

Guidance for Industry
PAT – 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증
프레임워크
(PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical
Development, Manufacturing, and Quality Assurance)

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

Pharmaceutical CGMPs
September 2004

Guidance for Industry

PAT – 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증

프레임워크

**(PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical
Development, Manufacturing, and Quality Assurance)**

Additional copies are available from:
Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
and/or
Communications Staff, HFV-12
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place,
Rockville, MD 20855
(Tel) 301-827-3800
<http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
September 2004
Pharmaceutical CGMPs

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
 - II. 적용 범위(SCOPE)
 - III. 배경(BACKGROUND)
 - IV. PAT 프레임워크(PAT Framework)
 - A. 공정 이해(Process Understanding)
 - B. 원칙 및 도구(Principles and Tools)
 - 1. PAT 도구(PAT Tools)
 - 2. 리스크 기반 방식(Risk-Based Approach)
 - 3. 통합 시스템 방식(Integrated Systems Approach)
 - 4. 실시간 출하 승인(Real Time Release)
 - C. 구축 전략(Strategy for Implementation)
 - V. PAT 규제 방식(PAT REGULATORY APPROACH)
- 참고 문헌(BIBLIOGRAPHY)

Guidance for Industry¹

**PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and
Quality Assurance**

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 제시된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to describe a regulatory framework (Process Analytical Technology, PAT) that will encourage the voluntary development and implementation of innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Working with existing regulations, the Agency has developed an innovative approach for helping the pharmaceutical industry address anticipated technical and regulatory issues and questions.

이 가이드 문서는 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증 체계의 자발적인 개발과 구축을

¹ This guidance was prepared by the Office of Pharmaceutical Science in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) under the direction of Food and Drug Administration's Process Analytical Technology (PAT) Steering Committee with membership from CDER, Center for Veterinary Medicine (CVM), and Office of Regulatory Affairs (ORA).

이 가이드 문서는 CDER, CVM, ORA의 관련자로 구성된 FDA PAT 추진위원회 주관으로 CDER OPS가 작성했다.

촉진하는 규제 프레임워크(Process Analytical Technology, PAT)를 설명하기 위한 것이다. FDA는 기존 규정에 따라 규제 업무를 하면서, 제약업체가 예상되는 기술/규제 사안과 문제에 대처하는데 도움이 되는 혁신적인 방법을 개발했다.

This guidance is written for a broad industry audience in different organizational units and scientific disciplines. To a large extent, the guidance discusses principles with the goal of highlighting opportunities and developing regulatory processes that encourage innovation. In this regard, it is not a typical Agency guidance.

이 가이드 문서는 여러 조직 단위와 과학 분야에 적용할 수 있도록 작성되었다. 혁신 기회를 강조하고 혁신을 촉진하는 규제 절차 개발을 목적으로 하는 기본 원칙을 이 가이드 문서에서 최대한 설명한다. 이러한 점에서 이 문서는 일반적인 FDA 가이드 문서와 다르다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주해야 한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 적용 범위(SCOPE)

The scientific, risk-based framework outlined in this guidance, *Process Analytical Technology* or PAT, is intended to support innovation and efficiency in pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. The framework is founded on process understanding to facilitate innovation and risk-based regulatory decisions by industry and the Agency. The framework has two components: (1) a set of scientific principles and tools supporting innovation and (2) a strategy for regulatory implementation that will accommodate innovation. The regulatory implementation strategy includes creation of a PAT Team approach to chemistry manufacturing and control (CMC) review and current good manufacturing practice (CGMP) inspections as well as joint training and certification of PAT review and inspection staff. Together with the recommendations in this guidance, our new

strategy is intended to alleviate concern among manufacturers that innovation in manufacturing and quality assurance will result in regulatory impasse. The Agency is encouraging manufacturers to use the PAT framework described here to develop and implement effective and efficient innovative approaches in pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance.

이 가이드 문서에 기술된 과학적인 리스크 기반 프레임워크인 PAT는 의약품 개발, 제조, 품질 보증의 혁신과 효율성을 지원하기 위한 것이다. 이 프레임워크는 공정 이해를 바탕으로 업계와 FDA의 혁신과 리스크 기반 규제 결정을 촉진하기 위한 것이다. 이 프레임워크는 (1) 혁신을 지원하는 과학적 원칙과 도구 세트, 그리고 (2) 혁신을 수용하는 규제 추진 전략 등 두 가지 요소로 구성된다. 규제 추진 전략에는 PAT 팀 방식의 CMC 심사와 CGMP 실사 기법 개발과 PAT 심사 및 실사 담당 인력의 공동 교육과 인증이 포함된다. 이 가이드 문서에 제시된 권고 사항과 함께, FDA의 새로운 전략은 제조와 품질 보증 부문의 혁신이 규제 문제로 이어질 가능성에 대한 제조업체의 우려를 완화하는데 목적이 있다. FDA는 제조업체가 이 가이드 문서에 기술된 PAT 프레임워크를 활용하여 의약품 개발, 제조, 품질 보증 분야에서 효과적이고 효율적인 혁신적 방법을 개발하고 구축할 것을 권장한다.

This guidance addresses new and abbreviated new (human and veterinary) drug application products and specified biologics regulated by CDER and CVM as well as nonapplication drug products. Within this scope, the guidance is applicable to all manufacturers of drug substances, drug products, and specified biologics (including intermediate and drug product components) over the life cycle of the products (references to 21 CFR part 211 are merely examples of related regulation). Within the context of this guidance, the term *manufacturers* includes human drug, veterinary drug, and specified biologic sponsors and applicants (21 CFR 99.3(f)).

이 가이드 문서는 CDER과 CVM의 규제를 받는 NDA 및 ANDA 제품(사람 및 동물 의약품)과 특정 생물학적제제, 그리고 비신청 의약품을 적용 범위로 한다. 그러므로 이 가이드 문서는 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 모든 원료의약품, 완제의약품, 특정 생물학적제제(중간제품과 완제의약품 원료 포함) 제조업체에 적용된다(21 CFR 파트 211 참조 표시는 관련 규정의 한 예에 불과하다). 이 가이드 문서에서 "제조업체"라 함은 사람 의약품, 동물 의약품, 특정 생물학적제제 임상 시험 의뢰자와 신청업체를 모두 포함한다(21 CFR 99.3(f)).

We would like to emphasize that any decision on the part of a manufacturer to work with

the Agency to develop and implement PAT is a voluntary one. In addition, developing and implementing an innovative PAT system for a particular product does not mean that a similar system must be developed and implemented for other products.

제조업체가 FDA와 협의하여 PAT 개발 및 구축을 추진하기로 결정하는 것은 전적으로 자발적인 선택임을 강조하고자 한다. 또한 특정 제품을 대상으로 혁신적인 PAT 시스템을 개발하고 구축한다고 해서, 다른 제품도 그와 유사한 시스템을 개발하고 구축해야 한다는 의미는 아니다.

III. 배경(BACKGROUND)

Conventional pharmaceutical manufacturing is generally accomplished using batch processing with laboratory testing conducted on collected samples to evaluate quality. This conventional approach has been successful in providing quality pharmaceuticals to the public. However, today significant opportunities exist for improving pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance through innovation in product and process development, process analysis, and process control.

종래의 의약품 제조는 일반적으로 배치 방식으로 공정을 진행하고 검체를 채취해 시험실에서 시험하고 품질을 평가하는 식으로 진행된다. 이와 같은 방식으로 품질 기준에 부합하는 의약품을 일반 대중에게 성공적으로 공급했다. 하지만 오늘날에는 제품 및 공정 개발, 공정 분석, 공정 관리의 혁신을 통해 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 개선할 수 있는 상당한 기회가 존재한다.

Unfortunately, the pharmaceutical industry generally has been hesitant to introduce innovative systems into the manufacturing sector for a number of reasons. One reason often cited is regulatory uncertainty, which may result from the perception that our existing regulatory system is rigid and unfavorable to the introduction of innovative systems. For example, many manufacturing procedures are treated as being frozen and many process changes are managed through regulatory submissions. In addition, other scientific and technical issues have been raised as possible reasons for this hesitancy. Nonetheless, industry's hesitancy to broadly embrace innovation in pharmaceutical manufacturing is undesirable from a public health perspective. Efficient pharmaceutical manufacturing is a critical part of an effective U.S. health care system. The health of our citizens (and animals in their care) depends on the availability of safe, effective, and affordable medicines.

하지만 제약업계는 전반적으로 혁신적인 시스템을 제조 부문에 도입하는 것을 주저하고

있다. 이유는 다양하다. 대표적인 이유가 규제 불확실성이다. 기존 규제 시스템이 경직되어 있고 혁신적인 시스템의 도입에 그리 우호적이지 않다는 인식 때문이라 생각된다. 예를 들어 많은 제조 절차가 고정된 것으로 취급되며, 공정 변경 시에 신청 문서를 규제 기관에 제출해야 하는 경우도 많다. 이외에도 다양한 과학적·기술적 문제도 제약업계가 혁신적인 시스템의 도입을 주저하는 이유로 제시되었다. 그럼에도 불구하고 공중 보건 입장에서는 혁신에 대한 제약업계의 소극적인 자세는 바람직하지 않다. 효율적인 의약품 제조는 효과적인 건강 관리 시스템의 핵심 부분이다. 안전하고 유효하며 감당 가능한 수준의 의약품 공급은 시민(과 시민이 관리하는 동물)의 건강에 매우 중요하다.

Pharmaceuticals continue to have an increasingly prominent role in health care. Therefore pharmaceutical manufacturing will need to employ innovation, cutting edge scientific and engineering knowledge, along with the best principles of quality management to respond to the challenges of new discoveries (e.g., novel drugs and nanotechnology) and ways of doing business (e.g., individualized therapy, genetically tailored treatment). Regulatory policies must also rise to the challenge.

의약품이 건강 관리 분야에서 차지하는 역할이 계속 커지고 있다. 그러므로 의약품 제조업체는 새로운 발견(예, 신약, 나노 기술)과 새로운 사업 방식(예, 개인화 치료제, 유전자 맞춤 치료)에 대응하기 위해, 최선의 품질 경영 원칙과 함께 혁신, 첨단 과학 및 엔지니어링 지식을 적극적으로 활용할 필요가 있다. 규제 정책 또한 이러한 변화에 대응해야 한다.

In August 2002, recognizing the need to eliminate the hesitancy to innovate, the Food and Drug Administration (FDA) launched a new initiative entitled "Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach." This initiative has several important goals, which ultimately will help improve the American public's access to quality health care services. The goals are intended to ensure that:

혁신을 주저하는 상황을 타개할 필요가 있다고 생각해, FDA는 2002년 8월 "21세기의 의약품 CGMP: 리스크 기반 방식"이라는 새로운 이니셔티브를 시작했다. 이 이니셔티브의 목표를 여러 가지 설정했는데, 궁극적으로는 미국 국민이 고품질의 건강 관리 서비스를 받을 수 있도록 하는 것이다. 이 이니셔티브의 목표는 다음과 같다.

- The most up-to-date concepts of risk management and quality systems approaches are incorporated into the manufacture of pharmaceuticals while maintaining product quality
제품 품질을 유지하면서 최신 리스크 관리 개념과 품질 시스템 방식을

의약품 제조에 통합시킨다.

- Manufacturers are encouraged to use the latest scientific advances in pharmaceutical manufacturing and technology
의약품 제조 및 기술 분야의 최신 과학적 성과를 제조회사가 활용하도록 권장한다.
- The Agency's submission review and inspection programs operate in a coordinated and synergistic manner
협조적이고 시너지 효과를 낼 수 있는 방식으로 FDA의 제출 문서 심사 프로그램과 실사 프로그램을 운영한다.
- Regulations and manufacturing standards are applied consistently by the Agency and the manufacturer
FDA와 제조회사가 각종 규정 및 제조 기준을 일관되게 적용한다.
- Management of the Agency's Risk-Based Approach encourages innovation in the pharmaceutical manufacturing sector
FDA의 리스크 기반 방식은 제약업계의 혁신을 적극적으로 권장한다.
- Agency resources are used effectively and efficiently to address the most significant health risks
가장 중요한 건강 리스크에 대처하기 위해 FDA 자원을 효과적이고 효율적으로 활용한다.

Pharmaceutical manufacturing continues to evolve with increased emphasis on science and engineering principles. Effective use of the most current pharmaceutical science and engineering principles and knowledge — throughout the life cycle of a product — can improve the efficiencies of both the manufacturing and regulatory processes. This FDA initiative is designed to do just that by using an integrated systems approach to regulating pharmaceutical product quality. The approach is based on science and engineering principles for assessing and mitigating risks related to poor product and process quality. In this regard, the desired state of pharmaceutical manufacturing and regulation may be characterized as follows:

의약품 제조 분야는 특히 과학과 엔지니어링 원칙을 강조하며 계속 진화하고 있다. 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 최신 제약 과학 및 엔지니어링 원칙과 지식을 효과적으로 활용해, 제조 및 규제 절차의 효율성을 개선시킬 수 있다. 이 FDA 이니셔티브는 통합 시스템 방식의 의약품 품질 규제를 통해 이 목표를 달성하기 위한 것이다. 이 방식은 부적절한 제품 및 공정 품질과 관련된 리스크를 평가하고 완화하기 위한 과학과 엔지니어링 원칙을 토대로 한다. 이와 관련하여 의약품 제조 및 규제의 바람직한 상태를 다음과 같이 정리할 수 있다.

- Product quality and performance are ensured through the design of effective and efficient manufacturing processes
효과적이고 효율적인 제조 공정 디자인을 통해 제품 품질과 성능을 보장한다.
- Product and process specifications are based on a mechanistic understanding of how formulation and process factors affect product performance
제제 및 공정 요소가 제품 성능에 어떤 영향을 미치는지 기계론적으로 이해하고 이를 바탕으로 제품 및 공정 규격을 설정한다.
- Continuous *real time* quality assurance
계속적인 실시간 품질 보증.
- Relevant regulatory policies and procedures are tailored to accommodate the most current level of scientific knowledge
관련 규제 정책과 절차를 최신 과학 지식에 맞춰 조정한다.
- Risk-based regulatory approaches recognize
다음 사항에 근거한 리스크 기반 규제 방법.
 - the level of scientific understanding of how formulation and manufacturing process factors affect product quality and performance
제제 및 제조 공정 요소가 제품 품질 및 성능에 미치는 영향에 대한 과학적인 이해 수준.

- the capability of process control strategies to prevent or mitigate the risk of producing a poor quality product
부적절한 품질의 제품이 생산될 리스크를 예방 또는 완화할 수 있는 공정 관리 전략의 능력.

This guidance, which is consistent with the Agency's August 2002 initiative, is intended to facilitate progress to this desired state.

이 가이드 문서는 FDA의 2002년 8월 이니셔티브에 따른 것으로, 이와 같은 바람직한 상태로 나아가기 위해 작성되었다.

This guidance was developed through a collaborative effort involving CDER, the Center for Veterinary Medicine (CVM), and the Office of Regulatory Affairs (ORA).² Collaborative activities included public discussions, PAT team building activities, joint training and certification, and research. An integral part of this process was the extensive public discussions at the FDA Science Board, the Advisory Committee for Pharmaceutical Science (ACPS), the PAT-Subcommittee of ACPS, and several scientific workshops. Discussions covered a wide range of topics including opportunities for improving pharmaceutical manufacturing, existing barriers to innovation, possible approaches for removing both real and perceived barriers, and many of the principles described in this guidance.

이 가이드 문서는 CDER, CVM, ORA가 공동으로 작성했다. 공개 논의, PAT 팀 구축 활동, 공동 교육 및 인증, 연구를 포함해 공동 작업을 추진했다. 이 과정에서 핵심적인 부분은 FDA 과학위원회, ACPS, ACPS 산하 PAT 소위원회의 확대 공개 논의와 기타 수많은 워크숍 개최였다. 의약품 제조 개선 기회, 혁신을 가로막는 기존 장애물, 실제 장애물과 장애물로 인식되는 것의 제거를 위한 방안, 이 가이드 문서에 기술된 많은 원칙을 포함해 다양한 주제를 논의했다.

IV. PAT 프레임워크(PAT Framework)

The Agency considers PAT to be a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and

² For products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), manufacturers should contact CBER to discuss applicability of Process Analytical Technology.

CBER 규제 대상 제품 제조업체는 PAT 적용과 관련하여 CBER에 문의한다.

performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality. It is important to note that the term *analytical* in PAT is viewed broadly to include chemical, physical, microbiological, mathematical, and risk analysis conducted in an integrated manner. The goal of PAT is to enhance understanding and control the manufacturing process, which is consistent with our current drug quality system: *quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design*. Consequently, the tools and principles described in this guidance should be used for gaining process understanding and can also be used to meet the regulatory requirements for validating and controlling the manufacturing process.

FDA는 최종 제품 품질 보증을 목적으로, 원료와 공정 물품, 그리고 공정의 핵심 품질/성능 특성 요소를 적시에 평가(즉, 공정 중에)하여 제조 공정을 설계하고 분석하고 관리하는 시스템을 PAT로 정의한다. PAT에서 "분석"이라는 표현의 의미는 통합적 방식으로 실시되는 화학적, 물리적, 미생물학적, 수학적 분석과 리스크 분석을 포함하는 것으로 넓게 보아야 한다. PAT의 목적은 공정 이해를 향상시키고 제조 공정을 관리하는 것으로, 이는 FDA의 현 의약품 품질 시스템 개념과 일치한다. "제품 시험으로는 품질이 보장될 수 없다. 제품에 품질이 내재되거나 디자인에 의해 품질이 확보되어야 한다." 그러므로 이 가이드 문서에 기술된 도구와 원칙을 활용하여 공정 이해를 확보하고, 제조 공정 밸리데이션과 관리에 대한 규제 기준을 충족하는데 활용할 수 있다.

Quality is built into pharmaceutical products through a comprehensive understanding of:
다음 사항의 포괄적인 이해를 통해 품질을 의약품에 통합시킨다.

- The intended therapeutic objectives; patient population; route of administration; and pharmacological, toxicological, and pharmacokinetic characteristics of a drug
예정 치료 목적, 환자 집단, 투여 경로, 의약품의 약리학적/독성학적/약동학적 특성
- The chemical, physical, and biopharmaceutic characteristics of a drug
의약품의 화학적, 물리적, 생물약제학적 특성
- Design of a product and selection of product components and packaging based on drug attributes listed above
앞서 정리한 의약품 특성을 토대로 제품 설계 및 제품 원료와 포장 자재 선정

- The design of manufacturing processes using principles of engineering, material science, and quality assurance to ensure acceptable and reproducible product quality and performance throughout a product's shelf life
제품 유효 기간 전체에 걸친 적합하고 재현성 있는 제품 품질 및 성능 보장을 위해, 엔지니어링, 재료 과학, 품질 보증 원칙에 따른 제조 공정 디자인.

Using this approach of *building quality into products*, this guidance highlights the necessity for process understanding and opportunities for improving manufacturing efficiencies through innovation and enhanced scientific communication between manufacturers and the Agency. Increased emphasis on *building quality into products* allows more focus to be placed on relevant multi-factorial relationships among material, manufacturing process, environmental variables, and their effects on quality. This enhanced focus provides a basis for identifying and understanding relationships among various critical formulation and process factors and for developing effective risk mitigation strategies (e.g., product specifications, process controls, training). The data and information to help understand these relationships can be leveraged through preformulation programs, development and scale-up studies, as well as from improved analysis of manufacturing data collected over the life of a product.

이와 같은 "품질 내재화" 방식에 따라 제조업체와 FDA 사이의 과학적 커뮤니케이션 강화 및 혁신을 통한 제조 효율성 개선 기회의 확대와 공정 이해의 필요성을 강조하여 설명한다. "품질 내재화"를 강조함으로써, 물품, 제조 공정, 환경 변수 사이의 다요인 관계와 품질에 미치는 영향에 더욱 집중할 수 있다. 그에 따라 각종 핵심 제제 및 공정 요인 사이의 관계 파악과 이해, 그리고 효과적인 리스크 완화 전략 개발(예, 제품 규격, 공정 관리, 교육 훈련)의 토대가 마련된다. 초기 조성 개발 프로그램, 개발 및 스케일업 시험과 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 수집된 제조 데이터의 강화된 분석을 통해, 이 관계를 이해하는데 도움이 되는 데이터와 정보를 확보하고 활용할 수 있다.

Effective innovation in development, manufacturing and quality assurance would be expected to better answer questions such as the following:

개발, 제조, 품질 보증 분야의 효과적인 혁신은 다음과 같은 질문에 더 나은 답변을 제공할 수 있을 것이다.

- What are the mechanisms of degradation, drug release, and absorption?

분해, 약물 방출, 흡수 메커니즘이 어떻게 되는가?

- What are the effects of product components on quality?
제품 구성 원료가 품질에 어떤 영향을 미치는가?
- What sources of variability are critical?
가장 중요한 변동성 유발 요소는 무엇인가?
- How does the process manage variability?
공정이 변동성을 어떻게 관리하는가?

A desired goal of the PAT framework is to design and develop well understood processes that will consistently ensure a predefined quality at the end of the manufacturing process. Such procedures would be consistent with the basic tenet of quality by design and could reduce risks to quality and regulatory concerns while improving efficiency. Gains in quality, safety and/or efficiency will vary depending on the process and the product, and are likely to come from:

PAT 프레임워크의 목표는 사전에 규정한 품질이 제조 공정 완료 시에 일관되게 달성되고 충분한 이해가 확보된 공정을 설계하고 개발하는 것이다. 이는 QBD라는 기본 원칙에 부합하며, 효율성을 개선하면서 품질 및 규제 관련 리스크를 줄일 수 있다. 품질, 안전성 및/또는 효율성 측면의 성과는 공정과 제품에 따라 다르며, 다음을 통해 확보될 수 있다.

- Reducing production cycle times by using on-, in-, and/or at-line measurements and controls
온라인, 인라인, 애틀라인 측정 및 관리에 의한 생산 사이클 시간 단축.
- Preventing rejects, scrap, and re-processing
부적합, 폐기, 재가공 예방.
- Real time release
실시간 출하 승인
- Increasing automation to improve operator safety and reduce human errors
자동화를 통한 작업자 안전 개선 및 작업자 오류 감소

- Improving energy and material use and increasing capacity
에너지/물품 사용 개선과 역량 강화
- Facilitating continuous processing to improve efficiency and manage variability
효율성 개선 및 변동성 관리를 위한 연속 공정 촉진
 - For example, use of dedicated small-scale equipment (to eliminate certain scale-up issues)
예) 전용 소규모 설비 사용(일부 스케일업 관련 문제 배제를 위해)

This guidance facilitates innovation in development, manufacturing and quality assurance by focusing on process understanding. These concepts are applicable to all manufacturing situations.

이 가이드 문서는 공정 이해에 중점을 두어, 개발, 제조, 품질 보증의 혁신을 촉진하기 위한 것이다. 이 개념을 모든 제조 상황에 적용할 수 있다.

A. 공정 이해(Process Understanding)

A process is generally considered well understood when (1) all critical sources of variability are identified and explained; (2) variability is managed by the process; and, (3) product quality attributes can be accurately and reliably predicted over the design space established for materials used, process parameters, manufacturing, environmental, and other conditions. The ability to predict reflects a high degree of process understanding. Although retrospective process capability data are indicative of a state of control, these alone may be insufficient to gauge or communicate process understanding.

(1) 모든 핵심 변동성 발생원을 파악하고 설명하며 (2) 공정이 변동성을 관리하고 (3) 물품, 공정 파라미터, 제조, 환경, 기타 조건에 대하여 확립된 디자인 스페이스에서 제품 품질 특성을 정확하고 신뢰성 있게 예측할 수 있는 경우, 그 공정은 충분히 이해되었다고 간주된다. 공정 이해 수준이 높아야 예측 능력도 크다. 회고적 공정 능력 데이터로 관리 상태를 확인할 수 있지만, 이 데이터만으로 공정 이해를 측정하거나 전파하는데 충분하지 않을 수 있다.

A focus on process understanding can reduce the burden for validating systems by

providing more options for justifying and qualifying systems intended to monitor and control biological, physical, and/or chemical attributes of materials and processes. In the absence of process knowledge, when proposing a new process analyzer, the test-to-test comparison between an on-line process analyzer and a conventional test method on collected samples may be the only available validation option. In some cases, this approach may be too burdensome and may discourage the use of some new technologies.

공정 이해에 중점을 둔다면, 물품 및 공정의 생물학적, 물리적 및/또는 화학적 특성 요소를 모니터링하고 관리하는 시스템의 타당성 증명과 적격성평가 방법이 더 많아지므로, 시스템을 밸리데이션해야 하는 업무 부담이 감소될 수 있다. 공정 지식이 없다면 새로운 공정 분석 장치를 구축할 때, 기존 검체 시험 방법과 온라인 공정 분석 장치를 나란히 비교하며 시험하는 것이 유일한 밸리데이션 방법이라 할 수 있다. 이러한 방식은 업무 부담이 크고, 그러므로 신기술 활용이 제한될 수 있다.

Transfer of laboratory methods to on-, in-, or at-line methods may not necessarily be PAT. Existing regulatory guidance documents and compendial approaches on analytical method validation should be considered.

시험실 시험 방법을 온라인, 인라인, 앳라인 방법으로 전환하는 것이 반드시 PAT를 의미하지는 않는다. 분석 방법 밸리데이션에 관한 규제 기관의 기존 가이드 문서와 공정서 방법을 고려한다.

Structured product and process development on a small scale, using experimental design and on- or in-line process analyzers to collect data in real time, can provide increased insight and understanding for process development, optimization, scale-up, technology transfer, and control. Process understanding then continues in the production phase when other variables (e.g., environmental and supplier changes) may possibly be encountered. Therefore, continuous learning over the life cycle of a product is important.

실시간으로 데이터를 수집하는 온라인 또는 인라인 공정 분석 장치와 실험 디자인을 활용하여 소규모 상태에서 체계적으로 제품/공정 개발을 추진하면, 공정 개발, 최적화, 스케일업, 기술 이전, 관리에 대한 이해와 인식이 크게 개선될 수 있다. 생산 단계에서 다른 변수(예, 환경 및 공급업체 변경)가 발생할 수 있으며, 공정 이해 활동을 생산 단계에서도 계속 진행한다. 그러므로 제품 라이프사이클 전체에 걸친 지속적인 학습이 중요하다.

B. 원칙 및 도구(Principles and Tools)

Pharmaceutical manufacturing processes often consist of a series of unit operations, each intended to modulate certain properties of the materials being processed. To ensure acceptable and reproducible modulation, consideration should be given to the quality attributes of incoming materials and their process-ability for each unit operation. During the last 3 decades, significant progress has been made in developing analytical methods for chemical attributes (e.g., identity and purity). However, certain physical and mechanical attributes of pharmaceutical ingredients are not necessarily well understood. Consequently, the inherent, undetected variability of raw materials may be manifested in the final product. Establishing effective processes for managing physical attributes of raw and in-process materials requires a fundamental understanding of attributes that are critical to product quality. Such attributes (e.g., particle size and shape variations within a sample) of raw and in-process materials may pose a significant challenge because of their complexities and difficulties related to collecting representative samples. For example, it is well known that powder sampling procedures can be erroneous.

의약품 제조 공정은 일련의 단위 작업으로 구성되며, 각 작업은 공정 대상 물품의 특성을 조정하기 위한 것이다. 재현성을 갖춘 적합한 조정을 보장하려면, 단위 작업별 공정성과 투입 물품의 품질 특성 요소를 고려해야 한다. 지난 30년 동안 화학적 특성 요소(예, 확인, 순도)의 분석 방법 개발에 상당한 진전이 있었다. 하지만 제약 성분의 일부 물리적/기계적 특성은 충분히 파악되지 않은 상태이다. 그에 따라 원료의 검출되지 않은 내재적 변동성이 최종 제품에서 나타날 수 있다. 원료와 공정 물품의 물리적 특성 요소를 관리하기 위한 효과적인 공정을 확립하려면, 기본적으로 제품 품질에 필수적인 특성 요소를 이해할 필요가 있다. 원료와 공정 물품의 그와 같은 특성(예, 검체의 입자 크기와 형태 편차)은, 대표 검체 채취의 어려움과 복잡성 때문에 상당한 문제가 될 수 있다. 예를 들어 분말 검체 채취 과정에서 오류가 발생할 수 있다.

Formulation design strategies exist that provide robust processes that are not adversely affected by minor differences in physical attributes of raw materials. Because these strategies are not generalized and are often based on the experience of a particular formulator, the quality of these formulations can be evaluated only by testing samples of in-process materials and end products. Currently, these tests are performed off line after preparing collected samples for analysis. Different tests, each for a particular quality attribute, are needed because such tests only address one attribute of the active ingredient following sample preparation (e.g., chemical separation to isolate it from other components). During sample preparation, other valuable information pertaining to the formulation matrix is often

lost. Several new technologies are now available that can acquire information on multiple attributes with minimal or no sample preparation. These technologies provide an opportunity to assess multiple attributes, often nondestructively.

원료의 물리적 특성에 경미한 차이가 있더라도 부정적인 영향을 받지 않는 견고한 공정을 위한 제제 디자인 전략이 필요하다. 하지만 이 전략은 일반화가 가능하지 않고 제제 전문가의 경험을 바탕으로 하기 때문에, 공정 물품과 최종 제품 검체의 시험을 통해서만 제제의 품질을 평가할 수 있다. 현재는 검체를 채취하고 처리해 분석하는 오프라인 방식으로 시험을 실시한다. 특정 품질 특성 요소 각각에 대하여 다른 시험이 필요하다. 검체 처리(예, 다른 원료 성분과 활성 성분을 분리하기 위한 화학적 처리) 이후에 활성 성분의 특성 요소 각각을 시험하기 때문이다. 검체 처리 과정에서 제제 매트릭스와 관련된 다른 중요한 정보가 사라지기도 한다. 검체 처리 작업을 최소 수준에서 하거나 전혀 하지 않고 여러 특성 요소에 관한 정보를 확보할 수 있는 새로운 기술이 개발되었다. 이러한 기술을 활용하면 여러 특성 요소를 때로는 비파괴적으로 평가할 수 있을 것이다.

Currently, most pharmaceutical processes are based on time-defined end points (e.g., blend for 10 minutes). However, in some cases, these time-defined end points do not consider the effects of physical differences in raw materials. Processing difficulties can arise that result in the failure of a product to meet specifications, even if certain raw materials conform to established pharmacopeial specifications, which generally address only chemical identity and purity.

현재 대다수 제약 공정은 시간을 기준으로 엔드포인트를 정해 운영한다(예, 10분간 혼합). 하지만 이와 같은 시간 기준 엔드포인트가 원료의 물리적 차이에 따른 영향을 고려하지 못한 경우도 있다. 일반적으로 화학적 확인 및 순도만 다룬 약전 규격에 부합하는 원료라도, 제품의 규격 부적합으로 이어지는 공정 문제가 발생할 수 있다.

Appropriate use of PAT tools and principles, described below can provide relevant information relating to physical, chemical, and biological attributes. The process understanding gained from this information will enable process control and optimization, address the limitation of the time-defined end points discussed above, and improve efficiency.

아래에 기술한 PAT 도구와 원칙을 적절히 활용하면, 물리적, 화학적, 생물학적 특성 요소와 관련된 정보를 확보할 수 있다. 이 정보를 통해 공정 이해를 확보하면, 공정 관리와 최적화가 가능하고, 위에서 설명한 시간 기준 엔드포인트 방식의 한계를 해소하고, 효율성을 개선할 수 있다.

1. PAT 도구(PAT Tools)

There are many tools available that enable process understanding for scientific, risk-managed pharmaceutical development, manufacture, and quality assurance. These tools, when used within a system, can provide effective and efficient means for acquiring information to facilitate process understanding, continuous improvement, and development of risk-mitigation strategies. In the PAT framework, these tools can be categorized according to the following:

과학적인 리스크 관리 방식의 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 위한 공정 이해 확보에 활용할 수 있는 도구가 많다. 이들 도구를 시스템에 의거해 활용하면, 공정 이해와 지속적인 개선, 리스크 완화 전략 개발을 촉진하는데 필요한 정보를 확보하는 효과적이고 효율적인 수단이 될 수 있다. PAT 프레임워크에서 이들 도구를 다음과 같이 분류할 수 있다.

- Multivariate tools for design, data acquisition and analysis
디자인, 데이터 획득, 분석을 위한 다변량 도구
- Process analyzers
공정 분석 장치
- Process control tools
공정 관리 도구
- Continuous improvement and knowledge management tools
지속적 개선 및 지식 관리 도구

An appropriate combination of some, or all, of these tools may be applicable to a single-unit operation, or to an entire manufacturing process and its quality assurance.

이들 도구 일부 또는 전부를 적절하게 조합하여 단위 작업 또는 전체 제조 공정과 품질 보증에 적용할 수 있다.

- a. 디자인, 데이터 획득, 분석을 위한 다변량 도구(Multivariate Tools for Design, Data Acquisition and Analysis)

From a physical, chemical, or biological perspective, pharmaceutical products and processes are complex multi-factorial systems. There are many development strategies that can be used to identify optimal formulations and processes. The knowledge acquired in these development programs is the foundation for product and process design.

물리적, 화학적 또는 생물학적 관점에서 의약품과 공정은 복잡한 다요인 시스템이다. 최적의 제제와 공정을 파악하는데 활용할 수 있는 개발 전략이 많다. 개발 프로그램에서 확보한 지식이 제품과 공정 디자인의 토대이다.

This knowledge base can help to support and justify flexible regulatory paths for innovation in manufacturing and postapproval changes. A knowledge base can be of most benefit when it consists of scientific understanding of the relevant multi-factorial relationships (e.g., between formulation, process, and quality attributes), as well as a means to evaluate the applicability of this knowledge in different scenarios (i.e., generalization). This benefit can be achieved through the use of multivariate mathematical approaches, such as statistical design of experiments, response surface methodologies, process simulation, and pattern recognition tools, *in conjunction* with knowledge management systems. The applicability and reliability of knowledge in the form of mathematical relationships and models can be assessed by statistical evaluation of model predictions.

이 지식 기반은 제조 및 승인 이후 변경에서 혁신을 촉진하는 유연한 규제 절차를 뒷받침하고 타당성을 제시하는데 도움이 될 수 있다. 지식 기반이 관련 다요인 관계(예, 제제, 공정, 품질 특성 요소 사이의 관계)에 대한 과학적 이해와 이 지식을 다양한 시나리오에 적용할 수 있는지 평가하는 수단(즉, 일반화)으로 구성될 때, 지식 기반은 가장 큰 효과를 실현할 수 있다. 지식 관리 시스템과 연계하여, 통계적인 실험 디자인, 반응 표면 방법, 공정 시뮬레이션, 패턴 인식 도구 같은 다변량 수학적 방법을 활용해 이러한 효과를 달성할 수 있다. 수학적 관계와 모델 형식으로 정리된 지식의 적용성과 신뢰성을 모델 예측 결과의 통계적 평가 방식으로 확인할 수 있다.

Methodological experiments based on statistical principles of orthogonality, reference distribution, and randomization, provide effective means for identifying and studying the effect and interaction of product and process variables. Traditional one-factor-at-a-time experiments do not address interactions among product and process variables.

직교성, 기준 분포, 임의화 등 통계 원칙에 근거한 방법론적 실험은 제품과 공정 변수의 영향과 상호 작용을 파악하고 조사하는데 효과적이다. 전통적인 OFAT 실험으로는 제품과 공정 변수 사이의 상호 작용을 파악하지 못한다.

Experiments conducted during product and process development can serve as building blocks of knowledge that grow to accommodate a higher degree of complexity throughout the life of a product. Information from such structured experiments supports development of a knowledge system for a particular product and its processes. This information, along with information from other development projects, can then become part of an overall institutional knowledge base. As this institutional knowledge base grows in coverage (range of variables and scenarios) and data density, it can be mined to determine useful patterns for future development projects. These experimental databases can also support the development of process simulation models, which can contribute to continuous learning and help to reduce overall development time.

제품 및 공정 개발 단계에서 실시하는 실험은 지식 구성 요소 역할을 하며, 이 지식 구성 요소는 제품 라이프사이클 동안 계속 발전하여 더 복잡한 상황도 수용할 수 있게 된다. 이와 같은 체계적인 실험을 통해 얻은 정보는, 특정 제품과 공정에 대한 지식 시스템의 구축을 뒷받침한다. 다른 개발 프로젝트에서 확보한 정보와 함께, 이 정보는 전체 기관 지식 기반을 구성한다. 이 기관 지식 기반의 대상 범위(다양한 변수와 시나리오)와 데이터 밀도가 커지면서, 정보를 가공하여 미래의 개발 프로젝트에 유용한 패턴을 결정할 수 있다. 또한 이 실험 데이터베이스는 공정 시뮬레이션 모델의 개발을 지원할 수 있으며, 이는 지속적인 학습에 기여하고 전체 개발 시간을 단축하는데도 도움이 된다.

When used appropriately, these tools enable the identification and evaluation of product and process variables that may be critical to product quality and performance. The tools may also identify potential failure modes and mechanisms and quantify their effects on product quality.

이들 도구를 적절하게 활용하면, 제품 품질과 성능에 핵심적인 제품/공정 변수를 파악하고 평가할 수 있다. 또한 잠재 이상 모드와 메커니즘을 파악하고, 제품 품질에 미치는 영향을 계량적으로 평가하는데 이들 도구를 활용할 수 있다.

b. 공정 분석 장치(Process Analyzers)

Process analysis has advanced significantly during the past several decades, due to an increasing appreciation for the value of collecting process data. Industrial drivers of productivity, quality, and environmental impact have supported major advancements in this area. Available tools have evolved from those that predominantly take univariate process

measurements, such as pH, temperature, and pressure, to those that measure biological, chemical, and physical attributes. Indeed some process analyzers provide nondestructive measurements that contain information related to biological, physical, and chemical attributes of the materials being processed. These measurements can be:

공정 데이터 수집의 가치에 대한 인식이 높아지면서, 지난 수십 년 사이에 공정 분석 기술이 크게 발전했다. 생산성, 품질, 환경 영향 등 업계의 주요 관심 요소가 이 영역의 발전을 이끌었다. 활용 가능한 도구도 단변량 공정 측정(예, pH, 온도, 압력) 중심의 도구에서 생물학적, 화학적, 물리적 특성 요소 평가 도구로 발전했다. 실제로 일부 공정 분석 장치는 다음과 같이 공정 대상 물품의 생물학적, 물리적, 화학적 특성 요소와 관련된 정보를 확보할 수 있는 비파괴 측정 기능을 구비하고 있다.

- at-line: Measurement where the sample is removed, isolated from, and analyzed in close proximity to the process stream.
오프라인: 공정 흐름과 매우 인접한 곳에서 공정 흐름에서 검체를 제거하고 분리하고 분석하는 측정 방법.
- on-line: Measurement where the sample is diverted from the manufacturing process, and may be returned to the process stream.
온라인: 제조 공정에서 검체의 방향을 전환하여 측정하고, 다시 공정 흐름에 반환할 수도 있는 측정 방법.
- in-line: Measurement where the sample is not removed from the process stream and can be invasive or noninvasive
인라인: 공정 흐름에서 검체를 제거하지 않는 침습성 또는 비침습성 측정 방법.

Process analyzers typically generate large volumes of data. Certain data are likely to be relevant for routine quality assurance and regulatory decisions. In a PAT environment, batch records should include scientific and procedural information indicative of high process quality and product conformance. For example, batch records could include a series of charts depicting acceptance ranges, confidence intervals, and distribution plots (inter- and intrabatch) showing measurement results. Ease of secure access to these data is important for real time manufacturing control and quality assurance. Installed information technology systems should accommodate such functions.

공정 분석 장치는 일반적으로 많은 데이터를 생산한다. 일상적인 품질 보증 및 규제 관련 결정과 관련된 데이터도 있다. PAT 환경에서 배치 기록서는 우수한 공정 품질 및 제품 적합성을 보여 주는 과학적 정보와 절차 정보를 포함해야 한다. 예를 들어 측정 결과를 보여 주는 분포도(배치간 및 배치내), 신뢰 구간, 허용 범위를 포함하는 일련의 차트를 배치 기록서에 포함시킬 수 있다. 실시간 제조 관리 및 품질 보증을 위해서는 이러한 데이터에 안전하고 용이하게 접근할 수 있어야 한다. 설치된 IT 시스템이 이러한 기능을 구비해야 한다.

Measurements collected from these process analyzers need not be absolute values of the attribute of interest. The ability to measure relative differences in materials before (e.g., within a lot, lot-to-lot, different suppliers) and during processing will provide useful information for process control. A flexible process may be designed to manage variability of the materials being processed. Such an approach can be established and justified when differences in quality attributes and other process information are used to control (e.g., feed-forward and/or feed-back) the process.

공정 분석 장치에서 확보한 측정 결과는 관심 대상 특성 요소의 절대값일 필요는 없다. 공정 이전(예, 로트내, 로트간, 공급업체별)과 공정 도중에 물품의 상대적 차이를 평가하면, 공정 관리에 유용한 정보가 확보될 수 있다. 유연한 공정을 설계하여 공정 대상 물품의 변동성을 관리할 수 있다. 품질 특성 차이와 기타 공정 정보를 공정 관리에 활용할 수 있다면(예, 피드포워드 및/또는 피드백), 이러한 방식을 확립하고 타당성을 증명할 수 있다.

Advances in process analyzers make real time control and quality assurance during manufacturing feasible. However, multivariate methodologies are often necessary to extract critical process knowledge for real time control and quality assurance.

공정 분석 장치의 발달은 제조 도중의 실시간 관리 및 품질 보증을 가능하게 한다. 하지만 실시간 관리 및 품질 보증을 위해 핵심 공정 지식을 추출하려면 다변량 방법이 필요하다.

Comprehensive statistical and risk analyses of the process are generally necessary to assess the reliability of predictive mathematical relationships. Based on the estimated risk, a simple correlation function may need further support or justification, such as a mechanistic explanation of causal links among the process, material measurements, and target quality specifications. For certain applications, sensor-based measurements can provide a useful *process signature* that may be related to the underlying process steps or transformations. Based on the level of process understanding, these signatures may also be useful for

process monitoring, control, and end point determination when these patterns or signatures relate to product and process quality.

예측적인 수학적 관계의 신뢰성을 평가하려면, 공정에 대한 포괄적인 통계 분석과 리스크 분석이 필요하다. 추정 리스크를 바탕으로 단순 상관 함수의 타당성을 추가적으로 뒷받침할 필요가 있다(예, 목표 품질 규격, 물품 측정 결과, 공정 사이의 인과관계에 대한 기계주의적 설명). 공정 단계 또는 변환과 관련이 있을 수 있는 유용한 공정 시그니처를 센서 기반 측정을 통해 확보할 수 있는 경우도 있다. 이러한 패턴 또는 시그니처가 제품 및 공정 품질과 관련이 있을 때, 공정 이해 수준을 바탕으로 이 시그니처를 공정 모니터링, 관리, 엔드포인트 결정에 유용하게 활용할 수 있다.

Design and construction of the process equipment, the analyzer, and their interfaces are critical to ensure that collected data are relevant and representative of process and product attributes. Robust design, reliability, and ease of operation are important considerations.

수집된 데이터가 공정 및 제품 특성 요소와 관련이 있고 대표성을 갖도록 하려면, 공정 설비, 분석 장치, 이들 사이 인터페이스의 디자인과 제작이 매우 중요하다. 견고한 디자인, 신뢰성, 운전 용이성이 중요한 고려 요소이다.

Installation of process analyzers on existing process equipment in production should be done after risk analysis to ensure this installation does not adversely affect process or product quality.

기존 생산 공정 설비에 공정 분석 장치를 설치해도 공정이나 제품 품질에 부정적인 영향이 없도록 하려면, 리스크 분석을 거친 다음에 설치를 추진해야 한다.

A review of current standard practices (e.g., ASTM International) for process analyzers can provide useful information and facilitate discussions with the Agency. A few examples of such standards are listed in the bibliography section. Additionally, standards forthcoming from the ASTM Technical Committee E55 may provide complimentary information for implementing the PAT Framework. We recommend that manufacturers developing a PAT process consider a scientific, risk-based approach relevant to the intended use of an analyzer for a specific process and its utility for understanding and controlling the process.

공정 분석 장치에 적용되는 현행 표준(예, ASTM 인터내셔널)을 검토하면, 유용한 정보를 확보하고 FDA와 협의하는데 도움이 될 수 있다. 그러한 표준의 예를 참고 문헌 섹션에 정리했다. 이외에도 ASTM 기술위원회 E55의 표준도 PAT 프레임워크 구축에 도움이 되는 정보를 제공한다. PAT 프로세스를 구축할 때는 특정 공정에 적용할 분석 장치의 예정

용도와 공정 이해 및 관리 측면의 효용성을 감안하여 과학적인 리스크 기반 방식을 고려할 필요가 있다.

c. 공정 관리 도구(Process Control Tools)

It is important to emphasize that a strong link between product design and process development is essential to ensure effective control of all critical quality attributes. Process monitoring and control strategies are intended to monitor the state of a process and actively manipulate it to maintain a desired state. Strategies should accommodate the attributes of input materials, the ability and reliability of process analyzers to measure critical attributes, and the achievement of process end points to ensure consistent quality of the output materials and the final product.

제품 디자인과 공정 개발 사이의 강력한 연계가 모든 CQA의 효과적인 관리에 필수적임을 강조할 필요가 있다. 공정 모니터링 및 관리 전략은 공정 상태를 모니터링하고 적극적으로 관리하여 바람직한 상태를 유지하기 위한 것이다. 산출 물품과 최종 제품의 일관된 품질을 보장하기 위해, 투입 물품의 특성, 공정 분석 장치의 핵심 특성 요소 측정 능력과 신뢰성, 공정 엔드포인트 달성을 고려해 전략을 세운다.

Design and optimization of drug formulations and manufacturing processes within the PAT framework can include the following steps (the sequence of steps can vary):

PAT 프레임워크에 따른 의약품 제제 및 제조 공정 디자인과 최적화는 다음과 같은 단계로 진행할 수 있다(순서는 다를 수 있다).

- Identify and measure critical material and process attributes relating to product quality
제품 품질과 관련된 핵심 물품 및 공정 특성 요소를 파악하고 측정한다.
- Design a process measurement system to allow real time or near real time (e.g., on-, in-, or at-line) monitoring of all critical attributes
모든 핵심 특성 요소의 실시간 또는 거의 실시간(예, 온라인, 인라인 또는 애틀라인) 모니터링이 가능한 공정 측정 시스템을 설계한다.
- Design process controls that provide adjustments to ensure control of all critical attributes

조정하여 모든 핵심 특성 요소의 관리를 보장할 수 있는 공정 관리 방법을 설계한다.

- Develop mathematical relationships between product quality attributes and measurements of critical material and process attributes
제품 품질 특성 요소와 핵심 물품/공정 특성 요소 측정 결과 사이의 수학적 관계를 확립한다.

Within the PAT framework, a process end point is not a fixed time; rather it is the achievement of the desired material attribute. This, however, does not mean that process time is not considered. A range of acceptable process times (process window) is likely to be achieved during the manufacturing phase and should be evaluated, and considerations for addressing significant deviations from acceptable process times should be developed.

PAT 프레임워크에서 공정 엔드포인트는 고정된 시간이 아니라, 바람직한 물품 특성의 달성을 의미한다. 그렇다고 공정 시간을 고려하지 않는다는 의미는 아니다. 제조 단계에서 허용 공정 시간 범위(공정 윈도우)가 달성될 것이며, 허용 공정 시간 범위를 평가해야 한다. 허용 공정 시간을 크게 벗어나는 일탈을 처리하는 절차도 개발한다.

Where PAT spans the entire manufacturing process, the fraction of in-process materials and final product evaluated during production could be substantially greater than what is currently achieved using laboratory testing. Thus, an opportunity to use more rigorous statistical principles for a quality decision is provided. Rigorous statistical principles should be used for defining acceptance criteria for end point attributes that consider measurement and sampling strategies. Multivariate Statistical Process Control can be feasible and valuable to realizing the full benefit of real time measurements. Quality decisions should be based on process understanding and the prediction and control of relevant process/product attributes. This is one way to be consistent with relevant CGMP requirements, as such control procedures that validate the performance of the manufacturing process (21 CFR 211.110(a)). PAT는 전체 제조 공정을 대상으로 하므로, 생산 시에 평가되는 공정 물품과 최종 제품 부분이 현재 시험실에서 시험하는 것보다 훨씬 많을 수 있다. 그러므로 보다 엄격한 통계 원칙을 활용하여 품질 결정을 내릴 기회가 확보된다. 측정과 검체 채취 전략을 고려하고 엄격한 통계 원칙을 적용해, 엔드포인트 특성 요소의 허용 기준을 규정한다. MSPC는 실시간 측정의 효과를 충분히 실현하는데 적절하고 중요한 역할을 할 수 있다. 공정 이해와 관련 공정/제품 특성 요소의 예측 및 관리를 토대로 품질 결정을 내려야 한다. 이는 제조 공정

성능의 밸리데이션을 위한 관리 절차의 필요성을 규정한 관련 CGMP 기준(21 CFR 211.110(a))을 준수하는 한 가지 방법이다.

Systems that promote greater product and process understanding can provide a high assurance of quality on every batch and provide alternative, effective mechanisms to demonstrate validation (per 21 CFR 211.100(a), i.e., production and process controls are designed to ensure quality). In a PAT framework, validation can be demonstrated through continuous quality assurance where a process is continually monitored, evaluated, and adjusted using validated in-process measurements, tests, controls, and process end points.

제품과 공정 이해를 촉진하는 시스템은 모든 배치의 품질을 높은 수준으로 보증하고, 밸리데이션 증명을 위한 효과적인 대체 메커니즘을 제공할 수 있다(21 CFR 211.100(a), "품질 보증하도록 생산과 공정 관리를 설계한다"). PAT 프레임워크에서는 밸리데이션된 공정 측정, 시험, 관리, 공정 엔드포인트를 활용하여 공정을 지속적으로 모니터링하고 평가하고 조정하는 계속적 품질 보증을 통해 밸리데이션을 증명할 수 있다.

Risk-based approaches are suggested for validating PAT software systems. The recommendations provided by other FDA guidances, such as *General Principles of Software Validation*³ should be considered. Other useful information can be obtained from consensus standards, such as ASTM.

PAT 소프트웨어 시스템의 밸리데이션에 리스크 기반 방식이 권장된다. 다른 FDA 가이드 문서(예, 소프트웨어 밸리데이션의 일반 원칙)에 기술된 권장 사항을 참고한다. ASTM 등 다른 표준 문서도 도움이 될 수 있다.

d. 지속적 개선 및 지식 관리(Continuous Improvement and Knowledge Management)

Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important. These data can contribute to justifying proposals for postapproval changes. Approaches and information technology systems that support knowledge acquisition from such databases are valuable for the manufacturers and can also facilitate scientific communication with the Agency.

제품 라이프사이클 전체에 걸친 데이터 수집 및 분석을 통한 지속적 학습이 중요하다. 이 데이터는 승인 이후 변경의 타당성을 증명하는데 도움이 될 수 있다. 이와 같은 데이터베이스에서 지식을 확보하는데 필요한 방법과 정보 기술 시스템이 제조업체에 매우

³ Guidance for industry and FDA staff, *General Principles of Software Validation*.

중요하며 FDA와 과학적 커뮤니케이션을 촉진할 수 있다.

Opportunities need to be identified to improve the usefulness of available relevant product and process knowledge during regulatory decision making. A knowledge base can be of most benefit when it consists of scientific understanding of the relevant multi-factorial relationships (e.g., between formulation, process, and quality attributes) as well as a means to evaluate the applicability of this knowledge in different scenarios (i.e., generalization). Today's information technology infrastructure makes the development and maintenance of this knowledge base practical.

규제 관련 의사 결정 시에 관련 제품/공정 지식의 유용성을 개선할 수 있는 기회를 파악할 필요가 있다. 관련 다요인 관계(예, 제제, 공정, 품질 특성 요소 사이의 관계)의 과학적 이해와 이 지식을 다양한 시나리오에 적용할 수 있는지 평가하는 수단(일반화)으로 지식 기반을 구성하면 가장 큰 효과를 기대할 수 있다. 오늘날의 정보 기술 인프라스트럭처로 이 지식 기반을 구축하고 유지할 수 있다.

2. 리스크 기반 방식(Risk-Based Approach)

Within an established quality system and for a particular manufacturing process, one would expect an inverse relationship between the level of process understanding and the risk of producing a poor quality product. For processes that are well understood, opportunities exist to develop less restrictive regulatory approaches to manage change (e.g., no need for a regulatory submission). Thus, a focus on process understanding can facilitate risk-based regulatory decisions and innovation. Note that risk analysis and management is broader than what is discussed within the PAT framework and may form a system of its own.

확립된 품질 시스템에서 특정 제조 공정에 대한 공정 이해 수준과 부실한 품질의 제품이 생산될 리스크가 반비례 관계에 있다고 예상할 수 있다. 공정 이해도가 높으면 변경 관리와 관련하여 덜 엄격한 규제 방법을 채택할 수 있을 것이다(예, 규제 기관에 문서를 제출하지 않고 변경 추진). 그러므로 공정 이해의 강조는 리스크 기반 규제 의사 결정과 혁신을 촉진할 수 있다. 리스크 분석과 관리는 PAT 프레임워크에서 논의한 것보다 범위가 더 넓고 그 자체가 하나의 시스템을 구성할 수 있다.

3. 통합 시스템 방식(Integrated Systems Approach)

The fast pace of innovation in today's information age necessitates integrated systems

thinking for evaluating and timely application of efficient tools and systems that satisfy the needs of patients and the industry. Many of the advances that have occurred, and are anticipated to occur, are bringing the development, manufacturing, quality assurance, and information/knowledge management functions so closely together that these four areas should be coordinated in an integrated manner. Therefore, upper management support for these initiatives is critical for successful implementation.

오늘날의 정보화 시대에서는 혁신이 빠른 속도로 진행되며, 그에 따라 업계와 환자의 요구를 충족시키는 효율적인 도구와 시스템을 적시에 활용하고 평가하는 통합 시스템 방식이 더욱 중요하게 되었다. 지금까지는 물론이고 앞으로 발생할 많은 변화는 개발, 제조, 품질 보증, 정보/지식 관리를 더욱 통합시킬 것이다. 이 4개 영역을 통합적인 방식으로 관리할 필요가 있다. 그러므로 성공적인 추진을 위해서는 경영자의 지원이 필수적이다.

The Agency recognizes the importance of having an integrated systems approach to the regulation of PAT. Therefore, the Agency developed a new regulatory strategy that includes a PAT team approach to joint training, certification, CMC review, and CGMP inspections.

FDA는 PAT 규제에 대한 통합 시스템 방식의 중요성을 인정한다. 그에 따라 FDA는 PAT 팀 방식의 공동 교육 훈련, 인증, CMC 심사, CGMP 실사를 포함하는 새로운 규제 전략을 개발했다.

4. 실시간 출하 승인(Real Time Release)

Real time release is the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data. Typically, the PAT component of *real time release* includes a valid combination of assessed material attributes and process controls. Material attributes can be assessed using direct and/or indirect process analytical methods. The combined process measurements and other test data gathered during the manufacturing process can serve as the basis for real time release of the final product and would demonstrate that each batch conforms to established regulatory quality attributes. We consider real time release to be comparable to *alternative analytical procedures* for final product release.

실시간 출하 승인은 공정 데이터에 근거하여 공정 물품 및/또는 최종 제품의 품질 적합성을 평가하고 보증하는 것을 의미한다. 일반적으로 실시간 출하 승인 절차에서 PAT 부분은 물품 특성 요소 평가 결과와 공정 관리 결과의 유효한 조합을 포함한다. 물품 특성 요소를 직접적 및/또는 간접적 공정 분석 방법으로 평가할 수 있다. 제조 공정을 거치며 확보된

공정 측정 결과와 기타 시험 데이터를 결합하면, 최종 제품의 실시간 출하 승인을 위한 토대가 마련되며, 각 배치가 설정된 품질 특성 기준에 부합함을 증명할 수 있을 것이다. 실시간 출하 승인 방식은 최종 제품의 출하 승인을 위한 대체 분석 절차와 동등한 것으로 볼 수 있다.

Real time release as defined in this guidance builds on *parametric release* for heat terminally sterilized drug products, a practice in the United States since 1985. In real time release, material attributes as well as process parameters are measured and controlled.

이 가이드 문서에 규정된 실시간 출하 승인은 1985년 이후 미국에 도입된 사후 가열 멸균 의약품의 "파라미터 기반 출하 승인"을 바탕으로 한다. 실시간 출하 승인을 위해서는 물품 특성 요소와 공정 파라미터를 측정하고 관리해야 한다.

The Agency's approval should be obtained prior to implementing real time release for products that are the subject of market applications or licenses. Process understanding, control strategies, plus on-, in-, or at-line measurement of critical attributes that relate to product quality provides a scientific risk-based approach to justify how real time quality assurance is at least equivalent to, or better than, laboratory-based testing on collected samples. Real time release as defined in this guidance meets the requirements of testing and release for distribution (21 CFR 211.165).

판매 신청 또는 라이선스 대상 제품의 실시간 출하 승인을 위해서는, FDA의 승인을 먼저 확보해야 한다. 공정 이해와 관리 전략, 그리고 제품 품질과 관련된 핵심 특성 요소의 온라인/인라인/오프라인 측정은, 실시간 품질 보증이 검체를 채취하여 시험실에서 시험하는 방법과 적어도 동등하거나 그보다 우수함을 증명하는 과학적인 리스크 기반 방식의 토대이다. 이 가이드 문서에 규정된 실시간 출하 승인은 시험 및 출하 승인 기준(21 CFR 211.165)에 부합한다.

With real time quality assurance, the desired quality attributes are ensured through continuous assessment during manufacture. Data from production batches can serve to validate the process and reflect the total system design concept, essentially supporting validation with each manufacturing batch.

실시간 품질 보증 시스템을 갖추면, 제조 중의 지속적인 평가를 통해 바람직한 품질 특성을 보장할 수 있다. 생산 배치의 데이터는 공정을 밸리데이션하는데 활용될 수 있고, 종합 시스템 디자인 개념을 반영하여, 각 제조 배치로 밸리데이션을 뒷받침할 수 있다.

C. 구축 전략(Strategy for Implementation)

The Agency understands that to enable successful implementation of PAT, flexibility, coordination, and communication with manufacturers is critical. The Agency believes that current regulations are sufficiently broad to accommodate these strategies. Regulations can effectively support innovation when clear, effective, and meaningful communication exists between the Agency and industry, for example, in the form of meetings or informal communications.

성공적인 PAT 구축을 위해서는 유연성, 협력, 제조업체와 커뮤니케이션이 필수적이다. 현재 규정은 이 전략을 수용할 수 있을 정도로 충분히 보편적이라고 생각된다. FDA와 업체가 명확하고 효과적이며 유의미하게 커뮤니케이션한다면(예, 회의 또는 비공식 커뮤니케이션), 현 규정도 혁신을 효과적으로 지원할 수 있다.

The first component of the PAT framework described above addresses many of the uncertainties with respect to innovation and outlines broad principles for addressing anticipated scientific and technical issues. This framework should assist a manufacturer in proposing and adopting innovative manufacturing and quality assurance. The Agency encourages such proposals and has developed a regulatory strategy to consider such proposals. The Agency's regulatory strategy includes the following:

앞서 설명한 PAT 프레임워크의 첫 번째 구성 요소는 혁신과 관련된 많은 불확실성을 처리하고 예상되는 과학적/기술적 문제를 해결하기 위한 일반 원칙을 제시한다. 이 프레임워크는 제조업체가 혁신적인 제조 및 품질 보증 방안을 제안하고 채택하는데 도움이 될 것이다. FDA는 이러한 제안을 권장하며, 업체의 제안을 검토하기 위한 규제 전략을 개발했다. FDA의 규제 전략은 다음 요소를 포함한다.

- A PAT team approach for CMC review and CGMP inspections
PAT 팀 방식의 CMC 심사와 CGMP 실사
- Joint training and certification of PAT review, inspection and compliance staff
PAT 심사, 실사, 기준 준수 담당 인력의 공동 교육 훈련과 인증
- Scientific and technical support for the PAT review, inspection and compliance staff
PAT 심사, 실사, 기준 준수 담당 인력에게 과학적/기술적 지원 제공

- The recommendations provided in this guidance
이 가이드 문서에 제시된 권장 사항

Ideally, PAT principles and tools should be introduced during the development phase. The advantage of using these principles and tools during development is to create opportunities to improve the mechanistic basis for establishing regulatory specifications. Manufacturers are encouraged to use the PAT framework to develop and discuss approaches for establishing mechanistic-based regulatory specifications for their products. The recommendations provided in this guidance are intended to alleviate concerns with approval or inspection when adopting the PAT framework.

개발 단계에서 PAT 원칙과 도구를 도입하는 것이 이상적이다. 개발 과정에서 이들 원칙과 도구를 활용하면, 규제 규격 설정을 위한 기계주의적 토대를 개선할 기회가 창출된다는 이점이 있다. 제조업체는 PAT 프레임워크를 활용하여 기계주의적 제품 규제 규격 설정을 위한 방법을 개발하고 협의할 필요가 있다. 이 가이드 문서에 제시된 권고 사항은 PAT 프레임워크 채택 시에 승인 또는 실사와 관련된 우려를 완화하기 위한 것이다.

In the course of implementing the PAT framework, manufacturers may want to evaluate the suitability of a PAT tool on experimental and/or production equipment and processes. For example, when evaluating experimental on- or in-line process analyzers during production, it is recommended that risk analysis of the impact on product quality be conducted before installation. This can be accomplished within the facility's quality system without prior notification to the Agency. Data collected using an experimental tool should be considered research data. If research is conducted in a production facility, it should be under the facility's own quality system.

PAT 프레임워크를 구축하는 과정에서 제조업체는 실험 및/또는 생산 설비와 공정에 PAT 도구가 적합한지 평가하기를 원할 수 있다. 예를 들어 생산 과정에서 실험적인 온라인 또는 인라인 공정 분석 장치를 평가할 때, 제품 품질에 미치는 영향에 대한 리스크 분석을 설치 전에 실시할 것을 권장한다. FDA에 미리 신고하지 않고도 제조소 품질 시스템에 의거하여 실시할 수 있다. 실험적인 도구를 사용하여 확보한 데이터는 연구 데이터로 간주한다. 생산 시설에서 연구를 한다면, 제조소의 자체 품질 시스템에 의거하여 관리해야 한다.

When using new measurement tools, such as on- or in-line process analyzers, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should

scientifically evaluate these data to determine how or if such trends affect quality and implementation of PAT tools. FDA does not intend to inspect research data collected on an existing product for the purpose of evaluating the suitability of an experimental process analyzer or other PAT tool. FDA's routine inspection of a firm's manufacturing process that incorporates a PAT tool for research purposes will be based on current regulatory standards (e.g., test results from currently approved or acceptable regulatory methods). Any FDA decision to inspect research data would be based on exceptional situations similar to those outlined in Compliance Policy Guide Sec. 130.300.⁴ Those data used to support validation or regulatory submissions will be subject to inspection in the usual manner.

새로운 측정 도구(예, 온라인 또는 인라인 공정 분석 장치)를 활용하면, 현재 적합하다고 판단되는 공정에 내재된 어떤 데이터 경향이 관찰될 수도 있다. 제조업체는 이 데이터를 과학적으로 평가하여, 그러한 경향이 PAT 도구의 구축과 품질에 영향을 미치는지 또는 어떤 식으로 영향을 미치는지 파악해야 한다. 실험적인 공정 분석 장치나 기타 PAT 도구의 적합성을 평가할 목적으로 기존 제품에 대해 수집한 연구 데이터를 FDA가 심사할 생각은 없다. 연구 목적으로 PAT 도구를 통합시킨 제조 공정을 FDA가 심사할 때는, 현 규제 기준(예, 현재 승인 받은 방법 또는 허용 규제 방법으로 확보한 시험 결과)을 바탕으로 한다. CPG 130.300에 규정된 경우와 유사한 예외적인 상황에서만 연구 데이터까지 심사하기로 FDA가 결정할 수 있다. 밸리데이션 또는 규제 기관 제출 문서를 뒷받침하는 데이터는 일상적인 방식으로 심사 대상이 된다.

V. PAT 규제 방식(PAT REGULATORY APPROACH)

One goal of this guidance is to tailor the Agency's usual regulatory scrutiny to meet the needs of PAT-based innovations that (1) improve the scientific basis for establishing regulatory specifications, (2) promote continuous improvement, and (3) improve manufacturing while maintaining or improving the current level of product quality. To be able to do this, manufacturers should communicate relevant scientific knowledge to the Agency and resolve related technical issues in a timely manner. Our goal is to facilitate a consistent scientific regulatory assessment involving multiple Agency offices with varied responsibilities.

이 가이드 문서의 한 가지 목적은 (1) 규제 규격 설정의 과학적 토대를 개선하고 (2) 지속적인 개선을 촉진하며 (3) 현 제품 품질 수준을 유지하거나 개선하면서 제조 공정을

⁴ FDA/ORA Compliance Policy Guide, Sec. 130.300, FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections (CPG 7151.02).

개선하는 PAT 기반 혁신의 필요성을 충족시킬 수 있게, FDA의 일반적인 규제 감시 활동을 조정하는 것이다. 이를 위하여 제조업체는 관련 과학 지식을 FDA와 공유하고 관련 기술 문제를 적시에 해결해야 한다. FDA의 목표는 업무 영역이 다른 여러 FDA 부서가 관련된 과학적인 규제 평가를 일관되게 추진하는 것이다.

This guidance provides a broad perspective on our proposed PAT regulatory approach. Close communication between the manufacturer and the Agency's PAT review and inspection staff will be a key component in this approach. We anticipate that communication between manufacturers and the Agency may continue over the life cycle of a product and that communication will be in the form of meetings, telephone conferences, and written correspondence.

이 가이드 문서는 FDA의 PAT 규제 방식에 대한 일반적인 사항을 제공한다. 제조업체와 FDA PAT 심사 및 실사 담당자 사이의 긴밀한 커뮤니케이션이 특히 중요하다. 제조업체와 FDA 사이의 커뮤니케이션을 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 계속할 수 있다고 생각한다. 커뮤니케이션 방법으로는 회의, 전화 회의, 서신 등이 있다.

We have posted much of the information you will need on our PAT Web page located at <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>. Please refer to the Web page to keep abreast of important information. We recommend general correspondence related to PAT be directed to the FDA PAT Team. Manufacturers can contact the PAT Team regarding any PAT questions at: PAT@cder.fda.gov. Address any written correspondence to the address provided on the PAT Web page. All written correspondence should be identified clearly as PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY or PAT.

관련 정보를 PAT 웹사이트(<http://www.fda.gov/cder/ops/pat.htm>)에 올려 놓았다. 최신 정보는 웹사이트를 참조한다. PAT와 관련된 일반 공문은 FDA PAT팀으로 한다. 제조업체도 PAT 관련 질문을 PAT팀에 할 수 있다(PAT@cder.fda.gov). 우편물은 PAT 웹사이트에 있는 주소로 발송한다. 우편물에 "Process Analytical Technology" 또는 "PAT"라고 명확히 표시한다.

All marketing applications, amendments, or supplements to an application should be submitted to the appropriate CDER or CVM division in the usual manner. When consulting with the Agency, manufacturers may want to discuss not only specific PAT plans, but also thoughts on a possible regulatory path. Information generated from research on an existing process, along with other process knowledge, can be used to formulate and communicate

implementation plans to Agency staff.

모든 판매 신청 문서, 보정 문서, 변경 문서는 일상적인 방식으로 해당 CDER 또는 CVM에 제출한다. 제조업체는 구체적인 PAT 계획 이외에도, 규제 절차에 대한 의견도 FDA와 협의할 수 있다. 다른 공정 지식과 함께, 기존 공정의 연구에서 확보한 정보를 활용해 구축 계획을 수립하여 FDA 담당자와 협의할 수 있다.

In general, PAT implementation plans should be risk based. We are proposing the following possible implementation plans, where appropriate:

일반적으로 PAT 구축 계획은 리스크를 바탕으로 해야 한다. 다음과 같은 구축 계획이 가능하다.

- PAT can be implemented under the facility's own quality system. CGMP inspections by the PAT Team or PAT certified Investigator can precede or follow PAT implementation.
제조소 자체 품질 시스템에 의거하여 PAT를 추진할 수 있다. PAT 구축에 앞서 또는 구축 이후에 PAT 팀이나 PAT 인증 조사관이 CGMP 실사를 수행할 수 있다.
- A supplement (CBE, CBE-30 or PAS) can be submitted to the Agency prior to implementation, and, if necessary, an inspection can be performed by a PAT Team or PAT certified Investigator before implementation.
추진에 앞서 변경 신청 문서(CBE, CBE-30, 또는 PAS)를 FDA에 제출할 수 있으며, 필요하면 추진에 앞서 PAT 팀 또는 PAT 인증 조사관이 실사를 수행할 수 있다.
- A *comparability protocol*⁵ can be submitted to the Agency outlining PAT research, validation and implementation strategies, and time lines. Following approval of this *comparability protocol* by the Agency, one or a combination of the above regulatory pathways can be adopted for implementation.
PAT 연구, 밸리데이션 및 구축 전략, 일정을 기술한 "동등성 프로토콜"을

⁵ FDA guidance for industry, Comparability Protocols – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, issued February 2003. Once finalized, it will represent the Agency's current thinking on this topic.

FDA에 제출할 수 있다. FDA가 이 동등성 프로토콜을 승인한 다음에, 앞서 설명한 규제 절차 가운데 하나 또는 여러 절차를 조합하여 PAT 구축을 추진할 수 있다.

To facilitate adoption or approval of a PAT process, manufacturers may request a preoperational review of a PAT manufacturing facility and process by the PAT Team (see ORA Field Management Directive No. 135)⁶ by contacting the FDA Process Analytical Technology Team at the address given above.

PAT 공정의 채택 또는 승인을 촉진하기 위해, 제조업체는 FDA PAT 팀과 협의하여 PAT 제조 시설과 공정의 사전 심사를 PAT 팀에 요청할 수 있다(ORA FMD No. 135 참조).

It should be noted that when certain PAT implementation plans neither affect the current process nor require a change in specifications, several options can be considered. Manufacturers should evaluate and discuss with the Agency the most appropriate option for their situation.

PAT 구축 계획이 현 공정에 영향을 주지 않고 규격 변경도 필요 없는 경우에는, 다양한 방안을 검토할 수 있다. 제조업체는 각자의 상황에 가장 적절한 방안을 평가하여 FDA와 협의하도록 한다.

⁶ FDA Field Management Directive 135.
http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/fmd/fmd135a.html.

참고 문헌(BIBLIOGRAPHY)

A. Useful Standards

1. *ASTM Standards*

E2363-04: Standard Terminology related to PAT

D 3764 - 01: Standard Practice for Validation of Process Stream Analyzer Systems.

D 4855 - 97: Standard Practice for Comparing Test Methods.

D 6299 - 02: Standard Practice for Applying Statistical Quality Assurance Techniques to Evaluate Analytical Measurement System Performance.

E 456-02: Standard Terminology Relating to Quality and Statistics

E1325-02: Standard Terminology Relating to Design of Experiments.

2. *Parenteral Drug Association*

PDA. May/June 2000. Technical Report No. 33: Evaluation, Validation and Implementation of New Microbiological Testing Methods. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 54(3) Supplement TR33

B. Literature

For additional information, refer to FDA's PAT Web page at <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>.