

1 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

本参考情報は、一般試験法の微生物学的試験法(4.02抗生物質の微生物学的力価試験法, 4.05微生物限度試験法, 4.06無菌試験法), 生薬試験法(5.02生薬及び生薬を主たる原料とする製剤の微生物限度試験法), 参考情報のG3.生物薬品関連(日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件, バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験), G4.微生物関連(遺伝子解析による微生物の迅速同定法, 蛍光染色による細菌数の迅速測定法, 消毒法及び除染法, 微生物迅速試験法, 保存効力試験法)などの実施に際して考慮すべき微生物の安全な取扱いにおける基本要件を示すものである。

微生物を取り扱う作業に当たり、試験実施により生じるバイオリスクを的確に管理することが求められる。微生物を取り扱う際のリスクは、微生物の特性と取扱い作業内容により異なるため、そのリスクマネジメントにおいては、個々の作業ごとにリスクアセスメントを行ってリスクを特定、分析及び評価し、微生物取扱いを防護すると共に、バイオセキュリティ上のリスクを低減することが必要である。その実践に際しては、組織内にバイオリスク管理に関する責任者及び担当者を置き、運営のための規則と計画の策定に当たる。リスクを低減するために安全管理、個人用防護具、安全機器及び物理的封じ込め施設・設備の4要素を組み合わせる実験室バイオセーフティ対策を行う。構築したリスクマネジメント方法は、継続的なリスクレビューにより更新する¹⁾。

微生物の取扱いにおけるバイオリスク管理に必要な基本的な考え方を以下に示す。

1. 適用

本参考情報は、微生物関連試験を行う実験室(必要に応じて付帯設備を含む)などに適用する。なお、医薬品製造工程は対象としない。

2. 用語の説明

本参考情報で用いる用語の定義は、次のとおりである。

2.1. 実験室(Laboratory) : 検査、試験、研究のための実験などを行う目的で微生物を取り扱う施設・設備。

2.2. バイオハザード(Biohazard) : 生物及び生物由来物質による災害。

2.3. 微生物リスクレベル分類 : 微生物取扱者及び関連者に対する微生物のリスクを分類したもの。

2.4. 実験室バイオセーフティ(Laboratory Biosafety) : バイオハザードのリスクに応じたリスク低減対策をバイオセーフティと呼ぶ。病原体又は毒素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。その中でも、実験室バイオセーフティは、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4要素を組み合わせる。

2.5. 実験室バイオセーフティレベル(Biosafety Level, BSL) : 実験室バイオセーフティを実践する4要素の組み合わせにより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。

2.6. バイオセキュリティ(Biosecurity) : 防護・監視を必要とする重要な生物材料(Valuable biological materials)への不正アクセス、紛失、盗難、濫用、悪用、流用又は意図的な放出を防止するための実験施設内における防御や制御を示す。

2.7. バイオリスク(Biorisk) : 実験室バイオセーフティ及びバイオセキュリティ上の両方を併合し、危害をもたらす有害な事象(偶発的感染、不正アクセス、紛失、盗難、濫用、悪用、流用又は意図的な放出など)が起こる可能性や機会を含め、

2.8. バイオリスクマネジメント(Biorisk Management) : リスクアセスメント(Assessment)、リスク低減(Mitigation)、実施(Performance)の3要素で構成されている。

2.9. 微生物取扱者 : 実験室において直接微生物を取り扱う者及び実験室施設の維持管理のために実験室へ入室する者。

2.10. 関連者 : 微生物取扱者と直接あるいは間接的に接触する実験室使用者、微生物取扱者の同僚あるいは同居人など感染の可能性のある者。

2.11. 標準微生物学実験手技(Good Microbiological Technique, GMT) : 微生物を安全に取り扱う標準的技術。技術取得のための教育プログラム、標準作業手順書、規則などの整備を含む。

2.12. 個人用防護具(Personal Protective Equipment, PPE) : 微生物取扱者をバイオハザードから防護するために個人で装着する用具一式。例えば、マスク、呼吸器保護具、ゴーグル、手袋、防護服、靴カバーなど。

2.13. 安全機器(Safety Equipment) : 微生物取扱者を生物学的危険物質曝露から防護する装置、機器、器材一式。例えば、電動ピペット、密閉容器、生物学用安全キャビネット(Biological Safety Cabinet)など。生物学用安全キャビネットは、機器内で発生したエアロゾルの機器外への漏出を防ぐことを目的とした装置のことで、開口部に気流によるエアバリアを形成して機器内外を隔絶する開放型と閉鎖されたグローブボックス型の装置がある。

2.14. 物理的封じ込め施設・設備 : 微生物リスクレベル分類に応じて微生物の取扱いを安全上管理する施設・設備。物理的封じ込めレベルにより1から4までの4段階に分類される。

2.15. 管理区域 : バイオリスク管理が必要な区域。微生物取扱い実験室の他、バイオハザードのリスクがあると考えられる廃棄物処理施設・設備、排水処理施設・設備、空調機械室などを含む。

3. 微生物取扱いにおけるリスクアセスメント

個々の試験の実施計画において微生物取扱い作業に伴う以下のリスクについて評価する。

3.1. 実験室バイオセーフティ上問題になるリスク

3.1.1 微生物の特性によるリスク

(i) 微生物のリスクレベル分類によるリスク

微生物は、分類上の種や株ごとにヒトに危害を及ぼす程度が異なることから、微生物に感染した場合の微生物取扱者の症状や関連者への影響を考慮し、リスクが低いものから順に微生物リスクレベル1から4までに分類する(表1)。個々の微生物リスクレベルの分類は、国や地域、対象(ヒトや家畜)、有効な治療法や予防法の有無、感染の成立に必要な最少感染量、感染経路、使用する量、作業内容などによって異なる。なお、国内に存在しない微生物は高いリスクレベルに分類する機会が多い。

(ii) 微生物の感染経路や曝露経路によるリスク

105 微生物取扱いに曝露が想定される微生物の感染経路を検討
106 する。自然感染では口腔、鼻腔、眼の粘膜が感染経路になりや
107 すく、粘膜への接触、経口感染、飛沫感染、空気感染、媒介昆
108 虫の有無などを検討する。実験室内感染においては、針刺感染、
109 皮膚の傷からの感染、器具などの汚染物への接触による感染に
110 留意する。

111 (iii) 宿主の感受性によるリスク

112 使用する微生物に対する微生物取扱者の感受性が異なるリ
113 スクについて検討する。感染の予防策として、ワクチンの接種
114 によって微生物取扱者に抵抗性を付与し、当該感染症の発症
115 などのリスクを減らすことができる。

116 (iv) 関連法規に定める微生物によるリスク

117 法律²⁰⁾により定められている微生物種、株及び毒素は、そ
118 れらの使用、所持、保管、移動などに当たり、関連する法律を
119 遵守する。一般的事項については、それらを詳述した法令、通
120 知、事務連絡などを参照する。

121 3.1.2 取扱い作業によるリスク

122 (i) 取り扱う微生物の形状や量によるリスク

123 ピペット操作などは飛沫やエアロゾルを発生する機会が多く、
124 微生物を含むエアロゾルは気流によって広範囲に拡散するリ
125 スクが大きい。取り扱う微生物種、株及び毒素の量が多くなるに
126 従い、それらに付随するリスクが高くなることを考慮する。

127 (ii) 微生物取扱者の技量によるリスク

128 取り扱う微生物に関する十分な知識を有しない者又は適切な
129 微生物の取扱い方法について十分な教育・訓練を受けていない
130 者の作業は、リスクが高くなることを考慮する。

131 (iii) 取り扱う器具の形状によるリスク

132 ガラス器具を作業に用いることは、破損によって微生物を含
133 む内容物の汚染リスクが高くなるだけでなく、破損物で生ず
134 る傷などを介して感染するリスクが高くなることを考慮し、ガ
135 ラス器具を用いる際には、リスクを考慮して用途を検討する。

136 (iv) 作業内容に伴うリスク

137 液体又は粉体を含む容器の開封、ピペット又はピペッターを
138 用いた液体の取扱い、ボルテックスミキサーによる液体の攪拌、
139 遠心分離後の上清を他の容器に移し替える操作などは、エアロ
140 ズルを発生させるリスクが高くなることを考慮する。

141 (v) 作業工程ごとのリスク

142 作業工程が複数ある場合、各工程の作業内容によりリスクが
143 異なることを考慮する。

144 (vi) 微生物の受入・分与のリスク

145 微生物、株及び毒素の受入・分与に伴い、新たなリスクが生
146 じることを考慮する。

147 (vii) 微生物移動時のリスク

148 微生物を含む試料を移動する際には、管理区域内移動と管理
149 区域外への移動の場合でリスク(外部への影響)が異なることを
150 考慮する。

151 (viii) 感染性廃棄物のリスク

152 作業中に微生物で汚染した全ての器具や試料は、除染(消毒
153 又は滅菌)して微生物を不活化させるまでは感染のリスクがあ
154 る感染性廃棄物として取り扱う。

155 (ix) 緊急時のリスク

156 微生物取扱者の微生物曝露、施設・設備の汚染、微生物の
157 施設外漏洩などが発生した時の緊急時対応を考慮する。

158 3.2. バイオセキュリティ上問題になるリスク

159 微生物を取り扱う施設への入室管理や微生物の保管管理方法
160 が適切にとられていない状況は、微生物への不正アクセス、紛
161 失、盗難、濫用、悪用、流用、意図的な放出などがバイオセキ
162 ュリティ上のリスクになる。

163 4. 微生物取扱いにおけるリスク低減対策

164 評価により明らかになった各リスクに対しては、微生物取扱
165 い者や関連者にリスクを及ぼさないように、必要な対策を講じ
166 てリスクを低減する。実施に当たっては、以下の内容を含む。

167 4.1. バイオリスクマネジメント体制の構築

168 微生物を保有し、取り扱う機関は、微生物取扱者の人数に
169 係わらず、バイオリスクマネジメントに関する管理組織の構築
170 が求められる⁶⁻⁸⁾。

171 ・管理組織における役割、権限、責任を明確にする。

172 ・バイオリスクマネジメントに関する責任者を置く。

173 ・バイオリスクマネジメントの担当者を置く。

174 ・バイオリスクマネジメント運営のための規則並びに計画を策
175 定する。

176 実施する内容には、以下のものがある。

177 ・実験室バイオセーフティ上問題になるリスクを低減する。

178 ・バイオセキュリティ上問題になるリスクを低減する。

179 ・バイオリスク教育・訓練を実施する。

180 ・管理区域の施設・設備の維持管理計画を策定して実施する。

181 ・関連法規を遵守する。

182 4.2. 実験室バイオセーフティ上問題になるリスクの低減

183 微生物取扱いにおけるリスク低減対策には、主なものとして
184 安全管理、個人用防護具、安全機器・器材、物理的封じ込め施
185 設・設備の4要素がある。バイオリスクに応じて4要素を組み
186 合わせた実験室バイオセーフティ対策(表2)を行い、リスクを
187 低減する⁹⁾。

188 (i) 安全管理(Safety Management)

189 安全管理には、関連する全ての事項を含み、以下のものが必
190 要である。

191 ・微生物の安全な取扱いに必要な諸項目に関する規則を策定す
192 る。

193 ・標準微生物学実験手技(GMT)に基づく標準作業手順書を整
194 備する。

195 ・標準微生物学実験手技(GMT)を取得するため、継続的な教
196 育・訓練を行う。

197 ・微生物取扱者の健康管理に関し、使用する微生物に対する
198 ワクチンなどの効果的な予防法がある場合には、微生物取扱い
199 者のワクチン接種歴を把握する。

200 ・緊急時対策を整備する。

201 ・バイオリスク教育・訓練を実施する。

202 (ii) 個人用防護具

203 作業時には、適切な個人用防護具(PPE)を用い、微生物曝露
204 のリスクを低減する。個人用防護具(PPE)は、取り扱う微生物
205 の特徴と感染経路及び作業内容によって適切なものを選択する。

206 (iii) 安全機器

207 電動ピペットなどを用い、微生物取扱者が直接微生物に接
208 触することが無いようにする。器具・器材は破損しにくい材質
209 の漏出ししない容器を使用する。注射針などの鋭利な器具を廃棄
210 する際は、鋭利な器具が貫通しない容器(注射針回収容器など)
211 に廃棄する。

212 微生物を取り扱う作業は、生物学用安全キャビネットなどの
213 中で行い、発生するエアロゾルに含まれる微生物の曝露や作業
214 場所への拡散のリスクを低減する。エアロゾル感染のリスクが
215 高い試料は、エアロゾルを封じ込める対策を施した遠心機を使
216 用する。生物学用安全キャビネットなどの中で使用した安全機
217 器などは、生物学用安全キャビネットなどの中で除染後に持ち
218 出す。

219 微生物(芽胞や孢子を含む)は、封じ込め性能が担保されてい
220 ないクリーンベンチで取扱わない。

221 (iv) 物理的封じ込め施設・設備

222 微生物の特性及び作業内容をもとにリスクアセスメントでリ
223 スクレベルを設定し、必要な物理的封じ込め施設・設備を使用
224 する。施設・設備には、封じ込めレベルごとに定められた要件
225 があり^{10, 11)}、物理的封じ込めレベル3以上の施設・設備では、
226 作業中に発生する微生物を含むエアロゾルによる微生物取扱い
227 者への曝露の防止と周辺への漏洩を防止する有効な対策が必要
228 である。

229 (v) 微生物受入・分与時のリスク低減

230 受入及び分与に際しては、関連する法律²⁻⁵⁾を遵守する。機
231 関内に新たに微生物を受け入れる際には、その機関において微
232 生物リスクをアセスメントして実験室バイオセーフティレベル
233 (BSL)を設定すると共に、緊急時や曝露時の対応策など必要事
234 項を事前に決めておく。分与に際しては、事前に分与先の実験
235 室バイオセーフティを確認する。一般的事項については、それ
236 らを詳述した法令、通知、事務連絡などを参照する。

237 (vi) 微生物移動時のリスク低減

238 微生物試料を移動する際は、管理区域内での移動においても
239 適切な漏洩防止策をとる。管理区域外に移動する際には、試料
240 が漏れない三重梱包を施すことが基本となる¹²⁾。施設外に移動
241 する際には、法律²⁻⁵⁾を遵守する。

242 (vii) 感染性廃棄物のリスク低減

243 感染性廃棄物は、対象となる微生物に適切な薬剤又は高圧蒸
244 気滅菌法などにより確実に不活化する。不活化処理は、管理区
245 域内で完結する。

246 (viii) 緊急時のリスク低減

247 微生物の曝露、漏洩などの緊急事態が発生した場合に備えて、
248 適切な対処方法を文書化する。対処方法には、連絡方法、連絡
249 網の整備、具体的な対処方法、必要な器材・器具の備蓄、それ
250 らに対する教育・訓練を含む。それらを実施する組織体制を確
251 立しておく。

252 4.3. バイオセキュリティ上問題になるリスクの低減

253 バイオセキュリティ上問題になるリスクの低減には、以下の
254 内容を含む¹³⁾。

255 (i) 微生物取扱い者のアクセスコントロール

256 ・ID管理

257 ・微生物取扱い者の登録管理

258 ・施錠

259 ・入退室管理

260 (ii) 微生物のコントロール

261 ・微生物の保管出納管理

262 4.4. バイオリスク教育及び訓練

263 微生物取扱い者の技量の向上のため、微生物の取扱いに関す
264 るリスクの理解とその対策に関する教育訓練を行う。微生物の
265 特性、作業によるリスク、標準微生物学実験手技(GMT)の取

266 得と訓練、緊急時対応などが重要である。教育・訓練は、繰り
267 返し行う。

268 4.5. 関連法規の遵守

269 法律²⁻⁵⁾で指定される特定微生物などの取扱いについては、
270 微生物や毒素の所持、出納管理、移動などについて、関連する
271 法律を遵守する。一般的事項については、それらを詳述した法
272 令、通知、事務連絡などを参照する。

273 5. バイオリスクマネジメントのレビューと更新

274 リスクマネジメントは、計画Plan-実行Do-評価Check-改善
275 Act (PDCAサイクル)により実施する。

276 6. 参考資料

277 1) 参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方」。

278 2) 平成10年10月2日施行「感染症の予防及び感染症の患者に
279 対する医療に関する法律」。

280 3) 昭和26年施行「家畜伝染病予防法」。

281 4) 昭和25年5月4日施行「植物防疫法」。

282 5) 平成15年施行「遺伝子組換え生物等の使用等の規制によ
283 る生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」。

284 6) CEN (European Committee for Standardization), CWA
285 (CEN Workshop Agreement) 15793 「Laboratory biorisk
286 management」, 2011年9月。

287 7) ISO 35001: 2019, Biorisk management for laboratories
288 and other related organisations.

289 8) CEN (European Committee for Standardization), CWA
290 (CEN Workshop Agreement) 16393 「Laboratory biorisk
291 management-Guidelines for the implementation of CWA
292 15793: 2008」, 2012年1月。

293 9) WHO, Laboratory biosafety manual Third Edition, 2004.
294 ISBN 92-4-154650-6.

295 10) 昭和36年2月1日厚生省令第2号「薬局等構造設備規則」
296 第八条「特定生物由来医薬品の製造者等の製造所の構造設
297 備」。

298 11) 平成16年12月24日厚生労働省令第179号「医薬品及び医
299 薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」第二
300 章第四節「生物由来医薬品の製造管理及び品質管理」。

301 12) WHO, Guidance on regulations for the Transport of
302 Infectious Substances 2013-2014.

303 13) WHO, Biorisk management: Laboratory biosecurity
304 guidance, 2006.

305 表1. 微生物リスクレベル分類

微生物リスクレベル	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。

313

314

306

307 表2. 実験室バイオセーフティレベル(BSL)分類と対策

BSL分類	安全管理	個人用防護具	安全機器	施設・設備 (物理的封じ込めレベル)
BSL1	GMT及び管理体制(管理組織、取扱い手順書、教育・訓練)	個人用防護具	安全機器	レベル1(基本実験室)
BSL2	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した標準微生物取扱い手順	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した個人用防護具	BSL1の要求に加えて、微生物リスクレベル2に対応した安全機器	レベル2(微生物リスクレベル2に対応した基本実験室)
BSL3	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用標準微生物取扱い手順	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用個人用防護具	BSL2の要求に加えて、微生物リスクレベル3に対応した専用安全機器	レベル3(物理的封じ込め実験室)
BSL4	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用標準微生物取扱い手順	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用個人用防護具	BSL3の要求に加えて、微生物リスクレベル4に対応した専用安全機器	レベル4(高度物理的封じ込め実験室)

308 各微生物リスクレベルに応じた総合的なリスクマネジメント方法を
 309 BSL1からBSL4に分類し、BSLの数値が上がるにつれて、新たに発生、
 310 懸念されるリスクに応じて対応策を順次追加、強化する。特にBSL3及
 311 びBSL4では、専用の標準微生物学実験手技、個人用防護具及び安全機
 312 器を用いる必要がある。