

Pharmacopeial Forum, 40 (5), Nov.-Oct., 2014. Stimuli to the Revision Process: PROPOSED REVISIONS TO GENERAL CHAPTER :

PROPOSED REVISIONS TO GENERAL CHAPTER

***STERILE PRODUCT PACKAGING—INTEGRITY EVALUATION <1207>***

**無菌医薬品の包装—完全性評価 <1207>**

Stimuli articles do not necessarily reflect the policies of the USPC or the USP Council of Experts

USP Package Integrity Expert Panel: Dana M. Guazzo, Donald C. Singer, Marla Stevens-Riley, David Walker, Lee E. Kirsch, Peter Buus, Ronald L. Mueller, Shu-chen Y. Chen, Ronald G. Forster, Desmond G. Hunt, James P. Agalloco, James E. Akers, Mary G. Foster, and Michael N. Eakins<sup>a</sup>

---

**ABSTRACT** This *Stimuli* article provides an overview of package integrity testing for sterile products, and presents the background for the extensive proposed revisions to general chapter *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* 〈 1207 〉. This revised chapter, now subdivided into four general chapters (〈 1207 〉, *Package Integrity and test Method Selection* 〈 1207.1 〉, *Package Integrity Leak Test Technologies* 〈 1207.2 〉, and *Package Seal Quality Test Methods* 〈 1207.3 〉) is presented for public comment in this issue of the *Pharmacopeial Forum*. This *Stimuli* article summarizes key research studies of the more traditional, probabilistic methods of leak detection and compares them, when possible, to the less traditional, deterministic methods such as pressure decay, vacuum decay, and tracer gas detection. In so doing, this article offers perspective on the capabilities and applications of the available tests. The proposed set of 〈 1207 〉 general chapters represents the joint efforts of the USP Microbiology Expert Committee and the USP Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee; the original draft was prepared by the USP Packaging Integrity Expert Panel.

抄録 :

この *Stimuli* の論説は、無菌製品の包装完全性試験 (package integrity testing) の概観を提供するものであり、一般情報の chapter *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* <1207>に対する広汎な改定案の背景を示すためでもある。この改定された章は、現在は4つの一般情報の chapter へと分割されている。

• *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* (無菌医薬品の包装—完全性評価) <1207>

- *Package Integrity and test Method Selection* (包装完全性と試験方法の選定) <1207.1>
- *Package Integrity Leak Test Technologies* (包装の完全性のリーク試験技術) <1207.2>
- *Package Seal Quality Test Methods* (包装シール品質試験方法) <1207.3>

この *Stimuli* article は、リーク試験の多くの伝統的・確率的方法 (more traditional, probabilistic methods) についての主要なリサーチ調査を要約し、可能な場合には、圧力減衰 (pressure decay)、真空度減衰 (vacuum decay) およびトレーサーガス検知 (tracer gas detection) のような、伝統色の薄い決定論的方法 (deterministic methods) との比較を行う。その際に、この論説では利用可能な試験の能力と応用に関する見通し (perspective) を提供する。<1207>の general chapters の提案されているセットは、「USP Microbiology Expert Committee」と「USP Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee」の協業の成果を示すものである。; 元々のドラフトは、「USP Packaging Integrity Expert Panel」が作成したものである。

\*\*\*

## 目次

|   |  |    |
|---|--|----|
| • |  |    |
| • | INTRODUCTION (はじめに) .....  | 3  |
| • | PACKAGE INTEGRITY FAILURE OF THE EARLY 1970s<br>(1970年代初めの包装完全性の失敗) .....          | 5  |
| • | BEST PRACTICES GUIDANCES (ベストプラクティス・ガイダンス) .....                                   | 6  |
| • | TRADITIONAL VERSUS MORE RECENT LEAK TEST METHODS<br>(伝統的試験方法 対 ごく最近のリーク試験方法) ..... | 8  |
| • | RESEARCH STUDY SUMMARIES (研究調査の要約) .....   | 11 |
|   | Study 1 (事例1) .....  | 11 |
|   | Study 3 (事例3) .....  | 12 |
|   | Study 5 (事例5) .....  | 14 |
|   | Study 6 (事例5) .....  | 14 |
| • | FINDINGS PER TEST APPROACH (試験アプローチに関する気づき事項) .....                                | 16 |

|   |    |
|---|----|
| Microbial Challenge Tests (微生物チャレンジ試験) .....        | 16 |
| Study 1 (事例 1) .....                                | 16 |
| Study 3 (事例 3) .....                                | 17 |
| Study 4 (事例 4) .....                                | 17 |
| Study 5 (事例 5) .....                                | 17 |
| Tracer Liquid Tests (トレーサー液試験) .....                | 18 |
| Study 1 (事例 1) .....                                | 18 |
| Study 3 (事例 3) .....                                | 19 |
| Study 6 (事例 6) .....                                | 19 |
| Bubble Emission Tests (気泡発生試験) .....                | 19 |
| • CONCLUSIONS (結論) .....                            | 20 |
| • REFERENCES (文献) .....                             | 21 |
| • APPENDIX (付録) : DEFINITIONS (定義) .....            | 23 |
| Deterministic Leak Test Method: (決定論的リーク試験方法) ..... | 24 |
| Probabilistic Leak Test Method: (確率的リーク試験) .....    | 24 |

\*\*\*

• INTRODUCTION (はじめに)

Extensive revisions to general chapter *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* <1207> are presented for public comment in this issue of the *Pharmacopeial Forum*. This proposal for public comment, subdivided into four related chapters (<1207>, <1207.1>, <1207.2>, and <1207.3>), represents the combined efforts of the USP Microbiology Expert Committee and the USP Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee.

一般情報 chapter の *Sterile Product Packaging—Integrity Evaluation* (無菌製品完全性) <1207> を、パブコメを受けるために、*Pharmacopeial Forum* のこの項 (issue) に提示する(\*)。パブコメを受けるためのこの提案は、関連する 4 つの chapters ( <1207>, <1207.1>, <1207.2>, および <1207.3> ) に分割されてお

り、「USP Microbiology Expert Committee」と「USP Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee」の協業の成果を示している。

\* : (訳注) この4つの章の構成は、以下の通りである。:

<1207> Sterile Product Packaging - Integrity Evaluation (USP38-NF33 2S)

(無菌医薬品包装 — 完全性評価)

<1207.1> Package Integrity and Test Method Selection [NEW] (USP38-NF33 2S)

(容器完全性と試験方法の選定)

<1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies [NEW] (USP38-NF33 2S)

(容器完全性リーク試験)

<1207.3> Package Seal Quality Test Methods [NEW] (USP38-NF33 2S)

(容器シール品質試験方法)

This *Stimuli* article introduces the topic of package integrity from a historical point of view to facilitate a clearer understanding of the direction for this proposed set of chapters. First, the article provides an overview of major milestones in package integrity for pharmaceutical parenteral products, starting with a large-scale package-integrity failure incident in the 1970s. This incident led to a heightened awareness of package integrity and stimulated a series of guidances regarding pertinent best practices. It was these guidances, cited in the text, which provided basis for the proposed USP <1207> chapter set.

この *Stimuli* の論説では、提案したこの set of chapters の方向性のより明瞭な理解を容易にするために、その歴史的観点から包装完全性 (package integrity) の話題を紹介する。まず初めに、この論説では、非経口投与 (訳注: 一般的に注射剤を指す) の包装完全性の主要なマイルストーン (里程) の概観を述べる。これは、1970年代に起こった大規模な包装完全性の不全の問題から始まる。この事件は、包装完全性の高い関心を引き起こし、適正なベスト・プラクティス (pertinent best practices) に関わる一連のガイダンスを制定することの刺激となった。それらガイダンス (このテキストに引用した) は、改定案を提出したこの USP <1207> の chapter set の基礎を与えているものである。

Second, the Panel understands the common tendency to rely on traditional leak test methods, such as bubble emission, dye ingress, and microbial challenge test methods, as well as the lack of clarity concerning the sensitivity of such methods, and the confusion that often occurs when attempting to adopt other technologies. Therefore, the article summarizes findings from key research studies using some of these more traditional probabilistic methods of leak detection. In several cases, results are compared to data generated using less traditional deterministic methods, including pressure decay, vacuum decay, and tracer gas detection test methods (see *Appendix: Definitions*).

翻訳には必ず誤訳、誤謬、タイプミスが伴います。訳文は原文を理解するための目安にすぎません。

記載された内容の最終的な判断や行動を行う場合は、必ず原文によってください。

This background information is meant to provide perspective on the capabilities and applications of such tests, and thereby allow for a more insightful review of the proposed general chapters <1207>, <1207.1>, <1207.2>, and <1207.3>.

次に、Panel (訳注：この論説を作成した Expert Committee?) は、伝統的なリーク試験方法には気泡発生 (bubble emission)、色素侵入 (dye ingress)、および微生物チャレンジ (microbial challenge) などの伝統的なリーク試験方法に頼ることの共通な傾向の理解を試みる。それと共に、そのような方法の感度に関わる明瞭さの欠如の理解と、他の方法の採用を試みる場合にしばしば生じる混乱の理解を行うことを試みる。それゆえに、この論説は、リークの検出に関しての多くの従来の確率的方法の幾つかを使用しての主要な研究事例についた、その発見事項を要約する。幾つかの事例では、その結果を近年 (less traditional) の決定論的方法を使用して得られたデータと比較した。この近年 (less traditional) の決定論的方法には、圧力減衰 (pressure decay)、真空度減衰 (vacuum decay)、およびトレーサーガスの検出 (tracer gas detection) の試験方法 (*Appendix: Definitions* を参照) が含まれる。この背景に関わる情報は、そのような試験の能力 (capabilities) と適用についての見通しを提供することを意味しており、それによって、改定提案を行った一般情報の章<1207>、<1207.1>、<1207.2>および<1207.3>の、より洞察力をもったレビュー (insightful review) を可能にするものである。

#### • PACKAGE INTEGRITY FAILURE OF THE EARLY 1970s

(1970年代初めの包装完全性の失敗)

Parenteral-product package integrity made news headlines in the early 1970s when contaminated intravenous (IV) fluids packaged in glass bottles (typical at the time for such dosage forms) caused an estimated 2,000 to 8,000 episodes of bloodstream infection, resulting in the deaths of about 10% of case patients. This tragedy was the largest and most lethal known outbreak of nosocomial infection associated with widespread distribution of a contaminated medical product in the United States (1). The ensuing investigation found that the suspect IV packages had been closed using aluminum screw caps fitted with newly designed elastomeric liners. At the end of terminal sterilization, coolant water had wicked through the cap threads and remained trapped on the elastomers' surfaces. Product shipping, distribution, and later manipulation during routine hospital use provided ample opportunity for contaminants in the trapped water, and on closure outer surfaces, to enter the packages. The microorganisms responsible for the septicemia outbreaks were traced back to contaminated autoclave coolant water as well as to IV solution product manufacturing sites (2). This problem resulted in a nationwide total product recall (1) and prompted the pharmaceutical industry to rethink package design and product manufacturing processes (2, 3).

非経口（注射剤）製品の包装完全性（parenteral-product package integrity）は、1970年代の初めに、ニュースヘッドラインとして流れた。これはガラス容器（当時としては、このような剤型が一般的であった）に包装された輸液（intravenous(IV) fluids）が汚染され、推定 2,000 ～ 8,000 件の血流感染を生じ、その発症患者の約 10%が死亡した。この惨事は、米国における汚染した医薬品の広域流通に関連した院内感染（nosocomial infection）の、最大かつ最も致死的な既知のアウトブレイクであった (1)。その後の調査では、疑われた IV（輸液）の包装は、新たに設計されたエラストマー（訳注：弾性のある物質）のライナー（elastomeric liners）を取り付けたアルミニウム製スクリュウ・キャップを使用して、（容器の）閉塞がされたものであったことが判った。最終滅菌の終了時点で冷却水がキャップのねじ山部分を通して入り込み、そのエラストマーの表面にトラップされて残った。製品の出荷、配送、およびその後の病院での日常的な使用は、トラップされた水や栓の外側表面の汚染菌（contaminants）が包装品（packages）中に入ることの有り余る機会を提供するものであった。この敗血症のアウトブレイク（septicemia outbreaks）の原因となった微生物は、それが IV 溶液製剤の製造施設に起因したは勿論のこと、更にそれが汚染したオートクレーブの冷却水に原因することが究明された(2)。この問題は、国内（米国）規模の大規模な製品回収（total product recall）(1) を起こさせ、更には製薬業界に包装設計（package design）と製品の製造プロセスの再考を促すものとなった(2, 3)。

#### • BEST PRACTICES GUIDANCES (ベストプラクティス・ガイダンス)

In 1983, the Parenteral Drug Association (PDA) Container Sealability Task Force issued Technical Information Bulletin No. 4, Aspects of Container/Closure Integrity (4). This document outlined “various physical and mechanical properties of a vial container/closure system which affect seal integrity.” It also suggested “physical and/or microbiological testing approaches that could be used to challenge seal integrity or demonstrate that a seal has been achieved and is maintained over the life of the container.” The Bulletin included brief definitions of physical leak tests, namely vacuum retention, vacuum chamber, internal pressure, dye immersion, and seal force tests, thus reflecting the package-testing choices known at the time. For instance, in 1978, sealing force was already employed as a parenteral vial package-seal quality check (5). And as early as 1956, the risks posed by subvisible capillary defects in poorly sealed and cracked ampoule tips were reported. The abilities of physical methods to find such defects were compared and reported as well. The tests investigated included dye ingress tests coupled with differential pressure and autoclave challenge conditions (6, 7); liquid ingress tests employing radionuclides tracers (8); and high-frequency spark tests of helium-flooded test samples (9).

1983年に、Parenteral Drug Association (PDA) の Container Sealability Task Force は、Technical Information Bulletin No. 4, Aspects of Container/Closure Integrity (4)を発行した。この文書は、“シールの完全性に影

響を与えるバイアルの容器／栓の完全性システムの様々な物理的および機械的な性質”を概説したものであった。この文書はまた、“シールの完全性をチャレンジする、あるいはシールが達成していることを証明するところの物理的／微生物学的な試験アプローチと、その容器の有効期間 (life) にわたっての維持されていること”も示唆した。この Bulletin は、物理的ナリーク試験、特に、減圧度保持 (vacuum retention)、減圧チャンバー (vacuum chamber)、内部圧 (internal pressure)、色素浸漬 (dye immersion)、シール力 (seal force) の検査の簡潔な定義を包括しており、それゆえ、その時点で知られていた包装-試験の選択肢を反映したものであった。例えば、1987 年に、シール力 (seal force) は、非経口のバイアル包装-シール品質チェック (parenteral vial package-seal quality check) として使用されていた(5)。そして 1956 年のような早い時点で、シールが不十分で、かつクラックを起こしたアンプルチップ (poorly sealed and cracked ampoule tips) で、目視では見えないような毛細管状の欠陥 (subvisible capillary defects) が示すリスクが報告されている。そのような欠陥を発見する物理的方法の能力が比較され、十分な報告がされた。調査されたこの試験は、次のものを含んでいる。:

- 各種の圧力とオートクレーブチャレンジ条件と組み合わせた色素浸漬試験(6, 7)
- 放射性核種 (radionuclides) のトレーサーを使用する液体浸漬試験(8) および
- helium-flooded test samples の high-frequency spark tests (9)

As mentioned, the PDA Bulletin No. 4 also included “microbiological challenge of media filled containers” as a package-integrity testing alternative, employing challenge-condition options described as “static aerosol, static immersion, static ambient and dynamic immersion” (4). Just as with the physical methods listed, these microbiological test methods represented generally known testing concepts. A year prior to the Bulletin, microbial challenge tests were publicized as a means for large-scale vial package-integrity verification (10). The *microbial challenge test* by immersion was eventually adopted by many in the pharmaceutical industry and was accepted by pharmaceutical regulatory agencies as an unofficial standard for verifying the integrity of sterile product-package systems.

言及したように、PDA Bulletin No. 4 もまた、包装完全性試験の変法 (package-integrity testing alternative) として、“静的エアゾール (static aerosol)、静的浸漬 (static immersion)、静的環境 (static ambient) および動的浸漬 (dynamic immersion)”を包括しており、これらは“培地充填容器での微生物学的チャレンジ (microbiological challenge of media filled containers)”と述べられているチャレンジ条件のオプションとして使用されるものであった(4)。リストされている物理的方法と同じく、それらの微生物学的試験方法は、一般的に知られている試験コンセプトを示したものであった。その Bulletin が発行される前の年に、大型のバイアル包装-完全性の確認 (package-integrity verification) の方法として、微生物チャレンジ試験が公表された(10)。この浸漬法による微生物チャレンジ試験 (*microbial challenge test*) は、最終的に、製薬業界の多くで採用され、無菌製品-包装システムの完全性を確認するための非公式の基準 (unofficial standard) として、医薬品規制当局により採用された。

In 1998, the PDA published the PDA Pharmaceutical Package Integrity Technical Report No. 27, providing an exhaustive listing of various physicochemical and microbiological challenge test methods useful for package-integrity testing, plus guidance on test method selection and validation. The Report recommended validation of physicochemical leak test methods by a direct comparison to a microbial ingress test performed in parallel, or by an indirect comparison to microbial ingress data found in the published literature (11).

1998年に、PDAはPDA Pharmaceutical Package Integrity Technical Report No. 27を公表した。これは、包装完全性試験に有用な各種の物理化学的および微生物学的チャレンジ試験方法の網羅的なリストを与えており、それに加えて試験方法の選択とバリデーションについてのガイダンスを与えている。この Technical Report No. 27は、並行して行われる微生物浸漬試験との直接的な比較により、あるいは公表された文献に見られる微生物浸漬データに対する間接的な比較によって、物理的なリーク試験方法によるバリデーションを推奨していた(11)。

#### • TRADITIONAL VERSUS MORE RECENT LEAK TEST METHODS

(伝統的試験方法 対 ごく最近のリーク試験方法)

Over time, published research has shown that optimized microbiological immersion challenge tests can be quite sensitive, able to detect leakage pathways the size of a single microorganism. However, studies have also shown that such tests lack reliability, often missing leaks that could compromise product sterility (12–14). Research has also indicated that microbial ingress tests by aerosol challenge are even less reliable and more insensitive, with significant risks of generating false-positive results (i.e., failure of non-leaking packages) (15–17). Conversely, published studies have proved that nonporous pharmaceutical package integrity can be quantified in gas leakage rate units, enabling direct as well as indirect assessments of package microbial ingress risk. This has helped to establish a better understanding of physicochemical leak test methods' capabilities, as well as the probabilistic nature of microorganism ingress into packaging systems (12–14, 18).

時間経過と共に、公表された研究は、最適化された微生物浸漬チャレンジ試験は、極めて鋭敏 (quite sensitive) なものであり、単一の微生物のサイズの漏れ経路 (leakage pathways) の検出が可能であることを示した。しかしながら、調査ではその様な試験はまた、信頼性 (reliability) が欠如しており、製品の無菌性を損なうようなリークも、しばしば検出を逃すことも示された (12–14)。研究ではまた、エアゾールチャレンジによる微生物侵入試験 (microbial ingress tests by aerosol challenge) は、信頼性が低くかつ鋭敏性に欠け (more insensitive) ており、かつ、誤陽性結果 (false-positive results) (すなわち、リークの無い包装を



不適合とする) を発生させる重大なリスクを持っていることが示された (15-17) 。それとは逆に、この公表された調査では、ノンポーラス (nonporous) な医薬品の包装完全性が、ガスのリーク速度測定装置 (gas leakage rate units) で適格性評価が可能であることを立証した。これにより、包装品の微生物侵入リスクの直接および間接的な評価が可能となった。これは、包装システム (packaging systems) への微生物の侵入の確率的な性質 (probabilistic nature) と共に、物理化学的リーク試験方法の能力のより良い理解の確立を助けるものであった (12-14, 18) 。

Today, packaging science and test methodologies continue to evolve, delivering better tools that enable a more complete evaluation of package integrity in several contexts: during package qualification research; as part of product stability studies; and in support of commercial product manufacturing operations. In addition, the approaches used for validating leak test methods are changing. Given the variety of reliable and sensitive physicochemical package leak tests and package-seal quality tests available today, the proposed USP general chapter set <1207> stresses the importance of utilizing validated and appropriately sensitive physicochemical leak test methods for definitive package-integrity testing. Because of the pitfalls associated with microbial challenge tests, this proposed chapter set recommends validation of physicochemical leak test methods solely on the basis of a direct demonstration of method detection limit, accuracy, and precision, using appropriate positive and negative controls, without incorporating microbial challenge comparisons. When microbiological challenge tests are the method of choice for package integrity verification, validation of such challenge tests must demonstrate the detection limit, accuracy, and precision of the test method in probabilistic terms, for example, by using a sufficiently large number of carefully designed positive and negative controls as part of a rigorously designed and controlled test to accurately estimate failure rates (e.g., microbial ingress) in the presence of inherently large biological variation.

今日、包装科学 (packaging science) と試験法の方法論は発展を続けており、次のような関連での、包装完全性 (package integrity) の、より完全な評価を可能とするより良いツールを与え続けている。:

- 包装の適格性評価研究を通じて (during package qualification research) ;
- 製品安定性調査の一部として (as part of product stability studies) ; および
- 市販製品の製造作業の裏付として (in support of commercial product manufacturing operations)。

更に、リーク試験方法をバリデートするために使用するアプローチが変更されつつある。今日では信頼性があり鋭敏な物理化学的包装リーク試験および包装-シール品質試験 (package-seal quality tests) が利用可能となっているが、この提案している USP general chapter set <1207> は、最も信頼のおける (definitive) 包装-完全性試験のために、バリデートされかつ、適正な感度をもつ物理化学的リーク試験方法を利用することの重要性を強調したい。微生物チャレンジ試験に関わる落とし穴 (pitfalls) のために、この proposed chapter set は、微生物チャレンジとの比較を取り込むこと無しに、適切な陽性およ

び陰性対照 (appropriate positive and negative controls) を使用して、方法の検出限界 (detection limit)、真度 (accuracy) および精度 (precision) の直接的な証明に基づいてのみ、理化学的なリーク試験方法のバリデーションを行うことを推奨する。微生物学的チャレンジ試験が、包装完全性のベリフィケーション (verification) のために選択した方法である時は、そのようなチャレンジ試験は、確率論的な用語でその試験方法の検出限界 (detection limit)、真度 (accuracy) および精度 (precision) を証明しなければならない。例えば、固有成大な大きな生物学的変動の存在下で不適合率 (例えば、微生物の侵入) を正確に推定するために、厳密に設計され管理された試験の一部として、注意深く設計された陽性および陰性の対照の十分な大きな数を使用してこれを行うべきである。

Historically, package-integrity testing approaches that incorporate a microbial or tracer-liquid (e.g., dye) challenge, or tests that detect bubble emission, have been relied upon for package integrity verification. There are advantages to using such methods, and indeed, such tests can provide invaluable insight into package integrity. However, because they are probabilistic in nature, the capabilities of these methods are often misunderstood, or are unknown. Attempts to understand these approaches are complicated by the myriad experimental designs that can be used. The following summarizes key published research that has investigated the accuracy, precision, and limit of detection for specific leak test methods deemed to be probabilistic (in the proposed chapter <1207> revision), namely, microbial challenge, tracer liquid, and bubble emission leak test methods. In some studies, findings generated using probabilistic methods were compared to data obtained via deterministic leak test methods, including pressure decay, vacuum decay, and tracer gas leak detection. Research is presented in order of publication date. After this section of research summaries is a section that highlights these findings, which are grouped according to the specific probabilistic testing approach. Leakage rates reported for the various research studies are those stated in the original text.

歴史的にみれば、微生物チャレンジ、あるいはトレーサー液 (例えば色素) チャレンジ、もしくは気泡の発生 (bubble emission) を検出する試験が挿入されていた包装-完全性試験のアプローチは、包装の完全性のベリフィケーション (package integrity verification) の用途に限定されていた。そのような方法を使用する利点と必要性が存在しており、そのような試験は、包装完全性に対して、すこぶる有益な洞察 (invaluable insight) を与えることが出来る。しかしながら、それらが確率的性質を持っているために、それらの方法の能力はしばしば誤解されるか、あるいは未知のものとなっている。それらのアプローチを理解する試みは、使用することが出来る無数の実験計画が伴うものとなり、実施が困難なものとなってしまふ。以下に述べる事項は、特定のリーク試験方法についての真度 (accuracy)、精度 (precision)、および検出限界 (detection limit) を調査した主要な公表済みの研究の内容を要約したものである。これらのリーク試験方法は、特に、微生物チャレンジ、トレーサー液、および気泡発生 of リーク試験法に関して (the proposed chapter <1207> 改定案において) は、確率的性質を持つように思われる。幾つか

の調査では、確率的な方法を使用して得られた研究成果 (findings) を、決定論的なリーク試験方法 (deterministic leak test methods) により得られたデータと比較した。この決定論的リーク試験方法には、圧力減衰 (pressure decay)、真空度減衰 (vacuum decay) および、トレーサーガス (tracer gas) によるリーク検出が含まれる。研究の項は、研究の公表日の順に提示されている。研究要約のこのセクションは、それらの研究成果事項 (findings) のハイライトを示した後に、その確率的試験アプローチ (probabilistic testing approach) に従って、それらをグループ別けして行く。様々な研究で報告されたリーク速度 (leakage rates) は、そのオリジナルのテキストに述べられていた値である。

## • RESEARCH STUDY SUMMARIES (研究調査の要約)

### Study 1 (事例 1)

Differential pressure decay vs. tracer liquid vs. bubble emission vs. microbial immersion challenge (14, 19):

「差圧減衰」対「トレーサー液」対「気泡発生」対「微生物浸漬チャレンジ」(14, 19):

Test packages were stainless steel mock-vial fixtures closed with polymer-coated, 20-mm elastomeric closures. Leakage past the closure/vial interface was checked at various closure compression levels. For samples demonstrating gas leakage greater than  $\log -5 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$  (measured at 3 psi differential pressure), liquid leakage always occurred (copper ion tracer in water detected by atomic absorption). Bubble emission was consistently observed for leakage rates larger than about  $\log -6 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ , and the bubbling rate increased with the gas leak rate. *Pseudomonas aeruginosa* ingress across the vial/closure interface of these same samples occurred only sporadically, bearing no relation to gas flow rate.

試験用の包装は、ステンレス製の模擬バイアルの治具 (stainless steel mock-vial fixtures) であり、ポリマーでコートした、20 mm のエラストマーの栓がされたものであった。栓/バイアルの界面を通過する漏れを、様々な栓の押圧レベルでチェックした。例えばガスの漏洩は、 $\log -5 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$  以上 (3 psi の差圧で測定) が示され、液体の漏洩は常に生じた (水中の銅イオンのトレーサーは、原子吸光法により検出した)。気泡の発生は、常に、約  $\log -6 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$  以上に大きな漏洩速度が観察された。そして、気泡の発生速度は、ガスのリーク速度が大きくなるとともに増大した。それと同じサンプルのバイアル/栓の境界面を横切つての *Pseudomonas aeruginosa* (訳注: いわゆる「緑膿菌」) の侵入は、散発的に (sporadically) のみ発生し、ガスの流速 (gas flow rate) とは関係しなかった。

### Study 2 (事例 2)

Tracer gas vs. tracer liquid vs. microbial immersion challenge (12, 20, 21):

「トレーサーガス」 対 「トレーサー液」 対 「微生物浸漬チャレンジ」 (12, 20, 21):

Parenteral vials with glass micropipette orifice leaks were used as test samples. Tracer liquid ingress (magnesium ion tracer added to the microbial challenge media, detected by atomic absorption) as well as microbial ingress (*B. diminuta* plus *E. coli*) occurred for 28 of the 29 pipettes tested that had 8- $\mu\text{m}$  diameter tips (leak rate of  $\log -1.9$  to  $\log -1.3$  stdcm<sup>3</sup>/s). At a helium leak rate of about  $\log -4$  stdcm<sup>3</sup>/s (micropipette orifice about 1  $\mu\text{m}$  in size), the probability of liquid leakage was about 50%, whereas the likelihood of microbial ingress was about 20%. No microbial entry occurred for those leaks smaller than about 0.3  $\mu\text{m}$  (about  $\log -5.8$  stdcm<sup>3</sup>/s). No microbial ingress occurred in the absence of liquid in the leak path, despite defect size and the severe challenge conditions employed.

ガラス製のマイクロピペットのオリフィスのリークを持つ非経口（注射）用バイアルを、試験サンプルとして使用した。微生物（*B. diminuta* プラス *E. coli*）の侵入は勿論のことであるが、トレーサー液の侵入（微生物チャレンジ液の培地に、マグネシウム・イオンのトレーサーを加え、原子吸光により検出した）は、29個のピペット中で28ピペット生じた。これらのピペットは、8- $\mu\text{m}$ の直径のチップを持つものであった（リーク速度は、 $\log -1.9 \sim \log -1.3$  stdcm<sup>3</sup>/s）。ヘリウムの約  $\log -4$  stdcm<sup>3</sup>/sのリーク速度（micropipette orifice は、約 1  $\mu\text{m}$  の大きさ）で、液体の漏洩の確率は約 50%であったが、微生物の侵入の可能性は、約 20%であった。微生物の侵入（microbial entry）は、約 0.3  $\mu\text{m}$ （約  $\log -5.8$  stdcm<sup>3</sup>/s）よりも小さなリークで生じなかった。欠陥（訳注：微生物の侵入）の起こるサイズ（defect size）と厳しいチャレンジ条件（severe challenge conditions）を使用したにも関わらず、リーク経路に液体が存在しない場合は、微生物の侵入が起きなかった。

### Study 3（事例3）

#### Tracer liquid vs. microbial immersion challenge (22):

「トレーサー液」 対 「微生物浸漬チャレンジ」 (22) :

Test samples consisted of 5-mL vials filled with 3 mL of liquid, breached with polyimide-coated glass microtubes 3 cm long, ranging in diameter from 2 to 75  $\mu\text{m}$ . Ingress of tracer liquid (red dye with surfactant detected by spectrophotometry) into water-filled vials was compared with *E. coli* ingress into broth-filled vials. Test challenge conditions followed ISO 8362-2, employing no means to optimize test conditions. The two methods were found to be equally sensitive: 100% of 20- $\mu\text{m}$  tubes leaked; about 50% of 10- $\mu\text{m}$  tubes leaked; and no leakage was noted for tubes that were 5  $\mu\text{m}$  or less.

試験サンプルは、液体 3 mL を充填した 5 mL 容量のバイアルであり、長さ 3 cm で、直径が 2 ~ 75  $\mu\text{m}$  の範囲の polyimide-coated glass microtubes の枝管を持つものである。水-充填バイアルへのトレーサー液（界面活性剤の入った赤色色素で、分光光度計で検出する）の侵入を、ブイオン-充填バイアルへの *E. coli* の侵入と比較した。試験のチャレンジ条件は、ISO 8362-2 に従ったものであり、試験条件を最適化するための方法は使用していない。この 2 つの方法は、同等な感度を持つことが判った。: 20- $\mu\text{m}$  のチューブを持つものは 100% (訳注: 全数) がリークをした。; 10- $\mu\text{m}$  tubes の約 50% がリークした。; そして 5  $\mu\text{m}$  以下の tubes ではリークが見られなかった。

#### Study 4 (事例 4)

##### Liquid flow vs. microbial aerosol challenge (16):

「液流」対「微生物エアゾールチャレンジ」(16):

Glass vials (3-mL size) were encased in a glass water jacket. Each vial contained liquid media and was fixed through the stopper with a nickel microtube 7 mm long, ranging in diameter from 2 to 50  $\mu\text{m}$ . Vials were challenged with aerosolized *Pseudomonas fragi* organisms. The individual test cell's pressure, vacuum, and temperature conditions were kept at various predetermined levels during the aerosol challenge. While the vials were under test conditions that ensured liquid media flow into and through the microtubes, microbial growth was possible in the 5- $\mu\text{m}$ -tubed cells, but not in the 2- $\mu\text{m}$ -tubed cells. Yet at ambient pressure conditions, with little liquid flow into the microtubes, only two of nine 50- $\mu\text{m}$ -tubed cells showed growth. There was no statistically significant difference in the threshold leak size at which liquid flow into and through leaks started or the critical size at which loss of microbial ingress occurred ( $p > 0.05$ ).

ガラス製の水用のジャケットに、ガラス製バイアル (3mL 容量) を入れた。各バイアルには液体培地を入れ、栓で固定した。この栓は、ニッケル製の microtube (7 mm の長さ、直径 2 ~ 50 $\mu\text{m}$ ) が取り付けられている。このバイアルを、エアゾール化した *Pseudomonas fragi* の菌でチャレンジした。エアゾールチャレンジ中は、個々の試験での cells (訳注: バイアル?) の圧力、真空度、および温度条件は、予め定めたレベルに保持した。これらのバイアルは、microtubes を通じての液体培地の流れが確保される条件下に置いたが、微生物の生長は 5- $\mu\text{m}$ -tubed cells では可能であったが、2- $\mu\text{m}$ -tubed cells では微生物の生長が見られなかった。microtubes 中に僅かな液の流れがあるような雰囲気の下 (ambient pressure) 条件下であっても、9 つの 50- $\mu\text{m}$ -tubed cells 2 つが菌の生長を示したのに過ぎなかった。リークへの液体の流れが始まる所のリークサイズの閾値と、微生物の侵入が無くなったリークサイズ閾値との間に、統計的差異は存在しなかった。( $p > 0.05$ )。 (訳者注: 下線部の文章は訳文の検討が必要である)

## Study 5 (事例 5)

### Tracer gas vs. microbial immersion challenge (13):

「トレーサーガス」 対 「微生物浸漬チャレンジ」 (13):

A special vial fixture was used as the test packaging system. Defects included metal discs with laser-drilled holes attached to the vial closure, and wires compressed between the closure and the vial's sealing surface. Microbial ingress by immersion occurred 20% of the time for holes 4  $\mu\text{m}$  in diameter (helium leak rate of  $6.1 \times 10^{-3}$  mbarL/s), 30% for 8- $\mu\text{m}$  holes ( $2.8 \times 10^{-2}$  mbarL/s), and 90% for 15- $\mu\text{m}$  holes ( $9.3 \times 10^{-2}$  mbarL/s). No ingress occurred for holes that were 2  $\mu\text{m}$  and smaller. Ingress risk for wire-defect packages varied depending on whether closures were applied manually or by machine. Manually applied closures first allowed ingress with wires 20  $\mu\text{m}$  wide; ingress occurred 75% of the time ( $2.8 \times 10^{-5}$  mbarL/s). Ingress occurred 100% of the time with manually applied wires 28  $\mu\text{m}$  wide ( $1.1 \times 10^{-4}$  mbarL/s). Machine-applied closures first allowed ingress with 20- $\mu\text{m}$  wires, which occurred 35% of the time ( $2.2 \times 10^{-5}$  mbarL/s), and eventually 100% failure rates were reported using wires 60  $\mu\text{m}$  wide ( $5.3 \times 10^{-3}$  mbarL/s).

試験包装システム (test packaging system) として、特別なバイアルの治具 (special vial fixture) を使用した。欠陥として、バイアルの栓に空けた laser-drilled holes (訳注：レーザーによるドリルの孔) をもつ金属製ディスクと、栓とバイアルのシーリングの表面の間に挟み込んだワイヤー (wires) (訳注：の 2 種類の条件) が含まれていた。浸漬法による微生物の侵入は、直径 4  $\mu\text{m}$  の孔 (helium leak rate of  $6.1 \times 10^{-3}$  mbarL/s) の場合では 20% で、8- $\mu\text{m}$  の孔 ( $2.8 \times 10^{-2}$  mbarL/s) で 30%、そして 15- $\mu\text{m}$  の孔 ( $9.3 \times 10^{-2}$  mbarL/s) で 90% となった。一方、2  $\mu\text{m}$  以下のものでは、微生物の侵入は見られなかった。wire-defect packages (ワイヤーが挟まった状態での包装品) は、その栓を人の手によって (manually) 行ったか、あるいは機械によって行ったかによって、変化がみられた。人の手による打栓は、最初に 20  $\mu\text{m}$  wide のワイヤーで、微生物の侵入を許した。；この場合 ( $2.8 \times 10^{-5}$  mbarL/s) では、微生物の侵入は 75% で生じた。28  $\mu\text{m}$  wide ( $1.1 \times 10^{-4}$  mbarL/s) を、人の手により挟み込んだ場合は、100% (訳注：全数) の侵入が生じた。機械で打栓したものは、20- $\mu\text{m}$  wires を挟み込んだもので、( $2.2 \times 10^{-5}$  mbarL/s) の場合で、35% の菌の侵入を生じた。wires 60  $\mu\text{m}$  幅 ( $5.3 \times 10^{-3}$  mbarL/s) で、最終的に 100% の不合格率 (failure rates) を生じた。

## Study 6 (事例 5)

### Tracer liquid vs. vacuum decay (23, 24):

トレーサー液 対 真空度減衰 (23, 24):

Test packages were 1-mL, water-filled glass syringes, each with a single laser-drilled hole in the barrel wall ranging in nominal diameter from about 5 to 15  $\mu\text{m}$ . Vacuum decay was performed at

optimum conditions established as per ASTM F2338. Vacuum decay was able to reliably detect all positive controls with holes at least 5 µm in nominal diameter; no negative controls were falsely rejected.

試験用の packages は、1-mL の水充填のガラス製シリンジであった。それぞれは、バレル (barrel) の壁に公称孔径 (nominal diameter) 約 5 ~ 15 µm の範囲の、単一な laser-drilled hole による孔を開けたものである。真空度の減衰 (vacuum decay) は、ASTM F2338 により確立された最適条件で行われた。真空度減衰は、公称孔径が少なくとも 5 µm の孔をもつ全ての陽性対照 (positive controls) についての信頼性のある検出が可能であった。；陰性対照 (negative controls) が誤って不適合とはならなかった。

Methylene blue dye-leak tests were performed using test parameters defined by the USP/Ph. Eur. and also using the ISO punctured-closure self-sealing dye ingress test method. Leakage was detected by visual inspection performed by multiple operators, at multiple locations with a variety of inspection conditions. Inspection test conditions affected the operators' ability to correctly identify samples with dye, and operator ability varied. No compendial (USP/Ph. Eur.) or ISO dye ingress test method provided challenge conditions adequate to ensure dye ingress and visual detection of all “with-hole” test samples. The magnitude of dye ingress was visibly inconsistent among test samples within any given hole-size population group. The USP/Ph. Eur. method failed to find all defects of any size, including the largest, 15-µm defects. The ISO method found all 15-µm defects, but not all smaller defects. Then the test conditions were subsequently modified by exerting lower pressure (greater vacuum). Modified methods allowed detection of all 10-µm and larger defects by the USP/Ph. Eur. method, and all 5-µm and larger defects by the ISO method; however, some risk of falsely identifying negative controls as leaking was noted in both cases.

メチレンブルー色素によるリーク試験が、USP/Ph によって規定されたパラメータで試験パラメータを使用して行われた。また、ISO の punctured-closure self-sealing dye ingress test method (孔を開けた栓の自己閉塞性に対する色素侵入試験方法) を使用しても試験が行われた。漏洩 (leakage) は、様々な検査条件を設定した複数の場所で、複数の検査員によって目視検査で検出した。検査の試験条件は、色素が侵入したサンプルを正しく特定することに対する検査員の能力に影響を与え、かつ検査員の能力も変動した。公定書 (USP/Ph. Eur.) あるいは ISO の色素侵入試験方法は、全ての“with-hole” (孔をもつ) 試験サンプルの色素侵入と目視による検出を保証するための適切なチャレンジ条件を提供していない。色素侵入の大きさ (強さ) は、与えられたいずれの孔径を持つ集団 (hole-size population) 内の試験サンプル間について、目視での観察による限り、その状態に一貫性は無かった。USP/Ph. Eur.法は、最も大きな 15-µm の欠陥を含め、如何なる大きさの、全ての欠陥を見つけることが出来なかった。ISO 法は、15-µm の大きさを持つ全ての欠陥を発見できたが、最も小さな欠陥 (訳注: サイズの記述なし) のいずれもが検出できなかった。そのため、試験条件はその後に、低い圧力 (より高い真空度) をか

けるように改善された。この改善された方法は、USP/Ph. Eur. method 法による全ての 10- $\mu\text{m}$  以上の欠陥と、ISO method による全ての 5- $\mu\text{m}$  以上の欠陥の検出を可能とした。；しかしながら、リーク (leaking) のような陰性対照を誤って特定するといった、多少のリスクは、何れの場合にも見られた。

#### • FINDINGS PER TEST APPROACH (試験アプローチに関する気づき事項)

##### Microbial Challenge Tests (微生物チャレンジ試験)

The studies highlighted below (which correspond in number to the six studies already described under *Research Study Summaries*) demonstrate that microbial ingress test results are largely dependent on the defect used (type, size, material, manner of preparation), and on liquid presence within the leak path. Even under optimum conditions, ingress was consistent only when using the largest defect size studied. This shows that microbial challenge tests are limited in their ability to identify smaller-size leaks that could potentially allow microbial ingress.

以下にハイライトした調査 (これらの調査は、*Research Study Summaries* (調査報告の要約) にすでに述べたこの6つの調査に相当するものである) は、微生物の侵入結果が、使用する欠陥 (タイプ、サイズ、材質 (マテリアル)、作成方法) と、リーク経路 (leak path) 内の液体の存在に大きく依存することを証明した。最適条件下においてさえ、菌の侵入は調査をした最大の欠陥サイズを使用した場合でのみ、一致をみた。このことは、微生物チャレンジ試験が、微生物の侵入の可能を持つかもしれない、より小さなサイズを持つリークを特定するという能力が限定されていることを示している。

##### Study 1 (事例1)

Microbial ingress first began to occur at lower closure compression levels that also permitted liquid leakage. Ingress was sporadic for lower-compression at-risk samples.

微生物の侵入は、最初に、液体のリークを許すような、より低い栓の押圧レベル (lower closure compression levels) で生じた。菌の侵入は、低い押圧の潜在的に危険なサンプル (lower-compression at-risk samples) に関しては散発的であった。

##### Study 2 (事例2)

Microbial ingress never occurred if liquid was absent within the micropipette defects. Significant effort was required to ensure liquid presence in the pipettes. With liquid presence, ingress risk increased as a function of pipette diameter (first ingress occurred at about 0.3- $\mu\text{m}$  diameter); ingress was not guaranteed, even for larger pipettes 8  $\mu\text{m}$  wide.



マイクロピペットの欠陥の中にもし液体が存在しない場合は、微生物の侵入は、決して生じなかった。ピペット内に液体が存在することの保証には、大きな努力が必要とされる。液体の存在で、菌の侵入リスクは、ピペットの直径の関数として増大する（最初の侵入は、直径約 0.3- $\mu\text{m}$  で始まる）；8  $\mu\text{m}$  の大きさの大型のピペットであっても、微生物の侵入は、保証されなかった（訳注：微生物の侵入は常に起らなかった）。

### Study 3 (事例 3)

Microbial ingress risk correlated with the diameter of lengthy microtube defects. First ingress occurred with 10- $\mu\text{m}$  tubes, about 50% of the time. No effort was made to optimize test conditions.

微生物の侵入リスクは、長めのマイクロチューブ (lengthy microtube) の欠陥の直径と関連があった。最初の菌の侵入は 10- $\mu\text{m}$  のチューブで起こり、その時点で約 50%であった。試験条件を最適化する努力は行われなかった。

### Study 4 (事例 4)

Microbial ingress by aerosol challenge was largely dependent on the presence of liquid media within the microtube defects. With media present, first ingress occurred with tubes 5  $\mu\text{m}$  wide. Without liquid media, even 50- $\mu\text{m}$  tubes were not likely to allow ingress.

エアゾールチャレンジによる微生物の侵入は、マイクロチューブによる欠陥の内部に液体培地が存在するか、しないかで、大きく左右された。培地が存在すると、最初は 5  $\mu\text{m}$  の大きさのチューブで菌の侵入が生じた。液体培地が入っていない場合は、50- $\mu\text{m}$  の大きさのチューブであっても菌の侵入は起こらなかった。

### Study 5 (事例 5)

Microbial ingress by immersion was a function of defect type and size and package preparation techniques. Using laser-drilled metal discs as defects, ingress first occurred with holes 4  $\mu\text{m}$  wide 20% of the time. Using wires between the closure/vial interface, manually capped packages first allowed ingress with 20- $\mu\text{m}$ -wide wires 75% of the time. If automatically capped, the same wires were associated with leakage 35% of the time. The helium leak rates of holes that first allowed microbial ingress were several logs lower than helium leak rates with wires that first allowed ingress.

浸漬による菌の侵入は、欠陥のタイプと大きさと、包装品作製技術 (package preparation techniques) の関数となった。欠陥として laser-drilled metal discs を使用すると、最初は大きさ 4  $\mu\text{m}$  の孔で菌の侵入が始

まり、その時点で 20%の菌の侵入が示された。栓／バイアルの境界面に挟み込んだ wires を使用すると、最初の侵入は 20- $\mu\text{m}$  の大きさで始まり、その時点での菌の侵入は 75%であった。もし自動的に (訳注:機械的に) キャップをしたバイアルを使用すると、同じ wires で、その場合には 35%のリークとなった。微生物の最初の侵入を許した孔 (holes) のヘリウムガスのリーク速度は、菌の侵入を最初に許した wires でのヘリウムのリーク速度よりも数 log 低かった。

## Tracer Liquid Tests (トレーサー液試験)

The following highlighted studies show that the results of tracer-liquid leak tests depend on the defect type and size, test conditions (time/pressure), tracer type, and method used for tracer detection. With optimum test conditions and tracer type, as well as sensitive detection tools, tracer liquid is able to find smaller leaks. However, a risk of false-positive results remains, particularly near the method's limit of detection, and is linked to analyst skill and technique.

以下にハイライトした調査は、トレーサー液リーク試験の結果が、欠陥のタイプと大きさ、試験条件 (時間/圧力)、トレーサーのタイプ、およびトレーサーの検出のために使用した方法に依存することを示した。鋭敏な検出ツールであることは勿論であるが、最適化された試験条件とトレーサーのタイプで、トレーサー液はより小さなリークを検出することが可能である。しかしながら、特に、当該方法の検出限度近くでは、誤陽性結果のリスクが残り、分析者のスキル (能力) とテクニックが関わってくる。

### Study 1 (事例 1)

Liquid leakage, using copper ion tracer liquid detected by atomic adsorption, occurred consistently at lower closure-compression levels (i.e., looser fit) for vial/closure test samples.

原子吸光法により検出する銅イオントレーサーを使用しての、バイアル／栓の試験サンプルでは、液体でのリーク (liquid leakage) が、より低い栓／押圧レベル (lower closure-compression levels) で常に生じた。

### Study 2 (事例 2)

Liquid leakage by magnesium ion tracer detected by atomic adsorption first occurred for micropipette defects about 0.1  $\mu\text{m}$  wide. Wider defects had greater leakage risk, with all 8- $\mu\text{m}$  defects showing leakage. Significant effort was required to remove air locks in the pipettes of all test samples in order to maximize the likelihood of liquid ingress.

原子吸光法により検出したマグネシウム・イオン・トレーサーによる液体の漏洩 (liquid leakage) は、大きさ約 0.1  $\mu\text{m}$  のマイクロピペットによる欠陥で生じた。より大きな欠陥ではもっと大きなリスクを示し、8- $\mu\text{m}$  の大きさの欠陥をもつものでは全てのものに、菌の侵入が認められた。液体の侵入の可能性を最大化するためには、全ての試験サンプルのピペット中のエアロック (air locks : 訳注 気泡による液体の侵入のブロック) を取り去ることに大きな努力が必要となる。

### Study 3 (事例 3)

Liquid leakage of red dye detected by spectrophotometry correlated with the diameter of lengthy microtube defects. First ingress occurred with 10- $\mu\text{m}$  tubes about 50% of the time. No effort was made to optimize test conditions.

分光光度計法による赤色素の液体の漏洩は、長めのマイクロチューブ (lengthy microtube) の欠陥の直径と関連があった。最初の侵入は 10- $\mu\text{m}$  のチューブで始まり、その時点で約 50%であった。試験条件の最適化の努力はなされなかった。

### Study 6 (事例 6)

The likelihood of liquid leakage by methylene blue tracer detected by visual inspection was dependent on multiple factors. Inspection test conditions affected the operators' ability to correctly identify prepared samples with known levels of dye, and operator ability varied. Neither the USP/Ph. Eur. nor the ISO dye methods consistently found all smaller holes (10  $\mu\text{m}$  in size and smaller). Greater vacuum conditions improved dye ingress, enabling detection of all 10- $\mu\text{m}$  and larger samples by the USP/Ph. Eur. method, and all 5- $\mu\text{m}$  and larger samples by the ISO method. However, a risk of false positive results was reported.

メチレンブルーによる液体の漏洩 (liquid leakage) を目視検査により検出する可能性は、幾つかの因子に左右された。検査の試験条件は、検査員の既知レベル (訳注 : 濃度) の色素で作製したサンプルを正しく特定する能力に影響を与えた。また、検査員の能力はバラつきが見られた。USP/Ph. Eur. または ISO の色素法は、全ての小さな穴 (大きさ 10 $\mu\text{m}$  以下) を持つもので、安定的な検出が見られなかった。真空度を上げることで、USP/Ph. Eur. 法の全ての 10- $\mu\text{m}$  以上のサンプルで、かつ ISO 法による 5- $\mu\text{m}$  以上の全ての検出が可能であった。しかしながら、誤陽性結果のリスクも報告されている。

### Bubble Emission Tests (気泡発生試験)

Study 1 employed bubble emission tests. This work found that bubble emission was correlated with pressure-decay gas-leak rate, and was able to identify smaller leaks. Pressure was applied to

the package internally, and the one leak location was observed closely for bubble emission. Although this study lends support to this testing approach, bubble emission tests are more typically performed by whole test sample submersion and vacuum exertion, with observation of the entire package surface for bubble emission. In this case, leak detection by bubble emission is affected by several factors including test sample orientation and test fixturing, vacuum level drawn, immersion liquid, sample outgassing tendency, operator skill, and inspection conditions.

事例 1 は、気泡の発生試験 (bubble emission tests) が使用された。この調査は、pressure-decay gas-leak rate (圧力減衰ガスリーク速度) と関連することが発見され、かつより小さなリークを特定することが可能であった。圧力は package の内部に加えられ、一つのリークが、気泡発生していかについて、厳密に観察された。この調査は、当該試験アプローチ (訳注: の有用性) を裏付けるものではあるが、気泡発生試験は、一般的に、サンプル全体を浸漬して、減圧をかけ (vacuum exertion)、package の表面全体について気泡の発生を観察する方法で行われている。この場合には、気泡の発生によるリークの検出は、幾つかの因子によって影響を受ける。それらの因子としては、次のものが含まれる: 試験サンプルの向きと試験時の固定方法 (test sample orientation and test fixturing)、吸引する真空度 (vacuum level drawn)、浸漬する液の種類 (immersion liquid)、サンプルの脱ガスの経口 (sample outgassing tendency)、試験者の能力 (operator skill)、および検査条件 (inspection conditions)。

#### • CONCLUSIONS (結論)

Satisfactory package integrity is a critical parameter for all parenteral products. Inadequate package integrity may jeopardize patient safety because of possible product contamination and physicochemical instability. Integrity failures may also put clinician safety at risk by exposing them unnecessarily to toxic substance leakage. Even small-scale package leakage events can trigger massive product recalls that prove costly to the pharmaceutical industry, limit product supply, and ultimately add to overall healthcare costs. A wide variety of package-integrity leak test methods is needed to support the countless product-package formats that are possible, beginning from product inception at the earliest stages of development and continuing through commercial product end-use. It is the hope of the Expert Panel and the members of the USP Microbiology Expert Committee and Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee that the proposed chapter [1207](#) revision will provide the background and support needed by those dedicated to ensuring parenteral product package integrity.

包装完全性 (package integrity) が満足な状態にあることは、全ての注射剤について重要なパラメータである。包装完全性が不適切であることは、製品の汚染と物理化学的な不安定性が生じるために、患者の安全性を危険に晒すであろう。完全性を保つことの欠陥は、毒性を有する物質の漏洩に対して、

不必要に臨床医さらすことによるリスクを、彼ら（臨床医）にも与えることになる。小規模な包装品の漏洩（package leakage）の出来事であっても、製品の大規模な回収の引き金となることがある。これは、医薬品業界のコストを増大させ、製品供給に制限を加え、そして最終的には、ヘルスケア（healthcare）全体のコストを高めることにもなる。以下の事項を支援するためには、広い範囲にわたる包装品完全性確認のためのリーク試験方法（package integrity leak test methods）が必要とされる。:

（訳注：以下の箇条書きの項は意味不詳。原文を参照のこと）

- 数えきれないほどの利用可能な製品-包装の形式（product-package formats）があること；
- 製品開発の早い時点からの（訳注：包装品完全性についての？）着手；および
- 市販製品の末端での使用（commercial product end-use）を通しての継続

USP Microbiology Expert Committee と Packaging, Storage, and Distribution Expert Committee の Expert Panel とそのメンバーの希望は、今回提案をした chapter <1207> の改定が、注射剤の製品包完全性（product package integrity）を保証するために特化したこれらの文書によって、その必要とされる背景と支援を提供するものとなることである。

#### • REFERENCES （文献）

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiological notes and reports. Nosocomial bacteremias associated with intravenous fluid therapy—USA. 1971. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 1997;46(51):1227–1233.
2. Mackel DC, Maki DG, Anderson RL, Rhame FS, Bennett JV. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intravenous products: mechanisms of intrinsic contamination. *J Clin Microbiol.* 1975;2(6):486–497.
3. Cilento RD. Methods for evaluating hermetic closures for screw-capped bottles. *J Pharm Sci.* 1977;66(5):333–336.
4. Container Sealability Task Force. In: Aspects of container/closure integrity. PDA Technical Information Bulletin No. 4. Bethesda, MD: Parenteral Drug Assoc. 1983. p. 1–8.
5. Amneus JS. Measuring the sealing force for parenteral vial closures. *J Parenter Drug Assoc.* 1978;32(2):67–74.
6. Artz WJ, Gloor WT Jr, Reese DR. Study of various methods for detecting leaks in hermetically sealed ampuls. *J Pharm Sci.* 1961;50:258–262.

7. McVean DE, Tuerck PA, Christenson GL, Carstensen JT. Inadequacies in leakage test procedures for flame-sealed ampuls. *J Pharm Sci.* 1972;61(10):1609–1611.
8. Butler LD, Coupal JJ, DeLuca PP. The detection of ampul leakers using short-lived radionuclides. *J Parenter Drug Assoc.* 1978;32(1):2–8.
9. Stafficker CF. Leaker detection by helium. *Bull PDA.* 1956;10:10–12.
10. Frieben WR, Folck RJ, Devisser A. Integrity testing of vial closure systems used for parenteral products. *J Parenter Sci Technol.* 1982;36(3):112–116.
11. PDA Task Force on Container/Closure Integrity. Pharmaceutical Package Integrity Technical Report No. 27. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1998;52(S2). p. 1–48.
12. Kirsch LE, Nguyen L, Moeckly CS, Gerth R. Pharmaceutical container/closure integrity. II: The relationship between microbial ingress and helium leak rates in rubber-stoppered glass vials. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1997;51(5):195–202.
13. Morriscal BD, Goverde M, Grausse J, Gerwig T, Vorgrimler L, Morgen R, Büttiker JP. Leak testing in parenteral packaging: establishment of direct correlation between helium leak rate measurements and microbial ingress for two different leak types. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2007;61(4):226–236.
14. Morton DK, Lordi NG, Troutman LH, Ambrosio TJ. Quantitative and mechanistic measurements of container/closure integrity. Bubble, liquid, and microbial leakage tests. *J Parenteral Sci Technol.* 1989;43(3):104–108.
15. Hansen J, Jones L, Andersen H, Larsen C, Miller H, Scholla M, Spitzley J, Baldwin A. In: Quest of sterile packaging. Part I: Approaches to package testing. *Med. Device Diagn. Ind.* 1995;16(8):56–61.
16. Keller S, Marcy J, Blakistone B, Carter WH, Hackney C, Lacy G. Application of fluid and statistical modeling to establish the leak size critical to package sterility. *J Appl Packing Res.* 2006;1:11–21.

17. Severin J, Bix L, Linz J, Gilliland D, Lockhart H, A new methodology for whole-package microbial challenge testing for medical device trays. *ASTM J Test Eval.* 2007; 35(4):373–380.
18. Nguyen LT, Muangsiri W, Schiere R, Guazzo DK, Kirsch LE. Pharmaceutical container/closure integrity. IV: Development of an indirect correlation between vacuum decay leak measurement and microbial ingress. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1999;53(4):211–216.
19. Morton DK, Lordi NG, Ambrosio TJ. Quantitative and mechanistic measurements of parenteral vial container/closure integrity. Leakage quantitation. *J Parenter Sci Technol.* 1989;43(2):88–97.
20. Kirsch LE. Pharmaceutical container/closure integrity. VI: A report on the utility of the liquid tracer methods for evaluating the microbial barrier properties of pharmaceutical packaging. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2000;54(4):305–314.
21. Kirsch LE, Nguyen L, Moeckly CS. Pharmaceutical container/closure integrity. I: Mass spectrometry-based helium leak rate detection for rubber-stoppered glass vials. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1997;51(5):187–194.
22. Burrell LS, Carver MW, DeMuth GE, Lambert WJ. Development of a dye ingress method to assess container-closure integrity: correlation to microbial ingress. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2000;54(6): 449–455.
23. Wolf H, Stauffer T, Chen S-C Y, Lee Y, Forster R, Ludzinski M, Kamat M, Godorov P, Guazzo DM. Vacuum decay container/closure integrity testing technology. Part 1. ASTM F2338-09 precision and bias studies. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2009;63(5):472–488.
24. Wolf H, Stauffer T, Chen S-C Y, Lee Y, Forster R, Kamat M, Mulhall B, Guazzo DM. Vacuum decay container/closure integrity testing technology. Part 2. Comparison to dye ingress tests. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2009;63(5):489–498.

• APPENDIX (付録) : DEFINITIONS (定義)

#### Deterministic Leak Test Method: (決定論的リーク試験方法)

A deterministic leak test method is one in which the leakage event being detected or measured is based on phenomena that follow a predictable chain of events. In addition, the measure of leak detection is based on physicochemical technologies that are readily controlled and monitored, yielding objective quantitative data.

決定論的リーク試験方法(deterministic leak test method)は、検出される、あるいは測定されるリーク事象(leakage event)は、予測可能な連鎖的事象(predictable chain of events)に従った現象に基づくものである。更に、リーク検出の尺度(measure)は、客観的な定量的データを生じるものであって、容易に制御とモニターができる物理化学的技術(physicochemical technologies)に基づくものとなる。

#### Probabilistic Leak Test Method: (確率的リーク試験)

A probabilistic leak test method is the converse of a deterministic leak test method, being stochastic in nature. Such tests rely on a series of sequential and/or simultaneous events, each associated with random outcomes described by probability distributions. Thus, the findings are associated with uncertainties that necessitate large sample sizes and rigorous test condition controls in order to obtain meaningful results. Typically, sample size and test condition rigor are inversely related to leak size, and therefore reliable and predictable probabilistic leak test methods may prove more difficult than deterministic methods to design, develop, validate, and implement.

確率的リーク試験方法(probabilistic leak test method)は、決定論的リーク試験方法とは逆のものであり、確率論的な性質(stochastic in nature)を有している。そのような試験は、一連の逐次のおよび/または同時的な事象(sequential and/or simultaneous events)に依存しており、ランダムな結果(outcomes)に関連する各事象は、確率論的分布(probability distributions)によって記述される。それゆえ、それらの発見事項(findings)は不確実性(uncertainties)と関連するものである。この不確実性は、意味のある結果を得るために、大きなサンプルサイズと、厳格な試験条件管理(rigorous test condition controls)を必要とする。一般的に、サンプルサイズと試験条件の厳しさ(rigor)は、リークのサイズとは逆比例する。それゆえ、信頼性がある、予測可能な確率的リーク試験方法(reliable and predictable probabilistic leak test methods)は、設計(design)、開発(develop)、バリデート(validate)および実施(implement)に対して、決定論的方法よりも、より困難となることが立証されるであろう。

---

<sup>a</sup> Correspondence should be addressed to: Radhakrishna S. Tirumalai, Ph.D., Principal Scientific