

動物実験施設における設備計画

Utility Planning of Animal Experimental Facilities

谷口 英明*
Hideaki Taniguchi

要 約

新しい医薬品の開発に際して、その質を保証するための非臨床試験として、動物実験施設が必要となる。

今回、ここに某製薬メーカー動物実験施設の設備計画と施工を通して、その計画の概要を述べると共に、竣工後の追跡調査の結果を報告する。

その結果、当初の予想通り、清浄度、温湿度制御は、ほぼ良好な結果が得られた。

目 次

- § 1. はじめに
- § 2. 計画概要
- § 3. 設備計画
- § 4. おわりに

§ 1. はじめに

動物実験施設が、建築の一つの特異な分野として意識的に取り上げられたのは、今からおよそ20年前で、そのほとんどは施設を使用する研究者の要望をまとめ、計画が進められていた。しかし、米国で1976年に某社から提出された新薬製造承認申請資料中に誤りの記載があることが問題とされ、このような問題を二度と起こさないよう安全性にかかわる非臨床試験の質保証を目的として、GLP (Good Laboratory Practice) 案が公表された。さらに1979年に国外からの輸入品にも適用される法律として施行され、GLPはその後、各国にも普及した。

このように、GLPは新薬開発にかかわる国際的な課題となっており、わが国においても厚生省では医薬品を、農林水産省及び通商産業省では農薬や化学物質について、GLP規制を行うべく準備が進められてきた。特に厚生省が1981年7月22日に「医薬品の安全性に関する基準(案)」を公表し、1982年4月には法制化されるにいたった。

このような社会的要請を背景に、某製薬メーカーの動物実験施設の実績をもとに、GLPの中でも特にハード面の設備関係を以下に述べる。

§ 2. 計画概要

当計画は、GLPに適合する動物実験施設を、既存の建物を改修して設けるという制約された条件下で行った。必要な臨床試験の水準を得るために一定の環境を与え、実験期間中それを維持し、実験動物が、感染症などの外的要因による事故から守られるような飼育環境を作り出すことを基本とした。

GLPに基づく施設条件を満たすには意匠、構造、設備の各設計者が、共通の認識の上にトータルシステムとしての計画遂行が重要となってくる。動物の飼育部門のみならず実験部門、管理部門などの各部門相互の作業環境上、合理的な結合を考慮して計画した。建物概要は下記による。

規模 (既存) :	地上6階、塔屋1階
2階……………	一般動物実験施設に改修 床面積624m ²
6階……………	SPF動物実験施設に改修 床面積629m ²

各平面図を Fig.1, Fig.2 に示す。また、動物飼育数及び飼育機数を Table 1 に示す。

§ 3. 設備計画

3-1 空気調和設備

計画にあたっては、米国FDA (Food and Drug Administration) のGLPと厚生省のGLPとを参考にした。汚染防止と飼育環境制御を重点におき、実験動物が一定の環境下で飼育され、外的環境因子によって悪影

*設備部設備課

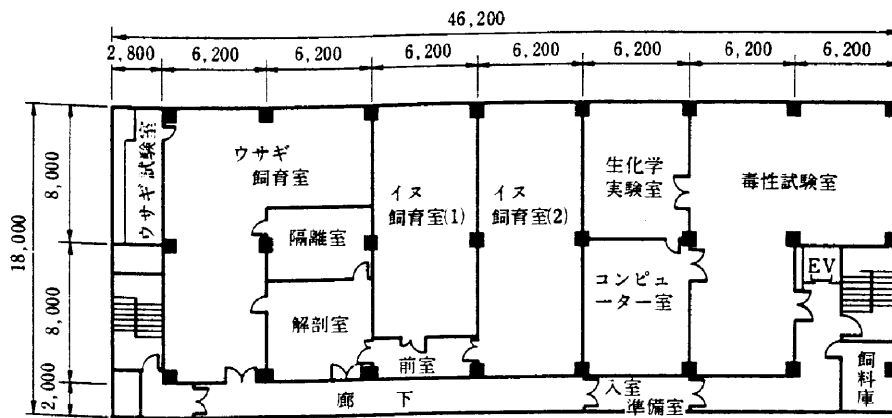


Fig.1 2階一般動物飼育室平面図
Conventional animal laboratory(2nd Floor)

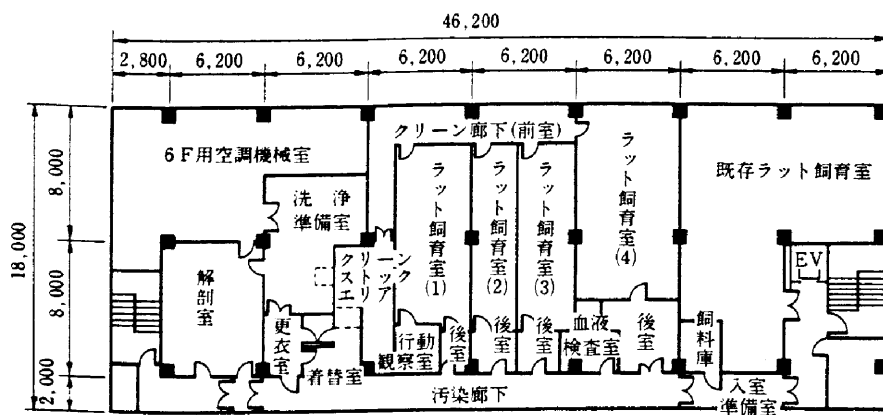


Fig.2 6階SPF動物飼育室平面図
SPF Animal laboratory(6th Floor)

Table1 実験動物飼育数及び飼育機数
The number of laboratory animals and animal cages

	室名	飼育数	飼育機数
2階	ウサギ飼育室	180羽	自動飼育機 4台
	イヌ飼育室 (1)	60匹	" 3台
	" (2)	60匹	" 2台
6階	ラット飼育室(1)	400匹	ラック式飼育機 3列
	" (2)	400匹	" 2列
	" (3)	320匹	自動飼育機 1台
	" (4)	400匹	" 2台

響を受けないよう温湿度、換気、清浄度、気流、気圧などの面から詳細に検討し、かつ本設備が周囲の環境に対して大気汚染源とならないように計画した。

空調方式は、既存建物の改修であること、計画時にはGLPが法制定される以前の暫定的なものであること、設備費の予算に制約があったことなどにより、全外気乱流方式とした。2階を一般動物飼育、6階をSPF(Specific

Pathogen Free・特定の病原体のない)動物飼育関係とし、各々個別の空調器による別々のゾーニング方式を採用した。また、同一ゾーニング内でも個々の飼育室での飼育目的が異なるため、給排気ダクトよりの交叉汚染防止をも踏まえて計画した。2階ウサギ飼育室、イヌ飼育室はオープンシステムとし、一般区域よりも清浄な状態を保持する程度に、また、6階ラット飼育室はバリアシステム(Barrier System)とし、清浄度は空気吹出口にてクラス100以下、室内平均でクラス10,000以下で計画した。

(1)温湿度

実験動物は、体温調節のための皮下組織の発汗作用が人間と異なり、重量あたりの体表面積が大きく、温湿度の変化の影響を受けやすい。ゆえに実験動物施設の温湿度条件は、年間を通じて一定を保ち、かつその変動差を小さく押えなければならない。特に毒性試験では、その毒性が環境温度によって著しく異なるために変動幅を極力押え、急激な温度変化は絶対に避けなければならない。

実験動物施設の一般温湿度条件を Table 2 に示す。当計画での室内温湿度条件は次のように設定した。

- ・ 2階ウサギ、イヌ飼育室……23±2℃, 55±5%
- ・ 6階ラット飼育室………23±1℃, 55±5%

Fig.3 に竣工後の温湿度測定結果を示す。これは、空調の調整段階でのデータなので湿度が高めになっているが、変動差を見るとほぼ良好なことが分かる。

(2)換気

換気は、室内空気浄化の最も簡便な手段である。実験動物施設の換気量は、室内の温度分布を良くするために吹出し温度差をあまり大きく取らないこと、相互汚染、動物の糞尿よりの臭気除去などのため、高い清浄度を連続して保持するために、一般の空調よりも多くなる。換気回数は、連邦規格209Bなどを参考に次のように設定した。

- ・ 2階イヌ飼育室……18回/h
- ・ 2階ウサギ飼育室…16回/h
- ・ 6階ラット飼育室…20回/h

Table 3 にクリーンルーム級別の温湿度、換気回数などを定めた米連邦規格209Bを示す。

Table2 動物最適温湿度
Recommendable temperature and humidity for experimental animals

動物	温度(℃)	相対湿度(%)
ハツカネズミ	21~27	40~70
ハムスター	21~23	40~70
ネズミ	21~27	40~70
モルモット	21~23	40~70
ウサギ	16~24	40~45
猫	21~24	40~45
犬	18~24	45~55
霊長類	16~29	40~60

Table3 米連邦規格 209B
US federal standard 209B

クリーンルーム級別	粒子		推奨温度		推奨湿度		圧力差	気流 (換気回数)	照度	新鮮気量
	粒子 (μm以上)	累積 粒子数 (個/ft ³)	推奨値 (°F)	制御 範囲 (°F)	推奨値 (%)	制御 範囲 (%)				
100	0.5	100 (3.5個/ℓ)	72 (22.2℃)	最も重要な作業 ±0.25°F (±0.14℃) 一般的な作業 ±5°F (±2.8℃)	40	±5	+0.05 inchAq (+1.27 mmAq)	室断面における気流速度 90ft/min (0.45m/s) ±20%	100~150 foot-candles (1,076~ 1,614lx)	送風量の 5~20% あるいは 30ft ³ /min ・人 (50m ³ /h・ 人)
10,000	0.5	10,000 (350個/ℓ)						天井高8~12ft		
	5.0	65 (2.3個/ℓ)						2,438~ 3,658m)		
100,000	0.5	100,000 (3,500個/ℓ)						において 20回/h の換気回数		
	5.0	700 (25個/ℓ)								

(3)清浄度

実験動物室には、大気汚染物質、細菌、塵埃を除去し、さらに空調した外気を給気する。実験動物飼育目的が各部屋ごとに異なるために還気はせず、全外気方式とする。清浄な空気にするにはフィルターを用いるのが一般的で、2階イヌ飼育室には粗塵用フィルターと高性能フィルターを、6階ラット飼育室には粗塵用フィルターと高性能フィルターの上に、さらに超高性能フィルターの組合せで計画した。

次に6階ラット飼育室の清浄度を試算してみる。清浄度は空気吹出口にてクラス100、室内平均でクラス10,000以下とする。

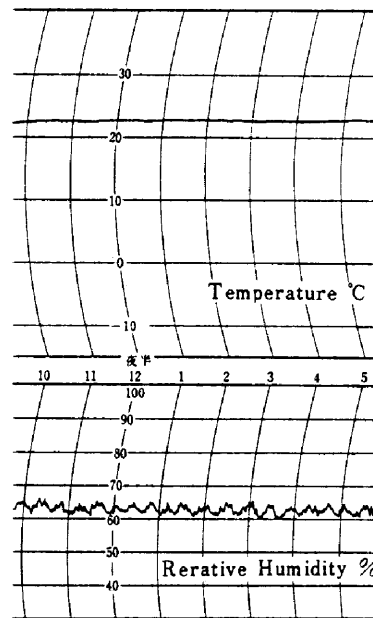


Fig.3 実験室内温湿度変動結果
Record of room temperature and humidity

$$C = \frac{(1-E_1) \cdot (1-E_2) \cdot C_o \cdot Q_i + M}{Q_o}$$

- C : 室内塵埃濃度 (個/m³)
- C_o : 外気塵埃濃度 (個/m³) = 3.5 × 10⁷個/m³
- E₁ : フィルター1の捕集効率
高性能フィルター 0.3μm-80~85% (DOP)
- E₂ : フィルター2の捕集効率
超高性能フィルター 0.3μm-99.97%以上 (DOP)
- Q_i : 送風量 (m³/h)
150m³(室容積) × 20回/h + 420m³/h(陽圧保持分)
= 3,420m³/h
- Q_o : 排風量 (m³/h) = 送風量 Q_i
- M : 室内発塵量 (個/h)
1.01 × 10⁶個/人・min × 2人 × 60min/h
≒ 1.21 × 10⁸個/h

吹出口での塵埃濃度は,

$$C = \frac{(1-0.8) \times (1-0.9997) \times 3.5 \times 10^7 \times 3,420}{3,420}$$

≒ 2,100個/m³ ≒ 60個/ft³ < クラス100

室内での平均塵埃濃度は,

$$C = \frac{\left[\frac{(1-0.8) \times (1-0.9997) \times 3.5 \times 10^7 \times 3,420}{3,420} + 1.21 \times 10^8 \right]}{3,420}$$

≒ 37,500個/m³ ≒ 1,060個/ft³ < クラス10,000

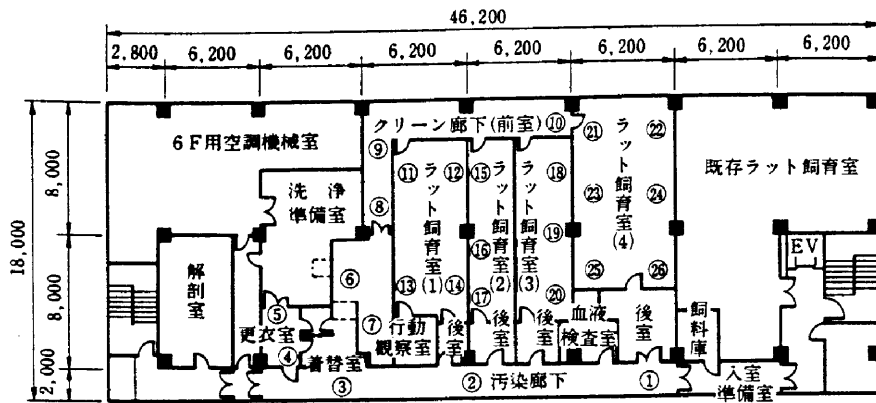
Table 4 に外気塵埃濃度を, Table 5 に室内発塵量を示す。なお, この試算の中では, 粗塵用フィルターの捕集効率, 安全側とし考慮していない。停電時には送風機が片肺運転になるが, その時でも吹出口の所で 1,060個/ft³, 室内平均で 2,060個/ft³ となり, 清浄度は保たれる。Fig.4 に6階SPF動物飼育室関係の塵埃測定結果を示す。

(4)気流

飼育室内での気流速度は, 温度とも関連して実験動物に大きな影響を与える。吹出風速の早いところでは, 小動物が肺炎などにかかりやすく, 逆に空気が停滞するところでは臭気が強くなり, 温湿度にもむらが出てくる。気流速度をあまり小さくすると, 塵埃の落下堆積をまねくが, 飼育機が天井近くまでくるので吹出口を天井に分割して設け, パンチング型吹出口とし, 排出口を壁の床

Table4 外気浮遊塵埃量
Floating dust in environmental air

	0.5μm以上		5.0μm以上	
	(個/ft ³)	(個/m ³)	(個/ft ³)	(個/m ³)
大 洋	7 × 10 ⁴	2.5 × 10 ⁶	8 × 10 ²	3 × 10 ⁴
大 陸	8.5 × 10 ⁵	3.0 × 10 ⁷	8 × 10 ²	3 × 10 ⁴
都 市(非汚染)	5 × 10 ⁶	1.8 × 10 ⁸	—	—
" (汚染)	1 × 10 ⁷	3.5 × 10 ⁸	2 × 10 ³	7 × 10 ⁴
都市近郊(実測値)	10 ⁵ ~10 ⁶	3.5 × 10 ⁶ ~3.5 × 10 ⁷	10~10 ²	3.5 × 10 ² ~3.5 × 10 ³



測定位置	塵埃量	測定位置	塵埃量	測定位置	塵埃量	測定位置	塵埃量
①	29,000	⑦	3,000	⑬	4,800	⑲	1,200
②	454,900	⑧	1,800	⑭	6,200	⑳	1,100
③	324,900	⑨	1,800	⑮	3,100	㉑	3,200
④	325,000	⑩	1,600	⑯	3,700	㉒	3,000
⑤	201,000	⑪	2,300	⑰	3,100	㉓	2,100
⑥	4,200	⑫	2,600	⑱	2,000	㉔	1,000

Fig.4 6階SPF動物関係塵埃測定結果[個/ft³, 0.5μm以上: 床上1.5m]
Measurement of floating dust in SPF animal laboratory
(no./ft³, >0.5μm, 1.5m above floor level)

Table5 作業による粒径別発塵量
Dusting from workers by dust particle size (個/人・min)

動作	粒径以上	一般作業服		白衣形無塵服		オーバーオール形無塵服		Austin
		0.3μm以上 (×10 ⁹)	0.5μm以上 (×10 ⁹)	0.3μm以上 (×10 ⁹)	0.5μm以上 (×10 ⁹)	0.3μm以上 (×10 ⁹)	0.5μm以上 (×10 ⁹)	0.3μm以上 (×10 ⁹)
静止状態	起立	0.543	0.339	0.151	0.113	0.019	0.006	-
	着席	0.448	0.302	0.142	0.112	0.015	0.007	-
	起立または着席	-	-	-	-	-	-	0.100
動作状態	腕の上下運動	4.450	2.980	0.462	0.300	0.049	0.019	-
	上体の前屈	3.920	2.240	0.775	0.540	0.039	0.024	-
	腕の自由運動	3.470	2.240	0.570	0.289	0.052	0.021	-
	脱帽	2.620	1.310	-	-	-	-	-
	首の上下左右	1.230	0.631	0.187	0.151	0.022	0.011	-
	上体のひねり	2.240	0.850	0.390	0.267	0.032	0.015	-
	屈身	4.160	3.120	1.110	0.605	0.064	0.037	-
	足踏み	4.240	2.300	1.200	0.860	0.115	0.045	-
	歩行	5.360	2.920	1.285	1.010	0.157	0.056	-
	椅子に坐る動作または起立動作	-	-	-	-	-	-	2.500
歩行(5.6km/h)	-	-	-	-	-	-	7.500	

面近くに相対して2ヶ所設置して気流の分布を良くするよう計画した。

(5)気圧

汚染防止のために、清浄区域と汚染区域とを明瞭にし、清浄区域を陽圧にする。清浄区域内でも、各室の清浄度レベルに応じて差圧をとる。2階飼育室は2~3mmAqの陽圧に、6階はクリーン廊下をラット飼育室よりも5mmAqに、ラット飼育室は後室よりも3mmAq陽圧になるように計画した。

室内静圧保持に必要な給気量は、扉の開閉と扉の隙間からの漏洩量とを考えなければならない。扉の開閉による漏洩量は次による。

$$Q = T \times N \times f \times A \times \sqrt{\frac{2g \times \Delta P}{\gamma}}$$

Q : 扉の開閉による漏洩量 (m³/h)

T : 扉の開閉時間 (s/回)

N : 扉の開閉回数 (回/h)

f : 流量係数 (0.9~1.0)

A : 扉面積 (m²)

g : 重力加速度 9.8m/s²

ΔP : 差圧 (mmAq≒kg・f/m²)

γ : 空気密度 (1.2kgf/m³)

T=10, N=2, f=1.0, A=1.8×0.9, ΔP=3とすると

$$Q = 10 \times 2 \times 1.0 \times 1.8 \times 0.9 \times \sqrt{\frac{2 \times 9.8 \times 3}{1.2}}$$

$$\approx 227 \text{ m}^3/\text{h}$$

扉の隙間からの漏洩量は室容積の1~2倍位にとるが、約1倍とすると陽圧保持給気量は大体、227m³/h+室容

積となる。また、各室のエアバランスの微調整は、差圧調整ダンパーにて行うよう計画した。

3-2 給排水設備

計画にあたっては、空気調和設備と相まって汚染防止に重点をおき、信頼度の高い動物実験施設を目差すGLPを満足することを主眼に、良好な飼育環境を維持できるようにした。また、当施設からの排出物が、水質汚染源とならないよう計画した。以下に給排水設備の中でも特に重要な給水、排水、し尿浄化槽設備について述べる。

(1)給水設備

動物の飲料水は、既設の高架水槽より単独に分岐配管し、蒸気コイル及び冷却コイルを内蔵した加熱殺菌器を経て、紫外線滅菌灯付水槽へ貯水した後で2、6階の動物実験飼育室へ給水するように計画した。必要飲料水量は次のように算定した。

ウサギ	1,000ml/日・羽×	180羽=	180l/日
イヌ	300ml/日・匹×	120匹=	36l/日
ラット	35ml/日・匹×	2,000匹=	70l/日
			合計= 286l/日

給水方式は、給水瓶による方法と自動給水方式とで行われるが、自動給水方式の直結式には、減圧弁を通して自動飼育機の給水バルブに配管した。飲料水配管材料には水質劣化防止を考え、硬質塩化ビニルライニング鋼管を使用した。飼育室用洗浄水は既設の高架水槽を使用するが、揚水ポンプ配管の途中に塩素滅菌装置を設けた。また、動物実験飼育室の流しには純水、温水、塩素滅菌水を送水するように計画した。

(2)排水設備

動物実験飼育室の排水は、既存の排水系統とは分離し、動物系排水として単独集水して浄化槽へ導いた。ラットに床敷形のケージを使用する場合は、使用済床敷きは袋詰めの後焼却されるが、自動飼育機ではベルト式とスクレーパ式が使われるために、自動飼育機の運転に連動した電磁弁付水洗器で自動排水を行う。排水管には、飼育室間の交叉汚染防止、異物侵入防止のために各排水ごとにトラップを設け、飼育室の床排水口は、ネジ蓋付排水金具とした。配管材料は、資材などの滅菌のために設置する高圧蒸気滅菌装置の排水には耐熱性の鋼管を、一般排水には塩化ビニル管を用いた。

(3)し尿浄化槽設備

施設内排水にはし尿浄化設備を設け、放流水質基準はBOD, CODともに20ppm以下とし、生物処理法による合併処理方式を採用した。

新設分の排水量は、動物系ではBOD負荷が3kg/日で人間換算量に算定すると12m³/日となり、他の一般排水量の7.2m³/日と合わせると19m³/日となる。COD除去をも含めて、既設処理槽2ヶ所(18m³/日)と新設処理槽1ヶ所の総排水量37.2m³/日を集水して3次処理を行い、BOD, CODとも20ppm以下で放流するように計画した。一次処理設備として除毛設備、固液分離設備を設け、二次処理段階では負荷変動による栄養不足をきたしてバクテリアの増殖阻害にならないように配慮した。実験動物の排水処理は、一般の生活系排水処理と大きく変わるところはないが、動物実験という特殊性、ランニングコスト、維持管理の容易性、臭気防止などを考慮して計画しなければならない。し尿浄化設備のフローをFig.5に示す。

3-3 電気設備

飼育室の照明は、タイマーを用いて人工的昼夜を作り、照度は300lxを標準とし、6階ラット飼育室関係の照明器具は、GMP (Good Manufacturing Practice) 仕様のものを採用した。動物実験施設で、停電は動物の飼育環境の変化をきたし、その動物実験からえられたデータそのものの信頼性評価も疑がわれるものとなるので、非常用電源設備を設けた。

3-4 自動制御、警備設備

各飼育室の温度、湿度、差圧等を検知し、熱源機器や空調機器等の自動発停を行うための自動制御設備は当然必要となる。さらに当計画では空調の状態監視、記録、異常警報のための中央監視盤を設置し、集中的に監視できるようにした。

§4. おわりに

当計画を通じて、動物実験施設の設備計画では人の動線、管理、建築構造等を含めたトータルシステムとして考えることの重要性を特に痛感した。動物実験施設の今日のような考え方はその歴史も浅く、まだ模索段階であり、確立された手法もないために設計者、使用者の意向により施設の程度も大きく変わってくる。竣工後に追跡調査し、リカバリーしていくことも大切である。

清浄空間の作出は、医薬品製造所のみならず、遺伝子工学研究所、食品工場、ICやLSIなどの半導体工場、精密機械工場などでも行われており、今後ますます進展していくものと思われる。

最後に、執筆に際して御協力いただいた関係各位の皆様にお礼申し上げます。

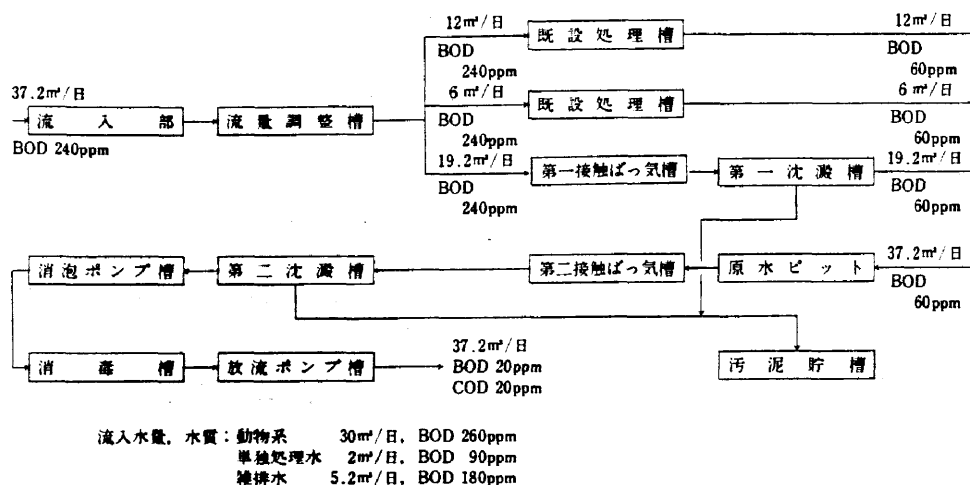


Fig.5 浄化槽処理フロー
Waste water treatment flow chart