
GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s

2022년 하반기

주: 미국 FDA CDER은 웹사이트에서 483 문서 가운데 일부를 공개하고 있습니다("Frequently requested or proactively posted compliance records"). 이 웹페이지에 공개된 2022년 하반기 483 문서 번역문입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 미국 FDA가 문서 공개에 앞서 기밀 등의 이유로 지운 것입니다.

목차

1. Revance Therapeutics, Inc.: 2022/7/15	3
2. Jubilant Generics Limited: 2022/8/1	5
3. Aurobindo Pharma Limited, Unit XI: 2022/8/2	20
4. Sun Pharmaceutical Industries Limited - Mohali: 2022/8/12	26
5. Catalent Belgium SA: 2022/8/19	37
6. Biocon Biologics Limited: 2022/8/26	46
7. Cipla Limited - Verna: 2022/8/26	65
8. Biocon Sdn, Bhd.: 2022/8/30	79
9. Torrent Pharmaceuticals Limited: 2022/9/28	87
10. Lupin Limited (Biotech Division): 2022/10/14	109
11. Aurobindo Pharma Limited Unit IX: 2022/11/18	125
12. Intas Pharmaceuticals Limited: 2022/12/2	150

Laboratory records are deficient in that they do not include a complete record of all data obtained during testing.

시험 시에 확보된 모든 데이터를 시험 기록서에 포함시키지 않았다.

When an analyst processing chromatography data determines the existing processing method is not appropriate or chooses to use a different processing method for samples within the same sample set during impurities analysis, the original chromatogram is not saved. The analyst can integrate the chromatogram and see the results within the software, but does not save the result. To change the processing method the analyst must document that the integration was inappropriate and get approval on Form000505. But the original chromatogram is not saved to justify the changes to the processing method were necessary. 크로마토그래피 데이터를 처리하는 시험자가 기존 처리 방법이 적절하지 않다고 판단하거나 다른 처리 방법을 사용해 동일 검체 세트의 검체에 적용하여 불순물 시험을 하기로 결정하면, 원래 크로마토그램이 저장되지 않는다. 시험자가 소프트웨어에서 크로마토그램을 적분하고 결과를 볼 수 있지만, 결과를 저장하지 않는다. 처리 방법을 변경하려면 시험자는 서식000505에 적분이 적절하지 않음을 기록하고 승인을 받아야 한다. 하지만 원래 크로마토그램을 저장하지 않아, 처리 방법의 변경이 필요했음을 타당하게 증명할 수 없다.

OBSERVATION 5

Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate test procedures designed to assure that drug products conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity.

의약품이 적절한 확인, 함량, 품질, 순도 표준에 부합함을 확인하기 위한 과학적으로 타당하고 적절한 시험 절차를 포함해 시험 관리 절차를 확립하지 않았다.

1. Procedures to ensure accurate and consistent integration of chromatographic peaks have not been established. The analysts can choose the integration algorithm and manually enter timed integration events into the processing methods. Procedures have not been established to ensure the appropriate and consistent use of these timed integration events.

크로마토그래피 피크의 정확하고 일관된 적분을 위한 절차를 확립하지 않았다. 시험자가 적분 알고리즘을 선택하고 처리 방법에 시간 지정 적분 이벤트를 수동으로 입력할 수 있다. 이와 같은 시간 지정 적분 이벤트의 적절하고 일관된 사용을 위한

Grade A filling [] and filling zone for [] has been discontinued. There is no data to demonstrate whether there were continued surface excursions in the Grade A surfaces that could have impacted the [] US market batches manufactured from January 2020-July 2022.

2019년 1월 14일에 이 변경이 승인되었고, 이후 A 등급 충전 및 [] 충전 구역의 모든 표면 모니터링을 중단했다. 2020년 1월부터 2022년 7월까지 제조된 미국 수출용 [] 배치에 영향을 주었을 가능성이 있는, A 등급 표면의 표면 모니터링 일탈이 지속되었는지 보여주는 데이터가 없다.

For [] monitoring of the fill [] was discontinued. Monitoring for the Grade A fill zone and fill [] was continued, but only on a [] basis and not associated with each of the [] US market batches manufactured from January 2020-July 2022. Additionally, the limits were assigned the Grade C limits of [] CFU for an alert and [] CFU for action, rather than the Grade A limits of [] CFU. This is inconsistent with [] for [] Suspension, which identifies the limit for surfaces in Grade A areas is [] CFU. Surface sampling in the filling zone has recovered microbial growth within the Grade A area that was not further investigated because it was below the Grade C limits. For example:

충전 []의 [] 모니터링을 중단했다. A 등급 충전 구역과 충전 []의 모니터링을 계속했지만, [] 주기로만 실시했고 2020년 1월부터 2022년 7월까지 제조된 미국 수출용 [] 배치와 관련이 없었다. 이외에도 A 등급 기준인 [] CFU가 아니라, C 등급 기준인 [] CFU(경고 기준)와 [] CFU(조치 기준)를 적용했다. A 등급 지역의 표면 기준이 [] CFU인 [] [] 현탁제와 일치하지 않는 것이다. A 등급 지역의 충전 구역에서 채취한 표면 검체 배양 시에 미생물이 증식되었으나, C 등급 기준 아래라는 이유로 추가 조사를 실시하지 않았다.

- [] CFU was recovered from a filling zone sample of [] on February 11, 2022, after the manufacturing of batch [] of [] Suspension released to the US market (expiration [])). 미국으로 수출된 [] [] 현탁제 배치(유효일자 []) 제조 이후인 2022년 2월 11일에 충전 구역에서 채취한 [] 검체에서 [] CFU가 검출되었다.

demonstrate the observed issues).

2022년 9월 20일에 작업실 ID []에 위치한 [] ID: GR-110을 살펴봤는데, "세척 완료" 상태로 표시되었지만 무작위로 선정한 []의 제품 접촉 지역이 흰색 분말 잔류물로 덮여 있었다. 이 []는 최근 [] 첨가제의 []에 사용되었다. (해당 문제를 증명하는 사진 촬영)

- G. On 20 September 2022, we observed dent and scratch marks all over inside your non-dedicated [] ID: GR-92 in the product contact areas. This [] was located in [] area and was previously used in the manufacturing of [] Tablets USP [] mg on 19 September 2022. Your Production Operators stated the reason for dent marks due to hammering the equipment using a [] hammer. Your [] hammer appeared to be breaking into pieces. Also, the [] shaped area of [] appeared to have significantly changed in shape due to hammering of the equipment over the period of use. (Pictures taken to demonstrate the observed issues).

2022년 9월 20일에 비전용 [] ID: GR-92 내부를 살펴봤는데, 제품 접촉 부위에서 덴트와 스크래치가 발견되었다. 이 []는 [] 지역에 위치하며, 2022년 9월 19일에 [] 정제 USP [] mg 제조에 사용되었다. [] 망치로 설비를 두드리기 때문에 덴트 자국이 생겼다고 생산 작업자가 답변했다. [] 망치가 손상된 것으로 보였다. 또한 오랫동안 설비를 두들겼기 때문에, []의 [] 지역이 상당히 변형된 것으로 보였다. (해당 문제를 증명하는 사진 촬영)

These issues pertaining to dent marks and changes in the shape of equipment was concerning to ensure the overall integrity of this equipment in manufacturing of drug products, validation of process and equipment cleaning. Your Production Head acknowledged the issues however the equipment was used in production on subsequent days during this inspection on 21 and 22 September 2022. Your manufacturing and quality unit failed to identify these manufacturing equipment issues and deviated from line clearance checklist ANNEXURE-II, CHECK LIST FOR [] EQUIPMENT/AREA per SOP No.: T 01.57.27 in section 15 "Check for any crack and damage on product contact parts of [] [] []. In this [] refers to []

덴트 자국과 설비 형태 변형 문제는 의약품 제조, 공정 밸리데이션, 설비 세척

[].

낮은 등급의 환경에서 더 높은 등급의 환경으로 이동하는(예, C 등급에서 B 등급으로 이동) 물품의 오염 제거 절차가 위생 관리 절차 문서인 SOP_PNB_DP_026281 "완제의약품 제조 부서의 물품 이동"에 규정되지 않았다. 예를 들어 소독제 효능 시험 밸리데이션 보고서에 규정된 최소 소독제 접촉 시간이 이 절차 문서에 없었다. 소독제 [] []의 최소 접촉 시간은 []이고 []의 최소 접촉 시간은 []이다.

- b. Vendor complaint investigation #200016475 was initiated 08 April 2021 and vendor completed the investigation on 06 May 2021. Per SOP# 009791, "Based on Vendor Investigation/CAPA/ site QA - Head / Manager will review and evaluate the impact of vendor complaint on stocks available at site and previously used stocks." This was not performed in the case of vendor complaint investigation for # 200016475.

2021년 4월 8일에 벤더 불만 조사를 개시했고, 벤더가 2021년 5월 6일에 이 조사를 완료했다. SOP # 009791에 따르면, "벤더 조사/CAPA에 따라 QA 책임자/매니저가 벤더 불만이 현 재고와 과거에 사용했던 재고에 미친 영향을 검토하고 평가"해야 한다. 하지만 # 200016475 벤더 불만 조사에서는 이 평가를 하지 않았다.

- c. Under REP/PQ/MFG/455, Report on Performance Qualification of Glass [] EQP/MFG/455, 02/11/2019, you validated an equipment dirty hold of [] Procedure EQP_PNB_MI-44507, Operation and Cleaning of Glass [] v2, Effective date 25 May 2022 fails to include the equipment dirty hold time limit.

유리 [](EQP/MFG/455) 성능 적격성평가 보고서(REP/PQ/MFG/455, 02/11/2019)에 따르면, 설비 DHT []를 밸리데이션했다. 하지만 절차 문서 EQP_PNB_MI-44507 "유리 [] 운전 및 세척"(v2, 시행일자 2022년 5월 22일)에 설비 DHT 기준이 포함되지 않았다.

- d. Under QC/SR/21-009-00, 06/04/2022, Report for Cleaning Validation and Hold Time Study Raw Material Sampling Tools, you validated an equipment dirty hold time of [] SOP_PNB_QC_017312, Raw Material Management, v7.0, Effective date 29 September 2022 fails to include the equipment dirty hold time limit.

원료 검체 채취 도구 세척 밸리데이션 및 HT 시험 보고서(QC/SR/21-009-00, 06/04/2022)에 따르면, 설비 DHT []를 밸리데이션했다. 하지만 SOP_PNB_QC_017312 "원료 관리"(v7.0, 시행일자 2022년 9월 29일)에 설비 DHT

interrogation in knowing the exactness of the issue that happened in your PQC-1 laboratory.

저울 일련 번호: 1123 411120, 일자와 시간 정보가 포함된 칭량 시트가 없어졌다(1개 칭량 시트). 찢어진 칭량 문서 조각에 따르면, 2개 칭량 결과가 [] mg와 [] mg인데, 작업자 설명에 따르면 3번째 칭량 결과는 [] mg이었다. 2022년 11월 28일에 QC 담당자가 아래와 같이 설명했다. "2022년 11월 22일에 조사관이 블록 [] QC 시험실을 현장 실시한다는 것을 알고 칭량실로 가서, 자동 적정 장치 스펙트럼과 저울 인쇄물을 서둘러 찢어 저울 옆에 있던 작은 쓰레기통에 버렸다. 이후 이 쓰레기통에 [] 산 용액을 부었다. %RSD와 칭량 결과가 기대했던 것과 달라서 작업하고 있던 시험 관련 증거를 완전히 없애기 위해서 그렇게 했다." 이 쓰레기를 해당 지역 정리 담당자가 QC 폐기 지역으로 바로 옮겼다. 이후 이 쓰레기 봉투를 QC 시험실 []로 이어지는 계단 아래에서 다른 조사관이 발견했다. QC 관리자에게 이 쓰레기 봉투를 숨긴 이유를 물었으나 타당하게 설명하지 못했다. 또한 이 쓰레기 봉투를 개봉하자, 매우 강한 화학 물질 냄새가 퍼졌고 이 봉투 안에 들어있던 문서는 젖은 상태였다. QC GM은 [] 산 [] 냄새라고 설명하고, "QC 작업자가 []를 바닥에 쏟아 티슈를 이용해 닦아냈고, 이 티슈를 해당 지역에서 발생한 다른 폐기물과 함께 버렸기 때문"이라고 잘못된 정보를 조사관에게 제공했다. 잘못된 정보 때문에 PQC-1 시험실에서 실제로 발생한 문제를 정확히 파악하기 위한 조사가 지체되었다.

On 22-Nov-2022, your Assistant Manager of QC (Reviewer) identified the issues of [] spectrum and a balance printout destruction by your QC Officer at around 2 pm (Indian Standard Time). He immediately reported the incident to your Senior Manager of QC. However, until our discussion on 28-Nov-2022, your Senior Manager of QC laboratory did not initiate any Investigation and evaluated the impact of your QC Officer's practices on the previous analysis conducted by him and impact to the drug products sold in the USA market.

2022년 11월 22일에 QC 부매니저(검토자)는 약 오후 2시(인도 표준 시간)에 [] 스펙트럼과 저울 인쇄물을 QC 담당자가 폐기한 것을 확인했다. 이 문제를 즉시 QC 선임 매니저에게 보고했다. 하지만 2022년 11월 28일에 우리가 이 문제를 논의할 때까지도, QC 시험실 선임 매니저는 조사를 시작하지 않았고, QC 담당자의 행위가 과거 분석 결과에 미친 영향과 미국에 수출된 의약품에 미친 영향을 평가하지 않았다.

The details of analysis for which documents were torn and destroyed by your QC Officer is as follows:

QC 담당자가 찢어 버린 문서는 다음과 같다.

Name of test: Standardization of [] by Potentiometry using Auto Titrator

Limit: Between [] N/M and [] N/M

시험 항목: 자동 적정 장치를 이용한 전위차 측정법에 따른 [] 표정

기준: [] N/M ~ [] N/M

- b) Analytical Balance Serial Number: 1123 421528, Date: 22-Nov-2022, Time: 08.37.14 (1 weight slip). This balance printout contained [] performance check weight records. Your Senior Officer of QC stated the reason for disposing this balance printout being "no date and time stamp on the internal cal. Printout" whereas the same balance printout continuing to the "[] Performance Check" has a date and time stamp. Your Senior Officer did not report the issue of missing date and time stamp on balance printout to your QC Manager and instead disposed the balance printout. There was no unplanned deviation initiated by your firm to investigate the issue of balance printout not having date and time stamp along with non-compliance of your analytical balances to 21 CFR Part 11 compliance to restrict employees from potentially changing date and time details.

저울 일련 번호: 1123 421528, 일자: 2022년 11월 22일, 시간: 08.37.14(1개 칭량 시트). 이 저울 인쇄물에 [] 성능 점검 칭량 기록이 포함되었다. QC 선임 담당자는 "내부 규정 인쇄물에 일자/시간 스탬프가 없어" 이 저울 인쇄물을 폐기했다고 설명했지만, 동일한 저울 인쇄물의 "[] 성능 점검" 기록에 일자/시간 스탬프가 있었다. 선임 담당자는 저울 인쇄물의 일자/시간 스탬프 누락 문제를 QC 매니저에게 보고하지 않고 저울 인쇄물을 폐기했다. 또한 미계획 일탈의 관리 절차를 개시하여, 저울 인쇄물에 일자/시간 스탬프가 없는 문제, 그리고 작업자가 일자/시간을 변경하지 못하게 제한해야 한다는 21 CFR 파트 11 기준을 저울이 충족하지 못하는 문제를 조사하지 않았다.

- c) Analytical Balance Serial Number: 1123 421533, Date: 22-Nov-2022, Time: 08.44.45 (2 weight slips). Time stamp on one of the two weight slip was missing a piece of paper. The weighing detail was missing a piece of paper. No justification was provided for the