
GMP Case Study: Lessons from US FDA Warning Letters 2018

2018년

목차

1. Yicheng Chemical Corporation: 2018/1/2	5
2. Hunan Norchem Pharmaceutical Co. Ltd.: 2018/1/9	10
3. Wong Lap Kwong Medicine Company Limited: 2018/1/11	13
4. Daito Kasei Kogyo Co., Ltd., Okayama Factory: 2018/1/18	19
5. Polaroin International Co., Ltd.: 2018/1/25	24
6. Celltrion Inc.: 2018/1/26	30
7. Cosmecca Korea Co., Ltd.: 2018/2/1	43
8. Shanghai Weierya Daily Chemicals Factory: 2018/2/7	50
9. Casmara Cosmetics, S.A.: 2018/2/12	55
10. Nowcos Co., Ltd.: 2018/2/14	61
11. Alchymars ICM SM Private Limited: 2018/2/16	64
12. Nan San (HK) Pharmaceutical Factory Limited: 2018/2/23	73
13. Zhejiang Ludao Technology Co., Ltd.: 2018/2/23	77
14. Quali-Controle & Quali-Controle C.E.BAC: 2018/3/5	86
15. Labocont Industrial SRL: 2018/3/9	92
16. Malladi Drugs & Pharmaceuticals Limited: 2018/3/9	99
17. Keshava Organics Pvt. Ltd.: 2018/3/15	105
18. It'S Hanbul Co., Ltd.; dba Hanbul Cosmetics Co., Ltd.: 2018/3/29.....	111
19. Luen Wah (HK) Medicine Ltd.: 2018/4/6	115
20. McCallum Manufacturing Ltd.: 2018/4/9	121
21. Degasa S.A. De C.V.: 2018/4/18	128
22. Lijiang Yinghua Biochemical and Pharmaceutical Co., Ltd.: 2018/4/19 ...	135
23. Goran Pharma Private Limited: 2018/4/24	144

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2018

24. Nox Bellcow Cosmetics Co., Ltd.: 2018/5/9	153
25. Reine Lifescience: 2018/5/9	164
26. Jilin Shulan Synthetic Pharmaceutical Co., Ltd.: 2018/5/14	172
27. Europharma Concepts Limited: 2018/5/16	180
28. Kolmar Korea Co., Ltd.: 2018/5/18	187
29. Jalco Cosmetics Pty. Ltd.: 2018/5/18	190
30. IDT Australia Ltd.: 2018/5/23	199
31. Taiwan Biotech Company, Ltd.: 2018/5/31	211
32. Biologique Recherche (B.R.) SAS: 2018/6/8	221
33. Henan Lihua Pharmaceutical Co., Ltd.: 2018/6/12	230
34. Sichuan Friendly Pharmaceutical Co., Ltd.: 2018/6/22	237
35. Foshan Jinxiong Technology Co., Ltd.: 2018/6/26	246
36. Zhuhai United Laboratories Co., Ltd.: 2018/6/27	253
37. Baxter (Clarix Injectables Ltd.): 2018/7/5	265
38. Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.: 2018/7/17	280
39. Les Produits Chimiques B.G.R., Inc.: 2018/7/24	285
40. Yicheng Goto Pharmaceuticals Co., Ltd.: 2018/7/26	292
41. JT Cosmetics & Chemicals Pvt. Ltd.: 2018/7/27	301
42. Hangzhou Karic Commodities Co., Ltd.: 2018/7/31	309
43. Bill Beauty and Health Products Ltd.: 2018/8/1	314
44. Apotex Research Private Limited: 2018/8/9	317
45. Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.: 2018/8/11	328
46. Longwood Medicine (Beijing) Co., Ltd.: 2018/8/27	336
47. Lernapharm (Loris) Inc.: 2018/9/4	344
48. Jabones Y Productos Especializados SA de CV: 2018/9/5	358

GMP Case Study:

Lessons from US FDA Warning Letters 2018

49. Wilson Medicine Company: 2018/9/11	366
50. Hanlim Pharm Co., Ltd.: 2018/10/3	373
51. Hangzhou Zhongbo Industrial Co., Ltd.: 2018/11/27	383
52. Barox Co., Ltd.: 2018/11/28	391
53. Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.: 2018/11/29	395
54. Cao Medical Equipment Co., Ltd.: 2018/11/30	406
55. Skylark CMC Pvt. Ltd.: 2018/12/3	412
56. Soleo: 2018/12/13	414
57. Hangzhou Guoguang Touring Commodity Co., Ltd.: 2018/12/14	423
58. Longbow First Aid Products Manufactory: 2018/12/14	431

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

did not provide sufficient evidence that you are taking corrective actions to bring your operations into full compliance with CGMP.

FDA 실사 결과에 따라 2017년 5월 7일에 제출한 답변서는 적절하지 않았다. CGMP 기준을 준수하기 위한 시정 조치를 취하고 있다는 증거를 충분히 제출하지 않았다.

In response to this letter, provide the following:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- Your firm's plan for ensuring all OTC drug product batches released to the U.S. market are tested for microorganisms, including total count and objectional microorganisms.

미국으로 수출되는 모든 OTC 의약품 배치에 대하여 생균수와 바람직하지 않은 미생물 시험을 포함해 미생물 시험을 실시하기 위한 계획.

- Your firm's plan to promptly test all batches within expiry in U.S. distribution to determine if they are free from objectionable microbiological contamination.

미국에 수출하였고 유효 기간 이내인 모든 배치를 즉시 시험하여 바람직하지 않은 미생물에 오염되지 않았음을 확인하기 위한 계획.

- A detailed sampling and testing plan for all incoming components.

모든 입고 원료의 검체 채취 및 시험 계획.

- A detailed summary of your firm's quality unit procedures.

품질 조직의 업무 절차에 대한 상세한 요약.

- Your firm's plan for reviewing all records for previously released batches that are still within expiry.

출하 승인하였고 유효기간 이내인 모든 배치의 기록 검토를 위한 계획.

- A thorough assessment of your adherence to all CGMP requirements, and a corrective action and preventive action plan to assure full remediation.

모든 CGMP 기준의 준수 실태를 철저하게 평가하고 기준에 맞지 않는 부분을 충분히 해결하기 위한 CAPA 계획.

검출하는 USP 확인 시험 방법으로 각 글리세린 로트를 시험하지 않았기 때문에, 의약품 제조에 사용된 로트의 적합성을 보증하지 못했다. 의약품의 DEG 오염 때문에 세계 각지에서 치명적인 중독 사고가 많이 발생했다.

Your response indicated that you will compare your laboratory results with the supplier's COA to confirm the reliability of testing for all lots, and you provided a revised standard operating procedure (SOP) Purchasing, Supplier Approval, Monitoring, and Risk Analysis (SOP No. GPPL/PUR/01). The revised SOP, provided with your response as Annexure 30, also discusses adding suppliers to an "approved vendor list."

자체 시험 결과와 공급업체 COA를 비교하여 시험의 신뢰성을 확인하겠다고 답변서에 적고, 개정된 SOP "구매, 공급업체 승인, 모니터링, 리스크 분석"(SOP No. GPPL/PUR/01)을 제출했다. 답변서의 부록 30으로 제출된 개정 SOP에는 공급업체를 "승인 벤더 리스트"에 추가하는 내용도 기술되어 있다.

Your response is inadequate because it is not clear whether you will indefinitely test each incoming component lot for all attributes to verify the accuracy of your suppliers' COA, or you will instead qualify your suppliers' test results through an initial round of testing as well as ongoing testing at appropriate intervals. Additionally, your response did not address whether your firm conducted retrospective DEG and EG testing for products distributed to the United States.

귀사의 답변은 적절하지 않은데, 각 입고 원료 로트에 대하여 무한정 전 항목 시험을 실시해 공급업체 COA의 정확성을 확인할지, 아니면 초기에 시험하고 이후에 적절한 주기로 계속해서 시험하여 공급업체 시험 결과의 적합성을 확인할지 명확히 기술하지 않았기 때문이다. 또한 미국에 수출한 제품에 대하여 회고적으로 DEG와 EG 시험을 실시할지 답변하지 않았다.

In response to this letter, provide the following:

다음 사항을 포함하여 답변서를 제출하기 바란다.

- a detailed description of how you will ensure that components (e.g., ingredients) used in the manufacture of your drug products will be withheld from use until the lot has been tested in accordance with the

- Evaluate all instances in which a statistical outlier test was used to invalidate OOS results. Determine the potential effect on drug quality.
통계적 이상치 검정 방법으로 OOS 결과를 무효 처리한 모든 사례를 평가한다.
의약품 품질에 미친 영향을 파악한다.
- Assess your overall system for investigating OOS results. Provide a CAPA plan to improve the quality of OOS investigations. Your CAPA should ensure that your revised OOS investigations procedure includes improved quality unit oversight of laboratory investigations, identification of adverse laboratory control trends, and investigation of potential manufacturing causes when a laboratory cause cannot be conclusively identified.
OOS 결과의 조사 시스템을 평가한다. OOS 조사 절차의 질적 수준을 개선하기 위한 CAPA 계획을 제출한다. 시험 조사에 대한 품질 조직의 감독 강화, 부정적인 시험 관리 경향의 파악, 시험 부문의 원인이 확정적으로 파악되지 않은 경우에 제조 부문의 원인에 대한 조사를 포함하여 OOS 조사 절차를 개선하는 CAPA여야 한다.
- Comprehensive independent assessment of your overall system for investigations of deviations, discrepancies, complaints, OOS results, and failures. Your CAPA should include, but not be limited to, improvements in investigation competencies, root cause analysis, written procedures, and quality unit oversight. Also include your process for evaluating CAPA effectiveness.
일탈, 차이, 불만, OOS 결과, 이상 사항의 전반적인 조사 시스템을 종합적이고 독립적으로 평가한다. 조사 역량, 근본 원인 분석, 절차 문서, 품질 조직의 감독 강화와 개선을 포함하되 이에 국한하지 않고 CAPA를 수립한다. 또한 CAPA의 효과를 평가하기 위한 절차도 포함시킨다.

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/guidances/ucm070287.pdf>.

as customer notifications and product recalls.

Chlora-Cleanze Proprep 애플리케이션(제조 번호 20170601)에 대한 계약 업체의 완벽한 멸균 기록서. 해당 로트 또는 미국 수출용 로트가 적절하게 멸균되었음을 보여주는 충분한 증거가 없다면, 고객 통보와 제품 리콜 등 시정 조치도 기술한다.

- A corrective action and preventive action (CAPA) plan to fully remediate your review and release procedures for finished drug products. Your procedures should require that third-party contractors provide sufficient production and control records to demonstrate compliance with established, approved written procedures and specifications before a lot is released or distributed by your quality unit.

완제의약품의 검토 및 출하 승인 절차를 충분하게 개선하기 위한 CAPA 계획. 로트의 출하 승인 또는 유통을 품질 조직이 결정하기에 앞서, 승인 받은 확립된 절차 문서와 규격에 부합함을 증명하는 생산 및 관리 기록서를 제3자 계약업체가 충분하게 제공해야 함을 절차 문서에 명기해야 한다.

Uncontrolled Documents

미관리 문서

Our investigators found numerous uncontrolled and unofficial production and laboratory records associated with Chlora-Cleanze Proprep applicators (lot 20170601) during the inspection. These include duplicate records which contain incomplete fields and strike-throughs.

Chlora-Cleanze Proprep 애플리케이션(제조 번호 20170601)과 관련된 미관리/비공식 생산 및 시험 기록이 이번 실사 시에 다수 발견되었다. 일부 항목이 비어 있거나 줄을 그어 지운 것이 있는 이중 기록도 발견되었다.

In your response, you state that you will examine your document control procedures and provide training to management. Your response is inadequate. Training should include all employees involved in the manufacturing process. Additionally, you failed to indicate whether the uncontrolled and unofficial production and laboratory records for lot 20170601 were reviewed prior to release of the lot. Further, you did not perform a full retrospective review to