

## FDA Form 483: 無菌生產中人員操作及更衣不規範-A/B 級環境中，皮膚暴露，梳頭髮

Nov2023

2023.10.12-20 FDA 檢察官 Justin boyd 審計印度藥企 10 天，分享結果

- 據發現項，操作員赤腳在充填區工作，在 B 級區梳頭，沒穿好防護服或手套，皮膚不止 1 次暴露 A/B 級環境中。經確認，這是他們的標準做法? 問題顯然是系統性
- (主要)污染源來自人 (操作員)，約占 75%。為了管理，須實施 2 要點
  - 正確的著衣程序和培訓，並演示操作員在潔淨室中(可能)犯的主要錯誤
  - (進入 A/B 級區的)人員，每年(至少)2 次的確認(合格人員)資格和/或取消(不合格人員)資格
- 多數觀察結果都與執行(干預的)操作員有關，故(糟糕的)著衣程序，或不該執行的錯誤
- 對無菌保障，除製程和清潔保證外，對於行為的觀察和管控尤為重要。常使用 CCTV，由生產主管和 QA 監督行為，然很難保證他們看了。有新技術使用，(可能)是 google 眼鏡

### OBSERVATION 1

未建立、編寫和遵循(旨在防止聲稱無菌的藥品)微生物污染程序

具體而言，在 xxx 瓶蓋和瓶子生產線(yyy 和 xxx 用於無菌充填(美國上市)藥品)的 A 級區的設置、無菌充填、設備和部件的轉移及生產線拆卸/清潔過程，觀察到以下不適當的無菌加工技術

1. 2023/10/12 和 17，在 xxx 的 A 級區工作的操作員，在生產線設置、無菌充填和設備轉移和清洗時，沒有佩戴護目鏡，導致皮膚暴露 A 級區
2. 2023/10/12 在 A 級區工作的操作員，在 xxx 的充填過程，在 xxx 的整個無菌充填，觀察到他們的鼻子上有暴露的皮膚。批次# xxx 這些操作員重複執行 xxx 干預，含俯身在充填線上和打開無菌瓶
3. 在 xxx 無菌充填期間，在 xxx 充填線上。批次# xxx 觀察到 1 名操作員站在(延伸的 A 級 LAF 的)充填線外，從(打開的)未滅菌袋中舀出(scooping)無菌空瓶，其為延伸到充填線外的導口(shoot)中，該動作發生在 2023/10/19。觀察到該操作員俯身在一袋無菌瓶上，將他戴著手套的手伸入裝有無菌瓶的袋中。取出幾勺瓶子，24 分鐘內放入 xxx 中，96 次
4. 2023/10/19，xxx 無菌充填時，觀察到 1 名操作員在(b)(4)中使用未滅菌的 xxx 和 xxx 連續干預 10 分鐘和 15 分鐘(批次 xxx)。另，觀察到將 1 袋(部分充填的)額外蓋子放在充填物和蓋子 xxx 上，袋子在 xxx 間向上延伸，阻礙/干擾空氣首次通過(first pass air)周圍區域
5. 2023/10/12 在 xxx 充填線 xxx 上，在 xxx 批次 xxx 的無菌充填，觀察到 1 名操作員手拿無菌 xxx 在 A 級充填線 xxx 上方和周圍移動，用於給(無菌充填的)XXX 藥品瓶蓋。觀察到操作員(著工作服的)前臂和肘部擦過 xxx 和無菌 xxx 的內側，還觀察到該操作員用其(未消毒的)工作服碰撞(b) (4) 的內側
6. 1 名操作員正在 xxx 充填線上工作。2023/10/12，觀察到 xxx 批次 xxx 俯身在充填線上開口的無

- 菌瓶子上，並伸到 xxx b) (4) 上方，頭部和軀幹在 A 級充填區內，使用藍布擦拭裝有充填物的 xxx 和 xxx 的整個區域。觀察到藍布刷放在充填物和 xxx 上
7. 觀察到操作員拿著無菌成分袋，這些無菌成分袋靠在 xxx 外的 B 級區的牆堆放，在沒有消毒下，移入 A 級區，然後打開，將內容物倒入其中一個 xxx 中，(包裝它們的)塑膠袋的外部接觸到 xxx 的內部，無菌成分倒入該 xxx 中(10/12 的觀察)
  8. 在 xxx 的無菌充填，觀察到操作員停止充填機並擦拭 xxx 上的瓶子輸送機和 A 級充填線的周圍區域。批次 xxx，雙手伸向(開口的)無菌未充填瓶子。然後在充填和軋蓋時，允許瓶子留在生產線上
  9. 在 xxx 批次 xxx 和 xxx 批次#(b) (4) 的無菌充填，觀察到 1 名操作員使用未滅菌的 xxx，站在充填線 xxx 上開口的、預充填的、掉落的瓶子。瓶子允許留在生產線上充填，儘管瓶子在頂部與傳送帶接觸的地方掉落
  10. 在組裝 xxx 無菌充填線，觀察到 1 名操作員用他(戴著手套的)手操縱懸掛在 xxx 瓶內的 xxx，並與(充填無菌 xxx 的)無菌瓶，直接接觸
  11. 觀察到 1 名操作員正在接近 xxx 充填線和 xxx 充填線附近的區域，將 1 個環境監測台(EM stand)置於該線上。觀察到(整個)頭部、軀幹和右臂處於 A 級充填區
  12. 據觀察，(包圍 xxx 的)延伸 A 級區的 xxx，在 xxx 與 HEPA 過濾系統連接處的頂部，有棕色殘渣。據觀察，(延伸的)LAF A 級區 xxx 周圍的 xxx，與其所在的 xxx 斷開(不連續)，形成間隙，允許空氣從 B 級區自由通過，到達(延伸的)LAF 的 A 級區。在 xxx 干預期間的觀察
  13. 觀察到操作員在 xxx 無菌充填，將手伸到裝有未滅菌 xxx 的開口瓶子上方，對入瓶 xxx 干預(撿起落瓶)，推動(堵塞的)瓶子，或更換環測落菌盤。在放置無菌(b)(4)後，在最後 1 個蓋子被蓋上前，觀察到在瓶子上進行(類似的)干預
  14. 2023/10/16，1 名操作員在 B 級區工作，周圍是無菌充填線 xxx。發現(他們的)B 級工作服下沒有戴鼻罩(nose mask)。根據 2022/9/21 的 KHIL/RB/PD/048 程序，標題為“xxx 充填區的進出程序”，操作員在進入 xxx e 級 B 區前應戴鼻罩
  15. 根據 2023/8/13 KHIL/RB/PD/049 《XXX 製造區的進出程序》，要求人員進 C 級區前，脫下公司制服，穿上帽子、襯衫、褲子、短靴、手套和鞋子。對 2023/10/3~4 的 CCTV 的審查顯示，操作員在 C 級 xxx 區工作，(在那裡)材料傳到 B 級充填區。操作員沒有穿(規定的)工作服、戴手套，當他們將材料轉移到 B 級區以充填 xxx 線時，他們赤腳工作。生產副經理確認這是(他們的)標準做法
  16. 另，房間 A 級 LAF 罩，用於清洗小型充填機零件。觀察到 1 名操作員站在罩子裡，另 1 名操作員在罩子裡脫下帽子梳理頭髮
  17. 2023/10/13 到達 xxx 的 C 級區入口時，濕託盤中有手套。操作員報告說：手套已洗