

检查的准备工作,就为企业能够通过美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查奠定了良好的基础。而如何陪同美国食品药品监督管理局的检查官员进行 CGMP 的现场检查,如何站在企业的立场上灵活而又有技巧性的应答检查官员的问题,对企业能否顺利地通过美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查,具有着非常重要的作用。正确和灵活地回答检查官员的疑问,不仅能淡化检查官员所发现的企业所存在的不符合 CGMP 的地方,而且还可能化不利条件为有利条件。因此,全面了解美国食品药品监督管理局检查官进行 CGMP 现场检查的程序和方法以及拥有一位或多位合格的陪同工作人员,乃是确保企业能通过美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查的关键。本章将详细介绍美国食品药品监督管理局检查官进行 CGMP 现场检查的常规程序;从见面会、现场检查、审阅生产文件到检查结束会;讲述如何组织陪同美国食品药品监督管理局检查官 CGMP 现场检查工作组;重点叙述陪同检查官员进行现场检查的礼节,技巧和注意事项;介绍美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查缺陷报告(483);介绍如何在 CGMP 现场检查期间与检查官进行交涉和采取相应的有效措施以尽量减少其企业在 CGMP 现场检查缺陷报告(483)上的条款;详细介绍回复 CGMP 现场检查缺陷报告(483)的程序和技巧;介绍美国食品药品监督管理局检查官的确定检查报告(EIR)和介绍美国食品药品监督管理局的警告信(Warning Letter),使读者对美国食品药品监督管理局的检查官如何进行 CGMP 现场检查的整个过程有一个全面而深入的了解。为方便读者进一步地理解 CGMP 现场检查缺陷报告(483)和警告信,本章还列举了美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查缺陷报告(483)的实例和警告信的样件,并附上企业对 CGMP 现场检查缺陷报告(483)的回复实例,以便读者参考。

第一节 FDA 进行 CGMP 现场检查的常规程序

美国食品药品监督管理局对美国境外制药企业进行 CGMP 现场检查的程序和方法与美国境内制药企业是一样的。由于美国食品药品监督管理局必须保证,在美国市场上任何药品都是在符合美国现行药品生产质量管理规范下生产的,因而他们对于境内和境外制药企业的 CGMP 现场检查的目的和标准都是相同的。惟一的区别是,美国食品药品监督管理局对美国境内制药企业的 CGMP 检查是采取“突然袭击”的方式,也就是在企业毫无知晓的情况下,来到企业进行 CGMP 现场检查。因此,美国境内的制药企业都建立有常备的 CGMP 现场检查的全面行动计划,以备随时接受美国食品药品监督管理局的检查。而对于美国境外的制药企业,美国食品药品监督管理局的国际 GMP 检查办公署则会预先向该企业发出通知函,这通知函可以通过电传或电子邮件发给企业,告知企业质量保证部门的负责人,美国食品药品监督管理局的检查官员将于某月某日来企业进行 CGMP 现场检查。并在函中注明,这一检查是针对该企业申报的某一原料药档案,比如布洛芬(Ibuprofen)原料药档案(DMF);或是针对该企业的某一仿制药申请,比如氯化羟丁宁(Oxybutynin Chloride Tablet 25 mg)药片 25mg 的仿制药申请(ANDA);同时说明检查官员将在该企业进行为期多少天的 CGMP 现场检查。一般情况下,美国食品药品监督管理局的国际 GMP 检查办公署通常都会在至少一个月以前向将被检查的企业发出 CGMP 现场检查的通知。他们对美国境外制药企业采取这样的做法是有原因的。首先,如果他们所去之地是有限制的区域,那么美国食品药品监督管理局检查官员必须事先得到美国国务院的批准。其次,检查官员需要预订国际机票,申请去目的地的签证,这些手续都需要时间。第三,如果他们是去一个非英语的国家,被检查的企业也需要时间选用一位称职的英语翻译,否则美国食品药品监督管理局的检查官员将无法展开他们的 CGMP 现场检查。其中也包括不同国情的考虑,比如说美国食品药品监督管理局检查官员在事先未通知的情况下来到美国境外的某一企业,却发现正值当地的节日,企业放假无人