

出國報告（出國類別：其他－研究）

赴日本研習「疫苗品質檢驗用國家標準品製備體系暨 ABSL2 及 ABSL3 相關設施、管理及安全防護」實務

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：紀長文 副研究員

派赴國家：日本

出國期間：105 年 11 月 27 日至 12 月 06 日

報告日期：中華民國 106 年 2 月 14 日

## 摘要

為建立本署未來動物生物安全第二等級（Animal Biosafety Levels 2 ABSL2）及動物生物安全第三等級（Animal Biosafety Levels 3, ABSL3）動物設施之運作、管理及安全管控體系等需求，亦為瞭解現階段日本官方對 ABSL2、ABSL3 及 ABSL4 動物房運作管理及生物安全防範體系等實際執行面之現況，遂由職紀長文赴日本國立感染症研究所（National Institute of Infectious Disease, NIID）進行 105 年度「疫苗品質檢驗用國家標準品製備體系暨 ABSL2 及 ABSL3 相關設施、管理及安全防護實務」人才培訓進修計畫。

本案研修之內容主要為汲取日本 NIID 在 ABSL2 及 ABSL3 動物房設計、規劃及管理等方面之經驗，將有助於提升本署 ABSL2 級動物房之運作及管理更符合世界先進國家實驗室等級之水準。另亦為建立中日官方雙向實驗動物管理、技術支援與資訊交流體系之合作平台。開拓與日本官方實驗動物操作技術之訓練及支援管道，以因應新興生物藥品動物實驗品質檢驗之需求。除獲取減毒活性疫苗病原檢測之日本產官學界現況與新知外，並了解 NIID 在國家標準品製備之最新情形，同時藉此研修獲得最新之登革熱病原安全性評估模式及診斷方法等資訊，有助於我國能即時掌握國際最新技術與相關法規發展，作為我國制定登革熱疫苗製劑及診斷試劑管理法規之參考依據。另外藉此研修進行台日官方間技術經驗之交流，除了可提昇我國對疫苗製劑及體外診斷試劑之檢驗及品質管理之水準外，亦對我國於建立國家標準品的經驗上有莫大助益。

## 目次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	3
參、研修內容.....	4
肆、心得及建議 .....	31

## 壹、目的

本署為配合衛生福利部例行性或緊急防疫需求等國家疫苗接種計畫政策之執行、提升相關疫苗執行動物試驗品質檢測之生物安全性、再則配合未來生物科技日新月異之進步與發展，因應國內生物科技產業對各類進行中新疫苗之研發（黃熱病日本腦炎疫苗、第三代新四價流感疫苗、H5N1禽流感、細胞培養流感疫苗、腸病毒71疫苗及登革熱疫苗）國家品質檢驗方法之研究及國外各類新型減毒日本腦炎疫苗（如賽諾菲安萬特之Live attenuated SA14-14-2 vaccine，produced by Yellow fever virus）或組織培養之不活化狂犬病病毒疫苗之查驗登記及例行性封緘檢驗案等動物檢驗及安全品質提升等需求，藉考察期間，再次深化及擴展台日官方在相關疫苗藥品品質檢驗試驗之技術架構與資訊交流、經驗共享體系等跨國官方合作需求。同時提升本署動物房ABSL2各項軟硬體設施及安全管理體系符合世界先進國家之國家實驗室管理等級水準，擴展國際合作領域及儘速與國際檢驗管理體系之現狀接軌，遂派職赴日執行是項人才培訓計畫。

本研修計畫之目的主要涵蓋有三要點：一、期望藉由研修期間，瞭解現階段日本登革熱病毒（Dengue virus）感染之流行病學、診斷方法、防疫用疫苗及診斷或檢驗用國家標準品之研究發展規劃、製備及管理等方面之現況。研修將有助於本署規劃相關登革熱制訂目標之時間及經費，並可儘速提升本署國家標準品及診斷試劑品質管理體系符合世界先進國家國家實驗室等級水準，擴展各類疫苗檢測情報搜集之國際合作領域。二、為建立台日官方雙向疫苗國家品質檢驗、檢驗用國家標準品病毒株之製備、標定及管理、相關技術架構與WHO資訊交流之合作平台。三、持續開拓與日本官方病毒性疫苗國家品質檢驗部門合作聯絡管道與技術支援平台-建立台日官方在國家品質檢驗用國家標準品製備經驗之交流、合作製備及因應緊急防疫需求或國家標準品不足之緊急供應鏈。

本研修行程由105年11月27日起至12月6日為止，共計10天。研修之內容係以汲取日本官方在(Animal Biosafety Levels 2 ABSL2), ABSL3及ABSL4 之建造規劃、設計、運轉管理、生物安全管制措施及監控體系等經驗，並瞭解日本官方現階段在動物生物安全監控及管理之政策，期望藉由經驗之汲取，進一步作為建構我國動物生物安全監控系統運作時之參考依據，藉由技術與經驗之交流，促進我國與日本官方

間實質關係，以提升本署動物實驗室品質管理系統達世界級實驗室之水準。此次參訪行程之排定係經由獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)品質管理部GMP專家高橋元秀博士 (Dr. Motohide Takahashi)、動物管理室康至綱博士 (Dr. Ami Yasushi)、日本厚生省國立感染症研究所病毒第一部西條政幸部長 (Dr.Masayuki Saijo) 及品質保證管理部第二室室長落合雅樹博士 (Dr. Masaki Ochiai) 等人居中協調安排，始能短期內成行赴日研修之所有行程及目的。

日方安排參訪及研修之部門及負責人員在國立感染症研究所(NIID)村山分室 (Murayama branch) 相關參訪研習單位及會晤人員計有動物管理室康至綱博士、流感病毒研究中心 (Center for influenza virus Research) 第三室室長板村繁之 (Dr.Shigeuki Itamura) 博士、品質保證管理部第二室室長落合雅樹博士及生物安全委員會及ABSL3動物設施管理之山本明彥博士 (Dr. Akihiko Yamamoto)。另，戶山廳舍 (Toyama headquarter) 相關參訪研習單位及會晤人員則有病毒第一部部長西條政幸博士 (Dr.Masayuki Saijo)、狂犬病疫苗品質檢驗研究之伊藤睦代博士 (Dr. Mutsuyo Takayama-Ito)、病毒第一部第二室 (負責日本腦炎品質檢驗暨登革熱等Laboratory of Vector-borne virus之流行病學分析) 主任研究官田島茂博士 (Dr. Shigeru Tajima) 及感染病理部電子顯微鏡室片岡紀代博士 (Dr. Michiyo Kataoka)。另於12月1日赴該所位於新宿之戶山廳舍與所長倉根一郎博士 (Dr. Ichiro Kurane) 晤談，強化本署與日本NIID相關實驗室相互接軌及互動合作之模式，並建立我國與日方間技術與經驗交流之橋樑管道，增加我國積極日本官方之各種相關衛生活動之機會及建立官方實質交流之目的，並突破現行參與世界衛生組織國際合作之困境，期使縮短台灣成為地球村願景之時間。

## 貳、過程

### 參訪計畫之行程及會晤人員

Date	Plan	Remark	
11.28 (Mon)	(1) Introduction of Animal facility and management	Dr. Ami	
11.29 (Tue)	(2) Introduction ABSL2 animal testing facility for Vaccine Quality Control System (3) Introduction ABSL3 animal testing facility for Pandemic and pre-pandemic Flu vaccine Quality Control System		
11.30 (Wed)	(1) Introduction of Flu virus research center and Tour of ABSL3 animal testing facility for Flu virus (2) Introduction of Seasonal Flu vaccine Quality Control System and QC Lab tour	Dr. Itamura	
12.01 (Thu)	9:30 Courtesy visit to Director-General of NIID	Dr. Kurane	
	(1) Discussion on a Laboratory Control System for Dengue virus Survey and Establishing Reference antiserum for the Survey (2) Quality Control issue on Dengue vaccines	Dr. Saijo Dr. Lim Dr. Tajima	
12.02 (Fri)	(1) Discussion on a Laboratory Control System for Dengue virus Survey and Establishing Reference antiserum for the Survey (2) Quality Control issue on Dengue vaccines		
12.05 (Mon)	AM	(1) Introduction of QA department, NIID	Dr. Ochiai
	PM	(1) Lecture on Bio-Safety/Security, NIID	Dr. Yamamoto

## 參、研修內容重點摘要

日本厚生勞動省國立感染症研究所（National Institute of Infectious Disease, NIID）為負責日本最高國家品質檢驗及防疫機構，任務執掌是執行日本國內相關生物製劑國家品質檢定、Dengue 疾病診斷防疫檢查及各類藥物研究等工作，因 NIID 之業務執掌與本署相關業務相近且具有同質性，其亦為世界衛生組織之亞洲協同共同試驗室，配合 WHO 亞洲區域相關衛生政策之執行或區域研究合作計畫之推動單位。再則考量 NIID 除 P2 實驗室外，亦同時擁有 P3 及 P4 計 26 間實驗室，其中村山分室（Murayama）計有 11 間 BSL 3 實驗室（8 間用於相關 *In Vitro* 試驗之研究，3 間 ABSL 3 用於小動物試驗之研究）及 2 間 P4 實驗室（分別應用於 *In Vitro* 試驗及小動物試驗之研究）。另，戶山廳舍（Toyama）計有 13 間 BSL 3 實驗室（其中 7 間用於病毒疫苗及相關試驗之 *In Vitro* 研究，另 6 間屬 ABSL3 用於小動物相關試驗之研究），為汲取該單位在 ABSL2-ABSL4 軟硬體設施設計、運作及實驗動物之使用、照顧及管理經驗，遂選擇該單位作為本計畫研修議題訓練之重點單位。

### 一、生物安全委員會（Bio-Safety/Security Committee）

NIID 生物安全委員會針對所有新進人員及外國研究人員於使用或參訪 P2-P4 設施前，均需接受 Progress of countermeasures for biohazard、Regulations on the safety control of laboratories handling pathogenic agents、Controlling infectious aerosols、Operation of biological safety cabinet 及 Practices of biosafety 等 5 部分之生物安全教育訓練，並於訓練完成後要求接受訓練人員填寫相關問卷表格，詳細記載個人過去曾經在業務執行上所操作過之病毒或細菌種類及相關訓練記錄於表格中，並將之列檔於該機構相關資料庫中備查。

### 二、日本國內實驗動物科學應用與管理之相關法律及規範

厚生勞動省 NIID 在實驗動物之福利、保護、管理及使用之法案(Law)、標準 (Standard)、規範(Regulation)及指南(Guide)方面均有非常完整之條文規範。日本動物管理重要之法律為 1962 年公告之第 105 號「動物の愛護及び管理に関する法律」(Act on Welfare and Management of Animals, Act No. 105 of 1962)、2005 年公告之第 68 號「動物之人道對待及管理法」(Law No 68, June 2005 Partial Amendment, The law for humane treatment and management of

Animal)，官方之所有實驗動物管理均需遵循此法條，此法條亦稱之為 3R 法，即實驗者必須確實遵照規定對所欲進行之實驗，確實符合減量 (Reduction)、精緻 (Refinement) 及取代 (Replacement) 之 3R 精神。亦需減少動物在實驗之過程中之疼痛及刺激。另除在法律規範下，亦須符合在法律條文下與實驗相關之 2006 年 4 月日本環境部(Notice No 88 of the ministry of the environment) 公布之「Standards Relating to Care and Management of Laboratory Animals and Relief of Pain」標準、厚生勞働省 2006 年 6 月制訂之「Fundamental Guidelines for proper Conduct of animal Experiment and Related Activities in institution」相關規範及 NIID 實驗動物照顧與使用委員會 (Animal care and use Committee) 相關之所內規範(Institutional Regulation)「Guides for Animal Experiments Performed at NIID」，NIID 所長對所內執行之動物實驗及相關活動需負完全之責任，並被賦予成立實驗動物照顧與使用委員會、建立動物實驗之規範 (Institutional Regulation)及動物實驗操作步驟 (Animal Experiment Protocols) 審核等職責。

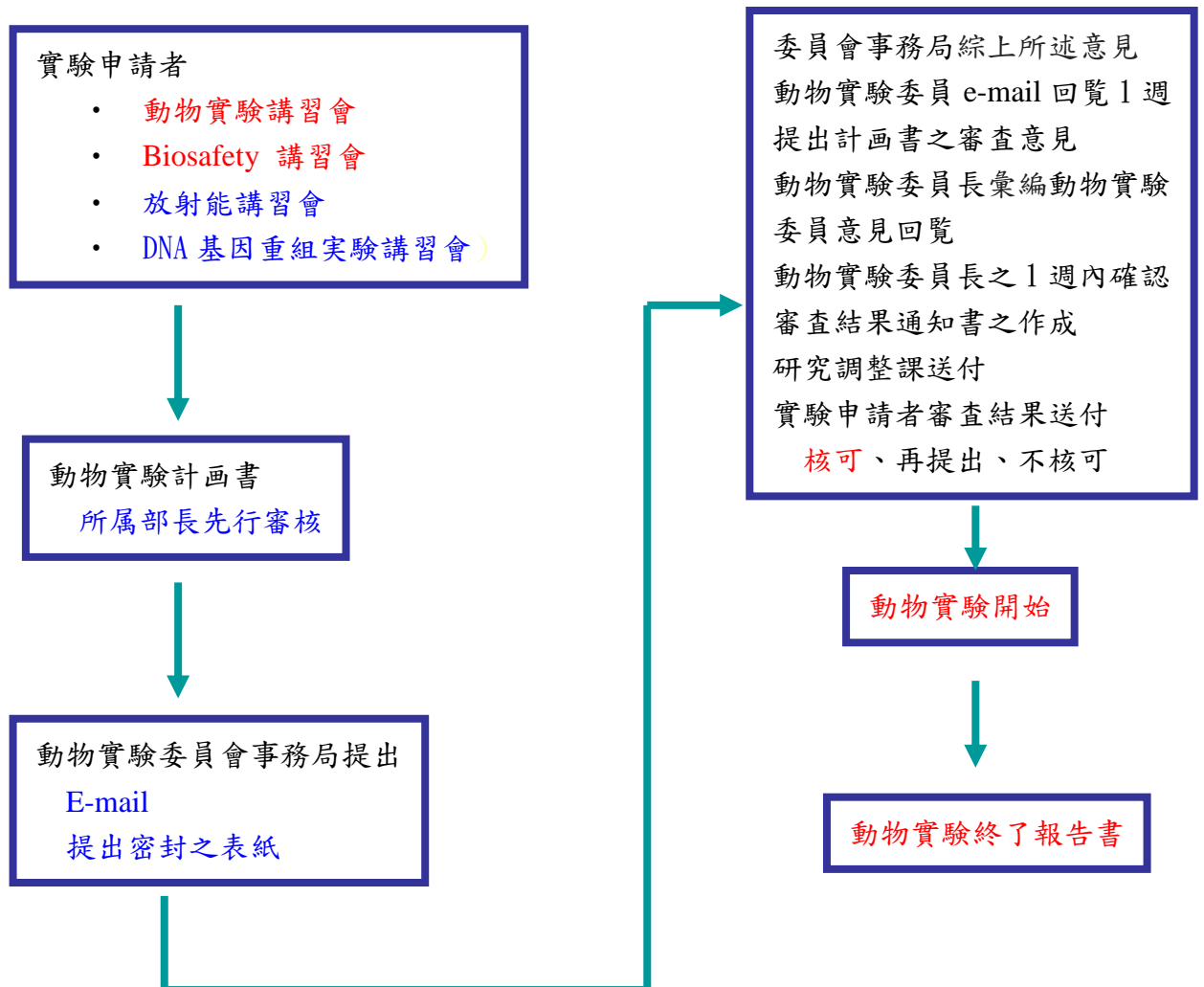
### 三、NIID 實驗動物倫理委員會 (Committee of institute Animal Welfare, CAWF) 之運作及動物實驗申請審查模式

NIID 實驗動物倫理委員會 (CAWF) 之職責有二點：一、對申請實驗單位或研究者之動物實驗計畫書之內容進行瀏覽及核定，計畫申請案是否符合動物福祉 (Animal Welfare) 及動物實驗之規範 (Institutional Regulation)，並瀏覽動物實驗操作步驟 (Animal Experiment Protocols) 是否符合法案(Law)、標準 (Standard)、指南(Guidelines)及所內規範(Institutional Regulation)。二、其亦肩負所有完成動物實驗後結果之再審查責任，確認該動物實驗是根據 Animal Experiment Protocols 來執行。另 NIID 在整個動物實驗計畫書之審核過程中，會針對實驗或研究之目的及方法要求申請者需送計畫書於該專業領域如放射活性物質 (包括 X 射線)、基因工程產品 (包括動物)、感染性物質 (infectious agents)、化學毒性 (toxic chemicals) 及來至人體之相關物質 (materials from human) 等相關委員會先行審核並經核可後，始可提報實驗動物照顧與使用委員會進行最後之審查及核可。日本在動物實驗管理之約束力而言，法律重於規範，規範重於指南；另在適用之對象及動物範圍亦有所不同。隨報告將列出上述法案、規範或指南之全文或重點摘要於附錄，以供



參考。

NIID 以 4Rs 原則教育進行動物試驗的研究人員建立應有責任的基本道德觀 (Responsibility)，並將動物試驗標準化以增進試驗的重複性 (Reproducibility)，並遵循 3Rs 原則中減量與精緻化的最基本策略。將實驗動物房舍設施標準化則是使動物試驗容易落實標準化的最基本硬體設備。所有研究人員或新進人員必須完成由 CAWF 負責訓練之「Animal Welfare and Institutional Regulation」及所屬部門之部長教授「How to use animal facility」課程等兩訓練課程後，向動物管理室申請並取得門禁授權許可，才得以從事動物實驗計畫之申請及操作 (如附圖一)。



圖一、動物實驗計畫書の準備・申請・實驗開始・終了報告書

NIID 各部門在向實驗動物照顧與使用委員會提出動物實驗計畫書審核申請前，該動物計畫書之內容須先經提報單位部長之審核並確認其內容符合動物福祉及感染研相關實驗動物規範後，始能以電子郵件之方式 ([animal-office@nih.go.jp](mailto:animal-office@nih.go.jp))，檢附計畫書提交實驗動物照顧與使用委員會事務局之執行秘書 (動物管理室花木賢一室長)。執行秘書再將此含附件之 e-mail 轉知動物實驗審核委員回覽附件，委員將依計畫書之內容進行審核並提出審查意見，該意見亦將以電子郵件傳遞至 CAWF 委員長(召集人)，經其確認內容無須改善或疑慮時，簽署核可該申請計畫書，由執行秘書負責作成審查結果通知書並交由研究調整課遞送至實驗申請者。NIID 一般每年之動物實驗計畫書約 300 件，其中 150 件為研究計畫由 8~10 位 CAWF 委員共同審核，另，150 件則為例行性國家品質檢驗案件之動物實驗申請案，此部分計畫書不審查，動物實驗計劃中一般約有 10% 計畫會被重複審核 3~4 次。今(2016 年)年感染研之動物實驗計畫書申請案共計 416 件。CAWF 委員會之成員涵蓋負責動物實驗之各部門部長(當然委員)、DNA 基因重組部部長、動物管理室室長副所長、病毒第三部部長、免疫學部部長、病理學部部長、放射線委員會委員長及生物安全委員會委員長等人員共同所組成。CAWF 委員對動物計畫書之審查重點乃在於計畫之內容是否符合動物福祉之規範、實驗之動物數量計算方式是否合理及符合 3R 原則、實驗操作過程中對實驗動物疼痛評估之等級、什麼條件下進行人道終結及如何執行安樂死。

表一、評估實驗動物疼痛之審查基準

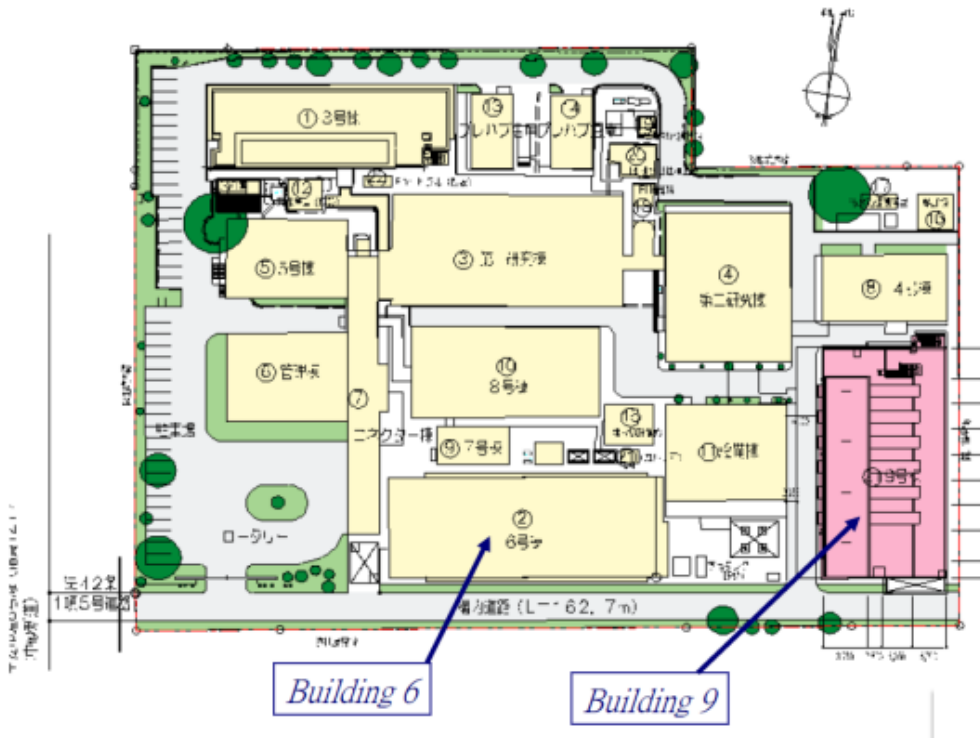
疼痛分類	審查之基準
A 類	不會引發動物嚴重的症狀 (體重減輕，食慾不振，降低活性) 或非致命 (感染) 的實驗
B 類	會造成動物輕微短暫之壓力及持續時間短之疼痛，非致命 (感染) 應考慮嚴重的症狀與實驗的必要性
C 類	無法避免嚴重的壓力和疼痛實驗，致死伴有嚴重的症狀 (感染) 之動物實驗，緩解疼痛的必要措施
D 類	無麻醉有意識的動物，卻給予更高或達近疼痛可容忍末端的

動物實驗，應禁止實驗
------------

四、實驗動物營運委員會

國立感染症研究所實驗動物之管理除實驗動物倫理委員會（CAWF）負責審核動物實驗計畫外，另亦依據國立感染症研究所實驗動物管理運營規程之規範，另設置實驗動物營運委員會（位階較低之委員會），依據國立感染症研究所實驗動物管理運營規程（共4章31條）針對動物實驗施設之共同利用、動物實驗施設利用方法、實驗動物健康及安全之保持、健康管理及實驗動物之防疫保安措施、異種複數動物之飼育、實驗動物脫出及侵入之防止、實驗動物搬出禁止、實驗動物等污染防止、實驗動物數把握、記錄保存及報告、異常事態通報、備品搬入、搬出的制限、違反行為之處置（依情節之輕重，給予違反者20萬~100萬之罰金）、動物施設之營運及管理、教育訓練課程制訂及預算規劃及使用提出建議及制訂管理方針。委員會之成員由副所長、動物管理室室長、各動物實驗施設管理者、總務長、獸醫科學部部長及各委員會推派之委員所組成。

*Map of NIID Murayama Campus*



圖二、村山分室 P2、P3、P4 施設及 ABSL2-ABSL4 位置分佈圖

## 五、P2 (ABSL 2) 及 P3(ABSL 3)實驗室之生物安全規範及管控措施

- 1.門禁管理及權限管制措施：試驗室所有通道均設置門禁管制系統，人員進出均需配戴識別磁卡及刷卡，磁卡亦進行分區及權限管制，非責任區則完全無法進入，強行或未經許可進入者將遭移送安全委員會議處或革職之處分。
- 2.高風險設施之安全管控： P3 及 P4 大樓入口處設置 24 小時駐點警衛，對進出之人員進行嚴格之認證管控，非該區研究人員均不得進入，ABSL2-ABSL4 實驗室進出管控則採用瞳孔鑑識及監視系統，各項感染性生物性材料及數量均作嚴密管制及保安監控。當試驗室遭受恐怖攻擊及侵入事件時，將自動啟動保安設施完全將 P3 及 P4 試驗室封閉，感染性生物性材料及入侵之人員亦將被隔離於該區而無法進出。
- 3.進入 ABSL2、 ABSL3 及 ABSL4 動物試驗室時，依檢驗性質及生物安全等級之不同，人員門禁管制採不同之權限，ABSL-2 區域採 Limited access，ABSL-3 區（含）以上則採 Control access。實驗動物主要以齧齒類小鼠、貓（Cat）、沙鼠（Gerbil）及 Mastmisis 等 4 類之品系為主。另，無特定病原（Specific Pathogen Free, SPF）齧齒類實驗動物之籠架，屬於正壓設計（positive air flow），天竺鼠及兔籠架系統，考量潔淨度及氨含量則以自動沖洗系統（automated flashing water system）之設計為主。
- 4.實驗人員進入動物試驗室前，將依 ABSL 2-ABSL4 等級之不同，嚴格規定分別更換不同之制式實驗衣及鞋具，並著口罩、帽套及手套。
- 5.ABSL-3 區實驗動物之飼養則考量操作病原微生物之生物安全性，籠架大多置於 Biosafety cabinet 中飼養。為避免污染及試驗操作者之安全性，均以生物安全性高之 Biosafety cabinet 進行實驗操作。
- 6.實驗動物皆已以有蓋之塑膠盒進行運送。另，人員之保護裝備隨病原性操作之等級而適時升級 PPE，並嚴格要求研究人員依 ABSL2~ABSL4 著裝的標準程序進行著裝。
- 7.廢棄物之處理，非感染性之廢棄物不須滅菌處理，惟對於具感染性之廢棄物(含實驗動物)則採二次滅菌方式處理，由研究人員親自滅菌，將感

染性廢棄物先裝入二層黑色塑膠袋後，再置入黃色塑膠盒中進行第一次高壓蒸汽滅菌，完成滅菌後取出黑色塑膠袋，黏貼紅色標籤置於-20℃冷凍櫃中貯藏並記錄數量及公斤，累積一定數量後黑色塑膠袋再裝入錫袋中密封，進行第二次高壓蒸汽滅菌，完成滅菌後取出錫袋置於非感染貯藏區貯藏。

#### 六、村山分室（Murayama branch）研修（105.11.28～11.30）：

主要研修分成 ABSL2, ABSL3 及流感研究中心 BSL3 實驗室及 ABSL4 之現況簡介（圖二）、相關管理措施及生物安全教育訓練，現分述如下：

##### （一）實驗動物管理室之研修（105.11.28～11.29）：

NIID 於戶山廳舍及村山分室各別設立實驗動物設施，並成立專責之動物管理室，動物管理室之預算為每年 3000,000 日圓，由康至綱博士（Dr. Ami Yasushi）擔任主任官，負責該室負責感染研實驗動物設施之運作、維護、管理、國家品質檢驗、生物藥品之檢測及因應各類研究之實驗動物繁殖管理等事務。該室設檢驗技官一名負責動物房潔淨度定期進行微生物和環境監測、動物檢疫及疾病篩選。其他清潔餵飼工作人員計 15 位，其中 4 位負責靈長類之照顧（需接受專業訓練）、4 位負 SPF 類動物之照顧、7 位負責行政支援工作、動物環境監測及疾病監控等工作。另該室亦負責開發新的動物模型應用於傳染病和實驗室動物傳染病研究。另村山分室動物管理室依照 NIID 實驗動物倫理委員會之規範（Committee of Animal Welfare, CAWF），要求所有動物實驗之進行均需符合 4Rs (Replacement、Reduction、Refinement 及 Responsibility) 及注意操作動物接種之生物安全性及保定，要求實驗者接受必要之訓練，避免被動物咬傷或抓傷，為考慮操作之安全性，若有必要時，可在注射前對實驗動物實施麻醉注射。注射針筒於注射後連針直接丟入專用容器中貯存，嚴禁再套上針套，以免發生刺傷手情形。另凡研究計畫動物實驗涉及感染性研究者，為避免清潔工作人員因不熟悉感染原而受感染，一律由研究者負責動物之餵飼及墊料更換。一般未操作感染性之動物照顧則由一般清潔工作人員執行清潔餵飼之工作。該管理室 2016 年實驗動物使用量（依動物品系），在小鼠為 11,800 隻、兔子為 100 隻、天竺鼠 2,000 隻、大鼠為 1,500 隻及靈長類 30 隻。

國家品質檢驗用之動物設施，嚴禁進行 Mouse hepatitis virus、Sendai virus 及 Bordetella bronchiseptica 等相關研究，即使動物倫理委員會通過該動物實驗計劃書，動物管理室也會拒絕不允許進行研究。

村山分室動物實驗設施依生物安全等級及使用目的分為第二動物實驗中心 (2<sup>nd</sup> Building, ABSL 2)、4<sup>th</sup> Building (ABSL 3)、6<sup>th</sup> Building (ABSL 3)及流感管控中心大樓(building 9, ABSL4)等 4 棟動物實驗建築物。

## (二) 第二動物實驗中心 (2<sup>nd</sup> Building) 之研修

2<sup>nd</sup> Building 為最早成立之實驗動物中心 (national quality control 國家品質檢驗用之動物設施)，為一上下兩層之建築物，全部區域均為負壓及高效率過濾設施 (Hepa filter)，功能區計動物管理室、動物接收區、更衣淋浴區、飼養區、前室、籠架洗滌區(隧道式籠具清洗機)、清潔籠架貯存區、Autoclave 高壓滅菌區、飼料貯存區、屍體貯存區、機械控制區、緩衝區及疾病檢驗診斷室 (如圖三及圖四)。有主要飼養為 SPF 或清淨等級之實驗動物，品系則為 ddy strain/小鼠、Hartley/天竺鼠、Wistar/大鼠及 New Zealand/紐西蘭白兔等四類，執行之檢驗業務為異常毒性試驗 (Abnormal toxicity test)、安全性試驗 (Safety test)、小鼠體重減輕試驗 (Mouse body weight decrease test)、小鼠組織氨敏感性試驗 (Mouse histamine sensitivity test)、小鼠淋巴球增生性試驗 (Mouse lymphocyte promotive test)、熱原試驗 (Pyrogen test) 及無毒化試驗 (Detoxification test)。第二動物實驗中心 (Building 2) 2 樓之 201 及 204 室為 research study room、202 室為 pertussis safety area (LPU, BWDU, HSU)、203 室為 Live attenuated vaccine abnormal toxicity test area (MMR)，由於日本德國麻疹疫苗病毒株在免疫 3 週後之兔子及天竺鼠體內不會產生中和抗體力價，NIID 認為歐美國家德國麻疹疫苗病毒株在免疫 3 週後之兔子及天竺鼠體內產生中和抗體，易造成病毒株之變異性、205 室為 Hib 或 Hepatitis A or B testing area、206 室為 pertussis safety test 及 potency area、207 室為 IPV potency test area 使用大鼠免疫取血清進行中和抗體試驗，惟全世界 polio type II virus 已經消除，故 NIID 採世界衛生組織之建議 polio type II 之動物免疫及 NT 須於 BSL 3 level 實驗室進行 以避免再次造成感染而散佈。第二動物實驗中心 (Building 2) 之 1 樓區域 101 室為 BCG 及 PPD Safety testing area、102 室為 Live attenuated vaccine testing area (abnormal toxicity, safety, 迷走病毒試驗)、

103 室為 DTaP vaccine safety testing area、104 室原為兔子隻飼養區改為天竺鼠試驗區、105 室為 abnormal toxicity testing area、熱原試驗區僅留 107 室，由於大部分疫苗之熱原試驗 NIID 五年前即已 LAL 取代之，現階段僅 H5N1 疫苗採用熱原試驗、動物需求量已由 800 隻降為 200 隻，108 室及 109 室原為兔子隻飼養區改為小鼠試驗區、110 室兔子隻飼養區 NIID 進行 Rubella 天竺鼠及兔子之免疫試驗，三周後進行 NT titer check 由於日本德國麻疹病毒株並不會產生中和抗體，由此判定病毒株是否產生變異或突變、111 室兔子隻飼養區進行 diphtheria skin testing 試驗區、檢疫之 001 室及 003 室改為雪貂試驗區(一般潔淨區)、002 檢疫室改為 Babesia 試驗區(一般潔淨區)。另外 NIID 國家品質檢驗用之所有新購動物均不做檢疫，僅限於供應商提供之檢疫文件審核(document review and check only)，因考量一至二週之檢疫，恐因實驗動物供應商之不同反易造成交叉汙染。另外 NIID 動物管理室針對不同品系之實驗動物分別建立衛兵鼠之環境監控系統，監測動物主要以小鼠、天竺鼠及兔子為主，其中監測用之小鼠，置於小鼠籠架左側或右側之飼養盒中，依該室使用時間移入適當量之小鼠數量，採每月犧牲及解剖 1 隻小鼠方式進行環境病原培養及監控。另監測用之天竺鼠及兔子亦分別置於天竺鼠(或兔)籠架之左側或右側飼養籠中，數量為 2~3 隻，其監測之方法則以採口腔之 swap 方式進行環境病原培養及監控。

### (三) 第四動物實驗中心 (4<sup>th</sup> Building) 之研修：

為一感染性動物實驗室，為一上下兩層之建築物(如圖五及圖六)，主要功能區分別為動物接收區、更衣淋浴區、飼養區、前室、籠架洗滌區、清潔籠架貯存區、Autoclave 高壓滅菌區、飼料貯存區、機械控制區、緩衝區及靈長類檢疫區(如圖五)。實驗動物飼養室之設定條件可因實驗動物之種類不同而每一飼養室可分別設定，其溫度控制在 18~28°C 間，濕度則介於 25~75% 間，換氣率則每小時 15 次，照明採 12 小時光照/12 小時黑暗，壓力為負壓設定，動物飲水供應均採自動給水系統。主要飼養為 SPF 或清淨等級之實驗動物，品系則為 ddy/小鼠、BALB/c/小鼠、Hartley/天竺鼠、Wistar/大鼠及靈長類(計有 *Macaca fascicularis* (Crab-eating monkey)、*Macaca nemestrina*、

Chorocebus aethiops (Chlorocebus ,Africa green monkey)、Callithrix jacchus、Salmirl boliviensis、Saguinus labiatus、Saguinus mystax、及新世界(New world monkey)等各類品系之靈長類)等 5 類實驗動物。

4<sup>th</sup> Building 本建築物執行之動物實驗檢驗業務大多為需進行感染性試驗-細菌性或病毒性攻擊試驗之效價試驗如百日咳效價試驗 (Pertussis potency test)、霍亂效價試驗、日本腦炎效價試驗、靈長類愛滋病毒試驗研究 (HIV research) 及相關病毒不活化性或 Neurovirulence (MMR, Polio virus) 試驗, 其中 Macaca fascicularis (Crab-eating monkey 食蟹獼猴或長尾獼猴)、Rhesus macaque (Macaca mulatta 恆河猴)及 Chorocebus aethiops (Africa green monkey 非洲綠猴, 亦可用於  $\gamma$  球蛋白及麻疹抗體之 HI 試驗)等三品系之靈長類可用於檢測小兒麻痺或麻疹減毒活性病毒性疫苗之不活化或 Neurovirulence (MMR, Polio virus) 試驗。惟 NIID 使用 Macaca fascicularis (Crab-eating monkey)進行小兒麻痺疫苗之 neurovirulence 試驗, 實驗過程則將同型之待測疫苗與減毒對照標準病毒(Attenuated reference virus)分別稀釋, 其中 Type I 及 Type II 病毒僅稀釋一個稀釋階, 為每 0.1mL 含  $10^6$  TCID<sub>50</sub> 濃度之小兒麻痺病毒。Type I 及 Type II 同型之疫苗組及對照組病毒分別接種於 12 隻(每組)之食蟹獼猴脊髓的腰部擴大區域(lumbar enlargement of spinal cord)。另, 將疫苗與減毒對照標準病毒之 Type III 病毒之濃度由  $10^7$  TCID<sub>50</sub>/ml 採連續稀釋 ( $10$ 、 $10^2$ 、 $10^3$  及  $10^4$ ), 取兩個稀釋階, 每稀釋階之疫苗組及對照組病毒分別接種於 17 隻之食蟹獼猴脊髓的腰部擴大區域, 觀察 17 日後, 進行小兒麻痺 I、II 及 III 型病毒共 116 隻食蟹獼猴解剖並採取腦及脊髓檢體, 進行對照組及實驗組之組織病變之比對及判定 (Histopathology, Lesion index Score 0 to 4), 一般實驗組之病變不得大於對照組。另外麻疹疫苗之殘存神經毒性試驗 (neurovirulence) 亦以食蟹獼猴的腰部擴大區域接種為測試方法, 將疫苗病毒株接種 1 週後之 5 隻之食蟹獼猴、接種 3 週後之 10 隻食蟹獼猴、籠架監控



組之 2 隻食蟹獼猴及環境監控組之 2 隻食蟹獼猴一併進行解剖並採取腦及脊髓檢體，進行對照組及實驗組之組織病變之比對及判定 (Histopathology, Lesion index Score 0 to 4)，一般實驗組之病變不得大於對照組。惟為落實動物福祉及減少實驗動物量，上述之產品經 5 批 Neurovirulence 國家品質檢驗結果均合格後，將不再執行此試驗。

4th Building 操作之微生物計有 Herpes B virus、Siemian varicella virus、Shigella、Salmonella、Mycobacterium tuberculosis、Sendai virus、Bordetella bronchiseptica 及 Mouse hepatitis virus 等種類。

為避免環境污染及操作者之安全，在 4<sup>th</sup> Building 感染性試驗區之動物飼養籠架，均採用獨立通氣式無菌飼育籠架隔離飼養籠 (Individually Ventilated Caging system, IVC) 或將籠架置入 Biosafety cabinet 中飼養及進行實驗操作，籠架之進出、氣口均裝設有 Hepa filter 過濾，糞便及飼料廢棄物均收集於 tray 中並經高壓蒸氣滅菌後移出動物實驗區。操作者需著個人保護裝備 (PPE)，避免因污染而衍生之生物安全危害事件發生。實驗器材及實驗動物於試驗完成後，均須經由高壓滅菌釜之滅菌，始得移出實驗區。

(四) 流感病毒研究中心大樓 (Center for influenza virus Research, building 9. ABSL3~4) 之研修：

該中心為 2009 年 4 月落成完工之 4 層樓建築物，主要為因應季節性、新型流感或禽流感 (Pandemic flu) 流行病學疫情調查、病毒株分離培養及緊急流感疫苗製造病毒株之培養及分讓供應，該建物功能牽涉極高等級之生物安全性，門禁管制系統亦較其他兩棟實驗動物中心更趨嚴密，所有入口及實驗區域均採用指紋辨識系統、磁卡 (Card key system) 及個人權限密碼 (Code) 等三種管制措施，缺一則無法進入該實驗大樓。

該大樓一樓區域設有三間 ABSL-4 等級 In vivo 試驗用之動物實驗室，每間空調系統均為獨立分離設計，進排放氣體均經高效率過濾膜 (Hepa filter)

之過濾，廢棄之實驗材料、墊料及糞尿液均經收集至 Tank 中後，經由高壓蒸氣滅菌後移出動物實驗區，該試驗區之實驗動物以雪貂 (ferrets) 為主，實驗者進入該區前必須先確認實驗室外 Security monitor system 所呈現內部運作之儀器及數據值，在所有條件如壓差、溫度、濕度、氣密度變化均正常及無其他工作者在該區進行實驗時始可進入。進入前必須記錄進入者之姓名、時間及壓差，出室之時間亦需登錄於該 Checkpoint list。本動物實驗室，採用日本最先進 ABSL-4 等級之 Biosafety cabinet 氣密系統，其造價每套高達 1 億 2000 萬日幣，由 Glove box line、Biosafety cabinet 及 Autoclave 等三組設備經由 pass window box 相互連結形成之氣密飼養實驗系統。雪貂 (ferrets)、靈長類、小鼠或天竺鼠等實驗動物檢疫後經由 Glove box 移入 Glove box line 中飼養，實驗動物藉由連接之 pass window box 移入 Biosafety cabinet 內進行接種及檢體處理，實驗完成後之材料及實驗動物經由 pass window box 移入與 Biosafety cabinet 相連接之 Autoclave 中滅菌，此一系列從動物移入-實驗接種至廢棄物處理過程均在完全密閉中處理，可避免因實驗操作不當造成之生物危害事件之發生。操作者須遵照 ABSL-4 等級著個人保護裝備 (PPE)，避免污染而衍生之生物安全危害事件發生。

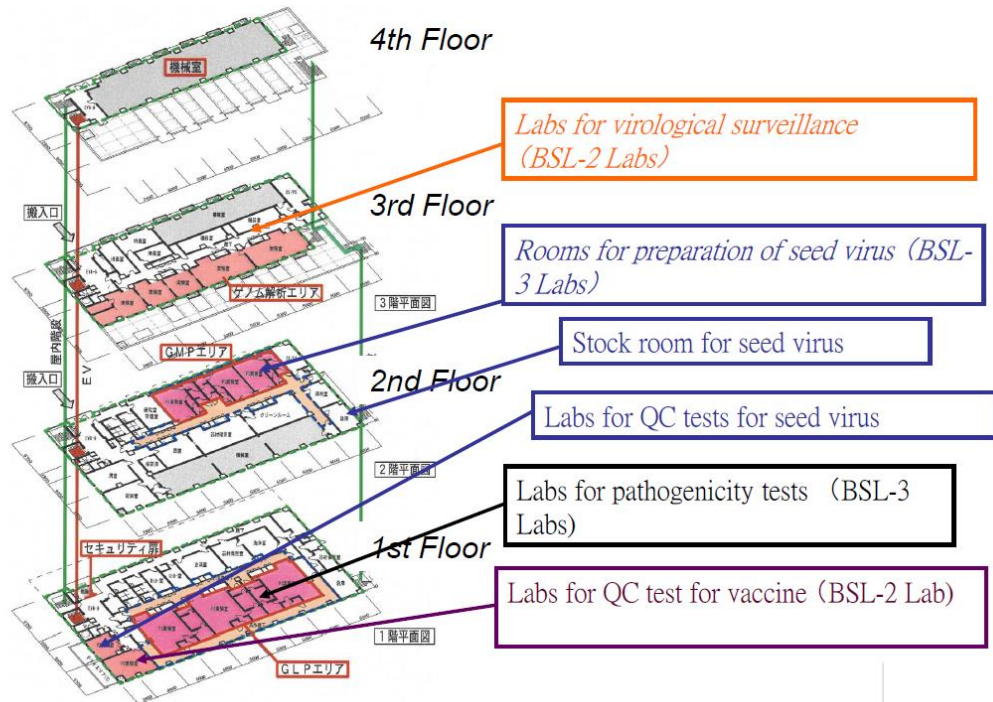
大樓二樓區域設有三間 ABSL-4 等級 In vitro 試驗用之實驗室，三樓則為疫情調查中心，四樓則為流感疫情爆發時流感研究人員集中辦公兼住宿區及相關空調等設備機械室。各樓層之功能及業務職掌如下圖之所示：

一樓計有 Labs for QC test for vaccine (BSL-2 Lab)、Labs for pathogenicity tests (BSL-3 Labs) 及 Labs for QC tests for seed virus 等實驗室。

二樓計有 Stock room for seed virus 及 Rooms for preparation of seed virus (BSL-3 Labs) 等實驗室。

三樓計有 Labs for virological surveillance (BSL-2 Labs) 等實驗室。

## Building 9 at Murayama Campus, NIID



NIID 流感病毒研究中心在流感疫苗品質管制及供應體系主要扮演角色-研發適合疫苗製造之流感病毒株、疫苗製造用病毒株之確認、批次品質檢測之國家實驗室及為世衛組織重要流感病毒之監管協同試驗室，其任務與亞洲鄰近之國家試驗室（如台灣疾管署、中國，印尼及越南）共同合作進行流感疫情資訊之蒐集及共享。而日本每年疫苗製造用之流感病毒株，係主要取決於血清學調查、生物資訓及野外臨床監測調查之結果，會同來自醫療系統及大學學者等專家召開評估會議後而之選用，因此流感病毒之篩選著重於(1) Virological strain surveillance：特別在 Antigenic analysis 及 Genetic analysis of circulating virus isolates 及(2) Development of vaccine virus strains： Isolation and passage in chicken embryonated eggs、Generation of high growth reassortant virus 及 Suitability of virus strains for vaccine manufacturing 如 antigenicity, growth ability 等研究。日本季節性流感疫苗之製備，2015 年約 78 批次（針筒包裝），2016 年 58 批次（瓶包裝），國家品質檢驗皆為同步檢驗，共進行 SRID、異常毒性試驗、淋巴球增生試驗（leukocytosis-promoting test）、乙醚(ether)及總蛋白（total protein）等五項品質檢驗，惟日本 NIID 基於風險評估（廠及產品）及國家品質檢驗結果之一致性，將逐步改變批次放行系統，預定 2017 年起取消流感疫苗之異常毒性試驗之檢測。

另外 NIID 肩負新型流感疫苗國家貯備計畫 (National Stockpile Plan) , 日本政府為因應新型流感疫情爆發所造成之感染及大流行, 遂自 2006 -2016 年開始進行一系列之大流行前之新型流感疫苗國家貯備計畫 (Pandemic Vaccine National Stockpile Plan) 並每年評估發生之可能性及新型流感製造用病毒株之混合, 以提升免疫保護力。2016 年日本政府新型流感疫苗 H5N6 之製備計畫, 以 50 ug / Monovalent Pool Harvest (MPH) 之製備及貯備為主, 並不分裝, 其製備量約 1000 萬人之 MPH, 但於緊急時可稀釋成足夠 2000 萬人使用之劑量, 疫苗之有效期限 3 年。2017 年日本亦制訂大流行前疫苗戰略 (草案), 對於新的流感疫苗的測試, 以防它們快速的製備及接種時損害國人之健康。日本政府為因應平時及大流行緊急下新型流感疫苗之國家品質檢測體系得以兼容, 因此制訂新型流感疫苗之品質檢測體系: 平時 (前三期) 對於未稀釋的疫苗被儲存, 像往常一樣, 要進行測試, 並完成應檢測規定的項目。至於流感大流行 4A 期及 4A 後期, 依據藥事法 43 條的規定及經過專家會議討論並作出裁決, 僅對未經稀釋的疫苗原液進行檢測 (中間階段半成品), 縮短流感大流行時疫苗的生產週期。

版村繁之室長於訓練時期亦分享相關國際流感現況資訊供本署參酌, 如 (1) 美國食藥署數據顯示減毒活性細胞培養流感疫苗 (H1N1) 之效果不佳, 美國今年已不用此疫苗, (2) 日本國內正進行細胞培養製程之 Pandemic influenza vaccine 之研發, 使用之細胞株計有 EV7676 cell (Kaketsuken 與 GlaxoSmithKline 合作進行製備研究計畫)、MDCK cell (版大微研) 及 Vero cell (Tageda 與 Pasteur Limit 合作進行製備研究計畫)。(3) 另昆蟲細胞製程之基因重組流感疫苗可能因昆蟲細胞受飄蟲病毒之污染而產生安全之風險性, (4) 化血研製備之 H5N1 流感疫苗因使用 ASO<sub>3</sub> (由 GlaxoSmithKline 提供) 佐劑而造成接種疫苗者嚴重之副作用, 一般老年人接種疫苗之佐劑大多採用 MF59 (不含維他命 E)。(5) 四價流感疫苗尤其是 CCA (Chick Cell Agglutinating) vaccine, 必須確認其病毒間無 cross activity reaction 發生, 否則會降低疫苗之免疫效果。

#### (五) 品質保證管理部第二室 (Laboratory of Quality Assurance) 之研習

日本厚生省國立感染症研究所為確保生物製劑國家檢驗之可信賴性、於 2007 年 10 月成立品質保證管理部 (Department of Quality Assurance and Radiological Protective), 該部第二室則為負有制訂實驗操作之標準及規範、建立及管理標準物質、試驗方法正確性及合理性之評估等責任, 也肩負國際

間協調有關生物製劑產品之品質保證（如試驗方法之國際整合案）責任，其設立之目的乃在於品質管理系統（Quality management system）及試驗品質（Testing Quality）等方式之建立，來達到國家分析結果信賴性確認之目的。該室之室長為落合雅樹博士（Dr. Masaki Ochiai），專精於國家品質檢驗用統計分析軟體之開發及應用，亦開發許多百日咳疫苗品質檢驗分析方法，下有 2 名檢驗技官及助理 1 名。其主管之品質管理系統（Quality management system）-係透過以人員之教育及訓練、儀器之維護、校正及確效、文件及紀錄之管理、電腦系統及內部稽核等方式來建立，而試驗品質（Testing Quality）則由建立標準操作方法（SOPs）、人員之訓練、標準物質之品質、試驗方法之開發及精緻化（Refinement and development of testing method）及試驗方法之變更控制及確認（Validation and change control of testing method）等方式來達成確保檢驗品質之目的。落合室長表示日本現行之批次放行系統將會逐步演進，尤其是新藥檢驗（NDA）未來可能要求送驗 3 批次之成品、進行安全性試驗（異常毒性試驗）、惟試驗之項目將隨測試項目適時改變、要求製造廠提供檢驗所需之內部對照標準品（ISD）。另外 NIID 每年之國家品質檢驗案件約小於 1% 會遭到判定不合格，起因多為效價試驗不符合 MRBP 之規範。

（六）第六號 BSL 3 技術研究中心（6<sup>th</sup> Building）之研修：

第六號 BSL 3 技術研究中心隸屬於生物安全委員會管轄，其所操作之研究病原具極度機密性，囿於無權限及過去此區亦不接受外國人員之參訪，本次藉由康至綱博士之申請，僅能參訪侷限於 ABSL 3 動物設施區。本區之參訪由生物安全委員會及 ABSL 3 動物設施管理之山本明彥博士（Dr. Akihiko Yamamoto）負責簡介，ABSL 3 建置於第六號技術研究中心 BSL 3 大樓中之二樓，其入口處設置嚴密之 24 小時警衛駐點，對進出之人員進行嚴格之 Access control 認證管控，非該區研究人員均不得進入，二間 ABSL3 實驗室進出管控則採用 ID 卡、密碼輸入及監視系統。BSL3 實驗室進出及操作權限之取得，人員需先經生物安全委員會安排之初級基本生物安全知識訓練，再循序由 BSL 1 及 BSL 2 設施主管單位主管之訓練後，再進一步接受 BSL 3 設施單位主管之訓練（如何使用 BSL 3 設施設備及基因重組相關操作技術之訓練）取得 ID 卡進出 BSL 3 設施之權限。第六號技術研究中心之各項感染性生物性材料及數量均作嚴密管制及保安監控措施。當實驗室遭受恐怖攻擊及侵入事件

時，將自動啟動保安設施完全將 BSL3 實驗室封閉，感染性生物性材料及入侵之人員亦將被隔離於該區而無法進出。該實驗區制訂有 Selection of PPE、Check on experiment equipment、Leakage prevention、Occupational health program、Waste management、Transportation of pathogen、Emergency plan、System of safety management 等等標準作業程序供研究人員使用之參閱及規範。

(七) 血液安全性研究部·第三室（物理化学室）含濕度檢測室之參訪：

為更周全生物藥品含濕度試驗之條件，藉研修之最後短暫時間，參訪村山分室之血液安全性研究部·第三室（物理化学室）之含濕度檢測實驗室並由該室室長 Dr. Hideki Kusunoki 博士簡介設備及方法。NIID 對生物藥品之含濕度檢測採兩種方法，一為乾燥減重法(Loss on drying test)，另一方法則為 Water determination test ( Karl Fischer method)，實際上應用於生物藥品含濕度之檢測，大多以乾燥減重法為主，惟其取樣及檢測時之相關條件設定較為嚴謹，樣品稱量之微量天平及稱量瓶置於相對濕度為 15%左右的專用之手套箱中操作取樣，當開瓶粉碎樣品，精確稱量之樣品在轉移到稱量瓶中，同時間會有一台溫溼度監測儀(hygrometer)全程嚴密監控手套箱之環境條件。

乾燥減重法在取樣前需先將稱量瓶及內含有 0.20-0.25 毫米直徑的毛細管塞子與樣品同時間乾燥 30 分鐘，再將樣品粉碎，在不高於 45%的相對濕度下，準確稱量測試樣品的淨重並轉移到稱量瓶中，繼之將稱量瓶置於含五氧化二磷 ( $P_2O_5$ ) 或矽膠之乾燥器中乾燥，並設定不超過一壓力 0.6 kPa 及溫度 58-62°C 下攪拌 3 小時，待稱量瓶冷卻至室溫後，再準確稱量之。

(八) 熱原試驗區之設備及設施參訪：

國立感染症研究所熱原試驗區相關空間規劃及儀器設計是值得我們作為本署熱原試驗區之參酌及學習的地方，其中二層式兔實驗籠架之設計高度較符合女性試驗者操作注射之人體工學高度（如圖七）、熱原測定儀之感應線圈懸掛於天花板並可移動（如圖八），較不易受環境污染及自兔肛門垂下脫落，以魔鬼氈固定感應線圈於兔尾部區域除感應線圈不易脫落外，亦可避免如其他材質如銅線易造成尾部血液循環之不良或受傷情形發生。



圖七;二層式免熱原試驗固定籠架

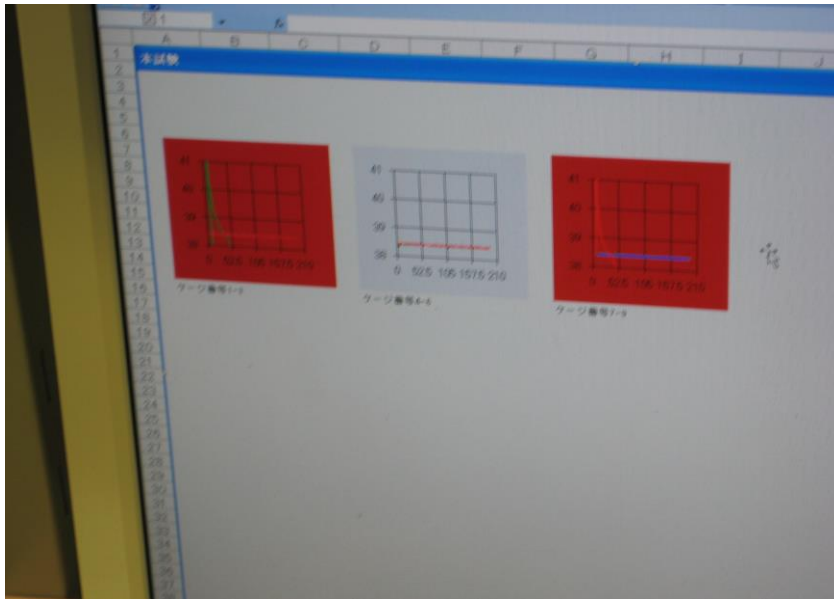


圖八、熱原感應線圈天花板移動式懸掛架

熱原試驗區外之監控中心，設有電腦系統可設定所有試驗之條件，該軟體系統在辦公室之遠端電腦，經輸入密碼後可監看試驗中之每隻兔子熱原溫度變化情形、感應線固定狀態、實驗完成之時間及監看系統，操作者可透過 internet 在辦公室掌控所有試驗進行之情形及實驗數據之傳輸，採用手提電腦記錄每隻兔進行熱原試驗接種之實際時間，並將該接種時間數據傳輸之中控電腦中，其數據記錄較為可信及不易造假（如圖九）。



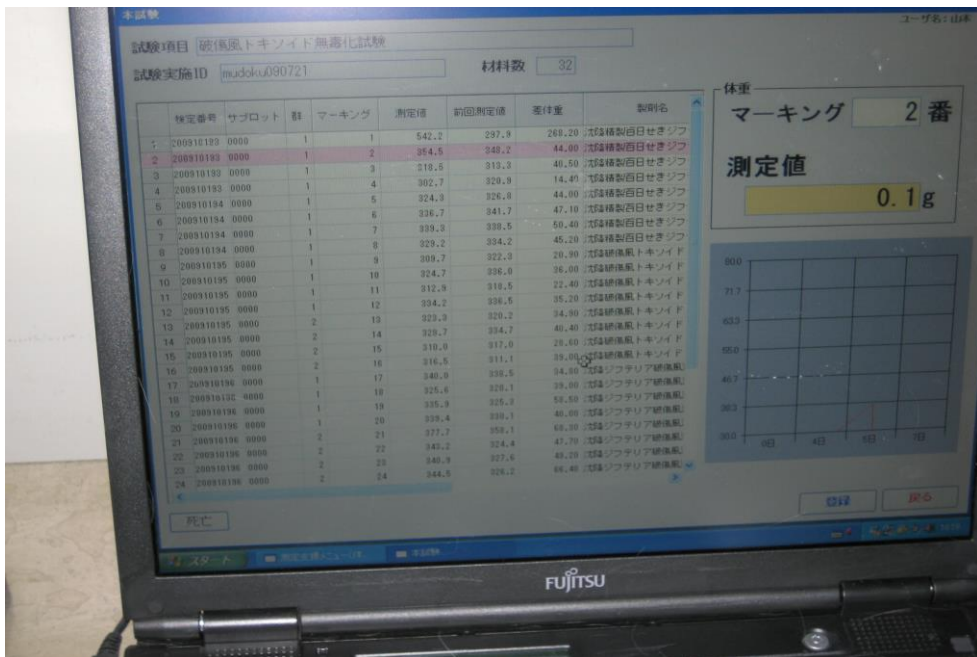


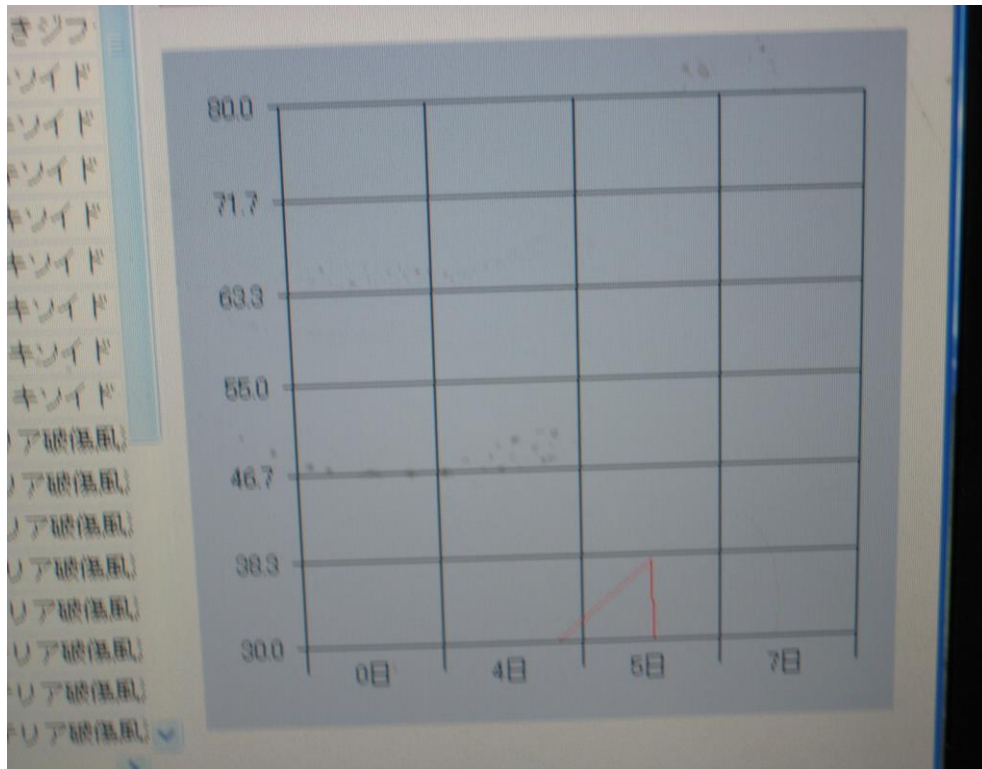


圖九、熱原試驗接種記錄用手提電腦、中控電腦及遠端監控系統

(圖紅色區域表熱原試驗進行中之二隻兔肛門感應線脫落警報)

異常毒性試驗用之體重量測操作軟體系統，亦是未來本署設立相關軟體之重要參考資訊，此一系統應用於NIID之國家品質檢驗已有一段很長之歷史，其運作穩定，可詳實記錄每隻實驗動物之實驗期間七日體重變化情形或同時進行實驗所有動物之體重變化情形，無法造假或更動實驗之數據(如圖十)。





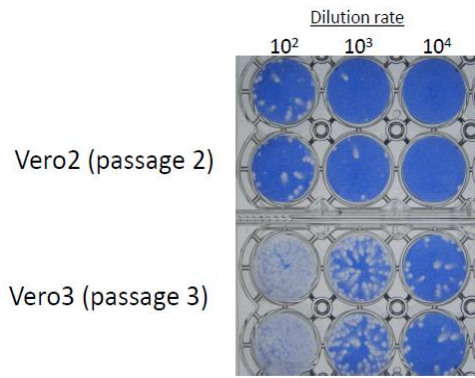
圖十、異常毒性試驗用體重之量測操作軟體系統

七、NIID 戶山廳舍-病毒第一部第二室之研修 (105.12.01-12.03) :

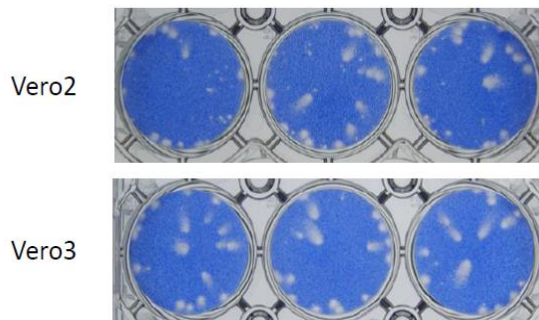
病毒第一部主要負責包括出血熱病毒、蟲媒病毒、神經病毒、人疱疹病毒、立克次氏體屬微生物及衣原體等病原微生物之基礎研究。建立由這些病原體導致傳染病的實驗室診斷方法、流行病學之研究、疾病發生機制之研究、預防治療法的研究、行政機關與研究所之間的聯繫及協調等工作，現階段之部長為西條政幸部長 (Dr. Masayuki Saijo)，該部下設五室，第一室為外源性病毒室，第二室為節肢動物蟲媒病毒室，第三室為神經系統病毒室，第四室為疱疹病毒室，第五室為立克次氏體屬微生物及衣原體室。

本次研習之目的在於建立及汲取日本官方在登革熱病毒之研究診斷及疫苗發展、國家品質檢驗之方法及未來疫苗檢驗用國家標準品製備與分析方法等經驗，選定第二室(節肢動物蟲媒病毒室)為研習之主要部門。該室以確立蟲媒病毒傳染病，特別是日本腦炎，黃熱病毒 (yellow fever virus)，西

尼羅河熱、登革熱病毒 (Dengue virus)、Zika 及 Chikungunya fever 屈公病之診斷、蟲媒病毒的分子流行病學之研究、蟲媒病毒感染誘發的免疫反應之研究及日本腦炎疫苗之國家品質控制等工作為主要之業務執掌，成員包括有林室長 (Dr. CK Lim)、主任研究官田島茂博士 (Dr. Shigeru Tajima)、研究官中山繪里博士 (Dr. Eli Nakayama) 及研究官谷口怜博士 (Dr. Satoshi Taniguchi) 等四名正式職員，另有六名臨時人員協助上述病毒之流行病學調查及診斷。該室亦是執行每年約 70~90 批次 TC-JE 疫苗及 3 批次黃熱病疫苗國家品質檢驗之部門，黃熱病疫苗之 National quality control 主要以異常毒性試驗 (abnormal toxicity test) 及基因片段分析 (Gene sequence analysis) 為主。另該室在日本腦炎病毒流行病學之調查發現，日本腦炎病毒除活躍於每年之八到十月間外，亦發現亞洲區域 (包括台灣、日本、中國及韓國等等區域) 血清型已由 Genotype III 轉變為 Genotype I，惟現行之疫苗株多採用 Genotype III，建議台灣宜注意疫苗免疫之效果。另日本腦炎病毒 Genotype V 亦發現已出現於日本、中國及韓國之流行病學調查報告中。各基因型之日本腦炎病毒在綠猴腎臟細胞增殖所形成之斑點大小及外觀有所不同。在不同細胞 (Vero, N18 mouse neuroblastoma 及 CC6/36 mosquito) 之增殖情形亦有所不同，這些差異可用於日本腦炎病毒基因型之辨別。

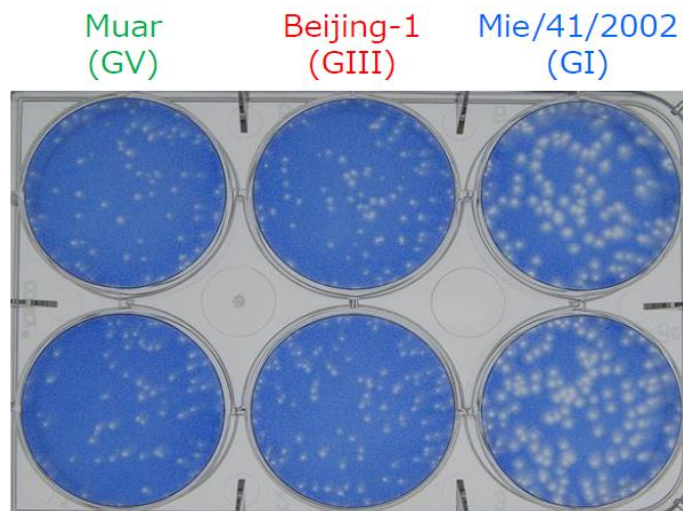


	Titer (PFU/mL)	RNA (ct)
Vero2	$2.6 \times 10^4$	16.4
Vero3	$3.4 \times 10^6$	17.4



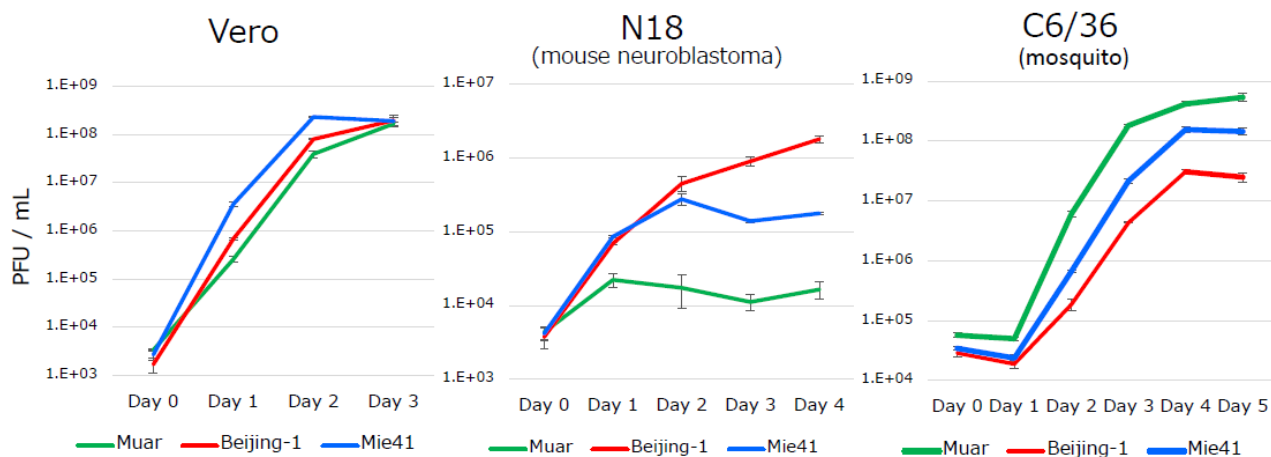
Vero2では、small plaque とlarge plaqueが混在している。

### Plaque morphology in Vero cells



	Mean of diameter (mm), SD	P value (vs. Muar)
Muar	0.98, $\pm 0.11$	-
Beijing-1	1.02, $\pm 0.15$	0.37
Mie/41/2002	1.89, $\pm 0.24$	<0.001

圖十一、不同日本腦炎病毒基因型於 Vero 細胞之斑點外觀



圖十二、In vitro virus growth analysis

本次研習亦肩負希望能與 NIID 病毒第一部第二室建立登革熱國家標準品製備計畫之合作平台，此番與病毒第一部西條政幸部長之會晤，雖獲其允諾必要時給予本署適時之支援，惟西條部長表示因登革熱並未在日本形成本土化之感染且每年境外感染移入嚴重感染病例亦不多，日本官方現階段並無登革熱疫苗之研發及製備計畫等規劃。

另外大致上瞭解日本國家標準品之製造、標定方法與管理體系：日本官方對於生物製劑類國家標準品之製造、標定、販售及管理皆依其檢驗主管業務部門之需求而自行向該機構技術委員會提出申請審查，日本國家標準品管理體系之運作模式如下：(1)、標準品製備標定等相關資料提報技術委員會審查。(2)、評估原料價格、含量（主成份，賦型劑）及數量並進行製備。(3)、共標方法之選定與預試驗(Pretest)。(4)、樣品運送並提供共標 Proposal 及數據分析方法予參與單位。(5)、數據（三重複）收集與 Bioassay Weighted-means 分析並將此相關資料提報技

術委員會再次審查。(6)、訂定新標準品之力價(以 Weighted-means)。(7)、成本估算(含製造成本、共標實驗動物費、購買 WHO 對照標準品儀器設施費及人事行政支出費用)。(8)、販售。有關於日本國家標準品之標定方法以 DTaP 類疫苗而言,大部分試驗均參照 MRBP 或 WHO 公告之相關方法來進行標定試驗,而且都會以兩種以上之相關公定標準品如 NIBSC、NIID(前批或安定性佳之國家標準品)或 JICA(Japan International Cooperation Agency)等之標準品來進行比對。日本官方在登革熱病毒感染之診斷方法有 RT-PCR、細胞培養分離病毒、IgM capture ELISA 法、中和抗體測定法、IgG ELISA 法及 HI 法等 6 種方法用於蚊蟲或人體血清之檢測,且所有之診斷試劑皆已有商品化之 kit 可應用,並未製備國家診斷之標準血清或抗體。

### Dengue virus type specific oligonucleotide primers and probes used in the TaqMan RT-PCR

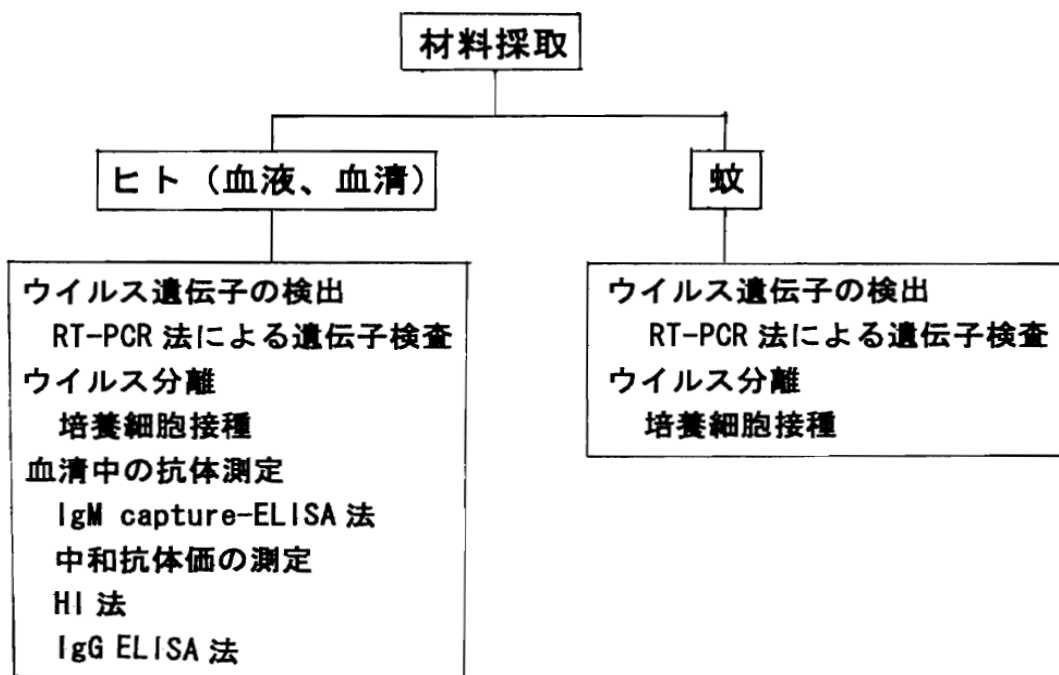
Sub-type	Primer and TaqMan Probe Name	Sequence (5'-3')	Size Gene	Gene
type 1	D1MGBEn469s forward	GAACATGGRACAAYTGCAACYAT	67	E
	D1MGBEn493p* probe	ACACCTCAAGCTCC		
	D1MGBEn536r reverse	CCGTAGTCDGTCAGCTGTATTCA		
type 2	D2MGBEn493s forward	ACACCACAGAGTCCATCACAGA	68	E
	D2MGBEn545p* probe	CGATGGARTGCTCTC		
	D2MGBEn568r reverse	CATCTCATTGAAGTCNAGGCC		
type 3	DEN-3(4P) forward	GGA CTG GAC ACA CGC ACT CA	73	E
	DEN3p-Barbara	FAM-ACC TGG ATG TCG GCT GAA GGA GCT TG-TAMRA		
	DEN-3(4P) reverse	CAT GTC TCT ACC TTC TCG ACT TGT CT		
type 4	D4TEEn711s forward	GGTGACRTTYAARGTHCCTCAT	75	E
	D4TEEn734p** probe	CCAAGAGACAGGATGTGACAGTGCTRGGATC		
	D4TEEn786c reverse	WGARTGCATRGCTCCYTCCTG		

Nucleotide sequences of dengue virus primer

primer	sequence	product	
		gene	product size (bps)
D1s	GGACTGCGTATGGAGTTTTG	E	490
D1c	ATGGGTTGTGGCCTAATCAT	NS1	
DV2s	AGTTGTCTGCAAACACTCC	E	231
DV2c	GTGTTACTTTATTTCCTTG		
D2s	GTTCTCTGCAAACACTCCA	E	230
D2c	GTGTTATTTGATTCCTTG	E	
D2 (TR) s	GCATAGAGGCTAAGCTGACC	E	263
D2 (TR) c	AAGGGGACTCACTCCACAAT	E	
D3s	GTGCTTACACAGCCCTATTT	E	320
D3c	TCCATTCTCCAAGCGCTG	NS1	
D4s	CCATTATGGCTGTGTTGTTT	NS2a	398
D4c	CTTCATCCTGCTTCACTTCT	NS2b	
Dus	TCAATATGCTGAAAACGCGGAGAAACCG	C	511
Duc	TTGCACCAACAGTCAATGTCTTCAGGTTT	PreM	

D1, 2, 3, 4; dengue type 1, 2, 3, 4 s; sense primer, c; complimentary primer, u; universal primer

圖十三、登革熱病毒之診斷方法

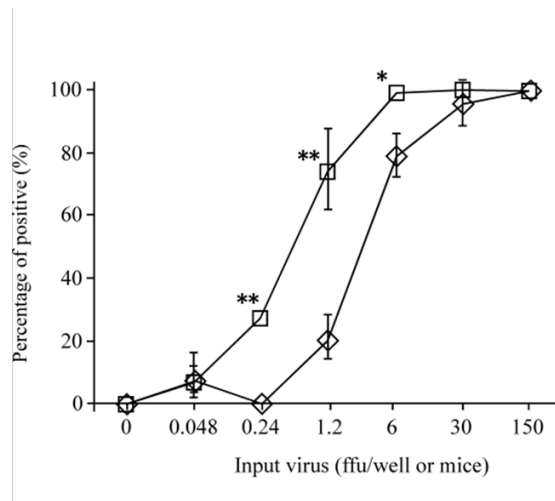


日本NIID為選擇適合登革熱感染之動物模式研究，進行許多動物品系之篩選，經實驗發現普通狨（Common marmoset, 屬非人類靈長類），擁有可誘發高病毒血症（ $10^6 \sim 10^9$  high viremia）、高臨床之症狀（high clinical signs）、發燒（fever）及溶血和生化變化（hematolysis and biochemical change）等特性。普通狨是狨屬的典型物種，屬於新世界猴，主要分布於巴西東部。毛色呈灰色。耳邊有一簇白色長髮，所以也叫絨耳狨，前額有白色印記，臉部沒有毛，尾巴為灰白色。成年狨的體長為14-18釐米，體重約為400克。普通狨在白天活動，主要在樹上攀爬和跳躍，有時也出現在平地上。現NIID用於登革熱感染及疫苗效價之評估（Use for pathophysiology of dengue infectious and vaccine evaluation），登革熱病毒感染普通狨後，會使普通狨活動力下降並使AST、ALT、LDH、BUN數值上升，誘發發燒，白血球減少症和血小板減少症（leukopenia及Thrombopenia）等典型登革熱感染病灶，因此是適合應用於評估登革熱病毒性疫苗效價品質及安全性試驗之動物模式。

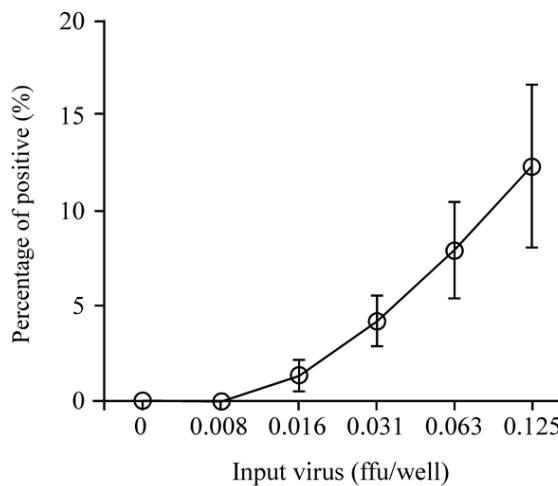
另，日本狂犬病之流行病學及疫苗預防之現況由病毒第一部病毒狂犬病疫苗品質檢驗研究之伊藤睦代博士（Dr. Mutsuyo Takayama-Ito）負責簡介，狂犬病疫苗仍是旅遊者預防感染之最佳利器，日本國內生產之狂犬病疫苗屬於雞胚胎細胞培養之不活化狂犬病疫苗（purified chick embryo cell, PCEC）。每年由化血研製造3批共50,000劑用於旅遊者之預防免疫，近年因旅遊需求量大增，導致接種劑量已不敷所用，日本厚生省有意引進歐洲葛蘭素史克公司（GlaxoSmithKline）製造之Rabipur (GSK)疫苗以補充其不足之劑量。日本狂犬病疫苗之國家品質檢測依據MRBP之規範，每批進行批次檢驗，檢測之項目包含Potency tests, Virus inactivation tests、Tests for the absence of pyrogens、humidity test、Tests for protein nitrogen content等5個試驗項目及 Summery lot protocol review。NIID近期為改進狂犬病疫苗的國家測試之動物模式，特別針對Humane endpoint (potency test)及In vitro test (inactivation test)進行取代試驗之可行性評估，在效價試驗經相關研究結果評估顯示，建議採用明顯的神經元徵象結合體重減輕 $\geq 15\%$ 方式作為人道之終結點，縮短實驗動物之痛苦（obvious neuronal signs combined with a body weight loss of  $\geq 15\%$  as a humane endpoint）。不活化試驗主要在確認無殘存具感染性之狂犬病病毒於疫苗製品中，國立感染症研究所亦著手發展新的活體外檢測法（in vitro assay）取代現行之活體內試驗（In vivo assay），係應用以Neuro 2a細胞培養並直接將疫苗接種



於細胞中，經35°C培養72小時後，再將培養於96孔培養盤之上清液，繼續接種於已單層化之Neuro 2a細胞中，再經35°C培養72小時後，以直接螢光抗體檢測法（Direct Immune Fluorescence Assay）進行最後判讀，此法優於活體內試驗法，具備有最低檢測極限可達1 focus forming units /per vial、檢測靈敏度為活體內試驗法之5.7倍、檢驗之時間由原來之21天縮短為6天及減少動物使用量等優點。



**Higher sensitivity than *in vivo* assay**



**Low detection limit (detection limit = 1 ffu/vial)**

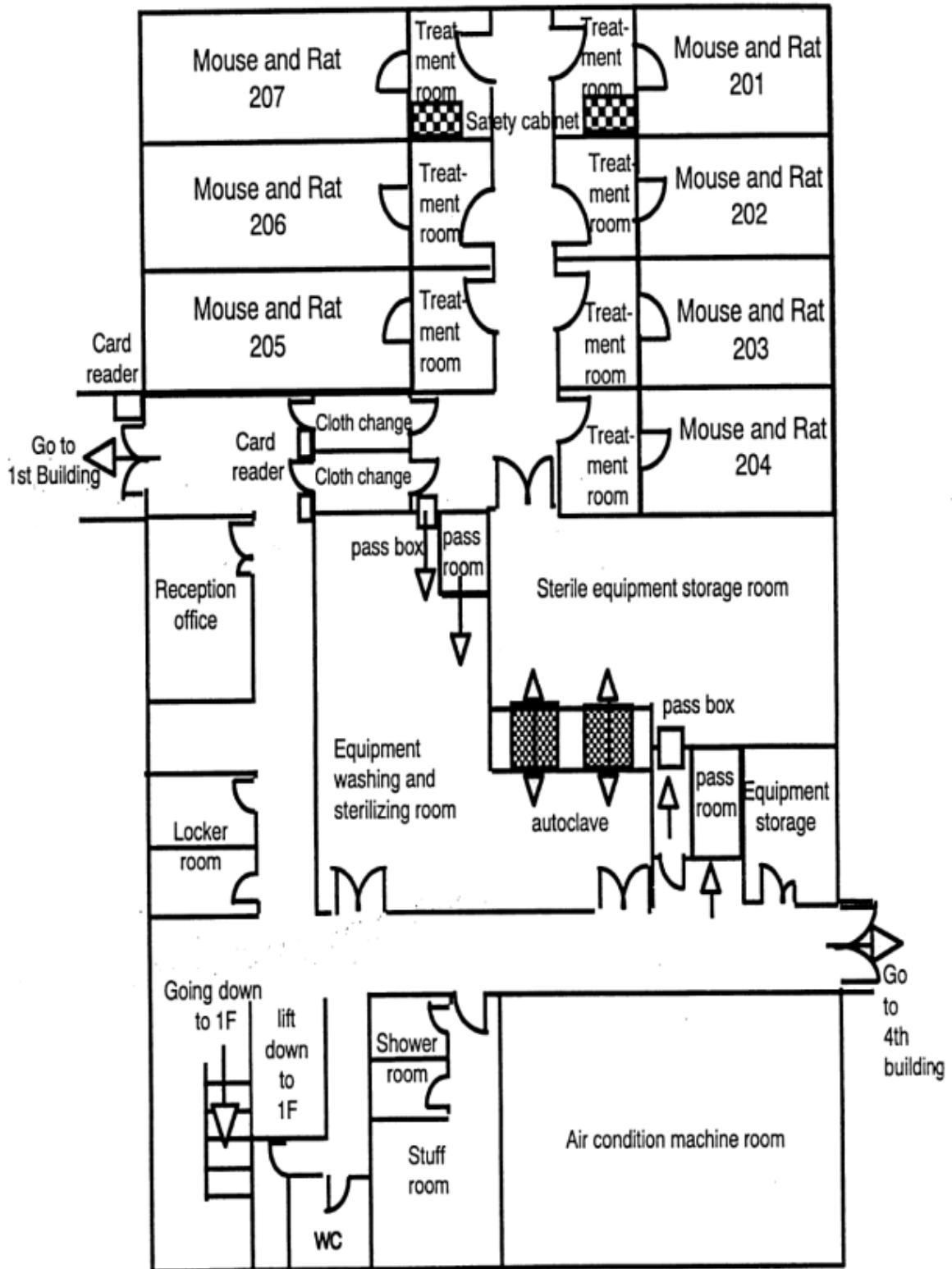
## 肆、心得與建議

本署自 2000 年開始參與日本國立感染症研究所進行相關合作研究計畫後，迄今已逾 15 年，該所持續重視與本署合作資訊之連結及資料分享之伙伴關係。本研修計畫多賴高橋元秀及綱康至 (Dr. Ami Yasushi) 兩位博士居中協調及聯繫安排，並給予多方之支持，雖時間短促，但實質收益良多，且與日本官方再次強化彼此之實質官方關係，而日本官方亦高度肯定本署在疫苗檢驗專業領域之成就與表現，對雙方合作相關研究計畫成果給予極高之評價，亦希望我方能持續相關合作之進行。

1. 綱康至博士同意給予本署在 ABSL2-ABSL4 等級實驗動物相關管理及監控技術之支援，並建立雙向實驗動物管理、技術架構與資訊交流之合作平台。
2. 日本 BSL3 及 BSL4 試驗室在防恐攻擊及侵入事件時，保安設施自動啟動封閉試驗室，感染性生物性材料將被隔離於該區而無法攜出。此設計是值得我方 BSL3 實驗室學習及參酌之資訊。
3. 動物實驗計畫書之審核，NIID 針對實驗或研究之目的及方法要求申請者將計畫書先送至專業領域委員會進行初審 (生安、輻安或基因重組委員會)，再提報實驗動物照顧與使用委員會進行最後之審查及核可之運作模式，對本署動物實驗管理小組在未來相關動物實驗申請案或委外檢驗之審核業務，值得我方參酌之資訊，尤以其採電子郵件遞送動物實驗申請書及審核方式，除節省列印文件之紙張外，亦簡化審核流程及加速審核之時間。
4. 建議持續突破及擴展本署與日本官方機構之實質關係，以促進雙方科技新資訊之交流，建立各類聯絡管道，以便能汲取日本相關機構在疫苗、生物藥品及醫療器材管理上更多之寶貴經驗，以提升本署人員之國際觀及拓展 WHO 最新醫療資訊來源之取得點。
5. 建議應規劃建立 ABSL2 等級以上之動物實驗設施，以因應未來在季節性流感、新型流感或禽流感疫苗 (Pandemic flu) 研發、國家品質檢測及相關病毒研究 (安全性試驗及效價評估試驗) 等之需求，確保檢驗人員執行是項業務之安全性。
6. 日本生物藥品之含濕度檢測以乾燥減重法 (Loss on drying test) 為主，其取樣及檢測時之相關條件設定較為嚴謹，樣品稱量之微量天平及稱量瓶置於相

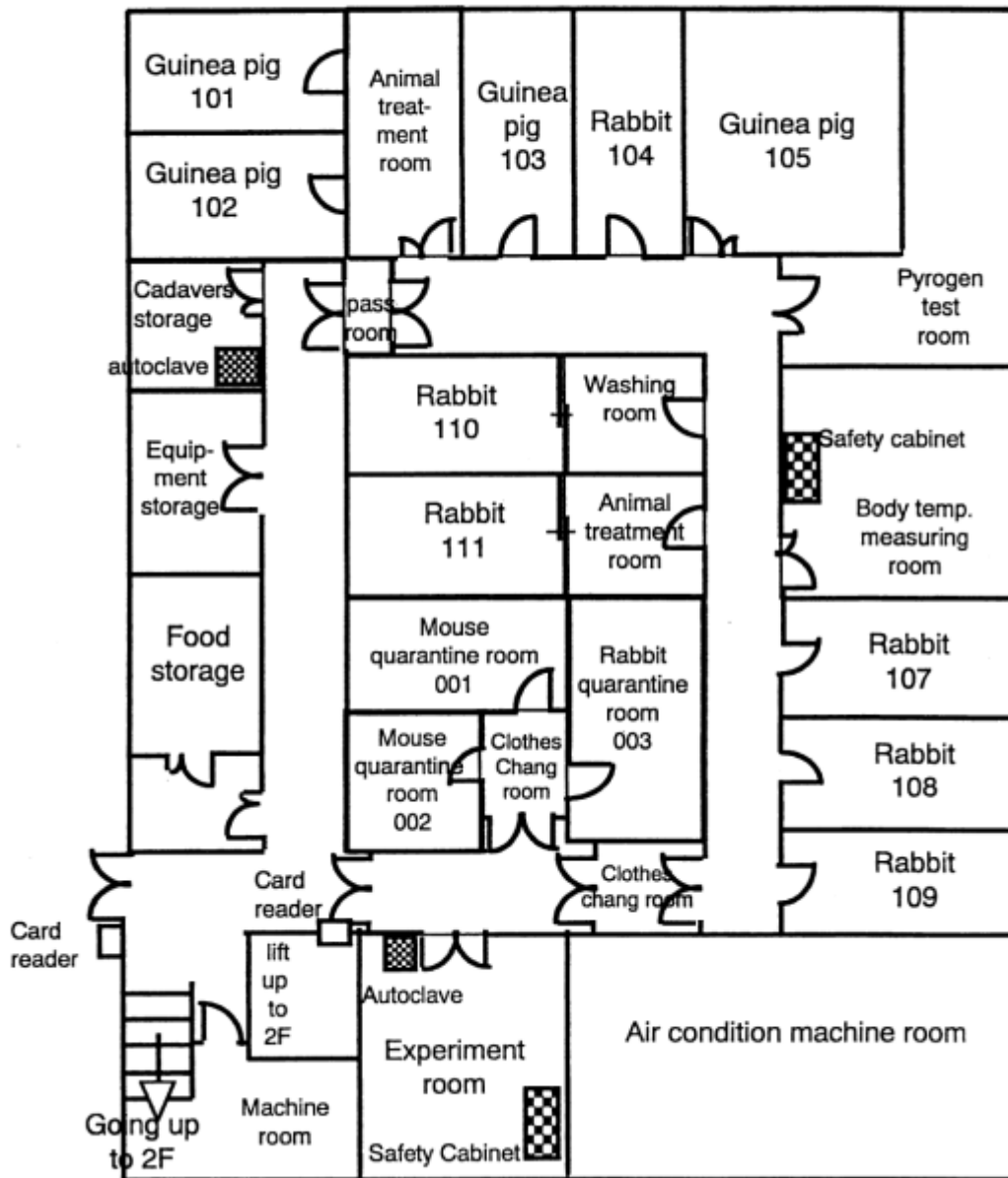
對濕度為 15%左右之環境下操作取樣，同時間以溫溼度監測儀(hygrometer) 全程嚴密監控取樣之環境濕度條件，這部分是值得我方實驗室學習及參酌之資訊。

## 2nd Building 2nd Floor



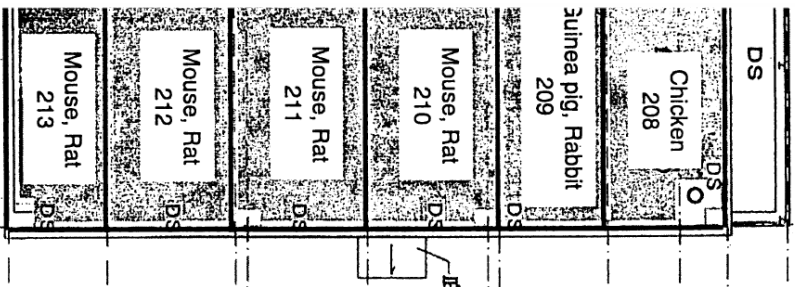
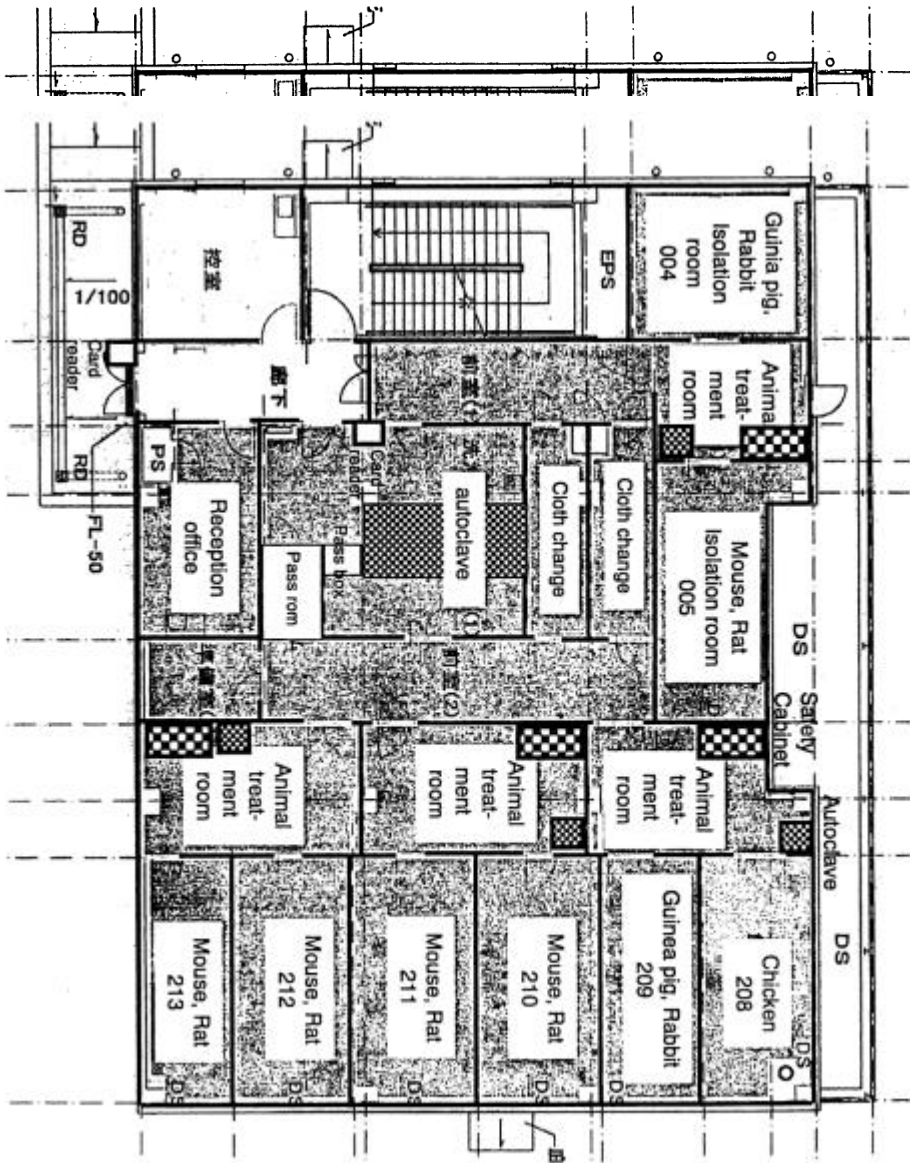
圖三、村山分室第2動物實驗中心2樓試驗區平面圖

## 2nd Building 1st Floor

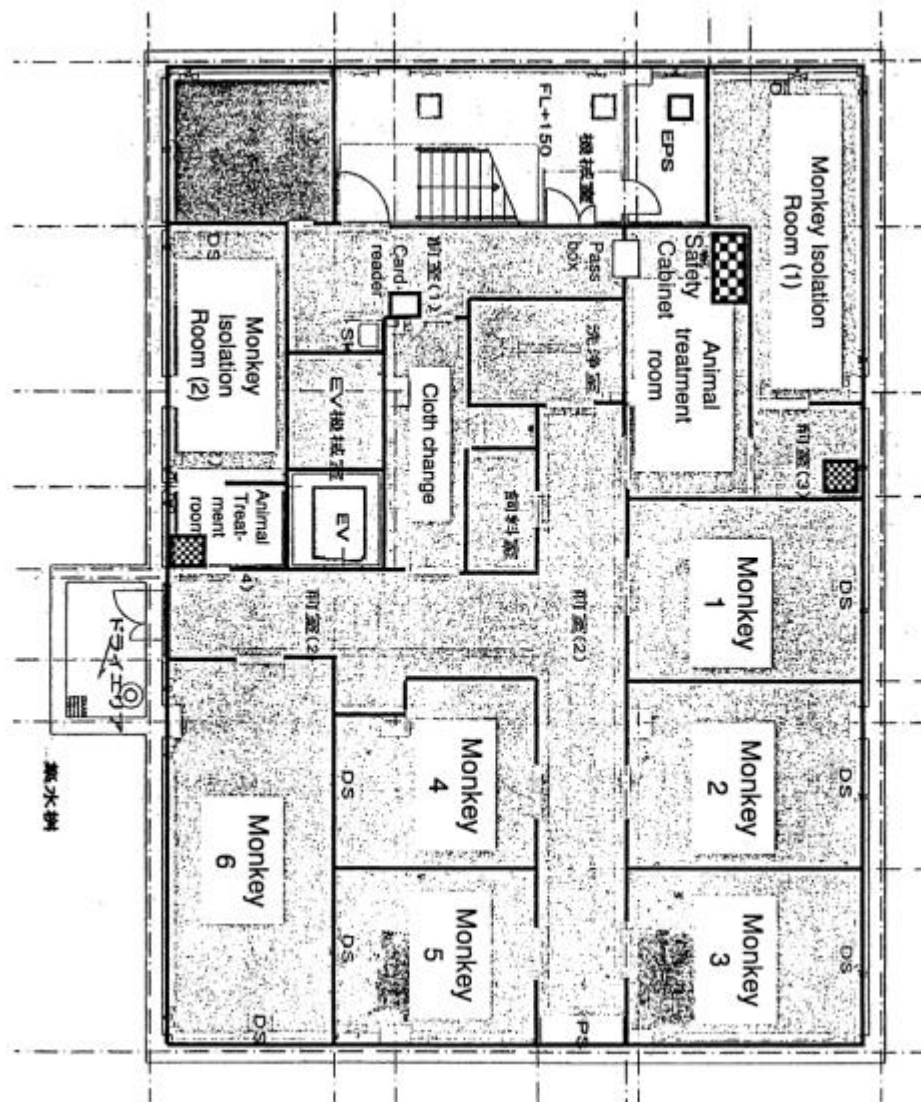


圖四、村山分室第2動物實驗中心1樓試驗區平面圖

# 4 th Building 2nd Floor



# 4th Building B1 Floor



圖六：村山分室第4動物實驗中心B1樓靈長類試驗區平面圖

	題名	内容	教材	時間	日程*	参加予定者
1	実験動物の飼育管理	動物施設への入植/飼育管理作業/固体識別/性別判定/保定法/毛色	実験動物2級技術者教材用DVD	20分+講義	2015年7月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名
2	動物実験の手技	保定法、投与方法、腹腔内投与、皮下投与、静脈内投与、筋肉投与、採血法、ラットの臓器	実験動物2級技術者教材用DVD	22分+講義	2015年10月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名
3	新しい実験動物 ミニブタについて-1	ミニブタの可能性と課題/品種と特徴/実験動物としての特徴/飼養条件/保定方法/投与方法	実験動物協会監修 ミニブタ編：これからミニブタを使用する皆様へ(前半)	23分+講義	2016年1月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名
4	新しい実験動物 ミニブタについて-2	採血法/その他の手技/術後管理/安楽死/ミニブタの飼養事例	実験動物協会監修 ミニブタ編：これからミニブタを使用する皆様へ(後半)	28分+講義	2016年5月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名
5	マウスの実験手技	動物観察/保定/投与/採血/固体識別/性別判定/外科的手技/手術器具と使い方/麻酔管理/手術/	大阪大学医学部附属実験動物施設編	36分+講義	2016年8月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名
6	マウスの麻酔法	麻酔とリスク/吸入麻酔/麻酔効果の確認/麻酔覚醒/気管挿入による麻酔/管鼻吸入麻酔/吸入麻酔剤の選択/注射麻酔/その他の麻酔/安楽死	大阪大学医学部附属実験動物施設編	20分+講義	2017年1月	室長1名室員2名、委託業務職員7名、時間給職員1名

\*いずれかの金曜日ミーティング後



Rabbit automated wash rack by flashing water  
(murayama)



Isolator cages for guinea pigs and rabbits  
(ABSL2)

HEPA-filter  
for exhaust  
air

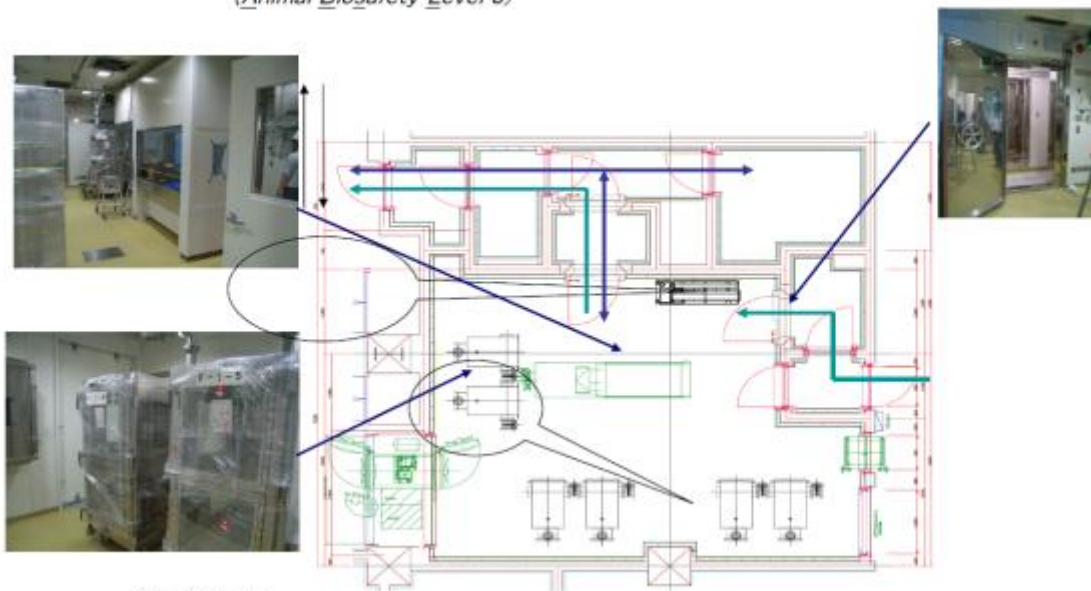


# ABSL3 Lab (murayama)



## 9号棟1階 ABSL3実験室(1)平面図(フェレット)

(Animal Biosafety Level 3)



# Glove box line (ABSL4)



## ABSL3進出流程





圖十四、ABSL4 實驗區、相關實驗操作設備及隔離飼養籠



圖十五、2<sup>nd</sup>Building 之相關清洗貯存區、人員管制及公布欄

## Test for Moisture Content

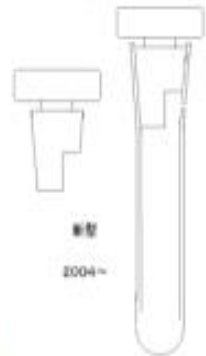
relative humidity is around 15% in the box



hygrometer



glovebox

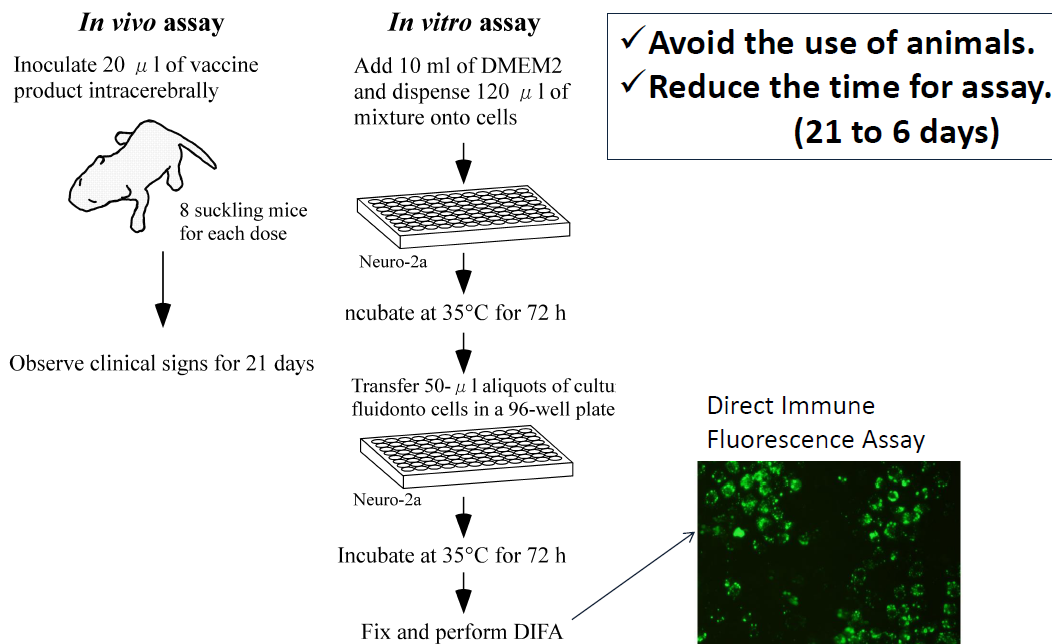


McLeod gauge



Mercury liquid column manometer  
(1 mmHg=368Pa)

Dry the loaded bottle over phosphorus pentoxide (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) or silica gel at a pressure of not more than 0.6 kPa and at 58–62°C for 3 hours.



圖十六、Schematic of assay design for comparisons of *in vitro* and *in vivo* assays

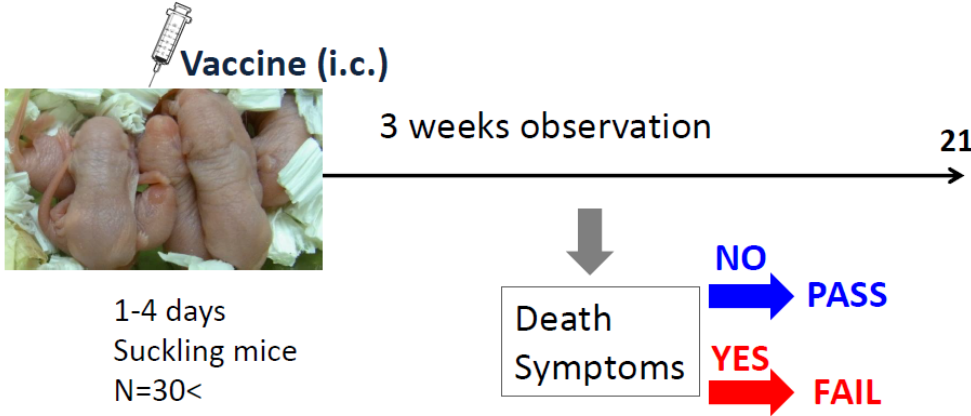
## Common marmoset



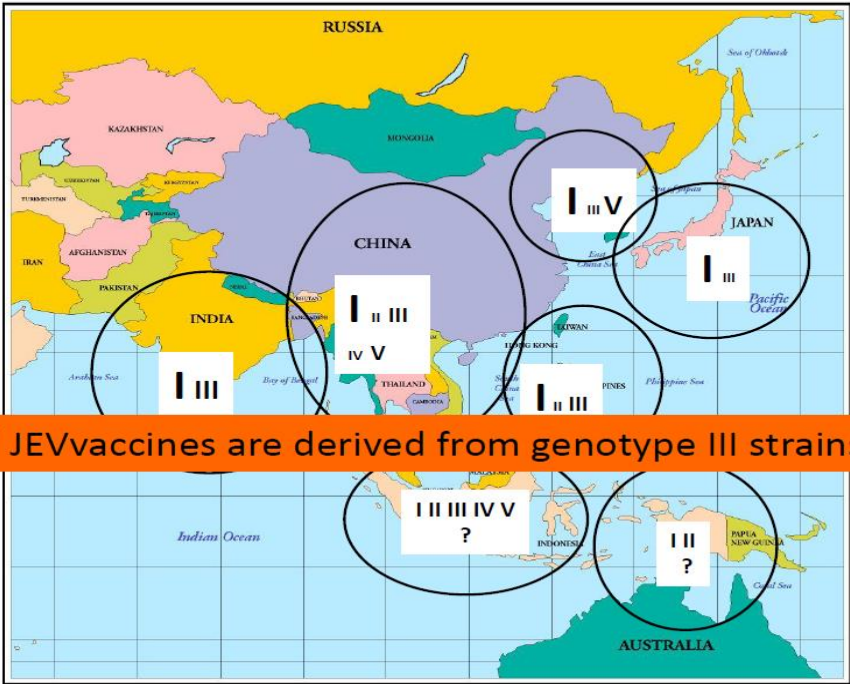
- New World monkey
- Use for pathophysiology of dengue infectious and vaccine evaluation
  1. high viremia
  2. high clinical signs
  3. fever
  4. hemolysis and biochemical change

# Inactivation test for Rabies vaccine

The test to confirm the absence of residual infectious rabies virus in vaccine product.



Distribution of JEV genotypes (present)



Produced by the Geographic Research Lab  
University of Alabama

## 人道的エンドポイント(humane endpoint)

### 人道的エンドポイント(humane endpoint)

人道的エンドポイントとは、実験動物を激しい苦痛から解放するための実験を打ち切るタイミング（すなわち安楽死処置を施すタイミング）をいい、実験動物が死亡するまで実験を続けるような実験計画の設定(death as endpoint)に対比して使われる用語である。（日本学術会議：動物実験の適正な実施に向けたガイドラインより）

- 動物実験は安楽死処置をもって終了することを原則とする。
- 動物実験等の最終段階において、あるいは鎮痛剤、鎮静剤等では軽減できないような疼痛や苦痛から実験動物を解放する手段として安楽死処置を行う（苦痛軽減方法のひとつ）。
- 以下のような項目が人道的エンドポイント適用の目安になる。
  - ・ 摂餌・摂水困難
  - ・ 苦悶の症状（自傷行動、異常な姿勢、呼吸障害、泣き声など）
  - ・ 回復の兆しが見られない長期の外見異常（下痢、出血、外陰部の汚れなど）
  - ・ 急激な体重減少（数日間で20%以上）
  - ・ 腫瘍のサイズの著しい増大（体重の10%以上）
- 人道的エンドポイントの設定に関しては、該当する国際ガイドラインを参照する。
- 苦痛度の高い動物実験等、たとえば、致死的な毒性試験、感染実験、放射線照射等を行う場合、動物実験責任者は動物実験等を計画する段階で人道的エンドポイントの設定を検討する。
- 具体的にはどうするのか？**
  - ・ 動物実験計画書を作成する段階で、どういう状況になったら、安楽死処置を行うか、を設定しておく。（実験を実際に行った段階で、データを蓄積し、エンドポイントの確認及び設定の見直しを行う。）
  - ・ 実験の過程で、エンドポイントに設定した状況に近くなったら、頻回に観察し、設定した段階に達したら、速やかに安楽死処置を行う。
- Post Approval Monitoringの一環として、終了報告書及び継続計画書の前年度実績に人道的エンドポイントの実施状況を報告する。

### 国際実験動物科学会議(ICLAS)による人道的エンドポイント（基本原則）

- 動物も人が痛みや苦痛を感じるような状況では同様に痛みや苦痛を感じるとするに足りる明確な事実がある。
- 死あるいは激しい痛みや苦痛をエンドポイントとすることは避けねばならない。
- 科学的目的を達成できる限りにおいて可能な限り早期のエンドポイントを設定すべきである。
- 科学的目的に合致する限りにおいて動物が被るであろう痛みや苦痛を最小限にするよう実験を計画すべきである。
- 実験計画は痛みや苦痛をもたらす期間が最小となるようにすべきである。



- 早期のエンドポイントの設定に必要な罹患率や経時的变化あるいは観察頻度などを把握するための予備実験の実施は推奨されるべきである。
- 実験開始前にその実験におけるエンドポイント及び、その判定者についての合意を得ること。
- 実験責任者の他、獣医師、ケアテーカー、動物実験委員会が協力して個々の実験に適切なエンドポイントを専門的観点から設定するべきである。
- 研究及び飼育管理に携わるスタッフは適切な訓練を受け、種に特異的な行動、特に痛みや苦痛ならびに瀕死状態の種特異的な徴候を認識できなければならない。
- エンドポイントに達したならば速やかに実験を打ち切る事ができるよう、動物は行動的、生理学的あるいは臨床的徴候について、適切な頻度において観察されなければならない。

人道的エンドポイントの例

(Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook 2nd Ed, OLAW, 2002)

エンドポイント	判断基準	例
腫瘍増殖あるいはその影響	腫瘍が体重の10%以上になる。壊死、感染、潰瘍などの形成。移動の困難あるいは採餌・飲水の困難	皮下あるいは腹腔内への腫瘍やハイブリドーマの移植
持続する食欲不振/悪液質	急速な体重減少(正常の20%以上)	転移性疾患、慢性感染症
移動不能	持続する横臥	多数
全身あるいは臓器不全	呼吸器：頻呼吸、呼吸困難、咳、ラッセル音 心血管系：ショック、出血、アナフィラキシー 消化器：重度の下痢、嘔吐 末梢神経系：弛緩性および痙攣性麻痺 中枢神経系：回転、盲目、痲呆、痙攣	毒性試験、全身性疾患
進行性低体温	げっ歯類で4-6°Cの体温低下	感染症、ワクチン力価試験
瀕死、あるいは前瀕死状態	臨床状態で判断し安楽殺	多数

## 六、附録参考文献

### 動物の愛護及び管理に関する法律(昭和四十八年法律第百五号)

一部改正 昭和58年12月2日

平成11年7月16日

平成11年12月22日

平成17年6月22日

#### 第一章総則

##### (目的)

第一条 この法律は、動物の虐待の防止、動物の適正な取扱いその他動物の愛護に関する事項を定めて国民の間に動物を愛護する気風を招来し、生命尊重、友愛及び平和の情操の涵養に資するとともに、動物の管理に関する事項を定めて動物による人の生命、身体及び財産に対する侵害を防止することを目的とする。

##### (基本原則)

第二条 動物が命あるものであることにかんがみ、何人も、動物をみだりに殺し、傷つけ、又は苦しめることのないようにするのみでなく、人と動物の共生に配慮しつつ、その習性を考慮して適正に取り扱うようにしなければならない。

##### (普及啓発)

第三条 国及び地方公共団体は、動物の愛護と適正な飼養に関し、前条の趣旨にのっとり、相互に連携を図りつつ、学校、地域、家庭等における教育活動、広報活動等を通じて普及啓発を図るように努めなければならない。

##### (動物愛護週間)

第四条 ひろく国民の間に命あるものである動物の愛護と適正な飼養についての関心と理解を深めるようにするため、動物愛護週間を設ける。

2 動物愛護週間は、九月二十日から同月二十六日までとする。

3 国及び地方公共団体は、動物愛護週間には、その趣旨にふさわしい行事が実施されるように努めなければならない。

#### 第二章基本指針等

##### (基本指針)

第五条 環境大臣は、動物の愛護及び管理に関する施策を総合的に推進するための基本的な指針(以下「基本指針」という。)を定めなければならない。

2 基本指針には、次の事項を定めるものとする。

- 一 動物の愛護及び管理に関する施策の推進に関する基本的な方向
  - 二 次条第一項に規定する動物愛護管理推進計画の策定に関する基本的な事項
  - 三 その他動物の愛護及び管理に関する施策の推進に関する重要事項
- 3 環境大臣は、基本指針を定め、又はこれを変更しようとするときは、あらかじめ、関係行政機関の長に協議しなければならない。
- 4 環境大臣は、基本指針を定め、又はこれを変更したときは、遅滞なく、これを公表しなければならない。

(動物愛護管理推進計画)

第六条 都道府県は、基本指針に即して、当該都道府県の区域における動物の愛護及び管理に関する施策を推進するための計画（以下「動物愛護管理推進計画」という。）を定めなければならない。

- 2 動物愛護管理推進計画には、次の事項を定めるものとする。
- 一 動物の愛護及び管理に関し実施すべき施策に関する基本的な方針
  - 二 動物の適正な飼養及び保管を図るための施策に関する事項
  - 三 動物の愛護及び管理に関する普及啓発に関する事項
  - 四 動物の愛護及び管理に関する施策を実施するために必要な体制の整備（国、関係地方公共団体、民間団体等との連携の確保を含む。）に関する事項
  - 五 その他動物の愛護及び管理に関する施策を推進するために必要な事項
- 3 都道府県は、動物愛護管理推進計画を定め、又はこれを変更しようとするときは、あらかじめ、関係市町村の意見を聴かななければならない。
- 4 都道府県は、動物愛護管理推進計画を定め、又はこれを変更したときは、遅滞なく、これを公表しなければならない。

### 第三章動物の適正な取扱い

#### 第一節 総則

(動物の所有者又は占有者の責務等)

- 第七条 動物の所有者又は占有者は、命あるものである動物の所有者又は占有者としての責任を十分に自覚して、その動物をその種類、習性等に応じて適正に飼養し、又は保管することにより、動物の健康及び安全を保持するように努めるとともに、動物が人の生命、身体若しくは財産に害を加え、又は人に迷惑を及ぼすことのないように努めなければならない。
- 2 動物の所有者又は占有者は、その所有し、又は占有する動物に起因する感染性の疾病について正しい知識を持ち、その予防のために必要な注意を払うように努めなければならない。
- 3 動物の所有者は、その所有する動物が自己の所有に係るものであることを明らかにするための措置として環境大臣が定めるものを講ずるように努めなければならない。
- 4 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、動物の飼養及び保管に関しよるべき基準を定めることができる。

(動物販売業者の責務)

第八条 動物の販売を業として行う者は、当該販売に係る動物の購入者に対し、当該動物の適正な飼養又は保管の方法について、必要な説明を行い、理解させるように努めなければならない。

(地方公共団体の措置)

第九条 地方公共団体は、動物の健康及び安全を保持するとともに、動物が人に迷惑を及ぼすことのないようにするため、条例で定めるところにより、動物の飼養及び保管について、動物の所有者又は占有者に対する指導その他の必要な措置を講ずることができる。

## 第二節 動物取扱業の規制

(動物取扱業の登録)

第十条 動物(哺乳類、鳥類又は爬虫類に属するもの)に限り、畜産農業に係るもの及び試験研究用又は生物学的製剤の製造の用その他政令で定める用途に供するために飼養し、又は保管しているものを除く。以下この節及び次節において同じ。)の取扱業(動物の販売(その取次ぎ又は代理を含む。次項において同じ。)、保管、貸出し、訓練、展示(動物との触れ合いの機会の提供を含む。次項において同じ。))その他政令で定める取扱いを業として行うことをいう。以下「動物取扱業」という。)を営もうとする者は、当該業を営もうとする事業所の所在地を管轄する都道府県知事(地方自治法(昭和三十二年法律第六十七号)第二百五十二条の十九第一項の指定都市(以下「指定都市」という。))にあつては、その長とする。以下この節、第二十五条第一項及び第二項並びに第四節において同じ。)の登録を受けなければならない。

- 2 前項の登録を受けようとする者は、次に掲げる事項を記載した申請書に環境省令で定める書類を添えて、これを都道府県知事に提出しなければならない。
  - 一 氏名又は名称及び住所並びに法人にあつては代表者の氏名
  - 二 事業所の名称及び所在地
  - 三 事業所ごとに置かれる動物取扱責任者(第二十二条第一項に規定する者をいう。)の氏名
  - 四 その営もうとする動物取扱業の種別(販売、保管、貸出し、訓練、展示又は前項の政令で定める取扱いの別をいう。以下この号において同じ。)並びにその種別に応じた業務の内容及び実施の方法
  - 五 主として取り扱う動物の種類及び数
  - 六 動物の飼養又は保管のための施設(以下この節において「飼養施設」という。)を設置しているときは、次に掲げる事項
    - イ 飼養施設の所在地
    - ロ 飼養施設の構造及び規模
    - ハ 飼養施設の管理の方法
  - 七 その他環境省令で定める事項

(登録の実施)

- 第十一条 都道府県知事は、前条第二項の規定による登録の申請があつたときは、次条第一項の規定により登録を拒否する場合を除くほか、前条第二項第一号から第三号まで及び第五号に掲げる事項並びに登録年月日及び登録番号を動物取扱業者登録簿に登録しなければならない。
- 2 都道府県知事は、前項の規定による登録をしたときは、遅滞なく、その旨を申請者に通知しなければならない。

(登録の拒否)

- 第十二条 都道府県知事は、第十条第一項の登録を受けようとする者が次の各号のいずれかに該当するとき、同条第二項の規定による登録の申請に係る同項第四号に掲げる事項が動物の健康及び安全の保持その他動物の適正な取扱いを確保するため必要なものとして環境省令で定める基準に適合していないと認めるとき、同項の規定による登録の申請に係る同項第六号ロ及びハに掲げる事項が環境省令で定める飼養施設の構造、規模及び管理に関する基準に適合していないと認めるとき、又は申請書若しくは添付書類のうちに重要な事項について虚偽の記載があり、若しくは重要な事実の記載が欠けているときは、その登録を拒否しなければならない。
- 一 成年被後見人若しくは被保佐人又は破産者で復権を得ないもの
  - 二 この法律又はこの法律に基づく処分に違反して罰金以上の刑に処せられ、その執行を終わり、又は執行を受けることがなくなつた日から二年を経過しない者
  - 三 第十九条第一項の規定により登録を取り消され、その処分のあつた日から二年を経過しない者
  - 四 第十条第一項の登録を受けた者（以下「動物取扱業者」という。）で法人であるものが第十九条第一項の規定により登録を取り消された場合において、その処分のあつた日前三十日以内にその動物取扱業者の役員であつた者でその処分のあつた日から二年を経過しないもの
  - 五 第十九条第一項の規定により業務の停止を命ぜられ、その停止の期間が経過しない者
  - 六 法人であつて、その役員のうちの前各号のいずれかに該当する者があるもの
- 2 都道府県知事は、前項の規定により登録を拒否したときは、遅滞なく、その理由を示して、その旨を申請者に通知しなければならない。

(登録の更新)

- 第十三条 第十条第一項の登録は、五年ごとにその更新を受けなければ、その期間の経過によつて、その効力を失う。
- 2 第十条第二項及び前二条の規定は、前項の更新について準用する。
- 3 第一項の更新の申請があつた場合において、同項の期間（以下この条において「登録の有効期間」という。）の満了の日までにその申請に対する処分がされないときは、従前の登録は、登録の有効期間の満了後もその処分がされるまでの間は、なおその効力を有する。
- 4 前項の場合において、登録の更新がされたときは、その登録の有効期間は、従前の登録の有効期間の満了の日の翌日から起算するものとする。

(変更の届出)

第十四条 動物取扱業者は、第十条第二項第四号に掲げる事項を変更し、又は飼養施設を設置しようとする場合には、あらかじめ、環境省令で定める書類を添えて、同項第四号又は第六号に掲げる事項を都道府県知事に届け出なければならない。

2 動物取扱業者は、第十条第二項各号（第四号を除く。）に掲げる事項に変更（環境省令で定める軽微なものを除く。）があつた場合には、前項の場合を除き、その日から三十日以内に、環境省令で定める書類を添えて、その旨を都道府県知事に届け出なければならない。

3 第十一条及び第十二条の規定は、前二項の規定による届出があつた場合に準用する。

(動物取扱業者登録簿の閲覧)

第十五条 都道府県知事は、動物取扱業者登録簿を一般の閲覧に供しなければならない。

(廃業等の届出)

第十六条 動物取扱業者が次の各号のいずれかに該当することとなつた場合においては、当該各号に定める者は、その日から三十日以内に、その旨を都道府県知事に届け出なければならない。

一 死亡した場合その相続人

二 法人が合併により消滅した場合その法人を代表する役員であつた者

三 法人が破産手続開始の決定により解散した場合その破産管財人

四 法人が合併及び破産手続開始の決定以外の理由により解散した場合その清算人

五 その登録に係る動物取扱業を廃止した場合動物取扱業者であつた個人又は動物取扱業者であつた法人を代表する役員

2 動物取扱業者が前項各号のいずれかに該当するに至つたときは、動物取扱業者の登録は、その効力を失う。

(登録の抹消)

第十七条 都道府県知事は、第十三条第一項若しくは前条第二項の規定により登録がその効力を失つたとき、又は第十九条第一項の規定により登録を取り消したときは、当該動物取扱業者の登録を抹消しなければならない。

(標識の掲示)

第十八条 動物取扱業者は、環境省令で定めるところにより、その事業所ごとに、公衆の見やすい場所に、氏名又は名称、登録番号その他の環境省令で定める事項を記載した標識を掲げなければならない。

(登録の取消し等)

第十九条 都道府県知事は、動物取扱業者が次の各号のいずれかに該当するときは、その登録を

取り消し、又は六月以内の期間を定めてその業務の全部若しくは一部の停止を命ずることができる。

- 一 不正の手段により動物取扱業者の登録を受けたとき。
  - 二 その者が行う業務の内容及び実施の方法が第十二条第一項に規定する動物の健康及び安全の保持その他動物の適正な取扱いを確保するため必要なものとして環境省令で定める基準に適合しなくなつたとき。
  - 三 飼養施設を設置している場合において、その者の飼養施設の構造、規模及び管理の方法が第十二条第一項に規定する飼養施設の構造、規模及び管理に関する基準に適合しなくなつたとき。
  - 四 第十二条第一項第一号、第四号又は第六号のいずれかに該当することとなつたとき。
  - 五 この法律若しくはこの法律に基づく命令又はこの法律に基づく処分違反したとき。
- 2 第十二条第二項の規定は、前項の規定による処分をした場合に準用する。

(環境省令への委任)

第二十条 第十条から前条までに定めるもののほか、動物取扱業者の登録に関し必要な事項については、環境省令で定める。

(基準遵守義務)

- 第二十一条 動物取扱業者は、動物の健康及び安全を保持するとともに、生活環境の保全上の支障が生ずることを防止するため、その取り扱う動物の管理の方法等に関し環境省令で定める基準を遵守しなければならない。
- 2 都道府県又は指定都市は、動物の健康及び安全を保持するとともに、生活環境の保全上の支障が生ずることを防止するため、その自然的、社会的条件から判断して必要があると認めるときは、条例で、前項の基準に代えて動物取扱業者が遵守すべき基準を定めることができる。

(動物取扱責任者)

- 第二十二条 動物取扱業者は、事業所ごとに、環境省令で定めるところにより、当該事業所に係る業務を適正に実施するため、動物取扱責任者を選任しなければならない。
- 2 動物取扱責任者は、第十二条第一項第一号から第五号までに該当する者以外の者でなければならない。
- 3 動物取扱業者は、環境省令で定めるところにより、動物取扱責任者に動物取扱責任者研修(都道府県知事が行う動物取扱責任者の業務に必要な知識及び能力に関する研修をいう。)を受けさせなければならない。

(勧告及び命令)

第二十三条 都道府県知事は、動物取扱業者が第二十一条第一項又は第二項の基準を遵守していないと認めるときは、その者に対し、期限を定めて、その取り扱う動物の管理の方法等を改善すべきことを勧告することができる。

- 2 都道府県知事は、動物取扱業者が前条第三項の規定を遵守していないと認めるときは、その者に対し、期限を定めて、必要な措置をとるべきことを勧告することができる。
- 3 都道府県知事は、前二項の規定による勧告を受けた者がその勧告に従わないときは、その者に対し、期限を定めて、その勧告に係る措置をとるべきことを命ずることができる。

#### (報告及び検査)

- 第二十四条 都道府県知事は、第十条から第十九条まで及び前三条の規定の施行に必要な限度において、動物取扱業者に対し、飼養施設の状況、その取り扱う動物の管理の方法その他必要な事項に関し報告を求め、又はその職員に、当該動物取扱業者の事業所その他関係のある場所に立ち入り、飼養施設その他の物件を検査させることができる。
- 2 前項の規定により立入検査をする職員は、その身分を示す証明書を携帯し、関係人に提示しなければならない。
  - 3 第一項の規定による立入検査の権限は、犯罪捜査のために認められたものと解釈してはならない。

#### 第三節 周辺の生活環境の保全に係る措置

- 第二十五条 都道府県知事は、多数の動物の飼養又は保管に起因して周辺の生活環境が損なわれている事態として環境省令で定める事態が生じていると認めるときは、当該事態を生じさせている者に対し、期限を定めて、その事態を除去するために必要な措置をとるべきことを勧告することができる。
- 2 都道府県知事は、前項の規定による勧告を受けた者がその勧告に係る措置をとらなかつた場合において、特に必要があると認めるときは、その者に対し、期限を定めて、その勧告に係る措置をとるべきことを命ずることができる。
  - 3 都道府県知事は、市町村（特別区を含む。）の長（指定都市の長を除く。）に対し、前二項の規定による勧告又は命令に関し、必要な協力を求めることができる。

#### 第四節 動物による人の生命等に対する侵害を防止するための措置

##### (特定動物の飼養又は保管の許可)

- 第二十六条 人の生命、身体又は財産に害を加えるおそれがある動物として政令で定める動物（以下「特定動物」という。）の飼養又は保管を行おうとする者は、環境省令で定めるところにより、特定動物の種類ごとに、特定動物の飼養又は保管のための施設（以下この節において「特定飼養施設」という。）の所在地を管轄する都道府県知事の許可を受けなければならない。ただし、診療施設（獣医療法（平成四年法律第四十六号）第二条第二項に規定する診療施設をいう。）において獣医師が診療のために特定動物を飼養又は保管する場合その他の環境省令で定める場合は、この限りでない。
- 2 前項の許可を受けようとする者は、環境省令で定めるところにより、次に掲げる事項を記載した申請書に環境省令で定める書類を添えて、これを都道府県知事に提出しなければならない。



- 一 氏名又は名称及び住所並びに法人にあつては代表者の氏名
- 二 特定動物の種類及び数
- 三 飼養又は保管の目的
- 四 特定飼養施設の所在地
- 五 特定飼養施設の構造及び規模
- 六 特定動物の飼養又は保管の方法
- 七 その他環境省令で定める事項

(許可の基準)

第二十七条 都道府県知事は、前条第一項の許可の申請が次の各号に適合していると認めるときでなければ、同項の許可をしてはならない。

- 一 その申請に係る前条第二項第五号及び第六号に掲げる事項が、特定動物の性質に応じて環境省令で定める特定飼養施設の構造及び規模並びに特定動物の飼養又は保管の方法に関する基準に適合するものであること。
  - 二 申請者が次のいずれにも該当しないこと。
    - イ この法律又はこの法律に基づく処分に違反して罰金以上の刑に処せられ、その執行を終わり、又は執行を受けることがなくなつた日から二年を経過しない者
    - ロ 第二十九条第一項の規定により許可を取り消され、その処分があつた日から二年を経過しない者
    - ハ 法人であつて、その役員のうちイ又はロのいずれかに該当する者があるもの
- 2 都道府県知事は、前条第一項の許可をする場合において、特定動物による人の生命、身体又は財産に対する侵害の防止のため必要があると認めるときは、その必要の限度において、その許可に条件を付することができる。

(変更の許可等)

第二十八条 第二十六条第一項の許可(この項の規定による許可を含む。)を受けた者(以下「特定動物飼養者」という。)は、同条第二項第二号又は第四号から第六号までに掲げる事項を変更しようとするときは、環境省令で定めるところにより都道府県知事の許可を受けなければならない。ただし、その変更が環境省令で定める軽微なものであるときは、この限りでない。

- 2 前条の規定は、前項の許可について準用する。
- 3 特定動物飼養者は、第一項ただし書の環境省令で定める軽微な変更があつたとき、又は第二十六条第二項第一号若しくは第三号に掲げる事項その他環境省令で定める事項に変更があつたときは、その日から三十日以内に、その旨を都道府県知事に届け出なければならない。

(許可の取消し)

第二十九条 都道府県知事は、特定動物飼養者が次の各号のいずれかに該当するときは、その許可を取り消すことができる。

- 一 不正の手段により特定動物飼養者の許可を受けたとき。
- 二 その者の特定飼養施設の構造及び規模並びに特定動物の飼養又は保管の方法が第二十七条第一項第一号に規定する基準に適合しなくなつたとき。
- 三 第二十七条第一項第二号ハに該当することとなつたとき。
- 四 この法律若しくはこの法律に基づく命令又はこの法律に基づく処分に違反したとき。

(環境省令への委任)

第三十条 第二十六条から前条までに定めるもののほか、特定動物の飼養又は保管の許可に関し必要な事項については、環境省令で定める。

(飼養又は保管の方法)

第三十一条 特定動物飼養者は、その許可に係る飼養又は保管をするには、当該特定動物に係る特定飼養施設の点検を定期的に行うこと、当該特定動物についてその許可を受けていることを明らかにすることその他の環境省令で定める方法によらなければならない。

(特定動物飼養者に対する措置命令等)

第三十二条 都道府県知事は、特定動物飼養者が前条の規定に違反し、又は第二十七条第二項(第二十八条第二項において準用する場合を含む。)の規定により付された条件に違反した場合において、特定動物による人の生命、身体又は財産に対する侵害の防止のため必要があると認めるときは、当該特定動物に係る飼養又は保管の方法の改善その他の必要な措置をとるべきことを命ずることができる。

(報告及び検査)

第三十三条 都道府県知事は、第二十六条から第二十九条まで及び前二条の規定の施行に必要な限度において、特定動物飼養者に対し、特定飼養施設の状況、特定動物の飼養又は保管の方法その他必要な事項に関し報告を求め、又はその職員に、当該特定動物飼養者の特定飼養施設を設置する場所その他関係のある場所に立ち入り、特定飼養施設その他の物件を検査させることができる。

2 第二十四条第二項及び第三項の規定は、前項の規定による立入検査について準用する。

第五節 動物愛護担当職員

第三十四条 地方公共団体は、条例で定めるところにより、第二十四条第一項又は前条第一項の規定による立入検査その他の動物の愛護及び管理に関する事務を行わせるため、動物愛護管理員等の職名を有する職員(次項において「動物愛護担当職員」という。)を置くことができる。

2 動物愛護担当職員は、当該地方公共団体の職員であつて獣医師等動物の適正な飼養及び保管に関し専門的な知識を有するものをもつて充てる。

#### 第四章 都道府県等の措置等

##### (犬及びねこの引取り)

第三十五条 都道府県等（都道府県及び指定都市、地方自治法第二百五十二条の二十二第一項の中核市（以下「中核市」という。）その他政令で定める市（特別区を含む。以下同じ。）をいう。以下同じ。）は、犬又はねこの引取りをその所有者から求められたときは、これを引き取らなければならない。この場合において、都道府県知事等（都道府県等の長をいう。以下同じ。）は、その犬又はねこを引き取るべき場所を指定することができる。

- 2 前項の規定は、都道府県等が所有者の判明しない犬又はねこの引取りをその拾得者その他の者から求められた場合に準用する。
- 3 都道府県知事は、市町村（特別区を含む。）の長（指定都市、中核市及び第一項の政令で定める市の長を除く。）に対し、第一項（前項において準用する場合を含む。第五項及び第六項において同じ。）の規定による犬又はねこの引取りに関し、必要な協力を求めることができる。
- 4 都道府県知事等は、動物の愛護を目的とする団体その他の者に犬及びねこの引取りを委託することができる。
- 5 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、第一項の規定により引取りを求められた場合の措置に関し必要な事項を定めることができる。
- 6 国は、都道府県等に対し、予算の範囲内において、政令で定めるところにより、第一項の引取りに関し、費用の一部を補助することができる。

##### (負傷動物等の発見者の通報措置)

第三十六条 道路、公園、広場その他の公共の場所において、疾病にかかり、若しくは負傷した犬、ねこ等の動物又は犬、ねこ等の動物の死体を発見した者は、すみやかに、その所有者が判明しているときは所有者に、その所有者が判明しないときは都道府県知事等に通報するように努めなければならない。

- 2 都道府県等は、前項の規定による通報があつたときは、その動物又はその動物の死体を収容しなければならない。
- 3 前条第五項の規定は、前項の規定により動物を収容する場合に準用する。

##### (犬及びねこの繁殖制限)

第三十七条 犬又はねこの所有者は、これらの動物がみだりに繁殖してこれに適正な飼養を受ける機会を与えることが困難となるようなおそれがあると認める場合には、その繁殖を防止するため、生殖を不能にする手術その他の措置をするように努めなければならない。

- 2 都道府県等は、第三十五条第一項の規定による犬又はねこの引取り等に際して、前項に規定する措置が適切になされるよう、必要な指導及び助言を行うように努めなければならない。

##### (動物愛護推進員)

第三十八条 都道府県知事等は、地域における犬、ねこ等の動物の愛護の推進に熱意と識見を有

する者のうちから、動物愛護推進員を委嘱することができる。

2 動物愛護推進員は、次に掲げる活動を行う。

- 一 犬、ねこ等の動物の愛護と適正な飼養の重要性について住民の理解を深めること。
- 二 住民に対し、その求めに応じて、犬、ねこ等の動物がみだりに繁殖することを防止するための生殖を不能にする手術その他の措置に関する必要な助言をすること。
- 三 犬、ねこ等の動物の所有者等に対し、その求めに応じて、これらの動物に適正な飼養を受けられる機会を与えるために譲渡のあつせんその他の必要な支援をすること。
- 四 犬、ねこ等の動物の愛護と適正な飼養の推進のために国又は都道府県等が行う施策に必要な協力をすること。

(協議会)

第三十九条 都道府県等、動物の愛護を目的とする公益法人、獣医師の団体その他の動物の愛護と適正な飼養について普及啓発を行つている団体等は、当該都道府県等における動物愛護推進員の委嘱の推進、動物愛護推進員の活動に対する支援等に関し必要な協議を行うための協議会を組織することができる。

## 第五章 雑則

(動物を殺す場合の方法)

第四十条 動物を殺さなければならない場合には、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。

2 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、前項の方法に関し必要な事項を定めることができる。

(動物を科学上の利用に供する場合の方法、事後措置等)

第四十一条 動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供する場合には、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること等により動物を適切に利用することに配慮するものとする。

2 動物を科学上の利用に供する場合には、その利用に必要な限度において、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。

3 動物が科学上の利用に供された後において回復の見込みのない状態に陥つている場合には、その科学上の利用に供した者は、直ちに、できる限り苦痛を与えない方法によつてその動物を処分しなければならない。

4 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、第二項の方法及び前項の措置に関しよるべき基準を定めることができる。

(経過措置)

第四十二条 この法律の規定に基づき命令を制定し、又は改廃する場合には、その命令で、

その制定又は改廃に伴い合理的に必要と判断される範囲内において、所要の経過措置（罰則に関する経過措置を含む。）を定めることができる。

（審議会の意見の聴取）

第四十三条 環境大臣は、基本指針の策定、第七条第四項、第十二条第一項、第二十一条第一項、第二十七条第一項第一号若しくは第四十一条第四項の基準の設定、第二十五条第一項の事態の設定又は第三十五条第五項（第三十六条第三項において準用する場合を含む。）若しくは第四十条第二項の定めをしようとするときは、中央環境審議会の意見を聴かなければならない。これらの基本指針、基準、事態又は定めを変更し、又は廃止しようとするときも同様とする。

## 第六章 罰則

第四十四条 愛護動物をみだりに殺し、又は傷つけた者は、一年以下の懲役又は百万円以下の罰金に処する。

2 愛護動物に対し、みだりに給餌又は給水をやめることにより衰弱させる等の虐待を行つた者は、五十万円以下の罰金に処する。

3 愛護動物を遺棄した者は、五十万円以下の罰金に処する。

4 前三項において「愛護動物」とは、次の各号に掲げる動物をいう。

一 牛、馬、豚、めん羊、やぎ、犬、ねこ、いえうさぎ、鶏、いえぼと及びあひる

二 前号に掲げるものを除くほか、人が占有している動物で哺乳類、鳥類又は爬虫類に属するもの

第四十五条 次の各号のいずれかに該当する者は、六月以下の懲役又は五十万円以下の罰金に処する。

一 第二十六条第一項の規定に違反して許可を受けないで特定動物を飼養し、又は保管した者

二 不正の手段によつて第二十六条第一項の許可を受けた者

三 第二十八条第一項の規定に違反して第二十六条第二項第二号又は第四号から第六号までに掲げる事項を変更した者

第四十六条 次の各号のいずれかに該当する者は、三十万円以下の罰金に処する。

一 第十条第一項の規定に違反して登録を受けないで動物取扱業を営んだ者

二 不正の手段によつて第十条第一項の登録（第十三条第一項の登録の更新を含む。）を受けた者

三 第十九条第一項の規定による業務の停止の命令に違反した者

四 第二十三条第三項又は第三十二条の規定による命令に違反した者

第四十七条 次の各号のいずれかに該当する者は、二十万円以下の罰金に処する。

一 第十四条第一項若しくは第二項又は第二十八条第三項の規定による届出をせず、又は虚偽

の届出をした者

二 第二十四条第一項又は第三十三条第一項の規定による報告をせず、若しくは虚偽の報告をし、又はこれらの規定による検査を拒み、妨げ、若しくは忌避した者

三 第二十五条第二項の規定による命令に違反した者

第四十八条 法人の代表者又は法人若しくは人の代理人、使用人その他の従業者が、その法人又は人の業務に関し、第四十四条から前条までの違反行為をしたときは、行為者を罰するほか、その法人又は人に対して各本条の罰金刑を科する。

第四十九条 第十六条第一項の規定による届出をせず、又は虚偽の届出をした者は、二十万円以下の過料に処する。

第五十条 第十八条の規定による標識を掲げない者は、十万円以下の過料に処する。

# 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針

## 前文

生命科学の探究、人及び動物の健康・安全、環境保全等の課題の解決に当たっては、動物実験等が必要かつ唯一の手段である場合があり、動物実験等により得られる成果は、人及び動物の健康の保持増進等に多大な貢献をもたらしてきた。

一方、動物実験等は、動物の生命又は身体の犠牲を強いる手段であり、動物実験等を実施する者はこのことを念頭におき、適正な動物実験等の実施に努める必要がある。また、平成17年6月に動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律（平成17年法律第68号）が公布され、これまで規定されていた Refinement（苦痛の軽減）に関する規定に加え、Replacement（代替法の利用）及び Reduction（動物利用数の削減）に関する規定が盛り込まれ、我が国においても、動物実験等の理念であり、国際的にも普及・定着している「3Rの原則」にのっとり、動物実験等を適正に実施することがより一層重要となっている。

本指針は、このような状況を踏まえ、厚生労働省の所管する実施機関において、動物愛護の観点に配慮しつつ、科学的観点に基づく適正な動物実験等が実施されることを促すものである。

## 第1 総則

### 1 目的

本指針は、人の健康の保持増進及び医学の進展等のためには、動物実験等は必要不可欠な手段であるが、命ある動物を用いることにかんがみ、動物愛護に配慮しつつ、科学的観点に基づく動物実験等を適正に実施するために遵守すべき基本的事項を定めることにより、適正な動物実験等の実施の推進を図ることを目的とする。

### 2 定義

- (1) 動物実験等： 動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供することをいう。
- (2) 実験動物： 動物実験等のため、施設で飼養し、又は保管している哺乳類、鳥類及び爬虫類に属する動物をいう。
- (3) 実施機関： 動物実験等を実施する機関であって、次に掲げるもの（これに係る動物実験等を実施する附属の研究所等も含む。）をいう。
  - ① 厚生労働省の施設等機関
  - ② 独立行政法人（厚生労働省が所管するものに限る。）
  - ③ 民法（明治29年法律第89号）第34条の規定により設立された法人（厚生労働省が所管するものに限る。）
  - ④ その他の厚生労働省が所管する法人
- (4) 動物実験計画： 動物実験等の実施に関する計画をいう。
- (5) 動物実験実施者： 動物実験等を実施する者をいう。
- (6) 動物実験責任者： 動物実験実施者のうち、動物実験等の実施に係る業務を統括する者

をいう。

## 第2 実施機関の長の責務

### 1 実施機関の長の責務

実施機関の長は、実施機関における動物実験等の実施に関する最終的な責任を有し、本指針に定める措置その他動物実験等の適正な実施のために必要な措置を講じること。

### 2 機関内規程の策定

実施機関の長は、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号。以下「動物愛護管理法」という。）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。）、本指針その他の動物実験等に関する法令等の規定を踏まえ、動物実験等の施設等の整備及び管理の方法並びに動物実験等の具体的な実施方法等を定めた規程（以下「機関内規程」という。）を策定すること。

### 3 動物実験委員会の設置

実施機関の長は、動物実験計画が本指針及び機関内規程に適合しているか否かの審査を行うなど、適正な動物実験等の実施を図るために必要な事項を検討するため、動物実験委員会を設置すること。

### 4 動物実験計画の承認

実施機関の長は、動物実験等の開始前に動物実験責任者に動物実験計画を申請させ、その動物実験計画について動物実験委員会の審査を経て、その申請を承認し、又は却下すること。

### 5 動物実験計画の実施結果の把握

実施機関の長は、動物実験等の終了後、動物実験責任者から動物実験計画の実施結果について報告を受け、必要に応じ適正な動物実験等の実施のための改善措置を講ずること。

### 6 教育訓練等の実施

実施機関の長は、動物実験実施者その他実験動物の飼養又は保管等に携わる者（以下「動物実験実施者等」という。）に対し、適正な動物実験等の実施並びに実験動物の適切な飼養及び保管に関する知識を修得させるための教育訓練の実施その他動物実験実施者等の資質の向上を図るために必要な措置を講じること。

### 7 自己点検及び評価

実施機関の長は、定期的に、実施機関における動物実験等の本指針及び機関内規程への適合性について、自ら点検及び評価を実施すること。



## 8 動物実験等に関する情報公開

実施機関の長は、機関内規程及び7の規定に基づく点検及び評価の結果等について、適切な方法により公開すること。

## 第3 動物実験責任者の責務

### 1 動物実験計画の策定

動物実験責任者は、動物実験等の実施に当たっては、あらかじめ動物実験計画を策定し、実施機関の長の承認を得ること。

### 2 動物実験計画の実施結果の報告

動物実験責任者は、動物実験等の終了後、実施機関の長に動物実験計画の実施結果について報告すること。

## 第4 動物実験委員会

### 1 動物実験委員会の役割

動物実験委員会は、次に掲げる業務を行うこと。

① 実施機関の長の諮問を受け、動物実験計画が本指針及び機関内規程等に適合しているか否かの審査を行い、その結果を実施機関の長に報告すること。

② 動物実験計画の実施結果について、実施機関の長より報告を受け、必要に応じ助言を行うこと。

### 2 動物実験委員会の構成

動物実験委員会は、実施機関の長が次に掲げる者から任命した委員により構成することとし、その役割を果たすためにふさわしいものとなるよう配慮すること。

① 動物実験等に関して優れた識見を有する者

② 実験動物に関して優れた識見を有する者

③ その他学識経験を有する者

## 第5 動物実験等の実施上の配慮

### 1 科学的合理性の確保

動物実験責任者は、動物実験等により取得されるデータの信頼性を確保する等の観点から、次に掲げる事項を踏まえ、動物実験計画を立案し、動物実験等を適正に実施すること。

#### (1) 適正な動物実験等の方法の選択

次に掲げる事項に配慮し、適正な動物実験等の方法を選択して実施すること。

##### ① 代替法の利用

科学上の利用の目的を達することができる範囲において、実験動物を供しない方法

が利用できる場合は当該方法によるなど、できる限り実験動物を供する方法に代わり得るものを利用すること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。

## ② 実験動物の選択

科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される実験動物の数を少なくすること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。この場合において、動物実験等の目的に適した実験動物種の選定、動物実験成績の精度及び再現性を左右する実験動物の数、遺伝学的及び微生物学的品質並びに飼養条件を考慮すること。

## ③ 苦痛の軽減

動物愛護管理法及び飼養保管基準における苦痛の軽減に係る規定を踏まえ、科学上の利用に必要な限度において、できる限りその実験動物に苦痛を与えない方法によること。

## (2) 動物実験等の施設及び設備

適切に維持管理された施設及び設備において動物実験等を実施すること。

## 2 安全管理

物理的・化学的な材料、病原体又は遺伝子組換え生物等を用いる動物実験など、人又は実験動物の安全・健康、周辺環境及び生態系に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する場合は、関係法令等の規定並びに実施機関の施設及び設備の状況を踏まえ、動物実験実施者等の安全確保及び健康保持のほか、公衆衛生、生活環境及び生態系の保全上の支障を防止するために相当の注意を払うこと。また、飼育環境の汚染により実験動物が傷害を受けることのないよう十分に配慮すること。

## 第6 実験動物の飼養及び保管

実験動物の飼養及び保管（輸送時を含む。）は、動物愛護管理法及び飼養保管基準に従うほか、飼育環境の微生物制御等の科学的観点から、動物実験等に必要な飼養及び保管方法を踏まえ適切に行うこと。

## 第7 その他

- 1 地方公共団体の設置する衛生に関する試験検査研究施設及び病院等において動物実験等を実施する場合は、本指針に準ずることが望ましいこと。
- 2 本指針の適用される実施機関が本指針と同等以上の基準を定めた他省庁の定める動物実験等に関する指針の適用を受け、当該他省庁の定める指針に従って動物実験等を実施している場合は、本指針に準じて実施されているものとする。

- 3 本指針が適用される実施機関において、動物実験等を別の機関に委託する場合は、委託先においても、本指針又は2に規定する他省庁の定める動物実験等に関する指針に基づき、適正に動物実験等を実施するように努めること。
- 4 本指針が適用されない実施機関であって、2に規定する他省庁の定める動物実験等に関する指針も適用されない場合において、厚生労働省の所掌事務に係る動物実験等を実施するときは本指針に準ずることが望ましいこと。

# 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準

平成 18 年 4 月 28 日

環境省告示第 88 号

## 第 1 一般原則

### 1 基本的な考え方

動物を科学上の利用に供することは、生命科学の進展、医療技術等の開発等のために必要不可欠なものであるが、その科学上の利用に当たっては、動物が命あるものであることにかんがみ、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限り利用に供される動物の数を少なくすること等により動物の適切な利用に配慮すること、並びに利用に必要な限度において、できる限り動物に苦痛を与えない方法によって行うことを徹底するために、動物の生理、生態、習性等に配慮し、動物に対する感謝の念及び責任をもって適正な飼養及び保管並びに科学上の利用に努めること。また、実験動物の適正な飼養及び保管により人の生命、身体又は財産に対する侵害の防止及び周辺的生活環境の保全に努めること。

### 2 動物の選定

管理者は、施設の立地及び整備の状況、飼養者の飼養能力等の条件を考慮して飼養又は保管をする実験動物の種類等が計画的に選定されるように努めること。

### 3 周知

実験動物の飼養及び保管並びに科学上の利用が、客観性及び必要に応じた透明性を確保しつつ、動物の愛護及び管理の観点から適切な方法で行われるように、管理者は、本基準の遵守に関する指導を行う委員会の設置又はそれと同等の機能の確保、本基準に即した指針の策定等の措置を講じる等により、施設内における本基準の適正な周知に努めること。

また、管理者は、関係団体、他の機関等と相互に連携を図る等により当該周知が効果的かつ効率的に行われる体制の整備に努めること。

## 第 2 定義

この基準において、次の各号に掲げる用語の意義は、当該各号に定めるところによる。

- (1) 実験等 動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供することをいう。
- (2) 施設 実験動物の飼養若しくは保管又は実験等を行う施設をいう。

- (3) 実験動物 実験等の利用に供するため、施設で飼養又は保管をしている哺乳類、鳥類又は爬虫類に属する動物（施設に導入するために輸送中のものを含む。）をいう。
- (4) 管理者 実験動物及び施設を管理する者（研究機関の長等の実験動物の飼養又は保管に関して責任を有する者を含む。）をいう。
- (5) 実験動物管理者 管理者を補佐し、実験動物の管理を担当する者をいう。
- (6) 実験実施者 実験等を行う者をいう。
- (7) 飼養者 実験動物管理者又は実験実施者の下で実験動物の飼養又は保管に従事する者をいう。
- (8) 管理者等 管理者、実験動物管理者、実験実施者及び飼養者をいう。

### 第3 共通基準

#### 1 動物の健康及び安全の保持

##### (1) 飼養及び保管の方法

実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は、次の事項に留意し、実験動物の健康及び安全の保持に努めること。

- ア 実験動物の生理、生態、習性等に応じ、かつ、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、適切に給餌（じ）及び給水を行うこと。
- イ 実験動物が傷害（実験等の目的に係るものを除く。以下このイにおいて同じ。）を負い、又は実験等の目的に係る疾病以外の疾病（実験等の目的に係るものを除く。以下このイにおいて同じ。）にかかることを予防する等必要な健康管理を行うこと。また、実験動物が傷害を負い、又は疾病にかかった場合にあっては、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、適切な治療等を行うこと。
- ウ 実験動物管理者は、施設への実験動物の導入に当たっては、必要に応じて適切な検疫、隔離飼育等を行うことにより、実験実施者、飼養者及び他の実験動物の健康を損ねることのないようにするとともに、必要に応じて飼養環境への順化又は順応を図るための措置を講じること。
- エ 異種又は複数の実験動物を同一施設内で飼養及び保管する場合には、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、その組合せを考慮した収容を行うこと。

##### (2) 施設の構造等

管理者は、その管理する施設について、次に掲げる事項に留意し、実験動物の生理、生態、習性等に応じた適切な整備に努めること。

- ア 実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、個々の実験動物が、自然な姿勢で立ち上がる、横たわる、羽ばたく、泳ぐ等日常的な動作を容易に行うための広さ及び空間を備えること。

イ 実験動物に過度なストレスがかからないように、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、適切な温度、湿度、換気、明るさ等を保つことができる構造等とすること。

ウ 床、内壁、天井及び附属設備は、清掃が容易である等衛生状態の維持及び管理が容易な構造とするとともに、実験動物が、突起物、穴、くぼみ、斜面等により傷害等を受けるおそれがない構造とすること。

### (3) 教育訓練等

管理者は、実験動物に関する知識及び経験を有する者を実験動物管理者に充てるようにすること。また、実験動物管理者、実験実施者及び飼養者の別に応じて必要な教育訓練が確保されるよう努めること。

## 2 生活環境の保全

管理者等は、実験動物の汚物等の適切な処理を行うとともに、施設を常に清潔にして、微生物等による環境の汚染及び悪臭、害虫等の発生の防止を図ることによって、また、施設又は設備の整備等により騒音の防止を図ることによって、施設及び施設周辺の生活環境の保全に努めること。

## 3 危害等の防止

### (1) 施設の構造並びに飼養及び保管の方法

管理者等は、実験動物の飼養又は保管に当たり、次に掲げる措置を講じることにより、実験動物による人への危害、環境保全上の問題等の発生の防止に努めること。

ア 管理者は、実験動物が逸走しない構造及び強度の施設を整備すること。

イ 管理者は、実験動物管理者、実験実施者及び飼養者が実験動物に由来する疾病にかかることを予防するため、必要な健康管理を行うこと。

ウ 管理者及び実験動物管理者は、実験実施者及び飼養者が危険を伴うことなく作業ができる施設の構造及び飼養又は保管の方法を確保すること。

エ 実験動物管理者は、施設の日常的な管理及び保守点検並びに定期的な巡回等により、飼養又は保管をする実験動物の数及び状態の確認が行われるようにすること。

オ 実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は、次に掲げるところにより、相互に実験動物による危害の発生の防止に必要な情報の提供等を行うよう努めること。

(I) 実験動物管理者は、実験実施者に対して実験動物の取扱方法についての情報を提供するとともに、飼養者に対してその飼養又は保管について必要な指導を行うこと。

(II) 実験実施者は、実験動物管理者に対して実験等に利用している実験動物についての情報を提供するとともに、飼養者に対してその飼養又は保管について必要な指導を行うこと。

(III) 飼養者は、実験動物管理者及び実験実施者に対して、実験動物の状況を報告すること。

カ 管理者等は、実験動物の飼養及び保管並びに実験等に関係のない者が実験動物に接することのないよう必要な措置を講じること。

(2) 有毒動物の飼養及び保管

毒へび等の有毒動物の飼養又は保管をする場合には、抗毒素血清等の救急医薬品を備えるとともに、事故発生時に医師による迅速な救急処置が行える体制を整備し、実験動物による人への危害の発生の防止に努めること。

(3) 逸走時の対応

管理者等は、実験動物が保管設備等から逸走しないよう必要な措置を講じること。また、管理者は、実験動物が逸走した場合の捕獲等の措置についてあらかじめ定め、逸走時の人への危害及び環境保全上の問題等の発生の防止に努めるとともに、人に危害を加える等のおそれがある実験動物が施設外に逸走した場合には、速やかに関係機関への連絡を行うこと

(4) 緊急時の対応

管理者は、関係行政機関との連携の下、地域防災計画等との整合を図りつつ、地震、火災等の緊急時に採るべき措置に関する計画をあらかじめ作成するものとし、管理者等は、緊急事態が発生したときは、速やかに、実験動物の保護及び実験動物の逸走による人への危害、環境保全上の問題等の発生の防止に努めること。

4 人と動物の共通感染症に係る知識の習得等

実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は、人と動物の共通感染症に関する十分な知識の習得及び情報の収集に努めること。また、管理者、実験動物管理者及び実験実施者は、人と動物の共通感染症の発生時において必要な措置を迅速に講じることができるよう、公衆衛生機関等との連絡体制の整備に努めること。

5 実験動物の記録管理の適正化

管理者等は、実験動物の飼養及び保管の適正化を図るため、実験動物の入手先、飼育履歴、病歴等に関する記録台帳を整備する等、実験動物の記録管理を適正に行うよう努めること。また、人に危害を加える等のおそれのある実験動物については、名札、脚環、マイクロチップ等の装着等の識別措置を技術的に可能な範囲で講じるよう努めること。

6 輸送時の取扱い

実験動物の輸送を行う場合には、次に掲げる事項に留意し、実験動物の健康及び安全の確保並びに実験動物による人への危害等の発生の防止に努めること。

- ア なるべく短時間に輸送できる方法を採用すること等により、実験動物の疲労及び苦痛をできるだけ小さくすること。
- イ 輸送中の実験動物には必要に応じて適切な給餌及び給水を行うとともに、輸送に用いる車両等を換気等により適切な温度に維持すること。
- ウ 実験動物の生理、生態、習性等を考慮の上、適切に区分して輸送するとともに、輸送に用いる車両、容器等は、実験動物の健康及び安全を確保し、並びに実験動物の逸走を防止するために必要な規模、構造等のものを選定すること。
- エ 実験動物が保有する微生物、実験動物の汚物等により環境が汚染されることを防止するために必要な措置を講じること。

## 7 施設廃止時の取扱い

管理者は、施設の廃止に当たっては、実験動物が命あるものであることにかんがみ、その有効利用を図るために、飼養又は保管をしている実験動物を他の施設へ譲り渡すよう努めること。やむを得ず実験動物を殺処分しなければならない場合にあっては、動物の処分方法に関する指針（平成7年7月総理府告示第40号。以下「指針」という。）に基づき行うよう努めること。

## 第4 個別基準

### 1 実験等を行う施設

#### (1) 実験等の実施上の配慮

実験実施者は、実験等の目的の達成に必要な範囲で実験動物を適切に利用するよう努めること。また、実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、麻酔薬、鎮痛薬等を投与すること、実験等に供する期間をできるだけ短くする等実験終了の時期に配慮すること等により、できる限り実験動物に苦痛を与えないようにするとともに、保温等適切な処置を採ること。

#### (2) 事後措置

実験動物管理者、実験実施者及び飼養者は、実験等を終了し、若しくは中断した実験動物又は疾病等により回復の見込みのない障害を受けた実験動物を殺処分する場合にあっては、速やかに致死量以上の麻酔薬の投与、頸(けい)椎(つい)脱臼(きゅう)等の化学的又は物理的方法による等指針に基づき行うこと。また、実験動物の死体については、適切な処理を行い、人の健康及び生活環境を損なうことのないようにすること。

### 2 実験動物を生産する施設

幼齢又は高齢の動物を繁殖の用に供さないこと。また、みだりに繁殖の用に供することによる動物への過度の負担を避けるため、繁殖の回数を適切なものとする。ただし、系統の維持の目的で繁殖の用に供する等特別な事情がある場合については、この限りでない。ま



た、実験動物の譲渡しに当たっては、その生理、生態、習性等、適正な飼養及び保管の方法、感染性の疾病等に関する情報を提供し、譲り受ける者に対する説明責任を果たすこと。

## 第5 準用及び適用除外

管理者等は、哺乳類、鳥類又は爬虫類に属する動物以外の動物を実験等の利用に供する場合においてもこの基準の趣旨に沿って行うよう努めること。また、この基準は、畜産に関する飼養管理の教育若しくは試験研究又は畜産に関する育種改良を行うことを目的として実験動物の飼養又は保管をする管理者等及び生態の観察を行うことを目的として実験動物の飼養又は保管をする管理者等には適用しない。なお、生態の観察を行うことを目的とする動物の飼養及び保管については、家庭動物等の飼養及び保管に関する基準（平成14年5月環境省告示第37号）に準じて行うこと。

# 国立感染症研究所実験動物管理運営規程

## 第1章

### 総則

#### (目的)

#### 第1条

この規程は、国立感染症研究所（以下「感染研」という。）で行われる動物実験が、「動物の愛護

及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号）」（以下「法」という）、「実験動物の飼養及び保管並びに苦

痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号）」（以下「飼養保管基準」という）、及び「厚生労働省

の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月）」（以下「基本指針」とい

う）、内閣府告示の「動物の殺処分方法に関する指針」（以下「処分指針」という）、国立感染症研究所動物

実験実施規程、国立感染症研究所動物実験委員会規程（本規程を含めて以下「規程等」という）に基づいて

行い得るように、適切に実験動物及び動物実験施設を管理運営することを目的とする。

#### (定義)

#### 第2条

この規程において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ該当する各号に定めるところによる。

##### (1) 職員等

職員、臨時職員、客員研究員、協力研究員、流動研究員、派遣職員、研究生、実習生で第

13条による施設利用者名簿に登録した者及びその他所長が認めた者で次号に定める施設を利用する者を

いう。

##### (2) 動物実験施設

戸山庁舎の動物実験管理区、病原体等管理区域内の動物実験室及びその他同庁舎

内で所長が承認した区域（以下「戸山庁舎動物実験施設」という。）、村山庁舎の動物実験管理区、病原体

等管理区域内の動物実験室及びその他同庁舎内で所長が承認した区域（以下「村山庁舎動物実験施設」とい

う。）、並びにハンセン病研究センターの第1実験動物棟、第2実験動物棟、第3実験動物棟及びその付属

施設、その他同センター内で所長が承認した区域（以下「ハンセン病研究センター動物実験施設」という。）

をいう。

(職員等の義務)

### 第3条

職員等は、法、飼養保管基準、基本指針、処分指針、規程等、及び各動物実験施設利用方法を遵守

するとともに管理者および実験動物管理者（以下「管理者等」という。）より動物実験施設の管理運営に関

して指示があった場合は、その指示に従わなければならない。

(本規程の改廃)

### 第4条

本規程の改廃については、実験動物管理運営委員会代表者委員会において調査審議し、部長会の議

を得て所長が決定する。

## 第2章

### 管理体制

(管理者等)

### 第5条

感染研における動物実験施設の管理者及び実験動物管理者は、次に掲げる者とする。

(1)

#### 管理者

戸山庁舎動物実験施設及び村山庁舎動物実験施設にあつては動物管理室長、ハンセン病研究センター動物実験施設にあつては所長が指名した者。

(2)

#### 実験動物管理者

動物実験施設ごとに前号の管理者の推薦に基づき所長が指名した者

(実験動物管理運営委員会の設置)

### 第6条

第1条の目的を達成するために、次の委員会を置く。

(1)

#### 実験動物管理運営委員会

(2)

#### 実験動物管理運営委員会代表者委員会

## 2

実験動物管理運営委員会は、動物実験施設ごとに置く。

(実験動物管理運営委員会等の業務等)

### 第7条

各実験動物管理運営委員会は、各々の所管にかかわる実験動物及び動物実験施設を適正に管理運営するために、次の各号に掲げる事項について調査審議し、所長に対して意見を述べることがで

きる。

(1)

実験動物の施設及び設備に関すること。

(2)

共同利用施設としての動物実験施設の使用調整に関すること。

(3)

感染研動物実験施設利用方法の改正に関すること。

(4)

その他実験動物及び動物実験施設の管理運営に関すること。

2

実験動物管理運営委員会代表者委員会は、第4条に定める本規程の改廃のほか、国立感染症研究所動物

実験実施規程の改廃、本条第1項に定める事項で感染研全体に関わることについて調査審議し、所長に対し

て意見を述べることができる。

3

実験動物管理運営委員会及び実験動物管理運営委員会代表者委員会に関し必要な事項は、別に定める。

(動物管理室、及びハンセン病研究センター動物実験施設管理者の業務)

第8条

動物管理室、及びハンセン病研究センター動物実験施設管理者は、各々の所管の動物実験施設に関

して厚生労働省組織規程に定めるもののほか、次の各号に掲げる業務を処理する。

(1)

本規程等の遵守状況について定期的に確認すること。

(2)

本規程等に定める事項の実施状況査察の補助的業務に関すること。

(3)

実験動物及び動物実験施設の管理運営に関する教育及び指導に関すること。

(4)

その他実験動物及び動物実験施設の管理運営に関すること。

第3章

動物実験施設及びその管理運営

(動物実験施設の共同利用)

第9条

感染研内の動物実験施設は、共同利用施設とし、その管理運営は、動物実験施設ごとに行う。ただし、特に所長の指定する施設は、共同利用施設としないことができる。

(実験動物の管理)

#### 第10条

感染研において使用される実験動物は、全て所長が承認した動物実験施設において飼育管理されなければならない。

(動物実験施設への立入制限)

#### 第11条

次に掲げる者以外は、動物実験施設へ立入ることが出来ない。

(1)

第13条により登録した者

(2)

業務上当該動物実験施設に配備された者

(3)

その他特に所長が認めた者

(動物実験施設利用方法)

#### 第12条

管理者等は動物実験施設ごとに利用方法を定めなければならない。

(動物実験施設の利用手続き)

#### 第13条

動物実験施設を利用しようとする者は、管理者に動物実験施設の利用申請を行い、利用しようとする動物実験施設の管理者等が行う動物実験施設利用講習会を受講し、施設利用者名簿に登録しなければならない。

(講習会)

#### 第14条

管理者等は、動物実験施設利用申請者を対象として、実験動物の飼養保管に関する基本的事項及び動物実験施設利用に関する講習会を毎年一回以上開催しなければならない。

(実験動物の健康及び安全の保持)

#### 第15条

管理者等および職員等は、飼養保管基準を遵守し、実験動物の健康及び安全の保持に努めること。

(実験動物の導入)

#### 第16条

管理者等は、国内からの実験動物の導入に当たり、関連法令や指針等に基づき適正に管理されている機関より導入すること。海外からの実験動物の導入に当たっては、「感染症の予防及び感染症の患者

に対する医療に関する法律」、「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」、など関連

法令に従うこと。

2

管理者等は、実験動物の導入に当たり、適切な検疫、隔離飼育等を行うこと。

3

管理者等は、実験動物の飼養環境への順化・順応を図るための必要な措置を講じること。

(給餌・給水)

#### 第17条

管理者等および職員等は、実験動物の生理、生態、習性等に応じて、適切に給餌・給水を行うこと。

(健康管理及び実験動物の防疫保安措置)

#### 第18条

管理者等および職員等は、実験目的以外の傷害や疾病を予防するため、実験動物に必要な健康管理を行うこと。

2

管理者等および職員等は、実験目的以外の傷害や疾病にかかった場合、状況に応じて安楽死処分  
あるい

は、実験目的に支障を及ぼさない範囲で実験動物に適切な治療等を行うこと。

3

管理者等は、動物実験施設において研究又は検定に不適切な実験動物が発見されたときは、速や  
かに関

係者と協議し、必要に応じて各種防疫保安上の措置をとらなければならない。

(異種又は複数動物の飼育)

#### 第19条

管理者等および職員等は、異種又は複数の実験動物を同一施設内で飼養、保管する場合、その組  
み合わせを考慮した収容を行うこと。

(実験動物等の脱出及び侵入の防止)

#### 第20条

管理者等は、実験動物等の脱出又は侵入を防止するための施設設備を設置し、また、管理運営に  
あたりこれらの事態が発生しないよう配慮しなければならない。

(実験動物の搬出禁止)

#### 第21条

動物実験施設において飼育管理されている実験動物は、原則として当該施設より搬出してはな  
らない。ただし、感染研より外部への搬出については所長が、感染研の動物実験施設間について  
は管理者

が、特に必要と認めた場合は、このかぎりではない。

(実験動物等による汚染防止)

#### 第22条

管理者等は、実験動物及び動物実験施設の管理等の不行届により環境が汚染されないように施設  
設備及びその保守管理等について、また、職員等は、動物実験により環境が、汚染されないよ  
うに十分

配慮しなければならない。

(実験動物数の把握等)

#### 第23条

職員等は、自己の管理の実験動物数について常に把握し、必要に応じて管理者に対して報告しなければならない。

(記録の保存及び報告)

#### 第24条

管理者等は、実験動物の入手先、飼育履歴、病歴等に関する記録を整備、保存すること。

2

管理者は、年度ごとに飼養保管した実験動物の種類と数等について、所長に報告すること。

(譲渡等の際の情報提供)

#### 第25条

管理者等は、実験動物の譲渡に当たり、その特性、飼養保管の方法、感染性疾病等に関する情報を提供すること。

(輸送)

#### 第26条

管理者等は、実験動物の輸送に当たり、飼養保管基準を遵守し、実験動物の健康及び安全の確保、人への危害防止に努めること。

(自己管理動物以外の取扱いの禁止)

#### 第27条

職員等は、緊急を要する場合を除いて、自己の管理以外の実験動物に接触してはならない。

(異常事態等の通報)

#### 第28条

職員等は、実験動物による咬傷等が発生した場合、実験動物に由来する疾病が疑われる場合、実験動物及び施設設備に異常が疑われる事態を発見した場合は、直ちに、管理者等に報告しなければならない。

(備品の搬入、搬出の制限)

#### 第29条

職員等は、動物実験施設に所属部等の管理の備品を搬入又は、当該設備備付けの備品等を搬出してはならない。ただし、管理者の承認を得た場合は、そのかぎりではない。

### 第4章

#### 雑則

(違反行為に対する措置)

#### 第30条

所長は、職員等が本規程等の遵守義務を怠り動物実験施設の管理運営に著しく支障を生ぜしめた場合は、利用資格の取消し、動物実験施設の利用停止、講習会の再受講等を命ずることができる。

(本規程の運用)

#### 第31条

本規程の運用は、本規程に定めるもののほか動物実験実施規程、動物実験委員会規程、病原体等安全管理規定、組換えDNA実験実施規則、放射線障害予防規程、有害化学物質安全取扱要領、廃棄物取扱い規程等によるものとする。

附則

1

この規程は、平成6年11月24日から施行する。

2

平成3年4月1日施行の国立予防衛生研究所実験動物管理運営規程は、本規程の施行により廃止する。

3

この規程は、一部改正し、平成9年9月4日より施行する。

4

この規程は、一部改正し、平成14年10月31日より施行する。

5

この規程は、一部改正し、平成17年9月6日より施行する。

6

この規程は、一部改正し、平成19年1月1日より施行する。

7

この規程は、一部改正し、平成23年7月7日より施行する。

8

この規程は、一部改正し、平成25年1月10日より施行する。

9

この規程は、一部改正し、平成27年1月8日より施行する。