

R A P S 2022.11.17

FDA official: Most drug GMP warning letters in FY2022 stemmed from onsite inspections

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/fda-official-most-drug-gmp-warning-letters-in-fy20>

FDA の担当者。2022 年度の医薬品 GMP 警告書の多くは立ち入り査察に起因する  
| 2022 年 11 月 17 日 | By ジョアン・S・エグロビッチ FDA 当局者。2022 年度の医薬品 GMP 警告書の大半は立ち入り査察に起因する

米国食品医薬品局（FDA）関係者は、2022 会計年度に医薬品の適正製造基準（GMP）の問題で出された警告状のほとんどが立入査察の結果であり、代替手段の使用をきっかけとした強制措置というパンデミック時代の傾向を覆すものであったと述べた。

しかし、規制当局が今後直面するのは、パンデミック時に保留された査察の滞留に取り組むという「信じられないほどの難題」です。規制当局の医薬品品質業務第三部プログラム部門ディレクター、ジェフリー・メン氏は、規制当局専門家協会（RAPS）と食品医薬品官協会（AFDO）主催の PharmaLink 会議で、コンプライアンス活動の最新情報を発表しました。

また、Meng 氏は、今後、当局が査察で何を求めているかについて洞察を示しました。

| 2022 年 11 月 17 日 | By ジョアン・S・エグロビッチ

FDA 当局者。2022 年度の医薬品 GMP 警告書の大半は立ち入り査察に起因する

米国食品医薬品局（FDA）関係者は、2022 会計年度に医薬品の適正製造基準（GMP）の問題で出された警告状のほとんどが立入査察の結果であり、代替手段の使用をきっかけとした強制措置というパンデミック時代の傾向を覆すものであったと述べた。

しかし、規制当局が今後直面するのは、パンデミック時に保留された査察の滞留に取り組むという「信じられないほどの難題」です。規制当局の医薬品品質業務第三部プログラム部門ディレクター、ジェフリー・メン氏は、規制当局専門家協会（RAPS）と食品医薬品官協会（AFDO）主催の PharmaLink 会議で、コンプライアンス活動の最新情報を発表しました。

2022 年度、FDA は化合物関連のアクションを除き、医薬品に関する 62 件の警告書と 23 件の輸入警告を発行しました。2022 年度には、立入査察をきっかけとする警告書が大幅に増加し、警告書のうち 42 件（67.7%）が立入査察の結果、16 件（25.8%）がサンプルの査察、

4 件（6.5%）が記録請求の結果であった。

2021 年度は、パンデミックにより、ミッションクリティカルとみなされるものを除き、多くの査察が停止したため、実地査察に続く警告書の数は減少しました。2021 年度には、警告書のうち 21 件（25.3%）が立入査察の後に発行された。残りは代替ツールに起因するものである。59%はテストサンプル、13.3%は記録要求、2.4%は 704 条記録要求の拒否によるものであった。

Meng 氏は出席者に対し、立入査察は "ゴールドスタンダード" であり、それは会社の業務についてより全体的なスナップショットを得ることができるからであり、一方で代替手段は FDA に "会社の業務の一部" を見せるだけである、と述べた。

チャレンジは続いている

FDA は、優先度は高いが業務遂行に必要不可欠（ミッションクリティカル）とはみなされない施設に対する国内外の立入査察の滞留に対処するという困難な課題に直面しています。

"2023 年以降を見据えて、国内のすべての通常業務を再開し、現在、海外の通常査察を再開しています。この FDA の世界的な業務の開始は、信じられないほどの挑戦であり、またそうである。"

FDA は、国内の今後やるべきこと（バックログ）への対応において、すでに「信じられないほどの前進」を遂げていると述べています。

Meng 氏は、強制措置を回避するために、企業は自社製品の適切な管理と監視を行うべきであると述べた。そして、適切な管理が行われなかった場合にどのような事態が起こりうるかを、2 つの警告文書で説明しました。

最初の例は、フロリダ州で営業し、便秘の治療に用いられる医薬品「Diocto Liquid」を製造・販売する医薬品・栄養補助食品メーカー、Pharmatech LLC です。2016 年 7 月、同製品の使用に関連したバーコルドリア・セパシア感染症の発生を受け、FDA が査察を実施した。FDA は、同社の水系から採取した水サンプルに同菌の存在が確認されたことを発見し、警告状を発行した。

同社は FDA に対し、水系を改善したにもかかわらず、それを失敗したとしている。

司法省の声明によると、2022 年 6 月、CEO の Raidel Figueroa は、「FDA を欺くための共

謀、FDA 調査における記録の改ざん、FDA からの手続きの妨害、粗悪な医薬品の流通」で有罪になった。この汚染により、死亡者を含む複数の有害事象が発生し、現在、いくつかの不当な死亡訴訟が係属中です。

もう一つの事件は、イリノイ州に本社を置くデンタル・テクノロジーズ社に関するものです。調査官は、2020 年 10 月の薬剤の大量回収に続く査察で、同社の Paroex 0.12% クロルヘキシジン口腔洗浄剤のサンプルに、好気性プレートで数えられないほど大量の *Burkholderia cepacia complex* が含まれていることを発見しました。

"私がこれらの例に注意を促したのは、2022 年に、医薬品の液体製品の ADE（有害事象）に関連した死亡を経験するべきではないと固く信じているからです。"と Meng 氏は述べました。製品に対して「適切な管理と監視が行われていることを確認する」ことです。

FDA は新しい CPG（Compliance Policy Guide）に依存することになる

"2023 年以降を見据えて、国内のすべての通常業務を再開し、現在、海外の通常査察を再開しています。この FDA の世界的な業務の開始は、信じられないほどの挑戦であり、またそうである。"

FDA は、最近更新した GMP（Good Manufacturing Practice）承認前および承認後のサーベイランス査察に関するコンプライアンスポリシーガイドラインに従って、今後の査察で管理責任とリスク管理を厳しく見ていくと Meng 氏は述べています。

Meng 氏は、CPG は「重要」であり、FDA の「今後の査察の糧となるもの」であると述べています。

「我々は、次に査察する企業を決定するためにリスクベースモデルを使用しており、業界側には、我々が製造される製品の品質システムに対してより良い保証を得ることができるように、リスク管理プログラムの正式な実施を期待している。"

# FDA official: Most drug GMP warning letters in FY2022 stemmed from onsite inspections



FDA's Jeffrey Meng

A US Food and Drug Administration (FDA) official said that most warning letters issued for drug good manufacturing practice (GMP) issues in fiscal year 2022 were the result of onsite inspections, reversing a pandemic-era trend of enforcement actions triggered by the use of alternative tools.

Yet the agency faces “incredible challenges” going forward, as it tackles a backlog of inspections that were put on hold during the pandemic, asserted Jeffrey Meng, program division director, Division of Pharmaceutical Quality Operations III, Office of Regulatory Affairs, who provided an update on compliance activities at the PharmaLink conference hosted by the Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS) and the Association of Food and Drug Officials (AFDO).

Meng also offered insights on what the agency will be looking for in inspections going forward.

## **Onsite inspections: The gold standard**

In FY 2022, FDA issued 62 warning letters and 23 import alerts related to drugs, excluding compound related actions. The number of warning letters prompted by onsite inspections increased dramatically in FY 2022; 42 (67.7%) of the warning letters followed onsite inspections, while 16 (25.8%) resulted from inspecting samples and four (6.5%) were the result of a records request.

In FY 2021, fewer warning letters followed onsite inspections, as the pandemic halted many inspections, except for those deemed mission critical. In FY 2021, 21 (25.3%) of such warning

letters followed onsite inspections. The remainder stemmed from alternative tools: 59% were from testing samples, and 13.3% emanated from a records request, while 2.4% were from a refusal of a section 704 records request. (RELATED: [FDA Officials: Growing number of enforcement actions stem from inspection alternatives](#), *Regulatory Focus* 1 November 2021)

Meng told attendees that onsite inspections are the “gold standard, because it allows a more holistic snapshot of a firm’s operations,” while alternative methods only allow FDA to see “a fraction of the firm’s operations.”

### **Challenge going forward**

The agency faces a daunting challenge in addressing the backlog of foreign and domestic onsite inspections for sites considered high priority but were not deemed mission critical.

“Looking forward to 2023 and beyond, we have resumed all routine domestic operations and are currently resuming normal foreign inspections. This opening of worldwide operations for FDA will be and is an incredible challenge.”

He said that the FDA has already made “incredible headway” in addressing the domestic backlog.

### **Firms should exercise appropriate controls**

Meng said that to avoid enforcement action, companies should exercise appropriate controls and oversight of their products. He illustrated two warning letters showing what can happen when these controls are not exercised.

The first example was Pharmatech LLC, a drug and dietary supplement manufacturer that operated in Florida, and manufactured and distributed Diocto Liquid, a drug used to treat constipation. In July 2016, FDA conducted an inspection following an outbreak of *Burkholderia cepacia* infections tied to use of the product. FDA found that the water sample taken from the firm’s water system had tested positive for the presence of the bacteria and issued a warning letter. (RELATED: [s FDA Warns of Bacterial Contamination in Pharmatech Liquid Drugs](#), *Regulatory Focus*, 9 August 2017)

The firm told FDA that the company fixed its water system yet failed to do so.

In June 2022 the CEO, Raidel Figueroa, pled guilty to “conspiring to defraud FDA, falsifying records in an FDA investigation, obstructing proceeding from the FDA, and distributing adulterated drugs,” according to a [statement](#) from the Department of Justice. The contamination resulted in multiple adverse events, including deaths; there are several pending wrongful death lawsuits pending.

Another case involved Illinois-based Dental Technologies. Investigators found that a sample of the firm’s Paroex 0.12% chlorhexidine oral rinse contained *Burkholderia cepacia* complex in quantities too numerous to count on an aerobic plate during an inspection that followed a mass recall of the drug in October 2020. (RELATED: [This week at FDA; Medtronic MiniMed problems; Device Classification Flurry](#), *Regulatory Focus* 17 December 2021)

“I bring these examples to your attention because I firmly believe that in 2022, we should not be experiencing deaths tied to liquid product ADEs [adverse drug event] in drugs,” said Meng. “Make sure that you have appropriate controls and oversight” over your product.

### **FDA will be relying on new CPGs**

Looking ahead, Meng said FDA will be taking a hard look at management responsibility and risk management in upcoming inspections, as per the agency’s recently updated compliance policy guideline on good manufacturing practice (GMP) preapproval and post-approval surveillance inspections. (RELATED: [FDA addresses alternative inspecting tools, expectations for nitrosamine assessments in updated CPGs](#), *Regulatory Focus* 17 October 2022).

Meng said the CPGs are “critical” and are the agency’s’ “bread and butter for inspections going forward.”

“We are using a risk-based model to decide on which firms to inspect next and for industry side we expect formal implementation of risk management programs so that we can have better assurance over the quality system of the product being manufactured.”