

# 図8-1 接種工程

## インフルエンザウイルス接種工程

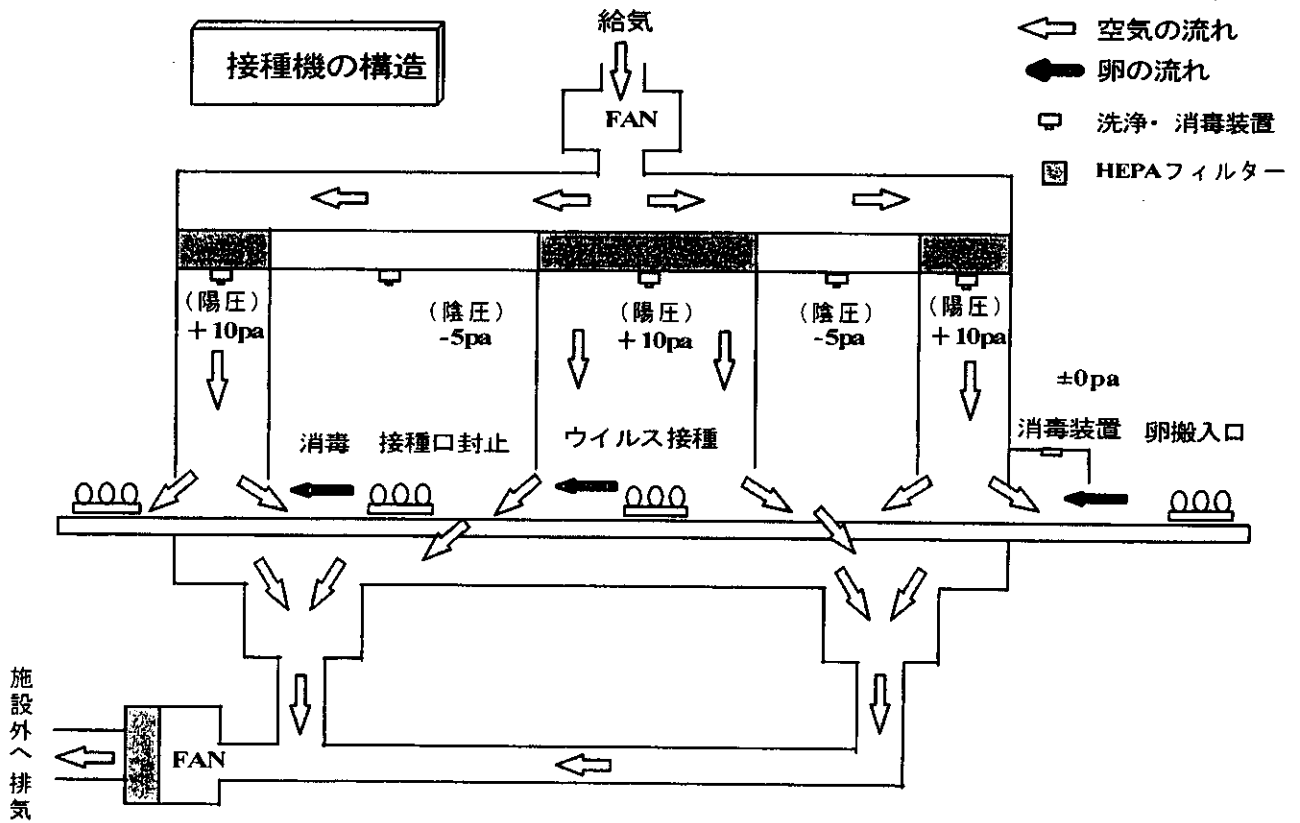
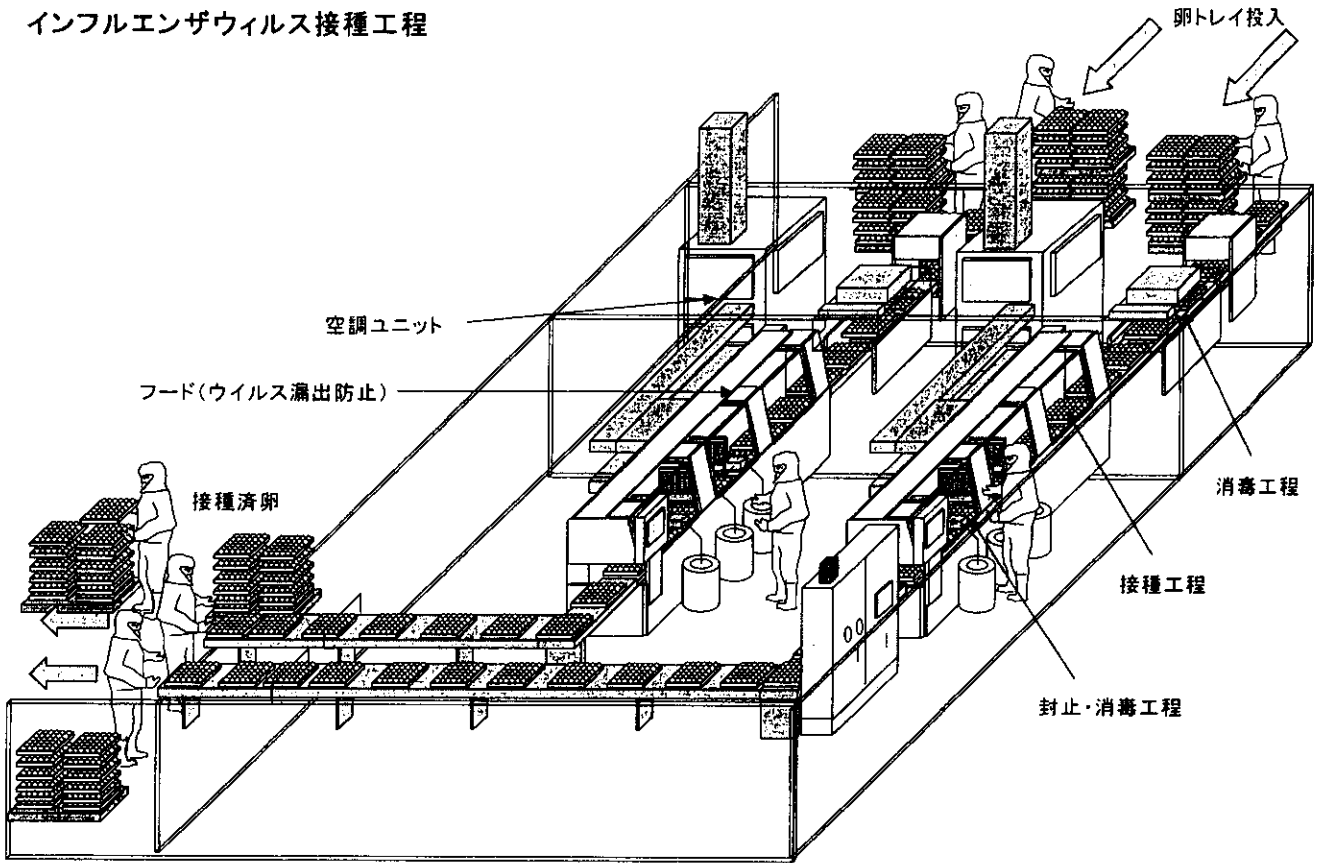


図8-2 ウイルス採液工程

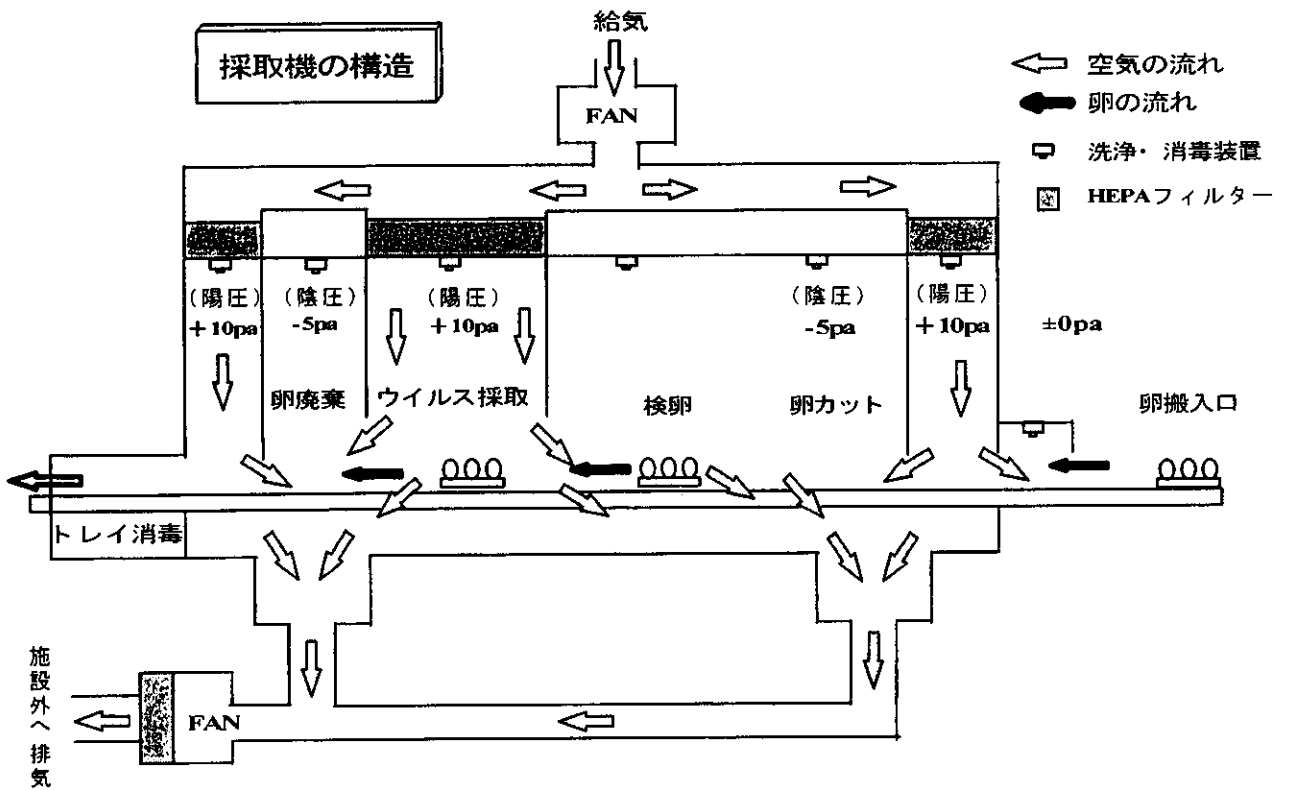
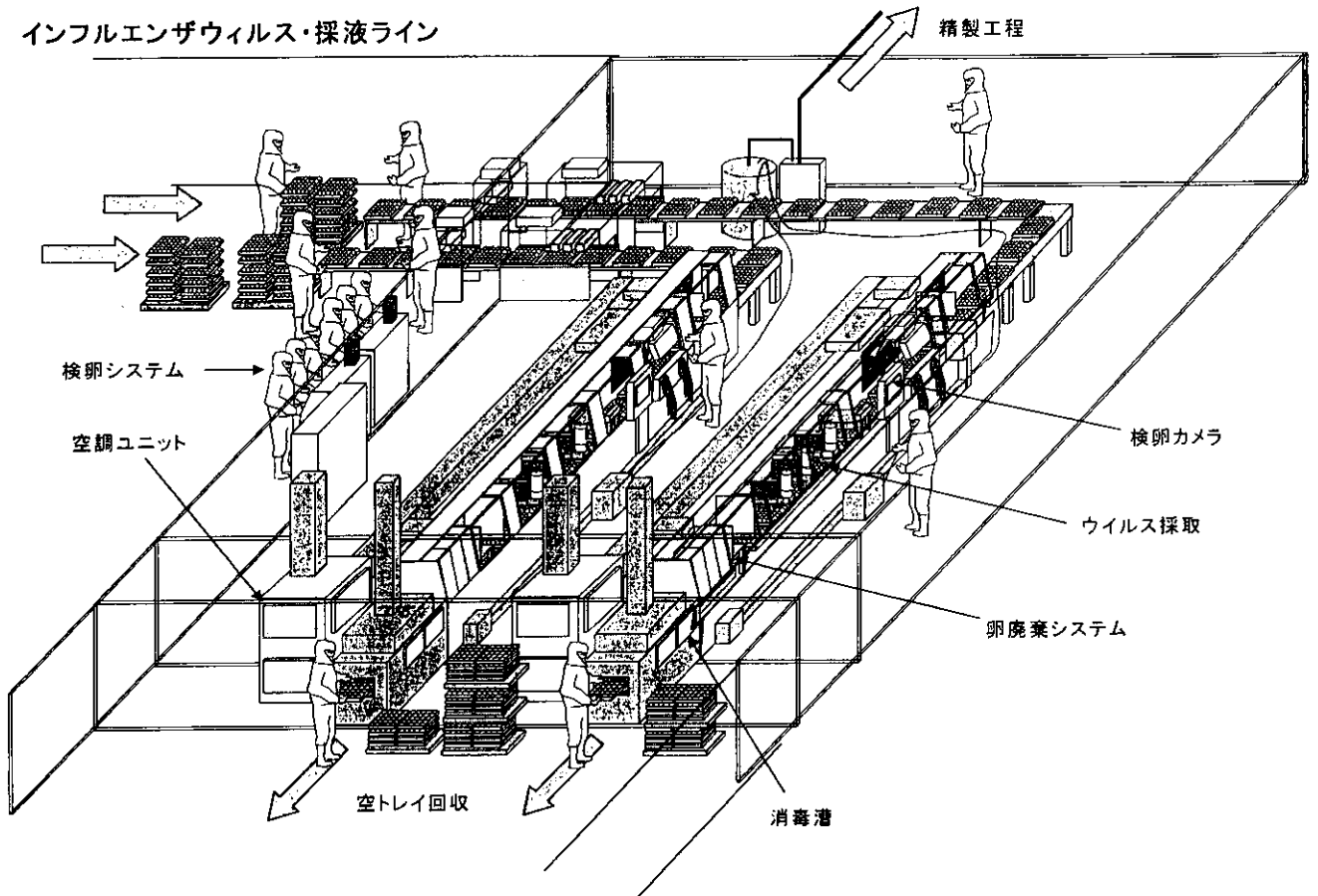


図9 バイオハザード対応型高圧蒸気滅菌装置

1. 処理槽

バイオハザード対策として、滅菌後のドレーンを再滅菌するための処理タンクを付属し、外部へは滅菌処理されたドレーンを排出する機能を有する。

2. 排気フィルター

缶内から外部へ排気される気体の完全除菌をするためのもので、 $0.2\mu\text{m}$ である。運転時間が積算され、集中操作パネルに交換時期が表示される。

バイオハザード対応型  
高圧蒸気滅菌装置略図

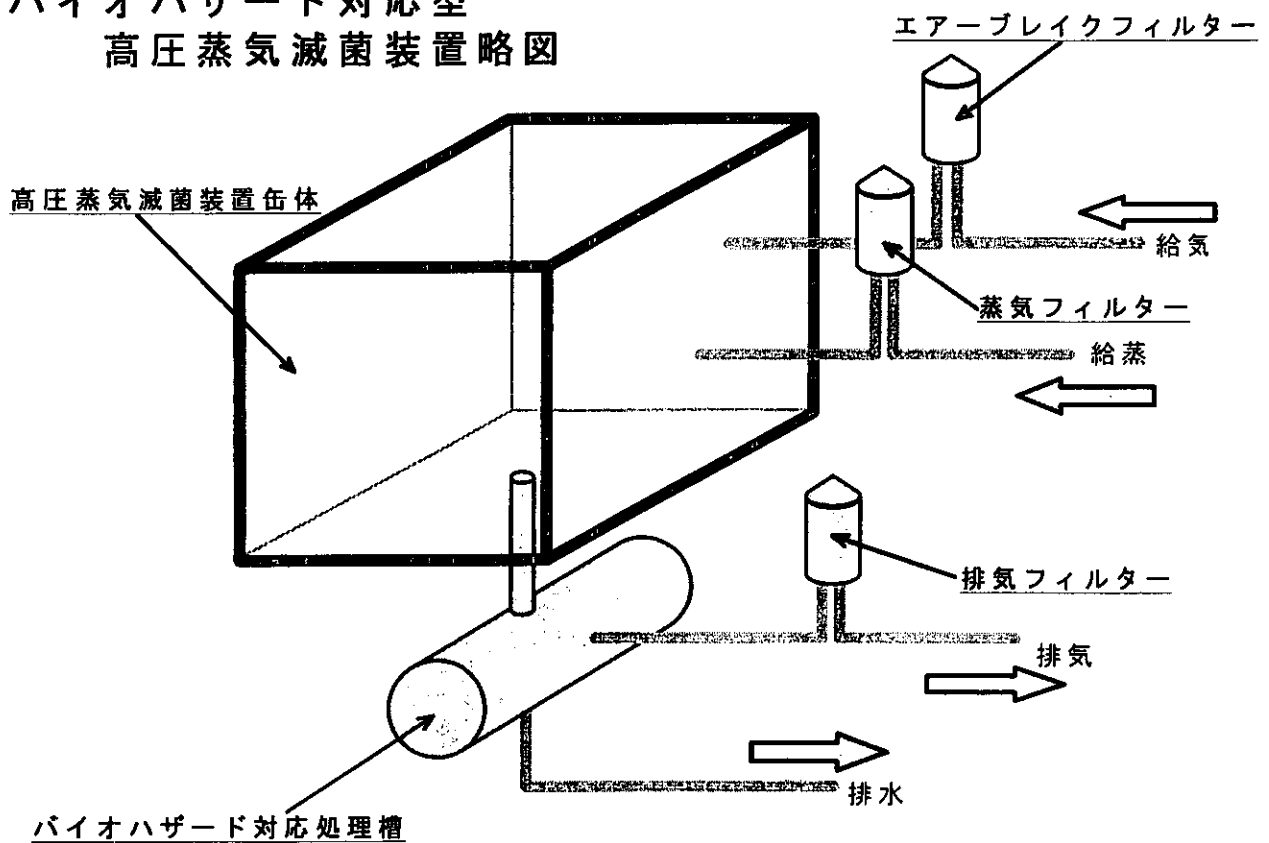


図10 廃棄卵搬送フロー図

廃棄卵搬送フロー略図

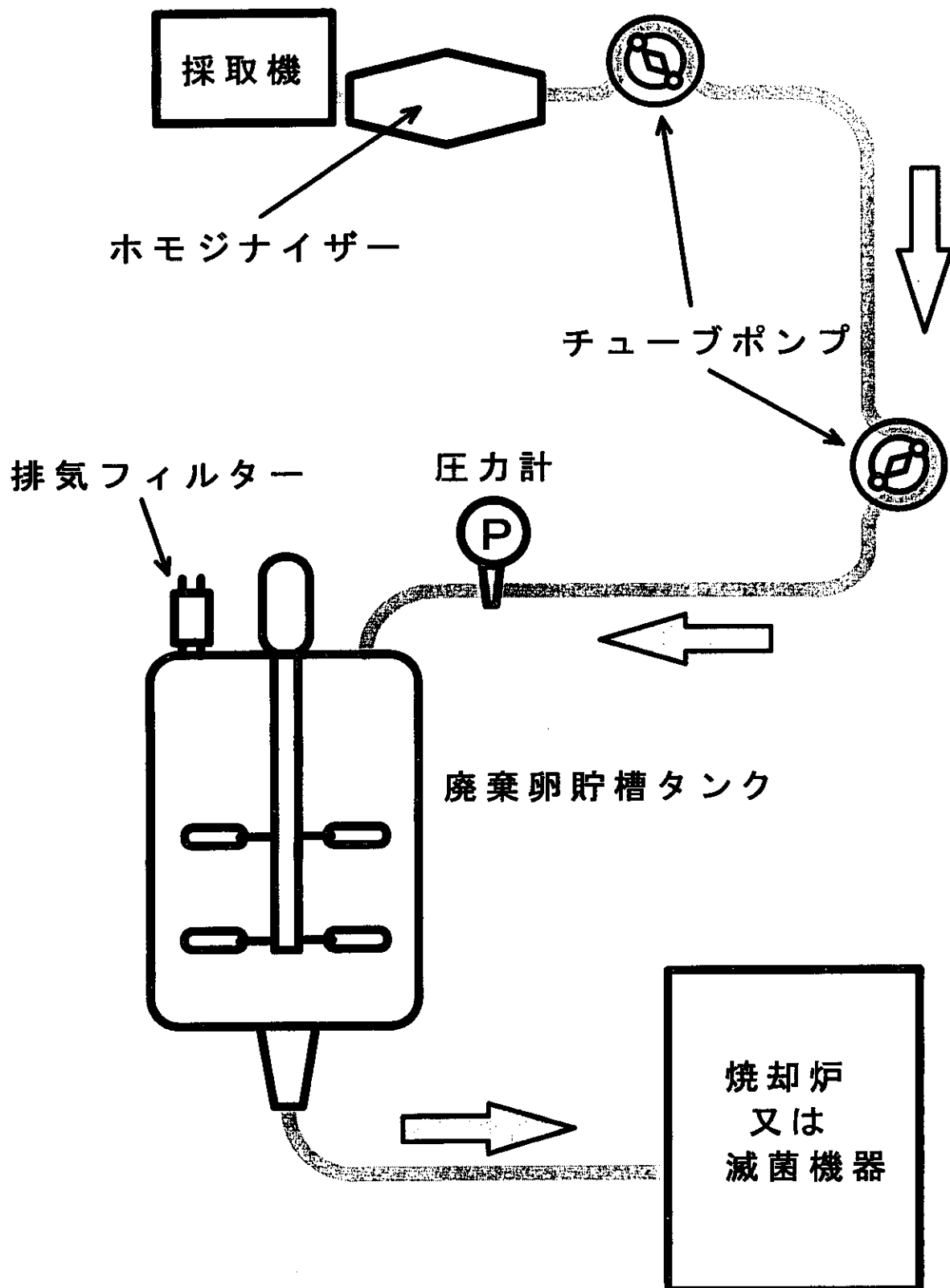
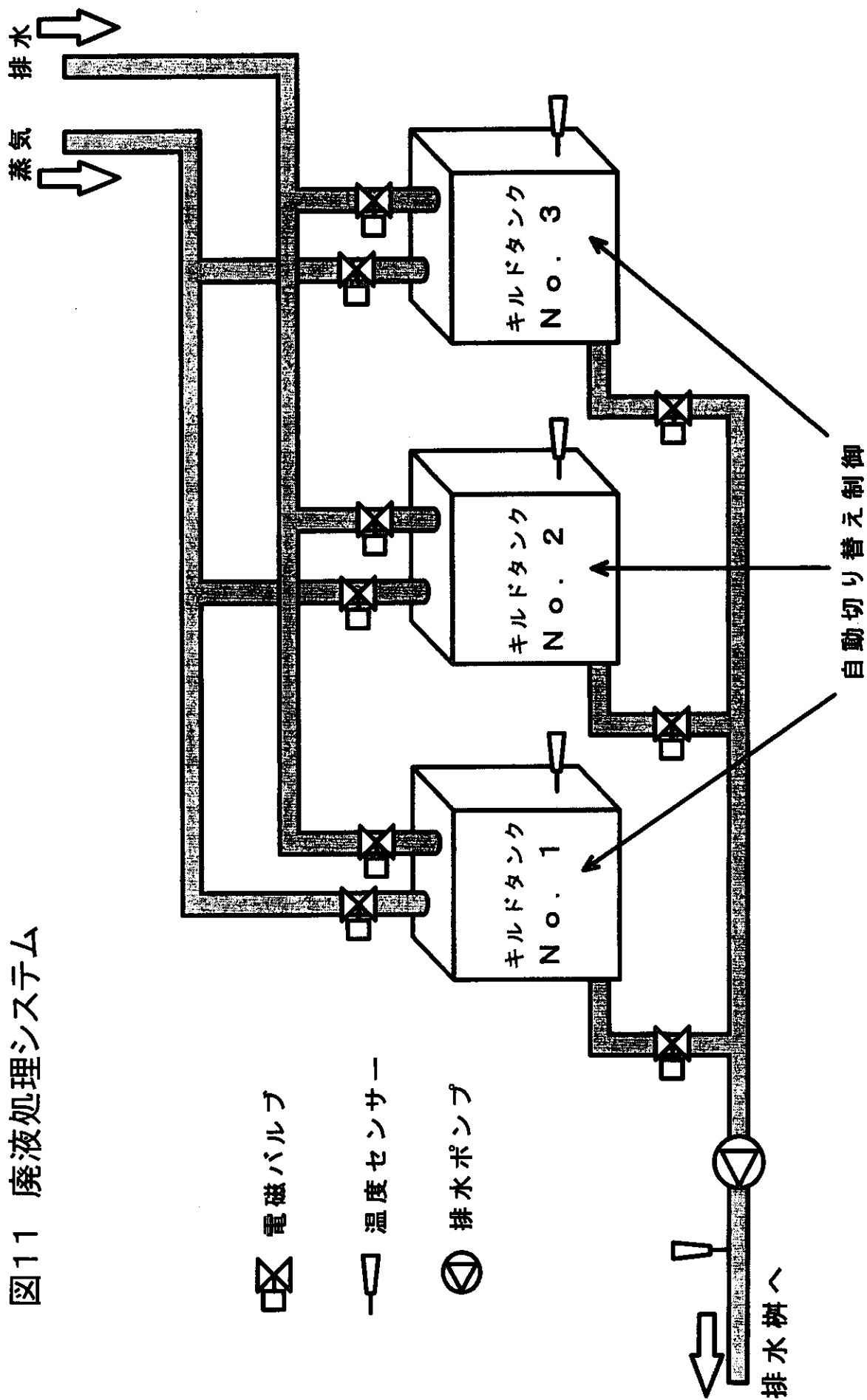
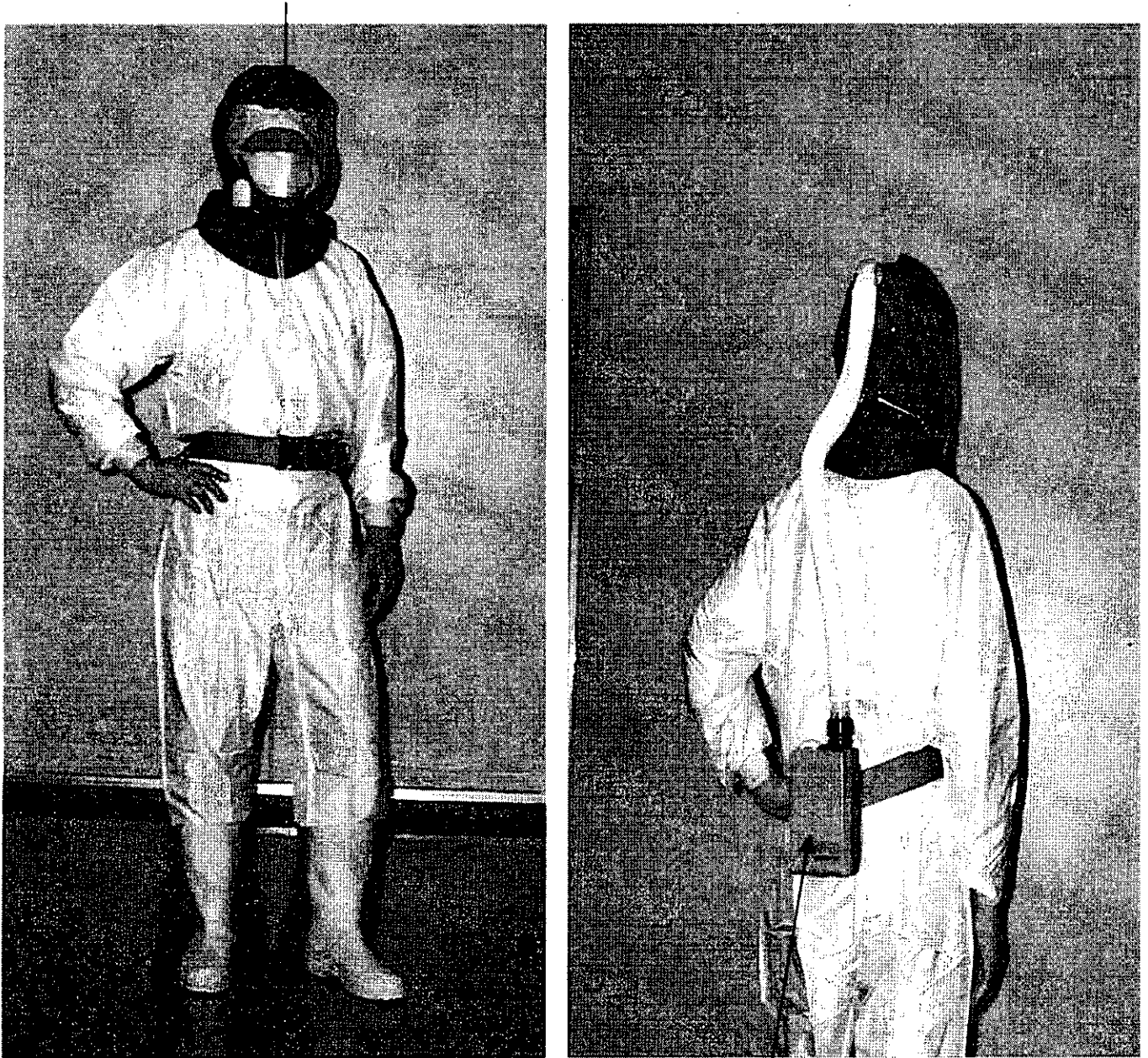


図11 廃液処理システム



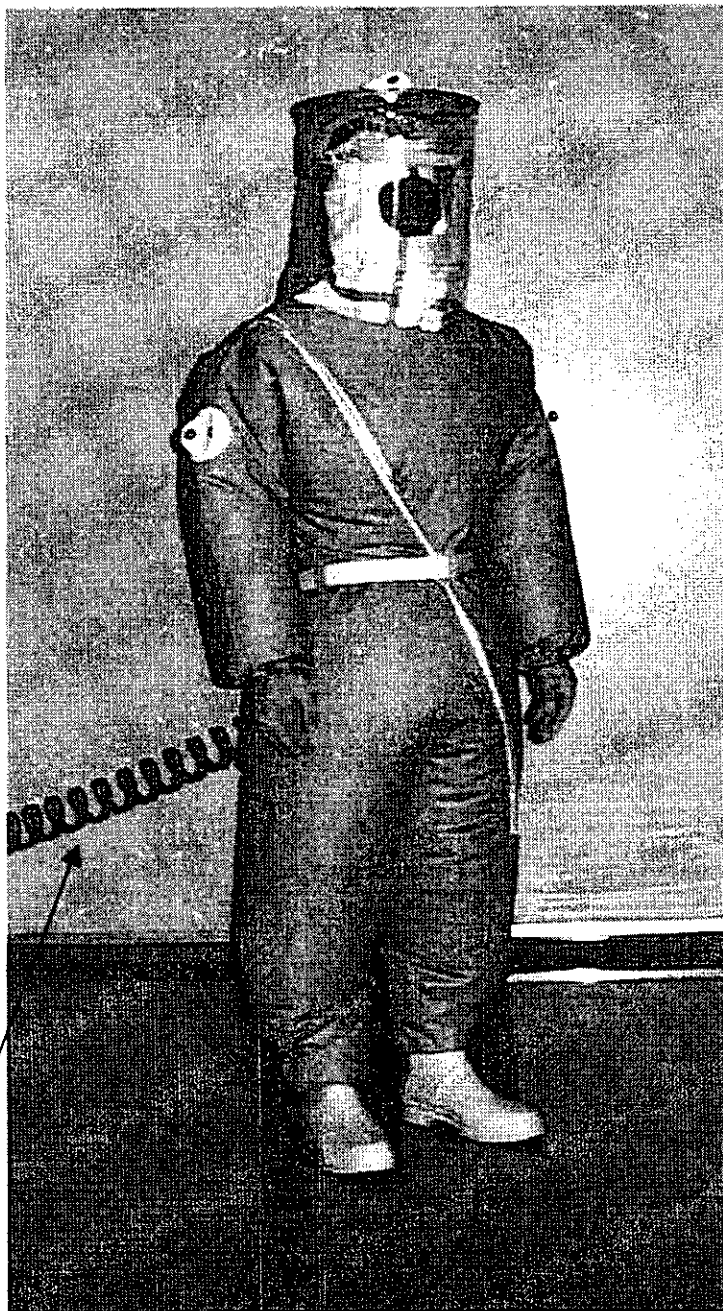
# 図12 簡易型防護服

## 頭部陽圧



空気送風ユニット（HEPAフィルター付き）

図13 加圧型防護服



空気送風管

図14 緊急時用防護服



背中に酸素ボンベ



## 安全キャビネットの分類

クラス I 作業者保護のみ、室内排気

クラス II

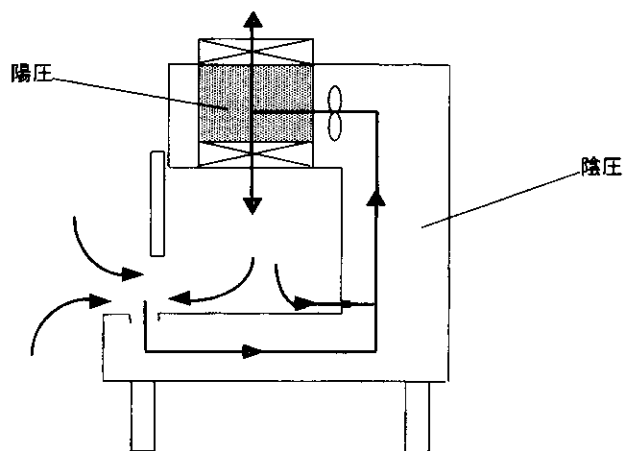
タイプA 室内排気

タイプB1、B3 室外排気、排気ダクト、排気ファン

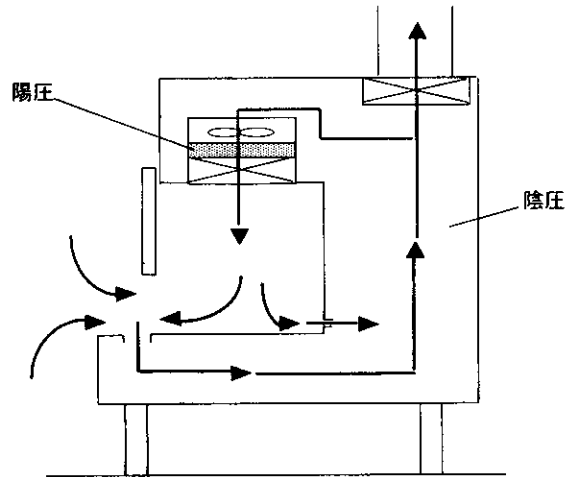
タイプB2 室外排気、排気ダクト、排気ファン、  
オールフレッシュ

クラス III グローブボックス

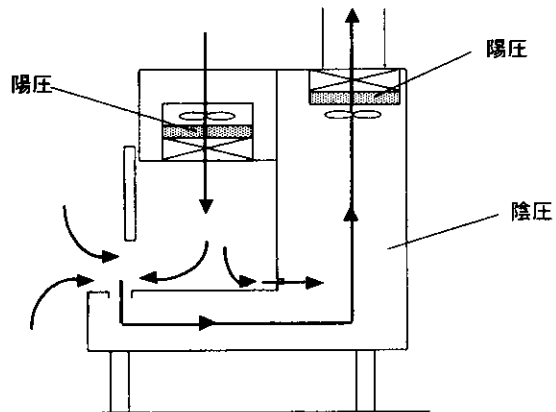
## 安全キャビネット(クラス II type A)



## 安全キャビネット(クラス II type B1)



## 安全キャビネット(クラス II type B2)



## 安全キャビネットの点検

- 新規設置時点検
- 3ヶ月点検
- 定期点検
- 移動時点検
- HEPA交換時点検
- 修理時点検

## 安全キャビネットの使用方法

- 1)キャビネット内事前消毒
- 2)事前運転
- 3)気流チェック
- 4)マット、器材配置
- 5)手袋着用
- 6)作業上の注意
- 7)作業終了、廃棄物処理
- 8)消毒
- 9)終了運転

医薬監第14号

平成12年2月14日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局監視指導課長



生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて

生物学的製剤等の製造所における構造設備及び管理運営に関する基準は、それぞれ、「薬局等構造設備規則」（昭和36年厚生省令第2号）及び「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」（平成11年厚生省令第16号）により定めているところであるが、当該基準のうち、バイオセーフティに係る基準の取扱いについては、WHOのバイオセーフティに係るガイドラインを踏まえ、別紙の「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティに関する指針」によることとするので御留意の上、貴管下関係者に対する周知徹底及び指導方願います。

# 生物学的製剤等の製造所における バイオセーフティに関する指針

## 1. 目的

本指針は、WHOの“Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use” (WHO/CDS/BVI/95.5) 及び“Laboratory Biosafety Manual” (second edition, 1993) (以下「WHOガイドライン等」という。)を踏まえ、生物学的製剤等の製造又は試験検査の実施における「薬局等構造設備規則」(昭和36年厚生省令第2号)及び「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」(平成11年厚生省令第16号)(以下単に「規則」という。)について、取り扱う微生物のバイオセーフティレベル(以下「BSL」という。)に応じて管理すべき事項の具体的な運用方法を定めることを目的とする。

## 2. 微生物の分類

本指針の適用の前提条件として、当該医薬品の製造所において取り扱う微生物について、当該医薬品の開発又は承認申請段階で収集した知見及び最新の科学的知見を踏まえ、WHOガイドライン等の“Risk Group”の考え方に従い、取り扱う微生物のBSLを予め分類しておくものとする。

なお、国立感染症研究所の「病原体等安全管理規程」による微生物の分類を参考にすることができる。

## 3. 全般的事項

バイオセーフティに係る施設、装置等の設計及びその基準、並びに作業原則、作業員の健康管理を含む管理体制の必要事項については、WHOガイドライン等を参考にすること。このうち、製造又は試験検査に係る構造設備、廃棄物等の取扱い、消毒・滅菌、緊急時の安全対策及び教育訓練についての具体的な運用方法は、本指針の4から12までによること。

## 4. 指針の適用範囲等

本指針は、生物学的製剤等の製造又は試験検査の実施の際に、BSL1からBSL3までに分類される微生物を取り扱う製造工程等について適用すること。ただし、当該微生物の不活化又は除去後の工程については適用しないこと。

なお、本指針で、BSLの高いものに対する要件を満たしている場合には、BSLのより低いものに対する要件を満たしているものとして取り扱って差し支えないこと。

## 5. 管理区域

BSLに応じて微生物の取扱いを安全上管理する区域(以下「管理区域」という。)を設置し、当該区域の出入口にその旨標識を附すこと。

## 6. 製造に係る構造設備

### (1) BSL1

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に係る要件は適用しない。

## (2) B S L 2

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に係る要件の運用方法は次のとおりとする。

B S L 2の微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、H E P A フィルターを装備した密閉構造の装置、安全キャビネット（クラスⅡ A 以上）又はこれらと同等の封じ込め設備で行い、当該装置又は設備から排出される空気から当該微生物を十分除去すること。

## (3) B S L 3

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に係る要件の運用方法は次のとおりとする。

- ①密閉構造の装置等から、B S L 3の微生物の予期しない漏出があっても、管理区域外への漏出防止設計がなされていること。
- ②管理区域については、その他の区域と明確に区別された構造であること。この場合、管理区域への出入り口には前室を設け、二重扉の構造とすること。また、当該管理区域への立入は制限されていること。
- ③管理区域の給気システムについては、排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にH E P A フィルターを通した空気の流入が確保できるよう気圧バランスを保てるものとする。また、管理区域内における給排気は、常にモニタリングされていること。
- ④管理区域内の空気については、H E P A フィルターを通して直接外部へ排出させることとし、当該管理区域内の空気を再循環させないこと。
- ⑤B S L 3の微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、H E P A フィルターを装備した密閉構造の装置、安全キャビネット（クラスⅡ B 以上）又はこれらと同等の封じ込め設備で行い、当該装置又は設備から排出される空気については、H E P A フィルターを通して直接外部へ排出させること。
- ⑥空気処理システムの故障等、不測の事態が発生した場合であっても、管理区域内の物理的封じ込めが維持できる構造設備であること。
- ⑦緊急時に備え、空気処理システム等の連続稼働のための電源を確保すること。

## 7. 試験検査に係る構造設備

### (1) B S L 1

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に対する要件は適用しない。

### (2) B S L 2

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に係る要件の運用方法は次のとおりとする。

B S L 2の微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、安全キャビネット（クラスⅡ A 以上）又はこれと同等の封じ込め設備で行い、当該設備から排出される空気から当該微生物を十分除去すること。

### (3) B S L 3

生物学的製剤等に対する規則の要件のうち、「病原性を持つ微生物等」に係る要件の運用方法は次のとおりとする。

- ①管理区域については、その他の区域と明確に区別された構造であること。この場合、出入り口には前室を設け、二重扉の構造とすること。また、当該管理区域への立入は制限されていること。
- ②管理区域の給気システムについては、排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にH E P Aフィルターを通した空気の流入が確保できるよう気圧バランスを保てるものとする。
- ③管理区域内の空気については、H E P Aフィルターを通して直接外部へ排出させること。
- ④B S L 3の微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業については、安全キャビネット(クラスⅡB以上)又はこれと同等の封じ込め設備で行い、当該設備から排出される空気については、H E P Aフィルターを通して直接外部へ排出させること。

(4) その他

上記(1)から(3)に定めるもののほか、B S L 2又は3の微生物を用いて動物のチャレンジ試験を行う場合については、他の動物試験に影響を及ぼさないような構造設備とすること。

## 8. 廃棄物

廃棄物の取扱いについては、「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」(昭和45年法律第137号)及び関係法令等に従って管理すること。

このうち、製造所内における感染性廃棄物の移動、梱包及び処理については、次のとおり取り扱うこと。

(1) B S L 1

B S L 1の微生物に汚染された廃棄物(動物の死体を含む。以下同じ)については、管理区域内において、移動の途中で内容物が飛散・流出するおそれのない容器に入れ、管理区域外に搬出し、製造所内で焼却処理すること。

(2) B S L 2

B S L 2の微生物に汚染された廃棄物については、管理区域内において、移動の途中で内容物が飛散・流出するおそれのない容器に入れ、当該容器の外部を消毒後、管理区域外に搬出し、製造所内で焼却処理すること。

(3) B S L 3

B S L 3の微生物に汚染された廃棄物については、次の①又は②のいずれかの方法によること。

- ①管理区域内で適切な薬剤消毒又は加熱滅菌等の処理後に、移動の途中で内容物が飛散・流出するおそれのない容器に入れ、当該容器等の外部を消毒後、管理区域外へ搬出し、製造所内で焼却処理すること。
- ②閉鎖系の適切に管理された方法により管理区域から直接焼却炉へ搬送し、製造所内で焼却処理すること。

(4) その他

焼却施設の処理能力等の理由でやむを得ず、廃棄物の最終的な処理を外部に委託する場合は、B S L 1又はB S L 2の微生物に汚染された廃棄物を適切な管理の下で薬

剤消毒又は加熱滅菌等により処理した後に委託する場合に限ること。

## 9. 廃液

### (1) B S L 1

B S L 1の微生物を含む廃液又は当該微生物に直接接触した廃液については、適切な薬剤消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水すること。

### (2) B S L 2 及び B S L 3

B S L 2 又は B S L 3の微生物を含む廃液又は当該微生物に直接接触した廃液については、管理区域内又は管理区域外に設置された閉鎖系のタンク等において、適切な薬剤消毒又は加熱滅菌等の処理後に排水すること。

## 10. 消毒・滅菌

B S L 1 から B S L 3 の微生物に汚染された物の滅菌又は消毒の方法については、目的とする微生物が死滅される条件であることが確認された方法で行うこと。

## 11. 緊急時の安全対策

B S L 1 から B S L 3 の微生物のエアロゾルの漏出、培養液の流出、火事、自然災害等の緊急事態に備え、次の各項目についてあらかじめ文書化すること。

### (1) 作業員の救急処置

### (2) 汚染除去に関する作業手順

### (3) 緊急時の連絡体制（製造所関係者、関係行政機関、医療機関、電気・ガス・水道事業者等について記載すること。夜間・休日の体制についても記載すること。）

## 12. 教育訓練

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則第14条の規定に基づき、作業員に対してバイオセーフティに係る教育訓練を定期的を実施すること。

バイオセーフティに係る教育訓練は、次の各項目について、取り扱う微生物に係る安全管理に必要な知識及び技術の確保及び向上の観点から実施すること。

### (1) 取り扱う微生物の性質（B S L、感染様式等）

### (2) 管理区域内への入退出時における手順

### (3) 管理区域内の設備及び器具の取り扱い方法並びに作業手順

### (4) 感染性廃棄物等の処理方法

### (5) 緊急時の安全対策

## (参考)

“Laboratory Biosafety Manual”（1993 second edition）の日本語訳としては、「実験室バイオセーフティ指針＜WHO，第2版，1993＞」（監訳者：北村敬・小松俊彦、発行所：バイオメディカルサイエンス研究会）がある。



## 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

### 分担研究報告書

#### ろ過滅菌法に関する研究

分担研究者 曲田純二 日本ミリポア(株)バイオファーマシューティカル事業本部次長

**研究要旨：**無菌医薬品製造における重要工程の一つであるろ過滅菌工程に関しては、各国でそのガイドラインや規制が公布されている。一方、国際調和の一環としてISO/TC198/WG9において、ろ過滅菌工程の管理項目の統一化に向けた作業が行われている。今回そのISO/FDIS 13408-2を反映させた、最新の「ろ過滅菌法」の素案を作成した。

#### A. 研究目的

日米欧の専門家で作成・合意されたISO/FDIS 13408-2を反映させた「ろ過滅菌法」の素案作成。

#### B. 研究方法

医薬品・医療用具・体外診断薬製造者（フィルター使用者）の理解を深めるための解説を含めて作成した。

#### C. 研究経過

1. 現在ISO/TC198/WG9で行っているろ過滅菌法は最終国際規格案の段階にあり、ISOとしての最終発効に近い段階にある。
2. したがってその内容も精査されてきている。たとえば、バクテリアチャレンジ試験時のフィルター選定の厳格化、その試験時の微生物学的バリデーションの実施、ろ過前の製品中のバイオバーデン試験の実施、フィルター変更時の使用者と製造者の同意書の取り交わしなど要求項目が具体化されてきている。
3. 技術的な項目においてはそれらの実施が科学的に妥当であることも実験によ

って明らかになった。

#### D. 考察

1. 前述のようにこのISO国際規格案の発効は間近であるため、この素案を日本の医薬品・医療用具・体外診断薬製造者へ何らかの形で提示することは意味があると思われる。
2. バクテリア試験時に「完全性試験規格値に近い（例：10%以内）フィルターを使用する」ことは科学的に重要であり、厳密に実施されるべきである。
3. 一方で、製品のろ過前のバイオバーデン確認については、厳密にはバッチ毎だが、「無菌製造工程が確認され、かつ安定した低いバイオバーデンが確認されていればバッチ毎の必要はない」ことを理解も必要であろう。
4. 上述以外、多くの詳細にわたる管理項目が規定されており、医薬品など製造者には参考になると思われる。

#### E. 結論

今回素案を作成したが、チャレンジ試験のワーストケースが具体的にはどのように設定されるべきなのか、通常の滅菌グレード

フィルターを通過できないリポソーム微粒子製剤の多段ろ過での無菌性保証など、この国際規格案では取り上げない事項もある。これらは現実のろ過工程では重要事項であるため、今後科学的実証をしながら提案を進めていきたい。

#### **F. 研究発表**

なし

#### **G. 知的所有権の取得状況**

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし

## ろ過滅菌

日本ミリポア（株）バイオフィーマシュー・ティカル事業本部  
曲田 純二

ろ過滅菌工程のバリデーションのガイドラインおよび規制に関しては、米国のFood and Drug Agency(FDA)による“Aseptic Processing Guideline”(1987年)の公布より始まり、最近の欧州やInternational Standards Organization(ISO)13408/ Part 1まで、その要求事項の統一や明確化のために多くの労力が費やされてきている（1-5）。

ろ過滅菌工程をバリデートすることは、各国の規制当局によってGood Manufacturing Practice（GMP）の観点からも要求されている。

今回、この管理項目の日米欧での統一・明確化を目的に作業を継続しているISO/TC198/WG9で作成されたISO 13408/ Part 2（Filtration）FDIS（Final Draft International Standard）を反映させた、最新のろ過滅菌工程のバリデーション・管理項目について素案を作成した。

### 1. ろ過滅菌用フィルターの選定

医薬品製造者すなわちフィルター使用者は、フィルターのバリデーションに対する責任者であるため、そのバリデーションに関して十分な情報とサポートを提供できるフィルター製造者を選択する必要がある。また使用するフィルターの選択には、フィルター製造者から提供されるデータに基づいた選択と、その選択したフィルターとろ過する製品・工程条件との適合性を考慮した選択の、2つが上げられる。

#### 1. 1 フィルター製造者のデータに基づく選択

##### （1）化学的および物理的特性

事前選択においては、フィルター製造者によって開示されている、個々のフィルターの化学的・物理的特性を考慮する。これらの特性には下記が含まれる。

- ① フィルターアッセンブリーの材質
- ② 親水性および疎水性
- ③ 溶媒（例：水）における抽出物
- ④ 耐薬品性
- ⑤ 推奨される滅菌手順（例：累積時間、サイクル数、滅菌条件）
- ⑥ 耐熱性
- ⑦ 生物学的安全性のデータ
- ⑧ 最大許容差圧
- ⑨ 流量特性

- ⑩ 溶媒（例：水）における粒子およびファイバー離脱（フィルター素材由来）
- ⑪ 標準試験でのバクテリア捕捉性能および完全性試験データとの相関
- ⑫ 公称孔径
- ⑬ 推奨される完全性試験手順

（２）品質保証

個々のフィルターの性能を明確にするために、各フィルターへは品質保証書が添付される。下記は液体用カートリッジフィルターの一般的な品質保証項目である。

- ① 完全性試験データ
- ② エンドトキシン／パイロジェン
- ③ バクテリアチャレンジ試験結果
- ④ 酸化物質あるいは全有機炭素
- ⑤ 粒子およびファイバー離脱性
- ⑥ 抽出物試験
- ⑦ 生物学的安全性のデータ
- ⑧ 耐熱性・耐圧性
- ⑨ 流量
- ⑩ 水圧ストレス耐性

シート（あるいはディスク）フィルター、あるいはガス用フィルターの場合、その品質保証項目が異なる場合があるため、必要に応じフィルター製造者に確認する必要がある。

表1は、液体用フィルターとガス用フィルター品質保証項目の比較である。

また、シート・ディスクフィルターの場合、フィルター製造者による出荷前の完全性試験が全数に対し実施されないため、完全性試験データが添付されないことに留意する。

表1. 液体およびガス用フィルターに要求される品質保証

品質保証項目	液体ろ過滅菌フィルター	ガスろ過滅菌フィルター
完全性試験	○	○
エンドトキシン／パイロジェン	○	
バクテリアチャレンジ試験	○	○
酸化物質あるいは全有機炭素	○	
粒子離脱性	○	○
ファイバー離脱性	○	○
生物学的安全性	○	○
抽出物試験	○	
耐熱性	○	○