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

Volume 4

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. L. Perrigo Company : 미국 : 일반의약품	3
2. Rhone-Poulenc Inc. : 미국 : 원료의약품	10
3. Pharma Fab : 미국 : 비무균의약품	19
4. Genentech Inc. : 미국 : 무균의약품	29
5. Allergan Inc. : 아일랜드 : 무균의약품	36
6. Lake Erie Medical and Surgical Inc. : 미국 : 페니실린	43
7. Changzhou SPL Company Ltd. : 중국 : 원료의약품	47
8. H&P Industries Inc. : 미국 : OTC 의약품	52
9. Hospira Inc. : 미국 : 무균의약품(LVP)	113
10. Celltex Therapeutics Corporation : 미국 : 줄기세포	148

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

Allergan Inc.

through July 1998.

배치 또는 원료가 지정 규격에 부합하지 않은 부적합 상황 또는 설명되지 않는 차이를 철저하게 조사하지 않았다[21 CFR 211.192]. 예를 들어 1998년 3월 9일 충전 시에 충전실 []에서 발생한 환경 기준 일탈에 따라 정한 시정 조치 모두를 추진하지 않았는데, 1998년 5월부터 7월 사이에 무균 핵심 지역과 무균 시험 시설에서 동일한 미생물([])이 분리되었기 때문이다.

3. Failure to establish and/or follow appropriate written procedures designed to prevent microbial contamination of drug products purported to be sterile [21 CFR 211. 113(b)] in that:

무균 의약품의 미생물 오염을 방지하기 위한 절차 문서를 적절하게 확립/준수하지 않았다[21 CFR 211. 113(b)].

- a. The media fill protocol #RVB811 does not provide specific instructions for performance of media fill interventions nor does it provide instructions for remedial actions in the event of a failure;

메디아필 프로토콜 #RVB811에는 메디아필 간섭 조작에 대한 구체적인 설명이나 이상 발생 시의 구체 조치에 대한 설명이 없다.

- b. The media fill protocol #RVB811 allows for invalidation of media filled vials post incubation if vials are cracked or incorrectly stoppered without inspection of the vials prior to incubation;

메디아필 프로토콜 #RVB811에 의하면, 배양에 앞서 바이알을 검사하지 않고, 바이알에 균열이 있거나 제대로 타전되지 않은 경우에 배양 이후 메디아필 바이알을 무효 처리하게 되어 있다.

- c. Water for Injection (WFI) is not sampled in the same manner as it is used in production;

생산 작업과 동일한 방식으로 WFI의 검체 채취를 실시하지 않았다.

- d. There are no written procedures for qualification and requalification of personnel working in the aseptic core.

무균 핵심 지역에서 일하는 작업자의 적격성평가 및 재적격성평가에 관한 절차 문서가 없다.

Lake Erie Medical and Surgical Inc.

3. Failure to test non-penicillin drug products for the presence of penicillin if a reasonable possibility exists that non-penicillin drug products have been exposed to cross-contamination with penicillin [21 CFR 211.176]. Specifically, no testing of the non-penicillin drug products for penicillin is performed. The only testing done is for the presence of beta-lactams in the non-betalactarn production areas but the methods used, as described in SOP 01.18, have not been qualified for their intended purpose [See Form FDA-483 # 1,D.].

비페니실린 의약품이 페니실린과의 교차 오염에 노출된다는 합리적인 가능성이 존재한다면, 비페니실린 의약품에 대하여 페니실린의 존재 여부를 시험해야 하는데, 그렇게 하지 않았다. [21 CFR 211.176] 구체적으로 설명하면, 피페니실린 의약품을 대상으로 한 페니실린 시험을 전혀 수행하지 않았다. 비베타락탐 생산 지역의 베타락탐 존재 여부만 유일하게 시험했으나, 그 방법(SOP 01.18)은 목적 용도에 적합한지 적격성을 평가하지 않았다.

4. Adequate written procedures applicable to the quality control unit have not been established and followed [21 CFR 211.22(d)]. Specifically:

QCU에 적용되는 적절한 절차 문서를 확립/준수하지 않았다. [21 CFR 211.22(d)]

- a. Written procedures do not assure that correct package inserts are included with repackaged product [See Form FDA-483 #2.B.1].

절차 문서는 올바른 포장 인서트가 재포장 제품에 포함되도록 하지 못한다.

- b. Written procedures specifying double counting of tablets or capsules during production and requiring installation and annual calibration of magnahelic pressure gauges by a certified HVAC company are not followed [See Form FDA-483 #2.A.,B.4,].

생산 시에 정제나 캡슐의 이중 계수를 규정하고 지정 HVAC 회사가 차압계를 설치하고 매년 교정하도록 요구한 절차 문서를 준수하지 않았다.

5. Failure to include in the batch production and control records, complete labeling control records, including specimens of all labeling used for each drug product [21 CFR 211.188(b)(8)]. Specifically, there is no assurance that package inserts attached to batch records are the same version shipped with the repackaged product. Inserts are not included with each with each

no evaluation for degradants during stability program testing.

Heparin Sodium USP의 불순물 프로파일이 확립되지 않았으며, 안정성 실험 시에 분해산물을 평가하지 않았다.

3. The manufacturing instructions for Heparin Sodium USP are incomplete in that they do not include a description of manual manipulations of the [] during processing steps, they do not include the actual, manually entered [] set temperatures and times and, operator observations such as level measurements, used in calculations, during the [] step are not recorded.

Heparin Sodium USP의 제조 지시 문서는 충분히 자세하게 기술되어 있지 않았다. 예를 들어 가공 작업 중의 [] 수동 조작에 대한 설명이 없고, 실제로는 수작업으로 입력하는 [] 설정 온도 및 시간 정보가 없었으며, [] 단계에서 수위를 측정하여 계산하는데 이때의 값을 포함해 작업자 관찰 사항을 기록하지 않았다.

4. There has been no test method verification performed for the reported USP test methods, Nitrogen Determination, Protein and Total Aerobic Microbial Count, employed in testing of Heparin Sodium USP and Heparin Crude materials, to show that the methods are suitable under actual conditions of use. In addition, there is no routine test for [] residue amount at the time of release.

Heparin Sodium USP와 Heparin Crude 물품의 USP 시험 방법(질소 함량 분석, 단백질 및 총호기균수)이 실제 사용 조건에서 적합함을 증명하는 시험 방법 베리피케이션을 실시하지 않았다. 또한 출하 승인 시점에 [] 잔류물의 양을 정기적으로 시험하지 않았다.

5. Investigations into failed lots and out of trend lots were approved as complete, but did not identify a cause for the problem. For example, 부적합 로트와 이상 경향 로트의 조사 결과가 완벽한 것으로 승인되었지만, 다음의 예와 같이 문제의 원인을 밝혀내지 못했다.

Heparin Sodium USP batch [] failed the Nitrogen Determination test and was reprocessed to make [] without finding the reason

alcohol swabstick production lines have [] after the product contact area, non-cleanable product contact surfaces on numerous pieces of equipment, lack of a preventative maintenance schedule for the compressed air system, lack of routine preventative maintenance of the [] in the Deionized Water system.

의약품 생산 설비 디자인에 관련된 사람 가운데 엔지니어링 분야의 교육을 받은 자가 한 명도 없다. 예를 들어 alcohol swabstick 생산 라인에는 제품 접촉 지역 이후 [], 수많은 설비의 세척되지 않는 제품 접촉 표면, 압축 공기 시스템의 예방 유지관리 스케줄 결여, 탈이온수 시스템 []의 일상 예방 유지관리 결여 등의 문제가 있었다.

OBSERVATION 15

Employees are not given training in the particular operations they perform as part of their function, current good manufacturing practices, and written procedures required by current good manufacturing practice regulations.

작업자가 수행하는 업무, CGMP, CGMP 규정에서 요구하는 절차 문서에 대한 교육 훈련을 실시하지 않았다.

Specifically:

- a) Temporary employees are given cGMP training by the temporary agency that employs them, they do not receive any additional training at this company such as job specific training. In addition, cGMP training is not provided on a routine basis. For example:

임시직 작업자를 고용한 에이전시 업체가 임시직 작업자에게 CGMP 교육 훈련을 실시하는데, 이 회사에 배치된 다음에는 업무 특이적인 교육 훈련 등 추가적인 교육 훈련을 받지 않았다. 또한 다음의 예와 같이 CGMP 교육 훈련을 일상적으로 실시하지 않았다.

- 1) Operator [] a temporary employee, received training from the temporary agency on 7/28/09 and started at this company on 7/29/09. Training since that time has included line clearance, raw data integrity and 10-up monthly maintenance.

Celltex Therapeutics Corporation

세포 활성화, 지정 세포수, 세포 종류, 세포의 성상 등 최종 제품 특성 각각과 관련하여 배치의 균일성과 완전성을 보장하기 위한 MSC 제조 공정 밸리데이션을 실시하지 않았다.

- B. You have not performed [] analyses on the final product to assure [] of the [] the final MSC's.

최종 제품의 [] 시험을 실시하지 않아, 최종 MSC의 []를 보증하지 못했다.

- C. You have not verified the final product with a [] to assure the identity of the cell type in the final MSC's.

최종 제품을 []로 확인하지 않아, 최종 MSC에 함유된 세포 종류를 보증하지 못했다.

- D. You have not performed [] assay to verify the [] the MSC's. [] 분석을 실시하지 않아, MSC의 []를 확인하지 못했다.

- E. You have not performed installation qualification, operational qualification, and performance qualification on the biological safety cabinets, the [] and the []

BSC, [], []의 설치적격성평가, 운전적격성평가, 성능적격성평가를 실시하지 않았다.

- F. You have not performed a validation of your banking and thawing process to assure viability of MSC's.

뱅크 공정과 해동 공정을 밸리데이션하지 않아 MSC의 활성을 보증하지 못했다.

- G. You have no requirement for pressure differential between the clean rooms and the exterior rooms to assure that non-controlled air does not flow in the cleanrooms.

깨끗하지 않은 공기가 청정실로 유입되지 않도록 하기 위한, 청정실과 외부 작업실 사이의 차압에 대한 기준이 없다.

- H. You have not monitored the temperature or humidity of the processing rooms