

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

## USP 改定案：

In-Process Revision: <1790> VISUAL INSPECTION OF INJECTIONS

注射剤の目視検査

USP Forum, 41(1) 2015, Jan-Feb. 掲載

*Comment deadline:* March 31, 2015 （コメント締切：2015 年 3 月 31 日）

<1790> **Visual Inspection of Injections.** The General Chapters, Dosage Forms Expert Committee proposes this new general chapter to provide guidance on the inspection of injectable drug products for visible particles. The methods discussed are also applicable to detection of other visible defects that may affect container integrity or cosmetic appearance of the product.

<1790> 注射剤の目視検査。「General Chapters, Dosage Forms Expert Committee」は、注射剤の可視的微粒子 (visible particles) の検査のガイダンスを与えるために、この新たな general chapter を提案する。ここに議論した方法は、製品の容器完全性 (container integrity) あるいは包装外観 (cosmetic appearance) に影響を与えるであろう他の目視で確認できる欠陥の検出にも適用できる。

(GCDF: D. Hunt.)

Correspondence Number—C118966

*Comment deadline:* March 31, 2015

GCDF: D. Hunt.)

Correspondence Number—C118966

*Comment deadline:* March 31, 2015

### 【 訳者コメント 】

異物検査は邦訳者の専門外であり、文章の正確な解釈が出来なかった部分が多い。そのため、多くの箇所で誤った解釈を行っている可能性が高い。参考のために、やや無理をして邦訳したが、原文を読まれることをお勧めする。なお、訳者同様に、この対訳文が専門外の方が読まれる場合の利便性を考えて、この報告からの用語を抜出、以下に基本的な情報を整理した。

日本薬局方 第 16 改正の「6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法」は、次の記載がある。：

注射剤（輸液を含む）の不溶性微粒子とは、これらの製品中に意図することなく混入した、気泡ではない容易に動く、外来性、不溶性の微粒子である。

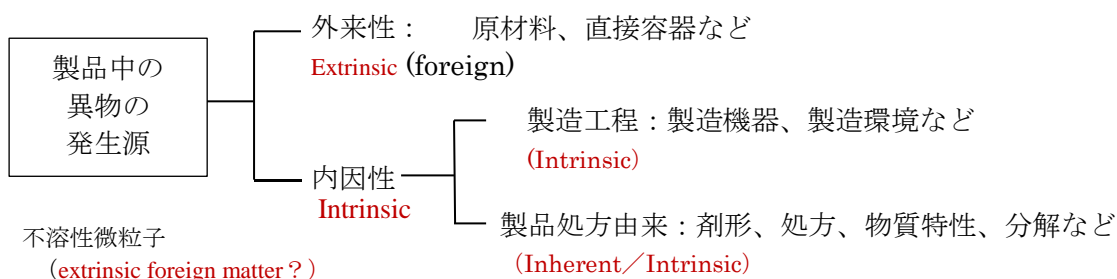
この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

「不溶性異物」の英語表現は、“extrinsic foreign matter”である。

「不溶性異物」と「不溶性微粒子」の厳密な定義は公的文書に見られないようであるが、両者の違いは基本的に、大きさである。感覚的には、次のような区分で使われている。

- ・「不溶性異物」：肉眼で容易に認められるか、あるいは比較的容易に認められる大きさの注射剤（輸液を含む）中の粒子
- ・「不溶性微粒子」：肉眼で容易に認められるか、あるいはようやく認められる大きさの注射剤（輸液を含む）中の粒子

粒子の発生原因は、次のように整理することが出来る。



不溶性微粒子  
(extrinsic foreign matter?)

不溶性異物  
(対応する用語の記載は、本文書にみられない)

この SUP の文書では、“Inherent” という用語は、製剤設計として意図して作成された粒子に対して使用されているようにも思われる（断定できない）

MVI : Manual Visual Inspection（ヒトによる目視検査）の略記

全数検査（100% inspection）：容器／栓システムと、その内容物の完全な検査を意味している。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

Add the following:

▲<1790> VISUAL INSPECTION OF INJECTIONS（目視検査）

## 目 次

1. SCOPE（適用範囲）	5
1.1 Introduction（はじめに）	5
1.2 Related Chapters（関係する章）	5
1.3 Defect Prevention（欠陥の防止）	6
2. INTRODUCTION（はじめに）	7
2.1 Inspection Process Capability（検査工程の能力）	7
2.2 Patient Risk（患者のリスク）	9
2.3 History of Inspection Standards（検査標準の歴史）	12
3. TYPICAL INSPECTION PROCESS FLOW（代表的な検査プロセスのフロー）	12
3.1 100% Inspection（全数検査）	12
3.2 Acceptance Sampling and Testing（許容されるサンプリングと試験）	14
3.3 Remediation and Alternative Practices（改善と代替措置）	17
3.3.1 REINSPECTION（再検査）	17
3.3.2 TWO-STAGE INSPECTION（2段階検査）	18
4. INSPECTION LIFE-CYCLE（検査のライフサイクル）	19
4.1 Common Sources of Added Particulates（添加された粒子の共通の由来源）	19
4.2 Prevention of Particulates（粒子の防止）	22
4.2.1 ROBUST DESIGN DURING DEVELOPMENT（開発期間中の頑健性ある設計）	22
4.2.3 FORMULATION COMPONENTS（処方成分）	26
4.2.4 PACKAGING COMPONENTS（包装材料）	27
4.3 Particulate Removal by Component Washing（直接容器洗浄による粒子の除去）	28
4.3.1 GLASS CONTAINERS（ガラス容器）	28
4.3.2 RUBBER STOPPERS OR PLUNGERS（ゴム栓またはプランジャー）	30
4.3.3 GLASS DEPYROGENATION（ガラス容器の脱パイロ）	31
4.3.4 EQUIPMENT PREPARATION（器具の準備）	31
4.3.5 FILLING LINE（充填ライン）	32
4.4 Trending（トレンド分析）	34
5. INTERPRETATION OF INSPECTION RESULTS（検査結果の解釈）	35
5.1 Defect Classification（欠陥のクラス別け）	35
5.1.1 EXTRINSIC, INTRINSIC, OR INHERENT PARTICLES	

この資料は USP の (案) であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

(外来性、内在性の、あるいは固有の粒子) .....	36
5.2 Unique Product and Container Considerations (特殊な製品および容器への考察) .....	37
5.2.1 LYOPHILIZED PRODUCT (凍結乾燥製品) .....	37
5.2.2 POWDER PRODUCT (粉末製品) .....	38
5.2.3 AMBER CONTAINERS (褐色容器) .....	39
5.2.4 TRANSLUCENT PLASTIC CONTAINERS (半透明プラスチック容器) .....	39
5.2.5 LARGE-VOLUME CONTAINERS (大容量量容器) .....	39
5.2.6 COMBINATION PRODUCTS (コンビネーション製品) .....	40
6. INSPECTION METHODS AND TECHNOLOGIES (検査方法と技術) .....	40
6.1 Manual Visual Inspection (MVI) (ヒトによる目視検査) .....	40
6.1.1 CRITICAL PROCESS PARAMETERS IN MVI (MVI での重要プロセスパラメータ) .....	41
6.1.2 INSPECTOR FATIGUE AND ERGONOMIC CONSIDERATIONS (検査員の疲れと、人間工学的考察) .....	44
6.2 Semi-Automated Visual Inspection (半自動目視検査) .....	45
6.2.1 CRITICAL PROCESS PARAMETERS FOR SEMI-AUTOMATED INSPECTION (半自動目視検査での重要プロセスパラメータ) .....	46
6.3 Automated Visual Inspection (AVI) (自動目視検査; AVI) .....	47
6.3.1 LIGHT-OBSCURATION METHODS (光遮蔽法) .....	48
6.3.2 IMAGING METHODS (画像解析法) .....	49
6.3.3 OTHER TECHNOLOGIES (他の技術) .....	50
7. QUALIFICATION AND VALIDATION OF INSPECTION PROCESSES (検査プロセスの適格 性評価とバリデーション) .....	50
7.1 Standards (基準) .....	51
7.2 Preparing Defect Standards (欠陥基準品の作成) .....	51
7.3 Particle Types (粒子のタイプ) .....	52
7.4 Rejection Probability Determination (不適合確率の測定) .....	52
7.6 Types of Test Sets (検査セットのタイプ) .....	55
7.7 Training and Qualification of Human Inspectors (検査員の訓練と適格性評価) .....	56
7.8 Inspector Qualification Requirements (検査員の適格性確認要求) .....	58
7.9 Requalification (適格性再評価) .....	58
8. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS (結論と推奨) .....	59
9. REFERENCES.....	60

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

## 1. SCOPE (適用範囲)

### 1.1 Introduction (はじめに)

This chapter provides guidance on the inspection of injections for visible particles. The terms particle, particulates, and particulate matter are equivalent and do not have different meaning when used in this chapter. Individual visible particles are generally greater than 50  $\mu\text{m}$  in diameter, and the threshold for routine, reliable detection ( $\geq 70\%$  probability) is often near 150  $\mu\text{m}$  for single spherical particles in clear solutions contained in clear glass vials [1]. The methods discussed in this chapter are also applicable to the detection of other visible defects. These include, but are not limited to, container integrity defects such as cracks, misplaced stoppers, or incomplete seals, any of which may compromise the sterility of the product. Additional container defects [2], as well as other product characteristics such as fill level, are also detected during visual inspection, and non-conforming units should be rejected using the methods described in this chapter. Inspection for these other quality attributes often occurs at the same time as the inspection for particles. The primary focus of this chapter is a manual reference inspection method; however, semi-automated and automated methods are also discussed.

この章は、注射剤中の異物 (visible particles) の検査に関するガイダンスを与えるものである。粒子 (particle)、微粒子 (particulates)、異物 (particulate matter) という用語は等価 (equivalent) ものもであり、この章で使用する場合には、異なった意味を持っていない。個々の可視的粒子 (individual visible particles) は、一般的に直径 50  $\mu\text{m}$  以上の大きさであり、その日常的な、信頼性をもった検出 (70%以上) の確率の閾値は、澄明なガラスバイアル中に含まれる透明な溶液中の単一の球形粒子に関しては、しばしば 150  $\mu\text{m}$  近くにもなる [1]。この章で議論する方法は、他の可視的な欠陥 (visible defects) の検出にも適用が可能である。それらには、これだけに限定されるものではないが、クラック (cracks)、不適切な位置の栓 (misplaced stoppers)、不完全なシール (incomplete seals) のような容器完全性の欠陥が含まれる。それらは何れも、その製品の無菌性を危うくするものである。充填液レベル (fill level) の様な製品のその他の特徴だけではなく、追加的な容器の欠陥 [2] もまた、目視検査中に検出される。そして、不適合品 (non-conforming units) は、この章に述べられた方法を使用して排除 (不適合と) されるべきこと。それらの他の品質特性の検査は、しばしば、粒子の検査と同時にされる。この章の主な焦点は、マニュアルによる (ヒトの手による) 基準となる検査方法である。 ; しかしながら、半自動及び自動の方法もまた議論を行う。

### 1.2 Related Chapters (関係する章)

The general chapter *Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests* 〈1〉 provides an overview of injectable dosage forms and the quality tests associated with

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

them. Another general chapter, *Visible Particulates in Injections* 〈790〉, has been added to the *U.S. Pharmacopeia–National Formulary (USP–NF)* to provide a clear definition of routine inspection procedures for injectable products; the goal is to comply with the expectation that products be essentially free of visible particulate matter. Additionally, information on the detection of subvisible particulates is provided in general chapters *Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* 〈787〉, *Particulate Matter in Injections* 〈788〉, and *Particulate Matter in Ophthalmic Solutions* 〈789〉. The general chapter *Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions* 〈1788〉 provides additional supporting information on measurement methods for subvisible particles.

general chapter（一般情報の章）の “*Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests* <1>” は、注射剤と、それに関連する品質試験の概要を与えている。他の general chapter, *Visible Particulates in Injections* <790> は、*U.S. Pharmacopeia–National Formulary (USP–NF)* に、注射剤の日常的な検査手順の明確な定義を与えるために加えられたものである。：そのゴールは、「製品（注射剤）は、本質的に異物からフリーであること（products be essentially free of visible particulate matter）」の期待に従うことである。それに加えて、目視で見えない粒子（subvisible particulates）の検出についての情報は、general chapters “*Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* <787>,” “*Particulate Matter in Injections* <788>” および “*Particulate Matter in Ophthalmic Solutions* <789>.” に与えられている。general chapter “*Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions* <1788>” は、目視で見えない粒子（subvisible particulates）の測定に関する追加のサポート情報を提供している。

### 1.3 Defect Prevention （欠陥の防止）

Although this chapter focuses on detection and removal of product units that show evidence of visible particles, the need for preventing such contamination should not be overlooked. No inspection process, manual or automated, can guarantee complete removal of all visible particulate matter or other visible defects; thus, prevention of such defects is an important consideration. Good process and product design, along with environmental control, are necessary to ensure the reliable production of products with a low particle burden. To ensure the control of defects throughout the process, manufacturers should consider an inspection life-cycle approach [3] in critical areas. This approach begins with developing quality attributes based on incoming component specifications, followed by component-level acceptance testing. It extends to component preparation and product-filling procedures, followed by 100% in-process inspection of filled product, and concluding with final acceptance sampling and testing of the finished product. The approach must extend to purchased, ready-to-use components such as containers or closures, where there is no opportunity for subsequent particle removal after

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

receipt and before filling. Stability and retention sample inspection, customer complaint handling, and in-house investigative procedures support this integrated process. The inspection life-cycle is composed of, and supported by, sub-cycles involving qualification, maintenance, personnel training, defect characterization, and the use of standards within each of the critical areas. The final element of the life-cycle is a feedback loop of trending and data review from each of these process areas, resulting in a mechanism that supports continuous process improvement.

この章は、異物 (visible particles) を示す製品の単位容器 (product units) の検出と除去に焦点をあてている。そのような汚染を防ぐための必要性については、ここではとりあげていない。マニュアル（ヒトの手による）の、あるいは自動化された検査工程は、全ての可視的な微粒子、または他の可視的な欠陥を完全に排除することを保証することが出来ない。；それゆえ、そのような欠陥の防止は、重要な考慮事項となっている。低い粒子負荷を持つ製品の信頼できる製造を保証するためには、環境の管理と共に、良好なプロセスおよび製品のデザインが、必要である。そのプロセスを通しての欠陥の制御を保証するために、製造業者は、クリティカルな区域における検査のライフ・サイクル・アプローチ [3] を考えること。このアプローチは、入荷してくるコンポーネント（訳注：この資料では、処方成分と直接容器を指す。以下同じ）の規格に基づく品質特性の制定と、それに続くコンポーネントの受入試験を行うことから始まる。コンポーネントの調合と製剤充填操作、引き続き充填品の全数の工程内検査を行い、充填済製品の全数目視検査が続き、そして、最終製品の最終的な許容されるサンプリングと試験での結論まで拡張される。このアプローチは、コンポーネントの受け取り後、そして充填までの間に、それに続く粒子除去の機会が無ければ、容器および栓の様な、購入したならば、すぐ使用できる状態にあるコンポーネント (purchased, ready-to-use components) まで拡張しなければならない。安定性と参考品 (retention) のサンプル検査、消費者の苦情の取扱い、および自家調査方法 (in-house investigative procedures) は、この統合化されたプロセスをサポートするものである。この検査のライフ・サイクルは、次のものを含むサブサイクルから構成され、またサポートされている。；適格性評価 (qualification)、メンテナンス (maintenance)、職員の訓練 (personnel training)、欠陥の特徴付 (defect characterization)、および重要領域 (critical areas) のそれぞれの範囲内での標準の使用 (use of standards within each of the critical areas)。このライフ・サイクルの最終的な要素 (final element) は、そのプロセスの領域の各々からのトレンド調査 (trending) とデータレビューのフィード・バック・ループであり、それによって継続的なプロセス改善 (continuous process improvement) を生じさせることである。

## 2. INTRODUCTION (はじめに)

### 2.1 Inspection Process Capability (検査工程の能力)

Visual inspection of injections is necessary to minimize the introduction of unintended particles to patients during the delivery of injectable medications. Such inspection also offers the

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

opportunity to reject containers whose integrity has been compromised, such as those with cracks or incomplete seals, which pose a risk to the sterility of the product. The desire to detect these defects despite their very low frequency and the randomness of their occurrence has resulted in the current expectation that each finished unit will be inspected (100% inspection). Although zero defects is the goal and this should drive continuous process improvement, zero defects is not a feasible specification for visible particles given current packaging components and processing capability.

注射剤の目視検査は、注射剤投与を通しての患者に対して、意図しない粒子の導入を最小とするために必要である。そのような検査はまた、完全性が危ぶまれる容器を廃棄する機会を与えるものである。例えば、製品の無菌性に対してリスクを有するクラック、不完全なシールを持つ容器である。その発生が非常に低頻度、かつランダムであるにも関わらず、その欠陥を検出するという要望は、個々の最終製品の単位容器を検査する（全数検査；100% inspection）するという、現在の期待（current expectation）を生み出している。ゼロ欠陥（zero defects）がそのゴールであり、これは継続的なプロセス改善に導くものではあるが、ゼロ欠陥は、現行の包材での可視的粒子の状況とプロセス能力では、容易に実現可能な規格ではない。

Understanding human performance is critical to establishing visual inspection criteria. The threshold for human vision is generally accepted to be 50  $\mu\text{m}$ . Individual receptors in the eye have a resolution of 11  $\mu\text{m}$ , but typical resolving power is reported as 85–100  $\mu\text{m}$  [4]. The detection process is probabilistic: the likelihood of detection is a cumulative function of visible attributes such as particle size, shape, color, density, and reflectivity. Analysis of inspection results pooled from several studies [5] [6] shows that the probability of detection for a single 50- $\mu\text{m}$  particle in a clear solution contained in a 10-mL vial utilizing diffuse illumination between 2000 and 3000 lux is only slightly greater than 0%. The detection probability increases to approximately 40% for a 100- $\mu\text{m}$  particle, and typically exceeds 95% for particles that are 200  $\mu\text{m}$  and larger. Thus, in a qualified visual inspection system, the vast majority of extraneous particles that might go undetected and be introduced into the pharmaceutical supply chain will be smaller than 200  $\mu\text{m}$ . Changes to the container (e.g., increasing size and opacity), fill level, and particle characteristics beyond size (e.g., color, shape, and density) will all affect the probability of detection.

ヒトの能力（human performance）を理解することは、目視検査の判断基準を確立するために重要である。ヒトの視力の閾値は一般的に 50  $\mu\text{m}$  であるとされている。目（eye）の個々のレセプターは、11  $\mu\text{m}$  の解像度をもっているが、代表的な解像力（resolving power）は、85–100  $\mu\text{m}$  と報告されている[4]。検出プロセスは、確率的な事象である。： 検出の可能性（likelihood）は、粒子径（particle size）、形状（shape）、密集状態（density）、反射性（reflectivity）のような視覚特性（visible attributes）の累積関数となる。幾つかの



この資料は USP の (案) であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

研究から集められた検査結果の解析 [5][6] は、2000 ~ 3000 lux の拡散照明 (diffuse illumination) を利用した 10-mL バイアル中の透明な溶液中の、単一の 50- $\mu\text{m}$  粒子の検出の確率は、0 % よりも僅かに大きいことを示した。検出確率は、100- $\mu\text{m}$  の粒子であると約 40% にまで増大し、200 $\mu\text{m}$  以上の粒子では一般的に、95% を超えている。それゆえ、適格性確認がされた目視検査システム (qualified visual inspection system) において検出されなかった、および医薬品のサプライチェーンから入ってくる外来の粒子の大部分は、200  $\mu\text{m}$  よりも小さな粒子である。容器の変更 (例えば、サイズを大きくしたり、不透明性を高めたり)、充填量レベル (訳注: メニスカスの高さ)、そして大きさ以上に影響がある粒子特性 (例えば、色、形、そして集合状態) は、検出の確率に影響を与えるものである。

## 2.2 Patient Risk (患者のリスク)

A complete review of the medical literature is beyond the scope of this chapter, but the effect of extraneous particles on the patient must be considered. A number of reviews on this subject are available [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]. The clinical implications of extraneous particulate matter in injections are determined by many factors, including the size and number of particles, the composition of the material, the potential for microbiological contamination, the route of administration, the intended patient population, and the clinical condition of the patient. For example, an otherwise healthy individual receiving a subcutaneous or intramuscular injection containing sterile, extraneous inert particulates would likely experience no adverse effect or at worst would develop a small granuloma. On the other hand, a critically ill premature infant receiving a particle-laden infusion directly through an umbilical catheter might suffer considerable pathophysiologic sequelae [13] [14].

医学関係の文献を完全にレビューすることは、この章の範囲を超えるものであるが、患者への外来性微粒子の影響は考えなければならない。この問題に関しての多数の総説の入手可能である [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]。注射剤中の外来性微粒子の臨床的な意味合いは、多くの因子によって決定される。この因子としては、粒子の大きさと数、その物質の組成、微生物学的汚染の可能性、投与経路、目的とする患者母集団 (intended patient population)、および患者の臨床的な状態 (clinical condition of the patient) が含まれる。例えば、健康に特に問題が無い人が、無菌の不活性な微粒子 (sterile, extraneous inert particulates) を含む皮下あるいは筋肉内の注射を受けても、副作用は起こさないであろうし、最悪の場合でも小さな顆粒 (granuloma) が生じる程度である。一方、重大な病気を持った早産児が、umbilical catheter (アンブリカル・カテーテル; 訳注参照) を通して、直接に、粒子を含む輸液を受けたならば、無視することの出来ない pathophysiologic sequelae (病態生理学的な脳炎後遺症) を生じさせるかも知れない [13] [14]。

訳注: 細い複数のカテーテルで装置間を繋いでいるもの

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

Garvin and Gunner were among the first to report a concern about the effects of particles in human patients [15] [16]. For obvious ethical reasons, there is a lack of controlled studies on the effect of particles in human patients. Some anecdotal information about human patient safety may be obtained by examining case reports of intravenous drug abusers [17] [18] [19]. In these cases, solid oral dosages are often ground up and injected as a slurry; pulmonary foreign body emboli and granulomas were observed in these patients [20]. Unfortunately, the clinical risks to human patients posed by small numbers of particles are difficult to infer from these observations due to the extreme number of foreign particles and the uncontrolled conditions in which they were administered.

Garvin と Gunner は、多くの研究者のなかでもとりわけ、患者における粒子の影響を懸念の報告した最初の人達である [15] [16]。明白な倫理的な理由のために、患者への影響についての、管理された研究が欠如している。患者の安全性についての、幾つかのケーススタディ的な情報（anecdotal information）が、静脈注射での薬物乱用者（intravenous drug abusers）の症例報告書を調べことで得られる可能性がある [17] [18] [19]。これらの症例では、しばしば固形の経口製品が擦りつぶされ、スラリー状にして投与されている。；それらの患者では、pulmonary foreign body emboli（肺の外来性の身体性塞栓？）と肉芽腫（granulomas）が観察された [20]。残念ながら、そのような多数の外来性粒子と投与が管理されていない状態での観察からは、少ない数の粒子で引き起こされる患者に対する臨床的なリスクを推論することは困難である。

Numerous animal studies have been conducted to determine the fate of intravenous particles with different sizes and composition [21] [22] [23] [24]. Most studies have focused on subvisible particles with a diameter of less than 50  $\mu\text{m}$ . In these studies, a massive infusion of particles has been accompanied by histologic evidence of injury to pulmonary capillary endothelial cells [25], microscopic thrombi in the pulmonary capillaries [26], pulmonary microscopic granulomata [27], and hepatic inflammatory effects [28]. Although useful for understanding the pathophysiologic response to particulate matter, the large number of particles used in these studies (e.g.,  $10^9$  particles/kg per injection) provides little insight into the risk to humans posed by small numbers of macroscopic particles. Arterial embolization using materials such as polyvinyl alcohol (PVA), collagen-coated acrylic microspheres, and gelatin spheres also provides some insight into the potential human pathophysiologic implications of non-target embolization of extraneous-particle intravenous infusions. In these cases, massive particle loads moving from the arterial injection site into the venous circulation were also reported [29] [30] [31] [32] [33].

各種の大きさや組成を持った粒子を静脈投与したときの運命（fate）を調べるために、多くの動物実験が行われている [21] [22] [23] [24]。多くの研究は、直径が 50 $\mu\text{m}$  未満の目には見えない粒子

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

(subvisible particles) に焦点が絞られている。それらの研究では、大量の粒子を含む点滴 (massive infusion of particles) が、injury to pulmonary capillary endothelial cells (肺毛細血管内皮細胞に対する損傷) [25]、microscopic thrombi in the pulmonary capillaries (肺毛細血管の顕微鏡的な血栓) [26]、pulmonary microscopic granulomata (肺の顕微鏡的な肉芽腫症) [27]、および hepatic inflammatory effects (肝の炎症効果) [28] を引き起こすという組織学的な証拠が得られている。粒子 (particulate matter) に対する病態生理学的反応を理解するためには有用ではあるが、それらの研究で使用された多数の粒子 (e.g.,  $10^9$  particles/kg per injection) は、少数の可視的な粒子 (macroscopic particles) が引き起こす人へのリスクへの推測を殆ど提供しない。polyvinyl alcohol (PVA)、collagen-coated acrylic microspheres および gelatin spheres のような物質を使用した arterial embolization (動脈閉栓術) はまた、外来性粒子の静脈内点滴の非標的型の塞栓 (non-target embolization) に関しての、潜在的な人病態生理学的意義 (potential human pathophysiologic implications) に関しての、可能性ある幾つかの見識をもたらしている。それらの事例では、また動脈の注射部位から静脈循環 (venous circulation) へ移動する大量の粒子負荷も報告されている [29] [30] [31] [32] [33]。

In a review of the hazards of particle injection, it has been found that the primary contributor of particulate matter in vial presentations is the rubber closure, a risk that is present with almost every injection. In addition, case reports have documented injury associated with infusion of significant quantities of precipitated admixtures or therapeutic use of particles for embolization [13] [14] [34]. Despite the administration of an estimated 15 billion doses of injectable medicines each year [35], no reports of adverse events associated with the injection of individual visible particles have been found.

粒子を含む注射剤の危害のレビューで、バイアル形態での微粒子の主たる寄与原因 (primary contributor) はゴム栓であること、そして、そのリスクは殆ど毎回の注射の際に存在していることが判っている。更に症例報告書は、沈殿した混合物のかなりの量を点滴したとき係る傷害 (injury)、あるいは塞栓 (embolization) のための粒子の治療的な使用に関連する所の傷害を記載している [13] [14] [34]。毎年、推計 15 億ドーズの注射剤の [35] が投与されているにもかかわらず、単一の可視的粒子の注射に関連する副作用の報告は見られていない。

Ultimately, the safety considerations related to particulate matter in injections must be assessed for each drug product, intended patient population, and method of administration. No single set of inspection criteria can adequately anticipate all of the potential risks to the patient. The methods outlined in chapter < 790 > should serve as essential requirements when assessing the adequacy of the visual inspection procedure, but supplemental acceptance criteria should be added when the patient population and intended use of the product warrant these additional measures.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

最終的に、注射剤中の粒子に係る安全への考察は、各製品、目的とする患者の母集団、および投与方法について評価(アセス)しなければならない。検査判定基準の一つのセット (single set of inspection criteria) では、患者に対する可能性あるリスクの全てを予測することは出来ない。Chapter <790> に概説されている方法は、目視検査方法の適切性を評価する場合にあっては、必須の要求事項として役立つものである。しかし、その製品の対象とする患者母集団と目的とする用途が、それらの追加的な指標 (additional measures) を正当なものとする場合は、それを補遺する判定許容基準を加えるべきである。

### 2.3 History of Inspection Standards (検査標準の歴史)

The requirement for injections to be “true solutions” appeared in *USP IX* in 1915, and the first appearance of “solution clarity” for parenterals occurred in 1936 in *NF IV*. Since then, there have been numerous modifications to the compendia in this regard. A comprehensive history of compendial inspection standards is available in the *Pharmacopeial Forum* [1].

注射剤 (injections) は “true solutions” (真性の溶液) であるという要求は、1915 年の *USP IX* で示された。そして注射剤 (非経口投与剤 ; parenterals) に対する “solution clarity” (溶液の澄明性) は、1936 の *NF IV* で入れられた。それ以降、この観点で、公定書 (訳注 : USP と NF) に多くの改善 (modifications) が加えられている。公定書掲載の検査基準の広汎な履歴は、*Pharmacopeial Forum* [1] で入手することが可能である。

## 3. TYPICAL INSPECTION PROCESS FLOW (代表的な検査プロセスのフロー)

### 3.1 100% Inspection (全数検査)

Chapter <790> establishes the expectation that each unit of injectable product will be inspected as part of the routine manufacturing process. This inspection should take place at a point when defects are most easily detected, for example, prior to labeling or insertion into a device or combination product. Each unit may be examined manually with the unaided eye, or by using a conveyor to transport and present the containers to a human inspector (semi-automated inspection), or by means of electronic image analysis (automated inspection). Manual and semi-automated inspection should only be performed by trained, qualified inspectors. Inspection may also be enhanced by means of a device that holds more than a single unit at one time for examination. This inspection may be performed in-line with filling or packaging or in a separate, off-line inspection department. The intent of this inspection is the detection and removal of any observed defect. When in doubt, units should be removed.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

Chapter <790> は、注射製品の各単位容器が日常的な製造プロセスの一部として検査されることの期待を定めている。この検査は、欠陥が最も容易に検出される時点で行うべきである。例えば、医療機器 (device) あるいはコンビネーションプロダクト (combination product) へのラベル表示 (labeling) と添付文書挿入 (insertion) をする前の時点である。各単位容器は、マニュアル (人の手) により裸眼 (unaided eye) で、あるいは検査員へ被検容器を移送し提示するためのコンベヤーを使用して (半自動検査)、あるいは電子的な画像解析の方法 (自動検査) により試験が行われる。マニュアル及び半自動の検査は、訓練を受け、適格性を評価された検査員 (trained, qualified inspectors) のみによって行うべきであろう。検査はまた、検査 (examination) のある時点で、単位容器の 1 個以上を持つことが出来る治具 (device) を使用することより効率を高めることが出来るであろう。この検査は、充填あるいは包装を持つインライン (訳注: 一連のライン) としてあるいは、オフラインとして、検査部門で別に行うことになるであろう。この検査の目的は、観察された如何なる欠陥であっても、それを検出し、取り除くことである。疑わしい場合には、その単位容器は取り除くべきである。

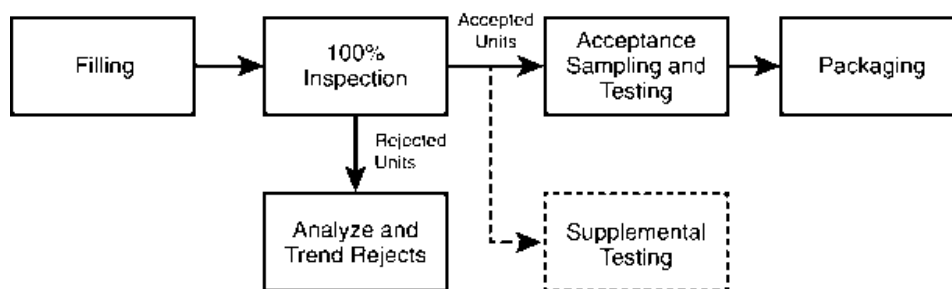


Figure 1. Typical Process Flow Chart (図 1. 代表的なプロセスフロー図)

NOTE—100% inspection refers to the complete inspection of the container/closure system and its contents. Inspection may be accomplished in a single operation or in multiple steps using a combination of technologies. See additional discussion in *Section 3.3 Remediation and Alternative Practices* and *Section 6 Inspection Methods and Technologies*.

注— 全数検査 (100% inspection) は、容器/栓システムと、その内容物の完全な検査を意味している。検査は単一の作業として、あるいは複数の技術の組み合わせを使用しての複数のステップとして遂行される。*Section 3.3 Remediation and Alternative Practices* and *Section 6 Inspection Methods and Technologies*.の追加の議論も参照されたい。

NOTE—Supplemental testing is required when the nature of the product or container limits visual inspection of the contents (e.g., with a lyophilized cake or powder or with an amber glass or opaque container). See additional discussion in *Section 5.2 Unique Product and Container Considerations*.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

注 — 製品あるいは容器の性質が、内容物の目視検査に制限を生じる時（例えば、凍結乾燥のケーキまたは粉末であるとき、あるいは褐色のガラス容器あるいは不透明の容器の場合）は、補強のための試験が必要となる。Section 5.2 *Unique Product and Container Considerations*. の追加の議論を参照のこと。

During 100% inspection, limits on typical rejection rates should be established to identify atypical lots [36]. These limits may be established for categories of defects (e.g., critical, major, and minor) or for specific types of defects (e.g., particles). A review of historical performance is useful in establishing these limits, and the review may include products similar in appearance and manufacture. Periodic reassessment of these limits is recommended to account for expected process improvements and/or normal fluctuations in process baseline [37]. If a limit is exceeded, it should trigger an investigation. The outcome of the investigation will determine whether additional inspection is necessary.

全数検査を行っている間に、非代表的なロット (atypical lots) を特定するために、代表的な棄却割合についての限度値を確立すること [36]。これらの限度値は、欠陥の区分 (例えば、critical, major, and minor) または、欠陥の特定なタイプ (例えば粒子) の区分について確立することになるであろう。過去の実績のレビューは、それらの限度値を確立するうえで有用であり、そのレビューは外観や製造が類似する製品を含めることも良いであろう。それらの限度値の定期的な再評価 (periodic reassessment) は、期待されるプロセス改善 (expected process improvements) および/または工程のベースライン (process baseline) の通常の変動を考慮することが推奨される [37]。もし、その限度値を超えたならば、それは調査を開始する引き金とすべきである。その調査の結果は、追加検査が必要かを決定するものになるであろう。

### 3.2 Acceptance Sampling and Testing (許容されるサンプリングと試験)

After 100% inspection, a statistically valid sample is taken from the units accepted by the inspection process. This may be a random sample from across the batch or a representative sample (e.g., at fixed time intervals or a fixed number per tray). Typical sampling plans used for this purpose can be found in the ANSI/ASQ Z1.4 standard [38]. Defects may not be distributed equally over the lot, and therefore a sampling process that represents the whole lot is required. Equivalent plans may also be found in the ISO 2859 [39] or JIS Z9015 [40] standards. For batch release, the sampling plans listed as Normal II are typically used. Tightened sampling plans may be appropriate when an atypical result is observed or reinspection is performed. These plans specify a sample size for a range of batch sizes and require selection of an Acceptable Quality Level (AQL). The AQL is the defect rate at which 95% of the lots examined will be accepted and is a measure of falsely rejecting good batches. Critical defects (those that

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

pose the greatest risk to the patient) should be assigned an AQL with a low value. Often, the accept number (the number of defective units allowed in the sample) for a critical defect is zero. Major and minor defects, which pose less risk to the patient, will have increasing (less stringent) AQL values and accept numbers greater than zero. *Table 1* shows the range of AQL values typically used for visual inspection processes [41].

全数検査 (100% inspection) 後、検査工程で適となった単位容器から、統計的に妥当な数のサンプルを採取する。これは、バッチ全体からのランダムにサンプリングするか、または代表的なサンプルを採取する（例えば一定の時間間隔で採取するか、あるいは各トレイから固定された数を採取する）という方式となるだろう。この目的に使用する代表的なサンプリング計画は、ANSI/ASQ Z1.4 standard [38] にみることが出来る。欠陥はロット全体にわたって均一に分布はしていないであろう。それゆえ、ロット全体を象徴するようなサンプリングプロセスが要求される。前者と同等なサンプリング計画は、ISO 2859 [39] または JIS Z9015 [40] standards にもみることが出来る。バッチ出荷のために、Normal II (検査水準II) にリストされているようなサンプリング計画が、一般的に使用される。非定型的な結果が見られた時、あるいは再検査を行った時は、tightened sampling plans (きつめのサンプリング計画) が適切であろう。それらのサンプリング計画は、バッチサイズの範囲に応じたサンプリングサイズを規定し、Acceptable Quality Level (合格品質水準; AQL) の選択をすることが必要である。AQL は、検査したロットの 95% が合格するもの (訳注: この説明は正しいか?) であって、良品のバッチを誤って不合格とする尺度 (measure) である。致命的な欠陥 (Critical defects; 患者に対して重大なリスクを有する欠陥) は、AQL を低い値 (訳注: すなわち厳しい数値) に割り当てるべきである。しばしば、致命的な欠陥に対する許容される数 (サンプル中に許容される欠陥の数) はゼロと割り当てがされる。患者に対して致命的な欠陥よりも低いリスクを有する所の、重大および軽微な欠陥 (major and minor defects) は、AQL の値を大きく (厳しさを緩和) させて、ゼロよりは大きな値を許容させる。Table 1 は、目視検査プロセスに一般的に使用される AQL 値の範囲を示している [41]。

Table 1. Typical AQL Values for Visual Inspection Processes

Defect Category	AQL Range (%)
Critical	0.010–0.10
Major	0.10–0.65
Minor	1.0–4.0

[NOTE—When establishing a sampling plan, select the sample size required for the AQL associated with the critical defect category. Use this sample plan for major and minor defects, adjusting the accept numbers as needed for the larger sample size.]

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

表 1 目視検査工程についての代表的な AQL 値

Defect Category (欠陥区分)	AQL Range (%)
Critical (致命的)	0.010–0.10
Major (重大)	0.10–0.65
Minor (軽微)	1.0–4.0

[注 ー サンプルング計画を確立する時は、致命的欠陥区分に関連する AQL に必要なサンプルサイズを選択する。このサンプル計画を、重大および軽微な欠陥に対して使用する。大きなサンプルサイズが必要となるような受入数は、調整を行う。]

The Unacceptable Quality Level (UQL) for the sampling plan used should also be known. The UQL is the defect rate at which 90% of the lots examined will be rejected and is a measure of the customer or patient risk. Sampled units should be manually inspected under controlled conditions by trained inspectors. Inspection condition should be aligned with the 100% inspection process.

使用するサンプルング計画の Unacceptable Quality Level (UQL；訳注：対応する技術用語不明)もまた、承知しているべきである。UQL は、試験したロットの 90%が廃棄され欠陥の比率であって、顧客あるいは患者のリスクの尺度となるものである。試験した単位容器は、訓練を受けた検査員により管理された条件の下で、マニュアル (人の手) による検査を行うべきである。検査条件は、全数検査プロセス (100% inspection process) と足並みを揃えるべきである。

Acceptance sampling should be performed after any type of 100% inspection process, including manual, semi-automated, and automated inspection processes. It provides a measure of the performance of the overall inspection process and the quality of a specific lot, compared with predefined acceptance criteria. Although automated systems are validated before use and are routinely challenged to ensure acceptable performance, the use of acceptance sampling detects unexpected defects that were not included in the development and training of the automated system by the manual inspection process.

受入サンプルング (acceptance sampling) は、何らかの形の全数検査プロセス後に行うべきである。この全数検査プロセスは、マニュアル (人の手) による (manual) 検査、半自動による検査、および自動検査のプロセスが含まれる。このことは、予め定められた許容判断基準との比較することで、検査工程全体の検査プロセス全体の性能、そして特定のロットの品質の評価尺度 (measure) を与えるものである。自動化されたシステムは、使用前にバリデーションがされ、許容される性能を保証するための日常的なチャレンジも行われるが、受入サンプルング (acceptance sampling) の使用は、マニュアル (ヒトに



この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

依る)の検査プロセスによる自動化システムの開発と訓練には含まれていない「予想外の欠陥 (unexpected defects) 」を検出するものである。

If the acceptance criteria of the sampling plan are not met, an investigation should be conducted. Depending on the nature of the failure, this investigation should include examinations of the manufacturing process, the raw materials, and the packaging materials, as well as the inspection process. If, after investigation, the inspection process is deemed capable of detecting the defect(s) in question, the batch may be reinspected. After reinspection, a new sample of the accepted units is taken and compared against established acceptance criteria. It is a good practice to use a tightened sampling plan and acceptance criteria under these circumstances because of the atypical nature of this process step.

もしサンプリング計画の許容判断基準(acceptance criteria)が適合しなければ、調査行うこと。不適合(failure)の性質によっては、この調査は、検査プロセスはもちろんのこと、製造工程、原料、包装材料の検査を含むこと。もし調査後に、当該検査プロセスが問題となる欠陥(単数または複数)を検出できると思われるのであれば、そのバッチを再検査してもよい。再検査の後に、合格となった新たなサンプルを採取し、確立されている許容判断基準(established acceptance criteria)に対して比較を行う。このプロセス・ステップは非定型的な性格をもっているため、厳しめのサンプリング計画と許容判断基準を使用することが、良好な規範と言えるであろう。

### 3.3 Remediation and Alternative Practices (改善と代替措置)

#### 3.3.1 REINSPECTION (再検査)

As discussed in the preceding section, reinspection may be appropriate if the initial 100% inspection is not successful. This includes instances when the established 100% inspection failure rate(s) and/or the accept number(s) associated with the chosen AQL values have been exceeded. Reinspection should only be conducted using a prior-approved procedure that addresses key parameters such as the inspection conditions (e.g., same as primary inspection or modified to enhance detection of a specific defect type), the number of times reinspection may be performed (this should be limited, and repeated reinspection should not be permitted), and the acceptance criteria (e.g., same as primary inspection or tightened).

前のセクションで議論したように、もし初回の全数検査(initial 100% inspection)が成功裏に終わらなかったならば、再検査が適切なものであろう。これには、確立された全数検査不適率(単数または複数)および/または選定された AQL 値と関連する許容数(単数または複数)を超えている場合が含まれる。再検査は、事前に承認された手順書(prior-approved procedure)を使用してでのみ行うべきである。この手順書は、次のような、重要パラメータを取り上げること。:

翻訳には必ず誤訳/誤謬/ミスタイプが伴います。翻訳文は理解をする上での一つの助けに過ぎません。最終的な判断、および行動にあたっては、必ず原文によって下さい。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

- ① 検査条件（例えば、一次検査（primary inspection）と同じような、あるいは特定の欠陥のタイプの検出を高めるように変更を行った検査条件）；
- ② 数回の再試験の実施を行う（これは限定的である。再検査を繰り返し行うことは許されない）；
- ③ 許容水準（例えば、一次検査（primary inspection）と同じにする。あるいはそれより厳しめとする）。

### 3.3.2 TWO-STAGE INSPECTION （2段階検査）

In cases where an assignable cause—such as formation of air bubbles or a specific container or closure variation—results in a high false-rejection rate (rejection of acceptable units), the use of a second inspection step may be considered. This is more common with automated inspection systems, where there is less ability to tolerate normal variation in product or container. Under these circumstances, the inspection system is adjusted to ensure acceptance of good units. Those not accepted are considered of uncertain disposition until inspected by another means (e.g., manual inspection following automated inspection).

原因が突き止められている事例の場合、例えば気泡の形成あるいは特定の容器栓の変動が、高い誤った不適率 (high false-rejection rate)（合格する単位容器を廃棄してしまう割合）を生じる場合は、第二の検査ステップ (second inspection step) の使用を考慮することになるであろう。これは自動化された検査システムではより一般的なものである。この場合は、製品あるいは容器の通常の変動に耐える能力が低い。それらの条件の下では、良品 (good units) の合格を保証するように、その検査システムを調整する。合格しなかった単位容器は、他の方法（例えば、自動検査に続いて、ヒトに依る検査を行うなど）によって検査がされるまでは、不確定な状態 (uncertain disposition) にあると考えられる。

Inspection conditions may be adjusted to provide greater sensitivity in this second inspection step (e.g., additional inspection time) to ensure a high probability that true defective units will be rejected. The second inspection of these units by the same method (e.g., automated inspection after automated inspection) is generally not recommended, because the same limitation in inspection method is present for both inspections. However, it may be suitable when the root cause is air bubbles in the solution; a study has been performed to establish an appropriate holding time to allow the bubbles to dissipate before performing the second inspection. It is recommended that each inspection stream (those accepted by the first stage and those accepted by the second stage) be sampled separately and evaluated against the sampling plan acceptance criteria before they are confirmed as accepted and recombined into a single batch.

検査条件は、真に欠陥を持つ単位容器が排除されることを高い確率で保証するために、この第二の検査ステップ（例えば、additional inspection time）でより大きな感度を持つように調整がされる。同じ方法（例えば、自動検査の後に自動検査を行う）により、それらの単位容器の第二回の検査を行

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

うことは、推奨されるものではない。というのは、検査方法に係る同じ限界が、両方の検査に存在するからである。しかしながら、根本原因が溶液中の気泡である場合、それが適切な場合がある。；第二次検査を実施する前に、気泡を消滅させるために、適切な保持時間を確立するための調査が行われる。各検査の stream（第一段階で合格したものと、第二段階で合格したもの）は、それらの合格が確定し、一つのバッチへと再結合される前に別々にサンプリングされ、サンプリング計画許容基準に対しての評価を行うことが推奨される。

#### 4. INSPECTION LIFE-CYCLE （検査のライフサイクル）

##### 4.1 Common Sources of Added Particulates （添加された粒子の共通の由来源）

Particles may originate from many sources. They are discussed here, as well as in other chapters in the *USP-NF* (e.g., chapter *Measurement of Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* 〈1787〉). Those that are foreign to the manufacturing process are considered to be exogenous or “extrinsic” in origin; these include hair, non-process-related fibers, starch, minerals, insect parts, and similar inorganic and organic materials. Extrinsic material is generally a one-time occurrence and should result in the rejection of the affected container in which it is seen; however, elevated levels in the lot may implicate a broader contribution from the same source. These particles may carry an increased risk of microbiological or extractable contamination, because less is known about their path prior to deposition in the product container.

粒子は、多くの源に由来するであろう。この点に関して、*USP-NF* の他の章（例えば、Chapter “*Measurement of Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* <1787>”）と同様に、ここで粒子の侵入に議論を行う。製造プロセスとは無関係な粒子は、その由来 (origin) が、exogenous (外来性) または “extrinsic” (外来性または “外因性”) であると考えられる。；これらには、毛 (hair)、プロセスに由来しない繊維 (non-process-related fibers)、澱粉 (starch)、鉱物 (minerals)、昆虫の体の断片 (insect parts) および同様な無機のおよび有機的な物質 (similar inorganic and organic materials) が含まれる。これらの外来性の物質は一般的に、単発的 (one-time occurrence) であり、それが認められた容器の廃棄を伴うものである。；しかしながら、ロットでのそのレベルが上昇することは、同じ原因がより大きな寄与をしているものであろう。それらの粒子は、微生物学的なあるいは物質が溶け出すような汚染 (microbiological or extractable contamination) のリスクの増大を伴っている。というのは、これら粒子が製品容器へ沈降するより前の経路については、あまり知られていないからである。

Other particles are considered “intrinsic”, or from within. These may come from processing equipment or primary packaging materials that were either added during processing or not removed during container preparation. These primary product-contact materials may include

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

stainless steel, seals, gaskets, packaging glass and rubber, fluid transport tubing, and silicone lubricant. Such particles still pose the risk of a foreign body, but generally come from sterile or sanitized materials and more is known about their interactions when in contact with the product. These process-related intrinsic particles should have controls established based on the use of a life-cycle approach as outlined in [Section 1.3](#). Another group of particles considered intrinsic is related to the stability of the product. These product stability-related particles come from container/closure interaction, unintended changes to the drug formulation (degradation), or temperature sensitivity over time. Stability-related intrinsic particles should be identified and addressed as early in the product development process as possible.

その他の粒子は、“intrinsic”（製品に固有な）であるか、あるいはその工程内から生じるものと考えられる。それらはプロセスで使用される機器あるいは一次包材からくるものと考えられており、製品を加工中に添加されるもの、あるいは容器の準備の工程では取り去れないために製品中に入ると考えられている。それらの製品との一次接触物品 (primary product-contact materials) には、ステンレス (stainless steel)、シール (seals)、ガスケット (gaskets)、包装用ガラス及びゴム (packaging glass and rubber)、液体輸送用配管 (fluid transport tubing) およびシリコン潤滑油 (silicone lubricant) が含まれる。そのような粒子は、それでもなお、異物 (foreign body) となるリスクを有するが、一般的に無菌あるいは消毒 (sanitized) された物質であり、さらに、製品と接触した場合には相互作用 (interaction) を起こすことが知られている。それらの製造プロセスに関連する固有な粒子 (process-related intrinsic particles) は、[Section 1.3](#) に概説されているようなライフ・サイクル・アプローチ (life-cycle approach) の使用に基づいて確立された管理をすべきである。固有 (intrinsic) であると考えられる粒子の他のグループは、製品の安定性に係るものである。それらの製品安定性に関連する粒子は、容器／栓の相互反応 (container/closure interaction)、医薬品処方に対する意図していない変化 (劣化; unintended changes to the drug formulation (degradation))、あるいは経時的な温度感受性 (temperature sensitivity over time) から来るものである。安定性に係る固有な粒子は、可能な限り、製品開発プロセスの様な早い段階で特定し、取り上げるべきである。

A third category of particles is the “inherent” particles, which are known to be or intended to be associated with specific product formulations. The physical form or nature of the inherent particles varies from product to product and includes solutions, suspensions, emulsions, and other drug delivery systems that are designed as particle assemblies (agglomerates, aggregates). For protein-based products in which the aggregates may form longer chains or protein strands, the protein species may become visibly detectable as haze or individual particles during changes over the shelf-life. Product formulation-related suspensions or particulate formation should be studied in the development phase and in samples placed on stability to determine the normal characteristics and time-based changes that can occur. Use of automated particle counting or image analysis in the subvisible and visible ranges for particle sizes  $\geq 2 \mu\text{m}$  may be required to fully characterize inherent formulation-related particles. Inherent particles should have a defined

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

allowable profile over the shelf-life of the product. Where applicable, the inherent particle profile may be covered in product-submission documentation or product-specific monographs.

粒子の第三のカテゴリは、“固有な” (“inherent”) 粒子であり、特定の製品処方と関連することが知られていたり、意図されていたりするものである。固有な粒子 (inherent particles) の物理的な形態あるいは性質は製品毎に変化するが、それらには溶液 (solutions)、懸濁液 (suspensions)、エマルジョン (emulsions)、および particle assemblies (例えば、agglomerates, aggregates) として設計されているその他の drug delivery systems が含まれる。凝集体 (aggregates) が、長鎖のあるいはたん白質のストランド (撚糸構造) から形成されていであろうたん白質ベースの製品 (protein-based products) は、そのような種類のたん白質は、その有効期間 (shelf-life) にわたっての変化をしている間に、モヤモヤあるいは個々の粒子 (haze or individual particles) となり、肉眼で検出できるであろう。製品の処方に関連する懸濁液あるいは粒子の形成は、製品開発段階と、安定性調査 (これは、通常の特徴付と、生じるであろう時間的な変化を調べるために行われる) に置かれたサンプルで行うべきである。粒子サイズが  $\geq 2 \mu\text{m}$  の可視と不可視の間の範囲 (subvisible and visible ranges) における自動粒子計測とイメージ分析の使用は、固有な処方関連粒子の十分な特徴付が必要になるであろう。固有な粒子は、その製品の有効期間にわたっての、規定された許容されるプロファイルを持つべきである。可能な場合には、その固有な粒子プロファイルを、product-submission documentation あるいは product-specific monographs (\*) において取り扱うことでも良い。

\* : (訳注) いずれも申請に係る文書と思われる。前者が製品の概要を記載した文書で、後者が製品規格に係る文書と思われる。

An evaluation of the potential impact of particles identified from any of these sources may be enhanced by incorporating a clinical risk assessment. This assessment may include factors such as the intended patient population, route of administration, source of the particles, and implications for product sterility. For intrinsic or inherent particulate matter sources, a risk assessment may be useful in developing product-specific control strategies. Given the probabilistic nature of particle detection, it is important to assess the possible implications of particles identified through the product life-cycle to better ensure the product's safe use.

発生源 (sources) の何れかであることが特定された粒子についての可能性あるインパクトの評価は、臨床のリスク・アセスメントの評価を挿入することによってその価値を高められるであろう。このアセスメントには、目的とする患者集団 (intended patient population)、投与経路 (route of administration)、粒子の由来源 (source of the particles) および製品の無菌性に係る推測 (implications for product sterility) のような因子が含まれる。製品固有 (intrinsic あるいは inherent) (\*) な粒子の由来源に関しては、製品に特化した管理戦略 (product-specific control strategies) の開発に、リスク・アセスメントを行うことが有用であろう。粒子検出は確率的な性質があるので、製品の安全な用途をよりよく保証するために、製品ラベルサイ

翻訳には必ず誤訳／誤謬／ミスタイプが伴います。翻訳文は理解をする上での一つの助けに過ぎません。最終的な判断、および行動にあたっては、必ず原文によって下さい。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

クルを通して特定された粒子の可能性のある推測 (possible implications) を評価すること (to assess) が重要である。

\* : (訳注) ここでの “intrinsic” は、その製剤の製造工程ならびに安定性の問題から経時的に発生する粒子をさし、“inherent” はその製品の “剤形として粒子を待つ” 場合を指すものと思われる。

## 4.2 Prevention of Particulates (粒子の防止)

The manufacturing process is designed to keep the final container and its contents clean within the control parameters established for process-related intrinsic particulates. Once the container is filled, the stability of the product needs to be maintained throughout its shelf life. Changes that occur as the product ages during its normal shelf life must be characterized. Avoidance of intrinsic particle sources that may affect final product stability depends on careful consideration of the entire product system. If these intrinsically sourced changes occur, and they affect stability, particles ranging from sub-visible to visible may develop. Typically, these particles result from change mechanisms that slowly affect the on-shelf product.

製造プロセスは、プロセスに関連する固有の粒子 (process-related intrinsic particulates) について、確立された管理パラメータ内に、最終容器とその内容物を保持するように設計されている。ひとたび容器に充填すれば、製品の安定性は、その有効期限 (shelf life) を通して維持する必要がある。その通常の有効期限内に、製品の経時劣化 (product ages) として生じる変化を特徴付なければならない。最終製品の安定に影響を及ぼすかも知れない固有粒子発生源 (intrinsic particle sources) を避けることは、製品システム全体にわたっての注意深い考察に依存するものである。もしそれらの固有粒子の発生源の変化 (intrinsically sourced changes) が生じたならば、それらが安定性に影響し、肉眼では見えない粒子の大きさ (sub-visible) から 可視的サイズ (visible) までの粒子サイズの範囲へと発達するかもしれない。一般的には、それらの粒子は、市販製品 (on-shelf product) の変化メカニズムに影響を与えるものであり、それはゆっくりと生じるものであろう。

### 4.2.1 ROBUST DESIGN DURING DEVELOPMENT (開発期間中の頑健性ある設計)

To anticipate potential sources of instability that yield intrinsic particles, the product design is evaluated from many perspectives, beginning with a literature review of similar formulae/packages. Points to consider include the reported sensitivities of the active, the formulation type, and the final container/closure system needed for delivery. Knowledge of how glass containers are fabricated, controlled, sterilized, and tested is important as this may affect the tendency to form glass lamellae [42] [43]. Obtaining further information on residual extracts, possible leachates, metals, or solubility-edge conditions is important as these factors may

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

promote formation of solid material in the desired solution. Several additional key factors for successful product design are the product concentration, solution pH, critical micelle concentration, oligomerization content/potential, package effects (large surface area, product volume, head space, light/oxygen transmission), and compatibility of the formulation with the package. Some key formulation design factors include the formula components chosen and their purity; the solubilities of the active ingredient(s) and excipients, and consideration of potential salt forms. Finally, to maximize product stability, consider the final product preparation for delivery, product dilutions, and shelf stability of the commercial product or its therapeutic preparations.

固有粒子 (intrinsic particles) を生じる不安定性についての可能性ある原因を予測するため、製品の設計は、多くの視点から評価を行い、それと同時に、同様な処方／包装の製品についての文献レビューを開始する。この考慮事項 (points to consider) は、原薬について報告されている感受性 (sensitivities)、処方のタイプ、および薬物投与 (delivery) に必要な最終的な容器／栓システムが含まれる。ガラス容器をどのように加工し、管理し、滅菌し、そして試験するののかという知識が重要である。というのは、それらの工程は、ガラスの薄板状断片 (glass lamellae) を生じさせる傾向が存在しているからである [42] [43]。残存抽出物 (residual extracts)、可能性ある溶出物 (possible leachates)、金属 (metals)、あるいは solubility-edge conditions (訳注: 粒子が溶解する境界条件?) についての更なる情報を得ることは重要である。というのは、それらの因子は、目的とする溶液中での固形物質の形成を促進するかも知れないからである。製品設計を成功裏に終わらすためにはいくつかの重要な追加的な重要な因子は、次のようなものがある。:

- 製品の濃度 (product concentration)
- 溶液 pH (solution pH)
- 臨界ミセル濃度 (critical micelle concentration)
- オリゴマー含量／可能性 (oligomerization content/potential)
- 包装の影響 (大きな表面積、製品容量、ヘッドスペース、光／酸素透過性)、および
- 包装と処方との適合性 (compatibility)

幾つかの重要な処方上の設計上の因子は、選定された処方成分およびその純度；原薬（単数または複数）と添加剤、および塩類形成の可能性が含まれる。最終的に、製品（製剤）の安定性を最大化するために、薬物投与経路 (delivery) に関しての最終的な製剤調製物、製品（製剤）の希釈度、市販製品あるいはその治療のための調製物 (therapeutic preparations) の shelf stability (有効期間内の安定性?) を考える。

To examine the appropriateness of the product design for maintaining product stability, there are two levels of evaluation. Both levels examine retained containers for visible changes using methods described in this chapter, but neither level dwells on low percentage defects.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

製品の安定性を維持に関する製品の設計の適切性を調べるためには、2つの評価レベルがある。両方のレベルを、この章に述べられた方法を使用して、可視的变化 (visible changes) について、保存サンプル (retained containers) を調べるが、その両方のレベルとも、低いパーセンテージの欠陥にならない。(訳注：この部分の意味不詳)

For the first level of stability study, bench trials consisting of visual inspection of trial containers in the formulation lab will show general compatibility of the chosen components over time with regard to clarity, color, and particle formation. Careful product assembly in clean containers, with consideration of the container type, headspace, and sealing, will yield a beneficial first-pass trial of stability over several months' time. Detection of extrinsic particles at this stage of development is generally not significant, as the particles do not reflect on the formulation under development.

安定性調査の最初のレベルに関しては、formulation lab (訳注：対応する訳語は不明) での trial containers (訳注：「試作品容器」の訳語が最も近いかな?) の目視検査からなるベンチ・トライアル (bench trials) は、澄明性 (clarity)、着色 (color)、粒子形成 (particle formation) に関する時間経過と共に、選定された処方成分の一般的な適合性を示すものであろう。容器のタイプ、ヘッドスペース (上部空間量) およびシーリング (密封性) の考察と共に、クリーン容器での注意深い製品の組み立て (careful product assembly) は、数月間にわたる安定性の beneficial first-pass (訳注：「利益をもたらす最初の研究経路」の意?) を生じるものであろう。開発のこの段階での固有粒子 (extrinsic particles) の検出は、一般的に、重要ではない。というのは、粒子は、開発段階での処方に反映しないからである。

The second, more refined level of stability study involves conducting visual inspections of the injection in defined, ICH-relevant trials requiring periodic inspection of the same containers over time. Detection of minor or subtle differences in these containers is not the goal at this stage of development. Catastrophic change and the occurrence of intrinsic product-related visible particles should be the focus. Typically, a set of containers is carefully prepared to exclude extrinsic particles and is then inspected to cull out any units with visible defects. Next, a numbered set of containers appropriate for the batch size is placed on trial and visually inspected periodically; a typical sample size is 80 or 100 units. Additional sets of containers stored at selected extremes of ICH temperatures can be followed to aid discovery of solubility-edge phenomena. When unwanted changes are detected—such as particle formation, solution color change, solution haze, and package changes—the process of isolation, characterization, and identification can commence. Identification of the material making up the changes aids in determination of the cause, as well as development of improvements for future use.



この資料は USP の (案) であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

第二に、安定性調査のより洗練されたレベル (more refined level) は、規定された、ICH-関連の trials (訳注: 訳語不明である。治験と訳すと、意味が通じない) において、注射剤の目視検査の実施を伴うものであるが、これは、長期間にわたって (over time: 経時的の意味か?) 同じ容器の定期的な検査を必要とする。それらの容器におけるマイナーな、あるいは微小な相違の検出は、開発のこの段階でのゴールではない。劇的な変化 (catastrophic change) と固有な製品 (製剤) に係る可視的粒子 (intrinsic product-related visible particles) の発生に焦点を当てるべきである。一般的に、1 組 (訳注: 以下の文章から、80~100 単位容器よりもっと多くの数である) の容器を、固有粒子 (extrinsic particles) が入らないように注意深く調製し、検査して、目視的欠陥を持つ単位容器を排除する。次に、バッチサイズに見合った適切な番号付した容器を、trial に置き (試験対象とし?)、定期的目視検査する。; 代表的なサンプルサイズは、80~100 単位容器である。容器の追加セットを、ICH で定める温度の選定された極端な温度 (訳注: ブラケットティング法での両極端の温度?) で保存し、溶解性の境界現象 (solubility-edge phenomena) の発見を助けるために充当することができる。粒子形成 (particle formation)、溶液の着色 (solution color change)、溶液のモヤモヤ (solution haze) そして包装の変化のような、望ましくない変化が検出された場合、(訳注: その粒子の) 分離、特徴付、そして同定の手順を開始する。変化で生じた物質の同定は、その原因決定にも役立つ。それと共に、将来の使用の改良の開発にも役立つであろう。

#### 4.2.2 COMMON SOURCES OF INTRINSIC PARTICULATES (固有な粒子の共通な由来源)

Process-related intrinsic particles originating from product contact materials tend to be stable and unchanging (e.g., glass, rubber, or metal). In contrast, product instability results from change mechanisms within the final product. It is very important to understand that these changes only have to be slight in certain cases, far below the detection limit of most release or stability assays, to result in visible changes to the product. The threshold levels for the formation of visible change for certain substances may be only 10–100 ppm (0.001%–0.01%). However, if all of this insoluble material were contained in a single visible particle, it would likely cause rejection of the container. Physical instability may be promoted by content below the threshold of acceptable chemical purity.

製品接触物品に由来するプロセス由来の固有粒子 (intrinsic particles) は、安定していて、かつ変化しない傾向がある (例えば、ガラス、ゴム、あるいは金属)。それとは対照的に、製品 (製剤) の不安定さは、最終製品内での変化メカニズムから生じる。それらの変化は、最終製品内での可視的変化を生じさせるには、ある場合には非常に低く、出荷時の多くの定量法あるいは安定性の定量法の検出限度よりはるかに低いものである。ある物質 (複数) の可視的変化の生成に関する閾値レベルは、僅かに 10–100 ppm (0.001% – 0.01%) である。しかしながら、もし、この不溶性物質の全てが、単一の可視的粒子に含まれれば、恐らくは、当該容器の不適の原因となるであろう。物理的な不安定さは、許容される化学的純度の閾値よりも低い含量によって加速されるかも知れない。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

#### 4.2.3 FORMULATION COMPONENTS (処方成分)

The active ingredient may also contribute to the formation of intrinsic particles. The determination of whether the particulate is inherent or intrinsic to the process is based upon toxicology studies and clinical studies. However, these studies may not be sufficiently long term or sensitive to reveal a particularly insoluble component of the drug at low levels that grow with time. It is also possible for substances to be incorporated into the bulk drug from all points of contact in the synthetic process. These are miscible in the formulation, yet may precipitate from solution over time as a visible haze or particulate matter. For example, significant haze and particles have manifested in aqueous formulations due to extraction of plasticizers from filtration media during bulk drug production [6]. Metal content in the active ingredient has contributed to organometallic salt formation and has also been observed as precipitated inorganic salts, blooming long after product release. The active ingredient and related degradation products may also be relatively insoluble and may grow to form visible particles.

原薬成分はまた、固有粒子 (intrinsic particles) の形成に寄与するであろう。その粒子が、プロセスに対して inherent (訳注: 製剤剤形に固有な粒子の意味?) であるか intrinsic (訳注: 製造工程に由来する粒子) であるかの決定は、毒性学的研究 (toxicology studies) および臨床学的研究 (clinical studies) 調査に基づくことになる。しかしながら、それらの調査は、長期間にわたるものではないし、特に、時間と共に成長する、低いレベルでの医薬品の不溶性処方成分を示すための感度は、不十分である。それはまた、合成プロセスにおいて、接触する全ての箇所からのバルク原薬に入ってくる物質である可能性がある。それらは、処方調合時に混和され、可視的なモヤモヤや粒子 (visible haze or particulate matter) のようなものを形成し、時間経過と共に、溶液から沈殿するであろう。例えば、ひどいモヤモヤや粒子 (significant haze and particles) は、水溶液処方で見られる。これは、バルク原薬製造中のろ材 (filtration media) からの可塑剤 (plasticizers) の抽出によるものである [6]。原薬中の金属含有量は、有機性金属塩形成 (organometallic salt) に由来するものであり、製品の出荷後かなり過ぎて (blooming long after product release) から、無機性の塩を沈殿させることも観察されている。原薬成分とその関連した劣化による生成物 (related degradation products) は、比較的不溶であり、可視的な粒子を形成するまでに成長する。

Monomers or single molecules may join together through chemical processes to form dimers, trimers, and oligomers (a limited assemblage of monomers, short of polymerization). Such changes are not unexpected [44]. In high-concentration and/or saturated formulations, and especially for micellar drug associations, the solubility of related forms is significant when the aging formulations contain progressively higher concentrations of these substances. Larger molecules may have a greater effect on solution integrity due to their inherent insolubility, especially if the active drug is in a micellar formulation.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

モノマー（単量体）ある単一の分子は、化学的なプロセスを通して二量体（dimers）、三量体（trimers）、およびオリゴマー(\*)を形成することで一緒になる。そのような変化は、予想外のものではない [44]。高濃度および/または飽和状態での処方、そして特にミセル化した薬剤の会合（micellar drug associations）で、比較的高い濃度のそれら物質を含む場合は、エイジングした処方（aging formulations）では、有意なものとなる（訳注：粒子形成を起こし易くなる?）。より大きな分子は、特に、もし原薬がミセル形成（micellar formulation）をしたならば、その固有粒子（inherent）が不溶解性であるため、溶液の完全性（solution integrity : 訳注「溶液状態という溶液としての完全性?」）により大きな影響をもたらすであろう。

\*:（原文中の説明）oligomers ; モノマーの限定的な集合体（a limited assemblage of monomers）および/または 短い polymerization を意味する。

Polymorphs are unique crystalline forms of identical chemical entities. Although uncommon in solutions that have been mixed homogeneously and filtered, small seed crystals of a relatively stable polymorph may form over time, especially at nucleation sites such as container-surface defects. More common than formation of polymorphs is formation of a modified crystal lattice containing an integral liquid, typically water or solvent. The lattice may form slowly, promoted by evaporation, nucleation, and temperature extremes [45] [46].

多形体（polymorphs）は、同一の化学物質（identical chemical entities）ではあるが、独特な結晶形態をもっている。均一に混合され、そしてろ過される溶液では（訳注：多形性を示すものは）滅多に見られないが、比較的安定な多形体の小形の種晶（seed crystals）があれば、それは時間経過（over time）と共に形成されるであろう。特にこれは、容器表面の欠陥（訳注：キズの意味か?）と言ったような核となる部位（nucleation sites）で起こる。多形体の形成以外のより一般的なものは、integral liquid（訳注：意味不詳）を含む modified crystal lattice（修飾結晶格子?）の形成である。この結晶格子は、ゆっくりと形成がされ、蒸発、核化（nucleation）、そして temperature extremes（訳注：温度範囲の境界値か?）により加速されるであろう [45] [46]。

#### 4.2.4 PACKAGING COMPONENTS （包装材料）

Extractables and leachables are terms commonly used to describe the potential for containers to contribute unwanted agents to the product. Extractables represent all of the materials that could be contributed, and leachables represent the practical contribution upon contact between container and drug formulation [47]. These substances can also contribute to the formation of subvisible and visible particles.

抽出物（extractables）および溶出物（leachables）は、製品（製剤）にとって望ましくない物質（unwanted agents）の発生源となるかも知れない容器の可能性を述べるために、一般的に使用される用語である。抽出

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

物 (extractables) は、容器から出てくる可能性を持つ全ての物質を示しているが、溶出物 (leachables) は、容器と医薬品処方との間の接触により、実際に関係してくる物質を指している [47]。それらの物質は、また、可視的サイズの粒子および非可視的サイズの粒子の形成に關与する。

Formulation attack of the container is most dramatic in glass container systems. Glass containers undergo corrosion that is 25 times greater at pH 8 than at pH 4 [48]. A formulation pH above 7, especially with high ionic strength solutions, promotes attack of the inner glass surface, resulting in particle generation.

容器の組成起因の粒子形成作用 (formulation attack) は、ガラス容器システムで最もダイナミックである。ガラス容器は、pH 4 でよりもむしろ pH 8 で、25 回以上の浸食 (corrosion) を受ける [48]。特に高いイオン強度となる pH 7 以上での成形は、ガラス内表面の浸食を促進させ、粒子生成を生じることになる。

Silicone oil is added to prefilled glass syringe systems to enhance lubricity for closure insertion and/or syringe movement. Silicone may also come from tubing used for fluid transfer and a variety of polymeric fittings and seals that are used in the processing equipment. All of these components must be compatible with the formulation to minimize leachates. Although silicones are processed to be sterile and are widely used, their use must still be controlled. Silicone can cause container sidewall droplets and a variety of visible semi-solid forms. No more than the minimum quantity should be used during processing. Silicone and other hydrophobic substances have the capacity to coalesce and agglomerate with other particles, reaching a visible size.

プレフィルド・シリンジ・システムに対しては、栓の挿入やシリンジの動きの潤滑性を良くするために、シリコンオイルが加えられる。シリコンはまた、液体の移送に使用されるチューブや、プロセス機器に使用する多様なポリマー性の備品 (polymeric fittings) および シール (seals) から入ってくる。それらの部品 (components) の全ては、溶出物が最小となるように、組成を対応させなければならない。シリコンは、無菌となるように処理できて、かつ広く使用されているが、その使用をまだ制御しなければならない。シリコンは容器の側壁に付着する液滴 (container sidewall droplet) や、様々な可視的な半固体の粒子形成 (visible semi-solid forms) の原因となり得る。プロセスには最小限の量を使用すべきである。シリコンおよび他の疎水性の物質は、他の粒子に融合 (coalesce) し、かつ凝集する能力を持っており、それは最終的には可視的サイズに到達する。

### 4.3 Particulate Removal by Component Washing (直接容器洗浄による粒子の除去)

#### 4.3.1 GLASS CONTAINERS (ガラス容器)

Each step of the glass-container washing and rinsing process should be evaluated for particle-reduction capability. The washer validation studies should demonstrate a reduction in

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

naturally occurring particles or should use seeded containers to demonstrate such reduction capability. The use of statistical sampling plans with light obscuration and/or membrane microscopic particle-counting methods can provide a means to demonstrate reduction of both subvisible and visible particles during washing cycle development and validation. During process development, validation, and routine use, container-washing procedures should include periodic visual operational checks. This routine verification ensures that effective draining of all containers is occurring during all washing and rinsing steps. Review the wash-water recirculating filter maintenance procedures to ensure that particle overloading or breakthrough is being prevented.

ガラス容器の洗浄およびリンスのプロセスの各ステップは、粒子減少能力を評価すべきである。洗浄機のバリデーション調査は、通常発生する粒子 (naturally occurring particles) の減少を証明すべきである。または、そのような減少能力を証明するために、粒子をスパイクした容器 (seeded containers) を使用すべきである。統計的サンプリングを行い、光遮蔽粒子計測法および/またはメンブレン顕微鏡粒子計測法を使用して測定することは、洗浄サイクルの開発およびバリデーション中の非可視的および可視的粒子 (subvisible and visible particles) の両方の減少を証明させる方法を与えるものである。プロセス開発、バリデーションおよびルーチン使用中に、容器洗浄方法 (procedures) は、定期的な目視作業によるチェック (visual operational checks) を含めるべきである。これを日常的に確認 (verification) することは、全ての容器の有効な水切り (effective draining) が、全ての洗浄および濯ぎのステップ (washing and rinsing steps) 中に生じていることを保証するものである。粒子の過負荷 (overloading) あるいは通過 (breakthrough) が防がれていることを保証するために、水-水循環フィルターのメンテ方法 (wash-water recirculating filter maintenance procedures) をレビューすること。

Glass breakage that occurs during the component washing process should be evaluated for possible glass particle generation that could affect surrounding containers. Effective written container-clearance procedures following these occurrences should specify the number of containers to be removed from the affected portion of the line. Removing units that could potentially contain glass particles aids in minimizing particle transfer to the downstream process.

直接容器の洗浄プロセス (component washing process) 中に生じるガラス破損は、破損で発生するガラス粒子が、その周辺の容器に影響するかも可能性について評価をすべきである。そのような容器破損の発生に続いて行う容器クリアランスの手順書 (effective written container-clearance procedures) は、当該ラインの影響を受ける部分から取り去る容器の数を規定すること。ガラス粒子を含む可能性のある単位容器を取り去ることは、下流側工程への粒子の移送を最小化する上での助けとなる。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

#### 4.3.2 RUBBER STOPPERS OR PLUNGERS (ゴム栓またはプランジャー)

Each step of the rubber-component washing and rinsing process should be evaluated for particle-reduction opportunities. Utilize statistical sampling plans to collect meaningful test units. Light obscuration or other automated particle counting and membrane microscopic particle-counting methods may be used to demonstrate reduction of both subvisible and visible particles during washing validation. During process development and validation and in routine use, container-washing procedures should include visual checks to ensure that stoppers are not routinely sticking together. Such sticking surfaces reduce cleaning efficacy and entrap particles. Periodic assessment of component cleanliness and supplier washing capabilities should be included as part of the supplier qualification program when using purchased, ready-to-sterilize, or ready-to-use components.

ゴム栓 (rubber-component) の洗浄すすぎプロセスの各ステップは、粒子減少の可能性 (particle-reduction opportunities) について評価すること。意味のある試験を行うための単位容器 (meaningful test units) を集めるために、統計的なサンプリングプランを使用する。洗浄のバリデーション中の非可視的および可視的粒子の両方の減少を証明するためには、光遮蔽の粒子計測法、あるいは他の自動化された粒子計測、およびメンブラン顕微鏡粒子計測法を、使用できるであろう。プロセスの開発とバリデーション中に、そして日常的使用で、ゴム栓が日常的に **sticking together** (訳注: ゴム栓同士が密着して離れないこと) が起っていないことを保証するために、容器洗浄手順には目視でのチェック (visual checks) を含めること。そのようなステッキングしている表面は、洗浄有効性を減少させ、粒子をトラップする。購入時に既に滅菌されているゴム栓、あるいはすぐ使用できるゴム栓 (purchased, ready-to-sterilize, or ready-to-use components) を使用する時は、ゴム栓の清浄性 (component cleanliness) と供給者の洗浄能力 (supplier washing capabilities) の定期的評価を、サプライヤー適格性評価プログラム (supplier qualification program) の一部として含めること。

Evaluate any current siliconization process used—whether in-house or by the supplier—to minimize excess silicone levels while maintaining machinability of the stoppers. Light obscuration or other automated particle-counting method may be used to compare overall particle level reduction (background silicone oil droplets) during process development or validation. The level of residual silicone oil will affect the particulate quality of the final filled product, observed as dispersed droplets and particle-forming matrices.

自社で行っているかサプライヤーで行っているかは別として、現在行っているシリコン化プロセス (siliconization process) を評価すること。これは、ゴム栓の機械取扱い性 (machinability) を維持するために、シリコンが使用されるが、そのシリコンを過剰に使用することを最小限とするためである。光遮断

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

法あるいは他の自動化された粒子計測法を、プロセスの開発中あるいはバリデーション中の相対的な粒子レベル（バクグラウンドとなっているシリコンオイルの小滴）の減少を比較するために使用することが可能であろう。残存するシリコンオイルのレベルは、分散した単一の油滴（dispersed droplets）および粒子形成物（particle-forming matrices）として観察され、最終的に充填された製品の粒子品質に影響するであろう。

#### 4.3.3 GLASS DEPYROGENATION （ガラス容器の脱パイロ）

Processes that use racks or trays for transporting and holding samples, as are typically used in batch ovens, should be monitored for metal particle generation. The racks or trays should have a formal maintenance program associated with their routine use. Trays should be inspected for wear and scoring, which can be sources of particulates. Periodic cleaning, polishing, and/or resurfacing may be warranted to effectively control particles. Tunnels used for depyrogenation should also have a routine maintenance program for periodic cleaning, inspection, and replacement of parts that may wear and generate particles. Routine process observation for glass breakage allows for clearance of any potentially affected surrounding containers and minimizes the occurrence of glass particles being carried downstream to filling.

バッチ式のオープン（訳注：乾熱滅菌炉）で一般的に使用されているような、サンプルの搬送用あるいは保管用のラック（racks）またはトレイ（trays）を使用するプロセスは、金属粒子の発生をモニターすること。ラックおよびトレイは、日常的使用と関連付けて正式なメンテナンスプログラムを持つこと。定期的な洗浄（cleaning）、ポリッシング（polishing：（訳注）磨き上げること）、および／又は resurfacing（訳注：表面の再処理加工？）は、効果的な管理方法であろう。脱パイロに使用するトンネルもまた「定期的なクリーニング」、「検査」、「粒子を被ったり発生したりさせる部品の交換」についてのルーチン的なメンテナンスプログラムを持つべきである。ガラス破損についてのルーチン的なプロセス観察は、可能性のある影響を受けた周辺の容器のクリアランスと、充填の下流側に運ばれるガラス粒子の発生を最小化することを可能にするものである。

#### 4.3.4 EQUIPMENT PREPARATION （器具の準備）

It is important to minimize redeposition of particles on product contact surfaces after cleaning. Cleaned and sanitized equipment should be protected by HEPA-filtered, unidirectional airflow until transferred to, and installed on, the filling line. For cleaned equipment that needs to be wrapped or bagged prior to sterilization, utilize low-shedding, non-cellulose (synthetic) wrapping materials. Cellulose fibers are one of the most common particles found in the injections-manufacturing environment and injectable products.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

クリーニング後の製品接触面に粒子への再沈着を最小化することが重要である。クリーン化し、サニタイズした器具 (equipment) は、移送され、機器にセットされ、そして充填ラインに入るまでの間は、HEPA でろ過した一方向気流で保護すること。滅菌前に包装して、バックに詰める必要のある清浄化済み器具は、発塵性が低く、セルロースではない（合成の）包装材 (low-shedding, non-cellulose (synthetic) wrapping materials) を利用する。セルロース繊維は、注射剤製造環境と注射剤で見られる最も一般的な粒子の一つである。

#### 4.3.5 FILLING LINE (充填ライン)

The transfer of open containers should be conducted in Grade A (ISO 5, Class 100), unidirectional air flow to minimize particle contamination. The air in critical zones should be monitored continuously during operation to confirm compliance.

開口している容器の移送は、微粒子汚染を最小化するために Grade A (ISO 5, Class 100) の一方向気流中で行うこと。この重要なゾーンの空気は、コンプライアンスを確認するために、運転中、連続的にモニターすること。

Routine checks to detect particles and potential particle-generation locations should be explained in the procedures. Effective, written container-clearance procedures to be used after glass breakage should specify the number of containers to remove from the affected portion of the line. Note that improper set-up and adjustment of the filler can lead to “needle strikes,” where the filling needles make contact with the container being filled. This can generate either stainless steel or glass particles.

粒子や、可能性のある粒子発生個所を検出するためのルーチン的なチェックは、手順書 (procedures) において説明すべきである。ガラス破損が起きた後に使用されるべき、効果的な、容器クリアランスの手順書 (container-clearance procedures) 書は、ラインの影響を受ける部分から取り去るべき容器の数を規定すること。フィルターの不適切なセットアップと調整は、“needle strikes” を導くことに注意すること。この“needle strikes” とは、充填針 (filling needles) が容器と接触する状態である。これは、ステンレス粒子とガラス粒子の両方が発生する。

Filling pump design and the pump’s compatibility with the filling solution are important considerations. Metal-on-metal piston pumps have a greater potential for generating metal particles, compared with other types of piston pumps. Pump maintenance is essential and includes a requirement to resurface the cylinders and pistons periodically. Peristaltic-action pumps must be monitored for generation of silicone tubing particles, especially with aggressive,



この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

near-saturated solutions or suspensions. Friction in the peristaltic roller area can break down the tubing, resulting in the generation of particles.

充填をする溶液との、充填ポンプ・デザインとそのポンプの適合性は、重要な考慮事項である。Metal-on-metal ピストンポンプは、他のタイプのピストンポンプと比較して、金属粒子を発生させる可能性が大きい。ポンプのメンテナンスは必須の事項であり、そのメンテナンスには、シリンダーおよびピストンの定期的な resurface（訳注：表面の更新？）の要求が含まれる。ペリスタティック式のポンプ（peristaltic-action pumps）は、シリコンチューブ由来の粒子（silicone tubing particles）の発生をモニターすること。特に、aggressive, near-saturated solutions or suspensions（訳注：対応する日本語は不明）を使用している場合には注意が必要である。ペリスタティックのローラーにかかる部分（peristaltic roller area）の摩擦は、チューブを損壊させ、結果として粒子の発生を生じる。

Stopper bowl surfaces should have a formal maintenance program, and stopper handling or replenishment by operators should be specifically designed to minimize particle transfer to the stoppers.

ゴム栓投入用のボール（stopper bowl）の表面は、正式（formal）のメンテナンスプログラムを持つこと。そして、特に、作業員によるゴム栓の取り扱い、あるいは補充（replenishment）は、ゴム栓への粒子の移行を最小化するように設計すること。

Proper operator positioning and avoidance of open containers is important in good, aseptic filling practices to avoid microbial contamination. These same principles help reduce particle transfer to the open containers.

「適正な作業員の立ち位置」と「開口した容器を避けること」は、微生物汚染を避けるための優れた無菌的な充填の規範として重要である。これと同じ取扱いの原則は、開口容器の粒子移送を減少させるうえでの助けとなる。

Careful selection of cleaning and gowning materials will help reduce contamination from extrinsic particles and fibers. These clean-room materials should be selected for their superior non-shedding and low-particle properties.

洗浄と着衣の材質（cleaning and gowning materials）の注意深い選択は、外来性の粒子および繊維（extrinsic particles and fibers）からの汚染を防ぐうえでの助けとなるであろう。それらのクリーンルームで使用する物品の材質は、上質の低粒子の非発散性のもの（superior non-shedding and low-particle properties）を選択すること。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

#### 4.4 Trending（トレンド分析）

Data obtained from the inspection process are used for batch release. These data should also be analyzed for adverse trends on a periodic basis, typically at least once per year. High-volume products may generate sufficient data to allow quarterly analysis, whereas a longer period of time may be necessary to accumulate data for products that are produced infrequently. Data from component inspection, production 100% inspection, and the AQL inspections should be evaluated based upon sound statistical principles to determine whether the current action levels are accurately reflecting the current process capability. Alert levels may be introduced and/or adjusted accordingly if the statistical analyses indicate that lower defect levels are being observed consistently.

バッチ出荷のためには、検査工程で得られたデータを使用する。それらのデータはまた、定期的（一般的には、年に1回）に、悪化傾向（adverse trends）を示していないを解析すること。大容量の製品（high-volume products）は、四半期毎での解析を可能とする十分な量のデータを得られるであろうが、稀にしか製造されない製品のデータは、長期間に亘って蓄積する必要があるだろう。component inspection（訳注：バイアル容器やアンプル容器の検査）、製造での全数検査（production 100% inspection）、および AQL 検査からのデータは、現行のアクションレベルが、正確にプロセス能力を反映させているかを調べるために、しっかりとした統計的な原則に基づいて評価すること。アラートレベルを導入するか、あるいは、もし統計的解析がより低い欠陥レベルを常に示しているのであれば、それに応じて、（アラートレベルの）調整を行うこと。

When establishing new action or alert levels, a preliminary value may be used until sufficient production experience is obtained. Consideration should be given to planned improvements in the manufacturing and inspection processes. If significant improvements are planned, the reduction of the action/alert level should not be instituted until the impact of the improvement is measured over sufficient time to establish the validity of the new value.

新たなアクションレベルあるいはアラートレベルを確立する場合、十分な製造経験が得られるまでの間、暫定的な値（preliminary value）を使用してもよい。製造および検査プロセスの計画的な改善（planned improvements）に対して考慮をすること。もし、大きな改善を計画するならば、改善のインパクトが、その新たな値の妥当性を確立するための十分な時間にわたって測定がされるまでは、action/alert level の低減は、行わないこと。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

## 5. INTERPRETATION OF INSPECTION RESULTS (検査結果の解釈)

### 5.1 Defect Classification (欠陥のクラス別け)

Defects are commonly grouped into classifications based on patient and compliance risk [2]. The most common system uses three groups: critical, major, and minor. Critical defects are those that will cause serious adverse reaction or death of the patient if the product is used. This classification includes any nonconformity that compromises the integrity of the container and thereby risks microbiological contamination of the sterile product. Major defects carry the risk of a temporary impairment or medically reversible reaction, or involve a remote probability of a serious adverse reaction. This classification is also assigned to any defect which causes impairment to the use of the product. These may result in a malfunction that makes the product unusable. Minor defects do not impact product performance or compliance; they are often cosmetic in nature, affecting only product appearance or pharmaceutical elegance.

欠陥は一般的に、患者と法的順守に係るリスク (compliance risk) に基づいてクラス分けされる [2]。最も一般的なシステムは、3つのグループを使用するものである。；致命的 (critical)、重大 (major) および軽微 (minor)。致命的欠陥 (critical defects) は、もしその製品を使用したならば、患者に重大な副作用 (serious adverse reaction) あるいは死を生じさせる欠陥である。このクラスは、容器の完全性を危うくする、すなわち、無菌製品の微生物汚染のリスクがリスクを持つという何らかの (訳注: 法的に) 不適合事項 (any nonconformity) が含まれる。重大な欠陥 (major defects) は、一時的な機能障害 (temporary impairment) または、医学的に治療可能な作用 (medically reversible reaction)、あるいは重大な副作用が起きる確率が低い (a remote probability of a serious adverse reaction) リスクを伴うものである。このクラス別けはまた、その製品の使用することで、機能障害 (impairment) の原因となる欠陥にも割り当てられる。これらは、製品の使用できなくする機能不全を生じるかも知れない (この文章、意味不明!。原文を確認のこと)。軽微な (マイナーな) 欠陥は、製品性能あるいはコンプライアンスにインパクトを与えない欠陥である。；それらは、実際には見た目 (cosmetic in nature) のものであり、製品の外観あるいは医薬品の優雅さ (pharmaceutical elegance) に影響するものである。

Visible particles from multiple sources can be present in drug products before 100% inspection. Particulate matter is defined as “mobile undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions” [49]. For visible particles, particle motion aids in detection. Stationary particles are difficult to detect. Upon 100% inspection, visible extrinsic and intrinsic particles should be reliably removed. The test method allows inherent particles to be accepted if the product appearance specification allows the inherent particle types. The size of particles reliably detected ( $\geq 70\%$  probability of detection) is often between 100 and 300  $\mu\text{m}$ . This is dependent on the container characteristics (size, shape, transparency), inspection conditions (lighting and duration), and particle characteristics (size, shape, color, and density).

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

複数の発生源からの可視的粒子は、全数検査 (100% inspection) 前から医薬品中に存在している。粒子 (particulate matter) は “溶液中に存在する、意図していない所の気泡ではない、動く不溶性粒子 (mobile undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions)” と定義(\*)される [49]。可視的粒子に対しては、粒子の動きは検出を助けるものである。固定されている粒子 (stationary particles) は、検出することが困難である。全数検査で、可視的な外来性および内因性の粒子 (extrinsic and intrinsic particles) は容易に(訳注: 検出することが出来るので)取り除ける。もしその製剤外観の規定が、固有粒子 (inherent particle) タイプの存在を許容しているならば、その試験方法は、許容されるべき固有粒子を可能にする(訳注: この文章の意味不詳)。信頼をもって検出できる ( $\geq 70\%$  probability of detection) 粒子のサイズは、往々にして、100 と 300  $\mu\text{m}$  の間である。これは、容器の特性 (サイズ、形状、透過性)、検査条件 (lighting and duration) および、粒子特性 (大きさ、形状、色、そして密度) によって左右される。

\* (訳注): 日本薬局方 第 16 改正の「6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法」は、次の記載がある。:

注射剤 (輸液を含む) の不溶性微粒子とは、これらの製品中に意図することなく 混入した、気泡ではない容易に動く、外来性、不溶性の微粒子である。

#### 5.1.1 EXTRINSIC, INTRINSIC, OR INHERENT PARTICLES

(外来性、内在性の、あるいは固有の粒子)

Extrinsic particles are foreign to the manufacturing process and should be a rare occurrence. Intrinsic material is generally associated with the primary packaging or processing equipment. These process-related intrinsic particles should be monitored and trended for control purposes. Other intrinsic materials are more often stability indicating and may indeed change due to aging, concentration change, degradation, acceleration of reaction, and component interaction. The intrinsic category should be recognized as different from inherent particle types. A good example would be the inherent slight haze imparted by the light-scattering properties of a protein formulation versus the intrinsic variable haze, droplets, and tearing imparted by excess siliconization. Solution properties such as a slight haze or faint coloration of high-concentration formulae and protein formulations are typical examples of an inherent characteristic of the product fluid, with particle detection being enhanced with backlighting or bottom lighting if the product has significant turbidity. In biologics, floating protein particles are considered inherent when their presence may be measured, characterized, and determined to be part of the clinical profile. Inherent particles may be accepted if the drug product has a control strategy showing that this particulate category is part of the product clinical profile. The manufacturer may allow inherent particles if the product appearance specification also allows their presence or if the product is an emulsion or suspension. For suspension products, a test dissolving the suspension that provides for extrinsic particle detection is also acceptable.

翻訳には必ず誤訳/誤謬/ミスタイプが伴います。翻訳文は理解をする上での一つの助けに過ぎません。最終的な判断、および行動にあたっては、必ず原文によって下さい。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

外来性粒子 (extrinsic particles) は、製造工程外に由来するものであり、発生は稀である。内因性物質 (intrinsic material) は、一般的に、一次包材あるいはプロセス機器と関連を持っている。それらのプロセス関連の内因性粒子は、モニタリングを行い、管理目的でトレンドをとるべきである。その他の内因性物質は、しばしば安定性の指標となるものであり、エイジング (aging)、濃度変化 (concentration change)、劣化 (degradation)、反応の加速 (acceleration of reaction) および成分間の相互反応 (component interaction) により、実際には変化する。内因性というカテゴリ (intrinsic category) は、固有な粒子タイプ (inherent particle types) から相違しているとして認識されるべきである。その良い事例として、たん白性製剤 (protein formulation) の光散乱性によって起こされる固有な僅かなモヤモヤ (inherent slight haze) がある。これは、固有の変動し易いモヤモヤ (intrinsic variable haze)、液滴 (droplets) および過剰なシリコン処理 (excess siliconization) により生じるティアリング (tearing) とは異なるものである。高濃度の処方およびたん白質の処方の僅かなモヤモヤあるいはボンヤリとした着色 (slight haze or faint coloration) のような溶液の性質は、その (訳注: たん白質の) 製品の溶液の固有な性質の代表的事例である。もし、その製品が明確に濁っているのであれば、バックからの光の照射あるいは底部からの光の照射で、粒子の検出性は高められるであろう。生物学的製品においては、浮遊しているたん白質粒子 (floating protein particles) は、その存在を測定出来て、特徴付できて、そして、臨床プロファイルの一部であることが決定できるときには、それは固有 (inherent) なものであると考えることが出来る。固有な粒子 (inherent particles) は、もしその医薬品がこの粒子カテゴリが当該製品の臨床プロファイルの一部であることを示せる管理戦略をもつのであれば、それは許容されるものである。製造業者は、もしその製品の外観規格がその存在を許容するか、あるいはその製品がエマルジョンあるいは懸濁液であるのなら、固有な粒子 (inherent particles) を許容してもよい。例えば懸濁性の製品に関しては、懸濁液を溶解させ、外来性粒子 (extrinsic particle detection) の検出を得る試験もまた、受け入れられる。

## 5.2 Unique Product and Container Considerations (特殊な製品および容器への考察)

### 5.2.1 LYOPHILIZED PRODUCT (凍結乾燥製品)

Lyophilized products receive 100% inspection after the freeze-drying step has been completed and each unit has been sealed. However, the solid, lyophilized cake can mask the presence of visible particles because they cannot be seen within the solid matrix. The cake surface is visible during inspection but accounts for only a small fraction of the cake volume. Because of these challenges in evaluating acceptability, a small sample of units is reconstituted and inspected for visible particles in addition to the 100% inspection of the cakes for visible particles. Care must be taken during reconstitution of these samples to avoid contamination that can lead to false-positive results. Sample preparation should be done in a clean environment with appropriate particle-control measures. Reconstituted samples should be inspected using the same conditions as those for visible particles. The destructive nature of this test limits the size of the sample; however, the resultant fluid allows visible particles to be detected. Typical sampling

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

plans for this type of test can be found in the special sampling plans S-3 and S-4 in ANSI/AQS Z1.4 [38]. Once inspection of these reconstituted samples has been performed, they may be used for other required testing, such as that for subvisible particles, potency, impurities, or other specified tests. If particles are detected in this relatively small sample, additional units may be reconstituted as part of an investigation and to assess the compliance of the entire batch.

凍結乾燥製品は、凍結乾燥ステップが完了し、各単位容器が密封された後に全数検査（100% inspection）を受ける。しかしながら、この固形の凍結乾燥を行ったケーキ（訳注：内容薬物が凍結乾燥でケーキ状となったもの）は、可視的粒子の存在をマスクしてしまう。というのは、彼ら（検査員）は固形のマトリックスの内側までは見えないからである。ケーキの表面は検査で見ることが出来るが、そのケーキのボリュームの極く一部分であることを考慮すること。受容性を評価することが難しいために、ケーキの可視的粒子の全数検査に加えて、少数の単位容器を再溶解して可視的粒子を検査する。それらサンプルの溶解中の汚染（これは擬陽性結果を導く）を避けるように気を付けること。サンプルの調製は、適切な粒子管理されたクリーンな環境で行うこと。再溶解したサンプルは、目視検査をしたのと同じ条件を使用して検査すること。この試験は破壊試験であるので、サンプルサイズには制限がある。；しかしながら、その生じた液体は、可視的粒子を、検出することが可能である。このタイプの試験の代表的なサンプリングプランは、special sampling plans S-3 and S-4 in ANSI/AQS Z1.4 [38] に見ることができる。そのような再溶解したサンプルは、（訳注：目視の）検査を終わってしまえば、それを他の要求されている試験に使用できるであろう。例えば、非可視的粒子（subvisible particles）、力価（potency）、不純物（impurities）あるいは、他の規定された試験である。もし粒子が、この比較的小さなサンプルサイズで検出されたならば、調査の一部として、およびバッチ全体のコンプライアンス（基準への適合性）を評価するために、追加の単位容器を再溶解することとなる。

### 5.2.2 POWDER PRODUCT （粉末製品）

Sterile powders are difficult to inspect for particles due to powder flow and the occlusion of white or light-colored particles by the drug product itself. Sterile powders should be reconstituted and inspected for visible foreign particles using an approach similar to that for lyophilized products, as discussed above.

無菌の粉末は、粉体の流れのために、そして、医薬品それ自体が、白色あるいは僅かに色がついた粒子（light-colored particles）であるために、粒子を検査することが困難である。無菌の粉体は、上述で議論したように、凍結乾燥製品のそれを同じようなアプローチを用いて、可視的な外来異物を検査する。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

### 5.2.3 AMBER CONTAINERS (褐色容器)

Inspecting amber containers is challenging because selected elements have been added to mask UV light penetration into the Type I glass container. Light transmission is blocked below 500 nm, and thus increased light intensity (e.g., 8,000–10,000 lux) may be required to observe visible particles during inspection. Directional lighting from behind the container may also be beneficial. At the extreme, filled solution in practically opaque containers may be audited via sampling and transfer to clear, clean containers.

褐色容器を検査することは、困難を伴う。というのは、Type I のガラス容器への UV 光線のマスクという、別の要素が加わるからである。光の透過は、500 nm 以下がブロックされ、それゆえ検査で可視的粒子を検出するためには、光強度を増大（例えば 8,000–10,000 lux）させることが必要となる。容器の背面からの指向性照明（directional lighting）が有用である。極端の事例ではあるが、実際上不透明な容器（opaque containers）に充填された溶液は、サンプリングし、澄明でクリーンな容器に移すという手順を経て、検査される。

### 5.2.4 TRANSLUCENT PLASTIC CONTAINERS (半透明プラスチック容器)

Plastic or translucent containers are chosen for break resistance or other properties that glass cannot offer, such as injection molding into shapes that minimize hold-up volume or for use in a combination product. Rigid plastic containers may have optical properties that require significantly more light (e.g., 8,000–10,000 lux) to illuminate any visible particles against black and white backgrounds. Directional lighting from behind the container may also be beneficial.

プラスチック製または半透明の容器は、破損に対する抵抗性（break resistance）あるいは、保持容量（hold-up volume）を最小化する形状に射出成型（injection molding）するとか、コンビネーションプロダクトの使用のような、ガラスでは可能とならないなどの性質のために選択されている。しっかりとしたプラスチック容器（rigid plastic containers）は、黒色と白色のバックグラウンドに対して、可視的粒子を照明するために、かなり大きな光度（e.g., 8,000–10,000 lux）を必要とする光学的性質をもっているであろう。容器の背面からの指向性照明（directional lighting）もまた有益である。

### 5.2.5 LARGE-VOLUME CONTAINERS (大容量量容器)

Large-volume containers (> 100 mL) may require additional time to complete a thorough inspection. Due to the semi-transparent film characteristics of PVC film used in flexible bags, additional light intensity may also be used to enhance the visibility of extrinsic and intrinsic particles. Directional lighting from behind the container may also be beneficial.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

大容量の容器 (> 100 mL) は、十分な検査 (thorough inspection) を行うには、追加的な時間を必要とするであろう。フレキシブルバックに使用されている PVC film のもつ半透過性の特性があり、外来性および内因性の粒子の可視性 (visibility) を高めるために、付加的な光度 (additional light intensity) もまた必要となろう。容器の背面からの指向性照明 (directional lighting) もまた有益である。

#### 5.2.6 COMBINATION PRODUCTS (コンビネーション製品)

When inspecting the unlabeled primary drug container for a combination product, the inspection considerations should be the same as those specified for a conventional drug product in a vial or syringe. This inspection should be performed before assembly into the device. Where there are critical attributes that are only visible after assembly (such as alignment with a fill-level window), a second inspection after assembly may also be required.

コンビネーションプロダクトのラベル貼付前の一次薬剤容器の検査をする時は、その検査に対する考慮事項は、バイアルまたはシリンジの従来の医薬品に対して規定されているものと同じとすべきである。この検査は、そのデバイスの組み立てを行う前に実施すべきである。組立後に目視のみを行う重要特性 (充填レベルのウインドウに入っているかの確認のような ; Such as alignment with a fill-level window) 場合には、組立後の二次検査もまた必要となるであろう。

## 6. INSPECTION METHODS AND TECHNOLOGIES (検査方法と技術)

### 6.1 Manual Visual Inspection (MVI) (ヒトによる目視検査)

Manual visual inspection (MVI) is the reference inspection method described in all of the major pharmacopeias [49] [50]. It consists of viewing filled and sealed containers under controlled conditions. This process may be aided by the use of a tool to allow consistent examination of more than one container at a time. The quality decision, to either accept or reject the container, is made by a trained person. Inspection is a probabilistic process, and detection rates less than 100% are to be expected, especially for smaller or low-contrast defects.

人による目視検査 (manual visual inspection ; MVI) は、主要な薬局方の全てに述べられている基準となる検査方法 (reference inspection method) である [49] [50]。それは、管理された条件の下で、充填され、かつ密封された容器を見ることからなっている。このプロセスは同時に 1 つ以上の容器を一貫した状態で検査することを可能にするツールを使用することにより、効率を上げることが出来るであろう。容器を許容するか廃棄するかとの品質的な決定は、訓練された職員によってなされる。検査は確率的



この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

なプロセスであり、特に、小さな欠陥あるいはコントラストの低い欠陥では、100%より少ない検出率が予想される。

#### 6.1.1 CRITICAL PROCESS PARAMETERS IN MVI (MVI での重要プロセスパラメータ)

**Light intensity:** The results of the manual inspection process are influenced by the intensity of the light in the inspection zone. In general, increasing the intensity of light that illuminates the container being inspected will improve inspection performance; chapter 〈790〉 recommends light levels NLT 2000–3750 lux at the point of inspection for routine inspection of glass containers. Increased light levels are recommended for plastic containers or those made from amber glass. Under these circumstances, light levels as high as 10,000 lux may prove beneficial. The final inspection condition will depend on measured performance.

**光強度 (Light intensity) :** ヒトによる検査プロセスの結果は、検査ゾーンの光の強度によって影響を受ける。一般に、検査をする容器を照らす光の強度が大きくなれば、検査する容器は、検査性能が改善される。; chapter <790> は、ガラス製容器の日常的な検査に対して、検査箇所 2000–3750 lux 以上の光源レベルを推奨している。プラスチック製容器あるいは褐色ガラス (amber glass) でつくられた容器に対しては、更に強い光源レベルを推奨している。最終的な検査条件は、測定を行った実績に依存するものとなる。

Light should be diffuse and even in the inspection zone, and it is a good practice to clearly identify this zone within the inspection station where the intensity meets the required levels. Fluorescent lamps have often been used as the light source for inspection. When fluorescent lamps are used, high-frequency ballasts are recommended to reduce visible flicker (and associated inspector fatigue). Incandescent lamps have also been used successfully for this purpose, but they generate significant heat during use. Light emitting diodes (LED) offer an energy efficient, stable source of light without the added heat of incandescent lamps.

光は検査ゾーンにおいてさえも拡散するであろう。それで、(訳注: 対応として) 「検査ステーション」内のこのゾーンを明確に特定することが良い方法である。このゾーンは、光度は要求されるレベルに合致させることが必要である。蛍光灯 (fluorescent lamps) が、検査のための光源としてしばしば使用されている。蛍光灯を使用した場合は、可視的な明滅 (visible flicker) (および関連する検査員の倦怠感) を減少させるために、high-frequency ballasts (訳語不明。明滅頻度が高い蛍光管) が推奨されている。白熱灯 (incandescent lamps) もこの目的に合ったものであるが、使用中にかなりの熱が発生する。発光ダイオード (light emitting diodes ; LED) は、白熱灯での熱が加わることもなく、エネルギー効率の良い、安定した光源である。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

Light intensity in each inspection station should be measured periodically to ensure continued compliance with the specified range. The frequency of monitoring should be based on historical experience with the type of light source in use. A lower light-intensity action limit should be established to trigger corrective action before inspection is performed below the specified value or range.

各検査ステーションにおける光度 (light intensity) は、規定された範囲に連続的な規則遵守を保証するために、定期的に測定すること。モニタリングの頻度は、使用時の光源のタイプでの過去の経験 (historical experience) に基づくこと。検査が規定された値あるいは範囲の下で行なわれことが起きる前に、光強度の下側の光度 (lower light-intensity action limit) を確立して、それを是正措置のトリガー (引き金) とすべきである。

**Background and contrast:** Contrast between the defect of interest and the surrounding background is required for detection, and increased contrast improves detection. The use of both black and white backgrounds is described in chapter 〈 790 〉, as well as other global pharmacopeias. The use of both backgrounds provides good contrast for a wide range of particulate and container defects, which can be light or dark in appearance.

バックグラウンドおよびコントラスト：対象とする欠陥 (defect of interest) と周囲のバックグラウンド (surrounding background) の間のコントラストは、検出のために必要である、コントラストを大きくすることは、検出性を改善する。黒色および白色の両方の色のバックグラウンドを使用することは、USP chapter <790> に述べられており、他のグローバルな局方も同様である。両方の色のバックグラウンドを使用することは、広い範囲の粒子と容器欠陥に対して良好なコントラストを提供する。これは見かけを light (明るく) と dark (暗く) にすることが出来る。

**Inspection rate:** Sufficient time must be provided to allow for thorough inspection of each container; chapter 〈 790 〉 specifies a reference time of 10 seconds per container (5 seconds each against the black and white backgrounds). Larger or more complex containers may require additional time for inspecting all attributes. Increased time may facilitate detection of defects near the threshold of detection, but studies by Wolfe et al. [51] [52] suggest that there are diminishing gains with increasing inspection time. Time spent per container may be controlled through the use of a pacing device such as a light or tone, or these may be used during training only, much as a musician uses a metronome during practice to learn the tempo of a musical piece for later performance. Recording the time spent inspecting each batch and then calculating a nominal inspection rate is a good way to confirm that the rate of inspection was within established limits.

この資料は USP の (案) であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

**検査の速度：** 各容器の十分な検査を可能とするため、十分な時間をとらねばならない。 ; Chapter <790>は、1 容器あたり 10 秒間の基準時間（黒と白のバックの各々に対して各 5 秒間）を規定している。大形の容器や、より複雑な容器は、全ての属性を検査するために、付加的な時間が必要となろう。時間を延ばすことは、検出の閾値近くの欠陥の検出を容易にするであろうが、Wolfe et al. による研究 [51] [52] は、検査時間が延びると共に、その（「検査を容易にする」というメリット）は消えて行く。1 容器あたりに費やす時間は、光あるいはトーンのような pacing device（訳注：ペース配分用の機器？）の使用を通して制御できるであろう。あるいは、それらは音楽家が、later performance（訳語不明）の musical piece（訳語不明）のテンポを学ばせるために、その実習中にメトロノーム (metronome) を使用するように、訓練中のみ、それを使用することもできる。各バッチの検査に時間を記録し、ついで名目検査速度 (nominal inspection rate) を算出することは、検査の速度を確立された限度以内であることを確かめる良い方法である。

**Container handling and movement:** When observing objects, the human eye is very sensitive to movement. Good techniques for manual inspection include a careful swirl or inversion of the liquid product within the container. This rinses any particles from the upper inner surfaces of the container and the closure and puts them into motion. A technique that minimizes the introduction of air bubbles is important, as air bubbles can appear as particles and interfere with detection. A tool that holds multiple containers for consistent presentation can be useful when performing inspection. Holding many containers by hand at once should be avoided, as it is difficult to obtain a complete view of all container surfaces and contents. Container motion is also helpful for identifying small container defects such as cracks or chips.

**容器の取扱いと動き：** 物体を観察するとき、人の目は動きに対して非常に敏感である。人の目による検査のための良好なテクニックには、容器内の液状製品の注意深い回転 (swirl) あるいは倒立 (inversion) が含まれる。これは、内表面上方、および栓から粒子を洗浄することになり、それに動きを与えることになる。気泡が入らないようにする技術は重要である。というのは、気泡は粒子のように見え、異物の検出に影響を与えるからである。一貫性のある提示 (consistent presentation) のために、複数の容器を保持する道具 (tool) が、検査を行う場合に有用なものとなる。一気に、手によって多くの容器を持つことは避けるべきである。というのは、全ての容器の表面と内容物を完全にみることが困難だからである。容器を動かすこと (container motion) は、クラック (cracks) あるいは欠け (chips) のような小さな容器欠陥を特定する上での助けとなる。

**Magnification:** Some inspection processes use a large magnifier to increase image size and thus increase the probability of detecting and rejecting containers with defects near the threshold of detection. Although magnification can be useful for critical examination of a portion of the container, it does not often lead to increased overall detection rates for defects of interest. This may be due in part to the added eye strain that often results from use of magnification, which is

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

not recommended as part of the reference inspection method described in chapter <790> or in other global pharmacopeias [49] [50]. Although not recommended for use during routine inspections, magnification can be helpful for critical examination of a small number of units, as may be needed during an investigation.

**拡大:** 幾つかの検査プロセスは、イメージサイズを増加させるために、大型の拡大鏡 (large magnifier) を使用する。それにより、検出の閾値近傍の欠陥を持つ容器の検出および廃棄の確率が增大する。拡大は容器の一部の厳密な検査 (critical examination) に有用なものであるが、多くの場合、対象とする欠陥 (defects of interest) に関する全体的な検出率 (overall detection rates) の増大を導くものではない。これはその幾分かは、拡大の使用から生じる付加された眼精疲労 (added eye strain) によるものであり、そのため、USP chapter <790> や、他のグローバルな薬局方 ([49] [50]) に記載されている基準検査法の一部としては推奨されていない。日常検査での使用は推奨されていないが、拡大は、少数の単位容器の厳密な検査 (critical examination) では有用なものということが出来る。と言うのは、調査のためには拡大が必要となるであろう。

#### 6.1.2 INSPECTOR FATIGUE AND ERGONOMIC CONSIDERATIONS

(検査員の疲れと、人間工学的考察)

Inspecting for extended periods of time can cause inspector fatigue and a decrease in inspection performance. Based on industry experience [41], it is recommended that inspectors be given a break from performing inspection at least every hour. This break should allow time to rest the eyes and mind, and may be achieved with a short rest (e.g., 5 min) or a longer meal break. This need for regular breaks may also be met through rotation to a non-inspection function, such as material handling or documentation.

時間を延長させて検査することは、検査員の疲労の原因となり、検査の性能 (performance) を下げることになる。業界での経験 [41] に基づけば、検査員は、少なくとも1時間毎にブレイクを与えられる。このブレイク時間は、目と心を休める時間を可能とするもので、これは短い休憩 (short rest ; e.g., 5 min) あるいはより長い昼休み (longer meal break) で達成できるであろう。この定期的なブレイク (regular breaks) の必要性は、検査対象物品の取扱い (material handling) あるいは記録の記載 (documentation) のような、検査以外の機能 (non-inspection function) に対する十分なローテーションにも合致するものである。

Inspection stations should be designed and operated in a manner that minimizes the inspector's risk of repetitive-motion injury. Adjustable chairs and careful positioning of light sources as well as incoming and inspected product can reduce the risk of such injury. These adjustments

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

can also reduce inspector fatigue and discomfort, both of which can be distracting and thus can decrease performance.

検査ステーションは、検査員の反復動作による障害 (repetitive-motion injury) を最小化するように設計し、かつ運営すべきである。入ってくる製品および検査済製品はもちろんのこと、調節可能な椅子や、光源の注意深い位置調整 (positioning) は、そのような障害の発生リスクを減少させることができる。そのような調整はまた、検査員の疲労と不快感 (fatigue and discomfort) もまた減少させることができる。その両方の要因 (訳注: fatigue および discomfort) は、検査員に不快感を与えるものであり、それゆえ検査性能を減少させてしまうものである。

## 6.2 Semi-Automated Visual Inspection (半自動目視検査)

Semi-automated visual inspection combines automated material handling of the containers to be inspected with human vision and judgment to make the accept-or-reject decision. These systems often use a conveyor equipped with rollers to transport the containers in front of the inspector inside an inspection booth or station. For inspection of liquids, the booth can be equipped with a high-speed spin station to set particles in motion. The rollers are also used to slowly rotate the containers in front of the inspector as they traverse the inspection zone. These systems offer a means to control the presentation of the vials and can offer additional lighting options, such as Tyndall lighting, which may enhance the appearance of some defects such as cracks or small particles. Mirrors may also be used to provide a clear view of the top and bottom of each container. Rejected units may be removed from the rollers by hand, and some systems are equipped with a remote rejection system that can be triggered by the inspector. Care should be taken in the qualification and operation of these systems to ensure full rotation of vials in the inspection zone; this allows examination of all surfaces. In addition, studies should be conducted to ensure the detection of heavy particles, which may not be lifted from the bottom of the container, and to ensure that the rate of inspection produces an acceptable detection rate for defects of interest.

半自動の目視検査 (semi-automated visual inspection) は、検査する容器の自動化されたハンドリンクと、適・不適判定 (accept-or-reject decision) をするための人間の視覚と判断 (vision and judgment) を組み合わせたものである。それらのシステムはしばしば、検査ブースまたはステーションの内側に、検査員の前に容器を搬送するローラーを備えたコンベヤーを使用している。液体の検査の場合、ブースは粒子に動きを与えるために (to set particles in motion)、高速のスピンステーション (high-speed spin station) を備える場合がある。ローラーはまた、検査ゾーンを行き来すると共に、検査員の前面に容器をユックリと回転させるためにも使用される。それらのシステムはバイアルの提示 (presentation) に関する管理の方法を与えると共に、チンダル照明 (Tyndall lighting ; \*) のようなライティングの追加的なオプションも与

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

えることが出来る。このチンダル照明は、クラックあるいは小形の粒子のような幾つかの欠陥に関しての存在 (appearance) を高めるものである。各容器の上と下の部分の明確な画像 (view) を与えるために、鏡 (mirrors) もまた使用することが出来る。不適合とされた単位容器 (rejected units) は、手によってローラーから取り出される。幾つかのシステムでは、検査者のトリガー (引き金) をひくことのできる遠隔式の排除システムを備えている。検査ゾーンでバイアルを十分に回転することを保証するために、それらのシステムの適格性評価 (qualification) と運転 (operation) に注意が必要である。 ; これは、全ての表面の検査を可能とするものである。更に、重たい粒子 (heavy particles) の検出を保証するために、調査を行うべきである。これは、重たい粒子が容器の底から離れないこと、およびその検査の速度が、対象とする欠陥の許容する検査速度となることを保証するためである。

\* : (訳注) 光の波長程度の大きさの微粒子が浮遊している透明物質に光を照射して側方から見ると、その微粒子によって光が散乱され、光の通路が濁って見える現象。 J.チンダルによって初めて研究された。通常の顕微鏡では見えないような微粒子でも、強い光を当てて横から観測することにより光った点として見えるようにした限外顕微鏡は、これを利用したものである。(ネット情報)

With semi-automated visual inspection, performance is similar to that with MVI. Some increase in throughput may be achieved because the inspector spends all of the available time viewing the containers, rather than splitting the time between inspection and material handling.

半自動の目視検査では、その性能は MVI でのそれと同じとなる。処理量 (throughput) の多少の増加が達成できるであろう。というのは、検査員は検査とモノの取扱いの間に時間を割くよりも、利用可能な時間を、容器を見る時間に、全てをつかうことが出来るからである。

## 6.2.1 CRITICAL PROCESS PARAMETERS FOR SEMI-AUTOMATED INSPECTION

(半自動目視検査での重要プロセスパラメータ)

Light intensity must be controlled, as with MVI. The rate of inspection is controlled by the speed of the roller/conveyor. Spin speed for liquid products and rotation rate for all containers should be established during validation/qualification and maintained within the validated range for routine inspection. The background color is controlled by the color of the rollers selected and the color of the background seen through the spaces between the rollers.

光度 (light intensity) は、MVI と同様に管理が必要である。検査速度は、ローラー／ベルトコンベヤーの速度によって制御される。液体製品のスピン速度、および全ての容器に対するローテーション速度は、バリデーション／適格性評価の段階で確立し、日常検査についてはバリデートされた範囲内に維持すること。背景の色は、選定したローラーの色と、ローラーの間の空間から見える背景色によって管理をする。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

### 6.3 Automated Visual Inspection (AVI) (自動目視検査 ; AVI)

AVI combines automated material handling of the containers with electronic sensing of product appearance. Containers that do not meet preprogrammed acceptance criteria are automatically rejected by the machine. Early machines performed inspection for particles and fill level, but manual or semi-automated inspection was required for the container and closure system. Newer models have the capability to inspect all attributes of the containers, along with the contents. As with MVI, machines often spin the containers to set particles in motion and make them easier to detect. Multiple cameras are used to image various regions on the container in great detail. Each camera is coupled with unique lighting to highlight specific defects in the region of interest. Light-field and dark-field lighting techniques offer the same benefits as white and black backgrounds as discussed above, offering contrast for a full range of light- and dark-colored defects. A defect found by any camera is tracked through the machine to allow accurate ejection by the reject system. The machine also offers detailed reporting of defects observed in a specific production lot.

自動目視検査 (AVI) は、製品外観の電子的なセンシングと、容器の自動的なマテハン (物品の取扱い) を組み合わせたものである。予めプログラムに組み込まれた許容判断基準に合致しない容器は、この機械によって自動的に排除される。開発初期段階の機械 (early machines) は、粒子と充填レベル (fill level) についての検査を行ったが、その容器・栓システム (container and closure system) は、マニュアルあるいは半自動の検査が必要であった。新たなモデルの検査機は、その内容物と共に、容器の全ての特性を検査できる能力を持っている。MVI と同じように、その検査機は、動いている粒子を見つけ、検出を容易にするために容器をスピンする。複数台のカメラが使用されており、**great detail** (訳注: 用語不明) で容器の様々な領域をイメージ (image) 化する。各カメラは、対象とする区域のある特定の欠点を強調するための独特なライティングを備えている。明視野および暗視野照明技術 (light-field and dark-field lighting techniques) は、しばしば、上述に議論した白バック及び黒バック背景と同じベネフィットを与えるものであり、明るく着色したあるいは暗く着色した広い範囲の欠陥に対してコントラストを与えるものである。あるカメラで検出された欠陥は、排除システムによる正確な取り出し (accurate ejection) を可能とするために、その検査機を通過している間は追跡 (is tracked) がされる。この機械はまた、ある生産ロットにおいて観察された欠陥の報告の報告を提供できる。

AVI offers advantages in the areas of throughput and consistency, compared with MVI [5]. AVI may also offer enhanced sensitivity for some defects, compared with MVI, but may suffer from higher false rejection rates due to the inability to tolerate normal variation in containers or product. This is especially true for molded glass containers.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

AVI は、MVI と比較して出来高 (throughput) と恒常性 (consistency) の領域で、利点を与えている [5]。AVI はまた、MVI と比較して、幾つかの欠陥に対する感度を高められるであろう。しかし、容器あるいは製品の通常の変動を許容することの能力を持たないために、高い擬陽性率 (higher false rejection rates) にも悩まされる。これは特に吹製瓶 (\*) で言えることである。

\* : (訳注) バイアルの製造方法は、大きくは2つあり、それぞれの製造方法から製造したものを「吹製瓶」と「管瓶」と呼ぶ。

### 6.3.1 LIGHT-OBSCURATION METHODS (光遮蔽法)

Some systems use an optical sensor to detect the shadow of particles in solution products. This method requires particles to be in motion, typically using a high-speed spin and rapid braking of the container to achieve this motion. Spin conditions must be optimized to provide sensitivity for heavier particles while minimizing false rejections due to bubbles. Some biological products experience shear-induced agglomeration, so care should be taken with regard to agitation of these products.

溶液製品中の粒子の影を検出するための光学センサーには、幾つかのシステムが使用されている。この方法は、粒子が動いていることが必要である。一般的に、高速スピン (high-speed spin) と、この動きに到達した容器の急速制動 (rapid braking) を使用する (\*)。スピン条件は、気泡による誤った不適合 (false rejections) を最小化するのみならず、より重たい粒子にたいする感度も得られるように最適化しなければならない。ある種の生物学的製品は、せん断力が誘引となる凝集 (shear-induced agglomeration) が経験されており、それゆえ、それら生物学的製品の凝集に関して注意が必要である。

\* : (訳注) 液体製品を高速で回転させようと、容器および「内溶液の粒子」は共に回転する軌跡を描く。次にその容器を急制動させると、内溶液だけ回転する。微粒子の検出は、この2つの状態の画像の差分として捉えることが出来る。

Light obscuration methods are optimized for sensitivity to moving particles, and can thus be made less sensitive to minor container imperfections. This technique can be used with both tubing and molded containers. Results are generally robust in detecting particles that are 100  $\mu\text{m}$  in diameter and larger.

光遮断法は、粒子を動かすことで感度を最適化し、それによって容器の欠陥 (container imperfections) を最小化するように、より低く感度を調整できる。この技術は、吹製容器および管製容器の両方に対して使用できる。その結果は、一般的に、直径 100  $\mu\text{m}$  以上の粒子の検出に頑健性がある。



この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

These systems can also detect fill height by detecting the shadow of the solution meniscus. Generally, this process is not sensitive enough to ensure compliance with fill-weight specifications, but it can provide a secondary check of gross fill. Sensitivity is a function of the container shape, with greater sensitivity achieved in small-diameter containers.

これらのシステムは、内容液のメニスカス (meniscus) の影を検出することで、充填液の高さを検出することも出来る。一般的に、このプロセスは、充填重量の規格 (fill-weight specifications) の遵守を保証するには十分な感度を有していないが、総充填量 (gross fill) の二次的なチェック (secondary check) を提供できる。感度は容器の形状の関数となり、最大の感度は直径の小さな容器で達成される。

### 6.3.2 IMAGING METHODS (画像解析法)

Continuing advances in camera technology now allow the rapid capture of high-resolution images for inspection. When coupled with high-speed processors that have ever-increasing computational capability, a powerful inspection tool can result. Images are divided into inspection windows, and an array of tools such as image subtraction, pixel counting, intensity analysis, and others is used to assess the images against programmed quality attributes. Significant amounts of time are required to train inspectors and test the performance of such systems against a range of known defects, as well as acceptable containers.

カメラ技術の絶え間ない進歩は、現在、検査に関しての高分解画像 (high-resolution images) の高速の捕捉 (rapid capture) を可能にしている。コンピュータの能力は増大する一方であるが、そのコンピュータの能力を持っている高速プロセッサ (high-speed processors) と組み合わせることにより、強力な検査ツールを得ることが出来る。画像は検査ウインドウ (inspection windows) に分割され、画像の減算 (image subtraction)、ピクセルのカウント (pixel counting)、強度分析 (intensity analysis) および、その他の一連のツールが、プログラムされた品質特性に対して、画像の評価に使用される。検査員を訓練し、合格容器 (acceptable containers) はもちろんのこと、の広い範囲の既知の欠陥に対して、その様なシステムの性能を評価することは、かなりの時間が必要となる。

Imaging systems can detect particles and fill level, as well as other container and closure attributes. Inspection in this manner can provide 100% inspection of all visual attributes. These systems can offer high sensitivity, but may also have high false-rejection rates if container and product attributes are not tightly controlled.

画像システムは、他の容器および栓の特性はもちろんのこと、粒子や充填レベルも検出することが出来る。この方法での検査は、全ての目視的特性の全数検査 (100% inspection) を与えることが出来る。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

それらのシステムは高い感度を持つことが出来るが、もし容器と製品特性が厳密に管理されていないのであれば、誤った不適合（false-rejection rates）の割合は高くなるであろう。

### 6.3.3 OTHER TECHNOLOGIES （他の技術）

Container integrity [53] can be assessed using non-optical methods such as high-voltage [54] or vacuum decay. Optical spectroscopy [55] can also be used if there is a modified headspace such as vacuum or inert gas. Generally, these container-integrity inspection methods offer greater sensitivity than visual detection, with a significant reduction in false rejection of acceptable product.

容器完全性 [53] は、高電圧（high-voltage） [54] あるいは減圧度低下（vacuum decay）（\*）のような非光学的な方法を用いて評価することが出来る。もし、真空あるいは不活性ガス（vacuum or inert gas）の様な改良したヘッドスペース（上部空間）があるならば、光学的顕微鏡 [55] もまた使用することが出来る。一般的に、それらの容器完全性検査は、許容される製品の誤った不適合（false rejection of acceptable product）の有意な減少と共に、目視による検出よりも高い感度を与える。

\*：（訳注）対応する技術用語は不明である。被験容器を密封したベッセルにいれ、減圧して静置する。被験容器の密封性が悪ければ、内部の気体が漏れ出して、ベッセル内の減圧度が下がることを見る試験である。

X-ray imaging has also been explored as a means to detect particles within freeze-dried cakes, powders, or suspensions [56].

また、X線の画像も凍結乾燥ケーキ（freeze-dried cakes）、粉末、あるいは懸濁液中の粒子の検出の方法として探索されている [56]。

These technologies may be used alone or in combination with other inspection methods to provide a comprehensive assessment of product quality before labeling and packaging.

それらの技術は、単独で、あるいは他の監査方法と組み合わせて、表示（labeling）および包装（packaging）前の製品品質の広汎な評価を与えるために使用されるであろう。

## 7. QUALIFICATION AND VALIDATION OF INSPECTION PROCESSES （検査プロセスの適格性評価とバリデーション）

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

## 7.1 Standards (基準)

The use of standards for visual inspection has been described by Melchore and Berdovich [57]. Development of inspection standards begins with identification or characterization of the defect types that will be represented in the test set(s). This information typically comes from the manufacturing area, where naturally occurring defective units can be identified from rejected product. The defects are categorized as critical, major, or minor. These defects must be further characterized to allow for 1) selection from naturally occurring particulate and physical or cosmetic production rejects removed from product lots, and/or 2) re-creation of equivalent defect types in a controlled laboratory environment. Characterization information on defects should include, where appropriate, the range of sizes typically observed, the specific location on the container, the volume, and the angle. If feasible, a photograph of the defect should be included. All information that could support consistent re-creation of the defect standards should be included in the characterization description.

目視検査への基準品の適用は、Melchore and Berdovich [57] によって述べられている。検査基準品の開発は、検査セット (test set(s)) で示そうとする欠陥のタイプ (defect types) の特定と特徴付から始まる。この情報は一般的に製造領域からもたらされる。製造領域では、自然発生的な欠陥を持つ単位容器が、排除された製品 (製品) から特定することが出来るからである。欠陥は、更に、致命的 (critical)、重大 (major)、および軽微 (minor) に分類される。それらの欠陥は、更に、次のように特徴付をしなければならない。:

- 1) 自然発生的に生じた粒子と、製品ロットから取り出した物理的あるいは外観的な製造時の排除品の選別、 および/又は
- 2) 管理されたラボ環境においての、同等な欠陥タイプ (equivalent defect types) の再現

欠陥に関しての特徴付情報は、それが該当する場合は、次のものを含むべきである。

- ・ 観察された代表的なサイズの範囲 (range of sizes typically observed)
- ・ その容器に関する規定された位置 (specific location on the container)
- ・ 容量 (volume)
- ・ 角度 (angle)

もし可能であれば、欠陥の写真を含めること。欠陥基準品の恒常的な再現を支援する全ての情報は、その特徴付の記述 (characterization description) に含めること。

## 7.2 Preparing Defect Standards (欠陥基準品の作成)

Visual inspection standards may be identified from known production rejects, or may be created manually with characterized particulate material. A single particle per seeded container should be used when determining detection thresholds.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

目視検査基準品は、既知の製造排除品から特定するか、あるいは特徴付された粒子素材 (characterized particulate material) でそれを造るであろう。検出閾値 (detection thresholds) を決定する場合は、粒子をスパイクした容器 (seeded container) 当たり、1 個の粒子を使用すべきである。

### 7.3 Particle Types (粒子のタイプ)

The primary packaging materials that directly contact the product and the potential environmental contaminants can be divided into specific particle groups such as glass, stainless steel, rubber stopper, plastic, and fibers (synthetic or natural). Naturally occurring particles from rejects should be no smaller than the visible particle (measured in situ) in the container. Measurement can be accomplished with a wide field microscope or loupe with a calibrated reticle. Physically prepared particles can be sieved initially to target a specific size, and then the individual particles are measured using optical microscopy. These materials, or production defects, are preferred for inspector training and qualification as well as machine validation as they better represent actual inspection performance. Spherical standard particles may be utilized as surrogates for naturally occurring particulates; however, these are best used for routine machine calibration rather than validation or inspector qualification, as they do not move or look like actual production defects.

製品と直接に接する一次包材、および可能性のある環境汚染物質は、ガラス、ステンレス、ゴム栓、プラスチック、および繊維（合成または天然）のような幾つかの特定のグループに分割することが出来る。不適合品 (rejects) からの自然発生的な粒子は、容器中の目視可能な粒子（その状態での測定での: measured in situ) よりも小さくすべきではない。測定は、キャリブレイトされた十字線 (calibrated reticle) をもつ広視野の顕微鏡あるいはループで行うことが出来る。物理的に作成した粒子を、特定のサイズにターゲットするために、まずは最初に篩を掛け、ついで、光学顕微鏡を使用して、個々の粒子を計測する。それらの物質または生産での欠陥品は、検査機のバリデーション (machine validation) と共に、検査員の訓練および適格性評価として使用することが推奨される。というのは、それらは、実際の検査能力をよりよく示すからである。球形の標準粒子もまた、自然発生的な粒子の代替 (surrogates) として使用してもよい。 ; しかしながら、それらは、バリデーションや検査員の適格性評価よりむしろ日常的な検査機のキャリブレーションとして、よりよく使用される。というのは、それらは実際の製造での欠陥よりも、粒子の動きも外見も似ていないからである。

### 7.4 Rejection Probability Determination (不適合確率の測定)

Once a well-defined defect standard is available, it is assigned a detection frequency by conducting a documented, manual human inspection qualification that is accomplished by

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

repeated manual inspection. This repeated inspection is the basis for qualifying the defect standard. This approach has been described by Knapp and Kushner [58] [59]. The Knapp methodology recognizes that the detection of particles is probabilistic, and repeated inspections with strict controls on lighting and inspection pacing/sequencing generate the statistical confidence to assign a reject probability to each standard unit. A manual, visual inspection probability of detection (POD) of  $\geq 0.7$  or a detection rate (DR) of  $\geq 70\%$  is required to assign the container to the reject zone for subsequent calculation of the reject zone efficiency (RZE). Secure probabilistic data for particulate standards can be achieved with 30–50 inspections for each container. This is best achieved with multiple inspectors. Inspection reject probability is calculated for the defect as follows:  $POD = (\text{Number of times rejected}) / (\text{Number of times inspected})$ .

ひとたび、良く規定された欠陥標準品が利用可能となれば、検査を繰り返すことによって行われる、文書化されたマニュアルの検査員適格性評価 (documented, manual human inspection qualification) を行うことで、検出頻度を割り当てることが出来る。この繰り返される検査は、欠陥基準の適格性評価をするための基礎となる。このアプローチは、Knapp and Kushner [58] [59]によって述べられている。Knapp による方法論は、粒子の検出が確率論的なものであることを認めており、照明方法と検査ペース/順序 (inspection pacing/sequencing) の厳密な管理での繰り返して行われる検査は、各標準単位に対して不適合確率 (reject probability) を割り当てするための統計学的な信頼性を与えるものである。不適合ゾーン有効性 (reject zone efficiency ; RZE) のその後の算出のために、マニュアルによる目視検査の検出確率 (probability of detection ; POD) の $\geq 0.7$ 、または検出率 (detection rate ; DR) の $\geq 70\%$ が、不適合ゾーンに対して容器を割り当てに必要になる。粒子基準品に関しての安心できる確率的データは、各容器に関して、30~50回の検査で達成することが出来る。これは、複数の検査員でよりよく達成される。検査の不適合確立 (Inspection reject probability) は、次のようにして、その欠陥を算出する。 :  $POD = (\text{排除した回数}) / (\text{検査した本数})$

## 7.5 Test Sets (検査セット)

These qualified defect standard units are then assembled into test sets which may be used to specifically challenge the particle detection technique of human inspectors, used as part of a defect test set (including container/closure defects) for human qualification, or for comparison during automated equipment qualification and validation. When possible, the test set should be prepared with duplicate product units per particle type and size to ensure that backup units are available in the event that a standard container is broken or the particle is trapped or lost within the container.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

次に、これらの適格性が評価された欠陥基準品単位容器を、検査セットへと組立てる。この検査セットは、検査員の粒子検出テクニックへのチャレンジとして、検査員の適格性評価のための欠陥検査セット（容器／栓の欠陥を含む）として、あるいは自動化された機器の適格性評価とバリデーション中の比較のために使用される。可能な場合には、この検査セットは各粒子のタイプや大きさについて、二重の製品単位容器（duplicate product units）として作成すべきである。これは、標準品の容器が破損した場合、あるいは粒子が容器内にトラップされるか、失われた場合に予備として利用できるようにするためである。

When using test sets, it is a good practice to verify the presence of particles before and after use, as particles may become lodged between the container and the closure. When a freely moving particle cannot be verified, the unit should not be used and the data should be excluded from subsequent calculations. When this happens, it may be possible to free the particle with the use of an ultrasonic bath. If this is not possible, the unit should be replaced. The number of defective units in each test set should be limited to approximately 10% to prevent rejection bias [51]. The accept containers will be identified as having a predetermined manual, visual inspection POD < 0.3 or a DR of < 30%. Any particle standards found to fall within the acceptable “grey zone” display, indicating a manual inspection rejection probability  $\geq 30\%$  and < 70%, may be included as an “acceptable unit” in a test set, if desired.

検査セットを使用する場合は、粒子が容器と栓の間に挟み込まれるかも知れないので、使用前および使用後に粒子の存在を確認することが良いやり方である。自由に動く粒子を確認できない場合は、その単位容器を使用すべきではなく、その後の計算からそれを排除すべきである。このようなことが起こった時、超音波水槽を使用することで、その粒子を自由に動くようにすることが出来る可能性がある。もし、これで粒子を自由に状態に出来なかった場合は、その単位容器は交換すべきである。各検査セットにおける欠陥単位容器の数は、不適合に関わるバイアスをさけるために、約 10% に制限すべきである [51]。許容される（訳注：合格と判定されるべき）容器は、予め決定されたマニュアルの目視検査 POD < 0.3 または DR of < 30% を持つように特定されるであろう。マニュアルによる不適合確率が  $\geq 30\%$  でかつ < 70% を示す、許容 “グレーゾーン” 内に落ちる粒子基準品は、もし望むのであれば、その検査セットの “acceptable unit” として含めることをしてもよい。

It is important to prepare a written procedure for the creation and maintenance of standards. This procedure should define the qualification criteria, appropriate storage conditions, periodic examination and requalification, expiration, and sample custody during use. Test sets should be approved by the quality unit. The container in which the specific particle set is stored must be clearly labeled with the test set identification information.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

基準品の作成 (creation) と維持に関しての手順書を作成することが重要である。この手順は、適格性評価基準、適正な保管条件、定期的な検査と適格性再評価、有効期限、および使用中のサンプル管理 (sample custody) を規定すべきである。検査キットは、品質部門が承認すべきである。その特定の粒子セットを保管する容器は、当該検査セットを特定する情報を明確に表示すること。

## 7.6 Types of Test Sets (検査セットのタイプ)

The particle detection threshold can be determined for a specific inspection method and product/package combination. It is a standard curve of detection probabilities at various particle types and sizes in an approximate range of 100–500  $\mu\text{m}$  (with recommended increments of 100  $\mu\text{m}$ ). Fibers are typically observed in sizes  $> 500 \mu\text{m}$ . The typical size range of particles used in threshold studies incorporates a variety of particle types and densities that are typically found in the manufacturing environment.

粒子の検出閾値を、特定の検査法および製品／包装の組み合わせについて決定出来る。それは、100–500  $\mu\text{m}$  (100  $\mu\text{m}$  の目盛の刻みが推奨される) の適切な範囲での各種の粒子タイプおよびサイズでの検出の確率に関しての標準曲線となる。繊維は、一般的に  $> 500 \mu\text{m}$  の大きさと観察される。閾値調査に使用される代表的な粒子の大きさの範囲は、各種の粒子タイプと、製造環境で一般的にみられる各種の粒子タイプや密度 (densities) を挿入する。

Threshold studies are conducted to determine the sensitivity of manual inspection methods, using a range of particle sizes, in a blinded study that yields the particle-size detection capabilities of a defined group or of an individual inspector. The threshold studies indicate that the method of inspection is valid and appropriate if particle detection is reproducible in detecting particles within the range of 150–250  $\mu\text{m}$  (500–2000  $\mu\text{m}$  for fibers). Threshold studies are also useful as an assessment tool when evaluating or qualifying visual inspection staff on a specific method with fixed testing parameters. Detection threshold studies are typically the first step in evaluating the performance of any new inspection method.

閾値調査は、マニュアルの検査法の感度を決定するために行われる。この調査は、広範囲の粒子サイズを使用して、規定されたグループ (defined group) あるいは個々の検査員の粒子サイズ検出能力を得られるブラインド調査で行われる。閾値調査は、もし粒子検出が、150–250  $\mu\text{m}$  (繊維に対しては 500–2000  $\mu\text{m}$ ) の範囲内で、粒子の検出に再現性を有すれば、その検査方法は妥当であり、かつ適切であることを示すものである。閾値調査は、また、固定された試験パラメータを持つ規定された方法での目視検査スタッフの評価 (evaluating) と適格性確認 (qualifying) に際しての評価ツール (assessment tool) としてもまた有用なものである。検出閾値 (detection threshold) 調査は、ある新たな検査方法の性能の評価における最初のステップとして代表的なものである。

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

Depending on product and/or presentation, rejects in the test set should represent all defects anticipated for a given container type or product family. For particles, use a bracketed range of types (densities) and sizes from near the visual detection threshold range to the largest routinely observed in the pool of rejects. For an individual manual test set, it is important that all containers and stoppers are of the same type, and the samples are blinded. UV ink (invisible to the inspectors) may be used to mark all containers. Alternatively, bar codes or other coded labels may be used. Manual test sets can be used initially to qualify or periodically to re-qualify human inspectors. These test sets may also be used for direct comparison to semi-automated or automated inspection methods.

製品や表示によっては、検査セットのリジェクト（訳注：検査セットのうち、検査で不適合と判定すべき標準品のことか？）は、ある与えられた容器タイプあるいは製品ファミリーについて予想される全ての欠陥を示すべきである。粒子に関しては、タイプ（密度；densities）と大きさ（サイズ）は、目視検査閾値の範囲近くから、排出品のプール（排出品の溜まりの部分）で日常的にみられる最大なものまでの bracketed range（訳注：範囲の最大と最少という両端の値のみ？）を使用する。個々のマニュアル検査セットに対して、全ての容器及び栓が同じタイプで、かつサンプルがブラインドされていることが重要である。UV インク（検査員には見えない）が、全ての容器のマーク付けに使用されるであろう。あるいは、バーコードまたは他のコード化されたラベルを使用できる。マニュアルの検査セットは、検査員の適格性評価のために最初に、あるいは定期的な適格性再評価に使用することが出来る。それらの検査セットはまた、半自動あるいは全自動の検査方法の直接比較にも使用されるであろう。

If significantly different formulations (e.g., clear solution, suspension, lyophilized) or packages (e.g., clear vials, amber vials, ampoules, syringes) are produced at the same facility, separate test sets should be prepared for each combination.

大きく異なった処方（例えば、澄明な溶液、懸濁液、凍結乾燥）や包装（例えば、澄明なバイアル、褐色のバイアル、アンプル、シリンジ）が、同じ製造所で生じない限りは、それぞれの検査セットは、各組合せについて調製すべきである。

### 7.7 Training and Qualification of Human Inspectors（検査員の訓練と適格性評価）

Before training, potential inspectors should be tested for visual acuity [\[60\]](#) and color perception. Near-vision performance should be the equivalent of 20/20 with no impairment of color vision. Both the Snellen and Jaeger charts are useful for verifying visual acuity; they test far and near vision, respectively. Training should include a phased approach with a specified number of



この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

training hours expected for each segment. Initially, train the potential inspectors with defect photographs or a video library and clear written descriptions.

訓練を行う前に、検査員候補者 (potential inspectors) は視力 (visual acuity) [60] と色知覚 (color perception) について検査を行うべきである。近くを見る能力 (near-vision performance) は、色覚 (color vision) の障害を持たない場合、20/20 に同等であること。Snellen チャートおよび Jaeger チャートの両方とも、視力を確認するために有用なものである。 ; それらは、それぞれ近視および遠視を検査するものである。訓練は、各セグメントに期待されている規定された訓練時間での段階に別けた (phased approach) を含むこと。最初に、欠陥写真あるいはビデオライブラリ、および明確に文書化された記述で検査員候補者を訓練する。

Utilize subject matter experts to mentor and provide hands-on training with defect standards for the specified method. Reinforce mental or silent counting and follow the paced sequence to achieve consistent inspection timing. Stress the importance of strict adherence to the inspection process (procedure, sequence, and timing). Address inspector fatigue in the qualification process by testing under worst case conditions (i.e., at the end of a typical inspection shift). Train all inspectors (QC, QA, and Production) with common procedures used for 100% inspections and AQL inspections. All inspection practices should be standardized and consistently executed across all inspection groups.

規定された方法に関して、助言を仰ぐために、そのことについての専門家 (subject matter experts) を利用し、欠陥標準品での実地研修 (hands-on training) を行う。mental or silent counting (訳注: 心の中で数えるか、あるいは黙って数えること) を強化させ、恒常的な検査タイミングを達成のためのペースを持った順序 (paced sequence) に従わせる。検査方法 (手順、順番、およびタイミング) の厳密な遵守の重要性を強調する。ワーストケース条件の下で (すなわち、代表的な検査シフトの終わりの時点で)、適格性評価プロセスの検査員疲労 (inspector fatigue) を取り上げる。全数検査 (100% inspections) と AQL 検査に使用される共通の手順で全ての検査員 (QC, QA, および製造の各部門) を訓練する。全検査グループについて標準化を行い、検査のやり方は全て、常に横断的に実行すべきである。

Qualification should be performed for each product type and package that the inspector will encounter. A bracketed or matrix approach can be used to simplify qualification of products with similar physical or visual characteristics such as container type and size, formulation type, product viscosity, color, and others. It is common to initially train and qualify personnel on clear solutions in clear containers (if produced at the facility) and then expand their expertise to inspections of more difficult formulations or presentations.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

適格性評価は、検査員が遭遇する各製品のタイプと包装について行うこと。ブラケット (bracketed) あるいはマトリックス (matrix) アプローチを、製品の適格性評価を単純化するために使用することが出来る。これは、例えば、容器のタイプとサイズ、処方タイプ、製品の粘度、色、その他といったような同じ様な物理的あるいは視覚上の特性 (visual characteristics) を持つ製品をグループ化してゆく方法である。最初に、(もしそれが同じ工場で製造されたならば) 透明な容器中の透明な液について、検査員の訓練と適格性の評価を行うことが一般的であり、ついて、より複雑な処方あるいは形態 (presentations) の検査とへその経験を広げて行く。

## 7.8 Inspector Qualification Requirements (検査員の適格性確認要求)

The qualification of all inspection personnel utilizes a manual test set to be inspected under normal operating conditions and inspection critical parameters, including inspection timing and sequence, physical environment, and inspection duration. Three successful inspections of the test set are recommended to demonstrate consistent performance for initial qualification of new inspectors. Suggested acceptance criteria for each defect class are 100% detection of critical defects,  $\geq 80\%$  detection of major defects, and  $\geq 70\%$  detection of minor defects. A limit is also needed for false rejection, with a recommended target of less than 5% falsely rejected good units.

全ての検査員の適格性評価は、通常の作業条件と、検査の重要パラメータ (inspection critical parameters) の下で、検査をすべきマニュアルの検査セット (manual test set) を利用する。これには、検査タイミングと順序 (inspection timing and sequence)、物理的な環境 (physical environment)、および検査の長さ (inspection duration) が含まれる。新たな検査員のイニシャル (初回) の適格性評価の恒常的能力 (consistent performance for initial qualification) を証明するには、検査セットの連続3回の成功裏の検査が推奨される。各欠陥クラスでの示唆される許容判断基準値 (suggested acceptance criteria) は、致命欠陥 (critical defects) で 100%検出、重大欠陥 (major defects) で  $\geq 80\%$ 検出、軽微欠陥 (minor defects) で  $\geq 70\%$ 検出である。誤って不適合 (false rejection) とすることに対しても限度値が必要であり、その推奨値は、5%の良品の単位容器不適合率 (falsely rejected good units) である。

## 7.9 Requalification (適格性再評価)

Inspectors should be requalified at least annually. Requalification includes vision testing and testing with at least one product/test set configuration. A single successful inspection of the test set is sufficient for requalification. Requalification may also be necessary in the event that poor performance is observed during routine inspection or if the inspector has been away from the inspection operation for an extended period of time (e.g., 3 months).

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

検査員は少なくとも年 1 回は適格性の再評価を受けるべきである。適格性再評価は、視力検査 (vision testing) と、少なくとも年 1 回の 1 つの製品／検査セットの形態での試験 (testing) を含めること。適格性の再評価に関しては、試験セットへの 1 回の検査適合で十分である。適格性再評価は、次のような場合にも必要である。①日常の検査で、能力が劣っていることが観察された場合。②その検査員が、長期間（例えば、3 ケ月間）検査作業から離れていた場合。

If an inspector fails the requalification test, a retraining process should be initiated to identify the root cause and allow the inspector to receive additional instruction. After this process has been completed, the inspector may attempt to meet the acceptance criteria one additional time. If the inspector fails, he or she may attempt to qualify again after a specified time period.

もし検査員が適格性再評価で不合格となったならば、その根本原因を特定するために再訓練プロセスを開始し、その検査員が追加の指導を受けられるようにすること。このプロセスが完了したのち、当該検査員をある追加の時点で、許容判断基準に適合しているかを調べることになるであろう。もし、当該検査員が不適合となったら、その者は、規定された期間の後に、再び適格性の再評価を行うことになる。

## 8. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS (結論と推奨)

Visual inspection for particles and other visible defects continues to be an important part of the manufacturing process for injections. Chapter <790> provides a useful reference method and acceptance criteria for visible particulates in injections. Successful execution of visual inspection requires an understanding of the inspection process and careful control of inspection conditions. Inspectors must be trained to ensure consistent, high-quality performance. Alternative inspection methods, either semi-automated or fully automated, may be used in place of manual inspection methods. Where machine methods are used, the equipment must be validated to demonstrate equivalent or better performance when compared to manual inspection. The use of test sets that contain standard defects is an important element in inspector training and qualification, as well as machine validation. Good product development will lead to a stable product with a lower risk of particle formation. Identification of the type or types of particles found during product development and routine manufacturing is an important aid in source identification and reduction. Inspection results should be trended to further aid in continuous process improvement with the ultimate goal of defect prevention.

微粒子および他の可視的な欠陥に対する目視検査は、注射剤の製造工程の重要な部分の一つであることは、今後も続くものである。Chapter <790> は、注射剤中の可視的粒子の有用な基準方法 (reference

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

method) と許容判定基準を提供している。目視検査の成功裏の遂行は、検査プロセスの理解と、検査条件の注意深い管理を必要とする。検査員は、恒常的に高い質を持った能力を保証するように訓練をしなければならない。半自動、あるいは全自動の何れかは別として、代替となる検査方法は、マニュアルによる検査方法の代わりとして使用されるであろう。機械的な方法を使用する場合は、その機器はマニュアルの検査と比較して、同等あるいはそれ以上の性能を持つことをバリデートしなければならない。標準の欠陥品を含む検査セットの使用は、機械のバリデーションと共に、検査員の訓練と適格性評価の重要な要素である。良好な製品開発とは、粒子形成の低いリスクを持つ安定した製品を導くものであろう。製品開発中および日常生産中の粒子のタイプ（単数ないし複数）の同定は、その発生源の特定や減少における重要な助けとなる。検査結果は、トレンドの分析を行うべきである。これは、欠陥の防止という最終的なゴールに向けての、継続的なプロセス改善 (continuous process improvement) における更なる助けのためになる。

## 9. REFERENCES

1. Madsen RE, Cherris RT, Shabushnig JG, Hunt DG. Visible particulates in injections—a history and a proposal to revise *USP general chapter Injections* 〈1〉. *Pharmacoepial Forum*. 2009;35(5):1383–1387.
2. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 43. Identification and Classification of Nonconformities in Molded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing. 2013.
3. Cherris RT. Visual inspection life cycle of particulate and container-closure defect control. PDA Visual Inspection Forum, 2011. Bethesda, MD.
4. Delly JG. Diffraction lines: the eyes have it. *Microscope*. 1989;37:195–211.
5. Shabushnig JG, Melchore JA, Geiger M, Chrai S, Gerger ME. A proposed working standard for validation of particulate inspection in sterile solutions. PDA Annual Meeting. Philadelphia, PA: 1995.
6. Borchert SJ, Abe A, Aldrich DS, Fox LE, Freeman J, White RD. Particulate matter in parenteral products: a review. *J Parenter Sci Technol*. 1986;40:212.
7. Thomas WH, Lee YK. Particles in intravenous solutions. *New Zealand Med J* 1974;80:170.
8. Turco S, Davis NM. Clinical significance of particulate matter: a review of the literature. *Hosp Pharm*. 1973;8:137.
9. Groves MJ, deMalka SR. The relevance of pharmacopeial particulate matter tests. *Drug Dev Commun*. 1976;2:285.
10. Groves MJ. *Parenteral Products: The Preparation and Quality Control of Products for Injection*. London, England: William Heinemann Medical Books, 1973.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

11. Groves MJ. *Particulate Matter: Sources and Resources for Healthcare Manufacturers*. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, 1993.
12. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Tech*. 2013;67(3):186-200.
13. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, Bistran, BR, Driscoll DF. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62:1177–1183.
14. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65:73–80.
15. Garvin JM, Gunner BW. Intravenous fluids: a solution containing such particles must not be used. *Med J Austr*. 1963;2:140.
16. Garvin JM, Gunner BW. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Austr*. 1964;2:1.
17. Burton JF, Zawadzki ES, Wetherell HR, Moy TW. Mainliners and blue velvet. *J Forensic Sci*. 1965;10:466.
18. Richman S, Harris RD. Acute pulmonary edema associated with librium abuse. *Radiology*. 1972;103:57.
19. Douglas FG. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1971;75:865.
20. Jones BS, Brancaccio FA, Rodriguez GA. Dyspnea and bilateral interstitial pulmonary infiltrates in an intravenous drug user. *BUMC Proceedings*. 2002;15:430–432.
21. Brewer JH, Dunning JF. An in vitro and in vivo study of glass particles in ampoules. *J Amer Pharm Assoc*. 1947;36:289–293.
22. Schoenberg MD, Gillman PD, Mumaw V, Moore RD. Proliferation of the reticuloendothelial system and phagocytosis. *Exp and Mol Pathol*. 1963;2:126.
23. Hozumi K, Kitamura K, Kitade T, Iwagami S. Localization of glass particles in animal organs derived from cutting of glass ampoules before intravenous injection. *Microchem*. 1983;28:215.
24. Brekkan A, Lexow PE, Woxholt G. Glass fragments and other particles contaminating contrast media. *Acta Radiol*. 1975;16:600.
25. Liu JF, Su ZK, Ding WX. Quantitation of particulate microemboli during cardiopulmonary bypass: experimental and clinical studies. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(6):1196–1202.
26. Walpot H, Franke WP, Burchard WG, Agternkamp C, Muller FG, Mittermayer C, Kalff G. Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model. *Anaesthetist* [in German]. 1989;38(11):617–621.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

27. Jones ML, Warren JS. Monocyte chemoattractant protein 1 in a rat model of pulmonary granulomatosis. *Lab Invest.* 1992;66(4):498–503.
28. Bautista AP, Schuller A, Spolarics Z, Spitzer JJ. In vivo latex phagocytosis primes the Kupffer cells and hepatic neutrophils to generate superoxide anion. *J Leukocyte Biol.* 1992;51(1):39–45.
29. Gentile F, Curcio A, Indolfi C, Ferrari M, Decuzzi P. The margination propensity of spherical particles for vascular targeting in the microcirculation. *J Nanobiotech.* 2008;6–9.
30. Repa I, Moradian GP, Dehner LP, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, Wright DB, Katikov H, Johnson P, Chrenka B. Mortalities associated with use of a commercial suspension of polyvinyl alcohol. *Radiology.* 1989;170:395–399.
31. Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40–120 um tris-acryl gelatin microspheres. *J Vascul Intervent Radiol.* 2004;15(2):197–200.
32. Siskin GP, Englander M, Strainken BF, Ahn J, Dowling K, Dolen EG. Embolic agents used for uterine fibroid embolization. *Am J of Roentgen.* 2000;175(3):767–773.
33. Wijeyaratne SM, Ubayasiri RA, Weerasinghe C. Fatal pulmonary embolism of polyvinyl alcohol particles following therapeutic embolisation of a peripheral arteriovenous malformation. *BMJ Case Reports* 2009.
34. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition. *Chest.* 1999;115:892–895.
35. Injectable Drug Delivery: Probing the Route of Growth. *Datamonitor.* London. January 2004.
36. FDA. Sterile Drug Process Inspections. Compliance Program Guidance Manual, Program 7356.002A.  
2012.<http://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm125409.pdf>
37. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (PQS). 2008.[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Presentation/Q10\\_General\\_Presentation.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Presentation/Q10_General_Presentation.pdf)
38. ANSI/ASQ. Z1.4 sampling procedures and tables for inspection of attributes. Milwaukee, WI: American Society for Quality; 2013.
39. International Organization for Standardization. Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. Geneva, Switzerland: ISO; 1999.

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

40. Japanese Industrial Standard. JIS Z 9015–1 Sampling procedures for inspection by attributes –Part 1: sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. Tokyo: Japanese Standards Association; 2006.
41. Shabushnig JG, Leversee RL. A survey of industry practice for the visual inspection of injectable products (preliminary report). PDA Visual Inspection Forum. Berlin: 2008.
42. FDA. Advisory to Drug Manufacturers: Formation of Glass Lamellae in Certain Injectable Drugs. 2011. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm248490.htm>
43. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8 Pharmaceutical Development. 2008. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/Training/ICH\\_Endorsed\\_Training\\_Events/ASEAN\\_training\\_on\\_Q8\\_Q9\\_Q10\\_Guidelines/Q8\\_Pharma\\_development\\_JL.Robert.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/ICH_Endorsed_Training_Events/ASEAN_training_on_Q8_Q9_Q10_Guidelines/Q8_Pharma_development_JL.Robert.pdf)
44. Chang BS, Hershenson S. Practical approaches to protein formulation development. In Carpenter JF, Manning MC, eds. *Rational Design of Stable Protein Formulations - Theory and Practice*. New York: Kluwer Academic Press/Plenum; 2002:1–25.
45. Barber TA. *Pharmaceutical Particulate Matter: Analysis and Control*. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press; 1993:243–246.
46. Haleblan JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical implications. *J Pharm Sci*. 1975;65(8):1269–1286.
47. Jenke D. An extractables/leachables strategy facilitated by collaboration between drug product vendors and plastic material/system suppliers. *Pharm Sci Tech*. 1986;61(1):17–33.
48. Dimpleby V. Glass for pharmaceutical purposes. *J Pharm Pharmacol*. 1953;5:969.
49. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia 8.2 / Ph. Eur. Chapter 2.9.20 Particulate Contamination: Visible Particles. Strasbourg, France: EDQM; 2014.
50. Japanese Pharmacopoeia. JP 16. 6.06 Foreign Insoluble Matter Test, Tokyo, Japan, 2014.
51. Wolfe JM, Horowitz TS, Van Wert MJ, Kenner NM, Place SS, Kibbi N. Low target prevalence is a stubborn source of errors in visual search tasks. *J Exper Psych*. 2007;136(4):623–638.
52. Rich AN, Kunar MA, Van Wert MJ, Hidalgo-Sotelo B, Horowitz TS, Wolfe JM. Why do we miss rare targets? Exploring the boundaries of the low prevalence effect. *J Vision*. 2008;8(15):1–17.
53. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 27. Pharmaceutical Packaging Integrity. 1998. <https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=1185>

この資料は USP の（案）であり、最終的な内容ではありません。判断と行動には、最新の USP の参照が必要です。

54. Moll F, Doyle DL, Haerer M, Morton Guazzo D. Validation of a high-voltage leak detector for use with pharmaceutical blow-fill-seal containers – a practical approach. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1998;52(5):215-227.
55. Duncan D. Results from 100% container closure integrity inspection for sterile vials. *PDA Visual Inspection Forum.* Bethesda, MD: 2013.
56. Prinz H. Particle detection in freeze dried and suspension products: new technology. *PDA Visual Inspection Forum.* Bethesda, MD: 2011.
57. Melchore JA, Berdovich D. Considerations for design and use of container challenge sets for qualification and validation of visible particulate inspection. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2012;66(3):273–284.
58. Knapp JZ, Kushner HR. Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures. *J Parenter Sci Technol.* 1980;34(1):14–61.
59. Knapp JZ, Kushner HR. Implementation and automation of a particle detection system for parenteral products. *J Parenter Sci Technol.* 1980;34(5):369–393.
60. Houf JW. Understanding near vision eye tests. *The NDT Technician.* 2009;8(4):1.▲USP39

End Of File (2015 年 06 月 03 日)