

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Guidance for Industry

FDA:注射剤における視認可能な微粒子（不溶性異物）の検査 産業界向けガイダンスの和訳

注射剤の視認可能な異物を日本薬局方（JP）では”不溶性異物“と呼び不溶性異物試験が日本薬局方の一般試験法に記載されています。一方、目に見えない小さな微粒子は不溶性微粒子試験として記載されています。二つの試験は USP、EP、JP でハーモナイズされ同じ方法になっています。溶液の注射剤の異物は、「白黒バックでおのおの5秒見て”容易“に認める異物があるとはならないとなっています。用時溶解する注射剤は”たやすく“が”あきらか“になっています。英語では”たやすく“が”readily“、”あきらかに“が”clearly“になっている。この違いを各社が判断して大きさを定めます。

不溶性微粒子は顕微鏡法（注射剤をメンブランフィルターに捕集して計測）/HIAC（光しゃへい微粒子自動計測装置）で試験を行うので客観的なデータが得られ、3局（USP/EP/JP）間に違いはない。ところが目で確認する不溶性異物には下記の要素があります。

1）人が目視で確認（個人差、欧米に比べ日本ははるかに厳しい＝小さな異物も見る）

一般的に日本人は $50\mu\text{m}$ 以下の異物から問題にしますが、欧米では $100\mu\text{m}$ からで $200\mu\text{m}$ 以下が対策の異物のように感じています。

2）統計的な問題（不溶性異物が入るのは確率の問題であり、多くの検体が必要）

3）”たやすく“検出の大きさが不明確（各社で判断）

そのため、欧米の注射剤が輸入される場合、この不溶性異物が大きなハードルになっています。海外の QA の方から「日本人はクレージーだ（小さな異物を問題にする）」とよく言われました、それに対し「私もそう思います。でも医療現場で小さな異物を見つけ苦情となり、場合によっては製品回収になります」と伝えていました。そして「貴製造所の注射剤は日本市場が求めているレベルを達成していません」と伝え、まずは現状認識をしてもらうようにと努めました。かつ「私たちは異物削減のノウハウを持っています。それを無料で伝授します。異物改善ができると、今後他の日本の会社から注射剤の委託も受けることができます」とメリットを強調して協力を仰いでいました。

注射剤の異物セミナーなどでよく「異物改善を海外の相手先にもお願いしてもぜんぜん良くなりません」と困っておられます。それに対して「当たり前です。欧米では日本で問題になっているレベルの問題は注射剤の異物で起きていない、つまり苦情が来ていない、よって改善の必要がない、そのため注射剤の異物を減らす経験を持っていません。技術がないところに、高い技術を求めてもできないのは当然です」と回答しています。

相手先の製造部長、QA 長、QC 長を説得して一緒に異物低減活動をやって行こうと思ってもらうことです。そのためには担当者任せではなく、部長クラスの人が現地を訪れ説明し協力が得られるかが重要になります。前の会社ではほぼ全ての海外製造所の異物低減のために現地に行き、理解と協力を得ることに努めました。その結果、注射剤の異物では製品回収などの大きな品質問題を起こさずに済みました。品質問題を起こすと上から叱ら

れ、問題を起こさないと褒められることもないのが QA の辛いところですが。

FDA からこのようなガイドラインが出たことは、米国でも不溶性異物対策が重要との認識が高まっているのだと思います。

このガイドラインにもありますが、注射剤の不溶性異物は QC の試験では保証できません。製造でどれだけ異物を減らす改善を行うかです。かつ工程での全数異物検査のレベルを高めることに尽きます。全数異物検査は 100% 検査ではないため、どうしても残存異物があります。よって、通常より高い異物不良だと残存異物も多くなりますから、一定の不良率を越えたら再全数検査を行う、あるいは逸脱報告書を出して対応することが、医療現場での不溶性異物の苦情しいては製品回収のリスクを下げることになります。

不溶性異物の健康への影響はこのガイドラインにも説明されていますが、製造で入る異物レベルよりも、医療現場で投与するときに異物が入るリスクがはるかに高いです。アンプルをカットするとカット時のガラス片が多くアンプルに入ります。ゴム栓に針を通すと大きなゴム栓はコアリング異物として目に見えますが、目に見えないゴム片の小さな異物が入ります。本来はそこへの対応が健康面では大きいのですが、それについては、投与時によく見ることが一番のよい方法です。アンプル内は一般に陰圧になっていることが多く、カット時のガラス片を吸引します。よって、カット前にアンプル内を手で握って暖めるだけでも混入するガラス片はかなり減ります。ゴム栓に正しく刺すことでもコアリングを減らすことができます。製造だけでなく、医療現場の異物に対するケアも重要です。

本ガイドラインは注射剤の不溶性異物に関しての経験がない方が正しく理解するうえでとても参考になります。また、注射剤の異物に関わって来られた方にも再度全体像を理解するうえでもとても役立つと思います。翻訳しているのは、現場の人にもぜひ読んでいただき異物対策の理解を深め推進していただく一助になることを願っているからです。このガイドラインの翻訳がお役に立つと嬉しいです。不明な点は原文をご確認ください。もちろん、ご質問も歓迎です。「人が創る品質」検索で私の HP が見つかります。ご意見投稿欄へ、あるいはそこに記載しているメールアドレスにご質問お願いします。

なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Eric Dong 240-402-4172;
(CBER)

Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010; or
(CVM) AskCVM@fda.hhs.gov.

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Center for Veterinary Medicine (CVM)

December 2021 Pharmaceutical Quality/CMC

注射剤における視認可能な微粒子の検査 産業界向けガイダンス
ガイダンス案

本ガイダンス文書は、コメントを募ることのみを目的として配布されています。

本文書に関するコメントや提案は、本文書が入手可能となった旨の告知が連邦官報に掲載された後、60日以内に提出してください。電子コメントは <https://www.regulations.gov> に、書面によるコメントは、Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 宛てに提出してください。すべてのコメントには、連邦官報に掲載された告知に記載されているドケット番号を明記してください。

本文書に関するご質問については、下記にご連絡ください。

(CDER) Eric Dong 240-402-4172; (CBER)

Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010,

または

(CVM) AskCVM@fda.hhs.gov

米国保健社会福祉省

米国食品医薬品局

医薬品評価研究センター(CDER)

生物製剤評価研究センター(CBER)

獣医学センター (CVM)

2021年12月 医薬品品質/CMC

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION.

- II. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK
- III. CLINICAL RISK OF VISIBLE PARTICULATES
- IV. QUALITY RISK ASSESSMENT
- V. VISUAL INSPECTION PROGRAM CONSIDERATIONS
 - A. 100% Inspection
 - 1. Components and Container Closure Systems
 - 2. Facility and Equipment
 - 3. Process
 - 4. Special Injectable Product Considerations
 - B. Statistical Sampling
 - C. Training and Qualification
 - D. Quality Assurance Through a Life Cycle Approach
 - E. Actions To Address Nonconformance
- VI. REFERENCES

目次

- I. はじめに
- II. 法規制の枠組み
- III. 視認可能な微粒子（以下、日局用語である「不溶性異物」を使用）の臨床的リスク
- IV. 品質リスクアセスメント
- V. 目視検査プログラムに関する考慮事項
 - A. 全数検査
 - 1. 成分および容器閉鎖システム
 - 2. 施設および設備
 - 3. プロセス
 - 4. 特殊な注射剤に関する考慮事項
 - B. 統計的サンプリング
 - C. 教育訓練および資格（適格性）認定
 - D. ライフサイクル・アプローチによる品質保証
 - E. 不適合に対処するための措置
- VI. 参考文献

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Guidance for Industry

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person

and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page

注射剤における不溶性異物の検査について

産業界向けガイダンス

本ドラフトガイダンスは、最終版となった際には、このテーマに関する米国食品医薬品局 (FDA) の現在の考え方を示すものとなります。本ガイダンスは、いかなる人に対しても権利を確立するものではなく、また、FDA や一般市民を拘束するものでもありません。適用される法規制の要件を満たしていれば、別なアプローチを代替として使用することもできます。別なアプローチを検討する際は、タイトルページに記載されている本ガイダンス担当の FDA スタッフにご連絡ください。

I. INTRODUCTION

Visible particulates in injectable products can jeopardize patient safety. This guidance addresses the development and implementation of a holistic, risk-based approach to visible particulate control that incorporates product development, manufacturing controls, visual inspection techniques, particulate identification, investigation, and corrective actions designed to assess, correct, and prevent the risk of visible particulate contamination. The guidance also clarifies that meeting an applicable United States Pharmacopeia (USP) compendial standard alone is not generally sufficient for meeting the current good manufacturing practice (cGMP) requirements for the manufacture of injectable products. The guidance does not cover subvisible particulates or physical defects that products are typically inspected for along with inspection for visible particulates (e.g., container integrity flaws, fill volume, appearance of lyophilized cake/suspension solids).

I. はじめに

注射剤に含まれる不溶性異物は、患者の安全を脅かす可能性がある。本ガイダンスでは、不溶性異物混入のリスクを評価し、是正し、防止するための、製品開発、製造管理、目視検査の技術、微粒子の識別、調査、是正措置を組み込んだ、不溶性異物制御のための全体的なリスクベース・アプローチの開発と実施について述べる。また、本ガイダンスでは、注射剤の製造に関する現行の適正製造基準 (cGMP) の要件を満たすには、米国薬局方 (USP) の公定書規格を満たすだけでは概して十分ではないことを明らかにする。なお、本ガイダンスは、通常の製品検査において不溶性異物とともに検査対象となる、視認不可能な微粒子や物理的な不良 (例：容器の漏れ、充填量、凍結乾燥ケーキや浮遊物の発生) については述べて

いない。

For the purpose of this guidance:

- Particulates refer to mobile, undissolved particles other than gas bubbles that are unintentionally present in an injectable product. They vary in nature (e.g., metal, glass, dust, fiber, rubber, polymer, mold, degradant precipitate) and can be divided into three categories :
 - o Inherent particulates are particulates that are an innate product characteristic.
 - o Intrinsic particulates are particulates that are derived from the manufacturing equipment, product formulation, or container system.
 - o Extrinsic particulates are particulates that originate from the manufacturing environment and are foreign to the manufacturing process.

本ガイダンスにおいて、

- 微粒子とは、注射剤の中に意図せずに存在する、気体の泡以外の移動可能な未溶解の微粒子を指す。素性は様々であるが（金属、ガラス、埃、繊維、ゴム、ポリマー、カビ、分解物の沈殿物など）、次の3つのカテゴリーに分けられる。

- 固有微粒子：生来の製品特性である微粒子
- 内因性微粒子：製造設備、製品組成、または容器システムに由来する微粒子
- 外因性微粒子：製造環境から発生する微粒子で、製造プロセスとは異質なものの

- Injectable products generally refer to injectable human drugs approved under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), injectable animal drugs approved under section 512 or conditionally approved under section 571 of the FD&C Act, and injectable biological products licensed under section 351 of the Public Health Service Act. In some cases, the injectable product may be a drug or biological product constituent part of a combination product, such as a drug or biological product prefilled into a syringe (see 21 CFR part 3).

- 注射剤とは、一般的に、連邦食品医薬品化粧品法（FD&C 法）第 505 条に基づいて承認された注射可能なヒト用医薬品、FD&C 法第 512 条に基づいて承認された、または第 571 条に基づいて条件付きで承認された注射可能な動物用医薬品、および公衆衛生サービス法第 351 条に基づいて認可された注射可能な生物学的製剤を指す。場合によっては、シリンジにプレフィルドされた薬物や生物学的製剤のような、組み合わせ製品の成分である薬物や生物学的製剤であることもある（21 CFR パート 3 参照）。

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

本文書の内容は、法律としての効力を持たず、契約に明確に盛り込まれていない限り、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。本文書は、一般の人々に対して法律に基づく既存の要件を明確に説明することのみを目的としている。本ガイダンスを含む FDA ガイダンス文書は、特定の規制や法律上の要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきである。本ガイダンスにおいて"should"という言葉が用いられている場合は、何かが提案または推奨されているという意味であり、要求されていることを意味しているわけではない。

II. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK

Under section 501 of the FD&C Act, a drug product, including an injectable product, is deemed adulterated if:

- “It has been prepared, packed, or held under insanitary conditions whereby it may have been contaminated with filth, or whereby it may have been rendered injurious to health” (section 501(a)(2)(A)).
- “It is a drug and the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess” (section 501(a)(2)(B)).
- “It purports to be or is represented as a drug the name of which is recognized in an official compendium, and its strength differs from, or its quality or purity falls below, the standards set forth in such compendium” (section 501(b)).
- It is a new animal drug that is unsafe within the meaning of section 512 (section 501(a)(5)).

II. 法規制の枠組み

FD&C 法第 501 条に基づき、注射剤を含む医薬品は、以下の場合に粗悪品とみなされる。

- 「不衛生な状態で調製、包装、保管され、それにより汚物で汚染された、もしくは健康を害するものとなった可能性がある」(第 501 条(a)(2)(A))。
- 「医薬品であり、その製造、加工、包装、保管に使用される方法、または設備や管理が、当該医薬品が安全性に関する本法律の要件を満たし、当該医薬品が持つと称する、または持つことが表示されている固有性と力価を有し、かつ品質や純度の特性を満たすことを保証する現行の適正製造基準に適合していない、または適合するように運営・管理されていない」(501 条(a)(2)(B))。
- 公定書に記載されている名称の医薬品であると称し、またはそのように表示されているが、その力価もしくはその品質または純度が当該公定書に定められた基準と異なる、もしくはそれを下回っている」(第 501 条(b))。
- 第 512 条の意味するところにおいて安全でない新規の動物用医薬品である (第 501 条(a)(5))。

Adherence to FDA's CGMP requirements as set forth in section 501 of the FD&C Act and 21 CFR parts 210 and 211 for drug, animal drug, and biological products; §§ 600.10 through 600.15 for biological products; and part 4 for combination products is essential for the control of visible particulates in injectable products.

FD&C 法第 501 条、および 21 CFR パート 210 と 211 (医薬品、動物用医薬品、生物学的製剤) の 600.10 項から 600.15 項 (生物学的製剤) およびパート 4 (組み合わせ製品) に規定されている FDA の cGMP 要件を遵守することは、注射剤における不溶性異物の制御において不可欠である。

Adherence to compendial standards can also assist manufacturers in complying with CGMP requirements (see, e.g., §§ 211.194(a)(2) and 211.165(e)).

公定書の基準を遵守することは、製造業者が cGMP 要件を満たすのにも役立つ (例えば、211.194(a)(2)項および 211.165(e)項を参照)。

USP General Chapter <1> Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests states that “[t]he inspection process should be designed and qualified to ensure that every lot of all parenteral preparations is essentially free from visible particulates” as defined in USP General Chapter <790> Visible Particulates in Injections. Injectable products with a USP monograph are required to meet the applicable criteria from these USP General Chapters (see section 501(b) of the FD&C Act). Noncompendial products should also be

“essentially free from visible particulates” as defined in USP General Chapter <790>.

米国薬品方（USP）の総則<1> 注射剤および埋め込み型医薬品（非経口製剤）—製品品質試験では、USP 総則 <790> 注射剤の視認可能な微粒子で定義されているように、「あらゆる非経口製剤のすべてのバッチが本質的に不溶性異物を含まないことを保証するように検査プロセスを設計し、適格性を確認すべきである」とされている。USP に収載されている注射剤は、USP 総則に記載されたこれらの適用される基準を満たすことが求められる（FD&C 法第 501 条(b)参照）。また、非公定書製品も、USP 総則<790>に定義されているように、「本質的に不溶性異物を含まない」ものであるべきである。

Applying acceptance criteria, such as the criterion outlined in USP General Chapter <790>, is an important component of the overall visible particulate control program, but meeting these acceptance criteria is not alone sufficient to ensure compliance with the applicable CGMP requirements identified above, which cover a broader array of manufacturing practices than product inspection. Full compliance with CGMP requirements is needed to ensure the continued supply of pure, safe, and effective injectable products.

USP 総則 <790>に概説されている基準のような受入基準を適用することは、不溶性異物管理プログラム全体における重要な要素であるが、これらの受入基準を満たすだけでは、製品検査だけでなく製造全体を幅広くカバーする上述の cGMP 要件への適合を保証するのに十分ではない。純粋で安全かつ効果的な注射剤を継続的に供給するためには、cGMP 要件に完全に適合することが必要である。

In accordance with USP General Chapter <1>, injectable products should be prepared in a manner designed to exclude visible particulates, and the inspection process should be designed and qualified to ensure that the products are essentially free of visible particulates. Each final 108 container must be inspected (100% inspection) using a qualified method to detect particles within the visible size range, and all units that are found to contain visible particulates must be rejected (§ § 211.160(b) and 211.110(c) and (d); see also USP General Chapter <1>).

USP 総則 <1>に従い、注射剤は不溶性異物を排除するように設計された方法で調製されるべきであり、また、検査プロセスは、製品が本質的に不溶性異物を含まないことを保証するように設計され、適格性を確認されていなければならない。各最終容器は、視認可能な大きさの粒子を検出するのに適格であると判断された方法を用いて検査（全数検査）されなければならない、不溶性異物を含むことが判明したユニットはすべて不合格とされなければならない。

らない (211.160(b)項および 211.110(c)項および(d)項 ; USP 総則 <1>も参照)。

Depending on the clinical risk profile associated with a specific product, FDA may expect that product to comply with stricter standards than those set forth in the compendia in order for those products to meet CGMP requirements. Applicants implementing post approval changes to their manufacturing processes that are intended to ensure a product is essentially free from visible particulates must follow existing FDA regulations and should follow existing FDA guidance.

特定の製品の臨床的なりスクプロファイルによっては、FDA はその製品が cGMP 要件を満たすために、公定書に定められている基準よりも厳しい基準に適合することを期待する場合がある。製品が不溶性異物を本質的に含まないことを保証するため、承認後に製造プロセスの変更を行う場合は、既存の FDA 規制に従わねばならず、既存の FDA ガイダンスに従うことが望まれる。

III. CLINICAL RISK OF VISIBLE PARTICULATES

The clinical manifestations of adverse events caused by particulate contamination vary and may depend on the route of administration (e.g., intravascular, intravisceral, intramuscular), patient population, and nature or class of the particulates themselves (e.g., physical size or shape, quantity, chemical reactivity to certain cells or tissues, immunogenicity, infectivity, carcinogenicity). Particulates in intravascular or intravisceral injections generally can cause more adverse events than those in subcutaneous or intramuscular injections. According to published case reports (Langille 2014; Doessegger et al. 2012), serious adverse events involving injectable products contaminated with visible particulates have included:

III. 不溶性異物の臨床的リスク

微粒子の混入による有害事象の臨床症状は様々であり、投与経路（血管内、内臓、筋肉内など）、患者集団、および微粒子自体の性質やクラス（物理的なサイズや形状、量、特定の細胞や組織に対する化学反応性、免疫原性、感染性、発がん性など）に依存する可能性がある。一般的に、血管内注射や内臓注射に含まれる微粒子は、皮下注射や筋肉内注射に含まれる微粒子よりも多くの有害事象を引き起こす可能性がある。発表された症例報告（Langille 2014; Doessegger et al. 2012）によると、不溶性異物が混入した注射剤に関わる重篤な有害事象は以下のとおりである。

- At the systemic level, infection and venous and arterial emboli (thrombotic or nonthrombotic).
 - Microscopic emboli, abscesses, and granulomas in visceral organs.
 - Phlebitis, inflammatory reactions, granulomas, and infections at injection sites.
- 全身レベルでは、感染症や静脈・動脈の塞栓（血栓性または非血栓性）。
 - 内臓器官における微細な塞栓、膿瘍、および肉芽腫。
 - 注射部位の静脈炎、炎症反応、肉芽腫、および感染症。

Furthermore, different patient populations may have different risks for developing adverse events after exposure to injectable products contaminated with particulates. Risk factors include age (e.g., pediatric and elderly patients), personal or family history of thrombophilia, major surgery, cancer, trauma, underlying infection, autoimmune disease, diabetes-associated late-stage vasculitis, obesity, and smoking.

さらに、微粒子が混入した注射剤への曝露後に有害事象が発生するリスクは、患者集団によって異なる。リスク要因としては、年齢（小児や高齢者など）、本人または家族に血栓症の病歴があるか、大手術を受けたことがあるか、がん、外傷、基礎感染症、自己免疫疾患、糖尿病関連の末期血管炎などの病歴があるか、肥満しているか、喫煙歴があるかなどが挙げられる。

Applicants should consider these clinical risk factors when developing their quality target product profile and in establishing an appropriate control strategy and acceptance criteria for visible particulates.

申請者は、目標製品品質プロファイルを作成する際、および適切な管理戦略や不溶性異物についての受入基準を設定する際に、これらの臨床的リスク要因を考慮する必要がある。

IV. QUALITY RISK ASSESSMENT

Visible particulates can have a negative effect on overall product quality. To ensure product quality and to limit clinical risk, manufacturers should conduct a risk assessment during product development. During this risk assessment, manufacturers should identify the typical visible particulates that could contaminate the injectable product and characterize their size ranges, quantity, and composition; determine risks for each type; and provide a visual

description (e.g., photographs or drawings of typical defects) to be used for training purposes. Manufacturers should also consider the potential sources of particulates, appropriate analytical methods to monitor them, and mitigation strategies to prevent their presence in the final product.

IV. 品質リスクアセスメント

不溶性異物は、全般的な製品品質に悪影響を及ぼす可能性がある。製品品質を確保し、臨床的リスクを抑えるため、製造業者は製品開発時にリスクアセスメントを実施すべきである。このリスクアセスメントにおいて、製造業者は、注射剤を汚染する可能性のある典型的な不溶性異物を特定し、その大きさの範囲、量、および組成を特徴づけ、各種の不溶性異物について、そのリスクを決定し、教育訓練の目的で使用する視覚的な説明資料（典型的な不良を示した写真や図など）を提供する必要がある。また、製造業者は、微粒子の潜在的な発生源を考慮し、それらをモニタリングするための適切な分析方法や最終製品への混入を防ぐための緩和策を検討する必要がある。

Different considerations are relevant depending on the category of particulates found during the risk assessment:

検討すべき事柄は、リスクアセスメントで発見された微粒子のカテゴリによって異なる。

- Inherent particulates are associated with specific products or their formulations—such as proteinaceous particulates, liposomes, or agglomerates—and are considered part of the quality target product profile. Their presence should not be cause for rejection of individual units or product batches if they are a property of the approved product and product release specifications are met. For hard-to-inspect products containing inherent particulates, such as suspensions or emulsions, manufacturers should develop supplemental testing methods to ensure adequate detection of visible particulates (see section V, Visual Inspection Program Considerations). In addition, manufacturers should monitor time-dependent changes during stability testing that may lead to increases in size or number beyond the approved acceptance criteria.

- 固有微粒子は、特定の製品やその配合物（タンパク質性の微粒子、リポソーム、凝集体など）に関連しており、目標製品品質プロファイルの一部と見なされる。それらの微粒子が承認された製品に属するものであり、出荷判定の規格が満たされている場合は、個々のユニットや製品バッチを不合格にする理由にはならない。懸濁液や乳剤など、検査が困難な製品で固有微粒子を含むものについては、製造業者は不溶性異物を十分に検出できる補完的な検

査方法を開発すべきである（セクション V「目視検査プログラムに関する考慮事項」を参照）。さらに製造業者は、承認された受入基準を超える大きさや数の微粒子の発生につながるような経時変化を、安定性試験の間にモニタリングするのが望ましい。

• Intrinsic particulates can be related to the manufacturing process. Such particulates could come from components, containers and closures (e.g., glass vials, rubber stoppers), and product contact processing equipment (e.g., tubing, filters, gaskets). Manufacturers should control such particulates before the actual manufacturing process through careful selection and quality control of components, containers and closures, packaging materials, and manufacturing equipment. Additionally, manufacturers should conduct studies to determine whether their manufacturing processes generate particulates. Similarly, manufacturers should study and understand the impact of handling, washing, and sterilization processes on manufacturing equipment (i.e., wear and tear) that could lead to particulate generation over time. Such process development studies can minimize intrinsic particulates by informing selection of the appropriate handling, washing, and sterilization procedures and establishing equipment life spans. Manufacturers should also evaluate trends in reject data at designated manufacturing facilities and use a life cycle management approach to monitor and control process-related intrinsic particulates in their final products.

- 内因性微粒子は、製造プロセスに関連している可能性がある。このような微粒子は、成分、容器および栓（ガラス製バイアル、ゴム製ストッパーなど）、製品に接触する処理装置（チューブ、フィルター、ガスケットなど）から発生する可能性がある。製造業者は、実際の製造工程に入る前に、成分、容器や栓／封、包装材料、製造装置を慎重に選択し、品質管理することで、このような微粒子を制御する必要がある。また、製造業者は、自社の製造工程で微粒子が発生するかどうかを調査すべきである。同様に、時間の経過とともに微粒子の発生を引き起こす可能性のある、取り扱い、洗浄、滅菌の各プロセスが製造装置に与える影響（摩耗や損傷など）について調査し、理解すべきである。工程を開発する際にこのような検討を行えば、適切な取り扱い、洗浄、および滅菌の手順を選択するための情報が得られ、設備寿命を確定することができるので、内因性微粒子の発生を最小限に抑えることができる。また、製造業者は、指定された製造施設での不合格データの傾向を評価し、ライフサイクルマネジメントの考え方をを用いて、最終製品におけるプロセス関連の内因性微粒子のモニタリングおよび制御を行うべきである。

Intrinsic particulates can also be related to the formulation or stability of the product or its container closure (e.g., particulates formed because of precipitation of active pharmaceutical ingredients, glass delamination, or protein-silicone oil interaction). These types of

particulates can form after product release and can change in size or number when the product is stored. Manufacturers should study the risk of this type of intrinsic particulate forming under accelerated or stressed conditions in the product development phase to determine particulate characteristics and any time-dependent particulate formation or growth that can occur. In addition, an analytical method suitable for characterizing and monitoring product-specific particulates should be developed. A robust product design achieved through formulation optimization and container closure screening during development is critical to reduce the formation of product-related intrinsic particulates. Information obtained from these studies can be used to support product-specific inspection processes (e.g., particulate seeding for test kits with known product-specific intrinsic particulates, particulate identification, and rejection classification).

また、内因性微粒子は、製品やその容器栓の処方や安定性に関連している場合もある（例えば、原薬の沈殿や、ガラスの剥離、タンパク質とシリコンオイルの相互作用によって微粒子が形成されることがある）。このような種類の微粒子は、製品の出荷後に形成されることがあり、製品の保管中に大きさや数に変化することがある。製造業者は、製品開発の段階において、この種の内因性微粒子が加速条件や過酷条件で形成されるリスクを検討し、微粒子の特性や時間の経過とともに発生する可能性のある微粒子の形成や成長を見極める必要がある。さらに、製品ごとの微粒子の特性評価とモニタリングに適した分析方法を開発すべきである。製品関連の内因性微粒子の形成を抑えるには、開発時に処方の最適化と容器の密閉性についてのスクリーニングを行って、頑健な製品設計を実現することが重要である。これらの検討から得られる情報は、製品ごとの検査プロセスをサポートするために使用することができる（既知の内因性微粒子をテストキットにシーディングすること、微粒子の特定、および不合格の分類など）。

- Extrinsic particulates arise from sources other than the formulation's components, the containers and closures, or the manufacturing equipment's product contact surfaces. These particulates, derived from materials not intended to be in contact with the injectable product, can negatively affect product quality and could indicate possible microbial contamination or another CGMP issue. Their presence in the final product can occur because of poor conditions in the manufacturing facility (e.g., poor environmental control; equipment design, age, and maintenance; facility location, construction, and maintenance; material and personnel flows). Manufacturing facilities must be CGMP compliant and of appropriate design to support the manufacture of injectable products (see 21 CFR part 211, subpart C; § 211.63; and part 4).

- 外因性微粒子は、製剤の成分、容器や栓／封、製造装置の製品接触面以外の発生源から発生する。これらの微粒子は、注射剤との接触が意図されていない物質に由来し、製品の品質に悪影響を及ぼす可能性があり、微生物汚染の可能性や cGMP 上の他の問題を示すこともあり得る。最終製品にこのような微粒子が存在するのは、製造施設の状態が悪い（例えば、環境管理の不備、設備の設計、使用年数や維持管理、施設の立地と構造や維持管理、モノと人の動線）ことによる。製造施設は cGMP に適合していなければならない、かつ注射剤の製造を支援する適切な設計でなければならない(21 CFR パート 211、サブパート C の 211.63 項および;パート 4 参照)。

Manufacturers should not rely on downstream adjustments during manufacturing to justify a poorly designed product or process. Instead, quality should be built into the manufacturing process, starting with the development phase and continuing during scale-up, process qualification studies, and commercial manufacturing. Successful management of visible particulates also includes vigilant assessment of the state of control, early detection of poor process performance, and effective process improvement throughout the product's life cycle.

製造業者は、製造時の下流側の調整に頼って、製品設計やプロセス設計の不備を埋め合わせようとしてはならない。むしろ、開発段階から、スケールアップ、プロセスの適格性評価、商業生産に至る全ての製造プロセスにおいて、品質を造りこむべきである。不溶性異物をうまく制御するには、管理状態を注意深く評価し、プロセス性能の低下を早期に発見し、製品のライフサイクルを通じて効果的なプロセス改善を行うことも必要である。

Proactively addressing risk is an important part of a life cycle approach to visible particulate control. Formal risk assessments conducted during product development contribute to process understanding and form a foundation for knowledge management. Their results should be used to establish adequate product-specific production controls and clearly defined in-process alert and action limits for particulates. Threshold studies should be conducted to determine the characteristics (e.g., size, shape, color) of visible particulates that can be reproducibly detected by trained personnel. These threshold studies can also be the basis for establishing particulate standards that will be used to establish inspection procedures, help avoid inspection bias, and allow manufacturers to verify their manufacturing processes are in a state of control.

不溶性異物管理のライフサイクル・アプローチにおいては、リスクに積極的に対応することが重要である。製品開発中に実施される正式なリスクアセスメントは、プロセスの理解に役立ち、ナレッジマネジメントの基礎を形成することにもなる。リスクマネジメントの結果を

用いて、製品ごとの適切な生産管理を確立し、微粒子に関する工程内アラートリミットやアクションリミットを明確に定めるべきである。訓練を受けた作業者が同様に検出できる不溶性異物の特性（サイズ、形状、色など）を決定するため、閾値の検討を行うべきである。このような閾値の検討は、検査手順を確立し、検査の偏りを回避し、製造プロセスが管理状態にあることを確認するために用いられる基準を設定するための根拠にもなる。

V. VISUAL INSPECTION PROGRAM CONSIDERATIONS

Visual inspection can be viewed as part of a larger program to ensure that injectable products are essentially free of visible particulates. During injectable product development, manufacturers should establish procedures for inspecting the product, statistical sampling plan(s), acceptance/rejection criteria, and procedures for evaluating inspection results. Inspection procedures carried over from another site or another product may not always be suitable for a new product.

V. 目視検査プログラムに関する考慮事項

目視検査は、注射剤に本質的に不溶性異物が含まれていないことを保証する、より大きなプログラムの一部とみなすことができる。製造業者は、注射剤の開発時に、製品の検査手順、統計的サンプリング計画、合否基準、および検査結果の評価手順を確立する必要がある。別のサイトまたは別の製品から引き継いだ検査手順は、必ずしも新製品に適しているとは限らない。

During process scale-up or transfer to contract manufacturers, the visual inspection methods should be assessed to confirm they are still appropriate and valid at the new scale or manufacturing site. The visual inspection program should allow for appropriate adaptations based on knowledge gained throughout the product's life cycle. For example, the inspection procedures and/or analytical and statistical methods may need revision if the batch size, manufacturing process, or conditions change.

プロセスのスケールアップや製造委託先への移管の際には、目視検査方法がスケールアップ後や委託先の製造現場においても適切かつ有効であることを確認するための評価を行う必要がある。目視検査プログラムは、製品のライフサイクルを通じて得られた知識に基づいて、適宜、変更できるようにしておかねばならない。例えば、バッチサイズや製造プロセス。条件が変更された場合には、検査手順や分析・統計手法を改訂する必要がある。

In addition to inspection, a visible particulate control program should include the training and qualification of operators and investigation of discrepancies, including root cause analysis, corrective actions, and preventive actions.

不溶性異物制御プログラムには、検査に加えて、作業者の教育訓練と資格認定、および根本原因の分析、是正措置や予防措置を含む不整合の調査を含める必要がある。

Trained and qualified personnel, automated inspection technology, or a combination of both should be used to inspect each unit of injectable product for visible particulates (hereinafter 100% inspection). In addition, the quality unit should sample each batch for acceptance quality limit (AQL) testing. A visual inspection program should ensure that any visible particulates present in the batch at the time of release are only those that have a low probability of detection because they are of a size approaching the visible detection limit. This section covers 100% inspection, statistical sampling, training and qualification, quality assurance through a life cycle approach, and actions to address nonconformance.

訓練を受けた有資格者、自動化された検査技術、またはその両方の組み合わせを用いて、注射剤の各ユニットに不溶性異物があるかどうかを検査する必要がある（以下、全数検査）。さらに品質部門は、各バッチのサンプルを採取して合格品質水準（AQL）による試験を行う必要がある。目視検査プログラムは、出荷時にバッチ内に存在する不溶性異物は、目視検出限界に近い大きさであり、従って検出される確率が低いもののみであることを保証しなければならない。本セクションでは、全数検査、統計的サンプリング、教育訓練と資格認定、ライフサイクル・アプローチによる品質保証、および不適合に対処するための措置について述べる。

A. 100% Inspection

Manufacturers should conduct 100% inspection during the stage at which there is the greatest likelihood that visible particulates will be detected in the final container (e.g., before labeling to maximize container clarity). Manufacturers should ensure that the equipment used and the physical environment where visual inspection will be performed are designed to minimize variability and maximize detectability in the inspection process.

A. 全数検査

製造業者は、不溶性異物が最終容器において検出される可能性が最も高い段階（例えば、

容器の透明度を最大限に高めるため、ラベルを貼る前など)で、全数検査を行うべきである。製造業者は、目視検査が行われるところで使用する設備や目視検査の物理的環境が、検査プロセスの変動性を最小にし、検出性を最大にするように設計されていることを確認しなければならない。

Important factors to consider follow.

1. Components and Container Closure Systems

Visible particulate contamination could be traced to components or container closure systems. To ensure visible particulate control, manufacturers must have written procedures for the receipt, identification, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of components and product containers (including devices and device components that contact injectable products) (§ 211.80; see also part 4). Such procedures must ensure that components and containers and closures are tested or examined and approved, as appropriate, before use in manufacturing (§ 211.84). Containers and closures must not alter the product's safety, identity, strength, quality, or purity (§ § 211.94(a) and 600.11(h); see also part 4).

考慮すべき重要な要素は以下のとおりである。

1. 成分と容器閉鎖システム

不溶性異物の混入は、成分や容器の閉鎖システムに起因することがある。不溶性異物を確実に制御するために、製造業者は、成分および製品容器（注射剤に接触する装置およびその構成部品を含む）の受領、識別、保管、取り扱い、サンプリング、試験、および合否判定のための書面による手順を整備しておかなければならない（211.80 項；パート 4 も参照）。このような手順は、成分や容器および栓／封が製造に使用される前に、適宜、試験または精査され、承認されることを保証しなければならない（211.84 項）。容器および栓／封は、製品の安全性、同一性、力価、品質や純度に変化を与えてはならない（211.94(a) 項および 600.11(h) 項；パート 4 も参照）。

2. Facility and Equipment

To comply with CGMP requirements, manufacturing facilities must be designed, constructed, and outfitted with equipment to prevent injectable products from being contaminated with particulates. Applicable CGMP regulations include:

- Buildings and facilities (§ § 211.42 through 211.58 and 600.11).
- Equipment design, size, and location (§ 211.63).
- Equipment construction (§ § 211.65 and 600.11).
- Equipment cleaning and maintenance (§ § 211.67 and 600.11).

2. 施設および設備

cGMP 要件に適合するため、製造施設は、注射剤への異物混入を防ぐように設計・建設され、そのための機器を備えていなければならない。適用される CGMP 規則は以下のとおりである。

- 建物および施設 (211.42 項～211.58 項および 600.11)。
- 設備の設計、サイズ、および位置 (211.63 項)。
- 設備の構造 (211.65 項および 600.11 項)。
- 設備の洗浄および保守 (211.67 項および 600.11 項)。

Inspections can be conducted manually and/or using a range of automated inspection techniques:

- For manual inspections, the inspection station should have a backdrop of one or more solid colors (e.g., black and white) to provide adequate contrast and to allow maximum visibility of product contents. The light intensity of the inspection station is also critical to achieving maximum visibility. Manufacturers should consider container color, size, and shape as well as product characteristics when determining the ideal intensity.

検査は、手動で行っても、さまざまな自動検査技術を使って行ってもよい。

- 手動検査においては、検査ステーションに 1 色以上の無地（黒と白など）の背景を設け、十分なコントラストを持たせて、製品の中身を最大限視認できるようにする。最大限の視認性を得るためには、検査ステーションの光量も重要である。理想的な光量を決定するには、容器の色、サイズ、形状、および製品の特性を考慮する必要がある。

• During semi-automated inspections, a machine rotates the product at a constant rate past a trained inspector's field of vision. Rejected products are removed mechanically or by hand.

- 半自動検査では、機械が一定の速度で製品を回転させ、訓練された検査員の視野を製品が通過するようにする。不合格になった製品は、機械的に、もしくは手で取り除く。

- Automated inspection technology can be used as part of an investigation in the inspection process for injectable products, as a replacement for manual inspection, or as an additional quality assurance step. Automated inspection technology can use different wavelengths and sensors to detect hard-to-see particulates in sterile powder, suspensions, or light-protected injection products for which visual inspection is not completely effective.

- 自動検査技術は、注射剤の検査プロセスにおける調査の一環として、手動検査の代替として、または品質保証の追加ステップとして使用することができる。自動検査技術では、様々な波長およびセンサーを用いて、目視検査では完全に効果が得られない無菌の粉末、懸濁液、または遮光が必要な注射剤の中の目に見えにくい微粒子を検出することができる。

Regardless of the technique—manual, semi-automated, or automated—the inspection environment should be free from distractions and extraneous light, and the inspection rate should be qualified and should allow for thorough visual inspection. Manufacturers can operate independent inspection stations as separate units or units that are connected in a series. Some inspection equipment does not require controlled separate facilities for visible particulate inspection.

手動、半自動、自動にかかわらず、検査環境においては、注意をそらすようなものを排除し、余分な光が入らないようにする必要があり、**検査スピードについて適格性評価を行い、徹底的な目視検査が行えるようにすべきである**。製造業者は、独立した検査ステーションを別個のユニットとして運用することも、直列に接続されたユニットとして運用することもできる。検査機器の中には、目視による微粒子検査のための管理された別の設備を必要としないものもある。

For manual and semi-automated inspections, the inspection environment should be ergonomically designed for inspector comfort.

手動および半自動の検査では、**検査員が快適に検査を実施できるよう、検査環境を人間工学に基づいて設計するのが望ましい**。

For semi-automated and automated inspections, equipment must be routinely calibrated, inspected, or checked in accordance with a written program designed to ensure proper performance, and records of those calibration checks and inspections must be maintained (§ 211.68). Equipment should also be properly qualified. See section V.C, Training and

Qualification, for more information.

半自動検査および自動検査の場合、適切な性能を保証するように設計された文書化されたプログラムに従って、定期的に機器を校正、検査、または点検し、それらの校正点検および検査の記録を維持しなければならない (211.68 項)。また、機器の適格性をきちんと確認しておかなければならない。詳細については、セクション V、C「教育訓練および資格 (適格性) 認定」を参照のこと。

When compared with manual inspection, automated inspection technology may improve detectability of visible particulates because machine variability is generally easier to control than the variability individual personnel can bring to tasks performed repetitively over time. In some cases, the technology can detect higher levels of specific visible particulates. In others, it can detect particulates at the lower end of the visual inspection range with greater statistical reliability when compared with manual and semi-automated inspection of the same product (Melchore 2010).

自動検査技術を用いると、手動検査に比べて、不溶性異物の検出性が高くなる。個人が行う繰り返し作業には時間の経過とともにバラつきが生まれるが、一般的に、これを制御するよりも、機械のバラつきを制御する方が易しいからである。自動検査技術は特定の不溶性異物をより高いレベルで検出することができる場合もある。また、同じ製品について行った手動や半自動の検査と比較して、統計的に高い信頼性で目視検査範囲の下限の微粒子を検出できる場合もある。(Melchore 2010)。

Automated inspection technology may allow manufacturers to better control product quality. Manufacturers may need to adjust in-process action and alert limits if they change from manual to automated inspection. Adjustments should be based on statistical process and batch data analysis obtained during evaluation and validation of automated inspection equipment.

自動検査技術によって、製造業者は製品の品質をよりよく管理できるようになる。手動検査から自動検査に変更する場合には、工程内アクションリミットやアラートリミットを調整する必要がある。調整は、自動検査装置の評価・検証の際に得られた統計的なプロセスおよびバッチデータの分析結果に基づいて行うべきである。

Among the automated inspection technologies currently in use (e.g., high-speed industrial camera, visible diode array, X-ray, near-field radar, ultraviolet and near infrared spectroscopy), each has its advantages and disadvantages but, if properly implemented, all can substantially

improve the accuracy of visual inspection.

現在使用されている自動検査技術（工業用ハイスピードカメラ、可視ダイオードアレイ、X線、近接場レーダー、紫外・近赤外分光法など）には、それぞれ長所と短所があるが、いずれも適切に導入すれば、目視検査の精度をかなり向上させることができる。

3. Process

Manufacturers should conduct inspection feasibility studies for visible particulate detectability, unit inspection duration, illumination, and fatigue time frame. These studies should be scientifically based and analyzed using appropriate statistical methodology. Depending on the study results, manufacturers may need to adjust particulate standards or inspection processes or, in some cases, change equipment to improve accuracy and reduce patient risk.

3. プロセス

製造業者は、不溶性異物の検出可能性、ユニットの検査にかかる時間、照明、および検査員が疲労を感じるまでの時間を考慮して、検査の実行可能性を検討すべきである。これらの検討は、科学的根拠に基づいて行われるべきであり、適切な統計的手法を用いた分析が必要である。検討の結果によっては、精度を向上して、患者のリスクを低減するために、微粒子の基準や検査プロセスの調整や、検査機器を変更する必要があることもある。

Manufacturers must implement written procedures for production and process controls (§ 211.100), which should cover each aspect of the visual inspection process. Such procedures should cover handling of the units (e.g., swirling, inversion, distance from light), maximum length of the inspection period without a rest break, and disposition and documentation of products that were rejected based on the results of the visual inspection.

製造業者は、目視検査プロセスの各側面を網羅した、書面による生産管理および工程管理の手順を実施しなければならない(211.100項)。その手順には、ユニットの取り扱い（旋回、反転、光からの距離など）、休憩なしでの最長検査時間、および目視検査の結果に基づき不合格となった製品の処分およびその文書化について記載すべきである。

A complete program for the control and monitoring of particulate matter must include written procedures for production and process control, sampling and testing of in-process materials,

and control of microbiological contamination that are designed to minimize the occurrence of visible particulates, identify affected batches of injectable product, and facilitate investigation to determine the sources of visible particulates (§§ 211.100, 211.110, and 211.113).

粒子状物質の制御とモニタリングのための完全なプログラムには、不溶性異物の発生を最小限に抑え、影響を受けた注射剤のバッチを特定し、不溶性異物の発生源を特定するための調査を促進するように設計された、生産管理および工程管理、工程内中間品のサンプリングおよび試験、ならびに微生物汚染の管理に関する書面による手順を含めなければならない(211.100 項、211.110 項、および 211.113 項)。

Written procedures should also cover how to conduct 100% inspections to ensure batches are essentially free of visible particulates. All records must be documented in accordance with applicable regulatory requirements (§ 211.188(b)(5); see also § 600.12). Adequate written procedures can contribute to a more thorough understanding of the potential sources and quantity of visible particulates, leading to improvements in process design. The increased level of understanding would also promote a more robust particulate control program and higher quality investigations (see § 211.192).

バッチに不溶性異物が含まれていないことを確認するための全数検査の方法についても、書面による手順に記載する必要がある。すべての記録は、適用される規制要件に従って文書化されなければならない。(211.188(b)(5)項；600.12 項も参照)。適切な書面による手順を設定することにより、不溶性異物の潜在的な発生源および量を完全に理解することができ、プロセス設計の改善につながる。また、理解度が向上すれば、より強固な微粒子制御プログラムを策定し、質の高い調査を実施できるようになる(211.192 項参照)。

4. Special Injectable Product Considerations

Large volume parenterals should undergo the same level of inspection as small volume injectable products. In many cases, patient risk from particulate contamination is higher for large volume parenterals than for small volume injectable products because of the volume of product administered and the potential for a patient to receive a continuous administration over many days. Packaging and labeling of large volume parenterals (e.g., overwraps and printing on the flexible bags) can interfere with visual inspection. Large volume intravenous bags that have an outer bag can be particularly challenging to inspect. Manufacturers should take appropriate measures to ensure adequate 100% inspection of these products.

Supplemental destructive testing may also be warranted to ensure these products are essentially free of visible particulates if the packaging does not allow for the identification of particulates within the accepted visible size range.

4. 特殊な注射剤に関する考慮事項

大容量の非経口剤についても、小容量の注射剤と同レベルの検査を行うべきである。多くの場合、大容量の非経口剤は投与量が多く、かつ何日にもわたって継続的に投与される可能性があるため、微粒子混入による患者のリスクは小容量の注射剤よりも高い。大容量の非経口剤のパッケージやラベリング（オーバーラップやフレキシブルバッグへの印刷など）は、目視検査の妨げになる。外袋のある大容量の静注用バッグは、特に検査が困難な場合がある。製造業者は、これらの製品について適切な全数検査が行われるよう、適切な措置を講じるべきである。パッケージにより、目視可能な大きさの微粒子を識別できない場合は、不溶性異物がないことを確認するため、補完的な破壊試験が必要となることがある。

Opaque products and containers (e.g., lyophilized powders, suspension products, tinted vials) present obvious challenges to visual inspection. Using advanced technologies such as those described in section V.A.2 in this guidance (e.g., X-ray spectroscopy) can help, as can supplemental destructive testing after the 100% inspection, which provides additional assurance of product quality. Supplemental destructive testing may not be warranted, however, if the technology used in the 100% inspection is validated to meet or surpass human inspection capabilities. Manufacturers should conduct a feasibility study to demonstrate the suitability of the technology selected for the specific product.

不透明な製品や容器（凍結乾燥された粉末、懸濁剤、着色されたバイアルなど）は、当然ながら目視検査を行うのが難しい。本ガイダンスのセクション V.A.2 に記載されているような高度な技術（X 線分光法など）を使用することが有効であり、また、全数検査の後に補完的な破壊検査を行うことで、製品の品質をさらに保証することができる。ただし、全数検査で使用される技術が人間の検査能力と同等以上であることが検証されている場合には、補完的な破壊試験は必要ないかもしれない。製造業者は、その製品に対して選択した技術が適切であることを実証するために、フィージビリティ・スタディを実施すべきである。

B. Statistical Sampling

Following 100% inspection, manufacturers should employ statistically sound sampling plans, validated inspection methods, and appropriate acceptance criteria to ensure that each product

batch meets a pre-established AQL for visible particulate contamination. This is consistent with USP General Chapters <1> and <790>; however, a more stringent sampling plan and acceptance criteria may be appropriate for higher risk products.

B. 統計的サンプリング

全数検査の後、製造業者は統計的に健全なサンプリング計画、検証済みの検査方法、および適切な受入基準を採用して、各製品バッチが不溶性異物の混入について事前に設定された AQL を満たしていることを確認すべきである。これは USP 総則 <1>および<790>に対応しているが、よりリスクの高い製品には、より厳しいサンプリング計画と受入基準が適切な場合がある。

A sampling plan allows the user to make a specific statistical quality statement about the attribute of interest (e.g., a defect) in a batch based on the sample size and sampling locations. Manufacturers should select their sampling plans in accordance with the risk for a particular type of product defect. CGMP regulations require manufacturers to ensure that batches of injectable products meet appropriate specifications and statistical quality control criteria as a condition for their approval and release (§ 211.165).

サンプリング計画とは、バッチ内の対象属性（例えば、不良）について、サンプルサイズとサンプリング位置に基づいた、品質に関する具体的で統計的な声明を行えるようにするものである。製造業者は、特定の種類の製品の不良のリスクに基づいて、サンプリング計画を選択する必要がある。cGMP 規則は、製造業者に対して、注射剤の承認および発売の条件として、製品バッチが適切な規格および統計的品質管理基準を満たしていることを保証するよう求めている（211.165 項）。

Manufacturers should quantify the following parameters with respect to design and use of sampling plans :

製造業者は、サンプリング計画の設計及び使用に関して、以下のパラメータを定量化する必要がある。

- Operating characteristic curves developed for each defect classification or quality attribute that is being tested.
- Accept/reject criteria, AQL, and unacceptable quality limit (also referred to as rejectable quality limit, limiting quality, or lot tolerance percent defective).

- 検査対象の不良の分類や品質属性ごとに作成された OC 曲線。
- 合否基準、AQL、許容できない品質限界（不合格品質限界、限界品質、ロット許容不良率とも呼ばれる）。

The methodology and acceptance criteria for the statistical sampling plan should consider patient risk, particulate type, and product and container characteristics that may interfere with particulate visibility. For example, an adequate sampling plan with an acceptable AQL for nondestructive/destructive testing could follow ASTM E2234. Firms that wish to propose an alternative minimum standard for their specific product should ensure that there is a risk-based justification for the proposed standard.

統計的サンプリング計画の方法および受入基準は、患者のリスク、微粒子の種類、および微粒子の可視性を妨げる可能性のある製品や容器の特性を考慮して定めるべきである。例えば、非破壊/破壊検査のための許容可能な AQL を備えた適切なサンプリング計画は、ASTM E2234 に従って、定められる。特定の製品のために別の最低基準を提案しようとする企業は、その基準について、リスクに基づく理由付けを行う必要がある。

Extrinsic particulates identified during 100% inspection or AQL of the batch—which suggests the presence of filth, sterility assurance issues, or other CGMP violations—may result in product that could be considered adulterated, even if the statistical sampling acceptance criteria are met. Likewise, multiple visible particulates (extrinsic or intrinsic) within a single container may be indicative of manufacturing problems and should trigger increased scrutiny of the batch.

バッチの全数検査または AQL で確認された外因性微粒子は、汚物、無菌性の保証に関する問題、またはその他の cGMP 違反の存在を示唆するが、その場合、統計的サンプリングの受入基準が満たされていても、結果的に製品が粗悪品とみなされる可能性がある。同様に、1つの容器内に複数の不溶性異物（外因性または内因性）がある場合は、製造に問題があったことを示している可能性があるため、そのバッチの精査を強化すべきである。

If retained samples are used to evaluate the suitability of product in distribution (such as in the case of product complaints), manufacturers should consider additional factors such as historical data for the facility and/or product when evaluating the suitability of a given product batch.

保存品を用いて流通中の製品の適合性を評価する場合（製品に苦情があった場合など）、製造業者は、特定の製品バッチの適合性を評価する際に、製造施設や製品の過去のデータなどの追加要因を考慮する必要がある。

According to § 211.194(a)(2), “the suitability of all testing methods used shall be verified under actual conditions of use.” Manufacturers also must validate and document tests used to ensure that each batch of the product conforms to final specifications for release and distribution (§ 211.165(e)).

211.194(a)(2)項には「使用されるすべての試験方法の適合性は、実際の使用条件で検証されるものとする」と記されている。また、製造業者は、製品の各バッチが出荷・流通のための最終規格に適合していることを確認するために使用する試験を検証し、文書化しなければならない（211.165(e)項）。

C. Training and Qualification

Only certified inspectors and qualified equipment should be used to inspect injectable products for visible particulates. Personnel conducting inspections (100% inspection and AQL inspection) must be adequately trained (including, as appropriate, periodic retraining or requalification) (§ § 211.25 and 600.10(b)).

C. 教育訓練および資格（適格性）認定

不溶性異物についての注射剤の検査には、認定された検査員および適格性認定された機器のみを使用すべきである。検査（全数検査およびAQL検査）を行う要員は、適切な訓練を受けていなければならない（必要に応じて、定期的な再訓練または資格再認定を含む）（211.25 項および 600.10(b)項）。

Formalized training and qualification programs promote consistent performance by individual inspectors or automated inspection machines and help minimize variability among different inspectors or machines (Melchore 2011). The program can include a combination of training materials, standard operating procedures (SOPs), on-the-job training, and testing. Inspector candidates should be trained in the relevant CGMP requirements and should have normal near visual acuity (with or without the use of corrective lenses) and no impairment of color vision (Ricci et al. 1998).

正式な教育訓練および資格認定プログラムは、個々の検査員または自動検査機の一貫したパフォーマンスを促進し、検査員や検査機間のバラつきを最小限に抑えるのに役立つ (Melchore 2011)。このプログラムには、教材、標準作業手順書 (SOP)、OJT、試験を組み合わせて使用することができる。検査員の候補者は、関連する cGMP 要件についての教育訓練を受けており、裸眼または矯正後の近見視力が正常で、色覚に障害がないことが望ましい (Ricci et al.1998)。

Regarding inspection equipment:

- The specific backdrop and light intensity selected for manual inspection stations should be qualified.
- Semi-automated inspection equipment should be properly calibrated and qualified at a specific vial-spin and belt speed. Lighting should also be qualified to allow for accurate human detection of defective products.
- Automated inspection machines should be validated to meet or surpass human inspection capabilities and can be qualified using training standards or artificial intelligence technology.

検査装置に関しては、

- 手動検査ステーションのために選択した特定の背景と光の強さについて、適格性認定を行うべきである。
- 半自動の検査装置については、特定のバイアル回転速度とベルト速度で適正に校正し、適格性認定を行うべきである。また、人間が不良品を正確に検出できるよう、照明についても適格性認定を行うべきである。
- 自動検査機については、人間の検査能力と同等以上であることを検証すべきであり、教育訓練に用いる標準品や人工知能技術を用いて適格性認定を行うことができる。

For personnel qualification and automated inspection systems validation, a mixture of good injectable product units and defective units containing visible particulates should be used (Melchore 2011). This test set should be prepared and approved by quality assurance staff. Manufacturers should develop libraries of defective units from samples collected throughout

the product life cycle, samples created to simulate production defects, or samples purchased to be representative of the types of particulates likely to occur for the drug product and its manufacturing process. Quality assurance staff should review the library of defective samples and compare the samples to established standards for proper classification. The library should contain examples from the lower limits of visual detection determined in the threshold studies. If a new particulate matter defect is identified, it should be analyzed to determine its source and added to the training library.

検査要員の資格認定や自動検査装置のバリデーションのためには、良品の注射剤と不溶性異物を含む不良品を混ぜたテストセットを使用する (Melchore 2011)。テストセットは品質保証スタッフにより作成され、承認される必要がある。製造業者は、製品のライフサイクルを通じて収集したサンプル、製造の不良を模して作成したサンプル、又は医薬品およびその製造工程で発生する可能性が高い種類の微粒子を代表する購入サンプルから、不良品のライブラリを作成すべきである。品質保証スタッフは不良サンプルのライブラリを確認し、そのサンプルを確立された基準と比較して適切に分類する。ライブラリには、閾値の検討を行った際に決定した、目視で検出できる下限の例が含まれる必要がある。新たな粒子状物質による不良を確認した場合には、発生源を特定するために分析を行い、教育訓練用のライブラリに追加する必要がある。

Typically, the percentage of defective units in a test set should not exceed 10–20 percent, and the test set quantities should be sufficient to provide an adequate degree of confidence in the test results. Trained inspectors should review defective units before they are included in the test set to determine if the visible particulates in them can be detected under normal conditions, and the identity of defective units should be masked to test subjects. The quality unit should control the test sets to ensure that qualification tests are not manipulated or biased.

一般的に、テストセットに含まれる不良品の割合は 10～20 パーセントを超えるべきではなく、テストセットの数量は、テストの結果に十分な信頼性を与えるのに十分なものであるべきである。テストセットに含める不良品については、訓練を受けた検査員が、その中の不溶性異物を通常の条件下で検出することが可能かどうかを事前に確認し、受験者にはどのような不良品であるかがわからないようにしておく。品質部門は、資格認定試験が操作されたりバイアスが掛かったりしないように、テストセットを管理すべきである。

The quality unit should also establish and approve qualification protocols that identify the sample test sets, test duration, grading method for test results, documentation of test results, acceptance criteria for certification, and actions to be taken for test failures. The protocols

should also specify requalification testing methods and frequency.

また、品質部門は、サンプルテストセット、テスト期間、テスト結果の評価方法、テスト結果の文書化、資格認定のための基準、テスト失敗時の措置などについて定めた資格認定プロトコルを確立し、承認する必要がある。プロトコルには、再認定試験の方法と頻度も明記する。

D. Quality Assurance Through a Life Cycle Approach

Process performance and product quality monitoring systems should provide information to ensure process control throughout a product's life cycle. Process performance measurements (e.g., deviations, in-process defect results, statistical process control reports, equipment and facility breakdowns) provide information on the state of control during manufacturing. Product quality indicators (e.g., stability test results, complaints, returned product) can help determine whether particulate matter in the product caused an event. Similarly, field alert reports and adverse event reports could reveal possible particulates-related quality issues. This information should be used to evaluate the effectiveness of visible particulate control strategies.

D. ライフサイクルアプローチによる品質保証

プロセス性能と製品品質のモニタリングシステムは、製品のライフサイクルを通してプロセス管理が確実に行われるための情報を提供する。プロセスパフォーマンスの測定値（逸脱、工程内不良の結果、統計的工程管理レポート、機器や設備の故障など）は、製造中のプロセスが管理状態であるかどうかに関する情報を提供する。製品の品質指標（安定性試験の結果、苦情、返品など）は、製品に含まれる粒子状物質が異常事象を引き起こしたかどうかを判断するのに役立つ。同様に、フィールドアラートレポートや有害事象レポートからも、粒子状物質に関連した品質問題の発生可能性がわかる。このような情報を用いて、不溶性異物制御戦略の有効性を評価すべきである。

Trends of increased particulate contamination, identification of new types of particulates, or particulates that exceed alert or action limits may indicate a flaw in product or process design. For example, inconsistent product quality could be caused by any one or a combination of these factors:

- Inadequate controls of components, containers, or closures.

- A product formulation that is not stable.
- Uncontrolled changes to the manufacturing process.
- Equipment and facilities that are not suitable for their intended use.
- Personnel practices that generate particles.

微粒子汚染が増加傾向にあったり、新種の微粒子が特定されたり、微粒子がアラートリミットやアクションリミットを超えた場合、製品またはプロセス設計の欠陥を示している可能性がある。たとえば、製品の品質が安定しないのは、以下の要因のいずれか、または組み合わせが原因であると考えられる。

- 成分、容器、または栓／封の管理が不十分である。
- 製品の処方安定していない。
- 製造工程に対して管理されていない変更が行われた。
- 設備や施設が意図された用途に適していない。
- 人による行為から微粒子が発生している。

If an investigation reveals a flaw in product or process design, it is important to redesign the product or process to ensure reproducible product quality and reduction of particulate matter.

調査の結果、製品やプロセスの設計に欠陥があることが判明した場合、製品品質の再現可能性と粒子状物質の削減を確実に実現するため、製品やプロセスを再設計することが重要である。

E. Actions To Address Nonconformance

Manufacturers must investigate quality discrepancies identified through the inspection process, quality control testing, complaints, or as a result of a batch failure and extend their investigation to other batches that may be affected (§ § 211.192 and 211.198). Such investigations should seek to identify the particulates and categorize them (intrinsic or extrinsic) because the presence of certain categories of particulates could indicate CGMP issues or sterility failures.

E. 不適合に対処するための措置

製造業者は、検査プロセス、品質管理試験、苦情、又はバッチ不合格の結果として特定された品質の不一致を調査し、影響を受ける可能性のある他のバッチにまで調査を拡大しな

ければならない (211.192 項および 211.198 項)。このような調査では、微粒子を特定し、内因性か外因性のいずれかに分類することが求められる。存在する微粒子のカテゴリーによっては、cGMP 上の問題または無菌性不適を示す可能性があるからである。

Investigations can include tightened sampling plans, examination of particles to understand their origin, and evaluation of batch release impact. The investigation should determine the sources of the variation and identify appropriate corrective actions and preventive actions. The investigations may also reveal opportunities to enhance the robustness of particle detection (e.g., improvements to the 100% inspection or AQL inspection program).

調査には、サンプリング計画の厳格化、微粒子の発生源を把握するための検査、バッチ出荷判定の影響の評価などが含まれる。調査では、バラつきの原因を突き止め、適切な是正措置と予防措置を特定する必要がある。また、調査によって、微粒子検出の堅牢性を高める機会（全数検査や AQL 検査プログラムの改善など）が明らかになることもある。

Investigations of manufacturing inspection outcomes should be conducted in situations such as the following:

- Individual or total defect limits are exceeded.
- A batch fails to meet AQL limits.

以下のような状況においては、製造検査結果の調査を行うべきである。

- 個々または全体の不良が、限界値を超えた。
- あるバッチが AQL 基準を満たしていない。

Atypical trends should also be investigated. This includes examining defective units removed from a batch that are within in-process specifications but outside of statistical (historical) trend limits for the manufacturing process or defective units with visible particulates that have not been commonly observed.

異常な傾向が見られた場合も調査を行うべきである。これには、バッチから取り除かれた不良品が工程内規格の範囲内ではあるが、その製造工程の（過去の）統計的傾向の限界値を超えていた場合や、それまでは通常見られなかったような不溶性異物を含んだ不良品が発生した場合などが含まれる。

Reinspection of product batches may be permissible with appropriate scientific justification and should be conducted according to approved SOPs with tightened acceptance criteria. FDA does not recommend more than one reinspection in an attempt to release a batch with atypical defect levels. Samples failing the AQL reinspection should be counted along with rejects from any other inspection of the product (e.g., such as 100% inspection and the original AQL visual inspection) in calculations to account for and reconcile all units of final product in the batch

製品バッチの再検査は、適切な科学的根拠があれば許可されるが、受入基準を厳しくした上で、承認された SOP に従って実施する必要がある。通常と異なる不良レベルのバッチをリリースしようとして 2 回以上の再検査を行うことを、FDA は推奨していない。AQL 再検査で不合格となったサンプルは、そのバッチの全ての最終製品ユニットに関して行う計算において、その製品の他の検査（全数検査や最初の AQL 目視検査など）で不合格になったものと一緒にカウントする必要がある。

Corrective actions, such as reinspection, should be justified based on risk and have quality unit oversight and must be documented consistent with applicable written procedures (§ 211.100(b)).

再検査などの是正措置は、リスクに基づいて正当化され、品質部門の監督の下で行われるべきであり、適用される書面による手順に従って文書化されなければならない (211.100(b) 項)。

Customer complaints must be handled according to applicable CGMP regulations (§ 211.198) and should result in particulate identification whenever possible, an investigation into the potential source of the particulate, corrective actions (if necessary), and analysis of the batch's retain samples for evidence of visible particulate contamination.

顧客からの苦情は、適用される cGMP 規則 (211.198 項) に従って処理されなければならない。その結果として、可能な限りの微粒子の識別、発生源となり得る箇所の調査、是正措置 (必要な場合)、および不溶性異物混入の有無を示す証拠のための保存品の分析が行われるべきである。

Ensuring the effectiveness, safety, and quality of injectable products is of utmost importance. Therefore, FDA recommends the use of a holistic, risk-based approach to visible particulate control. This approach includes the use of a robust visual inspection program along with the

implementation of other relevant CGMP measures to help ensure that injectable products are not adulterated and are essentially free of visible particulates.

注射剤の有効性、安全性、および品質の確保は最も重要である。そのため、FDA では、不溶性異物の制御には、リスクに基づく全体的なアプローチを使用することを推奨している。このアプローチには、不純物が混ぜられておらず、本質的に不溶性異物を含まないことを保証するため、堅牢な目視検査プログラムを使用し、併せて他の関連する cGMP 対策を実施することが含まれる。

VI. REFERENCES

VI. 参考文献