

グローバル開発に向けたDSP大分工場の対応

－米国FDAのPAIに向けた準備と対応－

大日本住友製薬株式会社 生産品質保証部

野崎 義人

平成23年度 GMP事例研究会資料(9月)

発表内容

- 会社概要
- 米国FDAのPAIに向けた準備
 - ・品質システムの改善への取組み
 - ・PAI直前の対応
- PAI期間中の対応
- 指摘事項について

大日本住友製薬の概要

設立：1897年(明治30年)

合併期日：2005年10月1日

資本金：224億円

従業員数：7746人(連結)、4469人(単体) (2011年3月1日現在)

売上高：3795億円(連結)(2010年度)

海外子会社：

- Sunovion Pharmaceuticals Inc.
- Dainippon Sumitomo Pharma Europe Ltd.
- 住友制薬(蘇州)有限公司

海外子会社



**Sunovion
Pharmaceuticals Inc.**
(Marlborough, MA)



**Dainippon
Sumitomo Pharma
Europe Ltd.**
(London)

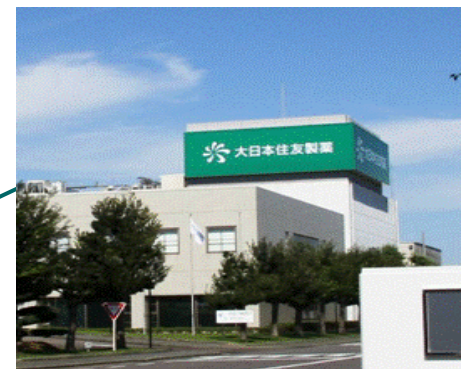


住友制薬(蘇州)有限公司
(Suzhou)

大日本住友製薬(DSP)の工場



茨木工場
大阪府



鈴鹿工場
三重県



大分工場
大分県



愛媛工場
愛媛県

大日本住友製薬 大分工場の概要

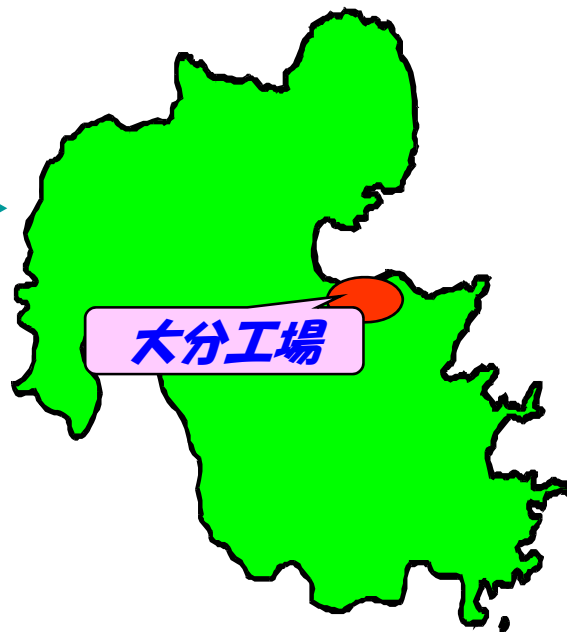
所在地 大分市大字鶴崎2200番地

従業員数 153名（2011年 7月現在）

- ・ 操業開始 2003年4月
＜住友化学の原薬製造事業を引き継ぐ＞

2005年10月 大日本住友製薬
（合併による社名変更）

対象製品のAPIを製造



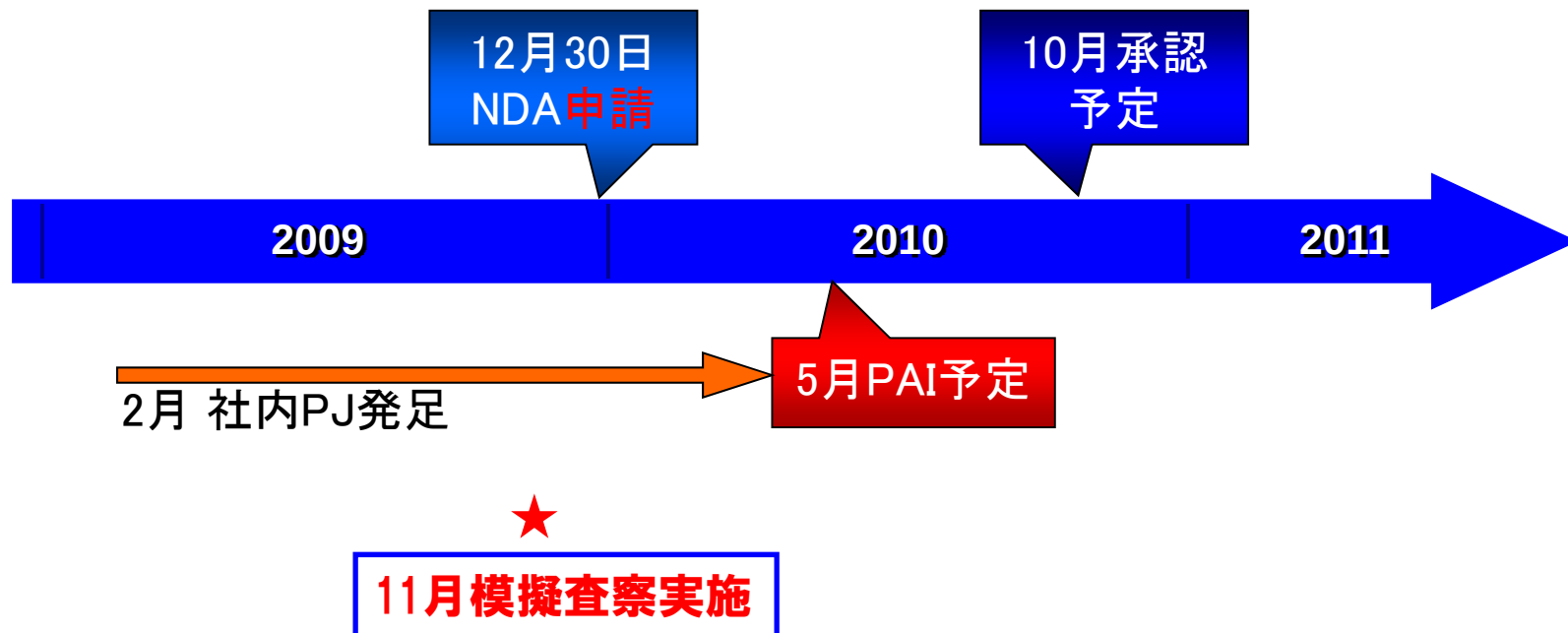
海外当局査察履歴(2004年以降:大分工場)

2004.10	FDA(米国)
2005.4	MHRA(英国)
2006.9	ANVISA(ブラジル)
2007.3	GCC(バーレーン、UAE)
2008.8	MHRA(英国)
2009.8	MHRA(英国)
2010.7	FDA(米国)

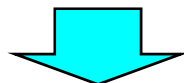
FDAがPAIを実施する目的

1. FDA要求事項(cGMP)に対する
工場での遵守状況の確認(ハード・ソフト面)
2. 新薬承認申請(NDA/DMF)の記載と
設備、工程、成分及び管理内容との整合性を確認
3. 新薬承認申請(NDA/DMF)のデータが
原資料と合致しているかを確認

FDAのPAIまでのスケジュール



模擬査察にてFDA(cGMP)要求レベルとのギャップが顕在化



PAIに向けた体制の強化が必要

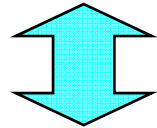
FDA要求レベルとのギャップの例

- 文書化が不十分
- 責任、義務、遂行手順が不明確
- 根本原因の究明、是正措置・予防措置(CAPA)の考え方にギャップ
- 原因調査等については、ステップ毎に全て文書化することを要求
- 日本文化である“あいまいな表現”
例:「関連部署」「速やかに」「必要に応じて」

模擬査察で顕在化した事象

➤ 日本の査察とのギャップ

プラントツアー、文書の照査が中心（日本）



+ α 実作業の確認、オペレータ層へのヒアリング

➤ 欧米文化とのギャップ

（文書化、逸脱、CAPAなど）

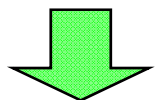
- ・SOPに記載の無い作業も存在（優秀な作業員に依存）
- ・外国人に対する緊張
- ・文書化が苦手
- ・データ完全性の確度



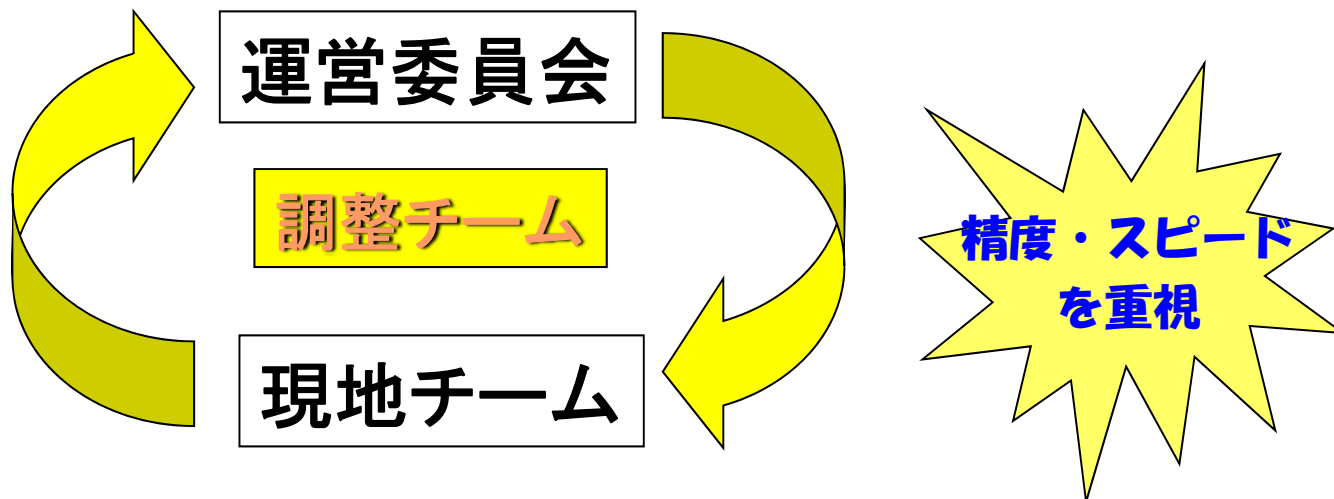
全社的な体制の強化

必要条件

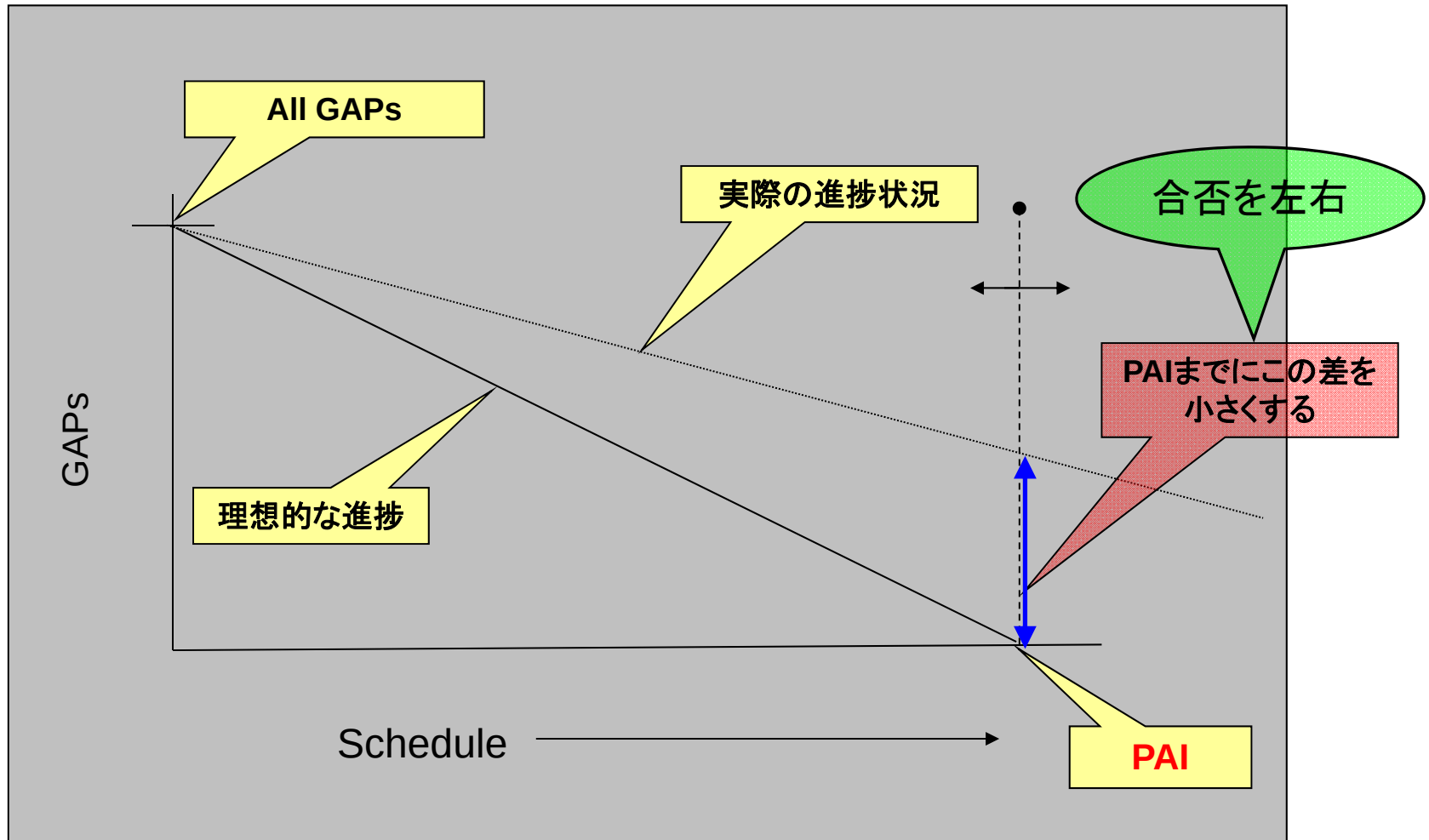
- 経営層の参画
- コンサルタント(米国)の採用
- Sunovion社(FDAへの豊富な申請経験)によるサポート



「**品質システム改善プロジェクト**」の設置(2010年1月)



品質システム改善プロジェクトの目的

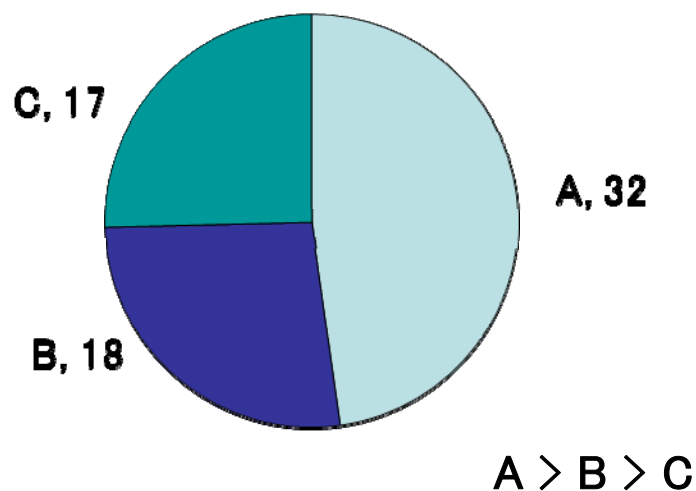


品質システム改善プロジェクトの取組みー1

- SOPによる品質システムの確認
 - ・QAの基本となるSOPのレビュー・システム評価
 - ・SOP内容を精査し、cGMPとのギャップの洗い出し
- 現地でのSOP運用状況の確認
 - ・現場のツアー、ハード面、ソフト面の問題抽出
 - ・現場での記録・報告書の照査
 - ・ヒアリング等によりSOPとのギャップの検証
 - ・運用システムの評価・改善
- ギャップ分析
 - ・上述した検証で得られたギャップの分析
 - ・A, B, C評価を行い、優先順位の明確化

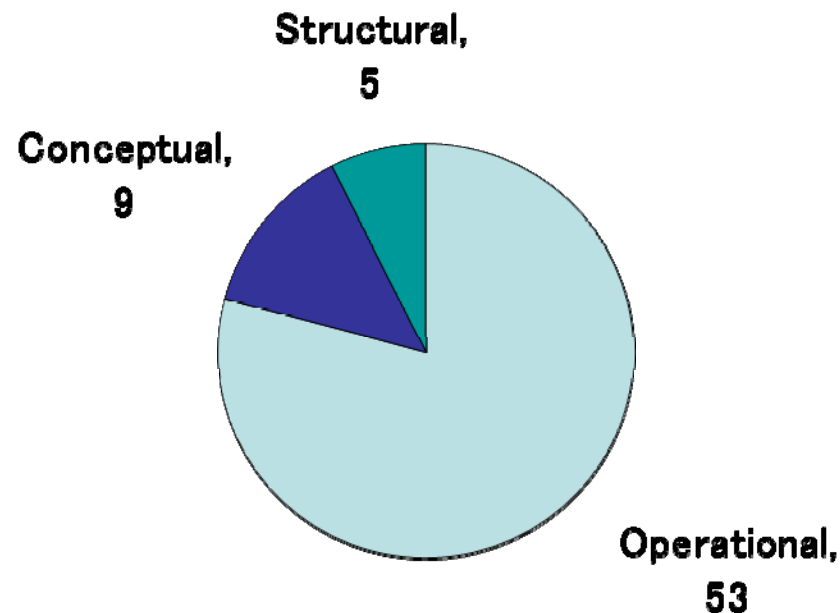
大分工場のギャップ分析結果

Priority



計: 67項目

Category



- ・課題の抽出が終了し、優先順位を決定
- ・PAIに向けた是正・対応スケジュール策定

品質システム改善プロジェクトの取組みー2

➤ 改善に向けたコンサルテーション

・是正方針の相談

⇒ **cGMPの理想では現場は機能しない**場合も。

現場とcGMPの要件を共に満足させる対応を要望

⇒ コンサルタントに現場を理解してもらい、

実現可能な提案を引き出すことは非常に有効

・書類整備の提案(CAPA等の書類作成)

➤ 応答訓練

・大分工場の8割以上は、地元出身者

・外国人に接する機会を多くすることで外人アレルギーの軽減

・訓練を繰り返すことで回答内容がブラッシュアップ

・沈黙への対応

品質システム改善プロジェクトの取組みー3

➤ 教育訓練

- PAIに向けた教育
- cGMP教育
- データ完全性の重要性に関する教育
⇒ サイトの全従業員対象に実施

➤ 模擬査察

- 模擬査察モードとコンサルタントモードの使い分け
- 同時に応答訓練としても活用
- 事前準備（書類準備、部屋の設営、庶務事項）の状況確認
⇒ 査察官の要求にフレキシブルに対応

PAIに向けた直前の準備－1

- 4月下旬に日程調整のアナウンス
- FDA査察官
 - ・査察官情報の収集(FDA－483 etc.)
 - ・査察官固有の査察特徴の把握
- 査察官の事前質問への対応
 - ・質問に対する適切な回答書の作成、ファイリング
- PAI当日のプレゼン資料の内容確認
 - ・サイトを理解しやすいもの
 - ・工場設備と査察対象の化合物について理解しやすいもの

PAIに向けた直前の準備－2

➤ PAIの日程

2010年7月12日－7月15日；製剤委託先工場（4日間）

2010年7月27日－7月30日；大分工場（4日間）

➤ 模擬査察の実施（製剤工場のPAIと同時並行）

- ・製剤工場の査察状況のフィードバック
- ・製剤で行われた指摘事項を模擬査察で実施
- ・査察官の特性を理解した上での応答訓練

PAI期間中の対応

- 査察会場は2箇所
 - 製造部門と品質部門が分かれて対応
 - PCを活用し、タイムラグを抑えた進行メモの共有
- 査察会場とWar Room(控え室)との連携
 - War Roomで進行メモを共有しながら、資料準備等の対応(査察官の待ち時間を短く)
 - 最適な回答者の選任
- 翌日の準備と指摘事項の対応
 - 必要な書類の最終確認
 - 指摘事項の対策実施(対策案の作成及び確認)

指摘事項(FDA－483)

➤ 指摘事項の対象

QAシステム：逸脱

製造：洗浄・清掃、工程管理

➤ 洗浄・清掃に関する指摘事項

・プラントツアー時に、プロセス機器の洗浄状態を指摘

➤ 工程管理に関する指摘事項

QC Labと同じ管理を求める指摘

1) 工程管理分析のLC、GCのSST追加

2) 機器(LC, GC, 水分計)の適格性の指摘

今回のPAI及びPAIに向けた準備で学んだこと

- グローバル水準とのギャップ
 - 文書化、逸脱、是正措置・予防措置
 - GMPコンプライアンスの重要性
 - データの完全性の重要性
- 工場サイトの印象を良くすることの重要性
- SOPの整備と維持管理の必要性
- SOPと実務との整合性
- 通常と異なる事象には文書が必要
- PAIの重要性を社内で共有化し、全社での取組み



ご清聴ありがとうございました。