



Title	微粒子濃度計算による細胞製造における無菌操作の環境設計に関する研究
Author(s)	風呂光, 俊平
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101625
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 風 呂 光 俊 平 ）

論文題名

微粒子濃度計算による細胞製造における無菌操作の環境設計に関する研究

論文内容の要旨

第1章では、医療用無菌製品における無菌性の確保は製品の品質管理上重要な安全性要件であることを示した。再生医療等に使用される細胞加工製品は最終滅菌法が採用できず無菌操作法による無菌性保証が要求される。本研究では、従来の医薬品製造に比べ製造規模が小さい細胞加工製品の製造（細胞製造）において、無菌操作区域（APA）内の重要操作区域（CPZ）およびその周辺領域（SZ）の清浄度管理に焦点を当て、APAの気流と微粒子の反応速度論的解析を通じてAPAの設計について詳述する。また、作業者の動作により製品に混入する微生物数を数式計算により評価し、製品の無菌性に与える影響を明らかにする。

第2章では、無菌操作のためのAPAの設計において、気流を考慮した考え方を提案した。方法として、CPZとSZからなる構造設備モデルを設定し、清浄空気の風量やCPZを構成する装置の吸気口及び排気口の位置の違いによるAPA内の各領域の微粒子濃度を評価した。その際、清浄空気の流れとSZにおける微粒子発生源である作業者の位置を考慮し、SZを発塵が影響しない上部領域と栄養する下部領域に分けた設定とした。CPZへの吸気口及び排気口をSZ外部に設置し、空気ダクトを通してSZを介さず吸排気する事例（事例1）とSZ内で吸排気する事例（事例2及び事例3）を検討した。事例2、事例3はCPZへの吸気口がそれぞれSZの下部または上部にあり、排気口が上部にある設定とした。各事例において、CPZとSZの微粒子濃度への影響を作業者からの微粒子発生速度やSZの換気回数を変化させて分析した。結果は、事例1ではSZ内の微粒子発生速度はCPZ内の微粒子濃度に影響を与えず、事例2では、SZ内の微粒子発生速度の増加がCPZ内の微粒子濃度の増加につながった。事例3では、CPZ内の微粒子濃度はSZ内の微粒子発生速度によって影響を受けなかった。事例2および事例3の結果から、CPZへの吸気口の位置の違いがCPZ、SZ両領域の清浄度に影響を与えることが示され、気流管理によりSZ内に発塵が影響しない領域が形成されることで、作業者からの微粒子発生に依存しないCPZの清浄度を実現できることが示唆された。また、SZとCPZの間の部分的な空気循環はSZの換気に空気清浄付加効果を示し、事例2および事例3ではSZ内の微粒子濃度を減少した。さらに事例3では、SZ外部とCPZ間の空気ダクトを不要とし、SZ内の作業者の無塵衣による微粒子発生速度の抑制要求を緩和させ、SZの換気回数を低減するAPAの実現が期待された。

第3章では、細胞製造における作業者の動作が製品に微生物混入を生じさせる可能性を評価した。微生物数は微粒子数と一定の相関があり、微粒子の挙動により微生物混入を推定できるとした。作業者の製品への操作はCPZ内で行われる。CPZの形態は、作業者が直接装置内にアクセスできる開放式と外部環境から隔離された独立したシステムである閉止式があり、それぞれの特性が微生物汚染リスクに影響を与える。開放式の例である安全キャビネットでは作業者がSZとCPZの境界を跨いで直接手や腕を挿入する介入操作が行われる。閉止式の例であるアイソレータシステムは隔壁に備え付けられたグローブを介した操作で直接的な介入がないため、微生物混入リスクが低いとされる。HEPAフィルタ通過以外でCPZ内に微粒子及び微生物が混入する経路として、資材外装由来、手残存由来、及び介入操作中に作業者周辺空間から混入する3つを設定し、各経路での製品への微生物混入の可能性を評価した。結果として、消毒や除染が可能な資材や手の微生物汚染リスクは低く抑制できる一方で、介入操作中の作業者周辺空間からの微生物汚染リスクが顕著に高いことが示された。安全キャビネットを採用する際は、SZ内の微粒子濃度を低く抑制するとともに、介入操作を行う作業者の動作管理と教育訓練が重要であることが示唆された。APAにおける作業の具体的なリスクが明確となり、無菌性保証を確実にする無菌操作の実現に貢献することが期待される。

本研究では、気流と微粒子の反応速度論的解析により、APAの設計に関する考え方を示した。気流と発塵体である作業者の位置を踏まえてCPZがSZ内部で吸排気することで、SZの外側からCPZへ直接清浄空気を送付する専用の空気ダクトを不要とすることに加え、作業者の更衣による微粒子発生速度の抑制度合いを緩和し、SZの換気の要求風量を下げたAPA設計が可能になることが示唆された。さらに、無菌操作において、作業者がCPZへ継続的に直接手を入れて操作を行う介入操作による微生物汚染リスクが高いことを示した。本研究成果を利用することで、再生医療に向けた細胞製造において、過剰なコストを回避し作業者の運用も考慮した無菌操作の環境の実現が期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (風 呂 光 俊 平)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	紀ノ岡 正博
	副 査	教授	大政 健史
	副 査	教授	内山 進
	副 査	講師	水谷 学

論文審査の結果の要旨

本論文では、細胞加工施設における無菌環境の設計に関する研究で、そのための無菌操作の環境設計に資する微粒子計算法を開発している。その際、クリーンルーム内の気流を考慮し、鉛直方向にて微粒子濃度が異なることを鑑み、微粒子濃度の計算法、ならびに、無菌操作における微生物混入のリスクについて議論している。

第 1 章では、医療用無菌製品において、製品の品質管理上重要な安全性要件である無菌性の確保について、特に、再生医療等に使用される細胞加工製品は最終滅菌法が採用できず無菌操作法による無菌性保証が要求されることを議論し、従来の医薬品製造に比べ製造規模が小さい細胞加工製品の製造（細胞製造）において、無菌操作区域（APA）内の重要操作区域（CPZ）およびその周辺にある支援区域（SZ）の清浄度管理に焦点を当て、設計の考え方について詳述している。

第 2 章では、清浄空気の収支による無菌操作区域設計の考え方を提案している。CPZ と SZ からなる構造設備モデルを設定し、清浄空気の風量や CPZ を構成する装置の吸気口および排気口の位置の違いによる APA 内の各領域の微粒子濃度を評価している。その際、清浄空気の流れと SZ における微粒子発生源である作業者の位置を考慮し、SZ を作業者からの発塵が影響しない上部領域と影響する下部領域に分けた設定としている。CPZ への吸気口及び排気口を SZ 外部に設置し、空気ダクトを通して SZ を介さず吸排気する事例（Case 1）と SZ 内で吸排気する事例（Case 2 及び Case 3）を検討している。Case 2、Case 3 は CPZ への吸気口がそれぞれ SZ の下部または上部にあり、排気口が上部にある設定とし、各事例において、CPZ と SZ の微粒子濃度への影響を作業者からの微粒子発生速度や SZ の換気回数を変化させ分析している。Case 1 では、SZ 内の微粒子発生速度は CPZ 内の微粒子濃度に影響を与えず、Case 2 では、SZ 内の微粒子発生速度の増加は CPZ 内の微粒子濃度を上昇させることを見出している。一方、Case 3 では、CPZ 内の微粒子濃度は SZ 内の微粒子発生速度によって影響を受けないことを示している。これらより、CPZ への吸気口の位置の違いが CPZ、SZ 両領域の清浄度に影響を与え、作業者から遠く気流の上流側に吸気口を設置することで、CPZ が SZ 内から吸気する場合においても、作業者からの微粒子発生に依存しない CPZ の清浄度を実現できることを示唆している。また、SZ と CPZ の間の部分的な空気循環は SZ の換気に空気清浄付加効果を示し、Case 2 および Case 3 では SZ 内の微粒子濃度の減少することを示している。

第 3 章では、微生物数は微粒子数と一定の相関を有していると仮定し、細胞製造における作業者の動作が製品への微生物混入を生むことを評価している。CPZ 内で行われる作業者の製品への動作は、作業者が SZ と CPZ の境界を跨いで直接手を挿入する介入操作が行われる解放式と隔壁に備え付けられたグローブを介した操作で直接的な介入がない閉止式において、微生物汚染リスクに与える影響を議論している。解放式の安全キャビネットは、閉止式のアイソレータ

システムに比べ、微生物混入リスクが低いことを見出した。特に、HEPA フィルタ通過以外で CPZ 内に微粒子及び微生物が混入する経路として、資材外装由来、手残存由来、および介入操作中に作業員周辺空間からの混入を設定し、各経路での製品への微生物混入の可能性を評価している。消毒や除染が可能な資材や手の微生物汚染リスクは比較的強く抑制できる一方で、介入操作中の作業員周辺空間からの微生物汚染リスクが顕著に高いことが示されている。よって、安全キャビネットを採用する際は、SZ 内の微粒子濃度を低く抑制するとともに、介入操作を行う作業員の動作管理と教育訓練が重要であることを示唆している。

第 4 章の総括では、気流と微粒子の反応速度論的解析により、APA の設計に関する考え方を示していること、気流と塵体である作業員の位置を踏まえて CPZ が SZ 内部で吸排気することで、SZ の外側から CPZ へ直接清浄空気を送付する専用の空気ダクトを不要とすること、作業員の更衣による微粒子発生速度の抑制度合いを緩和し、SZ の換気の要求風量を下げた APA 設計が可能になることについて結論づけている。さらに、無菌操作において、作業員が CPZ へ継続的に直接手を入れて操作を行う介入操作による微生物汚染リスクが高いことを示し、再生医療に向けた細胞製造において、過剰なコストを回避し、作業員の運用も考慮した無菌操作の環境構築が期待できることを結論付けている。

以上より、本論文は、微粒子濃度計算による細胞製造における無菌操作の環境に対し、重要な設計法を示したものである。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。