

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医薬品製造業者等における品質問題事案の発生予防及び品質の
継続的な維持向上に向けた調査研究

分担研究報告:

研究代表者 蛭田 修 熊本保健科学大学
研究分担者 櫻井 信豪 東京理科大学薬学部

テーマ4-3:生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針の取扱いに係る国際整合に関する研究

研究要旨:

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は平成12年2月14日厚生省医薬安全局監視指導課長通知「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」で指針として周知されている。

平成12年版は、新型インフルエンザのパンデミックに備えるワクチン製造のために、通常の季節性インフルエンザウイルスより感染性の高いウイルスも想定した構造設備や具体的な運用方法などを定めた指針であり、対象となるウイルス等の病原体のバイオセーフティレベル(BSL)に応じて、封じ込め対策をとることを求めていたが、その後のめざましい製薬技術の進歩に合わせた指針が望まれている。

本研究では、ワクチンのように病原体を用いた製造ではないが、病原体の混入リスクが考えられる血液製剤、バイオテクノロジー応用医薬品の他、近年増え続けている遺伝子治療や細胞治療、mRNA技術など新しいモダリティの製品群の製造にも対応できるようにするため、リスクマネジメントによるバイオセーフティの基本的な考え方を示す、国際整合を図った指針とすることを基本方針として検討を進めた。

本研究にご協力を頂いた方々（敬称略）

川俣 治、鈴木 雅寿（東京理科大学・薬学部）、水谷 学、佐々木 次雄（大阪大学大学院・工学研究科）、鳴瀬 諒子（富山大学・薬学部）、高橋 元秀（熊本保健科学大学）、浦山 健（日本血液製剤機構）、池松 靖人（日立製作所）、山田 公之（武田薬品工業）、谷本 和仁（澁谷工業）、鈴木 雅寿（東京理科大学・薬学部、事務局）

生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案の作成

A 研究目的

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は、「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日付け厚生省医薬安全局監視指導課長通知)(添付資料4-1-1)別紙「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」として周知されていたところであるが、その後のめざましい製薬技術の進歩に合わせた指針が望まれている。平成12年の初版では、新型インフルエンザのパンデミックに備えるワクチン製造のために、通常の季節性インフルエンザウイルスより感染性の高いウイルスも想定した構造設備や具体的な運用方法などを定めた指針であったが、ワクチン以外の医薬品の製造では病原体を用いないため、この指針(旧指針)の直接の対象ではなかった。このため本研究では、ワクチンのように病原体を用いた製造ではないが、病原体の混入リスクが考えられる血液製剤、バイオ医薬品、再生医療等製品などの製造も対象にしたバイオセーフティ指針として改定することとした。また旧指針では対象となるウイルス等の病原体のバイオセーフティレベル(BSL)に応じて、封じ込め対策をとることを求めていたが、今回の改定にあたってはBSLではなく、リスクマネジメントによるバイオセーフティ対策を求める指針案とすることで国際整合を図る。

B 研究方法

「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」の改定に向け、佐々木次雄氏からの提供資料「医薬品製造現場におけるBS対策とGMP」(添付資料4-3-1)の他、国際整合の観点からWHOやCDC/NIHの実験室バイオセーフティマニュアルの最新版なども参考にして、改定案を作成した。これまではウイルス等の病原体毎のBSLを決定して、そのレベルに応じた封じ込め対策を求めていたが、製造所毎に製品固有のリスクをリスクアセスメントによって明らかにした上でリスクに応じ

た安全対策をとるリスクマネジメントの手法を取り入れた。作成した指針案は一旦各関係団体(国立感染症研究所バイオセーフティ管理室、日本製薬団体連合会、日本血液製剤協会、日本赤十字社、日本PDA製薬学会バイオウイルス委員会、日本再生医療学会、再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)、医薬品医療機器総合機構(PMDA))に配布して意見募集を行い、それらを踏まえて修正を行った。また、様々な製品群(ワクチン、血液製剤、再生医療等製品など)ごとに、製品の特性に応じた具体的な対応方法を分かりやすく示すために、「付録」の項も作成することにした。

C 研究結果

前述の通り、旧指針が新型インフルエンザワクチン製造を念頭にBSLに応じた封じ込め管理を行うことを求めていたところを、今回の改定では生物由来の原材料を用いる全ての医薬品等を対象にしたバイオセーフティ指針案を作成した。(添付資料4-3-2)

経験が少ない製造所もあることから、リスクの程度により製造工程のリスクを評価する考え方と同時にリスク評価の実施方法についての説明も示し、WHOなどの国際標準の考え方との整合性も確保した。

更に理解を深めるため、付録文書として製品分野別に考え方や具体例を記載した「インフルエンザワクチンの製造所を例としたバイオセーフティ」「血液製剤の製造所におけるリスクレベルの考え方」「再生医療等医薬品の製造所におけるリスク評価の考え方」「製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備」「試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方」「ワクチン等の製造に係るリスクレベル」「リスク評価の流れと実施例」等作成する必要性について確認した。

D 考察

リスクマネジメント手法(製品固有のリスクを明らかにした上でリスクに応じた安全対策をとる手法)を取り入れたことで、国際整合を図ることに加え、遺伝子治療や細胞治療、mRNA技術など新しいモダリティ

の製品群の製造にも対応可能な指針案を作成した。
更に理解を深めるため、製品分野別に考え方や具体例を記載した付録文書が有効と考えられ、次年度の課題である。

E 結論

リスクマネジメントの考え方にに基づき、新規モダリティの製品群の製造にも対応できる「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティ指針案」を作成した。次年度は製品分野別に考え方や具体例を記載した付録文書を作成する。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

添付資料

- 4-3-1. 医薬品製造現場におけるBS対策とGMP
- 4-3-2. 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(案)
- 4-3-2. BS指針案コメント

医薬品製造におけるBS対策とGMP



BIOHAZARD

入室承認者以外立入禁止

施設区域名	
施設区域の名称	
レベル	
管理担当者	
緊急時連絡先	

GMP Technical Advisor

佐々木次雄



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



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お願いする。

演者は、国立感染症研究所在職中、本「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」の作成に従事した。

1997年 香港でH5N1型ウイルス分離

本通知（2000年）は、新型インフルエンザワクチンの製造を開始しようとしていた製造所（化血研、阪大微研、武田薬品、北里研究所、デンカ生研、千葉血清）に国の予算で準封じ込め施設を作らせるになり、**準封じ込め構造設備要件**を提示するために作成したものである。

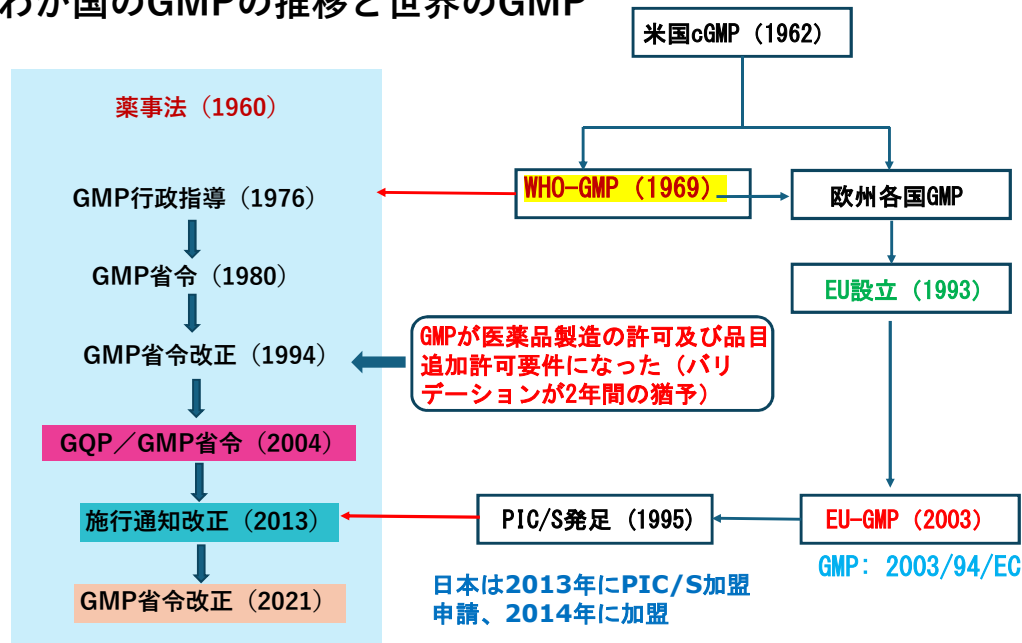
作成時（2000年）は

- 1990年代初期までは、日本のGMPはWHO-GMPを参考にしていた。本BS指針でも生物学的製剤WHO-GMP（1992）を参考にしていたが、現状とは合わなくなってきた。
- 本BS指針は、2006年に発行されたICH/Q9（品質リスクマネジメント）や2010年に発行されたQ10（医薬品品質システム）が発行される前に作成されたので、ICH/Q9 & Q10の考え方が反映されていない。2020年に改訂されたWHOの実験室バイオセーフティマニュアル（第4版）には、ICH/Q9の考え方が反映されているので、参考にした指針が必要がある。
- 本BS指針は、高病原性インフルエンザワクチン製造所におけるBS対応策としてのものであったが、COVID-19ウイルス等を用いるワクチン製造所にも対応できる指針作成が必要である。

2000年版「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①」の問題点

生物学的製剤WHO-GMP (1992)	① 8. 廃棄物	GMP省令 (2004)
<p>5. 動物舎及び動物の管理</p> <p>5.1 多くの生物学的製剤の製造及び管理に動物が用いられる。動物は、閉鎖独立した換気系をもった分離された建物で飼育すること。建物の設計及び建築材料は、昆虫及び害虫の侵入のおそれのない清潔で衛生的な状態を維持することができるものであること。動物管理の施設は、搬入される動物の検疫のための隔離区域及び害虫の侵入のおそれのない飼育貯蔵設備を備えていること。動物の接種室のための設備も備えること。接種室は、剖検室から分離されていること。ケージの消毒のための（可能であれば蒸気滅菌の）設備及び廃棄物や動物の死体を捨てる焼却炉が完備されていること。</p>	<p>BSL1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。</p> <p>BSL3の廃棄物に関しては、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。もある。</p>	<p>第26条 ハ</p> <p>(4) 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備。 (佐々木⇒当時のワクチンメーカーの焼却炉は800℃以下での焼却が主であり、毒性の強いダイオキシンの発生が問題になり、焼却炉要件がなくなった)。</p> <p>また薬局等構造設備規則の第8条の(5)には、「使用動物に抗原等を接種する場合には、接種室を有していること。この場合、接種室は動物の剖検室と分離されていること。」とあるが、生物学的製剤WHO-GMP (2015)とは合致しない。</p>

わが国のGMPの推移と世界のGMP



LABORATORY BIOSAFETY MANUAL
FOURTH EDITION
AND
ASSOCIATED MONOGRAPHS

LABORATORY BIOSAFETY MANUAL FOURTH EDITION



第1版 (1983)、第2版 (1993)、第3版

(2004) : 以前のマニュアルバージョンでは、リスク/ハザード グループおよびバイオセーフティ/封じ込めレベルの観点から、生物学的因子および実験室の分類について説明していた。これは生物学的因子 (biological agents) の取り扱いと封じ込めの論理的な出発点かもしれないが、生物学的因子のリスクグループが実験室のバイオセーフティレベルに直接対応するという誤解につながっていた。特定のシナリオの実際のリスクは、取り扱われている病原体だけでなく、実行されている手順やラボ活動に携わる職員的能力によっても影響を受ける。

第4版 (2020) : 第4版は、第3版で導入されたリスク評価フレームワークに基づいている。リスクの徹底的で証拠に基づく透明性のある評価により、安全対策と、生物学的因子を扱う実際のリスクとのバランスを個別にとることができる。これにより、各国は、経済的に実現可能で持続可能な実験室のバイオセーフティとバイオセキュリティのポリシーと、個々の状況と優先事項に関連する実践を実施できるようになる。

WHO リスク評価マトリックス

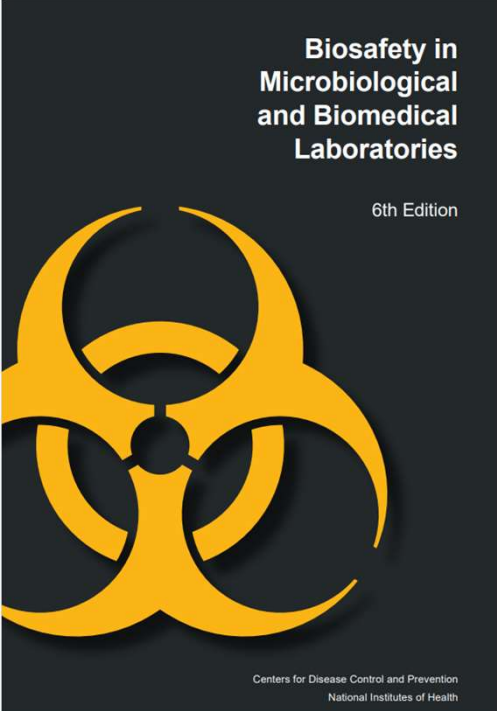
曝露／放出 影響度	重度	Medium	High	Very high
	中程度	Low	Medium	High
	軽度	Very low	Low	Medium
		可能性低い	可能性あり	ほぼ確実
		曝露／放出の可能性(発生確率)		

It is important to note that risk can never be completely eliminated unless the work is not performed at all. Therefore, determining if the initial and/or residual risks are acceptable, controllable or unacceptable is a vital part of the risk evaluation process.

日局「微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理」

分類	微生物のリスクレベル基準
1	微生物取扱い者及び関連者に対するリスクが無いか低いリスク。ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないもの(健康人に病気を発生させることのないもの)。
2	微生物取扱い者に対する中程度のリスク、関連者に対する低いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こし得るが、微生物取扱い者や関連者に対し、重大な健康被害を起こす可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があり、関連者への伝播のリスクが低いもの、すでに多くの者が免疫をもっており感染を容易に予防できるもの。
3	微生物取扱い者に対する高いリスク、関連者に対する低いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こすが、通常、感染者から関連者への伝播の可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があるもの。
4	微生物取扱い者及び関連者に対する高いリスク。ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こし、感染者から関連者への伝播が直接又は間接に起こり得るもの。通常、有効な治療法、予防法がないもの。

WHO: Laboratory biosafety manual (2020)と整合性がある。



- **第1版（1984）、第6版（2020）** BMBLは、米国におけるバイオ セーフティ実践の基礎として機能してきた。BMBL 第 6 版は、バイオセーフティの観点から、微生物ラボおよび生物医学検査室での作業を安全に行うためのベスト プラクティスを推奨する勧告文書である。BMBL は、規制文書として意図されたものではないが、そのように使用される可能性があることをCDCは認識している。
- **このドキュメントの中心となる原則は、プロトコル主導のリスク評価である。** 単一の文書で、微生物ラボおよび生物医学検査室で実行可能なリスクと軽減策のすべての可能な組み合わせを特定することは不可能である。BMBL は、微生物ラボおよび生物医学検査室での評価および提案された緩和手順のツールとして使用する必要がある。

1960年代



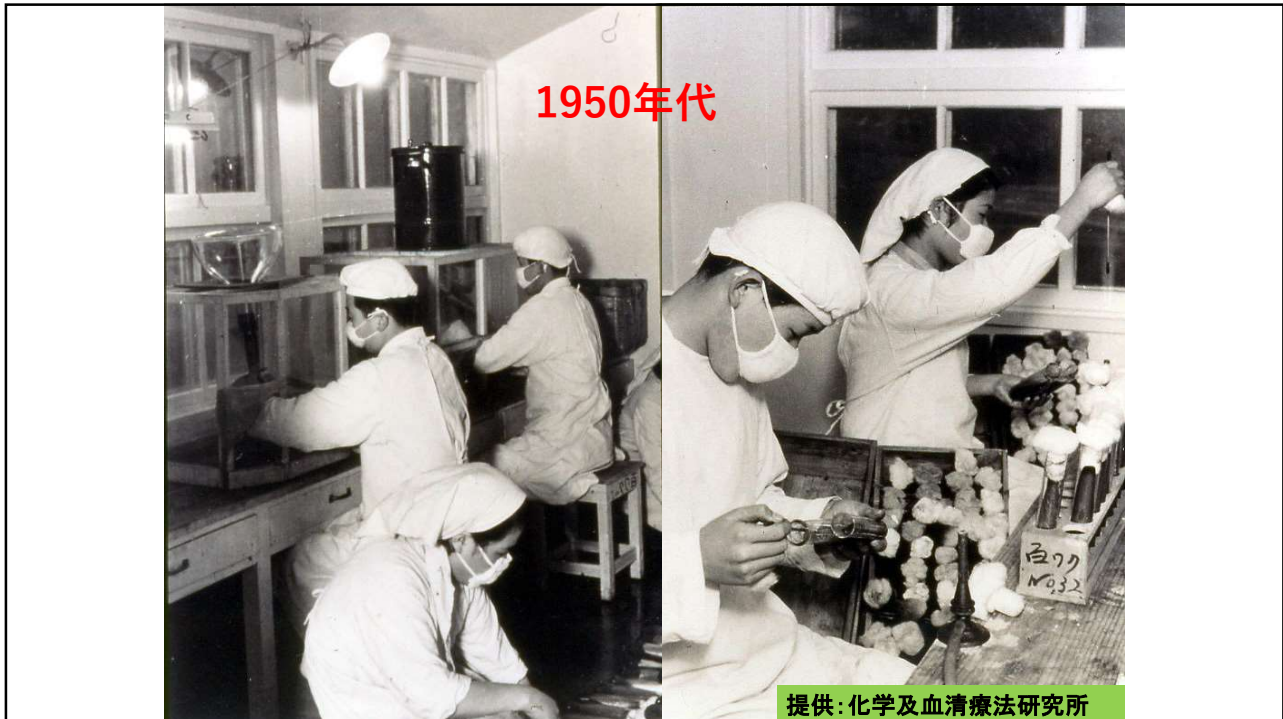
BCGワクチンの力価試験（国立予防衛生研究所）

実験室感染報告例（日本）

- 国立予防衛生研究所（現：国立感染症研究所）
 - 1947～1972年（25年間）、総数80人の感染報告
 - 結核菌（18例）、インフルエンザウイルス（7例）、つつが虫病リッケチア（7例）が上位を占めた。
- 日本ウイルス学会
 - 1973年、全国の主要ウイルス研究機関にアンケートを行った結果、35件61例中、上位を占めたのは；
 - インフルエンザウイルス（10件26例）、つつが虫病リッケチア（8件9例）、B型肝炎ウイルス（5件10例）と続いた。

海外報告によれば

- Pike and Sulkin: 文献調査によると1930年から1978年の間に、4,079のLAI (Laboratory-associated infections) が特定され、168人が死亡につながった。
 - *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, hepatitis B virus (HBV), *Salmonella enterica* serotype Typhi, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Blastomyces dermatitidis*, Venezuelan equine encephalitis virus, *Chlamydia psittaci*, and *Coccidioides immitis*.
- Harding and Byers : Pike と Sulkin の出版物に続く 20 年間（1979～1999）に、世界的な文献調査により、1,267 件の明白なLAI感染と 22 人の死亡が明らかになった。
 - *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, hantavirus, arboviruses, HBV, *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., hepatitis C virus, and *Cryptosporidium* spp. が、1,267件の感染中1,074件を占めていた。



医薬品製造に用いられる病原体

病原体	ワクチン等の製造株	ワクチン株のバイオセーフティレベル
痘そう病原体 (天然痘)	リスター株を低温順化させたLC16m 8株	細胞培養痘そうワクチンはBSL-1
急性灰白髄炎病原体 (ポリオ)	I 型、II 型、III 型弱毒生ポリオウイルス	BSL-1 (日本) 製造は、P3施設で
有芽胞病原菌	破傷風菌 (<i>C. tetani</i> : Harvard株) <i>C. perfringens</i> <i>C. septicum</i> <i>C. oedematiens</i> <i>C. histolyticum</i>	BSL-2
結核菌	BCG (ウシ型結核菌を弱毒化)	BSL-1 (日本) BSL-2 (CDC, WHO)
デング熱ウイルス		
COVID-19ウイルス		

インフルエンザHAワクチンの製造法（孵化鶏卵使用法）

製造工程	工程内訳	作業手順（一般例）	感染／非感染
原材料	孵化鶏卵入荷	10～12日齢の孵化鶏卵入荷、検卵	非感染
ウイルス株	マスターシード	国立感染症研究所より分与	感染
	ワーキングシード	接種用ウイルス液の調製	
孵化鶏卵	ウイルス接種	0.2 mL／卵	
	培養	48～72時間	
	採液	冷却（2～5℃）後、尿膜腔液の採取	
ウイルス浮遊液	遠心	連続遠心（沈殿除去）	
精製	濃縮	限外ろ過	
	精製	超遠心	
		シヨ糖密度勾配	
	HA分画	エーテル処理、脱糖処理、音波処理	
原液	単原液（不活化前）	ホルマリンで不活化	非感染
	単原液（不活化後）		
最終バルク	最終バルク調製	A型とB型ウイルスの単原液の混合	

製造にかかわる構造設備要件

		BSL		
		1	2	3
施設	管理区域と他の区域は明確に区分け及び立ち入り制限	不要	不要	要
	管理区域外への微生物の漏出防止設計a	不要	不要	要
	管理区域の出入り口には前室を設け二重扉	不要	不要	要
空気	当該管理区域専用の空気処理システムとする	不要	不要	要
	管理区域内にHEPAフィルターを通した空気の流入（陰圧管理）	不要	不要	要
	微生物のエアロゾル発生可能性がある場合には、HEPAフィルターを通して外部に排気（再循環可）	不要	要	否
	管理区域内の空気はHEPAフィルターを通して外部に直接排気（再循環不可）	不要	不要	要
	管理区域内の給排気はモニタリングする	不要	不要	要
	空調設備緊急時対策（空調設備のインターロック）	不要	不要	要
	停電時の緊急時対策（連続稼働の電源）	不要	不要	要
	製造作業	HEPAフィルターを装備した密閉構造の装置又は安全キャビネット（クラスⅡ以上）（再循環可）b	不要	要
	HEPAフィルターを装備した密閉構造の装置又は安全キャビネット（クラスⅡB以上）（再循環不可）b	不要	不要	要

BS上、問題になるリスクの低減

日局「微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理」

- 安全管理
- 個人用防護具
- 安全機器
- 物理的封じ込め施設・設備
- 微生物受入れ・分与時のリスク低減
- 微生物移動時のリスク低減
- 感染性廃棄物のリスク低減
- 緊急時のリスク低減

「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」新規作成作業

- 令和4年度 厚生労働行政推進調査事業「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係る国際整合に関する研究」（主任研究者：櫻井信豪）

↓ ↓

- 完成していないので、⇒ **令和5年度も継続作業を検討中**

「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」新規作成

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業「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係る国際整合に関する研究」（主任研究者：櫻井信豪）⇒ **令和5年度も継続作業**

研究班メンバー

氏名	所属	氏名	所属
櫻井 信豪	東京理科大学（主任研究者）	木村 亮	アステラス製薬
寶田 哲仁	東京理科大学	宮下 野恵	日立プラントサービス
高橋 元秀	熊本保健科学大学	中村 浩章	アース環境サービス
佐々木 次雄	GMP Technical Advisor	小暮 一俊	日立産機システム
水谷 学	大阪大学	時枝 養之	KMバイオロジクス
浦山 健	日本血液製剤機構	奥村 悟司	三重大学
吉田 信介	京大 iPS細胞研究財団		
山田 公之	武田薬品工業	吉岡 希恵	厚労省監麻課
森 充生	協和キリン	大森 一二	PMDA医薬品品質管理部

2024年1月11日の議論メモを踏まえて

・【結論】

- ・ガイドラインは本文にリスクアセスメントを入れ方向性を示す。
- ・血液製剤とワクチンを分ける。
- ・【佐々木コメント】本BS指針作成にあたっては、高病原性インフルエンザワクチン製造所とCOVID-19ウイルス等を用いるワクチン製造所に対するハード要件を提示することをまずは念頭に置きながら作成したらいかがでしょうか。その際に全てを提示できないので、ICH/Q9のリスクアセスメントの考え方を示す。血液製剤や再生医療等製品の製造において、バイオセーフティの観点からどの程度のハード要件が必要なのか今一つ理解できていないので、担当専門家の判断に委ねたい。
- ・COVID-19ウイルスを用いないDNA/mRNAワクチンはBS指針の対象にしなくてもよい。

例えば、COVID-19/DNAワクチン製造において

Emergent's Bayview Facility



本件は、交差汚染（GMP matter）であり、BSとは関係ない。

- 米国政府から製造受注したAZ（アストラゼネカ）とJ&J（ジョンソン&ジョンソン）の COVID-19ワクチンの原材料取り違えが発生し、J&J のワクチンバッチがAZ のワクチン成分で汚染した。
- 2022年8月11日、「アメリカ合衆国下院監督改革委員会」への報告によると、2022年5月時点でEmergent社は、品質上の懸念に対処できなかったため、**これまでに3億9000万回分の製造ワクチンを破棄していたことが明らかになった**。工場が以前の欠陥に対処し、製造再開後に製造した追加の1億3,500万回分の投与が拒否されたことで、**Emergent社が品質基準を満たせず、無駄になった投与量の合計は5億2,500万回を超えた**。

日本での接種者数：3億9502万人（2023年6月13日）

GMPとBSの違いは？

- **GMP**は薬機法下における品質保証体制を講じるためのガイドラインであり、製造する製品の安全性と有効性を担保するための推奨事項である。したがって、医薬品等の製品への汚染防止対策を目的として法規制が求められる。
- 一方、**バイオセーフティ**はバイオハザードのリスクに応じたリスク低減対策であり、病原体等の意図しない曝露や拡散及び偶発的漏洩を予防するのが目的である。従って、バイオセーフティの実践にあたっては、総合的なリスクマネジメントの運用が基本となる。
- 再生医療等製品や血液製剤等の製造において懸念されている事案は、BSというよりGMPマターではないでしょうか？

2024年1月11日の議論メモを踏まえて

- 【アクション】
 - 川俣氏 国際的な内容を入れ込んだGL案を作成
 - 浦山氏 川俣氏の案を含め、GL案を作成
 -
- 【佐々木コメント】 具体的なGL案が出てきてから考えたい。

出典	BS対象微生物
日本 感染症研	病原体等 ：本指針では、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、プリオン並びに微生物の産生する毒素で、人体に危害を及ぼす要因となるものを「病原体等」と称する。
WHO 2020	Biological agent : A microorganism, virus, biological toxin, particle or otherwise infectious material, either naturally occurring or genetically modified, which may have the potential to cause infection, allergy, toxicity or otherwise create a hazard to humans, animals, or plants.
CDC 2020	<ol style="list-style-type: none"> 1. The agent is a proven hazard to laboratory personnel working with infectious materials; 2. The agent is suspected to have a high potential for causing LAIs even though no documented cases exist; and 3. The agent causes grave disease or presents a significant public health hazard.

GMP省令第27条第1項第10号規定病原体等

病原体等	ワクチン等の製造株	ワクチン株の製造に求められるバイオセーフティレベル ^a	注釈
痘そう病原体 (天然痘)	リスター株を低温順化させたLC16m 8株	細胞培養痘そうワクチンはBSL1	
急性灰白髄炎病原体 (ポリオ)	I型、II型、III型弱毒生ポリオウイルス	BSL1	GAP IVの要件より、製造は、BSL3にて取り扱う必要がある
有芽胞病原菌	破傷風菌 (<i>C. tetani</i> : Harvard株) <i>C. perfringens</i> <i>C. septicum</i> <i>C. oedematiens</i> <i>C. histolyticum</i>	BSL2	
結核菌	ツベルクリン製剤には、結核菌青山B株	BSL3	BCGワクチンは、ウシ型結核菌を弱毒化したもので、BSL1 (日本)、BSL2 (CDC, WHO)

a) 国立感染症研究所病原体等安全管理規程、「病原体等のBSL分類等」(平成22年6月)

天然痘ワクチン製造用“LC16m 8株”は

- 天然痘（痘瘡）は、天然痘ウイルス（Variola virus）の感染によって生じる疾患であり、感染症法による分類では1類感染症に定められている。天然痘ウイルスは、ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類され、この属にはワクチニアウイルス、牛痘ウイルス、エクトメリアウイルス、サル痘ウイルスなどが含まれる。
- 通常、生ウイルスワクチンは病原ウイルスの弱毒株が用いられるが、痘そうワクチンの場合には天然痘ウイルスを起源としないワクチニアウイルスが製造用として使用されるようになった。
- LC16m8株は、1973（S48）年に千葉血清研の橋爪壮氏がLister株を親株として、30℃でのRK（ウサギ腎）細胞による継代とクローニングにより確立したTs（温度感受性）変異株である。橋爪は、Lister株を30℃でRK初代細胞を用いて36代継代の後、プラーククローニングによりTs変異株（LC16株）を選択し、更に、RK初代細胞により30℃で6代継代後、プラークサイズ及びCAMを用いたポックサイズによるクローニングを行い、LC16m0株を選択した。LC16m0株をさらにRK初代細胞により30℃で3代継代後、LC16m0株よりプラークが小さく、CAM上のポックが小さいものをクローニングし、LC16m8株を確立した。
- 現在は、BSL 2 施設で製造を行っている。

- 平素よりご指導を賜り、ありがとうございます。
- 化血研 第一製造部2課の〇〇と申します。
- 本年2月には弊所（化血研）において、臼井、橋口の両名にたいへん参考となるご助言をいただき、重ねて御礼申し上げます。
- 突然のメールにて恐縮ですが、現在、私どもは痘そうワクチン（BSL2）の製造施設の無菌性、洗浄性のバリデーション検討を進めております。
- この中で下記の点につきまして先生のご指導をいただければ助かります。
- （ご相談内容）
- 無菌医薬品製造施設に用いる消毒剤と消毒手順のバリデーションについて
- ウイルス取扱エリアの環境封じ込めを目的としたウイルス不活化（消毒）に要求されるLog reduction
-
- 非常にご多忙かと思いますが、以上のご相談内容について、30分～1時間ほどお時間をいただければと存じます。
- 6月14日（水）～16日（金）の午後、もしくは不可であれば午前中に先生のご都合はいかがでしょうか。もし以上が不可であれば6月19日の週でも構いません。

その他のGMP省令第27条規定病原体

- 急性灰白髄炎病原体（ポリオ）：WHOのポリオ撲滅計画（GAPIV）により、製造、QC試験、全てBSL3施設での取り扱い。
- 結核菌：BCGワクチンは、ウシ型結核菌を弱毒化したもので、BSL1（日本）、BSL2（CDC, WHO）での取り扱い、ツベルクリン製剤は結核菌（BSL3）から精製するが、現在保管中の精製物を使い切れれば、再製造することはないと考えられる。
- 有芽胞病原菌：現状通り、BSL2施設で製造。

BS対象製造工程は

- 病原体等の「不活化工程」までとし、不活化後はGMP対応の汚染防止策を講じる。

1

2

3 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

4

5

6

7

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

目次

1	序文.....	3
2	総則.....	3
2.1	目的.....	3
2.2	適用範囲.....	4
3	用語の定義.....	4
4	バイオセーフティの進め方.....	6
4.1	バイオセーフティの一般要件.....	6
4.2	病原体等のリスクレベルの決定.....	6
4.3	リスク評価の流れとその方法.....	8
5	製造所におけるバイオセーフティの管理.....	10
5.1	構造設備の設計.....	10
5.2	設置機器の選定.....	11
6	製造所におけるバイオセーフティの運用.....	12
6.1	管理区域の設定と立ち入り制限.....	12
6.2	管理区域における作業時の防御.....	12
6.3	管理区域からの廃棄.....	12
6.4	トレーニング.....	13
6.5	健康管理.....	14
6.6	緊急時対応.....	14
6.7	バイオセキュリティ.....	15
7	参考資料.....	15

34 1 序 文

35 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの基本的な考え方については、既に
36 医薬監第 14 号（平成 12 年 2 月 14 日）“生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフテ
37 イの取り扱いについて（以下、旧指針）”で示されている。これは 1993 年に発行された WHO
38 実験室バイオセーフティマニュアルの第 2 版を規範としながら、日本国内における状況を
39 加味するため、平成 11 年（1999 年）4 月時点の国立感染症研究所病原体等安全管理規程を
40 参照する形で策定された。1997 年の香港における鳥インフルエンザ（H5N1）のヒトへの感
41 染報告を受けてワクチン開発を急いでいた国内メーカーに対し、準封じ込め構造設備要件
42 を提示した旧指針は当時画期的なものであった。しかしその後 WHO 実験室バイオセーフ
43 ティマニュアルは版を重ね、2020 年には最新の第 4 版が発行された。さらには近年、遺伝
44 子治療や細胞治療、mRNA 技術といった、既存の生物学的製剤の枠組みに収まらない新し
45 いモダリティの製品群も出現している。旧指針はワクチン製剤を主たる対象としており、取
46 り扱う病原体等のバイオセーフティレベル（以下、BSL）に応じた要件を明示しているが、
47 病原体等が特定されない、あるいはリスクレベルが極めて低いと考えられる多様な製品群
48 についての考え方も整理する必要が生じてきたため、旧指針を改訂し、本指針の策定に至っ
49 た。

50 製造所で取り扱う病原体等は、その使用量や設備・機器の規模、製造工程に関わる作業者
51 の多さ、そしてそもそも順守すべき GMP 省令や GCTP 省令といった製造管理及び品質管
52 理の基準のもとで使用されるなど、実験室レベルのバイオセーフティとはその適用の背景
53 や環境が異なる。また、取り扱う病原体等の種類や危険度、設備・機器、作業方法なども製
54 造所によって異なるため、製造者自らが主体的にリスクを特定し、分析及び評価しなければ
55 ならない。そしてそのリスク評価の結果を反映したリスク管理戦略を構築し、構造設備、使
56 用機器及び運用上の対策を講じることで、意図しない病原体等の曝露や拡散及び偶発的漏
57 洩を予防することが可能となるであろう。これは「安全の文化」の重要性を強調した、WHO
58 実験室バイオセーフティマニュアル（第 4 版）の趣旨にも沿ったものである。

59 本指針を参考に、それぞれの製造所の実態を踏まえた透明性の高いリスク評価を行い、バ
60 ランスの良い資源配分と効果的なバイオハザード対策、さらには従業員に対する周知と教
61 育訓練を実施することで、合理的かつ実効性のあるバイオセーフティの実現を期待したい。

62 2 総則

63 2.1 目的

64 本指針は医薬品等の製造所における病原体等の適切な管理として、製造所内外への病原

65 体等の曝露や拡散の防止、および作業員への感染を低減するために、施設内でリスクマネジ
66 メントを活用するバイオセーフティの考え方を示した指針である。

67

68 2.2 適用範囲

69 薬機法下、医薬品製造業者等の製造所は医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理
70 の基準に関する省令（GMP 省令）、再生医療等製品製造業者等の製造所は再生医療等製品
71 の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP 省令）に適合する製造管理・品質管
72 理が運用されており、リスクベースでの考え方が組織内で運用され定着している。本指針は
73 各製造所の作業所のうち、病原体等を用いて医薬品を製造する作業所（ワクチンなど）、及
74 び病原体等が作業員等に飛散し感染を及ぼす可能性のある工程を有する作業所（血液製剤
75 など）のバイオハザード対策について適用する。

76 3 用語の定義

77 バイオハザード (Biological Hazard) :

78 ヒトに危害を及ぼす能力を有する生物起源体による危険。例えば病原体等の増殖により細
79 胞の破壊やアポトーシスが誘導される場合や、病原体等、動物および植物由来の毒素やアレ
80 ルゲンによって発熱や疼痛などの症状がでる場合などがある。（その危険性による災害その
81 ものを指すこともある）。

82 病原体等 :

83 本指針では、微生物（ウイルス、細菌、真菌）、寄生虫、プリオン並びに微生物の産生する
84 毒素などで、人体に危害を及ぼす要因となるものを「病原体等」と称する。

85 バイオセーフティ :

86 病原体等への偶発的な曝露、あるいは事故による病原体等の拡散防止のための封じ込みの
87 原理・技術・実践である。本指針はヒト（動物）への感染／発症を防ぐためのものである。

88 バイオセキュリティ :

89 病原体等の紛失、盗難、悪用、流用、あるいは意図的な拡散を防止するために準備する施設
90 及び個人に対する保安対策である。

91 病原体等のリスクレベル分類 :

92 医薬品製造施設で作業員に対する病原体等のリスクを分類したもの

93 バイオセーフティレベル(Biosafety Level, BSL) :

94 バイオセーフティを実践する4要素(安全管理, 防護具, 安全機器及び管理区域)の組合せに
95 よりBSL1からBSL4に分けられ, 個々のBSLに応じたリスク低減対応策を構築する。本
96 指針ではBSL4を除く。

- 97 **特定病原体等：**
- 98 感染症法で規定する特定一種病原体等、二種病原体等、三種病原体等及び四種病原体等をい
- 99 う。
- 100 **病原体等保管庫：**
- 101 本指針では BSL 1 から 3 までの病原体等を保管する冷蔵庫・冷凍庫等をいう。
- 102 **滅菌：**
- 103 全ての種類の微生物を殺滅し、又は除去し、対象とする物の中に生育可能な微生物が全く存
- 104 在しない状態を得ることを目的とした操作。
- 105 **除染：**
- 106 空間や作業室を含む構造設備内、廃棄物や排水等に生存する微生物をあらかじめ指定され
- 107 た菌数レベルにまで除去または削減させる操作。
- 108 **消毒：**
- 109 一般的には、病原菌など有害な微生物を除去、死滅、無害化することを指す。予め指定され
- 110 たレベルまで生存可能な微生物を不活化する操作。
- 111 **殺滅：**
- 112 滅菌、除染、消毒、殺菌等で有害な微生物を除去、死滅、無害化する操作。
- 113 **不活化：**
- 114 活性をもつものの活性をなくす行為全般をいう。微生物に対しては、感染性や病原性をな
- 115 くす操作。
- 116 **封じ込め：**
- 117 病原体や有害生物が環境や人々に悪影響を及ぼすことを防ぐために、それらを制御された
- 118 環境内に閉じ込めることを指す。物理的封じ込めや操作手順などによる封じ込めなどがあ
- 119 る。
- 120 **管理区域：**
- 121 バイオセーフティレベルの構築と維持を实践する施設や構造設備
- 122 病原体等を用いて医薬品を製造する区域、作業室の監視に関わる部屋、空調及び排水等に関
- 123 わる設備を有する部屋、病原体等を保管又は滅菌する部屋等も含まれる。
- 124 **エアロゾル(aerosol)：**
- 125 気体中に浮遊する個体および／または液体粒子と周囲の気体の混合体 (ISO15900:2020)
- 126 **リスクマネジメント：**
- 127 本指針では医薬品の品質と安全性を確保するためにバイオハザードによるリスクを最小化
- 128 するプロセスとして第 4 章に記載した

129 4 バイオセーフティの進め方

130 4.1 バイオセーフティの一般要件

131 製造業者等は、バイオセーフティに係る業務を熟知している職員を、製造所におけるバイ
132 オセーフティを管理監督する責任者（以下、「監督者」）としてあらかじめ指定すること。監
133 督者は、バイオセーフティを実践すべき製造施設や試験検査施設の管理区域の設定、リスク
134 管理戦略、及び標準作業手順書等を策定し、製造所内の関連する職員に周知させる責任を負
135 う。製造業者等は、必要に応じて製造所内の部門ごとに管理者を設定すること。管理者は、
136 管轄する部門でのバイオセーフティに関する定期的な教育訓練の実施を確実にし、監督者
137 へ報告する。

138 監督者は、それぞれの製造所の管理区域の状況に即したリスク評価を行い、その結果を文
139 書化すること。リスク評価にあたり、まずは管理区域における病原体等のリスクレベルを決
140 定しなければならない。4.2 項では、病原体等のリスクレベルの決定について、その分類と
141 考慮すべきポイントを示す。4.3 項では、リスク評価を含むリスク管理戦略の全体の流れと、
142 その方法を概説する。

143 管理者は、監督者によるリスク評価の結果に基づいて、必要なリスク低減策を講じること。
144 管理区域におけるリスク管理戦略の構造設備・使用機器の要件（ハード要件）を第5章、お
145 よび運用上の要件（ソフト要件）を第6章に示す。監督者は、管理者のリスク低減策の実効
146 性・可用性を確認し、残存するリスクが許容可能なものであるか、改めてリスク評価を行う。
147 一連のリスク管理戦略は、製造業者等の監督のもと、監督者と管理者が協力しながら、立案・
148 実施するべきものである。

149

150 4.2 病原体等のリスクレベルの決定

151 監督者は、管理区域におけるバイオセーフティを実践するため、対象となる病原体等を定
152 め、表 4.2-1 の分類に従い、それぞれのリスクレベルを決定すること。リスクレベルの決定
153 にあたっては、以下に示す要因も考慮した上で、包括的かつ客観的に判断すること。バイ
154 オセーフティレベル（BSL）はバイオハザードによるリスク分類であり、従来は病原体等を
155 BSL1 病原体等から BSL4 病原体等に分類して、実験室ではそれぞれの BSL に応じた封じ
156 込めを求めてきた。

157 しかし製造所では取り扱い方法や取扱量などの運用の違いを考慮する必要がある、同じ
158 病原体であっても病原体リスク分類は変わってくることもある。このため BSL と病原体等
159 リスクレベルは必ずしも一致するものではないことに留意する必要がある。

160 ・ どのような病原体等を取り扱うか？

- 161 ・ 病原体等が混入している可能性があるか？
- 162 ・ 病原体等の宿主（ヒトまたは動植物、細胞等）への感染性はあるか？
- 163 ・ 病原体等の物理化学的耐性（熱、薬剤等）は強いと考えられるか？
- 164 ・ 病原体等の感染様式（飛沫感染／空気感染／接触感染／経口感染など）はどれか？
- 165 ・ 病原体等に対する効果的な予防法や防御法、治療法はあるか？
- 166 ・ 原材料中に含まれる病原体等の検査（否定試験を含む）は行われているか？
- 167 ・ 原材料中に含まれる（または想定される）病原体等の感染価（量）はどの程度か？
- 168 ・ 製造過程において、病原体等に対して有効な不活化処理等が行われているか？
- 169 ・ 感染事例の報告はあるか？
- 170 ・ 病原体等の変異（宿主域が広がる、病原性が増す、既知の効果的治療法に対して抵抗性を示す等）の可能性はあるか？
- 171
- 172 ・ その他バイオセーフティを実践する上で、病原体等について不足している情報はあるか？
- 173
- 174

表 4.2-2 病原体等のリスクレベル分類

病原体等のリスクレベル	基準
1	<p>作業者に対するリスクが無い、極めて低いもの</p> <p>例) 原材料の検査等の結果から混入の可能性が極めて低いと考えられるもの、適切な不活化処理等が施されているもの。病原性がないか極めて低く、ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないもの。</p>
2	<p>作業者に対するリスクが低い、または中程度のもの</p> <p>例) ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こし得るが、重大な健康被害を起こす可能性が低いもの。有効な治療法／予防法があり、ヒトへの伝播のリスクが低いもの。すでに多くの者が免疫をもっており、感染を容易に予防できるもの。</p>
3	<p>作業者に対するリスクが中程度以上、またはリスクが高いもの</p> <p>例) ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こすが、有効な治療法／予防法があり、ヒトへの伝播のリスクが低いもの。</p>
4	<p>作業者に対するリスクが極めて高いもの</p> <p>本指針では伝播のリスクが高く、治療法／予防法が有効でないものは取り扱わない</p>

176

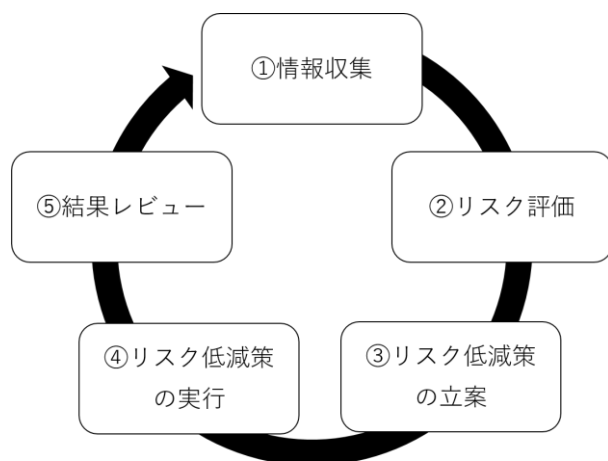
177 対象となる病原体が明確な製剤（ワクチン等）と比べ、病原体等の混入可能性が低い血液製
178 剤や再生医療等製品等は、リスクレベルの決定が困難である。病原体等の対象が特定できず、
179 量的な概念も適用しにくい未知のリスクに対してもリスク管理は必要であるが、非合理的
180 /過剰なリスク低減策は避けること。まずは明確に説明できる既知のリスクに対してどの
181 様に科学的/合理的な安全確保を図れるかを考え、対応の遅れによる健康被害を発生させ
182 てはならない。最新の科学的情報等に留意しつつ、ハザード因子に係る新たな知見が得られ
183 た場合は、速やかに再度のリスク評価を行い、リスク低減策の要否を検討すること。リスク
184 管理は経済的、時間的負担を考慮しつつ、最大限の安全性を確保することが求められる。

185 4.3 リスク評価の流れとその方法

186 本指針において評価すべきリスクとは、生物学的製剤等の原料及び中間体に含まれる病
187 原体等が、製造作業員及び製造作業域外の環境へ曝露される可能性である。リスク評価とは、
188 製造時に曝露されるハザード因子が存在する可能性を正しく見積もることである。リスク
189 評価にあたり、ハザード因子とその管理方法に対してまず網羅的かつ正確に把握すること、
190 すなわち情報収集が肝要である。科学的かつ第三者のレビューに耐えうるよう、リスク評価
191 は集められた情報に基づいて、段階的に示す必要がある。また、リスク評価は、示された結
192 論と判断の過程を証跡として残すこと。

193 監督者は、評価されたリスクが許容可能なものであるか、判断する必要がある。許容可能
194 なリスクではない、または許容可能なリスクであるか判断できない場合、管理者に対して、
195 そのリスク低減策の実施を促すこと。管理者は、リスク低減策を立案・実行した後、その実
196 効性（許容可能なリスクに低減されたかどうか）、可用性（実効性が維持・継続可能なもの
197 であるか）のレビューを監督者に求めること。さらに、監督者は継続して情報を収集し、リ
198 スク評価の妥当性に疑義がないか、検証していくこと。これらのプロセスは、図 4.3-1 のよ
199 うなリスク管理戦略のフレームワークを構成している。

200 以下に、リスク管理戦略のフレームワークにおいて考慮すべきポイントを項目に従って
201 例示する。これはポイントのみを示したものであり、実際の製造作業において必要の無い視
202 点、あるいは更に追加すべき視点があることに留意すること。



203
204 図 4.3-1 リスク管理戦略のフレームワーク
205

206 ① 情報収集

- 207 ・ 製造および試験検査を実施するエリアの概要は？
208 ・ 対象とする病原体等とそれぞれのリスクレベルは？ （詳細は「4.2 病原体等のリス
209 クレベルの決定」を参照すること）
210 ・ 使用する製造手順書および検査手順書等はあるか？
211 ・ 使用する設備・機器の種類は何か？
212 ・ 製造や試験検査を実施する場所とその状態は？
213 ・ 関連する人的要因は？
214 ・ その他、バイオセーフティに影響を与える要因はあるか？
215

216 ② リスク評価

- 217 ・ リスク評価に必要な情報は収集、網羅されているか？
218 ・ 曝露や拡散はどのように起こり得るか？（エアロゾルの発生は起こりえるか？）
219 ・ 曝露や拡散は検出可能であるか？
220 ・ 曝露や拡散がどの程度の頻度、量で起こり得るか？
221 ・ 曝露や拡散が起こった場合の結果、作業員または環境への影響はどの程度か？
222 ・ 曝露や拡散のリスクは許容できる範囲であるか？（あるいは、許容できると判断で
223 きないリスクはあるか？）
224

225 ③ リスク低減策の立案

- 226 ・ 実施に必要な人員、設備、経費などのリソースは十分か？
227 ・ 必要なリソースは実施・継続していくのに十分であるか？
228 ・ 過去に実施したリスク低減策の内、参照できる事例報告／調査結果はあるか？
229 ・ リスク低減策の実行により、許容できるリスクレベルに低減できると見積もられる

- 230 か？
- 231 ・ すぐに実行できるリスク低減策は何か？効果的かつ根本的なリスク低減策は何か？
- 232 ・ リスク低減策を実行するにあたって必要な許諾要件はあるか？（あるいは実行の妨げ
- 233 となる法令／通知等はないか？）
- 234 ・ 実行可能な計画として立案し、必要な長（施設長や製造管理者など）の承認が得られ
- 235 たか？
- 236 ・ 立案したリスク低減策は何を目的としたものか？バイオセーフティ／バイオセキュ
- 237 リティ／無菌作業管理のいずれか？
- 238
- 239 ④ リスク低減策の実行
- 240 ・ 計画の実行にあたり、関係する部門への周知と理解は得られたか？
- 241 ・ 計画の実行にあたり、障害となる事案はないか？（実行によるトラブル誘発や製造・
- 242 試験検査への支障等）
- 243 ・ 計画の実行にあたり、必要な手続きは完了しているか？（法的手続きや規則への対応、
- 244 標準作業手順書の整備等、社内／社外への連絡、教育訓練）
- 245 ・ 計画の実行後、計画時の想定と異なる事象はなかったか？
- 246 ・ 計画の実行後、作業者および関係する部門からの意見は（好感、反対や改善案等）？
- 247
- 248 ⑤ 結果レビュー
- 249 ・ リスク低減策は計画どおりに実行されたか？どの時点でレビューすべきか？
- 250 ・ リスク低減策の実効性は感じられたか？
- 251 ・ リスク低減策の継続は可能か？その場合のレビュー頻度は？（継続に必要なリソース
- 252 は確保できるか？継続を阻害する要因はないか？）
- 253 ・ リスク低減策の継続に必要な教育・訓練は、作業者に対してされているか？
- 254 ・ リスク低減策の見直しや、改善が必要であるか？その頻度（間隔）は？
- 255 ・ 最新の科学に基づく新しい知見が付け加えられているか？

256 5 製造所におけるバイオセーフティの管理

257 5.1 構造設備の設計

258 製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備の設計には、製造工程、原材料等や

259 資材の取り扱いと動線、作業者の動線、空調システム、機器、環境モニタリングなどを考慮

260 して行われるべきである。以下に、構造設備の設計において考慮すべきポイントを例示する。

261 これはポイントのみを示したものであり、実際の設計において必要の無い視点、あるいは更

262 に追加すべき視点があることに留意すること。

- 263 ・ 更衣と脱衣の動線分離
- 264 ・ 特別なハード要件（ハザード因子の使用や隔離を含む封じ込め区域）の不活化の前後
- 265 での必要性
- 266 ・ 廃棄物を不活化（オートクレーブなど）するスペース
- 267 ・ 適切な設備を有する救急室などの設置
- 268 ・ 曝露や拡散の防止を考慮した気流と差圧制御、及びそれに対応した構造施設
- 269 ・ エアロック、脱衣時の手洗いやシャワーの設置
- 270 ・ 清掃のし易さ、除染のし易さ（有機溶媒や薬剤、熱等への耐性を含む）を考慮した床
- 271 壁面
- 272 ・ 大量ないしは高濃度のハザード因子(試料やプロセス液を含む)
- 273 ・ エアロゾルの発生が想定される製造工程、及びそれに対応した構造施設
- 274 ・ 封じ込め機能を維持する施設においては、換気・差圧系、監視・制御・警報通信系、
- 275 避難用設備などの機能維持
- 276 ・ 電源確保の立ち上がり時間の短い非常用発電機の設置

277 5.2 設置機器の選定

278 適切な手順と基本操作方法とともに、適切な機器を使用することによって、バイオハザ
 279 ードの発生リスクを減らすことが可能となる。バイオセーフティの観点から、以下の一般
 280 原則を考慮した上で管理区域に設置する機器を選定することが望ましい。

- 281 1. 作業者とハザード因子の接触を予防ないしは最小限に食い止め得るように設計されて
 282 いること。
- 283 2. 液体を通さず、腐食に耐え、また構造上の要件を満たす材質で作られていること。ガ
 284 ラス類や他の割れやすい材質の場合は、破損防止の対策が取られているものを選定す
 285 ること。
- 286 3. 粗面や鋭角の縁がなく、可動部分が無防備になっていないことが望ましい。
- 287 4. 操作が簡単で、保守、清掃、汚染除去、確認試験などが容易であるように設計、施
 288 工、および設置されていること。
- 289 5. 培養容器、培養槽など、横転や転落が懸念されるものについては、これを防止する工
 290 夫が必要である。

291 6 製造所におけるバイオセーフティの運用

292 6.1 管理区域の設定と立ち入り制限

293 製造所には、製造施設と試験検査施設が含まれる。管理者はそれぞれの施設について、決
294 定したリスク管理戦略に対応した管理区域を設定すること。設定した管理区域は、リスクレ
295 ベル分類に応じた管理が必要なため、以下のような立ち入り制限を実施すること。

- 296 1. BSL2以上の病原体等を取り扱う部屋のドアに、国際バイオハザード標識を表示するこ
297 と。試験検査に用いる標準物質や陽性コントロールも対象に含まれる。
- 298 2. 許可されていない者を管理区域に入れないこと。役割と作業についてトレーニングを
299 受けて許可された者に限定すべきである。
- 300 3. 管理区域に出入りするドアは閉めておくこと。
- 301 4. 病原体等の拡散が発生した場合は、病原体等リスクレベルや拡散の程度によって、そ
302 の拡散の対応者だけに立ち入りを制限すること。拡散した区域には立ち入りを警告す
303 る表示をすべきである。

304

305 6.2 管理区域における作業時の防御

306 監督者は、管理区域の運用において、病原体等リスクより職員を防御するための対策を取
307 らなければならない。具体的には、以下の項目を考慮し、適切な手順を構築し運用すること。

308 特に密閉された容器や機器で扱う閉鎖系の工程ではなく、病原体等を含むエアロゾル等
309 に曝露される可能性がある解放系での製造工程や検査工程では留意が必要である。

- 310 1. 管理区域で作業する際は、手順等で定められた防護衣を着用すること。必要に応じて、
311 目や顔を飛沫、衝突する可能性のある物、人工紫外線光源から保護する必要がある場合
312 は安全メガネ、顔面保護具、その他適切な防護具を着用する手順とすること。
- 313 2. 感染リスクのある材料、感染動物などに直接又は誤って触れる可能性のある作業に当
314 たっては、必ず適切な手袋を着用すること（必要に応じて二重手袋にすること）。
- 315 3. マスクはリスクに応じて適切に使用すること。装着する際は顔とマスクの間に隙間が
316 できないようにする（必要に応じてフィットテストを実施する）。
- 317 4. 管理区域を出る前に必ず手を洗うこと。
- 318 5. 防護衣を着用したまま管理区域の外へ出ないこと。
- 319 6. 防護衣は日常用衣服と同じロッカーや戸棚に保管・収納しないこと

320 6.3 管理区域からの廃棄

321 病原体等で汚染した試料、標本、及び培養物等は、遅滞なく滅菌、除染し、管理区域から

322 排出すること。再使用する器具などは、除染してから洗浄に供すること。される廃棄物・廃
 323 液については、以下の項目について考慮を払い運用する必要がある。

324

325 表 6.3-1 廃棄物、廃液に関する要件

項目	要件
廃棄物	<p>病原体等で汚染した固形物は、バイオハザードバッグに入れ、製造所内で滅菌した上で廃棄する。滅菌方法としては、湿熱滅菌（オートクレーブ）が一般的であるが、化学的消毒、焼却、その他の検証された滅菌や除染方法を採用しても良い。</p> <p>製造所内で滅菌・除染を行うことができない場合には、移動の途中で内容物が曝露・拡散するおそれのない容器に封入し、外部での滅菌・除染も可とする。製造所内での焼却処理にこだわる必要はない。尚、運搬・処分については関係法令に従うこと*。</p>
廃液	<p>病原体等で汚染した液体は、薬剤消毒又は加熱処理滅菌後に排水すること。滅菌を行うキルタンク等の設置場所は管理区域内外の何れでも良い。但し、遺伝子組換え生物等が施設外に拡散する可能性がある場合、関連法規（カルタヘナ法など）に準じた措置を執ること。</p>

326 *委託した場合、産業廃棄物管理票（マニフェスト）で量や処分先などを記録として保管し、
 327 処理状況が適正かどうかは製造所の責任で確認しなくてはならない。

328 6.4 トレーニング

329 管理区域に立ち入る作業者は GMP 省令第 19 条（教育訓練）の項目に加えて、以下のよ
 330 うな教育訓練を受ける必要がある。

- 331 1. 微生物学一般
- 332 2. 取り扱う病原体等の性質（感染様式、防止対策等）
- 333 3. 製造作業で想定される病原体等のリスク（エアロゾル発生防止対策等）
- 334 4. 管理区域への入退出時における手順
- 335 5. 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
- 336 6. 消毒、滅菌
- 337 7. 感染性廃棄物等の処理方法
- 338 8. 緊急時の安全対策（汚染除去時の対応等）
- 339 9. 病原体等の盗難や所在不明時の対応

340

341

342 6.5 健康管理

343 作業者の健康管理上、必要な事項を以下に示す。

- 344 1. 一般職員と共通の定期的健康診断項目の他に、取扱い病原体等に対する抗体価の測定
345 や取扱い病原体によって発症する恐れのある症候の臨床的診断を行う。
- 346 2. 製造所に配属される前及び定期的に健康時の血清を採取し保存しておくことと健康管理の
347 一助として役立つことがある。
- 348 3. 取扱う病原体等に対するワクチンがある場合、抗体陰性者は作業開始前に接種を受け
349 ておくことが望ましい。
- 350 4. 長期の化学療法を受けている者、免疫機能の低下している者、妊娠中の者などの就業に
351 ついては、感染の危険性がないように特に配慮が必要である。
- 352 5. 病原体等を取り扱う者が身体に異常を覚えた場合には、直ちに当該監督者に届け、当該
353 監督者の監視下で適切な処置をとらなければならない。
- 354 6. 健康管理上必要と認められる事項については、作業者ごとに記録を作成し、これを一定
355 の期間保管しておかなければならない。
- 356 7. 健康診断の結果、病原体等によるものと疑われる異常が認められたときは、速やかに報
357 告し、必要な措置を講じる。

358 6.6 緊急時対応

359 6.6.1 初期対応

360 バイオセーフティの主目的は、取り扱い病原体等によるヒトへの危害の予防であるが、火
361 災、地震等の非常事態における第一の原則は、人命の救助であり、人命を救うための脱出が
362 可能になることを優先させなければならない。以下、緊急時対策の一般論について示す。

363

- 364 1. 管理区域内で火災が発生した場合には、手順に従って脱出し、所轄の消防署に通報する。
- 365 2. 地震が発生したときは、直ちに病原体等の取り扱い作業の中断や管理区域からの退去
366 を検討する。
- 367 2. バイオセーフティの観点から、停電、強風時における対応も考慮する必要がある（外部
368 への漏出防止など）。
- 369 3. 定められた手順で対応できないと判断した場合は遅滞なく緊急対策本部等を設置して
370 対応にあたりるとともに事故の発生を関係当局に連絡する。

371 6.6.2 汚染除去に関する作業手順

372 医薬品製造所における病原体等による汚染事故対策としては予防が最も重要であること
373 はないまでもないが、万一の汚染事故に対する備えは必要である。病原体等の入った容器の
374 破損による病原体等の拡散による広範な汚染なども想定した対応マニュアルを作成すると

375 とともに、除染に必要な物品（消毒薬、紙タオル、手袋、汚染物を取る容器など）を一定の
376 場所に常備し、事故発生の際、直ちに処置できる態勢を日頃から備えておくこと。万一事故
377 が発生した場合には、事故の当事者は不用意に汚染物を拡散することのないようにするこ
378 と。

379 6.6.3 緊急時の連絡体制

380 各製造所、施設、またはシフト毎に緊急時の連絡体制（監督者、管理者の電話番号等）を
381 掲示しておくこと。監督者、管理者は緊急時の具体的な対応手順の教育を受け、関係当局の
382 連絡先も確認しておくこと。

383 6.7 バイオセキュリティ

384 バイオセキュリティはバイオセーフティ管理の考え方と同様に、リスクベースでの管理
385 対策を基本とする。ワクチン等の製造所施設内では病原体そのものを利用して保管、培養等
386 に用いるためにバイオリスクは高い。偶発的な感染、不正アクセス、紛失、盗難、濫用/悪
387 用、流用、および意図的な拡散等に関してのリスクアセスメントの実施によるリスク低減を
388 図るハード要件とソフト要件の対応と措置が求められる。バイオセキュリティ管理に際し
389 ては、国内の感染症法の特定病原体等に指定されている病原体については法令化の基準に
390 従う。また、ポリオウイルスについては WHO の Global Action Plan (GAPIII および IV) が
391 国内でも導入されているために準拠が必要である。

392 ワクチン等製造所を含む血液製剤製造所や再生等医療製品の製造所では新規モダリティ
393 の開発研究が急速におこなわれている。これらの中で遺伝子の改変・編集・ドライブ技術の
394 利用、蛋白や細胞膜の合成等は、新興技術を使うことによるバイオリスクの高い産物の存在
395 も心配される。これら生命科学研究による開発・基盤研究に対しても組織内で適切にリスク
396 マネジメントを活用し科学的エビデンスに基づく対策を実施することが求められる。

397 7 参考資料

- 398 1) WHO Laboratory Biosafety Manual, fourth edition (2020).
- 399 2) CDC/NIH Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th edition
400 (2020).
- 401 3) WHO GMP for Biological Products, Technical Report Series No. 999, Annex 2 (2015).
- 402 4) WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control
403 of human influenza pandemic vaccines, WHO Technical Report Series No. 941, Annex
404 5 (2007).
- 405 5) PIC/S-GMP Annex 2B “MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL

- 406 SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE（ヒト用生物学的医薬品用原
407 薬及び医薬品(製剤)の製造）(2021) ”
- 408 6) 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(2021年)(GMP
409 省令)
- 410 7) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（2014年）(GCTP 省
411 令)
- 412 8) 国立感染症研究所病原体等安全管理規程（改訂第三版、令和6年4月）
- 413 9) A4. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策、無菌操作法による無菌医薬品の
414 製造に関する指針、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡（2011年）
- 415 10) 生物学的製剤の製造所におけるバイオセーフティの取扱いに関する指針：医薬監第
416 14号（2000年）.
- 417 11) WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment, 4th edition (2022)
- 418 12) ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management (step 5, 26 January 2023)
- 419 13) 第十八改正日本薬局方 参考情報 日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件
420 〈G3-13-141〉
- 421 14) 第十八改正日本薬局方 参考情報 バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)
422 の品質確保の基本的考え方 〈G3-1-180〉
- 423 15) 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（平成
424 十五年法律第九十七号）(カルタヘナ法)
- 425 16) 廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和四十五年法律第三百三十七号）
- 426

427 付録

- 428 1 インフルエンザワクチンの製造所を例としたバイオセーフティ対策
- 429 2 血液製剤の製造所におけるリスクレベルの考え方
- 430 3 再生医療等医薬品の製造所におけるリスク評価の考え方
- 431 4 封じ込めに用いる主な機器
- 432 5 試験動物施設におけるバイオセーフティ対策の考え方
- 433 6 病原体等を用いた医薬品製造に係るリスクレベルの例
- 434 7 リスク評価の流れと様式の一例

製造所BS指針案コメント

- 日ワ：日本ワクチン産業協会
- BV：日本PDA製薬学会バイオウイルス委員会
- 再生：日本再生医療学会
- 日赤：日本赤十字社血液事業本部
- 血協：日本血液製剤協会
- OTC：日本OTC医薬品協会

団体	ページ	行	原文	追加・修正	コメント
日ワ	4	69~72	2.2 適用範囲 「~に適合する製造管理・品質管理が運用されており」 ヒトに危害を及ぼす能力を有する生物起源体…		左記の案に『薬局等構造設備規則』が抜けているが良 いか？
日ワ	4	78	ヒトに危害を及ぼす能力を有する生物起源体…	ヒト(動物)に危害を及ぼす能力を有する生物起源体…	記載統一 『バイオセーフティ』の項と記載を合わせるのが適切と考える。
日ワ	4	84	…毒素などで、 <u>人体</u> に危害を及ぼす要因となる…	…毒素などで、 <u>ヒト(動物)全体</u> に危害を及ぼす要因となる…	記載統一 『バイオセーフティ』の項と記載を合わせるのが適切と考える。
日ワ	4	86	…拡散防止のための封じ込め…	…拡散防止のための封じ込め…	記載統一
日ワ	5	98	感染症法で既定する～		人体用の生物学的製剤においても家畜伝染病予防法(家伝法)にかかると病原体等を取扱う可能性はあると思われまます。
日ワ	5	101	本指針ではBSL1から3までの病原体等を…	本指針ではBSL1から <u>BSL3</u> までの病原体等を…	記載統一
日ワ	5	114	<u>活性</u> をもつものの活性をなくす行為全般をいう。	活性をもつものの活性をなくす行為全般をいう。	スペース削除
日ワ	5	117	病原体や有害生物が環境や人々に悪影響を及ぼすことを防ぐために、…	病原体等が環境や人々に悪影響を及ぼすことを防ぐために、…	「プリオン」や「毒素」も含め、用語の定義のとおり『病原体等』とするのが適切と考える。
日ワ	5	121	<u>バイオセーフティレベル</u> の構築と維持を實踐する施設や構造設備	<u>バイオセーフティレベル</u> の構築と維持を實踐する施設や構造設備	スペース削除

日7	7	175	(リスクレベル3) 作業者に対するリスクが 中程度以上、またはリスクが高いもの	作業者に対するリスクが高いもの	中程度のものはレベル2に含まれているため。
日7	11	263	更衣 と脱衣の動線分離	着衣 と脱衣の動線分離	適切な文言に修正
日7	11	272	～ハザード因子		～を考慮した～等、説明の追加が必要では
日7	12	322	排出すること。再使用する器具などは、 除染 してから洗浄に供すること。 される 廃棄物・廃	排出すること。再使用する器具などは、除染してから洗浄に供すること。廃棄物・廃	誤記のように思われます。
日7	13	322	される 廃棄物・廃液については、以下の項目について考慮を 払い 運用する必要がある。	排出される 廃棄物・廃液については、以下の項目について考慮し、運用する必要がある。	記載モレ等による修正
日7	13	325	(廃液) 病原体等で汚染した液体は、 薬剤消毒又は加熱処理滅菌後に排水すること。	病原体等で汚染した液体は、 薬剤又は加熱処理により滅菌、除染、消毒又は不活化後に排水すること。	リスク低減が図られれば消毒、除染、不活化でも問題ないと思われず。
日7	13	344	1. 一般職員と共通の定期的健康診断項目の他に、取扱い病原体に対する抗体価の測定や取扱い病原体によって発症する恐れのある症候の臨床的診断を行う。	1. リスク評価に 応じて、一般職員と共通の定期的健康診断項目の他に、取扱い病原体等に対する抗体価の測定や取扱い病原体によって発症する恐れのある症候の臨床的診断を行う。	本指針はリスク評価を行わせることによって、対応レベルを病原体ごとに変えることが出来る内容と理解しましたが、健康管理だけは一律で高いリスクレベルの対応を求めている内容になっています。本項目は必要事項を定める内容になっていますが、リスクに応じた対応が取れるよう修正が必要と思われず。
日7	13	346	2. 製造所に 配属される前及び定期的に健康時の血清を採取し保存しておくことと健康管理の一助として役立つことがある。	2. リスク評価に 応じて、製造所に配属される前及び定期的に健康時の血清を採取し保存しておくことと健康管理の一助として役立つことがある。	344行に同じ。
日7	14	348～9	6.5 健康管理 3. 「取扱う病原体等に対するワクチンがある場合、抗体陰性者は作業開始前に接種を受けておくことが望ましい」	「取扱う病原体等に対して 国内で接種可能な ワクチンがある場合、抗体陰性者は作業開始前に接種を受けておくことが望ましい」	ワクチンは有っても、国内未承認だったり、大人には適用外の場合もあるため。

日7	15	384	バイオセーフティ管理の考え方と同様に…	バイオセーフティ管理の考え方と同様に…	表記ゆれ
BV			4項 バイオセーフティの進め方全般について 監督者が、それぞれの製造所の管理区域の状況に即し、使用する病原体等のリスクレベルを決定するため、リスク評価を行い、その結果を文書化すること。また、管理区域における病原体等のリスクレベルを決定するため、4.2項では、病原体等の分類と考慮すべきポイントが示されています。	・ 図行では、使用する病原体等のレベルを、WHOの「Laboratory biosafety manual」等に従って、BSLのカテゴリを設定しております。左記のようなリスク評価でリスクレベルを設定すること自体、現行のBSLの観点/分類に合致しなくなり、今の構造設備の設定にも、影響することが懸念されると思います。本指針案のコンセプト自体、考え直す必要があると考えます。	
BV		3	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	「等」が見つからない生物学的製剤は生物学的製剤基準に記載されているものを指すものと考えます。この「生物学的製剤等」の定義は、旧指針にも用語の定義にもありません。旧指針からの改訂ですが、「生物学的製剤等」の表現がそもそも適当でないように思います。	どこまでを含む言葉でしょうか。定義が必要ではないでしょうか。
BV		48	旧指針を改訂し、本指針の策定に至った。	旧指針では、「薬局等構造設備規則」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」（GMP省令に伴い廃止）（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に応じて管理すべき事項の具体的な運用方法を定める」となっていました。法令に裏付けされた指針であるため、記載事項に関しては法的要件であるとの認識でした。	今回は、バイオハザード関連のリスク管理の考え方を示した指針であるため、趣旨が違い別文書のように感じました。今回の改訂で旧指針は廃止、記載事項も参考情報程度のものになると考えていいのでしょうか？

BV	51	製造所で取り扱う病原体等は、その使用量や設備・機器の規模、製造工程に関わる作業者の多さ、そしてそもそも順守すべきGMP省令やGCTP省令といった製造管理及び品質管理の基準のもとで使用されるなど、実験室レベルのバイオセーフティとはその適用の背景や環境が異なる。	製造所と実験室では、バイオセーフティレベルの考え方が変われることを何カ所かで言及頂いており、本指針としては示すべき重要な部分かと考えますが、本文中で特に相違点について語られている部分がないように見えます。	BMBLのAppendix Mのようなものが参考資料の方で示されるのでしょうか。
BV	64	本指針は医薬品等の製造所における病原体等の適切な管理として、製造所内外への病原	タイトルが「生物学的製剤等の、、指針」ですが、医薬品等といった場合は適用範囲が変わってくると思います。	リスク管理の考え方としては、医薬品全体にも適用可能という考え方なんでしょうか。
BV		全体	「等」と「など」が混在している。	使い分けが不明。
BV	93	バイオセーフティレベル(BSL): バイオセーフティを実践する4要素(安全管理、個人用防護具、安全機器及び物理的封じ込め施設・設備)の組合せによりBSL1からBSL4に分けられ、個々のBSLに応じたリスク低減対応策を構築する。	どのように分類し、使用するのではなく、まず本指針における定義、BSLとは何かを明示頂きたいと思います。	言葉の定義の書き方になっていないと感じます。
BV	96	本指針ではBSL4を除く	適用範囲にも書くべきでは。	
BV	130	管理区域: バイオセーフティレベルの構築と維持を 実践する施設や構造設備病原体等を用いて 医薬品を製造する区域、作業室の監視に 関わる部屋、空調及び排水等に関わる 設備を有する部屋、病原体等を保管又は 滅菌する部屋等も含まれる。	作業室の監視に関わる部屋とは具体的にはどのような想定でしょうか。一般的にはハザード物質を扱わない運転監視室のようなものはハザードエリア外にある事が多いと思います が、廃棄物の出し方や標識についても管理区域扱いになるのでしょうか。 空調機械室等についても工程室にHEPA等の処置がとられていても管理区域扱いでしょうか。	場合によってはこれらの部屋も管理区域なりえる、という事が言いたいのでしょうか。現状管理区域としていないケースが多いと思いますが、改訂という事になるのでしょうか。

BV	163	<p>バイオセーフティレベル (BSL) はバイオハザードによるリスク分類であり、従来は病原体等をBSL1病原体等からBSL4病原体等に分類して、実験室ではそれぞれのBSLに応じた封じ込めを求めた。しかし製造所では取り扱い方法や取扱量などの運用の違いを考慮する必要があり、同じ病原体であっても病原体リスク分類は変わってくることもある。このためBSLと病原体等リスクレベルは必ずしも一致するものではないことに留意する必要がある。</p>	<p>WHO Laboratory Biosafety Manual 4thでは、病原体等のリスクグループとBSLが直結するという誤解が生じた、と言っています。そのため4版からはBSLという分類を使わないでリスク管理をしています。実験室が製造所に関わらず、BSLと病原体等リスクレベルは必ずしも一致するものではないことに留意する必要があります、と考えます。</p>	<p>この表現だと、実験室ではリスクグループでBSLが決まるけど、製造所だと決まらなと受け取られないでしょうか。</p>
BV	231	<p>曝露や拡散のリスクは許容できる範囲であるか？ (あるいは、許容できると判断できないリスクはあるか？)</p>	<p>許容可能かどうかの判断が難しく、リスクアセスの結果を点数化して一定の数値以下まで下げることが基準とする事が多いかと思えます。</p>	<p>WHO Manual 4th許でも関係者で話し合って決めるといった内容であったと思います。許容可能な基準について参考資料などでなんらかの提言が示されるでしょうか。</p>
BV	272	<p>更衣と脱衣の動線分離を考慮した設計であるか？</p>	<p>更衣と脱衣ではないでしょうか。</p>	
BV	273	<p>特別なハード要件 (ハザード因子の使用や隔離を含む封じ込め区域) が不活化の前で必要か？</p>	<p>具体的に何を考慮すべきなのが分かりませんでした。</p>	<p>例示としてわかりやすい表現にならないでしょうか。</p>
BV	275	<p>廃棄物の不活化 (オートクレーブなど) のスペースが必要である？</p>	<p>考慮すべきポイントがわかりませんでした。</p>	<p>不活化設備の要否ではなく、スペースの要否を考慮するとしたのは何故でしょうか。</p>
BV	282	<p>大量ないしは高濃度のハザード因子(試料)やプロセス液(含む)を取り扱うか？</p>	<p>この書き方だと大量、高濃度の判断基準が必要になる気がしますが、本指針で示されていないようです。</p>	<p>取り扱う量や濃度に対して、設備が適当かを問いたいのでしょうか。</p>

BV	307	BSL2以上の病原体等を取り扱う部屋のドアに、国際バイオハザード標識を表示すること。試験検査に用いる標準物質や陽性コントロールも対象に含まれる。	これまではBSL1でも病原体等を取り扱う部屋にも標識が必要という認識でした。	本指針の適用以降は不要と判断していいでしょうか。
BV	340	表 6.3.1 廃棄物、廃液に関する要件	何の説明もなく表6.3-1が突然出てきます。本文中に、～について表6.3-1に示す、表の関連性に関する記載があった方がいいと考えます。	
BV	表6.3-1	製造所内で滅菌・除染を行うことができ ない場合には、移動の途中で内容物が曝 露・拡散するおそれのない容器に封入 し、外部での滅菌・除染も可とする	製造所内の管理区域から非管理区域に一旦廃棄物を持ち出し、製造所内の廃棄物処理設備に運ぶケースがあると考えます。	左記の場合の廃棄物の持ち出し方についても言及頂けないでしょうか。
BV	表6.3-1	製造所内で滅菌・除染を行うことができ ない場合には、移動の途中で内容物が曝 露・拡散するおそれのない容器に封入 し、外部での滅菌・除染も可とする	改訂後は、BSL3の場合でも漏れないように包装し運搬すれば、一旦管理区域外に出して別の不活化設備で不活化する事が可能と取らえていいでしょうか。	改訂後はBSL1-3の違いによる廃棄物、廃液の取扱いは変わらなないと考えていいでしょうか。

再生		3	<p>作成されました資料を拝見いたしました。</p> <p>詳細につきましては、個別の項目としてご指摘させていただきました通りですが、全体にわたり、旧版と比べ具体的な内容への言及が少なく、「指針」としておまとめになられるのが良いのか、「考え方」等のようにされるのが良いのかと思っております。</p> <p>作成された内容はとても示唆に富んでおり、考えべき事項をうまく記載されており、考えるので、タイトルの妥当性について再考されることを提案いたします。よろしく願います。</p>		
再生	4	87	<p>用語の定義では、「及び」なのか「又は」なのか「及び／又は」なのか意味が明確ではないスラッシュ（/）の使用は避けるべきだと思います。おそらく「又は」を意図されていると思いますが、そうでない場合には修正をお願いします。</p>		
再生	5	125	<p>ここはスラッシュを使うしかありません。</p>		
再生	6	153	<p>要因のリストが離れすぎていて、「以下に示す」がどこを指すのか一瞬迷うので、直後の二つの文をリストの後ろに移した方が良いと思います。</p>		

再生	6	153	箇条書きの内容を監督者・管理者・作業者などが口頭や文書などで引用する際の利便性を考えると、中点 (bullet point) ではなく、1,2,3...又はa,b,c...とした方がよいと思います。「4.2のxxx番目が・・・」と言われると受け手はその度に1, 2, 3...と勘定しなければなりません が「4.2のbが・・・」「4.2のgが・・・」であれば一発で認識できますのでコミュニケーションしやすく誤解も生じにくいということです。		
再生	6	153	あるいは、2つ下の項目の表記に倣い、「有効な検査（否定試験を含む）は行われているか？」でもよいと思いますが、テキストに追記したような形の方が理解しやすいと思います。		
再生	8	184	本文書でも引用されているICH Q9(R1)によれば、 リスク (Risk) : 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51:2014) ハザード (Hazard) : 危害の潜在的な原因 (ISO/IEC Guide 51:2014)。 ですので、「因子」という言葉を追加するよりはハザードの和訳 (危害要因) を併記する形の方が適当です。なお、ここで「危害」と和訳されているものは英語では "harm" のことを指します。		

再生	8	191	追記した方が良いと思います。 本文書でも引用されているICH Q9(R1)によれば、 リスク (Risk) : 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51:2014) と定義されているからです。		
再生	8	192	追記した方が良いと思います。 本文書でも引用されているICH Q9(R1)によれば、 リスク (Risk) : 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ (ISO/IEC Guide 51:2014) と定義されているからです。		
再生	9	211	本リストの内容を口頭や論文などで引用する際の利便性を考えると、リストはbulletではなく、1,2,3...又はa,b,c...とした方がよいと思います。		
日赤	7	175	表4.2-2病原体等のリスクレベル分類⇒表4.2-1病原体等のリスクレベル分類		
日赤	13	309	解放系⇒開放系		
PMDA	4	69	「等」の範囲は明確でしょうか。(下も「/」		
PMDA	4	87	「/」	日本語で明確に書き下すのが良いと思います。 「及び」?	

PMDA	4	95	<p>・別の場所では「BSL2の病原体等」という使われ方がされているのですが、BSL = 「一連の対策の組み合わせ」という、ここでの定義と合わないように感じました。</p>		
PMDA	6	140	<p>「病原体等のリスクレベル」の決定以後、そのリスクレベル（1-4）に関する記述がないようです。リスクレベルを出させるのであれば、その利用方法を記載してはいいでしょうか。何のためにリスクレベルを出すようにしているのかわからないので、その後、どうしたらよいか迷うと思われました。</p>		
PMDA	7	175	<p>この表は、表中の（例）の記述から判断すると、感染研の規定を引用しているようですが、病原体等のハザードによる分類を示しているように受け取られると思われました。</p>		
PMDA	7	176	<p>仮に、HIV、HCV等の陽性がわかっている細胞をとりあつかう場合（たとえば、自家細胞製品にはある。）にはどのように考えたらよいか記述してはいいでしょうか。</p>		
PMDA	10	256	<p>なかなか大変ではありますが、適切と考えられる例などを示すと分かりやすいかもしれません。</p>		
PMDA	12	295	<p>BSL Xの病原体等という記述を使用するのあれば、BSLの分類方法について記述が必要と思われまます。</p>		

PMDA	13	321	誤記でしょうか？				
PMDA	13	324	いづれ (通常かなで書くそうです。「公文書作成の考え方(建議)」などを参照して、記載ぶりはある程度検討されると良いと思います。)				
血協	ヘッド	ヘッド	厚生労働行政推進調査事業「生物学的…」	フロントの統一	フロントが混ざっていました。		
血協	2	12	序 文	序文	直下の「総則」等と合わせた記載方法の案としました。(p.3 34行目の記載と連動)		
血協	3	47-49	病原体等が特定されない、あるいはリスクレベルが極めて低いと考えられる多様な製品群についての考え方も整理する必要が生じてきたため、旧指針を改訂し、本指針の策定に至った。	病原体等が特定されない、あるいはリスクレベルが極めて低いと考えられる多様な製品群(血液製剤や再生医療等製品等)についての考え方も整理する必要が生じてきたため、旧指針を改訂し、本指針の策定に至った。	病原体等が特定されない、あるいはリスクレベルが極めて低いと考えられる多様な製品群とは具体的に何を指しているのかを示した上で、原文を記載すべきと考えます。なぜなら、旧指針を改定し、本指針を策定した根拠に当たると重要な部分であると読めるためです。なお、本文を読み進めると177～184行の内容かと推定されるが、やはりここでは具体的な記載をすることによって読み手の理解を促進するべき箇所です。		
血協	3	47-49	病原体等が特定されない、あるいはリスクレベルが極めて低いと考えられる多様な製品群についての考え方も整理する必要が生じてきたため、旧指針を改訂し、本指針の策定に至った。		本指針の策定に至った根拠には、上述した内容以上に国際整合のためにリスク評価を推進する意味合いが強いと思われるので、もう少し序文の記述については工夫した方が本指針の目的がより明確になると思われます。		
血協	3	51	順守すべきGMP省令…	遵守すべきGMP省令…	法令やガイドラインなどでは「遵守」の記載が一般的かと考えました。(製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン など)		

血協	4	76	(3. 用語の定義 について)	—	材料の適用範囲の解説を記載していただきたい。 資料は含まれるのか。
血協	4	82-84	病原体等：本指針では、微生物（ウイルス、細菌、真菌）、寄生虫、プリオン並びに微生物の産生する毒素などで、人体に危害を及ぼす要因となるものを「病原体等」と称する。		病原体等を組み換えた場合には、本指針の対象となりますか？
血協	4	84	毒素などで、人体に 読点の後ろに半角スペースが入っています	毒素などで、人体に 半角スペースの削除	—
血協	4	84	人体に危害を及ぼす	対象を「人体」のみに絞る記載でよろしいでしょうか？	表4.2-2では「ヒトあるいは動物」への疾病の記載があり、162行目では宿主についてヒト、動物、植物、細胞が挙げられています。
血協	4	86	封じ込みの	封じ込みの	この部分以外は「封じ込め」となっているため統一の案としました。
血協	4	87	本指針はヒト（動物）への感染…	ヒト（動物）のみでよろしいでしょうか	表4.2-2では「ヒトあるいは動物」への疾病の記載があり、162行目では宿主についてヒト、動物、植物、細胞が挙げられています。
血協	4	94	安全管理、防護具、安全、、、	安全管理、防護具、安全、、、	他の部分にあわせる全角カンマではなく日本語の読点案としました。
血協	4	95	分けられ、個々の	分けられ、個々の	他の部分にあわせる全角カンマではなく日本語の読点案としました。
血協	5	98-99	感染症法で規定する特定一種病原体等、二種病原体等、三種病原体等及び四種病原体等をいう。	感染症法で規定する特定一種病原体等、二種病原体等、三種病原体等及び四種病原体等をいう。なお、本指針では、特定一種病原体等を除く。	特定一種病原体等は、所持等の禁止が基本であり、また特定一種病原体等はBSL4で取り扱う必要があります。一方、本指針ではBSL4を除くとしているため、原文のままが良いのか疑問が残ります。

血協	5	102	(滅菌の定義について)	—	日本薬局方の定義よりも詳細に定義付けるとの認識でよろしいでしょうか。
血協	5	103	殺滅し、又は除去し、	殺滅し、又は除去し、	読点の統一
血協	5	106	あらかじめ	予め	直下の項目では「予め」とあり、あわせる案としました。
血協	5	107	指定された菌数レベルに	指定されたレベルに	菌に限らない記載案としました。
血協	5	114	冒頭に全角スペースあり	スペースの削除	同大項目内の他の項の記載に合わせました。
血協	5	121	冒頭に全角スペースあり バイオセーフティレベルの構築と意地 を实践する施設や構造設備 病原体等を・・・	スペース削除 バイオセーフティレベルの構築と意地を实践 する施設や構造設備。病原体等を・・・ 読点の追記と改行の削除	冒頭スペースの削除→同大項目内の他の項の記載に合わせました。また、121行のみタイトルのような記載となっていて、他の項目と合わせた記載案としました。
血協	5	124	aerosol	Aerosol	前項のバイオハザード、BSLの記載に合わせ、語頭を大文字としました。

血協	6	131-137	<p>製造業者等は、バイオセーフティに係る業務を熟知している職員を、製造所におけるバイオセーフティを管理監督する責任者（以下、「監督者」としてあらかじめ指定すること。監督者は、バイオセーフティを実践すべき製造施設や試験検査施設の管理区域の設定、リスク管理戦略、及び標準作業手順書等を策定し、製造所内の関連する職員に周知させる責任を負う。製造業者等は、必要に応じて製造所内の部門ごとに管理者を設定すること。管理者は、管轄する部門でのバイオセーフティに関する定期的な教育訓練の実施を確実にし、監督者へ報告する。</p>	<p>製造所ごとに監督者、必要に応じてその下に部門ごとに管理者を置くとしているが、バイオセーフティを管理する組織については既に製造業者等ごとに既存の組織が設置されているものと考えます。感染症法に規定されている病原体等取扱主任者の設置は必須としても、感染症法が法制化する前からあるバイオセーフティに関する組織は製造業者ごとで既に稼働しており、それらの責任者名称でも構わないと考えます。今回はリスク評価を行うより適切な管理を行うことが本指針の目的とすれば、組織の責任者名称にこだわる必要はないと思われまます。そのため、「なお、バイオセーフティを管理している組織や責任者名称は製造業者等の実情に合わせて適切なものであることにより。」等の表現を追加していただきたいと思います。</p>
血協	6	132	あらかじめ	106行目の記載案にあわせました。

血協	6	138-139	<p>監督者は、それぞれの製造所の管理区域の状況に則したリスク評価を行い、その結果を文書化すること。</p>	<p>リスク評価は、対象の病原体等、使用する装置及び取扱方法、並びに利用可能な封じ込め装置及び施設の特微的性質を最もよく知る個人によって行われるべきであるとされています。監督者は定義によると製造所ごとに設置する上位の責任者に当たるので、リスク評価と文書化の実務を実施するにはふさわしくありません。どちらかというと提出されたリスク評価の表や関連文書の適切性を判断し、確認承認するイメージの製造所が多いと思われます。製造所によっては、委員会が関与したり、スタッフ部門が支援するところもあり得ます。従って、本指針全体に言えることだが、何をしないといけないかを記載することにして、その実施のやり方は製造所ごとの実情に合わせて適切な組織や責任者で行えばよいことになった方がよいと思われます。</p>
血協	6	157-158	<p>しかし製造所では取り扱い方法や取扱量などの運用の違いを考慮する必要があり、同じ病原体リスク分類は変わってくることもある。</p>	<p>ここで記載の病原体リスク分類は何を指しているのかわかりません。病原体等のリスクレベルは最初に設定するので、それは変わらない。それは感染症法でも同じ考え方で、一種～四種の分類は、実験室であろうと製造施設であろうと検査室であろうと、すなわち取扱い方法や取扱量等の違いがあっても変わらず、取扱施設要件などの基準が変わってくるだけです。感染症法に規定の特定病原体等に関する医薬品の製造所も存在している。基本的な考え方は、感染症法であろうと本指針であろうと変えてはならない。本文では、同じ病原体等でも実施手順や従事者の能力によって、実際の取扱い上のリスクが変わってくるということを示したいのであれば表現を見直した方がよいと思われる。</p>

血協	6	158-159	このためBSLと病原体等リスクレベルは必ずしも一致するものではないことに留意する必要がある。	このため、病原体等のリスクレベルは必ずしもBSLと直接対応するものではなく、必要に応じてハード要件やソフト要件を変えて対応する必要があることに留意する必要がある。	過去のWHO実験室バイオフィーフガイ指針の問題点は、病原体等のリスクレベルがBSLに直接対応すると誤解させたことです。言い換えると、ここでいうBSLにはハード要件とソフト要件が伴っているために、同じリスクレベルの病原体は、同じハード要件とソフト要件で対応すれば良いと誤解させたことだと考えます。リスク評価を行った上で、ハード要件とソフト要件を決めて、取扱を行っていくこととなります。
血協	7	163	物理化学的耐性…は強いと考えられるか？	物理化学的耐性…は高いと考えられるか？	物理化学的耐性の表現は「有無」でしょうか。「高低」でしょうか。「強い」に違和感を感じました。
血協	7	166	原材料中に含まれる病原体の検査(否定試験を含む)は行われているか？	-	対象とする細菌やウイルスは各製造所で規定してよろしいでしょうか。中間製品のウイルス検査は原料血漿または原血漿(プー ル血漿)の結果をもって判断することよろしいでしょうか。
血協	8	177	対象となる病原体	対象となる病原体等	文章の骨子から病原体は病原体等だと考えます。
血協	8	177	病原体等の混入可能性が低い	病原体等の混入の可能性が低い	-

血協	8	178-184	<p>病原体等の対象が特定できず、量的な概念も適用しにくい未知のリスクに対しては、リスク管理は必要であるが、非合理的／過剰なリスク低減策は避けること。まずは明確に説明できる既知の病原体等に対してどの様に科学的／合理的な安全確保を図れるかを考え、対応の遅れによる健康被害を発生させない。最新の科学的情報等に留意しつつ、ハザード因子に係る新たな知見が得られた場合は、速やかに再度のリスク評価を行い、リスク低減策の要否を検討すること。リスク管理は経済的、時間的負担を考慮しつつ、最大限の安全性を確保することが求められる。</p>	<p>病原体等の対象が特定できず、量的な概念も適用しにくい未知の病原体等に対しては、リスク管理は必要であるが、非合理的／過剰なリスク低減策は避けること。まずは明確に説明できる既知の病原体等に対してどの様に科学的／合理的な安全確保を図れるかを考え、対応の遅れによる健康被害を発生させない。最新の科学的情報等に留意しつつ、ハザード因子に係る新たな知見が得られた場合は、速やかに再度のリスク評価を行い、リスク低減策の要否を検討すること。リスク管理は経済的、時間的負担を考慮しつつ、最大限の安全性を確保することが求められる。</p>	<p>骨子からリスクを病原体等に代えた方が良いと思われ ます。</p>
血協	8	187	<p>製造業者及び製造作業域外の環境へ暴露される可能性である。</p>	<p>「製造業者の暴露及び製造作業区域外の環境への拡散の可能性である。」又は、「製造業者及び製造区域外環境の暴露の可能性である。」</p>	<p>表現の見直しが必要かと思えます。</p>
血協	8	190	<p>レビューに耐えうる</p>	<p>レビューに耐え得る</p>	<p>他部分の記載方法と統一</p>
血協	8	197-198	<p>さらに、監督者は継続して情報を収集し、リスク評価の妥当性に疑義がないか、検証していくこと。</p>	<p>継続して情報を収集し、リスク評価の妥当性に疑義がないか、検証していくことを監督者に求めることに違和感があります。製造業者ごとの実情に合わせた組織や責任者で良いと考えます。</p>	<p>継続して情報を収集し、リスク評価の妥当性に疑義がないか、検証していくことを監督者に求めることに違和感があります。製造業者ごとの実情に合わせた組織や責任者で良いと考えます。</p>
血協	9	207	<p>製造および試験検査を実施するエリアの概要は？</p>	<p>製造および試験検査を実施する際には、製造工程ごと、試験プロセスごとにリスクが異なるものと考えます。これらに関する記載はどこかにする必要はないのでしょうか？</p>	<p>リスク評価を実施する際には、製造工程ごと、試験プロセスごとにリスクが異なるものと考えます。これらに関する記載はどこかにする必要はないのでしょうか？</p>
血協	9	208	<p>？（詳細は・・・</p>	<p>？の直後の全角スペース削除</p>	<p>他の「？（」記載の方法に統一しました。</p>

血協	9	208-209	対象とする病原体等とそれぞれのリスクレベルは？（詳細は「4.2病原体等のリスクレベルの決定」を参照すること。			それぞれのリスクレベルと記載されているが、それぞれとは何を指しているのでしょうか？対象とする病原体等とそのリスクレベルなら意味が分かりますが、それは情報収集する際の対象病原体等に固有のものであるので、前提に相当します。ここに記載すべきは、対象とする病原体等とその濃度と量ではないでしょうか？
血協	9	222	？（あるいは・・・	？の直後の半角スペース削除		他の「？」記載の方法に統一しました。
血協	10	246	意見は（好感・・・）？	意見は？（好感・・・）		「？」の位置を他部分の記載方法と統一する案としました。
血協	11	269	エアロック、脱衣時の手洗いやシャワーの設置	エアロック機能をもったエアロックルームや脱衣時の手洗いやシャワーの設置		望ましい構造としてインターロックについて追記する案を作成しました。BSLの低い対象のみを取り扱う施設も考慮し、追記不要でしょうか。
血協	12	301	病原体等リスクレベル			「病原体等リスクレベル」は、定義に従うと「病原体等リスクレベル」とすべきです。ただ、文章の流れから「BSL」の可能性もあり、どっちを意味するのか不明です。
血協	13	322	供すること。される廃棄物・・・	供すること。廃棄される廃棄物・・・		—
血協	13	325 表中	外部での滅菌・除染も可とする。	外部での滅菌・除染も可とする。ただし、感染症法など関連法規に基準がある場合には、当該法令に従うこと。		感染症法の特定期間等は、製造所内又は取扱施設内となっており、現行の文書案では法令違反となりません。
血協	13	329-330	管理区域に立ち入る作業者はGMP省令第19条（教育訓練）の項目に加えて、以下のような教育訓練を受ける必要がある。	管理区域に立ち入る作業者はGMP省令第19条（教育訓練）の項目に加えて、以下のような教育訓練を受ける必要がある。なお、感染症法など関連法規に教育訓練に関する基準がある場合には、その内容も遵守すること。		感染症法の特定期間等に対するワクチン等の医薬品を製造している製造所も本指針の対象となっており、感染症法には感染症法で定められる教育訓練の基準があるので、ただし書き等の追加が必要と考えます。

血協	14	350	長期の化学療法を受けている者	化学療法を受けている者	免疫系への影響は化学療法のレジメンにより大きく異なり、強く免疫系を抑制するレジメンであっても外来通院で実施するものが多くあります。たとえ単回のみの化学療法の実施であったとしても、保護されるべき対象になり得ることが多く考えられます。「長期の」は不要と考えます。(抗菌化学療法ではなく、がん化学療法を想定しています。)
血協	15	388-391	バイオセキユリティ管理に際しては、国内の感染症法の特定病原体等に指定されている病原体については法令化の基準に従う。また、ポリオウイルスについてはWHOのGlobal Action Plan(GAPIIIおよびIV)が国内でも導入されているために準拠が必要である。		特定病原体等とほぼ同じ取扱い基準が規定されている「国内の家伝法の監視伝染病病原体」も記載すべきと考えます。 国民保護法で規定されている病原体等も、バイオセキユリティの観点から取扱いに関して規定されているため、本項に記載すべきではないでしょうか。
血協	15	390	Global Acton Plan (GAPIII…)	Global Acton Plan (GAPIII…)	括弧の後ろに半角スペースが入っています。
血協	16	417-418		第十八改正日本薬局方第一追補参考情報「微生物試験における微生物の取扱いのバイオオリスク管理」(G4-11-181)	参考情報に第十八改正日本薬局方第一追補参考情報「微生物試験における微生物の取扱いのバイオオリスク管理」が参照されていません。医薬品製造所の病原体等のリスク評価に基づく管理については、WHO Laboratory Biosafety Manual, fourth edition に加えて、上記参考情報が国内で最初に出されています。なぜ参照しないのかが不明です。
血協	全体		取り扱い、取扱い、取扱(送り仮名なし)表記ゆれ	表記の統一	事業名で使用されている表記どおり「取扱い」に統一してはいいかがでしょうか。
血協	全体		(接続詞の) 及び、および 表記ゆれ	表記の統一	動詞の「及ぼす」は統一されてきました。接続詞の記載について統一する案としました。
血協	全体				定義にある言葉の表現(病原体等のリスクレベル、BSL)が、本文中に統一されて記載されているのかが不明です。統一されていないと理解しにくいです。

血協	12	291-292の 問	記載なし		リスク評価について、本文だけでは参考資料の域を出していないので具体的にどう進めるべきかをより明確にするためには、例示を示す、或いは親切丁寧な解説版がないと難しい印象を受けます。なお、付録のタイトルから例示や解説版が付くと想定されるので期待できず、完成した付録と一緒に本指針本文を抄読しないと現時点で判断が付かない。そのため、再度全ての付録が完成した時点で意見募集を実施していただきたい。
OTC	12	291-292の 問	記載なし	生体試料はBSL-2で取り扱う	<p>感染性物質を含有する可能性のある人体試料等の理化学試験に関するガイドライン</p> <p>2 人体試料及び人体試料含有液の取扱方法の設定</p> <p>(3) 取り扱う場所、取り扱う機器を設定する。病原体等の取扱いにおける国際的な指針であるWHO 実験室バイオセーフティ指針 (WHO 第3版) 12)においては、人体試料について「臨床検体及び診断用検体の取扱いは通常BSL2で行う。」と示されているため、生体資料取り扱いのBSL設定は必要かと思いません。</p>
OTC			記載なし	追記	細胞を用いた動物試験におけるバイオセーフティが不要でしょうか？