

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm182206.htm>

Bayer HealthCare - Bayer Schering Pharma AG 8/5/09



Department of Health and Human Services

Public Health Service

Food and Drug Administration

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Division of Manufacturing and Product Quality

International Compliance Team

Via FedEx

Warning Letter WL: 320- 09- 09 August 5, 2009

Dr. Franz-Josef Renneke

Site Manager (工場長)

Bayer HealthCare - Bayer Schering Pharma AG

Ernst-Schering-Str 14

59192 Bergkamen(ベルクカメン)

Germany(ドイツ)

Dear Dr. Renneke:

This letter is regarding a March 2-10, 2009 inspection of your active pharmaceutical ingredient (API) facility in Bergkamen, Germany, by U.S. Food and Drug Administration (FDA) Investigator Jose Cruz and Chemist Miguel Martinez. The inspection revealed significant deviations from U.S. current good manufacturing practices (CGMP) in the manufacture of non-sterile APIs. These deviations were listed on an Inspectional observations FDA Form (FDA-483) issued to you at the close of the inspection.

この書簡は、FDA が貴社のドイツ、ベルクカメンの原薬工場について、2009年2月2日より10日までの間に行った査察に関するものである。FDA 査察官は、Jose Cruz であり、同行した化学者は Miguel Martinez である。この査察で、非無菌の原薬製造において、米国 GMP (CGMP) からの重大な逸脱が認められた。これらの逸脱は、査察終了時に貴社に提出した「査察時の不適合観察事項 FDA 書式 483」にリストした。

These CGMP deviations cause your APIs to be adulterated within the meaning of Section 501(a)(2)(B) [21 USC 351(a)(2)(B)] of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act). Section 501(a)(2)(B) states that drugs are adulterated when they are not manufactured, processed, packed, and held according to current good manufacturing practices. Failure to comply with CGMP constitutes a failure to comply with the requirements of the Act.

これらの CGMP からの逸脱は、連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ; the Act(以下、「法」と略記)) の Section 501(a)(2)(B) [21 USC 351(a)(2)(B)]の意味するところから、貴社の原薬 (APIs) が違反していることが原因である。Section 501(a)(2)(B)は、医薬品が CGMP に従って製造され、加工され、包装され、そして保管されない場合は、法令違反であると述べている。CGMP に適合していないことは、法の要求に合致していないこととなる。

We have reviewed your April 7, 2009 written response to the FDA-483 observations. We acknowledge that some corrections appear to have been completed or will soon be implemented. However, your response does not adequately address some of the deficiencies. Specific violations found in the inspection include, but are not limited to:

FDA は、2009 年 4 月 7 日付の貴社書簡のレビューをしている。FDA は、貴殿が、幾つかの是正を既に完了さて、また近いうちに (訳注: 他の是正措置も) 実施の表明をしたことに感謝している。しかしながら、貴社の回答書は、幾つかの欠陥を適切に言及していない。査察中に次のような幾つかの違反を見出したが、違反はこれに限定されるものではない。

1. Laboratory controls are deficient in that your firm has established procedures that allow for the averaging of out-of-specification (OOS) and within-specification analytical test results from separate samples. The use of these approved procedures resulted in API batches being released to the U.S. market based on passing averaged assay results. Refer to FDA-483 Observation #2c and 2d. For example:

貴社が確立したラボの管理手順には欠陥がある。つまり、規格外結果 (out-of-specification ; OOS) と、別の規格内にある試料からの分析試験結果を一緒にして、その平均化を許すという点で欠陥がある。その様な (訳注: 誤った) 承認された方法は、平均化を行った定量結果が規格にパスしたことによって、米国市場に (訳注: 本来は不適合になるかもしれない) API バッチの出荷を招いていた。これについては、FDA-483 Observation 項目番号の 2c と 2d を参照されたい。例えば:

- a. *GMP Directive #CMSD08-50-01-1, Handling of Out-of-Specification Results*

GMP 指示事項 番号 CMSD08-50-01-1 「規格外結果の取り扱い」

This procedure allows for the averaging of results into specification. It provides for the reportable, or averaged result, rather than the individual test results to be compared

against the established specifications. The reported (average) result is defined as the final analytical result reported and compared against the specification. An individual value found outside the established specification is not defined as an DOS if, when averaged, the reportable result remains within specifications. An ODS result is defined as a reportable result (average) that is outside the defined acceptance criteria (e.g. specification).

この手順書は、結果の平均化を行うことで、規格に入るようなことを許している。この手順書では、個々の試験結果を確立した規格と比較するというよりも、レポートブルな（訳注：「報告可能な」つまり、「ラッキーにも規格に入ったデータ」という意味）結果、あるいは平均化した結果を許しているものである。報告される（平均化された）結果は、最終分析結果として報告されるものであり、そして、規格に対して比較を行ったものであるとして定義されている。規格の外側であることが判った個々の試験結果は、もし平均したとき、レポートブルな結果が規格に入ったならば、それが OOS（原文は“DOS”と誤入力）として規定されていない（*）。この様な OOS（訳注：原文は" ODS"と誤入力）結果は、規定された許容される判断基準（例えば規格）の外側にあるレポートブルな結果（平均）として規定されるものである。

*：（訳注）表現が遠まわしであるが、「幾つかの個々のデータが規格外であっても、平均したら規格に入るならば、その規格外の個々のデータは OOS の対象として扱わない」という意味である。

b. LIMS (Laboratory Information Management System) procedure:

リムス (LIMS; Laboratory Information Management System) の手順

The inspection revealed that results for individual tests are calculated individually by the (b)(4) system and then averaged by your firm's Laboratory Integrated Management System (LIMS). The averaged result (not individual results) is then corrected for water content, if necessary. The release specification is applied only to the averaged result and not to the individual results. Refer to FDA-483 Observation #2d.

査察では、個々の試験結果が、●●●システムにより個々に算出され、次に貴社のリムス（LIMS：実験室統合化管理運営システム）により平均化されていることが示された。その平均化した結果（個々の結果ではなく）は、次いで、必要に応じて水分含量を補正している。出荷規格は、この平均した結果に対してのみ適用され、個々の結果に対しては適用されていない。これについては、FDA-483 の Observation の番号 2d を参照されたい。

The investigators were informed during the inspection that the analyst is the first person to review the individual results. If the individual results do not vary more than (b)(4), the average of the results is permitted according to procedure #QCB.PKA00132,

Determination of Values and Rounding of Results. This procedure allows the analyst to make the decision to re-inject the samples or to accept the assay result and continue documenting the values obtained as final results without conducting an investigation.

FDA 査察官は、その分析をしている人が、個々の結果をレビューする最初の人 (the first person) であると、査察中に説明を受けた。もし個々の分析結果が、●●●●よりも大きくバラツかなければ、手順書 (番号: #QCB.PKA00132) 「値の決定と結果の丸め (*Determination of Values and Rounding of Results*)」に従って、その分析結果を平均化することが許されている。この手順は、分析者にサンプルを再注入 (訳注: 原語は“re-inject”であり、液クロなどの場合の分析を想定しているのであろう) する決定を可能するか、または、その分析結果を容認させ、ついで、調査をすることなしに、得られた結果の文書化をさせることにつながる。

2. Your quality management system fails to ensure that APIs manufactured and released by your firm meet established specifications. Refer to FDA-483 Observation #1.

貴社の品質マネージメント・システムは、貴社が製造し出荷した原薬が、確立された規格に合致することを確実にすることに、欠陥を持っている。FDA-483 Observation 項目番号 1 を参照されたい。

Specifically, the API batches shown below were released based on reportable assay results obtained from the average of two independent sample results. One of the sample results was out-of-specification (OOS) while a second result was within specification. The averaged passing reportable assay result was compared against the established specifications, and the batches were released to the marketplace.

特に、以下に示した原薬バッチは、2つの独立したサンプルの結果の平均から得られたレポート可能な定量結果に基づいて出荷がされた。サンプルの結果の一つは、規格外結果 (out-of-specification) であったが、第二の結果は規格内であった。平均化することで適合となったレポート可能な定量結果を、確立された規格に対して比較し、そのバッチは市場へと出荷された。

See Table A for examples (事例として、表Aを参照されたい) :

Table A

原薬の品名	バッチ番号	定量結果	出荷規格	QA の承認日	出品のための出荷日
Drospirenone, ooo	88100260	ooo	ooo	2008 年 2 月 08 日	2008 年 2 月 11 日
Drospirenone, ooo	88101020	ooo	ooo	2008 年 4 月 5 日	2008 年 4 月 7 日
Drospirenone, ooo	88303430	ooo	ooo	2008 年 9 月 23 日	2008 年 9 月 24 日
Drospirenone, ooo	88201160	ooo	ooo	2008 年 4 月 25 日	2008 年 4 月 28 日
Drospirenone, ooo	88100210	ooo	ooo	2008 年 2 月 1 日	2008 年 2 月 6 日
Ethinylestradiol ooo	88100590	ooo	ooo	2008 年 2 月 14 日	(幾つかの日付け) 2008 年 5 月 5 日 ~ 2009 年 3 月 5 日
Norethisterone acetate ooo	88303790	ooo	ooo	2008 年 9 月 9 日	2009 年 2 月 5 日
Norethisterone acetate ooo	88303830	ooo	ooo	2008 年 9 月 23 日	2008 年 9 月 29 日

In regards to items 1 and 2 described above (上述の第 1 項および第 2 項に関して) :

In your April 7, 2009 response you reported that you had conducted a retrospective investigation that extended to all "U.S. relevant" (i.e., sent to facilities that further processed them into finished drug products intended for the U.S. market) API batches produced between 2007 and 2009. You identified nine additional incidents where OOS results were averaged with passing results. In all cases, your firm concluded that no analytical errors had been identified and that the values were true DOS results. Your firm concluded that these OOS results were within the accepted variation of the analytical method and that the quality of these batches was not affected. We disagree with your rationale and conclusion. An assay test is used to determine potency, not method variability. The validation of your analytical method should address robustness or variability, while system suitability is designed to address instrument variation performance, which was met in each of these instances. We believe that these results were true OOS values and that these batches should not have been released for distribution.

貴社の 2009 年 4 月 7 日付回答書において、貴社は 2007 年～2009 年の間に製造した全ての”米国関係” (すなわち、当該原薬を米国市場向けの最終製品に更に加工する工場へ送ったもの) の原薬バッチに拡張して、回顧的調査を行ったことを報告した。貴社は、OOS 結果を、(データの) 適合する結果と平均化して適合とした追加事例が 9 件あることを特定している。全ての場合において、貴社は、分析エラーが特定出来なかったこと、およびその結果が真の OOS 結果であったと結論づけている。貴社は、それらの OOS 結果が、分析法の許容されるバラツキ内にあること、およびそれらのバッチの品質は影響を受けないと、結論づけた。FDA は、この貴社の論理的解釈(rationale)と結論に同意出来ない。定量結果は、力価を測定するために使用するものであり、方法のバラツキ(method variability)ではない。貴社の分析法のバリデーションは、頑健性(robustness)あるいは変動(variability)に言及すべきである。なお、そのバリデーションで、機器の変動についての性能を見るためにシステム適合性(system suitability)が取り上げられ、それらの事例では、それぞれが適合していたことは承知している。FDA は、それらの結果は、真の OOS 結果であり、それらのバッチは、流通のために出荷されるべきでなかったと考えている。

In your written response, you indicate that your current procedure allows the average of two individual sample preparation results, if the difference of the single values does not exceed (b)(4) absolute. You state that this is appropriate averaging and in line with the FDA OOS guidance document. We disagree with your rationale and interpretation of the FDA OOS guidance. Your firm prepares two to three separate samples, which are assayed individually. We expect you to treat each of these results independently, and not to average an OOS result with a passing individual result. The hiding of an OOS result in the average is an unacceptable practice. Please refer to the October 2006 *Guidance for Industry-Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Products*, that states in part IV.C.1.b., "Reliance on averaging has the disadvantage of hiding variability among individual test results. For this reason, all individual test results should normally be reported as separate values." Your revised *DRAFT SOP QCB.PKA00132, "Determination of Values and Rounding of Test Values"* appears adequate, in that going forward you will treat each individual test result independently and will only average values that are within-specification. Please submit a translated version of the revised SOP once it is approved, along with appropriate training documentation.

貴社回答書では、現在の手順は、もし、個々の値の差異が絶対値で●●●●を超えなければ、2つの個別の試料調製結果の平均化を許していることを示している。貴社は、これは平均化として適切であり、かつ、FDA の OOS ガイダンスとも一致していると述べている。FDA は、貴社の論理的説明 (rationale) および FDA の OOS ガイダンスの解釈に、同意出来ない。貴社は、2～3の別々のサンプルを調製し、これを個別に定量している。FDA は、貴社が、それらの結果をそれぞれ独立して扱い、規格に適合している個別の結果と OOS 結果とを平均化しないことを期待している。平均化することで OOS 結果を隠すことは、容認できないやり方である。これについては、*Guidance for Industry-Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Products* (業界向けガイダンス 医薬品の規格外 (OOS) 試験結果の調査) (2006 年 10 月) を

参照されたい。その part IV.C.1.b.は、次のように述べている。：「平均化に頼ることは、個々の試験結果を隠してしまうという欠点を有している。このために、全ての個別の試験結果を、通常、個別の値として報告すべきである。」 貴社が改訂を行ったドラフト版の *SOP QCB.PKA00132 "Determination of Values and Rounding of Test Values"* (値の決定と試験測定値の丸め) は、各々の試験結果を独立に扱い、規格内に入った値のみを平均化するというのであれば、適切であると思われる。改訂した SOP の翻訳版を、それが承認された時点で、適切な訓練を行ったとの文書と共に提出されたい。

We remain concerned with your released and distributed API batches used in the manufacture of finished products intended for the U.S. market, in which the reportable results were based on the average of out-of-specification and within-specification analytical test results. Include in your response to this letter a complete list of all API batches shipped to the U.S. (also include lot numbers, date of shipment, customer name and address), using reportable passing average results consisting of out-of-specification and passing results. Please inform this office of any additional corrective action you plan to take to correct this violation.

FDA は、貴社の出荷した、または流通した (訳注：一部の) 原薬バッチが、米国市場を目的とした最終製品の製造に使用されることに、まだ懸念を持っている。それらの原薬は、レポートブルな結果が、規格外分析結果と規格内試験分析結果(within-specification analytical test results)の平均値に基づくものであった。この書簡に対する回答書には、それら原薬のバッチの完全なリストを含められたい。つまり、規格外結果と適合結果 (passing results) を平均化して、レポートブルな規格適合の平均化した結果とした原薬バッチである。この完全な原薬バッチのリストには、ロット番号、出荷日、顧客名および住所も記載されたい。この違反を是正するために貴社が行うことを予定している追加の是正措置を、当オフィスに連絡されたい。

We are concerned that *GMP Directive #CMSD08-50-01-1, Handling of Out of Specification Results*, is a corporate directive that may be in place in other manufacturing and testing facilities. Provide in your response to this letter the corrective and preventive actions implemented throughout your corporation to address this deficiency, and ensure that adulterated APIs have not been shipped into the U.S.

我々は、貴社の GMP 指示書 (*GMP Directive*) #CMSD08-50-01-1, *Handling of Out of Specification Results* (規格外結果の取り扱い) が、他の製造および試験施設に適用されるといふ、企業全体に対する指示であることに懸念を持っている。この書簡に対する貴社回答書は、この欠陥について取り上げ、違反をした原薬が米国に出荷されないことを確実にするために、貴社で行った是正措置および予防措置を添えられたい。

We recognize that your SOP has been revised and submitted as a DRAFT revision of procedure#*QCB.PKA00775, Version 5.1 for Handling of out of Specification Test Results*

(OOS) during Chemical or Physical Test Methods, Microbiological Contamination and Endotoxin testing. However, most of it is in the German language. Please submit an English translation once it is approved. Also include with your written response to this letter, the revised corporate GMP Directive CMS D08-50-01-1, for Handling of Out-of-Specification Results.

FDA は、貴社の SOP が改訂され、それが、手順書番号 *QCB.PKA00775*(Version 5.1) 「*Handling of out of Specification Test Results (OOS) during Chemical or Physical Test Methods, Microbiological Contamination and Endotoxin testing*」 (化学的または物理的試験法、微生物学的試験法およびエンドトキシン試験中の規格外試験結果(OOS)) の取り扱いが承認済みのドラフト版として、既に提出されていると認識している。しかしながらその大部分はドイツ語である。それが承認されているならば、英語に翻訳してこれを提出されたい。同様に、この書簡の返信と共に、貴社の GMP 指令 CMS D08-50-01-1 「*Handling of Out-of-Specification Results*」 (OOS 結果の取り扱い) の改訂版を添えられたい。

The inspection reported that your analysts had been trained to average passing and OOS results, and to report the average passing results. Please submit the translated training records for all analysts demonstrating that they have been trained in your new revised procedures.

この査察では、貴社の分析担当者が、適合結果と OOS 結果とを平均化すること、およびその平均化することで適合となった結果を報告することは、既に訓練をされたものであると、報告されている。全ての分析担当者について、彼らが貴社の新たな改訂手順で訓練を受けたことを証明する訓練記録 (翻訳をされたもの) を提出されたい。

Additionally, please submit your finished product sampling procedure and your scientific rationale for this procedure.

更に、貴社の最終製品のサンプリング方法およびその手順に関する論理的根拠 (rationale) を提出されたい。

3. The Quality Unit failed to maintain responsibility and authority to review and conduct investigations. Your firm failed to conduct adequate investigations that included scientific justification to support conclusions. In addition, the investigations did not include proper corrective actions. For example:

品質部門は、調査をレビューし、かつそれを行う責任と権限を欠いている。貴社は結論を裏付けるための科学的な理由づけ (scientific justification) を含む適切な調査を行っていない。更に、調査は適正な是正措置を含んでいない。例えば：

- a. Out-of-specification (OOS) results were disregarded, and no OOS investigations were conducted after obtaining individual OOS assay results during release and stability testing of your APIs. Instead, the OOS and passing results were averaged to obtain a reportable result within-specification, as referenced in item 2 of this letter. Our investigator documented two stability intervals where individual OOS stability sample results were averaged with within-specification stability results, and no OOS investigation was conducted. Examples of this practice were observed during the forty-eight month stability interval (25°C/60%) for (b)(4) (Batch # (b)(4)) and Medroxy Progesterone Acetate, (b)(4) (Batch # (b)(4)). The first batch showed duplicate assay results of (b)(4) and (b)(4), with a specification of (b)(4). The second batch showed duplicate assay results of (b)(4) and (b)(4), with a specification of (b)(4)
- 規格外(OOS)結果は無視され、OOS の調査は、貴社原薬の出荷試験中および安定性試験中の個々の OOS 定量結果が得られたのちにも、行われなかった。それどころか、この書簡の第2項に引用したように、規格内のレポートブルな結果を得るために OOS 結果と適合結果を平均化していた。我々FDA の査察官は、安定性調査の2つの時点で、幾つかの個々の OOS 安定性試験結果が、規格内の安定性試験結果と平均化されており、かつその OOS 調査もされていないということを報告している。この様な事例は、●●●●(バッチ番号 ●●●●) および Medroxy Progesterone Acetate, ●●●●(バッチ番号 ●●●●)について、安定性試験 (25°C/60%) の 18ヶ月目でも観察されている。最初のバッチは、規格●●●●に対して、●●●●と●●●●の繰り返しの定量結果を示した。第2のバッチは、規格●●●●に対して、●●●●と●●●●の繰り返しの定量結果を示した。

Refer to FDA-483 Observation #4a. We disagree with your rationale and conclusion submitted in your response for the reasons stated above in items 1 and 2 of this letter.

FDA-483 の Observation の項目番号 4a を参照されたい。FDA は、この書簡の項目番号 1 および 2 について、上述の理由のために、貴社回答書として提出された論理的理由と結論に同意出来ない。

- b. Norethindrone Acetate (b)(4) lot # (b)(4) was rejected (for destruction) because it was found with levels of (b)(4) for the impurity (b)(4). Your firm did not conduct an investigation to determine a root cause for the high level of impurity. Refer to FDA-483 Observation #9.

Norethindrone Acetate ●●●●のロット番号 ●●●●は、不純物●●●●が ●●●●のレベルで見られたために、不適 (廃棄) とされた。貴社は、高レベルの不純物の根本原因を調べるための調査を行っていない。FDA-483 の Observation の項目番号 9 を参照されたい。

Your response states that this high impurity was a single event, and from a scientific view it is very unlikely in the NETA process because the (b)(4) is much more stable due to the (b)(4) functionality. Please supply supporting documentation for your conclusion.

貴社回答書は、この高いレベルの不純物は単事象 (single event : 訳注 偶発的) であったこと、および科学的な照査から、●●●●の官能性(functionality)により●●●●は非常に安定であるので、NETA 工程ではまず起こり得ないものであると述べている。貴社のこの結論について、それを裏付ける文書を提出されたい。

- c. OOS investigations did not adequately determine root cause, or provide for corrective actions to prevent recurrence. Investigation report #s 87302220 and 87201360, related to an out-of-specification (OOS) result in the polarimetry test, and an OOS result in the assay by potentiometer titration. These reports respectively concluded that the OOS result was caused by a weighing error, and by the (b)(4) solvent used to conduct the test. However, when our investigator reviewed and discussed the investigations with your firm's personnel, he discovered that the real root cause for the OOS result was the use of an incorrect test method, and an improperly executed procedure for the equilibration of the electrode in (b)(4) (not the solvent itself), respectively. No corrective action was addressed in the investigation. In addition, investigation report # 82190246, related to an out-of-specification result in the melting point test, concluded that the OOS result was caused by not having sufficient amount of sample in the capillary (filling sample technique). No corrective action was addressed and/or documented to correct and prevent recurrence. Refer to FDA-483 Observation #4c. Your response lacks explanation and documentation to support your conclusions.

OOS 調査が根本原因を調べるものとして、あるいは、再発を防止するための是正措置として適切でない。調査報告書の番号 87302220 および 87201360 は、偏光分析試験 (polarimetry test) の規格外 (OOS) 結果と、電位差計滴定 (potentiometer titration) による定量での OOS 結果に関係するものである。それらの報告書は、それぞれ、OOS 結果が秤量誤差 (weighing error) と、試験を行う際に使用した●●●●溶媒によるものとしている。しかしながら、FDA 査察官は調査報告書をレビューし、貴社職員と議論をした時、査察官は、その OOS 結果の真の根本原因が、それぞれ、不適切な試験法の使用と、●●●●における電極の平衡についての間違った操作にある (つまり、溶媒それ自体ではない) ことを見出した。その調査報告書に、是正措置はとりあげられていなかった。更に、調査報告書 番号 82190246 は、融点試験 (melting point test) における規格外結果に関係するものであるが、OOS 結果が、毛細管中の試料量が不十分であることが原因(試料の充填テクニックが不十分であることが根本原因)であると、結論付された。その是正措置が言及されてなく、かつ/または、是正と再発防止に関しての文書化がされていない。FDA-483 の Observation の項目番号 4c を参照されたい。貴社回答書は、その結論を裏付けるだけの説明と文書化が欠如している。

Your April 7, 2009, written response reports that you are revising your OOS standard operating procedure (SOP) to emphasize the importance of conducting and documenting a thorough investigation of all OOS test results, including determining root cause analysis and evaluation of corrective and preventative actions. Your response indicates that the SOP became effective and training was completed by May 2009. Provide copies of the translated revised procedure and training records.

貴社の 2009 年 4 月 7 日付の回答書は、OOS の標準作業手順書 (standard operating procedure ; SOP) を改訂したことを報告している。この SOP は、全ての試験結果の調査を実施すること、およびそれを文書化することの重要性を強調したものであり、根本原因分析を終結させること、および是正措置予防措置 (corrective and preventative actions ; CAPA) の評価も含まれている。(訳注: この今回の書簡に対する) 貴社回答書には、その SOP が効果的なものであったこと、およびその教育訓練が 2009 年 5 月までに完了していることを (訳注: 文書で) 示されたい。改訂した手順書 (翻訳したもの) および訓練記録の写しを添えられたい。

Your written response should also include the corrective action under consideration, or implemented to address the OOS test result examples (a and c), cited on the FDA-483 under Observation 4, and FDA-483 Observation 9. Provide a description of the corrective actions for each example cited, along with expected dates of completion, as well as a more comprehensive review to ensure the revised OOS SOP's overall adequacy.

貴社回答書には、現在検討中の是正措置、および FDA-483 の Observation 番号 4、および FDA-483 の Observation 番号 9 に引用された OOS 試験結果例 (a および c) を解決するために行っている事項も含められたい。引用した各事例については是正措置の記述を加えられたい。それには、改訂した OOS の SOP (複数) の全体として適切性を確実なものとするためのより広範なレビューはもちろんのこと、期待されるその完了日も記載されたい。

4. Your firm failed to establish and follow adequate written procedures for cleaning and maintenance of equipment. Refer to FDA-483 Observation #5. For example:

貴社は、機器の清浄化および保持について適切な文書を確立していないし、それに従っていない。これについては、FDA-483 Observation #5 を参照されたい。例えば、

The inspection revealed that production equipment, specifically the surface of the (b)(4) on production vessel (b)(4), used in the manufacturing process of Ethinyl estradiol API, was not maintained in a clean condition even though the equipment was labeled cleaned, and had been inspected and verified as cleaned by the Production Department Shift Supervisor. This (b)(4) is in direct contact with the product when inside the vessel. Your response lacks an explanation and documentation to support your conclusion that the operator may not have detected the brown residue, because the equipment was wet when examined.

この査察では、Ethinyl estradiol 原薬の製造工程に使用する製造機器、特に、生産用容器●●●●の●●●●の表面が、清浄に保持されていなかった。これは、機器が洗浄済みと表示され、そして、当該製造部門の交代勤務監督者 (Production Department Shift Supervisor) が検査し、清浄であると確認した後であった。この●●●●は、その容器の内側となった時は、製品と直接に接触するものである。貴社回答書は、機器が検査した時に湿っていたので、作業者がその褐色残存物を検出出来なかったとの結論であるが、それを裏付けるだけの説明と文書化が欠如している。

In your response to this Warning Letter, explain where the "inorganic substance insoluble in water or inorganic solvents" that you identified as the residue originated from. Additionally, your response mentions that the residue was removed by flushing with diluted (b)(4). Explain if this procedure is part of your routine cleaning procedure, and if your routine cleaning procedure is capable of removing the residue.

この「警告書」に対する貴社の回答では、残存物として特定された「水あるいは無機溶媒に不溶な無機物質」が、当初よりあったことについて説明をされたい。更に、貴社回答書は、その残存物が、希釈した ●●●●でのフラッシングで取り除かれたと述べている。この方法が、貴社の日常的な洗浄方法の一部であるか、および、貴社の日常的洗浄方法がその残存物を除去する能力を有するのかについて、説明をされたい。

The CGMP deviations identified above, or on the FDA-483 issued to your firm, are not to be considered an all-inclusive list of the deficiencies that may exist at your facility. FDA inspections are audits, which are not intended to determine all CGMP deviations or violations that exist at a firm. If you wish to continue to ship your APIs to the United States, it is the responsibility of your firm to ensure compliance with all U.S. standards for CGMP and all applicable U.S. laws and regulations.

上記に特定した CGMP 違反、あるいは貴社に対して発行した FDA-483 は、貴社工場に存在するであろう欠陥の全てを包括するリストとは考えていない。FDA 査察は、監査 (audits : 訳注参照) であり、貴社に存在する CGMP の逸脱あるいは違反の全てを調べることを目的としてない。もし貴社が米国への原薬(API)への輸出を続けることを望むのであれば、CGMP の米国の基準、および該当する全ての米国の法令および規則の遵守を確実に遵守していることの責任を有している。

訳注: Oxford Advanced Learner's Dictionary の "audit" の項には、次の記載がある。

"An official examination of business and financial records to see that they are true and correct. " つまり「真実か／適正であるか、を確認するもの」であって、どちらかと言えば定性的な確認行為である、ということの意味しているのであろう。

Until all corrections have been completed and FDA has confirmed corrections of the violations and your firm's compliance with CGMP, this office may recommend withholding approval of

any new applications or supplements listing your firm as an API manufacturer. In addition, failure to correct these deficiencies may result in FDA denying entry of articles manufactured by your firm into the United States. The articles could be subject to refusal of admission pursuant to Section 801(a)(3) of the Act [21 U.S.C § 381(a)(3)], in that the methods and controls used in their manufacture do not appear to conform to current good manufacturing practices within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Act [21 U.S.C § 351(a)(2)(B)].

全ての是正が終了し、FDAがその違反の是正を確認し、そして貴社のCGMP遵守を確認するまでは、
当オフィスは、新薬申請あるいは簡略化新薬申請の原薬製造業者として貴社のリスト掲載の承認を差し控えることを（訳注：FDAの関係部門に）推奨するであろう。更に、これら不備事項の是正がされなかった場合、貴社が製造した製品を米国に入ることを、FDAは拒否をするであろう。本件は、連邦食品・医薬品・化粧品法（以下「法」と略記）のSection 801(a)(3)に従って、FDA当局の拒絶を受けることになるものである。つまり、その製造に使用する方法および管理が、法のSection 501(a)(2)(B) [21 U.S.C § 351(a)(2)(B)]の意味する範囲内のCGMPに従っていることが明白となっていないことにその理由がある。

Please respond to this letter, with requested documents translated in English, within thirty days of receipt, and identify your response with FEI# 3002808295. Please contact Denise DiGiulio, Compliance Officer, at the address and telephone number shown below, if you have any questions or concerns regarding this letter.

この書簡に対する回答は、英文に翻訳した文書と共に、この書簡の受領後 30 日間以内に、要求している文書と共に送付されたい。その際に、貴社回答書に FEI# 3002808295 の識別番号を記載されたい。もし、この書簡に関して、質問や懸念があれば、以下に示した住所または電話番号の Denise DiGiulio (Compliance Officer) に問い合わせをされたい。

U.S. Food & Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Division of Manufacturing and Product Quality
International Compliance Branch
White Oak, Building 51
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, Maryland 20993
Tel: 301-796-3667
Fax: (301) 847-8741

To schedule a re-inspection of your facility, after corrections have been completed and your firm is in compliance with CGMP requirements, send your request to: Director, Division of Field Investigations HFC- 130, 5600 Fisher's Lane, Rockville, MD 20857. You can also contact that office by telephone at (301) 827-5655, or by fax at (301) 443-6919.

貴社施設の再査察のスケジュールを組むため、是正措置が完了して、貴社が CGMP を遵守した状態となったならば、貴社回答書を次の部署に送付されたい。 : Director, Division of Field Investigations
HFC- 130, 5600 Fisher's Lane, Rockville, MD 20857。 問い合わせが必要な場合は、電話もしくはファクシミリで次の番号に問い合わせをされたい。 : (301) 827-5655, or by fax at (301) 443-6919.

Sincerely,

Richard L. Friedman, M.S.

Director

Division of Manufacturing and Product Quality

Office of Compliance

Center for Drug Evaluation and Research