明 × × ×		
再生医療等製品	細胞 細胞シート	名称・継代数・生存率・増殖率・増殖形態 等	△	△	△ 転倒混和 ピペッティング	△

○:原則、必要 △:可能であれば ×:対象外

第6回バイオセーフティシンポジウム

第6回バイオセーフティシンポジウム

再生医療等製品の研究施設計画概要

吉田 一也
ダイダン株式会社

要旨

再生医療等製品は生きた細胞を用いた製剤であり、体内に投与や移植をするために、清浄度管理された施設にて製造される。一方、研究施設は、開発段階により必要とされる構造が異なり、特に臨床研究の段階では最終的な製造を視野に入れた計画が必要である。これを欠いた計画では、開発から製造へ移行する段階で製造設備などの変更が生じ、構造設備に変更が必要となる恐れがある。基礎研究から臨床研究へ移行する段階では、製造プロセスの確立とそれに適した構造設備の検討が重要である。

構造設備は、構造設備規則に適合しなければならない。特に管理区域のゾーニングとヒト、モノ、廃棄物などの動線は、構造設備の最も重要な項目であり、計画時には十分な検討が必要である。また、当初の構造設備計画で小規模とした場合は、製造数量が順次増えることを想定して設備を拡充できるように設計しその後の施設整備に備える。

1. はじめに

近年、機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器の再生を目的として、細胞を積極的に利用する再生医療が注目されている。従来の固形剤や注射剤といったいわゆる合成医薬品ではなく、生きた細胞を薬の代わりに投与や移植をすることで症状の改善を目指すものである。再生医療分野の研究は勢力的に行われており、再生医療等製品の産業化に向けて産官学で協調した取り組みが進んでいる。製品の開発にはそれに適した施設が必要であるが、これを計画するには製品製造の特質を考慮する必要がある。本報では、再生医療等製品の製造施設における要件と、製品開発のための研究施設計画の留意点について解説する。

2. 再生医療等製品

再生医療等製品は、以下に示す政令で定められた製品を言う¹⁾。

- ①人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、
 - イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの
 - ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの
- ②遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使

用するもの

再生医療等製品では、従来の医薬品と比較して製造プロセスが大きく異なる。原料が生きた細胞であり且つ製造の自動化が困難なため、直接ヒトが細胞操作という重要工程を行う。それ故に最大の汚染源であるヒトが製造プロセスに長く介在することとなり、製品の微生物汚染という大きなリスクが生じる。そのため、製造施設では厳重な衛生管理が行える構造が必要である。

3. 再生医療等製品の製造から投与までの流れ

再生医療等製品を医療に活用する場合、病院内で細胞を加工することもあるが、大量製造を目指す場合は外部施設である細胞培養加工施設で製造することになる(図1)。原材料を細胞バンクや医療施設などから入手し、細胞の調製にかかる一連の工程(培養・加工)を当該施設で行い、製品として出荷する。その後、病院にて患者へ投与される。

4. 細胞培養加工施設

細胞培養加工施設とは、バイオリジカルクリーンルーム内に細胞を取り扱う細胞加工設備と、CO₂インキュベーター等の細胞を培養する設備を備えた施

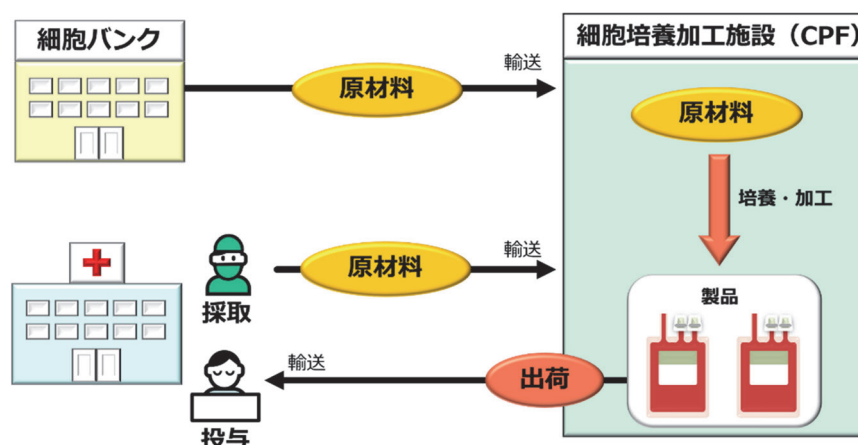


図1. 再生医療等製品の製造から投与までの流れの一例

表1. CPFに必要な構造（薬局等構造設備規則 第14条抜粋）

細胞培養加工施設の構造	必要な設備及び器具の配置、清掃および保守、衛生設備、保管等区域の区分
作業所	照明及び換気、不潔な場所からの区別、面積、防塵、防虫及び防鼠のための構造又は設備、廃水・廃棄物の処理に要する設備又は器具、有毒ガスを取り扱う場合の処理設備
作業室	屋外からの汚染防止に必要な構造及び設備、排水設備の構造、天井の構造、パイプ、ダクト等の構造
作業室又は作業管理区域	温度及び必要に応じて湿度の維持管理ができる構造及び設備
清浄度管理区域	天井、壁及び床の清掃が容易で消毒液等の噴霧洗浄に耐えるもの、設備及び器具の滅菌または消毒、排水設備の構造、排水口を設置していないこと
無菌操作等区域	天井、壁及び床の清掃が容易で消毒液等の噴霧洗浄に耐えるもの、設備及び器具の滅菌または消毒、排水設備の構造、排水口を設置しないこと、流しを設置していないこと
無菌操作を行う区域	フィルター処理された清浄空気、適切な差圧管理に必要な構造及び設備
貯蔵設備	恒温装置、温度計その他必要な計器の設置
試験検査	試験検査の設備及び器具の設置

設のことを指す。CPF（Cell Processing Facility）もしくはCPC（Cell Processing Center）と呼ばれるが、本報ではCPFで統一する。

薬局等構造設備規則第14条²⁾から抜粋したCPFに必要な構造を表1に示す。無菌操作等区域と清浄度管理区域は細胞培養加工を実施する重要な区域であり、微生物汚染等に対して厳重に管理するための構造が規定されている。具体的には区域内の清掃、除染作業などに対する建材などの耐久性や、微生物汚染の原因となる溜り水が室内に生じないように排水設備を設けないことを要件としている。

CPF内に設置する細胞加工設備は、開放式の生物学用安全キャビネット（biological safety cabinet, 以降:安全キャビネット）や閉鎖式のアイソレー

タがあり、その特徴は表2に示す通りである。細胞加工設備内では細胞を周囲の環境に暴露して扱うため、内部での作業には最も高い清浄度グレード（グレードA）と最新の注意が要求される。とりわけ、安全キャビネットは周辺環境に対して開口部を有しているため、周辺の清浄度を厳密に維持することで、外部から安全キャビネット内部への微生物汚染を防止しなければならない。

このような設備の特性を考慮した上で、CPFを構成する各室（図2）の設計においては以下の点に留意が必要である。

①細胞調製室：最も清浄度グレード（グレードA）の高い細胞加工設備を設置する重要区域で、ヒトやモノの出入口と隣接する外の区域は1ランクグ

表 2. 細胞加工設備

	開放式		閉鎖式
	クリーンベンチ	安全キャビネット	アイソレータ
			
※ 日本エアーテック株式会社 HPより https://www.airtech.co.jp/products/cleanbench/1037/		※ 日本エアーテック株式会社 HPより https://www.airtech.co.jp/products/cleanbench/1044/	※ 通谷工業株式会社 HPより https://www.shibuya.co.jp/regenerative/cpi.html
無菌的操作	○	○	○
作業するための開口部 (外部に対する)	開いている	開いている	開いていない
病原微生物・遺伝子組換え体 の取扱い	×	○ (クラスによる)	○

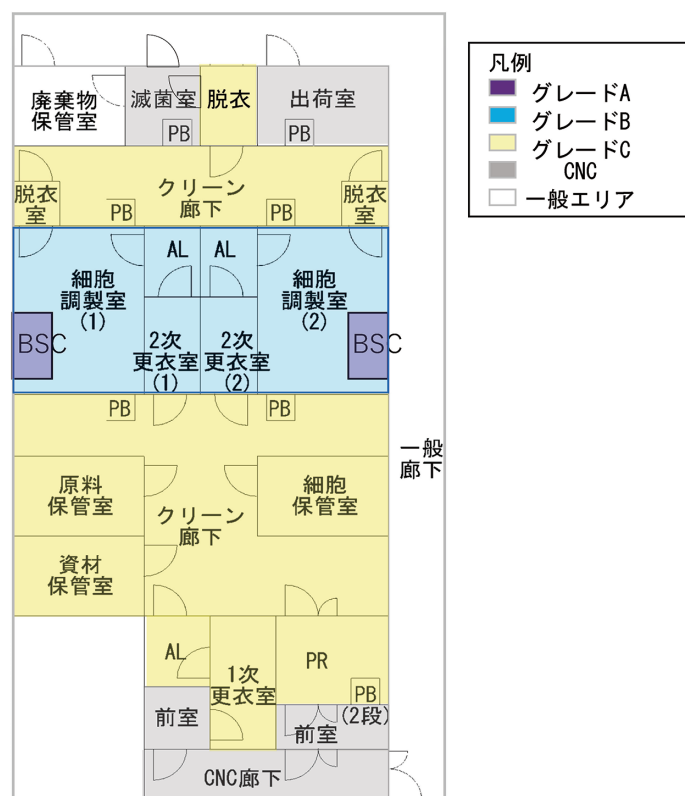


図 2. CPF の部屋構成

レードを低く設定

②更衣室・脱衣室：移動先の区域と同等の清浄度グレードに設定

③エアロック室 (AL)：更衣室と細胞調製室間に設

置する緩衝室で入側と出側のドアは同時に開放しないようにインターロックを設置

④パスルーム (PR)：大型の物品の搬入室に利用し、ドアインターロックを設置

- ⑤保管室類：十分なスペースが必要で、デンプリーザーなどの発熱を考慮
 ⑥試験検査室：微生物試験を行う場合は細胞調製室と空調系統を分割

この他に、動線計画や環境条件の設定も重要である。図3に示す通り、ヒト、資材、原料、製品、廃棄物の動線は極力入側と出側の重複が生じないように設定し、交差汚染を防止する対策を計画する必要がある。やむを得ず動線が重複する場合は、時間差を設けた運用を検討する必要がある。環境条件では、例えば室圧設定は細胞調製室を最も高くし、順次周囲の部屋が低くなるよう設定する。室圧設定を階層化する場合、最上位の部屋の圧力が高くなり過ぎないように、部屋の構成を出来るだけシンプルに計画するのが望ましい。施設運用時には、表3に例示する環境条件が設計通りに維持できていることを管理するためのモニタリング設備が必要となる。その場合、施設の内外で環境の状態を確認できるようにすることが望ましい。

また、自然災害などの外的要因により環境維持に支障が生じることを想定して、非常発電設備や蓄電設備を配置することによる電源確保が必要である。

特に細胞加工設備や保管機器の中断・停止は細胞調製に致命的な障害を与えるので、非常電源等設備の優先順を上げる必要がある。

以上のように堅牢なCPFを計画する上で、従来型のCPFは小区画の部屋により構成されるため、イニシャルコストが高くなることが課題となっている。近年では高 cleanliness グレード域を気流制御で区画するクリーンブース（図4）を利用して、管理区域を効率的に活用できる大部屋型のCPFを取り入れる施設も増えてきている。高い cleanliness で管理する区域を最小限にして、CPFの面積を最小化することができる。

5. 再生医療等製品の研究施設

再生医療等製品製造に関して CPF 計画の厳密な cleanliness 管理のための留意点を示した。開発時の施設計画においても、開発製品を最終的に CPF で製造することを想定する必要がある。特に前臨床試験から臨床試験にいたる段階では、製造プロセスと構造設備、およびその運用について最終的な形態を想定して計画することが重要である。この段階では、製造プロセスが確立されているので、製造プロセスを

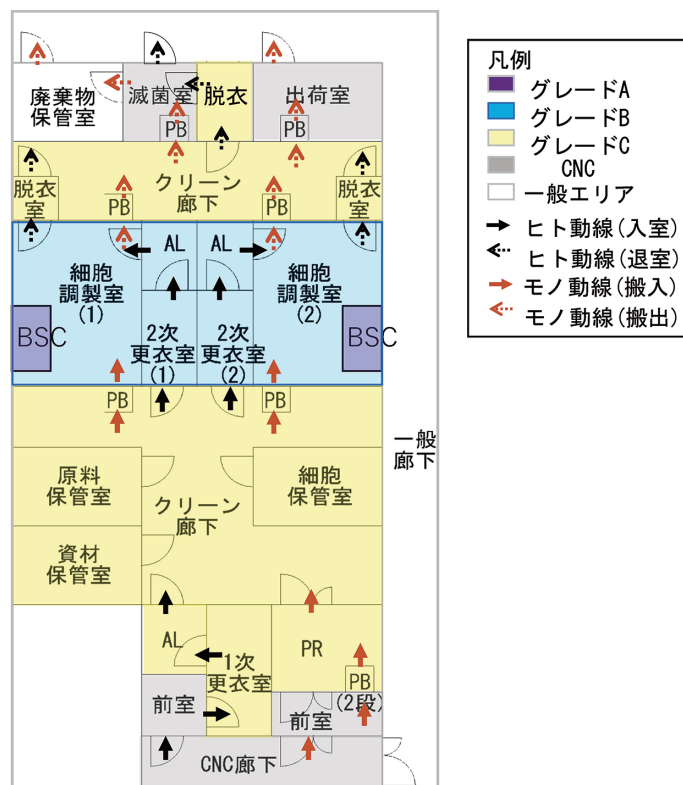


図3. CPFの動線

表 3. CPF の環境条件

部屋名	清浄度 グレード	室内設定条件				室圧 (Pa)
		夏期		冬期		
		温度(℃)	湿度(%)	温度(℃)	湿度(%)	
細胞調製室(1)	B	22(±3)	成行	22(±3)	成行	30
細胞調製室(2)	B	22(±3)	成行	22(±3)	成行	30
AL	B	非空調				40
2次更衣室 (着衣)	B	22(±3)	成行	22(±3)	成行	30
脱衣室	C	非空調				10
クリーン廊下	C	22(±3)	成行	22(±3)	成行	20
PR	C	非空調				10
AL	C	非空調				30
1次更衣室 (着脱衣)	C	22(成行)	成行	22(成行)	成行	10
前室	CNC	非空調				0
細胞保管室	CNC	22(成行)	成行	22(成行)	成行	0
原料保管室	CNC	22(成行)	成行	22(成行)	成行	0
資材保管室	CNC	22(成行)	成行	22(成行)	成行	0
出荷室	CNC	26(成行)	成行	22(成行)	成行	0
CNC廊下	CNC	26(成行)	成行	22(成行)	成行	0
滅菌室	一般	26(成行)	成行	22(成行)	成行	0
廃棄物保管室	一般	非空調				0
一般廊下	一般	26(成行)	成行	22(成行)	成行	0

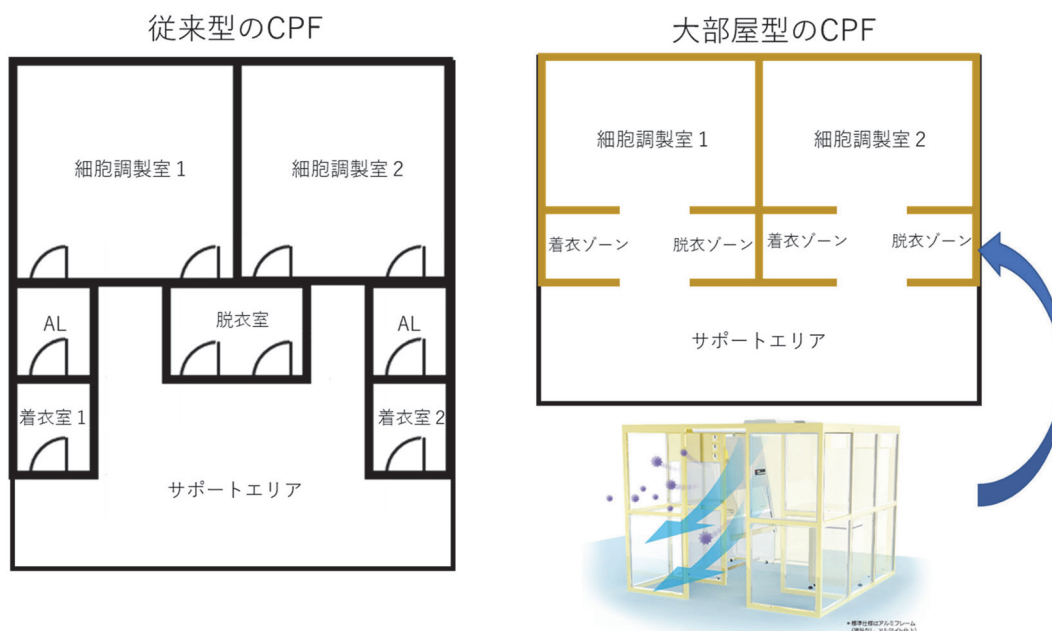


図 4. 従来型の CPF と大部屋型の CPF (*セラボヘルスケアサービス株式会社 HP より)

オールインワンCPユニット

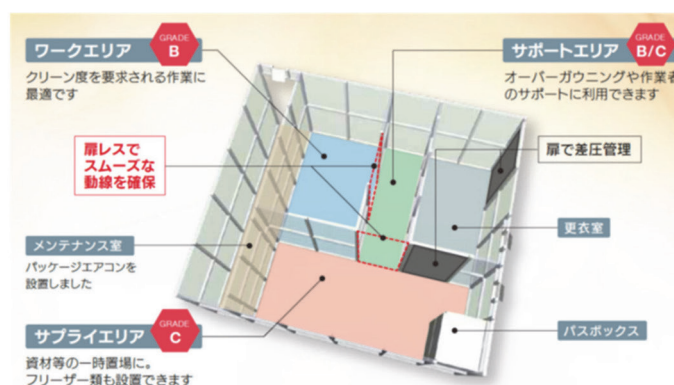


図5. パッケージ型細胞培養加工ユニット (*セラボヘルスケアサービス株式会社 HP より)

見据えた施設の構造と運用を総合的に計画することになる。例えば、施設だけを先行して計画すると製造プロセスと適合しない場合が生じて、不整合部分の調整のために構造設備や運用の変更が必要になり計画がスムーズに進まないことがある。

研究施設の計画については、時間と場所とコストの問題が生じる場合が多い。これらについて留意点を以下に示す。

①時間

- イ 計画から竣工まで1年以上が必要なため、早期の計画着手

②場所

- イ テナントビルの場合、ビルオーナーに敬遠される場合があるため、製剤製造が可能なビルを調査
- ロ レンタル CPF は専有期間が限られているため開発期間を正確に把握することが必須

③コスト

- イ 製造まで到達するには時間がかかるため初期は小規模の施設にして、開発が進むに従い増強

これらの課題に対処する方法として、ユニット型の装置が開発されている。図5はその一例のパッケージ型の細胞培養加工ユニットである。これは、更衣室、準備室、および作業室をコンパクトに一体化したクリーンユニットで以下の特徴がある。

- ① House in House の構造でダクトレスのため大がかりな工事は不要
- ② 低コスト、短工期で設置可能

③用途に応じたレイアウト設計が可能

④将来的な増設にも対応

⑤空調ユニットを内蔵して温調が可能

将来的に製造を見据えた開発の段階ではエントリー装置として有効と考えられる。

6. おわりに

再生医療等製品は高い清浄環境での製造が必要である。その開発段階においては、少なくとも臨床研究に入る前の段階で最終的な製品の製造を見越した施設が必要となる。また、製造を意識して計画する中で、施設の構造は製品のコストに大きく反映されるので可能な限りシンプルに構築することが重要である。

また、施設の構造のみならずその施設の運用を合わせて計画することが重要である。

参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 再生医療等製品.
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html>
- 2) 厚生労働省. 薬局等構造設備規則、厚生省令第二号.

Design of R&D facility for Regenerative Medicine Products

Kazuya Yoshida

DAI-DAN Co., Ltd.

第6回バイオセーフティシンポジウム

再生医療研究用1次バリアーに必要な機能 —再生医療用キャビネットについて—

小暮 一俊

株式会社日立産機システム

要旨

現状の手作業を主体とした再生医療等製品製造では、細胞加工操作等に安全キャビネット（バイオハザード対策用クラスⅡキャビネット）を採用することが一般的となっている。¹⁾ 本報告では、再生医療製造や研究用の1次バリアーとして使用されている安全キャビネットに必要な機能および再生医療研究用途の使い勝手等に配慮した再生医療用キャビネットについて紹介する。

1. はじめに

現在、国内で承認された再生医療などの製品は、主に体内に存在する幹細胞などを用いて、目的の細胞・組織に加工することで治療に用いられている。iPS (induced Pluripotent Stem) 細胞や ES (Embryonic Stem) 細胞は、再生医療で原料となる幹細胞などのソースの問題を解決することができ、臨床研究に期待が集まっている。

このように再生医療等製品は、治療対象や適用方法等により、原料となる細胞の種類（自家由来や他家由来、細胞種など）や製品形態（細胞懸濁液、細胞シート等）が多様である。

そのため、再生医療等製品の製造では、平成26年厚生労働省令第93号「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GCTP省令）」および関連法が整備されて、培養作業等のうち、再生医療等製品等が製造所内の空気に触れる加工作業、例えば培養皿の蓋を開ける培地交換や酵素処理による剥離作業等の際の無菌操作等は、微生物の混入を防ぐため無菌操作等区域内で、適切な作業員や装置等により実施しなければならない。このような再生医療等製品の製造に関わる各々の工程における要求や、その要求に対して予測されるリスクを鑑み、施設・構造設備の設計や仕様等へ反映させる必要がある。同時に、製造を実施する無菌操作等区域は、原料となる細胞によっては感染性のリスクに応じて封じ込めの要件を満たすことが求められている。特に原料である細胞は必要な微生物検査を

実施済みのものが一般的なため、作業員保護の観点でのリスク評価によりBSL2相当の封じ込めレベルが求められることが多い。

これらの要因を考慮し、現状の手作業を主体とした再生医療等製品製造では、細胞加工操作等に安全キャビネット（バイオハザード対策用クラスⅡキャビネット）を採用することが一般的となっており、本報告では、再生医療製造や研究用の1次バリアーとして使用されている安全キャビネットに必要な機能および再生医療研究用途の使い勝手等に配慮した再生医療用キャビネットについて紹介する。

2. 生物学用安全キャビネット (BSC)

BSCは、1979年に国内で初めて発売され、感染症の研究から微生物の研究、遺伝子組み換え実験などバイオハザード対策用途を中心に幅広く使用されてきた。BSCは、JIS K3800等を中心とした厳格な規格に基づいて設計・製造されており、そのハザードリスクに応じて様々なクラスやタイプの分類がなされている。クラスⅡ BSCの分類²⁾を表1に記す。BSCの特性は、HEPA (High Efficiency Particulate Air) フィルタを通った清浄な空気の層流や、エアバリアーによる気流管理で無菌環境の構築と封じ込めを適切な使用方法により両立できる装置である。

BSCの気流バランス試験（細菌試験）には、1) 作業員の安全性試験、2) 試料保護試験、3) 相互汚染防止試験があり、気流バランス試験を満足する気流状態（風速）を維持することが重要である。

表1. クラスⅡ BSC の分類

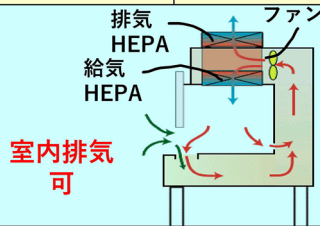
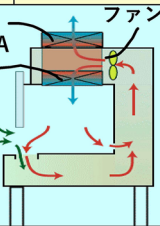
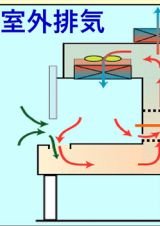
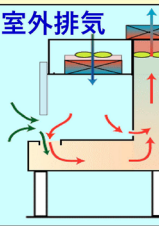
クラス	Ⅱ A1	Ⅱ A2	Ⅱ B1	Ⅱ B2
構造				
循環気率	約70%	約70%	約50%	0%
流入風速	0.4m/s以上	0.5m/s以上		
目的・排気	①	②	③	④
①通常の微生物学作業及び不揮発性有害物質の取扱いが可能。間接ダクト接続を使用すれば低濃度のガス状又は揮発性有害物質も取扱い可能。 ②通常の微生物学作業及び不揮発性有害物質の取扱いが可能。間接ダクト接続を使用すれば、低濃度のガス状又は揮発性有害物質及びガス状又は揮発性の放射性物質も取扱い可能。 ③中濃度のガス状又は揮発性有害物質及びガス状又は揮発性の放射性物質を取り扱うことができる。キャビネットの吹出し気流は、作業領域の奥では、直接排気される。ガス状物質は、作業領域の奥で取り扱うことが望ましい。 ④中濃度のガス状又は揮発性有害物質及びガス状又は揮発性の放射性物質を使用できる。				

表2. 再生医療用クリーンエア装置の特徴

装置名	筐体構造	清浄化方法	差圧管理※	封じ込め	装置内部環境	設置環境の例
BSC	開放式	HEPA フィルタ	—	エアバリアー	無菌操作等 区域 (ISO Class5 相当)	清浄度 管理区域 (ISO Class 7 相当)
クリーンベンチ			陽圧	—		清浄度 管理区域 (ISO Class 8 相当)
アイソレーター	閉止式			閉止構造		

※装置外部に対する装置内部の圧力差の管理を示す。

(再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン2019(手引き)抜粋)

気流バランス試験時に確認した風速測定位置で、風速を確認する。工場出荷時は、メーカーが実施し、納入時及び定期的には、点検業者による点検が必要である。

以上より、BSCは、差圧管理（装置外部に対して内部を陽圧）を積極的に活用するクリーンベンチや再生医療用アイソレーター等の他のクリーンエア装置とは構成が異なっている（表2）。

BSCの設置に関する注意点は、下記5点がある。

- ① 再生医療等製品の製造所へ設置するBSCは、工場出荷検査に合格し、所定の機能を満足することが求められる。

- ② 設置に対し、設計時には、設置場所、設置環境、空調および換気設備などに関する情報をメーカーまたはその関係者へ提供し、適切な設置計画を行う必要がある。
- ③ 搬入と設置の際には、設置環境を悪化させないよう適切な手順で、搬入、組立て、調整を行った後、所定の機能が動作することを、現場検査にて確認する必要がある。
- ④ 適格性確認は、設計適格性確認（DQ）、据付時適格性確認（IQ）、運転適格性確認（OQ）、性能適格性確認（PQ）の順に実施されるのが一般的である。
- ⑤ BSCを製造所内あるいは製造所間で移設する

場合は、現設置場所と移設先の清浄度環境の差異を考慮し、適切に清掃あるいは除染・滅菌し、移設後には、適切な据付時適格性確認および運転時適格性確認を実施する必要がある。

BSC の設置位置については、エアバリアーは、外乱により容易に乱れて BSC 性能を阻害するため、注意が必要である。また性能を維持するには定期検査を必要とし、検査時での作業空間を考慮した設置とすることも重要である。

3. 再生医療用キャビネット

1) 再生医療に必要な環境

再生医療に必要な環境には、コンタミネーションの防止のために、外因性汚染源の侵入防止や、異なる被験者由来の細胞同士のクロスコンタミネーションを防ぐことが要求される。無菌保証するためには、外因性の汚染防止対策として、作業空間の無菌性を維持・管理の必要性があり、表 3 に記される清浄度ゾーニングによる区分管理が必要である。

表 3. 再生医療に必要な環境

ゾーン区分	清浄度レベル (ISOクラス)	最大許容微粒子数 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ (個/ m^3)	
		非作業時	作業時
無菌操作区域	グレード A (ISO5)	3,520	3,520
直接支援区域	グレード B (ISO7)	3,520	352,000
その他支援区域	グレード C (ISO8)	352,000	3,520,000
	グレード D	3,520,000	-

(ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン2015³⁾)
： 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構

表 4. アイソレーター、BSC タイプの長所、短所、課題

	長所	短所	再生医療向け課題
アイソレーター	・自由サイズ ・無菌作業 ・過酸化水素滅菌装置付き	・グローブ付<操作性難> ・ボックス等必要<物品出入難> ・顕微鏡観察困難 ・高インシャルコスト	・コンタ防止と清浄度維持(作業空間の維持管理要) ・滅菌性能(安全性の確認)
BSC	・開放型<操作性良> ・物品出入良 ・低インシャルコスト	・定型サイズ<気流バランス性能による制約> ・作業スペース小<細胞操作機器設置難>	・操作性良(開放型・作業スペース拡大)

2) アイソレーター、BSC タイプの長所、短所、課題

細胞加工施設 (CPC) の種類には、無菌操作区域グレード A を BSC 設置により形成し、直接支援区域グレード B で囲う、クリーンルーム型 CPC タイプと、その他の支援区域グレード C 環境に、無菌操作区域グレード A を形成するアイソレーターを設置するアイソレーター型 CPC の 2 タイプがある。アイソレーター、BSC タイプの長所、短所、課題を、表 4 に記す。

3) 隔離性能、気流バランス

再生医療用キャビネットは、気流バランス試験で、作業者の安全性試験と試料の無菌操作のための資料保護試験を実施している。表 5 に、再生医療用キャビネットの気流バランス試験を記す。

4) 標準型、コンパクト型

再生医療用キャビネットの 2 種類のタイプの例を表 6 に記す。

標準型と間口 800 mm の扉から搬入可能でクリ

表5. 再生医療用キャビネットの気流バランス試験

No	J I S 規格の試験名称	目 的	
①	作業者の安全性	作業者の安全性	
②	試料保護	試料の無菌操作	

※サンプラ・寒天平板
に検出される芽胞コロニ数の
基準値以下

表6. 再生医療用キャビネットの標準型、コンパクト型の例

RCV-1300/1900 (標準型)	RCV-1300C (コンパクト型)
清浄度グレードAと気流バランス性能（作業者の安全、試料保護）を両立 ■パーティクルカウンタとの接続によるパーティクル監視 （微粒子センサ接続ポート標準装備）	
インキュベータ等との接続可 ■機器内部間で物品（細胞他）受渡し	
作業者前面にモニタを設置可能 ■作業手順・細胞観察装置で撮影した細胞等を確認	
細胞観察装置を設置可能 ■細胞観察装置は両サイドの2ヶ所から選 択し設置可能	間口800mmの扉から搬入可能で クリニック等に有効

ニック等に有効なコンパクト型である。

両タイプとも、清浄度グレードAと気流バランス性能（作業者の安全、試料保護）を両立している。パーティクルカウンタとの接続によるパーティクル監視も可能である。

5) 用途対応例

その他オプションに対応した再生医療用キャビネットを、図1に示す。再生医療用キャビネットには、背面が、ガラスになっておりモニタを表示することが可能である。また、位相差顕微鏡を組み込むことでグレードAのエリアで細胞観察も対応出来る。モニタに作業手順（SOP）を投影することにより、正面を見ながら作業ができ、作業効率の向上が

図れる。また細胞観察装置で撮影した細胞の状態を正面を見ながらモニタで観察でき、視認性向上や作業効率向上が図れる。また、クリーンブースとの接続例を図2に示す。細胞操作は、清浄度グレードAの環境が必須である。キャビネット内で作成した細胞を、外に出さずに清浄度グレードAの環境内で、インキュベータ等の他機器へ受渡しができ、コンタミネーションの防止が図れる。

4. おわりに

BSCや再生医療用キャビネットは、差圧を用いず、気流（風向き、風量）のみで無菌操作等区域の清浄度を維持するために、再生医療等製品の製造における使用方法や管理方法等で特有のリスクが存在

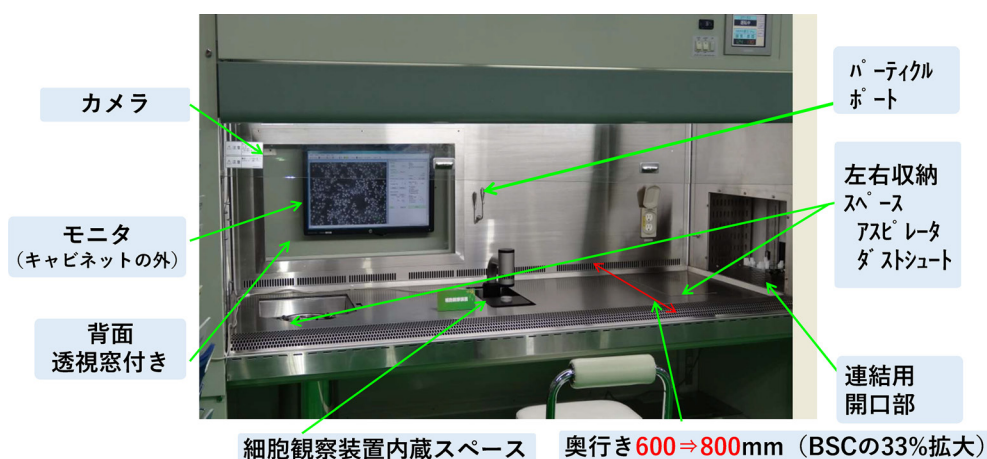


図1. 再生医療用キャビネットのオプション対応例



図2. 再生医療用キャビネットとクリーンブースとの接続例

置されていることが多く、それら機器間のヒトの動線も生じる。それらからのキャビネット内部の汚染リスク排除のため、製造所内部の設置場所の配慮も必要である。

BSC、再生医療用キャビネットの構造・機能を理解するとともに、手技等ソフト面も理解、習得し、事故が起こる事の無い運用が必要である。

参考文献

- 1) 再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン 2019 (手引き)、経済産業省 / 国立研究開発法人日本医療研究開発機構、2019 年 3 月
- 2) バイオハザード対策用クラス II キャビネット：JIS K3800:2021
- 3) ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2015、経済産業省 / 国立研究開発法人日本医療研究開発機構、2015 年 12 月

することを理解した上で、BSC を適切に構成（設置環境含む）し、使用の上で無菌操作をおこない、日常管理や定期検査を細やかにおこなうことが望ましい。

BSC、再生医療用キャビネットを設置するための製造所には、インキュベータなどのその他機器が配

Introduction of Biosafety Cabinet for Regenerative Medicine

Kazutoshi Kogure

Hitachi Industrial Equipment Co., Ltd.

第6回バイオセーフティシンポジウム

再生医療研究施設の除染

杉浦 彰彦

株式会社 イカリストリファーム

再生医療やバイオ医薬品の安全性の確保並びに品質の向上のため、GMP（Good Manufacturing Practice）に基づく管理が行われています。

製造エリアでの環境制御として、バイオリジカルクリーンルーム（BCR：Biological clean room）の運用により、資材や原材料の持ち込み、ヒトの出入

り、設備の連続稼働などにより多くの汚染が発生、蓄積します。

この汚染防止は「塵埃」や「微生物」の混入や交差汚染（Cross contamination）等への対応が必要となります。

この様なエリアでは、日常の清掃も非常に大事と

表1. 消毒剤の細菌、真菌、芽胞に対する有効性

消毒剤の種類	一般細菌	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	耐性菌	結核菌	真菌	芽胞
過酢酸系除菌剤（MINNCARE®）	○	○	○	○	○	○	○
グルタラル	○	○	○	○	○	○	○
ホルムアルデヒド	○	○	○	○	○	○	○※1
次亜塩素酸ナトリウム	○	○	○	○	△	○	△
消毒用エタノール	○	○	○	○	○	△	×
ヨードホル	○	○	○	○	○	○	△
クレゾール	○	○	○	○	○	△	×
グルコン酸クロルヘキシジン(ヒビテン等)	○	△	○	×	×	△	×
塩化ベンザルコニウム(オスバン等)	○	△	○	×	×	△	×
両性界面活性剤(テゴ-51等)	○	△	○	×	△	△	×

○：有効、×：無効、△：一部有効

*1（追記）



写真1. 過酢酸系除菌剤ミンケア



写真2. 過酢酸系除菌剤アクトリル



写真3. アクトリルダブルパッケージ

表2. ミンケアの毒性比較

MINNCARE®の毒性比較

	実験動物	LD50mg/kg経口	出典
MINNCARE® (過酢酸4.5% 原液)	ラット	2,430	Litchfield & Wilcoxon
ホルムアルデヒド	ラット	355	Registry of toxic effects of chemical substance 1982
グルタルアルデヒド	マウス	290	同上
次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素5%)	マウス	6,800	食品添加物公定書解説書1999
過酸化水素 (濃度90%)	ラット	2,000	Registry of toxic effects of chemical substance 1982



写真4. ドライフォグ噴霧器の一例

なります。しかしながら日常清掃の効果を目視確認することはなかなか難しいことから、作業前後の清掃消毒はもちろんのこと、定期的にも十分に清掃、消毒を実施する事が重要です。

再生医療の施設でのクリーンルーム内の微生物を除去する除染技術は、清浄区域を維持するための重要な活動になります。

日常の清掃、消毒には、簡易消毒として、化学系薬剤による噴霧、清拭（ワイピング）が使用されています。

使用されている薬剤には、消毒用アルコール、次亜塩素酸ナトリウムを始め、リキッド系薬剤や機能水（次亜塩素酸水、オゾン水等）が使用されていますが、医薬品製造エリアでの除染には充分とは言えません。

その他、手洗い、日常の床掃除では、機能水（次亜塩素酸水・アルカリ水）、機器の除染には二酸化塩素ガス・液、グルタル製剤清拭等も使用されています。

医薬製造においては、従来アイソレーター等のゲ

表3. ミンケアの抗菌性

MINNCARE® 抗菌試験データ(抜粋)

	100%死滅時間	CFU/mL
枯草菌 (<i>B.subtilis</i>)	2.5分	6×10^6
カンジダ	0.5分	2×10^7
黄色ブドウ球菌	0.5分	2.6×10^9
緑膿菌	0.5分	2×10^9
サルモネラ菌	0.5分	2.8×10^9
大腸菌	0.5分	1×10^7

in vitro 抗菌試験(水溶液)

MINNCARE®が微生物に対して有効であることを示すため、0.5% MINNCARE®溶液を使用して上記のin vitroテストを行った。テストはすべて20℃の水溶液で行った。

レード A・B ゾーンにおいては、蒸気化過酸化水素ガスが用いられていましたが、近年では第十七改正日本薬局法に記載された事もあり、他のエリアにも用いられています（表1）。

特に過酢酸については既に切替えられた施設も多く、薬剤変更に伴うバリデーションの提供を行っています。

本稿では、過酢酸系除菌剤について概要を紹介します。

実際に薬剤変更で使用した、過酢酸系除菌剤の取扱いは、デューバリユーザーサービス合同会社の日本代理店である、ミンケア、アクトリル、アクトリルダブルパッケージなどがあります（写真1～3）。

医薬製造施設の除染には、日常での使用から定期的、臨時突発的、新規施設立ち上げ時などで用いられています。

過酢酸系除菌剤は施設日常の作業後の実験台、床面の清拭、ハンドスプレーによる搬入物への噴霧、定期的な天井壁床面への清拭に用いています。

空間殺菌では過酢酸系除菌剤（ミンケア）を用いて4～10%に希釈し調整後ドライフォグ噴霧し（写真4）、施設内全体を同時に除染処理が可能です（写真5～7）。シンケアの毒性比較を表2に、抗菌性を表3に示します。

同様に過酢酸系除菌剤で希釈調整されていて濃度が薄くさらに使用しやすいアクトリルは清拭やスプレー噴霧などでインキュベータ、遠心分離機、クリーンベンチ、生物学用安全キャビネット（BSC：Biological Safety Cabinet）の清拭除染にも使用できます。

アクトリルダブルパッケージは世界初のISOクラス5と7専用の除菌剤で、アイソレーター等にも使用されています。

薬液の容器やノズルなどもEOGガス処理済であ



写真5～7. 除染噴霧事例

ることからコンタミネーションの心配も少なく多くの施設で用いられています。

再生医療研究室では、臨床検体を用いる為、実験室内の除染と BSC の装置内部の除染にも用いられています。

Decontamination for Research Facilities of
Regenerative Medicine

Akihiko Sugiura

IKARI STERIFIRM CO., LTD.

質問と回答 (日本バイオセーフティ学会 学術企画委員会)

Q1 同じ清浄度でもマウス、ラットなどの小動物とブタで求められる要件は同一ではないかと思います。例えば、マウス・ラットの SPF 施設と、ブタの SPF 施設で異なる点はあるでしょうか。

A1 SPF(Specific Pathogen Free) は、特定の病原菌を持っていないということです。使用動物により異なります。食肉の SPF 豚は、日本 SPF 豚協会 が定めた 7 つの病原菌・病原生物を持っていない豚です。実験専用の SPF ブタとも異なります。ヒトへの移植（異種移植）を目指し DPF (Designated Pathogen Free) という概念でブタを飼育することも試みられています。

そのような実験ブタのウイルス感染などに関しては下記の論文を参考にしてください。

Viral infections of pigs used for medical education. A Japanese experience.

Kobayashi E. Acta Cir Bras. 2020 Sep 21;35(8):e202000808. doi: 10.1590/s0102-865020200080000008. eCollection 2020.

Q2 ブタの飼育室と手術室で、換気回数や HEPA フィルタの設置場所など、施設の要件が異なる点はあるでしょうか。

A2 ブタの飼育室と手術室の換気回数は異なります。また、手術室では手術の処置内容で換気回数（空気清浄度）は異なります。

HEPA フィルタの設置位置については、利用に応じ「空気清浄度」が異なれば設置台数が異なりますが、通常垂直気流（吹き出し）とし、還気口は出来れば「床に近い場所」がベターですが、飼育室の清掃上天井部若しくは壁面の上部に設けることもあります。

Q3 小腸化した大腸を作成する実験では、ブタでは実現可能でしょうか。オルガノイドを作成する幹細胞の扱いは、ラットよりもブタの方が難しそうな印象があります。

小腸上皮を異種の大腸に移植しても生着するのでしょうか（例えばブタの大腸にヒトの小腸を移植する、など）。

ブタは非常に小腸の長さも長く、結腸の構造も人と異なると思いますが、術式などはヒトと異なる点はあるでしょうか。

A3 現在、ヒト臨床を目指し、盛んに実験ブタでテストしています。また関連学会で講演等が予定されています。

短腸症候群に新しい小腸再生手術法をラットモデルを用いて証明しました。(Sugimoto S, Kobayashi E, et al. Nature 2021 Feb 24)

今後本領域の多くの臨床医の先生方と First in Human に向けて課題を解決していきたいと思います。

以下、学会の教育講演、特別講演等でこれからの臨床に向けたアプローチを紹介いたします。

4 月 第 58 回日本小児外科学会学術集会（会長：慶應 黒田達夫教授、東京）

7 月 第 76 回日本消化器外科学会総会（会長：京都府立 大辻英吾教授、京都）

9 月 第 57 回日本移植学会総会（会長：東大 小野 稔教授、東京）

10 月 第 58 回日本外科代謝栄養学会学術集会（会長：市立吹田 矢野雅彦理事長、大阪）

11 月 第 83 回日本臨床外科学会総会（会長：東医 土田明彦教授、東京）

第7回 バイオセーフティシンポジウム報告

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の第5波では感染者が大幅に増えました。高齢者へのワクチン接種が進み、以前とは異なった様相を呈しました。その後患者は急激に減少しています。新型コロナウイルスに関する研究が進み、ウイルス学、疫学、mRNA ワクチンの開発、治療等についての多くの知見が得られています。COVID-19 についての治療薬として「カシリビマブ」と「イムデビマブ」が開発されてきています。

学会ではニュースレター（No.25,26）で、「新型コロナウイルス感染症とバイオセーフティ」についての特集を行いました。シンポジウムでも COVID-19 を取り上げ、バイオセーフティの観点から一考していただける機会を設けることとし、「新型コロナウイルス感染症とバイオセーフティ」をテーマとするシンポジウムを2021年9月16日（木）にオンライン方式で開催いたしました。

以下にシンポジウムの開催内容、講演記録を示します。

開催内容

1. 開催日時：2021年9月16日（木）13：00 - 17：00
2. 開催方式：オンライン、対面参加も可
3. プログラム
アクセス開始：12：30～

13：00～13：10 開会挨拶 北林厚生理事長

13：10～14：00 基調講演 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、変異ウイルスの出現
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部

14：10～15：00 新型コロナウイルスにおける医療対応について
國島広之 聖マリアンナ医科大学

15：05～15：55 医療施設におけるバイオセーフティ ―感染症病室の概要―
北林厚生 （一社）予防衛生協会・イカリ消毒株式会社

16：05～16：45 BSL3 室等に必要室圧制御技術と扉開閉時における交差汚染防止対策事例の紹介
三宅範幸 ダイダゲン株式会社

16：45～17：00 まとめ・閉会挨拶 北林厚生

講演記録

1. 基調講演 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、変異ウイルスの出現 竹田 誠
2. 新型コロナウイルスにおける医療対応について 國島広之
3. 医療施設におけるバイオセーフティ ―感染症病室の概要― 北林厚生
4. BSL3 室等に必要室圧制御技術と扉開放時における交差汚染防止対策事例の紹介 三宅範幸

第7回バイオセーフティシンポジウム報告

基調講演 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、 変異ウイルスの出現

竹田 誠

国立感染症研究所 ウイルス第三部

要旨

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症が発生して約2年が過ぎた。世界全体で少なくとも2億4千万人以上が感染し、約490万人の死亡が報告されている。目覚ましい速さで有効性の高いワクチンが開発され、世界人口の約半数が、少なくとも1回のワクチン接種を受けた。しかし、依然として事態収束の目処は見えない。SARS-CoV-2の最大の特徴のひとつは、スパイク (S) タンパクにフーリン開裂モチーフを持つことである。SタンパクはフーリンとTMPRSS2と呼ばれる2種類の宿主プロテアーゼで、それぞれ増殖の異なる段階で2箇所の切断 (開裂) を受けることで機能を発揮する。Sタンパクと2箇所の開裂の意義について理解することは、世界保健機関が注意を促す VOC (懸念される変異ウイルス) の感染性の変化を理解する上でも非常に重要である。

1. はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)) による感染症 (coronavirus disease 2019 (COVID-19)) が発生して約2年が過ぎた¹⁻³⁾。世界保健機関 (WHO) の集計によると2021年10月13日時点で、世界全体での患者報告数は約2億4千万人、死亡者数は約490万人となっている。目覚ましい速さで多くのワクチンが開発され、2021年10月15日までに、世界で66億1,000万回ドースのワクチン接種が行われた。世界人口の47.3%の人が、少なくとも1回のワクチン接種を受けたとされている⁴⁾。しかし、低所得国においては、依然としてわずか2.7%の人しかワクチン接種を受けていないという富裕国との大きな格差が発生している⁴⁾。本稿では、2021年9月16日の第7回バイオセーフティシンポジウムの講演の内容をもとに、一部最新の情報をもとにアップデートして、SARS-CoV-2の特性ならびに変異ウイルスの高い感染性についての分子基盤について、とくにスパイク (S) タンパクの機能的観点から解説する。

2. アウトブレイク発生

本疾患の発生は、中国湖北省武漢市における原因不明の肺炎アウトブレイクとして、2019年12月末に公になった。中国当局からの報告に基づいた2020年1月5日付のWHOの公式発表によると、2020年1月3日時点での武漢市の患者数は44名、感染源と疑われた海鮮卸売市場は清掃・消毒が行われ閉鎖、原因は依然として不明、ただし、患者はすべて医療機関に隔離され、医療従事者の感染事例はなく、人から人への感染は見つかっていないとされた^{5,6)}。一方、2021年1月24日にLancet誌にオンライン発表された中国研究チームの論文報告によると、2020年1月2日までに、41名の患者がSARS-CoV-2の感染者であることが検査で確定されたとしている⁷⁾。しかし、1月9日時点でWHOは、旅行者や貿易などに関して、特別な対策は必要ないだろうと、声明を出している⁸⁾。中国の研究チームらによって、1月5日には、Wuhan seafood market pneumonia virus (武漢海鮮市場肺炎ウイルス) という仮の病原体名でGenBankにウイルスの全ゲノム配列 (アクセス番号MN908947) が登録されている (公開日は1月12日)。1月11日の午前、上記の研究チームの一員であるEdward C. Holmes氏

(シドニー大学) が、オープンアクセスサイト Virological.org にウイルスゲノムの全配列を掲載し、自身の twitter アカウントを通じて、その情報を発信している。これが公にされた初めての SARS-CoV-2 のゲノム情報である。

日本国内においては、1月14日に、最初の疑い患者の検体が、国立感染症研究所（感染研）に搬送された。24時間以上の解析の後に、国内1例目として確定診断がなされた。この一例目の診断に著しい困難を伴った原因は、当該臨床検体中に含まれているウイルスゲノム量が（後に判明することであるが）数コピーと著しく少なかったこと、また、検査精度を評価する方法がその時点ではなかったことが、主な原因である。1月24日から中国の春節が始まり、多数の中国からの旅行者がわが国に訪れ、武漢市と疫学リンクのある多くの患者が見つかった。1月28日以降、中国武漢市から政府チャーター便で800名以上の方が帰国し、また、多数の感染者を伴った乗員乗客3600名以上を乗せたクルーズ船が横浜港へ寄港した。並行して、リアルタイムPCR法の開発、陽性コントロールの準備が進められ、全国自治体や検疫所へ配布された。この時に感染研で開発されたPCR検査法は⁹⁾、他国の検査法

と比較しても最も感度・信頼度の高い方法のひとつであることが示されている^{10,11)}。この優れた感度と精度を保ちつつ、今後の変異の集積にも対応できるように工夫が加えられた方法が感染研で開発されている^{12,13)}。また、感染研では、中国以外の国としては最も早い段階からウイルスの分離に成功し（1月31日に報道発表）、SARS-CoV-2の分離用細胞（VeroE6/TMPRSS2細胞）とともに分離したウイルスを国内ならびに世界中の研究機関へ配布している（図1）。特に感染研で開発されたVeroE6/TMPRSS2細胞の有用性は大きく、医薬基盤健康栄養研究所のJCRB細胞バンクの支援を受けて国内ならびに世界の400以上の大学や研究機関へ配布された（2021年7月時点の情報）。その後の世界中でのSARS-CoV-2に対する様々な対策（ワクチン開発、治療薬開発、検査法開発、消毒法の研究、その他多くの基礎研究）の基盤となったと考えている。

3. SARS-CoV-2の感染機構とスパイク（S）タンパクの開裂活性化

SARS-CoV-2は、コロナウイルス科オルトコロナウイルス亜科のベータコロナウイルス属に分類される。2002年に発生したSARSの原因コロナウイル

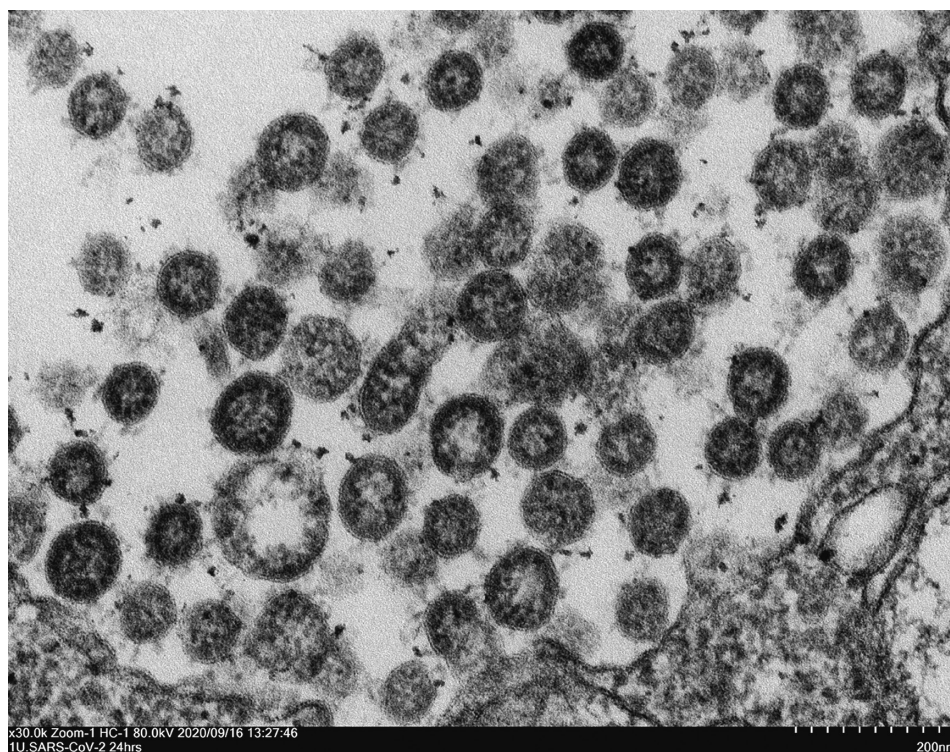


図1. VeroE6/TMPRSS2細胞から放出されるSARS-CoV-2粒子（画像提供：国立感染症研究所）

ス (SARS-CoV) と近縁のウイルス (塩基の相同性で 79.6 %) で、SARS-CoV も SARS-CoV-2 も ベータコロナウイルス属のサルベコウイルス亜属のウイルスである。他のコロナウイルスと同様に約 30k 塩基の非分節一本鎖プラス鎖 RNA をゲノムに持ち、粒子の形態は、直径約 80 ~ 200 nm の円形から楕円形である。細胞の脂質二重膜に由来するエンベロープを持ち、エンベロープから突き出た S タンパクによって、電子顕微鏡で観察すると、コロナウイルス特有の王冠様の形態をしている。2002 年から 2003 年に流行した SARS-CoV は、キクガシラコウモリを宿主とするコウモリコロナウイルスが、市場で売られていたハクビシンを中間宿主としてヒトに感染し、ヒトに重症肺炎を起こす SARS-CoV になったと考えられている^{14,15)}。SARS-CoV-2 に近縁のコウモリコロナウイルスは、日本を含め、アジア地域で多数検出されているので¹⁶⁾、SARS-CoV-2 もまた、コウモリコロナウイルスから派生してきたと考えられている。中国雲南省のナカキクガシラコウモリから検出された RaTG13 株は、SARS-CoV-2 と相同性が 96.2% と非常に高い^{1,17)}。ラオスに棲息するキクガシラコウモリから、RaTG13 株と同様に相同性の高いウイルス株 (BANAL-52、-103、-236) が発見されている¹⁸⁾。なかでも BANAL-52 は、相同性が 96.8% と RaTG13 株より高い¹⁸⁾。

SARS-CoV-2 の受容体は、SARS-CoV と同様に、

アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) である¹⁹⁾。S タンパクは、複数の機能的ドメインを有しているが、その中の受容体結合ドメイン (RBD) を使って ACE2 に結合する (図 2)。RaTG13 のヒト ACE2 への結合力は、SARS-CoV-2 と比べて弱いようだが^{20,21)}、ラオスの株 (BANAL-52、-103、-236) は、SARS-CoV-2 と同レベルのヒト ACE2 との結合力を持っている¹⁸⁾。S タンパクは、受容体 ACE2 への結合に加えて、ウイルスと細胞との膜融合を担っている。ただし、多くの他のウイルス膜融合タンパクと同様に、S タンパクが膜融合機能を発揮するためには、S タンパクの適切な位置でプロテアーゼによる切断 (開裂) を受ける必要がある。S タンパクには、二箇所の開裂部位 (S1/S2 部位と S2' 部位) があり、このうちの S1/S2 部位に塩基性アミノ酸 2 つを含む 4 つのアミノ酸の挿入 (PRRA) があることが、SARS-CoV-2 の最大の特徴のひとつである²²⁻²⁴⁾ (図 2)。この挿入によって S1/S2 部位は、準最適なフーリン開裂モチーフを形成しており、SARS-CoV-2 の増殖性に大きく関与している。この特徴は、SARS-CoV、RaTG13 株、ラオス株 (BANAL-52、-103、-236)、その他の SARS-CoV-2 近縁コウモリコロナウイルスのいずれにもみられない (図 2)。SARS-CoV-2 のヒトへの適応に関与している可能性も指摘されている²⁵⁾。

S1/S2 部位は、S タンパク質の生合成、すなわち

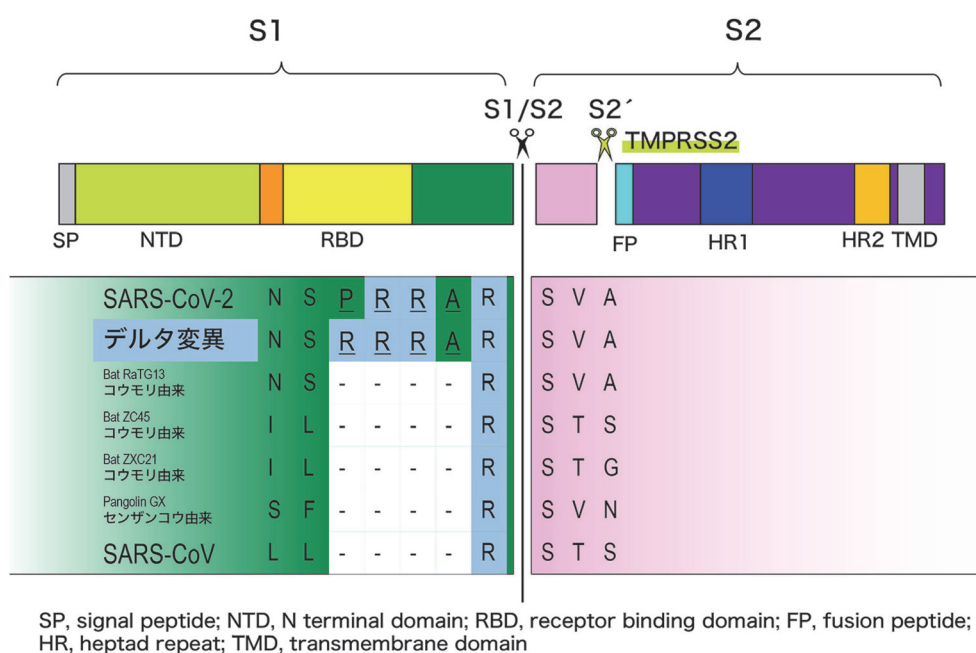


図 2. SARS-CoV-2 S タンパクの構造

ウイルスの粒子形成の段階でフーリンによる開裂を受ける^{22,26)}。Sタンパクはホモ三量体を形成しており、SタンパクのRBDは、Sタンパク質三量体の中に折り畳まれたような状態(「ダウン」または「クローズ」)になっている。ACE2に効率的に結合するためには、この状態(「ダウン」または「クローズ」)からRBDを露出させた状態(「アップ」または「オープン」)にする必要がある^{22,27)}。このRBDの動きにS1/S2部位の開裂は必須ではないが、S1/S2開裂によって、より効率的に「アップ」コンフォメーションをとることが示されている²⁸⁾(図3)。すなわち、S1/S2の開裂によって、ACE2との結合が間接的に促進されている^{26,28)}。

S1/S2の開裂だけでは、Sタンパクが膜融合能を発揮するために十分ではない。Sタンパクの開裂活性化の最も重要なプロセス(S2'部位の開裂)は、

Sタンパクの受容体結合直後に起こると考えられている(図4,5)。S2'部位の開裂に主に働くプロテアーゼは、宿主細胞膜上のII型膜貫通型セリンプロテアーゼTMPRSS2である^{19,26,29)}(図4,5)。S2'部位の開裂によって膜融合ペプチドがS2サブユニットのN末端に配置され、Sタンパクの不可逆的でダイナミックな構造変化に伴って膜融合ペプチドが感染する細胞の膜に突き刺さり、さらにS2サブユニットが、6 helix bundle(6本の α ヘリックスの束で構成される折り畳み構造)を形成することで、ウイルスエンベロップと細胞膜との融合が起こる²⁶⁾(図4)。その結果、ウイルスのヌcleoカプシド(ウイルスゲノムを含んだウイルスタンパクとの複合体)が細胞内へと送り込まれ、感染が成立する³⁰⁾。TMPRSS2を人工的に恒常発現させたVeroE6細胞(VeroE6/TMPRSS2細胞³¹⁾)が、SARS-CoV-2に

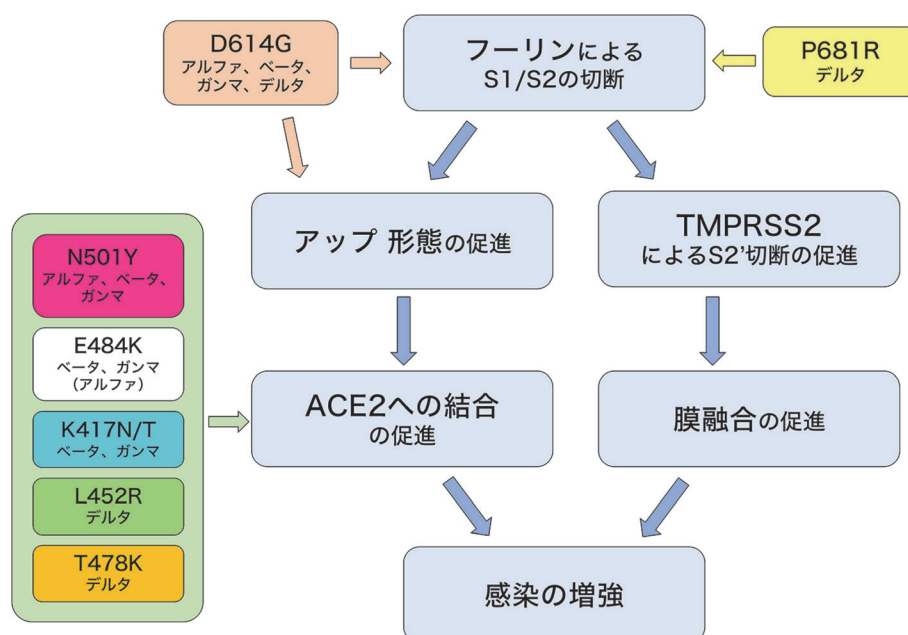


図3. Sタンパクの開裂と感染の促進、変異との関係

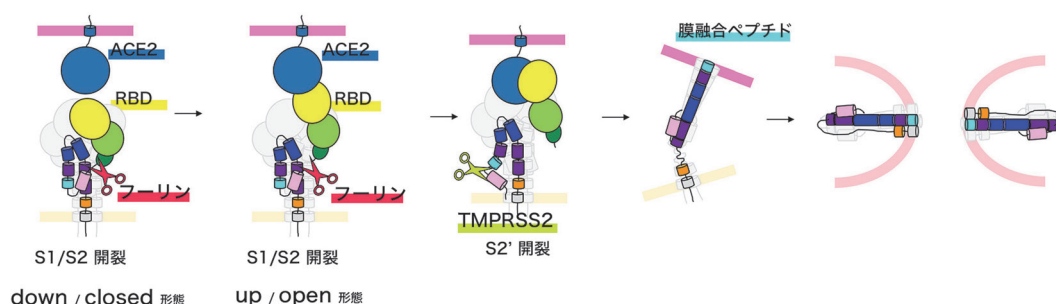


図4. Sタンパクの開裂と構造変化

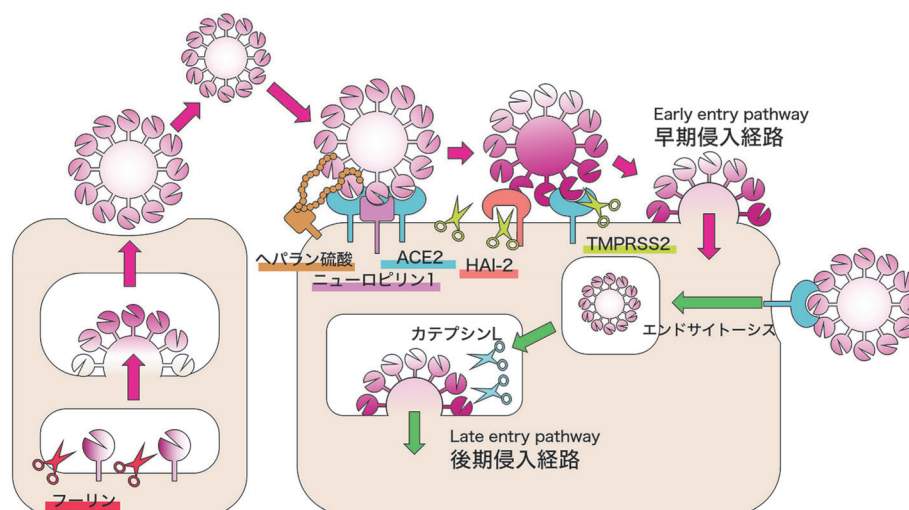


図5. SARS-CoV-2 の出芽と侵入

対して著しく高い感受性を示すのは、このような理由である（一般的な株化培養細胞の多くはTMPRSS2を発現していない）²⁹⁾。このように、TMPRSS2は、SARS-CoV-2の感染の重要な促進因子であるが、生体内には、TMPRSS2の生理的な阻害因子（hepatocyte growth factor activator inhibitor 2 (HAI-2)）もあることが分かっている³²⁾。さらに、ヘパラン硫酸やニューロピリン1など複数の分子がSARS-CoV-2の侵入に関与していることが示されているので、SARS-CoV-2の感染性を考える上では、それらの要素も含めて考える必要がある（図5）。

一方、TMPRSS2が発現していない細胞でも、SARS-CoV-2の感染は成立する（実際に、多くのSARS-CoV-2の研究がTMPRSS2を発現していない通常のVeroE6細胞で行われている）。TMPRSS2が発現がない場合には、SARS-CoV-2は、エンドサイトーシスによって細胞内へと取り込まれ、リソソーム内のカテプシンの働きによってSタンパクの開裂が起こり、感染が成立する^{19,26,33-35)}（図5）。TMPRSS2を用いた感染経路を早期侵入経路というのに対して、エンドサイトーシスを介した経路を後期侵入経路と呼ぶ（図5）。ただし、この後期侵入経路は、SARS-CoV-2の主要な感染経路ではないことが分かっている。というのも、SARS-CoV-2の最大の特徴であるS1/S2部位のフーリン開裂モチーフは、早期侵入経路には必須であるが^{23,19,35-37)}、後期侵入経路を利用する場合には、むしろ不利益に働くと考えられているからである^{22,38-40)}。TMPRSS2を発現していない通常のVeroE6細胞でSARS-

CoV-2を培養するとS1/S2のフーリン開裂モチーフが変異や欠失によって消失する^{39,41-45)}。しかも、フーリン開裂モチーフを無くしたSARS-CoV-2は、呼吸器細胞培養での増殖力が低下し^{23,38,40,46,47)}、動物モデルにおける病原性も低下する^{38,39,42)}。この事実を考えると、SARS-CoV-2の研究には、VeroE6細胞ではなく、VeroE6/TMPRSS2細胞を用いることが理にかなっている²⁹⁾。

4. 変異株の出現

ウイルスは、一定レベルの変異（ゲノム複製時のミス）を許容することで、常に多種多様な変異を含んだ集団（準種（Quasispecies））を形成し、新たな環境や条件への適応力を高めている。流行するウイルスに見られる変異の多くは、Quasispeciesの中のごく少数のウイルス（もしくは感染者）が、（感染にナイーブな）新たな集団の中で広がっていくことで起こっている（ボトルネック効果、創始者効果）と考えられる。すなわち、それらの変異には、多くの場合、特別な意味はない。一方、新しい環境に送り込まれたウイルスは、新たな環境により適した変異ウイルスが選別されて優勢になっていく。現在、SARS-CoV-2の変異株と呼ばれるものの多くは、人間社会という新たな環境へのウイルスの適応の結果であると思われる。この変異の方向性は、その環境において、より伝播に有利な方向へ向かうものであり、病原性の強弱とは関係がない。むしろ、強い病原性は、伝播においては不利であると考えられる。しかしながら、伝播力の向上のためには、ウイルスの感染力や増殖力が向上した方が有利であるし、そ

のような変化は、病原性の向上にもつながると考える方が自然である。いずれにせよ、病原性に関しては、どちらの方向へ向かうかははっきりしないが、実際的には、多くの人が免疫を獲得していくので(変異ウイルスが出現しても獲得した免疫が一定の効果を持つと予想されるので)、見かけ上は軽症例が増えていく可能性が高いと考えられる。環境への適応よりも、もっと強い、あるいはもっと厳密な選択圧として、ワクチンによる免疫や抗ウイルス剤などが考えられる。それらによって、強力に変異(逃避変異、耐性変異)が誘導される可能性があると考えられるが、そのような逃避変異や耐性変異が出現するかどうかは、ウイルスのそもそもの性質とワクチンや抗ウイルス剤の特性に依存している。

SARS-CoV-2の流行が世界に拡散した初期(2020年3月頃)に現れたD614G変異ウイルスは、武漢市での流行株と比較して、より優れた感染力と増殖力を持ち、その後のパンデミックの主流ウイルスとなった⁴⁸⁻⁵⁰⁾。D614G変異は、フーリン開裂モチーフを含んだS1/S2領域のループ部分の位置に影響を与え、その結果、フーリンによるS1/S2部分の開裂効率を上げている^{26,51)}(図3)。その結果、D614G変異Sタンパク質のRBDは、ACE2への結合に有利な「アップ」コンフォメーションをとりやすくなっている^{49,52)}。D614G変異そのものが、Sタンパク三量体中のプロトマー同志の相互作用に影響を与えて、RBDの「アップ」コンフォメーションへの変化を促進しているとも考えられている²⁶⁾(図3)。WHOが中心となって、感染力や伝播性の増加、ワクチン効果の低減、病原性の増大などが懸念される変異ウイルスをVariant of concern (VOC)と命名し、注意を促している。2021年10月12日時点で、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタとラベルされた

4種の変異ウイルスがVOCとされている(図6)。一時期は、アルファVOCの流行拡大が目立っていたが、2021年10月時点では、流行株の大部分がデルタVOCになっている(Nextstrain、GISAIDのデータベースによる)。アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ全てのVOCがD614G変異を持っている(図6)。アルファ、ベータ、ガンマVOCは、それぞれ英国、南アフリカ、ブラジルで最初に流行が見つかったウイルスであるが、それらのVOCは、SタンパクのRBDとACE2との結合性を強めるN501Y変異を持っている⁵³⁻⁵⁵⁾。さらに、アルファVOCの一部⁵⁶⁾、ベータ、ガンマVOCは、N501Yに加えてE484K変異やK417N(またはK417T)変異を持っており、これらの変異もACE2との結合に直接影響を与えると考えられている^{57,58)}(図3、6)。現在流行の主流になっているデルタVOCは、2020年末頃から、インドで急速に広まった変異ウイルスである。N501Y、E484K、K417N/T変異は持たないが、それらに代わってL452R変異とT478K変異を持っている。これらの変異も、RBDとACE2との結合性を高めている可能性が高い。デルタVOCの大きな特徴のひとつは、S1/S2開裂部位にP681R変異をもっていることである(図2、6)。P681R変異によってS1/S2のフーリンによる開裂性が高まり、その結果、強い膜融合活性をもつことがデルタVOCの特徴であることが示されている^{26,59)}。

5. おわりに

本総説では、SARS-CoV-2の感染機構の中でも、とくにSタンパクの機能について、主に解説した。変異ウイルスの分類もSタンパクの変異について注目されることが多いので、それらの理解の一助になれば幸いである。SARS-CoV-2に対する多くのワ

WHOラベル	D614G	N501Y	E484K	K417N	K417T	L452R	T478K	P681H	P681R
アルファ	○	○						○	
ベータ	○	○	○	○					
ガンマ	○	○	○		○				
デルタ	○					○	○		○
	受容体結合部位の変異							S1/S2部位の変異	

図6. VOCの主な変異

クチンの抗原にも S タンパクが用いられている。開発された多くのワクチンは、その高い有効性が実際の使用においても証明され、SARS-CoV-2 によるパンデミック対策の切り札となっている。病原体が発見されてからわずか2年足らずのうちに新興感染症に対するワクチンが実用化され、実際に大きな成果を上げているということは、本当に驚くべきことである。ただし、この感染症がいつ制圧されるかは、まだ分からない状況である。マスクなどの个人防护、ソーシャルディスタンス、換気、検疫や隔離など、いずれの対策も完全に実行することは難しく、しかも、ひとつひとつの対策は流行阻止に十分ではない。ワクチンは、特に有用性の高い対策ツールではあるが、感染を長期に渡って完全に防御するものではないことが分かっている。ひとつひとつの対策を不完全だからといって疎かにすることなく、異なる様々な対策を幾重にも重ねて実施することが当面は必要であり、それらの対策から学べる経験は、本疾患のみならず、今後の全ての感染症対策に向けて有益なものになるであろう。

参考文献

- 1) Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270-273.
- 2) Wu F, Zhao S, Yu B, et al. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579: 265-269.
- 3) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727-733.
- 4) Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Accessed 9 October.
- 5) WHO. 2020. Pneumonia of unknown cause - China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. Accessed 30 January.
- 6) WHO. 2020. COVID-19 - China. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Accessed 5 July.
- 7) Huang C, Wang Y, Li X, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506.
- 8) WHO. 2020. WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. Accessed 5 July.
- 9) Shirato K, Nao N, Katano H et al. 2020. Development of Genetic Diagnostic Methods for Detection for Novel Coronavirus 2019 (nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis* 73: 304-307.
- 10) Jung Y, Park GS, Moon JH, et al. 2020. Comparative Analysis of Primer-Probe Sets for RT-qPCR of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2). *ACS Infect Dis* 6: 2513-2523.
- 11) Matsumura Y, Shimizu T, Noguchi T et al. 2021. Comparison of 12 Molecular Detection Assays for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Mol Diagn* 23: 164-170.
- 12) Shirato K, Tomita Y, Katoh H, et al. 2021. Performance Evaluation of Real-Time RT-PCR Assays for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. *Jpn J Infect Dis* 74: 465-472.
- 13) Shirato K, Matsuyama S, Takeda M. 2021. Less frequent sequence mismatches in variants of concern (VOCs) of SARS-CoV-2 in the real-time RT-PCR assays developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. *Jpn J Infect Dis* doi:10.7883/yoken.JJID.2021.213.
- 14) Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 302: 276-8.
- 15) Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503: 535-8.
- 16) Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneerorn P, et al. 2021. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun* 12: 972.
- 17) Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. 2020. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 583: 282-285.
- 18) Temmam S, Vongphayloth K, Salazar EB, et al. 2021. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula. *Research Square* doi:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-871965/v1>.
- 19) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271-280 e8.
- 20) Zhang S, Qiao S, Yu J, et al. 2021. Bat and pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. *Nat Commun* 12: 1607.
- 21) Liu K, Pan X, Li L, et al. 2021. Binding and molecular basis of the bat coronavirus RaTG13 virus to ACE2 in humans and other species. *Cell* 184: 3438-3451 e10.

- 22) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 181: 281-292 e6.
- 23) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pohlmann S. 2020. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell* 78: 779-784 e5.
- 24) Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. 2020. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience* 23: 101212.
- 25) Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26: 450-452.
- 26) Takeda M. 2021. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiol Immunol* doi:10.1111/1348-0421.12945.
- 27) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367: 1260-1263.
- 28) Wrobel AG, Benton DJ, Xu P, et al. 2020. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol* 27: 763-767.
- 29) Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. 2020. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 7001-7003.
- 30) Lu G, Wang Q, Gao GF. 2015. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 23: 468-78.
- 31) Nao N, Sato K, Yamagishi J, et al. 2019. Consensus and variations in cell line specificity among human metapneumovirus strains. *PLoS One* 14: e0215822.
- 32) Tomita Y, Matsuyama S, Fukuhara H, et al. 2021. The physiological TMPRSS2 inhibitor HAI-2 alleviates SARS-CoV-2 infection. *J Virol* 95: e00434-21.
- 33) Daniloski Z, Jordan TX, Wessels HH, et al. 2021. Identification of required host factors for SARS-CoV-2 infection in human cells. *Cell* 184: 92-105 e16.
- 34) Ou X, Liu Y, Lei X, et al. 2020. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 11: 1620.
- 35) Shang J, Wan Y, Luo C, et al. 2020. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 11727-11734.
- 36) Bestle D, Heindl MR, Limburg H, et al. 2020. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance* 3:e202000786.
- 37) Ou T, Mou H, Zhang L, et al. 2021. Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2. *PLoS Pathog* 17: e1009212.
- 38) Johnson BA, Xie X, Bailey AL, et al. 2021. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature* 591: 293-299.
- 39) Wang P, Lau SY, Deng S, et al. 2021. Characterization of an attenuated SARS-CoV-2 variant with a deletion at the S1/S2 junction of the spike protein. *Nat Commun* 12: 2790.
- 40) Laporte M, Raeymaekers V, Van Berwaer R, et al. 2021. The SARS-CoV-2 and other human coronavirus spike proteins are fine-tuned towards temperature and proteases of the human airways. *PLoS Pathog* 17: e1009500.
- 41) Ogando NS, Dalebout TJ, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. 2020. SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *J Gen Virol* 101: 925-940.
- 42) Lau SY, Wang P, Mok BW, et al. 2020. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect* 9: 837-842.
- 43) Klimstra WB, Tilston-Lunel NL, Nambulli S, et al. 2020. SARS-CoV-2 growth, furin-cleavage-site adaptation and neutralization using serum from acutely infected hospitalized COVID-19 patients. *J Gen Virol* 101: 1156-1169.
- 44) Davidson AD, Williamson MK, Lewis S, et al. 2020. Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein. *Genome Med* 12: 68.
- 45) Liu Z, Zheng H, Lin H, et al. 2020. Identification of common deletions in the spike protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol* 94: e00790-20.
- 46) Chu H, Hu B, Huang X, et al. 2021. Host and viral determinants for efficient SARS-CoV-2 infection of the human lung. *Nat Commun* 12: 134.
- 47) Mykytyn AZ, Breugem TI, Riesebosch S, et al. 2021. SARS-CoV-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *Elife* 10: e64508.
- 48) Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. 2020. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 182: 812-827 e19.
- 49) Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. 2020. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell* 183: 739-751 e8.
- 50) Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. 2021. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell* 184: 64-75 e11.
- 51) Gobeil SM, Janowska K, McDowell S, et al. 2021. D614G Mutation alters SARS-CoV-2 spike conformation and enhances protease cleavage at the S1/S2 junction. *Cell Rep* 34: 108630.

- 52) Weissman D, Alameh MG, de Silva T, et al. 2021. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell Host Microbe* 29: 23-31 e4.
- 53) Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 372: eabg3055.
- 54) Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. 2020. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*.
- 55) Mahase E. 2021. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? *BMJ* 372: n158.
- 56) Collier DA, De Marco A, Ferreira I, et al. 2021. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* 593: 136-141.
- 57) Khan A, Zia T, Suleman M, et al. 2021. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *J Cell Physiol* doi:10.1002/jcp.30367.
- 58) Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, et al. 2021. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(21)00262-0.
- 59) Saito A, Irie T, Suzuki R, et al. 2021. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. *bioRxiv* doi:https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820.

Characteristics of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 and the Emergence of its Variants

Makoto Takeda

Department of Virology 3, National Institute of Infectious Diseases

Summary

Almost two years have passed since the outbreak of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection. Globally, at least 240 million people have been infected and about 4.9 million deaths have been reported. Highly effective vaccines have been developed, and about half of the world's population has received at least one dose of vaccination. However, it still remains unknown when this infectious disease will be controlled globally. One of the most striking features of SARS-CoV-2 is the presence of a furin cleavage motif in the spike (S) protein. The S protein is cleaved by two host proteases, one is furin and the other is TMPRSS2, at different stages of virus infection, to exert its functions. Understanding the significance of cleavage for the S protein's functions is necessary to understand the changes in the infectivity of SARS-CoV-2 VOCs (variants of concern), which the World Health Organization has called for attention.

第7回バイオセーフティシンポジウム

新型コロナウイルスにおける医療対応について

國島 広之
聖マリアンナ医科大学

1. はじめに

2019年末に中国で発生した原因不明の肺炎は、2020年1月30日には世界保健機関（WHO）により「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC）」が宣言されたものの、世界的パンデミックとなった。今後より一層の地域における最新の情報共有とネットワークの構築、社会との連携強化が必要不可欠である。

2. 新型コロナウイルス感染症とは

SARS-CoV-2は他のライノウイルスなどの呼吸器系ウイルスと同様、無症候者が多くみられる。症状は、発熱、咽頭痛、結膜炎、倦怠感、頭痛、咳嗽、下痢、味覚・臭覚障害などがある。合併症として心不全、腎機能障害、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症などがあり、後遺症として発熱、疲労、呼吸困難、味覚・臭覚障害、心・腎機能障害などが長期間継続することがある。以前は、高齢者や基礎疾患がある方に重症化が多かったものの、現在では変異ウイルスによって、若い方でも重症になる方が増加している。

3. 新型コロナウイルス感染症の診断と治療

新型コロナウイルス感染症の検査は、従来のインフルエンザのような抗原（定性・定量）検査ならびに、遺伝子を増幅させる核酸検出検査（PCR検査）が行われる。だいたい新型コロナウイルス感染症の方に検査をした場合の陽性率は70～80%とされ、稀に新型コロナウイルス感染症でない方も陽性となる（偽陽性）のことがある。必要に応じて検査・画像所見を参考にその他の発熱性疾患も考慮すること

が大切である。一般的には抗ウイルス薬は発症早期、免疫調整・抑制薬は発症後期がより有効と考えられ、軽症例や後遺症も含め、治療の進歩が期待されている。

4. 新型コロナウイルス感染症の感染対策

COVID-19の主な感染経路は飛沫感染であり、換気が悪い場所におけるマイクロ飛沫（エアロゾル）感染、間接的な接触感染、加えて医療施設では気管内挿管などのエアロゾル発生手技による感染リスクがある。COVID-19の診療にあたっては職員の安全確保が第一であり、現在のわが国では、地域における流行状況に差異はあるものの、すべての医療施設や高齢者介護施設で診療しうることを念頭に準備する必要がある。院内感染事例やクラスターが発生した場合は初動が極めて重要である。感染対策の基本的な感染対策を遵守し、転室・転棟・転院はできるだけ避け、感染源・感染経路を想定するとともに、PCR検査は広い範囲でかつ潜伏期を考慮した適切なタイミングで実施することが重要である。必要に応じて地域の専門家や医療施設、行政とも連携して対応する。今後のワクチンの普及にあたっては丁寧な情報提供が重要であり、今後の流行抑制が期待されている。

Infection Prevention and Control during
COVID-19 Pandemic

Hiroyuki Kunishima

St. Marianna University School of Medicine

第7回バイオセーフティシンポジウム

医療施設におけるバイオセーフティ

—感染症病室の概要—

北林 厚生

一般社団法人 予防衛生協会 イカリ消毒株式会社

はじめに

2020年初頭からのCOVID-19感染症の拡散により社会生活や経済が受けた大きな影響は現在今もお続いている。

日本国政府は、非常時宣言を発令し非軍事的脅威と位置づけ「健康危機管理機構（HAS：Health Security Agency（仮称）」を設立し対応の一元化などによる対策を実施している。

感染症の治療は、医療施設で有るが故に多くのコンタミネーションの要因が存在する中で作業を伴う。従って医療従事者は、2次感染を発生させない作業が肝要となる。

感染症病室の運用は、ソフト・ハード両面が互いを承知した上での機能の運用を行う事が肝要となる。

講演は感染症病室における、コンタミネーション対策に就き対策・対応の概要の紹介をする。

1. 講演概要

CDC（Centers for Disease Control and Prevention）院内感染症予防諮問委員会（HICPAC）では、2003年医療施設の環境が疾患の伝播に就き環境中の病原体や空気伝播病原体に不注意に暴露されると、患者に不利な影響が出るのみならず医療従事者も罹患する。

環境感染予防の戦略と技術の適用で、このような感染を効果的に防ぐ事が出来ると示した。

医療関連感染と院内伝播に基づく疑似流行発生は、次の4項目の対策で最小限にする事が出来るとした。

1) 洗浄剤・消毒剤の適正な利用、2) 医療器具（内視鏡・水治療法など）の適切な維持管理、3) 血液透析用の水質基準の厳守並びに特別看護環境（空気感染隔離室・保護環境室・手術室など）の換気基準の厳守、4) 施設への「水」の侵入（異物混入等）時での迅速な対応と措置が示された。

主な勧告内容を下記に示す。

- ①換気系と給水系の性能、感染予防における影響
- ②各分野の専門家を集めた集団により、感染予防のためのリスク評価を行う（行わせる）
- ③建築、修理、改修、解体に当たって塵埃の発生を抑制し、これを阻止する技術と隔壁の利用
- ④高リスク患者の収容されている特別区域における環境感染予防方法
- ⑤空気ろ過と塵埃発生予防方法の効果をモニターするための、空中粒子試料採取
- ⑥感染性の結核（TB）症例の手術を行う場合の、手術室の空気媒介汚染予防方法
- ⑦包括的レジオネラ感染予防計画の一部として、定期的な水培養試験を行うための、適切な判断指針
- ⑧給水系の破損、水の漏出、自然災害（例：洪水）から回復するための指針
- ⑨給水系からの水を使用する医療機器（例：血液透析の給水系、製氷機、水治療法器、水を使う歯科治療器具、自動内視鏡再処理器）の感染予防の基本概念
- ⑩環境表面の清掃と消毒の戦略
- ⑪医療施設の洗濯における感染予防方式
- ⑫医療施設の活動と治療の実施における動物の利用
- ⑬医療施設の機能に寄与する動物の存在と管理
- ⑭ヒトの医療施設で動物を治療する場合の感染予防戦略
- ⑮医療廃棄物の処理に先立って医療施設内に培養増菌試料と保存微生物を不活化する方式の確立の必要性の呼びかけ

環境感染予防は、下記の事項が必要だが、本講演では物理的事項のみの紹介とする。

- 1) コンタミネーションコントロール（各種動線の適正性の確保）に就いて
- 2) 感染症病室での施設・設備の適正性・要求仕様と機能・運営管理

- 3) 特別看護環境（清浄度クラスⅤ：汚染管理区域・拡散防止区域）並びに（清浄度Ⅳ：一般清潔区域）での、換気基準の厳守・室内気圧制御

* 3) 項：参考資料 日本医療福祉設備協会編
「病院空調設備の設計・管理指針」
HEAS-02-2004 表 3.1-1：清浄度クラスと換気条件

2. 用語の説明：省略

3. BCR (Biological Clean room) と BSL (Biological Safety Level)

BCR の概要を下記に示す。

バイオロジカルクリーンルーム (BCR) の空気清浄度基準は、米国航空宇宙局 (NASA) 規格が 1967 年より用いられている。

規格では、清浄度クラス ISO クラス 5 (BCR クラス 100, 粒子径 $0.5\mu\text{m}$) の時、 $3,500\text{ 個}/\text{m}^3$ 。空気中浮遊菌は $3.5\text{CFU}/\text{m}^3$ が示す様に空気中浮遊菌の数量は、塵埃粒子に比べ、 $1/1000$ と極めて少ない。この様な室を無菌室としている。

BCR の室には、外部（室外）からの塵埃の流入防止のため、室内は陽圧とする。

医療施設での BCR を用いるのは、感染の防止を目的とする。手術に於いて成功しても病原菌に感染すれば、術後体力の低下時には、日和見感染を発症した場合、生命に危険を及ぼさないために、室内を陽圧 (BCR) とする。

BSL を用いる室（エリア）では、病原微生物や遺伝子組換え体を用いた実験を行うため、これらの実験材料などが室外（エリア外）に漏洩すると、生

物災害（バイオハザード）を発生させる要因となるため、施設・設備は物理的封じ込め (Physical Containment) とし、室外（エリア）には漏洩（室内気圧を陰圧とする）させない事が肝要となる。

4. 陽圧病室と陰圧病室

疾病により患者並びに周囲環境への影響が生じる。

患者に対し周囲環境に存在する微生物（病原性微生物等）が、悪影響を及ぼす場合、病室内の気圧を、周囲環境より高くし（陽圧）、空気中の微生物の侵入並びに「ヒト」や物品等に付着した微生物も除去後の搬入とする。

患者から発生する、病原微生物が周囲環境を汚染する場合、病室は周囲環境より室内気圧を低下（陰圧）させ、周囲環境への影響を防ぐ事が肝要となる。

封じ込めを必要とするため、HEPA フィルタを給気・排気に設け拡散防止を行う。

病室内の空気清浄のために、HEPA フィルタを設けるのではない。

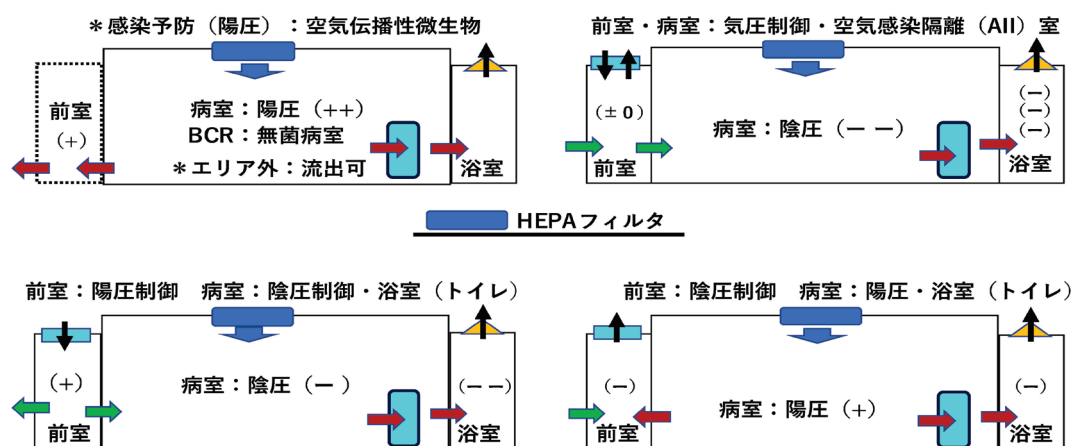
4-1. バイオロジカルクリーンルーム (BCR) の汚染対策

- 1) BCR の微生物汚染対策
- 2) 微生物の滅菌・消毒・洗浄（本講演では除外する）

4-3. CDC : AII : 感染予防病室：感染予防と換気条件

4-4. 隔離（封じ込め）を必要とするエリア

4-2. 陽圧制御病室・陰圧制御病室（空気感染隔離：AII）概要



5. 感染症の特殊性

感染制御として感染症に就き下記に概要を示す。

1) 院内感染（病院感染）

- ①病院内の微生物により発症する感染症を院内感染と称する
- ②退院後も病院内での微生物の影響での発症の場合も院内感染とする
- ③医療従事者が院内の微生物により感染した場合も院内感染とする
- ④病院外で感染した場合、市井感染で院内感染ではない
- ⑤新生児の産道感染（HIV 等）の特殊感染もある

感染症には市井感染（Community Acquired Infection）と病院感染（Hospital Infection Nosocomial Infection）が存在する。

本講義では、病院感染予防を紹介する。

1-1.) 病院内でのアウトブレイク

アウトブレイクと称する事態とは、

- ①同一の感染症が2例以上集団発生した場合
 - ②同一の感染症が通常予想より多く発生した場合
 - ③同一の感染症例が統計学的に多く発生した場合
- 治療上、周囲環境からの感染症予防として対応する。抗菌剤の投与により、耐性が生じアウトブレイクとして拡散する場合もある。

封じ込めの物理的対応は、拡散リスクと疾病の程度により実施しなければならない。

1-2.) 感染制御（感染症対策）

感染症制御とは、感染症の発生を未然に予防（Prevention）する事と、発生した感染症を制圧（Control）する事。

1-3.) スタンダードプレコーション（標準予防策）

1983年CDCは、病院における隔離予防策のガイドラインにおいて、カテゴリー別の予防策を示した。その後、1996年に標準予防策・bio物質隔離として示された。

詳細はCDC資料を参照しなければならないが、基本的事項は本講義で示す。

5-1. 医療施設の環境におけるリスク：ダブルリスク

前項に示した様に、医療施設の特徴として、患者からの感染、周囲環境からの感染がある事から、感染症対策は、この両面に対し実施しなければならない。

6. 遵守すべき事項

感染症として診断され、若しくは疑い（検査）で

の入院と入院患者に感染が発症させない施設を設ける（運用）事は、基本的には同じ内容（仕様）となる。

医療を提供しながら、他の患者などへの感染症の拡散防止を行う事となる。

建築・設備：感染防止のための留意すべき事項を紹介する。

7. 医療施設の空調・換気システム（CDC：感染防御）

感染症対策の為には、感染経路を考慮した対策を行う事が必要となる。

感染経路には、空気感染・飛沫感染・接触感染の3系統がある。

その他の感染として、一般媒介物感染と昆虫媒介感染がある。

多くの感染は、外部からの影響（外因性感染：Exogenous Infection）によるが、自分自身が保有する感染（内因性感染：Endogenous Infection）症もある。

特に外部要因での感染症対策には、交差感染（Cross Infection）への対策を考慮する必要がある。

空気感染・飛沫感染・接触感染の発症メカニズム並びに対策の概要、施設・設備・運用に就いて紹介する。

8. 厚生労働省：健康局結核感染症課 健感発第0303001 平成16年3月3日

下記に概要を示す。詳細は「手引き書」を参照願いたい。

感染症指定医療機関の設置状況（令和2年：2020年：10月1日）は、

- * 特定感染症指定医療機関：4 医療機関：10 床
 - * 第一種感染症指定医療機関：56 機関：105 床
 - * 第二種感染症指定医療機関：351 機関：1,752 床
 - * 第二種感染症指定医療機関：結核病床：173 機関：3,207 床
- となっている。

本講演での対象機関は、第一種感染症指定医療機関並びに第二種感染症指定医療機関における、感染症対応病室に就き紹介する。

感染症指定医療機関の施設設置基準に関する手引きに就いて（CDCガイドライン参照）

感染症新法の施行に伴って全国に設置される、第一種感染症指定医療機関、第二種感染症指定医療機関の病室等の建築的・設備的要件を纏めたものである。

医療機関にとって肝要な事は、患者の人権・生活の質に配慮すると共に、感染経路に対応した建設的、設備的要件を満足させなければならない。

感染管理は、病室単位での管理を基本とし、状況に応じ、病棟単位での管理も必要となる。

患者の治療・療養環境を確保し、診察や看護の対応も行い易い施設でなければならない。

未知の感染症（強い感染力・高い致死率）に対しては、治療・診察・検査・準備・処置を含め、封じ込め（Containment）が確保できる、「ユニット」システムなどの検討も必要と考える。

9. 感染症法：感染症指定医療機関の施設規準・ガイドライン概要

第一種感染症指定医療機関の建設・設備についてのみ下記に示す。

第一種感染症指定医療機関は、第一種感染症病室、第二種感染症病室を同時に設置する事が望ましい。

患者はおおむね 300 人以上の収容できる機能を有すること。但し、都道府県知事が適当と認める場合は、この限りではない。

診療科目は、内科・小児科・外科を有し、医師が常時勤務していること。

感染症医療経験を有する医師が常駐していること。

重症救急患者に対し、医療提供が常時確保されていること。

院内感染対策委員会が設けられており、専任の院内感染対策者を配置していること。

一類感染症には、空気感染は極めて少なく大半の患者（医療）は接触感染若しくは、飛沫感染である。

しかしながら、治療方法が確立していない場合が多く、強い感染力・高い致死率を有する事と、空気感染対策も考慮することが必要となる。

基本的施設の条件を下記に示す。

- 1) 特定区域（管理区域）外に患者は出る事はないため、治療並びに日常生活が最低限維持出来る施設、設備が必要。
- 2) 病室は、個室とする。
- 3) 前室を設け、用途は治療・生活等の準備を行う。空気感染防止として、室内気圧は陰圧とする。
- 4) 集中治療室を設けていること。
- 5) 人工透析が行える設備を設けていること。

10. 病室例に就き下記の病室概要を紹介する。

10-1. 陽圧：手術室・易感染患者病室

* BCR：循環空調システム

・外気導入：室内気圧……陽圧制御

10-2. 陰圧病室：空気感染隔離病室（AII）

* BSL3 システムと同様

・全外気導入システム：室内気圧……陰圧制御

10-3. 陰圧病室：空気感染隔離病室（AII+免疫障害患者病室）

* BSL3 システムと同様

・全外気導入システム：室内気圧……陰圧制御

10-4. 第一種感染症病室に対応の検査エリアを含む事例：概要

* 左右に隔離病室を配置し、中央に検査エリアを設けた、ユニット型感染症病室

おわりに

感染症病室における、ハード面を中心に概要を紹介した。

感染症病室を用いる治療は緊急性を伴う事が多く、重篤な医療対応も求められる。

施設の維持管理を計画的に行うと共に、医療関係者による、現場教育・訓練を通じて速やかに操作を間違える事の無い運用が肝要と思う。

関係諸氏に置かれては、日ごろから感染症病室の稼働に何らに懸念も無く、安心・安全に利用出来る運用・管理をお願いする。

参考資料・文献

* 日本バイオセーフティ学会：実験室バイオセーフティガイドライン 第2版

2019年8月1日

* 新しい感染症病室の施設計画ガイドライン

編集：感染症病棟の建築・設備に関する研究会
2001年5月1日

* 医療施設の環境管理による院内感染予防指針

CDC 院内感染予防諮問委員会（HICPAC）勧告
2003年11月

発行：NPO 法人 バイオメディカルサイエンス研究会

* エビデンスに基づいた感染制御 2002年8月2日

編集：小林寛伊 吉倉廣 荒川宜親 編集協力：厚生労働省：医薬局安全対策課

* 病院設備設計ガイドライン（空調設備編） 病院空調設備の設計・管理指針（第4版）

発行：一般社団法人 日本医療福祉設備協会 2013年10月28日

* 厚生労働省 健康局・結核感染症課 健感発 第

0303001 号

感染症指定医療機関の設備基準に関する手引きにつ
いて 2004 年（平成 16 年）3 月 3 日

**Biosafety in medical facilities an Overview
of infectious disease room**

Atsuo Kitabayashi

The Corporation for Production and Research of
Laboratory ・ Ikari Shodoku CO. LTD

第7回バイオセーフティシンポジウム

BSL3 室等に必要な室圧制御技術と扉解放時における 交差汚染防止対策事例の紹介

三宅 範幸
ダイダン株式会社

1. はじめに

BSL3 施設などでは部屋の清浄度維持および汚染物質の封じ込めが求められ、その手法の一つに室圧制御が挙げられる。室圧制御には空調設備が重要な役割を果たし、施設グレードに応じて様々な制御方式がある。本稿では、BSL 室で一般的に用いられる室圧制御技術の特徴と、これらの施設で問題視される扉解放時における交差汚染対策の一例を紹介する。

2. 一般的な室圧管理法

空調システムによって室圧を管理する手法には、ボリュームダンパーによる手動操作をおこなう低コストなシステムから、給気系統と排気系統の送風機をインバーター制御する方式など多種多様であり、施設が求める室圧精度の重要性やイニシャルコストを鑑みながら方式を選定する必要がある。本稿では、代表的な2つの制御方法について紹介する。

2-1. 風量一定制御

風量一定制御は給気および排気ダクト系統に定風

量装置（以降 CAV と称す）を設置し、部屋に対する給排気量を一定に保つ方式である。また2室間に差圧ダンパー（BD）を設置し錘を調整することで一定の室間差圧を保つことが出来る。この方式では初期設定時に室圧を確認しながら CAV および差圧ダンパーの開度を調整し、以降は設定時の風量を機械的に維持し続けることになる。比較的安価にシステムを構築できるが、運用中の室圧を常時監視しながら調整するシステムではないため、多少の室圧数値の変動を許容できる場合などで利用される（図1）。

なお差圧ダンパーの開閉部は、室圧の高い部屋から低い部屋に向かって気流が形成されており、人の移動に伴って扉を開閉するなど、何らかの影響で初期設定した室間差圧が保てなくなると、重力により自動で閉塞される機構となっている（写真1）。しかしながら、一般に使用される差圧ダンパーは、閉塞時における密閉性が高くないため、BSL 室で使用する場合は、HEPA 付きの特別な差圧ダンパーを採用することが望ましい（写真2）。

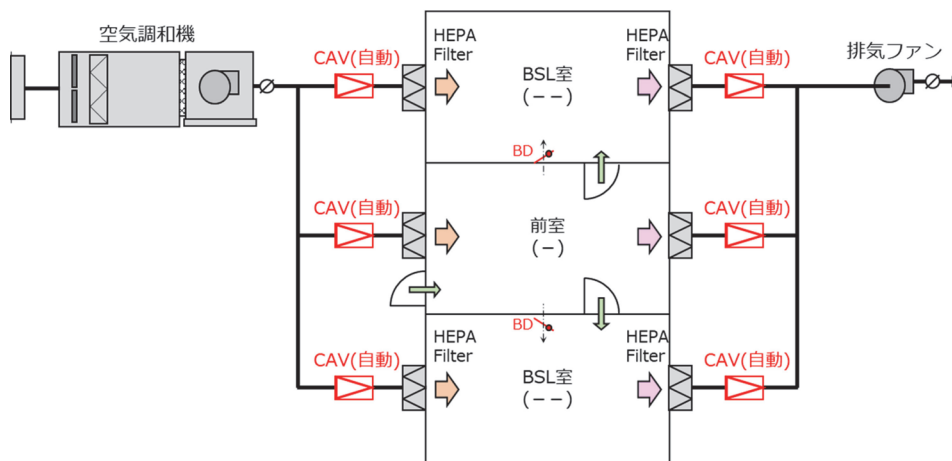


図1. 風量一定制御のシステム例



写真 1. 一般的な差圧ダンパー



写真 2. HEPA 付き差圧ダンパー

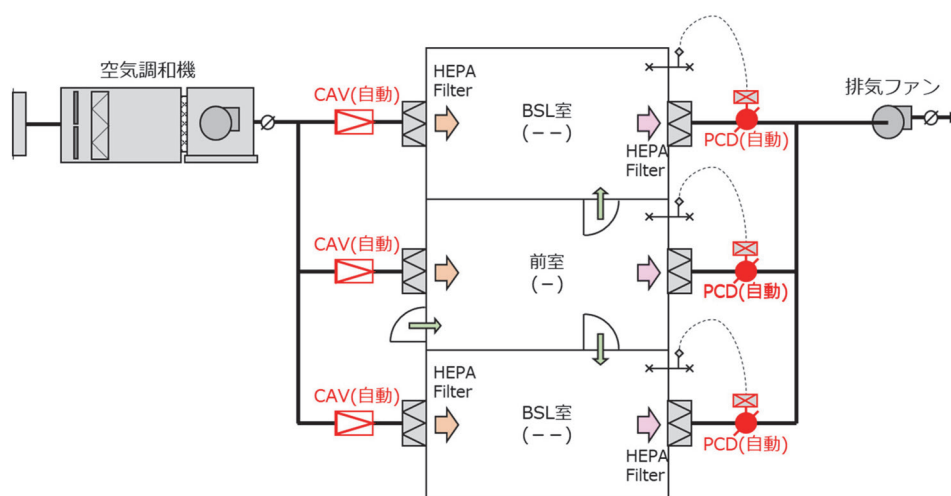


図 2. 室圧一定制御のシステム例（排気側 PCD）

2-2. 室圧一定制御

室圧一定制御は給気または排気ダクト系統に室圧制御ダンパー（以降 PCD と称す）を設置し、対象室が設定室圧となるように給気または排気風量を制御する方式である。前項の風量一定制御とは異なり、対象室の室圧数値を直接監視し、その設定室圧になるように風量を自動調節するため、風量一定制御に比べて高コストではあるが、より高精度な室圧管理が可能となる。なお対象室の温湿度維持や清浄度維持も重要であるため、給気側は CAV を設置して風量一定とし、排気側に PCD を設置して排気風量を室圧維持のために可変させる方式が一般的である。一方で BSL 室などでは、排気風量を PCD で可変するのではなく、給気側に PCD を設置し風量を可変させ、排気側は CAV によって一定風量を確保することで対象室の陰圧を担保する場合がある。給気 / 排気風量のどちらを安定確保するか、という考え方によって、それぞれの装置の配置を決定する（図 2）。

3. 扉解放時の交差汚染防止手法

室圧管理されている部屋において、対象室の扉の開閉などの外乱によって室圧が乱れる場合がある。一般的に BSL 室では周囲の部屋よりも室圧を低く設定し、その圧力勾配によって、微小な隙間に生じる気流の方向を制御している。しかし扉が開かれると、2 室間の圧力勾配はなくなり、室圧が均されることで、2 室はほぼ同一の室圧となる。この状態では解放された扉付近で気流方向が定まらず、BSL 室側から隣室へと汚染物質が流出する可能性がある（写真 3）。

こうした交差汚染を防止する手法の 1 つに、前室（パスルーム）の設置といった建築的な手法が挙げられる。しかしながら、一度前室内に流入した汚染空気が清浄に回復されるためには、換気回数 10 ～ 20 回 / h で、一般に 10 分間以上の締め切り時間が必要と考えられるため、現実的な運営においては十分に有効な手法とは言えない。

一方で機械的な手法として、扉開口部に一方向気

流を形成し、交差汚染を防止する手法がある。我々は開口部における気流形成の有用性について、扉開口部に様々な速度の一方向気流を形成し、汚染物質



写真3. 解放された扉付近でスモークを焚いた様子

が移入しない気流速度の最適値を探る実証実験をおこなったので、その結果を紹介する。

3-1. 気流形成の有用性に関する検証方法

BSL室と前室を模した部屋を用意し、模擬の汚染物質を用いた検証を行なった。模擬汚染物質として枯草菌を採用し、菌を溶かした水溶液をネブライザにてBSL室側から前室側へ、初速0.5m/sで放出し、扉開口部を通過してきた菌を前室側に設置したエアサンプラで捕集した。気流速度がゼロの際の捕集数を100とし、気流速度を段階的に上げた時の移行率を確認することで、通過風速の妥当性を検証した(図3)。

3-2. 検証の結果と考察

図4は検証によって求めた、扉通過風速と捕集菌数の関係を示すグラフである。通過風速を早くすることで、扉開口部から移入し捕集した菌数が相関的

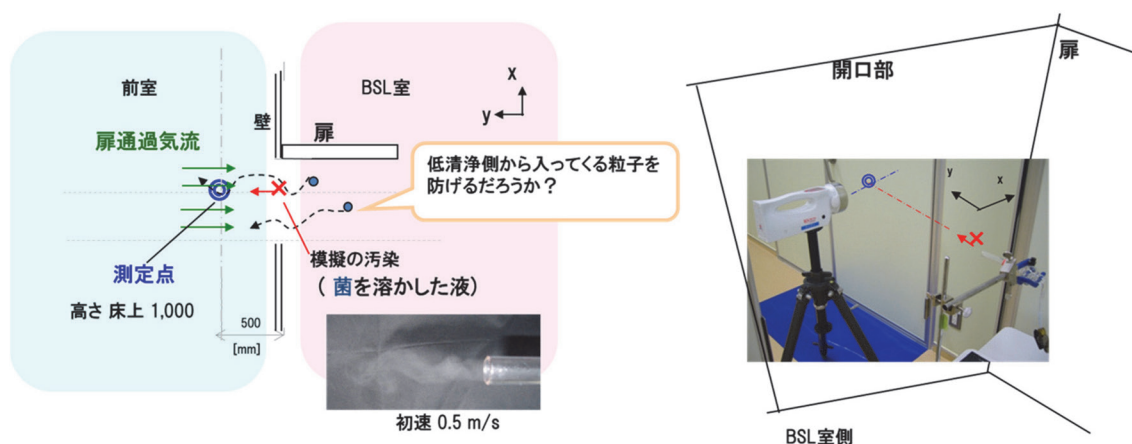


図3. 実証実験の概略図

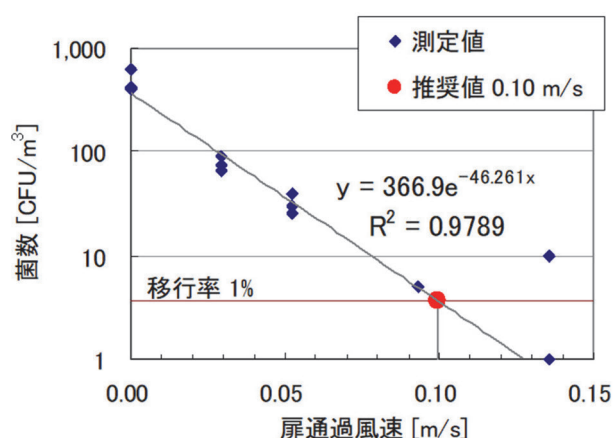


図4. 扉通過風速と捕集菌数の関係

浮遊粒子濃度の移行率	通過風速 [m/s]
0.001%	0.249
0.01%	0.199
0.1%	0.149
1%	0.100
10%	0.050
100%	0.000

に減少していく様子が見て取れる。これにより、扉開口部に一方向気流を形成し、かつより通過風速を早くすることで交差汚染のリスクが低減できるということが確認できた。

しかしながら、風速を早くするということは、すなわち導入する空調空気が増加することになるため、イニシャル・ランニングコストの増加に繋がる。交差汚染リスクの低減効果とコストへの影響を鑑み、移行率 10～1% となる 0.05～0.10 m/s の設定風速が妥当と考える。

4. おわりに

扉解放時において、その開口部に一方向気流を形成させることが、BSL 室からの交差汚染防止対策の一助となることがわかった。

前室を設置することで扉解放時の圧力変動に対す

る対策は十分に行えるが、それに加えて汚染空気の移入を防止するには、効果とコストを鑑みて、扉開口部において 0.05～0.1 m/s の気流形成を行うことが望ましいと考える。

Differential Pressure Control Technology Required for BSL3 Room, etc. Introduction of Examples of Measures to Prevent Secondary Pollution When the Door Is Opened

Noriyuki Miyake

Engineering Division, Industrial & Medical Facilities Department, DAI-DAN CO., LTD

理事会報告

2021年度の理事会は、メール審議またはリモート方式での審議並びに報告を行いました。今年度は、理事選挙（半数改選）の年です。12月1日の理事会は新旧合同での理事会を予定しています。

2022年度の理事会運営は、新体制にて実施されますが、メールにて審議事項を連絡ののち、Web利用でのリモート方式（Zoomシステム）での開催を予定しています。

以下に2021年度（9月末日までの）の審議事項並びに承認事項を報告します。

1. 2021年4月19日

審議方式：メール

- (1) 事業予定連絡
- (2) 2021年度予算 会費入金状況の確認と現状連絡

①長期会費未納者への会費納入お願いの実施

②経費削減について

*本会事務局への事務委託費の一括支払いから、実行した事業による経費の支払いとする、見直し提案の実施。

- (3) 2021年度修正予算（案）の作成

以上の議案につき、承認されました。

2. 2021年4月30日

審議方式：メール

第20回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会を11月30日～12月2日に開催することを決定。2020年（前年度）と同様に、会長は京都産業大学生命科学部の前田秋彦教授に依頼。開催場所は、京都市内の京都産業大学むすびわざ会館にて行うこととしました。

なお、11月30日は、本学会として初めての「プレカンファレンス：伊木理事」を実施する予定です。

5月14日付けにて、本学会ホームページに掲載しました。

3. 2021年5月14日

審議方式：Webによるリモート方式

審議内容・審議結果

- (1) 会費未納者（3ヶ年以上）に対する、会費納入お願いの件

審議結果

*請求並びに運用は理事長に一任する。

*納入お願いの発送は、7月初旬とし、2021年8月31日を納入締切りとする。

9月には、正会員の名簿を確認し、10月には理事選挙を行うため、8月31日を締切り日としました。

*9月初旬での会費納入お願い対象者は、43名で12名の方が正会員継続となりました。

- (2) 新規本会事務局委託先について

*委託先は、理事長にて選択する。

新規事務局委託契約等に関し、委託委員会を設け対応することとしました。

- (3) 2021年度修正予算につき、承認されました。

*本学会として、IFBAなどにも対応できる、ドメインの開設と、リモート方式（Zoomシステム）での審議、シンポジウムなどでの運用を可能とすることとしました。

4. 2021 年 5 月 22 日

審議方式：メール

第 1 回実験室バイオセーフティ専門家講習会の延期について

2021 年 6 月 14 日～18 日（5 日間）開催予定の標記講習会は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響による、非常事態宣言により、本年 10 月 25～29 日（5 日間）に延期する旨の報告をしました。

5. 2021 年 6 月 22 日

審議方式：メール

（1）新規本会事務委託先につき、新規事務局委託委員会（委員長：棚林理事・委員：篠原理事・川又監事・小暮監事）にて交渉の結果、新規本会事務委託先を内定し、理事会審議により、提出案にて承認されました。

新規事務局：一般社団法人 予防衛生協会（契約期日：令和 3 年 7 月 1 日）

6. 2021 年 9 月 10 日

審議方式：メールにて審議提案、9 月 15 日 Web によるリモート方式

（1）会則 3 項（8）項を追加

＊事務局長職を設け、事務局長は理事会に報告する。業務は会務の運営を管理する。任期は 4 ヶ年とし再任可とする。

＊学会事務局にて、9 月に杉山和良氏（現職：ニューズレター編集委員長・実験室バイオセーフティガイドライン作成委員長）に委嘱する旨報告し承認されました。

（2）被選挙権について

被選挙権は、被選挙人名簿に記載された場合（9 月 30 日締切り：今年度のみ：理事選挙準備の都合により）投票権は有しないが、被選挙権を有する。ことに承認されました。

（3）20 周年記念事業委員会の設立

＊設立は承認されました。

なお、委員長：北林厚生（理事長）とし、実行委員は別途委嘱となりました。

（4）第 21 回総会・学術集会会長は篠原克明（元国立感染症研究所主任研究官）理事に受託していただきました。

開催期日、開催場所は、未定です。

7. 2021 年 9 月 22 日

審議方式：メール

退会承認の件の承認依頼

＊本稿 3. 項 5 月 14 日審議事項の会費未納（3 ヶ年以上）の方で、お問合せが不可能の方並びに、退会届が未提出の方につきましては、会則 2 項：会員（5）会員資格の喪失の対象となるため、理事にその旨を伝え、退会とすることに承認されました。

以上

お知らせ

1) 第20回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会について

延期となっておりました第20回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会を前田秋彦会長（京都産業大学）のもと、2021年11月30日（火）（プレカンファレンス）、12月1、2日（水・木）（総会・学術集会）に、京都産業大学むすびわざ館（京都市）にて開催いたします。本号にプログラムを掲載しております。また、学会ウェブを通じてご案内いたしますので多数の会員・非会員の参加をお願いいたします。

2) 設立20周年記念集会について

日本バイオセーフティ学会は2002年1月に設立され、2022年に設立20周年を迎えます。これを記念し、集会の開催を予定しています。学会ウェブ等を通じて詳細についてご案内いたしますので多数の会員・非会員の参加をお願いいたします。

3) 日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティ専門家講習会の開催報告

2021年6月14日（月）～18日（金）に予定していた第1回実験室バイオセーフティ専門家講習会はCOVID-19の流行状況を考慮し、延期となりましたが、10月25日（月）～10月29日（金）（7月16日（金）より受け付け）に開催いたしました。

本号に開催報告を掲載しております。また、学会ウェブに本講習会の「ご案内・カリキュラム」について掲載しておりますのでご確認ください。

4) 第6回バイオセーフティシンポジウム「再生医療におけるバイオリスクマネジメント」、第7回バイオセーフティシンポジウム「新型コロナウイルス感染症とバイオセーフティ」の開催報告

延期となっておりました第5回バイオセーフティシンポジウム「再生医療におけるバイオリスクマネジメント」を2021年6月23日（水）に開催いたしました。なお、延期中に、第5回として「日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティ専門家制度紹介」を開催しましたので旧第5回は新第6回となりました。詳細は本号に掲載しております。今後もバイオセーフティシンポジウムを企画し、学会ウェブ等にて案内しますので、多数の会員・非会員の参加をお願いいたします。

5) 理事半数改選

2022～2025年度（1～12月）理事5名（半数）を選ぶ選挙の投票を10月に実施しました。選挙の結果は総会にて報告いたします。

6) 事務局の変更について

株式会社 微生物科学機構内に置いていました学会事務局は、2021年7月1日から（一社）予防衛生協会内へと変更になりました。

日本バイオセーフティ学会新事務局：

一般社団法人予防衛生協会内

〒305-0003 茨城県つくば市桜一丁目16番2

E-mail: jbsa-gakkai@primate.or.jp

TEL: 029-828-6888 FAX: 029-828-6891

<https://jbsa-gakkai.jp>

7) 日本バイオセーフティ学会 実験室バイオセーフティガイドライン（第2版）の販売について

実験室バイオセーフティガイドラインは、2016年12月に公開し2017年12月11日に第1版として発行いたしました。2017年12月11、12日に開催された第17回総会・学術集会において第1版の販売を開始いたしました。

2019年8月1日に改定版（第2版）が発行され、引き続き販売しております。本ガイドライン（第2版）のご購入を希望される方は、下記〔ご注文・お問合せ先〕にお申し込み願います。本ガイドラインには実験室バイオセーフティにおけるソフト・ハードの基本的な情報が掲載されています。各機関のバイオリスクマネジメントの持続的改善に資するものですので多くの関係者にご周知のほど、お願いいたします。なお、6月開講予定の第1回実験室バイオセーフティ専門家講習会の講義の基本テキストとなりますので受講予定者には購入をお勧めいたします。

販売価格（送料別途）

①日本バイオセーフティ学会 会員：2,500円／冊

②非会員：3,500円／冊

〔ご注文・お問合せ先〕

一般社団法人 予防衛生協会

総務課 小野 孝浩

住所：〒305-0003 つくば市桜1丁目16-2

TEL: 029-828-6888

E-Mail: tono@primate.or.jp

※上記Eメールアドレスまで、「必要冊数、送

付先、領収書宛名」をご連絡下さい。折り返し振込合計金額をご連絡いたしますので、お振込みをお願いいたします。お振込み確認後、ガイドライン、領収書をご送付いたします。

8) 学会費納入

2021 年度(1-12 月)の年会費 10,000 円(正会員)、1,000 円(学生会員)および 30,000 円/一口(賛助会員)のご納入をお願いします。納入に際しましてはニュースレター第 26 号(2021 年 5 月)の発送封筒に同封いたしました「払込取扱票」にてご納入ください。なお、前年度までの未払いがある場合も同様に「払込取扱票」にてご納入くださいますようお願いいたします。

ご不明な点は学会事務局まで問い合わせてください。

9) 学会等開催案内

第 20 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会

会長：前田秋彦(京都産業大学)

会期：2021 年 11 月 30 日、12 月 1、2 日

場所：京都産業大学むすびわざ館(京都市)

第 65 回米國バイオセーフティ学会(ABSA) 年次会議

会期：2022 年 10 月 14 - 19 日

場所：ミルウォーキー、ウイスコンシン

<http://www.absa.org/>

第 8 回バイオセーフティシンポジウム

2022 年 3 月頃予定

10) 学会入会手続きについて

日本バイオセーフティ学会ウェブサイトの「学会概要」の入会手続きに掲載されている「[日本バイオセーフティ学会入会申込書](#)」に必要事項を記載の上、学会事務局(E-mail : jbsa-gakkai@primate.or.jp)までメールで送付してください。

11) 新規会員紹介

正会員：

木下 俊明(日本エアーテック(株))、朝日 隆行(アステラス製薬(株))、長田 泰幸(北山ラベス(株))、中嶋 治彦((株)LSI メディエンス)、丸野 真一(KM バイオロジクス(株))、森 幸太郎(国立国際医療研究センター)

賛助会員：

(株)イカリストリファーム

12) 会員の所属先・メールアドレス等の変更

所属先・メールアドレス等の変更がある場合は、新しい内容を学会事務局までメールにてご連絡ください。

13) ニュースレターについてのご意見、ご要望

ニュースレターに関する会員のご意見、ご要望をニュースレター編集委員会または学会事務局までお知らせくださいますようお願いいたします。

【発行日】 2021 年 11 月 1 日
【発行人】 北林 厚生（日本バイオセーフティ学会 理事長）
【発行所】 日本バイオセーフティ学会 ニュースレター編集委員会
杉山 和良（委員長）
天野 修司、大沢 一貴、北林 厚生、小暮 一俊、
前田 秋彦、森川 茂、吉田 一也

日本バイオセーフティ学会事務局
一般社団法人予防衛生協会内
〒305-0003 茨城県つくば市桜一丁目16番2
E-mail : jbsa-gakkai@primate.or.jp
TEL : 029-828-6888 FAX : 029-828-6891
<https://jbsa-gakkai.jp>

Contents

◇Report of the 7th Biosafety Symposium, JBSA	41
Lecture Records	
1. Characteristics of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 and the Emergence of its Variants.....Makoto Takeda.....	42
2. Infection Prevention and Control during COVID-19 Pandemic.....Hiroyuki Kunishima	51
3. Biosafety in medical facilities an Overview of infectious disease room.....Atsuo Kitabayashi.....	52
4. Differential Pressure Control Technology Required for BSL3 Room, etc. Introduction of	57
Examples of Measures to Prevent Secondary Pollution When the Door Is Opened.....Noriyuki Miyake	
◇Report of JBSA Directorate	61
◇Announcement and Information	63

