

(9) 有些再次要的变化有可能在 FDA 批准前执行, 比如: 取消错误的内容, 增强药物的安全性, 附加说明等。

七、年终报告要概括以下几方面

- (1) 概括生产程序的变化及其验证报告。
- (2) 详细生产程序的控制, 包括产地的变化。
- (3) 提供生产程序的变化日期和参考资料, 验证文件和标准操作规范以及有关研究文件, 阐述药品的性能, 特性, 剂量, 质量, 纯度, 含量, 和对药品的安全性和功效影响的论证。
- (4) 其他的有关文件: “Compatibility Protocol”, “Identifying tests” 进一步阐明生产程序的变化对药品的影响。
- (5) FDA 有可能要求厂家提供专利的信息并要求厂家遵照专利。

八、商标的变化

如果生产程序的变化会涉及到药品信息的改变, 生产厂家要对商标或者是药品介绍做出更改。这些变化也可能概括在年终报告中。

九、生产程序的变化申报的材料要包括以下几方面

- (1) 封面信: 说明所变化的内容;
- (2) 产品的名称, 剂量等一般的药品信息;
- (3) 程序变化的简介;
- (4) 产地影响范围;
- (5) 证明其变化不会影响到产品的安全和功效;
- (6) 数据的证明;
- (7) 生物合成的影响;
- (8) 生产程序: 比如压片程序, 灭菌程序;
- (9) 生产程序验证报告;
- (10) 必要的生产操作程序文件;
- (11) 辅助的文件。

第八节 通过 CGMP 现场检查后应注意的事项

当制药企业通过 FDA 的现场检查并得到 FDA 发给的 CGMP 认证的信函后, 企业应注意下列的事项:

(1) FDA 要求通过 CGMP 现场检查的原料药生产企业在批准为 FDA 认可的厂家后每年向 FDA 提出一次报告, 说明申报的 DMF 中是否有任何可能发生的变动 (如重要的设备和厂房, 原材料, 工艺路线, 工艺参数等的变动), 如果没有变动也要向 FDA 报告无变动。

(2) 一般在接到批准通知函后, 得到批准的原料药产品就可以出口到美国, 美国海关将给予放行。

(3) FDA 规定, 凡是第一次检查没有得到批准的企业, 要两年后才能再次提出申请检查。

(4) FDA 规定, 得到批准的企业每两年要接受一次复查, 复查的程序和初查是一样的。如果复查没有通过就要取消资格。企业需要等两年后才能申请检查。