

著者プロフィール

細見 博
ほそみ ひろし

共和真空技術株式会社 技術本部
取締役技術本部長

1983年4月 日精株式会社 入社

1983年5月～2006年 共和真空技術株式会社にて設計業務に従事

2007年4月～ 共和真空技術株式会社に転籍、技術開発業務に従事し現在に至る

2009年度 第7回新機械振興賞 経済産業大臣賞受賞

2011年 製剤機械技術学会 教育委員会 無菌分科会委員長

2013年度 第3回渋沢栄一ビジネス大賞 特別賞受賞

2015年 製剤機械技術学会 評議員

2016年度 第16回製剤機械技術学会 伸井賞受賞

2018年 製剤機械技術学会 無菌製剤委員会 委員長

目次

第1章 凍結乾燥の基礎	7
1 凍結乾燥の歴史	7
1.1 凍結を利用した乾燥方法	7
1.1.1 食品の乾燥	7
1.1.2 医薬品の凍結乾燥	7
2 凍結乾燥の基礎知識	8
2.1 乾燥方法と水の状態変化	8
2.1.1 乾燥方法（装置）分類の4基準	8
2.1.2 水の状態変化	8
2.1.3 凍結乾燥の真空領域	9
2.2 凍結乾燥の利点・難点と用途	11
2.2.1 凍結乾燥の利点	11
2.2.2 凍結乾燥の難点	12
2.2.3 凍結乾燥の応用分野	13
2.3 凍結乾燥の工程	14
2.3.1 予備凍結工程	14
2.3.2 アニーリング処理	18
2.3.3 乾燥工程	19
2.4 昇華速度の計算	21
2.4.1 昇華期の熱と水蒸気の流れ	21
2.4.2 既乾燥層水蒸気移動抵抗	23
2.5 デザインスペースの設定	25
3 コラプス温度測定について	26
3.1 示差走査熱量計（DSC）	30
3.2 凍結乾燥顕微鏡	31
3.3 電気抵抗測定法	32
4 特殊な剤形の凍結乾燥	36
4.1 有機溶媒含有物の凍結乾燥	36
4.2 懸濁（沈殿）系製剤	38
4.3 バイオ系医薬品、リポソームなどの新しい剤形	38
5 製品温度測定センサの取り扱いについて	39
5.1 品温測定センサ挿入の問題点	39
5.2 品温センサの取り扱い方法	39
5.2.1 センサの種類	39
5.2.2 センサの線径について	40

5.2.3 センサの挿入方法	40
5.2.4 センサケーブルの取り回し方法	40
6 真空制御の重要性	42
7 医薬用凍結乾燥機の装置規格について	45
参考文献	46
第2章 凍結乾燥とバリデーション	47
1 凍結乾燥機のバリデーション	47
1.1 凍結乾燥工程の機能と確認項目（コミッショニング、IQ/OQ）	48
1.1.1 挿入工程	49
1.1.2 予備凍結工程	50
1.1.3 一次乾燥工程	52
1.1.4 二次乾燥工程	53
1.1.5 復圧工程	54
1.1.6 打栓工程	55
1.1.7 搬出工程	55
1.2 稼働性能適格性の確認事項（PQ）	55
1.3 汚染防止、無菌化の確認項目	56
1.3.1 CIP（Cleaning In Place：定置洗浄）での確認事項	56
1.3.2 SIP（Sterilization in Place：定置滅菌）での確認事項	58
1.3.3 真空リークテストでの確認事項	58
1.3.4 プロセスシミュレーションテストでの確認項目	58
1.3.5 コンピュータシステムバリデーション （Computerized System Validation：CSV）	59
1.3.6 データインテグリティ（Data Integrity：DI）	59
参考文献	61
第3章 試験装置から生産装置へのスケールアップ	63
1 スケールアップの注意点	63
1.1 装置基本性能の差	63
1.2 装置サイズによる状態変化	64
1.3 測定機器の違い	64
1.4 熱容量および熱伝導の差	66
1.5 環境条件による差	66
1.6 搬送条件による差	67
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	69
2.1 被乾燥物への入熱量	69

2.2 端部バイアルへの入熱量の差	70
2.3 スケールアップ時の諸影響要素	70
2.4 入熱量と諸要素との関係	71
3 スケールアップの実験例	72
3.1 装置スペック	72
3.2 スケールアップの実験例Ⅰ	72
3.3 スケールアップの実験例Ⅱ	73
3.3.1 棚温度の違いによる差（壁温との温度差の違い）	74
3.3.2 真空度の違いによる差	74
3.4 生産装置へのスケールアップ条件の検討	75
3.4.1 生産装置の棚温度プログラム設定	76
3.4.2 乾燥庫真空度の設定	76
3.4.3 機械室の室温の影響	77
参考文献	78
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	79
1 医薬用凍結乾燥機システムの概要	79
1.1 構成機器	79
1.1.1 乾燥庫	79
1.1.2 棚板	80
1.1.3 熱媒体加熱冷却システム	80
1.1.4 コールドトラップ（アイスコンデンサ）	81
1.1.5 真空排気システム	82
1.1.6 復圧システム	83
1.1.7 封栓システム	85
1.1.8 CIP（Cleaning In Place：定置洗浄）および SIP（Sterilization In Place：定置滅菌）システム	86
1.1.9 ローディングシステム	86
1.1.10 制御システム	86
1.2 キャリブレーション	88
1.2.1 温度センサ	88
1.2.2 真空計	88
2 医薬用凍結乾燥機システムの日常管理	89
2.1 乾燥庫、コールドトラップなどの真空容器	89
2.2 棚板	89
2.3 冷却装置	90
2.4 真空排気装置	90

2.5 熱媒循環装置	91
2.6 油圧装置	91
2.7 空圧装置	92
2.8 復圧装置	92
2.9 制御装置	92
2.10 CIP、SIP 装置	93
3 凍結乾燥機の清掃	94
3.1 乾燥庫、コールドトラップ	94
3.2 真空接気部センサノズル内部	94
3.3 無菌室側露出部	95
参考文献	96
第5章 凍結乾燥製品製造におけるトラブル事例	97
1 製造現場でのトラブル事例	97
1.1 装置起因のトラブル事例	97
1.1.1 真空リークによる無菌性保障不良	97
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	98
1.1.3 含水率不良	98
1.1.4 真空計不良（真空制御値不良）	99
1.1.5 打栓不良	99
1.1.6 挿入・取り出し時の不良	100
1.1.7 製剤の白濁	100
2 乾燥プログラムなどに起因するトラブル事例と対策	101
2.1 下部コラプス	101
2.2 上部コラプス	101
2.3 収縮	102
2.4 二層化	102
2.5 表面形状不良	103
2.6 飛散	103
2.7 難透膜障害	103
2.8 這いあがり	103
2.9 破瓶	104
2.10 有機溶媒残留	104
2.11 沈殿	105
2.12 原薬メーカーの変更による不良	105
3 スケールアップ、サイトチェンジでの失敗事例	107
3.1 棚温度の出入り温度差による影響	107

3.2 庫内気層温度の差による影響	107
3.3 容器形状や容器配列の違いによる影響	107
3.4 サイトチェンジの際の注意点	109
4 凍結乾燥機以外の要因によるトラブル事例	110
4.1 充填機の異常	110
4.2 巻締機の異常	110
4.3 人為的なミス	110
4.4 停電	110
参考文献	111
第6章 凍結乾燥機の最新技術動向	113
1 氷核導入などによる凍結制御技術	113
1.1 氷核導入法	113
1.1.1 晶析凍結乾燥法	113
1.1.2 氷核導入法	113
1.1.3 その他の方法	116
2 凍結乾燥プロセスの監視と最適化	117
2.1 圧力上昇法 (MTM法)	117
2.2 TMbySR法	117
2.3 無線式温度センサ	120
2.4 可変ダイオードレーザー吸収分光法 (TDLAS)	120
2.5 質量分析計	120
3 密閉型チューブ式凍結乾燥システム	122
3.1 連続生産のメリット	122
3.2 棚式凍結乾燥機の欠点	122
3.3 ICS凍結乾燥機の特徴	125
3.3.1 システムの概要	125
3.3.2 システムの動作	125
3.3.3 生産エリアの縮小	129
3.3.4 凍結乾燥メカニズムとしての利点	130
3.3.5 スケールアップの容易さ	131
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	132
3.4 ICS凍結乾燥機の規格について	133
終わりに	134
参考文献	134

第1章 | 凍結乾燥の基礎

1 凍結乾燥の歴史¹⁾

1.1 凍結を利用した乾燥方法

1.1.1 食品の乾燥

通常の乾燥は洗濯物や干物などのように加熱と通風によって水分を蒸発させるが、それでは乾燥ができない寒天や豆腐などの食品は数百年前から凍結を利用した乾燥方法でスポンジ状の乾燥物として製造されてきた。さらに古くはインカ文明以来、数百年続く乾燥ポテトがあり、凍結乾燥に類似した方法で製造される自然乾燥食品は国内外で多く見られた。しかし、これらは凍結を利用しているが昇華作用を利用したものではない「凍結脱水 (freeze dehydration)」であり、凍結乾燥よりも広い概念の乾燥方法であるが、「凍結乾燥」のルーツとしては考えられていない。

1.1.2 医薬品の凍結乾燥

生物材料の乾燥製品の利用は18世紀に遡り、粉末状の牛痘ワクチンが保存・流通していたといわれている。

1890年に凍結状態から昇華作用を利用して動物の組織標本作成に利用したのはRichard Altmanであるが、医薬品の昇華乾燥を利用した明確な凍結乾燥（蒸発作用ではなくあくまでも昇華乾燥として）としては、L. F. shockell（米、1909）が血清、補体、狂犬病ウィルスなどを実用化させたとされている。ただし、この乾燥は真空デシケータ内で行う簡素化されたもので、構造や性能は現在の凍結乾燥装置とは程遠く、コントロールされた乾燥ではなかった。

1930年代になりReichel（米）などによって、現在の乾燥庫とコールドトラップを備えた凍結乾燥機と同思想のシステムを使用した装置で“コントロールされた凍結乾燥”による実験が行なわれた。この際に血清蛋白質本来の親液性 (Lyophile) の保存が目的で実験されたことで、“凍結乾燥 (Freeze Dry)” の造語として“Lyophilization”と命名された。

その後、1949年にE. E. Frostdolfが最初の凍結乾燥専門書「凍結乾燥 (Freeze Dry)」を発刊した。これを機に国際的に学術的な研究がよりいっそう進むこととなった。

これらの背景があり、「凍結乾燥」の英語表記には“Freeze Dry”と“Lyophilization”、“凍結乾燥機”には“Freeze Dryer”と“Lyophilizer”と、それぞれ2種類の表記がある。この2種類の使い分けの規定はなく、国や分野、学会などによって違うわけでもなく使用者の好みで使い分けられている。ただし、現状では医薬品系は“Lyophilization”、食品系は“Freeze Dry”が多く使用される傾向がある。インターネットで文献などを調べる場合は、これらのような言葉を組み合わせて調べることを推奨する。

2 凍結乾燥の基礎知識

乾燥とは含水物から気化によって水分を除去し、低水分の固形物に変えることであるが、効率の良い乾燥をさせるには、①気化熱の供給、②水蒸気の排除、③材料の形状の3条件などのバランスを考慮する必要がある。洗濯物であれば、①は日光、②は風、③は物干竿やハンガーにかけるなどであるが、凍結乾燥の場合はそれぞれが複雑に絡みあうため、一ひとつの条件を変えると他にも影響を与えるために注意が必要である。例えば、水蒸気の排除を早くするために真空度を良くすると、容器と棚板（加熱源）の空間の水蒸気量が減ることにより水蒸気を介した熱伝導が悪くなり、熱の供給が少なくなることで昇華熱量不足になるなど、バランスが崩れてしまう。これらの条件をどのように調整し、設定するのが凍結乾燥研究の命題である。

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4基準

- ①潜熱供給の方法には、熱風（冷風）、輻射熱（遠赤外線）、伝導（接触、密着）、高周波（マイクロ波）などがあるが、凍結乾燥の場合は棚板からの輻射熱および伝導を使用する。
- ②水蒸気の除去方法は、乾風、真空、除湿剤などがあるが、凍結乾燥の場合は真空状態での差圧を利用して移動させる。
- ③取り扱いの形状には、噴霧、流動槽、薄膜（Belt、Drum）、棚静置、攪拌、連続などがあり、通常は容器に入れたものを棚の上に置いて乾燥するが、顆粒状の製品を作る際には攪拌式を使用する場合もある。
- ④水分の物理化学的挙動は、凍結、液相、脱湿、沸騰などがあるが、凍結乾燥の場合は必ず凍結状態での昇華作用を利用して行なう。同じ真空中でも液相から蒸発させて乾燥する場合は「真空乾燥」という分類になり、似て非なる乾燥方法である。

2.1.2 水の状態変化

水は液体の「水」、個体の「氷」、気体の「水蒸気」の3つの形態に変化する。図1に水の相図を示す。

我々の生活圏の大気圧化では「水」「氷」「水蒸気」が共存し、氷に熱を加えると0℃付近で水になり、100℃付近で沸騰してそれ以上の温度では水蒸気になる（沸騰する以前も蒸発して水蒸気は存在する）。しかし、凍結乾燥で利用する真空下では「水」は存在することができず（実際には溶質中に取りこまれた不凍水は存在はするが）に、「氷」と「水蒸気」のみとなり、氷から気体への変化も蒸発ではなく、昇華作用で行なわれる。個体から液体を経ずに気体へ変化することを昇華作用というが、一番わかりやすい例はドライアイス（CO₂）もしくは防虫剤（ナフタリン）の気化現象であろう。ちなみに、水蒸気もCO₂も気体であるため目には

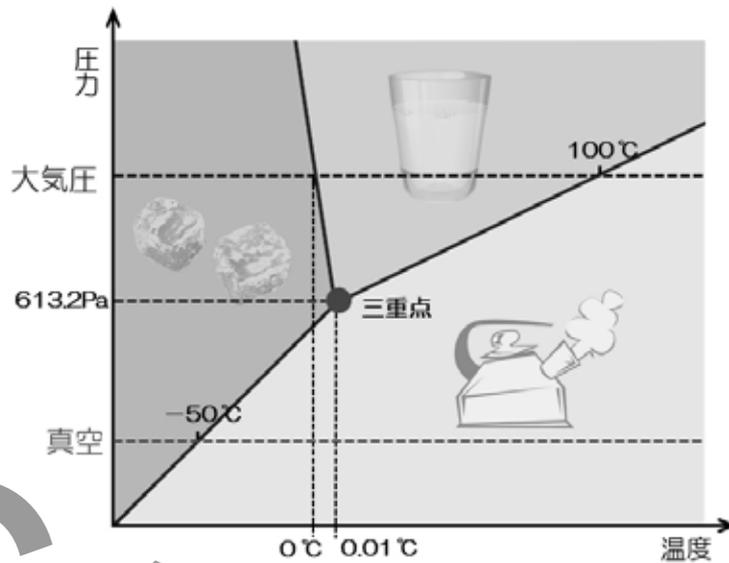


図1 水の相図

みえない。やかんの口から出ている湯気は水蒸気が冷えて液化したもの、ドライアイス白い煙は周りの水蒸気が冷やされて液化した小さな粒が可視化されているだけであり、凍結乾燥機の中の水蒸気もつねに透明な状態である。

凍結乾燥は、厳密には昇華作用をともなって乾燥したものだけであり、完全に固化していない水が蒸発乾燥した場合は「凍結乾燥」といえることができない。なお、食品の場合は一部が完全に凍っていない状態で乾燥が進むため、物理的には完全な「凍結乾燥」ではないものがあるが、具材があるおかげでケーキを壊すことなく水蒸気が抜けるために問題なく乾燥が進み、お湯をかけた際にも復元が早く、味や食感、保存安定性に問題がないためにコストと品質との妥協点で生産されている。そのため、フリーズドライ食品として販売されている製品のパッケージには「フリーズドライ製法」「乾燥タイプ」「乾燥スープ」などと表記されており、「凍結乾燥」「フリーズドライ」と明記されているものはない。(図2)

もしも市販されているフリーズドライ食品を完全な「凍結乾燥」で生産した場合は、現状の4~5倍のコストがかかるであろう。

2.1.3 凍結乾燥の真空領域

図3は圧力と沸点(水の温度)の関係を示したものである。凍結乾燥で使用する真空領域は対象物の凍結温度によっても異なるが、おおむね100Pa以下の領域で行なわれる。昇華面の真空度が、後述するコラプス温度を超えないための真空度で乾燥することが必要である。

ここで重要なのは「昇華面の真空度」ということである。通常の凍結乾燥機には真空計が設置されており、真空度の変化を表示しているが、それはあくまでも乾燥庫内部の雰囲気真空度であり、昇華面の真空度ではない。図4に凍結乾燥初期の状態、図5に凍結乾燥途中の