



EU GDP 改訂のポイントと 弊社での導入事例

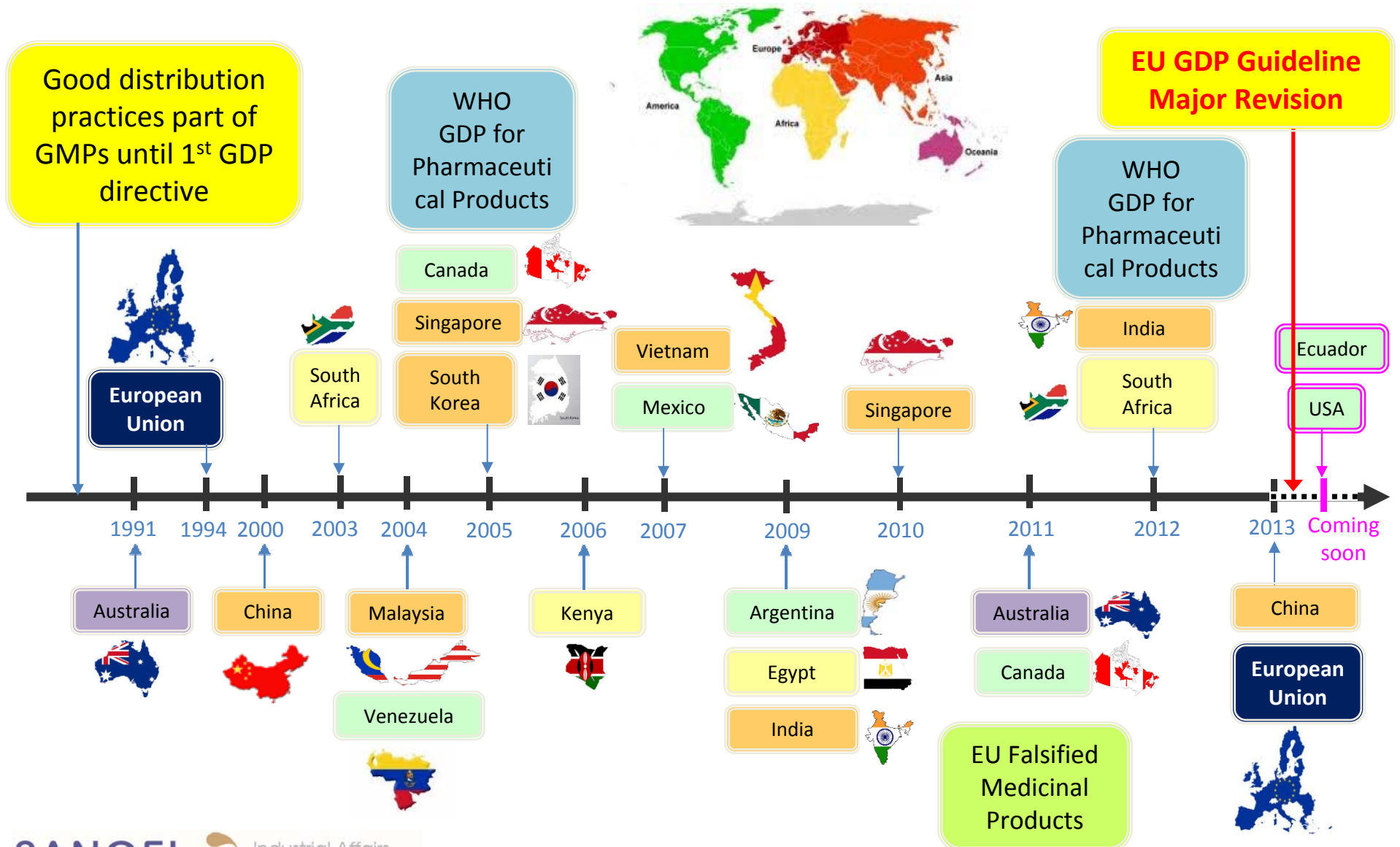
サノフィ株式会社 統括品質保証部 川本真人
東日本物流センター 杉山哲生(東京会場)
西日本物流センター 佐藤真弓(大阪会場)

GDP (Good Distribution Practice)

- 製造業者で生産され、流通・保管を通して顧客に届けられる医薬品が、生産されたときの品質（有効性・安全性）を維持し続けることを保証し、また盗難、事故を避け、偽薬や改竄された製品が供給ルート中で混入することを防止するための基準である。
- したがって、GDPは出発原料から製造業者における加工工程を経て、最終的な顧客の手に渡るまでのサプライチェーン全般に適用されるべき内容である。



各国におけるGDPに関連する規制の変遷



EU GDPについて

- 1992年、GDP関連としては初めて、欧州経済協力体からヒト用医薬品の卸・流通に関する指令として『*Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use*』が発出された。
- 上記指令に基づき、1994年にヒト用医薬品のGDPガイドライン『*Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03)*』が発行された。
- その後、いくつかの医薬品、GMP指令、特にArticles 84 and 85b(3) of Directive 2001/83/ECに基づき、2013年3月に大幅に改訂されたGDPガイドライン『*Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)*』が発行された。これは同年9月8日より施行となり、更に11月に追加の改訂が実施された。

改訂のキーポイント

- 卸売販売に関する責任、システム及びリスクマネジメントの原則を明確に定義した品質システムの維持管理をすること。
- 口頭でのコミュニケーションによって発生するエラーを防ぐための適切な文書化をすること。
- 卸売運送業者が責任を有する全ての業務を実行しうるための必要な能力のある人員を持つこと。
- 医薬品の適切な保管、輸送を保証するために十分な建屋、施設及び機器を有すること。
- 苦情、返品、偽薬の疑いがある医薬品及び回収を適切に管理すること。
- 誤解を避けるために委託業務を適切に定義すること。
- 輸送に関する規則を定めること。特に医薬品の破損、劣化、盗難を防ぎ、輸送中の温度が許容範囲内で維持されることを保証すること。
- ブローカー（医薬品の販売または購入に関わる業務に携わる人）に対する特別な規則を設けること。

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9.1. Principle 原則

- It is the responsibility of the supplying wholesale distributor to protect medicinal products against breakage, adulteration and theft, and to ensure that temperature conditions are maintained within acceptable limits during transport.
- Regardless of the mode of transport, it should be possible to demonstrate that the medicines have not been exposed to conditions that may compromise their quality and integrity. A risk-based approach should be utilised when planning transportation.
- 医薬品を破損、不純物の混入、盗難から守り、輸送期間を通じて適切な温度が保たれていたことを保証するのは卸・流通業者の責任である。
- 輸送形態に関わりなく、医薬品が製品としての品質や完全性を損なう状況に晒されていないことが証明できなくてはならない。輸送方法を検討する際は、リスクに基づいたアプローチが適用されるべきである。

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9章 “輸送” のポイント

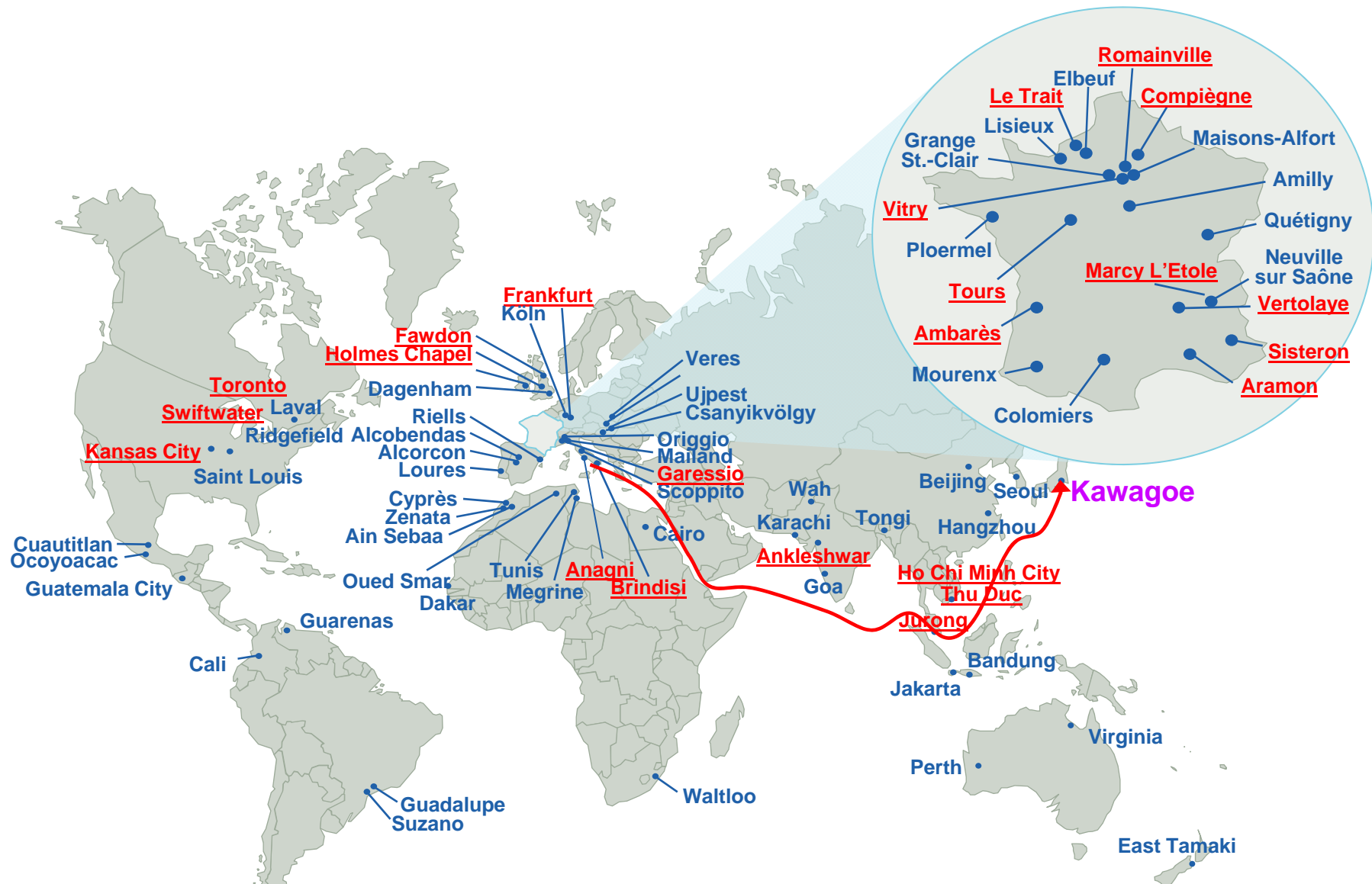
- 輸送を管理する要件の大幅な拡張
- 医薬品が定められた条件によって輸送され、逸脱が報告されることを強調
- 温度によって影響を受ける製品に対する詳細な要件

主要事項:

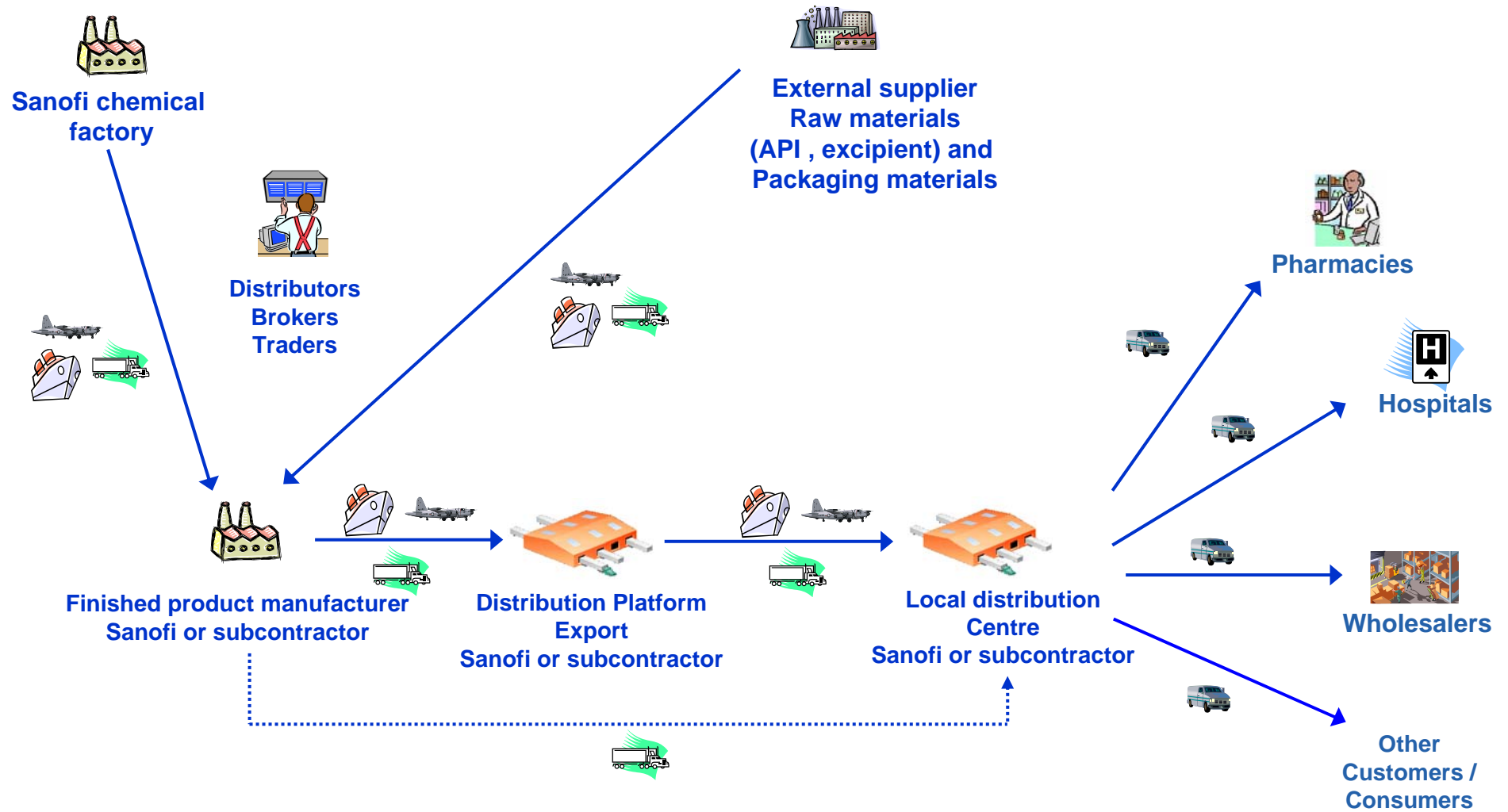
- 製造元による指示、または表示された条件での輸送を行うこと。
- 温度逸脱は報告され、調査されること。
- 温度管理が必要な箇所を決定する際は、配送ルートのリスクアセスメントを行うこと。
- 可能な限り、専用車を用いること
専用車を用いることが出来ない場合は品質が保証出来る手順を設けること。
- 輸送を第三者が行う場合、7章の要件を網羅した契約を締結すること。



弊社のインダストリアルネットワーク



弊社におけるサプライチェーンフロー例



EU GDP改訂に伴う弊社グローバルでの取り組み

- グローバルサプライチェーンより、改訂GDPに関する総合的なアナウンス
- 輸送業者のリスクアセスメントによる推奨業者の選定
- 輸送中の温度モニタリング実施に対する予算策定
- 安定性に関するタスクフォース立ち上げとガイド作成
 - 既存安定性データの一元管理
 - 製品のTime out of refrigeration（室温暴露可能時間）の設定
 - 輸送温度ストレステスト、温度サイクルテスト
- 輸送手段・方法に関する各種プロジェクト
 - 船便、航空便におけるコンテナの検討等



改訂に関するまとめ

- サプライチェーンはより複雑に。
 - 世界規模でのソーシング。
- プロダクトポートフォリオの変化。
 - 抗体薬、ワクチン等温度センシティブなバイオ医薬品の増加。
- PIC/S加盟の規制当局によるサプライチェーン完全性評価。
 - 昨今のGMP適合性調査においては輸送バリデーションを求められることが増えている。
- 品質システム、リスクマネジメント等、ICHの要素を含め、GMPの管理システムがGDPにも求められる。
- 品質維持とコストとのバランスを如何に図るか。
 - サプライチェーン内に入る種々の業者の理解と協力が不可欠。



弊社のGDP基準とその運用～Global 書類体系



弊社のGDP基準とその運用

~GDPに関連する主なGlobal Quality Directives/Standards

Directives

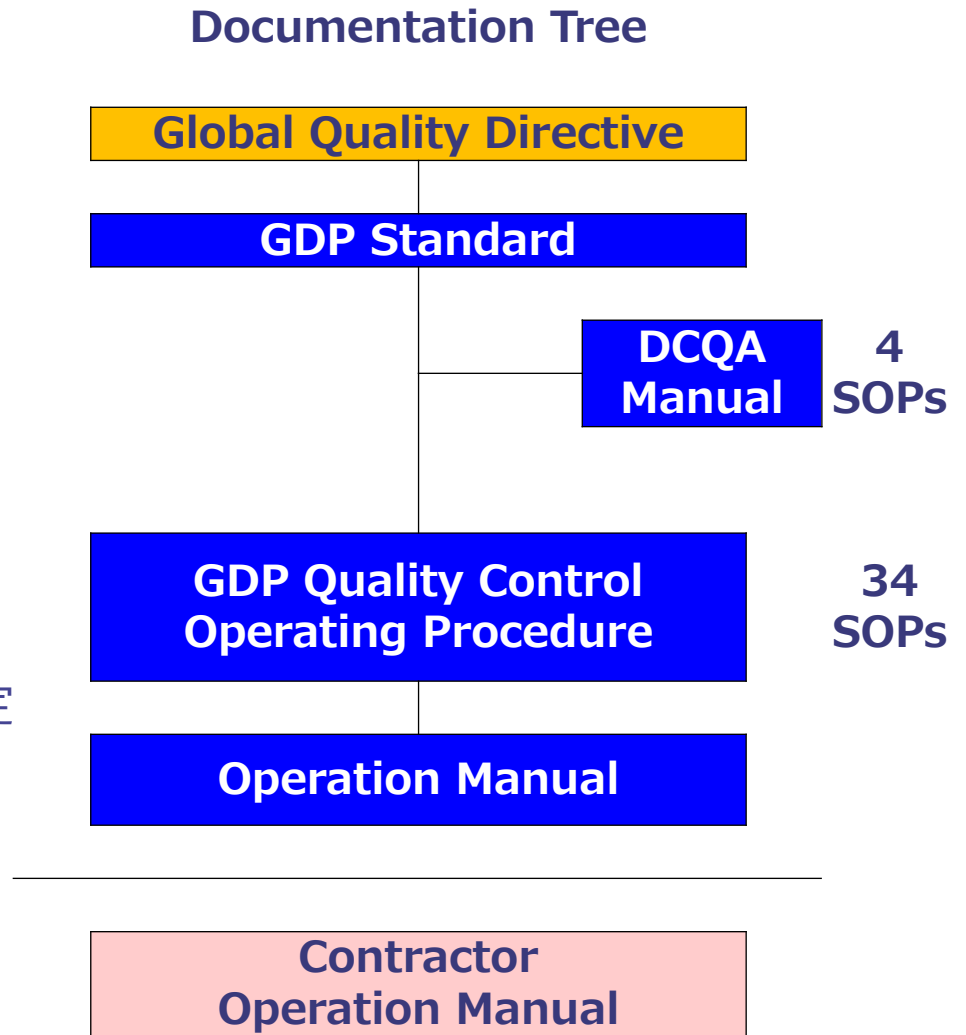
Title	タイトル
Good Distribution Practices	GDP（物流の適正な運用）
Management of Transport	物流管理
Counterfeit and Diverted Products	偽造品と不正品
Management of GxP Computerized Systems	GxPコンピュータシステムの管理
Management of Product Technical Complaints	クレーム管理
Rules of Product Traceability	製品のトレーサビリティ管理
Personnel Qualification and Training	人員のクオリフィケーションと教育

Standards

Title	タイトル
Pest Control	防虫・防鼠管理
Calibration and Maintenance	キャリブレーション及び保全
Pharmaceutical Waste Disposal / Destruction	医薬品廃棄処理/破棄
Quarantine in Distribution	物流における隔離措置
Handling of Returned Goods and Product Salvaging	返品及び返品再使用品の取り扱い
Warehousing and Distribution Operations	倉庫内及び物流業務
Recalls of Products	製品の回収
Self-Inspections	自己点検

弊社のGDP基準とその運用~国内における文書体系

- サノフィ(株) GDP手順書
 - 総則
 - 品質管理基準
 - 文書管理/サイン登録
 - 自己点検
 - 教育訓練
 - 変更管理
 - 異常/逸脱/CAPA
 - リスクマネジメント
 - 委託業者の品質保証/監査員認定
 - バリデーション
 - コンピュータ化システム
 - クレーム/返品処理
 - 構造設備 . . .



弊社のGDP基準とその運用

- 目的

- 薬事法や薬事関連規則、通知、ガイドライン等（以下、薬事法）を順守し、また、Sanofi Global Quality DirectiveにおいてDistribution Activityとして定められた品質基準中、特に「生産時の品質を維持した製品を顧客まで配送する」ために必要な事項を定める。

- 適用範囲

- 製造販売業者（サノフィ株式会社）が製造販売し、物流センターから出荷される医薬品・医療機器、及びサノフィが販売する仕入品、（以下、総称として製品という）の保管や流通に関わる物流工程。

弊社のGDP基準とその運用~国内におけるGDPの運用

- 異常等発生時
 - あらゆる不具合事象を書面にて報告。
 - GxPで異常のレベルを判断する。
 - QPの判定により逸脱判定及び調査の実施。

- 逸脱/CAPA/リスクマネジメント
 - リスクアセスメントを実施し、重篤度を判定。
 - 製品品質への評価。
 - 安定性試験・苛酷試験データの検証。
 - 製品の特性に応じた追加試験 など。
 - CAPAの実施。
 - システムによるデータベース管理。

弊社のGDP基準とその運用~国内におけるGDPの運用

- 変更管理
 - GDPに関する内容について変更起案し、変更レベルを判断する。
 - 委託業者に関する事項は、変更前に事前連絡を受け、弊社変更管理承認後に実施。
 - 重要度に応じて、他社への連絡を実施。
- 自己点検
 - 年1度 GDP実施部門による自己点検を実施。
- Global Quality Supply Chainによる定期監査
 - EU-GDPの視点で2年に1度実施。

弊社のGDP基準とその運用~国内におけるGDPの運用

- 委託業者の品質保証
 - 業務委託契約、運送契約、品質契約の締結。
 - 弊社手順書に基づく作業マニュアルの制定。
 - 不具合事象、逸脱、変更発生時の連絡体制。
 - 監査。
 - 委託業者の定期監査及び特別監査(逸脱、変更等臨時に実施)の実施。
 - 物流業務を現地にて確認。
 - 運送業者の評価と認定。
 - 運送業者の監査結果と日常の配送の評価により運送業者を認定する(弊社基準による)。
 - システムへの業者の登録、及びデータベース上での監査スケジュールの進捗管理。

Transportation(輸送)に関する事例

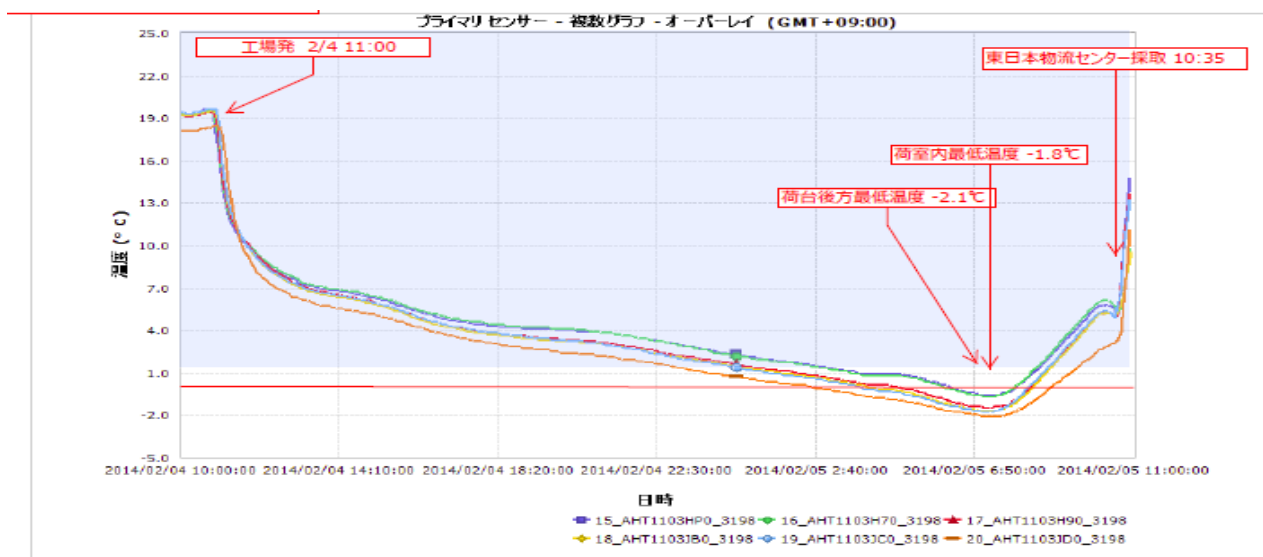
● 輸送において考慮すべき事項

- 製品の特性（貯法、剤型、容器、安定性等逸脱をカバーするデータの有無、毒・劇薬に相当する場合、破損時のハンドリング、等）
- 物量（ロットサイズ、 SHIPPING サイズ、年間輸送頻度等）
- 輸送時の荷物仕様（パレット、カバー、コンテナ等）
- 輸送ルート（国内、海外、気象区分、船便の場合の海域等）
- 輸送手段（車両、航空機、船舶の利用、温度その他の管理事項）
- 輸送を行う季節、時間帯、各工程での滞留時間
- 輸送工程に携わる業者との品質・取扱いに関する留意・指示事項
- 輸送及び保険・補償に関する契約
- モニタリング対象となる項目（温度、湿度、衝撃、濡れ、盗難等）
- 輸送に係る一連のコスト
- 上記において管理可能なこと、不可能なことの明確化

Transportation(輸送)に関する事例

● 国内における製品輸送時の温度逸脱

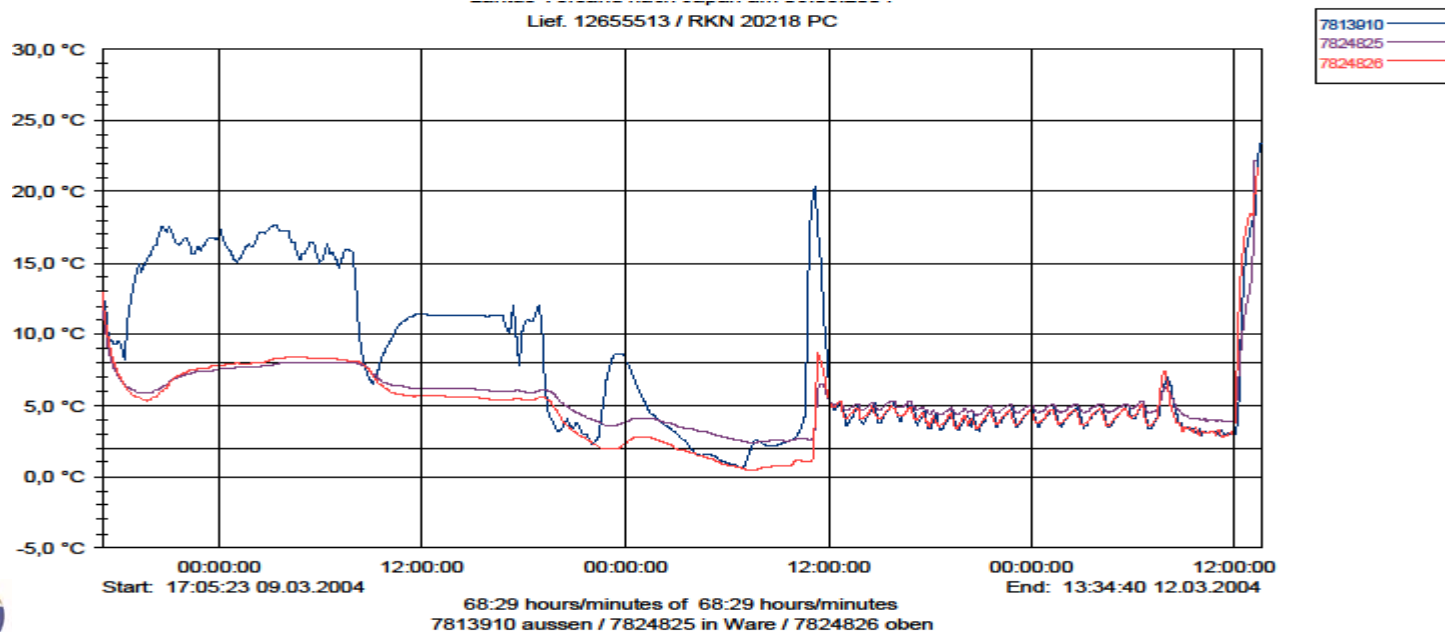
- 当該製品は室温品であり、凍結によって品質に影響を受けるリスクがある。
- 製造業者から物流センターへの輸送中に-2℃を記録した。
- 温度逸脱として製品品質へのリスク評価を実施。その結果、製品品質で懸念される項目があったため、製造所へ返送し、逸脱の原因調査と指定の品質試験を実施。
- 品質保証責任者による結果の評価と出荷の判断。CAPAを立案し文書で規定。



Transportation(輸送)に関する事例

● バイオ医薬品の輸送ルートにおけるリスク評価と確認（貯法2～8℃、遮光）

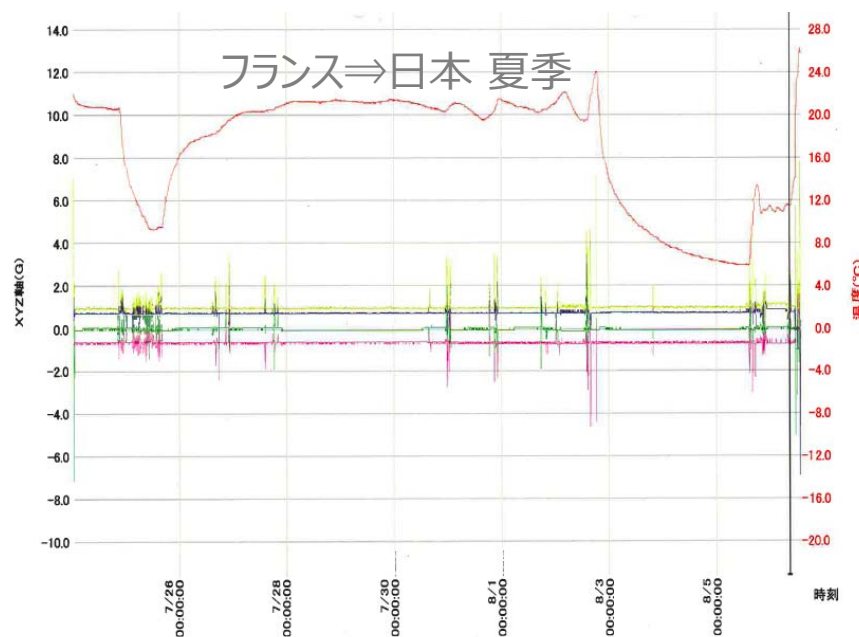
- 海外から輸入する際には保冷コンテナを使用。但し、冷却にはドライアイスを用いるため、製造業者から出発時に投入したドライアイスは途中で追加投入する必要がある。
- 「海外製造業者からの陸送、航空機への積み替え、日本への飛行、航空機からの積み降ろし、保税倉庫での保管、弊社工場までの陸送、工場到着時の積み降ろし・確認、これら各々での滞留時間」の仕様から、ドライアイスの投入から消失までの最短時間を評価。
- 結果、成田空港到着時に確認し、必要に応じて追加投入することが最適であると判断。
- 初回から計3回、成田空港へ出向き、着陸からローディング後、ドライアイスの残量を確認。いずれも完全に消失しておらず、ここでの追加の妥当性を確認。



Transportation(輸送)に関する事例

● 輸送中の衝撃による物理的なダメージの有無を確認

- フランス製造業者で製造される無菌注射剤は、数量が多く、かつ日本での検査を経るため、個包装でなく、一定量ずつまとめて容器に入れ輸送。
- アンブル同士が接触するため、輸送中における破損が懸念。
- バリデーションとして温度計に加え加速度計を入れて輸送時にモニタリング（破損が発生した場合には、どの工程において強い衝撃を得たかを推定）
- 輸送3回分の測定結果において、破損は発生せず当該輸送手段、容器を妥当と判断。

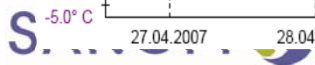
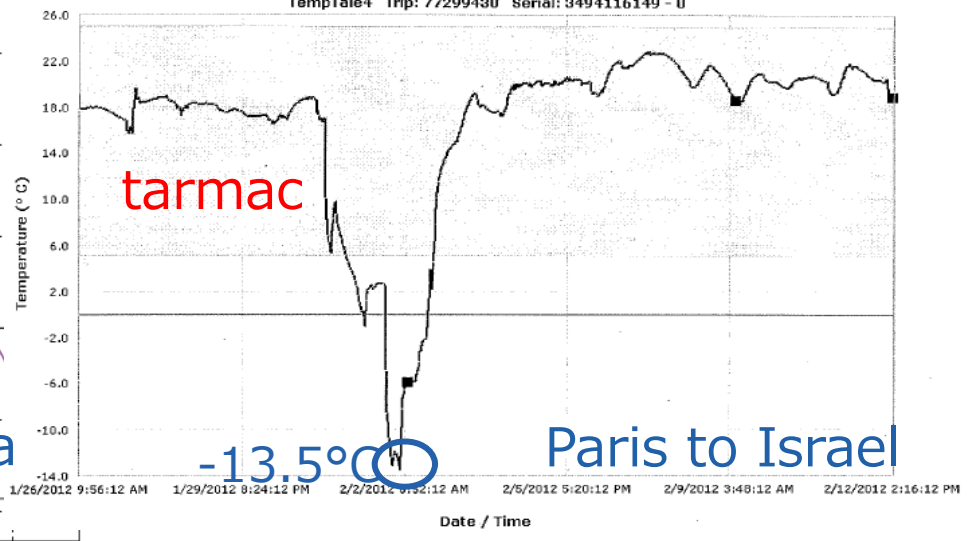
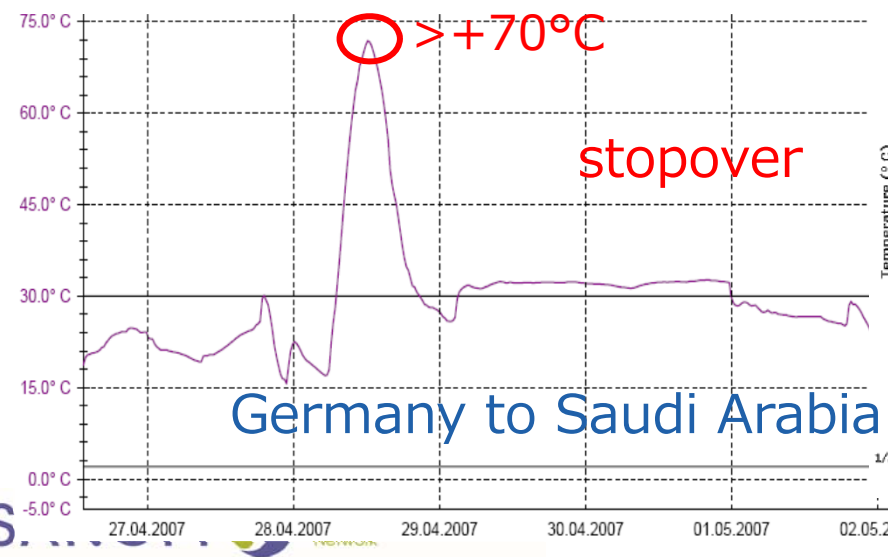
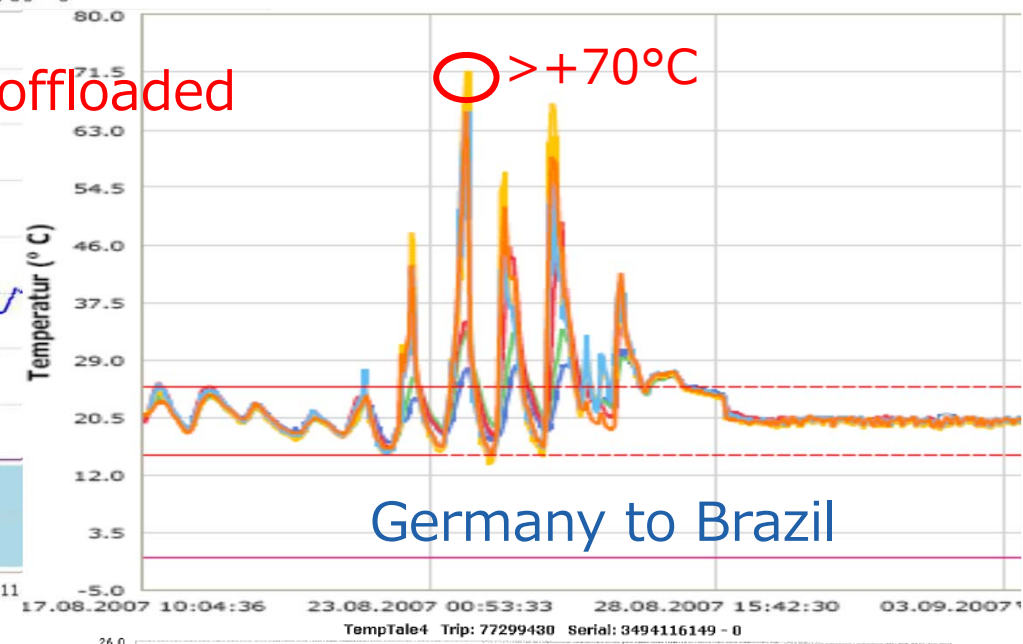
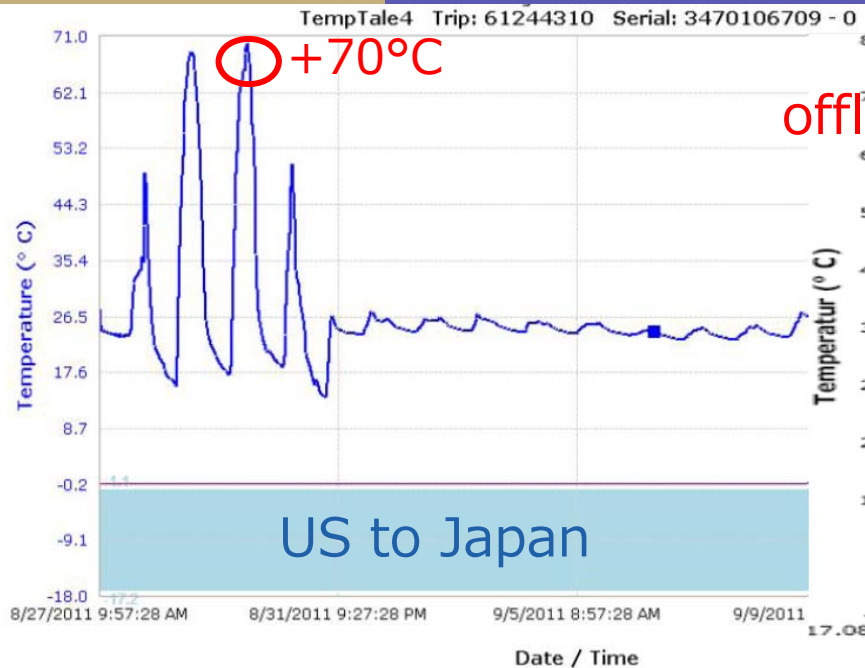


Transportation(輸送)に関する事例

● Globalにおける室温品の航空輸送への対応事例

- コスト的な制限から輸送中の温度コントロールがされない普通の貨物として配送される。
- 極端な温度条件（50℃を超える高温や凍結等）に関する安定性データは無い場合も多く、製品へのリスクが大きい。
- 航空便におけるリスクアセスメントの実施。
 - 積載時、途中降機、突然の飛行プランの変更などリスクは多い。また、航空機内での貨物の位置、到着後エプロンに下ろされた荷物は順に運ばれるが、保税倉庫に入れるまでの時間等、それらを管理することは非常に困難である。
⇒ 防御手段または逸脱をカバーするデータが必要。
- 極端な外気温暴露から防ぐ方法の検証。
 - 温度管理での配送。
 - パレットカバー／パレットシッパーの使用。

Transportation(輸送)に関する事例



Transportation(輸送)に関する事例



1



2



3



4



5

1 : transparent plastic foil (tp)

2 : tp + white plastic foil

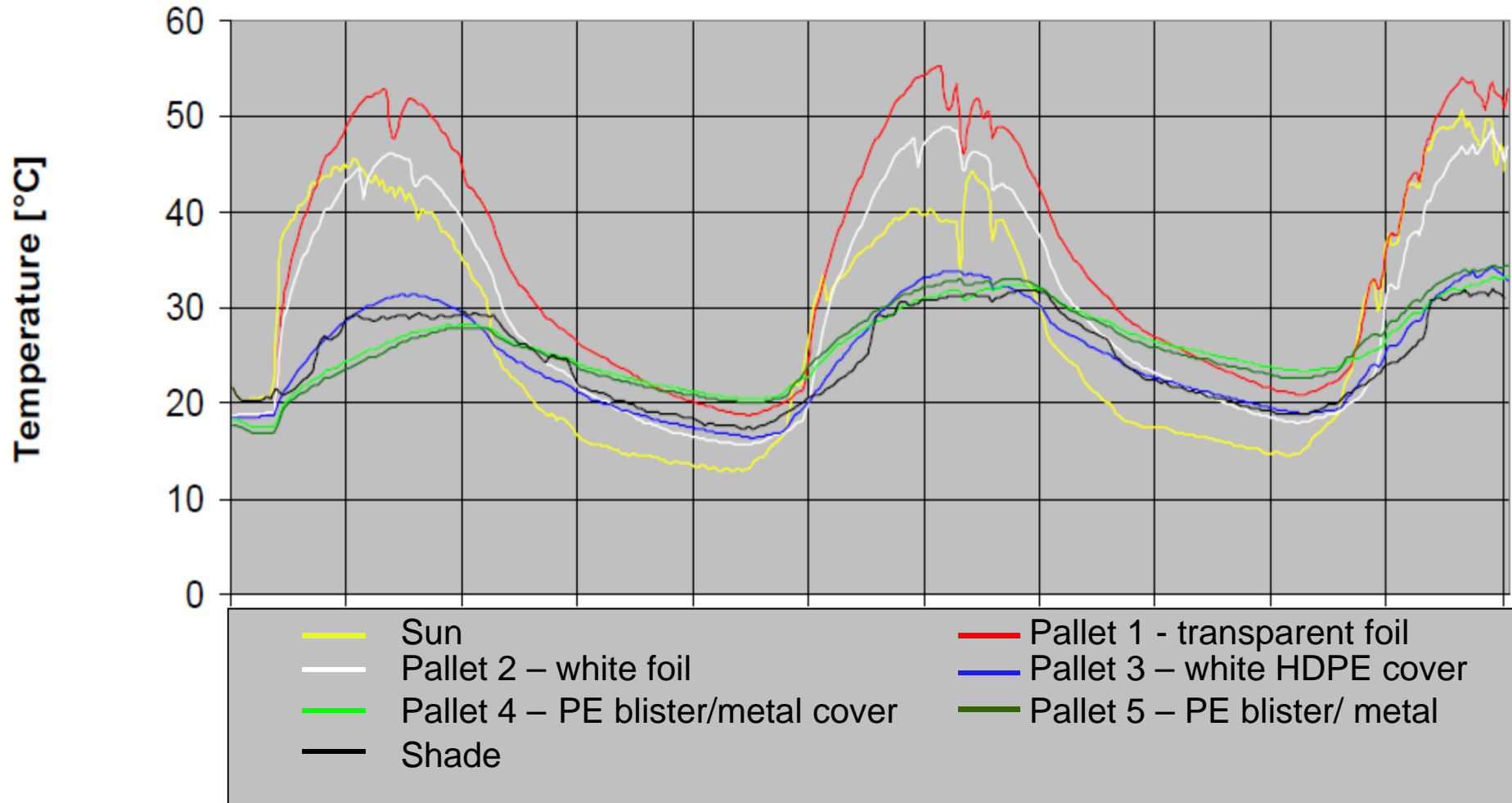
3 : tp + white Tyvek cover
micro-porous nonwoven High Density PolyEthylen HDPE cover

4 & 5 : tp + metallic cover

PE bubble foil, coated with aluminium foil

Transportation(輸送)に関する事例

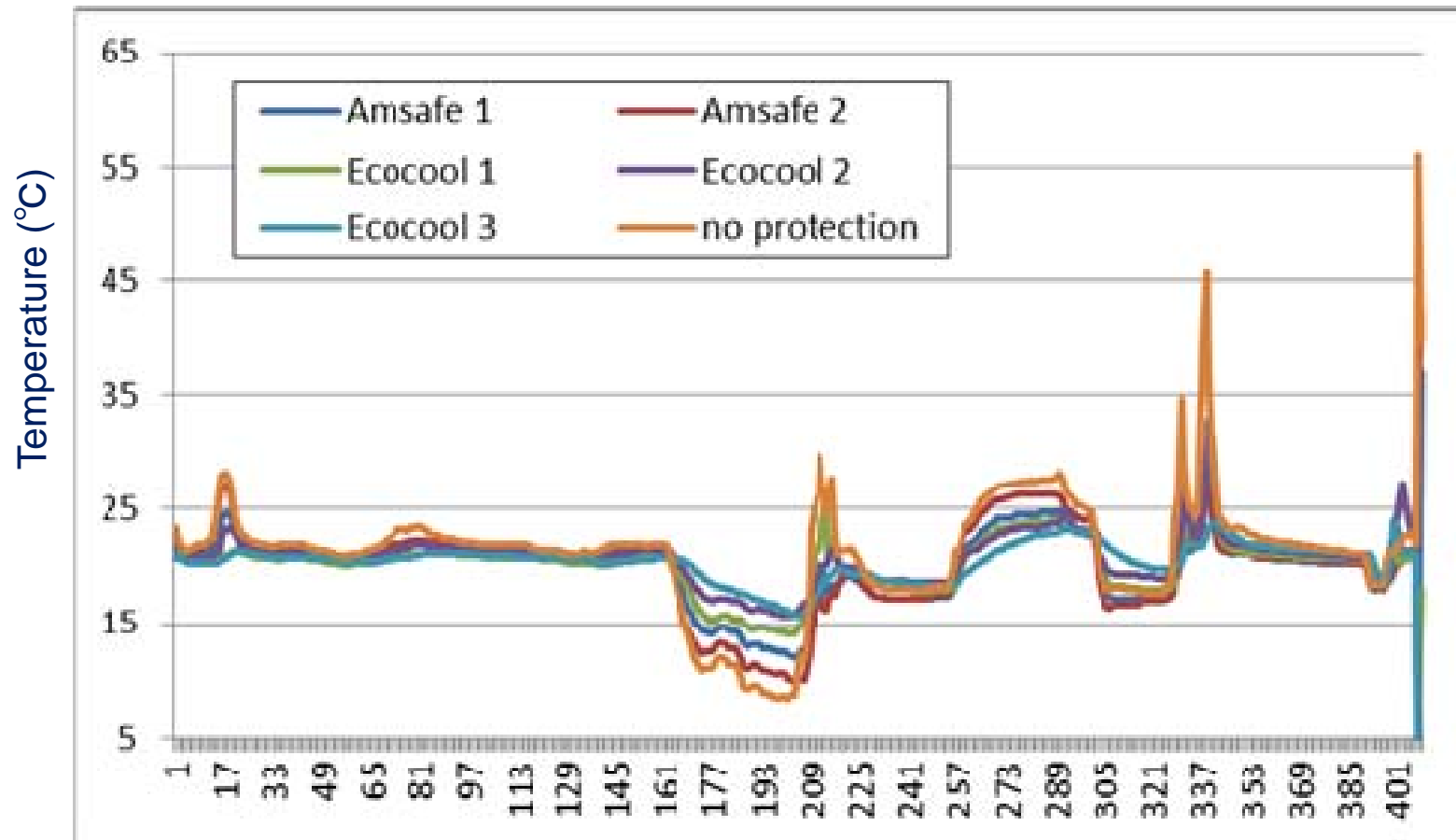
Multigraph - Comparison Test of different Pallet Covers



Ca. 20°C difference to unprotected pallets

Transportation(輸送)に関する事例

- Real life test : air freight shipment with pallet covers EU to Australia (ambient products / general cargo)



Up to 15°/20°C difference to unprotected pallets

Transportation(輸送)に関する事例

- 室温品の輸送にパレットカバーを推奨
 - アルミニウムホイルでコーティングされた遮熱のパレットカバーが適している。
 - 温度管理された配送と一緒に使用することで良い結果が得られている。
 - パレットシッパーと比較し、操作が簡単で、作業が少ない。
 - 小さく軽いため、保管容積をとらない。
 - 安価である。



2012/05/02 08:41:52

まとめ

- 製品上市前、ソーシング（供給概要）が固まった時点で、輸送における考慮すべき事項の洗い出しを行い、リスクアセスメントを実施する。リスクを踏まえ、輸送バリデーションを実施することで、サプライチェーンの完全性を担保し、以降定期的なモニタリングを実施する。なお、輸送ルート、手段等、重要な項目を変更する場合は、再度、輸送バリデーションの実施が必要である。
- 輸送全行程において温度逸脱を常にゼロにすることは非常に困難である。そのため、製品の特性、輸送のリスクを踏まえ、必要に応じて、従来の安定性試験に加え、苛酷試験、温度サイクル試験といった補完データを用意しておくことが実運用上（品質担保の迅速な判断が可能となり、納期遵守による安定供給、ひいては無駄な廃棄の防止）、非常に有効であると考えられる。
- 品質維持と安定供給の両立は我々の使命である。輸送・保管中に品質を維持し続けるためのコストを検討することは企業として必要不可欠である。したがって、費用対効果を最大限に得るリスクベースのアプローチが重要と考える。

ご清聴ありがとうございました。