
GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s

2023년 상반기

주: 미국 FDA CDER은 483 문서 가운데 일부를 공개하고 있습니다("Frequently requested or proactively posted compliance records"). 이 웹페이지에 공개된 2023년 상반기 483 문서 번역문입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 업체 요청에 따라 기밀이라 생각되는 정보를 미국 FDA가 문서 공개에 앞서 편집한 것입니다.

목차

1. Cipla Limited: 2023/2/17	3
2. Global Pharma Healthcare Pvt. Ltd.: 2023/3/2	23
3. Rentschler Biopharma SE: 2023/3/7	45
4. Alvotech Hf: 2023/3/17	49
5. Lupin Limited: 2023/3/29	68
6. UCB Pharma SA: 2023/4/21	86
7. Ipca Laboratories - Piparia: 2023/4/26.....	89
8. Catalent Indiana LLC: 2023/5/12	100
9. Intas Pharmaceuticals Limited: 2023/5/12	106
10. Ipca Laboratories - Pithampur: 2023/6/23	149

Specifically, determination of conformance to written specifications of Total Aerobic Microbial Count in [] [] used in the manufacturing of sterile and non-sterile drug products.

예를 들어 무균 의약품과 비무균 의약품 제조에 사용된 []가 TAMC 기준에 부합하는지 확인하는 시험을 [].

[] [] are tested in the Micro Lab, [] as per test method (document # 1035-MM-005-INH, Version: 8.0, Effective Date: 10/7/2022), [] After incubation, the media plates are inspected for number of colony forming units (CFUs), the photograph of the inspected media plates are taken using [] software) or [] and then transferred on the documentation server. Analysis results pertaining to [] analysis are documented in LIMS and analysis for [] is documented on paper worksheets.

시험법(문서 # 1035-MM-005-INH, 개정번호: 8.0, 시행일자: 10/7/2022) []에 따라 미생물 시험실 []에서 []를 시험한다. 배양 이후에 배지 플레이트를 검사해 CFU 수를 확인하고, [] 소프트웨어나 []를 이용해 배지 플레이트 사진을 찍으며, 이후 문서 관리 서버로 옮긴다. [] 분석 관련 결과를 LIMS에 기록하고 [] 분석을 종이 워크시트에 기록한다.

On 2/6/2022 morning, the micro lab inspected [] samples/media plates [] for growth and reported zero CFUs on all these samples. The following significant deficiencies were observed for this analysis:

2022년 2월 6일 아침에 미생물 시험실은 [] 검체/배지 플레이트 []에서 미생물이 증식했는지 검사했고, 이들 검체의 시험 결과가 "0" CFU라고 보고했다. 하지만 이와 관련해 다음과 같은 중대한 결함이 발견되었다.

- A. For [] samples, the results were not entered contemporaneously in LIMS for [] plate after reading it. The analyst read all [] samples under the colony counter (that includes verification of sample ID, sample location, date of analysis, and reading the media plate for growth), wrote the number of colonies observed on each plate, made an entry on equipment use logbook indicating start time: [] end time: [] and then entered results for all [] samples in LIMS. [] 검체의 경우, [] 플레이트를 판독하고 나서 동시적으로 LIMS에

GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s 2023년 상반기

- c. You [] sterilize equipment within an [] for docking to the Flexible Fill Line [] with the [] including a []. The [] is not integrity tested post manufacture in assurance of [] sterility. Your risk assessment RA-21-05-001, "Risk Assessment for []", v0, Effective date 2020-06-30 fails to include and evaluate the [] for integrity test.
- 플렉서블 충전 라인 []로 연결하기 위해 []에서 []를 포함해 []로 설비를 [] 멸균한다. 제조 작업 이후에 [] 무균성 보증을 위한 [] 완전성 시험을 하지 않았다. 리스크 평가 문서 RA-21-05-001 "[] 리스크 평가"(v0, 시행일자 2020년 6월 30일)를 검토했는데, [] 완전성 시험을 포함하여 평가하지 않았다.
- d. The direct product contact [] tank for the Flexible Fill Line [] is supplied with [] (sterile []). The integrity of the [] conducted on a [] basis is not considered in batch release. Although you identified the deficiency through a gap assessment 17 November 2022, with corrective action due 26 May 2023 for [] integrity test, the time-period for correction action is not commensurate with the level of risk to product quality.
- 플렉서블 충전 라인 []의 직접 제품 접촉 [] 탱크에 [](무균 [])를 공급한다. [] 주기로 실시하는 [] 완전성 시험 결과를 배치 출하 승인 시에 검토하지 않았다. 2022년 11월 17일자 격차 평가 시에 이 문제를 파악했고 [] 완전성 시험 관련 시정 조치를 2023년 5월 26일까지 완료하기로 했으나, 이 시정 조치 기간은 제품 품질 리스크 수준에 비례하지 않았다.
- e. The [] Flexible Fill Line for [] [] manufacture is cleaned with sterile [] pending fill line machine assembly. You failed to establish a maximum clean hold time limit, where after a period-of-time based on validation or risk assessment, [] cleaning would be repeated prior to fill line machine assembly and [].
- [] [] 제조용 [] 플렉서블 충전 라인을 무균 []로 세척하고, 그 다음에 충전 라인 기계 조립까지 대기한다. 밸리데이션이나 리스크 평가 결과를 토대로 지정 기간 이후에는 충전 라인 기계 조립과 []에 앞서 [] 세척을 다시 해야 하는, 최대 CHT 기준을 설정하지 않았다.

대표하지 않는 [] μm 불순물이 함유된 표준품으로 구성되었다.

Additionally, reference defect libraries have not been established.

이외에도 표준 결함 라이브러리를 확립하지 않았다.

- C) Annual Product Quality Reviews lack statistical evaluation to identify outliers and trends that will recognize and investigate variability in the process. For example:

이상치와 경향을 파악해 공정 편차를 확인하고 조사하기 위한 통계 평가를 연간 제품 품질 검토 시에 하지 않았다.

1. In the [] Injection Annual Product Quality Review there was no further investigation into why three batches had higher Impurity [] levels, one batch appeared to be an outlier for filling time, and there appeared to be shift in the [] testing results.

[] 주 연간 제품 품질 검토 시에, 3개 배치의 불순물 [] 함량이 더 높았고, 1개 배치는 충전 시기에 이상치를 보였으며, [] 시험 결과에 쉬프트가 발생한 것으로 보인 이유를 조사하지 않았다.

2. The [] Cream Annual Product Quality Review recognized variability in the viscosity data, but did not thoroughly evaluate the causes for the variability.

[] 크림 연간 제품 품질 검토 시에 점성 데이터의 편차가 확인되었으나, 이 문제의 원인을 철저히 평가하지 않았다.

OBSERVATION 4

Procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile did not include adequate validation of the aseptic and sterilization process.

무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위한 절차에 무균 공정과 멸균 공정의 적절한 밸리데이션이 포함되지 않았다.

- A) [] is used to support [] sterilization of [] finished product. The adequacy of sterilization for areas that could be considered worst case locations for [] OP-018 and OP-125 is unknown. For example,

[] 최종 제품의 [] 멸균에 []를 사용한다. []