
GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters 2016

2016년

gmpeye
The GMP Think-Tank

목차

1. Ipca Laboratories Ltd. : 2016/1/29	4
2. Emcure Pharmaceuticals Ltd. : 2016/3/3	22
3. Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd. : 2016/4/1	39
4. Polydrug Laboratories Pvt. Ltd. : 2016/4/14	50
5. Tai Heng Industry Co., Ltd. : 2016/5/12	58
6. BBT Biotech GmbH : 2016/5/16	61
7. Megafine Pharma Limited : 2016/5/19	67
8. Corden Pharma Latina S.p.A. : 2016/5/20	74
9. Austin Biotechnology Inc. : 2016/6/2	81
10. KO DA Pharmaceutical Co. : 2016/5/27	83
11. S.R. Burzynski Manufacturing Facility : 2016/6/13	85
12. Shanghai Desano Pharmaceutical Co., Ltd. : 2016/6/16	91
13. Chongqing Lummy Pharmaceutical Co., Ltd. : 2016/6/21	95
14. Guangzhou Haishi Biological Technology Co., Ltd. : 2016/6/22	101
15. SmithKline Beecham Limited : 2016/6/30	103
16. Xiamen Origin Biotech Co., Ltd. : 2016/7/19	112
17. Concept Products Limited : 2016/7/26	115
18. Zhejiang Medicine Co., Ltd. : 2016/8/4	117
19. Huzhou Aupower Sanitary Commodity Co., Ltd. : 2016/8/10	121
20. Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd. : 2016/8/11	123
21. Unimark Remedies Ltd. : 2016/8/12	128
22. Xinxiang Tuoxin Biochemical Co., Ltd. : 2016/8/19	134
23. Pan Drugs Limited : 2016/8/25	137
24. Lima & Pergher Industria e Comercio S/A : 2016/8/25	142
25. Hebei Yuxing Bio-Engineering Co., Ltd. : 2016/9/6	145

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2016

26. Mappel Industria de Embalagens S.A. : 2016/9/12	150
27. Cheng Fong Chemical Co., Ltd. : 2016/9/15	152
28. Yangzhou Hengyuan Daily Chemical Plastic Co., Ltd. : 2016/9/26	156
29. Nippon Fine Chemical Co., Ltd. : 2016/9/26	159
30. Delarange Cosmetics & Healthcare BV : 2016/9/29	162
31. Laboratoire Sintyl S.A. : 2016/9/29	164
32. Teva Pharmaceutical Works Pvt. Ltd. : 2016/10/13	166
33. Interpharm Praha A.S. : 2016/10/18	178
34. Beijing Taiyang Pharmaceutical Industry Co., Ltd. : 2016/10/19	184
35. Sekisui Medical Co., Ltd. : 2016/11/8	193
36. Srikem Laboratories Pvt. Ltd. : 2016/11/8	200
37. Dongying Tiandong Pharmaceutical Co., Ltd. : 2016/11/10	206
38. CP Pharmaceuticals : 2016/11/16	213
39. Interquim, S.A. : 2016/11/22	220
40. Baoying County Fukang Medical Appliance Co., Ltd. : 2016/12/8	224
41. Antibioticos do Brasil : 2016/12/8	228
42. Natura Bisse International S.A. : 2016/12/15	232
43. Intega Skin Sciences, Inc. : 2016/12/15	238
44. Wockhardt Limited : 2016/12/23	241

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

justification, and deleted analytical data. We observed systemic data manipulation across your facility, including actions taken by multiple analysts, on multiple pieces of testing equipment, and for multiple drugs. You are responsible for determining the causes of these deviations, for preventing recurrence, and for preventing other deviations from CGMP.

타당한 이유 없이 일상적으로 검체 재시험을 실시하고 분석 데이터를 삭제한 것으로 밝혀졌다. 전반적으로 데이터 조작 행위가 발견되었다. 많은 시험자가 여러 시험 설비로 다양한 의약품의 시험 데이터를 조작했다. 귀사는 이와 같은 일탈의 원인을 파악하고 재발을 방지하며 다른 CGMP 일탈을 예방할 책임이 있다.

During the inspection, our investigators examined the computerized instrumentation and systems you used to conduct chromatographic analyses of your drugs and found that laboratory analysts had PC administrator access that they utilized to manipulate raw data and test results. We found that controls on your computerized chromatographic instrumentation were not adequate to prevent analysts from manipulating processing parameters in order to obtain passing results. We also found that your computerized systems lacked controls to prevent the back-dating of test data.

의약품의 크로마토그래피 분석에 사용되는 컴퓨터화 시스템과 장비를 실사 시에 조사했으며, 시험자가 PC 관리자 모드로 접속하여 기초 데이터와 시험 결과를 조작한 것이 발견되었다. 컴퓨터화 크로마토그래피 장비에 구비된 관리 대책은 적합 결과를 얻기 위해 시험자가 파라미터를 조작하는 행위를 예방하는데 적절하지 않았다. 또한 컴퓨터화 시스템은 시험 데이터의 일자 소급을 방지하기 위한 관리 대책을 구비하지 못했다.

For example, we reviewed the [] API 12-month [] Commercial Stability assay test for residual solvent by gas chromatography (GC). For batch #[] US-DMF ([]), you reported an []% result for [] residual solvent (specification []-[]%) obtained on July 18, 2013.

예를 들어 [] API 12개월 [] 안정성 검체의 잔류 용매 GC 시험 자료를 검토했다. 배치 # [] US-DMF ([])를 보면, 2013년 7월 18일에 실시한 [] 잔류 용매 시험 결과가 []%(기준 [] ~ []%)였다.

During the inspection, our investigator reviewed data from your high performance liquid chromatography (HPLC) analysis for release testing, including assay and impurity testing. Your quality control analysts used administrator privileges to change the controls for the time and date settings and manipulate file names to overwrite injections and delete original HPLC test data. Analysts also routinely turned HPLC audit trails on and off. Your response acknowledges these practices.

정량 시험과 불순물 시험을 포함하여 출하 승인 시험 시에 실시한 HPLC 분석 데이터를 실사자가 검토했다. QC 시험자는 관리자 권한으로 들어가 시간/일자 설정을 변경하고 파일명을 조작하여 오리지널 HPLC 시험 데이터를 삭제하고 주입 기록을 덮어쓰기했다. 또한 시험자가 HPLC의 감사 추적 기능을 일상적으로 활성화시켰다가 불능화시켰다. 귀사는 답변서에서 이와 같은 행위를 인정했다.

During the inspection the investigator also noted the following examples of uncontrolled access to electronic systems used to generate data:

또한 데이터 생산에 사용된 전자 시스템의 미관리 접속 행위가 다음의 예와 같이 발견되었다.

- a. None of the [] HPLC instruments in your QC laboratory required user-specific log-in names and passwords. Analysts routinely logged in as "Admin" without a password. Your response failed to provide a detailed description of the user roles and responsibilities associated with each instrument in your QC laboratory. In your response to this letter, provide procedures that address user roles and associated privileges for your laboratory instruments.

QC 시험실의 [] HPLC 장비 모두는 사용자 특이적 로그인 ID와 패스워드 입력이 필요하지 않았다. 시험자는 패스워드를 입력하지 않고 "Admin"만 입력하여 로그인했다. QC 시험실에 설치된 각 시험 장비에 대한 사용자의 역할과 책임을 답변서에서 자세히 설명하지 않았다. 시험 장비에 대한 사용자의 역할과 관련 권한을 다음 답변서에 자세히 기술하기 바란다.

- b. Laboratory data generated by the Karl Fischer autotitrator was not restricted. The program used to run your autotitrator, Tiamo™ 2.3 Light, is unable to record audit trails and cannot support accounts with unique

- a. Our investigator's review of the audit trail for the residual solvent stability testing indicated that an analyst manipulated your computerized gas chromatography (GC) system to falsify residual solvent stability results for multiple batches of [] API distributed to the U.S.

잔류 용매 안정성 시험 데이터의 감사 추적 정보를 검토했는데, 시험자가 컴퓨터화 GC 시스템을 조작하여 [] API 배치 다수의 잔류 용매 안정성 시험 결과를 위조했고, 이들 배치가 미국에 수출된 것이 발견되었다.

For example, on March 4, 2016, your analyst set the GC personal computer (PC) clock back to make it appear as if testing had been done seven months earlier – on August 3, 2015. The analyst then performed five different injections to produce falsified results for long term stability 25°C/65% RH 12 month time-point residual solvent testing for finished API lot []. The analyst deleted the first four backdated results and reported only the results of the fifth and final injection as passing in the quality control data package. Your quality unit relied on this incomplete data package to evaluate the quality of this lot of API and determine whether it was within specification. Our investigator observed that long-term stability results for at least five other lots of [] API were falsified using this technique of setting back the clock on the GC personal computer and then performing multiple injections until favorable results were obtained. Your firm failed to prevent analysts' access to manipulate and delete laboratory data. In addition, your laboratory equipment lacked software controls to assure data integrity.

예를 들어 2016년 3월 3일에 시험자가 GC PC의 시계를 2015년 8월 3일로 설정하고, 시험이 7개월 전에 실시된 것처럼 보이게 만들었다. 그리고 최종 API 로트 [] 25°C/65%RH 장기 안정성 시험의 12개월 잔류 용매 시험 결과를 조작하기 위해 5번 주입했다. 그리고 첫 4개 소급 시험 결과를 삭제하고, 5번째 결과만 QC 데이터 패키지에 포함시켜 적합으로 보고했다. 귀사의 품질 조직은 이 불완전한 데이터 패키지에 근거하여, 이 API 로트의 품질을 평가하고 규격 적합이라고 판단했다. 최소 5개 [] 로트의 장기 안정성 시험 결과도 GC 컴퓨터의 시계를 뒤로 돌리고 원하는 결과가 나올 때까지 여러 차례 주입하는 방식으로 위조한 것이 발견되었다. 귀사는

발견되었다. 이와 같은 문제가 반복해서 발생한 것은, 의약품 제조에 대한 관리와 감독이 적절하지 않음을 의미한다.

In response to this letter, provide your corrective actions to ensure that you conduct testing for identity and strength of each active ingredient for all products intended for the U.S. market. Provide your:

미국 수출용 모든 제품에 대하여 각 활성 성분의 확인 및 함량 시험을 실시하기 위한 시정 조치를 수립하여, 다음 항목을 포함해 답변서에 기술하기 바란다.

- Release testing program, including a written standard operating procedure (SOP) detailing the test methods you will use to test each product and the acceptance criteria for each test.

출하 승인 시험 프로그램: 각 제품의 시험에 적용할 시험 방법과 각 시험의 허용 기준을 자세히 기술한 SOP 포함

- Retroactive assessment of batches produced for the U.S. market within expiry. Include a list of all batches, the date each was released, and the date on which you or your contract laboratory conducted retroactive analysis. Provide the type of testing conducted for each batch, and the results of the tests. Indicate the actions you will take if you find that any of the batches you released were out of specification (OOS) for strength, identity, or any other attribute.

미국 수출용으로 생산했고 아직 유효 기간 이내인 배치의 회고적 평가. 전체 배치, 각 배치의 출하 승인 일자, 귀사 또는 계약 시험 시설이 회고적 분석을 실시한 일자 등을 정리한 리스트를 포함해 제출한다. 각 배치에 대해 실시한 시험의 종류와 시험 결과도 제공한다. 출하 승인한 배치 가운데 함량, 확인, 기타 시험 결과가 OOS인 경우에 어떤 조치를 취할지 설명한다.

- Copies of quality agreement(s) covering the release testing performed by your contract laboratory

계약 시험 시설이 실시하는 출하 승인 시험에 대한 품질 합의서 사본

2. Your firm failed to ensure that its drug product bore an expiration date that was supported by appropriate stability testing (21 CFR 211.137(a)).

업무 수행 시점에 기록하지 않았고 원본 기록을 폐기했다.

Data Recorded in Personal Diaries (Unofficial Notebooks)

개인 다이어리(비공식 노트북)에 데이터 기록

In your process development laboratory, our investigator found several unofficial notebooks recording sample preparation for OOS investigations, route-of-synthesis experiments, and scale-up data. Our investigator found discrepancies between these unofficial notebooks and the official data retained by your quality unit.

공정 개발 시험실에서 OOS 조사를 위한 검체 준비, 합성 경로 실험, 스케일업 데이터 등을 기록한 비공식 노트북을 여러 개 발견했다. 이와 같은 비공식 노트북과 품질 조직이 보관하고 있는 공식 데이터 사이에 차이가 있었다.

Destruction of CGMP Documentation

CGMP 문서 폐기

CGMP documentation was discarded without being assessed by your quality unit. Our investigator found torn and shredded equipment maintenance documents, raw material labels, and change control work orders in your scrap yard awaiting incineration. Your staff lacked knowledge of your corporate procedure for the destruction and incineration of documents.

품질 조직의 평가 없이 CGMP 문서를 폐기했다. 소각 대기 상태인 쓰레기장에서 찢어지고 파쇄된 설비 유지관리 문서, 원료 라벨, 변경 관리 작업 지시 문서 등이 발견되었다. 문서 폐기와 소각에 대한 회사 절차를 작업자가 알지 못했다.

In your response, you indicate that you have implemented corporate procedure CQA/021 to address the destruction of uncontrolled and controlled documents, and that you have retrained your employees.

미관리 문서와 관리 문서의 폐기에 관한 회사 절차 문서 CQA/021을 시행하고 작업자 교육을 다시 실시했다고 답변서에 적었다.

Your response is inadequate because you did not assess how your document-control practices affected your distributed products.