



## 培養装置のマネジメント

佐久間英雄

### はじめに

生物工学分野における基礎研究の成果はバイオ生産に直接、間接的に結びつくことにより一産業分野での役割を果たすことになると言えよう。培養は、細胞の働きを産業規模に拡大利用する上で不可欠なプロセスであり、培養装置は、その目的を実現する手段である。しかしながら大学の研究室などで、それらを学ぶ機会はきわめて少なくなっており、企業などに入社後に初めて、装置の導入計画やオペレーションに携わることが大部分であると思われる。本稿では、バイオプロセスプラントの計画、導入、日常のオペレーション、メンテナンスといった、大学の研究室ではあまりなじみのない培養装置のマネジメントについて、将来これらに従事する機会が訪れるであろう技術者、あるいは、現在すでに従事している技術者の業務に少しでも役に立つことができればと願い、筆者の経験を披露しようと思う。

というのは、筆者自身が醗酵工学の研究室で学生生活を送り、卒業後、現在の勤務先の業務に従事して以降、多くの戸惑いを経ながら現在に至っており、その過程での悩みは共通しているのではないか？と思うが故である。

### 培養装置の今昔

現在の培養装置（醗酵装置）の原型は、ペニシリンの大量生産に大型の醗酵槽による深部培養法が用いられるようになったことに始まる。当初は生産用の大型醗酵槽が主体であったが、種々の条件検討のためのスケールダウン実験のために、試験用醗酵槽が必要とされるようになり、我が国でも“jar fermentor”と呼ばれる装置が登場した。Jarとは小さな容器のことで、生産用の大型醗酵槽は、fermentorであったので、このように呼ばれるようになったと思われる。図1は、我が国で最初に製作されたjar fermentorであり、全容量20 Lで、ガラス製の槽胴体とステンレス製の上蓋から構成されており通気攪拌、温度調節だけの機能を有するシンプルなものであった。温度調節は、醗酵槽が浸漬された恒温水槽によって行われた。滅菌は高圧蒸煮釜の中で行う。図2は現在用

いられている培養装置の例である。通気量、攪拌回転数、温度、pH、溶存酸素濃度（DO）、消泡剤添加などの基本的な制御に加え、排気中のO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>分圧の計測、培地フィード制御、滅菌など培養槽運転に必要な一連の操作工程は自動化されている。オペレーターは、タッチパネルと称される画面上で、運転操作と状態監視を行うことができる。また、運転データ、運転履歴などは、監視

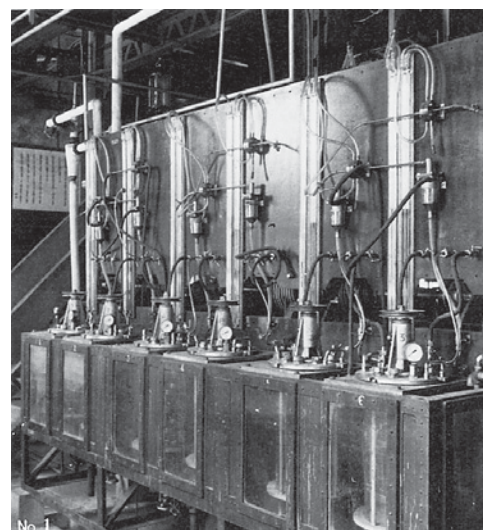


図1. 1954年当時のjar fermentor (20 L × 6基)

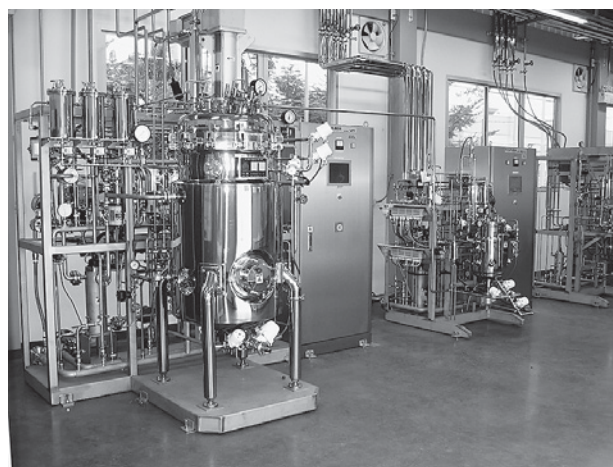


図2. 最近の標準的な培養装置 (30 L + 300 L)

制御用PCに送られ記録保存されるようになっている。

### 培養装置の導入

実験室に設置される卓上型の培養装置については、最近刊行された「実践有用微生物培養のイロハ」<sup>1)</sup>に詳しく述べられているので、本稿では少なくとも据付けに工事を伴うような規模の培養装置の導入について紹介する。このような装置の場合には、メーカーの技術者、設備を導入しようとするユーザー社内の設備関連部署の技術者、資材など調達部門の人たち、時にはエンジニアリング会社の技術者など分野が異なる人達との共同作業によりプロジェクトが進行する。生物工学分野の人にとっては慣れない用語や作業に面食らうこともあるので、最低限必要な事を順次記す。

**PFD (Process Flow Diagram)** 導入しようとするバイオプロセスプラントの機器構成(名称、サイズ、付属機器など)と培地調整から培養、収穫などに至るフローを一覧できる(図3)。

**Plot Plan (配置計画図)** 設置しようとする部屋の中での機器の配置を平面的に表した図面で、人と物の動線、操作スペース、機器を動作させるために必要なユーティリティー(蒸気、空気、水、電源など)の敷設位置なども確認できる(図4)。

**P&ID (Piping & Instrumentation Diagram)** 培養装置を含む各プロセス機器の配管フローと計測制御項目の関係が示されている。この図面によって、何を測定し、制御するのか、その制御により何が動作するのか、流体はどのように流れるのかの概要を理解できる。生物工学分野の技術者にとっては、実現したいことが漏れなく含まれているのかを確認できる図面であり、メーカーある

いはエンジニアリング企業の技術者と念入りに打合せをする必要がある(図5)。

**工程表** プロジェクトの開始から完成に至るまでに必要な作業項目とスケジュールを示した表であり、プロジェクトに関係するユーザー、サプライヤーが共有し、入念な打ち合わせの下に計画の遂行を確実にする役割を果たす。中でも、「クリティカルパス」と呼ばれる進行の律速となる作業工程については、双方のプロジェクトマネージャーが協力して注視しコントロールしていくことが、円滑な進行に不可欠である。

**承認図 (Approval Drawing)** メーカーなどが、これから製作を開始するにあたり、「これでよろしいか?」とユーザーに提示して承認を得るための図面であり、生物工学分野の技術者にとっては、戸惑うものの一つで、普段見慣れない構造や記述についてなかなか判断し難い。本来完全な既製品であれば、カタログ、写真、仕様書に示された事柄を現物で確認できれば必要ないも

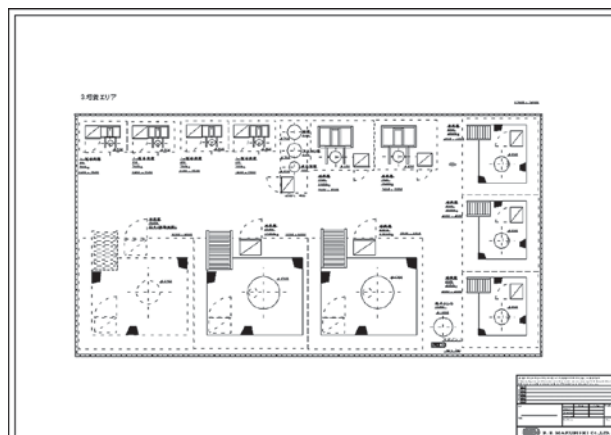


図4. プロットプラン (配置計画図)

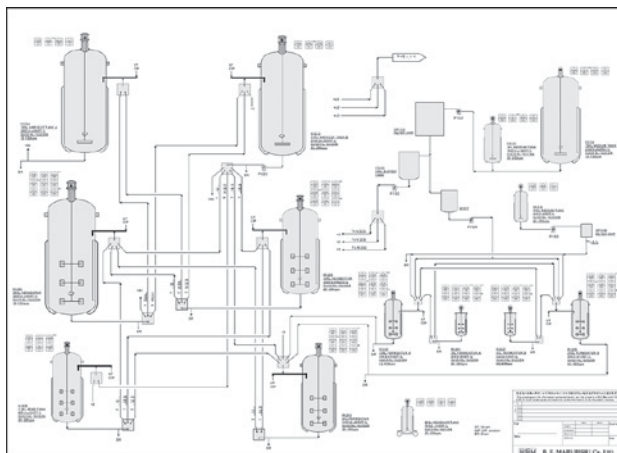


図3. PFD (Process Flow Diagram)

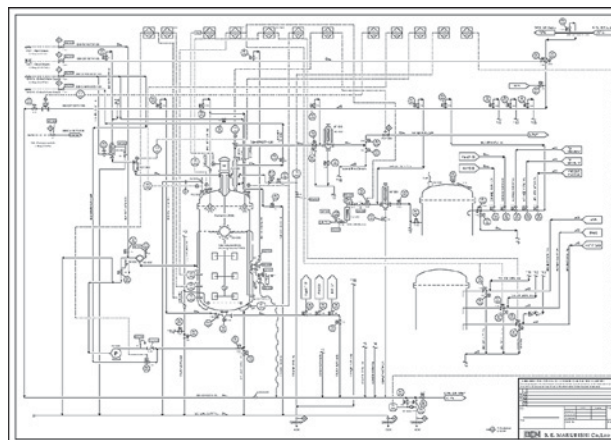


図5. P&ID (Piping & Instrumentation Diagram)



のである。しかし、設置場所との関係、配置、塗装色、材質、構造などでユーザーの要望を図面に反映し、確認することが必要になる。プロジェクトの中で、それぞれの専門分野を活かして役割分担を決めて抜けがないようにすることと、あいまいにしないで不明な点はどんどん質問することが重要である。この承認図面を受取、返却する作業はプロジェクトのスケジュール進行に大きな影響を与えるのでストレスがかかる。

**中間検査** メーカーでの製作が進みある程度の形が見えた時に、製作現場に赴き、メーカー担当者とともに予備的な検査を実施することがある。図面だけでは分からないこと、仕上り、日常の運転の際の操作性などを確認する。遠慮は禁物である。後々長く付き合うのは、貴方自身であるのだから、ユーザーとメーカーが率直に議論してこそ、双方の利と幸につながる。この確認により修正すべき箇所を明確にし、完成に向けて突き進むことになる。メーカーでの完成後にも立会検査をすることもあるが、省くこともある。FAT (Factory Acceptance Test) と呼ばれる。これに対し、ユーザーサイドに据付けられてからの検査はSAT (Site Acceptance Test) と呼ばれる。

### 培養装置のメンテナンス

ユーザーの現場に据付けられ、完成検査、試運転およびオペレータートレーニングが完了した装置は、いよいよ貴方の管理所掌となる。オペレーションの詳細については、それぞれメーカーの説明書に委ねるとして、日常的に留意すべき共通事項について述べる。図2の装置写真によっても窺われるように、培養装置は外からはほとんど何も見えない「ブラックボックス」である。しかもネジ、ボルト、ナットなど細かい物を除いて数百点以上に及ぶ部品から構成されており、その状態をすべて掌握することはできないので、装置運転の信頼性に影響を及ぼす「リスクのマネジメント」が必要である。それは、次のような観点から整理することができる。

培養装置に使われている構成部品、機器について表1に示した観点からリスク評価をしてみると、リスク回避についての有効な対策を見いだすことができる。その例を表2に示した。

もう一つの例を表3に示した。表3の場合、検知システムは装置に予め備えられているのが通常であり特別なオプションを必要としないことが多い。

### 雑菌汚染について

「雑菌汚染」「コンタミ」という言葉は培養に従事する

表1. リスクマネジメントの観点

A) 故障発生要因	経年劣化、使用環境、偶発
B) 検知可能性	目視観察 インターロック機能 警報システム チェック機構
C) 影響の程度	許容範囲内での運転継続可 運転一時中断/回復可 運転停止

表2. 空気除菌フィルターのリスク評価

評価対象	通気用フィルター
想定事象	入口から出口側へのリーク
原因	1. 濾材の欠陥、劣化 2. 装着不良 (シール)
発生頻度	1. 繰返し滅菌による劣化 2. 偶発 (交換時)
検知可能性	外観目視、音などからはできない
影響の度合い	雑菌汚染による運転停止 生産物の廃棄
対策	完全性試験の実施

表3. 温度制御用電熱ヒーターのリスク評価

評価対象	温度調節用電熱ヒーター
想定事象	断線、絶縁不良
原因	経年劣化が主、空焚き
検知可能性	漏電警報、下限警報により 都度検知できる
影響の度合い	運転中断、回復可
対策	定期点検実施 シミュレーションテスト実施

者にとっては実に嫌な言葉である。筆者は現勤務先に40年以上勤めているが、その間にユーザーの現場で汚染が起り、汚染除去に従事したことがある。このような経験は不名誉なことであるが残念ながら数回ある。筆者の想像では、このような経験を持っている人は、そう多くはないと思われるので、この分野全体での経験知の蓄積もなく、遭遇した場合に指針となるものがないのではないか?と思われる。そこで、筆者の経験を整理しておくことは、培養に従事するユーザーにとっても、サプライヤーにとっても参考に資することができる考え方を記す。ただし、ここでもステンレスの培養槽本体、配管アセンブリーから構成される中規模以上の培養装置について述べる。一つだけ、例外として卓上型装置での経験を述べよう。培養槽を滅菌するためのオートクレーブの温度センサーの値がずれていて、実際には121°Cの滅菌温度に達していないということがあった。いろいろ

チェックした挙句の果てに、もしやと思い、オートクレーブメーカーに温度センサーの再キャリブレーションをしてもらい解決した。フラスコ内の培地滅菌には問題なかったの、分からなかったということであった。

表4には、汚染除去のための調査、作業においてユーザーにとってもサプライヤーにとっても共通する要諦を示した。雑菌汚染の調査、除去作業は、非生産的なことであるので、早く効率良く終えてしまいたいという心理が働き、「きつと〇〇に違いない」と原因を特定してしまうことがよくある。その場合、調査対象を限定しているために、投入人員も限られてしまう。確かに、一発で決めることができれば、「さすが」と思われるかもしれないが、外れたらまた別の原因を探らなくてはならない。また、調査にあたる人員にも、各々得手不得手があるので、一人や二人でできることは限られており、自分が不得手あるいは、できない作業は省かれてしまうのである。これが、落とし穴になる。その意味で初動における人員投入には、バイオプロセス、配管工事、メカニズム、プログラマなど総合力を発揮できるようにすることが重要である。汚染除去は、数は少なくとも経験したことのあることについては調査するが、それでも原因を特定できないことがあり、行き詰ってしまう。このような時は、「そんなことはあり得ない」と誰も思うことに基礎からあたることが必要である。つまり、「これは大丈夫」と思いこんでいる前提条件そのものを疑ってみることである。汚染退治のようなマイナーな作業は、誰でも早くすませたいのであるが、表4に示した各項は、「急がば回れ」ということを示している。

表5には、実際にどのような作業が必要であるかを示した。バイオプロセスプラントを新設して立上げた時ほ

表4. 雑菌汚染除去作業の要諦

- 1) 原因調査時に先入観を持たない
- 2) 初動調査に人員を集中投入する
- 3) 行き詰ったら基本に戻る

表5. 雑菌汚染時のチェックポイント

- A) 機械的項目
  - 1 リークテスト（槽本体、配管、添加物容器、電極）
  - 2 ガス除菌フィルター完全性試験あるいは交換
  - 3 温度センサー、表示器のキャリブレーション
- B) 用役供給条件の確認
- C) 滅菌工程の運転状況確認
- D) 培養工程の運転状況確認

どではないにせよ総合的なチェックが必要であり、ある程度の動員が必要であることがお分かりいただけよう。

一方、バリデーションを伴うバイオ医薬品向けのプラントではQbD（Quality by Design）という考え方が導入されており、特に米国のASME-BPE<sup>2)</sup>には、多くの経験知が蓄積反映されているので参考になる。バイオプロセス機器を構築するにあたり、あるべきこと、推奨できること、してはいけないことなどが示されている。米国では、このような経験知が文書化されているのは、我が国の現状から見て彼我の差を感じざるを得ない。

### 培養装置の新しいトレンド

前項までに述べてきたことは、主としてステンレス鋼の培養槽本体、配管、バルブ、ポンプなどから構成されている培養装置に関することである。しかし、最近、と言っても欧米諸国も入れると10年以上前から、シングルユーズバイオリクター（SUB）というプラスチックバッグとチューブから構成される培養装置が登場して、その活用範囲が広がってきている。特に動物細胞培養の分野で、その傾向が著しい。まだ、克服すべき問題点などはあるが、ユーザー、サプライヤーが共同して問題提起、改善提案を行うことにより解決されるのは時間の問題であると思われる。筆者も米国で行われたSUBに関するシンポジウムに参加して、ユーザーもサプライヤーも、競合関係を問わず問題点を報告し合っているのを目の当りにして驚いたものだが、我が国においても、同様のシンポジウムで同様の報告、議論が行われるようになったことは喜ばしいことであると思う。残念ながら今のところは、欧米諸国に水を開けられている状況であるが、我が国も、存在感を示すことができるように、切磋琢磨を続けて技術発展を目指さなければならない。少なくとも、本稿で述べた事柄の半分くらいは、バイオ分野のユーザーエンジニアは開放されるであろう。その分、バイオプロセスの新規開発に専念できるというものである。筆者が属する株式会社丸菱バイオエンジニアリング、これら分野の発展に力を尽くし、間接的にはあるが、バイオプロセス生産の構築、立ち上がりに貢献していく所存である。

### 文 献

- 1) 片倉啓雄ら：実践有用微生物培養のイロハ、（株）エヌ・ティー・エヌ（2014）。
- 2) The American Society of Mechanical Engineers: ASME BPE-2012（2012）。