

第三章 准备 FDA 对制药企业文件的现场审查

早在 1990 年初，美国食品药品监督管理局（FDA）就已开始对申报的制药企业进行现行药品生产质量管理规范（CGMP）现场检查。只有通过了 CGMP 现场检查的制药企业，美国食品药品监督管理局才可能批准其企业申报的新药或仿制药。这是因为美国有关食品药物及化妆品的法律条例上规定，生产企业必须保证该公司所使用的分析方法、设施与控制系统、生产、工艺程序、包装以及药物测试等符合现行药品生产质量管理规范的标准。美国食品药品监督管理局必须在确认制药企业的生产操作符合 CGMP 后，才能批准企业申报的药物申请。一般来讲，所申报的新药或仿制药档案是由美国食品药物管理机构中的药物评价及研究中心（CDER）来审核。他们按照 CGMP 中生产与控制的规范，审阅申报档案中的各类文件和实验数据以确定企业的生产程序是否控制产品的质量。而美国食品药品监督管理局各分区办公处的责任则是亲临企业现场核实申报的文件与数据的真实性和准确性，并向美国食品药品监督管理局 GMP 中心办公厅报告在现场检查过程中所发现的所有问题^[1]。在大多数情况下，美国食品药品监督管理局检查官在进行 CGMP 现场检查时会从文件上记载的数据追溯到实验记录本，以核实原始数据是否真实与准确。

本章将详细介绍美国食品药品监督管理局对制药企业文件的基本要求，重点讨论如何按照 CGMP 的要求制作文件、修正文件，以及如何准备好文件资料以配合美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查。

第一节 FDA 对制药企业文件的要求

按照现行药品生产质量管理规范的要求记录原始数据非常重要。因此，每个企业都必须制定一个标准操作规程（SOP），详细规定如何遵守良好的文件程序来记录生产过程中的具体操作，观察和数据。虽然各个企业在要求记录原始数据的标准操作规程中会有一些差别，但通常这一标准操作规程具有以下的内容。

一、文件的永久性

所有的原始记录都必须满足保持永久性的要求。因此，记录原始文件必须用黑色的墨水圆珠笔（有些公司也允许用蓝色的墨水圆珠笔）以确保文字的永久性。值得一提的是，有些仪器采用热敏纸记录原始数据，在这种情况下，工作人员必须要制作一份拷贝，然后将热敏纸的原始数据和拷贝并行的贴在一起，缩写签名和注明日期。这是因为在热敏纸上的原始数据会随时间逐渐消失。此外，原始文件是绝对不允许用铅笔记录的，也绝对不允许用涂改液去涂改文件。

二、文件的易读性

这个要求是显而易见的。如果所记录的文件内容不能被理解，那就没有达到记录文件的目的，也就等于根本没有记录文件。如果发现了错误，应将错误的部分用单线划掉，然后补上正确的信息，缩写签名和注明日期。如果记录时发现了错误，比如写了错别字或不正确的信息，