

**XI. 원료, 의약품 용기, 마개의 관리(CONTROL OF COMPONENTS AND DRUG
PRODUCT CONTAINERS AND CLOSURES)**

공통(GENERAL REQUIREMENTS)

199. Several comments suggested that the requirements for containers and closures in proposed 211.80(a) and 211.89 be separated from those for components and in-process materials because the testing controls, systems, and criteria differ.

규정안 211.80(a)과 211.89의 용기/마개 관련 기준은 원료와 공정 물품 기준과 분리해야 한다는 의견이 다수 있었다. 시험 관리, 시스템, 기준이 서로 다르기 때문이라는 이유에서다.

The Commissioner finds that the control of in-process materials is more appropriate in Subpart F-Production Process Controls; therefore, all references in Subpart E to in-process materials are deleted. Proposed 211.88 and certain requirements proposed in 211.89 are now in 211.110(c) and (d). It is appropriate to consider control of components, drug product containers, and closures together, however, because the separation of requirements for control of containers and closures from components in the CGMP regulations would necessitate the unwarranted duplication of numerous sections of text. The variations in handling, examining, or testing can be adequately addressed by each manufacturer in the written procedures required by the various sections.

공정 물품의 관리는 "서브파트 F - 생산 공정 관리"에 배치하는 것이 보다 적절하다고 생각하여, 서브파트 E에서 공정 물품 관련 부분은 모두 삭제했다. 규정안 211.88과 211.89의 일부 기준은 현재 211.110(c)와 (d)로 배치했다. 하지만 원료, 의약품 용기, 마개의 관리는 함께 생각하는 것이 적절하다. CGMP 규정에서 원료 관리와 용기 및 마개 관리 기준을 분리하면, 많은 부분을 중복해야 할 필요가 생기기 때문이다. 여러 섹션에서 요구하는 절차 문서를 통해, 제조업체별로 취급, 검사 또는 시험 관련 차이를 적절하게 처리할 수 있을 것이다.

200. One comment argued that these proposed requirements in Subpart E would place an additional burden on small manufacturers and that such requirements are unnecessary, particularly with OTC pharmaceuticals.

서브파트 E의 기준은 소규모 제조업체에게 추가적인 부담이 될 것이며, 이 기준은 특히 OTC 의약품인 경우에 불필요하다고 주장한 의견이 한 건 있었다.

Drug product containers and closures play a critical role in assuring that the patient is provided a drug product of essentially the same strength, quality, and purity as when it was produced by the manufacturer. The Commissioner cannot agree that OTC drug products should not receive the same degree of protection as prescription drug products. It has been FDA's experience that "small" manufacturers can attain the same degree of quality of their drug products as large manufacturers. There cannot be different standards of quality of drug products for large and small manufacturers, nor can there be different standards of quality for OTC and prescription drug products.

의약품 용기와 마개는 기본적으로 동일한 함량, 품질, 순도의 의약품을 제조업체가 생산하여 환자에게 제공하는데 있어서 핵심적인 역할을 한다. OTC 의약품인 경우에 처방 의약품과 같은 수준의 보호가 필요 없다는 의견에 동의할 수 없다. 지금까지 "소규모" 제조업체도 대형 제조업체와 마찬가지로 의약품 품질 수준을 유지하여 왔다. 업체 규모에 따라 의약품 품질 표준을 다르게 할 수 없으며, OTC 의약품과 처방 의약품의 품질 표준도 다를 수 없다.

201. One comment on 211.80(a) raised several issues relative to the handling of bulk components being held in storage tanks or silos, including the commingling of a new shipment with the remainder from previous shipments and how such lots should be identified.

보관 탱크나 사일로에 보관하는 벌크 원료의 취급과 관련하여, 전에 인수한 원료 가운데 남은 것과 새로 인수한 원료의 혼합, 그리고 그와 같은 로트의 식별 표시 방법 등을 포함해, 211.80(a)에 대해 여러 가지 문제를 제기한 의견이 한 건 있었다.

Combining a new bulk shipment of a component in a bulk storage tank with the remainder of a previously received, tested, and approved component lot causes the compositing of the material. The result is that the previously approved material becomes an integral part of an unapproved new lot and cannot be used until such lot is approved for use. However, a manufacturer may choose not to commingle approved lots with unapproved lots of components in bulk storage. In some instances a manufacturer may be able to test components appropriately before introduction to bulk storage as, for example, when a shipment of components is received with a valid certificate of analysis and where identification testing may be sufficient.

이미 입고되어 시험을 거쳐 승인된 원료 로트의 잔여분이 보관된 벌크 보관 탱크에 새로

인수한 원료 벌크를 넣어 섞으면, 승인 로트와 미승인 로트가 섞인다. 그에 따라 이미 승인 받은 물품은 미승인 신규 로트의 한 부분이 되어 그 로트의 사용이 승인될 때까지 사용할 수 없다. 하지만 제조업체가 승인 로트와 미승인 로트를 혼합하지 않기로 할 수도 있다. 벌크 탱크에 투입하기 전에 원료를 적절하게 시험할 수 있는 경우도 있다(예, 신규 원료 인수 시에 유효한 COA를 접수하고 확인 시험이면 충분한 경우).

202. Some comments suggested deletion from 211.80(a) of the words "in detail" because it would require the documentation of minutiae and voluminous written procedures.

211.80(a)에서 "상세하게"라는 표현을 삭제하자는 의견이 일부 있었다. 세세한 것까지 기술하여 절차 문서가 두툼해질 수 있다는 이유에서다.

The Commissioner agrees that the phrase "in detail" could be construed to include description of insignificant portions of the procedure, which is not the intent. Therefore, he is inserting the word "sufficient" before the word "detail."

"상세하게"라는 표현이 그 절차의 의미 없는 부분까지 기술하라는 것으로 해석될 수 있으며, 이는 원래의 취지에도 맞지 않는다는 점에 동의한다. 그러므로 "상세하게" 앞에 "충분히"를 삽입했다.

203. Comments were received on 211.80(a) recommending replacement of the phrase "approval or rejection" with the word "disposition."

211.80(a)에서 "적/부 판정" 대신에 "처리"로 하자는 의견이 다수 접수되었다.

The Commissioner disagrees with this suggestion. Written procedures must spell out the criteria for approval or rejection in view of such material's intended use.

이 의견을 수용하지 않았다. 물품의 목적 용도를 고려하여 적/부를 판정하는 기준이 절차 문서에 명시되어 있어야 한다.

204. One comment suggested that the first sentence of 211.80(a) be preceded by the phrase "where appropriate" to allow for the size and complexity of the operation.

211.80(a)의 첫 문장 앞에 "적절한 경우에"를 추가하여 작업의 복잡성과 규모를 감안하도록 하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner believes that written procedures are appropriate regardless of the size or complexity of the operation. Written procedures provide a basis for the uniform performance of a function.

작업의 규모나 복잡성과 관계 없이 절차 문서가 필요하다고 생각한다. 절차 문서는 업무의 통일적인 실행을 위한 토대이다.

205. One comment suggested adding to 211.80(b) the phrase "so as to alter the safety or efficacy of the drug product."

211.80(b)에 "의약품의 안전성 또는 유효성을 변화시킬 수 있는"을 추가하자는 의견이 있었다.

The Commissioner finds that it is reasonable to conclude that contamination would affect drug quality. Therefore, the suggested phrase is unnecessary and is not included in the final regulations.

오염이 의약품 품질에 영향을 줄 수 있다고 결론을 내리는 것이 합리적이다. 그러므로 이 제안은 불필요하며 최종 규정에 포함시키지 않았다.

206. Numerous comments strongly objected to the requirement in 211.80(c) that components, drug product containers, or closures be stored at least 2 feet away from walls, maintaining that it would severely reduce the available storage area and thereby necessitate additional space to store the amount of material with an attendant inordinate and unnecessary inflationary impact. Some of these comments suggested that this sanitation-oriented requirement be placed in 211.56 or combined with 211.80(b). Additionally, some comments offered alternate wording such as: to permit cleaning and inspection, to allow for appropriate sanitation operations, and to allow for effective sanitation practice. Some comments questioned whether this requirement only refers to outside walls or includes all walls, such as mesh screened walls, vault walls, partitions, and refrigerator and freezer walls. Some comments questioned whether free-standing shelves also had to be "at least 2 feet away from walls," since shelving is sometimes attached to the wall for safety reasons.

원료, 의약품 용기 또는 마개를 벽에서 최소 2피트 떨어지게 보관해야 한다는 211.80(c)의 기준은, 가용 보관 면적을 심각하게 축소시키며, 그에 따라 물품 보관 공간이 추가로 필요하기 때문에 불필요하고 지나친 경제적 영향을 초래한다는 이유에서, 이 기준을 강력하게 반대한 의견이 다수 있었다. 또한 이와 같은 위생 관련 기준은 211.56에 배치하거나 211.80(b)와 합쳐야 한다고 제안한 의견도 있었다. 이외에도 다음과 같은 다른 표현을 제안한 의견도 있었다. "청소와 검사, 적절한 위생 처리 작업, 그리고 효과적인 위생 관리 업무가 가능하도록." 이 기준이 외벽만을 의미하는지, 모든 벽(예, 메시 스크린 벽, 볼트 벽, 파티션, 냉장 장치 및 냉동 장치 벽)을 포함하는지 묻는 의견도 일부 있었다.

게다가 독립형 선반이라도 때로는 안전 문제 때문에 벽에 부착시키기도 하는데, 이런 선반도 "벽에서 최소한 2피트를 띄워야" 하는지 질문한 의견도 있었다.

The Commissioner has carefully evaluated this paragraph in light of his intention to provide suitable spacing in storage areas for cleaning and inspection and concludes that a specific requirement for at least 2-foot space between the wall and such material can be deleted, but a requirement to store materials in a way that allows for cleaning and inspection will be retained. He is also deleting the words "on pallets or free standing shelves" to allow for other suitable methods of storage. The Commissioner believes it preferable to codify this requirement in this section rather than in 211.56.

청소와 검사를 위한 적합한 공간이 보관 지역에 있어야 한다는 취지에 비추어 이 구절을 다시 신중하게 평가했으며, 벽과 물품 사이에 최소한 2 피트 공간이 있어야 한다는 기준을 삭제할 수 있다는 결론을 내렸다. 그러나 청소와 검사가 가능한 방식으로 물품을 보관해야 한다는 기준은 유지했다. 또한 다른 적합한 보관 방법을 허용하기 위하여, "팔레트 또는 독립형 선반에"를 삭제했다. 이 기준을 211.56보다는 여기에 두는 것이 더 바람직하다고 생각한다.

207. Numerous comments on 211.80(d) objected to the proposed requirement to identify each container in a lot being received since many items, such as containers, closures, and excipients are palletized. This requirement, as proposed, would mandate that each pallet load be broken down so that each unit on the pallet could be identified, then repalletized, thereby increasing the potential for damage and mixups. This procedure is alleged to have an unnecessary inflationary impact.

211.80(d)와 관련하여, 인수 시에 로트의 컨테이너별로 식별 표시를 해야 한다는 기준에 반대한 의견이 많았다. 용기, 마개, 첨가제 같은 물품을 대부분 팔레트로 관리하기 때문이라는 것이다. 결국 각 팔레트 적재물을 나누어 각각을 식별 표시한 다음에 다시 팔레트에 적재해야 하므로, 파손과 혼입 위험성이 더욱 커진다는 것이다. 그리고 불필요하게 경제적으로 부담이 된다고 주장했다.

The Commissioner recognizes that there are situations where it would be inappropriate to identify each container of component, drug product container, or closure such as mentioned in the proposed regulation. He agrees that some provision should be made for these situations. He is therefore amending this paragraph by adding the words "or grouping of containers." Any individual unit separated from a grouping must be identified with the appropriate information

required by this paragraph.

규정안에 제시된 바와 같이, 원료, 의약품 용기 또는 마개를 컨테이너별로 식별 표시하는 것이 부적절한 상황도 있음을 인정한다. 이러한 상황을 반영해 수정해야 한다는 의견에 동의한다. 그러므로 "또는 컨테이너 그룹"을 추가했다. 그룹과 별도로 있는 개별 물품은 이 항목에서 요구하는 정보로 적절하게 식별 표시를 해야 한다.

208. Some comments requested a clarification of the word "disposition" in 211.80(d) that would distinguish between a simple transfer of the material and use of the material for a particular purpose.

211.80(d)에서 "처리"의 의미를 명확히 해야 한다는 의견이 일부 있었다. 특정 목적의 물품 사용과 물품의 단순한 이동을 구분할 필요가 있다는 것이다.

The Commissioner believes that the word "disposition" appropriately covers any use or change in control status of the lot, including both those cited in the comments.

의견에서 언급한 두 경우를 포함하여 "처리"가 로트의 관리 상태 변화 또는 사용을 적절하게 표현한 것이라고 생각한다.

209. Some comments questioned the intent of the last phrase of 211.80(d). The respondents stated that if the intent is to identify those containers that have been opened, then a period should be placed after the parentheses and a suggested new sentence added to clarify the intent.

211.80(d)의 마지막 문장의 의도에 의문을 제기한 의견이 일부 있었다. 개봉된 용기를 식별 표시하는 것이 원래의 의도라면, 괄호 뒤에 기간을 배치해야 할 것이며, 의도를 명확히 하기 위하여 새로운 문장을 추가해야 할 것이라고 주장했다.

The Commissioner agrees that this phrase could be interpreted to require that only the lot be marked to indicate whether and when it had been opened and sampled. The requirement for the sampling of lots is contained in 211.84. Therefore, he concludes that the requirement in 211.80(d) regarding identifying sampled containers is more appropriately placed in 211.84(c), which will clarify the intent to identify containers which have been sampled.

이 구절이 개봉 여부 및 시점과 검체 채취 여부 및 시점을 보여 주도록 표시해야 한다는 것으로 해석될 수 있다는 점에 동의한다. 로트의 검체 채취 관련 기준은 211.84에 있다. 그러므로 검체를 채취한 용기의 식별 표시에 관한 211.80(d)의 기준은 211.84(c)에 배치하는 것이 보다 적절하며, 이렇게 하면 검체가 채취된 용기를 식별 표시해야 한다는 의도가 명확해질 것이다.

210. One comment on 211.80(d) suggested that when a shipment of components contains more than one manufacturer's lot number, the recipient be allowed the option of assigning a single code number for this shipment.

211.80(d)와 관련하여 하나 이상의 제조원 로트 번호로 구성된 원료가 납품되는 경우에, 이렇게 납품된 원료 전체에 하나의 코드 번호를 부여하는 방법도 허용해야 한다고 제안한 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner rejects this suggestion inasmuch as it would either complicate or negate tracing a component back to a particular manufacturer's lot or the subsequent tracing of a particular lot of component used to a lot of drug products.

이렇게 되면 원료부터 특정 완제품 로트까지 추적하거나 특정 의약품 로트에 사용된 특정 원료 로트를 추적하기가 복잡하거나 불가능할 수 있으므로, 이 제안을 수용하지 않았다.

211. One comment objected to the requirement in 211.80(d) that containers of drug product containers bear an identifiable lot number, on the grounds that this is not standard practice in the industry. The comment suggested that the recipient provide a distinctive code for such containers.

의약품 용기 컨테이너에 식별 가능한 로트 번호를 표시해야 한다는 211.80(d)의 기준에 반대한 의견이 한 건 있었다. 현재 업계에서 이렇게 하지 않는다는 것이다. 의약품 제조업체가 컨테이너에 고유 코드를 부여해야 한다고 주장했다.

The requirement is that each lot of each shipment be identified with a distinctive code. If a lot number furnished by the supplier is distinctive for each lot in each shipment, then the recipient, i.e., the drug product manufacturer, can use the lot number as the distinctive code. If, however, there is no lot number or the lot number is not distinctive for each lot in each shipment, then the recipient is responsible for designating his own distinctive code.

납품 받은 물품의 로트별로 고유 코드를 부여해 식별 표시해야 한다는 것이 기준이다. 공급업체가 제공한 로트 번호가 납품 받은 물품별 각 로트에 특징적인 것이라면, 인수자인 의약품 제조업체가 그 로트 번호를 고유 코드로 사용할 수 있다. 하지만 로트 번호가 없거나 로트 번호가 납품 받은 물품의 각 로트에 특징적이지 않다면, 인수자인 의약품 제조업체가 자체적으로 고유 코드를 부여해야 한다.

**미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 인수와 보관(RECEIPT AND STORAGE OF
UNTESTED COMPONENTS, DRUG PRODUCT CONTAINERS, AND CLOSURES)**

212. One comment proposed that 211.82(a) be divided to cover components, and containers and closures separately.

211.82(a)를 원료 부분과 용기/마개 부분으로 나누자는 의견이 한 건 있었다.

The identification of articles received, comparison with materials ordered, and examination of the overall condition of the material received is carried out in much the same way regardless of the character of the article received. The Commissioner sees no advantage to promulgating two separate regulations on receiving and storage of materials, one for components, and the other for containers and closures. To do so would simply be redundant.

접수한 물품의 확인, 주문 내역과 비교, 접수 물품의 전반적인 상태 검사를 물품의 특성과 관계 없이 동일하게 실시한다. 원료와 용기/마개로 나누어 물품의 인수와 보관에 관한 규정을 두 개로 하는 것은 별 이득이 없다고 생각한다. 그렇게 하면 중복되기만 할 뿐이다.

213. A number of comments on 211.82(a) said individual containers of components, containers, and closures need not be visually examined before acceptance as long as they are checked before use. The rationale for the comments is that a visual check of each container is impractical and unrealistic for large shipments of bagged materials that are palletized as a unit and/or shrink-wrapped. The respondents suggested that tearing apart materials packaged in that manner would be costly and could be better done before use rather than in a receiving area.

211.82(a)와 관련하여, 원료, 용기, 마개 각 컨테이너를 사용하기 전에 점검한다면 인수하고 수용하기에 앞서 육안으로 검사할 필요가 없다는 의견이 많았다. 팔레트에 적재된 상태로 또는 압축 포장된 물품이 대량으로 납품될 때는, 각 컨테이너의 육안 점검이 현실적으로 불가능하다는 것이 이유였다. 그렇게 포장된 물품을 다시 해체하려면 비용이 많이 들기 때문에, 인수 지역보다는 사용하기 전에 하는 편이 더 낫다고 주장했다.

It was the Commissioner's intent in this paragraph to provide for a simple check at the time of receipt to detect obvious problems such as the wrong article, damaged containers, or visible contamination which would preclude any further handling of the materials. He recognizes, however, that individual container examination of large lots of bagged or boxed materials is impractical when they are received. Therefore, this requirement is revised to provide for examination of each container or grouping of containers.

잘못된 물품, 파손 컨테이너, 또는 육안으로 구분되는 오염 등으로 그 물품의 추가 취급이

필요 없는 명백한 문제점을 접수 당시에 파악하기 위해 간단하게 점검하라는 것이 이 기준의 취지이다. 하지만 대량의 백 또는 박스 상태의 물품을 컨테이너별로 접수 시점에 검사하는 것이 현실적으로 어렵다는 점을 인정한다. 그러므로 각 컨테이너 또는 컨테이너 그룹별로 검사하도록 수정했다.

214. A number of comments expressed concern over the possibility of contamination if containers of components and other materials are opened for examination in the receiving areas of factories. To avoid cross-contamination it was suggested that examinations be limited to the exterior of the containers or to shipping containers.

인수 지역에서 원료와 기타 물품 컨테이너를 개봉하여 검사한다면 오염 가능성이 커진다고 우려를 표시한 의견이 많았다. 교차 오염을 방지하기 위하여, 컨테이너 외부 또는 운송 컨테이너만 검사해야 한다고 주장했다.

The Commissioner notes that this paragraph does not specify that seals must be broken for purposes of examination. It is the intent of this paragraph that a visual examination be performed. In most cases it would be adequate to limit the examination to shipping containers. If the firm feels an inspection should be made in depth, proper precautions must be taken to prevent cross-contamination.

검사를 위해 밀봉 상태를 훼손해야 한다는 내용은 여기에 없다. 육안 검사를 수행하는 것이 이 기준의 의도이다. 대부분의 경우에는 운송 컨테이너의 검사만으로 적절할 수 있다. 보다 심도 깊은 검사가 필요하다고 생각한다면, 교차 오염을 방지할 수 있는 적절한 주의 조치를 취해야 한다.

215. Several comments in regard to 211.82(b) objected to the concept of setting a special area aside for quarantined materials. They felt that reserving space for this purpose and moving stock into and out of this special quarantine area would be costly because of the additional space and labor required. Further, some felt that paperwork systems can accomplish quarantine purposes.

211.82(b)와 관련하여 격리 보관 물품을 위해 특별 지역을 설정해야 한다는 개념에 반대 의견을 보인 사람이 많았다. 이 목적을 위한 공간을 확보하고 재고를 특수 격리 보관 지역에 넣었다가 다시 꺼내는 식으로 한다면, 추가 공간과 노동력이 필요하기 때문에 많은 비용이 소요된다고 주장했다. 또한 종이 기반 시스템으로도 격리 보관 목적을 달성할 수 있다는 의견도 있었다.

The Commissioner refers to the detailed discussion in paragraph 128 of this

preamble that describes the variety and degree of physical quarantine procedures which, when combined with other controls, provide the assurance necessary to prevent untested and unreleased materials from being used in drug manufacturing operations.

다른 관리 방안과 결합하여 미시험/미승인 물품이 의약품 제조 작업에 사용되지 못하게 하는데 필요한 물리적 격리 절차의 정도와 다양성에 관해 이 전문 128번 항목에서 설명한 것을 참조한다.

216. Several comments on 211.82(b) and 211.84(a) proposed that components should be "tested" whereas containers and closures should be "examined visually," and that the word "tested" should be deleted whenever it refers to containers and closures.

211.82(b)와 211.84(a)와 관련하여, 용기와 마개는 "육안으로 검사"하는 반면에 원료는 "시험"해야 하며, 용기와 마개인 경우에는 "시험"이란 단어를 삭제해야 한다고 주장한 의견이 다수 있었다.

The Commissioner does not agree that appropriate testing of containers and closures can be limited in all cases to visual examination. Even in instances where visual examination would suffice, however, the word "testing" is meant to include such examination. Other CGMP regulations do use the word "examination" along with "testing" to suggest a lesser type of testing, if appropriate, however; and the Commissioner is therefore adding the phrase "or examined, as appropriate" to prevent any misinterpretation of 211.82(b) and 211.84(a).

용기와 마개의 적절한 시험이 항상 육안 검사에만 국한된다고 보지 않는다. 육안 검사만으로 충분한 경우라도, "시험"이란 단어는 그러한 검사를 포함하는 의미이다. 다른 CGMP 규정에서는 "시험"이란 표현과 함께, 더 약한 유형의 시험을 의미하는 것으로 "검사"라는 단어를 사용한다. 그러므로 211.82(b)와 211.84(a)의 의미를 오해하지 않도록 하기 위하여, "상황에 따라 ~하거나 검사하고"를 추가했다.

**원료, 의약품 용기, 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정 (TESTING AND APPROVAL
OR REJECTION OF COMPONENTS, DRUG PRODUCT CONTAINERS, AND
CLOSURES)**

217. Citing various reasons, comments suggested that 211.84(a) be revised to permit use of components, drug product containers, and closures, simultaneously with testing and with precautions to prevent release of the drug product until the

tests indicate compliance with specifications.

여러 가지 이유를 들면서 211.84(a)를 수정하여, 시험을 통해 규격에 부합함이 확인될 때까지 의약품의 출하 승인을 방지하는 주의 조치를 취하면서, 시험과 동시에 원료, 의약품 용기, 마개의 사용이 가능하도록 하자는 의견이 있었다.

As a general principle, such procedures would violate the precepts of good quality control because untested and possibly noncomplying materials would be used in drug product processing. Although initially it would appear that the manufacturer merely assumes the risk of having to recondition or destroy a processed lot that was found to contain unsatisfactory components, containers, or closures, the Commissioner is concerned that processing while testing substantially increases the risk to the consumer that an unsatisfactory lot might erroneously be released. The Commissioner cannot accept such risks or these suggestions.

일반적으로 그러한 절차는 우수 품질 관리 원칙을 위반하는 것이 될 수 있다. 시험을 하지 않은 상태이고 부적합 가능성도 있는 물품을 의약품 공정에 사용하기 때문이다. 처음에는 부적합 원료, 용기 또는 마개가 포함된 것으로 밝혀진 로트를 재조정하거나 폐기할 위험성을 제조업체가 감수한다고 생각할 수 있지만, 시험을 하는 동안에 생산 작업을 진행하면 부적합 로트가 실수로 출하되어 소비자 리스크가 실질적으로 더 커질 수 있다고 판단된다. 그러한 리스크를 수용할 수 없으며, 위 제안도 인정할 수 없다.

218. Two comments on 211.84 suggested that the only practical test of product container and closure acceptability is the actual use of them.

211.84와 관련하여 제품 용기와 마개의 적합성을 시험하는 유일하고 실제적인 방법은 용기와 마개를 실제로 사용하는 것이라는 의견이 2건 있었다.

The Commissioner rejects the concept. He notes that there are techniques available and in use by which the suitability of a container-closure system can be determined before its use. Manufacturers do develop specifications for product acceptance when making their purchases. Such purchases are made with definite knowledge of what is needed. The regulation simply requires that checks be made to assure that what has been received is what has been ordered.

이 의견에 동의하지 않는다. 용기-마개 시스템의 적합성을 사용 전에 판단할 수 있는 기법이 많고 현재 활용되고 있다. 제조업체는 구매 시에 물품 승인 규격을 개발한다. 그리고 필요한 것에 대한 일정한 지식에 근거하여 구매를 한다. 이 규정은 단지 납품된 물품이 주문 내역과 일치하는지 확인하라는 것이다.

219. One comment suggested that a protocol or certificate from the container manufacturer that the container meets the U.S.P. requirements be acceptable in lieu of the recipient performing the tests.

시험을 직접 수행하지 않고, 용기 제조업체로부터 그 용기가 USP 기준에 부합한다는 증명서 또는 프로토콜을 받는 것도 가능하도록 하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner notes that certificates or reports of analysis are acceptable for components with certain provisions, such as periodical verification of the supplier's test results. Therefore, he would have no reservation about accepting a certificate or report of analysis with each shipment of drug product containers--as long as the lot of containers is appropriately identified, the supplier's results are periodically verified, and their certificate provides all appropriate testing. A new paragraph, 211.184(d)(3), is added to clarify this provision.

공급업체 시험 결과의 주기적 베리피케이션 같은 대책을 마련한 원료인 경우에 그러한 증명서 또는 분석 보고서를 인정할 수 있다. 그러므로 의약품 용기를 납품 받을 때마다 증명서 또는 분석 보고서를 받는 것에 대해 이의가 없다. 다만 용기 로트를 적절하게 확인하고, 공급업체의 결과를 주기적으로 확인하며, 증명서에 모든 관련 시험 정보가 있어야 한다. 이에 따라 새로운 조항(211.184(d)(3))을 추가했다.

220. One comment interpreted 211.84(a) to require that each lot of components, drug product containers, and closures be tested before each use in processing.

211.84(a)가 원료, 의약품 용기, 마개 각 로트를 공정에 사용할 때마다 시험해야 한다는 의미라고 해석한 의견이 한 건 있었다.

This paragraph does not require such a practice, nor is that intended.

그러한 방식을 요구하지 않으며, 그럴 의도도 없다.

221. Several comments questioned the meaning of container identification in 211.84(a) and its relationship to a similar requirement in 211.80.

211.84(a)의 용기 확인의 의미와, 211.80의 이와 유사한 기준과 어떤 관계인지 묻은 의견이 다수 있었다.

The Commissioner is deleting the requirement regarding container identification from 211.84(a) because such requirement more appropriately appears in 211.80.

용기 확인 관련 기준을 211.84(a)에서 삭제했다. 211.80에서 보다 적절하게 규정하고 있기 때문이다.

222. Several veterinary drug manufacturers responded that the testing requirements for drug product containers and closures in 211.84(a) should not apply to veterinary drugs or that a very simple visual examination of such items would be all that is necessary for animal products. One comment said the requirements for containers and closures in Subpart E are not current good manufacturing practice for the veterinary drug industry.

211.84(a)의 의약품 용기 및 마개 시험 기준을 동물 의약품에 적용할 수 없으며, 또는 동물 의약품인 경우에는 그러한 물품을 매우 간단하게 육안으로 검사하면 충분하다고, 동물 의약품 제조업체 다수가 주장했다. 또한 서브파트 E의 용기/마개 관련 기준은 동물 의약품 업계의 현행 GMP 업무 방식이 아니라는 의견도 한 건 있었다.

The Commissioner does not accept the stated premise that the veterinary drug industry does not exercise such control over these containers and closures to ensure the protection of their drug products from external influences such as light, moisture, and microbes. The agency's experience in inspecting veterinary drug manufacturers and in reviewing new animal drug applications indicates that this is not so. The requirements of Subpart E can and should apply to both human and veterinary drug products.

빛, 습기, 미생물 등 외적 요소의 영향으로부터 의약품을 보호하기 위한, 용기와 마개의 그와 같은 관리를 동물 의약품 업계에서 채택하고 있지 않다는 전제 자체를 받아들일 수 없다. 동물 의약품 제조업체 실사 경험과 신규 동물 의약품 신청 문서 검토 결과에 의하면 전혀 그렇지 않다. 서브파트 E의 기준은 사람과 동물 의약품 모두에 적용할 수 있고, 적용해야 한다.

223. A number of comments on 211.84(b) objected to a requirement for the use of statistical criteria to determine the sample sizes for testing. Many of the comments recommended that the requirement be made optional or that it be applied only when necessary or appropriate. Some suggested that few people in the pharmaceutical industry understand statistical methods and that even experts differ on interpretation and application. One comment suggested that representative samples are impossible for all materials and suggested that random, sampling be permitted.

211.84(b)와 관련하여, 통계적 기준을 적용해 시험 검체량을 정하라는 기준에 이의를 제기한 의견이 많았다. 이 기준을 선택 사항으로 하거나, 필요한 경우 또는 적절한 경우에만 적용하도록 해야 한다고 주장한 의견이 많았다. 제약 업계에서 통계적 방법을

이해하는 사람은 많지 않으며, 전문가라도 해석과 적용에 있어서 차이가 크다는 주장도 있었다. 모든 물품의 대표 검체는 불가능하다며, 무작위 검체 채취를 허용해야 한다고 제안한 의견도 한 건 있었다.

The Commissioner believes that statistical methods provide a rational basis for determining sample sizes, provide assurance that an adequate sample has been obtained, and increase the user's confidence that the results from testing of the sample are representative of the true conditions of the product sampled. The Commissioner recognizes, however, that other sampling plans, derived by other means, may also be adequate, and this section is revised to allow the use of alternative types of sampling plans. This will allow for use of random sampling methods if appropriate.

통계적 방법은 검체 규모 결정의 합리적 근거를 제공하며, 적절한 검체의 확보를 보장하고, 검체 시험 결과가 해당 제품의 진짜 상태를 대표한다는 신뢰성을 높인다고 믿는다. 그러나 다른 수단에 의한 다른 검체 채취 계획도 적절할 수 있다고 보며, 이 섹션을 수정해 다른 유형의 검체 채취 계획도 사용할 수 있게 했다. 적절한 경우에는 무작위 검체 채취도 가능하게 했다.

224. A few comments requested that containers and closures not be included in the representative sample requirement of 211.84(b). No rationale was included to explain the request.

211.84(b)의 대표 검체 기준에 용기/마개는 포함되지 않아야 한다는 의견이 일부 있었다. 그렇게 요청한 이유는 설명하지 않았다.

If the comments meant that other sampling methods such as random sampling are more appropriate, then the change made in this paragraph will be responsive to these comments. If the comments meant that containers and closures should not be sampled at all, the Commissioner rejects the comments because he believes that examinations must be made on product containers and closures to assure their suitability for use in drug product packaging.

무작위 검체 채취 같은 다른 검체 채취 방법이 보다 적절하다는 의미라면, 이미 그런 의견을 반영하여 수정을 했다. 반면 용기와 마개 검체를 전혀 채취하지 말아야 한다는 의미라면, 이 의견을 수용할 수 없다. 제품 용기 및 마개가 의약품 포장 용도에 적합하도록 하기 위해서는 용기 및 마개도 검사해야 한다고 믿기 때문이다.

225. One comment requested explanation of an acceptable "past quality history of

a supplier," as suggested by 211.84(b).

211.84(b)에서 "공급업체의" 적합한 "과거 품질 이력"에 대해 설명을 요구한 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner did not use the word "acceptable" in his proposal, but did permit the past quality history to be used in determining sampling plans for articles received from various suppliers. The object of considering the past quality history is that the fewer the problems encountered with materials from a particular supplier and the more often that supplier's products meet specifications, the less extensive the sampling schedule may need to be for that material. Conversely, the more problems encountered with articles from a particular supplier, the more extensive the sampling schedules for the articles need to be.

원래의 규정안에 "적합한"이란 표현은 없었다. 다만 여러 공급업체에서 구입하는 물품의 검체 채취 계획을 세울 때, 과거 품질 이력을 활용하도록 허용했다. 과거 품질 이력의 검토는, 특정 공급업체의 물품이 문제가 적었고 그 업체의 제품이 규격이 적합했던 경우가 많았다면, 그 물품에 대한 검체 채취 스케줄을 완화시킬 수도 있다는데 그 목적이 있다. 반대로 특정 업체의 물품에 문제가 많았다면, 그 물품의 검체 채취 스케줄을 강화시킬 필요가 있다.

226. One comment suggested that the word "incoming" be inserted before the word "shipment" so that the sentence is clear that no reference is being made to outgoing shipments.

"shipment" 앞에 "incoming"을 추가하여 문장의 의미를 명확히 함으로써, 외부로 나가는 선적물과 구분되도록 하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner believes the meaning of the section is clear and that the sentence refers to materials received for use in drug production. Therefore, no change is made in the final regulation.

이 섹션의 의미는 명확하며 이 문장이 의약품 생산에 사용할 목적으로 접수한 물품에 대한 것이라고 이해하는데 문제가 없다고 생각한다. 그러므로 최종 규정에서 어떠한 변경도 하지 않았다.

227. One comment suggested deletion of the reserve requirement in 211.84(b) because such a requirement appears in 211.170(a) and is appropriate only for components.

211.84(b)에서 보관품 기준을 삭제하자는 의견이 있었다. 이 기준은 211.170(a)에도

있으며 원료만 해당되기 때문이라는 것이다.

To clarify his intent here, the Commissioner is adding the words "where required by 211.170."

의미를 명확히 하기 위하여 "211.170에 따른"이라는 구절을 추가했다.

228. Two comments recommended that the requirement in 211.84(b) for testing each shipment of each lot is unnecessary when a previous shipment of the same lot had been received, tested, and approved.

동일 로트가 전에 납품되어 시험을 거쳐 승인된 경우에는 로트별로 납품 시마다 시험하도록 한 211.84(b)의 기준은 불필요하다는 의견이 두 건 있었다.

The Commissioner feels that examination of each lot of each shipment received is necessary even though a portion of the same lot has previously been received, tested, and approved. Subsequent shipments may have been subjected to different conditions which may have caused changes in materials so that, although one shipment of a particular lot has met specifications, another may not.

동일 로트의 일부가 과거에 납품되어 시험을 거쳐 승인된 경우라도, 매 납품분의 각 로트에 대한 검사가 필요하다고 본다. 이후 납품분이 다른 조건에 노출되었을 가능성이 있으며, 그에 따라 물품의 변화가 발생해, 특정 로트의 과거 선적분이 규격에 부합했더라도 다음 선적분은 그렇지 않을 수 있기 때문이다.

229. Fifteen comments on 211.84(c)(1) stated that containers from which samples are being collected do not always need to be wiped or vacuumed. In addition, two other comments requested deletion of all the paragraphs as unnecessary because all manufacturers know what they need to do.

211.84(c)(1)와 관련하여 검체를 채취하고자 하는 컨테이너를 항상 닦거나 진공 청소기로 청소할 필요는 없다는 의견이 15건이나 접수되었다. 이외에도 모든 제조업체가 무엇을 해야 하는지 알기 때문에 불필요하다며, 전체를 삭제하자는 의견이 2건 있었다.

The Commissioner agrees that a container of components may not always need cleaning before sampling and that, where cleaning is needed, wiping or vacuuming may not necessarily be the most effective means of cleaning. Therefore, he is revising 211.84(c)(1) to provide manufacturers with more latitude in this operation. The Commissioner does not agree, however, that controls used in sampling are uniform throughout the pharmaceutical industry. Some manufacturers already

have the controls required here, while others do not. Therefore, this requirement is appropriate in the CGMP regulations.

검체를 채취하기 전에 원료 컨테이너를 항상 청소할 필요가 없을 수 있다는 점에 동의하며, 청소가 필요한 경우에도 닦거나 진공 청소기 이용이 가장 효과적인 청소 수단이 아닐 수 있다는 점도 인정한다. 그러므로 211.84(c)(1)을 수정하여, 제조업체가 보다 융통성 있게 작업할 수 있도록 했다. 하지만 제약 업계 전체에 걸쳐 검체 채취와 관련된 관리가 똑같다는 주장에는 동의하지 않는다. 여기서 요구하는 관리 대책을 이미 구비한 제조업체도 있으나, 그렇지 않은 곳도 있다. 그러므로 이 기준을 CGMP 규정에 포함시키는 것이 적절하다.

230. Several comments suggested inclusion of additional controls in this section as follows: provisions for handling sterile materials; a requirement that each container that is sampled be marked; and identification of the location within a container from which a sample was taken.

다음과 같은 추가 관리 대책을 이 섹션에 포함시키자는 의견이 다수 있었다. 무균 물품 취급 조항, 검체를 채취한 각 컨테이너의 표시 기준, 검체를 채취한 컨테이너 내부 위치 식별 표시.

The Commissioner believes that the proposed requirements, with one exception, provide sufficient control of sampling procedures. The language of this section is general to allow for a wide variety of methods of handling products with a wide variety of characteristics. It is not the Commissioner's intent to design a specific control procedure which a manufacturer must follow, or to preclude flexibility in meeting this objective. It is sufficient here to state the control desired and leave the specifics to the reasonable judgment of the manufacturer. The Commissioner believes that the suggestion for identifying the locations within a container where samples have been taken is inherent in 211.84. To clarify that containers from which samples are taken must be marked in order to produce an appropriate record, the Commissioner is adding a new 211.84(c)(6).

한 가지만 제외하면 규정안이 검체 채취를 충분히 관리할 수 있다고 생각한다. 이 섹션의 표현은 일반적인 수준이어서, 다양한 특성의 제품을 취급하는데 있어서 다양한 방법을 채택할 수 있게 허용하고 있다. 이 목표를 달성하는데 있어서 제조업체가 반드시 준수해야 할 특정 관리 절차를 제시하거나, 유연성을 배제할 의도는 없다. 여기서는 바람직한 관리에 대해 제시하고 구체적인 사항은 제조업체의 합리적인 판단에 맡기는 것이면 충분하다고 본다. 컨테이너 내부에서 검체가 채취된 위치를 표시하게 하자는 제안은 211.84에 내재되어 있다고 본다. 적절한 기록서를 생산하기 위하여 검체가 채취된 컨테이너를

표시해야 한다는 점을 분명히 할 목적으로, 211.84(c)(6)을 새로 추가했다.

231. A number of comments were received on 211.84(c)(4) relating to component subsampling and compositing of subsamples. The majority of those commenting recommended that the regulations allow for compositing. Some respondents stated that sampling at multiple levels is not always necessary. Others suggested that the instances be spelled out where sampling at multiple levels is necessary. One comment indicated that compositing is a satisfactory procedure if the container contents are all going to be used in a single drug product lot.

원료 검체의 부분별 채취 및 이의 혼합에 관한 211.84(c)(4)와 관련하여 많은 의견이 접수되었다. 대다수는 검체 혼합을 허용해야 한다고 주장했다. 일부는 여러 곳에서 검체를 취하는 것이 항상 필요하지는 않다고 주장했다. 또한 여러 곳에서 검체를 채취할 필요가 있는 경우를 명시하자는 의견도 있었다. 컨테이너 내용물이 모두 하나의 의약품 로트 생산에 사용된다면, 혼합 방식이 적절한 절차라고 주장한 의견도 있었다.

The intent of this proposed section is to prohibit the compositing of samples taken from different portions of a container when there is a possibility that the composition of the material being sampled may vary within the container. There is no general prohibition in the regulations on compositing samples where such compositing would not mask subdivisions of the sample that do not meet specifications.

이 조항의 의도는 컨테이너 내부의 위치에 따라 검체 채취 대상 물품의 조성이 다를 수 있는 경우에는, 컨테이너의 여러 부위에서 채취한 검체의 혼합을 금지하는데 있다. 그와 같은 혼합이 규격에 부합하지 않는 부분 검체의 품질을 은폐하지 않는다면, 검체의 혼합을 금지하지 않는다.

232. A number of comments suggested changes in the requirements proposed in 211.84(c)(5) for identifying the sample containers. Three comments objected to the proposed sample container identification as being too burdensome because the information is available in other documents. One comment suggested that an in-house code to identify samples is adequate. Another said that the proposed sample container identification is not a current good manufacturing practice.

검체 용기 표시에 관한 211.84(c)(5)의 기준을 변경해야 한다는 의견이 많았다. 관련 정보를 다른 문서로도 확보할 수 있는 상황에서 검체 용기 표시는 지나치게 부담이 된다면 반대한 의견이 3건이 있었다. 또한 자체 코드를 사용해 검체를 표시하는 방법이 적절하다는 의견도 한 건 있었다. 이외에도 검체 용기 식별 표시는 현재의 GMP 업무 방식이 아니라고

주장한 의견도 있었다.

It is not the Commissioner's intent that all the listed information appear on the sample container. Section 211.84(c)(5) is reworded to require only a means whereby sample containers can be related to the required identification information. 열거된 모든 정보가 검체 용기에 표시되어야 한다는 의미는 아니다. 검체 용기를 필요 식별 정보와 연계시킬 수 있는 수단을 요구하는 식으로 섹션 211.84(c)(5)를 수정했다.

233. One respondent expressed concern that the requirement for opening containers for sampling in a suitable area would lead to separate areas for each ingredient.

적합한 지역에서 컨테이너를 개봉하고 검체 채취를 해야 한다는 기준은, 성분별로 별도의 지역이 있어야 한다는 의미로 해석된다며 우려를 표시한 의견이 한 건 있었다.

This paragraph is revised in the final regulation, and the words "suitable area" are deleted.

이 구절을 수정하고 "적합한 지역"이란 표현은 삭제했다.

234. One comment suggested deletion of the word "containers" in 211.84(c)(2) dealing with cross-contamination because the requirement should relate to the contamination of components and not containers.

교차 오염과 관련된 211.84(c)(2)에서 "컨테이너"를 삭제하자는 의견이 한 건 있었다. 이 기준은 원료의 오염과 관련된 것이어야 하며, 컨테이너와는 관계가 없다는 이유에서다.

The Commissioner agrees that the protection from contamination, as required in 211.84(c)(2), should relate to the contents of sampled containers. The final regulation is clarified in this regard.

211.84(c)(2)의 오염 방지는 검체를 채취한 컨테이너의 내용물과 관계된 것이어야 한다는 의견에 동의하며, 이 부분을 명확히 했다.

235. Twenty-eight comments on 211.84(d)(1) stated in essence that the word "specific" should be deleted with reference to identity tests because there may not be specific identity tests for each component. The words "appropriate" and "if available" were suggested for use instead.

211.84(d)(1)과 관련하여 28개 의견이 접수되었는데, 기본적으로 확인 시험과 관련된 부분에서 "특이적"을 삭제해야 한다는 것이었다. 원료별로 특이적인 확인 시험이 없는

경우도 있다는 이유였다. 대신에 "적절한"과 "활용 가능한 경우에"를 제안했다.

The Commissioner recognizes that the accuracy and precision of testing procedures vary. The purpose of 211.84(d)(1) is to assure that some identification procedure is used for each component and that it is as specific as possible. Otherwise, the test has little value for purposes of identifying a material. This paragraph is reworded in recognition that specific identity tests do not exist for all materials.

시험 방법의 정확도와 정밀도가 다양하다는 점을 인정한다. 211.84(d)(1)의 목적은, 원료별로 확인 시험을 실시하며 그 방법은 최대한 특이적이어야 한다는 것이다. 그렇지 않은 시험은 확인 목적으로 사용하기에 가치가 없다. 특이적 확인 시험이 없을 수도 있음을 인정하여, 문장을 수정했다.

236. One comment said interpretation problems could occur with the identity test requirement for active and inactive ingredients in 211.84(d)(1) in multiple-ingredient components. The suggestion was made that the wording be changed so that an identity test for each component had to be performed whether it was an active or inactive ingredient.

211.84(d)(1)에서 여러 성분으로 구성된 원료인 경우에 활성 성분 및 비활성 성분의 확인 시험 기준과 관련하여 해석 문제가 발생할 수 있다는 의견이 한 건 있었다. 활성 성분이건 비활성 성분이건, 원료별로 확인 시험을 수행해야 한다는 식으로 수정하자고 제안했다.

The Commissioner is clarifying 211.84(d)(1) in the final regulation by requiring at least one test to verify the identity of each component of the drug product.

의약품의 각 원료를 확인하기 위하여 적어도 한 가지 시험을 실시하도록 요구하는 식으로 211.84(d)(1)를 수정했다.

237. Five comments said there should be no requirement in 211.84(d)(1) for an identity test for inactive components.

비활성 원료의 확인 시험에 대한 기준은 211.84(d)(1)에서 없애야 한다는 의견이 5건 있었다.

The Commissioner believes it is important to identify inactive components to avoid erroneously using unsuitable components to manufacture a drug product.

부적합한 원료를 실수로 의약품 제조에 사용하는 일이 없도록 하기 위해, 비활성 성분의 확인도 중요하다고 생각한다.

238. The use of organic chemical reactions as indications of product identity in bulk chemical processing was recommended by one respondent as an acceptable identity test under 211.84(d)(1).

벌크 화학물질 공정에서 제품 확인의 지표로 유기 화학 반응을 활용하는 것이 211.84(d)(1)에 의거한 확인 시험으로 적합할 수 있다고 제안한 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner advises that the final regulation does not preclude organic chemical reactions as indicators of component identity, if appropriate.

적절한 경우에 원료 확인의 지표로 유기 화학 반응을 활용하는 방법을 배제하지 않는다.

239. A number of comments relating to validation of a supplier's test results recommended that that portion of 211.84(d)(2) be deleted. The argument was that the validation requirement would preclude the use of procedures other than those used by the supplier. One change in the wording was suggested: that the word "monitors" be used in place of "establishes."

공급업체 시험 결과의 밸리데이션과 관련하여 211.84(d)(2)의 해당 부분을 삭제해야 한다는 의견이 다수 있었다. 밸리데이션 기준은 공급업체가 사용하는 것 이외의 다른 절차를 사용하지 못하게 할 수 있다고 주장했다. "확립하다" 대신에 "모니터링하다"로 수정하자는 제안이 있었다.

The Commissioner believes that alternative procedures may be an acceptable means of validating methods used in the testing of materials by a supplier. The regulations do not preclude the use of alternative methods.

공급업체가 물품 시험에 사용하는 방법을 밸리데이션하는 다른 적합한 수단이 있을 수 있다고 본다. 그와 같은 다른 방법의 활용을 배제하지 않는다.

About the word "monitors" in place of "establishes," the Commissioner believes that the meaning of this sentence would be changed if the substitution were made. If a manufacturer wishes to rely on a supplier's report of analysis, the manufacturer must first establish that those reports are reliable. That reliability is established by the manufacturer's own testing which, when compared to the supplier's data, shows agreement within specified limits over a period of time. Once that reliability is established, then the level of the manufacturer's validation testing may be reduced and reliance on the supplier's report may increase. Continuing checks should be made on the supplier's reports because some kind of periodic monitoring must occur to assure the continued reliability of the supplier's test results.

"확립하다" 대신에 "모니터링하다"를 사용하자는 제안과 관련하여, 그렇게 바꾸면 이 문장의 의미가 달라질 수 있다고 생각한다. 제조업체가 공급업체의 분석 보고서에 의존하고자 한다면, 제조업체는 먼저 그 보고서가 믿을 수 있음을 확립해야 한다. 제조업체가 자체적으로 시험하고, 그 결과를 공급업체의 데이터와 비교하여 일정 기간 동안 지정 기준 이내에서 일치함을 보여 주는 식으로 그러한 신뢰성을 확립할 수 있다. 일단 신뢰성을 확립한 다음에는, 제조업체의 밸리데이션 시험 수준을 낮추고 공급업체의 보고서에 대한 의존도를 높일 수 있다. 하지만 공급업체의 보고서를 계속해서 점검해야 한다. 공급업체 시험 결과의 지속적 신뢰성을 보장하기 위해서는 어느 정도의 주기적인 모니터링이 있어야 하기 때문이다.

240. One comment suggested that the word "complete" should be deleted from 211.84(d)(2) as a descriptive term for the supplier's report of an analysis.

211.84(d)(2)의 공급업체 분석 보고서에 대한 부분에서 "완벽한"을 삭제해야 한다는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner's intent in this paragraph is to allow for alternative routine testing where reliable reports of analysis are available for components. He finds that the criteria for accepting reports of analysis adequately provide for their proper application and that the modifying term "complete" is not necessary. The final regulation is revised accordingly.

원료에 대한 신뢰성 있는 분석 보고서를 확보할 수 있는 경우에는 다른 일상 시험을 허용하자는 것이 원래의 의도이다. 분석 보고서의 접수 기준을 적절하게 적용할 수 있다고 생각하며 "완벽한"은 필요하지 않다고 판단되어, 최종 규정에서는 그에 따라 수정했다.

241. One comment said suppliers' reports of analysis are not always reliable and suggested that several additional guarantees be required in 211.84(d)(2). They included, in addition to the report of analysis, a guarantee of the type described in section 303(c) of the act, a certification that the testing reported was done within 7 days of the report, and a guarantee that at the time of shipment/receipt that the component will still conform to protocol specifications.

공급업체의 분석 보고서가 항상 믿을 수 있는 것은 아니며, 추가적인 여러 보증을 211.84(d)(2)에서 요구하도록 해야 한다고 주장한 의견이 한 건 있었다. 분석 보고서 이외에도, 법 섹션 303(c)에 기술된 유형의 보증, 보고서 일자로부터 7일 이내에 시험을 실시했다는 증명, 운송/접수 당시에 그 원료가 지정 규격에 부합한다는 보증을 예로 들었다.

Suppliers' reports of analysis must be validated to establish the reliability of the

suppliers' analysis. Additional specified requirements relating to suppliers' test results do not now appear to be necessary for these regulations.

공급업체의 분석 보고서를 밸리데이션하여, 그 업체의 분석 신뢰성을 확립해야 한다. 공급업체의 시험 결과와 관련된 추가적인 기준은 필요하다고 생각되지 않는다.

242. One comment expressed concern that the validation requirement in 211.84(d)(2) would lock a manufacturer into a single supplier, presumably because of the investment in validation procedures.

211.84(d)(2)의 밸리데이션 기준 때문에 제조업체가 밸리데이션 업무에 투자해야 하므로 1개 공급업체만 이용하도록 만들 수 있다는 우려를 제시한 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner advises that reliance on a supplier's report of analysis is not mandatory--it is optional in lieu of testing by the manufacturer. Although an investment in validation might persuade a manufacturer to remain with a single supplier, this does not constitute sufficient reason, in the Commissioner's opinion, to preclude the use of this approach by manufacturers. Competition among suppliers should not be adversely affected by this option.

공급업체 분석 보고서를 활용하는 방법은 강제 기준이 아니다. 제조업체의 시험을 대신하는 선택 사항이다. 밸리데이션 투자 때문에 제조업체가 하나의 공급업체와 계속 거래를 할 수도 있지만, 이 이유 때문에 제조업체가 이 방식을 활용하지 않으리라고 생각하지 않는다. 이 방법 때문에 공급업체 사이의 경쟁이 부정적인 영향을 받지 않을 것이다.

243. One respondent proposed deleting the word "all" with reference to the phrase in 211.84(d)(2) that testing be done in accordance "with all appropriate specifications," apparently to allow for less stringent testing if deemed appropriate by the manufacturer.

211.84(d)(2)의 "모든 적절한 규격"에 따라 시험해야 한다는 문장에서 "모든"을 삭제하여 제조업체가 적절하다고 판단하는 경우에는 시험 수준을 완화시킬 수 있도록 허용하자는 의견이 있었다.

The Commissioner believes the suggested change would alter the meaning of 211.84(d)(2). The intent is that appropriate specifications be established. Once appropriate specifications have been set, it is not acceptable to test for less stringent specifications.

그와 같은 변경은 211.84(d)(2)의 의미를 바꾸어 놓을 수 있다고 생각한다. 적절한 규격을 확립해야 한다는 것이 원래의 의도이다. 일단 적절한 규격을 설정해 놓으면, 덜 엄격한

규격에 맞춰 시험하는 것은 인정되지 않는다.

244. A comment suggested deletion from proposed 211.84(d)(3) (now 211.84(d)(4)) of the reference to microscopic examination, stating that it does not seem to relate to any of the other provisions in this section.

규정안의 211.84(d)(3)(현재의 211.84(d)(4))에서 현미경 검사 부분을 삭제하자는 의견이 있었다. 현미경 검사는 이 섹션의 다른 부분과 관계가 없어 보인다는 것이다.

The Commissioner recognizes that 211.84(d) could list various other types of examinations, but he does not believe it inappropriate to specify a particular requirement for microscopic examination when appropriate, while not listing others. For certain classes of drugs, particulate contamination is of increasing concern. Identification and classification of particulate matter may properly require microscopic examination. Therefore, the Commissioner believes reference to microscopic examination is worthy of emphasis in the regulations.

211.84(d)에 다양한 유형의 검사를 열거할 수 있으며, 다른 것은 거론하지 않으면서 적절한 경우에 현미경 검사를 해야 한다는 기준을 명기하는 것이 부적절하다고 생각하지 않는다. 특정 클래스의 의약품인 경우에 미립자 오염 문제에 대한 우려가 커지고 있다. 미립자의 확인과 분류를 위해서는 현미경 검사가 필요할 수 있다. 그러므로 현미경 검사를 언급하여 강조할 가치가 있다고 본다.

245. Eleven comments on proposed 211.84(d) (4) and (5) (now 211.84(d)(5) and (6), respectively) indicated that requiring materials to be either approved or rejected after testing does not take into account other categories of material status into which materials could fall if they do not meet specifications. For example, comments said that materials could be reprocessed or approved for alternative uses and proposed that a revision be made to recognize these other possible classifications.

211.84(d)(4)와 (5)(현재의 211.84(d)(5)와 (6))과 관련하여, 시험 이후에 물품의 적합 또는 부적합을 판정하도록 요구하는 것은, 규격에 부합하지 않는 물품을 처리하는 다른 방법을 고려하지 않은 것이라는 의견이 11건 있었다. 예를 들어 물품을 재가공하거나 다른 용도로 승인할 수 있으므로, 다른 물품 상태 분류 방식도 인정하는 방향으로 수정하자는 의견이었다.

The Commissioner agrees that destruction may not be the only way of disposing of materials which do not meet acceptance criteria. If materials are being tested for

their acceptability for manufacturing a particular drug product and they do not meet those criteria, however, they must be rejected for that use. This requirement has been set forth in 211.84(e) now, rather than in (d)(5) and (d)(6). There is no prohibition against the use of such materials after appropriate reprocessing, or for other uses for which the acceptance criteria can be met.

허용 기준에 부합하지 않은 물품의 폐기만이 물품을 처리하는 유일한 방식이 아닐 수 있다는 점에 동의한다. 하지만 특정 의약품의 제조에 적합한지 평가하는 시험을 하고 그 기준에 부합하지 않는 것으로 밝혀졌다면, 그 물품을 그 용도로 사용해서는 안 된다. 현재는 (d)(5) 및 (d)(6)이 아니라 211.84(e)에 이 기준이 제시되어 있다. 해당 물품을 적절하게 재가공을 하고 나서 사용하거나 허용 기준에 부합하는 다른 용도로 사용하는 것을 금지하고 있지 않다.

246. One comment suggested that examination of material under proposed 211.84(d)(5) be limited to visible contamination.

규정안 211.84(d)(5)에 의거한 물품 검사는 육안으로 보이는 오염에만 제한해야 한다는 의견이 한 건 있었다.

Other types of examination may be necessary to identify contamination, because contamination that is not visible may adulterate a material as significantly as visible matter. Therefore, the suggestion is rejected.

오염 확인을 위해 다른 종류의 검사가 필요할 수 있다. 눈에 보이지 않는 오염도 육안으로 보이는 오염물과 마찬가지로 심각하게 품질을 훼손시킬 수 있기 때문이다. 그러므로 이 의견은 수용하지 않았다.

247. One comment suggested a new requirement be added to 211.84(d) that representative samples of materials be examined for filth or microbiological contamination.

물품 대표 검체를 대상으로 오물 또는 미생물 오염 검사를 해야 한다는 새로운 기준을 211.84(d)에 추가하자는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner notes that other paragraphs in this section, particularly 211.84 (a) and (b), require testing of representative samples. There appears to be no need to repeat it in 211.84(d).

이 섹션의 다른 부분, 특히 211.84(a)와 (b)가 대표 검체의 시험을 요구하고 있다. 그러므로 211.84(d)에서 굳이 반복할 필요는 없다고 본다.

248. One comment said with regard to proposed 211.84(d)(5) that it is the manufacturer's responsibility to determine the need for testing for microbial contamination.

규정안 211.84(d)(5)와 관련하여, 미생물 오염 시험의 필요성을 결정하는 것은 제조업체의 책임이라는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner agrees that it is the manufacturer's responsibility to determine what materials are liable to microbial contamination, but having made that determination, the manufacturer must proceed to test those materials for such contamination.

미생물 오염 가능성이 있는 물품이 어떤 것인지 결정할 책임이 제조업체에게 있다는 점에 동의한다. 그러나 그러한 결정을 내린 제조업체는 해당 물품을 상대로 오염 여부를 시험해야 한다.

249. The requirement in proposed 211.84(d)(5) for microbiological testing of materials liable to bacterial contamination was interpreted by one comment as requiring sterility tests for containers and closures used in aseptic filling operations.

규정안 211.84(d)(5)의 세균 오염 가능성이 있는 물품의 미생물학적 시험 기준은, 무균 충전 작업에 사용되는 용기와 마개를 상대로 무균 시험을 실시하라는 의미로 해석된다는 의견이 한 건 있었다.

The Commissioner agrees that an evaluation of a final production of aseptically produced sterile products would include the testing of containers and closures. Once a procedure is validated, periodic testing and control monitoring are necessary to assure that the processing controls continue to work.

무균적으로 생산된 무균 제품의 평가 시에 용기와 마개의 시험도 포함될 수 있다. 일단 절차를 밸리데이션하면, 공정 관리가 계속 유효한지 확인하기 위해 주기적인 시험과 관리 모니터링이 필요하다.

**승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용(USE OF APPROVED COMPONENTS, DRUG
PRODUCT CONTAINERS, AND CLOSURES)**

250. A substantial number of comments objected to the requirement that, without exception, approved components, containers, and closures must be used on a first-in, first-out basis. These comments pointed out, for example, that on occasion a manufacturer might wish to evaluate a new supplier, or equipment, or processes in

relation to a new container; or that on occasion the oldest stock might be physically inaccessible for a short period of time. Several comments deemed the regulation unnecessary because some containers are inert.

승인된 원료, 용기, 마개를 예외 없이 선입선출 방식으로 사용해야 한다는 기준에 반대 의견을 제시한 사람이 많았다. 이들은 예를 들어 제조업체가 새로운 공급업체나 설비, 또는 새로운 용기와 관련된 공정을 평가하고자 하거나, 오래된 재고에 물리적으로 접근하기가 일시적으로 어려울 수도 있다고 지적했다. 일부 용기는 비활성이기 때문에 이 기준이 불필요하다고 주장한 의견도 있었다.

The Commissioner believes that the concept of using the oldest approved stock of components, containers, and closures is fundamentally sound. Even inert containers may be subject to increased breakage, cracking, or other defects after prolonged storage. There may, however, be legitimate reasons for varying from this requirement in some instances. Therefore, this section is revised to provide for exceptions from the first-in, first-out requirement by adding a provision that deviation from this requirement is permitted if such deviation is temporary and appropriate.

승인된 원료, 용기, 마개 중에서 가장 먼저 승인된 것을 먼저 사용하라는 개념은 기본적으로 타당하다고 생각한다. 비활성 용기라도 장기간 보관하면 파손, 손상 또는 기타 결함 발생이 증가할 수 있다. 그러나 이 기준과 다르게 할 수 있는 합리적인 사유가 있을 수 있다. 그러므로 이 기준을 준수하지 못하는 일탈은 일시적이고 적절한 경우에만 허용된다는 조항을 삽입함으로써, 선입선출 기준의 예외를 허용하는 방향으로 수정했다.

승인된 원료, 의약품 용기 및 마개의 재시험(RETESTING OF APPROVED COMPONENTS, DRUG PRODUCT CONTAINERS, AND CLOSURES)

251. Several comments on 211.87 did not agree that components, drug product containers, and closures should all be retested in accordance with established requirements. They maintained that components require specific retesting procedures to assure continued identification, strength, quality, and purity, whereas the likelihood of deviation of containers and closures from specifications because of deterioration is considerably less and should not require the same degree of retesting as components. They contended that stating requirements for retesting components and containers within the same section by the use of qualifying statements like "appropriately" or "as necessary" would weaken the former to accommodate the latter. They therefore proposed that this section be divided into

two subsections, one for retesting components and a second for containers and closures.

원료, 의약품 용기, 마개를 확립된 기준에 따라 모두 재시험해야 한다는 211.87에 반대한 의견이 다수 있었다. 원료는 지속적인 확인, 함량, 품질, 순도를 보장하기 위하여 재시험 절차가 필요하지만, 용기와 마개는 품질 저하로 인한 규격 이탈 가능성이 상당히 적고 원료와 동일한 정도의 재시험은 필요하지 않다고 주장했다. 또한 "적절하게" 또는 "필요에 따라" 같은 표현을 사용해 동일한 섹션에서 원료와 용기의 재시험에 관한 기준을 제시하면, 용기 때문에 원료에 대한 기준이 약화되는 결과를 낳는다고 주장했다. 그러므로 이 섹션을 둘로 나누어, 하나는 원료 재시험으로 하고, 다른 하나는 용기 및 마개에 대한 것으로 하자고 제안했다.

The Commissioner believes that this section allows for different treatment of containers and closures versus components by use of the phrase "as necessary." The Commissioner recognizes that all the objectives of retesting listed in this section--to reestablish identity, strength, quality and purity--are not necessarily applicable to all containers and closures because all containers and closures are not necessarily tested originally for all these attributes. He also recognizes that the period for appropriate retesting varies not only according to conditions of storage, but also according to the type of component and the type of container and closure. The Commissioner retains the wording of the proposal in the final regulation.

이 섹션은 "필요에 따라"라는 문구를 사용함으로써, 용기 및 마개와 원료를 다르게 처리할 수 있도록 허용하고 있다. 이 섹션에 열거된 재시험의 모든 목표(확인, 함량, 품질, 순도의 재확립)가 모든 용기와 마개에 반드시 적용되지 않는다는 점을 인정한다. 용기와 마개는 이 모든 특성 항목에 대하여 처음부터 반드시 시험해야 하는 것이 아니기 때문이다. 또한 적절한 재시험 기간은 보관 조건뿐만 아니라, 원료의 유형과 용기 및 마개의 유형에 따라 다를 수 있다. 그러므로 원문을 그대로 유지한다.

252. One comment suggested that the words "or examined" be added after the word "retested" in 211.87.

211.87의 "재시험" 뒤에 "또는 검사"를 추가하자는 의견이 있었다.

The Commissioner agrees that examination is not precluded by this section if examination is the appropriate test for the attribute being considered. Therefore, this section is modified in accordance with the respondent's suggestion.

검사가 고려 대상 특성 항목에 적절한 시험 방법이라면, 이 섹션은 검사를 배제하지 않는다. 그러므로 위 의견에 따라 이 섹션을 수정했다.

**부적합 원료, 의약품 용기, 마개 (REJECTED COMPONENTS, DRUG PRODUCT
CONTAINERS AND CLOSURES)**

253. One comment recommended that in 211.89 the words "lots of" be inserted between the words "rejected" and "components."

211.89에서 "부적합"과 "원료" 사이에 "로트"를 추가하자는 의견이 있었다.

The Commissioner rejects this recommendation since the requirement applies to all rejected components, drug product containers, and closures whether they be lots, batches, portions of lots or batches, or otherwise identified.

이 기준은 로트, 배치, 로트 또는 배치의 일부 등에 상관 없이, 부적합된 모든 원료, 의약품 용기, 마개에 적용되므로 이 의견을 수용하지 않았다.

254. Several comments suggested that this section be expanded to deal with the subsequent disposition of rejected materials.

부적합 물품의 이후 처리에 관한 사항까지 이 섹션을 확장시켜야 한다는 의견도 다수 있었다.

The Commissioner notes that the criteria for reprocessing rejected materials are adequately covered in other sections of this part. It is not necessary to deal with other methods of disposition because they are varied, are within the manufacturer's discretion, and may include destruction, return to the supplier, or use in other products where specifications are met. The Commissioner believes the major concerns of FDA are that rejected materials are not inadvertently used in a product for which they are not acceptable and that any such materials that are reprocessed and found suitable for reuse meet specifications, standards, and characteristics for the intended use.

부적합 물품의 재가공 기준을 이 파트의 다른 섹션에서 적절하게 다루고 있다. 처리 방법은 다양하며 제조업체가 판단할 부분이고, 폐기, 공급업체 반환, 또는 규격에 맞는 다른 용도로 사용 등이 가능하므로, 다른 처리 방법을 다룰 필요는 없다고 본다. FDA가 중요하게 생각하는 것은, 부적합 물품이 적합하지 않은 제품 제조에 사용되지 않도록 하며 재가공을 거쳐 재사용에 적합한 것으로 밝혀진 물품도 목적 용도에 맞는 특성, 표준, 규격에 부합해야 한다는 점이다.

의약품 용기와 마개 (DRUG PRODUCT CONTAINERS AND CLOSURES)

255. A number of comments asked about the meaning of the word "container" in 211.94(a). For example, respondents inquired about the applicability of the proposed requirements to shipping cartons and containers for holding of in-process materials.

211.94(a)에 제시된 "용기"의 의미를 질문한 의견이 다수 있었다. 예를 들어 공정 물품 보관을 위한 컨테이너와 운송 카톤에도 이 기준이 적용되는지 질문했다.

As recognized by the majority of comments received about this paragraph, the section heading introduces requirements regarding drug product containers and closures. The Commissioner finds that minor editorial changes in the text will clarify that this section is intended to apply to drug product containers. Requirements elsewhere in the regulations deal with appropriate handling of components and in-process materials.

이 절과 관련하여 접수된 대다수 의견이 인정하고 있듯이, 이 섹션의 제목 자체가 의약품 용기 및 마개에 관한 기준임을 보여 준다. 본문의 문구를 약간만 수정하면 이 섹션이 의약품 용기에 적용된다는 점이 명확해질 것이다. 이 규정의 다른 곳에 제시된 기준은 원료와 공정 물품의 적절한 취급에 관한 것이다.

256. Several comments on 211.94(a) involved testing requirements for container and closure systems. One comment recommended that specific testing requirements be included in this section. Another comment said that once the suitability of a container-closure system had been established, it should not be necessary to test each lot in minute detail.

211.94(a)의 용기 및 마개 시스템 시험 기준에 관한 의견이 다수 접수되었다. 이 섹션에 특정 시험 기준을 포함시켜야 한다는 의견이 한 건 있었다. 또한 용기 마개 시스템의 적합성이 확립된 다음에는, 각 로트를 세세하게 시험할 필요는 없도록 해야 한다는 의견도 있었다.

The Commissioner finds that specific detailed requirements for testing of the container-closure system are not necessary for this section. Usually, manufacturers already have the benefit of experience with containers fabricated from materials with well-known properties. Further, the requirement of 211.166, particularly paragraphs (a)(4) and (b), will provide substantial information relative to the suitability of a container-closure system. Where the manufacturer does not have adequate information regarding the container-closure system, the

responsibility is on such manufacturer to establish the suitability of the container-closure system for its drug product. The final CGMP regulations do not specify detailed testing of each and every lot of containers. Manufacturers are responsible for the extent and manner of sampling and testing of drug product containers and closures. Adequate sampling and testing of containers will depend on a number of factors. The duty of the manufacturer is to assure that the container-closure system meets appropriate specifications that have been established for a particular packaged drug product.

용기-마개 시스템의 시험에 대한 특이적이고 구체적인 기준을 이 섹션에 포함시킬 필요는 없다고 본다. 일반적으로 제조업체는 특징이 이미 잘 알려진 재질로 만든 용기의 사용 경험이 있다. 또한 211.166, 특히 (a)(4) 및 (b)의 기준은 용기-마개 시스템의 적합성에 대한 실질적인 정보를 제시한다. 제조업체가 용기-마개 시스템과 관련하여 적절한 정보를 구비하고 있지 않다면, 의약품에 대한 용기-마개 시스템의 적합성을 확립할 책임은 제조업체에게 있다. 최종 CGMP 규정에서는 각각의 모든 용기 로트에 대한 구체적인 시험을 지정하고 있지 않다. 제조업체는 의약품 용기 및 마개의 검체 채취와 시험 정도 및 방식을 책임진다. 용기의 적절한 검체 채취 및 시험은 여러 요소에 따라 달라진다. 제조업체의 의무는, 특정 포장 의약품에 대해 확립된 적정 규격을 용기 마개 시스템이 충족시키도록 하는데 있다.

257. One comment suggested that 211.94(a) also specify that the container-closure system "be clean."

211.94(a)에 용기-마개 시스템이 "깨끗해야" 함을 명시하자는 의견이 있었다.

Revisions in 211.94(c) clearly provide for the use of clean containers and closures.

211.94(c)를 수정하여 깨끗한 용기와 마개를 사용하도록 명확히 했다.

258. All of the numerous comments on 211.94(b) requested that the requirement that container-closure systems "provide adequate protection" be modified to the limits of "normal" storage and use of the product or to limits of use and storage set forth on the label.

211.94(b)와 관련한 모든 의견이, 용기 마개 시스템은 "적절하게 보호할 수 있어야 한다"는 기준을, 제품의 "정상적인" 보관 및 사용 조건이나 라벨에 명시된 사용 및 보관 조건으로 한정하는 식으로 수정해야 한다고 요청했다.

The Commissioner agrees that the proposed regulation requires a level of protection that may not be possible to achieve in unforeseen circumstances.

Therefore, the final regulations are revised to include the concept of foreseeable conditions. The Commissioner believes, however, that the acceptability of container-closure systems under a relatively narrow range of conditions that might be considered "normal" is not sufficient. It is reasonable for manufacturers to consider conditions that can be expected to occur occasionally; for example, extreme temperature variations that may be encountered during winter and summer months for drug products that are in transit can be reasonably foreseen by manufacturers and should be taken into account when considering the suitability of container-closure systems.

예상치 못한 상황에서는 달성하지 못할 수 있는 수준의 보호를 규정안이 요구하고 있다는 점에 동의한다. 그러므로 최종 규정은 예상 가능한 조건이라는 개념을 포함시켜 수정했다. 하지만 "정상적"이라 생각될 수 있는, 상대적으로 좁은 범위의 조건에서 용기 마개 시스템의 적합성만으로는 충분하지 않다고 생각한다. 발생할 가능성이 있다고 예상되는 조건들을 고려하는 것이 합리적이다. 예를 들어 여름과 겨울에 의약품을 운반하는 과정에서 발생할 수 있는 극단적인 온도 변화는 합리적으로 예상 가능한 것이며, 그러므로 용기 마개 시스템의 적합성을 검토할 때 이 부분을 고려해야 한다.

259. About 50 comments were received concerning 211.94(c). Most suggested modification of the requirement that containers and closure systems always be cleaned before usage. Many indicated that although it was the drug manufacturer's responsibility to see that these items are clean, manufacturers may not always have to perform a separate cleaning operation. Examples of items which may not always need cleaning were cited, such as: caps, liners, blisters, neutralizers, and films.

211.94(c)와 관련하여 약 50건의 의견이 접수되었다. 대다수는 용기 및 마개 시스템이 사용 전에 항상 깨끗해야 한다는 기준의 수정을 요청했다. 이들 물품이 깨끗해야 한다는 것은 의약품 제조업체의 책임이긴 하지만, 제조업체가 별도의 세척 작업을 항상 해야 하는 것은 아닐 수도 있다고 설명했다. 세척이 항상 필요한 것은 아닌 물품의 예로 캡, 라이너, 블리스터, 뉴트랄라이저, 필름을 거론했다.

In proposing this requirement, the Commissioner intended that containers and closures be clean before use. In some instances this will require the manufacturer to perform separate, and sometimes extensive, cleaning cycles. In other instances it may not be necessary for the manufacturer to undertake a specific cleaning operation. In any event, containers should not be released by the quality control unit, as specified in 211.84(a), until procedures, standards, or specifications,

established under 211.94(d) have been met. To clarify the intent of this section the word "cleaned" is changed to "clean."

이 기준을 정할 때 의도했던 것은, 용기와 마개가 사용 전에 깨끗해야 한다는 점이다. 그러므로 제조업체가 별도로 세척하거나 때로는 대규모 세척 작업을 해야 할 수도 있다. 아니면 제조업체가 특정 세척 작업을 할 필요가 없는 경우도 있다. 어떤 경우이건 211.94(d)에 의거하여 확립된 절차, 표준 또는 규격에 부합할 때까지는, 211.84(a)에 규정된 바와 같이, QCU가 용기의 사용을 승인해서는 안 된다. 이 섹션의 의도를 명확히 하기 위하여, "세척하다"를 "깨끗한"으로 변경했다.

260. The majority of the comments regarding 211.94(c) were directed at the requirement, currently in effect, that containers and closures be cleansed with water that has been filtered through a nonfiber-releasing filter of specified pore size. Comments strongly objected to this requirement for a number of reasons. A few read the paragraph as requiring that containers be recleansed with water, whether or not a cleaning cycle is necessary; several respondents noted that solvents other than water are used for cleansing; others objected to the pore size requirements because of high volume demands of cleaning cycles. In addition, arguments were presented that by requiring filtration of cleaning water for injectable containers, new problems of microbial and pyrogen contamination are possible.

211.94(c)와 관련된 대다수 의견은, 현재 시행하고 있는 기준인 "용기와 마개를 지정 공극의 섬유 비방출 필터를 통해 여과한 용수로 세척해야 한다"에 관한 것이었다. 여러 가지 이유에서 이 기준을 강력하게 반대했다. 우선 세척 사이클이 필요하건 필요 없건, 용기를 물로 다시 세척해야 한다는 것으로 이 구절을 해석했다. 또한 물 이외의 다른 용매를 세척에 사용한다는 점을 지적한 의견이 있었다. 이외에도 세척 사이클은 다량의 물이 필요하기 때문에 공극 크기를 지정하는 것에 반대한 의견도 있었다. 이외에도 주사제 용기의 세척수를 여과하도록 요구함으로써, 미생물 오염 및 발열성물질 오염이라는 새로운 문제가 나타날 수 있다는 주장도 있었다.

In particular, the United States Pharmacopeia submitted comments by the Subcommittee on Particulate and Chemical Contamination, National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals (NCCLVP), whose committee membership includes representatives from major health care organizations, industry, and government. The NCCLVP expressed concern that the requirement for filtered cleaning water presents disadvantages and potential hazards that far outweigh the benefits. The specific reasons for their concern are as follows:

특히 USP는 주요 보건 의료 단체, 업계, 정부 기관 대표자로 구성된, NCCLVP(National

Coordinating Committee on Large Volume Parenterals)의 "미립자 및 화학물질 오염 소위원회"를 통해 의견을 제출했다. NCCLVP는 세척수 여과 기준은 효과보다 단점과 위험성이 더 크다고 우려를 표시했다. 이들이 우려를 보인 이유를 정리하면 다음과 같다.

1. Water lines for transferring cleaning water for injectable containers are designed, constructed, and maintained to deliver large quantities of high quality water under high pressures. In order to maintain the integrity of these lines and the quality of the water, disruptions must be minimized. The need to routinely install, test, and replace bacteria-retentive filters of the type required will undoubtedly compromise the integrity designed into these lines. Furthermore, the pressure drop resulting from the inclusion of such filters will jeopardize the quality of the wash.

주사제 용기 세척을 위한 세척수 운반 라인은, 고압 상태에서 다량의 고품질 용수를 전달할 수 있게 설계/제작/유지관리된다. 이 라인의 완전성과 용수의 품질을 유지하기 위해서는 간섭 부분이 최소화되어야 한다. 여기서 요구하는 종류의 제균성 필터를 정기적으로 설치, 시험, 교체하려면, 이 라인의 완전성이 훼손될 것은 분명하다. 또한 그러한 필터의 설치로 인한 압력 강하는 세척 품질을 떨어뜨릴 수 있다.

2. Cleansing and rinsing procedures require copious volumes of water. Even with water containing low levels of microorganisms and particulates, significant accumulation of such contamination can occur on the filter surface. Proliferation of bacteria on the intact filter can lead to the generation of pyrogens or the growth of certain bacteria through the filter pores if a 0.45-micron filter is used. Since high flow rates and pressures are required, the chance for mechanical failure and breakage of the filter is increased, thereby increasing the risk for the passage of a bolus of bacteria.

세척 및 린스 절차는 상당한 양의 물을 필요로 한다. 미생물 및 미립자 수준이 낮은 물이라도, 필터 표면에 그런 오염이 상당히 축적될 수 있다. 손상되지 않은 필터 표면에 세균이 증식하면, 발열성물질이 발생하거나 0.45 마이크론 필터를 사용하는 경우에는 필터 구멍을 통해 일부 박테리아가 증식할 수도 있다. 빠른 유속과 높은 압력이 요구되므로, 기계적 파열 및 필터 파손 가능성도 증가하며, 그에 따라 세균 덩어리가 통과할 리스크도 커진다.

3. Because of the microbial jeopardy described above, these filters will require scrupulous maintenance. Such efforts will result in significant penalties to the process in both material and labor costs.

위에서 설명한 미생물 위험 때문에, 필터의 치밀한 유지관리가 요구된다. 그에 따라 물품

비용과 인건비 모두 증가하여 공정 운영에 막대한 불이익이 발생할 수 있다.

It is the opinion of the Subcommittee on Particulate and Chemical Contaminants that if a fiber-releasing filter is not employed in the process and a final rinse is performed with high-quality, microbiologically controlled water, it would appear to be unreasonable to introduce the disadvantages described above.

섬유 방출성 필터를 사용하지 않고 고품질의 미생물 관리 용수로 마지막 린스를 하는 방법도 있는데, 위에서 설명한 바와 같은 문제가 있는 기준을 요구하는 것은 비합리적으로 보인다고 "미립자 및 화학물질 오염 소위원회"는 주장했다.

The final regulation regarding asbestos particles in drugs for parenteral injection was published in the FEDERAL REGISTER of March 14, 1975 (40 FR 11865). At that time the Commissioner had concluded that it was prudent to require that containers and closures for human injectable drugs be cleansed with water that has been filtered through a nonfiber-releasing filter of a specified pore size. In view of comments received, the Commissioner is concerned that the requirement for filtered cleaning water may introduce new problems that outweigh risks of potential asbestos particle contamination from the container cleaning operations. The Commissioner notes that he raised a similar issue in the preamble to the CGMP regulations for large volume parenterals, published in the FEDERAL REGISTER of June 1, 1976 (41 FR 22202).

주사제 의약품 중의 석면 입자와 관련된 최종 규정을 1975년 3월 14일자 연방관보(40 FR 11865)로 공표했다. 당시 사람 주사제 의약품용 용기와 마개를 지정 공극의 섬유 비방출성 필터로 여과한 물로 세척하는 것이 바람직하다는 결론을 내렸다. 위의 의견을 검토한 결과, 세척수 여과 기준은 용기 세척 작업에 의한 석면 입자 오염 리스크보다 더 크고 새로운 문제를 유발할 수 있다고 생각된다. 1976년 6월 1일자 연방관보(41 FR 22202)로 공표한 LVP CGMP 규정 전문에서도 이와 유사한 문제를 제기했었다.

Because of the comments received the Commissioner finds that there is substantial good reason to suspend, at least temporarily, the requirement that injectable containers and closures be cleansed with filtered water to remove fibers. The Commissioner wishes, however, to serve notice that the issue of fiber removal from parenteral drugs, including where such fibers may be introduced through the cleaning cycle of containers, continues to be an important problem under review by FDA. Until FDA has additional information on the fiber content of cleaning water and the significance of such fibers, however, the final regulations are revised to

delete the requirement for filtered cleansing water. But this action in no way affects the agency's position on fiber-releasing filters in the manufacture of injectable drug products for human use (see 211.72).

접수된 의견을 검토한 결과, 섬유 제거를 위해 여과한 용수로 주사제 용기와 마개를 세척해야 한다는 기준을 적어도 일시적이거나 중단할 이유가 충분히 있다고 생각되었다. 하지만 용기 세척 사이클을 통해 섬유질이 도입될 수 있는 경우를 포함하여, 주사제로부터 섬유질을 제거하는 문제는 여전히 FDA가 검토하고 있는 중요한 부분임을 강조하고자 한다. 그러나 세척수의 섬유 함량과 그 섬유의 의미에 대한 추가 정보가 확보될 때까지, 최종 규정에서 여과 세척수 사용 기준을 삭제했다. 하지만 이러한 조치가 사람용 주사제 의약품 제조 시의 섬유 방출 필터 사용에 관한 FDA의 입장(211.72 참조)에는 전혀 영향을 미치지 않는다.

261. Almost all the comments on 211.94(e) said it was a restatement of the other parts of this section and therefore should be eliminated. One comment said the phrase "the holding of" was redundant since, by definition, containers are used "for the holding" of a product.

211.94(e)와 관련한 거의 모든 의견은, 이 섹션의 다른 부분에 제시된 것의 반복이므로 삭제해야 한다고 주장했다. "~의 보관"은 용기가 제품의 "보관을 위해" 사용된다는 의미를 포함하고 있으므로, 중복된다는 의견도 있었다.

The Commissioner finds that the requirement of the proposed paragraph is not necessary in this section because a similar requirement appears in 211.165(g). Therefore, he is deleting the proposed paragraph (e) from this section.

유사한 기준이 211.165(g)에도 있기 때문에 규정안의 기준이 이 섹션에 있을 필요가 없다고 생각되었다. 그러므로 이 부분을 삭제했다.

문서 관리(DOCUMENTATION OF CONTROLS)

262. A number of comments suggested that 211.96 be deleted on the grounds that it duplicates provisions of 211.84.

211.96은 211.84와 중복되므로 삭제해야 한다는 의견이 많았다.

The Commissioner agrees that both sections deal with documentation of the receipt, testing, or examination and disposition of components, drug product containers, and closures. Therefore, 211.96 is deleted.

두 섹션 모두가 원료, 의약품 용기, 마개의 인수, 시험, 또는 검사 및 처리에 관한 문서화를

다루고 있다는 점에 동의한다. 그러므로 211.96을 삭제한다.

gmpeye