

2.3.1 製造に係わるBSL1構造設備

日本及びWHOとも、製造に係わる構造設備の要件は適用されない。

2.3.2 製造に係わるBSL2構造設備

項目	基準	日本 BSL2 <u>4) 1.4) 1.5) 1.8)</u>	WHO BSL2 <u>3)</u>	WHO BSL2 Enhanced <u>8) 1.0)</u>
施設	管理区域については、その他の区域とは明確に区別された構造とする。当該管理区域への立ち入りは制限する。	区別言及無し 立入制限要、製造室は錠設置	言及無し 立入制限要	不要 立入制限要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計がされている。	言及無し	言及無し	不要
	管理区域の出入り口には前室を設け二重扉とする。	言及無し	言及無し	不要
空気	当該管理区域専用の空気処理システムとする。	言及無し	不要	言及無し
	給気システムは排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にHEPAフィルターを通した空気の流入を確保する。(陰圧管理)	言及無し	室内への気流要 HEPA不要*1)	室内への気流要 HEPA不要*1)
	管理区域内において微生物のエアロゾルの発生する可能性が高い場合にはHEPAフィルターを通して外部へ排出する。(再循環は可)	要	要 (再循環しない考慮)	要 (再循環しない考慮) 非ウイルス区画へは圧力の谷を挟む
	管理区域内の給排気は常にモニタリングする。	言及無し	不要	言及無し
	空気処理システムの故障等、不測の事態が発生した場合に於い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とする。	言及無し	不要	不要
	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。	言及無し	言及無し	言及無し
製造作業	微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業は、HEPA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。(再循環は可)	要 安全キャビネット必須 <sup>1.5)</sup>	要 (新設は室外排気再循環しない考慮)	要 (新設は室外排気再循環しない考慮) 可能なら陰圧安全キャビネット
	微生物の培養や回収の作業は閉鎖系装置内又は一次封じ込め空間内で行い、使用した装置は蒸気又は薬液による滅菌・消毒後に開放する。	要	要	要
	職員安全監視用に室内との通話又は警報装置等、及び監視窓等を備える。	言及無し	言及無し	不要

\*1) : GMP上は必要な場合がある。(4章参照)

2.3.3 製造に係わる BSL3 構造設備

項目	基準	日本 BSL3 <u>4) 1) 1) 1.5)</u> <u>1.8)</u>	WHO BSL3 <u>3)</u>	WHO BSL3 Enhanced <u>8) 1.0)</u>
施設	管理区域については、その他の区域とは明確に区別された構造とする。当該管理区域への立ち入りは制限する。	要 施設可	要	要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計がされている。	要	要	要
	管理区域の出入り口には前室を設け二重扉とする。	要 専用前室	要	要
空気	当該管理区域専用の空気処理システムとする。	要	要	要
	給気システムは排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にHEPAフィルターを通した空気の流入を確保する。 <u>(陰圧管理)</u>	要	要	要
	管理区域内の空気は、 <u>HEPA</u> フィルターを通して直接外部へ排出する。(再循環は不可)	要	要	要
	管理区域内の給排気は常にモニタリングする。	要	要	要
	空気処理システムの故障等、不測の事態が発生した場合にあっては管理区域内の物理的封じ込めが維持できる構造設備とする。	要	要	要
	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。	要	要	要
製造 作業	HEPA 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ⅡB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、HEPA フィルターを通して直接外部へ排出する。 (再循環は不可)	要	要 (室内循環は可)	要 二次封じ込め区域も陰圧
	微生物の培養や回収の作業は閉鎖系装置内又は一次封じ込め空間内で行い、使用した装置は蒸気又は薬液による滅菌・消毒後に開放する。	要	要	要
	職員安全監視用に室内との通話又は警報装置等、及び監視窓等を備える。	通話又は 警報装置 等	通信等	望ましい

2.3.4 廃棄物、廃液の消毒・滅菌及び緊急時対策、教育訓練等のガイドライン

(廃棄物の取扱いに関しては「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」及び関係法令等に従って管理する。)

項目	基準	日本 BSL1~3 <small>1) 1.4) 1.5) 1.8)</small>	WHO BSL1~3 <small>3) 1.0)</small>	WHO BSL2, 3 Enhanced <small>8) 1.0)</small>
廃棄物の処理	(BSL1) 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。	要	要	二
	(BSL2) 管理区域内において、滅菌又は消毒後、管理区域外に搬出可。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。	要	要	要 Enhanced 区域内廃棄物は全て滅菌、他の製造・QC区域はキャンペーン終了時に燻蒸等消毒
	(BSL3 ①か②のどちらかの方法を選択) ①管理区域内で適切な薬剤又は加熱による滅菌又は消毒処理後、管理区域外に搬出可。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。 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。	要 オートクレーブ： 製造・実験室内	要	要 Enhanced 区域内廃棄物は全て滅菌、他の製造・QC区域はキャンペーン終了時に燻蒸等消毒
廃液の処理	(BSL1) 微生物を含む廃液又は微生物に直接接触した廃液については、適切な薬剤又は加熱等による滅菌又は消毒後に排水。	要	要 10L以上	--
	(BSL2及びBSL3) 微生物を含む廃液又は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のタンク等において、適切な薬剤又は加熱等による滅菌又は消毒後に排水。	要 BSL3では製造室・実験室内で滅菌又は消毒。 加えて、一般下水排出前に専用消毒装置設置 <small>1.5)</small>	要	要 消毒は管理区域内で実施。 防液堤をウイルス含有のタンク及び大型機器類に設置

項目	基準	日本 BSL1~3 <u>4) 1.4) 1.5)</u> 1.8)	WHO BSL1~3 <u>3) 1.0)</u>	WHO BSL2, 3 Enhanced <u>8) 1.0)</u>
緊急時 対策	緊急時対策の項目 ①作業員の救急処置 ②微生物汚染除去に関する作業手順 ③緊急時の連絡体制	要	要	要
教育 訓練	バイオセーフティに係わる教育訓練の項目 ①取り扱う微生物の性質 (BSL、感染様式) ②管理区域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扱い方法ならびに作業 手順 ④感染性廃棄物等の処理方法 ⑤緊急時の安全対策	要	要	要

## 2.4 試験検査に係わるバイオセーフティの構造設備ガイドライン

以下に日本およびWHOの、試験検査に係わるバイオセーフティの基本的な構造設備要件を示す。

日本のガイドラインは、厚生省通知「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」<2000年><sup>4)</sup>、厚生労働省令「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」<sup>14)</sup>、農林水産省令「家畜伝染病予防法施行規則」<sup>18)</sup>ならびに国立感染症研究所の「病原体等安全管理規程」<2010年><sup>15)</sup>を基にした。また、WHOのガイドラインは「実験室バイオセーフティ指針」第3版<2004年><sup>10)</sup>ならびに、「Enhanced」の指針の設定がある「WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines」<2007年><sup>8)</sup>を基にした。

本2.4節の以下の各表の「日本」の列で添字「<sup>15)</sup>」を付したものの以外は、法規制<sup>4) 14) 18)</sup>での要件となる。

なお、医薬品製造施設の試験検査設備としては、バイオセーフティのみでなくGMPを別途考慮する必要がある。(4章参照)

### 2.4.1 試験検査に係わるBSL1構造設備

日本及びWHOとも、試験検査に係わる構造設備の要件は適用されない。

### 2.4.2 試験検査に係わるBSL2構造設備

項目	基準	日本 BSL2 <u>4) 1.4) 1.5)</u> 1.8)	WHO BSL2 <u>1.0)</u>	WHO BSL2 Enhanced <u>8) 1.0)</u>
施設	管理区域についてはその他の区域とは明確に区別された構造とする。また、当該管理区域への立ち入りは制限する。	区別言及 無し 立入制限 要、実験 室は錠設 置	不要 立入制限 は要	不要 立入制限 は要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計がされている。	言及無し	不要	不要
	管理区域の出入り口には前室を設け二重扉とする。	言及無し	不要	不要

項目	基準	日本 BSL2 <u>4) 1.4) 1.5)</u> 1.8)	WHO BSL2 1.0)	WHO BSL2 Enhanced 8) 1.0)
空気	給気システムは排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にHEPAフィルターを通した空気の流入を確保する。(陰圧管理)	言及無し	室内への 気流要 HEPA 不要*1)	室内への 気流要 HEPA 不要*1)
	管理区域内の空気はHEPAフィルターを通して外部へ排出する。	言及無し	不要	要 非ウイルス 区画へ は圧力の 谷を挟む
	排気設備稼働状況の確認装置を備える。	言及無し	言及無し	言及無し
	非常用予備電源設備を備える。	言及無し	望ましい	望ましい
試験検査作業	微生物のエアロゾルが発生する可能性のある作業は、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。(再循環は可)	要 安全キャ ビネット 必須 <sup>1.5)</sup>	要 (新設は 室外排気 再循環し ない考 慮)	要 (新設は 室外排気 再循環し ない考 慮) 可能なら 陰圧安全 キャビネ ット
	職員安全監視用に室内との通話又は警報装置等、及び監視窓等を備える。	言及無し	不要	不要

#### 2.4.3 試験検査に係わるBSL3構造設備

項目	基準	日本 BSL3 <u>4) 1.4) 1.5)</u> 1.8)	WHO BSL3 1.0)	WHO BSL3 Enhanced 8) 1.0)
施設	管理区域についてはその他の区域とは明確に区別された構造とする。また、当該管理区域への立ち入りは制限する。	要 施設可	要	要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計がされている。	要	要	要
	管理区域の出入り口には前室を設け二重扉とする。	要	要	要
空気	給気システムは排気システムと連動させ、常に外部から管理区域内にHEPAフィルターを通した空気の流入を確保する。(陰圧管理)	要	要	要
	管理区域内の空気についてはHEPAフィルターを通して直接外部へ排出する。(再循環は不可)	要	要	要
	排気設備稼働状況の確認装置を備える。	要	要	要
	非常用予備電源設備を備える。	言及無し *2)	望ましい	望ましい

\*1): GMP上は必要な場合がある。(4章参照)  
1.8)では必要と記載されている。

\*2): 参考文献4) 1.4) 1.5)では言及されていないが、

項目	基準	日本 BSL3 <u>4) 1.4) 1.5)</u> <u>1.8)</u>	WHO BSL3 <u>1.0)</u>	WHO BSL3 Enhanced <u>8) 1.0)</u>
試験検査作業	HEPA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ⅡB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、HEPAフィルターを通して直接外部へ排出する。（再循環は不可）	要	要 <u>（室内循環は可）</u>	要 <u>二次封じ込め区域も陰圧</u>
	職員安全監視用に室内との通話又は警報装置等、及び監視窓等を備える。	要	望ましい	望ましい

### 3. 新型インフルエンザワクチン製造のバイオセーフティ対策

平成 16 (2004) 年の「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」<sup>19)</sup>、「薬局等構造設備規則」<sup>21)</sup>等の改訂、2007 年の「WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines」<sup>8)</sup>の発行に伴い、ワクチン製造所においてインフルエンザワクチン製造施設等のバイオセーフティ対策が再検討された。その際の考え方として、通常のインフルエンザワクチンは BSL2 対応の施設で製造ができるが、新型インフルエンザのパンデミックワクチン製造時には、H5 及び H7 の強毒性の野生型ウイルスには WHO BSL3 Enhanced 相当、その他のウイルスには WHO BSL2 Enhanced 相当の製造施設が求められた。その理由は、以下による。

- 1) 作業従事者への感染を防ぐ。
- 2) 作業従事者を通じて社会への感染を防ぐ。
- 3) 環境へのウイルス放出を防ぐ。

但し、ワクチンは医薬品であることから、GMPに適合することも要求される。これらの点も含め、次の第4章と併せて、新型インフルエンザワクチン製造施設のバイオセーフティ対策に関して考察する。

本章では、日本及びWHOのバイオセーフティのガイドラインで要求される事項について検討する。第4章では、それ以外にも設備のGMP対応の中で参考となる部分について記述する。

なお、本第3章で記号【 】内に略号で示した参考文献との対応は次の通りである。

【WHO実BSL2】、【WHO実BSL3】：実験室バイオセーフティ指針<WHO、第3版、2004年><sup>10)</sup>のBSL2、BSL3

【WHO-BSL2E】、【WHO-BSL3E】：WHO「WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines」WHO Technical Report Series No 941、2007 Annex 5<sup>8)</sup>のBSL2 Enhanced、BSL3 Enhanced

【WHO製BSL1】～【WHO製BSL3】：WHO「Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use」(WHO/CDS/BVI/95.5)<sup>3)</sup>のBSL1～BSL3

但し、いずれもより数字の小さい基準はより基礎的であり、より数字の大きい基準の場合にも参照する必要がある。また、略号を付していない項目は原則として、平成13 (2001) 年版のガイドライン<sup>3)</sup>に基く。

### 3.1 施設

#### 3.1.1 施設・区域の独立

- 1) インフルエンザワクチン製造施設は、その他の区域とは明確に区別される構造とする。
- 2) 製造施設への立ち入りを制限するためには、立ち入り制限の表示及び立ち入りの許可等の手順を定め管理する。その他に、セキュリティ扉（カード式、指紋式）等による物理的な立ち入り制限を行う方式も有効と考える。
- 3) ウイルスを取り扱う管理区域には、BSLレベル、管理者、緊急時の連絡先等を記載したバイオハザード標識を表示する。
- 4) 製造用株の保管庫（室）は施錠するとともに、管理責任者を定め管理する。入り口にはバイオハザード標識を表示する。
- 5) 外部衣服や私物を保管する施設、飲食、休憩のための施設は、製造・実験室作業区域外に設置する。  
【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】

#### 3.1.2 作業者の安全

- 1) 製造・実験室内には、作業の安全及び清掃や保守のために十分なスペースを確保する。 【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】
- 2) 交差汚染対策として作業員及び物の動線に関しては、ウイルス有無の工程室及びそれらへの入退室を分離するか、一方向となることが望ましい。（図1、図2、図3）
- 3) 作業台上面は耐水性で、消毒薬、酸、アルカリ、有機溶媒や中程度の熱にも耐えられるものとする。  
【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】
- 4) 活動に適切な照明を確保する。好ましくない反射やぎらつきは避ける。 【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】
- 5) 製造・実験室の設備は頑丈なものとする。作業台、キャビネット、機器の間と下の開放空間は、清掃できる空間を確保する。 【WHO実BSL2】
- 6) 保管スペースはすぐ使用するためのものを置いておくため及び作業台上や通路が雑然とするのを避けるために適切なものとする。別に、長期保管用スペースを、製造・実験室作業区域外の便利な場所に設けておく。 【WHO実BSL2】
- 7) 溶剤、放射性物質、高圧ガス、液化ガスの取り扱いと保管を安全に行うためのスペースと施設を設けておく。 【WHO実BSL2】
- 8) 安定した適切な容量の電力供給を確保し、非常時の退室のために非常用照明を設備する。安全キャビネット、冷凍庫などの基本的機器の換気のために常時待機式の自家発電装置を設けておくことが望ましい。 【WHO実BSL2】
- 9) 都市ガス等の安定した適切な供給を確保し、装置を良好な状態に維持する。 【WHO実BSL2】

#### 3.1.3 施設からの漏出防止

- 1) BSL3以上の製造・実験室は、ホルマリン等のガスで消毒ができるようシール可能とする。  
加えて、消毒ができるように通気管システムを有する。 【WHO実BSL3】  
密閉構造保持のため、壁、天井、床は平滑で、清掃が容易に行えるもので、液体を通さず、製造・実験室で通常使用する薬品や消毒薬に耐え得るものとする。床面は滑り止めの仕様とする。 【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】 加えて、洗浄や消毒時にも耐水性・耐薬品性があること。 【WHO製BSL3】 【WHO

### 実BSL3】

- 窓は閉鎖し、シールして、破損されないようにする。【WHO実BSL3】
- 2) 差圧のある作業室の出入り口には前室を設け、気密性のある二重扉を設置し、双方が同時に開かれないような工夫がなされていること。加えて、自動閉鎖式とする【WHO製BSL1】 【WHO実BSL3】
  - 3) 原材料の搬入室（搬入口）には、エアーカーテン又は二重扉を設ける等、外部からの汚染（微生物及び昆虫等）を防ぐ構造とする。
  - 4) 壁、床、天井の配管、配線などの管理区域外への貫通部、室内での配管及びダクトの接続部は確実にシールする。【WHO製BSL3】 【WHO実BSL3】
  - 5) 一次封じ込め設備から培養液が漏出した場合でも管理区域外への漏出がない設備とする。【WHO製BSL3】
  - 6) 手洗い、流し台等の蛇口は、相互汚染を防ぐため自動又は肘式もしくは足踏み式とする。
  - 7) 排水系には逆流防止装置または機能を備える。
  - 8) 扉は適切な防火性能を有し、自動閉鎖式が望ましく、更に覗き窓を備える。【WHO実BSL2】加えて、自動閉鎖式であること。【WHO製BSL1】
  - 9) 良質の水を安定して供給できる給水システムを設ける。製造・実験室の給水管と飲用水の給水系配管は分離する。公共給水系を守る事のできる逆流防止装置を設置する。【WHO実BSL2】給水系には逆流防止装置を設置する。【WHO実BSL3】
  - 10) 真空ラインは、液体消毒薬トラップ及びHEPAフィルターで保護する。代替の真空ポンプもトラップとフィルターで適切に保護する。【WHO実BSL3】

#### 3.1.4 不測の事態への対応策

- 1) ウイルスを開放状態で取り扱う管理区域の出口には、作業員がインフルエンザウイルスに直接暴露した際に消毒するために薬剤シャワー装置又は薬剤スプレー器具等を備える。  
また、BSL3 Enhanced区域の出口については全身シャワー装置を備える。【WHO-BSL3E】
- 2) 管理区域の作業室には、ウイルスが漏出した場合に対応できるよう消毒装置又は器具を設置する。
- 3) 火災、電気関係の緊急事態に対応し、緊急シャワー及び洗眼設備等を装備した安全システムを整備する。【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】
- 4) 適切な設備を有し、常時利用できるアクセスが容易な救急区域や救急室を整備する。【WHO製BSL1】 【WHO実BSL2】

#### 3.1.5 バイオセキュリティ

- 1) 製造・実験室の侵入対策のため、必要に応じて安全保障強化を実施する。  
加えて、物質的耐久性と耐火性を考慮する。強固な扉、格子付き窓、鍵の交付の制限を行う。【WHO実BSL2】

### 3.2 空調設備

#### 3.2.1 独立空調設備

空調設備はウイルス有無の工程それぞれに独立した設備とする。



### 3.2.2 陰圧管理

ウイルスを取り扱う管理区域は、施設の気密性を保持するために相対的陰圧環境であり、さらにエアロゾルが発生する作業室は、もう一段低い陰圧環境が求められる。加えて、出入り口から製造・実験室への方向の気流を確保する。【WHO実BSL3】また、陰圧環境を保持するためには10～15Pa程度の室間差圧を必要とする。

### 3.2.3 作業室のモニタリング

差圧を設けている室間の空気の流れは、可視的な差圧計（警報付きが望ましい）等を用いモニタリングする。【WHO実BSL3】

### 3.2.4 機器

HEPAフィルターはホルマリン等のガスによる消毒や、フィルター機能等の試験ができるような形で設置する。【WHO実BSL3】

### 3.2.5 管理区域外への排気

ウイルスを取り扱う管理区域内の作業室には、給排気系統にHEPAフィルターを設置すること。少なくとも製造・実験室の空気は、HEPAフィルターを通して直接外部に排出する。

### 3.2.6 空調設備の不測の事態への対応策

- 1) 管理区域内の空調設備は、ホルマリン等のガスによる消毒が可能な構造とする。また、空調設備の故障等不測の事態が発生し停止した場合に、ウイルスが漏出しない構造とする。（例えば、給排気ダンパーが直ちに閉まる構造又は給排気系統を二重のHEPAフィルター構造とする。）
- 2) 空調設備の故障を職員に連絡できるよう、設備には音声又は明確に観察される警報装置を装備する事を配慮する。【WHO実BSL3】

### 3.2.7 非常時対策

停電等の緊急時に備え、空調設備の連続稼働のための非常電源を確保する。

## 3.3 製造工程におけるウイルス漏出防止

### 3.3.1 開放操作におけるウイルス漏出防止

- 1) ウイルスの開放操作による取扱いは、安全キャビネット（ⅡB以上）もしくはそれに準じた封じ込め装置内で行い、排出される空気はHEPAフィルターを通して直接外部に排出する。
- 2) 作業終了後には、安全キャビネット内を消毒する。
- 3) 異常時のために、封じ込め区域と管理室の間の通信設備を備える。【WHO製BSL3】また、警報装置等を備えるか又は異常時の対応手順を定める。

### 3.3.2 ウイルスのエアロゾルが発生する箇所における漏出防止

- 1) ウイルスのエアロゾルが発生する作業は、安全キャビネット（ⅡB以上）又はこれら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はHEPAフィルターを通して直接外部へ排気する。
- 2) 一時的に密閉配管系を開放する場合は、開放前に開放、接続部の消毒を行い、開放時にウイルスを

含むエアロゾルが環境中に漏出しない構造とする。

- 3) 安全キャビネットは通行区域から離し、扉や換気システムからの気流と離れた場所に設置する。キャビネットからの排気は安全キャビネット又は建物の排気システムの空気バランスに影響しないように排気する。【WHO実BSL3】

### 3.3.3 密閉型装置

- 1) 不活化前のウイルス保管容器は、密閉型の破損しにくい材質のものを用いる。
- 2) 管理区域で使用する製造用機器（遠心機等）は、ウイルスが漏出しないよう密閉型のものを用いる。
- 3) バイオリアクター及び大型ウイルス貯留槽から漏出するウイルスを貯めるタンクを含む他の大型機器が、設置されている床面には、機器の周囲に堰を立ち上げる。【WHO-BSL3E】
- 4) 密閉機器からのウイルス培養排気はHEPAフィルターもしくは他のウイルス放出を最小化する手段を通して行う。【WHO製BSL2】

一般的に培養槽の排気フィルターには、メンブランタイプのフィルターが用いられるが、この場合もウイルス漏出防止能力をバリデートする必要がある。

### 3.4 廃棄物の処理

ウイルスに汚染された廃棄物を処理するため、蒸気滅菌設備を製造・実験室内に設置する。【WHO実BSL3】また、管理区域内で適切な薬剤又は加熱消毒等の処理後、製造所内の焼却施設で焼却する。

### 3.5 廃液（廃水）の処理

ウイルスを含む廃液及びウイルスに接触した廃液は、適切に消毒処理を行った後、施設外に排出する。

### 3.6 不活化

ウイルスに汚染された物の処理方法は、ウイルスの不活化能がバリデートされていること。

### 3.7 作業服

緊急時の作業服として、事故などにより汚染が起こった場合における汚染除去の作業等のために、空気ボンベ付きの気密作業服を備える。

### 3.8 作業員の感染防御対策

#### 3.8.1 作業員の健康管理

- 1) 定期的（年2回）に健康診断を実施するとともに、日々の作業開始前には健康チェックを行う。  
また、作業員には健康診断連絡カードを携帯させる。【WHO製BSL1】 【WHO実BSL3】
- 2) 作業員がウイルスに感染した場合を想定し適切な抗ウイルス剤を備える。
- 3) 予防接種を行う。【WHO製BSL3】 加えて、季節性インフルエンザワクチンによる予防接種を行う。  
大規模ワクチン製造前にパンデミックワクチンのパイロット製造が行われていることが期待されるので、できれば、有効抗体価レベルを誘導できる試験ワクチンの接種が推奨される。【WHO-BSL2E】
- 4) 事故による感染が起こった場合、特異的臨床症例管理を行う施設も利用できるようにしておく。

## 【WHO実BSL2】

### 3.8.2 作業員の教育訓練

- 1) 製造開始時及び定期的に緊急時の安全対策や感染防御に重点をおいたバイオセーフティに関する教育訓練を実施する。
- 2) 作業員に対しては、ワクチン製造施設退去後14日間は鳥及び豚、特に家畜（家禽）として飼われているものには接触しないように指導する。【WHO-BSL2E】

## 4. 新型インフルエンザワクチンの細胞培養法GMP設備におけるバイオセーフティ

細胞培養法による場合を含め、ワクチン等の医薬品を製造する場合には、薬事法の生物由来医薬品等に関するGMPなど、GMPの適用を受ける。

GMP自体の目的は、作業員、環境保護のためのバイオセーフティではなく、被接種者の安全のための製品保護であるが、その対応策は、製品保護とバイオセーフティの両方に寄与しうる場合がある。前章までバイオセーフティの留意事項を記載してきた中でも、GMP設備の要件となりうるものは多数含まれている。本章では、これまでに述べなかった対応策の中で、特に配慮が望ましいと考えられるものを取りあげる。インフルエンザワクチンについて、日本及びWHOのGMPとしては、基本原則<sup>2) 19) 20)</sup>、原薬のGMP<sup>2) 1) 22)</sup>、無菌医薬品のGMP<sup>2) 19) 23) 24)</sup>及び生物由来医薬品等のGMP<sup>2) 19) 25)</sup>などを考慮する必要がある。

このうち細胞培養法による設備で参考となる部分について4.1項及び4.2項に示す。

なお、4.2項は「ISPE ベースライン ファーマシューティカルエンジニアリングガイド バイオ医薬設備」<sup>26)</sup>（以下、ISPEガイドという）の内容である。政府機関による文章ではないが、設備検討の参考となる部分について記述する。

なお、第4章で記号【 】内に略号で示した参考文献との対応は次の通りである。

【WHO生物GMP】：「WHO GMP第3版 生物学的製剤GMP」（監修：厚生省医薬安全局監視指導課 発行所；じほう）<sup>25)</sup>

### 4.1 日本及びWHOのGMP設備のバイオセーフティ

- 1) ワクチン製造過程におけるウイルスの不活化工程においては、処理前と処理後の製品間の交叉汚染を防止する。【WHO生物GMP】

細胞に関して、厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等振興・再興感染症研究事業）「細胞培養系を用いた新型インフルエンザワクチンの開発研究」報告書に収録されている「細胞培養インフルエンザワクチンの安全性に関する Points to Consider(案)」p.12には、次のように記載されている。

「ワクチンの製造過程で、生きた製造用細胞は完全に除去できる（但し、このことを担保する検証結果や、実際の工程中において除去できていることの確認も必要と思われる）ことから、問題になるのは造腫瘍性よりもがん原性であろう。」<sup>27)</sup>

## 4.2 ISPEガイドにおけるGMP設備のバイオセーフティ

1) 作業員と物の隔離手段として、必要に応じて例えば以下を実施する。

- a) 未加工原料、試験中、適合品、製品などの原材料間の隔離
- b) 従業員と物質の動線の隔離
- c) 更衣室と物品通路の隔離
- d) 清浄度や製造段階などに応じたコリドーシステム（階層化された廊下）の配置

2) ISPEガイドではウイルス不活化の際に異なる2種類の方法を適用することを推奨しているが、インフルエンザ不活化ワクチン用の場合は不要と考えられる。

インフルエンザ不活化ワクチンに関するWHO指針<sup>28)</sup>の「A.3.3.2 Inactivation of monovalent virus pools」には、ウイルス不活化について次のように記載されており、異なる2種類の方法を必要とするとの記述は特に見られない。

「Inactivation procedure. The virus in the monovalent virus pools should be inactivated by a method that has been demonstrated to be consistently effective in the hands of the manufacturer and has been approved by the national regulatory authority. For egg-derived vaccine, the inactivation process should also have been shown, to the satisfaction of the national regulatory authority, to be capable of inactivating avian leukosis viruses and mycoplasmas. If the virus pool is stored after inactivation, the temperature and duration of the storage should be validated. The inactivation procedure should have been shown to be capable of inactivating influenza viruses without destroying their antigenicity.

これを要約すると以下のようになる。

「ウイルス・プールの不活化手順は、製造業者が確立し規制当局が承認する。鶏卵由来の場合、不活化過程を規制当局に示し、鳥白血病ウイルス及びマイコプラズマを不活化できることを明らかにする。プールを不活化状態で保持する場合、その温度と期間について検証する。不活化手順については不活化されたインフルエンザウイルスが抗原性を失わないことを示す必要がある。

## 5. まとめ

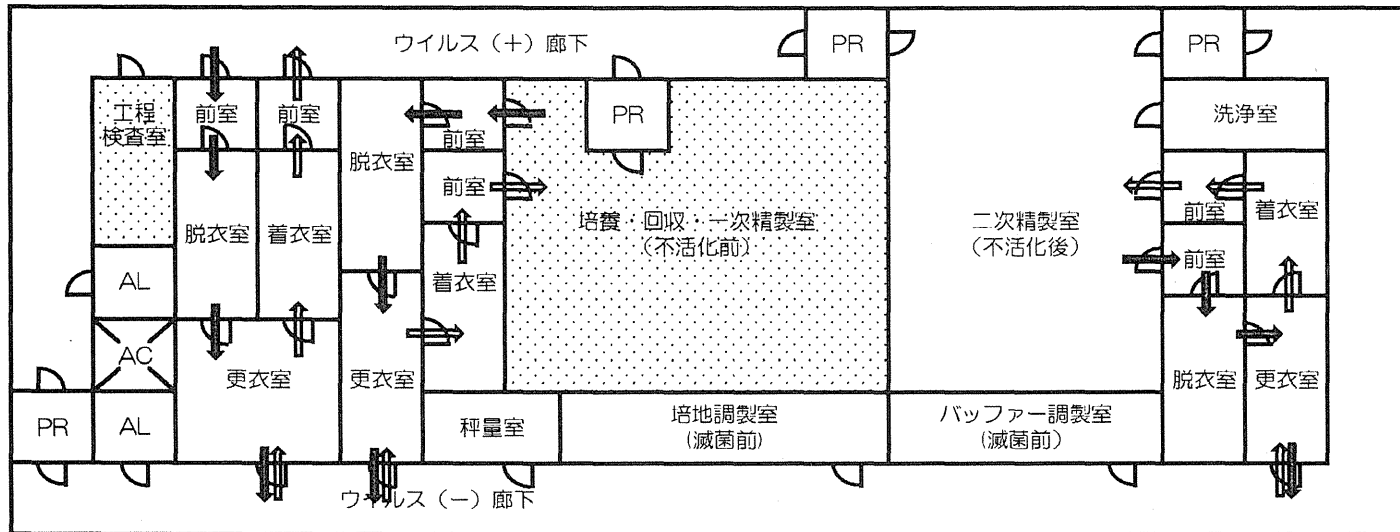
細胞培養法によるインフルエンザワクチン製造施設を対象として「医薬品製造におけるバイオセーフティ対策」を考察した。インフルエンザウイルスは感染性が高く、また、製造において多量の生ウイルスを使用するために、高度な封じ込め対策が求められる。本研究においては、現在の科学技術水準に応じてのバイオセーフティ対策を考察したが、科学技術の進歩とともにさらなるバイオセーフティ対策を進めることが求められる。本研究成果が医薬品製造におけるバイオセーフティ対策の一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) 「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3月12日 厚生省令第16号) (平成15年5月20日 厚生労働省令第95号、参考文献<sup>19)</sup>の施行に伴い廃止)
- 2) 「薬局等構造設備規則」(昭和36年2月1日 厚生省令第2号)  
(平成21年5月29日 厚生労働省令第114号改正)
- 3) WHO「Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use」(WHO/CDS/BVI/95.5)
- 4) 「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」(平成12年2月14日 医薬監第14号 厚生省医薬安全局監視指導課長通知)
- 5) 「医薬品製造におけるバイオセーフティ対策ーインフルエンザワクチン製造を例にー」平成13年度厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
- 6) 「WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza vaccines containing the pandemic influenza A H1N1 (2009) virus: Update」  
(Originally published 28 May 2009, Updated 23 July 2009, Updated 21 April 2010, WHO)
- 7) 「新型インフルエンザ対策行動計画」(平成23年9月20日 新型インフルエンザ対策閣僚会議)
- 8) 「WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines」WHO Technical Report Series No 941, 2007 Annex 5
- 9) 「新型インフルエンザ対策ガイドラインフェーズ4以降」(平成19年3月26日 新型インフルエンザ専門家会議)
- 10) WHO「Laboratory biosafety manual」(Third edition, 2004)  
日本語訳としては「実験室バイオセーフティ指針<WHO、第3版、2004年>」(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)
- 11) 「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(平成16年2月19日 薬食発第0219011号 厚生労働省医薬食品局長通知)
- 12) 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の施行に伴う事務取り扱い等について」(平成16年3月19日 薬食審査発第0319001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 13) 「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」(平成10年10月2日 法律第114号、平成23年8月30日 法律第105号改正)
- 14) 「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10年12月28日 厚生省令第99号、平成23年7月29日 厚生労働省令第97号改正)
- 15) 「国立感染症研究所 病原体等安全管理規程」(昭和56年11月5日決定、平成22年6月一部改正)
- 16) 「病原体等安全取扱・管理指針」(2008年4月1日 日本細菌学会)
- 17) 「家畜伝染病予防法」(昭和26年5月31日 法律第166号、平成23年6月3日 法律第61号改正)
- 18) 「家畜伝染病予防法施行規則」(昭和26年5月31日 農林省令第35号、平成23年9月30日 農林水産省令第57号改正)
- 19) 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)
- 20) 「WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles」WHO Technical Report Series No 961, 2011 Annex 3

- 21) 「原薬GMPのガイドライン」(平成13年11月2日 医薬発第1200号 厚生労働省医薬局長通知)
- 22) 「WHO Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients」 WHO Technical Report Series No 957, 2010 Annex 2
- 23) 「WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products」 WHO Technical Report Series No 961, 2011 Annex 6
- 24) 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成23年4月20日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)
- 25) 「Good manufacturing practices for biological products」 WHO Technical Report Series, No822, 1992 Annex1 日本語訳としては「WHO GMP 第3版 生物学的製剤GMP」(監修:厚生省医薬安全局監視指導課 発行所;じほう)
- 26) 「Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities, Volume 6, Biopharmaceutical Manufacturing Facilities」(2004, International Society for Pharmaceutical Engineering) 日本語訳としては「ISPE ベースライン ファーマシューティカルエンジニアリングガイド バイオ医薬設備」(訳: ISPE日本本部バイオ医薬COP部会 発行所; ISPE日本本部)
- 27) 「細胞培養系を用いた新型インフルエンザワクチンの開発研究」報告書「細胞培養インフルエンザワクチンの安全性に関するPoints to Consider(案)」 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等振興・再興感染症研究事業)
- 28) 「Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated)」 WHO Technical Report Series No 927, 2005 Annex 3

図1 人の動線例



AC : 高圧蒸気滅菌機

AL : エアロック

PR : パスルーム

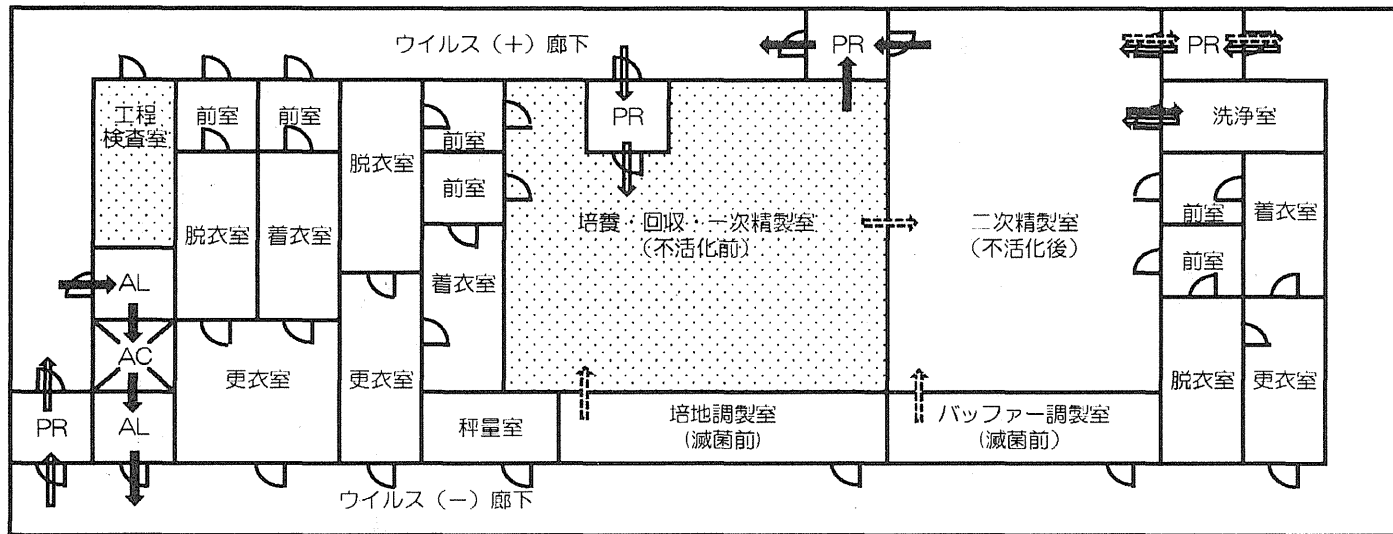
⇒ : 人の入室経路

⇨ : 人の退出経路

▨ : バイオセーフティ管理 製造/実験室

前室・AL・PR・PB : インターロック方式

図2 物の動線例



AC : 高圧蒸気滅菌機

AL : エアロック

PR : ハスルーム

⇒ : 物の搬入経路

⇨ : 物の搬出経路

⇨⇨ : 原料・製品の流れ (配管移送含む)

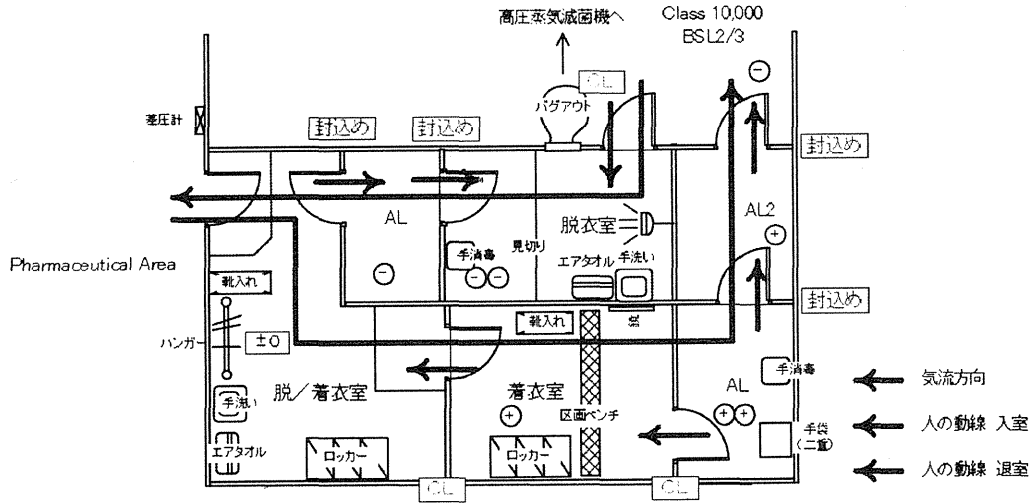
▨ : バイオセーフティ管理 製造/実験室

前室・AL・PR・PB : インターロック方式

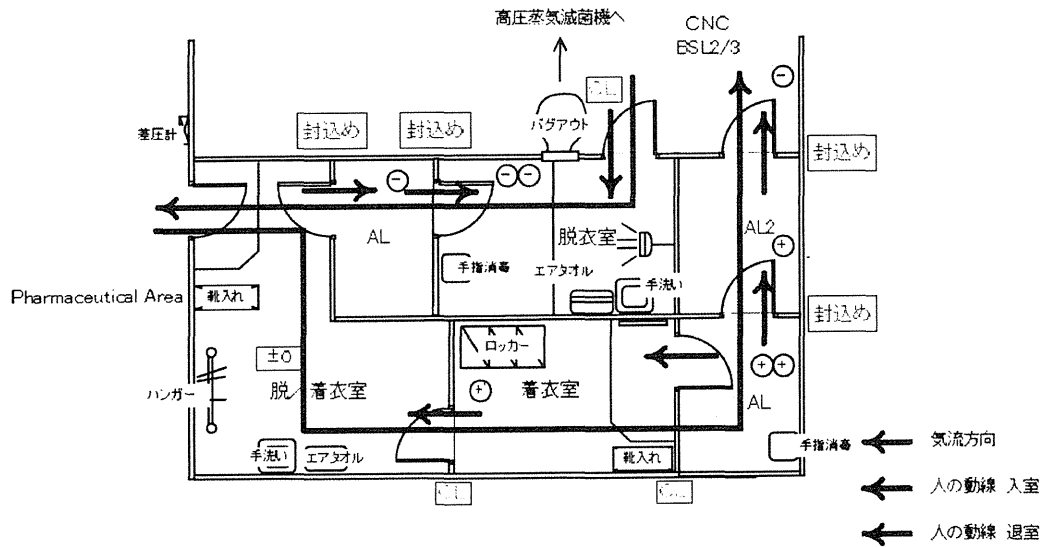


図3 更衣室の構成例

1) Class 10,000 (Grade C)へのアクセス



2) CNC へのアクセス



3) 一般エリアへのアクセス(非常時)

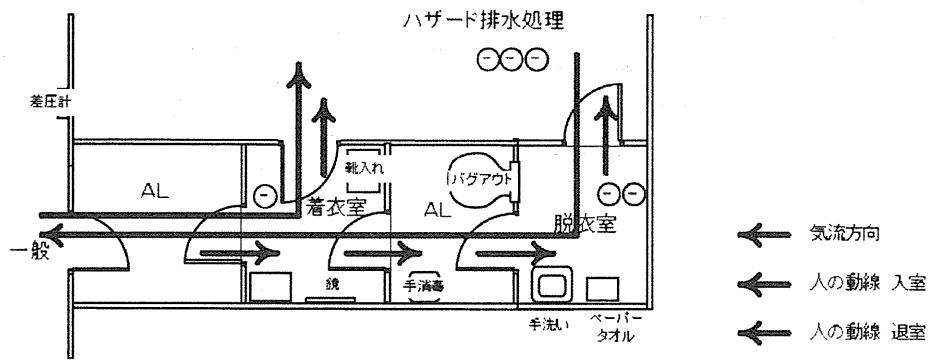


表1 病原体等と疾患等の対照表（感染症法関係）

病原体等の名称と疾患名称の対照表

対象病原体等	病原体等の名称		参 考						
			疾患の名称	疾病分類	BSL				
一種病原体等	A	アレナウイルス属	ガナリトウイルス サピアウイルス チャバレウイルス フニンウイルス マチュボウイルス	南米出血熱	1	4			
		アレナウイルス属	ラッサウイルス	ラッサ熱	1	4			
		エボラウイルス属	アイボリーコーストエボラウイルス ザイールウイルス ブンディヤギョエボラウイルス スーダンエボラウイルス レステンエボラウイルス	エボラ出血熱	1	4			
			オルソボックスウイルス属	バリオラウイルス(別名痘そうウイルス)	痘そう	1	4		
			ナイロウイルス属	クリミア・コンゴヘモラジックフィバーウイルス(別名クリミア・コンゴ出血熱ウイルス)	クリミア・コンゴ出血熱	1	4		
	マールブルグウイルス属		レイクピクテリアマールブルグウイルス	マールブルグ病	1	4			
	B	エルシニア属	ペスト(別名ペスト菌)	ペスト	1	3			
		クロストリジウム属	ボツリヌス(別名ボツリヌス菌)	ボツリヌス症	4	2			
		コロナウイルス属	SARSコロナウイルス	重症急性呼吸器症候群(病原体がSARSコロナウイルス)	2	3			
		バシラス属	アントラシス(別名炭疽菌)	炭疽	4	3			
		フランシセラ属	ツレレンシス(別名野兔菌) (市販ツレレンシス及びホルアークティカ)	野兔病	4	3			
	C	ボツリヌス毒素		ボツリヌス症	4	2			
三種病原体等	D	アルファウイルス属	イースタンエクインセファリティスウイルス(別名東部ウマ脳炎ウイルス)	東部ウマ脳炎	4	3			
		アルファウイルス属	ウェスタンエクインセファリティスウイルス(別名西部ウマ脳炎ウイルス)	西部ウマ脳炎	4	3			
		アルファウイルス属	ベネズエラエクインセファリティスウイルス(別名ベネズエラウマ脳炎ウイルス)	ベネズエラウマ脳炎	4	3			
		オルソボックスウイルス属	モンキーポックスウイルス(別名サル痘ウイルス)	サル痘	4	2			
		ロクシエラ属	バーネッティ	ロ熱	4	3			
		コクシトオイトデス属	イミダス	コクシトオイトデス症	4	3			
		ジニアレックスウイルス属	Bウイルス	Bウイルス病	4	3			
		バークホルテリア属	シュードマレイ(別名類鼻疽菌)	類鼻疽	4	3			
		バークホルテリア属	マレイ(別名鼻疽菌)	鼻疽	4	3			
		D	ハンタウイルス属	アンデスウイルス シンジブレイウイルス ニューヨークウイルス パヨウウイルス ブラククリークカナルウイルス ラグナネグラウイルス	ハンタウイルス肺炎候群	4	3		
	ハンタウイルス属			ソウルウイルス ドブラバールグレドウイルス ハンタンウイルス アーマウイルス	腎症候性出血熱	4	3		
				レプトウイルス属	リフトバレーフィバーウイルス(別名リフトバレー熱ウイルス)	リフトバレー熱	4	3	
				ブラビウイルス属	オムスクヘモラジックフィバーウイルス(別名オムスク出血熱ウイルス)	オムスク出血熱	4	3	
				ブラビウイルス属	キャサスルフォレストデイズウイルス(別名キャサスル森林病ウイルス)	キャサスル森林病	4	3	
	ブラビウイルス属			ディックボーンエンセファリティスウイルス(別名ダニ媒介脳炎ウイルス)	ダニ媒介脳炎	4	3		
	D		ブルセラ属	アホルタス(別名ウシ炭疽菌) カニス(別名イヌ炭疽菌) スイス(別名ブタ炭疽菌) リテンシス(別名マダガスカル炭疽菌)	ブルセラ症	4	3		
				ヘニバウイルス属	ニバウイルス	ニバウイルス感染症	4	3	
				ヘニバウイルス属	ヘンドラウイルス	ヘンドラウイルス感染症	4	3	
				マイコバクテリウム属	ツベルクローシス(別名結核菌) (イソニコチン酸ヒドラジド及びリファンピシンに対し耐性を有するもの(多剤耐性結核菌)に限る)	結核	2	3	
	D	リケッチア属	ジャポニカ(別名日本紅斑熱リケッチア)	日本紅斑熱	4	3			
			ロウゼキイ(別名発しんずりリケッチア)	発しんずり	4	3			
		D	リケッチア属	リケッチイ(別名ロッキー山紅斑熱リケッチア)	ロッキー山紅斑熱	4	3		
				レイビーズウイルス(別名狂犬病ウイルス)	狂犬病	4	3		
		E	リッサウイルス属	レイビーズウイルス(別名狂犬病ウイルス)のうち固定毒株(弱毒株)	狂犬病	4	2		
		四種病原体等	G	インフルエンザウイルスA属	インフルエンザA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	5	2	
				F	インフルエンザウイルスA属	インフルエンザAウイルス(血清型がH5N1又は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)	鳥インフルエンザ	4*	3
					G	インフルエンザウイルスA属	インフルエンザAウイルス(血清型がH5N1又は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)のうち弱毒株	4*	2
			G	インフルエンザウイルスA属	インフルエンザAウイルス(新型インフルエンザ等感染症の病原体)	新型インフルエンザ等感染症		3	
	エシェリア属			コレラ(別名大腸菌) (腸管出血性大腸菌に限る)	腸管出血性大腸菌感染症	3	2		
エンテロウイルス属	ポリオウイルス			急性灰白髄炎	2	2			
クラドフィラ属	シグダシ(別名オウム糞クラドフィラ)			オウム糞	4	2			
G	クリプトスポリジウム属			バルバム(遺伝子型がI型、II型のもの)	クリプトスポリジウム症	5	2		
F	サルモネラ属			エンテリカ(血清型がタイフイのもの)	腸チフス	3	3		
F	サルモネラ属			エンテリカ(血清型がパラタイフAのもの)	パラチフス	3	3		
G	シゲラ属(別名赤痢菌)			ソクセイ ディゼンテリエ フレキシネリー ボイディ	細菌性赤痢	3	2		
				G	ビバリオ属	コレラ(別名コレラ菌) (血清型がO1、O139のもの)	コレラ	3	2
				F	ブラビウイルス属	イェローフィバーウイルス(別名黄熱ウイルス)	黄熱	4	3
F	ブラビウイルス属			ウエストナイルウイルス	ウエストナイル熱	4	3		
G	ブラビウイルス属			デングウイルス	デング熱	4	2		
G	ブラビウイルス属			ジャパニーズエンセファリティスウイルス(別名日本脳炎ウイルス)	日本脳炎	4	2		
F	マイコバクテリウム属	ツベルクローシス(別名結核菌) (多剤耐性結核菌を除く)	結核	2	3				
G	志賀毒素		細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症	3	2				

※別名等については(微生物学用語集 英和・和英)(南山堂)(日本細菌学会編定、日本細菌学会用語委員会編)を参考とした。

\* 鳥インフルエンザ(H5N1)に限り2類感染症

【編注：感染症法とは、「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」の略称。】

(出典：厚生労働省ホームページ [www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku/kansenshou17/pdf/03-04.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku/kansenshou17/pdf/03-04.pdf))

表2 施設の位置、構造及び設備の技術上の基準（感染症法関係）

施設の位置、構造及び設備の技術上の基準一覧(法第56条の24関係)

対象病原体等	4種病原体等	
	F	G
位置(地崩れ、浸水)	○	○
耐火構造又は不燃材料(建築基準法)	○	○
耐震構造	—	—
管理区域(例)	実験室、前室(検除く)、保管庫、滅菌設備等	実験室、保管庫、滅菌設備等
補助設備	—	—
管理区域の監視室	—	—
侵入防止の施設	—	—
実験室まで通行制限	—	—
保管施設(庫)	管理区域内	管理区域内
施錠等の設備・器具	○	○
通行制限等措置	—	—
実験室	実験室	実験室
鍵	○	○
専用の前室	○(検除く)	—
シャワー室	—	—
インターロック	—	—
インターロック又は準ずる二重扉	○(検除く)	—
実験室内	実験室	実験室
壁・床・天井等の耐水・気密、消毒	—	—
壁・床等の消毒	○	○
通話又は警報装置	○	—
窓等措置	○(製、検除く)	—
監視カメラ等	—	—
安全キャビネット *1	○(クラスⅡ以上)	—
給気設備	—	—
HEPA	—	—
稼働状況確認の装置	—	—
排気設備	○	—
HEPA	○(1以上)(検除く)	—
再循環防止の措置	—	—
差圧管理できる構造	○(製、検除く)	—
稼働状況確認の装置	○(検除く)	—
排水設備 *4	○	—
稼働状況確認の装置	—	—
感染動物の飼育設備	実験室内	実験室内 *3
滅菌設備	実験室内又は取扱施設内(検に限る)	実験室内又は取扱施設内
維持管理		
点検・基準維持	定期的	定期的
HEPA交換時滅菌	—	—

※：陽圧気密防護服着用の場合【編注：本表記範囲には該当無し】

[実：実験室、製：製造施設、検：検査室]

製造施設、検査室の場合は、**実験室** を読み替える。

○網掛けの項目は、施行後5年間の経過措置を設ける項目。(ただし、2種病原体等にあつては施行後の猶予期間内に申請されたものに限る)。(編注：猶予期間は2012年5月31日まで)

○製造施設のうち厚労大臣が指定する施設を指定製造施設として一部適用除外。

注釈) \*1: 製造施設においては拡散防止の措置等と読み替え。

\*2: すでに実験室内に入室するのに3重の鍵あり。(編注：本表記範囲には該当無し)

\*3: 毒素の使用をした動物は適用外。

\*4: 高度安全キャビネットの場合は適用外。(実験室、製造施設の場合)

【編注】

・「法」とは感染症法(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)を指す。

・インフルエンザ(新型でないものも含む)の病原体は4種病原体に分類されるため、1種~3種病原体の記載は省略した。

・「対象病原体等」の区分「F」は、厚生労働省「病原体等の名称と疾患名称の対照表」(添付資料 表1 参照)の参考欄における「BSL3」に対応する。また、「G」は「BSL2」に対応する。

(出典：厚生労働省ホームページ [www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou17/pdf/03-05.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou17/pdf/03-05.pdf))