

別紙(5) PIC/S GMP ガイドライン アネックス6

原文	和訳
MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES	医療用ガスの製造
1. PRINCIPLE	1. 原則
This annex deals with industrial manufacturing of medicinal gases, which is a specialised industrial process not normally undertaken by pharmaceutical companies. It does not cover manufacturing and handling of medicinal gases in hospitals, which will be subject to national legislation. However relevant parts of this annex may be used as a basis for such activities.	本文書は、通常の製薬会社の業務として取り扱わない特別な工業工程である医療用ガスの工業的生産について、取り扱う。 病院内での医療用ガスの製造と取扱については、本文書は適用されない。それらは、各国で定める法律が適用される。しかしながら、本文書に記載されたものと関連する部分については、それらの参考として使用することができる。
The manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, there is a risk of cross-contamination with other gases.	一般に医療用ガスの製造は閉鎖設備で行われる。従って、環境からの汚染は最小限となる。しかしながら、他の種類のガスからの交叉汚染のリスクが存在する。
Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes, Pharmacopoeial standards and the following detailed guidelines.	医療用ガスの製造においては、GMPの基本的な要求事項、該当するAnnex、薬局方基準類、及び下記の詳細なガイドラインに従わなければならない。
2. PERSONNEL	2. 人員
2.1 The authorised person responsible for release of medicinal gases should have a thorough knowledge of the production and control of medicinal gases.	2.1 医療用ガスの出荷可否判定を行うオーソライズドパーソンは、医療用ガスの製造と管理について十分な知識を有しなければならない。
2.2 All personnel involved in the manufacture of medicinal gases should understand the GMP requirements relevant to medicinal gases and should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from products in the form of medicinal gases.	2.2 医療用ガスの製造に従事する者は全て、医療用ガスに関係するGMPの要求事項を理解していなければならない。更に、患者にとっての極めて重要な側面及び医療用ガスの製品がもたらす潜在的危険について認識していなければならない。
3. PREMISES AND EQUIPMENT	3. 建物及び設備
3.1. Premises	3.1 建物
3.1.1 Medicinal gases should be filled in a separate area from non-medicinal gases and there should be no exchange of containers between these areas. In exceptional cases, the principal of campaign filling in the same area can be accepted provided that specific precautions are taken and necessary validation is done.	3.1.1 医療用ガスは、非医療用ガスとは分離された場所で充てんしなければならない。また、医療用ガスの充てん場所と非医療用ガスの充てん場所の間で、容器が行き来してはならない。例外として、同じ区域において期間を分けて集中充填を行う方式は、特別な予防策を施し更に必要なバリデーションを行うことを条件に、許される。
3.1.2 Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be clean and tidy to encourage orderly working and adequate storage.	3.1.2 混同のリスクを避けるため、建屋には製造用・試験用・貯蔵用に十分な作業スペースを確保しなければならない。また建屋は清潔で、整理整頓され、整然とした作業と十分な貯蔵ができるようにしなければならない。
3.1.3 Filling areas should be of sufficient size and have an orderly layout to provide:	3.1.3. 充てん場所は十分な広さを有し、以下が達成できるように整然と配置すること。
a) separate marked areas for different gases	a) ガスの種類毎に区分して表示された区域

<p>b) clear identification and segregation of empty cylinders and cylinders at various stages of processing (e.g. "awaiting filling", "filled", "quarantine", "approved", "rejected").</p>	<p>b) 空のシリンダー、及び製造工程内の各段階にあるシリンダーを明確に識別し、隔離すること（例、「充てん待ち容器」、「充てん済容器」、「判定待ち容器」、「合格容器」、「不合格の容器」等）。</p>
<p>The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation, but marked-out floor areas, partitions, barriers and signs could be used or other appropriate means.</p>	<p>これらの様々のレベルの分離を実施する方法は、当該製造所全体の操業の性質、範囲、及び複雑さに依存する。床に表示、間仕切りを設置する、隔壁を設置する、標識を掲示する、その他の適切な手段、を用いることができる。</p>
<p>3.2 Equipment</p>	<p>3.2 設備</p>
<p>3.2.1 All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate.</p>	<p>3.2.1 製造用及び分析用の機器はすべて適格性が確認されたものであり、適時、定期的な校正を実施しなければならない。</p>
<p>3.2.2 It is necessary to ensure that the correct gas is put into the correct container. Except for validated automated filling processes there should be no interconnections between pipelines carrying different gases. The manifolds should be equipped with fill connections that correspond only to the valve for that particular gas or particular mixture of gases so that only the correct containers can be attached to the manifold. (The use of manifold and container valve connections may be subject to international or national standards.)</p>	<p>3.2.2 正しい容器に正しいガスが充てんされることを確実にしなければならない。 バリデーション済みの自動充てんプロセス以外、異なる種類のガスが流れる配管同士を接続しないこと。 マニフォールドには、正しい容器のみが接続可能であるよう、特定のガス又は特定の混合ガスのバルブに対応した充填接続具を設けること。（マニフォールド及び容器弁の使用は国際的な規格及び各国の規格に従うであろう。）</p>
<p>3.2.3 Repair and maintenance operations should not affect the quality of the medicinal gases.</p>	<p>3.2.3 修理や保守作業が、医療用ガスの品質に影響を与えないようにしなければならない。</p>
<p>3.2.4 Filling of non-medicinal gases should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal gases. Exceptions can be acceptable if the quality of the gas used for non-medicinal purposes is at least equal to the quality of the medicinal gas and GMP-standards are maintained. There should be a validated method of backflow prevention in the line supplying the filling area for non-medicinal gases to prevent contamination of the medicinal gas.</p>	<p>3.2.4 医療用ガスを製造する区域と設備を使用して、非医療用ガスの充てんをしてはならない。例外として、医療以外の目的で使用されるガスの品質が少なくとも医療用ガスの品質と同等であり、かつ同等のGMP基準が維持されている場合には、場所と機器を共用することが許容される。医療用ガスへの汚染を防止する為、非医療用ガスの充てん区域への供給配管に、バリデーション実施済みの逆流防止手段を装備しなければならない。</p>
<p>3.2.5 Storage tanks and mobile delivery tanks should be dedicated to one gas and a well-defined quality of this gas. However liquefied medicinal gases may be stored or transported in the same tanks as the same non-medicinal gas provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas.</p>	<p>3.2.5 貯蔵タンクや搬送用の移動タンクは一種類のガスで、明確に規定された品質規格のもの専用としなければならない。しかし、非医療用ガスの品質が少なくとも、医療用ガスの品質と等しい場合、液化された医療用ガスは、同じ種類の非医療用ガスと同じタンクで貯蔵、運搬しても良い。</p>
<p>4. DOCUMENTATION</p>	<p>4. 文書化</p>
<p>4.1 Data included in the records for each batch of cylinders filled must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:</p>	<p>4.1 充てん済容器の各バッチの記録データにより、シリンダーごとに充てん作業に関連する重要局面が追跡可能であるようにしなければならない。以下の事項を適切に記入すること。</p>
<p>• the name of the product;</p>	<p>• 製品の名称</p>
<p>• the date and the time of the filling operations;</p>	<p>• 充てん年月目と時刻</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a reference to the filling station used;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 使用した充てんステーションについての記述</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ equipment used;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 使用した機器</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ name and reference to the specification of the gas or each gas in a mixture;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 充てんガス又は混合ガス中の各ガスの名称と規格への参照</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pre filling operations performed (see point 5.3.5);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 実施された充てん前操作(5.3.5参照)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ the quantity and size of cylinders before and after filling;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 充てん前及び充てん後のシリンダーの数量とサイズ</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ the name of the person carrying out the filling operation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 充てん作業を実施した作業員の名前</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ the initials of the operators for each significant step (line clearance, receipt of cylinders, emptying of cylinders etc);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 重要な個々のステップ(ラインクリアランス、シリンダーの受入れ、シリンダーを空にする操作等)を行った作業員のイニシャル</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 標準的な状態で正しく充てんされたことを確認するのに必要な主要パラメーター</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ the results of quality control tests and where test equipment is calibrated before each test, the reference gas specification and calibration check results ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 品質管理試験の結果。各テストの前に試験機器を校正する場合には、使用した標準ガスの仕様と校正チェックの結果</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 容器が充てんされたことを確認する為の適切な方法によるチェックの結果</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a sample of the batch code label;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ バッチコードラベルのサンプル</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 何らかの問題あるいは通常でない出来事が生じた場合はその詳細。また、充てん作業指図書から逸脱した場合、その逸脱が承認されたことを示すサイン。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ to indicate agreement, the date and signature of the supervisor responsible for the filling operation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 充てん作業に対する充てん作業責任者による承認の日付及び署名</li> </ul>
5. PRODUCTION	5 製造
5.1 All critical steps in the different manufacturing processes should be subject to validation.	5.1 異なる製造プロセスでの重要な工程について全てバリデーションを行わなければならない
5.2 Bulk production	5.2 バルク製造
5.2.1 Bulk gases intended for medicinal use could be prepared by chemical synthesis or obtained from natural resources followed by purification steps if necessary (as for example in an air separation plant). These gases could be regarded as Active Pharmaceutical Ingredients (API) or as bulk pharmaceutical products as decided by the national competent authority.	5.2.1 医療用目的のバルクガスは、化学合成により作成し、或いは天然資源から、必要な場合精製工程を経て作られる。(空気分離プラントの例のように)。これらのガスは、各国の所管当局の規定により、原薬或いはバルク医薬品とみなされる。

<p>5.2.2 Documentation should be available specifying the purity, other components and possible impurities that may be present in the source gas and at purification steps, as applicable. Flow charts of each different process should be available.</p>	<p>5.2.2 原料ガス、及び生成過程におけるガス純度、その他の構成物及び想定される不純物に関して規定した文書がなければならない。各々異なったプロセスのフローチャートがなければならない。</p>
<p>5.2.3 All separation and purification steps should be designed to operate at optimal effectiveness. For example, impurities that may adversely affect a purification step should be removed before this step is reached.</p>	<p>5.2.3 分離工程と精製工程はすべて、至適な効率で作動するように設計しなければならない。例えば、精製工程に悪影響を及ぼす可能性がある不純物は、この工程に至る前に取り除かなければならない。</p>
<p>5.2.4 Separation and purification steps should be validated for effectiveness and monitored according to the results of the validation. Where necessary, in-process controls should include continuous analysis to monitor the process. Maintenance and replacement of expendable equipment components, e.g. purification filters, should be based on the results of monitoring and validation.</p>	<p>5.2.4 分離工程、精製工程は、工程の有効性についてバリデーションを実施し、その結果に従って監視しなければならない。必要に応じ、プロセス制御は、プロセスをモニターするための連続分析を具備すべきである。設備の消耗品(例えば、精製フィルター)の保守や交換は、モニタリングとバリデーションの結果に基づいて行われるべきである。</p>
<p>5.2.5 If applicable, limits for process temperatures should be documented and in-process monitoring should include temperature measurement.</p>	<p>5.2.5 必要な場合、工程内温度の限界値を文書化し、工程内モニタリングとして温度計測を行わなければならない。</p>
<p>5.2.6 Computer systems used in controlling or monitoring processes should be validated.</p>	<p>5.2.6 工程を制御しモニターするために使用するコンピュータシステムのバリデーションを実施しなければならない。</p>
<p>5.2.7 For continuous processes, a definition of a batch should be documented and related to the analysis of the bulk gas.</p>	<p>5.2.7 連続行程において、バッチの定義を文書化し、バルクガスの分析に関連づけなければならない。</p>
<p>5.2.8 Gas production should be continuously monitored for quality and impurities.</p>	<p>5.2.8 ガスの製造においては、品質と不純物について連続して監視しなければならない。</p>
<p>5.2.9 Water used for cooling during compression of air should be monitored for microbiological quality when in contact with the medicinal gas.</p>	<p>5.2.9 空気圧縮中に冷却目的で使用される水が医療用ガスに接触する時は、微生物に関する監視を行わなければならない。</p>
<p>5.2.10 All the transfer operations, including controls before transfers, of liquefied gases from primary storage should be in accordance with written procedures designed to avoid any contamination. The transfer line should be equipped with a non-return valve or any other suitable alternative. Particular attention should be paid to purge the flexible connections and to coupling hoses and connectors.</p>	<p>5.2.10 液化ガスの最初の保管場所からの移送作業は、移送前の管理を含め全て、あらゆる汚染をも避けるように定めた手順書に従って行わなければならない。移送のラインには逆止弁もしくはそれに代わる適切な装備がなされていること。フレキシブル継手のパージ、及びホースと接合部品の接続にも特別の注意を払うこと。</p>
<p>5.2.11 Deliveries of gas may be added to bulk storage tanks containing the same gas from previous deliveries. The results' of a sample must show that the quality of the delivered gas is acceptable. Such a sample could be taken from</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the delivered gas before the delivery is added; or</li> <li>• from the bulk tank after adding and mixing.</li> </ul>	<p>5.2.11 ガスの受渡しは、前回受け渡された同一のガスを保管するバルク貯槽に追加してもよい。サンプルの試験結果により、引渡されたガスの品質が適切であることを示さねばならない。サンプルは、バルクタンクに加える前の受け渡し品から、或いは、追加混合した後のバルクタンクから採取することができる。</p>
<p>5.2.12 Bulk gases intended for medicinal use should be defined as a batch, controlled in accordance with relevant Pharmacopoeial monographs and released for filling.</p>	<p>5.2.12 医療用のバルクガスはバッチとして定義され、関連する薬局方モノグラフに従い管理され、そして充てんの為に使用可否判定されなければならない。</p>

5.3 Filling and labelling	5.3 充てん及び表示
5.3.1 For filling of medicinal gases the batch should be defined.	5.3.1 医療用ガスの充てんのためには、バッチの定義を行わなければならない。
5.3.2 Containers for medicinal gases should conform to appropriate technical specifications. Valve outlets should be equipped with tamper-evident seals after filling. Cylinders should preferably have minimum pressure retention valves in order to get adequate protection against contamination.	5.3.2 医療用ガスの容器は、適切な技術的仕様に適合していなければならない。容器弁の出口には充てん後の改ざん明示シールが貼られていなければならない。シリンダーは、汚染から適切に保護されるよう、最小圧力保持バルブを装備することが望ましい。
5.3.3 The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also 3.2.2). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves.	5.3.3 シリンダーと医療用ガス充てんマニフォールドは、1種類の医療用ガス、もしくは既定の混合医療用ガス専用とすべきである(3.2.2 参照)。シリンダーと容器弁の追跡調査を確実にする適切なシステムを設置しなければならない。
5.3.4 Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained.	5.3.4 充てん設備と配管の清浄化及びガスパージは、文書化された手順に従って実施しなければならない。このことは、メンテナンス作業の後や設備・配管の分解組み立て作業の後には、特に重要である。設備・配管が使用される前に、汚染が無いことのチェックがなされなければならない。記録は保存しなければならない。
5.3.5 Cylinders should be subject to an internal visual inspection when	5.3.5 以下の場合、シリンダーは内部についての目視検査を行わなければならない。
• they are new	• シリンダーが新品の場合
• in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test.	• 水圧によるテストもしくは同様のテストに晒された場合
After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder.	容器弁を取付けた後は、シリンダー内部への汚染を避ける為、容器弁は「閉」の状態を保持しなければならない。
5.3.6 Checks to be performed before filling should include:	5.3.6 充てん前に下記を確認しなければならない。
• a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied;	• シリンダーが空でないことを確認するために、残圧(3~5 bar)を判定する。
• cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified;	• 残圧のないシリンダーは、さらに水分あるいは他の汚染物質で汚染されていないことを確認する為に、区別して保管しなければならない。 その処置として、妥当性の評価に従い、バリデーションにより検証済の方法による洗浄、或いは目視検査を行うことが挙げられる。
• Assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed;	• 全てのバッチラベルならびに他のラベルで損傷したものがあれば、それらが剥がされているかどうかを確認する。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; Cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各容器弁及び容器に、へこみ、アークによる焼け焦げ、屑の付着、その他の損傷、ならびに油脂による汚染がないか、目視による外観検査を行う。シリンダーは適切な方法で、洗浄され、テストされ、保守されなければならない。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各シリンダーの、又は極低温容器の容器弁の接続形式をチェックし、当該医療ガスに対して正しい接続形式であるかどうかを確認する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check of the cylinder "test code date" to determine that the hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•シリンダーの耐圧テスト有効期限をチェックし、水圧テスト又はそれ相当のテストが実施されているかどうか、さらに各国の又は国際的なガイドラインが規定する有効期限を過ぎていないかどうかを確認する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a check to determine that each container is colour-coded according to the relevant standard.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•容器は各々、該当する規格に従った塗色が施されているかを確認する。</li> </ul>
<p>5.3.7 Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).</p>	<p>5.3.7 再充てんのために返却されたシリンダーは、汚染のリスクを最小限に抑えるように十分な注意を払って準備しなければならない。圧縮ガスの場合には、200 bar の充てん圧力に対し不純物は理論最大量として500 ppm v/vが得られるようにすべきである（他の充填圧力の場合でもこれと同等の不純物量）。</p>
<p>Cylinders could be prepared as follows:</p>	<p>シリンダーは以下に示す方法で準備することができる。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• シリンダー内の残ガスを、容器から真空排気で抜かなければならない。（少なくとも残ガスの絶対圧が150 millibarになる必要がある）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•各容器を圧抜きし、バリデーション済みの方法でガスパージする(少なくとも7barまで加圧しその後放出する)</li> </ul>
<p>For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.</p>	<p>残圧保持バルブが取り付けられているシリンダーについては、残圧が正圧の場合には、絶対圧150 millibarまでの真空引きを1回行えば十分である。他の選択肢として、各容器毎の残ガスの全分析を行わなければならない</p>
<p>5.3.8 There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled. An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.</p>	<p>5.3.8 容器が充てんされていることを、適切な方法で確認しなければならない。充てん中のシリンダーの外面に軽く触れた時に暖かさを感じれば、適切に充てんされていることを確認できる。</p>
<p>5.3.9 Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.</p>	<p>5.3.9 各シリンダーにはラベルを貼付し、色で分類しなければならない。バッチ番号及び/又は充てん日、有効期限は別のラベルに表示してもよい。</p>
<p>6. QUALITY CONTROL</p>	<p>6. 品質管理</p>
<p>6.1 Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.</p>	<p>6.1 耐圧テスト用に使用される水は、少なくとも飲用水と同じ品質のもので、微生物による汚染の有無を定期的にモニターしなければならない。</p>

<p>6.2 Each medicinal gas should be tested and released according to its specifications. In addition, each medicinal gas should be tested to full relevant pharmacopoeial requirements at sufficient frequency to assure ongoing compliance.</p>	<p>6.2 医療用ガスはそれぞれ、その規格に従って試験されて出荷可否判定されなければならない。更に、現行の要件を遵守しているかを確認するために、関連する全ての局方試験を十分な頻度で実施しなければならない。</p>
<p>6.3 The bulk gas supply should be released for filling. (see 5.2. 12)</p>	<p>6.3 運ばれてきたバルクガスは、充てんのために使用可否判定が必要である。(5.2.12参照)。</p>
<p>6.4 In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, at least one cylinder of product from each manifold filling should be tested for identity, assay and if necessary water content each time the cylinders are changed on the manifold.</p>	<p>6.4 複数のシリンダーを同時に充てんできるマニフォールドを介して単一の医療用ガスが充てんされる場合、マニフォールド充てん毎に、少なくとも1本のシリンダー製品の確認試験と定量試験を実施しなければならない。必要な場合、シリンダーをマニフォールドに付けかえる毎に水分含量の試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.5 In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time by individual filling operations, at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling operation cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of bulk gas.</p>	<p>6.5 単一の医療用ガスがシリンダーに一度に一本ずつ個別充填される場合、その連続する充填サイクル毎に少なくとも1本、製品シリンダーの確認試験と定量試験を行わなければならない。連続する充てんサイクルの例として、同じ人員が同じ装置で同じバッチのバルクガスを用いて生産することが挙げられる。</p>
<p>6.6 In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more different gases in a cylinder from the same manifold, at least one cylinder from each manifold filling operation cycle should be tested for identity, assay and if necessary water content of all of the component gases and for identity of the balance gas in the mixture. When cylinders are filled individually, every cylinder should be tested for identity and assay of all of the component gases and at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity of the balance gas in the mixture.</p>	<p>6.6 2種類又はそれ以上の種類の異なるガスを同一のマニフォールドを通して、シリンダーの中で混合して医療用ガスを製造する場合、各マニホールド充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、すべての有効成分ガス毎の確認試験、定量試験、そして必要ならば水分含量試験を行い、また混合ガス中のバランスガスについては確認試験を行わなければならない。シリンダーを1本ずつ充てんする場合、各シリンダーで、全ての有効成分ガスについて確認試験と定量試験を実施しなければならない。そして、連続する充てんサイクル毎に少なくとも1本のシリンダーについて、混合ガス中のバランスガスの確認試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.7 When gases are mixed in-line before filling (e.g. nitrous oxide/oxygen mixture) continuous analysis of the mixture being filled is required.</p>	<p>6.7 混合ガス(例えば亜酸化窒素/酸素混合ガス)を、充てん前にインラインで混合する場合、充てんする混合ガスの連続分析が要求される。</p>
<p>6.8 When a cylinder is filled with more than one gas, the filling process must ensure that the gases are correctly mixed in every cylinder and are fully homogeneous.</p>	<p>6.8 シリンダーに2種類以上のガスを充填する場合、充てん工程はガスが各シリンダーで正しく混合され、完全に均一であることを保証するものでなくてはならない。</p>
<p>6.9 Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal. Where sampling and testing is carried out the leak test should be completed after testing.</p>	<p>6.9 充てん済のシリンダーに、改ざん明示シールを装着する前に、適切な方法を用いてリーク試験を行わなければならない。サンプルを採取し試験を行う場合は、試験の後にリーク試験を実施しなければならない。</p>
<p>6.10 In the case of cryogenic gas filled into cryogenic home vessels for delivery to users, each vessel should be tested for identity and assay.</p>	<p>6.10 配達用の在宅療法用超低温容器に超低温ガスを充てんする場合、各超低温容器ごとに確認及び定量試験を実施しなければならない。</p>

6.11 Cryogenic vessels which are retained by customers and where the medicinal gas is refilled in place from dedicated mobile delivery tanks need not be sampled after filling provided the filling company delivers a certificate of analysis for a sample taken from the mobile delivery tank. Cryogenic vessels retained by customers should be periodically tested to confirm that the contents comply with pharmacopoeial requirements.	6.11 顧客が保有する超低温容器に、専用の移動配達タンクから再充てんする場合、充てん実施業者が移動配達タンクから採取したサンプルの分析証明書を提供すれば、充てん後のサンプル採取は不要である。顧客が保有する超低温容器は、中身が局方の要求事項に適合していることを確認する為の検査を定期的実施しなければならない。
6.12 Retained samples are not required, unless otherwise specified.	6.12 他に規定されていない限り、参考品を保存しておくことは不要である。
7. STORAGE AND RELEASE	7. 保管と出荷
7.1 Filled cylinders should be held in quarantine until released by the authorised person.	7.1 充てん済のシリンダーは、オーソライズドパーソンによる出荷可否判定がされるまでは、隔離して保管しなければならない。
7.2 Gas cylinders should be stored under cover and not be subjected to extremes of temperature. Storage areas should be clean, dry, well ventilated and free of combustible materials to ensure that cylinders remain clean up to the time of use.	7.2 ガスシリンダーは、保護された場所に保管し、極端な温度に晒されない様にする。貯蔵エリアは、シリンダーが使用されるまできれいなままでいることが確保できるように、清潔で、乾燥していて、充分換気され、可燃性物質が無いようにすべきである。
7.3 Storage arrangements should permit segregation of different gases and of full/empty cylinders and permit rotation of stock on a first in – first out basis.	7.3 異なる種類のガス同士、又充てん済みと空シリンダーは分離保管し、先入れ先出しの原則で在庫管理が出来るようにすること。
7.4 Gas cylinders should be protected from adverse weather conditions during transportation. Specific conditions for storage and transportation should be employed for gas mixtures for which phase separation occurs on freezing.	7.4 ガスシリンダーは、輸送の間、悪天候から守らなければならない。凍結により相分離が起こる混合ガスについては、保管と輸送の際、特定の条件を用いなければならない。
GLOSSARY	用語
Definition of terms relating to manufacture of medicinal gases, which are not given in the glossary of the current PIC/S Guide to GMP, but which are used in this Annex are given below.	医療用ガス類の製造に関連する用語で、最新のPIC/SGM Pガイドの用語解説にないが、本文書で使用する用語の定義は下記の通りである。
Air separation plant : Air separation plants take atmospheric air and through processes of purification, cleaning, compression, cooling, liquefaction and distillation which separates the air into the gases oxygen, nitrogen and argon.	空気分離プラント： 空気分離プラント類は、大気空気を取り込み、清浄装置・クリーニング・圧縮・冷却・液化・精留のプロセスにより、空気を酸素、窒素そしてアルゴンに分離する。
Area : Part of premises that is specific to the manufacture of medicinal gases.	エリア : 医療用ガス類の製造を行う、構内の指定された区域
Blowing down : Blow the pressure down to atmospheric pressure.	大気放出 : 放出して大気圧へ圧力低下させること
Bulk gas : Any gas intended for medicinal use, which has completed all processing up to but not including final packaging.	バルクガス : 最終梱包以外の他の全ての工程を完了した、全ての医療用ガス



Compressed gas : A gas which when packaged under pressure is entirely gaseous at -50 degree C. (ISO 10286).	圧縮ガス：圧力下で充てんされた時に、マイナス50°Cで全体が気体であるガス(ISO10286)
Container : A container is a cryogenic vessel, a tank, a tanker, a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the medicinal gas.	容器：容器とは超低温液化ガス容器、貯槽、タンカー、シリンダー、カードル、もしくはその他の梱包(被包)で、医療用ガスと直接に接触するものを言う。
Cryogenic gas : Gas which liquefies at 1.013 bar at temperature below -150 degree C.	超低温液化ガス：1.013barで、マイナス150°C以下の温度において液化するガス
Cryogenic vessel : A static or mobile thermally insulated container designed to contain liquefied or cryogenic gases. The gas is removed in gaseous or liquid form.	超低温液化ガス容器：液化もしくは極低温ガスを入れるために設計された定置式又は移動式断熱容器。ガスは、ガス状又は液体状で運ばれる。
Cylinder : A transportable, pressure container with a water capacity not exceeding 150 litres. In this document when using the word cylinder it includes cylinder bundle (or cylinder pack) when appropriate.	シリンダー：水容量で150リットルを超えない輸送可能な圧力容器。この書類ではシリンダーという用語を使用する際、カードルを意味することもある。
Cylinder bundle : An assembly of cylinders, which are fastened together in a frame and interconnected by a manifold, transported and used as a unit.	カードル：シリンダーの集合体のことで、枠にシリンダーを固定し、マニフォールドで相互を接続したもの。ひとつのユニットとして運搬、使用される。
Evacuate : To remove the residual gas in a container by pulling a vacuum on it.	真空引き：容器を真空に引くことにより容器内の残ガスを除去すること。
Gas : A substance or a mixture of substances that is completely gaseous at 1,013 bar (101,325 kPa) and +15 degree C or has a vapour pressure exceeding 3 bar (300 kPa) at +50 degree C. (ISO 10286).	ガス：圧力1,013 bar (101,325 kPa)で温度15°Cにおいて完全にガス状態、又は温度50°Cにおいて蒸気圧が3 bar (300kPa)を超える状態にある物質又は、それらの混合物(ISO 10286)。
Hydrostatic pressure test : Test performed for safety reasons as required by national or international guideline in order to make sure that cylinders or tanks can withstand high pressures.	耐圧試験：シリンダーもしくはタンクが高圧力を保持出来ることを確認するため、各国のもしくは国際的なガイドラインにしたがって行う安全のための試験。
Liquefied gas : A gas which when packaged under pressure, is partially liquid (gas over a liquid) at -50 degree C.	液化ガス：圧力をかけてガスが詰められた状態において、-50°Cでガスの一部が液体になっているガス(液体の上にガスがある状態)
Manifold : Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at a time.	マニフォールド：一度に一本もしくは多くのガス容器からガスを抜いたり充てんしたりできるように設計された設備又は装置。
Maximum theoretical residual impurity : Gaseous impurity coming from a possible repollution and remaining after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.	最大理論残留不純物：以前から潜在する汚染物質でガス充填前にシリンダーを前処理した後でも残存するガス状不純物。最大理論不純物量の算出に関係するのは圧縮ガスのみで、これら不純物ガスは完全気体としてふるまうと仮定して算出する。
Medicinal gas : Any gas or mixture of gases intended to be administered to patients for therapeutic, diagnostic or prophylactic purposes using pharmacological action and classified as a medicinal product.	医療用ガス：薬理学的な作用を使い治療、診断、予防目的で患者に投与されることを意図し、医薬品として分類されたガス又は混合ガス。

Minimum pressure retention valve : Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.	最小圧力保持弁：使用中の汚染を避けるため(大気圧より約3～5bar高い)特定の圧力に保つように逆流防止機構が付いた弁。
Non-return valve : Valve which permits flow in one direction only.	逆止弁：一方向にのみ流す弁
Purge : To empty and clean a cylinder	パージ：シリンダーを空にして清浄にすること。
<ul style="list-style-type: none"> <li>•by blowing down and evacuating or</li> <li>•by blowing down, partial pressurisation with the gas in question and then blowing down.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•放出、真空引きによる、又は、放出後、当該ガスを充てんして部分的に加圧し、再度放出することによる。</li> </ul>
Tank : Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas.	貯槽：液化ガス、超低温液化ガスを貯蔵する定置式の容器
Tanker : Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.	タンカー：液化、極低温ガスの輸送用車両に固定された超低温液化ガス容器
Valve : Device for opening and closing containers.	バルブ：容器の開閉用器具