



グローバル化において製造販売業者(GQP)に期待される役割

- 承認書コンプライアンス及び日本品質の確保

武田薬品工業株式会社
グローバルクオリティ
信頼性保証統括部 品質保証部
伊藤 秀樹



2023年度GMP事例研究会

Better Health, Brighter Future

重要な注意事項



本注意事項において、「プレゼンテーション (presentation) 」とは、本プレゼンテーションにおいて武田薬品工業株式会社 (以下、「**武田薬品**」) によって説明又は配布された本書類、口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション (それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます) は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法に基づく登録又は登録免除の要件に従い行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、(投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく) 情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で (受領者に対して提供される追加情報と共に) 提供されております。当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性がございます。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使われていることがあります。同様に、「当社 (we, us及びour) 」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

本資料に記載されている製品名は、武田薬品または各所有者の商標または登録商標です。

将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む当社の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする (targets) 」、「計画する (plans) 」、「信じる (believes) 」、「望む (hopes) 」、「継続する (continues) 」、「期待する (expects) 」、「めざす (aims) 」、「意図する (intends) 」、「確実にする (ensures) 」、「だろう (will) 」、「かもしれない (may) 」、「すべきであろう (should) 」、「であろう (would) 」、「することができた (could) 」、「予想される (anticipates) 」、「見込む (estimates) 」、「予想する (projects) 」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。これら将来見通し情報は、多くの重要な要因に関する前提に基づいており、実際の業績は、将来見通し情報において明示又は暗示された将来の業績とは大きく異なる可能性があります。その重要な要因には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む当社のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、世界的な医療制度改革を含む関連法規の変更、臨床的成功及び規制当局による判断とその時期の不確実性を含む新製品開発に内在する困難、新製品および既存製品の商業的成功の不確実性、製造における困難又は遅延、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念、新規コロナウイルス・パンデミックのような健康危機が、当社が事業を行う国の政府を含む当社とその顧客及び供給業者又は当社事業の他の側面に及ぼす影響、買収対象企業とのPMI (買収後の統合活動) の時期及び影響、武田薬品の事業にとっての非中核事業を売却する能力及びかかる資産売却のタイミング、当社のウェブサイト(<https://www.takeda.com/investors/reports/sec-filings/>)又はwww.sec.govにおいて閲覧可能な米国証券取引委員会に提出したForm 20-Fによる最新の年次報告書及び当社の他の報告書において特定されたその他の要因が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は当社が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果は武田薬品の将来の経営結果又はその公表を示すものではなく、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

医療情報

本プレゼンテーションには、製品についての情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではありませんし、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品の勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

私たちの存在意義

世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献する

私たちが目指す未来

すべての患者さんのために、ともに働く仲間のために、いのちを育む地球のために。
私たちはこの約束を胸に、革新的な医薬品を創出し続けます。

私たちの価値観： タケダイズム

タケダイズムとは、まず**誠実**であること。それは**公正・正直・不屈**の精神で支えられた、私たちが大切にしている価値観です。
私たちはこれを道しるべとしながら、「1. 患者さんに寄り添い (Patient) 2. 人々と信頼関係を築き (Trust) 3. 社会的評価を向上させ (Reputation) 4. 事業を発展させる (Business)」を日々の行動指針とします。

私たちの約束

PATIENT

すべての患者さんのために

• 私たちは、倫理観をもってサイエンスの革新性を追求します。そして、人々の暮らしを豊かにする医薬品の創出に取り組みます。

PEOPLE

ともに働く
仲間のために

• 私たちは、理想的な働き方を実現します。

PLANET

いのちを育む
地球のために

• 私たちは、自然環境の保全に寄与します。

データとデジタルの力で、イノベーションを起こします

• データを活用して導き出された成果をもとに、もっとも信頼されるバイオ医薬品企業として、これからも変革し続けます。



グローバルなバイオ医薬品企業

グローバル本社
東京 日本橋

グローバルハブ
米国 マサチューセッツ州
ボストン地区 ケンブリッジ

約40 臨床試験段階にある
新規医薬品候補

グローバル拠点
約80 の国・地域

25+ 製造拠点

3 研究拠点

200+ 積極的な
パートナーシップ

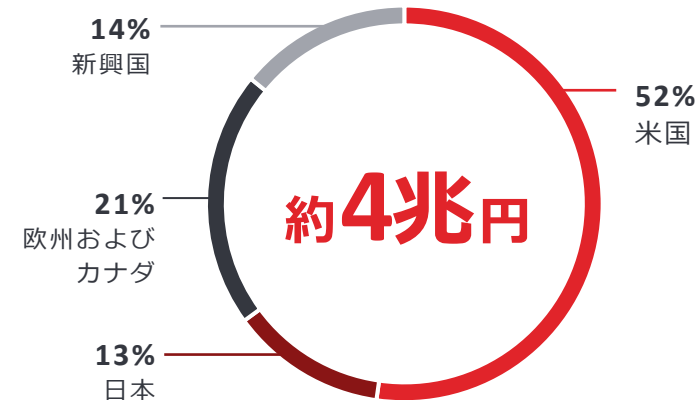
革新的なアイデアを実現するために

39 カ国

および4地域での
TOP EMPLOYER® 認定

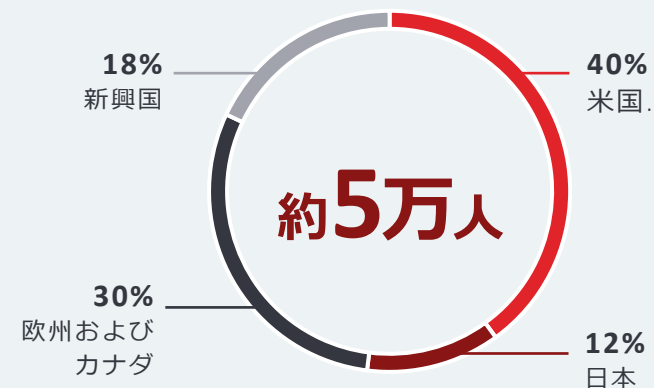
2023年5月時点（一部データを除く）

2022年度売上収益



2023年3月31日時点

約4兆円



約5万人

創業

1781年

大阪 道修町

従業員

医薬品業界において、製品品質および薬事コンプライアンスに関わる事案による医療現場への影響が大きくなっている中で、**日本に本社を置くグローバル製薬企業**としての観点から、武田薬品GQPにおける以下の取り組みや今後の展望の事例紹介。

- **グローバル環境下での承認書と製造実態との整合性確保**
- 日本市場において求められる外観品質確保のための**グローバル連携**

1

承認書と製造実態との整合性確保

2

日本市場において求められる
外観品質確保

3

最後に



承認書と製造実態の整合性に関する業界の状況



- 2016年に発生した承認書と製造実態の相違に関する行政処分を皮切りに、整合性に関する問題が原因で、定期的に業務停止命令・業務改善命令が続いている状況である。
- 発生した問題への展開として以下のように通知が当局から発出されている。

整合性に関する当局通知のまとめ

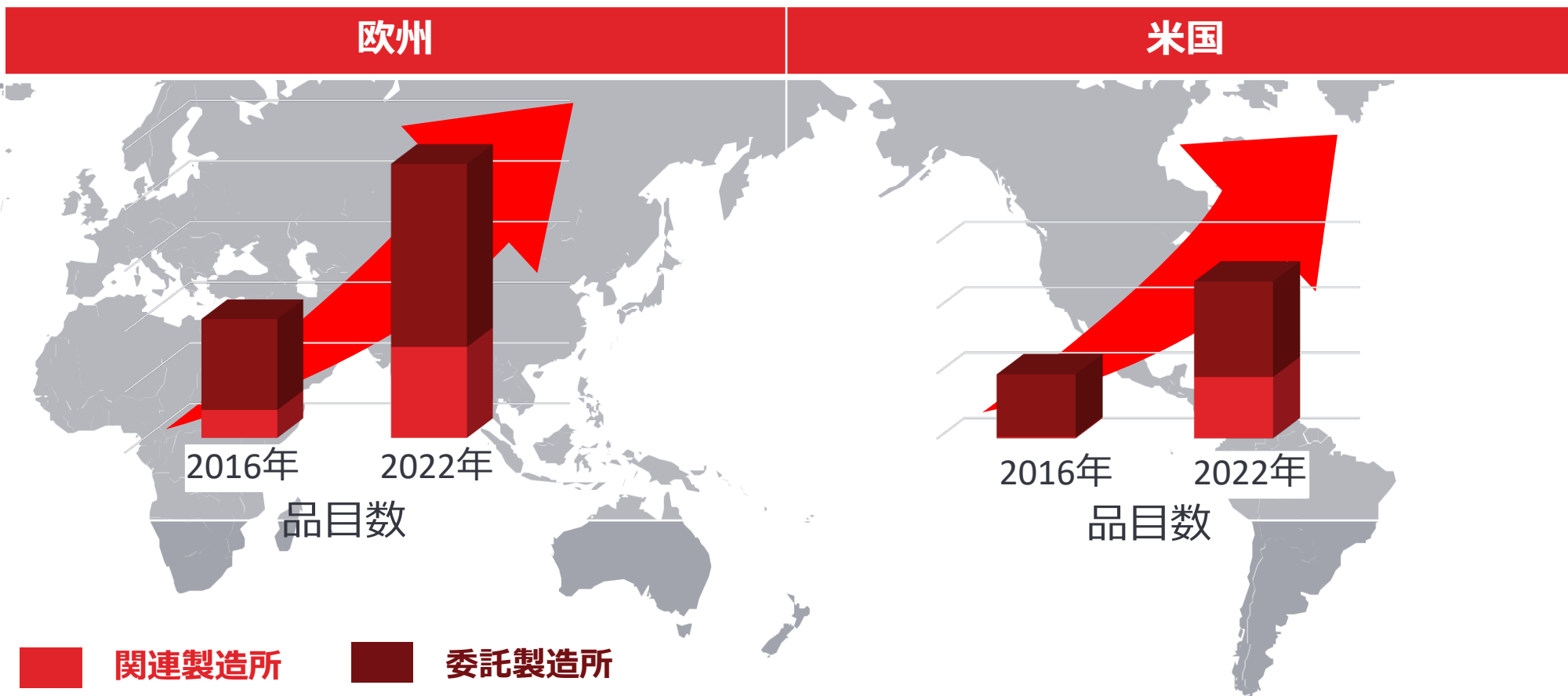
発出日	通知番号	タイトル
2016年1月15日	薬生監麻発0115第4号	医薬品に係る立入検査等の徹底について
2016年1月19日	薬生審査発0119第1号	医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について
2016年6月1日	薬生審査発0601第3号 薬生監麻発0601第2号	医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について
2017年6月26日	薬生発0626第3号	医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について
2019年3月9日	薬生薬審発0309 第1号 薬生監麻発0309 第1号	医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について
2021年2月9日	薬生監麻発0209 第1号	医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について
2022年4月1日	薬生薬審発0401 第17号	医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検後の手続きについて
2023年6月21日	薬生薬審発0621 第4号 薬生監麻発0621 第5号	医療用医薬品の製造に当たり承認書の「別紙規格欄」及び「規格及び試験方法欄」に規定する試験方法に代用しうる試験方法を実施する場合の取扱いについて

タケダの製造拠点の分布と経緯



2020年のシャイアー社統合を機に海外製造所の割合が増加し、同時に委託製造所も増加しており、製造所の管理体制の複雑化が加速している状況にある。

製造拠点のグローバル化



海外製造所の日本の薬事要件に対する理解不足

- **日本の承認書の位置づけに対する理解不足**
国ごとに法規制が異なる中で、適切に日本の承認書の重要性に対する理解されているか不明確である。
- **一変における変更導入時期の違いの理解不足**
出荷する国によって変更適用品を出荷できるタイミングの考え方が異なる。
日本においては一変承認後の出荷については最新の承認内容の遵守が求められている。

製造所管理の複雑化・広域化

- **変更管理の複雑化**
 - 上流の製造所で発生した変更については、一変承認のタイミングを考慮した綿密な生産計画を設計する必要がある。また、最新の承認内容を遵守して製造されていたかの追跡確認が必要である。
 - 一つの製品に係るサプライフローの複雑化に伴い関連する製造所の数に応じて変更管理も増えているため、多くの変更起案を同時に管理する必要がある。
- **海外製造所とのコミュニケーションルートの広域化**
タイムゾーンの異なる複数の製造所とタイムリーかつ効果的にコミュニケーションを取る必要がある。

タケダにおける課題と取り組み



課題

海外製造所の日本の薬事要件に対する理解不足

- 日本の承認書の位置づけに対する理解不足
- 一変における変更導入時期の違いの理解不足

製造所管理の複雑化・広域化

- 変更管理の複雑化
- 海外製造所とのコミュニケーションルートの広域化

取り組み



① 日本の薬事要件理解のためのトレーニング



② 標準化を目的としたグローバルSOPの導入



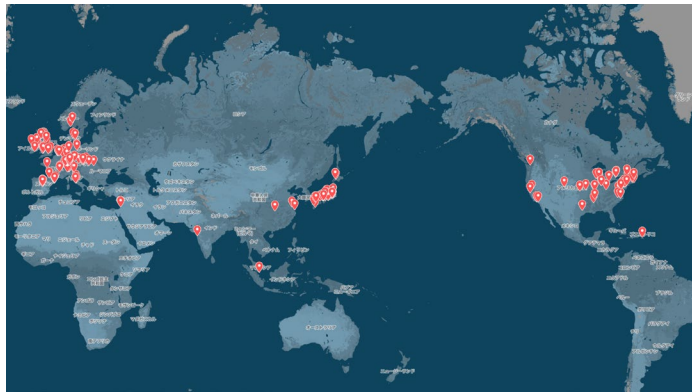
③ 継続的な主要製造所とのコミュニケーション

① 日本の薬事要件理解のためのトレーニング（概要）



日本におけるGQPの役割に関する基本的な説明から具体的な整合性に関する問題の事例まで、日本の薬事要件を広く理解してもらうことを目的としてトレーニングを実施。

適用範囲



日本向け製品を製造している武田内の海外製造所およびCMO管理部門すべてが教育の対象

方法・内容

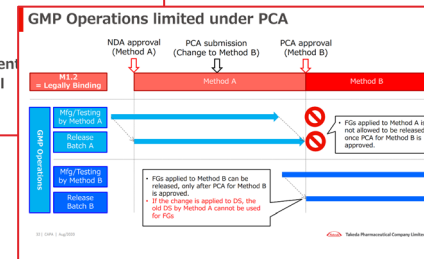
Contents

PART 1

- The Authorities and NDA Review Flow in Japan
- Key CMC Regulations/Requirements for Japan
- Dossier Composition for J-NDA
- Module 1.2 : A Legally Binding File in Japan
- Interim Summary

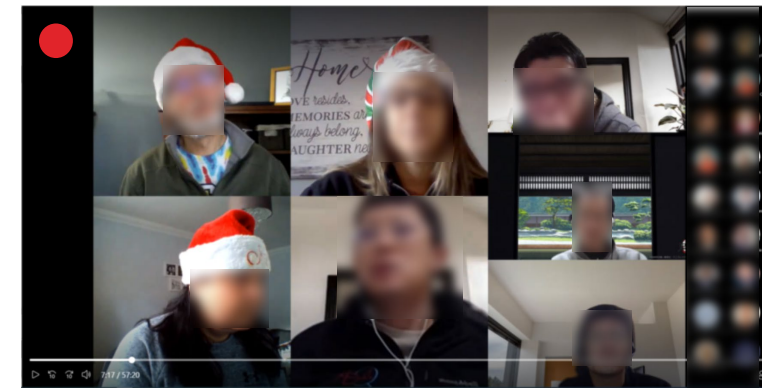
PART 2

- Post-Approval Change Management
- Points to Note for Change Control
- Summary



具体的な事例を交えながら、講義形式+Q&Aで実施。

- 講義のAgenda -
- 過去に発生した承認書齟齬の事例
- 日本当局と新規申請のフロー
- **日本における重要な薬事対応及び薬事要件**
- 日本の承認書について
- 新規承認後の変更手続きについて
- **変更管理における重要なポイント**
(太字は次ページで詳細を説明)



実施した教育の動画を社内で共有できるように保管。必要に応じて動画での継続して再教育が可能

① 日本の薬事要件理解のためのトレーニング（詳細）



日本における重要な薬事対応及び薬事要件

- ✓ M 1.2(=承認書)とM3, 2.3との関係性
- ✓ 一変と軽微変更届の違い

	Language	Approval
M1.2	Japanese	Yes = legally binding
M2.3	Japanese	No for assessment only
M3	Japanese or English	No for assessment only
GMP docs (BRs, Testing SOPs)	Local/English	

Partial Change Application (PCA or sNDA)

- Major changes
 - 12 M for approval
 - In the case change is about the section of manufacturing processes
 - 6 M for approval
 - In the case change is for a product (except for Biologics) whose M1.2 has been reviewed by PMDA under the current requirements
 - In the case change is not about the section of manufacturing processes (e.g., specifications and analytical procedures, storage condition, etc.) (except for Biologics)
- Product release is allowed after approval of the change application.**

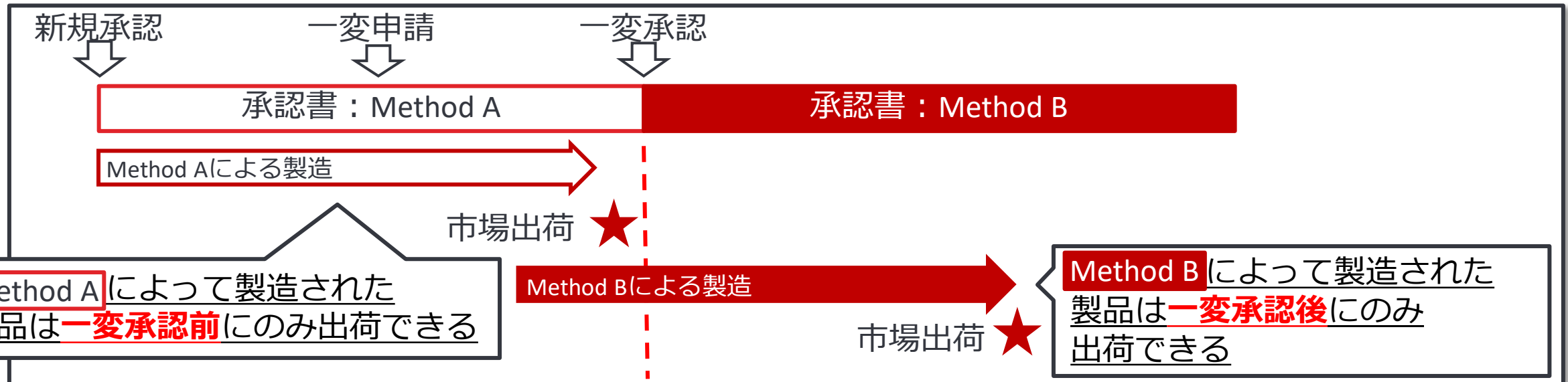
Minor Change Notification (MCN)

- Minor changes, which do not affect quality, efficacy or safety
- Submit within 30 days from date of change implementation or date of product release

変更管理における重要なポイント

- ✓ 一変承認前後での製造及び試験に関する制限についての説明

教育資料より抜粋



教育用資料のイメージ

② 標準化を目的としたグローバルSOPの導入



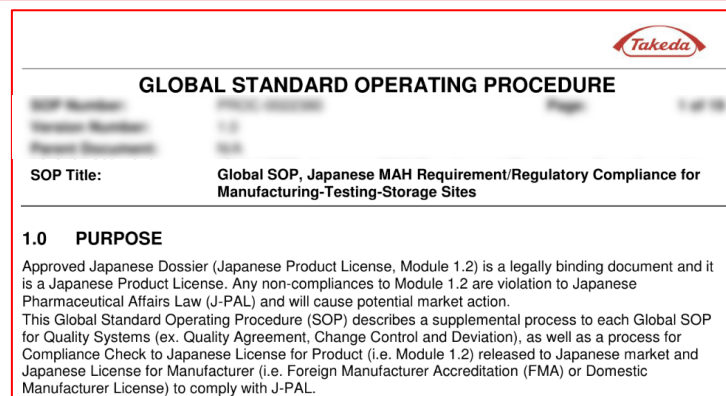
各製造所に対して社内基準として標準化する進めるためにグローバルSOPの制定。

適用範囲



グローバルSOPとして制定することで、すべての製造所およびCMO管理部門を対象として設定

方法・内容



日本の薬事要件として求められている以下の内容について記載された手順

- 品質取決め・**変更**/逸脱管理
- 定期的な整合性確認の手順**
- その他、日本の薬事要件

(太字について次ページ以降で説明)

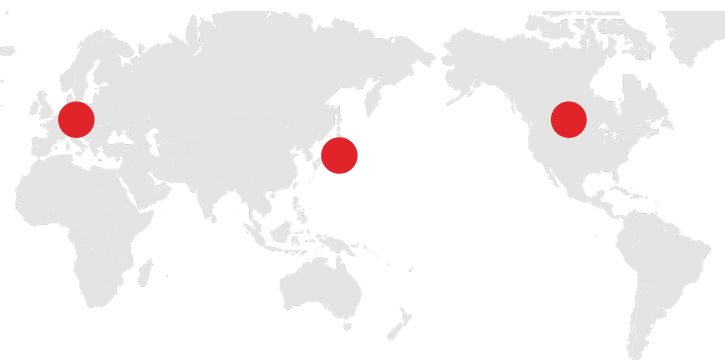


各製造所が主体となってGlobal SOPに対するLocal SOPとのギャップ分析を行う。必要に応じて文書オーナー(GQP)に内容や解釈に関する問い合わせを行い適切に取り込むことができる。

③ 継続的な主要製造所とのコミュニケーション

各製造所に対して**包括的な変更管理の状況確認**や**日本の薬事要件の理解**を目的として、継続的なコミュニケーションができる環境整備を進めた。

適用範囲



国内外含めて主要な製造所およびCMOを管理部門を対象。

方法・内容



製造所とのコミュニケーション

Web会議にて製造所ごとに以下の項目について議論・変更計画の確認。

- 予定されている変更
- 発生している重大な逸脱
- 整合性確認の状況
- その他、日本の薬事要件のUpdateなど

加えて、対面での議論も実施。

変更起案の一元管理

ITツールを活用して変更管理システムより変更管理に関する詳細な情報を追跡確認。

- 初回ロット
- 変更内容
- 製造所からのフィードバック

まとめ

- ✓ 日本の薬事要件に対する海外製造所の理解促進
- ✓ 製造所管理体制強化による承認書コンプライアンスに関するリスクの低減

今後の展望

- ✓ リスクベースアプローチ
 - ・ 製造所ごとのリスク評価に応じた整合性を含む製造所管理体制の構築
- ✓ 齟齬の発生しにくい承認書の作成
 - ・ 薬事部門との連携によって新旧法の併記など、齟齬が発生しにくい記載を検討

アジェンダ



1

承認書と製造実態との整合性確保

2

日本市場において求められる
外観品質確保

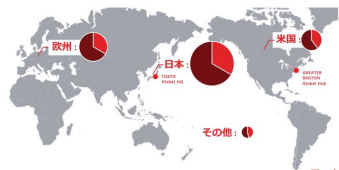
3

最後に





製造拠点のグローバル化



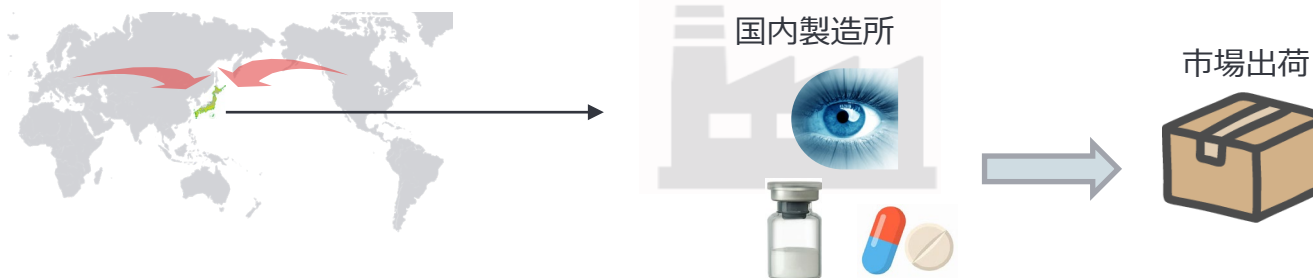
グローバル製品により、海外製造所からの輸入品の増加



海外製造所にて製造された製品

モノづくり文化の違いにより以下の傾向が強い

- ✓ 製剤バルク品の外観(Cosmetic)に関して品質レベルが国内製造品より緩い場合がある。
- ✓ 外観のみならず注射剤の不溶性異物の検査レベルのバラつきがある場合がある。
- ✓ 非無菌製剤では、外観検査を実施していない場合がある。

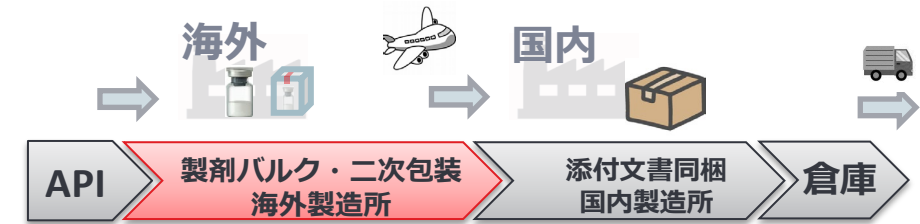


日本市場向けのAdditionalな100%目視検査にて品質確保

国内でAdditionalな100%目視検査を実施しなかった事例



事例①：海外製造無菌バイアル製剤



製品特性：薬液をバイアルに充填後、検査し凍結される。

その後、海外で二次包装実施。

⇒製剤安定性より、国内で解凍、目視検査が実施できなかった。

- 未使用の状態では内容液中に異物が確認された。
- 計3ロットについて、使用見合わせを行い、自主回収を行った。
- バイアル充填機の打栓を行う過程の機器に取り付けられた2つの金属部品の接触に起因して発生した微粒子がバイアルに混入したものと特定。

自主回収ロット	出荷本数	未使用の状態での異物混入の状況
A	約5万7千本	異物混入が複数報告された
B	約5万2千本	異物混入の報告はなかった
C	約5万4千本	異物混入の報告はなかった

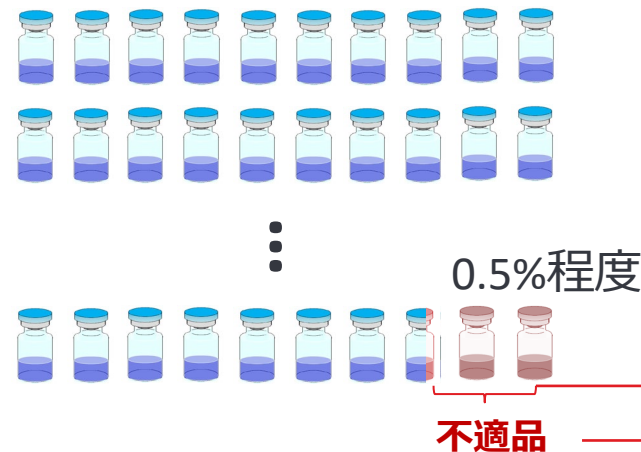
一部ロットで品質が期待値を満たせなかった。

国内でAdditionalな100%目視検査を実施した事例

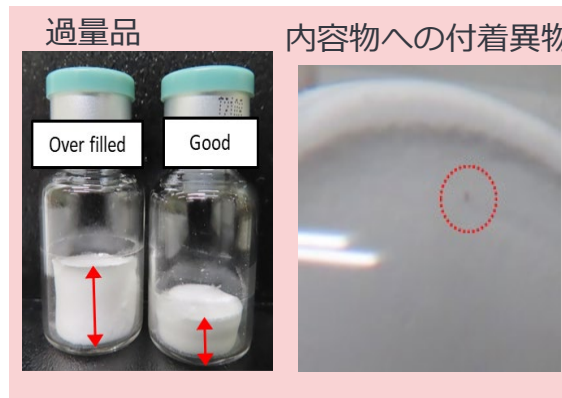
事例②：海外製造無菌バイアル製剤

- ・海外から出荷されてきた製品に、逸脱調査を要する不適品が含まれていた。
- ・Minorではあるが、許容できない外観の不適品が多く検出された。

排除数のイメージ



逸脱調査を要する不適例：



Minor不適品の例：



- 海外製造所との検査レベルのギャップがあり、Additionalな100%目視検査で見逃し品を検出。
- 逸脱調査に時間を要し、製剤の希少性から代替品の調達もできず、市場出荷への影響リスクが発生。
- Additionalな100%目視検査で苦情発生リスクは減らせたが、検査レベルにギャップがあると逸脱対応や海外製造所への注意喚起など多くのリソースが必要。

日本市場において求められる外観品質確保における課題と取り組み



課題



事例を通じた外観品質確保のための課題

- ✓ **海外製造所との検査レベルのギャップ**
逸脱調査を要する不適品の検出があり、品質問題が発生。
- ✓ **迅速な市場出荷への影響**
品質問題が発生し海外製造所での逸脱調査に時間を要する。
- ✓ **Additionalな100%目視検査に関連するリソース増**
逸脱対応およびMinorな不適品を減らすための注意喚起。



取り組み

Step1-3を通じて日本市場向け目視検査を海外製造所へトレーニング



Step 1
ナレッジ
トランスファー

- ・レギュラトリー関連の要求事項の共有
- ・不良項目/不良ライブラリー、検査条件の折衝



Step 2
テクニカル
トランスファー

- ・ノウハウの伝達、擦り合わせ
(GMPシステム、目視検査の技術等)
- ・不良サンプル作製



Step 3
検証

- ・テストキット準備
- ・検査結果を比較し国内との同等性を検証



Step1-3に
よる効果

- ・検査レベルのギャップ是正
- ・迅速な市場出荷が安定して可能
- ・国内リソース低減（目視検査・逸脱調査）

Step1-3による効果（同等性が確保できた場合）

- ・ 検査レベルのギャップ是正。
- ・ 迅速な市場出荷が安定して可能。
- ・ 国内でのAdditionalな100%目視検査をやめること、および品質問題等の低減化によりリソースが抑制可能。

今後の予定

- ・ 適用可能な海外製造所を拡大し、Additionalな100%目視検査を実施する品目数を減少させる。
- ・ サプライチェーン最適化として海外製造所にて最終包装を行う。

日本市場向け目視検査@海外自社製造所

セットアップ後



まとめ

- ✓ 日本市場において求められる外観品質に対する海外製造所の理解促進
- ✓ 海外製造所での日本市場向け目視検査の実施が期待できる

今後の展望

- ✓ 新たに外観品質に対して顧客ニーズを調査し、真の期待値をデータとして把握する
 - 海外製造所に対し、顧客要求事項である基準として理解を得やすくなる。
 - 国内製造所にて過敏になっている対応の最適化を図る。

1

承認書と製造実態との整合性確保

2

日本市場において求められる
外観品質確保

3

最後に



最後に

- 日本に本社を置くグローバル製薬企業として -



1

海外への教育・理解促進と海外との連携

2

海外との協働を通じて、GQPメンバーの
人材育成

3

全ての患者さんのために、
GQPの組織力の向上



Thank You End of slide



Better Health, Brighter Future