

## XII. 생산 및 공정 관리(PRODUCTION AND PROCESS CONTROLS)

### 절차 문서; 일탈(WRITTEN PROCEDURES; DEVIATIONS)

263. One comment on 211.100 said written procedures for manufacturing and quality control should be reviewed and approved by "the appropriate organizational units" instead of by the quality control unit because the quality control unit does not necessarily possess an expertise greater than that in other units. Another comment said the quality control unit does not have a sufficiently wide expertise to review and approve all areas of drug product manufacturing, including such areas as production, engineering, research, safety, and regulatory affairs. A third comment said the requirement for approval of written procedures for manufacturing and quality control by appropriate organizational units other than the quality control unit should be deleted.

211.100과 관련하여 제조 및 품질 관리 절차 문서를 QCU 대신에 "적절한 조직 단위"가 검토하고 승인해야 한다는 의견이 한 건 있었다. QCU가 다른 조직보다 더 많은 전문성을 가진다고 볼 수는 없기 때문이라는 것이다. 또한 QCU가 생산, 엔지니어링, 연구, 안전성, RA 등의 영역을 포함하여, 의약품 제조와 관련된 모든 영역을 검토하고 승인할 충분한 전문성을 구비하고 있지 않다는 의견도 있었다. 이외에도 제조 및 품질 관리 절차 문서를 QCU 이외의 적절한 조직 단위가 승인하도록 한 기준을 삭제해야 한다는 의견도 있었다.

The Commissioner rejects these comments. He has not proposed that quality control have complete expertise in all of these areas. The requirement for review and approval of manufacturing and control procedures is clearly a requirement that the quality control unit review these procedures in light of what may affect the product in terms of safety and quality. To remove from the quality control unit the responsibility for approving written procedures would diminish the authority and responsibility that should be vested in the quality control function. Further, based on the agency's experience with the industry, the Commissioner believes that the concept of quality control review and approval for procedures that have a bearing on the quality and safety of a drug product is current practice. This section also properly requires review and approval by other appropriate organizational units. Therefore, the quality control unit's function does not replace the expertise that would be vested in other units.

이들 의견을 수용하지 않는다. QCU가 이 모든 영역에 대하여 완벽한 전문성을 구비해야 한다는 것이 아니다. 제조 및 관리 절차의 검토와 승인 기준은, 안전성 및 품질 측면에서

제품에 미치는 영향을 고려하여 이들 절차를 QCU가 검토해야 함을 명확히 한 것이다. QCU의 절차 문서 승인 책임을 삭제하면, 품질 관리 기능에 부여되어야 하는 권한과 책임이 감소될 것이다. 또한 FDA의 경험에 의하면, 의약품의 품질과 안전성에 영향을 주는 절차 문서를 QCU가 검토하고 승인한다는 개념은 일반적인 업무 방식이다. 또한 이 섹션은 다른 적절한 조직 단위의 검토와 승인을 요구하고 있다. 그러므로 QCU의 기능은 다른 조직이 구비해야 하는 전문성을 대체하는 것이 아니다.

264. Another comment on 211.100 said requiring review and approval by the quality control unit is infringing unreasonably on individual manufacturers in determining their own organizational structures.

211.100과 관련하여 QCU의 검토 및 승인 기준은 제조업체가 자체적으로 조직 구조를 결정할 권한을 부당하게 침해한다는 의견이 있었다.

The Commissioner does not believe that this requirement unduly dictates organizational structure. For example, it does not designate to whom the quality control unit or other organizational units must report.

이 기준이 조직 구조를 부당하게 강제한다고 생각하지 않는다. 예를 들어 QCU 또는 다른 조직 단위가 보고해야 할 대상을 지정하고 있지 않다.

265. One comment on 211.100(a) said appropriate units should be required to review, as well as draft and approve, manufacturing and control procedures.

211.100(a)와 관련하여 적절한 조직 단위가 제조 및 관리 절차 문서의 초안을 작성하고 이를 검토하며 승인해야 한다고 주장한 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner agrees and is inserting the word "reviewed."

이 의견에 동의하여 "검토"를 삽입했다.

266. One comment suggested that the word "justified" in the last sentence of 211.100(b) be replaced by the word "explained." Another comment proposed substitution of the word "approved."

211.100(b)의 마지막 문장에서 "타당성을 증명한다"를 "설명하다"로 대체해야 한다는 의견이 한 건 있었다. 또한 "승인하다"로 바꿀 것을 제안한 의견도 있었다.

The Commissioner believes that the word "justified" properly reflects the intent. All production and process control procedures must be approved, whether initial or subsequent changes. It is not necessarily enough to "explain" or "approve" a

deviation. There must be a valid reason for a deviation.

"타당성 증명"이 의도를 적절하게 반영한 표현이라고 생각한다. 모든 생산 및 공정 관리 절차 문서의 최초 제정 또는 이후 변경 시에 승인을 받아야 한다. 일탈 사항을 "설명"하거나 "승인"하는 것으로는 충분하지 않다. 일탈에 대한 유효한 이유가 있어야 한다.

267. One comment on 211.100(b) said only significant deviations should be recorded and justified.

211.100(b)와 관련하여 중대한 일탈만 기록하고 타당성을 제시해야 한다고 주장한 의견이 한 건 있었다.

Section 211.100(b) requires that written procedures shall include all requirements as specified in subpart F of the CGMP regulations. This subpart does not require written procedures for every conceivable or minute detail of production and control. When such procedures are essential, the Commissioner maintains that any deviation from them is significant and should be recorded and justified. To modify the regulation as proposed would imply, however, that only some deviations are significant.

섹션 211.100(b)는 CGMP 규정 서브파트 F에 지정된 모든 기준이 절차 문서에 포함되어야 한다고 요구하는 것이다. 이 서브파트는 생산 및 관리와 관련하여 생각할 수 있는 모든 세세한 것들에 대한 절차 문서를 요구하지 않는다. 그런 절차가 필요한 경우에는, 그 절차의 일탈 사항은 중대한 것이며, 그러므로 기록하고 타당성을 증명해야 한다. 하지만 의견대로 규정을 수정하면, 일부 일탈만이 중요하다는 의미가 될 수 있다.

268. A comment proposed deleting from 211.100(b) the phrase "and shall be documented at the time of performance."

211.100(b)에서 "업무 시행 당시에 문서화를 한다"를 삭제하자는 의견이 있었다.

Documentation of performance, in the Commissioner's opinion, certifies that the written procedures have been followed. He concludes that it is a necessary part of this section.

업무 행위의 문서화는, 절차 문서를 준수했다는 것을 증명하는 의미가 있다. 그러므로 이 구절은 이 섹션의 필수 부분이다.

#### **원료 투입(CHARGE-IN OF COMPONENTS)**

269. One comment on 211.101 stated that the heading "charge-in of components"

is an unfamiliar phrase and is not defined.

211.101과 관련하여 "원료 투입"이라는 표현이 익숙하지 않으며, 그 의미가 정의되어 있지 않다는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner recognizes that not all firms use the same terminology to define similar phenomena. He believes the heading is clear when considered in light of the context of the section and that no change or definition is needed.

모든 회사가 동일한 용어로 유사한 현상을 표현하지는 않을 것이다. 이 섹션의 맥락을 감안하면 이 제목이 명확하게 의미를 전달하므로, 수정이나 용어 정의가 필요하다고 생각하지 않는다.

270. One comment said 211.101 is addressed to dosage form production and cannot profitably be applied to chemical manufacture.

211.101은 완제 의약품 생산과 관련된 것이며, 화학물질 제조에는 적용될 수 없다는 의견이 한 건 있었다.

These CGMP regulations apply to finished dosage form drugs (under 210.3(b)(4) and 211.1) and are not binding requirements for chemical manufacturing. The Commissioner maintains that these regulations can serve as useful guidelines in the manufacture of chemicals. The agency plans to develop specific CGMP regulations on production of bulk drugs.

CGMP 규정은 완제 의약품에 적용되며(210.3(b)(4) 및 211.1에 의거), 화학물질 제조에는 구속력을 갖는 기준이 아니다. 하지만 화학물질 제조에 가이드라인으로 활용할 수 있다고 생각한다. 벌크 의약품 생산에 관한 CGMP 규정을 개발할 계획이다.

271. One comment said it would be difficult to follow the requirements of 211.101 when producing radiopharmaceuticals because the exact quantity of the radionuclide available before the production cycle begins is not known, and the components measurement must be performed aseptically.

방사성의약품 생산 시에는 211.101의 기준을 준수하기 어려울 수 있다는 의견이 한 건 있었다. 생산 사이클 시작 전에는 가용 방사성핵종의 정확한 양을 알지 못하며 원료 측정을 무균적으로 해야 하기 때문이라는 이유에서다.

The Commissioner is rewording 211.101 to allow for its application to radiopharmaceuticals. Further, this comment will be considered when specific CGMP regulations are proposed for radiopharmaceutical drug products.

211.101을 수정하여 방사성의약품에 적용할 수 있도록 했다. 또한 방사성 의약품 관련 CGMP 규정을 만들 때도 이 의견을 감안할 생각이다.

272. One comment said the operation supervisor may or may not be the same person as the one checking the operation and suggested adding a new paragraph (e) to 211.101 to have the appropriate entries made on the batch record.

작업 관리자는 해당 작업을 점검하는 자와 동일한 사람일 수도 있고 아닐 수도 있다며, 211.101에 새로 (e)를 추가하여 배치 기록서에 적절한 데이터를 기입하도록 하자는 의견이 있었다.

The Commissioner believes that 211.188(b)(11) adequately cover this.

211.188(b)(11)이 이 부분을 적절하게 다루고 있다고 생각한다.

273. One comment said 211.101(a) is ambiguous because the word "intent" needs defining. The respondent pointed out that antibiotic products are certified under published monographs permitting 85 or 90 percent of labeled claim as a basis for certification.

211.101(a)는 의미가 명확하지 않은데, "목적"의 의미를 정의할 필요가 있다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 항생제 제품은 표시량의 85 또는 90퍼센트를 허용하는 공표된 모노그래프에 의거하여 평가한다고 지적했다.

The Commissioner notes that this paragraph does not prohibit the release of batches of drug products if the percentage of active ingredients is within acceptable limits. The Commissioner recognizes that acceptable limits are in most cases a few percentage points above and below 100 percent of labeled potency. What is prohibited is the purposeful formulation of a product to yield less than the label declaration.

활성 성분의 백분율이 허용 한도 이내이면, 이 기준 때문에 의약품 배치의 출하 승인이 금지되는 것은 아니다. 대부분의 경우에는 허용 한도가 표시 역가의 100% 이상 및 이하 몇 퍼센트 포인트 수준으로 정해진다. 다만 의도적으로 표시량 이하 수준에 맞추어 제품을 조제하는 것은 금지된다.

274. Several comments expressed concern that every active ingredient amount would have to be recalculated to provide 100 percent and that a new master production record would have to be prepared for each new lot of active ingredient because every lot of active ingredient may not have the same potency value.

100퍼센트를 제공하도록 모든 활성 성분의 양을 다시 계산해야 할 것이며, 모든 활성 성분 로트는 동일한 역가를 갖지 않을 수 있으므로 새로운 활성 성분 로트마다 마스터 생산 기록서를 다시 만들어야 할 것이라고 우려를 표시한 의견이 많았다.

The Commissioner believes that use of the word "intent" should be emphasized. Drug products must be formulated to provide 100 percent of labeled potency based on the usual assay of active ingredients. Active ingredients that are slightly above or below the usual value, but are within appropriate established specifications, may be used without reformulation provided that the resultant drug product will provide a percentage of active ingredient that is within acceptable limits. The criteria for acceptance of components should be such that proper use will result in an acceptable drug product.

"목적"이라는 단어를 강조할 필요가 있다고 생각한다. 일반적인 활성 성분 함량 분석 결과에 근거하여, 표시 역가의 100%를 제공할 수 있도록 의약품을 조제해야 한다. 통상적인 값보다 약간 위 또는 아래에 있지만 적정 규격 이내인 활성 성분은 재조제 없이 사용할 수 있다. 다만 그렇게 만든 의약품은 허용 범위 이내의 활성 성분 비율을 제공해야 한다. 적절하게 사용하면 적합한 의약품이 생산되도록, 원료 입고 승인 기준을 설정해야 한다.

275. One comment said it is extremely difficult to formulate a biological product to fulfill the requirement of 211.101(a) because the potency value is assigned after the manufacturing process has been completed.

생물학적 제품은 211.101(a)의 기준에 부합되게 제조하기가 매우 어렵다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 역가는 제조 공정 완료 이후에 결정되기 때문이라는 이유였다.

The Commissioner again emphasized the use of the word "intent." The example given in the comment does not show that there is intent to formulate such products at less than 100 percent of labeled claims; rather, it virtually precludes such an intent by the nature of that process.

"목적"이라는 단어를 다시 한번 강조하고자 한다. 이 의견에서 제시한 예는, 표시량의 100% 미만으로 제품을 제조하려고 했음을 보여 주지 않는다. 그보다는 공정의 특성 때문에 그러한 목적이 사실상 배제되는 것이다.

276. One comment wanted to substitute the words "the amount of active ingredient specified in the master production and control record of the drug product" for the words "100 percent of the labeled amount of active ingredient" since over-the-

counter drugs are not required by law to note the quantities of active ingredients in the labeling.

OTC 의약품은 법적으로 표시 자재에 활성 성분의 양을 명시하지 않아도 되기 때문에, "활성 성분 표시량의 100%" 대신에 "의약품의 마스터 생산 및 관리 기록서에 지정된 활성 성분의 양"으로 하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner agrees with the object of the comment, but believes the suggested wording is inadequate because it would not prohibit the master record from containing a formulation intended to provide less than 100 percent of labeled potency. Instead, the Commissioner is revising the final regulation by adding the phrase "or established" after the word "labeled." This would therefore include formulations established through new drug applications and over-the-counter drug monographs.

이 의견의 취지에는 동의하지만, 표시 역가의 100% 미만을 목표로 하는 조제 방법을 마스터 기록서에 포함시키지 않을 수 있기 때문에, 의견에서 제안한 문구는 적절하지 않다고 생각한다. 대신에 "표시량" 뒤에 "또는 설정량"을 추가하는 식으로 수정했다. 그러므로 OTC 의약품 모노그래프와 신약 신청을 통해 설정된 조성도 여기에 포함될 수 있다.

277. Many comments on 211.101(a) said that: (1) It appears that all components must be weighed or measured precisely; (2) clarification of this section is needed to allow for the use of bulk components without previous subdivision, weighing, or measuring; (3) clarification is needed to allow for direct weighing of components into a batch.

211.101(a)와 관련된 많은 의견이, (1) 모든 원료를 정밀하게 칭량 또는 측정해야 하는 것으로 보이고, (2) 이 섹션의 의미를 명확히 하여 분할, 칭량 또는 측정이 없이도 벌크 원료를 사용할 수 있도록 할 필요가 있으며, (3) 원료를 직접 칭량하여 배치에 투입할 수 있도록 허용할 필요가 있다고 주장했다.

The Commissioner finds that 211.101(a) as written is not flexible enough to permit procedures such as are given as examples in the comments. Therefore, the first sentence of this paragraph is revised to read as follows in the final regulation: "Components for drug product manufacturing shall be weighed, measured, or subdivided, as appropriate."

이들이 예로 든 것 같은 절차를 허용하기에는 211.101(a)가 유연하게 작성되지 않았다는 점을 인정한다. 그러므로 첫 번째 문장을 다음과 같이 수정했다. "의약품 제조용 원료를



적절하게 칭량, 측정 또는 소분한다."

278. Numerous comments requested clarification of 211.101(b) regarding the necessary identification of component containers. The comments pointed out that in some instances components are dispersed, but that the manufacturing department would make that decision for specific batch usage. Several comments said the identification information was available through alternate control systems.

원료 컨테이너의 식별 표시와 관련한 211.101(b)를 명확히 해야 한다는 의견이 다수 있었다. 원료가 분산되어 있는 경우도 있지만, 제조 부서가 특정 배치 용도로 그러한 결정을 내리기도 한다는 점을 지적했다. 또한 다른 관리 시스템으로 식별 정보를 활용할 수 있다는 의견도 있었다.

The Commissioner believes that, as written, the final regulation takes into consideration the physical dispersal of components. Comments that the required identification information is available through alternative control systems gave no examples; therefore, no change is made in the regulation.

원료의 물리적 분산을 충분히 감안해 작성되었다고 생각한다. 다른 관리 시스템을 통해 필요한 식별 정보를 활용할 수 있다는 의견은 설득력 있는 예가 되지 못한다. 그러므로 이 부분을 그대로 유지했다.

279. Several comments objected to the word "strength" in 211.101(b)(4) and wanted it deleted.

211.101(b)(4)의 "함량"에 이의를 제기하며 이를 삭제하자는 의견이 다수 있었다.

The Commissioner rejects these comments. If a component container does not adequately identify the batch in which the component is to be used, there is a potential for mixups. The term "strength" is defined in 210.3(b)(16), so there can be no ambiguity in its meaning.

이 의견을 수용하지 않았다. 원료 컨테이너에 그 원료가 사용될 해당 배치를 적절하게 식별 표시하지 않으면, 혼입 가능성이 존재한다. "함량"의 의미는 210.3(b)(16)에 정의되어 있으므로, 그 의미를 이해하는데 어려움은 없을 것이다.

280. Two comments suggested that use of component lot numbers and product lot numbers on the same container presents a possibility of mixup since the wrong numbers may be written on the batch record.

동일 컨테이너에 원료 로트 번호와 제품 로트 번호를 사용하면, 엉뚱한 번호를 배치



기록서에 기재할 수 있기 때문에, 혼입 가능성이 존재한다고 주장한 의견이 2건 있었다.

The Commissioner finds that it is necessary to have this information for a complete drug product history. As a practical matter the requirement will probably not pose a problem because most firms already have number identification systems that readily distinguish component lot numbers from drug product batch or lot numbers. 완전한 제품 내역을 파악하기 위해서는 이 정보가 필요하다고 생각한다. 대다수 기업이 의약품 배치 또는 로트 번호와 원료 로트 번호를 용이하게 구분하는 번호 표시 시스템을 이미 구비하고 있기 때문에, 이 기준이 실제로 문제가 될 것 같지는 않다.

281. Several comments objected to the requirement in 211.101(c) that each container of component dispensed to manufacturing be examined by a second person.

제조에 투입될 각 원료 컨테이너를 다른 사람이 검사하도록 한 211.101(c)의 기준에 반대한 의견이 다수 있었다.

The Commissioner believes the requirement is necessary and does not believe it will be a burden to the industry. The Commissioner also notes that the substance of the requirement is no different from that stated in 211.40(a) of the CGMP regulations currently in force, and it reflects current industry practice.

이 기준이 필요하며 업계에 부담이 되리라고 생각하지 않는다. 또한 이 기준의 핵심은 현재 시행 중인 CGMP 규정의 211.40(a)에 제시된 것과 다르지 않으며, 현재의 업계 업무 방식을 반영하고 있다고 생각한다.

282. Several comments said that in some cases, such as with bulk component systems, there are automated methods for checking that could replace a second manual check.

다른 사람의 수동 점검을 대체할 수 있는 자동화 점검 방법(예, 벌크 원료 시스템)도 있다는 의견이 많았다.

The Commissioner wishes to point out that the use of automated systems is permitted under 211.68. The requirement of this section would be met if the second individual verifies that the automated system is working properly.

자동화 시스템의 사용은 211.68에 의해 허용됨을 지적하고자 한다. 자동화 시스템이 적절하게 작동함을 다른 사람이 확인한다면, 이 섹션의 기준이 충족될 수 있다.

**제조 지시 문서(MANUFACTURING INSTRUCTIONS)**

283. Some comments suggested deleting 211.102 because the subject and intent are adequately covered by 211.100.

211.102의 주제와 취지를 211.100에서 적절하게 다루고 있기 때문에, 211.102를 삭제하자는 의견이 일부 있었다.

The Commissioner agrees with these comments, and this section is deleted in the final regulation.

이들 의견에 동의하여 이 섹션을 삭제했다.

**수율 계산(CALCULATION OF YIELD)**

284. Several comments on 211.103 said the requirement for determination of yields at each distinct phase of manufacturing, processing, packing, or holding is ambiguous and subject to varied interpretations in view of the agency's use of the terminology "each distinct phase." Others said some type of drug products do not lend themselves to a determination of yield at each distinct phase of manufacturing, such as certain biological products and those operations using continuous runs.

211.103과 관련하여 제조, 가공, 포장 또는 보관 중의 뚜렷하게 구분되는 단계별로 수율을 계산하라는 기준은 모호하며, "뚜렷하게 구분되는 단계"의 의미가 다양하게 해석될 수 있다는 의견이 많았다. 또한 일부 생물학적 제품과 연속 작업 같은 경우에는, 뚜렷하게 구분되는 제조 단계별로 수율을 구하기가 어렵다는 의견도 있었다.

The Commissioner agrees because what is "distinct" is subject to different interpretation and not applicable in other cases. Therefore, he is revising the section to require yield determination at each "appropriate" phase of production.

이들 의견에 동의한다. "뚜렷하게 구분되는"의 의미가 다양하게 해석되기도 하고 적용되지 않는 경우도 있기 때문이다. 그러므로 "적절한" 생산 단계별로 수율을 계산하도록 수정했다.

285. Several comments said the requirement in 211.103 for independent verification by a second person is unnecessary.

211.103에 규정된 다른 사람에 의한 독립적인 확인은 불필요하다고 주장한 의견이 많았다.

The Commissioner finds that independent verification is a current practice and has been, in substance, a CGMP requirement since 1963. Independent verification has

been found to be a valid means of uncovering errors which might, if left undetected, adversely affect drug product quality. Therefore he rejects these comments.

독립적인 확인은 현재의 업무 방식이며, 기본적으로 1963년 이래로 CGMP 기준이었다. 독립적인 확인은 감지되지 않고 넘어가면 의약품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 오류를 파악하는 유효한 수단이다. 그러므로 이들 의견을 수용하지 않았다.

286. Several comments said, in substance, that calculating the percentage of theoretical yield is not the only method of comparison.

이론 수율 백분율의 계산은 유일한 비교 방법이 아니라는 의견도 많았다.

The Commissioner does not believe that the wording as proposed would preclude the use of, for example, a standard range of acceptable yield. Ultimately, however, acceptance must be based on a ratio of actual yield to theoretical yield.

예를 들어 표준 허용 수율 범위의 활용 같은 것을 배제한다고 생각하지 않는다. 그러나 궁극적으로 이론 수율 대비 실제 수율의 비율에 근거하여 적합성을 판단해야 한다.

#### **설비 표시(EQUIPMENT IDENTIFICATION)**

287. Several comments on 211.105 pointed out that there are cases where several pieces of equipment are grouped together to perform a function and that in such situations, collective identification of the equipment should be sufficient rather than identification on individual components of the grouping.

211.105와 관련된 많은 의견이, 여러 설비를 하나로 묶어 특정 업무를 수행하는 경우가 있으며, 그럴 때는 설비 각각의 식별 표시보다는 설비 그룹 전체의 표시만으로도 충분하다고 주장했다.

The Commissioner feels that such a procedure is acceptable only if the equipment is permanently installed and used only for one purpose and only one batch of a drug product can be processed on it at one time. This procedure would eliminate the need to identify equipment when there could be no misunderstanding as to what drug product is being processed. In such cases of equipment dedication, identification of the grouping can be considered as meeting the requirements of this section. The language of the final regulation more clearly provides for this situation.

해당 설비가 영구적으로 설치되어 있고 하나의 목적으로만 사용되며, 거기서 한번에 한 개 의약품 배치만 처리하는 경우에만 그런 방식을 허용할 수 있다. 이 경우에 작업 중인

의약품에 대한 오해가 발생할 가능성이 없으면, 설비 식별 표시가 필요하지 않을 수도 있다. 전용 설비인 경우에는 그룹 전체의 식별 표시가 이 섹션의 기준을 준수하는 것으로 생각될 수 있다. 최종 규정에서는 이러한 상황을 감안해 보다 명확히 했다.

288. One comment requested clarification of the terms "production" and "major equipment" as used in 211.105. The comment questioned whether equipment for label printing, insert folding, or other similar operations not used in dosage form preparation should be identified in the batch record.

211.105에서 "생산"과 "중요 설비"의 의미를 명확히 해달라는 의견이 한 건 있었다. 라벨 인쇄, 인서트 접기 또는 의약품 제형 조제와 관련이 없는 기타 유사한 작업에 사용되는 설비도 배치 기록서에 표시해야 하는지 질문했다.

Operations such as label printing and insert folding are not generally performed as a function of the production of a particular batch of drug product. Such operations are not suitable for consideration under 211.105, but are subject to the requirements of 211.122. The phrase "major equipment" is used in 211.105 to distinguish it from minor equipment such as spatulas, ladles, and scoops, for which a requirement for identification may be unreasonable. Because it would be impractical to categorize every known piece of drug manufacturing equipment, a determination as to what equipment should be identified must be based by the manufacturer on appropriate criteria.

라벨 인쇄 및 인서트 접기 같은 작업은 일반적으로 특정 의약품 배치의 생산 업무로 수행되지 않는다. 이들 작업은 211.105에 의거하여 고려해야 할 대상으로 적합하지 않지만, 211.122의 기준이 적용된다. "중요 설비"는 스파툴라, 래들, 스쿠프 같은 중요도가 적은 것과 구분하기 위해 사용한 표현이다. 중요도가 적은 도구까지 식별 표시 기준을 적용하는 것은 비합리적일 수 있다. 모든 의약품 제조 설비를 분류하기란 현실적으로 불가능하므로, 제조업체가 적절한 기준에 근거하여 식별 표시 대상 설비를 결정해야 한다.

289. A number of comments on 211.105(a) questioned the meaning of the term "processing lines" and requested a definition.

211.105(a)와 관련된 많은 의견이 "공정 라인"의 의미를 명확히 할 필요가 있다고 주장했다.

The term "processing lines" is used in a broad sense to include the variety of equipment that may be used in a drug manufacturing plant. For example, it may include a liquid filling "line" or a packaging "line" or any other kind of "line" used to

convey a product through an operation, or to and from an operation, such as a pipe used to carry liquid from a bulk tank to another part of the plant.

"공정 라인"은 넓은 의미에서 의약품 제조 공장에서 사용될 수 있는 다양한 설비를 포함한다. 예를 들어 액체 충전 "라인"이나 포장 "라인"이 있고, 벌크 탱크에서 다른 곳으로 액체를 운송하는데 사용되는 파이프 같이, 작업 시에 제품이 이동하거나 한 작업에서 다른 작업으로 제품이 이동되는 다른 종류의 "라인"도 있다.

290. Several comments on 211.105(b) suggested that where a manufacturer has only one of a particular type of equipment, it is unnecessary to use a distinctive code or number to identify it in the batch records. It was recommended that the equipment could simply be named.

211.105(b)와 관련하여, 제조업체가 한 종류의 설비만 구비하고 있다면, 그 설비를 배치 기록서에 식별하여 표시하기 위해 고유 코드 또는 번호를 활용할 필요가 없다고 주장한 의견이 다수 있었다. 그 설비의 명칭을 기재할 수도 있다고 제안했다.

Since the intent of the code or number is to provide identification of the specific equipment used to process a drug product, the Commissioner has no objection to identifying the equipment by name under conditions specified in the comment. Wording of this paragraph in the final regulation provides for identification of equipment, under certain circumstances, by name.

코드 또는 번호의 취지는 의약품 공정에 사용되는 특정 설비의 식별에 있으므로, 이 의견에서 제시한 조건에서는 명칭으로 해당 설비를 식별하는 것에 이의가 없다. 특정 상황에서는 명칭으로 설비의 식별 표시를 할 수 있도록 수정했다.

#### **공정 물품과 의약품의 검체 채취와 시험(SAMPLING OF IN-PROCESS MATERIALS AND DRUG PRODUCTS)**

291. Many comments on 211.110(a) pointed out that all in-process tests identified in the proposal were not appropriate to all dosage forms.

211.110(a)와 관련하여 규정안의 모든 공정 시험이 모든 제형에 적용되는 것은 아니라고 지적한 의견이 많았다.

It was not the Commissioner's intent to require that the particular tests listed apply to all dosage forms. The tests identified were meant to be examples of the types of tests that should be run on various dosage forms, but were not necessarily appropriate to all. Therefore, to make his intent clear, this paragraph is revised to

show that these controls shall include those listed, where appropriate.

열거된 특정 시험을 모든 제형에 적용해야 한다고 의도한 것은 아니다. 이들 시험은 다양한 제형의 시험 종류를 예로 제시한 것이며, 모든 제형에 적용되는 것은 아니다. 그러므로 이 의도를 명확히 하기 위하여, 적절한 경우에 열거된 항목을 포함하여 관리해야 한다는 식으로 수정했다.

292. Two comments on 211.110(a) indicated that the word "manufacturing" should be modified by the word "major" and that the word "variability" should be modified by the word "significant."

211.110(a)와 관련하여 "제조"에 "중요"를 추가하고, "변화"에 "중대한"을 추가하여 수정해야 한다는 의견이 두 건 있었다.

The Commissioner is not changing the wording because minor manufacturing problems may cause major manufacturing defects.

사소한 제조 문제도 중대한 제조 결함을 유발할 수 있기 때문에 원문을 수정하지 않았다.

293. One comment recommended that the first part of the opening sentence in 211.110(a) be deleted because procedures do not assure batch uniformity and integrity of drug products.

211.110(a)의 첫 문장에서 첫 부분을 삭제해야 한다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 절차 문서는 의약품의 배치 균일성과 완전성을 보장하지 않기 때문이라는 것이다.

The Commissioner agrees that the written procedures do not in themselves assure drug product quality--the procedures must be administered to have an effect. The Commissioner notes, however, that the requirement includes that established procedures be followed. Therefore, the comment is rejected.

절차 문서 자체가 의약품 품질을 보증하지 않는다는 의견에 동의한다. 절차 문서를 실천해야 한다. 하지만 확립된 절차를 준수해야 한다는 부분이 이 기준에 포함되어 있다. 그러므로 이 의견을 수용하지 않는다.

294. Several comments suggested deleting or revising the references in 211.110(b) to statistical methods for determining in-process specifications. Some comments said statistical procedures for this purpose were not well understood either by industry or by FDA. Others said other means of determining in-process specifications should be allowed in addition to statistical means. One comment said manufacturers with tight limits and little batch variability would be penalized by this

requirement. Another comment was that, because finished product specifications are arbitrarily derived, use of statistical techniques during in-process phases would be inappropriate. Several comments indicated that, in the case of new products or new manufacturers, there is no manufacturing history so other means of developing in-process specifications should be permitted.

211.110(b)에서 공정 규격 설정과 관련해 통계적 방법을 거론한 부분을 삭제하거나 수정하자는 의견이 많았다. 이 목적의 통계적 방법을 업계나 FDA 모두 잘 알지 못한다고 주장했다. 또한 통계적 수단 이외의 다른 공정 규격 설정 방법도 허용해야 한다고 주장했다. 엄격한 기준을 설정하고 배치 변동성이 적은 제조업체는 이 기준 때문에 오히려 불리한 상황에 처할 수 있다는 의견도 한 건 있었다. 이외에도 최종 제품 규격은 임의로 정하기 때문에, 공정 단계에서 통계적 기법을 사용하는 것은 부적절하다는 의견도 있었다. 신제품이나 새로운 제조업체인 경우에는 제조 이력이 없으므로, 공정 규격을 다른 방식으로 개발하는 것도 허용해야 한다고 주장한 의견도 다수 있었다.

The Commissioner is persuaded that there are other valid means of developing in-process specifications as alternatives to statistical methods. Therefore, the final regulation is revised to provide for application of statistical procedures, when appropriate. The Commissioner emphasizes, however, that in-process specifications must be meaningful in terms of achieving the desired finished product characteristics. Further, after product histories are developed, the Commissioner encourages manufacturers to perform statistical analyses on their products and processes with a view to controlling batch-to-batch variability to the maximum extent possible.

통계적 방법 대신에 다른 방식으로 공정 규격을 개발할 수 있다는 의견에 동의한다. 그러므로 적절한 경우에 통계적 절차를 적용하도록 수정했다. 그러나 공정 규격은 바람직한 최종 제품 특성의 달성 측면에서 유의미해야 함을 강조할 필요가 있다. 또한 제품 이력이 축적되면 제품과 공정을 통계적으로 분석하여 배치간 변동성을 최대한 관리할 필요가 있다.

295. Three comments suggested that 211.110(b) requires in-process testing, whether needed or not, but that paragraph (a) only requires testing in an optional sense.

211.110(b)는 필요 여부와 상관 없이 공정 시험을 요구하고 있으나, (a)는 선택적으로 시험할 것을 요구한다고 지적한 의견이 3건 있었다.

The Commissioner recognizes that there are instances where the effect of variability during drug manufacturing phases cannot be predicted in relation to the drug



product. Further, there may be instances where there are no suitable points, during in-process phases, to sample and test. The final regulations are reworded to clarify this.

의약품 제조 단계에서 변동성의 영향을 의약품과 관련하여 예측할 수 없는 경우가 있음을 인정한다. 또한 공정 중에 검체를 취하여 시험을 하기에 적합한 포인트가 없는 경우도 있다. 최종 규정에서는 이 부분을 명확히 했다.

296. One comment suggested that allowance be made in 211.110(b) for the use of in-process tests for adjustment purposes.

211.110(b)에서 조정 목적으로 공정 시험을 할 수 있게 허용하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner finds that specific references to in-process tests for adjustment purposes are unnecessary. The regulations provide flexibility to the manufacturer for establishing procedures for any appropriate in-process test and determining the significance of testing results.

조정 목적의 공정 시험에 대한 별도 언급은 불필요하다고 생각된다. CGMP 규정은 제조업체가 적절한 공정 시험 절차를 확립하고 시험 결과의 의미를 판단할 수 있게 유연성을 부여하고 있다.

297. As noted above in paragraph 199, the Commissioner concurred with recommendations to transfer requirements for in-process materials in proposed 211.88 and 211.89 from Subpart E to Subpart F in new 211.110(c) and (d). Comments on the proposed sections will be addressed in this section of the preamble, using the new section numbers.

199에서 밝힌 바와 같이, 규정안 211.88 및 211.89의 공정 물품 관련 기준을 서브파트 E에서 서브파트 F로 옮기고 211.110(c)와 (d)를 새로 만들자는 의견에 동의한다. 이에 따라 해당 섹션에 대한 의견은 새로운 섹션 번호를 적용하여 여기서 설명한다.

298. A number of comments suggested that 211.110(c) (proposed as 211.88) is overly restrictive because it would require complete testing of in-process materials at each significant step in production. It was suggested, too, that in-process testing done during production to determine the need for equipment adjustment or to monitor equipment adjustment need not be reviewed by the quality control unit.

211.110(c)(이전의 211.88)는 주요 생산 단계별로 공정 물품의 완전한 시험을 요구하고 있기 때문에 지나치다는 의견이 많았다. 또한 설비 조정의 필요성 판단 또는 설비 조정 상태 모니터링을 위해 생산 중에 실시하는 공정 시험은 QCU가 검토할 필요가 없다는

의견도 있었다.

The Commissioner concludes that the intent of this section, as modified in the final regulation, is clear. There is no requirement that the quality control unit approve or reject in-process materials at the completion of each and every individual test or examination. Approved written procedures may provide for minor equipment adjustments, checking, and monitoring of in-process material production. However, at the completion of a significant phase, for example, the quality control unit must approve or reject the in-process material before proceeding to the next phase.

이 섹션의 의도는 최종 규정에 명확히 나타나 있다고 생각한다. 각각의 모든 시험 또는 검사 완료 시에 QCU가 공정 물품을 적합 승인 또는 부적합 판정해야 한다는 기준은 없다. 승인된 절차 문서에 공정 물품 생산 시의 경미한 설비 조정, 점검, 모니터링에 관한 사항을 정할 수 있다. 그러나 중요 단계 종료 시에 예를 들어 다음 단계로 넘어가기 전에 QCU가 공정 물품의 적/부를 결정해야 한다.

299. One comment suggested defining the terms "significant stages" and "long periods" in proposed 211.88 (now 211.110(c)).

211.88(현재의 211.110(c))의 "주요 단계"와 "장기"의 의미를 규정하자는 의견이 한 건 있었다.

To maintain the flexibility necessary for these regulations, the Commissioner finds that it would not be practical to define either of these terms because they can cover many types of situations and products. They should be read within the context of the handling of specific products and the characteristics of those products. A long period for holding an unstable product is obviously going to be quite different from a long period for holding a very stable product. In the same way, significant phases in the processing of drug products can vary greatly depending on the methods used and nature of the individual products. The determination of what is a "significant phase" and a "long period" must therefore be the responsibility of the drug processor.

유연성을 유지하기 위하여 이들 용어의 의미를 정의하는 것은 바람직하지 않다고 생각한다. 다양한 종류의 상황과 제품이 있기 때문이다. 특정 제품의 취급 방법과 그 제품의 특성을 감안하여 이해해야 한다. 불안정한 제품의 장기 보관은 매우 안정적인 제품의 장기 보관과는 분명히 다르다. 마찬가지로 주요 의약품 공정 단계는 제품별 특성과 방법에 따라 크게 차이 날 수 있다. 그러므로 "주요 단계"와 "장기"의 의미는 업체가 책임지고 결정해야 한다.

### **생산 시간 제한(TIME LIMITATIONS ON PRODUCTION)**

300. Several comments on 211.111 said there may be situations, such as mechanical failures or when material in bulk form has to be remixed, where the processing time would of necessity be extended beyond previously established limits.

211.111과 관련하여 기계 이상이나 벌크 상태의 물품을 다시 혼합해야 하거나, 공정 시간이 확립된 기준 범위 이상으로 연장될 필요가 있는 경우 등, 다양한 상황이 있다고 주장한 의견이 많았다.

The Commissioner is revising this section to provide that deviation from established time limits may be acceptable if such deviation does not compromise the quality of the drug product. Such deviation must also be justified and documented.

설정된 시간 제한을 지키지 못하는 일탈이 발생한 경우, 그러한 일탈이 의약품의 품질을 손상시키지 않는다면 허용될 수도 있다는 식으로 수정했다. 또한 그러한 일탈에 대하여 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.

301. One comment suggested that the words "when appropriate" be deleted from 211.111, placing the burden of time limits on the manufacturer in all instances.

211.111에서 "적절한 경우에"를 삭제하여 모든 제조업체에 시간 제한 부담을 주자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner rejects this suggestion in view of the general nature of these regulations. There may be instances where establishing time limits for production would serve no practical purpose in assuring drug product quality.

CGMP 규정의 보편성을 감안해 이 의견을 수용하지 않았다. 생산 시간 제한 설정이 의약품 품질 보증에 실질적인 기여를 하지 않는 경우도 있기 때문이다.

### **미생물 오염 관리(CONTROL OF MICROBIOLOGICAL CONTAMINATION)**

302. A respondent said that the requirements of 211.113(a) are redundant for "chemical processing" operations.

211.113(a)의 기준은 "화학 공정" 작업인 경우에 지나친 것이라는 의견이 있었다.

The Commissioner is not sure what the comment meant by "chemical processing,"

but believes the comment may refer to in-process materials. If that is the case, the Commissioner does not agree. The possibility of microbiological contamination is an important concern in drug products, both nonsterile and sterile, and requires emphasis in the regulations to assure that special precautions are taken, over and above other precautions to assure product acceptability, and to assure that no microbiological contamination occurs during processing which could have an adverse effect on the drug product.

이 의견에서 말하는 "화학 공정"이 어떤 의미인지 모르겠지만, 공정 물품을 의미하는 것이라고 생각된다. 그렇다면 이 의견에 동의하지 않는다. 미생물 오염 가능성은 무균 제품과 비무균 제품 모두에 중요한 것이며, 제품의 적합성을 보증하기 위해 다른 주의 조치보다 우선하여 특별한 주의 조치를 취하고, 의약품에 부정적인 영향을 줄 수 있는 미생물 오염이 공정 중에 발생하지 않도록 하기 위해 특히 강조할 필요가 있다.

303. One comment said 211.113 should not apply to medical gases because microbiological contamination is not a problem with such drugs.

211.113은 의료용 가스에 적용할 수 없다는 의견이 있었다. 이 경우에는 미생물 오염이 문제되지 않기 때문이라는 이유였다.

The Commissioner notes that there is little information available in the literature on microbiological and particulate contamination of compressed medical gases. If microbiological contamination is not a problem with such drug products, then appropriate procedures may be less extensive than those needed for more susceptible drug products.

압축 의료 가스의 미생물 및 미립자 오염에 관한 참고 문헌과 정보가 거의 없다. 압축 의료 가스에 미생물 오염 문제가 없다면, 미생물 오염 가능성이 있는 의약품의 공정 시에 필요한 것보다 훨씬 완화된 절차가 적절할 수도 있다.

304. Several comments requested clarification of the term "objectionable microorganisms" as used in 211.113(a) or suggested alternative descriptions of objectionable microorganisms such as harmful or pathogenic and fecal indicator microorganisms.

211.113(a)에서 사용하는 "바람직하지 않은 미생물"의 의미를 명확히 하거나, 다른 표현, 예를 들어 유해 미생물이나 병원성 미생물, 또는 분변 오염 지표 미생물 등으로 표현하자는 의견이 다수 있었다.

The Commissioner deliberately chose the word "objectionable" as the appropriate

modifier for the term "microorganisms" in this paragraph to cover a number of circumstances. Microorganisms could be objectionable by virtue of their total numbers or their detrimental effect on the product or by their potential for causing illness in the persons ingesting them. A definition of the term is not practical in the regulations, however, because the objectionable nature of a microorganism may develop only in relation to the unique circumstances of a particular formulation, a particular ingredient, a particular method of manufacture, or the conditions found at a particular firm. The Commissioner believes that the use of the word "objectionable" in a very broad sense is a more practical means of expressing the kind of control he intends.

여러 상황을 감안하여 여기서 "미생물"을 가장 적절하게 수식하는 단어가 "바람직하지 않은"이라고 판단했다. 미생물은 전체 개수 자체에 의해 또는 제품에 미치는 해로운 영향에 의해, 또는 미생물을 섭취한 사람에서 질병을 유발할 가능성 때문에 바람직하지 않은 것일 수 있다. 하지만 어떤 미생물이 바람직하지 않다는 것은 특정 조제물의 고유한 상황, 특정 성분, 특정 제조 방법 또는 특정 회사의 여건에 따라 달라지므로, 이 용어의 의미를 정의하는 것은 가능하지 않다. "바람직하지 않은"이란 표현을 매우 넓은 의미에서 사용하는 것이, FDA가 의도한 종류의 관리를 표현하는 보다 실용적인 수단이라고 생각한다.

305. One comment recommended that 211.113(b) be separated into two parts: Paragraph (b) would then apply to products manufactured by a sterile fill operation, and a new paragraph (c) would apply to a terminal sterilization process.

211.113(b)를 두 부분으로 분리하여, (b)는 무균 충전 작업으로 제조되는 제품에만 적용하고, 새로 (c)를 만들어 사후 멸균 공정에 적용하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner believes this paragraph, as written, can apply to both sterile fill process and terminal sterilization process. In both instances there must be validation of the process used to show that it produces a sterile product.

현재의 이 절은 무균 충전 공정과 사후 멸균 공정 모두에 적용된다. 두 경우 모두, 무균 제품이 생산됨을 보여 주기 위하여, 공정을 밸리데이션해야 한다.

306. One comment suggested that 211.113(b) would require the manufacture of nonsterile products under the same conditions required for sterile products. The comment further said that in some cases smaller numbers of microorganisms could be tolerated if kept under certain levels that could be established.

211.113(b)는 무균 제품에 대해 요구되는 것과 동일한 조건에서 비무균 제품을 제조하도록 요구할 수 있다는 의견이 한 건 있었다. 또한 특정 수준을 확립하여 그 이하로

유지하면, 적은 수의 미생물도 허용되는 경우가 있다고 주장했다.

The Commissioner emphasizes that it is not his intent to require nonsterile products to be produced under sterile conditions. He has previously explained under paragraph 304, his intent in using the word "objectionable." Section 211.113(b) clearly states that it applies only to drug products purporting to be sterile.

비무균 제품도 무균 조건에서 생산해야 한다는 의미가 아님을 강조하고자 한다. 304번에서 "바람직하지 않은"이란 표현의 사용과 관련하여 의도를 이미 설명했다. 섹션 211.113(b)는 무균 의약품에만 적용된다는 점이 명확히 표현되어 있다.

### **재가공(REPROCESSING)**

307. Two comments suggested that the word "appropriate" be inserted before the phrase "established standards" in 211.115(a).

211.115(a)의 "설정된 표준" 앞에 "적절한"을 추가하자는 의견이 두 건 있었다.

The Commissioner finds that the suggested alternative wording offers no improvement over the proposed wording. Reprocessed batches must meet all established standards, specifications, and characteristics.

그렇게 삽입해도 원래의 문안을 전혀 개선시키지 않는다고 생각한다. 재가공 배치는 설정된 모든 표준, 규격, 특성에 부합해야 한다.

308. One comment suggested that the word "all" be deleted from 211.115(a) after the phrase "conform with."

"부합하다" 뒤에 있는 "모든"을 211.115(a)에서 삭제하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner believes that the paragraph, as proposed, clearly states the intent regarding conformance with all established standards, specifications, and characteristics. Therefore, this suggestion is rejected.

원래의 문장은 설정된 모든 표준, 규격, 특성에 부합해야 한다는 의도를 명확히 보여준다고 생각한다. 그러므로 이 의견을 수용하지 않았다.

309. One comment suggested alternative wording in order to clarify that 211.115(a) applies only to batches that are reprocessed.

211.115(a)가 재가공 배치에만 적용됨을 명확히 하도록 문구를 수정하자는 의견이 있었다.

The Commissioner agrees with the substance of this comment and is adopting in part the alternative wording by revising the first three lines of 211.115(a). The Commissioner notes that the requirements for handling batches that are not reprocessed are adequately stated in other sections under Part 211.

이 의견의 취지에 동의하며, 211.115(a)의 첫 세 줄을 일부 수정했다. 재가공되지 않은 배치의 취급 기준은 파트 211의 다른 섹션에서 적절하게 제시하고 있다.

310. A number of respondents objected to the direct authority given to the quality control unit under 211.115(b) in approving the reprocessing of nonconforming batches. They believe that such rejected batches should be either reviewed and approved subject to all normal tests by quality control or should be allowed to be reprocessed when the written procedures approved by quality control authorize and set forth the criteria for such reprocessing.

211.115(b)에서 부적합 배치의 재가공을 QCU가 승인하도록 직접적인 권한을 부여한 것에 이의를 제기한 의견이 많았다. 부적합 배치는 QC의 모든 정상적인 시험을 거쳐 검토하고 승인하거나, QC가 승인한 절차 문서에 재가공의 기준이 제시되고 허용하는 경우에 부적합 배치의 재가공이 가능해야 한다고 주장했다.

The Commissioner rejects these comments because they would not be consistent with accepted quality control practices. Reprocessing of drug products suggests that a problem occurred during production of a particular batch. The Commissioner does not believe it is reasonable to expect that preexisting reprocessing procedures can be written to cover every reprocessing situation. Therefore, it is appropriate that individual reprocessing procedures be reviewed and approved by the quality control unit.

이 의견은 적합한 품질 관리 업무 방식과 일치하지 않는다. 의약품 재가공은 특정 배치의 생산 시에 문제가 발생했다는 의미이다. 이미 만들어 놓은 재가공 절차가 모든 재가공 상황을 포괄하여 작성되었다고 보기 어렵다. 그러므로 각각의 재가공 절차를 QCU가 검토하고 승인하는 것이 적절하다.