

USP Pharmacopoeia Forum,41(6) (Nov. Dec., 2015) In-Process Revision:

<1790> VISUAL INSPECTION OF INJECTIONS (注射剤の目視検査)

訳者注：本文書は Forum,41(1) Jan-Feb. , 2015 に掲載された内容のパブコメに基づく修正案である。

この修正前 (Forum,41(1)) に掲載された内容の対訳文は、下記アドレスに掲載された文書を参照されたい。:

http://lifescientia.com/?page_id=21

2015/06/03 15-011_対訳版_USP_1790_案_注射剤の目視検査 (64 頁)

修正前後の内容の比較は、米国の製薬業界内の注射剤の異物検査の考え方を知る上で参考になると考えられる。

BRIEFING (状況説明)

<1790> Visual Inspection of Injections. (注射剤の目視検査)

The General Chapters—Dosage Forms Expert Committee proposes this new 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.

「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) に影響を与えると考えられる「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—C160024

Comment deadline: January 31, 2016

この文書は USP のモノグラフの改定案です。最終的な内容は最新の SUP によりご確認を下さい。

【 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、多くの箇所ですら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ので、原文を読まれることをお勧めする。なお、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。：

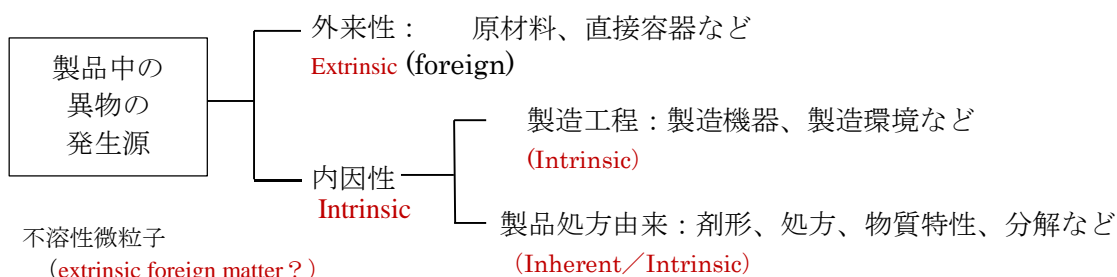
注射剤（輸液を含む）の不溶性微粒子とは、これらの製品中に意図することなく混入した、気泡ではない容易に動く、外来性、不溶性の微粒子である。

「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。



この USP 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場合がある。この [リンク部分](#) を参照のこと

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。

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

Add the following:

▲<1790> VISUAL INSPECTION OF INJECTIONS

注射剤の目視検査

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 USP の章について)	6
1.3 Defect Prevention (欠陥品発生の防止)	7
2. INTRODUCTION (緒言)	8
2.1 Inspection Process Capability (検査工程の能力)	8
2.2 Patient Risk (患者が受けるリスク)	10
2.3 History of Compendial Inspection Standards (公定書での検査基準の歴史)	13
3. TYPICAL INSPECTION PROCESS FLOW (代表的検査工程フロー)	14
3.1 100% Inspection (全数検査)	14
3.2 Acceptance Sampling and Testing (許容されるサンプリングと検査)	16
3.3 Remediation and Alternative Practices (改善および変法の規範)	20
REINSPECTION (再検査)	20
TWO-STAGE INSPECTION (二段階検査)	21
4. INSPECTION LIFE-CYCLE (検査ライフサイクル)	23
4.1 Extrinsic, Intrinsic or Inherent Particles (外来性、内因性、あるいは製品固有粒子)	23
4.2 Prevention of Particulates (粒子混入の防止)	26
ROBUST DESIGN DURING DEVELOPMENT (開発時の頑健性の設計)	26
COMMON SOURCES OF INTRINSIC PARTICULATES (内因性粒子の共通する発生源)	30
FORMULATION COMPONENTS (処方成分)	30
PACKAGING COMPONENTS (包装資材)	32
4.3 Particulate Removal by Component Washing (直接容器の洗浄による粒子の除去)	33
GLASS CONTAINERS (ガラス容器)	33
ELASTOMERIC CLOSURES (ゴム栓)	34
GLASS HANDLING (ガラスの取扱い)	35
EQUIPMENT PREPARATION (機器の準備)	36
FILLING LINE (充填ライン)	37
4.4 Trending (トレンドの確認)	38

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

5. INTERPRETATION OF INSPECTION RESULTS (検査結果の解釈)	40
5.1 Defect Classification (欠点のクラス分け)	40
5.2 Unique Product and Container Considerations (特殊な製品と容器への考慮)	42
LYOPHILIZED PRODUCT (凍結乾燥製剤)	42
POWDER PRODUCT (粉末製剤)	43
EMULSION AND SUSPENSION PRODUCT (エマルジョンおよび懸濁製剤)	44
AMBER CONTAINERS (褐色容器)	44
TRANSLUCENT PLASTIC CONTAINERS (透明プラスチック容器)	44
LARGE-VOLUME CONTAINERS (大容量容器)	45
COMBINATION PRODUCTS (コンビネーション製品)	45
6. INSPECTION METHODS AND TECHNOLOGIES (検査方法と技術)	46
6.1 Manual Visual Inspection (ヒトによる目視検査; MVI)	46
CRITICAL PROCESS PARAMETERS IN MVI (MVI での重要な工程パラメータ)	46
INSPECTOR FATIGUE AND ERGONOMIC CONSIDERATIONS (検査員の疲れと、人間工学的考察)	50
6.2 Semi-Automated Visual Inspection (半自動目視検査)	51
CRITICAL PROCESS PARAMETERS FROM SEMI-AUTOMATED INSPECTION (半自動目視検査での重要プロセスパラメータ)	53
6.3 Automated Visual Inspection	54
LIGHT-OBSCURATION METHODS (光遮蔽法)	55
IMAGING METHODS (画像解析法)	56
OTHER TECHNOLOGIES	57
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)	58
7.1 Standards (基準類)	58
7.2 Preparing Defect Standards (欠陥標準品の作成)	59
7.3 Particle Types (粒子のタイプ)	60
7.4 Rejection Probability Determination (不合格の確率的な決定)	60
7.5 Test Sets (試験セット)	61
7.6 Types of Test Sets (検査セットのタイプ)	63
7.7 Training and Qualification of Human Inspectors (検査員の訓練と適格性評価)	65
7.8 Inspector Qualification Requirements (検査員の適格性要求)	66
7.9 Requalification (適格性再評価)	67
8. PRODUCTS IN DISTRIBUTION (流通過程における製品)	67
9. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS (結論と推奨)	71
REFERENCES (文献)	72



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. Particulate matter is defined in *Particulate Matter in Injections* (788) as “mobile undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions.” Visual inspection is a probabilistic process and the specific detection probability observed for a given product for visible particles will vary with differences in product formulation, particle characteristics, and package design. The methods discussed in this chapter are also applicable to the detection of other visible defects not the subject of *Visible Particulates in Injections* (790), but critical to a qualified, comprehensive inspection process.

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。異物 (particulate matter) は、*Particulate Matter in Injections* (788)に次のように定義されている。：

“mobile undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions.” ;

(気泡以外の移動する不溶性の粒子であって、溶液中の存在が意図していないもの)

目視検査は、確率的なプロセスであり、可視的粒子に関してある与えられた製剤で観察された特定の検出確率は、製剤の処方、粒子の特性、および包装デザインでの違いで変化する。この章で議論する方法は、*Visible Particulates in Injections* (790)の主題に該当しないが、適格性が評価された、広汎な検査プロセスでは重要な、他の目視で認められる欠点の検出にもまた適用できる。

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 (I), as well as other product characteristics such as fill level, discoloration, or clarity may also be 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 and permitted by the pharmacopeia.

これには、（これだけに限定されるものではないが）次のようなものが含まれる。これらはいずれも製品の無菌性を損なう可能性を持つものである：

- ・クラックのような容器完全性の欠陥
- ・栓の位置不良 (misplaced stoppers)
- ・不完全なシール (incomplete seals)

充填のレベル、変色 (discoloration) あるいは澄明性 (clarity) のような他の品質特性と共に、付加的に容器の欠陥 (1) もまた目視検査中に発見される可能性がある。それに加えて、不適合の単位容器 (non-conforming units) もまた、この章で述べられている方法を使用して排除されるであろう。それらのその他の (訳注：異物以外の) 品質特性の検査は、しばしば、粒子 (particles) の検査と同時に行われる。この章の主要な力点は、ヒトによる基準検査方法 (manual reference inspection method) である。；しかしながら、半自動および全自動の方法 (semi-automated and automated methods) もまた、(訳注：この USP の) 薬局方で議論され、そして許容されている。

1.2 Related Chapters (関係する USP の章について)

Injections and Implanted Drug Products (1) provides an overview of injectable dosage forms and the quality tests associated with them. Another chapter, (790), has been added to the *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 *Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* (787), (788), and *Particulate Matter in Ophthalmic Solutions* (789). *Measurement of Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* (1787) and *Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions* (1788) provide additional supporting information on measurement methods for subvisible particles.

Injections and Implanted Drug Products (1)は、注射剤 (injectable dosage forms)、およびそれに関連した品質試験の概観 (overview) を与えている。その他の章の(790)が、*USP-NF* に加えられており、注射剤の日常的な検査手順の、(訳注：次のような) 明瞭な定義 (clear definition) を与えている。；the goal is to comply with the expectation that products be essentially free of visible particulate matter.

(ゴールは、その製品が可視的粒子から、本質的にフリーであることの期待に適合することである)。

更に、肉眼では見えない粒子 (subvisible particulates) の検出についての情報が、*Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections* (787), (788)、および *Particulate Matter in Ophthalmic*

Solutions (789)に与えられている。

Measurement of Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections (1787) および *Methods for the Determination of Particulate Matter in Injections and Ophthalmic Solutions* (1788)は、肉眼では見えない粒子 (subvisible particulates) の測定方法についての追加的な裏付けの情報を与えている。

1.3 Defect Prevention (欠陥品発生の防止)

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 (2). 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.

この章は、可視的粒子の証拠を示す製品の単位容器の検出と除去に焦点を合わせているが、それらの汚染を防ぐための必要性を見落とすべきではない。マニュアルあるいは自動の、検査プロセスは、全ての可視的粒子 (visible particulate matter) または他の可視的な欠点 (visible defects) の完全な除去を保証することはできない。環境の管理とともに、良好なプロセスおよび製品の設計 (good process and product design) は、低い粒子負荷 (low particle burden) を持つ製品の信頼性ある製品を保証するために不可欠なものである。このプロセスを通しての欠陥の制御を保証にすることを、製造業者は、注射剤のライフサイクル・アプローチ (inspection life-cycle approach) で考えるべきである(2)。このアプローチは、入荷原料規格 (incoming component specifications) に基づいた品質特性を開発し、その後には処方成分-レベル許容試験 (component-level acceptance testing) を続いて行うことから開始される。それは、原材料準備および製品充填の方法 (component preparation and product-filling procedures) にまで及び、引き続き充填した製品の全数の工程内検査 (100% in-process inspection of filled product) へと続き、最終製品 (finished product) の最終的な規格に許容するかのサンプリングと試験で終了する。

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 receipt and before filling. Stability and retention sample inspection, customer complaint evaluation, and

in-house investigative procedures support this integrated approach. The inspection life-cycle is composed of, and supported by, sub-cycles involving qualification, maintenance, personnel training, defect characterization by forensic analytical methods, 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.

容器および栓のような、購入された ready-to-use (そのまま使える) の資材に対しても、受け取り後および充填前に、その後 (訳注: メーカーで清浄化した後の) 粒子除去に対する機会がない場合には、このアプローチを及ぼさなければならない。安定性および保管サンプル (stability and retention sample inspection)、消費者からの苦情 (customer complaint evaluation) および自家の調査方法 (in-house investigative procedures) は、この統合化されたアプローチ (integrated approach) を支援するものである。検査のライフサイクル (inspection life-cycle) は、次のような事項を伴うサブサイクルから構成され、そして支援されている。

- 適格性評価 (qualification)
- 保全 (maintenance)
- 職員の訓練 (personnel training)
- フォーレンジック分析法による欠陥の特徴づけ (defect characterization by forensic analytical methods)
- 各重要区域内での基準品の使用 (the use of standards within each of the critical areas)

ライフサイクルの最終的な要素は、それらのプロセス区域の各々からのトレンドとデータ・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) を支援するメカニズムを生じさせることである。

2. INTRODUCTION (緒言)

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 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 long standing 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, processing capability and the probabilistic nature of the inspection process.

注射剤の目視検査は、注射剤による治療中に患者に対して、意図しない粒子を投与することを最小化するために、必要である。そのような検査はまた、クラックや不完全なシールといったような完全性を脅かし、そのために当該製品の無菌性に対するリスクを有するような容器を排除する機会を与えるものである。そのようなことは非常に低い発生頻度とランダム性を有しているにも関わらず、それらの欠陥を検出することが切望されるのは、各最終単位容器を検査（全数検査；100% inspection）するという、長年にわたる期待（long standing expectation）により生じているものである。欠陥品ゼロ（zero defects）がゴールであり、かつこのことを継続的なプロセスの改善の駆動力とすべきではあるが、欠陥品ゼロ（zero defects）は、現在与えられている包装資材（packaging components）、プロセス能力（processing capability）および検査工程の持つ確率的な性質（the probabilistic nature of the inspection process）から生じる可視的粒子に関しては、容易な規格ではない。

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. Understanding human performance is therefore critical to establishing visual inspection criteria. Individual receptors in the eye have a theoretical resolution of 11 μm , but typical resolving power is reported as 85–100 μm (3). Analysis of inspection results pooled from several studies (4–6) conducted with standards prepared with single spherical particles show that the probability of detection for a seeded sample with a single 50- μm particle in a clear solution contained in a clear 10-mL vial utilizing diffuse illumination between 2,000 and 3,000 lux is only slightly greater than 0%.

検出のプロセスは、確率的なもの（probabilistic）である。： 検出の可能性は、粒子径（particle size）、形状（shape）、色（color）、密度（density）、反射性（reflectivity）の累積関数となる。それゆえ、ヒトの特性の理解（understanding human performance）は、目視による検査の判定基準を確立するために重要である。人の目のレセプターは、11 μm の論理的な分解能をもっているが、代表的な解像力（resolving power）は、85–100 μm であると報告されている(3)。単一の球形粒子で作成された標準品で行われた幾つかの研究(4–6)からプールされた検査の分析では、以下の事項が示された。

サンプル：透明な 10 mL 容量のバイアルに含まれる、透明な容器に

単一の 50 μm の粒子を接種

照明条件：2,000 ~ 3,000 lux の拡散照明（diffuse illumination）を使用

検出結果：0 % よりわずかに大きい

The detection probability increases to approximately 40% for a seeded standard with a 100- μm particle and the threshold for routine, reliable detection ($\geq 70\%$ probability of detection) of individual visible particles is often near 150 μm in diameter (4) and typically exceeds 95% for particles that are 200 μm and larger. Thus, in a qualified visual inspection system, the vast majority of particles that might go undetected and be introduced into the pharmaceutical supply chain will be smaller than 200 μm . Changes to the container (e.g., increasing size and opacity), formulation (e.g., color and clarity), fill level, and particle characteristics beyond size (e.g., color, shape, and density) will all affect the probability of detection which can be achieved for a specific product and package (6).

接種する標準を 100- μm 粒子にまですると、検出確率 (detection probability) は約 40% にまで増加する。個人の可視的粒子の日常的な信頼性のある検出 (70% 以上の検出確率) の閾値 (threshold) は、しばしば、直径 150 μm 近くになり、一般的には 200 μm 以上の粒子となると信頼性のある検出 (70% 以上の検出確率) の閾値 (threshold) は、95% を超えた (4)。それゆえ、適格性が評価された目視による検査システムでは検出されず、その結果として医薬品流通チェーンに入ってくる粒子の圧倒的多数は、200 μm 未満の粒子であろう。次のような変更は、ある製品と包装で達成することのできる検出確率に影響を与えるものであろう (6)。; 容器 (例えば、サイズや不透明さの増加)、処方 (例えば、色、透明性 (clarity))、充填のレベル (訳注: 充填量による液面高)、および大きさを超えるような粒子の特性 (例えば、色、形状、および密度)

2.2 Patient Risk (患者が受けるリスク)

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 (7-13). 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, 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 (14,15).

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、患者への外来性粒子 (extraneous particles) の影響を考えなければならない。この問題についての多くのレビューが利用

可能である(7-13)。注射での外来性粒子の意味合いは、多くの因子により決定される。これには粒子の大きさと数、その(訳注:粒子を構成する)物質の構成、微生物学的な汚染の可能性、投与経路、意図している患者の集団(intended patient population)、患者の臨床的状態(the clinical condition of the patient)などがある。例えば、無菌の不活性な粒子(sterile, inert particulates)を含む皮下あるいは筋肉内の注射を受けた人で、(訳注:注射を受けて治療をする症状以外の)他の点では健康な人(otherwise healthy individual)は副作用を経験しないか、あるいは最悪の場合でも、小さな肉芽腫(small granuloma)が形成される程度であろう。一方、粒子の負荷を持つ輸液(particle-laden infusion)を umbilical catheter (訳注:臍の緒に繋がっているカテーテル)を通して直接に受けるような、重大な病気を持つ早産児(critically ill premature infant)は、かなりの病態生理学的後遺症(pathophysiologic sequelae)を被ることになるであろう(14,15)。

Garvin and Gunner were among the first to report a concern about the effects of particles in human patients (16,17). For obvious ethical reasons, there is a lack of controlled clinical studies on the effects of particles in human patients. Some anecdotal information about human patient safety may be obtained by examining case reports of intravenous drug abusers (18-20). 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 (21). 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 insoluble particles and the uncontrolled conditions in which they were administered.

Garvin and Gunner は、とりわけ、ヒト患者での粒子の影響について懸念を最初に報告した研究者である(16,17)。明白な倫理学的理由(ethical reasons)から、ヒト患者での粒子の影響についての研究は、管理された臨床研究(controlled clinical studies)が欠如している。ヒト患者についての事例情報が、静脈内投与薬物(訳注:麻薬あるいは覚醒剤)の乱用者(intravenous drug abusers)の症例報告で得られる可能性がある(18-20)。それらの事例では、しばしば、固形の経口薬物を挽き崩し、スラリー状として注射をしている。; 肺動脈外来性の体性塞栓および肉芽腫(pulmonary foreign body emboli and granulomas)が、それらの患者で観察されている(21)。残念ながら、少数の患者で引き起こされているヒト患者への臨床リスクは、それらの観察から推論することが困難である。というのは、(訳注:乱用者の事例では)不溶性の非常に多数の粒子と、それらの投与がなされたのは管理されていない条件で行われているからである。

Numerous animal studies have been conducted to determine the fate of intravenous particles with different sizes and composition (22-25). Most studies have focused on subvisible particles with a diameter of <50 μm . In these studies, a massive infusion of particles has been accompanied by histologic evidence of injury to pulmonary capillary endothelial cells (26), microscopic thrombi in the pulmonary capillaries (27), pulmonary microscopic granulomata (28), and hepatic inflammatory effects (29). 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/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 (30–34).

静脈内投与がされた粒子の運命 (fate) を調べるために、各種の大きさや組成の粒子による、多数の動物による研究が行われている(22–25)。多くの研究は、直径 $50 \mu\text{m}$ 未満の肉眼では見えない粒子に焦点が絞られている。これらの研究では、粒子の入っている大量の輸液投与には、肺毛細血管内皮細胞 (pulmonary capillary endothelial cells) への障害の組織学的証拠 (histologic evidence) (26)、肺毛細血管の顕微鏡的血栓 (microscopic thrombi in the pulmonary capillaries) (27)、肺の顕微鏡的肉芽腫 (pulmonary microscopic granulomata) (28)、および肝臓の炎症作用 (hepatic inflammatory effects) (29)が伴っていた。粒子 (particulate matter) の病態生理学的レスポンスを理解することは有用ではあるが、それらの研究で使用する多数の粒子 (例えば、 10^9 particles/kg/injection) は、少数の肉眼で見える粒子 (macroscopic particles) によって引き起こされるヒトへのリスクに較べて、ほとんど知見を与えていない。polyvinyl alcohol (PVA)、collagen-coated acrylic microspheres および gelatin spheres のようなマテリアル (物質) を使用しての動脈閉そく術 (arterial embolization) もまた、外来性粒子の静脈へ輸液の投与 (extraneous-particle intravenous infusions) に関わる、目的外の塞栓 (non-target embolization) の可能性のあるヒト病態生理学的意義 (potential human pathophysiologic implications) への多少の知見を与えている。これらの症例では、大量の粒子負荷が動脈注射部位 (arterial injection site) から静脈循環 (venous circulation) へと移動することもまた、報告されている(30–34)。

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 (14,15,35). Despite the administration of an estimated 15 billion doses of injectable medicines each year (36), no reports of adverse events associated with the injection of individual visible particles have been found.

粒子を注射することのハザード (危害) のレビューでは、バイアル形態 (vial presentations) での微粒子の主たる寄与因子 (primary contributor) はゴム栓であり、このようなリスクは、ほとんど全ての注射剤で存在している。更に事例報告書は、沈殿した混合物の相当な量の点滴 (infusion of significant quantities of precipitated admixtures) または血管閉塞用の粒子の治療上の使用 (therapeutic use of particles for embolization) に関連

する傷害を記載している(14,15,35)。毎年注射剤の推定 150 億 (15 billion) ドーズの投与(36)にも関わらず、個々の可視的粒子の注射と関連する有害事象 (adverse events) 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 (790), should serve as essential requirements when assessing the adequacy of the visual inspection procedure, but alternative acceptance criteria (for example, the use of tightened sampling plans) should be implemented when the patient population and intended use of the product warrant these additional measures.

最終的に、注射における粒子 (particulate matter) に関わる安全性の考慮は、各医薬品 (each drug product) 、目的とする患者集団 (intended patient population) および投与方法 (method of administration) に関してリスク評価をしなければならない。検査の判断基準の単一のセットでは、患者に対するリスクの全てを適切に評価することは出来ない。USP の(790)に概説されている方法は、目視検査手順の適切性を評価する場合には、本質的な要求として役立つと考えられる。しかし、当該製品の患者集団とその意図する用途が、その追加する測定 (additional measures) を保証しようとする場合、別の許容判断基準 (例えば、厳しくしたサンプリング・プランの使用) を実施するべきである。

2.3 History of Compendial Inspection Standards (公定書での検査基準の歴史)

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* (37).

“true solutions” (真正の溶液) であるべきとの注射剤の要求は、1915 年の *USP IX* で現れた。そして、注射剤 (parenterals) に対する “solution clarity” (溶液の澄明性) は、1936 年の *NF IV* に現れた。それ以来、このことに関して、公定書 (訳注: USP/NF) に対して多くの改善がされてきた。公定書の検査基準 (compendial inspection standards) の広汎な歴史は、*Pharmacopeial Forum* (37) で入手可能である。

3. TYPICAL INSPECTION PROCESS FLOW (代表的検査工程フロー)

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 light obscuration or electronic image analysis (automated inspection).

Chapter (790) は、注射剤 (injectable product) の各単位容器を、日常的な製造プロセスの一部として検査することへの期待 (expectation) を明確に述べている。この検査は、欠陥が最も容易に検出できる時点で行うべきである。 ; 例えば、表示 (labeling) の前に、あるいは機器又はコンビネーション製剤への挿入の前である。各単位容器は、肉眼 (unaided eye) でヒトの手により、またはヒトの検査員 (human inspector) へ容器を搬送して提示するためのコンベヤーを使用 (semi-automated inspection ; 半自動検査) することで、あるいは光遮蔽 (light obscuration) ないし、電子的イメージ (electronic image) 分析の方法 (automated inspection ; 自動検査) によって検査をしてもよい。

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 (see [Figure 1](#)).

マニュアル (人の手による) 及び半自動検査は、訓練を受けて適格性を有することが評価された検査員 (trained, qualified inspectors) によってのみ行われるべきである。検査時に一回に 1 個以上の単位容器を保持するような治具 (device) を使うことにより、検査効率を高められる。この検査は、充填または包装での in-line で、またはそれとは別の off-line の検査部門で行ってもよい。この検査の目的は、認められた全ての欠陥 (any observed defect) の検出と除去である。疑われる場合には、その単位容器は除去すべきこと (see [Figure 1](#)) 。

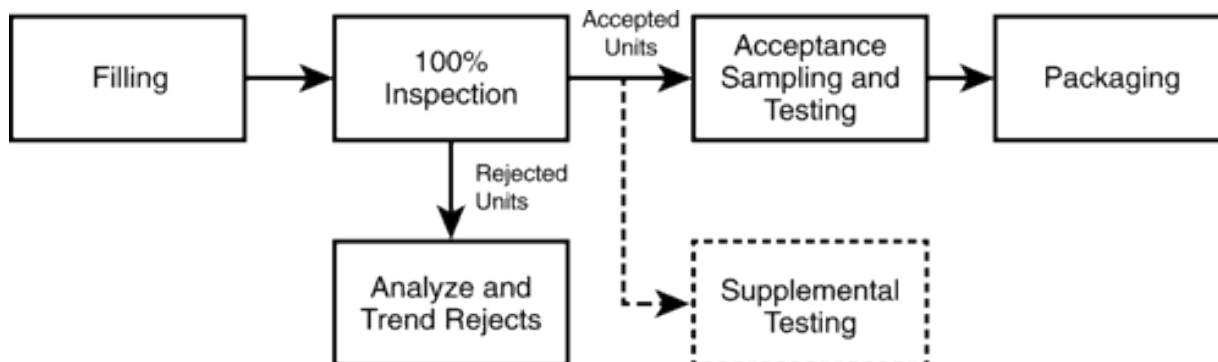


Figure 1. Typical process flow chart.

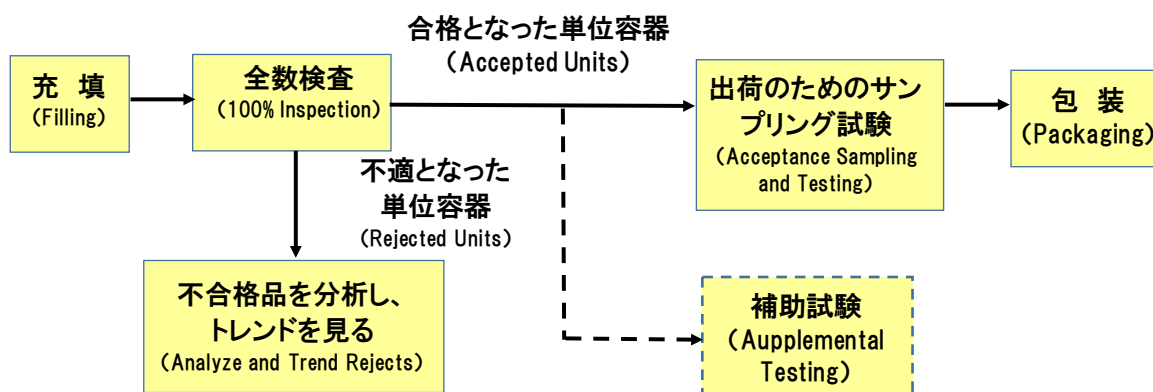


図 1. 代表的なプロセス・フロー・チャート

[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 3.3 *Remediation and Alternative Practices* and 6. *Inspection Methods and Technologies*.]

[注—“100% inspection”（訳者注：この訳文では「全数検査」の訳語をあてた）は、容器–栓（閉塞）システムと、その内容物の完全な検査（complete inspection）を指す。検査は、複数技術の組み合わせを用いて、単一の作業で、あるいは複数のステップで遂行される。“3.3 *Remediation and Alternative Practices* and 6. *Inspection Methods and Technologies*”での、付加的議論を参照のこと。]

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

[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 5.2 *Unique Product and Container Considerations*. Samples for supplemental testing may be taken from any point in the process after 100% inspection.]

[注—補助試験 (supplemental testing) は、製品あるいは容器の性質が、内容物の検査に制限を与える場合 (例えば、凍結乾燥されたケーキまたは粉末、あるいは褐色ガラス (amber glass) または不透明な容器 (opaque container)) の場合に必要となる。“5.2 *Unique Product and Container Considerations*” の付加的議論を参照のこと。補助的な試験のサンプルは、全数試験後のプロセスでのある時点で採取される。]

During 100% inspection, limits on typical rejection rates should be established to identify atypical lots (38). 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 grouping 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 (39). If a limit is exceeded, it should trigger an investigation. The investigation may include additional inspection or it may determine whether additional inspection is necessary.

全数検査を通して、代表的な (訳注: ロットに関しての) 不適合率 (typical rejection rates) の限度値を確立すべきである。これは、一般的と見なせないロット (atypical lots) を特定するためである(38)。それらの限度値は、欠陥の大きさのカテゴリ (例えば、critical (致命的), major (重大), and minor (軽微)) について、または欠陥の特定のタイプ (例えば、粒子) 別に確立することでも良い。過去の実績 (historical performance) のレビューは、それらの限度値の確立に有用であり、そのレビューは、外見や製造方法が類似するものは、製品のグルーピングを行って、包括的に実施することでもよい。期待されるプロセス改善 (expected process improvements)、および/またはプロセス・ベースラインの通常の変動 (normal fluctuations) を説明するために、それら限度値の定期的再評価が推奨される(39)。もし限度値を超えたならば、それは調査のトリガー (引き金) とすべきである。の調査には、追加の検査 (additional inspection) 含まれることになり、更なる検査が必要であるかどうかの決定をすることになるであろう。

3.2 Acceptance Sampling and Testing (許容されるサンプリングと検査)

After 100% inspection, a statistically valid sample is taken from the units accepted by the inspection process. This may be a random sample or a representative sample (e.g., at fixed time intervals or a fixed number per tray). Defects may not be distributed equally over the lot, and therefore a sampling process that represents the whole lot is required. Typical sampling plans

used for this purpose can be found in the ANSI/ASQ Z1.4 standard (40). Equivalent plans may also be found in the ISO 2859 (41) or JIS Z9015 (42) 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.

全数結果後、検査工程で合格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。これはランダム・サンプルか、もしくは代表的サンプル（例えば、固定された間隔での採取、あるいはトレイ当たりの固定数）となるであろう。欠陥はロットに均一に分布していないであろうから、それゆえ、ロット全体を表すようなサンプリングのプロセスが必要となる。この目的に使用する代表的なサンプリング・プランは、ANSI/ASQ Z1.4 standard (40)に見ることができる。同等なサンプリング・プランは、ISO 2859 (41) あるいは JIS Z9015 (42)の基準にも見ることができる。バッチ出荷にあたっては、Normal II（なみ検査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（atypical result）が観察された時や、再検査が行われた時は、きつめ（tightened）サンプリング計画が適切であろう。

These plans specify a sample size for a range of batch sizes and require selection of an acceptable quality limit (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 pose the greatest risk to the patient) should be assigned an AQL with a very 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 (43).

それらの計画では、バッチサイズに範囲に関してサンプルサイズを規定し、かつ、合格品質水準（acceptable quality limit ; AQL *）の選択が必要とされる。AQLは検査を行ったロットの95%が合格するところの欠陥率であって、良いロット（good batches）を誤って廃棄する指標（measure）である。致命的な欠陥（Critical defects ; それらは患者に対して重大なリスクを有している）は、非常に低い値のAQLを割り付けるべきである。しばしば、重大な欠陥（critical defect）に関する許容数（サンプル中に許容される欠陥のある単位容器数）はゼロ（zero）である。重大（major）および軽微（minor）な欠陥（これらは、患者に対して致命的欠陥と較べて、低いリスクを持つ）は、AQL値を増加（厳しさが少ない ; less stringent）させることになり、それがために、ゼロよりも大きな数が許容される。表1は、目視検査工程で一般的に使用されるAQLの範囲を示している(43)。

* : 訳注 従来はAQLを“Acceptable Quality Level”の用語であったので、日本語訳と原語にギャップがある。

Table 1. Typical AQL Values for Visual Inspection Processes

表 1 目視検査工程に対する代表的 AQL 値

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

[NOTE—When selecting a sampling plan for AQL testing after 100% inspection using ANSI/ASQ Z1.4, ISO 2859 or JIS Z9015, choose the sample size to satisfy the AQL value for the most critical category (e.g., critical) of defects being evaluated. Then use the accept numbers for this sample size for the AQL values chosen for the other defect categories (e.g., major and minor). This assures that the sample size will produce a statistically valid result for all defect categories examined. The defect categories shown here represent a common basic approach to grouping defects by risk; however additional categories may be added to these for more detailed analysis.]

[注：全数検査後の、ANSI/ASQ Z1.4, ISO 2859 あるいは JIS Z9015 を使用しての AQL 試験のサンプリング・プランを選択する場合は、評価する欠陥の最も重大な欠陥区分（例えば、critical；致命的）に対する AQL を満足させるサンプルサイズを選択する。それに続いて、他の欠陥区分（例えば、major と minor）について選択された AQL 値についての、そのサンプルサイズに対する許容数を使用する（*）。この手順は、そのサンプルサイズが、検査した全ての欠陥区分に関して、統計的に妥当な結果を生じること保証するものである。ここに示された欠陥区分 (defect categories) は、リスクに基づいて欠陥をグルーピングするための一般的な基本的アプローチを示すものである。；しかしながら、より詳細な解析には、カテゴリの追加を行ってもよい。

*（訳者注）：少し意味が取りづらいが、重大な欠陥区分の AQL に基づいて抜き取りサンプル数を決定して、それぞれの欠陥区分に基づく区分を行い、評価するとの意味と思われる。

The unacceptable quality limit (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 better measure of the customer or patient risk. The protection afforded by any sampling plan is represented by its operational characteristic (OC) curve. This is a plot of the probability of lot acceptance versus the defect rate in the lot. The AQL and UQL are two points on this curve. Sampled units should be manually inspected under controlled conditions by trained inspectors. Inspection conditions should be aligned with the 100% inspection process.

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

使用するサンプリング計画の 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%が廃棄されるという欠陥の比率であって、顧客あるいは患者のリスクの、よりよい尺度となるものである。あるサンプリング・プランによって与えられる保護は、検査特性曲線 (operational characteristic (OC) curve ; OC 曲線) によって示される。これは、ロットの欠陥率 (defect rate) に対するロットの合格する確率 (probability of lot acceptance) をプロットしたものである。AQL と UQL は、この曲線上の 2つの点となる (訳注 : $AQL+UQL=1$ の関係を指しているのか?)。サンプリングされた単位容器は、訓練を受けた検査員により、管理された条件の下で、ヒトの手により検査をすべきである。検査条件は、全数検査工程 (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.

出荷可否判断のためのサンプリング (acceptance sampling) は、何らかのタイプの全数検査を行った後に実施する。この全数検査には、ヒトの手による方法、半自動の方法、および自動の方法による検査プロセスが含まれる。この出荷のためのサンプリング (acceptance sampling) は、全体的な検査プロセスの性能 (performance of the overall inspection process) と、予め規定された許容判断基準と比較しての、あるロットの品質の指標 (measure) を与える。自動化されたシステムは使用前にバリデーションを行い、許容された性能があることを保証するために日常的なチャレンジが行われるにも関わらず、出荷可否判断のためのサンプリング (acceptance sampling) の使用は、想定外の欠陥 (unexpected defects) を検出するものである。この「想定外の欠陥 (unexpected defects)」とは、マニュアル (人の手による) 検査プロセスを自動化システムに置き換えるときに、その開発と訓練に含まれていなかった事項である。

Acceptance criteria are comprised of the product specifications and acceptance/rejection criteria, such as the AQL and UQL values, with an associated sampling plan that are necessary for making a decision to accept or reject a lot or batch (or any other convenient subgroups of manufactured units) as described in 21 CFR 210.3 (44). 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.

出荷可否の判断基準 (acceptance criteria) は、製品規格 (product specifications) と、AQL 値および UQL 値のような適/不適判断基準 (acceptance/rejection criteria) から成り立っている。後者 (適/不適判断基準) は、21 CFR 210.3 (44) に述べられているような、ロットあるいはバッチ (または、製造された単位容器 (manufactured units) の他の便宜上のサブグループ) の適否を決定するために必要な関連するサンプリング・プランである。もしサンプリング・プランの許容判断基準に適合しないのであれば、調査を実施すること。不適合 (failure) の性質によっては、この調査には、検査プロセスと共に、製造プロセス、原料、および包装資材 (packaging materials) の検査を含めること。

If, after investigation, the inspection process is deemed capable of detecting the defect(s) in question, the batch may be reinspected. An alternative inspection process, better suited to detection of a specific defect may also be chosen for reinspection. 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、検査後に、その検査プロセスが、問題となっている欠陥 (単数あるいは複数) を検出できると見なされたならば、そのバッチを再検査 (reinspect) してもよい。あるいは、その特定の欠陥の検出に、より適している所の別の検査プロセスを、再検査のために使用してもよい。再検査後、合格となった単位容器 (accepted units) についての新たなサンプルを採取し、確立された許容基準値 (established acceptance criteria) に対して比較する。この検査ステップが非定型的な性質 (atypical nature) を持つために、それらの環境条件の下での、厳しめのサンプリング・プランと許容判断基準 (acceptance criteria) を使用することが、良い対応である。

3.3 Remediation and Alternative Practices (改善および変法の規範)

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/reject 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 justified), and the acceptance criteria (e.g., same as

primary inspection or tightened). If reinspection is required often, consideration should be given to improving the sensitivity of the primary inspection process. Frequent and routine reinspection is not recommended. Reinspection is not considered rework and is more closely associated with reprocessing as defined in 21 CFR 211.115 (45), where a qualified or validated processing step is repeated.

前述の section で議論したように、もし最初の全数検査 (initial 100% inspection) が成功裏に終わらなかったならば、再検査を行うことが適切であろう。これには、確立された全数検査不適合率 (established 100% inspection failure rate(s)) および/または、選定した AQL 値と関連した合格/不合格数 (accept/reject number(s)) を超えた場合の事例が含まれる。再検査は予め承認された手順 (prior-approved procedure) を使用してのみ行われるべきである。この「予め承認された手順」には、次のような重要なパラメータが言及されていることが望まれる。

- ・ 検査条件 (例えば、最初の検査 (primary inspection) と同じなのか、特定の欠陥の検出を高めるために改良されたものであるか)
- ・ 再検査を行ってもよい回数 (これは制限を設け、かつその回数についての妥当性を述べる (justified) べきである)
- ・ 許容判定基準 (acceptance criteria) (例えば、初回の検査と同様なのか、あるいは厳しめにするのか)

もし再検査が頻繁に必要となるのであれば、初回検査プロセス (primary inspection process) の感度を改善するための考慮は必要となる。頻繁かつ日常的な再検査は、推奨されるものではない。再検査は、再加工 (rework) を考慮したものではなく、適格性評価やバリデーションがなされたプロセスのステップが繰り返される場合は、21 CFR 211.115 (45) に規定されているような reprocessing (再処理) とのより厳密に関連付けを行うべきものである。

TWO-STAGE INSPECTION (二段階検査)

In cases where an assignable cause, such as formation of air bubbles or 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). 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.

気泡の生成、あるいは特定の容器または栓の変動のような、突き止められる原因 (assignable cause) の場合は、高い誤った不適合率 (false-rejection rate) (規格に適合する単位容器の廃棄 ; rejection of acceptable units) を生じるので、二次検査ステップ (second inspection step) を考慮してもよい。これは自動化された検査システム (automated inspection systems) ではより一般的であり、このシステムは、製品あるいは容器の通常の変動に耐えられる能力が低い。そのような環境の下では、検査システムは、良品の適合 (acceptance of good units) を保証するように調整されている。適合とならなかった (not accepted) 単位容器は、他の方法 (例えば、自動検査後の人による検査) によって検査するまでは仕掛け状態 (uncertain disposition) と見なされる。真の欠陥を持つ単位容器 (true defective units) が高い確率が保証されるように、検査条件 (inspection conditions) は、この第二段階の検査ステップ (second inspection step) (例えば、追加の検査時間) を、より高い感度を与えるように調整を行ってもよい。

The limitations of the first inspection and the reason for conducting a second stage of inspection should be clearly defined and documented. 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 and 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.

最初の検査の限界 (limitations of the first inspection) と第二段階の検査を行うことの理由は、明確に規定し、文書化を行うこと。同じ方法によってそれらの単位容器の二次検査 (例えば、自動検査後に同じく自動検査を行う) は、一般的に推奨されるものではない。なぜならば、検査方法の同じ限界が、両方の検査に現れるからである。しかしながら、根本原因が溶液中の気泡であり、二次検査を行う前に気泡が消失するまでの適切な保持時間を確立する調査が行われている場合には、(訳注: この同じ方式の検査を 2 回繰り返すという方式が) 適切な場合がある。各検査の流れ (each inspection stream ; 一次検査で合格となったもの、および二次検査で合格となったもの) は、別々にサンプリングし、そのサンプリング・プランでの許容判定基準に対して評価を行うことを推奨する。これは、それぞれ段階での適合が確認されて、一つのバッチに再度組み合わせる前に行なう。

4. INSPECTION LIFE-CYCLE (検査ライフサイクル)

4.1 Extrinsic, Intrinsic or Inherent Particles (外来性、内因性、あるいは製品固有粒子)

Particles may originate from many sources. These are discussed here, as well as in other chapters in the *USP* (e.g., <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 or their interaction with the product.

粒子は多くの発生源に由来すると考えられている。それらを、*USP* の他の章（例えば<1787>）と共に、ここで議論する。製造プロセスの外部に由来する粒子は、その由来源 (origin) が外来性 (exogenous) または “extrinsic” (外来性) であるとみなすことができる。；それらの粒子には、毛髪 (hair)、製造プロセスに由来しない繊維状異物 (non-process-related fibers)、デンプン (starch)、鉱物 (minerals)、昆虫の体の一部 (insect parts)、およびそれらと類似する無機物および有機物 (similar inorganic and organic materials) が含まれる。外来性の物質は一般的に一度だけの発生 (one-time occurrence) であり、それが見られたところの影響を受けた容器 (affected container) (訳注：その容器のみ) の廃棄をすることになる；しかしながら、あるロットでそのレベルが上昇している場合には、同一の粒子由来源が大きく関与している可能性がある。それらの粒子は、微生物学的汚染あるいは溶出物汚染 (microbiological or extractable contamination) の増大を伴う可能性がある。というのは、製品容器での、あるいは製品との相互作用での沈殿に先立っての経路に関しては、知られていることが少ないからである。

Other particles are considered “intrinsic”, from within the process, or “inherent”, which are known to be or intended to be associated with specific product formulations. The determination of whether the particulate is inherent or intrinsic to the process is based upon appropriate characterization of the particle's physicochemical properties. Intrinsic particles 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 stainless steel, seals, gaskets, packaging glass and elastomers, 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.

他の粒子は、プロセスからの“intrinsic”（内因性）であるか、ある製品の処方では生じることが知られているか、あるいはそのような製品処方で生じることが意図された粒子であると考えられる。粒子が製品処方由来（inherent）か、あるいは製造プロセスに対する内因性（intrinsic）のものであるかの決定は、その粒子の物理化学的な性質（particle's physicochemical properties）の適切な特徴付けに基づくものとなる。内因性粒子（intrinsic particles）は、工程機器（processing equipment）あるいは一次包装資材（primary packaging materials）に由来するものであり、これらは、プロセス中に加わるか、あるいは容器準備中には除去できないものである。これらの主要な製品-接触物質には、ステンレス（stainless steel）、シール（seals）、ガスケット（gaskets）、包装用ガラスとエラストマー（packaging glass and elastomers）、液体輸送用チューブ（fluid transport tubing）およびシリコン潤滑剤（silicone lubricant）が含まれるであろう。そのような粒子は、まだ異物（foreign body）のリスクを有しているが、一般的には無菌であるか、サイニタイズされた物質に由来するものであり、更には製品と接触した場合には、その相互反応（interactions）が既知のものとなっている。

Any process-related intrinsic particles should have controls established based on the use of a life-cycle approach as outlined in *1.3 Defect Prevention*. Another group of particles considered intrinsic is interrelated with the stability of the product. These product stability-related particles come from container-closure interaction, changes to the drug formulation (insoluble degradation products), or temperature sensitivity over time. Stability-related intrinsic particles should be identified and addressed as early in the product development process as possible.

プロセスに関係するいかなる内因性の粒子（process-related intrinsic particles）も、「*1.3 Defect Prevention*（欠陥の防止）」に概説されているようなライフサイクル・アプローチの適用に基づいて確立された管理を持つこと。内因性と考えられる粒子のその他のグループは、製品の安定性と相互関係をもっている。それらの製品の安定性に関わる粒子は、容器-栓の相互作用（container-closure interaction）、医薬品処方の変化（不溶性の分解生成物；insoluble degradation products）あるいは時間経過とともに温度感受性の増大（temperature sensitivity over time）となって現れる。安定性に関わる内因性の粒子（stability-related intrinsic particles）は、可能な場合には製品開発プロセスの早い段階で特定し、それを取り上げるべきである。

The physical form or nature of 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). Product formulation-related 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 (for particle sizes $\geq 2 \mu\text{m}$) and visible ranges may be required to fully characterize inherent formulation-related particles. In biologics, 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.

製品処方由来粒子 (inherent particles) の物理的な形状あるいは性質は、製剤ごとに変動するものであり、溶液、懸濁液、エマルジョン、および粒子凝集物 (particle assemblies) (凝集塊 agglomerates ; 凝集物 aggregates) として設計されているその他の薬物デリバリーシステム (other drug delivery systems) が含まれる。製品処方に関係する粒子の形成は、次の段階で調査を行うべきである。

- ・ 製品開発段階、および
- ・ サンプルの安定性を調べる段階 (この安定性は、通常の変化と、生じるかも知れない時間に依存する変化 (time-based changes) を調べるためのものである)

製剤処方由来の粒子 (inherent formulation-related particles) を十分に特徴付けするためには、目視で確認できない範囲 ($2 \mu\text{m}$ 以上の粒子) および可視できる範囲における、自動の計数あるいは画像分析 (automated particle counting or image analysis) が必要となるであろう。生物学的製剤 (biologics) は、その存在が臨床上のプロファイルの一部として、測定され (measured)、特徴づけされ (characterized)、そして決定される (determined) ならば、そのたん白質粒子は製剤処方由来の粒子 (inherent particles) (訳注：製品の意図した機能としての粒子) と考えられる。もし製品外観規格がその存在を許容するか、あるいは当該製品がエマルジョンか懸濁液であるならば、製造業者は製剤処方由来の粒子 (inherent particles) を許容してもよい。

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.

その由来源 (sources) が如何なるものであろうとも、特定された粒子の潜在的なインパクトの評価は、臨床的なリスク評価 (clinical risk assessment) を挿入することで、高められるであろう。この評価には、次のような因子が含まれるであろう。

- ・ 目的とする患者母集団 (intended patient population)
- ・ 投与経路 (route of administration)

- ・ 粒子の由来源 (source of the particles) および
- ・ 製品の無菌性に関わる事項 (implications for product sterility)

内因性の粒子 (intrinsic particulate) や、製品処方由来粒子 (inherent particulate) の由来源に対しては、製品固有の管理戦略 (product-specific control strategies) を開発する上で、リスク・アセスメントが有益である。粒子の検出は確率的な性質を持つために、製品の安全な使用のよりよい保証のために、当該製品のライフサイクルを通して特定される粒子の可能性ある関連事項 (possible implications) を評価することが重要である。

4.2 Prevention of Particulates (粒子混入の防止)

The manufacturing process is designed to keep the final container and its contents clean within the control parameters established for process-related 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、プロセス由来粒子 (process-related particulates) に対して確立された管理パラメータ範囲に最終容器 (final container) とその内容物の清浄性を保つように設計がされる。ひとたび容器に充填がされれば、その製品の安定性は、その有効期限 (shelf life) を通して維持されることが必要である。その通常の有効期限 (normal shelf life) 中に製品の加齢 (product ages) として生じる変化は、特徴づけを行わなければならない。最終製品の安定性に影響を与えるかもしれない内因性粒子 (intrinsic particle) の由来源を避けることは、その製品システム全体の注意深い考察 (careful consideration) に依存する。もしそれらの内因性の因子に由来する変化が生じ、そしてそれが安定性に影響するのであれば、目視では見えない粒子から可視的な粒子にわたる範囲の粒子が発現するであろう。一般的には、それらの粒子は、the on-shelf product (訳注：有効期限内にある製品?) にゆっくりと影響を及ぼす変化メカニズムを生じる。

ROBUST DESIGN DURING DEVELOPMENT (開発時の頑健性の設計)

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 (46,47).

内因性粒子 (intrinsic particles) は製剤の不安定さを生じるが、その可能性のある発生原因を推測するために、製品設計は様々な視点から評価すべきであり、同様な処方/包装についての文献のレビューから始める。考慮点には、その処置に対する報告された感受性 (reported sensitivities of the active)、処方のタイプ (formulation type)、および薬物放出 (delivery) のために必要とされる最終的な容器-栓システムが含まれる。ガラス容器がどの様に成型され (fabricated)、管理され、滅菌され、そして試験されているかのナレッジ (知識) は重要である。というのは、これが glass lamellae (訳注: ガラスの鱗片状の微小片?) を形成する傾向に影響を与えるかも知れないからである (46,47)。

Obtaining further information on residual extracts, possible leachates, metals, or solubility-edge conditions is important as these factors may promote formation of solid material in the aging 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.

残存抽出物 (residual extracts)、可能性を持つ抽出物 (possible leachates)、あるいは溶解の境界付近の条件 (solubility-edge conditions) 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、エイジングした溶液 (aging solution) 中での固形物の形成を促進するかも知れないからである。製剤設計を成功裏に終わらすための、幾つかの追加的な重要因子は、次のようなものがある。:

- 製品濃度 (product concentration)
- 溶液の pH (solution pH)
- 臨界ミセル濃度 (critical micelle concentration)
- オリゴマー化の内容/可能性 (oligomerization content/potential)
- 包装の影響 (大きな表面積、製品ボリューム、ヘッドスペース、光/酸素透過性)
(package effects (large surface area, product volume, head space, light/oxygen transmission))
- 包装と処方との適合性 (compatibility)

重要な処方設計上のファクターの幾つかには、選定した処方成分とその純度が含まれる。;

- 原薬と添加剤の溶解性 (the solubilities of the active ingredient(s) and excipients)

- ・可能性のある塩の形成についての考慮 (consideration of potential salt forms)

最後に、製品の溶解性を最大化するために、市販製品あるいはその治療製品 (therapeutic preparations) の薬物投与 (delivery)、製品の希釈 (product dilutions) および有効期限内安定性 (shelf stability) を考察する。

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.

製品安定性を維持するための製品設計の適切性を調べるために、2つの評価のレベルがある。この2つのレベルは共に、この章で述べた方法を用いて保存検体の容器 (retained containers) の肉眼的を調べるものであるが、いずれのレベルも、低いパーセンテージの欠陥では論じられていない。

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は、処方研究ラボ (formulation lab) での実験容器 (trial containers) の目視検査 (visual inspection) からなるベンチ・トライアル (bench trials) が、澄明性 (clarity)、着色 (color) および粒子形成 (particle formation) に関して、時間経過に関わる選定されたコンポーネント (訳注: 処方成分のほかに、この場合には、直接容器の材質も含まれると思われる) の一般的な適合性を示すものとなるだろう。容器のタイプ、ヘッドスペース、およびシーリングを考慮して、クリーンな容器で注意深く製品を構成することは、数か月間の期間にわたって、安定性の **beneficial first-pass trial** を生じるであろう (* : 下記訳注参照)。製品開発のこの段階での外来性粒子の検出は、あまり重要でない。というのは、その (外来性の) 粒子は、開発段階の処方を反映するものではないからである。

- * : (訳注) この文章を上手く邦訳できないが、その意味は次のようなものと思われる。 ; 注射剤容器の種類、上部空間の大きさ、および密封の方法や程度を十分に考えて、清浄な容器に、十分な注意をはらって注射剤を作れば、数か月の期間は製品処方に由来する粒子が発現するかどうかの安定性についての、有益な最初に通過すべきトライアルを与えるであろう。

The second, more refined level of stability study involves conducting visual inspections of the injection in defined, International Conference on Harmonisation (ICH)-relevant trials. This may

include periodic inspection of the same containers over time if the product does not require reconstitution or is not affected by frequent temperature changes. 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.

第二段階の、安定性調査のより精密なレベル (more refined level) は、ICH に関わる定義されたトライアル (defined, International Conference on Harmonisation (ICH)-relevant trials) における注射剤の目視検査を行うことを伴う。これには、もし製剤が再溶解 (reconstitution) を要求されないか、あるいは頻繁な温度変化によって影響されないのであれば、時間経過については、同じ容器の定期的な検査が含まれることになる。それらの容器における微小な差異 (minor or subtle differences) の検出は、開発のこの段階では目標 (ゴール) とするものではない。「劇的な変化 (catastrophic change)」および「内因性の製品処方に関わる可視的粒子 (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セットの容器を注意深く作成し、外来性粒子 (extrinsic particles) を除く。次いで、可視的な欠陥 (visible defects) を持つ全ての単位容器 (any units) を取り除く。

Next, a numbered set of containers appropriate for the batch size is placed on trial and visually inspected periodically; a typical sample size is 80–100 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.

次に、バッチサイズに応じた適切な番号付けした容器のセットを検査用 (trial) に置き、定期的に目視検査を行う。：一般的なサンプルサイズは 80～100 単位容器である。追加の容器のセットを、ICH の温度の選定された極端な温度 (selected extremes) で保管し、溶解度の境界付近の現象 (solubility-edge phenomena) の発見の助けとすることができる。粒子形成 (particle formation)、溶液の着色 (solution color change)、溶液の曇化 (solution haze) そして包装容器の変化 (package changes) のような、好ましくない変化が検出された場合には、分離 (isolation)、特徴付け (characterization)、そして同定 (identification) を開始することができる。変化を起こした物質の同定は、今後の使用の改善の開始になるとともに、その原因を特定する上での助けとなる。

COMMON SOURCES OF INTRINSIC PARTICULATES (内因性粒子の共通する発生源)

Process-related intrinsic particles originating from product contact materials tend to be stable and unchanging (e.g., glass, rubber, or metal). In contrast, there may also be particles resulting from product stability-related 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.

製品が接触する部材に由来する「プロセス関連の内因性粒子」(process-related intrinsic particles) は、安定であり、変化しないという傾向を示す(例えば、ガラス、ゴム、あるいは金属)。それとは対照的に、最終製品での製品安定性に由来する変化メカニズム(product stability-related change mechanisms) から生じる粒子も存在する。製品の目視的变化をもたらすことは、ある場合には、多くの出荷の、あるいは安定性の定量法の検出限界よりも遥かに下側の、非常に僅かなものに過ぎないことを理解することが重要である。ある物質に対する目視的な変化の形成が起こる閾値は、僅か 10–100 ppm (0.001%–0.01%) に過ぎない。しかしながら、もしこの不溶物の全てが、一つの可視的な粒子(a single visible particle)に含まれたならば、恐らくは、その容器の不適合の原因を引き起こすであろう。

FORMULATION COMPONENTS (処方成分)

The active ingredient may also contribute to the presence of stability indicating intrinsic particles. For example, significant haze and particles have manifested in aqueous formulations due to extraction of plasticizers from filtration media during bulk drug production (5). 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. The particulate material must be analyzed to determine its chemical nature and possible identification.

原薬(active ingredient) は、安定性試験の下では内因性粒子(intrinsic particles)を生じることにも寄与するであろう。例えば、ひどい状態の曇化(haze)と粒子は、水性処方(aqueous formulations)で顕著なものとなっているが、これはバルク医薬品の製造中のろ過材(filtration media)からの可塑剤(plasticizers)の溶出によることが明らかとなっている(5)。原薬中の金属性含有物(metal content)は、有機金属塩(organometallic salt)の形成に関与しており、また、製品出荷後の長きにわたって、無機塩の沈殿として観察される

ことがある。原薬とそれに関連する分解生成物 (degradation products) は、比較的不溶性であり、可視的粒子を形成するまでの大きさに成長する可能性がある。粒子を構成する物質 (particulate material) は、その化学的性質を測定するために分析し、そして可能であれば同定をすべきである。

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 (48). 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.

モノマー (monomers ; 単量体) あるいは単一の分子 (single molecules) 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(48)。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) では、エイジングした処方 (aging formulations) が、比較的高い濃度でそれら物質を含む場合には、関連する形成体 (related forms) の溶解度は、有意なものとなる (訳注: 溶解度が大きくなる)。特に、もし原薬がミセル形成 (micellar formulation) をしたならば、その製品に固有な粒子 (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。

*: (本文中の説明) 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 (49,50).

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(49,50)。

PACKAGING COMPONENTS (包装資材)

Extractables and leachables are terms commonly used to describe the potential for primary packaging materials 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 packaging components and drug formulation (51). 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(51)。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関与する。

Formulation attack of the container is a dramatic change and most often occurs in glass container systems. Glass containers undergo corrosion that is 25 times greater at pH 8 than at pH 4 (52). 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、劇的な変化を引き起こすものであり、それは殆どどの場合は、ガラス容器システムで生じる。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 (52)。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 pre-filled 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るものであり、かつ広く使用されているが、その使用は、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 (直接容器の洗浄による粒子の除去)

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 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.

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。あるいは、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/またはメンブラ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する方法を与えるものである。

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.

プロセス開発、バリデーションおよびルーチンでの使用中に、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) の間に生じていることを保証するものとなる。粒子の過負荷 (overloading) あるいは通過 (breakthrough) を防いで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 could affect surrounding containers and the washing cycle should be evaluated for possible glass particle generation and distribution. 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、周囲の容器に影響を与えるものである。そのため洗浄サイクルは、ガラス粒子の発生とその広がり (distribution) の可能性について評価をすること。そのような容器破損の発生に続いて行う効果的な容器クリアランスについての手順書 (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。

ELASTOMERIC CLOSURES (ゴム栓)

Each step of the elastomeric-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、およびメンブレ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) が起し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の良好性 (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。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 (バッ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、光遮断法あるいは他の自動化された粒子計測法を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。

GLASS HANDLING (ガラスの取扱い)

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. Glass-to-glass and

glass-to-metal contact should be minimized where possible to reduce weakening of the glass surface and increasing the risk of subsequent fracture. The use of polymeric facing on guides can help in reducing such damage.

バッチ式のオーブン（訳注：乾熱滅菌機）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、影響を受けた可能性のある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の最小化を可能にするものである。ガラス同士（glass-to-glass）およびガラスと金属（glass-to-metal）の接触は、それを減少させることが可能な場合には、最小化すべきである。これは、ガラス表面を脆弱化（weakening）し、かつその後の工程での破損（subsequent fracture）を最小化するためである。（訳注：装置の搬送用の）ガイドへの高分子材質の面あて（polymeric facing）の使用は、そのようなダメージの減少を助ける。

EQUIPMENT PREPARATION （機器の準備）

It is important to minimize redeposition of particles on product contact surfaces after cleaning. Cleaned and sterilized 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 and their origin will be a prime concern (43).

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、滅菌した器具（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に対しては、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 訳者注：Tyvek などの素材を指していると思われる）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り、それらの発生源（origin）となるものは、最大の関心事（prime concern）となる(43)。

FILLING LINE (充填ライン)

The transfer of open containers should be evaluated and reviewed to mitigate particle contamination. For example, for aseptically filled products the transfer 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、粒子汚染の軽減する (mitigate) ことに対して評価とレビューを行うこと。例えば、無菌操作法により充填を行う製剤に対しては、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。この重要区域 (critical zones) における空気は、法的順守状態を確認するために (to confirm compliance) 作業中は、連続的に (continuously) モニタリングを行うこと。

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

充填をする溶液での「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。金属同士のピストンポンプ (metal-on-metal piston pumps) 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。ピストンポンプは、ポンプのメンテナンスが必須の事項であり、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。「変化を起こしやすい、溶解度が飽和に近い溶液、または懸濁液」か。) 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. 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 and exposed elastomeric closures.

ゴム栓投入用のボール (stopper bowl) の表面は、正規の (formal) のメンテナンスプログラムを持つこと。そして、特に、作業者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。「適正な作業者の立ち位置」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良な無菌的な充填の規範 (good, aseptic filling practices) として重要である。これと同じ取扱いの原則は、開口容器の粒子の転移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、品質の高い低粒子の非発塵性のもの (superior non-shedding and low-particle properties) を選択すること。

4.4 Trending (トレンドの確認)

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）を示していないかを解析すること。大量に製造している製品（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は、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の間は、action/alert level の低減（*）を行わないこと。

*：（訳注）原語は reduction であるが、数値を下げる（厳しくする）ことではなくて、「緩めること」と解釈したい。

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

5.1 Defect Classification (欠点のクラス分け)

Defects are commonly grouped into classifications based on patient and compliance risk (*I*). The most common system uses three groups: critical, major, and minor. Critical defects are those that may 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(*I*)。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) である。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) の原因となる欠陥を割り当てる場合にも使用する。これらは、製品の使用ができなくな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、製品の性能、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 (*)。

* : (訳者注) これらは一般的に “cosmetic defects” と呼ばれている。

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 inherent particle types. The size of particles reliably detected ($\geq 70\%$ probability of

detection) is generally 150 µm or larger (4). This Probability of Detection (POD) is dependent on the container characteristics (e.g., size, shape, transparency), inspection conditions (lighting and duration), formulation characteristics (color and clarity), and particle characteristics (size, shape, color, and density).

可視的な粒子に対しては、粒子の動きは検出での助けとなる。動かない粒子 (stationary particles) は検出が困難である。全数検査では、可視的な外来性および内因性の粒子 (visible extrinsic and intrinsic particles) は信頼をもって、除去されるべきである。その試験方法は、もし当該製品の外觀規格 (appearance specification) が製品処方由来の粒子のタイプを許容しているのであれば、その製品処方由来の粒子が許容されるようなもの (訳注: 試験方法の内容) とすること。粒子の信頼性をもって検出される大きさ (70% 以上の検出確率) は、一般的に 150 µm 以上である(4)。この検出確率 (Probability of Detection ; POD) は、容器の特性 (例えば、大きさ、形状、透明度)、検査条件 (ライティングと検査時間の長さ ; lighting and duration) 、および粒子特性 (大きさ、形状、色、および密度) に依存する。

The POD at 70% or greater is known as the Reject Zone described in Knapp's methodology (53,54) which is used worldwide as an industry common practice for rejecting particle defects. Test sets characterized by repeated inspections, as described in 7.4 *Rejection Probability Determination*, are used to “calibrate” the inspection method's POD, inspector performance or automated inspection systems, and to demonstrate the sensitivity to threshold particle size at the Reject Zone of >70% POD.

POD を 70% 以上とすることは、Knapp's の方法論 (Knapp's methodology) (53,54) で述べられている「Reject Zone」 (Reject Zone) として知られているものである。この Knapp's の方法論は、粒子に関わる欠陥を棄却するための業界の一般的な実践的な対応 (industry common practice) として、広く使用されているものである。“7.4 *Rejection Probability Determination*” に述べられているように、検査方法の POD、検査員の能力 (inspector performance) または自動化された検査システムを“校正 (calibrate)” するために、そして「>70% POD」の Reject Zone での閾値の粒子サイズに対する感度を証明するために、何度も繰り返された検査によって特徴付けされた試験セット (test sets) が使用される。

It should be understood that the limitation of the Reject Zone at 70% detection is that at this size threshold particles of the same size may routinely be missed or go undetected up to 30% of the time. These undetected units may contain some amount of threshold sized particles or sub-visible particles at a lower POD. It is therefore important to characterize any particles recovered from AQL testing, retention sample inspection and product returned from distribution to understand how it could have gone undetected originally during the initial 100% in-process inspection.

70%検出での Reject Zone の限界は理解すべきである。すなわち、このサイズの閾値で、同じサイズの粒子は、その時点での 30%が日常的にミスにより、あるいは不検出となるということである。この不検出となった単位容器は、閾値サイズの少量の粒子や、より低い POD で、目視で見えない粒子 (sub-visible particles) を含む可能性がある。それゆえ、出荷試験 (AQL testing)、保存サンプル検査 (retention sample inspection) および流通過程からの返品された製品 (product returned from distribution) から回収された、如何なる粒子も特徴づけを行い、最初の全数の工程内検査 (initial 100% in-process inspection) 中に、最初になぜ不検出となるかを理解することが重要である。

5.2 Unique Product and Container Considerations (特殊な製品と容器への考慮)

LYOPHILIZED PRODUCT (凍結乾燥製剤)

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.

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 (acceptability) 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。それらサンプルの再溶解中の汚染 (これは擬陽性結果 (false-positive results) を導く) を避けるように気を付けること。

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 more readily detected. Typical sampling plans for this type of test can be found in the special sampling plans S-3 and S-4 in ANSI/ASQ Z1.4 (40).

The S-plans offer a practical compromise between sample size and statistical power and for most batch sizes between 3,201 and 150,000 suggest a sample size of 20 with an accept number of 0 (based on an AQL of 0.65%).

サンプルの調製は、適切に粒子管理されたクリーンな方法で行うこと。再溶解したサンプルは、目視検査をする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、可視的粒子をより迅速に検出することを可能とする。このタイプの試験の代表的なサンプリング・プランは、ANSI/AQS Z1.4 の special sampling plans S-3 and S-4 (40) に見ることができる。その S サンプルは、サンプルの大きさと統計的検出力 (statistical power) の間の現実的な妥協 (practical compromise) を与え、バッチサイズが 3,201 ~ 150,000 の間にある多くのバッチについて、(0.65%の AQL に基づき) 0 個の許容数 (accept number) で 20 個のサンプルサイズが示唆されることになる。

Alternative plans are acceptable, but care should be taken to examine the UQL of such plans to assess their sensitivity. 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.

別のサンプリング・プランも利用可能であるが、その感度を保証するために、そのようなサンプリング・プランの UQL (Unacceptable Quality Level ; 訳注: 対応する技術用語不明) を調べられるように設定すべきである。それらの再溶解を行ったサンプルの検査を一たび行ってしまえば、肉眼では見えない粒子 (subvisible particles)、力価 (potency)、不純物 (impurities)、あるいは他の規格試験といった目視検査以外にも使用することができるであろう。もしこのような比較的少数のサンプルで粒子が検出されたならば、調査の一部として、およびバッチ前提の法的適合性 (compliance) を査定 (assess) するために、追加の単位容器をとり、再溶解を行ってもよい。

POWDER PRODUCT (粉末製剤)

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、可視的な外来性異物を検査する。

EMULSION AND SUSPENSION PRODUCT (エマルジョンおよび懸濁剤)

The manufacturer may allow inherent particles if the product is an emulsion or suspension. For suspension products, a test dissolving the suspension or disruption of the emulsion that provides for extrinsic and intrinsic particle detection is also recommended as part of destructive supplemental testing of a small sample as described above for lyophilized products.

製造業者はもし、その製剤がエマルジョン (emulsion) あるいは懸濁液 (suspension) であるならば、製品処方由来粒子は許容される。上述した凍結乾燥製剤について述べたと同じように、外来性粒子および内因性の粒子 (extrinsic and intrinsic particle) の検出をするために、少数のサンプルの破壊的な補助試験の一部として、懸濁剤に対しては、その懸濁物質を溶かす試験が、エマルジョンに対しては、その状態を壊す (disruption) 試験が推奨される。

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、検査を行ってもよい。

TRANSLUCENT PLASTIC CONTAINERS (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. 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、ガラスでは実現可能ではない性質のために選択されている。プラスチック容器は、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。

LARGE-VOLUME CONTAINERS (大容量容器)

Large-volume containers (>100 mL) may require additional time to complete a thorough inspection. For flexible bags, the semi-transparent nature of the PVC film used to manufacture these containers may require the use of additional light intensity to enhance the visibility of particles. Directional lighting from behind the container may also be beneficial.

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は、その容器を製造するために使用される PVC フィルムのもつ半透過性の特性は、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。

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 (ヒトによる目視検査 ; MVI)

Manual visual inspection (MVI) is the reference inspection method described in all of the major pharmacopoeias (55,56). 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 <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(55,56)。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%未満の検出率が予想される。

CRITICAL PROCESS PARAMETERS IN MVI (MVI での重要な工程パラメータ)

Light intensity (光強度) :

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 the light that illuminates the container being inspected will improve inspection performance; <790> recommends light levels NLT 2,000–3,750 lux at the point of inspection for routine inspection of clear glass containers. Special attention should be given to assure that inspection is not performed below the lower limit of 2,000 lux. 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.

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、検査箇所での 2000–3750 lux 以上の光

源レベルを推奨している。2,000 lux の下限値を下回る下で検査を行うことの保証には、特別な注意が必要である。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が推奨される。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 across 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.

光は拡散し、検査ゾーンにおいてさえも広がって行くであろう。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、光度を要求されるレベルに合致させることが必要である。検査のための光源として、しばしば蛍光灯 (fluorescent lamps) が使用されている。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。

Light intensity in each inspection station should be measured periodically to ensure continued compliance within 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 lower limit of the range.

各検査ステーションにおける光度 (light intensity) は、規定された範囲内にあるということの、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るような事態が生じる前に、光強度の下側の光度 (lower light-intensity action limit) を確立して、それを下限値を割ることの是正措置のトリガー (引き金) とすべきである。

Background and contrast (背景色とコントラスト) :

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

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 <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.

対象とする欠陥 (defect of interest) と周囲のバックグラウンド (surrounding background) の間にコントラストがあることは、検出のために必要であり、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ものであり、これは見かけを light (明るく) したり、dark (暗く) したりすることが出来る。

Inspection rate (検査速度) :

Sufficient time must be provided to allow for thorough inspection of each container; chapter <790> specifies a reference time of 10 s/container (5 s each against both 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. (57,58) 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.

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 (57,58) は、検査時間が延びると共に、その (訳注:「検査を容易にする」というメリット) は消えて行くことを示唆している。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) を使用するような事例があるように、訓練中のみ、それを使用することもできる。

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. Correction can be made for non-inspection activities performed during this time by the inspectors to better document the nominal inspection rate.

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。名目検査速度をより良好に文書化するには、検査員ごとに、この時間中に行われている非検査作業 (non-inspection activities : 訳注 例えば検査品の記録をつけるような作業か) で補正を加えることができる。

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 of offending particles.

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、容器の内表面上方、および栓由来の粒子を洗浄することになり、それら (訳注 : から出てくるかもしれない粒子) に動きを与えることになる。気泡の入ることを最小限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。

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.

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。手によって一度に、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. As such, it is not recommended as part of the reference inspection method described in <790> or in other global pharmacopeias (55,56). 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.

幾つかの検査プロセスは、イメージサイズを増大させるために、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増大する。拡大は容器のある部分の厳重な検査 (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) に関しての全体的な検出率 (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的な眼精疲労 (added eye strain) によるものである可能性が高い。そのため、USP chapter <790>や、他のグローバルな薬局方 (55,56) 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える。と言うのは、調査のためには拡大が必要となる可能性がある。

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 (43), 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 (43) 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とが推奨される。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 ; 例えば、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させるようなものとしてよい。

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 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 (訳注: 身体的な) 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日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) もまた軽減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。

The inspection room environment should also be considered. Temperature and humidity should be controlled for inspector comfort. Reduced ambient lighting is recommended to focus the inspection process and to reduce distraction from extraneous reflections. Special care should be given to inspection rooms with exterior windows that allow daylight into the room and thus changing ambient lighting throughout the day and with changing seasons.

検査室の環境もまた考慮すべきである。温度および湿度は、検査員が快適となるように制御をすること。検査プロセスに気持ちを集中させることや、外部から光による反射 (extraneous reflections) による注意散漫 (distraction) を減らすために、周囲の照明を低めにする (reduced ambient lighting) ことが推奨されている。検査室に外窓 (exterior windows) を設けることは特に注意が必要である。これは、その部屋に日光が入ることを許してしまうからであり、それによって一日の中で、あるいは季節が変わるごとに、周囲の明るさが変わってしまうからである。

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 decision to accept or reject. 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.

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、検査員の前面で容器をユックリと回転させるためにも使用される。

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.

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する存在の提示 (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除かれる。幾つかのシステムでは、検査者がトリガー (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。

* : (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)

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.

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出率を生じる検査速度となることを保証するためである。

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 (人による目視検査) 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

CRITICAL PROCESS PARAMETERS FROM 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. Qualification of inspectors and validation of the inspection equipment should be based on comparison with the compendial manual inspection process with an expectation that alternative methods such as semi-automated inspection demonstrate equivalent or better performance.

光度 (light intensity) は、MVI (人による目視検査) と同様に、制御が必要である。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。液体製品のスピンの速度、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。検査員の適格評価と、検査用機器のバリデーションは、半自動検査のような代替法が、同等以上の性能を証明することの期待を以って、公定書記載の人による検査工程 (compendial manual inspection process) との比較に基づくこと。

6.3 Automated Visual Inspection

Automated visual inspection (AVI) combines automated material handling of the containers with electronic sensing of product appearance. Containers that do not meet pre-programmed 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.

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、粒子と充填量レベル (fill level) についての検査を行ったが、その容器・栓 (閉塞) 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 (人による目視検査) 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頻繁にスピンする。複数台のカメラが使用されており、great detail (訳注:用語不明。非常に詳細に?) で容器の様々な領域をイメージ (image) 化する。

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. These machines also offers detailed reporting of defects observed in a specific production lot.

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 (便益) を与えるものであり、明るく色づいた、あるいは暗く色づい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。これらの機械はまた、ある生産ロットにおいて観察された欠陥の詳細な報告を提供できる。

AVI offers advantages in the areas of throughput and consistency, compared with MVI (4). 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 and flexible bags.

AVI (自動目視検査) は、MVI (人による目視検査) 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(4)。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) にも悩まされるであろう。これは特に吹製瓶 (*) およびフレキシブル・バック (flexible bags) で言えることである。

* : (訳注) パ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それぞれ「吹製瓶」と「管瓶」と呼ぶ。

Validation of the automated inspection equipment should be based on comparison with the compendial manual inspection process with an expectation that alternative inspection methods demonstrate equivalent or better performance.

自動検査用機器のバリデーションは、そのような代替法が、同等以上の性能を証明することの期待を以って、公定書収載の人による検査工程 (compendial manual inspection process) との比較に基づくこと。

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.

幾つかのシステムは、溶液製品中の粒子の影を検出するために光学センサーを使用している。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。

翻訳には必ず、誤訳、誤謬、それにタイプミスがあります。訳文は原文を理解する上での参考資料です。

最終的な判断あるいは行動をとられる場合には、必ず原文に基づいて行って下さい。

* : (訳注) 液体製品を高速で回転させると、容器および「内容液の粒子」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、慣性作業の内容液だけ回転する。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 μm 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 μm 以上の粒子の検出に頑健性がある。

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 dose or 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。

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 are used to assess the images against programmed quality attributes. Significant amounts of time are required to train inspectors to 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、その演算能力を持っ

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、その他の多くのツールが、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。適合基準にあう容器 (acceptable containers) はもちろんのこと、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試験するために、検査員を訓練するには、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。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) の割合もまた高くなるであろう。

OTHER TECHNOLOGIES

Container-closure integrity can also be assessed using non-visual methods such as electrical conductivity and capacitance, vacuum decay, or mass extraction, for example (59). Laser-based gas headspace analysis can also be used if there is a modified headspace such as vacuum or inert gas. Generally, such nondestructive container-integrity inspection methods offer greater sensitivity than visual detection with the potential to reduce false rejection of acceptable product. See *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* (1207) for further information regarding package integrity testing by these and other test methods.

容器完全性もまた、例えば、電気伝導度と静電容量 (electrical conductivity and capacitance, vacuum decay) 減圧度低下 (vacuum decay: *1)、あるいは物質漏出 (mass extraction: *2) のような目視以外の方法を使用して評価することができる (59)。もし、真空あるいは不活性ガス (vacuum or inert gas) の様な改変したヘッドスペース (上部空間) があるならば、laser-based gas headspace analysis (レーザーによるヘッドスペースの気体の分析法) もまた使用することができる。一般的に、そのような非破壊的な容器完全性検査は、許容される製品を誤って不適合とする (false rejection of acceptable product) ことを減少させる可能性については、目視による検出よりも高い感度を与える。それらによる包装完全性試験 (package integrity testing) 及びその他の試験方法に関しての更なる情報は、*Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* (1207)を参照されたい。

*1: (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。

*2: (訳注) 物質が漏れだす量を評価して、シール不良不良を検出する方法と思われる。下記のサイトから関連情報をダウンロードできる。

<http://www.pubfacts.com/detail/23035025/Mass-extraction-container-closure-integrity-physical-testing-method-development-for-parenteral-conta>

X-ray imaging has also been explored as a means to detect particles within freeze-dried cakes, powders, or suspensions (60).

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調査がされている(60)。

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、あるいは他の検査方法と組み合わせて、表示 (labeling) および包装 (packaging) 前の段階にある製品品質の広汎な評価を与えるために使用できるであろう。

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)

7.1 Standards (基準類)

The use of standards for visual inspection has been described by Melchore and Berdovich (61). 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.

目視検査への基準品の適用は、Melchore and Berdovich (61) 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。

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 and the specific location on the container. 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.

欠陥は、致命的 (critical)、重大 (major)、および軽微 (minor) のように分類される。それらの欠点は、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 (訳注：欠陥の) 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)

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と思われる全ての情報は、その特徴付の記述 (characterization description) に含めること。

7.2 Preparing Defect Standards (欠陥標準品の作成)

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

目視検査基準品は、既知の製造排除品から特定するか、あるいは特徴付けされた粒子材質 (characterized particulate material) を以って、マニュアル (人の手で) それを造ることになるであろう。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, elastomeric closure, 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.

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ペで行うことが出来る。

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.

物理的に作成した粒子を、特定のサイズに合わせてするために、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ものだからである。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と比較して、粒子の動きも外見も似ていないからである。

7.4 Rejection Probability Determination (不合格の確率的な決定)

Once a well-defined defect standard is available, it is assigned a detection frequency or

probability of detection (POD) by conducting a documented, manual human inspection qualification that is accomplished by repeated manual inspection. This repeated inspection is the basis for qualifying the defect standard. This approach has been described by Knapp and Kushner (53,54). 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.

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（人による）の検査員適格性評価（documented, manual human inspection qualification）を行うことで、検出頻度（detection frequency）または検出確率（probability of detection ;POD）を割り当てること出来る。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 (53,54) 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、および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）を割り当てるための統計学的な信頼性を与えるものであることを認めている。

A manual, visual inspection POD of ≥ 0.7 or 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 of each container. This is best achieved with multiple inspectors. Inspection reject probability is calculated for the defect as follows:

$$\text{POD} = (\text{Number of times rejected}) / (\text{Number of times inspected})$$

不適合ゾーン有効性（reject zone efficiency ; RZE）のその後の算出のために、不適合ゾーン（Reject Zone）に対する容器数を割り当てるためには、マニュアル（人による）の検出確率（probability of detection ; POD）の ≥ 0.7 以上または 70%以上が必要とされる。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、複数の検査員が行うことで、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。:

$$\text{POD (検出確率 ; probability of detection)} = (\text{排除した回数}) / (\text{検査した本数})$$

7.5 Test Sets (試験セット)

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.

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、二重とした（訳注：2本ずつの）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 (57). The accept containers will be identified as having a pre-determined manual, visual inspection POD of <math><0.3</math> or 30%. Any particle standards found to fall within the acceptable “grey zone”, 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（freely moving particle）を確認できない場合は、その単位容器を使用するべきではなく、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(57)。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（検出確率；probability of detection）が 0.3 を超える、または 30% を超えるように特定されることになる。マニュアル（人による目視検査）による不適合確率が 30% 以上であって、かつ 70%未満を示す、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”（合格する単位容器）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.

基準品の作成 (creation) と維持に関する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 (qualification criteria)、適正な保管条件 (appropriate storage conditions)、定期的な検査と適格性再評価 (periodic examination and requalification)、有効期限 (expiration) および使用中のサンプル管理 (sample custody during use) を規定すべきである。検査セットは、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 μm (with recommended increments of 100 μm). 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.

特定の検査法および製品／包装の組み合わせについて、粒子の検出閾値を決定することが可能である。それは、100 – 500 μm (100 μm 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する標準曲線となる。繊維は、一般的に $> 500 \mu\text{m}$ の大きさで観察される。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. For example, for clear solutions in 10-mL tubing glass vials, past thresholds studies indicate that particles within the range of 150–250 μm (500–2000 μm for fibers) can be detected with a POD of 70% or greater. Results can differ due to differences in product formulation as well as container type and size. 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.

マニュアル（人による）の検査法の感度を決定するために、閾値調査を行う。閾値調査は、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ような、ブラインド調査で行われる。閾値調査は、検査方法が妥当でかつ適切であることを示すものである。例えば、10 mL 容量の管製バイアル (tubing glass vials) 中の透明な溶液に関して、過去に行われた閾値調査は、150~250 μm の範囲の粒子（繊維については 500~2000 μm ）は、70%以上の POD（検出確率；probability of detection）で検出できることが示されている。その結果は、容器のタイプおよび大きさは勿論のこと、製剤処方での差異によって異なってくる。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一般的なものである。

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 lower limit of the visible range (100 μm) to the largest routinely observed in the pool of rejects. For an individual manual test set, it is important that all containers and closures 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. 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 to represent each unique combination. A bracketing approach may be used with regard to different container sizes.

製品や表示 (presentation) 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（100 μm ）から、排出品のプール（排出品／不適合品の溜まりの部分）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（人による）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してよい。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（人による）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。もし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）が同じ製造所で製造されるのであれば、それぞれの検査セットを、各固有の組合せについて作成すべきである。

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 (62) 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 training hours expected for each segment. Initially, train the potential inspectors with defect photographs or a video library and clear written descriptions. Utilize subject matter experts to mentor and provide hands-on training with defect standards for the specified method.

訓練を行う前に、検査員候補者（potential inspectors）は視力（visual acuity）(62)と色知覚（color perception）について検査を行うこと。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で、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アプローチ（phased approach）を含めること。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。指導には（to mentor）主題となる事項の熟練者（experts）を活用し、規定された方法での欠陥標準品での実地訓練（hands-on training）を行う。

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). Inspector fatigue may be addressed in the qualification process by testing under worst case conditions (e.g., 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.

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させる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。検査員の疲労（inspector fatigue）は、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）試験することによって、適格性評価プロセスの中で取り上げてもよい。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。全ての検査のやり方（all inspection practices）は標準化を行い、常に、全検査グループについて横断的に実施すること。

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 inspection of more difficult formulations or presentations.

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。製品の適格性評価を単純化するために、ブラケット（bracketed）あるいはマトリックス（matrix）のアプローチを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、次いで、より複雑な処方あるいは形態（presentations）の検査へとその経験を広げて行く。

7.8 Inspector Qualification Requirements (検査員の適格性要求)

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. Acceptance criteria for each defect class should be based on the POD (or RZE) observed during test set qualification. A limit is also needed for false rejection, with a recommended target of <5% falsely rejected good units.

検査業務に従事する全ての職員の適格性評価は、通常の作業条件と検査上の重要パラメータの下で、マニュアル用の試験セット（manual test set）を用いること。なお、「検査上の重要パラメータ」には、検査タイミングと順序（inspection timing and sequence）、物理的な環境条件（physical environment）および検査時間の長さ（inspection duration）が含まれる。新規検査員の初回の適格性評価（initial qualification of new inspectors）のための一貫した能力（consistent performance）を証明するためには、その試験セットの（訳注：連続する？）3回の検査合格（three successful inspections）を推奨する。各欠陥クラスの許容判断基準は、試験セットで

の適格性評価中の POD (Probability of Detection ; 検出確率) または RZE (Reject Zone Efficiency ; 不適合ゾーン効率) に基づくべきである。誤った不適合 (false rejection) に対する限度値も必要であり、5 %未満の falsely rejected good units (誤判定による廃棄する良品単位容器) がターゲットとして推奨される。

7.9 Requalification (適格性再評価)

Inspectors should be requalified at least annually. Requalification includes a test of visual acuity 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).

検査員は、少なくとも年次では適格性の再評価を行うこと。適格性の再評価 (requalification) は、視力 (visual acuity) と、少なくとも 1 回の製品/試験セットの構成 (at least one product/test set configuration) での検定からなる試験を含むこと。適格性再評価に関しては、試験セットの 1 回の合格で十分である。適格性再評価はまた、日常的な検査中にその能力が劣っていること (poor performance) が観察された場合や、あるいは検査員が長期間 (例えば 3 ヶ月間) にわたって検査業務から離れていた場合にも必要となるであろう。

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、適格性再評価試験に落ちたならば、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教育訓練 (additional instruction) が受けられるようにする。このプロセスが修了したのち、その検査員をもう 1 回、許容判断基準に適合するかを試してもよい。もしその検査員が不合格であったならば、その者は、規定された期間 (specified time period) 後に、再び適格性を有しているかを試してもよい。

8. PRODUCTS IN DISTRIBUTION (流通過程における製品)

Chapter <790> states, “If it becomes necessary to evaluate product that has been shipped to customers (e.g., because of a complaint or regulatory concern), sample and inspect 20 units. If no particles are observed in the sample, the batch is considered essentially free of visible

particulates. If available, additional units may be inspected to gain further information on the risk of particulates in the batch.”

USP の Chapter (790)は、次のように述べている。：“もし（例えば、例えば苦情あるいは法的な懸念のために）顧客に対して出荷した製品を評価する必要が生じたならば、20 単位容器を採取して、検査する。そのサンプルに粒子を認めなければ、そのバッチは、可視的粒子から本質的にフリー（essentially free of visible particulates）であると考えられる。もし可能であれば、そのバッチの粒子のリスクについての更なる情報を得るために、追加の単位容器を検査してもよい。”

For products in distribution, questions regarding batch quality will occasionally arise from customer complaints, observations in the field, customer use questions and from the use of non-standard (sensitive) conditions of inspection. As discussed in this chapter, the detection process is probabilistic and the likelihood of detection is a cumulative function of the particle's visible attributes, drug product and container characteristics, and the inspection method used. In an appropriately qualified manufacturing process, the batch is presumed to have been prepared according to robust processes and all containers with package defects and visible particles (non-conforming units) removed prior to labeling.

流通段階にある医薬品については、バッチ品質に関わる問題は、顧客の苦情から、フィールド（訳者注：使用現場）における観察から、顧客の使用についての質問（customer use questions）から、そして非標準的な（鋭敏な）検査条件の使用から、時折、生じるであろう。この chapter で議論したように、検出のプロセスは確率的なものであり、検出の可能性（likelihood of detection）は、粒子の可視的特性（particle's visible attributes）、医薬品および容器の特性（drug product and container characteristics）および使用する検査方法（the inspection method used）の累積関数（cumulative function）となる。適切に適格性評価がされた製造プロセスでは、頑健性のあるプロセスに従って調製され、包装上の欠陥（package defects）と可視的粒子を持つ全ての容器（不適合単位容器；non-conforming units）は、ラベル表示前には除去されると仮定している。

In that regard, the evaluation outlined in general chapter *Visible Particulates in Injections* (790), *Introduction, Sampling at Batch Release (After 100% Manufacturing Inspection), Product in Distribution* is only permissible if both *Sampling at Batch Release* and a *100% Manufacturing Inspection* have been successfully completed.

その関連で、general chapter の *Visible Particulates in Injections* (790)の、*Introduction, Sampling at Batch Release (After 100% Manufacturing Inspection), Product in Distribution* に概要が述べられている評価は、

もし、*Sampling at Batch Release* (バッチ出荷時点でのサンプリング) および *100% Manufacturing Inspection* (全数検査) の両方が、成功裏に完了している場合にのみ、容認される (permissible) ものである。

The particle detection threshold should be determined for a specific inspection method and product/package combination incorporating a variety of particle types and densities that are typically found in the manufacturing environment. For example, the detection threshold for routine, reliable detection ($\geq 70\%$ probability) of a single spherical particle in a clear solution contained in a 10-mL vial utilizing diffuse illumination between 2,000 and 3,000 lux is often near 150 μm in diameter (4). Units returned from distribution may be false positive, may contain particles larger than the acceptance threshold that were missed, may contain particle(s) in the “grey zone”, e.g., less than the detection threshold, or may have suffered a physicochemical change that resulted in a visible change. Ideally there were no visible particles in the containers released to market; however, there is always a low probability that this may occur.

粒子の検出閾値 (particle detection threshold) は、特定の検査方法と、製造環境で一般的にみられ様々な粒子のタイプと密度を包括している製品/包装の組み合わせごとに決定すること。例えば、2,000 ~ 3,000 lux の拡散照明 (diffuse illumination) を使用して、10-mL のバイアル中に含まれる澄明な溶液中の単一な球形粒子 (single spherical particle) の信頼性ある検知 ($\geq 70\%$ 確率) は、しばしば直径 150 μm 近くである(4)。流通段階から戻ってきた単位容器は、次のような状態が想定される。

- 誤った陽性 (false positive) を示すかもしれない
- ミスをして許容判断基準以上の大きさの粒子を含んでいるかもしれない
- “grey zone”の粒子を含むかもしれない (例えば、検出の閾値サイズよりも小さなもの)
- 明確な変化 (visible change) を生じる理化学的変化を生じているかも知れない

理想的には、市場に出荷した容器中には可視的粒子は存在しないことである；しかしながら、常に低い確率をもってそのようなことは生じるであろう。

Upon receipt, suspect containers should be subjected to the same inspection conditions and methodology used in the release inspection. Particle(s) verified in the returned or re-evaluated supply must be carefully characterized by an analytical forensic process to determine their source and likely cause. Single particles of typical product-contact materials are unlikely to present a concern. Multiple particles, large particle sizes, and any particles indicative of physical or chemical change are significant events and should be subject to further investigation.

受領時点で疑いのある容器は、出荷検査 (release inspection) で使用されるのと同じ検査条件および方法論で、検査を行うこと。返品あるいは再評価したサプライ (the returned or re-evaluated supply) で確認された粒子 (単数あるいは複数) は、その由来源 (source) と可能性ある混入原因 (likely cause) を決定するために、

分析的なフォーレンジックな（訳注：法医学的な概念での検証を行う）プロセス（analytical forensic process）により、十分な特徴づけをしなければならない。代表的な製品接触材質（typical product-contact materials）からの単一の粒子が存在する心配は殆どないであろう。複数の粒子、大型の粒子サイズ、および何らかの物理的科学的な変化を示す如何なる粒子も重大な事象であり、更なる調査を行うべきである。

Rare instances of particulate material falling into the “grey zone” should be expected given the probabilistic nature of the inspection process and should not routinely trigger further evaluation of retention samples. While (790) provides that zero particles found in the sampling and inspection of 20 units signifies that the batch is essentially free of visible particulates, if multiple suspect containers from the same batch are detected, additional units should be inspected and an appropriate rationale provided to support the batch's conformance to the registered specifications.

“grey zone”に入る粒子状物質の稀な事例は、検査プロセスの確率的特性が与えられていると想定すべきであり、保存サンプル（retention samples）の更なる評価を行うという引き金とすべきではない。しかしながら、USP chapter (790) は、20個の単位容器のサンプリングとその検査で粒子が見られないことは、そのバッチが本質的に可視的粒子からフリー（the batch is essentially free of visible particulates）を意味していると述べているが、もし同じバッチからの複数の疑いがある容器が検出されたならば、追加の単位容器を検査し、法的に登録した規格（registered specifications）に対する、そのバッチの適合性を裏付けるための適切な論理的理由（appropriate rationale）を与えること。

Overall batch quality using internal systems to control particulate matter and the means to investigate these occurrences is key to the life cycle approach for modern pharmaceutical production. Evaluation of retention and stability samples provides insight to batch quality, as do the field-use effects for any medication. While the presence of particles or product or container defects discovered in retained or returned product do not necessarily incriminate the quality of the batch, careful investigation should be conducted to exclude systemic risks.

粒子を制御する内部的システム（internal systems）とそれらの発生を調査するための方法を使用するの総合的なバッチ品質（overall batch quality）は、最新の医薬品製造のライフサイクル・アプローチにとって重要である。保存および安定性サンプルの（訳注：異物についての）評価は、バッチ品質についての洞察を与えるものであり、それと同様に、如何なる医療に関する現場使用での影響（field-use effects）をもたらすものである。粒子の存在、あるいは製品もしくは容器の欠陥が、保存サンプルあるいは返品製品で発見されても、そのバッチ品質に由来すると考える必要はないが、系統的なリスク（systemic risks）を排除するための調査を行うこと。

9. 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.

粒子とその他の可視的な欠点の目視検査は、注射剤の製造プロセスの重要な一部であり続ける。Chapter <790> は、注射剤の可視的粒子の有用な基準試験法 (reference method) と、許容判定基準 (acceptance criteria) を提供する。目視検査の成功裏の実施は、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、一貫性があり高い品質的能力 (consistent, high-quality performance) が保証されるように訓練を受けなければならない。半自動や全自動の別の検査方法も、ヒトによる検査方法 (manual inspection methods) の代替として使用してもよい。

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.

機械による方法を使用する場合、その機器は人による検査 (manual inspection) と比較して同等以上であることをバリデーションしなければならない。標準的な欠陥を含む試験セットの使用は、その機械のバリデーションと同様に、検査員の訓練と適格性評価における重要な要素である。良い製品開発というものは、粒子形成のリスクが低い安定な製品を導くものであろう。製品の開発や日常的な製造で見られる粒子のタイプ (単数あるいは複数) の同定 (identification) は、その由来源の特定 (source identification) や、粒子の減少を行ううえでの重要な助けとなる。検査結果はトレンドをとり、欠陥発生防止 (defect prevention) という最終的なゴールという継続的なプロセス改善 (continuous process improvement) の上での更なる助けとすべきであらう。

REFERENCES (文献)

1. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 43. Identification and classification of nonconformities in molded and tubular glass containers for pharmaceutical manufacturing. 2013.
2. Cherris RT. Visual inspection life cycle of particulate and container–closure defect control. PDA Visual Inspection Forum, 2011. Bethesda, MD.
3. Delly JG. Diffraction lines: the eyes have it. *Microscope*. 1989;37:195–211.
4. 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.
5. 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.
6. Watson R, Straub J. Manual inspection capability to detect particulate in parenterals. PDA Visual Inspection Forum, 2013. Bethesda, MD.
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 Comm*.1976;2:285.
10. Groves MJ. Parenteral products: the preparation and quality control of products for injection. London: William Heinemann Medical Books, 1973.
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. Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, et al. Industry perspective on the medical risk of visible particles in injectable drug products. *PDA J Parenter Sci Technol*. 2015;69:123–139.
14. 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.
15. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Heath-Syst Pharm*. 2008;65:73–80.
16. Garvin JM, Gunner BW. Intravenous fluids: a solution containing such particles must not be used. *Med J Austr*. 1963;2:140.

17. Garvin JM, Gunner BW. The harmful effects of particles in intravenous fluids. *Med J Austr.* 1964;2:1.
18. Burton JF, Zawadzki ES, Wetherell HR, Moy TW. Mainliners and blue velvet. *J Forensic Sci.* 1965;10:466.
19. Richman S, Harris RD. Acute pulmonary edema associated with librium abuse. *Radiology.* 1972;103:57.
20. Douglas FG. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1971;75:865.
21. Jones BS, Brancaccio FA, Rodriguez GA. Dyspnea and bilateral interstitial pulmonary infiltrates in an intravenous drug user. *BUMC Proceedings.* 2002;15:430–432.
22. Brewer JH, Dunning JF. An in vitro and in vivo study of glass particles in ampoules. *J Amer Pharm Assoc.* 1947;36:289–293.
23. Schoenberg MD, Gillman PD, Mumaw V, Moore RD. Proliferation of the reticuloendothelial system and phagocytosis. *Exp Mol Pathol.* 1963;2:126.
24. 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.
25. Brekkan A, Lexow PE, Woxholt G. Glass fragments and other particles contaminating contrast media. *Acta Radiol.* 1975;16:600.
26. 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.
27. Walpot H, Franke WP, Burchard WG, Agternkamp C, Muller FG, Mittermayer C, et al. 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.
28. Jones ML, Warren JS. Monocyte chemoattractant protein 1 in a rat model of pulmonary granulomatosis. *Lab Invest.* 1992;66(4):498–503.
29. 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.
30. 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.
31. Repa I, Moradian GP, Dehner LP, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al. Mortalities associated with use of a commercial suspension of polyvinyl alcohol. *Radiology.* 1989;170:395–399.

32. Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40–120 μ m tris-acryl gelatin microspheres. *J Vascul Intervent Radiol.* 2004;15(2):197–200.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Injectable drug delivery: probing the route of growth. Datamonitor. London. January 2004.
37. Madsen RE, Cherris RT, Shabushnig JG, Hunt DG. Visible particulates in injections—a history and a proposal to revise *USP general chapter Injections* (1). *Pharma Forum.* 2009;35(5):1383–1387.
38. FDA. Sterile drug process inspections. Compliance Program Guidance Manual, Program 7356.002A. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm125409.pdf>
39. ICH. 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
40. ANSI/ASQ. Z1.4 sampling procedures and tables for inspection of attributes. Milwaukee, WI: American Society for Quality; 2013.
41. 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.
42. 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.
43. Shabushnig JG, Lerversee RL. A survey of industry practice for the visual inspection of injectable products (preliminary report). PDA Visual Inspection Forum. Berlin: 2008.
44. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs, 21 CFR 210.3 Definitions (2014).
45. Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs, 21 CFR 211.115 Reprocessing (2014).

46. FDA. Advisory to Drug Manufacturers: formation of glass lamellae in certain injectable drugs. 2011. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm248490.htm>
47. ICH. 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
48. 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.
49. Barber TA. Pharmaceutical particulate matter: analysis and control. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press; 1993:243–246.
50. Haleblan JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical implications. *J Pharm Sci.*1975;65(8):1269–1286.
51. 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.
52. Dimpleby V. Glass for pharmaceutical purposes. *J Pharm Pharmacol.* 1953;5:969.
53. Knapp JZ, Kushner HR. Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures. *J Parenter Sci Technol.*1980;34(1):14–61.
54. Knapp JZ, Kushner HR. Implementation and automation of a particle detection system for parenteral products. *J Parenter Sci Technol.* 1980;34(5):369–393.
55. 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.
56. Japanese Pharmacopoeia. *JP 16.* 6.06 Foreign Insoluble Matter Test, Tokyo, Japan, 2014.
57. 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.
58. 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.
59. Parenteral Drug Association. Technical Report No. 27. Pharmaceutical Packaging Integrity. 1998. <https://store.pda.org/ProductCatalog/Product.aspx?ID=1185>
60. Prinz H. Particle detection in freeze dried and suspension products: new technology. PDA Visual Inspection Forum. Bethesda, MD: 2011.

61. 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.
62. Houf JW. Understanding near vision eye tests. *The NDT Technician.* 2009;8(4):1.▲USP40

Auxiliary Information - Please [check for your question in the FAQs](#) before [contacting USP](#).