

---

---

# **GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters**

---

---

**2020년**

**gmpeye**  
The GMP Think-Tank

목차

1. Huaian Zongheng Bio-Tech Co., Ltd.: 2020/1/9 .....	4
2. Cosmelab Co., Ltd.: 2020/1/9 .....	18
3. Zhuhai Aofute Medical Technology Co., Ltd.: 2020/1/9 .....	25
4. Dental-Kosmetik GmbH & Co. KG: 2020/1/16 .....	37
5. Sunstar Guangzhou Ltd.: 2020/1/22 .....	52
6. Guangzhou Tinci Materials Technology Co., Ltd.: 2020/1/23 .....	64
7. Chemland Co., Ltd.: 2020/2/11 .....	74
8. JHS Svendgaard Hygiene Products Ltd: 2020/2/13 .....	86
9. Yibin Lihao Bio-technical Co., Ltd.: 2020/2/13 .....	99
10. Essnd Global: 2020/2/14 .....	106
11. Cipla Limited: 2020/2/25 .....	115
12. Ficosota Ltd: 2020/2/28 .....	130
13. Windlas Healthcare Private Limited: 2020/3/10 .....	142
14. DermaPharm A/S: 2020/3/10 .....	158
15. Hangzhou Linkeweier Daily Chemicals Co., Ltd.: 2020/3/13 .....	165
16. Pfizer Healthcare India Private Limited: 2020/3/25 .....	177
17. Global Treat Srl: 2020/3/31 .....	187
18. Shriram Institute for Industrial Research: 2020/4/15 .....	196
19. Kumar Organic Products Limited: 2020/4/30 .....	209
20. Samchundang Pharm Co., Ltd.: 2020/5/13 .....	219
21. Cosmaceutical Research Lab Inc.: 2020/5/29 .....	229
22. Takeda Pharmaceutical Company Limited: 2020/6/9 .....	243

---

## GMP Case Study:

### Lessons from US FDA Warning Letters 2020

---

23. 6046255 Canada Inc. DBA Viatrex: 2020/6/11 .....	256
24. Vega Life Sciences Private Limited: 2020/6/17 .....	266
25. Signa SA de CV: 2020/7/14 .....	276
26. Eskbiochem SA de CV: 2020/7/23 .....	284
27. Soluciones Cosmeticas, SA de CV: 2020/8/4 .....	291
28. Wintac Limited,: 2020/8/13 .....	297
29. PT. MegaSurya Mas: 2020/8/24 .....	307
30. Mayon's Pharmaceuticals Pvt Ltd: 2020/9/4 .....	324
31. LEC Custom Products, Inc.: 2020/9/24 .....	334
32. Panacea Biotech Limited: 2020/9/24 .....	351
33. Shilpa Medicare Limited: 2020/10/9 .....	362
34. Quimica Magna de Mexico, S.A. de C.V.: 2020/10/15 .....	379
35. Grupo Insoma, S.A.P.I de CV: 2020/10/23 .....	386
36. 4E Global, S.A.P.I de C.V.: 2020/10/23 .....	393
37. Real Clean Distribuciones SA de CV: 2020/10/27 .....	401
38. Asiaticon, SA de CV: 2020/10/29 .....	407
39. Nartex Laboratorios Homeopaticos S.A. de C.V.: 2020/11/4 .....	413

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

release the batch.

공정 성능 적격성평가를 하지 않았고, 미국 수출용 제품의 안정적인 제조 작업과 의약품 품질의 일관성 확보를 위한 지속적인 공정 관리 및 모니터링 프로그램을 갖추지 않았다. 첫 번째 생산 배치를 시험하고, R&D 부서와 품질 보증 부서가 공동으로 배치의 출하 승인을 결정하는 방식으로 공정 밸리데이션을 했다.

In addition, your firm had to significantly deviate from your batch manufacturing instructions in order to achieve passing results. For example, an out-of-specification (OOS) result for a bulk batch of [ ] required [ ] to obtain passing results for viscosity and density. Your procedure "Nonconformity Management" is inadequate as it does not require an investigation and identification of root causes when products do not meet quality requirements, and allows for repeat testing and adjustments until you obtain passing results.

또한 적합 결과를 얻기 위하여 배치 제조 지시 문서를 중대하게 위반했다. 예를 들어 벌크 배치 [ ]의 결과가 OOS였는데, 적합한 점도와 밀도 결과를 얻기 위해 [ ]했다. 그리고 "부적합 관리" 문서가 적절하지 않았는데, 제품이 품질 기준에 부합하지 않은 경우에 근본 원인을 조사하여 파악하도록 규정하지 않았고, 적합 결과가 나올 때까지 반복하여 시험하고 조정할 수 있게 했기 때문이다.

In your response, you stated, in part:

답변서에 다음과 같이 적었다.

- "Due to the variability the production process cannot be validated in general, instead all relevant parameters are controlled by measurements."  
"변동성 때문에 생산 공정을 전반적으로 밸리데이션할 수 없어, 대신 모든 관련 파라미터를 측정하여 관리한다."
- "... small deviations are considered acceptable, as they do not influence the general usability of the product."  
"... 작은 일탈은 제품의 전반적인 사용성에 영향을 주지 않으므로, 문제가 없다고 생각한다."

manufacture meet established specification for chemical and microbial attributes.

분석 방법을 밸리데이션하여 예정 용도에 적합하며 해당 USP 공정서 방법과 비교해 동등 이상임을 증명해야 한다. 시험 방법의 정확성, 민감성, 특이성, 재현성 확인은, 의약품이 화학적/미생물학적 품질 규격에 부합하는지 평가하는데 필수적이다.

During the inspection, our investigator also noted that your firm lacked identity testing for your finished drug product. Without this testing, you do not have scientific evidence that the drug product batches you manufactured met their established specifications prior to release.

완제의약품의 확인 시험을 하지 않은 것이 실사에서 발견되었다. 이 시험을 하지 않으면, 출하 승인에 앞서 의약품 배치가 설정 규격에 부합한다는 과학적 증거를 확보할 수 없다.

In your response, you stated that all the required methods have been prepared and documented. Your response is inadequate because you did not provide sufficient information regarding the validation or verification of your test methods for [ ] concentration and identity, including a timeframe to complete method validation or verification.

모든 필수 시험 방법을 작성하고 문서화했다고 답변서에 적었다. 답변이 적절하지 않았다. 시험법 밸리데이션 또는 베리피케이션의 완료 일정을 포함하여, [ ] 농도 및 확인 시험 방법의 밸리데이션 또는 베리피케이션 관련 정보를 충분하게 제출하지 않았기 때문이다.

In response to this letter, provide the following:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- A comprehensive independent assessment of your laboratory practices, procedures, methods, equipment, documentation, and analyst competencies. Based on this review, provide a detailed plan to remediate and evaluate the effectiveness of your laboratory system.

시험 실무, 절차, 방법, 설비, 문서화, 시험자 역량을 독립적이고 종합적으로 검토하고 그 결과를 제출한다. 이 검토 결과에 의거하여 시험 시스템을 개선하고 시험 시스템의 효과를 평가하기 위한 구체적인 계획을 제출한다.

You did not routinely identify isolates recovered during environmental monitoring of your aseptic processing areas where your sterile drug products are filled. Per your procedure, SOP for Microbial Identification Management (QS-508), recovered isolates are grouped according to visual morphology. From the grouping of isolates with similar morphology, only one isolate is routinely identified for species determination.

무균 의약품을 충전하는 무균 공정 지역의 환경 모니터링에서 회수된 분리 균주를 동정하지 않았다. SOP "미생물 동정 관리"(QS-508)에 따르면, 분리 균주를 육안으로 확인 가능한 형태학적 특성에 따라 분류한다. 형태학적 특성이 유사한 분리 균주 그룹에서 1개 분리 균주만 선택하여 동정 작업을 한다.

In addition, your personnel monitoring program specifies alert and action limits of three CFU/plate and four CFU/plate, respectively, for personnel working in the aseptic processing operation, including [ ] samples. Manufacturing personnel who perform operations in aseptic processing spaces should normally maintain contamination-free [ ] throughout operations. It is important to set action limits accordingly.

또한 [ ] 검체를 포함해 무균 공정 작업자 모니터링 프로그램에 따르면, 경고 기준과 조치 기준이 3 CFU/plate와 4 CFU/plate이다. 무균 공정 지역에서 일하는 제조 작업자는 작업 기간 전체적으로 오염이 없는 상태 [ ]를 유지해야 한다. 그에 따라 조치 기준을 설정하는 것이 중요하다.

Inadequate environmental and personnel monitoring practices may obscure the type and level of microbiological contamination in your aseptic processing facility. Vigilant environmental and personnel monitoring provides ongoing information on the state of control of your facility. Growth observed on [ ] samples taken from personnel who can perform any activities within the ISO 5 areas should trigger an appropriate investigation.

부적절한 환경 및 작업자 모니터링 때문에, 무균 공정 시설의 미생물 오염 종류와 수준을 제대로 파악하지 못할 수 있다. 엄격한 환경 및 작업자 모니터링을 통해, 시설의 관리 상태에 관한 정보를 지속적으로 확보해야 한다. ISO 5 지역에서 업무를 하는 작업자로부터 채취한 검체 [ ]에서 미생물 증식이 발견되면, 적절하게 조사를 해야 한다.

may have been or will be compromised. Instead, you concluded that there was no impact to product quality, citing the passing results of subsequent 2019 media fill runs.

2019년 11월에 [ ] 라인의 배지 충전 시험을 실시했다. 배양 [ ]에 [ ] 이상의 오염 제품이 발견되었다. 이 문제를 적절하게 조사하지 않았다. [ ] 공정 트레인 가운데 일부가 *Ralstonia picketti* 오염의 출처일 것이라고 생각했다. 하지만 이렇게 범위를 좁히고 다른 유의미한 이상 모드를 배제한 이유에 대한 과학적 타당성을 제시하지 못했다. 잠재 근본 원인의 해결을 위한 CAPA를 수립하지 않았고, 이 라인에서 제조된 다른 배치도 영향을 받았는지, 또는 앞으로 영향을 받을 수 있는지 충분히 평가하지 않고 조사를 종결했다. 대신 이후 실시한 2019년 배지 충전 시험 결과가 적합이었음을 거론하며 제품 품질에 영향이 없다고 결론을 내렸다.

Your firm's response is inadequate. Your response stated you did "not formally document" CAPA for this investigation "because they weren't connected to a definitive root cause and therefore not addressed." You further stated that only a "most probable" root cause had been identified in your investigation. It is essential that your investigations identify areas for improvement even when only possible root causes are identified. Without such risk mitigation, there is no assurance that you can prevent recurrence of failures from the same sources of excessive variation that led to the original failure. Your response did not include a retrospective evaluation of investigations to ensure CAPA have been identified and implemented when you do not find a definitive root cause.

답변이 적절하지 않았다. 조사에서 "근본 원인을 확정적으로 파악하여 처리하지 못했기 때문에" CAPA를 "공식적으로 문서화하지 않았다"고 답변서에 적었다. 또한 "가장 가능성이 큰" 근본 원인만 조사에서 파악했다고 덧붙였다. 가능성이 있는 근본 원인만 확인했더라도 개선이 필요한 부분을 파악하는 것이 중요하다. 이와 같은 리스크 완화 조치를 취하지 않으면, 이 문제를 유발했던 것과 같은 요인에 의한 문제의 재발을 방지할 수 없다. 과거 조사 활동을 회고적으로 평가하여, 확정적인 근본 원인이 파악되지 않아도 CAPA를 추진했는지 확인하지 않았다.

Similar deficiencies were observed with your investigation into another failing media fill used to qualify your new aseptic filling line in June 2019. This

의약품에 대하여 21 CFR 211.192에 따른 조사의 필요성과 관련된 결정에 대한 조항을 포함하여, 의약품과 관련하여 문서 및 구두로 접수된 모든 불만의 처리에 관한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수하지 않았다(21 CFR 211.198).

Your procedure QAD/GEN/049-05 titled "handling of market complaints" indicates if a complaint is assigned a rank of 3 in severity, the complaint should be treated as critical, irrespective of the risk priority number. None of the complaints related to the presence of particles found in your [ ] Injection or potential breach of vial integrity of [ ] Injection were assigned rank 3. Extrinsic particles or integrity breach could be an indicator of loss of sterility. Instead, the complaints received during the past two years were classified as minor even though some of them were determined by your client as critical complaints and could lead to serious adverse events. You classified the above complaints as minor and no CAPA were implemented.

절차 문서 QAD/GEN/049-05 "시장 불만 처리"에 따르면, 심각성 "3"에 해당되는 불만인 경우, RPN 값에 상관없이 중대 불만으로 처리해야 한다. [ ] 주의 이물 문제나 [ ] 주의 바이알 완전성 훼손 가능성과 관련된 불만에 "3"을 부여하지 않았다. 이물이나 완전성 훼손 문제는 무균성 상실을 의미할 수 있다. 하지만 지난 2년 동안 접수한 불만을 "경미"로 분류했다. 일부 불만을 고객이 중대 불만으로 분류했고 중대한 이상 사례로 이어졌을 가능성이 있는데도 그렇게 했다. 상기 불만을 "경미"로 분류하고 CAPA를 추진하지 않았다.

In your response you acknowledged that complaints associated with particulate contamination, coring, and seal integrity, originally classified as minor, should have been classified as major.

이물 오염, 코어링, 밀봉 완전성 관련 불만을 "경미"로 분류했는데, "중요"로 분류했어야 했다고 답변서에서 인정했다.

Your response is inadequate. Your response did not provide a scientific justification or rationale for not classifying these complaints as "critical." Your response also failed to explain the discrepancy between your sponsor's and your own complaint risk assessment classification.

답변이 적절하지 않았다. "중대" 불만으로 분류하지 않은 이유나 과학적 근거를 제출하지 않았다. 또한 스폰서의 불만 리스크 평가 분류 결과와 자체 불만 리스크