

---

---

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

---

---

**Volume 2**

**gmpeye**  
The GMP Think-Tank

목차

1. BioPort Corporation : 미국 : 백신/혈액 제품 .....	3
2. Diversified Manufacturing Corporation : 미국 : OTC 의약품 .....	38
3. Pliva Croatia Ltd. : 크로아티아 : 무균 의약품(주사제) .....	42
4. Cody Laboratories Inc. : 미국 : 원료/완제 의약품(내용 액제) .....	50
5. Banner Pharmacaps, Inc. : 미국 : 완제 의약품(비무균) .....	63
6. Wockhardt Ltd. : 인도 : 원료/완제 의약품 .....	68
7. Abraxis Bioscience, Inc. : 미국 : 무균 의약품 .....	73
8. Merck and Company Inc. : 미국 : 백신 .....	86
9. Amerifit Brands, Inc. : 미국 : 완제 의약품(좌약) .....	97
10. Schering Plough Products, LLC : 푸에르토리코: 완제 의약품(무균/비무균) .....	102

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

4. Written procedures for the use of cleaning and sanitizing agents designed to prevent contamination of your facility are incomplete. Specifically, SOP 204-608X, [ ] does not provide a frequency for performance of the multi-step decontamination with [ ].

시설 오염 예방을 위한 세척제와 소독제의 사용에 관한 절차 문서가 완전하지 않다. 예를 들어 SOP 204-608X [ ]를 보면, [ ]를 이용한 다단계 오염 제거 작업의 수행 빈도가 규정되어 있지 않다.

#### 설비 유지관리(Maintenance of Equipment)

5. Written procedures are not followed for the maintenance of equipment used in manufacture, processing, packing or holding. Specifically:

제조, 가공, 포장, 보관용 설비의 유지관리 절차 문서를 준수하지 않았다.

- a. Work order 1400076, dated August 29, 2007, issued for the 6-month maintenance on the PedvaxHIB® [ ] tank [ ], required a check of the condition of the [ ]. This action was documented as "NA". However, there was no documentation as to why this prescribed action was not completed.

PedvaxHIB® [ ] 탱크 [ ]의 6-개월 유지관리를 위해 발행된 2007년 8월 29일자 작업지시서 1400076는 [ ]의 상태 점검을 요구했다. 이 조치는 "NA"로 기록되었다. 하지만 이 지정 조치를 완수하지 않은 이유에 대한 어떤 기록도 없다.

- b. Work order 1415800, dated September 9, 2007, issued for the annual maintenance of the PedvaxHIB® [ ] on [ ], documented the first (10) inspections on the work order as "NA". However, there was no documented reason for the failure to complete these activities.

[ ]의 PedvaxHIB® [ ] 연간 유지관리를 위해 발행된 2007년 9월 9일자 작업지시서 1415800에 의하면, 첫 (10회) 검사가 "NA"로 기록되어 있다. 하지만 이 행위를 하지 않은 이유는 기록되어 있지 않다.

## 용기와 마개(Containers and Closures)

6. You failed to assure that container closure systems provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of bulk drug substances and sterile solutions used in production. For example:

생산에 사용되는 무균 약액과 벌크 약효 성분의 오염 또는 품질 저하를 유발할 가능성이 있는, 보관 및 사용 도중의 예상 가능한 외부 요인에 대한 용기 마개 시스템의 적절한 보호 기능을 확립하지 않았다.

- a. Study FR #99-053, [ ] did not include an assessment of the effect of storage conditions. This container/closure is used for bulk drug substances including Pedvax®HIB, RECOMBIVAX®, and [ ].

실험 문서 FR #99-053 [ ]에는 보관 조건의 영향 평가가 포함되지 않았다. 이 용기/마개는 Pedvax®HIB, RECOMBIVAX®, [ ]를 포함한 벌크 약효 성분에 사용된다.

- b. [ ] sterile filtered solutions used in the manufacture of vaccines are stored in containers for [ ]. Validation studies have not been conducted to assure container/closure integrity.

백신 제조에 사용되는 [ ] 제균 여과 약액을 [ ] 용기에 보관한다. 하지만 용기/마개 완전성을 확인하는 밸리데이션 실험을 실시하지 않았다.

Schering Plough Products, LLC

---

computer record listed in the original employee as sole owner of the record and did not indicate that any other individual entered or changed the record. There is no record to determine the identity of the individual who reprocessed the data.

HPLC 시스템은 적절한 보안 관리 대책을 구비하고 있지 않았다. 작업자 1명이 일단 접근하여 HPLC 시스템을 사용하면, 다른 작업자가 그 시스템에 들어가 원래의 분석 자료에 접근할 수 있다. 한 작업자가 생성한 분석 데이터를 그 작업자의 동의를 구하지도 않고 그 작업자가 모르는 상태에서 다른 작업자가 접근하여 가공할 수 있다. 예를 들어 한 작업자가 Celestone Soluspan Suspension 로트 # 0-AHU-55, 0-AHU-56을 분석하여 얻은 데이터를 다른 작업자가 무효 처리하고 훼손한 경우가 있었다. 처음 분석한 작업자는 데이터의 재처리 사실을 알지 못했다. 컴퓨터 기록에는 원래의 작업자가 그 기록의 유일한 소유자(owner)로 되어 있었고, 다른 사람이 들어와 기록을 수정한 사실이 나타나지 않았다. 최초 데이터를 재처리한 자가 누구인지 알 수 있는 기록이 없었다.

- h) Your failed to inform the FDA of a 4th impurity spot obtained in the ID test performed on Gentamycin Sulfate [ ] lots # 990711431, 990912196, 990912197, 990912198 and #990912199 using the TLC method or that an additional 5th spot was also found in lot #990912199. Although these lots were rejected, lots #990410223, 990410225, 990410226 and 990610830 that also had the 4th spot were approved for use in manufacturing veterinary drug products. Even though you consistently found this 4th spot, you informed FDA of your intention to change your ID method from TLC to an HPLC method and did not notify the FDA about these additional spots. In addition, after making a commitment to FDA to identify and conduct toxicity testing on the substance found in the 4th spot, you selected batches 990610815, 990610902 and 990610904 which had less than 2% of the 4th spot for toxicity testing by an external laboratory and did not submit the batches with the 4th spot at 3% for toxicity testing. You still have not investigated the presence of the 5th spot.

Gentamycin Sulfate [ ] 로트 # 990711431, 990912196, 990912197, 990912198, 990912199의 확인 시험(TLC 방법)에서 나타난

Schering Plough Products, LLC

2001년 2월 3일 WFI 루프 펌프 BP-216의 가동이 정지되어(일관성이 없는 펌프 성능) WFI 루프의 온도가 기준 온도인 80°C에서 48°C로 떨어졌다. 조사를 실시했고, 이런 사태는 2001년에 예외적으로 발생한 것이라고 했다. 하지만 2001년 2월 15일에 펌프 BP-217이 정전 때문에 정지되어 WFI 루프의 온도가 80°C에서 54°C로 떨어졌다. 또한 2001년 3월 7일에 WFI 루프의 온도가 80°C에서 55°C로 떨어졌다. DW 80 루프의 온도는 60°C로 떨어졌고, DW 60 루프는 33°C로 떨어졌다. 2001년 3월 28일에는 WFI 루프의 용수 온도가 80°C에서 60°C로 떨어졌다. 2001년 4월 11일에도 WFI 루프의 온도가 80°C에서 78°C로 떨어졌다.

- (2) The WFI samples collected on 9/12/00 and 9/13/00 from the use points # FS-623 ([ ] still that supplies water to 60°C and 80°C water loops) and BV-909 (supplies water to sterile compounding), respectively were not tested for LAL. The impact of the lack of test in any of the products manufactured during this period is unknown. Furthermore, this investigation has not been approved or closed.

2000년 9월 12일과 13일 사이에 사용 말단 # FS-623(60°C와 80°C 용수 루프에 용수를 공급하는 [ ])과 BV-909(무균 혼합 공정에 용수 공급)에서 채취한 WFI 검체는 LAL 시험을 실시하지 않았다. 이 시험의 미실시가 이 기간 동안 제조된 제품에 미칠 영향은 알 수 없다. 또한 이에 대한 조사가 종결되지 않은 상태이다.

4. c) The media fills performed during year 2000 and 2001 do not simulate the product's exposure time during your normal production. For example:

2000년과 2001년에 실시한 미디어필 실험은 정규 생산 시의 제품 노출 시간을 시뮬레이션하여 실시하지 않았다.

- (1) Media fills 0-MF-22 & 1-MF-3 performed on 9/6/00 and 2/7/01 for line 2 do not represent or simulate your current manufacturing process and conditions. The media fills were performed within normal operational conditions. On 11/28/00 Integrilin Injection, lot #S0300A1 started its filling process at 2:35 p.m. At 5:00 p.m. the process was stopped because of a possible low fill problem. As a result of this situation the

Schering Plough Products, LLC

filling line was disassembled and assembled again on 11/29/00. After the assembly of the filling line the batch started to be filled again. Then to "assure" operational conditions the filling line equipment was disassembled, cleaned, and sterilized. Then on 9:50 pm of 11/29/00 the third portion of this lot started to be filled. The filling process ended at 12:20 am of 11/30/00. None of the media fills performed during year 2000 or 2001 simulate this extra handling and conditions. Furthermore, you have no study to support the holding time period to which the compounding # 0-SBH-C8, divided into lots #S0300A1, #S0300B1, #S0300C1, was exposed after it was aseptically filtered. The investigation report into this incident incorrectly states that the compounding exceeded the validated holding time of [ ] hours. You have no validation of a [ ] hour holding time period for your Integrilin Injection compound. In addition, the [ ] samples of the compounding sent to the laboratory for a sterility test were not tested.

메디아필 0-MF-22와 1-MF-3은 2번 라인을 대상으로 2000년 9월 6일과 2001년 2월 7일 실시한 것인데, 현재의 제조 공정과 조건을 대표하거나 시뮬레이션하지 않았다. 2000년 11월 28일에 Integrilin Injection 로트 #S0300A1의 충전 작업을 오후 2:35에 시작했다. 오후 5:00에 저충전 문제 때문에 충전 공정이 중단되었다. 그에 따라 2000년 11월 29일에 충전 라인을 해체하고 다시 조립했다. 충전 라인을 조립한 다음에 배치 충전 작업을 다시 시작했다. 다음에 운전 조건을 "보증"하기 위하여 충전 라인 설비를 해체하고 세척한 다음에 멸균했다. 그리고 2000년 11월 29일 오후 9:50에 이 로트의 세 번째 부분을 충전하기 시작했다. 충전 공정은 2000년 11월 30일 오전 12:20에 종료되었다. 2000년이나 2001년에 실시된 메디아필 가운데, 이런 추가적인 취급 및 조건을 시뮬레이션한 것은 없었다. 또한 제균 여과 이후 # 0-SBH-C8(로트 # S0300A1, S0300B1, S0300C1로 분할 충전)의 보관 기간을 뒷받침하는 실험 데이터가 없었다. 이에 대한 조사 보고서를 보면, [ ] 시간의 밸리데이션된 보관 시간을 초과했다고 적혀 있는데, 귀사는 Integrilin Injection의 보관 기간([ ] 시간)을 밸리데이션하지 않았다. 이외에도 혼합액 검체 [ ]를 시험소로 보냈는데(무균 시험용), 이 검체를 시험하지 않았다.

- (2) Media fill # 1-MF-4 for filling line #1 had a filling time of 10 hours with