

# Inspection of Injectable Products for Visible Particulates

## 注射剤の可視微粒子の検査

Guidance for Industry 業界向けガイダンス

**DRAFT GUIDANCE** ドラフト ガイダンス

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

このガイダンス文書は、コメントのみを目的として配布されている。

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be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance.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*.

この草案に関する意見および提案は、連邦官報に草案ガイダンスを掲載する旨の通知が掲載されてから60日間以内に提出すること。電子コメントを <https://www.regulations.gov> に提出する。

書面での意見提出先 : Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. すべての意見には、連邦官報に掲載される入手可能性通知に記載されたドケット番号を付記すること。

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](mailto: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**

---

# Inspection of Injectable Products for Visible Particulates

## 注射剤の可視微粒子の検査

### Guidance for Industry 業界向けガイダンス

*Additional copies are available from:*

*Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353*

*Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>  
and/or

*Office of Communication, Outreach and Development*

*Center for Biologics Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010*

*Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>  
and/or

*Policy and Regulations Staff, HFV-6*

*Center for Veterinary Medicine*

*Food and Drug Administration*

*7500 Standish Place, Rockville, MD 20855*

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>

**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**

## 目 次

I. INTRODUCTION	はじめに	4
II. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK	法令および規制の枠組み	9
III. CLINICAL RISK OF VISIBLE PARTICULATES	可視的微粒子の臨床面でのリスク	13
IV. QUALITY RISK ASSESSMENT	品質リスクアセスメント	15
V. VISUAL INSPECTION PROGRAM CONSIDERATIONS	目視検査プログラムでの考慮事項	20
A. 100% Inspection	100%検査	22
1. Components and Container Closure Systems	資材及び容器・栓システム	22
2. Facility and Equipment	施設及び機器	23
3. Process	プロセス	26
4. Special Injectable Product Considerations	特別な注射剤への考慮事項	28
B. Statistical Sampling	統計的サンプリング	29
C. Training and Qualification	訓練及び適格性評価	32
D. Quality Assurance Through a Life Cycle Approach	ライフサイクルアプローチを通しての品質保証	34
E. Actions To Address Nonconformance	法的不適合状態への対応	36
VI. REFERENCES	文献	38

# Inspection of Injectable Products for Visible Particulates

## 可視的粒子についての注射剤の目視検査

### Guidance for Industry<sup>1</sup>

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs, and Office of Combination Products in the Office of the Commissioner and in consultation with the Center for Devices and Radiological Health at the Food and Drug Administration.

<sup>1</sup> : 訳注 : 下記の枠内と同じことが述べられているため、訳文の記載省略。

This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs, and Office of Combination Products in the Office of the Commissioner and in consultation with the Center for Devices and Radiological Health at the Food and Drug Administration.

このガイダンスは、医薬品評価研究センター (Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research) の医薬品品質 (Office of Pharmaceutical Quality) 部が、生物製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research)、動物医薬センター (Center for Veterinary Medicine)、規制部 (Office of Regulatory Affairs)、および長官室コンビネーション製剤室 (Office of Combination Products in the Office of the Commissioner) と協力し、食品医薬品局の機器・放射線保健センター (Center for Devices and Radiological Health) と協議の上、作成したものである。

## I. INTRODUCTION はじめに

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.<sup>2</sup>

注射剤中の可視微粒子 (visible particulates) は、患者の安全を脅かす可能性がある。このガイダンスは、製品開発、製造管理、目視検査技術 (visual inspection techniques)、微粒子同定 (particulate identification)、調査 (investigation)、及び可視的微粒子による汚染リスク (visible particulate contamination) を評価 (assess) し、是正 (correct) し、予防 (prevent) するために設計された是正措置を組み込んだ、可視的微粒子管理のための全体的でリスクに基づいたアプローチの開発と実施について述べている<sup>2</sup>。

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

**2** Visual detection of a particulate is a probabilistic process that depends on, among other things, the product and the size and shape of the particulate (see United States Pharmacopeia General Chapter <1790> Visual Inspection of Injections). Therefore, threshold studies should be conducted to determine the size of visible particulates that can be reproducibly detected by trained personnel with near normal visual acuity. For more information about threshold studies, see section IV in this guidance.

微粒子の肉眼的的検出 (visual detection) は、とりわけ、製品及び微粒子のサイズと形状に依存する確率的なプロセスである (United States Pharmacopeia General Chapter <1790> Visual Inspection of Injections 参照)。それゆえ、閾値試験 (threshold studies) は、正常に近い視力を持つ訓練された職員 (trained personnel with near normal visual acuity) が、再現性よく検出できる目に見える微粒子の大きさ (the size of visible particulates that can be reproducibly detected) を調べるために実施されるべきである。閾値試験 (threshold studies) の詳細については、本ガイダンスの第 IV 章を参照のこと。

The guidance also clarifies that meeting an applicable United States Pharmacopeia (USP)<sup>**3**</sup> compendial standard alone is not generally sufficient for meeting the current good manufacturing practice (CGMP) requirements for the manufacture of injectable products.

このガイダンスはまた、適用される米国薬局方 (USP)<sup>**3**</sup> の公定書収載規格を満たすだけでは、注射剤製造のためのCGMP (現行適正製造規範) の要件を満たすには、一般的に不十分であることを明確にしている。

**3** USP references in this guidance refer to USP 42–NF 37.

このガイダンスのUSPの引用は、USP 42–NF 37を参照している。

The guidance does not cover subvisible particulates<sup>**4**</sup> 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).

本ガイダンスは、目に見えない微粒子 (subvisible particulates : 訳注 (学術用語不明⇒「亜可視的微粒子」の仮用語を使用)<sup>**4**</sup> や、可視的微粒子 (visible particulates) の検査とともに製品が通常検査される物理的欠陥 (例えば、容器の完全性の欠陥 (container integrity flaws)、充填量 (fill volume)、凍結乾燥ケーキ／懸濁固形物の外観 (appearance of lyophilized cake/suspension solids)) については、これを対象としていない。

**4** In general, subvisible particulates are those that cannot be seen with the naked eye. See USP General Chapters <788> Particulate Matter in Injections and <787> Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections for information about subvisible particulates control.

一般に、亜可視的微粒子 (subvisible particulates) とは、裸眼 (naked eye) で見るできない微粒子のことである。USP General Chapters <788> Particulate Matter in Injections (注射剤中の微粒子) 及び <787> Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections for information about subvisible particulates control (治療用蛋白注射剤中の亜可視的微粒子) を参照のこと。

For the purpose of this guidance: このガイダンスの目的 (次のように解釈する) :

- *Particulates* refer to mobile, undissolved particles other than gas bubbles that are unintentionally present in an injectable product.<sup>5</sup> They vary in nature (e.g., metal, glass, dust, fiber, rubber, polymer, mold, degradant precipitate) and can be divided into three categories<sup>6</sup>:

微粒子 (*Particulates*) とは、注射剤中に非意図的に存在する (unintentionally present)、気泡以外の可動性のある未溶解の粒子 (mobile, undissolved particles other than gas bubbles) を指す<sup>5</sup>。それら微粒子の性質は様々であり (金属、ガラス、粉塵、繊維、ゴム、ポリマー、カビ、分解沈殿物など)、3つのカテゴリーに分けられる<sup>6</sup>:

<sup>5</sup> See, e.g., USP General Chapter <788>.

例えば、米国薬局方General Chapter <788>を参照。

<sup>6</sup> See USP General Chapter <790> Visible Particulates in Injections, which describes inspection procedures used to demonstrate that injectable products are essentially free from particulates, and USP General Chapter <1790>, an informational chapter that provides recommendations on inspection programs for visible particulates covering the injectable product life cycle.

USP 一般章のなかの<790> Visible Particulates in Injections (注射剤中の可視的微粒子)」を参照のこと。

この章では、注射剤が、本質的に微粒子を含まないことを証明するために使用される検査手順を記述しており、そしてUSP 一般章 <1790> は、注射剤のライフサイクルをカバーする可視微粒子の検査プログラムに関する推奨事項を提供する情報の章である。

○ *Inherent particulates* are particulates that are an innate product characteristic

製品処方由来 微粒子とは、もともと製品特性として有している微粒子である。

○ *Intrinsic particulates* are particulates that are derived from the manufacturing equipment, product formulation, or container system.

製造工程由来 微粒子とは、製造装置、製品処方、又は容器システムに由来する微粒子である。

○ *Extrinsic particulates* are particulates that originate from the manufacturing environment and are foreign to the manufacturing process.

外来性 微粒子とは、製造環境に由来する微粒子であり、製造工程に由来するものである。



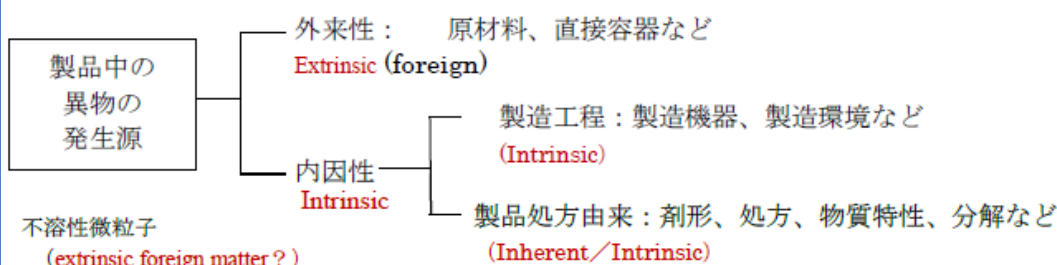
参考資料 (邦訳者提供)

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

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

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

粒子の発生原因は、次のように整理することが出来る。



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

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

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

- *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 pre-filled into a syringe (see 21 CFR part 3).<sup>7</sup>

注射剤 (*Injectable product*) とは、一般的に、連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C法) 第505条に基づき承認された注射用ヒト医薬品、FD&C法第512条に基づき承認された注射用動物医薬品、又はFD&C法第571条に基づき条件付きで承認された注射用動物医薬品、及び公衆衛生法 第 351 条に基づき許可された注射用生物学的製剤を指す。場合によっては、注射剤は、注射器にプレフィルド (訳注: 事前の充填) された医薬品または生物学的製剤のような、コンビネーションプロダクト (combination product ; 組み合わせ製品) の構成部分となる医薬品または生物学的製剤であることもある (21 CFR part 3参照) <sup>7</sup>。

7 This guidance generally cites regulatory requirements for drugs and biological products, but where appropriate, also cites relevant requirements for combination products. The regulatory requirements for combination products derive from the statutory and regulatory requirements applicable to their constituent parts, which do not lose their distinct regulatory identity when they become part of a combination product. See, e.g., draft guidance for industry and FDA staff *Principles of Premarket Pathways for Combination Products* (February 2019), which, when final, will represent FDA’s current thinking on this topic. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>. See also FDA’s Combination Products Guidance Documents web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/combination-products-guidance-documents>.

このガイダンスは、一般的に医薬品及び生物学的製剤に関する規制要件を引用しているが、適切な場合には、コンビネーション製品に関する関連要件も引用している。コンビネーション製品に関する規制上の要件は、コンビネーション製品の一部となってもその明確な規制上の識別性（distinct regulatory identity）を失うことのない、コンビネーション製品の構成部分に適用される法令および規制上の要件に由来するものである。例えば、産業界とFDAスタッフのためのガイダンス案「Principles of Premarket Pathway for Combination Products」（2019年2月）を参照されたい。このトピックスが、最終化されたならば、FDAその時に、FDAの最新の考え方を提示するであろう。ガイダンスの最新版については、FDAガイダンスのウェブページ<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>。また、FDAのコンビネーション製品ガイダンス文書ウェブページ（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/combination-products-guidance-documents>）も参照のこと。

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.

この文書の内容は、特別に契約に盛り込まれる場合を除き、法的効力を有するものではなく、一般市民をいかなる形でも拘束するものでもない。本文書は、法律の下での既存の要求事項に関して、一般大衆に明確さを提供することのみを意図している。このガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、勧告としてのみ見なされるべきである。ガイダンスにおける“should”の使用は、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味する。



## II. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK 法令および規制の枠組み

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

FD&C法（食品・医薬品・化粧品法）の第501条に基づき、注射剤を含む医薬品は、以下の場合には、不良である（*adulterated* : 訳注 不良医薬品）とみなされる：

- “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)).

「不衛生な条件下で調製、包装、保管されている。これにより、それがそれによって健康を害する恐れがある場合」（第501条 (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)).

（訳注：この部分は、法律の条文であり、正確に翻訳できなかったために、以下のように意識した）

「医薬品であって、その製造、加工、包装または保管に使用される方法または設備もしくは管理が、次のような場合は不良医薬品に該当する；

(1) 当該医薬品が安全性に関して本法の要件を満たし、その医薬品が有すると称するまたは有すると表示される同一性および強度を有していない。

(2) 品質および純度の特性を満たすことを保証するための現行の適正製造規範（*current good manufacturing practice* : *GMP*）に適合していないか、または適合するように運用もしくは管理されていない」（501条(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)).<sup>8</sup>

「公的な大要（*official compendium* ; 訳注 即ち“薬局方”など）にその名称が認められている医薬品であると称し、又はそのように表示され、その強度（*strength* : 訳注 濃度あるいは、それによって生じる作用の強さ）が当該大要に定められている基準と異なり、又はその品質、若しくは純度が当該大要に定められている基準を下回るもの」（第501条(B)）<sup>8</sup>。

<sup>8</sup> *Official compendium* is defined in section 201(j) of the FD&C Act as “the official United

States Pharmacopeia, official Homoeopathic Pharmacopeia of the United States, official National Formulary, or any supplement to any of them.”

“*Official compendium*” とは、FD & C 法 第 201 条 (j) において、「公式の米国薬局方 (official United States Pharmacopeia)、公式の米国ホメオパシー薬局方 (official Homoeopathic Pharmacopeia of the United States)、公式の国民医薬品集 (official National Formulary)、またはそれらの補遺 (supplement)」と定義されている。

- It is a new animal drug that is unsafe within the meaning of section 512 (section 501(a)(5)).

セクション 512条 (section 501(a)(5)) の意味において安全とはいえない新しい動物用医薬品である。(訳注: これも不良医薬品に該当する)

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<sup>9</sup> is essential for the control of visible particulates in injectable products.

注射剤中の可視微粒子の管理には、FD&C 法第 501 条、医薬品、動物用医薬品、生物学的製剤のための 21 CFR 第 210 部及び第 211 部、生物学的製剤のための第 600.10 条から第 600.15 条 (§§ 600.10 through 600.15 ; 訳注 “§§” の記号は、該当事項が複数ある表示)、並びにコンビネーション製品<sup>9</sup> のための第 4 部 (part 4) に規定されている FDA の CGMP 要件の遵守が不可欠である。

<sup>9</sup> 21 CFR part 4 establishes the CGMP requirements and postmarketing safety reporting requirements for combination products. See also guidance for industry and FDA staff *Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products* (January 2017).

21 CFRのPart 4 は、コンビネーション製品に関するCGMP要件および市販後安全性の報告要件を定めている。産業界およびFDAスタッフ向けガイダンス *Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products* (2017年1月) も参照のこと。

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 (compendial standards) への遵守は、製造業者がCGMP要件を遵守する上でも助けとなる (例えば、§211.194 (a) (2) 及び §211.165(e)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>.

*USP の General Chapter の <1> Injections and Implanted Drug Products (Parenterals) –Product Quality Tests* (注射剤及びインプラント医薬品 (非経口製剤) –製品品質試験) は、「検査工程 (the inspection process) は、USP General Chapter <790> Visible Particulates in Injections (注射剤中の可視的粒子) に規定されているように、“全ての非経口製剤の、全てのロットが、本質的に可視微粒子 (visible particulates) がないことを保証するように設計され、適格性評価がされてなければならない” 」と記載されている。USPの各条 (monograph) が適用される注射剤は、これらのUSPの一般章 (FD&C法第501条(b)参照) の該当する基準を満たすことが要求される。公定書の適用対象とならない製品 (non-compendial products) は、USP一般章 <790> で定義されているように、「本質的に可視的微粒子を含まない」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の General Chapter <790> に概説された基準のような受入基準を適用することは、全体的な可視的微粒子管理プログラムの重要な構成要素であるが、これらの受入基準を満たすだけでは、上記で特定された製品検査よりも適用をされるCGMP要求の順守、すなわち「製品検査よりも広範な製造実務をカバーする」という点の保証について十分なものではない。CGMP要求事項の完全な遵守は、純粋で安全かつ効果的な注射剤の継続的な供給を確保するために必要なものである。

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 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 一般章 <1>に従い、注射剤は可視的微粒子を排除するように設計された方法で調製さ

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、  
誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

れ、検査工程は製品が目に見える微粒子を本質的に含まないことを保証するように設計され、そしてそのことが適格性評価されているべきである。各最終容器は、目に見える大きさの範囲内の粒子を検出するために、適格な方法を用いて検査（100%検査； 訳注“100% inspection”については、後述の“100% inspection”の項を参照のこと）されなければならない（211.160 (b) 及び 211.110(c) 及び (d) ; USP 一般章 <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.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

特定の製品に関連する臨床的リスク・プロファイル（clinical risk profile）によっては、FDAは、製品がCGMP要件を満たすために、その製品が公定書（compendia）に規定されている基準よりも厳しい基準に準拠することを期待する場合がある<sup>10</sup>。

承認後の変更（post approval changes）を実施する申請者は、製品が本質的に可視微粒子を含まないことを保証することを意図した製造工程に対して、既存のFDA規制に従わなければならない、既存のFDAガイダンスに従うべきである<sup>11</sup>。

- 10** There are statutory CGMP requirements applicable to products addressed in this guidance. For human drug products, see sections 505(d)(3), 505(j)(4)(A), 505(b)(1)(D), and 505(j)(2)(A)(vi) of the FD&C Act. For animal drug products, see sections 512(d)(1)(C), 512(c)(2)(A)(i), 512(b)(1)(D), and 512(n)(1)(G) of the FD&C Act. For biological products, see section 351(a) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a)(2)(C)). See also 21 CFR parts 210 and 211, §§ 600.10 through 600.15, and part 4.

このガイダンスで扱う製品に適用される法定のCGMP要件がある。ヒト用医薬品については、FD&C法505条 (d) (3)、505条 (j)(4)(A)、505条 (b)(1)(D)、505条 (j) (2) A (vi) を参照のこと。動物用医薬品については、FD&C法 第512条 (d) (1) (C)、第512条 (c) (2) (A) (i)、第512条 (b) (1) (D) および 第512条 (n) (1) (G) を参照のこと。生物学的製剤(biological products) については、公衆衛生法第351条 (a) (42 U.S.C. 262 (a) (2) (C)) を参照のこと。21 CFR Part 210および211、§600.10 ~ 600.15、およびPart 4も参照のこと。

- 11** For approved new drug applications, see 21 CFR 314.70 and guidance for industry *Changes to an Approved NDA or ANDA* (April 2004). For approved biologics license applications, see 21 CFR 601.12 and guidances for industry *Changes to an Approved Application: Biological*

*Products* (July 1997), *Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products* (July 1997), and *Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products* (June 2021). For approved new animal drug applications, see 21 CFR 514.8 and guidance for industry *Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved NADA or ANADA* (May 2007).

承認済の新薬申請については、21 CFR 314.70および業界向けガイダンス「Changes to an Approved NDA or ANDA」(April 2004)を参照のこと。承認済の生物製剤の許可申請については、21 CFR 601.12 及び 業界向けガイダンス「Changes to an Approved Application」を参照のこと：「生物学的製剤」(July 1997)、「特定バイオテクノロジー製品及び特定合成生物学的製剤に関する承認申請の変更」(July 1997)、「承認申請済みの化学、製造及び管理 (Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes : CMC) に関する変更 (「2021年6月」) : 特定の生物学的製剤 (Certain Biological Products ) (June 2021)。承認された新動物用医薬品の申請については、21 CFR 514.8 及び承認された NADA 又は ANADA に対する化学、製造及び管理上の変更のためのガイダンス (2007年5月)を参照のこと。

### III. CLINICAL RISK OF VISIBLE PARTICULATES

#### 可視的微粒子の臨床面でのリスク

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:

微粒子の混入による有害事象の臨床的症候は様々であり、投与経路（例えば、血管内 (intravascular)、臓器内 (intravisceral)、筋肉内 (intramuscular)）、患者集団 (patient population) 及び、筋肉内 (intramuscular)）、患者集団、及び 微粒子自体の性質又はクラス（例えば、物理的な大きさ又は形状、量、特定の細胞又は組織に対する化学的反応性、免疫原性、感染性、発癌性）に依存する。血管内または臓器内注射の微粒子は一般に、皮下または筋肉内注射の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、可視的微粒子に汚染された注射剤に関わる重篤な有害事象は以下のものが含まれている：

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



- At the systemic level, infection and venous and arterial emboli (thrombotic or nonthrombotic).  
全身レベルでは、感染、静脈および動脈塞栓（血栓性または非血栓性）。
- Microscopic emboli, abscesses, and granulomas in visceral organs.  
内臓器官における顕微鏡的塞栓、膿瘍、肉芽腫。
- Phlebitis, inflammatory reactions, granulomas, and infections at injection sites.  
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. <sup>12</sup>

更に、様々な患者集団は、微粒子に汚染された注射剤に曝露した後に有害事象を発症するリスクが異なる可能性がある。危険因子としては、年齢（例えば、小児及び高齢患者）、血栓症の個人歴又は家族歴、大手術、癌、外傷、基礎感染症、自己免疫疾患、糖尿病に伴う後期血管炎、肥満、及び喫煙が挙げられる <sup>12</sup>。

<sup>12</sup> The potential clinical risk is further supported by animal studies from the literature (Pesko 1996; Barber 2000; Langille 2014). In animals massively infused with particulates, histopathology findings include endothelial cell injury in pulmonary capillaries, pulmonary capillary microscopic thrombi, pulmonary microscopic granulomata, and inflammatory hepatitis (Liu et al. 1992; Jones and Warren 1992; Bautista et al. 1992).

潜在的な臨床リスクは、文献で報告されている動物実験の結果によって、更に裏付けられている（Pesko 1996; Barber 2000; Langille 2014）。微粒子を大量に注入された動物では、病理組織学的所見（histopathology findings）として、肺毛細血管の内皮細胞傷害（endothelial cell injury in pulmonary capillaries）、肺毛細血管の顕微鏡的血栓（pulmonary capillary microscopic thrombi）、肺の顕微鏡的肉芽腫（pulmonary microscopic granulomata）、炎症性肝炎（inflammatory hepatitis）がある（Liu ら 1992; Jones and Warren 1992; Bautista ら 1992）。

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. <sup>13</sup>

申請者は、品質目標製品プロフィール(quality target product profile) を作成する際、及び可視的微粒子に対する適切な管理戦略及び受入基準を確立する際に、これらの臨床的リスク要因を考慮すべきである <sup>13</sup>。

<sup>13</sup> See International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



Development (November 2009).

医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation : ICH) の業界向けガイダンス Q8(R2) 医薬品開発 (2009年11月) 参照。

#### IV. QUALITY RISK ASSESSMENT 品質リスクアセスメント

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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> 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.

可視的微粒子は、製品の品質全体に悪影響を及ぼす可能性がある<sup>14</sup>。このリスクアセスメントを通して、製造業者は注射剤を汚染する可能性のある典型的な可視的微粒子を特定し、その(訳注: 粒子の) 大きさの範囲 (size ranges)、量 (quantity)、及び組成 (composition) を特徴付ける; そして、それぞれの種類に対するリスクを決定し、トレーニングの目的で使用される視覚的な説明 (例えば、典型的な欠陥の 写真又は図面) を提供するべきである<sup>15</sup>。製造業者はまた、粒子の可能性のある発生源、それをモニターする適切な分析法、及び最終製品でのその粒子の存在を防ぐための、軽減のための戦略も考えるべきである。

<sup>14</sup> See section II.3 of Annex II in ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management (June 2006).

業界向け ICH ガイダンス Q9 品質リスクマネジメント (2006年6月) の附属書IIのII.3 項を参照。

<sup>15</sup> See section V.C in this guidance for information about training.

訓練に関する情報については、本ガイダンスのセクション V 項の.C を参照のこと。

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

リスクアセスメント中に見出された微粒子のカテゴリーにより、異なる考慮事項が関連することになる:

- **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.

**処方由来微粒子 (Inherent particulates)** とは、タンパク質性微粒子 (proteinaceous particulates)、リポソーム (liposomes) 又は凝集体 (agglomerates) のような特定の製品又はその製剤に関連するものであり、品質目標製品プロファイル (quality target product profile) の一部とみなされるものである。それらの存在は、もしそれらが承認された製品の特性であり、製品出荷規格に適合している場合には、個々の単位容器 (units) 又は製品バッチを不合格とする理由とすべきではない。懸濁液又はエマルジョン (emulsions) のような固有の微粒子を含む検査が困難な製品については、製造業者は、目に見える微粒子の十分な検出を確実にするために、補足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の考慮点」を参照)。加えて、製造業者 (manufacturers) は、安定性試験中に、時間に依存する変化を監視すべきである。というのは、これらは承認された許容基準 (approved acceptance criteria) を超えて大きさや数が増加する可能性を持つからである。

- **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.

**プロセス (工程) 由来 (内因性) 微粒子 (intrinsic particulates)** とは、製造工程に関連し得る可能性を持つものである。そのような微粒子は、(訳注：製造プロセスの) 構成部品 (components)、容器及び栓 (例えば、ガラスバイアル、ゴム栓)、製品と接触するプロセスの装置 (例えば、チューブ、フィルター、ガスケット) から発生する可能性がある。製造業者は、部品 (components)、容器及び栓 (containers and closures)、包装材料 (packaging materials) 及び製造装置 (manufacturing equipment) の慎重な選択と品質管理を通じて、実際の製造プロセスを適用する前にこのような微粒子を管理すべきである。

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.

さらに、製造業者は、製造プロセスが微粒子を発生するかどうかを決定するための調査 (studies) を実施すべきである。同様に、製造業者は、取り扱い (handling)、洗浄 (washing) 及び滅菌工程 (sterilization processes) が製造機器に与える影響 (すなわち、経時的な微粒子発生につながりうる磨耗及び損傷) を調査し理解すべきである。このようなプロセス開発研究は、適切な取扱い、洗浄、及び滅菌手順の選択に情報を提供し、機器の寿命を確立することにより、内因性微粒子を最小化することができる。製造業者はまた、指定された製造施設における不合格データ (reject data) の傾向を評価し、最終製品中のプロセスに関連した内因性微粒子をモニタリングし、そして管理するために、ライフサイクル管理アプローチ (life cycle management approach) を使用すべきである。

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.

製造工程由来の微粒子 (内因性微粒子) はまた、製品の安定性又はその容器と栓 (例えば、特に、原薬成分の沈降、ガラスのディラミネーション (ガラス表層の剥離)、タンパク質-シリコンオイルの相互作用) に関係する。それらのタイプの粒子は、製品の出荷後に形成される可能性があり、製品が保管された場合には、その大きさや数が増加する可能性がある。

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.

製造業者は、粒子の特性を調べるためにその製品開発過程で、プロセス由来 (内因

性) 微粒子 (intrinsic particulates) での加速あるいは過酷条件 (accelerated or stressed conditions) の下で形成されるプロセス由来の内因性微粒子 (intrinsic particulates) の、及び経過時間依存の粒子形成や (訳注: 粒子の) 生長が可能な粒子について調べるために、このタイプのリスクを研究すべきである。

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).

更に、製品固有の微粒子を特徴付け、監視するのに適した分析法を開発すべきである。製品に関連した内在性微粒子の形成を減少させるためには、開発中に製剤の最適化及び容器閉鎖のスクリーニングを通じて達成される強固な製品設計が重要である。これらの研究から得られた情報は、製品固有の検査工程 (例えば、既知の製品固有の固有微粒子を含む試験キットのための微粒子播種 (particulate seeding)、微粒子同定、及び不合格分類) を支援するために使用することができる。

- **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).

外来性微粒子 (**extrinsic particulates**) は、製剤の成分、容器及び栓、又は製造装置の製品接触面以外から生じる。これらの微粒子は、注射剤と接触することを意図していない材料に由来し、製品の品質に悪影響を与え、微生物汚染の可能性又は他のCGMP上の問題を示す可能性がある。最終製品におけるこれらの微粒子の存在は、製造施設の

脆弱な状況 (poor conditions) (例えば劣悪な環境管理、設備の設計、経過年数及び保守、施設の立地、建設及び保守、材料及び人員の流れ) のために生じている可能性がある。製造施設はCGMPに準拠し、注射剤の製造をサポートするために適切な設計でなければならない (21 CFR パート211、subpart C、§211.63、およびpart4を参照)。

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.<sup>16</sup> 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、不十分な設計の製品、又は工程を正当化するために、製造中の下流での調整 (downstream adjustments) に依存すべきではない。

そうではなくて、品質は、開発段階から始まり、スケールアップ、工程適格性試験、及び商業生産の間に、製造工程に組み込むべきである<sup>16</sup>。可視的微粒子の管理を成功させるには、管理状態の注意深い評価、プロセスパフォーマンスの低下の早期発見、製品のライフサイクル全体を通しての効果的なプロセス改善も含まれる。

<sup>16</sup> See guidance for industry *Process Validation: General Principles and Practices* (January 2011).

プロセス・バリデーションに関するガイダンスを参照 : [General Principles and Practices](#)

(2011 年 1 月) を参照のこと。

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.

リスクに積極的に対処することは、可視的微粒子制御のライフサイクル・アプローチの重要な部分である。製品開発中に実施される正式なリスクアセスメントは、工程の理解に寄与し、ナレッジ・マネジメント (knowledge management) の基礎を形成する。その結果は、適切な

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



製品別の製造管理、及び微粒子に対する工程内の警告及び措置限度値 (in-process alert and action limits) を明確に定義するために使用するべきである。訓練された職員が再現性よく検出できる可視的微粒子の特性 (例えば、大きさ、形状、色) を決定するために、閾値研究 (threshold studies) を実施すべきである。これらの閾値研究はまた、検査手順を確立するために使用される微粒子基準を確立するための基礎とすることができ、検査の偏りを回避するのに役立ち、製造業者は製造工程が管理状態にあることを確認することができる。

## V. VISUAL INSPECTION PROGRAM CONSIDERATIONS

### 目視検査プログラムでの考慮事項

Visual inspection can be viewed as part of a larger program to ensure that injectable products are essentially free of visible particulates.<sup>17</sup> 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.

目視検査 (visual inspection) は、目視検査は、注射剤が本質的に可視的微粒子を含まないことを保証するための、より大きなプログラムの一部とみなすことができる<sup>17</sup>。注射剤の開発中に、製造業者は製品を検査するための手順 (procedures for inspecting the product)、統計的サンプリング計画 (statistical sampling plan(s))、合否判定基準 (acceptance/rejection criteria) 及び、検査結果を評価するための手順 (procedures for evaluating inspection results) を確立すべきである。他の製造所 (another site) 又は他製品から引き継いだ検査手順が、必ずしも新製品に適しているとは限らない。

<sup>17</sup> See, e.g., USP General Chapter <1790>.

例えば、米国薬局方のGeneral Chapter <1790>を参照のこと。

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、又は製造委託先 (contract manufacturers) への移管に際しては、目視検査方法を評価し、それが新たなスケール又は製造現場においてもなお、適切かつ有効であることを確認すべきである。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

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



見に基づき、適切な適応を可能にすべきである。例えば、バッチサイズ、製造工程、又は条件が変更された場合、検査手順及び／又は 分析・統計手法の改訂が必要となる場合がある。

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.

検査に加えて、可視的微粒子管理プログラムは、オペレーターの訓練及び資格認定、並びに根本原因分析 (root cause analysis)、是正処置及び予防処置を含む不一致の調査 (investigation of discrepancies) を含むべきである。

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.<sup>18</sup> 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.

訓練された有資格者 (trained and qualified personnel)、自動検査技術 (automated inspection technology)、又はその両方の組み合わせにより、注射剤の各単位容器について可視的微粒子の検査 (以下、100%検査) を行うべきである。さらに、その品質部門 (quality unit) は、受入品質限度値 (AQL : acceptance quality limit) 試験のために、各バッチをサンプリングすべきである<sup>18</sup>。目視検査プログラムは、出荷時にそのバッチ中に存在する可視微粒子が、可視検出限界 (visible detection limit) に近い大きさであるため、検出される確率が低いもののみを保証すべきである。本節では、100% inspection (訳注：この文脈においては「全数検査」の訳語でも違和感なし)、統計的サンプリング、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、及び不適合に対処するための措置について説明する。

<sup>18</sup> *Acceptance quality limit* refers to the “quality limit that is the worst tolerable process average when a continuing series of lots is submitted for acceptance sampling” (see ASTM E456, Standard Terminology Relating to Quality and Statistics).

受入品質限度 (Acceptance quality limit) とは、「連続したロットを受入サンプリングに付した場合の工程平均値であり、許容できる最悪の品質限度」を指す。

(ASTM E456 「品質及び統計に関する標準用語」参照)。

## A. 100% Inspection 100%検査

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.

製造業者は、最終容器に可視微粒子が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にするためにラベルを貼る前）で 100%検査を実施すべきである。製造業者は、使用する機器及び目視検査が行われる物理的環境が、検査工程におけるバラツキを最小化し、検出可能性を最大化するように設計されていることを確認すべきである。

Important factors to consider follow.

考慮すべき重要な因子は、次の通りである。

### 1. Components and Container Closure Systems 資材及び容器・栓システム

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).

可視的な微粒子による汚染は、(訳注: その原因が) 構成部品 (components) 又は容器の閉鎖システム (container closure systems) にたどり着く可能性がある。可視的微粒子の管理を確実にするために、製造業者は、構成部品 (components) と製品容器 (product containers; 注射剤に接触する装置及び装置構成要素を含む) の受領 (receipt)、識別/特定 (identification)、保管 (storage)、取扱い (handling)、サンプリング (sampling)、試験 (testing)、及び承認又は拒否 (approval or rejection) のための手順書を持たなければならない (211.80 条; 第 4 部も参照)。このような手順は、適切な場合には、構成部品 (components) と容器及び栓 (containers and closures) が製造に使用する前に、適切に試験

または検査され、承認されることを確実にしなければならない (§211.84)。容器および栓は、製品の安全性 (safety)、同一性 (identity)、強度 (strength)、品質 (quality)、純度 (purity) を変てはならない (§ 211.94(a)および 600.11(h)、パート 4 も参照)。

## 2. Facility and Equipment 施設及び機器

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:

CGMP 要件を遵守するために、製造施設は、注射剤が微粒子で汚染されるのを防ぐための設備を以って、設計し (designed)、建設し (constructed)、そして装備し (outfitted) なければならない。適用される CGMP 規制は以下の通り :

- Buildings and facilities (§§ 211.42 through 211.58 and 600.11).  
建物および施設 (§211.42~211.58 および 600.11)。
- Equipment design, size, and location (§ 211.63).  
機器の設計、サイズ、および位置 (§211.63)。
- Equipment construction (§§ 211.65 and 600.11).  
機器の構造 (§211.65 及び 600.11)。
- Equipment cleaning and maintenance (§§ 211.67 and 600.11).  
機器の清掃およびメンテナンス (§211.67 および 600.11)。

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

検査は、手動で、および/または、様々な自動検査技術を使用して行うことができる :

- 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.

手動の検査の場合、検査ステーション (inspection station) は、適切なコントラストを提供し、製品の内容物を最大限に視認できるように、1つ以上の無地 (例えば、黒と白) の背景を持

つべきである。検査ステーションの光度 (light intensity) もまた、最大限の視認性 (maximum visibility) を達成するために重要である。製造業者は、理想的な照度を決定する際に、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て、訓練された検査員の視野を通過させる。不合格品 (rejected products) は機械的に、または手作業で取り除かれる。

- **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 (**Automated inspection technology**) は、注射剤の検査プロセスにおける調査の一部として、手動検査の代替として、あるいは追加の品質保証ステップとして使用することができる。自動検査技術は、目視検査が完全に有効でない無菌粉末、懸濁液、または光で保護された注射剤中の、見えにくい微粒子を検出するために、異なる波長とセンサーを使用することができる。

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、自動のいずれの手法にせよ、検査環境は、気が散ったり、かつ余計な光が入ったりしないようなものとすべきであり、検査速度 (inspection rate) は、適格性評価がされ、かつ完全な目視検査ができるものでなければならない。製造業者は、独立した検査ステーション (independent inspection stations) を別々のユニットとして、または直列に接続されたユニットとして運用することができる。幾つかの検査装置は、可視的微粒子検査用に管理された別個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

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

ergonomically designed for inspector comfort.

手動および半自動検査の場合、検査環境は検査員が快適に過ごせるように人間工学的に設計するべきである。

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、機器は、適切な性能を確保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、定期的に校正、検査、または点検されなければならない、これらの校正点検および検査の記録は維持されなければならない (§ 211.68)。機器はまた、適切に適格性評価がされてものでなければならない。詳細については、セクションV.C「訓練と資格」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).

手作業による検査と比較した場合、自動検査技術は、一般的に機械のばらつきの方が、可視的微粒子の検出可能性を向上させる可能性がある。というのは「長時間にわたって反復して行われる作業において、個々の要員が持ちであろうバラツキ」よりも制御しやすいからである。場合によっては、その技術は、より高いレベルの特定の可視微粒子を検出することができる。また、同じ製品の手動検査や半自動検査と比較した場合、統計的信頼性が高く、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.

自動化された検査技術は、製造業者に、製品の品質をより良く管理することを、可能にするか  
必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、  
誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

も知れない。製造業者は、もし手動検査から自動検査に変更するのであれば、工程内での措置及び警報の措置限度値を調整する必要があるかもしれない。その調整は、自動検査装置の評価及びバリデーション中に得られた統計的データ及びバッチデータ分析に基づくべきである。

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（例えば、高速工業用カメラ、可視ダイオードアレイ (visible diode array)、X線、近接場レーダー (near-field radar)、紫外線および近赤外線分光法 (ultraviolet and near infrared spectroscopy) 及び、近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy) の中には、それぞれに長所と短所があるが、適切に実施されれば、すべての技術は目視検査の精度を大幅に向上させることができる（訳注：各計測法の邦訳した用語の妥当性は、不適切な可能性が高い）。

### 3. Process プロセス

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.

製造業者は、可視的微粒子の検出可能性 (visible particulate detectability)、単位検査の時間的長さ (unit inspection duration)、照度 (illumination)、疲労時間枠 (fatigue time frame) に関する検査の実現可能性調査 (inspection feasibility studies) を実施すべきである。これらの研究は、科学的根拠に基づき、適切な統計的手法を用いて分析するべきである。研究結果によっては、製造業者は、精度を向上させ患者リスクを低減させるために、微粒子基準や検査工程を調整したり、場合によっては装置を変更したりする必要があるかもしれない。

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、製造管理及び工程管理のための手順書の記載を実施しなければならず (§211.100 条)、この手順書は、目視検査工程の各側面をカバーしなければならない。そのような手順書

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



は、単位容器の取り扱い（例えば、旋回（swirling）、反転（inversion）、光源からの距離（distance from light））、休憩を取らない検査期間の最長時間（maximum length of the inspection period without a rest break）、目視検査の結果に基づいて不合格となった製品の処分と文書化（disposition and documentation）についてカバーすべきである。

A complete program<sup>19</sup> 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).

粒子状物質の管理及びモニタリングのための完全なプログラム<sup>19</sup> は、可視的粒子状物質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、可視的粒子状物質の発生源を特定するための調査を容易にするように設計された、製造及び工程の管理、工程内物質（in-process materials）のサンプリング及び試験、及び微生物汚染の管理のための文書化された手順を含まなければならない (§§ 211.100, 211.110, and 211.113)。

**19** USP General Chapter <790> notes that “a complete program for the control and monitoring of particulate matter remains an essential prerequisite,” but it does not describe such a complete program.

USP一般章 <790> は、「粒子状物質の管理とモニタリングのための完全なプログラムが依然として不可欠な前提条件である」と注記するが、そのような完全なプログラムについては記述していない。

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).

文書化された手順は、バッチが本質的に可視的微粒子を含まないことを確認するための全数検査の、実施方法についても記載されなければならない。全ての記録は、適用される規制要求事項に従って文書化しなければならない (§ 211.188 (b) (5); また § 600.12も参照)。適切な文書化された手順は、可視的微粒子の潜在的な発生源及び量のより徹底した理解に寄与し、工程設計の改善につながる。また、理解度の向上は、より強固な粒子状物質管理プログラム及びより質の高い調査を促進するであろう (§ 211.192 参照)。

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

#### 4. Special Injectable Product Considerations 特別な注射剤への考慮事項

**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.

**大容量注射剤** (Large volume parenterals : 訳注 内容量が100mL以上の注射剤。通常は100から500mLのサイズ) は、少量の注射剤 (**small volume injectable** : 訳注 内容量が100mL未満の注射剤) と同じレベルの検査を受けるべきである。多くの場合、大容量注射剤は、投与される製剤の量が遥かに多く、患者が何日も連続投与を受ける可能性があるため、微粒子汚染による患者リスクは小容量注射剤よりも高い。大容量の非経口剤の外包装およびラベリング (例えば、オーバーラップおよびフレキシブル・バッグへの印刷) は、目視検査の妨げとなる可能性を持つからである。製造業者は、これらの製品の十分な100%検査を確保するために適切な手段を講じるべきである。

もし包装が許容される可視的サイズ範囲内の微粒子を識別できないのであれば、これらの製品が本質的に可視微粒子を含まないことを保証するために、補足的な破壊検査 (**supplemental destructive testing**) も保証されるかもしれない。

**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.

**不透明な製品及び容器** (**Opaque products and containers** : 例えば、凍結乾燥粉末、懸濁製品、着色されたバイアル) は、目視検査に明らかな困難をもたらす。本ガイダンスのsection V.A.2 に記載

されているような高度な技術（例えば、X線分光法）を使用することは、100%検査の後に補足的な破壊検査を行うことと同様に、製品品質の更なる保証を提供する上で有用である。しかしながら、100%検査で使用される技術が人間の検査能力を満たすか、それを上回ることが検証されている場合には、補足的な破壊検査は正当な理由にならないかもしれない。製造業者は、特定の製品に選択された技術の適合性を実証するために、実現可能性調査（feasibility study）を実施すべきである。

## B. Statistical Sampling 統計的サンプリング

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.

100%検査の後に、製造業者は統計的に根拠をもったサンプリング計画（statistically sound sampling plans）、バリデートされた検査方法（validated inspection methods）、及び各製品バッチが可視的微粒子汚染について事前に設定されたAQLを満たすことを確実にするための適切な受入基準を採用すべきである。これは USP（米国薬局方）General Chapters <1> 及び <790> と一致している；しかしながら、より厳格なサンプリング計画及び受入基準が、よりリスクの高い製品に適切な可能性がある。

A sampling plan allows the user to make a specific statistical quality statement<sup>20</sup> 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).

サンプリング計画により、ユーザーは、サンプルサイズ及びサンプリング位置に基づき、バッチ内の対象属性（例えば、欠陥）について特定の統計的品質声明（specific statistical quality statement）<sup>20</sup>を行うことができる。製造業者は、特定の種類の製品欠陥のリスクに応じてサンプリング計画を選択すべきである。CGMP規則は、製造業者に対し、注射剤のバッチが適切な規格及び統計的品質管理基準を満たしていることを、承認（approval）及び出荷（release）の条件として保証するよう求めている（§211.165）。

**20** A statistical quality statement could be, for example, “There is 95% confidence that there are no more than X% defects in the batch.”

統計的品質声明は、例えば、「バッチ中に X% 以上の欠陥がないことは95%の信頼性である」と

することができる。

Manufacturers should quantify the following parameters with respect to design and use of sampling plans<sup>21</sup>:

製造事業者は、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 するべきである<sup>21</sup> :

<sup>21</sup> See ASTM E2234, Standard Practice for Sampling a Stream of Product by Attributes Indexed by AQL; ASTM E456, Standard Terminology Relating to Quality and Statistics.

ASTM E2234 「AQLにより指標化された属性による製品ストリームのサンプリングの標準的実施方法」、ASTM E456 「品質及び統計に関する標準用語」を参照。

- Operating characteristic curves developed for each defect classification or quality attribute that is being tested.

検査特性曲線 (Operating Characteristic Curves : OC曲線) 検査される欠陥分類又は品質の属性ごとに作成される動作特性曲線。

- Accept/reject criteria, AQL, and unacceptable quality limit (also referred to as *rejectable quality limit, limiting quality, or lot tolerance percent defective*).

合格／不合格基準、AQL、および受入不能品質限度値 (*rejectable quality limit* (不合格品質限度)、*limiting quality* (限界品質)、*lot tolerance percent defective* (ロット 許容不良率) ともいう)。

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.<sup>22</sup> 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論、及び受入基準 (methodology and acceptance criteria for the statistical sampling plan) は、患者リスク (patient risk)、微粒子の種類 (particulate type)、及び微粒子の可視性 (particulate visibility) を妨げる可能性のある製品及び容器の特性を考慮すべきである。例えば、非破壊／破壊試験の許容可能なAQLを伴う適切なサンプリング計画はASTM E2234に従うことができる<sup>22</sup>。

<sup>22</sup> ASTM E2234 is equivalent to the ANSI/ASQ Z1.4 standards referenced in USP General Chapters <790> and <1790>

ASTM E2234 は、USP 一般章 <790> 及び <1790> で参照されている ANSI/ASQ Z1.4 規格に相当する。

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 100%検査又は AQL 中に特定された外来性微粒子 (extrinsic particulates) (—これらは汚れ (filth)、無菌性保証の問題 (sterility assurance issues)、あるいは、その他の CGMP 違反 (CGMP violations) の存在を示唆する) は、たとえ統計的サンプリング許容基準を満たしていたとしても、不良状態にある (adulterated) とみなされる可能性が存在する。同様に、一つの容器内に複数の目に可視的微粒子 (外在性又は内因性/工程由来) が存在する場合は、製造上の問題を示す可能性があり、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.

保持されたサンプルが流通 (distribution) での製品の適合性を評価するために使用する場合 (製品のクレーム対応の場合など)、製造業者は、ある製品バッチの適合性を評価する際に、施設及び/又は 製品に関する過去のデータなどの追加的な要因を考慮すべきである。

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 条(a)(2)によれば、「使用される全ての試験方法の適合性 (suitability) は、実際の使用条件下で確認 (shall be verified) しなければならない」。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保証するために使用された試験をバリデートし、文書化しなければならない (211.165 条(e))。



## C. Training and Qualification 訓練及び適格性評価

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) (§§ 449.211.25 and 600.10(b)).

資格を持つ検査者及び、適格性評価がされた機器のみを、注射剤の可視的微粒子の検査に適用すべきである。検査（全数検査及び AQL 検査）を実施する要員は、適切な訓練（必要に応じて、定期的な再訓練又は再認定を含む）を受けなければならない (§449.211.25 及び 600.10(b))。

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).

公式化された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による一貫した性能を促進し、異なる検査員または、異なる検査機間のばらつきを最小化するのに役立つ (Melchore 2011)。このプログラムには、研修資料 (training materials)、標準作業手順書 (standard operating procedures : SOPs)、OJT (on-the-job training)、試験 (testing) を組み合わせることができる。検査員候補者は、関連する CGMP 要求事項の訓練を受け、正常な近見視力 (near visual acuity) (矯正レンズの使用の有無は問わない) を有し、色覚に障害がないことが望ましい (should) (Ricci et al.1998)。

Regarding inspection equipment:

検査機器について :

- The specific backdrop and light intensity selected for manual inspection stations should be qualified.

手動検査ステーションのために選択された特定の背景と光強度は、適格なものとするべきである。

- 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.

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。



半自動検査装置は、特定のバイアルスピンドル（バイアルの回転）と、ベルト速度で適切に校正され、適格性評価がされるべきである。

- Automated inspection machines should be validated to meet or surpass human inspection capabilities and can be qualified using training standards or artificial intelligence technology.

自動検査機は、人間の検査能力を満たすか、あるいは上回るかについてバリデートされるべきであり、訓練用基準品（training standards）または人工知能技術（artificial intelligence technology）を使用して、適格性評価がされるべきである。

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.

要員の適格性確認、及び自動検査システムのバリデーションは、「良品の注射剤ユニット」と「可視的微粒子」を含む不良品ユニットの混合物を使用すべきである（Melchore 2011）。このテストセットは、品質保証部門のスタッフにより準備され、承認されるべきである。製造業者は、「製品のライフサイクルを通して採取されたサンプル」、「製造上の欠陥をシミュレートするために作成されたサンプル」、あるいは「医薬品及びその製造工程で発生する可能性のある微粒子の種類を代表するために購入したサンプル」から不良ユニットのライブラリーを作成すべきである。

品質保証部門のスタッフは不良サンプルのライブラリーをレビューし、適切な分類のために確立された基準とサンプルを比較すべきである。

ライブラリーには、閾値調査（threshold studies）で決定された目視検出の下限值からの例を含めるべきである。もし新たな粒子状物質の欠陥（particulate matter defect）が確認された場合、その原因を特定するために分析し、トレーニングライブラリーに追加されるべきである。

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、テストセット中の欠陥を持つ単位容器の割合は10～20%を超えるべきではなく、テストセットの量はテスト結果に十分な信頼性を与えるのに十分でなければならない。それの中の可視的粒子が正常な（訳注：目視検査）条件下で検出できるかどうかを判断するために、訓練された検査員が、欠陥のある単位容器を見直すべきであり、欠陥ユニットの識別では、その試験物品は、被験者にマスクされるべきである（訳注：文章が複雑で翻訳が困難であるが、「検査セットを整えるにあたっては、訓練された検査員による確認が必要であり、その確認にあたっては、“確認を行う訓練された検査員”にも、事前に知らせるべきではない」との文意であると推測される）。

品質部門は、適格性評価試験が操られないように（not manipulated）、偏ったりしない（not biased）ように、その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.

品質部門はまた、以下の適格性評価プロトコールを特定し、確立し、そして承認すべきである；

- サンプル試験セット（sample test sets）；
- 試験の時間的長さ（test duration）；
- 試験結果の評定方法（grading method for test results）；
- 試験結果の文書化（documentation of test results）；
- 認証のための合格基準（acceptance criteria for certification）； 及び
- 試験不合格時に取るべき措置（actions to be taken for test failures）

プロトコールは、再適格性評価の試験方法、およびその頻度も規定すべきである。

## D. Quality Assurance Through a Life Cycle Approach

### ライフサイクルアプローチを通しての品質保証

Process performance and product quality monitoring systems should provide information

必ず原文による解釈をお願い致します。訳文は誤訳、誤謬そしてタイプミスを含む場合があります。

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.

工程性能、及び製品品質モニタリングシステムは、製品のライフサイクルを通じてプロセス管理を確実にするための情報を提供するものでなければならない。工程性能測定（process performance measurements; 例えば、逸脱、工程内欠陥の結果、統計的工程管理報告書、装置及び設備の故障）は、製造中の管理状態に関する情報を提供する。製品の品質指標（product quality indicators）（例えば安定性試験結果、クレーム件数、返品数）は、その製品での粒子状物質が、その事象（event）を引き起こしたかどうかを判断するのに役立つ。同様に、field alert reports（訳注：製品製造時の異常等を記録する情報収集システム。FDAが管理している）や有害事象報告（adverse event reports：FDAが運営する副作用報告システム）は、微粒子に関連した品質問題の可能性を明らかにする可能性がある。この情報は、可視的微粒子の管理戦略の有効性を評価するために使用するべきである。

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:

微粒子汚染、新しいタイプの微粒子の同定、又はアラートあるいはアクションの限度値を超える粒子数の増加傾向は、注意喚起又は行動制限を超える微粒子は、製品又はプロセス設計の欠陥を示す可能性がある。例えば、一貫性のない製品品質（inconsistent product quality：訳注 品質バラツキが一定しない製品の意味？）は、（訳注：以下に示すような）これらの要因のいずれか一つ、又は組み合わせによって引き起こされている可能性がある：

- Inadequate controls of components, containers, or closures.  
成分、容器 又は 栓の不適切な管理。
- A product formulation that is not stable.  
製品の処方安定していない。
- Uncontrolled changes to the manufacturing process.

製造プロセスの管理されていない変更。

- Equipment and facilities that are not suitable for their intended use.

意図した用途に適していない機器や設備。

- Personnel practices that generate particles.

粒子を発生させるような人員（ヒト）による作業。

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.

もしある調査がプロセス設計に欠陥があることを示したならば、再現可能な製品品質と粒子状物質の低減を確実にするために、製品または工程を再設計することが重要である。

## E. Actions To Address Nonconformance 法的不適合状態への対応

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.

製造業者は、検査工程、品質管理試験、クレーム、又はバッチ不良の結果特定された品質の不適合を調査し、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 及び 211.198)。そのような調査は、微粒子を同定し、それらを分類（内在性（製造プロセス由来）又は、外在性（製造環境由来））するよう努めなければならない。なぜなら、特定の分類の微粒子の存在は、CGMP の問題又は無菌性の欠如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、厳格なサンプリング計画（tightened sampling plans）、粒子の由来を理解するための粒

子の検査 (examination of particles to understand their origin)、バッチ出荷の影響の評価 (evaluation of batch release impact) などが含まれる。調査では変動の原因を特定し、適切な是正措置と予防措置を特定する必要がある。この調査は、粒子検出の堅牢性を向上させる機会が明らかになる可能性もある (例えば、100% 検査または AQL 検査プログラムの改善)。

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

製造検査結果の調査は、次のような状況で実施する必要があります。

- Individual or total defect limits are exceeded.  
個別の、または全体の欠陥限度値を超えている。
- A batch fails to meet AQL limits.  
バッチが AQL 限度値を満たしていない。

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.

非典型的なトレンド (atypical trends) も調査すべきである。これには「工程内規格の範囲内であるが、製造工程の統計的 (過去の) 傾向から外れたバッチから排除された不良品」や、「一般的に観察されたことのない、可視的微粒子を有する不良品の検査」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、適切な科学的正当性の立証 (scientific justification) があれば許される場合があり、承認された SOP に従って、受入基準を厳しくして実施すべきである。FDAは、非典型的な欠陥レベル (atypical defect levels) のバッチを出荷しようとする場合には、1回以上の再検査を推奨しない。AQL再検査で不合格となったサンプルは、製品の他の検査 (例えば、100%検査や、元のAQL目視検査など) の不合格品と一緒にカウントし、バッチ内の最終製品の全単位を計算し、照合すること。

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)).

再検査のような是正処置は、リスクに基づいて正当化 (justified based on risk) されるべきであり、品質部門の監視があり、適用される文書化された手順書 (§211.100(b)) と矛盾が無いように文書化しなければならない。

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.

顧客からのクレームは、適用される CGMP 規則 (§211.198) に従って処理を行わないといけない。そして、可能な限り、微粒子の同定、微粒子の可能性のある発生源の調査、是正処置 (必要な場合)、及び可視的微粒子汚染の証拠のための当該バッチの保持サンプルの分析を行うべきである。

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 (effectiveness)、安全性 (safety) 及び品質 (quality) の確保は、最も重要である。それ故に、FDA は、可視的粒子状物質の管理に対して、頑健なリスクベースのアプローチの使用を推奨する。このアプローチには、注射剤が不良医薬品でなく、かつ本質的に可視的微粒子がないことを確実にするための他の関連する CGMP 対策の実施とともに、頑健性をもつ目視検査プログラムの使用が含まれる。

## VI. REFERENCES 文 献

Barber, TA, 2000, Introduction and Overview. In: TA Barber, editor, Control of Particulate Matter Contamination in Healthcare Manufacturing, Denver, CO: Interpharm Press, 1–26.

Bautista, AP, A Schuler, Z Spolarics, and JJ Spitzer, 1992, In Vivo Latex Phagocytosis



Primes the Kupffer Cells and Hepatic Neutrophils To Generate Superoxide Anion, J Leukoc Biol, 51(1):39–45.

Doessegger, L, HC Mahler, P Szczesny, H Rockstroh, G Kallmeyer, A Langenkamp, J Herrmann, and J Famulare, 2012, The Potential Clinical Relevance of Visible Particles in Parenteral Drugs, J Pharm Sci, 101(8):2635–2644.

Jones, ML and JS Warren, 1992, Monocyte Chemoattractant Protein 1 in a Rat Model of Pulmonary Granulomatosis, Lab Invest, 66(4):498–503.

Langille, SE, 2014, Particulate Matter in Injectable Drug Products. In: RE Madsen and J Moldenhauer, editors, Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing, vol. 2, River 5Grove, IL: Davis Healthcare International Publishing, LLC, 139–173.

Liu, JF, ZK Su, and WX Ding, 1992, Quantitation of Particulate Microemboli During Cardiopulmonary Bypass: Experimental and Clinical Studies, Ann Thorac Surg, 54(6):1196–1202.

Melchore, JA, 2010, Prerequisites for Optimized Performance of the Eisai 1088W Automated Inspection System, PDA J Pharm Sci Technol, 64(6):574–580.

Melchore, JA, 2011, Sound Practices for Consistent Human Visual Inspection, AAPS PharmSciTech, 12(1):215–221.

Pesko, LJ, 1996, Physiological Consequences of Injected Particulates. In: JZ Knapp, TA Barber, A Lieberman, editors, Liquid- and Surface-Borne Particle Measurement Handbook, New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 661–686.

Ricci, F, C Cedrone, and L Cerulli, 1998, Standardized Measurement of Visual Acuity, Ophthalmic Epidemiol, 5(1):41–53.

**(EOF : 2023.11.19)**

邦訳者からの情報 : 本FDA ガイダンス案は、現在、国内の幾つかの Web Site から邦訳／対訳版が公開されています。それらの邦訳版も必要に応じて参照することを推奨いたします。