

特定一種病原体による重症感染症に対する治療体制の確立

国立感染症研究所が特定一種病原体対策の業務を行う理由

エボラウイルスやラッサウイルス等の特定一種病原体によって引き起こされる一類感染症であるウイルス性出血熱（エボラ出血熱やラッサ熱等）は、致死率が高く、さらに患者の血液や体液を介した直接接触した場合に二次感染（ヒト→ヒト伝播）を起こします。

これらの感染症は、新型コロナウイルス感染症のようにエアロゾル・空気感染等を介しては広がらず、パンデミックを起こす可能性や一般の方に感染が広がる可能性は極めて低いことが知られています。しかし、国内では、エボラ出血熱等に対して有効な治療法やワクチンが整備されていないことから、海外から一度侵入し、日本国内で発生した場合の個人及び社会に対する影響は大きいことが想定されることから国立感染症研究所（以下、感染研）では、BSL4施設を用いて特定一種病原体対策の業務を実施しています。

エボラ出血熱等が国内発生した場合の現在の対応と体制について

感染研では、2019（令和元）年に、法律に基づき特定一種病原体等を外国から輸入、所持、業務への使用が可能となりました。令和4年度には、感染性のウイルスを検査法の整備に用いることにより、実践的且つ迅速で精度の高い病原体の検出・検査法の整備と検査体制のさらなる強化をしました。このことにより、国内への輸入例が発生した場合は、国立国際医療研究センター病院（NCGM）を含む特定及び一種感染症指定医療機関との連携により迅速な検査と確定診断及び医療機関への搬送が可能となっています（次ページ図1）。

何故、ウイルス性出血熱への対策をさらに強化する必要があるのか？

今後、新型コロナウイルスによるパンデミックの沈静化に伴い、世界中の人の移動（人流）や物流がパンデミック前と同様あるいはそれ以上の勢いで再開しています。国内でも、インバウンド人口の増加や令和7年（2025年）に大阪万博開催を控え、世界中の人流・物流と国内への人の流入が同時に増加する状況から、我が国での特定一種病原体による感染症の発生（輸入例及び国内二次感染疑い等）のリスクが以前より増加することが予想されます。さらにロシアのウクライナ侵攻等、世界の安全保障に関する情勢も急速に変化しており、バイオテロ等への備えがより必要になってきています。

従って、ウイルス性出血熱患者の迅速検査・診断の実施から、実際の患者の方の救命及び治療を行うための体制の確立は、国民の安全・安心の確保と我が国の感染症危機対応・管理の観点からも、感染研が関係各所と密接に連携して、取り組むべき重要な課題です。

何故、抗ウイルス薬等で治療を実施できる仕組みが必要なのか？

現在、ウイルス性出血熱の発生時には、迅速な検査及び確定診断と患者の搬送・入院が可能となっています。しかし患者の入院治療時に使用できる国内既承認の有効な治療薬は現状有りません。特定一種病原体によるウイルス性出血熱は、重症化した場合の致死率は50%以上と極めて高く、感染者に対して早期に有効な抗ウイルス薬治療を開始することが、患者の救命率を高くすることに重要です。しかしながら、国内では、これらの感染症に対する治療薬の有効性を科学的に評価して、患者の治療に使用するための体制が十分には整っていないのが現状です。

そこでウイルス性出血熱患者の命を守る観点から、我が国においてもウイルス性出血熱患者の治療に使用する抗ウイルス薬と治療薬の有効性を評価する仕組みと治療薬による患者の治療を迅速且つ安全に実施できる体制の確立は急務の課題といえます。今までに経験したことのない重篤なウイルス感染症に対して、適切で有効な治療法及び抗ウイルス薬の開発と臨床現場における迅速な薬剤による治療が、患者の命を守ることに極めて有効であることは、新型コロナウイルスのパンデミックの経験からも示されています。

業務課題の目的

本事業の目的は、我が国において特定一種病原体によるウイルス性出血熱が発生した場合に、迅速且つ安全に感染患者の治療を開始し、人命を守る体制を確立することです。そのために感染研の村山庁舎とBSL4施設は、

- (1) 患者が発生した時に、抗ウイルス薬や治療薬による治療、集中治療中の検査を安全且つ有効に実施するための連携体制をNCGMと感染研間で構築
 - (2) 患者の治療に用いられる抗ウイルス薬や治療薬候補の有効性を培養細胞や動物モデルを使って評価するための仕組みを感染研BSL4に確立
- 上記の2つの業務課題を本年度より本格的に実施します(次ページ図2)。

期待される成果

本業務目標を達成することにより、有事の際に国内で出血熱が発生しても、適切で有効な治療法及び抗ウイルス薬の患者への治療に使用できるようにする仕組みと患者の治療を速やかに開始できる体制が確立されて、患者の命を守ることが期待できます。このような仕組みが国内にできると、他国で2014年のエボラ出血熱の大規模なアウトブレイクのような緊急事態が発生したときも国内輸入患者の治療のみならず、他国での検査・治療の支援等の国際貢献にも繋がることを期待されます。

感染性特定一種病原体を用いたBSL4の業務概要（現状と今後）

業務指針：村山庁舎のBSL-4施設の使用は、**感染者の生命を守るために必要な診断や治療等に関する業務に特化する。**
※令和元年 7月 1日の厚生労働大臣確認事項（抜粋）

背景と国内外の状況

国内発生のリスク・懸念増

- ・ 国際人流・経済活動の増加・回復
- ・ インバウンド人口の急激な増加
- ・ 世界情勢の急速な変化（ウクライナ侵攻等）
- ・ 関西・大阪万博の開催
- ・ サル痘のようなアフリカの風土病が世界的な流行を起こした（ウイルス性出血熱もアフリカの風土病）



国内の体制

検査・診断法

迅速診断が
できても

治療薬

整備済み

国内承認無し

業務課題名：感染性ウイルスを用いた一類感染症の検査法の整備

目的：BSL4実験室で感染性のある特定一種病原体を使用し、病原体や病原体の遺伝子、病原体に対する抗体等を正確に検出する方法を整備する

実施期間：令和元年度 - 令和3年度

- (1) 培養細胞を用いたウイルスの増殖および力価の測定
- (2) ウイルス遺伝子検出法およびウイルス抗原検出法の精度の検証
- (3) ウイルスに対する抗血清（ウイルスを検出する抗体）の作製
- (4) 中和抗体価測定方法の整備

成果：この業務課題の完了により、迅速で精度の高い病原体の検出・検査法の整備が行われ、日本国内への輸入例が発生した場合は、迅速な確定診断及び医療機関への搬送が可能となった。

業務課題名：特定一種病原体による重症感染症に対する治療体制の確立

目的：検査・診断方法が確立したことを踏まえ、感染者の生命を守るために必要な治療体制を構築する

実施期間：令和4年度（業務は令和5年度より）：5年間を目処

- (1) 「BSL4施設を用いた特定一種病原体に対する抗ウイルス薬候補の評価」
- (2) 「特定一種病原体感染患者の治療体制構築にむけた国立国際医療研究センター病院(NCGM)と感染研(NIID)間の連携基盤の確立」

期待される成果：国内における一類感染症及び重点感染症に対する感染危機管理基盤と治療体制の強化

感染研BSL4施設において培養細胞及び動物モデルを用いた治療薬候補の治療効果を評価する体制の構築（国内初）



エボラウイルス等



一類感染症患者の治療体制構築に向けたNCGMとNIID間の連携基盤の確立



患者発生時に迅速対応可能な実践的な治療体制の確立

- ・ 患者発生時の診断・治療・治療中の検査体制の整備
- ・ 有事に備えた抗ウイルス薬の選定・備蓄・臨床研究
- ・ 関係機関・省庁の連携体制の確立

BSL4施設を用いた特定一種病原体に対する抗ウイルス薬候補の評価について

ウイルス性出血熱になるとどうなるのか？

- ・ 全身でのウイルスの増殖
- ・ 免疫応答の暴走
- ・ 血管の障害（出血）
- ・ 重篤な下痢と脱水症状
- ・ 多臓器障害（肝不全・腎不全等）
- ・ 全身性ショック
- ・ 高い致死率（10~90%）
- ・ 重い後遺症（数ヶ月から数年間）



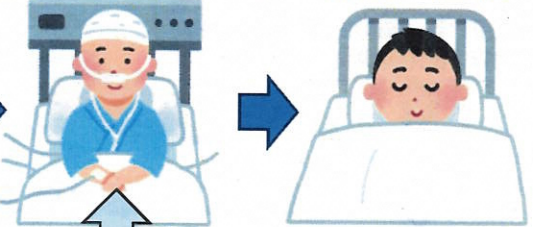
ウイルス性出血熱に対する治療



対症療法

- ・ 下痢に対する補液
- ・ 血圧の維持・管理
- ・ 人工呼吸管理
- ・ 透析等

救命・回復



薬物治療

BSL4施設を用いた特定一種病原体に対する抗ウイルス薬候補の評価

ヒトの出血熱の病態を再現する動物モデルの確立

薬剤の治療効果を評価するには動物モデルの使用が必須

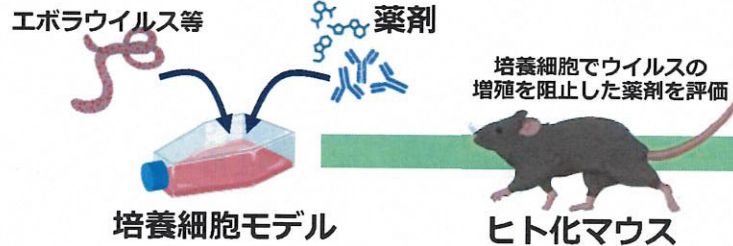


- ・ ヒトの病気モデルの確立
- ・ 治療薬の評価に使用する
- ・ 重症化・回復のマーカーの解析
- ・ ヒト検体を模した検査法の評価

抗ウイルス薬・治療薬の有効性の評価

薬剤候補

- ・ 海外で既に開発・承認がされている薬
- ・ 国内で他のウイルス感染症（COVID-19等）の治療薬として承認されている薬
- ・ 他の病気の治療に承認されている薬剤で、出血熱の治療に使用できそうな薬



ウイルスの増殖を止める薬剤を培養細胞→動物と段階的に評価して最終的にはヒトに近い動物モデルで治療効果を発揮する薬剤を選択

これらの薬剤は海外で研究と実用化が進んでいるが国内では承認された薬剤は無く、すぐには治療に使用できない

抗ウイルス薬 中和抗体薬

国内で患者発生時に緊急使用できる薬剤の有効性の評価と検証が必要

治療法・使用薬剤の検討

患者の試験的治療の治験実施の検討

治療体制の整備等行うため

厚生労働省及び国立国際医療研究センター病院に有効性と安全性評価のデータを報告・共有

特定一種病原体による感染症に対する検査体制の充実及び治療体制の確立 1

令和5年度より特定一種病原体による重症感染症に対する検査体制の充実及び治療体制の確立の業務を実施するにあたり、以下の7つの「BSL4実験室内で実施される業務申請書」が令和5年8月16日付けで高度封じ込め施設運営委員会及び国立感染症研究所によって承認されました。

(1) 業務課題名：一類感染症の検査の実施

実施期間：検査業務につき期間指定無しとする

目的：一類感染症疑い例及び確定例、さらに一類感染症の診断が確定した患者と接触し一類感染症を疑う症状を示す者や無症候接触者を含む濃厚接触者に対する検査を継続する。一類感染症確定例の場合は、各種検体に感染性の病原体を含む可能性が高いことから、BSL-4においてウイルスの分離等も行う。さらに、確定患者においては、国立国際医療研究センター病院等の特定・第一種感染症指定医療機関での治療に際して、患者血液中のウイルス量の測定、重症化や回復の指標となる免疫学的、生理学的な分子の測定も行い、患者の生命を守るための治療行為のサポートに貢献する。

(2) 一類感染症に関する検査法の改良

実施期間：承認日から令和9年3月まで（延長の場合は再申請を行なう）

目的：BSL-4実験室においてこれらの感染性のエボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス、南米出血熱ウイルスを用いたウイルス学的検査法（遺伝子検出法、抗原検出法、中和抗体測定法）の整備が行なわれ、2022年3月に完了した。一方で検査に関わる次世代の新しい技術が次々と開発されてきていることから、本業務ではこれら新技術を取り入れて検査法を改良することにより検査の精度、迅速性等の向上を目的とする。

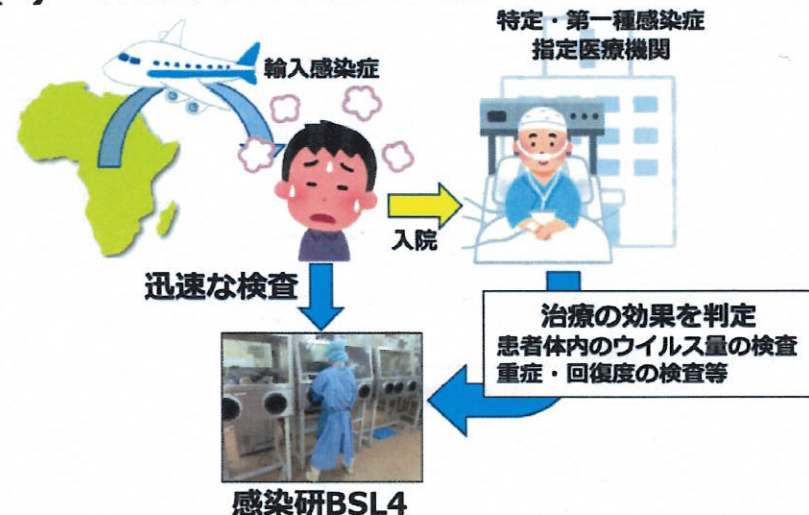
(3) 消毒剤のウイルス殺傷効果の検証

実施期間：承認日から令和9年3月まで（延長の場合は再申請を行なう）

目的：感染性ウイルスを用いた作業において、作業の場、用いる機器や器具等の消毒を行なうことは、作業の安全性と精度を高める。消毒剤等の効果はより低い濃度であるいはより短い処理時間で殺傷効果がある、ウイルス消毒活性が高いものが適しており、選択肢が多い方が安定且つ安全を確保した運営にも繋がる。従って、新規の消毒剤等のウイルスに対する殺傷効果の検証する。

感染研BSL4の検査体制維持及び強化

(1) 一類感染症の検査の実施



(2) 一類感染症に関する検査法の改良



一類感染症から患者の生命を守るための迅速且つ精度の高い検査の実施と治療行為のサポートに貢献する

特定一種病原体による感染症に対する検査体制の充実及び治療体制の確立 2

(4) エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス感染ヒト化マウスモデルの確立

実施期間：承認日から令和9年3月まで（延長の場合は再申請を行なう）

目的：ウイルス性出血熱の患者の治療に用いることができる国内承認薬は現在ない。承認薬候補の見出しをより容易にするため、ウイルス性出血熱の小動物モデルを構築する。出血熱ウイルスは、ヒト免疫細胞に感染するため、ヒト造血幹細胞を移植しヒト免疫細胞が生着したマウス（ヒト化マウス）を用いることで感染患者の病態が再現可能なマウスモデルを確立し、海外での承認薬等の治療効果の非臨床データを得られる動物モデルを構築する。

(5) マーモセットを用いた一種病原体等の感染モデルの構築

実施期間：承認日から令和9年3月まで（延長の場合は再申請を行なう）

目的：本業務では、ウイルス性出血熱の原因ウイルスをマーモセットに感染させ、その解析を行なうことで海外での承認薬等の治療効果の非臨床データを得られる動物モデルを構築する。

(6) 培養細胞及び動物モデルにおける抗ウイルス薬の一種病原体に対する効果の検討

実施期間：承認日から令和9年3月まで（延長の場合は再申請を行なう）

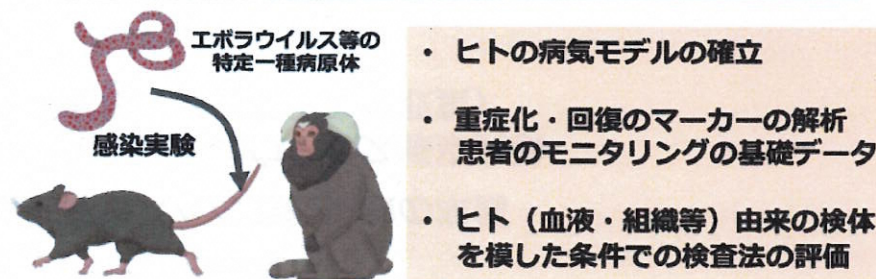
目的：国内外で承認されている（あるいは承認が期待される）核酸アナログや、文献情報あるいは薬剤スクリーニングの結果等から治療効果が期待される化合物、中和抗体薬等について、特定一種病原体に対する効果を培養細胞とヒト化マウス及びマーモセットモデルを用いて検討する。これらの業務の実施及び国立国際医療研究センター病院との連携により、国内で一類感染症が発生時における、治療薬の迅速・緊急承認及び患者治療のための基盤と連携体制の整備を目的とする。

ウイルス出血熱に対する治療体制の確立

ヒトの出血熱の病態を再現する動物モデルの確立

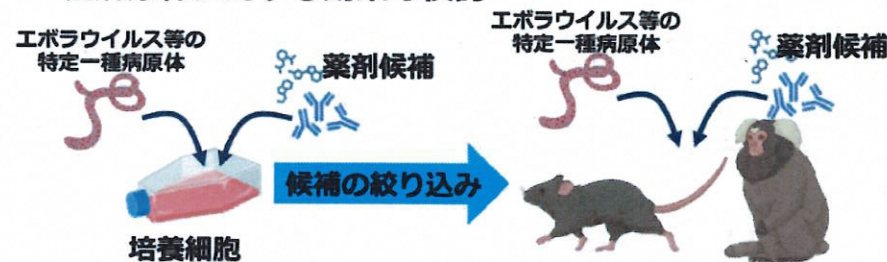
- (4) エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス感染ヒト化マウスモデルの確立
- (5) マーモセットを用いた一種病原体等の感染モデルの構築

- ・抗ウイルス薬剤等の治療効果を評価するには動物モデルの使用が必須
- ・重症化を防ぐための治療薬を評価するにはヒト(患者)で起きている病態を再現する動物モデルの使用が必須



確立した動物モデルを
治療薬の評価に使用する

(6) 培養細胞及び動物モデルにおける抗ウイルス薬の一種病原体に対する効果の検討



一類感染症から患者の生命を守るための
治療行為のサポートと治療体制確立に貢献する

特定一種病原体による感染症に対する検査体制の充実及び治療体制の確立 3

また、新興感染症や重点感染症に迅速に対応するために、非特定一種のBSL3病原体をBSL4施設内でも取り扱えるようにするために、

(7) BSL4実験室を用いた非特定一種病原体の研究業務

実施期間：承認日から令和15年3月まで

目的：ヘンドラウイルス、ニパウイルス、ヘルペスBウイルス等の病原体は、少量培養がBSL3実験施設内で認められているものの、動物実験等の実施にはBSL4実験施設用いる必要がある。ヘンドラウイルス及びニパウイルスは国内で重点感染症のリストに追加されたこと、ヘルペスBウイルスの国内初症例が報告されたことから、これらのウイルスに対する研究開発推進は喫緊の課題である。

さらに今後、国内において問題が深刻化する可能性のあるBSL3病原体に起因する重点感染症に対する治療薬及びワクチン開発を加速化するためには、サル等の大型動物モデルを用いた前臨床試験が不可欠である。これらの背景より、村山庁舎BSL4施設において非特定一種病原体を用いた研究開発体制の構築を目的とする。

想定される取り扱い病原体：重点感染症の起因となる特定病原体に該当するウイルス：ヘンドラウイルス、ニパウイルス、ヘルペスBウイルス、サル痘ウイルス、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス、ハンタウイルス、リフトバレー熱ウイルス等

尚、(7)の業務はいずれも特定一種病原体を用いた業務に該当しないが、全ての業務操作・活動は、BSL4実験室安全操作指針に従い、BSL4実験実施者のみで実施される。

R5年度に実施予定の業務・作業

本年度11月より以下の業務・作業が実施予定である

- (1) 薬剤評価に用いるストックウイルスの作成
- (2) 各ウイルスの遺伝子配列の決定
- (3) 各ウイルスストックの力価（感染粒子数）の測定
- (4) 薬剤評価に用いる培養細胞へのウイルスの感染と増殖と感染細胞応答の解析薬剤評価のための基礎データの収集
- (5) マウスへの感染実験の準備
- (6) マウスへのウイルス感染実験（予備実験・基礎データの収集）

次回の村山庁舎施設運営連絡協議会において進捗を報告