

別紙(9) PIC/S GMP ガイドライン アネックス10

原文	和訳
MANUFACTURE OF PRESSURISED METERED DOSE AEROSOL PREPARATIONS FOR INHALATION	定量噴霧式吸入剤の製造
PRINCIPLE	原則
Manufacture of pressurised aerosol products for inhalation with metering valves requires some special provisions arising from the particular nature of this pharmaceutical form. It should occur under conditions which minimise microbial and particulate contamination. Assurance of the quality of the valve components and, in the case of suspensions, of uniformity is also of particular importance.	定量噴霧バルブを備えた定量噴霧式の吸入剤の製造には、この剤形の特性から生じるいくつかの特殊な規定が要求される。これらは、微生物汚染及び微粒子汚染を最小限にする条件下で製造しなければならない。バルブ構成部品の品質、そして懸濁液の場合は均質性の保証も特に重要である。
Note: The manufacture of metered dose aerosols must be done in accordance with the GMP described in the PIC Guide to GMP and with the other supplementary guidelines, where applicable. The present guidelines only stress points which are specific to this manufacture.	注: 定量噴霧式吸入剤の製造はPIC/sGMPガイド及び、該当する場合はその他の補助的ガイドラインに従わなければならない。本ガイドラインは、吸入剤の製造に関する特有なポイントに重点をおく。
GENERAL	全般事項
1. There are presently two common manufacturing and filling methods as follows:	1. 一般的に、次の2種類の製造及び充てん方法がある。
a) Two-shot system (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is filled into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss.	a) 2回充てん法(加圧充てん)。高沸点の噴射剤に有効成分を懸濁し、投与液を容器に充てんする。バルブを圧着させ、バルブシステムを介して低沸点の噴射剤を注入することによって最終製品を製造する。蒸発による損失を減らすために、噴射剤中の有効成分の懸濁液を低温に保つ。
b) One-shot process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure and/or at a low temperature. The suspension is then filled directly into the container in one shot.	b) 一回充てん法(冷却充てん)。噴射剤の混合物に有効成分を懸濁し、高圧下及び/又は低温下に保持する。そして、懸濁液は、直接、容器に1回で充てんする。
PREMISES AND EQUIPMENT	建物及び設備
2. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.	2. 製造及び充てんは可能な限りクローズドシステムで実施しなければならない。
3. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.	3. 製品又は洗浄済みの構成部品が曝される区域にはる過された空気を供給し、その区域は、少なくともグレードD環境の要求を満たし、エアロックを介して入室しなければならない。
PRODUCTION AND QUALITY CONTROL	製造及び品質管理

4. Metering valves for aerosols are a more complex engineering article than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the valve manufacturer is of particular importance.	4. 吸入剤の定量噴霧バルブは、通常の医薬品用の構成部品よりも複雑、高機能な設計部品である。よって適切な規格、サンプリング及び試験が必要である。バルブ製造業者の品質保証システムを監査することが特に重要である。
5. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron. An additional filtration where possible immediately before filling is desirable.	5. 0.2ミクロンより大きな微粒子を除去する為に、すべての流体(例えば、液体、あるいは気体状の噴射剤)をろ過しなければならない。可能であれば、充てんの直前に追加のろ過を行うことが望ましい。
6. Containers and valves should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbiological contaminants. After cleaning, valves should be kept in clean, closed containers and precautions taken not to introduce contamination during subsequent handling, e.g. taking samples. Containers should be provided to the filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.	6. 容器及びバルブは、組み立て部品の補助剤(例えば、滑沢剤など)のような汚染物質、或いは不適切な微生物汚染がおこらないよう、当該製品への使用について適切なバリデーション実施済の手順で洗浄しなければならない。洗浄後、バルブは清浄な密閉された容器に保管し、サンプリングなどのその後の取扱時に汚染を生じないようにするための予防措置を講じなければならない。容器は、清浄な状態のまま充てんラインに供給するか、充てん直前にライン上で洗浄しなければならない。
7. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.	7. 充てん工程全般を通じて、充てん箇所における懸濁液が均質になるよう、注意しなければならない。
8. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100% weight checking at each stage is often desirable.	8. 二回充てん工程を使用する場合は、正しい組成を保証する為に、どちらのショットも正しい質量であることを保証しなければならない。そのためには、通常は、各段階で100%質量のチェックを行うことが望ましい。
9. Controls after filling should ensure the absence of undue leakage. Any leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.	9. 充てん後の工程管理を実施し、不適切なリークがおこらないようにしなければならない。リーク試験は、微生物汚染又は残留水分の発生を避ける方法で実施しなければならない。