

超多剤耐性結核菌の基準と 第3種病原体の定義の見直しについて

令和4年12月
厚生労働省健康局結核感染症課

超多剤耐性結核菌(XDR)の基準と第3種病原体の定義の見直し

見直しの趣旨

- 結核菌については、人為的な感染症の発生を防止するため、感染症法上、四種病原体等として使用、保管等の基準の遵守が義務付けられている。
- ただし、結核菌のうちイソニアジド及びリファンピシンのみならず二次抗結核薬（フルオロキノロン系薬剤、カナマイシン等）に耐性を有するものを「広範囲多剤耐性結核菌」（以下「XDR」という。）として三種病原体と定義してその所持等の届出が義務付けられるとともに、運搬等に規制が設けられている。
- ※イソニアジド及びリファンピシンに対し耐性を有する結核菌を「多剤耐性結核菌」（以下「MDR」という。）
- ※平成27年に三種病原体等として取り扱う多剤耐性結核菌の定義をMDRからXDRに変更。
- 一方、新薬の開発（例：ベダキリン、リネゾリド）及びフルオロキノロン薬の耐性率及び使用状況の変化に伴い、WHOにおいては、2021年10月にXDRの定義の治療薬を変更した（下記）。

WHOによるXDR-TB,定義新旧対照表

	新	旧
XDR-TB	INH+RFP+少なくとも一つのフルオロキノロン薬（モキシフロキサシン又はレボフロキサシン）及びベダキリン又はリネゾリドのいずれかに耐性を有する	INH+RFP+少なくとも一つのフルオロキノロン薬+何れかの二次注射剤（アミカシン、カナマイシン又はカプレオマイシン）に耐性を有する

(参考)

平成十年政令第四百二十号 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令

(三種病原体等の結核菌が耐性を有する薬剤)

第一条の四 法第六条第二十二項第二号の政令で定める薬剤は、第一号に掲げる薬剤及び第二号に掲げる薬剤とする。

一 オフロキサシン、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン又はレボフロキサシン

二 アミカシン、カナマイシン又はカプレオマイシン

記載の見直しについて

- 三種病原体として取り扱う多剤耐性結核菌の定義について、今回の政令改定において、第3種病原体の基準をWHOのXDRの新基準の通りに変更してはどうか。

見直しに応じたベダキリン及びリネゾリドの感受性試験について

背景

<現状>

- 結核菌の薬剤感受性については、現行の届出票において、一次抗結核薬の感受性結果を記入している。
- また、三種病原体等である多剤耐性結核菌の取扱い等について（平成27年通知）において、結核菌については、三種病原体等の基準を満たすかどうかの確認を依頼している。
- 一方、WHOのXDR結核菌の新基準であるベダキリンとリネゾリドの感受性試験については、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の指針が示す試験方法又は米国のCLSI（臨床及び検査室基準設定機構）が示す試験方法のいずれにおいても示されていない（CLSI M24 3rd edではベダキリンの耐性遺伝子変異とリネゾリドのMGITでの比率法基準濃度は示されているが、各々逆はない）。また各々検査キットが市販されていないため、一般検査室でこれらの薬剤感受性試験を実施するのは極めて困難と思われる。

<課題>

- 各自治体において、ベダキリンとリネゾリドの感受性試験を行うことが難しく、XDR結核菌かどうかの判断が困難である事例がでてくる可能性がある。

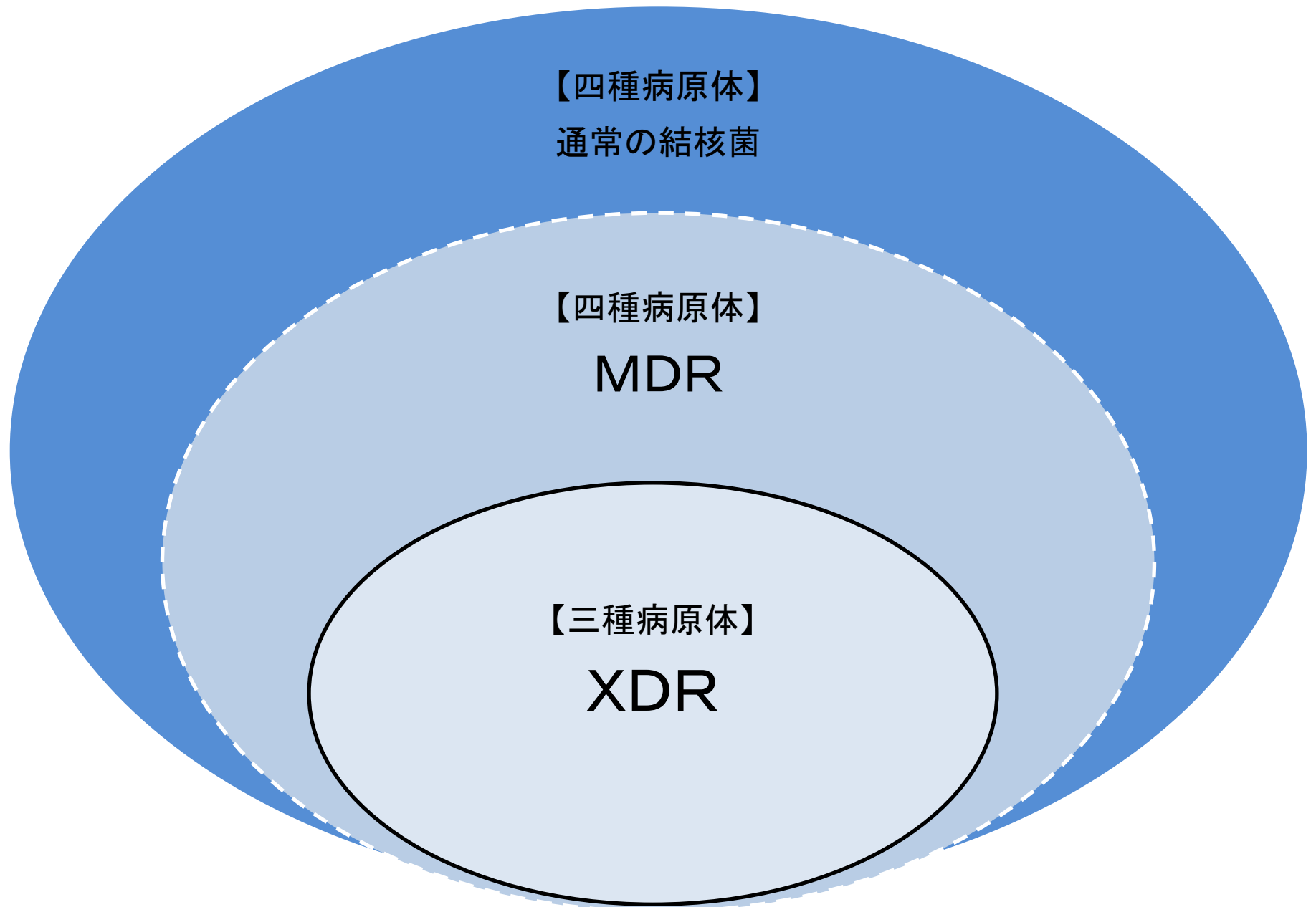
<結核研究所からの提案>

- ベダキリン及びリネゾリドの感受性試験については、従来から薬剤耐性結核菌の調査研究を取り扱っており、国際保健機関(WHO)より結核菌に関する国際リファレンス検査施設(Supra-National Reference Laboratory)に指定されている結核予防会結核研究所で実施することが適当ではないか。

対応

- MDRもしくはPre-XDR結核菌の菌株を結核研究所に送付していただき、ベダキリン及びリネゾリドの感受性試験をしてはどうか。

多剤耐性結核菌の対象範囲の関係



(参考) 現行の病原体等管理規制における対象病原体の選定と分類

〔所持等の禁止〕

《一種病原体等》

- エボラウイルス
- クリミア・コンゴ出血熱ウイルス
- 痘そうウイルス
- 南米出血熱ウイルス
- マールブルグウイルス
- ラッサウイルス

(以上6)

〔所持等の許可〕

《二種病原体等》

- SARSコロナウイルス
- 炭疽菌
- 野兔病菌
- ペスト菌
- ポツリヌス菌
- ポツリヌス毒素

(以上6)

〔所持等の届出〕

《三種病原体等》

- Q熱コクシエラ、○狂犬病ウイルス
- 広範囲超多剤耐性結核菌**

政令で定めるもの

- コクシジオイデス真菌、○サル痘ウイルス、○腎症候性出血熱ウイルス、○西部ウマ脳炎ウイルス、○ダニ媒介脳炎ウイルス、○オムスク出血熱ウイルス
- キャサナル森林病ウイルス、○東部ウマ脳炎ウイルス、○ニパウイルス
- 日本紅斑熱リケッチア
- 発しんチフスリケッチア
- ハンタウイルス肺症候群ウイルス
- Bウイルス、○鼻疽菌、○ブルセラ属菌、○ベネズエラウマ脳炎ウイルス
- ヘンドラウイルス、○SFTSウイルス、○リフトバレーウイルス、○類鼻疽菌
- ロッキー山紅斑熱リケッチア

(以上24)

〔基準の遵守〕

《四種病原体等》

- インフルエンザウイルス(血清型がH2N2のもので新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く)
- インフルエンザウイルス(血清型がH5N1、H7N7のもので新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く)
- 新型インフルエンザ等感染症の病原体
- 黄熱ウイルス
- クリプトスポリジウム
- 結核菌
- コレラ菌
- 志賀毒素
- 赤痢菌属
- チフス菌
- 腸管出血性大腸菌
- パラチフスA菌
- ポリオウイルス

政令で定めるもの

- インフルエンザウイルス(血清型がH7N9のもので新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く)
- ウエストナイルウイルス
- オウム病クラミジア
- デングウイルス
- 日本脳炎ウイルス

(以上18)

国が所持を把握

- 国又は政令で定める法人のみ所持(施設を特定)、輸入、譲渡し及び譲受けが可能
- 運搬の届出(公安委)
- 発散行為の処罰

- 試験研究等の目的で厚生労働大臣の許可を受けた場合に、所持、輸入、譲渡し及び譲受けが可能
- 運搬の届出(公安委)

- 病原体等の種類等について厚生労働大臣へ事後届出(7日以内)
- 運搬の届出(公安委)

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

(参考) 規制の対象となる病原体等の分類の考え方

分類	規制	分類の考え方
一種病原体等	所持等の禁止	<ul style="list-style-type: none">・現在、我が国に存在していないもので、治療法が確立していないため、国民の生命に極めて重大な影響を与える病原体。・国際的にも規制する必要が高いとされ、BSL4での取り扱いが必要。・原則、所持・輸入等を禁止するが、国又は政令で定める法人で厚生労働大臣が指定したものが、公益上必要な試験研究を行う場合に例外的に所持等を認める病原体等。
二種病原体等	所持等の許可	<ul style="list-style-type: none">・一種病原体等ほどの病原性は強くないが、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるもの。・近年テロに実際に使用された病原体等が含まれる。・許可制により、検査・治療・試験研究の目的の所持・輸入を認めるもの。
三種病原体等	所持等の届出	<ul style="list-style-type: none">・二種病原体等ほどの病原性はない(死亡率は低い死亡しないわけではない。)が、場合により国民の生命・健康に影響を与えるため、人為的な感染症の発生を防止する観点から、届出対象として、その所持状況を常時把握する必要がある病原体等。・主に、四類感染症に分類される動物由来感染症の病原体が含まれる。
四種病原体等	基準の遵守	<ul style="list-style-type: none">・A型インフルエンザウイルスなど、病原体の保管・所持は可能であるが、国民の健康に与える影響を勘案して、人為的な感染症の発生を防止するため、保管等の基準の遵守を行う必要がある病原体等(我が国の衛生水準では、通常は死亡に至ることは考えられない病原体)。・所持者が使用、保管等の基準を遵守する必要がある病原体等。

(参考) 感染症法に基づく病原体等管理規制の規制事項一覧

規制事項		一種	二種	三種	四種	備考
病原体の所持	禁止	許可	届出	基準の遵守	一種病原体等は国、独立行政法人、その他政令で定める法人であって厚生労働大臣が指定した者のみ所持、輸入が可能	
病原体の輸入	禁止	許可	届出	—		
所持者の欠格条項	/	○	—	—	許可を受ける所持者の条件	
許可の基準		○	—	—	所持目的が検査、治療、医薬品その他省令で定めるもの	
許可の条件		○	—	—	許可に条件を付することができる	
許可証		○	—	—	許可証の交付	
許可事項の変更		○	—	—		
譲り渡し・譲り受けの制限	○	○	—	—		
所持者の義務	感染症発生予防規程の作成	○	○	—	—	関係者への周知・自主的な病原体等の適正な取り扱いの確保
	病原体等取扱主任者の選任	○	○	—	—	医師、獣医師、歯科医師、薬剤師、臨床検査技師、その他
	教育訓練	○	○	—	—	病原体等の適正な取り扱いを図る
	運搬の届出(公安委員会)	○	○	○	—	移動途中の盗取、交通事故による感染症の発生・まん延の防止
	記帳義務	○	○	○	—	病原体等の使用状況を明らかにする、規制当局の把握
	施設の基準	○	○	○	○	バイオセーフティ、バイオセキュリティの項目が含まれる
	保管等の基準	○	○	○	○	
	事故届出	○	○	○	○	盗取等が生じた際は遅滞なく警察(海上保安庁)に届出
	滅菌譲渡	○	○	○	○	
	災害時の応急措置	○	○	○	○	地震、火災その他災害が生じた際の応急措置及び警察への通報
監督	感染症発生予防規程の変更命令	○	○	—	—	
	解任命令	○	○	—	—	病原体等取扱主任者の解任命令
	指定・許可の取り消し	○	○	—	—	
	滅菌等の措置命令	○	○	—	—	
	報告徴収	○	○	○	○	適正な病原体等の取り扱いについて報告を求めることができる
	立入検査	○	○	○	○	厚生労働省、警察(海上保安庁)が実施可能
	改善命令	○	○	○	○	施設基準、保管等の基準について改善を求める
災害時の措置命令	○	○	○	○		