

Guidance for Industry
Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:
Quality Agreements

의약품 계약 제조: 품질 합의서

gmpeye

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)

November 2016
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

Guidance for Industry

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements

의약품 계약 제조: 품질 합의서

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., 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

*<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>

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)

November 2016

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 계약 제조 업무 분장(DEFINING THE WHO AND WHAT OF CONTRACT MANUFACTURING)
- III. 계약 제조에 관련된 자의 책임(RESPONSIBILITIES OF PARTIES INVOLVED IN CONTRACT MANUFACTURING)
- IV. 품질 합의서에 CGMP 활동 문서화(DOCUMENTING CGMP ACTIVITIES IN QUALITY AGREEMENTS)
 - A. 품질 합의서란 무엇인가(What Is a Quality Agreement?)
 - B. 품질 합의서의 요소(Elements of a Quality Agreement)
 - 1. 제조 활동(*Manufacturing Activities*)
 - 2. 제조 활동 관련 변경 관리(*Change Control Associated With Manufacturing Activities*)
- V. 사례(ILLUSTRATIVE SCENARIOS)
 - A. 오너와 계약 시설 모두 CGMP 기준을 준수할 책임이 있다(Owners and Contract Facilities Are Both Responsible for CGMP).
 - B. 분석 시험 시설을 포함하여 모든 계약 시설에 CGMP 기준이 적용된다(CGMPs Apply to all Contract Facilities, Including Analytical Testing Laboratories).
 - C. 오너와 계약 시설의 변경 관리(Owners and Contract Facilities Perform Change Control Activities)
- VI. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements
Guidance for Industry¹

This guidance represents 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 office responsible for this guidance as listed on the title page.

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 문서의 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당 부서에 연락한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance describes FDA's current thinking on defining, establishing, and documenting manufacturing activities of the parties involved in contract drug manufacturing subject to current good manufacturing practice (CGMP) requirements. In particular, we describe how parties involved in contract drug manufacturing can use quality agreements to delineate their manufacturing activities to ensure compliance with CGMP.

CGMP 기준이 적용되는 의약품 계약 제조와 관련된 자의 제조 활동 규정, 확립, 문서화에 관한 FDA 방침을 설명한다. 특히 의약품 계약 제조에 관련된 자가 품질 합의를 활용하여 각자의 제조 활동을 명확히 규정하고 CGMP 기준을 준수하는 방법을 설명한다.

For purposes of this guidance, we use certain terms with the following specific meanings:

이 가이드 문서에서 사용하는 용어의 의미는 다음과 같다.

- Current Good Manufacturing Practice (CGMP) refers to requirements in the Federal

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.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 OPQ와 OC가 CBER, CVM, ORA와 함께 작성했다.

Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), section 501(a)(2)(B), for all drugs and active pharmaceutical ingredients (APIs). For finished human and animal drugs, the term includes applicable requirements under 21 CFR parts 210 and 211. For biologics, the term includes additional applicable requirements under 21 CFR parts 600-680.

CGMP는 모든 의약품과 API에 대하여 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 규정된 기준을 의미한다. 사람/동물 완제의약품인 경우에 21 CFR 파트 210과 211에 규정된 기준을 포함한다. 생물학적제제인 경우에는 21 CFR 파트 600-680에 규정된 추가 기준을 포함한다.

- Commercial manufacturing refers to manufacturing processes that result in a drug or drugs intended to be marketed, distributed, or sold.
상업적 제조는 시판, 유통 또는 판매를 목적으로 의약품을 만드는 제조 공정을 의미한다.
- Commercial manufacturing does not include research and development activities, manufacturing of material for investigational new drug studies (e.g., clinical trials, expanded access), or manufacturing of material for veterinary investigational drugs. Although this guidance does not explicitly apply to the manufacture of investigational, developmental, or clinical trial materials, FDA believes that quality agreements can be extremely valuable in delineating the activities of all parties involved in contract research and development arrangements. Many of the principles described in this guidance could be applied in pre-commercial stages of the pharmaceutical life cycle.
연구/개발 활동, IND 시험용 제품 제조(예, 임상 시험, 동정적 사용) 또는 임상 시험용 동물 의약품 제조는 상업적 제조에 해당되지 않는다. 연구, 개발, 임상 시험을 위한 제품의 제조에 이 가이드 문서가 명확하게 적용되지 않지만, 연구/개발 계약에 관련된 모든 당사자의 활동을 규정하는데 품질 합의서가 매우 유용하리라고 FDA는 확신한다. 이 가이드 문서에 기술된 많은 원칙을 의약품 라이프사이클의 상업적 제조 이전 단계에도 적용할 수 있다.
- Manufacturing includes processing, packing, holding, labeling operations, testing, and quality unit operations.
제조는 가공, 포장, 보관, 라벨링 작업, 시험, 품질 조직의 업무를 포함한다.

- A manufacturer is an entity that engages in CGMP activities, including implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality.²
제조업체는 품질 보증을 위해 의약품 제조에 대한 관리/감독을 포함해 CGMP 활동에 관여하는 조직을 의미한다.
- Quality unit is defined as synonymous with the term quality control unit.³
품질 조직은 QCU와 같은 의미이다.

This guidance covers commercial manufacturing of the following categories of drugs: human drugs, veterinary drugs, certain combination products, biological and biotechnology products, finished products, APIs, drug substances, in-process materials, and drug constituents of combination drug/device products.⁴ This guidance does not cover the following types of products: Type A medicated articles and medicated feed, medical devices, dietary supplements, or human cells, tissues, or cellular or tissue-based products regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR part 1271.

이 가이드 문서의 적용 대상은 사람 의약품, 동물 의약품, 일부 복합 제품, 생물학적/생명공학적 제품, 완제 의약품, API, 원료의약품, 공정 물품, 복합 의약품/의료기기 제품의 의약품 구성 부분의 상업적 제조이다. A형 약품 첨가 제품 및 약품 첨가 사료, 의료기기, 보조 식품, 또는 PHS 법 섹션 361과 21 CFR 파트 1271에 의거하여 규제되는 사람 세포, 조직 또는 세포나 조직 기반 제품은 이 문서의 적용 대상이 아니다.

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.

복합 제품 제조업체는 21 CFR 파트 211이나 21 CFR 파트 820의 기준을 준수해야 하므로 품질 합의서에 이 가이드 문서를 적용할 수 있다(21 CFR 4.3 참조). 21 CFR 파트 211의 기준 준수 이외에도, 복합 제품에 대하여 21 CFR 820.50(구매 관리)과 21 CFR 820.80(b)(인수 승인 활동)의 준수를 증명하기 위해 계약 시설과 품질 합의를 체결할 수 있다.

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 강제성이 없다. 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 의미는 아니다.

II. 계약 제조 업무 분장(DEFINING THE WHO AND WHAT OF CONTRACT MANUFACTURING)

This guidance describes how contract manufacturing operations fit within the larger scheme of pharmaceutical quality systems. It also presents the Agency's current thinking on the roles and manufacturing activities of the parties involved in contract manufacturing arrangements. Specifically, this guidance addresses the relationship between owners and contract facilities. For purposes of this guidance, we define owners as manufacturers of APIs, drug substances, in-process materials, finished drug products, including biological products, and combination products. The term owner does not apply to retail pharmacies, drug stores, supermarkets, discount warehouse stores, or other retailers who purchase finished drug products to sell over the counter as a store brand. For purposes of this guidance, we define contract facilities as parties that perform one or more manufacturing operations on behalf of an owner or owners.⁵

계약 품질 시스템에 맞게 계약 제조 업무를 구축하는 방법을 설명한다. 또한 계약 제조 체계에 관련된 자의 역할과 제조 활동에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 더 구체적으로는 오너와 계약 시설 사이의 관계를 이 가이드 문서에서 설명한다. 이 문서에서 "오너"는 API, 원료의약품, 중간 물품, 최종 완제의약품(생물학적 제품 포함), 복합 제품 제조업체를 의미한다. 소매 약국, 드럭스토어, 슈퍼마켓, 할인점 또는 상점 브랜드로 OTC 판매를 위해 완제의약품을 구매하는 기타 소매업체는 이 가이드 문서에 따른 "오너"가 아니다. 계약

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

역할에 따라서는 계약 시설이 "오너"가 될 수도 있다(예, 계약 시설이 하청업체를 활용하는 경우).

시설은 오너를 위하여 하나 이상의 제조 작업을 하는 자를 의미한다.

Drug manufacturing encompasses many discrete operations and activities. One manufacturer may perform all operations and activities or may engage an outside party or parties to perform some or all of the operations and activities under contract. Contract facilities perform a variety of manufacturing operations and activities, including but not limited to:

의약품 제조는 여러 가지 단위 작업과 활동으로 구성된다. 한 제조업체가 모든 작업과 활동을 담당할 수도 있고, 계약에 의거하여 일부 또는 전체 작업과 활동을 외부 업체에 맡길 수도 있다. 계약 시설은 다음을 포함하되 이에 국한하지 않고, 다양한 제조 작업과 활동을 맡을 수 있다.

- Formulation
조제
- Fill and finish
충전 및 완제
- Chemical synthesis
화학적 합성
- Cell culture and fermentation, including for biological products
세포 배양 및 발효(생물학적제품의 공정 단계 포함)
- Analytical testing and other laboratory services
분석 시험 및 기타 시험 서비스
- Packaging and labeling
포장 및 라벨링
- Sterilization or terminal sterilization
멸균 또는 사후 멸균

However, agreements between owners and contract facilities sometimes do not clearly define the CGMP-related roles and manufacturing operations and activities of each of the

parties. When all parties clearly understand their CGMP-related roles and manufacturing responsibilities, the owners who use contract facilities, contract facilities that provide services to owners, and, ultimately, patients who take the drugs manufactured under these arrangements may benefit in many ways. Contracting can enhance speed and efficiency, provide technological expertise, and expand capacity.

하지만 각 당사자가 책임지는 제조 작업과 활동, CGMP 관련 역할이 오너와 계약 시설 사이의 합의서에 명확히 규정되지 않은 경우도 있다. 모든 계약 당사자가 자신의 CGMP 관련 역할과 제조 책임을 명확히 이해해야, 계약 시설을 이용하는 오너, 오너에게 서비스를 제공하는 계약 시설, 그리고 궁극적으로 이와 같은 계약에 의거하여 제조된 의약품에 투여하는 환자 모두에게 여러 가지 방식으로 도움이 될 것이다. 계약 체결은 업무 속도와 효율성을 향상시키고 기술적 전문성을 제공하며 역량을 확대시킬 수 있다.

We encourage entities that engage in manufacturing related solely to drug distribution (e.g., distributors, brokers, private label distributors, own label distributors) to follow the recommendations in this guidance document, as appropriate. Our focus here, however, is on the roles and manufacturing activities of the owner and contract facility.

의약품 유통에만 관련된 업무를 맡은 조직(예, 유통업체, 브로커, PL 유통업체, 자체 상표 유통업체)도 이 가이드 문서의 권고 기준을 따를 것을 권장한다. 하지만 이 문서에서 FDA가 중점을 두는 부분은 오너와 계약 시설의 역할과 제조 활동이다.

III. 계약 제조에 관련된 자의 책임(RESPONSIBILITIES OF PARTIES INVOLVED IN CONTRACT MANUFACTURING)

Each party engaged in the manufacture of a drug is responsible for ensuring compliance with CGMP for the manufacturing activities it performs.⁶ For both owners and contract facilities that conduct manufacturing operations, CGMP “includes the implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality, including managing the risk of and establishing the safety of raw materials, materials used in the manufacturing of drugs, and finished drug products.”⁷ Drugs not manufactured in compliance with CGMP are adulterated.⁸

의약품 제조에 관련된 자는 자신이 수행하는 제조 활동에 대하여 CGMP를 준수할 책임이

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.

있다. CGMP 기준은 "원료, 의약품 제조에 사용되는 물품, 완제의약품의 리스크 관리와 안전성 확립을 포함해 품질 보증을 위하여 의약품 제조 과정 전반에 대한 관리/감독 체계 구축"을 요구하며, 제조 업무를 수행하는 오너와 계약 시설 모두 이 기준을 준수해야 한다. CGMP 기준에 부합되지 않은 의약품은 불량 의약품에 해당된다.

The FD&C Act also prohibits any person from introducing or delivering for introduction an adulterated or misbranded drug into interstate commerce.⁹ In addition, it prohibits anyone from the "doing of any ... act with respect to, a ... drug ... if such act is done while such article is held for sale ... after shipment in interstate commerce and results in such article being adulterated or misbranded."¹⁰

FD&C법에 의하면 불량 의약품 또는 부정 표시 의약품의 주간 상거래 도입 또는 주간 상거래 도입을 위한 공급이 금지되어 있다. 또한 "제품을 판매하기 위해 보관하는 동안 어떤 행위를 하고 ... 그에 따라 주간 상거래를 위한 운송 이후에 그 제품이 불량 제품 또는 부정 표시 제품이 되는 결과로 이어진다면, 의약품 ... 과 관련된 ... 그와 같은 행위"를 해서는 안 된다.

FDA's regulations recognize that owners commonly use contract facilities to perform some drug manufacturing activities.¹¹ When an owner uses a contract facility, the owner's quality unit is legally responsible for approving or rejecting drug products manufactured by the contract facility, including for final release.¹² The regulations require that the quality unit's responsibilities and procedures be in writing and that they be followed.¹³

오너가 계약 시설을 이용해 일부 의약품 제조 활동을 하는 것을 FDA 규정은 인정한다. 오너가 계약 시설을 이용하는 경우, 오너의 품질 조직이 최종 출하 승인을 포함하여 계약 시설이 제조한 의약품의 승인 또는 불승인을 법적으로 책임진다. 규정에 따라 품질 조직의 책임과 절차를 문서화하고 준수해야 한다.

Owners can use a comprehensive quality systems model to help ensure compliance with CGMP. A comprehensive quality systems model anticipates that many owners will use contract facilities and calls for quality agreements between owners and contract facilities. Quality agreements should clearly describe the materials or services to be provided, quality

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).

specifications, and communication mechanisms between the owner and contract facility. See guidance for industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations.¹⁴ 오너는 CGMP 기준 준수에 종합적인 품질 시스템 모델을 활용할 수 있다. 종합적인 품질 시스템 모델에 따르면, 많은 오너가 계약 시설을 활용할 수 있고, 이때 오너와 계약 시설이 품질 합의를 체결해야 한다. 그리고 계약 대상 물품 또는 서비스, 품질 규격, 오너와 계약 시설 사이의 커뮤니케이션 메커니즘을 품질 합의서에 명확히 규정한다. "품질 시스템 방식의 의약품 CGMP 규정" 가이드 문서를 참조한다.

Owners and contract facilities can review FDA guidance documents for recommendations on achieving compliance with CGMP. Various FDA guidance documents describe how quality management principles relate to contract manufacturing operations, including some of the roles and manufacturing activities of contract manufacturing parties.¹⁵ 오너와 계약 시설은 FDA 가이드 문서를 검토하여 CGMP 기준 준수에 관한 권고 사항을 파악할 수 있다. 계약 제조 당사자의 역할과 제조 활동을 포함하여, 계약 제조 작업과 관련된 품질 경영 원칙이 여러 FDA 가이드 문서에 기술되어 있다.

The following three ICH guidances for industry contain relevant and valuable CGMP recommendations with respect to contract manufacturing arrangements:

아래의 3개 ICH 가이드 문서에도 계약 제조와 관련하여 중요하고 연관성이 있는 CGMP 권고 사항이 제시되어 있다.

- Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients
Q7 API GMP 가이드
- Q9 Quality Risk Management
Q9 품질 리스크 관리

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>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA의 의약품 가이드 문서 웹페이지에서 가이드 문서 최신판을 확인한다.

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

- Q10 Pharmaceutical Quality System
Q10 제약 품질 시스템

ICH guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients recommends that owners evaluate contract facilities to ensure that contractor sites comply with CGMP for specific operations.¹⁶ It also recommends that owners have approved written agreements with contractors that define the manufacturing responsibilities in detail, including the quality measures, of each party. The written agreements should also define considerations for subcontracting; describe how changes to processes, equipment, methods, and specifications will be managed; and permit the owner to audit its contractor's facilities for compliance with CGMP.

ICH Q7 API GMP 가이드에 의하면, 오너는 계약 시설을 평가하여 해당 작업에 대한 CGMP 기준을 계약업체가 준수하는지 확인해야 한다. 또한 품질 대책을 포함해 각 당사자의 제조 책임을 자세히 규정한 계약서를 오너와 계약업체가 체결해야 한다. 이외에도 하청 관련 사항과 공정, 설비, 방법, 규격의 변경 관리 방법을 계약서에 명시하고, 오너가 계약업체의 시설을 감사하여 CGMP 기준을 준수하는지 확인할 수 있는 조항을 포함시켜야 한다.

ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management offers a systematic approach to quality risk management as part of an effective quality system. It discusses quality risk management principles such as risk assessment, risk communication, and risk review and provides examples of tools that can be used to make effective and efficient risk-based decisions in, for example, auditing and arranging quality agreements with contract manufacturers.

ICH Q9 "품질 리스크 관리"는 효과적인 품질 시스템의 한 부분으로 체계적인 품질 리스크 관리 방법을 제시한다. 리스크 평가, 리스크 커뮤니케이션, 리스크 검토 등 품질 리스크 관리 원칙을 설명하고, 예를 들어 계약 제조업체 감사와 품질 합의서 체결 등과 관련하여 효과적이고 효율적인 리스크 기반 의사 결정에 활용할 수 있는 도구의 예를 제시한다.

ICH guidance for industry Q10 Pharmaceutical Quality System states that, as part of a pharmaceutical quality system, the owner is ultimately responsible for ensuring that "processes are in place to assure the control of outsourced activities and quality of

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

ICH Q7에서는 "오너"가 아니라 "회사"라는 용어를 사용하며, 이 용어는 API 제조업체를 의미한다.

purchased materials.”¹⁷ It indicates that these processes should incorporate quality risk management and include the following critical activities:

ICH Q10 "제약 품질 시스템"에 의하면, 제약 품질 시스템의 한 부분으로 "구매 물품의 품질과 아웃소싱 활동의 관리를 보증하기 위한 절차"를 갖출 책임이 궁극적으로 오너에게 있다. 그리고 이와 같은 절차에 품질 리스크 관리를 통합시키고 다음과 같은 중요 활동을 포함시켜야 한다.

- Assessing the suitability and competence of potential contractors before outsourcing operations or selecting material suppliers. This could be accomplished through audits, material evaluations, or other qualification criteria.
업무를 아웃소싱하거나 물품 공급업체를 선정하기 전에 후보 계약업체의 적합성과 역량을 평가한다. 감사, 물품 평가 또는 기타 적격성평가 기준에 따라 평가할 수 있다.
- Defining the manufacturing responsibilities and communication processes for quality-related activities of the involved parties. For outsourced activities, these should be in a written agreement.
품질 관련 활동에 대하여 관련 당사자의 제조 책임과 커뮤니케이션 절차를 규정한다. 아웃소싱 대상 활동에 대하여 계약서에 이 부분을 명시한다.
- Monitoring and reviewing the performance of the contract facility and identifying and implementing any needed improvements.
계약 시설의 성과를 모니터링하고 검토하며, 개선이 필요한 부분을 파악하고 개선을 추진한다.
- Monitoring incoming ingredients and materials to ensure they are from approved sources using the agreed-upon supply chain.
입고 성분과 물품을 모니터링하여, 합의된 공급 체인을 통해 승인 받은 곳에서 납품된 것인지 확인한다.

FDA encourages parties engaged in contract manufacturing to implement quality management practices. This guidance is intended to build upon the quality risk management principles and recommendations outlined above and to illustrate key points in

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

ICH Q10에서는 "오너"가 아니라 "회사"라는 용어를 사용한다.

developing and executing quality agreements that describe and support contract manufacturing arrangements.

계약 제조에 관여하는 자가 품질 경영 절차를 구축할 것을 권장한다. 이 가이드 문서는 앞서 설명한 권고 사항과 품질 리스크 관리 원칙을 바탕으로 하며, 계약 제조 체계를 기술하고 지원하는 품질 합의서의 개발 및 운영과 관련된 중요 사항을 예를 들어 설명하기 위한 것이다.

IV. 품질 합의서에 CGMP 활동 문서화(DOCUMENTING CGMP ACTIVITIES IN QUALITY AGREEMENTS)

If an owner employs a contract facility for all or part of the manufacturing (including processing, packing, holding, or testing) of a drug or drug product, the owner's quality unit is responsible for approving or rejecting the contract facility's product or service.¹⁸ The contract facility is also required to comply with statutory CGMP and applicable CGMP regulations, including requirements for its quality unit.¹⁹ CGMP regulations require that quality unit activities and procedures be in writing, and that these procedures be followed.²⁰ 오너가 의약품 제조 업무(가공, 포장, 보관, 시험 포함) 전체 또는 일부를 계약 시설에 맡기는 경우, 계약 시설의 제품이나 서비스를 승인 또는 불승인할 책임이 오너의 품질 조직에게 있다. 또한 계약 시설은 자체 품질 조직 관련 기준을 포함하여, 법적 CGMP 기준과 해당 CGMP 규정을 준수해야 한다. CGMP 규정에 따르면, 품질 조직의 활동과 절차를 문서화하고 이 절차를 준수해야 한다.

Implementing a written quality agreement can facilitate compliance with CGMP and, in particular, with 21 CFR 211.22(d), which states that quality unit activities and procedures should be in writing. FDA recommends that owners and contract facilities establish a written quality agreement to describe their respective CGMP-related roles, responsibilities, and activities in drug manufacturing. It is important to note that quality agreements cannot be used to delegate statutory or regulatory responsibilities to comply with CGMP. The following sections describe the Agency's current thinking regarding the documentation of agreed-upon manufacturing activities in a quality agreement, as well as the basic elements of a quality agreement.

품질 합의서를 체결한다면 CGMP 기준과 특히 품질 조직의 활동과 절차를 문서화해야

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).

한다는 기준이 명시된 21 CFR 211.22(d)의 준수에 도움이 될 것이다. 그러므로 오너와 계약 시설이 의약품 제조에 있어서 각자의 CGMP 관련 역할, 책임, 활동을 명기한 품질 합의를 체결할 것을 권고한다. CGMP 준수를 위한 법적 책임 또는 규제 책임을 위임하는 수단으로 품질 합의를 활용할 수 없다. 품질 합의서의 기본 요소와 합의하여 결정한 제조 활동을 품질 합의서에 문서화하는 것과 관련한 FDA의 방침을 아래에서 설명한다.

A. 품질 합의서란 무엇인가(What Is a Quality Agreement?)

A quality agreement is a comprehensive written agreement between parties involved in the contract manufacturing of drugs that defines and establishes each party's manufacturing activities in terms of how each will comply with CGMP. In general, the quality agreement should clearly state which party - the owner or the contract facility or both - carries out specific CGMP activities. It should cover activities mentioned in section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act and, as applicable, those in 21 CFR parts 210, 211, 600-680, 820, and 1271, as well as all other applicable statutory or regulatory requirements. Representatives from each party's quality unit and other relevant stakeholders should participate actively in the drafting of quality agreements.

품질 합의서는 의약품 계약 제조에 관여하는 당사자 사이에 체결되는 포괄적인 합의서이며, CGMP 기준 준수 방법과 관련하여 각자의 제조 활동을 규정하고 명시한 것이다. 일반적으로 각 당사자(오너 또는 계약 시설 또는 둘 다)가 수행하는 특정 CGMP 활동을 품질 합의서에 명확히 규정한다. FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)와 21 CFR 파트 210, 211, 600-680, 820, 1271의 해당 부분, 그리고 기타 법적 기준 또는 규제 기준에 따른 활동을 대상으로 품질 합의를 작성한다. 각 당사자의 품질 조직을 대표하는 자와 기타 관련 이해관계자가 품질 합의서의 작성에 적극적으로 참여해야 한다.

Quality agreements should not cover general business terms and conditions such as confidentiality, pricing or cost issues, delivery terms, or limits on liability or damages. FDA recommends that quality agreements be separate documents, or at least severable, from commercial contracts such as master services agreements or supply agreements. Quality agreements may be reviewed during inspections.²¹

기밀 유지, 가격 또는 비용 문제, 납품 조건, 책임 한계나 손해 배상 등 일반적인 비즈니스 조항과 조건은 품질 합의서의 대상이 아니다. 종합 서비스 합의서나 공급 합의서 등 상업적 계약서와 품질 합의를 별개로 구비하거나 적어도 분리 가능하게 만들 것을 권고한다. 실사 시에 품질 합의를 검토할 수 있다.

²¹ See section 704 of the FD&C Act.

B. 품질 합의서의 요소(Elements of a Quality Agreement)

A quality agreement describes the owner's and the contract facility's roles and manufacturing activities under CGMP. A well-written quality agreement will use clear language. It will define key manufacturing roles and responsibilities. It will establish expectations for communication, providing key contacts for both parties. It will specify which products and/or services the owner expects from the contract facility and who has final approval for various activities. Most quality agreements contain the following sections: CGMP 기준에 따른 오너와 계약 시설의 역할과 제조 활동을 품질 합의서에 기술한다. 명확한 언어로 품질 합의서를 작성한다. 중요 제조 역할과 책임을 규정한다. 쌍방의 주요 연락 담당자 정보를 포함하여 커뮤니케이션 절차를 설정한다. 오너가 계약 시설로부터 기대하는 제품이나 서비스, 각종 활동의 최종 승인자를 품질 합의서에 규정한다. 대다수 품질 합의서는 다음 항목으로 구성된다.

- Purpose/Scope - to cover the nature of the contract manufacturing services to be provided
목적/적용 범위 - 해당 계약 제조 서비스의 특성을 기술한다.
- Definitions - to ensure that the owner and contract facility agree on precise meaning of terms in the quality agreement
용어 정의 - 품질 합의서에 사용되는 용어의 정확한 의미를 오너와 계약 시설이 이해할 수 있게 정리한다.
- Resolution of disagreements - to explain how the parties will resolve disagreements about product quality issues or other problems
의견 차이의 해결 - 제품 품질 문제나 기타 문제에 대한 의견 차이를 쌍방이 해결하는 방법을 기술한다.
- Manufacturing activities - to document quality unit and other activities associated with manufacturing processes as well as control of changes to manufacturing processes
제조 활동 - 품질 조직과 제조 공정 관련 기타 활동, 그리고 제조 공정의 변경 관리 절차를 문서화한다.

- Life cycle of, and revisions to, the quality agreement
품질 합의서의 라이프사이클 관리와 개정 절차를 규정한다.

The owner may consider including the contract facility's established processes and procedures as part of the quality agreement (for example, by incorporating certain standard operating procedures by reference). Doing so could reduce the risk of misinterpretation or error during manufacturing. The quality agreement should explain how the contractor will report manufacturing deviations to the owner, as well as how deviations will be investigated, documented, and resolved in compliance with CGMP. Quality agreements should state that manufacturing services provided by contract facilities (including laboratories) will comply with CGMP.

오너는 계약 시설의 공정과 절차를 품질 합의서의 한 부분으로 포함시키는 방법을 고려할 수 있다(예, 특정 SOP의 참고 정보를 기재함으로써 품질 합의서에 포함). 이렇게 한다면 잘못된 해석이 발생할 리스크나 제조 시의 오류를 줄일 수 있다. 계약 업체가 오너에게 제조 일탈을 보고하는 방법, 그리고 CGMP 기준에 따라 일탈을 조사/문서화/해결하는 방법을 품질 합의서에 기술한다. 그리고 계약 시설(시험 시설 포함)이 제공하는 제조 서비스가 CGMP 기준에 부합해야 함을 품질 합의서에 명기한다.

From a CGMP perspective, manufacturing activities are the most important element in a quality agreement. The most critical pieces are quality and change control, as described in the following sections.

CGMP 관점에서 품질 합의서의 가장 중요한 요소가 제조 활동이다. 아래에서 설명하는 바와 같이, 가장 핵심적인 부분이 품질과 변경 관리이다.

1. 제조 활동(*Manufacturing Activities*)

Quality agreements may document each party's roles and manufacturing activities with a variety of formats - charts, matrices, narratives, or a combination of these. Regardless of the format, a quality agreement should clearly document which party is responsible for specific activities. No party to a quality agreement may delegate any of its responsibilities to comply with CGMP through the quality agreement or any other means. The quality agreement should cover all of the activities for ensuring compliance with CGMP. Depending on the scope of the contract manufacturing services to be provided, the quality agreement should indicate whether the owner or contract facility (or both) will handle specific activities related to each of the following topics:

다양한 형식(차트, 매트릭스, 설명, 또는 이들의 조합)으로 각 당사자의 역할과 제조 활동을 품질 합의서에 규정할 수 있다. 어떤 형식으로 작성하건, 특정 활동을 책임지는 자가 누구인지 품질 합의서에 명확하게 기술한다. 품질 합의를 체결한 자는 CGMP를 준수해야 할 그의 책임을 품질 합의서나 기타 수단을 통해 위임할 수 없다. 품질 합의서는 CGMP 기준 준수를 위한 모든 활동을 대상으로 해야 한다. 계약 제조 서비스의 범위에 따라, 다음 주제 각각과 관련된 특정 활동의 주체(오너 또는 계약 시설 또는 둘 다)를 품질 합의서에 명기한다.

a. 품질 조직 활동(Quality unit activities)

The section of a quality agreement that addresses each party's quality unit activities should define in detail how the parties will work together to ensure that products are manufactured in compliance with CGMP. Note that assigning quality control or other activities to either the owner or contract facility in the quality agreement does not relieve either party from compliance with applicable CGMP requirements.

품질 합의서 가운데 각 당사자의 품질 조직 활동에 관한 섹션에서, CGMP 기준에 따른 제품 제조를 위해 합의 당사자가 협력하는 방법을 구체적으로 규정한다. 품질 관리나 기타 활동의 책임이 오너나 계약 시설에 있다고 품질 합의서에 명시하더라도, 해당 CGMP 기준의 준수 의무가 없어지는 것은 아니다.

In particular, this section of the quality agreement should be clear with respect to product release. Contract facilities are responsible for approving or rejecting the product or results of their manufacturing operations (e.g., test results, finished dosage forms, or in-process materials).²² In addition, owners are responsible for approving or rejecting drugs manufactured by the contract facility,²³ including for final release. In all cases, the owner must not introduce or deliver into interstate commerce, or cause to be introduced or delivered into interstate commerce, any drugs that are adulterated or misbranded.²⁴

특히 제품 출하 승인과 관련한 부분을 품질 합의서의 이 섹션에 명확히 규정한다. 계약 시설은 제조 작업의 결과나 제품을 승인 또는 불승인할 책임이 있다(예, 시험 결과, 최종 제제, 공정 물품). 또한 오너는 최종 출하 승인을 포함하여 계약 시설이 제조한 의약품 승인 또는 불승인할 책임이 있다. 어떤 경우이건 오너는 불량 의약품이나 부정 표시 의약품을 주간 상거래에 도입하거나 공급해서는 안 되며, 또는 주간 상거래에 도입 또는

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.

공급되도록 유발해서도 안 된다.

Within its quality unit activities, a quality agreement should describe how and when the owner and contract facility will communicate with each other, both verbally and in writing. This includes identifying appropriate contact personnel within the owner's and contract facility's organization.

또한 오너와 계약 시설이 구두와 문서로 상호 커뮤니케이션하는 방법과 시기를 품질 합의서의 품질 조직 활동 부분에 명기한다. 이때 오너와 계약 시설 조직의 해당 연락 담당자 정보도 포함시킨다.

Quality agreements should also cover audits, inspections, and communication of findings. The agreement should allow owners to evaluate and audit contract facilities to ensure CGMP compliance for specific operations. This provision should cover both routine quality audits and for-cause audits. The agreement should also set owner and contract facility expectations regarding FDA inspections (pre-approval, routine surveillance, and for-cause) with consideration for the nature of the products to be manufactured and/or services to be provided. It should include the parties' agreed-upon provisions for communicating inspection observations and findings, as well as relevant FDA actions and correspondence.

감사, 실사, 그리고 결과의 커뮤니케이션에 관한 조항도 품질 합의서에 규정한다. 오너가 계약 시설을 평가하고 감사하여 특정 업무가 CGMP 기준에 부합함을 확인할 수 있어야 한다. 정기 품질 감사와 특별 감사에 관한 조항이 모두 있어야 한다. 그리고 제조 대상 제품이나 제공 대상 서비스의 특성을 고려해, FDA 실사(승인전 실사, 일상 감시 실사, 특별 실사)에 관한 오너와 계약 시설의 기대 사항도 품질 합의서에 규정한다. 실사 지적 사항과 결과, FDA의 관련 조치와 공문 등의 커뮤니케이션에 관해 쌍방이 합의하여 정한 조항도 포함시킨다.

Because contract facilities often provide services to multiple owners, the quality agreement should address when, how, and what information the contractor will report to owners about objectionable conditions observed during inspections and audits of the contract facility.

계약 시설이 여러 오너에게 서비스를 제공하기도 하므로, 계약 시설의 감사와 실사 시에 지적되었던 문제점에 관한 정보를 오너에게 보고하는 시기, 방법, 대상을 품질 합의서에 명기한다.

b. 시설과 설비(Facilities and equipment)

This section of a quality agreement should identify the specific site(s) where the contract facility will perform manufacturing operations, including the address of and specific services to be provided at each site. It should indicate which party will be validating processes and qualifying and maintaining equipment and applicable systems relevant to the contracted operations. These include information technology and automated control systems, environmental monitoring and room classification, utilities, and any other equipment and facilities that must be maintained to perform the contracted manufacturing operations in compliance with CGMP. The agreement also should identify which party will approve equipment validation, qualification, and maintenance activities. In addition, it should indicate how the parties will communicate information about preventing cross-contamination and maintaining traceability when a contract facility processes drugs for multiple owners.

계약 시설이 제조 작업을 수행하는 특정 사업장에 관한 정보(각 사업장의 주소와 각 사업장에서 제공하는 서비스에 관한 정보 포함)를 품질 합의서의 이 섹션에 기술한다. 계약 대상 작업과 관련된 시스템과 설비의 적격성평가와 유지관리, 공정 밸리데이션을 누가 책임지는지 규정한다. 이때 CGMP 기준에 따라 계약 대상 제조 작업을 수행하기 위해 유지관리를 해야 하는 시설과 기타 설비, 유틸리티, 환경 모니터링과 작업실 청정도 구분, 정보 기술 및 자동화 관리 시스템에 관한 정보도 포함시킨다. 또한 설비 밸리데이션, 적격성평가, 유지 관리 활동을 누가 승인할지 합의서에 명시한다. 이외에도 계약 시설이 여러 오너를 위해 의약품 공정을 진행하는 경우, 추적성 유지와 교차 오염 방지에 관한 정보의 커뮤니케이션 방법도 기술한다.

c. **물품 관리(Materials management)**

This section of a quality agreement should indicate which party will establish specifications for components as well as which party will establish processes for auditing, qualifying, and monitoring component suppliers. It should also identify which party will conduct required sampling and testing in compliance with CGMP. This section of the quality agreement should address how the parties will ensure appropriate inventory management, including labeling, label printing, inventory reconciliation, and product status identification (e.g., quarantine). The agreement should address how the contract facility will prevent mix-ups and cross-contamination. FDA does not expect the agreement to contain a complete description of the supply chain for each component. However, the agreement should define responsibility for physical control of materials at different points in the manufacturing process. For example, the quality agreement should cover responsibilities for proper

conditions for storing and transporting or shipping materials. It should define each party's roles in storage and transport - whether from the contract facility back to the owner or to another contract facility for further operations. This includes defining activities for monitoring or validating shipping conditions as appropriate.

원료 규격 설정, 원료 공급업체 감사/적격성평가/모니터링 절차에 관한 책임을 품질 합의서의 이 섹션에 명확히 규정한다. 또한 CGMP 기준에 따른 검체 채취와 시험 실시에 관한 책임도 규정한다. 라벨링, 라벨 인쇄, 재고 대조 확인, 제품 상태 식별(예, 격리 보관)을 포함하여, 적절한 재고 관리 방법도 이 섹션에 기술한다. 계약 시설의 혼입과 교차 오염 방지 절차도 기술한다. 각 원료의 공급 체인에 대한 모든 정보를 합의서에 포함시키리라고 생각하지 않는다. 하지만 제조 공정의 여러 지점에서 물품의 물리적 관리에 대한 책임을 합의서에 규정해야 한다. 예를 들어 적절한 물품 보관 및 운송 또는 운반 조건에 대한 책임을 품질 합의서에 규정한다. 보관 및 운반과 관련해 각 당사자의 역할을 규정한다(계약 시설에서 오너로 또는 추가 작업을 위해 다른 계약 시설로). 이때 운송 조건의 모니터링이나 밸리데이션 활동 책임도 규정한다.

d. 제품 특이적 고려 사항(Product-specific considerations)

A comprehensive quality agreement may address specific considerations related to individual products. The owner and contract facility might opt to include this information in an appendix, or directly in the body of the quality agreement. In either case, if included, this section of the quality agreement should include the parties' expectations of each other regarding:

각 제품과 관련된 특이적인 사항을 품질 합의서에서 다룰 수 있다. 오너와 계약 시설의 선택에 따라, 이 정보를 부속서에 기술하거나 품질 합의서 본문에 포함시킬 수 있다. 어떤 방법을 선택하건, 다음과 관련하여 쌍방의 기대 사항을 이 부분에 포함시킨다.

- Product/component specifications
제품/원료 규격
- Defined manufacturing operations, including batch numbering processes
지정 제조 작업(배치 번호 부여 절차 포함)
- Responsibilities for expiration/retest dating, storage and shipment, and lot disposition
유효일자/재시험일자 부여, 보관 및 운송, 로트 처리에 관한 책임

- Responsibilities for process validation, including design, qualification, and ongoing verification and monitoring
공정 밸리데이션 책임(디자인, 적격성평가, 지속적 베리피케이션, 모니터링 포함)
- Provisions to allow owner personnel access to the contract facility when appropriate
오너의 작업자가 적절한 경우에 계약 시설에 접근할 수 있게 허용하는 조항

The quality agreement also should indicate how owners will transfer knowledge, such as product and process development information, to contract facilities to ensure a drug can be manufactured in compliance with CGMP, and conversely how contract facilities should share with owners product quality information gained throughout the product life cycle. This applies to knowledge about all drugs, including drugs subject to an approved application (e.g., new drug application) and nonprescription drug products marketed under an over-the-counter drug monograph.

CGMP 기준에 따라 의약품을 생산하기 위해 제품 및 공정 개발 정보 등 지식을 오너가 계약 시설에 전달하는 방법과 반대로 계약 시설이 제품 라이프사이클 동안 획득한 제품 품질 정보를 오너와 공유하는 방법도 품질 합의서에 명기한다. OTC 의약품 모노그래프에 따라 판매되는 비처방 의약품과 신청 문서(예, NDA)를 제출하여 승인을 받은 의약품을 포함해, 모든 의약품에 관한 지식에 이 기준을 적용한다.

Owners that hold an approved drug application should be aware of application and approval requirements that could affect manufacturing activities. Both parties to a quality agreement should share relevant information to ensure compliance with CGMP and other applicable requirements of the FD&C Act.

의약품 신청 문서를 제출하여 승인 받은 오너는 제조 활동에 영향을 미칠 수 있는 신청 및 승인 관련 기준을 알고 있어야 한다. 품질 합의서를 체결한 쌍방은 CGMP 기준과 FD&C법의 다른 해당 기준을 준수하기 위해 관련 정보를 공유해야 한다.

e. 시험 관리(Laboratory controls)

The owner and contract facility should both have access to adequate laboratory facilities for testing of their drugs. A quality agreement will help each party meet this need by defining roles and responsibilities for laboratory controls. We recommend the following elements:

오너와 계약 시설은 모두 의약품 시험을 위해 적절한 시험 시설을 활용할 수 있어야 한다. 품질 합의서에 시험 관리에 관한 역할과 책임을 규정한다면, 품질 합의서의 각 당사자가 이 기준을 충족하는데 도움이 될 것이다. 권장 요소는 다음과 같다.

- Procedures delineating controls over sampling and testing samples
검체 채취와 시험 업무의 관리 절차
- Protocols and procedures for communicating all laboratory test results conducted by contract facilities to the owner for evaluation and consideration in final product disposition decisions
계약 시설이 실시한 모든 시험 결과를 오너에게 전달하고 오너가 최종 제품 처리 결정 시에 이 결과를 평가하고 검토하는 절차와 프로토콜
- Procedures to verify that both owner and contract facilities accurately transfer development, qualification, and validation methods when an owner uses a contract facility for laboratory testing
오너가 계약 시설을 이용해 시험을 하는 경우, 오너와 계약 시설이 개발, 적격성평가, 밸리데이션 방법을 정확히 이전했는지 확인하는 절차
- Routine auditing procedures to ensure that a contract facility's laboratory equipment is qualified, calibrated, and maintained in a controlled state in accordance with CGMP
계약 시설의 시험 설비를 CGMP 기준에 따라 적격성평가와 교정을 실시하고 관리 상태로 유지하는지 확인하기 위한 일상 감사 절차
- Designation of responsibility for investigating deviations, discrepancies, failures, out-of-specification results,²⁵ and out-of-trend results in the laboratory, and for sharing reports of such investigations
일탈, 차이, 이상, OOS 결과, OOT 결과의 조사와 이 조사 결과의 공유 책임

f. 문서화(Documentation)

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

OOS 시험 결과의 조사에 관한 가이드 문서를 참조한다.

The quality agreement should define expectations between the contract facility and the owner to review and approve documents. It also should describe how changes may be made to standard operating procedures, manufacturing records, specifications, laboratory records, validation documentation, investigation records, annual reports, and other documents related to products or services provided by the contract facility. The quality agreement should also define owners' and contract facilities' roles in making and maintaining original documents or true copies in accordance with CGMP. It should explain how those records will be made readily available for inspection.

문서 검토 및 승인과 관련하여 계약 시설과 오너의 기대 사항을 품질 합의서에 규정한다. 또한 SOP, 제조 기록서, 규격 문서, 시험 기록서, 밸리데이션 문서, 조사 기록, 연간 보고서, 기타 계약 시설이 제공하는 서비스나 제품과 관련된 문서의 변경 방법도 기술한다. 이외에도 CGMP 기준에 따른 원본 문서 또는 진정한 사본의 제작 및 유지 관리에 있어서 오너와 계약 시설의 역할도 규정한다. 이들 기록서를 실사 시에 용이하게 활용할 수 있도록 하는 방법도 기술한다.

The quality agreement also should indicate that electronic records will be stored in accordance with CGMP and will be immediately retrievable during the required record-keeping time frames established in applicable regulations.

또한 전자 기록을 CGMP 기준에 따라 보관하고 해당 규정에 따른 기록 보관 기간 동안 전자 기록을 신속하게 검색하여 검토할 수 있도록 한다는 내용을 품질 합의서에 명기한다.

2. 제조 활동 관련 변경 관리(Change Control Associated With Manufacturing Activities)

Either an owner or a contract facility may initiate changes to processes, equipment, test methods, specifications, and other contractual requirements. Both parties should discuss changes and address them in the quality agreement. There are some changes that owners should review and approve before they are implemented and other changes contractors may implement without notifying the owner. How all changes are managed should be outlined in the agreement, including allocation of responsibilities for conducting validation activities as needed before implementing changes. Additionally, both parties should be aware of those changes that need to be submitted to FDA in a supplement or annual report. The owner and contract facility should carefully consider and agree on the types of changes to report to each other and to FDA and the need for approval from each party's quality unit and FDA, as applicable. The quality agreement should address expectations for reporting and approving changes to the following:

오너 또는 계약 시설이 공정, 설비, 시험 방법, 규격, 기타 계약 기준을 변경할 수 있다. 쌍방은 품질 합의서에 따라 변경 사항을 논의하고 처리해야 한다. 추진에 앞서 오너가 검토하고 승인해야 하는 변경도 있고, 오너에게 통보하지 않고 계약 업체가 추진할 수 있는 변경도 있다. 변경 추진에 앞서 필요에 따라 밸리데이션 실시에 대한 책임 분배를 포함하여, 모든 변경의 관리 방법을 품질 합의서에 기술한다. 또한 허가 변경 신청 문서나 연차 보고서 형식으로 FDA에 제출할 필요가 있는 변경 사항을 쌍방이 충분히 인식해야 한다. 오너와 계약 시설은 서로에게 보고하거나 FDA에 보고해야 하는 변경의 유형과 상대방 품질 조직과 FDA의 승인 확보가 필요한 경우를 검토하고 합의해야 한다. 다음과 같은 변경의 보고 및 승인에 대한 기준을 품질 합의서에 규정한다.

- Components and/or their suppliers
원료 및/또는 원료 공급업체
- Establishment locations
시설 위치
- Manufacturing processes
제조 공정
- Products or product types that use the same production line, equipment train, or facility
동일 생산 라인, 설비 트레인 또는 시설을 이용하는 제품 또는 제품 유형
- Testing procedures
시험 절차
- Major manufacturing equipment
주요 제조 설비
- Shipping methods
운송 방법
- Lot numbering scheme
로트 번호 부여 방법

- Container closure systems
용기 마개 시스템
- Tamper evidence features
훼손 방지 기능
- Product distribution
제품 유통

Various unexpected events, such as manufacturing deviations, complaints, product recalls, adverse event reports, master label changes, field alert reports, and biological product deviation reports, may necessitate changes to processes and procedures. Process improvement projects, process capability analyses, and trending reports may also necessitate changes to processes and procedures. The quality agreement should include the owner's and contract facility's expectations for reporting and communication in case of unexpected events and related changes.

제조 일탈, 불만, 제품 리콜, 이상 사례 보고, 마스터 라벨 변경, FAR, BPDR 등 여러 가지 예상치 못한 상황 때문에 공정과 절차의 변경이 필요할 수 있다. 공정 개선 프로젝트, 공정 능력 분석, 경향 분석 보고에 따라, 공정과 절차의 변경이 필요한 경우도 있다. 예상치 못한 상황의 발생과 그와 관련된 변경의 추진 시에 오너와 계약 시설이 준수해야 할 보고와 커뮤니케이션 절차를 품질 합의서에 규정한다.

V. 사례(ILLUSTRATIVE SCENARIOS)

The following hypothetical scenarios illustrate common problems in contract manufacturing arrangements and depict ways in which both owners and contract facilities can affect product quality. These scenarios also demonstrate FDA's current thinking regarding potential ways to resolve problems. The examples provided are not intended to encompass all drug manufacturing problems related to arrangements between owners and contract facilities. Rather, they provide industry and other stakeholders with patterns FDA investigators frequently encounter and analyses of the facts within these patterns.

아래에서 설명하는 가상의 시나리오는 계약 제조와 관련하여 흔히 발생하는 문제의 예이며, 오너와 계약 시설이 제품 품질에 어떤 식으로 영향을 미치는지 보여 준다. 또한 이 시나리오는 문제 해결 방법과 관련된 FDA의 생각을 보여 준다. 아래 예는 오너와 계약 시설 사이의 의약품 계약 제조 관련 모든 문제를 정리한 것이 아니다. 그보다는 FDA

조사관이 자주 접하는 문제의 패턴과 이에 대한 분석 결과를 업계와 기타 이해관계자에게 설명하기 위한 것이다.

A. 오너와 계약 시설 모두 CGMP 기준을 준수할 책임이 있다(Owners and Contract Facilities Are Both Responsible for CGMP).

사례 1(Case 1): 계약 시설의 시설 및 설비 유지관리와 보존(Facilities and Equipment Maintenance and Upkeep at Contract Facility)

An FDA inspection of a contract facility that manufactures an injectable drug product for an owner reveals significant objectionable conditions at the contract facility. Most of the objectionable conditions relate to deficient maintenance of facilities and equipment used to manufacture the injectable drug product. Equipment is broken. Pipes are tarnished, and seals are leaking. In addition, the facility design does not adequately prevent contamination. A quality agreement between the contract facility and the owner states that the owner is responsible for upgrades and maintenance of the facilities and equipment used to manufacture the owner's product. The owner has failed to provide upgrades and perform maintenance, and the contract facility continues to manufacture the product under non-CGMP conditions with risk of contamination.

오너를 위해 주사제를 제조하는 계약 시설의 FDA 실사에서 바람직하지 않은 중대한 문제가 발견되었다. 대다수 문제가 주사제 제조에 사용되는 시설과 설비의 유지 관리 결함과 관련된 것이다. 설비가 고장 났고, 파이프가 변색되었으며, 밀봉 부위에서 누출이 발견되었다. 또한 시설 디자인도 오염 방지에 적절하지 않았다. 계약 시설과 오너가 체결한 품질 합의서에 의하면, 오너의 제품을 제조하는데 사용되는 시설과 설비의 업그레이드와 유지관리에 대한 책임이 오너에게 있다. 하지만 오너는 업그레이드와 유지관리를 실시하지 않았고, 계약 시설은 오염 리스크가 있고 CGMP 기준에 부합하지 않는 조건에서 제품을 계속 제조했다.

사례 2(Case 2): 제조 공정 단계의 문서화(Documenting Steps in the Manufacturing Process)

A contract facility is manufacturing a prescription drug product for an owner. FDA has approved an application from the owner for this drug. On inspection, FDA observes that the contract facility's batch records do not accurately reflect the actual manufacturing process because the batch records do not document the addition of reclaimed powder. Despite the fact that the batch records are inaccurate and are therefore not compliant with

CGMP, the contract facility claims that its batch records comply with expectations set out in the quality agreement with the owner.

계약 시설은 오너를 위해 처방 의약품을 제조한다. 이 의약품의 오너가 제출한 신청 문서를 FDA가 승인했다. 계약 시설의 배치 기록서가 실제 제조 공정을 정확히 반영하지 않은 것이 실사에서 발견되었는데, 재생 분말의 투입을 배치 기록서에 기록하지 않았다. 배치 기록서가 정확하지 않아 CGMP 기준에 부합하지 않음에도 불구하고, 계약 시설은 배치 기록서가 오너와 체결한 품질 합의서의 기준에 부합한다고 주장했다.

In the cases described above, the owners and contract facilities appear to be in violation of CGMP. A quality agreement cannot exempt owners or contract facilities from statutory or regulatory responsibilities to comply with applicable CGMP, regardless of whether the quality agreement specifically discusses those CGMP requirements. In case 1, the contract facility violates CGMP requirements by continuing to manufacture on outdated or poorly designed equipment, even though the quality agreement says that the owner is responsible for maintenance and upkeep of the equipment. In case 2, the contract facility violates CGMP by using a batch record that does not accurately reflect the manufacturing process, even though the batch record is consistent with what was set out in the quality agreement.

앞서 설명한 두 사례를 보면, 오너와 계약 시설 모두 CGMP 기준을 위반한 것으로 보인다. 품질 합의서를 체결하고 CGMP 기준에 대해 품질 합의서에 어떻게 규정해 놓았건, 오너나 계약 시설이 해당 CGMP 기준을 준수할 법적 책임이 면제되는 것은 아니다. 사례 1의 경우에 오너가 설비의 유지관리와 보존을 책임진다고 품질 합의서에 규정해 놓았더라도, 계약 시설은 적절하지 않게 설계된 설비나 낡은 설비를 사용해 제조를 했기 때문에 CGMP 기준을 위반했다. 사례 2의 경우에 계약 시설은 배치 기록서가 품질 합의서에 규정된 것에 부합하더라도, 제조 공정을 정확하게 반영하지 않은 배치 기록서를 사용했기 때문에 CGMP 기준을 위반했다.

At the same time, the owner remains responsible for ensuring its products are made in compliance with CGMP even when a quality agreement assigns a particular manufacturing activity to the contract facility. After finding problems at a contract facility, such as the ones described in the cases above, FDA might determine that it is appropriate to inspect the owner. The owner could also be in violation of CGMP related to its failure to oversee the contract facility's manufacturing activities.

또한 특정 제조 활동을 계약 시설에 넘기는 식으로 품질 합의서를 체결했더라도, CGMP 기준에 따라 제품이 제조되도록 할 책임은 오너에게 있다. 위 사례에서 설명한 것과 같은 문제점을 계약 시설에서 발견한 경우에 FDA는 오너의 실사가 필요하다고 판단할 수 있다.

또한 오너는 계약 시설의 제조 활동을 제대로 감독하지 못했다는 점에서 CGMP 기준을 위반한 것으로 볼 수 있다.

B. 분석 시험 시설을 포함하여 모든 계약 시설에 CGMP 기준이 적용된다(CGMPs Apply to all Contract Facilities, Including Analytical Testing Laboratories).

사례 3(Case 3): 시험 기록서의 데이터와 시험 결과를 신뢰할 수 없는 경우(Unreliable Data in Laboratory Records and Test Results)

In this scenario, an owner contracts with a facility for analytical testing services. The contract facility repeatedly reports passing results in its CGMP records when actual analyses indicated failures. The contract facility also fails to report accurate results to the owner, who is the finished drug product manufacturer. When FDA inspects the owner, it finds that despite having a written procedure requiring a site audit of contract facilities every 2 years, the owner has not audited the analytical testing facility.

분석 시험 서비스를 제공하는 시설과 오너가 계약을 체결했다. 실제 분석 시에 문제가 발생했는데도, 계약 시설이 CGMP 기록서에 적합 결과를 기재하여 보고했으며, 이와 같은 행위가 반복해서 발생했다. 또한 계약 시설이 완제 의약품 제조업체인 오너에게 정확한 결과를 보고하지 않았다. FDA가 오너를 실사했으며, 2년마다 계약 시설을 방문해 감사하도록 규정한 절차 문서가 있음에도 불구하고, 오너가 분석 시험 시설을 감사하지 않은 것으로 밝혀졌다.

사례 4(Case 4): 계약 시험 시설과 시험법 밸리데이션(Contracted Analytical Testing Laboratory and Method Validation)

An owner contracts with a facility to perform stability testing and other analyses of its newly approved drug. FDA approval and a quality agreement with the owner require the drug to be manufactured using these processes, which are described in the owner's new drug application (NDA). The contract facility uses an analytical method contained in the NDA but gets several out-of-specification results. Also, the facility's duplicate sample analyses occasionally point to possible unacceptable variations in drug concentration. The facility investigates the varying results and concludes that the failures are related to the sample preparation techniques but does not clearly identify the problem. Despite this, the contract facility continues to use the noncompliant method to test the product. When FDA inspects the contract facility, it finds that the facility failed to fully investigate the problems and

implement corrective actions. The contract facility claims that because it used the owner's analytical method as specified in the product application, it is not responsible for investigating and implementing corrections related to it.

안정성 시험과 신규 허가 의약품의 기타 분석 업무를 담당하는 시설과 오너가 계약을 체결했다. FDA 허가 기준과 오너와 체결한 품질 합의서에 따르면, 오너의 NDA 문서에 기술된 절차에 따라 의약품을 제조해야 한다. 계약 시설은 NDA에 기술된 분석 방법을 채택해 시험했지만, OOS 결과가 여러 차례 발생했다. 또한 검체 분석을 이중으로 실시한 결과에 의하면, 의약품 농도에 기준 이상의 편차가 존재함을 알 수 있다. 이 시설이 조사를 실시했고, 이 문제가 검체 준비 기법과 관련이 있다는 결론을 내렸지만, 문제를 명확히 파악하지 않았다. 그럼에도 불구하고 계약 시설은 부적합한 방법으로 제품 시험을 계속했다. FDA가 이 계약 시설을 실사했고, 문제를 충분히 조사하지 않았고 시정 조치를 추진하지 않은 것이 발견되었다. 계약 시설은 제품 신청 문서에 규정된 오너의 분석 방법을 사용했으므로, 이 문제를 조사하고 시정 조치를 추진할 책임이 없다고 주장했다.

In both of the cases above, FDA might conclude that the contract facilities are responsible for violating CGMP applicable to the laboratory activities they perform. FDA could also conclude that the owners are responsible for CGMP violations. Analytical testing laboratories are responsible for operating in compliance with CGMP regardless of quality agreements they may have with owners. They must employ adequate controls to ensure that data and test results are reliable and maintained in accordance with CGMP requirements. It is the owner's responsibility to review this information from the contract facility to decide whether to approve or reject product for release and distribution.²⁶

위의 두 사례에서 계약 시설은 각자가 맡은 시험 업무에 적용되는 CGMP 기준을 위반한 것에 책임이 있다고 FDA가 결론을 내릴 수 있다. 또한 오너도 CGMP 위반에 책임이 있다고 결론을 내릴 수 있다. 분석 시험 시설은 오너와 체결한 품질 합의서와 상관없이, CGMP 기준을 준수할 책임이 있다. 시험 시설은 CGMP 기준에 따라 데이터와 시험 결과의 신뢰성을 확보하고 유지하기 위한 관리 대책을 적절하게 갖춰야 한다. 오너는 계약 시설로부터 이 정보를 확보해 검토하고, 제품 출하 승인 및 유통의 승인/기각을 결정할 책임이 있다.

No matter who tests the products, the owners' quality units are ultimately responsible for ensuring that the products are manufactured in accordance with CGMP. A quality agreement does not change that. FDA could cite the owners in cases 3 and 4 further for failing to evaluate, qualify, audit, and monitor their contract facilities.

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

누가 제품 시험을 실시하건, CGMP 기준에 따른 제품 제조를 보증할 책임은 궁극적으로 오너의 품질 조직에게 있다. 품질 합의를 체결하더라도 이 부분은 달라지지 않는다. 사례 3과 사례 4의 경우에 오너가 계약 시설의 평가/적격성평가/감사/모니터링을 실시하지 않았음을 FDA가 지적할 수 있다.

C. 오너와 계약 시설의 변경 관리(Owners and Contract Facilities Perform Change Control Activities)

사례 5(Case 5): 제품 품질과 CGMP 기준 준수에 영향을 미치는 변경의 승인 또는 불승인(Approving or Rejecting Changes That Affect Product Quality and CGMP Compliance)

A contract facility informed the owner about obvious powder segregation issues. The contract facility had attempted to correct the problem by making changes to the equipment, but then determined that the issues could not be fixed without process redesign and component changes. Under their quality agreement, the contract facility could not implement these changes without the owner's approval. The owner refused to approve the recommended changes, so the contract facility continued manufacturing the product using the flawed process and is therefore not compliant with CGMP.

계약 시설이 분말 분리 문제를 오너에게 보고했다. 계약 시설은 설비를 변경하여 이 문제를 해결하려 했으나, 공정 재설계와 원료 변경 없이는 해결할 수 없다고 판단했다. 품질 합의서에 따르면, 계약 시설이 오너의 승인 없이 이와 같은 변경을 추진할 수 없다. 오너는 변경 승인을 거절했고, 그래서 계약 시설은 문제가 있는 공정으로 제품 제조를 계속했다. 그러므로 CGMP 기준에 부합하지 않았다.

Case 5 illustrates the responsibilities of both owners and contract facilities when change control issues are in question. Owners may be reluctant to approve changes recommended by contract facilities, even if changes are necessary to continue manufacturing the drug in compliance with CGMP.

사례 5는 변경 관리와 관련된 오너와 계약 시설의 책임을 보여 준다. CGMP 기준에 따라 의약품 제조하려면 변경이 필요한 경우에도, 계약 시설이 제시한 변경안을 오너가 승인하지 않으려 할 수 있다.

VI. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

Owners and contract facilities can draw on quality management principles to carry out the

complicated process of contract drug manufacturing by defining, establishing, and documenting their activities in drug manufacturing operations, including processing, packing, holding, labeling operations, testing, and quality control operations. Accordingly, FDA recommends that owners and contract facilities implement written quality agreements as tools to delineate manufacturing activities for ensuring compliance with CGMP.

오너와 계약 시설은 공정, 포장, 보관, 라벨링, 시험, 품질 관리 작업을 포함해, 의약품 제조 작업과 관련된 오너와 계약 시설의 활동을 규정/확립/문서화하여, 품질 경영 원칙에 따라 복잡한 의약품 계약 제조를 실시할 수 있다. 이에 따라 FDA는 CGMP 기준 준수를 위해 제조 활동을 규정하는 도구로써 품질 합의를 오너와 계약 시설이 체결할 것을 권고한다.

gmpeye