

Warning Letter
XXXXXXXXXX LLC

MARCS-CMS 607182 — JUNE 04, 2020

Delivery Method: VIA UNITED PARCEL SERVICE

Product: Biologics 生物学的製剤

Recipient:

(記載略)

Las Vegas, NV XXXX United States

Issuing Office:

Office of Biological Products Operations - Division II United States

訳者注：

この警告状の概要は、[ECA の GMP News “FDA Warning Letter due to Lack of Validation of the Aseptic Manufacturing Process”](#) (2020年7月15日付) に掲載されている。この警告状の内容は、米国の細胞治療製品の査察での法令の根拠を理解する上で貴重なものであるため、対訳版の作成を試みた。この訳文での企業名や製品名を明確にすることは意図していないため、必要な場合は、原資料を参照されたい (“Warning Letter #OBPO 20-603498” で、ネットでの検索)。

WARNING LETTER 警告状

Warning Letter #OBPO 20-603498

June 04, 2020 2020年6月4日

Dear Mr. XXX:

During an inspection of your firm, XXXX Laboratories, LLC (XXXX), located at XXXX, Las Vegas, NV XXXX, conducted between November 12, 2019, and November 21, 2019, the United States Food and Drug Administration (FDA) documented XXXX’s manufacture of



products derived from human umbilical cord blood and umbilical cord, XXX™, XXXX™ and XXXX™; an exosome product, XXXX™; and an amniotic fluid derived product, XXXX™, all for allogeneic use. You distribute your products to multiple health care providers and facilities throughout the United States.

貴社（XXXX Laboratories, LLC (XXXX) 所在地 米国ラスベガス）の査察を、2019年11月12日および2019年11月21日に実施し、US-FDA（United States Food and Drug Administration）は、貴社がヒト臍帯血および臍帯由来製品である XXX™、XXXX™、および XXXX™、そしてエクソソーム製品（[訳注参照](#)）である XXXX™、羊水由来製品である XXXX™を製造していることを記録した。貴社の製品は、米国内の複数の医療機関や施設へ販売されている。

訳注：エクソソーム（exosome）は細胞から分泌された脂質二重膜で形成される直径50nm～150nm程度の小胞です。生体では唾液、血液、尿、羊水、悪性腹水等の体液中で観察され、培養細胞からも分泌されます。近年、エクソソームには様々なタンパク質やRNAが含まれている事が報告され、細胞間の情報を伝達する役割を担っている可能性が指摘されています。（[出典：コスモバイオ㈱のHPより、リンク埋め込み：07/17 2020](#)）

Information and records gathered prior to, at the time of, and following the inspection, including product labeling and information on the XXXX website, <https://eucyt.com>, reflect that the above-referenced products are intended for clinical use in humans to treat a variety of diseases or conditions. Therefore, these products are drugs as defined in section 201(g) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [21 U.S.C.321(g)] and biological products as defined in section 351(i) of the Public Health Service Act (PHS Act) [42 U.S.C. 262(i)].

査察の前、査察時点、そして査察後に収集した情報と記録（これには、製品の表示ラベルおよび XXXX website, <https://eucyt.com>での情報を含む）は、上記の製品が様々な疾患や健康状態の治療のために、ヒトでの臨床使用を目的としていることが示されている。それ故、それらの製品は、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [21 U.S.C.321(g)]のsection 201(g)に示されている医薬品に、かつPublic Health Service Act (PHS Act) [42 U.S.C. 262(i)]のsection 351(i)に規定されている生物学製剤（biological products）に該当する。

Some of the products are also human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) as defined in 21 CFR 1271.3(d) and are subject to regulation under 21 CFR Part 1271, issued under the authority of section 361 of the PHS Act [42 U.S.C. 264]. HCT/Ps that do not meet all the criteria in 21 CFR 1271.10(a), and when no exception in 21 CFR 1271.15 applies, are not regulated solely under section 361 of the PHS Act [42 U.S.C. 264] and the regulations in 21



CFR Part 1271. Such products are regulated as drugs, devices, and/or biological products under the FD&C Act and/or the PHS Act, and are subject to additional regulation, including appropriate premarket review.

製品のうちの幾つかはまた、21 CFR 1271.3(d)で規定されているような「ヒト細胞、組織、または細胞もしくは組織ベースの製品」（human cells, tissues, or cellular or tissue-based products ; **HCT/Ps**）であり、PHS Act [42 U.S.C. 264] の section 361の権限の下に発行された21 CFR Part 1271の規則を適用される。21 CFR 1271.10(a)の全ての判断基準に適合せず、そして21 CFR 1271.15の適用除外を受けないHCT/Psは、PHS Act [42 U.S.C. 264]および 21 CFR Part 1271の規制だけに基づいての規制を受けない。そのような製品はFD&C Act および/または PHS Actの下での医薬品、医療機器、および/または生物学的製品として規制が行われ、適切な市販前承認（premarket review）を含め、付加的な規則の適用を受ける。

XXXX does not qualify for any exception in 21 CFR 1271.15, and your HCT/Ps derived from umbilical cord blood or umbilical cord fail to meet all the criteria in 21 CFR 1271.10(a).

Therefore, these HCT/Ps are not regulated solely under section 361 of the PHS Act [42 U.S.C. 264] and the regulations in 21 CFR Part 1271.

XXXXは、21 CFR 1271.15の何れの適用除外規定にも該当しない。そして臍帯血または臍帯に由来するHCT/Psは21 CFR 1271.10(a)の全ての判断基準を満たしていない。従ってこれらのHCT/Psは、PHS Act [42 U.S.C. 264]のsection 361、および21 CFR Part 1271の規則だけで、規制されるものではない。

Specifically, your HCT/Ps derived from umbilical cord blood or umbilical cord fail to meet the criterion in 21 CFR 1271.10(a)(2) that the HCT/Ps be “intended for homologous use only, as reflected by the labeling, advertising, or other indications of the manufacturer’s objective intent.”² Because these products are not intended to perform the same basic function or functions of umbilical cord blood or umbilical cord in the recipient as in the donor, such as forming and replenishing the lymphohematopoietic system (for cord blood) and serving as a conduit (for umbilical cord), using the products to treat arthritis or for cushioning joints, for example, is not homologous use as defined in 21 CFR 1271.3(c).

特に、貴社の臍帯血（umbilical cord blood）あるいは臍帯（umbilical cord）由来のHCT/Psは、21 CFR 1271.10(a)(2)の条項の判断基準に適合していない。この条項は、「HCT/Psは「表示（labeling）、広告

(advertising) 又は製造者の客観的な意図 (manufacturer's objective intent) を示すその他の表示に反映された同種使用のみを目的とする」としている²。これらの製品は、リンパ造血系の形成及び補充（臍帯血の場合）、導管としての役割（臍帯血の場合）など、受容者における臍帯血又は臍帯の基本的な機能をドナーと同じように果たすことを意図していないため、例えば関節炎の治療又は関節の緩衝材として製品を使用することは、21 CFR 1271.3(c)に定義されている同種使用ではない。（下線部はAI翻訳（DeepL）の訳文に拠った。）

In addition, your HCT/Ps derived from umbilical cord blood or umbilical cord fail to meet other criteria set forth in 21 CFR 1271.10(a). For example, your umbilical cord blood product, XXXX, fails to meet 21 CFR 1271.10(a)(4). This product, manufactured from donated umbilical cord blood, is dependent on the metabolic activity of living cells for its primary function and is not for autologous use, allogeneic use in a first-degree or second-degree blood relative, or reproductive use. Additionally, the umbilical cord derived products, XXXX and XXXX fail to meet the minimal manipulation criterion set forth in 21 CFR 1271.10(a)(1) and defined for structural tissue in 21 CFR 1271.3(f)(1). These products do not meet this criterion because your processing alters the original relevant characteristics of the umbilical cord related to its utility for reconstruction, repair, or replacement.

更に、貴社の臍帯血（umbilical cord blood）あるいは臍帯（umbilical cord）由来のHCT/Psは、21 CFR 1271.10(a)に示されている他の判断基準にも適合していない。例えば貴社の臍帯血製品のXXXXは、21 CFR 1271.10(a)(4)に適合しない。ドナーの臍帯血から製造されたこの製品は、その主要機能を生細胞の代謝活性に依存しており、自家使用、一親等血族または二親等血族での同種使用、または生殖目的での使用には使用できない。さらに、臍帯由来の製品であるXXXXおよびXXXXは、21 CFR 1271.10(a)(1)に規定され、21 CFR 1271.3(f)(1)に構造組織（structural tissue）用として定義されている最小限の操作基準に適合していない。これらの製品は、この判断基準に適合してない。というのは、貴社の加工方法（processing）は、再建（reconstruction）、修復（repair）あるいは代替（replacement）についてのその有用性に関して、臍帯の本来の関連する特性を変えているからである。

With regard to your unapproved exosome product XXXX, we direct your attention to FDA's Public Safety Notification on Exosome Products, available at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safetyavailability-biologics/public-safety-notification-exosome-products> (<https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/safety-availability-biologics/public-safety-notification-exosome-products>). FDA issued that public safety notification following multiple

reports of serious adverse events experienced by patients who were treated with XXXXX.

貴社の未承認のエクソソーム製剤XXXXXXに関しては、FDAのPublic Safety Notification on Exosome Products (Public Safety Notification on Exosome Products, available at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safetyavailability-biologics/public-safety-notification-exosome-products> (<https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/safety-availability-biologics/public-safety-notification-exosome-products>))を参照されたい。FDAは（訳注：貴社の）XXXXXで治療を受けた患者が経験した重篤な副作用の複数の報告に従って、公衆安全性に関わる（訳注：注意喚起の）通知（public safety notification）を発行済である。

Most recently, you began marketing an exosome product, XXXX, for the treatment or prevention of patients' Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). ³

Your <https://eucyt.com/products/covixo/> website states “COVIXO drives cellular functionality including augmenting the type 1 interferon pathway . . . that is important for anti-SARS-CoV-2 activity” and “[t]he unique mechanism of action for COVIXO enables each patient to generate their own adaptive immune response against SARS-CoV-2, including memory T cells and antibodies, which will further protect each patient from subsequent exposures and infections.”

つい最近に、貴社は、貴社は患者のCoronavirus Disease 2019 (COVID-19)の治療あるいは予防に、エクソソーム製剤のXXXXの市販を開始した³。貴社の<https://eucyt.com/products/covixo/>のウェブサイトは、次のように述べている：“XXXX（訳注：この会社の製品名）は、タイプ1のインターフェロン経路の増強を含む細胞機能を駆動する”、そして“XXXX（訳注：この会社の製品名）の持つ作用の固有のメカニズムは、各患者にSARS-CoV-2に対する自身の適応免疫反応（adaptive immune response）を発動させる。これにはメモリーT細胞と抗体が含まれ、その後の（訳注：SARS-CoV-2に対する自身の）曝露と、感染症から患者を更に保護する”としている。

These exosome products, XXXXTM and XXXXTM (formerly known as XXXXTM) are regulated as drugs and biological products under section 351 of the PHS Act and the FD&C Act and are subject to premarket review and approval requirements.

それらのエクソソーム製剤（XXXXと、XXXX（以前の名称はXXX））は、PHS Act and the FD&C Actの section 351 の下での医薬品および生物学的製品（drugs and biological products）として規制されており、市販前レビューと承認の要求が適用される。

Please be advised that to lawfully market a drug that is a biological product, a valid biologics

license must be in effect [42 U.S.C. 262(a)]. Such licenses are issued only after showing that the product is safe, pure, and potent. While in the development stage, such products may be distributed for clinical use in humans only if the sponsor has an investigational new drug application (IND) in effect as specified by FDA regulations [21 U.S.C. 355(i); 42 U.S.C. 262(a)(3); 21 CFR Part 312]. None of your products are the subject of an approved biologics license application (BLA), nor is there an IND in effect for any of them. Based on this information, we have determined that your actions have violated the FD&C Act and the PHS Act.

生物学的製剤である医薬品を合法的に販売するためには、合法的な生物学的許可証（valid biologics license）が有効でなければいけない[42 U.S.C. 262(a)]。そのような許可証は、当該製剤が安全で、純粋で、そして力価（potent）があることがあることを立証された後に発行される。開発段階にある場合、その様な製品は、FDA規則[21 U.S.C. 355(i); 42 U.S.C. 262(a)(3); 21 CFR Part 312]に規定されているように、その提供企業が治験用新薬申請（investigational new drug application : IND）をもっている場合に、ヒト用の臨床使用のために流通させることが出来るものである。貴社の製品のどれ一つとして、「承認済生物学製剤承認申請」（approved biologics license application : BLA）の対象となっておらず、またそれらの何れもINDが有効となっていない。この情報に基づけば、貴社の活動は、FD&C Act（食品医薬品化粧品法）および PHS Act（公衆衛生サービス法）に違反すると、我々（FDA）と判断している。

Additionally, during the inspection, FDA investigators documented evidence of significant deviations from current good manufacturing practice (CGMP) and current good tissue practice (CGTP)⁴, including deviations from section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act and 21 CFR Parts 210, 211, and 1271. The deviations in manufacturing processes observed as well as those noted in documents collected during the inspection indicate that the use of your products raises potential significant safety concerns. For example, X（企業名）XXX's deficient donor eligibility practices, unvalidated manufacturing processes, deficient environmental monitoring, and inadequate aseptic practices, as described below, pose a significant risk that your products may be contaminated with viruses or microorganisms or have other serious product quality defects. Additionally, there have been reported safety concerns with one of your products.

更に、査察中に、FDA査察官は、CGMPおよびCGTP(current good tissue practice)⁴からの重大な逸脱の証拠を記録にとどめた。これにはFD&C Actのsection 501(a)(2)(B)、および CFR Parts 210, 211, and

1271からの逸脱が含まれる。査察中に収集された文書で見られたことは勿論であるが、査察中に観察された製造プロセスの逸脱は、貴社製品の使用に、潜在的な重大な安全性の懸念を生じさせるものである。例えばXX(訳注：企業名)XXの欠陥のあるドナー適格性基準の在り方 (donor eligibility practices)、バリデートがされていない製造プロセス (unvalidated manufacturing processes)、欠陥のある環境モニタリング、および不適切な無菌操作のやり方は、下記に述べたように、貴社の製品がウイルスあるいは微生物で汚染されているかも知れない、あるいはその他の重大な製品品質の欠陥を持つかも知れないという、重大なリスクを有している。更に、貴社の製品の一つで安全性に対する懸念が報告されている。

At the close of the inspection, the FDA investigators issued a Form FDA 483 to you listing inspectional observations, which described a number of significant CGMP deviations applicable to all your products that were the subject of the inspection as well as significant CGTP deviations applicable to your HCT/Ps. FDA has found additional significant deviations upon further review of the information collected during the November 2019 inspection, as discussed below. The deficiencies include, but are not limited to, the following:

査察終了時に、FDA査察官は、査察での貴社の観察事項（訳注：違反事項）をリストするために、Form FDA 483を発行した。これには、貴社のHCT/Psに適用される重大なCGTP違反は勿論のこと、査察を受けた貴社製品の全てに適用される、多数の重大なCGMP違反が述べられていた。FDAは、以下で議論するように、2019年11月の査察中に収集した情報の更なるレビューについて、追加となる重大な逸脱を発見している。その欠陥には、次の事項が含まれるが、これに限定されるものではない：

1. Failure of a responsible person to determine and document the eligibility of a cell or tissue donor based upon the results of donor screening and donor testing [21 CFR 1271.50(a)].

XXXX is the establishment responsible for making donor eligibility determinations for donors of umbilical cord blood and/or umbilical cord sourced from your supplier, (b)(4). Although your firm receives relevant medical records, including a donor medical history interview and a physical examination from your supplier, you have not determined donor eligibility for the donors of umbilical cord blood and/or umbilical cord used to manufacture your products. Since operations began in April 2018, your firm has failed to document whether donors of umbilical cord blood and/or umbilical cord sourced from (b)(4) are



eligible.

ドナーのスクリーニング及びドナーテストの結果に基づいて細胞又は組織ドナーの適格性 (eligibility) を決定し、文書化するための責任者の不在 [21 CFR 1271.50(a)].

XX (社名) XXは、貴社のサプライヤーの(b)(4)から供給される臍帯血及び／又は臍帯のドナーに関してのドナー適格性 (donor eligibility) の決定をすることに責任を負う施設である。貴社はサプライヤーから、ドナーの病歴インタビュー (medical history interview) および健康診断 (physical examination) を含む、関連する医療記録を受領しているにもかかわらず、貴社製品を製造するために使用する臍帯血及び／又は臍帯のドナーについてのドナー適格性の決定を行っていない。2018年4月に業務を開始して以来、貴社は、(b)(4)から供給された臍帯血及び／又は臍帯のドナーが適格であるかどうかを文書化していない。

2. Failure to screen a donor of human cells or tissue by reviewing the donor's relevant medical records for risk factors for, and clinical evidence of, relevant communicable disease agents and diseases [21 CFR 1271.75(a)].

FDA has identified Zika virus (ZIKV) as a relevant communicable disease agent or disease (RCDAD) under 21 CFR 1271.3(r)(2); therefore, review of relevant medical records, as defined in 21 CFR 1271.3(s), must indicate that a potential donor is free from risk factors for, or clinical evidence of, ZIKV infection for the purpose of determining donor eligibility. The DT-001 Form 4 "Donor Risk Assessment Interview" your firm receives from its primary cord and cord blood supplier, (b)(4), does not adequately assess a donor's risk for ZIKV. We note that (b)(4) is located in (b)(4), which has been identified by the Centers for Disease Control and Prevention as an area with current or past transmission of ZIKV.

「関連する伝染病疾患の病原体および疾患」の危険因子や臨床的証拠についてのドナーの関連する医療記録のレビューをすることにより、ヒト細胞または組織のドナーのスクリーニングをすることの欠如 [21 CFR 1271.75(a)]。

FDAは21 CFR 1271.3(r)(2)の下での「関連する伝染病疾患の病原体および疾患」 (relevant communicable disease agent or disease : RCDAD) として、ジカウイルス (Zika virus : ZIKV)を特定している。 ;それゆえ21 CFR 1271.3(s)で規定されているような関連する医療記録のレビューは、ドナーとなり得る可能性を持つ者が、ドナーの適格性を決定する目的のために、ZIKV感染のリスク因子あるいは臨床的証拠をもたないことを示さなければならない。貴社が主要な臍帯・臍帯血供給者から受け取る DT-001 フォーム 4「ドナーリスク評価面接」(b)(4)は、ZIKV に対するド

ナーのリスクを十分に評価していない。我々（訳注：FDA）は、(b)(4)が(b)(4)に位置していることに気が付いたが、ここはZIKVの現在および過去の伝播があった地域としてCDC（Centers for Disease Control and Prevention：アメリカ疾病予防管理センタ）が特定している所である。

- 3. Failure to establish and maintain procedures for all steps performed in testing, screening, and determining donor eligibility, and complying with all other requirements of Subpart C “Donor Eligibility” in 21 CFR 1271.45-1271.90. “Establish and maintain” means define, document (in writing or electronically), and implement; then follow, review, and as needed, revise on an ongoing basis [21 CFR 1271.47(a)].** Specifically, your firm failed to establish and maintain procedures for determining donor eligibility to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable diseases.

「検査、スクリーニング、及びドナーの適格性の決定において実行されるすべての手順を制定し、維持」し、「21 CFR 1271.45 — 1271.90のSubpart C “Donor Eligibility”のその他の全ての要求に適合する」ことの欠如。“制定し、維持する（Establish and maintain）”とは、（記載するか、あるいは電子的に）文書化し、そして実施する；次にそれに従い、レビューし、必要に応じてそれを継続的に改訂することを意味する。

具体的には、貴社は、関連する伝染病の感染リスクを適切かつ適切に低減するために、ドナーの適格性を決定するための手順を確立し、維持することに欠陥がある。

- 4. Failure to establish and follow appropriate written procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, including procedures for validation of all aseptic and sterilization processes [21 CFR 211.113(b)].** For example:

無菌であることを目的とする医薬品の微生物学的汚染を防止するために設計された適切な文書化された手順を確立し、それに従うことの欠如。これには、すべての無菌操作および滅菌プロセスのバリデーションの手順を含む [21 CFR 211.113(b)]。：例えば、

(訳注) Sec. 211.113 Control of microbiological contamination.（微生物汚染管理）

(b) Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include validation of all aseptic and sterilization processes.

(b)（滅菌および無菌操作プロセスのバリデーション）

無菌を目的とする医薬品の微生物汚染を防ぐように設計された、適切な手順書を作成し、



これを遵守すること。
 そのような手順には、無菌操作プロセスおよび滅菌プロセスのバリデーションを含むこと。

- A. The aseptic processes used to manufacturer your products, XXXX™, XXXX™, XXXX™, XXXX™, and XXXX™ have not been validated since manufacturing operations began in April 2018.

貴社の製品のXXXX™, XXXX™, XXXX™, XXXX™, and XXXX™を製造するために使用する無菌操作プロセスは、2018年4月に製造作業を開始して以来、バリデートがされていない。

Based on your product labeling, these products purport to be sterile and are expected to be sterile.

貴社の製品の表示によれば、それらの製剤は無菌であることを目的としており、かつ無菌とすることが期待されている。

- B. Written procedures have not been established and followed for gowning.

更衣に関して手順書を制定し、それに従っていない。

- C. During the inspection, FDA investigators observed personnel practices that do not adequately protect against microbiological contamination of your products, including operators with exposed skin and hair, as well as non-sterile gowns, gloves, bouffant caps and shoe covers.

査察中に、FDA査察官は、貴社製品の微生物汚染に対して適切に保護を行っていない作業者の行動（personnel practices）を観察した。これには、非無菌のガウン、手袋、bouffant capsおよび靴カバーの着用が含まれる。



Medical bouffant caps

- 5. Failure to have an adequate system for monitoring environmental conditions in an aseptic processing area [21 CFR 211.42(c)(10)(iv)].** Specifically, your firm has not established an adequate system for environmental and personnel monitoring in the aseptic processing area where the products are manufactured. Only (b)(4) step of processing is monitored (b)(4) with settle plates.

無菌操作法によるプロセス区域での環境モニタリング条件のための適切なシステムを持つことの欠如 [21 CFR 211.42(c)(10)(iv)].

具体的には、貴社は製品を製造する所の無菌操作のプロセス区域で、環境およびヒトのモニタ



リングの適切なシステムを制定していない。唯一、プロセスのXXXXのステップは、落下菌平板でXXXXがモニターされている。

訳注：Sec. 211.42 Design and construction features. (設計および構造特性)

(c) Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm's operations as are necessary to prevent contamination or mixups during the course of the following procedures:

(適切な広さの作業域の確保)

作業は、明確に規定され適切な大きさを持つ作業区域内で実施すること。以下の作業手順を実施する際に、汚染または混同を防止するのに必要な、その企業の作業としての分離したあるいは明確に区分した区域、あるいは、そのような管理システムが存在すること。

(10) Aseptic processing, which includes as appropriate: 適宜、以下を含む無菌操作作業手順；

(iv) A system for monitoring environmental conditions; 環境条件のモニタリングシステム；

6. Failure to establish written procedures for production and process controls designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess [21 CFR 211.100(a)]. Specifically, the manufacturing processes for your products have not been validated.

医薬品が、それらが意図している、または所有すると表現されている同一性、力価、品質、および純度を有することを保証するように設計された製造および工程管理のための手順書を確立することの欠如 [21 CFR 211.100(a)].

具体的には、貴社製品の製造工程が検証されていない。

訳注：Sec. 211.100 Written procedures; deviations. (手順書・逸脱)

(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.

(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。

7. Failure to establish and follow written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of components and drug product containers and closures [21 CFR 211.80(a)]. For example, there are no written procedures describing in sufficient detail the criteria for

approval or rejection of incoming umbilical cord blood and umbilical cord.

処方成分および医薬品の容器および栓の、受領、特定、保管、取扱い、サンプリング、および承認あるいは棄却の十分な詳細さで述べている手順書を定め、それに従うことの欠陥[21 CFR 211.80(a)].

例えば、入荷してきた臍帯血および臍帯の承認または棄却の基準を十分に詳細に記述した文書化された手順がない。

訳注：Sec. 211.80 General requirements. （一般要件）

- (a) There shall be written procedures describing in sufficient detail the receipt, identification, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of components and drug product containers and closures; such written procedures shall be followed.

（入荷品の受入・試験など）

原料成分と医薬品容器、および閉塞具の受け入れ、確認、保管、取扱い、サンプリング、試験および適否判定について、十分詳細に記述した手順書を備えていること。；これら手順書を順守すること。

8. Failure to establish and follow written procedures for cleaning and maintenance of equipment used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product [21 CFR 211.67(b)]. For example:

医薬品の製造、加工、包装、あるいは保管に使用する機器の清浄化と保全に関する手順書を定め、それに従うことの欠陥[21 CFR 211.67(b)]. 例えば、

訳注：Sec. 211.67 Equipment cleaning and maintenance. （装置の清浄化と保全）

- (b) Written procedures shall be established and followed for cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product. These procedures shall include, but are not necessarily limited to, the following:

（製造設備の衛生管理手順書）

医薬品の製造、加工、包装、または保管で使用する器具を含む設備を洗浄し保全するための手順書を作成し、これを遵守すること。これら手順書は、以下の事項を記載すること。ただし、これだけに限定されるものではない。

- (1) Assignment of responsibility for cleaning and maintaining equipment;
設備の洗浄と保全の責任の割り当て；
- (2) Maintenance and cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
保全および洗浄日程計画、ならびに該当する場合には、清浄化作業日程計画を含む；
- (3) A description in sufficient detail of the methods, equipment, and materials used in cleaning and maintenance operations, and the methods of disassembling and reassembling equipment as necessary to assure proper cleaning and maintenance;
以下についての詳細な記述

・ 洗浄ならびに保全作業で使用する方法、設備、および物品



・適正な洗浄と保全を保証するために必要な機器の分解と組み付け方法

- (4) Removal or obliteration of previous batch identification;
先行したバッチの表示の、除去または消去
- (5) Protection of clean equipment from contamination prior to use;
清浄な設備を使用するまで汚染を防止すること
- (6) Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.
使用直前に、設備の清浄性を検査すること

A. Your firm has not adequately established and followed written procedures for cleaning and maintenance of the (b)(4) Biological Safety Cabinets (BSCs) used to manufacture your products:

貴社は、貴社の製品を製造するために使用する(b)(4) Biological Safety Cabinets (BSCs)の清浄化と保全についての手順書を適切に制定し、それに従っていない。

i. Your firm failed to validate the cleaning process for your BSCs.

貴社は、BSCsの清浄化方法 (cleaning process) をバリデートしていない。

ii. Cleaning with (b)(4) is conducted (b)(4) of a BSCs; however, your SOP entitled “Use and Maintenance of (b)(4) Biological Safety Cabinet” does not require cleaning in between the manufacture of batches.

(b)(4)での清浄化がBSCsで行われている。 ; しかしながら、貴社の“(b)(4) Biological Safety Cabinetの使用と清浄化” 題する手順書 (SOP) は、バッチの製造の間での (訳注 : バッチ切り替え時の) 清浄化を要求していない。

iii. Your firm does not maintain cleaning records.

貴社は清浄化の記録書を保持していない。

iv. There is no data or rationale for the cleaning agents used or their rotation.

使用している清浄化剤 (訳注 : 消毒剤) あるいはそのローテーションに関して、データあるいは合理的根拠説明 (rationale) が存在していない。

v. Expired (b)(4) were observed being used to clean BSC #(b)(4) after production of XXXXTM (Donor ID #(b)(6)) on (b)(4)(b)(6).

(b)(4)(b)(6)についてのXXXXTM (Donor ID #(b)(6))の製造後、BSC #(b)(4)を清浄化するのに、有効期限切れの(b)(4) (訳注 : 恐らく消毒剤の名称) を使用していることを観察した。

B. Your firm has not adequately established and followed written procedures for cleaning and

maintenance of the cutting boards used in the aseptic processing of umbilical cord. On November 13, 2019, cleaning of a plastic cutting board in the eye wash station was observed.

貴社は、臍帯の無菌操作による加工で使用する切断用ボード（cutting board）の清浄化と維持についての手順書を適切に制定し、それに従っていない。2019年11月13日に、洗眼ステーション内でプラスチック製の切断用ボードの洗浄を行っていることを確認した。

9. Failure to thoroughly investigate any unexplained discrepancy or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications whether or not the batch has been already distributed. [21 CFR 211.192]. For example, from April 2018 to November 2019, your firm failed to thoroughly investigate 152 sterility failures. The overall failure rate per product ranged from approximately **(b)(4)%**.

説明されていない全ての不一致（unexplained discrepancy）や、バッチが既に出荷されたか否かに関わらず、バッチあるいはその処方成分がその規格に不適合であった時に十分に調査を行うことの欠陥 [21 CFR 211.192]。

例えば、2018年4月から2019年11月までの間に、貴社は152件の無菌性不適合を十分に調査していない。製品当たりの全体的不適合は、約**(b)(4)%**の範囲にあった。

訳注： Sec. 211.192 Production record review.（製造記録の照査）

All drug product production and control records, including those for packaging and labeling, shall be reviewed and approved by the quality control unit to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed.

すべての医薬品の製造・管理記録（これには包装および表示作業における管理記録を含む）は、バッチを出荷または配送するまでに品質管理部門が、定められた承認済みの手順書に適合していることを照査し確認すること。

Any unexplained discrepancy (including a percentage of theoretical yield exceeding the maximum or minimum percentages established in master production and control records) or the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed.

予想外の如何なる不一致（これにはマスターの製造管理記録書で確立された最大および最小百分率を超える理論収量の百分率を含む）、またはバッチまたはその成分の規格に適合することの失敗は、当該バッチが既に出荷配送されているか否かにかかわらず、原因を十分調査すること。

The investigation shall extend to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation shall be made and shall include the conclusions and followup.

原因調査は、同一医薬品の他のバッチ、および当該不適合または不一致と関連するかも知れない他の医薬品に調査を拡張すること。原因調査の記録文書を作成し、これに結論とフォローアップを記載すること。

- i. The contaminating organism(s) were identified, but your firm destroyed these batches without conducting thorough investigations. Organisms included: *Acidovorax temperans*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, Gram positive cocci, Gram negative rods, *Klebsiella pneumoniae*, *Kocuria varians*, and *Streptococcus*.

汚染を起こした微生物（単数あるいは複数）は同定を行っていたが、貴社は十分な調査を行うことなく、それらのバッチを廃棄した。この汚染菌は、以下のものが含まれていた。：（訳注：一部の菌種にWebのリンクを付加した：2020.07.20現在）

[*Acidovorax temperans*](#) [*Clostridium perfringens*](#) [*Enterococcus faecalis*](#)

Escherichia coli（大腸菌）， Gram positive cocci（グラム陽性球菌）

[*Klebsiella pneumoniae*](#) Gram negative rods（グラム陰性桿菌）

[*Kocuria varians*](#) *Streptococcus*（連鎖球菌）

- ii. Corrective or preventive actions were not implemented.

是正措置あるいは予防措置が行われていない。

- iii. In one instance, your firm failed to thoroughly investigate the failure of a lot (Lot # (b)(4), Donor ID #(b)(6)) to meet specifications after a sterility failure for *E. coli*. The firm discarded the lot without conducting a thorough investigation that extended to other lots manufactured the same day ((b)(4)(b)(6)). Another lot manufactured that day (Lot #(b)(4), Donor ID #(b)(6)) was later associated with a report of a patient testing positive for *E. coli*.

ある事例では、貴社はロット番号 (b)(4) (Donor ID #(b)(6)) が（訳注：汚染菌が）*E. coli*（大腸菌）での無菌性不適合後、それが規格に不適合であったことについての調査を充分に行っていない。貴社は、同じ日に製造した他のロット ((b)(4)(b)(6)) に拡張しての調査を行うことなく、そのロットを廃棄した。その日に製造した他のロット (Lot #(b)(4), Donor ID #(b)(6)) は、*E. coli*（大腸菌）が陽性の患者の報告と関連付をしていた。

10. Failure to establish and follow a written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products and to use the results of such stability testing to determine appropriate storage conditions and expiration dates [21 CFR 211.166(a)].

For example, your firm assigns a two-year expiration date without supporting data for your XXXX™, XXXX™, XXXX™ and XXXX™ products.



「医薬品の安定性の特性を評価するための試験プログラムを制定し、それに従うこと」および「適切な保管条件と有効期限（expiration dates）を決定するために、その様な安定性試験の結果を使用すること」の欠如 [21 CFR 211.166(a)]。

例えば、貴社のXXXX™, XXXX™, XXXX™ および XXXX™ の製品の有効期限日付けを裏付けるデータが無いままに、2年間の有効期限を設定している。

訳注： Sec. 211.166 Stability testing. （安定性試験）

(a) There shall be a written testing 安全性試験プログラムの手順書

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:

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) Sample size and test intervals based on statistical criteria for each attribute examined to assure valid estimates of stability;
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) Storage conditions for samples retained for testing;
試験のために保管してあるサンプルの保存条件；
- (3) Reliable, meaningful, and specific test methods;
信頼でき、意味があり、そして特異性を持つ試験法；
- (4) Testing of the drug product in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed;
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) Testing of drug products for reconstitution at the time of dispensing (as directed in the labeling) as well as after they are reconstituted.
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。

11. Failure to establish and follow written procedures describing the handling of all written and oral complaints regarding a drug product [21 CFR 211.198(a)]. For example, your firm has not established and followed written procedures that describe a process for documenting and investigating complaints.

医薬品に関して、全ての書面および口頭による苦情の取扱いを述べた手順を制定し、そえに従うことについての欠陥 [21 CFR 211.198(a)]。

例えば、貴社は、苦情を文書化し調査する手順を述べた手順書を制定し、それに従っていない。

訳注： Sec. 211.198 Complaint files. （苦情処理記録）

- (a) Written procedures describing the handling of all written and oral complaints regarding a drug product shall be established and followed. Such procedures shall include provisions for review by the quality control unit, of any complaint involving the possible failure of a drug product to meet any of its specifications and, for such drug products, a determination as to the need for an investigation in accordance with 211.192. Such procedures shall include provisions for review to determine whether the complaint represents a serious and unexpected adverse drug experience which is required to be reported to the Food and Drug Administration in accordance with 310.305 and 514.80 of this chapter.

（苦情処理取扱い文書の制定）

医薬品に関する書面および口頭でのすべての苦情の取り扱いを記載した手順書を作成し、これを遵守すること。そのような手順書は、製品がその何らかの規格に適合しない苦情に関しては、品質管理部門（QCU）がレビューをする条項を含めること。そのような医薬品に関しては、§ 211.192に従った調査が必要であるとの条項を含めること。そのような手順には、当該苦情内容を照査して、苦情内容が本章の§ 310.305および514.80に従ってFDAへ報告すべき重篤かつ薬物による予想外の有害な経験を代表しているかどうかを判断する規定を含めること。

12. Failure to test your non-penicillin drug products for the presence of penicillin although a reasonable possibility exists that the non-penicillin drug products have been exposed to cross contamination with penicillin [21 CFR 211.176]. For example, penicillin was used in an (b)(4) during the manufacture of XXXX™ and XXXX™, from (b)(4) to (b)(4) and there is no documentation that testing for penicillin has been performed.

非ペニシリン製剤がペニシリンとの交差汚染にさらされているという合理的な可能性が存在するにもかかわらず、貴社の非ペニシリン製剤のペニシリンの存在を検査しなかった、という欠陥 [21 CFR 211.176]。

例えば、(b)(4)から (b)(4)までのXXXX™ および XXXX™ の製造中に、(b)(4)でペニシリンが使用されているが、ペニシリンについての検査が実施されたという文書は、存在していない。

訳注： Sec. 211.176 Penicillin contamination. （ペニシリン汚染）

If a reasonable possibility exists that a non-penicillin drug product has been exposed to cross-contamination with penicillin, the non-penicillin drug product shall be tested for the presence of penicillin. Such drug product shall not be marketed if detectable levels are found when tested according to procedures specified in 'Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs,' which is incorporated by reference. Copies are available from the Division of Research and Testing (HFD-470), Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5100 Paint Branch Pkwy., College Park, MD 20740, or available for inspection at the National Archives and Records Administration (NARA). For information on the availability of this material at NARA, call 202-741-6030, or go to:

http://www.archives.gov/federal_register/code_of_federal_regulations/ibr_locations.html.

非ペニシリン製品がペニシリンによる交叉汚染にさらされたという妥当な(reasonable)な可能性が存在する場合、その非ペニシリン製品はペニシリンの存在について試験すること。もし、'Procedures for Detecting and Measuring Penicillin Contamination in Drugs'（これは、文献として挿入した）に規定された方法に従って試験したとき、検出レベルで見いだされれば、そのような医薬品は、市販しないこと。

文献のコピーは、

メリーランド州20740カレッジパーク、ペイントブランチパークウェイ5100にあるFDAのCDERの研

究・試験部(HFD-470)から入手するか、もしくは公文書記録管理局（NARA）で調査すれば入手できる。NARAでこの資料が入手できるかどうかの情報については、202-741-6030へ電話するか、もしくはhttp://www.archives.gov/federal_register/code_of_federal_regulations/ibr_locations.htmlへアクセスすること」

13. Failure to prepare batch production and control records that include documentation of the accomplishment of each significant step in manufacturing, processing, packing, or holding [21 CFR 211.188(b)]. For example, the aseptic processing steps described in your SOP entitled “Processing and Storage of Umbilical Cord Tissue - (b)(4)”, were not documented to assure that all steps were performed as directed, including the total time of the (b)(4).

バッチ製造管理記録書の作成に対する欠陥。これには、製造、加工、包装あるいは保管での各重要なステップの遂行に関する文書も含まれている。[21 CFR 211.188(b)]

例えば、「臍帯組織-(b)(4) の処理と保管」と題されたSOPに記載された無菌操作の加工ステップは、(b)(4)の合計時間を含め、すべてのステップが指示通りに実行されたことを保証することの文書化（訳注：時間記録を記入する欄自体が）が無かった。

訳注：Sec. 211.188 Batch production and control records.（バッチ製造および管理記録）

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

（作業を実施したことの文書化）バッチの製造、加工、包装、または保管での重要な段階ごとに所定どおりに実施したことの文書化。これには以下のものが含まれる：

- (1) Dates;
期日；
- (2) Identity of individual major equipment and lines used;
使用した個々の主要設備およびラインの識別；
- (3) Specific identification of each batch of component or in-process material used;
使用した原料成分または中間製品の各バッチの具体的な識別；
- (4) Weights and measures of components used in the course of processing;
加工の過程で使用した原料成分の重量および容量；
- (5) In-process and laboratory control results;
工程内管理およびパロでの管理の結果；
- (6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;
使用前後における包装表示作業区域の点検結果
- (7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;
加工の適切な段階での実収量(actual yield)の説明と、理論収量のパーセンテージについての説明
- (8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;
完全な表示管理物記録(labeling control records)。これには使用した全ての表示物(labeling)の見本あるいはコピーを含む



- (9) Description of drug product containers and closures;
医薬品の容器および閉塞具の記述
- (10) Any sampling performed;
実施した全てのサンプリング
- (11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.
作業の各重要段階を行う人および直接監督する人の識別。または、もし作業の重要ステップが § 211.68の下にある自動化機器によって行われるのであれば、その自動化機器によって行われる重要なステップをチェックした人の識別。
- (12) Any investigation made according to 211.192.
§ 211.192にしたがって実施した調査
- (13) Results of examinations made in accordance with 211.134.
§ 211.134にしたがって実施した検査の結果

We have reviewed your written response, dated December 10, 2019, to the inspectional observations on the Form FDA 483 issued at the conclusion of the inspection. We acknowledge your commitment at that time to quarantine all products processed from HCT/Ps recovered in Zika risk areas, and to accept only HCT/Ps recovered within the continental United States. We also acknowledge your commitment to implement corrective actions for the CGMP and CGTP deficiencies documented on the FDA 483; however, the adequacy of all corrective actions will need to be verified during reinspection of your firm.

我々（FDA）は、2019年12月10日付の貴社回答書（査察の終了時点で発効されたForm FDA 483の査察時の観察事項に関わる回答）をレビューした。我々は、その時点で「ジカ熱のリスクのある区域で回収されたHCT/Psから処理した全ての製品を隔離したこと」および「米国本土内で回収されたHCT/Psからのみを受け入れた」との貴社のコミットメント（訳注：必ず実行するという強い意志を示す誓約）を受領したことを認めるものである。我々はまた、上記のFDA 483に書かれたCGMP および CGTP欠陥については是正措置を実施するとの貴社のコミットメントを受領したことを認めるものである。；しかしながら、全ての是正措置が適切であるかは、貴社の査察を通して確認する必要がある。

During a subsequent FDA investigation at your firm, conducted from February 19 through February 20, 2020, our investigator confirmed that your finished product inventory was under quarantine and remained the same as the finished product inventory documented at the conclusion of the November 12 through November 21, 2019, FDA inspection of your

firm. At the time of the February 2020 investigation, you stated that you had not shipped or destroyed any finished product since the conclusion of the November 2019 inspection. Further, you represented to FDA that, as of February 20, 2020, no product had been distributed from XXXX since November 21, 2019.

その後の貴社でのFDA査察（2020年2月19日から20日に実施）中に我々の査察官は、最終製品の在庫が隔離状態下であり、FDAが貴社を査察した2019年11月12日から21日の終了時点で記載された最終製品在庫と同じままであったことを確認した。2020年2月の調査時点で、貴社は2019年11月の査察の終了以降、如何なる最終製品も出荷あるいは廃棄しないと述べた。更に、2020年2月20日の時点以降、XXXXから製品を出荷しないことをFDAに表明した。

During the February 2020 investigation, you also stated that in January 2020, you had processed umbilical cord into both XXXX's jelly and exosome products that had resulted in (b)(4) vials of XXXX™ and XXXX™; you further stated that these finished products were in quarantine. As of February 4, 2020, you represented to FDA that your firm is not conducting any manufacturing operations including processing, labeling, storing or shipping.

2020年2月の査察中、貴社はまた、2020年1月に臍帯をXXXX'社のゼリーと、エクソソームの製品（XXXX™ とXXXX™ の(b)(4)のバイアル製剤となった）の両方を製造したと述べた。；貴社は更に、それらの最終製品は隔離状態にあると述べた。2020年2月4日現在、貴社はFDAに対して、加工、ラベリング、保管、出荷を含む製造作業を行っていないことを表明している。

We note that FDA has also observed other products marketed on XXXX's website that were not the focus of the agency's inspection or investigation. These products, which appear to be HCT/Ps, include XXXX™, an allogeneic product derived from donated birth tissue, and XXXX™ and XXXX™, products consisting of, in part, cortical and cancellous and demineralized cortical allograft bone (b)(4), respectively. Based on our review, it appears that XXXX does not qualify for any exception in 21 CFR Part 1271.15 and that these products fail to meet all the criteria in 21 CFR 1271.10(a) for regulation solely under section 361 of the PHS Act and regulations in 21 CFR Part 1271. As such, it appears that these products would be regulated as drugs, devices, and/or biological products under the FD&C Act and/or section 351 of the PHS Act and subject to additional regulation, including appropriate premarket review.

FDAは、XX（企業名）XXのウェブサイトで販売している他の製品もまた、今回のFDAの査察や調査では、そこにまだ焦点をあてていないことを申し添える。HCT/Psと思われるそれらの製品は、「提供された出産組織（donated birth tissue）からのXXXX™」、および「一部は、皮質および海綿および脱灰皮質同種移植骨（cortical and cancellous and demineralized cortical allograft bone）XXXXからなる製品であるXXXX™とXXXX™」が、それぞれ含まれる。我々のレビューによると貴社（XXXX社）は、21 CFR Part 1271.15の例外規定の何れにも該当しないこと、及びそれぞれの製品が、PHS Actのsection 361の下にある規則および21 CFR Part 1271の規則類に関して、21 CFR 1271.10(a)の判断基準の全てに合致しなかった。そのため、それらの製品が「FD&C Actの医薬品、医療機器及び／又は生物学的製剤」及び／又は「PHS Actのsection 351」、更には適切な市販前承認（premarket review）を含む追加規制を受けると考えられる。

Neither this letter nor the observations noted on the Form FDA 483, which were discussed with you at the conclusion of the inspection, are intended to be an all-inclusive list of deficiencies that may exist at your facility. It is your responsibility to ensure full compliance with the FD&C Act, PHS Act, and all applicable regulations.

この書簡も、そして査察終了時点で貴社と議論を行ったForm FDA 483に記載した観察事項も、貴社施設に存在していると思われる欠陥の網羅的リストを意図したものではない。FD&C Act、PHS Act および適用される全ての規制に、法的に完全に適合させることは、貴社の責任である。

You should take prompt action to correct these violations. Failure to promptly do so may result in regulatory action without further notice. Such actions include seizure and/or injunction.

貴社は、それらの違反を是正するために直ちに対応をとる必要がある。それ等を速やかに対応しない場合は、予告なしに法的措置を行う可能性がある。その様な措置には、差し押さえ及び／又は差止命令が含まれる。

For further information about IND requirements, please contact the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Division of Regulatory Project Management, Office of Tissues and Advanced Therapies, at (240) 402-8190 (注：Skypeと電話のマーク), or OTATRPMS@fda.hhs.gov. Please include a copy of this letter with your initial submission to CBER.



IND要件の詳細は、CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)、規制プロジェクト管理部 (Division of Regulatory Project Management)、組織・先端医療オフィス (Office of Tissues and Advanced Therapies)、電話：(240) 402-8190、または OTATRPMS@fda.hhs.gov まで問合せされたい。CBERへの初回申請時には、この書簡の写しを同封されたい。

We request that you respond in writing within fifteen (15) working days from your receipt of this letter, outlining the specific steps you have taken or plan to take to correct the noted violations and prevent their recurrence. Include any documentation necessary to show that correction has been achieved. If you do not believe your products are in violation of the FD&C Act, PHS Act, or applicable regulations, include your reasoning and any supporting information for our consideration. If you cannot complete all corrections within fifteen (15) working days, please explain the reason for your delay and the time frame within which the remaining corrections will be completed.

この書簡を受領後、15営業日以内に、言及した違反を是正し、その再発を防ぐために既にとった、あるいは取ることを計画している対応を、書面にて返信されたい。是正措置が既にとられていることを立証するための何らかの文書も添えること。もし貴社の製品が FD&C 法、PHS 法、または適用される規制に違反していないと考える場合は、その理由と、我々 (FDA) が検討を行うための情報も含められたい。もし、貴社が15営業日以内にすべての修正を完了できないのであれば、その遅延の理由と、残された是正を完了させる時間枠を説明されたい。

Your response should be sent to the following address: Daniel W. Cline, Compliance Officer, U.S. Food and Drug Administration, 19701 Fairchild, Irvine, CA 92612 or emailed to Daniel.Cline@fda.hhs.gov. If you have any questions, please contact Mr. Cline at (949) 608-4433 (注：Skypeと電話のマーク) or via e-mail.

貴社の回答は、次の住所に送付されたい：Daniel W. Cline, Compliance Officer, U.S. Food and Drug Administration, 19701 Fairchild, Irvine, CA 92612 or emailed to Daniel.Cline@fda.hhs.gov. もし何かのご質問がある場合は、Mr. Cline at (949) (電話：(949)608-4433) または電子メールでご連絡されたい。

Sincerely,

/S/

Karlton T. Watson

Program Division Director

Office of Biological Products Operations – Division II

Cc: Mindy Sauter

Partner

XXXXXX PLLC

7557 XXXX Road, XXXX 525

Dallas, TX XXXX.

1 HCT/Ps are defined as “articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient.” 21 CFR 1271.3(d). The definition of HCT/P excludes secreted or extracted human products; accordingly, secreted body fluids, such as amniotic fluid, are generally not considered HCT/Ps subject to regulation under 21 CFR Part 1271. Although not an HCT/P, your product derived from amniotic fluid, VidaFlo™, is also regulated as a drug and biological product under section 351 of the PHS Act and the FD&C Act.

2 Under 21 CFR 1271.3(e), manufacture “means, but is not limited to, any or all steps in the recovery, processing, storage, labeling, packaging, or distribution of any human cell or tissue, and the screening or testing of the cell or tissue donor.”

3 There is currently a global outbreak of respiratory disease caused by a novel coronavirus that has been named “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2). The disease caused by the virus has been named “Coronavirus Disease 2019” (COVID-19). On January 31, 2020, the Department of Health and Human Services (HHS) issued a declaration of a public health emergency related to COVID-19 and mobilized the Operating Divisions of HHS. Secretary of Health and Human Services Alex M Azar, Determination that a Public Health Emergency Exists. Jan. 31, 2020. (Accessible at: <https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx> (https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx)). The declaration was renewed for another 90 days on April 21, 2020. Secretary of Health and



Human Services Alex M. Azar II, Renewal of Determination that a Public Health Emergency Exists. April 21, 2020. (Accessible at:

<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/covid19-21apr2020.aspx>

(<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/covid19-21apr2020.aspx>)).

In addition, on March 13, 2020, the President declared a national emergency in response to COVID-19. President Donald J. Trump, Proclamation on Declaring a National Emergency Concerning the Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Mar. 13, 2020. (Accessible at:

<https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/>

(<https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/>)).

- 4 During the November 2019 inspection, FDA investigators also gathered evidence of your manufacture of another HCT/P, EuFixx™, an amniotic membrane patch product for allogeneic use. Although EuFixx™ is not the focus of this letter, we note that certain of your CGTP deviations described below also pertain to your manufacture of EuFixx™.

More Warning Letters (<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>)

(EOF)