

藥品合約生產安排：品質協議¹

本指南的 FDA 辦公室

Additional copies are available from: Office of Communications, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration 10001 New Hampshire Ave., Hillendale 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
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
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
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
and/or

Policy and Regulations Staff, HFV-6
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place, Rockville, MD 20855
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

本指南代表 US FDA 或機構當前對此主題的看法。它不為任何人確立任何權利，也不對 FDA 或公眾具約束力。若滿足適用法律和法規的要求，您可使用替代方法。若要討論替代方法，請聯絡負責本指南的 FDA 辦公室（如上）

I 簡介

本指南描述 FDA 目前關於根據 CGMP 要求定義、建立和記錄，參與合約藥品生產的(各方的)生產活動的想法。特別描述參與合約藥品生產的各方如何使用品質協議來描述其生產活動，確保符合 CGMP。本指南，我們使用具以下特定含義的(某些)術語

- CGMP：指 FD&C Act section 501(a)(2)(B) 中，針對(所有)藥品和 API 的要求。對成品人用和動物用藥，該術語包括 21 CFR parts 210 和 211 的適用要求。對於生物製品，該術語包括 21 CFR parts 600-680 的附加適用要求
- 商業製造：指生產 1 種(或多種)藥物用於行銷、運銷或銷售的製造過程
- 商業製造：不包括研發活動、新藥研究材料的製造（例如：臨床試驗、擴大使用）或(動物用藥的)研究藥物材料的製造。儘管本指南並未明確適用於研究、開發或臨床試驗材料的生產，但 FDA 認為品質協議對描述參與合約研究和開發安排的所有各方的活動，非常有價值。本指南描述的許多原則，可用於藥品生命週期的(預)商業階段
- 製造：包括加工、包裝、保存、標籤作業、檢測和 QU 作業
- 製造商：從事 CGMP 活動的實體，包括對藥品生產實施監督和管控，確保品質²
- 品質單位(QU)：定義與品質管制單位(QCU)一詞同義³

本指南**涵蓋**以下類別藥物的**商業製造**：人用藥、動物用藥、(某些)組合產品、生物和生技產品、成品、API、原料藥、中間材料及組合藥物/醫器產品的藥物成分。⁴

本指南**不涵蓋**以下類別**產品**：僅受《公共衛生服務法(PHS)》 section 361 和 21 CFR part 1271 監管的 type A 藥用物品和含藥飼料、醫器、膳食補充劑或人體細胞、組織或基於細胞(或組織的)產品

一般而言，FDA 指導文件**沒規定**法律上可執行的責任。反之，指南**描述** FDA 目前(對某個主題的)想法，且僅視為**建議**，除非**引用**(具體的)監管或法定要求。機構指南中使用「**應該**」一詞意指**建議**或**推薦**(某些)內容，但**非**必需

II 定義合約製造的主體(WHO)和內容(WHAT)

本指南**描述**合約製造業務如何適應(更大的)PQS 計劃(scheme)。還介紹該機構目前對**參與**合約製造安排的各方**角色**和製造**活動**的看法。具體而言，本指南**涉及**所有者(owner)和合約工廠(受託者)間的關係。本指南，**定義**

- 所有者(owner)為：API、原料藥、中間材料、成品（包括：生物製品）和組合產品的製造商(**委託者**)
- 術語「所有者」**不**適用於：零售藥局、藥局、超市、折扣倉儲店或其他(購買成藥並作為商店品牌在櫃檯銷售(OTC)的)零售商
- 本指南，**定義**合約工廠(contract facility)：為**代表** 1 個(或多個)所有者**執行** 1 項(或多項)製造業務的各方⁵

包括**非約束性建議**

藥品製造包括：(許多)離散的作業和活動。1 個製造商可執行(所有)作業和活動，也可**聘請** 1 個(或多個)外部方來**執行**合約規定的部分(或**全部**作業和活動)。合約工廠**執行**各種製造業務和活動，包括(但不限於)

- 處方
- 填充和完成品
- 化學合成
- 細胞培養和發酵，包括：生物製品
- 分析檢測和(其他)實驗室服務
- 包裝和貼標
- 滅菌(或最終滅菌)

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry)

然，所有者和合約工廠間的協議(有時)沒明確定義各方的 CGMP (相關)角色及製造業務和活動。當各方(清楚地)了解 CGMP (相關)角色和生產職責時，使用合約工廠的所有者、(為所有者提供服務的)合約工廠及(最終服用根據(這些)安排生產的)藥品的患者，(可能)會在(許多)方面受益。委受託可提高速度和效率、提供技術專業知識並擴大產能

我們鼓勵僅從事(與藥品運銷相關的)製造的實體 (例如：運銷商、經理商(broker)、自有品牌運銷商(private label and own label)) 酌情遵循本指導文件中建議。然，(這裡的)重點是所有者和合約工廠的角色和製造活動

III (合約製造相關的)各方責任

(參與藥品生產的)各方都有責任確保其執行的生產活動符合 CGMP。⁶ 對(執行生產業務的)所有者和合約工廠而言，CGMP「包括：對藥品生產實施監督和管控，確保品質，包括：管理原材料、生產藥品用材料和(成品的)風險，並確保其安全性。」⁷，不符合 CGMP 生產的藥品，存在摻假⁸

《FD&C Act》還禁止任何人將摻假(或貼錯標籤)的藥物引入(或交付引入)州際貿易(interstate commerce)。⁹ 另，還禁止任何人「針對...藥物採取任何...行為...若該行為已完成」而此類物品在州際貿易中裝運後，仍保留出售(hold for sale)，並導致此類物品被摻假或貼錯標。¹⁰ FDA 的法規承認所有者(通常)使用合約工廠執行(某些)藥品生產活動。¹¹ 當所有者使用合約工廠時，所有者的 QU 對批准(或拒絕)合約工廠生產的藥品 (包括：最終放行)，負法律責任。¹² 法規要求 QU 的責任和程序，須以書面呈現並予遵守¹³

所有者可使用(全面的)品質系統模型，協助確保符合 CGMP。(全面的)品質系統模型(預計)許多所有者使用合約工廠，並要求所有者和合約工廠間達成品質協議。品質協議應明確描述(要提供的)材料或服務、品質規範及(所有者和合約工廠間的)溝通機制。見產業 Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations¹⁴

所有者和合約工廠可查看 FDA 指導文件，以獲取有關實現 CGMP 合規性的建議。FDA 的各種指導文件描述品質管理原則如何與合約製造作業相關，包括：合約製造方的(一些)角色和製造活動。¹⁵ 以下 3 個 ICH 產業指南，包括：合約生產安排的(相關且有價值的)CGMP 建議

- Q7 API 的 GMP 指南
- Q9 QRM
- Q10 PQS

ICH Q7 建議所有者評價合約工廠，確保合約商廠所(site)符合特定作業的 CGMP。¹⁶ 還建議所有者批准與合約商簽訂書面協議，詳細定義生產責任，包括：(各方的)品質措施。書面協議也應明確委受

託的考量因素；**描述**如何**管理**製程、設備、方法和規範的變更；並**允許**所有者**審計**(audit)合約商的設施，是否**符合** CGMP

ICH 產業指南 Q9 QRM：**提供** QRM 的系統方法，作為有效品質系統的一部分。討論風險評估、風險溝通和風險回顧等 QRM 原則，並**提供**可用於做出有效且高效的(基於風險決策的)工具範例，例如：在**審計**和**安排**(與合約製造商的)品質協議時

ICH 產業 Q10 PQS 指南：作為 PQS 的一部分，所有者最終**負責確保**「流程到位，**確保**委外活動的管控和**採購**(材料的)品質。」¹⁷ 表明(這些)流程應**納入** QRM 並包括(以下關鍵活動)

- 委外作業(或選擇材料供應商)前，**評估**(潛在)合約商的適合性和能力。可經由審計、材料評估(或其他資格標準)完成
- **定義**相關方品質(相關)活動的製造責任和溝通流程。對委外活動，(這些)應以**書面**協議存在
- **監控**和**審查**合約工廠績效，**確定**和**實施**(任何)需要的改善
- **監控**進廠的成分和材料，**確保**來自使用(商定的)供應鏈的批准來源

FDA **鼓勵**從事合約製造的各方，**實施**品質管理實務。本指南旨在以上述 QRM 原則和**建議**為基礎，並**說明**制定和執行、描述和支持(合約製造安排的)品質協議的關鍵點

IV 在品質協議中**文件化** CGMP 活動

若所有者**聘用**合約工廠執行藥品(drug 或 drug product)的全部或部分製造(包括：加工、包裝、儲存或檢測)，所有者的 QU **負責**批准(或拒絕)合約工廠的產品或服務。¹⁸ 合約工廠須**遵守**法定 CGMP 和(適用的)CGMP 法規，包括：對其 QU 的要求。¹⁹ CGMP 法規**要求** QU 的活動和程序，以**書面**執行，並須**遵守**(這些)程序²⁰

實施書面品質協議可**促進**遵守 CGMP，特別是 21 CFR 211.22(d)，其中**規定** QU 的活動和程序應**書面**。FDA **建議**所有者和合約工廠**建立**書面品質協議，**描述**各自在藥品生產中(與 CGMP 相關)的角色、責任和活動。值得注意，品質協議**不能**用於**委託**(遵守 CGMP 的法定或監管)責任。以下各節**描述** FDA 目前(關於)在品質協議中商定製造活動的文件紀錄，及品質協議的基本要素的**想法**

A. 何謂品質協議？

品質協議是**參與**藥品合約生產的(各方間的)**全面**書面協議，**定義**並**建立**各方如何**遵守** CGMP 生產活動。一般而言，品質協議應**明確**說明哪一方(所有者或合約工廠或兩者)執行(特定的)CGMP 活動。應**涵蓋** FD&C Act section 501(a)(2)(B) 中提到的活動，及 21 CFR parts 210、211、600-680、820 和 1271 (若適用)中提到的活動，及(所有)其他(適用的)活動**法律**或**監管**要求。各方 QU 和(其他相關)利害

關係人的**代表**，應積極**參與**品質協議的起草

品質協議**不應**涵蓋一般業務條款和條件，例如：保密、定價或成本問題、交付條款或責任或損害限制。FDA **建議**品質協議是**獨立**文件，或至少可與主服務協議(或供應協議)等商業合約**分開**。檢查(inspection)期間(可能)會**審查**品質協議²¹

B. 品質協議的要素

品質協議**描述**所有者和合約工廠(在 CGMP 下)的**角色**和製造**活動**。1 份**寫得好的**品質協議，使用(**清晰**)的語言。**定義**(關鍵的)製造角色和職責。**建立**溝通期望(要求)，為雙方**提供**關鍵聯繫。**指定**所有者期望(要求)從合約工廠**獲得**哪些產品和/或服務，及**誰**(對各種活動)擁有最終**批准**。多數品質協議，**含**以下部分

- **目的/範圍** - **涵蓋**(所提供的)合約製造服務的**性質**
- **定義** - **確保**所有者和合約工廠就品質協議中(術語的)**準確**含義，達成**一致**
- **解決分歧** - **解釋**雙方如何**解決**有關產品品質問題(或其他問題)的**分歧**
- **製造活動** - **記錄** QU 和與(製程相關的)其他**活動**及(製程變更的)**管控**
- (品質協議的)**生命週期**和**修訂**

所有者可**考慮**將(合約工廠的)既定流程和程序，**作為**品質協議的一部分(例如：**併入**(某些)SOP)。這樣做可**降低**製程中**誤解**(或錯誤)風險。品質協議應**解釋**承包商(受託者)如何向所有者**報告**製程偏差，及如何**根據** CGMP 調查、紀錄和解決偏差。品質協議應**規定**合約工廠(包括：實驗室)**提供**的製造服務**符合** CGMP

從 CGMP 角度，製造活動是品質協議中(**最重要的**)要素。(最關鍵的)部分是品質和變更管制，如下所述

1. 製造活動

品質協議**可用**各種格式(圖表、矩陣、敘述或這些組合)，**記錄**各方角色和製造活動。無論**採用**何種格式，品質協議都應**明確記錄**哪方**負責**特定活動。品質協議的任一方**不得**經由品質協議(或任何其他方式)**委託**(其遵守 CGMP 的)任何責任。品質協議應**涵蓋**確保符合 CGMP 的(所有)活動。根據(要提供的)合約製造服務的**範圍**，品質協議應**表明**所有者或合約工廠(或兩者)是否**處理**(與以下每個主題相關的)特定活動

a. QU 活動

品質協議中**涉及**各方(QU 活動的)部分，應(詳細)**定義**各方如何合作，**確保**產品的製造**符合**

CGMP。注意：品質協議中，將 QC(或其他活動)分配給所有者(或合約工廠)並不能免除(任何)一方遵守(適用的 CGMP 要求)的義務

特別是，品質協議的部分，對產品放行應明確。合約工廠負責批准(或拒絕)其生產作業的產品或結果(例如：檢測結果、成品劑型或半成品材料)。²² 另，所有者有責任批准(或拒絕)合約工廠生產的藥品，²³ 包括：最終版本。任何情況，所有者不得將(任何)摻假(或貼錯標)的藥品引入(或交付)到州際貿易，或導致引入(或交付)到州際貿易。²⁴

QU 活動，品質協議應描述所有者和合約工廠如何及何時以口頭和書面溝通。包括：在所有者和合約工廠的組織內，確定(identify)(適當的)聯繫窗口(人)

品質協議還應涵蓋審計(audit)、檢查(inspection)和缺失(finding)的溝通。協議應允許所有者評價和審計合約工廠，確保特定作業符合 CGMP。該規定應涵蓋例行品質審計和(有因 for cause)審計。該協議應設定所有者和合約工廠對 FDA 檢查(批准前、例行監督和有因)的期望(要求)，並考量(要製造的)產品和/或(要提供的)服務的性質。應包括：(雙方商定的)溝通檢查觀察和缺失(inspection observations and findings)的規定，及(FDA 的)相關矯正(actions)和合規性(correspondence)

合約工廠(通常)為多個所有者提供服務，故品質協議應規定(address)合約商何時、如何及向所有者報告合約工廠檢查和審計期間，觀察到不良情況(objectionable condition)的資訊

b. 設施(備)

此部分(品質協議)應確定(identify)合約工廠(執行製造業務的)具體廠所(site)，包括：(每個廠所的)地址和(提供的)具體服務。應表明(indicate)哪一方確效(validation)流程並驗證(qualify)和維護(與合約作業相關的)設備和(適用)系統。包括：資訊科技和自動控制系統、環境監測和潔淨室級區、公用系統及(須維護的)任何其他設備(施)，以遵守 CGMP 執行合約製造業務。該協議應確定由哪方批准設備確效、驗證和維護活動。另，應表明當合約工廠為多個所有者處理藥品時，各方如何溝通(有關)防止交叉污染和維持(可追溯性的)信息

c. 材料管理

此部分(品質協議)應表明哪方建立(establish)組件規格及哪方建立審計(audit)、驗證(qualify)和監控組件供應商的流程。應確定哪方遵守 CGMP 執行(所需的)採樣和檢測。此部分(品質協議)應規定雙方如何確保(適當的)庫存管理，包括：標籤、標籤列印、庫存核對和產品狀態識別(例如：隔離)。該協議應規定合約工廠如何防止混淆(和交叉污染)。FDA 預計該協議不會包括：每個組件供應鏈的完整描述。然，協議應明確製程中不同階段材料物理管控的責任。

例如：品質協議應涵蓋儲存和運輸(或裝運材料)的適當條件的責任。應定義各方在儲存和運輸角色—無論從合約工廠返回所有者，或返回至另一合約工廠，執行進一步作業。包括：(適當)定義監控或確效運輸條件的活動

d. 產品特定考量(注意事項)

(全面的)品質協議可規定(與個別產品相關的)特定考量。所有者和合約工廠(可能)選擇將此資訊含在附錄，或直接含在品質協議正文。(任何)情況，此部分(品質協議)應包括：雙方對彼此的期望(要求)

- 產品/組件規格
- (定義的)製造作業，包括：批次編號流程
- 效期/再檢測日期、儲存和運輸及批處置的責任
- 製程確效的責任，包括：設計、驗證及持續確認(verification)和監控
- 允許所有者人員(在適當時)，使用(access)合約工廠的規定

品質協議應表明所有者如何將產品和製程開發資訊等知識，技轉給合約工廠，確保藥品的生產符合 CGMP，及合約工廠應如何與所有者分享(產品生命週期的整個過程中獲得的)產品品質資訊。(適用於)所有藥物的知識，包括：已批准申請的藥物(例如：NDA)和(根據 OTC 個論的)非處方藥產品

(持有已批准藥品申請的)所有者應了解，(可能)影響生產活動的申請和批准要求。品質協議雙方應共享相關信息，確保遵守 CGMP 和 FD&C Act 的(其他適用)要求

e. 實驗室管控

所有者和合約工廠應能使用(足夠的)實驗室設施檢測其藥物。品質協議經由定義(實驗室管控的)角色和責任，協助各方滿足此需求。推薦(以下)要素

- 描述採樣和檢測樣品管控程序
- 將(合約工廠執行的)所有實驗室檢測結果，傳達給所有者的協議和程序，以便在最終產品處置決策時，評價和考量
- 技轉程序：當所有者使用合約工廠進行實驗室檢測時，確認(verify)所有者和合約工廠是否準確技轉開發、驗證和確效方法的程序
- 例行審計程序：確保合約工廠的實驗室設備符合 CGMP 要求，並經驗證、校正並維持在受控狀態
- 指定責任：負責調查偏差、差異、故障(failure)、OOS 結果和實驗室 OOT 結果²⁵及分享調

查報告

F. 文件

品質協議應**定義**合約工廠和所有者間**審查**(review)和**批准**文件的期望(要求)。應**描述**如何變更文件：SOP、製造紀錄、規格、實驗室紀錄、確效文件、調查紀錄、年報(annual report)及(與合約工廠提供的)產品或(服務相關的)其他文件。品質協議應**定義**所有者和合約工廠(根據CGMP) **製作**和**維護**原始文件(或真實副本)的角色。應**解釋**如何使(這些)紀錄**可供**檢查(inspection)

品質協議應**表明**電子紀錄(根據 CGMP)**存儲**，並可在(適用法規規定的)紀錄保存期限內，立即**檢索**

2. (與製造活動相關的)變更管制

所有者或合約工廠可**發起**對製程、設備、檢測法、規格和其他合約要求的變更。雙方應**討論**變更並在品質協議中**規定**。(有些)變更需所有者(在實施前)**審查**和**批准**。其他變更，合約商可**不通知**所有者下**實施**。協議中應**概述**(outline)如何管理(所有)變更，包括：實施變更前，根據需要，進行確效活動的責任**分配**。另，雙方應**了解**需在補充報告或年度報告中，向 FDA **提交**的變更。所有者和合約工廠應(仔細)**考量**並商定相互報告和向 FDA 報告的變更**類型**，及雙方 QU 和 FDA 批准的必要性 (若適用)。品質協議應**規定**對報告和**批准**(以下變更)的期望(要求)

- 組件和/或其供應商
- 設立地點(location)
- 製程
- 使用相同生產線、設備序(train)或設施的產品(或產品類型)
- 檢測程序
- 主要生產設備
- 運輸方式
- 批**編號**方案(scheme)
- 容器封閉系統(CCI)
- 防**篡改**(temper)功能
- 產品運銷

(各種)意外事件，例如：製造偏差、申訴、產品回收、不良事件報告(ADR)、主標籤變更、現場警報報告(FAR)和生物產品偏差報告，(可能)需對流程和程序進行**變更**。流程改善專案、流程能力分析和趨勢報告，也(可能)需對流程和程序進行**變更**。品質協議應包括：所有者和合約工廠對(發生意外事

件和相關變更時的)報告和溝通的期望(要求)

V 情境展示

以下假設情境展示(illustrate)合約製造安排的常見問題，描述所有者和合約工廠影響產品品質的方式。情景展示 FDA 目前對(解決問題的)潛在方法的想法。(所提供的)示例並非旨在涵蓋與所有者和合約工廠間的(安排相關的)所有藥品生產問題。反之，它們(為行業和其他利益相關者)提供 FDA 調查人員(經常)遇到的模式，並分析(這些)模式中的事實

A. 所有者和合約工廠雙方對 CGMP 負責

案例 1 合約工廠的設施(備)維護和保養

FDA 對(為所有者生產注射藥品的)合約工廠檢查發現，合約工廠存在嚴重不良狀況。多數令人反感的情況與用於製造注射藥品的設施(備)，維護不足有關。設備壞了。管道失去光澤、密封件洩漏。另，設施設計沒有充分防止污染。合約工廠和所有者間的品質協議規定，所有者負責(用於製造所有者產品的)設施和設備的升級和維護。所有者未能提供升級和維護，合約工廠繼續在非 CGMP 條件下生產產品，有污染風險

案例 2 記錄製程中的步驟

1 家合約工廠正在為所有者生產處方藥產品。FDA 已批准該藥物所有者的申請。FDA 檢查發現，合約工廠的批紀錄沒有準確反映(實際的)生產過程，因批紀錄沒有記錄(回收粉末的)添加。因批紀錄不準確，故不符合 CGMP，然合約工廠聲稱批紀錄符合(與所有者簽訂的)品質協議規定的期望(要求)

上述案例，所有者和合約工廠(似乎)違反 CGMP。品質協議不能免除所有者或合約工廠遵守適用 CGMP 的法定或監管責任，無論品質協議是否具體討論(這些)CGMP 要求。案例 1，合約工廠繼續使用過時(或設計不良)的設備生產，違反 CGMP 要求，儘管品質協議規定所有者負責設備的維護和保養。案例 2，合約工廠使用無法準確反映(生產過程的)批紀錄，違反 CGMP，(儘管)該批紀錄與品質協議(規定的)一致

同時，即使品質協議將(特定的)製造活動分配給合約工廠，所有者仍有責任確保(產品的)製造符合 CGMP。在合約工廠中發現問題(例如：上述案例中描述的問題)後，FDA (可能)會確定對所有者進行(適當的)檢查。所有者也(可能)因未能監督(合約工廠的)製造活動，而違反 CGMP

B. CGMP 適用於(所有)合約工廠，包括：分析檢測實驗室

案例 3 實驗室紀錄和檢測結果，數據不可靠

此情境，所有者與分析檢測服務工廠簽訂合約。當實際分析顯示失敗(不合格)時，合約工廠會在其 CGMP 紀錄中重覆報告通過結果。合約工廠未能向所有者(即成品藥品製造商)報告準確的結果。

FDA 在對所有者檢查時**發現**，(儘管)有書面程序**要求**每 2 年對合約工廠現場審計 1 次，然所有者並**未對**分析檢測設施審計

案例 4 合約分析檢測實驗室和方法**確效**

所有者與 1 家機構簽約，對其(新批准的藥物)進行安定性檢測和其他分析。(FDA 的)批准及(與所有者的)品質協議，**要求**藥物使用(這些)製程進行生產，(這些)製程在所有者的新藥申請 (NDA) 中**描述**。合約工廠使用 NDA 中包含的分析方法，然**得到**(一些)OOS 結果。另，(該設施的)重複樣本分析，(有時)會**指出**藥物濃度(可能)**存在**(不可接受的)變化。該設施對(不同的)結果調查，得出結論是**故障**與樣品**製備技術**有關，然**未明確**指出問題所在。儘管如此，合約工廠仍**繼續使用**(不合規的)方法檢測產品。FDA 在檢查合約工廠時**發現**，該工廠**未能**充分調查問題並**採取**矯正措施。合約工廠聲稱：由於其使用產品申請中(指定的)所有者的分析方法，故**不負責**調查和實施(與之相關的)矯正措施

上述 2 案例，FDA(可能)會**得出**結論，**認為**合約工廠**應對**違反(適用於其實驗室活動的)CGMP **負責**。FDA 也(可能)**得出**結論，所有者**應對** CGMP 違規行為**負責**。分析檢測實驗室有責任**遵守** CGMP 作業，無論其與所有者(簽訂的)品質協議為何。他們**須採用**(足夠的)管控措施**確保**資料(數據)和檢測結果**可靠**並遵守 CGMP 要求，進行維護。所有者有責任**審查**(review)來自合約工廠的信息，以**決定**是否批准(或拒絕)產品的放行和運銷²⁶

無論誰對產品檢測，所有者的 QU(最終負責)**確保**產品遵守 CGMP 生產。品質協議**不會改變**此點。FDA 可進一步對(案例 3 和案例 4 的)所有者**提出**(cite)，其**未能**評價、鑑定、審計和監控其合約工廠

C. 所有者和合約工廠執行**變更管制**活動

案例 5 批准(或拒絕)**影響**產品品質和 (CGMP 合規性的)**變更**

1 家合約工廠向所有者**通報**(明顯的)粉末分離問題。合約工廠試圖經由**變更**設備來**矯正**問題，然發現，若**不**重新設計製程和變更組件，**無法**解決此問題。根據品質協議，**未經**所有者批准，合約工廠**不得**實施(這些)變更。所有者**拒絕**批准(建議的)變更，故合約工廠**繼續使用**有缺陷的製程生產產品，故**不符合** CGMP

案例 5 說明當(變更管控問題)**出現**問題時，是所有者和合約工廠(**雙方的**)**責任**。所有者(可能)**不願**批准合約工廠(建議的)變更，即使**需**變更後才能繼續遵守 CGMP 生產藥品

VI 建議

所有者和合約工廠**可利用**品質管理原則，經由**定義**、**建立**和**記錄**(其在藥品生產作業中的)活動 (包括：加工、包裝、保存、標籤操作、檢測和 QC 操作)，**執行**合約藥品生產的複雜過程。故，FDA **建議**所有者和合約工廠**實施**書面品質協議，作為**描述**生產活動的工具，**確保**符合 CGMP

註解

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality and the Office of Compliance 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.

² See section 501 of the FD&C Act, as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (Public Law 112-144, title VII, section 711).

³ For quality control unit, see 21 CFR 210.3.

⁴ Combination product manufacturers can apply this guidance to their quality agreements because they are subject to requirements under 21 CFR part 211 and/or 21 CFR part 820 (see 21 CFR 4.3). In addition to facilitating compliance with requirements under 21 CFR part 211, manufacturers can use quality agreements with contract facilities to demonstrate compliance, in part, with 21 CFR 820.50 (purchasing controls) and with 21 CFR 820.80(b)(receiving acceptance activities) for combination products.

⁵ A contract facility may also be an owner depending on its role (e.g., when the contract facility is using a subcontractor).

⁶ Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR parts 210 and 211; and 21 CFR part 600.

⁷ Section 501 of the FD&C Act as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (Public Law 112-144, Title VII, section 711).

⁸ Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

⁹ Section 301(a) of the FD&C Act.

¹⁰ Section 301(k) of the FD&C Act.

¹¹ 21 CFR 200.10(b) and 211.22(a).

¹² Ibid.

¹³ 21 CFR 211.22(d).

¹⁴ We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

¹⁵ See, e.g., guidance for industry Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics.

¹⁶ In ICH Q7, the term company is used rather than owner and is used to refer to an API manufacturer.

¹⁷ In ICH Q10, the term company is used rather than owner.

¹⁸ Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR 211.22(a).

¹⁹ 21 CFR 210.2(b); 21 CFR 211.22(a).

²⁰ 21 CFR 211.22(d).

²¹ See section 704 of the FD&C Act.

²² 21 CFR 211.22(a).

²³ Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR 211.22(a).

²⁴ See section 301(a) of the FD&C Act.

²⁵ Refer to the guidance for industry Investigating Out-of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.

²⁶ See, for example, §§ 211.22(a), 211.68, 211.180, 211.188, and 211.194(a).

Reference

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry, Nov 2016 (Pharmaceutical Quality/ Manufacturing Standards (CGMP))