

The Honorable Robert M. Califf, M.D., MACC
Commissioner
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20903

名誉ロバート・M・カリフ医学博士、MACC
長官
食品医薬品局（FDA）
ニューハンプシャー通り 10903
シルバースプリング、MD 20903

Dear Dr. Califf,

カリフ博士

Pursuant to Rules X and XI of the U.S. House of Representatives, the Committee is conducting oversight of the Food and Drug Administration's (FDA) foreign drug inspection program. As you are aware, members of the Committee have expressed concern regarding the effectiveness of the FDA's foreign drug inspection program at two separate hearings before the Subcommittee on Oversight and Investigations and the Subcommittee on Health.

米国下院規則 X および XI に従い、当委員会は食品医薬品局（FDA）の外国医薬品検査プログラムの監視を行っています。ご承知の通り、当委員会のメンバーは、監視調査小委員会と保健小委員会の2回にわたる公聴会において、FDAの外国医薬品検査プログラムの有効性について懸念を表明しました。

The Committee is particularly concerned about foreign drug inspections conducted in India and China. The FDA's recent decision to address shortages of critical drugs by allowing the temporary import of otherwise unapproved drugs from India and China makes having effective foreign inspection programs in those countries critical. Chinese and Indian manufacturers receive the most FDA Warning Letters. These violations have included carcinogens in medicines, destroying or falsifying of data, and non-sterile manufacturing processes. Given that approximately 32 percent of generic drugs and 45 percent of active pharmaceutical ingredients (APIs) are from these two countries, we are worried that the United States is overly reliant on sourcing from foreign manufacturers with a demonstrated pattern of repeatedly violating FDA safety regulations.

委員会は、インドと中国で実施される外国医薬品査察を特に懸念しています。インドと中国からの未承認医薬品の仮承認での輸入を許可することで重要医薬品の欠品に対処するというFDAの最近の決定により、これらの国々で効果的な外国査察プログラムを実施することが重要となっています。中国とインドのメーカーが最も多くのFDA警告書（WL）を受け取っています。これらの違反には、医薬品への発がん性物質の使用、データの破棄または改ざん、非無菌の製造プロセスなどが含まれます。ジェネリック医薬品の約32パーセントと原薬（API）の約45パーセントがこれら2か国からのものであることを考えると、米国がFDAの安全規制に繰り返し違反することが明らかな外国メーカーからの調達に過度に依存しているのではないかと私たちは懸念しています。

The Committee is not alone in voicing concerns. The Department of Defense recently announced that it will begin independently testing the quality and safety of imported generic drugs. The non-partisan Government Accountability Office (GAO) also criticized the FDA's foreign inspection program in a report published last year, noting that the FDA faced "unique challenges" and that it is inadequate at holding foreign manufacturers accountable for repeatedly violating regulations. In particular, the GAO was concerned that the FDA's practice of conducting preannounced foreign inspections is ineffective and raises "questions about the equivalence of foreign to domestic inspections." From 2014 to 2015, the FDA conducted a pilot program in India that eliminated extended advance notice for inspections. Instead, the FDA conducted short notice or unannounced visits and selected sites for the program that the agency believed had significant issues. The pilot program appears to have been successful at exposing widespread misconduct and significant violations of FDA regulations, including falsified quality records. Despite the pilot program's success, the FDA elected to discontinue it.

The COVID-19 pandemic stopped most in-person inspections of foreign drug manufacturers from March 2020 until April 2022. In lieu of in-person inspections, the FDA resorted to alternatives and workarounds, such as remote interactive inspections of drug manufacturing facilities on a voluntary basis. Once FDA inspections resumed, they did so at a much lower level than before the pandemic. One analysis found that out of approximately 2,800 foreign manufacturing facilities, the FDA inspected only 6 percent of

懸念を表明しているのは当委員会だけではありません。国防総省は最近、輸入ジェネリック医薬品の品質と安全性を独自に検査し始めると発表しました。超党派の政府会計検査院（GAO）も、昨年発表した報告書で FDA の海外査察プログラムを批判し、FDA は「特異な課題」に直面しており、度重なる規制違反に対する外国製造業者の責任追及が不十分であると指摘しました。

特に GAO は、事前予告を行う外国査察を実施する FDA の慣行が非効果的であり、「外国査察と国内査察の同等性に関する疑問」を引き起こしていることを懸念しました。

2014年から2015年にかけて、FDAはインドでの査察の事前通知なしでの査察する試験プログラムを実施しました。代わりに、FDAは、重大な問題があるとFDAが判断したプログラムの対象施設を選択するために、緊急の通知または予告なしの訪問を実施しました。この試験プログラムは、品質記録の改ざんなど、FDA規制に対する広範な不正行為や重大な違反を摘発することに成功したようです。試験的プログラムは成功したにもかかわらず、FDAはそれを中止することを選択しました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにより、2020年3月から2022年4月まで、外国医薬品メーカーに対するほとんどの現地査察が中止されました。FDAは現地査察の代わりに、自主的を基本とする、医薬品製造施設を遠隔でリモート査察するなどの代替案や回避策に頼りました。FDAの査察が再開されると、査察はパンデミック前よりもはるかに低いレベルで行われました。ある分析によると、約2,800の外国製造施設のうち、FDAが査察したのはわずか6%、インドの製造施設ではわずか3%でした。

them, with just 3 percent of Indian manufacturers being inspected.

In many respects, China presents a more dangerous situation than India. Between fiscal years (FY) 2020 and 2022, the FDA conducted only 40 inspections in China as compared to 131 inspections in FY 2019 alone. On January 8, 2023, the Government of China ended its requirement that international arrivals quarantine for two weeks upon entry to the country.

However, the FDA only began in-person inspections in China in April 2023. Moreover, there have been recent, troubling political developments in China that the Committee believes may jeopardize the viability of the FDA's in-person inspections there. Last month, the ruling Communist Party of China announced a reinterpretation of its already sweeping National Security Law to expand the scope of the law beyond state secrets to cover "data, materials, or items related to ... national interests."¹³ The law's new interpretation is so broad that it would allow officials to arrest FDA inspectors or block access to manufacturers' records if officials deem it in the national interest. Authorities have already raided the offices of companies that specialize in collecting market information in China and detained employees.

Accordingly, to assist the Committee in our oversight, please respond to the following questions by August 1, 2023:

Foreign Inspections Generally.

Section 3112(e) of the CARES Act gave the FDA additional authority to require manufacturers to report certain supply chain information to it. The FDA's May 9, 2023, letter to the Committee stated

多くの点で、中国はインドよりも危険な状況を呈しています。2019年度だけでは131件の査察が行われたことに比較して、2020年度から2022年度までに、FDAが中国で実施した査察は40件のみでした。2023年1月8日、中国政府は海外からの到着入国者に対する2週間の隔離義務を解除しました。

しかし、FDAが中国で対面査察を開始したのは2023年4月になってからです。さらに、中国では最近、厄介な政治的展開があり当委員会は、中国におけるFDAの対面査察の実行可能性を危うくする可能性があると考えています。先月、中国共産党は、すでに広範囲に及んでいる国家機密保持の政策の再解釈を発表しました。

国家安全保障法は、その法律の適用範囲を国家機密を超えて「国益、…に関連するデータ、資料、または品目」に拡大します。この法律の新しい解釈は非常に広範であり、中国当局が国益にかなうと判断した場合、FDA査察官を逮捕したり、製造業者の記録へのアクセスを遮断したりすることが可能になります。当局はすでに中国の市場情報収集を専門とする企業のオフィスを強制調査し、従業員を拘束しています。

したがって、委員会の諮問を支援するために、2023年8月1日までに以下の質問に回答してください。

海外査察全般

CARES法のセクション3112(e)は、製造業者に特定のサプライチェーン情報の報告を義務付ける追加の権限をFDAに与えました。FDAが委員会に宛てた2023年5月9日付の書簡には、必要な

that only 44 percent of facilities are reporting the required data to the FDA.¹⁶ Based on the FDA's letter, a disproportionate percentage of noncompliant API and finished dose formula facilities are located outside of the United States. How many regulatory actions has the FDA enforced against noncompliant foreign facilities regarding the CARES Act reporting requirements? Provide a list of all foreign facilities that have been penalized for noncompliance. Include in your response a detailed description of the action taken by the FDA.

2. The FDA ensures the quality of drugs and other pharmaceutical products through manufacturers' compliance with facility registration and Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations. The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA, P.L. 112-144) contained several provisions providing the FDA greater insight into the original sources of excipients, API, and finished dosage products. Specifically, Section 703 requires that drug manufacturers identify the name and place of business of all establishments involved in the production of drug excipients, while Section 711 revises CGMP regulations to require oversight over the production of any raw materials for the manufacture of a drug. The FDA has indicated in its recent requests for additional authorities over supply chain information that it does not currently have access to original sources for API and other drug excipients, notwithstanding these and other provisions providing such authorities.

a. Given its authorities under FDASIA, why does the FDA take the position that it does not have visibility into where API and drug excipients are sourced?

b. Explain in detail, how the FDA processes

データを FDA に提出している施設は 44%のみであると述べています。

FDA の書簡によると、不適合な API と医薬品製造施設の割合は、不合理なほど米国外の施設に当てはまります。FDA は CARES 法の報告要件に関して、非準拠の外国施設に対して何件の規制措置を実施しましたか？

違反で罰せられたすべての外国施設のリストを提供してください。回答には、FDA が行った措置の詳細な説明を含めてください。

2. FDA は、製造業者による施設登録および CGMP 規制の遵守を通じて、医薬品およびその他の医薬品の品質を保証します。FDASIA、P.L. 112-144 には、FDA には、賦形剤、API、医薬品の供給源に関するより詳細な情報を提供するいくつかの規定が含まれていました。

具体的には、第 703 条は製薬会社に対し、医薬品添加剤の製造に関与するすべての事業所の名前と事業所を特定することを義務付けており、第 711 条は CGMP 規制を改正して医薬品製造用の原材料の生産に対する監督を義務付けています。FDA は、サプライチェーン情報に関する追加当局への最近の要請の中で、FDA に提供するこれらの規定およびその他の規定にもかかわらず、現在、API およびその他の医薬品添加剤の元の情報源に FDA がアクセスできないことを示しました。

a. FDASIA に基づく権限を考慮すると、なぜ FDA は API や医薬品添加剤の調達先を把握できないという立場を取っているのでしょうか？

b. FDA が第 703 条および第 711 条に基づいて受け取った情報をどのように処理するかを詳しく説明してください。回答の一環として、第 703 条および第 711 条に基づいて受け取ったデータが、FDA の海外査察プログラムや医薬品不足への対応の取り組みにどのように影響しているかを説明

information received under Sections 703 and 711. As part of your response, explain how has the data received under Sections 703 and 711 informs FDA's foreign inspections programs and drug shortage response efforts?

3. Was the FDA consulted by the Department of Defense regarding its decision to independently test the quality and safety of generic drugs it purchases? If yes, provide communications and documents related to the consultation.

4. Has the FDA considered a plan to end preannounced inspections of foreign manufacturing facilities? If no, explain in detail why not? If yes, provide copies of any such plans.

5. How many FDA inspectors are currently conducting domestic inspections?

6. How many FDA inspectors are currently conducting foreign inspections? Include in your response how many of these inspectors are operating in each country.

7. How many positions are currently open for foreign inspections? Include in your response what country the open position is for and how long the position has been unfilled.

8. The FDA has noted there is a backlog in conducting foreign inspections. How large is the backlog and what progress has the FDA made in closing it? Include in your response a complete list of the foreign facilities in the backlog.

9. In the last 10 years, for each year, what percent of FDA inspections of foreign facilities have been preannounced and what was the lead time given for each preannounced inspection?

10. In the last 10 years, for each year, what percent of the FDA's inspections of U.S. domestic facilities have been preannounced and what was the given

してください。

3. FDAは、輸入するジェネリック医薬品の品質と安全性を独自にテストするという決定について、国防総省から相談を受けましたか? 「はい」の場合は、相談に関連する連絡事項と書類を提供してください。

4. FDAは、外国の製造施設の事前予告査察を終了する計画を検討しましたか? 「いいえ」の場合は、その理由を詳しく説明してください。 「はい」の場合は、そのような計画のコピーを提供してください。

5.現在、国内査察を行っているFDA査察官は何人ですか?

6.現在、何人のFDA査察官が外国査察を行っていますか? 回答には、各国でこれらの査察官が何人勤務しているかを含めてください。

7.現在、外国査察官として募集中のポジションは何人ですか? 回答には、募集中のポジションがどの国向けであるか、およびポジションが埋まっていない期間を含めてください。

8. FDAは、外国査察の実施に滞りがあると指摘しました。未処理の査察数はどれくらいですか? FDAは未処理の査察にどのような進展を見せましたか? 返答には、バックログ内の海外施設の完全なリストを含めてください。

9.過去 10 年間で、毎年、海外施設に対する FDA 査察の何パーセントが事前に予告され、それぞれの事前予告のためのリードタイムはどの程度でしたか?

10.過去 10 年間で、毎年、米国の国内施設に対する FDA の査察の何パーセントが事前に予告され、それぞれの事前予告のリードタイムはどの程

lead time was given for each preannounced inspection?
度でしたか？

Inspections in India

11. Explain in detail why the FDA ended the unannounced inspection pilot program conducted in India between 2014 to 2015.

12. Does the FDA plan to reinstate the unannounced inspection program in India? If not, explain in detail why not.

13. For foreign facilities in India that have received a Warning Letter in the last 10 years, provide a list of which of these facilities have been inspected in-person, inspected remotely, or not inspected at all since the Warning Letter was issued.

14. In the last 10 years, how many times has a foreign manufacturer in India been inspected and had their Warning Letter lifted before the FDA investigator filed a report, allowing the company to get approval for a drug shortage product or its abbreviated new drug application (ANDA)? Provide a list of these companies, dates of approval, and the product that was approved.

15. As early as November 2022, the FDA was aware of significant, repeated quality control failures at Intas Pharmaceuticals' Ahmedabad, India manufacturing facility. At the time, this facility was one of only five finished product manufacturers supplying the U.S. market with chemotherapy drugs carboplatin and cisplatin. Intas voluntarily stopped operations at its Ahmedabad plant in response to quality control failures on June 5, 2023.

During a June 9, 2023, briefing with Congressional staff on cancer drug shortages the FDA stated that it was not aware of the company's plans to halt operations at its Ahmedabad, India, manufacturing

インドでの査察

11. FDA が 2014 年から 2015 年にかけてインドで実施した無通告査察パイロットプログラムを終了した理由を詳しく説明してください。

12. FDA はインドで無通告査察プログラムを復活させる予定はありますか？ そうでない場合は、その理由を詳しく説明してください。

13. 過去 10 年間に警告書を受け取ったインドの外国施設について、警告書発行以来、これらの施設のうち、どの施設が直接査察を受けたのか、遠隔査察されたのか、またはまったく査察されていないのかのリストを提供してください。

14. 過去 10 年間で、インドの外国製造業者が何回査察を受け、FDA の査察官が報告書を提出して警告書を解除される前に、医薬品不足の製品ため、その簡略化新薬承認申請 (ANDA) の承認を得たことが何回ありますか？ これらの企業のリスト、承認日、承認された製品を提供してください。

15. 2022 年 11 月の時点で、FDA は、インドのアーメダバードにある Intas Pharmaceuticals の製造施設で繰り返される重大な品質管理の欠陥を認識していました。当時、この施設は、治療薬のカルボプラチンとシスプラチンを米国市場に供給しているわずか 5 社の医薬品メーカーの 1 社でした。インタスは、品質管理の欠陥の指摘を受け、2023 年 6 月 5 日にアーメダバード工場の操業を自主的に停止しました。

2023 年 6 月 9 日、抗がん剤不足に関する議会スタッフとの会見で、FDA はインドのアーメダバードにある製造施設の操業を停止するという同社の計画については、工場が操業を停止するまで知らな

facility until after the plant had shut down operations. This lapse in communication is concerning, as the FDA was ostensibly aware of the ongoing quality issues at the plant, as well as Intas' significant U.S. market share for cisplatin and carboplatin and the disruption a plant closure would cause in the supply of these drugs.

It is important for the Committee to understand exactly how and when the FDA was made aware of Intas' plans to voluntarily halt operations at its Ahmedabad facility. Explain in detail and provide copies of any communications between the FDA and Intas Pharmaceuticals from January 2023 through June 2023 related to the company's decision to voluntarily halt production at the Ahmedabad plant closure.

Inspections in China

16. What is the FDA's plan to ensure that inspections in China can continue despite the expanded scope of China's National Security Law? Provide copies of any analysis or relevant documentation related to China's National Security Law and its implications for FDA's foreign drug inspection program and drug safety.

17. What actions will the FDA take in response to an inspector being detained, arrested, or otherwise prevented from completing an inspection of a drug manufacturing facility in China?

18. Has an FDA inspector even been detained, arrested, or otherwise prevented from completing an inspection of a drug manufacturing facility in China?

19. Provide copies of all communications between the FDA and the Government of China regarding in-person inspections of drug manufacturing facilities in China from January 2020 to the present.

20. Does the FDA plan to start an unannounced

inspection and describe the results? FDA は、アーメダバード工場で現在か抱えているの品質問題や、シスプラチンとカルボプラチンにおけるインタス社の米国市場での大きなシェア、そして工場閉鎖がこれらの薬剤の供給に混乱を引き起こすことを認識していたため、この意思疎通の欠如は憂慮すべきことです。

委員会にとって、FDAがアーメダバード施設での操業を自主的に停止するというインタスの計画をいつ、どのように認識したのかを正確に理解することが重要です。アーメダバード工場閉鎖に伴う生産を自主的に停止するという同社の決定に関連した、2023年1月から2023年6月までのFDAとインタス社との間のやり取りを詳細に説明し、その資料を提出してください。

中国での査察

16. 中国国家安全法の適用範囲が拡大したにもかかわらず、中国での検査を確実に継続できるようにするためのFDAの計画は何ですか？中国国家安全法およびFDAの外国医薬品検査プログラムおよび医薬品の安全性への影響に関する分析または関連文書の資料を提供してください。

17. 中国の医薬品製造施設の査察官が拘留、逮捕、またはその他の方法で検査の完了を妨げられた場合、FDAはどのような措置を講じますか？

18. FDAの査察官は、中国の医薬品製造施設の査察を完了するために拘留、逮捕、または妨害されたことがありますか？

19. 2020年1月から現在までの中国の医薬品製造施設の対面検査に関するFDAと中国政府との間のすべてのやりとりの資料を提供してください。

20. FDAは中国で無通告査察プログラムを開始する予定はありますか？そうでない場合は、その理由を詳しく説明してください。「はい」の場合は、そのような計画のコピーを提供してください。

inspection program in China? If not, explain in detail why not. If yes, provide copies of any such plans.

21. For facilities in China that have received a Warning Letter in the last 10 years, provide a list of which of these facilities have been inspected in-person, inspected remotely, or not inspected at all since the Warning Letter was issued.

22. In the last 10 years, how many times has a foreign manufacturer in China been inspected and had their Warning Letters lifted before the FDA investigator filed a report, allowing the company to get approval for a drug shortage product or its ANDA? Provide a list of these companies, dates of approval, and the product that was approved.

Please be advised that intentional misstatements or omissions in response to the above questions may constitute federal criminal violations under 18 U.S.C. § 1001. In addition, the Committee believes that interviews from FDA officials and employees about this matter may be necessary.

Finally, this letter serves as a formal request to preserve all existing and future records and materials in the FDA's possession relating to the topics addressed in this letter. You should construe this preservation notice as an instruction to take all reasonable steps to prevent the destruction or alteration, whether intentionally or negligently, of all documents, communications, and other information, including electronic information and metadata, that are or may be responsive to this congressional inquiry. This instruction includes all electronic messages sent using official and personal accounts or devices, including records created using text messages, phone-based message applications, or encryption software.

21. 過去 10 年間に警告書を受け取った中国の施設について、警告書発行以降、これらの施設のうち、どの施設が対面査察を受けたのか、リモート査察されたのか、またはまったく査察されていないのかのリストを提供してください。

22. 過去 10 年間で、中国の外国製造業者が何度査察を受け、FDA の査察官が報告書を提出して警告書が解除される前に、医薬品不足の製品や ANDA のために承認を得ることができたことが何回ありますか？

これらの企業のリスト、承認日、承認された製品名を提供してください。

上記の質問に対する意図的な虚偽または省略は、米国法第 18 条 § 1001 に基づく連邦刑事法違反となる可能性があることに注意してください。さらに、委員会は、この件に関して FDA 職員や従業員からの聞き取りが必要になる可能性があると考えています。

最後に、この書簡は、この書簡で取り上げられたテーマに関連して FDA が所有するすべての既存および将来の記録および資料を保存することを正式に要求します。この保存通知は、意図的か過失かにかかわらず、この議会の調査に対応する、または対応する可能性のあるすべての文書、通信、および電子情報やメタデータを含むその他の情報の破壊または変更を防ぐためのあらゆる合理的な措置を講じるよう指示するものとして解釈すること。この指示には、テキストメッセージ、電話ベースのメッセージアプリケーション、または暗号化ソフトウェアを使用して作成された記録を含む、公式および個人のアカウントまたはデバイスを使用して送信されるすべての電子メッセージが含まれます。

If you have any questions, please contact John Strom with the Majority Committee staff at (202) 225-3641. Thank you for your attention to this request.

ご質問がありましたら、多数決委員会スタッフのジョン・ストローム ((202) 225-3641) までご連絡ください。本要請にご関心をお寄せいただき、ありがとうございました。