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

Volume 6

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Ameridose LLC : 미국 : 무균 의약품	3
2. Ercros SA : 스페인 : 원료의약품	30
3. Biogen Idec Inc. : 미국 : 무균 의약품	39
4. Meridian Medical Technologies Inc. : 미국 : 무균 의약품	42
5. Zhejiang Zonebanner Jiuzhou Imp. & Exp. Co., Ltd : 중국 : 원료의약품 ..	56
6. Marck Biosciences Ltd. : 인도 : 완제 의약품	63
7. Jacobus Pharmaceuticals Company Inc.: 미국 : 원료의약품	73
8. Trifarma S.p.A. : 이탈리아 : 원료의약품	82
9. Tianjin Zhongan Pharmaceutical Co., Ltd. : 중국 : 원료의약품	87
10. Sun Pharmaceutical Industries Limited : 인도 : 원료의약품	96
11. APP Pharmaceuticals LLC : 미국 : 완제의약품	109

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

Ameridose LLC

2. Environmental monitoring of the class 100 [] hoods is not performed in association with daily operations. Sterile drug products are aseptically manipulated in these hoods as part of daily operations. However, environmental monitoring for non-viable particulates is performed ever [] and monitoring for viable particulates is performed [] in the class 100 hoods.

클래스 100 [] 후드의 환경 모니터를 일상 공정 작업과 연계하여 실시하지 않았다. 무균 의약품은 이 후드에서 무균적으로 제조한다. 하지만 미립자 모니터를 [] 실시했고, 클래스 100 후드의 []에서 미생물 모니터를 실시했다.

3. The firm failed to perform environmental monitoring during the manual aseptic connections from the stock solutions or during the manual filling of sterile injectable drug products.

수작업으로 원액과 무균 연결을 할 때나 무균 주사제를 수동 충전할 때 환경 모니터를 실시하지 않았다.

4. Personnel monitoring is limited to the assessment of the technician's fingers and this sampling is done only [] Other critical areas such as forehead, forearms, chest and shoulders are not monitored.

작업자의 손가락에만 국한하여 작업자 모니터를 실시하며, 이 검체 채취를 []만 실시한다. 이마, 팔, 가슴, 어깨 등 다른 핵심 부분은 모니터하지 않는다.

OBSERVATION 7

The accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods have not been established and documented.

시험 방법의 정확성, 민감성, 특이성, 재현성을 확립하고 문서화하지 않았다.

Specifically,

예를 들어,

Method validation and performance qualification for the [] to test the

Meridian Medical Technology

3. Your firm became aware of a faulty safe pin in the safety pin cap for ATNAA on [] when an auto-injector spontaneously activated after assembly on lot 2M1645. You identified [] lots of powerpaks which were used in [] lots of Atropine/Pralidoxime Chloride Injection products. The [] lots were quarantined on 31 Jan 2013. Lot 2M1536, one of the lots in question, had been distributed on 27 Dec 2012. No field's alert report was submitted.

로트 2M1645 조립 이후 오토인젝터가 자연적으로 활성화되어 []에 ATNAA의 안전 핀 캡의 안전 핀에 문제가 있음을 인지했다. Atropine/Pralidoxime Chloride Injection 제품 [] 로트에 파워팩 [] 로트가 사용되었음을 파악했다. 2013년 1월 31일에 [] 로트를 격리 조치했다. 해당 로트 가운데 하나인 로트 2M1536이 2012년 12월 27일에 유통되었다. 하지만 FAR을 제출하지 않았다.

Note: This is a repeat observation from the 1/2013 inspection.

이 문제는 2013년 1월 실사 이후 반복적으로 나타난 것이다.

OBSERVATION 6

The accuracy, sensitivity, and reproducibility of test methods have not been established.

시험 방법의 정확성, 민감성, 재현성을 확립하지 않았다.

Specifically,

예를 들어,

Qualification Protocol QP13-610 (dated 07 Apr 2013) for ATNAA and DuoDote remediation was performed as your "Installation & Operation Qualification (IQ/OQ) of the []. You failed to document the actual reason for the scale fluctuation. [] Validation Engineer II and [] Project Engineer stated these variations were due to air flow and you documented, "Due to slight fluctuation in scale reading at time of recording some weights were recorded twice to be within [] g.

Sun Pharmaceutical Industries Limited

관찰되었다. 회수 [] 원료 배치 #[]의 GC 분석 시에 "비공식"적으로 주입한 것으로 보이는 데이터가 있었다. 2012년 2월 11일에 회수 [] 원료 배치 #[] 시험을 실시했고, 검체 시험 결과는 기준 이내였다. 다음 날인 2012년 2월 12일에 검체 []로 GC 분석을 실시하고 기초 데이터 파일을 삭제했다. 실사 시에 우리의 요청으로 귀사 시험자가 계산을 했는데, 이 검체는 [] 불순물 기준에 부합하지 않았다. 그러므로 배치 #[]의 OOS 데이터는 "비공식"적인 것으로 간주하고, 기준에 부합하는 데이터를 이 배치의 "공식" 결과로 기록한 것으로 보인다.

In addition, the inspection revealed numerous examples of deleted GC electronic raw data files on the computer controlling the GC instruments that were replaced with identical "official" chromatogram file names. The identically named GC data files that were deleted had been created at different times and contained disparate data. Also, it appeared that data was not consistently archived to the central server.

또한 GC 장비를 제어하는 컴퓨터의 전자 기초 데이터 파일을 삭제하고 동일한 "공식" 크로마토그램 파일로 대체한 사례가 많았다. 삭제되었던 동일 명칭의 GC 데이터 파일은, 생성 시점이 달랐고 데이터도 달랐다. 또한 데이터를 중앙 서버에 일관되게 보관하고 있지 않은 것으로 보였다.

Your response is inadequate in that you did not conduct an adequate investigation into the pervasive practice of deleting files. In the reports provided in your response, you did not identify what criteria you used to designate each type of HPLC and GC data files (e.g. blanks, standards, samples, and system suitability runs). The response does not identify any impurity standards used in your procedures and does not provide the procedures that your firm was using to conduct the "trial" and "unofficial" runs. In addition, your investigation found 47 instances of apparent trial injections of samples for which the results were out-of-specification (OOS), and some of these batches were distributed to the U.S. market. The investigation failed to adequately examine why your analysts hid or deleted these runs. Your response only explains that

- a. Your visual qualification program for inspectors performing the 100% visual inspections of parental products to ensure that inspectors can consistently and effectively remove non-conforming vials during typical production operations are not representative of the actual conditions of usage. On 06/15/11, during the [] [] 100% visual inspection of Thiamine Hydrochloride Injection, USP Lot 7025079 filled in a 2 cc amber glass vial was noted being performed at a rate of [] vials per minute, while the visual qualification inspector testing data for same type of vial (2 cc amber) was noted to be performed on an average of [] vials per minute. You have no supporting data to prove neither that your inspectors are capable of inspecting [] vials per minute nor that your inspection processes of the subject lot were performed at the rate where your inspectors were initially qualified. The inspection AQL sampling form (3R4D1R-a) confirm the [] from [] vials per minute (VPM) which is out of the employees visual inspection performance qualification.

육안 검사자가 생산 업무 시에 부적합 바이알을 일관되고 효과적으로 찾아내 제거할 수 있는지 확인하기 위해 주사제 전수 육안 검사를 실시하는 검사자의 적격성평가 프로그램은 실제 조건을 반영하지 않았다. 2 cc 호박색 유리 바이알에 충전된 Thiamine Hydrochloride Injection, USP Lot 7025079의 100% 육안 검사를 2011년 6월 15일에 [] [] 실시했는데, 분 당 [] 바이알의 속도로 육안 검사를 했다. 하지만 동일한 바이알(2 cc 호박색)의 육안 검사자 적격성평가 데이터에 의하면 평균적으로 분 당 [] 바이알의 속도로 테스트를 실시했다. 분 당 [] 바이알을 검사할 수 있음을 증명하는 근거 데이터나 육안 검사자의 적격성평가 시에 적용했던 속도로 해당 로트의 육안 검사를 실시했다는 근거 데이터가 없다. 육안 검사 AQL 검체 채취 서식(3R4D1R-a)에도 분 당 [] (VPM) []로 되어 있는데, 육안 검사자 적격성평가 결과를 벗어나는 것이다.

On 06/15/11, during the [] 100% visual inspection of Thiamine Hydrochloride Injection, USP lot 7025079 filled in a 2 cc amber glass, inspector were observed to stare twice outside the [] booth instead of inspecting continuously the drug products vials.

2 cc 호박색 유리 바이알에 충전된 Thiamine Hydrochloride Injection, USP Lot

08-00-001 'Transfer of Analytical Methods' was not followed during method verification. The precision of the method was not performed by the Transfer Site Analyst, instead was done by the originating site analyst. Process knowledge depends on accurate and precise measuring techniques used to test and examine the quality of drug components, in-process materials, and finished products. For instance:

밸리데이션된 시험 방법을 사용할 인수 시험 시설의 역량을 시험을 통해 증명하지 못했다. 예: 인계 시험 시설과 인수 시험 시설의 병행 분석, 시험의 근거, 핵심 파라미터에 대한 지식, 시스템 적합성의 정확성과 정밀성, 검액과 표준액 조제. 또한 SOP #10-08-00-001 "분석 방법 이전"을 시험법 베리피케이션 시에 준수하지 않았다. 기술 이전 인수 제조소 시험자가 시험법의 정밀성을 평가하지 않았고, 대신 인계 제조소 시험자가 했다. 공정 지식은 원료, 반제품, 완제품의 품질을 시험하고 검사하는데 사용되는 정확하고 정밀한 측정 기법에 달려 있다.

- Test Method TM 10-08-03-6398 Determination of Impurities in Gemcitabine HCL, USP and Gemcitabine for Injection, USP
- Test Method TM 10-08-03-6389 Determination and Identification of Gemcitabine HCL in Gemcitabine HCL, USP and Gemcitabine in Gemcitabine for Injection, USP
- Test Method TM 10-08-03-6463 Determination of Assay and Impurities in Levetiracetam Injection by HPLC
- Test Method TM 10-08-01-6400 Determination of Residual [] in Levetiracetam raw Material by [] []
- Test Method TM 10-08-01-6391 Assay [] Purity and Identification of Levetiracetam in Levetiracetam Raw Material.

- b. During method transfer or verification performed at APP Pharmaceuticals, LLC Grand Island, NY between November 2009 and January 2011, API samples have been tested concurrently with the technology transfer samples. Additionally, SOP 10-08-00-0001 'Transfer of Analytical Methods' V.4 and V.3 effective during the aforementioned time period does not address the requirements of completing the appropriate transfer or verification and approval of the method prior to testing of API samples. The following are examples where you have tested products without having a completed