

米国食品医薬品局（FDA）は、2019年11月18日から11月26日までの間、貴社の医薬品製造施設である武田薬品工業株式会社、FEI 3004664162（山口県光市三井 4720 番地）を査察しました。

この警告書は、完成品医薬品に関する現行の優良製造業慣行（CGMP）規制の重大な違反をまとめたものです。連邦規則集（CFR） Title 21 Code of Federal Regulations (CFR)、パート 210 および 211（21 CFR パート 210 および 211）を参照してください。

貴社の製造、加工、梱包、または保管のための方法、設備、または管理が CGMP に準拠していないため、貴社の医薬品は、連邦食品、医薬品、化粧品法（FD&C 法）、21 U.S.C. 351(a)(2)(B)のセクション 501(a)(2)(B)の求めている事項の範囲内で品質を落としていると考えられます。

我々は、2019年12月18日に提出された Form FDA 483 に対するあなたの回答を詳細に検討し、その後のあなたの対応を受領したことを認めます。あなたの回答は、あなたの業務を CGMP に適合させるための是正措置の十分な詳細または証拠を提供していなかったため、不十分です。

当社の調査では、以下のような特定の違反が観察されましたが、これに限定されません。

1. 貴社は、品質管理部門に適用される適切な文書化された責任と手順を確立せず、そのような文書化された手順に従わなかった（21 CFR 211.22(d)）。

FDA の査察では、貴社の品質ユニット (QU) が、クリーンルームの管理を危うくするような重要な活動が複数含まれたシャットダウン後、無菌製造を再開する前に適切な措置を講じていなかったことが判明しました。貴社の QU は、貴社の手順書に示されているように、無菌プロセスのシミュレーションテスト（培地充填）を行わずに、(b)(4)の充填作業再開の製造作業再開を許可していました。貴社はこの逸脱の後、(b)(4)の複数のバッチを製造し、米国市場に出荷しました。

貴社は、貴社の回答の中で、(b)(4)の製造ラインの無菌工程シミュレーションを実施することを約束し、シャットダウン後の工程シミュレーションを確実に実施するためのシステムを強化すると述べています。生産再開の手順では、製品発売前に環境モニタリングデータとユーティリティの結果を入手する必要があるため、製品への悪影響はないとの見解を述べています。

クリーンルームの管理が損なわれたシャットダウン後の施設で製造された製品の無菌性保証への影響を十分に評価していないため、あなたの回答は不十分です。環境モニタリングとユーティリティデータだけでは、医薬品の無菌性を確保するために適切なクリーンルーム管理が回復したことを裏付けるのに十分ではありません。

この書簡に対する回答として、以下を提供してください。

- 包括的なアセスメントと修復計画を提出してください。評価には、以下の項目も含まれますが、これらに限定されるものではありません。

o 貴社が使用している手続きが堅牢で適切であるかどうかの判断。

o 適切な慣行の遵守状況を評価するための、貴社の業務全体を通じた QU の監視体制の整備。

o QU の最終対応指示前に、各バッチ及び関連情報の完全かつ最終的なレビューを行うこと。

o 全ての製品の同一性、強度、品質及び純度を確保するための調査及びその他の全ての行為の QU 業務の監督及び承認。

- トップマネジメントが品質保証と信頼性の高い業務をどのようにサポートしているかの説明。これには、新たな製造/品質問題に積極的に対応し、継続的な管理状態を確保するためのリソースをタイムリーに提供することも含まれますが、これに限定されません。

- 適切な無菌処理条件が十分に保証されていない条件下で処理された流通製品のリスク評価。

2. 貴社は、無菌であると称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、すべての無菌・滅菌プロセスの検証を含む適切な書面化された手順を確立し、それに従うことができませんでした (21 CFR 211.113(b))。

プロセスシミュレーションの適切な実施方法が確立されていない。

不適切な無菌処理シミュレーション(培地充填)

貴社の培地充填プログラムでは、微生物汚染を防止するために無菌処理作業が適切に行われていることが保証されていませんでした。

貴社は、培地充填からインテグラルユニット（すなわち、無傷の容器閉鎖システムを持つユ

ニット) を除去した。例えば、(b)(4)で実施した培地充填のロット(b)(4)の間に、(b)(4)の無傷のバイアルを除去し、それらをインキュベート(菌の発育を確認)しなかった。あなたは、これらの一体型バイアルを除去するための適切な正当化を欠いていました。あなたは、ルーチンの分析試験のためにユニットを除去したことを示しましたが、この試験はインキュベーションの後に行われた可能性があります。

さらに、培地充填は、(b)(4)の操作によってもたらされる重大な危険性を含め、商業生産における汚染リスクを十分に考慮していませんでした。この作業には、(b)(4)からの手作業による集中的な無菌製品の移動が含まれています。

培地充填記録のレビューでは、複数の人員が、少なくとも(b)(4)のように、生産作業で責任を負う機能を適切にシミュレートする介入を行っていなかったことも判明した。例えば、手動で集中的に(b)(4)のステップを行う無菌操作担当者全員が、(b)(4)の度にこの操作をシミュレートする必要はありませんでした。

回答の中で、インキュベーションからインテグラルバイアルを保留することがプロセスシミュレーション SOP に違反していることを確認しました。あなたは、これらの特定のバイアルを充填する前に重大な介入が発生しなかったため、培地充填バッチは有効なままであると指摘しました。これらのバイアルを省略したことで、貴社のオペレーションにおける汚染の危険性を検出するためのプロセスシミュレーションの感度が損なわれるため、貴社の対応は不十分です。

また、貴社の回答では、生産プロセスをより正確に反映させるために、容器の最悪のケース(b)(4)を決定するために、(b)(4)の操作について評価を実施すると述べています。プロセスシミュレーションの手順を修正し、新たなプロセスシミュレーションを実施していることは理解しています。しかし、プロセスシミュレーションが不十分な場合に製造された製品の無菌性に対するリスクを評価していないため、対応に不備があります。

不適切な無菌操作

重要な無菌処理作業が適切に管理されていない。(b)(4) ロット(b)(4)の製造中に、ISO5 の操作を行った作業者が無菌操作を行っていないことが観察された。例えば、オペレーターは、(b)ロット(4)の製造中に

- カーテンやコンピュータのタッチスクリーンなどの表面に触れた後、手袋をした手の消毒を怠っていた。

- 意図的にゆっくりとした無菌技術ではなく、迅速な動きを用いて操作を行った。

あなたの回答から、オペレーターに対して無菌的な行動についての再教育を行っていることは理解できますが、この教育を監督スタッフにまで拡大していませんでした。また、研修の有効性をどのように検証するかについても言及していませんでした。

無菌処理エリアで使用される材料の管理が不十分であった。

(b)(4)ワイプは、無菌処理クリーンルームで機器の表面を拭くために消毒剤と一緒に使用されているもので、トレーサビリティが欠如していました。査察官に提供された(b)(4)証明書は、使用中のワイプの材料識別番号と一致しませんでした。また、貴社の品質ユニットは、ワイプの受領と承認に関する記録を適切に維持していませんでした。

私たちは、貴社が無菌処理クリーンルームに(b)(4)ワイプを導入する可能性があることの影響を判断するためにリスク評価を実施し、製品の無菌性に対するリスクは低いと結論付けたことを認めます。しかし、クリーンルームに移す前の材料の受領と評価に関する適切な管理の代わりに、消毒剤の使用、環境モニタリング、および滅菌の質的指標に頼っていたため、貴社の評価は不十分でした。さらに、あなたの回答は、ロット番号と照射証明書とのトレーサビリティの欠如を認めている。

FDA のガイダンス文書「Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice」を参照して、無菌処理を用いた無菌医薬品の製造に関するCGMP 要件を満たすための参考にしてください。

この書簡に対する回答として、以下を提供してください。

- 貴社の無菌プロセス、設備、および施設に関するすべての汚染の危険性のリスクアセスメントを、以下を含むがこれに限定されない独立した評価を含む。

- o (b)(4)エリア内のすべての人為的相互作用
- o 機器の配置と人間工学
- o 人の流れと材料の流れ（無菌操作を実施し、サポートするために使用されるすべての部屋全体の流れ
- o クリーンルームでの使用に適切な消耗品を調達する（例えば、すぐに使える滅菌ワイプ）。
- o ISO 5 領域におけるすべての消耗品の受領、評価、および無菌的取り扱い

- 米国市場で有効期限内に残存している全てのバッチの包括的で独立した遡及的レビュー。

遡及的レビューのために開始する予定の追加措置を含めてください。

- 過去 2 年間の環境モニタリングデータ、逸脱が観察された場合の総カウント数及び微生物同定の詳細、及び実施した調査の概要。

- 生産中の適切な無菌作業およびクリーンルームでの行動を確保するための計画。すべての生産バッチについて、日常かつ効果的な監督監視を確実にするための手順を含める。また、無菌処理及びそのサポート業務中の品質ユニットの監督（監査など）の頻度も記述する。

3.3. あなたの会社は、バッチが既に流通しているかどうかに関わらず、バッチ又はその構成部品のいずれかが仕様のいずれかを満たしていない、原因不明の不一致又は不具合を徹底的に調査しませんでした（21 CFR 211.192）。

機器の誤作動についての適切な調査が不足していました。いくつかの調査が、根本的な原因に十分に対処したり、適切な範囲を確保したりすることなく終了したため、製造リスクが長期間にわたって持続することになりました。

黒色粒子の発生

(b)(4) バイアルの (b)(4) バッチ以降の黒い粒子の発生に関するあなたの調査には不備がありました。これらの調査では、粒子は (b)(4) として特定されました。

例えば、2019 年 8 月 23 日に開始された逸脱報告書 TW67805 には、これらの再発インシデントの徹底した調査が含まれていませんでした。調査には CAPA 計画が含まれていませんでしたが、あなたは、粒子がバイアルの底に沈降しているため、粒子が容易に検出されたため、製品への影響はないと結論付けました。

この期間に製造されたロットのバイアルはすべて完成品検査で不合格となり、すべてのロットが AQL 検査に合格したため、貴社の回答では、黒い粒子の混入による製品への影響はないと述べています。凍結乾燥のケーキ（製品の塊）に埋め込まれた金属粒子を検出するために、目視検査のみに自信を持って頼ることができる方法を説明していないため、貴社の回答は不十分です。また、既に米国で発売されている製品のリスク評価を行わずに製造を継続させました。

(b)(4) 多数の機能不全

あなたは、あなたの(b)(4)が適切にメンテナンスされ、意図した通りに機能していることを保証することができませんでした。メンテナンスの問題は、2018年5月から2019年5月までの間に(b)(4)の増加の一因となっていることが確認されました。その結果、いくつかのインプロセスバッチが適合しませんでした。複数の調査が実施されたが、問題の正しい根本原因が迅速に特定されることもなく、是正もされなかった。その後、この(b)(4)の再認証の間に、すべての(b)(4)のバイオインジケーターが陽性反応を示しました。

あなたは回答の中で、この(b)(4)の問題の根本原因は(b)(4)にあると述べています。しかし、なぜ(b)(4)が故障しているのか、注射剤の成分を滅菌するために長期間使用した理由を十分に説明することができませんでした。また、メンテナンスと調査に関する管理監督を改善するための十分に包括的なコミットメントを欠いていました。

この書簡に対する回答として、以下を提供してください。

- 2018年5月以降に製造されたすべての(b)(4)バッチについて、(b)(4)製品に未検出の(b)(4)粒子の影響について、包括的、回顧的、独立したレビューを行うこと。

- 米国市場に流通し、賞味期限内に残っている(b)(4)のID(b)(4)を使用して滅菌したすべてのバッチ成分について、包括的かつ回顧的な独立したレビュー。

- (b)(4)の機器及び繰り返し行為の適合性の評価。

o (b)(4)の無菌保証レベルが(b)(4)以上であることを保証するための時間、(b)(4)及び(b)(4)の設定を含む(b)(4)パラメータの見直し。

o 滅菌プロセスに使用される(b)(4)に関連する保守管理及びエンジニアリング管理の妥当性の評価。

- 逸脱や不具合を調査するためのシステムの包括的で独立した評価。このシステムを修正するための詳細な行動計画を提供すること。行動計画には、調査能力、調査範囲の決定、根本原因の評価、CAPAの有効性、品質ユニットの監督、文書化された手順の大幅な改善が含まれますが、これらに限定されるものではありません。調査のすべての段階で、どのようにして調査を実施するのかを明記してください。

- CAPA計画では、施設や設備の日常的な運用管理の監視を実施します。この計画では、特に、設備・設備の性能問題の迅速な発見、効果的な修理の実施、適切な予防保全スケジュールの遵守、設備・設備インフラのタイムリーな技術的アップグレード、および継続的な管理

レビューのためのシステムの改善を確実にしなければなりません。

まとめ

この文書に引用されている違反は、あなたの施設に存在するすべての違反を網羅したリストであることを意図したものではありません。あなたの施設では、これらの違反の原因を調査し、判断し、再発防止や他の違反の発生を防止する責任があります。

あなたの施設で生産される医薬品の供給の中断につながる可能性のある行動を検討している場合、FDA は、FDA があなたの業務を法律に適合させるための最も効果的な方法についてあなたと協力できるように、直ちに CDER の医薬品不足スタッフ

(drugshortages@fda.hhs.gov) に連絡することを要求しています。製品欠品対応スタッフに連絡することで、21 U.S.C. 356C(b)に基づく医薬品製造の中止や中断を報告する義務を果たすことができます。また、これにより FDA は、欠品を回避し、貴社の製品に依存している患者の健康を守るために、どのような措置が必要か、もしあれば、できるだけ早く検討することができます。

貴社がすべての違反を完全に是正し、FDA が cGMP に準拠していることを確認するまで、FDA は、新薬の申請書やサプリメントの承認を保留する可能性があります。

また、これらの違反が是正されない場合、FDA は、FD&C 法 21 U.S.C. 381(a)(3)の第 801(a)(3)項に基づき、武田薬品工業株式会社（武田 4720 Mitsui, Hikari,）で製造された製品の米国への持ち込みを拒否する可能性があります。この権限の下にある物品は、その製造に使用された方法および管理が、FD&C 法第 501 条(a)(2)(B)の意味で CGMP に適合していないと思われる場合には、入国を拒否される可能性があります。

この手紙を受け取った後、15 営業日以内に書面で本事務局に返信してください。違反の再発防止のために、当社の検査以降、違反を是正するために何をしたかを明記してください。15 営業日以内に是正措置を完了できない場合は、その理由と完了までのスケジュールを明記してください。

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/takeda-pharmaceutical-company-limited-603596-06092020>

WARNING LETTER

Takeda Pharmaceutical Company Limited

MARCS-CMS 603596 — JUNE 09, 2020

Mr. Christophe Weber
President and CEO
Takeda Pharmaceutical Company Limited
Tokyo Head Office
2-1-1 Nihonbashi-Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8668 Japan

Issuing Office:
Center for Drug Evaluation and Research | CDER
United States

June 9, 2020

Warning Letter 320-20-37

Dear Mr. Weber,

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) inspected your drug manufacturing facility, Takeda Pharmaceutical Company Limited, FEI 3004664162, at Takeda 4720, Mitsui, Hikari, Yamaguchi, from November 18 to 26, 2019.

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

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

We reviewed your December 18, 2019, response to our Form FDA 483 in detail and acknowledge receipt of your subsequent correspondence. Your response is inadequate because it did not provide sufficient detail or evidence of corrective actions to bring your operations into compliance with CGMP.

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

1. Your firm failed to establish adequate written responsibilities and procedures applicable to the quality control unit and to follow such written procedures (21 CFR 211.22(d)).

Our inspection found that your Quality Unit (QU) did not take appropriate steps prior to resumption of aseptic manufacturing after a shutdown that included multiple significant activities that compromised cleanroom control. Your QU allowed manufacturing operations to resume for (b)(4) filling operations without performing an aseptic process simulation (i.e., media fill) as indicated by your procedure. Your firm manufactured and shipped several batches of (b)(4) to the U.S. market after this deviation.

In your response, you committed to perform an aseptic process simulation for the (b)(4) manufacturing line and stated that you will strengthen your systems to ensure post-shutdown process simulations are performed. You stated your belief that there was no adverse impact to product because your procedure for restarting production requires that environmental monitoring data and utility results are available before product release.

Your response is inadequate because you failed to adequately assess the impact on sterility assurance of the products manufactured in a facility after a shutdown in which cleanroom control was compromised. Environmental monitoring and utility data alone are not sufficient to support that appropriate cleanroom control has been restored to ensure drug sterility.

In response to this letter, provide:

- A comprehensive assessment and remediation plan to ensure your QU is given the authority and resources to effectively function. The assessment should also include, but not be limited to:
 - o A determination of whether procedures used by your firm are robust and appropriate.
 - o Provisions for QU oversight throughout your operations to evaluate adherence to appropriate practices.
 - o A complete and final review of each batch and its related information before the QU disposition decision.
 - o Oversight and approval of investigations and discharging of all other QU duties to ensure identity, strength, quality, and purity of all products.

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

- Your risk assessment of distributed products processed under conditions which did not provide adequate assurance of appropriate aseptic processing conditions.

2. Your firm failed to establish and follow appropriate written procedures that are designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, and that include validation of all aseptic and sterilization processes (21 CFR 211.113(b)).

You have not established adequate practices for your process simulations.

Inadequate Aseptic Processing Simulations (Media Fills)

Your media fill program lacked assurance that aseptic processing operations are adequately performed to prevent microbial contamination.

Your firm removed integral units (i.e., units with intact container-closure systems) from media fills. For example, during media fill lot (b)(4), conducted in (b)(4), you removed (b)(4) intact vials and did not incubate them. You lacked adequate justification for removing these integral vials. While you indicated that the units were removed for a routine analytical test, this test could have been done after incubation.

In addition, your media fills did not sufficiently incorporate the contamination risks of commercial production, including the significant hazard posed by the (b)(4) operation. This operation includes manually intensive aseptic material transfers from a (b)(4).

Our review of media fill records also found that multiple personnel had not, at least (b)(4), performed interventions that adequately simulate the functions they are responsible for in production operations. For example, all aseptic processing personnel who perform the manually intensive (b)(4) step were not required to simulate this operation each (b)(4).

In your response, you confirmed that withholding integral vials from incubation was in violation of your process simulation SOP. You indicated that the media fill batch remained

valid because no critical interventions occurred before you filled these particular vials. Your response is inadequate because omission of these vials undermines the sensitivity of the process simulation to detect contamination hazards in your operation.

Your response also stated an assessment will be performed for the (b)(4) operation to determine the worst-case (b)(4) of containers to more accurately reflect the production process. We acknowledge that you revised your process simulation procedure and are performing new process simulations. However, your response is deficient because you did not assess the risk to product sterility for products manufactured when process simulations were insufficient.

Poor Aseptic Behavior

Critical aseptic processing operations are not appropriately controlled. Our investigator observed that operators who performed ISO 5 manipulations exhibited poor aseptic practices during production of (b)(4) Lot (b)(4). For example, operators:

- failed to sanitize gloved hands after touching surfaces such as curtains and computer touchscreens.
- conducted manipulations using rapid movements, rather than slow and deliberate aseptic technique.

We acknowledge from your response that you have retrained your operators in aseptic behavior, but you did not extend this training to supervisory staff. You also did not address how you would verify the effectiveness of the training.

Inadequate controls over materials used in aseptic processing area

There was a lack of traceability over the (b)(4) wipes, which are used in the aseptic processing cleanroom with disinfectant to wipe equipment surfaces. The (b)(4) certificate you provided to our investigator did not reconcile with the material identification numbers for the wipes in use. Your Quality Unit also did not adequately maintain records for the receipt and approval of wipes.

We acknowledge that you performed a risk assessment to determine the impact of potentially introducing (b)(4) wipes into your aseptic processing cleanroom, and you concluded it to

have low risk for product sterility. However, your assessment is inadequate because you relied upon disinfectant use, environmental monitoring, and a sterilization qualitative indicator in lieu of adequate controls over material receipt and evaluation before transfer into the cleanroom. Furthermore, your response acknowledged the lack of traceability of lot numbers to an irradiation certificate.

See FDA's guidance document *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice* to help you meet CGMP requirements for manufacturing sterile drugs using aseptic processing at <https://www.fda.gov/media/71026/download>

In response to this letter, provide:

- A risk assessment of all contamination hazards with respect to your aseptic processes, equipment, and facilities, including an independent assessment that includes, but is not limited to:
 - o All human interactions within the (b)(4) area
 - o Equipment placement and ergonomics
 - o Personnel flows and material flows (throughout all rooms used to conduct and support sterile operations)
 - o Sourcing consumable materials that are appropriate for use in cleanrooms (e.g., ready-to-use sterile wipes)
 - o Receipt, evaluation, and aseptic handling of all consumable items in ISO 5 areas
- A comprehensive, independent retrospective review of all batches that remain within expiry in the U.S. market, which incorporates the knowledge of hazards gained from your risk assessment. Include any additional actions you intend to initiate because of the retrospective review.
- Environmental monitoring data for the past two years, details of total counts and microbial identifications when excursions were observed, and a summary of investigations performed.
- Your plan to ensure appropriate aseptic practices and cleanroom behavior during production. Include steps to ensure routine and effective supervisory oversight for all production batches. Also describe the frequency of quality unit oversight (e.g., audit) during aseptic processing and its support operations.

3. Your firm failed to thoroughly investigate any unexplained discrepancy or failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications, whether the batch has already been distributed (21 CFR 211.192).

You lacked adequate investigations into equipment malfunctions. Several investigations were concluded without sufficiently addressing root causes or ensuring adequate scope, allowing manufacturing risks to persist for extended periods.

Occurrence of black particles

Your investigations into the occurrence of black particles in more than (b)(4) batches of (b)(4) vials were deficient. These investigations identified the particles as (b)(4).

For example, deviation report TW67805, initiated on August 23, 2019, did not include a thorough investigation of these recurring incidents. Although the investigation lacked a CAPA plan, you concluded that there was no product impact because the particles were easily detected since they settled at the bottom of the vials.

Your response stated there is no product impact from black particle contamination because all vials for lots manufactured during this timeframe were rejected during finished product inspection, and all lots passed AQL inspection. Your response is inadequate because you did not explain how you could confidently rely only upon visual inspection to detect metal particles embedded in lyophilized cake. You also allowed manufacturing operations to continue without performing a risk assessment for products already released to the U.S. market.

(b)(4) malfunction

You failed to assure that your (b)(4) was properly maintained and functioning as intended. Maintenance issues were identified as contributing to the increase in the (b)(4) between May 2018 through May 2019. As a result, several in-process batches were rejected. Although multiple investigations were conducted, the correct root cause of the problem was not promptly identified and remediated. Subsequently, during the (b)(4) requalification of this (b)(4) all (b)(4) bioindicators tested positive.

In your response you stated that the root cause of the (b)(4) problem was a (b)(4). However, you failed to adequately explain why the malfunctioning (b)(4) was used for a protracted period to sterilize components of your injectable product. You also lacked a sufficiently comprehensive commitment to improve management oversight over maintenance and investigations.

In response to this letter, provide:

- A comprehensive, retrospective, independent review of all (b)(4) batches manufactured since May 2018, for the impact of (b)(4) particles undetected in (b)(4) product.

- A comprehensive, retrospective, independent review of all batch components sterilized using (b)(4) ID (b)(4) that were distributed in the U.S. market and remain within expiry.

- An assessment of the suitability of (b)(4) equipment and cycles, including but not limited to:
 - o Review of your (b)(4) parameters, including time, (b)(4), and (b)(4) settings to ensure a sterility assurance level of (b)(4) or more.
 - o Evaluation of the adequacy of maintenance and engineering controls associated with (b)(4) used for sterilization processes.

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

- Your CAPA plan to implement routine, vigilant operations management oversight of facilities and equipment. This plan should ensure, among other things, prompt detection of equipment/facilities performance issues, effective execution of repairs, adherence to appropriate preventive maintenance schedules, timely technological upgrades to the equipment/facility infrastructure, and improved systems for ongoing management review.

Conclusion

The violations cited in this letter are not intended to be an all-inclusive list of violations that

exist at your facility. You are responsible for investigating and determining the causes of these violations and for preventing their recurrence or the occurrence of other violations.

If you are considering an action that is likely to lead to a disruption in the supply of drugs produced at your facility, FDA requests that you contact CDER's Drug Shortages Staff immediately, at drugshortages@fda.hhs.gov, so that FDA can work with you on the most effective way to bring your operations into compliance with the law. Contacting the Drug Shortages Staff also allows you to meet any obligations you may have to report discontinuances or interruptions in your drug manufacture under 21 U.S.C. 356C(b). This also allows FDA to consider, as soon as possible, what actions, if any, may be needed to avoid shortages and protect the health of patients who depend on your products.

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

Failure to correct these violations may also result in the FDA refusing admission of articles manufactured at Takeda Pharmaceutical Company Limited, at Takeda 4720, Mitsui, Hikari, into the United States under section 801(a)(3) of the FD&C Act, 21 U.S.C. 381(a)(3). Articles under this authority may be subject to refusal of admission, in that the methods and controls used in their manufacture do not appear to conform to CGMP within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act, 21 U.S.C. 351(a)(2)(B).