

「再生医療等安全性確保法に基づきウイルスベクターを製造する施設における作業者の健康管理等について（案）」の作成について

「再生医療等安全性確保法に基づきウイルスベクターを製造する施設における作業者の健康管理等について」の作成について

作成の経緯

- 令和7年5月、再生医療等安全性確保法の改正法施行に伴い、核酸等を用いる医療技術（いわゆる*in vivo*遺伝子治療及び遺伝子治療の関連技術）が新たに同法の対象となった。
- 本改正に向けた第69回再生医療等評価部会（令和3年12月1日開催）の議論において、「**ウイルスベクターを製造する特定細胞加工物等製造施設**（※法改正前の名称は細胞培養加工施設。以下「CPC」という。）**における作業者の安全を確保することが重要である。**」という旨の意見があり、その後「再生医療等安全性確保法律施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ」（令和4年6月3日掲載）において、遺伝子治療を提供する際に求められる手続に係る対応として、「**ウイルスベクターの製造所や、細胞への遺伝子導入にウイルスベクターを使用するCPC、ウイルスベクター等を使用する医療機関において、再生医療等安全性確保法上、追加的に求める要件はないが、作業者の健康管理等については、医療機関を含めたウイルスベクター製造所への注意喚起をQ&A等で対応すべきである。**」こととされた。
- 当該とりまとめを踏まえ、令和6年度及び令和7年度において、再生医療等安全性確保法に基づきウイルスベクターを製造する施設における作業者の健康管理等について検討を進めてきた。

今後の方針

当該検討を踏まえ作成した文書案について、再生医療等評価部会で審議いただいた後、医療機関、特定細胞加工物等製造事業者等へ周知することとしたい。

再生医療等安全性確保法に基づきウイルスベクターを製造する施設における 作業者の健康管理等について（案）

✓ 事業費で検討体制を組み、下記の文書案を作成した。当該案の内容について、ご意見をいただきたい。

1 はじめに

2 基本的な考え方

- (1) 管理区域における作業者の健康に対するリスクの特定
- (2) 当該リスクの見積もり
- (3) 当該リスクに対する低減措置内容の検討等
- (4) 当該リスクに対する低減措置の実施と見直し

3 再生医療等安全性確保法下でウイルスベクターを製造する施設における 作業者の健康管理に関する質疑応答集(Q&A)

- (1) 総論
 - ①関連する法規制と指針
 - ②ウイルスベクターの製造施設の構造設備と運用
 - ③ウイルスベクターの製造施設の作業者の教育訓練
 - ④ウイルスベクターの製造施設の文書及び記録管理
 - ⑤その他
- (2) リスク低減措置の具体的な内容
 - ①製造工程での装置・設備・資材の不具合に起因するリスクの管理
 - ②廃液に起因するリスクの管理
 - ③作業ミスに起因するリスクの管理
 - ④試験検査中に起こりえるリスクの管理
 - ⑤機材、廃棄物の不活化に起因するリスクの管理
 - ⑥施設外への輸送時のリスクの管理
 - ⑦災害や不慮の事故を含む緊急時のリスクの管理
- (3) 曝露事故発生時の対応
- (4) 作業者の健康管理
 - ①平時における作業者の健康状態の把握
 - ②重大な曝露や健康被害が疑われる事象が発生した場合の対応

要点1. 本文書の対象

- ・ 特定核酸等（ウイルスベクター）の製造を行う特定細胞加工物等製造施設における、作業者の健康管理等に関する基本的な考え方とリスク管理
- ・ 対象となるのは**増殖性を持たないウイルスベクター**（レンチウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター等、「以下ウイルスベクター」という。）。上記対象以外であっても、基本的な考え方は本文書と同じである。増殖性をもつウイルスベクター等であっても、その特性に応じて本文書の内容を参照できる。

要点2. 基本的な考え方

施設ごとのリスクアセスメントに基づき、作業者の健康と安全を確保する。

本文書で示したのは**リスクアセスメント手法の1例**である。

ステップ	内容
① リスクの特定	どの作業で、どのようにウイルスベクターへの曝露が起こり得るかを具体的に特定して、次のステップで評価する。ベクターの特性や扱う量はもちろん、作業方法や使用機器等も大きく影響することに留意。
② リスクの見積もり	ウイルスベクターの特性、量、濃度、工程、設備等を踏まえて作業者の健康に対する危険性及び有害性の程度を評価する。（次頁の要素を考慮する。）
③ 低減措置の検討	リスクの見積もりを行ったうえで、有効なリスク低減措置を検討する必要がある。具体的な設備、手順、PPE、不活化処理、教育訓練等を設定する。
④ 実施と見直し	必要な法令上の手続や手順書及び記録様式の整備と教育訓練を行ったうえで、低減措置を実施する。実施後は定期的な報告に基づき、当該措置の継続又は見直しの可否を判断する。

同じウイルスベクターであっても、施設ごとの構造、作業工程、量や濃度等の条件が異なれば、リスクの程度が違ってくるため、**施設や品目ごとのリスクアセスメント**が求められる。

リスクの見積もりに必要な要素

- ✓ 構造設備によるウイルスベクターの封じ込めクラス（カテゴリー1ないしはGILSP）
- ✓ 取り扱うウイルスベクターの種類、濃度及び量
- ✓ 開放系作業となる製造工程の有無及びその内容
- ✓ チェンジオーバーの有無及び頻度
- ✓ 製造施設の安全管理体制
- ✓ 物理化学的耐性（熱、薬剤等）の強さを含む取り扱うウイルスベクターに関する専門的知識
- ✓ 非増殖性ウイルスベクターの製造工程中で増殖性ウイルスが出現するリスクと出現の有無を評価し、確認するための試験方法
- ✓ 最終製品中に含まれる（または想定される）ウイルスベクターの感染性や生物活性の測定方法
- ✓ 感染が起きた場合に想定される感染者の症状等とその対処法
- ✓ 入手したウイルスベクターについて不足している情報の有無

使用するウイルスベクターの情報を入手して、特性を理解することが重要。

要点3. 作業者に対するリスク

【作業者が曝露する主なリスク要因】

- ・エアロゾルの発生状況（作業工程で生じるウイルスベクター粒子の飛沫化→感染リスク）
- ・装置・設備の不具合（安全キャビネットの気流破綻、オートクレーブの不活化不良等）
- ・資材の不具合（シングルユース製品の破損、送液チューブの破損、凍結・融解時等）
- ・廃液に起因するリスク（装置破損、排水設備からの漏出、運搬中の容器破損等）
- ・作業ミスに起因するリスク（クランプミス、ライン接続ミス、封止ミス等）
- ・試験検査中のリスク（検体容器の破損、操作ミス、サンプリングポートからの漏出等）
- ・施設外への輸送時のリスク（輸送容器の破損・不十分な密封）
- ・災害や不慮の事故を含む緊急時のリスク（停電・構造設備の破損による漏出等）

【第三者への伝播リスク】

- ・曝露した作業者が無症候であっても、体表・衣類・汚染物を介した管理区域外への持ち出しにより、家族等の第三者へ伝播するおそれ
- ・特に基礎疾患を持つ免疫弱者や妊婦・乳児の健康への影響に留意

リスクアセスメントには、具体的なリスクに対する理解が不可欠。

要点4. 作業者曝露が想定される主な場面

リスク場面	曝露が想定される作業の例
エアロゾル発生状況	遠心、混合、容器開封、回収・精製操作 操作時に起こる圧力変化や振動により、ウイルスベクターを内包するエアロゾルが発生する可能性がある。
漏出・飛散	チューブ破損、接続ミス、バッグ破損、フィルター目詰まり 器材の破損や不具合は不可避であることが多いので想定しておく。
針刺し・切創	採取、サンプリング、鋭利器材の使用 微少な傷や穴から漏出する可能性がある。
試験検査	検体開封、陽性対照、サンプリングポート操作 検査工程でも、製造工程と同様の操作があれば曝露が起こり得る。
廃液・廃棄物	不活化不十分、容器転倒、運搬中の漏出 除去／不活化が完全でなければ漏出の可能性が残る。
緊急時	停電、地震、火災、設備破損、救急搬送 等 緊急時は予期せぬ取扱いによって曝露が起こりやすくなる。

場面ごとにどのような曝露が発生しうるか想定することで、
具体的なリスクの想定漏れを防止できる。

要点5. Q&Aで整理した事項

区分	Q番号	主な内容
総論	Q1～Q13	法規制、施設構造、教育訓練、文書・記録 参考にすべき公的資料などを挙げて、具体例などを示した。特にQ4～Q6では現場での具体的な構造設備を設計する際に役に立つように記載し、Q10～Q11は教育訓練と記録に関して現場で迷いそうな点を解説した。
リスク低減措置	Q14～Q24	設備不具合、廃液、作業ミス、試験検査、輸送、災害 リスクアセスメントに使えるように、実際の製造現場を想定した具体例を載せた。
曝露事故対応	Q25～Q28	感染疑い、緊急搬送、法令上の対応、針刺し 万一の事故発生時を想定した対応例とした。
健康管理	Q29～Q31	平時の健康管理、重大な曝露発生時の報告 等 ウイルスベクター製造時に求められる健康管理について、平時と重大事故発生時に分けて例示した。

Q13： ウイルスベクターの製造工程において、作業者への感染又は曝露はどのような場合に発生する可能性があるか。

A13： 遠心操作等によりウイルスベクターを含むエアロゾルが発生する場合には、作業者の曝露又は感染リスクが高まることが知られている。自然環境下では空気感染しないウイルスベクターでも、製造工程中にエアロゾル化され、粒子径の小さい飛沫核として長時間空气中に浮遊する状態になった場合、空気感染のリスクが高まる可能性がある。

エアロゾル以外にも、ウイルスベクターやその感染細胞への曝露につながる要因として、**装置・設備の不具合、資材の不具合、製造方法、廃液の取扱い、作業ミス**（ウイルスベクターの不適切な取扱いを含む。）、**試験検査の検体の取扱い、運搬作業や災害、不慮の事故等の緊急事態**が挙げられる。

これらに限らず、製造施設においては自施設における危険性及び有害性を特定し、リスクの見積もりを行うとともに、その結果に基づいて適切なリスク低減措置を検討し、実施する必要がある。

どのような作業時に、どのような機序で感染が起こるのかに関して理解することが、事故の防止につながる。

Q19： 試験検査中の曝露が生じるリスクとして、具体的にどのようなものが想定されるか。これらのリスクをどのように管理すべきか。

A19： 例えば、検体の移送中における**衝撃・落下による容器破損**に伴うウイルスベクターの漏出、試験検査時における組換えウイルスベクターの開封又は**検体採取**時の操作ミスによる曝露、検体容器の転倒による漏出、ウイルスベクター容器の破損に伴う漏出、**サンプリングポートからの漏出**、陽性コントロールとして病原性や増殖性を有するウイルスを使用する際の曝露が想定される。

〈リスク低減措置〉

検体容器の破損に伴う漏出リスク又はサンプリングポートからの漏出リスクを管理するため、使用前点検を徹底し、異常が認められた場合には直ちに交換その他必要な措置を講じる手順を定め、文書化した上で遵守することが求められる。また、作業記録を作成するとともに、その内容を管理者へ報告し、管理者が確認する手順を定めて文書化し、適切に運用することが求められる。

ウイルスベクターを直接扱う製造工程以外でも、感染が起こり得る作業が存在することを理解することが、事故の防止につながる。

Q25： ウイルスベクターの製造に係る作業者が取り扱うウイルスベクターに感染したおそれがある場合は、どのように対応すべきか。

A25： **必要な除染**その他の応急措置を速やかに実施するとともに、当該作業員に対して直ちに**医療機関を受診**させ、適切な診断及び治療を受けられるよう必要な対応を行うことが求められる。また、当該作業員から第三者への感染リスクが想定される場合には、**その程度に応じて隔離**その他の感染拡大防止措置を講じる必要がある。さらに、適切な検査や治療が実施されるよう、受診先の医療機関に対し、組換えウイルスを使用していたこと、取り扱うウイルスベクターや起源ウイルス、由来ウイルスに感染した場合に想定される症状や国内外における感染事例等の情報を提供する必要がある。加えて、さらに、ウイルスベクターへの感染が疑われる作業員を医療機関が円滑に受け入れ、適切な対応を実施できるよう、特定細胞加工物等製造施設の事業者は、あらかじめ受診医療機関に対して取り扱うウイルスベクターの種類や特性等に関する情報を提供するとともに、緊急時における受診や受入れ体制を整備しておくことが望ましい。

これらの**曝露事故発生時の対応手順**については、**あらかじめ定めて文書化**しておく必要がある。また、当該手順の策定にあたっては、取り扱うウイルスベクター及びその由来ウイルスへの曝露事故等に関する知見を有する専門家が関与することが求められる。

実際の事故が発生した場合、当事者では適切な判断と対応ができないことが多い。あらかじめ対応手順を定めて、文書化することで、事故発生後の影響拡大を抑えることができる。