
GMP Case Study:

Lessons from US FDA 483s

2024년 상반기

주: 미국 FDA CDER은 미국 정보공개법에 따라 483 문서 가운데 일부를 공개하고 있습니다("Frequently requested or proactively posted compliance records"). 이 웹페이지에 공개된 2024년 상반기 483 문서 번역문입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 관련 규정에 의거하여 일반 공개 대상에서 제외되는 정보를 편집한 것입니다.

목차

1. Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd: 2024/1/16	3
2. Eugia Pharma Specialities Limited - Telangana: 2024/2/2	14
3. Jubilant Generics Limited: 2024/2/2	52
4. Eugia SEZ Private Limited: 2024/2/29	61
5. Alkem Laboratories Limited: 2024/3/27	73
6. Zydus Lifesciences Limited, Matoda: 2024/3/27	99
7. Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd.: 2024/4/2	107
8. Cipla Limited, Raigad: 2024/4/4	109
9. Eugia Steriles Private Limited: 2024/4/5	117
10. Zydus Lifesciences Limited, Jarod: 2024/4/23	123
11. Eugia Pharma Specialities Limited - Rajasthan: 2024/5/3	147
12. Cipla Ltd., Kurkumbh: 2024/5/8	166
13. Dr. Reddy's Laboratories Limited CTO - Unit VI: 2024/6/7	168
14. Torrent Pharmaceuticals Limited: 2024/6/12	178
15. Cipla Limited, Verna: 2024/6/21	188

[]라고 평가했다. 하지만 [] 제조 []에서 채취한 세척 베리피케이션 스왑 검체에서 이 약물이 검출된 이유와 근본 원인을 파악하지 못했고, 적절한 시정/예방 조치를 취하지 않았다. []와 []에서 검출된 나머지 이상 피크는 아직까지도 무엇인지 확인되지 않은 상태이다. 이러한 상황에서 관련 로트 []와 []를 미국에 수출했다.

- C. The above referenced deviation investigation (PR# 209693) was not mentioned in your [] cleaning verification report (RR-CV-23-0007, dated 05 October 2023) though the report has a separate "Deviation" section. You wrote under this section, "During execution there is no discrepancy observed. Hence, no deviation has been reported during cleaning verification of [] Tablets USP []." Also, no reference was made to the OOS investigation (PR#212885) for [] residue for swab samples during the deviation investigation arising out of [] cleaning verification. However, you concluded your cleaning verification report by stating "The cleaning procedure is effective, and equipment is safe for further manufacturing of next product."

[] 세척 베리피케이션 보고서(PR-CV-23-0007, 2023년 10월 5일)에 "일탈" 항목이 있는데도, 상기 일탈 조사 문서(PR# 209693)를 이 보고서에서 언급하지 않았다. 이 "일탈" 항목에 다음과 같이 기술했다. "불일치 문제가 발견되지 않았다. [] 정제 USP []의 세척 베리피케이션에서 일탈이 보고되지 않았다." 또한 [] 세척 베리피케이션에 따른 일탈 조사 시에 스왑 검체의 [] 잔류물 OOS 조사에 관한 문서(PR#212885)도 언급하지 않았다. 그리고 세척 베리피케이션 보고서에 다음과 같이 결론을 기술했다. "세척 절차가 효과적이며, 설비는 안전한 상태이므로 다음 제품 제조에 사용할 수 있다."

The failure to identify the root cause of the presence of extraneous unknown peaks at various retention times in the HPLC chromatograms during repeated swab sample analyses on at least two different batches indicates that your cleaning validation and verification is deficient and unreliable. Your impact assessment and CAPA are inadequate. Since January 2022, you have released approximately [] batches of [] Tablets USP to the US market. 최소 2개 배치의 스왑 검체 반복 분석 시에 HPLC 크로마토그램의 여러 유지 시간에서 미지 이상 피크가 발견된 근본 원인을 파악하지 못했으며, 이는 세척 밸리데이션과 베리피케이션이 적절하지 않고 신뢰할 수 없음을 의미한다. 파급 영향 평가와 CAPA가 적절하지 않았다. 2022년 1월 이후로 [] 정제 USP 제품 약 [] 배치를

- On 4/3/2024, we inspected the [] duct of []. The [] duct [] to the [] during API manufacture. The [] duct is located outside of building [] and exposed to external conditions. Upon inspection of the duct, multiple areas of external damage (dents) were observed and a large gap in the duct seal was noted approximately 4 feet from the [] []. We were able to insert a folded 8 x 11 inch piece of paper into the duct seal gap and confirmed that the duct seal was non-integral and breached. Your firm was unaware of the breach, the cause, and the duration for which the breach has been present.

2024년 4월 3일에 [] [] 덕트를 실사했다. [] 덕트는 API 제조 시에 []로 []한다. [] 덕트는 건물 [] 외부에 위치하고 외부 환경 조건에 노출된다. 덕트 실사 시에 여러 부위에서 외부 손상(덴트)이 발견되었고, [] []에서 약 4피트 크기의 큰 틈새가 덕트 밀봉 부위에서 발견되었다. 8 x 11 인치 종이를 접어서 이 덕트 밀봉 틈새에 집어넣을 수 있었다. 덕트 밀봉이 완전하지 않고 손상되었음이 확인되었다. 이 문제와 원인, 이 상태가 지속되었던 기간을 알지 못했다.

Additionally, what appeared to be white [] caulking was noted to have been applied around the affected duct joint in an attempt to seal around the duct gasket. Your firm has no documentation as to when the [] caulking was applied to the [] duct or the reason(s) why (since 2023). The last preventative maintenance of the [] [] duct was conducted on 2/21/2024 when your firm documented that the gasket/seals were inspected. Additionally, your firm lacks evidence that one of the engineering technicians who performed the preventative maintenance was trained on the associated procedure. Since 2/21/2024, your firm has manufactured [] lots of [] USP API intended for use in the manufacture of drug products for the US market.

이외에도 덕트 개스킷 주변을 밀봉하기 위해 관련 덕트 조인트 주변으로 흰색 [] 코킹으로 보이는 것을 가했다. [] 덕트에 [] 코킹을 가한 시점이나 이유를 문서화하지 않았다(2023년 이후). [] [] 덕트의 마지막 예방적 유지관리를 2024년 2월 21일에 실시했고, 이때 개스킷/밀봉 부분을 검사했다고 기록했다. 또한 예방적 유지관리를 실시한 엔지니어링 기술자 가운데 한 명은 관련 절차에 대한 교육 훈련을 받았다는 증거가 없었다. 2024년 2월 21일 이후로 미국 수출용 의약품 제조에 사용되는 [] USP API 로트 []를 제조했다.

batches [] [] an operator was observed performing this intervention multiple times where they used the RABs [] and reached their entire arm across the filling line to manually manipulate and adjust the fill weight and [] In your smoke study, this intervention was performed using forceps, in lieu of the operator's arm, to reach across the line and simulate this intervention. Your media fill study conducted in November 2023 per protocol E2-[]-APSP-0001, shows this same intervention, C-3, being performed through the RABs [] using a small tool, where the operator has minimal contact with the []

[] 충전에 사용되는 [] 라인의 기류 시각화 시험(프로토콜 # E2-MIS-VSP-0073, 시행일자 2023년 6월 13일)을 동적 조건에서 했으나, 간섭 조치 C3 "충전량 조정"(스모크 시험 프로토콜의 C-13)은 상업적 생산 공정을 대표하지 못했다. 미국 수출용 배치 []와 ROW 배치 [] []의 상업적 생산 공정을 검토했는데, 이 간섭 조치를 작업자가 여러 차례 실시했고, 이때 RABS []를 사용하여 간섭 조치를 하면서 팔 전체가 충전 라인을 가로질러 이동해 충전량과 []를 수동으로 조정했다. 스모크 시험 시에는 작업자 팔이 아니라 핀셋을 사용해 라인을 지나가 이 간섭 조치를 시뮬레이션했다. 2023년 11월에 실시한 배치 충전 시험(프로토콜 E2-[]-APSP-0001)에서도 이 간섭 조치(C-3)를 할 때, 작은 도구를 사용해 RABS []를 통해 작업하여, 작업자가 []와 최소한으로 접촉했다.

OBSERVATION 3

There is a failure to thoroughly review any unexplained discrepancy and the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications whether or not the batch has been already distributed.

배치의 출하 여부와 상관없이, 배치나 구성 원료의 규격 부적합과 설명되지 않은 차이를 철저하게 조사하지 않았다

1. Investigation APL-AN-PNC-22-0125 was opened when one turbid vial in [] #64, produced during the aseptic process simulation for the [] Line, performed in July 2022, was found on [] of incubation. The organism was identified as *Staphylococcus haemolyticus*. This line is used to aseptically fill the

근본 원인: 공정 검체 채취 과정에서 문제가 발생했을 것으로 추정했다. 하지만 이 근본 원인의 타당성을 적절하게 뒷받침하는 과학적 증거가 없다.

- B. Investigations do not always implement adequate corrective and preventive actions to address the identified root causes and prevent recurrence. For example, 다음 예와 같이 조사를 거쳐 파악된 근본 원인을 해결하고 재발을 방지하기 위한 시정/예방 조치를 적절하게 추진하지 않았다.

- 1) During the GC residual solvents release testing performed for [] API from January 2020 to June 2023, an unknown peak identified as [] was observed in approximately [] batches. The batches were subsequently investigated, and the root cause of the unknown peak was attributed to the key starting material, [] as [] is a key raw material in its synthesis. The corrective action identified for controlling the presence of [] in the final API was to maintain a higher volume of retained [] during the [] operation as the impurity can be [] during the manufacturing process. The corrective action to maintain the volume between [] to [] was implemented in June 2020, however, this volume value was changed back to the original control in October 2020. Since October 2020, 60 instances of the unknown peak present were obtained with the same root cause, however no additional corrective actions were implemented to adequately control the manufacturing process as identified originally in June 2020 until September 2023.

2020년 1월부터 2023년 6월까지 [] API의 잔류 용매 시험(GC) 시에, []로 파악된 미지 피크가 약 [] 배치에서 검출되었다. 이후 조사를 진행했고 중요 출발 물질인 []가 미지 피크 발생의 근본 원인으로 평가했다. []가 합성 공정의 중요 원료이기 때문이다. 최종 API 제품에 []가 존재하는 문제를 관리하기 위한 시정 조치는, [] 작업 시에 [] 부피를 늘리는 것이었다. 이 불순물이 제조 과정에서 []될 수 있기 때문이다. 부피를 [] ~ [] 범위로 유지하는 시정 조치를 2020년 6월에 추진했다. 하지만 이 부피 기준을 2020년 10월에 원래 수준으로 다시 변경했다. 2020년 10월 이후로 미지 피크 검출 사례가 60건 발생했고 근본 원인을 동일하게 평가했다. 그러나 2020년 6월부터 2023년 9월까지 처음에 파악했던 바에 따라 제조 공정을

모든 []에서 대표 위치를 통일된 방식으로 모니터링하기 위한 체계적인 검체 채취 계획을 갖추지 않았다. 예를 들어 2022년 11월부터 2024년 4월까지 총 []개 배치를 제조했는데, 라인 [] #13에서 1회만 검체 채취를 했다. 2022년 11월 23일부터 2023년 2월 26일까지 총 []개 배치를 제조하는 동안, 라인 [] [] []에서 각기 1회만 검체 채취를 했다. 이외에도 2023년 11월 21일부터 2024년 6월 1일까지 총 []개 배치를 제조하는 동안, 라인 [] #54에서 2회만 검체 채취를 했다.

2. The [] swabs are used to conduct Grade A viable surface monitoring in the [] Line [] The firm assigns [] swab samples when no growth was observed after incubation to have "< [] cfu detected". However, no limit of detection was established during validation. During the [] swab validation, [] cfu to [] cfu of test microorganisms were inoculated to challenge recoveries. A vendor's validation for [] swabs recovery per change control 1035-D-19-00132 showed no growth was obtained after inoculating with [] surfaces with [] cfu and [] cfu *S. aureus*. The validation failed to assure swab sample with no growth after incubation truly has < [] cfu, which is the Grade A action limit. There have been no Grade A excursions observed post implementation of the [] swabs during the review period from 09/30/2022 to 06/18/2024.

[] 라인 []의 A 등급 지역 표면균 모니터링 시에 [] 스왑을 사용한다. [] 스왑 검체를 채취하고 배양하며, 미생물 증식이 관찰되지 않으면 "< [] cfu 검출"로 기록한다. 하지만 밸리데이션 시에 검출 한계를 설정하지 않았다. [] 스왑 밸리데이션 시에 시험 미생물을 [] ~ [] cfu를 접종하여 회수율을 평가했다. 변경 관리 1035-D-19-00132에 따른 벤더의 [] 스왑 회수율 밸리데이션 시에, [] cfu와 [] cfu *S. aureus*를 [] 표면에 접종하고 배양했고 미생물이 증식되지 않았다. 하지만 배양 시에 미생물 증식을 보이지 않은 스왑 검체가 실제로 "< [] cfu"(A 등급 조치 기준)임이 이 밸리데이션 시험 시에 확인되지 않았다. 2022년 9월 30일부터 2024년 6월 18일까지 검토 기간 동안 [] 스왑 채택 이후로 A 등급 지역의 일탈이 발생하지 않았다.

3. The [] swab validation failed to include testing of the Grade A [] flexible pipes [] surfaces and the Grade A [] formation []