
GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s

2020년/2021년

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

주: 미국 FDA 웹사이트에 공개된 483 문서 일부입니다.

목차

1. Biocon Sdn Bhd: 2020/2/21	4
2. Dr. Reddy's Laboratories, Ltd. - CTO 5: 2020/3/5	8
3. Immunomedics, Inc.: 2020/3/10	11
4. Emergent Manufacturing Operations Baltimore LLC: 2020/4/20	28
5. Fresenius Kabi USA LLC: 2020/5/18	37
6. ImClone Systems, L.L.C.: 2020/8/21	43
7. STAQ Pharma, Inc.: 2020/9/3	50
8. Stokes Healthcare Inc. dba Epicur Pharma: 2020/10/9	56
9. Juno Therapeutics, Inc.: 2020/10/16	59
10. Lonza Houston, Inc.: 2020/12/10	66
11. BSO LLC: 2021/3/11	71
12. Eli Lilly and Company: 2021/3/16	76
13. Emergent Manufacturing Operations Baltimore, LLC: 2021/4/20	97
14. Fujifilm Diosynth Biotechnologies USA, Inc.: 2021/4/21	120
15. Pine Pharmaceuticals, LLC: 2021/5/14	135
16. Atlas Pharmaceuticals, LLC: 2021/6/11	144
17. Accurate Rx Pharmacy Consulting, LLC dba Diplomat Specialty Infusion Group: 2021/7/15	149
18. Tailstorm Health Inc: 2021/7/21	151
19. Optum Compounding Services, LLC: 2021/8/13	159
20. OurPharm LLC: 2021/9/30	165

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

21. InfuScience, Inc. dba Bioscrip Infusion Services: 2021/10/8	167
22. Bhaumik Diversified LLC dba Texas Star Pharmacy: 2021/11/3	171
23. Edge Pharma, LLC: 2021/12/1	180

1. Biocon Sdn Bhd

[배경 정보]

발행일자	2020년 2월 21일
대상업체	Biocon Sdn Bhd, 말레이시아
실사기간	2020년 2월 10일 ~ 2월 21일
제품	완제의약품

[GMP 실사 결과]

OBSERVATION 1

There is a failure to thoroughly review any unexplained discrepancy whether or not the batch has been already distributed.

배치가 이미 출하되었는지 여부와 상관없이, 설명되지 않은 차이를 철저하게 검토하지 않았다.

Specifically, batch records reviewed and approved by quality department included Environmental Monitoring (EM) Interventions into the grade A unit which recorded unexplained durations for those interventions. Unexplained discrepancies in the batch records were not investigated to determine whether (QCM) employees followed written procedures during interventions into the Grade A space during filling. For Example:

예를 들어 품질 부서가 검토하고 승인한 배치 기록서에 A 등급 장치의 EM 개입 기록이 있는데, 이 개입 행위 기간에 대한 설명이 없었다. 다음의 예와 같이, 배치 기록서의 설명되지 않은 차이를 조사하여 (QCM) 작업자가 충전 시에 A 등급 공간의 개입 행위를 절차 문서에 따라 실시했는지 평가하지 않았다.

- [] filling batch record [] shows on 10 January 2020 from [] Environmental Monitoring was performed in [] Grade A interventions to collect/dispense 7 EM plates and subsequent personnel monitoring was recorded as completed at [] after initiation of the intervention.

[] 충전 배치 기록서 []에 따르면, 2020년 1월 10일에 [] 환경 모니터링을 위해 [] A 등급 개입 행위를 실시하여, 7개

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

Dexmedetomidine HCl 로트 7067815, 7069770, 7069771, 6121853, 6122207에서 lidocaine이 오염 물질로 발견되었다. OOT 조사에서 미지 불순물 HPLC 피크가 lidocaine으로 확인되었다. 미지 불순물이 이 시설에서 생산된 Dexmedetomidine [] 로트 가운데 5개에서 발견되었다. 해당 Dexmedetomidine HCl 로트 마다, 탱크에서 처리된 이전 제조 제품은 lidocaine이었다. 관련된 Dexmedetomidine HCl Injection 로트 전체가 출하되었다.

OBSERVATION 3

Procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile are not established, written and followed.

무균 의약품의 미생물 오염을 방지하기 위한 절차를 확립/문서화/준수하지 않았다.

Specifically,

예를 들어

- A. Personnel Monitoring was not conducted after the aseptic connection for [] was made. On 5/1/2020 while observing set-up operations for Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection, USP, 40 mg/vial, 3 mL Lot# 7072219/6124199, I observed that a technician had performed the aseptic connection for the [] assembly. Upon completing this connection, the employee sanitized their gloves and continued with additional operations. This individual did not receive personnel monitoring for glove contact plates in filling room [] nor they leave the room to perform glove print personnel monitoring.

[] 무균 연결 이후에 작업자 모니터링을 하지 않았다. 2020년 5월 1일에 Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection, USP, 40 mg/vial, 3 mL Lot# 7072219/6124199 생산을 위한 셋업 작업을 관찰했는데, 한 작업자가 [] 어셈블리를 위한 무균 연결을 실시했다. 이 연결 작업을 마치고, 장갑을 소독한 다음에 다른 작업을 계속했다. 충전실 []에서 작업자 모니터링(장갑 컨택 플레이트)을 하지 않았고, 장갑 프린트 작업자 모니터링을 위해 작업실에서 나오지도 않았다.

- B. On 5/1/2020 while observing set-up operations for Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection, USP, 40 mg/vial, 3 mL Lot# 7072219/6124199, I observed that a technician was wiping down [] hose using inappropriate aseptic technique.

- iii. Black residue from a [] was observed on the floor
[]에서 유래한 검정색 잔류물이 바닥에서 발견되었다.
- iv. Blue peeling paint was observed along the door jam into room [].
작업실 []의 문설주를 따라 파란색 페인트 벗겨진 것이 발견되었다.

Observation 3

The building used for the manufacture of the client [] viral vaccine drug substance and client [] viral vaccine drug substance is not of suitable size, design, and location to facilitate cleaning, maintenance and proper operations.

고객업체 [] 바이러스 백신 원료의약품과 고객업체 [] 바이러스 백신 원료의약품이 제조되는 건물은 세척, 유지관리, 적절한 운전을 하기에 크기, 디자인, 위치가 적합하지 않았다.

Specifically,

예를 들어,

- a. The number and size of decontamination [] used to decontaminate waste generated during the manufacture of client [] viral vaccine drug substance or client [] viral vaccine drug substance are inadequate to ensure that such waste is decontaminated in a timely manner. In addition, an assessment of the building's capacity to decontaminate waste was not performed as part of the incoming process gap assessment prior to introduction of the manufacturing of client [] viral vaccine drug substance into the facility.

고객업체 [] 바이러스 백신 원료의약품 또는 고객업체 [] 바이러스 백신 원료의약품의 제조 시에 발생하는 폐기물의 오염 제거에 사용되는 오염 제거 []의 수와 크기가, 폐기물의 오염 제거를 적시에 실시하기에 적절하지 않았다. 또한 고객업체 [] 바이러스 백신 원료의약품 제조를 도입하기에 앞서, 신규 공정 격차 평가의 일환으로 폐기물 오염 제거 능력을 평가하지 않았다.

The inadequacy of waste handling is underscored by planned deviation 3100012410

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

[](제조 번호 []) 생산에 []를 사용했고, 2021년 5월 3일에 [](제조 번호 []) 생산에 []를 사용했다. []에 대하여 "[] 주사기 제품" 및 "[] 주사기 제품" 충전 공정과 []에 대하여 "[] 주사기 제품" 충전 공정으로 동적 스모크 시험을 실시했다.

(D) During the review of dynamic studies and observation of operators' aseptic technique practices, we observed the following:

동적 시험 결과를 검토하고 작업자의 무균 기법을 관찰했으며, 이때 다음과 같은 문제가 발견되었다.

- i. During our review of the dynamic smoke study video for [] performed in 2020, which simulated the [] Pump filling for IV bag [] turbulent airflow was observed in between the large volume parenteral IV bags at approximately 6:47 min and 7:48 min of the video (File name: PEC-V IV Bags.wmv). [] IV 백의 [] 펌프 충전을 시뮬레이션하여 2020년에 실시한 []의 동적 스모크 시험 동영상을 검토했는데, 약 6:47분과 7:48분 시점에 LVP IV 백 사이에서 와류가 관찰되었다(파일명: PEC-V IV Bags.wmv).
- ii. During our review of the production video for [] (Lot# []); Exp. 08/01/2021), operator was observed at around 8:30 a.m to 8:33 a.m. temporarily stacking IV bags at the edge of the ISO 5 hood in close proximity to the IV port of another IV bag, where solution was being withdrawn with the aid of the [] pump.
[](제조 번호 []; 유효일자 2021년 8월 1일)의 생산 동영상을 검토했는데, 오전 8:30부터 8:33분 사이에 ISO 5 후드의 가장자리에 IV 백을 일시적으로 쌓는 것이 관찰되었고, 다른 IV 백의 IV 포트([] 펌프를 이용해 용액을 뽑아내는 곳)와 아주 가까웠다.
- iii. During the aseptic filling of [] (Lot # []) on 5/4/2021, the operators were observed with their arms reaching over open eye drop bottles and bottle tips during the filling process. Part of the filling process also involves the operating grabbing the bottle cap with their gloved hands and [] into the cap. The operator was also observed holding the tray containing the bottle tips

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

stainless steel spatulas with or without wooden handles) in a plastic storage bin dedicated for clean utensils used in the production of non sterile drug products during the walk through of your firm's non-sterile compounding laboratory.

2021년 10월 21일에 비무균 조제 시설을 살펴봤는데, 비무균 의약품 생산에 사용하는 깨끗한 도구의 보관을 위한 플라스틱 통에서, 깨끗하지 않거나 색이 변했거나 녹슨 도구(고무 스파툴라, 스테인리스스틸 스파툴라(목재 손잡이가 있거나 없는 것))가 여러 개 발견되었다.

OBSERVATION #12

Non-microbial contamination was observed in your production area.

생산 지역에서 비-미생물 오염이 발견되었다.

Specifically,

예를 들어,

On 10/19/2021, the floor and door of your ISO 7 preparation room used to prepare solutions used in the aseptic processing were visibly dirty with brown residue despite [] cleaning as stated by your Pharmacist.

2021년 10월 19일에 무균 공정에 사용되는 용액을 조제하는 ISO 7 조제실을 살펴봤는데, 바닥과 문이 깨끗하지 않고 갈색 잔류물이 있었다. 하지만 [] 세척 상태라고 답변했다.

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2020/2021

- B. The firm's HVAC system that supplies air to the firm's hazardous drug production suite [] is inadequate. The HVAC system is unable to maintain room humidity within required specifications [] %RH). In August 2021 alone, there were six humidity excursions in room [] and ten humidity excursions in room []. The firm has attributed the HVAC system failures to the HVAC system not being able to maintain humidity specifications due to ambient facility and outdoor weather conditions. The firm's current [] cleanroom suite pressure differential cascade design is such that room [] is under positive pressure and rooms [] and [] are under negative pressure environments and thus any adverse environmental/facility trends in room [] can impact upon room [] and cleanroom []. The firm has attempted to install [] dehumidifying units in the unclassified spaces of the facility in an attempt to resolve the issue. The firm has known about the HVAC/humidity issue since 2018 when the qualification report for suite [] noted the HVAC deficiencies. The firm has also implicated the numerous humidity excursions in suite [] to the 2021 adverse mold trends seen in the suite.

위험한 의약품을 생산하는 구역 []에 공기를 공급하는 HVAC 시스템이 적절하지 않았다. HVAC 시스템이 작업실 습도를 지정 기준([] %RH) 이내로 유지하지 못했다. 2021년 8월에만 작업실 []에서 6건의 습도 일탈이 발생했고, 작업실 []에서 10건의 습도 일탈이 발생했다. 시설 외부 상황과 기후 때문에 HVAC 시스템이 습도를 기준 이내로 유지하지 못해 이와 같은 일탈이 발생했다고 평가했다. 현재 [] 청정 작업실 구역 차압 캐스케이드 디자인에 따르면, 작업실 []가 양압이고 작업실 []와 []가 음압으로 관리되므로, 작업실 []의 환경/시설 이상 경향은 작업실 []와 청정 작업실 []에 영향을 줄 수 있다. 이 문제를 해결하기 위해 청정도 미분류 공간에 [] 제습 장치 설치를 추진했다. 작업 구역 []의 적격성평가 보고서에 HVAC 시스템 문제가 기술되어 있으며, 이 보고서가 작성된 2018년부터 HVAC/습도 문제를 알고 있었다. 또한 작업 구역 []의 많은 습도 일탈이 이곳에서 2021년에 확인된 이상 곰팡이 경향과 관련이 있다고 보았다.

- C. The firm's facility is inadequate to prevent the influx of lesser quality air into a higher quality air area in cleanroom suite []. For example:
청정 작업실 구역 []의 상위 공기 품질 등급 지역에 하위 품질 등급의