
GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters

2024년 상반기

주: 미국 FDA 웹사이트에 공개된 CDER 발행 Warning Letter입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 관련 규정에 의거하여 일반 공개 대상에서 제외되는 정보를 편집한 것입니다.

목차

1. Glicerinas Industriales, S.A. de C.V.: 2024/1/16	6
2. Mei Lan Thailand Co., Ltd.: 2024/1/22	12
3. S & J International Enterprises Public Company Limited: 2024/1/26	15
4. Les Importations Herbasanté Inc.: 2024/1/31	23
5. Madhu Instruments Private Limited: 2024/2/1	36
6. Ningbo Poplar Daily-Use: 2024/2/5	40
7. Sichuan Deebio Pharmaceutical Co., Ltd.: 2024/2/5	48
8. Amman Pharmaceutical Industries: 2024/2/14	56
9. LightEyez Limited: 2024/2/15	82
10. Thai Nakorn Patana Co., Ltd.: 2024/2/27	88
11. Deqing Jiarou Daily Chemical Co., Ltd.: 2024/3/18	92
12. Betone S.A. de C.V.: 2024/3/21	98
13. Antaria Pty. Ltd.: 2024/3/22	108
14. Bodywell Natural Skin Care Inc.: 2024/3/27	117
15. Kilitch Healthcare India Limited: 2024/4/2	123
16. Jiangsu Meifan Biotechnology Co., Ltd.: 2024/4/2	149
17. FirstCham Co., Ltd.: 2024/4/3	154
18. Natco Pharma Limited: 2024/4/8	171
19. C&T Dream Co., Ltd.: 2024/4/11	180
20. Grupo Quimico SRL: 2024/4/30	186

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2024년 상반기

21. Global Cosmetics Company Limited: 2024/4/30	197
22. Natuzen Co., Ltd.: 2024/5/3	202
23. Fancystage Unipessoal, LDA: 2024/6/4	207
24. TCT Nutraceuticals SDN. BHD: 2024/6/5	219
25. Yahun Enterprise Co., Ltd.: 2024/6/5	224
26. Aqualex Co., Ltd.: 2024/6/12	236
27. Landy International: 2024/6/12	250
28. GFA Production Xiamen Co., Ltd.: 2024/6/13	268
29. Laboratorio Magnachem International: 2024/6/18	282
30. Sun Pharmaceutical Industries Limited: 2024/6/18	296
31. ReBom Co., Ltd.: 2024/6/26	307

Your quality unit (QU) did not adequately oversee your drug manufacturing operations.

For example, your QU failed to ensure:

품질 조직이 의약품 제조 작업을 적절하게 감독하지 않았다. 예를 들어 QU가 다음 항목을 확인하지 않았다.

- Performance of periodic (i.e., at least annually) product reviews for all of your drug products (21 CFR 211.180(e)).
모든 의약품의 주기적(즉, 최소 연간) 제품 검토 실시(21 CFR 211.180(e)).
- Use of qualified contract testing laboratories (21 CFR 211.22(a)).
적격성평가가 완료된 계약 시험 시설 활용(21 CFR 211.22(a)).
- Master production and control records include all required elements (21 CFR 211.186).
마스터 생산 및 관리 기록서에 모든 필수 요소 포함(21 CFR 211.186).
- Batch production and control records include documentation of the accomplishment of each significant step in the manufacture, and processing, of the batch, for each batch of drug product (21 CFR 211.188(b)).
의약품 배치별로 중요 제조 단계와 공정 단계의 실행에 관한 문서를 포함시켜 배치 생산 및 관리 기록서 작성(21 CFR 211.188(b)).

Your firm's quality systems are inadequate. See FDA's guidance document Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations for help implementing quality systems and risk management approaches to meet the requirements of CGMP regulations 21 CFR parts 210 and 211 at <https://www.fda.gov/media/71023/download>.

품질 시스템이 적절하지 않다. 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준을 준수하는 품질 시스템과 리스크 관리 방식의 구축과 관련해, FDA 가이드 문서 "품질 시스템 방식의 제약 CGMP 규정"을 참조한다.

In response to this letter, provide:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

laboratory on October 12, 2023, for batch [] that was manufactured in March 2023, approximately six months prior to the recorded date. Data for the microbiological activity in the filtration/filling area in the batch record was blank on October 12, 2023. This includes the air sample and non-viable particulate counting start and end times, activity done by signatures and dates, and the checked by signatures and dates. When the record was later provided on October 19, 2023, the record was filled out with times, signatures, and dates in March 2023.

환경 모니터링 관련 배치 기록서 정보를 업무 완료 시점에 기록하지 않았다. 예를 들어 2023년 3월(기록된 일자의 약 6개월 전)에 제조된 배치 []의 배치 기록서에 미생물 시험실이 2023년 10월 12일에 관련 정보를 기록했다. 배치 기록서 가운데 여과/충전 지역의 미생물학적 활동에 관한 데이터가 2023년 10월 12일에도 기재되지 않은 상태였다. 공기 검체와 부유 미립자 측정 시작/종료 시점, 작업자 서명과 일자, 확인자 서명과 일자 등이 기재되지 않았다. 이 기록서를 2023년 10월 19일에 받아서, 시간, 서명, 일자(2023년 3월)를 추가했다.

During our inspection, investigators observed multiple sample collections in the ISO 5 and ISO 7 areas, and on personnel that resulted in plate readings with numerous colony forming units (CFUs). Your firm stated that prior to the start of the inspection, where you admitted routine fabrication of environmental monitoring results, no single action limit excursion had been documented, however, FDA investigators observed the following during the inspection:

ISO 5 지역과 ISO 7 지역, 그리고 작업자에서 채취한 여러 검체의 플레이트 배양 시에 미생물이 다수 발견되었다. 이번 실사를 시작하기 전에 환경 모니터링 결과 조작을 인정했지만, 조치 기준 일탈은 없었다고 답변했다. 하지만 FDA 조사관은 실사 시에 다음과 같은 문제를 발견했다.

- 15 action level excursions for ISO 5 area environmental monitoring samples
ISO 5 지역 환경 모니터링 검체: 15개 조치 수준 일탈
- 13 action level excursions for personnel monitoring samples
작업자 모니터링 검체: 13개 조치 수준 일탈
- 5 action level excursions for ISO 7 area environmental monitoring samples
ISO 7 지역 환경 모니터링 검체: 5개 조치 수준 일탈

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2024년 상반기

에틸알코올 소독 와이프 제품 제조에 사용되는 설비의 적절한 세척 밸리데이션(21 CFR 211.67(b)).

- Adequate storage and retention of CGMP records (21 CFR 211.180(a)).
CGMP 기록의 적절한 보관/보존(21 CFR 211.180(a)).
- Adequate collection and storage of reserve samples (21 CFR 211.170(a)).
보관 검체의 적절한 수집과 보관(21 CFR 211.170(a)).

In your response, you acknowledge these deficiencies and provide your plan for implementing procedures and training.

답변서에서 이와 같은 결함을 인정하고, 절차 구축과 교육 훈련 계획을 제시했다.

Your response is insufficient because you fail to provide documentation confirming the implementation and adherence to these processes and procedures.

답변이 충분하지 않은데, 이와 같은 절차의 추진과 준수에 관한 문서를 제공하지 않았기 때문이다.

Your firm's quality systems are inadequate. See FDA's guidance document Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations for help implementing quality systems and risk management approaches to meet the requirements of CGMP regulations 21 CFR, parts 210 and 211 at <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070337.pdf>.

귀사의 품질 시스템이 적절하지 않다. 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준을 준수하는 품질 시스템과 리스크 관리 방식의 구축과 관련해, FDA 가이드 문서 "품질 시스템 방식의 제약 CGMP 규정"을 참조한다.

In response to this letter, provide:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- A comprehensive assessment and remediation plan to ensure your QMS is given the authority and resources to effectively function. The assessment should also include, but not be limited to:

because it did not provide sufficient details describing how you will fully secure your GC software and associated stand-alone computer. You did not discuss user access levels, access privileges, or authorized users to perform the analyses, collect data, review data, or perform other functions.

"21 CFR 211.68을 충분히 이해하지 못했고", 교육 훈련을 실시하겠으며, 삭제된 파일과 기록을 회고적으로 검토하겠다고 답변서에 적었다. 또한 소프트웨어 공급업체에 연락해 소프트웨어 밸리데이션 이외에도 필요하면 업그레이드를 하여 감사 추적 기능을 확보하겠다고 설명했다. 답변이 적절하지 않은데, GC 소프트웨어와 관련 독립형 컴퓨터의 안전 관리 방법을 충분히 자세하게 설명하지 않았기 때문이다. 사용자 접근 수준, 접근 권한, 또는 분석 실시/데이터 수집/데이터 검토/기타 업무를 수행하는 허가 받은 사용자에게 대해 답변하지 않았다.

Your response also did not describe how you will ensure the integrity of the data generated by your computerized systems in the interim, prior to the full implementation of your corrections.

이외에도 시정 조치를 완료하기 전까지, 컴퓨터화 시스템에서 생산된 데이터의 완전성을 보증하기 위한 임시 대책을 제시하지 않았다.

It is essential that your firm keep track of all changes made to your electronic data. The use of audit trails for computerized analytical instrumentation helps to ensure all additions, deletions, or modifications of information in your electronic records are authorized. It also allows you to verify the quality and integrity of the electronic data your laboratory generates.

전자 데이터의 모든 변경 기록을 유지하는 것이 필수적이다. 컴퓨터화 분석 장치의 감사 추적 기능은 전자 기록과 관련된 모든 정보 추가, 삭제 또는 수정을 관리하는데 도움이 된다. 또한 시험실에서 생산하는 전자 데이터의 품질과 완전성을 확인할 수 있다.

Data Integrity Remediation

데이터 완전성 문제 시정 조치

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. See FDA's guidance document Data Integrity and Compliance With Drug CGMP for guidance on establishing and

of data generated by your laboratory equipment.

완제의약품 승인 시험 데이터 생산에 사용되는 시험 설비의 접근을 제한하지 않았고 관리가 충분하지 않았다. 데이터 삭제와 기록 변경을 방지하는 적절한 관리 대책을 갖추었다는 보증이 없다. 예를 들어 고유한 사용자명과 패스워드를 설정하지 않았고, 시험실 작업자가 관리자 권한으로 접속해 HPLC 파일을 삭제하거나 변경할 수 있었다. 컴퓨터화 시스템이 생산한 데이터를 삭제하거나 변경한 자를 추적할 수 있는 메커니즘을 갖추지 않았다. HPLC 시스템을 완제품 승인 시험과 안정성 시험에 사용한다. 이외에도 시험 설비에서 생산된 데이터를 적절하게 백업하여 유지하지 않았다.

In your response, you claim you have identified a supplier for managing equipment data, and your HPLC management system is undergoing a [] evaluation by the supplier. You indicate you have a procedure to address data integrity concerns.

설비 데이터 관리를 위해 공급업체를 물색했고, 이 공급업체가 HPLC 관리 시스템의 [] 평가를 진행하고 있다고 답변서에 기술했다. 데이터 완전성 문제를 해결하기 위한 절차를 구비했다고 적었다.

Your response is inadequate. You fail to have interim measures describing the actions you have taken or will take to protect patients and to ensure the quality of your drugs, such as notifying your customers, recalling product, conducting additional testing, adding batches to your stability programs to assure stability, drug application actions, and enhanced complaint monitoring.

답변이 적절하지 않았다. 고객 통보, 제품 리콜, 추가 시험 실시, 안정성 확인을 위한 추가 로트 대상 안정성 시험 실시, 의약품 신청 관련 조치, 불만 모니터링 강화 등, 의약품 품질을 보증하고 환자를 보호하기 위해 이미 취했거나 앞으로 추진할 조치 사항 등 잠정 대책을 제시하지 않았다.

It is important to maintain strict control over CGMP electronic data to ensure that all additions, deletions, or modifications of information in your electronic records are authorized and appropriately documented. Without complete and accurate records, you cannot ensure your firm makes appropriate batch release, stability, and other decisions that are fundamental to ongoing assurance of drug product quality.

전자 기록의 정보 추가, 삭제 또는 변경을 허가하고 적절하게 문서화하기 위해, CGMP 전자 데이터를 엄격하게 관리하는 것이 중요하다. 완벽하고 정확한 기록서가 없으면,