

In-Process Revision:

<1228.1> DRY HEAT DEPYROGENATION

乾熱による脱パイロジェン

[NEW] (USP38-NF33 1S)

出典： (USP) Pharmaceutical Forum, 40 (3) 2014, May-June.

BRIEFING (背景説明)

〈 1228.1 〉 **Dry Heat Depyrogenation.**

Parenteral products not only need to be sterile, but also free from harmful levels of pyrogens, or fever-causing agents. For an overview of depyrogenation, see general information chapter *Depyrogenation* 〈 1228 〉. Of the several modes of depyrogenation, dry heat is employed for the depyrogenation of heat stable materials. Dry heat depyrogenation is a temperature- and time-dependent process. Depyrogenation using dry heat can be accomplished in a batch oven mode or in a continuous process using a tunnel system. Depyrogenation in ovens is typically performed at temperatures in excess of 170°. Tunnels for depyrogenation ordinarily operate at higher temperatures. This new chapter proposal 〈 [1228.1](#) 〉 provides an overview of the process, routine process control, and its validation.

注射剤は、無菌であることが必要であるのみならず、パイロジェン（発熱性物質）、又は発熱の原因となる因子（fever-causing agents）の有害性を発現するレベルからも切り離されていることが必要である。脱パイロジェン（depyrogenation；訳注 単に“脱パイ”と称する場合が多い）の概要は、参考情報 *Depyrogenation* 〈1228〉を参照されたい。幾つかの脱パイロの様式のなかで、熱に安定な物品（マテリアル）の脱パイロには乾熱が使用される。乾熱による脱パイロは、温度と時間に依存するプロセス（temperature- and time-dependent process）である。乾熱を使用する脱パイロは、バッチ式のオーブン（乾熱炉）様式、あるいはトンネル・システムを使用しての連続プロセスで行うことが出来る。オーブンでの脱パイロは、一般的に 170°C以上の温度で行われる。脱パイロ用のトンネルは、一般的には、もっと高い温度で運転される。この新たな chapter〈1228.1〉は、そのプロセス、日常的なプロセス管理、およびそのバリデーションの概要を提供するものである。

(GCM: R. Tirumalai.)

Correspondence Number—C142047

Comment deadline (コメント受付期限) : July 31, 2014

Add the following (以下を加える) :

〈 1228.1 〉 DRY HEAT DEPYROGENATION

<1228.1> 乾熱による脱パイロジェン

訳者注：まだ初期段階のドラフトと思われ、今後の動きに注目する必要がある。

目次 (項目番号は、訳者による挿入)

1. INTRODUCTION (はじめに)	3
2. TECHNOLOGIES USED FOR DEPYROGENATION BY DRY HEAT (乾熱による脱パイロに使用する技術)	4
2.1 Batch Ovens (バッチ式オーブン)	4
2.2 Continuous Tunnels (連続式トンネル)	6
3. DRY HEAT DEPYROGENATION FUNDAMENTALS (乾熱による脱パイロの基礎)	7
4. DEPYROGENATION PROCESS CONTROL (脱パイロのプロセス制御)	8
5. VALIDATION (バリデーション)	11
5.1 Equipment Qualification (EQ) (機器の適格性評価)	12
5.2 Empty Chamber Temperature Distribution for Ovens (オーブンについての空チャンバー温度分布).....	12
5.3 Temperature Distribution in Tunnels (トンネルにおける温度分布)	13
5.4 Component Mapping (脱パイロ処理するコンポーネント内部の温度マッピング).....	13
5.5 Load Mapping (ロードのマッピング)	14
6. ROUTINE PROCESS CONTROL (日常のプロセス管理)	15
REFERENCES (文献)	17

----- * * * -----

1. INTRODUCTION (はじめに)

Dry heat is the method most frequently used for the depyrogenation of heat stable materials. Dry heat depyrogenation is dependent upon two parameters: time and temperature. As a result, dry heat depyrogenation processes can be easily monitored/controlled and are highly reproducible. Depyrogenation processes typically operate at a range of temperatures from approximately 170 ° up to about 400 °.

乾熱は、熱に安定な物品の脱パイロに対して最も頻繁に用いられる方法である。乾熱による脱パイロは、2つのパラメータ、すなわち、時間と温度に依存している。その結果として、乾熱による脱パイロのプロセスは、モニターと制御/制御が可能であり、かつ高い再現性を持っている。脱パイロ・プロセスは、一般的に約 170°C から、約 400°C の温度範囲で運転されている。

The pyrogenic agents that are of greatest concern in healthcare are bacterial endotoxins, found in the outer cell walls of Gram-negative bacteria. The inactivation of bacterial endotoxins (depyrogenation) by dry heat has been studied extensively and has been shown to follow first order kinetics. The well-defined kinetics of inactivation makes it possible to predict the efficacy of dry heat processes operating at different times and temperatures.

ヘルスケアにおいて最も大きな関心をもたれている事項の一つである発熱の原因物質 (pyrogenic agents) は、バクテリアル・エンドトキシン (bacterial endotoxins ; 細菌性内毒素) であり、この物質はグラム陰性細菌の外側の細胞壁 (outer cell walls) 中に見出される。乾熱によるバクテリアル・エンドトキシンの不活化 (脱パイロ ; depyrogenation) は、広範囲にわたって研究されており、一次反応 (first order kinetics) に従うことが証明されている。明確に規定された反応速度論は、各種の時間と温度で運転される乾熱プロセスの有効性 (efficacy) の予測を可能とする。

It is important to consider that the range of temperatures used for dry heat depyrogenation overlaps the upper range of temperatures used for dry heat sterilization (see general chapter *Dry Heat Sterilization* (1229.8)). However, the temperatures most commonly used for inactivation of endotoxins are considerably higher than those used for sterilization. This is because bacterial endotoxins are more resistant to the effects of dry heat than are even the most heat-resistant bacterial spores. Therefore, dry heat processes that deliver a combination of temperature and exposure time sufficient for achieving typical endotoxin inactivation targets can also be counted upon to reliably sterilize materials. This chapter provides an overview of the process of dry heat depyrogenation, its control, and validation.

乾熱による脱パイロに使用する温度範囲が、乾熱滅菌（参考情報 *Dry Heat Sterilization* <1229.8> を参照）に使用する温度の上側の範囲とオーバーラップしている点を考慮することが重要である。しかしながら、エンドトキシンの不活化に使用する最も一般的に温度は、滅菌に使用するよりも相当高い温度となっている。これは、最も熱抵抗性のある細菌芽胞の耐熱性よりもバクテリアル・エンドトキシンの耐熱性をもっと大きいことによっている。それゆえ、代表的なエンドトキシン不活化のターゲット（訳注：標的とするエンドトキシン）を達成するために十分な温度と曝露時間の組合せを与える乾熱プロセスは、その物品を確実に滅菌すると見做すことが出来る。この chapter は、乾熱の脱パイロ、その管理、およびバリデーションのプロセスの概観を提供するものである。

2. TECHNOLOGIES USED FOR DEPYROGENATION BY DRY HEAT（乾熱による脱パイロに使用する技術）

Although all dry heat depyrogenation processes rely strictly on time of exposure and temperature to assure effectiveness, the equipment used typically falls into two distinct categories: the dry heat “batch” oven and continuous tunnel systems. Batch ovens are used for the depyrogenation of not only product containers, most often glass, but also other heat stable product contact parts or laboratory equipment. Continuous tunnels, on the other hand, are used primarily to depyrogenate glass product containers.

全ての脱パイロのプロセスは、その有効性を保証するために、温度とその曝露時間に厳密に依存するものであるが、使用される機器は、一般的に2つの明確に異なるカテゴリーに分けることが出来る。：一つは、乾熱の“バッチ式”のオーブン（dry heat “batch” oven）であり、もう一つは、連続式トンネル・システム（continuous tunnel systems）である。バッチ式のオーブンは、製品の容器（その殆どがガラス製）の脱パイロのみならず、熱に安定な製品接触部品あるいは実験室の器具の脱パイロにも使用される。一方、連続式のトンネルは、主としてガラス製の製品容器の脱パイロにのみ、使用されている。

2.1 Batch Ovens（バッチ式オーブン）

Circulating heated air is used to heat the load items, which may be individually covered or wrapped in a material that is unaffected by the temperature used, or placed in a lidded container to protect them during pre- and post-process handling. When depyrogenation and sterilization are to be achieved in the same process, air supplied to the oven is passed through one or more high efficiency particulate air (HEPA) filter(s) to maintain sterility within the oven after completion of the dwell period. These forced air ovens typically operate at a positive air pressure differential relative to the surrounding room and the heated air is often recirculated through a battery of heaters and the HEPA filter(s) to improve thermal efficiency. This design results in particulate air quality that can meet ISO 5 requirements to reduce particulate matter and microbial

contamination risk throughout processing.

(訳注：バッチ式オーブンに) ロードした物品を加熱するためには、循環する加熱空気を使用する。ロードした物品は、脱パイロ・プロセス前後の取扱中での保護のために、使用する温度で影響を受けない材質のもので個々にカバー／包装するか、あるいは蓋付き容器中に置かれる。脱パイロと滅菌を同じプロセスで達成しようとする場合は、脱パイロ／滅菌処理工程 (dwell period) の完了後のオーブン内の無菌性を保持するために、オーブンに供給する空気は、一つ以上の HEPA フィルター (high efficiency particulate air (HEPA) filter(s)) を通過させる。それらの強制空気循環式のオーブン (forced air ovens) は、それが設置されている部屋に対して差圧を陽圧にして運転され、加熱した空気は、熱効率を改善するために、しばしば、ヒーターのバッテリー (battery of heaters : 訳注 ; ヒーターを集合させて、ひと塊としたもの) を通して再循環される。このような設計により、空気清浄度 ISO 5 クラスの空気品質要求に合致させることが出来て、それにより脱パイロ・プロセス中の微粒子と微生物汚染のリスクを減少させることが出来る。

Process control mandates that the oven's control probe(s) attain and remain at the set-point temperature for a predefined time period before cooling. The limited heat transfer capacity of air requires that items in the oven be placed in fixed locations confirmed acceptable during the cycle development/validation effort. Caution should be exercised in defining variable load patterns as minimum load sizes may result in inadvertent slower heating of the load and greater temperature variability.

プロセス管理では、そのオーブンの制御用プローブ (単数あるいは複数) が、(訳注：オーブン無い温度を) 設定温度に到達させ、かつ冷却が始まる前までの予め規定された時間の長さの間を、設定温度に保持することが必須のもの (mandate) となる。空気の熱伝導能力は限定されるものなので、オーブン中に置いた物品が、その脱パイロサイクルの開発／バリデーションの取り組み中に、「許容できると確認された、固定された位置」に置くことが要求される。ロードのパターンの変動には、注意を払う必要がある。これは、最小のロードサイズ (minimum load sizes) は、不適切なロードのゆっくりとした加熱 (訳注：熱負荷量が小さいので、雰囲気温度の方が早く昇温する) と、より大きな温度変動を生ずるかもしれないからである。

Smaller facilities may use a single door oven, but the principles of operation and validation are the same as with larger double door production units. The important batch oven process variables are set-point temperature, duration of dwell period, load type and configuration, airflow characteristics, and container size.

より小規模な施設では、簡単な一枚扉式のオーブンを使用するかも知れない。しかし、運転とバリデーションの原則は、大型の二重扉の生産用装置と同じである。バッチ式オーブンのプロセスの重要な

変動因子は、次のものである。： 設定温度 (set-point temperature)、脱パイロ処理工程の滞留時間 (duration of dwell period)、ロードのタイプと形状 (load type and configuration)、気流の特性 (airflow characteristics)、および容器の大きさ (container size)

2.2 Continuous Tunnels (連続式トンネル)

The use of tunnels for dry heat depyrogenation of glass containers on a moving conveyor allows for substantially higher throughput and packing densities than the batch process and is ordinarily linked directly to a filling system. Tunnels typically use forced heated air systems or radiant IR systems that recirculate air through a battery of HEPA filters. Load items in tunnels are unwrapped and placed directly on the moving belt.

乾熱による脱パイロのトンネルは、ガラス容器をコンベヤーで移動させるものであるが、この方式の使用は、バッチ式プロセスよりもかなり高い処理能力 (throughput) と装填密度 (packing densities) を可能とするものであり、通常、充填システムに直接にリンク (連結) させる。トンネルは、一般的には、強制加熱空気システム (forced heated air systems) あるいは放射赤外線システム (radiant IR systems) が使用される。これらのシステムは、HEPA フィルターと組み合わせて空気を循環させるものである。トンネル中のロードした物品は、包装状態ではなく、移動するベルトに直接に置かれる。

Depyrogenation tunnels have separate zones for heating and cooling, allowing for continuous in-feed and discharge at temperatures appropriate for production purposes. The tunnel is maintained at constant airflow and temperature conditions during use, and as glass passes through the tunnel it is heated to depyrogenating temperatures and cooled before exiting. Although the conditions within the tunnel are essentially constant and well controlled, the temperature of the glass as it passes through the tunnel on the conveyor will change with its location. Dwell time is controlled by adjusting the conveyor speed,¹ which in the depyrogenation tunnel is the process parameter that governs exposure time.

脱パイロトンネルは、加熱と冷却のゾーンを別々に持っている。これにより、生産目的に適した温度での、連続的な装填 (in-feed) と取り出し (discharge) を可能としている。トンネルは、その使用中は一定の風速と温度の条件が維持されるので、そのトンネルの中をガラス容器が通過すると共に、ガラス容器は脱パイロ温度まで加熱され、そして出口の手前で冷却がされる。トンネル内の条件は基本的に一定であり、かつ良く制御されているが、コンベヤーに乗ってトンネルを通過する時のガラス容器の温度は、その位置と共に変化するであろう。脱パイロ処理時間 (dwell time) は、コンベヤーの速度¹⁾を調整することで制御される。そのため、脱パイロトンネルにおいては、コンベヤー速度が曝露時間を左右するプロセス・パラメータとなる。

1) : Not all tunnels have a variable speed capacity.

必ずしも全てのトンネルがスピードを変化させる能力は持っていない。

The air in the tunnel is most commonly heated using electrical coils but other heat sources, such as infrared or high-pressure steam, have been used. For energy conservation, heated air in depyrogeneration tunnels is often recirculated. The important continuous tunnel process variables are heating zone temperature, cooling zone temperature, belt speed, and container mass/geometry.

トンネル内の空気は、より一般的には、電気コイル (electrical coils) を使用して加熱するが、赤外線あるいは高圧の蒸気といった、他の熱源も使用される。省エネ (energy conservation) のために、脱パイロトンネル中の加熱空気は、しばしば再循環がされている。連続式のトンネル工程での重要な変動因子は、次のようなものである。: 加熱ゾーンの温度 (heating zone temperature)、冷却ゾーンの温度 (cooling zone temperature)、ベルト速度 (belt speed)、および容器の質量/形状 (container mass/geometry)。

3. DRY HEAT DEPYROGENATION FUNDAMENTALS (乾熱による脱パイロの基礎)

Dry heat depyrogeneration uses air first to heat and then to cool the items. The limited heat capacity of dry air results in relatively slow heating and cooling of the load items. Variability in temperature distribution in dry heat ovens and tunnels is typically much higher than that observed in moist heat systems. The limited heat capacity of air requires that items in ovens be placed in the same locations as confirmed acceptable in the cycle development/validation effort. Packing and thermal mass will also play critical roles in temperature management. Caution must also be exercised with varying load mass and distribution as in some instances (resulting from oven design, air flow characteristics, and control probe position) minimum load sizes may result in process variability.

乾熱による脱パイロは、物品をまず加熱し、次いで冷却するために、空気を使用する。乾いた空気の熱容量は限定されているので、ロードした物品の加熱と冷却は比較的ゆっくり速さで生じる。乾熱式のオーブンおよびトンネルの温度分布の変動性は、湿熱システムで見られるよりも、かなり大きいものとなる。空気の熱容量は限定されているものなので、オーブン内に置く物品は、開発/バリデーションの取り組み中に、許容できるとして確認されたのと同じ位置に置かれる。装填状態と熱容量 (packing and thermal mass) もまた、温度管理に重要な役割を果たすであろう。ロードの質量と分布 (mass and distribution) の変動には注意を及ぼさねばならない。というのは、(オーブンのデザイン、気流特性および制御用温度プローブの位置から生じる) 幾つかの事例では、最少ロードでのサイズがプロセス変動を (訳注: 大きく) 生じる可能性を示している。

4. DEPYROGENATION PROCESS CONTROL (脱パイロのプロセス制御)

Process temperatures in dry heat depyrogenation are controlled by calibrated temperature sensors placed at specific locations within the equipment. The exposure portion of the process is designed to attain a minimum dwell time at a predefined minimum temperature ensuring that depyrogenation conditions are adequately uniform. The defined dwell time is determined by using measurement devices (e.g., thermocouples) directly in contact with the items to be depyrogenated during development. The inactivation of bacterial endotoxins by dry heat involves the control of only two parameters: time and temperature. Together they provide dosimetric measurement of the dry heat depyrogenation process.

乾熱による脱パイロのプロセス温度は、機器内の特定の位置に設置された校正済み温度センサーによって制御される。脱パイロ・プロセスに曝露するパート（訳注：脱パイロの作用が生じているステップ）は、脱パイロ条件が十分に均一であることを保証されている予め規定された最低の温度で、最小限の脱パイロ処理時間（dwell time）で達成されるように設計される。定義された脱パイロ処理時間（defined dwell time）は、（訳注：脱パイロ・プロセスの）開発中に測定機器（例えば熱電対）を使用して脱パイロすべき物品と直接に接触させて測定する。乾熱によるバクテリアル・エンドトキシンの不活化は、僅か2つのパラメータ（時間と温度）の制御を伴うものである。それらが組み合わさって、乾熱による脱パイロ・プロセスの線量測定（dosimetric measurement*）が与えられる。

*：（訳注）“dosimetric” の用語についてかなり調査をしたが、「線量」という意味が最も近いものであった。
熱に対して「線量」の用語は心理的な抵抗があるが、当面はこの訳語を使用する。

The simplicity of process control for these parameters provides a predictable depyrogenation effect; thus it is not necessary to use an indicator such as endotoxin to establish process efficacy. The dosimetric measurement for dry heat depyrogenation processes is the F_H unit. An $F_H = 1$ is defined as the depyrogenation effect achieved by 1 min of heating at 250° . The F_H -value enables the integration of temperature over the process duration (time). By convention the rate at which depyrogenation destruction rate (D -value) varies as a function of temperature change is defined as the z -value. The z -value for dry heat depyrogenation has been shown to be in the range of $45^\circ - 55^\circ$. For the purposes of this chapter, 50° is used as a standard z -value (1,2).

それらパラメータのプロセス制御の単純さは、脱パイロ効果の予測を可能とするものである。；

それゆえ、プロセスの効率性を確立するために、エンドトキシンのような指標物質を使用する必要はない。 乾熱による脱パイロ・プロセスの線量測定（dosimetric measurement）は、 F_H 単位となる。

$F_H = 1$ は、 250°C で1分間によって獲得できる脱パイロ効果として規定される。 F_H の値は、プロセ

スの長さ（時間）にわたっての温度の積分（integration）を可能にする。慣例によって、脱パイロの破壊速度（depyrogenation destruction rate ; D -value）は、 z 値（ z -value）として定義されている。この z 値は、温度の変化の関数として変化する。乾熱脱パイロの z 値は、 $45^{\circ}\text{C}\sim 55^{\circ}\text{C}$ の範囲にあることが証明されている。この章の目的のうえでは、 50°C を標準 z -値として使用する（1, 2）。

A widely used dry heat depyrogenation process is 250° for 30 min, which is equivalent to a total F_H of 30. Studies on the resistance (D -value) of endotoxin to dry heat have been published and have reported considerable variability (1,2,3,4). The D -value must be referenced to a specific depyrogenation temperature and is by convention the amount of time required to reduce endotoxin concentration by 1 log. The D_{250} -value of Reference Standard Endotoxin (RSE) has been found to vary from about 1.7–4.9 min. Thus, an $F_H = 30$ process will demonstrate at least a ~6-log reduction of the most resistant RSE reported. Therefore, a process demonstrating an F_H of 30 min during the exposure period can be considered extremely safe in terms of pyrogen inactivation.

広く使用されている乾熱の脱パイロ・プロセスは、 250°C で 30 分間である。この条件は、合計 F_H が 30 に相当する。乾熱に対するエンドトキシンの抵抗性 (D -value) の研究が公表されており、かなりの変動性を持つことも報告されている(1,2,3,4)。 D -値は、脱パイロ温度ごとに参照しなければならず、慣例によって、1 log までエンドトキシン濃度を減少させるのに必要な時間量とされている。Reference Standard Endotoxin (RSE) の D_{250} -値は、約 1.7–4.9 min とバラツクことが見出されている。それゆえ、 $F_H = 30$ のプロセスは、報告されている最も熱抵抗性のある RSE の少なくとも ~6-log reduction (6 対数減少：訳注 100 万分の 1 までの減少) を証明できるであろう。したがって、曝露期間 (exposure period) の F_H の 30 分間というプロセスの証明は、パイロジェン不活化の観点からは、極めて安全 (extremely safe) と考えることが出来る。

Given the frequency with which processes that yield an F_H of 30 min have proven to be safe and effective, USP considers any process that yields an F_H NLT 30 min during the exposure period to require no endotoxin challenge. For the purposes of this chapter, only time at or above 250° is considered in the F_H accumulation, which adds an additional margin of safety because heat-up and cool-down add to the accumulated F_H . Given the much higher D_{250} -values for endotoxin as compared to intact microorganisms, these conditions are also sterilizing, provided appropriate precautions are made so as to maintain sterility of treated materials from the end of the process until their use.

F_H が 30 を生じるプロセスが、安全かつ有効性をもつことが立証されていることが十分な頻度で与えられていれば、USP は、（訳注：脱パイロ処理の）曝露工程中に F_H が 30 分間以上 (F_H NLT 30 min) を生じるプロセスは、エンドトキシンチャレンジが必要ないと考えている（訳者注：この文の訳は文法的

に不整合であり、文章の解釈に問題を残している)。この章の目的に関しては、250°C以上での時間のみを、 F_H の積算に考慮する。これは、加熱と冷却 (heat-up and cool-down) を、その累積した F_H に加えるために、付加的な安全マージンを加えたことによる。エンドトキシンの D_{250} 値は、完全な形態の微生物 (intact microorganisms) に比較して、遥かに大きな値を与えるので、それらの条件は滅菌でもある。ただし、それらの物品の脱パイロ・プロセスの終了から、それを使用するまでの間、処理済の物品の無菌性を維持するように、適切な予防措置を行う必要がある。

The F_H approach is used as a means to compare dry heat depyrogenation effects produced by processes that operate at varying temperature targets. Basic mathematics can be used to calculate the depyrogenation effect produced at temperatures other than 250° to determine equivalence to that provided at 250°.

F_H アプローチは、変動する温度目標値 (訳注: プロセスの状態に応じて目標とする温度が変化するという意味か) で運転を行うプロセスによって生じる「乾熱による脱パイロの効果」を比較するための方法として使用されている。この基本的な数式は、250°C以外の温度で生じる脱パイロ効果を、250°Cで与えられる脱パイロ効果と等価であるかを算出するために使用できる。

Using a reference temperature of 250° and an assumed z -value of 50°, the F_H calculation can be determined:

250°Cの基準温度 (reference temperature) と、50°Cの z 値を仮定することで、 F_H の計算は次式で行うことが出来る。

$$F_H = \int_{t_1}^{t_2} 10^{\left(\frac{T-250}{50}\right)} = \sum_{t_1}^{t_2} 10^{\left(\frac{T-250}{50}\right)} \Delta t$$

F_H = accumulated destruction

累積破壊量

t_1 = time when temperature first exceeded 250°

温度が 250°Cを最初に超えた時刻

t_2 = time when temperature last exceeded 250°

温度が 250°Cを最後に超えた時刻

T = temperature at each time increment

各時間増分 (each time increment) 時点での温度

Dt = time interval between temperature measurements

温度測定の間隔

[NOTE—Only the contributions to destruction at $T > 250$ should be used in this calculation.]

[注一 $T > 250^{\circ}\text{C}$ での破壊に対する寄与も、この計算式を使用すること。]

Summing the instantaneous temperature contributions over the entire depyrogenation process allows for the calculation of the overall process efficacy or F_H delivered over the course of the process. Many commercial data loggers are equipped with software that enables them to make this calculation and integrate the total F_H accumulated during a process. The F_H calculation is used during initial validation, validation maintenance, and change control. The mathematical principles of the F_H calculation are essentially the same as those used to calculate lethality (F_0) values in moist heat sterilization.

脱パイロ・プロセス全体にわたっての、微小間隔での温度寄与 (instantaneous temperature contributions) を総和することで、プロセス効率全体の算出、あるいはプロセス途上で与えられる F_H の値の算出を可能にする。多くの市販のデータロッガー (data loggers) は、プロセス中に積算される合計 F_H の計算と積分を行えるようなソフトウェアを搭載している。 F_H の算出は、初期バリデーション (initial validation)、バリデーション条件が保持されているかのメンテナンス (validation maintenance) および、変更管理 (change control) で使用される。この計算の数学的な原理は、湿熱滅菌における致死性 (lethality) の計算に使用されるのと、本質的に同じである。

5. VALIDATION (バリデーション)

Because dry heat depyrogenation is appropriate only for heat stable materials, a high margin for safety is always attainable. Times and temperatures used for the purpose of destroying bacterial endotoxins can result in extreme challenges to material integrity and stability.

乾熱による脱パイロは、熱に安定な材質に対してのみ適切なものであるため、常に高い安全性マージン (high margin for safety) を達成することが出来る。バクテリアル・エンドトキシンを破壊の目的に使用する時間と温度は、物品の完全性と安定性に対して極めて高いストレス (extreme challenges) を生じる。

5.1 Equipment Qualification (EQ) (機器の適格性評価)

EQ is a predefined program that focuses on the processing equipment to confirm that it has been properly installed and operates as intended prior to evaluation of the process. In some companies, equipment qualification may be separated into installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ), or lumped together under a joint terminology of installation/operational qualification (I/OQ). Equipment qualification provides a baseline for preventive maintenance and change control assuring reproducibility of equipment operation over time.

EQ (Equipment Qualification : 機器の適格性評価) は、予め規定されたプログラムである。EQ は、プロセス用機器が適正設置され、そのプロセスの評価を行う前に、その機器が目的としているように運転するかを確認するために、プロセス用機器に焦点を絞って行うものである。幾つかの企業にあっては、機器の適格性評価 (equipment qualification) を、据付時の適格性評価 (installation qualification ; IQ) と運転時の適格性評価 (operational qualification ; OQ) に分割して、あるいは据付時／運転時の適格性評価 (installation/operational qualification ; I/OQ) というように一緒の用語にして、取り扱っている。機器の適格性評価は、ある期間にわたっての (over time) 機器の性能再現性 (reproducibility) を保証するための、予防的保全および変更管理のベースラインを与えるものである。

5.2 Empty Chamber Temperature Distribution for Ovens (オーブンについての空チャンバー温度分布)

The oven should be evaluated for empty chamber temperature distribution. This is assessed by measurement of temperature at each corner of oven, near the controlling probe(s) and other locations as justified. Differences in the cycle dwell period can be discounted in this evaluation, as only the shortest dwell period need be evaluated. The evaluation is best performed over the last few minutes of the dwell period once the system has fully equilibrated.

オーブンは、空のチャンバーでの温度分布の評価をすること。これはオーブンの各隅の部分、オーブン制御用センサー (controlling probe(s))、およびその他の正当であるとされた位置 (other locations as justified) を、温度の測定により評価するためである。サイクルの脱パイロ処理時間 (dwell period) における差異は、この評価で無視する (discounted) することが出来る。というのは、最も短い脱パイロ処理時間 (dwell period) を評価するからである。この評価は、ひとたびそのシステムを十分に平衡化すれば (has fully equilibrated)、脱パイロ処理期間 (dwell period) の最後の数分間の間に最も良く行える (訳注：この一文は、訳文の内容に問題を残している)。

The acceptance criteria for this test vary with the oven's capabilities and customary usage, however, temperature distribution is typically substantially less uniform than observed in autoclaves and may be $\pm 15^{\circ}$ or more. Depyrogenation ovens that are located at floor level may have even greater ranges in temperature. Endotoxin inactivation studies of any kind are not required in the evaluation of empty chamber temperatures.

この試験の許容基準は、対象とするオーブンの能力 (oven's capabilities) と、そのオーブンの使い方 (customary usage) で変化する。しかしながら、温度分布は、一般的には、オートクレーブで見られる温度バラツキよりもかなり均一性が悪く、 15°C 以上にもなる。床面の高さに設置した脱パイロ・オーブンは、温度バラツキがもっと大きくなるであろう。如何なる種類のエンドトキシンの不活化調査であっても、空のチャンバー温度の評価は要求されない。

5.3 Temperature Distribution in Tunnels (トンネルにおける温度分布)

While these studies are often done, they are of limited value. Unloaded depyrogenation tunnels will always produce far more variability in temperature attained and distribution than will a fully loaded tunnel. This is because the absence of glass on the conveyor belt results in heated airflow that is too unidirectional to allow for optimal heat transfer. Therefore, for depyrogenation tunnels, temperature studies under only fully loaded conditions are indicated.

しばしば、そのような調査を頻繁に行っても、その価値は限定されたものとなる。無負荷 (アンロード) の脱パイロトンネル (unloaded depyrogenation tunnels) は、到達温度とその温度の変動が、フルロード (fully loaded) したトンネルで見られる場合よりも、はるかに大きな変動を常に生じる。これは、ベルトコンベヤー上にガラス容器が存在していないために、加熱空気があまりにも一方向性を持つ (too unidirectional) ことになり、オプションな (余分な) 熱伝導が生じてしまうためである。そのために、脱パイロトンネルに対しては、十分なロードを行った条件の下でのみの温度調査が示すことになる。

5.4 Component Mapping (脱パイロ処理するコンポーネント内部の温度マッピング)

The ability of heat to penetrate load items and to bring them to the required temperature should be determined.

「ロードした物品に熱が浸透する能力」、および「その物品が必要な温度にまでなる能力」を、評価すること。

Load items that are complex, with enclosed volumes and product contact surfaces that must be depyrogenated, should be subjected to component mapping to determine internal cold spots. All

load items should be prepared and oriented in a manner consistent with how they will be processed. Mapping of glass components to be processed in tunnels is not necessary; all monitoring of temperature is accomplished with probes placed at the bottom of the container.

脱パイロしなければならないものが、複雑で、閉じられていて、かつ製品接触面であるようなロード物品は、内部のコールドスポット (internal cold spots) を決定するためのコンポーネント・マッピング (訳注: ロードした物品の到達温度を測定し、その温度分布を調べること) を行うこと。ロードした全ての物品は、それがどのような脱パイロ処理されるかと一致した方法で、準備し、対応させること (*)。トンネルで処理されるガラス製容器のコンポーネントのマッピングは、不必要である。 ; 温度の全てのモニタリングは、ガラス容器の底に設置されたプローブで達成されている。

- * : (訳注) 原文ではいくつかの単語が抜けているようである。この文章の意味としては「ロードした全ての物品は、それがどのような脱パイロ処理されるかを予め定めた手順と一致した方法で、準備し、対応すること」ということを述べていると思われる)

5.5 Load Mapping (ロードのマッピング)

Fixed loading patterns are necessary in oven depyrogenation because of the limited heat capacity of the air; fully packed conditions because of their greater mass ordinarily result in the best process temperature uniformity. Load mapping assures that items placed throughout the load attain the required depyrogenation conditions. Information from the load mapping is used to adjust cycle timing to assure appropriate efficacy across the entire load. It may be possible to validate maximum and minimum loads (as determined by either the number of items or their mass).

オープンでの脱パイロには、空気の熱容量は限定されたものであり、ローディングパターンが固定されていることが必要である。 ; より大きな質量は、通常、最も良いプロセス温度均一性を生じるので、十分にガラス容器が装填された条件 (fully packed conditions) で (訳注: ロードのマッピングを) 行う。ロードのマッピングは、ロードの如何なる場所に置かれている物品 (訳注: ガラス容器) も、必要とされる脱パイロ条件を受けていることを保証するためである。ロードマッピングからの情報は、適切な有効性がロード全体にわたって保証するために、サイクルタイミングを調整するために使用される。これ (訳注: ロードマッピングの情報) は、(その物品数あるいはその質量で決定されるような) 最大および最小のロードを、バリデーションすることを可能にするものであろう。

Load mapping for tunnels is not particularly useful, as load density based on container size may vary substantially in actual use due to intermittent feeding of the tunnel, and loads that have substantial gaps in the glass typically exhibit higher temperatures. The operation of the tunnel is

such that the initial entry of the glass pack and the exit of the last glass in the system at the end of the operation routinely show the highest temperature variability and the lowest depyrogenation effect. Tunnel designs or equipment fixtures that create air turbulence at the front and end of the glass pack can minimize this condition.

トンネルでのロードの温度マッピングは、あまり有用でない。というのは、実際の使用においては、ロードの密度（容器サイズに基づく）は、トンネルへの間歇的なロードの供給（intermittent feeding）によって大きく変動するものであり、かつ（訳注：その使用する）ガラス容器でかなりのギャップを持つロードは、一般的に、より高度温度でかなりの変動を示す（訳注：かなり文章を意識しているので、原文の意味の確認が必要である）。脱パイロトンネルの運転は、ガラスパックの最初の入口部（initial entry）と、運転の終わり時点でのそのシステムの最後のガラスの出口部分が、日常的に最も高い温度変動があり、かつ最も低い脱パイロ効果となる（訳注：文章の意味が理解できないので、原文での十分な確認が必要である）。トンネルの形状（designs）や機器の付属品（equipment fixtures）は、ガラスパックの先頭部分と終わりの部分で空気の乱流（air turbulence）を生じさせるが、形状や付属品はこのような状態（condition）を最小化させることが出来る。

Glass temperature can be assessed using sets of calibrated thermocouples (i.e., trailing or wireless thermocouples) positioned within the glass pack as it moves through the tunnel. Thermocouples should be placed into direct contact with the item(s) at the bottom of the container.

ガラス容器の温度は、ガラス容器のパック内に位置させた校正済の熱電対（thermocouples、すなわち、有線（trailing）あるいは無線（wireless）の熱電対）のセットを使用して、トンネル内をガラス容器が移動するのに合わせて熱電対を移動することで、評価することが出来る（訳注：かなり意識しているので、原文を確認のこと）。熱電対は、容器の底の部分に、その物品と直接接触させて設置すること。

6. ROUTINE PROCESS CONTROL （日常のプロセス管理）

As with all processes, after the dry heat depyrogenation process has been validated, it must be subject to ongoing parametric controls that maintain it within the validated state at all times. Temperature and exposure time, which are the only two critical depyrogenation parameters, should be measured with each load in an oven.

他の全てのプロセスと同じ様に、乾熱による脱パイロ・プロセスをバリデートされた後では、乾熱用脱パイロのオープンは、バリデートされた状態の範囲内に、それ（訳注：脱パイロ条件）が全ての時点で維持されるように、継続的なパラメータ管理（ongoing parametric controls）を行わなければならない。

ただ2つの重要な脱パイロのパラメータである「温度と曝露時間」は、オープン内の各ロードで測定すること。

The accumulated depyrogenation effectiveness can easily be measured for each process cycle where a depyrogenation tunnel is used. The overall depyrogenation effectiveness of the cycles or processes can easily be determined on each event by using the F_H value to ensure that safe depyrogenation conditions were achieved. Where direct assessment of F_H is not possible, assuring that the temperature and exposure time conditions were met results in an equivalent confidence that the depyrogenation system operated in a validated state of control.

累積の脱パイロ有効性 (accumulated depyrogenation effectiveness) は、脱パイロトンネルを使用する各プロセスサイクルで容易に測定することが出来る。そのサイクル (またはプロセス) の全体としての脱パイロ有効性 (overall depyrogenation effectiveness) は、 F_H 値によって、安全な脱パイロ条件が達成できたことを保証することが、各イベント (event; 訳注 「各脱パイロ処理」を意味する) で容易に決定できる。 F_H の直接的な評価が出来ない場合、その温度および曝露条件が、脱パイロシステムがバリデートされた管理状態で運転された場合と同等な信頼 (equivalent confidence) の結果を得られる (were met results in an equivalent confidence) ことを保証すること。

General chapter *Depyrogenation* < 1228 > details the general practices that are appropriate for all depyrogenation systems. This is accomplished by a number of related practices that are essential for the continued use of the process over an extended period of time. The essential practices to maintain validated status include calibration, physical measurements, periodic endotoxin assessment on incoming materials, ongoing process control, change control, preventive maintenance, and periodic reassessment and training.

参考情報の脱パイロジェン (*Depyrogenation*) < 1228 > は、全ての脱パイロシステムについて適切な、一般的なやり方 (general practices) の詳細を述べている。これは、多数の関連する実践 (practices) を行うことで達成されるものである。この基本的な実践の内容は、長い期間にわたって (over an extended period of time)、そのプロセスを連続的に使用するために不可欠なものである。バリデートされた状態を維持するための基本的な実践 (practices) は、次のものを含んでいる。

- calibration (キャリブレーション; 校正)
- physical measurements (物理的な計測)
- periodic endotoxin assessment on incoming materials
(入荷品に対する定期的なエンドトキシン評価)
- ongoing process control (継続的なプロセス管理)
- change control (変更管理)
- preventive maintenance (予防保全)

- periodic reassessment and training. (定期的な再評価と訓練)

REFERENCES (文献)

Tsuji K, Lewis A. Dry heat destruction of lipopolysaccharide: a mathematical approach to process evaluation. *Appl Environ Microbio.* 1978; 36(5):705-709.

訳者注：この資料以下のサイトから入手可能である。2015年01月30日アクセス。

なお、USP フォーラムの記載の頁数が誤っていたため、上記の記載は修正をおこなっている。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC243125/>

Akers MJ, Ketron KM, Thompson, BR. F value requirements for the destruction of endotoxin in the validation of dry-heat sterilization/depyrogenation cycles. *J Parenteral Sci Technol.* 1982; (36):12-6.

Tsuji K, Harrison S. Dry heat destruction of lipopolysaccharide: dry heat destruction kinetics. *Appl Environ Microbio.* 1978; 36(5):710-4.

訳者注：この資料以下のサイトから入手可能である。2015年01月30日アクセス

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC243126/>

Ludwig J, Avis KE. Dry heat inactivation of endotoxin on the surface of glass. *J Parenteral Sci Technol.* 1990; 44(1):4-12. ■ 1S (USP38)

(2015年01月31日仮邦訳)