

「凍結乾燥工程のバリデーションとスケールアップおよびトラブル対策事例」 目次

第1章 凍結乾燥の基礎

1. 凍結乾燥の歴史
 - 1.1 凍結を利用した乾燥方法
 - 1.1.1 食品の乾燥
 - 1.1.2 医薬品の凍結乾燥
 2. 凍結乾燥の基礎知識
 - 2.1 乾燥方法と水の状態変化
 - 2.1.1 乾燥方法（装置）分類の四基準
 - 2.1.2 水の状態変化
 - 2.1.3 凍結乾燥の真空領域
 - 2.2 凍結乾燥の利点・難点と用途
 - 2.2.1 凍結乾燥の利点
 - 2.2.2 凍結乾燥の難点
 - 2.2.3 凍結乾燥の応用分野
 - 2.3 凍結乾燥の工程
 - 2.3.1 予備凍結工程
 - 2.3.2 アニーリング処理
 - 2.3.3 乾燥工程
 - 2.4 昇華速度の計算
 - 2.4.1 昇華期の熱と水蒸気の流れ
 - 2.4.2 既乾燥層水蒸気移動抵抗
 - 2.5 デザインスペースの設定
 3. コラプス温度測定について
 - 3.1 示差走査熱量計（DSC）
 - 3.2 凍結乾燥顕微鏡
 - 3.3 電気抵抗測定法
 4. 特殊な剤形の凍結乾燥
 - 4.1 有機溶媒含有物の凍結乾燥
 - 4.2 懸濁（沈殿）系製剤
 - 4.3 バイオ系医薬品、リポソームなどの新しい剤形
 5. 製品温度測定センサの取り扱いについて
 - 5.1 品温測定センサ挿入の問題点
 - 5.2 品温センサの取扱い方法
 - 5.2.1 センサの種類
 - 5.2.2 センサの線径について
 - 5.2.3 センサの挿入方法
 - 5.2.4 センサケーブルの取り回し方法
 6. 真空制御の重要性
 7. 医薬用凍結乾燥機の装置規格について

第2章 凍結乾燥とバリデーション

1. 凍結乾燥機のバリデーション
 - 1.1 凍結乾燥工程の機能と確認項目（コミッションング、IQ/OQ）
 - 1.1.1 挿入工程
 - 1.1.2 予備凍結工程
 - 1.1.3 一次乾燥工程
 - 1.1.4 二次乾燥工程
 - 1.1.5 復圧工程
 - 1.1.6 打栓工程
 - 1.1.7 搬出工程
 - 1.2 稼働性能適格性の確認事項（PQ）
 - 1.3 汚染防止、無菌化の確認項目
 - 1.3.1 CIP（Cleaning In Place：定置洗浄）での確認事項
 - 1.3.2 SIP（Sterilization in Place：定置滅菌）での確認事項
 - 1.3.3 真空リークテストでの確認事項

- 1.3.4 プロセスシミュレーションテストでの確認項目
- 1.3.5 コンピュータシステムバリデーション（Computerized System Validation：CSV）
- 1.3.6 データインテグリティ（Data Integrity：DI）

第3章 試験装置から生産装置へのスケールアップ

1. スケールアップの注意点
 - 1.1 装置基本性能の差
 - 1.2 装置サイズによる状態変化
 - 1.3 測定機器の違い
 - 1.4 熱容量及び熱伝導の差
 - 1.5 環境条件による差
 - 1.6 搬送条件による差
 - 1.7 サンプリング位置の検討
2. 試験装置の凍結乾燥から生産装置へのスケールアップ検討
 - 2.1 被乾燥物への入熱量
 - 2.2 端部バイアルへの入熱量の差
 - 2.3 スケールアップ時の諸影響要素
 - 2.4 入熱量と諸要素との関係
3. スケールアップの実験例
 - 3.1 装置スペック
 - (1) 試験装置のスペック
 - (2) 小型生産装置のスペック
 - 3.2 スケールアップの実験例（1）
 - 3.3 スケールアップの実験例（2）
 - 3.4 生産装置へのスケールアップ条件の検討
 - 3.4.1 生産装置の棚温度プログラム設定
 - 3.4.2 乾燥庫真空度の設定
 - 3.4.3 機械室の室温の影響

第4章 凍結乾燥設備の日常管理～無菌性保証・洗浄方法など

1. 医薬用凍結乾燥機システムの概要
 - 1.1 構成機器
 - 1.1.1 乾燥庫
 - 1.1.2 棚板
 - 1.1.3 熱媒体加熱冷却システム
 - 1.1.4 コールドトラップ（アイスコンデンサ）
 - 1.1.5 真空排気システム
 - 1.1.6 復圧システム
 - 1.1.7 封栓システム
 - 1.1.8 CIP（Cleaning In Place：定置洗浄）及びSIP（Sterilization In Place：定置滅菌）システム
 - 1.1.9 ローディングシステム
 - 1.1.10 制御システム
 - 1.2 キャリブレーション
 - 1.2.1 温度センサ
 - 1.2.2 真空計
2. 医薬用凍結乾燥機システムの日常管理
 - 2.1 乾燥庫、コールドトラップなどの真空容器
 - 2.2 棚板
 - 2.3 冷却装置
 - 2.4 真空排気装置
 - 2.5 熱媒循環装置
 - 2.6 油圧装置
 - 2.7 空圧装置

- 2.8 復圧装置
- 2.9 制御装置
- 2.10 CIP、SIP 装置
- 3. 凍結乾燥機の清掃
 - 3.1 乾燥庫、コールドトラップ
 - 3.2 真空接気部センサノズル内部
 - 3.3 無菌室側露出部

- 3.3.2 システムの動作
- 3.3.3 生産エリアの縮小
- 3.3.4 凍結乾燥メカニズムとしての利点
- 3.3.5 スケールアップの容易さ
- 3.3.6 無菌プロセスシミュレーションでの凍結乾燥工程の再現性
- 3.4 ICS 凍結乾燥機の規格について -

第5章 凍結乾燥製品製造におけるトラブル事例

- 1. 製造現場でのトラブル事例
 - 1.1 装置起因のトラブル事例
 - 1.1.1 真空リークによる無菌性保障不良
 - 1.1.2 復圧フィルタ完全性試験不合格による無菌性不良
 - 1.1.3 含水率不良
 - 1.1.4 真空計不良（真空制御値不良）
 - 1.1.5 打栓不良
 - 1.1.6 挿入取出し時の不良
 - 1.1.7 製剤の白濁
 - 2. 乾燥プログラムなどに起因するトラブル事例と対策
 - 2.1 下部コラプス
 - 2.2 上部コラプス
 - 2.3 収縮
 - 2.4 二層化
 - 2.5 表面形状不良
 - 2.6 飛散
 - 2.7 難透膜障害
 - 2.8 這い上がり
 - 2.9 破瓶
 - 2.10 有機溶媒残留
 - 2.11 沈殿
 - 2.12 原薬メーカーの変更による不良
 - 3. スケールアップ、サイトチェンジでの失敗事例
 - 3.1 棚温度の出入り温度差による影響
 - 3.2 庫内気層温度の差による影響
 - 3.3 容器形状や容器配列の違いによる影響
 - 3.4 サイトチェンジの際の注意点
 - 4. 凍結乾燥機以外の要因によるトラブル事例
 - 4.1 充填機の異常
 - 4.2 巻締機の異常
 - 4.3 人為的なミス
 - 4.4 停電

第6章 凍結乾燥機の最新技術動向

- 1. 氷核導入などによる凍結制御技術
 - 1.1 氷核導入法
 - 1.1.1 晶析凍結乾燥法
 - 1.1.2 氷核導入法
 - 1.1.3 その他の方法
 - 2. 凍結乾燥プロセスの監視と最適化
 - 2.1 圧力上昇法（MTM 法）
 - 2.2 TMbySR 法
 - 2.3 無線式温度センサ
 - 2.4 可変ダイオードレーザー吸収分光法（TDLAS）
 - 2.5 質量分析計
 - 3. 密閉型チューブ式凍結乾燥システム
 - 3.1 連続生産のメリット
 - 3.2 棚式凍結乾燥機の欠点
 - 3.3 ICS 凍結乾燥機の特徴
 - 3.3.1 システムの概要