

### Question:

When performing the USP <788> Particulate Matter in Injections test for a Large Volume Parenteral (LVP), is it acceptable to take the average among the units tested to determine if the batch meets its specification for this attribute?

USP <788> "LVP 주사제의 미립자 시험"을 할 때, 시험 대상 제품의 평균값을 구하여 배치가 규격에 부합하는지 평가해도 되는가?

---

### Answer:

No. It is not acceptable to take the average among the LVP units tested in each batch/lot when following this method because the purpose of this method is to measure and limit intra-batch variability.

안 된다. 이 시험 방법의 목적은 배치내 편차를 측정하고 제한하는 것이므로 각 배치/로트의 시험 대상 LVP 제품별 결과값을 평균 내는 것은 적합하지 않다.

"Particulate matter" refers to small, sub-visible particles. USP <788> provides two tests for detecting such particulates--light obscuration and microscopic assay. Both are generally accepted for use in testing LVPs and small volume parenterals (SVP) for the determination of sub-visible particulate matter. Normally, samples are first tested by the light obscuration method; if the sample fails the specified limits, the microscopic assay method can then be used. However, the microscopic method can be the sole test if there is a documented technical reason or interference from the product under test that would make the light obscuration method unsuitable or the results invalid.

"미립자"는 작고 보이지 않는 입자를 의미한다. USP <788>에 따르면, 미립자 시험 방법이 두 가지 있다(광차폐 계수법과 현미경 분석법). 두 방법은 일반적으로 LVP와 SVP의 불용성 미립자 시험에 사용된다. 우선 검체를 광차폐법으로 시험하고, 지정 기준에 부합하지 않으면 현미경 검사를 한다. 하지만 기술적 이유나 시험 대상 제품의 간섭 때문에 광차폐법이 적합하지 않거나 결과가 유효하지 않은 경우에 유일한 시험 방법은 현미경 검사라 할 수 있다.

Confusion about when averaging data is and is not acceptable is probably due to the sample preparation method for the light obscuration test (USP <788>). At least 2, 5-mL aliquots from each sampled unit or the pooled sample (see below) are to be used in the

particulate count determination, and the results from these aliquots are to be averaged for comparison with the specification. Note that the average is of the results from examining each aliquot and not between units. (The results of the first aliquot examined by light obscuration are to be discarded, and the subsequent aliquots--2 or more--are retained.) Pooling units prior to analysis is permitted only if the volume in each unit is less than 25 mL, in which case 10 or more units may be pooled. If the volume in the SVP or LVP is 25 mL or more per unit, single units are to be examined by this method (USP <788>).

데이터의 평균값 계산이 언제 적절하고 언제 적절하지 않은지에 대해 혼란이 발생하는 것은, 광차폐 시험을 위한 검체 준비 방법 때문이라 볼 수 있다(USP <788>). 각 검체 또는 혼합 검체(아래 참조)에서 최소한 5 mL 분액 2개를 미립자 시험에 사용하며, 이 분액의 시험 결과를 평균 내어 규격과 비교한다. 이때 평균값은 각 분액의 검사 결과에 해당되는 말이며, 여러 제품 검체의 검사 결과에 대한 것이 아니다. (광차폐법으로 검사한 첫 번째 분액의 시험 결과를 버리고 다음 분액(2번 또는 그 이상)의 결과를 취한다.) 각 제품의 용량이 25 mL 미만인 경우에만 분석에 앞서 검체 혼합이 허용되는데, 이때 10개 이상의 검체를 혼합할 수 있다. SVP 또는 LVP의 용량이 제품당 25 mL을 넘는 경우에는 개별 검체를 이 방법으로 검사한다(USP <788>).

Results among the test units cannot be averaged because particulate matter is assumed to be non-uniformly dispersed throughout the lot. The intent of assessing results from each individual unit is to ensure adequate representation of the lot and to detect potential variation within a lot.

미립자는 로트 전체에 걸쳐 비균일하게 분포되어 있을 것으로 추정되므로, 각 검체 시험 결과의 평균값을 구해서는 안 된다. 개별 검체의 결과를 평가하는 목적은, 로트를 적절하게 대표하며 로트 내부의 편차를 확인하기 위해서다.

As to the number of individual units to be tested for LVP and SVP units having a volume of 25mL or more, the USP states that the number of units tested depends on "statistically sound sampling plans," and "sampling plans should be based on consideration of product volume, numbers of particles historically found to be present in comparison to limits, particle size distribution of particles present, and variability of particle counts between units." The USP also suggests that the total number of units tested for any given batch may be less than 10 units (for LVP and pooled SVPs) with proper justification. This is consistent with the CGMP requirement for statistical sampling plans (see 211.165).

25 mL 이상인 LVP와 SVP 제품인 경우에 시험 대상 검체의 수와 관련하여, USP에는 "통계적으로 타당한 검체 채취 계획"에 근거하여 시험 검체의 수를 결정하며 "검체 채취

## Questions and Answers on CGMP for Drugs

---

계획은 제품 용량, 기준과 대비하여 과거에 존재했던 것으로 밝혀진 미립자의 수, 존재하는 미립자의 크기 분포, 개별 제품 사이 미립자 수 편차를 근거로 정한다"고 기술되어 있다. 또한 USP에 따르면 특정 배치의 시험 대상 검체의 수는 적절한 타당성이 있는 경우에 10개 미만(LVP와 혼합 SVP)으로 할 수 있다. 이 부분은 통계적 검체 채취 계획에 대한 CGMP 기준(211.165)과 일치한다.

### References:

- 21 CFR 211.160: General requirements (Laboratory Controls)
- 21 CFR 211.165(c)(d): Testing and release for distribution
- USP General Chapter <788> Particulate Matter in Injections
- FDA Guidance for Industry, 2006, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production