

この翻訳資料は、この警告書を理解するための補助的なものです。正確な解釈は原文の参照をお願いします。

Food and Drug Administration
White Oak, Bldg. 51
Silver Spring, MD 20993

警告書 (Warning Letter)

2008年9月16日

WL: 320-08-03

Mr. Malvinder Singh (CEO and Managing Director)
Ranbaxy Laboratories Limited (ランバクシー・ラボ(株))
Corporate Office
Plot 90; Sector 32,
Gurgaon - 122001 (Haryana), INDIA

Mr. Singh 殿

この文書は、貴社のDewas (インド) にある医薬品製造施設、査察官 Thomas J. Arista と Robert D. Tollefsen が、2008年1月28日～2月12日の間、査察を行ったことに関するものである。当該査察では、無菌および非無菌の最終医薬品において、米国CGMP規則 (Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 210 and 211) からの重大な逸脱が見られた。更に、原薬 (APIs) の製造と管理に関して、法のSection 501(a)(2)(B)の法令違反が報告された。(訳注: Section 501(a)(2)(B)の項は、原薬を含む全ての医薬品はCGMPに従って製造されることが求められている。)

This is regarding an inspection of your pharmaceutical manufacturing facility in Dewas, India by Investigators Thomas J. Arista and Robert D. Tollefsen during the period of January 28 - February 12, 2008. The inspection revealed significant deviations from U.S. current good manufacturing practice (CGMP) Regulations (Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 210 and 211) in the manufacture of sterile and non-sterile finished products. In addition, violations of statutory requirements, Section 501(a)(2)(B) of the Act, were documented with respect to the manufacturing and control of active pharmaceutical ingredients (APIs).

これらのCGMPの逸脱は、当該査察終了時点で、Dr. T.G. Chandrashekhar (Vice President Global Quality and Analytical Research) へ提出したInspectional Observations (FDA-483)にリストした。これらのCGMPの逸脱は、米国の食品医薬品化粧品法 (以下、「法」と略記) [21 U.S.C. 351(a)(2)(B)] の Section 501(a)(2)(B)の解釈の範囲内において、貴社の医薬品を不良医薬品であるとする原因となっている。法のSection 501(a)(2)(B)は、全ての医薬品は、CGMPに従って製造し、加工し、包装し、かつ保管されることを要求している。

These CGMP deviations were listed on an Inspectional Observations (FDA-483) form issued to Dr. T. G. Chandrashekhar, Vice President Global Quality and Analytical Research, at the close of the inspection. These deviations cause your drug products 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)]. Section 501(a)(2)(B) of the Act requires that all drugs be manufactured, processed, packed, and



held in compliance with current good manufacturing practice .

我々(FDA)は、Established Inspection Report (EIR)と略記される。訳注1) およびFDA-483 observations (訳注2) に対する貴社の2008年4月3日付回答書を照査した。我々は幾つかの是正が終了していると思われること、あるいは、それらが直ちに行われるであろうことに感謝するものである。しかしながら、貴社の回答書は複数の重大な欠陥に、適切な対応をしていない。懸念される領域として次の様なものが含まれる。 ; β -ラクタムの封じ込めプログラムとバッチ製造管理記録書での不備、不適合調査、品質管理プログラム、および無菌操作法での作業。

We have reviewed the Established Inspection Report (EIR) and your April 3, 2008 response to the FDA-483 observations. We acknowledge that some corrections appear to have been completed, or will soon be implemented. However, your response fails to adequately address multiple, serious deficiencies. Specific areas of concern include the following: beta-lactam containment program and inadequacies in batch production and control records, failure investigations, quality control program and aseptic operations.

訳注1 : 確定した用語はないが無理に訳せば「確定済み査察報告書」となる。

訳注2 : 「FDA-483」とは、本来は、FDAが査察を実施した時に、査察中に確認問題事項として、査察終了後に相手に渡す文書の様式番号である。その様式番号が文書名として扱われている。

β -ラクタムの封じ込め管理プログラム (Beta-Lactam Containment Control Program)

ペニシリン類 (penicillins) 、セファロスポリン類 (cephalosporins) およびペネム類 (penems) の様な β -ラクタム抗生物質の封じ込めの中間管理が、不適切である。特に :

Interim controls for the containment of beta-lactam antibiotics such as penicillins, cephalosporins, and penems are inadequate. Specifically:

- 1 . 汚染あるいは異種混合を防ぐために、非ペニシリンの β -ラクタム抗生物質製品の製造と加工に関して、適切な隔離をすること、あるいは明確に区画を設定することについて、欠陥が見られる[21 CFR 211.42(c) (5)]。ペニシリン類の製造、加工および包装に関する作業は、非ペニシリン製品から適切に分離されていない[21 CFR 211 .42(d)]。

Failure to adequately establish separate or defined areas for the manufacture and processing of non-penicillin beta-lactam products to prevent contamination or mixups [21 CFR 211.42(c) (5)] . Operations related to the manufacturing, processing, and packaging of penicillins are not adequately separated from non-penicillin products [21 CFR 211 .42(d)].

- A. 査察中に、我々の査察官は、作業員、機器および原材料の取扱と動きに関して、次の様な、封じ込めに不適切な実態を観察した :

During the inspection, our investigators observed inadequate containment practices regarding the handling and movement of personnel, equipment, and materials as follows:

1. QCの作業員は、サンプル採取および他の作業に従事するために、 β -ラクタム (ペニシリ



ン、セファロスポリン、およびペネム) 製品と非β-ラクタム製品の間を行き来している。
QC personnel move about freely collecting samples and engaging in other activities (i.e., documentation) between the manufacturing blocks for beta-lactam (penicillin, cephalosporin, and penem) and non-beta-lactam products.

2. β-ラクタム製品 (ペニシリンおよびセファロスポリン) のバッチ製造管理記録書は、その関係する製造区画から、構内を通過して、保管関係の管理棟に移動していた。

Batch production and control records for beta-lactam (penicillin and cephalosporin) products were moved from their respective manufacturing blocks through the campus to the administration building for storage.

3. β-ラクタムの原薬倉庫 (ペニシリンおよびセファロスポリン) に行った作業員や、そこで働く作業員は、製造所構内を自由に移動している。

Personnel that dispatch and work in the beta-lactam API warehouses (penicillin and cephalosporin) move about freely on the manufacturing campus.

4. セファロスポリン原薬XXXXXXの小分け区域で働く作業員は、その衣服に粉末が付いていたが、その作業員が他のバルク品の袋の外面と直接に接しており、その袋が、非β-ラクタム区域に入る搬送機器に置かれるのを観察した。

Personnel working in the cephalosporin API XXXXX dispensing area were observed with powder on their gowns and coming in direct contact with the outer surface of a bulk material bag that was then placed on transport equipment that can enter non-beta-lactam areas.

5. 製造所構内の関係する製造区画へβ-ラクタム品および非β-ラクタム品を搬送するために使用する輸送機器 (すなわちフォークリフト) とその作業員は、その構内を自由に行き来する他の作業員と極めて近接して交叉しているのを観察した。

Operators and transport equipment (i.e., forklift) used to convey beta-lactam and non-beta-lactam materials to their respective manufacturing blocks on the manufacturing campus were observed interacting with and in very close proximity to other personnel that move about freely on the campus.

貴社回答書において、貴社は、β-ラクタムを小分けする区域に居た作業員は、袋詰めした原料を小分けブースから出す前に、(その作業員の) 着衣に粉体をみとめた場合は、XXXXXXXXXXで拭うことで、着衣の除染をすると報告した。しかしながら、貴社回答は、着衣の全ての部分が適切に除染されていることを確認するためのデータが欠けている。そして、貴社回答に添付されている手順書 (SOPs) (Attachment #s 16[i] および [ii]) は、作業員がその着衣からどの様にして、適切に除染を行うかにしての指示内容がない。更に、その手順書は、作業員の着衣、プラスチック・バック、段ボール箱、および当該SOPsに言及されている他の表面を、β-ラクタム汚染フリーにすることを目的とする清拭の手順を記載していない。

In your response, you reported that personnel in beta-lactam dispensing areas are required to decontaminate their gowns by wiping with XXXXXXXXXXXX when powder is observed on their gowns before leaving the dispensing booth with bagged



material. However, your response lacked data to ensure that all gown parts can be adequately decontaminated, and the procedures (SOPs) provided in your response (Attachment #s 16[i] and [ii]) have no instructions on how the operators ensure adequate decontamination of their gowns. Furthermore, these SOPs do not provide the wiping steps intended to render operator gowns, plastic bags, corrugated cardboard boxes, and other surfaces mentioned in the SOPs, free of beta-lactam contamination.

この警告書に対する貴社回答では、XXXXXXでのβ-ラクタム残留物の除染を確実なものとするために、この方法の説明、頑健性の能力、方法、および前述の器物の清拭テクニックの適格性確認について、提示されたい。また、貴社回答書は、その手順書で、XXXXXXで清拭することを要求している項目で、β-ラクタムを中和する除染 XXXXXXの効力を言及していない。各種器物（材質）について、この中和をするXXXXXXの効率を、ラボでの調査を通して証明を行うべきである。

In your response to this Warning Letter, please provide an explanation of this approach, its capacity for robustness, methods and qualification of the wiping techniques on the aforementioned materials to ensure decontamination of beta-lactam residues with the XXXXXX. Your response also failed to address the decontamination XXXXXX effectiveness in neutralizing beta-lactams on the items that procedures require to be wiped with XXXXXX. The effectiveness of this neutralizing XXXXXX on different materials should be demonstrated through lab studies.

- B. 貴社の封じ込め管理およびモニタリング・プログラムは、ペニシリン、セファロスポリン、あるいはペネム化合物の可能性のある残存量での、非ペニシリン製品 (APIsおよび最終投与剤型) の交叉汚染を防ぐには、次の様な点で、不適切である。 :

Your containment control and monitoring programs are inadequate to prevent cross contamination of non-penicillin pharmaceutical products (APIs and finished dosage forms) with possible residues of penicillin, cephalosporin, or penem compounds, as follows :

1. 封じ込めモニタリング・プログラムは、非ペネム製造区画のXXとXXにおけるペネム（すなわち、イミペネム）型β-ラクタム類の痕跡量の残留のモニタリング（表面サンプリングと試験を）含んでいない。

The containment monitoring program failed to include monitoring (surface sampling/testing) for residual traces of penem (i.e., imipenem) type beta-lactams in non-penem manufacturing blocks XX and XX.

2. ペネムの無菌注射剤の製造がされているPenem Block、または、複数のセファロスポリンの最終製品を製造しているBlock XXで、ペニシリン型のβ-ラクタム類の痕跡量の残存の表面モニタリング（サンプリング/試験）を行っていない。

Surface monitoring (sampling/testing) for residual traces of penicillin type beta-lactams is not performed in the Penem Block where penem sterile parenterals are manufactured or in Block XX, where multiple cephalosporin finished products are manufactured.

3. 複数の非β-ラクタム類の最終製品のGeneral Block、または無菌注射剤を製造しているPenem Block XXで、セファロスポリン型のβ-ラクタム類の痕跡量の残存の表面モニタリ



ングを行っていない。

Surface monitoring for residual traces of cephalosporin type beta-lactams is not performed in the General Block, where multiple non-beta-lactam finished products are manufactured or in the Penem Block XX where sterile parenterals are manufactured.

4. ペニシリンまたはセファロスポリン製造区画からXXXXXXXXXXXXXを通して器材、文書およびサンプル容器を取り出す前に、その除染を取り扱った文書が存在しない。

There was no written documentation reflecting the decontamination of materials, documents, and sample containers prior to removal from the penicillin or cephalosporin manufacturing blocks through the XXXXXXXXXXXXX.

5. XXXXXXXXXXXXX (訳注：なにか物品の名称と思われる) での除染方法に言及した文書化された方法が確立されていない。

There were no written procedures established to address decontamination methods with the XXXXXXXXXXXXX.

6. 封じ込め管理プログラムは、ある製造区画においてβ-ラクタムの汚染が確立された基準値を超えた場合の、偶発的事象（是正措置）についての手順をもっていない。

The containment control program does not include contingency (corrective action) procedures when beta-lactam contamination is found exceeding established action levels in the manufacturing blocks.

貴社の2008年4月3日付回答書は、非常に冗長ではあるが、多くの懸念事項を生じさせた。例えば、回答書は、貴社の環境管理プログラム（添付文書16.d [ii]）に報告されているように、ペニシリン類（すなわち、amoxicillin）、セファロスポリン類（すなわち、cefaclor, cefadroxil）、およびペネム類（すなわち、imipenem）は、ヒトに対する感作性と交叉反応性をもっていること、それがために、貴社の複数の製品を製造所構内において、非ペニシリン（非β-ラクタム類および3種以上の）β-ラクタム類）製品の交叉汚染を防ぐ製造管理が必要であることを、貴社は承知をしていることを示している。しかしながら、貴社の手順書は、ペネム化合物の痕跡量の残存について製造区域のサンプリングを全く欠いており、かつ、様々な製造場所で、貴社で加工をしているペニシリン類およびセファロスポリン類についてもサンプリングをしていなかった。

Your April 3, 2008 response, although lengthy, raised many concerns. For example, your response indicates that you are aware, as reported in your Environmental Control Program (Attachment 16 .d [ii]), that beta-lactam compounds such as penicillins (i .e ., amoxicillin), cephalosporins (i .e ., cefaclor, cefadroxil), and penems (i .e., imipenem) have human sensitizing and cross-reactivity properties that require manufacturing controls to prevent cross contamination of non-penicillin (non-beta-lactams and among beta-lactams) products in your multi-product manufacturing campus. However, your procedures lack any sampling of production areas for traces of penem compounds, and various production locations were not sampled for the penicillins and cephalosporins you process.

更に、貴社回答書は、β-ラクタム類が工場で認められたという状況に、どの様にして対応するか



に関する手順を含んでいない。封じ込め管理プログラムの手順書は、封じ込めの欠陥を検出したリ、それを是正したりする条項を含むべきである。表面にβ-ラクタム汚染が存在することは、封じ込めのやり方が貧弱であるために、製造環境に汚染が存在することについて、企業に警鐘を鳴らすものである。これは、その様な環境に暴露された医薬品の交叉汚染を起こさせるであろう。貴社の手順書は、残存が陽性となった原因は何か、そして汚染の程度はどうかを調べるための適正な調査を規定すべきである。更に、その手順書は、その汚染の程度を調べるために取るべきステップと、その様な漏れが生じた時に影響を受けるかも知れない製品を特定するために取るべきステップの規定をすべきである。

Furthermore, your response did not include procedures addressing how to respond to a situation in which beta-lactams are found in the plant. Containment control program procedures should include provisions for detecting and correcting containment deficiencies. Beta-lactam contamination on surfaces alerts a firm that contamination is present in the manufacturing environment due to poor containment practices. This can lead to cross contamination of pharmaceutical products that were exposed in that environment. Your procedures should require adequate investigations to determine the cause of a positive residue finding and the extent of any contamination. In addition, the procedures should define the steps to be taken to determine the extent of the contamination and for identifying products potentially affected if such a breach occurs.

上記とは別に、次の事項に関して、2006年7月から2008年3月までの間に行ったペニシリン類およびセファロスポリン類の残存量の製造所アセスメントでの報告された陰性試験結果の妥当性に関する追加情報が必要である。：

Aside from the above, additional information is needed regarding the validity of the reported negative test result findings from the site assessments for residues of penicillins and cephalosporins performed during July 2006 through March 2008, as follows :

- i. 貴社回答書は、表面の試験が、汚染の真のレベルを反映することが出来ることを示すデータが欠如している。スワップによる表面サンプリングの回収調査は、貴社の報告書で言及している全てのタイプの材質表面についてのペニシリン類およびセファロスポリン類に適したものであることを示すべきである。また、表面回収調査は、Block XXにおいて製造しているXXXの各種のセファロスポリン化合物の回収を立証すべきである。

Your response lacked data showing that surface testing is capable of reflecting true levels of contamination. The swab surface sampling recovery studies should establish that a valid swab sampling technique is in place for penicillins and cephalosporins on all types of surface substrate material mentioned in your firm's reports. Also, the surface recovery studies should demonstrate recover of the XXXXXX different types of cephalosporin compounds processed in Block XX.

貴社の回答書は、XXの製品のうちの2つのデータを与えていないに過ぎない。サンプリング方法は、その適格性を確認した表面からのサンプリングについて記載すべきである。バリデーションのデータは、表面サンプリングは汚染の真のレベルを反映することのできることを、およびサンプルを採取した各種の表面からの回収百分率を含むべきである。回収調査の結果は、貴



社回答書にて提示されたい。

Your response only provided data on 2 of the XX products . The sampling procedures should address sampling from qualified surfaces. Validation data should show that surface sampling is capable of reflecting true levels of contamination and include the percentage of recovery for each type of surface sampled. Recovery study results should be provided in your response.

我々は、作業者の衣服、段ボール箱、および報告書で言及している他のタイプの物品の様な多孔質の表面材のβ-ラクタム汚染の検出が困難ではないかと、懸念をしている。更に、サンプリングに関して貴社が特定する箇所は、充分かつ代表的なものとするべきであり、かつワースト・ケース区域を含むべきである。選定したサンプリング箇所に関しての正当性を、貴社の回答書で与えるべきである。

We are concerned that it could be difficult to detect beta-lactam contamination on porous surface materials such as operator gowns, corrugated cardboard boxes, and other types of materials mentioned in these reports. Furthermore, the sites identified by your firm for sampling should be sufficient, representative, and include worst case areas. Justification for the selected sampling sites should be provided in your response.

- ii. 我々は、空気、製品および表面のサンプルを試験した結果に関して、貴社の回答書で報告された単位に懸念を持っている。たとえば、空気のサンプルは、表面積の単位のXXXXXXが報告されているが（訳注：単位系が誤っているとの意味か？）、採取した空気量が記載されていない（回答書51頁目参照）。製品の試験もまた、表面積の単位のXXXXで報告されているが、採取した重量、容量あるいは投与量がどのタイプなのかの記載がない（回答書50頁目参照）。

We are concerned about the units reported in your response letter for sample test results of air, product and surfaces. For example, the air samples were reported in surface area units XXXXXX and not in the volume of air sampled (see response page 51). Product testing was also reported in surface area units XXXX and not in weight, volume amounts, or dosage type sampled (see response page 50).

表面サンプリングは、XXXX（訳注：単位の表記？）で報告されているが、XXXX（訳注：単位の表記？）でない（回答書52頁目参照）。スワブでのより大きなサンプリング面積は、汚染に対するより信頼性のある検出（訳注：検出結果）を与える。拭取り調査のプログラムの目的は、その環境における低レベルの感作物質を検出することであり、サンプリング面積が小さくなることは、検出の確実性が下がることに注意することが重要である。

The surface sampling was reported in XXXX and not XXXX (see response page 52). The larger swab sampling area provides more reliable detection of contamination. It is important to note that the purpose of the swabbing program is to detect low levels of a sensitizing drug in the environment and sampling smaller areas may not ensure detection.

- iii. β-ラクタム汚染の痕跡量が存在しないことを報告した先の製造所アセスメント（回答書52頁目参照）後の1ヵ月間、その区域を除染したことに関して、貴社のその正当性の説明に対して、我々（FDA）は懸念を持っている。例えばこのアセスメントは、β-ラクタムのバッチ製造記録書を保管した記録保管室（管理区画に存在している）は、2008年の2月に、β-ラクタム汚染の



痕跡量を検出しなかったと報告している[Attachments 16a (iii) から 16a (vi)を参照]。しかしながら、貴社の2008年の3月の報告書は、記録保管室を除染し、 β -ラクタム汚染について再度、アセスメントを行ったことを述べている[Attachments 16a (viii) および (ix)を参照]。

We are concerned with your justification for decontaminating an area a month after the prior site assessment reported no traces of beta-lactam contamination (see response page 52). For example, this assessment reports that the archival room that stored beta-lactam batch production records (located in the Administration block) had no traces of beta-lactam contamination [Attachments 16a (iii) through 16a (vi)] in February 2008. However, your March 2008 reports states that the archival room was decontaminated and re-assessed for beta-lactam contamination [see Attachments 16a (viii) and (ix)].

- iv. 貴社回答書(50頁目)は、非ペニシリン製品のペニシリンあるいはセファロスポリン汚染の痕跡量に対する試験は、検出限度以下の結果(例えばペニシリンについて XXXXXXXXXXXX)であったことを示している。我々は貴社回答書について懸念を持っている。というのは、他の β -ラクタム製品中の β -ラクタムの試験または残存量は、通常は、貴社が現在使用している XXXXXXXXXX法よりもよりもっと最新式の試験方法論を必要とするからである。(貴社が21 CFR 211 .176の、FDAが成文化した方法に類似した方法を使用していることに、我々は注目している。)しかしながら、貴社の環境管理プログラム(Attachment 16d (ii))で報告しているように、この法令に記載された方法は、限られた数の製品中の幾つかのペニシリン類の検出に限定されたものである。それゆえに、それが(訳注:検出能力があるかどうかを)立証できるか否かに関わらず、この方法は適切でない。この警告書に対する貴社回答は、製品(訳注:の中の β -ラクタム類の残存)を試験すること、およびセファロスポリン製品中のペニシリン残存量の痕跡を調べること、またはペネム製品ないし他の医薬品製品中のセファロスポリン残存量の痕跡を調べる試験を含めるかどうかということをも明記すべきである。

Your response (page 50) indicates that testing of non-penicillin products for traces of penicillin or cephalosporin contamination indicated results below the limit of detection (e.g., XXXXXXXXXXXX for penicillin). We are concerned with your response since testing or residues of beta-lactams in other beta-lactams usually requires much more sophisticated test methodology than the XXXXXXXXXX method you are currently employing. (We note that you are using a method similar to FDA's codified method under 21 CFR 211 .176). However, as reported in your Environmental Control Program (Attachment 16d (ii)), the codified method is limited to detection of a few penicillins in a limited number of products. Therefore unless you can demonstrate to the contrary, this method is not appropriate. In your response to this Warning Letter, please indicate which products were tested, and specify whether testing included traces of penicillin residues in cephalosporin products or cephalosporin residues in penem products or any other drug products.

- v. 貴社回答書に添付されているContamination Control and Risk Analysis [Attachment 16d (i)]は、この書簡の上記の項目1で言及している全ての欠陥に含まれている β -ラクタム類製品間の汚染の可能性について取り上げていない。

The Contamination Control and Risk Analysis provided in your response [Attachment 16d (i)] failed to address potential contamination between beta-lactams to include all the deficiencies mentioned above under item 1 of this letter.



製造記録 (Production Records)

2 バッチ製造管理記録書は、製造した各バッチの製造と管理に関して完全な情報[21 CFR 211.188(b)]を包括していない。すなわち：

Batch production and control records do not include complete information relating to the production and control of each batch produced [21 CFR 211.188(b)] in that:

A. 製造記録書は、以下のプラントにおいて製造した非無菌の最終医薬品の製造で小分けし、使用した賦形剤の重量値または計量値の文書化を行っていない。：半合成Penicillin Block(XXXX -Block)、一般ブロック (XXXX Block) およびセファロsporin・ブロック (XXXX-Block)

Production records failed to document weight or measure of excipients dispensed and used in production of non-sterile finished drug products that are manufactured in the following plants: Semi-synthetic Penicillin Block(XXXX -Block), General Block(XXXX Block), and Cephalosporin Block (XXXX-Block).

B. また、製造記録書は、賦形剤の重量値または計量値が正しいことを確実なものとするための、第三者による確認 (second person verification) がされていない。

Production records also lack second person verification to ensure that the weight or measure of excipients was correct.

C. 無菌の最終製品の培地充てんバッチ製造記録書は、完全な情報を欠いている。例えば、製造指図を行った作業員（複数）の名前またはイニシャルが記載されていないし、培地充てんをしたバイアルの目視検査を行った作業員（複数）の名前またはイニシャルも記載されていない。それらの培地充てんバッチは、簡略化新薬申請(ANDA)の裏付資料として提出されている。

Media fill batch production records for sterile finished products lacked complete information . For example, records did not document the name or initials of the individual operators who executed the manufacturing instructions, nor the individuals who performed the visual inspection of the media filled vials. These media fill batches were submitted in support of the ANDA.

D. また、無菌原薬の培地充てん製造記録書は、必要なXXXXの完全性試験を行ったかどうかを文書化をしていない。それらの培地充てんバッチは、簡略化新薬申請(ANDA)の裏付情報として提出されている。

Media fill batch production records for sterile APIs also, were incomplete in that they failed to document whether the required XXXX integrity test was executed. These media fill batches were provided as supportive information to the ANDA.

貴社回答書は、操作上の改善を言及し、かつ幾つかの関連する訓練について議論しているのに過ぎない。米国市場に出荷した全てのバッチの製造記録書についてアセスメントが行われていない。



この製造記録書は、以下のプラントで製造したもので、非無菌の医薬品の製造で秤量した賦形剤の重量値または計量値の文書化を欠いている。：半合成 Penicillin Block (XXXX Block)、一般Block (XXXX Block)、および Cephalosporin Block (XXXX Block)。我々の記録では、Blocks XXXXで製造されたバッチ（複数）は、流通のために米国市場に出荷されている。影響を受ける全てのバッチに関してアセスメントをされたい（訳注：そしてそのアセスメント結果を報告されたい。）

Your response only addresses procedural improvements and discusses some related training. It failed to include an assessment of all batches shipped to the U. S. market with production records that lacked documentation of weight or measure of excipients dispensed in production of non-sterile finished drug products manufactured in the following plants: Semisynthetic Penicillin Block (XXXX Block), General Block (XXXX Block), and Cephalosporin Block (XXXX Block). Our records indicate that batches produced in Blocks XXXX are being shipped to the U.S. market for distribution. Please provide an assessment for all affected US batches.

不合格調査 (Failure Investigations)

3. 貴社の（不合格調査の）手順書は、そのバッチが既に出荷されているかどうかは別として、バッチまたはその成分（コンポーネント）について、説明されていない不一致（unexplained discrepancies）あるいは不合格について十分な照査がされていない。

Your procedures do not provide for a thorough review of unexplained discrepancies or failure of a batch or any of its components to meet its specifications whether or not the batch has been already distributed [21CFR 211 .192].

- A. 4つの無菌原薬バッチの無菌性不適合は、以下の点で不適切な調査である。；

Sterility failures of four sterile API batches were inadequately investigated, as follows :

1. XXXXの水のサンプルで認められた微生物が、汚染の原因であるという根本原因に至った結論を確かめていない。この場合に、その分離菌は当該バッチの無菌性不適合からの分離菌への関連付け（その属または種レベルまでの特徴付）が立証されていない。

The investigation failed to confirm the root cause conclusion that microbes found in XXXX water samples were the cause of the contamination, in that these isolates were not shown (characterized to their genus and species level) to be related to the batch sterility failure isolate XXXXXXXX.

2. 当該調査は、結果を正確に報告していない。2007年9月4日付の調査報告書は、「4バッチの各々からの分離菌は、属および種のレベルまで更に同定した」との不正確な記述をしている。しかしながら、無菌性不適となった原薬バッチ[Batch XXXX]の一つからの汚染菌は、属および種のレベルまでの特徴付をしていないことは間違いない。

The investigation failed to accurately report results. The investigation report dated September 4, 2007 inaccurately states that isolates from each of the 4 batches were further identified to their genus and species level. However the contaminant of one of the API batches that failed sterility [Batch XXXX] was never characterized to genus and species level.



3. 環境および作業者の微生物モニタリングのサンプルについての結果が、無菌試験の不適合調査報告書に取り上げられていない。我々(FDA)は、貴社が無菌原薬製造区域内の作業者、機器および空気から多数のサンプルを採取して測定し、その微生物を同定していることに注目している。しかしながら、それらのデータは評価や報告がされていないし、不適合調査報告書は、この試験を見逃している。

Environmental and personnel monitoring microbial sample results were not addressed by the sterility failure investigation reports. We note that your firm collects numerous samples with results from personnel, equipment, and air, from within the sterile API production area, and identifies these microbes. However, these data were not assessed or reported and the failure investigation reports are missing this testing.

この調査での根本原因の結論に関して、FDA 483の観察事項に対する貴社の回答書は、手順の変更を行うことを約束している。この手順の変更は、将来の無菌試験不適合が起きた場合に、その調査での分離菌の十分な特徴付を確実なものとするためのものである。しかしながら、貴社回答書は、無菌試験が不適となった4つの原薬バッチの不適合調査が、どの様にして完結したのか、不適の根本原因を特定したことを確認したのか、そして適切な是正措置および予防措置が実行されたかについて言及していない。無菌の原薬バッチXXXXXXXXXの記録の不正確に対する貴社回答書は、報告が完全でありかつ正確であることを確かめるために行っている管理について言及していない。同様に、不適合調査報告書で報告されていないデータに対する貴社回答は、米国市場に出荷されたであろう他の医薬品の製造と関係している未報告のデータの存在に関してのFDAの懸念事項に言及していない。貴社回答書にはこの情報を記載されたい。

Your response to the FDA 483 observation concerning the root cause conclusion in the investigation commits to implementing procedural changes that will address future sterility failures to ensure full characterization of investigational isolates. However, your response does not address how you intend to complete the failure investigation for the four API batches that failed sterility testing, to ensure the root cause for the failures is identified and appropriate corrective and preventive measures are implemented. Your response to the inaccuracy of your records for sterile API batch XXXXXXXXX does not address which controls will be implemented to ensure completeness and accuracy in reports. Your response to unreported data in failure investigation reports also does not address FDA's concern on the existence of unreported data associated with the manufacture of other drug products that may be in the U.S. market. Please provide this information in your response.

- B. XXXXXXXXXの出荷規格に不適合となった2つの非無菌最終製品の貴社での廃棄は、次の点で調査が不十分である。

Your rejection of two (2) non-sterile finished product batches for failing to meet release specifications for XXXXXXXXX was inadequately investigated in that:

1. それらしき原因を特定した記録も、是正措置を行ったとの記録も存在していない。例えば、当該調査報告書は、それらしき原因も、その原因を調べるためのフォローアップの方法も特定していない。



There were no records identifying assignable cause, nor implementation of corrective measures. For example, the investigation report did not identify any assignable cause or follow-up measures to determine the cause.

2. その廃棄バッチのバッチ製造記録書の照査では、XXXXXXXXXXの賦形剤の秤量値または計量値が、当該2つの不適バッチのバッチ製造記録書に記載されていないことを見つけた。この情報が、その不適合調査報告書に記載されていない。

Review of the batch production records for the rejected batches found that the actual weights or measures of the XXXXXXXXXX excipient was not documented in the batch production records of the two (2) failed batches. This information was not noted by the failure investigation.

貴社回答書は、XXXXXXXXXXの賦形剤の実際の秤量値または計量値が、バッチ製造記録書に記載されていないこと、および不適合調査報告書にも取り上げていない理由を述べていない。記録書の秤量値あるいは計量値の情報の欠如は、賦形剤の正しい量はその2つの不適合のロットに小分けされたことの確認を妨げている。更に、貴社の2008年4月3日付回答書は、品質保証部門 (Quality Assurance Unit) が、根本原因と対応措置を欠く他の調査報告書のレビュー (訳注: 他のもので同じことがあるかの照査) を完了させ、必要な場合には、2008年4月30日までにその報告書を補遺することと記載している。この書簡に対する貴社の回答書には、この情報を記載されたい。

Your response failed to address the reason the actual weight or measure of the XXXXXXXXXX excipient was not documented in batch production records and was not addressed by the failure investigation reports. The lack of weight or measurement information in records prevents verification that the correct amounts of excipients were dispensed for the two failed lots. Additionally, your April 3, 2008, response indicates that the Quality Assurance Unit will complete a review of other investigation reports lacking root cause and response action, and supplement these reports if necessary by April 30, 2008. Please provide this information in your response to this letter.

品質管理部門 (Quality Control Unit)

4. 品質管理部門 (Quality Control Unit; QCU) は、その組織、方法、プロセス、資源および活動が、無菌および非無菌の原薬 (APIs) と医薬品が、品質および純度が目的とする規格に合致していることを確実にするのに不十分である[21 CFR 211 .22]。これと同じ問題がこの製造所で製造された原薬にもあてはまる。

The Quality Control Unit (QCU) failed to ensure that its organizational structure, procedures, processes, resources, and activities are adequate to ensure that APIs and drug products, sterile and non-sterile, meet their intended specifications for quality and purity [21 CFR 211 .22]. This same issue also applies to APIs produced at this site.

- A. この書簡の項目2.A.で述べたように、非無菌の最終製品に使用した賦形剤の秤量値あるいは計量値に関して記録が不完全であるにも関わらず、品質管理部門 (QCU) は、型通りに、製造記録書に署名を行い、承認をしている。

The QCU regularly signs off and approves production records although the records are incomplete for weight or measure of excipients used in non-sterile finished drug products as reported under item 2.A. of this letter.



- B. QCUは、XXXXXXXXの清浄化およびサニタイジング（訳注：消毒とほぼ同じ意味）を評価していない。更に、QCUは、XXXXXXXXから無菌充填区域への微生物および微粒子の侵入を評価していない。この無菌充填区域は、この書簡の5.D.2.項に報告しているように最終無菌製品を製造する場所である。

The QCU failed to evaluate cleaning and sanitizing of the XXXXXXXX. Additionally, the QCU did not evaluate microbial and non-viable particle ingress from the XXXXXXXX into the aseptic filling areas where finished sterile drugs are processed as reported under item 5.D.2. of this letter.

- C. QCUは、この書簡の3.A. および 3.B.項に報告したように、無菌原薬の無菌性不適合、および非無菌製品に関する不十分な不適合調査報告書を、型通りに署名し、承認している。

The QCU regularly signs off and approves inadequate failure investigation reports related to sterility failures of sterile APIs and rejections of non-sterile drug products as reported under items 3.A. and 3.B. of this letter.

更に、最新のFDA-483に引用した不適切な記録管理と不適合調査に関する逸脱は、2006年3月2日での貴製造所に対して発行した以前のFDA-483での逸脱に類似するものであることに、我々（FDA）は懸念している。例えば、2006年2月27日～3月2日に行った前の査察は、6項目のFDA-483を生じている。これには、不適切な不適合調査と、分析試験記録書とバッチ製造記録書の管理の欠如が含まれる。これは、貴社がこの製造所での文書化と調査のやり方が是正されていないとの証拠である。

Furthermore, we are concerned that deviations regarding inadequate recordkeeping and failure investigations cited on the current FDA-483 are similar to the deviations from the previous FDA-483 issued to your site on March 2, 2006. For example, the previous inspection conducted 2/27 - 3/2/06 resulted in the issuance of a 6-item FDA-483, which included inadequate failure investigations and lack of controls for analytical test records and batch production records. It is evident that your firm has not corrected the documentation and investigative practices at this site.

FDA-483の観察事項と貴社の以前の回答書は、品質管理部門（Quality Control Unit; QCU）が、独立した組織として存在しておらず、かつその品質保証と品質管理の責任を果たしていないことを示している。我々（FDA）は、貴社の回答書における品質組織を改善することについて、貴社経営陣の責任があることを認識している。しかしながら、貴社回答書は、再発を防ぐためにグローバルな是正を言及していない。

The FDA-483 observations and your previous responses indicate that the Quality Control Unit (QCU) was not independent and did not properly discharge its quality assurance and quality control responsibilities. We recognize the commitments to improve the quality organization in your response. However, your response failed to address global corrections to prevent reoccurrence.

無菌操作法による作業 (Aseptic Operations)

5. 無菌であることを目的としている医薬品および原薬の微生物汚染を防ぐための方法が、適切に



文書化されておらず、かつ、無菌操作法の適切なバリデーションが行われていない。[21 CFR 211 .113(b)]

Procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products and APIs purported to be sterile are not adequately written and followed to include adequate validation of the aseptic process. [21 CFR 211 .113(b)]

- A. 無菌原薬プロセスのプロセスシミュレーション（培地充填試験）は、実際の市販される製造方法をシミュレートしていない。というのは、2005年、2006年および2007年の培地充填試験は、原薬の無菌のXXXXXXXXXの一連の処理からXXXXXXXXXまでの間のXXXXXXXXX製品のローディング・ラインに作業者が関わっている部分を培地充填試験に含めていない。

Process simulations (media fills) for sterile API processes do not simulate actual commercial production procedures in that the 2005, 2006, and 2007 media fills failed to include a media fill with the operator held XXXXXXXXX product loading lines from the API sterile XXXXXXXXX train to the XXXXXXXXX.

貴社の回答書は、改訂した培地充填試験プロトコルが、現在はそのローディング・ラインを含んでいると記載している。貴社回答書は、その新しい培地充填試験が、原薬設備で2008年5月15日までに完了すると述べている。それにも関わらず、我々(FDA)は、それらの培地充填試験の実施と結果について、その後の更新情報を受け取っていない。

Your response indicates that the revised media fill protocols now include the loading lines. Your response indicates that the new media fills would be completed by May 15, 2008 in the API facility, although we have not received further updates on the conduct and findings of these media fills.

- B. 注射剤（無菌医薬品）の充填作業の培地充填試験は、無菌操作法の適格性を評価が不適切であった。つまり、充てんバイアル(複数形)が排除されて、その培地充填作業中にXXXXXXXXXされていないが、その明確な理由（突き止めることが可能な原因）が文書にされていない。充填されたバイアル（完全な単位容器の形になったもの）の排除と廃棄は、最終的な培地充填結果に対する偏りを与えるものとなる。

Media fills for parenteral (sterile drug products) filling operations were inadequately performed to qualify aseptic processes in that documentation failed to include the specific reasons (assignable cause) filled vials were removed and not XXXXXXXXX during the media fill operation. The removal and destruction of filled vials [integral units] can present a bias to the final media fill results.

貴社の回答書は、修正された培地充填試験プロトコルと方法が、培地充填試験実施中に全ての充填した単位容器について、（問題事項を）説明をすると記載している。貴社回答書は、最終剤型施設において、2008年4月30日までに、新たな培地充填を完了させると述べている。しかしながら、最新の培地充填試験について、最新情報を提供していない。

Your response indicates that the corrected media fill protocols and procedures will account (reconciliation) for all filled units during media fill runs. Your response indicates that the new media fills would be completed by April 30, 2008 in the finished dosage facility. However, you have not provided updates on the latest media fills.



- C. 無菌操作法による製造中のXXXXXXXXの無菌原薬の人の手 (マニュアル) による取り出しや搬送の手順で、貧弱な無菌操作法での作業や管理が観察された。これらには、以下の事項が含まれる。 :

Various instances of poor aseptic practices were observed throughout the manual unloading and transferring processes of the XXXXXXXX sterile API during aseptic processing. These include:

1. 製造をしている作業者がその外側の表面をサニタイズすることなくXXXXXXXXホースを取り扱うことを観察した。このXXXXXXXXホースの外側表面は、XXXXXXXXの無菌原薬と直接に接するものである。

Production personnel were observed handling a XXXXXXXX hose without sanitizing its outer surfaces . The exterior surface of this XXXXXXXX hose comes in direct contact with the XXXXXXXX sterile API.

2. 作業者が各種の作業面、機器、小型の踏み台、およびテーブルを取り扱ったり、接触したりするのを観察した。これらは、サニタizing剤であるXXXXXXXXで清拭はされていなかった。

Operators were observed handling or touching various work surfaces, equipment, small stools, and tables, which were not wiped with sanitizing XXXXXXXX.

3. XXXXXXXXのドア又はXXXXXXXXの外表面が、手順書で要求されるようにしてサニタイズしたことの文書化した記録が存在していない。

There were no records to document that the XXXXXXXX door or external surfaces of the XXXXXXXX are sanitized as require by procedures.

- D. XXXXXXXXの輸送チューブの人の手 (マニュアル) による組み立て中や、最終投与剤型の無菌操作法による充てんラインへ無菌原薬の無菌操作法による移送の一部としてのXXXXXXXXを送液する器具の人の手 (マニュアル) による組み立て中にも、無菌操作法による注射剤の充てん中の貧弱な無菌操作法による作業あるいは方法の各種の事例を観察した。それらには以下の様な事項が含まれる。 :

Various instances of poor aseptic practices during aseptic parenteral filling were also observed during the manual installation of the XXXXXXXX transfer tubes, and the XXXXXXXX flowing device as part of the aseptic transfer of the sterile API (in the XXXXXXXX) to the finished dosage aseptic filling line . These include:

1. XXXXXXXXと電気接続部の無菌操作法による接続中に、作業者は、XXXXXXXXのサニタイズしていないXXXXXXXX表面と直接に接触するのを観察した。

During the aseptic connection of the XXXXXXXX and electrical connection, an operator was observed coming in direct contact with the unsanitized XXXXXXXX surfaces of the XXXXXXXX.

2. 無菌操作法用の機器と無菌操作法による接続を行う区域は、XXXXXXXXの下側で、かつそのXYXYXYに非常に接近して位置していた。このXYXYXYは、清浄化もサイ



ニタイズも出来ないものであり、この区域で暴露することは、汚染を引き起こす可能性がある。

The aseptic equipment and areas where aseptic connections were performed were positioned below the XXXXXXXX and within close proximity of its XYXYXY, which were not cleaned and sanitized, exposing this area to possible contamination.

3. また、サニタイズしていない機器により、無菌操作法による充填作業中の汚染リスクが存在する。(例えば、アクセス・パネルおよびXXXXXXXXからの菌の侵入による汚染の可能性)

There is also a contamination risk during aseptic filling due to the unsanitized equipment (e .g., possible contamination due to ingress from access panel and XXXXXXXX).

上述の5.D.2項に対する貴社回答は、XXXXXXXXの清浄化およびサニティゼーションの適正な是正措置を与えているように思われる。しかしながら、上述のXXXの持ち上げ、および充填ラインのあまりにも近接していることは、認めがたい。この様なやり方は、微生物や粒子の汚染の侵入を助長するものである。貴社の回答は、無菌製剤の人の手(マニュアル)による無菌操作法による接続作業、移送および充填中の、一方向気流とISO Xの状態の維持について、XXXXXXXXの位置の影響を取り上げていない。

Your response to 5.D.2 above appears to provide adequate corrective actions for the cleaning and sanitization of the XXXXXXXX. However, the lifting of the XXX above, and in close proximity to the filling line, is unacceptable. This practice promotes ingress of microbial and non-viable contamination. Your response does not address the effect of the XXXXXXXX position on the unidirectional airflow and maintenance of ISO X conditions during aseptic manual connections, transfer and filling of sterile product.

- E. XXXXXXXXの移送とXXXXXXXX中の無菌原薬に直接接触する用具類および機器類は、不

適当であり、それら原薬を無菌でかつピロジェン・フリーの状態を、確実に維持できない。

例えば：

Utensils and equipment that directly contact sterile API during transfer and XXXXXXXX of the XXXXXXXX are inadequate to ensure that these APIs are maintained sterile and pyrogen-free . For example:

1. 大形のXXXXXXXXの端の溶接部分に、幾つかの窪みや孔があることが観察された。更に、大形のXXXXXXXXのハンドルと端の間にクラックがあった。これらの穴やクラックは、このXXXXXXの滅菌中に問題を起こさせるものである。

Several pits/holes were observed in the weld at the end of the large XXXXXXXX. Additionally, there was a crack observed between the handle and the end of the large XXXXXXXX. These holes and crack create a challenge for sterilization of this XXXXXX.

2. 小形のXXXXXXXX (別称「Product Uniformity Tool (製品混合具) 」) について記載するSOP(手順書)と記録書が存在してない。このProduct Uniformity Toolは、XXXXXXXX



の工程において無菌原薬と接触するものであり、使用前に脱ピロジェン処理をするものである。

There were no written standard operating procedures or records documenting that the small XXXXXXXX (a.k.a., "Product Uniformity Tool"), that contacts sterile API during the XXXXXXXX process, was depyrogenated prior to use.

貴社の回答書には、「Product Uniformity Tool (製品混合具)」について、実際に脱ピロジェン処理の適格性確認を行った内容が入っていない。全ての用具類および機器類について、無菌製品への使用に不適切な形状の影響の可能性があるかのアセスメントと、是正措置計画（不適切なものに対する、補修あるいは適切な形状と機能を持つものへの交換）を提出されたい。

Your response failed to include the actual depyrogenation qualification of the Product Uniformity Tool. Provide an assessment for all utensils and equipment to determine possible effects of inadequate design for use with sterile products and a corrective action plan to ensure repair or replacement with proper design and function.

6. 規定された（重要操作区域および直接支援の）区域における汚染あるいは異種混合を防ぐための管理が、医薬品の無菌操作法による製造に関連する操作としては欠陥がある。[21 CFR 211.42(c)(10)]

The controls to prevent contamination or mix-ups in defined (critical and supporting clean) areas are deficient regarding operations related to aseptic processing of drug products [21 CFR 211.42(c)(10)].

A. 注射剤の作業に関して、スモーク・パターンの調査が行われていない。つまり、バイアル充てん設備の等級づけされている区域における種々の作業中の動的条件下において、製品周辺での一方向気流とそれによる掃きだしの作用が証明されていない。例えば：

For parenteral operations, smoke studies were not conducted to demonstrate unidirectional airflow and sweeping action over and away from the product under dynamic conditions during numerous aseptic operations in classified areas of the vial filling facility. For example:

1. 無菌原薬の小分けや、このXXXへの機器の接続の様な、XXXXXXXXで行われている種々の人の手（マニュアル）による作業は、スモーク・パターン調査が行われていない。

Various manual operations performed with the XXXXXXXX such as dispensing sterile API and connecting equipment to this XXX were not included in smoke studies .

2. 気流に影響を与えるような他の重要なヒトの手（マニュアル）による無菌操作法による作業（これには、日常的な無菌操作法による充てん作業中の充てん機器のアクセス・パネルの開閉も含む）は、スモーク・パターン調査が行われていない。

Other significant manual aseptic activities that can affect airflow, including opening and closing the fill equipment access panels during routine aseptic filling operations, were not evaluated in smoke studies.



3. 作業者の行動 (例えば、ISO X および ISO X 区域への物品の人の手による移送) が、一方向気流のパターンを損なわないことを証明するための評価を行っていない。

There was no evaluation performed to demonstrate that personnel activities (e .g., manual transfer of material into or out of the ISO X and ISO X areas) do not compromise the unidirectional airflow pattern .

4. XXXXXXXXXXXXからの水平気流が、無菌操作法区域内の垂直気流に悪影響を及ぼしてないことを証明するための評価を行っていない。

There was no evaluation performed to demonstrate that the horizontal airflow from the XXXXXXXXXXXX does not negatively impact upon the vertical airflow within the aseptic filling areas.

貴社回答書は、小分けおよび充てん区域の両方の全ての無菌操作法による作業を含めるための気流パターン試験を行うための包括的なプロトコールを作成していること、およびその試験をビデオで記録することが望ましいと記載している。回答書はまた、それらのスモーク・パターン調査の品質部門による照査 (Quality Review) を培地充てん調査の前に完了させ、かつ承認すると記載している。この培地充填試験の期限は、2008年4月30日までに完了することが目標であった。しかしながら、貴社は全ての気流パターンの結果およびそれらの結果の評価について最新情報を提供していない。

Your response indicates that you have prepared a comprehensive protocol for performing airflow pattern testing to include all aseptic operations in both the dispensing and filling areas and hope to video record these tests. Your response also indicates that the Quality Review of these smoke studies will be completed and approved prior to initiation of media fill studies, which were targeted to be completed by April 30, 2008. However, your firm has not provided an update on all airflow pattern findings and your evaluation of these study results.

- B. 無菌原薬の作業に関して、スモーク・パターン調査は、実際の作業を代表していない。つまり、無菌の原薬を製造するクラス等級付けした区域での、種々の無菌操作法による作業中の動的条件下における製品周辺での一方向気流と、それによる掃きだし作用を証明していない。例えば、：

For sterile API operations, smoke studies were not representative of actual operations to demonstrate unidirectional airflow and sweeping action over and away from the product under dynamic conditions during numerous aseptic operations in classified areas processing sterile APIs . For example:

1. XXXXXXXXXrからの無菌原薬のXXXXXXXXX中の作業者の行動が、無菌原薬を危うくすることを防ぐために、XXXXXXXXX の前面で、一方向気流を乱さないことを証明するスモーク・パターン評価が存在していない。

There are no smoke study evaluations to demonstrate that the personnel activities during the XXXXXXXXX of sterile API from the XXXXXXXXXr do not disturb the unidirectional airflow in front of the XXXXXXXXX to prevent compromising the sterile API.

2. XXXXXXXXXの機器のセットアップについて行ったスモーク・パターン調査は、機器お



よび人の手による無菌操作法による接続をする方法を、実際に反映するものではない。

The smoke study performed for the set up of the XXXXXXXX equipment did not actually reflect the manner with which the equipment and manual aseptic connections are made.

3. XXXXXXXX室のISO Xの一方向気流の条件が、ISO X 区域内で行っている日常作業を危うくするものではないことを確実にするための適切な制御（例えば、物理的バリアー、カーテン）がされていない。

There are no controls (e.g. physical barrier, curtains) in place to ensure that the XXXXXXXX room's ISO X unidirectional airflow conditions were not compromise during routine operations performed within the ISO X area.

4. XXXXXXXXの段階で行われたスモーク・パターン調査は、日常的な無菌操作法による接続を行っている方法を、正確に反映するものではない。

The smoke study performed for the XXXXXXXX steps did not accurately reflect the manner in which routine aseptic connections are made.

貴社回答書は、無菌原薬の製造ラインにおける全ての無菌操作法による作業を含めるための、気流パターン試験実施の包括的なプロトコールを作成していること、およびその試験をビデオで記録することが望ましいと記載している。そのプロトコールに従って、2008年5月15日を目標とした次の培地充填試験前までにスモーク・パターン調査を完了させるとのことであった。しかしながら、貴社は全ての気流パターンの結果およびそれらの結果の評価について最新情報を提供していない。

Your response indicates that you have prepared comprehensive protocols for performing airflow pattern testing to include all aseptic operations in line with sterile API production and hope to video record these tests. According to your protocol, smoke studies were to be completed prior to the next media fills which were targeted to be completed by May 15, 2008. However, your firm has not provided an update on all airflow pattern findings and your evaluation of these study results.

- C. 重要操作区域 (ISO X) での無菌原薬器材の無菌操作法による接続の欠陥と、その接続を覆う形で一方向気流をXXXXXに与えていることの証明の不足。例えば、XXXXX 前に行う無菌原薬の人の手 (マニュアル) による無菌操作法での接続は、ISO X (支援を行うレベルの清浄度の) 区域で行われていた。 .

Failure to conduct aseptic connections of sterile API materials in critical areas (ISO X) and demonstrate providing XXXXX unidirectional air flow over the connections. For example, the manual aseptic connections for sterile APIs performed prior to XXXXX were done in an ISO X (supporting clean) area.

貴社の回答書は、新たなXXXXXXXXの一方向気流 (unidirectional air flow ; UAF) 装置は、2008年4月7日までに適格性を評価すること、スモーク・パターン調査は、培地充てん試験前までに完了させること、この培地充てん試験は、2008年5月15日迄に完了することを目標にしていることを記載している。しかしながら、貴社はまだ、XXXXX のUAF装置の気流パターン結果と、その調



査の評価に関して、最新情報を提供していない。

Your response indicates that your new XXXXXXXX unidirectional air flow (UAF) unit would be qualified by April 7, 2008 and the smoke study would be completed prior to media fills that were targeted to be completed by May 15, 2008. However, your firm has not provided an update on the airflow pattern findings for the XXXXXX UAF unit and your evaluation of these studies.

- D. 観察場所 (viewing locations) は、ISO Xの無菌の原薬と医薬品の作業室での製造作業を評価 (アセス) するためには不適切である。その無菌操作法による製造施設は、無菌操作法による作業を適切に観察する設備を欠いている。このため、無菌操作法による製造中の汚染あるいは異種混合を防ぐのに必要な制御システムをアセスすることが出来ない。例えば、日常的な作業を観察するために使用するドアの覗き窓とその位置は、工程管理品質保証部門 (In-Process Quality Assurance ; IPQA) の人や経営陣がXXXXXXXXの無菌操作法による原薬の工程あるいは無菌操作法による最終医薬品の工程の全ての段階を観察することを妨げている。

Viewing locations are inadequate to assess processing operations in ISO X sterile API and drug product operations. The aseptic processing facility lacks appropriate viewing facilities for aseptic operations in order to assess the control systems necessary to prevent contamination or mix-ups during the course of aseptic processing. For example, the door windows and their locations, used to observe routine operations, precludes the In-Process Quality Assurance (IPQA) and Management from observing all phases of either the XXXXXXXX aseptic API processes or the aseptic finished drug product processes .

貴社回答書は、照査すべき作業、全ての重要な作業の特定、および各作業を観察する (ビュー・パネルか、重要区域の内側かは関係なく) 場所に関する新たな手順書を作成することを記載している。しかしながら、貴社回答書は、無菌の原薬および最終投与形態の両方に関して、重要操作区域での無菌の製造作業の適切な観察を与えることについて、当該施設が適切であることを示していない。重要操作区域にIPQA職員の様な追加の人員を配置することは、汚染リスクを増大させるものであり、稼働性能の適格性評価を追加して行うことが必要である。貴社が、観察用の設備を改善する考えがあるかを示されたい。

Your response indicates that new procedures are being prepared with respect to activities to be reviewed, identification of all critical operations, and locations from where each operation has to be viewed (whether from view panel or inside critical areas). However, your response fails to indicate the adequacy of the facility to provide appropriate viewing of sterile processing operations in critical areas for both sterile APIs and finished dosage forms. Placing additional personnel such as IPQA personnel in critical areas can increase the risk of contamination and require additional operational qualifications. Please indicate if you intend to improve your viewing facilities.

要約すれば、我々 (FDA) は、貴社の無菌操作法による作業が、上記の5.のC、D、およびE、そして6C.の項で報告した様な広い段階で、人の手 (マニュアル) による取扱で、そして不適切な機器の使用で行っていることを懸念している。例えば、無菌操作法条件下での人の手 (マニュアル) による作業は、作業者の介入を最小限として、かつ、重要表面や製品を暴露が無いように



すべきである。

In summary, we are concerned that your aseptic operations are conducted under extensive steps, manual handling, and inadequate equipment usage as reported above under 5.C., D. and E., and 6.C. For example, manual operations under aseptic conditions should be conducted with minimum operator intervention and no exposed critical surfaces and product.

それ故に、(訳注：貴社は、)クリーンルームの設計および機器の主要な欠陥を克服しようとする努力が適切ではない。つまり、人の手(マニュアル)による操作は、行うことが難しくてもバリデーションを試みて、改善を図るべきである(訳注：原文が難解であり、この2行は意訳である)。それらの人の手(マニュアル)による作業や方法は、重要表面の汚染リスクを増大させる可能性があり、バリデーションをすることが出来ない、あるいは正当化できない不適切な製造方法と考えられる。更に、現代的な機器あるいは自動化技術の設計概念を、その適切性について詳しく調査し、評価して、無菌操作法の環境に汚染を持ち込む可能性を増大させる無益な行動を防ぐべきである。

Therefore, it is not appropriate to try to overcome major flaws in clean room design and equipment by attempting to validate difficult to perform, intensive manual procedures. These manual practices have the potential to increase the risk of contamination on critical surfaces and are considered inadequate manufacturing practices which can not be justified nor validated. Furthermore, design concepts and use of contemporary equipment and automation technologies should be explored and assessed for suitability to prevent unnecessary activities that could increase the potential for introducing contaminants into the aseptic environment.

我々(FDA)は、(訳注：これらのことを)工程段階と人の手による取扱いを最小とする好機として捉え、貴社が施設の広範な評価を行うことを推奨する。これに加えて、原薬および最終投与剤型に関する全ての無菌操作法による操作について、適切な機器と使用法がされているかを、評価すべきである。この評価を、現在の操作の改善を示すような貴社回答書として提出されたい。We recommend that you conduct an extensive evaluation of your facilities for opportunities to minimize steps and manual handling. Additionally, appropriate equipment and usage in all related aseptic operations for APIs and finished dosage forms should be evaluated. Please provide this evaluation in your response showing improvements to current operations.

上記で特定した、あるいは貴社に対して提出したFDA-483で特定したCGMPからの逸脱は、貴社の工場での欠陥の包括的リストと見做せるものである。FDAの査察は、監査であるに過ぎず、貴社に存在している全てのCGMPからの逸脱を調べることを目的としたものではない。もし、貴社が米国に製品を輸出し続けたいと望むのであれば、貴社は、CGMPについての米国の基準の全てへの順守を確実なものとする責任がある。

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 at your facility. FDA inspections are audits, which are not intended to determine all deviations from CGMP that exist at a firm. If you wish to continue to ship your products to the United States, it is your firm's responsibility to ensure compliance with all U.S. standards for current good manufacturing practice.

全ての是正措置が完了し、かつFDAが貴社のCGMP順守を確認出来るまで、当フォフィス(訳注 CEDER)は、最終投与剤型および原薬の製造場所としての貴社がリストとして掲げた新規申請



や追補に不同意を推奨することになるだろう。更に、貴社工場で製造した物品の出荷は、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) のSection 801(a)(3)に従った承認の拒否 (訳注: 承認取り消し) を受ける[21 U.S .C 381(a)(3)]。それは、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) のSection 501(a)(2)(B)の意味する範囲内において、CGMPに従っていることが明らかでないという理由からである[21 U.S .C 351(a)(2)(B)]。

Until all corrections have been completed and FDA can confirm your firm's compliance with CGMPs, this office will recommend disapproval of any new applications or supplements listing your firm as a manufacturing location of finished dosage forms and active pharmaceutical ingredients . In addition, shipments of articles manufactured by your firm are subject to refusal of admission pursuant to Section 801(a)(3) of the FD&C 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 practice within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act [21 U.S .C 351(a)(2)(B)].

Dewas の工場で製造した物品の全ての出荷は、承認の取り消しを受けると同時に、この状況の下では、FDAは通常では、Ganciclovir API (抗ウイルス性を持つ原薬) の出荷の承認も取り消しを行うものである。貴社がGanciclovir APIの唯一の供給メーカーであるために、FDAはこの医薬品の十分な供給を維持することの方が重要であると考えた。Ganciclovir APIの輸入を (訳注: 米国が) 続けることに関して、貴社に関する処置を議論するため、直ちに International Compliance Team (国際法規制順守チーム) にコンタクトをされたい。ここでの議論は、第三者監視 (third-party supervision) と出荷前に各バッチの確認を含むものとなるだろう。

While all shipments of articles manufactured at the Dewas site are subject to refusal of admission, under the circumstances FDA generally would not refuse shipments of Ganciclovir API. Because you are the sole source supplier of Ganciclovir API, FDA considers it important to maintain a sufficient supply of this drug product. Please contact the International Compliance Team immediately to discuss arrangements for your firm to continue importing Ganciclovir API, which would likely include third-party supervision and verification of each batch prior to release.

この書簡を受け取ってから30日以内に、回答をお願いしたい。貴社の回答は、FEI #3002807977で識別する。この書簡に関しての質問、更なる情報、あるいは申し出があれば、下記に示した住所および電話番号で、Compliance OfficerのEdwin Melendezに連絡をとられたい。

Please respond to this letter within 30 days of receipt. Identify your response with FEI #3002807977. Please contact Edwin Melendez, Compliance Officer, at the address and telephone numbers shown below if you have any questions, further information, or further proposals regarding this letter.

U.S. Food & Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Division of Manufacturing and Product Quality
International Compliance Team
White Oak Building 51, Room 4224
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, Maryland 20993



Tel: (301) 796-3201

FAX: (301) 301-847-874 2

是正が完了し、貴社のCGMP規定が法順守をした後に、貴社施設の再査察のスケジュールを決めるため、貴社の要望を以下に送付されたい。: Director, Division of Field Investigations, HFC 130 Room 13-74, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857

また、電話(301) 827-5655、あるいはfax (301) 443-6919で、当該オフィスに連絡をされたい。

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 Room 13-74, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857. You may also contact that office by telephone at (301) 827-5655 or by fax at (301) 443-6919.

Sincerely,



Richard L. Friedman

Director

Division of Manufacturing and Product Quality

Office of Compliance

Center for Drug Evaluation and Research