

この対訳資料の目的

この FDA 警告状の対訳資料は、FDA 査察や GMP を学ぼうとする人たちへの、参考用の資料として作成したものです。したがって、企業名は抹消していますし、訳文の文章中にコメントを入れてあります。また訳文の厳密な推敲は行っておりません。原文全てを邦訳していませんし、企業名や所在値は抹消するようにしています。

原資料をご確認したい方は、“Warning Letter 320-18-41”でのネット検索をされて下さい。FDA 警告状や、FDA (Form) 483 は、定型的な記載順序であり、それと同時に定型的な記載表現部分が多いので、ご参考になる部分も多いと思います。

10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993



FDA のオフィスの所在地です。
詳しくは、[ここ](#)をクリックして下さい

Via UPS

Return Receipt Requested

Warning Letter XXX-XX-XX

配達証明の郵便物であることを表示です

March 15, 2018

警告状の発行日付け

FDA 警告状を識別する番号で、x は数字で、その個数は桁数になります。この赤枠の英数字列でネット検索すると、その FDA の当該警告状が表示されます。この番号が付くのは、CDER と CBER の発行する警告状のうち、海外の製造所に限られているようです。第二の区分の 2 桁は西暦年号の最後の 2 桁であり、最後の区分は、その年の付与番号の通番の可能性が高いと思われますが、断定までの資料は未確認です。FDA の警告状の一覧は、[ここ](#)をクリックして下さい。

Mr. ○○○○○○

宛名は必ず“社長”になります

Chief Executive Officer

宛名は必ず“社長”になります

○○○○○○. Ltd.
○○○○○○
○○○○○○
India

社名、住所、国名の順に記載があります。この事例はインドです

宛名は必ず上記の“社長”名になります。文中の“you”は、この社長を意味しています。本文中では“貴社”と訳すことが適切な場合が多いです。翻訳では“貴社”と“貴殿”を適当に使い分けが必要になります。

Dear Mr. ○○○:

住所と社名が記載されます。

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) inspected your drug manufacturing facility, ○○○○○○○○
○○○○○○○○○○, from May 25 to 31, 2017.

ここに査察期間が記載されます。

This warning letter summarizes significant deviations of current good manufacturing practice (CGMP) for active pharmaceutical ingredients (API).

ここにこの警告状の目的が記載されます。パターン化しています

この警告状は原薬の CGMP からの重要な逸脱を要約したものである。

パターン化しています

Because your methods, facilities, or controls for manufacturing, processing, packing, or holding do not conform to CGMP, your API are adulterated within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), 21 U.S.C. 351(a)(2)(B).

貴社の製造、加工、包装あるいは保管に関わる方法、施設あるいは管理は、CGMP に従っていない

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

ので、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), 21 U.S.C. 351(a)(2)(B)の section 501(a)(2)(B)の意図する範囲内で、貴社の原薬は不良医薬品とされる。

パターン化しています

We reviewed your June 20, 2017, response in detail and acknowledge receipt of your subsequent correspondence.

FDA は貴社からの 2017 年 6 月 20 日の、その後の書簡の詳細かつ受領確認の回答をレビューした。

During our inspection, our investigators **observed** specific deviations **including, but not limited to, the following**.
我々の査察中に、査察官（複数）は、以下の事項（ただし、これだけに限定されるものではないが）を含む、明確な逸脱を観察した。

“指摘対象となる事項を見た” という意味です。“found” も同様です

1. **Failure** to adequately investigate out-of-specification results and implement appropriate **corrective actions**.
規格外結果の適正な調査を行うことと、適切な**是正措置**を実施することの欠如

“failure” は、欠陥や欠如の用語をあてるのが適切な場合が多いようです

Your investigations of out-of-specification (OOS) results were inadequate.

貴社の規格外結果（out-of-specification ; OOS）の調査は、不適切であった。

“original” は、OOS では、“最初に行った”の意味で、初回と訳しています

For example, in multiple instances, you disregarded the **original** failing result based on a retest, but you lacked a Phase 1 laboratory investigation to support invalidation of the result. You also often lacked Phase 2 investigations to evaluate your manufacturing operation for potential root causes.

例えば、複数の事例で、貴社は再試験に基づき**初回**の不適合の結果を無視した。しかし、貴社はその結果に妥当性が無いとする Phase 1 のラボ調査が欠如していた。貴社は可能性ある原因を探るための製造作業を評価するための Phase 2 の調査も、たびたび欠如していた。

この段落を訳す時は、FDA の OOS ガイダンスに目を通しておいた方が良いでしょう

Your response includes a retrospective review of OOS results. Your review shows a pattern of recurring, similar OOS results for which investigations were insufficient, including a lack of corrective actions and **preventive actions** (CAPA). Notably, your response adds that it was impossible to make reliable retrospective root cause determinations for the failing results and provide scientific rationales for decisions because considerable time had elapsed since the original OOS occurrences. Timely investigations are essential for providing credible information and scientific evidence for laboratory error hypotheses.

貴社の回答は、OOS 結果の回顧的レビューも含んでいる。貴社のレビューは、調査が不十分な同様な OOS 結果の再発が繰り返されているとのパターンを示しており、それに**是正措置および予防措置 (CAPA)**の欠如も含まれている。特に貴社の回答は、最初の時点での OOS 発生からかなりの時間経過をしているので、「不適合結果に対する回顧的根本原因の決定をする」こと、及び「その決定に対して**科学的な合理的根拠 (scientific rationales)**を与えること」は不可能であると付け加えている。タイムリーな調査は、ラボの過誤という仮説に対して信用できる情報と科学的な証拠を与えるために必須のものである。

次の段落の訳文中のコメントをご参照下さい

日本人は“**予防措置**”の概念が判り難いですが、逸脱に至る前に警鐘をならす仕組みを指します

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

We also found that you investigated numerous OOS results between February 2015 and April 2017 as “incidents” and not as OOS results. Your “incident” procedure did not require a substantive investigation of OOS results. Your response acknowledges that this procedure was inadequate and that consequently your decisions regarding OOS results were not supported by sufficient inquiry and scientific rationale.

我々 FDA は、貴社が 2015 年 2 月から 2017 年 4 月の期間の「OOS 結果としてでなく」、「“インシデント”（訳注：偶発的な出来事）と位置づけをしている」多数の OOS 結果を調査していたことを発見した。貴社の“インシデント”の手順は、OOS 結果の実質的な調査を要求していない。貴社の回答書は、この方法が不適切なものであること及び、そのために貴社の OOS 結果に関する決定が十分な調査と 科学的な合理的根拠（scientific rationale；訳注 一般的に「データでの立証」ということを指す）によって裏付けられられないことを事実であると認めている。

“インシデント”の用語が使用されているのは、規格の存在を前提にした表現と思われま。環境調査では“excursion”（一過的逸脱）の表現もされています。

You also commit to not invalidate OOS results without appropriate scientific justification and to use your OOS procedure in the future.

貴社はまた、適切な 科学的正当性（scientific justification；訳注 一般的に「科学的な考え方を背景としての、論理的な展開や確率論的・リスク論的な考え方を背景とする、あるいは正当性を示す考え方の展開」を意味する）なしに、OOS 結果を無効（訳注：ラボエラーとすること）とはしないことも誓約している。

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>.

In response to this letter, provide the following.
この書簡に対する回答書には、以下の事項を提示されたい。

指摘事項に参考となる US-FDA のガイダンスとリンクを記載するのも定型的パターンです

この項は、定型の文章のようです

- A retrospective review of all invalidated OOS (in-process and finished testing) results obtained for products on the U.S. market. Assess whether the scientific justification and evidence was conclusive. For investigations that conclusively establish laboratory root cause, determine adequacy of the CAPA, and ensure that other laboratory methods vulnerable to the same root cause are identified for remediation. For any OOS with inconclusive or no root cause identified in the laboratory, include a thorough review of production (e.g., batch manufacturing records, adequacy of the manufacturing steps, raw materials, process capability, deviation history, batch failure history). Provide a CAPA plan that identifies the potential manufacturing root causes for each such investigation, and includes process improvements where appropriate.

米国市場向けの製品で起きた全ての妥当性が無い（invalidated；訳注 ラボエラー）とした OOS（工程内管理および最終製品についての）結果の回顧的レビュー。

科学的な論理的正当性（scientific justification）および証拠が決定的なものか否かを査定する。ラボエラーと最終的に規定している調査に関して、適切な CAPA を決定し、そして同じ根本原因に対して

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

脆弱であるその他のラボの方法が救済されることを確実なものとする。当該ラボにおいて特定された要領を得ない (inconclusive) あるいは、根本原因が無いという OOS の如何なるものに対しても、製造に関する徹底的なレビュー (thorough review) (例えば、バッチの製造記録書、製造ステップの適切性、原料、工程能力、逸脱履歴、バッチの不適合履歴) を含めること。その様な各調査については潜在的な (可能性を持つ) 製造での根本原因を特定するような CAPA の計画を提示し、かつ該当する場合にあっては製造工程の改善を含めること。

- An independent assessment of your system for investigating OOS results. Include a CAPA to remediate OOS investigations at your facility. Elements of your CAPA should include, but not be limited to, immediate laboratory investigation of OOS results, enhanced quality assurance participation in investigations, identification of adverse laboratory control trends, and proper initiation of the Phase 2 manufacturing quality investigation stage.

OOS 結果を調査するための貴社の自律的 (訳注：「会社の上層部や他部門などの影響を受けない」との意味。多くの場合は外部コンサルタントを意味する) **アセスメント。**

貴社施設 (工場) での OOS 調査を改善するための CAPA を含めること。その貴社の CAPA には、次の要素 (ただし、これだけに限定されるものではないが) を含めること：OOS 結果の即座のラボ調査、調査における品質保証面の強化、ラボ管理の悪化傾向の特定 (訳注：これが予防的対応 (Preventive action) の位置づけになります) 、および Phase 2 の製造関係の品質調査段階の正規の開始 (proper initiation) 。

- An independent assessment and CAPA of your overall investigation systems, including: investigating deviations, atypical events, OOS results, complaints, and failures. The CAPA should include but not be limited to, enhanced investigation competencies, improved procedures, and substantial improvements in quality unit oversight of investigations.

貴社の調査システム全体に関する自律的なアセスメントと CAPA。

これには次のものを含めること：逸脱 (deviations) 、非定型的事象 (atypical events) 、OOS 結果、クレーム (complaints) 、不適合 (failures) 。この CAPA には、次の事項 (ただし、これに限定されるものではない) を含めること：調査コンピテンシー (訳注：competencies とは優れた能力を持つ人が示す行動特性を意味する) の強化、手順の改善、及び調査に関する品質部門 (quality unit) による管理の大幅な改善。

2. Failure to maintain complete laboratory control records for test methods.

試験方法に関して完全なラボの管理記録を維持することの欠陥

この項も、OOS では定型の文章のようです

In several instances, you failed to maintain complete data for API tested and distributed to the U.S. For example, we found test data sheets with missing sample weights for identity testing, batch/lot numbers for reference standards and reagents, equipment identification, and complete thin layer chromatography data for related compounds.

幾つかの事例において、試験し、そして米国に出荷した原薬 (API) の完全なデータを保持する保持す

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

ることに欠陥を有している。例えば、我々 (FDA) は確認試験 (identity testing) でのサンプルの重量 (重量秤取)、参照基準品 (reference standards) と試薬のバッチ/ロットの番号、機器の識別番号 (equipment identification)、および類縁化合物 (related compounds) に関する薄層クロマトグラフィー (thin layer chromatography) の完全なデータをミスしている試験データのシート (訳注：試験記録書) を発見した。

In response to this letter:

貴社の回答書には：

“comprehensive”という単語は、広範囲な、包括的な、大規模な・・・といった色々な意味があります。FDA の立場からすれば、「徹底的な」が良いように思えます

- Provide a **comprehensive investigation** into the inadequacies in data, records, and reporting. Identify omissions, alterations, deletions, record destruction, non-contemporaneous record completion, and other deficiencies. In addition, describe all parts of your facility’s operations in which CGMP information is not recorded and maintained. Include a CAPA to remediate data recording and record retention practices throughout your operation.

データ、記録書、及び報告の不適切に対する**徹底的な調査 (comprehensive investigation)**を提出すること。
脱落 (omissions)、書き換え (alterations)、削除 (deletions)、記録破棄 (record destruction)、**非同時的な記録の完結 (non-contemporaneous record completion)** (訳注：記録は発生したその時点で記載なり、データ取込みを行うことになっている。それを守っていないこと)、およびその他の欠陥を特定すること。更に、CGMP が要求する情報が記録されていなかったり、保持されていない所の、貴社の施設 (工場) の作業の全ての部分を記述すること。貴社の (訳注：この項の?) 作業を通して、データの記録および記録の保持の仕方を修正するための CAPA を含めること。

- Provide a risk assessment summarizing the effect of incomplete data on assessing laboratory control and product quality. ラボの管理および製品の品質について不完全なデータが及ぼした影響を要約したリスクアセスメントを提示すること。
- Provide a comprehensive corrective action plan, with a target date, to ensure that laboratory records are complete.
ラボの記録が完全であることを保証するための、徹底的な是正措置計画 (完了日付けを併記して) を提示すること。

Repeat observations at facility 貴社施設 (工場) での CGMP 不適合事項の繰り返し

In previous inspections (May 15–17, 2011, and April 14–18, 2014), FDA cited similar CGMP deficiencies. You proposed specific corrections for these deficiencies in your responses. These recurring deviations demonstrate that your facility’s oversight and control over the manufacture of drugs is inadequate.

これまでの査察 (2011 年 5 月 15-17 日、および 2014 年 4 月 14-18 日) において、FDA は (訳注：今回と同様な CGMP 上の欠陥を指摘している。それらの逸脱が繰り返されるのは、医薬品製造を覆う貴社の施設 (工場) への監督と管理が不適切であることを証明するものである。

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

CGMP Consultant Recommended **CGMP コンサルタントが推奨される**

Based upon the nature of the violations we identified at your firm, we strongly recommend engaging a consultant qualified to evaluate your operations, and assist your firm in meeting CGMP requirements. The third-party review of your operation should comprehensively audit and assist with remediating your operations, including but limited to, investigations, laboratory controls, data management system, quality unit authorities and resources, and all other elements of your quality system.

貴社の施設（工場）で我々（FDA）が特定した違反の性質に基づき、我々は（貴社が）適格性を有するコンサルタントの雇用することを、強く推奨するものである。そのコンサルタントは、貴社の運営を評価し、貴社施設が CGMP 要求に合致することを手助けするためのものである。貴社の運営に対する第三者によるレビューは徹底的な監査とし、次の事項（ただし、これだけに限定されるものではない）を含む貴社の運営を改善を支援するものであること： 調査、ラボの管理、データマネジメントシステム、品質部門の権威とリソース（資源）、及び貴社の品質システムのそれ以外の全ての要素。

Your use of a consultant does not relieve your firm’s obligation to comply with CGMP. Your firm’s executive management remains responsible for fully resolving all deficiencies and ensuring ongoing CGMP compliance. コンサルタントの使用は、CGMP を遵守することの貴社工場義務を取り除くものではない。貴社工場の経営管理陣には、全ての欠陥を解消し、そして継続的な CGMP 順守に関する責任は依然として残るものである。

Conclusion **結論**

この部分は、殆ど全ての警告状に見られる同一の文章となります

Deviations cited in this letter are not intended as an all-inclusive list. You are responsible for investigating these deviations, for determining the causes, for preventing their recurrence, and for preventing other deviations.

この書簡（警告状）に引用した逸脱事項は、包括的リストを意図したものではない。貴殿（訳注：警告状はその会社の社長宛である。ただ、訳文では日本の企業文化とのギャップを考慮して“貴社”の訳語を使用した。）は、その原因を調べ、再発を防止し、他の逸脱を防止するために、それらの逸脱を調査する責任を有している。

Until you correct all deviations completely and we confirm your compliance with CGMP, FDA may withhold approval of any new applications or supplements listing your firm as a drug manufacturer.

貴殿が全ての逸脱を完全に是正し、我々（FDA）が CGMP を貴社が順守していることを確認する（訳注：いわゆる“close out inspection”が行われる）まで、FDA は医薬品製造業者としての貴社工場の、新たな如何なる申請の承認や追加変更を保留するであろう。

Failure to correct these deviations may also result in FDA refusing admission of articles manufactured at Keshava Organics Pvt. Ltd., T-97 & 100, MIDC-Tarapur, Dist. Thane, Maharashtra, into the United States under section 801(a)(3) of the FD&C Act, 21 U.S.C. 381(a)(3). Under the same authority, articles may be

訳文は参考として記載しています。訳文はそれを行う人によって文章の配列、対応する訳語、ニュアンスが異なってきます。また必ず、誤訳、誤謬あるいはタイプミスがあります。基本的に原文でのご確認をお願いいたします。

subject to refusal of admission, in that the methods and controls used in their manufacture do not appear to conform to CGMP within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act, 21 U.S.C. 351(a)(2)(B).

After you receive this letter, respond to this office in writing within 15 working days. Specify what you have done since our May 25–31, 2017, inspection to correct your deviations and to prevent their recurrence. If you cannot complete corrective actions within 15 working days, state your reasons for delay and your schedule for completion.

Send your electronic reply to CDER-OC-OMQ-Communications@fda.hhs.gov or mail your reply to:

XXXXXXXXXXXXXXXXXX
Compliance Officer
U.S. Food and Drug Administration
White Oak Building 51, Room 4359
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993
USA

FDA の“直ちに”は、一般的に1ヶ月間（30日）以内としています。「15営業日以内」というのは、それだけ“緊急である”との考え方が込められているようです。

Please identify your response with FEI 3003677831.

Sincerely,
/S/
XXXXXX
Acting Director
Office of Manufacturing Quality
Office of Compliance
Center for Drug Evaluation and Research

資料の郵送先と、識別番号。一般的には電子メールで資料を送り、同時に“紙”の書類を発送します。