

医薬品品質システムへの 武田薬品の取り組み

武田薬品 品質保証監査室 室長
総括製造販売責任者

薬学博士 猪狩 康孝

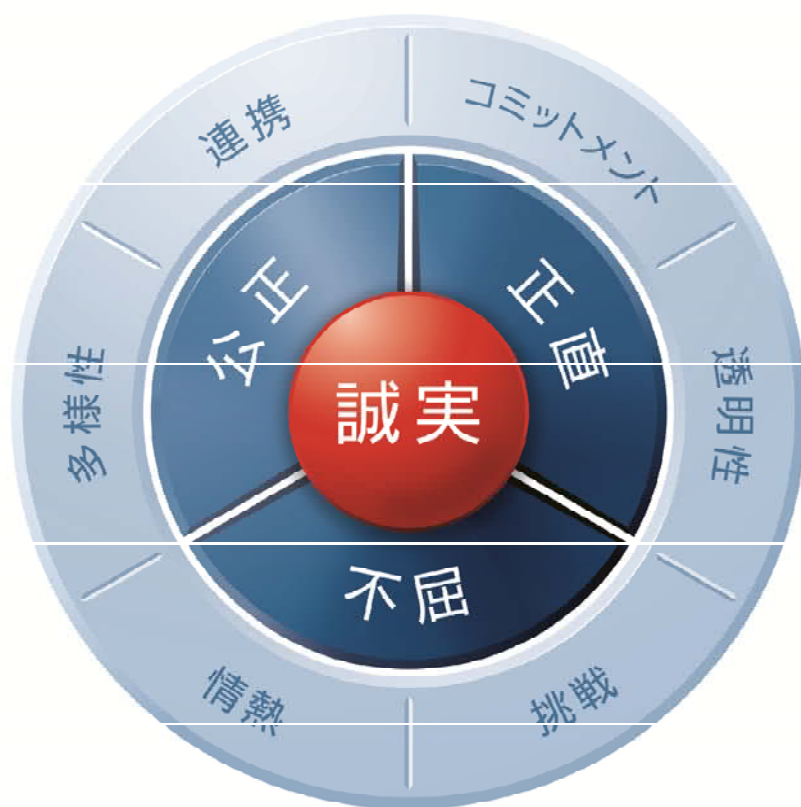


武田薬品の経営の基本精神

経営の基本精神

タケダイズム

わたしたちタケダグループの従業員は、いかなる場面においても、常に**誠実（公平・正直・不屈）**であることを旨とします



経営理念

優れた医薬品の創出を通じて
人々の健康と医療の未来に貢献する

経営方針

革新への挑戦

最先端の科学と医学における革新に果敢に挑戦し、
優れた医薬品を研究・開発し、医療と患者さんのニーズに応えます

活力ある企業風土の創造

社会の一員として、従業員がお互いを認め合い、協力し合い、
タイムリーな意思決定を行うことによって、活力ある企業風土を創ります

持続的な成長

重点疾患領域を中心に、優れた医薬品の提供を通じて、
持続的な企業価値向上を目指します

行動原則

高い倫理観を大切にしながら、次の行動に努めます

多様性 - 連携 - コミットメント - 透明性 - 情熱 - 挑戦

品質保証の位置づけとターゲット

経営理念

《優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する》

具
現
化

武田薬品コンプライアンス行動規準

- (1) 優れた製品の創出、適切な使用のための情報提供および安全性の確保
- (2) 法令の遵守、生命の尊厳、高い倫理観、強い使命感
- (3) 国際ルール、各国の法令・倫理の遵守、タケダグループとしてのコンプライアンス推進

具
現
化

武田製品の「質」保証ポリシー

(武田製品の包括的な「質」保証)

ターゲット

顧客満足

- ①効果、②安心、③使いやすさ、
- ④適正使用情報の充実

実
現

武田製品の「質」保証ポリシー

品質保証活動のあり方を示す指針として、ICH Q10の思想も取り入れたポリシーを2008年に制定し、グローバル武田グループに適用している

武田製品の「質」保証ポリシー

1. ゴール

「質」保証を通じて、

- ①顧客に信頼される武田製品の提供
- ②製薬会社としての社会的責任（コンプライアンスの遵守、「質」保証体制の透明化、社会へのメッセージ）の明確化
- ③経営理念《優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する》の実現

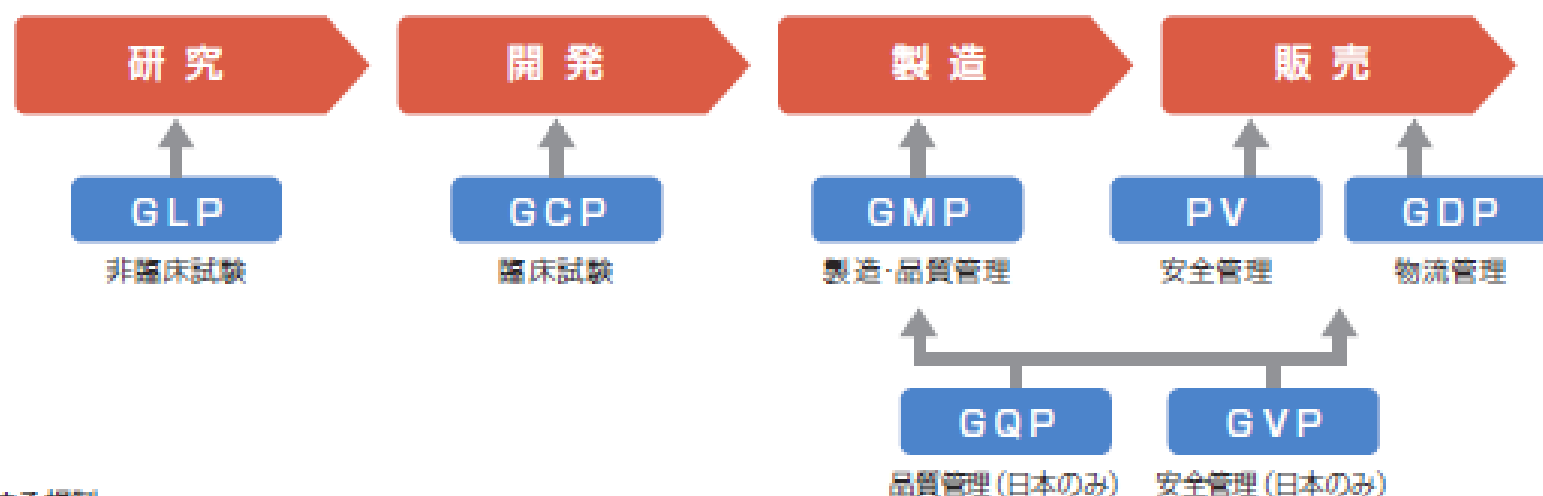
武田製品の「質」保証ポリシー

2. コンセプト:

製品ライフサイクル(研究から販売終了)における武田製品に関わる包括的な「質」の確保

- ① 原材料・原薬・治験薬・製品、および流通段階での規格適合性
- ② 完結した正確な情報(製品プロファイルを構成する情報の取得、記録、文書化、ならびにコンピューター化システムを含めた検証)
- ③ 顧客への時宜を得た情報伝達(効能・効果、用法・用量および使用上の注意)

製品ライフサイクルと医薬品に関する規制



医薬品に関する規制

【薬事法に基づく規制】

GLP: Good Laboratory Practice
医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GCP: Good Clinical Practice
医薬品の臨床試験の実施の基準

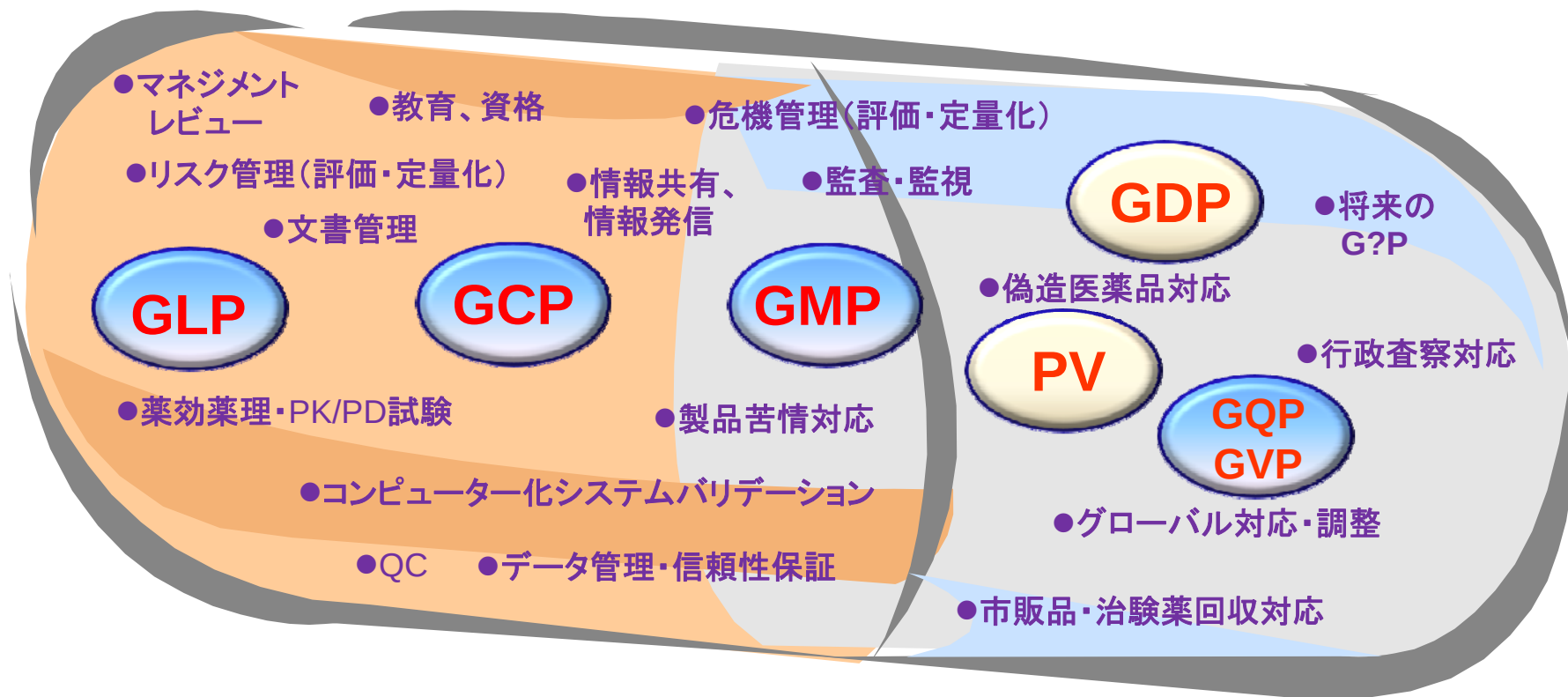
GMP: Good Manufacturing Practice
医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
GQP: Good Quality Practice
医薬品などの品質管理の基準

GVP: Good Vigilance Practice
医薬品などの製造販売後の安全管理基準

PV: Pharmacovigilance
医薬品の安全性監視に関する活動
(ファーマコビジランス)

GDP: Good Distribution Practice
医薬品の物流に関する基準

武田製品の包括的「質」保証



武田製品の「質」保証ポリシー

3. コンセプトの展開（経営陣の関与も明確化）

- ① 顧客のニーズ（効果、安心、使いやすさ、適正使用情報の提供）の最優先を意識した活動
- ② 完結した正確な情報の確保（製品プロファイルを構成する情報の取得、記録、文書化、並びにコンピューターシステムを含めた検証）
- ③ 関係各社・各部門間における情報共有
- ④ 「質」保証に関わる経営資源の適時・適量の投入
- ⑤ 「質」管理の定量的目標の設定、及び目標達成に向けた継続的努力
- ⑥ 適切な教育を受けた人材確保
- ⑦ リスク管理及び危機管理を含む「質」管理プロセス・体制の確立、並びにそれを俯瞰する監視・監査体制の確立
- ⑧ 責任の所在の明確化

グローバル品質保証文書体系

「質」保証ポリシーを具現化、明確化するための 指針であるグローバル「質」保証標準の実践



GMP 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準

GDP 医薬品の物流に関する基準

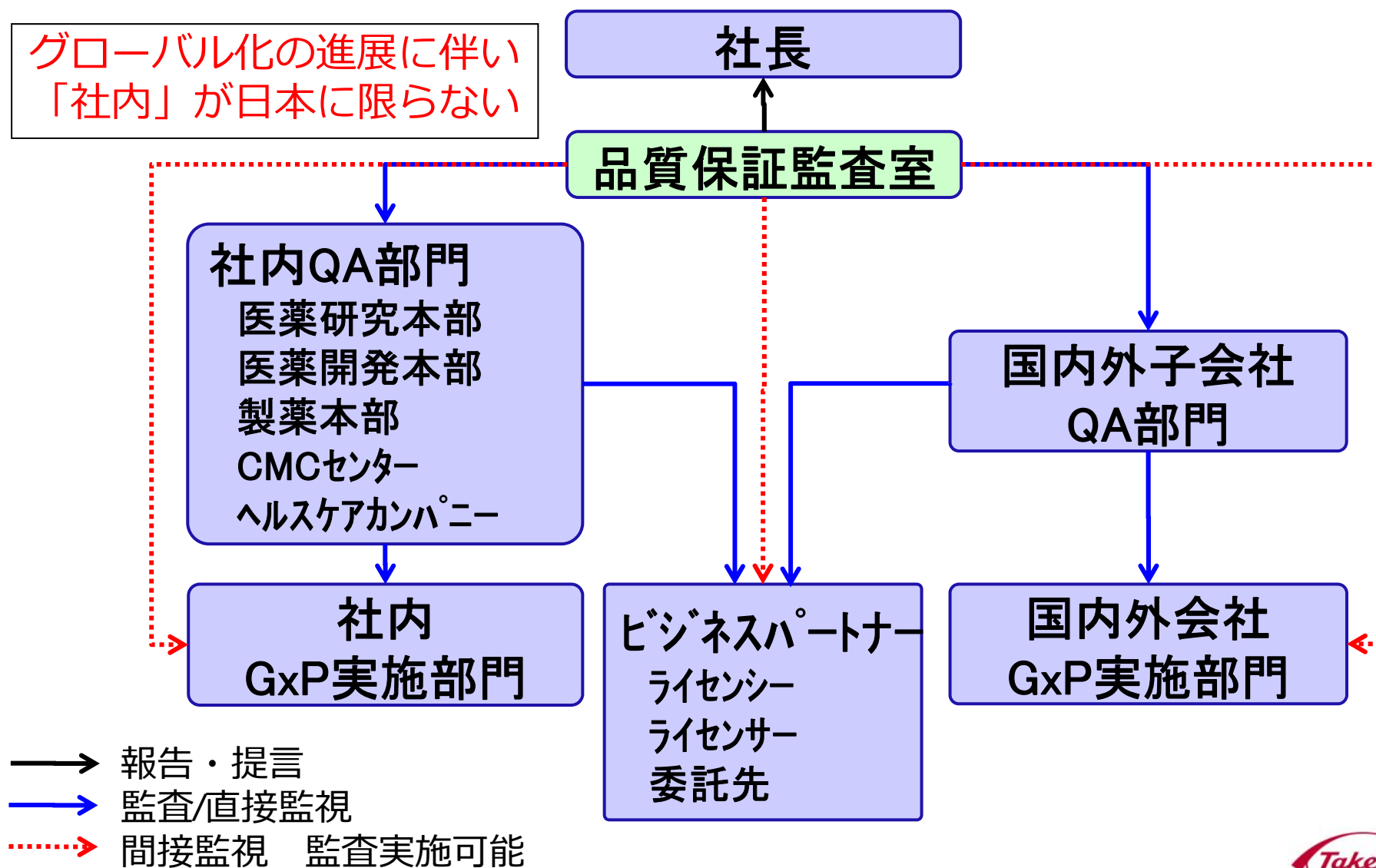
CSV コンピューター化システムの適格性確保のための基準

高い次元からの定期的な見直しが必要

当然と思っていることでも何故、何故を繰り返すことが必要



武田薬品のグローバル品質保証体制



武田薬品の三役体制

第1種医薬品製造販売業
(処方せん医薬品)

第2種医薬品製造販売業

医薬部外品
製造販売業

第1種医療用医薬品

第2種医療用医薬品

一般用医薬品

医薬部外品

総括製造販売責任者

1種、2種、医薬部外品兼任：品質保証監査室長 猪狩康孝
製造販売業許可：大阪府

第1種
安全管理責任者

第2種
安全管理責任者①

第2種 安全
管理責任者②

医薬部外品
安全管理責任者

安全管理統括部門
安全管理責任者

医薬開発本部
ファルマビジネス部長

ヘルスケアカンパニー
医薬情報部 安全管理G
安全管理グループマネジャー

第1種
品質保証責任者

第2種
品質保証責任者①

第2種 品質
保証責任者②

医薬部外品
品質保証責任者

品質保証部門
品質保証責任者

製薬本部 品質保証部
品質保証部長

ヘルスケアカンパニー
医薬情報部 品質保証G
品質保証グループマネジャー

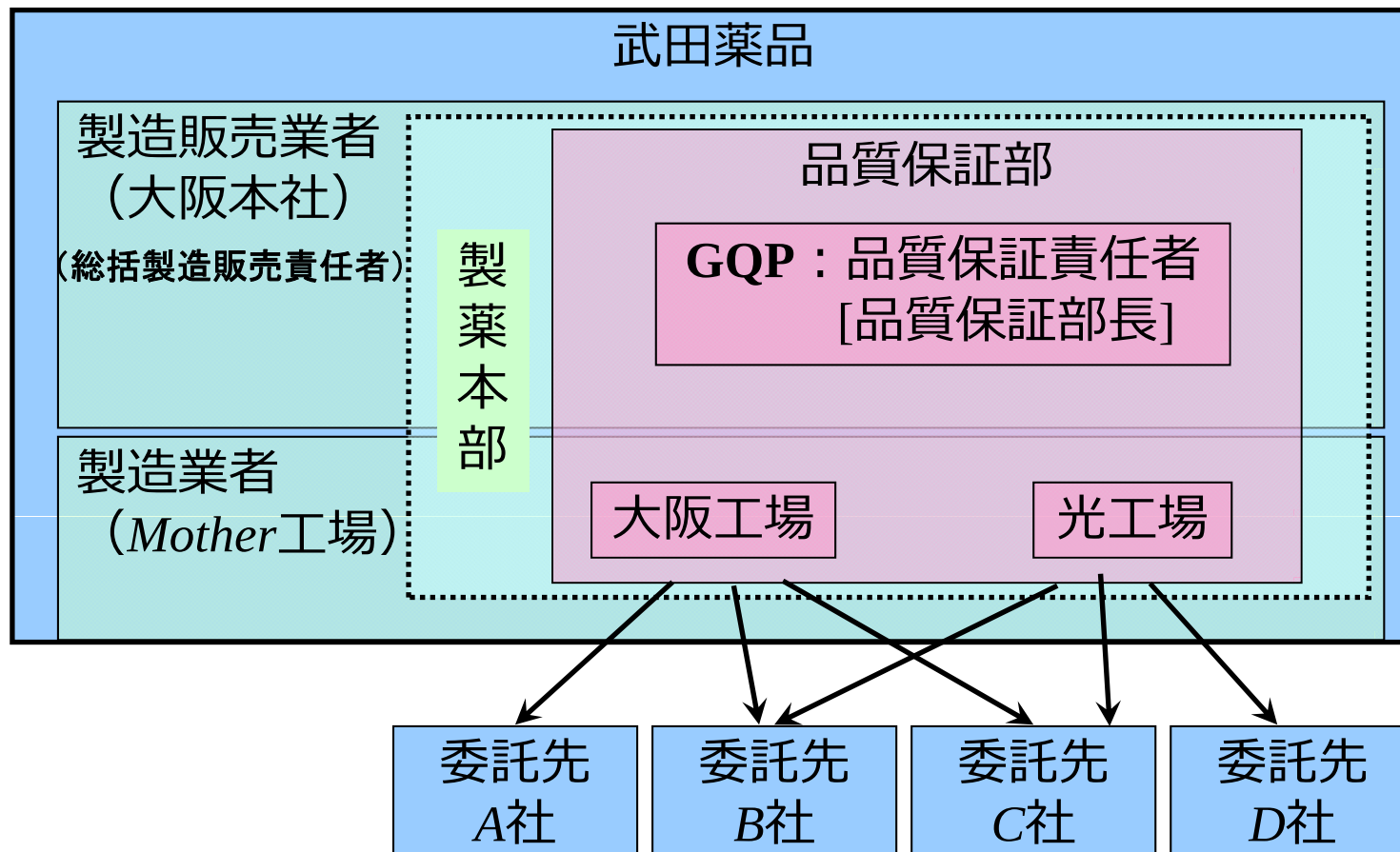
業務実施場所

大阪

東京



医療用医療品質保証体制



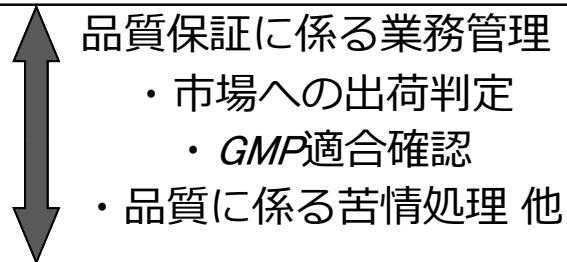
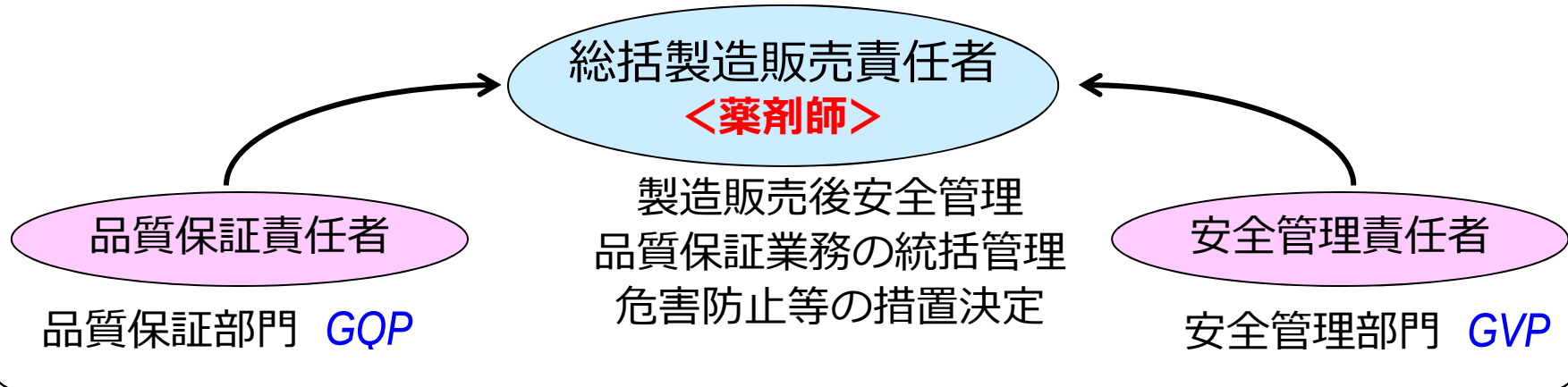
品質保証文書体系(日本)

	医薬品等の製造販売業及び製造業	
規則	製造販売業組織運営体制及び 総括製造販売責任者業務に関する規定	
要領 (手順)	三役連携会に関する運営要領	
	GVP*	GQP*
規則	製造販売後安全管理の 基準に関する規則	品質管理の基準に関する 規則
要領 (手順)	製造販売後安全管理 業務手順書	品質管理業務手順書

(注) *規則と要領は、GVPとGQPの両方とも、医療用とヘルスケアで
分かれている。

総括製造販売責任者の役割

製造販売業：製品の市場に対する最終責任

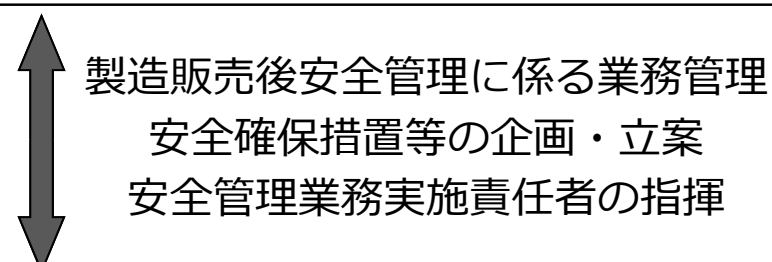


製造業

製造管理者

製造管理部門

品質保証部門



**支店
営業所**

安全管理業務
実施責任者

MR

**安全管理業務
受託者**

受託責任者

三役連絡会の運営

1. 一種、二種、部外品の合同三役会議を定期的
に開催(原則毎月一回)
2. 薬事も参加して、新製品への対応、査察情報な
ども議論
3. 品質、安全性に関する重要情報を共有し、アク
シヨンプランを決定
4. 医療用と一般用の三役が同時に情報共有する
ことにより、重複が避けられ、抜けが防止できる
5. 委託先管理の情報交換、監査情報の共有

三役連絡会の運営

- 6.査察情報の共有
- 7.行政の動き、規制などの情報共有
- 8.立ち入り調査への対応をフォロー
- 9.自己点検結果の確認
- 10.議事録を基にした月報を経営陣と共有

Qトリオへの武田薬品での取り組み

「質」保証ポリシーに基づいた品質の一貫性を確保するために、部門横断的なグローバルプロジェクトチームを立ち上げ対応中。

医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、技術移管システムなど

Qトリオへの取り組み



品質の一貫性とは？

1. 設計品質

医療現場での利用状況の把握と要求事項の明示化、解決策の作成、そしてリスクに基づく科学的評価を行うことによって得られるもの

2. 製造品質

科学的な根拠に基づく製造プロセスの検証を行うことにより設計品質を確実に製品に反映させたもの 包装も含む

3. 調達・物流

4. 情報の品質

上記4項目を全て満たすことで達成

大阪府立入り調査 GQP/GVP 調査票

1) 品質システムに対してのコミットメント

- ✓ 実効性のある医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画すること
- ✓ 医薬品品質システムに対する、強力で目に見える形の支持を明確にし、組織全体における実施を確実にすること
- ✓ 品質に関する問題を適切な役職の経営陣に上げるために、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを、確実に存在させること
- ✓ 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定すること。これらの相互のやりとりが組織の全階層に確実に伝達され、理解されるようにすること。医薬品品質システムのある種の責務を満たす権限を有している独立した品質ユニット/部門は、各種の規制により要件化されている。

大阪府立入り調査 GQP/GVP 調査票

2) 品質システムに対してのコミットメント

- ✓ 製造プロセスの稼動性能及び製品品質並びに医薬品品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること
- ✓ 継続的改善を推奨すること
- ✓ 適切な資源をコミットすること

医薬品品質システムに関するガイドライン

ICH Q10

(薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号)



Q10 ガイドラインへの 武田薬品の取り組み

マネジメントレビューを盛り込んだ品質保証に関する文書を関係部門で作成中。それぞれ経営陣による関与も明記（従来からやっていたことも含めて明確化）

- 1) 品質マニュアルに基づいた組織運営を行う
- 2) 「品質」に経営者が参加するマネジメントレビュー
- 3) 継続的な改善(知識共有化)
- 4) 外部委託業者の管理など

大阪府立入り調査 GQP/GVP調査票

2) 薬害教育等の確認

✓ 予防原則に基づいた対応ができるよう企業のトップからすべての職員に至るまで意識を改革する必要があり、そのため、製薬企業にGVP省令等に基づき実施が求められている「教育訓練」の内容として、薬害教育を必須項目としているか。

✓ 製薬企業は医薬品の安全性に関する第一義的責任が製薬企業にあることを認識し、各団体において制定している企業倫理綱領やプロモーションコード等を遵守しているか。

武田薬品のアニュアル レポートより

連結貸借対照表

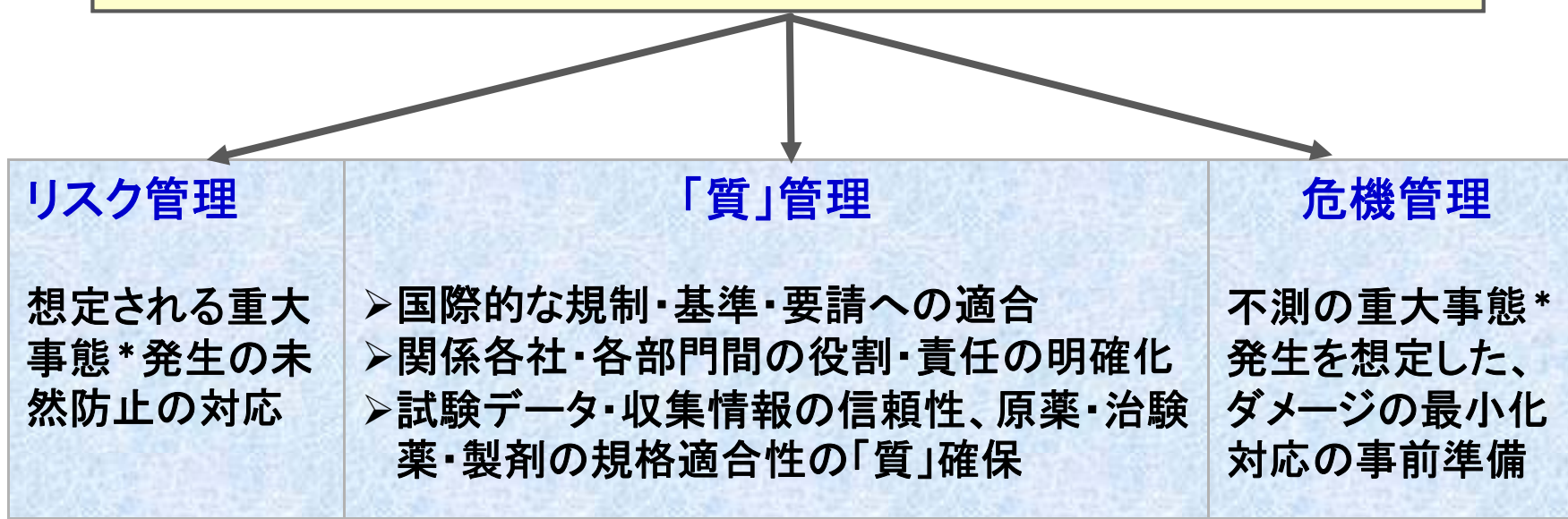
武田薬品工業(株)および子会社

2010年および2009年3月期

負債および純資産	単位：百万円		単位：千米ドル
	2010年3月期	2009年3月期	2010年3月期
流動負債合計	¥ 428,477	¥ 472,106	\$ 4,607,279
固定負債			
長期負債(注記8)	15,519	17,800	166,871
退職給付引当金	18,580	17,535	199,785
スモン訴訟填補	2,618	2,779	28,151
繰延税金負債	141,731	141,696	1,523,989
その他の固定	51,603	54,432	554,871
固定負債合計	230,051	234,242	2,473,667

武田製品の包括的「質」保証

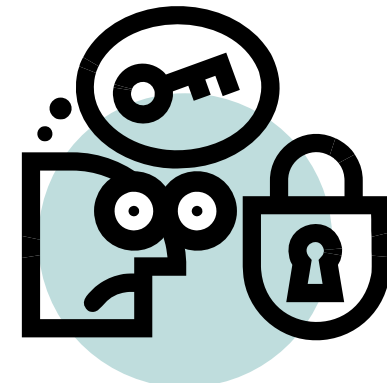
管理プロセス・体制全体を俯瞰した監視・監査



重大事態*：製品欠陥、安全性問題、回収、その他

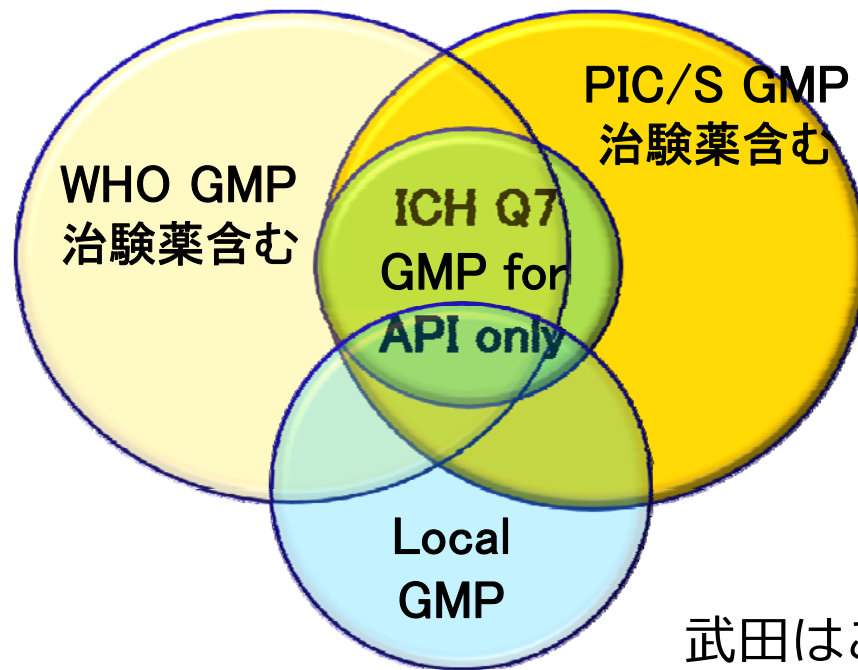
リスク管理と危機管理

- ・ 規制の強化、グローバル化(PIC/S)、増加一途の情報量
- ・ 品質保証の範囲拡大と重要性増加
製造委託の増加
原材料調達先の多様化
製品が投与されるまでの厳格な管理
- ・ CSR(Corporate Social Responsibility)への取り組み



品質保証の難度上昇

各国／地域においてGMPガイドラインが公示され、WHO、ICHやPIC/Sでは国際調和を目指してGMPガイドラインを公示しているが、複数のGMPガイドラインが共存している状態



各国／地域のGMPはそれぞれ異なる。

cGMP (US) ≠ EU-GMP
≠ Asia (日本のGMP含む)

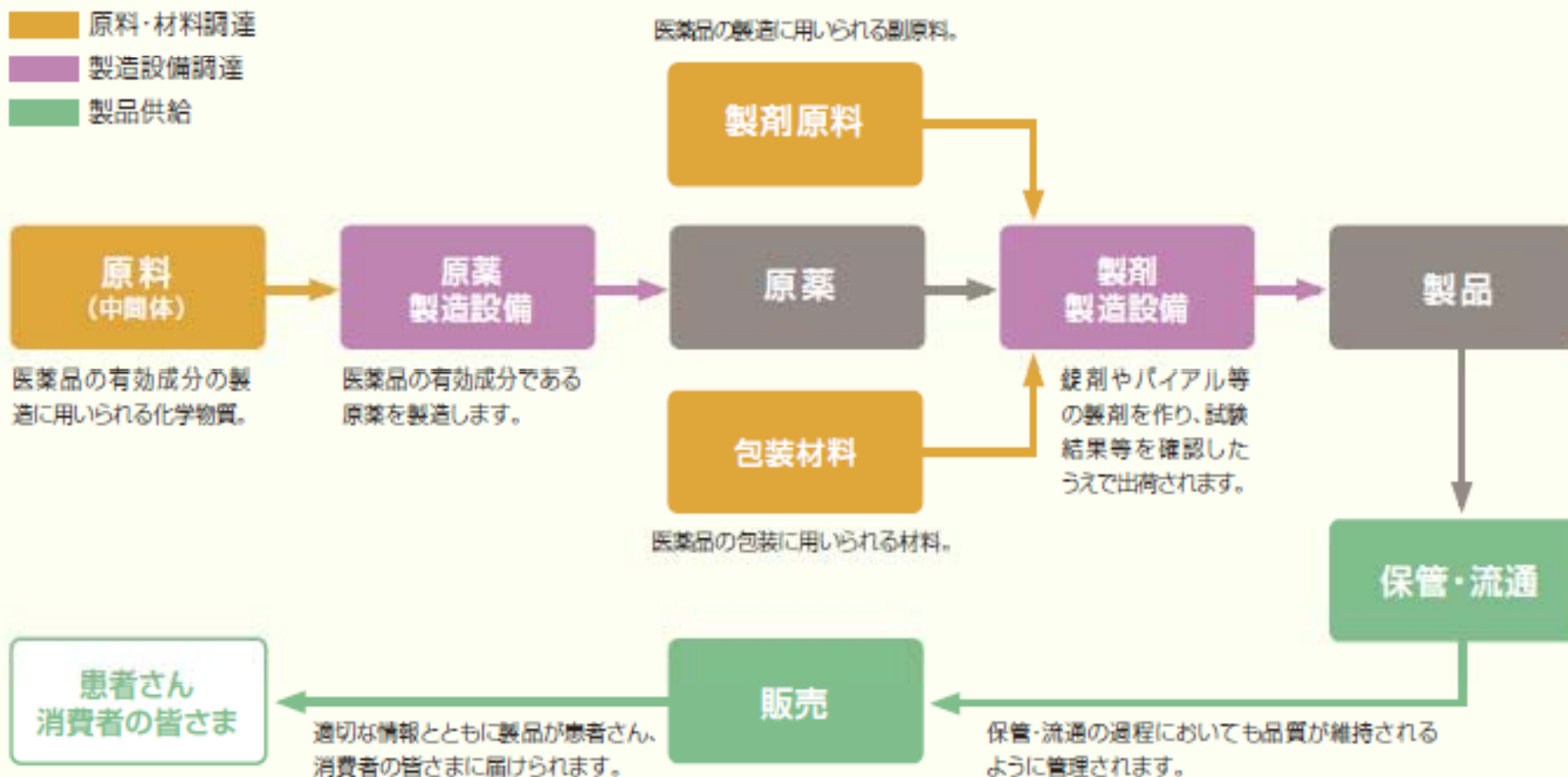


武田はこの状況を考慮した社内ガイドラインを策定している

リスク管理と危機管理

川上から川下までの品質管理、品質保証及びCSR確認が必要

医薬品の製造プロセスとお取引先との関係



外部委託業者の管理

委託先管理の例

製造所	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト
総合評価	A	A	A	B	B	A	A

生命に直結する医薬品を製造するための品質保証の考え方を常に共有するとともに、評価結果が低い製造所には指導を行い、監査で確認するなどの対応を取る。



品質に対する脅威・対応・教訓

(1) 盗難、横流し、偽造、改竄(Tampering)

- ・毒物混入による死者が発生し、大規模な回収が行われた(他社)

⇒ 効率的な回収システム構築および実効性確保(グローバル及び各ローカル)

- ・倉庫から75億円相当の医薬品が盗まれた。他国の闇市場に流れる可能性がある。また、輸送トラックが盗難に遭い、該当するロットの回収が行われた(他社)

⇒ GDPの適用とSecurityのレベルアップ(TAPA認証など)

- ・正規品が不正に横流しされ、別な国で正規品を装って販売された。また、委託先が定時間外に勝手に生産を行い、横流しした。原材料証明書の偽造を行った(他社)

⇒ 取引先の選別、調査(捜査)と実地監査の徹底

- ・インターネットを中心に偽造医薬品が出回る。患者の生命、健康に被害をもたらす可能性が大きく、また、組織犯罪の資金源ともなりうる。

⇒ 調査、他社・警察との連携、偽造対策技術の検討及び社内外の啓発

品質に対する脅威・対応・教訓

(2) 原料の水増(adulteration)、異物の混入(偽装)、品質ばらつき

・抗血液凝固剤であるヘパリンの原料に安価な過硫酸化ヘパランが意図的に混入された。通常の品質試験では検出されず、多くの死者が出た。問題となった製薬会社は原料がどこから供給されているかを把握しておらず、供給元の監査を行っていなかった。

⇒ サプライチェーンの把握、取引先の選別、GDPの適用、実地監査

・蛋白質含量偽装のためのメラミン混入、タルクへのアスベスト混入、トロメタミンへのホルムアルデヒド混入(他社)

⇒ 試験法の改良、情報の早期入手、調査及び迅速なアクション(水平展開)

(3) 想定外の交差汚染

・包装容器納入業者が他国の工場では木製パレットを使用しており、そこで消毒の目的で使用されたTBP(当該国では使用禁止)が微生物によりTBA(強いカビ臭)に変換され、保管・輸送中に包装容器に移行した。この容器を使用した医薬品にも移行したため、消費者に健康被害が生じ、大規模な回収が起こった。材料のサプライチェーンの把握ができていなかった(他社)。

⇒ 情報の早期入手、調査及び迅速なアクション(水平展開)、試験法の設定、改良

品質保証の新たな取り組み

Good Distribution Practice (GDP)の導入

- ✓ EUでは規制の対象となっており、WHOのガイドラインも考慮して武田グループの対応方針を策定
- ✓ 製品及び原材料の流通及び保管に関する品質の維持、偽造品の正規流通ルートへの侵入、横流しの防止
- ✓ 経営陣、従業員の責任・役割、構造・設備の適正化、保安、教育・点検などを要請
- ✓ 自社のみならず委託先なども巻き込んだ品質マネジメント
- ✓ サプライチェーンの把握とGap分析、外部業者との協定書、監査



品質保証の新たな取り組み

偽造医薬品対策（Global Product Protection）

- ✓ 麻薬・向精神薬取り締まりに比較して偽造医薬品に対する罰則は軽い
- ✓ 一定の需要があり（ライフスタイル薬だけでなく抗癌剤なども）、高価である
→ 犯罪組織の資金源となりうる
- ✓ 製品のみならず、原材料も偽造の対象となりうる
- ✓ 患者さんの健康、企業価値を守るために、調査（捜査）、分析、偽造対策技術、知財などの観点からの対策、業界内での協力、警察・税関などとの協力が必要（武田は積極的に取り組んでいる）

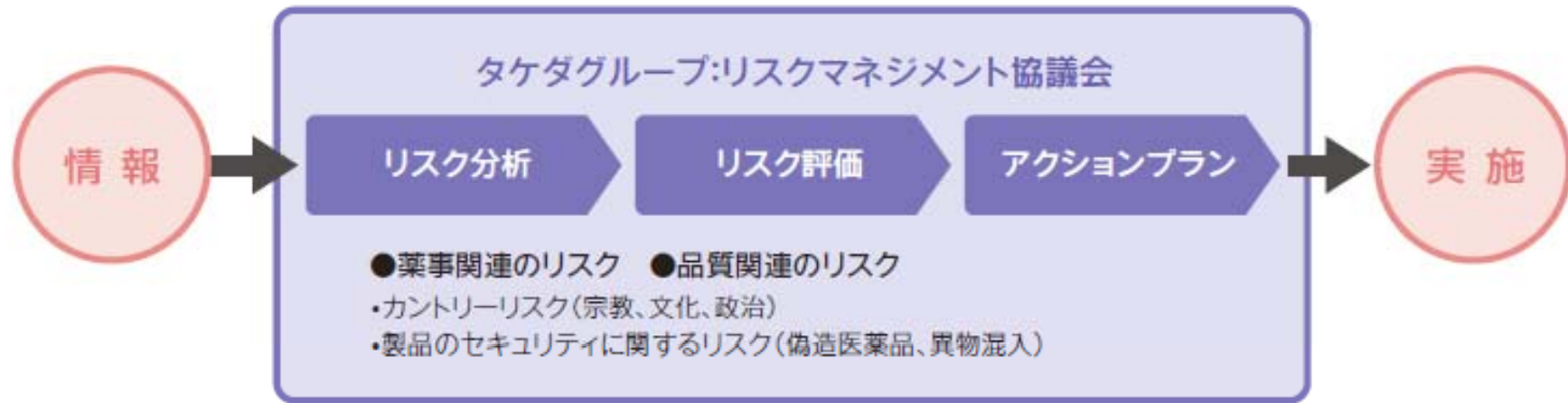


リスク管理と危機管理

- ・グローバル化に伴う複雑化
宗教、固有の文化 の影響
販売テリトリーの増加、ライセンシーの増加
(品質保証の考え方の共有化)



リスク管理と危機管理



リスクマネジメント協議会の設置

品質保証監査室が主催するグローバルで組織横断的な協議体

⇒ 文化・宗教の違いや政治・経済・社会環境に由来する各国特有のリスク(偽造医薬品問題を含む)を軽減するための戦略を立案

リスク管理と危機管理

グローバル回収体制



日本での回収体制は整備を進めているが、ビジネスモデルが複雑化しており、社内外との連携体制の構築が重要になっている。また、国際戦略製品の場合は、各国の回収がお互いに影響を与えうる

リスク管理と危機管理

医薬品の安全性監視、適正使用の推進

開発段階から安全性の情報の収集を開始し、医薬品の発売後も継続して世界中の患者さんや医療従事者の方々から安全性の情報を収集し、調査と評価を行うことで、適正使用方法と共に最新の安全性情報を適時・適切に医療機関・販売会社にお届けする活動をグローバルに実施



リスク管理と危機管理

news@OTCbulletin

THE BUSINESS E-NEWSLETTER FOR EUROPE'S CONSUMER HEALTHCARE INDUSTRY

22 January 2010 Issue 345

Regulatory Affairs

Europe looks into bufexamac safety

Concerns about allergic contact reactions have prompted Europe's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to start a safety review of topical medicines containing the active ingredient bufexamac.

The move comes soon after Germany's federal institute for drugs and medical devices, BfArM, proposed withdrawing haemorrhoid treatments and dermatological medicines containing bufexamac (*OTC bulletin*, 18 December 2009, page 13).

Europe's CHMP said it would assess the benefit-risk balance of the non-steroidal anti-inflammatory drug, and recommend whether its marketing authorisations should be maintained, changed, suspended or revoked. Bufexamac has non-prescription status in many countries for treating dermatological and proctological diseases.

The CHMP's safety review was triggered by Germany under Article 107(2) of European Directive 2001/83/EC as amended.

Germany's BfArM gave companies until mid-January to respond to its proposal. Several well-known OTC haemorrhoid treatments in Germany – including Nycomed's Faktu Akut, Stada's Mastu Akut and Dr Mann's Rectosellan – contain bufexamac.

BfArM said several publications and spontaneous reports of allergic reactions upon contact had led the regulatory agency to the conclusion that bufexamac had a negative risk-benefit profile.

Noting that it had started assessing bufexamac in 2002, the agency said it planned to revoke licences for all medicines containing the active ingredient that had dermatological or proctological indications, such as eczema, chronic dermatitis and anal fissures.

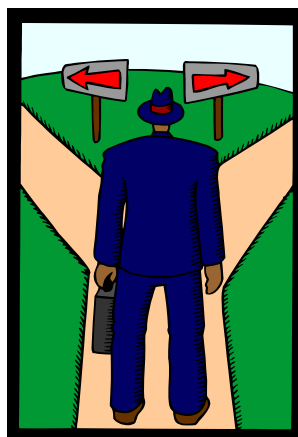
In particular, BfArM pointed to 445 reports on adverse bufexamac reactions detailed in its database as of 30 September 2009. The majority of these reports, it added, concerned allergic skin reactions.

Furthermore, BfArM said a scientific review had found that "the efficacy of medicines containing bufexamac in the given indications has not been adequately proven". The agency maintained that corticosteroids with better side-effect profiles offered suitable alternatives to bufexamac.

ENC

リスク管理と危機管理

情報入手後、安全性担当者でリスク分析を行い、ブフェキサマク含有製剤の販売終了という安全確保措置を決定した。その後、欧州でも当局が販売中止の決定を出した。



武田薬品が考えるあるべき姿

Qトリオ プロジェクトなどを通じて、担当者だけでなく経営陣も交えて品質の継続的な改善を行い、患者さんを念頭に置いた品質保証を経営の柱の一つとする

- 生命に直結する医薬品を作るという意識付け
- 「質」保証ポリシーの浸透、GxPの遵守、徹底した教育
- 部門間、グループ会社間の連携
- これを支える経営陣の理解、支援

ご静聴ありがとうございました！

