

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates

Guidance for Industry

주사제 불용성 이물 검사

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.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be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance.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**

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates

Guidance for Industry

주사제 불용성 이물 검사

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

*<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

*<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

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 법적 규제 기준(STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK)
- III. 불용성 이물의 임상 리스크(CLINICAL RISK OF VISIBLE PARTICULATES)
- IV. 품질 리스크 평가(QUALITY RISK ASSESSMENT)
- V. 육안 검사 프로그램 관련 고려 사항(VISUAL INSPECTION PROGRAM CONSIDERATIONS)
 - A. 전수 검사(100% Inspection)
 - 1. 원료 및 용기 마개 시스템(*Components and Container Closure Systems*)
 - 2. 시설 및 설비(*Facility and Equipment*)
 - 3. 공정(*Process*)
 - 4. 일부 주사제 제품 관련 고려 사항(*Special Injectable Product Considerations*)
 - B. 통계적 검체 채취(*Statistical Sampling*)
 - C. 교육 훈련 및 적격성평가(*Training and Qualification*)
 - D. 라이프사이클 방식에 의한 품질 보증(*Quality Assurance Through a Life Cycle Approach*)
 - E. 부적합 발생 시의 조치(*Actions To Address Nonconformance*)
- VI. 참고 문헌(REFERENCES)

Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Guidance for Industry¹

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.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(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.² The guidance also clarifies that meeting

¹ 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.

FDA CBER, CVM, ORA, OC 산하 OCP와 협력하고 CDRH와 협의하여, CDER의 OPQ가 이 가이드 문서를 작성했다.

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

an applicable United States Pharmacopeia (USP)³ 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 particulates⁴ 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).

주사제에 존재하는 불용성 이물은 환자 안전에 위해가 될 수 있다. 이 가이드 문서는 불용성 이물 오염 리스크를 평가하고 시정하고 예방하기 위한, 제품 개발, 제조 관리, 육안 검사 기법, 미립자 확인, 조사, 시정 조치를 통합한 총체적인 리스크 기반 불용성 이물 관리 방식의 개발과 구축에 관한 것이다. 또한 해당 USP 공정서 기준을 충족하는 것만으로는 주사제 제조에 대한 CGMP 기준을 준수하는데 충분하지 않음을 명확히 설명한다. 불용성 이물 검사와 함께 일반적으로 주사제 육안 검사 시에 평가하는 물리적 결함(예, 용기 완전성 결함, 충전량, 동결 건조 케이크/현탁 고형제의 성상)이나 불용성 미립자는 이 가이드 문서의 대상이 아니다.

For the purpose of this guidance:

이 가이드 문서의 주요 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다.

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.

육안 검사에 의한 미립자 검출은 무엇보다도 제품, 그리고 미립자의 크기와 형태에 따라 결정되는 확률적 방법이다(USP <1790> "주사제 육안 검사" 참조). 그러므로 정상 근거리 시력을 갖추고 교육 훈련을 받은 작업자가 재현성있게 검출할 수 있는 불용성 이물의 크기를 조사하는 한계 시험을 실시해야 한다. 한계 시험에 대한 자세한 사항은 이 문서의 섹션 IV를 참조한다.

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

이 가이드 문서에서 USP는 USP 42-NF 37을 의미한다.

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.

일반적으로 불용성 미립자는 육안으로 검출되지 않는 것을 의미한다. 불용성 미립자 관리에 관한 정보는 USP <788> "주사제의 미립자"와 <787> "치료 단백질 주사제의 불용성 미립자"를 참조한다.

- Particulates refer to mobile, undissolved particles other than gas bubbles that are unintentionally present in an injectable product.⁵ They vary in nature (e.g., metal, glass, dust, fiber, rubber, polymer, mold, degradant precipitate) and can be divided into three categories⁶:

미립자는 의도하지 않게 주사제 제품에 존재하는 기포 이외의 용해되지 않은 이동성 입자를 의미한다. 다양한 종류가 있으며(예, 금속, 유리, 먼지, 섬유, 고무, 중합체, 곰팡이, 분해 침전물), 3개 카테고리로 나눌 수 있다.

- o Inherent particulates are particulates that are an innate product characteristic.

내재성 미립자는 제품의 고유한 특성에 해당되는 미립자이다.

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

내인성 미립자는 제조 설비, 제품 조성 또는 용기 시스템에서 유래한 미립자이다.

- o Extrinsic particulates are particulates that originate from the manufacturing environment and are foreign to the manufacturing process.

외인성 미립자는 제조 환경에서 유래하며 제조 공정 외부에서 유입된 미립자이다.

- 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

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

USP <788> 참조.

⁶ 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.

주사제에 본질적으로 미립자가 없음을 증명하기 위한 검사 절차를 기술한 USP <790> "주사제의 불용성 이물"과 주사제 라이프사이클 전체에 걸친 불용성 이물 검사 프로그램에 대한 권고 사항을 제시하는 USP <1790> 참조.

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).⁷

주사제는 FD&C법 섹션 505에 따라 승인된 사람 주사제 의약품, FD&C법 섹션 512에 따라 승인된 동물 주사제 의약품이나 섹션 571에 따라 조건부로 승인된 동물 주사제 의약품, PHS법 섹션 351에 따라 허가를 받은 생물학적 주사제 제품을 의미한다. 주사기에 충전된 의약품이나 생물학적 제품처럼, 복합 제품의 의약품 또는 생물학적 제품 구성 부분인 경우도 있다(21 CFR 파트 3).

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.

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>.

이 가이드 문서에서는 일반적으로 의약품과 생물학적 제품에 대한 규제 기준을 인용하지만, 적절한 경우에는 복합 제품과 관련된 기준도 인용한다. 복합 제품에 대한 규제 기준은 복합 제품의 한 부분이 되어도 규제 대상으로서 정체성을 잃지 않는 각 복합 제품 구성 부분에 적용되는 법적 규제 기준에 해당된다. 업계 및 FDA 담당관 가이드 문서 "복합 제품의 시판전 관리 원칙"(초안)(2019년 2월)을 참조한다. 이 초안 문서가 확정되면, 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. FDA 가이드 문서 웹 페이지에서 최신 가이드 문서를 확인한다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>). 또한 복합 제품 가이드 문서 웹 페이지(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/combination-products-guidance-documents>)도 참조한다.

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.

이 문서의 내용은 법적 효력과 유효성을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되어 있지 않으면, 일반 대중을 구속하기 위한 것이 아니다. 이 문서는 법에 따른 기존 기준을 일반 대중에게 명확히 설명하기 위한 것이다. 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면, FDA 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 법적 규제 기준(STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK)

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

FD&C법 섹션 501에 따라 주사제를 포함한 의약품이 다음에 해당되는 경우에 불량 제품으로 간주된다.

- "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)).

"비위생적인 조건에서 조제, 포장 또는 보관되어 오물에 오염되었을 가능성이 있거나, 건강에 해로운 상태가 되었을 가능성이 있는 경우"(섹션 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)).

"의약품이고 제조, 공정, 포장 또는 보관 방법이나 시설 또는 관리가 CGMP 기준에 부합하지 않거나 CGMP 기준에 따라 운영 또는 관리되지 않아 안전성과 관련된 이 법의 기준에 부합함을 보증하지 못하고 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 확인 및 함량, 품질, 순도 특성 기준을 충족하지 못하는 경우"(섹션 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)).⁸
공식 공정서에 명칭이 수재된 의약품의 목표로 하거나 그와 같은 의약품으로 표시되지만, 공정서에 규정된 기준과 비교하여 함량이 다르거나 품질이나 순도가 기준 이하인 경우"(섹션 501(b)).
- It is a new animal drug that is unsafe within the meaning of section 512 (section 501(a)(5)).
새로운 동물 의약품이고 섹션 512에 따라 안전하지 않은 경우(섹션 501(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 products⁹ is essential for the control of visible particulates in injectable products.

FD&C법 섹션 501과 21 CFR 파트 210 및 211에 규정된 의약품, 동물 의약품, 생물학적 제품에 대한 FDA CGMP 기준, §§ 600.10부터 600.15까지 규정된 생물학적 제품 CGMP 기준, 파트 4에 규정된 복합 제품 CGMP 기준의 준수는 주사제 제품의 불용성 이물 관리에 필수적이다.

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

⁸ 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."

FD&C법 섹션 201(j)에 따르면, 공식 공정서는 "공식 USP, 공식 HPUS, 공식 NF 또는 이들의 추보"를 의미한다.

⁹ 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).

복합 제품의 CGMP 기준과 시판후 안전성 보고 기준은 21 CFR 파트 4에 규정되어 있다. 또한 업계 및 FDA 담당관 가이드 문서 "복합 제품 CGMP 기준"(2017년 1월)을 참조한다.

또한 공정서 기준 준수는 제조업체가 CGMP 기준을 준수하는데 도움이 될 수 있다(예를 들어 §§ 211.194(a)(2)와 211.165(e) 참조).

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 <1> "주사 및 이식 의약품(주사제) - 제품 품질 시험"에 따르면, USP <790> "주사제의 불용성 이물"에 규정된 바와 같이, "모든 주사 제제의 각 로트에 본질적으로 불용성 이물이 없음을 확인하기 위한 검사 절차를 설계하고 적격성평가를 실시"해야 한다. USP 모노그래프에 규정된 주사제 제품은 이 USP 총칙의 해당 기준에 부합해야 한다(FD&C법 섹션 501(b)). 공정서에 수재되지 않은 제품도 USP <790>에 규정된 바와 같이, "본질적으로 불용성 이물이 없어야 한다".

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 <790>에 제시된 기준 같은 허용 기준을 적용하는 것이 불용성 이물 관리 프로그램의 중요한 요소이지만, 이 허용 기준에 부합하는 것만으로는 앞서 정리한 해당 CGMP 기준을 준수하는데 충분하지 않다. CGMP 기준은 제품 검사보다 더 넓은 의미의 제조 행위를 대상으로 한다. 순도, 안전성, 효과성을 갖춘 주사제를 지속적으로 공급하려면, CGMP 기준을 완전히 준수할 필요가 있다.

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 <1>에 따라 불용성 이물을 배제할 수 있는 방식으로 주사제를 제조하고, 주사제 제품에 본질적으로 불용성 이물이 없음을 확인하기 위한 검사 절차를 설계하고 적격성평가를 실시해야 한다. 가시 크기 범위의 입자를 검출할 수 있고 적격성평가가 완료된 방법을 사용하여, 각 최종 제품 용기를 검사하고(100% 검사), 불용성 이물이 발견된 모든 제품을 불량으로 처리해야 한다(§§ 211.160(b)와 211.110(c)/(d); 또한 USP <1> 참조).

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.¹⁰ Applicants implementing postapproval 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.¹¹

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.

이 가이드 문서에서 다루고 있는 제품에 적용되는 법적 CGMP 기준이 있다. 사람 의약품인 경우에 FD&C법 섹션 505(d)(3), 505(j)(4)(A), 505(b)(1)(D), 505(j)(2)(A)(vi)를 참조한다. 동물 의약품은 FD&C법 섹션 512(d)(1)(C), 512(c)(2)(A)(i), 512(b)(1)(D), 512(n)(1)(G)를 참조한다. 생물학적 제품은 PHS법 섹션 351(a)(42 USC 262(a)(2)(C))를 참조한다. 또한 21 CFR 파트 210과 211, §§ 600.10 내지 600.15, 파트 4를 참조한다.

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

특정 제품과 관련된 임상 리스크 프로파일에 따라, FDA는 CGMP 기준 준수를 위하여 공정서 기준보다 더 엄격한 기준에 부합해야 한다고 판단할 수 있다. 제품에 본질적으로 불용성 이물이 없도록 하기 위해 승인 이후 제조 공정 변경을 추진하는 신청업체는 기존 FDA 규정을 준수하고 기존 FDA 가이드 문서를 참조해야 할 것이다.

III. 불용성 이물의 임상 리스크(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:

불용성 이물 때문에 발생하는 이상 사례의 임상 증상은 다양하며, 투여 경로(예, 혈관, 내장, 근육), 환자 집단, 미립자 자체의 특성 또는 클래스(예, 물리적 크기나 형태, 양, 특정 세포나 조직에 대한 화학적 반응성, 면역원성, 감염성, 발암성)에 따라 다르다. 투여 경로가 혈관 주사나 내장 주사인 경우에 미립자는 일반적으로 피하 주사나 근육 주사보다 더 많은 이상 사례를 유발할 수 있다. 공표된 증례 보고 자료에 따르면(Langille 2014; Doessegger et al. 2012), 불용성 이물에 오염된 주사제 제품과 관련된 중대한 이상 사례는 다음과 같다.

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).

승인 받은 NDA인 경우에 21 CFR 314.70과 가이드 문서 "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경"(2004년 4월)을 참조한다. 승인 받은 BLA인 경우에 21 CFR 601.12와 가이드 문서 "승인 받은 신청 문서 변경: 생물학적 제품"(1997년 7월), "특정 생명 과학 및 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월), "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)을 참조한다. 승인 받은 NADA인 경우에 21 CFR 514.8과 가이드 문서 "승인 받은 NADA 또는 ANADA의 CMC 변경"(2007년 5월)을 참조한다.

- At the systemic level, infection and venous and arterial emboli (thrombotic or nonthrombotic).
전신 반응: 감염증, 정맥 색전, 동맥 색전(혈전성 또는 비혈전성)
- Microscopic emboli, abscesses, and granulomas in visceral organs.
내장 기관의 육아종, 농양, 미세 색전
- Phlebitis, inflammatory reactions, granulomas, and infections at injection sites.
주사 부위의 감염증 육아종, 염증 반응, 정맥염

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.¹²

또한 환자 집단에 따라 미립자에 오염된 주사제 투여 이후 이상 사례가 발생할 리스크가 다를 수 있다. 리스크 요소로는 나이(예, 소아 환자, 노인 환자), 개인 또는 가족의 혈전 발현 경향, 주요 수술, 암, 외상, 기저 감염, 자가 면역 질환, 당뇨 관련 말기 혈관염, 비만, 흡연이 있다.

Applicants should consider these clinical risk factors when developing their quality target product profile and in establishing an appropriate control strategy and

¹² 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).

참고 문헌의 동물 시험 결과가 잠재 임상 리스크를 뒷받침한다(Pesko 1996; Barber 2000; Langille 2014). 미립자가 대량으로 주입된 동물에서, 폐모세혈관의 내피 세포 손상, 폐모세혈관 미세 혈전, 폐 미세 육아종, 염증성 간염(Liu et al. 1992; Jones and Warren 1992; Bautista et al. 1992)을 포함한 조직 병리학적 결과가 확인되었다.

acceptance criteria for visible particulates.¹³

신청업체는 이와 같은 임상 리스크 요소를 고려하여 QTPP를 설정하고 불용성 이물의 적절한 관리 전략과 허용 기준을 확립해야 한다.

IV. 품질 리스크 평가(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.¹⁴ 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.¹⁵ 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.

불용성 이물은 전반적인 제품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 제품 품질을 보증하고 임상 리스크를 제한하기 위하여, 제조업체는 제품 개발 시에 리스크 평가를 해야 한다. 리스크 평가 시에 주사제 제품을 오염시킬 가능성이 있는 불용성 이물을 파악하고, 크기 범위, 양, 조성을 평가하며, 종류별 리스크를 분석하고, 교육 목적으로 사용할 시각적 자료(예, 대표 결함을 보여주는 사진이나 그림)를 확보해야 한다. 또한 제조업체는 미립자의 잠재 출처, 미립자 모니터링에 적절한 분석 방법, 최종 제품의 미립자 오염을 방지하기 위한 완화 전략을 고려해야 한다.

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

리스크 평가 시에 파악된 미립자의 종류에 따라 다음 요소를 고려한다.

¹³ See International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009).

ICH 가이드 문서 Q8(R2) "의약품 개발"(2009년 11월) 참조.

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

ICH 가이드 문서 Q9 "품질 리스크 관리"(2006년 6월)의 부록 II, 섹션 II.3 참조.

¹⁵ See section V.C in this guidance for information about training.

교육에 대한 부분은 이 문서의 섹션 V.C를 참조한다.

- **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.

내재성 미립자는 특정 제품 또는 제품 조성과 관련이 있고(예, 단백질성 미립자, 리포솜, 집괴), QTPP의 한 부분으로 간주되는 것이다. 내재성 미립자가 승인 받은 제품의 특성이고 제품 승인 규격에 부합한다면, 내재성 미립자가 있더라도 해당 제품이나 제품 배치를 부적합으로 처리할 이유는 없다. 내재성 미립자를 함유하며 검사하기 어려운 제품(예, 현탁제, 유제)인 경우에, 불용성 이물을 적절하게 검출할 수 있는 보완 시험 방법을 개발해야 한다(섹션 V "육안 검사 프로그램 관련 고려 사항" 참조). 또한 제조업체는 승인 받은 허용 기준 이상으로 크기나 수가 증가할 수 있는, 시간 경과에 따른 변화를 안정성 시험 시에 모니터링해야 한다.

- **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.

내인성 미립자는 제조 공정과 관련이 있다. 원료, 용기 및 마개(예, 유리 바이알, 고무 마개), 제품 접촉 공정 설비(예, 튜빙, 필터, 개스킷)에서 내인성 미립자가 유래할 수 있다. 제조업체는 실제 제조 공정에 앞서 원료, 용기 및 마개, 포장 자재, 제조 설비의 신중한 선정과 품질 관리를 통해 내인성 미립자를 관리해야 한다. 또한 제조 공정에서 미립자가 발생하는지 파악하기 위한 시험을 실시해야 한다. 마찬가지로 취급, 세척, 멸균 공정이 제조 설비에 영향(마모)을 미치고 그에 따라 시간이 지나면서 미립자 생성으로 이어질 가능성이 있는지 조사하고 이해해야 한다. 이와 같은 공정 개발 시험을 통해 적절한 취급, 세척, 멸균 절차를 선정하고 설비 수명을 설정함으로써, 내인성 미립자를 최소화할 수 있다. 또한 제조업체는 지정 제조 시설에서 불량 제품 데이터의 경향을 평가하고, 라이프사이클 관리 방식에 따라 최종 제품의 공정 관련 내인성 미립자를 모니터링하고 관리해야 한다.

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).

제품 조성이나 안정성 또는 용기 마개와 관련된 내인성 미립자도 있다(예, API 침전, 유리 박리 또는 단백질-실리콘 오일 상호작용의 결과로 형성되는 미립자). 이와 같은 종류의 미립자는 제품 출하 승인 이후에 형성되고, 제품 보관 시에 크기나 수가 달라질 수 있다. 제조업체는 가속 조건이나 가혹 조건에서 이와 같은 종류의 내인성 미립자가

형성될 리스크를 제품 개발 단계에서 조사하여, 미립자 특성과 시간 경과에 따른 미립자 형성 또는 증가를 파악해야 한다. 이외에도 제품 특이적 미립자의 특성 평가와 모니터링에 적합한 분석 방법을 개발해야 한다. 개발 단계에서 제제 최적화와 용기 마개 스크리닝 시험을 통해 견고한 제품 디자인을 확보하는 것이, 제품 관련 내인성 미립자 형성을 줄이는데 중요하다. 이와 같은 시험에서 확보한 정보를 제품 특이적 검사 절차를 설정하는데 활용할 수 있다(예, 기지의 제품 특이적 내인성 미립자로 시험 키트에 미립자 첨가, 미립자 확인, 부적합 분류).

- **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).

외인성 미립자는 제제의 원료, 용기/마개 또는 제조 설비의 제품 접촉 표면 이외의 다른 곳에서 유래한다. 주사제와 접촉하지 않는 것에서 외인성 미립자가 유래하며, 제품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 외인성 미립자의 존재는 미생물 오염이나 다른 CGMP 문제를 의미할 수 있다. 제조 시설의 부실한 상태(예, 부실한 환경 관리, 설비 디자인/수명/유지관리, 시설 위치/건설/유지관리, 물질/작업자 흐름) 때문에 최종 제품에 외인성 미립자가 발생할 수 있다. 제조 시설은 CGMP 기준에 부합하고, 주사제 제품 제조에 적절한 디자인이어야 한다(21 CFR 파트 211, 서브파트 C, § 211.63, 파트 4 참조).

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.¹⁶

¹⁶ See guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011).

가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제"(2011년 1월)를 참조한다.

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.

다운스트림 제조 단계의 조정에 의존하여 부실한 제품 또는 공정 디자인의 타당성을 제시해서는 안 된다. 대신 개발 단계부터 시작하여 스케일업, 공정 적격성평가 시험, 상업적 제조 전반에 걸쳐, 제조 공정에 품질이 내재되도록 해야 한다. 또한 엄격한 관리 상태 평가, 부실한 공정 성능의 조기 감지, 제품 라이프사이클 전체에 걸친 효과적인 공정 개선을 포함하여 불용성 이물 관리 방법을 확립해야 한다.

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.

선제적으로 리스크에 대처하는 것이 라이프사이클 방식의 불용성 이물 관리에 중요하다. 제품 개발 시에 실시하는 공식 리스크 평가가 공정 이해에 기여하고 지식 관리의 토대를 형성한다. 평가 결과를 활용하여 제품별 생산 관리 대책을 설정하고 미립자에 대한 경고/조치 공정 기준을 명확히 규정한다. 한계 시험을 실시하여 교육 훈련을 받은 작업자가 재현성 있게 검출할 수 있는 불용성 이물의 특성(예, 크기, 형태, 색)을 파악한다. 또한 한계 시험 결과를 토대로 검사 절차를 확립하고 검사 편향을 피하며 제조 공정이 관리 상태임을 제조업체가 확인하는데 활용할 미립자 기준을 설정할 수 있다.

V. 육안 검사 프로그램 관련 고려 사항(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.¹⁷ During injectable

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

예를 들어 USP <1790> 참조.

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.

육안 검사는 주사제 제품에 본질적으로 불용성 이물이 없도록 하기 위한 더 큰 프로그램의 한 부분으로 볼 수 있다. 주사제 제품 개발 시에 제조업체는 제품 검사 절차, 통계적 검체 채취 계획, 적합/부적합 기준, 검사 결과 평가 절차를 확립해야 한다. 다른 제조소나 다른 제품의 검사 절차가 새로운 제품에 적합하지 않을 수 있다.

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.

공정 스케일업을 하거나 계약 제조업체로 이전할 때, 육안 검사 방법을 평가하여 새로운 스케일이나 새로운 제조소에서도 적절하고 유효한지 확인해야 한다. 제품 라이프사이클 동안 획득한 지식에 근거하여 육안 검사 프로그램을 적절하게 조정할 수 있어야 한다. 예를 들어 배치 규모, 제조 공정 또는 조건이 변경되면, 검사 절차 및/또는 분석 방법과 통계 방법을 변경할 필요가 있을 것이다.

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.

검사 이외에도 작업자 교육 훈련과 적격성평가, 그리고 차이 조사(근본 원인 분석, 시정 조치, 예방 조치 포함)를 포함하여 불용성 이물 관리 프로그램을 구비해야 한다.

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.¹⁸ A visual inspection

¹⁸ 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

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.

교육 훈련과 적격성평가를 완료한 작업자, 자동화 검사 기술 또는 이 둘을 조합하여, 각 주사제 제품의 불용성 이물 검사를 실시한다(이하 "전수 검사"). 또한 품질 조직은 각 배치에서 검체를 채취해 AQL 시험을 실시해야 한다. 출하 승인 시점의 해당 배치에 육안 검출 한계에 근접하는 크기 때문에 검출 확률이 낮은 불용성 이물만 존재하도록 보증하는 육안 검사 프로그램이어야 한다. 전수 검사, 통계적 검체 채취, 교육 훈련과 적격성평가, 라이프사이클 방식에 의한 품질 보증, 부적합 시의 조치를 아래에서 설명한다.

A. 100% Inspection

전수 검사

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.

제조업체는 전수 검사를 해야 하며, 이 단계에서 최종 제품에 존재하는 불용성 이물을 검출할 확률이 가장 크다(용기의 투명도를 최대화하기 위하여 라벨 부착 이전에 실시). 제조업체는 편차를 최소화하고 검사 공정의 검출성을 최대화할 수 있게, 육안 검사에 사용하는 설비와 물리적 환경을 설계해야 한다.

Important factors to consider follow.

중요 고려 요소는 다음과 같다.

1. Components and Container Closure Systems

원료 및 용기 마개 시스템

Statistics).

"합격 품질 기준"은 "일련의 연속적인 로트에서 합격 샘플링을 실시해 검사할 때, 최악의 허용 공정 평균에 해당되는 품질 기준"을 의미한다(ASTM E456 "품질 및 통계 관련 표준 용어").

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).

원료나 용기 마개 시스템에서 불용성 이물이 유래할 수 있다. 불용성 이물 관리를 위하여, 제조업체는 원료와 제품 용기(주사제와 접촉하는 의료기기 및 의료기기 구성 요소 포함)의 접수, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 시험, 승인 또는 기각 절차를 구비해야 한다 (§ 211.80; 파트 4도 참조). 이 절차에 따라 원료와 용기/마개를 시험 또는 검사하고, 적절한 경우에 승인을 받고 나서 제조에 사용해야 한다 (§ 211.84). 용기와 마개 때문에 제품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도가 영향을 받아서는 안 된다 (§§ 211.94(a), 600.11(h); 파트 4도 참조)).

2. Facility and Equipment 시설 및 설비

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 기준에 따라, 주사제 제품이 미립자에 오염되지 않게 제조 시설을 설계하고 건설하고 설비를 구비한다. 해당 CGMP 규정은 다음과 같다.

- Buildings and facilities (§§ 211.42 through 211.58 and 600.11).
건물 및 시설 (§§ 211.42 ~ 211.58, 600.11).
- Equipment design, size, and location (§ 211.63).
설비 디자인, 크기, 위치 (§ 211.63)
- Equipment construction (§§ 211.65 and 600.11).
설비 제작 (§§ 211.65, 600.11)
- Equipment cleaning and maintenance (§§ 211.67 and 600.11).

설비 세척 및 유지관리 (§§ 211.67, 600.11)

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

수작업으로 검사하거나 다양한 자동화 검사 기법을 사용해 검사할 수 있다.

- 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.

수동 검사인 경우에 하나 이상의 단색(예, 검정색, 흰색) 배경을 검사대에 구비하여, 적절한 대비 조건을 확보하고 제품 내용물을 최대한 확인할 수 있도록 한다. 검사대의 광도도 최대한의 가시성 확보에 중요하다. 제조업체는 용기 색상, 크기, 형태와 제품 특성을 고려하여 이상적인 광도를 결정해야 한다.

- 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.

반자동 검사인 경우에는 기계가 교육 훈련을 받은 검사자의 시야로 제품을 일정한 속도로 이동시킨다. 부적합 제품을 기계나 손으로 제거한다.

- **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.

자동 검사 기술을 주사제 검사 공정에서 조사의 일환으로 사용하거나, 수동 검사를 대신하여 사용하거나, 추가적인 품질 보증 단계로 사용할 수 있다. 자동화 검사 기술은 다양한 파장과 센서를 이용해, 육안 검사가 어려운 무균 분말, 현탁제 또는 광 보호 주사제에 존재하는 잘 보이지 않는 미립자를 검출할 수 있다.

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.

어떤 기법을 사용하건(수동, 반자동, 자동), 집중을 방해하는 요소와 외인성 빛이 검사 환경에 없어야 하고, 검사 속도의 적격성평가를 실시한다. 철저한 육안 검사가 가능한 검사 속도여야 한다. 제조업체는 별도 장치 또는 일렬로 연결된 장치로 독립적인 검사 작업대를 운영할 수 있다. 별도로 관리되는 불용성 이물 검사 시설이 필요 없는 검사 설비도 있다.

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

수동 검사와 반자동 검사인 경우에 검사자의 편의에 맞춰 검사 환경을 인체공학적으로 설계한다.

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.

반자동 검사와 자동 검사인 경우에, 적절한 성능을 보장할 수 있게 설계된 프로그램 문서에 따라 설비 교정, 검사 또는 점검을 일상적으로 실시하고, 이와 같은 교정 점검과 검사 기록을 구비해야 한다(§ 211.68). 또한 설비 적격성평가를 적절하게 실시한다. 자세한 정보는 섹션 V.C "교육 훈련 및 적격성평가"를 참조한다.

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).

수동 검사와 비교하여 자동 검사 기술은 불용성 이물 검출성을 개선할 수 있다. 사람이 오랜 시간에 걸쳐 반복해서 업무를 할 때보다 기계 편차를 관리하기가 더 용이하기

때문이다. 특정 불용성 이물이 많아야 검출할 수 있는 기술도 있고, 동일한 제품의 수동 검사나 반자동 검사와 비교하여 더 우수한 통계적 신뢰성으로 육안 검사 범위의 하한에 해당되는 수준의 미립자를 검출할 수 있는 것도 있다(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.

자동 검사 기술을 이용해 제품 품질을 더 우수하게 관리할 수 있을 것이다. 수동 검사에서 자동 검사로 변경하는 제조업체는, 공정 조치 기준과 경고 기준을 조정할 필요가 있다. 자동 검사 설비의 평가와 밸리데이션 과정에서 확보한 통계적 공정 및 배치 데이터 분석 결과를 토대로 조정한다.

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.

현재 다양한 자동화 검사 기술이 사용되고 있으며(예, 고속 산업 카메라, 가시 다이오드 어레이, X-선, 근거리 레이더, UV/NIR 분광법), 저마다 장점과 단점이 있다. 하지만 적절하게 구축하여 사용한다면, 육안 검사의 정확성을 크게 개선할 수 있다.

3. *Process*

공정

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.

제조업체는 검사 타당성 시험을 실시해, 불용성 이물 검출성, 개별 검사 기간, 조도, 피로 시간을 평가해야 한다. 적절한 통계 방법을 이용해 과학적으로 이 시험을 하고 분석한다. 시험 결과에 따라 제조업체는 미립자 기준이나 검사 공정을 조정하거나, 때로는 정확성을 개선하고 환자 리스크를 줄이기 위하여 설비를 변경해야 할 필요도 있을 것이다.

Manufacturers must implement written procedures for production and process controls (§ 356 211.100), 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.

제조업체는 육안 검사 공정의 모든 부분을 포함하여, 생산 및 공정 관리 절차 문서를 확립해야 한다 (§ 356 211.100). 검사 제품의 취급(예, 흔들기, 뒤집기, 조명 거리), 휴식 없이 실시하는 최대 검사 기간, 육안 검사 결과에 따라 부적합으로 처리된 제품의 최종 처리와 문서화를 포함하여 절차 문서를 구비한다.

A complete program¹⁹ 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).

불용성 이물 발생을 최소화하고, 관련 주사제 제품 배치를 파악하고, 조사를 효과적으로 실시해 불용성 이물의 출처를 파악할 수 있도록 설계된, 생산 및 공정 관리, 공정 물품 검체 채취 및 시험, 미생물 오염 관리 절차 문서가, 미립자 관리 및 모니터링을 위한 종합 프로그램에 포함되어야 한다 (§§ 211.100, 211.110, and 211.113).

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

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 <790>에 “미립자 관리 및 모니터링을 위한 종합 프로그램이 필수적인 전제 조건”이라고 기술되어 있지만, 이와 같은 종합 프로그램에 대한 설명은 없다.

investigations (see § 211.192).

또한 배치에 본질적으로 불용성 이물이 없는지 확인하기 위해 실시하는 전수 검사에 대한 절차 문서도 갖춰야 한다. 모든 기록서를 해당 규제 기준에 따라 구비해야 한다 (§ 211.188(b)(5); § 600.12도 참고). 절차 문서를 적절하게 구비하면, 불용성 이물의 출처와 양을 더욱 철저하게 이해하고 공정 디자인을 개선하는데 기여할 수 있다. 또한 이해 수준 강화는 더 견고한 미립자 관리 프로그램 구축과 더 철저한 품질 조사를 촉진한다 (§ 211.192).

4. *Special Injectable Product Considerations*

일부 주사제 제품 관련 고려 사항

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.

LVP도 **SVP**와 동일한 수준의 검사를 해야 한다. LVP는 투여되는 제품의 양이 많고 며칠 동안 계속해서 환자에게 투여될 수도 있기 때문에, SVP보다 LVP의 미립자 오염에 따른 환자 리스크가 더 크다. LVP의 포장과 표시 자재(예, 오버랩, 플렉서블 백의 인쇄 정보)가 육안 검사를 방해할 수 있다. 외부 백이 있는 대용량 정맥 백 제품은 특히 검사가 어려울 수 있다. 제조업체는 이들 제품의 전수 검사를 적절하게 하기 위한 대책을 구비해야 한다. 포장 때문에 적합 가시 크기 범위 이내의 미립자를 식별하기 어려운 경우에는, 제품에 본질적으로 불용성 이물이 없음을 확인하기 위하여 파괴 검사를 보완적으로 실시할 필요도 있을 것이다.

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.

불투명한 제품과 용기(예, 동결 건조 분말, 현탁 제품, 유색 바이알)도 육안 검사가 쉽지 않다. 전수 검사 이후에 보완적으로 실시하는 파괴 검사처럼, 이 가이드 문서의 섹션 V.A.2에 기술된 것과 같은 첨단 기술(예, X-선 분광법)을 이용하면 제품 품질을 추가적으로 보증하는데 도움이 될 수 있다. 하지만 전수 검사에 사용되는 기술을 밸리데이션하여 사람이 하는 검사와 비교해 검사 능력이 동등하거나 그 이상임이 확인되면, 보완적인 파괴 검사가 필요하지 않을 수 있다. 제조업체는 특정 제품에 검사 기술이 적합함을 증명하는 타당성 시험을 실시해야 한다.

B. Statistical Sampling

통계적 검체 채취

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.

전수 검사 이후에 통계적으로 타당한 검체 채취 계획, 밸리데이션된 검사 방법, 적절한 허용 기준을 확립하여, 각 제품 배치의 불용성 이물 오염에 대해 설정한 AQL을 충족하는지 확인해야 한다. 이 기준은 USP <1> 및 <790>과 일치한다. 하지만 리스크가 큰 제품인 경우에 더 엄격한 검체 채취 계획과 허용 기준을 설정하는 것이 적절할 수 있다.

A sampling plan allows the user to make a specific statistical quality statement²⁰ about the attribute of interest (e.g., a defect) in a batch based on the sample size

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

통계적 품질 주장의 예는 다음과 같다. "95% 신뢰 수준에서 이 배치의 결함 비율이 X% 이하이다."

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).

검체량과 검체 채취 위치에 근거하여 특정 배치의 관심 대상 특성 요소(예, 결함)에 대하여 통계적 품질 주장을 할 수 있는 검체 채취 계획이어야 한다. 특정 유형의 제품 결함에 대한 리스크에 따라 검체 채취 계획을 세워야 한다. CGMP 규정에 따르면, 제조업체는 주사제 제품 배치가 배치 승인 및 출하의 조건으로서 적절한 규격 및 통계적 품질 관리 기준에 부합함을 확인해야 한다 (§ 211.165).

Manufacturers should quantify the following parameters with respect to design and use of sampling plans²¹:

제조업체는 검체 채취 계획의 디자인 및 활용과 관련해 다음 항목을 규정해야 한다.

- Operating characteristic curves developed for each defect classification or quality attribute that is being tested.
검사 대상 품질 특성 요소나 결함 유형별 검사 특성 곡선.
- Accept/reject criteria, AQL, and unacceptable quality limit (also referred to as rejectable quality limit, limiting quality, or lot tolerance percent defective).
합격/기각 기준, AQL, 부적합 품질 기준(또는 기각 품질 기준, 한도 품질 또는 로트 결함 허용 비율)

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 E2234.²² Firms that wish to propose an alternative minimum standard for

²¹ 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 "AQL에 의해 색인된 속성별 제품 스트림의 샘플링을 위한 표준 기준"과 ASTM E345 "품질 및 통계량 관련 표준 용어"를 참조한다.

²² ASTM E2234 is equivalent to the ANSI/ASQ Z1.4 standards referenced in USP

their specific product should ensure that there is a risk-based justification for the proposed standard.

환자 리스크, 미립자 종류, 미립자 가시성을 저해할 수 있는 제품 및 용기 특성을 고려하여, 통계적 검체 채취 계획을 위한 방법과 허용 기준을 설정한다. 예를 들어 ASTM E2234에 따라 검체 채취 계획과 비파괴/파괴 검사에 대한 적합 AQL을 적절하게 설정할 수 있다. 특정 제품에 대하여 다른 최소 기준을 제시하고자 하는 업체는, 리스크를 바탕으로 해당 기준의 타당성을 제시한다.

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.

전수 검사나 AQL 시에 외인성 미립자가 확인되면, 이는 오물, 무균성 보증 문제 또는 기타 CGMP 위반을 의미하며, 통계적 검체 채취 허용 기준을 충족하더라도 불량 제품으로 간주될 수 있다. 마찬가지로 단일 용기에서 불용성 이물(외인성 또는 내인성)이 많이 검출되면, 제조 공정에 문제가 있다는 의미일 수 있으며, 해당 배치의 조사를 강화하여 추진해야 할 것이다.

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.

보관 검체를 이용해 유통 중인 제품의 적합성을 평가한다면(예, 제품 불만 관련), 해당 시설 및/또는 제품에 대한 과거 데이터 등 추가 요소를 고려하여, 특정 제품 배치의 적합성을 평가해야 한다.

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)에 따라 "모든 시험 방법의 적합성을 실제 사용 조건에서

General Chapters <790> and <1790>.

ASTM E2234는 USP <790>과 <1790>에 기술된 ANSI/ASQ Z1.4와 동등한 것이다.

베리피케이션해야 한다". 또한 제조업체는 각 제품 배치가 출하 승인 및 유통을 위한 최종 규격에 부합함을 확인하는데 사용하는 시험법을 밸리데이션하고 문서화해야 한다(\$ 211.165(e)).

C. Training and Qualification

교육 훈련 및 적격성평가

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)).

인증된 검사자와 적격성평가가 완료된 설비를 투입하여 주사제 제품의 불용성 이물 검사를 실시한다. 검사 작업자(전수 검사와 AQL 검사)의 교육 훈련을 적절하게 실시해야 한다(적절한 경우에 주기적 재교육 또는 재적격성평가 포함)(§§ 211.25, 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).

공식 교육 훈련 및 적격성평가 프로그램은 각 검사자나 자동 검사 기계의 일관된 성능을 촉진하고, 검사자나 기계 사이의 편차를 최소화하는데 도움이 된다(Melchore 2011). 교육 훈련 자료, SOP, OJT 교육 훈련, 시험을 조합하여 프로그램을 구성할 수 있다. 예비 검사자에게 관련 CGMP 기준을 교육하며, 정상 근거리 시력(교정 렌즈를 사용하거나 사용하지 않은 상태)을 갖추고 색각 이상이 없어야 한다(Ricci et al. 1998).

Regarding inspection equipment:

검사 설비 관련:

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

수동 검사 작업대에 맞춰 선정된 배경과 광도의 적격성을 평가한다.

- 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.

특정 바이알 스피인과 벨트 속도에서 반자동 검사 설비의 교정과 적격성평가를 적절하게 실시한다. 또한 결함 제품을 사람이 정확히 검출할 수 있는 조명인지 적격성을 평가한다.

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

자동 검사 기계를 밸리데이션하여 사람이 하는 수동 검사 능력과 동등하거나 그 이상인지 확인한다. 교육 훈련 기준이나 인공 지능 기술을 이용해 자동 검사 기계의 적격성평가를 실시할 수 있다.

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.

작업자 적격성평가와 자동 검사 시스템 밸리데이션에 불용성 이물이 포함된 결함 제품과 정상 주사제 제품을 혼합하여 사용한다(Melchore 2011). 이 시험 세트를 제조하고 품질 보증 담당자가 승인한다. 제조업체는 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 수집한 샘플, 생산 결함을 시뮬레이션하여 만든 샘플 또는 해당 의약품과 제조 공정에서 발생할 가능성이 있는 미립자 종류를 대표하는 것을 구매하여 확보한 샘플로 결함 제품 라이브러리를 만들어야 한다. 품질 보증 담당자는 결함 샘플 라이브러리를 검토하고, 설정된 기준과 비교하여 적절하게 분류되었는지 확인해야 한다. 한계 시험에서 파악된 육안 검출 하한에 해당되는 것도 라이브러리에 포함해야 한다. 새로운 미립자 결함이 파악되면, 분석하여 출처를

확인하고 교육 훈련 라이브러리에 추가한다.

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.

일반적으로 시험 세트의 결함 제품 비율은 10-20퍼센트를 넘지 않도록 하고, 시험 세트의 양은 신뢰할 수 있는 시험 결과를 확보하기에 충분해야 한다. 결함 제품을 시험 세트에 포함시키기 전에 교육 훈련을 받은 검사자가 결함 제품을 검토하여, 정상 조건에서 결함 제품의 불용성 이물이 검출되는지 확인한다. 결함 제품에 관한 정보를 시험 대상자에게 노출시키지 않는다. 적격성평가 시험 시에 조작이나 편향성이 발생하지 않도록, 품질 조직이 시험 세트를 관리한다.

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.

또한 품질 조직은 샘플 시험 세트, 시험 기간, 시험 결과 평가 방법, 시험 결과의 문서화, 인증을 위한 허용 기준, 시험 결과가 부적합인 경우에 취할 조치 사항을 기술한 적격성평가 프로토콜을 작성하고 승인해야 한다. 또한 재적격성평가 시험 방법과 주기도 프로토콜에 명시한다.

D. Quality Assurance Through a Life Cycle Approach

라이프사이클 방식에 의한 품질 보증

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.

공정 성능 및 제품 품질 모니터링 시스템을 통해, 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 공정 관리 정보를 확보한다. 공정 성능 평가 자료(예, 일탈, 공정 결함 결과, 통계적 공정 관리 보고서, 시설 및 설비 고장)에서 제조 시의 관리 상태에 관한 정보를 확보할 수 있다. 제품 품질 지표(예, 안정성 시험 결과, 불만, 반품)는 제품의 미립자가 이상 사례의 원인인지 평가하는데 도움이 될 수 있다. 마찬가지로 FAR과 이상 사례 보고서를 통해 미립자 관련 품질 문제를 파악할 수 있다. 이와 같은 정보를 활용하여 불용성 이물 관리 전략의 효과를 평가한다.

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:

미립자 오염 증가 경향, 새로운 종류의 미립자 확인 또는 경고 기준이나 조치 기준 이상의 미립자 발생은 제품이나 공정 디자인에 문제가 있다는 의미일 수 있다. 예를 들어 다음과 같은 요소 또는 여러 요소가 연관되지 않은 제품 품질을 유발할 수 있다.

- Inadequate controls of components, containers, or closures.
원료, 용기 또는 마개의 부적절한 관리
- A product formulation that is not stable.
안정적이지 않은 제제
- Uncontrolled changes to the manufacturing process.
관리되지 않은 제조 공정 변경
- Equipment and facilities that are not suitable for their intended use.
예정 용도에 적합하지 않은 시설/설비
- Personnel practices that generate particles.
미립자를 발생시키는 작업자 행위

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.

조사를 실시하고 제품 또는 공정 디자인에 결함이 있는 것으로 확인되면, 제품 품질의

재현성과 미립자 감소를 위하여 제품이나 공정을 다시 디자인하는 것이 중요하다.

E. Actions To Address Nonconformance

부적합 발생 시의 조치

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.

제조업체는 검사, 품질 관리 시험, 불만 또는 배치 부적합의 결과로 파악된 품질 차이를 조사하고, 영향을 받았을 가능성이 있는 다른 배치까지 조사를 확대해야 한다 (§§ 211.192, 211.198). 조사 시에 미립자를 파악하고 분류(내인성 또는 외인성)해야 한다. 특정 카테고리의 미립자가 존재한다는 것은 CGMP 문제나 무균 문제를 의미할 수 있기 때문이다.

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).

강화된 검체 채취 계획 채택, 미립자의 유래 파악을 위한 조사, 배치 출하 승인에 미칠 영향의 평가를 포함하여 조사를 진행할 수 있다. 조사를 통해 편차의 출처를 파악하고 적절한 시정 조치와 예방 조치를 설정해야 한다. 또한 미립자 검출의 견고성 개선 방안을 찾아낼 수 있다(예, 전수 검사 또는 AQL 검사 프로그램 개선).

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

다음과 같은 경우에는 제조 검사 결과를 조사해야 한다.

- Individual or total defect limits are exceeded.
개별 또는 전체 결함 기준을 초과한 경우.
- A batch fails to meet AQL limits.
배치가 AQL 기준을 충족하지 못한 경우.

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.

이상 경향도 조사한다. 예를 들어 공정 규격에 적합하지만 제조 공정의 통계적(과거) 경향 기준에 부합하지 않은 배치의 결함 제품 또는 일반적이지 않은 불용성 이물이 들어있는 결함 제품을 조사한다.

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.

적절한 과학적 근거가 있는 경우에 제품 배치를 다시 검사할 수도 있으며, 허용 기준을 강화하여 SOP에 따라 재검사를 실시해야 한다. 비정상적인 결함 수준을 보인 배치의 출하를 위하여 재검사를 1회 이상 실시하는 것을 권장하지 않는다. AQL 재검사에서 부적합을 보인 검체를 계수하고, 다른 제품 검사(예, 전수 검사와 최초 AQL 육안 검사)에서 확인된 부적합 수량을 파악하여, 해당 배치의 최종 제품 수량에서 차지하는 비중을 계산한다.

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)).

리스크를 토대로 재검사 같은 시정 조치의 타당성을 제시하고 품질 조직이 감독하며, 해당 절차 문서에 따라 문서화를 해야 한다 (§ 211.100(b)).

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.

고객 불만을 해당 CGMP 규정에 따라 처리하고 (§ 211.198), 가능하면 미립자의 특성을

파악하고 미립자 출처를 조사하며 시정 조치를 취하고(필요한 경우) 해당 배치의 보관 검체를 분석하여 불용성 이물 오염의 증거를 확인한다.

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.

주사제 제품의 효과성, 안전성, 품질을 보증하는 것이 특히 중요하다. 그러므로 FDA는 총체적인 리스크 기반 방식으로 불용성 이물을 관리할 것을 권장한다. 주사제 제품의 품질 불량을 방지하고 본질적으로 불용성 이물이 없도록 하는데 도움이 되는 다른 관련 CGMP 대책과 함께, 견고한 육안 검사 프로그램을 갖출 필요가 있다.

VI. 참고 문헌(REFERENCES)

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 Grove, 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):1196–588 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.