

<p>Title 21-Food and Drugs</p> <p>CHAPTER I-FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE</p> <p>SUBCHAPTER C-DRUGS: GENERAL</p> <p>[Docket No. 75N-0339]</p> <p>HUMAN AND VETERINARY DRUGS</p> <p>Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding</p> <p>AGENCY: Food and Drug Administration.</p> <p>ACTION: Final rule.</p> <p>SUMMARY: This document amends the FDA regulations that set forth current good manufacturing practice (CGMP) for human and veterinary drug products. The amendments update present regulations in light of current technology for drug manufacturing and delineate requirements more specifically than do the present regulations. Although some of the provisions in these amendments represent requirements not specifically included in the existing CGMP regulations, in many instances the revisions are practices that have been considered implicit in the regulations or are at least considered by most manufacturers to be desirable requirements for their own operations.</p>	<p><u>Russian translation</u></p> <p>Раздел 21 – Продукты питания и лекарства</p> <p>ГЛАВА I – ОТДЕЛ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПРОСВЕЩЕНИЯ И СОЦИАЛЬНЫХ УСЛУГ АДМИНИСТРАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ПРОДУКТАМИ ПИТАНИЯ И ЛЕКАРСТВАМИ США (FDA)</p> <p>ПОДГЛАВА С, ЛЕКАРСТВА. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ [Reg. № 75N-0339]</p> <p>ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ</p> <p>Действующая надлежащая производственная практика (CGMP) в изготовлении, переработке, упаковке лекарств или обращении с ними</p> <p>ОРГАН ГОСУДАРСТВЕННОГО НАДЗОРА: Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA)</p> <p>ДЕЙСТВИЕ: окончательное решение</p> <p>РЕФЕРАТ: Настоящим документом вносятся поправки в нормативно-юридические документы FDA, устанавливающие действующую надлежащую производственную практику (CGMP) для лекарственной продукции для людей и животных. Данные поправки корректируют действующие нормативные положения в связи с использованием современных технических средств по производству лекарственной продукции и вводят более детальное определение требований по сравнению с существующими нормами. Несмотря на то, что некоторые положения настоящих поправок содержат такие требования, которые не были включены в состав действующих нормативных положений CGMP, во многих случаях эти изменения предполагают внесение изменений в практику, применение которой подразумевается в действующих</p>
--	---

<p>Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, a drug is deemed to be adulterated unless the methods used in its manufacture, processing, packing, and holding, and the facilities and controls used therefore, conform to current good manufacturing practice so that the drug meets the safety requirements of the act and has the identity and strength and meets the quality and purity characteristics that it is represented to have. The regulations are being updated and made more explicit, and therefore less subject to varying interpretations, to assure that all members of the drug industry are made aware of the level of performance expected of them to be in compliance with the act.</p> <p>EFFECTIVE DATE: March 28, 1979. FOR FURTHER INFORMATION CONTACT: Clifford G. Broker (HFD-323) (301-443-5307). or Robert J. Rice, Jr., (HFD-30) (301-443-5220), Bureau of Drugs, Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare, 5600 Fishers Lane, Rockville, Md. 20857.</p> <p>SUPPLEMENTARY INFORMATION: In the FEDERAL REGISTER of February 13, 1976 (41 FR 6878) and</p>	<p>нормативных положениях или которые, по крайней мере, большинство производителей рассматривают в качестве желательных требований в своем собственном производственном процессе.</p> <p>В соответствии с Федеральным законом США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств любой медицинский препарат считается пригодным к применению лишь в том случае, если методы его изготовления, обработки, упаковки, и обращения с ним, а также технические средства и средства контроля, применяемые в рамках указанных процессов, соответствуют действующим положениям о надлежащей производственной практике, а сам медицинский препарат, таким образом, удовлетворяет положениям данного закона о безопасности медикаментов, а также соответствует своему названию и указанной силе действия и удовлетворяет указанному уровню качества и чистоты.. Корректировка и уточнение настоящих нормативных положений и, следовательно, их редактирование в целях снижения вероятности расхождений в их толковании, предпринимаются с той целью, чтобы все предприятия фармацевтической промышленности были осведомлены о предъявляемых в рамках настоящего закона требованиях к показателям их работы.</p> <p>ДАТА ВСТУПЛЕНИЯ В СИЛУ: 28 марта 1979 г. ЛИЦА ДЛЯ КОНТАКТОВ НА ПРЕДМЕТ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ: Клиффорд Дж. Брокер (Clifford G. Broker) (HFD-323) (301-443-5307) или Роберт Дж. Райс мл. (Robert J. Rice Jr.) (HFD-30) (301-443-5220), Бюро Отдела здравоохранения, просвещения и социальных услуг Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Bureau of Drugs, Food and Drug Administration, Department of Health, Education and Welfare), 5600 Fishers Lane, Rockville, Md. 20857).</p> <p>ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: В ФЕДЕРАЛЬНОМ РЕГИСТРЕ от 13 февраля 1976 г. (глава 6878 тома 41 Федерального</p>
--	--

<p>February 13, 1976 (41 FR 6878), the Commissioner of Food and Drugs proposed to revise the CGMP regulations, Parts 210 and 211 (21 CFR Parts 210 and 211), issued under section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)), to update them in light of current technology and to adopt more specific requirements to assure the quality of finished drug products. Because of the nature and extent of the proposed revisions, the Commissioner allowed until June 14, 1976, for interested persons to submit comments.</p> <p>The Commissioner received comments from 168 respondents totaling approximately 2,000 pages. These comments represent many interests - individual consumers; nonprofit institutions or associations: health-care departments of hospitals, colleges, and universities; State and foreign healthcare organizations; domestic and foreign drug manufacturers, repackers, and distributors; consultants to the drug industry; drug equipment manufacturers; and numerous trade and professional associations representing manufacturers, repackers, distributors, consulting engineers, and professionals in the health-care system.</p> <p>In general, the comments supported the Commissioner's concern for the availability of uniformly high quality drug products. Consumers, in particular, expressed strong support for the</p>	<p>регистра) Директор Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами (далее – Директор) предложил пересмотреть нормы CGMP в части 210 и 211 (части 210 и 211 тома 21 Свода федеральных правил США), опубликованные в разделе 501(a) (2) (B) Федерального закона США о контроле за качеством продуктов питания, лекарств и косметических средств (глава 351(a)(2)(B) тома 21 Свода законов США), с целью их корректировки в связи с использованием современных технических средств по производству лекарственной продукции и принятия более детальных требований по обеспечению качества готовой медицинской продукции. Учитывая характер и масштабы предлагаемых изменений, Директор назначил крайним сроком, до которого заинтересованные лица могли подавать свои комментарии, 14 июня 1976 г.</p> <p>В адрес комиссии поступили замечания от 168 респондентов общим объемом около 2 тыс. страниц. Среди респондентов были представлены самые различные группы: индивидуальные потребители лекарств; некоммерческие организации и объединения; лечебные отделения больниц, вузов и университетов; организации здравоохранения штатов и зарубежных стран; отечественные и зарубежные фирмы-производители медицинских препаратов; фирмы по расфасовке и оптовой продаже лекарств; фирмы-консультанты фармацевтических предприятий; производители фармацевтического оборудования, а также различные торговые и профессиональные ассоциации фирм-производителей, фирм по расфасовке лекарств, по оптовой торговле, инженеров-консультантов и специалистов системы здравоохранения.</p> <p>В целом авторы замечаний поддержали соображения Директора о необходимости обеспечить в равной степени высокое качество медицинских препаратов. В частности, авторы замечаний с большим одобрением</p>
--	--

<p>proposed revisions, especially the provisions for expiration dating of pharmaceuticals. A majority of drug manufacturers agreed with many of the proposed revisions, but objected to others. A few manufacturers objected to most of the proposal.</p> <p>The Commissioner is pleased to note that where differences existed, many interested persons furnished alternative wording and justification in support of such alternatives. The Commissioner has carefully considered every comment and all suggested alternatives. The final regulation, set forth below, adopts a number of the recommendations submitted. Certain other recommendations, not adopted at this time, may be considered in any future proposed revisions.</p> <p>During the past several years, the FDA has issued a number of FEDERAL REGISTER documents relating to CGMP regulations, specifically Parts 210 and 211. The following summary will help clarify the status of these various documents.</p> <p>1. A proposal on returned and salvaged drug products appeared in the FEDERAL REGISTER of January 16, 1975 (40 FR 2822) and was repropoed as § 211.208 (21 CFR 211.208) in the FEDERAL REGISTER of February 13, 1976 (41 FR 6870). Comments on both proposals were reviewed and considered in preparing the final regulations Set forth in Part 211 below.</p>	<p>отнеслись к предлагаемому пересмотру нормативных положений, в особенности, положений об указании срока годности фармацевтической продукции. Большинство производителей лекарственной продукции согласились со многими из предложенных изменений, однако высказались против некоторых из них. Лишь незначительное число фирм-производителей высказали неодобрение по поводу большинства предложенных изменений.</p> <p>Директор с удовлетворением отмечает, что в спорных случаях многие заинтересованные лица предлагали свои альтернативные формулировки, подкрепленные соответствующей аргументацией в пользу таких изменений. Директор внимательно ознакомился со всеми комментариями и предложенными альтернативными вариантами. Целый ряд предложенных рекомендаций был учтен в приводимом ниже окончательном варианте правил и нормативных положений. Некоторые из рекомендаций, не принятых в настоящем варианте, могут быть рассмотрены в ходе подготовки дальнейших вариантов документа.</p> <p>В течение последних нескольких лет FDA издала ряд документов Федерального регистра, связанных с нормативными положениями CGMP, особенно с нормативными положениями частей 210 и 211. Представление о текущем статусе этих документов самого различного характера можно получить в рамках следующего краткого обзора.</p> <p>1. Предложение о возвращенной и перерабатываемой возвращенной лекарственной продукции было опубликовано в Федеральном регистре 16 января 1975 г. (глава 2822 тома 40 Федерального регистра), а в качестве повторного предложения было внесено в п. 211.208 (глава 211.208 тома 21 свода федеральных правил) Федерального регистра от 13 февраля 1976 г. (п. 6870 главы 211 Федерального регистра). Замечания, поступившие по поводу обоих предложений, были проверены, изучены и учтены при подготовке окончательного варианта нормативных</p>
---	--

<p>2. A proposal on CGMP regulations for human and veterinary drugs appeared in the FEDERAL REGISTER of February 13, 1976 (41 FR 6878). That proposal is the basis for the subject final regulations and included proposed revisions in §§ 201.17, 207.3, 207.20, and Parts 210 and 211, and revocation of § 229.25.</p> <p>3. A final regulation in the FEDERAL REGISTER of April 23, 1978 (41 FR 16932) amended Part 211 (CGMP regulations) by eliminating reference to glass-fiber filters. It, therefore, eliminated the need for further comments on the February 13, 1976, proposal regarding such filters because all references to glass fiber-containing filters would be deleted from the final regulation.</p> <p>4. A proposal on CGMP regulations for large volume parenteral drug products (LVP) for human use was published in the FEDERAL REGISTER of June 1, 1976 (41 FR 22202). The proposal would add a new Part 212. Comments were due by September 29, 1976 and are under review.</p> <p>5. A request for comments and information regarding small volume parenteral drug products (SVP) was published in the FEDERAL REGISTER of June 1, 1976 (41 FR 222193, and the time for submitting comments was</p>	<p>положений, изложенных ниже в части 211.</p> <p>2. Предложение о нормативных положениях CGMP, в отношении лекарственных препаратов для лечения людей и животных было опубликовано в Федеральном регистре 13 февраля 1976 г. (глава 6878 тома 41 Федерального регистра). Это предложение легло в основу окончательной редакции этих нормативных положений; оно включает предложенные изменения пп. 201.17, 207.3 и 207.20, частей 210 и 211, а также отмену п. 229.25.</p> <p>3. Окончательная редакция нормативных положений, опубликованная в Федеральном регистре 13 февраля 1976 г. (глава 16932 тома 41 Федерального регистра), вносит дополнения в часть 211 (нормативных положений CGMP), отменив ссылку на оптоволоконные фильтры. Тем самым была снята необходимость в дальнейших замечаниях по поводу предложения от 13 февраля 1976 г. в отношении таких фильтров в связи с тем, что все ссылки на фильтры, содержащие оптическое волокно, должны были быть исключены из окончательного варианта нормативных положений.</p> <p>4. Предложение по нормам CGMP относительно больших объемов продукции парентеральной лекарственной продукции (LVP) для лечения людей было опубликовано в Федеральном регистре 1 июня 1976 г. (глава 22202 тома 41 Федерального регистра). В соответствии с этим предложением текст норм надлежало дополнить новой частью 212. Крайний срок для подачи замечаний по этому предложению установлен 29 сентября 1976 г; в настоящее время поступившие замечания находятся в стадии рассмотрения.</p> <p>5. Запрос на представление замечаний и информации в отношении небольших объемов лекарственной продукции (SVP) был опубликован в Федеральном регистре 1 июня 1976 г. (глава 222193 тома 41 Федерального регистра), а срок для представления замечаний был</p>
---	--

extended to October 29, 1976 by notice in the FEDERAL REGISTER of September 10, 1976 (41 FR 38540). Comments are being reviewed, and a specific proposal may be published in the future.

The comments and recommendations regarding the January 16, 1975 and February 13, 1976 proposals, the April 23, 1976 amendment to the latter proposal, and the Commissioner's conclusions concerning them are set out below.

TABLE OF CONTENTS FOR PREAMBLE

- I. General Comments (paragraphs 1 to 12).
- II. Terminology and Language in these Regulations (paragraphs 13 to 18).
- III. Amendments Regarding Placement of Expiration Date on Drug Product Labels (paragraphs 19 to 27).
- IV. Amendments Regarding Drug Listing and Establishment Registration Requirements for Drug Product Salvaging Operations (paragraphs 28 to 32).
- V. Legal Status of CGMP Regulations (paragraphs 33 to 41).
- VI. Applicability of CGMP Regulations; Exemptions (paragraphs 42 to 49).
- VII. Definitions (paragraphs 50 to 88).
- VIII. Organization and Personnel (paragraphs 89 to 126).
- IX. Buildings and Facilities (paragraphs 127 to 164).
- X. Equipment (paragraphs 165 to 198).
- XI. Control of Components and Drug Product Containers and Closures (paragraphs 199 to 262).
- XII. Production and Process Controls (paragraphs 263 to 310).
- XIII. Packaging and Labeling Control (paragraphs 311 to 373).
- XIV. Holding and Distribution (paragraphs 374 to 379).
- XV. Laboratory Controls (paragraphs 380 to 422).
- XVI. Records and Reports (paragraphs 423 to 500).
- XVII. Returned and Salvaged Drug Products (paragraphs 501 to 517).
- XVIII. CGMP for Certain Other Drug Products (paragraph 518).

1. GENERAL COMMENTS

1. Many comments were received regarding the need for the proposed changes in the CGMP regulations. A number of comments from individual

продлен до 29 октября 1976 г. объявлением, опубликованным в Федеральном регистре 10 сентября 1976 г (глава 38540 тома 41 Федерального регистра). В настоящее время эти замечания находятся на стадии рассмотрения, а конкретное предложение может быть опубликовано в будущем.

Замечания и рекомендации в отношении предложений от 16 января 1975 г. и 13 февраля 1976 г., дополнений к последнему предложению от 23 апреля 1976 г., а также заключение Директора по их поводу приводятся ниже.

ОГЛАВЛЕНИЕ К ПРЕДИСЛОВИЮ

- I. Общие замечания (пункты 1-12).
- II. Термины и формулировки настоящих нормативных положений (пункты 13-18).
- III. Дополнения в отношении указания даты срока годности лекарственной продукции на этикетках (пункты 19-27).
- IV. Дополнения в отношении перечня лекарств и установления регистрационных требований по поводу процесса переработки возвращенной лекарственной продукции (пункты 28-32).
- V. Юридический статус нормативных положений CGMP (пункты 33-41).
- VI. Область применимости нормативных положений CGMP (пункты 42-49).
- VII. Определения (пункты 50-88).
- VIII. Организационная структура и персонал (пункты 89-126).
- IX. Здания и помещения (пункты 127-164).
- X. Оборудование (пункты 165-198).
- XI. Контроль качества компонентов, а также емкостей и крышек емкостей для лекарственной продукции (пункты 199-262).
- XII. Система контроля за производством и технологическими процессами (пункты 263-310).
- XIII. Контроль за упаковкой и маркировкой (пункты 311-373).
- XIV. Хранение и распространение лекарств (пункты 374-379).
- XV. Методы лабораторного контроля (пункты 380-422).
- XVI. Учетная документация и отчетность (пункты 423-500).
- XVII. Возвращенная и перерабатываемая возвращенная лекарственная продукция (пункты 501-517).
- XVIII. Нормативные положения CGMP для некоторой прочей лекарственной продукции (пункт 518).

1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

1. Многие из полученных замечаний касались предложенных изменений в нормативных положениях CGMP. В ряде замечаний от индивидуальных потребителей лекарственных средств,

<p>consumers, a State consumer services organization, and a national association of health-care professionals strongly favored new or revised regulations that would improve the level of assurance that marketed drug products meet high quality standards. Many other comments, particularly from manufacturers and trade associations, generally supported the desirability of CGMP regulations, but objected to specific provisions of the proposal and questioned whether a favorable cost-benefit ratio justified implementing some of the proposed provisions. But some manufacturers, particularly smaller firms, objected to the proposed changes, maintaining that drug quality would not be improved by the proposed changes and that the costs outweigh any benefits.</p>	<p>одной организации потребительских услуг штата, а также национальной ассоциации специалистов в области медицины высказывалась горячая поддержка новых или измененных нормативных положений, направленных на повышение гарантий того, что поступающая в продажу лекарственная продукция отвечает высоким стандартам качества. Многие другие замечания, особенно со стороны фирм производителей и торговых ассоциаций, высказывались в пользу желательности нормативных положений CGMP в целом, однако содержали возражения против конкретных предложенных положений и выражали сомнение в том, является ли благоприятное соотношение издержек и прибыли достаточным основанием для применения некоторых из предложенных положений. Вместе с тем некоторые, особенно небольшие фирмы производители, высказывали возражения против предложенных изменений; по их мнению, предложенные изменения не способствуют повышению качества лекарственной продукции, а связанные с ними издержки перекрывают любые возможные преимущества.</p>
<p>The need and rationale for an overall revision and for specific changes in the CGMP regulations are discussed at length in the preamble to the February 13, 1976 proposal. Briefly summarizing this discussion, the technological advances and the general upgrading of drug quality assurance by most manufacturers since the CGMP regulations were promulgated in 1983 and last updated in 1971 mean that the “current good manufacturing practice” reflected in the existing regulations are no longer “current” in many respects and are not suited to current manufacturing techniques. In addition, many requirements prompted questions about interpretation, vagueness, and omissions. The proposal was intended to solve many of these problems. Interested persons were urged to review the proposal carefully, to identify any areas that might require clarification or modification, and to submit reasoned comments with</p>	<p>Подробный анализ и обоснование необходимости полного пересмотра нормативных положений CGMP и конкретных изменений в них приводится в предисловии к предложению от 13 февраля 1976 г. Вкратце суть этого анализа состоит в том, что с момента последнего внесения изменений в нормативные положения CGMP в 1971 г. и их публикации в 1983 г. технический прогресс и общее повышение уровня системы гарантии качества у большинства фирм производителей лекарственной продукции шагнули так далеко, что в том виде, в каком она отражена в существующих нормативных положениях, «действующая надлежащая производственная практика» во многих отношениях уже давно не «действующая» и не соответствует используемым в настоящее время методам производства. Кроме того, многие требования вызвали вопросы по поводу их толкования, нечеткости и упущений. Цель предложенных изменений состояла в преодолении многих из этих проблем. Разработчики обратились к заинтересованным лицам с</p>

suggested alternative language. The period provided for public comment was 120 days instead of the usual 60 days because of the length of the proposal; the novel, controversial, or complex nature of some of the proposed provisions; and the desire to give affected persons ample time for review and preparation of extensive comments.

Having reviewed the preamble of the February 13, 1978, proposal and the extensive comments, the Commissioner is satisfied that an updating of the CGMP regulations is necessary and desirable. Therefore, most of the February 13, 1976, proposal has been adopted, but with numerous textual changes, many of which are based upon alternative language suggested in the comments. In evaluating each comment, the Commissioner considered whether drug product quality would be assured, compromised, or unaffected by the adoption or deletion of a regulation, as well as whether it reflected a current practice in the industry and its benefits appeared to outweigh its costs. The Commissioner is promulgating those regulations embodying contemporary practices that will maintain or improve the quality of pharmaceuticals without imposing unreasonable or excessive costs or other burdens on manufacturers. Modifications were adopted, or decisions were made not to finalize particular aspects of the proposal, in order to add flexibility for manufacturers, to relieve or eliminate unjustified cost burdens, or to clarify the requirements, without adversely affecting the best interests of the consumer.

просьбой внимательно изучить предложенные изменения, определить все моменты, которые нуждаются в более ясном изложении или доработке, и направить обоснованные замечания с предложениями альтернативных формулировок. В связи с большим объемом предложений, новизны, дискуссионности или сложности некоторых предлагаемых положений, а также исходя из желания предоставить заинтересованным лицам достаточный отрезок времени на изучение предложений и подготовку обстоятельных замечаний, срок для приема замечаний от общественности был продлен с обычных 60 до 120 дней.

После изучения предисловия от 13 февраля 1978 г., текста предложения и обширных замечаний к нему, Директор пришел к убеждению о необходимости и желательности внесения изменений в нормативные положения СГМР. В результате была принята большая часть предложения от 13 февраля 1976 г. с многочисленными поправками к тексту, многие из которых включают альтернативные формулировки, предложенные в замечаниях. При оценке каждого замечания Директор исходил из того, улучшит или ухудшит утверждение или отмена того или иного положения степень гарантии качества лекарственных средств (или не повлияет на нее вообще), а также насколько оно отражает действующую практику в отрасли и перевешивают ли ожидаемые от него преимущества уровень издержек. Директор поддерживает такие нормативные положения, которые отражают современную практику производства, сохраняют уровень качества фармацевтической продукции или повышают его и не требуют от производителей необоснованных или чрезмерных издержек или иных неоправданных затрат. Изменения и решения принимались таким образом, чтобы те или иные аспекты нормативных положений не были закреплены в окончательной форме, а оставляли возможность маневра для производителей, которые могли бы снижать или устранять неоправданное бремя издержек или делать требования более ясными, не нарушая при этом интересов потребителей.

<p>The agency has completed a detailed cost analysis based on information submitted by interested persons who commented on the economic impact assessment of the proposal. This issue is discussed in a revised economic impact assessment available at the office of the Hearing Clerk, Food and Drug Administration. For the reasons set forth in the agency's economic impact assessment, it is believed that this final regulation will not cause major economic impact, as defined by Executive Order 11821 (as amended by Executive Order 11949), and OMB Circular A-107.</p> <p>2. A number of comments said the proposed CGMP regulations would impose rigid and inflexible standards that would curtail progress and discourage technological innovations. Others said the proposed regulations were so detailed that sound judgment by the manufacturers and by inspecting FDA investigators could not be used.</p> <p>The Commissioner is keenly aware that the general CGMP regulations must apply to a wide variety of drug products. Therefore, the CGMP regulations in Part 211 are intended to be general enough to be suitable for essentially all drug products, flexible enough to allow the use of sound judgment and permit innovation, and explicit enough to provide a clear understanding of what is required. The agency has received numerous inquiries requesting clarification of certain provisions, and it sought to remove ambiguities by this revision. In finalizing these revisions, the Commissioner</p>	<p>Опираясь на информацию, полученную от заинтересованных лиц, которые прислали свои замечания по поводу проведенной ими оценки экономического эффекта от данного предложения, FDA провела полный и подробный технико-экономический расчет. Материалы по обсуждению этого вопроса содержатся в пересмотренной оценке экономических последствий, которую можно найти в офисе секретаря комиссии Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами. По причинам, изложенным в оценке экономических последствий, выполненной FDA, считается, что настоящая окончательная редакция нормативных положений не вызовет серьезных экономических последствий, как указано в Приказе Президента 11821 (с дополнениями, принятыми в Приказе Президента 11949) и в циркулярном письме Административно-бюджетного управления США А-107.</p> <p>2. В ряде замечаний содержались утверждения, что предложенные нормативные положения CGMP приведут к установлению жестких, негибких норм, которые станут тормозом на пути прогресса и препятствием для развития технических инноваций. По мнению других авторов замечаний, предложенные нормативные положения настолько детальны, что не оставляют места для принятия обоснованных самостоятельных решений ни со стороны производителей, ни со стороны инспекторов FDA.</p> <p>У Директора есть ясное понимание того, что общие нормативные положения CGMP должны быть применимы к самому широкому спектру лекарственных продуктов. В связи с этим положения части 211 составлены таким образом, чтобы они были достаточно общими и могли охватывать практически все виды лекарственной продукции, достаточно гибкими, чтобы обеспечить возможность принятия обоснованных самостоятельных решений и способствовать развитию инноваций, и достаточно четкими, чтобы давать ясное представление о сути</p>
---	---

<p>has considered past experience, the purposes of the CGMP regulations, the need to balance specificity and clarity with flexibility in attaining these purposes, and the comments received in response to the proposal. A number of changes have been made in these final regulations to reflect the broad applicability of, to allow flexibility in, and to encourage innovation within the CGMP regulations. The agency does intend to issue more specific CGMP regulations for unique classes of products as one means of clarifying these regulations. The Commissioner welcomes suggestions and petitions from interested persons who find deficiencies, excessive burdens, or inflexibility in these regulations and who identify innovative and more efficient ways to achieve the goals of these regulations.</p> <p>3. A number of comments addressed the so-called “how to” versus the “what” argument; that is, the proposed CGMP regulations describe “how” a particular requirement should be achieved rather than specifying “what” it is that is to be achieved. Many comments recommended that the regulations establish only objectives or specifications and allow each manufacturer to determine the best method of attaining the objective or</p>	<p>предъявляемых требований. В адрес FDA поступало множество запросов о разъяснении некоторых положений, и настоящие изменения были предприняты для устранения двусмысленных формулировок. В процессе принятия окончательной редакции настоящих изменений Директор учитывал прошлый опыт работы, задачи нормативных положений CGMP, необходимость сочетания конкретности и ясности формулировок с гибким подходом к достижению этих целей, а также замечания, полученные в ответ на данное предложение. В ходе принятия окончательной редакции нормативных положений CGMP был внесен ряд изменений, которые обеспечивают широкую область применения положений, их гибкость и способствуют развитию инновационной деятельности. В качестве одного из способов повышения четкости положений по отдельным классам продукции FDA намерена опубликовать для них более конкретные нормативные положения CGMP. Директор приглашает, чтобы заинтересованные лица, которые обнаружили в тексте положений какие-либо недостатки, факты чрезмерного обременения или отсутствия гибкости и могут предложить более инновационные и эффективные способы достижения целей настоящих нормативных положений, обращались к нему с соответствующими предложениями и ходатайствами.</p> <p>3. В ряде замечаний речь шла о так называемой проблеме несоответствия между «как» и «что». Имеются в виду ситуации, когда предложенные нормативные положения CGMP дают описание того, «как» должно быть обеспечено выполнение того или иного требования, но не указывают, «чего» именно следует добиться. Многие замечания рекомендуют, чтобы нормативные положения устанавливали лишь цели или технические условия,</p>
---	---

<p>method of attaining the objective or meeting the specification. For example, one comment proposed that FDA require positive identification of a person rather than specifying that a signature be used—this would allow use of other means of identifying a person, such as an identifying number or initials.</p> <p>The Commissioner believes that, with relatively few exceptions, the CGMP regulations do describe “what” is to be accomplished and provide great latitude in “how” the requirement is achieved. For example, written records and procedures are required, but FDA will recognize as satisfactory any reasonable format that achieves the desired results. Because of the need for uniformity in certain areas of the CGMP regulations that have presented problems in the past, however, there are some instances where it is desirable to specify the manner in which requirements are to be accomplished. In promulgating these regulations, the Commissioner carefully reconsidered the need for such specificity where it appears and adopted only those specific requirements that are fully justified.</p> <p>4. One comment, filed by an FDA employee, recommended that self-inspection and performance auditing programs within the industry be a requirement under the CGMP regulations to assure the reliability of drug products and to prevent release of defective products.</p> <p>The Commissioner finds that the concept of self-inspection and performance auditing has considerable merit. The pharmaceutical industry has made great</p>	<p>предоставляя производителям право самим выбирать наилучший способ достижения той или иной цели или удовлетворения тех или иных технических условий. Например, в одном замечании предлагается, чтобы FDA просто установила требование об идентификации какого-либо лица с предъявлением подтверждения, но не ограничивала такое подтверждение лишь подписью данного человека; тем самым это позволило бы применять другие методы идентификации, такие как номер, удостоверяющий имя владельца, или инициалы.</p> <p>Директор считает, что в действительности, за очень немногими исключениями, нормативные положения CGMP как содержат описание того, «чего» надлежит добиться, так и предоставляют значительную свободу действий в отношении того, «как» то или иное требование должно быть выполнено. Например, установлены требования о ведении письменного учета документации и инструкций, но FDA готова принять любой обоснованный формат реализации этого требования. Однако, как свидетельствуют возникавшие в прошлом проблемы, в некоторых случаях желательно предписывать конкретный способ реализации того или иного требования для обеспечения единообразия отдельных сегментов нормативных положений CGMP. При введении этих положений Директор еще раз тщательно изучил необходимость конкретных предписаний во всех случаях, в которых они присутствуют, и утвердил лишь те из них, которые полностью обоснованы.</p> <p>4. Одно замечание, поступившее от сотрудника FDA, содержало рекомендацию о необходимости включить в нормативные положения CGMP требование о применении в фармацевтической отрасли программ самопроверок и аудита показателей работы предприятия в качестве меры обеспечения надежности лекарственной продукции и предотвращения выпуска дефектных продуктов.</p> <p>Директор считает, что идея о введении самопроверок и аудита показателей работы предприятия заслуживает серьезного внимания. Фармацевтическая промышленность</p>
---	--

efforts to develop self-evaluation programs, frequently using a team of inspectors composed, at least in part, of people from outside the area or firm being audited. The scope, elements, and intensity of such programs, however, vary from elaborate detailed audits to rather superficial inspections conducted perhaps once a year. The agency has considered such programs in the past, but has concluded that the essential elements of a beneficial program have not yet been sufficiently defined or tested. Moreover, because of the significant impact that a requirement for self-inspection would have on the industry and because only one comment regarding self-inspection was received, the Commissioner concludes that further public discussion is desirable before a specific proposal or regulation is issued.

5. One comment suggested that a product defect surveillance and reporting system requirement similar to the system developed and operated by the United States Pharmacopeia (U.S.P.) be a part of the CGMP regulations. The suggestion would require full participation by manufacturers, rather than voluntary participation, in a system of identifying defective products, removing them from the market, and investigating the cause of the defect.

The Commissioner notes that the Drug Product Defect Reporting System maintained by U.S.P. is designed to identify drug product complaints from various sources other than the manufacturer, such as pharmacies and hospitals, and to facilitate transmission of this information to the manufacturer and to FDA. The value of such a reporting system is in its broad source of information. The

предприняла огромные усилия для разработки программ самопроверки, часто реализуемых с использованием инспекторских групп, в состав которых, по крайней мере частично, входят внешние инспекторы из других районов или фирм. Вместе с тем охват, компоненты и интенсивность таких программ могут варьироваться от тщательных детальных аудиторских проверок до довольно поверхностных инспекций, проводимых, возможно, один раз в год. FDA уже рассматривала возможность внедрения таких программ, но пришла к выводу, что основные элементы действенной программы еще в недостаточной степени определены и испытаны. Более того, в связи с тем, что введение такой программы самопроверки в нормативные положения окажет значительное воздействие на отрасль, а также в связи с тем, что поступило лишь одно такое замечание, Директор считает необходимым до публикации какого-либо конкретного предложения или внедрения нормативного положения провести дальнейшее общественное обсуждение по этому вопросу.

5. В одном из замечаний предлагалось внедрить в нормативные положения CGMP систему надзора за дефектной продукцией с обязательной отчетностью подобную той, которая разработана и внедрена в «Фармакопее Соединенных Штатов» (U.S.P.). Принятие этого предложения потребовало бы поголовного, а не добровольного участия всех фирм производителей в системе определения дефектной продукции, удаления их с рынка и расследования причин дефекта.

Директор отмечает, что Система отчетности по дефектам лекарственной продукции, принятая U.S.P., предназначена для идентификации жалоб на лекарственную продукцию, исходящих из различных источников (таких как аптеки и больницы) за исключением производителей, а также для передачи этой информации ее производителю и FDA. Важность такой системы отчетности состоит в обеспечении обширного источника информации. Однако нормативные

CGMP regulations in part 211, however, apply only to manufacturers of drug products. Section 211.198 (21 CFR 211.1981) addresses the handling of reports to the manufacturer about drug product defects and requires that manufacturers investigate complaints that may have a bearing on drug product quality. Such information is subject to review by FDA.

6. Comments regarding the effect of these regulations on employee motivation were received from several interested persons. While generally approving the technical aspects of the proposal, these comments expressed concern that employee morale may be stifled because of the “close supervision” or “independent verification” of their RULES AND REGULATIONS work mandated by some of the Proposed requirements. The comments also expressed concern about the availability of qualified personnel in the health-care system and the ability of the industry to attract such qualified persons for relatively unimaginative duties. They suggested that the use of a different instrument in the checking procedure would, in some instances, offer a better chance of detecting an error than would a system that relies upon independent verifications by different persons using the same instrument.

The Commissioner recognizes that employee interests and motivation play a major role in assuring drug product quality, as described in the preamble discussion for the proposed § 211.25, relating to employee training, for example. Good employee morale and work motivation are highly desirable in any work situation. Because of potential employee resentment of an

положения части 211 CGMP применимы лишь к производителям лекарственной продукции. Раздел 211.198 (глава 211.1981 тома 21 Свода федеральных правил США) посвящен работе с отчетами о дефектной лекарственной продукции, поступающих в адрес производителя, и требует от производителей проведения расследований жалоб, которые могут иметь отношение к проблеме качества лекарственной продукции. Такая информация подлежит рассмотрению службами FDA.

б. От нескольких заинтересованных лиц поступили замечания относительно влияния настоящих нормативных положений на трудовую мотивацию сотрудников. Положительно оценивая технические аспекты настоящего предложения в целом, авторы этих замечаний, тем не менее, высказали озабоченность в связи с тем, что «строгий надзор» или «независимая оценка» труда сотрудников, предполагаемые в рамках некоторых из предложенных требований, могут оказать моральное давление на сотрудников. В этих замечаниях была также высказана озабоченность по поводу нехватки квалифицированного персонала в системе здравоохранения и отмечаемых в отрасли проблемах по привлечению таких квалифицированных сотрудников на относительно «нетворческие» должности. Авторы считают, что в некоторых случаях путем применения разных приборов в процессе проверок можно гораздо успешнее обнаружить ошибку, чем путем внедрения системы проверок, в рамках которой независимую инспекцию будут проводить разные люди, применяющие одни и те же приборы.

Директор признает, что интересы сотрудников и их трудовая мотивация играют важную роль в обеспечении качества лекарственной продукции. Так, об этом, например, идет речь во введении к п. 211.25, посвященному проблеме обучения сотрудников. Здоровое моральное состояние и трудовая мотивация в высшей степени желательны в любой рабочей ситуации. Учитывая возможное отрицательное влияние интенсивной «системы

intensive “check system,” the Commissioner has considered alternatives and the consequences of no independent verification. The requirement for verification applies to functions that involve human judgment and consequently are susceptible to human error. The results of such errors, if undetected and uncorrected, can include, for example, improper formulations and improper release of drug Products because of incorrect laboratory calculations. Independent verification is generally considered a “current” practice, not only in the drug industry but elsewhere, as a way to reduce the risk of human error. The intent of such a check is to verify that the procedure or work was performed. It is a necessary function in the manufacture of drug products and is already required in the existing CGMP regulations. The Commissioner believes that, while employees may not always welcome independent verification, most accept it as a condition of their particular assignments. Given the possible serious consequences of errors, the “check system” requirement does not seem to be an unjustified burden and, if properly explained, should not be perceived by employees negatively.

The use of separate instruments, where practicable, as an adjunct to independent verification by a second person, is a procedure that has merit. The Commissioner encourages the use of such a procedure, but has concluded that a separate instrument for independent measurements would be a costly and unnecessary requirement in the CGMP regulations. These regulations separately mandate an equipment calibration and maintenance program to assure proper performance and safeguard equipment

проверок» на сотрудников, Директор рассмотрел альтернативные варианты, а также последствия отказа от системы независимых проверок вообще. Требование относительно проведения проверок затрагивает функции, связанные с субъективными суждениями людей, что, естественно, чревато ошибками по вине человека. Такие ошибки, в случае если они не будут обнаружены и исправлены, могут, например, привести к погрешностям в лабораторных расчетах, неверному составу ингредиентов и выпуску некачественной лекарственной продукции. Независимые проверки обычно считаются «действующей» практикой не только в фармацевтической промышленности, но и повсеместно в качестве меры по снижению риска ошибок по вине человека. Цель таких проверок – убедиться в том, что данная процедура или работа была выполнена. В системе производства лекарственной продукции такие проверки необходимы и уже входят в число требований, включенных в действующие нормативные положения CGMP. Директор считает, что, хотя сотрудники могут не всегда приветствовать независимые проверки, большая часть персонала воспринимает их как одно из условий своих конкретных рабочих обязанностей. С учетом возможных серьезных последствий ошибок, требование о введении «системы проверок» не кажется необоснованным бременем и, в случае надлежащей разъяснительной работы, не должно вызывать у сотрудников негативную реакцию.

Использование, где это практически возможно, отдельных приборов в качестве дополнительной меры предосторожности помимо независимой проверки другим человеком заслуживает внимания в качестве специальной процедуры. Директор поощряет использование такой процедуры, однако считает, что внесение требования об использовании отдельных приборов в нормативные положения CGMP избыточно и может сделать издержки на их соблюдение неоправданно высокими. Между тем в настоящих положениях содержится отдельное требование о

<p>accuracy.</p> <p>7. Several comments indicated a general interest in bioavailability and bioequivalence requirements for drug products. Because of the importance of bioavailability and bioequivalence to safe and effective use of drug Products, these comments encouraged FDA to issue regulations establishing necessary requirements to assure this type of product quality as soon as possible.</p> <p>The Commissioner advises that bioavailability and bioequivalence requirements for drug products were addressed in separate proposals published in the FEDERAL REGISTER of June 20, 1916 (40 FR 26157 and 26164) and made final in the FEDERAL REGISTER of January 7, 1977 (42 FR 16241).</p> <p>8. Several comments were received regarding written procedures to describe specific manufacturing and control operations. In general the comments agreed that written procedures were suitable in many instances, but were not required for every operation involved in the production and control of drug products. Specific examples were cited as requiring excessive and unnecessary written procedures. The most common example cited was §211.67(b), which proposed, in part, that there be written procedures as signing responsibility for cleaning and maintenance and describing in detail the maintenance and cleaning schedules, the methods, equipment, and materials to be used, and the methods of disassembling and reassembling all equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a</p>	<p>программе калибровки и технического обслуживания оборудования с целью обеспечения надлежащей работы оборудования и гарантирования его точной работы.</p> <p>7. В нескольких замечаниях был проявлен общий интерес к требованиям о биологической усвояемости и биоэквивалентности лекарственной продукции. В связи с важностью биологической усвояемости и биоэквивалентности для безопасного и эффективного применения лекарственной продукции эти замечания побудили FDA ввести нормативные положения, устанавливающие обязательные требования по обеспечению этого вида качества продукции как можно скорее.</p> <p>Директор предлагает, чтобы требования о биологической усвояемости и биоэквивалентности лекарственной продукции были включены в отдельные предложения, опубликованные в Федеральном регистре 20 июня 1916 г. (главы 26157 и 26164 тома 40 Федерального регистра США), и окончательно утверждены в Федеральном регистре от 7 января 1977 г. (глава 16241 тома 42 Федерального регистра США).</p> <p>8. Некоторые из представленных замечаний касались письменных инструкций с описанием конкретных производственных операций и операций по контролю качества. В целом, авторы этих замечаний согласны, что письменное описание оказалось уместным в некоторых случаях, но, по их мнению, требование о его проведении для каждой операции, связанной с производством и контролем качества лекарственной продукции, излишне. В замечаниях приводились конкретные примеры избыточных и неоправданных требований о составлении письменных инструкций. Наиболее часто упоминаемым примером был п. 211.67(b), в котором предлагается, в частности, ввести такие письменные инструкции как определение ответственности за уборку и техническое обслуживание с подробным описанием графиков уборки и технического обслуживания, методов, оборудования и материалов, которые при этом надлежит</p>
---	--

<p>drug product. The objection to the requirement of this instance appears to be in reference to "all" equipment.</p> <p>The requirement for written procedures is intended to provide additional assurance of effective communication of appropriate information from firm management to line personnel and of regular performance of a firm's established programs and procedures. It is not enough that employees "know their jobs." Key personnel may be absent without warning; personnel substitutions involving less experienced employees may be necessary; and new or revised instructions to employees must be adequately conveyed to those who need to know. These situations are not usual, but may occur frequently. The most appropriate method for reliably relating policies and procedures to those who must know them is to have them set down in writing, readily available, and presented in a manner easily understood.</p> <p>The Commissioner does not believe this is a burdensome requirement. The regulations do not require that a separate procedure be written for each and every individual piece of equipment. Thus, for example, similar pieces of equipment that would have the same cleaning schedule could be considered together for convenience and would be in compliance with requirements of § 211.67(b).</p> <p>9. One comment suggested that written procedures are changed frequently and the regulations make no Provisions for dating the written procedures and retaining outdated written procedures. The comment pointed out that the</p>	<p>использовать, а также методов разборки и сборки всего оборудования, используемого при производстве, расфасовке какого-либо лекарственного продукта или при обращении с ним. Основным возражением по данному требованию, кажется, является то, что оно относится ко «всеми» оборудованию.</p> <p>Требование о наличии письменных инструкций имеет целью обеспечить дополнительную меру эффективного доведения надлежащей информации руководством фирмы до сведения рядовых сотрудников, а также регулярное выполнение установленных в данной фирме программ и инструкций. Недостаточно, чтобы сотрудники просто «знали свое дело». Лица, занимающие ключевые должности, могут покинуть свое рабочее место без предупреждения; может возникнуть необходимость в замене более опытного сотрудника на менее опытного; а новые или измененные инструкции должны надлежащим образом быть доведены до соответствующего персонала. Подобные ситуации нетипичны, но могут иметь место довольно часто. Наиболее подходящий метод надежного доведения правил и инструкций до сведения тех лиц, которые должны ими владеть – это составление таких документов в письменном виде и в легко доступной форме, а также хранение их в режиме свободного доступа.</p> <p>Директор не считает данное требование обременительным. Нормативные положения не требуют написания отдельной инструкции для каждой отдельной единицы оборудования. Например, график уборки единиц оборудования со сходными функциями можно для удобства объединить и составить в соответствии с требованиями п. 211.67(b).</p> <p>9. Одно из замечаний вносит предложение о необходимости частого изменения письменных инструкций и указывает на то, что нормативные положения не содержат требований о датировании письменных инструкций и сохранении устаревших письменных</p>
---	---

<p>outdated procedures may be of some value in following up problems that may have occurred during the period that the written procedures were in effect.</p> <p>The Commissioner has carefully considered the merits of this suggestion and concludes that specific provisions for the dating and retention for all written procedures are not needed at this time. The regulations already contain this type of requirement for certain records such as master and batch production control records. For other procedures, it is preferable for each manufacturer to develop his scheme for dating, replacing, and retaining written procedures.</p> <p>10. One comment recommended that FDA provide a complete set of correct model forms for use by individual firms in their own recordkeeping. The comment suggested that the model forms could be a part of the CGMP regulations, or FDA could furnish such information separately.</p> <p>The Commissioner does not find sufficient need at this time to warrant development of such model forms. The CGMP regulations, as amended, provide sufficient detail for manufacturers to understand readily what is required for compliance with these regulations. Because of the broad nature of the regulations and the wide variety of manufacturers subject to the CGMP regulations, the Commissioner is not convinced that model forms would be so adaptable as to be useful for a majority of firms. If, however, future experience with these CGMP regulations indicates that model forms issued as guidelines would be helpful, the Commissioner will reconsider the matter.</p>	<p>инструкций. В этом замечании отмечается, что устаревшие письменные инструкции могут оказаться полезными в случае необходимости выяснения причины проблем, которые возникли в период действия таких письменных инструкций.</p> <p>После внимательного изучения этого предложения Директор пришел к выводу, что в настоящий момент нет необходимости вводить специальные положения о датировании и сохранении всех письменных инструкций. Данные нормативные положения уже содержат подобные требования в отношении некоторой учетной документации, такой как учетные документы по генеральному плану управления технологическим процессом и плану управления серийным производством. Что касается других инструкций, то предпочтительно, чтобы каждая фирма-производитель разработала свою собственную схему датирования, замены и сохранения письменных инструкций.</p> <p>10. В одном из замечаний была высказана рекомендация о том, чтобы FDA обеспечила полный комплект образцов форм для использования отдельными фирмами в своих системах хранения учетной документации. Автор этого замечания предложил, чтобы требование о составлении таких образцов форм было включено в нормативные положения CGMP или FDA могла бы представить такую информацию отдельно.</p> <p>Директор считает, что в настоящее время отсутствует достаточная необходимость принятия решения о разработке таких образцов форм. Дополненные нормативные положения CGMP содержат достаточно подробных указаний для того, чтобы производители могли легко понять, что от них требуется для соблюдения настоящих положений. Учитывая широкий характер настоящих нормативных положений, а также огромное разнообразие фирм-производителей, подпадающих под действие нормативных положений CGMP, Директор сомневается, чтобы образцы форм можно было составить так, чтобы они подошли для использования в большинстве фирм. Однако, если в процессе применения настоящих нормативных положений</p>
---	--

<p>11. A respondent suggested promulgating the regulations under section 701(e) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 371(e)) to give opportunities for hearings on, and Judicial review of these regulations before they take final effect.</p> <p>The authority to promulgate the regulations for the enforcement of the current good manufacturing practice provisions of the act rests specifically in section 701(a) of the act. As noted in paragraph 35, Congress voted in 1962 not to require that CGMP regulations be issued under the procedures set forth in section 701(e) of the act. The Commissioner could elect to follow a procedure similar to that in section 701(e) of the act and hold a legislative type of hearing on Specific aspects of this proposal under 21 CFR RULES AND REGULATIONS Part 15. After an extensive review of the numerous comments, however, he has decided that there are no particular portions of this regulation which need a further presentation of information or arguments. Any interested person may submit a petition under 21 CFR 10.30 to the Commissioner requesting such a hearing and should identify with specificity and supporting explanations the issues that might be heard. No such petition will, however, automatically delay the effective date of these regulations, as would be the situation under section 701(e) of the act; the Commissioner will grant a delay only if clearly justified.</p>	<p>CGMP станет ясно, что образцы форм, изданные в виде руководств, могут оказаться полезными, Директор может вернуться к рассмотрению этого вопроса.</p> <p>11. Один респондент предложил опубликовать настоящие нормативные положения в рамках раздела 710 (е) Федерального закона о контроле за продуктами питания, лекарствами и косметическими средствами (глава 371(е) тома 21 Свода законов США) с тем, чтобы получить возможность проводить слушания по поводу данных положений и их судебный контроль до окончательного вступления нормативных положений в силу.</p> <p>Полномочия по публикации настоящих нормативных положений для надзора за соблюдением положений о надлежащей производственной практики конкретно определяются в разделе 710(е) данного закона. Как отмечается в п. 35, в 1962 году Конгресс США проголосовал за отказ от требования о публикации нормативных положений CGMP в рамках раздела 710(е) данного закона. Директор имеет право принять решение о следовании инструкции, подобной той, которая содержится в разделе 710(е) данного закона и проводить слушания типа парламентских по отдельным аспектам настоящего предложения в соответствии с частью 15 тома 21 Свода федеральных правил. Однако после тщательного анализа значительного количества замечаний он пришел к выводу, что в настоящих нормативных положениях отсутствуют такие части, которые требуют дальнейшего представления информации или проведения дискуссий. В соответствии с положениями главы 10.30 тома 21 Свода федеральных правил, любое заинтересованное лицо может обратиться с ходатайством о назначении таких слушаний при условии, что будут названы конкретные вопросы, по которым надлежит провести слушания, и будут указаны основания для проведения таких слушаний. Вместе с тем, подача такого ходатайства не может привести к автоматической отсрочке вступления настоящих нормативных положений в силу, как это могло бы произойти в рамках раздела 710(е) закона. Директор примет решение о такой отсрочке лишь</p>
--	---

<p>12. In reference to the proposed requirement in §211.184(a), that the prime manufacturer, if known, be listed, one comment recommended that the CGMP regulations require that the name and lot number of the original manufacturer of the final drug product be part of the labeling.</p> <p>The Commissioner recognizes that a number of interested persons have, at various times, recommended that the labeling of drugs (whether bulk or in dosage form) bear the name of the manufacturer in addition to the distributor or repacker or relabeler. Changes such as this, however, would have such broad effect and would be likely to generate such enormous public and industry interest that the Commissioner does not believe that these final regulations are the proper place to consider them. Moreover, there are questions concerning the legality of such a requirement being adopted under section 501(a)(2)(B) of the act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)). Therefore, the Commissioner declines to act on this comment at this time.</p>	<p>при наличии ясных на то оснований.</p> <p>12. В связи с предложенным в п. 211.184(a) требованием о том, что необходимо указывать наименование основного производителя, если таковой известен, один из респондентов предложил рекомендацию ввести в нормативные положения CGMP требование, по которому наименование первоначального производителя конечного продукта и номер партии необходимо указывать на этикетке.</p> <p>Директор признает, что в разное время целый ряд заинтересованных лиц высказывал рекомендации о том, что на этикетках лекарственной продукции (поставляемых крупными партиями или в дозированной упаковке) необходимо указывать наименование производителя вместе с наименованием оптовой фирмы, или фирмы по расфасовке или выпуску этикеток для расфасованной продукции. Однако, поскольку такие изменения положений могут иметь настолько широкие последствия и привлечь такое огромное внимание со стороны общественности и фирм производителей, Директор считает, что окончательная редакция настоящих нормативных положений не является подходящей трибуной для их рассмотрения. Кроме того, существуют вопросы относительно законности принятия такого требования в рамках раздела 501(a)(2)(B) закона (глава 351(a)(2)(B) тома 21 Свода законов США). В связи с этим Директор решил в настоящее время воздержаться от удовлетворения предложения, высказанного в данном замечании.</p>
<p>II. TERMINOLOGY AND LANGUAGE THESE REGULATIONS</p> <p>13. Numerous comments were received suggesting changes in language, grammar, terminology, punctuation, sentence structure, and other editorial changes to clarify or improve upon the requirements as stated in the regulations or to eliminate redundancies or inconsistencies. Those proposals that raised significant policy questions, suggested changes in the substance of the regulation, or otherwise required, in the Commissioner's opinion, a specific</p>	<p>II. ТЕРМИНЫ И ФОРМУЛИРОВКИ НАСТОЯЩИХ НОРМАТИВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ</p> <p>13. Было получено значительное количество замечаний с предложениями о внесении изменений с точки зрения стиля, грамматики терминологии, пунктуации, структуры предложений или иного редактирования текста нормативных положений с целью повышения его ясности или улучшения формулировки требований, или с целью устранения избыточной информации или противоречий. Те замечания, которые затрагивают существенные проблемы в области правил, предлагают внести</p>

response, are discussed individually below. Many of the suggested changes, however, were more editorial and stylistic and do not warrant a detailed discussion that would double the length of this preamble.

The Commissioner reviewed each of these numerous editorial and language changes to determine whether it offered an improvement in clarity or definition, eliminated an obvious error or redundancy, promoted consistency with other portions of the regulations, or otherwise identified textual problems that were not previously noted by FDA. Where the proposed alternative language or other-changes suggested by them were superior to the proposal, they were adopted in substance or verbatim. Where they did not offer any improvement, the Commissioner declined to accept them.

14. One comment recommended consistent usage of the words “drug,” “drug product,” “phase,” “step”, and “stage.” The comment suggested that confusion can result from using “drug” and “drug product” interchangeably because, in the technical literature, the term “drug” usually refers to the bulk drug and the term “drug product” to the finished dosage form. The comment also pointed out that the words “phase,” “step,” and “stage” are used interchangeably and may, in fact, describe different aspects of a production operation.

The Commissioner finds that Parts 210 and 211, as amended by this order, use “drug” and “drug product” consistently

изменения в суть нормативных положений или, по мнению Директора, заслуживают конкретного ответа по иным причинам, обсуждаются ниже в индивидуальном порядке. Вместе с тем, многие из предлагавшихся изменений касались в большей степени языкового и стилистического редактирования текста, что делает их подробное обсуждение здесь избыточным, так как это привело бы к удвоению объема настоящего предисловия.

Директор изучил каждое из предложенных редакторских и стилистических изменений на предмет того, действительно ли они помогают улучшить текст с точки зрения ясности и недвусмысленности определений, устраняют явную ошибку или избыточную информацию, способствуют повышению связности с другими частями нормативных положений или иным образом указывают на проблемы с текстом, которые не были ранее обнаружены сотрудниками FDA. В тех случаях, когда предложенные альтернативные формулировки или иные изменения улучшали текст настоящего предложения, они были приняты по сути или буквально. В тех случаях, когда предложенные изменения не улучшали текст, Директор отказывался их принять.

14. В одном замечании рекомендовалось придерживаться последовательности в употреблении таких слов как «лекарство», «лекарственный продукт», «фаза», «этап» и «стадия». Автор замечания считает, что попеременное употребление слов «лекарство» и «лекарственный продукт» может привести к путанице, поскольку в технической литературе словом «лекарство» обычно обозначают крупные партии продукции, а термин «лекарственный продукт» применяется к продукции, поставляемой в расфасованной дозированной форме. В этом замечании также указывалось, что такие слова как «фаза», «этап» и «стадия» в тексте положений заменяют друг друга, тогда как на самом деле они могут обозначать различные аспекты производственного процесса.

По мнению Директора, дополняемые настоящим приказом части 210 и 211 используют слова «лекарство» и «лекарственная продукция» в

with the definitions in section 201(g) of the act and § 210.3(b)(4) of the regulations (21 CFR 210.3(b)(4)); that is, “drug products” refers to only finished dosage forms, while “drug” includes both bulk drugs and drug products. With regard to the words “phase”, “step,” and “stage,” he finds that it is unnecessary to describe various aspects of a production operation by using different words that can have essentially the same meaning in common usage. Therefore, for clarification, the CGMP regulations are revised to use the word “phase” consistently when describing certain aspects of the manufacturing operations.

15. A number of comments concerned use of the phrase “to prevent” throughout the proposed CGMP regulations. The phrase appears in these regulations to indicate that a required procedure must be accomplished, or accomplished in a manner, to preclude a resultant deleterious effect, e.g., “containers shall be opened, sampled, and resealed in a manner to prevent contamination.” In several instances, the comments objected to the phrase as being “too absolute,” stating that the regulations should allow for variation from the desired objective on occasion because no firm should be expected to prevent undesirable occurrences 100 percent of the time. The phrase “designed to prevent” was suggested as an alternative. A number of comments objected to the phrase “to prevent” when used in conjunction with written procedures on the basis that written procedures in themselves do not prevent anything; they must be implemented to accomplish the desired objective. The phrase “designed to prevent” was again suggested as an alternative phrase.

соответствии с определениями, приведенными в п. 201(g) закона и п. 210.3 (b)(4) нормативных положений (глава 210.3 (b)(4) Свода Федеральных правил США): т.е., термин «лекарственная продукция» используется лишь для обозначения готовых дозированных лекарственных форм, а термин «лекарство» обозначает как крупные партии продукции, так и отдельные лекарственные продукты. Что касается слов «фаза», «этап» и «стадия», то Директор считает нецелесообразным обозначать различные аспекты какого-либо производственного процесса различными словами, которые в общепринятом употреблении имеют в основном одно и то же значение. Таким образом, для обеспечения ясности текста в нормативных положениях CGMP для описания тех или иных аспектов производственного процесса вводится последовательное употребление слова «фаза».

15. Ряд замечаний касались применения термина «предотвратить» по всему тексту предлагаемых нормативных положений CGMP. В тексте настоящих положений этот термин означает, что та или иная процедура должна быть выполнена или выполнена таким образом, чтобы не допустить возникновения вредных последствий, например: «емкости следует открывать, отбирать на пробу и снова запечатывать таким образом, чтобы предотвратить загрязнение окружающей среды». В некоторых случаях авторы замечаний возражали против употребления этого термина, считая его «слишком безусловным»; по их мнению, нормативным положениям следует предусматривать возможность отклонения от поставленной цели в некоторых случаях, поскольку ни от одной фирмы нельзя требовать постоянного предотвращения нежелательных событий со стопроцентным результатом. В качестве альтернативы было предложено выражение «предназначенный для предотвращения». Авторы некоторых замечаний возражали против употребления термина «предотвращать» в контексте письменных инструкций на основании того, что сами по себе

<p>The Commissioner believes that it is not acceptable to allow deviations from practices that could result in adverse effects upon the quality of the drug product even on occasion. The Commissioner, however, does agree with the comments' contention that written procedures must be implemented to prevent anything and has adopted the phrase "designed to prevent" in the applicable portions of the final regulations.</p>	<p>письменные инструкции ничего предотвратить не могут: их просто следует выполнять для достижения желаемой цели. В этом случае также предлагалось заменить этот термин на выражение «предназначенный для предотвращения».</p> <p>По мнению Директора, недопустимо позволять такие отклонения от практики, которые могут отрицательно сказаться на качестве лекарственной продукции даже всего лишь в некоторых случаях. Вместе с тем Директор согласен с авторами этих замечаний в том, что письменные инструкции необходимо соблюдать для предотвращения любых отрицательных последствий и принял решение об употреблении выражения «предназначенный для предотвращения» в соответствующих частях окончательной редакции нормативных положений.</p>
---	---