

## 如何应对(和避免)美国食品药品监督管理局(FDA)的483检查表

没有一家受FDA监管的制造商希望在检查结束后收到一份483检查表。在制药、生物科技和医疗设备制造等受严格监管的行业中，收到一份缺陷清单将对您的质量系统造成沉重打击。不幸的是，随着近期FDA增加执法人员数量<sup>1</sup>和执行新的483检查表响应时间---现在为15天---很明显，FDA已经加强了执法力度。<sup>2</sup>与从前相比，相关企业如今在检查程序结束后收到483检查表的可能性也有所增加。



图片说明一：随着监控和记录受控环境的技术出现，监管机构的期望值也随之提高。

下文摘录了三个案例，以说明在最近的483检查表中所观察到的常见偏差问题(虽然本文略去了相关企业的名字，但是它们在公开文献中都有记载)。<sup>3</sup>本文所述的每种偏差都涉及各种制造企业的环境状况，包括从Class 1级灭菌设备适当证明校准结果的失败，到病患辅助设备缺乏湿度控制

的问题等。我们所摘录的这些偏差案例都不是唯一的，但都是可以避免的。

在摘录483案例后，我们将对如何作出适当响应的最优方法进行总结，并为您提供了一个10分制检查表，以便您能够针对483响应时限作出合理安排。同时，我们

还提供了有关机构指南的链接，以供您做进一步的研究。最后，我们提供了一些解决方案，以便您能够简化和自动对有关FDA监管的环境条件进行监测、警报和报告。

## 偏差案例#1

致 一家医疗设备制造商:

“产品制造及储存区域的环境条件可能对产品质量产生不良影响，贵公司在上述两个区域的控制流程并未完全满足[21 CFR 820.70(c)]的要求。上述两区域的相对湿度读数为19%和20%——低于贵公司指明的.....限定值，这两个值被发现在贵公司的未通过调查的工作区记录中.....”

## 偏差案例#2

致 一家测试实验室:

“在生成、测量或数据评估方面缺乏足够的测试和校准，并未能充分使用标准化设备。[21 CFR § 58.63]。对所有设备的检查、维护、测试、校准和/或标准化操作未能保留足够的书面记录，特别是在有关用于检测非临床实验室研究的.....实验室方面缺少设备维护记录。”



必须对制造、加工及储存设施的重要参数进行连续监测。贵公司是否已经对必要参数及区域实施监测和记录？

## 偏差案例#3

致 一家合同设备制造商:

“未能按照21 C.F.R. § 820.75(b)要求，建立和维护用于监控标准生产工艺参数的流程，以确保能够持续达到特定要求。贵公司未能提供用于监控在ETO灭菌及成品设备包装过程中相关过程参数的程序。比如说，在检查过程中，我们发现贵公司的产品加工室中存在相对湿度 (RH) 记录，但在消毒室内却无RH记录。我们同时发现贵公司对灭菌灌输产品的灭菌流程所产生的温度记录图并未进行维护和检查。”

### viewLinc Alarm Report

Alarm events from 2009-06-10 21:14:58 to 2009-06-13 21:14:58  
Report generated on 2009-06-13 21:15:13  
Included zones and channels: All Channels  
Include alarm details: Yes

#### Summary

Activated alarms: 11  
Deactivated alarms: 14  
Acknowledged alarms: 16

Activation	Deactivation	Duration	Source	Description	Acknowledgement
2009-05-30 17:56:19	2009-06-11 07:14:38	11 days, 13 hours, 18 minutes, 19 seconds	Threshold: channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 log RH (2) on Logger Freezer 1 (08052069) on Host kens	Threshold: Custom Alarm for Threshold: channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 log RH (2) on Logger Freezer 1 (08052069) on Host kens	door open
<b>Details:</b>					
2009-06-11 07:14:38		Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.			
2009-05-30 18:00:27	2009-06-11 07:14:35	11 days, 13 hours, 17 minutes, 7 seconds	Logger Freezer 1 (08052069) on Host kens	Com: Alarm: Default Communication Alarm for Logger Freezer 1 (08052069) on Host kens	swap logger out for calibration
<b>Details:</b>					
2009-06-11 07:14:35		Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.			
2009-05-30 18:00:29	2009-06-11 07:17:32	11 days, 13 hours, 17 minutes, 3 seconds	Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kens	Logger Configuration Alarm: Default Logger Configuration Alarm for Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kens	delay logger start
<b>Details:</b>					
2009-06-11 07:17:32		Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.			
2009-05-01 08:29:55	2009-05-11 07:21:21	9 days, 22 hours, 17 minutes, 22 seconds	Threshold: channel value greater than -12.00 C for Channel Fz2 mid T (2) on Logger Freezer 2 (08101136) on Host kens	Threshold: Custom Alarm for Threshold: channel value greater than -12.00 C for Channel Fz2 mid T (2) on Logger Freezer 2 (08101136) on Host kens	door open
<b>Details:</b>					
2009-06-11 07:21:21		Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.			

Time zone: Pacific Daylight Time

Page 1 of 4

要证明环境得到了连续监测和完整记录，提供全部事件和变化的详细历史记录是必不可少的。

FDA对响应483检查表并无任何硬性规定。按照FDA的说法，483检查表仅是“.....调查性意见，并不代表本机构对贵公司合规问题的最终决定。” 从某个角度上来说，483检查表可被视为对贵公司合规问题所提供的主动帮助（谁能比执法者提供更好的帮助呢？）。但是，如果接到483检查表的企业未作出快速而谨慎的响应，则会招致FDA的警告，并遭遇进一步的执法行动。另外，所有警告信将以html的形式张贴到FDA官网上<sup>5</sup>，并被列入搜索引擎的链接中。如果贵公司接收到一张483检查表，则任何人在搜索框中输入[贵公司名称]+FDA（或483），则贵公司极有可能名列搜索结果的头条。

## 对483检查表作出响应的10.5条小技巧

贵公司的初步响应必须包含三项内容：必须建立可信性、必须阐述对FDA意见的确认和对相关具体要求的理解，以及必须展现贵公司对任何缺陷采取整改措施的决心。

贵公司也可以展示计划开展跨部门整改努力的决心。为做到这一点，贵公司需确保在初步响应中包含一份由所有相关部门或团队负责人发表的联合声明。此声明应当简短（但具体）地陈述对每项意见的处理。对于每条意见，都应给出一条在预定时间内将要实施的、切实可行的整改措施，无论是计划实施，还是已实施。另外，贵公司还应列出落实措施的时间框架和相关人员。

以下为正确响应483检查表的10个步骤——有些步骤较为简单，有些步骤相对复杂：

1. 及时以书面形式做出响应。你只有15天的时间，你要确保至少在第10天准备好经最终审定的书面材料。
2. 在响应函的首段详述贵公司对FDA规范的理解，及遵守FDA规范的意愿。怎么写？简单陈述贵公司正在采取的整改措施，然后详述……
3. 为483检查表中的每个项目单独列出响应措施。此类响应措施应当具体。不要试图用一段文字列出所有项目的响应措施。不然，贵公司的响应可能会被FDA拒绝，并招致FDA采取进一步的执法行动。贵公司需要为483检查表中的每个意见设置整改措施及完成时限。
4. 重点响应。将对贵公司产品质量具有最大影响的意见列为优先响应对象。此类意见可能并不是483检查表中的首条意见，但却是贵公司应该最先作出响应的意见。
5. 细致简洁。概述贵公司准备在何时、以何种方式来纠正每项缺陷，而不是为这些缺陷做辩解。提供相关负责人决心采取整改措施的书面文件，上面最好有负责人的签名。
6. 用正面语言进行陈述，避免使用误导性的语言。把应对483检查表中的每项问题看作是提升公司产品质量、系统合规性和员工素质的好机会。
7. 同时提供支持整改措施的参考资料。例如“<贵公司>将使用维萨拉公司的连续监测系统，逐月提供以10分钟为采样间隔的温度报告……”，并提供报告样本。另外，还需提供为支持实施改善措施而使用设备的产品规格、协议和校准计划。
8. 如果贵公司觉得483检查表所列问题为孤立事件，则需在响应材料中对此详加说明，并确保贵公司所列数据的准确性。若483检查表中所述意见是错误的，你可以使用FDA的正式争端解决程序来处理此事，详情参见《行业指南——正式争端解决方案：制药CGMP相关科学及技术问题》<sup>6</sup>。
9. 积极主动。重新评估贵公司的内部合规计划——为何贵公司自己未能检测出483检查表所列问题？在贵公司的响应函中应提及此项内容，并明确表述贵公司对QC/QA审计管理的承诺。FDA审查人员所使用的权威指南（至少在理论上）是其《审查操作手册》，请参见<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>。

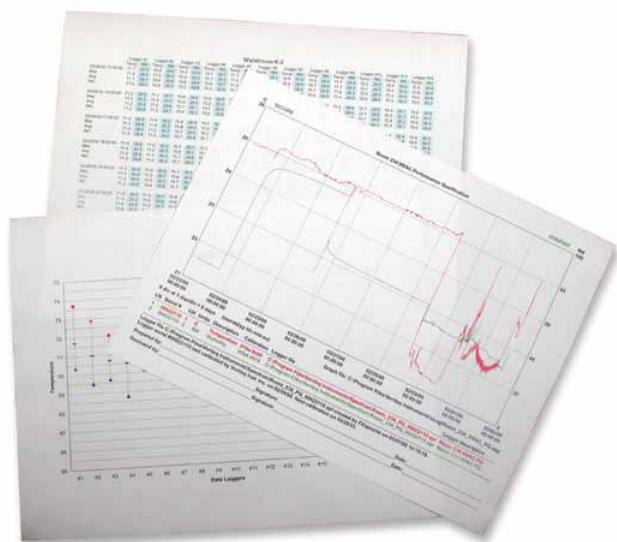
10. 如果贵公司有疑问需要解答，请以书面方式提出，并要找对人。理想的情况是，当审查人员完成检查程序并向贵公司出示483检查表后，你可以向审查人员进行提问，以说明你对每项问题的理解。尽量在审查人员离开贵公司之前搞清楚每项问题的含义，并在他/她做解释时做好笔录。如果贵公司所需了解的问题中包含政策问题，请和FDA总部取得联系（鉴于相关政策由FDA总部制定，故无需向本地FDA代表机构咨询）。

10.5 贵公司可能需要一位行业专家。现在无论是在新系统，还是贵公司现有的质量及监管系统中，都已存在许多专业的、从事监管战略创建和实施的企业。如果你觉得物有所值，那么就聘请你知道如何正确实施监管战略的专家吧。

随着FDA标准的日趋复杂，现在已经有多家公司可以提供公共监管领域内的解决方案。此类解决方案的实例有：响应FDA的质询并帮助与其会晤、监管差距分析和纠正、内部GLP/GMP审计，以及批准前检查等。

### 避免收到针对受控环境的483检查表

理想情况下，贵公司应欢迎任何可证明贵公司的环境及设备监管完全合规的检查。一套可对测量点实施精准测量和数据记录的自动检测及报警系统——可使贵公司的QA/QC处于高效和最佳的状态，并经得起任何严格的评估。此类系统所提供的记录和报告可以组成贵公司在483检查表中对质量问题作出具体响应的部分内容，或更可取的是，把在审查过程中没有文件记录的缺陷问题排除在外。



为了适应贵公司的需求，你可以对报告进行个性化设置，一旦设置完成，报告的形式就必须保持一致和标准化。

举例来说，本文摘录的关于病患辅助设备的483检查表说道：“相对湿度读数为19%和20%——低于贵公司指明的……限定值”。连续监测系统可以提供可靠、无间断的相对湿度数据记录。在特定时限内，此记录可被便捷地存取。装配有内置电池、内存和传感器的数据记录仪可以持续记录测量点的状况，并使数据免受网络或电源故障的影响。用无间断的记录为审查提供支持可以减少发现“记录不充分”的风险。

在关于测试实验室的案例摘录中写道：“温度……将由人工进行记录……每位研究人员都要负责检测温度……并记录每天的温度。”自动检测系统可以帮助研究人员消除手工记录数据的负担。另外，报警系统可以提供24/7式的全天候保护，并且可以供人们方便地查询存档数据。

在医疗设备合同制造商案例中，要解决“未充分记录温度和相对湿度情况”的问题，可以通过使用远程监测系统，并通过网络浏览器访问所有被监测点的方式来解决。

有些公司仍在使用图表记录仪或人工方式来记录温度和湿度。尽管此类问题不在本文的讨论范围之内，但是由于很多公司一方面在执行质量保证和控制流程的自动化操作，一方面还要确保符合相关的管理规定，所以依靠过时技术在过去就是个问题，而且以后仍将是问题。

## Sources:

<sup>1</sup>经批准，本文部分内容摘自下述两个文献：1)《FDA 483响应——合规考虑事项》，作者：理查德·波斯卡 (Richard Poska) 和巴拉德·格雷厄姆 (Ballard Graham)，2010年冬发表于《验证技术》杂志 (Journal of Validation Technology)。参见：<http://www.gxpandjvt.com/ivtnews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1896&zoneid=27>

和FDA的演示文稿<sup>2</sup>)《如何写一份有效的483响应报告》，作者：合规与生物产品质量办公室政策事务副主任安妮塔·理查森 (Anita Richardson)，于2009年1月份发表于第五届FDA大学RI医药年度会议。参见：

<sup>2</sup>《FDA打击检查、延误增多的执法行动》，《药品GMP报告》杂志，2010年第210期。



验证的监测系统需要详尽的IQ/OQ变化控制文档。

虽然FDA不能通过给出“强烈建议”的形式来要求公司升级技术。但是，承诺使用业界最先进的设备可以消除FDA对公司保证质量方面的疑虑。

要了解更多有关“连续监测系统”的问题，请联络 [veriteqinfo@vaisala.com](mailto:veriteqinfo@vaisala.com)，或致电800-683-8374，您也可以访问：[vaisala.com/veriteq](http://vaisala.com/veriteq)。

<sup>3</sup>摘自FDA的警告信网页：《检查、合规、执法、及犯罪调查》

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/warningletters/wlSearchResult.cfm?filter=temperature&sortColumn=&qryStr=21CFR+Part+11>)

<sup>4</sup>See the Office of Regulatory Affairs (ORA) Freedom of Information Act (FOIA) Reading room 见 Office of Regulatory Affairs (ORA) Freedom of Information Act (FOIA) 阅览室

<sup>5</sup>请进入下述网站的ORA FOIA电子阅览室阅读：

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>

<sup>6</sup><http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070279.pdf>



更多详情，请访问 [cn.vaisala.com](http://cn.vaisala.com)，  
或联络我们：[chinasales@vaisala.com](mailto:chinasales@vaisala.com)

Ref. B21111ZH-A ©Vaisala 2011

本资料受到版权保护，所有版权为Vaisala及其合伙人所有。

版权所有，任何标识和/或产品名称均为Vaisala及其合伙人的商标。事先未经Vaisala的书面许可，不得以任何形式复制、转印、发行或储存本手册中所包含的信息。所有规格，包括技术规格，若有变更，恕不另行通知。