

Actionを起こす場合は、原文で内容を確認のこと

(訳者は、凍結乾燥機の専門家ではないので、用語には特に注意のこと)



医薬品の凍結乾燥の査察ガイド

(GUIDE TO INSPECTIONS OF LYOPHILIZATION OF PARENTERALS)

1993年 6月

駐在官事務所 (Division of Field Investigations)

地域事務所 (Office of Regional Operations)

米国食品医薬品庁 (U.S. Food & Drug Administration)

(訳者注) Web site: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/lyophi.html

#304-0069

医薬品の凍結乾燥の査察ガイド

(GUIDE TO INSPECTIONS OF LYOPHILIZATION OF PARENTERALS)

1993年 6月

【はじめに】 (INTRODUCTION)

凍結乾燥 (lyophilizationまたはfreeze drying ; 訳注 以下、凍乾と略記) は、製剤を凍結し、それを真空下に置き、氷晶を、液相を通過することなく固体から気体へと変化させるプロセスである。このプロセスは3つの独立した、独特(unique)でかつ相互に依存しあうプロセスすなわち、凍結 (freezing) 、一次乾燥 (昇華 ; sublimation) 、および二次乾燥 (脱湿 ; desorption) からなる。

Lyophilization or freeze drying is a process in which water is removed from a product after it is frozen and placed under a vacuum, allowing the ice to change directly from solid to vapor without passing through a liquid phase. The process consists of three separate, unique, and interdependent processes; freezing, primary drying (sublimation), and secondary drying (desorption).

凍結乾燥の利点として、次のようなものがある。

The advantages of lyophilization include:

- 液体の加工 (processing) が容易となる。これは、無菌操作法による取扱を容易にする。
Ease of processing a liquid, which simplifies aseptic handling
- 乾燥粉末の安定性が増大する。
Enhanced stability of a dry powder
- 製剤に対し、過剰な熱を加えることなく、水分を除去出来る。
Removal of water without excessive heating of the product
- 乾燥状態での製剤の安定性を増大させることが出来る。
Enhanced product stability in a dry state
- 再溶解 (reconstituted) した時の製剤の溶解性が、迅速かつ容易になる。
Rapid and easy dissolution of reconstituted product

凍乾の欠点として、次のようなものがあげられる。

Disadvantages of lyophilization include:

- ハンドリング時間および、加工時間が長くなる。
Increased handling and processing time

- ・再溶解 (reconstitution) に、無菌の希釈液が必要となる。
Need for sterile diluent upon reconstitution
- ・機器が高価で、複雑である。
Cost and complexity of equipment

凍乾工程は一般的に、以下のような各段階を含んでいる。 :

The lyophilization process generally includes the following steps:

- ・薬物および賦形剤を適当な溶剤 (一般的には、注射用水 ; WFI) に溶解する。
Dissolving the drug and excipients in a suitable solvent, generally water for injection (WFI).
- ・そのバルク溶液を、孔径 0.22 μ mの細菌捕集フィルターを通すことによって滅菌する。
Sterilizing the bulk solution by passing it through a 0.22 micron bacteria-retentive filter.
- ・無菌操作法条件下で、その液を個々の無菌容器に分注し、容器を半打栓とする。
Filling into individual sterile containers and partially stoppering the containers under aseptic conditions.
- ・凍乾機に半打栓した容器を運び、無菌操作法による条件下で、チャンバーにローディング (載荷) する。
Transporting the partially stoppered containers to the lyophilizer and loading into the chamber under aseptic conditions.
- ・凍乾チャンバーの冷却棚 (cooled shelves) に半打栓の容器を置くか、あるいは他のチャンバーで予め凍結させた半打栓の容器を置くことによって、溶液を凍結させる。
Freezing the solution by placing the partially stoppered containers on cooled shelves in a freeze-drying chamber or pre-freezing in another chamber.
- ・チャンバーを真空とし、棚を加熱することにより、凍結状態から気化させることによって水分を除去する。
Applying a vacuum to the chamber and heating the shelves in order to evaporate the water from the frozen state.
- ・通常、凍乾機に装備されている水圧式あるいは、スクリュウ棒式の施栓機能によって、バイアルの施栓を完了させる。
Complete stoppering of the vials usually by hydraulic or screw rod stoppering mechanisms installed in the lyophilizers.

凍乾品として製造されるものには、多くの新たな注射剤もある。これには、抗感染剤、バイオテクノロジーによる製剤およびインビトロ診断薬が含まれる。更に、今までの査察によって、凍乾製剤の製造と管理に関連して力価、無菌性そして安定性についての問題が明かにされて来ている。査察官へのガイダンスと情報の提供を目的として、凍乾製剤に関連する幾つかの工業的方法とその問題点を、この査察ガイドで特定する。 There are many new parenteral products, including anti-infectives, biotechnology derived products, and in-vitro diagnostics which are manufactured as lyophilized products. Additionally, inspections have disclosed potency, sterility and stability problems associated with the manufacture and control of lyophilized products. In order to provide guidance and information to investigators, some industry procedures and deficiencies associated with lyophilized products are identified in this Inspection Guide.

凍乾した薬剤の投与剤形の製造と管理に関しては、複雑な技術が存在することが、広

く認められている。その操作の重要な側面の幾つかとして、次のようなものがあげられる。

It is recognized that there is complex technology associated with the manufacture and control of a lyophilized pharmaceutical dosage form. Some of the important aspects of these operations include:

- 溶液の処方
the formulation of solutions;
- バイアルの充填と、充填操作のバリデーション
filling of vials and validation of the filling operation;
- 凍乾機の滅菌と工学的側面
sterilization and engineering aspects of the lyophilizer;
- 凍乾サイクルのスケール・アップとバリデーション
scale-up and validation of the lyophilization cycle;
- 最終製剤の試験
testing of the end product.

これらのうち、凍乾した投与剤形の製造と管理に関連する問題の幾つかを、ここで議論する。

This discussion will address some of the problems associated with the manufacture and control of a lyophilized dosage form.

【剤形／処方】 (Product Type / Formulation)

溶液状態におけるその不安定さのために、ある種の製剤は凍乾形態で製造される。半合成ペニシリンやセファロスポリンのような抗生物質、および、エリスロマイシンの塩類、ドキシサイクリン (doxycycline) およびクロラムフェニコールのような抗生物質もまた、凍乾プロセスによってつくられる。それらは抗生物質であるために、バッチ構成時点では、その処方のバイオバーデンは低いことが予測される。しかしながら、例えば hydrocortison sodium succinate、methylprednisolone sodium succinate および多くのバイオテクノロジーによる誘導製剤といった、他の凍乾剤形の幾つかは、溶液状態において抗菌力を有しない。

Products are manufactured in the lyophilized form due to their instability when in solution. Many of the antibiotics, such as some of the semi-synthetic penicillins, cephalosporins, and also some of the salts of erythromycin, doxycycline and chloramphenicol are made by the lyophilization process. Because they are antibiotics, low bioburden of these formulations would be expected at the time of batching. However, some of the other dosage forms that are lyophilized, such as hydrocortisone sodium succinate, methylprednisolone sodium succinate and many of the biotechnology derived products, have no antibacterial effect when in solution.

それらのタイプの製剤に対しては、バイオバーデンを最少とすべきであり、充填に先立ちそれらのバルク溶液のバイオバーデンを、滅菌前に測定すべきである。当然のことながら、それらの溶液のバッチ構成、あるいは調合は、そのバルク溶液をろ過 (滅菌) する時点までに起こるかも知れない微生物学的レーベルの増大を防ぐように管理すべきである。微生物レーベルで懸念されることは、それらがエンドトキシンを増大させる可能性があることである。凍乾製剤の調合 (compounding) で勧められる方法は、特にその溶液を滅菌前に長時間保持する場合には、管理された環境と密閉タンク

で、バッチ構成作業を行うというものである。

For these types of products, bioburden should be minimal and the bioburden should be determined prior to sterilization of these bulk solutions prior to filling. Obviously, the batching or compounding of these bulk solutions should be controlled in order to prevent any potential increase in microbiological levels that may occur up to the time that the bulk solutions are filtered (sterilized). The concern with any microbiological level is the possible increase in endotoxins that may develop. Good practice for the compounding of lyophilized products would also include batching in a controlled environment and in sealed tanks, particularly if the solution is to be held for any length of time prior to sterilization.

幾つかの事例で、製薬企業は、前（予）ろ過後と、最終ろ過前のバルク溶液についてバイオバーデン試験を行っている。そのような溶液の試験は、滅菌に関するバイオバーデン測定に意義を持つものであるが、エンドトキシンの形成や存在についての情報を与えるものではない。エンドトキシンをバルク溶液の試験するLAL法での試験量は 0.1 mL であり、この試験はそれなりに価値があるが、特にグラム陰性菌の存在について、前ろ過以前に少なくとも 100 ml のサイズの試料量のバイオバーデン試験が、その工程の評価により大きな価値をもたらすであろう。例えば バルク溶液のバイオバーデンで *Pseudomonas* sp. が存在することは、好ましい状態ではないと認識されるであろう。

In some cases, manufacturers have performed bioburden testing on bulk solutions after prefiltration and prior to final filtration. While the testing of such solutions may be meaningful in determining the bioburden for sterilization, it does not provide any information regarding the potential formation or presence of endotoxins. While the testing of 0.1 ml samples by LAL methods of bulk solution for endotoxins is of value, testing of at least 100 ml size samples prior to prefiltration, particularly for the presence of gram negative organisms, would be of greater value in evaluating the process. For example, the presence of *Pseudomonas* sp. in the bioburden of a bulk solution has been identified as an objectionable condition.

【充填】（ Filling ）

凍乾するバイアルへの充填は、幾つかの、やや独得な問題が存在している。栓は、バイアルの頂部に置かれ、最終的には凍乾機中で密封される。その結果として、バイアルの内容物はそれらが実際に密封されるまでは、汚染の可能性に晒される。

The filling of vials that are to be lyophilized has some problems that are somewhat unique. The stopper is placed on top of the vial and is ultimately seated in the lyophilizer. As a result the contents of the vial are subject to contamination until they are actually sealed.

充填操作のバリデーションには、培地充填試験と、アクティブな（動的状態の）充填中の重要表面と空気のサンプリングを含めるべきである。

Validation of filling operations should include media fills and the sampling of critical surfaces and air during active filling (dynamic conditions).

充填中あるいは無菌操作法での取扱で、作業者が能動的な関与をするために、無菌操作法の工程領域で作業する人の微生物レベルの評価もまた、環境プログラム中に含めるべきである。無菌操作法による工程の施設で作業する人の訓練の一つの評価方法は、手袋および（または）手袋の日常的な表面モニタリングを行うことである。製薬企業は、無菌操作法でのプロセス領域で作業する人の表面を積極的にサンプリングを行うべきである。

Because of the active involvement of people in filling and aseptic manipulations, an environmental program should also include an evaluation of microbiological levels on people working in aseptic processing areas. One method of evaluation of the training of operators working in aseptic processing facilities includes the surface monitoring of gloves and/or gowns on a daily basis. Manufacturers are actively sampling the surfaces of personnel working in aseptic processing areas.

この種のモニタリングを規定している文献は、USP 22 の「無菌試験結果の解釈」の項である。「品質管理試験の解釈」と題する項は、次のように述べている。「……、微生物 モニタリング、作業者についての記録、無菌衣、手袋および着用の仕方 (garbing practices) を含む環境管理 データ に、レビュー 的な考察 (review consideration) を払うべきである」。製薬企業が、ある種の作業者モニタリングを行っていないか、あるいは許容出来ない汚染が生じていることが モニタリングにより立証されたりした場合、取り締り対象となる状況が生じている。

A reference which provides for this type of monitoring is the USP XXII discussion of the Interpretation of Sterility Test Results. It states under the heading of "Interpretation of Quality Control Tests" that review consideration should be paid to environmental control data, including...microbial monitoring, records of operators, gowns, gloves, and garbing practices. In those situations in which manufacturers have failed to perform some type of personnel monitoring, or monitoring has shown unacceptable levels of contamination, regulatory situations have resulted.

一般的に凍乾するバイアルは、機械によって半打栓状態にする。しかしながら、いくつかの充填ラインは、各バイアルの頂部へ栓を置く工程を、作業者が手を用いて行っていることが、査察で認められた。現在では、ハンド (手) による打栓作業を正当化することは、臨床品のバッチや、極めて少数の容器を充填することを除いて、例えそれが無菌ピンセットを用いたとしても、どの様なタイプの作業においても、製薬企業がそれを正当化することは困難であろう。バイアルをハンドで打栓しているいくつかの製薬企業で、取締りを必要とするような重大な状況の事例が見られる。更に懸念されることは、作業者が汚染の直接的な侵入経路となっていることである。無菌操作法による充填工程作業では、人間が主たる汚染源であることが、広く認識されている。無菌操作法での作業において人間の作業が長くなればなるほど、微生物が放出され、汚染の確率は大きくなる。

Typically, vials to be lyophilized are partially stoppered by machine. However, some filling lines have been noted which utilize an operator to place each stopper on top of the vial by hand. At this time, it would seem that it would be difficult for a manufacturer to justify a hand-stoppering operation, even if sterile forceps are employed, in any type of operation other than filling a clinical batch or very small number of units. Significant regulatory situations have resulted when some manufacturers have hand-stoppered vials. Again, the concern is the immediate avenue of contamination offered by the operator. It is well recognized that people are the major source of contamination in an aseptic processing filling operation. The longer a person works in an aseptic operation, the more microorganisms will be shed and the greater the probability of contamination.

充填し、半打栓すると、バイアルは凍乾機に送られ、凍乾機にロードされる。凍乾機のローディングのような、搬送とハンドリング作業は、例えば バイアル 充填が行われた層流式フードのような、一次バリアーの下で行うべきである。このハンドリングのバリデーションについてもまた、培地充填試験に含めるべきである。

Once filled and partially stoppered, vials are transported and loaded into the lyophilizer. The transfer and handling, such as loading of the lyophilizer, should take place under primary barriers, such as the laminar flow hoods under which the vials were filled. Validation of this handling should also include the use media fills.

無菌培地の充填は、部分的な凍乾サイクルを行い、培地を凍結させる企業も見受けられる。これは一見すると、プロセスをより忠実にシミュレートしている様に思えるが、培地の凍結はある種の汚染菌の菌数を減少させてしまう。培地充填の目的は、そのプロセス、作業者、およびそのシステムの無菌操作法の能力を評価し、正当なものであることを立証することにあるので、無菌操作取扱後の微生物レーベルが凍結によって減少する可能性を持つことは、是認されるものではない。培地充填の目的は、凍結

工程の致死作用 (lethality) を測定したり、存在するかも知れない微生物汚染へ凍結工程がどのような影響を及ぼすかを測定したりすることではない。

Regarding the filling of sterile media, there are some manufacturers who carry out a partial lyophilization cycle and freeze the media. While this could seem to greater mimic the process, the freezing of media could reduce microbial levels of some contaminants. Since the purpose of the media fill is to evaluate and justify the aseptic capabilities of the process, the people and the system, the possible reduction of microbiological levels after aseptic manipulation by freezing would not be warranted. The purpose of a media fill is not to determine the lethality of freezing and its effect on any microbial contaminants that might be present.

充填および無菌操作法での取扱において、汚染が侵入するかも知れない特定の箇所を確認するための努力の一つとして、製薬企業の幾つかは拡張した培地充填試験 (expanded media fill) を行っている。すなわち、それらの製薬企業は、培地充填試験を通じて、約 9000 バイアルを充填し、その充填を 3 つの段階に分割 (segmented) している。

In an effort to identify the particular sections of filling and aseptic manipulation that might introduce contamination, several manufacturers have resorted to expanded media fills. That is, they have filled approximately 9000 vials during a media fill and segmented the fill into three stages.

第一の段階では、3000 バイアルを充填してラインを停止させる。 ;

One stage has included filling of 3000 vials and stoppering on line;

次の段階では 3000 バイアルを充填し、凍乾機へと搬送し、次いで打栓する。 ;

another stage included filling 3000 vials, transportation to the lyophilizer and then stoppering;

最後の段階は 3000 個のバイアルを充填し、凍乾へローディングし、次いで窒素ガス・フラッシュとそれに続く打栓部分に晒すというものである。

a third stage included the filling of 3000 vials, loading in the lyophilizer, and exposure to a portion of the nitrogen flush and then stoppering.

凍乾機の滅菌と、バックフィル (backfill) に使用する窒素ガス・システムの滅菌は、別のバリデーションを必要とするので、培地充填においては、主として充填、搬送およびローディングに関する無菌操作法作業の部分をバリデートすべきである。

Since lyophilizer sterilization and sterilization of the nitrogen system used to backfill require separate validation, media fills should primarily validate the filling, transportation and loading aseptic operations.

そのプロセスの能力が 3000 容器未満の時の培地充填試験に必要な容器数についての問題は、特に、臨床製剤の場合についてしばしば質問される事であろう。立ち戻って考えてみると、培地充填の目的は、操業条件下において、汚染されることなく、無菌操作法によって加工可能なことを保証することである。それゆえ、充填される培地容器の最高数は、もしそのプロセスが 3000 容器未満を生産するのであれば、最大の バッチ・サイズ と等しくすべきである。

The question of the number of units needed for media fills when the capacity of the process is less than 3000 units is frequently asked, particularly for clinical products. Again, the purpose of the media fill is to assure that product can be aseptically processed without contamination under operating conditions. It would seem, therefore, that the maximum number of units of media filled be equivalent to the maximum batch size if it is less than 3000 units.

充填後、投与剤形の単位容器を、金属製トレーによって凍乾機へと搬送する。通常、それら投与剤形を凍乾機へロードした後、トレーの底板を取り除く。それゆえ投与剤形の単位容器は、凍乾機の棚に直接置かれる。製薬企業によっては、金属製トレーを取り外さず、投与剤形の単位容器がそのトレー上にロードされているような状況も見

受けられる。残念なことに、ある企業（単数）では、トレーを包んでいた。これは、そのバッチの幾つかの投与剤形の単位容器において、水分についての問題を生じさせる原因となろう。

After filling, dosage units are transported to the lyophilizer by metal trays. Usually, the bottom of the trays are removed after the dosage units are loaded into the lyophilizer. Thus, the dosage units lie directly on the lyophilizer shelf. There have been some situations in which manufacturers have loaded the dosage units on metal trays which were not removed. Unfortunately, at one manufacturer, the trays warped which caused a moisture problem in some dosage units in a batch.

凍乾機へバイアルを搬送する場合、そのバイアルは密封されていないので、汚染の可能性が懸念される。査察中あるいは新しい設備をレビューする際に、凍乾機の搬送およびローディングする区画が、層流の下に無いこと、あるいは一次バリアーが無いという欠陥は、問題のある状態と見なされる。これを是正する方法の一つとして、ある製薬企業（単数）では、充填ラインから凍乾機までのバイアルを搬送するために、ラミナー・フロー・カート（laminar flow cart；訳注 ラミナー・フロー装置付の搬送車。近年ではHEPAカートと呼ばれる）を開発した。新しい設備を建設した他の製薬企業（複数）は、充填ラインを凍乾機に密接させて位置させ、充填ラインから凍乾機まで一次バリアーを拡張するようにした。

In the transport of vials to the lyophilizer, since they are not sealed, there is concern for the potential for contamination. During inspections and in the review of new facilities, the failure to provide laminar flow coverage or a primary barrier for the transport and loading areas of a lyophilizer has been regarded as an objectionable condition. One manufacturer as a means of correction developed a laminar flow cart to transport the vials from the filling line to the lyophilizer. Other manufacturers building new facilities have located the filling line close to the lyophilizer and have provided a primary barrier extending from the filling line to the lyophilizer.

この種の問題を是正するために、別の製薬企業は、充填ラインと凍乾機の間に垂直型のラミナー・フロー・フードを備え付けた。しかし真っ先に起こったことは、高速度での不適当なリターン空気が、培地充填における汚染問題を生じさせた。それを設置したことによる新たな空気の流れが、床からのリバウンド（跳ね返り）を生じ、それによって汚染したと推測された。幸いにして培地充填試験やスモーク・テスト（訳注；煙による気流の流れを確認する試験）は、その問題を製剤の製造をする前に是正を可能とするのに十分な、有益な情報を与える。一般的には、凍結プロセスは、チャンバー中のバイアルの施栓も包括している。

In order to correct this type of problem, another manufacturer installed a vertical laminar flow hood between the filling line and lyophilizer. Initially, high velocities with inadequate return caused a contamination problem in a media fill. It was speculated that new air currents resulted in rebound contamination off the floor. Fortunately, media fills and smoke studies provided enough meaningful information that the problem could be corrected prior to the manufacture of product. Typically, the lyophilization process includes the stoppering of vials in the chamber.

充填操作での他の主要な懸念事項は、充填容量の保証である。当然であるが、充填量が低くなれば、バイアルの力価不足となって現れるであろう。特に、粉末または液体の充填とは異なって、主薬の量が僅か数ミリグラムであるバイオ薬剤では、凍乾後には、低充填量が簡単に判らないであろう。臨床的な重要性のためにバイアルの力価不足は、潜在的に極めて重大な状況となる。

Another major concern with the filling operation is assurance of fill volumes. Obviously, a low fill would represent a subpotency in the vial. Unlike a powder or liquid fill, a low fill would not be readily apparent after lyophilization particularly for a biopharmaceutical drug product where the active ingredient may be only a milligram. Because of the clinical significance, sub-potency in a vial potentially can be a very serious situation.

例えば、凍乾品の充填作業の査察で、その企業において、過去に充填についての問題があったことが、記録に書き留られた。充填ラインのゲートが、充填用シリンジと調整されておらず、飛沫や不完全な充填が生じたのであった。不完全に充填されたバイアルの幾つかが、凍乾機にロードされたこともまた観察されている。これによって、そのバッチは不適となった。

For example, in the inspection of a lyophilization filling operation, it was noted that the firm was having a filling problem. The gate on the filling line was not coordinated with the filling syringes, and splashing and partial filling was occurring. It was also observed that some of the partially filled vials were loaded into the lyophilizer. This resulted in rejection of the batch.

時として、充填量をモニタリングする生産要員が、調整作業後にのみ、その充填量を記録しているのを見かける。従って良好な実践規範と良好な品質保証プログラムには、充填量のモニタリングを頻繁に行う（例えば 15 分毎）ことを含めるべきであろう。実践規範にはまた、低い（または高い）充填量に遭遇した場合、充填操作の特定の部分を分別しておくという条項を含めるべきであろう。

On occasion, it has been seen that production operators monitoring fill volumes record these fill volumes only after adjustments are made. Therefore, good practice and a good quality assurance program would include the frequent monitoring of the volume of fill, such as every 15 minutes. Good practice would also include provisions for the isolation of particular sections of filling operations when low or high fills are encountered.

ここに検討していないような非定型的な充填作業も存在している。例えば凍結乾燥が、バイアルではなくトレーにより溶液状態で行うような事例も、見かけられる。「最新の技術を利用する」という原則論にもとづけば、無菌製剤に対して、この方法を正当化することは困難であろう。

There are some atypical filling operations which have not been discussed. For example, there have also been some situations in which lyophilization is performed on trays of solution rather than in vials. Based on the current technology available, it would seem that for a sterile product, it would be difficult to justify this procedure.

デュアル・チャンバー・バイアルもまた、無菌操作法での取扱に、付加的な要求が出て来る。培地充填試験は、両方のチャンバーへの培地の充填を含めるべきである。同様に、それらバイアル中の希釈液は保存剤を含めるべきである。（保存剤の無いときは、希釈液の充填は、培地充填試験と類似のものになってしまう。その様な場合、汚染率 0% が期待されるべきであろう。）

The dual chamber vial also presents additional requirements for aseptic manipulations. Media fills should include the filling of media in both chambers. Also, the diluent in these vials should contain a preservative. (Without a preservative, the filling of diluent would be analogous to the filling of media. In such cases, a 0% level of contamination would be expected.)

【凍乾サイクルと管理】（Lyophilization Cycle and Controls）

凍乾機の滅菌と無菌操作法によるローディングに続く最初のステップは、溶液の凍乾である。あるサイクルにおいて、棚は既に凍乾に必要な温度となっているが、他のサイクルにおいては、製剤をロードし、次いで棚を製剤の凍乾に必要な凍結温度まで下げる。ローディングに先立って棚を予め冷却しているサイクルにおいては、ローディングを行う前に棚に氷が形成されることが懸念される。ローディングを行う前に棚に氷があることは、製剤が凍乾する前にバイアルの半打栓あるいは全打栓を起こす原因となる。製剤が溶液であるとの、あるいは凍結乾燥されないとの最近の業界でのクレームは、幾つかのバイアルが、凍乾サイクルにさらされる前に予備的な半打栓

(preliminary stoppering) をされたことが原因であった。不幸にして、その企業で行っていたバイアルの全数検査は、その欠陥バイアルを見いだせなかった。

After sterilization of the lyophilizer and aseptic loading, the initial step is freezing the solution. In some cycles, the shelves are at the temperature needed for freezing, while for other cycles, the product is loaded and then the shelves are taken to the freezing temperature necessary for product freeze. In those cycles in which the shelves are precooled prior to loading, there is concern for any ice formation on shelves prior to loading. Ice on shelves prior to loading can cause partial or complete stoppering of vials prior to lyophilization of the product. A recent field complaint of a product in solution and not lyophilized was attributed to preliminary stoppering of a few vials prior to exposure to the lyophilization cycle. Unfortunately, the firm's 100% vial inspection failed to identify the defective vial.

一般的には、製剤は共晶点 (eutectic point) よりかなり下の温度で凍結する。

Typically, the product is frozen at a temperature well below the eutectic point.

凍結操作も含めた凍乾サイクルのスケール・アップおよび変更は、幾つかの問題が提出されている。凍結の速度と方法は、凍乾製剤の品質に影響するであろうことが、幾つかの研究で立証されている。例えばゆっくりとした凍結は、大形の氷晶の形成を導く。これは比較的大きな空隙 (void) を生じさせ、これは昇華 (sublimation) 時の水蒸気の揮散を助ける。一方で、ゆっくりとした凍結は、成分の濃度変位 (concentration shifts : 訳注 ; 偏析?) を増大させる。また凍結方法とその速度は、薬物の物理的形態 (ポリモルフ ; polymorph) に影響することが立証されている。

The scale-up and change of lyophilization cycles, including the freezing procedures, have presented some problems. Studies have shown the rate and manner of freezing may affect the quality of the lyophilized product. For example, slow freezing leads to the formation of larger ice crystals. This results in relatively large voids, which aid in the escape of water vapor during sublimation. On the other hand, slow freezing can increase concentration shifts of components. Also, the rate and manner of freezing has been shown to have an affect on the physical form (polymorph) of the drug substance.

凍結後および一次乾燥中の乾燥温度 (薬剤の) を、共晶点よりも少なくとも 4~5° 下で保持することが望ましい。当然のことながら、製薬企業は共晶点温度を知っておくべきであり、製剤温度の均一性を保証するための必要な機器を持つべきである。同じ様に、凍乾機は、重要工程パラメータを管理し、記録するのに、必要な機器類を備えておくべきである。重要な工程パラメータとして、次のようなものが含まれる。

- 棚温度 (shelf temperature)
- 製剤温度 (product temperature)
- コンデンサー温度 (condenser temperature)
- チャンバー 圧力 (chamber pressure)
- コンデンサー 圧力 (condenser pressure)

It is desirable after freezing and during primary drying to hold the drying temperature (in the product) at least 4-5° below the eutectic point. Obviously, the manufacturer should know the eutectic point and have the necessary instrumentation to assure the uniformity of product temperatures. The lyophilizer should also have the necessary instrumentation to control and record the key process parameters. These include: shelf temperature, product temperature, condenser temperature, chamber pressure and condenser pressure.

製造の指図は、製剤の凍乾サイクルに必要な時間、温度および圧力限界を規定すべきである。停電または機器の故障の様な、非定型的な運転方法が在ったサイクルでは、製剤温度のモニタリングは、特に重要なものとなる。

The manufacturing directions should provide for time, temperature and pressure limits necessary for a lyophilization cycle for a product. The monitoring of product temperature is particularly important for those cycles for which there are atypical operating procedures, such as power failures or equipment breakdown.

凍乾サイクルの電子機械的制御は、カム型のレコード・コントローラーを使用している。しかしながら、より最近の装置では、凍結乾燥工程のマイクロコンピュータ制御が備えられている。コンピュータ制御プロセスに対する極めて基本的な要求は、フローチャートまたはロジックである。

Electromechanical control of a lyophilization cycle has utilized cam-type recorder-controllers. However, newer units provide for microcomputer control of the freeze drying process. A very basic requirement for a computer controlled process is a flow chart or logic.

一般的には、コンピュータ制御の凍乾サイクルにおける作業者の関与は、主として開始時に生ずる。それらは、次のものからなっている。

- ・チャンバーへのローディング
- ・製剤のバイアルへの温度プローブ（訳注：温度センサー）の挿入
- ・次のようなサイクル・パラメータの入力
 - a. 凍結のための棚温度
 - b. 製剤凍結温度
 - c. 凍結浸透時間（freezing soak time）
 - e. 一次乾燥の棚温度とキャビネット温度
 - f. fill vacuum の確立のための製剤温度
 - g. 二次乾燥の棚温度
 - h. 二次乾燥時間

Typically, operator involvement in a computer controlled lyophilization cycle primarily occurs at the beginning. It consists of loading the chamber, inserting temperature probes in product vials, and entering cycle parameters such as shelf temperature for freezing, product freeze temperature, freezing soak time, primary drying shelf temperature and cabinet pressure, product temperature for establishment of fill vacuum, secondary drying shelf temperature, and secondary drying time.

ある場合には、製薬企業は彼らが行っている様なサイクルにするために、調整を連続的にしなければならなかった。その様な状況は、凍乾プロセスがバリデートされていないことが判った。

In some cases, manufacturers have had to continuously make adjustments in cycles as they were being run. In these situations, the lyophilization process was found to be non-validated.

凍乾機のソフトウェア・プログラムのバリデーションは、他のプロセスのそれと同じ様な判定基準に従っている。基本的な関心（懸念事項）は、ソフトウェアの開発、変更、およびセキュリティが含まれる。「製薬工程のコンピュータ・システムの査察ガイド（Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing）」には、コンピュータ・システムに関しての潜在的問題領域についての議論が含まれている。「ソフトウェア開発作業の査察ガイド（Guide to the Inspection of Software Development Activities）」は、ソフトウェアについての必要条件のより詳細なレビューを与えている参考書である。

Validation of the software program of a lyophilizer follows the same criteria as that for other processes. Basic concerns include software development, modifications and security. The Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing contains a discussion on potential problem areas relating to computer systems. A Guide to the Inspection of Software Development Activities is a reference that provides a more detailed review of software requirements.

凍乾機へのリークは、様々な原因に由来するであろう。真空チャンバーのようなものでは、リークは、大気から容器それ自体へと直接に生ずる。他の原因としては、凍乾作業を行うためにシステムで使用している媒体それ自体がある。それらには、製剤の加熱・冷却用の棚を循環する熱媒（thermal fluid）、バイパー・コンデンサー（vapor

condenser) の、冷却表面内側で使用した冷却剤および、真空ポンプ・システム から戻ってくる (migrate back) オイル・ベーパーが有るだろう。

Leakage into a lyophilizer may originate from various sources. As in any vacuum chamber, leakage can occur from the atmosphere into the vessel itself. Other sources are media employed within the system to perform the lyophilizing task. These would be the thermal fluid circulated through the shelves for product heating and cooling, the refrigerant employed inside the vapor condenser cooling surface and oil vapors that may migrate back from the vacuum pumping system.

それらのどれかが、あるいはそれらが組合わさって、システムへの気体やベーパー のリーク原因の一つとなる。システムの完全性を維持するために、定期的にリーク 速度をモニターすることが必要である。リーク速度が規定された限度を超えたならば、実際のリーク箇所を調べ、修理することもまた必要であろう。

Any one, or a combination of all, can contribute to the leakage of gases and vapors into the system. It is necessary to monitor the leak rate periodically to maintain the integrity of the system. It is also necessary, should the leak rate exceed specified limits, to determine the actual leak site for purposes of repair.

それゆえ、滅菌後のある時点(おそらく、サイクルの開始時点あるいは打栓前に)で、リーク・テストを行う事が有益である。リーク・テストを実施する際の時間と頻度は様々であり、サイクル・バリデーション中に明かにされた データによって定まるであろう。バリデーションにおいて許容出来ることが明らかにされた圧力上昇度は、製造中の「許容圧力上昇」を決定するために使用すべきであろう。もし過度のリークが見いだされたならば、その限度値とその時に取るべき処置は、操作法に関する文書のいずれかに、記載しておくべきである。

Thus, it would be beneficial to perform a leak test at some time after sterilization, possibly at the beginning of the cycle or prior to stoppering. The time and frequency for performing the leak test will vary and will depend on the data developed during the cycle validation. The pressure rise found acceptable at validation should be used to determine the acceptable pressure rise during production. A limit and what action is to be taken if excessive leakage is found should be addressed in some type of operating document.

オイル・ベーパーの移動を最少とするために、幾つかの凍乾機では真空ポンプと(凍乾機の)チャンバーの間に曲がりくねったライン (tortuous path) を取り付けている。例えば、ある凍乾機製造業者は、内部コンデンサーを持つ凍乾機で、真空ポンプとチャンバーの間のラインに、オイル・トラップを取り付けている。リークがあったかどうかは、凍乾後チャンバー内の表面を サンプルングし、汚染物があったかを調べることによって確認出来る。もし汚染が凍乾後にチャンバーで見いだされたならば、その時には、チャンバー 内の 投与剤形の単位容器もまた汚染していると結論出来るであろう。クリーニング(清浄化)の前と後の両方について表面サンプルングをすることが、凍乾用チャンバーのクリーニング・バリデーションの一部としてよい方法であろう。

In order to minimize oil vapor migration, some lyophilizers are designed with a tortuous path between the vacuum pump and chamber. For example, one fabricator installed an oil trap in the line between the vacuum pump and chamber in a lyophilizer with an internal condenser. Leakage can also be identified by sampling surfaces in the chamber after lyophilization for contaminants. One could conclude that if contamination is found on a chamber surface after lyophilization, then dosage units in the chamber could also be contaminated. It is a good practice as part of the validation of cleaning of the lyophilization chamber to sample the surfaces both before and after cleaning.

装置類の運転時間が長く、そのために変形も生じるために、凍乾サイクル中の機器の機能不全または故障を知ることは、通常困難である。この様な非定型的状況が生じている場合に、取るべき矯正措置を適切な文書に記載しておくべきである。機能不全についての処置を文書化する規定に加えて、製剤にどのような影響(例えば、「部分的

な、あるいは完全なメルト・バックが生じる」などの記載；後述する検討の項を参照せよ）が及ぶかの評価も記載すべきである。凍乾サイクル後にサンプルを採取し、その試験結果が問題を認めなかったというだけでは、残りの単位容器の出荷を正当化することに不十分であろう。例えば、チャンバーの棚を通る液体がチャンバーへリークしたり、無菌性がブレイクしたりすれば、そのバッチの不適合の理由となろう。

Because of the lengthy cycle runs and strain on machinery, it is not unusual to see equipment malfunction or fail during a lyophilization cycle. There should be provisions in place for the corrective action to be taken when these atypical situations occur. In addition to documentation of the malfunction, there should be an evaluation of the possible effects on the product (e.g., partial or complete meltback. Refer to subsequent discussion). Merely testing samples after the lyophilization cycle is concluded may be insufficient to justify the release of the remaining units. For example, the leakage of chamber shelf fluid into the chamber or a break in sterility would be cause for rejection of the batch.

「品質保証の警告覚書 (Quality Assurance Alert Notices)」、「相違点報告書 (Discrepancy Reports)」および「調査報告書 (Investigation Reports)」と共に、「保全日誌 (Preventive Maintenance Logs)」のレビューは、機器の作動不全または停電があった場合に、その影響を受ける問題バッチを特定するのに役立つであろう。それらの記録は、査察の早い段階で、レビューすることを推奨する。

The review of Preventive Maintenance Logs, as well as Quality Assurance Alert Notices, Discrepancy Reports, and Investigation Reports will help to identify problem batches when there are equipment malfunctions or power failures. It is recommended that these records be reviewed early in the inspection.

【サイクルバリデーション】 (Cycle Validation)

多くの企業は、その通常の凍乾サイクルを（申請書中に）ファイルし、そのサイクルに基づく凍乾サイクルをバリデートしている。不幸にして、その様なデータは、短いものであるし、あるいは異常なサイクルを証拠立てるには、殆ど価値がない。幾つかの事例において、企業は共晶点を知らなかった。共晶点や一次乾燥を促進させるのに必要なサイクル・パラメータを知らずして、不完全なあるいは異常なサイクルの評価を、製薬企業がすることは困難である。

Many manufacturers file (in applications) their normal lyophilization cycles and validate the lyophilization process based on these cycles. Unfortunately, such data would be of little value to substantiate shorter or abnormal cycles. In some cases, manufacturers are unaware of the eutectic point. It would be difficult for a manufacturer to evaluate partial or abnormal cycles without knowing the eutectic point and the cycle parameters needed to facilitate primary drying.

凍乾製剤のスケール・アップは、その製剤に影響を及ぼすであろう多くの変動因についての知識を必要とする。それら変動因の幾つかには、凍結速度および温度上昇速度を含むであろう。他の製剤でのスケール・アップの場合と同じ様に、そのサイクルに関してのプロセスとロジックを検討している開発報告書が存在すべきである。おそらく他の製剤以上に、凍乾サイクルのスケール・アップは、極めて困難である。

Scale-up for the lyophilized product requires a knowledge of the many variables that may have an effect on the product. Some of the variables would include freezing rate and temperature ramping rate. As with the scale-up of other drug products, there should be a development report that discusses the process and logic for the cycle. Probably more so than any other product, scale-up of the lyophilization cycle is very difficult.

企業の幾つかでは、ある一つの製剤について幾つかの力価やバイアルサイズを市場で売買しており、そしてバッチ・サイズも様々である。それらの一つ一つが、それ自体にサイクル・パラメータを持つことが予想される。同一の製剤の異なった力価を一つのサイクルで行っている企業は、その（訳注：凍乾の）サイクルを開発するとき

には、十分な調査をしてないことがあり、恐らくそのプロセスは適切にバリデートされていないだろう。査察官としては、その(申請書に) ファイルされた凍乾サイクルを裏付ける報告書およびデータをレビューすべきである。

There are some manufacturers that market multiple strengths, vial sizes and have different batch sizes. It is conceivable and probable that each will have its own cycle parameters. A manufacturer that has one cycle for multiple strengths of the same product probably has done a poor job of developing the cycle and probably has not adequately validated their process. Investigators should review the reports and data that support the filed lyophilization cycle.

【凍乾機の滅菌／設計】 (Lyophilizer Sterilization／Design)

凍乾機の滅菌は、査察中に書き留められた事項のうちで、かなり頻繁に遭遇した問題の一つである。旧式の凍乾機の幾つかは、加圧蒸気滅菌に耐えられず、滅菌が出来るのはせいぜい周辺部である。それら凍乾機は、滅菌剤ではなく、一般には消毒剤として知られている化学薬剤で、その内表面を清拭するに過ぎない。不幸にして、バックフィルあるいは復圧のための無菌空気や不活性ガス(通常は窒素ガス)の注入用配管は、しばしば、その様な表面の「滅菌」あるいは処理に耐えられない。化学的「処理」によって凍乾機の満足の行くバリデーションを立証することは、製薬企業にとって、極めて困難なものと考えられる。

The sterilization of the lyophilizer is one of the more frequently encountered problems noted during inspections. Some of the older lyophilizers cannot tolerate steam under pressure, and sterilization is marginal at best. These lyophilizers can only have their inside surfaces wiped with a chemical agent that may be a sterilant but usually has been found to be a sanitizing agent. Unfortunately, piping such as that for the administration of inert gas (usually nitrogen) and sterile air for backfill or vacuum break is often inaccessible to such surface "sterilization" or treatment. It would seem very difficult for a manufacturer to be able to demonstrate satisfactory validation of sterilization of a lyophilizer by chemical "treatment".

他の滅菌方法で実施されているものでは、ガス状のエチレンオキシドの使用がある。他のエチレンオキシド処理と同様に、加湿が必要となる。無菌的に均一な加湿をすることは、困難であることが知られている。

Another method of sterilization that has been practiced is the use of gaseous ethylene oxide. As with any ethylene oxide treatment, humidification is necessary. Providing a method for introducing the sterile moisture with uniformity has been found to be difficult.

凍乾機の最終洗浄や濯ぎに、「注射用水」を使用している製薬企業を見受ける。チャンバーが湿っている間に、エチレンオキシド・ガスで滅菌をする。上で議論した様に、この方法はチャンバーに対しては満足のゆくものであるが、付属する配管類に対しては不適切なものである。

A manufacturer has been observed employing Water For Injection as a final wash or rinse of the lyophilizer. While the chamber was wet, it was then ethylene oxide gas sterilized. As discussed above, this may be satisfactory for the chamber but inadequate for associated plumbing.

エチレンオキシドに関連する他の問題は、その残存である。ある製薬企業は、そのシステムに並列的に接続している多数の凍乾機に対して、エチレンオキシドと窒素が共通の供給ラインとなっていた。それゆえ、バックフィルの段階で窒素ガス供給ライン中に多少のエチレンオキシドが存在するのに違いない。明かに、この種のステップは、不適切である。

Another problem associated with ethylene oxide is the residue. One manufacturer had a common ethylene oxide/nitrogen supply line to a number of lyophilizers connected in parallel to the system. Thus, there could be some ethylene oxide in the nitrogen supply line during the backfilling step. Obviously, this type of system is objectionable.

凍乾機の滅菌方法として一般的に認められ、受け入れられている方法は、加圧下での湿熱蒸気の使用である。滅菌方法は、オートクレーブのそれと匹敵すべきであり、代表的なシステムは、2つの独立した温度感知システムを含むべきである。一つのセンサーは滅菌機と同じ様に、サイクルの温度の制御と記録に使用するものであり、もう一つのセンサーはチャンバーのコールド・スポットに位置させるものである。オートクレーブと同様に、凍乾機は逆流を防ぐために、大気開放して排水すべきである。

A generally recognized acceptable method of sterilizing the lyophilizer is through the use of moist steam under pressure. Sterilization procedures should parallel that of an autoclave, and a typical system should include two independent temperature sensing systems. One would be used to control and record temperatures of the cycle as with sterilizers, and the other would be in the cold spot of the chamber. As with autoclaves, lyophilizers should have drains with atmospheric breaks to prevent back siphonage.

議論してきたように、不活性ガス（又は空気）およびその供給ラインを滅菌するための規定もまた存在すべきである。幾つかの製薬企業は、チャンバーのポートに滅菌用フィルターの設置を選択している。そのポートは、チャンバーを滅菌するときと同時に蒸気滅菌され、次いで、予め滅菌してある滅菌用フィルターを無菌操作法によりチャンバーに取り付ける。また他の製薬企業は、フィルターとチャンバーに下流側の配管を取り付けたままで滅菌することを選択した。代表的なフィルターのSIP（定置滅菌）では、十分な温度を得るために、（訳注：フィルターの上流と下流の）両方に蒸気を通すことが必要になるであろう。この種のシステムでは、凝縮液の除去および（または）排出についての規定が必要になる。チャンバーへ導かれる窒素および空気フィルターと配管下流側の滅菌不全は、多数の査察で問題となっていることを認識すべきであろう。

As discussed, there should also be provisions for sterilizing the inert gas or air and the supply lines. Some manufacturers have chosen to locate the sterilizing filters in a port of the chamber. The port is steam sterilized when the chamber is sterilized, and then the sterilizing filter, previously sterilized, is aseptically connected to the chamber. Some manufacturers have chosen to sterilize the filter and downstream piping to the chamber in place. Typical sterilization-in-place of filters may require steaming of both to obtain sufficient temperatures. In this type of system, there should be provisions for removing and/or draining condensate. The failure to sterilize nitrogen and air filters and the piping downstream leading into the chamber has been identified as a problem on a number of inspections.

それらのフィルターは、不活性ガス及び（又は）空気の滅菌に使用するので、それらの完全性についての何等かの保証をすべきである。幾つかの査察では、不活性ガス用及び（又は）空気用フィルターの完全性試験が実施されていないこと（lack）が明かにされている。「ベント・フィルターの完全性試験をどの位の頻度で行っているか？」は、頻繁に質問すべきである。製薬企業が行っている多くの決定と同様に、操作、工程あるいはシステムでは、あるレーベルのリスクが存在し、それは製薬企業のみが決定出来るものである。もし滅菌用フィルターが幾回か使用した後に、あるいは幾つかのバッチを使用した後の完全性試験に合格したことが明らかになれば、それ以前のバッチに対しては、その完全性を主張できる。しかしながら、幾つかのバッチを加工した後にのみ試験し、それが完全性試験不適合ということになれば、それ以前に加工されたバッチの全てについて、無菌性に疑問が生ずるであろう。この様なリスクを最小限にする努力として、幾つかの製薬企業は、直列二段ろ過（redundant filtration）を採用している。

Since these filters are used to sterilize inert gas and/or air, there should be some assurance of their integrity. Some inspections have disclosed a lack of integrity testing of the inert gas and/or air filter. The question is frequently asked how often should the vent filter be tested for integrity? As with many decisions made by manufacturers, there is a level of risk associated with the operation, process or system, which only the manufacturer can decide. If the sterilizing filter is found to pass the integrity test after sev-

eral uses or batches, then one could claim its integrity for the previous batches. However, if it is only tested after several batches have been processed and if found to fail the integrity test, then one could question the sterility of all of the previous batches processed. In an effort to minimize this risk, some manufacturers have resorted to redundant filtration.

多くのサイクルでは、凍乾機内で打栓が行われる。一般的に、凍乾機は幾つかのタイプのロッド (rod(s) ; ram) を持っている。これらは、打栓の時点で直接、チャンバーに挿入される。ひとたびロッドがチャンバー挿入されると、チャンバーを汚染する可能性が生ずる。しかしながら バイアルは打栓されているので、打栓した時点でのチャンバー中のバイアルに汚染の経路は存在しない。一般的に凍乾機は、各サイクル後に滅菌すべきである。というのは、棚を支えるロッド(shelf rods)に汚染の可能性があるためである。加えて、バイアルの取出し、およびチャンバーのクリーニングといった物理的な行動が汚染のレベルを増大させる。

For most cycles, stoppering occurs within the lyophilizer. Typically, the lyophilizer has some type of rod or rods (ram) which enter the immediate chamber at the time of stoppering. Once the rod enters the chamber, there is the potential for contamination of the chamber. However, since the vials are stoppered, there is no avenue for contamination of the vials in the chamber which are now stoppered. Generally, lyophilizers should be sterilized after each cycle because of the potential for contamination of the shelf support rods. Additionally, the physical act of removing vials and cleaning the chamber can increase levels of contamination.

いくつかの大型の装置では、ローディングを容易にするために滅菌後に、棚を折り畳める。当然ながら、棚を折り畳むためにチャンバーへ入れるラム(ram)の部分は、非無菌領域から入れるものである。汚染を最少とするための試みの一つとして、ラムをローディング前に消毒剤で清拭をしている。管理側面として、ラムの微生物汚染を試験、真空ポンプの油圧液(hydraulic fluid)の残留物についての微生物汚染の試験、およびその液の静菌的効果について試験をすることが含まれる。ある凍乾機の組立企業は、ラムをカバーするための、柔軟性のある「スカート」の開発を提案している。

In some of the larger units, the shelves are collapsed after sterilization to facilitate loading. Obviously, the portions of the ram entering the chamber to collapse the shelves enters from a non-sterile area. Attempts to minimize contamination have included wiping the ram with a sanitizing agent prior to loading. Control aspects have included testing the ram for microbiological contamination, testing it for residues of hydraulic fluid, and testing the fluid for its bacteriostatic effectiveness. One lyophilizer fabricator has proposed developing a flexible "skirt" to cover the ram.

真空ポンプの油圧液(hydraulic fluid)の微生物汚染の懸念に加えて、製品の汚染の懸念もまた、存在する。

In addition to microbiological concerns with hydraulic fluid, there is also the concern with product contamination.

チャンバーの蒸気滅菌中、蒸気の自由な流通を可能とするために、棚の間に空間が存在すべきである。いくつかの製薬企業は、それが完全に折り畳まれるのを防ぐために、棚の間にスペーサーを置いている。他の製薬企業は、チャンバー滅菌を二つのフェイズ(段階)とすることで解決している。最初のフェイズは、棚を分離している時に、その棚の滅菌を行うものである。第二のフェイズは、棚を折り畳んで、チャンバーと、ピストンを滅菌する。

During steam sterilization of the chamber, there should be space between shelves that permit passage of free flowing steam. Some manufacturers have placed "spacers" between shelves to prevent their total collapse. Others have resorted to a two phase sterilization of the chamber. The initial phase provides for sterilization of the shelves when they are separated. The second phase provides for sterilization of the chamber and piston with the shelves collapsed.

一般的に、凍乾機では、蒸気滅菌サイクルをバリデートするために、生物学的滅菌指標体(BI)を使用する。生物学的製剤を製造する一つの製薬企業は、121°、45分間の滅菌後でも生物学的滅菌指標体(BI)が陽性であった。チャンバーの滅菌中、充填ラインからチャンバーへバイアルを搬送するのに使用するトレーもまた滅菌される。このトレーはチャンバーの棚に裏返しにして、滅菌した。この陽性となった生物学的滅菌指標体(BI)は、それらトレーへの蒸気の浸透が貧弱なために生じたと考えられる。Typically, biological indicators are used in lyophilizers to validate the steam sterilization cycle. One manufacturer of a Biopharmaceutical product was found to have a positive biological indicator after sterilization at 121°C for 45 minutes. During the chamber sterilization, trays used to transport vials from the filling line to the chamber were also sterilized. The trays were sterilized in an inverted position on shelves in the chamber. It is believed that the positive biological indicator is the result of poor steam penetration under these trays.

コンデンサーの滅菌もまた、議論すべき主要な問題である。新しい機器の多くは、例えば、コンデンサーがチャンバーの外側に取り付けられていても、チャンバーと共にコンデンサーを滅菌出来る能力を持っている。これは特に、機器に機能不全が起こったり、チャンバーの真空度がコンデンサーのそれよりずっと高い(deeper)場合に、無菌性についてより大きな保証を与えるものである。

The sterilization of condensers is also a major issue that warrants discussion. Most of the newer units provide for the capability of sterilization of the condenser along with the chamber, even if the condenser is external to the chamber. This provides a greater assurance of sterility, particularly in those situations in which there is some equipment malfunction and the vacuum in the chamber is deeper than in the condenser.

機能不全が生じて、それがコンデンサーの滅菌の行っている事を正当化づける事例としては、真空ポンプの故障、冷却システムの不全、およびコンデンサーとチャンバーの間の大形バルブによる汚染の可能性がある場合が含まれる。これは特に、コンデンサーとチャンバーの両者に対して個別の真空ポンプを持つ装置で当てはまるものである。凍乾機のシステムに問題が生じた場合、汚染は、コンデンサーからチャンバーへ戻ってくるであろう。古い装置の多くでは、コンデンサーは滅菌出来ないこと、そして、これが大きな問題を生じさせることが認められている。特にある種の機器および(または)作業者の失敗があった場合、そのシステムに大きな問題を生じさせるのである。

Malfunctions that can occur, which would indicate that sterilization of the condenser is warranted, include vacuum pump breakdown, refrigeration system failures and the potential for contamination by the large valve between the condenser and chamber. This is particularly true for those units that have separate vacuum pumps for both the condenser and chamber. When there are problems with the systems in the lyophilizer, contamination could migrate from the condenser back to the chamber. It is recognized that the condenser is not able to be sterilized in many of the older units, and this represents a major problem, particularly in those cycles in which there is some equipment and/or operator failure.

上述した様に凍乾サイクル中のリークは、それが生じた場合には、扉のシール、あるいはガスケットが、汚染の侵入の通り道なる。例えば査察において、凍乾機の蒸気滅菌中に蒸気のリークが装置に起きていることが注目された。もし蒸気滅菌中に装置からリークするならば、凍乾中に空気がチャンバー内に侵入する可能性があるであろう。As referenced above, leakage during a lyophilization cycle can occur, and the door seal or gasket presents an avenue of entry for contaminants. For example, in an inspection, it was noted that during steam sterilization of a lyophilizer, steam was leaking from the unit. If steam could leak from a unit during sterilization, air could possibly enter the chamber during lyophilization.

新しいタイプの凍乾機のいくあるものは、二つの扉(1つはローディング用、もう1つはアン・ローディング用)である。一般的な1枚扉の凍乾機は、クリーン領域側で

のみ開くので、ロードの間の汚染は最少となるであろう。既に議論した様に、このクリーン領域は、無菌操作法によって製造する製剤の重要な加工領域である。多くの装置では、ピストンによる昇降棚が、汚染の原因となっている。非無菌領域環境で凍乾機のアン・ローディングをする両扉方式では、別の問題が生ずる。非無菌環境は、アン・ローディング時、チャンバーの汚染の直接的な経路となるから、両扉滅菌機と同様な扉制御が適切にすべきであろう。

Some of the newer lyophilizers have double doors - one for loading and the other for unloading. The typical single door lyophilizer opens in the clean area only, and contamination between loads would be minimal. This clean area, previously discussed, represents a critical processing area for a product made by aseptic processing. In most units, only the piston raising/lowering shelves is the source of contamination. For a double door system unloading the lyophilizer in a non-sterile environment, other problems may occur. The non-sterile environment presents a direct avenue of contamination of the chamber when unloading, and door controls similar to double door sterilizers should be in place.

当然のことながら、凍乾機のチャンバーは、汚染の直接的な媒介となるので、バッチ間で（バッチが替わる毎に）滅菌すべきである。重大と思われる問題は、扉のシールを通してのリークである。扉が一つの装置では、バイアル打栓前の扉シールのまわりのリークは、無菌性に関して大きな問題とならない。なぜならば、扉が一つの装置は無菌領域側にのみ開くからである。しかしながら、非無菌領域からの扉のガスケット、または扉シールからの漏れは、重大な微生物汚染の問題となろう。汚染の可能性を最少とするために、凍乾機は、クリーンルーム領域でアン・ロードすることで、汚染を最少とすることを推奨する。例えば、新しい製造施設の査察において、両扉の装置のアン・ローディング区域はクリーン・ルームにあり、コンデンサーが、チャンバーの下側の低い位置にあることが注目された。

Obviously, the lyophilizer chamber is to be sterilized between batches because of the direct means of contamination. A problem which may be significant is that of leakage through the door seal. For the single door unit, leakage prior to stoppering around the door seal is not a major problem from a sterility concern, because single door units only open into sterile areas. However, leakage from a door gasket or seal from a non-sterile area would present a significant microbiological problem. In order to minimize the potential for contamination, it is recommended that the lyophilizers be unloaded in a clean room area to minimize contamination. For example, in an inspection of a new manufacturing facility, it was noted that the unloading area for double door units was a clean room, with the condenser located below the chamber on a lower level.

蒸気滅菌後、しばしば多少の凝縮液がチャンバーの床面に残存する。幾つかの製薬企業では、チャンバーの蒸気滅菌後、まだ陽圧にある間に、ドレーン・ラインからこの凝縮液を除去している。不幸にして、幾つかの製薬企業は、ドレーン・ラインを大気圧で開放し、そしてその後もそのまま開放した状態で、チャンバーを放置している。それゆえ、非無菌の空気がドレーン・ラインを通じてチャンバーを汚染するであろう。幾つかの製薬企業は、チャンバーが大気圧に下がる前に無菌の窒素ガスをチャンバーに注入することによって、チャンバーを乾燥させることを試みている。

After steam sterilization, there is often some condensate remaining on the floor of the chamber. Some manufacturers remove this condensate through the drain line while the chamber is still pressurized after sterilization. Unfortunately, some manufacturers have allowed the chamber to come to and remain at atmospheric pressure with the drain line open. Thus, non-sterile air could contaminate the chamber through the drain line. Some manufacturers have attempted to dry the chamber by blowing sterile nitrogen gas through the chamber at a pressure above atmospheric pressure.

バイオ医薬品の査察で、恐らく滅菌後の凝縮水に起因すると思われる *Pseudomonas* 属での汚染問題が認められた。滅菌後の棚や、工程中に取られる日常的な表面汚染試験のサンプルで、高い菌数の *Pseudomonas* sp. が得られた。滅菌が終わり、チャンバーの扉を開いて冷却する場合、凝縮液は、日常的に扉から床にこぼれる。扉の下側

の床から採取した表面汚染サンプルもまた、*Pseudomonas* sp.の汚染を示した。その企業は、滅菌後にチャンバー中に残った凝縮液なので、それをチャンバー・ドレーンに配管を経由して戻し、水封式の真空ポンプへのラインに加えていたのであった。

In an inspection of a biopharmaceutical drug product, a *Pseudomonas* problem probably attributed to condensate after sterilization was noted. On a routine surface sample taken from a chamber shelf after sterilization and processing, a high count of *Pseudomonas* sp. was obtained. After sterilization and cooling when the chamber door was opened, condensate routinely spilled onto the floor from the door. A surface sample taken from the floor below the door also revealed *Pseudomonas* sp. contamination. Since the company believed the condensate remained in the chamber after sterilization, they repiped the chamber drain and added a line to a water seal vacuum pump.

【凍乾製剤の最終製品試験】 (Finished Product Testing for Lyophilized Product)

凍乾した投与剤形に関して懸念が持たれる、最終製品試験の幾つかの側面が存在している。それらには、投与量均一性試験、水分および安定性試験および無菌試験が含まれる。

There are several aspects of finished product testing which are of concern to the lyophilized dosage form. These include dose uniformity testing, moisture and stability testing, and sterility testing.

〔a〕 投与量均一性試験 (Dose Uniformity)

USPは、2つのタイプの投与量均一性試験を収載している。：一つは含量均一性試験であり、一つは重量変動試験である。重量変動試験は、真性溶液から調製されかつ、最終容器で凍乾された固体（添加物がある／または存在しない）に適用される。しかしながら、他の賦形剤や他の添加物が存在しても、もし試料重量と力価の結果の間に相関が存在するならば、重量変動もまた適用出来るであろう。例えば力価測定において、しばしば、試料重量を知ること無しに、バイアルの全内容物を再溶解し、定量することが一般的である。この方法での定量を行うことは、製品（製剤）のレーベル表示事項についての情報を与えることになるであろうが、試料重量を知ること無く、投与量均一性についての情報を得ることが出来ない。試験する試料重量と、定量から得られた力価結果を相互に関連させるべきである。

The USP includes two types of dose uniformity testing: content uniformity and weight variation. It states that weight variation may be applied to solids, with or without added substances, that have been prepared from true solutions and freeze-dried in final containers. However, when other excipients or other additives are present, weight variation may be applied, provided there is correlation with the sample weight and potency results. For example, in the determination of potency, it is sometimes common to reconstitute and assay the entire contents of a vial without knowing the weight of the sample. Performing the assay in this manner will provide information on the label claim of a product, but without knowing the sample weight will provide no information about dose uniformity. One should correlate the potency result obtained from the assay with the weight of the sample tested.

〔b〕 安定性試験 (Stability Testing)

凍乾製剤での明白な懸念事項は、バイアル中に存在する水分の量である。製剤の出荷と安定性の両方について、水分規格の確立を裏付ける製薬企業のデータをレビューすべきである。他の投与剤形と同様に、有効期限データと水分限度値は、ワースト・ケースのデータに基づいて確立するべきである。すなわち製薬企業は、その水分規格で適切な安定性のあることを証明するデータを有するべきである。

An obvious concern with the lyophilized product is the amount of moisture present in vials. The manufacturer's data for the establishment of moisture specifications for both product release and stability should be reviewed. As with other dosage forms, the expiration date and moisture limit

should be established based on worst case data. That is, a manufacturer should have data that demonstrates adequate stability at the moisture specification.

即時出荷の力価試験と同様に、安定性試験は試料の重量が既知のバイアルについて行うべきである。例えば、そのバッチの平均充填量よりも高い重量（容量）を持つバイアル（試料）の試験は、より高い力価を持つ結果を与えるであろうが、それは、そのバッチの力価を表すものではない。同様に、有効期限および安定性は、高い水分含量を持つバッチでの結果に基づくべきである。その様なデータはまた、水分規格の確立においても考慮すべきである。

As with immediate release potency testing, stability testing should be performed on vials with a known weight of sample. For example, testing a vial (sample) which had a higher fill weight (volume) than the average fill volume of the batch would provide a higher potency results and not represent the potency of the batch. Also, the expiration date and stability should be based on those batches with the higher moisture content. Such data should also be considered in the establishment of a moisture specification.

経日（エージング）によって力価の損失を示す製剤に対しては、一般的に2つの力価の規格値が存在している。出荷の時点では、投与剤形の上方限度値が存在する。この限度値は、その投与剤形の全有効期間を通して、公的な規格である USP やあるいは、申請された規格よりも一般的に、高くなっている。USPは、各条の基準が、その物品の有効期限の如何なる時点に対しても適用されることを述べている。

For products showing a loss of potency due to aging, there are generally two potency specifications. There is a higher limit for the dosage form at the time of release. This limit is generally higher than the official USP or filed specification which is official throughout the entire expiration date period of the dosage form. The USP points out that compendial standards apply at any time in the life of the article.

安定性試験はまた、経日試料の定量に関して、および表示に規定されている時点での最高量についてのそれら経日試料の再溶解に関する規定を含むべきである。時として、製薬企業は様々な試験間隔で、そして特に、有効期限日の試験間隔において、レーベルに要求されている再溶解の力価の定量を行うことなしに、有効期限を確立している。さらにこの再溶解した液の安定性試験は、その最も濃度の高いものと、最も濃度の低いものを含めるべきである。最も濃度の高い再溶解した液は、通常、それより濃度の低い溶液よりも、早い速度で分解を示すからである。

Stability testing should also include provisions for the assay of aged samples and subsequent reconstitution of these aged samples for the maximum amount of time specified in the labeling. On some occasions, manufacturers have established expiration dates without performing label claim reconstitution potency assays at the various test intervals and particularly the expiration date test interval. Additionally, this stability testing of reconstituted solutions should include the most concentrated and the least concentrated reconstituted solutions. The most concentrated reconstituted solution will usually exhibit degradation at a faster rate than less concentrated solutions.

〔C〕 無菌試験（Sterility Testing）

凍乾製剤の無菌試験に関しては、その凍結製剤を再溶解するのに使用する溶液が懸念される。その製剤が「Bacteriostatic Water For Injection」での再溶解を表示していても、無菌試験時には、その製剤の再溶解には「Sterile Water For Injection（WFI）」を使用すべきである。「Bacteriostatic Water For Injection」に関連する潜在的毒性のために、多くの病院では WFI のみを使用している。「Bacteriostatic Water For Injection」は、仮に汚染菌が存在していても投与形態中の真の汚染レ

ベルを覆い隠してしまう。

With respect to sterility testing of lyophilized products, there is concern with the solution used to reconstitute the lyophilized product. Although products may be labeled for reconstitution with Bacteriostatic Water For Injection, Sterile Water For Injection (WFI) should be used to reconstitute products. Because of the potential toxicities associated with Bacteriostatic Water For Injection, many hospitals only utilize WFI. Bacteriostatic Water For Injection may kill some of the vegetative cells if present as contaminants, and thus mask the true level of contamination in the dosage form.

他の無菌製剤と同様、無菌試験の査察は、初回試験で汚染を示した無菌試験結果を確認し、レビューすべきである。

As with other sterile products, sterility test results which show contamination on the initial test should be identified and reviewed.

【最終製剤の査察ーメルト・バック】 (Finished Product Inspection — Meltback)

USPは、注射剤の全数検査が良好な実践規範であると指摘している。これには無菌の凍乾粉末も含まれる。重要な側面として、凍乾された製剤のケーキの正確な容積が存在すること、およびケーキの外観がある。ケーキの外観に関しての、主要な懸念事項の一つはメルト・バックである。

The USP points out that it is good pharmaceutical practice to perform 100% inspection of parenteral products. This includes sterile lyophilized powders. Critical aspects would include the presence of correct volume of cake and the cake appearance. With regard to cake appearance, one of the major concerns is meltback.

メルト・バックは、ケーキ・コラプス（ケーキの崩壊；**cake collapse**）の一形態であり、固体から液体状態への変化が原因している。すなわち、バイアル中での昇華（固体からベーパーの状態への変化）が不完全なものである。これに伴う問題として、薬物の物理的状態の変化、および（または）水分ポケットがある。それらは、不安定と製剤の劣化を、増大させるであろう。

Meltback is a form of cake collapse and is caused by the change from the solid to liquid state. That is, there is incomplete sublimation (change from the solid to vapor state) in the vial. Associated with this problem is a change in the physical form of the drug substance and/or a pocket of moisture. These may result in greater instability and increased product degradation.

他の問題は、溶解性が悪くなることであろう。患者への投与にはイン・ライン・フィルターを使用することが一般的であるので、ユーザー段階で再溶解時間に時間が増えることは、もし薬剤が完全に溶けない場合は、力価の部分的な損失を生ずるであろう。Another problem may be poor solubility. Increased time for reconstitution at the user stage may result in partial loss of potency if the drug is not completely dissolved, since it is common to use in-line filters during administration to the patient.

製薬企業は、部分的なあるいは完全なメルト・バックを示す凍乾製剤の安定性を懸念すべきである。文献では、セファロスポリンの様なある種の製剤では、結晶形態が、凍乾した製剤にみられる無晶形態よりも安定であることを示している。無晶形は、不完全な昇華がある場合、ケーキの「メルト・バック」部分に存在するであろう。

Manufacturers should be aware of the stability of lyophilized products which exhibit partial or complete meltback. Literature shows that for some products, such as the cephalosporins, that the crystalline form is more stable than the amorphous form of lyophilized product. The amorphous form may exist in the "meltback" portion of the cake where there is incomplete sublimation.

用語解説 (GLOSSARY)

大気 (ATMOSPHERE, THE EARTH)

地球を外皮状に取り巻くガス体。重力により、地球表面圧力に影響を与えている。その容積比は、窒素78%、酸素21%、残りが少量の水素、炭酸ガス、不活性ガス、水蒸気、汚染物および塵埃である。

The envelope of gases surrounding the earth, exerting under gravity a pressure at the earth's surface, which includes by volume 78% nitrogen, 21% oxygen, small quantities of hydrogen, carbon dioxide, noble gases, water vapor, pollutants and dust.

大気圧 (ATMOSPHERIC PRESSURE)

大気により、地球表面に及ぼされる圧力。基準として用いる場合は、標準大気圧は 760 torr (760 mm Hg) あるいは、760,000 ミクロン と定義される。

The pressure exerted at the earth's surface by the atmosphere. For reference purposes a standard atmosphere is defined as 760 torr or millimeters of mercury, or 760,000 microns.

バック・ストリーミング (BACKSTREAMING)

真空システムからの炭化水素蒸気が、製品の入っているチャンバーに入るような、低いチャンバー圧力を生じさせるプロセス。

A process that occurs at low chamber pressures where hydrocarbon vapors from the vacuum system can enter the product chamber.

ブランク・オフ・プレッシャー (BLANK-OFF PRESSURE)

ポンプまたは、システムが到達出来る最終的な圧力。

This is the ultimate pressure the pump or system can attain.

ブロワー (BLOWER ; Mechanical Booster Pump の項も参照)

このポンプは、メカニカル・ポンプとチャンバーの間に位置している。それは高速度で回転する2つの丸い突起物 (lobes) によって作動する。チャンバー圧力を 20 ミクロン以下に下げるのに使用される。

This pump is positioned between the mechanical pump and the chamber. It operates by means of two lobes turning at a high rate of speed. It is used to reduce the chamber pressure to less than 20 microns.

復圧／大気開放／真空破壊 (BREAKING VACUUM)

真空ポンプと遮断されている状態で、真空状態のチャンバーへ、空気あるいは選定したガスを入れること。大気圧側へ (あるいは大気圧まで)、圧力を上昇させるために行う。

Admitting air or a selected gas to an evacuated chamber, while isolated from a vacuum pump, to raise the pressure towards, or up to, atmospheric.

循環ポンプ (CIRCULATION PUMP)

熱媒を運ぶためのポンプ。

A pump for conveying the heat transfer fluid.

コンデンサー (CONDENSER ; Cold Trap)

凍結乾燥プロセスでは、これは、プレートに水分を集めて、凍結状態でそれを保持する容器である。真空ポンプのオイルを汚染する水蒸気から、真空ポンプを保護する。

In terms of the lyophilization process, this is the vessel that collects the moisture on plates and holds it in the frozen state. Protects the vacuum pump from water vapor contaminating the vacuum pump oil.

コンデンサー／レシーバ (CONDENSER／RECEIVER)

冷凍の点からみると、この装置は、熱い冷凍ガスを液体へと液化し、システムで再使用するために加圧下でそれを貯える。

In terms of refrigeration, this unit condenses (changes) the hot refrigerant gas into a liquid and stores it under pressure to be reused by the system.

冷却 (COOLING)

ある温度目盛りにおいて、温度が下がること。

The lowering of the temperature in any part of the temperature scale.

コナックス・コネクション (CONAX CONNECTION)

真空気密容器へ、熱電対の線を通し、その真空度を維持するための装置。

A device to pass thermocouple wires through and maintain a vacuum tight vessel.

汚染 (CONTAMINATION)

真空システムにおいては、真空ポンプのオイルに水蒸気が入ることをいう。汚染すると、ポンプが本来持つ最終圧力に到達する能力を失わせる原因になる。

In the vacuum system, the introduction of water vapor into the oil in the vacuum pump, which then causes the pump to lose its ability to attain its ultimate pressure.

除氷 (DEFROSTING)

融解または機械的方法により、コンデンサーから氷を除去すること。

The removal of ice from a condenser by melting or mechanical means.

結晶化度 (DEGREE OF CRYSTALLIZATION)

水の同じ容量の凍結中に放出されるエネルギーに対する、溶液の凍乾中に放出されるエネルギーの比率。

The ratio of the energy released during the freezing of a solution to that of an equal volume of water.

訳注：上記の定義が判りにくいため、ネットにより「結晶化度」の定義を調査した。一般的に、結晶化度とは「結晶、非結晶を分類する目安」であり、結晶部分の全体にしめる比率を表すようである。なお、下記の記述は医薬品の場合の事例を記載しており、判り易い。：

固体状態の医薬品原薬は、通常、結晶状態であるか非結晶状態（非晶質）であるか、いずれかであることが多い。融解液を急冷したときなどに得られるガラス状態も非晶質状態の一つである。しかし、結晶と非晶の境界は必ずしも明確なものではなく、一次元的または二次元的秩序をもった液晶状態など、中間的な状態もある。また、結晶の粉碎、凍結乾燥、噴霧乾燥、結晶水の脱離などにより、結晶性が変化することが知られており、結晶性の度合いを定量的に評価する指標として結晶化度の概念が用いられるようになってきた。これにより、医薬品原薬の結晶性は、その化学的安定性、吸湿性、溶解性、粉体特性（流動性、混合性等）、錠剤の成形性等、製剤化にあたっての品質特性を定める重要な要素であることが明らかにされてきた。

結晶化度の評価法としては、粉末X線回折法（Ruland法、Hermans法、内部標準法）が最も一般的であるが、赤外吸収スペクトル法、熱分析法（DSC法、微小熱量計法）、固体¹³C-NMRによる評価法も報告されている。なお、米国薬局方（USP）は、結晶性であるかどうかの判別法として一般試験法“Crystallinity”を規定しているが、光学顕微鏡による複屈折の有無による判別法であり、結晶化度を評価しようとするものではない。

（国立医薬品食品衛生研究所 岡田敏

史）http://wwwsoc.nii.ac.jp/jscta/j/Jour_J/phlogiston/helpkey-html.files/27-5-2.html

過冷却度 (DEGREE OF SUPERCOOLING)

氷が最初に形成される平衡凍結温度よりも下の温度。

The number of degrees below the equilibrium freezing temperature where ice first starts to form.

デシカント (DESICANT)

乾燥剤。 A drying agent.

乾燥 (DRY)

液体および (または) 水分が取り除かれている状態。

Free from liquid, and/or moisture.

乾燥 (化) (DRYING)

蒸発により水分または他の液体を除去すること。

The removal of moisture and other liquids by evaporation.

平衡凍結温度 (EQUILIBILIUM FREEZING TEMPERATURE)

過冷却のない状態で、氷晶が形成される温度。

The temperature where ice will form in the absence of supercooling.

共晶温度 (EUTECTIC TEMPERATURE)

全ての相が存在している相ダイアグラムの点であって、その液相の温度及び組成は、ある一つの相の消失なくしては、変更することが出来ない。

A point of a phase diagram where all phases are present and the temperature and composition of the liquid phase cannot be altered without one of the phases disappearing.

膨張タンク (EXPANSION TANK)

このタンクは、循環システム中に位置し、液媒の保持とバッファータンクとして使用される。

This tank is located in the circulation system and is used as a holding and expansion tank for the transfer liquid.

フィルターまたは フィルター/ドライヤー (FILTER OR FILTER/DRIER)

システムをろ過または、ろ過/乾燥するには、2つのシステムがある。それらは、循環および冷却システムである。新しいタイプのドライヤーは、このフィルターまたはフィルター/ドライヤーが同一となっており、新品との交換も可能である。

There are two systems that have their systems filtered or filter/dried. They are the circulation and refrigeration systems. In the newer dryers this filter or filter/dryer is the same, and can be replaced with a new core.

遊離水 (FREE WATER)

製剤中の遊離水は、製剤の表面に吸着している水であり、生物学的および化学的反応の進行を抑制するために、除去しなければならない。

The free water in a product is that water that is absorbed on the surfaces of the product and must be removed to limit further biological and chemical reactions.

凍結 (FREEZING)

これは、熱が不存在ということである。凍結プロセス中、完全な凍結形態が確保されるように、時間の経過と共に製剤温度の変化を管理する。

This is the absence of heat. A controlled change of the product temperature as a function of time, during the freezing process, so as to ensure a completely frozen form.

ガス・バラスト (GAS BALLAST)

真空ポンプのオイル中の少量の水分を除去するために、真空ポンプの真空システムに使用されるもの。

Used in the vacuum system on the vacuum pump to decontaminate small amounts of moisture in the vacuum pump oil.

ガス・ブリード (GAS BLEED; Vacuum control)

乾燥プロセスを補助するために、そのサイクル中にチャンバー内の圧力を制御すること。凍結乾燥において、その目的は、製剤への熱伝達を促進するためのものである。
To control the pressure in the chamber during the cycle to help the drying process. In freeze-drying the purpose is to improve heat-transfer to the product.

熱交換器 (HEAT EXCHANGER)

この熱交換器は、循環システムと冷却システムの間に位置し、循環システムから冷却システムへと熱を交換する。

This exchanger is located in the circulation and refrigeration systems and transfers the heat from the circulation system to the refrigeration system.

熱媒 (HEAT EXCHANGER FLUID)

例えば凍乾機の棚あるいはコンデンサーといったコンポーネントから（あるいはコンポーネントへ）熱を伝達するための、適切な蒸気圧と粘度範囲を持つ液体。そのような液体の選定は、安全性を考慮して決定される。透熱性液体とも呼ぶ。

A liquid of suitable vapor pressure and viscosity range for transferring heat to or from a component, for example, a shelf or condenser in a freeze-dryer. The choice of such a fluid may depend on safety considerations. Diathermic fluid.

熱ガス・バイパス (HOT GAS BYPASS)

これは、冷却システムのひとつである。冷却運転中の "BIG FOUR" (20~30 Hp) コンプレッサーの吸引圧を制御するためのもの。

This is a refrigeration system. To control the suction pressure of the BIG FOUR (20-30 Hp) compressors during the refrigeration operation.

熱ガス除氷 (HOT GAS DEFROST)

冷却システムのひとつ。凍乾サイクルが完了したのち、コンデンサー・プレートを除氷すること。

This is a refrigeration system. To defrost the condenser plates after the lyophilization cycle is complete.

氷 (ICE)

固体。水の結晶形。 The solid, crystalline form of water.

不活性ガス (INERT GAS)

かつては化学的に不活性であると考えられていたヘリウム、ラドンおよび窒素を含むグループの中のガス。

Any gas of a group including helium, radon and nitrogen, formerly considered chemically inactive.

中間段階 (INTERSTAGE)

二段式のコンプレッサー・システムにおいて、低圧側を高圧側に接続するために、コンプレッサーの頂部で交差する配管である。それを低圧側、中間、そして高圧側として見なすことも出来る。

In a two stage compressor system, this is the cross over piping on top of the compressor that connects the low side to the high side. One could also think of it as low side, intermediate, and high side.

インター・ステージ圧力調製弁 (INTERSTAGE PRESSURE REGULATING VALVE)

この弁はインター・ステージ圧力が、80~90 PSI (訳注：重量ポンド毎平方インチ、pound-force per square inchの略号。記号はlbf/in²) を超えないように制御を行うものである。この弁は、80~90 PSI 以上にインター・ステージ圧が上昇すると、吸引側へと開く。

This valve controls the interstage pressure from exceeding 80 - 90 PSI. This valve opens to suction as the interstage pressure rises above 80 - 90 PSI.

レキソール (LEXSOL)

熱媒 (高純度のケロシン) 。 A heat transfer fluid (high grade kerosene).

訳注: ケロシン とは、石油の分留成分の1つである。およそ沸点150~280°C、炭素数10~15、密度0.79~0.83。
ナフサ (ガソリンの原料) より重く、軽油より軽い。

液状サブ・クーラー熱交換器 (LIQUID SUB-COOLER HEAT EXCHANGER)

サブ・クール液 (Sub-cooled Liquid) も参照。冷却水の温度で、コンデンサー/レシーバを出て行く液状の冷媒を、 -10°C ~ -25°C の温度までサブ・クール (訳注: 凝固点以下に冷却) する。

The liquid refrigerant leaving the condenser/receiver at cooling water temperature is sub-cooled to a temperature of +15oF (-10°C) to -15oF (-25°C).

凍結乾燥/凍乾 (LYOPHILIZATION)

指定された貯蔵温度での生物学的・化学的反応の進行を抑制するために、製剤をまず凍結し、次いで凍結状態のまま、水および溶媒の系の大部分を昇華および解着によって取り除くこと。

A process in which the product is first frozen and then, while still in the frozen state, the major portion of the water and solvent system is reduced by sublimation and desorption so as to limit biological and chemical reactions at the designated storage temperature,

主真空弁 (MAIN VACUUM VALVE) (ベーパー・バルブ ; Vapor Valveも参照)

この弁は、工程が終了した後にチャンバーとコンデンサーという2つの容器を分離するために、その間に位置している。これは最終製剤を保護する弁である。

This valve is between the chamber and external condenser to isolate the two vessels after the process is finished. This is the valve that protects the finished product.

マトリックス (MATRIX)

凍結乾燥では、マトリックスとは、製剤中に分布する氷晶と個体のシステムを指す。

A matrix, in terms of the lyophilization process, is a system of ice crystals and solids that is distributed throughout the product.

メカニカル・ブースター・ポンプ (MECHANICAL BOOSTER PUMP)

(ブロワー ; Blowerの項も参照)

その大きさに比して高い置換性を持つが、圧縮比が小さいルーツポンプ (訳注参照) をいう。油封式のロータリー・ポンプをつなげた場合、その組合せは、二段階式の油封式のロータリー・ポンプの経済的な改造機とみなすところが出来て、高い真空圧が得られる利点がある。

A roots pump with a high displacement for its size but a low compression ratio. When backed by an oil-seal rotary pump the combination is an economical alternative to a two-stage oil-sealed rotary pump, with the advantage of obtaining a high vacuum.

(訳注) メカニカルブースターポンプとも呼ばれている。自身では、大気圧までの圧縮 & 排気に対応していないため、油回転ポンプなどの粗排気ポンプと組合わせて使用される気体移送式の機械的真空ポンプである。性能は、粗排気ポンプの機種 & 性能に依存する。

http://www.hakuto-vacuum.jp/pfeiffer_vacuum/05.php

メカニカル・バキューム・ポンプ (MECHANICAL VACUUM PUMP)

昇華をさせるために、チャンバーの圧力を大気圧以下にするためのメカニカル・ポンピング・システムを指す。

The mechanical pumping system that lowers the pressure in the chamber to below atmospheric pressure so that sublimation can occur.

メルティング温度；メルト・バック (MELTING TEMPERATURE ; Melt-back)

凍結系において、可動水 (mobile water) が最初に明白となる所の温度。

That temperature where mobile water first becomes evident in a frozen system.

ミクロン (MICRON)

トル (Torr) も参照せよ。凍乾システムで使用される圧力の単位。1 ミクロン = 1 Mtorr
25,400 ミクロン = 1" Hg、または 760,000 ミクロン = 1 気圧

A unit of pressure used in the lyophilization process. One micron = one Mtorr or 25,400 microns = 1" Hg., or 760,000 microns = one atmosphere.

非凝縮性 (MONOCONDEDESABLES)

窒素、水素、塩素および炭化水素のようなガス体の混合物。それらは、システムの一部が真空下にある場合、リークがあるとシステムへ侵入する。それらが存在すると、凝縮圧が増大するので、システムの運転効率が減少する。

A mixture of gases such as nitrogen, hydrogen, chlorine, and hydrocarbons. They may be drawn into the system through leaks when part of the system is under a vacuum. Their presence reduces the operating efficiency of the system by increasing the condensing pressure.

核化 (NUCLEATION)

異種表面の氷晶の形成、または水クラスターの生長の結果としての氷晶の形成。

The formation of ice crystals on foreign surfaces or as a result of the growth of water clusters.

オイルミスト用フィルター (OIL-MIST FILTER)

真空工学では、油封式のロータリー・ポンプの排気側に取り付けられるフィルターを指し、油の微細な浮遊粒子の「煙」の大部分を取り除き、それらが環境へ放出されるのを防ぐ。

In vacuum terminology a filter attached to the discharge (exhaust) of an oil-sealed rotary pump to eliminate most of the "smoke" of suspended fine droplets of oil which would be discharged into the environment.

油封式ロータリー・ポンプ (OIL SEALED ROTARY PUMP)

凍乾で使用されるメカニカル真空ポンプの標準型であって、高い圧縮比をもつが、そのサイズに対しては比較的低い置換 (速度) を持つ。二段式ポンプは、その様な2つのポンプを効率的に直列に接続させたもので、高い真空圧を持つことが出来る。

A standard type of mechanical vacuum pump used in freeze-drying with a high compression ratio but having a relatively low displacement (speed) for its size. A two-stage pump is effectively two such pumps in series and can obtain an ultimate vacuum.

油分分離装置 (OIL SEPARATOR)

コンプレッサーの排気ガスから油を分離し、オイル・フロート・トラップを通して油を分離し、コンプレッサーのクランクケースに配管で送られる。

Separates the oil from the compressor discharge gas and returns the oil through the oil float trap and piping to the compressor crankcase.

リアル・リーク (REAL LEAK)

リアル・リークは、チャンバーを通して侵入してくることによる大気ガス類の原因である。

A real leak is a source of atmospheric gases resulting from a penetration through the chamber.

再溶解 (RECONSTITUTE)

乾燥した製剤を、溶解液または希釈液に溶解すること。

The dissolving of the dried product into a solvent or diluent.

レリーフ弁 (RELIEF VALVE)

過剰な圧力に遭遇した場合、損傷を防ぐために、安全の目的で使用されるもの。

Used for safety purposes to prevent damage in case excessive pressure is encountered.

ロータリー・ベーン・ポンプ (ROTARY VANE PUMP)

メカニカル・シールとして、スライド式の仕切り板を有するメカニカル・ポンピング・システム。単段または2段で使用される。

A mechanical pumping system with sliding vanes as the mechanical seal. Can be single or two stages.

棚用コンプレッサー (SHELF COMPRESSOR ; Controlling Compressor)

棚の温度の制御に使用される。冷却あるいは過熱を防ぐことにも使用される。

Used for controlling the shelf temperature, either cooling or from overheating.

棚用熱媒体 (SHELF LIQUID HEAT EXCHANGER)

棚の液体から冷却システムへ熱を運搬するもの。コンプレッサーの吸引気体を交換器で温め、配管を通じて移送する。

The transfer of heat from the shelf fluid to the refrigeration system through tubes in the exchanger causing compressor suction gas to warm.

棚 (SHELVES)

凍乾工程では、チャンバー内での熱交換器の一つの形態である。棚の中を通る蛇のようになねった液の流れを持っていて、それは一方から入り他方から流れ出る。それらは、循環システム中に位置している。

In terms of the lyophilization process, they are a form of heat exchanger, within the chamber, that have a serpentine liquid flow through them, entering one side and flowing to the other side. They are located in the circulation system.

単段式コンプレッサー (SINGLE STAGE COMPRESSOR)

これは冷却において一般的に使用されるタイプのコンプレッサーである。凍乾工程では、棚温度の制御のために使用される。温度制御器を使用して、冷却をしたり、過熱をしたりしない様に棚温度を保つという両面に使用される。

This is a normal type compressor used in refrigeration. In the lyophilization process it is used to control the shelf temperature, both for cooling and keeping the shelf temperature from overheating using a temperature controller.

シリコン油 (SILICONE OIL)

熱媒。 A heat transfer fluid.

滅菌 (STERILIZATION)

環境や容器を汚染する細菌を殺すために、蒸気と圧力を使用すること。

The use of steam and pressure to kill any bacteria that may be able to contaminate that environment or vessel.

昇華 (SUBLIMATION)

固相から、液相を経由することなく、直接に気相に物質が転換すること。これは、一次乾燥段階にあてはまる。

The conversion of a material from a solid phase directly to a vapor phase, without passing through the liquid phase. This is referred to as the primary drying stage.

サブ・クール液体 (SUB-COOLDED LIQUID)

(Liquid Sub-cooler Heat Exchangerの項も参照)

この液状の冷媒は、熱交換器を通して冷却する。これは、冷却効果を増大させると同時に、膨張弁を通過する際、液状の冷媒から放出されたガス容積を減少させるためである。

The liquid refrigerant is cooled through an exchanger so that it increases the refrigerating effect as well as reduces the volume of gas flashed from the liquid refrigerant in passage through the expansion valve.

吸引ライン・アキュムレータ (SUCTION LINE ACCUMULATOR)

コンプレッサーへの戻りから、適当な冷媒の液状スラッジの保護（液状冷媒の小滴）をするためのもの。これはコンプレッサーに損傷を起こさせる原因となる。

To provide adequate refrigerant liquid slug protection (droplets of liquid refrigerant) from returning to the compressor, and causing damage to the compressor.

(訳注) 上記の訳文は意味不明である。ネットでの調査結果を以下に引用する。:

アキュムレータとは、油圧機器に使われる装置の一つで、流体の圧力を利用して仕事に供給する高圧流体を蓄えておく装置のこと。蓄圧器ともいう。

アキュムレータの中に気体を充填しておき、ポンプから吐出された余剰液体を蓄積し、その後、液体を開放してやるとアキュムレータの中に入っていた液体が、気体の膨張する力によってポンプ流量以上の液体を瞬間的に放出する。

主にポンプや圧力モーターのサイズを小さくしたり、緊急時の補助動力源、内燃機関のハイドロリックスターター、アクチュエータの高速作動時におけるポンプ吐出の補助などに利用される。

<http://ja.wikipedia.org/wiki/アキュムレータ>

T E C

トリクロロエチレン（四塩化エチレン）。熱媒。

Trichloroethylene - A heat transfer fluid.

温度 (TEMPERATURE)

物質の暖かさ、または冷たさの度合。The degree of hotness or coldness of a body.

熱電対 (THERMOCOUPLE)

2つの異種の金属をメタル接合 (metal-to-metal contact) したもので、これによって、そのワイヤーの遊離端を横切る小電圧が生ずる。

A metal-to-metal contact between two dissimilar metals that produces a small voltage across the free ends of the wire.

サーモスタット式膨張弁 (THERMOSTATIC EXPANSION VALVE)

液状の冷媒の流れを制御する自動の可変装置

An automatic variable device controlling the flow of liquid refrigerant.

トル (TORR) (ミクロン ; Micronも参照のこと)

1000ミクロンの圧力量に相当する単位。(訳注 : 760 torr = 1 気圧)

A unit of measure equivalent to the amount of pressure in 1000 microns.

(訳注) トルのネットでの検索結果は、次の通りである。:

トル (torr, 記号:Torr) は、圧力の単位である。その名前は、17世紀のイタリアの科学者、エヴァンジェリスタ・トリチェリに因む。

圧力を求める方法の一つに、その圧力によって支えられる流体の柱の高さを使う方法がある。流体はどんなものであっても良いが、水のような日常よく使われる液体では、柱の高さは非常に高くなってしまふ（一応、水柱を使用した水柱ミリメートル(mmH₂O)などの単位はあるが、標準大気圧を水柱で表すと10メートルを超える値になる）。よって通常は密度の高い液体、すなわち水銀が使われる。標準大気圧

は約 760 mm の水銀柱を支えることができる。すなわち、標準大気圧の 760 分の 1 は 1 mm の水銀柱を支えることができ、その圧力を 1 水銀柱ミリメートル(mmHg)と呼ぶ。水銀柱ミリメートルの別名がトル (Torr)である (厳密には異なる。後述)。

同様に、1センチメートルの水銀柱を支えることのできる圧力を水銀柱センチメートル(cmHg)、1メートルの水銀柱を支えることのできる圧力を水銀柱メートル(mHg)という。これらには別名はない。

「トル」は、日本語の表記上は「トル」であるが、日本においては「トル」のように発音されることがある。mmHg は、「ミリ水銀」「ミリエイチジー」と読まれることがある。

1954年の第10回国際度量衡総会(CGPM)において定義された標準大気圧の値 (101 325パスカル(Pa))により、1トルは正確に(101 325/760) Pa ≈ 133.322 368 4 Paとなる。

国際単位系(SI)においては、圧力の単位はパスカルを用いることになっており、トルや水銀柱ミリメートルは併用単位にもなっていない。日本の計量法においては、血圧および眼圧の計量に限って水銀柱ミリメートル、生体内の圧力の計量に限ってトルおよび 10^{-3} 倍のミリトル(mTorr)、 10^{-6} 倍のマイクロトル(μ Torr)の使用が認められている。また、2013年9月30日までは生体内の圧力の計量に限って水銀柱メートル・水柱メートルの使用が認められている (当初は1999年9月30日までであったが、猶予期限が何度か延期されている)。未だに真空工学等の分野ではトルが使用されることが多いが、これはパスカルへ置き換えることが推奨されている。

<http://www.weblio.jp/content/Torr>

二段式コンプレッサー (TWO STAGE COMPRESSOR)

(中間段階 ; Interstageも参照)

これは特別につくられたコンプレッサーである。その機能は、低圧で運転を可能にすることにより、低温度を達成できることにある。2つのコンプレッサーを一つにしたもので、インター・ステージと呼ばれている部分と、内側で低圧側と接続し、外側で高圧側と配管で接続している。

This is a specially built compressor. Its function is to be able to attain low temperatures by being able to operate at low pressures. It is two compressors built into one. A low stage connected internally and a high stage connected externally with piping, called interstage.

アンローディング・バルブ (UNLOADING VALVE)

このバルブは、ポンプ停止中、両方の圧力を等しくするため、吸引側のインター・ステージと接続している。

This valve connects the interstage with suction to equalize both pressures during pump-down.

真空圧 (VACUUM)

厳密に言えば、全圧が大気圧より低い空間

Strictly speaking, a space in which the total pressure is less than atmospheric.

真空圧コントロール (VACUUM CONTROL ; Gas Bleed)

凍乾機の圧力を制御することにより、昇華速度を促進させる。

To assist in the rate of sublimation, by controlling the pressure in the lyophilizer.

真空ポンプ (VACUUM PUMP)

昇華が生じた場合、容器圧力を大気圧以下に減少させる機械的手段。回転翼型、揺動ピストン型、およびメカニカル・ブースターという3つのタイプのポンプがある。

A mechanical way of reducing the pressure in a vessel below atmospheric pressure to where sublimation can occur. There are three types of pumps, rotary vane, rotary piston and mechanical booster.

ベイパー・バップル (VAPOR BAFFLE)

ベイパー・フローを制御し、凝縮物の均一な分布を促進するために、コンデンサーに置かれる的(ま)形をした物体。

A target shaped object placed in the condenser to direct vapor flow and to promote an even distribution of condensate.

真空弁 (VACUUM VALVES)

使用される真空弁は、リークなしに密封が出来るように、ボールタイプまたはディスク・タイプである。それらはまた、ドレーンの排出や、分離のためにも使用される。ディスク・タイプは真空ライン・システムにおいて使用され、真空ポンプ、チャンバー、およびコンデンサーに接続される。

The vacuum valves used are of a ball or disk type that can seal without leaking. The ball types are used for services to the chamber and condenser. They are also used for drains and isolation applications. The disk types are used in the vacuum line system and are connected to the vacuum pump, chamber and condenser.

ベイパー・バルブ (VAPOR VALVE) (主真空弁 ; Main Vacuum Valveも参照)

チャンバーと外部コンデンサーの間にある真空弁で、このバルブを閉じると、チャンバーは外部コンデンサーから分離される。主真空弁としても知られている。

The vacuum valve between the chamber and external condenser. When this valve is closed the chamber is isolated from the external condenser. Also known as the main vapor valve.

バイアル (VIAL)

平らな底と短い首部を持つ小型の瓶容器。打栓のために設計された平坦なフランジを持つ。

A small glass bottle with a flat bottom, short neck and flat flange designed for stoppering.

バーチャル・リーク (VIRTUAL LEAK) (訳注：仮想リーク)

真空システムでは、バーチャル・リークは、チャンバーの内部にある発生源から、チャンバーへガスが移行することである。

In the vacuum system a virtual leak is the passage of gas into the chamber from a source that is located internally in the chamber.

(2009.04.19 邦訳)