



해외 규제기관 GMP 실사 사례

- OTC U.S. FDA inspection

코스맥스 글로벌 품질 김상준 부장

010-2499-0099

sangjoonkim@cosmax.com

OTC Drug이란?



OTC (Over the Counter)

- 1) **비처방 의약품 (일반 의약품)**, 의사 등의 지도 없이도 안전하게 사용할 수 있는 의약품(미국에서만 적용됨)
- 2) 처방전 없이 시장에서 소비자가 구매 가능

자외선 차단제

비듬방지

발한억제제

여드름용 제품

피부 보호제

미국정부 규제정책

- 1) 미국으로 수출하는 실적이 확인되면 제조시설에 대한 FDA 실사가 진행됨
- 2) 최초 실사 이후 **3~5년 주기로 정기실사** 진행됨
- 3) FDA 실사 대응이 미흡한 경우 수출 제한 또는 금지 조치 등의 규제를 받게 됨
- 4) OTC 제품 개발 시 **FDA 가 요구하는 절차를 준수해야 함**

임상시험
(자외선 차단제만 해당)

**방부력
테스트**

**벌크-포장재
상용성 테스트**

**원료/ 포장재
적격성 평가**

밸리데이션
(시험법/설비/제조
충포장/세척,소독)

APR
(연간제품평가)

안정성 시험
(가속/ 장기)

U.S. FDA inspection 절차



Inspection Rating 기준

Rating 기준	판정	조치 사항
NAI (None Action Indicated)	적합	관찰사항 없음 _ 조치사항 불필요
VAI (Voluntary Action Indicated)	조건부 적합	자발적 조치 _ 시정조치계획 제출 -> 승인 -> 적합
OSI (Official Action Indicated)	부적합 (Warning Letter)	시정조치계획 재수립 (미국 소재 컨설팅 업체 검토 필요) 시정조치 완료 후 재실사 실시 재실사 승인 전까지 OTC 제품 수출 제한 (억류 or 반입거부) - OTC 제품 승인/허가 중단

Warning Letter (경고서한) : 실사 과정에서 발견된 관찰사항에 대해 행정조치가 필요하다고 판단되는 경우 발행

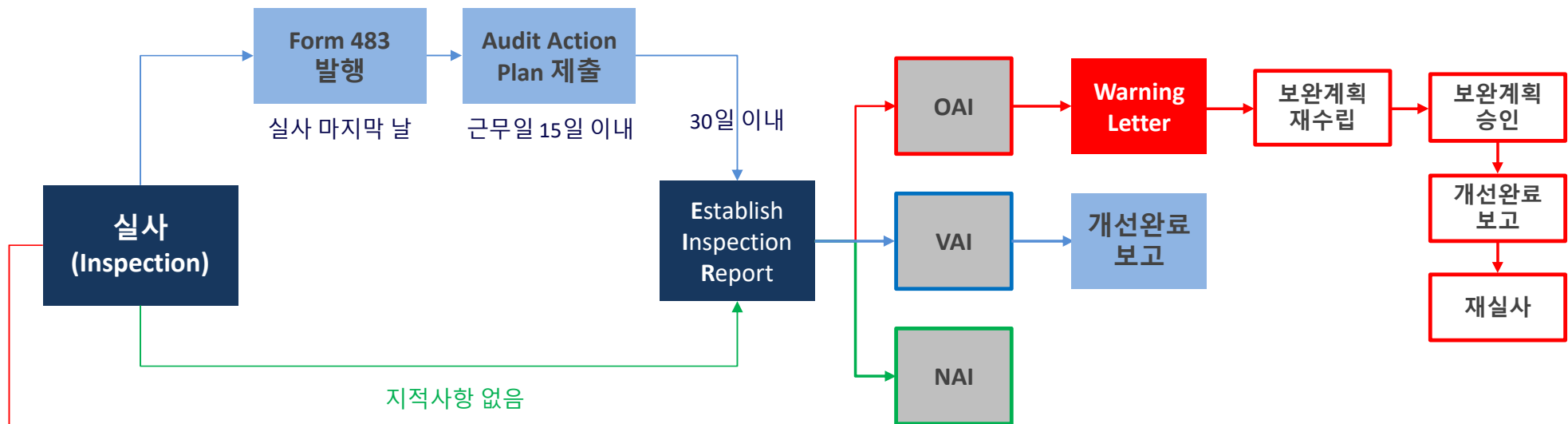
주요 사유

1) 실사 중 _ 심각한 규정위반 또는 부적합 발견

- 품질검사 미실시/ 시험기록 위조, 변조, 조작 등 Data Integrity 위반
- Out of Specification (기준일탈) 미조치/ 부적합 제품 출고/ 미생물 오염 등

2) 실사 후 _ Form 483 보고서 관찰사항에 대한 시정조치계획이 미흡한 경우

OTC U.S. FDA inspection 절차



실사 기간 중 심각한 절차 위반사항 발견되면 실사 중단 후 Warning Letter 발행될 수 있음

실사 전 점검 사항



☑ (대상품목 확인) FDA의 실사 통보문에 적힌 실사 대상 품목 확인할 것

☑ (통보문에 대한 회신)

- 회신은 요청 후 24시간 또는 회신 요청기간(통상 5일) 이내로 하며, 가능하면 영어로 회신

* 식약처 수신 참조하여 대응 협조 요청 권고

☑ (숙박) 숙박장소 정보 제공

- FDA에서 예약(호텔 정보만 제공), 가능하다면 실사 업체와 가까운 곳 추천

☑ (식사) 메뉴 선정 시 실사관에게 미리 물어볼 것

- 선호 또는 기피음식을 파악하여 식당 예약 등 진행

* 실사관에 따라 도시락을 준비하거나 샌드위치 등을 간단하게 먹는 경우도 있음

☑ (통역) 통역자 동행 요청 및 동행여부 확인

- FDA 실사관이 선정되면, 미 국무부소속 통역관 지원·동행

- 실사관에 따라 별도의 통역 없이 방문하는 경우도 있음

☑ (픽업) 실사 전 차량지원 필요여부, 픽업장소, 시간 등 확인

통역은 신청하는 것이 좋음
- FDA 에서 비용 부담

실사 준비 사항 _ 오프닝 미팅



- ✓ 미국수출 OTC 제품 리스트 _ 품목, 수량, 제품 라벨
- ✓ 제조소 전체 생산수량/ 미국수출 OTC 제품 생산 수량/ 생산수량 비율
- ✓ 연간 총매출/ 미국수출 OTC 제품 총 매출/ 매출 비중
- ✓ 제조업체 정보 _ 법적 회사명, 법인 or 개인회사, 대표 이름, 직원 수 등
- ✓ OTC 제조소 및 보관소 현황, 위치, 면적 -> 도면 준비

	년도	전체 제품	OTC 제품	비중(%)
매출 (원)	2021			
	2022			
	2023			
로트 (ea)	2021			
	2022			
	2023			
수량 (ea)	2021			
	2022			
	2023			

OTC 비중이 높을 수록 더 엄격하게
심사할 가능성이 높음

실사 준비 사항 _ 준비문서 목록



No	준비 문서
1	회사 소개 자료 - 주소/ 면적(평방미터)/ 매출/ 생산품목/ Site map/ 조직도/ 직원 수
2	인증서 _ 제조업 필증, OTC US FDA 사이트 등록
3	OTC 제품 생산 현황 (최근 3년) - 생산품목/ LOT 수/ 생산수량/ 생산비율
4	공장 도면 _ 최신 업데이트, 개정 이력, 승인 & 날짜 - 완제품 보관소 및 자재입고검사실 확인
5	Site Master File
6	Validation Master File
7	Management Review
8	Internal Audit
9	CSV (Computer system Validation)
10	APR (Annual Product Review)
11	MMR (Master Manufacturing record Review)
12	BPR (Batch Production record Review)
13	SOP Index
14	Training Matrix
15	Mock Recall (회수절차)
16	Job Description

17	OTC Product Master list
18	NCR Master list
19	Deviation Master list
20	Complaint Master list
21	RAF (Rework Authorization form) Master list
22	OOS (Out of Spec) Master list
23	Change Control Master list
24	Calibration Master list
25	Approved Supplier List (ASL) _ PM, RM
26	External lab Audit Master list (Agreement)
27	Mixing Validation
28	C&S Validation
29	Filling Valiation
30	Bulk Hold Study
31	Warehouse Mapping (연도 별)

32	Environmental monitoring
33	Purified water system Validation (IQ/OQ/PQ)
34	Daily monitoring log sheet for Purified water
35	Weekly monitoring Purified water testing result
36	Accelerated stability
37	Long term stability
38	Daily Calibration (Internal)
39	Qualification lab employee
40	Pest control
41	Filter maintenance
42	Preventive maintenance plan (PM)
43	Mixer IQ/OQ
44	Fillling Machine IQ/OQ
45	컨설턴트 이름, 주소, 이력서, 경력사항

주요 점검사례 1



FDA 실사 (FDA inspections)

Inspectional Observation Data Sets

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>

Short Description	Long Description	Frequency
Procedures not in writing, fully followed	The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit are not [in writing] [fully followed]. Specifically, ***	152
Investigations of discrepancies, failures	There is a failure to thoroughly review [any unexplained discrepancy] [the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications] whether or not the batch has been already distributed. Specifically, ***	114
Absence of Written Procedures	Your firm failed to establish [adequate] written procedures for production and process controls designed to assure that the drug products have the identity, strength, purity, and quality that they are purported or represented to possess. Specifically, ***	86
Scientifically sound laboratory controls	Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate [specifications] [standards] [sampling plans] [test procedures] designed to assure that [components] [drug product containers] [closures] [in-process materials] [labeling] [drug products] conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity. Specifically, ***	84
Equipment Design, Size and Location	Equipment used in the manufacture, processing, packing or holding of drug products is not [of appropriate design] [of adequate size] [suitably located] to facilitate operations for its [intended use] [cleaning and maintenance]. Specifically, ***	74
Cleaning / Sanitizing / Maintenance	Equipment and utensils are not [cleaned] [maintained] [sanitized] at appropriate intervals to prevent [malfunctions] [contamination] that would alter the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product. Specifically, ***	68

- ✓ 절차서(SOP)와 실제 품질관리 활동 및 기록이 일치해야 함
- ✓ 기준일탈 (Deviation) 및 부적합 (Nonconformance) 발생 시 원인조사 절차가 명확해야 함
- ✓ 벌크 제조 및 충포장 수율 관리
- ✓ 제품표준서와 실제 제조 및 충포장기록서, 시험법이 모두 일치해야 함
- ✓ 청량도구 포함한 설비에 대한 세척, 소독 실시 및 점검결과에 대한 기록관리

주요 점검사례 2



글리세린 원료의 DEG/ EG 성분 함량기준 설정 및 매로트 분석 실시/ 원료업체 적격성 평가/ 시험결과 검증

Drug product component testing and vendor qualification is deficient.

For example, testing of glycerin from the supplier does not include analysis by your firm (nor is it reported as conducted by your supplier) to demonstrate the absence of or that diethylene glycol and ethylene glycol meets safety limits (glycerin is used as an ingredient in OTC drug with sunscreen). Additionally, there is no validation of

라벨 보관장소 별도 지정/ 시건장치 및 담당자 지정 관리

Labeling materials are not stored separately with access to label storage limited to authorized personnel.

Labeling is stored openly in the warehouse with everyone working in the warehouse having potential access to labeling (approximately 28 warehouse employees).

주요 점검사례 3



정제수 설비 점검 및 교체주기 설정(활성탄, 마이크로필터, RO, EDI, UV 등)/ 일일점검 기록관리

a) Concerning Purified Water manufacturing (Purified Water is used as an ingredient in manufacturing OTC drug product and is used in drug process equipment cleaning), operating ranges for process parameters are not fully established, such as determining and monitoring acceptable levels/ranges of pressures and flow for routine production, in order to sufficiently validate and control this manufacturing process. For example, appropriate

미생물, 기기분석 oos 발견 시 명확한 원인 분석 후 재시험 실시

Specifically, when there is no scientific basis found for invalidating initial OOS results and no assignable cause for the OOS is determined after Phase I and II investigations, procedures (SOP CMQP-1130) allow retesting of OTC drugs, which permits reporting additional analyses that meet specifications as the final data. Thus, procedures tolerate releasing retested material as an outcome of additional testing without a scientific basis for invalidating original OOS results (No OTC products were reported as retested per this protocol).

경고서한 (Warning Letter) 사례



미국 FDA로부터 경고 서한 (Warning Letter)를 받게 되는 대표적인 유형은 다음과 같음

- ❖ 유형 1 : 화장품으로 판매한 제품에서 의약품의 효능효과를 클레임한 경우
- ❖ 유형 2 : 색소 규정 위반
- ❖ 유형 3 : 미생물 오염
- ❖ 유형 4 : 의료기기로 허가를 받고 팔아야 하는데, 이를 화장품으로 판매한 경우
- ❖ 유형 5 : 화장품 및 의약품 규정을 위반
- ❖ 유형 6 : 안전성 및 라벨링 위반
- ❖ 유형 7 : 의약품 GMP 미준수

미국 FDA의 경고서한(Warning Letter) 사례집 (2024년 개정판)

https://helpcosmetic.or.kr/pc/license/license03.php?ptype=view&idx=5576&page=1&code=law_notice



Q&A