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

Volume 5

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Able Laboratories Inc. : 미국 : 내용 고형제	3
2. Novartis Consumer Health : 미국 : 내용 고형제	24
3. Ben Venue Laboratories Inc. : 미국 : 무균의약품	47
4. Regeneron Pharmaceuticals Inc. : 미국 : 완제 의약품	98
5. Gulf Pharmaceutical Industries : UAE : 무균의약품	102
6. Impax Laboratories Inc. - Part 1 : 미국 : 내용고형제	116
7. Impax Laboratories Inc. - Part 2 : 미국 : 내용고형제	132

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

Able Laboratories Inc.

품질 조직과 경영진은 유통 의약품의 안전성, 확인, 품질, 순도를 보장하지 못했다. 품질 조직은 배치 출하 승인 과정에서 전자 데이터를 검토하지 않았고, WEDAS(Waters Empower Data Acquisition System)의 컴퓨터 감사 추적 데이터를 검토하지 않았으며, 시험자 교육 훈련을 적절하게 실시하지 않았다. 이에 따라 반제품 규격, 완제품 규격, 안정성 규격에 부합하지 않은 의약품 배치도 품질 조직이 출하를 승인했다. 또한 ANDA 75-838의 PAS(Prior Approval Supplement) #004와 연차 보고서에 잘못된 데이터가 포함되었다. PAS는 Propoxyphene Napsylate와 Acetaminophen 100 mg/650 mg 정제의 블렌드 균일성 시험 중단을 승인 받기 위한 것이었다. 품질 조직의 관리 감독 결여로 인해, 2005년 5월 19일 제조 작업이 중단되었고 2005년 5월 13일에 모든 의약품의 출하가 중단되었으며, 여러 의약품 배치(3,184)를 리콜했고, 최소 5건의 ANDA를 철회했다.

OBSERVATION 2

Drug products failing to meet established standards, specifications, and quality control criteria are not rejected.

지정 표준, 규격, 품질 관리 기준에 부합하지 않은 의약품을 부적합으로 처리하지 않았다.

Samples of drug products were routinely resampled, and re-injected or reprocessed in the [] System during testing in the QC Laboratory when out of specification (OOS) results were obtained. There were no Laboratory Investigations into OOS results or notebook documentation available to explain the re-injection or retesting of in-process, finished product and stability samples which did not meet specifications. The OOS results were not reported and within specification results from reprocessed or re-injected samples were reported on: In-Process Specification, Product Specification and Stability Study Specification Release Reports and Stability Summary Reports. Examples of drug products which were released with OOS values are listed below.

OOS 결과 발생 시에 재검체채취를 실시하고 QC 시험실의 [] 시스템에 재주입하거나 재처리를 했다. OOS 결과에 대한 시험실 자체 조사를 실시하지 않았거나, 규격에 부합하지 않은 반제품, 완제품, 안정성 시험 검체의 재주입이나 재시험과 관련된 문서가 없었다. OOS 결과를 보고하지 않았으며, 재처리나 재주입을 통해 얻은 규격 이내 결과만 반제품 규격, 제품 규격, 안정성 시험 규격 승인 보고서와 안정성 요약 보고서에 기록했다. OOS 결과가 발생했음에도 출하를 승인했던 의약품의 예는 아래와 같다.

Able Laboratories Inc.

내렸다. 하지만 부적합 용출 결과의 무효화를 뒷받침할 조사 문서나 시험 노트가 없었다. 시정 조치를 추진하기로 했으나, 시정 조치가 완료되었음을 보여 주는 문서가 없다. 또한 동일 제품의 다른 로트에 대하여 동일 시험자가 동일 시험을 실시하여 얻은 데이터를 검토하지 않았다.

OBSERVATION 10

The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit are not in writing and fully followed.

QCU의 책임과 업무 절차를 문서화하여 준수하지 않았다.

- a. The Laboratory Records SOP # QC-022-04 effective 6/25/04, specified numerically ordered notebooks will be issued and a log maintained. Notebook issuance logs showed large gaps in numbering of notebooks issued, which were not accounted for in the log. Additionally, the procedure for issuance of notebooks, as described by management, which indicated a notebook request form was to be used, was not described in the procedure available.

시험 기록서 SOP # QC-022-04(2004년 6월 25일 시행)에 의하면, 일련 번호를 부여한 노트북을 발행하고 이에 관한 기록을 유지해야 한다. 노트북 발행 기록을 보면 발행된 노트북의 번호에 큰 차이가 있는데, 이에 대한 설명이 어디에도 없다. 또한 관리자가 설명한 바와 같이 노트북 요청서를 사용하여 노트북 발행을 요청하게 되어 있는데, 이 SOP에는 노트북 발행 절차가 설명되어 있지 않았다.

- b. SOP Method Number I-037, approved 10/18/00, General Guidelines for sample Logging for Analytical Laboratory using [] software did not include procedures and responsibilities to be followed by personnel authorized to enter samples into the [] database. According to management, authorized personnel included floor inspectors and incoming inspectors. The SOP required the use of forms to authorize addition or deletion of groups, items, samples, and users to the [] system. Forms to be used to authorize the addition or deletion of groups, items, samples, and users to the [] system as specified by the SOP were not used.

SOP 번호 I-063(2000년 10월 18일 승인) "[] 소프트웨어를 이용한 시험 검체 정보 입력을 위한 가이드라인"을 보면, [] 데이터베이스에 검체

Able Laboratories Inc.

정보를 입력하도록 허가된 작업자가 준수해야 할 절차와 책임 부분이 포함되어 있지 않다. 관리자의 설명에 의하면, 현장 검사자와 신규 검사자 모두가 허가 받은 작업자에 포함된다. [] 시스템에 사용자, 검체, 항목, 그룹을 추가하거나 삭제하려면 서식을 사용하여 승인을 받게 되어 있다. 하지만 [] 시스템에 사용자, 검체, 항목, 그룹을 추가하거나 삭제하는데 사용하는 지정 서식을 사용하지 않았다.

- c. There was no SOP describing the use of (SP) special samples tested in the Analytical Laboratory. Additionally, special samples were not listed as a group in the [] procedure. Special samples in the testing of Methylphenidate HCl ER Tablets 20mg Lot # 303087A 9MRT SP 04-101 dated 4/24/04(6 tablets) and SP04-101 (6 tablets) dated 4/26/04 were used to report L3 Dissolution results for the stability sample #ST04-407 for the same lot. Dissolution testing for L2 and L3 were not labeled L2 and L3 in the notebook.

특별 검체의 시험에 관한 SOP가 없다. 또한 특별 검체는 [] 절차에 하나의 그룹으로 지정되어 있지 않다. Methylphenidate HCl ER Tablets 20 mg Lot # 303087A 9MRT SP 04-101(2004년 4월 23일)(6정)과 SP04-101(6정)(2004년 4월 26일) 시험에 특별 검체를 사용하여, 동일 로트의 안정성 검체 #ST04-407의 L3 용출 결과를 보고했다. L2와 L3의 용출 시험 기록에 L2와 L3로 표시하지 않았다.

OBSERVATION 11

Established laboratory control mechanisms are not followed.

시험 관리 절차를 준수하지 않았다.

- a. An Investigation was not issued prior to any retesting for Lot 303087B, Methylphenidate HCl ER 18M stability lot, as required by procedure SOP # QC-011-03, Laboratory Deviation Investigation. Lot 303087B, Methylphenidate HCl ER Tablets 20 mg, 18M Dissolution stability analysis found that the original L3 testing results were within specification. Two months after the analysis of 24 tablets for Lot 303087B for 18M stability, 6 more tablets were tested. The results from the final analysis of the 6 tablets were reported as 18 M Dissolution results.

Ben Venue Laboratories Inc.

- b. The "Intervention Conducted During Filling Operations in the Aseptic Processing Area (APA)", document #030-SOP-D-01155, define intervention as "an aseptic manipulation or activity that occurs at a critical area." The media fill records lists the manual interventions that are required to be performed by the specified individuals (i.e., job functions). However, the media fill records do not document that the interventions are performed by all of the individuals listed in the manufacturing batch record (MBR). Rather, the Senior Manager North Facility confirmed that the requisite manual interventions are successfully completed if one of the listed individuals (in the media fill MBR) performs the intervention;

"무균 공정 지역에서 충전 작업 시에 실시하는 개입 행위" (#030-SOP-D-01155)를 보면, "핵심 지역에서 일어나는 무균 조작 또는 활동"을 개입 행위라고 규정했다. 지정 작업자(즉, 지정 담당자)가 수행해야 하는 수동 개입 행위가 미디어필 기록서에 열거되어 있다. 하지만 제조 기록서에 열거된 작업자 모두가 개입 행위를 했다는 기록이 미디어필 기록서에 없다. 제조 기록서(미디어필 기록서)에 열거된 작업자 가운데 한 명이 개입 행위를 수행하면 지정 수동 개입 행위가 성공적으로 완료되었다고 복측 시설 책임 관리자가 확인했다.

- c. A Regulatory Deviation Report TRK #114581 was initiated due to an operator error which occurred during the 3/8/11 Media Fill lot #1038-71-2036542 in filling suite # [] The documentation for Intervention #14, "Reconfiguration of Trays", was not performed as required in the Master Production Record "Routine Interventions" section RINT100A, which requires the operator to record the identification number of the "Reconfigure Trays" on the lyophilization chamber shelves after loading said chamber. Concurrently, the original and relocation of the trays were not documented on the Chamber Loading Data Sheet MPR 66L by the operator. The Senior Manager North Facility could not confirm that the operator performed the requisite manual intervention as described in the Master Batch Production Record.

2011년 3월 8일에 충전실 # []에서 미디어필 로트 #1038-71-2036542를 충전할 때 작업자 오류가 발생했고, 그 때문에 일탈 보고서 TRK #114581가 작성되었다. 마스터 생산 기록서 "일상 개입" 섹션 RINT100A에 의하면 동결 건조기 챔버에 적재한 다음에 동결건조기 챔버 선반의 "트레이 재구성" 식별 번호를 기록하게 되어 있는데, 이러한 개입 행위 #14 "트레이의 재구성"을 실시하지 않았다.

Ben Venue Laboratories Inc.

또한 트레이의 원래 위치와 재구성 위치를 챔버 적재 데이터 시트 MPR 66L에 기록하지 않았다. 복측 시설 책임 관리자는 마스터 배치 생산 기록서에 기술된 필수 수동 개입 행위를 작업자가 제대로 수행했는지 확인할 수 없다.

- d. A 1/20/2010 CAPA, TRK 93875, was implemented to address execution of varied manual interventions [] specifically defined interventions) performed during aseptic filling operations. However, not all of the personnel that are currently engaged in the manufacture of finished products have completed the CAPA's requisite training. The number of employees and manual interventions range, for example, from [] employees performing "stopper bowl change out" and "use trayer plastic to tray vials", respectively (Note: aforementioned examples are not intended to be an all inclusive lists of the number of employees and manual interventions to be accomplished);

무균 충전 시의 각종 수동 개입[] 구체적으로 지정된 개입 행위) 실행을 위해 2010년 1월 20일자 CAPA TRK #93875를 추진했다. 하지만 현재 최종 제품 제조에 관여하는 모든 작업자가 CAPA의 지정 교육 훈련을 받지 않았다. 작업자 수와 수동 개입 범위, 예를 들어 "고무마개 투입구 교체"와 "트레이어 플라스틱을 사용해 바이알 담기" 등을 수행하는 [] 작업자(주: 작업자 수와 수동 개입 행위 가운데 일부만 언급한 것이다).

- e. The [] Product Specific media fill manufacturing batch record #1105-08-2125730, dated 9/19/10, document process simulations with manual interventions of the lyophilization pre-chilled vial steps, which is performed prior to the aseptic filling process. However, the media fill process failed to include the requisite manual interventions established by the "Media Fill Validation Master Plan" (VMP), document #VMP22709M dated 8/30/10, "Media Fill Program Parameters and Specifications" document #030-SOP-D-29, effective date 01 Jun 2010, and the 9/19/2008 assessment document #RA31208M. The observation is applicable for all product specific media fill processes;

[] 제품 특이적 미디어필 제조 배치 기록서 #1105-08-2125730(2010년 9월 19일)에 의하면, 무균 충전 공정을 시작하기 전에 동결 건조 예비 냉각 바이알 단계라는 수동 개입 행위를 하여 공정 시뮬레이션을 실시한다. 하지만 "미디어필 VMP" (#VMP 22709M, 2010년 8월 30일 시행), "미디어필 프로그램 파라미터 및

Impax Laboratories Inc. - Part 2

1. It fails to address the impact of the warehouse storage conditions especially since the firm does not monitor humidity in the warehouse.
특히 보관 시설의 습도를 모니터링하고 있지 않으므로, 보관 조건의 영향을 평가하지 못했다.
2. This deviation report fails to explain why assay for Pyridostigmine Bromide, USP, lot [] was not performed prior to use to manufacture finished drug product: Pyridostigmine Bromide 60 mg tablets lots [] and []
Pyridostigmine Bromide 60 mg 정 로트 []와 []의 제조에 사용하기 전에, Pyridostigmine Bromide USP 로트 []의 정량 시험을 실시하지 않은 이유를 설명하지 못했다.

OBSERVATION 4

Appropriate controls are not exercised over computers or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel.

마스터 생산/관리 기록서나 기타 기록서를 허가 받은 작업자만 변경할 수 있도록, 컴퓨터나 관련 시스템을 적절하게 관리하지 못했다.

Specifically,

예를 들어

Pertaining to NDA [] Levodopa/Carbidopa IPX066**NDA [] Levodopa/Carbidopa IPX066 관련**

- A. The software that controls the [] spectrophotometer, [] and [] particle size analyzer used for NDA [] (IPX066) were not validated. These instruments/equipment were used to analyze the NDA product. The firm did not validate instruments data integrity acquisition system to ensure that analysts cannot re-write or delete analytical data during analyses. Data audit trails are not maintained and instrument audit logs are not saved. These instruments generated data for the NDA submission.