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

Volume 1

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Gist-Brocades B.V. : 네덜란드 : 무균/비무균 원료의약품	3
2. Novo Nordisk A/S : 덴마크: 무균 완제의약품	11
3. Yung Shin Pharm. Inc., Col., Ltd. : 대만 : 원료의약품	18
4. Actavis Totowa, LLC : 미국 : 완제의약품(내용 고형제)	22
5. Pharmacia Corporation : 스웨덴 : 원료의약품	32
6. Eli Lilly and Company : 미국 : 완제의약품(무균 충전 제품)	45

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

cm 크기의 개구부가 2개 있는 것이 관찰되었다. 새로운 디자인의 고글을 평가하고 있다고 답변서에 적었었다. 하지만 무균 핵심 지역에서 일하는 작업자를 위하여 보호성이 더 뛰어난 벤트 메커니즘을 갖춘 디자인의 고글로 보이지 않는다. 답변서에 기술했던 고글을 사용할 계획인지, 아니면 무균 작업자 용도로 더 적합한 고글을 찾을 생각인지 명확히 답변하기 바란다. 어떤 디자인의 고글을 선택하건, 디자인이 적절하고 고글 때문에 오염이 발생하지 않음을 증명할 책임이 있다.

- c. The environmental monitoring for non-viable particulates is performed a substantial distance away from the filling station on the aseptic fill line [].

무균 충전 라인 []의 충전기로부터 상당히 떨어진 곳에서 미립자 모니터를 실시하고 있다.

Your response indicates that the [] location is more critical than the filling needles for the non-viable particles monitoring. However, your response fails to provide scientific data and justification to support your conclusion.

미립자 모니터 측면에서 [] 위치가 충전 니들보다 더 중요하다고 답변서에 적었다. 하지만 그런 결론을 뒷받침하는 과학적인 데이터와 타당한 설명을 제시하지 못했다.

In your response to this letter, provide a diagram describing the positioning of each non-viable particle monitoring probe on the filling line and a justification for each position. Please explain if the [], which you have deemed a critical position, will continue to be monitored in lieu of a position sufficiently closer to the point of fill.

충전 라인의 미립자 모니터 프로브의 위치를 표시한 도면을 제공하고 각 위치의 타당성을 설명하기 바란다. 충전 지점에서 충분히 가까운 곳 대신에 핵심적인 위치라고 생각하는 []을 계속 모니터할지 설명하기 바란다.

2. Your firm has not thoroughly investigated the failure of a batch or any of its components to meet its specifications whether or not the batch has already been distributed [21 C.F.R. § 211.192]. For example,

Eli Lilly and Company

begun and will be completed in [].

발열성물질제거 터널의 가열 지역에 HEPA 필터를 처음 설치할 때 외기 온도에서 안전하게 적용할 수 있는 완전성 시험 기법을 더 알아보고 있다. 이 평가 작업을 이미 시작했으며 []에 완료할 예정이다.

Observation No. 21.

The Air Handling Unit (AHU) As-Build drawings document specific pre-filter for the air that supplies the various rooms and ultimately the HEPA filters. However, there is no record to document that the pre-filters that are in the AHUs are the required [] efficiency rated pre-filters and [] filters.

AHU(Air Handling Unit) 준공도(as-build drawings)에는 여러 작업실로 공급되는 공기 여과를 위한 특정 프리필터와 HEPA 필터가 표시되어 있다. 하지만 AHU의 프리필터가 필요 [] 효율 등급의 프리필터와 [] 필터라는 기록이 없다.

Response to Observation No. 21

Procedure YA243#, version 001, Air Handling Unit Prefilter and [] Replacement [Attachment 21-1], has been revised to include a specification checklist for the [] efficiency rated filters and the [] filters. The preventive maintenance (PM) procedure will document the installation of the defined filters.

SOP YA243#(ver. 001) "공조장치 프리필터 및 [] 교체"[첨부 21-1]를 개정하여, [] 효율 등급 필터와 [] 필터의 규격 체크리스트를 포함시켰다. 예방적 유지관리(PM) 절차를 통해 지정 필터의 설치 여부를 기록할 예정이다.

NOTE: The following observations (22 and 22a.) have a combined response.

Observation No. 22.

There is no record to document that the AHU diagrams or As-build drawings have been reviewed and approved the responsible departments, e.g., Engineering, Production, and the Quality Unit.

AHU 개략도나 준공도를 담당 부서(예, 엔지니어링, 생산, 품질 조직)가 검토하고 승인했다는 기록이 없다.

a. The Quality Unit has failed to put in place procedures to coordinate and

Eli Lilly and Company

control updates to these structural diagrams when modifications are made to the AHU(s).

품질 조직은 AHU 변형 시에 이들 도면의 업데이트를 조정하고 관리하는 절차 문서를 구축하지 않았다.

Response to Observation No. 22 and 22a.

Procedure 001-001112, revision 003, Change Control for Equipment, Systems And Facilities For Drug Products [Attachment 22-1], is specifically designed to manage change to facilities, systems and equipment. [] different implementation checklists are used to determine the scope of impact. One of the checklists is dedicated to assessing potential impact on drawings and marking actual revisions on affected drawings. These marked up drawings must be signed by the originator of the change and a Quality Control Representative or Engineer prior to implementing the change. If drawings are impacted, the change control document can not be completed until the GMP drawings have been revised in accordance with the marked-up drawings. These steps are reviewed and approved by Quality Control through the change control process. Although the actual GMP drawings do not contain the signature of Quality Control personnel, the GMP drawings do reference the applicable number of the change control, which is reviewed and approved by Quality Control. To further clarify and enhance this process, procedure 001-001972, revision 002, Maintenance of Critical Drawings [Attachment 22-2], has been created and approved to instruct responsible individuals, including QC, to review and approve Critical Drawings on the GMP drawing itself.

SOP 001-001112(rev. 003) "의약품 설비, 시스템, 시설의 변경 관리"[첨부 22-1]는 시설, 시스템, 설비의 변경 관리를 목적으로 만들어진 것이다. 변경 파급 효과를 파악하기 위해 []의 다양한 체크리스트를 활용한다. 체크리스트 가운데 하나는 도면과 관련된 파급 효과를 평가하고 관련 도면에 실제 수정 사항을 표기하기 위한 것이다. 변경 추진에 앞서, 이렇게 표시된 도면을 변경 제기자와 QC 담당자 또는 엔지니어가 서명한다. 도면이 영향을 받는다면 표시된 도면에 의거하여 GMP 도면이 수정될 때까지는 변경 관리 문서가 완료될 수 없다. 이런 단계가 변경 관리 프로세스를 통해 QC의 검토 및 승인을 거치면서 진행된다. 실제 GMP 도면에 QC의 서명이 포함되어 있지 않더라도, GMP 도면에는 변경 관리 문서의 해당 번호를 언급하고 있는데, 이 문서는 QC의 검토와 승인을 거친다. 이 절차를 보다 명확히 하고 개선하기

Eli Lilly and Company

위해, QC를 포함한 관련 담당자가 GMP 도면 자체의 핵심 도면을 검토하고 승인하도록 하는 SOP 001-001972(rev. 002) "핵심 도면의 유지관리"[첨부 22-2]를 만들어 승인했다.

This process was shared with the investigation team during the inspection. Additionally, a draft copy of the enhanced procedure was made available to the inspection team. The approved procedure is attached [Attachment 22-2] and will be effective [].

이 프로세스를 실사 당시에 실사팀과 공유했다. 이외에도 새로운 절차 문서 초안 사본을 실사팀에 제공했다. 승인된 SOP는 첨부되어 있으며[첨부 22-2] []부터 시행될 예정이다.

Observation No. 23.

The [] was initially qualified in 1993. Since then there have been multiple additions or modifications in 1996 and 1998. Modifications or changes include, installing the DPS & CSV system, exchange of an in-house fan, and addition of the [] computer monitoring system. However, there is no written document that describes the current configurations of the air handling unit. In addition:

[]의 적격성평가는 1993년에 처음 실시되었다. 그때 이후로 1996년과 1998년에 여러 차례의 추가 또는 변형이 있었다. DPS & CSV 시스템 설치, 팬(in-house fan) 교체, [] 컴퓨터 모니터 시스템 추가 등의 변경 또는 변형이 있었다. 하지만 AHU의 현재 구성을 보여 주는 문서가 없다. 이외에도 다음 사항이 관찰되었다.

- a. While the individual changes have been reviewed during the change control process, a comprehensive review of all the collective changes has not been performed in order to assure that the initial 1993 I/OQ remains to be valid and to assure that AHU does not require requalification or revalidation.

개별적인 변경은 변경 관리 프로세스를 통해 검토했지만, 1993년의 초기 IQ/OQ 상태가 계속 유효하며 AHU의 재적격성평가 또는 재밸리데이션이 필요한지 판단하기 위한 모든 변경 사항의 포괄적 검토는 실시하지 않았다.

Response to Observation No. 23 and 23a.

The approval of each change control establishes that the system is operating in

Eli Lilly and Company

사용한 열전쌍의 수에 대한 근거도 제시되어 있다. 또한 전위차계 차트도 이 밸리데이션 패키지에 포함되어 있다. 실행한 프로토콜, 차트, 데이터 사본을 첨부한다.

A summary of the requalification was provided to the investigators during the inspection.

재적격성평가 요약을 실사 시에 실사자에게 제공했다.

All other incubators will be reviewed by [] and requalification will be performed if indicated.

다른 배양기도 모두 []까지 검토하고 필요한 경우에는 재적격성평가를 시행할 예정이다.

Observation No. 42.

Concerning room [] walk-in 20-25°C incubator that is used to incubate the media filled vials, the qualification document illustrates the location of the shelves that line the walk-in incubator. However, a different configuration of shelves than the shelf configuration described in the qualification documents was observed. In addition:

배지 충전 바이알 배양에 사용하는 작업실 []의 대형 20-25°C 배양기와 관련하여, 적격성평가 문서에 배양기의 선반 위치가 기술되어 있다. 하지만 적격성평가 문서에 기술된 선반 구성과 다른 구성이 관찰되었다. 이외에도 다음 사항이 관찰되었다.

- a. There are [] mobile carts adjacent to the left side of the walk-in incubator shelves, with [] mobile chart containing media filled vials for batch #VALA7170. The temperature distribution study did not include the addition of mobile carts and their respective locations with the qualification of the walk-in incubator.

대형 배양기 선반의 좌측 근처에 [] 이동형 카트가 있었는데, 이 카트에는 배치 #VALA7170 배지 충전 바이알이 담겨 있었다. 대형 배양기의 적격성평가 시에 이동 카트를 추가하여 카트의 대표 위치를 포함해 온도 분포 실험을 실시하지 않았다.

- b. Similar to the 1983 Protocol in the preceding observation, there is no record to describe the rationale for the thermocouple placement/locations

Eli Lilly and Company

or record to describe the reason for using the number of thermocouples that were used.

앞서 설명한 1983년도 프로토콜과 마찬가지로, 열전쌍 배치/위치의 선정 근거를 설명한 기록이나 열전쌍 개수 선정 근거를 설명한 기록이 없었다.

Response to Observation No. 42a and 42b.

This incubator has been requalified. The validation protocol for VALA7284, Protocol for Static and Dynamic Temperature Distribution Studies of B105/2 20-25°C Media Fill Incubator [Attachment 42a-1] was written and approved on February 15, 2001. The protocol was executed on February 15-17, 2001 and approved by responsible departments (Product Process Validation Department and Quality Control) on February 21, 2001. The mobile carts were in place in the central area of the incubator throughout both static and dynamic mapping. Photographs and diagrams were part of the pre-approved protocol and these documents describe locations of the shelves and the thermocouple locations on the mobile carts as well as throughout the chamber. This protocol describes the rationale for the thermocouple placement/locations and describes the reasoning for the number of thermocouples that were used.

이 배양기의 적격성평가를 다시 실시했다. "VALA7284, B105/2 20-25°C 미디어필 배양기의 정적/동적 온도 분포 실험 프로토콜"[첨부 42a-1]을 작성하여 2001년 2월 15일에 승인 받았다. 2001년 2월 15일-17일에 이 프로토콜에 의거하여 적격성평가를 실행하고, 2001년 2월 21일에 관련 부서(제품 공정 밸리데이션 부서 및 QC)의 승인을 받았다. 정적/동적 매핑을 실시할 때 배양기의 중앙 지역에 이동식 카트를 배치했다. 프로토콜에 사진과 그림을 포함시켰고, 선반의 위치와 이동식 카트 및 챔버 내부의 열전쌍 위치를 표시했다. 이 프로토콜에 열전쌍 배치/위치의 근거를 설명하고, 열전쌍 개수 선정 근거도 제시했다.

A summary of this requalification was provided to the investigators during the inspection.

재적격성평가 요약을 실사 시에 실사자에게 제공했다.

All other incubators will be reviewed by [] and requalification will be performed if indicated.

다른 배양기도 모두 []까지 검토하고 필요한 경우에는 재적격성평가를 시행할