
GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters

2022년

주: 미국 FDA 웹사이트에 공개된 CDER 발행 Warning Letter입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 미국 FDA가 문서 공개에 앞서 기밀 등의 이유로 지운 것입니다.

목차

1. Cosmo Bio Co., Ltd.: 2022/1/6	4
2. Aurobindo Pharmaceutical Limited: 2022/1/12	10
3. Indiana Chem-Port: 2022/2/2	17
4. Dr Retter Ec Wladyslaw Retter: 2022/3/14	34
5. Guangzhou Zhongkebaishi Health Industry Co., Ltd.: 2022/4/19	45
6. David Cosmetic Co., Ltd.: 2022/5/2	51
7. Glicerinas Industriales, S.A. de C.V.: 2022/6/13	56
8. Mirfeel Korea Co., Ltd.: 2022/6/22	59
9. Industrias Cklass S. de R.L. de C.V.: 2022/6/22	70
10. DDI Multinacional S.A. de C.V.: 2022/6/27	75
11. Noticias Mexico Hoy Grupo Multimedia, S.A. de C.V.: 2022/6/27	81
12. Bioiberica, SAU: 2022/6/30	86
13. Guangzhou Orchard Aromatherapy & Skin Care Co., Ltd.: 2022/7/20	93
14. Jose Miguel Gutierrez Salas: 2022/7/21	97
15. Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd.: 2022/8/17	104
16. System Kosmetik Produktionsgesellschaft fur kosmetische GmbH: 2022/9/9	115
17. Lupin Limited: 2022/9/27	129
18. Beijing Xinggu Lvsan Technology Co., Ltd.: 2022/10/5	141
19. Eksa Mills S.A. de C.V.: 2022/10/5	155
20. The Athos Group, Inc.: 2022/11/3	161
21. Glenmark Pharmaceuticals Limited: 2022/11/22	164

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2022

22. AG Hair Limited: 2022/11/28	176
23. Centrient Pharmaceuticals India Private Limited: 2022/12/7	186
24. Nortec Quimica SA: 2022/12/8	196
25. Sun Pharmaceutical Industries Ltd.: 2022/12/15	207
26. Superior Glove Works, Ltd.: 2022/12/16	229

is inadequate. You failed to identify the source of the brownish residue on the [] vessels and hoses. Your response does not adequately address the poor condition and state of disrepair of your equipment which increases the risk of foreign material contaminating your [] API. Notably, your [] API, is intended for the production of a sterile injectable drug product, [].

녹 같은 잔류물은 녹이 아니라고 답변서에 적었다. 답변이 적절하지 않았다. [] 용기와 호스에서 발견된 갈색 잔류물의 출처를 파악하지 않았다. 또한 설비의 부실한 상태와 훼손 상태, 그에 따른 [] API의 이물 오염 리스크 증가 문제를 답변서에서 적절하게 설명하지 않았다. 특히 [] API는 무균 주사제 [] 생산에 사용되는 것이다.

In response to this letter provide:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- Your corrective action and preventive action (CAPA) plan to implement routine, vigilant operations management, oversight of facilities and equipment. This plan should ensure, among other things, prompt detection of equipment/facilities performance issues, effective execution of repairs, adherence to appropriate preventive maintenance schedules, timely technological upgrades to the equipment/facility infrastructure, and improved systems for ongoing management review.

시설과 설비의 일상적이고 엄격한 관리/감독을 위한 CAPA 계획. 무엇보다도 시설/설비 성능 문제의 즉각적인 감지, 효과적인 수리, 적절한 예방적 유지 관리 일정 준수, 시설/설비 인프라스트럭처의 적시 기술적 업그레이드, 지속적 관리 검토 시스템 개선을 포함해 CAPA 계획을 수립한다.

- Provide a plan to ensure that your equipment is of appropriate design, adequate size, and suitably located for its intended use. The plan should include CAPAs that ensure product contact surfaces do not alter the quality of the intermediates and API.

설비가 적절한 디자인과 적당한 크기를 갖추고 예정 용도에 적합한 곳에 위치하도록 하기 위한 계획을 제출한다. 이때 제품 접촉 표면 때문에 중간 제품과 API의 품질이 변하지 않도록 하기 위한 CAPA도 계획에 포함시킨다.

manufacturing standards. This includes, but is not limited to, evaluating suitability of equipment for its intended use, sufficiency of detectability in your monitoring and testing systems, quality of input materials, reliability of each manufacturing process step and control, and the need to revalidate your manufacturing process. 모든 편차의 출처를 파악하고 관리해 생산 공정이 적절한 규격과 제조 기준에 일관되게 부합하도록 하기 위한, [] USP API 제조 공정 평가(재작업 포함)와 데이터 기반의 과학적으로 타당한 프로그램 확립. 이때 설비의 예정 용도 적합성, 모니터링 및 시험 시스템의 충분한 검출성, 투입 물품의 품질, 각 제조 공정 단계와 공정 관리 대책의 신뢰성, 제조 공정 재밸리데이션 필요성 평가를 포함하되 이에 국한하지 않고 프로그램을 구비한다.

- Timelines for completing process performance qualification studies on remediated processes for marketed drug products for which a state of control has not been adequately/fully established.

관리 상태가 적절하게/충분하게 확립되지 않은 시판 의약품의 공정 개선에 대한 PPQ 실시 일정.

- A comprehensive, independent assessment of the design and control of your firm's manufacturing operations, with a detailed and thorough review of all microbiological hazards.

제조 작업 디자인과 관리의 종합적이고 독립적인 평가 결과, 그리고 모든 미생물학적 위해 요소의 구체적이고 철저한 검토 결과.

2. Failure to ensure that reworked batches have been subjected to appropriate evaluation and stability testing to show that the reworked material is of equivalent quality to that produced by the original process.

재작업 제품의 품질이 원래 공정으로 생산된 제품의 품질과 동등함을 보여주는 적절한 평가와 안정성 시험을 실시하지 않았다.

Reworked [] USP, API batches were not placed on stability. In 2020 and 2021, approximately 23 batches of [] USP, API batches, were subjected to rework in an industrial [] that was not a part of your validated manufacturing process. These batches were reworked because of microbiological out-of-specification or non-conforming high [] results. None of the reworked batches were placed

A second process performance qualification study was conducted to qualify a critical excipient used to control the viscosity of the drug product. The study included one batch and therefore inter-batch variability could not be assessed to ensure the process consistently produces quality drug products. You rejected five batches between 2020 and 2021 for failure to meet viscosity specifications of [] gel []%. 의약품 점도 관리를 위한 중요 첨가제의 적격성평가를 위하여 2번째 공정 성능 적격성평가를 실시했다. 이때 1개 배치만 제조했으며, 그러므로 일관된 품질의 의약품을 생산하는 공정인지 확인하는데 필수적인 배치간 편차를 평가할 수 없었다. 2020년부터 2021년 사이에 [] 겔 []%의 점도 기준을 충족하지 못한 5개 배치가 부적합으로 처리되었다.

In response to this letter, provide the following:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- Provide a detailed program for designing, validating, maintaining, controlling and monitoring each of your manufacturing processes that includes vigilant monitoring of intra-batch and inter-batch variation to ensure an ongoing state of control. Also, include your program for qualification of your equipment and facility.

지속적인 관리 상태 확인을 위한 배치내/배치간 편차의 모니터링을 포함해, 제조 공정 각각의 디자인, 밸리데이션, 유지관리, 관리, 모니터링 프로그램을 제출한다. 또한 시설/설비 적격성평가 프로그램도 제출한다.

- A detailed summary of your validation program for ensuring a state of control throughout the product lifecycle, along with associated procedures. Describe your program for process performance qualification, and ongoing monitoring of both intra-batch and inter-batch variation to ensure a continuing state of control.

제품 라이프사이클 동안 관리 상태를 확인하기 위한 밸리데이션 프로그램을 구체적으로 요약하고 관련 절차를 제출한다. 공정 성능 적격성평가 프로그램과 지속적인 관리 상태 확인을 위한 배치내/배치간 편차의 지속적 모니터링 프로그램을 기술한다.

3. Your firm failed to establish and follow required laboratory control mechanisms (21 CFR 211.160(a)).

감사 추적 정보를 검토해, 적절한 방법을 사용했는지, 시퀀스가 적절하게 설정되었는지, 수동 적분을 적절하게 실시했는지 확인하지 않았다.

In your response, you state that you plan to implement a process to perform the electronic review of the data generated by the chromatography software and perform a risk assessment of analytical data generated for the release and stability of the API commercially distributed in the United States in the last two years. However, your response is inadequate because it lacks sufficient details describing the process of how the electronic review of this existing data would be performed, such as whether the reviewer will evaluate the complete record of the raw data generated during each test from the chromatography systems in terms of chromatography methods, injection sequences, and system suitability. In addition, your response does not describe how the verification of the manual integration practices used during peak quantitation will be accomplished to ensure the adequate determination of the peak areas.

크로마토그래피 소프트웨어가 생산한 데이터의 전자적 검토 절차를 구축하고 지난 2년 동안 미국에 수출된 API의 승인 시험 데이터와 안정성 데이터에 대한 리스크 평가를 실시하기 위한 계획을 세웠다고 답변서에 적었다. 하지만 답변이 적절하지 않았는데, 데이터의 전자적 검토 절차(예, 검토자가 매 시험 시에 크로마토그래피 시스템에서 생산된 전체 기초 데이터 기록을 검토하여 크로마토그래피 방법, 주입 시퀀스, 시스템의 적합성을 평가할지 여부)를 충분히 자세하게 설명하지 않았기 때문이다. 이외에도 피크 면적을 적절하게 계산했는지 파악하기 위해 피크 정량 평가 시의 수동 적분 방법을 어떻게 확인할지 답변서에 기술하지 않았다.

Laboratory Control Records

시험 관리 기록

Your QU failed to ensure there are basic controls in place to prevent changes to your CGMP documentation. For example, the "analytical worksheet forms" used for recording testing results in the quality control (QC) laboratory are not controlled as there was no unique number, signature, or any other traceable element on the forms themselves to identify when or by whom it was issued.

QU는 CGMP 문서의 변경을 방지하기 위한 기본적인 관리 대책을 갖추지 못했다. 예를 들어 QC 시험실에서 시험 결과를 기록하는데 사용하는 "분석 워크시트 서식"을 관리하지 않았는데, 서식을 언제, 누가 발행했는지 확인할 수 있는 정보(고유 번호,

You failed to adequately clean and maintain your equipment used for drug product manufacturing. For example:

의약품 제조에 사용되는 설비의 세척과 유지관리를 적절하게 실시하지 않았다.

- A. Our investigators observed visible residue on [] after it was identified as clean. Also, colored particles and pellets were observed inside a crevice where the [] was attached to []. During the inspection your analytical testing identified that the pellets contained [] API.
- 세척 완료로 표시된 []에서 잔류물이 관찰되었다. 또한 []가 []에 부착된 틈에서 유색 입자와 펠렛이 발견되었다. 이번 실사 시에 귀사가 시험을 했는데, 이 펠렛에서 [] API가 검출되었다.

The equipment cleaning record indicated a Type-B cleaning was performed on [], which is defined as complete removal of previous drug product and involves dismantling of [].

설비 세척 기록서를 검토했는데, []에 대하여 B형 세척을 실시한 것으로 확인되었다. B형 세척은 이전 제조 의약품을 완전히 제거하고 []를 해체하여 진행하는 것이다.

- B. Our investigators observed numerous scratches and dents on product contact surfaces of the [] bowl-II. Additionally, shiny metal fragments were observed on the top of the [] gaskets that connected the [] in [].
- [] 통-II의 제품 접촉 표면에 스크래치와 덴트가 많이 발견되었다. 또한 []의 []를 연결하는 [] 개스킷 상부에서 빛나는 금속 물질이 발견되었다.

Inadequately cleaned and maintained equipment can lead to cross contamination and poor quality drug products.

설비의 부적절한 세척과 유지관리 때문에 교차 오염과 품질 문제가 발생할 수 있다.

Your response states that the [] was not disassembled during the cleaning process because engineering staff was not available. The residue and powder were from