

FDA 483 回复策略研究

FDA 483 回复策略研究

FDA 现场缺陷报告（又称“483 表”）是企业质量体系出现问题的直接反映，企业对 483 合理恰当的回复将很大程度上避免收到 FDA 的警告信，从而顺利通过检查。本文就 483 表及其应对策略进行探讨，给欲进入美国市场的医药企业做个参考。

FDA 483 表简介

FDA 483 表（缺陷报告），也称现场观察报告（Inspectional Observation），是 FDA 检查官根据 cGMP 标准，对医药企业的质量体系进行现场检查过程中所发现的不符合 cGMP 之处列出的总结清单。483 表是 1953 年美国对《食品、药品和化妆品法案》增加 704 (b) 条款时添加的内容，其目的是防止 FDA 在没有预先通知的情况下对企业进行法律制裁。美国法律体系比较健全，其执法程序要求非常严格。FDA 发现医药企业违反医药法规时，会事先通知企业的缺失所在，希望其能尽快改正并保证以后遵纪守法；如果企业更改不力，FDA 会采取发布警告信的方式，对企业进行警告和督促。倘若企业的回应措施仍无法令 FDA 满意，最终会导致 FDA 的法律制裁。483 表只是现场检查官的观察报告，并不代表 FDA 对该企业符合 cGMP 标准与否做出的正式的最终裁决。但通过利用 483 表事先通

知企业所存在的质量管理缺陷，FDA 既表示出委婉的警告，又起到对企业进行教育和督促其立即整改的作用。

因此，FDA 在发给企业 483 表后，企业有一段时间通过自身的整改来应对报告的回复。对 483 表的答复妥当，有理有据，使 FDA 认定企业改进后已基本符合 cGMP 标准，那么企业便成功避免了 FDA 警告信的发出。如果企业对 FDA483 的答复草率且证据不充分，无法令 FDA 相信企业质量系统的严重缺陷已经改正，那么 FDA 将发出警告信，对企业进行严厉警告，其产品将不得在美国市场上销售。

应对策略分析

企业在应对 FDA 现场检查时，硬件和软件的准备固然重要，但现场检查后与 FDA 的沟通，对 483 表的回复和解释甚至成为至关重要的最后一环。与 FDA 的沟通和回复措施不到位，很可能会功亏一篑。企业质量管理体系相对牢固，虽然某些层面上存在一定的 GMP 缺陷，但积极认真的答复 FDA 483 表并主动及时与 FDA 沟通，可以使自己顺利获得 FDA 的认证。

1.深入透彻的研判

483 表是 FDA 检查官个人根据其对 cGMP 原则的理解和核查经验对企业质量系统的做出的判定，并非所有判断都是绝对的符合实际情况。企业收到 FDA 检查员的 483 表后，相关人员应深入研读和判断，清

楚的理解所有的问题，这点很重要。报告中的术语应该理解，而如果文本太泛泛，则应要求检查官提供具体的细节和实例。如果企业对于其中的某项检查结果持不同意见，并认为可能由于误会或检查官信息不足造成的问题，则直接提出意见，并做出言之有据的合理解释，以证明自己的清白。的确有检查官修改 483 表的例子。无论如何，企业都要尽量抓住机会在 FDA 检查官离开企业前的讨论会上，核实并尽可能口头解释出现的问题，澄清误会；另外，也可以向检查官提出在审计过程中悟到的纠正问题的措施，或者讨论现有改善措施的选择。但要注意直到与检查官讨论过后再做出时间承诺。

在深入研判 483 表后，与检查官做出的沟通或口头承诺都应仔细记录在册，因为 FDA 检查官会在递交给执行办公室的 EIR（确定检查报告）中记录企业所做出的承诺。在对 483 表深入理解的基础上，企业在回复信中引用 483 所列项目的具体条款逐一做出直接而简明的回复，制定的具体整改措施和方法。

2.严密周全的整改

FDA 的现场检查无疑给企业进一步改进和优化质量系统的机会。在仔细研读 483 表列出缺陷的基础上，企业必须制定严密而周全的整改计划，由专门的整改小组统筹改进工作。由于制定纠偏和预防措施需要跨部门的协调，因而企业需采用项目管理的专业技能，将任务细分，并制定专门计划，客观的跟进，如实记录工作进程和结果。这样，

遇到问题和障碍时，既定的计划便成为解决问题的方案与指南，从而可以对应的采取积极的干预措施。整改工作的严密周全主要体现在以下几点。

整改的基础是与缺陷“一一对应”。在研究 483 表的每项缺陷后，企业应针对性的制定改进计划表和措施。例如，关键工艺参数偏差、重复性偏离、环境检测偏差等，企业需做出这些偏差对产品质量影响的评估报告以及该评估报告的基础。应注意的是，企业不应仅限于 483 表中列出的具体缺陷，而应调查是否类似的缺陷存在于其他部门，借机展开跨部门的盘查，从而举一反三，取得持续性改进。

整改的关键是在相关系统中发掘问题根源。483 表中列出的缺陷很大程度上是深层次问题的表征，如果没有认清和铲除缺陷的根源，而仅仅针对表面问题本身做出改正，这很难保证相同的问题不会重现。在系统中发掘问题根源的有效方法是迅速展开系统内部审计，但是，整改本身是个复杂的系统工程，需要各部门开展跨功能和跨场地的积极协调。以企业的员工培训为例，有的企业并非真正着眼于提高员工工作技能的精练度（proficiency），而更侧重于符合法规的需要。

整改的重点是积累改进的证据。为证明所定整改计划确实有效，企业必须提供相应的证明结果，通过事实来说明效果。整改计划的实施应确保所有的问题都得到合理解决，不只停留在操作方法和步骤的改进，

而要追溯到问题的根源，进行全面有效的改进。企业的每一个角落，问题可能出现的每一处，都取得持续的改进。在这个改进的过程中，必须检查并收集进步的客观的证据。比如，企业在实施改进的过程中，都需先制定一个合格的标准，最后整理审核改进后的记录文件，以客观的证据表明执行的操作取得了既定的效果。这些严格而正式的审核文件及研究记录的资料，能让 FDA 信服企业所做的努力富有成效。

3.务实合理的答复

在 FDA 看来，企业对 FDA 483 表的回复是衡量其质量管理水平的一个关键因素。对企业而言，一个好的回复，不仅可以传达企业解决自身问题的迫切态度，同时也能展示其质量管理的文化理念和遵循法规的原则。一般而言，正式的答复信应先陈述企业遵循相关法规的决心和承诺，以明确企业深知自身的法律责任并对遵纪守法严肃对待，进而再描述正在进行的更正措施及改进计划。在答复信中应注意以下几点：

首先，突出在系统层面上解决了引发缺陷的根源。“通过对 FDA 网站上发布的警告信进行分析，发现 FDA 不断的批评企业没有对 483 表做出合理的回复，因为企业采用的是‘打补丁’性质的修补措施来解决 483 表中罗列的 cGMP 缺陷，而没能在系统层面上根除问题产生的根源（Good Manufacturing Practice for Pharmaceuticals,

sixth edition.2006)。” 因此，FDA 核查官审核企业的回复信时，不但评估具体缺陷改进措施的合理性，而且更侧重审定该更正行动是否真正触及了问题的本质，从系统整体上做出了改进。例如，FDA 检察官发现某一分析实验室中二级标准品存放柜中留有过期的标准品，与有效的标准品混在一起。审计员将该缺陷如实记录于 483 表中。企业针对该缺陷最有可能的纠正措施是检查存放柜，移除过期标准品。然而此举并没有根本上防止问题重现，且标准品的管理在任何风险分析中都属于高风险级别，如此答复 FDA 只表明企业的努力仍停留在表面上。实际上，企业质量主管对整个标准品工作展开了系统审核，检查了下面的系统性因素：标准品系统输入的质量（药典标准品及其他标准品）、一级和二级标准品管理责任归属、标准品管理系统设计、SOP 的合理性、操作的一致性、管理层对该过程的监管情况。最终发现系统失灵并非是某次意外，而是会不断出现的，因为 SOP 规定一级标准品和二级标准品分别由不同人员管理，而没有制定或配备其他支持措施。二级标准品负责人因故离岗时间过长后却无人接管工作。整个问题根源是系统设计失误，且系统监管不力、资源分配不当。在针对性的采取改进行动后，再将具体更正预防措施

(CAPA) 答复给 FDA，定能使其确信企业从系统层面上根除了缺陷的源头，防止类似问题的重现，进而取得了持续性的改进。

其次，注重证据的支撑。“FDA 认为理想的回复应该清楚的展示和证明正在采取的改变现状的行动，且具体的改进工作已经展开，以防

止将来（或在其他系统中）重现此类缺陷（Preparing for FDA Pre-approval Inspections.1998）。” FDA 希望看到确认所列出的缺陷已经根除的陈述，并且能有支持性的证明材料使得 FDA 官员能独立确认这些更正措施。因而在书面回复中，应注重证据的提供。例如，企业已完成了某项工艺验证，可以将完成这一验证的数据总结报告附上。回复报告还可根据具体情况，附上购买某种仪器或设备的收据或仪器设备的照片、实验室扩建的图纸、生产设备清洗的验证方案和检测残留物的分析方法等文件，这些照片、图纸和 SOP 等可使企业的回复更具备说服力(蒋琬, 屈毅.美国 FDA 的 cGMP 现场检查.)。一般而言，可以作为附件的合理的支持性证据文件包括：①修订后的文件，如 SOP 或生产记录；②接受检查以来已经完成的确认或验证研究；③设施改进后新安装的设备照片；④新购置或安装的设备发票或定单副本；⑤自接受检查以来所执行的检测结果的综述；⑥制定有完成时间表的更正计划。

第三，权衡整改时间表。对于较为严重的 cGMP 偏离缺陷，企业在回复中须有详细的改正步骤和采取实际措施的时间表。FDA 比较注重核实企业是否按承诺进行改进，没有按时完成的整改，反映出企业自身管理的缺陷或企业确实低估了此事的重要性，这无异于再次暴露了自己依旧处于违规的情形下。因而，企业在时间表的考量上应切合实际，既要显示自己的急切，又要考虑合理性，尽量减少风险。而一旦确立完成的期限，则应附上企业总裁的承诺书，向 FDA 表明该企

业的决心和重视，这样务实的回复方式对 FDA 官员们做出是否通过 cGMP 现场检查结论是有积极影响的。

4.积极主动的沟通

积极主动的同 FDA 检查官进行沟通（会晤），将在很大程度上体现企业对整改问题的态度。虽然 FDA 483 表是很严肃的检查结果宣示，但企业仍应主动和 FDA 沟通联系，讨论自己对 483 表的答复情况，并向检查官介绍自己的更正和预防行动计划。切勿将检查结果的严重性与 483 表中列出缺陷项目的多少相联系。一份只有 5 条观察结果的 483 表，情况并不一定比 10 条观察结果的报告要好。实际上，一些影响最为严重的操作常只占报告的一小部分，如一些高风险问题的记录，或企业依然存在的没有改正的违规操作。企业与 FDA 的沟通甚至是会面，FDA 都会记录在案，在这些沟通交流中留下的积极印象，有利于企业通过后续的 FDA 核查。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE