

**완제의약품 제조업체 실사 가이드**  
**(Guide To Inspections of Dosage Form Drug**  
**Manufacturer's - CGMPR's)**

gmpeye

*Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).*

*이 문서는 실사자 및 기타 FDA 직원을 위한 참고용 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지도 않는다.*

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. CGMPR(CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE REGULATIONS)

처방 의약품/비처방 의약품(Prescription vs. Non-prescription)

조직 및 작업자(Organization and Personnel [21 CFR 211 Subpart B])

건물 및 시설(Buildings and Facilities [21 CFR 211 Subpart C])

설비(Equipment [21 CFR 211 Subpart D])

원료 및 제품 용기(Components and Product Containers [21 CFR 211 Subpart E])

생산 및 공정 관리(Production and Process Controls [21 CFR Subpart F])

정제 및 캡슐 제품(Tablet and Capsule Products)

무균 제품(Sterile Products)

연고제, 액제, 로션제(Ointments, Liquids, and Lotions)

포장 및 표시 작업(Packaging and Labeling [21 CFR Subpart G])

보관 및 출하(Holding and Distribution [21 CFR subpart H])

시험 관리(Laboratory Controls [21 CFR Subpart I])

관리 기록서(Control Records [21 CFR Subpart J])

반품(Returned Drug Products [21 CFR Subpart K])

## I. 서론(INTRODUCTION)

This document is intended to be a general guide to inspections of drug manufacturers to determine their compliance with the drug CGMPR's. This guide should be used with instructions in the IOM, other drug inspection guides, and compliance programs. A list of the inspection guides is referenced in Chapter 10 of the IOM. Some of these guides are:

이 문서는 CGMP 기준 준수 상태를 평가하는 의약품 제조업체 실사를 위한 일반적인 가이드라인을 제공하기 위한 것이다. IOM, 다른 의약품 실사 가이드, 규정 준수 프로그램과 함께 이 가이드를 활용한다. IOM 10장에 실사 가이드 문서 목록이 있다. 이 가운데 일부 문서는 다음과 같다.

- Guide to Inspections of Bulk Pharmaceutical Chemicals  
BPC 실사 가이드
- Guide to Inspections of High Purity Water Systems  
고순도 용수 시스템 실사 가이드
- Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories  
품질 관리 시험실 실사 가이드
- Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories  
미생물 품질 관리 시험실 실사 가이드
- Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals  
비경구 투여 제품 동결 건조 공정 실사 가이드
- Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes  
세척 공정 밸리데이션 실사 가이드
- Guide to Inspections of Computerized Systems in Drug Processing  
의약품 제조용 컴퓨터화 시스템 실사 가이드
- Guideline on General Principles of Process Validation  
공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인

## II. CGMPR(CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE REGULATIONS)

### 처방 의약품/비처방 의약품(Prescription vs. Non-prescription)

All drugs must be manufactured in accordance with the current good manufacturing practice regulations otherwise they are considered to be adulterated within the meaning of

the FD&C Act, Section 501(a)(2)(B). Records relating to prescription drugs must be readily available for review in accordance with Sec. 704(a)(1)(B) of the FD&C Act. If the product is an OTC drug which is covered by an NDA or ANDA, FDA may review, copy and verify the records under Sec. 505(k)(2) of the FD&C Act. However, if the product is an OTC drug for which there is no application filed with FDA, the firm is not legally required to show these records to the investigator during an inspection being conducted under Section 704 of the FD&C Act. Nonetheless, all manufacturers of prescription and OTC drugs must comply with the drug CGMPR requirements, including those involving records. The investigator should review these records as part of the inspection in determining the firm's compliance with the CGMP regulations. On rare occasions, a firm may refuse to allow review of OTC records stating they are not legally required to. While the firm may be under no legal obligation to permit review of such records, this does not relieve the firm of its statutory requirement to comply with the good manufacturing practices under section 501(a)(2)(B) of the Food Drug and Cosmetic Act, including the requirements for maintaining records.

모든 의약품은 CGMP 기준에 따라 제조해야 하며, 그렇지 않으면 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 의거하여 불량약품으로 간주된다. 처방 의약품 관련 기록을 FD&C법 섹션 704(a)(1)(B)에 따라 용이하게 검토할 수 있어야 한다. 제품이 NDA나 ANDA 대상인 OTC 의약품인 경우, FDA는 FD&C법 섹션 505(k)(2)에 의거하여 기록을 검토하고 복사하고 확인할 수 있다. 그러나 FDA에 신청 문서를 제출하지 않은 OTC 의약품인 경우, FD&C법 섹션 704에 따른 실사 시에 업체가 조사관에게 기록을 보여 주어야 할 법적 의무가 없다. 그럼에도 불구하고 모든 처방의약품 및 OTC 의약품 제조업체는 기록서 관련 기준을 포함하여 의약품 CGMP 기준을 준수해야 한다. 조사관은 CGMP 기준 준수를 확인하기 위한 실사 시에 이들 기록을 검토한다. 드물기는 하지만, 법적으로 그럴 의무가 없다며 OTC 제품 기록 검토를 거부하는 업체도 있다. 기록 검토를 허용할 법적 의무는 없지만, 기록서 보관 기준을 포함하여 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 의거한 GMP 기준 준수 의무까지 면제되는 것은 아니다.

If a firm refuses review of OTC records, the investigator should determine by other inspectional means the extent of the firm's compliance with CGMPR's. Inspectional observations and findings that CGMPR's are not being followed are to be cited on a List of Inspectional Observations, FDA-483, for both prescription and non-prescription drugs.

OTC 기록 검토를 거부하는 회사가 있으면, 조사관은 다른 방법으로 CGMP 기준 준수 실태를 파악해야 한다. 실사에서 CGMP 미준수에 해당되는 문제가 발견되면, 처방의약품과 비처방의약품 모두 FDA-483 "실사 결과 리스트"에 기재한다.

조직 및 작업자(Organization and Personnel [21 CFR 211 Subpart B])

The firm must have a quality control department that has the responsibility and authority as described in the referenced CFR. The quality control department must maintain its independence from the production department, and its responsibilities must be in writing.

제조업체는 CFR에 기술된 책임과 권한을 지닌 품질 관리 부서를 갖추어야 한다. 품질 관리 부서는 생산 부서로부터 독립되어 있고, 품질 관리 부서의 책임 업무를 문서화해야 한다.

Obtain the name, title and individual responsibilities of corporate officers and other key employees as indicated in the IOM.

IOM에 기술된 바와 같이 회사 임원과 기타 주요 작업자의 이름, 직위, 책임에 관한 정보를 확보한다.

In the drug industry, an employee's education and training for their position has a significant impact on the production of a quality product. Report whether the firm has a formalized training program, and describe the type of training received. The training received by an employee should be documented.

작업자의 교육과 교육훈련은 우수한 품질의 제품을 생산하는데 중요한 영향을 미친다. 공식 교육훈련 프로그램이 있는지 확인하고, 교육훈련의 종류를 기술한다. 작업자별 교육훈련 기록을 구비해야 한다.

Quality control must do product annual review on each drug manufactured, and have written annual review procedures. Review these reports in detail. This report will quickly let you know if the manufacturing process is under control. The report should provide a summary all lots that failed in-process or finished product testing, and other critical factors. Investigate any failures.

품질 관리 부서는 제조한 의약품별로 연간 제품 검토를 실시하며, 연간 검토 절차 문서가 있어야 한다. 연간 제품 검토 보고서를 자세하게 검토한다. 이 보고서의 검토를 통해 제조 공정이 관리되고 있는지 신속하게 파악할 수 있다. 공정 시험이나 최종 제품 시험에서 부적합 결과가 나왔던 모든 로트와 기타 주요 사항이 보고서에 요약되어 있어야 한다. 모든 문제 사항을 조사한다.

Quality control must validate the manufacturing process for each drug manufactured. Review and evaluate this data.

품질 관리 부서는 각 의약품 제조 공정을 밸리데이션해야 한다. 이 데이터를 검토하고

평가한다.

#### 건물 및 시설(Buildings and Facilities [21 CFR 211 Subpart C])

Review the construction, size, and location of plant in relation to surroundings. There must be adequate lighting, ventilation, screening, and proper physical barriers for all operations including dust, temperature, humidity, and bacteriological controls. There must be adequate blueprints which describe the high purity water, HEPA, and compressed air systems. The site must have adequate locker, toilet, and hand washing facilities.

공장의 구조, 크기, 위치를 주변 상황과 함께 검토한다. 적절한 조명, 환기, 스크리닝 시설과 먼지, 온도, 습도, 세균 관리를 포함해 모든 작업에 대하여 적절한 물리적 배리어가 있어야 한다. 고순도 용수, HEPA, 압축 공기 시스템을 기술한 적절한 도면이 있어야 한다. 적절한 사물함, 화장실, 수세 시설을 갖춰야 한다.

The firm must provide adequate space for the placement of equipment and materials to prevent mix-ups in the following operations:

다음 작업 시에 혼입을 방지할 수 있게, 설비와 물품 배치에 적절한 공간이 있어야 한다.

- receiving, sampling, and storage of raw materials;  
원료 입고, 검체 채취, 보관
- manufacturing or processing;  
제조 또는 가공
- packaging and labeling;  
포장 및 표시 작업
- storage for containers, packaging materials, labeling, and finished products;  
용기, 포장 자재, 표시 자재, 완제품 보관
- production and control laboratories.  
생산 및 품질 관리 시험 시설

#### 설비(Equipment [21 CFR 211 Subpart D])

Review the design, capacity, construction, and location of equipment used in the manufacturing, processing, packaging, labeling, and laboratories. Describe the manufacturing equipment including brief descriptions of operating principles. Consider the use of photographs, flow charts, and diagrams to supplement written descriptions.

제조, 가공, 포장, 표시, 시험에 사용되는 설비의 디자인, 용량, 제작, 위치를 검토한다. 작동 원리에 대한 간단한 설명을 포함하여 제조 설비를 기술한다. 사진, 흐름도, 개략도를 활용하여 보충한다.

New equipment must be properly installed, and operate as designed. Determine if the equipment change would require FDA pre-approval and/or revalidation of the manufacturing process. The equipment must be cleaned before use according to written procedures. The cleaning must be documented and validated.

새로운 설비가 적절하게 설치되고 설계대로 작동되어야 한다. 설비 변경 시에 FDA 사전 승인 및/또는 제조 공정 재밸리데이션이 필요한지 확인한다. 절차 문서에 따라 설비를 세척한 다음에 사용해야 한다. 세척 공정을 문서화하고 밸리데이션해야 한다.

The equipment should not adversely effect the identity, strength, quality, or purity of the drug. The material used to manufacture the equipment must not react with the drug. Also, lubricants or coolants must not contaminate the drug.

설비는 의약품의 확인, 함량, 품질 또는 순도에 부정적인 영향을 주지 않아야 한다. 설비 재질은 의약품과 반응하지 않아야 한다. 또한 윤활유나 냉각제는 의약품을 오염시키지 않아야 한다.

The equipment should be constructed and located to ease cleaning, adjustments, and maintenance. Also, it should prevent contamination from other or previous manufacturing operations. Equipment must be identified as to its cleaning status and content. The cleaning and maintenance of the equipment are usually documented in a log book maintained in the immediate area. Determine if the equipment is of suitable capacity and accuracy for use in measuring, weighing, or mixing operations. If the equipment requires calibration, they must have a written procedure for calibrating the equipment and document the calibration.

세척, 조정, 유지관리가 용이하도록 설비가 제작되고 위치해야 한다. 또한 다른 제조 작업이나 이전 제조 작업에 의한 오염을 방지할 수 있어야 한다. 설비의 세척 상태와 내용물에 대한 정보를 표시해야 한다. 설비의 세척 및 유지관리 정보를 일반적으로 로그북에 기록하여 인접 지역에 보관한다. 설비가 측정, 칭량, 혼합 작업에 적합한 용량과 정확도를 갖추었는지 확인한다. 설비를 교정해야 한다면, 설비 교정에 대한 절차 문서를

갖추고 교정 결과를 문서화해야 한다.

#### 원료 및 제품 용기(Components and Product Containers [21 CFR 211 Subpart E])

Inspect the warehouse and determine how components, drug product containers, and closures are received, identified, stored, handled, sampled, tested, and approved or rejected. They must have written procedures which describe how these operations are done. Challenge the system to decide if it is functioning correctly. If the handling and storage of components are computer controlled, the program must be validated.

보관소를 검사하여 원료, 의약품 용기, 마개의 입고, 확인, 보관, 취급, 검체 채취, 시험, 승인 또는 부적합 처리 절차를 확인한다. 이와 같은 작업의 수행 절차를 기술한 절차 문서가 있어야 한다. 시스템을 평가하여 제대로 작동되고 있는지 판단한다. 원료 취급과 보관을 컴퓨터로 관리한다면, 프로그램이 밸리데이션되어야 한다.

The receiving records must provide traceability to the component manufacturer and supplier. The receiving records for components should contain the name of the component, manufacturer, supplier if different from the manufacturer, and carrier. In addition, it should include the receiving date, manufacturer's lot number, quantity received, and control number assigned by the firm.

입고 기록서에 원료 제조업체와 공급업체를 추적할 수 있는 정보가 있어야 한다. 원료 입고 기록서는 원료명, 제조업체, (제조업체와 다른 경우에는) 공급업체, 그리고 운송업체 정보를 포함해야 한다. 이외에도 입고 일자, 제조업체의 제조 번호, 입고 수량, 회사가 부여한 관리 번호가 있어야 한다.

Check sanitary conditions in the storage area, stock rotation practices, retest dates, and special storage conditions (protection from light, moisture, temperature, air, etc.). Inspect glandular and botanical components for insect infestation.

보관 지역의 위생 상태, 재고 회전 절차, 재시험 일자, 특별 보관 조건(차광, 습도, 온도, 공기 등)을 점검한다. 분비샘 원료와 식물성 원료의 곤충 오염 여부를 점검한다.

Components or finished product adulterated by rodents, insects, or chemicals must be documented and submitted for seizure.

설치류, 곤충 또는 화학 물질에 의해 품질이 훼손된 원료나 최종 제품에 대한 정보를 기록하고 제출해 압류 조치를 취하도록 한다.



Collect the evidence even if the firm plans to voluntarily destroy the product. Be alert for components, colors, and food additives that may be new drug substances, appear to have no use in the plant or appear to be from an unknown supplier. Check the colors against the Color Additives Status List in the IOM Determine if the color is approved for its intended use, and required statements are declared on the drug label.

해당 업체가 자발적으로 제품 폐기 계획을 세웠어도 증거를 수집한다. 새로운 원료의약품에 해당되거나, 제조소에서 전혀 사용하지 않는 것처럼 보이거나, 공급업체를 알 수 없는 원료, 착색제, 식품 첨가물에 특히 주의한다. IOM의 착색 첨가제 상태 리스트와 대조하여 착색제를 점검한다. 착색제가 예정 용도에 맞게 승인된 것인지 확인하고, 지정 문구가 의약품 라벨에 표시되어 있는지 점검한다.

Components might be received at more than one location. Components must be handled in accordance with the drug CGMP's including components used in the research and development lab. Determine how components are identified after receipt and quarantined until released. Components must be identified so the status (quarantine, approved, or rejected) is known. Review the criteria for removing components from quarantine and challenge the system. Determine what records are maintained in the storage area to document the movement of components to other areas, and how rejected components handled. The component container has an identification code affixed to it. This unique code provides traceability from the component manufacturer to its use in the finished product.

원료를 하나 이상의 위치에서 인수할 수도 있다. 연구/개발 실험실에서 사용하는 원료를 포함하여 모든 원료를 의약품 CGMP 기준에 따라 취급해야 한다. 입고 이후에 원료를 어떻게 확인 표시를 하고, 사용 승인이 결정될 때까지 어떻게 격리 관리하는지 평가한다. 원료의 상태(격리 보관, 승인, 부적합)를 알 수 있게 표시해야 한다. 원료를 격리 보관 상태에서 해제하는 기준을 검토하고 이 시스템을 평가한다. 다른 지역으로 원료 이동과 관련하여 어떤 기록서가 보관 지역에 있으며 부적합 원료를 어떻게 처리하는지 점검한다. 원료 용기에 식별 코드가 부착되어 있어야 한다. 이 고유 코드를 통해 원료 제조업체부터 최종 제품 제조에 사용하기까지 추적할 수 있어야 한다.

Review the sampling and testing procedures for components, and the process by which approved materials are released for use. Decide if these practices are adequate and followed.

원료 검체 채취 및 시험 절차를 검토하고 적합 물품의 사용 승인 절차도 확인한다. 이 절차가 적절한지, 이 절차를 준수하는지 점검한다.

Determine the validity, and accuracy of the firm's inventory system for drug components, containers, closures and labeling. Challenge the component inventory records by weighing a lot and comparing the results against the quantity remaining on the inventory record. Significant discrepancies in these records should be investigated.

의약품 원료, 용기, 마개, 표시 자재 보관 관리 시스템의 유효성과 정확성을 확인한다. 특정 로트를 칭량하고 결과를 재고 기록서에 기재된 잔여 수량과 비교하는 방식으로 원료 재고 기록을 평가한다. 기록에서 중대한 차이가 발견되면 조사해야 한다.

Evaluate the following to determine whether the firm has shown that the containers and closures are compatible with the product, will provide adequate protection for the drug against deterioration or contamination, are not additive or absorptive, and are suitable for use:

다음 사항을 평가하여 용기와 마개가 제품에 적합하고, 의약품을 변질이나 오염으로부터 적절하게 보호하며, 첨가성이나 흡수성이 없고, 용도에 적합함을 제조업체가 증명할 수 있는지 파악한다.

- Specifications for containers, closures, cotton filler, and desiccant, etc.  
용기, 마개, 면 필러, 건조제 등의 규격
- What tests or checks are made (cracks, glass particles, durability of material, metal particles in ointment tubes, compliance with compendium specifications, etc.).  
시험 또는 점검 항목(균열, 유리 입자, 재질 내구성, 연고 튜브의 금속 입자, 공정서 규격 부합 등)
- Cleaning procedures and how containers are stored.  
세척 절차 및 용기 보관 방법
- Handling of preprinted containers. Are these controlled as labeling, or as containers? The firm must review the labeling for accuracy.  
사전 인쇄 용기의 취급. 이들 물품이 표시 자재로 관리되는가, 아니면 용기로 관리되는가? 업체는 표시 사항의 정확성을 검토해야 한다

생산 및 공정 관리(Production and Process Controls [21 CFR Subpart F])

### 1. 중요 제조 단계(Critical Manufacturing Steps [21 CFR 211.101])

Each critical step in the manufacturing process shall be done by a responsible individual and checked by a second responsible individual. If such steps in the processing are controlled by automatic mechanical or electronic equipment, its performance should be verified.

중요 제조 공정 단계별로 책임을 맡은 자가 작업하고 책임을 맡은 다른 작업자가 점검해야 한다. 중요 제조 공정 단계를 자동 기계 또는 전자 설비로 관리한다면, 설비 성능을 베리피케이션해야 한다.

Critical manufacturing steps include the selection, weighing, measuring and identifying of components, and addition of components during processing. It includes the recording of deviations from the batch record, mixing time and testing of in-process material, and the determination of actual yield and percent of theoretical yield. These manufacturing steps are documented when done, and not before or after the fact.

중요 제조 단계로는 원료 선정, 칭량, 측정 및 식별 표시와 공정 도중 원료 투입이 있다. 배치 기록서 일탈 사항의 기록, 혼합 시간과 공정 물품 시험, 그리고 실제 수율과 이론 수율 백분율 계산도 중요 제조 단계에 포함된다. 이들 제조 단계의 실행 당시에 기록해야 한다. 실행 이전이나 이후에 해서는 안 된다.

### 2. 설비 식별 표시(Equipment Identification [21 CFR 211.105])

All containers and equipment used in to manufacture a drug should be labeled at all times. The label should identify the contents of the container or equipment including the batch number, and stage of processing. Previous identification labels should be removed. The batch should be handled and stored to prevent mixups or contamination.

의약품 제조용 설비와 용기 모두에 항상 라벨을 부착해야 한다. 라벨을 통해 배치 번호와 공정 단계를 포함하여 설비 또는 용기의 내용물을 확인할 수 있어야 한다. 이전 공정의 표시 라벨을 제거해야 한다. 혼입이나 오염을 방지할 수 있도록 배치를 취급하고 보관해야 한다.

### 3. 인라인 및 벌크 시험(In-Line and Bulk Testing [21 CFR 211.110])

To ensure the uniformity and integrity of products, there shall be adequate in-process controls, such as checking the weights and disintegration time of tablets, the fill of liquids, the adequacy of mixing, the homogeneity of suspensions, and the clarity of solutions.

제품의 균일성과 완전성을 보증하기 위해, 정제의 중량과 봉해 시간, 액량, 혼합 적절성, 현탁액의 균질성, 용액 투명도 점검 등 IPC를 적절하게 실시해야 한다.

Determine if in-process test equipment is on site and the specified tests are done. Be alert for prerecording of test results such as tablet weight determinations.

공정 시험 설비가 현장에 있는지, 지정 시험을 하는지 확인한다. 정제 중량 측정 결과 등 시험 결과를 미리 기록하는지 특히 주의하여 살펴본다.

The bulk drug is usually held in quarantine until all tests are completed before it is released to the packaging and labeling department. However, the testing might be done after packaging product.

일반적으로 모든 시험이 끝날 때까지 벌크 의약품을 격리 보관하며, 이후에 포장 및 표시 작업 부서로 인계한다. 그러나 제품 포장 이후에 시험할 수도 있다.

#### 4. 실제 수율(Actual Yield [21 CFR 211.103])

Determine if personnel check the actual against the theoretical yield of each batch of drug manufactured. In the event of any significant unexplained discrepancies, determine if there is a procedure to prevent distribution of the batch in question, and related batches.

작업자가 각 제조 의약품 배치의 실제 수율을 이론 수율에 대비하여 점검하는지 확인한다. 설명되지 않은 중요한 차이가 발생하는 경우에 해당 배치와 관련 배치의 출하를 방지하는 절차가 있는지 확인한다.

#### 5. 작업자 습관(Personnel Habits)

Observe the work habits of plant personnel. Determine:

공장 작업자의 작업 습관을 관찰한다. 다음 사항을 확인한다.

- Their attitudes and actions involving the jobs they perform. (Careless, lackadaisical, disgruntled, etc.).  
작업자가 수행하는 업무와 관련된 행위와 태도(부주의, 나태, 불만 등)
- Their dress. (Clean dresses, coats, shirts and pants, head coverings, etc).  
복장(청결한 복장, 코트, 셔츠, 바지, 머리 덮개 등)

- If proper equipment is used for a given job or whether short cuts are taken (i.e. use of hands and arms to mix or empty trays of drug components).  
특정 작업에 적절한 설비를 사용하는지, 지정 절차가 아닌 방법으로 하는지(즉, 손과 팔로 원료 트레이를 혼합하거나 비우는 행위) 확인한다.
- If there are significant written or verbal language barriers that could affect their job performance.  
업무 수행에 영향을 줄 수 있는 중대한 언어 장벽(문서 또는 구두)이 있는지 확인한다.

#### 정제 및 캡슐 제품(Tablet and Capsule Products)

Become familiar with the type of equipment and its location in the tableting operation. The equipment may include rotary tableting machines, coating and polishing pans, punches and dies, etc. The equipment should be constructed and located to facilitate maintenance and cleaning at the end of each batch or at suitable intervals in the case of a continuous batch operation. If possible, observe the cleaning and determine if the cleaning procedure is followed.

타정 작업 관련 설비의 종류와 위치를 파악한다. 로타리 타정기, 코팅 및 폴리싱 팬, 펀치, 다이 등으로 구성될 수 있다. 각 배치 작업 완료 시에 또는 연속 배치 작업인 경우에는 적합한 주기로 유지관리와 세척을 용이하게 할 수 있게, 설비를 제작하고 배치해야 한다. 가능하면 세척 작업을 관찰하고 세척 절차를 준수하는지 확인한다.

The ingredients in a tablet are the active ingredient, binders, disintegrators, bases, and lubricants. The binder is added to the batch to keep the tablet together. Excess binder will make the tablet too hard for use. The disintegrator is used to help disintegration of the tablet after administration. The base should be an inert substance which is compatible with the active ingredient and is added to provide size and weight. The lubricant helps in the flow of granulated material, prevents adhesion of the tablet material to the surface of punches and dies, and helps in tablet ejection from the machine.

정제의 원료로는 주성분, 결합제, 붕해제, 기제, 윤활제가 있다. 정제를 결합 상태로 유지하기 위해 결합제를 첨가한다. 결합제가 과다 투입되면 정제가 너무 단단하여 사용하기 어렵다. 붕해제는 투여 이후 정제의 붕해를 도와준다. 기제는 활성 성분과 조화되는 불활성 성분이며, 크기와 중량 확보를 위해 첨가된다. 윤활제는 과립 물질의 흐름을 보조하고 정제 물질이 펀치와 다이 표면에 부착되지 않도록 하며 기계에서 정제가 용이하게 방출되도록

한다.

Tablets and capsules are susceptible to airborne contamination because of the manipulation of large quantities of dry ingredients. To prevent cross-contamination in the tableting department, pay close attention to the maintenance, cleaning, and location of equipment, and the storage of granulations and tablets. To prevent cross-contamination, the mixing, granulation, drying and/or tableting operation should be segregated in enclosed areas with its own air handling system. Determine what precautions are taken to prevent cross-contamination. When cross-contamination is suspect, investigate the problem and collect in-line samples (INV) and official samples of the suspect product. Determine what temperature, humidity, and dust collecting controls are used by the firm in manufacturing operations. Lack of temperature and humidity controls can affect the quality of the tablet.

정제와 캡슐제를 제조할 때는 다량의 건조 성분을 조작하기 때문에 부유 물질에 오염되기 쉽다. 타정 부서의 교차 오염 방지를 위해, 설비 위치와 유지 관리, 세척, 그리고 과립과 정제의 보관에 주의해야 한다. 교차 오염을 방지하기 위해 혼합, 과립화, 건조 및/또는 타정 작업을 자체 공기 조화 시스템을 갖춘 밀폐 구역에서 해야 한다. 교차 오염 방지를 위해 어떤 주의 조치를 취하고 있는지 확인한다. 교차 오염이 의심되면 문제를 조사하고 인라인 검체(INV)와 의심 제품의 공식 검체를 수집한다. 제조 작업 시의 온도, 습도, 먼지 관리 방법을 확인한다. 온도/습도 관리 결여는 정제 품질에 영향을 줄 수 있다.

Observe the actual operation of the equipment and determine whether powders or granulations are processed according to the firm's specifications. The mixing process must be validated. The drying ovens should have their own air handling system which will prevent cross-contamination. Does the firm record drying time/temperature and maintain recording charts including loss on drying test results? Review the in-line tests performed by production and/or quality control. Some in-process tests are tablet weight, thickness, hardness, disintegration, and friability. Evaluate the disposition of in-process samples.

실제 설비 운영을 관찰하고 파우더나 과립을 규격에 따라 처리하는지 확인한다. 혼합 공정을 밸리데이션해야 한다. 건조 오븐은 자체 공기 조화 시스템을 갖추어 교차 오염을 방지할 수 있어야 한다. 제조업체가 건조 시간/온도를 기록하고 건조 감량 시험 결과를 포함해 기록 차트를 보관하는지 확인한다. 생산 및/또는 품질 관리 부서가 실시하는 인라인 시험을 검토한다. IPC 항목으로는 정제 중량, 두께, 경도, 붕해, 무름도 등이 있다. 공정 검체의 처리 방법을 평가한다.

Capsules may be either hard, or soft type. They are filled with powder, beads, or liquid by

machine. The manufacturing operation of powders for capsules should follow the same practice as for tablets. Determine manufacturing controls used, in-line testing, and basis for evaluating test results for the filling operations.

캡슐 제품으로는 경질 캡슐과 연질 캡슐이 있다. 파우더, 비드 또는 액체를 기계로 충전하여 캡슐 제품을 제조한다. 파우더로 캡슐 제품을 만드는 경우에는 정제와 동일한 방식으로 작업한다. 제조 관리 방법, 인라인 시험, 충전 작업에 대한 시험 결과 평가 근거를 확인한다.

#### 무균 제품(Sterile Products)

Typically, a sterile drug contains no viable microorganisms and is non-pyrogenic. Drugs for intravenous injection, irrigation, and as ophthalmic preparations, etc., meet this criteria. In addition, other dosage forms might be labeled as sterile. For instance, an ointment applied to a puncture wound or skin abrasion.

일반적으로 무균 의약품에는 살아 있는 미생물이 전혀 없으며 비발열성이다. 정맥 주사 의약품, 관주 제품, 안과 제품 등이 이 기준에 부합한다. 이외에도 기타 제형도 "무균"으로 표시될 수 있다. 찢린 상처나 피부가 벗겨진 곳에 바르는 연고제를 예로 들 수 있다.

Parenteral drugs must be non-pyrogenic, because the presence of pyrogens can cause a febrile reaction in human beings. Pyrogens are the products of the growth of microorganisms. Therefore, any condition that permits bacterial growth should be avoided in the manufacturing process. Pyrogens may develop in water located in stills, storage tanks, dead legs, and piping, or from surface contamination of containers, closures, or other equipment. Parenterals may also contain chemical contaminants that will produce a pyretic response in humans or animals although there are no pyrogens present.

비경구 의약품에 발열성 물질이 없어야 한다. 만약 발열성 물질이 있으면 사람에서 발열 반응을 유발할 수 있기 때문이다. 발열성 물질은 미생물 증식의 산물이다. 그러므로 제조 공정에서 세균이 증식할 수 있는 조건을 피해야 한다. 증류기, 저장 탱크, 데드 레그, 파이프의 물 또는 용기, 마개, 기타 설비의 표면 오염으로 인해 발열성 물질이 발생할 수 있다. 비경구 제품에 발열성 물질이 없어도, 사람이나 동물에서 열 반응을 유발할 가능성이 있는 화학적 오염 물질을 함유할 수도 있다.

There are many excellent reference materials which should be reviewed before the inspection. Some of these are the "Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing," and chapter 84 on pyrogens in the Remington's Pharmaceutical Sciences.

이와 관련하여 실사 전에 검토해야 하는 참고 자료가 많다. 대표적인 것이 "무균 공정에

의한 무균 의약품 생산에 관한 가이드라인"과 "레밍턴의 제약 과학" 중 발열성 물질에 관한 "84장"이다.

Determine and evaluate the procedures used to minimize the hazard of contamination with microorganisms and particulates of sterile drugs.

무균 의약품의 미생물과 미립자 오염 위험을 최소화하기 위한 절차를 확인하고 평가한다.

- **작업자(Personnel)**

Review the training program to ensure that personnel performing production and control procedures have experience and training commensurate with their intended duties. It is important that personnel be trained in aseptic procedures. The employees must be properly gowned and use good aseptic techniques.

교육훈련 프로그램을 검토하여 생산 및 관리 작업자가 예정 업무 수행에 적절한 경험을 갖추고 교육훈련을 받는지 확인한다. 작업자의 무균 절차 교육훈련이 중요하다. 작업자는 적절하게 복장을 착용하고 우수한 무균 기법을 구사해야 한다.

- **건물(Buildings)**

The non-sterile preparation areas for sterile drugs should be controlled. Refer to Subpart C of the proposed CGMPR's for LVP's; however, deviations from these proposed regulations are not necessarily deviations from the CGMPR's. Evaluate the air cleanliness classification of the area. For guidance in this area, review Federal Standard #209E entitled "Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones." Observe the formulation practices or procedures used in the preparation areas. Be alert for routes of contamination. Determine how the firm minimizes traffic and unnecessary activity in the preparation area. Determine if filling rooms and other aseptic areas are constructed to eliminate possible areas for microbiological/particulate contamination. For instance, dust-collecting ledges, porous surfaces, etc. Determine how aseptic areas are cleaned and maintained.

무균 의약품 제조 지역 가운데 비무균 준비 지역을 관리해야 한다. LVP CGMP 기준안 서브파트 C를 참조한다. 그러나 이 기준안에 맞지 않아도 CGMP 기준 일탈에 해당되지 않을 수도 있다. 제조 지역의 공기 청정도를 평가한다. FS 209E "청정 작업실과 청정 구역의 부유 미립자 청정도 클래스"를 참조한다. 준비 지역의 조제 행위나 절차를 관찰한다. 오염 경로를 주의하여 살펴본다. 준비 지역에서 움직임과 불필요한 행위를 최소화하기 위해 어떻게 하는지 확인한다. 충전실과 기타 무균 지역은 미생물/미립자 오염 가능 지역이



없도록 건설되어야 한다(예, 먼지가 쌓이는 수평 돌출부, 다공성 표면 등). 무균 지역 청소 및 유지관리 방법을 확인한다.

## 1. 공기(Air)

Air supplied to the non-sterile preparation or formulation area for manufacturing solutions prior to sterilization should be filtered as necessary to control particulates. Air being supplied to product exposure areas where sterile drugs are processed and handled should be high efficiency particulate air (HEPA) filtered under positive pressure.

멸균 이전 용액 조제를 위한 비무균 준비 또는 조제 지역에 공급되는 공기를 필요에 따라 여과하여 미립자를 관리해야 한다. 무균 의약품을 처리하고 취급하는 제품 노출 지역에 공급되는 공기는 양압에서 HEPA 필터를 통해 여과되어야 한다.

Review the firm's system for HEPA filters, determine if they are certified and/or Dioctyl Phthalate (DOP) tested and frequency of testing.

HEPA 필터 시스템을 검토하고, 시스템 인증 및/또는 DOP 시험 여부와 시험 주기를 확인한다.

Review the compressed air system and determine if it is filtered at the point of use to control particulates. Diagrams of the HEPA filtered and compressed air systems should be reviewed and evaluated.

압축 공기 시스템을 검토하고 미립자 관리를 위해 사용 말단에서 여과되는지 확인한다. HEPA 필터와 압축 공기 시스템 도면을 검토하고 평가한다.

## 2. 환경 관리(Environmental Controls)

Specifications for viable and non-viable particulates must be established. Specifications for viable particulates must include provisions for both air and surface sampling of aseptic processing areas and equipment. Review the firm's environmental control program, specifications, and test data. Determine if the firm follows its procedure for reviewing out-of-limit test results. Also, determine if review of environmental test data is included as a part of the firm's release procedures.

미생물과 미립자 규격을 설정해야 한다. 무균 공정 지역과 설비의 공기 검체와 표면 검체 채취 모두를 미생물 규격에 포함해야 한다. 업체의 환경 관리 프로그램, 규격, 시험 데이터를 검토한다. 제조업체가 OOL 시험 결과 검토 절차를 준수하는지 확인한다. 또한

출하 승인 과정에서 환경 시험 데이터를 검토하는지 확인한다.

Note: In the preparation of media for environmental air and surface sampling, suitable inactivating agents should be added. For example, the addition of penicillinase to media used for monitoring sterile penicillin operations and cephalosporin products.

주: 환경 공기 검체와 표면 검체 시험용 배지 조제 시에 적합한 불활화제를 첨가해야 한다. 예를 들어 무균 페니실린 작업과 세파로스포린 제품 모니터링에 사용되는 배지에 페니실리나제를 첨가한다.

- 설비(Equipment)

Determine how the equipment operates including the cleaning and maintenance practices. Determine how equipment used in the filling room is sterilized, and if the sterilization cycle has been validated. Determine the practice of re-sterilizing equipment if sterility has been compromised.

세척과 유지관리 절차를 포함하여 설비 운전 절차를 확인한다. 충전실에서 사용하는 설비의 멸균 방법과 멸균 사이클의 밸리데이션 여부를 확인한다. 무균성이 훼손된 경우에 설비를 다시 멸균하는 방법을 확인한다.

Determine the type of filters used. Determine the purpose of the filters, how they are assembled, cleaned, and inspected for damage. Determine if a microbial retentive filter, and integrity testing is required.

사용하는 필터의 종류를 확인한다. 필터의 목적과 조립, 세척, 손상 검사 방법을 확인한다. 미생물 제거 필터인지, 완전성 시험을 하는지 확인한다.

- 주사용수(Water for Injection)

Water used in the production of sterile drugs must be controlled to assure that it meets U.S.P. specifications. Review the firm's water for injection production, storage, and delivery system. Determine that the stills, filters, storage tanks, and pipes are installed and operated in a manner that will not contaminate the water. Evaluate the firm's procedures and specifications that assure the quality of the water for injection. As reference material, review the "FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems" before initiating an inspection. 무균 의약품 생산용 용수는 USP 규격에 부합하도록 관리되어야 한다. 주사용수 생산, 보관, 분배 시스템을 검토한다. 증류기, 필터, 저장 탱크, 파이프가 용수를 오염시키지 않는

방식으로 설치되고 운영되는지 확인한다. 주사용수의 품질 보증을 위한 절차와 규격을 평가한다. 실사에 앞서 FDA의 "고순도 용수 시스템 실사 가이드"를 검토한다.

- 용기와 마개(Containers and Closures)

Determine how containers and closures are handled and stored. Decide if the cleaning, sterilization, and depyrogenization are adequate, and have been validated.

용기와 마개의 취급과 보관 방법을 확인한다. 세척, 멸균 및 발열성물질 제거 방법이 적절한지, 밸리데이션되었는지 확인한다.

- 멸균(Sterilization)

1. 방법(Methods)

Determine what method of sterilization is used. A good source of reference material on validation of various sterilization processes is the Parenteral Drug Association Technical Reports. For instance, Technical Report #1 covers "Validation of Steam Sterilization Cycles." Review and evaluate the validation data whatever the method employed.

어떤 멸균 방법을 사용하는지 확인한다. 여러 가지 멸균 공정의 밸리데이션에 대한 참고 자료로 대표적인 것이 PDA 기술 보고서이다. 예를 들어 TR #1은 "스팀 멸균 사이클 밸리데이션"을 다룬다. 어떤 방법을 채택하건, 밸리데이션 데이터를 검토하고 평가한다.

If steam under pressure is used, an essential control is a mercury thermometer and a recording thermometer installed in the exhaust line. The time required to heat the center of the largest container to the desired temperature must be known. Steam must expel all air from the sterilizer chamber to eliminate cold spots. The drain lines should be connected to the sewer by means of an air break to prevent back siphoning. The use of paper layers or liners and other practices which might block the flow of steam should be avoided. Charts of time, temperature, and pressure should be filed for each sterilizer load.

가압 스팀을 사용한다면 필수 관리 요소는 배출 라인에 설치된 기록 온도계와 수은 온도계이다. 가장 큰 용기의 중심 부위를 바람직한 온도까지 가열하는데 소요되는 시간을 알아야 한다. 스팀이 멸균기 챔버의 모든 공기를 제거하여 냉점을 없애야 한다. 배수 라인은 역류를 방지하기 위해 에어 브레이크를 통해 하수구로 연결되어야 한다. 스팀 흐름을 방해할 수 있는 페이퍼 레이어나 라이너 등의 사용을 피해야 한다. 멸균기 로드별로 시간, 온도, 압력 차트를 보관해야 한다.

If sterile filtration is used, determine the firm's criteria for selecting the filter and the frequency of changing. Review the filter validation data. Determine if the firm knows the bioburden of the drug, and examine their procedures for filter integrity testing. Filters might not be changed after each batch is sterilized. Determine if there is data to justify the integrity of the filters for the time used and that "grow through" has not occurred.

제균 여과를 한다면 필터 선정 기준과 교체 주기를 확인한다. 필터 밸리데이션 데이터를 검토한다. 의약품의 바이오버든을 알고 있는지 확인하고, 필터 완전성 시험 절차를 점검한다. 각 배치의 멸균 처리 이후에 필터를 교체하지 않을 수도 있다. 사용 기간 동안 필터의 완전성을 증명하는 데이터가 있는지 확인하고, "미생물이 증식해 침투"하지 않았는지 점검한다.

If ethylene oxide sterilization is used, determine what tests are made for residues and degradation. Review the ETO sterilization cycle including preconditioning of the product, ETO concentration, gas exposure time, chamber and product temperature, and chamber humidity.

EO 멸균을 한다면 잔류물과 분해 산물 시험을 어떻게 하는지 확인한다. 제품 사전 준비 작업, ETO 농도, 가스 노출 시간, 챔버 및 제품 온도, 챔버 습도를 포함해 ETO 멸균 사이클을 검토한다.

## 2. 인디케이터(Indicators)

Determine the type of indicator used to assure sterility. Such as, lag thermometers, peak controls, Steam Klox, test cultures, biological indicators, etc.

무균성 보증을 위해 사용하는 인디케이터의 종류를 확인한다(예, lag thermometer, peak controls, steam Klox, test cultures, biological indicators 등).

Caution: When spore test strips are used to test the effectiveness of ethylene oxide sterilization, be aware that refrigeration may cause condensation on removal to room temperature. Moisture on the strips converts the spore to the more susceptible vegetative forms of the organism which may affect the reliability of the sterilization test. The spore strips should not be stored where they could be exposed to low levels of ethylene oxide.

주의: 포자 테스트 스트립을 사용하여 EO 멸균의 효과를 시험하는 경우, 냉각 때문에 실온으로 제거할 때 응축이 발생할 수 있다. 스트립의 습기는 포자를 보다 민감한 영양 상태로 만들어 멸균 시험의 신뢰성에 영향을 줄 수 있다. 저농도 EO에 노출될 수 있는 곳에

포자 스트립을 보관해서는 안 된다.

If biological indicators are used, review the current U.S.P. on sterilization and biological indicators. In some cases, testing biological indicators may become all or part of the sterility testing.

생물학적 인디케이터를 사용한다면, 멸균과 생물학적 인디케이터에 관한 현행 USP 기준을 검토한다. 생물학적 인디케이터 시험이 무균 시험의 전부 또는 일부가 되는 경우도 있다.

Biological indicators are of two forms, each of which incorporates a viable culture of a single species of microorganism. In one form, the culture is added to representative units of the lot to be sterilized or to a simulated product that offers no less resistance to sterilization than the product to be sterilized. The second form is used when the first form is not practical as in the case of solids. In the second form, the culture is added to disks or strips of filter paper, or metal, glass, or plastic beads.

두 종류의 생물학적 인디케이터가 있는데, 모두 살아 있는 미생물 단일종의 배양액으로 만든 것이다. 우선 멸균 대상 로트의 대표 물품에 배양액이 추가되거나 멸균 대상 제품보다 멸균 저항성이 적지 않은 시뮬레이션 제품에 추가되는 것이 있다. 고체처럼 첫 번째 방식을 적용하기 어려운 경우에 사용되는 또 다른 종류가 있다. 디스크 또는 스트립 형태의 필터 페이퍼, 금속, 유리, 플라스틱 비드에 배양액을 추가한 것이다.

During the inspection of a firm which relies on biological indicators, review background data complied by the firm to include:

생물학적 인디케이터에 의존하는 업체를 실사할 때는 다음 사항을 포함해 배경 데이터를 검토한다.

- Surveys of the types and numbers of organisms in the product before sterilization.  
멸균 이전 제품에 존재하는 미생물 종류와 수의 조사 결과.
- Data on the resistance of the organism to the specific sterilization process.  
특정 멸균 공정에 대한 미생물의 저항성 데이터.
- Data used for selecting the most resistant organism and its form (spore or vegetative cell).  
가장 저항성이 큰 미생물과 그 미생물의 상태(포자 또는 영양 세포) 선정에 관한 데이터.

- Studies of the stability and resistance of the selected organism to the specific sterilization process.  
특정 멸균 공정에 대한 선정된 미생물의 안정성과 저항성 시험 결과.
- Studies on the recovery of the organism used to inoculate the product.  
제품에 접종한 미생물의 회수 시험 결과.
- If a simulated product or surface similar to the solid product is used, validation of the simulation or similarity. The simulated product or similar surface must not affect the recovery of the numbers of indicator organisms applied.  
고체 제품과 유사한 표면 또는 시뮬레이션 제품을 사용하는 경우, 시뮬레이션 또는 유사성에 대한 밸리데이션 자료. 시뮬레이션 제품 또는 유사 표면이 접종된 지표 미생물의 수를 회수하는데 영향을 주지 않아야 한다.
- Validation of the number of organisms used to inoculate the product, simulated product, or similar surface, to include stability of the inoculum during the sterilization process.  
제품, 시뮬레이션 제품 또는 유사 표면에 접종한 미생물의 수에 대한 밸리데이션 자료. 멸균 공정 도중 접종 미생물의 안정성 포함.

Since qualified personnel are crucial to the selection and application of these indicators, review their qualifications including experience dealing with the process, expected contaminants, testing of resistance of organisms, and technique.

인디케이터 선정과 사용에는 자격을 갖춘 작업자가 중요하므로, 해당 공정 경험, 예상 오염 물질, 미생물 저항성 시험, 기법을 포함하여 작업자의 자격을 검토한다.

Review the firm's instructions regarding use, control and testing, of the biological indicator by product including a description of the method used to demonstrate presence or absence of viable indicator in or on the product.

제품 내부나 외부에 활성 인디케이터의 존재 유무를 입증하는 방법에 대한 설명을 포함하여, 제품별로 생물학적 인디케이터의 사용, 관리, 시험에 관한 절차를 검토한다.

Review the data used to support the use of the indicator each time it is used. Include the counts of the inoculum used; recovery data to control the method used to demonstrate the

sterilization of the indicator organism; counts on unprocessed, inoculated material to indicate the stability of the inoculum for the process time; and results of sterility testing specifically designed to demonstrate the presence or absence of the indicator organism for each batch or filling operation. In using indicators, you must assure yourself that the organisms are handled so they don't contaminate the drug manufacturing area and product. 사용할 때마다 인디케이터 사용을 뒷받침하는 데이터를 검토한다. 사용된 접종물의 미생물 수, 인디케이터 미생물의 멸균을 증명하는 방법의 관리를 위한 회수 데이터, 공정 시간 동안 접종물 안정성을 파악하기 위한 접종후 미가공 물품의 미생물 수, 그리고 배치 또는 충전 작업별 인디케이터 미생물의 존재 유무를 확인하는 무균 시험 결과를 검토한다. 인디케이터를 사용할 때는 미생물이 의약품 제조 지역과 제품을 오염시키지 않도록 취급해야 한다.

### 3. 충전 제품(Filled Containers)

Evaluate how the filled vials or ampules leave the filling room. Is the capping or sealing done in the sterile fill area? If not, how is sterility maintained until capped?

충전 바이알이나 앰플을 충전실에서 어떻게 반출하는지 평가한다. 무균 충전 지역에서 캐핑이나 밀봉을 하는가? 그렇지 않다면, 캐핑될 때까지 무균 상태를 어떻게 유지하는가?

Review the tests done on finished vials, ampules, or other containers, to assure proper fill and seal. For instance, leak and torque tests.

완제 상태인 바이알, 앰플, 기타 용기의 충전 및 밀봉 적절성을 확인하기 위해 실시하는 시험을 검토한다(예, 누출 시험, 토크 시험).

Review examinations made for particulate contamination. You can quickly check for suspected particulate matter by using a polariscope. Employees doing visual examinations on line must be properly trained. If particle counts are done by machine, this operation must be validated.

미립자 오염 검사를 검토한다. 편광기를 사용하여 의심스러운 미립자를 신속하게 점검할 수 있다. 라인에서 시각 검사를 하는 작업자의 교육훈련을 적절하게 실시해야 한다. 입자 계수 작업을 기계로 한다면, 밸리데이션을 해야 한다.

### 4. 작업자의 행위(Personnel Practices)

Check how the employees sterilize and operate the equipment used in the filling area.

작업자가 충전 지역에서 사용되는 설비의 멸균과 운전을 어떻게 하는지 점검한다.

Observe filling room personnel practices. Are the employees properly dressed in sterile gowns, masks, caps, and shoe coverings? Observe and evaluate the gowning procedures, and determine if good aseptic technique is maintained in the dressing and filling rooms.

충전실 작업자의 행위를 관찰한다. 무균복, 마스크, 모자, 신발 덮개를 적절하게 착용했는가? 갱의 절차를 관찰하고 평가하며, 갱의실과 충전실에서 우수한 무균 기법을 유지하는지 확인한다.

Check on the practices after lunch and other absences. Is fresh sterile garb supplied, or are soiled garments reused?

점심이나 기타 부재 이후에 어떻게 하는지 점검한다. 무균 복장을 새로 제공하는지, 더러운 복장을 재사용하는지 확인한다.

Determine if the dressing room is next to the filling area and how employees and supplies enter the sterile area.

갱의실이 충전실 바로 옆에 있는지, 작업자와 소모품이 무균 지역으로 어떻게 반입되는지 확인한다.

- 시험 관리(Laboratory Controls)

For guidance on how to inspect micro and chemistry labs, review the "FDA Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories" and "FDA Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories."

미생물 시험실과 화학 시험실 실사 방법은, FDA의 "품질 관리 시험실 실사 가이드"와 "미생물 품질 관리 시험실 실사 가이드"를 참고한다.

1. 무균 재시험(Retesting for Sterility)

See the USP for guidance on sterility testing. Sterility retesting is acceptable provided the cause of the initial non-sterility is known, and thereby invalidates the original results. It cannot be assumed that the initial sterility test failure is a false positive. This conclusion must be justified by sufficient documented investigation. Additionally, spotty or low level contamination may not be identified by repeated sampling and testing.

무균 시험에 대해서는 USP를 참조한다. 최초 무균 시험 부적합 원인이 밝혀지고, 그에 따라



최초 시험 결과를 무효화할 수 있는 경우에만 무균 재시험이 허용된다. 최초 무균 시험 부적합이 위양성이라고 가정할 수는 없다. 이 결론을 내리려면 충분한 조사를 통해 타당성이 증명되어야 한다. 이외에도 균일하지 않은 오염이나 낮은 수준의 오염은 검체 채취와 시험을 반복해도 파악되지 않을 수 있다.

Review sterility test failures and determine the incidence, procedures for handling, and final disposition of the batches involved.

무균 시험 부적합 사례를 검토하고 발생 빈도와 처리 절차, 관련 배치의 최종 처리 결과를 확인한다.

## 2. 발열성물질 재시험(Retesting for Pyrogens)

As with sterility, pyrogen retesting can be performed provided it is known that the test system was compromised. It cannot be assumed that the failure is a false positive without documented justification.

무균 시험과 마찬가지로 시험계가 훼손되었음이 분명한 경우에만 발열성물질 재시험을 할 수 있다. 타당한 근거 없이 부적합을 위양성이라고 가정할 수 없다.

Review any initial pyrogen test failures and determine the firm's justification for retesting.

모든 최초 발열성물질 시험 부적합 사례를 검토하고 재시험 결정의 근거를 확인한다.

## 3. 미립자 시험(Particulate Matter Testing)

Particulate matter consists of extraneous, mobile, undissolved substances, other than gas bubbles, unintentionally present in parenteral solutions.

미립자는 기포 이외에 비경구 용액에 의도하지 않게 존재하는 외래성, 유동성, 비용해성 성분으로 구성된다.

Cleanliness specifications or levels of non-viable particulate contamination must be established. Limits are usually based on the history of the process. The particulate matter test procedure and limits for LVP's in the U.S.P. can be used as a general guideline. However, the levels of particulate contamination in sterile powders are generally greater than in LVP's. LVP solutions are filtered during the filling operation. However, sterile powders, except powders lyophilized in vials, cannot include filtration as a part of the filling operation. Considerable particulate contamination is also present in sterile powders which

are spray dried due to charring during the process.

청정도 규격이나 미립자 오염 수준을 설정해야 한다. 일반적으로 공정 이력을 근거로 기준을 정한다. USP의 LVP 미립자 시험 방법과 기준을 참고할 수 있다. 하지만 LVP보다 무균 파우더의 미립자 오염 수준이 일반적으로 더 크다. LVP 용액은 충전 작업 시에 여과된다. 그러나 바이알 충전 이후 동결 건조된 파우더를 제외하고, 무균 파우더는 충전 시에 여과할 수 없다. 공정 도중 탄화 때문에 분무 건조되는 무균 파우더에 상당한 미립자 오염이 존재한다.

Review the particulate matter test procedure and release criteria. Review production and control records of any batches for which complaints of particulate matter have been received.

미립자 시험 방법과 승인 기준을 검토한다. 미립자 관련 불만이 접수된 배치의 생산 및 관리 기록서를 검토한다.

- 생산 기록서(Production Records)

Production records should be similar to those for other dosage forms. Critical steps, such as integrity testing of filters, should be signed and dated by a second responsible person.

생산 기록서는 다른 제형의 기록서와 사해야 한다. 필터 완전성 시험 같은 중요 단계에서는 다른 책임자가 서명하고 일자를 기재해야 한다.

Review production records to ensure that directions for significant manufacturing steps are included and reflect a complete history of production.

생산 기록서를 검토하여 주요 제조 단계의 지시 사항이 포함되어 있는지, 과거 생산 이력을 반영했는지 확인한다.

#### 연고제, 액제, 로션제(Ointments, Liquids, and Lotions)

Major factors in the preparation of these drugs are the selection of raw materials, manufacturing practices, equipment, controls, and laboratory testing.

이들 제품의 제조에서 중요한 요소는 원료 선정, 제조 방법, 설비, 관리, 시험이다.

Following the basic drug inspection fundamentals, fully evaluate the production procedures.

In addition, evaluate specific information regarding:

기본적인 의약품 실사 원칙에 따라 생산 절차를 충분히 평가한다. 이외에도 다음 사항에

대한 정보를 평가한다.

- The selection and compatibility of ingredients.  
원료 성분 선정과 조화성.
- Whether the drug is a homogeneous preparation free of extraneous matter.  
외래성 물질이 없는 균질한 제제인지 여부.
- The possibility of decomposition, separation, or crystallization of ingredients.  
성분의 분해, 분리 또는 결정화 가능성.
- The adequacy of ultimate containers to hold and dispense contents.  
내용물을 유지하고 분배하는 최종 용기의 적절성.
- Procedure for cleaning the containers before filling.  
충전하기 전에 용기 세척 방법.
- Maintenance of homogeneity during manufacturing and filling operations.  
제조 및 충전 작업 시의 균질성 유지.

The most common problem associated with the production of these dosage forms is microbiological contamination caused by faulty design and/or control of purified water systems. During inspections, evaluate the adequacy of the water system. Review and evaluate the micro/chemistry test results on the routine monitoring of the water system including validation of the water system. Review any microbiological tests done on the finished drug including in-process testing.

이들 제형의 생산과 관련된 가장 일반적인 문제는 정제수 시스템의 잘못된 디자인 및/또는 관리로 인한 미생물 오염이다. 실사 시에 용수 시스템의 적절성을 평가한다. 용수 시스템의 밸리데이션을 포함하여, 용수 시스템의 미생물학적/화학적 정기 모니터링 시험 결과를 검토하고 평가한다. IPC를 포함하여 완제품의 미생물 시험을 검토한다.

Some of these drugs have preservatives added which protect them from microbial contamination. The preservatives are used primarily in multiple-dose containers to inhibit the growth of microorganisms introduced inadvertently during or after manufacturing. Evaluate the adequacy of preservative system. Preservative effectiveness testing for these

products should be reviewed. For additional information, review the "Antimicrobial Preservatives-Effectiveness" section of the U.S.P..

미생물 오염으로부터 제품을 보호하기 위해 보존제가 첨가되는 의약품도 있다. 제조 도중 또는 이후에 침투한 미생물의 성장을 저해하기 위하여, 주로 다회 투여 용량 용기 제품에 보존제가 첨가된다. 보존제 시스템의 적절성을 평가한다. 이들 제품의 보존제 효능 시험을 검토한다. 이와 관련하여 USP의 "항미생물 보존제 효능" 항목을 참고한다.

Equipment employed for manufacturing topical drugs is sometimes difficult to clean. This is especially true for those which contain insoluble active ingredients, such as the sulfa drugs. The firm's equipment cleaning procedures including cleaning validation data should be reviewed and evaluated.

국소 의약품 제조 설비는 세척하기 어려울 수 있다. 설파 의약품 같은 불용성 활성 성분을 함유하는 제품인 경우에 특히 그렇다. 세척 밸리데이션 데이터를 포함하여 설비 세척 절차를 검토하고 평가한다.

#### 포장 및 표시 작업(Packaging and Labeling [21 CFR Subpart G])

Packaging and labeling operations must be controlled so only those drugs which meet the specifications established in the master formula records are distributed. Review in detail the packaging and labeling operations to decide if the system will prevent drug and label mix-ups. Approximately 25% of all drug recalls originate in this area.

포장 및 표시 작업을 관리하여, 마스터 제조 기록서에 설정된 규격에 부합하는 의약품만 출하되도록 해야 한다. 포장 및 표시 작업을 상세하게 검토하여, 의약품과 라벨의 혼입을 예방할 수 있는 시스템인지 확인한다. 전체 의약품 리콜의 약 25%는 이 부분과 관련된 것이다.

Evaluate what controls or procedures the firm has to provide positive assurance that all labels are correct. Determine if packaging and labeling operations include:

모든 라벨의 정확성을 확실하게 보증하기 위해 채택한 관리 방법이나 절차를 평가한다. 포장 및 표시 작업이 다음과 같이 수행되는지 확인한다.

- Adequate physical separation of labeling and packaging operations from manufacturing process.

포장 및 표시 작업 지역과 제조 공정 지역의 적절한 물리적 분리.

- Review of:  
다음 사항 검토.
  1. Label copy before delivery to the printer.  
인쇄기로 전달하기 전에 라벨 사본 검토.
  2. Printer's copy.  
인쇄 사본 검토.
  3. Whether firm's representative inspects the printer.  
인쇄기 점검 여부.
  4. Whether or not gang printing is prohibited.  
갱 인쇄 금지 여부.
  5. Whether labels are checked against the master label before released to stock.  
Determine who is responsible for label review prior to release of the labels to production. Also, whether the labels are identical to the labeling specified in the batch production records.  
라벨을 재고로 입고시키기 전에 마스터 라벨과 비교하여 점검하는지 여부.  
라벨을 생산 용도로 승인하기 전에, 라벨을 누가 검토하는지 확인한다. 또한 라벨이 배치 생산 기록서에 규정된 것과 동일한지 검토.
- Separate storage of each label (including package inserts) to avoid mixups.  
혼입 방지를 위한 각 라벨(포장 인서트 포함)의 별도 보관.
- Inventory of label stocks. Determine if the printer's count is accepted or if labels are counted upon receipt.  
라벨 재고 관리. 프린터 계수 결과를 수용하는지, 또는 라벨 접수 시에 계수하는지 확인한다.
- Designation of one individual to be responsible for storage and issuance of all labels.  
모든 라벨의 보관과 불출 책임자 지정.

- Receipt by the packaging and labeling department of a batch record, or other record, showing the quantity of labels needed for a batch. Determine if the batch record is retained by the packaging supervisor or accompanies the labels to the actual packaging and labeling line.  
한 배치에 필요한 라벨 수량이 기재된 배치 기록서나 기타 기록서를 포장 및 표시 작업 부서가 접수하는지 여부. 배치 기록서를 포장 감독자가 보관하는지 또는 실제 포장 및 표시 작업 라인에 라벨과 함께 기록서가 인계되는지 확인한다.
- Adequate controls of the quantities of labeling issued, used, and returned. Determine if excess labels are accounted for and if excess labels bearing specific control codes, and obsolete or changed labels are destroyed.  
불출, 사용, 반환 표시 자재의 적절한 수량 관리. 초과 라벨을 관리하는지, 특정 관리 코드가 기재된 초과 라벨과 유효하지 않거나 변경된 라벨을 폐기하는지 확인한다.
- Inspection of the facilities before labeling to ensure that all previously used labeling and drugs have been removed.  
표시 작업에 앞서 시설을 점검하여, 이전 작업에 사용된 표시 자재와 의약품이 모두 제거되었음을 확인하는지 점검한다.
- Assurance that batch identification is maintained during packaging.  
포장 작업 도중 배치 식별 표시 정보의 유지.
- Control procedures to follow if a significant unexplained discrepancy occurs between quantity of drug packaged and the quantity of labeling issued.  
포장된 의약품 수량과 불출 표시 자재 수량 사이에 설명되지 않는 중대한 차이가 발생하는 경우에 준수해야 하는 관리 절차.
- Segregated facilities for labeling one batch of the drug at a time. If this is not practiced, determine what steps are taken to prevent mix-ups.  
한번에 의약품 1개 배치의 표시 작업 작업을 하기 위한 시설 분리. 이렇게 하지 않으면, 혼입 방지를 위해 어떤 조치를 취하는지 확인한다.
- Methods for checking similar type labels of different drugs or potencies to prevent mixing.  
혼입 방지를 위해 다른 의약품 또는 다른 역가 제품의 유사 라벨 점검 방법.

- Quarantine of finished packaged products to permit adequate examination or testing of a representative sample to safeguard against errors. Also, to prevent distribution of any batch until all specified tests have been met.  
오류 방지를 위해 그리고 모든 지정 시험이 적합 판정될 때까지 모든 배치의 출하 방지를 위해, 최종 포장 제품 격리 보관과 대표 검체의 적절한 검사 또는 시험.
- An individual who makes the final decision that the drug should go to the warehouse, or the shipping department.  
의약품을 보관소나 운송 부서로 이관할 것을 최종적으로 결정하는 책임자.
- Utilization of any outside firms, such as contract packers, and what controls are exercised over such operations.  
계약 포장업체 등 외부 업체 활용과 그와 같은 작업의 관리 방법.

Special attention should be devoted to firms using "rolls" of pressure sensitive labels. Investigators have found instances where:

감압 접착 라벨 "롤"을 사용하는 업체가 있으면 특히 주의하여 실사한다. 다음과 같은 사례가 적발된 적도 있다.

- Paper chips cut from label backing to help running the labels through a coder interfered with the code printer causing digits in the lot number to be blocked out.  
라벨이 코더를 원활하게 통과하도록 도와주는 라벨 뒷면에서 잘려 나온 종이 조각이, 코드 인쇄기의 작동을 방해하여 제조 번호의 일부가 제대로 인쇄되지 않는 경우.
- Some rolls contained spliced sections resulting in label changes in the roll.  
일부 롤에 이음 부위가 있어 롤의 라벨이 바뀌는 경우.
- Some labels shifted on the roll when the labels were printed resulting in omitting required information.  
라벨이 인쇄될 때 롤에서 일부 라벨이 움직여 필수 정보가 누락되는 경우.

The use of cut labels can cause a significant problem and should be evaluated in detail. Most firms are replacing their cut labels with roll labels.

컷 라벨을 사용하면 큰 문제가 발생할 수 있으므로 상세하게 평가해야 한다. 대다수 업체가 컷 라벨을 롤 라벨로 교체하고 있다.

Review prescription drugs for which full disclosure information may be lacking. If such products are found, submit labels and other labeling as exhibits with the EIR See 21 CFR 201.56 for the recommended sequence in which full disclosure information should be presented.

처방 의약품인 경우에 공개 대상 정보 가운데 누락된 것이 있는지 검토한다. 그와 같은 제품이 발견되면, EIR의 증거로 라벨과 기타 표시 자재를 제출한다. 전체 공개 정보의 권장 제시 순서는 21 CFR 201.56을 참조한다.

Review labels of OTC products for warnings required by 21 CFR 369.

OTC 제품 라벨 가운데 21 CFR 369에서 요구하는 경고 문구를 검토한다.

A control code must be used to identify the finished product with a lot, or control number that permits determination of the complete history of the manufacture and control of the batch.

로트 번호 또는 관리 번호 같은 관리 코드로 최종 제품을 식별하고 제조 및 품질 관리에 대한 전체 이력을 파악할 수 있어야 한다.

Determine:

다음 사항을 확인한다.

- The complete key (breakdown) to the code.  
코드의 전체 세부 내역
- Whether the batch number is the same as the control number on the finished package. If not, determine how the finished package control number relates, and how it is used to find the identity of the original batch.  
배치 번호가 최종 포장물의 관리 번호와 동일한지 여부. 그렇지 않다면 최종 포장물의 관리 번호가 어떤 식으로 연관되어 있으며 원래 배치를 파악하는데 어떻게 사용되는지 확인한다.

Beginning August 3, 1994 the following new requirements will become effective:

1994년 8월 3일자로 다음과 같은 새로운 기준이 발효된다.



- Use of gang-printed labels will be prohibited unless they are adequately differentiated by size, shape or color. (211.122(f))  
크기, 모양 또는 색상으로 적절히 구분되지 않으면 갱인쇄 라벨의 사용이 금지된다. (211.122(f)).
- If cut labels are used one of the following special control procedures shall be used (211.122(g)):  
컷 라벨을 사용할 때는 다음과 같은 특별 관리 절차 가운데 하나를 적용해야 한다(211.122(g)).
  - (1) Dedication of packaging lines.  
전용 포장 라인.
  - (2) Use of electronic or electromechanical equipment to conduct a 100-percent examination of finished product.  
전자 또는 전자기계적 설비를 활용해 최종 제품 전수 검사.
  - (3) Use of visual inspection to examine 100-percent of the finished product for hand applied labeling. The visual examination will be conducted by one person and independently verified by a second person.  
수작업으로 표시 작업을 하는 경우에 전체 최종 제품의 시각 검사. 시각 검사를 작업자 1명이 실시하고, 다른 작업자가 독립적으로 확인하는 식으로 실시한다.
- Labeling reconciliation required by 211.125 is waived for cut or roll labeling if a 100-percent examination is performed according to 211.122(g)(2).  
211.122(g)(2)에 따라 전수 검사를 하는 경우에 컷 또는 롤 라벨링 작업에 대해서는 211.125에 의거한 라벨링 수량 관리 기준을 적용하지 않는다.

#### 보관 및 출하(Holding and Distribution [21 CFR subpart H])

Check the finished product storage and shipping areas for sanitary condition, stock rotation, and special storage conditions needed for specific drugs. Evaluate any drugs that have been rejected, or are on hold for other than routine reasons.

최종 제품 보관 및 운송 지역의 위생 상태, 재고 회전, 특정 제품의 특별 보관 조건을 점검한다. 부적합 제품 또는 기타 통상적이지 않은 사유로 보관 중인 의약품을 평가한다.

시험 관리(Laboratory Controls [21 CFR Subpart I])

Laboratory controls should include adequate specifications and test procedures to assure that components, in-process and finished products conform to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity.

시험 관리를 위해서는 원료, 공정 제품, 최종 제품이 적절한 확인, 함량, 품질, 순도 기준에 부합하는지 확인하는데 적절한 규격과 시험 방법을 구비해야 한다.

In order to permit proper evaluation of the firm's laboratory controls, determine:

시험 관리 실태를 적절하게 평가하기 위해 다음 사항을 확인한다.

- Whether the firm has established a master file of specifications for all raw materials used in drug manufacture. This master file should include sampling procedures, sample size, number of containers to be sampled, manner in which samples will be identified, tests to be performed, and retest dates for components subject to deterioration.

의약품 제조용 모든 원료의 규격 마스터 파일을 갖추었는지 확인한다. 검체 채취 절차, 검체량, 검체 채취 대상 용기의 수, 검체 표시 방법, 시험 항목, 품질 저하 우려가 있는 원료의 재시험 일자 등이 마스터 파일에 포함되어야 한다.

- The firm's policies about protocols of assay. These reports are often furnished by raw material suppliers; however, the manufacturer is responsible for verifying the validity of the protocols by periodically performing their own complete testing and routinely conducting identity tests on all raw materials received.

분석 프로토콜 관련 방침. 이 보고서를 원료 공급업체가 제공하기도 한다. 그러나 주기적으로 모든 시험을 실시하고 일상적으로 모든 입고 원료의 확인 시험을 하여 프로토콜의 유효성을 확인할 책임이 제조업체에게 있다.

- Laboratory procedure for releasing raw materials, finished bulk drugs or packaged drugs from quarantine. Determine who is responsible for this decision. Raw material specifications should include approved suppliers. For NDA or ANDA drugs, the approved suppliers listed in their specifications should be the same as those approved in the NDA or ANDA.

격리 관리 상태인 원료, 최종 벌크 의약품 또는 포장 의약품을 승인하는 절차. 결정 책임자를 확인한다. 원료 규격 문서에 승인 받은 공급업체를 포함시켜야 한다.

NDA나 ANDA 의약품인 경우, 규격 문서에 기재된 승인 공급업체는 NDA나 ANDA를 통해 승인 받은 공급업체와 동일해야 한다.

- If the laboratory is staffed and equipped to do all raw material, in-process, and finished product testing that is claimed.  
모든 원료, 공정 물품, 최종 제품을 시험하기에 충분한 작업자와 설비를 구비했는지 여부.
- Whether drug preparations are tested during processing. If so, determine what type of tests are made and whether a representative sample is obtained from various stages of processing.  
공정 도중에 의약품 제제를 시험하는지 여부. 그렇다면 어떤 종류의 시험을 하고 공정 단계별로 대표 검체를 채취하는지 확인한다.
- Specifications and description of laboratory testing procedures for finished products.  
최종 제품 규격 문서와 시험 방법.
- Procedures for checking the identity and strength of all active ingredients including pyrogen and sterility testing, if applicable.  
해당되는 경우에는 발열성물질 시험과 무균 시험을 포함하여 모든 활성 성분의 확인과 함량 점검 방법.
- If the laboratory conducts pyrogen tests, safety tests, or bioassays; determine the number of laboratory animals and if they are adequately fed and housed. Determine what care is provided on weekends and holidays.  
시험실에서 발열성물질 시험, 안전성 시험, 또는 생물학적 분석을 한다면, 시험 동물의 수를 확인하고 시험 동물을 적절하게 사육하고 관리하는지 점검한다. 주말과 공휴일에 어떻게 관리하는지 점검한다.
- Sterility testing procedures.  
무균 시험 절차.

Entries should be permanently recorded and show all results, both positive and negative. Examine representative samples being tested and their records. When checking the sterility testing procedures, determine:

데이터를 영구적으로 기록하며, 모든 결과(양성 결과와 음성 결과)를 보관해야 한다. 시험 대상 대표 검체와 기록서를 점검한다. 무균 시험 절차를 점검할 때는 다음 사항을 확인한다.

1. Physical conditions of testing room. The facility used to conduct sterility testing should be similar to those used for manufacturing products.  
시험실의 물리적 조건. 무균 시험 시설은 제품 제조 시설과 유사해야 한다.
  2. Laboratory procedures for handling sterile sample.  
무균 검체 취급 방법.
  3. Use of ultra-violet lights.  
자외선 사용.
  4. Number of units tested per batch.  
배치별 시험 수량
  5. Procedure for identifying test media with specific batches.  
특정 배치의 시험 배지 표시 방법.
  6. Test media's ability to support growth of organisms.  
배지의 미생물 성장 지원 능력
  7. Length of incubation period.  
배양 기간
  8. Procedure for diluting products to offset the effects of bacteriostatic agents.  
세균 발육 억제 물질의 영향을 상쇄하기 위한 제품 희석 방법.
- Pyrogen testing procedures  
발열성물질 시험 절차.

Determine if animals involved in positive pyrogen tests are withdrawn from use for the required period.

발열성 물질 시험에서 양성 반응을 보인 동물을 일정 기간 동안 사용하지 않는지

확인한다.

If the L.A.L. Test is used, review the FDA "Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test \*\*\*."

LAL 시험을 한다면, FDA의 "LAL 시험 밸리데이션 가이드라인"을 참조한다.

- If any tests are made by outside laboratories, report the names of the laboratories and the tests they perform. Determine what precautions the firm takes to insure that the laboratories' work is bona fide.

외부 시험 시설이 일부 시험을 한다면, 시험실 명칭과 그곳에서 하는 시험 항목을 보고한다. 외부 시험실이 시험 업무를 진실되게 하는지 확인하기 위해 어떤 주의 조치를 취했는지 확인한다.

- Methods used to check the reliability, accuracy, and precision of laboratory test procedures and instrumentation.

시험 방법과 장치의 신뢰성, 정확성, 정밀성을 점검하는 방법.

- How final acceptance or rejection of raw materials, intermediates, and finished products is determined. Review recent rejections and disposition of affected items.

원료, 중간 제품, 최종 제품의 최종 적/부 판정 방법. 최근 부적합 사례를 검토하고 해당 물품의 처리 결과를 확인한다.

- The provisions for complete records of all data concerning laboratory tests performed, including dates and endorsements of individuals performing the tests, and traceability.

시험 일자와 시험자 서명을 포함하여 시험과 관련된 모든 데이터의 완벽한 기록과 추적성 확보 방법.

- For components and finished product, the reserve sample program and procedures should be evaluated. Challenge the system and determine if the samples are maintained and can be retrieved. The storage container must maintain the integrity of the product.

원료와 최종 제품의 보관 검체 프로그램과 절차를 평가한다. 시스템을 점검하여 보관 검체를 관리하고 있고 보관 검체를 검색할 수 있는지 확인한다. 보관 용기는 제품의 완전성을 유지할 수 있어야 한다.

- Whether stability tests are performed on:  
다음은 상대로 안정성 시험을 실시했는지 여부.
  1. The drug product in the container and closure system in which marketed.  
시판용 용기 마개 시스템 상태의 의약품.
  2. Solutions prepared as directed in the labeling at the time of dispensing.  
Determine if expiration dates, based on appropriate stability studies, are placed on labels.  
표시 자재에 기술된 바에 따라 투여 시점에 조제된 용액. 적절한 안정성 시험 결과에 근거하여 유효 일자를 라벨에 표시하는지 확인한다.
- If penicillin and non-penicillin products are manufactured on the same premises, whether non-penicillin products are tested for penicillin contamination.  
페니실린 제품과 비페니실린 제품이 동일 시설에서 제조된다면, 비페니실린 제품의 페니실린 오염 시험을 하는지 여부.

Obtain copies of laboratory records, batch records, and any other documents that show errors or other deficiencies.

시험 기록서, 배치 기록서, 그리고 오류 또는 결함 사항에 관한 기타 문서의 사본을 확보한다.

#### 관리 기록서(Control Records [21 CFR Subpart J])

1. 마스터 생산 및 관리 기록서(Master Production and Control Records [21 CFR 211.186])

The various master production and control records are important because all phases of production and control are governed by them. Master records, if erroneous, may adversely affect the product. These records must be prepared according to the drug CGMPR's outlined in 21 CFR 211.186. These records might not be in one location, but should be readily available for review.

모든 생산 및 관리 단계가 각종 마스터 생산 및 관리 기록서로 관리되므로, 마스터 생산 및 관리 기록서는 매우 중요하다. 마스터 기록서에 오류가 있으면 제품에 부정적인 영향을 줄

수 있다. 이들 기록서를 21 CFR 211.186의 의약품 CGMP 기준에 따라 작성해야 한다. 이들 기록서가 한 곳에 있지 않을 수도 있으나, 용이하게 검토할 수 있어야 한다.

## 2. 배치 생산 및 관리 기록서(Batch Production and Control Records [21 CFR 211.188])

The batch production and control records must document each significant step in the manufacture, labeling, packaging, and control of specific batches of drugs. 21 CFR 211.188 provides the basic information the batch records must provide. A complete production and control record may consist of several separate records which should be readily available to the investigator.

특정 의약품 배치의 제조, 표시 작업, 포장, 관리에 있어서 각 중요 단계를 배치 생산 및 관리 기록서에 문서화해야 한다. 21 CFR 211.188은 배치 기록서에 포함시켜야 하는 기본 정보를 제시한다. 전체 생산 및 관리 기록서는 다수의 별개 기록서로 구성될 수 있으며, 조사관이 용이하게 확보할 수 있어야 한다.

Routinely check the batch record calculations against the master formula record. Give special attention to those products on which there have been complaints.

마스터 조제 기록서와 비교하여 배치 기록서의 계산 결과를 점검한다. 불만이 발생했던 제품에 특히 주의를 기울인다.

Be alert for transcription errors from the master formula record to the batch record. Be alert for transcription or photocopying errors involving misinterpretation of symbols, abbreviations, and decimal points, etc.

마스터 조제 기록서를 배치 기록서로 복제하는 과정에서 오류가 발생했는지 주의하여 살펴본다. 기호, 약어, 소수점 등의 잘못된 해석을 유발할 수 있는 복사 또는 복제 오류에 주의한다.

It is important that batch production records be specific in terms of equipment (v-blender vs. ribbon blender) and processing times (mixing time and speed). The equipment should have its own unique identification number. The manufacturing process for these products must be standardized, controlled, and validated.

배치 생산 기록서에 설비(v-블렌더 vs. 리본 블렌더)와 공정 시간(혼합 시간과 속도) 등을 구체적으로 기술하는 것이 중요하다. 설비마다 고유 식별 번호를 부여해야 한다. 제품 제조 공정을 표준화하고 관리하고 밸리데이션해야 한다.

## 3. 출하(Distribution [21 CFR 211.196])

Complete distribution records should be maintained per 21 CFR 211.196. Be alert for suspicious shipments of products subject to abuse or which have been targeted for high priority investigation by the agency. These include steroids, counterfeits, diverted drugs (i.e.; physician samples, clinical packs, etc.).

21 CFR 211.196에 따라 전체 출하 기록서를 구비해야 한다. FDA의 최우선 조사 대상 제품 또는 남용 가능 제품의 운송 기록 가운데 의심스러운 부분이 있는지 주의하여 살펴본다. 스테로이드 제품, 위조 제품, 용도 전환 의약품(의사 견본품, 임상 팩 등)이 이러한 제품에 해당된다.

Determine and evaluate if the firm checks on the authenticity of orders received. What references are used, e.g. current editions of the AMA Directory, Hays Directory, etc.

접수한 주문서의 진위를 점검하는지 확인하고 평가한다. AMA 디렉터리, HAYS 디렉터리 최신판 등 어떤 자료를 참고하는지 확인한다.

## 4. 불만 파일(Complaint Files [21 CFR 211.198])

21 CFR 211.198 requires that records of all written and oral complaints be maintained. Although FDA has no authority to require a drug firm, except for prescription drugs, to open its complaint files, attempt to review the firm's files.

21 CFR 211.198에 의하면 문서 또는 구두로 접수된 모든 불만에 대한 기록을 유지해야 한다. FDA는 처방의약품을 제외하고는 의약품 회사가 불만 파일을 공개하도록 요구할 권한이 없으나, 업체의 파일을 검토하도록 노력해야 한다.

The complaint files should be readily available for review. Do a follow-up investigation on all applicable consumer complaints in the firm's district factory jacket. Review and evaluate the firm's procedures for handling complaints. Determine if all complaints are handled as complaints and not inappropriately excluded.

불만 파일을 용이하게 확보하여 검토할 수 있어야 한다. 지부 시설 이력 자료에 기록된 모든 해당 소비자 불만을 추적 조사한다. 불만 처리 절차를 검토하고 평가한다. 모든 불만을 불만으로 취급하는지, 부적절하게 제외시키지 않는지 확인한다.

Review the complaints and determine if they were fully investigated. Evaluate the firm's conclusions of the investigation, and determine if appropriate corrective action was taken.



Determine if the product should be recalled, or warrant a comprehensive investigation by FDA.

불만을 검토하고 모두 충분히 조사했는지 점검한다. 업체의 조사 결론을 평가하고, 적절한 시정 조치를 취했는지 확인한다. 제품을 리콜해야 하는지, 또는 FDA의 포괄적인 조사가 필요한지 확인한다.

#### 반품(Returned Drug Products [21 CFR Subpart K])

Returned drugs often serve as an indication that products may have decomposed during storage, are being recalled or discontinued.

반품은 보관 도중 제품 분해 가능성, 리콜 진행, 또는 제조 중단 여부를 보여 주는 지표 역할을 한다.

Determine how returned drug items are handled. For example, are they quarantined, destroyed after credit, or returned to storage?

반품 처리 절차를 확인한다. 예를 들어 반품을 격리 보관하는지, 회계 처리 이후 폐기하는지, 또는 다시 보관하는지 점검한다.

If an abnormally large amount of a specific drug item is on hand, determine why. Check if returned drug items are examined in the laboratory, and who makes the ultimate decision as to the use of the returned drugs.

비정상적으로 특정 의약품의 다량 보유하고 있다면 이유를 확인한다. 반품을 시험실에서 검사하는지, 반품 활용에 관한 최종 결정을 누가 내리는지 확인한다.

Note: Dumping salvage drugs in the trash is a potentially dangerous practice. Advise management to properly dispose of the drugs to preclude salvage. Drugs should be disposed of in accordance with E.P.A. regulations.

주: 폐의약품의 쓰레기통에 버리는 것은 위험한 행위이다. 재상품화 방지를 위해 의약품을 적절하게 처리할 것을 관리자에게 조언한다. EPA 규정에 따라 의약품을 처리해야 한다.