

## Guidance for Industry

### Considerations for Complying With 21 CFR 211.110

### 21 CFR 211.110 기준 준수를 위한 고려 사항

#### *DRAFT GUIDANCE*

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register. For questions regarding this draft document, contact (CDER) Brittany Avaritt at 240-402-5982 or [brittany.avaritt@fda.hhs.gov](mailto:brittany.avaritt@fda.hhs.gov); (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010; or (CVM) at [AskCVM@fda.hhs.gov](mailto:AskCVM@fda.hhs.gov).

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Veterinary Medicine (CVM)

January 2025  
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

## Guidance for Industry

### Considerations for Complying With 21 CFR 211.110

### 21 CFR 211.110 기준 준수를 위한 고려 사항

*Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353*

*Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>  
and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Food and Drug Administration*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128  
Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010*

*Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>  
and/or*

*Policy and Regulations Staff, HFV-6*

*Center for Veterinary Medicine*

*Food and Drug Administration*

*7500 Standish Place, Rockville, MD 20855*

*<https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>*

**U.S. Department of Health and Human Services**

**Food and Drug Administration**

**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

**Center for Veterinary Medicine (CVM)**

**January 2025**

**Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 공정 검체 채취 및 시험 관련 공통 고려 사항(GENERAL CONSIDERATIONS FOR IN-PROCESS SAMPLING AND TESTING)
- IV. 첨단 제조 기술과 공정 모델 관련 추가 고려 사항(ADDITIONAL CONSIDERATIONS FOR ADVANCED MANUFACTURING AND PROCESS MODELS)

참고 문헌(REFERENCES)

**Guidance for Industry**  
**Considerations for Complying With 21 CFR 211.110 (Draft)<sup>1</sup>**

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당자에게 문의한다.

**I. 서론(INTRODUCTION)**

This guidance, when finalized, will describe considerations for complying with the requirements in 21 CFR 211.110 to ensure batch uniformity and drug product integrity. In addition, this guidance discusses related quality considerations for drug products that are manufactured using advanced manufacturing. It also discusses how manufacturers can incorporate process models into commercial manufacturing control strategies.<sup>2,3</sup>

이 가이드 문서가 마무리되면, 이 문서는 배치 균일성과 의약품 완전성 확보에 대한 21 CFR 211.110의 기준을 준수하기 위해 고려해야 할 사항을 제시한다. 첨단 제조 기술로 제조되는 의약품의 품질 관련 고려 사항도 기술한다. 이외에도 상업적 제조 관리 전략에 공정 모델을 적용하는 방법도 설명한다.

This guidance applies to the manufacture of human drug products, including biological products, and animal drug products; these will be collectively referred to as drug products in

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research, the Center for Veterinary Medicine, and the Office of Regulatory Affairs at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CBER, CVM, ORA와 협의하여, CDER의 OPQ가 작성했다.

this guidance. This guidance does not apply to the manufacture of active ingredients.<sup>2,3</sup>

이 가이드 문서는 생물학적 제품을 포함한 사람 의약품과 동물 의약품 제조에 적용된다. 이 가이드 문서에서는 이들 제품을 통칭하여 의약품이라고 부른다. 이 가이드 문서는 활성 성분 제조에 적용되지 않는다.

In general, FDA's guidance documents 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.

일반적으로 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 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 것은 아니다.

## II. 배경(BACKGROUND)

<sup>2</sup> Process models can be used at any stage of a drug product's life cycle, from development to commercial manufacturing. However, this guidance applies to process models that are used as part of a control strategy during commercial manufacturing. This guidance does not apply to process models used in other phases of the drug product life cycle, such as drug development or technology transfer.

개발부터 상업적 제조까지 모든 의약품 라이프사이클 단계에서 공정 모델을 활용할 수 있다. 하지만 이 가이드 문서는 상업적 제조 단계에서 관리 전략의 일환으로 사용되는 공정 모델에 적용된다. 의약품 개발이나 기술 이전 등 다른 의약품 라이프사이클 단계에서 사용되는 공정 모델은 적용 대상이 아니다.

<sup>3</sup> See ICH guidances for industry Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009), Q9(R1) Quality Risk Management (May 2023), and Q10 Pharmaceutical Quality Systems (April 2009). We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

ICH 가이드 문서 Q8(R2) "의약품 개발"(2009년 11월), Q9(R1) "품질 리스크 관리"(2023년 5월), Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월)을 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).

To ensure batch uniformity and drug product integrity, the current good manufacturing practice (CGMP) regulations<sup>4</sup> require, among other things, that manufacturing processes are designed and controlled to ensure that in-process materials consistently and reliably meet predetermined quality requirements.<sup>5</sup> This guidance explains the requirements for drug product manufacturing in § 211.110. This guidance also describes considerations for the use of advanced manufacturing (e.g., 3D printing, continuous manufacturing)<sup>6</sup> and the use of process models as a part of commercial manufacturing control strategies. FDA supports the adoption of advanced manufacturing as a foundation for improving the overall quality and availability of drug products for patients.

배치 균일성과 의약품 완전성 보증을 위해, CGMP 규정은 무엇보다도 공정 물품이 일관되고 신뢰할 수 있게 사전 설정 품질 기준에 부합하도록 제조 공정을 설계하고 관리할 것을 요구한다. § 211.110의 의약품 제조 기준을 이 문서에서 설명한다. 또한 첨단 제조 기술(예, 3D 인쇄, 연속 제조)과 상업적 제조 관리 전략의 일환으로써 공정 모델 활용 시에 고려해야 할 사항도 설명한다. FDA는 전반적인 의약품 품질과 환자 가용성 개선을 위해 첨단 제조 기술 채택을 지원한다.

<sup>4</sup> See 21 CFR parts 210 and 211.  
21 CFR 파트 210과 211 참조.

<sup>5</sup> See § 211.110.  
§ 211.110 참조.

<sup>6</sup> Continuous manufacturing can be applied to some or all unit operations in a manufacturing process. This includes the approach in which active ingredient and drug product unit operations are integrated to form a single continuous manufacturing process. Manufacturers who use continuous manufacturing processes must still define batches to be tested for release under 21 CFR 211.165 and for other CGMP requirements, including the requirements in § 211.110 that ensure batch uniformity and drug product integrity. See also 21 CFR 210.3(b)(2) and the ICH guidance for industry Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (March 2023).

제조 공정 가운데 일부 또는 전체 단위 작업에 연속 제조를 적용할 수 있다. 활성 성분과 의약품 단위 작업을 통합하여 하나의 연속적 제조 공정을 구성하는 방식도 포함한다. 연속 제조 공정을 채택한 경우에도, 21 CFR 211.165에 따른 출하 승인과 다른 CGMP 기준(배치 균일성과 의약품 완전성 보증에 관한 § 211.110의 기준 포함)에 따라 배치를 규정하고 시험해야 한다. 21 CFR 210.3(b)(2)와 ICH 가이드 문서 Q13 "원료의약품과 완제의약품 연속 제조"(2023년 3월)도 참조한다.

Advanced manufacturing is a term for an innovative pharmaceutical manufacturing technology or approach that has the potential to improve the reliability and robustness of the manufacturing process and supply chain and increase timely access to quality medicines for the American public. Advanced manufacturing can integrate novel technological approaches, use established techniques in an innovative way, or apply production methods in a new domain where there may be limited experience or no defined best practices. Advanced manufacturing can potentially be used for new or currently marketed large or small molecule drugs.<sup>7</sup>

첨단 제조 기술은 제조 공정과 공급 체인의 신뢰성과 견고성을 개선하고 고품질의 의약품을 일반 대중에게 적시에 공급하는데 기여할 수 있는 혁신적인 의약품 제조 기술 또는 방식을 의미한다. 새로운 기술적 방식을 통합하거나 기존 기술을 혁신적인 방식으로 활용하거나 경험이 많지 않거나 우수 업무 방식이 규정되지 않은 새로운 영역에 생산 방법을 적용하는 것을 첨단 제조 기술로 볼 수 있다. 신규 또는 기존 고분자 또는 저분자 의약품에 첨단 제조 기술을 활용할 수 있다.

All manufacturers, regardless of whether they are using advanced manufacturing, should apply a scientific- and risk-based approach to controlling processes and ensuring drug product quality. This approach should be based on robust product and process understanding. Manufacturers must maintain the process in a state of control over the life of the process to ensure drug product quality, even as materials, equipment, production environment, personnel, and manufacturing procedures change.<sup>8</sup> Planning and executing a system that

<sup>7</sup> CDER established the Framework for Regulatory Advanced Manufacturing Evaluation (FRAME) initiative to prepare a regulatory framework to support the adoption of advanced manufacturing technologies that could bring benefits to patients. This guidance is being issued as part of the FRAME initiative. For more information on CDER's FRAME initiative, see <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cders-framework-regulatory-advanced-manufacturing-evaluation-frame-initiative>.

CDER은 환자에게 도움이 될 수 있는 첨단 제조 기술 채택을 지원하는 규제 제도를 마련하기 위하여 FRAME 이니셔티브를 시작했다. 이 가이드 문서는 FRAME 이니셔티브의 일환으로 발행된다. CDER의 FRAME 이니셔티브에 대한 자세한 사항은 <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cders-framework-regulatory-advanced-manufacturing-evaluation-frame-initiative>를 참조한다.

<sup>8</sup> See, e.g., section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) and 21 CFR 211.100.

monitors process performance and drug product quality helps ensure that a state of control is maintained. An effective monitoring system helps maintain a state of control in multiple ways, which include helping manufacturers: (1) ensure that processes and controls are continuously capable of producing a drug product of desired quality; and (2) identify areas for continual improvement.<sup>9</sup> In addition, § 211.110(a) requires that manufacturers establish and follow written procedures "that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch." Section 211.110(c) also requires that in-process materials are "tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods."

첨단 제조 기술 사용과 상관없이, 모든 제조업체는 과학과 리스크 기반 방식을 적용하여 공정을 관리하고 의약품 품질을 보증해야 한다. 이 방식은 견고한 제품/공정 이해를 바탕으로 한다. 제조업체는 공정 라이프사이클 동안 공정을 관리 상태로 유지하여, 물품, 설비, 생산 환경, 작업자, 제조 절차가 변경되더라도 의약품 품질을 보증해야 한다. 공정 성능과 의약품 품질을 모니터링하는 시스템을 계획하고 운영하는 것이, 관리 상태를 유지하는데 도움이 된다. 효과적인 모니터링 시스템은 여러 가지 방식으로 관리 상태 유지에 기여한다. 예를 들어 (1) 공정과 관리 절차가 바람직한 품질의 의약품을 계속해서 생산할 수 있음을 확인하고, (2) 지속적 개선 대상 영역을 파악하는데 도움이 될 수 있다. 이외에도 § 211.110(a)에 따르면, 제조업체는 "각 배치의 공정 물품 검체를 적절하게 채취하여 실시하는 시험 또는 검사와 IPC에 대해 기술"한 절차 문서를 확립하고 준수해야 한다. 또한 211.110(c)에 따르면 "주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정 물품의 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 품질 관리 조직이 적/부를 판정"해야 한다.

### III. 공정 검체 채취 및 시험 관련 공통 고려 사항(GENERAL CONSIDERATIONS FOR IN-PROCESS SAMPLING AND TESTING)

Under section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, a drug is deemed to be adulterated if it is not produced in accordance with CGMP. The CGMP regulations for drug products are in 21 CFR parts 210 and 211, and FDA monitors drug product manufacturers'

---

FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))와 21 CFR 211.100을 참조한다.

<sup>9</sup> See ICH Q10.

ICH Q10 참조.



compliance with these regulations.<sup>10</sup> The CGMP regulations contain minimum requirements for the methods, facilities, and controls used in manufacturing, processing, packing, and holding of drug products. The CGMP regulations also provide flexibility for manufacturers to use better, more efficient methods to meet CGMP requirements because these innovative methods benefit patients.<sup>11</sup> The determination of whether in-process controls, and tests, or examinations meet the regulatory requirements in § 211.110 primarily depends on the nature of the drug product (e.g., dosage form) and the type of process used by the manufacturer. Knowledge and understanding that manufacturers gain from robust product and process development are an important basis for establishing and maintaining control strategies throughout the lifecycle of a drug product. This helps ensure that drug products have the required quality attributes.<sup>12</sup>

의약품이 CGMP 기준에 부합되지 않으면, FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 따라 불량약품으로 간주된다. 의약품 CGMP 규정은 21 CFR 파트 210과 211에 명시되어 있으며, FDA는 의약품 제조업체가 이 규정을 준수하는지 모니터링한다. CGMP 규정은 의약품 제조, 가공, 포장, 보관에 사용되는 방법, 시설, 관리 대책에 대한 최소 기준을 제시한다. 또한 CGMP 규정은 혁신적인 방법이 환자에게 유익할 수 있으므로 제조업체가 CGMP 기준을 준수하는데 더 우수하고 효율적인 방법을 사용할 수 있는 유연성을 인정한다. IPC와 시험 또는 검사가 § 211.110의 규제 기준을 충족하는지 여부는, 주로 의약품의 특성(예, 제형)과 제조업체가 채택한 공정의 종류에 따라 결정된다. 견고한 제품 및 공정 개발 활동을 통해 제조업체가 획득한 지식과 이해는 의약품 라이프사이클 전체에

<sup>10</sup> Positron emission tomography (PET) drug products are subject to CGMP regulations at 21 CFR part 212 and are not covered by this guidance.

21 CFR 파트 212의 CGMP 규정이 PET 의약품에 적용되며, PET 의약품은 이 가이드 문서에서 다루지 않는다.

<sup>11</sup> See pages 45020-45021 of the final rule, "Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding." (43 FR 45014 September 29, 1978). The preamble to the final rule refers to benefits for consumers. For the purposes of this guidance, the term consumer is synonymous with the term patient.

최종 규정 "제조, 가공, 포장 또는 보관 관련 CGMP"의 45020-45021페이지를 참조한다(43 FR 45014, 1978년 9월 29일). 이 최종 규정의 전문에서 소비자에 대한 유익성을 언급하고 있다. 이 가이드 문서에서 소비자는 환자와 같은 의미이다.

<sup>12</sup> See guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011).

가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제"(2011년 1월) 참조.

걸쳐 관리 전략을 확립하고 유지하는데 중요한 토대이다. 의약품이 필수적인 품질 특성을 갖추도록 보증하는데 도움이 된다.

To ensure conformance to drug product quality requirements, the manufacturer should identify which critical quality attributes<sup>13</sup> and in-process material attributes to monitor and control. Section 211.110 allows flexibility in the in-process controls, and testing, or examinations that are employed to ensure that processes deliver in-process materials and drug products with the appropriate quality attributes. To ensure that drug products have the properties that they are represented to possess, the in-process materials used throughout the manufacturing process should be of consistent quality.

의약품 품질 기준을 충족하기 위해, 제조업체는 모니터링과 관리 대상 CQA와 공정 물품 특성 요소를 파악해야 한다. 섹션 211.110은 적절한 품질 특성을 갖춘 공정 물품과 의약품이 생산되는지 확인하기 위하여 채택하는 IPC와 시험 또는 검사의 유연성을 인정한다. 의약품이 보유하는 것으로 표시된 특성을 갖추도록 하려면, 제조 공정 전체적으로 공정 물품이 일관된 품질을 갖춰야 한다.

In addition to identifying which critical quality attributes and in-process material attributes to monitor, the manufacturer should define and justify where and when the proposed in-process controls, and testing, or examinations that are used to monitor those attributes should occur. The definition and justification should be based on the manufacturer's understanding of the product and the process. Under § 211.110(c), "[i]n-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods." As noted in the preamble of the final rule, "Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding," FDA declined to define the term significant phase.<sup>14</sup> Instead, FDA stated that "significant phases in the processing of drug products can vary greatly depending on the methods used and nature of the individual products."<sup>15</sup> Therefore, the regulations generally allow flexibility in the

<sup>13</sup> For more information about critical quality attributes, see ICH Q8(R2).  
CQA에 대한 자세한 사항은 ICH Q8(R2)를 참조한다.

<sup>14</sup> See 43 FR 45014 at 45052.  
43 FR 45014/45025 참조.

<sup>15</sup> Ibid.  
상동

determination of significant phases depending on the manufacturing process and the drug product. Manufacturers should define the significant phases in their manufacturing processes; however, FDA evaluates the adequacy of these determinations and the supporting scientific rationale during application assessment and on inspection. The manufacturer should use a scientific- and risk-based approach to determine what constitutes a significant phase and to justify when and where the appropriate tests or examinations should occur relative to a significant phase. It is important to choose the appropriate in-process controls, and tests, or examinations to ensure the quality of in-process materials as well as the performance of the manufacturing process. Process monitoring and control decisions that result in minor equipment and process adjustments do not typically need additional quality unit<sup>16</sup> approval if all of the following conditions are met: (1) the adjustments are within the preestablished and scientifically justified limits; (2) these limits have been approved by the quality unit in the master production and control record and the control strategy; and (3) the production data is reviewed by the quality unit before approval or rejection of a batch.<sup>17,18</sup>

모니터링 대상 공정 물품 특성 요소와 CQA 파악 이외에도, 제조업체는 이들 특성 요소를 모니터링하는데 사용할 IPC와 시험 또는 검사를 하는 시기와 위치를 규정하고 타당성을 제시해야 한다. 제품과 공정에 대한 제조업체의 이해를 바탕으로 규정하고 타당성을 제시한다. § 211.110(c)에 규정되어 있듯이, "주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정 물품의 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 품질 관리 조직이 적/부를 판정"해야 한다. 또한 최종 규정 "제조, 가공, 포장 또는 보관 관련 CGMP"의 전문에 기술되어 있듯이, FDA는 "주요 단계"를 규정하지 않았다. 대신 FDA는 "의약품 생산 공정의 주요 단계는 각 제품의 특성과 사용하는 방법에 따라 상당히 다를 수 있다고 밝혔다. 그러므로 제조 공정과 의약품에 따라 주요 단계를 유연하게 결정할 수 있다. 제조업체가 제조 공정의 주요 단계를 규정한다. FDA는 이 결정의 적절성과 과학적 근거를

<sup>16</sup> For the purposes of this guidance, the term quality unit is synonymous with the term quality control unit. For the definition of quality control unit, see § 210.3(b)(15).

이 가이드 문서에서 품질 조직은 품질 관리 조직과 같은 의미이다. 품질 관리 조직의 용어 정의는 § 210.3(b)(15)를 참조한다.

<sup>17</sup> Under § 211.100, a manufacturer must have written procedures for production and process control. Such procedures must be reviewed and approved by the quality unit.

§ 211.100에 따라 제조업체는 생산 및 공정 관리 절차 문서를 구비해야 한다. 이 절차 문서를 품질 조직이 검토하고 승인한다.

<sup>18</sup> See § 211.110(c) and 43 FR 45014 at 45052.

§ 211.110(c)와 43 FR 45014/45052 참조.

신청 문서 심사와 실사 시에 평가한다. 제조업체는 과학과 리스크 기반 방식으로 주요 단계의 구성 요소를 결정하고, 주요 단계와 관련하여 적절한 시험이나 검사를 실시하는 시점과 위치의 타당성을 제시해야 한다. 제조 공정의 성능과 공정 물품의 품질을 확인하는데 적절한 IPC와 시험 또는 검사를 선택하는 것이 중요하다. 공정 모니터링과 관리에 따른 결정으로 설비/공정을 경미하게 조정하는 경우에, 다음 조건이 모두 충족된다면 품질 조직의 승인을 추가로 확보할 필요가 없다. (1) 사전에 설정하고 과학적으로 타당성이 제시된 기준 이내에서 조정하는 경우, (2) 이 기준을 마스터 생산 및 관리 기록서와 관리 전략 형식으로 품질 조직이 승인한 경우, (3) 특정 배치의 적/부 판정에 앞서 품질 조직이 생산 데이터를 검토하는 경우.

In-process testing strategies should be dictated by the nature of the drug and the manufacturing processes. Manufacturers should ensure that innovative strategies that streamline in-process testing provide sufficient assurance of product quality. The manufacturer should employ a scientifically sound and appropriate sampling and testing strategy for quality attributes at appropriate points<sup>19</sup> in the process that are adequate to ensure drug product quality. The manufacturer should employ time-based sampling plans for quality attributes, where appropriate (e.g., time-based measurement of the change in dryer outlet temperature during powder drying processes, which can be used as a surrogate measurement for moisture content).

제조 공정과 의약품의 특성을 토대로 공정 시험 전략을 수립한다. 제조업체는 공정 시험을 효율화하는 혁신적인 전략을 갖추어 제품 품질이 충분하게 보증되도록 해야 한다. 제조업체는 의약품 품질 보증에 적절한 공정 지점에서 품질 특성 요소별로 과학적으로 타당하고 적절한 검체 채취와 시험 전략을 갖춰야 한다. 적절한 경우에 품질 특성 요소별 시간 기반 검체 채취 계획을 채택해야 한다(예, 분말 건조 공정에서 건조기 배출구 온도 변화의 시간 기반 측정: 함습도 대체 측정 데이터로 활용 가능).

In addition to appropriate flexibility in where and when in-process sampling and testing should occur, the regulations provide flexibility in how in-process material and drug product testing is conducted. The preamble to the final rule states that a sampling plan "can mean both a plan for collection of physical units for testing, or it can mean a schedule by which an

<sup>19</sup> An appropriate point can occur during or after a single manufacturing step or a group of manufacturing steps that the manufacturer has determined to be a significant phase. 제조업체가 주요 단계로 규정한 단일 제조 단계 또는 제조 단계 그룹 도중이나 이후가 적절한 지점일 수 있다.

examination of some sort is done."<sup>20</sup> Although in-process controls, and tests, or examinations of in-process materials are required,<sup>21</sup> sampling does not necessarily require steps for physically removing in-process materials to test their characteristics. Innovative technologies allow in-line, at-line, or on-line measurements in place of physical sample removal for laboratory testing,<sup>22</sup> and these measurements can be used in conjunction with process models.

공정 검체 채취와 시험을 하는 시점과 위치 설정과 관련된 유연성 이외에도, 공정 물품과 의약품 시험 방식에 대한 유연성도 인정한다. "검체 채취 계획은 시험에 사용할 물리적 물품을 수집하기 위한 계획일 수도 있고, 아니면 어떤 종류의 검사를 하기 위한 일정을 의미할 수도 있다"고 최종 규정 전문에 기술되어 있다. 공정 물품의 시험 또는 검사와 IPC가 요구되지만, 물리적으로 공정 물품을 확보하여 특성을 시험하는 단계가 검체 채취에 반드시 포함되어야 하는 것은 아니다. 물리적 검체를 채취해 시험실에서 시험하는 방식 대신, 인라인, 앳라인 또는 온라인 측정이 가능한 혁신적인 기술이 있으며, 이러한 측정 방법을 공정 모델과 연계하여 활용할 수 있다.

#### IV. 첨단 제조 기술과 공정 모델 관련 추가 고려 사항(ADDITIONAL CONSIDERATIONS FOR ADVANCED MANUFACTURING AND PROCESS MODELS)

FDA recognizes that advanced manufacturing can enable pharmaceutical modernization and deliver benefits to both industry and patients. The CGMP regulations generally allow flexibility in how manufacturers can demonstrate compliance. Manufacturers can use a variety of approaches including incorporation of certain advanced manufacturing technologies. Both enhanced pharmaceutical development approaches and real-time quality monitoring of in-process materials (e.g., process analytical technology (PAT),<sup>23</sup> process models) can improve

<sup>20</sup> See 43 FR 45014 at 45033.

43 FR 45014/45033 참조.

<sup>21</sup> See § 211.110(a).

§ 211.110(a) 참조.

<sup>22</sup> See guidance for industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (October 2004).

가이드 문서 "PAT - 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 위한 프레임워크"(2004년 10월) 참조.

<sup>23</sup> PAT is a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of

drug product quality and support advanced manufacturing. For example, continuous manufacturing that incorporates enhanced process monitoring generally results in increased process understanding.

FDA는 첨단 제조 기술이 의약품 현대화를 촉진하고 업계와 환자 모두에게 도움이 될 수 있음을 인정한다. 일반적으로 CGMP 규정은 제조 업체가 기준 준수를 증명하는 방식에 있어서 유연성을 인정한다. 제조업체는 일부 첨단 제조 기술을 포함해 다양한 방식을 채택할 수 있다. 강화 의약품 개발 방식과 실시간 공정 물품 품질 모니터링(예, PAT, 공정 모델)은 의약품 품질을 개선하고 첨단 제조 기술을 지원한다. 예를 들어 강화된 공정 모니터링을 통합한 연속 제조 방식은 공정 이해 증가에 기여한다.

Continuous manufacturing and batch manufacturing could have different control strategies to ensure batch uniformity and drug product integrity. Both continuous manufacturing and batch manufacturing generally involve multiple manufacturing steps that physically or chemically transform in-process materials. Typically, with a batch manufacturing process, in-process materials can be easily isolated between each manufacturing step. This allows greater access for sampling and testing of in-process materials before or after each step. However, given the process design for continuous manufacturing, isolating in-process materials may not be feasible.

제조 방식(연속 제조 또는 배치 제조)에 따라, 배치 균일성과 의약품 완전성 보증을 위한 관리 전략이 다를 수 있다. 일반적으로 연속 제조와 배치 제조 모두 공정 물품을 물리적으로나 화학적으로 변화시키는 여러 제조 단계로 구성된다. 배치 제조 공정인 경우에는 각 제조 단계 사이에 공정 물품이 용이하게 분리될 수 있다. 그러므로 각 단계를 시작하기 전이나 완료 이후에 공정 물품 검체를 채취하여 시험하기가 훨씬 용이하다. 반면 연속 제조 공정인 경우에는 공정 물품을 분리하기가 가능하지 않을 수 있다.

As described in Section III, § 211.110 provides flexibility in what in-process sampling and testing should be done in addition to where, when, and how it should be done. Drug product

---

raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring drug product quality. See guidance for industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.

PAT는 의약품 품질 보증을 목적으로, 원료와 공정 물품, 그리고 공정의 중요 품질/성능 특성 요소를 적시에 측정(즉, 공정 도중에)하여 제조 공정을 분석하고 관리할 수 있게 설계된 시스템이다. 가이드 문서 "PAT - 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 위한 프레임워크"를 참조한다.

**211.110**

manufacturers must use appropriate in-process control, and testing, or examination strategies to ensure that in-process materials can be meaningfully evaluated at significant phases.<sup>24</sup> This evaluation allows the quality unit to make approval or rejection determinations for in-process materials during the production process.<sup>25</sup> Because of the integrated nature of continuous manufacturing processes, the quality unit can make a scientific determination that two or more unit operations can be considered a single significant phase of manufacturing. This decision should be made before initiating manufacturing, and it should be based on process understanding. For example, in batch manufacturing of a solid oral drug product, blend uniformity should typically be assessed before in-process materials continue to the compression step. However, in continuous manufacturing, a manufacturer could conduct sampling and testing at an appropriate point in the process (e.g., at the tablet press feed frame or after compression) to evaluate the adequacy of mixing to ensure batch uniformity and homogeneity. Then, the quality unit can determine whether to approve or reject the in-process material either before or after the compression stage. Manufacturers should have robust understanding of the process, including system dynamics. This will help manufacturers ensure that the sampling frequency is sufficiently representative to draw a statistically valid conclusion about the quality of the in-process materials and the drug product.

섹션 III에 기술했듯이, § 211.110은 공정 검체 채취와 시험을 하는 위치, 시점, 방법 이외에도, 공정 검체 채취/시험 항목에 대하여 유연성을 인정한다. 의약품 제조업체는 공정 물품을 주요 단계에서 유의미하게 평가할 수 있는 적절한 IPC와 시험 또는 검사 전략을 적용해야 한다. 이 평가를 통해 품질 조직이 생산 공정 도중에 공정 물품의 적/부를 판정할 수 있다. 연속 제조 공정의 통합적 특성 때문에 품질 조직이 2개 이상의 단위 작업을 단일 주요 제조 단계로 간주한다고 과학적으로 규정할 수 있다. 제조를 시작하기 전에 공정 이해를 토대로 이 결정을 내려야 한다. 예를 들어 내용 고형제 의약품의 배치 제조 공정인 경우에, 공정 물품을 압축 단계에 투입하기 전에 일반적으로 블렌드 균일성을 평가한다. 하지만 연속 제조 공정에서는 적절한 공정 지점(예, 타정 프레스 피드 프레임 또는 압축 이후)에서 검체를 채취해 시험하여 혼합 적절성을 평가하고 배치 균일성과 균질성을 확인할 수 있다. 다음에 품질 조직이 압축 단계 이전이나 이후에 공정 물품의 적/부를 결정할 수

<sup>24</sup> See § 211.110.

§ 211.110 참조.

<sup>25</sup> See § 211.110(c) which requires the quality control unit to approve or reject in-process materials during the production process.

품질 조직이 생산 공정 도중 공정 물품의 적/부를 결정할 것을 규정한 § 211.110(c) 참조.



있다. 제조업체는 시스템 역학을 포함해 견고한 공정 이해를 확보해야 한다. 그래야 공정 물품과 의약품의 품질에 대하여 통계적으로 유효한 결론을 도출하기에 충분한 대표성을 갖는 검체 채취 주기를 설정할 수 있다.

Other approaches can also be used to monitor the characteristics of in-process materials and validate the performance of manufacturing steps that may be responsible for causing variability. These other approaches could provide data that supports the quality unit's approval or rejection of in-process materials during the production process. For example, a process model can be used to help monitor the attributes of in-process materials that affect the drug product's critical quality attributes. Process models can be useful for implementing advanced manufacturing, such as continuous manufacturing. Thus, process models can be a component of the overall control strategy. This approach can enhance understanding and control of the manufacturing process.

다른 방식으로 공정 물품의 특성을 모니터링하고 편차를 유발할 수 있는 제조 단계의 성능을 밸리데이션할 수 있다. 이와 같은 다른 방식으로 생산 공정 도중 품질 조직의 공정 물품 적/부 판정을 지원하는 데이터를 확보할 수 있다. 예를 들어 의약품의 CQA에 영향을 주는 공정 물품의 특성 요소를 모니터링하는데 공정 모델을 활용할 수 있다. 공정 모델은 연속 제조 같은 첨단 제조 기술을 구축하는데 유용하다. 그러므로 공정 모델은 전체 관리 전략의 한 요소가 될 수 있다. 이 방식은 제조 공정에 대한 이해와 관리를 강화하는데 도움이 된다.

The behavior of a process can be mathematically represented by a process model. During routine commercial operation, a process model's ability to predict quality attributes of in-process materials depends upon the sufficiency and applicability of the model's underlying assumptions. Therefore, both the adequacy of a process model and its ability to facilitate a maintained state of control are dependent upon the underlying assumptions remaining valid.<sup>26</sup> Advanced manufacturing (such as continuous manufacturing) generally lends itself to more extensive understanding and control of the manufacturing process; thus, it is generally suitable for implementation of process models as part of the control strategy.

<sup>26</sup> For more information on the design and validation of process models, see ICH guidance for industry Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers — Appendix Q&As from Training Sessions (July 2012).

공정 모델 디자인과 밸리데이션에 관한 자세한 사항은, ICH 가이드 문서 "Q8, Q9, Q10 질문/답변 - 첨부 교육 과정 Q&A"(2012년 7월)를 참조한다.



**211.110**

공정 모델로 공정 동태를 수학적으로 나타낼 수 있다. 정기 상업적 제조 작업 시에 공정 모델이 공정 물품의 품질 특성을 예측하는 능력은, 모델 개발 시에 적용한 기본 가정의 충분성과 적용성에 따라 다르다. 그러므로 공정 모델의 적절성과 관리 상태 유지 촉진 능력은 기본 가정이 유효한 상태로 유지되는지 여부에 달렸다. 첨단 제조 기술(예, 연속 제조)은 일반적으로 더 광범위한 제조 공정 이해와 관리에 도움이 된다. 그러므로 관리 전략의 일환으로 공정 모델을 구축하는데 적합하다.

FDA is aware of industry's interest in using in-process control strategies that rely solely on process models to satisfy the requirements of § 211.110. This includes interest in strategies that use process models in continuous manufacturing to predict in-process material uniformity and homogeneity without any testing or examination of the in-process material (whether direct or indirect). However, to date, FDA has not been made aware of process models that demonstrate that: (1) the underlying assumptions of the process model will remain valid during routine manufacturing; and (2) the manufacturer can detect if an underlying assumption is no longer valid (e.g., a continuous mixing model that assumes uniform mixing would be unable to detect that uniform mixing is no longer occurring due to material agglomeration on the walls of the mixer). In other words, current process models cannot ensure the continued validity of all of the model's underlying assumptions at all times, particularly during certain unplanned disturbances. In the event of an unplanned disturbance that is not accounted for by the model's underlying assumptions, such control strategies would be unable to prevent nonconforming in-process materials (e.g., nonhomogeneous powder blend) from continuing through production and being used "in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable."<sup>27,28</sup> Therefore, control strategies that rely solely on current process models would be insufficient to satisfy the requirements of § 211.110.

공정 모델에만 의존하여 § 211.110 기준을 준수하는 IPC 전략에 관심이 많은 것으로 알고 있다. 연속 제조 시에 공정 물품 시험 또는 검사(직접 또는 간접)를 하지 않고, 공정 모델을 사용해 공정 물품의 균일성과 균질성을 예측하는 전략에 대한 관심도 포함된다. 하지만 (1)

<sup>27</sup> See § 211.110(d).

§ 211.110(d) 참조.

<sup>28</sup> This would be particularly true of an unplanned disturbance that could affect the model's output without being detected.

감지되지 않으면서 모델의 결과에 영향을 줄 수 있는 미계획 장애인 경우에 특히 그렇다.

**211.110**

공정 모델의 내재 가정이 정기 제조 도중에 유효한 상태를 유지하고, (2) 내재 가정이 더 이상 유효하지 않은 경우에 제조업체가 감지할 수 있음을 증명하는 공정 모델은 현재까지 없는 것으로 알고 있다(예, 균일한 혼합을 가정한 연속 혼합 모델은, 혼합기 벽에 원료 응집이 생겨 균일하게 혼합되지 않는 상황을 감지하지 못할 것이다). 달리 말하면, 현 공정 모델은 모든 내재 가정의 지속적 유효성을 항상, 특히 계획에 없던 장애 상황에서 보증하지 못한다. 모델의 내재 가정으로 설명되지 않는 계획에 없던 장애 상황이 발생하는 경우, 그와 같은 관리 전략으로는 부적합 공정 물품(예, 균질하지 않은 분말 블렌드)이 생산 공정을 계속 거치고 "부적합 공정 물품이 사용되기에 적합하지 않은 제조 작업이나 공정 작업"에 사용되지 못하게 할 수 없다. 그러므로 현 공정 모델에만 의존한 관리 전략은 § 211.110의 기준을 충족하기에 충분하지 않다.

Process models, when paired with in-process material testing or process monitoring (including process inputs and outputs), can be powerful tools for maintaining a state of control and ensuring drug product quality. In-process material testing can be achieved either through laboratory testing of a physical sample removed from the process or implementation of other innovative technologies or methods which can be at-line, on-line, or in-line. As an alternative to certain in-process tests, process monitoring (e.g., surrogate measurements), where scientifically appropriate, could be acceptable. Process models should incorporate process monitoring or in-process testing to maintain a state of control, facilitate model maintenance, and ensure drug product quality. FDA encourages the use of a scientifically valid combination of modern control strategies to develop and implement effective and innovative approaches in pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance.

공정 물품 시험 또는 공정 모니터링(공정 투입/산출 포함)과 연계하여 공정 모델을 사용하면, 관리 상태를 유지하고 의약품 품질을 보증하는데 강력한 도구가 될 수 있다. 공정에서 채취한 물리적 검체를 시험실에서 시험하거나 앳라인, 온라인, 인라인 방법이나 다른 혁신적인 기술을 사용해 공정 물품을 시험할 수 있다. 과학적으로 적절한 경우에 일부 공정 시험을 대체하는 공정 모니터링(예, 대체 측정)도 인정될 수 있다. 공정 모델은 공정 모니터링이나 공정 시험을 통합하여 관리 상태를 유지하고 모델 유지관리를 촉진하며 의약품 품질을 보증해야 한다. FDA는 최신 관리 전략의 과학적으로 유효한 조합을 활용해, 효과적이고 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증 방식을 개발하고 구축할 것을 권장한다.

As part of FDA's mission to protect and promote the public health, FDA is committed to supporting and enabling pharmaceutical innovation and modernization. As the science supporting innovative in-process control tools and methods continues to develop, FDA

anticipates that these scientific advancements can be leveraged to pursue in-process control strategies that increasingly rely on process models. Based on the challenges associated with these approaches, FDA encourages industry representatives and manufacturers to contact FDA if they are interested in using alternative control strategies. Industry representatives and sponsors can contact the Center for Drug Evaluation and Research's Emerging Technology Team,<sup>29</sup> the Center for Biologics Evaluation and Research's Advanced Technologies Team,<sup>30</sup> or the Center for Veterinary Medicine,<sup>31</sup> as appropriate. These strategies should be discussed as early in the development process as possible. These discussions will also help inform future policy development to support the adoption of robust alternative control strategies.

공중 보건 보호와 촉진을 위해 FDA는 제약 혁신과 현대화를 권장하고 지원한다. 혁신적인 IPC 도구와 방법을 뒷받침하는 과학 기술이 계속 발전하고 있으므로, 이와 같은 과학적 성과를 활용해 공정 모델에 대한 의존도를 높이는 IPC 전략을 추진할 수 있을 것이다. 이러한 방식과 관련된 여러 가지 어려움을 고려하여, FDA는 대체 관리 전략의 활용에 관심이 있는 업계 대표자와 제조업체가 FDA에 문의할 것을 권장한다. 업계 대표자와 신청업체는 CDER의 ETT, CBER의 ATT 또는 CVM에 문의할 수 있다. 가능하면 개발 초기 단계에서 이 전략을 논의하는 것이 바람직하다. 이러한 논의는 견고한 대체 관리 전략 채택을 지원하는 정책을 수립하는데도 도움이 될 것이다.

## **참고 문헌(REFERENCES)**

### **Guidances for Industry**

PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (October 2004)

Process Validation: General Principles and Practices (January 2011)

### **ICH Guidances for Industry**

<sup>29</sup> <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program>

<sup>30</sup> <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/cber-advanced-technologies-program>

<sup>31</sup> Questions or requests may be sent directly to CVM through email AskCVM@fda.hhs.gov. 질문이나 요청에 관한 전자 우편을 CVM에 직접 보낼 수 있다(AskCVM@fda.hhs.gov).

Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers — Appendix Q&As from Training Sessions (July 2012)  
Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009)  
Q9(R1) Quality Risk Management (May 2023)  
Q10 Pharmaceutical Quality Systems (April 2009)  
Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (March 2023)

gmpeye