

---

# **GMP Case Study:**

## **Lessons from US FDA 483s**

---

**2022년 상반기**

주: 미국 FDA CDER은 웹사이트에서 483 문서 가운데 일부를 공개하고 있습니다("Frequently requested or proactively posted compliance records"). 이 웹페이지에 공개된 2022년 상반기 483 문서 번역문입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 미국 FDA가 문서 공개에 앞서 기밀 등의 이유로 지운 것입니다.

### 목차

1. Bioiberica, S.A.U: 2022/2/4 .....	3
2. Rentschler Biopharma SE: 2022/2/15 .....	10
3. Cadila Healthcare Limited: 2022/3/10 .....	19
4. Alvotech Hf: 2022/3/22 .....	24
5. Novel Laboratories, Inc. d.b.a Lupin Somerset: 2022/3/30 .....	42
6. Sun Pharmaceutical Industries Ltd. - Halon: 2022/5/9 .....	66
7. Aurobindo Pharma Limited: 2022/5/10 .....	93

정량 시험 데이터(HPLC 전자 데이터)를 검토했는데, 원료의약품 시험에서 바람직하지 않은 결과가 나오면, 원하는 결과가 나올 때까지 검체를 재시험한 것으로 확인되었다. 원래 시험 결과를 보고하지 않았고, OOS 절차에 따라 시험 조사를 실시하지 않았다. 예를 들어 배치 [ ]의 불만 조사 문서 REC8783을 검토했는데, 불만과 관련하여 [ ] USP의 [ ]를 분석했다. 이 배치의 2개 주성분 [ ]와 [ ]를 시험했으며, [ ] 유지 시간에서 미지 피크가 발견되었다. 하지만 조사를 하지 않았다. 대신 새로운 검액을 조제하고 재시험했으며, 규격 기준에 부합하는 결과를 기록했다.

- B. Your assay test method calls for preparing an internal standard from a characterized batch which is used to determine system suitability. During my review of electronic data for [ ] USP drug substance I observed multiple occasions where the sample solution was tested more than once due to not meeting internal standard system suitability specifications. In response, your firm discarded all sample solution preparations and internal standard preparations and prepared a new sample solution along with a new internal standard solution for testing. Per your firm, a new sample solution is prepared since a new internal standard is also prepared, for both preparations to have [ ] concurrently for testing. However, during my review of your contract laboratory assay method validation, it was determined that the sample solution for [ ] USP drug substance is stable from [ ]. There is no scientific justification or study to support your firm's current practice of preparing new sample solutions for re-testing.

정량 시험 방법에 의하면, 특성 평가를 완료한 배치로 내부 표준품을 조제하여 시스템 적합성을 확인한다. [ ] USP 원료의약품의 전자 데이터를 검토했는데, 내부 표준품 시스템 적합성 시험 결과가 기준이 부적합하여 검액을 1회 이상 시험한 사례가 많이 발견되었다. 이러한 상황이 발생하면 모든 검액과 내부 표준액을 폐기하고, 검액과 내부 표준액을 새로 조제해 시험했다. 내부 표준액도 새로 조제하므로 검액도 새로 조제하며, 2개 용액을 [ ] 동시에 시험한다고 답변했다. 하지만 계약 시험 시설의 정량 시험법 밸리데이션 문서를 보면, [ ] USP 원료의약품의 검액은 [ ] 안정적이다. 검액을 새로 조제하고 재시험하는 현재의 방법을 뒷받침하는 과학적 근거나 실험 자료가 없다.

- C. The assay test method used to identify two active ingredients in your [ ] USP drug substance has not been adequately verified by your QC laboratory. Your firm

- B. 100% check-weigher machine ID No. 2017 used for capsule products such as [ ] Capsules, USP [ ] and [ ] Capsules [ ] and [ ] was not adequately qualified and/or calibrated for its intended use. Individual capsules of the batches noted above undergo a target weight verification between [ ], using machine speed between [ ] capsules/hour. [ ] point weight verification at [ ] mg was performed during the initial qualification and subsequent calibrations. Machine speed was not verified during qualification and is not a part of the calibration schedule. The firm has received about eight complaints for empty or less powder in capsules for [ ] products and has since submitted two field alerts for empty capsules.

[ ] 캡슐 USP [ ]와 [ ] 캡슐 [ ] [ ] 등 캡슐 제품 제조에 사용되는 100% 선별 장치(ID # 2017)의 적격성평가와 교정을 적절하게 실시하여 예정 용도에 적합함을 확인하지 않았다. 상기 캡슐 제품 배치 제조 시에 목표 중량 범위([ ]) 이내인지 확인하는데, 기계 운전 속도는 [ ] 캡슐/hr이다. 최초 적격성평가와 이후 교정 시에 [ ] mg에서 [ ] 포인트 중량 확인을 실시했다. 적격성평가 시에 기계 속도를 확인하지 않았고, 교정 대상에도 포함되지 않았다. [ ] 제품과 관련해 캡슐에 내용물이 없거나 양이 적다는 불만을 8건 접수했고, 빈 캡슐과 관련해 2건의 FAR을 제출했다.

- C. The [ ] System use to generate and circulate production and cleaning [ ] used in building [ ] liquid and solid dosage drug products has the following deficiencies:

건물 [ ]에서 액제와 고형제 의약품 제조와 [ ] 세척에 사용되는 [ ]를 생산하고 공급하는 [ ] 시스템에 다음과 같은 문제가 있다.

1. The first phase of the performance qualification (PQ) of the [ ] system was not performed as specified in the approved protocol. The protocol requires a [ ] monitoring (sampling and testing) of [ ] sites and point-of-use, except for the points before the [ ] and the laboratory area. A total of [ ] sites were identified, but only [ ] sites were sampled and tested. No adequate justification was provided for not performing the other sites.  
[ ] 시스템의 PQ 1단계를 승인 받은 프로토콜에 따라 실시하지

이상 지체되었다.

## OBSERVATION 7

Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate sampling plans designed to assure that drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity.

의약품이 적절한 확인, 함량, 품질, 순도 표준에 부합함을 확인하기 위한, 과학적으로 타당하고 적절한 검체 채취 계획을 포함한 시험 관리 절차를 확립하지 않았다.

Specifically, your Quality Unit failed to implement adequate controls to prevent cross-contamination of microbiological samples prior to or during testing. Some examples include: 예를 들어 아래의 예와 같이, 품질 조직은 시험 이전 또는 시험 도중에 미생물 검체의 교차 오염 방지를 위한 관리 대책을 적절하게 구축하지 않았다.

A. Failed sterility results (investigation PR791952) observed on 1/19/21 for [ ], 22-month CRT stability batch [ ] (non-U.S. product) were invalidated due to inadequate cleaning and sanitization of laboratory surfaces and sample handling deviations by laboratory personnel.

[ ] 22개월 CRT 안정성 배치 [ ](미국 수출용 제품 아님)의 무균 시험 결과가 부적합이었는데(2021년 1월 19일, 조사 PR791952), 시험 작업 표면의 부적절한 세척과 위생 처리, 그리고 시험자의 검체 취급 일탈 행위가 원인이라고 판단하고 부적합 무균 시험 결과를 무효 처리했다.

B. Environmental monitoring (EM) excursion investigation (PR#1001344) was opened on 9/25/21 to investigate settle plate counts that exceeded the action limit in three (3) separate locations within the Grade A [ ] vial filling line [ ] (Block [ ]) during filling operations of [ ] Injection, [ ] mg/mL, [ ] mL vials, batch [ ]. Each sample site had a count of 1 CFU/mL of *Chaetoniium globosum* (fungus). The environmental excursions were attributed to "un-noticed moisture at edges of exposed media plates and lapse in aseptic practices (i.e., touching of the media plate after contacting with less sanitized surface at the time of operation of the [ ] system) during handling of the media plate by the EM operator at the time of exposure or collection of media plate." This batch was released

The investigation does not justify the conclusion that this raw material found to cause faster drug release and variability in dissolution would not have impacted the released batches.

관련 [ ] 벤더 배치 [ ]를 사용해 [ ] 정제 [ ] mg 배치 [ ]를 제조했다. 3개 OOS 배치 이외에도, 승인되지 않은 배치가 [ ]였고 모두 부적합으로 처리되었다. [ ] 배치 [ ]는 이미 출하되었다. L3 단계에서 적합 결과를 보인 [ ] 배치, L2 단계 적합 배치 [ ], L1 단계 적합 배치 [ ]를 포함해, 최종 제품 용출 시험 결과가 적합이므로 출하된 배치에 미치는 영향은 없다고 결론을 내렸다. 하지만 빠른 약물 방출과 용출 편차를 유발한 것으로 확인된 이 원료가 출하된 배치에 영향을 주지 않는다는 결론의 타당성을 제시하지 못했다.

- Investigation APL Unit 07/INV/013/20 was opened August 3, 2020, when batch [ ] of [ ] and [ ] Capsules USP [ ] mg/[ ] mg failed for unspecified organic impurities and was rejected. The investigation identified the root cause as cross contamination from the previous product, [ ] Capsules, due to inadequate cleaning of the holes in the [ ] used during encapsulation. The investigation did not verify the hypothesis by determining if the previous product would cause a chromatography peak consistent with the OOS result.

[ ]와 [ ] 캡슐 [ ] mg/[ ] mg 배치 [ ]의 미지정 유기 불순물 시험 결과가 기준에 부합하지 않아 부적합으로 처리되었고, 2020년 8월 3일에 조사(APL Unit 07/INV/013/20)를 시작했다. 캡슐화 공정에 사용된 [ ]에 있는 구멍을 적절하게 세척하지 않아, 이전 제품인 [ ] 캡슐의 성분이 교차 오염된 것이 근본 원인이라고 조사되었다. 하지만 이전 제품이 OOS 결과와 같은 크로마토그래피 피크를 유발하는지 확인하는 가설 검증을 하지 않았다.

The holes in the [ ] had not been analytically evaluated during the cleaning validation and were not reevaluated after the findings of this investigation. Additionally, there was no evaluation to determine if the analytical methods for other products manufactured on the same shared equipment including [ ] Capsules, [ ] Capsules, [ ] Capsules, [ ] Capsules, and [ ] Capsules would have detected similar cross contamination if present.

세척 밸리데이션 시에 [ ]의 구멍을 분석적으로 평가하지 않았고, 이 조사