

## FDA の警告状の事例の対訳版について

この資料は、ECA GMP News の 2020 年 04 月 22 日付の記事：「What does "State of Control" mean for the FDA?」（"State of Control"は FDA にとって何を意味するか？）に引用されている警告状の対訳版です。非常に刺激的な記事であり、直ちに "State of Control" の意味を正確に回答出来なかったことの反省を込めて、引用している警告状の対訳を作成してみました。

上記の ECA GMP News の説明は、以下の通り明瞭でした。

- (1) FDA のプロセスバリデーションガイダンスにおけるサイクルの stage 3 "**continued process verification**"（継続的プロセスベリフィケーション）の一部である。
- (2) FDA はこの"**state of control**"（管理状態にある）に対して大きな重要性を置いている
- (3) そのために、この"**state of control**"の証拠を期待している。

上記の ECA GMP News の記事には、もう少しその概念が丁寧に述べられていますが、それについてはその原文をご確認頂きたいと思います。ここでは、その記事で引用している FDA 警告状を対訳版として、ご紹介させていただきます。

その FDA の指摘内容は、単に「FDA は厳しい」というだけでなく、指摘内容を深読みすると、現在の FDA が求めている企業の期待像というものが、ある程度の推測がつくもので、非常に参考になります。特に 2019 年以降の FDA 警告状に使われだす CAPA の用語が頻繁に使用されています。

原文の持つ意味を、訳文で正確に言い表すことは困難ですし、誤訳、誤謬あるいはタイプミスもあります。そのため、訳文は原文を読むための目安程度であることを、十分にご理解下さい。

なお、企業に関わる情報部分は、削除しております。必要がある場合は、FDA 警告状の Reference #: 320-20-22 をご参照下さい。

(編集者記 : 2020.05.04)

## WARNING LETTER

XXXXXX 株式会社 MARCS-CMS 593158 — 2020 年 2 月 11 日

**Reference #:** 320-20-22

**Product:** Drugs 医薬品

**Recipient: 受取人:**

President and CEO 代表取締役社長

XXXXXX Co., Ltd.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX South Korea 韓国

**Issuing Office: 発行局:**

Center for Drug Evaluation and Research | CDER 医薬品評価研究センター | CDER

10903 New Hampshire Avenue Silver Spring, MD 20993 アメリカ

### Warning Letter 320-20-22

Dear Mr. XXXXX : 親愛なる XXXXX 氏 :

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) inspected your drug manufacturing facility, Chemland Co., Ltd, FEI 3010165627, at 77 Gaejeongsaneopdanji-ro, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do, from August 19 to 22, 2019.

米国食品医薬品局 (FDA) は、2019 年 8 月 19 日から 22 日まで、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX に所在するあなたの医薬品製造施設 (XXXXXXXXXX) の査察を行った。

This warning letter summarizes significant violations of current good manufacturing practice (CGMP) regulations for finished pharmaceuticals. Sec Title 21 Code of Federal Regulations (CFR). parts 210 and 211 (21 CFR parts 210 and 211).

この警告状は、最終医薬品に関わる Sec Title 21 連邦規則集 (CFR) Part 210 および 211 (21 CFR parts 210 および 211) の current good manufacturing practice (CGMP) 規則に関する重大な違反を要約したものである。

Because your methods, facilities, or controls for manufacturing, processing, packing, or holding do not conform to CGMP, your drug products 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ついての方法、施設あるいは管理は、CGMP に適合していないので、貴社の医薬品は、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act : 連邦食品・医薬品・化粧品法), 21 U.S.C. 351 (a)(2)(B) の意味する範囲内で、違反をしている。

We reviewed your September 11, 2019, response to our Form FDA 483 in detail. Your response is inadequate because it did not provide sufficient detail or evidence of corrective actions to bring your operations into compliance with CGMP.

我々（FDA）は、貴社の2019年9月11日付のForm FDA 483への回答を詳細に確認した。貴社の回答は不適切である。というのは、貴社の作業がCGMPへの適合をもたらしていることの、十分な詳細さ、あるいは是正措置の証拠を提示するものとなっていない。

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

査察中、我々FDAの調査官は、以下のような明確な違反を観察した。但しこれだけに限定されるものではない。

**1. Your firm failed to establish an adequate quality control unit with the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging materials, labeling, and drug products (21 CFR 211.22(a)).**

貴社は、すべての処方成分（components）、製品容器、栓、工程内中間製品（物質）、包装材料、表示物（ラベル）および医薬品を、承認または却下する責任と権限を持つ適切な品質部門（QUC : quality control unit）を確立することに欠陥がある（21 CFR 211.22(a)）。

Your quality unit (QU) lacked adequate responsibilities and authorities to assure reliable operations. For example:

品質部門（QU）には、信頼できる運営を保証するだけの適切な責任と権限が欠如している。例えば：

**A. You failed to ensure the audit trail feature was enabled on your Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) instrument to track creation, modification, or deletion of data. This instrument was used to obtain assay results for your drug products.**

ICP 発光分光分析装置（Inductivity coupled plasma optical emission spectrometer ; ICP-OES : 訳注参照）の監査証跡の機構が、データの生成、変更あるいは削除の追跡を可能とすることに対して、欠陥があった。この機器は、貴社の医薬品の定量結果を得るために使用されていた。

注：ICP 発光分光分析装置（Inductivity coupled plasma optical emission spectrometer ; ICP-OES）は、6000 ~ 10000K のアルゴンプラズマを発光光源として使用し、霧状にした溶液サンプルをプラズマに導入することで元素固有のスペクトルを発光させ、これらのスペクトル（光の波長）から元素の存在を明らかに（定性）し、光の発光強度から元素の濃度の定量が可能である）。

また、高性能な回折格子（グレーティング）を用いることにより、光源から得られたスペ

クトルを高分解能に分離することで、およそ 75 種類の元素を迅速に測定することができる。(ネットよりの引用)

**B. You stored your master batch records as unlocked Excel files which were open to alteration, duplication, and deletion by unauthorized personnel.**

マスターバッチレコードが、ロックされていない Excel ファイルとして保存している。この状態の Excel ファイルは、権限のない担当者が変更、複製、削除が出来てしまう。

**C. Your analysts used open Excel files for documenting sample preparation information and final calculations. These records were not retained. For example, your personnel admitted during the inspection that records and data, such as volume of test solution, sample weight, and final calculations, are not retained.**

分析担当者は、サンプル調製情報の文書化と最終的な計算に、開放された状態にある Excel ファイルを使用していた。それらの記録は保持されていなかった。例えば試液量、サンプル重量、そして最終計算の様な記録とデータを保持していなことを、査察中に貴社社員は認めた。

Manufacturing data must be retained to support CGMP activities including but not limited to your batch disposition decisions, stability studies, and investigations.

医薬品の製造に関わるデータは、CGMP 活動を裏付けるために、保持されなければならない。この CGMP 活動とは、バッチ処理の決定 (batch disposition decisions)、安定性の試験および調査が含まれるが、これだけに限定されるものではない。

In your response, you stated your plan to purchase compliant software for your ICP-OES and to begin using Ecount, your Enterprise Resource Planning program, to issue batch records. You also indicated that you will revise your test record form to capture test information and calculations. Your response is inadequate because it did not include interim control measures to prevent alteration and deletion of data. You also did not assess the impact of releasing products without complete CGMP data.

貴社回答では、バッチ記録書を発行するために、その ICP-OES に準拠したソフトウェアを購入し、Ecount (Enterprise Resource Planning program) の使用を開始する計画を述べている。また、試験情報と計算を捉えるために、試験記録様式を改訂することを提示した。貴社の回答は、不適切である。なぜならば、データの修正と消去を防ぐための暫定的な管理方法が含まれていないからである。貴社は、完全な CGMP データを持たずに製品の出荷をすることのインパクトを評価していない。

In response to this letter, provide: この警告状の回答には、以下の事項を提示されたい。

- Your interim controls to prevent deletion and modification of data for all computerized systems used in COMP-related operations at your facility.

施設の COMP 関連の運営で使用されるすべてのコンピューター化システムのデータの削除と変更を防ぐための暫定的な管理。

- Timelines for the implementation and qualification of your updated software for the ICP-OES. Include procedural updates and associated training for user role assignments, review of audit trail data, and other appropriate controls.

ICP-OES 用の更新されたソフトウェアの実装と適格性評価のタイムライン（訳注：時間枠／経時的な実施段階の計画書）。ユーザーの役割の割り当て、監査証跡データのレビュー、およびその他の適切な管理に関する手順の更新と関連する訓練を含む。

- A complete assessment of documentation systems used throughout your manufacturing and laboratory operations to determine where documentation practices are insufficient. Include a detailed corrective action and preventive action (CAPA) plan that comprehensively remediates your firm's documentation practices to ensure you retain attributable, legible, complete, original, accurate, and contemporaneous records throughout your operation.

製造およびラボの作業を通して使用した文書化システムの完全な評価。これは、文書化の規範に不十分な点が無いかを調べるためのものである。これには、次の事項を保証するために、貴社の文書化の規範を広汎に改善するための、詳細な是正措置・予防措置（CAPA）を含むものであること。その CAPA は、貴工場の運営を通じて、ALCOA の要求に適合し、完結している関連記録類が保持されているものであること。

訳注：原文では ALCOA の単語が記述されているが、冗長なのでこの部分は簡潔に記述した。

ALCOA はデータの完全性について FDA が提唱している概念である。

- **A**tributable（帰属性）：帰属／責任の所在が明確である。
- **L**egible（判読性）：判読／理解できる。
- **C**ontemporaneous（同時性）：同時である。
- **O**riginal（原本性）： 原本または Certified Copy（認証された複写物）である。
- **A**ccurate（正確性）：正確である。

EMA では更に下記 4 項目を追加している。これを総称して「**ALCOA+**」と呼ばれる。

- **C**omplete（完全性）：完結している。
- **C**onsistent（一貫性）：矛盾がない。
- **E**nduring（耐久性、普遍性）：永続的である。
- **A**vailable when needed（要時利用可能性）：必要時に取り出せる。

- A comprehensive, independent assessment of your laboratory practices, procedures, methods, equipment, documentation, and analyst competencies. Based on this review, provide a detailed CAPA plan to remediate the effectiveness of your laboratory system.

ラボの規範、手順、方法、文書化、および分析担当者の能力 (analyst competencies) に関する包括的で独立した (= 第三者による、の意味) アセスメント。このレビューに基づき、貴社のラボシステムの有効性 (effectiveness) を是正するための詳細な CAPA 計画を提示すること。

- A comprehensive, independent assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, complaints, out-of-specification results, and failures. Provide a detailed action plan to remediate this system. Your action plan should include, but not be limited to, significant improvements in investigation competencies, scope determination, root cause evaluation, CAPA effectiveness, quality unit oversight, and written procedures. Address how your firm will ensure all phases of investigations are appropriately conducted.

逸脱管理 (deviations)、不一致 (discrepancies)、苦情 (complaints)、規格外結果 (out-of-specification results) および不適合 (failures) の調査をすることに関する貴社の総合的な体系 (overall system) に関する、包括的で独立した (= 第三者による、の意味) アセスメント。その行動計画には以下の重要な改善に関する事項を含むこと。ただし、これだけに限定されるものではない：

- コンピテンシー (competencies : 職務や役割において優秀な成果を発揮する行動特性)
- 課題探求力 (scope determination)
- 根本原因評価 (root cause evaluation)
- 是正措置・予防措置の有効性 (CAPA effectiveness)
- 品質部門の評価 (quality unit oversight)
- 手順書 (written procedures)

貴社がどの様にして、調査の全ての段階を適切に行うかについての説明を添えること。

- A comprehensive assessment and remediation plan to ensure your QU is given the authority and resources to effectively function. The assessment should also include, but not be limited to:

QU(Quality Unit : 品質部門)が効果的に運営できるための権限とリソースを確実にするための、包括的アセスメントと改善計画。そのアセスメントは次のよう事項を含むこと。ただし、これだけに限定されるものではない：

- o A determination of whether procedures used by your firm are robust and appropriate  
貴社が使用している手順が、頑健性があり、適切であるかという調査

- o Provisions for QU oversight throughout your operations to evaluate adherence to appropriate practices

適切な規範への順守を評価するために、QUにより運営全体を監視するとの条項

- o A complete and final review of each batch and its related information before the QU disposition decision

QUによる廃棄の決定前の各バッチとその関連情報の完全かつ最終的なレビュー

- o Oversight and approval of investigations and discharging of all other QU duties to ensure identity, strength, quality, and purity of all products

全ての製品の同一性 (identity)、力価 (strength)、品質 (quality) および純度 (purity) を保証するために、QCのその他の全ての責務の調査と廃棄の監視と承認

- o Also describe how top management supports quality assurance and reliable operations, including but not limited to timely provision of resources to proactively address emerging manufacturing/quality issues and to assure a **continuing state of control**.

また、トップの経営陣が、品質保証と信頼性を持つ操業 (reliable operations) をどのように支援するのかを記載すること。

これには、次の事項に対してそのリソースをタイムリーに提供することが含まれるが、これだけに限定されるものではない：

- (1) 新たに発生する製造/品質上の問題に、積極的に対処すること
- (2) **連続的な管理状態 (continuing state of control)** を保証すること

## 2. Your firm failed to establish written procedures for production and process control designed to assure that the drug products you manufacture have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess (21 CFR 211.100(a)).

貴社が製造した医薬品が、その目的とした同一性 (identity)、力価 (strength)、品質 (quality) そして純度 (purity) を持つことが、あるいはそれらを有していることが示されることを保証することを目的とした製造およびプロセス管理の手順書を制定していない。(21 CFR 211.100(a)： 訳注参照)。

訳注： ここ引用されている CGMP の条文 21 CFR 211.100(a) を以下に参考に示した

Sec. 211.100 Written procedures; deviations.

- (a) There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit.

Sec. 211.100 手順書；逸脱

- (a)製造およびプロセス管理手順書

製造およびプロセス管理については、医薬品が標榜し、または保有していると記述している真正性、力価、品質、および純度を持つことを保証できるように設計された、製造およびプロセス管理のための手順書があること。そのような手順書には、このサブパートでの要件すべてが組み込まれていること。これら手順書は、如何なる変更をも含めて、適切な部門が起案し、レビューし、承認すること。そして、品質管理部門（QCU）がレビューし、承認もすること。

Your firm failed to validate the manufacturing processes for your **(b)(4)** over-the-counter (OTC) drug products. In addition, the inspection found that **(b)(4)** of a batch of **(b)(4)** was **(b)(4)** of a different batch of **(b)(4)**. This operation was not included in your master batch record and there is no assurance that the quality of the product was not adversely affected.

貴社は、**(b)(4)**（訳注：製品名称）の over-the-counter (OTC)の製造プロセスのバリデーションをしていない。更に、**(b)(4)**（訳注：製品名称）のバッチの**(b)(4)**は、**(b)(4)**の異なったバッチの**(b)(4)**であることを発見した。この作業は、マスターバッチ記録書には含まれておらず、その製品の品質が好ましくない影響を受けていることの保証も存在していなかった。

You also lacked qualification for your **(b)(4)** and your ICP-OES instrument. This equipment was used to manufacture your products and for release testing.

また、**(b)(4)**（訳注：測定装置名称）および ICP-OES 装置の適格性評価も無かった。この機器は、製品の製造および出荷試験に使用されていた。

Furthermore, you lacked appropriate written cleaning procedures and cleaning validation for the **(b)(4)**. Your personnel stated that this equipment was not disassembled after use and instead was cleaned as a single unit. During the inspection, a cleaning procedure was verbally described to the investigator. This equipment was used in the manufacture of **(b)(4)** OTC drug products and was non-dedicated until June 2019.

更に、**(b)(4)**（訳注：製造装置名称）についての清浄手順およびクリーニングバリデーションについての適切な手順書が無い。貴社の従業員は、この機器は製造後に分解せずに、単一の装置として清浄化すると述べた。この査察中に、その洗浄方法は、査察官に対して言葉で述べたものであった。この機器は、**(b)(4)**（訳注：製品名称）OTC 医薬品の製造に使用されており、2019年6月までは非専用機器であった。

In your response, you stated that you will retain a CGMP consulting firm to qualify your equipment used to manufacture these drugs and that you will also conduct process validation studies. You also committed to revise your cleaning procedures for the **(b)(4)**. Your response is inadequate because you did not provide a detailed validation plan for your products or equipment. You also failed to provide interim controls until your CAPA are fully implemented.



貴社の（以前の）回答書では、「それら医薬品を製造するために使用する機器の適格性評価をするために CGMP コンサルティング会社を雇用するであろうこと」、そして「プロセスバリデーション調査をも行うこと」を述べている。貴社は、(b)(4)（訳注：製造装置名称）のクリーニング方法を改訂することもまた誓約した。回答書は、製品や機器についての詳細なバリデーション計画を提示していないので、不適切なものである。また、CAPA が完全に実施されるまで、暫定的な管理を提示することもしていない。

Process validation evaluates the soundness of design and state of control of a process throughout its lifecycle. Each significant stage of a manufacturing process must be designed appropriately and assure the quality of raw material inputs, in-process materials, and finished drugs. Process qualification studies determine whether an initial state of control has been established.

プロセスバリデーションは、そのライフサイクルを通してプロセスの管理の設計と状態 (design and state of control) の健全性を評価するものである。製造プロセスの各重要な段階は、適切に設計しなければならないし、使用原料 (raw material inputs)、中間製品、および最終製品の品質を保証しなければならない。プロセス適格性評価の調査は、イニシャルの state of control が確立されているかを決定するものである。

Successful process qualification studies are necessary before commercial distribution. Thereafter, ongoing vigilant oversight of process performance and product quality is necessary to ensure you maintain a stable manufacturing operation throughout the product lifecycle.

商業的流通が行われる前に、プロセス適格性評価の調査が成功裏に終了していることが必要である。その後、プロセス性能 (process performance) と製品品質の継続的な慎重な監視 (ongoing vigilant oversight) が、製品のライフサイクルを通して安定した製造作業を保持出来ることを保証するために必要である。

See FDA's guidance for industry, *Process Validation: General Principles and Practices*, at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>

業界向けの FDA のガイダンス「プロセスバリデーション：一般原則と実践」を参照されたい：  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>

In response to this letter, provide: この書簡の回答には、以下の事項を提示されたい：

- A detailed summary of your validation program for ensuring a state of control throughout the product lifecycle, along with associated procedures. Describe how your program ensures appropriate design, process performance qualification, and vigilant monitoring of both intra-batch and inter-batch variation to ensure an ongoing state of control. Also include your program for qualification of your equipment and facility.

関連する手順書と共に、製品のライフサイクルを通しての管理状態 (state of control) を保証するための、バリデーションプログラムの詳細な要約。そのプログラムが、適切な設計、プロセスの稼働性能適格性評価 (process performance qualification) 、および継続的な state of control を保証するためのバッチ間およびバッチ内の両方の慎重な監視 (vigilant monitoring) を、どの様に保証するかを記述すること。また、機器ならびに施設の適格性評価のプログラムを含むこと。

- A timeline for performing process performance qualification (PPQ) for each of your marketed drug products.

市場にある貴医薬品のそれぞれについての、プロセス稼働性能適格性評価(process performance qualification ; PPQ)を行うことについてのタイムライン。

- Your process performance protocol(s), and written procedures for qualification or equipment and facilities.

貴社のプロセス稼働性能のプロトコールと、適格性評価の手順書（あるいは機器と施設の手順書）。

- Appropriate improvements to your cleaning validation program, with special emphasis on incorporating conditions identified as worst case in your drug manufacturing operation. This should include but not be limited to identification and evaluation of all worst-case:

クリーニングバリデーションのプログラムに対する適切な改善。特に、貴社での医薬品製造作業のワーストケースとして特定された追記された条件 (incorporating conditions) についての記述を行うこと。これには、全てのワーストケースの特定と評価に対しての以下の事項が含まれるが、これだけに限定されるものではない：

- o drugs with higher toxicities  
高い毒性を持つ医薬品
- o drugs with higher drug potencies  
高い力価を持つ医薬品
- o drugs or lower solubility in their cleaning solvents  
製品または洗浄溶剤に低い溶解度を持つ薬物
- o drugs with characteristics that make them difficult to clean  
洗浄を困難にする特性を持つ薬物
- o swabbing locations for areas that are most difficult to clean  
清浄化が最も困難な箇所の拭取り (スワッピング)
- o maximum hold times before cleaning  
洗浄前の最大保持時間 (訳注：“ダーティホールドタイム”)

In addition, describe the steps that must be taken in your change management system before introduction of new manufacturing equipment or a new product.

更に、貴社が新規の製造機器あるいは新製品の導入をする前に、変更管理システム (change management system) で行わなければいけないステップを述べること。

- A summary of updated SOPs that ensure an appropriate program is in place for verification and validation of cleaning procedures for products, processes, and equipment.

製品、プロセス、および機器の洗浄手順の検証と妥当性確認に関して、のための適切なプログラムが実施されていることを保証する更新された SOP の概要。

### 3. Your firm failed to establish and follow an adequate written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products and to use results of stability testing to determine appropriate storage conditions and expiration dates (21 CFR 211.166(a)).

貴社は、次の2つの事項を目的とした適切な手順書を制定し、それに従うことに欠陥を持つ：

- (1) 医薬品の安定性を評価すること；
- (2) 適切な保管条件と有効期限を決定するために安定性試験の結果を使用すること。  
(21 CFR 211.166 (a) 訳注参照)

訳注：21 CFR 211.166 (a) の記述は次の通りである：

Sec. 211.166 Stability testing.

- (a) There shall be a written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products. The results of such stability testing shall be used in determining appropriate storage conditions and expiration dates. The written program shall be followed and shall include:
  - (1) Sample size and test intervals based on statistical criteria for each attribute examined to assure valid estimates of stability;
  - (2) Storage conditions for samples retained for testing;
  - (3) Reliable, meaningful, and specific test methods;
  - (4) Testing of the drug product in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed;
  - (5) Testing of drug products for reconstitution at the time of dispensing (as directed in the labeling) as well as after they are reconstituted.

以下に参考訳を示す。

Sec. 211.166 安定性試験

- (a) (安定性試験プログラムの手順書)

医薬品の安定性の特性が評価できるように設計された試験プログラムが文書化されていること。

そのような安定性試験の結果は、適切な保管条件および使用期限の決定に使用すること。

文書化された手順に従うこと。そしてその手順は次のことを含むこと。

- (1) 統計的な判断基準に基づくサンプルサイズと試験間隔。これは、安定性の妥当な推定値を保証するために試験する各特性について存在すること；
- (2) 試験のために保管してあるサンプルの保存条件；
- (3) 信頼でき、意味があり、そして特異性を持つ試験法；
- (4) 医薬品が市販されているのと同じ容器-施栓システムでの医薬品の試験
- (5) 調剤時に（ラベルの指示通り）再溶解される医薬品の試験、それと共に、同様に再溶解後の医薬品の試験

You lacked an adequate stability program for your OTC drug products. You initially established a (b)(4) shelf life based on insufficient accelerated and long-term stability data. Only one batch of each OTC product was included in these studies. The accelerated stability studies consisted of only (b)(4) at (b)(4) with no relative humidity controls. Your long-term stability studies were conducted at

"(b)(4)" in your quality control laboratory, which was not controlled or monitored for temperature or humidity.

OTC 医薬品の適切な安定性プログラムに欠陥がある。貴社は最初に、不十分な加速安定性データと長期安定性データに基づき (b)(4) (訳注：恐らく品名) の保存可能期間 (shelf life) を設定した。その調査では、各 OTC 製品の僅か 1 バッチのみが含まれているだけであった。加速安定性は、相対湿度制御がされていない (b)(4) (訳注：恐らく温度) で、僅か (b)(4) で構成されていた。長期安定性調査は、貴社の品質管理ラボにおいて、"(b)(4)" (訳注：“成り行き”；“temperature without artificial control”) で行われた。それは温度も湿度も制御やモニタリングが行われていなかった。

In addition, your stability timepoints did not include assay tests to demonstrate the active ingredients, (b)(4), remain within specification. Furthermore, your stability and retain samples were packaged in (b)(4) containers while the finished drug product was packaged in (b)(4) containers. Stability samples should be stored in containers that simulate the market container.

さらに、貴社の安定性の調査時点 (stability timepoints) は、原薬を証明するための定量試験が含まれておらず、(b)(4) (訳注：不明)、規格内 (within specification) とされているだけであった。更に、その最終製品は、(b)(4) (訳注：製品の容器形態) 容器に包装されているにもかかわらず、安定性サンプルおよび保存サンプル (retain samples) は、(b)(4) (訳注：不明) に包装されている。安定性サンプルは、市場での容器 (market container) をシミュレートする容器に保存すべきである。

In your response, you committed to verify the (b)(4) shelf life of your OTC products, purchase stability chambers, and start using (b)(4) containers for retain and stability samples. Your response is inadequate because you failed to provide stability protocols, including all relevant quality attributes and acceptance criteria, and to provide assurance that your test methods (e.g., assay) will be adequate to assess drug stability. Further, your response did not provide interim plans to assure that the shelf-lives of your products in distribution are supported by adequate stability studies.

貴社の (訳注：以前の) 回答書では、次のことを誓約した：

- ・ 貴社 OTC 製剤の (b)(4) 有効期限 (shelf life) を確認すること
- ・ 安定性試験チャンバーを購入すること
- ・ 保存サンプル及び安定性サンプルを (b)(4) (訳注：市販容器形態か?) 容器を使用して開始する

回答書は次の点で、不適切なものである：

- ① 安定性プロトコルを提示していない  
(これには関連する品質特性と許容判断基準の全てを含む)
- ② 試験方法 (例えば定量法) が、医薬品の安定性を評価するのに適切である所の保証を提示すること。

更に、その回答書は、流通された場合の貴社製品の有効期間 (shelf-lives) が適切な安定性調査によって裏付けられるための、暫定的な計画を提示していない。

In response to this letter, provide: この警告状の回答では、以下の事項を提示されたい：

- A comprehensive, independent assessment and CAPA plan to ensure the adequacy of your stability program. Your remediated program should include, but not be limited to:

安定性プログラムの適切性を保証するための、包括的で、独立した (=第三者による、との意味) 評価と CAPA の計画。次のような、改善計画を含めること。ただし、これだけに限定されるものではない：

○ Stability indicating methods 安定性示す方法：

○ Stability studies for each drug product in its marketed container-closure system before distribution is permitted

流通前に、市販の容器-栓システムでの各医薬品の安定性調査を可能とすること。

○ An ongoing program in which representative batches of each product are added each year to the program to determine if the shelf-life claim remains valid

有効期限に関わるクレームが妥当である状態かどうかを調べるために、各製品の代表的なバッチを、毎年加えて行く所の継続的プログラム

○ Detailed definition of the specific attributes to be tested at each station (timepoint)

各ステーション (経時的な調査時点) で試験をすべき明確な品質特性の詳細な規定。

- All procedures that describe these and other elements of your remediated stability program 改善を行った安定性調査プログラムの、上記及びその他の要素について述べている全ての手順

## Data Integrity Remediation データ完全性の改善

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. See FDA's guidance document *Data integrity and Compliance With Drug CGMP* for guidance on establishing and following CGMP compliant data integrity practices at <https://www.fda.gov/media/119267/download>.

貴社の品質システムは、製造している医薬品の安全性、有効性および品質を裏付けるデータの正確性 (accuracy) と完全性 (integrity) を適切に保証していない。これについては、CGMP に従ったデータ完全性の規範を確立し、それに従うことの FDA のガイダンス *Data integrity and Compliance With Drug* (<https://www.fda.gov/media/119267/download>) を参照されたい。

We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist in meeting FDA requirements.

FDA は、貴社の運営を監査し、FDA 要求に合致することを支援するコンサルタントを使用することに同意するものである。

In response to this letter, provide the following:

この書簡の回答では、以下に述べ事項を提出されたい：

- A. A comprehensive investigation into the extent of the inaccuracies in data records and reporting including results of the data review for drugs distributed to the United States. Include a detailed description of the scope and root causes of your data integrity lapses.

データの記録と報告の不正確さの影響範囲の包括的調査。これには米国に出荷した医薬品のデータレビューの結果を含むこと。貴社のデータ完全性が崩壊したことの影響範囲と根本原因の詳細な記述を含めること。

- B. A current risk assessment of the potential effects of the observed failures on the quality of your drugs. Your assessment should include analyses of the risks to patients caused by the release of drugs affected by a lapse of data integrity and analyses of the risks posed by ongoing operations.

貴社の医薬品の品質についての観察された欠陥の潜在的影響の最新 (current) のリスクアセスメント。そのリスクアセスメントは、データ完全性と現行作業を継続することによって生じるリスクの分析の遅れによって影響を受ける医薬品の出荷が原因となる患者のリスクの分析を含むこと。

- C. A management strategy for your firm that includes the details of your global CAPA plan. The detailed corrective action plan should describe how you intend to ensure the reliability and completeness of all data generated by your firm including microbiological and analytical data, manufacturing records, and all data submitted to FDA.

貴社のマネジメント戦略（貴社のグローバルな CAPA 計画の詳細を含む）。その詳細な是正措置計画は、貴社工場で発生する全てのデータの信頼性 (reliability) と完全性 (completeness) をどの様に保証するかであり、これには微生物および分析のデータ、製造のデータ、そして FDA に提出する全てのデータが含まれる。

### **CGMP Consultant Recommended** CGMP コンサルタント推奨

Based upon the nature of the violations we identified at your firm, if your firm intends to resume manufacturing drugs for the U.S. market, we strongly recommend engaging a consultant qualified as set forth in 21 CFR 211.34 to assist your firm in meeting CGMP

requirements. We also recommend that the qualified consultant perform a comprehensive audit of your entire operation for CGMP compliance and that the consultant evaluates the completion and efficacy of your corrective actions and preventive actions before you pursue resolution of your firm's compliance status with FDA.

もし貴社が米国市場向けの医薬品の製造を再開させることを意図しているのであれば、我々 FDA が貴社で特定した違反 (violations) の性質に基づき、貴社が CGMP 要求に適合することを支援するための、21 CFR 211.34 に示されている (訳注参照) ような適格性を有するコンサルタントを雇用することを強く推奨するものである。また FDA は、その適格性を有するコンサルタントが、次の事項を行うことを推奨する。

- (1) CGMP 順守状況について、貴社の作業全体の包括的監査を行う。
- (2) 貴社の法令順守状況の解明状況を FDA が追跡する前に、是正措置および予防措置の完了と有効性を評価する。

訳注：21 CFR 211.34 の記載は次の通りである；Sec. 211.34 Consultants. (コンサルタント)

Consultants advising on the manufacture, processing, packing, or holding of drug products shall have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained. Records shall be maintained stating the name, address, and qualifications of any consultants and the type of service they provide.

(参考訳) 医薬品の製造、加工、包装または保管に助言を与えるコンサルタントは、雇用されている専門的問題について、助言を与えるのに十分な教育、訓練、経験またはそれらの組合せを備えていること。コンサルタントの氏名、住所、資格および提供する職務の種類についての記録を保管しておくこととする。

Your use of a consultant does not relieve your firm's obligation to comply with CGMP. Your firm's executive management remains responsible for resolving all deficiencies and systemic flaws to ensure ongoing CGMP compliance.

コンサルタントの使用は、貴社の CGMP を遵守する義務が軽減されるわけではない。貴社の高位の経営陣は、継続的な CGMP 順守を保証するために、全ての欠陥 (deficiencies : 訳注 本質的な欠陥) と、システムの欠陥 (systemic flaws : 訳注 比較的小さな構造的な欠陥) を解決することに責任をもっている。

## Conclusion 結論

The violations cited in this letter are not intended to be an all-inclusive list of violations that exist at your facility. You are responsible for investigating and determining the causes of these violations and for preventing their recurrence or the occurrence of other violations.

この書簡で言及した違反は、貴社の施設に存在している違反の全てを包括することを意図したものではない。貴社は、それら違反の根本原因の調査と決定すること、および当該違反の再発や、その他の違反の発生を防ぐことに責任を有している。

FDA placed your firm on Import Alert 66-40 on December 17, 2019.

FDA は、2019 年 12 月 17 日付で貴社を Import Alert 66-40 にリストした。

訳注：FDA の Import Alert 66-40 のページのアドレスは次の通りである。

[https://www.accessdata.fda.gov/cms\\_ia/importalert\\_189.html](https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html)

アルファベット順で「国別→企業名」として記載されている。

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

貴社が全ての違反を完全に是正し、CGMP への適合を FDA が確認するまでは、FDA は全ての新薬申請 (new drug applications) の承認を、あるいは医薬品製造業者としての貴社のリスト掲載を保留するであろう。

Failure to correct these violations may also result in the FDA continuing to refuse admission of articles manufactured at Chemland Co., Ltd, 77 Gaejeongsaneopdanji-ro, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do into the United States under section 801(a)(3) of the FD&C Act, 21 U.S.C. 381(a)(3). Articles under this authority may be 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).

これらの違反の是正への失敗は、FD&C Act (食品医薬品化粧品法), 21 U.S.C. 381(a)(3)の Sec. 801(a)(3)の下で、Chemland Co., Ltd (Gaejeongsaneopdanji-ro, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do) で製造した物品の米国への持ち込み拒否を継続することを、FDA は行うであろう。というのは、この権限を適用される物品は、FD&C Act, 21 U.S.C. 351(a)(2)(B)の Sec. 501(a)(2)(B)の意味する範囲内で、その製造に使用される方法および管理が、CGMP に適合しているかが不明だからである。

After you receive this letter, respond to this office in writing within 15 working days. Specify what you have done since our inspection to correct your violations 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.

この書簡を受領後、15 営業日以内にこのオフィスに書面で返信をすること。貴社が違反を是正し、そしてその再発も予防されていることを、我々FDA が査察で確認することを明記す



る。もし、15 日以内に是正措置を完了できないのであれば、その遅延の理由を述べ、完了までのスケジュールを述べること。

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

貴社の電子メールでの返信は、CDER-OC-OMO-Communications(@,fda.hhs.gov にするか、あるいは以下に郵送されたい。

Carlos M. Gonzalez カルロス M.ゴンザレス  
Compliance Officer コンプライアンスオフィサー  
U.S. Food and Drug Administration 米国食品医薬品局  
White Oak Building 51, Room 4235 ホワイトオークビルディング 51、ルーム 4235  
10903 New Hampshire Avenue 10903 ニューハンプシャーアベニュー  
Silver Spring, MD 20993 シルバースプリング MD 20993  
USA アメリカ

Please identify your response with FEI 3010165627.

貴社の回答は、FEI 3010165627 のコードで特定されたい。

Sincerely, 今後ともよろしくお願ひいたします。

/S/

Francis Godwin フランシスゴドウィン  
Director ディレクター  
Office of Manufacturing Quality 製造品質のオフィス  
Office of Compliance 法規制遵守部  
Center for Drug Evaluation and Research 医薬品評価研究センター

(EOF : 2020.05.04)