
GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters 2017

2017년

목차

1. Suzhou Pharmaceutical Technology Co., Ltd.: 2017/1/6	4
2. Sato Yakuhin Kogyo Co., Ltd.: 2017/1/6	7
3. Ningbo Zhixin Bird Clean-Care Product Company, Ltd.: 2017/1/6	15
4. FACTA Farmaceutici S.p.A: 2017/1/13	18
5. CTX Life Sciences Pvt., Ltd.: 2017/1/18	27
6. Porton Biopharma, Limited: 2017/1/19	35
7. Zhejiang Bangli Medical Products Co., Ltd.: 2017/1/26	43
8. Ausmetics Daily Chemicals (Guangzhou) Co., Ltd.: 2017/1/31	47
9. Sato Pharmaceutical Co., Ltd.: 2017/2/2	50
10. Resonance Laboratories Pvt. Ltd.: 2017/2/3	54
11. Chongqing Pharma Research Institute Co., Ltd.: 2017/2/14	56
12. Jinan Jinda Pharmaceutical Chemistry Co., Ltd.: 2017/2/24	61
13. Megafine Pharma (P) Ltd.: 2017/2/24	69
14. Lumis Global Pharmaceutical Co., Ltd.: 2017/3/2	75
15. Badrivishal Chemicals & Pharmaceuticals: 2017/3/2	80
16. USV Private Limited: 2017/3/10	92
17. Opto-Pharm Pte Ltd: 2017/3/16	100
18. Indoco Remedies Limited: 2017/3/27	106
19. Mylan Pharmaceuticals Inc.: 2017/4/3	113
20. Teva Pharmaceutical and Chemical (Hangzhou) Co., Ltd.: 2017/4/5	121
21. Divi's Laboratories Ltd. (Unit II): 2017/4/13	126
22. Sal Pharma: 2017/4/20	135
23. China Resources Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd.: 2017/4/24	139
24. Vikshara Trading & Investments Ltd.: 2017/4/28	149
25. Changzhou Jintan Qian Yao Pharmaceutical: 2017/5/11	152
26. Shandong Analysis and Test Center: 2017/6/22	155

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2017

27. Vista Pharmaceuticals Limited: 2017/7/5	159
28. Tubilux Pharma S.p.A.: 2017/7/6	163
29. Skin Sciences Laboratory, Inc.: 2017/7/28	169
30. Foshan Flying Medical Products Co., Ltd.: 2017/8/1	172
31. Cellex-C International Inc.: 2017/8/2	179
32. Homeolab USA Inc.: 2017/8/2	184
33. Hetero Labs Limited: 2017/8/15	193
34. Bicooya Cosmetics Limited: 2017/8/11	201
35. Firson Co., Ltd.: 2017/8/31	208
36. Wuxi Medical Instrument Factory: 2017/9/7	218
37. Shandong Vianor Biotech Co., Ltd.: 2017/9/12	224
38. Jiangmen Nowadays Daily Goods Co., Ltd.: 2017/9/12	229
39. Dasan E&T Co., Ltd.: 2017/9/22	234
40. Vital Laboratories Private Limited: 2017/10/10	242
41. Kim Chemicals Private Limited: 2017/10/16	251
42. Aztex Enterprises Ltd: 2017/10/20	257
43. Guangdong Zhanjiang Jimin Pharmaceutical Co., Ltd.: 2017/10/30	259
44. Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings Co., Ltd.: 2017/11/1 ..	263
45. Lupin Limited: 2017/11/6	267
46. Hubei Danjiangkou Danao Pharmaceutical Co., Ltd.: 2017/11/6	284
47. Bayer Pharma AG: 2017/11/14	288
48. Hangzhou Facecare Cosmetics Co., Ltd.: 2017/11/17	298
49. Dae Young Foods Company, Ltd.: 2017/11/20	303
50. BBCOS srl: 2017/11/29	310
51. Fresenius Kabi AG: 2017/12/4	313
52. Seindni Co., Ltd.: 2017/12/5	323
53. Shanwei Honghui Daily Appliance Co., Ltd.: 2017/12/5	326
54. Amaros Co., Ltd.: 2017/12/13	330

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2017

55. AN Co., Ltd.: 2017/12/13	334
56. Deserving Health International Corp.: 2017/12/18	340
57. Prosana Distribuciones S.A. de C.V.: 2017/12/18	349
58. Wuhan Chinese Moxibustion Technology Dev. Co., Ltd.: 2017/12/18	356
59. Fresenius Kabi Oncology Limited (Baddi): 2017/12/18	362
60. Delta Laboratories Pty. Ltd.: 2017/12/19	368
61. Schrofner Cosmetics Gmbh: 2017/12/20	377

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

개선 조치와 이 설비를 이용해 제조한 배치의 조사 등을 자세히 설명하지 않았기 때문이다.

In response to this letter:

다음 사항을 포함해 답변서를 작성하여 제출하기 바란다.

- Summarize how you ensure that equipment is appropriately indicated as clean before starting a new batch. Detail how you improved existing processes and procedures to ensure that equipment is adequately cleaned prior to use.

새로운 배치를 시작하기 전에 설비가 깨끗한 상태임을 적절하게 보증하기 위해 어떻게 할 것인지 요약하여 설명한다. 설비 사용에 앞서 설비를 적절하게 세척하기 위해 기존 절차를 어떻게 개선시켰는지 자세히 설명한다.

- Provide cleaning validation studies to demonstrate that your cleaning procedures are adequate for worst case API cross contamination scenarios. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.

세척 절차가 최악의 경우에 해당되는 API 교차 오염 시나리오에서도 적절함을 증명하는 세척 밸리데이션 데이터를 제출한다. 이때 세척의 어려움과 용해성을 토대로 최악의 경우에 해당되는 시나리오를 선정하고, 역가, 독성, 안정성을 근거로 잔류물 기준을 계산한다.

- A CAPA plan to globally upgrade your maintenance program, including more extensive preventive maintenance improvements.

보다 종합적인 예방적 유지관리 개선 조치를 포함하여, 유지관리 프로그램의 전반적인 업그레이드를 위한 CAPA 계획.

- Include your risk assessment of batches released for distribution to the U.S. that were potentially compromised by inadequate equipment cleaning and maintenance.

미국 시장에 유통되었고 적절하지 못한 설비 세척과 유지관리의 영향을 받았을 가능성이 있는 배치를 상대로 리스크 평가를 실시하고 그 결과를 제출한다.

tion/Guidances/UCM070342.pdf.

무균 공정에 의한 무균 의약품 제조에 관한 FDA 가이드 문서는 무균 공정으로 무균 의약품을 제조하는 경우에 CGMP 기준을 준수하는데 도움이 될 것이다.

3. Your firm failed to exercise appropriate controls over computer or related systems to assure that only authorized personnel institute changes in master production and control records, or other records (21 CFR 211.68(b)).

허가 받은 사람만이 마스터 생산 및 관리 기록서나 기타 기록서를 변경할 수 있게, 컴퓨터 또는 관련 시스템을 적절하게 관리하지 않았다(21 CFR 211.68(b)).

For example, during inspection of the sterile manufacturing and QC microbiology areas, our investigators observed:

예를 들어 무균 제조 및 QA 미생물 지역의 실사 시에 다음과 같은 문제가 발견되었다.

- A. Deletion of at least six [] and [] tests in the audit trails for two instruments used to test sterile []. Your systems allowed operators to delete files. You had no procedure to control this practice or to ensure a backup file was maintained. When you reviewed the audit trail data further, you identified a total of 25 deleted [] test results. In your response, you state that the production staff now only have "view and print" privileges. However, your response is inadequate because it lacks details of how appropriate oversight will be exercised over data backup to ensure it is appropriately retained.

무균 [] 시험에 사용하는 2개 장치의 감사 추적 정보를 검토한 결과, 최소 6개 []와 [] 시험 파일이 삭제된 것을 발견했다. 작업자가 파일을 삭제할 수 있게 시스템을 운영했다. 이러한 행위를 관리하거나 백업 파일을 구비하는 절차를 갖추지 않았다. 감사 추적 데이터를 더 검토했는데, 총 25개 [] 시험 결과가 삭제된 것을 확인했다. 이제는 생산 작업자가 "보기와 인쇄하기" 권한만 갖는다고 답변서에 적었다. 하지만 귀사의 답변은 적절하지 않은데, 데이터 백업을 적절하게 관리하기 위한 감독 방법을 자세히 설명하지 않았기 때문이다.

- B. No restricted access to the microbial identification instrument. Further,

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2017

Firms Which Have Not Met Drug GMPs, since []. Import Alert 66-40 can be found on the FDA public website: https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html. As indicated on Import Alert 66-40, drugs manufactured at [] are subject to refusal of admission to the United States because they do not conform to CGMP. Because you used adulterated materials that you purchased from a firm on Import Alert 66-40, [], the drugs you manufacture also are adulterated under the FD&C Act.

귀사의 공급업체 리스트를 검토했는데, 공급업체 가운데 하나인 []는 [] 이후로 FDA 수입 경고 66-40 "의약품 GMP 기준에 부합하지 않은 업체 의약품의 물리적 검사 없는 압류"에 해당된다. 수입 경고 66-40은 FDA 웹사이트를 참조한다(https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html). 수입 경고 66-40에 기술되어 있는 바와 같이, []에서 제조된 의약품은 CGMP에 부합하지 않으므로 이 의약품의 미국 유입이 거절된다. 수입 경고 66-40에 해당되는 업체에서 구매한 원료를 의약품 제조에 사용했으므로, 귀사가 제조한 의약품도 FD&C법에 따라 불량 의약품에 해당된다.

CGMP consultant recommended

CGMP 컨설턴트 권장

Based upon the nature of the violations we identified at your firm, we strongly recommend engaging a consultant, qualified as set forth in 21 CFR 211.34, to assist your firm in meeting CGMP requirements. Your use of a consultant does not relieve your firm's obligation to comply with CGMP. Your firm's executive management remains responsible for fully resolving all deficiencies and ensuring ongoing CGMP compliance.

귀사에서 발견된 위반 사항의 특성을 고려하면, 21 CFR 211.34에 규정된 바와 같이 자격을 갖춘 컨설턴트를 고용해 CGMP 기준을 준수하는데 도움을 받을 것을 강력히 권고한다. 컨설턴트를 이용한다고 해서 CGMP 기준 준수 의무가 없어지는 것은 아니다. 귀사 경영자는 모든 위반 사항을 충분히 해결하고 지속적으로 CGMP 기준을 준수할 책임이 있다.

requires "no change in packaging."

예를 들어 3개월 안정성 시험 시점에 튜브 팽창이 발견되었다. 미생물 증식과 손상의 징후일 수 있는 이 중요한 결함을 조사하지 않았다. 특히 귀사의 포장 안정성 규격에 명시된 기준은 "포장 상태 변화 없음"이다.

In response to our findings, your customer recalled the remaining in-date batch of this product on November 28, 2017.

FDA 실사 결과에 따라 귀사의 고객업체가 유효기간이 남은 나머지 제품을 2017년 11월 28일에 리콜했다.

For more information about handling failing, out-of-specification, out-of-trend, or other unexpected results and documentation of your investigations, see FDA's guidance document, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, at <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>.

부적합, OOS, OOT, 기타 예상치 못한 결과의 처리와 조사 문서화에 관한 자세한 사항은, FDA 가이드 문서 "OOS 시험 결과의 조사"를 참조한다.

2. Your firm failed to establish adequate written procedures for production and process control designed to assure that the drug products you manufacture have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess (21 CFR 211.100(a)).

의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질, 순도를 확보하도록 설계된 생산 및 공정 관리 절차 문서를 구비하지 못했다(21 CFR 211.100(a)).

The processes used to manufacture your [] drug products have not been shown to be consistent and reliable, and consequently batches of your drug products are likely to significantly vary in strength, quality, and purity.

[] 의약품 제조 공정의 일관성과 신뢰성이 증명되지 않았고, 그에 따라 귀사 의약품 배치의 함량, 품질, 순도가 일정하지 않을 가능성이 크다.

For example, you lacked adequate process validation studies. Your validation