

FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預的紀錄缺失

Feb2024

檢查員：Justin A Boyd, Eileen A Liu, Anastasia M Shields，於 2024.01.22-02.02 FDA 審計印度藥企
類型：無菌產品

觀察項 3

批生產和檢驗紀錄，**未含**(與每批生產和檢驗相關的)完整紀錄

1. 生產員使用“xxx 線產品**接觸**部件確認檢查表”記錄 xxx 膠塞 xxx 鉢 (IVFSM-001/SOI 7) 和 xxx 鋁蓋 xxx 鉢 (IVCPM-001/S006)，用於 xxx 注射批 xxx 和 xxx 注射批 xxx (均為美國批次) 的用於 A 級 xxx 無菌灌裝前，**已移除、清除**和 XXX。**對(CCTV 紀錄的)審查，顯示**拆卸、膠塞鉢和鋁蓋鉢**沒有**從 xxx 拆除。生產員**確認沒有**在(這些)批間**拆卸**鉢、清洗或滅菌
2. 根據標準操作程序 EP3-PR-SOP-048-00。xxx 區 xxx 線 xxx 被**清除** xxx 灌裝活動。E-log 清潔紀錄**記錄**無菌灌裝批 xxx 和 xxx 的 xxx 清潔的具體時間。對 CCTV 紀錄的審查顯示，**沒有** 1 個 xxx 被清潔。生產員**確認沒有**清洗(與這些批相關的)任何 xxx A 級 xxx
3. E-log 清潔紀錄**記錄**清潔活動，包括：xxx 區 xxx 線 xxx 小瓶灌裝加塞機 (PN-IVFSM-001) 和小瓶封口機 (PN-IVCPM-001) 的拖地消毒、xxx 沖洗和衛生處理。**審查**(與無菌灌裝批次 xxx 和 xxx 相關的)CCTV 紀錄**顯示**，(這些)清潔活動(大多)**沒進行**。生產員**確認沒有**遵循(xxx 線清潔的)清潔 SOP，且(他們)在 e-log 中**記錄**每次清潔活動(所花的)時間
4. (對干預紀錄的)**審查顯示**，生產員**沒有記錄**(所有)干預(或準確記錄干預)。無菌灌裝室內的生產員**沒有記錄**。干預紀錄應由(位於生產室外的)生產操作員記錄，該操作員**持續觀看**(CCTV 攝像機的)現場活動。生產操作員表示，他們(可能)會**停止**觀看，以進行重量檢查(或上廁所)，當他們**不在**場時，**沒有**替代人員記錄。審查紀錄發現，以下批次**存在**(未記錄的)干預措施
5. 說明
 - 1.合理情況，可考量使用抄寫員**代表**另 1 名操作人員記錄活動，例如：(同時記錄的)行為**會損害**產品(或活動)，例如：**記錄**無菌操作人員的生產線干預
 2. 對(所謂的)人員**查看**監控記錄，這種設計，其實如非(這種)為了無菌保證，諸如(類似的)由某人在某房間監控 EMS，**其實大可不必**
 - 首先，設計上，需考量，投入多少人?多少雙眼?多少雙手?(連續生產時，總難免需記錄，1 個人記錄時，眼睛在哪?還能看著螢幕麼?為保證 360 無死角，攝像頭又那麼多，甚至需上洗手間)，才能**確保**數據(不間斷的)準確記錄

FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預的紀錄缺失

- 二是，需**確保**，要投入多少人**審核**這部分記錄(真的)被準確記錄。就我日常經驗，流程越複雜，涉及人員越多，這個流程越難保證堅固，記錄越容易出問題

- xxx 批次 xxx (美國市場)。有 24 項干預措施**沒有記錄**。包括 xxx 項(新的)干預措施，要求進行產品不合格調查。xxx 是**最大**允許干預次數 (C1I)，**清除**堵塞的 xxx 膠塞。干預紀錄**僅記錄** xxx 次事件，然干預事件發生約 13 次，**未記錄**。**超過(允許的)干預次數，需進行產品不合格調查**
說明：**清除**(堵塞的)膠塞，屬糾正性干預，(過多的)干預(可能)影響層流環境，接近限制，最好有一定評估
- xxx 注射用混懸液 xxx 小瓶批次 xxx (美國市場) 有 21 項干預措施**未記錄**。包括使用 L xxx PN-GPO05 清除堵塞樣品瓶的 6 個實例，**這是 1 種(新的)干預措施，需進行產品不合格調查**
- xxx 注射液 xxx mg/mL 批次 xxx 和批次 xxx (美國市場) 共 97 次干預**未記錄**在灌裝和 xxx 紀錄
- xxx 注射液美國藥典 xxx 毫克/瓶，批次 xxx 和 xxx (美國市場)。**共 167 次干預未記錄在灌裝和 xxx 紀錄**
- xxx 注射液批次 xxx (美國市場) 有 12 項干預**未記錄**
- xxx 注射液批次 xxx (美國市場) 有 7 次干預**未記錄**

觀察項 8

變更書面程序，**未由**(適當的)組織單位起草、審查和批准

- xxx 注射液 (xxx mg/ xxx mL) 的變更管制 APL-FU4-CC-21-0673 對灌裝和密封的小瓶中的顏色變化，進行目視檢查。xxx 殺菌。作為召回調查 (APLUnit 04/INV/651/20-00) 的一部分，對相同產品 (包括從透明到 xxx 的顏色變化 (表明 xxx 降解))，**審查**(對照樣品的)目視檢查結果。根據此次審查，在 xxx 前，**沒有**(在任何小瓶中)觀察到顏色變化。然根據此次審查，在批放行前，審查批顏色變化時，選擇 xxx 作為檢查時間點

以下是實施上述變更管制後，(收到的)有關顏色從透明**變為** xxx 的申訴示例

- APL/FU4/2022-USA-PCM-00141
b. APL/FU4/2022-USA-PCM-00152
c. APL/FU4/2022-USA-PCM-00158
- 2022/6/30 前，**審查**(無菌生產操作的)CCTV 紀錄是每批批記錄審查和**處置**決定的一部分。**變更管制 APL-FU4-CC-22-0128 取消**(對每批產品的)審查，且**沒有書面證明理由、評估歷史數據或(評估這種變化的)影響**

說明：這(可能)就是這家企業出現(26 頁 DI 觀察項)的 1 個很大原因。完全**放棄** 1 個有效的預防措施。**沒有人**查看 CCTV，(可能)這家企業原本考量無菌保證，(儘量)**減少**人員進出無菌區域時，所有監督使用**查看** CCTV 的方式 (基於上面干預操作是經由 CCTV 記錄，猜測 QA 估計也很少能去無菌現場)，然一旦**取消**，且**無理由取消**此步驟後，就很危險。是個**沒有觸發**(任

FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預的紀錄缺失(何)品質事件的，**移除**流程。其實關聯是巨大的。對(任何的)流程的變更，我們應**整體**來看，**慎重**評估，不是說(某個)領導要改，我們就改，完全**沒有**意義。要知道 1 個能運行起來的流程，每 1 個步驟的存在，都有意義

3. 變更管制 CCP-EP-COA-23-0023 於 2023/5/4 經由變更程序 COA-SOP-GEN-026 進一步實施 CCTV 記錄流程的變更。**減少保存(生產活動視頻記錄的)時間**，允許從 xxx 到 xxx 的審查。**理由如下:“為了更好的合規”，然無法提供解釋說明此變化，如何導致(更好的)合規**
說明

- 一是攝頭：若是要**滿足**(無菌生產的)高清無死角，1 小時的數據量接近 1G，至少 10 幾個探頭才能**確保**從 A 和 B 級區外面監控無死角，(產生的)數據是海量的。老實說，這家企業這個變更，情有可原，然確實也不好做，故不是不能發起
- 二是**評估不足**：原則上**減少**保存頻次並不能保證更好的合規。表明原意，評估好措施，並不丟人。如**提升**檢查頻次和範圍，其實都是可取的

主題 1：關於 CCTV 基於最新版 EU GMP annex1

Eu 無菌 Annex 要求從 A 和 B 級區外面，監控無死角 (如下)

4.17 (設施的)設計應允許從 A 級和 B 級區域外，**觀察**生產活動(例如：**經由**提供窗戶(或遠端攝像機)，**提供**該區和過程的完整視圖，以便**無需**進入即可觀察和監督)。在設計新設施(或翻新現有設施)時，應考量此要求

基於就算全透明落地窗仍**可能有**監督死角，或(盡量)**避免**人為干擾，故經由攝像頭監督會好些，圖 1 是良好的監督示例 (見 ISPE Remote Observation Technologies in the Pharmaceutical Manufacturing Space)

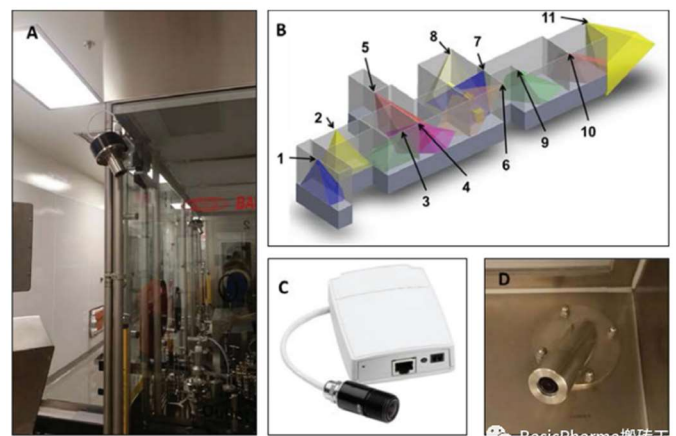
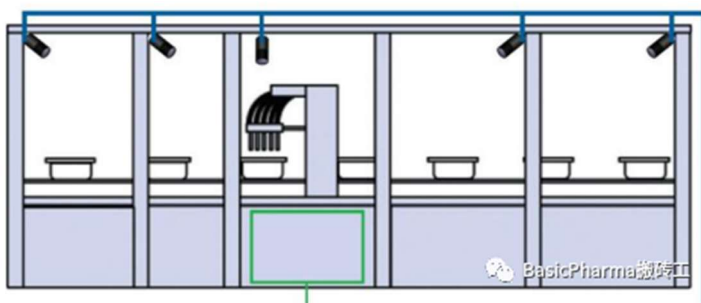


圖 1. 遠端視覺化攝像頭系統網絡連接在業務網絡上實現，與駐留在製造網絡上的自動化完全隔，及部分設計 (環境、氣流等)

主題 2：CCTV 是否需確效?

FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預的紀錄缺失
至於 CCTV 是否需確效，也是比較值得玩味和探討的話題，大分子/疫苗企業 CCTV 的 GMP 管控 Part1，
這裡引用 PDA 和 ISPE 2 份文件

2.1. PDA 《PDA 文檔和數據管理良好實踐》

Q8：CCTV 的保存

背景

公司不太清楚 CCTV 錄影的保存要求

問：公司需保存 CCTV 錄影多久？

釐清：非 GMP 用途的 CCTV 錄影，如：安保錄影，應依據(適用的)公司程序和保存政策進行處理。
一般而言，並無使用 CCTV 的 GMP 要求。若 CCTV 錄影用於 GMP 用途，如：用作批放行，則該錄影
應作為 GMP 檔保存，因它是支持批處置的原數據的一部分。記錄無菌工藝模擬(APS/ media fill)並非
GMP 要求，保存此類錄影亦非 GMP 要求，然當錄影用作 GMP 操作(活動)的基礎檔紀錄，且沒有
(其它)方法記錄(如：製程模擬批的批紀錄或檢驗紀錄上未記錄的重大活動)時，除外。注意：無
論如何，cGMP 要求對 smoke study 確效錄影。該錄影是(支持受控環境驗證的)原始數據，且該錄影
作為 GMP 紀錄保存。定義內部程序時，也需考量內部數據(隱私方面)的要求

2.2. ISPE 在製藥領域的遠端觀察技術

Remote Observation Technologies in the Pharmaceutical Manufacturing Space
A Concept Paper

Page 5

4 Compliant Data Handling and Storage

In addition to live streaming to relevant employees across a company's global network, embedded cameras present another opportunity with respect to data storage considerations. Long-term data storage is for the most part not pragmatic when costs are considered; however short-term data storage, perhaps over a matter of days, is eminently feasible. In a manner very similar to contemporary dashboard camera solutions for road vehicles, video could be stored for a short time in an effort to capture adverse events, particularly equipment malfunctions. This could assist enormously in subsequent root-cause investigations, especially if the video coverage of a given line is suitably comprehensive.

FDA 21 CFR Part 11 [1] compliant video storage solutions are technically feasible; however, if the video is intended only for system troubleshooting and is not used for drug product lot release, we believe such a solution can be implemented without being considered an integral part of the validated production platform.

符合 FDA 21 CFR Part 11 [1] 標準的視頻存儲解決方案，在技術上是可行的；然，若視頻僅用於系統故障排除而非用於藥品批放行，相信可實施(這樣的)解決方案，而無需將其視為(經確效的)生產平臺的組成部分

2.3 綜上

PDA 觀點：FDA 可選擇(這些)紀錄做為 GMP 觀察項的支持性證據，然不意味(這些)紀錄是 GMP 紀錄。PDA 觀點，若將 GMP 紀錄的範圍(無限制的)擴大，會給品質部門帶來(很大的)審核 GMP 紀錄的負擔，且如何管控(這些)紀錄，也是個難以解決的問題。通常情況，PDA 認為(這類)安保監控視頻不

FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預的紀錄缺失是 GMP 的要求，除非視頻是(直接的)證據，證明(一些)GMP 的操作，而(這些)操作的過程只能由視頻記錄，例如：PDA 講到 1 個例外，HVAC 系統的 smoke study，若需視頻證明氣體流型時，需將視頻保留。然?企業應建立好相關體系，使用 CCTV 工具，不 over quality，合理使用 (確保自己有資源的情況，無需額外資源)，保證產品品質和提升整體品質體系上。ISPE 差不多是這個意思，只有在定義作為(用於批放行的)紀錄時，才會定義為需確效

3. 結語

FDA 與新版 EU GMP annex 1 的要求，要求(預計)應趨於整合，畢竟美國是 PIC/S Annex1 (也是 EU GMP annex 1) 的參與方 (見下方，摘自 ISPE 製藥工程 09/10 月刊，2023 ISPE Aseptic Conference Regulatory Panel 2023 ISPE 無菌會議監管小組)

FDA 如何使用(最終版的)Annex 1? Annex 1 與 FDA 自 2004 起，對無菌加工的指導保持一致。FDA 經由 PIC/S 參與 Annex 1 (最終版)的開發。FDA 指南中有不同的主題和細節，(這些)主題和細節是對 Annex 1 的補充，然是相容的。FDA 指南持續很長時間的寫成，沒有過度規定。描述促進行業(自願遵守的)原則。(儘管)當地政策總體上與 PIC/S 指南保持一致，然在歐盟、澳大利亞和其他 PIC/S 成員關於(各種主題的)當地指南中，(有些)方面是附加的

Source: [FDA Form 483: CCTV 數據審核的觀察項，無菌部件清潔未執行卻有電子紀錄，第 2 人對干預記錄缺失 \(qq.com\)](http://www.fda.gov/oc/ohrt/cctv)