

**Amendments to the Current Good Manufacturing Practice Regulations
for Finished Pharmaceuticals; Final Rule**

GU054a

[Federal Register: September 8, 2008 (Volume 73, Number 174)]

[Rules and Regulations]

[Page 51919-51933]

From the Federal Register Online via GPO Access [wais.access.gpo.gov]

[DOCID:fr08se08-8]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

21 CFR Parts 210 and 211

[Docket No. FDA-2007-N-0379] (formerly Docket No. 2007N-0280)

**Amendments to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished
Pharmaceuticals**

의약품 CGMP 개정

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Final rule.

요약(SUMMARY): The Food and Drug Administration (FDA) is amending certain of its regulations on current good manufacturing practice (CGMP) requirements for finished pharmaceuticals as the culmination of the first phase of an incremental approach to modifying the CGMP regulations for these products. This rule revises CGMP requirements primarily concerning aseptic processing, verification of performance of operations by a second individual, and the use of asbestos filters. We are amending the regulations to modernize or clarify some of the requirements as well as to harmonize them with other FDA regulations and international CGMP standards.

FDA는 완제의약품 CGMP 규정의 점진적 개정을 위한 첫 단계로 완제의약품 CGMP 규정 일부를 개정한다. 주로 무균 공정, 다른 사람에 의한 작업 확인, 그리고 석면 필터 사용과 관련한 CGMP 기준을 개정한다. CGMP 기준 일부를 현대화 또는 명확화하고 다른 FDA 규정 및 국제 CGMP 표준과 조화시킬 목적에서 CGMP 규정을 개정한다.

일자(DATES): This rule is effective December 8, 2008.

이 규정은 2008년 12월 8일자로 시행한다.

문의처(FOR FURTHER INFORMATION CONTACT): Mary Malarkey, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-600), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, 301-827-6190; or
Dennis Bensley, Center for Veterinary Medicine (HFV-140), Food and Drug Administration, 7500 Standish Pl., Rockville, MD 20855, 240-276-8268; or
Brian Hasselbalch, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Ave., rm. 4364, Silver Spring, MD 20993, 301-796-3279.

보충 정보(SUPPLEMENTARY INFORMATION):

Table of Contents(목차)

- I. 배경(Background)**
- II. 최종 규정 요약(Summary of the Final Rule)**
 - A. 무균 공정(Aseptic Processing)*
 - B. 석면 필터(Asbestos Filters)*
 - C. 다른 사람에 의한 확인(Verification by a Second Individual)*
 - D. 기타 변경(Other Minor Changes)*
- III. 규정에 대한 의견과 FDA의 답변(Comments on the Proposed Rule and FDA's Response)**
 - A. 공통 의견(General Comments)*
 - B. 배관(Plumbing)*
 - C. 무균 공정(Aseptic Processing)*
 - D. 석면 필터(Asbestos Filters)*
 - E. 다른 사람에 의한 확인(Verification by a Second Individual)*
 - F. 1996년 개정안에 근거한 기타 변경 사항(Miscellaneous Minor Changes Based on 1996 Proposal)*
- IV. Analysis of Impacts [생략]**
- V. Environmental Impact [생략]**
- VI. Federalism [생략]**
- VII. Paperwork Reduction Act of 1995 [생략]**

I. 배경(Background)

Since the development of the CGMP regulations for drug products in 1962, FDA has balanced the need for easily understood minimum standards with the need to encourage innovation and the development of improved manufacturing technologies. We strive to give manufacturers latitude to determine how to achieve the level of control necessary for CGMP compliance, recognizing that, in some instances, more direction from FDA is necessary to provide a uniform standard to the entire industry, minimize the potential for harm, or achieve some other CGMP objective. We periodically reassess and revise the CGMP regulations to accommodate advances in technology and other scientific knowledge that further safeguard the drug manufacturing process and the public health.

1962년에 의약품 CGMP 규정을 제정한 이래로 FDA는 용이하게 이해할 수 있는 최소 수준의 표준을 제시할 필요성과 제조 기술 개발 및 혁신 촉진 필요성이 균형을 이루도록 노력했다. 때로는 업계 전체에 통일된 표준을 제공하거나 위해 가능성을 최소화하거나 일부 다른 CGMP 목적을 달성하기 위해 FDA가 적극적으로 방향을 제시할 필요가 있음을 인정하면서도, CGMP 준수에 필요한 관리 수준의 달성 방법은 제조업체가 자율적으로 결정하도록 했다. FDA는 의약품 제조 공정과 공중 보건 보호를 더욱 강화하는 기술 및 기타 과학 지식의 발달에 맞춰 CGMP 규정을 주기적으로 재평가하고 개정한다.

In 1996, as part of this reassessment process, we proposed to: (1) Amend certain requirements of the CGMP regulations for finished pharmaceuticals to clarify certain manufacturing, quality control, and documentation requirements and (2) ensure that the regulations more accurately encompassed current industry practice (61 FR 20104, May 3, 1996) (1996 proposed rule). Subsequently, as a part of the risk-based Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century initiative, we created a CGMP Harmonization Analysis Working Group (CGMP Working Group) to analyze related CGMP requirements in effect in the United States and internationally, including those related to quality systems. The CGMP Working Group compared parts 210 and 211 (21 CFR parts 210 and 211) with the CGMPs of the European Union (EU), as well as other FDA regulations (e.g., the Quality Systems Regulation, 21 CFR part 820) to identify the differences and consider the value of supplementing or changing the current regulations. Based on the CGMP Working Group's analysis, we decided to take an incremental approach to modifying parts 210 and 211.

1996년에 이러한 재평가의 일환으로 FDA는 (1) 일부 제조, 품질 관리, 문서화 기준을 명확히 하는 방향으로 완제 의약품 CGMP 기준 일부를 개정하고, (2) CGMP 규정이 현행 업계 업무 방식을 더 정확하게 반영하도록 하는 방안을 제시했다(61 FR 20104, 1996년 5월

3일)(1996년 규정안). 이후 "21세기 리스크 기반 의약품 CGMP 프로젝트"의 일환으로 FDA는 "CGMP 조화 분석 실무 그룹"(CGMP 실무 그룹)을 구성하여, 품질 시스템 관련 기준을 포함하여 현재 미국과 국제 사회의 CGMP 기준을 분석했다. CGMP 실무 그룹은 파트 210과 211(21 CFR 파트 210과 211)을 EU CGMP와 기타 FDA 규정(예, 21 CFR 파트 820의 QSR)과 비교하여, 차이점을 파악하고 현행 규정의 보완 또는 변경 방안을 검토했다. CGMP 실무 그룹의 분석 결과를 토대로, FDA는 파트 210 및 211을 점진적으로 개정하기로 결정했다.

Because of this change in approach, we decided not to finalize the 1996 proposed rule. On December 4, 2007, we published a document withdrawing the 1996 proposed rule (72 FR 68111) (the December 2007 proposed rule). On the same date, we published a direct final rule (72 FR 68064) and companion proposed rule (72 FR 68113) to clarify and modernize certain provisions of the CGMP regulations. The comment period for the direct final rule closed on February 19, 2008. On April 4, 2008, we published a document withdrawing the direct final rule because we received significant adverse comments (73 FR 18440). In the document withdrawing the direct final rule, we explained that the comments received would be considered under our usual procedures for notice and comment in connection with the notice of proposed rulemaking that was published as a companion to the direct final rule.

이와 같은 결정에 따라 FDA는 1996년 규정안의 마무리 작업을 하지 않기로 했다. 2007년 12월 4일 FDA는 1996년 규정안의 철회를 공표했다(72 FR 68111)(2007년 12월 규정안). 또한 같은 날에 FDA는 CGMP 규정 가운데 일부 조항을 현대화하고 명확히 하기 위하여 직접 최종 규정(72 FR 68064)과 부수 규정안(72 FR 68113)을 공표했다. 직접 최종 규정에 대한 의견을 2008년 2월 19일까지 접수했다. 2008년 4월 4일 FDA는 이 직접 최종 규정의 철회를 공표했는데, 부정적인 의견이 상당히 많았기 때문이었다(73 FR 18440). 직접 최종 규정의 철회를 공표한 문서를 통해 FDA는, 직접 최종 규정과 함께 공표되었던 규정안의 공고와 관련된 의견 및 공고의 통상적 처리 절차 시에 앞서 접수한 의견을 검토하겠다고 밝혔다.

After careful consideration of all comments received, we are now publishing this final rule. The final rule represents the culmination of the first increment of modifications to parts 210 and 211.

접수된 모든 의견을 신중하게 검토했고, 이제 FDA는 이 최종 규정을 공표한다. 이 최종 규정은 파트 210과 211의 첫 번째 점진적 개정의 결과물에 해당된다.

II. 최종 규정 요약(Summary of the Final Rule)

The final rule revises the drug CGMP regulations primarily in three areas: Aseptic processing,

use of asbestos filters, and verification of operations by a second individual.

의약품 CGMP 규정 가운데 3개 부분(무균 공정, 석면 필터 사용, 다른 사람에 의한 작업 확인)을 개정한다.

A. 무균 공정(Aseptic Processing)

The final rule revises Sec. 211.113(b) to clarify that required written procedures designed to prevent microbiological contamination of sterile drug products must include procedures on the validation of all aseptic processes in addition to sterilization processes. Other changes related to aseptic processing include the following:

섹션 211.113(b)를 개정하여, 무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서에 멸균 공정 이외에도 모든 무균 공정의 밸리데이션에 관한 절차가 포함되어야 함을 명확히 했다. 무균 공정 관련 기타 변경 사항은 다음과 같다.

Revised Sec. 211.67(a) requires that equipment and utensils be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized "and/or sterilized" at appropriate intervals to prevent malfunction or contamination. This change recognizes that for sterile drug products, sterilization (sometimes in addition to sanitization) is appropriate.

개정된 섹션 211.67(a)는 오작동이나 오염 방지를 위하여 설비와 기구를 적절한 주기로 세척하고 유지 관리하며, 의약품 특성을 감안하여 적절하게 위생 처리 "및/또는 멸균"할 것을 요구한다. 이 변경은 무균 의약품인 경우에 멸균(때로는 위생 처리에 추가하여)이 적절함을 인정한 것이다.

Revised Sec. 211.84(d)(6) requires microbiological tests before use of each lot of a component, drug product container, or closure "with potential for microbiological contamination" that is objectionable in view of its intended use, consistent with longstanding agency interpretation of this regulation.

개정된 섹션 211.84(d)(6)은 예정 용도 관점에서 부적절한 "미생물에 오염될 가능성이 있는" 원료, 의약품 용기, 마개 각 로트를 사용하기 전에 미생물 시험을 하도록 요구하며, 이는 FDA가 오랫동안 이 규정을 해석했던 방식과 일치한다.

Revised Sec. 211.94(c) requires validation of depyrogenation processes for drug product containers and closures, consistent with longstanding industry practice and agency interpretation of this regulation.

개정된 섹션 211.94(c)는 의약품 용기와 마개의 발열성물질 제거 공정을 밸리데이션할 것을

요구하는데, 이는 이 규정에 대한 FDA의 해석과 업계의 오랜 업무 방식과 일치한다.

Revised Sec. 211.110(a) adds bioburden testing to the list (which is not all-inclusive) of in-process control procedures relating to the sampling and testing of in-process materials, which again is consistent with industry practice.

개정된 섹션 211.110(a)에서는 공정 물품의 검체 채취 및 시험과 관련된 (모든 사항을 포함하고 있지는 않은) IPC 리스트에 바이오버든 시험을 추가하며, 이 역시 업계의 업무 방식과 일치한다.

B. 석면 필터(Asbestos Filters)

We revised Sec. 210.3(b)(6) and 211.72 to eliminate provisions permitting limited use of asbestos-containing filters used in processing injectable drug products. We had proposed to simply delete references to asbestos filters in these provisions. However, in response to comments, we also added to Sec. 211.72 the statement "The use of an asbestos-containing filter is prohibited." Also in response to comments, we revised Sec. 211.72 to reflect appropriate technical standards for non-fiber-releasing filters.

섹션 210.3(b)(6)과 211.72를 개정하여, 석면 함유 필터를 주사제 의약품 제조에 제한적으로 사용할 수 있게 허용한 조항을 삭제했다. 처음에는 이 조항에서 석면 필터 관련 표현을 삭제하고자 했다. 하지만 여러 의견을 감안하여 섹션 211.72에 다음 문장을 추가했다. "석면 함유 필터의 사용을 금지한다." 또한 여러 의견을 감안하여 섬유 비방출 필터에 관한 적절한 기술 표준을 반영해 섹션 211.72를 개정했다.

C. 다른 사람에 의한 확인(Verification by a Second Individual)

The final rule makes several changes to the regulations to acknowledge, consistent with our longstanding interpretation, that certain operations may be performed by automated equipment and verified by a person, rather than one person performing an operation and another person verifying that the operation was correctly performed. In particular, we added new paragraph (c) to Sec. 211.68 stating that automated equipment used to perform operations addressed in Sec. Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements in those sections for the performance of an operation by one person and checking by another person if the equipment is used in conformity with Sec. 211.68 and one person checks that the operations are properly performed. In response to comments, we revised the paragraph to minimize the possibility that the provision might be misinterpreted

as requiring a person to repeat by hand all calculations performed by automated equipment. 오랫동안 FDA가 유지했던 해석 방식에 따라, 일부 특정 작업을 한 사람이 실행하고 그 작업이 정확하게 실행되었음을 다른 사람이 확인하는 방식 이외에도, 자동화 장비로 작업을 수행하고 이를 사람이 확인하는 방식을 인정하는 방식으로 개정했다. 특히 섹션 211.101(c) 또는 (d), 211.103, 211.182, 또는 211.188(b)(11)의 작업에 사용되는 자동화 설비는, 211.68에 적합하게 그 설비를 사용하고 작업이 적절하게 실행되었음을 사람이 점검한다면, 한 사람이 작업을 실행하고 다른 사람이 점검하도록 한 이들 섹션의 기준을 충족시킬 수 있음을 명시한 새로운 조항인 (c)를 211.68에 추가했다. 여러 의견을 감안하여, 이 조항이 사람으로 하여금 자동화 설비가 수행한 모든 계산을 수작업으로 반복할 것을 요구하는 것으로 오해될 가능성을 최소화하는 방향으로 개정했다.

In accordance with the addition of Sec. 211.68(c), we are adopting corresponding changes to the following provisions:

섹션 211.68(c)의 추가에 따라 다음 조항도 그에 맞춰 변경했다.

- Section 211.101(c) and (d) (concerning charge-in of components and containers),
섹션 211.101(c)와 (d)(원료 및 용기 투입 관련 부분)
- Section 211.103 (calculation of yields),
섹션 211.103(수율 계산)
- Section 211.182 (equipment cleaning and maintenance), and
섹션 211.182(설비 세척 및 유지관리)
- Section 211.188(b)(11) (batch production and control records).
섹션 211.188(b)(11)(배치 생산 및 관리 기록서)

D. 기타 변경(Other Minor Changes)

In addition to the revisions to the regulations previously noted, we have made minor revisions to the following provisions to provide greater clarity without changing meaning or intent:

앞서 설명한 규정 개정 이외에도, 의미나 취지를 변경하지 않고 보다 명확히 하는 차원에서 다음 조항을 일부 개정했다.

- Section 211.82(b) (storage of components, containers, and closures),
섹션 211.82(b)(원료, 용기, 마개의 보관)
- Section 211.84(c)(1) and (d)(3) (collection and testing of samples of components, containers, and closures), and

섹션 211.84(c)(1)과 (d)(3)(원료, 용기, 마개의 검체 채취 및 시험)

- Section 211.160(b)(1) (laboratory controls for determining conformity to specifications).

섹션 211.160(b)(1)(규격 부합 여부 판단을 위한 시험 관리)

III. 규정안에 대한 의견과 FDA의 답변(Comments on the Proposed Rule and FDA's Response)

We received comments on the proposed rule from drug and biologic manufacturers, industry associations, consultants, and other interested persons. A summary of the comments received and our responses follow. We first respond to comments of a general nature and then to comments on the five topics set forth in the preamble of the direct final rule.

의약품 및 생물학적제제 제조업체, 업계 단체, 컨설턴트, 기타 관련자로부터 규정안에 대한 의견을 접수했다. 접수된 의견과 그에 대한 FDA 답변을 아래에 요약했다. 먼저 공통적인 성격의 의견부터 살펴보고, 다음에는 직접 최종 규정 전문에 제시된 5개 주제에 대한 의견을 정리한다.

To make it easier to identify comments and our responses, the word "Comment," in parentheses, appears before the comment's description, and the word "Response," in parentheses, appears before our response. We have numbered each comment to help distinguish between different comments. Similar comments are grouped together under the same number if the same response would be given for each. The number assigned to each comment is purely for organizational purposes and does not signify the comment's value or importance or the order in which it was received.

의견과 FDA 답변을 보다 용이하게 구분하기 위해, "의견"을 괄호로 표시하고 그 의견에 대해 설명한다. 그리고 "답변"을 괄호로 표시하고 FDA 답변을 제시한다. 의견마다 번호를 부여하여 여러 의견을 구분했다. 답변이 동일한 유사 의견은 같은 번호로 함께 묶었다. 각 의견에 부여한 번호는 순전히 정리를 위한 것이며, 그 자체가 의견의 가치나 중요도, 또는 접수 순서를 의미하지 않는다.

A. 공통 의견(General Comments)

(Comment 1) One comment stated that it will be very important for FDA to ensure clarity and consistency in the understanding of the final rule among agency staff, including both product reviewers and CGMP inspectors, to minimize different interpretations and applications of these

regulations.

(의견 1) 이 규정의 해석과 적용에 있어서 의견 차이를 최소화하기 위해, 제품 심사자와 CGMP 실사자를 포함하여 FDA 내부적으로 최종 규정의 이해에 있어서 일관성과 명확성을 확보하는 것이 매우 중요하다고 지적인 의견이 한 건 있었다.

(Response) We agree that it is important that FDA employees who perform application reviews, as well as conduct CGMP inspections and other compliance activities, understand these regulations and apply them in a consistent manner in the performance of their duties. Therefore, we will take appropriate steps to ensure that agency staff receive adequate training regarding the new regulations.

(답변) 신청 문서 심사자와 CGMP 실사자, 기타 규제 감시자 등 FDA 담당자가 이 규정을 제대로 이해하고 업무 수행 시에 일관된 방식으로 적용하는 것이 중요하다는 점에 동의한다. 그러므로 FDA 담당자를 상대로 새로운 규정에 대한 교육을 적절하게 실시할 예정이다.

(Comment 2) One comment stated that we should not withdraw the 1996 proposed rule because it contained many good features with respect to test method validation and the out-of-specification test result problem. The comment maintained that the guidance for industry entitled "Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production" (71 FR 60158, October 12, 2006) is not helpful to people working with biological drugs and other products. Another comment stated that the December 2007 proposed rule should have incorporated many of the changes in the 1996 proposed rule regarding such matters as validation, quality control unit responsibilities, batch failure investigations, and stability samples because they involve some of the most common CGMP deficiencies.

(의견 2) 1996년 개정안은 시험 방법 밸리데이션 및 OOS 시험 결과 문제와 관련하여 좋은 기준을 많이 포함하고 있으므로 이 개정안을 철회해서는 안 된다는 의견이 한 건 있었다. 또한 "OOS 시험 결과의 조사"라는 제목의 업계 가이드 문서(71 FR 60158, 2006년 10월 12일)는 생물학적 의약품과 기타 제품 관련 종사자에게는 도움이 되지 않는다고 주장했다. 이외에도 밸리데이션, QCU의 책임, 배치 이상 조사, 안정성 검체 등과 관련한 1996년 개정안의 많은 부분을 2007년 12월 규정안에 포함시켜야 한다는 의견이 있었다. 이러한 부분이 가장 대표적인 CGMP 위반 사항이기 때문이라고 했다.

(Response) As we stated in the December 4, 2007, document, we withdrew the 1996 proposed rule because we concluded that, given our new approach to CGMP under the 21st century initiative, it would be preferable to revise the CGMP regulations incrementally rather than in

a one-time, comprehensive fashion. Furthermore, we believe that it is appropriate to reevaluate some of the matters considered in the 1996 proposed rule in light of recent scientific and technological advances. We appreciate the comments' interest in the specified CGMP issues, and we will consider these issues in future phases of our CGMP modernization efforts.

2007년 12월 4일자 문서에서도 밝혔듯이, FDA의 새로운 21세기 CGMP 추진 방향을 감안하면 한번에 포괄적으로 개정하는 방법보다 CGMP 규정을 점진적으로 개정하는 것이 바람직하다는 결론을 내렸기 때문에 1996년 개정안을 철회했다. 또한 최근 과학/기술 발달을 감안하여 1996년 개정안의 일부를 재평가할 필요가 있다고 보았다. 이 의견에서 보여 준 특정 CGMP 이슈에 대한 관심을 존중하며, 이 부분은 이후 CGMP 현대화 작업 시에 다룰 예정이다.

(Comment 3) One comment encouraged FDA to consider other CGMP regulations that need modernization or clarification, or are no longer necessary due to technological advances, such as aspects of 21 CFR 610.12 concerning the requirements for bulk sterility testing and allowance for sterility retesting for biological products.

(의견 3) 기술 발달에 따라 더 이상 필요하지 않거나 현대화 또는 명확화가 필요한 기타 CGMP 규정도 FDA가 검토할 필요가 있다는 의견이 한 건 있었는데, 생물학적 제품의 무균 재시험 허용 및 벌크 무균 시험 기준에 관한 21 CFR 610.12를 예로 들었다.

(Response) We appreciate the comment's interest in modernizing CGMP regulations. As previously stated, this final rule represents only our first step in updating the drug CGMP regulations to reflect current industry practice and harmonize the regulations with international CGMP requirements. We will consider other aspects of CGMP in future rulemaking proceedings.

(답변) CGMP 규정의 현대화와 관련하여 이 의견에서 보여 준 관심에 감사한다. 앞서 설명한 바와 같이, 이 최종 규정은 현행 업계 업무 방식을 반영하고 국제 CGMP 기준과 조화시키기 위한 의약품 CGMP 규정 개정의 첫 단계에 불과하다. 앞으로 다른 CGMP 부분도 검토할 예정이다.

B. 배관(Plumbing)

Section 211.48(a) requires that potable water be supplied under continuous positive pressure in a plumbing system free of defects that could contribute contamination to any drug product. It further requires that potable water meet the standards established by the U.S. Environmental

Protection Agency (EPA) for primary drinking water in 40 CFR part 141. Proposed Sec. 211.48(a) would have deleted the requirement that the potable water used in a plumbing system meet EPA's standards for primary drinking water, and instead required that the water be "safe for human consumption." This proposed revision was intended to improve harmonization with foreign regulations (particularly those of the EU and Japan) and to make the U.S. regulation more consistent with the United States Pharmacopeia standard. In the preamble of the direct final rule, we stated that the revised requirement could be met by compliance with the standards in the EPA regulations or in the current regulations of the EU or Japan for potable water used to prepare water for pharmaceutical purposes.

섹션 211.48(a)에 따르면, 음용수는 어떠한 의약품도 오염시킬 문제가 없는 배관 시스템을 통하여 연속 양압 조건에서 공급해야 한다. 또한 음용수는 40 CFR 파트 141에 규정된 미국 EPA의 먹는물 기준에 부합해야 한다. 섹션 211.48(a) 개정안에서는 배관 시스템의 음용수가 EPA의 먹는물 기준에 부합해야 한다는 기준을 삭제하고, "사람 섭취에 안전"해야 한다는 기준으로 대체했다. 이는 외국 규정(특히 EU와 일본 규정)과 조화를 추구하고 미국 규정이 USP 기준과 일관성을 갖도록 하기 위한 것이었다. 앞서 발행한 직접 최종 규정의 전문을 통해, 제약 용수 제조에 사용되는 음용수에 대한 EU 또는 일본의 현행 규정이나 EPA 규정에 제시된 기준을 충족한다면 이 개정 기준에 부합할 수 있다고 밝혔다.

(Comment 4) Four comments objected to the proposed change. Among other things, the comments stated that the standard of "safe for human consumption" is not sufficiently prescriptive.

(의견 4) 변경안을 반대한 의견이 4건 있었다. 이들은 무엇보다도 "사람 섭취에 안전"하다는 표현은 규정으로써 충분하지 못하다고 지적했다.

(Response) Because of the comments received and other considerations, we have decided not to revise Sec. 211.48(a) at this time. We will address the issue of standards for water used in a facility's plumbing system when we consider proposing regulations for water used as a drug product component in the next phase of our CGMP initiative.

(답변) 접수된 의견과 다른 사항을 감안하여, 현재는 섹션 211.48(a)를 개정하지 않기로 결정했다. 다음 단계에 의약품 원료로 사용되는 용수에 관한 규정을 검토할 때, 이 배관 시스템의 용수에 관한 기준 문제를 다시 다룰 예정이다.

C. 무균 공정(Aseptic Processing)

In the proposed rule, we sought to amend several regulations on aseptic processing to reflect

current industry standards and practices. Some of the proposed revisions would also affect other types of processes and operations. We noted that the proposed changes would not affect the applicability of the guidance for industry entitled "Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing--Current Good Manufacturing Practice" (Aseptic Processing Guidance), issued on October 4, 2004 (69 FR 59258).

현행 업계 표준과 업무 방식을 반영하여 무균 공정에 관한 여러 규정을 개정하고자 했다. 개정 사항 가운데 일부는 다른 종류의 공정과 작업에도 영향을 줄 수 있다. 2004년 10월 4일 발행된 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP"(무균 공정 가이드라인)(69 FR 59258)의 적용에 변경안이 영향을 주지 않을 것으로 파악되었다.

1. 설비 세척 및 유지관리(Equipment Cleaning and Maintenance)(Sec. 211.67(a))

The version of Sec. 211.67(a) amended by this final rule stated: "Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and sanitized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements." We proposed to add the phrase "and/or sterilized" after the word "sanitized" in Sec. 211.67(a) to reflect the fact that sterilization is appropriate for sterile drug products.

이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.67(a)는 다음과 같다. "설비와 기구를 적절한 주기로 세척하고 유지 관리하며 위생 처리하여, 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도를 공식 기준 또는 기타 설정 기준 이상으로 변화시킬 가능성이 있는 오염이나 오작동을 방지해야 한다." 개정안은 무균 의약품인 경우에 멸균이 적절함을 반영하여, "위생 처리" 다음에 "및/또는 멸균"을 추가했다.

On our own initiative, we have revised Sec. 211.67(a) to state that equipment and utensils shall be cleaned, maintained, "and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals * * *." This revision does not alter the meaning of the proposed rule change, but clarifies that for some equipment and utensils used in the production of certain drug products, sanitization is appropriate; for other equipment and utensils, sterilization is appropriate; and for still others, both sanitization and sterilization are appropriate.

FDA 자체 판단에 따라 섹션 211.67(a)를 개정하여, 설비와 기구를 적절한 주기로 세척하고 유지 관리하며 "의약품 특성을 감안하여 적절하게 위생 처리 및/또는 멸균"하도록 했다. 이렇게 개정되어도 원래 의미는 달라지지 않지만, 위생 처리가 더 적절한 의약품 생산 설비와 기구도 있고 멸균이 적절한 설비와 기구도 있으며 위생 처리와 멸균이 모두 필요한

것도 있음을 명확히 했다.

(Comment 5) One comment stated that it is not appropriate to address sterilization in Sec. 211.67(a). Instead, the comment recommended that a reference to sterilization of equipment and utensils be added to Sec. 211.113(b), which requires the adoption of written procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile.
(의견 5) 섹션 211.67(a)에서 멸균을 언급하는 것은 적절하지 않다는 의견이 한 건 있었다. 대신 설비와 기구의 멸균 부분을, 무균 의약품의 미생물학적 오염 방지를 위한 절차 문서의 채택을 요구하는 섹션 211.113(b)에 넣자고 했다.

(Response) We do not agree with the comment because, as previously noted, equipment and utensils used in the production of sterile drug products must be sterilized, not merely sanitized. In addition, we have revised Sec. 211.113(b) as discussed in section III.C.5 of this final rule.

(답변) 이 의견에 동의하지 않는다. 앞서 밝힌 바와 같이 무균 의약품 생산에 사용되는 설비와 기구는 단순히 위생 처리하는 것이 아니라 멸균해야 하기 때문이다. 또한 이 최종 규정의 섹션 III.C.5에서 설명한 바와 같이 섹션 211.113(b)도 개정했다.

(Comment 6) One comment suggested that we could simplify the language in this regulation by changing the phrase "beyond the official or other established requirements" to "beyond the established (or other official) requirements."

(의견 6) "공식 기준 또는 기타 설정 기준 이상으로"를 "설정(또는 기타 공식) 기준 이상으로"로 바꿔, 이 규정의 표현을 단순화시키는 것이 어떠냐는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not believe that the suggested change simplifies the current phrase, which we believe is clear. Therefore, we do not believe that the suggested change is necessary.

(답변) 그렇게 바꾼다고 문구가 단순화된다고 생각하지 않으며, 현재 표현이 더 명확하다고 본다. 그러므로 이와 같은 변경이 필요하다고 생각하지 않는다.

(Comment 7) One comment stated that Sec. 211.67(a) should not apply to the production of medical gases because most medical gas manufacturing lines are product-specific, closed systems that are not subject to cleaning or sanitation as part of an established periodic cycle, but instead are specially cleaned to be "oxygen ready" and carefully handled in accordance with established procedures. The comment maintained that additional cleaning efforts beyond the initial cleaning regimen substantially increase the risk of introducing contaminants into

the system. Therefore, the comment stated, it is not necessary to require cleaning of equipment at "appropriate intervals" for medical gas manufacturing. The comment suggested that, alternatively, it might be appropriate for the agency to state that medical gases may represent unique circumstances that will be reflected in a separate guidance.

(의견 7) 의료용 가스 생산에 섹션 211.67(a)를 적용하지 말아야 한다는 의견이 한 건 있었다. 대다수 의료용 가스 제조 라인에 제품 특이적이고 폐쇄형 시스템이어서 확립된 주기적 사이클의 일환으로 세척이나 위생 처리를 하지 않으며, 대신 확립된 절차 문서에 따라 특별 세척을 통해 "산소 준비 상태"로 만들고 신중하게 취급하기 때문이라고 주장했다. 또한 초기 세척 활동 이상의 추가적인 세척은 오염물이 유입될 리스크를 실질적으로 증가시킨다고 주장했다. 그러므로 의료용 가스 제조 설비를 "적절한 주기"로 세척하라는 기준은 불필요하다는 것이다. 아니면 의료용 가스는 독특한 상황에 해당되므로 별도 가이드라인에서 다룬다는 점을 FDA가 밝히는 것이 적절하다고 제안했다.

(Response) We decline to exempt medical gases from the requirements of Sec. 211.67(a) as recommended because this would exceed the scope of our proposed change to clarify that sterilization is appropriate for sterile drug products and would instead focus on whether there is any need for periodic cleaning of medical gas systems. We might consider in a future CGMP rulemaking whether it is appropriate to revise Sec. 211.67(a) to address its application to medical gases.

(답변) 섹션 211.67(a)의 적용 대상에서 의료용 가스를 제외하자는 의견을 수용할 수 없다. 이 부분은 무균 의약품인 경우에는 멸균이 적절하다는 점을 명확히 하는데 중점을 둔 이번 개정의 범위를 벗어나는 의견이며, 의료용 가스 시스템의 주기적 세척이 필요한지 여부에 초점을 맞춘 것이기 때문이다. 섹션 211.67(a)를 의료용 가스에 적용하는 부분은 다음에 검토해 보겠다.

2. 원료, 의약품 용기, 마개 로트의 미생물 시험(Microbiological Testing of Objectionable Lots of Components, Drug Product Containers, and Closures)(Sec. 211.84(d)(6))

The version of Sec. 211.84(d)(6) amended by this final rule stated: "Each lot of a component, drug product container, or closure that is liable to microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use." We proposed to change the phrase "that is liable to microbiological contamination" to "with potential for microbiological contamination."

이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.84(d)(6)은 다음과 같다. "예정 용도 관점에서

부적절한 미생물에 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용기, 마개 각 로트를 사용하기 전에 미생물 시험을 실시한다." 여기서 "미생물에 오염되기 쉬운"을 "미생물에 오염될 가능성이 있는"으로 바꾸고자 했다.

(Comment 8) One comment stated that the proposed change was unnecessarily restrictive and might lead to testing every lot when the risk of microbial contamination is low and the impact on the intended use is insignificant. This comment suggested replacing "that is liable to microbial contamination" with "prone to microbial contamination." One comment stated that the proposed change could make it more difficult for drug manufacturers to replace a less effective, quality control-based inspection and test method with a more modern and effective quality audit method. The comment stated that because the bioburden of dry items such as vials and stoppers is often heterogeneous, improved assurance of this quality attribute is better achieved through the audit, selection, and control by the manufacturers of these items. This comment maintained that knowledge of and control over the manufacturing processes for containers and closures might fall short of justifying that those products do not have a "potential for contamination."

(의견 8) 개정안은 불필요하게 제한적이며 미생물 오염 리스크가 낮고 예정 용도에 미치는 영향이 크지 않은 경우에도 모든 로트를 시험해야 할 수 있다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 그러면서 "미생물에 오염되기 쉬운"을 "미생물 오염 경향이 있는"으로 바꾸자고 제안했다. 또한 개정안과 같이 한다면 의약품 제조업체 입장에서는 효과가 적은 품질 관리 기반 검사 및 시험 방법을 보다 효과적인 최신 품질 감사 방법으로 바꾸기가 더 어려워질 것이라고 주장한 의견이 한 건 있었다. 바이알과 마개 같은 건조 상태인 물품의 바이오버든은 균질하지 않은 경우가 많으므로, 제조업체가 이들 물품의 감사, 선정, 관리를 통해 이 품질 특성 요소를 더 바람직하게 보증할 수 있다고 주장했다. 그러면서 용기와 마개의 제조 공정에 대한 지식과 관리로는 이들 제품이 "오염 가능성"이 없다고 타당하게 증명하기에 부족할 것이라고 주장했다.

(Response) We decline to adopt the recommended change to Sec. 211.84(d)(6) from "that is liable to microbial contamination" to "prone to microbiological contamination." We believe that our proposed change to "with potential for microbiological contamination" clarifies our longstanding interpretation of the regulation that each lot of component, drug product container, or closure that is susceptible to contamination must undergo microbiological testing before use. Therefore, we have revised Sec. 211.84(d)(6) to refer to components, containers, or closures "with potential for microbiological contamination" as proposed.

(답변) "미생물에 오염되기 쉬운"을 "미생물 오염 경향이 있는"으로 섹션 211.84(d)(6)을

바꾸자는 제안을 거부한다. "미생물 오염 가능성이 있는"으로 바꾸는 것이, 오염되기 쉬운 원료, 의약품 용기 또는 마개 각 로트를 사용하기 전에 미생물 시험을 해야 한다고 오랫동안 이 규정을 FDA가 해석했던 방식을 명확히 한다고 생각한다. 그러므로 "미생물 오염 가능성이 있는" 원료, 용기 또는 마개로 섹션 211.84(d)(6)을 개정한다.

3. 의약품 용기 및 마개의 발열성물질 제거 공정 밸리데이션(Validation of Depyrogenation of Drug Product Containers and Closures)(Sec. 211.94(c))

The version of Sec. 211.94(c) amended by this final rule stated: "Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to assure that they are suitable for their intended use." In the preamble to the direct final rule, we stated that it has been longstanding industry practice to validate the sterilization and depyrogenation processes used for drug product containers and closures to ensure consistent removal of microbial contamination and pyrogens or endotoxins. Therefore, we proposed to add a provision to Sec. 211.94(c) requiring the validation of these depyrogenation processes.

이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.94(c)는 다음과 같다. "의약품 용기와 마개는 깨끗해야 하며, 의약품 특성에 따라 필요한 경우에는 멸균하고 발열성 물질 제거 처리를 하여, 예정 용도에 적합하도록 해야 한다." 직접 최종 규정 전문에서, 미생물 오염과 발열성물질 또는 엔도톡신의 일관된 제거를 위하여 의약품 용기와 마개의 멸균과 발열성물질 제거 공정을 밸리데이션하는 것이 업계의 오랜 업무 방식임을 밝혔다. 그러므로 발열성물질 제거 공정의 밸리데이션을 요구하는 방향으로 섹션 211.94(c)를 개정하기로 했다.

(Comment 9) One comment suggested that we require validation of "sterilization" as well as depyrogenation processes.

(의견 9) 발열성물질 제거 공정 이외에도, "멸균" 공정의 밸리데이션을 요구해야 한다는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not believe that the suggested change is needed because Sec. 211.113(b) already requires validation of sterilization processes for the prevention of microbiological contamination of drug products purporting to be sterile.

(답변) 이러한 변경이 필요하다고 생각하지 않는다. 무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 멸균 공정의 밸리데이션을 섹션 211.113(b)에서 이미 요구하고 있기 때문이다.

(Comment 10) Four comments objected to the requirement in existing Sec. 211.94(c) because it requires depyrogenation of components based on the nature of the drug and does not take into account the fact that some containers and closures are inherently nonpyrogenic, have been qualified not to require active depyrogenation, or do not require depyrogenation because of handling procedures. Three of the comments proposed that in addition to the nature of the drug, the drug's manufacturing process be included as a factor in determining when containers and closures must be sterilized and processed to remove pyrogenic properties. Two of the comments recommended that the requirement to validate depyrogenation processes be limited to containers and closures that are made nonpyrogenic by a designated depyrogenation process (thus excluding inherently nonpyrogenic containers and closures from the regulation).

(의견 10) 기존 섹션 211.94(c)의 기준에 반대한 의견이 4건 있었다. 의약품의 특성에 근거하여 자재의 발열성물질 제거를 요구하며, 일부 용기와 마개는 내재적으로 비발열성이거나 적극적인 발열성물질 제거가 필요하지 않은 것으로 판단되거나 취급 절차를 감안하면 발열성물질 제거가 필요하지 않음을 고려하지 않았기 때문이라는 이유였다. 이 가운데 3개 의견은 발열성물질 제거를 위하여 용기와 마개를 멸균하고 처리해야 하는 경우를 결정할 때, 의약품 특성 이외에도 의약품 제조 공정을 하나의 요소로 포함시켜야 한다고 주장했다. 또한 2개 의견은 지정 발열성물질 제거 공정에 의하여 비발열성 상태가 되는 용기와 마개에 국한하여, 발열성물질 제거 공정 밸리데이션 기준을 적용해야 한다고 주장했다(그러므로 내재적으로 비발열성인 용기와 마개는 이 기준의 적용 대상에서 제외).

(Response) We decline to adopt the suggested revisions because they go beyond the scope of our proposed change to require validation of depyrogenation processes and instead focus on the need for depyrogenation itself.

(답변) 이 의견을 수용하지 않기로 했는데, 발열성물질 제거 공정의 밸리데이션을 요구하는 개정안의 범위를 벗어나는 의견이며, 발열성물질 제거 공정 자체의 필요성에 초점을 맞추고 있기 때문이다.

4. 바이오버든 시험의 IPT 포함(Inclusion of Bioburden Testing in In-Process Testing)(Sec. 211.110(a))

Section 211.110(a) requires that written procedures be established and followed that describe in-process controls and tests or examinations to be conducted on samples of in-process materials of each batch of a drug product. The regulation specifies five control procedures that must be established, where appropriate, to monitor the output and to validate the

performance of manufacturing processes that may be responsible for causing variation in the characteristics of in-process material and the drug product. We proposed to add bioburden testing to this list (which is not all-inclusive) because testing for bioburden is standard industry practice for in-process materials and drug products that are produced by aseptic processing. 섹션 211.110(a)에 의하면, 의약품 각 배치의 공정 물품 검체를 대상으로 실시하는 시험 또는 검사와 IPC에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 준수해야 한다. 이 규정에는 공정 물품과 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정의 성능을 밸리데이션하고 결과물을 모니터링하기 위해 확립해야 할 관리 절차가 5개 규정되어 있다. 이 리스트(모든 것을 포괄하지 않음)에 바이오버든 시험을 추가했는데, 바이오버든 시험은 무균 공정으로 생산되는 공정 물품과 의약품의 업계 표준 업무 방식이기 때문이다.

(Comment 11) Three comments objected to the addition of bioburden testing to Sec. 211.110(a). One comment objected to the inclusion of any specific test and suggested that specific tests be addressed in agency guidance. One comment stated that bioburden testing is not conducted at the same time as other tests specified in Sec. 211.110(a) and is not an in-process test or control because it does not yield immediate results that allow for process adjustment. The comment stated that it would be more appropriate to address bioburden testing in Sec. 211.84. One comment suggested that because Sec. 211.110 covers the sampling and testing of all in-process materials and drug products, adding bioburden testing as a mandatory control procedure could expand current industry validation procedure and produce diversity among the industry and regulators on the circumstances in which validation of bioburden testing is appropriate.

(의견 11) 섹션 211.110(a)에 바이오버든 시험을 추가하는 것에 반대한 의견이 3건 있었다. 특정 시험 항목의 포함에 반대하면서 특정 시험 항목은 FDA 가이드 문서에서 다루어야 한다는 의견이 한 건 있었다. 또 다른 한 건은 바이오버든 시험을 섹션 211.110(a)에 규정된 다른 시험과 동시에 수행하지 않으며 공정 조정에 필요한 결과가 즉시 나오지 않으므로 공정 시험이나 IPC 항목이 될 수 없다고 주장했다. 섹션 211.84에서 바이오버든 시험을 다루는 편이 더 적절하다고 했다. 또한 섹션 211.110은 모든 공정 물품과 의약품의 검체 채취와 시험을 다루므로 필수 항목으로 바이오버든 시험을 추가한다면 현행 업계 밸리데이션 절차를 확장시키고, 바이오버든 시험의 밸리데이션이 적절한 상황에 대하여 업계와 규제 기관 사이에 의견 차이가 발생할 수 있다는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not agree with the comments. As stated in the direct final rule, testing for bioburden is an important in-process control, particularly for drug products that are produced through aseptic processing. Section 211.110(a) provides flexibility to manufacturers so that

they need only conduct bioburden testing where the testing is appropriate to assure batch uniformity and drug product integrity. We believe that manufacturers understand for which types of drug products, and at what point in the manufacturing process for these drugs, bioburden testing is appropriate. Accordingly, we have added bioburden testing to Sec. 211.110(a).

(답변) 이들 의견에 동의하지 않는다. 직접 최종 규정에서 밝힌 바와 같이, 바이오버든 시험은 중요한 IPC 항목이며, 무균 공정으로 생산되는 의약품인 경우에 특히 그렇다. 섹션 211.110(a)는 배치 균일성과 의약품 완전성 보증에 바이오버든 시험이 적절한 경우에만 바이오버든 시험을 하도록 충분한 유연성을 제조업체에 주고 있다. 바이오버든 시험이 적절한 의약품 종류와 제조 공정 가운데 바이오버든 시험 시점을 제조업체가 잘 알고 있으리라 생각한다. 그에 따라 바이오버든 시험을 섹션 211.110(a)에 추가했다.

5. 미생물 오염 관리(Control of Microbiological Contamination)(Sec. 211.113(b))

Section 211.113(b) states that appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, must be established and followed. The version of Sec. 211.113(b) amended by this final rule further stated: "Such procedures shall include validation of any sterilization process." We proposed to substitute "all aseptic and sterilization processes" for "any sterilization process." As noted in the preamble of the direct final rule, even before we issued the now-replaced guidance on "Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing" in 1987, industry routinely conducted validation studies (often referred to as media fills) that substituted microbiological media for the actual product to demonstrate that its aseptic processes were validated (72 FR 68064 at 68066). The proposed change was intended to clarify existing practice and to harmonize Sec. 211.113 with Annex 1 of the EU CGMPs.

섹션 211.113(b)에 의하면 무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다. 이 최종 규정에서 개정하고자 하는 섹션 211.113(b)에 다음과 같은 기준이 제시되어 있다. "이 절차는 멸균 공정의 밸리데이션을 포함해야 한다." 여기서 "멸균 공정"을 "모든 무균 공정과 멸균 공정"으로 대체하고자 한다. 직접 최종 규정의 전문에서 밝힌 바와 같이, 현재는 새로운 가이드 문서로 대체된 1987년 발행 "무균 공정에 의해 생산된 무균 의약품"을 발행하기 전에도, 실제 제품 대신에 미생물 배양 배지를 사용하여 무균 공정이 밸리데이션되었음을 증명하는 밸리데이션 시험("배지 충전")을 업체에서 일상적으로 실시했다(72 FR 68064 at 68066). 개정안은 기존 업무 방식을 명확히 하고 섹션 211.113을 EU CGMP의 부록 1과 조화시키기 위한 것이다.

(Comment 12) Several comments objected to the proposed change to Sec. 211.113(b) on the basis that aseptic processing cannot be validated. One comment stated that validation of aseptic processing technically cannot be done, although the manufacturer can ensure tight control over the process. One comment stated that aseptic processing simulations demonstrate the capability of a facility, equipment, and operational controls to provide a minimal microbial contamination rate in a single event, but they cannot predict the outcome of a similar process performed at a different time. The comment maintained that to consider aseptic processing to be validated overstates the ability to measure and control the process and could be interpreted as approval to relax the controls necessary for its success. The comment recommended that Sec. 211.113(b) be revised to require validation of "all sterilization/depyrogenation processes" and to direct that aseptic processes "be subjected to periodic assessment to demonstrate the capability of the control strategy to adequately support end product sterility."

(의견 12) 섹션 211.113(b)의 변경을 반대한 의견이 많았는데, 무균 공정은 밸리데이션을 할 수 없다고 주장했다. 제조업체가 무균 공정을 엄격하게 관리할 수 있다고 하더라도, 무균 공정 밸리데이션은 기술적으로 가능하지 않다는 의견이 한 건 있었다. 또한 무균 공정 시뮬레이션은 시설, 설비, 작업 관리가 최소 미생물 오염율을 보증하는 능력을 일회적으로 증명하며, 다른 시점에서 유사한 공정의 결과를 예측할 수는 없다는 의견이 한 건 있었다. 또한 무균 공정이 밸리데이션되었다고 간주하는 것은, 공정의 측정 및 관리 능력을 과장하는 것이며 무균 공정의 성공에 필요한 관리 대책의 완화를 인정하는 의미로 해석될 수 있다고 주장했다. "모든 멸균/발열성물질제거 공정"의 밸리데이션을 요구하고, 무균 공정은 "주기적으로 평가하여 관리 전략이 최종 제품 무균성을 적절하게 지원할 수 있음을 증명하도록" 섹션 211.113(b)를 개정하자고 제안했다.

One comment stated that there is currently no means to comply with the proposed requirement to validate aseptic processes. The comment maintained that the microbiological and decontamination methods used in aseptic processing lack the sensitivity, recoverability, and accuracy of the physical and chemical measurement systems normally associated with process validation. The comment further claimed that media fills do not validate aseptic processing because they measure only detectable micro-organisms and do not verify that no micro-organisms exist. The comment stated that although aseptic processing cannot be validated, a state of control can be established, ensuring that the aseptically produced drug consistently meets its specifications and quality attributes. The comment recommended that rather than validation of aseptic processes, Sec. 211.113(b) require "a formalized quality risk management and control strategy for aseptic processes to provide assurance of requisite and

continued process capability and product quality."

현재는 무균 공정 밸리데이션을 요구하는 이 기준을 충족할 수 있는 수단이 없다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 무균 공정에 사용되는 미생물학적 방법과 오염 제거 방법은 일반적으로 공정 밸리데이션과 관련된 물리적/화학적 측정 시스템이 갖고 있는 민감성, 회수성, 정확성을 갖추고 있지 못하기 때문이라고 주장했다. 또한 배지 충전 시험은 검출 가능한 미생물만 찾아내고 미생물이 전혀 없음을 확인할 수 없기 때문에 무균 공정을 밸리데이션하지 못한다고 주장했다. 무균 공정을 밸리데이션할 수는 없지만, 관리 상태를 확립하여 무균적으로 생산된 의약품이 규격과 품질 특성 기준에 일관되게 부합하는지 확인할 수는 있다고 말했다. 무균 공정 밸리데이션보다는 "무균 공정에 대하여 공식적인 품질 리스크 관리와 관리 전략을 갖추어 필수적이고 지속적인 공정 능력과 제품 품질을 보증"하도록 섹션 211.113(b)를 개정하자고 제안했다.

One comment stated that although media fills can evaluate an aseptic process, they cannot be considered to validate the process. The comment recommended that we either not adopt the proposed requirement to validate aseptic processes or provide more clarity on what is expected for validation of aseptic processes. Similarly, another comment recommended that we not revise Sec. 211.113(b) as proposed unless we clarify that more than media fills are required to validate an aseptic process. The comment stated that a well-controlled, robust process is required for aseptic processes and that once a state of control has been established for the process, media fills can be useful in confirming the state of control.

배지 충전 시험으로 무균 공정을 평가할 수 있지만, 배지 충전 시험을 무균 공정 밸리데이션으로 보기 어렵다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 무균 공정 밸리데이션 기준을 FDA가 채택하지 않거나 무균 공정 밸리데이션에 대한 FDA의 기대 기준을 보다 명확히 제시해 달라고 요구했다. 마찬가지로 무균 공정 밸리데이션에 배지 충전 시험 이상이 필요함을 FDA가 명확히 하지 않으면, 섹션 211.113(b) 개정안을 채택해서는 안 된다는 의견도 있었다. 무균 공정에는 관리가 잘 되고 견고한 공정이 필요하며 일단 무균 공정의 관리 상태가 확립되어야 배지 충전 시험이 관리 상태를 확인하는데 유용할 수 있다고 주장했다.

(Response) Although we acknowledge that aseptic process validation does not provide absolute assurance of product sterility, we do not agree that aseptic processes cannot be validated. Validation of aseptic processes, which is a common practice throughout the pharmaceutical industry, means establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that a particular process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes. Media fills, together with operational

controls, environmental controls, and product sterility testing, provide a sufficient level of assurance that drugs purported to be sterile are in fact sterile.

(답변) 무균 공정 밸리데이션이 제품 무균성을 절대적으로 보증하지 못한다는 점을 인정하지만, 무균 공정을 밸리데이션할 수 없다는 주장에는 동의하지 않는다. 제약업계 전체적으로 일반화된 업무인 무균 공정의 밸리데이션은, 특정 공정이 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하는 증거 문서를 확립하는 것이다. 배지 충전 시험은 작업 관리, 환경 관리, 제품 무균 시험과 함께, 무균 의약품이 실제로 무균 상태임을 충분한 수준으로 보증할 수 있다.

(Comment 13) One comment suggested adding a definition of aseptic processing to part 210.

(의견 13) 파트 210에 무균 공정의 용어 정의를 추가하자는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not believe that it is necessary to define aseptic processing in the regulation. The Aseptic Processing Guidance makes it clear to manufacturers what aseptic processing entails.

(답변) 무균 공정의 의미를 규정에서 정의할 필요는 없다고 본다. 무균 공정 가이드 문서에 무균 공정이 무엇인지 명확하게 제시되어 있다.

(Comment 14) One comment requested confirmation that it is acceptable to follow the current FDA guidance and use media fills to meet the requirement to validate aseptic processes.

(의견 14) 현행 FDA 가이드 문서를 준수하고 배지 충전 시험을 하면 무균 공정 밸리데이션 기준을 충족한다고 인정되는지 확인해줄 것을 요청한 의견이 한 건 있었다.

(Response) As stated in the preamble to the direct final rule and reiterated previously in this document, manufacturers can follow the recommendations in the Aseptic Processing Guidance to comply with CGMP requirements for aseptic processing, including validation. However, as with any guidance, the Aseptic Processing Guidance is not binding on industry or the agency, and manufacturers may use an alternative approach to achieve compliance if the approach meets the requirements of the act and FDA regulations.

(답변) 직접 최종 규정 전문에서 이미 밝혔고 이 문서에서도 계속 반복하여 설명한 바와 같이, 제조업체는 밸리데이션을 포함해 무균 공정 관련 CGMP 기준 준수를 위하여 무균 공정 가이드 문서에 제시된 권고 사항을 따를 수 있다. 하지만 모든 가이드 문서가 그렇듯이, 무균 공정 가이드 문서는 업계나 FDA에 구속력을 갖지 않으며, 제조업체는 법률과 FDA 규정에 부합한다면 다른 방식으로 규정 준수를 달성할 수 있다.

(Comment 15) One comment sought clarification that the requirement to validate aseptic processing would not inhibit implementation of novel technologies recommended by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) in the ICH Q8, Q9, and Q10 guidances, or other innovative approaches in these areas.

(의견 15) 무균 공정 밸리데이션 기준 때문에 ICH Q8, Q9, Q10 가이드 문서에 제시된 새로운 기술이나 이 분야의 다른 혁신적인 방법을 채택하는 것이 저해될 수 있다는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not believe that the requirement to validate aseptic processing will interfere with the implementation of new technologies either as part of following ICH recommendations or as part of other efforts to meet CGMP requirements. As stated in section I of this document, we have always attempted to balance the need for easily understood minimum CGMP standards with the desire to encourage innovation and the development of improved manufacturing technologies. We are confident that industry can meet the requirement to validate aseptic processing with no adverse impact on technological innovation in drug product manufacturing.

(답변) 무균 공정 밸리데이션 기준 때문에 ICH 권고 사항을 이행하거나 CGMP 기준을 충족하기 위한 다른 활동의 일환으로 새로운 기술을 채택하는 것이 저해된다고 생각하지 않는다. 이 문서의 섹션 I에서 밝힌 바와 같이, FDA는 용이하게 이해되는 최소 수준의 CGMP 기준을 정할 필요성과 새로운 제조 기술의 개발 및 혁신을 권장하는 부분이 조화를 이루도록 항상 노력해왔다. 의약품 제조 기술의 혁신에 부정적인 영향을 주지 않으면서 무균 공정 밸리데이션 기준을 충족시킬 수 있으리라 확신한다.

D. 석면 필터(Asbestos Filters)

As stated in the preamble to the direct final rule, we need to update our regulations on filters used in processing liquid injectable products. The version of Sec. 211.72 amended by this final rule required manufacturers, before using an asbestos-containing filter, to submit proof to FDA that an alternative non-fiber-releasing filter will, or is likely to, compromise the safety or effectiveness of the product. However, we are not aware that asbestos filters are currently commercially manufactured for pharmaceutical use or are used in drug production, and their use is not considered a good manufacturing practice. Therefore, we proposed to delete the reference to the use of asbestos-containing filters from Sec. 211.72 and to delete the reference to asbestos filters from the definition of "non-fiber-releasing filter" in Sec. 210.3(b)(6).

직접 최종 규정의 전문에서도 밝힌 바와 같이, 액상 주사제 제품 공정에 사용되는 필터에 관한 규정을 개정할 필요가 있다. 이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.72는, 제조업체가 석면 함유 필터를 사용하기에 앞서, 다른 섬유 비방출 필터를 사용하면 제품의 안전성이나 유효성이 훼손되거나 훼손될 가능성이 있다는 증거를 FDA에 제출하도록 했다. 하지만 석면 필터가 현재 제약 용도로 상업적으로 제조되거나 의약품 생산에 사용된다고 생각되지 않으며, 석면 필터 사용이 GMP에 해당된다고 생각되지 않는다. 그러므로 섹션 211.72에서 석면 함유 필터의 사용에 관한 부분을 삭제하고, 섹션 210.3(b)(6)의 "섬유 비방출 필터"에 관한 용어 정의에서 석면 필터 부분을 삭제하고자 했다.

(Comment 16) Two comments stated that the regulations should state that the use of asbestos filters is prohibited. One comment stated that if asbestos-containing filters are in fact available and the proposed changes were interpreted as permitting their use, this might pose a risk to patients.

(의견 16) 석면 필터 사용을 금지하는 내용이 규정에 명시되어야 한다는 의견이 2건 있었다. 석면 함유 필터를 실제로 구입할 수 있고 개정안이 사용을 허용하는 것으로 해석된다면, 환자에게 리스크가 될 수 있다고 주장한 의견이 한 건 있었다.

(Response) We agree with the comments. Therefore, in addition to deleting the reference to asbestos-containing filters in Sec. 210.3(b)(6), we have revised the last sentence of Sec. 211.72 to state that the use of an asbestos-containing filter is prohibited.

(답변) 이 의견에 동의한다. 그러므로 섹션 210.3(b)(6)의 석면 함유 필터 관련 부분을 삭제하고, 이외에도 섹션 211.72의 마지막 문장을 개정해 석면 함유 필터 사용의 금지를 명시했다.

(Comment 17) One comment recommended that we clarify the second sentence in proposed Sec. 211.72, which stated: "Fiber-releasing filters may not be used in the manufacture, processing, or packing of these injectable drug products unless it is not possible to manufacture such drug products without the use of such filters." The comment recommended that this sentence be revised to state as follows: "Fiber-releasing filters may be used when/where it is not possible to manufacture such drug products without the use of such filters."

(의견 17) 다음과 같은 섹션 211.72 개정안의 두 번째 문장을 명확히 해달라는 의견이 한 건 있었다. "섬유 방출 필터를 사용하지 않고는 주사제 의약품 제조가 가능하지 않은 경우가 아니라면, 주사제 의약품의 제조, 가공 또는 포장에 섬유 방출 필터를 사용해서는 안 된다." 이 문장을 다음과 같이 개정하자고 주장했다. "섬유 방출 필터를 사용하지 않고는 주사제

의약품 제조가 가능하지 않은 경우에는, 섬유 방출 필터를 사용할 수도 있다."

(Response) We agree with this proposed change and have revised Sec. 211.72 accordingly.

(답변) 이 의견에 동의하여 섹션 211.72를 그에 따라 개정했다.

(Comment 18) Four comments recommended revising the following provision in proposed Sec. 211.72: "If use of a fiber-releasing filter is necessary, an additional nonfiber-releasing filter of 0.22 micron maximum mean porosity (0.45 micron if the manufacturing conditions so dictate) shall subsequently be used to reduce the content of particles in the injectable drug product." Each of these comments stated that it is technically more accurate to describe a filter in terms of its nominal pore size rating than its mean porosity. One comment stated that the filter pore size standard of 0.22 micron is outdated and should be changed to 0.2 micron.

(의견 18) 섹션 211.72 개정안의 다음 조항을 개정해야 한다는 의견이 4건 있었다. "섬유 방출 필터를 사용해야 한다면, 최대 평균 공경이 0.22 마이크론인 섬유 비방출 필터를 추가로 사용하여 주사제 의약품의 미립자 수를 감소시켜야 한다(제조 조건에 따라서는 0.45 마이크론 필터)." 평균 공경보다는 공칭 공경 등급으로 필터를 표현하는 것이 기술적으로 더 정확하다고 주장했다. 0.22 마이크론으로 필터 공경 기준을 정하는 것은 옛날 방식이므로 0.2 마이크론으로 변경해야 한다는 의견도 한 건 있었다.

(Response) These suggested technical changes are consistent with statements in our guidances for industry (e.g., the Aseptic Processing Guidance) concerning filters. Therefore, we have revised Sec. 211.72 to require that if use of a fiber-releasing filter is necessary, an additional nonfiber-releasing filter having a maximum nominal pore size rating of 0.2 micron be used.

(답변) 이러한 기술적 변경은 필터와 관련된 FDA 가이드 문서(예, 무균 공정 가이드 문서)의 내용과도 일치한다. 그러므로 섬유 방출 필터를 사용해야 한다면, 최대 공칭 공경 등급이 0.2 마이크론인 섬유 비방출 필터를 추가로 사용해야 한다는 식으로 섹션 211.72를 개정했다.

E. 다른 사람에 의한 확인(Verification by a Second Individual)

The current CGMP regulations include several provisions requiring that certain activities be performed by one person and checked as specified by a second person.

현행 CGMP 규정에는 한 사람이 업무를 실행하고 다른 사람이 점검할 것을 요구하는 조항이 많다.

- Section 211.101(c) requires that: (1) Each container of component dispensed for use in manufacturing be examined by a second person to assure that it was released by the quality control unit, (2) the weight or measure is correct as stated in the batch production records, and (3) the containers are properly identified.
섹션 211.101(c)의 기준은 다음과 같다. (1) 제조에 투입될 각 원료 컨테이너를 다른 작업자가 검사하여, 품질 관리 조직이 사용 승인한 원료인지, (2) 중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지, (3) 컨테이너가 적절히 표시되었는지 확인해야 한다.
- Section 211.101(d) requires that each component be added to the batch by one person and verified by a second person.
섹션 211.101(d)에 따르면, 한 작업자가 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업자가 이를 확인해야 한다.
- Section 211.103 requires that specified yield calculations be performed by one person and independently verified by a second person.
섹션 211.103에 따르면, 한 작업자가 수율 계산을 하고 다른 작업자가 독립적으로 확인해야 한다.
- Section 211.182 requires the persons performing and double-checking the cleaning and maintenance of major equipment to date and sign or initial equipment logs indicating that the work was performed.
섹션 211.182에 따르면, 주요 설비의 세척과 유지관리 업무를 수행하는 작업자와 이중 점검을 하는 작업자는 해당 작업이 완료되었음을 보여 주는 설비 기록서에 날짜와 서명 또는 이니셜을 기재해야 한다.
- Section 211.188(b)(11) requires that batch production and control records include identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation.
섹션 211.188(b)(11)에 따르면, 주요 작업 단계 각각을 수행한 작업자와 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 정보를 배치 생산 및 관리 기록서에 포함시켜야 한다.

When we amended the CGMP regulations in 1978, we established Sec. 211.68, which provides that automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including

computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product, subject to the following requirements:

1978년에 CGMP 규정을 개정할 때 섹션 211.68을 정하여 특정 기능을 만족스럽게 수행하는 컴퓨터나 관련 시스템을 포함한 자동식, 기계식 또는 전자식 설비나 기타 유형의 설비를 다음 기준에 따라 의약품 제조, 가공, 포장, 보관에 사용할 수 있도록 했다.

- Equipment is routinely checked according to a program designed to assure proper performance,
적절한 성능을 보증할 수 있게 설계된 프로그램에 따라 설비를 일상적으로 점검한다.
- Changes to records are made only by authorized personnel,
허가 받은 작업자만 기록을 변경한다.
- Input and output are checked for accuracy, and
입력/출력의 정확성을 점검한다.
- Appropriate backup of data is maintained.
데이터 백업을 적절하게 유지한다.

In the preamble to the 1978 final rule, we stated that the verification requirements in Sec. 211.101 for charge-in of components when automated systems are used would be met if a person verified that the automated system was working properly (43 FR 45014 at 45051, September 29, 1978). Thus, in this situation, the first individual is replaced by a machine or other automated process, and only one person is necessary to verify that the automated system is functioning as intended.

1978년 최종 규정 전문에서 자동화 시스템을 사용하는 경우에 섹션 211.101의 원료 투입 관련 확인 기준은, 자동화 시스템이 적절하게 작동함을 사람이 확인한다면 충족될 수 있다고 밝혔다(43 FR 45014 at 45051, September 29, 1978). 그러므로 이 경우에 첫 번째 작업자는 기계 또는 기타 자동화 공정으로 대체되며, 자동화 시스템이 의도한 대로 기능을 수행하는지 확인하는 한 명만 필요하다.

Because we have received questions about the performance and checking requirements in Sec. Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) when the operations are

performed by automated equipment, such as the widespread and increasing use of computer-controlled operations, we proposed to revise these sections. We proposed to amend these regulations to indicate that when automated equipment is used to perform certain operations, only one person is needed to verify that the automated equipment is functioning adequately. Correspondingly, proposed Sec. 211.68(c) stated that automated equipment used for performance of operations addressed by Sec. Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements included in those sections for the performance of an operation by one person and checking by another person if such equipment is used in conformity with Sec. 211.68 and one person verifies that the operations addressed in those sections are performed accurately by such equipment. We stated in the preamble of the direct final rule that these revisions would clarify our longstanding policy that verification by a second individual may not be necessary when automatic equipment is used under Sec. 211.68. 널리 사용되는 컴퓨터 제어 작업 같이 자동화 설비로 작업하는 경우에 섹션 211.101(c)나 (d), 211.103, 211.182, 211.188(b)(11)의 업무 수행 및 점검과 관련해 많은 질문이 접수되었기 때문에, 이들 섹션을 개정하고자 했다. 자동화 설비를 사용하여 특정 작업을 수행한다면 자동화 설비가 적절하게 기능을 수행하는지 확인하는데 한 사람만 필요하다는 식으로 이들 규정을 개정하고자 했다. 그에 따라 섹션 211.68(c) 개정안에서 섹션 211.101(c)나 (d), 211.103, 211.182, 211.188(b)(11)의 업무 수행에 사용되는 자동화 설비는, 이들 설비를 섹션 211.68에 따라 사용하고 상기 섹션의 작업을 설비가 정확하게 수행했는지 한 사람이 확인한다면, 한 사람이 작업하고 다른 사람이 점검하도록 한 상기 섹션의 기준을 충족시킬 수 있다고 명시했다. 직접 최종 규정 전문에서도 이와 같은 개정은 섹션 211.68에 따라 자동 설비를 사용할 때 다른 사람에 의한 확인이 필요하지 않을 수 있다는 FDA의 오랜 방침을 명확히 하는 것임을 밝혔다.

1. 확인 관련 공통 의견(General Comments on Verification)

(Comment 19) One comment stated that validated, automated systems equipped with real time alarms that do not require any human intervention should not require human verification. Another comment stated that such systems should not require human verification with each use and, when human verification is needed, the level of verification required should be consistent with the level of automation used. Both of these comments maintained that requiring operator verification of automated, validated equipment under Sec. Sec. 211.68(c), 211.101(c)(3) and (d), 211.103, and 211.188(b)(11) might hinder the implementation of process analytical technology (PAT) in the drug industry.

(의견 19) 사람의 개입이 전혀 필요하지 않으며 실시간 경보 장치를 구비한 자동화

시스템을 밸리데이션한 다음에 사용한다면 사람의 확인이 필요 없다는 의견이 한 건 있었다. 또한 이러한 시스템은 사용할 때마다 사람의 확인을 요구해서는 안 되며, 사람의 확인이 필요하다면 확인 수준은 자동화 수준에 맞춰야 한다는 의견이 한 건 있었다. 이 두 의견 모두 섹션 211.68(c), 211.101(c)(3) 및 (d), 211.103, 211.188(b)(11) 상황에서 밸리데이션을 거친 자동화 설비의 작업자 확인은 제약 업계의 PAT 구축을 저해할 수 있다고 주장했다.

(Response) In the Federal Register of February 12, 1991 (56 FR 5671) (the 1991 proposal), we issued a proposed rule in part to amend Sec. 211.68 to add what is now the third sentence of Sec. 211.68(b): "The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or related system." This revision was adopted as part of the final rule issued on January 20, 1995 (60 FR 4087) (the 1995 final rule).

(답변) 1991년 2월 12일자 연방관보(56 FR 5671)(1991년 개정안)에서 현재 211.68(b)의 세 번째 문장에 해당되는 조항을 섹션 211.68에 추가하는 개정안을 발표했다. "입력/출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성과 신뢰성에 따라 결정한다." 이 개정은 1995년 1월 20일 발행된 최종 규정(60 FR 4087)(1995년 최종 규정)의 일부로 채택되었다.

In the 1995 final rule, we responded to several comments on the proposed revision. Two comments suggested that the revised regulation did not accommodate the accepted use of validated computerized drug production and control systems. We declined to change the revision as proposed, stating our belief that the wording in the revised rule adequately encompasses the use of these systems (60 FR 4087 at 4089).

1995년 최종 규정에서 개정안과 관련한 여러 의견에 대한 답변을 제시했다. 밸리데이션을 거친 컴퓨터화 의약품 생산 및 관리 시스템의 사용을 개정안이 수용하지 않는다는 의견이 2건 있었다. 개정안의 문구가 이와 같은 시스템의 사용 상황을 적절하게 반영한다는 생각을 밝히면서 이들이 제안한 수정안을 받아들이지 않았다(60 FR 4087 at 4089).

Two comments on the 1991 proposal questioned the need for human verification of operations that are performed by validated computer systems. The comments listed other regulations that were not the subject of the proposed rule that required more than one person to verify certain manufacturing operations, apparently to show that additional personnel would be needed to comply with proposed Sec. 211.68. We noted in the 1995 final rule that the revisions to Sec. 211.68 do not impose any specific personnel requirements. We also noted that the agency is aware that computers are subject to malfunctions, some of which could

possibly result in the loss of critical information regarding the manufacturing process or a serious production error and the possible distribution of an adulterated product. Therefore, we stated that while increasingly sophisticated system safeguards and computerized monitoring of essential equipment and programs help protect data, no automated system exists that can completely substitute for human oversight and supervision. We further indicated that while the degree of verification is left to the manufacturer's discretion, the exercise of such discretion under Sec. 211.68 requires the use of routine accuracy checks to provide a high degree of assurance that input to and output from a computer or related system are reliable and accurate. We stated our intent that each manufacturer exercise reasonable judgment based on a variety of factors, including, but not limited to, the complexity of the computer or related system, in developing a method to prevent inaccurate data input and output (60 FR 4087 at 4089).

1991년 개정안과 관련하여 밸리데이션된 컴퓨터 시스템이 수행하는 작업을 사람이 확인할 필요가 있느냐고 의문을 제기한 의견이 2건 있었다. 특정 제조 작업의 확인에 한 사람 이상을 요구한 개정안의 대상이 아닌 다른 규정을 열거하며, 섹션 211.68 개정안을 준수하려면 추가 작업자가 필요할 것임을 보여 준다고 주장했다. 1995년 최종 규정을 통해 FDA는 섹션 211.68의 개정에 따라 특이적인 작업자 기준이 부과되지 않음을 밝혔다. 또한 컴퓨터는 오작동이 날 수 있으며, 이에 따라 제조 공정과 관련된 중요 정보의 손실이나 중대한 생산 오류, 그리고 불량 의약품 유통으로 이어질 수 있는 상황을 우려하고 있다고 밝혔다. 그러므로 필수 설비와 프로그램의 컴퓨터화 모니터링과 더욱 정교한 시스템 보호 대책이 데이터 보호에 도움이 되지만, 사람의 관리와 감독을 완전히 대체할 수 있는 자동화 시스템은 없음을 강조했다. 또한 확인 수준은 제조업체가 판단하여 정할 문제이지만, 섹션 211.68에 의거하여 그와 같은 판단을 할 때는 컴퓨터나 관련 시스템의 입출력 정보가 정확하고 신뢰할 수 있음을 높은 수준으로 보증하기 위하여 일상적으로 정확성 점검을 해야 한다고 밝혔다. 정확하지 않은 데이터 입력과 출력을 방지하기 위한 방법을 개발할 때는, 컴퓨터나 관련 시스템의 복잡성을 포함하되 이에 국한하지 않는 다양한 요소에 근거하여 각 제조업체가 합리적으로 판단해야 한다는 FDA의 취지를 분명히 했다(60 FR 4087 at 4089).

The December 4, 2007, direct final rule and companion proposed rule were intended to amend the regulations involving second-person checks only to clarify our longstanding policy that verification by a second individual may not be necessary when automatic equipment is used under Sec. 211.68, and that in such situations only one person is needed to verify that the automated equipment is functioning adequately. The amendments were not intended to either add to or detract from any existing requirements in this regard, but only to clarify our longstanding interpretation and policy for these requirements. We note that the same basic

considerations apply in this regard today as we expressed in the 1995 final rule. Although increasingly sophisticated controls and safeguards have been implemented for some automated systems, our policy has been that some degree of human oversight, supervision, verification, monitoring, or checking is still necessary to verify proper performance as part of assuring the identity, strength, quality, and purity of drug products. For suitably validated automated systems, even with real time alarms, it is still necessary for a human to verify that the systems are operating as planned and to monitor for abnormalities. We agree that the level, nature, and frequency of such human verification will vary depending on the level of automation used as well as the nature of the system and controls, and the manufacturer has the flexibility and responsibility to determine what is suitable and necessary. Contrary to the comments, we believe that manufacturers can conduct human verification of automated operations in conjunction with the use of PAT in drug production.

2007년 12월 4일 직접 최종 규정과 부수 규정안은 섹션 211.68에 따라 자동화 설비를 사용할 때 다른 사람에 의한 확인은 필요하지 않을 수 있으며, 이러한 경우에는 자동화 설비가 적절하게 기능했는지 확인하는 한 사람만 필요하다는 FDA의 오랜 방침을 명확히 하는 측면에서만 다른 사람에 의한 점검 관련 규정을 개정하는데 중점을 두었다. 이와 관련하여 기존 기준의 일부를 없애거나 새로운 것을 추가하려는 의도는 없었으며, 단지 이들 기준과 관련한 FDA의 기존 해석과 방침을 명확히 하기 위한 것이었다. 1995년 최종 규정에서 밝힌 바와 같이, 지금도 이와 관련하여 동일한 기본 사항을 적용하고 있음을 명확히 하고자 한다. 자동화 시스템과 관련하여 더욱 정교한 관리 및 보호 장치가 확산되고 있으나, 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도를 보장하기 위해 적절한 성능을 확인하려면 어느 정도는 사람의 관리, 감독, 확인, 모니터링 또는 점검이 여전히 필요하다는 것이 FDA의 기본 입장이다. 실시간 경보 장치도 갖추고 적합하게 밸리데이션된 자동화 시스템이더라도, 사람이 그 시스템이 계획한 바와 같이 작동하는지 확인하고 이상 사항을 모니터링할 필요가 있다. 사람에 의한 확인의 수준, 특성, 주기는 자동화 수준과 그 시스템 및 제어 장치의 특성에 따라 달라질 수 있음에 동의하며, 제조업체는 적합하고 필요한 것을 유연하게 결정할 책임이 있다. 상기 의견과 달리 FDA는 PAT 방식의 의약품 생산과 연계하여 자동화 작업을 사람이 확인할 수 있다고 본다.

For these reasons, we continue to believe that human verification is necessary to ensure that automated systems are functioning properly.

이러한 이유에서 자동화 시스템이 적절하게 작동하는지 사람이 확인할 필요가 있다는 인식에 변화가 없다.

(Comment 20) One comment stated that many current biotech processes include component

additions and deletions in a continuous or periodic manner over long periods of time. The comment stated that there would be no added value in requiring a manual verification of this component management scheme in a fully automated scenario.

(의견 20) 현재 많은 생명 공학 공정은 장기간에 걸쳐 연속으로 또는 주기적으로 원료를 투입하고 제거하는 식으로 진행된다는 의견이 한 건 있었다. 완전히 자동화된 상황에서 이와 같이 원료를 관리하는 경우에 수작업에 의한 확인을 요구하는 것은 아무 의미가 없다고 주장했다.

(Response) For the reasons stated in our response to comment 19, we believe that some degree of human oversight, supervision, verification, monitoring, or checking is a necessary part of CGMP for such processes and that there is added value in having greater assurance that the automated systems are operating properly as intended. We do not expect that each individual component change must be witnessed in person, but rather that a suitable system of human oversight be established and followed to effectively verify that the automated processes are indeed operating correctly in the performance of these operations.

(답변) 의견 19에 대한 답변에서 설명한 이유 때문에, 이와 같은 공정이라도 사람의 감시, 감독, 확인, 모니터링 또는 점검이 어느 정도는 필수적인 CGMP 부분이고, 자동화 시스템이 의도한 바에 따라 적절하게 작동됨을 더욱 보증하는데 부가적인 가치가 있다고 확신한다. 원료 변동 상황 각각을 사람이 살펴보아야 한다는 것이 아니라, 자동화 시스템이 실제로 정확하게 작동하며 작업을 수행하는지 사람이 효과적으로 확인할 수 있는 적합한 감시 시스템을 확립하고 준수해야 한다.

(Comment 21) One comment maintained that our statement in the preamble of the direct final rule that the verifying individual may be, but is not required to be, the operator is a contradiction of the CGMP regulations, which require (in Sec. 211.25(a)) that all individuals have the education, training, and experience to enable them to perform their assigned functions. The comment asked why the agency would allow an untrained operator to perform a sole verification of a critical step if an automated system is used and recommended that we retract the noted preamble statement.

(의견 21) 직접 최종 규정의 전문에서 작업자가 확인자 역할을 할 수도 있지만 반드시 작업자가 확인자여야 하는 것은 아니라고 밝혔는데, 이는 모든 사람이 자신에게 주어진 업무를 수행할 수 있는 교육, 교육 훈련, 경험을 구비해야 한다는 CGMP 규정(섹션 211.25(a))과 모순된다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 교육 훈련을 받지 않은 작업자가 자동화 시스템을 사용하는 중요 단계를 단독으로 확인하는 것을 FDA가 허용한 이유를 물으면서, 이 부분을 철회해야 한다고 주장했다.

(Response) The comment incorrectly concluded that allowing the verifying individual to be a person other than the operator would thereby allow an untrained individual to perform the function of verifying a critical step. Section 211.25(a) requires each person performing an assigned function to have the education, training, and experience, or any combination thereof, to enable that person to perform the function. Thus, any person, whether the operator or not, who performs such a verification step would necessarily be required to have the knowledge, training, and experience needed to perform that function. Therefore, our preamble statement does not conflict with the regulations.

(답변) 이 의견은 작업자가 아닌 다른 사람이 확인자가 될 수 있다고 하는 말을 교육 훈련을 받지 않은 자가 중요 단계의 확인 업무를 할 수 있다는 의미로 오해한 것이다. 섹션 211.25(a)에 의거하여 지정 업무를 수행하는 자는 그 일을 하기에 적합한 교육, 교육 훈련, 경험, 또는 이의 조합을 구비해야 한다. 그러므로 작업자이건 아니건, 확인 단계를 수행하는 모든 사람은 그 일을 하는데 필요한 지식, 교육 훈련, 경험을 반드시 갖추어야 한다. 전문의 표현은 이 규정과 충돌하지 않는다.

(Comment 22) One comment stated that the proposed changes regarding second person verification should be extended to include Sec. 211.188(a), which requires the preparation of batch production and control records that include an accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed. The comment stated that when there is only one signature needed, but the system is automated, it would also follow that no human signature or signature equivalent would be necessary, such as in issuance of a batch record under Sec. 211.188(a), when the record is electronic. The comment also stated that in this case, it is impossible to check the pages for a true and accurate copy. The comment recommended revising Sec. 211.68(c) to include Sec. 211.188(a) in the listing of sections affected and to state that there could be single performance verification under Sec. 211.188(a).

(의견 22) 다른 사람에 의한 확인 부분을 섹션 211.188(a)에도 적용해야 한다는 의견이 한 건 있었다. 211.188(a)는 배치 생산 및 관리 기록서의 준비와 관련하여 적절한 마스터 생산 또는 관리 기록서의 정확한 복제와 정확성 점검, 일자/서명 등을 요구한다. 한 사람의 서명만 요구하고 시스템이 자동화된다면, 전자 기록서인 경우에 섹션 211.188(a)에 따른 배치 기록서 발행 같은 상황에서 사람의 서명이나 서명과 동등한 것이 필요하지 않을 수 있다고 주장했다. 또한 이 경우에 정확하고 진정한 사본인지 점검하는 것이 불가능하다고 했다. 섹션 211.68(c)를 개정하여 영향을 받는 섹션 리스트에 섹션 211.188(a)를 포함시키고 섹션 211.188(a)에 따라 단일 업무 확인이 있을 수 있음을 명시해야 한다고 주장했다.

(Response) We do not agree with the recommended changes to Sec. 211.188(a), which would eliminate any human verification of the records. As previously stated, we are clarifying in this rule that the checking of automated equipment by one person can satisfy the requirements of those regulations that address the performance of a step by one person and the verification of the step by a second person. Our proposal regarding verification of operations was intended to make clear that only one person is needed to verify that automated equipment for a processing step is functioning properly; we did not propose deleting all human verification of the step. In addition, we disagree with the comment's apparent contention that no human signature would be needed for issuance of electronic batch production and control records. If such records are generated and issued electronically as part of an automated system, a person must verify that the correct records were issued and that they are still accurate and complete. We believe it is clear that Sec. 211.188(a) requires only one check for accuracy, with date and signature (which could be electronic), and that it does not require a separate second check of this step. Therefore, no changes to Sec. 211.188(a) are necessary or appropriate.

(답변) 사람이 기록서를 확인하도록 한 부분이 배제될 수도 있는 섹션 211.188(a)의 변경 의견에 동의하지 않는다. 앞서 밝힌 바와 같이, 자동화 설비를 한 사람이 점검하는 방식은 한 사람이 업무를 수행하고 다른 사람이 그 단계를 확인하도록 한 기준을 충족시킬 수 있다. 작업의 확인과 관련된 개정안은 공정 단계에 사용되는 자동화 설비가 적절하게 작동하는지 확인하는데 한 사람만 필요함을 명확히 하고자 하는 취지였으며, 사람이 확인하는 부분을 모두 없애고자 한 것이 아니었다. 또한 전자 배치 생산 및 관리 기록서 발행에 사람의 서명이 전혀 필요 없을 것이라는 주장에도 동의하지 않는다. 이러한 기록서를 자동화 시스템의 한 부분으로 전자적으로 생성하고 발행한다면, 올바른 기록서가 발행되었고 기록서가 정확하고 완벽한지 사람이 확인해야 한다. 섹션 211.188(a)는 정확성을 1회 점검하고 일자과 서명(전자 서명일 수 있음)을 표시하도록 요구하며, 별도로 이 단계의 이차 점검을 요구하는 것은 아니다. 그러므로 섹션 211.188(a)의 변경은 필요하거나 적절하지 않다.

(Comment 23) Three comments addressed second-person verification in Sec. 211.194. Section 211.194(a) requires that laboratory records include complete data derived from all tests necessary to assure compliance with established specifications and standards as specified in that subsection. Section 211.194(a)(7) requires that laboratory records include the initials or signature of the person who performs each test and the date(s) the tests were performed. Section 211.194(a)(8) requires the initials or signature of a second person showing that the

original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards. Two of the comments stated that the principle behind the proposed second-person verification revisions should be extended to Sec. 211.194 to include checking laboratory records involving automated laboratory equipment. The first comment recommended revising Sec. 211.194 generally. The second comment specifically recommended that Sec. 211.194(a)(8) be revised to add that if laboratory tests have been performed by automated equipment under Sec. 211.68, the laboratory record need only include the identification of one person conducting the review of the tests performed by the automated system. The comment also asked that Sec. 211.194(a)(8) be added to the list of sections affected in Sec. 211.68(c). The third comment stated that the failure to include Sec. 211.194(a)(7) and (a)(8) in the proposed revisions implies that the use of automated systems to perform or check testing is not allowed.

(의견 23) 섹션 211.194의 다른 사람에 의한 확인과 관련하여 세 건의 의견이 접수되었다. 섹션 211.194(a)에 의하면, 이 항목에 규정된 바에 따른 지정 규격과 표준에 부합하는지 확인하는데 필요한 모든 시험 데이터를 시험 기록서에 완벽하게 포함시켜야 한다. 섹션 211.194(a)(7)은 각 시험을 한 자의 이니셜 또는 서명과 시험 일자를 시험 기록서에 포함시킬 것을 요구한다. 섹션 211.194(a)(8)은 정확성, 완벽성, 설정 기준 부합 여부 측면에서 원본 기록서를 검토했다는 의미로 다른 사람의 이니셜이나 서명이 있어야 한다고 요구한다. 다른 사람의 확인과 관련된 개정안의 기본 원칙을 섹션 211.194까지 확대하여, 자동화 시험 설비와 관련된 시험 기록서의 점검도 포함하도록 하자는 의견이 2건 있었다. 우선 섹션 211.194를 전반적으로 개정하자는 의견이 한 건 있었다. 그리고 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 시험을 수행한다면, 자동화 설비가 수행한 시험을 검토한 사람의 정보만 시험 기록서에 포함시키는 방향으로 섹션 211.194(a)(8)을 개정하자고 주장한 의견이 한 건 있었다. 또한 섹션 211.68(c)의 영향을 받는 섹션 리스트에 섹션 211.194(a)(8)을 추가하자고 했다. 마지막으로 개정안에 섹션 211.194(a)(7)과 (a)(8)을 포함시키지 않는 것은 시험 업무 수행이나 점검에 자동화 시스템의 사용을 허용하지 않는다는 의미라는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We decline to include Sec. 211.194 among the sections enumerated in Sec. 211.68(c) concerning second-person verification of operations performed by automated equipment. We acknowledge that automated equipment may be used to conduct certain laboratory testing operations. However, when automated equipment is used to perform a laboratory test, typically a person initiates the test and ensures that the correct equipment is used and that it operates properly. In this situation, one person assists in or oversees the performance of the laboratory test and a second person reviews the records for accuracy,

completeness, and compliance with established standards. Thus, the use of equipment to perform laboratory tests, though permissible, is not a situation in which automated equipment (rather than a person) performs an operation and a person verifies that performance, which is the situation addressed in revised Sec. 211.68(c). Therefore, it would not be appropriate to include a reference to Sec. 211.194 (or to Sec. 211.194(a)(8) specifically) in revised Sec. 211.68(c).

(답변) 자동화 설비가 수행한 작업을 다른 사람이 확인하는 것과 관련하여 섹션 211.68(c)에 정리할 섹션 리스트에 섹션 211.194를 포함시키지 않기로 했다. 자동화 설비를 사용하여 일부 시험 업무를 수행할 수 있다는 점은 잘 알고 있다. 하지만 자동화 설비를 사용해 시험을 하더라도, 일반적으로 사람이 그 시험을 시작하고 올바른 장비의 사용과 적절한 작동을 확인한다. 이러한 경우에 한 사람이 그 시험의 수행 과정을 지원하거나 살펴보고 다른 사람이 정확성, 완벽성, 설정 기준 충족 측면에서 기록서를 검토한다. 그러므로 설비를 사용하여 시험 업무를 수행하는 것이 가능하더라도, 이는 자동화 설비(사람이 아닌)가 작업을 수행하고 사람이 이를 확인하는 211.68(c) 개정안의 상황에 해당되지 않는다. 그러므로 섹션 211.68(c) 개정안에 섹션 211.194(또는 섹션 211.194(a)(8))를 포함시키는 것은 적절하지 않다.

2. 자동식, 기계식, 전자식 설비(Automatic, Mechanical, and Electronic Equipment)(Sec. 211.68)

(Comment 24) One comment stated that Sec. 211.68 is no longer in line with the technological improvements of the past 30 years and with the increasing knowledge of computer validation by industry and regulators. The comment recommended that Sec. 211.68 be aligned with 21 CFR 820.70(i), section 5.4 of the ICH Q7A guidance entitled "Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients," and the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme's Annex 11 on computerized systems.

(의견 24) 섹션 211.68은 지난 30년 동안의 기술적 발전과 업계와 규제 기관이 축적한 컴퓨터 밸리데이션 지식에 비추어 더 이상 적절하지 않다는 의견이 한 건 있었다. 차라리 섹션 211.68을 21 CFR 820.70(i), ICH Q7A 가이드라인("API GMP 가이드")의 섹션 5.4, PIC의 컴퓨터화 시스템에 관한 부록 11에 맞출 것을 권고했다.

(Response) We decline to adopt the suggested revisions because they exceed the scope of our proposed revision of Sec. 211.68, which only addressed second-person verification of operations performed by automated equipment. We might consider revising other provisions of Sec. 211.68 as part of a future rulemaking to update the CGMP regulations and make them

consistent with international CGMP provisions.

(답변) 이 의견을 수용하지 않기로 했는데, 자동화 설비가 수행한 작업을 다른 사람이 확인하는 부분만 다른 섹션 211.68 개정안의 범위를 벗어나기 때문이다. 앞으로 CGMP 규정을 개정할 때 섹션 211.68의 다른 조항을 개정하고 국제 CGMP 기준과 일치시키는 부분을 고려할 수 있다.

(Comment 25) One comment recommended that instead of our proposed changes to Sec. 211.68(c) and other regulations concerning second-person verification, we revise Sec. 211.68(a), which permits the use of automatic, mechanical, or electronic equipment in the manufacture, processing, packing, and holding of drug products. The comment stated that the wording of our proposed changes only allows for actions to be performed by automated equipment and checked by a person, which would prevent the introduction of automated systems to check operations performed by a person. The comment also stated that our proposed changes would still require the involvement of at least one person in each of these circumstances and prevent the use of a controlled system or systems that both perform and independently verify the relevant operations. One comment suggested that rather than our proposed revisions, the desired clarification concerning automated equipment and second-person checks would be better achieved by adding to Sec. 211.68(a) the following sentence: "Automated equipment can satisfy the requirements for the performance of an operation by one person and/or checking by another person."

(의견 25) 섹션 211.68(c) 및 다른 사람의 확인과 관련된 기타 규정의 개정안 대신, 의약품 제조, 가공, 포장, 보관에 자동식, 기계식 또는 전자식 설비의 사용을 허용한 섹션 211.68(a)를 개정하자는 의견이 한 건 있었다. 개정안의 문구는 자동화 설비에 의한 업무 수행과 사람의 점검만을 허용하며, 이는 사람이 수행한 작업을 점검하는 자동화 시스템의 도입을 막고 있다고 주장했다. 또한 FDA 개정안은 여전히 각각의 상황에 최소 1명이 관여할 것을 요구하며 관련 작업을 수행하고 독립적으로 확인할 수 있는 제어 시스템의 사용은 허용하지 않는다고 주장했다. FDA 개정안 대신에 다음 문구를 섹션 211.68(a)에 추가한다면 자동화 설비와 다른 사람에 의한 점검과 관련된 부분이 더 명확해질 수 있다는 의견이 한 건 있었다. "한 사람에 의한 작업 수행 및/또는 다른 사람에 의한 점검에 관한 기준을 자동화 설비가 충족시킬 수 있다."

(Response) We do not agree with the recommended change. The proposed rule simply clarified our longstanding position that only one human check is necessary to verify a processing step performed by automated equipment. The suggested revision of Sec. 211.68(a), however, would allow manufacturers to rely solely on automated equipment to verify the

human performance of certain processing steps and allow automated equipment to both perform and check operational steps, which would constitute a significant change from the current regulations. As stated in our response to comment 19, we believe that human verification of certain processing steps, even when those steps are performed by automated equipment, is still necessary.

(답변) 이 의견에 동의하지 않는다. 개정안은 자동화 설비가 수행한 공정 단계를 확인할 때는 한 사람의 점검만 필요하다는 FDA의 오랜 입장을 단순히 명확히 밝힌 것에 불과하다. 하지만 이 의견과 같이 섹션 211.68(a)를 개정한다면, 제조업체는 특정 공정 단계를 사람이 수행하고 이를 자동화 설비가 확인하거나, 자동화 설비가 작업 단계 실행과 점검을 모두 할 수 있게 허용하게 되어, 이는 현 규정의 대대적 변경에 해당될 수 있다. 의견 19에 대한 답변에서 밝힌 바와 같이, 특정 공정 단계가 자동화 시스템에 의해 수행되더라도, 그 단계를 사람이 확인할 필요가 있다고 본다.

(Comment 26) One comment stated that although proposed Sec. 211.68(c) implies that the automated equipment is doing the work and a person can verify that the work is done, there are cases in which a person does the work and automated equipment might be able to verify the person's work. The comment cited as an example the case in which an automated system scans the bar codes of ingredients and equipment to ensure that the ingredient is correct for use with the equipment for that step in the process, but the physical addition of the ingredient is by the human operator (followed by the automated system scanning). The comment recommended, therefore, that Sec. 211.68(c) be modified to allow both the automated system and the person to do either the performance or the verification tasks for the operations addressed by Sec. Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, 211.188(b)(11), or 211.194(a)(8), or a single performance verification in the case of Sec. 211.188(a).

(의견 26) 섹션 211.68(c) 개정안이 자동화 설비가 작업을 하고 그 작업이 실행되었음을 사람이 확인할 수 있다는 의미이지만, 사람이 작업을 하고 자동화 설비가 사람의 작업 결과를 확인할 수도 있다는 의견이 한 건 있었다. 자동화 시스템이 원료 성분과 설비의 바코드를 스캔하여 그 공정 단계에 정확한 설비와 원료 성분이 사용되도록 하지만 원료 성분의 물리적 투입을 사람이 하는 경우(자동화 시스템에 의한 스캐닝 이후)도 있음을 예로 들었다. 그러므로 자동화 시스템과 사람 모두가 섹션 211.101(c) 또는 (d), 211.103, 211.182, 211.188(b)(11), 또는 211.194(a)(8)의 작업을 수행하거나 확인할 수 있도록 하거나 섹션 211.188(a)인 경우에는 단일 확인이 가능하게 허용하는 방향으로 섹션 211.68(c)를 개정해야 한다고 주장했다.

(Response) We acknowledge that it might be possible to design an automated system to

verify operations performed by humans, but as stated in our response to comment 19, we continue to believe that some human verification of the processing steps performed by an automated system is necessary.

(답변) 사람이 수행한 작업을 자동화 시스템이 확인하도록 설계하는 것이 가능할 수 있음을 인정하지만, 의견 19에서 답변한 바와 같이 자동화 시스템이 수행한 공정 단계를 사람이 확인할 필요가 있다고 확신한다.

(Comment 27) One comment suggested revising Sec. 211.68(c) to state that automated equipment can satisfy the requirements for verification of operations addressed by the listed sections as follows: (1) If such unit operation is fully automated, no manual verification is necessary and (2) if there is an operator for the automated equipment, the verifying individual may be, but is not required to be, the operator. The comment gave several reasons for this change:

(의견 27) 다음과 같은 경우에 관련 섹션의 작업 확인 관련 기준을 자동화 설비가 충족할 수 있음을 섹션 211.68(c)에 명시하는 방향으로 개정하자는 의견이 한 건 있었다. (1) 해당 단위 작업이 완전히 자동화된 경우에는 수작업에 의한 확인이 필요하지 않고 (2) 자동화 설비의 작업자가 있는 경우에는 작업자가 확인자일 수 있으나 반드시 그럴 필요는 없다. 이에 대하여 몇 가지 이유를 제시했다.

- Automated, validated systems equipped with real-time alarms that do not require any human intervention should not require human verification because Sec. 211.68(a) adequately addresses the maintenance and verification of performance of these systems.

사람의 개입이 필요하지 않은 실시간 경보 장치를 구비한 밸리데이션된 자동화 시스템은 사람의 확인이 필요하지 않은데, 섹션 211.68(a)이 이러한 시스템의 유지 관리와 성능 확인 부분을 적절하게 다루었기 때문이다.

- The need and type of verification required should be consistent with the level of automation used. For example, operations that are not fully automated and require operator participation may serve as verification of the operator's activities, while fully manual operations would require a second human verification.

확인 유형과 필요성은 자동화 수준에 맞춰야 한다. 예를 들어 완전히 자동화되지 않은 작업이며 작업자 참여가 요구되는 경우에는 작업자 활동의 확인 역할을 할 수 있으나, 완전 수작업은 다른 사람의 확인이 필요할 수 있다.

- As proposed, Sec. 211.68(c) might hinder the adoption of PAT (e.g., there would be no value added by manual verification when components are charged in a fully automated manner according to a validated algorithm).
섹션 211.68(c) 개정안은 PAT 채택을 저해할 수 있다(예, 밸리데이션된 알고리즘에 따라 완전 자동화 방식으로 원료를 투입하는 경우에 사람의 확인은 아무런 가치가 없다).

(Response) As stated in our response to comment 19, we do not agree with the contention that no human verification is necessary when fully automated systems are used, and we therefore decline to make these requested changes to Sec. 211.68(c). We also do not believe that Sec. 211.68(c) will hinder the adoption of PAT. As stated in the preamble to the direct final rule, we agree that if there is an operator for the automated equipment, the verifying individual may be, but is not required to be, the operator. However, Sec. 211.68(c) does not require that the verifying individual be the operator, and we do not believe that it is necessary that the provision explicitly state that the verifying individual need not be the operator.

(답변) 의견 19에 대한 답변에서 설명한 바와 같이, 완전 자동화 시스템을 사용할 때는 사람의 확인이 전혀 필요하지 않다는 주장에 동의하지 않으며, 섹션 211.68(c)의 수정을 요청한 의견을 수용하지 않는다. 또한 섹션 211.68(c)가 PAT 채택을 억제한다고 생각하지 않는다. 직접 최종 규정 전문에서 밝힌 바와 같이, 자동화 설비의 작업자가 있다면 확인자는 작업자가 될 수 있으나 반드시 작업자일 필요는 없다. 하지만 섹션 211.68(c)는 확인자가 작업자여야 한다고 요구하지 않으며, 확인자가 작업자일 필요가 없음을 이 조항에서 명확히 밝힐 필요가 있다고 생각하지 않는다.

(Comment 28) One comment stated that the proposed revision of Sec. 211.68(c), when applied to Sec. 211.188(b), might be more restrictive than FDA's position in Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 425.500, Computerized Drug Processing; Identification of "Persons" on Batch Production and Control Records (formerly CPG 7132a.08). CPG 425.500 states that when significant steps in the manufacturing, processing, packing, or holding of a batch are performed, supervised, or checked by a computerized system, an acceptable means of complying with the identification requirements in Sec. 211.188(b)(11) would consist of conformance to certain requirements. The comment maintained that CPG 425.500 gives companies the flexibility to automate not only the performance of critical actions but also the supervision and checking of these actions if it is shown that the efficacy of these controls would be at least equivalent to the level of efficacy if the verification were done by a second person. The comment stated that this flexibility should be extended to all CGMP sections in

which a verification is requested. The comment therefore asked that Sec. 211.68(c) be revised to state that automated equipment used for performance of operations addressed by Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements included in those sections for the performance of an operation by one person and checking by another person if such equipment is used in conformity with Sec. 211.68 and one person either performs the operations addressed in those sections under the control of the automated equipment or verifies that these operations are performed accurately by such equipment.

(의견 28) 섹션 211.68(c) 개정안을 섹션 211.188(b)에 적용하면 CPG 섹션 425.500 "컴퓨터화 의약품 공정: 배치 생산 및 관리 기록서의 "사람" 식별 정보"(예전 CPG 7132a.08)에 제시된 FDA 입장보다 더 엄격한 것이 될 수 있다는 의견이 한 건 있었다. CPG 425.500에 의하면, 배치의 제조, 가공, 포장, 또는 보관 시에 주요 단계를 컴퓨터화 시스템이 수행, 감독 또는 점검할 때, 섹션 211.188(b)(11)의 식별 정보 기준을 충족하는 적합한 방법은 CPG 425.500에 지정된 기준의 준수로 구성될 수 있다. 또한 CPG 425.500은 다른 사람이 확인할 때는 유효성 수준과 적어도 동등함을 증명할 수 있다면, 중요 업무의 실행 이외에도 이 업무의 감독과 점검도 자동화할 수 있는 유연성을 업체에 부여하고 있다고 주장했다. 이러한 유연성을 확인이 요구되는 모든 CGMP 섹션에 확대 적용해야 한다고 강조했다. 그러므로 섹션 211.101(c) 또는 (d), 211.103, 211.182, 211.188(b)(11)의 업무 수행에 사용되는 자동화 설비는, 이 설비를 섹션 211.68에 따라 사용하고 한 사람이 자동화 설비의 관리 하에서 상기 섹션의 업무를 수행하거나 이들 작업이 상기 설비에 의해 정확히 수행됨을 확인한다면, 한 사람이 작업을 수행하고 다른 사람이 점검해야 한다는 이들 섹션의 요구 기준을 충족시킬 수 있다는 점을 명확히 하는 방향으로 섹션 211.68(c)를 개정해야 한다고 주장했다.

(Response) We do not agree with the comment's apparent interpretation of CPG 425.500 that the CPG allows for elimination of human oversight. The purpose of the CPG is to explain what constitutes "identification" of persons in batch records under Sec. 211.188(b)(11) when automated systems are used for various functions. The CPG states that when an automated system is used to perform, directly supervise, or check significant steps in the production of a drug, the identification requirements in Sec. 211.188(b)(11) are met if there is documentation that the system contains adequate checks (and documentation of the performance of the system itself), validation of the system's performance, and recording of specific checks in batch records (including initial, branching, and final steps). These conditions for applying the identification requirements to steps using automated equipment involve the responsibilities of persons. For example, a person, rather than automated equipment, is needed to record these checks of production steps in batch records. Therefore, contrary to the comment's

implication, the CPG does not state that human oversight is unnecessary when an automated system is involved in the performance, supervision, or checking of production steps. All automated systems require some level (commensurate with the complexity and risk inherent in the system) of human oversight or checking for expected performance at appropriate intervals. Therefore, we decline to revise Sec. 211.68(c) as recommended.

(답변) CPG 425.500이 사람에 의한 감독의 배제를 허용한다고 해석한 이 의견에 동의하지 않는다. 이 CPG의 목적은 자동화 시스템을 사용해 다양한 업무를 수행할 때, 211.188(b)(11)에 따른 배치 기록서에서 사람의 "식별" 정보를 표시하는 방법을 설명하는데 있다. 이 CPG는 자동화 시스템을 사용하여 주요 의약품 생산 단계를 수행, 직접 감독, 또는 점검하는 경우, 이 시스템이 적절한 점검(및 시스템 자체의 성능에 대한 문서화), 시스템 성능의 밸리데이션, 그리고 배치 기록서에 특정 점검 사항의 기록(초기 단계, 파생 단계, 최종 단계 포함)을 포함하고 있다는 문서가 있으면, 섹션 211.188(b)(11)의 식별 표시 기준이 충족됨을 명확히 한 것이다. 자동화 설비를 이용하는 단계에 이 식별 표시 기준을 적용하는 이와 같은 조건은 사람의 책임과 관련이 있다. 예를 들어 배치 기록서에 생산 단계의 점검 사항을 기록할 때는 자동화 설비가 아닌 사람이 필요하다. 그러므로 이 의견에서 주장한 바와 달리, CPG는 생산 단계의 수행, 감독 또는 점검에 자동화 설비를 사용하더라도 사람의 감시가 필요 없다고 하지 않는다. 모든 자동화 시스템은 (시스템의 복잡성과 내재 리스크에 맞춰) 어느 정도는 적정 주기로 사람이 예상 성능을 점검하거나 감독할 필요가 있다. 그러므로 이 의견에 따라 섹션 211.68(c)를 수정하지 않았다.

(Comment 29) One comment, although supportive of the proposal to allow initial activities to be performed by automated equipment, objected to requiring that the output of an automated and adequately validated activity be checked for accuracy by a person. The comment maintained that the act of having validated software and its related processes itself constitutes an independent check that operations are being performed accurately and argued that this is more reliable than any contemporaneous check by a person. The comment therefore asked that Sec. 211.68(c) be changed to state that independent checks may consist of contemporaneous analysis and verification by a second person following completion of the activity; or, where the automated process has been validated to a high degree of confidence, the prior validation can satisfy this requirement and a second person's check may then consist of verifying the validated status of the equipment and processes.

(의견 29) 일차 활동을 자동화 설비가 수행할 수 있게 허용한 개정안을 지지하면서도, 밸리데이션이 적절하게 완료된 자동화 활동의 결과물을 사람이 그 정확성에 대하여 점검해야 한다는 점에는 반대한 의견이 한 건 있었다. 소프트웨어 및 그와 관련된 프로세스의 밸리데이션 활동 자체가 작업이 정확하게 수행됨을 독립적으로 점검한 것이

된다면서, 이는 사람이 작업 중에 동시적으로 점검하는 방식보다 더 신뢰성이 있다고 주장했다. 그러므로 독립적인 점검은 활동 완료 이후에 다른 사람이 동시에 실시하는 분석과 확인으로 구성될 수도 있고, 자동화 프로세스를 높은 신뢰 수준으로 밸리데이션한 경우에는 밸리데이션 자체가 이 기준을 충족시킬 수 있으며 다른 사람에 의한 점검은 설비 및 프로세스의 밸리데이션 상태 확인으로 구성될 수 있다는 식으로 섹션 211.68(c)를 수정하자고 제시했다.

(Response) We do not agree with the suggested change. Although we agree that it is an important part of process controls to ensure the validated status of equipment and processes even before they are used, we do not believe that verifying this validated status can satisfy the requirement for checking the actual performance of automated equipment. However, we believe that the requirement in proposed Sec. 211.68(c) that one person "verifies that the operations * * * are performed accurately" by automated equipment may have led some comments to believe that we were requiring a more specific and detailed repetitive type of check than we intended. When automated equipment is used for operations addressed by revised Sec. 211.68(c) in conformance with Sec. 211.68, the person doing the checking must verify that the automated equipment is functioning properly and that the operations are reliably performed in the intended manner. As discussed in the response to comment 19, the nature and frequency necessary for such verification will vary depending on the level of automation used as well as the nature of the system and controls. We do not expect that it will normally be necessary, under Sec. 211.68(c), for a person to repeat all of the automatic calculations by hand to ensure their accuracy. Therefore, we have revised Sec. 211.68(c) to clarify that automated equipment can be used to perform an operation when the performance is checked by a person provided that "such equipment is used in conformity with this section [Sec. 211.68] and one person checks that the equipment properly performed the operation."

(답변) 이 의견에 동의하지 않는다. 사용하기 전에 설비와 프로세스의 밸리데이션 상태를 확보하는 것이 공정 관리에서 중요한 부분이라는 점에 동의하지만, 이 밸리데이션 상태의 확인이 자동화 설비의 실제 업무 수행 결과를 점검해야 한다는 기준을 충족시킬 수 있다고 생각하지 않는다. 하지만 자동화 설비가 "* * * 작업을 정확히 수행했는지" 한 사람이 확인해야 한다는 섹션 211.68(c) 개정안의 기준 때문에, FDA가 의도했던 수준 이상의 더 구체적이고 상세한 반복적인 점검을 FDA가 요구한다고 받아들인 것 같다. 섹션 211.68에 따라 섹션 211.68(c) 개정안에 언급된 작업을 자동화 설비로 수행한다면, 점검을 하는 자는 그 자동화 설비가 적절하게 기능하며 작업이 원래 의도했던 방식으로 신뢰성 있게 수행됨을 확인해야 한다. 의견 19에 대한 답변에서 설명한 바와 같이, 그러한 확인에 필요한 주기와 특성은 자동화 수준과 시스템 및 관리 대책의 특성에 따라 달라질 수 있다. 자동 계산 결과

모두를 사람이 직접 수작업으로 모두 반복하여 정확한지 확인할 필요가 있다고 섹션 211.68(c)에서 요구하는 것은 아니다. 그러므로 "자동화 설비를 이 섹션[섹션 211.68]에 맞게 사용하며 그 설비가 작업을 적절하게 수행했는지 한 사람이 점검한다"면, 자동화 설비의 작업을 한 사람이 점검하는 경우에 자동화 설비를 사용하여 작업을 수행할 수 있다는 점을 명확히 하는 방향으로 섹션 211.68(c)를 개정한다.

3. 칭량, 측정 또는 소분 작업의 확인(Verification of Weighing, Measuring, or Subdividing Operations)(Sec. 211.101(c))

Section 211.101 concerns charge-in of components. Proposed Sec. 211.101(c) stated, in part, that if the weighing, measuring, or subdividing operations for components are performed by automated equipment under Sec. 211.68, only one person is needed to ensure that the requirements in Sec. 211.101(c)(1), (c)(2), and (c)(3) are met.

섹션 211.101은 원료의 투입과 관련이 있다. 섹션 211.101(c) 개정안에 의하면, 원료의 칭량, 측정, 또는 소분 작업을 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 섹션 211.101(c)(1), (c)(2), (c)(3)의 기준을 충족하는지 확인하는데 한 명만 필요하다.

(Comment 30) One comment proposed broadening Sec. 211.101(c) to clarify that the weighing, measuring, and subdividing operations could be either performed by automated equipment or checked by automated equipment after being performed manually.

(의견 30) 섹션 211.101(c)를 확대하여 칭량, 측정, 소분 작업을 자동화 설비가 수행하거나 수작업으로 수행한 다음에 자동화 설비가 점검할 수 있음을 명확히 하자는 의견이 한 건 있었다.

(Response) We decline to make this suggested change for the reasons provided in response to comments 19 and 25. Revised Sec. 211.101(c) only permits human checking of weighing, measuring, and subdividing operations performed by automated equipment; we did not propose to allow automated checking of these operations. We continue to believe that human verification of these processing steps is necessary.

(답변) 의견 19와 25에 대한 답변에서 설명한 이유로 이 의견을 수용하지 않았다. 개정된 섹션 211.101(c)는 자동화 설비가 수행한 칭량, 측정, 소분 작업을 사람이 점검하는 것만 허용한다. 이러한 작업을 자동화 설비가 점검하는 방법을 허용하는 것은 제시하지 않았다. 이들 공정 단계를 사람이 확인하는 것은 필수적이라고 확신한다.

(Comment 31) One comment stated that with respect to medical gases, there is no

measurement of components to be dispensed for manufacturing that needs to be double-checked to ensure that the right quantity of the right component was added, because transfers of pure gases are within product-specific systems. However, the comment stated, with respect to gas mixtures, it is appropriate to have a verification of hook-ups as different components are added unless there is subsequent purity testing for each component.

(의견 31) 의료용 가스와 관련하여, 순수한 가스의 이동은 제품 특이적 시스템 안에서 이루어지므로, 정확한 양의 올바른 원료가 투입되었는지 확인하기 위하여 제조에 투입할 원료를 측정하고 이를 이중 점검할 필요는 없다는 의견이 한 건 있었다. 하지만 가스 혼합물과 관련해서는 원료별 순도 시험을 나중에 하지 않으면, 서로 다른 원료가 투입되므로 연결 시에 확인하는 것이 적절하다고 했다.

(Response) We decline to exempt single gas filling operations from certain requirements of Sec. 211.101(c) as recommended because such a change would exceed the scope of our proposed change to Sec. 211.101(c), which only addressed human checking of weighing, measuring, and subdividing operations performed by automated equipment. We might consider in a future rulemaking whether it is appropriate to exempt medical gases from certain requirements of Sec. 211.101(c).

(답변) 단일 가스 충전 작업에 섹션 211.101(c)의 일부 기준을 적용하지 말아야 한다는 의견에 동의하지 않는다. 이는 자동화 설비가 수행한 칭량, 측정, 소분 작업을 사람이 점검하는 것에 국한된 섹션 211.101(c)의 개정 범위를 벗어나기 때문이다. 의료용 가스에 대하여 섹션 211.101(c)의 기준을 적용하지 않는 것이 적절한지 여부를 추후에 검토할 수 있다.

4. 배치 투입 원료의 확인(Verification of Components Added to the Batch)(Sec. 211.101(d))

Proposed Sec. 211.101(d) would have required that each component be either added to the batch by one person and verified by a second person or, if the components are added by automated equipment under Sec. 211.68, only verified by one person.

섹션 211.101(d) 개정안에 따르면, 한 작업자가 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업자가 이를 확인하거나, 원료를 211.68에 따른 자동화 설비로 투입한다면 작업자 한 명이 확인한다.

(Comment 32) One comment stated that eliminating a double check for adding materials to a batch is problematic because an error in those operations would be difficult to detect and

might not be discovered before the product is distributed, which could result in patient injury and product recall. The comment recommended deleting or modifying the ability to use a sole verifier for operations involving addition of materials.

(의견 32) 배치에 원료를 투입하는 부분에서 이중 점검을 삭제한다면 문제가 될 수 있다는 의견이 한 건 있었는데, 이 작업에서 오류가 발생하면 제품 유통 전에 감지하기 어렵고 발견되지 않을 수 있어 환자 상해와 제품 리콜로 이어질 수 있다는 이유였다. 원료 투입 관련 작업에 대하여 단일 확인자를 허용하는 부분을 삭제하거나 수정할 것을 권고했다.

(Response) The comment appears to suggest that we proposed to eliminate the requirements concerning verification that appropriate components were added to a batch. The revisions we are adopting do not eliminate the requirement to verify performance in Sec. 211.101(d); they simply codify our longstanding policy that components may be added either by a person or by suitable automated equipment. The addition of components still must be checked by a person.

(답변) 적절한 원료가 배치에 투입되었는지 확인하는 부분과 관련한 기준을 FDA가 삭제하려는 의도라고 이해한 것 같다. FDA가 채택하고자 하는 개정안은 섹션 211.101(d)의 업무 확인 기준을 삭제하려는 것이 아니다. 단지 원료를 사람이나 적합한 자동화 설비로 투입할 수 있다는 FDA의 오랜 방침을 명문화하는 것에 불과하다. 원료 투입 작업을 사람이 점검해야 한다.

(Comment 33) One comment stated that under the proposed change to Sec. 211.101(d), if a validated system performs a function, it is acceptable for one person to verify that action, but if an automated system prompts an operator to perform a function, a second person would be required to confirm the proper execution of the action. The comment recommended changing Sec. 211.101(d) to state that each component must be added to the batch by one person and verified by a second person, "unless the components are added by automated equipment under Sec. 211.68, in which case verification can be performed by one person."

(의견 33) 섹션 211.101(d) 개정안에 의하면, 밸리데이션된 시스템이 어떤 작업을 수행한다면 한 사람이 그 작업을 확인하는 것이 가능하지만, 자동화 시스템이 작업자로 하여금 어떤 작업을 수행하도록 한다면 다른 사람이 그 작업의 적절한 실행 여부를 확인할 필요가 있다는 의견이 한 건 있었다. 그러면서 "섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 원료를 투입하지 않는다면" 한 사람이 각 원료를 배치에 투입하고 다른 사람이 확인해야 하며 "어떤 경우이건 작업자 한 명이 확인을 할 수 있다"는 식으로 섹션 211.101(d)를 수정하자고 제안했다.

(Response) We decline to accept the suggested change because we do not believe that it constitutes a substantive difference from the language of proposed Sec. 211.101(d). It is irrelevant whether use of a particular automated system for component charge-in requires an operator to perform a related function; in either case, verification of the charge-in operation(s) must be performed by a person.

(답변) 섹션 211.101(d) 개정안의 문구와 실질적인 차이가 없다고 생각하므로 이 의견을 수용하지 않는다. 원료 투입에 특정 자동화 시스템을 사용할 때 작업자가 관련 업무를 수행해야 하는지 여부는 상관이 없다. 어떤 경우이건 원료 투입 작업을 사람이 확인해야 한다.

(Comment 34) One comment recommended changing Sec. 211.101(d) to specify that the weighing, measuring, or subdividing operations might be performed by automated equipment or checked by automated equipment after being performed manually. The comment also stated that in many instances, the verification by a person of actions performed by automated equipment can only be done on the basis of outputs from the equipment. As an example, the comment stated, when the introduction of components in a liquid production line is fully automated, there is no possibility for the operator to check that the correct amount of materials was incorporated into the batch other than by relying on information given by the same automated equipment. The comment stated that in that case, the verification would consist of confirming that the component's incorporation process was completed without errors or alarms.

(의견 34) 칭량, 측정, 소분 작업을 자동화 설비가 수행하거나 사람이 수행한 다음에 자동화 설비가 점검할 수 있게 섹션 211.101(d)를 수정하자는 의견이 한 건 있었다. 대개는 자동화 설비가 수행한 작업을 사람이 확인하는 것은 자동화 설비의 결과물에 근거해서만 이루어질 수 있다고 주장했다. 예를 들어 액제 생산 라인에서 원료를 투입하는 공정이 완전히 자동화된 경우, 동일 자동화 설비가 제공하는 정보에 의존하지 않고는 배치에 정확한 양의 원료가 투입되었음을 작업자가 점검할 가능성은 없다는 것이다. 이러한 경우에 원료의 투입 프로세스가 오류나 경보 발생 없이 완료되었음을 확인하는 수준에 불과하다고 주장했다.

(Response) We decline to make this suggested change for the reasons stated in response to comments 19 and 25. Revised Sec. 211.101(d) only permits human checking of component additions performed by automated equipment; we did not propose to allow automated checking of component additions performed by humans. In the example given in the comment, human verification that components were properly added to the liquid production line by the automated equipment would be needed to ensure that the equipment performed

properly. We continue to believe that human verification of this processing step is necessary. (답변) 의견 19와 25에 대한 답변에서 설명한 이유로 이 의견을 수용하지 않는다. 섹션 211.101(d) 개정안은 자동화 설비가 수행한 원료 투입 업무를 사람이 점검할 수 있도록 하는데 중점을 둔다. 사람이 수행한 원료 투입 활동을 자동화 시스템이 점검하도록 허용하는 것을 제시하지 않았다. 이 의견에 제시된 예의 경우, 액제 생산라인에서 자동화 설비에 의하여 원료가 적절하게 투입되었음을 사람이 확인하는 것은, 그 설비가 적절하게 작동되었는지 확인하는데 필요하다. 이 공정 단계를 사람이 확인하는 것은 필수적이라고 확신한다.

5. 수율 계산(Calculation of Yield)(Sec. 211.103)

We proposed, in Sec. 211.103, to require that calculations of actual yields and percentages of theoretical yields be performed by one person and independently verified by a second person or, if the yield is calculated by automated equipment under Sec. 211.68, be independently verified by one person.

섹션 211.103의 개정안은 실제 수율과 이론 수율 백분율 계산을 한 작업자가 실시하고 다른 작업자가 독립적으로 확인하거나, 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 작업자 한 명이 독립적으로 확인할 수 있도록 했다.

(Comment 35) One comment stated that it is not necessary to have a person recalculate a yield manually after a validated system does it automatically. The comment asked that Sec. 211.103 be revised to limit the human interaction to data entry and data verification, but not recalculation of yields if yields are calculated by a validated, automated system. A similar comment stated that Sec. 211.103 should be changed to state that if the yield is calculated by automated equipment, a person must verify the data entries, rather than regenerate the calculations.

(의견 35) 밸리데이션된 시스템이 자동으로 수율 계산을 한다면, 사람이 수작업으로 수율을 다시 계산할 필요는 없다는 의견이 한 건 있었다. 밸리데이션된 자동화 시스템이 수율 계산을 하는 경우에는 사람의 활동을 데이터 입력과 데이터 확인에만 국한시키고 수율 재계산을 요구하지 않는 식으로 섹션 211.103을 개정해야 한다고 주장했다. 이와 유사하게, 자동화 설비가 수율을 계산한다면 사람은 계산을 다시 하기보다는 입력 데이터를 확인해야 한다는 식으로 섹션 211.103을 수정하자는 의견이 있었다.

(Response) We do not believe that the recommended changes are needed or appropriate. Revised Sec. 211.103 does not require that all yield calculations be repeated manually. Manual

recalculation might be a suitable approach to verifying yield calculations, but Sec. 211.103 also permits the use of other approaches, including verification that automated equipment functioned properly while performing yield calculations.

(답변) 이 의견이 적절하거나 필요하다고 생각하지 않는다. 섹션 211.103 개정안은 모든 수율 계산을 수작업으로 반복할 것을 요구하지 않는다. 수작업에 의한 재계산이 수율 계산을 확인하는 적합한 방법일 수 있으나, 섹션 211.103은 수율 계산을 수행하면서 자동화 설비가 적절하게 작동되었는지 확인하는 것을 포함하여 다른 방식을 활용할 수 있도록 허용하고 있다.

(Comment 36) One comment reiterated the views expressed in its comments on the CGMP for medical gases draft guidance. Thus, the comment requested that the requirements for yield calculation in Sec. 211.103 not be applied to medical gases because of the atmospheric-gas-separation and cylinder-filling processes associated with medical gases. In further support of its position, the comment referred to an FDA publication (Human Drug CGMP Notes, vol. 5, no. 2, June 1997) in which the agency stated that it would propose to revise the CGMP regulations to exempt medical gases from the requirements for yield reconciliation.

(의견 36) 의료용 가스 CGMP 가이드라인 초안 문서에 대한 의견에서 주장했던 것을 다시 반복한 의견이 한 건 있었다. 의료용 가스와 관련된 대기-가스-분리 및 실린더 충전 공정 때문에 섹션 211.103의 수율 계산 기준을 의료용 가스에 적용해서는 안 된다는 것이다. 이 입장의 근거로 의료용 가스는 수율 확인 기준을 면제하는 방향으로 CGMP 규정을 개정할 예정이라고 FDA가 밝힌 FDA 문서(Human Drug CGMP Notes, vol. 5, no. 2, June 1997)를 인용했다.

(Response) We decline to exempt medical gases from the requirements for yield calculation in Sec. 211.103 as recommended because this would exceed the scope of our proposed change to Sec. 211.103, which addressed only human checking of yield calculations performed by automated equipment. We might consider in a future CGMP rulemaking whether it is appropriate to exempt medical gases from certain requirements of Sec. 211.103. In addition, we might consider providing specific recommendations to medical gas manufacturers to help them comply with the requirements for calculating yields in the course of finalizing the draft guidance on CGMP for medical gases.

(답변) 의료용 가스는 섹션 211.103의 수율 계산 기준을 면제하자는 의견에 동의하지 않는다. 자동화 설비가 수행한 수율 계산을 사람이 점검해야 한는데 중점을 둔 섹션 211.103의 개정 범위를 벗어나기 때문이다. 섹션 211.103의 일부 기준을 의료용 가스에 적용하지 않는 것이 적절한지 여부를 추후 검토할 수 있다. 또한 의료용 가스 CGMP

가이드라인 초안을 마무리하는 과정에서 수율 계산 기준의 준수에 도움이 되는 구체적인 권고 사항을 의료용 가스 제조업체에 제공하는 것을 고려해 보겠다.

6. 설비 세척 및 사용 기록(Equipment Cleaning and Use Log)(Sec. 211.182)

We proposed, in Sec. 211.182, to require the persons performing and double-checking equipment cleaning and maintenance (or, if the cleaning and maintenance is performed using automated equipment under Sec. 211.68, only the person verifying the cleaning and maintenance done by the automated equipment) to date and sign or initial the log indicating that the work was performed.

섹션 211.182 개정안에 따르면, 설비 세척 및 유지관리를 수행한 작업자와 이중 점검한 작업자(또는 세척 및 유지관리를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비를 사용해 수행한다면, 자동화 설비가 수행한 세척 및 유지관리 업무를 확인하는 사람)가 업무 수행 기록에 일자를 기재하고 서명이나 이니셜을 표시한다.

(Comment 37) One comment stated that eliminating a double check for cleaning equipment is problematic because an error in those operations would be difficult to detect and might not be discovered before the product is distributed, which could result in patient injury and product recall. The comment recommended deleting or modifying the ability to use a sole verifier for operations involving equipment cleaning.

(의견 37) 설비 세척 부분에서 이중 점검을 없애는 것은 문제라는 의견이 한 건 있었다. 설비 세척 작업의 오류는 찾아내기 어렵고 제품 유통 전에 발견되지 못할 수 있어, 환자 상해와 제품 리콜로 이어질 수 있기 때문이다. 설비 세척 관련 작업에 확인자만 있어도 되는 식으로 표현한 부분을 삭제하거나 수정해야 한다고 주장했다.

(Response) The comment appears to suggest that we proposed to eliminate the requirements concerning verification that equipment was appropriately cleaned and maintained. The revisions we are adopting do not eliminate the requirement to verify performance in Sec. 211.182; they simply codify our longstanding policy that equipment may be cleaned and maintained either by a person or by suitable automated equipment. Cleaning and maintenance of equipment must still be checked by a person.

(답변) 이 의견은 개정안이 설비의 적절한 세척/유지관리를 확인하는 것과 관련한 기준을 없애려 한다고 생각한 것 같다. FDA가 채택하고자 하는 개정안은 섹션 211.182에서 업무 수행 결과의 확인 기준을 없애는 것이 아니다. 단지 사람이나 적합한 자동화 설비가 설비를 세척하고 유지관리할 수 있다는 FDA의 오랜 방침을 명문화한 것에 불과하다. 설비의

세척과 유지관리를 사람이 확인해야 한다.

(Comment 38) One comment stated that operations addressed by Sec. Sec. 211.182 and 211.188(b)(11) are often performed using semi-automated equipment that requires an operator to select the correct menu. The comment stated that major pieces of equipment such as "Clean in Place" (CIP) skids and vial washers often require the operator to select the appropriate process menu before the execution of the actual automated cycle by the equipment's controller. The comment asked whether, when operator input is necessary to select but not perform an operation, the signature of the operator selecting the menu is required in cases when there is a second signature that verifies the performance of the cycle. One comment requested that we verify in Sec. 211.182 or the preamble of the final rule that a single verification remains sufficient when automated but portable cleaning skids are used.

(의견 38) 작업자가 메뉴를 정확하게 선택해야 하는 반자동 설비로 섹션 211.182와 211.188(b)(11)의 작업을 수행하는 경우도 있다고 주장한 의견이 한 건 있었다. "CIP" 스킨나 바이알 세척기 등 주요 설비는 작업자가 적절한 공정 메뉴를 선택해야 그 설비의 제어 장치가 실제 자동화 사이클을 실행한다는 것이다. 작업자 입력이 작업 수행은 아니나 작업 선택에 필수적인 경우, 그 사이클의 수행을 확인한 다른 사람의 서명이 있다면 메뉴를 선택한 작업자의 서명이 필요한지 질문한 의견이 한 건 있었다. 이동식 자동화 세척 스킨을 사용하는 경우에도 단일 확인 방식이 충분하다는 점을 섹션 211.182나 최종 규정 전문에서 확인해줄 것을 요청한 의견이 한 건 있었다.

(Response) We do not believe that initiation of the automated cleaning cycle by a human operator constitutes performance of the cleaning process for purposes of revised Sec. 211.182. The revised regulation requires that after an automated cleaning process (such as CIP) is completed, the human operator must date and sign or initial the log verifying that the equipment performed the automated cleaning process properly. The regulation does not require the operator to date and sign or initial the log simply for the initiation of the automated cleaning cycle. This approach applies to both portable equipment skids and fixed equipment.

(답변) 작업자가 자동화 세척 사이클을 개시하는 것이 섹션 211.182 개정안의 목적에 맞는 세척 프로세스의 수행에 해당된다고 생각하지 않는다. 개정 규정은 자동화 세척 프로세스(예, CIP)를 완료한 다음에 그 설비가 자동화 세척 프로세스를 적절하게 수행했음을 작업자가 확인했다는 의미로 기록서에 일자를 기재하고 서명 또는 이니셜을 표시할 것을 요구한다. 단순히 자동화 세척 사이클의 개시에 대하여 작업자가 기록서에 일자를 기재하고 서명 또는 이니셜을 표시해야 한다고 요구하는 것이 아니다. 이 방식은 휴대용 설비

스키드와 고정식 설비 모두에 적용된다.

(Comment 39) One comment stated that in many instances, the human verification of an action performed by automated equipment can only be done on the basis of outputs from the equipment. As an example, the comment stated, when equipment is cleaned through CIP, the verification should consist of confirming that the system reports the cleaning as successfully completed without alarms.

(의견 39) 자동화 설비가 수행한 작업을 사람이 확인하는 것은 설비의 결과물에 근거하여 이루어지는 경우가 많다는 의견이 한 건 있었다. 예를 들어 CIP로 설비를 세척하는 경우, 경보 발생 없이 세척이 성공적으로 완료되었다는 시스템의 보고 내용을 확인하는 식으로 진행된다는 것이다.

(Response) What constitutes adequate verification that equipment has been properly cleaned or maintained using automated equipment in accordance with revised Sec. 211.182 depends on the particular circumstances. The outputs from the automated equipment will normally be key factors, but not necessarily the only ones. The manufacturer should determine the reliability of the outputs and periodically check them. For example, it might be appropriate to verify that an alarm is working properly and is successfully monitoring the equipment's critical functions. There might be other ways of verifying the adequate performance of cleaning and maintenance by automated equipment, such as by monitoring the usage of cleaning supplies in a cleaning cycle or conducting an independent check of the rinse.

(답변) 섹션 211.182 개정안에 따라 자동화 설비를 사용한 설비 세척 또는 유지관리가 적절하게 실행되었음을 확인하는 방법은 상황에 따라 다르다. 자동화 설비의 결과물이 일반적으로 중요한 요소일 수 있으나 유일한 것은 아니다. 제조업체는 결과물의 신뢰성을 확인하고 주기적으로 점검해야 한다. 예를 들어 경보 장치가 적절하게 작동하며 설비의 핵심 기능을 성공적으로 모니터링하는지 확인하는 것이 적절할 수 있다. 자동화 설비에 의한 세척 및 유지관리가 적절하게 수행되는지 확인하는 다른 방법도 있는데, 예를 들어 행굼수를 독립적으로 점검하거나 세척 사이클 도중 세척 소모품 사용 실태를 모니터링하는 방법도 있을 것이다.

(Comment 40) One comment stated that for most medical gas systems, routine or periodic cleaning is not performed because the industry is characterized by product-specific closed systems that undergo an appropriate cleaning process before initial use. The comment stated that because of the high number of batches produced on a weekly/monthly basis in the medical gas industry, it is more appropriate to keep cleaning and maintenance records

separate from batch records. The comment maintained that although requiring documentation of equipment cleaning, maintenance, and use in individual equipment logs may be appropriate for traditional pharmaceuticals (where key processing equipment may be used for multiple products and lot numbers), applying this requirement to medical gases would make retrieval and management of cleaning and maintenance records much more difficult. The comment added that use logs are not appropriate for medical gases because batch record documentation provides a consecutive listing of products manufactured on each system.

(의견 40) 대다수 의료용 가스 시스템은 일상적인 세척이나 주기적인 세척을 하지 않는다는 의견이 한 건 있었다. 제품 특이적 폐쇄형 시스템이어서 최초 사용 전에 적절한 세척 프로세스를 거친다는 것이다. 또한 의료용 가스 업계에서는 매주/매월 많은 배치가 생산되기 때문에, 세척 및 유지 관리 기록서를 배치 기록서와 분리시켜 운영하는 편이 더 적절하다고 주장했다. 설비 세척, 유지관리, 사용 내역을 설비별 기록서에 문서화하는 것이 (핵심 공정 설비가 여러 제품과 여러 로트에 사용되는) 전통적인 의약품에는 적절할 수 있지만, 이 기준을 의료용 가스에 적용한다면 세척 및 유지관리 기록의 관리가 훨씬 더 어려워진다고 덧붙였다. 그러면서 의료용 가스는 시스템별로 제조된 제품이 일련 순서로 배치 기록서에 기록되므로 사용 기록서는 적절하지 않다고 주장했다.

(Response) We decline to exempt medical gases from certain requirements of Sec. 211.182 as recommended because this would exceed the scope of our proposed change to Sec. 211.182, which addressed human verification of cleaning steps performed by automated equipment. We might consider in a future CGMP rulemaking whether it is appropriate to exempt medical gases from certain requirements of Sec. 211.182.

(답변) 섹션 211.182 기준의 일부를 의료용 가스에 적용하지 말자는 의견에 동의하지 않는다. 이는 자동화 설비가 수행한 세척 단계를 사람이 확인해야 한다는 섹션 211.182 개정안의 범위를 벗어나기 때문이다. 섹션 211.182 기준의 일부를 의료용 가스에 적용하지 않는 것이 적절한지 여부는 추후 검토할 수 있을 것이다.

7. 배치 생산 및 관리 기록서(Batch Production and Control Records)(Sec. 211.188(b)(11))

Section 211.188 concerns batch production and control records. Proposed 211.188(b)(11) specified that when a significant step in the operation is performed by automated equipment under Sec. 211.68, the record would need to identify the person checking the significant step performed by the automated equipment.

섹션 211.188은 배치 생산 및 관리 기록서와 관련된 것이다. 211.188(b)(11) 개정안은 주요 작업 단계를 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 자동화 설비가 수행한 주요 단계를

점검한 자에 대한 정보를 기록서에 기재할 것을 요구한다.

(Comment 41) One comment stated that Sec. 211.188(b)(11) should be changed to state that a significant manufacturing step could be either performed or checked by automated equipment. The comment stated that this approach is permitted by CPG 425.500.

(의견 41) 중요 제조 단계를 자동화 설비가 수행하거나 점검할 수 있다는 식으로 섹션 211.188(b)(11)을 수정하자는 의견이 한 건 있었다. 이 방식은 CPG 425.500에서도 허용하는 것이라고 했다.

(Response) We decline to make this suggested change. As stated in our response to comment 28, CPG 425.500 does not, as the comment implies, state that human oversight is unnecessary when an automated system is involved in the performance, supervision, or checking of production steps. To revise Sec. 211.188(b)(11) as recommended by the comment might be interpreted as permitting manufacturers to rely solely on automated equipment to verify the human performance of certain production steps. As stated in our response to comments 19 and 25, we believe that human verification of processing steps is still necessary.

(답변) 이 의견을 수용하지 않는다. 의견 28에 대한 답변에서 설명했듯이, CPG 425.500은 이 의견과 달리 자동화 시스템으로 생산 단계를 수행, 감독, 점검하는 경우에 사람의 감시가 불필요하다고 하지 않는다. 이 의견대로 섹션 211.188(b)(11)을 수정한다면, 제조업체가 특정 생산 단계를 사람이 수행하는 경우에 이를 자동화 설비에만 의존하여 확인해도 되는 것으로 이해될 수 있다. 의견 19와 25에 대한 답변에서 설명한 바와 같이, 사람이 공정 단계를 확인하는 것은 여전히 필요하다.

F. 1996년 개정안에 근거한 기타 변경 사항(Miscellaneous Minor Changes Based on 1996 Proposal)

We proposed to make miscellaneous minor changes to CGMP regulations to clarify certain manufacturing, quality control, and documentation requirements and to align the regulations with industry practice.

업계 업무 방식과 CGMP 규정을 연계시키고 일부 제조, 품질 관리, 문서 관리 기준을 명확히 하기 위하여 CGMP 규정 일부를 변경하는 방안을 제시했다.

1. 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 보관(Storage of Untested Components, Drug Product Containers, and Closures)(Sec. 211.82(b))

The version of Sec. 211.82(b) amended by this final rule stated: "Components, drug product containers, and closures shall be stored under quarantine until they have been tested or examined, as appropriate, and released." We proposed to replace the phrase "as appropriate" with the phrase "whichever is appropriate" to eliminate any ambiguity in Sec. 211.82(b) and to emphasize that it is accepted industry practice to conduct some testing or examination before components, drug product containers, or closures are released from quarantine.

이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.82(b)에 따르면, "원료, 의약품 용기, 마개를 상황에 따라 시험하거나 검사하고 사용 승인이 날 때까지 격리 상태로 보관해야 한다." 섹션 211.82(b)을 보다 명확히 하고 격리 보관 상태의 원료, 의약품 용기 또는 마개를 사용 승인하기 전에 일부 시험이나 검사를 실시하는 것이 업계의 업무 방식임을 강조하기 위해, "적절한 경우에"를 "상황에 따라"로 수정하는 방법을 제시했다.

(Comment 42) One comment requested that medical gas container-closure assemblies returned from customers and reused be exempted from Sec. 211.82(b). The comment stated that assembled cylinder/valve medical gas combinations are reused and handled differently than they would be at the time of initial receipt. The comment stated that returned assemblies are individually inspected for all critical quality issues immediately before filling; those assemblies that do not meet the inspection criteria are moved to a quarantine area. The comment stated that this practice satisfies the intention that components, containers, and closures be inspected to ensure that unacceptable assemblies are not used in the manufacturing process.

(의견 42) 고객으로부터 회수하여 다시 사용하는 의료용 가스 용기-마개 어셈블리는 섹션 211.82(b)를 적용하지 말아야 한다는 의견이 한 건 있었다. 실린더/밸브 의료용 가스 조합은 최초 접수 당시와는 다르게 재사용/취급된다는 것이다. 반환된 어셈블리는 개별적으로 검사하여 중요 품질 문제를 살펴본 다음에 바로 충전한다고 주장했다. 검사 기준에 맞지 않는 어셈블리는 격리 보관 지역으로 보낸다는 것이다. 이러한 업무 방식은 적합하지 않은 어셈블리를 제조 공정에 사용하지 않도록 하기 위하여 원료, 용기, 마개를 검사해야 한다는 이 기준의 취지를 충족시킨다고 주장했다.

(Response) Under revised Sec. 211.82(b), manufacturers of medical gases would retain the ability to sequester and inspect returned valve/cylinder assemblies before refilling in accordance with the industry practice described by the comment. The practice described by the comment is to have the assembled valve/cylinders placed in a segregated area (apparently not identified using the word "quarantine"), examined for conformance to quality standards, and, if the criteria are met, immediately made available for refilling. This practice would meet

the requirement for a quarantine status if goods in such areas or under such a status are not acceptable for use as-is unless and until they are qualified to be suitable for use. Therefore, we do not believe that the practice as described violates revised Sec. 211.82(b), and there is no need to exempt medical gas manufacturers from this requirement.

(답변) 섹션 211.82(b) 개정안에 따라, 의료용 가스 제조업체는 이 의견에서 설명한 업계 방식에 따라 재충진에 앞서 반환된 밸브/실린더 어셈블리를 격리 보관하고 검사하는 방식을 계속할 수 있다. 이 의견에 기술된 업무 방식은 조립 상태의 밸브/실린더를 별도 지역("격리 보관"이라는 표현으로 명확하게 표시되지 않는)에 두고 품질 표준에 부합하는지 검사하여, 기준을 충족하면 바로 재충진에 사용할 수 있도록 하는 것이다. 상기 지역에 있는 물품이나 그러한 상태에 있는 물품이 사용에 적합한 것으로 판정될 때까지 그 상태 그대로 사용하지 않는다면, 이러한 업무 방식은 격리 관련 기준을 충족시킨다. 그러므로 이 업무 방식이 섹션 211.82(b) 개정안을 위반한다고 생각하지 않으며, 굳이 이 기준을 의료용 가스 제조업체에게 적용하지 않는다고 할 필요는 없다고 본다.

2. 검체 채취 대상 원료 컨테이너의 청소(Cleaning of Component Container Samples)(Sec. 211.84(c)(1))

The version of Sec. 211.84(c)(1) amended by this final rule stated: "The containers of components selected [for sampling] shall be cleaned where necessary, by appropriate means." We proposed to replace the phrase "where necessary, by appropriate means" with the phrase "when necessary in a manner to prevent introduction of contaminants into the component." This change was intended to clarify that the act of cleaning is done for a particular purpose--to prevent the introduction of contaminants--and must be done unless cleaning is not necessary to prevent contamination.

이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.84(c)(1)에 따르면, "필요한 경우에 적절한 방법으로 [검체 채취 대상으로 선정된] 원료 컨테이너를 청소해야 한다." 여기서 "필요한 경우에 적절한 방법으로"를 "필요한 경우에 오염 물질이 원료에 유입되지 않도록 하는 방식으로"로 바꿀 것을 제시했다. 특정 목적(오염 물질의 유입 방지)을 위해 청소를 하며, 오염 방지에 청소가 필요하지 않은 경우가 아니라면 청소를 반드시 해야 한다는 점을 명확히 하기 위해서 이와 같이 개정했다.

(Comment 43) One comment expressed concern that the proposed change might be interpreted to require validation of this prevention of contamination during sampling. The comment requested that we confirm that our intent is to place the contamination concern into the controls and procedures for sampling and into the training of staff who perform these

activities, rather than to require validation of the absence of contamination.

(의견 43) 이 개정안은 검체 채취 관련 오염 방지의 밸리데이션을 요구하는 것으로 해석될 수 있다는 우려를 표시한 의견이 한 건 있었다. 오염 부재에 대한 밸리데이션을 요구하는 것이 아니라, 이 활동을 수행하는 작업자의 교육 훈련과 검체 채취 절차와 관리에 중점을 둔 것이라는 점을 확실히 밝혀 줄 것을 요청했다.

(Response) Revised Sec. 211.84(c)(1) does not require manufacturers to conduct validation studies to prove that the method of sampling prevents contamination. When properly designed and followed, the cleaning procedures, training, and facility and equipment controls, along with supervisory and quality unit oversight, should ensure compliance with Sec. 211.84(c)(1).

(답변) 섹션 211.84(c)(1) 개정안은 검체 채취 방법이 오염을 방지함을 증명하는 밸리데이션 시험을 제조업체가 해야 한다고 요구하는 것이 아니다. 적절하게 설계하고 실시한다면, 세척 절차, 교육 훈련, 시설 및 설비 관리, 관리 감독 및 QU의 감시 활동으로 섹션 211.84(c)(1)을 준수할 수 있다.

3. 편집 관련 변경(Editorial Changes)(Sec. Sec. 211.84(d)(3) and 211.160(b)(1))

We proposed minor editorial changes to two regulations, Sec. Sec. 211.84(d)(3) and 211.160(b)(1). The version of Sec. 211.84(d)(3) amended by this final rule stated: "Containers and closures shall be tested for conformance with all appropriate written procedures." We proposed to replace the word "conformance" with "conformity" and the word "procedures" with "specifications." The first sentence of the version of Sec. 211.160(b)(1) amended by this final rule stated: "Determination of conformance to appropriate written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products." We proposed to replace the word "conformance" with "conformity" and the word "appropriate" with "applicable." We stated in the preamble to the direct final rule that these revisions would provide clarity without changing the meaning or intent of these regulations. We received no comments on these proposed changes, and we have revised these provisions as proposed.

섹션 211.84(d)(3)과 211.160(b)(1)을 편집 차원에서 일부 변경하는 방안을 제시했다. 이 최종 규정에 의해 개정되는 섹션 211.84(d)(3)에 의하면, "용기와 마개를 시험하여 모든 절차 문서에 부합하는지 확인해야 한다." 여기서 "conformance"를 "conformity"로 바꾸고, "procedures"를 "specifications"로 바꾸는 방안을 제시했다. 이 최종 규정에 의해 개정되는

섹션 211.160(b)(1)의 첫 문장은 다음과 같다. "의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링 납품분별 각 로트의 인수 시에 해당 규격에 부합하는지 평가한다." 여기서도 "conformance"를 "conformity"로 수정하고, "appropriate"를 "applicable"로 바꾸는 방안을 제시했다. 직접 최종 규정 전문에서 밝힌 바와 같이, 이러한 수정은 이 규정의 의미나 취지를 훼손하지 않으면서 보다 명확히 하는데 목적이 있다. 이에 대하여 어떠한 의견도 없었으므로, 이와 같이 수정한다.

[중략]

Therefore, under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and under authority delegated to the Commissioner of Food and Drugs, 21 CFR parts 210 and 211 are amended as follows:
이에 따라 연방식품의약품화장품법과 FDA 청장에 부여된 권한에 의거하여, 21 CFR 파트 210과 211을 다음과 같이 개정한다.

**PART 210--CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING,
PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL**

1. The authority citation for 21 CFR part 210 continues to read as follows:
21 CFR 파트 210의 법적 근거 부분을 다음과 같이 한다.

Authority: 21 U.S.C. 321, 351, 352, 355, 360b, 371, 374; 42 U.S.C. 216, 262, 263a, 264.

2. Section 210.3 is amended by revising paragraph (b)(6) to read as follows:
섹션 210.3(b)(6)을 다음과 같이 개정한다.

Sec. 210.3 용어 정의(Definitions)

(b) * * *

- (6) Nonfiber releasing filter means any filter, which after appropriate pretreatment such as washing or flushing, will not release fibers into the component or drug product that is being filtered.
"섬유 비방출 필터"는 세척 또는 플러싱 등 적절한 전처리를 거친 이후에 원료 또는 의약품을 여과하는 과정에서 섬유를 방출하지 않는 필터를 의미한다.

* * * * *

**PART 211--CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED
PHARMACEUTICALS**

3. The authority citation for 21 CFR part 211 continues to read as follows:
21 CFR 파트 211의 법적 근거 부분을 다음과 같이 한다.

Authority: 21 U.S.C. 321, 351, 352, 355, 360b, 371, 374; 42 U.S.C. 216, 262, 263a, 264.

4. Section 211.67 is amended by revising paragraph (a) to read as follows:
섹션 211.67(a)를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.67 설비 세척 및 유지관리(Equipment cleaning and maintenance)

- (a) Equipment and utensils shall be cleaned, maintained, and, as appropriate for the nature of the drug, sanitized and/or sterilized at appropriate intervals to prevent malfunctions or contamination that would alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug product beyond the official or other established requirements.
설비와 기구를 적절한 주기로 세척하고 유지 관리하며 의약품 특성을 감안하여 적절하게 위생 처리하거나 멸균하여, 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도가 공식 기준 또는 기타 설정 기준을 벗어나게 할 가능성이 있는 오염이나 오작동을 방지해야 한다.

* * * * *

5. Section 211.68 is amended by adding paragraph (c) to read as follows:
섹션 211.68에 다음과 같이 (c)를 추가한다.

Sec. 211.68 자동식, 기계식, 전자식 설비(Automatic, mechanical, and electronic equipment)

* * * * *

- (c) Such automated equipment used for performance of operations addressed by Sec. Sec. 211.101(c) or (d), 211.103, 211.182, or 211.188(b)(11) can satisfy the requirements included in those sections relating to the performance of an operation by one person

and checking by another person if such equipment is used in conformity with this section, and one person checks that the equipment properly performed the operation.

섹션 211.101(c) 또는 (d), 211.103, 211.182, 또는 211.188(b)(11)의 작업에 사용되는 자동화 설비가 이 섹션에 부합하게 사용되며 그 설비가 작업을 적절하게 수행했음을 한 사람이 점검한다면, 한 사람이 작업을 수행하고 다른 사람이 점검해야 한다는 상기 섹션의 기준을 충족시키는 것으로 볼 수 있다.

6. Section 211.72 is revised to read as follows:

섹션 211.72는 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.72 필터(Filters)

Filters for liquid filtration used in the manufacture, processing, or packing of injectable drug products intended for human use shall not release fibers into such products. Fiber-releasing filters may be used when it is not possible to manufacture such products without the use of these filters. If use of a fiber-releasing filter is necessary, an additional nonfiber-releasing filter having a maximum nominal pore size rating of 0.2 micron (0.45 micron if the manufacturing conditions so dictate) shall subsequently be used to reduce the content of particles in the injectable drug product. The use of an asbestos-containing filter is prohibited.

주사제 사람 의약품의 제조, 가공 또는 포장에 사용되는 액체 여과 필터는 섬유질을 의약품에 방출하여서는 안 된다. 섬유 방출 필터를 사용하지 않고는 주사제 의약품의 제조가 가능하지 않은 경우에는, 섬유 방출 필터를 사용할 수도 있다. 만약 섬유 방출 필터를 사용할 필요가 있다면, 최대 공칭 공경 등급이 0.2 마이크론인 섬유 비방출 필터를 추가로 사용하여 주사제 의약품의 미립자 수를 감소시켜야 한다(제조 조건에 따라서는 0.45 마이크론). 석면 함유 필터의 사용은 금지된다.

7. Section 211.82 is amended by revising paragraph (b) to read as follows:

섹션 211.82의 (b)를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.82 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 인수와 보관(Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures)

* * * * *

- (b) Components, drug product containers, and closures shall be stored under quarantine until they have been tested or examined, whichever is appropriate, and released.

Storage within the area shall conform to the requirements of Sec. 211.80.

원료, 의약품 용기 및 마개를 상황에 따라 시험하거나 검사하고 사용 승인이 날 때까지 격리 상태로 보관한다. 보관 방법은 211.80의 기준에 부합해야 한다.

8. Section 211.84 is amended by revising paragraphs (c)(1), (d)(3), and (d)(6) to read as follows:

섹션 211.84의 (c)(1), (d)(3), (d)(6)을 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.84 원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정(Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures)

* * * * *

(c) * * *

- (1) The containers of components selected shall be cleaned when necessary in a manner to prevent introduction of contaminants into the component.

필요한 경우에 원료에 오염물질이 유입되지 않게 하는 방식으로 원료 컨테이너를 세척한다.

* * * * *

(d) * * *

- (3) Containers and closures shall be tested for conformity with all appropriate written specifications. In lieu of such testing by the manufacturer, a certificate of testing may be accepted from the supplier, provided that at least a visual identification is conducted on such containers/closures by the manufacturer and provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's test results through appropriate validation of the supplier's test results at appropriate intervals.

용기와 마개를 시험하여 모든 규격에 부합하는지 확인한다. 제조업체가 상기 시험을 실시하는 대신에, 공급업체가 제공하는 시험 성적서로 대체할 수 있다. 다만 제조업체는 용기와 마개에 대하여 최소한 육안에 의한 확인을 실시하고 적절한 주기로 공급업체의 시험 결과를 적절하게 밸리데이션하여 공급업체 시험 결과의 신뢰성을 확인해야 한다.

* * * * *

- (6) Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

예정 용도의 관점에서 바람직하지 않은 미생물에 오염될 가능성이 있는 원료,

의약품 용기, 마개 각 로트를 사용하기 전에 미생물 시험을 실시한다.

* * * * *

9. Section 211.94 is amended by revising paragraph (c) as follows:

섹션 211.94의 (c)를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.94 의약품 용기와 마개(Drug product containers and closures)

* * * * *

- (c) Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to assure that they are suitable for their intended use. Such depyrogenation processes shall be validated.

의약품 용기와 마개는 깨끗해야 하며, 의약품 특성에 따라 목적 용도에 적합하도록 멸균과 발열성 물질 제거 처리를 해야 한다. 이와 같은 발열성물질 제거 공정을 밸리데이션한다.

* * * * *

10. Section 211.101 is amended by revising paragraphs (c) and (d) to read as follows:

섹션 211.101의 (c)와 (d)를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.101 원료 관리(Charge-in of components)

* * * * *

- (c) Weighing, measuring, or subdividing operations for components shall be adequately supervised. Each container of component dispensed to manufacturing shall be examined by a second person to assure that:

원료의 칭량, 측정 또는 소분 작업을 적절하게 관리한다. 제조에 투입될 각 원료 컨테이너를 다른 작업자가 검사하여 다음 사항을 확인한다.

- (1) The component was released by the quality control unit;
QCU가 사용 승인한 원료인지 여부.
- (2) The weight or measure is correct as stated in the batch production records;
중량 또는 측정량이 배치 생산 기록서에 명기된 바와 일치하는지 여부.

- (3) The containers are properly identified.
컨테이너가 적절하게 표시되어 있는지 여부.

If the weighing, measuring, or subdividing operations are performed by automated equipment under Sec. 211.68, only one person is needed to assure paragraphs (c)(1), (c)(2), and (c)(3) of this section.

칭량, 측정 또는 소분 작업을 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 이 섹션의 (c)(1), (c)(2), (c)(3)을 확인하는데 한 명만 필요하다.

- (d) Each component shall either be added to the batch by one person and verified by a second person or, if the components are added by automated equipment under Sec. 211.68, only verified by one person.

한 작업자가 각 원료를 배치에 투입하고 다른 작업자가 이를 확인하거나, 원료를 211.68에 따른 자동화 설비가 투입한다면 작업자 한 명이 확인만 한다.

11. Section 211.103 is revised to read as follows:
섹션 211.103을 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.103 수율 계산(Calculation of yield)

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packaging, or holding of the drug product. Such calculations shall either be performed by one person and independently verified by a second person, or, if the yield is calculated by automated equipment under Sec. 211.68, be independently verified by one person.

의약품 제조, 가공, 포장 또는 보관의 적정 단계가 완료되면, 실제 수율과 이론 수율 백분율을 계산한다. 수율 계산을 한 작업자가 실시하고 다른 작업자가 독립적으로 확인하거나, 211.68에 따른 자동화 설비가 수율을 계산한다면 작업자 한 명이 독립적으로 확인한다.

12. Section 211.110 is amended by revising paragraph (a) introductory text and by adding paragraph (a)(6) to read as follows:
섹션 211.110의 (a) 도입부를 다음과 같이 개정하고, (a)(6)을 추가한다.

Sec. 211.110 공정 물품과 의약품의 검체 채취와 시험(Sampling and testing of in-process materials and drug products)

- (a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch. Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

의약품의 배치 균일성과 완전성을 보증하기 위하여, 각 배치의 공정 물품 검체를 적절하게 채취하여 실시하는 시험 또는 검사와 IPC에 대해 기술한 절차 문서를 확립하고 준수한다. 공정 물품과 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정의 성능을 밸리데이션하고 결과물을 모니터링하기 위한 관리 절차를 확립한다. 적절한 경우에 다음 사항을 포함하되 이에 국한하지 않고 상기 관리 절차를 확립한다.

* * * * *

- (6) Bioburden testing.
바이오버든 시험

* * * * *

13. Section 211.113 is amended by revising paragraph (b) to read as follows:
섹션 211.113의 (b)를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.113 미생물 오염 관리(Control of microbiological contamination)

* * * * *

- (b) Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include validation of all aseptic and sterilization processes.
무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다. 이 절차는 모든 무균 공정과 멸균 공정의 밸리데이션을 포함해야 한다.

14. Section 211.160 is amended by revising paragraph (b)(1) to read as follows:

섹션 211.160의 (b)(1)을 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.160 공통(General requirements)

* * * * *

(b) * * *

- (1) Determination of conformity to applicable written specifications for the acceptance of each lot within each shipment of components, drug product containers, closures, and labeling used in the manufacture, processing, packing, or holding of drug products. The specifications shall include a description of the sampling and testing procedures used. Samples shall be representative and adequately identified. Such procedures shall also require appropriate retesting of any component, drug product container, or closure that is subject to deterioration.

의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링 납품분별 각 로트의 인수 시에 해당 규격에 부합하는지 평가한다. 규격 문서는 검체 채취 절차와 시험 절차에 대한 정보를 포함해야 한다. 검체는 대표성이 있어야 하며 적절하게 표시해야 한다. 품질 저하 조건에 노출된 모든 원료, 의약품 용기 또는 마개의 적절한 재시험 절차도 구비한다.

* * * * *

15. Section 211.182 is revised to read as follows:

섹션 211.182를 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.182 설비 세척 및 사용 기록(Equipment cleaning and use log)

A written record of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use shall be included in individual equipment logs that show the date, time, product, and lot number of each batch processed. If equipment is dedicated to manufacture of one product, then individual equipment logs are not required, provided that lots or batches of such product follow in numerical order and are manufactured in numerical sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use shall be part of the batch record. The persons performing and double-checking the cleaning and maintenance (or, if the cleaning and maintenance is performed using automated equipment under Sec. 211.68, just the person verifying the cleaning and maintenance done by the automated equipment) shall date and sign or initial

the log indicating that the work was performed. Entries in the log shall be in chronological order.

설비별 기록서에 주요 설비의 세척, 유지관리(윤활유 주입과 조정 같은 일상적인 유지관리는 제외), 사용에 관한 사항을 기록해야 하며, 설비별 기록서는 그 설비로 처리된 배치의 로트 번호, 제품, 일자, 시간에 관한 정보를 포함해야 한다. 한 제품의 제조에만 전용으로 사용되는 설비인 경우, 그 제품의 로트 또는 배치 번호가 순서대로 부여되고 그에 따라 순차적으로 제조되면, 설비별 기록서는 필요하지 않다. 전용 설비를 사용하는 경우에는 세척, 유지 관리, 사용에 관한 사항을 배치 기록서의 일부로 기록할 수 있다. 세척과 유지관리 업무를 수행하는 작업자와 이중 점검을 하는 작업자(또는 세척과 유지관리를 211.68에 따른 자동화 설비를 이용해 수행하는 경우에는 자동화 설비가 실시한 세척과 유지관리를 확인하는 자)는 해당 작업이 완료되었음을 보여 주는 기록서에 날짜와 서명 또는 이니셜을 기재한다. 기록서에 시간 순서대로 기재한다.

16. Section 211.188 is amended by revising paragraph (b)(11) to read as follows:
섹션 211.188의 (b)(11)을 다음과 같이 개정한다.

Sec. 211.188 배치 생산 및 관리 기록서(Batch production and control records)

* * * * *

(b) * * *

- (11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under Sec. 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.

주요 작업 단계 각각을 수행한 작업자와 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 정보 또는 주요 작업 단계를 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한다면, 자동화 설비가 수행한 주요 단계를 점검한 자에 대한 정보.

* * * * *

Dated: August 22, 2008.

Jeffrey Shuren,

Associate Commissioner for Policy and Planning.

[FR Doc. E8-20709 Filed 9-5-08; 8:45 am]