

---

---

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

---

---

**2023년**

**주:** 미국 FDA 웹사이트에 공개된 CDER 발행 Warning Letter입니다. 본문 가운데 괄호로 표시된 부분은 업체 요청에 따라 기밀이라 생각되는 정보를 미국 FDA가 문서 공개에 앞서 편집한 것입니다.

### 목차

1. Delta Kozmetik Sanayi Ve Ticaret-Selim Yesil: 2023/2/13 .....	4
2. Zermat International S.A. de C.V.: 2023/4/6 .....	13
3. Champaklal Maganlal Homeo Pharmacy Private Limited: 2023/4/10 .....	27
4. Pharmaplast S.A.E.: 2023/4/13 .....	33
5. Centaur Pharmaceuticals Private Ltd., API: 2023/6/5 .....	41
6. Chengdu KeCheng Fine Chemicals Co., Ltd.: 2023/6/20 .....	51
7. Medgel Private Limited: 2023/7/20 .....	54
8. Baxter Healthcare Corporation: 2023/7/25 .....	67
9. Centaur Pharmaceuticals Private Ltd., DP: 2023/7/25 .....	81
10. Intas Pharmaceuticals Limited: 2023/7/28 .....	92
11. Avaria Health & Beauty Corp.: 2023/8/3 .....	121
12. KM Pharmaceutical Co., Ltd.: 2023/8/3 .....	129
13. Orchid Lifesciences: 2023/8/3 .....	132
14. LCC Ltd.: 2023/8/3 .....	139
15. Fancystage Unipessoal, LDA: 2023/8/3 .....	147
16. Suhan Aerosol: 2023/8/3 .....	154
17. Daxal Cosmetics Private Limited: 2023/8/3 .....	162
18. Opposite Zydus Cadila Research Center: 2023/8/3 .....	165
19. Tan Alize Kozmetik Ve Temizlik Urunleri: 2023/8/3 .....	168
20. Sangleaf Pharm., Co., Ltd.: 2023/8/3 .....	176

**GMP Case Study:****Lessons from US FDA Warning Letters 2023**

---

21. Cergomex Imports, LLC: 2023/8/4 .....	179
22. GTP International Corp: 2023/8/4 .....	182
23. Laavo Clean, S.A. de C.V.: 2023/8/7 .....	185
24. International Laboratories Corp. Ltd.: 2023/8/8 .....	188
25. K. Boeun Pharmaceutical Co., Ltd.: 2023/8/14 .....	195
26. Green Pharmaceutical Co., Ltd.: 2023/8/23 .....	203
27. Gulf States International, Inc.: 2023/9/12 .....	210
28. Maison Blanche LLC: 2023/9/14 .....	213
29. Zhao Qing Longda Biotechnology Co., Ltd.: 2023/9/18 .....	217
30. Hygienic Labs, LLC: 2023/9/19 .....	220
31. Seoul Cosmetics Co., Ltd.: 2023/10/2 .....	223
32. Handock Cosmetics Co., Ltd.: 2023/10/4 .....	233
33. Global Pharma Healthcare Private Limited: 2023/10/20 .....	241
34. Saruhan Kimya Ve Temizlik Urunleri Sanayi Ticaret Anonim Sirketi Corlu Subesi: 2023/11/6 ....	276
35. Sudesan Temizlik Urunleri Ve Ambalaj Sanaryi Ticaret Anomin Sirketi: 2023/11/13 .....	284
36. Xiamen Wally Bath Manufacture Co., Ltd.: 2023/11/15 .....	292
37. Cerci Kozmetik Ve Otel Ekipmanlari Pazarlama Ic Ve Dis Ticaret Limited Sirketi: 2023/10/20 ...	300
38. AmLion Toothpaste Mfg. Sdn. Bhd.: 2023/11/17 .....	306
39. Cipla Limited: 2023/11/17 .....	319
40. Intas Pharmaceuticals Limited: 2023/11/21 .....	342
41. Patcos Cosmetics Pvt. Ltd.: 2023/12/15 .....	367
42. Wipro Unza Singapore Private, Limited: 2023/12/21 .....	375
43. Woorilife & Health: 2023/12/28 .....	379

- Original CGMP documents were discarded and shredded without a review and a meaningful description in the logbook. For example, the document titled "Logbook of Shredding Machine" described a document being shredded as "discard waste papers." The discarded records, however, included analytical worksheets, laboratory incident forms, and training records.

CGMP 원본 문서를 검토하고 로그북에 주요 사항을 기록하지 않은 상태로 폐기하고 파쇄했다. 예를 들어 문서를 파쇄한 다음에 "폐종이 폐기"라고 "파쇄기 로그북" 문서에 기록했다. 하지만 이때 폐기된 기록서는 분석 워크시트, 시험 사고 서식, 교육 기록서였다.

In your response, you state that document control SOPs are consolidated, and document issuance and destruction is under the control of your Quality Assurance (QA) Unit. In addition, an analytical QA team has been implemented to review all Quality Control (QC) records. Employees who have been involved in data integrity concern were either reassigned or removed from their duties. Your response acknowledges that you have created "uncontrolled documents" and destroyed CGMP documents without adequate controls and accountability.

문서 관리 SOP를 통합하고 문서 발행 및 폐기를 QA 조직이 관리한다고 답변서에 적었다. 또한 모든 QC 기록서를 검토하는 분석 QA 팀을 조직했다고 설명했다. 데이터 완전성 문제에 관련된 작업자를 재배치하거나 해당 업무에서 배제했다고 밝혔다. 그리고 적절한 관리 절차와 책임을 규정하지 않고, "미관리 문서"를 만들고 CGMP 문서를 폐기했음을 인정했다.

Your response is inadequate. You have not identified and addressed the scope and extent of your practice of discarding and shredding critical CGMP documents (e.g., raw data and analytical worksheets with weights and calculations). In addition, your response does not address the deficiency of assigning multiple CGMP documents with the same control number.

답변이 적절하지 않았다. 중요한 CGMP 문서를 폐기하고 파쇄하는 행위의 범위와 정도를 파악하고 처리하지 않았다(예, 칭량 및 계산 결과가 포함된 분석 워크시트와 기초 데이터). 또한 여러 CGMP 문서에 동일한 관리 번호를 부여한 문제에 대해서는 답변하지 않았다.

관리 대책이 CGMP에 부합하지 않으므로, 귀사 의약품은 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))에 의거해 불량약품에 해당된다.

Following review of records and other information provided pursuant to section 704(a)(4) of the FD&C Act, significant violations were observed including, but not limited to, the following: FD&C법 섹션 704(a)(4)에 따라 제공된 기록과 기타 정보를 검토한 결과, 다음을 포함하되 이에 국한되지 않고 중대한 위반 사항이 발견되었다.

1. Your firm failed to conduct at least one test to verify the identity of each component of a drug product (21 CFR 211.84(d)(1)).

의약품의 각 원료를 확인하기 위한 최소 1개 시험을 실시하지 않았다(21 CFR 211.84(d)(1)).

You manufactured several over-the-counter (OTC) drug products including toothpaste for children and hand sanitizer. Based on the records and information you provided, you did not demonstrate that you adequately tested each shipment of each lot of the incoming components at high-risk of diethylene glycol (DEG) or ethylene glycol (EG) contamination. These include, but are not limited to, testing of glycerin, propylene glycol, and sorbitol solution you used in manufacturing drug products to determine their appropriate identity. Identity testing for these and certain other high-risk drug components<sup>1</sup> include a limit test in the United States Pharmacopeia (USP) to ensure that the component meets the relevant safety limits for levels of DEG or EG. Because you did not perform identity testing on each shipment of each lot using the USP identification test that detects these hazardous impurities, you failed to assure the acceptability of these components for use in manufacture of your drug products.

소아용 치약과 손세정제를 포함해 OTC 의약품을 제조한다. 제출된 기록서와 정보에 의하면, DEG 또는 EG 오염 리스크가 큰 원료 로트가 입고될 때마다 적절하게 시험했음이 증명되지 않았다. 의약품 제조에 사용하는 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨액의 적절한 확인 시험을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 이들 성분과 기타 고위험 의약품 원료의 확인 시험 시에, USP의 한도 시험을 실시하여 DEG 또는 EG 관련 안전 기준에 부합함을 확인해야 한다. 각 로트가 입고될 때마다 이와 같은 위해 불순물을 검출하는 USP 확인 시험 방법으로 확인 시험을 하지 않았으므로, 원료가 의약품 제조 용도로 적합함을 보증하지 못했다.

FDA 483에 대한 2023년 2월 21일자 답변서를 자세히 검토했고 이후 제출한 자료도 접수했다. 답변이 적절하지 않은데, CGMP 기준의 준수를 위한 시정 조치를 충분히 자세하게 설명하지 않았고 관련 증거를 제출하지 않았기 때문이다.

During our inspection, our investigator observed specific violations including, but not limited to, the following.

FDA 조사관은 실사 시에 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 위반 사항을 확인했다.

1. Your firm's quality control unit failed to exercise its responsibility to ensure drug products manufactured are in compliance with CGMP, and meet established specifications for identity, strength, quality, and purity (21 CFR 211.22).

CGMP 기준에 따라 의약품 제조하고 의약품이 확인, 함량, 품질, 순도 기준에 부합하도록 할 책임을 품질 관리 조직이 제대로 이행하지 않았다(21 CFR 211.22).

Your firm failed to establish an adequate quality unit (QU) with the responsibilities and authority to oversee the manufacture of your over-the-counter (OTC) drug products intended for the U.S. market. For example, you failed to ensure:

아래 예와 같이, 미국 수출용 OTC 의약품 제조를 감독할 권한과 책임을 갖춘 품질 조직을 적절하게 구비하지 않았다.

- Test methods were appropriately validated (e.g., accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility) (21 CFR 211.165(e)).  
시험 방법을 적절하게 밸리데이션하지 않았다(예, 정확성, 민감성, 특이성, 재현성)(21 CFR 211.165(e)).
- Adequate stability data supported your drug expiration dates (21 CFR 211.166(b)).  
의약품 유효 기간을 뒷받침하는 안정성 데이터를 적절하게 구비하지 않았다(21 CFR 211.166(b)).
- Specific identity tests were conducted for glycerin, used in a drug product, [ ], manufactured at your facility (21 CFR 211.84(d)(1)).  
귀사에서 제조하는 의약품인 [ ]의 원료인 글리세린에 대하여 특이적 확인 시험을 하지 않았다(21 CFR 211.84(d)(1)).

접수했다.

During our inspection, our investigator observed specific violations including, but not limited to, the following.

FDA 조사관은 실사 시에 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 위반 사항을 확인했다.

1. Your firm failed to conduct at least one test to verify the identity of each component of a drug product. Your firm also failed to validate and establish the reliability of your component supplier's test analyses at appropriate intervals (21 CFR 211.84(d)(1) and 211.84(d)(2)).

의약품의 각 원료를 확인하기 위한 최소 1개 시험을 실시하지 않았다. 또한 원료 공급업체 시험 결과의 신뢰성을 적절한 주기로 밸리데이션하고 확립하지 않았다(21 CFR 211.84(d)(1)/(2)).

You manufacture over-the-counter (OTC) drug products including toothpaste for children. You failed to adequately test your incoming components for identity before using the components to manufacture your OTC drug products. You also failed to adequately qualify your suppliers, as you have not validated the test results of your suppliers' analyses, but instead, you relied on your suppliers' responses to your vendor questionnaire. Your quality unit (QU) does not approve these questionnaires, but instead, your purchasing personnel performs the review, and your General Manager approves the suppliers. By not analyzing your components for identity, purity, strength, and quality, you failed to ensure that your incoming components meet appropriate specifications.

어린이용 치약을 포함해 OTC 의약품을 제조한다. OTC 의약품 제조 원료를 사용하기 전에 입고 원료의 확인 시험을 적절하게 하지 않았다. 또한 공급업체 적격성평가를 적절하게 하지 않았는데, 공급업체의 시험 결과를 밸리데이션하지 않았고 벤더 질의서에 대한 공급업체의 답변을 토대로 공급업체를 선정했기 때문이다. 품질 조직이 이 질의서를 승인하지 않았고, 구매 작업자가 검토하고 GM이 공급업체를 승인했다. 원료의 확인, 순도, 함량, 품질 시험을 하지 않아, 입고 원료가 해당 규격에 부합함을 보증하지 못했다.

Furthermore, you failed to adequately test your incoming components at high-risk of diethylene glycol (DEG) or ethylene glycol (EG) contamination for identity before using

작성한 기록서에 기재된 의약품 결함 카테고리 전체의 결함 건수가 동일했다.

Production managers including, but not limited to, front line supervisors failed to ensure reliable data, leading to significant data integrity deficiencies in your production records. 현장 라인 감독자를 포함하되 이에 국한하지 않고, 생산 관리자가 데이터 신뢰성을 확인하지 않았고, 그에 따라 생산 기록서에 중대한 데이터 완전성 결함이 발생했다.

In addition, there was a lack of QA department review and oversight of visual inspection records, and your firm continued this egregious pattern of recording and altering defect counts. These findings indicated that your QA department was not exercising its basic responsibilities including, but not limited to, oversight and control over the adequacy and reliability of all CGMP data at your facility.

이외에도 시각 검사 기록을 QA 부서가 검토/감독하지 않았고, 이와 같이 결함 건수를 기록하고 조작하는 잘못된 행위가 계속되었다. 이러한 결과는 모든 CGMP 데이터의 적절성과 신뢰성에 대한 관리/감독을 포함하되 이에 국한하지 않고, QA 부서가 기본적인 책임을 이행하지 않았음을 의미한다.

In your response, you acknowledge the discrepancies found in the visual inspection records and identify the contributing factors to these deviations as "inadequate data management processes, inadequate training and procedures, and inadequate quality oversight of the visual inspection operation." You state that "all the visual inspectors in this area have been disqualified" and "operators have been moved to the secondary packaging area and are not participating in GMP activities."

시각 검사 기록에 문제가 있으며, "부적절한 데이터 관리 절차, 부적절한 교육 훈련과 업무 절차, 시각 검사 작업에 대한 품질 감독의 부적절"이 이와 같은 일탈의 발생에 기여한 요소라고 답변서에 적었다. "이 작업 지역에 소속된 모든 시각 검사자의 자격을 박탈했고", "작업자를 이차 포장 지역으로 배치했으며 이제는 GMP 업무를 하지 않는다"고 설명했다.

In addition, you also commit to working with a qualified consultant to perform a "data governance and integrity audit" and to establish a remediation plan. You commit to perform an assessment to evaluate injectable products that are within shelf life and are on the market to identify similar discrepancies in the visual inspection records.

이외에도 자격을 갖춘 컨설턴트와 함께, "데이터 관리 체계와 완전성 감사"를