

ECA Academy の記事 2022.11.16

FDA Warning Letters of the Fiscal Year 2022: the "Top Ten" GMP Deficiencies

<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-warning-letters-of-the-fiscal-year-2022-the-top-ten-gmp-deficiencies>

2022 年度の FDA 警告書：GMP 欠陥の "トップ 10"

薬物および医薬品の安定性試験 - ライブオンライントレーニング

推薦の言葉

8/9 2022 年 12 月

査察で記録された GMP 欠陥の体系的な分析は、一方では FDA 査察官が何に注目しているかを反映し、他方では FDA による今後の査察に備えるための手がかりを提供します。

GMP 違反の詳細については、コンセプト・ハイデルベルグが毎年実施している、各年度のトピックに関連する統計によって説明されています。

2022 年度（2021 年 10 月～2022 年 9 月）には、合計 42 通の警告状が医薬品メーカーに送られ、それぞれ 21 CFR 211 のパラグラフに関連して GMP の欠陥が明確に記述されています。

2022 年度（2021 年 10 月～2022 年 9 月）には、合計 42 通の警告書が医薬品メーカーに送られ、それぞれ 21 CFR 211 のパラグラフに関連して GMP の欠陥が明確に記述されています。これらの「医薬品」警告書を分析した結果、最も頻繁に引用された 10 の GMP の罪の「ヒットパレード」は次のようになります。

211.22 品質管理ユニットの責任（サブパート B-組織及び人員） - 23 通の警告書において引用

211.192 製品記録レビュー（サブパート J-記録および報告書） - 19 件の警告文書で引用

211.165 試験および配布のためのリリース（Subpart I - Laboratory Controls） - 17 の Warning Letters で引用されています。

211.100 書面による手順、逸脱（サブパート F-生産管理および工程管理） - 16 件の警告文に引用されています。

211.84 成分、医薬品の容器及び容器の試験及び承認又は拒否（サブパート E-成分及び医薬品の容器及び容器の管理

211.84 試験、承認または拒否（サブパート E-成分および医薬品容器・クロージャーの管理） - 14 の警告文に引用されている。

211.67 装置の洗浄およびメンテナンス（サブパート D-装置） - 13 件の警告レターに引

用されています。

211.166 安定性試験（サブパート I- 試験所管理） - 11 件の警告レターに引用されています。

211.160 一般要件（サブパート I- 試験室管理） - 10 件の警告レターに引用されています。

211.68 自動、機械、および電子機器（サブパート D- 装置） - 8 件の警告レターで引用

211.42 設計および建設の特徴（サブパート C- 建物および施設） - 4 つの警告文に引用されています。

211.113 微生物汚染の管理（サブパート F- 製造および工程管理） - 4 件の警告文に引用されています。

211.188 バッチ生産および管理記録（サブパート J - 記録および報告書） - 4 件の警告文に引用されています。

このリストの最初にあるのはパラグラフ 211.22 で、品質保証ユニットの責任に関する要求事項を定めている。23 通の警告書に記載された GMP 違反は、以下のようにグループ化することができます。

QA によるバッチ文書とバッチのリリースに関するレビュー

QA が、検証されていない方法で試験されたバッチをリリースする。

QA が製造文書のレビュー前にバッチをリリースする。

製造委託先及び試験所に対する品質ユニットの責任

品質に関する合意はない。

製造委託先における製品製造のための出発物質又は構成物質の出荷手順がない。

品質保証部門は、委託試験所（外部試験機関）の試験方法のバリデーションを保証していない。

手順書、SOP、GMP 文書に関する QA の責任

以下の GMP 関連工程の手順書がない。

- バッチリリース
- 品質上重要な製造工程、製造装置の操作方法
- 試験室での逸脱（OOS 結果）の解明
- 最終製品の微生物検査
- CAPA の実施
- 苦情、返品、回収への対応
- 変更点の評価
- 継続的な安定性試験
- 年 1 回の製品レビュー

逸脱が発生した場合の根本原因分析に関する QA の責任

根本的な原因分析が行われず、科学的根拠のない不当な是正措置が取られる（例：保存料の含有量を増やすことで、以前は高すぎた製品中の微生物数を再び規格に適合させることができる）。

訓練された人材に対する QA の責任

QA は、顧客からのクレーム処理、返品処理など、品質上重要な分野のスタッフのトレーニングを担当していない。

これらのまとめからわかること。

GMP の基本ルールの違反のほとんどは、品質部門が責任を取らないことと密接な関係がある。最終的には、21 CFR 211 の他のパラグラフに関連する GMP 欠陥も、この品質保証の失敗に起因しています。

2022 年度の警告書のより詳細な分析については、GMP Journal の次号のいずれかに掲載する予定です。

FDA Warning Letters of the Fiscal Year 2022: the "Top Ten" GMP Deficiencies
Stability Testing for Drug Substances and Drug Products - Live Online Training
Recommendation
8/9 December 2022

Stability Testing for Drug Substances and Drug Products - Live Online Training
Free of charge ECA GMP Newsletter

The systematic analysis of the GMP deficiencies recorded during an inspection reflects, on the one hand, what FDA inspectors focus on and, on the other hand, provides clues for preparing for an upcoming inspection by the FDA. The sometimes quite detailed descriptions of the GMP violations are facilitated by topic-related statistics, which are carried out annually by Concept Heidelberg in the context of the respective completed fiscal year.

In the fiscal year 2022 (Oct. 2021 - Sept. 2022), a total of 42 Warning Letters were sent to medicinal product manufacturers, each explicitly describing the GMP deficiencies in connection with the paragraphs of 21 CFR 211. After analysing these "Drugs" Warning Letters, the "hit parade" of the 10 most frequently cited GMP sins looks as follows:

- 211.22 Responsibilities of quality control unit (Subpart B - Organization and Personnel) - cited in 23 Warning Letters
- 211.192 Product record review (Subpart J - Records and Reports) - cited in 19 Warning Letters
- 211.165 Testing and release for distribution (Subpart I - Laboratory Controls) - cited in 17 Warning Letters
- 211.100 Written procedures; deviations (Subpart F - Production and Process Controls) - cited in 16 Warning Letters
- 211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures (Subpart E - Control of Components and Drug Product Containers and Closures) - cited in 14 Warning Letters
- 211.67 Equipment cleaning and maintenance (Subpart D - Equipment) - cited in 13 Warning Letters
- 211.166 Stability Testing (Subpart I - Laboratory Controls) - cited in 11 Warning Letters
- 211.160 General requirements (Subpart I - Laboratory Controls) - cited in 10 Warning Letters
- 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment (Subpart D - Equipment) - cited in 8 Warning Letters
- 211.42 Design and construction features (Subpart C - Buildings and Facilities) - cited in 4 Warning Letters
- 211.113 Control of microbiological contamination (Subpart F - Production and Process Controls) - cited in 4 Warning Letters
- 211.188 Batch production and control records (Subpart J - Records and Reports) - cited in 4 Warning Letters

First on this list is paragraph 211.22, which sets out the requirements for the quality assurance unit in terms of its responsibilities. The GMP violations described in the 23 Warning Letters can be grouped as follows:

QA review of batch documentation and batch release

QA releases batches that have been tested using non-validated methods.

QA releases batches prior to review of manufacturing documentation.

Responsibilities of the Quality Unit towards contract manufacturers and contract laboratories

There are no quality agreements.

There is no release procedure for starting materials or components for product manufacture

at the contract manufacturer.

QA does not ensure that the test methods of the contract laboratory are validated.

QA's responsibility for procedural instructions, SOPs, GMP documents

Procedural instructions for the following GMP-relevant processes are missing:

- batch release
- Quality-critical manufacturing processes, operation of production equipment
- clarification of deviations in the laboratory (OOS results)
- microbiological tests on the end product
- Implementation of CAPAs
- Dealing with complaints, returns and recalls
- Evaluation of changes
- Ongoing stability tests
- Annual product review

QA responsibility for root cause analysis in case of deviations

Root cause analysis does not take place; instead, unjustified and not scientifically sound corrective measures are taken (e.g. increasing the preservative content ensures that the previously too high microbial count in the product is again in compliance with specifications).

QA responsibility for trained personnel

QA does not take care of the training of staff in quality-critical areas such as processing complaints from customers, returns processing, etc.

This compilation shows: Most violations of basic GMP rules are closely related to the quality unit's failure to take responsibility. Ultimately, the GMP deficiencies associated with the other paragraphs of 21 CFR 211 also result from this failure of quality assurance.

A more detailed analysis of the warning letters of fiscal year 2022 will appear in one of the next issues of the GMP Journal.