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

令和 7(2025)年度
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、バイオセーフティ指針案を作成した。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、ワクチンや血液製剤、再生医療等製品における考え方、更には試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方を示し、付録文書として作成した。

本研究にご協力を頂いた方々 (敬称略)
川俣　治 (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 (富山県立大学)、髙橋　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）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」（以下「平成 12 年指針」という。）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、平成 12 年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の改定案を作成することとした。また、平成 12 年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、今回の改定案にあたっては 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こととした。

B 研究方法

2025 年度は、2024 年度研究にてとりまとめた指針案に対する各関係団体（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））からの意見を検討したうえ、それらを踏まえて修正を行い、最終案を作成した。

また、様々な製品群ごとに、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、ワクチンや血液製剤、再生医療等製品における考え方、更には試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方も加えた「付録文書も作成した。

C 研究結果

前述の通り、平成 12 年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、今回の改定案では生物由来の原材料を用いる全ての医薬品等を対象とし作成した。（添付資料 4-3-1）

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「ワクチン等の製造に係る病原体等のリスクレベルの考え方」（添付資料 4-3-2）、「インフルエンザワクチンを例とした製造所のバイオセーフティ」（添付資料 4-3-3）、「リスク評価の流れ（実施例）」、リスク評価の流れ_別紙（様式例）（添付資料 4-3-4）、「製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備」（添付資料 4-3-5）、「血液製剤の製造所における病原体等のリスクレベル」（添付資料 4-3-6）、「再生医療等製品の製造所におけるリスク評価の考え方」（添付資料 4-3-7）、及び「試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方」（添付資料 4-3-8）を作成した。

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を作成したのでこれら製品の製造所におけるバイオセーフティに有効と考え

られる。

E 結論

リスクマネジメントの考え方に基づき、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。本指針案は「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）を現代の科学水準に合わせたバイオセーフティ指針として、血液製剤、バイオテクノロジー応用医薬品に加えて、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国際整合されたバイオセーフティを実現することが期待できる

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

添付資料

4-3-1 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 ワクチン等の製造に係るリスクレベル
4-3-3 インフルエンザワクチンを例とした製造所のバイオセーフティ
4-3-4 リスク評価の流れ（実施例）、リスク評価の流れ_別紙（様式例）
4-3-5 製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備
4-3-6 血液製剤の製造所におけるリスクレベルの考え方
4-3-7 再生医療等製品の製造所におけるリスク評価の考え方
4-3-8 試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方

添付資料 4-3-1

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」

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

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」

目次

1 序文 3
2 総則 4
2.1 目的 4
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 機器及び基材の選定 11
6 製造所におけるバイオセーフティの運用 11
6.1 管理区域の設定と立ち入り制限 11
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物等の排出 12
6.4 トレーニング 13
6.5 健康管理 13
6.6 緊急時対応 14
6.7 バイオセキュリティ 14
7 参考資料 15

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」

1　序文

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ィの取扱いについて（以下、旧指針）”で示されている。これは 1993 年に発行された WHO 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、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。

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、そしてそもそも遵守すべき 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。また、取り扱う病原体等の種類や危険度、設備・機器、作業方法なども製造所によって異なるため、製造所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 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。

本指針は病原体等による感染リスクのある製造所において病原体等が人々に悪影響を及ぼすことを防ぐためにリスクマネジメントの考え方を統一し、安全性を向上させるために策定されている。

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、バランスの良い資源配分と効果的な対策、さらには作業者に対する周知と教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。

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」

2　総則

2.1　目的

本指針は生物学的製剤等の製造所（病原体等による感染リスクのある製造所を含む）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体等の曝露や拡散の防止、及び作業者への感染リスクを低減するために、施設内でリスクマネジ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。

2.2　適用範囲

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）の下では、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の基準に関する省令（以下、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の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GCTP 省令）に適合する製造管理・品質管理、及び薬局等構造設備規則の基準にしたがって運用されており、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、病原体等を用いて医薬品等を製造する製造所（ワクチンなど)、及び病原体等の混入する可能性がある原材料を用いて医薬品を製造する製造所（トキソイド、血液製剤、再生医療等製品など）のバイオセーフティに適用する。

3　用語の定義

生物学的製剤等：
生物学的製剤（ワクチン、トキソイド、血液製剤等）のほか、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品、生物又はその成分を原料又は材料として使用する医薬品及び再生医療等製品をいう。
ハザード
ヒト、動物、植物又は環境に対して潜在的に害を及ぼす可能性のある要因や状況をいう。本指針では主に生物学的な要因や状況を対象とする。
リスク
特定のハザードが実際に害を及ぼす確率と、その結果の重大性を組み合わせたもの。リスク評価は、ハザードの特性、曝露の可能性、影響の程度を総合的に考慮して行われる。
病原体等：
本指針では、微生物（ウイルス、細菌、真菌など)、寄生虫、プリオン、微生物の産生する毒素、遺伝子組換え生物、細胞培養物など、ヒト、動物、植物、又は環境に対して害を及ぼ

す可能性のある生物学的物質を指す。

バイオハザード（Biohazard／Biological Hazard）：

一般的には生物学的汚染事故・災害を指す場合があるが、本指針では製造所内で取り扱う病原体等が制御されていない状況を指す。

バイオセーフティ：

ヒト、動物、植物、又は環境に対する病原体等や有害な生物学的因子の偶発的な曝露や放出を防ぐための原則、技術、実践を指す。本指針では、バイオハザードによるリスクを最小限に抑えるため、製造工程・設備・人的行動・教育訓練・封じ込め戦略などを体系的に設計・運用・管理する活動を含む。

バイオセキュリティ：

病原体等の不正アクセス、紛失、盗難、濫用/悪用、流用、及び意図的な拡散等に関しての適正な管理体制をいう。

病原体等のリスクレベル分類：

本指針では医薬品製造施設等の作業者に対する病原体等のリスクを分類したものをいう。

滅菌：

微生物（細菌、ウイルス、真菌等を含む）を死滅させる又は除去する処理として最も高いレベルの微生物制御方法をいう。医薬品製造では、対象とする物の中に生育又は増殖可能な微生物が全く存在しない状態を得ることを目的とした操作をいう。

不活化：

本指針では病原体等の感染性や病原性を化学的・物理的手段で失わせる処理をいう。薬剤などによる化学的不活化と紫外線照射や熱処理などによる物理的不活化があり、許容されるレベルに感染性を低減することが主な目的になる。

封じ込め：

本指針では、バイオセーフティの観点から病原体等を制御された環境内に閉じ込めることをいう。

管理区域：

医薬品の製造工程において、汚染や異物混入を防ぎ、製品の品質を一定に保つために設けられたエリアを指す。本指針ではこれに加え、バイオセーフティの観点から安全性を確保するためのエリアも含まれる（例、作業室の監視に関わる部屋、空調及び排水等設備に関わる部屋等）。

エアロゾル(Aerosol)：

本指針では、気体中に浮遊する病原体等を含む固体及び／又は液体粒子と周囲の気体の混合体をいう。

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」

4　バイオセーフティの進め方

4.1　バイオセーフティの一般要件

製造業者等はバイオセーフティに係る業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者（以下、「責任者」という）に以下の業務を実施させること。

- 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作業者に周知させること。
- 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、その結果を文書化すること。
- リスク低減策の実効性（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・継続可能なものであるか）を確認すること。
- 製造業者等の監督のもと、一連のリスク管理戦略を関係者と協力しながら立案・実施すること。

製造業者等は責任者を除くあらかじめ指定した者に以下の業務を実施させること。

- バイオセーフティに関する継続的な教育訓練を実施し、責任者へ報告すること。
- 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。

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、その方法を概説する。また、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、及び運用上の要件（ソフト要件）を第 6 章に示す。

4.2　病原体等のリスクレベルの決定

責任者は、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。製造所では取扱方法や取扱量などの運用の違いを考慮する必要があり、同じ病原体等であってもリスクレベル分類は変わってくることもある。

- どのような病原体等を取り扱うか？
- 病原体等が混入している可能性があるか？
- 病原体等の宿主（ヒト又は動植物、細胞等）への感染性はあるか？
- 病原体等の物理化学的耐性（熱、薬剤等）は高いと考えられるか？
- 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？

- 病原体等に対する効果的な感染予防法や防御法、治療法はあるか？
- 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？
- 原材料中に含まれる（又は想定される）病原体等の感染価（量）はどの程度か？
- 病原体等の感染性が有効な不活化処理等で取り除かれているか？
- 感染事例の報告はあるか？
- 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？
- 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？

表 4.2-1 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	**作業者に対するリスクが無いか、極めて低いもの** 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。病原性が無いか極めて低く、ヒトあるいは動植物に疾病を起こす見込みがないもの。
2	**作業者に対するリスクが低い、又は中程度のもの** 例）ヒトあるいは動植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。
3	**作業者に対するリスクが高いもの** 例）ヒトあるいは動植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。
4	**作業者に対するリスクが極めて高いもの（**伝播のリスクが高く、有効な治療法／予防法がないもの） 本指針では取り扱わない

対象となる病原体等が明確な製剤（ワクチン等）と比べ、病原体等の混入の可能性が低い製剤（血液製剤や再生医療等製品等）は、対象が特定できないため、リスクレベルの決定が困難な場合が多い。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を想定することも必要であるが、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リスク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。

4.3　リスク評価の流れとその方法

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材料及び中間体に含まれる病原体等が作業者へ曝露又は管理区域外へ漏出する可能性である。リスク評価とは、製造時にハザードが存在する可能性を正しく見積もることである。リスク評価にあたり、ハザード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、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得るよう、リスク評価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、示された結論と判断の過程を証跡として残すこと。

責任者は、評価されたリスクの許容可否を判断し、許容可能と判断できない場合はあらかじめ指定した者にリスク低減策の実施を促すこと。責任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。これらのプロセスは、図 4.3-1 のようなリスク管理戦略のフレームワークを構成している。

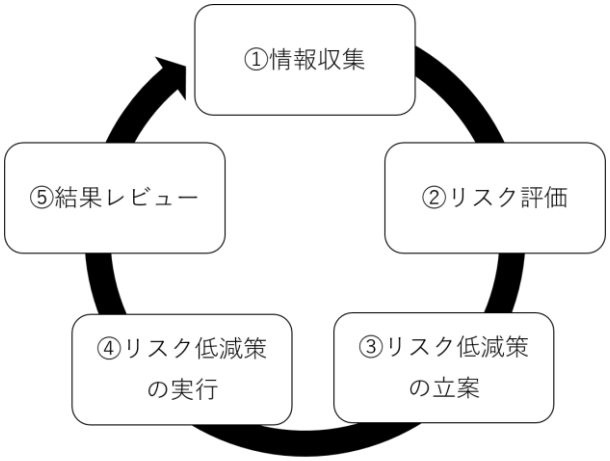


図 4.3-1 リスク管理戦略のフレームワーク

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項目、あるいは更に追加すべき項目があることに留意すること。

① 情報収集

・ 対象とする病原体等とそのリスクレベルは？（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）
・ 対象とする病原体等の不活化処理（耐性の有無も含む）に関する情報はあるか？
・ 製造及び試験検査を実施するエリアの概要は？
・ 製造や試験検査を実施する場所とその状態は？
・ 使用する設備・機器の種類は何か？
・ 製造及び試験検査に使用する手順書等はあるか？
・ 関連する人的要因（教育履歴、資格等）は？
・ その他、バイオセーフティに影響を与える要因はあるか？

② リスク評価
・ リスク評価に必要な情報は収集、網羅されているか？
・ 曝露や拡散はどのように起こり得るか？（製造装置からの漏出、エアロゾルの発生は起こり得るか？）
・ 曝露や拡散は検出可能であるか？
・ 曝露や拡散がどの程度の頻度、量で起こり得るか？
・ 曝露や拡散が起こった場合の結果、作業者又は環境への影響はどの程度か？
・ 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？）

③ リスク低減策の立案
・ 実施に必要な人員、設備、経費などのリソースは十分か？
・ 必要なリソースは実施・継続していくのに十分であるか？
・ 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？
・ 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か？
・ 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？
・ 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となる法令／通知等はないか？）
・ 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）の承認が得られたか？
・ 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／バイオセキュリティ／無菌作業管理のいずれか？

④ リスク低減策の実行
・ 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？

・ 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・試験検査への支障等）
・ 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、手順書の整備等、社内／社外への連絡、教育訓練）
・ 計画の実行後、計画時の想定と異なる事象はなかったか？
・ 計画の実行後、作業者及び関係する部門からの意見は？（好感、反対や改善案等）

⑤ 結果レビュー
・ 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？
・ リスク低減策の実効性はあったか？
・ 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は確保できるか？継続を阻害する要因はないか？）
・ 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？
・ 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？
・ 必要な教育・訓練は、作業者に対して継続的に実施されているか？

5　製造所におけるバイオセーフティの管理

5.1　構造設備の設計

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は、製造工程における中間体、原材料等及び資材の取扱いと動線、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。これは要点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項目、あるいは更に追加すべき項目があることに留意すること。

・ 着衣と脱衣の動線分離
・ 特別なハード要件（不活化工程前、不活化工程後のエリア分けなど）の必要性
・ 廃棄物を不活化（オートクレーブ処理など）するための作業スペース
・ 適切な設備を有する救急室などの設置
・ 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
・ エアロック、脱衣時の手洗いやシャワーの設置
・ 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）を考慮した床壁面
・ 大量ないしは高濃度のハザード(試料やプロセス液を含む)
・ 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
・ 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、

避難用設備、廃水の不活化などの機能維持

・ 電源確保の立ち上がり時間の短い非常用発電機の設置

5.2 機器及び基材の選定

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。

1. 作業者とハザードの接触を隔絶ないしは最小限にできるように設計されていること。
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。ガラス類やほか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ること。
3. 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、製作、及び設置されていること。
4. 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、これを防止する工夫が必要である。

6 製造所におけるバイオセーフティの運用

6.1 管理区域の設定と立ち入り制限

製造所には、製造施設と試験検査施設が含まれる。管理者はそれぞれについて、事前のリスク管理戦略に基づいて管理区域を設定する。設定した管理区域は、リスクレベル分類に応じた管理を行うため、以下のような立ち入り制限を実施すること。

1. 病原体等を取り扱う場合は必要に応じて作業エリア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。
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受けて許可された者に限定すべきである。
3. 管理区域に出入りするドアは、通行時以外は常時閉鎖すること。
4. 病原体等の拡散が発生した場合は、病原体等のリスクレベルや拡散の程度によって、そ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る表示をすべきである。

6.2　管理区域における作業時の防御

責任者は、管理区域の運用において、必要に応じてリスクから職員を防御するための対策を取ること。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。

特に、病原体等を含むエアロゾル等に曝露される可能性がある開放系での製造工程や試験検査工程では留意が必要である。

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。目や顔を飛沫や人工紫外線等から保護する場合は安全メガネ、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。
2. 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では、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）。
3. マスクはリスクに応じて選択し、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）。
4. 管理区域を出る前に必ず手を洗うこと。
5. 防護衣を着用したまま管理区域の外へ出ないこと。
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
7. 作業時の防御の観点から、機器の外部に粗面や鋭角の縁がなく、可動部分が適切に保護されていることが望ましい。

6.3　管理区域からの廃棄物等の排出

病原体等で汚染した試料、標本、及び培養物等は、曝露・拡散しないように不活化処理を行い、管理区域から排出すること。再使用する器具などは、滅菌・除染してから洗浄に供すること。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。

表 6.3-1 廃棄物、廃液に関する要件

項目	要件
廃棄物	病原体等で汚染した固形物は、バイオハザードバッグ等に入れ、製造所内で不活化した上で廃棄する。不活化方法としては、湿熱滅菌（オートクレーブ）が一般的であるが、化学的処理、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。 製造所内で不活化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、外部での不活化も可とする。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、処理状況が適正かどうかも製造所の責任で確認しなくてはならない。なお、運搬・処分については関連法令（感染症法など）に従う。輸送

	する前には封入後の容器の除染も考慮すること。
廃液	病原体等で汚染した液体は、薬剤又は加熱処理等により不活化後に排水すること。不活化を行うキルタンク等の設置場所は管理区域内外のいずれでも良い。ただし、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、関連法令（カルタヘナ法など）に準じた措置をとること。

6.4 トレーニング

管理区域に立ち入る作業者は製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練に加えて、以下のような項目の教育訓練を考慮すること。なお、関連法令（感染症法など）に係る場合には、その内容も遵守すること。

1. 微生物学一般
2. 病原体等の性質（感染様式、臨床症状、防止対策等）
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）
4. 管理区域への入退出時における手順
5. 管理区域内の設備及び器具の取扱方法並びに作業手順
6. 不活化方法（滅菌、除染等）
7. 感染性廃棄物等の処理手順
8. 病原体等の運搬手順
9. 緊急時の安全対策（汚染除去時の対応等）
10. 病原体等の盗難や所在不明時の対応

6.5 健康管理

作業者の健康を管理する上で考慮すべき事項を以下に説明する。

1. 取り扱う病原体等に応じて、検査（抗体価の測定等）の必要性を検討する。
2. 取り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、接種を受けることの有用性を検討する（作業着手前が望ましい）。
3. 化学療法を受けている者、免疫機能の低下している者、妊娠中の者は、病原体等を直接取り扱う作業を控えるなどの対応を検討する。
4. 病原体等を取り扱う者が身体に病原体等によるものと疑われる異常を覚えた場合には、速やかに責任者へ報告すること。責任者は適切かつ必要な処置をとらなければならない。
5. 作業者ごとに健康管理に係る記録を作成し、これを一定の期間保管する。

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」

6.6 緊急時対応

6.6.1 基本的事項

万一の事故に対する備えや、事故発生時に直ちに対応できる態勢を整えるため、考慮すべき事項を以下に説明する。

1. 病原体等が広範に拡散した場合を想定し不用意に汚染物を拡散することのないように対応マニュアルを作成する。
2. 緊急時に作業者を搬送・受診可能な医療機関をあらかじめ特定しておく。
3. 除染に必要な物品（消毒剤、紙タオル、手袋、汚染物を収める容器等）を常備する。
4. 各製造所、施設、又はシフト毎に緊急時の連絡体制（責任者の電話番号等）を掲示しておく。
5. 責任者は緊急時の具体的な対応手順、関係当局の連絡先を確認しておく。

6.6.2 一般災害対策

火災、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可能になることを優先させなければならない。緊急時対策の一般論について以下に示す。

1. 管理区域内で火災が発生した場合には、あらかじめ定められた経路で避難し、所轄の消防署に通報する。
2. 地震が発生した場合は、直ちに病原体等の取扱作業の中断や管理区域からの退去を検討する。
3. 停電、強風時においてもバイオセーフティの観点から外部への漏出防止対応を考慮する。
4. 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対応にあたるとともに事故の発生を関係当局に連絡する。

6.7 バイオセキュリティ

バイオセキュリティについても、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対策を基本とする。特にワクチン等の製造所では病原体等そのものを保管・使用するためにバイオセキュリティ上のリスクが高い。そのため、不正アクセス、紛失、盗難、濫用/悪用、流用、及び意図的な拡散等に関しても、リスク評価に基づくリスク低減策（ハード要件とソフト要件への対応と措置）を講じることが望ましい。バイオセキュ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等については法令の基準に従う。また、ポリオウイルスについてはWHOのGlobal Action Plan(GAP IV)が国内でも導入されているために準拠が必要である。

また、生物学的製剤等は、新規モダリティの開発研究が急速におこなわれており、ゲノム

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」

編集や蛋白・細胞膜の合成等の新興技術によるリスクの高いハザードの意図せぬ発生も懸念される。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マネジメントを活用し、科学的根拠に基づく対策を講じることが求められる。

7　参考資料

1) WHO Laboratory Biosafety Manual, fourth edition (2020).
2) CDC／NIH Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th edition (2020).
3) WHO GMP for Biological Products, Technical Report Series No. 999, Annex 2 (2015).
4) WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines, WHO Technical Report Series No. 941, Annex 5 (2007).
5) PIC/S-GMP Annex 2B “MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE（ヒト用生物学的医薬品用原薬及び医薬品(製剤)の製造）(2021）”
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 省令）
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 省令）
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）
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)
10) 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
11) WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment, 4th edition (2022)
12) ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management (step 5, 26 January 2023)
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〈G3-13-141〉
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)の品質確保の基本的考え方〈G3-1-180〉
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（平成十五年法律第九十七号）（カルタヘナ法）
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百三十七号）
17) 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リスク管理」

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」

ワクチン等の製造に係る病原体等のリスクレベルの考え方

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」

1　ワクチン等の製造に係る病原体等のリスクレベルの考え方

生物学的製剤のうち、製造工程においてウイルスや細菌を用いるワクチン製剤等においてはあらかじめ用いる病原体等が特定されている。これらの病原体等に対しても本文「4.2 病原体等のリスクレベルの決定」に従いリスクレベルを決定する必要がある(表 1-1 参照)。また、適用すべき封じ込めレベル(BSL)[1) 2)]が公知のものとなっている場合は、リスクレベルの決定にあたり、その BSL 区分も考慮して良い。ただし、リスク評価およびリスク低減策は、本文「4.3 リスク評価の流れとその方法」に従い各製造所において収集した情報に基づき決定すること。

表 1-2 に、国内のワクチン製剤製造に用いられている病原体等とそのリスクレベルを例示する。

表 1-1　病原体等のリスクレベル分類（本文より抜粋）

病原体等のリスクレベル	基準
1	作業者に対するリスクが無いか、極めて低いもの 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。病原性が無いか極めて低く、ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みがないもの。
2	作業者に対するリスクが低い、または中程度のもの 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。
3	作業者に対するリスクが高いもの 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。
4	作業者に対するリスクが極めて高いもの（伝播のリスクが高く、治療法／予防法が有効でないもの） 本指針では取り扱わない

表 1-2　ワクチン製造に用いられている病原体等に推奨されるリスクレベルの例

病原体等のリスクレベル	微生物の例
1	弱毒生ワクチン製造株：弱毒麻疹ウイルス、弱毒風疹ウイルス、弱毒おたふくかぜウイルス、弱毒ポリオウイルス*、弱毒水痘ウイルス、痘そうワクチン用ワクシニアウイルス、等
2	百日せき菌、ジフテリア菌、破傷風菌、日本脳炎ウイルス、季節性インフルエンザウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、狂犬病ウイルス、BCG、等
3	毒性の強い新型インフルエンザウイルス
4	該当なし

*弱毒ポリオウイルスの取り扱いに関しては、関連する国際ガイドライン [3]に従うことが求められる。

2　参考資料

1) CDC ／ NIH Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th edition(2020).
2) 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）
3) GAPIV（WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment）

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」

インフルエンザワクチンを例とした製造所のバイオセーフティ

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」

1　はじめに

国内でワクチン製造を行う場合は、扱う病原体等の封じ込めを目的とした、バイオハザード対策を講じる必要がある。対象となる病原体等のリスクレベルは、作業者および周辺環境に及ぼす影響を個別に考慮し、それらが科学的根拠や妥当性を有するかを検証し、適切に決定される必要がある。尚、ワクチン製剤を例とした病原体等のリスクレベルについては、付録「ワクチン等の製造に係るリスクレベル」を参照されたい。

ここでは一般的なインフルエンザ HA ワクチンの製造法を例として、製造時におけるバイオセーフティ上の注意事項を概説し、その具体案を列記したものであり、リスク評価とその対応策の導入是非は各々の製造所の実態に応じて判断すべきである。

1.1 一般的なインフルエンザ HA ワクチンの製造法

孵化鶏卵を用いたインフルエンザ HA ワクチン製法の一例を表 1.1-1 に示す。本剤はインフルエンザウイルスの A 型及び B 型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をショ糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。ただし、高病原性の鳥インフルエンザウイルスのワクチン製造株は、発育鶏卵を死に至らしめる。そのため、ワクチン製造時はこれらウイルスをリバースジェネティックス法で弱毒化後、発育鶏卵でワクチンを製造するか、MDCK や Vero 細胞などの培養細胞法を用いるのが一般的である。

表 1.1-1 インフルエンザ HA ワクチンの製造法（孵化鶏卵使用）の例

製造工程	工程内訳	作業手順（一般例）
原材料	孵化鶏卵入荷	10～12 日齢の孵化鶏卵入荷、検卵
ウイルス株	マスターシード	国立感染症研究所より分与
	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
		ショ糖密度勾配
	HA 分画	エーテル処理、脱糖処理、超音波処理

原液	単原液（不活化前）	ホルマリンで不活化
	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
小分	最終製剤化	充填、封栓、表示、包装

1.2 インフルエンザワクチンの製造所におけるバイオハザード対策

鶏卵を用いたインフルエンザワクチン製造施設における封じ込め手法は、とりわけウイルス回収時に行われる。ただし、製造所内の品質管理施設も、製造施設と同様の封じ込め要求事項に適合する必要がある。

製造施設から廃出される汚染廃棄物はウイルス量が多いので、その除染方法（ここで除染とは生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルにまで除去または削減させる操作）は十分にバリデートされたものでなければならない。国の薬事規制当局が指針（1）を出している場合はそれに従い、原則として製造施設内で不活化処理を実施する。採用する手法は、製造施設での全ての製造規模で達成できることをバリデートしておく。

ワクチン製造、品質管理および環境の防護要件に適合するよう、バイオハザード対策は製造の各段階で適切に設計され、操作されなければならない。各区域で行われる操作固有のリスクに応じて、様々な解決法があることに留意する。以下、実効性が期待されるバイオハザード対策を項目別に列記する。

1.2.1 施設に関するもの

- 必要に応じて、内部が陰圧の製造装置を使用する。
- 一般エリアや環境に排出する空気はリスクに応じて HEPA フィルターを通すことを検討する。
- 管理区域外に排水する流し等には逆流を防止する装置を設置する。
- 管理区域から排出された廃棄物は全て除染する。
- 製造期間の最後に、製造及び品質管理エリアを清掃及びガス燻蒸などバリデートされた方法で除染する。

1.2.2 個人防護に関するもの

- 全身を防護できる作業衣（例えば、防水性のある不織布製使い捨てつなぎ）を着用する。
- 開放系で行わざるをえない場合は、リスク評価に応じて N95、FFP3、PAPR（Powered Air-Purifying Respirator）等を含む高度な呼吸用保護具の使用を検討する。
- パンデミックワクチンの場合、製造従事者は、ワクチンの製造作業を開始した日から起算して１４日間、動物飼育場で鳥や豚に接触してはならない。
- 製造従事者は、季節性インフルエンザワクチンを予防的に接種しておくことが望ましい。

1.2.3　除染に関するもの

・ 清浄化及び除染方法についてはバリデーションマスタープランの一部としてバリデートする。
・ インフルエンザウイルスに対する除染方法がバリデートされ、文書化されているなら、新規株や高病原性株を扱う場合の除染方法は、既に文書化された方法で適切にカバーされるかを再確認し、必要に応じて追加バリデーションを実施する。インフルエンザウイルスを用いてのバリデーションは、インフルエンザより不活化しにくい生物学的マーカー（例えば細菌）を選択して実施する補足研究でもよいかも知れない。

1.3 リスクレベルの高い病原体等のワクチン製造における追加のバイオハザード対策

稀に、集団免疫が期待できない新規のインフルエンザウイルスや、高病原性鳥インフルエンザウイルス等、感染性や病原性が高いウイルス株を用いたワクチン製造も想定される。この場合、季節性インフルエンザウイルスよりも病原体等のリスクレベルは高く見積もられるため、そのワクチン製造にあたっては前項 1.2 より厳格なバイオハザード対策が強く推奨される。以下はこれらに加えた追加の対策例を列記したものである。

1.3.1　施設に関するもの（追加対策例）

・ 陰圧管理された二次的封じ込めエリアを使用する。
・ 空気の供給及び排気には、HEPA フィルターを使用する。
・ ウイルスを含む廃液は、現地で不活化処理を実施する。
・ 大量のウイルス含有容器からのウイルス漏出を封じ込めるためにバイオリアクターの周りには床ダムを作るか、貯蔵タンクを含む他の大規模な装置を設ける。

1.3.2　個人防護に関するもの（追加対策例）

・ 施設入室ごとに着用していた全ての衣類を製造施設用衣に替える。
・ 封じ込めゾーン入室ごとに作業員は全身防護の作業衣（例えば、防水性のある不織布製使い捨てつなぎ）を着用する。
・ 開放作業が行われる場合には、作業者の個人保護具（PPE：personal protective equipment）の着用が推奨される。PPE としては、マスク、グローブ、メガネ、防護衣などがあり、呼吸の保護としては、フィルターや送気機能を備えた呼吸用の保護具などがある。これらの使用にあたっては、有効性が確認されたものを適切に着用する。
・ 作業員がワクチンウイルスに曝露されているかも知れないときに、シャワーを浴びることが有効であれば設置する。
・ 大規模なワクチン製造を開始する前に当該株に有効なワクチンがあれば、従業員への接種を検討する。

1.4 ワクチン製造所における構造設備の考え方

旧指針においては、取り扱う病原体等のバイオセーフティレベル（BSL）分類に応じて、管理区域の施設や機器等のあり方を定めていた。この考え方に基づく構造設備の例を表１.4-1 に示すが、固定的に準拠するのではなく、設計要件の一助とされたい。

ただし、現指針で定める病原体等リスクレベルは、BSL 分類のそれと必ずしも一致しない。BSL 分類は参考としつつも、製造規模・工程（培養、濃縮、不活化前後）ごとにリスクを再評価し、段階的な封じ込めを設計する。例えば、病原体等の大量培養や濃縮操作を伴う製造工程、或いは適切な不活化処理を行った後の製造工程の場合、同じ BSL 分類の病原体等を取り扱っていても、そのリスクは異なる可能性がある。本文「5.1　構造設備の設計」に例示されたポイントを考慮の上、リスク評価に応じた最適な構造設備のあり方を、製造者自らが判断しなければならない。

表 1.4-1　ワクチン製造所における管理区域の施設や構造設備の設計要件（例）

	項目	BSL		
		1	2	3
施設	管理区域と他の区域は明確に区分け	不要	不要	要
	管理区域立ち入り制限*1 や管理と記録	不要	要	要
	管理区域外への漏出防止*2	不要	不要	要
	管理区域の作業者や物の出入り口には前室（エアロック）を設けインターロック付きの二重扉	不要	不要	要
	オートクレーブの設置 　管理区域内 　両面オートクレーブの使用	 不要 不要	 要 不要	 要 要
	消毒や滅菌が可能な排水処理設備*3	不要	不要	要
	製造工程で発生する廃液の滅菌または消毒排水	要	要	要
	脱衣時の手洗い	要	要	要
	廃棄物の封じ込め、滅菌または消毒処理	要	要	要
	緊急時シャワー	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
	管理区域へ HEPA フィルターを通した空気の流入	不要	不要	要
	管理区域の内側へ向かった気流	不要	不要	要
	管理区域の制御された換気	不要	不要	要
	管理区域の陰圧管理*4	不要	不要	要
	バイオハザードのエアロゾル発生の可能性がある場合には、HEPA フィルターを通して封じ込め区域外に排気（再	不要	要	要

	循環可）			
	管理区域内の空気は HEPA フィルターを通して施設外に直接排気（再循環不可）	不要	不要	要
	管理区域内の給排気をモニタリング*5する	不要	不要	要
	空調設備緊急時対策（空気処理システムの故障時であっても物理的封じ込めが維持できる構造設備の使用）	不要	不要	要
	停電時の緊急時対策（連続稼働の電源確保）*6	不要	不要	要
製造作業	職員の安全確保のための通話や警報装置の設置	不要	不要	要
	バイオハザードのエアロゾル発生の可能性がある場合には（HEPA）フィルターを装備した密閉構造の装置*7	不要	要	要

*1 立ち入り制限はバイオセキュリティに関するリスク管理戦略に関わる事項を含むこと。
*2 製造作業時には管理区域に封じ込め対応の構造設備の使用を前提としている。
*3 一般排水処理とは異なる消毒滅菌処理が可能な排水処理をいう。
*4 陰圧管理とは、管理区域がその周辺を基準圧力として陰圧であること、または大気圧を基準として陽圧であっても対象とする管理区域がその周辺よりも相対的に制御圧力が低いことをいう。
*5 給排気のモニタリングとして、対象とする管理区域の空調設備や封じ込め対応の構造設備の運転及び必要に応じて内部の圧力値を常時モニタリングし記録する。HEPA フィルターや気流方向などは定期的な検査を行う。
*6 連続稼働の電源（または必要なユーティリティ）確保とは、封じ込め対応の構造設備の維持が可能な施設またはユーティリティ設備を示している。
*7 装置の選定にあたってはリスク管理戦略のもと対応する BSL に適した仕様の構造設備と運用を行わなければならない。

2 参考資料

1） 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百三十七号）
2） WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines, WHO Technical Report Series No. 941, Annex 5 (2007).

リスク評価の流れ（実施例）

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」

1　はじめに

麻しん生ワクチンの製造事例を想定したリスク評価の流れと様式の一例を示す。これはWHO 実験室バイオセーフティマニュアル（第 4 版）と同様に、リスクベースでの評価方法に基づいて製造者自らがハザードを特定、許容されるリスクを設定し、その対応やさらなる改善を模索することを推奨するものである。ただし、想定されるハザードやその対応は製造所によって異なるため、それぞれの製造所の実情と照らし合わせて様式等を工夫しても良い。

2　情報の収集（ハザード等の特定）

2.1　製造場所および作業の概要

手順：

- 機関／施設名、製造場所名（または製造部署名)、製造場所の管理者・責任者、関連する製剤名、製造工程／関連する標準操作手順書（SOP）等を記述する 。
- このリスク評価の範囲に含まれる製造手順を要約する（曝露や放出のリスクを伴う作業を中心に記載する） 。
- 同じ製造場所にて、異なる作業を交互に実施する場合、すべての製造手順をカバーするためにリスク評価は統一する事が望ましい 。
- 大規模な製造場所にて、複数の複雑な作業を実施する場合、個別にリスク評価を行う事が望ましい 。

表 2.1-1　製造場所の概要の様式・記載例

機関/施設名	XXXXXX 社 XXX 工場
製造区域名称	原薬製造設備：XXX 棟 麻しん原薬製造エリア 製剤製造設備：XXX 棟 麻しん製剤製造エリア
管理者/責任者	XXXX XXXX
場所	XX 県 XX 市
関連する標準操作手順(SOP)	原薬製造作業に関する SOP 製剤清掃作業に関する SOP 廃棄物処理に関する SOP 更衣・入退室に関する SOP 設備保全に関する SOP 災害時の対応に関する SOP

	従業員の健康管理に関する SOP
アセスメント実施日	

表 2.1-2　作業の概要の様式・記載例

・原薬製造設備 SPF（Specific Pathogen Free）鶏卵から取り出した鶏胚からニワトリ胚初代細胞を調製し、弱毒化された麻しんウイルスワクチン株を接種・培養する。細胞調製にはブタ膵臓由来トリプシンを、細胞培養には牛血清を用いる。 培養したウイルス液には安定化剤液を加え、小分けしたうえで一時凍結保管する。凍結保管したウイルス液を解凍・プールし、遠心機およびフィルターを用いて澄明化する。澄明化が完了した液体を再度小分けし、凍結保管する。 凍結保管した澄明化後のウイルス液を再度解凍しプールする。プールした液を再度小分けし、凍結する。 ・製剤製造設備 小分けされた原薬を融解し、希釈剤液と混合し最終バルクとする。 最終バルクは充填設備にてバイアルに充填し、凍結乾燥した後に巻締めする。

2.2　原材料中の潜在的リスクの特定

手順：

- ハザードが特定できる場合、以下に病原体名とその臨床症状（主な感染症名）を記載する 。
- 病原体の BSL や感染症法で定められた基準、および検査体制やこれまでの陽性事例等から、病原体等のリスクレベルを記載する 。
- 未知の病原体については、国内外の疫学情報等を踏まえ、混入し得るリスクを勘案して病原体等リスクレベルを記載する 。

表 2.2-1　潜在的リスクの様式・記載例

・SPF 鶏卵 SPF 鶏卵の製造元の鶏舎においてニワトリの健康状態は長時間観察されており、検出不能のヒト病原体を持っている可能性は非常に低い。病原体等リスクレベルは 1 に相当する。 ・ブタ由来トリプシン ブタ由来トリプシンはガンマ線照射されたものを用いており、検出不能のヒト病原体を持っている可能性は非常に低い。病原体等リスクレベルは 1 に相当する。

・牛血清
牛血清はガンマ線照射されたものを用いており、検出不能のヒト病原体を持っている可能性は非常に低い。病原体等リスクレベルは 1 に相当する。
・弱毒麻しんワクチンウイルス株
麻しんウイルスは空気感染することが知られているため、作業時のエアロゾル発生により作業者に感染するリスクがある。ただし使用される株は高度に弱毒化されており、病原性を失っている。病原体等リスクレベルは 1 に相当する。

2.3 作業手順の明文化

手順：

・ 輸送、取り扱い、または操作中に病原体等による曝露を引き起こす可能性のある製造作業を特定する 。

表 2.3-1 作業手順の様式・記載例

- 原薬製造設備
  - 細胞培養
    - 孵卵器を用いて SPF 鶏卵の培養を行う。
    - SPF 鶏卵をクリーンベンチ内に搬入し、卵殻を割り、胚を摘出する。
    - 摘出した胚に対してトリプシンを用いて消化処理を行う。
    - 消化が完了した細胞懸濁液を遠心処理し、上清を除いたうえで細胞を再懸濁しウシ血清入り培地にて細胞培養を開始する。
  - ウイルス浮遊液
    - 細胞培養容器にウイルスを接種する。この際、適宜培地の交換を行う。
    - 培養後のウイルス液を容器に集液し、安定剤を添加し小分けする。
    - 小分け容器をフリーザーにて一時保管する。
  - ろ過
    - 小分け容器内のウイルス液を解凍し、遠心機およびフィルターを用いてウイルス液の清澄化を行う。清澄化した液は小分けし、小分け容器をフリーザーにて一時保管する。
    - 小分け容器内のウイルス液を解凍し、適切に混合し原液とする。
  - 接液器具の消毒
    - 接液した器具に対しては、60℃ / 30 分間以上の条件で消毒を行う。
- 製剤製造設備
  - 最終バルク及び乾燥

- ✧ 原液を希釈し、安定剤等を加え最終バルクを製造する。最終バルクを分注、凍結乾燥する。
- ➢ 接液器具の消毒
  - ✧ 接液した器具に対して、0.1%次亜塩素酸ナトリウム等の消毒液を用いて消毒を行う。

2.4 使用機器・器具の明文化

手順：

・ 製造場所での作業に使用する機器と器材を特定、リスト化する。
・ 機器の種類ごとに固有のリスクがあることに注意する（遠心分離機を使用する場合のエアロゾル発生など)。

表 2.4-1 使用機器・器具の様式・記載例

・ 原薬製造設備
- ➢ 細胞培養
  - ✧ SPF 鶏卵の培養に孵卵器を用いる。
  - ✧ 胚の摘出には鉗子及びピンセット、シャーレを使用する。
  - ✧ 消化処理には、ハサミ、遠沈管および遠心分離機およびピペット、ピペットエイドを使用する。
  - ✧ 細胞培養にはフラスコ、および恒温室を使用する。
- ➢ ウイルス浮遊液
  - ✧ ウイルス接種には、ピペットおよびピペットエイドを使用する。
  - ✧ ウイルス培養には、フラスコおよび恒温室を使用する。
  - ✧ ウイルス液の回収には、ピペットおよび回収容器、チューブポンプを使用する。
  - ✧ ウイルス液の小分けには、ピペットおよび小分け容器、チューブポンプを使用する。
  - ✧ 一時保管には-70℃フリーザーを使用する。
- ➢ ろ過
  - ✧ 澄明化には、遠心機およびフィルターを用いる。
  - ✧ ウイルス液の回収には、ピペットおよび回収容器、チューブポンプを使用する。
  - ✧ ウイルス液の小分けには、ピペットおよび小分け容器、チューブポンプを使用する。

- ✧ 一時保管には-70℃フリーザーを使用する。
- ➢ 接液器具の消毒
  - ✧ 接液した器具の消毒には、60℃ / 30 分間以上の条件での消毒が可能である消毒器を用いる。
  - ✧ 廃棄物の消毒には、高圧蒸気滅菌器を用いる。

・ 製剤製造設備

- ➢ 最終バルク及び乾燥
  - ✧ 原液の希釈および最終バルク調製には、チューブポンプおよび調製槽を用いる。
  - ✧ 充填機を用いて充填し、凍結乾燥機にて凍結乾燥を行う。

2.5 製造施設の運用状況の明文化

手順：

・ 製造作業が安全かつ確実に実施できるかどうかを判断するために、作業が行われる施設のレイアウトとタイプをリスト化する。

・ 原材料／中間品の受け取り、輸送、処理、廃棄など、製造場所のある区域から別の区域への移動の要素も考慮する。

表 2.5-1 製造施設の運用状況の様式・記載例

・ 原薬製造設備

- ➢ 作業は、GMP 管理され一定の温度に維持されたクリーンルームの中で実施される。ウイルス接種などの開放作業は、クリーンルーム内に据え付けられたクリーンベンチにて行う。恒温室はクリーンルーム内に設置されており、遠心機についてもクリーンルーム内に据え付けられている。
- ➢ フリーザーは隣接したフリーザー室に設置されており、パスボックスを通じてウイルスを含む中間体の小分け容器の移送を行う。
- ➢ 消毒器および高圧蒸気滅菌器も同一クリーンルーム内に設置されている。
- ➢ クリーンルームは陽圧管理されており、排気はすべて HEPA フィルターを経由して屋外に排気される。

・ 製剤製造設備

- ➢ 製剤製造設備は原薬製造設備と接続されており、原薬(小分け容器入り)は渡り廊下を通って輸送される。
- ➢ 原薬を希釈する作業以降 GMP 管理され一定の温度に維持されたクリーンルーム内の一方向気流（Unidirectional Airflow ）下で行われる。

➢ 接液した器具はすべてパスルームを通って洗浄エリアに移送され、そこで次亜塩素酸ナトリウムによる消毒処理が行われる。

2.6 関連する人的要因

手順：

・ 製造作業者に求められるバイオセーフティ上の職能（たとえば、バイオセーフティの実践や安全装置を使用した経験）をリスト化する。

表 2.6-1 関連する人的要因の様式・記載例

・ 原薬製造設備/製剤製造設備共通 ➢ すべての作業員は、無菌作業にかかわる GMP 教育に加えバイオセーフティにかかわる教育を受講している。作業者は、APS(無菌作業シミュレーション)やエリアへの入室(更衣)について適格性評価を受けたもののみが作業に参加する。 ➢ ウイルスに曝露するリスクの高いものは、作業に従事する前および 10 年間に 1 回の頻度で定期的に抗体価の測定を行い、必要に応じて予防接種を行う。健康状態に異常があり、感染リスクが高いもの(免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制を来す治療を受けている者)もしくは製品汚染リスクが高いもの(感染症に罹患しているもの)の入室については入室が許可されない。 ➢ 製造作業に従事する者は、クリーンルーム内では規定された滅菌済みの無塵衣、サニタリーマスク、および二重のゴム手袋を着用する。

表 2.6-2 作業者リストおよび適格性評価状況の様式・記載例

作業者名	作業名	適格性評価
XX XX	原薬製造作業	原薬製造作業 原薬製造区域への入室

2.7 その他の要因

手順：

・ 製造所の作業に影響を与える可能性があるバイオセーフティ上のその他の要因があれば記述する。

表 2.7-1　その他の要因の様式・記載例

・　原薬製造設備/製剤製造設備共通 ➢　製造施設は定期的に社内の自己点検および当局による GMP 査察を受けている。 ➢　ウイルス保管用フリーザーについては非常用発電機によりカバーされており、停電のリスクが低減されている。 ➢　地震や火災等の災害に対してはマニュアルが整備されており、1 年に 1 回の頻度で訓練が実施されている。 ➢　取り扱われるウイルス株はワクチン株であり、国内で広く使用されている。

3　リスク評価

3.1　曝露や放出が発生する可能性について

手順：

・ 収集された情報に基づき、曝露や放出が発生する可能性がある作業を詳述する。

表 3.1-1 曝露や放出が発生する可能性の様式・記載例

・　エアロゾルの吸入 ➢　クリーンベンチ内で行われるピペッティング ➢　遠心機が故障した場合の飛散 ➢　充填工程における充填針からの飛散 ・　検体との直接接触 ➢　小分け容器輸送中の容器破損による漏洩 ➢　サージカルマスクを含む PPE の不適切な着用

3.2　曝露や放出の可能性に影響を与える要因

手順：

・ 曝露や放出の可能性に最大の影響を与える要因を特定する。

・ 特定された要因に基づき、曝露や放出が発生する可能性を以下の中から見積もる。

「まれ」：発生する可能性は非常に低い、または想定できない

「可能性が低い」：発生する可能性はほとんどない（これまで同様の報告例はない）

「可能性がある」：発生する可能性は否定できない（これまで同様の報告例がある）

「可能性が高い」：これまで同様の報告例があり、相応の対処が求められている
「ほぼ確実に発生する」：発生する可能性が非常に高い、いつ発生してもおかしくない状況

表 2.2-1 曝露や放出の可能性の様式・記載例

- クリーンベンチ内でのピペッティングにて発生する微量のエアロゾルは一方向気流により作業面の下方向に運ばれるため、作業者への曝露の可能性は低いと考えられる。ただし、作業者の作業衣等の汚染と作業区域内への放出の可能性は否定できない。作業区域からの排気は HEPA フィルターによりろ過されるため外部環境への漏洩リスクは低い。
- 遠心機が故障した場合には多量のエアロゾルが飛散する可能性があるが、遠心機は定期的にメンテナンスされており故障のリスクは低い。
- 充填針周辺のラミナーフローにて発生する微量のエアロゾルはラミナーフローにより作業面の下方向に運ばれるため作業者頭部への曝露の可能性は低いと考えられるが、作業区域内への放出の可能性は否定できない。ただし、作業区域からの排気は HEPA フィルターによりろ過されるため外部環境への漏洩リスクは低い。
- 小分け容器輸送は、コンテナに格納した状態で行う、また輸送時にはウイルスは凍結した状態であるため仮に容器が破損した場合もウイルス液が大量に漏洩するリスクは低い。
- サージカルマスクを含む PPE の不適切な着用。作業者は、あらかじめ更衣について教育を受け、適格性が認められたもののみ作業室に入室することが可能である。そのため、PPE が不適切に着用されるリスクは低い。

麻しんウイルスの作業者への曝露	まれ／可能性が非常に低い
麻しんウイルスの外部環境への漏洩	まれ／可能性が非常に低い

3.3 曝露や放出の結果に影響を及ぼす要因

手順：
- 収集された情報と曝露や放出の結果に基づいて、どのような要因が結果に最大の影響を及ぼすか特定する。
- 曝露や放出が発生した場合、結果の重大性あるいはその頻度を増加または減少させる要因を特定する。
- 特定された要因に基づき、曝露や放出がもたらす影響を以下の中から見積もる。

「無視できる」：仮に放出があったとしても影響はない（ヒヤリハット、些細なインシデン

ト）
「影響が少ない」：仮に放出があったとしても影響は軽微（自社内での限定的なインシデント）
「影響がある」：治療を必要とする、あるいは環境への影響がわずかなインシデント
「影響が大きい」：感染による潜在的な時間の損失の可能性があるか、非永続的な結果あるいは限られた環境への影響を伴うインシデント
「深刻な影響がある」：永続的な障害あるいは深刻な環境への影響を伴う潜在的な死亡または深刻な病気

表 3.3-1 曝露や放出の結果の様式・記載例

・作業者のうちウイルスに曝露するリスクの高いものは、作業に従事する前および 10 年間に 1 回の頻度で定期的に抗体価の測定を行い、必要に応じて予防接種を行う。また、健康状態に異常のあるものについては入室が許可されない。さらに使用される麻しんウイルス株は高度に弱毒化されており、広く予防接種に用いられているものである。作業中にウイルスは 1 代のみ培養するため、毒性が復帰する可能性も非常に低い。

麻しんウイルスの作業者への曝露	無視できる
麻しんウイルスの外部環境への漏洩	無視できる

3.4　リスク管理措置の実施前の初期リスク

手順：
・ 3.2 項及び 3.3 項の曝露や放出の可能性と影響の評価に基づいて、下表のマトリクスを使用して現時点でのリスクの程度を見積もる。

表 3.4-1　リスク見積もりの様式・記載例

		曝露や放出の可能性				
		まれ	ありそうもない	可能性がある	可能性が高い	ほぼ確実
曝露や放出の結果	深刻な影響がある	**中程度**	中程度	高い	非常に高い	非常に高い
	影響が大きい	**中程度**	中程度	高い	高い	非常に高い
	影響がある	**低い**	低い	中程度	高い	高い

	影響が少ない	**非常に低い**	低い	低い	中程度	中程度
	影響を無視できる	**非常に低い**	**非常に低い**	**低い**	**中程度**	**中程度**

今回の場合、曝露や放出の可能性は「まれ」、結果は「無視できる」、と評価されたため、初期リスクは「非常に低い」と見積もられた。

表 3.4-2　初期リスクと優先措置の様式・記載例

	初期リスク	初期リスクは許容できるか？	優先度
麻しんウイルスの作業者への曝露	非常に低い	はい	低
麻しんウイルスの外部環境への漏洩	非常に低い	はい	低

上表のとおり初期リスクは許容できるため、追加のリスク管理措置なしで作業を進められると判断される。

表 3.4-3　**リスク管理措置の必要性の様式・記載例**

全体的な初期リスク	**非常に低い**	低い	中程度	高い	非常に高い
追加のリスク管理措置なしで作業を進める必要があるか？	はい				
作業には追加のリスク管理措置が必要か？	いいえ				

4　リスク管理戦略の構築・実行・評価

リスク評価に基づいて立案されたリスク管理戦略を実行して効果的な措置を継続させるために手順を確立する。

手順：

・ リスク評価の判定結果とリスク管理措置の要否を記載する。
・ リスク管理措置が必要と判断した場合、その内容を記述する（複数の項目がある場合は優先順位を割り当てる）。
・ 優先順位を割り当てるときは、実現可能性／持続可能性、納期と設置時間、訓練の可用性なども考慮する。
・ 計画されたリスク管理戦略を実行する。
・ 国内法または規制によって要求される措置があれば記述する。

表 4-1 **国内法または規制に係る記載例**

・ 生物由来原料基準に従い適切に管理された原料を用いている。 ・ また、薬局等構造設備規則に記載された以下の要求を満たす設備を用いて製造を行っている。 ・ 当該製品の製造を行う他の区域から明確に区別されており、かつ、空気処理システムが別系統にされていること。 ・ (空気処理システムは)微生物等による製品等の汚染を防止するために適切な構造のものであること。 ・ (空気処理システムは）必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること。 ・ 当該区域で使用した器具の洗浄、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備を有すること。

・ 可用性、有効性、持続可能性の評価など、追加のリスク管理手段があれば記述する。
・ 残存するリスクの有無を検討して記述する。
・ ハザード、リスク、およびリスク管理措置の伝達方法を記述する。

表 4-2 **リスク管理措置の伝達方法の記載例**

本リスクアセスメント結果は社内の病原体等安全管理委員会に報告される。

・ 運用及び保守手順を記述する。

表 4-3 リスク管理措置の運用および保守手順の記載例

製造に用いる設備に対しては、社内手順に従い適切な頻度・内容でメンテナンスされる。

・ 必要な教育訓練を記述する。

表 4-4 リスク管理措置に必要な教育訓練の記載例

既述した教育訓練および適格性評価に加え、当該リスクアセスメントの結果が作業者の定期的な教育に用いられる。

165

166 ・ 定期的なレビューサイクルの実施方法を記述する。

167

168 表 4-5 リスク管理措置の再評価に係る記載例

既述した内容に影響するような変更が発生した場合、変更内容は病原体等安全管理委員会または責任者によりレビューされ、必要に応じて本アセスメントの改訂を行う。

169

添付資料 4-3-4　別紙

リスク評価の流れに沿った様式の例を以下に示す。これらの様式例は各製造所の文書体系等に合わせて変更して、実情に合った文書として利用することを想定している。したがって無理にこれらの様式に当てはめる必要はない。製造所の実態に合わせ、責任者や作業者が確認しやすい記載内容として整備することが望ましい。

1. リスク評価のための情報収集に係る様式例

(1)　製造場所の概要

機関/施設名	
製造区域名称	
管理者/責任者	
場所	
関連する標準操作手順(SOP)	
調査実施日	年　月　日

(2)　作業の概要

(3)　潜在的リスク

(4)　作業手順

使用機器・器具

(5)　製造施設の運用状況

(6)　関連する人的要因

(7)　作業者リストおよび適格性評価状況

作業者名	作業名	適格性評価

(8)　その他の要因

(10)　曝露や放出が発生する可能性

(11)　曝露や放出の可能性

(12)　曝露や放出の結果

作業者への曝露	☐ 影響を無視できる	☐ 影響がある
外部環境への漏洩	☐ 影響を無視できる	☐ 影響がある

2. リスク評価に係る様式例

(1) リスク評価の概要

機関/施設名	
製造区域名称	
場所	
アセスメント責任者	
アセスメント実施日	年　月　日

(2) リスクの見積もり

		曝露や放出の可能性				
		まれ	ありそうもない	可能性がある	可能性が高い	ほぼ確実
曝露や放出の結果	深刻な影響がある	中程度	中程度	高い	非常に高い	非常に高い
	影響が大きい	中程度	中程度	高い	高い	非常に高い
	影響がある	低い	低い	中程度	高い	高い
	影響が少ない	非常に低い	低い	低い	中程度	中程度
	影響を無視できる	非常に低い	非常に低い	低い	中程度	中程度

(3) 初期リスクと優先措置

	初期リスク	初期リスクは許容できるか？	優先度
作業者への曝露			
外部環境への漏洩			

(4)　リスク管理措置の必要性

全体的な初期リスク	非常に低い	低い	中程度	高い	非常に高い
追加のリスク管理措置なしで作業を進める必要があるか？					
作業には追加のリスク管理措置が必要か？					

3. リスク低減策の立案に係る様式例

(1) リスク低減策の概要

機関/施設名	
製造区域名称	
場所	
計画責任者	
策定日	年　月　日

(2) リスク評価の判定結果とリスク管理措置

（2） リスク管理措置の実現可能性／持続可能性、納期と設置時間、訓練の可用性

（3） リスク管理戦略の計画

（4） 許諾要件に関わる国内法または規制

（5） 追加のリスク管理手段（可用性、有効性、持続可能性の評価など）

（6） 残存するリスクの有無

（7） リスク管理措置の伝達方法

（8） リスク管理措置の運用

（9）リスク管理措置に必要な教育訓練

（１０）リスク管理措置の再評価に係る記載例

4. リスク低減策の実行に係る様式例

(1) リスク低減策の概要

機関/施設名	
製造区域名称	
場所	
実施責任者	
実施日	年　月　日

（2）低減策実行に関わる部門への周知

（3）実行に必要な手続き（法規対応、手順書、教育訓練等）

（4）実行後に生じた計画と異なる事象や関係部門からの意見

5. リスク低減策の結果レビューに係る様式例

(1) レビューの概要

機関/施設名	
製造区域名称	
場所	
レビュー責任者	
レビュー実施日	年　月　日

（1）低減策の実効性・効果

（2）低減策の継続可能性（リソース確保、阻害要因、教育訓練）

（2）改善事項と今後のレビュー頻度

製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備

1　一般事項

製造所におけるバイオセーフティに対応した構造設備に必要な空調設備や構造設備機器は、リスク管理戦略として本文「5.1　構造設備の設計」の例示されたポイントを考慮しなければならない。バイオセーフティの実践においては、リスク管理を前提として、付録 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、1.4 項に記載の表 1.4-1 を参照できる。各項目への BSL1 から 3 の適用には、リスク管理戦略に応じて対応すべきであり、各項目の全てが同一の BSL 分類とならないこともある。

2　安全キャビネット（バイオセーフティ対策用キャビネット）

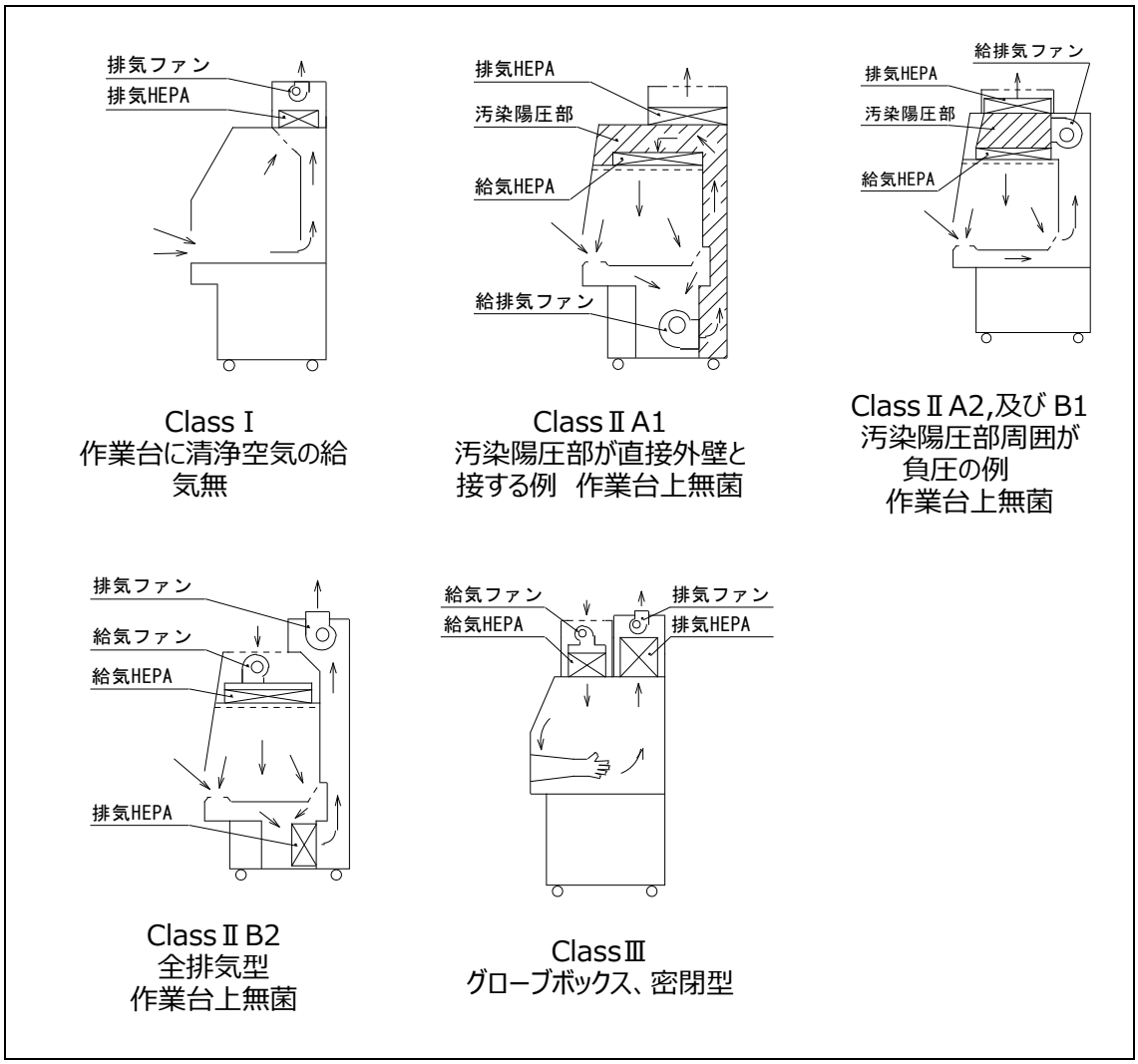
安全キャビネットはバイオハザード対策として幅広く使用され、バイオハザード対策用クラス II キャビネットの日本産業規格 JIS K3800:2021、NSF/ANSI49:2014 などにもとづいて設計・製造されている。標準的な安全キャビネットの分類、基本的な構造及び運用方法等を紹介する。また、安全キャビネットの分類や仕様事例については、NIH より発行されている Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6th Edition に詳細に記載されており、参考にされるとよい。

2.1 安全キャビネットの分類

安全キャビネットは基本構造によって、クラスⅠ、クラスⅡ及びクラスⅢに分類され、クラスⅡは作業の目的別に A1、A2、B1 及び B2 に分類される。無菌的取り扱いを必要としない場合はクラスⅠを選択し、中程度の封じ込めと無菌的取り扱いを必要とする場合はクラスⅡの選択、高度な封じ込めを必要する場合はクラスⅢの選択をする。図 4-1 に示すように、クラスⅡは気流による無菌的取り扱いと封じ込めを両立するために複雑な制御方式をとっており、安定的な機能維持に関しては、設置場所と運用に注意が必要となる。WHO の実験室バイオセーフティマニュアル（第 4 版）では、クラスⅡの複雑な気流は周辺環境の要因により安全キャビネットの性能が影響を受ける可能性があり、製品の無菌的取り扱いを必要としない場合はシンプルな設計であり作業者に対してより強い防護を提供するクラスⅠが選択肢であるかもしれないと記載してあり、運用時における配慮が必要である。

安全キャビネットのクラス分類と気流方式例を以下に示す。

図 2.1-1　安全キャビネットのクラスと気流方式例



再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン 2019（手引き）：経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構　より転載

また、JIS K3800:2021 にはクラスⅡタイプ別の分類と取り扱い可能物質の記載があり、表 2.1-1 に示すように、対象とする病原体等が不揮発性であれば、クラスⅡの全てのタイプを採用できる。病原体等の場合、通常は固体、液体、エアロゾルといった性状を示すため、この表 2.1-1 によれば、クラスⅡタイプの全ての分類が使用可能である。

表 2.1-1　キャビネットのタイプ別取り扱い可能物質

取り扱い物質		キャビネットのタイプ			
		タイプ A1	タイプ A2	タイプ B1	タイプ B2
生物材料		◎	◎	◎	◎
不揮発性有害物質（放射性物質を含む）		◎	◎	◎	◎
ガス状または揮発性有害物質[*1]	基準値以下	◎	◎	◎[*2]	◎
	低濃度	○	○	◎[*2]	◎
	中濃度	—	—	◎[*2]	◎
	高濃度	—	—	—	—
ガス状または揮発性の放射性物質		—	○	◎[*2]	◎

*1 作業環境に悪影響を与えるガス状又は揮発性有害物質の高度は、次のように分類する。

・　基準値以下　実験室に排気しても作業環境基準を超えない濃度。

・　低濃度　実験室に排気すると作業環境基準を超えるため、屋外排気を必要とする濃度。

・　中濃度　直接ダクト接続による屋外排気を必要とする濃度。

・　高濃度　ガスマスクを必要とする濃度、又は爆発の恐れがある濃度。

なお、ここに関わる規定としては、労働安全衛生法（昭和 43 年法律第 57 号）、悪臭防止法（昭和 46 年法律第 91 号）、大気汚染防止法（昭和 43 年法律第 97 号）などがある。

*2 タイプ B1 キャビネットでは、ガス状物質は作業領域の奥で取り扱うことが望ましい。

ＪＩＳ K3800:2021 バイオハザード対策用クラスⅡキャビネット：日本産業規格 より転載

2.2 安全キャビネットの検査項目

クラスⅡの安全キャビネットの封じ込め性能は気流バランス、本体の気密性及び HEPA フィルタによるろ過から成り立っている。クラスⅡの標準型安全キャビネットは要求される性能や試験方法が定められている。安全キャビネットの検査項目では、製造業者が型式認定を受ける時と、ユーザへ納入する時の受け渡し検査と現場検査項目があり、表 2.2-1 に示す。

表 2.2-1 クラスⅡ安全キャビネットの各検査項目と実施事例表

項目		型式認定検査	受渡検査（個別出荷時）	現場検査	
				設置・移設	維持・管理[*4]
密閉度[*1]		○	○	オプション[*2]	オプション[*3]
HEPA フィルタ透過率		○	○	○	○
送風機の性能		○	－	－	－
生物学的気流バランス	作業者安全性	○	オプション	オプション	オプション
	試料保護	○	オプション	オプション	オプション
	相互汚染防止	○	オプション	オプション	オプション
吹出し風速		○	○	○	○
流入風速		○	○	○	○
間口当り排気量		○	－	－	－
気流方向		○	オプション	オプション	オプション
騒音・照度・振動		○	－	－	－
安定度・強度		○	－	－	－
シンク漏水		○	－	－	－
絶縁抵抗・耐電圧		○	－	－	－

*1 密閉度の試験方法は構造によって異なる。負圧部に囲まれていない汚染陽圧部を持つ旧型の安全キャビネットはヘリウムガス法もしくは SF6 ガス法による試験。その他の BSC は汚染陽圧部が負圧部に囲まれており、より安全な構造であり、正圧維持法と石けん法を加えた 4 種より選択可能である。

*2 オプションであるが、行うことが望ましく、省略すると不都合が起き易い。

*3 毎年検査はオプションだが、数年に 1 度が望ましい。また密閉部分のチャンバーを開けた後は必須である。

*4 新感染症法（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（平成 19 年 6 月 1 日）」（改正感染症法））では、年 1 回以上の点検が義務付けられている。

再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン 2019（手引き）：経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構　より転載

注）＊2 のオプション項目は、実施の可否についてリスクを考慮して決定すべきである。妥当性が示されない場合は原則実施とすべきである。

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」

2.3 安全キャビネットの設置

安全キャビネットの封じ込め性能を保つには、安全キャビネットの前面開口部の流入気流の安定が重要である。安全キャビネットの近傍での気流変動は安全キャビネット内で発生するエアロゾル等の外部への漏洩リスクを高める要因となる。安全キャビネットの設置場所に関しては以下の項目を検討するべきであるがこれに限ったものではない。

- 壁、柱、ドアや窓等との位置関係
- 空調、換気システムの給排気口との位置関係
- ヒトやモノの動線との位置関係
- 他の装置、設備との位置関係
- 清掃、メンテナンス時の作業領域

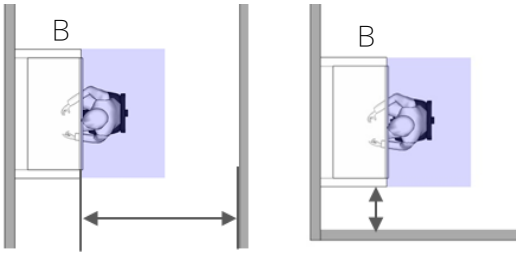
参照文献より安全キャビネットの設置場所に関する留意事項を図 2.3-1 に明示する。

図 2.3-1 安全キャビネットの設置場所に関する留意事項

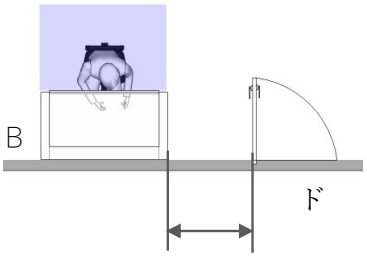
：作業動作スペース
BSC：安全キャビネット

1）壁・柱、ドアや窓等との位置関係

☑ 壁・柱との距離を確保することが望ましい

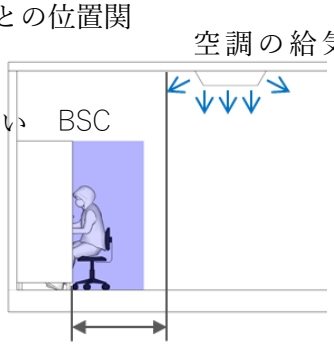


☑ ドア・開閉可能な窓の周辺での設置は避けることが望ましい



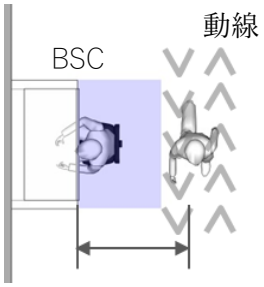
2）空調・換気システムの給排気口との位置関

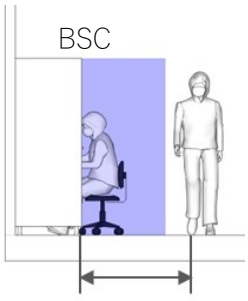
☑ 空調気流の影響を受けない位置に調整することが望ましい



3）ヒトやモノの動線との位置関係

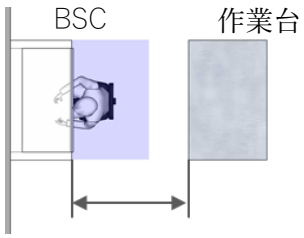
☑ 移動・作業動線との位置関係に配慮することが望ましい



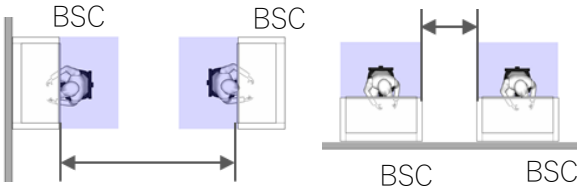


4）他の実験機器との位置関係

☑ 作業台等の障害物に影響を受けない位置に設置することが望ましい



☑ 複数台設置する場合は、相互距離を確保することが望ましい



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」

再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン 2019（手引き）：経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構　より転載

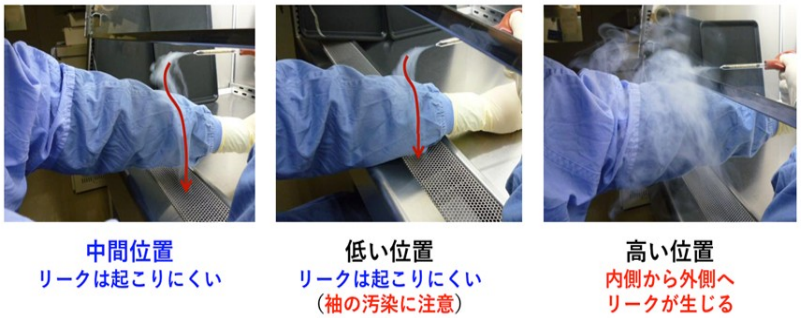
2.4 安全キャビネットの使用時の注意事項

以下に安全キャビネットの使用上の注意事項例を記載するが、これらの注意事項例には内部環境の清浄度維持を考慮した事項も含まれるため、封じ込め性能についてのみ考慮する場合には、密閉型のグローブボックスであるクラスⅢを除いて、封じ込め性能に大きく影響する前面開口の流入気流の安定性を考慮した運用が求められる。また、安全キャビネットの前面開口部への腕や資材の出し入れ、近傍での作業者の動きが流入気流にどのような影響を与えるかなど、可視化映像（スモークテストなど）で確認することが有用である。

- 原則として 24 時間連続稼働とする。
- 前面開口部は決められた高さで操作する。
- バイオセーフティのリスクに対応した衣服で使用する。
- 内部の作業台及び周辺は定められた方法で除染、消毒や清拭を選択し実施する。
- 安全キャビネットへの腕や資材等の出し入れは最小限とし、動作はゆっくりと行い前面開口部流入気流を乱さないように注意する。　（前面開口を横切る動作を最小限とする）
- 安全キャビネット内部の空気の吸込み口の空気の流れを阻害しないようにする。
- エアロゾルを発生させる可能性のある機器類（ミキサ、遠心分離、アスピレータ等）の操作は前面の開口部から離しておく。
- 安全キャビネット内での操作は、安全キャビネットの前面開口部流入気流が安定してから始めるようにする。

注）安全キャビネットの開口部における腕の位置によって、気流の変化が生じ、内部から外部へのリークのリスクは変動するので注意する。図 2.3-2 参照

図 2.3-2　安全キャビネットの開口部における腕の位置による気流の変化



出典：国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　安全管理研究センター

3　アイソレータ

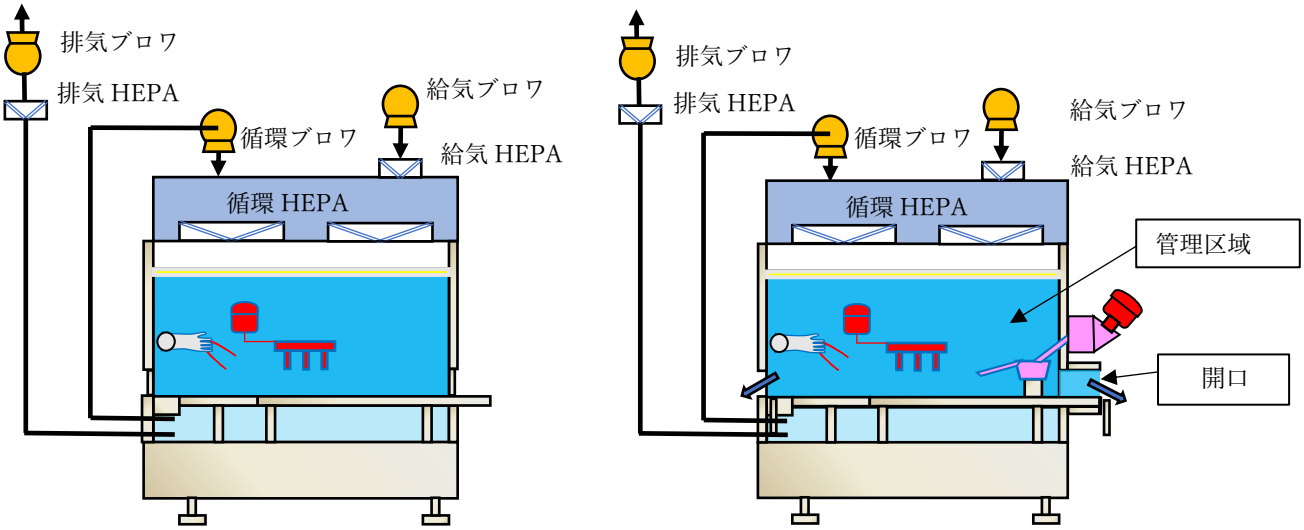
適切に設計されたアイソレータはバイオセーフティに対応した構造設備として使用できる。アイソレータの分類や HEPA フィルタの配置、バイオセーフティとして考慮が必要なリスクアセスメントの項目を紹介する。

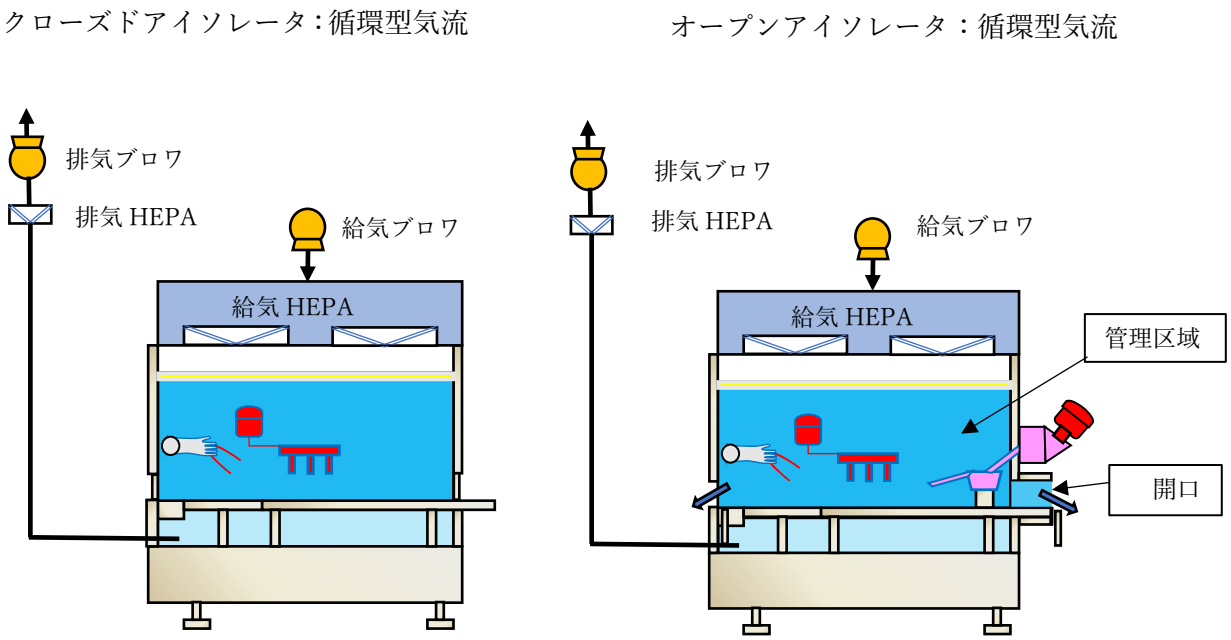
3.1 アイソレータの分類

アイソレータは大きく分けてクローズドアイソレータとオープンアイソレータの 2 つに分類される。主な用途事例として、クローズドアイソレータは比較的小ロットの製造プロセスがアイソレータ内で完結し、アイソレータ外部との出入りは無菌接続を使うなどとした外部への開口がない場合であり、オープンアイソレータは、資材などを連続的に導入し、アイソレータ内の製造プロセスを経て連続的に排出され、外部への開口がある場合である。いずれのアイソレータもリスク管理戦略のもと適切な設計と運用を行うことで、バイオセーフティへの対応は可能である。封じ込めが必要な構造設備としてクローズドアイソレータを陽圧で使用する場合、病原体等の発生部位からアイソレータ外へ漏れないように内部の気流や HEPA フィルタの配置などの検討を行うことが必要である。クローズドアイソレータを陰圧で使用する場合は、封じ込めの用途としてリスクの最も低い運用である。また、オープンアイソレータを陽圧で使用する場合、病原体等がアイソレータの開口部から直接設置環境に流出しないように、アイソレータ内部の圧力バランスを検討しなければならない。無菌環境と封じ込めを両立させるためには専門的な知識が必要となるため、製造業者とリスクの共有を行ったうえで設計することが望ましい。

アイソレータの分類と気流制御の事例を図 3.1-1 に示す。

図 3.1-1 アイソレータの分類と気流制御の事例

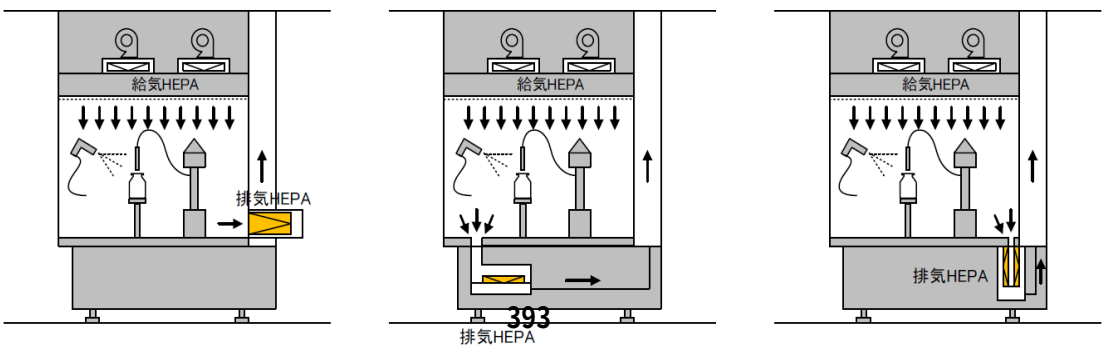




3.2 アイソレータの HEPA フィルタの配置

アイソレータの封じ込め性能はアイソレータの気密性、気流、HEPA フィルタの配置から成り立つと考えられ、内部圧力の陽圧または陰圧の制御方式は、無菌製剤の製造における無菌の環境維持と、封じ込め性能の維持のリスク管理戦略にもとづいて決定されるべきである。陽圧のアイソレータで病原体等の発生源が作業エリアである場合、内部の気流の制御と作業エリアの直近に HEPA フィルタをとりつけるなど、病原体等の漏出リスクを含むリスク管理戦略の策定が重要である。陽圧のアイソレータにおいても、安全キャビネットのクラス II と同様に一部循環や全排気などの目的に応じた設計が可能である。アイソレータの排気 HEPA フィルタ（循環 HEPA フィルタ）の配置に関する参考例を図 3.2-1 に示す。

図 3.2-1　製剤の製造ラインにおけるアイソレータの排気 HEPA フィルタ（循環 HEPA フィルタ）の設置位置事例



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」

2019 年 ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering, Inc)（日本本部年次大会 Workshop 8 SPP COP 発表資料より転載

3.3 アイソレータのリスクアセスメントと設計

アイソレータのバイオセーフティに関わるリスクアセスメント例として以下の事項を含むが、これに限ったものではない。

- 設置環境
- 構造材料
- 目的とする製造工程への適合
- トランスファシステム
- オペレータインターフェース
- 空調システム
- 操作システム
- 内部環境モニタリング
- クリーニング
- 生物学的除染
- メンテナンス
- 作業者の安全性
- 目的に応じた封じ込め性能
- 気密性
- 内部気流や気流のバランス
- 排気または循環の HEPA フィルタの配置と性能
- 不活化と洗浄

これらのリスクアセスメントの結果に従い、アイソレータの仕様は設計的要求事項または設計として以下の事項を考慮しなければならない。

- 物理的なサイズと重量の制約要件
- 原材料等の移送要件
- 気流要件
- 内部圧力要件
- 気密要件
- 生物学的除染の要件
- モニタリングの要件
- オペレータの操作要件
- 構造要件
- 封じ込め要件
- 不活化及び洗浄要件

・ メンテナンス要件

3.4 アイソレータの使用時の注意事項

アイソレータの使用上の注意事項を記載する。尚、これらの注事項には内部の清浄度維持を考慮した事項も含まれる。

・ 内部圧力が安定してから製造工程を進める。
・ バイオセーフティのリスクに対応した衣服で使用する。
・ アイソレータのグローブへの腕や資材等の出し入れは最小限とし、動作はゆっくりと行い内部圧力の大きな変動を起こさないように注意する。
・ エアロゾルを発生させる可能性のある機器類（ミキサー、遠心分離、アスピレーター等）の配置と操作は内部の気流を考慮した場所におく。

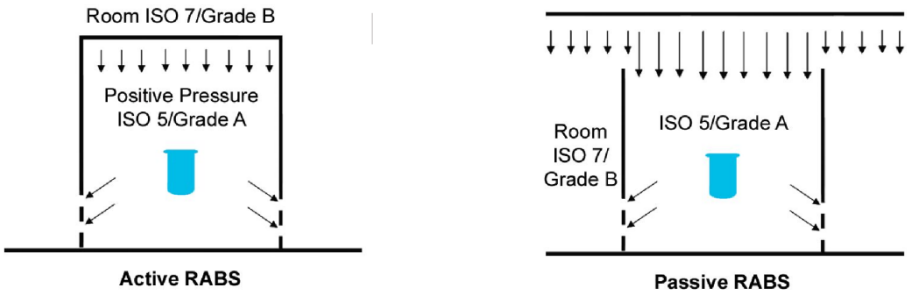
4 閉鎖系 RABS (Restricted Access Barrier System)

閉鎖系 RABS はアイソレータと同様にバイオセーフティに対応した構造設備として使用できる。全般的に RABS の構造と運用には様々な形態があり、バイオセーフティを目的とした構造設備として RABS を使用する場合には、構造と運用に関して特に注意が必要である。

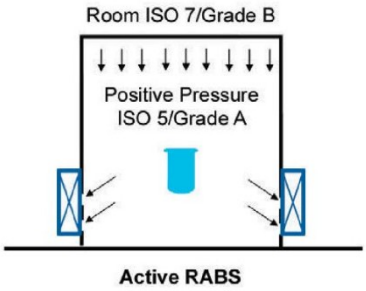
4.1 RABS の構造と運用にもとづく分類

RABS の構造と運用にもとづく分類事例について、参考文献をもとに紹介する。ISPE より発行された Baseline Guide Volume3 では、操作面の視点からオープン RABS とクローズド RABS に分類しており、オープン RABS は生産中まれにドアを開いた特定の介入を許容し、クローズド RABS は生産中ドアを常時閉じたままで、機械のセットアップ時にのみ介入できる。気流設計の視点からは、Active RABS と Passive RABS、さらには Active RABS でハザード製品の製造に適した RABS が紹介されている。図 4.1-1 に RABS の分類事例を示す。

図 4.1-1 ISPE による RABS の分類



Active RABS　　Passive RABS



ハザード製品の製造に適した Active RABS
ISPE　Sterile Product Manufacturing Facilities VOLUME3 Third Edition より転載

PHSS（Pharmaceutical & Healthcare Sciences Society）では RABS に関する専門書を発行しており、無菌プロセスや操作手順から作業者を隔離しようとする概念は変わらないが、構造面と運用面で様々な種類の RABS の事例を記載している。その中の定義としての分類を以下に示す。

4.1.1　クローズドオペレーション RABS

この RABS は最初のセットアップから最後の微生物除染の後まで、全ての RABS のドアが閉じた状態を維持することをいう。

1）クローズドデザイン RABS

クローズドデザイン形式の RABS の空調システムは、フレッシュエアを供給し、ダクトによる排気システムとし、バリア内で循環するダウンフローを形成する。

2）オープンデザイン RABS

専用の空調をもった Active 型と周辺のクリーンルームの天井からのダウンフローを利用する Passive 型があり、周辺の環境へ空気を流出する。

4.1.2　オープンオペレーション RABS

この RABS は微生物除染ステップ後の製造作業の間でリスク評価しバリデートされた手順により作業者の介入の為ドアを開くことがきる。

クローズドデザインまたはオープンデザイン RABS はクローズドオペレーションやオープンオペレーション RABS として使用可能である。

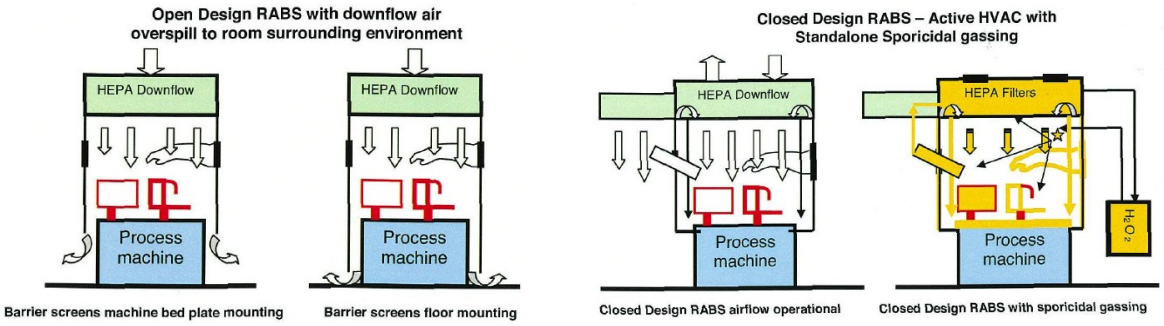
4.1.3　コンテインメント RABS

この RABS は気流防護や圧力差異を組み合わせた物理的バリアを特徴とした封じ込めデザインを用い、作業者の防護を目的とした封じ込めのアプリケーションを使用する。通常作

業で、メンテナンスや汚染除去の間は防護服を着用する場合がある。

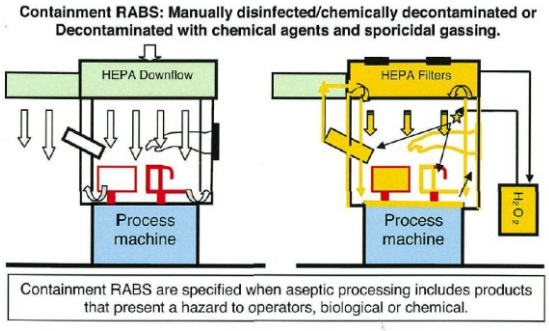
図 4.1-2 に PHSS による RABS の分類を示す。

図 4.1-2 PHSS による RABS の分類



オープンデザイン RABS　　ク

ローズドデザイン RABS



PHSS　Restricted Access Barrier Systems(RABS)　Technical Monograph No.15 より転載

ISPE も PHSS も RABS の構造と運用に応じて、封じ込め用途として使用できることが記載されている。

4.2 RABS のリスクアセスメントと設計

4.1 項に記載したように、RABS の構造設備と運用は多くの種類がある。その中でもバイオセーフティに関わるリスク管理戦略として検討すべき事項としては、アイソレータで説明した 3.3 項に加えて、設置環境の違いなど RABS 特有の事項にも注意をはらう必要があり、特に製造時に開放を伴う場合は、構造設備の設計のみならず運用面でのリスク管理戦略の策定が重要である。

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」

5　エアロゾル（Aerosol）とその防護対策

5.1 エアロゾルとは

エアロゾルの定義は分野により様々であるが、本指針では、気体中に浮遊する病原体等を含む固体および／または液体粒子と周囲の気体の混合体として定義しており、エアロゾルが病原体等を含むものとして暴露や拡散によってハザード源としての特徴を重視し、粒子径などによる区別はしていない。製造所における構造設備からのエアロゾルの環境への漏出について必要な防護対策の事例をエアロゾルの発生要因等も踏まえて紹介する。

5.2 製造工程でのエアロゾルの発生要因

製造工程でエアロゾルの発生や環境へ漏出する要因は以下のようなものがある。エアロゾルが発生する場合には、それがハザード源になり得るかどうか評価する必要がある。

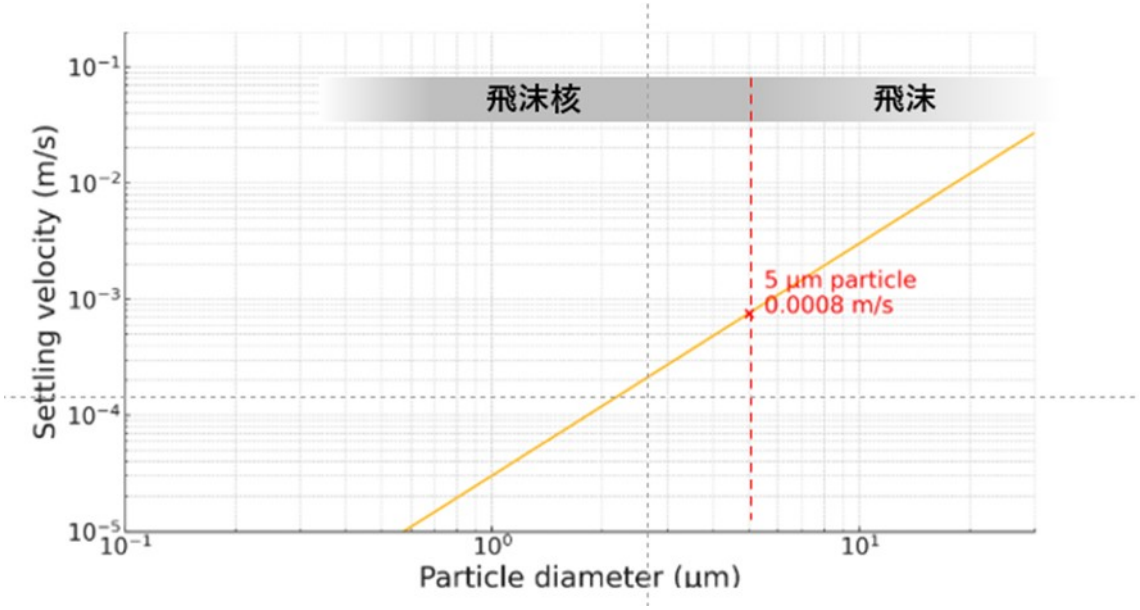
- 容器や配管、その他構造設備からのリーク及び漏れ
- 構造設備に対して圧力の変化を伴う操作
- 構造設備の破損
- 作業者の動作
- 停電などのユーティリティの喪失

より具体的な事例としては、ハザード源となる溶液の入った試験管等のチューブの開閉操作、遠心機や撹拌機から取り出す操作、培養容器からの液こぼれ、移送圧力のチューブからの漏れなどがある。

5.3 エアロゾルの漏出に対するバイオセーフティの対応

エアロゾルが製造環境に漏出した場合、作業者の呼吸器に入ったエアロゾルは、粒径が大きい飛沫ではほとんどが上気道に沈着し、粒径が小さなものも多くは上気道に沈着するが下気道に到達する場合もある事が確認されている。エアロゾルを粒子状物質としてとらえた場合、粒子状物質捕集装置の粒径別捕集効率に関する ISO7708 では、作業者の健康という観点から 3 種類の粒径分類として、鼻腔及びまたは口を通って吸入される吸引性微粒子、咽頭の下に位置する気道から気管、気管支、肺の肺胞へと向かう咽頭通過性微粒子、気管支から肺の肺胞まで届く吸入性微粒子が規定されている。図 5.3-1 に Stokes の法則と Cunningham 補正にもとづいて空気中の粒子径と沈降速度の関係を示した図を、図 5.3-2 に Stokes の法則に基づいたエアロゾル粒子の粒径と滞空時間の関係を示した図を参考として提示するが、これは粒子形状や密度を一定の条件に定義したものである。実際の製造環境においては、エアロゾルの粒子形状や密度、周辺環境の気流方向や風速など種々の変動条件があるため、この通りではない。

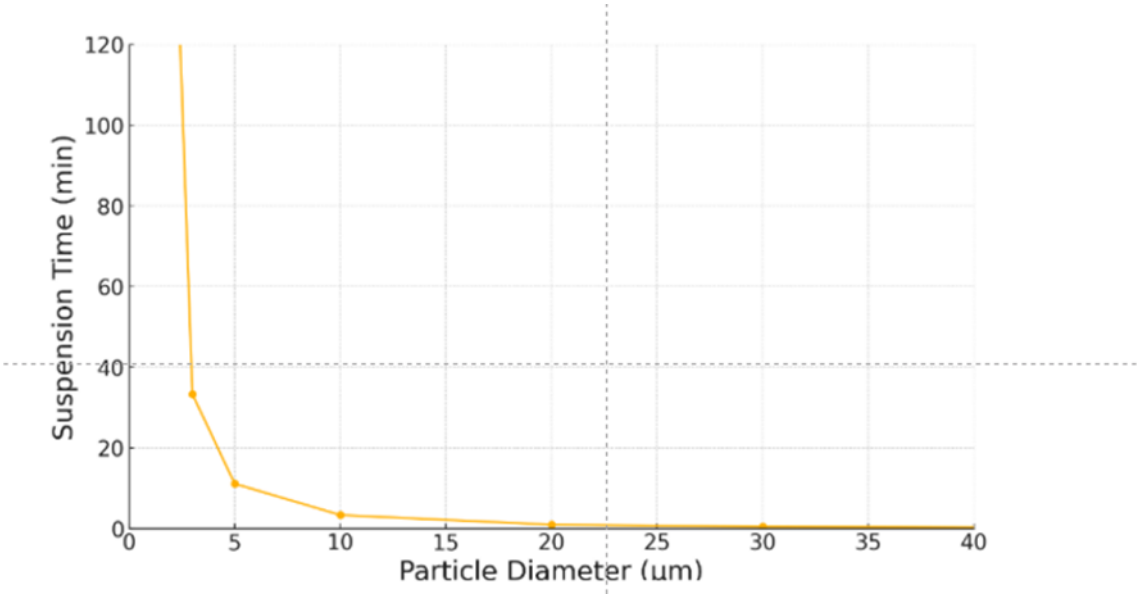
図 5.3-1　空気中の粒子径と沈降速度の関係



参考文献：Hinds, W.C., Aerosol Technology: Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles, 2nd ed., 1999.

図 5.3-1 では、エアロゾルの粒子径によって飛沫や飛沫核としての扱いになることを示している。また、エアロゾルが製造環境に漏出すると環境下での滞空時間は図 5.3-2 に示すようになり、飛沫核と呼ばれる直径が 5μm未満の粒子では空気中で長時間浮遊することがわかる。

図 5.3-2　Stokes の法則に基づいたエアロゾル粒子の粒径と滞空時間の関係



参考文献:

1) Hinds, W.C., Aerosol Technology: Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles, 2nd ed., 1999.
2) Nicas, M., Nazaroff, W.W., Hubbard, A. (2005). J. Occup. Environ. Hyg.

実際にハザード源として感染するかどうかは、製造環境に漏出した微少なエアロゾルにどのくらいのウイルス量が含まれているか、空気中を浮遊している間にハザード源が失活するかどうか、など様々な要因が関わってくるため解明は難しいとされているが、呼吸器だけでなく目、腸管粘膜を介した感染も起こりえると考えられている。製造工程中のエアロゾルの発生については、発生源となる工程作業で封じ込め機器の選定が重要である。また、製造環境に漏出するリスクがあった場合、エアロゾルの気流による排除、定期的な製造環境の清拭または除染などの失活化作業が有効である。さらにはリスクに応じて、作業者の個人防護具（PPE：personal protective equipment）の着用が推奨される。PPE としては、マスク、グローブ、メガネ、防護衣などがあり、呼吸の防護としては、フィルタや送気機能を備えた呼吸用の防護具などがある。

エアロゾルは目視で確認できるサイズではないため、エアロゾルの特性を理解して製造作業を行う必要があり、作業者の教育訓練としては以下の事項が必要である。

- バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関すること
- 感染リスクのある製品を扱う場合、その性質（バイオセーフティレベルや感染様式）や扱い方
- 作業室への入退室時における手順
- 作業室内の装置、器具等の取扱い方法並びに作業手順
- 感染リスクのある製品を扱う場合、その搬送等に関する容器及び手順

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」

418 ・ 廃棄物等の処理方法

419 ・ 緊急時の安全対策

420 ・ PPE の取り扱いに関する事項

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」

血液製剤の製造所における病原体等のリスクレベル

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」

1 はじめに

血液製剤は、輸血用血液製剤と血漿分画製剤および遺伝子組換え血液製剤の 3 つに大別されるが、本稿では輸血用血液製剤と血漿分画製剤の製造所で取り扱う原材料について、病原体等のリスクレベルの考え方を概説する。遺伝子組換え血液製剤については、製剤原料やハザードが他の２つと大きく異なるため、再生医療等製品の付録を参照されたい。

輸血用血液製剤と血漿分画製剤は何れもヒトの血液を原料とするが、本邦で流通する輸血用血液製剤は全て、国内献血から製造されたものであり、血漿分画製剤は国内献血と海外血（主に米国）由来のものがある。以降は献血血液を例として、病原体等に対する各種安全対策の概説とそこから想定されるハザードを特定したい。尚、採血国によって採血基準や検査項目は異なるが、海外血も同様の安全対策が講じられている事を注記する。

2 献血の流れと輸血用血液製剤原料の安全対策

献血希望者はまず、基本的な診察（血圧/脈拍測定、体温測定およびヘモグロビン濃度）を行い、健常であることを確認される。さらに、各種感染症リスクを想定した問診と医師による診断が行われ、基準に適合した者からのみ採血が行われる。問診時にリスクとして想定される病原体等と排除基準を下表（表 2-1）に明記する。

表 2-1　問診時にリスクとして想定される感染症と排除基準

リスクが想定される感染症	献血からの排除基準
はしか、風疹、おたふくかぜ、帯状疱疹、水ぼうそう	３週間以内の罹患者
細菌、ウイルス性の下痢性疾患	発熱を伴う下痢の１ヶ月以内の罹患者
伝染性単核球症、リンゴ病	６ヶ月以内の罹患者
肝炎、リンゴ病	１ヶ月以内に感染機会があった者
肝炎、HIV 感染	６ヶ月以内に持続感染者との濃厚接触の機会があった者
HIV 感染、B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症	感染既往がある者
各種輸入感染症	４週間以内に海外渡航歴がある者
各種プリオン病	クロイツフェルト･ヤコブ病(vCJD を含む)の保因者、感染機会があった者

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」

採血された献血血液は各地域の日本赤十字社の製造所（ブロック血液センター）に運ばれ、下表（表 2-2）に示す検査が行われる。検査基準を満たさない血液は医療系廃棄物として廃棄され、基準を満たした血液のみが血液製剤の製造に供せられる。加えて、輸血用血液製剤（赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤）の製造に供せられる献血血液は全て、副作用除去を目的とした白血球除去処理が行われるが、これも一部の病原体等（CMV、プリオン等）のリスク低減に有効である。逆説的ではあるが、輸血用血液製剤の製造に供される献血血液は、これら病原体等に対するリスクが低いと考えられる。

表 2-2　リスクが想定される病原体等と検査項目

リスクが想定される病原体等	検査項目
梅毒トレポネーマ	TP 抗体検査
B 型肝炎ウイルス（HBV）	HBs 抗原検査，HBc 抗体検査・HBs 抗体検査，HBV-DNA 検査
C 型肝炎ウイルス（HCV）	HCV 抗体検査，HCV-RNA 検査
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）	HIV 抗体検査，HIV-RNA 検査
E 型肝炎ウイルス（HEV）	HEV-RNA 検査
ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型（HTLV-1）	HTLV-1 抗体検査
ヒトパルボウイルス B19	PV-B19 抗原検査

3 血漿分画製剤の病原体等のリスクレベルの考え方

輸血用血液製剤については、バイアルあたりの原料血液が単一の供血者から成るため（一単位）、病原体等の混入リスクは個人レベルに限定される。一方、血漿分画製剤（凝固因子製剤、アルブミン、グロブリン等）については、数千から数万単位（～数千 L）に集合（プール）して製造されるため、輸血用血液製剤と比べて、病原体等の混入機会は増すことになる。そのため、血漿分画製剤の原料血漿については、血液センターの検査基準を満たしたもの（一単位）を一旦凍結し、2 ヶ月以上貯留保管する。貯留保管の間に排除すべきリスクの報告がなかったものが血漿分画事業者の製造所に運ばれ、規定の手順に従って融解・プールされる。ここでプールされた原料血漿（またはミニプール）は、改めて各種検査が行われ、特定の感染症リスクのある血漿を排除している。この時の検査項目は事業者によって一部異なるが、HBV、HCV および HIV を対象とする検査は必ず行われている。

このように血漿分画製剤についても、採血段階から病原体等の混入を防ぐための安全措置が講じられた原料を用いており、バイオセーフティの観点から留意すべきハザードは極めて限定的である。病原体等が同定されていない原料血液をハザードとして BSL に区分する事は非合理的であるが、各種検査等をすり抜けて病原体等が混入している可能性がある

かどうか、それが許容されるリスク範囲内であるかどうかについては、十分に吟味すべきであろう。

4 おわりに

血液製剤の製造所は、GMP 省令で定められた基準に適合している事が前提となっている。GMP 省令では、製剤の品質基準を満たすための施設・設備、運用等（廃棄物・廃液処理を含む）が規定されており、これはバイオセーフティ上のリスク低減にも有用である。特に血液製剤の場合、GMP 省令で規定された以上の追加措置が必要かどうかは十分に検討すべきであり、対策が必要と判断された場合も、まずソフト面での対応を優先すべきである。

例えば、血液が飛散する可能性のある作業については、ハザードが特定されていなくてもバイオセーフティ上の配慮は必要である。検査結果が判明するまでの間、オープンな環境での製造作業を控えるか、十分な対策を講じて行うべきであろう（有効な防護具を着用する、鋭利な器具を使わない等)。また、検査結果が判明した後も、病原体等の混入可能性を完全に否定することはできないため、製造作業者にそのリスクを周知し、安全対策の意義を含めた対応を指導・教育すべきである。製造責任者は、製造作業者の防護具が適切に整備されていること、廃棄物管理や入退室管理等、施設の運用が適切に行われていること、製造作業者への教育・周知が適切に行われていることを監督する必要がある。加えて、製造作業者の健康・衛生管理を適切に行うことも、バイオセーフティとして取り組むべき課題である。尚、病原体等が同定された試料（陽性コントロールを含む）を取り扱う製造所内の検査部門は、実験室バイオセーフティ等で定められた既知の対応をデフォルトとすべきであろう。病原体等が同定された試料の取り扱いは、これら関連法規や定められた運用手順に従う事で、バイオセーフティ上のリスクは許容レベルとなるはずである。

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」

再生医療等製品の製造所におけるリスク評価の考え方

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」

1 はじめに

国内にて再生医療等製品の製造を行う場合においては、必要に応じて、封じ込めを目的とした、バイオセーフティが必要である。対象とする病原体等のリスクレベルは、対象が作業者および周辺環境に及ぼす影響を個別に考慮し、それらが科学的根拠や妥当性を有するかを検証し、適切に決定される必要がある。

再生医療等製品の製造では、リスクの対象となる微生物のほとんどが本指針における病原体等に相当しないと想定するが、作業者の安全を確保する観点や、周辺環境に及ぼす影響を否定する観点より、製品あるいは原材料のリスクレベルに準じて、適切な封じ込め管理を実施する必要があると考える。一方で、製造では、特定の製品における生産計画とその手順に準じた運用を繰り返し実施することを前提としており、日々の管理や教育訓練など、製造における管理監督システムの適切な運用によって、一貫した封じ込め対策が継続的に達成できると考える。具体的には、製造所において、リスクの対象がどこに存在し、いつ、どこで、どの工程にて、どのような環境で曝露されるのかの情報について、バイオセキュリティを意識した考え方で管理することで、最小限の封じ込め対策で拡散を防止できると考える。したがって、対象のリスクレベルは、必ずしも実験室におけるバイオセーフティの実施レベルと同じとする必要はなく、製品（製造）毎にリスクアセスメントを実施し、製造所ごとにケースバイケースで決定することが望ましい。

再生医療等製品は、政令[1)]により、遺伝子治療用製品と細胞加工製品に区分され、それぞれで対象となる微生物とそのリスクレベルは大きく異なる。加えて細胞加工製品は、原料となるヒト体組織（自己／同種由来）の取り扱いや、遺伝子導入操作の有無などにより、作業者や周辺環境に及ぼす影響に対する考え方も異なる。そのため、再生医療等製品のバイオセーフティに関するリスクアセスメントは、以下の分類の考え方にて、必要に応じていくつかの考え方を組み合わせることによって、リスクになりうる対象とその影響の範囲を明確に理解することで、適切に実施することが望ましい。また、細胞加工製品におけるバイオセーフティの取り扱いに係る考え方は、エクソソーム関連製品の製造においても同様に考慮されるべきである。

2 遺伝子治療用製品

遺伝子治療用製品は、生体内で治療（*in vivo* 治療）を行うことを目的とした、プラスミドベクター製品、ウイルスベクター製品、遺伝子発現治療製品などが想定され、製品が微生物あるいはそこから構築される類似体となる。製造所では、ベースとなる微生物の種類およびその病原性等を明確にし、リスクアセスメントを実施してリスクレベルを決定することで、適切に対象の封じ込め対策が実施できるシステムを構築することが求められる。遺伝子

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」

治療用製品の製造では、宿主細胞を用いた微生物の増幅工程に限らず、微生物を取り扱う全ての工程に対して適切な拡散防止措置が求められる。ベクターの生産については、実施する封じ込め対策が、カルタヘナ法[2)]の第二種使用等の拡散防止措置に準じることが要求され、適宜申請が必要となる。

この他、ベクターを利用せず、遺伝子組換えウイルスを直接投与する治療方法（*in vivo* ウイルス治療）に用いる製品（腫瘍溶解ウイルス等）の製造においても、特定の微生物を増幅する工程を有するので、同様のバイオセーフティを考慮した、適切な封じ込め対策を実施する必要がある。

3 同種由来細胞加工製品

同種由来細胞加工製品では、原料かつ製品であるヒト細胞が、指針[3)-6)]により、不特定の患者に投与するのに十分なウイルススクリーニングの要求を含め、適切に無菌性を保証できる必要がある。そのため、原料細胞の無菌性が担保された同種由来細胞加工製品の製造工程においては、バイオセーフティを含む、封じ込め対策は求められないと認識する。

一方で、原料の受け入れから初代培養工程を含む初期工程群では、ドナー由来の体組織および単離された細胞の無菌性は保証されておらず、工程作業において、作業者の安全確保を考慮した、適切な封じ込め対策が考慮される必要がある。リスクアセスメントでは、体組織を採取する部位や採取方法、ドナースクリーニングで得られるウイルス検査等の情報をもとに、対象となる微生物とそのリスクレベルを決定することが求められる。

4 自己由来細胞加工製品

自己由来細胞加工製品では、原料かつ製品であるドナー由来のヒト細胞のウイルススクリーニング要求が、指針[7)-9)]により、特定の患者（ドナー）に投与するのに必要最小限となる。具体的には、ドナースクリーニング時における、HBV、HCV、HIV、HTLV および梅毒などの評価が最低限として要求されるのみである。そのため原料細胞の無菌性は十分に担保されているとは言えず、作業者の安全確保や周辺環境への拡散防止を目的とする封じ込め対策は、原料の受け入れから初代培養工程を含む全工程にわたって考慮する必要がある。リスクアセスメントでは、体組織を採取する部位や採取方法、ドナースクリーニングで得られるウイルス検査等の情報をもとに、対象となる微生物とそのリスクレベルを決定することが求められる。特に、対象となる微生物が製造工程によって増幅される可能性がある場合は、より慎重な対応が必要となる。他方、対象となる微生物が培養工程において増幅が想定されない場合は、リスクを過大に考慮することなく、製造所における管理監督のシステムの管理下であることを前提に、適切に妥当性を評価することでよい。

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」

5 遺伝子導入により調製される細胞加工製品あるいはその原料細胞

人工多能性幹（iPS）細胞の樹立やキメラ抗原受容体（CAR）T 細胞の調製など、生体外（*ex vivo*）にて細胞に遺伝子を導入する工程を有する製品群においては、遺伝子を導入する工程あるいは製品中に遺伝子導入に用いたベクター等の残留が否定できない工程では、作業者の安全確保や周辺環境への拡散防止を目的とする、適切な封じ込め対策が必要である。

製造所では、製品ごとに、対象となるベクターの種類およびその特性（ベースとなる微生物とその病原性等）を明確にし、ケースバイケースでリスクアセスメントを実施してリスクレベルを決定することで、適切に対象の封じ込め対策が実施できるシステムを構築することが求められる。また、遺伝子導入を行う細胞加工製品の製造においては、使用するベクターの種類により、実施する封じ込め対策が、カルタヘナ法の第二種使用等の拡散防止措置に準じることが要求され、適宜申請が必要となる。

6 参考文献

1) 平成 26 年 7 月 30 日付け政令第 269 号「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」　別表第２.
2) 平成 15 年法律第 97 号「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」.
3) 平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」.
4) 平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 3 号「ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」.
5) 平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」.
6) 平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 6 号「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」.
7) 平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に安全性の確保について」.
8) 平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 2 号「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」.
9) 平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号「ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」.

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」

試験動物施設におけるバイオセーフティの考え方

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」

1　動物施設のバイオセーフティ

医薬品製造所の動物の飼育施設の設置や取り扱いに関しての法規制を踏まえて、バイオセーフティ管理に関するハードとソフト面の管理については「動物の愛護及び管理に関する法律」の理念に沿って発出された厚生労働省通知「厚生労働省の所管轄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」および環境省告示「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」などが適用される。これらに基づき、実験動物の管理にはハード面とソフト面の両方が求められる。

ハード面の管理では、動物施設は、動物の健康と安全を確保するために適切な設備を整える必要がある。例えば、適切な温度と湿度を保つための空調設備や、清潔な水や餌を提供するための設備が求められる。また、衛生管理面では動物施設は定期的に清掃し、衛生状態を維持することが重要であり、感染症の予防や動物の健康維持が図られる。

ソフト面の管理では、管理規程として実験動物の管理に関する規程を整備し、遵守することが求められ、動物の飼育方法や実験手順、緊急時の対応方法などが含まれる。動物管理委員会を設置し、実験動物の管理に関する意見や提案を行うことが求められる。委員会は、動物の福祉を確保するための方針や指針を策定する。これらの管理体制を整えることで、実験動物の健康と安全を確保し、バイオセーフティ管理を適切に実施することが可能となる。

動物施設のバイオセーフティは、第一に試験動物から製造施設内への病原体等の汚染防止と、動物施設内での作業者の感染、および環境への拡散防止を目的とする。また、人から動物への感染防止として、作業者の健康管理、入室制限、教育訓練等を徹底することで、試験動物の健康・福祉と試験の科学的信頼性を確保することが求められる。したがって、製造所内ではバイオセーフティ委員会による承認・許可を受けるとともに、動物実験委員会での実験計画の審査と機関の長による承認も必要となる。ただし、製造所社の運用で品質管理部門長または工場長へ権限委譲を文書化して実施することは許容される。また、多くの動物施設では実験者と飼育作業者が異なることが多く、両者の情報共有による病原体等の拡散防止を組織内で文書化する必要がある。

動物試験におけるバイオセーフティ上の基本方針

- 適切な施設と設備の使用: 試験動物を管理する施設は、国際基準や地域の規制に準拠する。試験のための適切な設備（例: 不活化機器、バイオセーフティキャビネットなど）を設置する。
- 試験動物の取り扱い: 動物の取り扱いについては、適切な訓練を受けたスタッフによって行われる。動物の不必要な苦痛やストレスを最小限に抑えるための適切な手順を守る。

動物施設のリスクアセスメントの際に参考にすべき文献／ガイドライン

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」

1. 国際的ガイドライン等

・WHO LABORATORY BIOSAFETY MANUAL FOURTH EDITION
https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311
バイオセーフティに対するリスクに基づく技術的に中立かつ費用対効果の良いアプローチとしての実験室運営方法を示している。

・Biosafety and biosecurity: standard for managing biological risk in the veterinary laboratory and animal facilities. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, 8th edition. Paris: World Organisation for Animal Health (WOAH); 2018.
https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/1.01.04_BIOSAFETY_BIOSECURITY.pdf
獣医領域実験室と動物施設の生物学的リスクについてリスクマネージメントを活用した総括的な管理方法を示している。

・Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eight Edition
https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf
施設の設計、運営、動物の取り扱いなどについて、動物福祉の国際的な標準を設定したガイダンスを示している。

・International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS)
https://iclas.org/
実験動物科学の国際協議会が提供するガイドラインで、動物の倫理的取り扱いとケアに関する国際的な基準を示している。

2. 国内法規等

・厚生労働省通知「厚生労働省の所管轄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」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の一部改正について（科発 0220 第 1 号　平成 27 年 2 月 20 日）
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/honbun.pdf

・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（環境省告示第 88 号　平成 18 年 4 月 28 日）

・動物の愛護及び管理に関する法律（動物愛護法）（昭和 48 年法律第 105 号環境省）
https://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/laws/nt_r010619_39_5.pdf

・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
https://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/nt_h180428_88.html

・動物実験の適正な実施に向けたガイドライン　日本学術会議

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」

https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-k16-2.pdf

・農林水産省のカルタヘナ法に基づく遺伝子組換え生物等の取り扱い情報
https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/torikumi/index.html

2　動物試験室で使われる病原体について考慮すべき事項

動物バイオセーフティレベル（ABSL1、ABSL2、ABSL3）に応じて病原体等の種類と動物種を考慮した BSL に準じたハードとソフトの設計であることの確認が必要である。

リスクアセスメントする項目としては、接種経路と推定される病原体等の拡散する可能性は重要である。具体的には、呼吸器、腸管、皮下、筋肉等の接種部位、および呼気、血流、糞便、尿など排せつされる経路は慎重に考察する。さらに全身、局所、脳内、髄液、呼気、血流、糞便等の病原体等が増殖する部位は科学的な根拠により拡散防止の対象となる。

呼吸器、消化管、循環器等への感染により観察される出血、麻痺、壊死、発赤、発咳、発熱、下痢による病原体等の環境への排泄リスクも考慮する必要がある。

生物学的製剤の安全性試験や力価試験では動物施設内で病原体等が使用されることが多いため、バイオセーフティ上のアセスメントの例を示す。

2.1 百日せきワクチンの力価試験における菌脳内接種法について

- 百日せき菌は ABSL 2 での管理区域での取り扱いが必要である。
- 試験では攻撃用菌 18323 株の浮遊液 0.025mL を脳内に約 200LD_{50}（ただし、1 LD_{50} 中に含まれる菌数は 50～400 個/マウスでなくてはならいない）を注射して、14 日間観察する。注射後 3 日以内に死亡したものは、成績から除外し、14 日後に麻痺又は頭がい腫大を示すものは死亡に算入する。
- 毒素は非増殖性であり体外排せつリスクは低いが、解剖・廃棄処理工程における曝露事故や廃棄物の不適切管理が具体的なリスクとなる。したがって、密閉容器での廃棄、適切な不活化処理、防護具着用、記録管理、曝露時の緊急対応体制を徹底することがバイオセキュリティ管理の要点となる。最終的に発症マウスの処理方法は、組織で承認されている安楽殺後に冷凍し、離散しない容器に入れて専門業者により感染性廃棄物として焼却される場合や、施設内で焼却する場合がある。

以上のように、百日咳菌は脳内で増殖したため菌が高度に脳内に存在するが、脳内から体外への飛散リスクは低い。使用後の床敷きチップ、ケージ、および斃死マウスは、病原体の拡散リスク、被滅菌物の量的要素を考慮した適正な不活化方法で処理する。

2.2 破傷風トキソイド力価試験の毒素攻撃法について

・ 破傷風毒素は ABSL2 施設内での取り扱いは求められていないが、毒素量や接種経路によるケージ内への飛散が心配される場合は、汚染リスクを勘案して不活化処理を推奨する。
・ 試験では、破傷風毒素量を 100LD_{50}/マウス皮下投与/0.5mL（約 10ng）に調整した毒素液は、大腿内股部に皮下接種し、局所の麻痺、歩行障害等の症状とともに死亡を観察する。4 日間の観察期間には、視診（麻痺強弱）、触診（硬直）を行う。

発症マウス等は、病原体等の拡散リスク、被滅菌物の量的要素を考慮した適正な不活化方法とし、上述の百日せき菌接種マウスと同様に処理する。

3　動物試験室で使われる動物について考慮すべき事項

試験動物やその体液、排泄物によって病原体等が拡散するリスクは常に考慮すべきである。さらに動物同士の直接接触や、間接的な接触経路（例: ケージ、器具）が含まれる。

1.　動物の飼養・飼育方法を考慮する

動物の管理において飼育委託する場合は、委託先業者が実施している動物の取扱者の教育レベルが適切であるか確認する必要がある。自社内での管理を含めて排泄物の処理方法、給水、ケージ、床敷きの交換頻度と汚染リスク管理は対象となる。

2.　感染した病原体等の拡散を防ぐための措置を考慮する

特に、生物学的物質の取り扱い時には、バイオセーフティレベルに応じた手順を厳守する。廃棄物である使用済みの生物学的試料や動物の廃棄物については、適切な処理と廃棄が求められる。また実験施設の清潔さを保つために、定期的な清掃と消毒を実施し、クロスコンタミネーションや感染リスクを低減する。

試験動物の取扱作業時に病原体に曝露されるリスクがあるため、感染動物からの直接的な接触や、間接的な接触（汚染された表面、空気中のエアロゾル）リスクを考慮する。動物の取扱者が感染動物と接触する際には、個人防護具（ラボコート、手袋、マスク、ゴーグル）を明確に規定して、意図しない病原体等の拡散や異なる実験動物や実験材料に交差汚染する可能性を排除する。

3.　動物の取扱者の教育訓練等について考慮する

（1）教育訓練として、試験動物を取扱うすべてのスタッフは、動物の取扱方法、感染制御、倫理的な観点などを含んだ適切な訓練を受ける。

（2）動物の福祉を考慮した適切な栄養や住環境、日常的な監視、および適切な鎮痛剤の使用を含んで、動物のストレスと苦痛を最小限に抑えるための管理システムを実行する。特に、使用するケージは、動物の種類とサイズに適した設計として、定期的に清掃・消毒され、試験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、適切な環境制御（温

度、湿度）を維持する。

4. 感染動物のバイオセキュリティについて考慮する

バイオテロ目的で悪意をもって病原体が増殖している動物を施設外に持ち出すことを防止する対応策を講じる。