
GMP Case Study: Lessons from FDA 483s & Warning Letters

Volume 7

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Alexion Pharmaceuticals Inc. : 미국 : 무균 의약품	3
2. Unimark Remedies Ltd. : 인도 : 원료의약품	42
3. Smithkline Beecham (Cork) Ltd. : 아일랜드 : 원료의약품	52
4. Micro Labs Limited : 인도 : 완제의약품	59
5. USV Limited : 인도 : 완제의약품	72
6. Apotex Inc. : 캐나다(인도 사업장) : 원료의약품	76
7. Morton Grove Pharmaceuticals Inc. : 미국 : 원료의약품	89
8. Mahendra Chemicals : 인도 : 원료의약품	100
9. Pharmaceutic Labs LLC : 미국 : 완제의약품	107
10. Dr. Reddy's Laboratories Ltd. : 인도 : 원료의약품	112
11. Pan Drugs Limited : 인도 : 원료의약품	137
12. Diabetes Corporation of America : 미국 : 완제의약품	142
13. Pyramid Laboratories Inc. : 미국 : 완제의약품	149
14. Mylan : 미국 : 완제의약품	160
15. VUAB Pharma a.s. : 체코 : 원료의약품	184
16. Sandoz Private Limited : 독일(인도) : 원료/완제의약품	193
17. Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. : 중국 : 원료의약품	205

주: 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 미국 FDA가 Warning Letter나 483 문서를 공개하기 전에 해당 업체와 협의하여 기밀 등의 이유로 지운 것입니다.

Alexion Pharmaceuticals Inc.

by-products, generated at the [] step were removed during the purification process.

Soliris 원료의약품 로트 [](완제의약품 로트 A75445C, A75445D)의 출하 승인과 Soliris 원료의약품 로트 []의 추가 공정 진행 승인을 위한 RA []와 []는 로트 출하 승인을 뒷받침하기에 충분하지 않았다. Soliris 로트 []는 2011년 4월 [] 단계에서 생균수가 TNTC/10 mL이었고, Soliris 로트 []는 2012년 3월 [] 단계에서 생균수가 TNTC/10 mL과 40 cfu/1 mL이었다. 로트 []에서 발견된 미생물은 *Bacillus thuringiensis*와 *Acinetobacter radioresistens*로 확인되었고, 로트 []에서 발견된 미생물은 *Bacillus thuringiensis*로 확인되었다. 이와 관련된 불순물(즉, 숙주 세포에서 유래하지 않은 불순물)을 정량하지 않았고, 공정 불순물 제거율을 계산하지 않았다. 이후 생산된 Soliris 원료의약품 로트에 대하여 출하 승인 시험과 안정성 시험에 사용하는 일반적인 것 이상의 시험을 실시하여, [] 단계에서 발생하는 잠재 불순물(즉, 숙주 세포에서 유래하지 않은 불순물)이 정제 단계에서 제거되었음을 확인하려는 시도를 하지 않았다.

Additionally, a BPDR has not been filed for Soliris drug substance lot [] (drug product lots A75445C and A75445D), as it exceeded its filed specification of [] at the [] with a result of TNTC/10 mL.

또한 Soliris 원료 의약품 로트 [](완제의약품 로트 A75445C, A75445D)가 []에서 [] 규격을 벗어났는데도(결과: TNTC/10 mL), 이에 대해 BPDR을 제출하지 않았다.

Alexion Response:

Risk assessment SOP QC-0394, "Bioburden Microbial Risk Management & Assessment" [] Risk assessments include an evaluation of the known facts related to the processing events, in process/bulk drug substance bioburden and endotoxin results, the quality of the drug substance determined from release test results, and the mechanisms of the purification steps used in the eculizumab manufacturing process.

USV Limited

Your firm failed to have adequate procedures for the use of computerized systems in the quality control (QC) laboratory. Our inspection team found that current computer users in the laboratory were able to delete data from analyses. Notably, we also found that the audit trail function for the gas chromatograph (GC) and the X-Ray Diffraction (XRD) systems was disabled at the time of the inspection. Therefore, your firm lacks records for the acquisition, or modification, of laboratory data.

QC 시험실 컴퓨터화 시스템의 사용에 관한 절차를 적절하게 구비하지 않았다. 시험실의 현 컴퓨터 이용자는 데이터를 삭제할 수 있는 것으로 실사 시에 확인되었다. 또한 GC와 XRD 시스템의 감사 추적 기능이 실사 당시에 작동 불능 상태에 있었다. 그러므로 시험 데이터의 생성이나 변형에 관한 기록이 없었다.

Moreover, greater than [] QC laboratory personnel shared [] login IDs for [] high performance liquid chromatographs (HPLC) units. In addition, your laboratory staff shared one login ID for the XRD unit. Analysts also shared the username and password for the Windows operating system for the [] GC workstations and no computer lock mechanism had been configured to prevent unauthorized access to the operating systems. Additionally, there was no procedure for the backup and protection of data on the GC standalone workstations.

QC 시험실 작업자 []명 이상이 [] HPLC 장치의 [] 로그인 ID를 함께 사용했다. 또한 XRD 장치의 로그인 ID 1개를 시험실 작업자가 공유했다. 이외에도 시험자는 [] GC 워크스테이션의 윈도우 운영 시스템에 대한 사용자 명칭과 패스워드를 공유했고, 운영 시스템에 대한 무허가 접근을 방지하기 위한 컴퓨터 잠금 메커니즘을 구비하지 않았다. 이외에도 GC 워크스테이션의 데이터를 백업하고 보호하기 위한 절차가 없었다.

In your response, you indicate that your firm performs periodic back-ups of data, however your firm lacks assurance that the periodic backed up data includes all of the original data generated. Your response to this deficiency does not discuss how you will ensure that data audit trails will not be disrupted in the future and lacked a computer life cycle approach to, for example, assure routine verification of access controls in computer systems.

Diabetes Corporation of America

[].

무균 공정에 []를 위해 []를 사용한다. []에 대하여 환경 모니터를 실시하지 않았다.

OBSERVATION 3

Aseptic processing areas are deficient regarding systems for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions.

무균 공정 지역의 무균 조건 관리에 사용되는 설비의 유지관리 시스템에 문제가 있다.

Specifically,

예를 들어,

- 1) Your Cleanroom Certification Report dated [] indicates smoke studies were performed for the aseptic area [] however, smoke studies were not conducted for the ISO 5 hood. The smoke studies were not video recorded or documented and were not performed in dynamic conditions.

[]일자 청정실 인증 보고서에는, 무균 지역 []에 대하여 스모크 시험을 실시했다고 기술되어 있다. 하지만 ISO 5 후드에 대하여 스모크 시험을 실시하지 않았다. 스모크 시험에 대하여 비디오 녹화나 문서화를 실시하지 않았고 동적 조건에서 실시하지 않았다.

- 2) Your firm does not continuously monitor pressure in the ISO 5 hood, buffer room, negative pressure room, or ante room. Air pressure is only checked [] for the [] The ISO 5 hood gauge is never monitored.

ISO 5 후드, 완충실, 음압실, 전실의 압력을 연속으로 모니터하지 않았다. []에 대한 []만 공기 압력을 점검했다. ISO 5 후드의 게이지를 모니터하지 않았다.

OBSERVATION 4

Each batch of drug product purporting to be sterile and pyrogen-free is not laboratory tested to determine conformance to such requirements.

Sandoz Private Limited

포함해, 의약품 배치별로 생산 및 관리 기록서를 작성하지 않았다(21 CFR 211.188(b)).

On August 28, 2014, FDA investigators identified instances of non-contemporaneous documentation of batch production activities. Two uncontrolled Excel spreadsheets were used to record discrepancies and certain in-process drug quality data. This data was initially missing in the batch manufacturing record. Your firm later entered this data into batch records and backdated them.

2014년 8월 28일에 배치 생산 활동을 동시에 문서화하지 않은 사례가 발견되었다. 미관리 엑셀 스프레드시트 2개를 이용하여 차이점과 일부 반제품 품질 데이터를 기록했다. 이 데이터가 처음에는 배치 제조 기록서에 없었다. 나중에 이 데이터를 배치 기록서에 기록하고 날짜를 소급하여 기재했다.

For example, according to a March 2, 2013 entry in one spreadsheet, you did not perform [] testing as required after [] operations of [] mg batch []. Despite this notation, the associated "In Process Sample Analysis Sheet" documents [] testing results from February 22, 2013.

예를 들어 스프레드시트에 기재한 2013년 3월 2일자 데이터에 의하면, [] mg 배치 []의 [] 작업 이후 [] 시험을 실시하지 않았다. 그럼에도 불구하고 "공정 검체 분석 시트"에는 2013년 2월 22일자 [] 시험 결과가 기재되어 있다.

In your response of September 22, 2014, you admitted that discrepancies noted during batch record review were documented in spreadsheets, and that batch records were backdated when missing data was added. Backdating CGMP records is unacceptable. You also stated that you have engaged the Auditing and Compliance group from [], to audit and identify documentation issues across the site. However, you failed to demonstrate how widespread this practice is, and whether data recorded and reported for CGMP or other purposes in the past is reliable.

2014년 9월 22일자 답변서에서 귀사는, 배치 기록서 검토 시에 발견된 이와 같은 차이점이 스프레드시트에 기재되어 있고 누락 데이터를 배치 기록서에 추가하는

발견되었다. 많은 시험자가 다양한 시험 설비로 여러 의약품을 시험하며 데이터 조작 행위를 했고, 이와 같은 행위가 만연한 상태였다. 귀사는 이와 같은 일탈의 원인을 파악하고 재발을 방지하며 다른 CGMP 일탈 행위를 방지할 책임이 있다.

- a. During the inspection, we reviewed the electronic log for high performance liquid chromatography (HPLC) system #36 and determined that the audit trail was disabled on February 6, 2014. One of your analysts executed 80 HPLC injections for assay and impurity tests of validation stability batches [] of [] API.

HPLC 시스템 #36의 전자 로그를 검토했는데, 2014년 2월 6일에 감사 추적 기능이 불능화된 것으로 파악되었다. 시험자 가운데 한 명이 [] API 밸리데이션 안정성 배치 []의 정량 시험과 불순물 시험을 하며 80번의 HPLC 주입을 실시했다.

Because the audit trail was disabled, neither your quality unit nor your laboratory staff could demonstrate that records for these batches included complete and unaltered data. All supporting raw data was discarded, including sample solution dilutions and balance weight printouts. Sample analyses were not recorded in the instrument use logbook. Test results were deleted from the hard drive and all supporting chromatograms were discarded. Audit trail functions were re-enabled on February 8, 2014, and the same analyses were repeated. You submitted the February 8th test results to the FDA in March 2014 in support of Drug Master File (DMF) [].

감사 추적 기능이 불능되었으므로, 귀사 품질 조직이나 시험 관리자는 이들 배치의 기록이 완전하고 변형되지 않은 데이터를 포함하고 있음을 증명할 수 없었다. 검액 희석과 칭량 기록을 포함해 모든 근거 기초 데이터를 폐기했다. 시험 장비 사용 로그북에 검체 분석 사실을 기록하지 않았다. 하드드라이브에서 시험 결과를 삭제하고 모든 크로마토그램을 폐기했다. 2014년 2월 8일에 감사 추적 기능을 다시 활성화시키고 같은 분석 행위를 반복했다. DMF []의 근거 자료로 2월 8일 시험 결과를 2014년 3월에 FDA에 제출했다.

During the inspection, we asked the analyst who generated the data