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

Volume 3

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd. : 미국 : 내용 고형제	3
2. AMAG Pharmaceuticals Inc. : 미국 : 주사제	20
3. Teva Parenteral Medicines Inc. : 미국 : 주사제	35
4. MedImmune UK Ltd. : 영국 : 백신	55
5. Similasan AG : 스위스 : 무균의약품(안약)	70
6. Akorn Incorporated : 미국 : 무균의약품	79
7. Pharmaceutical Corporation of America : 미국 : 내용 고형제	88
8. Lee Pharmaceuticals : 미국 : 비무균 의약품	90
9. Kunshan Chemical and Pharmaceutical Co., Ltd. : 중국 : 원료 의약품	94
10. Becton Dickinson and Company : 미국 : 완제의약품	97
11. Natureplex, LLC : 미국 : 무균의약품	100
12. ACS Dobfar : 이탈리아 : 원료의약품	106
13. Genzyme Corporation : 미국 : 무균의약품(동결건조)	115

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

Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd.

[]([])는 2008년 2월 25일 []에 의해 오염된 것이 발견되었다. 2008년 4월 1일 수탁 시험소는 오염물질이 []임을 확인했다.

This information was first presented at the Operations group meeting on 3/20/08. These two investigations [] remained open for the duration of this inspection. 2008년 3월 20일 "운영" 그룹 회의에서 이 정보가 처음 제기되었다. 이 두 건의 오염 사건에 대한 조사는 이번 실사 기간에도 미결 상태로 있었다.

- B. Investigation under incident reports [] dated 3/17/07) and [] (dated 3/30/07) for Content Uniformity failures involving []) of Metoprolol Tartrate Tablets, USP, 25 mg have not been completed. An extension to 6/1/07 was granted on 5/2/07.

Metoprolol Tartrate 정 USP 25 mg의 []와 관련된 함량 균일성 이상에 관한 사고 보고서 [](2007년 3월 17일자)와 [](2007년 3월 30일자)에 따른 조사가 완결되지 않았다. 2007년 6월 1일까지의 기간 연장이 2007년 5월 2일에 승인되었다.

- C. Investigation under [] initiated 8/10/07 for []) of Carbamazepine USP 200 mg tablets with failed dissolution test at [] minutes, remains open.

Carbamazepine USP 200 mg 정의 []분 시점 용출 시험 결과 부적합과 관련하여 []에 의거한 조사([]에 대해 2007년 8월 10일 개시)가 아직도 미결 상태이다.

- D. Investigation into the reason for the 4/10/08 Out of Specification for Content Uniformity of Tramadol HCl in Tramadol HCl/Acetaminophen 37.5/325 Tablet lot [] had not begun as of 5/1/08.

Tramadol HCl/Acetaminophen 37.5/325 정 로트 [] 중의 Tramadol HCl 함량 균일성 시험의 2008년 4월 10일자 OOS 결과에 대한 조사는 2008년 5월 1일 현재까지 시작되지 않았다.

- E. Lack of adequate investigation into instances where raw material reconciliation failed to meet established allowable +/- difference. Examples include:

Specifically, the Surface Adhering Microorganisms, Microbiological Sampling Building [] #QML-1403; Monitoring of Air Particle Counts in environmentally Controlled Areas in Building [] QML-1105, and the Microbiological Monitoring of Air - Building [] Sampler) #QML-1301 standard procedures establish a [] frequency of the [] sampling performed for the [] manufacturing areas that include the manufacturing room [] which is used for capping of the finished product vials. [] 100 ml lots of Propofol Injectable Emulsion finished product referenced in consumer complaints did not include [] sampling for the [] manufacturing capping area during their respective dates of manufacture.

예를 들어 "표면균, 미생물학적 검체 채취, 건물 []" #QML-1403, "건물 [] 환경 관리 지역의 부유 미립자 모니터" QML-1105, "부유 미생물 모니터, 건물 [] [] 검체 채취 장치) #QML-1301에 기술된 표준 절차에 의하면, 최종 제품 바이알의 타전 작업에 사용되는 제조 작업실 []를 포함한 [] 제조 지역의 [] 검체 채취 주기가 []로 설정되어 있다. 소비자 불만 대상이 되었던 Propofol Injectable Emulsion 100 mL 최종 제품 로트 []와 관련하여, 해당 제조 일자에 [] 타전 작업 지역의 [] 검체 채취 기록이 없다.

시험 시스템(LABORATORY SYSTEM)

OBSERVATION 14

Each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms is not tested through appropriate laboratory testing.

바람직하지 않은 미생물이 없어야 하는 의약품 배치별로 적절한 시험을 실시하지 않았다.

Specifically, the firm's SOP No. QML-1022 titled "Bacterial Endotoxin Test" is deficient in that:

예를 들어 SOP No. QML-1022 "엔도톡신 시험"은 다음과 같은 문제가 있다.

1. There is no requirement for vortexing the finished product vial, Propofol, prior to sample preparation.

검액 조제에 앞서 Propofol 최종 제품 바이알을 보텍스 해야 한다는 기준이 없다.

2. The firm did not follow USP <85> for Bacterial Endotoxin testing in checking

Pharmaceutical Corporation of America

4. Failure to adequately examine packaged and labeled product during finishing operations to provide assurance that containers and packages in the lot have the correct label in that at least [] bottles of Carbamazepine Tablets lot S302QJ were labeled and distributed as Tetracycline Capsules lot S298QJ. [211.134]

로트의 용기와 포장 자재에 올바른 라벨이 부착되도록 하기 위하여, 완제 작업 시에 포장 및 라벨 작업 제품을 적절하게 검사하지 않았다. 예를 들어 Carbamazepine 정제(로트 S302QJ) 가운데 최소 []개 병은 Tetracycline 캡슐(로트 S298QJ) 라벨을 부착한 상태로 유통되었다. [211.134]

5. Failure to have a Quality Control Unit adequate to perform its functions and responsibilities as demonstrated by the number and types of inspectional observations. [211.22]

실사 과정에서 지적된 사항의 유형과 수를 통해 알 수 있듯이, QCU가 그의 기능과 책임을 적절하게 수행하지 못했다. [211.22]

6. Failure to assure that each person engaged in and each person responsible for supervising the manufacture and processing of drug products has the education, training, or experience to enable that person to perform his or her assigned functions. [211.25 (a) & (b)]

의약품 제조 및 가공에 관여하는 자와 이를 감독하는 자가 그의 지정 업무를 수행하기에 적합한 교육, 교육 훈련, 경험을 갖추고 있지 못했다. [211.25(a)&(b)]

온도/습도 기록 차트를 QA 또는 부서 차원에서 검토하지 않았다.

2. Validation of the [] packaging lines is not adequate to assure batch uniformity and integrity of drug products as required by 21 CFR 211.110. For example:

[] 포장 라인 밸리데이션은 21 CFR 211.110에 따른 의약품의 배치 균일성과 완전성 보장에 적절하지 않았다.

Worst case situations such as challenging viscosity, fill volumes and length of run were not included.

점도, 충전량, 가동 기간 등의 챌린지와 같은 "최악의 상황" 평가가 포함되지 않았다.

No heightened level of sampling was used.

검체 채취 수준을 높이지 않았다.

Installation, operation and/or limitations of the equipment was not addressed.

설비의 설치, 운전, 및/또는 한계 상황을 평가하지 않았다.

3. Batch production and control records are inadequate to assure conformity with the Master Record as required by 21 CFR 211.188. For example:

배치 생산 및 관리 기록서는 21 CFR 211.188에서 요구하는 마스터 기록서 기준을 충족시키기에 적절하지 않았다.

During the inspection several instances were observed of manufacturing personnel recording raw data, such as in-process [] weights, leak test results and packaging rejects, on pieces of paper which were later discarded after recording the data elsewhere.

제조 작업자가 공정중 [] 중량, 누출 테스트 결과, 포장 불량 등의 기초 데이터를 종이에 기록했다가 그 데이터를 다른 곳에 기록하고, 원래 적었던 종이는 나중에 폐기하는 것이 여러 차례 관찰되었다.

Equipment numbers of [] systems used to [] solution during the manufacturing process are not recorded.

제조 공정 시에 용액의 []에 사용한 [] 시스템의 설비 번호를 기록하지

Genzyme Corporation

[]	[]	[]	[]	[]	Unknown/unclear
-----	-----	-----	-----	-----	-----------------

8. The procedure entitled: Certification and Re-certification of the Aseptic Filling Processes at Allston Landing, VP-026-15, requires operators be involved in a successful media fill to be qualified. Operators are to be re-qualified in a media fill every [] Operators are to be qualified before they are allowed perform any aseptic filling operations.

SOP(VP-026-15) "Allston Landing의 무균 충전 공정 승인 및 재승인"에 의하면, 작업자가 미디어필에 참여하고 미디어필이 성공적으로 완료됨으로써 작업자의 적격성도 확립된다. 매 []마다 미디어필에 작업자가 참여하여 재적격성평가를 거친다. 작업자가 무균 충전 작업에 참여하려면, 적격성평가를 거쳐야 한다.

- Operator [] was in the fill suite during the filling of Cerezyme lot A7034 on 5/15/07 and for Cerezyme lot A7030 on 4/30/07. Operator [] was in the fill suite during the filling of Cerezyme lot A7030 on 4/30/07. Operators [] were last qualified during the 1/18/06 media fill.

2007년 5월 15일 Cerezyme 로트 A7034와 2007년 4월 30일 Cerezyme 로트 A7030의 충전 작업 시에 작업자 []가 충전실에 있었다. 또한 2007년 4월 30일의 Cerezyme 로트 A7030 충전 시에 작업자 []가 충전실에 있었다. 그런데 작업자 []는 2006년 1월 18일자 미디어필을 하면서 적격성평가를 거쳤으며, 그 이후로는 적격성평가를 받지 않았다.

- Operators [] were in the fill suite during the filling of Thyrogen lot A9053 on 9/9/09 and Thyrogen lot A9054 on 9/15/09. Neither operator has been qualified thru a successful media fill.

작업자 []는 2009년 9월 9일자 Thyrogen 로트 A9053 충전과 2009년 9월 15일자 Thyrogen 로트 A9054 충전 시에 충전실에 있었다. 하지만 미디어필을 통해 이들 작업자의 적격성을 평가하지 않았다.

9. The "Aseptic Qualification for Personnel to Participate in Filling Operations", document #MF-101-07 establishes a standard practice [] and "a procedure for the qualification of personnel to enter the Fill Finish Core Area during a filling operation in lieu of initial participation in a media fill