

この訳文は、表計算ソフトの計算式の確認がされていないこと、鉛筆で記載された製造記録書の記載をインクで書き直していることなど、一般的に広く言われている事項が、警告書に記載されている事例として貴重である。

なお、訳文は目安であり、内容の確認は原文を確認されたい。

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm174100.htm>

Hill Dermaceuticals, Inc.



Department of Health and Human Services

Public Health Service Food and Drug Administration

Food and Drug Administration

555 Winderley Pl., Ste: 200

Maitland, FL 32751

VIA FEDERAL EXPRESS

WARNING LETTER

FLA 09-13

April 27, 2009

Jerry S. Roth, President

Hill Dermaceuticals, Inc.

2650 Mellonville Avenue

Sanford, **Florida** 32773-9311

Dear Mr. Roth:

On September 15, 16, 17, 18, 22, 23, and 29, 2008, the United States Food and Drug Administration (FDA) conducted an inspection of Hill Dermaceuticals, Inc., your prescription dermatological drug manufacturing facility located at 2650 Mellonville Avenue, Sanford, Florida 32773-9311. The inspection revealed significant deviations from the Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations for Finished Pharmaceuticals, Title 21 Code of Federal Regulations Parts 210 and 211.

2008年9月15, 16, 17, 18, 22, 23, および29日に、FDAはHill Dermaceuticals社の査察を行った。貴社の皮膚用医薬品（処方箋薬）製造施設は、2650 Mellonville Avenue, Sanford, Florida 32773-9311.に位置している。この査察では、最終製品のCGMP規則CFR Parts 210 および 211からの重大な逸脱が認められた。

These CGMP deviations cause your prescription drugs to be adulterated within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)], in that the methods used in, or the procedures or controls used for, the manufacture, processing, packing, and holding of drug products do not conform with the CGMP regulations.

これらのCGMPからの逸脱は、貴社の要処方箋薬が連邦食品・医薬品・化粧品法（以下、法と略記）のSection 501(a)(2)(B) [21 U.S.C. 351 (a)(2)(B)] の意味する所からの違反が原因である。すなわち、当該医薬品の製造、加工、包装および保管の方法、手順あるいは管理は、CGMP規則に従っていない。

A Form FDA 483, Notice of Inspectional Observations, was issued, and discussed with you and your staff at the close of the inspection on September 29, 2008. The significant violations observed during the inspection include, but are not limited to the following:

査察時の観察事項についての覚書であるForm FDA 483が発行され、2008年9月29日の査察終了時点で、貴殿および貴社スタッフとの議論が行われた。査察中に観察された重大な違反としては、次のものが含まれるが、これに限ったものではなかった。

1. Your firm failed to follow its procedures for the preparation of master production and control records as required by 21 CFR § 211.186(a). Your firm's "Batch Record Recording Procedure" states that only blue or black ink can be used to record information in the Batch Record Book.

貴社は、マスター製造指図書および管理記録書の作成が、21 CFR § 211.186(a)が要求している手順に従っていない。貴社の“バッチ記録書の記録手順書 (Batch Record Recording Procedure)”では、そのバッチ記録書の記録情報に使用することが出来るのは、青あるいは黒インクのみである。

However, for at least six lots, the Master Packaging Instruction sections of the batch records contained reconciliation and disposition data written in pencil, erased, and then rewritten in ink. In addition, some data that had been rewritten in ink was different from the original data that had been written in pencil.

しかしながら、少なくとも6ロットに関して、そのバッチのマスター包装指図書の幾つかの箇所は、訂正または消去(reconciliation and disposition) データが含まれていた。これは、鉛筆で書

かれ、それが消され、そして次にインクで再度書き直していた。更に、インクで書かれていた幾つかのデータは、鉛筆で書かれていた最初のデータとは異なったものであった。

You indicated in your response that the Quality Control Unit (QCU) member associated with this practice is no longer working for the firm; however, your proposed corrective action did not include a review of other production and control records to ensure that this practice did not occur in other instances, particularly where the QCU inspector could have advised production employees to use pencil.

貴社は回答書で、この事に関わった品質管理部門 (Quality Control Unit ; QCU) のメンバーは、もはやこの会社に勤務していないと述べた。 ; しかしながら、貴社の提案した是正措置は、他の製造および管理記録書についてのレビューが含まれておらず、「この事が他の事例で起きていないこと」、特に、「製造部の職員が鉛筆を使用に対して、QCU の検査員が注意を与えること」を含めていない。

2. You did not thoroughly review the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications whether or not the batch had been already distributed, as required by 21 CFR § 211.192. For example, your firm's contract testing laboratory (b)(4) reported out-of-specification (OOS) assay results for Tolak Cream, bulk lot number 08F060 and packaged lot number F080115.

貴社は、21 CFR § 211.192 によって要求されているように、既に配送されているか否かにかかわらず、バッチの不適合や、処方成分がその規格に適合しているか否かを十分にレビューしていない。例えば、貴社の委託ラボ(b)(4) (訳注: (b)(4)は伏字とのこと) は、Tolak Cream のバルクロット番号 08F060、および包装品ロット番号 F080115 の規格外結果 (out-of-specification ; OOS) を報告している。

The laboratory also reported OOS assay results for Tolak Cream, bulk lot number 08F061, which is documented as a 500-kg batch (a typical commercial lot size for this type of product). The contract laboratory's investigation confirmed the OOS assay results. However, your firm re-submitted samples for additional testing without conducting an investigation into the root cause of the OOS assay results and invalidating the original assay results.

そのラボは、Tolak Cream のバルクのロット番号 08F061 について、OOS の定量結果もまた報告している。これは、500-kg のバッチ (このタイプの製品としては、代表的な市販バッチサイズである) として報告されている。この委託ラボの調査報告書は、その OOS の定量結果を確認した (訳注: 定量結果に間違いのないことを確認した)。しかしながら、貴社は、その OOS の定量結果の根本原因についての調査を行わず、そして初回の定量結果 (original assay results) を無効にして、追加試験のためのサンプルを再提出した。

You indicated in your correspondence dated February 16, 2009, that these lots were not intended for distribution and were manufactured solely for the purpose of gathering manufacturing process data, but you nonetheless determined that the test results for these research lots failed established specifications. Your Deviation Management and CAPA SOP submitted with your response dated October 31, 2008, appear to address root cause investigation in section 5.6.

貴社は、2009年2月16日付書簡で、そのロットが流通 (distribution) を目的としていないこと、製造工程のデータを集める目的でのみ製造したと述べた。しかし、そうであっても、貴社はそれらの調査ロットについての試験結果は、確立された規格に不相当であるとした。貴社が2008年10月31日付で提出した逸脱マネージメントおよびCAPAのSOPは、5.6章において根本原因の調査を行うことを記載している。

However, the SOP does not include specific steps to conduct an investigation of an OOS result obtained from analytical testing or specific instructions when results can be invalidated or the material re-sampled. In addition, you did not conduct an investigation into nor did you review the testing data from other potentially affected lots of Tolak, Tri-Luma, or any other of your firm's products to assure that assay results were properly invalidated for those lots. Your response does not include the date of implementation for the revised procedure or the training of personnel.

しかしながら、そのSOPは、分析試験から得られたOOS結果の調査を行うというステップ、あるいは、その結果を妥当性がない (invalidated) と判断する時や、物品を再サンプリングする時の指示の仕方を含んでいない。更に、貴社は、Tolak、Tri-Lumaあるいは他の貴社の製品ロットの他の影響を受けている可能性ある試験データが、それらの結果を無効とするときに適正に行われていることを保証するためのレビューも行っていない。貴社の回答書は、改訂された手順や職員を訓練することを実施する日付けも入っていない。

3. Your laboratory records did not include a record of all calculations performed in connection with laboratory tests as required by 21 CFR § 211.194(a)(5).

貴社のラボの記録書は、ラボ試験に関連して行われる全ての計算の記録が含まれていなかった。全ての記録をとるとの規定は21 CFR § 211.194(a)(5)にある。

For example, laboratory notebook #7, page 49, documents the assay results, but not the calculations performed in Test number DSFS D-13 and Test number TG 521 for the analysis of (b)(4), lot #HI7908.

例えば、ラボの記録ノート#7の49頁目は、分析結果が記載されていたが、(b)(4) (訳注：伏字の記号) のロット番号#HI7908に関して、試験番号 DSFS D-13 および試験番号 TG 521 で行われた計算が含まれていなかった。

The notebook does not document reference to the spreadsheet calculation used to generate the results. In addition, the assay results generated by the spreadsheet were not verified for accuracy. Your response dated February 16, 2009, states that you have established procedures to ensure that calculations of method validation studies are recorded. The Records Management SOP, Section 5.7.4.7, states that the procedures shall define what and how data is to be recorded in respective logbooks.

この記録ノートは、試験結果を得るために使用したスプレッドシートの計算への参照を記載していない。更に、スプレッドシートにより得られた定量結果は、その正確さが確認されていなかった。貴社の2009年2月16日付の回答書は、メソッド・バリデーション調査の計算は記録されていることを確かめるために、その手順を既に確立したと述べている。記録方法に関する手順書 (Records Management SOP) の Section 5.7.4.7 は、「どの様なデータを、どの様にして、個々のログブックに記録するかの方法を明確にすることを述べている。

However, this SOP omits instructions to include in the notebook the reference to the spreadsheet calculation used to generate the results, as well as the raw data and calculations. In addition, you continued to release products based on assay results generated by the spreadsheet that have not been verified for accuracy.

しかしながら、この SOP は、生データや計算はもちろんのこと、その結果を得るために使用するスプレッドシートの計算の参照を記録ノートに記載するとの指示が除かれている。更に、貴社は、正確性が確認されていないそのスプレッドシートで得られた定量結果に基づいて製品の出荷を続けている。

4. You have not established and documented the accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods as required by 21 CFR § 211.165(e). For example, Your analytical methods for the analysis of the active pharmaceutical ingredient (API), as well as the preservatives (b)(4) and (b)(4), in your Tri-Luma Cream drug product have not been verified. Your firm has not verified that the preservatives and API test methods using the (b)(4) System is adequate for its intended use.

貴社は、試験分析法の精度、感度、特異性および再現性をまだ確立し、かつ文書化していない。これらの確立は 21 CFR § 211.165(e)によって要求されている。例えば、保存剤(b)(4)と(b)(4) (訳注：(b)(4)は伏字の記号、2つの保存剤がある) はもちろんのこと、貴社の原薬 (API) の分析方法および、貴社 Tri-Luma Cream 製剤での (b)(4)の分析方法を検証 (verified) していない。

貴社は、(b)(4) のシステムに使用する保存剤および API の試験方法がその目的に対して適切であることを確認していない。

The (b)(4) system is different from the previously used Perkin-Elmer high Performance Liquid Chromatographic (HPLC) system in make, model, and column. In addition, your analysis of parabens in Tri-Hy-Ret (Tri-Luma) for Tretinoin in finished product does not identify the maximum adjustment in mobile phase to obtain a suitable resolution between peaks.

(b)(4) のシステムは、以前に使用された Perkin-Elmer high Performance Liquid Chromatographic (HPLC) システムとは、メーカー、型式およびカラムが異なっている。更に、最終製品の Tretinoin の Tri-Hy-Ret (Tri-Luma) 中のパラベン分析は、ピーク間の適切な分解能を得るために、移動相の最適化調整が特定されていない。

Your response dated February 16, 2009, states that method validation is completed for some products; however, it does not specify the equipment that was used to perform the validation.

貴社の 2009 年 2 月 11 日付の回答書は、試験方法のバリデーションが幾つかの製品について完了したことを述べている。 ; しかしながら、そのバリデーションを行うために使用した機器を特定していない。

We have received your correspondence dated September 19, 2008, in which you stated that an outside audit of your firm has been scheduled, additional experienced staff will be hired, and test methods and processes for NDA (b)(4) will be revalidated.

FDA はまた、2008 年 9 月 19 日付の 貴社回答書を受領している。これは、貴社工場の外部監査の実施を計画していること、経験あるスタッフの追加雇用を計画していること、および NDA の(b)(4)の試験方法とプロセスを再バリデーションするであろうことを述べている。

We have also received your "interim response" to the FDA 483 dated October 6, 2008, regarding your firm's hiring of (b)(4) Consulting to assist your firm in preparing a corrective action plan, your search for additional personnel, and your intention to revalidate the (b)(4) analysis method. Furthermore, we have received your letter dated October 13, 2008, in which you notified us that your firm had recently hired a Director of Quality Unit.

FDA はまた、FDA483 に対する 2008 年 10 月 6 日付の “中間回答書”を受領している。これは、是正措置計画の策定に関して貴社を援助する (b)(4) Consulting の貴社の雇用、増員のための職員の求人募集、および (b)(4) analysis method の再バリデーションの貴社の考えに関するものである。更に、更に FDA

は、2008年10月6日付の貴社書簡を受領している。これは、貴社が品質部門のディレクターを最近、雇用したとの貴社の通知である。

We acknowledge your commitments to implement the corrective actions described in your response dated October 31, 2008, to include corrections to procedures pertaining to your quality control unit, manufacturing practices, analytical methods, documentation of manufacturing and laboratory equipment calibration.

FDAは、2008年10月31日付の貴社回答書に述べられた是正措置の実施に対する貴殿の関与（コミットメント）に感謝している。この回答書は、貴社の品質管理部門、製造規範、分析方法、製造行為の文書化およびラボの機器の校正に関わる手順の是正を含むものである。

In addition, we have also received your letter dated February 16, 2009, in which you provided a progress report to your previously proposed corrective actions. You indicated that you have implemented procedures, established written calibration programs, and are in the process of re-qualifying instruments. However, the procedures were not included in your response and you did not provide an assessment of the products on the market that were tested using improperly validated methods and unqualified equipment.

更に、我々は2009年2月16日付の貴殿の書簡を受領している。これには、貴殿が以前に提案した是正措置の進捗報告が書かれている。この書簡で、貴殿は是正を行い、文書化された校正計画を確立し、そして、機器の適格性再評価が進行中であると述べた。しかしながら、その是正の内容は当該書簡に含まれておらず、不適切にバリデートした方法と適格性の評価をしていない機器を用いて試験した市場出荷製品の評価も行っていない。

The violations cited in this letter are not intended to be an all-inclusive statement of violations that exist at your facility. You are responsible for investigating and determining the causes of the violations identified above and for preventing their recurrence or the occurrence of other violations. It is your responsibility to assure that your firm complies with all requirements of federal law and FDA regulations. Please be advised that FDA is currently evaluating information about your chemistry, manufacturing, and controls (CMC) that you have submitted in new drug applications. You will be informed of our conclusions regarding this CMC information by separate correspondence.

この書簡に引用した違反は、貴社の工場に存在する全ての違反を述べることを目的としてない。貴殿は、上記に明らかにした違反の調査と、原因の決定、そして、この違反や他の違反の再発防止に対する責任を有している。貴殿は、合衆国の全ての法令およびFDA規則に適合することを保証する責任を有している。FDAは、現在、貴社が提出した新薬申請のCMC (chemistry, manufacturing, and controls) についての情報の評価を行っていることを申し添える。貴殿は別途、文書により、このCMC情報に関してのFDAの結論を受領することになる。

You should take prompt action to correct the violations cited in this letter. Failure to promptly correct these violations may result in legal action without further notice, including, without limitation, seizure and injunction. Other federal agencies may take this Warning Letter into account when considering the award of contracts. Additionally, FDA may withhold approval of requests for export certificates, or approval of pending new drug applications listing your facility as a manufacturer until the above violations are corrected. FDA may re-inspect to verify corrective actions have been completed.

貴社は、この書簡に引用した違反を是正する措置を早急にとるべきである。これらの違反の速やかな是正を行わなかったならば、これ以上の通知をすることなしに、法的措置を講じることがある。これは、(訳注: 罰則の) 上限が無く、差し押さえ、差し止め命令も含むものである。他の合衆国省庁も、契約の裁定を考慮する場合に、この警告書を考慮に入れることになる。更に、FDA は、上述の違反が是正されるまでは、輸出証明書の申請書の承認を保留し、あるいは、製造業者として貴社の施設を記載している審議中の新薬申請の承認を保留するであろう。FDA は是正措置が完了したならば、それを確認するために再査察を行うであろう。

Within fifteen working days of receipt of this letter, please notify this office in writing of the specific steps that you have taken to correct violations. Include an explanation of each step being taken to prevent the recurrence of violations, as well as copies of related documentation. If you cannot complete corrective action within fifteen working days, state the reason for the delay and the time within which you will complete the correction. If you no longer manufacture or market any of your drug products, your response should so indicate, including the reasons and the date on which, you ceased production.

この書簡を受領後、15 日以内に、違反を是正するためにとるべきステップを、文書にて当オフィスに提出をされたい。その提出文書には、関連文書の写しを添えることはもちろんであるが、違反の再発防止のためにとるべきステップについての説明も含めること。もし、貴社が 15 日間以内に是正措置を完了出来ないのであれば、その遅延の理由を述べ、是正措置が完了する期限を述べること。もし、貴社が、全ての医薬品の製造あるいは販売をもはや行わないのであれば、貴社回答書には、その理由と製造を停止する日付を示すこと。

Please send your response to the U.S. Food and Drug Administration, Attention: Matthew B. Thomaston, Compliance Officer, 555 Winderley Place, Suite 200, Maitland, FL 32751. If you have questions regarding any issue in this letter, please contact Mr. Thomaston at (407) 475-4728.

Sincerely,

/S/

Emma R. Singleton

Director, Florida District