**行业及**

**FDA工作人员指南：**

**组合产品的****现行良好生产规范要求**

***最终指南***

本文件的草案于2015年1月发布。

*获取其它副本的地址：*

*组合产品办公室*

*食品药品监督管理局*

*地址：WO32, Hub/Mail Room #5129 10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993 （电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

*[http: //www.fda.gov/oc/combination](http://www.fda.gov/oc/combination)*

有关本文件的问题，联系组合产品办公室，电话301-796-8930或邮箱[combination@fda.gov](mailto:combination@fda.gov)。

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**局长办公室下辖组合产品办公室（OCP）**

**生物制剂****评价和研究中心****（CBER）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**器械和放射卫生中心****（CDRH）**

**法规事务办公室（ORA）**

**2017年1月**

**目录**

[I. 引言 3](#_Toc498640461)

[II. 背景 4](#_Toc498640462)

[A. 组合产品定义 4](#_Toc498640463)

[B. 质量和现行良好生产规范 5](#_Toc498640464)

[C. 最终规则概述 5](#_Toc498640465)

[D. 首要中心和其它机构部门的角色 9](#_Toc498640466)

[III. 对CGMP合规的一般考虑 9](#_Toc498640467)

[A. 证明合规性 10](#_Toc498640468)

[B. 试验用产品 11](#_Toc498640469)

[C. 定义和术语 12](#_Toc498640470)

[D. 哪些CGMP要求适用于一种产品或机构？ 15](#_Toc498640471)

[E. 组合产品变更的控制程序 18](#_Toc498640472)

[IV. 关于21 CFR 4.4（b）中指定的CGMP要求，我需要了解哪些内容？ 19](#_Toc498640473)

[A. 21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械QS规章的条款 19](#_Toc498640474)

[B. 21 CFR 4.4（b）（2）中指定的药品CGMPs的条款 28](#_Toc498640475)

[C. 包含生物制剂和HCT/Ps的组合产品 38](#_Toc498640476)

[V. CGMP要求对具体类型组合产品的应用 40](#_Toc498640477)

[A. 载药注射器 41](#_Toc498640478)

[B. 药物涂层网状织物 46](#_Toc498640479)

[C. 药物洗脱支架（DES） 49](#_Toc498640480)

[VI. 联系我们 53](#_Toc498640481)

[VII. 术语表 54](#_Toc498640482)

[VIII. 参考文献 56](#_Toc498640483)

**行业及FDA工作人员指南：**

**组合产品的现行良好生产规范要求[[1]](#footnote-0)**

本指南代表食品药品监督管理局（简称FDA或机构）目前关于该主题的思考。其不确立任何人创造或赋予权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系本指南标题页列出的负责本指南的FDA办公室。

1. 引言

本指南描述并解释FDA于2013年1月22日发布的组合产品现行良好生产规范（CGMP）中要求的最终规则（简称最终规则）[[2]](#footnote-1)。（美国联邦法规（CFR）21章第4部分）。本最终规则发布前，尽管已经存在对药品、器械、生物制剂和人类细胞、组织及基于细胞和组织的产品（HCT/Ps）进行规定的CGMP条例，却没有条例阐明和解释这些CGMP对组合产品要求的应用。最终规则未确立任何新要求；目的是阐明药品、器械和生物制剂组合成组合产品时适用的CGMP要求，并提出透明、简化的规管架构供公司在证明符合适用的CGMP要求时使用。[[3]](#footnote-2)

本文件的第II节规定了“组合产品”的定义、最终规则概述，并描述领导中心和其它机构部门[[4]](#footnote-3)在关于组合产品CGMP问题中所起的作用。第III节提出了对组合产品符合CGMP的某些一般考虑。第IV节描述了最终规则中提出的CGMP具体要求的目的和内容。最后，第V节对阐明特定类型组合产品如何遵守特定CGMP要求的假设情境作出分析。编写本指南过程中，机构也参考了对药品、器械、生物制剂和HCT/Ps提出CGMP要求的原有指南和其它资源，以进一步告知组合产品制造商应如何遵守CGMP要求。

FDA的指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制性。相反，本指南表明了本机构对某一主题的当前的见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. 背景
   1. 组合产品定义

如第3部分（21 CFR第3部分）提出的，组合产品是指由两种或两种以上不同类型医疗产品组成的产品（即药品、器械和／或生物制剂的相互组合）。[[5]](#footnote-4)组合产品中包含的药品、器械和生物制剂称为组合产品的“组成部分”。

根据21 CFR 3.2（e），组合产品包括：

* + - 由两种或两种以上规定的组成部分，即药品／器械、生物制剂／器械、药品／生物制剂、或药品／器械／生物品构成的，通过物理、化学方式或其它方式组合或混合成为单个实体的产品（*“单个实体”组合产品，比如载药注射器或药物洗脱支架*）；
    - 两种或两种以上不同产品一起包装在单个包装内或作为一个单位包装，并由药品和器械产品、器械和生物制剂或生物制剂和药品组成（*“组合包装”组合产品，比如手术工具包或急救箱*）；
    - 单独包装的且根据其临床试验计划或提议标签预期仅与一种经批准的，单独指定的药品、器械或生物制剂共同使用的药品、器械或生物制剂，且为达到预期用途、适应症或效果，需要同时使用这两种产品且拟议中的产品得到批准后，经批准产品的标签将需要更改（例如，反映预期用途、剂型、剂量、给药途径的变化或剂量的显著变化）（*“交叉标签”组合产品，发光器械和光活化药物可能属于这种情况*）；或
    - 单独包装的且根据其建议标签仅与另一种单独指定的试验用药品、器械或生物制剂共同使用的所有试验用药品、器械或生物制剂，且为达到预期用途、指征或效果，需要同时使用这两种产品（*另一类交叉标签组合产品*）。
  1. 质量和现行良好生产规范

FDA的其中一个目标是保证始终符合适用要求和规格的优质药品、生物制剂、器械和组合产品持续可用。药品CGMP和器械质量体系（QS）规章，以及生物制剂和HCT/Ps的现行良好组织规范的CGMP为帮助确保产品质量提供最低要求。这些条例中的核心要求对保证制造工艺及机构的适宜设计、监测和控制的体系进行规定。其中包括建立强有力的质量管理体系，采用适当的优质原材料，基于合理的设计原则建立稳固的制造和控制程序，以及检测并调查产品质量偏差。此外，这些条例规定，系统应对其进行持续评估并在适当情况下执行纠正措施。

* 1. 最终规则概述

1. 最终规则摘要

组合产品的组成部分在组合后仍保持其监管状态（例如作为药品或器械）。最终规则阐明，适用于各组成部分的CGMP要求也适用于其构成的组合产品。本指导性文件中的“CGMP操作系统”指机构内为解决并满足适用于组合产品制造商的现行良好生产规范要求而设计并执行的操作系统。

对组合产品的CGMP要求的最终规则适用于所有组合产品。交叉标签组合产品组成部分完全在不同机构中制造的，其CGMP要求与它们作为独立产品（不属于组合产品一部分）时的CGMP要求相同（例如对于一种药品／器械组合产品，仅210和211部分（21 CFR第210和211部分）适用于交叉标签组合产品药品组成部分的制造，仅820部分（21 CFR第820部分）适用于器械组成部分）。关于交叉标签组合产品，第4部分的唯一目的是阐明适用于药品、器械或生物制剂的CGMP义务在它们作为交叉标签组合产品的组成部分时也适用。

由于交叉标签组合产品的组成部分仅需遵守其作为独立产品时适用的要求（例如药品组成部分需遵守第211部分或器械组成部分需遵守第820部分），因此（下文讨论的）“简化方法”通常与其不相关或对其不适用。然而，如果交叉标签组合产品的组成部分在同一机构中制造，制造过程就会类似于组合包装组合产品的组成部分在同一机构制造的情况。因此，在同一机构中制造交叉标签组合产品时，机构不会反对使用简化的CGMP操作系统来制造组合产品，而不是在该机构内分别使用不同的系统制造各组成部分。我们认为这个方法与第4部分的原则一致。

对于单个实体组合产品和组合包装组合产品，第4部分指出了两种证明符合CGMP要求的方法。根据第一种方法，制造商证明符合适用于组合产品内包含的各组成部分的所有CGMP条例。[[6]](#footnote-5)根据第二种方法，制造商对既包含药品也包含器械的组合产品实施简化方法，证明其符合药品CGMP（21 CFR第210和211部分）或器械质量体系（QS）规章（21 CFR第820部分），并证明其符合两种CGMP要求中另一套要求的指定条款。[[7]](#footnote-6),[[8]](#footnote-7)此外，对于包含生物制剂的组合产品，制造商必须证明符合第600至680部分（21 CFR第600至680部分）中针对生物制剂的CGMP要求。对于包含任何HCT/P的组合产品，制造商必须证明其符合第1271部分的条例（21 CFR第1271部分）—包括现行良好组织规范（CGTP）要求和捐献者资格要求。[[9]](#footnote-8), [[10]](#footnote-9), [[11]](#footnote-10)

特别地，21 CFR 4.4（b）中的简化方法规定，组合产品制造商可通过设计并实施一种证明符合下面其中一种要求的CGMP操作系统以同时满足药品CGMP和器械QS规章：

* 药品CGMP和依照21 CFR 4.4（b）（1）（基于药品CGMP的简化方法）从器械QS规章中产生的条款：

1. 21 CFR 820.20 管理责任
2. CFR 820.30 设计控制
3. 21 CFR 820.50 采购控制
4. 21 CFR 820.100 纠正和预防措施
5. 21 CFR 820.170 安装
6. 21 CFR 820.200 维修

*或*

* 器械QS规章和依照21 CFR 4.4（b）（2）（基于器械QS规章的简化方法）从药品CGMP中产生的条款

1. 21 CFR 211.84 所有成分、药品容器和密封件的测试，及批准或否决
2. CFR 211.103 产量计算
3. 21 CFR 211.132 人用非处方（OTC）药的显窃启包装要求
4. 21 CFR 211.137 到期日
5. 21 CFR 211.165 销售前的检验与发布
6. 21 CFR 211.166 稳定性测试
7. CFR 211.167 特殊测试要求
8. CFR 211.170 保留样品

基于机构内所采用制造工艺的细节或根据机构内从事的其它制造活动等，制造商可能更偏爱其中的一种方法。不要求制造商根据对组合产品首要作用模式（PMOA）的组成部分进行规定的CGMP条例选择简化方法（见下面的II.D）。例如，如果一种药品—器械组合产品的药品组成部分规定了产品的PMOA，那么该组合产品的制造商可选择采纳基于器械QS规章或基于药品CGMP的简化方法，也可选择开发一种完全符合药品CGMP和器械QS规章适用条款规范的CGMP操作系统。

21 CFR 4.4（c）规定如果一个机构仅制造组合包装组合产品或单个实体组合产品的单一类型的组成部分（例如一种药品组成部分或一种器械组成部分），那么该机构仅受该组成部分的CGMP条例的约束（即药品受第211部分约束，器械受第820部分约束，生物制剂受第600至680部分中针对生物制剂条例的约束，HCT/P受第1271部分约束）。21 CFR 4.4（d）规定当单个实体或组合包装组合产品中包含的两种或两种以上类型组成部分时抵达同一机构，或这些组成部分在同一机构制造时，则该机构必须遵守第4部分描述的适用于该机构内制造活动的所有CGMP要求，并可使用21 CFR 4.4（b）中提供的简化方法证明符合这些要求。

类似地，如果一个机构在制造不属于组合产品组成部分的药品或器械的同时也制造组合产品，那么适用于独立销售药品或器械的CGMP要求不变（即分别遵守第210/211部分或第820部分）。相应地，如果一个机构既制造受第820部分约束的独立销售器械也制造组合产品，则不能采用基于药品CGMP的简化操作系统（尽管已用于制造组合产品）制造器械，原因是这种操作系统仅包含有限的，指定的QS规章条款。然而，器械和组合产品均可采用基于器械QS规章的简化操作系统制造，且不属于组合产品组成部分的器械仅受第820部分的约束。

1. CGMP方法的文件资料

组合产品制造商应能够确定证明符合第4部分所需要的所有文件，并准备好供FDA检查。机构的质量体系文件应指出该机构制造组合产品所用的CGMP操作系统且制造商应在调查开始时与调查者分享该信息。对于执行简化方法（见上文中II.B.1）的组合产品制造商，基础CGMP操作系统（即21 CFR第210/211部分或21 CFR第820部分）的检查通常和与其相关的现有合规计划和政策一致。对于非基础系统的指定条款，FDA预期使用针对这些条款的合规计划和政策元素。[[12]](#footnote-11)

在第4部分颁布前，组合产品的制造商就必须证明符合适用其组合产品各组成部分的所有CGMP要求。现在，制造商还应确保他们的CGMP程序和过程符合第4部分规定的规管架构。如果需要改变操作系统以达到合规，制造商应记录为确保持续的产品安全性和有效性所采取的措施。检查期间制造商应做好准备讨论所用方法。

需要解决CGMP问题（作为上市前审核的一部分）的组合产品制造商应在上市前提交资料中指出是否按照简化方法操作，如果是，指出是基于药品CGMP的简化方法还是基于QS规章的简化方法。[[13]](#footnote-12)在上市前提交资料中，应指出每个相关机构的CGMP方法。对于新药申请（NDA），生物制剂许可申请（BLA）和简化新药申请（ANDA），应在通用技术文件（CTD）中描述CGMP方法。关于CTD内布局的其它细节，见《*eCTD技术一致性指南*》第3.3.2节。[[14]](#footnote-13)对于上市前批准（PMA），CGMP方法应在PMA的制造部门（标准化PMA的制造模块）有案可查。

* 1. 首要中心和其它机构部门的角色

组合产品会被指派给一个机构中心，该机构中心对其上市前审核和监管有优先管辖权（即首要地位）。根据联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C法案）（21 U.S.C.351（g）的第503（g）（1）节，首要中心的指派应基于对规定组合产品PMOA的组成部分的判定。[[15]](#footnote-14)

例如，如果一个器械—生物制剂组合产品由生物制剂提供PMOA，则负责该生物制剂上市前审核的中心对该组合产品的管理有优先管辖权。负责组合产品上市前审核的首要中心在确保符合CGMP法规要求方面也起主导作用。无论PMOA如何规定，各机构部门都应酌情进行调整以实现高效可行的的CGMP管理监督，包括适当的CGMP检查。

首要中心是制造商的首要联络点。根据需要，制造商也可联系组合产品办公室（OCP）请求帮助，以确定适当的联络点（包括首要中心内的联络点），解决实质性问题，或以其他方式促进与机构的互动或机构各部门（包括各中心和法规事务办公室（ORA））之间的合作。

1. 对CGMP合规的一般考虑

本节解决组合产品CGMP合规的某些一般性考虑。注意本指南仅解决CGMP要求。产品设计、预期用途或制造可能有其他适用要求，包括因变动导致需要提交上市前提交资料。

* 1. 证明合规性

最终原则为组合包装和单一实体组合产品制造商指出两种证明符合适用CGMP要求的方法。机构预期在第4部分应用术语“证明”，目的是履行21 CFR 4.3中列出的潜在CGMP法规。制造商必须证明符合适用于组成部分和组合产品的各项CGMP要求。[[16]](#footnote-15)

如果使用简化方法，制造商必须证明符合药品CGMP或器械QS规章的所有相关条款，且符合21 CFR 4.4（b）中适用于产品的另一套（或几套）CGMP要求中的指定条款）。本指南的第IV节提供关于如何证明符合21 CFR4.4（b）中指定条例的进一步指导。除21 CFR 4.4（b）中的指定条款外，执行简化方法的制造商不需证明符合非基础要求的其它具体条款（例如采用基于药品CGMP简化方法的制造商，必须证明符合适用的药品CGMP和第820部分中指定的6项条款（如适用），但无需证明符合第820部分的其它具体条款）。

如21 CFR 4.4（e）中规定的，如果第4部分下的适用条例之间互相冲突，则由最明确适用于所考虑的组成部分的条例取代更通用的条例。该条款的目的是解决条例间的任何可能存在的冲突。该条款不作为机构要求制造商证明符合第4部分未指出的适用于制造商的其它条款的依据。

第4部分指定的来自药品CGMP和器械QS规章的其中一些条款分别参照第211和820部分的其它条款。这产生了一个问题，即制造商是否必须明确证明符合这些参照条款。FDA认为制造商仅执行基于药品CGMP或基于器械QS规章的CGMP简化方法其中之一，就能充分解决这些参照条款的预期。

例如，21 CFR 211.170（保留样品）参考了21 CFR 211.192（生产记录审核）。然而，21 CFR 211.192不是21 CFR 4.4（b）（2）中的指定条款，原因是该部分的要求包含在第820部分中。特别是根据21 CFR 820.100中的CAPA要求，按照基于器械QS规章简化方法操作的制造商应该准备满足21 CFR 211.192要求的系统。类似地，21 CFR 211.103 （产量计算）在使用自动化设备计算产量和保持对这类设备的适当控制方面参考了21 CFR 211.68（自动化设备、机械化设备和电子设备）。21 CFR 820.70（i）中相应的条款（适用于基于器械QS规章的简化方法）要求对自动化数据处理系统的预期用途进行。另举一例，21 CFR820.3中设计输出的定义提到了“器械主记录”。第211和820部分对“主记录”均有要求（21 CFR 211.186中，主生产和控制记录和21 CFR 820.181中，器械主记录）。FDA认为这些主记录条款的实质性预期彼此一致且控制产品开发和制造需要这些条款。

除21 CFR 4.4（b）指定条款外，本指南不重点说明如何证明符合其它药品CGMP和器械QS规章条款。这些条例的其它条款解决各种关于生产中用料、机构和设备、记录、标签、人员、投入、测试和销售等生产注意事项。

* 1. 试验用产品

第4部分不改变基础的药品、器械、生物制剂和HCT/Ps CGMP条例的适用范围。特别地，第4部分不改变这些CGMP条例对试验用产品的适用性。

供1期研究使用的试验用药品受21 U.S.C. 351（a）（2）（B）中提出的法定要求的约束。此类药品的生产通常免于遵守第210和211[[17]](#footnote-16)部分的条例，因此也包含供1期研究使用的药品组成部分的试验用组合产品也不必遵守这些条例。然而，一旦一种试验用组合产品或药品组成部分可供申办方用于2期或3期研究，该豁免政策就不再适用，也不适用于已经合法销售的药品。关于研究阶段的其它信息，见21 CFR 312.21。

根据21 CFR 812.1，除21 CFR 820.30中的设计控制要求外，试验用器械免于遵守第820部分。该豁免政策也适用于包含器械组成部分的组合产品的制造。包含一种器械组成部分的试验用组合产品受设计控制的约束（器械组成部分免于遵守设计控制时除外，见下面的III.C.3），但不受第820部分其它条款的约束。一旦公司确定产品可能有临床实用性且管理部门已决心进行进一步开发，应尽早开始设计控制（亦见下面的IV.A.2）。[[18]](#footnote-17)

机构认为这些豁免政策（免于遵守第211和820部分的要求）适用于组合产品和组合产品组成部分，无论它们是用于器械临床研究豁免（IDE）还是临床适用新药申请（IND）的研究。然而，即使这些豁免政策适用时，也应采用适合于试验用产品的方法、机构和制造控制。当制定并应用适当的生产规范时，机构建议将生产环境中可能对试验用组合产品产生不利影响的危险和相关风险考虑在内。

关于试验用产品CGMP要求的进一步信息，见21 CFR 210.2（c），21 CFR 820.1，61联邦公报（FR）52,616-52,617，和关于《1期试验用药品CGMP》（2008年7月）的行业指南。如制造商对针对其组合产品的IDE或IND要求有疑问，请联系首要中心或OCP（如果需要的话）帮助。

* 1. 定义和术语

除非21 CFR第4部分另有明确说明，否则所用术语的意义与在基本的参照条例中的意义相同。本节论述了组合产品中的术语“制造”和“制造商”，“组成部分”和“成分”，“器械”和药品“容器”与“密封件”的含义和意义。本节还论述了作为一种组合包装组合产品的“便利工具盒”的含义。其它相关定义见第4部分和基本CGMP条例（见21 CFR 210.3，21 CFR 211.3，21 CFR 600.3，21 CFR 606.3，21 CFR 820.3，和21 CFR 1271.3等）。

1. “制造”和“制造商”

第4部分中术语“制造”的定义规定为，包含所有视为属于药品、器械、生物制剂和HCT/Ps生产范围的活动。相应地，21 CFR 4.2中“制造”的定义包括但不限于设计、制造、装配、填充、加工、测试、贴标签、包装、重新包装、仓贮、和储存。例如，如果一个公司设计一种药品-器械组合产品，则该设计活动即构成该产品制造的一部分，而设计工作所在机构即为制造机构。该公司作为执行设计活动的制造商受第4部分的约束，即使组合产品制造的所有其它方面（例如制造、贴标签或打包）均由另一个实体执行。类似地，负责组合产品仓贮和储存的机构将受21 CFR 211.142 （入库程序）和／或21 CFR 820.150 （储存）等相关CGMP要求的约束，这取决于机构是否应用了简化方法，如果是，应用了哪种简化方法。

1. “组成部分”对比“成分”

机构使用术语“组成部分”作为对组合产品内包含的药品、器械或生物制剂的简称。根据药品CGMP，“成分”的定义是“药品制造中使用的所有的要素，包括可能不会出现在一药品中的要素。”[[19]](#footnote-18)根据器械QS规章，术语“成分”的定义是“确定包成为成品的、已包装的和贴好标签的器械的一部分的所有原料、物质、零件、部件、软件、固件、标签或装配件。”[[20]](#footnote-19)成分可包含能进一步加工为成品器械的子装配体。相比之下，成品器械是指“适合使用或能够运行的器械，无论是否包装好，贴有标签或经过灭菌”[[21]](#footnote-20)，将融入组合产品的器械组成部分属于这种情况。[[22]](#footnote-21)

仅制造器械成分，包括组合产品所用器械成分的机构，第4部分规定其不受器械QS规章的约束。[[23]](#footnote-22)类似地，仅制造活性药物成分（API）的机构，尽管受FD&C法案501部分（21 U.S.C. 351）的法定CGMP要求的约束，但不受第211部分的约束。第4部分规定，若其药品成分用于组合产品，则此药品成分制造机构不受第211部分的约束。然而，制造由成分组成的药品-器械组合产品的机构受第211和820部分的约束，且必须遵守第4部分规定的两套条例。[[24]](#footnote-23)

简而言之，第4部分的术语“组成部分”和CGMP条例中的“成分”服务于不同的监管目的。第4部分使用的术语“组成部分”指包含于组合产品内的药品、器械和生物制剂且不改变术语“成分”的定义，也不改变21 CFR 4.3中列出的条例对成分制造商的适用情况。

1. 药品容器和密封件对比输送器械

机构对纯粹的药品容器和密封件与也是器械的容器和密封件进行了区分。两者的本质区别通常为物品可输送它所容纳的药物还是仅储存药物。如果物品仅储存药物，那么它作为一种容器或密封件只受药品CGMP的约束。如果一个物体既储存或包含药品，同时也输送药品，则其可能也是一种器械，除需遵守与药品容器和密封件相关的要求外，还受器械QS规章的约束。

容器密封系统是共同容纳和保护药品的包装部件的总和。如次级包装是用于为药物产品提供额外的保护，则容器密封系统包括初级包装和次级包装部件。[[25]](#footnote-24)属于器械组成部分的容器密封系统要素包括活塞式注射器，定量吸入器（MDIs）和静脉注射（IV）液体容器（比如含生理盐水或抗凝血剂的IV袋），它们既储存又输送他们所容纳的药品或生物制剂。[[26]](#footnote-25)对于IV容器，药品通过IV线输送至患者体内。

机构允许某些器械免于遵守器械QS规章的所有或某些条款。例如，21 CFR 880.6430允许液体药物分配器（量杯、滴管等）免于遵守器械QS规章的所有条款，820.180和820.198除外。这类豁免政策可扩大范围至组合产品的器械组成部分和它们所属的组合产品。如果对药品-器械组合产品中器械组成部分的豁免政策涵盖21CFR 4.4（b）（1）中包含的所有第820部分的条款，那么只要CGMP操作系统符合第211部分（无需证明符合第820部分），机构就认为组合产品制造商CGMP合规。然而，如果通常免于遵守第820部分所有或某些条款的一种器械是容器密封系统的一部分，例如，如果一种滴管成为药瓶瓶盖的一部分，则其可能是器械的一种新用途，因此可能导致免于遵守第820部分的政策不适用。[[27]](#footnote-26)无论如何，当器械成为容器密封系统的一部分时，必须按照第211部分的规定把器械作为容器密封系统的一部分来处理（例如21 CFR 211.84，211.165和211.166的要求，见IV.B部分的讨论）。

如制造商认为一种有输送属性的容器密封系统不是器械，或认为一种器械组成部分可免于遵守器械QS规章的某些或全部条款，那么应将其评估记录下来。如果制造商不确定容器密封系统或其中的一种要素，是否应作为一种器械受到监管，或对免于遵守第820部分的政策是否适用，我们鼓励制造商根据需要与首要中心或OCP讨论该问题。

1. 便利工具盒

包含两种或两种以上不同类型医疗产品（例如一种器械和一种药品）的工具盒是一种组合包装组合产品，因此第4部分适用于此类工具盒的制造。哪些CGMP要求适用于工具盒制造商取决于工具盒中包含哪些产品。

如果该工具盒仅包含：1）合法独立销售的产品，和2）在工具盒内的包装与独立销售时的包装相同的产品（包括任何用于独立销售的标签），那么它就是一个“便利工具盒”[[28]](#footnote-27)，且制造组合产品的唯一步骤为装配、包装、贴标签、各种灭菌和对工具盒本身的进一步加工。相应地，工具盒制造商仅需证明符合关于上述制造活动的CGMP要求。

工具盒制造商应仔细分析哪些CGMP要求适用于工具盒。[27](#_bookmark37)如果一个工具盒包含任何重新包装的、重贴标签的或以其它方式修改后的独立销售产品，那么该工具盒就不是便利工具盒。同样地，如果工具盒制造商提供的工具盒标签改变了某个组成部分的预期用途，那么该工具盒也不是便利工具盒。在这些情况中，制造商需证明符合适用于各组成部分及整个产品的CGMP要求。而且，如果一种器械组成部分在独立销售时免于遵守器械QS规章，但它在工具盒内有新的的预期用途，那么工具盒制造商可能不能声称免于遵守第820部分。

组合包装组合产品制造商，包括便利工具盒制造商，应仔细考虑所有灭菌过程对组合包装内物品的影响。[[29]](#footnote-28)例如，某种组成部分可能对进一步加工敏感，外科缝合线可能属于这种情况。类似地，一些适用于器械的灭菌方法，比如辐照，对很多药物不适用。而且，可能有必要进行其它验证以证实每次重复灭菌后安全性和有效性无退化。例如，制造商应考虑重复灭菌是否影响工具盒内每个产品的稳定性、材料属性和保质期贮藏寿命。还可能需要考虑其它问题，包括灭菌过程的有效性，以确保工具盒内的每种组成部分无菌（视情况而定）。[[30]](#footnote-29)

如果制造商认为工具盒符合便利工具盒的定义或器械组成部分（及所属工具盒）不应受第820部分要求的约束，那么应将评估记录下来。我们鼓励不确定其工具盒是否为便利工具盒，或对第820部分要求的适用性有疑问的工具盒制造商根据需要联系首要中心或OCP。

* 1. 哪些CGMP要求适用于一种产品或机构？

尽管组合产品制造商必须证明符合21 CFR 4.3中适用于其组合产品的所有CGMP条例，但如上面讨论的，他们可通过21 CFR 4.4（b）中的其中一种简化方法证明符合药品CGMP和器械QS规章要求。而且，并非21 CFR 4.3中列出的CGMP条例的所有条款都可能适用于一种具体的组合产品或组成部分。

1. CGMP要求对产品的适用性

本指导性规则的序文说明了哪些CGMP要求适用于哪些组合产品（见48426的74 FR），注意例如仅非处方（OTC）组合产品必须遵守药品CGMP中的显窃启包装要求且仅包含需安装或需维修器械组成部分的组合产品必须遵守器械QS规章中的安装和维修要求。最终规则的序文解决了对包含生物制剂组成部分组合产品的类似考虑，阐明很多对生物制剂的要求仅适用于特定类型的生物制剂。例如，血液和血液成分受第606部分（21 CFR第606部分）中针对此类产品的CGMP要求的约束。此外，利用孢子形成微生物制造的疫苗将受21 CFR 600.11（e）（3）的约束。

类似地，并不是所有CGMP要求都适用于仅执行组合产品特定方面制造活动的机构。如21 CFR 210.2（b）和820.1（a）（1）中所述，仅从事受第210、211、600至680、820和1271部分中条例约束的某些操作的实体，只需遵守适用于这些操作的条例。例如，如果机构制造的组合包装组合产品包含一种依据药品CGMP制造的成品的、已包装好的且是从另一机构中接收的药品，则无需计算该药品组成部分的产量。

1. CGMP，QS和CGTP条例中的“适当情况下”是什么意思？

根据第4部分规定，各公司必须证明符合适用于他们产品和机构的所有条例。然而，药品CGMP、器械QS规章和HCT/Ps的CGTP中使用诸如“适当情况下”或“必要时”等语言，承认在某些情况下某些措施可能没有必要或不适用，但在需要时，制造商则必须执行这类措施。这类语言表明各公司有机会决定某项这类措施或方法对某种特定产品或他们正从事的具体制造活动不适用或没有必要并记录依据。[[31]](#footnote-30)这类依据通常应保留在质量体系文件中且根据产品类型和相关上市前提交义务，在执行前可能需要得到机构审核。

例如，21 CFR 820.30（i）规定每个制造商建立[[32]](#footnote-31)并维护“执行前鉴定、记录、确认或适当情况下验证、审核和批准设计变更”的程序（着重强调）。设计变更，比如材料属性或尺寸规格变更，如果可通过适当的测量和测试方法得到验证，则可能不需要确认。然而，可能影响用户需要的变更，比如用户界面变更，可能需要确认。类似地，第211部分要求在“适当时”履行某些义务（例如21 CFR 211.84（a）规定质量控制部门发放药品前要对成分、容器和密封件进行抽样、测试或检查）。例如，如果目视检查足以评价容器的关键属性，则可能不需要对其测试。

1. 哪些CGMP责任适用于具体制造商和机构，以及如何实现设备间CGMP的协调？

制造组合产品组成部分或完整组合产品的机构必须遵守适用于该机构内发生的各制造过程的CGMP要求。此外，即使不直接参与产品制造，组合产品所有人（产品上市许可持有人）仍保留产品的全部责任。如下面概述的，质量协议和质量审核可帮助保证符合适用的CGMP要求。

仅制造预期成为组合产品组成部分的成品器械的机构（即不参与组合产品的任何其它制造）仅须遵守器械QS规章。类似地，仅制造预期成为组合产品组成部分的药品的机构（即不参与组合产品的任何其它制造）仅须遵守药品CGMP。即使一个机构仅制造组合产品的一种类型组成部分，CGMP操作系统仍应考虑组合产品作为整体的注意事项（适用时）。在对组成部分的制造工艺做出变更前，CGMP操作系统应确保考虑此类变更是否会影响该组成部分的性能和／或与其它组成部分的相互作用，如果是，还需考虑组合产品的安全性和有效性是否会受影响。与组成部分制造商的质量协议是确保组成部分变更对组合产品制造商或其所有人公开透明的一种方法。

某些CGMP要求是对整体产品的要求，比如设计控制，某些要求将整体制造工艺作为首要考虑，比如CAPA要求。以一个收集输入CAPA系统中的组合产品不合规数据的制造机构为例。如果检测到需要变更产品设计或工艺设计的问题，该变更可能要求改变另一机构中的制造活动，否则制定或执行变更的专业技术可能存留在另一机构中。类似地，仅处理客户电话的机构可能给负责所有质量数据趋势和管理CAPA系统的另一机构提供相关投诉数据。各机构共同分享的CAPA系统，或互相之间有既定联系的各机构指定CAPA系统，可能有助于处理需要多机构合作的问题。无论采用哪种方法，CAPA系统都应允许信息在各机构和组合产品制造商之间充分流动并适当调查和解决确定的CAPA问题。

发生在多个机构的制造活动和相关CGMP操作系统应恰当配合。各组合产品制造机构都应有具体说明其职责的文件，且成品组合产品制造商应可获得该文件。例如，如果成品组合产品制造商委托技术规格开发者设计成品产品，该制造商应持有设计控制记录或可获得这些记录（如果它们在技术规格制定者手中）。此外，制造商应保证技术规格开发者维持有合理的的设计控制系统。另举一例，如果产品测试发生在委托测试机构中，成品组合产品制造商应持有所进行测试和在委托机构中应用的控制措施的文件记录，或者或能够获得这些文件记录（如果其在委托机构手中）。相应地，制造商应解决获得这类记录的途径和其它问题，作为供应商评价和监督的一部分。

为确保组合产品的所有制造机构CGMP合规，可采取的措施包括审计和其它监督活动。例如，当有多个机构参与制造过程时，所有人可通过协调各机构间的互动，包括与各机构和供应商达成全面质量协议，来促进CGMP合规。例如，这些质量协议可指定将执行活动的机构，并开发和维护证明符合特定CGMP要求所需文件（例如基于各机构所实施的制造活动）。这些协议也可能对机构为确保符合CGMP要求而将采取的措施和所有人为该机构规定的所有其它相关职责进行详述。例如，所有人可把最终组合产品的制造承包给一个委托制造机构，并在供应商协议中详述该机构的CGMP职责和应采取的方法。

* 1. 组合产品变更的控制程序

尽管不是组合产品特有的问题，但参与组合产品制造的各制造商之间的变更协调仍是一个重要的CGMP问题。应适当考虑组合产品或其组成部分变更可能对组合产品造成的任何可能的安全性和有效性问题。

根据21 CFR 820.50，单个实体和组合包装组合产品制造商必须与他们的供应商，承包商和咨询顾问建立协议，以接收（可能情况下的）产品变更或服务变更通知。如果变更可能影响下游制造工艺或组合产品本身的质量，那么该通知应说明供应商对其工艺或它制造的产品（包括API，其它药物成分，或容器密封系统）做出的变更。这些组合产品制造商也应建立成分、容器／密封件和组成部分的验收程序，以确保在把它们并入最终组合产品前对对组合产品的安全性或有效性的所有至关重要的变更进行检测和评价。[[33]](#footnote-32)

类似地，如果一个实体制造交叉标签组合产品的一种组成部分，另一实体制造另一种组成部分，那么两个实体均应设立程序，通知彼此可能影响组合产品安全性或有效性的变更，并证实各自组成部分的规格仍适当或已按需更新规格，以确保组合产品仍安全有效。例如，交叉组合产品的药品组成部分的变更可能导致需要对器械组成部分做出设计变更，以保持组合产品安全有效。相应地，知晓和评估药品变更以决定是否需要对该组合产品的器械组成部分做出变更，对于满足21 CFR 820.30中对器械的设计控制要求可能很重要。类似地，交叉标签组合产品器械组成部分的变更可能导致需要对药品组成部分做出变更，该变更可能是化学、生产和质控（CMC）方面的变更。[[34]](#footnote-33), [[35]](#footnote-34)

1. 关于21 CFR 4.4（b）中指定的CGMP要求，我需要了解哪些内容？
   1. 21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械QS规章的条款

本节提供对器械QS规章的指定条款的概述，包括对组合产品应用这些器械QS规章要求时的注意事项。当采用21 CFR 4.4（b）（1）确立的基于药品CGMP的简化方法时，包含器械组成部分的单个实体和组合包装组合产品的制造商必须证明符合这些条款。该讨论的目的不是提供全面分析，而是帮助制造商——尤其是可能对器械QS规章不太熟悉的药品和生物制剂制造商——理解21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械QS规章条款的目的和基本要素。本节也引用了可能有益的其它指导性文件。[[36]](#footnote-35)第V节呈现假设示例，提供了关于如何对组合产品应用这些条款的额外指导。

1. 管理责任（21 CFR 820.20）

21 CFR 820.20中的要求确保有行政责任的管理人员（即制造商内有权建立或对质量方针和质量体系做出更改的高级雇员）21 CFR 820.3（n）。[[37]](#footnote-36)积极参与质量体系监督，并表示期望有行政责任的管理人员积极持续地投身于质量体系制定和执行。[[38]](#footnote-37)药品的法定CGMP条款和条例建立了与管理责任相关的要求，且机构也发布了关于该话题的指导性文件。[[39]](#footnote-38)然而，21 CFR 820.20中的一些具体要求在药品CGMP要求中未得到明确解决，且包含器械组成部分的组合产品的制造商必须确保满足21 CFR 820.20中要求的要素。

组合产品制造商必须建立并维护一个合理的组织结构以确保根据CGMP要求设计并生产产品。该结构必须：确定管理、执行和评估与质量相关工作的所有人员的适当责任、职权和相互关系；为管理、工作执行和评估活动提供足够资源；并包含一位委任管理人员，负责确保有效建立和维护质量体系要求，并负责向有行政责任的管理人员报告质量体系的执行情况。[[40]](#footnote-39)有行政责任的管理人员必须建立质量方针和质量目标并承诺保证质量。[[41]](#footnote-40)质量计划和质量体系程序应反映这些方针和目标。[[42]](#footnote-41)

质量计划必须明确与正在设计和制造的组合产品相关的质量规范，资源和活动且必须确定如何满足质量要求。[[43]](#footnote-42)该计划可以是一份独立文件，或者它可以引用制造商质量体系的要素。

质量体系程序（21 CFR 820.20（e））确保遵守适用于组合产品的CGMP的所有方面。[[44]](#footnote-43)组合产品制造商的程序和操作指南的数量、复杂度和结构可能随以下因素而变化，比如制造商的组织结构和正在制造的组合产品的复杂度。药品制造商可能已根据21 CFR 211.22中对质量控制部门的要求设立了一些此类程序，可引用这些程序并按需扩大以满足21 CFR 820.20的要求。

有行政责任的管理人员必须定期审查质量体系的适用性和有效性，包括确保质量体系满足已确立的质量方针和目标。[[45]](#footnote-44)必须在规定的时间间隔内实施这些审查并达到足够的频率。管理人员审查程序应确保管理人员有足够的权力从受委托执行组合产品制造活动的机构获得相关信息。

1. 设计控制（21 CFR 820.30）

规则的序文相当详细地讨论了对组合产品的设计控制要求。[[46]](#footnote-45)本节讨论的设计控制适用于所含器械组成部分受这些设计控制约束的单一实体或组合包装组合产品。[[47]](#footnote-46)设计控制活动证实各组成部分之间无不良相互作用，并确保它们联合组成的组合产品安全有效并按预期完成。

以下描述了设计控制要求和必须为组合包装和单个实体组合产品保留的文件。[[48]](#footnote-47)尽管药物开发重点是药物注意事项，但当证明遵守组合产品设计控制，考虑组合产品的其它组成部分及它们如何相互关联时，很多药物开发规范（例如质量源于设计原则[[49]](#footnote-48)）均可作为参考和基础。机构承认21 CFR 820.30中使用的术语可能与药物开发所用术语不同。制造商应能够就他们所用术语如何与设计控制原则和要求相关与机构沟通。

设计控制要求适用于产品研发期间的活动及上市后的设计或制造工艺变更。相应地，可实施下面描述的活动作为上市前研发的一部分并反映在提交的文件中作为上市授权过程的一部分。无论活动何时发生或无论相关记录保存在哪里，CGMP操作系统均应包含或引用适当的文件以确保FDA可随时获得并检查该文件。[[50]](#footnote-49)

设计控制过程的范围和复杂度和相关文件将随产品变化。以一种已独立合法销售的药品为例，它作为也包含输送器械的组合产品的一部分销售时，其配方、给药途径和预期用途与独立销售时相同。当认为输送器械配置可行且适于开发时，设计控制即开始。将药品属性输入设计控制活动中，重点确保器械恰当输送药品且与器械接触时药品质量不会受到不良影响。相反，对于一种由新药品和器械组成部分构成的新组合产品，设计控制确保药品和器械协调开发构成的最终组合产品满足用户需要并达到预期用途。设计控制活动的广泛程度和产品的相关文件也应与产品开发阶段相适应。

作为设计控制的一部分，必须建立设计和开发计划以描述或引用设计和开发活动和规定落实责任。计划必须指出并描述与不同小组和提供或引起设计和开发过程输入的活动的联系。[[51]](#footnote-50)

组合产品的设计输入要求应包含以下考虑，比如性能特点、安全性和可靠性要求及产品用户和患者的预期需求。[[52]](#footnote-51)应在产品开发早期考虑设计输入以确保开发工作与产品预期用途一致，包括含患者在内的用户需求。一旦确定设计输入，则必须根据这些输入开发设计输出（例如规格和工程图纸）。[[53]](#footnote-52)一旦为所有设计输入确定好设计输出，必须实施设计验证和确认活动以确保组合产品设计输出满足设计输入要求，包括用户需求和预期用途。也要求进行设计审核以确保在产品设计开发的适当阶段计划和实施正式的、备有证明文件的设计审核，[[54]](#footnote-53)且所有这些活动必须记录在设计历史文件中。[[55]](#footnote-54)

设计输入确保设计要求适合处理产品预期用途，设计输出包含产品规格文件，随着开发进展可对比设计输入评价该文件。类似地，药物开发中的目标药品的质量概况（QTPP）包含对药品质量特征的前瞻性考虑，以确保将药品安全性和有效性纳入期望质量考虑中。制造商可鉴定应处于适当限制、范围或分布内的潜在关键质量属性（CQAs）或药品属性以确保产品质量，并在产品开发过程中改进这些CQAs。可对组合产品应用QTPP和CQA原则，但应符合设计输入和输出要求。此外，开发组合产品时，药品组成部分的QTPP和CQA可能有助于建立组合产品的设计输入和设计输出。

验证指通过对客观证据的检查和准备，表明已满足指定要求的证明。[[56]](#footnote-55)设计验证证实开发的产品与设计团队开发设计输入时的设想一致，但不一定会证实产品用于其预期用途安全有效。设计验证活动可能包括，如性能试验、安全试验或目视检查等。

设计确认指通过客观证据证实产品规格符合用户需求和预期用途。[[57]](#footnote-56)设计确认确保正确设计产品以达到其预期用途，并包含实际或模拟使用条件下的生产单元或等同物测试（提供适当依据[[58]](#footnote-57)）。

例如，设计确认活动可能包含模拟使用测试或临床／非临床评价，包括人为因素[[59]](#footnote-58)和软件确认。一些设计验证（例如试验台和／或临床前测试）和确认（例如适当情况下的人为因素测试）通常在组合产品安全性和功效临床研究开始前完成，而临床研究也是设计确认的一部分。可适当借用支持组合产品组成部分安全性和／或功效的临床研究作为整个组合产品累积设计确认工作的一部分。

此外，适当情况下制造商必须执行风险分析，[[60]](#footnote-59)且应在设计过程早期开始并贯穿产品生命周期。风险分析应能够鉴定不可接受风险以便减轻它们。风险分析影响设计控制的其它方面和包括采购控制在内的附加活动（见IV.A.3）。尽管对作为组合产品组成部分产品的现有风险分析可能相关，但风险分析应包含组合产品作为整体时的考虑，以鉴定与其设计、制造工艺和预期用途相关的风险。一些风险在设计开发初期就可鉴定出来并通过设计输入解决，而其它风险可能在产品开发后期、上市前审核期间或从上市后经验中（包括不良事件报告）才显现出来并用于确定是否有设计的任何方面需要修改。解决实施器械和药品风险管理活动比如风险评估、风险控制、风险报告和风险审核的标准和指南可作为了解组合产品此类活动的合适参考。[[61]](#footnote-60)而且，根据药物开发规范实施的药品组成部分的风险评估和管理活动可能成为组合产品整体风险分析的要素。

制造商必须建立并维护设计移交程序以确保把设计规格有效转变为生产方法和程序。[[62]](#footnote-61)设计移交是制造商品时产品设计和制造过程的桥梁。

要求制造商建立确保在执行前鉴定、记录、确认或适当情况下验证、审核和批准设计要求变更的程序。[[63]](#footnote-62)一旦制造商批准初始设计输入，即开始应用变更控制措施。[[64]](#footnote-63)变更控制过程对于管理组合产品原始设计过程期间和设计移交至制造部门后的设计变更都是必不可少的。[[65]](#footnote-64)必须保留这些变更记录作为设计历史文件的一部分（21 CFR 820.30（j））。它们创造了设计的发展史，在调查故障或评价所提议的其它产品变更的适宜性时很重要。只要设计变更和移交过程符合21 CFR 820.30，制造商可选择采用不同的上市前（与上市后相对）变更过程以适应临床试验阶段通常存在的快速、迭代的设计过程。

组合产品的设计历史文件（DHF）应记录与组成部分联合应用相关的所有设计问题。DHF可能不需要记录关于单个组成部分已证实特征的设计和开发计划，例如，如果组合包装组合产品的药品组成部分之前已得到过可以用于相同适应症，那么就无需再考虑药品组成部分的安全性和有效性。如果一种成品器械、药品或生物制剂是采购的，那么不要求组合产品制造商对该组成部分的这类之前审核过的特征进行回顾性地“设计”。但组合产品制造商应彻底理解组成部分的现有设计规格以对其在组合产品中的使用执行恰当的设计控制。[[66]](#footnote-65)如果需要将一种单独开发的药品、器械或生物制剂组成部分进行修改以用于组合产品，制造商必须评估必须执行哪些设计控制活动以确保组合产品的安全性和有效性（例如药品新配方或器械新特性）。[[67]](#footnote-66)

组合产品的DHF可适当借用和参照开发数据和数据系统。从药品开发过渡至组合产品开发的制造商应评价现有开发文件和系统并评估可能需要哪些（如果有）变更以证明符合21 CFR 820.30。制造商应能够在上市前提交资料中和在检查时向FDA解释他们的规范和术语如何匹配21 CFR 820.30中的要求，并能够鉴定和准备好证明符合设计控制要求所需的所有文件供FDA检查。

如果制造商正在评价当前销售的组合产品的设计控制措施和文件是否充分，则审查组合产品的上市前提交资料、产品风险预测和上市后经验可能对其有所帮助。基于该审查结果可决定是否需要额外的测试和文件。FDA鼓励组合产品制造商把关于他们设计控制措施和文件充分性的具体问题提交给他们产品的首要中心和OCP（如需要）并请求帮助。关于设计控制的进一步信息，见最终器械QS规章的序文。[[68]](#footnote-67)

1. 采购控制（21 CFR 820.50）

如21 CFR 820.50中所述，包含器械组成部分的单一实体和组合包装组合产品制造商必须控制采购的产品[[69]](#footnote-68)和服务。他们必须对机构接收的用于组合产品制造的产品、这些产品的所有供应商和所获服务的供应商（比如最终灭菌由外部实体实施）建立此类采购控制（21CFR 820.50（a））。之前仅制造药品而不制造器械或组合产品的机构，很可能根据第211部分子部分E建立了相关程序。然而，如果这些程序不能证明符合21 CFR 820.50的具体要求，则必须扩大这些程序以满足要求。

制造商必须对潜在供应商进行评价并基于评价结果确定对他们实行的控制类型和程度。[[70]](#footnote-69)制造商可基于以下因素设计和实施这类评价，比如与供应产品或服务相关的风险和产品或服务规格的复杂度。制造商必须建立并保留采购产品和服务的可接受供应商记录，[[71]](#footnote-70)并建立和维护清晰描述或提及对接收产品和服务具体要求的数据（例如有相关条款的合同）。[[72]](#footnote-71)

促进采购控制的一种方法是精心安排与供应商的采购协议。可能情况下，这类协议用于确保组合产品制造商能够得到关于产品、制造工艺或所获服务变更的通知。[[73]](#footnote-72)这类变更通知不仅促进遵守采购控制义务而且可能促进遵守其它法规要求，包括完成额外的设计验证测试以解决变更的设计控制义务（例如，当也是容器密封件的器械组成部分的材料变更时，确保维持药品组成部分的纯度和稳定性的义务）。如果不可能获得这类通知，组合产品制造商应执行额外的控制措施以确保鉴定出这些变更并采取适当措施。组合产品制造商应确保协议的结构恰当，无论是通过与供应商和委托制造商建立的直接协议还是通过证实这些参与方之间有充分协议。例如，组合产品制造商可选择与一个直接给委托制造机构提供材料的材料供应商建立变更协议。

注意无论采购控制措施的本质如何，组合产品制造商都必须遵守21 CFR 211.84中关于药品成分及产品容器和密封件的测试要求。（[见下面的IV.B.1](#_bookmark95) ）。

1. 纠正预防措施（21 CFR 820.100）

根据21 CFR 820.100，含器械组成部分的组合包装或单个实体组合产品制造商必须建立并维护执行CAPA的程序。药品CGMP中的相关要求包括21 CFR 211.192和21 CFR 211.180（e）。[[74]](#footnote-73)在需要时，组合产品制造商必须对其机构内出现的问题实施CAPA措施。适当时，所有相关制造商应参与跨机构工作，以确定问题的根本原因和纠正这类问题并预防复发的适当措施。组合产品制造商应记录这些活动。[[75]](#footnote-74)组合产品CAPA过程也应考虑所有组成部分和整个组合产品纠正和预防措施的可能影响。

尽管组合产品制造商可灵活协调各机构的CAPA系统，但他们要负责确保满足21 CFR 820.100的要求。制造商应确保对相关机构的活动实施适当全面审核以确定是何原因导致现有或潜在的问题，这可能包括制造问题，偏差，或组成部分或整个组合产品不合格。制造商应设立适当的机制以确保鉴定出问题，采取纠正和预防复发的措施，和执行必要的变更。制造商应采取针对所有相关机构的所有相关制造步骤的适当措施（这可能包括CAPAs）以纠正问题和防止或缓解它们进一步发展。

* 1. 21 CFR 4.4（b）（2）中指定的药品CGMPs的条款

本节提供对药品CGMPs中的条款的简要说明，包括对组合产品应用这些要求时的注意事项。当采用21 CFR 4.4（b）（2）确立的基于器械QS规章的简化方法时，单个实体和组合包装组合产品的制造商必须证明符合这些条款。该讨论的目的不是提供全面分析，而是帮助制造商—尤其是可能对药品CGMP不太熟悉的器械制造商—理解21 CFR 4.4（b）（2）中指定的药品CGMP条款的目的和基本要素以及为这类制造商提供额外指导。

指定的药品CGMPs条款包括测试要求和对药品成分、药品容器和密封件、药品组成部分或整个组合产品批次或批量的其它验证程序要求。组合产品制造商应在所有生产阶段建立程序对“批次”或“批量”进行说明，对来料、中间体和成品产品所用的所有批次和批量编号系统进行说明。这些程序使制造商能够把组成部分、成分和中间体的批次或批量与它们构成的组合产品的具体批次或批量联系起来。这些程序使得追溯抽样和测试、包装和贴标签活动成为可能，且在评估和回应投诉和不良事件等问题时很重要。设计的主生产和控制记录应能够实现这种可追溯性。应准备好对大批次和小批次定义、控制措施和追踪的说明供检查时审核。

1. 药品成分、容器和密封件的测试，和批准或否决（21 CFR 211.84）

必须根据21CFR 211.84对药品成分、容器和密封件进行测试。药品成分指预期用于药品制造的所有配料，包括可能不包含于药品中的配料。[[76]](#footnote-75)容器密封系统是共同装盛和保护药品的包装部件的总和。这包括主要包装和次级包装部件，预期为药品提供额外保护的是次级包装部件。[[77]](#footnote-76)包装部件的例子包括安瓿、小瓶、螺帽、塞子和顶封。如III.C.3节讨论的，也可将容器密封系统和容器密封系统要素也可作为器械进行监管。

除非器械组成部分也是药品容器或密封件或其中一部分，否则组合产品制造商不需证明器械组成部分或制造器械组成部分所用物料符合该条款。例如，对于一个根据21 CFR 4.4（b）（2）（基于器械QS规章的简化方法）确立的CGMP操作系统，如果物料仅用于制造不属于药品容器或密封件一部分的器械组成部分（例如一种组合包装器械），那么制造商仅需证明符合第820部分的适用条款以显示对该器械组成部分这类材料的恰当控制（包括21CFR 820.30，820.50，820.80，和820.86）。

21 CFR 211.84详述了如何抽样、测试、检查和认可或否决药品成分、容器和密封件。21 CFR 211.84允许一定程度上依赖于供应商的分析报告来代替这类测试，前提是实施过某种鉴定试验且制造商通过在适当时间间隔内对测试结果进行适当确认已经证实供应商分析的可靠度。这些条款扩大并更详细地说明了21 CFR 820.80明文规定的验收活动要求。相应地，如果机构已经建立基于21 CFR 820.80的验收程序，那么可适当按需扩大这些现有程序并包含21 CFR 211.84的合规措施以遵守21 CFR 211.84要求。

在质量控制部门进行抽样、测试或适当时的检查和发布使用前，禁止使用任何批量的药品成分、容器和密封件。[[78]](#footnote-77)收集的每个批量的样品必须能够代表整个批量。[[79]](#footnote-78)必须根据21 CFR 211.84中规定的程序对这些代表性样品进行收集测试或检查。除其它方面外，这些程序还要求恰当的抽样技术以防止抽样成分或其它物料感染。[[80]](#footnote-79)此外，抽样容器数量和从每种容器取出的物料量必须基于适当的标准（例如成分可变性，置信水平，期望的精确度，供应商过去的质量史和分析所需数量）。[[81]](#footnote-80), [[82]](#footnote-81)

1. 产量计算（21 CFR 211.103）

必须按照21 CFR 211.103的描述确定组合产品药品组成部分的实际产量和理论产量百分比。产量过量或不足可能表明生产工艺存在问题，包括设备故障，设备故障可能影响产品质量，且在仅使用基于样品的发放测试时可能不能发现或不能尽快发现。应调查超出与理论产量已确定和记录的允许偏差范围之外的实际产量差异。

21 CFR 211.103中的产量计算要求适用于组合产品的药品组成部分。关于制造组合产品期间所使用和丢失的器械组成部分和成分数量的数据在确保根据21 CFR 211.100或21 CFR 820.70对制造工艺进行适当控制中十分必要，但不需要对器械组成部分进行21 CFR 211.103中规定的产量计算。然而，组合产品制造期间器械组成部分出现的问题可能影响药品产量并导致需要做进一步调查。例如，由于注射器针头不合格引起的载药注射器不合格可能导致批次／批量中的相应药品丢失。将记录任何丢失并作为药品组成部分产量计算的一部分，且对该丢失原因的调查应指出导致这些器械不合格的制造问题。

在药品组成部分和整体组合产品制造、加工、包装和仓贮的每一适当阶段结束时必须确定产量。[[83]](#footnote-82)相应地，应在成分、中间体或产品可能丢失的每个阶段进行产量计算，包括并入组合产品前的药物配制期间，并入组合产品期间（例如填充或涂层）和（可能的）包装期间。这些计算必须由一人执行，另一人独立验证。如果产量是按照21 CFR 211.68由自动化设备计算，那么必须由一人单独验证。[[84]](#footnote-83)

对于所执行制造工艺的每个适当阶段，应记录该阶段进行产量计算所用公式和所得数据。按照基于器械QS规章系统操作的制造商，其产量计算文件可并入现有第820部分文件（例如，作为器械历史记录的一部分，21 CFR 820.184）。这些记录应包含实际产量，理论产量百分比，及最大和最小理论产量百分比，超出该范围应对药品组成部分进行调查，包括药品加工期间和与组合产品其它组成部分结合期间。

如果由第三方制造用于组合产品的药品，则该制造商负责在它执行的药品制造工艺的适当阶段遵守产量计算要求，但组合产品制造商负责确保供应商满足这些要求，作为组合产品制造商根据21CFR 820.50对其产品进行采购控制的一部分。

1. 人用非处方药的显窃启包装要求（21 CFR 211.132）

OTC组合产品制造商必须遵守21CFR 211.132的要求。要求的控制措施包括提醒客户注意产品包装保护性特性的显窃启包装和标签。这些控制措施对于提高OTC组合产品包装的安全性和确保OTC组合产品的安全性和有效性很重要。

对于单一实体组合产品，显窃启包装要求适用于组合产品的整体包装。对于组合包装组合产品，可把药品组成部分恰当包装于更大的组合包装内，只要适用于该组合产品的包装和标签要求允许这种方法，即满足显窃启包装要求。

某些组合产品可能免于遵守OTC显窃启包装要求[[85]](#footnote-84) （例如与牙刷组合包装的牙膏）或包装上免于标有显窃启特性声明[[86]](#footnote-85) （例如，盐水通鼻气雾喷雾器）。

根据21 CFR 211.132（d）制造商可请求OTC组合产品免于遵守显窃启包装和标签要求。如果制造商对一种已获批OTC产品的包装和标签做出变更以符合21 CFR 211.132的要求，则在销售前必须通知组合产品首要中心。[[87]](#footnote-86)

1. 到期日（21 CFR 211.137）

21 CFR 211.137通过要求产品在标签上注明到期日以帮助确保药品（或组合产品的药品组成部分）满足适用的均一性、效价或含量、质量和纯度标准以供使用。该日期必须考虑标签中陈述的所有储存条件且必须基于21 CFR 211.166中描述的适当稳定性测试（见IV.B.6）。[[88]](#footnote-87)到期日也必须考虑所有其它适用的保质期注意事项（例如对于以无菌形式提供的产品，确保其包装材料保持其完整性因而保持无菌屏障的持续时间）。在某些情况下，药品组成部分可能没有到期日，原因是现行规章规定其免于遵守这个要求。[[89]](#footnote-88)类似地，一些器械组成部分可能没有到期日。

当要求标明到期日时，可以给组合产品的各组成部分单独标明到期日或也可给整个组合产品标明到期日。通常，当组合包装组合产品的各组成部分能单独使用时，应单独标明每个组成部分的到期日。如果整个组合包装组合产品只标有一个到期日，则该日期应为所有组成部分的最早到期日／最短保质期。组合产品的到期日可能短于其各组成部分单独销售时的到期日或保质期。组合产品保质期更短的原因可能包括组合时各组成部分间相互作用，其它制造步骤的影响或由各组成部分结合引起的其它差异。

1. 销售前的检验与发布（21 CFR 211.165）

销售前的检验与发放对药品制造和质量控制至关重要。21 CFR 211.165要求发布前对所有批次的药品实施适当实验室测定确保其与最终审定规格（包括每种活性成分的均一性和效价或含量）的一致性符合要求。21 CFR 211.165还要求必要时对要求无有害微生物的所有批次药品进行适当的实验室测试。此外，必须采用书面程序描述抽样和测试计划。[[90]](#footnote-89)

相应地，制造商必须测试所有批次的组合产品以确定其药品组成部分与最终书面规范的一致性符合要求。[[91]](#footnote-90)对于单一实体组合产品，必须对所有批次的组合产品实施实验室测试；对于组合包装组合产品，必须对所有批次的药品组成部分实施实验室测试。[[92]](#footnote-91)该测试确保所有批次满足适当的批准和发放规格。[[93]](#footnote-92)应保留所实施试验和所用验收标准的详细清单以备检查。[[94]](#footnote-93)

在某些情况下，对于单一实体组合产品，制造商可能希望使用不是成品组合产品的样品（但能代表成品组合产品受试特征和属性）代替来自成品组合产品批次的实际单位进行测试以确定药品组成部分是否满足最终规格。如果制造商能证实（包括适当情况下通过衔接性试验和其它定量方法）样品与成品组合产品之间的任何制造工艺差异不影响药品组成部分，本机构不反对这类方法。这类方法应有适当依据和数据作为支持并需与首要中心和OCP（如果需要）讨论。

如果一个机构正在制造的药物产品将作为一种组成部分提供给另一机构或制造商并包含于组合包装组合产品内，则药品制造机构应实施适当和充分的实验室测试，然后才能根据21 CFR 211.165发放药品组成部分以供销售。对于包含器械组成部分的组合产品，组合产品制造商负责通过按照21 CFR 820.50中规定的采购控制确保药品组成部分符合指定要求，包括实验室测试要求。在成品组合包装组合产品的剩余制造过程中也应实施适当的测试或检查（比如目视检查）以确保药品组成部分一直符合其最终规格。

1. 稳定性测试（21 CFR 211.166）

21 CFR 211.166要求设计测试计划以评估药品稳定性特征。此外，21 CFR 211.166提出要求的测试计划要素，包括关于样本量、测试用样品储存条件的要素和其它与测试方法学和频率相关的要素。[[95]](#footnote-94)

执行稳定性测试的目的是确定适当的储存条件和到期日（见第[IV部分.](#_bookmark47)[B.](#_bookmark94)[4](#_bookmark105)）。除其它考虑外，该测试必须能够评价药品储存在销售时所用容器密封系统中对其稳定性有何影响，该容器密封系统可能是一种器械组成部分（或构成器械组成部分的成分）。[[96]](#footnote-95)对于单个实一组合产品，必须在并入成品组合产品时对药品组成部分执行该测试。[[97]](#footnote-96)

如果有充分依据，并（在适当时）经过FDA审核，本机构不反对采用交叉法和矩阵法进行稳定性研究。[[98]](#footnote-97)本机构也不反对新产品开发期间借用已上市组合产品的稳定性数据，前提是有充分的依据并（在适当时）经过FDA审核。特别地，比如目的是确定新组合产品的到期日，如果新产品是对现有已上市组合产品的修改且该修改不会影响药品组成部分稳定性（例如，药物涂层球囊的导管长度改变，而球囊成分保持不变）且对到期日无显著影响，则这种借用可接受。[[99]](#footnote-98)

如果一种新产品有不太可能影响药品稳定性的细微差异（例如，包含在之前用于确定到期日的球囊尺寸矩阵内的一种不同尺寸药物涂层球囊，且无其它与稳定性相关的变更，例如涂层施工工艺不变），[[100]](#footnote-99)则本机构不反对在适当阶段：i）使用之前产生的现有产品（或产品系列）的稳定性数据以支持减少新产品稳定性数据要求（例如，仅产生短期加速数据）或ii）把产品并入现有已上市产品的持续稳定性计划，前提是现有产品或产品系列的稳定性数据趋势和稳定性历史足够稳健以达到该目的。关于此类方法，申请人应联系他们产品的首要中心或OCP（如果需要）。[[101]](#footnote-100)

当组合产品任何组成部分发生变更时，应评价是否需要新的稳定性研究。例如，制造过程变更，包括储存药品或有药品涂层的器械组成部分的尺寸或形状变更，或这类器械组成部分结构材料的变更，可能影响药品稳定性。

制造商负责建立和管理稳定性计划。如果一个组合产品制造商从另一制造商处采购一种药品并包含在其组合包装组合产品内，则该组合产品制造商负责确保药品置于组合包装产品内销售时的稳定性，可通过适当机制达到该目的，比如执行采购控制以确保药品制造商稳定性测试的充分性或实施额外稳定性测试（见21 CFR 820.50）。这类监督文件应包含在CGMP记录中。

如果组合包装组合产品的药品组成部分有到期日，且可提供文件证明对组合包装产品实施的任何额外的制造操作预期不会影响组成部分，包括其容器密封系统，那么组合产品制造商可以依赖该到期日以代替实施新的稳定性研究。

1. 特殊检验要求（21 CFR 211.167）

21 CFR 211.167对适用于有特殊性质的药品的成批测试确定了要求。特别地，21 CFR 211.167（a）要求对声称无菌和／或无热原的药品实施适当实验室测试以确定符合这类要求；21 CFR 211.167（b）要求对眼膏实施适当测试以确定符合关于存在异物和刺激性物质或粗糙物的规格；和21 CFR 211.167（c）要求对控释剂型实施适当实验室测试以确定符合每种活性成分的释放速度规格。

只当组合产品或其药品组成部分符合以上描述三种情况的其中一种或多种时，21 CFR 211.167中指定的特殊检验要求才适用于组合产品。根据产品的具体情况，可能要求对药品组成部分或整个组合产品进行特殊检验。

关于21 CFR 211.167（a），成批检验要求将适用于单一实体组合产品（比如载药注射器）的药品组成部分和成品组合产品以确保组合产品销售时无菌且无热原。相比之下，如果疫苗小瓶与空注射器组合包装在一起，21 CFR 211.167（a）中的要求将仅适用于疫苗小瓶。[[102]](#footnote-101)类似的分析适用于含眼膏的单一实体组合产品与组合包装组合产品遵守21 CFR 211.167（b）的情况。

实施热原和内毒素检验时，可能允许在某些情况下基于成品药品而不是成品组合产品定义“批次”。例如，基于将批次定义为含药品组成部分的组合产品的亚成分可能是可以接受的。然而，这种方法的可行性将取决于很多因素，包括：为减少／限制热原和内毒素而进行的适当上游控制；组成部分的化学或材料介导产热原性，及因为该操作发生在批次定义的制造步骤之后，而产生热原和内毒素进入组合产品的风险。例如，对于某些产品，在中间制造步骤对材料进行内毒素检验是可能的，因此可能不需检验单一实体组合产品中的内毒素。

21 CFR 211.167（c）将适用于组合包装组合产品的控释药品组成部分，也适用于控释单一实体组合产品，以确认活性成分释放速度。例如，经皮药物贴剂或药物洗脱盘或支架依据21 CFR 211.167（c）。

与药品和器械一样，如果有适当数据作为支持，对某些组合产品采取参数放行或许可接受。执行这类方法并将其包含于上市前提交资料之前，应与首要中心或OCP（如果需要）进行讨论。[[103]](#footnote-102)

1. 保留样品（21 CFR 211.170）

与药品和生物制剂一样，需要保留样品帮助确保销售中组合产品的安全性和有效性。例如，保留样品用于解决某些产品投诉，评价稳定性问题和评估不良事件起因。组合产品的药品组成部分必须满足21 CFR 211.170的保留样品要求。

根据21 CFR 211.170，保存的保留样品必须能同时代表

* + - 所有批次的活性成分（21 CFR 211.170（a）），和
    - 所有批量或批次的药品（21 CFR 211.170（b））。

除用于无菌性和产热原性测试的样品外，剩余保留样品的数量必须至少为实施所有要求测试所需数量的两倍。[[104]](#footnote-103)此外，药品的保留样品必须保留和储存在与产品标签一致的储存条件中，并储存在与药品销售时所用直接容器密封系统相同或特征基本相同的直接容器密封系统中。[[105]](#footnote-104)

相应地，单一实体和组合包装组合产品制造商同样必须保存他们（如果有）收到的，以任何形式（例如，作为散装活性药物成分或以并入中间体的形式）到达机构的所有批量活性成分的保留样品。

对于组合包装组合产品，可通过把药物组成部分样品保持在其直接容器密封系统内满足保存药品保留样品的要求，无需保留任何器械或器械部分的样品。[[106]](#footnote-105)对于单一实体组合产品，药品保留样品应为销售包装中与药品接触器械组成部分或其部件内的或在其上面的药品组成部分。

制造商必须检查药品样品是否变质，调查变质证据并记录和保留这类检查的结果。[[107]](#footnote-106)药品保留样品通常必须保存至药品到期日后1年；某些放射性和OTC药品的保留时间不同。[[108]](#footnote-107)活性成分样品通常必须保存至最后一批量含活性成分组合产品到期日后1年。[[109]](#footnote-108)相应地，散装原料药所有批量的样品应保留至使用该批量活性成分的最后一批量组合产品到期日后1年。

组合产品制造商可选择把他们的API，药品／生物制剂组成部分，或成品组合产品的保留样品保存在组合产品制造机构之外的地点。在这些情况下，组合产品制造商应有适当的控制措施确保持续满足21CFR 211.170的要求。这类控制措施应包含与保留样品保存机构的协议，以确保储存条件适当，组合产品制造商能获得该样品，有能力分析保留样品（如果需要）和保存足够数量的所有批量样品。

对于组合产品，保持适当数量的每所有批量的活性成分和处于销售时所用直接容器／密封件的所有批量或批次的药品组成部分的保留样品通常即足够。对于单一实体组合产品，器械组成部分可能是药品的容器／密封件或容器／密封件的其中一部分，或容器／密封件可能不同于器械组成部分。例如，对于一个药物洗脱支架或人工椎间盘，或载药注射器，通常应把整个组合产品作为保留样品。相比之下，例如，如果组合产品包含注射系统（器械组成部分），且用户向其插入含药品的载药试剂盒，那么仅载药试剂盒保留样品通常足以符合药品样品保留要求。然而，注射系统应可用，以确保对保留样品的测试。

想要保留和储存代表成品药品组成部分或（适当时）组合产品但不与其完全相同的保留样品的制造商，应包含充分依据和数据支持：

* + - * 保留样品与成品组合产品的所有制造工艺差异都不影响药品组成部分（见上面IV.B.5的讨论）；
      * 直接容器／密封件与药品在供销售组合产品内所在直接容器／密封件的特征基本相同（如果未使用实际的直接容器密封件），以及
      * 提议的代表性样品适宜进行其所代表的药品组成部分的所有要求测试。

正常情况下，应保留完整样品供进行所有测试。作为一种替代方法，保存恰当定义和确认的替代品进行某些测试，同时保留完整的组合产品样品进行其它测试或许是可以做到的。交叉法和矩阵法或许也可接受，正如可使用来自较大批次的有代表性的批量样品也是可接受的（例如，定义广泛的批次中各尺寸代表性样品，该批次中包括相同系列涂层组合产品的多个尺寸）。[[110]](#footnote-109)

建议考虑使用新方法遵守保留样品要求的制造商与他们组合产品的首要中心或OCP（如果需要）讨论这些方法。

* 1. 包含生物制剂和HCT/Ps的组合产品

除遵守第4部分指出的适用药品CGMP和器械QS规章要求外，含生物制剂或HCT/P组合产品的制造商必须遵守适用于不是组合产品一部分时的生物制剂或HCT/P的要求。

1. 遵守生物制剂CGMP要求

记住，根据其定义，受PHS法案第351节监管的生物制剂也是一种药品或器械，这点很重要。相应地，除第600至680部分的要求外，无论是否为组合产品的组成部分，生物制剂总是受药品CGMP或器械QS规章的约束。第600至680部分的生物制剂CGMP要求扩大了药品CGMP和器械QS规章的内容以确保充分考虑生物制剂问题。第600至680部分的生物制剂CGMP要求解决生物制剂造成的特殊挑战，包括由它们的相对复杂引起的挑战。实际上，对于生物制剂，制造程序的一致性可作为确保产品安全性、纯度和效价的一种首要方法。

如果组合产品包含一种生物制剂组成部分，则必须满足第600至680部分的生物制剂CGMP要求。然而，第600至680部分的很多要求仅适用于某些类型生物制剂。例如，尽管第600部分大体上解决了生物制剂问题，但只有利用孢子形成微生物制造的产品符合21 CFR 600.11（e）（3）的规定（与孢子形成微生物一起发挥作用）。类似地，仅血液和血液成分受第606部分中关于这类产品的CGMP要求的约束。此外，适用于给定产品的生物制剂CGMP要求可随特定生物产品的具体考虑而变化。

简言之，对于含生物制剂组成部分的特定组合产品，为符合21 CFR 4.3和4.4（c）必须满足的第600至680部分的具体要求将取决于其所含生物制剂类型。本机构愿意与制造商讨论这些要求以确保CGMP操作系统健全有效。如果制造商有关于这些要求的问题，他们可联系他们组合产品的首要中心或OCP（如果需要）请求帮助。

1. 遵守HCT/Ps的CGMPs

不只受PHS法案361节和第1271部分监管的HCT/P也作为一种药品、器械或生物制剂受监管。[[111]](#footnote-110)药品CGMP、器械QS规章和第600至680部分的要求中哪一项个适用于HCT/P取决于产品是作为一种药品、器械还是生物制剂受监管。[[112]](#footnote-111)HCT/P的CGMP和CGTP相互补充且不相互替代，除非规章有特别说明。如果第1271部分的某个条例与第210，211，600至680，或820部分的某个要求有冲突，则更明确适用于产品的条例取代更通用的条例。[[113]](#footnote-112)

设计CGTPs（包括第1271部分对HCT/Ps制造的捐献者资格要求）的目的是阻止传染病的引入、传播、扩散，因此对于保护公共卫生必不可少。相应地，现行CGTPs适用于含HCT/P的组合产品。然而，第1271部分某些章节的要求与药品CGMPs和器械QS规章的要求重叠。第1271部分和行业指南《现行良好组织规范（CGTP）和对人类细胞、组织及细胞和组织产品（HCT/Ps）制造商的其它要求（CGTP指南）》解决了这些重叠要求。

21 CFR 1271.150（d）解释，对于作为生物制剂、药品或器械受监管的HCT/Ps，第1271部分的子部分D和子部分C中包含的程序和第210、211和820部分包含的程序相互补充。因此，如果符合第211或820部分的某些条款，那么也可能部分或全部符合第1271部分的某些条款。然而，对于某些问题，CGTP要求将需要额外的制造规范。根据21 CFR 4.4（a）（1）, 4.4（b）（1）或4.4（b）（2），如果即将扩大的系统是21 CFR 211规定的药品制造系统，或第820部分规定的器械制造系统，或证明符合21 CFR 211和21 CFR第820部分的组合产品制造系统，那么为完全符合第1271部分中针对含HCT/P组合产品的CGTP要求可能需要对现有CGMP操作系统所做的调整也许不同。

更多信息，见《CGTP指南》*。*FDA明白含HCT/P组合产品的制造考虑和义务的复杂度。相应地，本机构鼓励制造商联系他们产品的首要中心或OCP（如果需要）咨询关于如何遵守针对他们特定产品的CGMP要求的问题。

1. CGMP要求对具体类型组合产品的应用

本节解决的假设情景集中于三种类型组合产品。尽管这些类型组合产品均受药品CGMPs和器械QS规章的约束，但每个示例都着重解决与21 CFR 4.4（b）指定CGMP条款相关的特定CGMP考虑。具体来说：

* A部分，载药注射器示例，重点讨论如果制造商的CGMP操作系统采取基于药品CGMP的简化方法，应如何遵守21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械QS规章条款。
* B部分，药物涂层网片示例，重点讨论一种药品组成部分与一种器械结合后遵守某些器械QS规章的注意事项。
* C部分，药物洗脱支架（DES）示例，重点讨论如果制造商的CGMP操作系统采取基于器械QS规章的简化方法，应如何遵守21 CFR 4.4（b）（2）中指定的药品CGMP条款。

本讨论仅强调组合产品可能引发的与21 CFR 4.4（b）中指定CGMP条款相关的某些问题和解决这些问题的考虑。该讨论可能有助于理解本部分解决的CGMP条款不仅针对假设情景中的组合产品类型，也适用于其它类型组合产品。然而，该讨论不反映对假设情景中讨论的产品类型或其它类型组合产品所需解决的CGMP问题的完整分析。此外，具体产品可能引发下面呈现的假设情景中未考虑的独特问题。如果制造商有关于他们特定产

品的具体问题，本机构建议他们联系产品的首要中心和OCP（如果需要）请求帮助。

* 1. 载药注射器

1. 情景描述

药品制造商（制造商A）计划以载药注射器的形式销售一种药品。[[114]](#footnote-113)制造商A已经有该药品的上市许可并打算申请以载药注射器形式销售的上市许可。药品配方无变化。制造商A将从供应商（制造商B）处购买现成的注射器部件，而供应商（制造商B）也使用相同部件制造成品注射器。制造商A将组装注射器部件，在其管理的一个机构内预先填充注射器然后在该机构包装、贴标签和销售该载药注射器。

制造商A的机构已经存在药品CGMP操作系统。由于根据21 CFR 3.2（e）（1）载药注射器属于单一实体组合产品，制造商A必须证明同时符合药品CGMPs和器械QS规章。[[115]](#footnote-114)为达到该目的，制造商A选择利用21 CFR 4.4（b）（1）中基于药品CGMP的简化方法建立一种CGMP操作系统。尽管制造商A必须确保其操作系统完全符合适用于该产品的药品CGMPs，但考虑到因包含器械组成部分引发的所有问题，该示例重点讨论证明符合21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械QS规章条款时的考虑。

1. 遵守器械QS规章要求

选择利用21 CFR 4.4（b）（1）中基于药品CGMP的简化方法后，除证明符合药品CGMPs外，制造商A必须遵守21 CFR 4.4（b）（1）中指定的器械质量体系（QS）的条款。对于每个指定条款，本讨论为想要满足器械QS规章要求的组合产品制造商提供可仿效的考虑和活动。

* 1. *21 CFR 820.20，管理责任*

尽管FD&C法案第501节（21 U.S.C. 351）和21 CFR 211.22，211.25和211.180规定了与管理责任相关要求，但制造商A必须确保其CGMP操作系统符合21 CFR 820.20中的具体要求（[IV.A.1](#_bookmark52)中有更详细的讨论）。[[116]](#footnote-115)

例如，制造商A应审查其现存的CGMP操作系统以评估为遵守该条款是否需要做出变更。作为该审查的一部分，制造商A中有行政责任的管理人员应审查机构的质量方针并制定和执行适当的监督程序（如果还未设立这类程序）以确保方针和监督充分。监督程序应清晰描述有行政责任的管理人员任命的、负责执行质量方针（包括把其转变为方法和程序）和机构内该产品CGMP操作系统的人员。

* 1. *21 CFR 820.3，设计控制*

制造商A负责建立和维持组合产品设计控制活动程序。在该情景中，制造商A是所有人且制造载药注射器。相应地，制造商A负责作为组合产品的一部分的注射器的设计控制活动，且对组合产品负全面责任。然而，制造商A从制造商B（另一制造商）处购买注射器部件，且制造商B也用相同的部件制造成品注射器。因此，制造商A可以借用制造商B对其成品注射器所用设计控制中针对注射器的设计控制文件。[[117]](#footnote-116)由于除把药品放进注射器外，没有对药品做出其它改变，因此药品作为一种注射器设计输入进入设计控制过程，以确保注射器的设计反映对药品特征的充分考虑，如下所示。

制造商A应采取的第一步为审查制造商B的设计控制数据以确定注射器与药品一同使用会引发哪些新问题，并评估因此可能需要哪些额外的设计控制活动。例如，制造商A可以证明只有引发的新设计问题涉及作为储存药品容器／密封件的注射器性能且注射器和药品的接触程度可能影响其作为输送系统的性能，可能符合这种情况。无论如何，制造商A必须确保根据21 CFR 820.30解决组合产品的所有设计考虑。

* + 1. 设计输入和输出

下表包含该载药注射器设计输入、用户需求和相关设计输出的示例。

|  |  |
| --- | --- |
| *设计输入／用户需求* | *设计输出* |
| 要求的最小／最大药品输送剂量 | 注射器尺寸、标志线等的图纸／规格 |
| 药品黏度和期望的／要求的输送速度 | 针孔、下滑力等的图纸／规格 |
| 预期使用条件（例如预期用户经验／教育水平） | 载药注射器标签的内容和阅读水平 |
| 载药注射器的最大和最小允许温度 | 载药注射器的包装／标签规格 |
| 在预期保质期内药品和注射器的相互接触不会导致药品或注射器降解 | 接触药品的注射器材料规格 |
| 预期运输方法和适当储存条件 | 初级包装和次级包装设计图纸／规格、可接受储存条件标签 |
| 药品输送方法（例如，有针输送或无针输送） | 针头和／或其它相关注射器部件的图纸／规格 |

* + 1. 设计验证和确认

制造商A确定了所有设计输入的设计输出后，必须执行设计验证和确认活动以确保组合产品满足设计输入要求，包括用户需求和预期用途。[[118]](#footnote-117)对载药注射器的适当测试包括：用注射器输送药物的试验台测试以确保药品输送可重复且精确；对已包装好注射器的冲击和振动测试以确保运输时无损坏或丢失完整性；确认预期用户能充分遵守使用说明书；其它人为因素研究；生物相容性测试；[[119]](#footnote-118)药品和注射器相容性研究；可萃取物和可浸出物测试；验证载药注射器可用于所有预期输送方法（即有针、无针）。根据21 CFR 820.30（j）这些活动将记录于DHF且根据21 CFR 820.30（e）和（i），受到设计变更和审核要求的约束。

* + 1. 风险分析

制造商A应确定与载药注射器设计、制造工艺和预期用途相关的风险并减少或减轻任何不可接受风险。[[120]](#footnote-119)下表列出与载药注射器相关的某些潜在风险和可能减轻这些风险的措施。

|  |  |
| --- | --- |
| *风险* | *减轻措施* |
| 注射器内填充的药品剂量错误 | 中间体验收测试，工艺确认 |
| 丧失无菌性 | 容器-密封件完整性测试，包装确认／测试 |
| 药品受注射器结构材料污染 | 采购控制（包括对来自注射器部件制造商的部件的验收活动），中间体和成品产品测试以确保制造期间和产品保质期期间无污染物进入 |
| 使用时注射器故障 | 注射器的设计验证测试，对注射器部件制造商的采购控制 |

* + 1. 设计变更

制造商A也必须设立确保执行前鉴定、记录、确认和／或验证、审核和批准任何设计要求变更的程序。[[121]](#footnote-120)这些活动应包含审核初始风险分析，审核和批准修改的设计输入和输出，以及审核并批准设计变更。例如，在改变与药品接触注射器的某种材料前，制造商A应实施验证活动以确保改变材料后组合产品在到期日前性能特点不会退化。[[122]](#footnote-121)同样，如果改变药品配方，实施的设计控制活动应包含，例如证实新配方不降低注射器性能的验证活动。所有这类信息需成为DHF的一部分。[[123]](#footnote-122)

* + 1. 设计历史文件

DHF可参考或指出位于别处的信息，前提是参考或指示足够精确使得需要时可随时获得必要信息，包括供检查的信息。例如，可依靠注射器部件制造商的设计文件要素以支持组合产品DHF。关于注射器的这类信息可储存在制造商B（注射器部件制造商）的机构中，前提是制造商A接受检查时可在适当时间获得必要文件。制造商A应确保通过采购控制（21 CFR 820.50）中的与制造商B的供应商协议获得这类文件。DHF可引用发生在设计工作之前的为把药品并入载药注射器的药品开发文件并作为组合产品设计工作的一种输入（尽管这类仅针对药品的开发本身不受设计控制约束）。

* 1. *21 CFR 820.50，采购控制*

21 CFR 820.50要求制造商A控制其采购活动，包括控制注射器部件的采购活动。[[124]](#footnote-123)例如，如果注射器筒和柱塞的材料对确保与药品无不良反应至关重要，制造商A应组织与制造商B的采购协议以确保制造商A能在执行任何变更前得到关于该材料的变更通知。类似地，如果制造商A委托外部机构进行载药注射器的最终灭菌，制造商A也必须有针对该灭菌服务提供部门的适当控制。[[125]](#footnote-124)

* 1. *21 CFR 820.100，纠正预防措施*

要求制造商A建立和维持针对组合产品的CAPA程序。以下列举两个可能出现的问题和解决它们的典范步骤：

问题1：制造商A已经执行中间制造验证程序以证实注射器内所填充药量正确，并分析该验证活动数据，查看不合格情况。制造商A注意到与注射器内所填充药量相关的不合格增加并因此建立CAPA以调查该问题。调查完不恰当填充量的原因后，制造商A确定填充设备的维护程序是导致错误填充量的原因。制造商A更新了维护程序并执行验证／确认测试以证实更新纠正了该问题且不引起新问题。

问题2: 制造商A开始收到越来越多的关于注射器无菌包装有破洞或其它损坏的客户投诉并设立CAPA调查该问题。CAPA发现制造商B对某个注射器部件做出变更以致其出现锐边，该锐边在运输时可损坏无菌袋。制造商A与制造商B合作消除锐边或寻找新供应商。制造商A还需要增加采购说明内容和验收试验步骤确保对注射器部件执行目视检查。制造商A重复进行相关设计验证测试以确保新注射器满足所有设计要求且运输时不会导致无菌袋损坏。

* 1. *21 CFR 820.170，安装和820.200，维修*

由于载药注射器不需要安装或维修活动，因此安装和维修要求不适用。

* 1. 药物涂层网状织物

1. 情景描述

制造商A计划销售一种带有药物涂层的合成外科网片。制造商A拥有无涂层网片的上市许可。制造商A想把药物涂在网片上以治疗产品植入位置的感染。制造商B有销售治疗这类器械植入位置感染的局部用药的许可，但药物剂型不适宜作为网片涂层。制造商A已经与制造商B建立业务关系以使用药品并开发支持其获得涂层网片的上市许可所需数据。制造商B将制造喷涂于网片的药物剂型，制造商A将制造成品药物涂层网片组合产品。

1. 遵守QS规章要求

根据21 CFR 3.2（e）（1），涂层网片产品是单一实体组合产品。因此，针对该组合产品，制造商A同时受药品CGMPs和器械QS规章的约束。相应地，根据21 CFR 4.4允许的其中一种方法，制造商A必须确保其CGMP操作系统同时遵守器械QS规章和药品CGMPs。由于制造商A已经在销售无涂层网片，它已经有基于器械QS规章的操作系统并针对该组合产品选择按照基于器械QS规章的简化方法操作。本节重点讨论由组合产品包含药品组成部分引起的设计控制和采购控制考虑。

* 1. *21 CFR 820.30，设计控制*

组合产品药品组成部分设计控制过程的一个重点是确保药物涂层网片用于治疗植入位置的感染安全且有效。相应地，例如如果已知晓能有效治疗感染的必要药物剂量，那么可将其作为输入（如果还不知晓精确剂量，那么将产品洗脱安全有效剂量作为输入）；将需要建立设计输出及确认和验证以确保从网片上洗脱的药物达到要求剂量。[[126]](#footnote-125)此外，必须实施风险分析以鉴定所有与设计、制造和网片使用相关的风险。[[127]](#footnote-126)然后应确定并执行减轻措施以解决已鉴定的所有风险。设计审核应涵盖这些内容和产品的其它相关设计考虑，且执行这些审核时应有针对药品和器械问题的专业人员（且与受审核设计阶段无关的个人）在场。把产品设计转变为产品规格时应解决药品组成部分用于组合产品的所有重要方面。[[128]](#footnote-127)

* + 1. 设计输入和输出

下表包含与包含药品组成部分相关的设计输入（包括用户需求）和相应设计输出示例。

|  |  |
| --- | --- |
| *设计输入／用户需求* | *设计输出* |
| 要求的药物输送剂量和输送速度 | 药物剂型和浓度、涂层厚度、涂层均匀性、制造工艺要求、允许储存条件 |
| 预期使用条件（例如，用于的解剖位置，外科技术） | 标签（使用说明书），确保手术置入期间不会损坏网片或涂层的材料／药物成分 |
| 组合产品运输、搬运和储存期间的最高允许温度 | 组合产品的包装／标签规格 |
| 预期保质期内药品无不可接受降解 | 与药物剂型接触材料的规格和包装规格，保质期标签 |
| 预期保质期内外科网片无降解 | 网片材料、药物剂型和包装的规格，保质期标签 |

* + 1. 设计验证和确认

以下描述了几种设计验证和确认活动：

* 药物涂层网片的一种预期用途是治疗感染。制造商A必须获得充分临床数据（设计确认）以确保药物与网片结合时能有效治疗感染且不会引发安全问题。[[129]](#footnote-128)本研究的设计输出将包含涂层剂型的药物浓度（在对制造商B的采购控制中指定该内容）和涂层厚度（由制造商A在涂层施工工艺控制中指定该内容）。

* 用户需求是医生按照说明使用网片产品不会损坏药物涂层或网片材料。制造商A必须验证涂层网片的机械性能使得产品能够承受手术过程中的预期压力且仍按预期表现。[[130]](#footnote-129)验证结果将用于定义和制定组合产品设计输出，包括制造期间中间验收测试标准，药物涂层网片的适当产品规格和使用说明书。
* 设计过程的另一种输入是产品保质期与药物剂型和网片稳定性一致。制造商A将执行设计验证测试比如老化后的试验台测试以证实网片材料的关键性能属性在储存期间或与药物涂层接触后无退化，并执行稳定性研究[[131]](#footnote-130)以确保药品性质在预期保质期内无退化。由该过程引发的设计输出将包括标注的组合产品到期日和储存条件及包装设计规格。
  + 1. 风险分析和减轻措施

下表列出与药物涂层外科网片相关的一些潜在风险和可能减轻这些风险的措施。

|  |  |
| --- | --- |
| *风险* | *减轻措施* |
| 涂层内药物浓度不足以治疗感染（例如由于网片表面药物涂层不充足或涂层不均匀），输送速度不适当 | 组合产品临床测试，中间验收测试，制造工艺确认 |
| 使用或储存期间网片受腐蚀或药品降解 | 设计验证测试（试验台），临床测试，标签（使用说明书、到期日），对药品供应商的采购控制，规格和其它工艺控制 |

* + 1. 设计历史文件

药物涂层网片的DHF必须解决21 CFR 820.30要求的所有设计控制活动（见上面IV.A.2的总结）。设计控制活动中获得的信息将作为该组合产品上市前审核的一部分进行评估（例如药物剂型的适宜性和网片与药物的相容性）。相应地，DHF所含大部分信息将作为上市前审核过程的一部分提交。制造商A可选择以参见这类上市前文件的方式把这类信息并入DHF。无论制造商A选择哪种方法，必须确保所有要求的设计历史信息随时可供FDA审核。

外科网片的DHF必须包含组合产品的设计输入、输出、验证和确认数据，及设计审核结果。制定与药品组成部分相关的设计控制时，制造商A可依赖药品独立销售时的安全、功效、质量和原位剂量数据。这些支持药品获批的现有数据可作为组合产品DHF的参考，帮助制定药品组成部分和整个组合产品设计输入，从而促进组合产品开发过程。

* 1. *21 CFR 820.50，采购控制*

制造商A已经依据21 CFR 820.50建立控制采购／供应商活动的程序。根据该条款，制造商A必须确保建立并维持对制造商B的适当采购控制。特别地，基于与药品和供应商相关的风险，制造商A必须把制造商B作为潜在药品供应商进行评估并确定选定制造商B作为供应商后将对其执行的控制类型和程度。[[132]](#footnote-131)

关于药品组成部分的采购控制（21 CFR 211.84中规定的验收活动）应重点确保制造商B提供的药品满足制造商A在设计控制过程中确定的规格。制造商A应与制造商B建立采购协议以确保制造商B执行变更前通知制造商A可能影响组合产品性能的任何变更。通知应说明药物规格、成分、药物涂层载体材料的成分，或药物制造工艺或机构的变更。可能要求制造商A对这类提议变更进行额外的设计验证和／或确认。例如，根据21CFR 820.30（i）的要求，可能有必要进行证实维持药品纯度和稳定性的验证测试。

* 1. 药物洗脱支架（DES）

1. 情景描述

本情景中制造商A是（由带有药物涂层的支架组成的）药物洗脱支架（DES）的所有人。制造商B制造活性药物成分（API或散装原料药），制造商C制造一种聚合物，该聚合物将与散装原料药结合形成支架涂层，制造商D制造用作产品初级包装的材料。制造商A分别从制造商B和制造商C采购散装原料药和聚合物，然后配制药物涂层溶液并在自己的机构内将其涂在支架上。在同一机构，制造商A用从制造商D购买的初级包装材料包装DES。

1. 遵守药品CGMP要求

如21 CFR 3.2（e）（1）定义的，DES是单一实体组合产品，因此同时受药品CGMPs和器械QS规章的约束。作为一种器械制造商，制造商A已经有为遵守器械QS规章设计的CGMP操作系统并根据21 CFR 4.4（b）（2）选择为DES建立基于器械QS规章的简化方法。尽管制造商A必须确保该操作系统遵守器械QS规章，但考虑到由包含药品组成部分引发的所有问题，本示例重点讨论遵守21 CFR 4.4（b）（2）中指定药品CGMP条款的考虑。

* 1. *21 CFR 211.84，药品成分、产品容器和密封件的测试，和批准或否决*

制造商A有根据21 CFR 820.50和21 CFR 820.80设立的基于供应商、承包商和咨询顾问满足质量和其它指定要求的能力对他们进行评价的控制措施和控制来料的控制措施。根据21 CFR 4.4（b）（2），制造商A必须按需扩大其现有CGMP操作系统以满足21 CFR 211.84中适用于DES的要求。

根据21 CFR 820.50（a）（1），制造商A对DES的采购控制必须包含对散装原料药供应商（制造商B）、涂层聚合物供应商（制造商C）和初级包装材料供应商（制造商D）的评价。此外，在其机构内的CGMP操作系统内，制造商A有确定已制造产品验收状态的控制措施。21 CFR 211.84规定的制造商A的责任与器械QS规章规定的各种义务和控制措施有关。

根据21 CFR 211.84，制造商A必须对分别由制造商B、C和D供应的散装原料药、聚合物和初级包装材料进行抽样、测试或（酌情）检查，以确定是否应批准或否决它们的使用。应对初级包装材料进行目视检查以确保接收自制造商D的材料是正确的指定材料。必须测试每个批量的散装原料药和聚合物以验证其与纯度、质量和效价或含量书面规格的一致性。[[133]](#footnote-132)由于无菌药物洗脱支架的性质和预期用途，测试必须包含对散装原料药和聚合物的微生物学测试。

在某些情况下，制造商A可依赖供应商的分析报告以代替实施某些测试。例如，如果制造商B恰好在把材料运输给制造商A之前对散装原料药实施了一致性测试（为确保材料满足适当的纯度、效价或含量和质量规格的测试），则制造商A可以接受分析报告，而不用亲自执行对这些特征的测试，但要符合以下条件。[[134]](#footnote-133)

制造商A仍负责在收到每个小批次的散装原料药后实施至少一次具体均一性测试，即使该批次伴有分析报告。[[135]](#footnote-134)对分析报告的依赖也取决于制造商A通过在适当时间间隔对测试结果进行适当确认所建立的对供应商分析的信度。[[136]](#footnote-135)可通过初始采购控制和随后在适当时间间隔实施控制对供应商做出评价。如果制造商C对其提供给制造商A的聚合物实施一致性测试，类似分析也适用。制造商A所进行的来料检查或测试和所有分析报告的接收必须发生在使用材料制造DES前。

* 1. *21 CFR 211.103，产量计算*

应在给支架施加涂层之前或之后的制造过程中的所有适当步骤，包括配制涂层时，实施产量计算。[[137]](#footnote-136)制造商A负责其机构内适当制造阶段的产量计算，包括给DES涂抹涂层和DES的包装阶段。产量计算所用公式和产生的数据应保留在制造商A的批量生产和控制记录中。

* 1. *21 CFR 211.132，人用非处方（OTC）药的显窃启包装要求*

由于药物洗脱支架不是OTC产品，因此该法规要求不适用。

* 1. *21 CFR 211.137，到期日*

作为组合产品制造商，制造商A负责确定成品组合产品标签上的到期日。必须基于来自成品包装DES稳定性研究的数据确定到期日，且也应考虑设计控制中要求的其它保质期问题。这些问题包括支架和聚合物的功能性及涂层和包装的完整性。[[138]](#footnote-137)

* 1. *21 CFR 211.165，销售前的检验与发布*

制造商A必须测试所有批次的成品组合产品以确定其与产品最终书面规格的一致性。[[139]](#footnote-138)对DES实施的所有测试的详细列表和验收标准应并入制造、生产和实验室系统文件。应准备好所有分析实验的说明，并以文件形式记录在标准操作流程中。以下提供了药物洗脱支架的通用测试清单：

* 外观
* 鉴定
* 含量测定
* 杂质和降解产品
* 含量均匀度
* 药物释放速度（速释和／或缓释速度）
* 包装完整性和无菌保证
* 内毒素
* 颗粒物
* 适用情况下的其它测试（包括聚合物分子量、残余单体、催化剂和其它添加剂测试）
  1. *21 CFR 211.166，稳定性测试*

最终DES产品的稳定性测试应解决以下问题：外观、含量测定／药品含量、杂质／降解产品、药物释放速度、颗粒物、无菌性和包装完整性。21 CFR 211.165下的批号发放方法也可能适用于稳定性测试。应充分确认稳定性测试的分析性程序适宜证明稳定性。[[140]](#footnote-139)

* 1. *21 CFR 211.167，特殊检验要求*

根据21 CFR 211.167（a），由于这类产品（DES）声称无菌且无热原，因此制造商A必须实施或委托实施对DES的测试。此外，由于DES构成控释剂型，因此必须实施21 CFR 211.167（c）中的测试。

* 1. *21 CFR 211.17，保留样品*

制造商A必须保存代表组合产品所用的各批量活性成分和各批量或批次已制成、包装好的DES的保留样品。[[141]](#footnote-140)除用于无菌性和热原测试的样品外，剩余保留样品的数量必须至少为实施活性成分和成品DES所有要求测试所需数量的两倍。保留样品的保存时间必须符合21 CFR 211.170的要求。[[142]](#footnote-141)活性成分的样品必须保留至使用该批次活性成分的最后一批成品药物洗脱支架到期日后1年。[[143]](#footnote-142)每个批量或批次成品DES的样品必须保存至组合产品到期日后1年。[[144]](#footnote-143)如果制造商A将保留样品保存在第三方储存机构，则制造商A应通过采购控制（21 CFR 820.50）确保该机构能满足适用CGMP要求。[[145]](#footnote-144)

1. 联系我们

如果读完本指南后有关于组合产品CGMP要求合规和本文件引用材料的问题，我们鼓励您联系我们。我们建议您首先联系您产品的首要中心。然而，您也可以联系OCP请求帮助。下面是各中心和OCP的联络点。当请求关于组合产品问题的反馈时，您需要遵守产品首要中心的现有流程（例如，向CBER/CDER提交会议请求，[[146]](#footnote-145)给CDRH的预提交资料[[147]](#footnote-146)）。

1. CBER

邮寄地址： Office of Communication, Outreach and Development （OCOD）

（通信、外联与发展办公室）

10903 New Hampshire Avenue

Building 71, Room 3128 Silver Spring, MD 20993

电话： 1-800-835-4709 or 240-402-8010

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2. | CDER  邮寄地址： | Division of Drug Information （DDI）（药品信息分部） |
|  |  | Hillandale Building |
|  |  | 10001 New Hampshire Avenue |
|  |  | Silver Spring, MD 20993 |
|  | 电话： | 1-855-543-3784 or 301-796-3400 |
|  | 邮箱： | [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov) |
| 3. | CDRH |  |
|  | 邮寄地址： | Division of Industry and Consumer Education （DICE） |
|  |  | （行业及消费者教育分部） |
|  |  | 10903 New Hampshire Avenue |
|  |  | Building 66, Room 4621 |
|  |  | Silver Spring, MD 20993 |
|  | 电话： | 1-800-638-2041 or 301-796-7100 |
|  | 邮箱： | [DICE@fda.hhs.gov](mailto:DICE@fda.hhs.gov) |
| 4. | OCP |  |
|  | 邮寄地址： | Office of Combination Products（组合产品办公室） |
|  |  | Food and Drug Administration（食品药品监督管理局） |
|  |  | 10903 New Hampshire Avenue |
|  |  | Building 32, Hub/Mail Room #5129 |
|  |  | Silver Spring, MD 20993 |
|  | 电话： | 301-796-8930 |
|  | 传真： | 301-847-8619 |
|  | 邮箱： | [combination@fda.gov](mailto:combination@fda.gov) |

1. 术语表

注意：本术语表仅供本指导性文件使用。从联邦法规摘取的定义包含相关的出处。

**组成部分：**构成组合产品一部分的药品、器械或生物制剂。（21 CFR 4.2）

**组合包装组合产品：**两种或两种以上不同产品同时包装在单个包装内或作为一个单位并由药品和器械产品、器械和生物制剂，或生物制剂和药品组成。 （21 CFR 3.2（e）（2））

**交叉标签组合产品：** （i）单独包装的且根据其临床试验计划或提议标签预期仅与一种经批准的，单独指定的药品、器械或生物制剂共同使用的一种药品、器械或生物制剂，且为达到预期用途、适应症或效果，需要同时使用这两种产品且提议产品得到批准后，经批准产品的标签将需要更改，例如，以反映预期用途、剂型、剂量、给药途径的变化或剂量的显著变化；或（ii）单独包装的且根据其提议标签仅与另一种单独指定的试验用药品、器械或生物制剂共同使用的所有试验用药品、器械或生物制剂且为达到预期用途、指示或效果需要同时使用这两种产品。（21 CFR 3.2（e）（3）和21 CFR 3.2（e）（4））

**基于器械QS规章的简化方法：**预期证明符合器械QS规章的所有条款和依照21 CFR 4.4（b）（2）符合药品CGMP中的以下条款的CGMP操作系统：

1. 21 CFR 211.84 所有成分、药品容器和密封件的测试，和批准或否决
2. CFR 211.103 产量计算
3. 21 CFR 211.132 人用非处方（OTC）药的显窃启包装要求
4. 21 CFR 211.137 到期日
5. 21 CFR 211.165 销售前的检验与发放
6. 21 CFR 211.166 稳定性测试
7. CFR 211.167 特殊检验要求
8. CFR 211.170 保留样品

**药品CGMP:** 21 CFR第210和第211部分提出的现行良好生产规范条例。（21 CFR 4.2）

**基于药品CGMP的简化方法：**预期证明符合药品CGMP的所有条款和依照21 CFR 4.4（b）（1）符合器械QS规章中的以下条款的CGMP操作系统：

1. 21 CFR 820.20 管理责任
2. CFR 820.30 设计控制
3. 21 CFR 820.50 采购控制
4. 21 CFR 820.100 纠正预防措施
5. 21 CFR 820.170 安装
6. 21 CFR 820.200 维修

**首要中心：**对组合产品上市前审核和监管有优先管辖权的FDA中心（CBER、CDER或CDRH）。

**制造：**包括但不限于设计、制造、装配、填充、加工、测试、贴标签、包装、重新包装、仓贮、和储存。（21 CFR 4.2）

**CGMP操作系统：**机构内为解决并满足组合产品现行良好生产规范要求设计并执行的操作系统。 （21 CFR 4.2）

**所有人：**在本指南中，指持有组合产品上市许可的实体（无论该实体是否直接参与产品制造）。

**器械QS规章：**21 CFR第820部分中的质量体系规章。（21 CFR 4.2）

**单一实体组合产品：**由两种或两种以上受监管组成部分，即药品／器械、生物制剂／器械、药品／生物制剂、或药品／器械／生物制剂构成的，通过物理、化学方式或其它方式组合或混合并作为单一实体生产的产品。（21CFR 3.2（e）（1））

**简化方法：**21 CFR第4部分许可的两种方法中的任一方法，这两种方法允许组合产品制造商设计并实施证明符合第211或第820部分的全部条款和两者中另一套条例中指定条款的CGMP操作系统，以证明同时满足药品CGMP和器械QS规章。

1. 参考文献

*器械*

1. 人为因素和可用性工程对医疗器械的应用 [（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM259760.pdf）](file:///\\\\shundajiayi\\翻译客户\\翻译客户\\交流中心\\2017\\9月\\0928石慧\\需要翻译的指导原则（三）\\需要翻译的指导原则（三）\\（http:\\www.fda.gov\\downloads\\MedicalDevices\\...\\UCM259760.pdf）) （2016年2月）
2. 医疗器械制造商设计控制指南，行业指南（1997年3月）（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc>[eDocuments/ucm070642.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070642.pdf)）
3. 输送药品和生物制剂的玻璃注射器：国际标准化组织（ISO）标准11040-4的补充技术资料–行业及FDA工作人员指南草案（2013年4月） [（http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM346181.pdf）](file:///\\\\shundajiayi\\翻译客户\\翻译客户\\交流中心\\2017\\9月\\0928石慧\\需要翻译的指导原则（三）\\需要翻译的指导原则（三）\\（http:\\www.fda.gov\\downloads\\RegulatoryInformation\\Guidances\\UCM346181.pdf）)
4. 某些上市前申请审核的质量体系资料，行业及FDA工作人员指南（2003年2月3日）（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc>[eDocuments/ucm070899.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070899.pdf)）
5. 请求得到关于医疗器械提交资料的反馈：预提交程序和与食品药品监督管理局工作人员的会议，行业指南（2014年2月）（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidanced>[ocuments/ucm311176.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf)）
6. 临床和外科用无菌便利工具盒，行业指南（2002年1月） [（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc](file:///\\\\shundajiayi\\翻译客户\\翻译客户\\交流中心\\2017\\9月\\0928石慧\\需要翻译的指导原则（三）\\需要翻译的指导原则（三）\\（http:\\www.fda.gov\\downloads\\MedicalDevices\\DeviceRegulationandGuidance\\Guidanc)eDocuments/ucm071029.pdf）
7. 采用国际标准ISO- 1 10993, "两种医疗器械的生物学评价第1部分：评价3和测试"，行业指南草案（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidanced>[ocuments/ucm348890.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf)）

*药品*

1. 1期试验用药品的CGMP，行业指南（2008年7月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>[ances/UCM070273.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070273.pdf)）
2. 人用药品和生物制剂包装用容器密封系统：化学、生产和质控文件，行业指南，（1999年5月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>[ances/UCM070551.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070551.pdf)）
3. 药品委托生产安排：质量协议，行业指南（2016年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan>  [ces/ucm353925.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm353925.pdf)）
4. FDA与申办方或申请人的正式会议，行业指南（2015年3月）（<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan>  [ces/ucm437431.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm437431.pdf)）
5. 调查制药生产的不合格（OOS）试验结果，行业指南（2006年10月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM070287.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf)）
6. 工艺确认：一般原则与规范，行业指南（2011年1月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM070336.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf)）
7. Q1A（R2）新原料药和制剂稳定性测试，行业指南（2003年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM073369.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073369.pdf)）
8. Q1B原料药和制剂的光稳定性测试，行业指南（1996年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan>  [ces/ucm073373.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073373.pdf)）
9. Q1C新剂型的稳定性测试，行业指南（1996年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan>  [ces/ucm073374.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073374.pdf)）
10. Q1D新原料药和制剂稳定性测试的交叉和矩阵设计，行业指南（2003年1月）（[http: //www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073379.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073379.pdf)）
11. Q1E稳定性数据评价，行业指南（2004年6月）（[http: //www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073380.pdf)  [ces/ucm073380.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073380.pdf)）
12. Q7A活性药物成分的良好生产规范指南，行业指南（2001年8月）（<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/uc>  [m200364.htm](http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm200364.htm)）
13. Q8（R2）药物开发，行业指南（2009年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507.pdf>）
14. Q9质量风险管理，行业指南（2006年6月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073511.pdf>）
15. Q10药品质量体系，行业指南（2009年4月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM073517.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073517.pdf)）
16. 无菌工艺生产的无菌药品—现行良好生产规范，行业指南（2004年9月）  
    （<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)）
17. 提交用于申请最终湿热灭菌的人用药和兽用药参数放行的文件，行业指南（2010年2月）（<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidan>  [ces/ucm437431.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm437431.pdf)）

*生物制剂*

1. 获批生物制剂的合作生产安排，行业指南（2008年11月）（<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulator>[yInformation/Guidances/General/UCM069908.pdf](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/General/UCM069908.pdf)）

*HCT/Ps*

1. 现行良好组织规范（CGTP）和对人类细胞、组织，及细胞与组织产品（HCT/Ps）制造商的其他要求，行业指南（2011年12月）（<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulator>  [yInformation/Guidances/Tissue/UCM285223.pdf](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM285223.pdf)）

*组合产品*

1. 冠状动脉药物洗脱支架–非临床和临床研究，行业指南草案（2008年3月）（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM228704.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM228704.pdf)）
2. 如何书写属性界定申请，行业指南（2011年4月）（<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126053.htm>）
3. 组合产品设计和开发时的人为因素研究和相关临床研究考虑，行业及FDA工作人员指南草案（2016年2月）  
   （<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov->  [afdagen/documents/document/ucm484345.pdf](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-afdagen/documents/document/ucm484345.pdf)）
4. 预期与药品和生物制剂共同使用的笔式注射器、喷嘴或相关注射器的技术考虑，行业及FDA工作人员指南（2013年6月）（<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM147095.pdf>）

*通用*

1. 热原和内毒素检验：问与答，行业指南（2012年6月）   
   （<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guid>  [ances/UCM310098.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM310098.pdf)）



1. 本指导性文件由局长办公室下辖组合产品办公室与生物制品评价和研究中心、药品评价和研究中心、器械和放射卫生中心及法规事务办公室联合准备。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 见组合产品现行生产管理规范要求，78 FR 4307 （2013年1月22日）。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 如最终规则序言中所述，在21 CFR第4部分颁布之前，组合产品受其各种组成部分所适用的CGMP要求的约束。尽管在第4部分颁布前开发的产品通常称为“旧有”组合产品，但在本指导性文件中FDA有意不使用该术语，以防止相关人士误以为在第4部分颁布之前开发的产品应履行的CGMP义务少于第4部分颁布之后开发的产品。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 21 CFR 3.2（b）中对“机构部门”的定义是“生物制品评价和研究中心、器械和放射卫生中心、药品评价和研究中心或机构的替代组织性部门”。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 本指导性文件中提到的任何适用于含一种药品组成部分的组合产品的CGMP要求应理解为也适用于任何含一种生物制品组成部分的组合产品，原因是生物制品组成部分也作为一种药品受联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C法案）的监管，且提到的任何适用于含一种器械组成部分的组合产品的CGMP要求应理解为也适用于任何含一种生物制品组成部分的组合产品，原因是生物制品组成部分也作为一种器械受FD&C法案的监管。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 见21 CFR 4.4（a）。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 见21 CFR 4.4（b）。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 尽管21 CFR 211要求适用于所有组合产品（因为组合产品总是含药品和／或生物制品），但21 CFR 820要求仅适用于含器械组成部分的组合产品。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 见21 CFR 4.4（a）和（b）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 如后面IV.C部分讨论的，当HCT/P由于不满足21 CFR 1271.10中的一种或多种标准，而被规定为一种药品、器械和／或生物制品，因此不只受PHS法案第361部分的约束时，可以作为组合产品的一种“组成部分”。见21 CFR 1271.20。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 在第4部分中，FDA用术语“CGMP要求”包含了第600至680部分的标准所含的可能适用于生物制品的所有此类要求。我们注意到生物制品和包含生物制品组成部分的组合产品必须遵守第600至680部分中所有适用要求。由于第600至680部分中的很多要求不视为CGMP要求，因此第4部分未解决这类要求且这类要求不是本指南的重点。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 现有药品、器械和生物制品的合规计划指导性手册（CPGM）清单，见 [http: //www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm2005382.htm.](http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/ucm2005382.htm) [↑](#footnote-ref-11)
13. 510（k）通过前，提交CGMP信息不是常规要求。如上文中讨论的，510（k）组合产品的制造商应在其机构的质量体系文件中指出他们的CGMP操作系统。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 获取方式：   
    [http: //www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSub](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM465411.pdf)  [missions/UCM465411.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM465411.pdf) [↑](#footnote-ref-13)
15. 组合产品的“首要作用模式”是指规定组合产品最重要治疗作用的单一作用模式（药品、器械或生物制品）。最重要治疗作用是指预期最有助于实现组合产品的总体预期治疗效果的一种作用模式。见21 CFR 3.2（k）（对“作用模式”和“治疗”进行了定义），和（m）（对首要作用模式进行了定义)。关于产品分类、归属和PMOA的更多信息，见行业指南《如何书写属性界定申请（RFD）》(2011年4月）。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 21 CFR第4部分。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 见21 CFR 210.2（c）。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 器械QS规章（61 FR 52602）的序文中规定了设计控制何时适用于处于设计生命周期早期产品的其他细节：“设计控制要求不适用于概念开发和可行性研究。然而，一旦决定开发一种设计，必须建立计划以确定设计要求的充分性并确保最终将投入生产的设计满足已批准的要求。”（61 FR 52616，注释62） [↑](#footnote-ref-17)
19. 21 CFR 210.3。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 21 CFR 820.3（c）。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 21 CFR 820.3（l）。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 21 CFR 4.2。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 见21 CFR 820.1（a）。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 见78 FR 4313-4314，注释15。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 见行业指南*人用药品和生物制品包装用容器密封系统：化学、生产和质控文件*（1999年5月）。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 本机构注意到机构的其它指导性文件把含药品的注射器和其它器械作为药品的“容器密封件”处理并重点讨论与它们作为容器密封件的使用相关的考虑，同时仅以总结的方式处理其它适用要求，原因是这些容器密封件也作为器械受监管。例如，见*行业指南人用药品和生物制品包装用容器密封系统[1999]。*如本部分和本指导性文件的其它部分反映的，由于这类器械储存一种药品，因此受容器密封要求的约束。然而，由于它们也是器械，因此他们及所属的组合产品也受其它要求的约束，包括第820部分的要求。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 尽管超出本指导性文件的范围，我们注意到组合产品组成部分预期用途的变更可能需要由FDA进行上市前审核。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 本指南使用的术语“便利工具盒”仅包含本节呈现的定义，首次提出是在第4部分的序文中（见78 FR 4310）。其它FDA条例中使用的术语“便利工具盒”与本文意义不同。例如，见21 CFR 801.3。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 例如，见21 CFR 211.166。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 例如，见行业指南：《临床和外科用无菌便利工具盒》（2002年1月）。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 根据21 CFR 820.1（a）（3）和1271.150（e），举例来说，如果不执行某项要求，按理可以推出会导致产品不符合指定要求的。则此项要求即符合“适当情况下”中的“适当”二字。对于HCT/P，这些要求可能与阻止传染病的传入、传播或扩散相关，或指制造商不能实施任何必要纠正措施的情况。根据以上条款，除非制造商可提供依据证明要求不适当，否则认为要求适当。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 21 CFR 820.3（k）规定“*建立*指定义、记录（以书面形式或电子版），和执行。” [↑](#footnote-ref-31)
33. 21 CFR 211.84详述了制造商必须如何抽样、测试、检查和认可或否决药品成分、容器和密封件。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 与CMC话题相关指南的其它信息，见FDA的网页： [http: //www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm.](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm.) [↑](#footnote-ref-33)
35. 尽管超出本指导性文件的范围，但要注意的是，产品所有人可能有义务把变更告知本机构或在做出变更前请求机构批准，这取决于变更的本质。例如，见21 CFR 314.70，601.12, 807.81（a）（3）和814.39。相应地，为确保符合其它法规要求（除CGMP要求外），对组合产品变更和制造组合产品所用工艺和机构的控制可能很重要。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 本部分不解决21 CFR 4.4（b）（1）（v）和（vi），这两节分别要求制造商证明符合21 CFR 820.170和820.200中的安装和维修要求。21 CFR 4.4（b）（1）中包含这些要求以确保当适用于单个实体或组合包装组合产品时制造商遵守它们。然而，机构预期需安装和需维修器械很少成为这类组合产品的组成部分。如果它们是组合产品的组成部分，更可能是作为交叉标签组合产品的组成部分单独制造并销售。在这种情况下，如[II.C.1](#_bookmark10) [II.B](#_bookmark8)部分讨论的，每个组成部分制造商将受与它制造的组成部分相关的CGMP要求的约束。相应地，这种交叉标签组合产品的器械组成部分将受安装和维修要求的约束。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 21 CFR 820.3（n）。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 如器械QS规章的序文所述，“有行政责任的管理人员是有权建立并对公司的质量方针做出变更的管理人员。可授与确立质量目标，将这类目标转变为实际方法和程序和执行质量体系的权力。本规章不禁止授权。然而，建立质量方针和确保其得到遵守是最高级别管理人员的责任。毫无疑问从事适当的行动确保雇员们理解管理人员的政策和目标是管理人员的责任。理解是一个学习过程，可通过培训和强化达到。管理人员通过积极明显持续地投身于质量体系加强对方针和目标的理解。这种投入可表现为提供充足资源和培训以支持质量体系制定和执行。”（61 FR 52602-52612） [↑](#footnote-ref-37)
39. 见FD&C法案501节[21 USC 351]，它要求确保产品质量的监督和控制措施，包括管理风险和确定原料、中间体和成品药品的安全（确定“现行良好生产规范”包括对制造和控制措施的管理监督以确保质量和生命周期风险管理）。也见21 CFR 211.22，211.25和211.180；和行业指南*Q10药品质量体系*（2009年4月）。 [↑](#footnote-ref-38)
40. 21 CFR 820.20（b）。 [↑](#footnote-ref-39)
41. 21 CFR 820.20（a）。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 见21 CFR 820.20（d）和（e）。 [↑](#footnote-ref-41)
43. 21 CFR 820.20（d）。 [↑](#footnote-ref-42)
44. 21 CFR 820.20（e）。 [↑](#footnote-ref-43)
45. 21 CFR 820.20（c）。 [↑](#footnote-ref-44)
46. 见78 FR 4314-4315。 [↑](#footnote-ref-45)
47. 如果制造商声称器械组成部分或组合产品免于遵守21 CFR 820.30，那么应记录其评估以支持该决定。见本指导性文件的III.C.3和C.4；也见21 CFR 820.30（a）（1）。 [↑](#footnote-ref-46)
48. 尽管不属于21 CFR 4.4（b）（1）的范围，但要注意交叉标签组合产品器械组成部分的设计控制过程和设计历史文件应解决器械作为组合产品一部分的适用性，包括它和组合产品其它组成部分的相互作用和相互关系。 [↑](#footnote-ref-47)
49. 见关于*Q8（R2）*《药物开发》行业指南（2009年11月），  
     [http: //www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507.pdf.) [↑](#footnote-ref-48)
50. 见21 CFR 820.30（j），820.180和211.180。 [↑](#footnote-ref-49)
51. 21 CFR 820.30（b）。 [↑](#footnote-ref-50)
52. 见21 CFR 820.30（c）。 [↑](#footnote-ref-51)
53. 见21 CFR 820.30（d）。 [↑](#footnote-ref-52)
54. 见21 CFR 820.30（e）。 [↑](#footnote-ref-53)
55. 见21 CFR 820.30（j）。 [↑](#footnote-ref-54)
56. 见21 CFR 820.30（f）和21 CFR 820.3（aa）。 [↑](#footnote-ref-55)
57. 见21 CFR 820.30（g）和21 CFR 820.3（z）（2）。 [↑](#footnote-ref-56)
58. 器械QS规章（61 FR 52619）的序文规定了关于等同物使用的其他细节：“当在最终设计确认中使用等同器械时，制造商必须把器械制造过程和制造过程与初始生产的相似或可能的不同之处详细记录在文件中。如果有差异，制造商必须提供依据说明为何设计确认结果对于生产单元，生产批量或生产有效。”对于一种组合产品，该文件和依据必须解释包含一种药品或生物制品所引起的考虑，包括药品／生物制品组成部分或整个组合产品制造工艺的等同性。应记录等同性的基本原理且可能需要进行衔接性试验，完成可比性方案或其它试验数据以证明用于设计确认的产品可代表制造商预期销售的组合产品。 [↑](#footnote-ref-57)
59. 关于组合产品人为因素的更多信息，见行业及FDA工作人员指南草案《组合产品设计和开发时的人为因素研究和相关临床研究考虑》（2016年2月）。一旦最终确定，本文件将代表机构目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-58)
60. 21 CFR 820.30（g）。 [↑](#footnote-ref-59)
61. 关于风险分析和风险管理的更多信息，见ISO 14971《风险管理-医疗器械和FDA行业指南Q9质量风险管理》（2006年6月）。 [↑](#footnote-ref-60)
62. 21 CFR 820.30（h）。 [↑](#footnote-ref-61)
63. 21 CFR 820.30（i）。 [↑](#footnote-ref-62)
64. 61 FR 52621，注释87。 [↑](#footnote-ref-63)
65. 21 CFR 820.30（h）。 [↑](#footnote-ref-64)
66. 类似地，如果组合产品制造商采购将包含在组合产品内的器械成分，且器械成分供应商正在用相同或类似的成分制造一种成品器械并因此受器械QS规章的约束，那么组合产品制造商在开发组合产品的整体设计控制时或许可以借用该供应商的设计控制要素。通常组合产品制造商和供应商之间规定维护和分享设计信息的正式协议应涵盖这些借用信息。如果成分供应商本身未遵守器械QS规章，则组合产品制造商的关于器械组成部分的设计控制活动很可能需要更广泛。 [↑](#footnote-ref-65)
67. 21 CFR 820.30（c）。 [↑](#footnote-ref-66)
68. 见医疗器械；现行良好生产规范（CGMP）最终规则；质量体系规章，61 FR 52602-52662 （1996年10月7日）。 [↑](#footnote-ref-67)
69. 根据21 CFR 820.3（r），术语“产品”除包括中间体和成品物品外，还包括成分和制造物料。 [↑](#footnote-ref-68)
70. 见21 CFR 820.50（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-69)
71. 见21 CFR 820.50（a）（3）。 [↑](#footnote-ref-70)
72. 见21 CFR 820.50（b）。 [↑](#footnote-ref-71)
73. 见21 CFR 820.50（b）。 [↑](#footnote-ref-72)
74. 也见FDA行业指南，《调查制药生产的不合格（OOS）试验结果》（2006年10月），它讨论了对药品OOS结果，包括根据21 CFR 211.165 （21 CFR第4部分指定的条款）所获结果的适当鉴定、评估和调查。来自OOS调查的质量数据和所有相关纠正措施应通过组合产品制造商的质量体系处理。此外，FDA行业指南，ICH《 Q10药品质量体系》（2009年4月）包含对预防措施和（出现故障或其它问题时的）纠正措施的其他建议。 [↑](#footnote-ref-73)
75. 进一步的指南见61 FR 52633-52635器械QS规章的序文，注释158-166。 [↑](#footnote-ref-74)
76. 见21 CFR 210.3（b）（3）。 [↑](#footnote-ref-75)
77. 见行业指南*人用药品和生物制品包装用容器密封系统：化学、生产和质控文件*（1999年5月）。 [↑](#footnote-ref-76)
78. 见21 CFR 211.84（a）。 [↑](#footnote-ref-77)
79. 见21 CFR 211.84（b）。 [↑](#footnote-ref-78)
80. 见21 CFR 211.84（c）。 [↑](#footnote-ref-79)
81. 见21 CFR 211.84（b）。 [↑](#footnote-ref-80)
82. 可能对变量抽样和属性抽样有用的一些参考文件分别包括“美国测试和材料标准（ASTM）标准E2709，证明符合验收程序能力的规程”和“ASTM标准E2334，在试样零响应时用属性数据制定不合格品百分率或数量或者不合格发生率置信上限的标准惯例”。 [↑](#footnote-ref-81)
83. 见21 CFR 211.103。 [↑](#footnote-ref-82)
84. 见21 CFR 211.103。 [↑](#footnote-ref-83)
85. 见21 CFR 211.132（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-84)
86. 见21 CFR 211.132（c）（1）。 [↑](#footnote-ref-85)
87. 见21 CFR 211.132（e）。 [↑](#footnote-ref-86)
88. 见21 CFR 211.137（b）。 [↑](#footnote-ref-87)
89. 见21 CFR 211.137。 [↑](#footnote-ref-88)
90. 见21 CFR 211.165（c）。 [↑](#footnote-ref-89)
91. 见21 CFR 211.165（a）。 [↑](#footnote-ref-90)
92. 见21 CFR 211.165（a）。 [↑](#footnote-ref-91)
93. 见21 CFR 211.165（a）, （b）。 [↑](#footnote-ref-92)
94. 21 CFR 211.165解决“药品”的测试和发布；对组合产品制造中间阶段（例如中间体）的适当控制由第4部分未指出的药品CGMPs和器械QS规章的单独条款解决。如果制造商按照21 CFR 4.4（b）中的某种简化方法操作，则决定如何证明符合中间体义务时应该考虑整个组合产品的材料和制造步骤，且参考另一规章（制造商未选择作为其CGMP操作系统基础的规章）的相应要求可能有所帮助。例如，如果机构按照基于器械QS规章的简化方法操作，则在决定如何遵守21 CFR 820.70，820.80和820.86中规定的整个组合产品义务时，参考21 CFR 211.110和有关药品中间体的指南可能促进关于药品组成部分控制的适当考虑。 [↑](#footnote-ref-93)
95. 关于稳定性测试考虑的进一步信息，见行业指南《Q1A（R2）新原料药和制剂稳定性测试》（2003年11月）等。 [↑](#footnote-ref-94)
96. 见21 CFR 211.166（a）（4）。 [↑](#footnote-ref-95)
97. 见21 CFR 4.3，4.4和211.166。此外，尽管21 CFR 211.166的稳定性测试要求不适用于组合包装组合产品的器械组成部分，但根据设计控制要求，必须执行测试以证明在指定的组合产品到期日之前一直能保持器械功能性（即器械组成部分的机械性能）。见21 CFR 820.30。 [↑](#footnote-ref-96)
98. 关于交叉和矩阵考虑的进一步信息，见行业指南《Q1D新原料药和制剂稳定性测试的交叉和矩阵设计》（2003年1月）等。 [↑](#footnote-ref-97)
99. 注意评价修改对器械组成部分影响的保质期测试可能仍适当。 [↑](#footnote-ref-98)
100. 这也可能适用于仅形状不同的产品系列，再次说明前提是这些形状变化不太可能影响稳定性。 [↑](#footnote-ref-99)
101. 注意用来评价修改对器械组成部分影响的保质期测试可能仍适当。 [↑](#footnote-ref-100)
102. 空注射器的无菌性和无产热原性相关要求通过符合其它条款（例如，21 CFR 211或21 CFR 820中的过程控制要求，21 CFR 820.30的设计控制要求和21 CFR 820.50的采购控制要求）得到解决。关于热原和内毒素检验的其它信息，见行业指南《热原和内毒素检验：问与答》（2012年6月）。 [↑](#footnote-ref-101)
103. 例如，见行业指南《提交用于申请最终湿热灭菌的人用药和兽用药参数放行的文件》（2010年2月）。 [↑](#footnote-ref-102)
104. 21 CFR 211.170。不要求评估所有个批次药品的稳定性。见21 CFR 211.166（b）。除非目视检查会影响保留样品的完整性，否则每年必须对保存中的药品保留样品进行至少一次目视检查作为对销售中材料质量的持续检查。 21 CFR 211.170（b）。 [↑](#footnote-ref-103)
105. 21 CFR 211.170（b）。 [↑](#footnote-ref-104)
106. 见21 CFR 211.170（b）。 [↑](#footnote-ref-105)
107. 见21 CFR 211.170（b）。 [↑](#footnote-ref-106)
108. 见21 CFR 211.170（b）。 [↑](#footnote-ref-107)
109. 见21 CFR 211.170（a）。 [↑](#footnote-ref-108)
110. FDA指出取决于定义更广泛的批次保留样品的方法可能会增加涉及需要实施纠正措施以解决上市后问题的产品的数量。 [↑](#footnote-ref-109)
111. 第1271部分的HCT/P条例区分了只受PHS法案第361节（42 U.S.C. 264）和第1271部分监管的HCT/Ps和也作为一种药品、器械和／或生物制品受监管的HCT/Ps。1271.10规定如果一种HCT/P满足以下所有标准，则只受PHS法案第361节的监管：（1）受最低程度的操作；（2）仅供同源使用，并在标签、广告或其他表明制造商意图的指示中反映该内容；（3）HCT/P制造商不把细胞或组织与另一物品结合（水、晶体或灭菌、保护或储存试剂除外），前提是添加水、晶体或灭菌、保护或储存试剂不会引发关于HCT/P的新的临床安全问题；和（4）：以下其中之一：（i）HCT/P无全身影响且不依赖于活细胞的代谢活动达到其基本功能；或（ii）HCT/P有全身影响或依赖于活细胞的代谢活动达到其基本功能，但供自体使用，供一级或二级血亲同种异体使用；或供生殖使用。参考21 CFR 3.2（e），1271.10，1271.15，和1271.20以确定HCT/P是否作为组合产品的药品、器械或生物制品组成部分受监管。 [↑](#footnote-ref-110)
112. 见78 FR 4317。 [↑](#footnote-ref-111)
113. 见21 CFR 1271.150（d）。也见行业指南《现行良好组织规范（CGTP）和对人类细胞、组织及细胞和组织产品（HCT/Ps）制造商的其它要求》（2011年12月）。 [↑](#footnote-ref-112)
114. 尽管含生物制品的载药注射器可能存在更常见的一些其它问题，比如生物制品与注射器材料的相互作用和产品黏度对输送的影响，但其设计控制考虑大部分与示例内容类似。 [↑](#footnote-ref-113)
115. 见21 CFR第4部分。 [↑](#footnote-ref-114)
116. 见21 CFR 4.4（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-115)
117. 如果器械部件供应商没有设计控制信息，制造商A可能需要对注射器进行更广泛的设计控制活动。例如，如果注射器部件供应商未实施针对器械的可供借用的适当测试，则制造商A将需要执行针对器械的验证测试以证实注射器满足必要的柱塞力规格或其它参数规格。 [↑](#footnote-ref-116)
118. 见21 CFR 820.30（f）和（g）。 [↑](#footnote-ref-117)
119. 关于生物相容性的其它信息，见《行业及FDA工作人员指南：采用国际标准ISO 10993-1，“医疗器械生物学评价-第1部分：风险管理过程中的评价和测试”》（2016年6月）。

     也见，USP第<87>章《体外的生物反应性检查法》和USP第<88>章《体内的生物反应性检查法》。 [↑](#footnote-ref-118)
120. 见21 CFR 820.30（g）。 [↑](#footnote-ref-119)
121. 见21 CFR 820.30（i）。 [↑](#footnote-ref-120)
122. 与药品接触的材料的变更可能引发药品CGMP考虑，例如稳定性测试和到期日要求（21 CFR 211.137和21 CFR 211.167）。可能情况下，当确定21 CFR 820.30要求进行哪些验证活动时，制造商可借用为满足这些21 CFR 211要求所收集的数据。 [↑](#footnote-ref-121)
123. 见21 CFR 820.30（j）。 [↑](#footnote-ref-122)
124. 此外，由于器械组成部分（注射器）也是药品容器／密封件，制造商A必须根据21 CFR 211.84对注射器部件执行验收测试。 [↑](#footnote-ref-123)
125. 见21 CFR 820.50。 [↑](#footnote-ref-124)
126. 见21 CFR 820.30（d），（f）和（g）。 [↑](#footnote-ref-125)
127. 见21 CFR 820.30（g）。 [↑](#footnote-ref-126)
128. 见21 CFR 820.30（h）。 [↑](#footnote-ref-127)
129. 见21 CFR 820.30（g）。 [↑](#footnote-ref-128)
130. 见21 CFR 820.30（f）。 [↑](#footnote-ref-129)
131. 见行业指南*Q1A（R2）新原料药和制剂稳定性测试*（2003年11月）。 [↑](#footnote-ref-130)
132. 见21 CFR 820.50（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-131)
133. 见21 CFR 211.84（d）（2）。 [↑](#footnote-ref-132)
134. 见21 CFR 211.84（d）（2）。 [↑](#footnote-ref-133)
135. 21 CFR 211.84（d）（2）。 [↑](#footnote-ref-134)
136. 见21 CFR 211.84（d）（2）。 [↑](#footnote-ref-135)
137. 仅由于器械组成部分（支架）缺陷被否决的药物涂层支架将导致其药品组成部分从批次／批量中的相丢失。应将该丢失作为药品组成部分产量计算的一部分进行记录，且丢失原因的调查应能鉴定出导致这些器械组成部分不合格的制造问题。 [↑](#footnote-ref-136)
138. 见21 CFR 211.137（a）和（b）。 [↑](#footnote-ref-137)
139. 见21 CFR 211.165（a）。 [↑](#footnote-ref-138)
140. 如果随着时间推移，制造商A决定开发支架尺寸不同的药物洗脱支架系列产品，本机构不反对制造商借用之前产生的现有版本支架的稳定性数据确定后来版本的到期日，或将新产品并入现有已销售药物洗脱支架的持续稳定性计划，前提是制造商能提供充分依据且（适用情况下）这类方法经过FDA审核。 [↑](#footnote-ref-139)
141. 见21 CFR 211.170（a）和（b）。 [↑](#footnote-ref-140)
142. 见21 CFR 211.170（a）和（b）。 [↑](#footnote-ref-141)
143. 见21 CFR 211.170（a）（1）。 [↑](#footnote-ref-142)
144. 见21 CFR 211.170（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-143)
145. 行业指南草案：冠状动脉药物洗脱支架—非临床和临床研究—（2008年3月）提供了关于药物洗脱支架的其它信息。最终确定时，本指南将代表FDA目前关于该主题的思考。 [↑](#footnote-ref-144)
146. 见《行业指南：FDA与申办方或申请人的正式会议》（2009年5月）。 [↑](#footnote-ref-145)
147. 见《行业及FDA工作人员指南：请求得到关于医疗器械提交资料的反馈：预提交程序和与食品药品监督管理局工作人员的会议》（2014年2月）。 [↑](#footnote-ref-146)