

特集 バイオクリーン・バイオセーフティ技術の開発と展開 Development of a Bio-clean / Bio-safety Engineering

Summary

The market of biomedicine and regenerative medicine is expanding rapidly with development of biotechnology in recent years. In addition, we also expect the increase on demand for research facilities for infectious diseases which has recently become a worldwide problem. So we built a new facility to develop the bio-clean and bio-safety technology in 2015.

This facility was designed to develop the safety assurance technology necessary for new facilities such as cell processing facility, biopharmaceutical manufacturing facility and high containment facility. This facility can be used to verify the performance of technology developed for new facilities. This facility mainly has functions as follows.

- ・ Main laboratory area secures high airtightness.
- ・ It is possible for this facility to change the air conditioning settings such as ventilation volume and air pressure difference between rooms flexibly.
- ・ Air flow and particle behavior can be visualized by smoke, laser light and high speed camera system.
- ・ Performance test of sterilization can be carried out in the rooms.

This paper reports the outline and the feature of the Bio-clean /Bio-safety Experimentation Facility and the contents of research and development as follows.

- ・ Ensuring and Evaluation Techniques for Airtightness
- ・ Stabilization of Room Pressure and Air Current Control Technique
- ・ Analysis Technique by Visualization of Airflow and Particle
- ・ Indoor Decontamination Technology

We also use advanced airflow analysis technology together with the experiment. And we utilize the results for designing new facilities to meet customer's requirements better.

Keywords: bio-clean, bio-safety, containment, air tightness, room pressure and airflow control, decontamination, particle image velocimetry, assessments of containment performance

1 はじめに Introduction

天野 健太郎 Kentaro Amano*1

政府は、次世代医療として期待されている再生医療の実用化やバイオ医薬品の効率的な開発・普及を成長戦略の一つに位置付けている。

これまで我が国の再生医療研究は世界をリードしてきた一方で、事業化の面では遅れが指摘されていた。2014年施工の改正薬事法（医薬品医療機器等法）により、細胞を扱う施設の要件が定められ、認証手続きもスピードアップされたため、より良い再生医療等製品の登場が期待されている。また、再生医療の事業化には、医療機関に加えて分析機器や輸送サービスなど周辺産業を含むバリューチェーンの構築が不可欠である。医薬品産業においては、従来の化学合成による医薬品から、タンパク質、細胞、ウイルス、バクテリアなど生物由来の物質で生産されるバイオ医薬品にシフトしており、市場の成長が見込まれている。また、グローバル化の進展により、国境を越えた人の流動から様々な新興・再興感染症リスクが高まり、日本でもワクチン開発や感染症対策の研究開発や医療施設の安全性確保の検証をはじめ、関連施設の整備が加速化するとと思われる。

このような背景のもと、医薬品・医療技術の進歩の一役を担うための技術開発やエンジニアリング力の更なる強化を目指し、2015年11月、竹中技術研究所内に、研究開発拠点「バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設」を構築し、バイオクリーン（無菌化）とバイオセーフティ（ハザード物質の封じ込め）に資する技術の研究開発を実施してきた。本報告では、実験施設概要、開発技術概要および今後の活用について述べる。

2 バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設の概要と特長 The Outline and The Feature of The Bio-clean / Bio-safety Experimentation Facility

天野 健太郎 Kentaro Amano*1

2.1 施設概要 Outline of The Experimentation Facility

本実験施設は先端医療や医薬品関連施設の計画・運用に関する知見の蓄積や、課題解決のための模擬検証を行うフィールドとして計画し、技術研究所の東実験棟に半導体工場のクリーンルーム関連の実証実験を行う既存施設を改修し整備した。

実験施設の建築概要をTable 1に、断面図および平面図をFig. 1に、内観写真をPhoto 1～3に示す。地下1階、地上2階の構成で、地下1階を空調機械室、1階に多様な空調気流解析のための可視化クリーンルームおよびドライクリーンルーム、2階に高度な無菌化や封じ込め技術を実現する封じ込め対策の技術実証のための40m²のバイオクリーン・バイオセーフティ実験室及び諸前室を設置した。

Table 1 バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設の建築概要
Architectural outline of the bio-clean / bio-safety experimentation facility

建築概要	
建築地	千葉県印西市大塚1-5-1
改修面積	619m ² (B1階：207.82m ² 1階：207.82m ² 2階：203.36m ²)
改修規模	地下1階、地上1・2階
工期	2015年6月15日～2015年12月25日
構造	鉄筋コンクリート造
内部仕上げ	壁パネル（2階）＜350m ² >：フッ素銅板片面パネル、 カラー銅板片面パネル、カラーアルミ片面パネル、 SUS片面パネル（いずれもt35） 天井パネル（2階）＜95m ² >：断熱不燃パネル（t50） 建具：超高気密建具（SPAT：500Paで0.1m ³ /h・m ² 、 PPAT：100Paで2m ³ /h・m ² ）

*1 技術研究所 未来空間研究部 精密環境グループ長 博士(工学) Group Leader, Research & Development Institute, Dr. Eng.

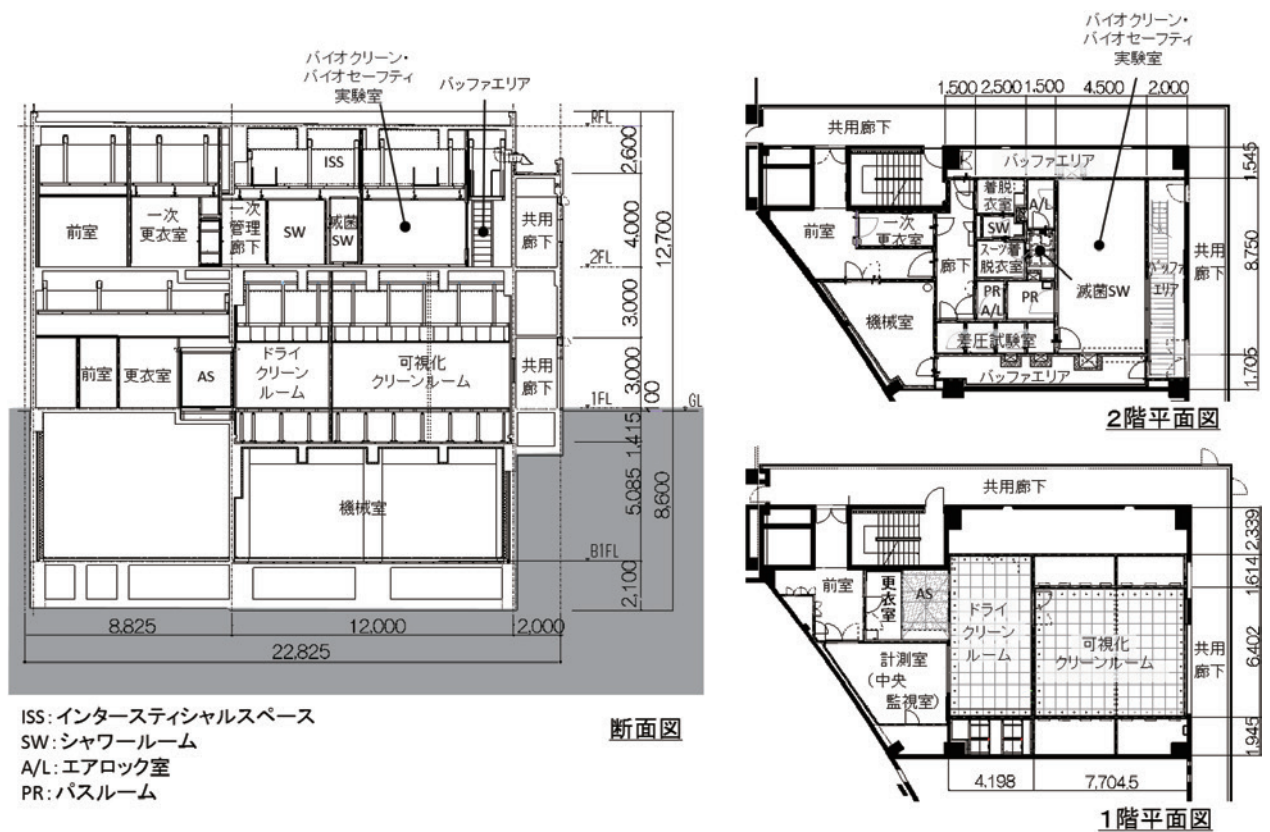


Fig. 1 実験施設の断面図および平面図
Section and plan



Photo 1 2F バイオクリーン・バイオセーフティ実験室
2F bio-clean / bio-safety laboratory



Photo 2 1F 可視化クリーンルーム
1F cleanroom for visualization of air flow



Photo 3 B1F 空調機械室
B1F air-conditioning machine room

2.2 施設の特徴と機能

Feature of The Experimentation Facility

繊細な細胞の培養作業や、病原体、遺伝子組換え生物等のハザード物質の取り扱いにおいて、「製造室・実験室に汚染物質を入れない」ための高度なバイオクリーン環境の構築と、「健康影響や外部環境汚染の防止のために有害物質を漏らさない」ための封じ込めを主体とするバイオセーフティ機能の両立が求められるが、本実験施設は、以下に示す四つの特長を持っている。

一つ目は、高度な気密性能を実現し、BSL-4レベルの気密性能評価を行う試験評価機能を有している。天井及び室間壁部材は、コンクリートではなくパネルによる乾式工法を採用したが、床・壁・天井を構成する建築部材、設備機器自体、及びそれら部材・機器同士の取合いにおいて、様々な高気密化技術を導入している。さらには、室全体、部材レベルの気密性能を数値化して評価する実験が可能な気密試験装置 (Photo 4参照) や気密試験パネル (Photo 5参照) を備える。本項目に関する研究開発の内容については、3章にて詳述する。



Photo 4 高気密室対応気密試験装置
Airtightness testing machine



Photo 5 気密試験パネル
Panel system for airtight test

二つ目は、空調システム（室間差圧や清浄度）の設定が任意に変更可能な機能を有している。ユーザーのクリーン化や封じ込めといった目的とそのレベルに応じて、例えばFig. 2に示すように、無菌環境を維持するために、外部と比べて常に気圧を高く制御（陽圧管理）したり、ハザード物質を外部に漏らさないために、周辺に比べて常に気圧を低く制御（陰圧管理）したり、各室の室間差圧の設定変更が可能である。当社の医薬品施設の過去の実績を元に、無菌医薬品や高活性医薬品施設等のレイアウトや空調制御方式、室圧条件を整理し、2階の実験エリアにおいて、バイオハザード、ケミカルハザード、無菌、再生医療の4パターン、計10種の空調条件を初期設定している。なお、上述の空調パターンを実現し検証できるようにするためには、制御ダンパーだけでもCAV（Constant Air Volume：定風量装置）やVAV（Variable Air Volume：可変定風量装置）、高速VAV、PCD（Pressure Control Damper：室圧制御ダンパー）を給気側と排気側にそれぞれ設置して切替える機能が必要である。今回限られたスペースですべての機器を導入することは難しかったため、プラント制御等で活用されるPLC（Programmable Logical Controller：シーケンサー）による集中制御でシステム構築を行っている。空調システムの概要をFig. 3に示す。具体的には、各ダンパーの制御プログラムをPLCに移植しMD（Motored Damper：モーターダンパー）を制御することで、上述のすべての条件を省スペースで実現した。室圧・気流制御技術に関する研究開発内容については、4章にて詳述する。

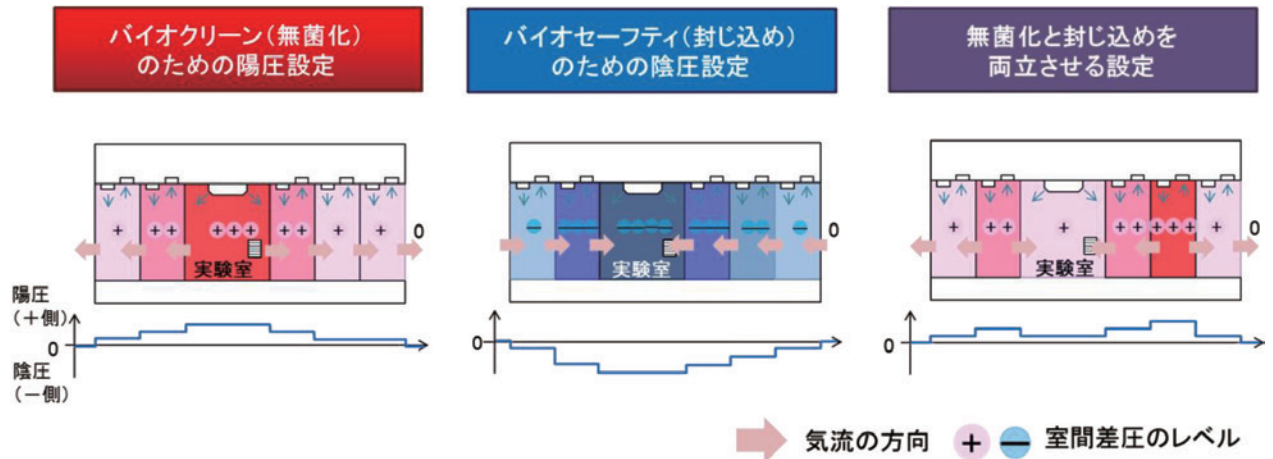


Fig. 2 用途に応じた室圧設定および気流方向の制御パターン
The control pattern of room pressure setting and the air flow direction

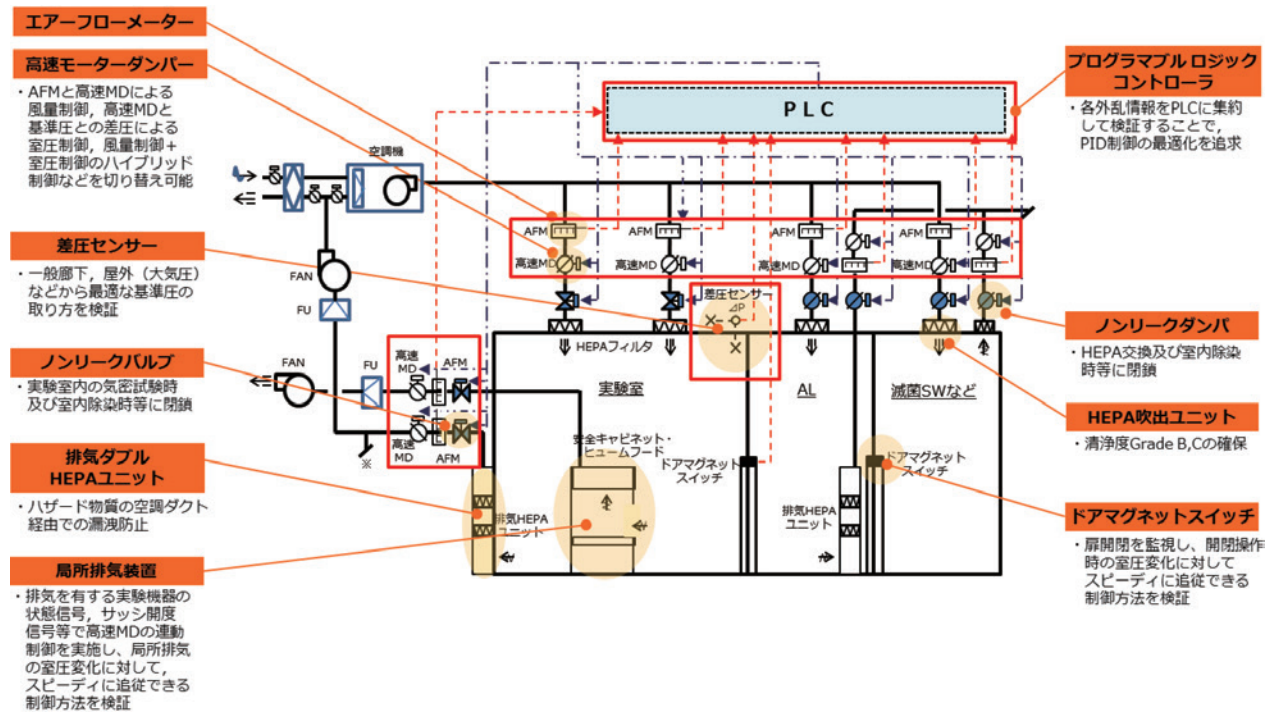


Fig. 3 可変空調システム概要
Outline of variable air conditioning system

三つ目は、気流や粒子の可視化実験機能である。取り扱いの安全な模擬粒子等を扱いながら、気流や粒子の挙動の可視化確認、模擬物質の拡散や漏洩量の測定による封じ込め性能評価が行える。1階の可視化クリーンルームは、実験動物飼育室や手術室、細胞調製実験室などの様々な用途に適した給排気口の位置や風量、温湿度環境が任意に変更可能で、ユーザーが想定する環境条件での再現試験を実施する。可視化技術に関する研究開発内容については、5章にて詳述する。

四つ目は、室内除染の実験機能である。2階実験エリアでは、薬剤の噴霧装置を使い、過酸化水素や二酸化塩素などの各種薬剤による室内除染実験を行い、様々な薬剤の殺菌効果や薬剤散布条件と建築の内装材等への影響評価を実空間で行うことが可能である（Photo 6～8参照）。室内除染技術に関する研究開発内容については、6章にて詳述する。



Photo 6 室内除染システム（薬剤噴霧装置天井据付型）
Decontamination system



Photo 7 薬液シャワールーム
Chemical shower room



Photo 8 様々な内装仕様で構成された前室
Pass-rooms which consists of the various interior specifications

3 気密性能の確保とその評価技術 Ensuring and Evaluation Techniques for Airtightness

谷 英明 Hideaki Tani*1

3.1 気密性能の必要性 Necessity of Airtightness

気密性能を確保する目的としては、施設内で扱う危険な物質（菌やウイルス、高薬理活性医薬品、室内除染薬剤、実験動物から発生する臭気等）を施設外へ漏らさないための「有害物質の漏洩防止（封じ込め）」と、無菌製剤や精密製品を製造するクリーンルームにおける製品への異物混入（コンタミネーション）を防止するための「異物の侵入防止」が挙げられる。通常の施設稼働時は、空調設備によって室間差圧を制御し、一方向気流を確保することでこれらの目的を達成しているが、万一、空調のトラブルがあった際にもその目的を維持するため、施設のリスクに応じた気密性能が必要となる。なお、気密性が高くなるほど室間差圧の確保に必要な空調風量を削減できることから、「空調の省エネルギー」にも効果がある。しかしながら、一部の海外のバイオセーフティ規格^{1), 2)}を除き、目標とすべき気密性能の基準や評価方法はほとんど存在しない。WHOが発行する実験室バイオセーフティ指針³⁾においても、高いリスクの病原体を扱う施設に対して気密性能の確保を要求しているが、具体的な目標値は言及されていない。

3.2 気密性の確保に必要となる要素 Essential Element for Ensuring Airtightness

気密性を確保するために考慮すべきポイントをFig. 4に示す。施設の床・壁・天井を構成する建築部材及び部材同士の接合部、設備機器及び設備機器と建築部材との取合い部、設備配管・配線や空調ダクトの貫通部、窓や扉などの建具等が挙げられる。これらの仕様やディテールについて十分に選定、計画するとともに、それを実現する施工技術・施工管理が重要となる。当社技術研究所のバイオクリーン・バイオセーフティ実験施設においては、高い気密性能を実現するために、上記を含む様々な点で検討を重ねて構築した。一例として、この施設に採用した高気密扉をPhoto 9に示すが、製作工場での検査および現地据付後の検査によって、いずれも設計目標とした性能（500Paにおける漏れ空気量が0.01m³/h未満）を満足していることを確認した。

バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設では、壁面に設置された専用の気密試験パネルや気密試験貫通部等を用いて、様々な高気密化技術の検証に取り組んでいる。

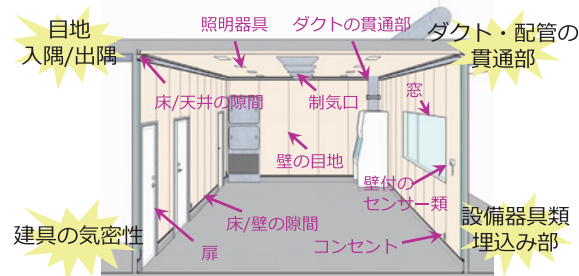


Fig. 4 気密性の弱点となりやすい箇所
Weak point of Airtightness

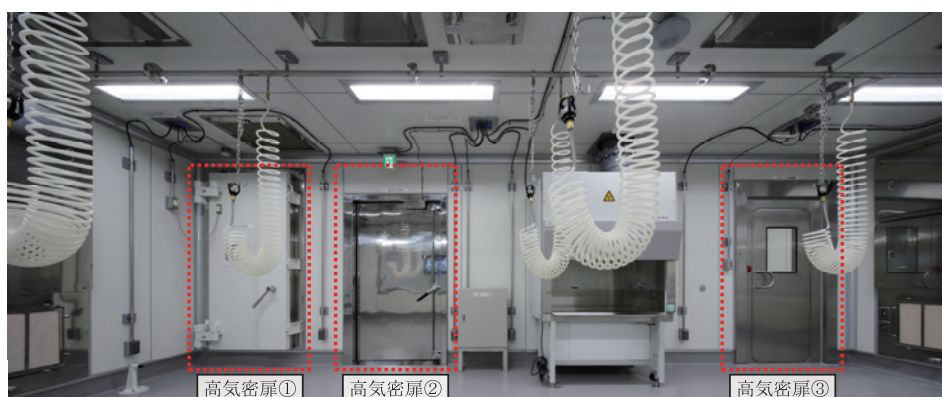


Photo 9 バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設の高気密扉
High airtight doors installed in bio-clean/bio-safety experimental facility

*1 技術研究所 研究主任 Associate Chief Researcher, Research & Development Institute

3.3 気密性能の評価技術に関する研究⁴⁾

Study on Evaluation Method of Airtightness

3.3.1 評価方法の紹介

気密性能の評価方法については、日本国内では「JIS A 2201 送風機による住宅等の気密性能試験方法 (2017)」⁵⁾があり、これは送風機による試験室内への給気量もしくは排気量と、その時に生じる室内外圧力差の関係から評価する方法である。一方、海外のバイオセーフティ規格では、特に高い気密性を有する施設向けに「Pressure Decay Testing (圧力減衰法)」が採用されており、これは所定の初期試験圧 (例えば、Canadian Biosafety Standard¹⁾ では500Pa) からの圧力の減衰速度から気密性能を評価するものである。また、当社ではこれまで、クリーンルームや実験動物施設等における気密性能の評価として、CO₂を用いたトレーサガス法も併用してきた。これは、「SHASE-S116 トレーサガスを用いた単一空間の換気量測定法 (2003)」⁶⁾における濃度減衰法を参照した方法であり、この試験によって求められる“室の換気量”を“空気の漏洩量”と捉え、気密性能の指標として扱うものである。この方法では、前述の方法と違って、試験のために送風機による給気もしくは排気を行う必要がないため、送風機用の開口部の準備が不要となり、特に竣工直前の施設において有用な方法として採用してきた。

3.3.2 評価方法の比較実験概要

以上のように、気密性能の評価方法はいくつか挙げられるが、それぞれにどのような違いや特徴があるかを明らかにすることで、施設の特性に応じて最適な試験方法を選択できるようになると考えられる。そこで、同一の試験室において以下の3種の方法で気密試験を実施し、その結果を比較することで、各試験方法に関する特徴について考察および整理を行った。

1) 試験方法1：減圧法

「送風機による住宅等の気密性能試験方法 (JIS A 2201: 2003)」⁵⁾は、送風機により建物内外に圧力を生じさせることで、主に住宅の気密性能を試験する方法であり、室内を加圧する“加圧法”と室内を減圧する“減圧法”がある。加圧法と減圧法の違いについて、気密性が高い場合は二者の試験結果の差は小さくなるが、住宅に関しては建具部分 (窓や扉など) の構造により、加圧法の方が減圧法より隙間が大きくなる傾向がある。加圧法と減圧法の選択については、このような差が生じる可能性があることを考慮しつつ、基本的には施設の用途や運用方法、試験の目的に応じてその方法を決定することが重要である。本試験では、高度な気密性能が要求される封じ込め施設における評価を想定し、減圧法を採用することとした。

減圧法は、室外に設けた送風機による風量 (排気量) Q [m³/h] と室内外の圧力差 ΔP [Pa] をいくつかの設定値で繰り返し測定し、式 (1)、(2) より気密性能を総相当隙間面積 αA [cm²] として評価する方法である。本試験では、室内外の圧力差を -100Pa, -200Pa, -300Pa, -400Pa, -500Paの5点を目安に調整し、その時の風量を記録した。

$$Q = a \times \Delta P^{\frac{1}{n}} \dots\dots\dots (1)$$

$$Q = 0.36 \times \alpha A \times \sqrt{\frac{2}{\rho} \times \Delta P} \dots\dots\dots (2)$$

Q : 通気量 [m³/h]

a : 圧力差1Pa時の通気量 (通気率) [m³/h · Pa^{1/n}]

ΔP : 圧力差 [Pa]

n : 隙間特性値 [-]

αA : 総相当隙間面積 [cm²]

ρ : 空気の密度 [kg/m³]

本試験では、Canadian Biosafety Standard¹⁾に倣って室内外の初期試験圧が -500Pa となるよう送風機により減圧し、送風機を停止した後の圧力減衰過程を記録することで気密性能を評価した。さらに、得られた圧力減衰過程から、式(3)、(4)より有効漏れ面積 ELA (Effective Leakage Area) $[\text{m}^2]$ を求めた^{7), 8)}。

$$\frac{d(\Delta P)}{dt} = -\frac{RcT\rho}{V} \times Q \dots\dots\dots (3)$$

$$Q = 3780 \times ELA \times (\Delta P)^{0.65} \dots\dots\dots (4)$$

 ΔP : 压力差 [Pa]

V : 室容積 [m³]

Rc: 乾燥空気の気体定数 [J/kg/K]

Q : 漏れ流量 (通気量) $[\text{m}^3/\text{h}]$

T : 温度 [K]

ELA:有効漏れ面積 [m²]

ρ : 空気の密度 $[\text{kg/m}^3]$

0.65：隙間特性値（微小隙間における近似値）[-]

ここでは、「トレーサーガスを用いた単一空間の換気量測定法 (SHASE-S116-2003)」⁶⁾における濃度減衰法を採用し、トレーサーガスとしてはCO₂を用いた。トレーサーガスの室内濃度分布が一様であり、かつ換気量が時間変化しない場合、式 (5) によって換気回数が求められる。

なお、試験は空調停止状態にて実施したほか、任意の室内外圧力差（陰圧側）を設けた状態でも実施し、それによる漏洩量の差異についても検証を行った。

$$\log(C_t - C_{out}) = \log(C_{t0} - C_{out}) - n(t - t_0) \dots \dots \dots (5)$$

n : 換気回数 [回/h]

 t_0 : 試験開始時刻 [h]

t : 時刻 [h]

試験対象室は、バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設内の、高い気密性を有する実験室（床面積39.4m²、天井高さ2.7m）とした。ここには、室外から送風機で減圧するための配管挿入口、トレーサーガスの注入口、および室内外圧力差の測定口を備えている。実験室の強度としても、「試験方法2：圧力減衰法」で実施する-500Paの負荷に耐えられるものとなっている。試験に使用した機器をTable 2に示す。

Table 2 試験機器

Test equipment

3.3.3 評価方法の比較実験結果

1) 試験方法1：減圧法

減圧法による試験結果をFig. 5に示す。総相当隙間面積 αA は 0.22cm^2 という結果が得られた。

2) 試験方法2：圧力減衰法

圧力減衰法による試験結果をFig. 6に示す。初期試験圧 -500Pa から減衰を開始して 207sec で半減の -250Pa まで減衰し、式(1)、(2)から求めたELAは 0.24cm^2 であった。これは、減圧法で求めた $\alpha A = 0.22\text{cm}^2$ と近い値であり、減圧法と圧力減衰法による評価結果の差異は小さいと考えられる。

3) 試験方法3：トレーサーガス法

トレーサーガス法（差圧なし）による試験結果をFig. 7に示す。求められた換気回数は 0.0022回/h であった。また、室内外差圧を与えた際の試験結果をFig. 8に示す。設定差圧は -50Pa 、 -100Pa 、 -200Pa とし、 -50Pa のときは 0.0076回/h 、 -100Pa のときは 0.0146回/h 、 -200Pa のときは 0.0255回/h となった。

ここで、室内外差圧と、各換気回数から求めた室の換気量との関係についてFig. 9に示す。これらの関係から、減圧法と同じ方法で総相当隙間面積 $\alpha A [\text{cm}^2]$ を求めると 0.14cm^2 となり、減圧法によって得られた $\alpha A = 0.22\text{cm}^2$ や圧力減衰法で得られた $\text{ELA} = 0.24\text{cm}^2$ に対してやや小さい値を示した。この差異について、各試験における測定項目が“圧力”と“トレーサーガス濃度”とで異なることが要因の一つとして考えられるが、詳細は引き続き調査中である。

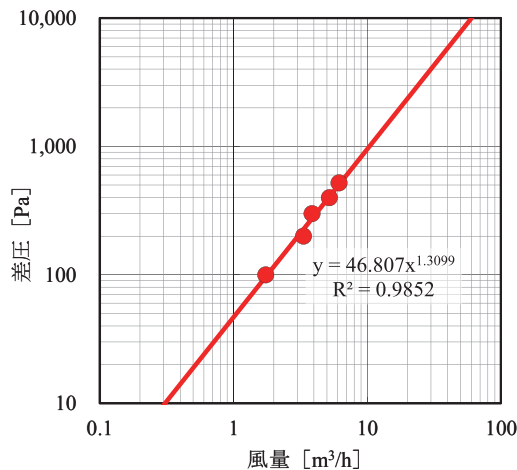


Fig. 5 減圧法による試験結果
Test result by fan depressurized test

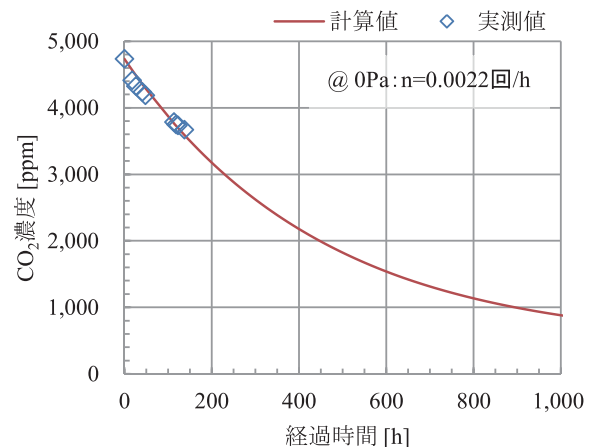


Fig. 7 トレーサーガス法による試験結果
Test result by tracer gas method

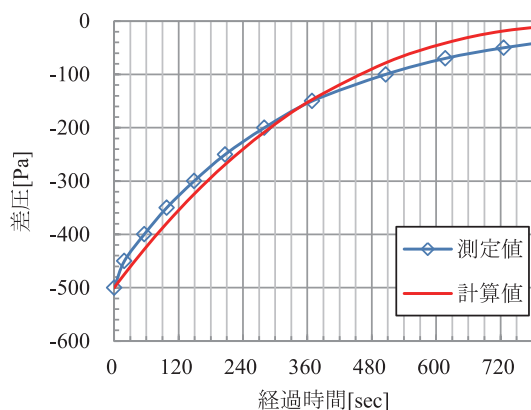


Fig. 6 圧力減衰法による試験結果
Test result by pressure decay testing

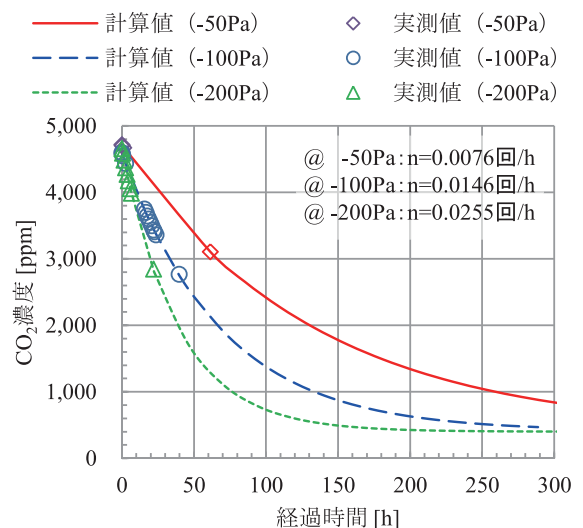


Fig. 8 トレーサーガス法による試験結果(差圧設定時)
Test result by tracer gas method
(Under test differential pressure)

4) 考察

ここで、本試験室よりさらに高い気密性能を有する室において試験を実施する場合を考える。本試験室では、減圧法において -100Pa の差圧を設けるために必要な風量は $1.74\text{m}^3/\text{h}$ (Fig. 5参照)であった。室の気密性がさらに高くなると、より微小な風量を精度良く調整するための技術や測定装置が必要になるため、この点が課題となる。

一方、圧力減衰法は圧力減衰過程（圧力差と時間）を記録するのみで気密性能を容易に評価することが可能であり、その精度も他と同等である。高い気密性を有する室においては、圧力減衰法が有効と考える。ただし、気密性が低い室においては、圧力減衰過程の記録に十分な初期試験圧を設けることが難しいことに加え、減衰速度が早いために減衰時間を精度良く記録することが課題となる。

また、トレーサガス法については、本試験室のように高い気密性を持つ施設では、測定精度を確保するために十分な濃度減衰を確認するまでに数日間かかってしまい、実際の施設において竣工時もしくは運用時に試験することは困難と考えられる。しかしながら、前述したように試験用の開口を設けることなく試験を実施できるメリットもあり、対象施設の気密性によっては有効な手法であると考えられる。

以上の考察も踏まえ、各試験方法の比較結果をTable 3に示す。

3.4 まとめ Summary

ここでは、施設の気密性確保において重要となるポイント、および気密性能の試験方法に関する研究事例を紹介した。継続して、気密性能の確保技術や試験技術の向上に資する研究に取り組んでいる。

参考文献

- 1) Public Health Agency of Canada (PHAC): Canadian Biosafety Standard (CBS), 2nd Edition, 2015
- 2) Australia/ New Zealand Standards 2243.3: Safety in laboratories, Part 3 Microbiological safety and containment, 2010
- 3) WHO: Laboratory biosafety manual Third edition, 2004
- 4) 谷英明ほか5名：施設の気密仕様に応じた気密試験方法の選択に関する研究（第1報）高気密室における3種類の試験方法の比較，平成28年度空気調和・衛生工学会大会学術講演論文集，pp.353-356，2016年
- 5) 日本工業規格（JIS）：JIS A 2201 送風機による住宅等の気密性能試験方法，2003年
- 6) 空気調和・衛生工学会：SHASE - S116 トレーサガスを用いた単一空間の換気量測定法，2003年
- 7) Shinohara et al.: Case study of airflow and pressurization control in BSL-3 facility, 13th Annual Conference of the European Biosafety Association, p.23, 2010
- 8) Wei Sun: Quantitative multistage pressurizations in controlled and critical environments, ASHRAE Transactions, vol. 110, part 2, NA-04-7-2, 2004

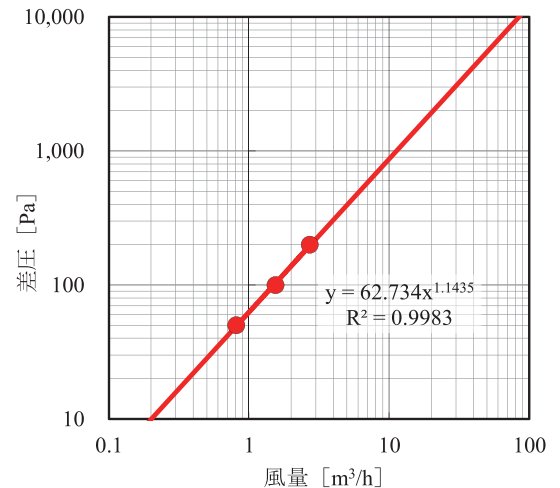


Fig. 9 試験差圧とトレーサガス法による換気量の関係
Relationship between test differential pressure and ventilation volume by trace gas method

Table 3 各試験方法の特徴比較
Comparison of features for each test method

比較項目	減圧法	圧力減衰法	トレーサガス法
気密性能の測定原理	室内外圧力差と通気量の関係	室内外圧力差の減衰過程	ガス濃度の減衰過程
測定項目	差圧, 風量, 温度	差圧, 時間, 温度	ガス濃度, 時間, 温度
得られる結果	相当隙間面積 C値 [cm^2/m^2]	時間当たりの圧力減衰量	換気回数 [$\text{回}/\text{h}$]
1試験にかかる時間	短い (~ 1 時間)	短い (~ 1 時間)	長い (数時間 $\sim$)
送風機の使用	要	要	不要
試験用開口の使用	要	要	不要
トレーサガスの用意	不要	不要	要

4 室圧の安定化と気流制御技術 Stabilization of Room Pressure and Air Current Control Technique

天野 健太郎 Kentaro Amano*¹

4.1 室圧制御 Room Pressure Control

4.1.1 室圧制御と外乱

いわゆるクリーンルームにおいては、清浄度の確保やクロスコンタミネーションの防止、ハザード物質の漏洩・拡散防止の観点から、室圧のコントロールが重要となる。空気中の微粒子や微生物といったエアロゾルやガスの室間での移送方向を規定する方向に気流管理することが必要であり、これを達成するために室圧の計画が行われる。室圧計画は、清浄度を高めたい部屋の室圧を高く、もしくは汚染物質を封じ込めたい部屋の室圧を低く設定するが、管理上重要な部屋の室圧を隣室や周辺環境よりも高く、もしくは低くすることで、部屋間の圧力勾配がつき、圧力勾配に応じて一定方向の気流が生じるため、この部屋間の気流の逆転が生じないように室圧を安定的に維持することが求められる（Fig. 10参照）。

なお、室圧計画は管理対象の部屋だけでなく、その周囲の関連する部屋や廊下を含めた区画全体で行う必要がある。室圧の形成は、対象となる部屋への給気風量と排気風量の差をコントロールして、圧力を生じさせるが、この風量の収支にずれが生じると室圧が変動する。実際には、Fig. 11に示す通り、室圧の形成に対し影響を及ぼす様々な外乱要因がある。外乱による室圧の変動や乱れが、室間差圧の逆転を引き起こさないように空調設備の各種対策や高精度な風量制御が求められる。

4.1.2 高気密室における室圧安定化¹⁾

本実験施設は、外部への漏洩防止対策が必要な病原性微生物を取り扱う高度安全実験室、高活性医薬品製造などのケミカルハザード対策施設を研究対象としているため、前章に示す通り、建築的に高い気密性能を確保している。また、気密性をより重視し、部屋の間仕切り部にパッシブな調整機構として設置する差圧ダンパー（リリーフダンパー／バロメティックダンパー）については設けていない。しかし、室の気密性能が高くなればなるほど、微小な風量の変化でも圧力の変動が大きくなり、より室圧の乱れが生じやすい（Fig. 12参照）。本節では、高気密室において室圧を安定させるための技術的な取り組みについて紹介する。

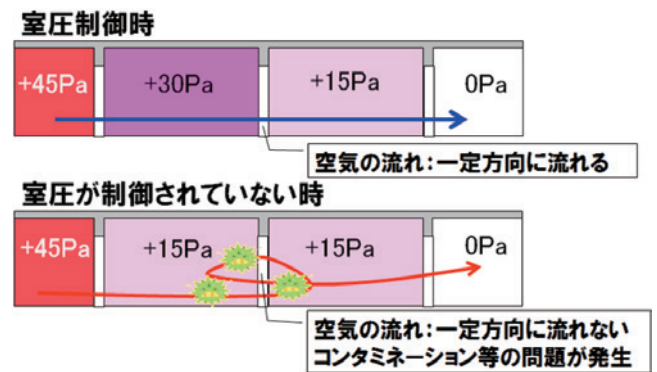


Fig. 10 室圧制御と空気の流れ
The room pressure control and air flow

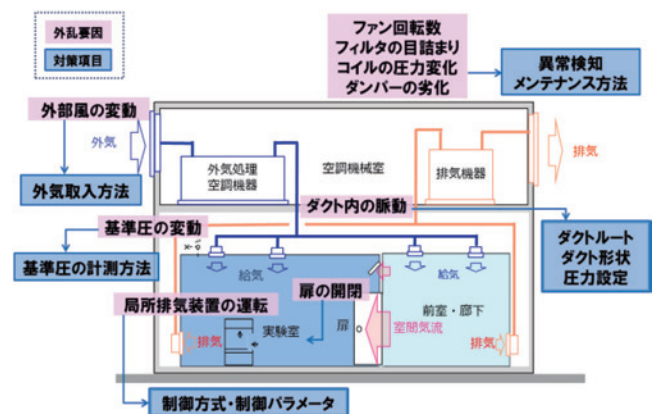


Fig. 11 室圧制御の外乱要因と対応策
Disturbance factors of room pressure control

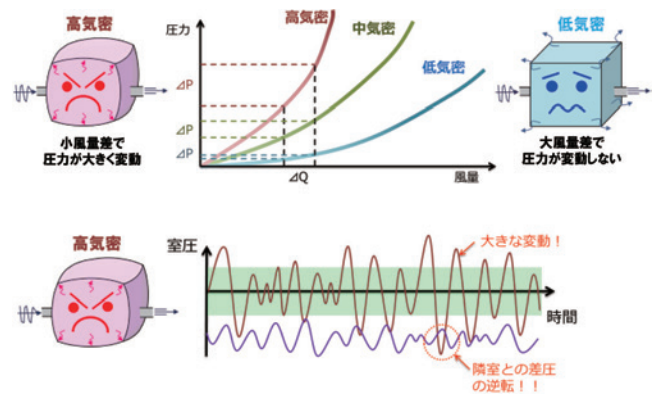


Fig. 12 高気密室における室圧制御
Room pressure control for high airtight room

*1 技術研究所 未来空間研究部 精密環境グループ長 博士(工学) Group Leader, Research & Development Institute, Dr. Eng.

室圧制御に関する一般的な設計・施工のフローをFig. 13に示す。この中で室圧制御の安定化に向けた調整手順としては大きく次の工程がある。一つ目は「ダクト内静圧の安定化」で、設計の段階から施工時の試運転調整まで見据えたダクト計画や空調機器類の選定が重要である。ダクト内の圧力損失が高かったり、ファン直近でのエルボの設置や分岐部の形状で気流の乱れが生じたりすると、いわゆる常時の圧力変動（脈動）が大きくなるため、注意が必要である。なお、調整時にダクト内の圧損が高い部分を調査できるように、事前に適宜測定口を設けておくといい（Photo 10参照）。多数室の調整を行う場合は、圧力調整用の風量調整ダンパー（VD）も設け、各室のダクト系の抵抗損失の不揃いに対する微調整により、制御ダンパーに対し、制御性の良い開度で利用できる状況とすることが望ましい。続いて二つ目は、「制御ダンパーの動作性の調整」である。室圧の変動に対する追従性を調整し、まずは各室を単独で調整し、各室の室圧が安定したら、多室同時の安定化を図る。常時の室圧安定化に加え、非定常時での変動を抑えることも要求される。空調立ち上げ時や停止時、省エネや室内除染を行う際の運転モード変更時の室間差圧の推移についての調整や、局所排気装置や扉開閉などの運用時の外乱時の動作に関する制御や連動性の確認も実施する。

参考例として、バイオクリーン・バイオセーフティ実験施設での段階的な調整実施事例をFig. 14に示す。初期状態から室圧の乱れを引き起こす原因を調査し、主に以下の点について改善を検討した。一つ目は「ダクトの形状・経路」について圧力損失を小さくする合理的なダクトワークに変更することで、ダクト内の圧力変動幅を低減した。二つ目は「ダクト内圧力設定」について、その設定値を小さくすることで、圧力変動幅を低減した。三つ目は「制御ダンパーの動作性」で、ダクト経路直前に設けた手動ダンパーを調整することで、制御性のよい開度とし、室圧の変動を抑え、動作パラメーターについて、追従性を調整し、常時・非定常時での室圧の変動を抑えることができた。実験施設では、ダクトの大きさや分岐形状など気流の乱れが懸念されるダクトワークの室圧変動に与える影響について検証実験を行い、有効な対策について明らかにしていく予定である（Photo 11参照）。

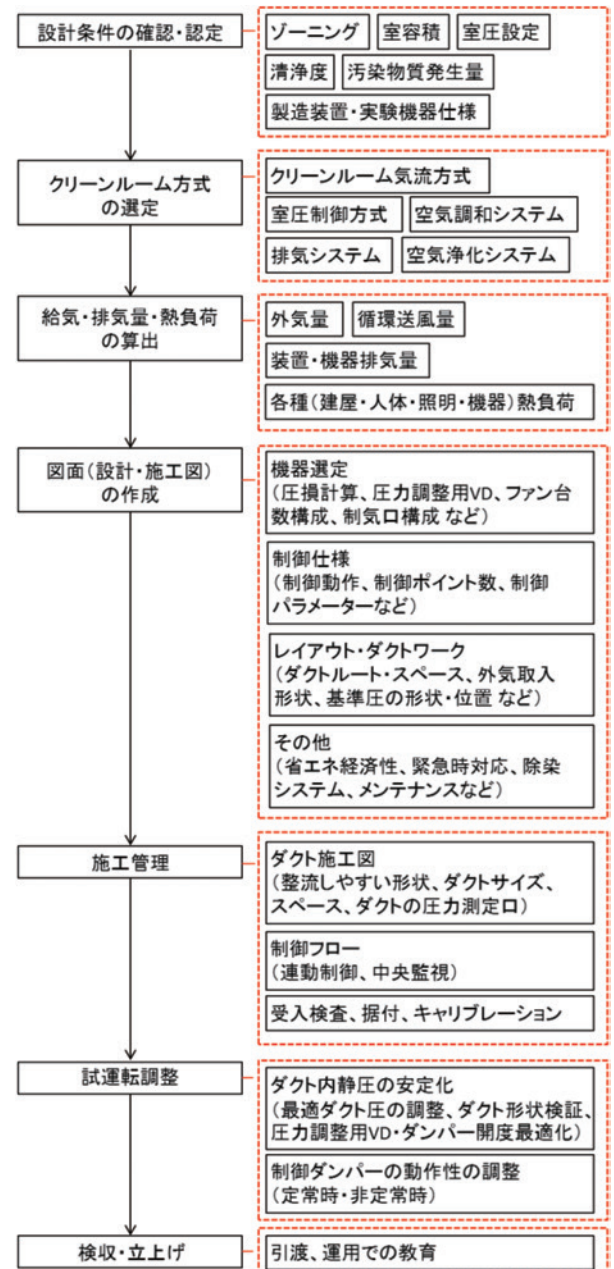


Fig. 13 室圧制御に関する設計・施工フロー
Design and build flow about room pressure control



Photo 10 ダクト点検口
Inspection port

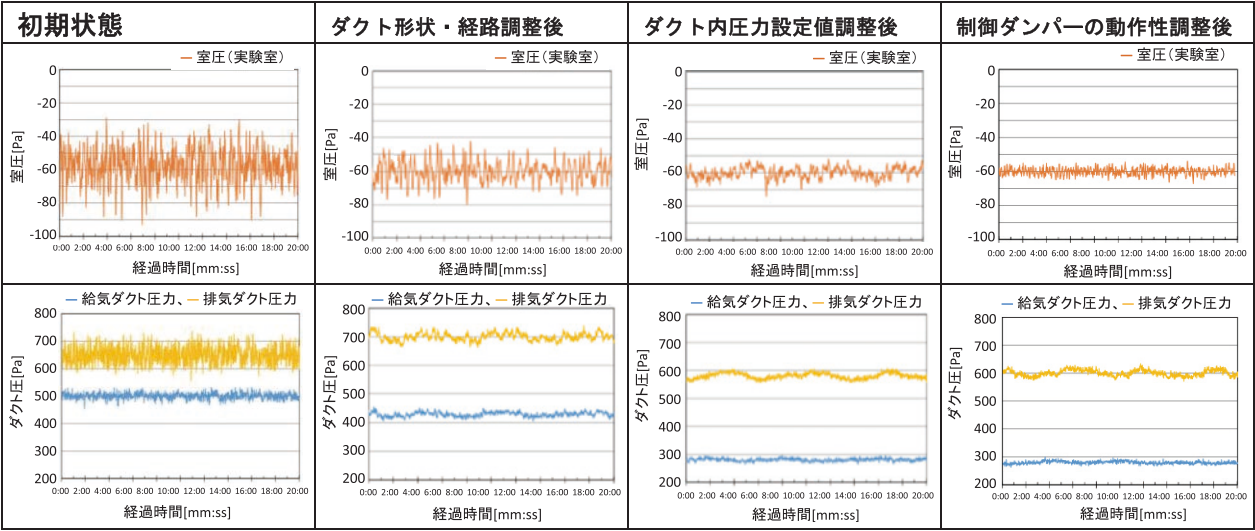


Fig. 14 室圧制御調整手順の事例
Adjusting procedure of the room pressure control

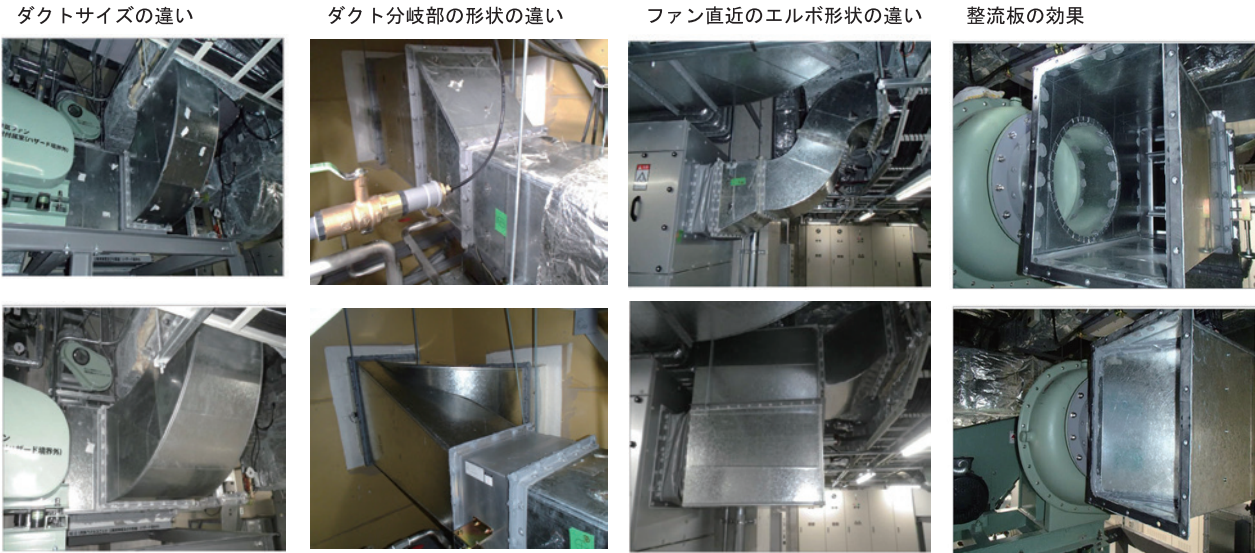


Photo 11 ダクトワークによる室圧変動影響に関する実験例
Example of experiments about room pressure fluctuation influence by ductworks

4.1.3 扉開閉時における室圧変動に関する実験

扉開閉操作は運用時に最も頻発する外乱要因 (Fig. 11参照) であり、かつ大きな室圧変動が生じる行為として知られている。本節では、本現象に関する基礎的な実験を行った結果の一例を報告する。

試験対象室は、実験室 (床面積39.4m², 天井高さ2.7m) とその前室 (2.6m², 天井高さ2.7m) である。実験室側の封じ込めレベルを高く設定するバイオハザードモードとし、設定圧力はそれぞれ-60Pa, -45Paとした。室圧制御は、給気側をCAVで固定し、排気側でPCDを用いた場合 (ケース1), さらには、ドアの開閉操作をマグネットスイッチ (Photo 12参照) を用いて検知し、扉開放時に予め設定した風量差を維持できるように排気側のダンパー開度を固定する場合 (ケース2) で比較した。

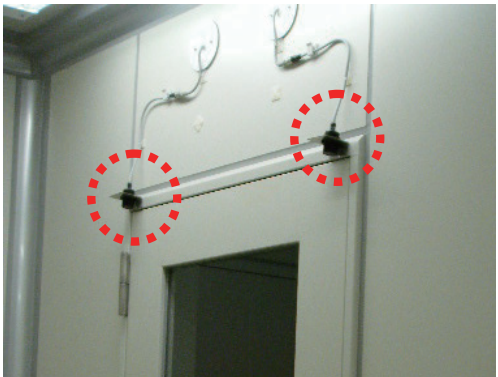


Photo 12 扉上部のマグネットスイッチ
Magnetic Door Switch

扉開閉時の室圧変動とPCDのダンパー開度の変化をFig. 15に示す。扉開放時の室圧は、ケース1・ケース2ともに実験室と前室が同一空間になり、2室間の圧力差は維持できず、一時的に同圧になる様子が確認できる。扉閉鎖直後の室圧をみると、ケース1では、室圧の設定時を維持できず、大きく逸脱するオーバーシュート現象を生じた。一時的ではあるが、前室とその周辺室 (設定値-30Pa) との逆転も招いており、空気漏洩の可能性が示唆される。ダンパー開度の変動をみると、扉開放中に前室側で排気ダンパーが閉じており、扉閉鎖直後は開度が閉じ過ぎたことから、調整が追い付かず圧力の上昇が生じ、給気過多になっている様子が分かる。なお、徐々にダンパー開度が安定し、室圧が設定値に回復するまでに20秒程度を要した。ケース2では、ケース1に比べ、扉閉鎖直後のオーバーシュート現象は抑えられ、前室とその周辺室の逆転も無く、かつ扉を閉めてから室圧が回復するまで約10秒程度と、室圧回復時間も短縮した。また、実験室側の室圧変動幅もケース1に比べ、ケース2では半減しており、室圧変動の低減効果が確認された。扉開放時のPCDの開度を適切に固定することにより、扉閉鎖直後のオーバーシュートを抑えることが可能であることが示された。なお、室圧の変動には、扉の開閉速度や実験室と前室の容積差 (給排気風量差) も影響すると考えられるが、詳細は引き続き調査中である。

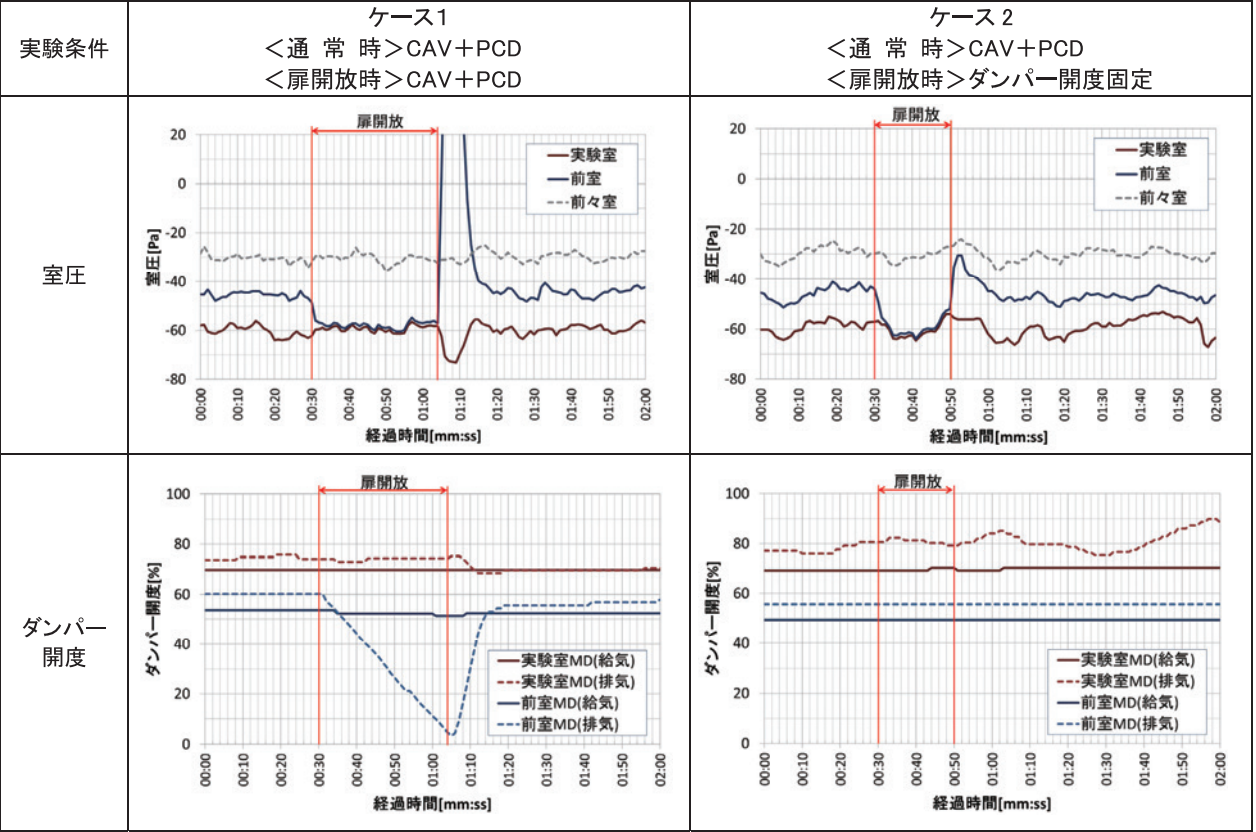


Fig. 15 扉開閉時の室圧変動
The room pressure fluctuation and the damper position at door opening/closing

4.2 気流制御 Airflow Control

前節に示す通り扉の開放中は、扉を介す2室間の室圧差は維持できなくなるため、扉開口部の通過気流が一方向流になるように2室間の風量差で制御する対応策が取られている。しかし、扉開閉時の扉自体の動きに伴い発生する気流の渦の影響、扉を通過するヒトなどの移動物体による気流の影響（Fig. 16参照）、レイアウトによっては部屋の空調気流の影響により、通過気流方向の逆転と気流に伴うエアロゾルの移送が生じる可能性がある。本節では扉の開閉とヒトの通過による浮遊粒子の移送状況と低減対策について基礎的な検証実験を行ったので、その概要を報告する。

試験対象室は、実験室（床面積39.4m²、天井高さ2.7m）とその前室（床面積5.1m²、天井高さ2.7m）である。実験室側の封じ込めレベルを高く設定するバイオハザードモードとし、設定圧力と換気回数は、実験室－60Pa、12回/h、前室－45Pa、10回/hとした。模擬汚染として実験室側でエアロゾル粒子発生器を用いて、PSL（polystyrene latex）粒子を任意の濃度で常時発生させ、実験室および前室に光散乱式パーティクルカウンターを設置し、扉開閉及びヒトの通過時の浮遊粒子濃度を連続測定した。試験に使用した機器をTable 4に示す。

扉開閉時の浮遊粒子濃度の経時変化をFig. 18に示す。ヒトの移動は扉の開放直後に、実験室側から前室への移動を行っているが、扉の開放直後に、前室側の浮遊粒子濃度の増加がみられた。これは扉の動作とヒトの動きにより、扉開口部上で実験室側から前室側へ向かう気流の乱れが生じ、実験室側のエアロゾルが移送した結果によるものと考えられる。その後の扉開放中の前室側の濃度は次第に減衰する様子がみられたが、この際の扉開口部の通過気流は前室側から実験室側の方向へ、平均風速0.02m/sec程度でのいわゆる一方向気流が形成されている。なお、扉の閉鎖後は、前室の換気回数に従い清浄度は回復していくが、所定の滞在時間がかかることを十分に考慮する必要がある。続いて、実験室側の扉の上部に清浄空気供給装置としてFFU（fan filter unit）を設置し、扉前面に清浄空気の下降気流を作り（Fig. 17参照）、いわゆるエアバリアの効果で扉の動きやヒトの動作による汚染物質の移送防止を試みた実験の結果をFig. 19に示す。Fig. 18の結果と比較すると、扉の開放時も前室側の顕著な濃度の上昇はみられなかったことから、扉の開閉とヒトの通過による浮遊粒子の移送を防ぐ方法として、扉近傍での気流制御は有効な手法となりうると考えられる。



Fig. 16 扉通過時の人の動きに伴う気流の様子
Airflow influences by person's walking motion

Table 4 試験機器
Test equipment

製品・装置名	メーカー／型番等
標準粒子	JSR／PSL粒子0.5μm
エアロゾル粒子発生器	東京ダイレック／1-JET エアロゾルアトマイザー 9302
パーティクルカウンター	リオン／気中パーティクルカウンタ KC-52

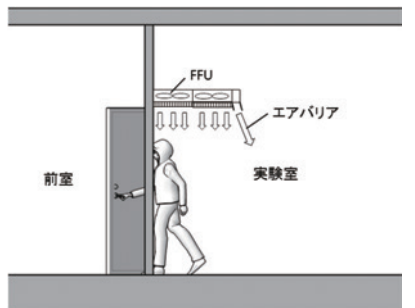


Fig. 17 扉近傍の清浄空気供給実験の概要
Experimental layout

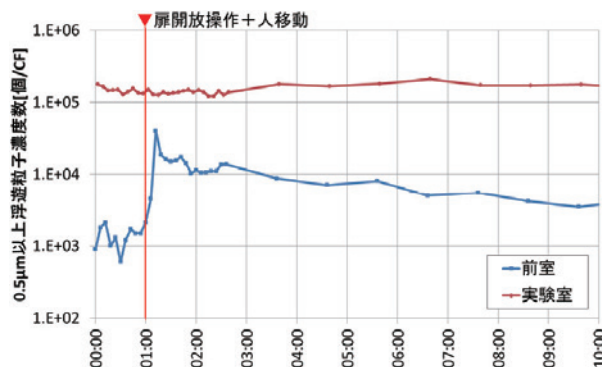


Fig. 18 扉開放およびヒト移動時の浮遊粒子濃度の経時変化
Concentration time change of airborne particles when the passenger passes through the door

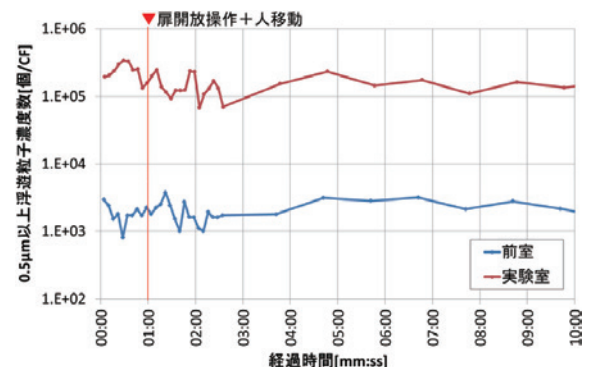


Fig. 19 扉開放およびヒト移動時の浮遊粒子濃度の経時変化（扉前面空間に清浄空気を供給した場合）
Concentration time change of airborne particles when the passenger passes through the door (The case which supplied clean air to door front space)

4.3 まとめ Summary

ここでは、施設における室圧制御の安定化に関する設計・施工上のポイント、扉開閉時の室圧安定化やエアロゾルの移送対策に関する研究事例について紹介した。今後は使用目的や建築的な要因も含めて、適切な室圧制御・気流制御を行う実験を重ねていきたい。

参考文献

- 1) 山本隼人, 天野健太郎ほか13名：封じ込め施設における室圧安定化への取り組み, 第16回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会講演抄録集, p.72, 2016年

5 気流や粒子の汚染解析・評価技術

Techniques for Analysis and Evaluation of Airflow and Particle Diffusion

谷 英明 Hideaki Tani*¹ 千葉 友樹 Yuuki Chiba*² 齊藤 智 Satoshi Saito*³

5.1 気流・粒子の可視化解析技術

Analysis Technique by Visualization of Airflow and Particle

5.1.1 評価技術の概要

製品の品質確保のための異物混入防止、有害物質の外部への漏洩防止や作業員への暴露防止等の対策を考えるうえで、気流の制御・管理が重要である。これらの物質（微小粒子）の多くは目には見えないものであるが、流れ場にシート状のレーザー光を照射することで、微小粒子からの散乱光によって可視化する方法がある。また、トレーサーとなる物質（ミストや模擬微小粒子など）を流れ場に発生させることで、気流を可視化することもできる。さらに、その散乱光を粒子画像としてカメラで撮影し、各時刻における粒子画像の変化を解析することで流れのベクトルや速度を求める方法が、PIV（Particle Image Velocimetry：粒子画像流速測定法）と呼ばれる手法である。当社は、これまで気流や微小粒子の挙動解析において本手法を採用してきた。5.1.2では、最新の活用事例を紹介する。

5.1.2 評価技術の活用事例^{1), 2), 3)}

微生物検査や細胞調製等の作業において使用される安全キャビネット（以下、BSC）は、内部で取り扱う微生物等が外部へ漏出することを防ぎ、かつ無菌操作を行うことができる設備である。BSCの気流バランスを厳密に調整することで、「作業員の保護」、「試料の保護」、「試料間の相互汚染防止」が達成され、その性能の検証方法は工場出荷検査法と現場検査法が詳細に規定⁴⁾されている。しかしながら、BSC近傍でのヒトやモノの移動や空調気流など、BSCの気流バランスを乱すような外因性の気流が発生した場合、上記性能が維持できなくなることが懸念される。

そこで、外部環境の変化に伴うBSC内部への汚染物質の流入リスクについて、気流の可視化技術およびPIVを用いた検証実験を行った。本実験で使用したPIV計測・解析システムの概要をTable 5に示す。ここでは、「①空調気流」および「②扉の開閉動作」による影響に関する検証結果について報告する。

1) 「①空調気流」の影響の検証

FFU（Fan Filter Unit）に気流方向（吹出し角度）を調整可能なルーバーを取付け、FFUのファンインバータ出力値（以下、FFU出力）によって気流速度（吹出し風速）を調節可能な模擬吹出し装置を使用した。本実験では、吹出し角度は30°に固定、BSC前面開口部に向かう気流を発生させ、作業員が着座した状態を模擬するためにマネキンを設置した上で、腕の上下の気流を評価した。実験レイアウトをFig. 20に示す。

模擬吹出し装置の停止時には内部に気流が侵入する様子は見られなかったが、装置を稼働してBSCへ到達する気流速度を増加させていくと、徐々にBSC内部まで気流が侵入していく傾向が確認された。FFU出力100%時における、PIV解析結果の代表画像をFig. 21に示す。作業員の後方から肩の付近に0.75～1.0m/s程度で気流が到達し、その後、大半の気流はBSCの前部吸気口の方に向かうベクトルを示したが、一部の気流が腕の周囲においてBSC内部の方に向かっていった。同時に、BSC外部でトレーサー粒子を発生させて、BSC内部へのパーティクルの侵入状況を計測したところ、FFU出力が40%以上の時に粒子の侵入が確認された。このときの模擬吹き出し装置からの気流は、BSCに対して風速0.25～0.50m/s程度で到達していたため、BSC開口部付近に到達する空調気流は0.50m/s未満となるように計画することが望ましいと考えられた。

Table 5 PIV計測に使用した機器と解析ソフト
Test equipment and software for PIV

カメラ	Phantom Miro 110 (Vision Research社製)
レーザー発生装置	PIV Laser G6000(カトウ光研社製)
ミスト発生装置	PORTA SMOKE PS-2005 (ダイニチ工業社製)
ソフトウェア	Flow-Expert ver1.2.17

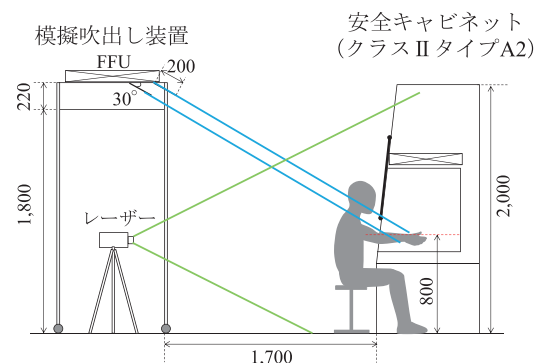


Fig. 20 空調気流による影響検証時の実験レイアウト
Experimental layout for verification of influence of airflow by air diffuser

*1 技術研究所 研究主任 Associate Chief Researcher, Research & Development Institute
*2 技術研究所 研究員 Researcher, Research & Development Institute
*3 技術研究所 主任研究員 博士(理学) Chief Researcher, Research & Development Institute, Dr. Sci.

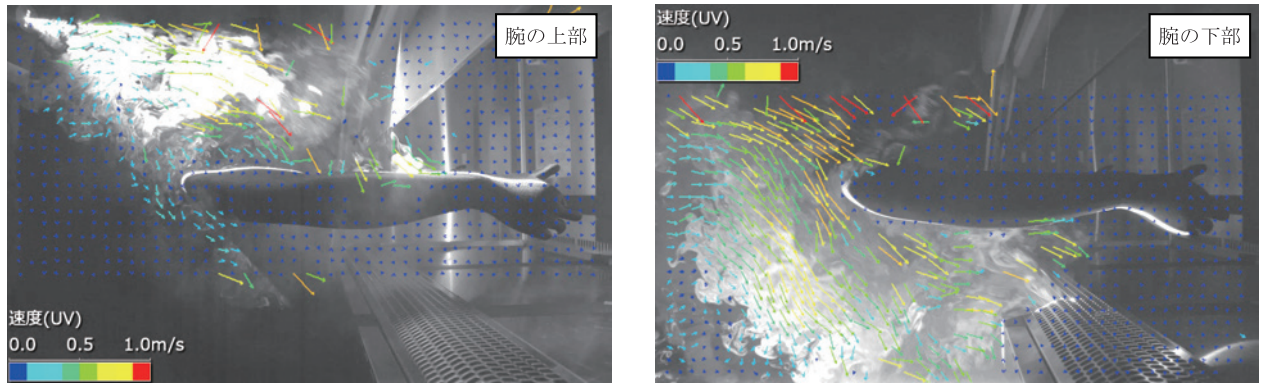


Fig. 21 BSC前面開口部における作業者の腕付近の気流解析結果
Velocity vector map by PIV analysis around the worker's arm at front opening of BSC

2) 「②扉の開閉動作」の影響の検証

本実験では、扉開放動作によって扉の前方へ形成される気流性状を評価することを目的とした。実験レイアウトをFig. 22に示す。扉を開放する速度については、全閉から全開まで約3秒かけて操作することとし、その後は全開状態のまま気流性状の推移を確認した。

PIV計測結果について、扉開放開始から3, 5, 7秒後における風速瞬時値の分布をFig. 23に示す。3秒後には、扉から1mの地点で1.4m/s程度の風速が記録された。5秒後には、扉から2.5m先まで気流が到達し、7秒後には、扉から2mの地点で1.0m/s前後の風速が記録された。

次に、扉開放により生じる気流の影響範囲を確認するため、開放開始から10秒間に記録された風速の最大値の分布をFig. 24に示す。扉から1～1.5mの範囲では1.0～1.5m/s程度の風速が記録された。更に、扉から2m前方まで1.0m/s以上の気流が到達したことが確認された。

以上より、仮にBSCに対面するように扉を配置した場合、BSCは扉からの距離を十分にとって設置する、あるいはBSC内作業時には扉の開閉を避けるといった運用によって、コンタミネーションのリスクを低減することが重要であることを確認した。

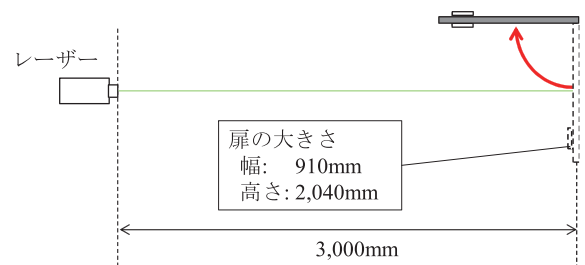


Fig. 22 扉開閉による影響検証時のレイアウト（平面）
Experimental layout for verification of influence of airflow by door opening (plan view)

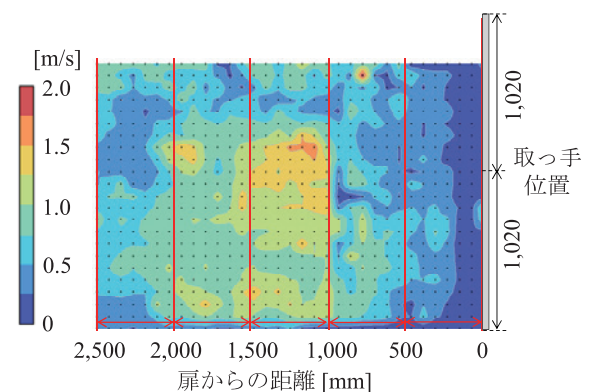


Fig. 24 扉開放開始から10秒間の気流速度の最大値分布（断面）
Maximum air velocity distribution for 10 seconds from the beginning of door opening (sectional view)

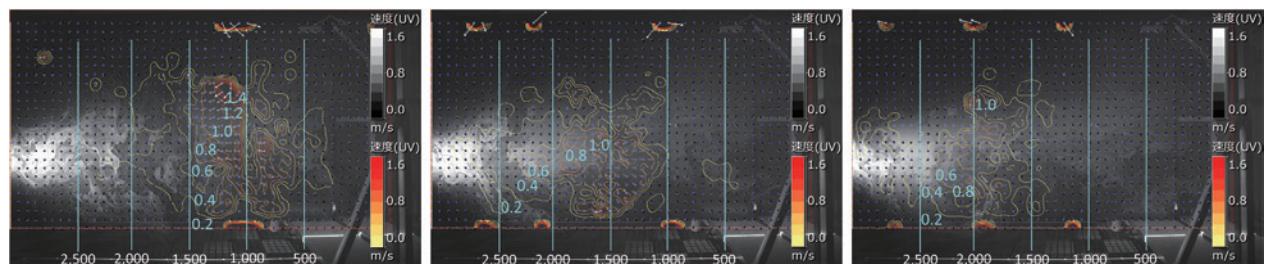


Fig. 23 扉開放動作後の気流性状のPIV解析結果（断面、左：3秒後、中央：5秒後、右：7秒後）
Velocity vector map by PIV analysis after door opening (sectional view, Left: after 3 seconds, Middle: after 5 seconds, Right: after 7 seconds)

5.2 模擬媒体を用いた封じ込め性能評価技術

Evaluation Technique for Containment Performance Using Surrogate Material

5.2.1 評価技術の概要

近年、製薬業界ではバイオ医薬品とともに、ステロイド剤や抗がん剤などの高活性医薬品の開発が増えている。高活性医薬品の厳密な定義はないが、一般にはペニシリン系抗生物質やセファム系抗生物質、ホルモン剤、ステロイド剤、抗がん剤といった、少量で効きがよい反面、必要としない人にとってはごく微量の摂取でも人体に悪影響を与える医薬品である。これらの高活性医薬品は、他の医薬品への混入防止、作業員への健康被害防止、外部環境への拡散防止といった対策が必要で、通常の医薬品研究製造施設に比べて厳密な管理が必要とされる。そこで、高活性医薬品の原薬を取り扱う施設では、原薬の含まれた粉体が拡散しないように、アイソレーターやダウンスロープスなど各種封じ込め機器を用いる。

封じ込め機器の性能評価については、国際製薬技術協会（ISPE：International Society for Pharmaceutical Engineering）のSMEPAC（The Standardized Measurement of Equipment Particulate Airborne Concentration）委員会がガイドラインを出している⁵⁾。しかし、施設や部屋での封じ込め性能の評価方法は規定がなく、どのような施設・設備にすれば、どの程度の封じ込めができるのかの評価は行われていないのが現状である。そこで、当社では高活性医薬品を取り扱う施設を想定した、粉体の封じ込め性能に関する研究に取り組んできた。

封じ込め性能の評価においては、危険な原薬の粉体の代わりに模擬粉体を用いることが多いが、SMEPAC委員会のガイドラインでは、ラクトースのほか6種類の物質を模擬粉体として列挙している⁵⁾。当社では、これらの物質よりも、簡便かつ高感度で測定ができるATP（アデノシン3リン酸）を用いた評価手法を開発した⁶⁾。

ATPは細菌から哺乳類まで、あらゆる生物に普遍的に含まれる物質である。ATPの測定器はいくつかのメーカーから市販されており、食品工場や厨房での衛生管理を目的に、ATPを含む微生物や有機物による汚れの検出に生かされている。この手法を、模擬粉体としてのATPの検出に応用することを試みた。

まず、検出の感度と精度に関する検討を行った。ATPの標準溶液を作成し、A、Bの2種類の測定器で検出されたATP量と蛍光値の関係を示した一例をFig. 25に示す。A測定器では10pgから100,000pgまで、B測定器では0.1pgから10,000pgまでの範囲で蛍光値とATP量に比例関係があり、相関性も高いことが確認された。検出限界については、一般にラクトースの検出下限が5ngとされているのに対して、ATPではそれよりも数桁少ない、ごく微量まで定量ができる。

ATPとラクトースの模擬粉体としての特徴をTable 6に示す。ラクトースは分析にHPLC（高速液体クロマトグラフィー）が必要で、1検体当たり測定に10分程度かかるのに対して、ATPは携帯型の安価な測定器で、長くても1分程度で測定できる。粉体のコストはラクトースの方が安価であるが、検出感度、分析時間、分析コストともにATPの方が優れている。ATPは元々人体にも含まれている物質で、多量の摂取をしない限り健康被害の心配はなく、粉体や水溶液を室温環境下で2～3週間放置しても定量結果に影響ないことを確認している。粉体としての特性については、粒度分布（市販のATPの粉体で平均粒径が約20μm）、かさ密度といった数値は一般的なラクトースと大差ないことも確認している。以上のことから、ATPの模擬粉体としての有効性を判断した。

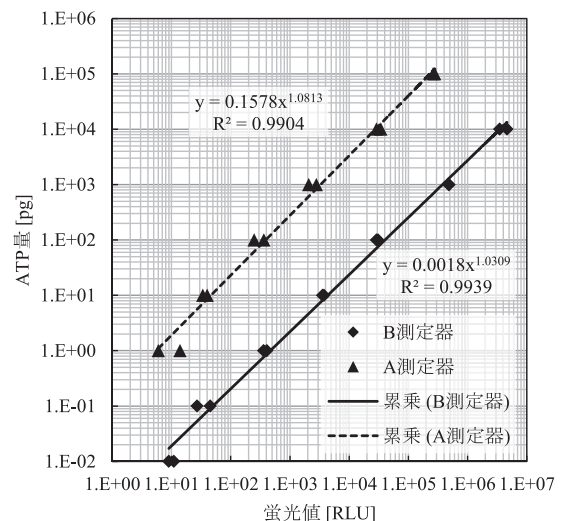


Fig. 25 ATP量と蛍光値の関係
Relationship between ATP amount and fluorescence value

Table 6 ATPとラクトースの比較（模擬粉体として）
Comparison of ATP and lactose (as Surrogate)

	ATP	ラクトース
分析手法	ATP測定器	HPLC／ 電気化学検出法
検出感度	○0.01pg	△5ng
分析時間 (1検体)	○10～60秒 (現地測定可)	△10分 (ラボで分析)
分析コスト	○	△
粉体のコスト	△	○
取り扱い性	○水溶性	○水溶性
安全性 安定性	○	○

5.2.2 評価技術の活用事例⁷⁾

ATPを用いた評価技術の活用による、秤量ブースにおける排気設備の有効性に関する検証事例を紹介する。秤量作業では、薬さじ等を使って粉体を秤量用の容器に移す作業が行われるが、その際に粉体が空气中に舞い上がり、作業者が吸入することによる健康影響が懸念される。秤量ブースでは、ブースの奥側に排気を設けることで、飛散した粉塵への作業者の曝露を低減しようとしているが、排気量が多いとブース内の気流が乱れ、秤量の精度や作業性の低下を引き起こす。そこで、作業者の安全性と作業性を両立するための排気量の検討実験を行った。

ここでは、10gのATPの粉体を試薬瓶からガラス製ビーカーに薬さじを使って移す作業を行うこととした。粉体の飛散量を評価するために、ブース内中央に設置した作業台の四隅と作業者の口元付近にサンプリングを配置し、作業中および作業後の15分間、吸引捕集した。また、作業台上に付着（落下）した粉体の量を評価するために、作業台上に格子状の測定点を設け、作業終了後に綿棒で拭き取り捕集した。捕集されたATPを純水で抽出して定量し、飛散した浮遊ATP濃度および作業台への付着ATP量を評価した。

秤量ブース奥で排気がない場合、秤量ブース奥から排気して、作業者付近におけるブース開口部の面風速が約0.2m/sの場合の結果をFig. 26に示す。図中では、浮遊ATP濃度を数値で、作業台上の付着ATP量をカラーコンターで示している。作業によって飛散したATPは、排気がない場合は作業者側にも拡散していたが、排気がある場合にはブースの奥側に向かって流れている様子が確認された。作業者の口元付近における浮遊ATP濃度は、排気なしの時の $3.86\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対して、排気ありでは $0.02\mu\text{g}/\text{m}^3$ となり、作業者の曝露量は1/100以下に低減された。本実験では、作業者付近の面風速が0.2m/s程度の時、飛散した薬塵に作業者が曝露するリスクを低減でき、かつ秤量作業にも影響を与えない結果が得られた。

本実験の他、室間差圧の設定による薬塵封じ込め効果の検証や、排気HEPAユニットのフィルタ交換時に飛散する薬塵への曝露評価、靴や台車に付着した薬塵の持ち出し量評価のように、施設や設備の運用まで加味した評価も行っている。さらには、ATP水溶液を用いることによって、バイオハザード施設で想定される、液状で取り扱われるハザード物質の評価も行うことが可能である。

参考文献

- 1) 千葉友樹, 谷英明, 天野健太郎:「バイオハザード対策用キャビネット内部の清浄度に作業者の行動が及ぼす影響の検討」, 第34回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会予稿集, pp.108-111, 2017年
- 2) 千葉友樹, 高橋幹雄, 天野健太郎, 谷英明:「バイオクリーン施設への安全キャビネットの適用に関する研究（その1）」, 平成29年度空気調和・衛生工学会大会学術講演論文集, pp.109-112, 2017年
- 3) 千葉友樹ほか8名:「建築・設備レイアウトがバイオハザード対策用キャビネットの性能に及ぼす影響の検討」, 第35回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会予稿集, pp.232-235, 2018年
- 4) JIS K 3800:「バイオハザード対策用クラスIIキャビネット」, 2009年
- 5) SMEPAC委員会編集 (ISPE日本支部訳):「ISPE Good Practice Guide 製薬機器の粒子封じ込め (コンテインメント) 性能評価 第2版」, ISPE日本支部, 2012年
- 6) 齊藤智, 天野健太郎:「粉末物質の飛散状況評価手法」, 日本国特許第5325024号, 2013年
- 7) 齊藤智:「高活性医薬品取扱施設での粒子状ハザード物質の封じ込め性能評価」, 空気調和・衛生工学, 第90巻, 第2号, pp.133-138, 2016年2月

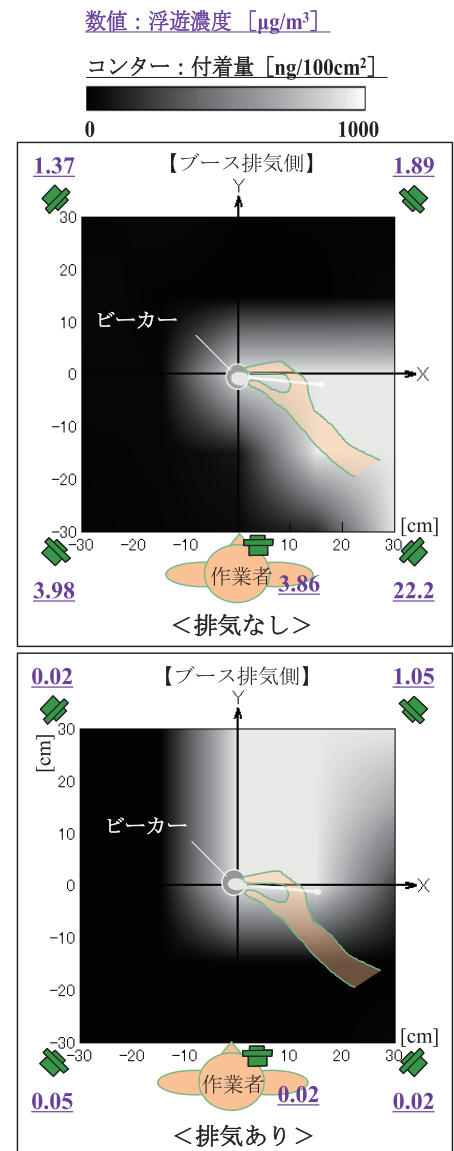


Fig. 26 秤量作業時における粉体飛散状況
Comparison result of powder diffusion
after weighing operation

6 室内除染技術 Indoor Decontamination Technology

齊藤 智 Satoshi Saito*1

6.1 室内除染に用いられる薬剤の種類と特徴 Types and Features of Sterilants Used for Indoor Decontamination

無菌製剤製造施設や動物実験飼育施設においては、無菌室やバイオロジカルクリーンルームでの菌管理のために「除染」作業が実施される。従来、除染の方法として、ホルムアルデヒドガスによる燻蒸が行われてきたが、ホルムアルデヒドは発癌性物質との指定を受けて規制が厳しくなっており、また内装材への残留が多く、除染作業後にガス濃度を厚生労働省の基準値以下まで低減するまで長い時間を要することから、近年は敬遠される傾向にある。そこで、ホルムアルデヒド以外に過

Table 7 ホルムアルデヒドと代替薬剤の主な特徴
Features of formaldehyde and alternative agents

種類	ホルムアルデヒド	過酸化水素	オゾン	過酢酸	二酸化塩素
人体への安全性	×(発癌性)	○	○	△	△
除染(殺菌)メカニズム	アルキル化反応	酸化反応	酸化反応	酸化反応	酸化反応
浸透性	○	×	×	△	○
残留性	×	○	○	○	○
腐食性	○	△	×	△	△
導入コスト	○	△	△	○	△
センサーの有無	○	○	○	△	○

酸化水素、過酢酸、オゾン、二酸化塩素などの代替薬剤を用いた除染方法の検討が進められている。代替薬剤にもそれぞれ長所短所があり、また建物種別によっても適不適がある。これらの薬剤の主な特徴についてTable 7に示す。

ホルムアルデヒドはすでに述べたように、IARC (International Agency for Research on Cancer, 国際がん研究機関) によってグループ1 (人に発がん性がある) の物質に分類され、また、厚生労働省の「職域における屋内空気中のホルムアルデヒド濃度低減のためのガイドライン」によって残留限度濃度が0.08ppmに設定されていることから、その遵守が難しく敬遠される傾向にある。ただし、ホルムアルデヒドは酸化剤ではないため建材へのダメージは少なく、発生方法もパラホルムアルデヒドの固体を加熱昇華させるか、ホルマリン水 (ホルムアルデヒドの37%水溶液) を噴霧するという比較的簡易であるため、発生装置のコストは安価である。さらにガスの浸透性が高く、建材の表面のみならず、除染対象物の内部まで浸透して殺菌できる点で優れており、今後もホルムアルデヒドを使用したいというニーズがある。実際、過去の実績や浸透性の高さ、殺菌力の高さから、病原菌を扱う施設では依然としてホルムアルデヒドが採用されることが多い。

一方、代替薬剤は全て酸化反応によって殺菌を行う酸化剤であり、除染の際に建材を腐食させやすい性質がある。過酸化水素は曝露濃度を高めれば湿度に依らず殺菌力を発揮できるが、それ以外の薬剤は高湿度にしないと殺菌力が発揮されず、特にオゾンは高湿度環境で初めて殺菌力の元となるラジカル物質が生成されるので、高湿度環境で除染する必要があり、建材の腐食が起こりやすい。過酢酸は過酸化水素と酢酸から製造され、性質は過酸化水素に似ているが、分子中に疎水性部分を持つことで過酸化水素よりも浸透性が高い。過酢酸での除染では市販の40%溶液を希釈した液を噴霧するだけなので、コストが安い利点がある。ただ、酢酸臭が残留しやすく、つい最近まで過酢酸の空気中のセンサーや濃度計がなかったため、除染方法のバリデーションが難しいといった欠点があった。二酸化塩素は除染薬剤としては、比較的最近利用され始めたもので、残留性が無く、過酸化水素等の他の代替薬剤に比べて浸透性もあり、腐食性も少ないと言われている。ただし、二酸化塩素は不安定な物質で除染時に化学反応で発生させ、ガスとして除染対象室に投入することになり、部屋に気密性がないと漏洩しやすく、現状ではガスの発生装置が高価と言った欠点がある。このように、代替薬剤にもそれぞれ一長一短がある。除染対象室が新規か既存の建物か、対象室の多寡、自動化の必要性などによっても向き不向きがあるので、顧客の要望によって代替薬剤の選定、関連する装置の選定を行うべきである。

なお、「除染」のほかに似た用語として、「殺菌」「滅菌」などがある。「殺菌」は菌 (微生物) を殺す、という一般的な言葉で、どの程度まで死滅させるかという程度は問わず、微生物を死滅させる操作自体に対して用いる。「滅菌」は対象となる物 (医薬品、食品など) に含まれる全ての微生物を死滅させる、ということに用いられる言葉で、通常100万個の菌が存在していてもそれを全死滅させることが求められる。室内の殺菌の場合、すべての状況にある菌 (例えば湿った雑巾の内部に存在する菌) を全死滅させることは難しく、そこまでの能力はホルムアルデヒドや代替薬剤にはない。そこで室内空間に対して使用するのに問題ない菌数レベルまで減少させることを「除染」と呼び、全死滅が求められる「滅菌」とは区別している。

*1 技術研究所 主任研究員 博士(理学) Chief Researcher, Research & Development Institute, Dr. Sci.

6.2 過酸化水素除染技術に関する実証研究

Study on Decontamination Technology Using Hydrogen Peroxide

代替薬剤は前項で述べたように数種類あるが、現段階で最も多く採用されているのは過酸化水素である。その理由は、過酸化水素は分解すると水と酸素といった無害な物質に変化する、残留性が少なく後の処理が容易、部屋の気密性が良くなくても漏洩しにくい、といった利点があるためである。過酸化水素を用いた除染の原理については、近年の詳細な研究で明らかになりつつあるが^{1) 2)}、実際の運用にあたっては、除染を確実に達成するための条件設定（過酸化水素ガス発生量、発生時間、濃度コントロール、温度・湿度のコントロール）や、過酸化水素による除染対象物（機器、什器、建材内装材）の腐食・劣化状況の把握などに課題がある。そうした中で、過酸化水素を用いた除染で、特に100ppm程度の低濃度過酸化水素ガスでの除染効果や腐食性について実験を行った。

過酸化水素を用いた室内除染実験は技術研究所内のバイオリジカルクリーンルーム（以下、BCR：室容積48m³）において、過酸化水素の発生装置に大和製罐㈱製の過酸化水素蒸気発生装置（KSG-P-104, Photo 13）を使用し、発生した過酸化水素蒸気は、BCRの床面に這わせたノズル付のダクト（Photo 14）を介して、室内に分散供給した。分解装置も同社の白金触媒分解装置を使用した。発生した過酸化水素の気中濃度の測定は、過酸化水素用濃度センサー（Polytron 7000：ドレーゲル社製）を用いて連続測定を行い、室内の温度・湿度は温度湿度計（testo 6681・プローブ0555および6610〔測定精度±0.15℃、±1%RH（過酸化水素除染対応品）〕：TESTO社製：、ならびにLR5001・LR9504〔測定精度±0.5℃、±5%RH〕：日置電機社製）を用いて、それぞれ1分間隔でモニタリングした。除染の成否評価については、バイオリジカルインジケータ（以下、BI）にSGM Biotech社のSGM DISK VH2O2（*Geobacillus stearothermophilus* ATCC7953 3.1×10⁶ spores/unit）、ケミカルインジケータ（以下、CI）にSTELIS社のSteraffirm VHP Process Chemical Indicatorsを使用した。BIでは曝露後、SCD液体培地の容器に入れて55℃で1週間保温し、生育なしが陰性（除染成功）、生育ありが陽性（除染失敗）と判定、CIでは曝露後の目視で、変色が十分なら除染成功、変色不十分は除染失敗と判定した。なお、過酸化水素は一般に拡散性には問題が指摘されているため、除染効果が得にくいと予想される場所として、「壁面近傍に設置した機器・什器の背面と壁の隙間」、「デスク下の床や引き出しの中」、「パンチングパネルの床下」などの箇所も評価ポイントに選出した。除染実験のフローは、「事前空調（初期状態の温度・湿度の調整）」→「除染（過酸化水素の発生と濃度コントロール）」→「分解除去（除染後の過酸化水素の分解）+エアレーション」の手順とした。

実験条件については、除染時の過酸化水素濃度および過酸化水素の凝縮に影響を及ぼす湿度をパラメータとして、これを比較するためにTable 8に示す3ケースを設定した。Case1とCase2では、過酸化水素の設定到達濃度は同等（50～100ppm）であるが、到達湿度の条件差をみるため、過酸化水素水の希釈倍率と投入条件を変えている。Case3は過酸化水素の設定到達濃度を高濃度（250～300ppm）となるように設定した。

過酸化水素濃度、温度、湿度の測定結果をFig. 27に、除染効果として、BI、CIの試験結果をTable 9に示す。過酸化水素濃度は、投入開始1時間後から一定に保持され、室内5カ所に設置した濃度センサーの平均濃度は、Case1が61ppm、Case2が85ppm、Case3が268ppmとなり、おおよそ設定通りであった。部屋の中央および



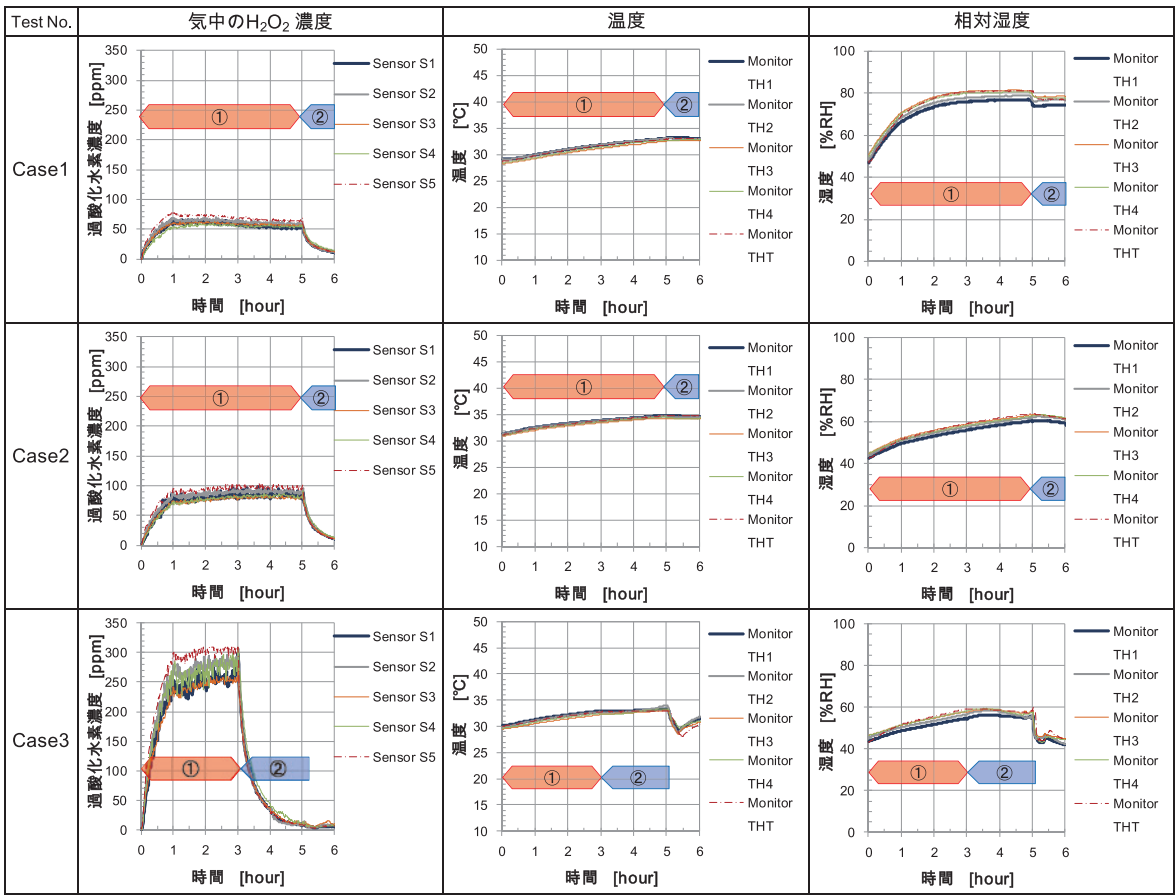
Photo 13 過酸化水素蒸気発生装置
H₂O₂ generator



Photo 14 ノズル付きのダクト
Duct with nozzle

Table 8 実験条件
Experimental condition

No.	Nominal H ₂ O ₂ concentration	Oxygenated water (35wt%)		Temperature and Humidity before generating
		Dilution-Magnification	Injection conditions	
Case 1	50～100ppm	1/6	7g/min×1h + 5g/min×4h	30℃, 40%RH
Case 2	50～100ppm	1/3	3.5g/min×1h + 2.5g/min×4h	30℃, 40%RH
Case 3	250～300ppm	1	3.5g/min×1h + 2.5g/min×2h	30℃, 40%RH



①除染工程、②分解・換気工程

Fig. 27 過酸化水素濃度、温度、湿度
H₂O₂ concentration, temperature and humidity positions and results of BI and CI

Table 9 BI, CIの設置場所と結果
Setting positions and results of BI and CI

No.	BI, CIの設置場所		曝露時間	BIでの評価			CIでの評価		
				Case 1	Case 2	Case 3	Case 1	Case 2	Case 3
①	部屋の中央	FL+0m	0.5h	+++	+++	+++	×	×	×
②	〃	〃	1h	+++	+++	+++	×	×	×
③	〃	〃	2h	+++	+++	+++	×	×	×
④	〃	〃	全行程	---	---	---	○	○	○
⑤	部屋の四隅（床面）	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑥	〃	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑦	〃	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑧	〃	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑨	部屋の四隅（天井）	FL+1.7m	〃	---	---	---	○	○	○
⑩	〃	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑪	〃	FL+2.4m	〃	---	---	---	○	○	○
⑫	〃	〃	〃	---	---	---	○	○	○
⑬	安全キャビネットの背面の隙間	FL+1.3m	〃	---	---	---	○	○	○
⑭	安全キャビネット内部（空気吸い込み口）	FL+0.7m	〃	+++	+++	---	×	×	×
⑮	安全キャビネット内部（天井スリット部位）	FL+1.4m	〃	+++	+++	---	×	×	×
⑯	クリーンベンチの側面の隙間	FL+1.3m	〃	---	---	---	○	○	○
⑰	クリーンベンチ内部（天井）	FL+1.4m	〃	---	---	---	○	○	○
⑱	椅子の裏側（構造部材の奥）	FL+0.1m	〃	---	---	---	○	○	○
⑲	机の下（床面）	FL+0m	〃	---	---	---	○	○	○
⑳	机の下（板の裏側）	FL+0.1m	〃	---	---	---	○	○	○
㉑	棚板の裏側（入りくんだ所）	FL+1.3m	〃	---	---	---	○	○	○
㉒	机の引き出しの中（閉じた状態）	FL+0.6m	〃	---	---	---	○	○	○
㉓	パンチングパネルの下側（床下）	FL+0m	〃	+++	---	---	×	○	×
㉔	ガス発生装置の真下	〃	〃	---	---	---	○	○	○

- : 陰性 (除染成功) ○ : 変色十分 (除染成功)
+ : 陽性 (除染失敗) × : 変色不十分 (除染失敗)

四隅の測定点における時間的・空間的ばらつき（分散 2σ ）は $\pm 19\%$ 以下であり、ノズル付のダクトにより分散発生させたことにより、室内の濃度の均一化を図ることが出来たと考えられる。到達湿度は、Case1が約80%RH、Case2とCase3が約60%RHとなった。

全除染工程後のBIの結果をみると、Case1～Case3ともに、「④室内中央及部」および「⑤～⑫室内隅部」の評価ポイントにおけるすべてのBIは培養陰性を示し、建築内装表面近傍での除染効果が得られることを確認した。一方、Case1とCase2において「⑭安全キャビネット内部（空気吸込口部位）」、全Caseにおいて「⑮安全キャビネット内部（空気給気パネル脇のスリット部位）」、Case1とCase3において「パンチングパネルの床下」のポイントで培養陽性を示したが、これらの箇所は狭い隙間状（細間隙）の空間であったため、空気の入れ替わりが少なく過酸化水素が届きにくかったためと考えられる。なお、BIとCIの結果と比較すると、判定に差異があった場所はいずれもBIが陰性、CIが陽性の判定の組み合わせであり、CIの方が安全側をみた結果となった。今回の実験条件で除染効果を比較すると、条件毎の差は少なく、言い換えると、Case2の過酸化水素の濃度が低濃度かつ除染時の湿度が中程度の条件でも除染効果が得られることが確認できた。

過酸化水素による除染では、対象空間の室容積、材質や面積、機器の有無によって、過酸化水素の投入量や保持時間について計画する必要がある。実験の結果より、今回実験したBCRでは、過酸化水素の到達濃度が50～100ppmで、注入・保持時間が5時間、除染時の湿度が60%RHの条件で、有効な効果が得られると判断した。しかし、その効果は表面に限定され、細間隙に対しては期待すべき効果が得られないことも改めて示され、実用上、除染しにくい部位の特定ならびに該当部分での改善策（追加除染など）を検討する必要性が示された。

6.3 建材腐食影響に関する加速試験法の検討

Examination of Accelerated Test Method on Corrosive Effect of Building Materials

6.1の項目で述べたように代替薬剤は酸化剤で、建材の腐食を起こしやすい特徴がある。これらの薬剤を使用する予定の施設・部屋において、どのような内装材が腐食しやすいのかを評価する実験を実施してデータを集めている。一例として、過酸化水素300ppmの気中濃度の雰囲気中に6時間曝露を200回繰り返した時の、化粧ケイカル板の試験片の写真をPhoto 15に示す。目視ではあまり変化がないように見えても顕微鏡観察によってミクロの亀裂が生じていることがわかる。現在、さらに多種類の建材試験片に対して、Photo 16のようなチャンバーを用いて試験を実施しているところである。



Photo 15 建材の腐食性試験
(左：試験片(化粧ケイカル板), 中央：未曝露の試験片(顕微鏡拡大写真), 右：過酸化水素200回曝露後の試験片(顕微鏡拡大写真))
Corrosion testing for building materials
(Left; Test piece (facing calcium silicate board), Middle; Microscopic image of test piece (control), Right; Microscopic image of test piece exposed to 200 times hydrogen peroxide)

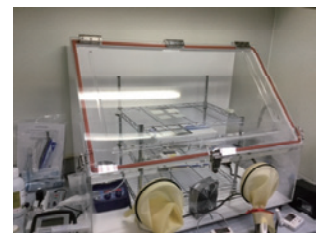


Photo 16 腐食性試験に用いるチャンバー
Chamber used for corrosion test

6.4 まとめ

Summary

ここでは、無菌製剤製造施設や動物実験飼育施設などで求められる室内除染技術に関連して、除染薬剤の種類と特徴、ホルムアルデヒドに替わる除染薬剤として現在最も多く用いられている過酸化水素による除染の実証実験、除染薬剤による建材腐食性の加速試験について紹介した。これらの取り組みにより、安全で殺菌確実な除染方法、と同時に低コストで建材へのダメージを極力抑えた除染方法の提供につながると考えて、継続して研究を行っている。

参考文献

- 1) 新谷英晴：クリーンルーム内の清浄化に使用される滅菌材の現状と将来, PHARM TECH JAPAN, Vol.26 No.9, pp.39-43, 2010年
 - 2) 小寺恵介ほか：過酸化水素を用いた室内除染方法の考察, 第28回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会, pp.187-189, 2011年
- [謝辞] 過酸化水素除染の実証実験の実施にあたり、大和製罐株式会社総合研究所（当時） 浅野稔浩様、桑原浩輔様、株式会社ワイ・エム・ピー・インターナショナル 関係諸氏に多大なご協力を頂いた。ここに深謝する。

7 おわりに Conclusion

天野 健太郎 Kentaro Amano*1

本報は、2015年に建設したバイオクリーン・バイオセーフティ実験施設の紹介とともに、ここ数年に実施してきた発表された当社の研究開発内容についてとりまとめたものである。

バイオクリーン（バイオリジカルクリーン）とは、無菌環境もしくは無菌に近い環境を室内空気の清浄化等で、ある特定の基準値や許容濃度を満足するために、室内の微粒子や微生物を制御することであり、バイオセーフティとは生物学的安全性の確保を意味し、微生物などの生物によるいわゆるバイオハザード対策（ハザード物質のリスクに応じ、ヒトへの健康被害や、環境・他の生物への悪影響を防ぐ）全般を指す用語である。特に近年、バイオセーフティが担う役割は大きくなっている。医療・製薬の分野では、例えば感染症対策の問題が挙げられるが、ヒトや物資の往来が世界的に盛んになったことで、感染症の流行域が急速に拡大する事例がみられ、国際規模での原因究明や診断・治療・予防方法の確立が求められている。このような重篤な感染症を引き起こす病原体を取り扱うには、高度な安全機能を備えた施設での適切な封じ込め環境が求められる。さらに遺伝子工学の分野では遺伝子組み換え生物による生態系への影響問題が課題として挙げられるが、こうした遺伝子組み換え技術はすでに医療、製薬、食品分野などで身近なものとなってきた。ワクチン製造やバイオ医薬品、再生医療等製品の取り扱い施設では、バイオクリーンとバイオセーフティを同時に満たすことも求められるようになってきている。これらの社会課題の克服や産業の発展を支えるために、関連する専用施設・設備の整備が必要となり、より一層、高度なハードとソフトを含めた対策技術の構築が求められている。

当社では、新たに設けた研究施設を中心に、実大レベルでの検証結果によるエビデンスを積み重ね、各種対策技術の開発、安全かつ運用しやすい施設を提供するための設計・エンジニアリング技術として構築し、社会の発展に貢献していきたいと考えている。

*1 技術研究所 未来空間研究部 精密環境グループ長 博士(工学) Group Leader, Research & Development Institute, Dr. Eng.