

P-23-24

閉鎖型自動培養装置による my iPS製造に適した施設運用と汚染管理戦略

○菅原 好美¹⁾²⁾, 中谷 有里¹⁾, 千葉 純一²⁾, 宮下 野恵²⁾, 塚原 正義¹⁾

1) 公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団 研究開発センター

2) 株式会社日立プラントサービス エンジニアリング事業部 医薬・バイオ技術本部

1. 背景・目的

● 現状のiPS細胞製造



- 他家 手作業による細胞培養 汚染リスク大
- 品質管理コスト高
- ・作業員：3人
- ・QC試験：5か月
- ・製造数：3製造/年
- ・製造コスト：4000万円/1ロット

● my iPSプロジェクト



- 自己 閉鎖型自動培養装置 汚染リスク小
- 高い品質と製造コスト削減の両立
- ・省人化
- ・QC試験：リアルタイム・非破壊
- ・目標製造数：1000製造/年
- ・目標コスト：100万円/1人分

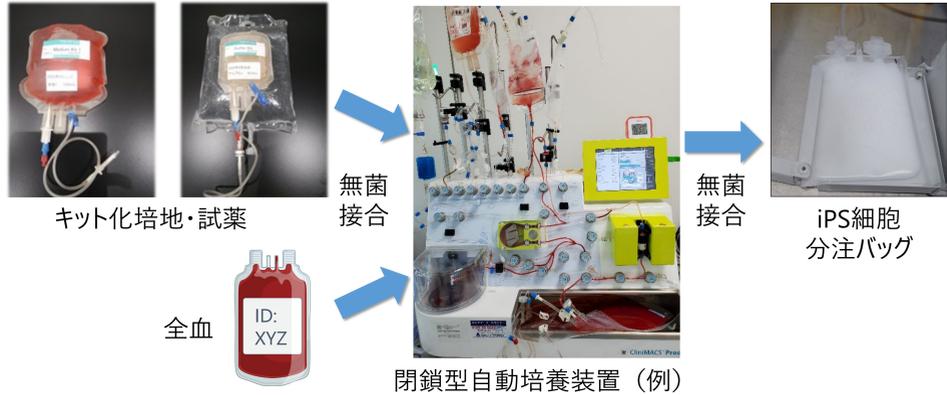
現状のiPS細胞製造とは異なる、my iPS製造に適した汚染管理が必要

→本発表では、閉鎖型自動培養装置にて製造を行うmy iPS製造施設での汚染管理戦略の考え方とそれに基づいて運用・評価した結果を報告する

2. 汚染管理戦略構築

my iPSプロジェクトでは、PIC/S Annex 1およびAnnex 2Aの汚染管理戦略の考え方を踏襲し、汚染リスク考慮した上で効率的な製造環境を実現するための汚染管理戦略を構築した。その考え方を以下に示す。

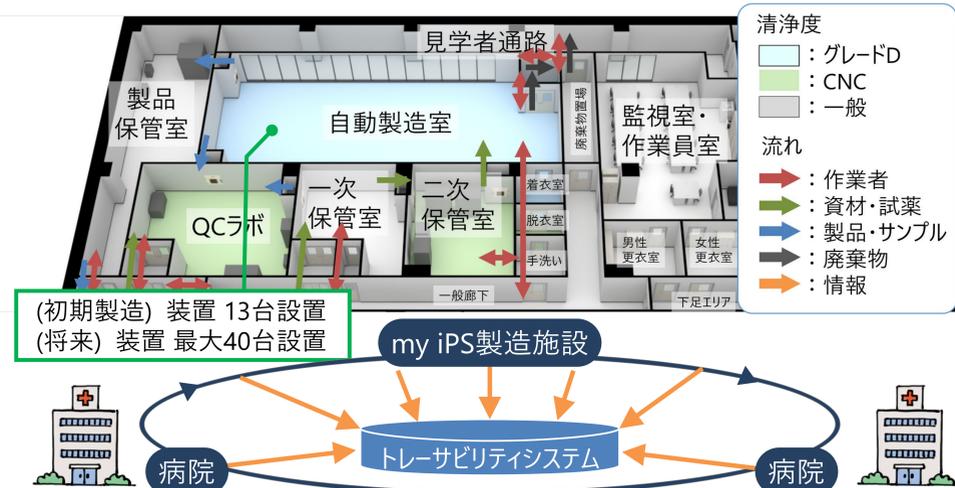
● PIC/S Annex 1・2Aに準拠した閉鎖型自動培養装置による製造プロセス



- 使用する試薬・資材をキット化、閉鎖系シングルユースで培養することで、汚染リスク原因の一つである作業員の直接的な介在を排除。
- 閉鎖型で無菌環境を維持したまま、血液～iPS細胞を樹立できるプロセス

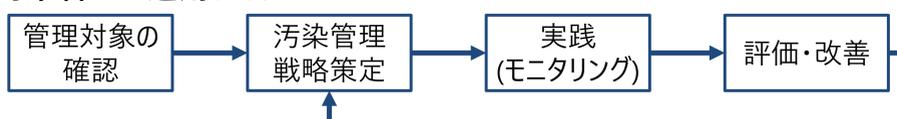
● 維持コストを削減した製造環境グレードDのCPC

● トレーサビリティシステムの導入によるクロスコンタミ・取違いリスク低減



→製品の汚染リスクを最小限に抑えつつ、グレードD環境のボールルームコンセプトで効率的に製造

● 汚染管理の運用サイクル



→上記管理手順及びフローをSOPに規定。施設全体で包括的にモニタリングと評価、継続的な改善による汚染管理手順を確立。これらに関連するデータを管理・分析するため汚染管理支援システムを活用。

3. 初期稼働時汚染リスク評価（一例）

前項で構築した汚染管理戦略について、初期稼働時（運用約3か月間）の環境データの結果を中心に、汚染リスクについて評価を行った。施設全体で包括的にデータを測定し評価したが、本発表では、自動製造室に関連する付着菌に着目した結果から汚染リスクを評価した一例を示す。一部、汚染管理支援システムを用いて解析した。

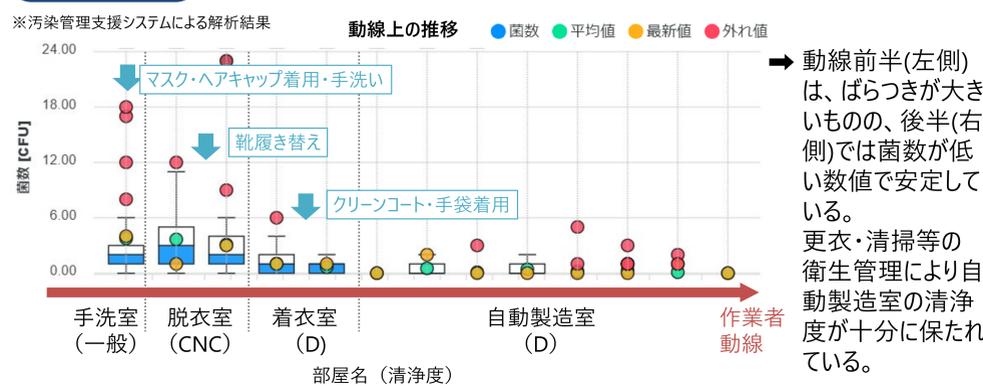
● 初期稼働時（2024年9月中旬～12月）の自動製造室の運用

項目	内容
微生物モニタリング	浮遊菌：週1回、付着菌：週1回および作業終了後
清掃	月1回、床のエタノール清掃
更衣	0次更衣、クリーンコート、マスク、ヘアキャップ、手袋
稼働装置数	3台（ただし、常時稼働ではない）

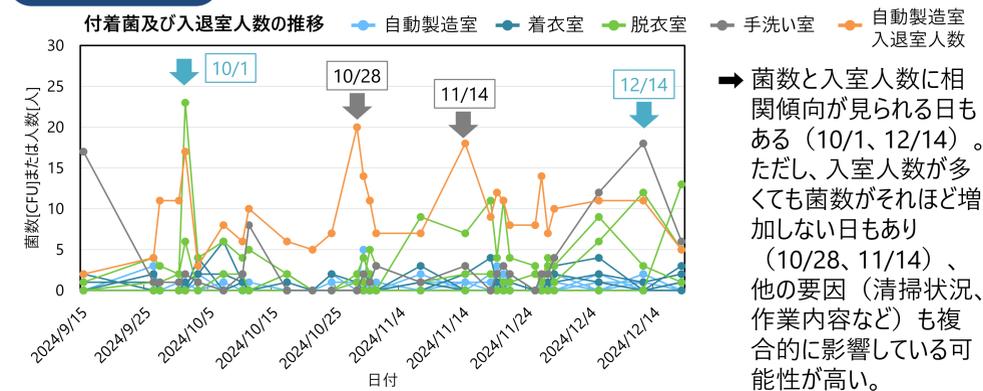
● 付着菌モニタリング分析から見た汚染リスク

運用期間中の微生物モニタリングでは、浮遊菌・付着菌ともにグレードDの基準値（50 CFU）を超える値以上は確認されなかった。ただし、汚染管理の観点から傾向を把握するため、主要な汚染リスク要因である「人」に関する分析を実施し、その結果を以下に示す。

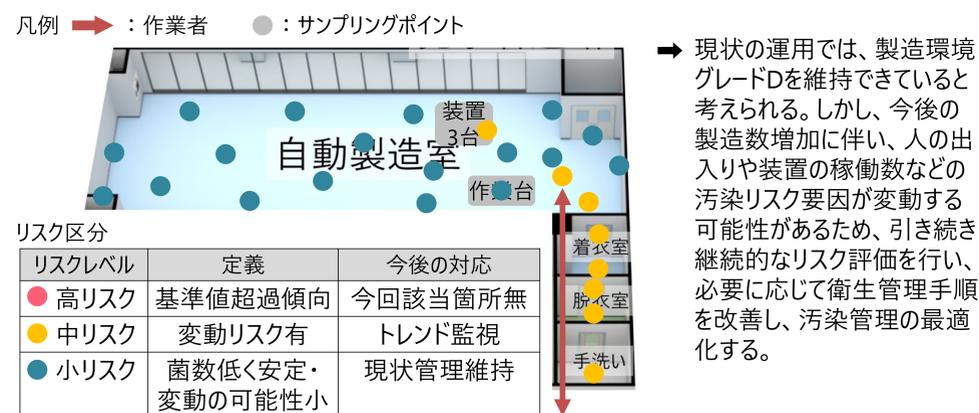
● 動線上の推移 手洗室⇔脱衣室⇔着衣室⇔自動製造室の製造動線で床付着菌数を分析



● 入退室との相関 時系列で各部屋・ポイントの付着菌数と入退室人数の推移を重ねて分析



● リスクマップ モニタリング結果を踏まえ、レイアウト上にリスク評価をマッピングし、今後、稼働に伴い汚染リスクの変動が高い重点管理ポイントを明確化した。



4. まとめと今後の展望

- 閉鎖型自動培養装置を活用したmy iPS製造施設において、汚染管理戦略に基づくグレードDでの製造が可能であり、全体的に低菌数を維持できていることが確認された。しかし、人の出入りや衛生管理が環境汚染リスクに影響を与える可能性があるため、ボールルーム内の稼働装置台数の変化や運用状況を継続的にモニタリングし、必要に応じた改善を進めていく。
- 製品の汚染リスクに大きな影響を与える閉鎖型自動培養装置の完全性については、PST等を用いた評価を進める予定であり、その結果を踏まえたさらなる汚染管理戦略の改善を検討する。
- 将来的には、包括的な汚染管理の強化を図ることで、閉鎖型自動培養装置を用いて、一般環境での製造を目指す。

謝辞

本研究は、多くの寄付者様の多大なご支援により実施されました。

閉鎖型自動培養装置によるmy iPS製造に適した施設運用と汚染管理戦略

公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団/株式会社日立プラントサービス
菅原 好美

筆頭演者は、過去1年間（1月～12月）において、本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。