



Roche ロシュグループ

グローバル化に対応したGDPの 導入・対応事例について

2013年9月17日／20日

中外製薬株式会社 品質保証部

松永 匠

CONTENTS

- Introduction
- 当社のGDP基準
- GDP基準の運用
- 輸送のクオリフィケーション

CONTENTS



- **Introduction**
- 当社のGDP基準
- GDP基準の運用
- 輸送のクオリフィケーション

Introduction - GDPとは

Good Distribution Practice

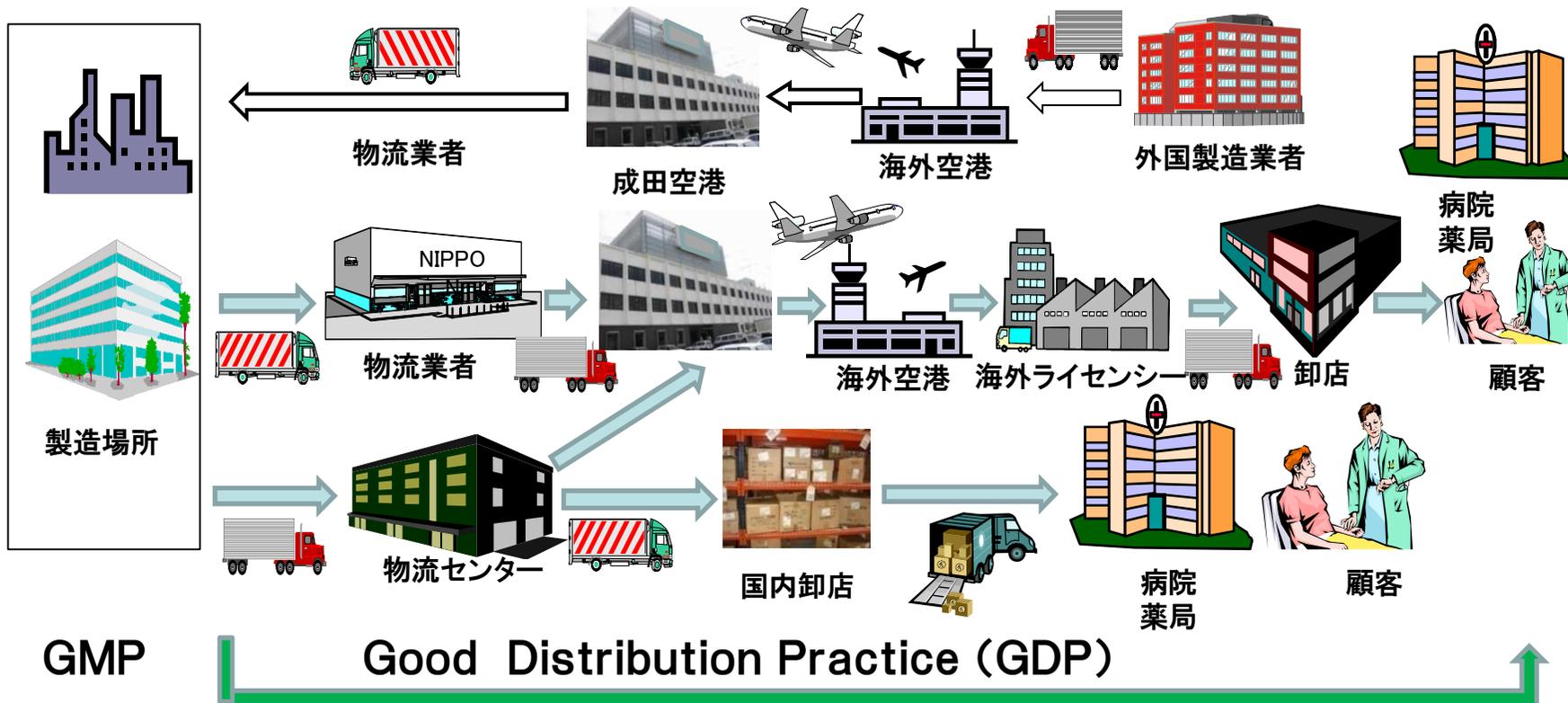
輸送・保管過程における医薬品の品質を確保することを目的とした基準(適正な物流に関する基準)

製造業者の事業所から、市民に対する医薬品を供給するための認可を受けたか又は資格を有する薬局又はその他の者まで、サプライチェーンの全ての段階を通じて医薬品の品質が維持されることを保証する品質保証の一部である。(EU GDPガイドライン 2013)

物流過程中に生じる多数の業務を通じ、医薬品の品質が十分な制御により維持されることを保証する品質保証の一部である。偽造品、未承認医薬品、違法に輸入された医薬品、盗難医薬品、偽造された医薬品、品質不良医薬品、法的基準に適合していない医薬品、および/または不正商標表示の医薬品から物流システムを守るための手段を提供すること。(WHO GDPガイドライン 2010)

Introduction - GDPの適用範囲

GDPは、GMPサイトに入るまで、またGMPサイトを出てから顧客に届けられるまでの全ての輸送・保管に関する行為に適用される必要がある。



Introduction

- 各GDPの目的(日本,EU,US,WHO比較)

国等	GDPの目的	出典
日本	・安全・安心・安定流通の実現	(社)日本医薬品卸業連 合会 JGSP 2007
EU	・流通過程の管理を保証し、医薬品の品質及び完全性を維持すること	EU GDPガイドライン, 2013
US	・最終消費者(開業医と患者/消費者)に医薬品の品質を完全に保持したまま届けること ・医薬品流通網を偽造、横流し、効力劣化品、低品質、不純物、不正商標表示、期限切れから保護すること	USP,GSD 2013 21USC § 355e,2010 Pharmaceutical security
WHO	・流通過程のあらゆる段階で医薬品の品質とアイデンティティを確保すること	WHO GDP,2010

「医薬品品質フォーラム 第12回シンポジウム」発表資料より
(最新ガイドラインに基づき一部改変)

Introduction

- 医薬品の物流過程を管理する必要性

- 製造工程については、GMPを遵守することにより品質を確保することができるが、製造所から出荷された後の輸送・保管過程については、多数の業務に対し、多数の人、業者が関与し、管理が十分行き届いているとは言えない状況である。
- サプライチェーンがグローバルになり、ますます複雑になってきており、サプライチェーン全体の管理をすることが難しく、不透明になってきている。この結果、偽造医薬品、不正に輸入された医薬品、盗まれた医薬品、不正流用された医薬品等の正規サプライチェーンへの侵入が問題となっている。
- 物流環境は、種々の要因(天候状況、季節変動、輸送中の振動、輸送時間、輸送ルート、輸送方法)により影響される。

物流過程には様々な問題があり、医薬品の品質を維持する為には、適正に管理することが、重要になってきている。

当社でのGDP対応

これらの規制、背景を踏まえ

当社におけるGDPの基本的な考え方・基準を定めるため

⇒ 中外GDP基準の制定

物流の委託業者を含めた当社GDP基準の運用のため

⇒ GDP品質協定書の締結

標準輸送業務手順書の制定

輸送方法の適格性を保証するための活動として

⇒ 輸送のクオリフィケーション

CONTENTS



- Introduction
- **当社のGDP基準**
- GDP基準の運用
- 輸送のクオリフィケーション

中外GDP基準

目的

- 製商品、原薬、標準品、医薬品サンプル、中間製品、治験薬の保管および輸送時における品質を維持する。
- 偽造医薬品(故意や詐欺目的で成分や出所・期限について虚偽の表示がされている医薬品のこと)の正規物流ルートへの侵入を未然に防止する。

適用範囲

- 当社の責任で輸入、製造、販売する医薬品等の物流業務

中外GDP基準

-
- | | | | |
|------|-----------------|------|-------------|
| 第1条 | 目的 | 第14条 | 偽造医薬品対策 |
| 第2条 | 適用範囲 | 第15条 | 偽造医薬品発生への対応 |
| 第3条 | 用語の意味 | 第16条 | 再包装及び再表示 |
| 第4条 | 対象範囲 | 第17条 | 変更管理 |
| 第5条 | 管理体制と役割 | 第18条 | 逸脱管理 |
| 第6条 | 物流管理業務を行う従業員の要件 | 第19条 | 文書管理 |
| 第7条 | GDP品質マネジメントシステム | 第20条 | 教育 |
| 第8条 | GDP品質協定書の締結 | 第21条 | 監査 |
| 第9条 | GDPソフト | 第22条 | 自己点検 |
| 第10条 | GDPハードの要件 | 第23条 | 基準の解釈 |
| 第11条 | 適格性確認及びバリデーション | 第24条 | 基準の改廃 |
| 第12条 | 回収 | | |
| 第13条 | 返品 | | |

中外GDP基準

- **GDP品質協定書**
 - ✓ 当社と物流業者、及び物流業者と再委託先との品質契約
- **GDPハード**
 - ✓ 保管場所、一時保管場所、輸送設備、輸送容器
- **適格性確認及びバリデーション**
 - ✓ 輸送のクオリフィケーション
- **偽造医薬品対策**
 - ✓ セキュリティー対策、各工程での物流管理手順の作成
- **偽造医薬品発生時の対応**
 - ✓ 疑われるものを含め発見時の報告、対応
- **教育**
 - ✓ 物流業務従事者への教育訓練
- **監査**
 - ✓ 物流管理部門、物流業者に対する監査
- **自己点検**
 - ✓ 物流管理部門、物流業者における自己点検

※GDPに特徴的な内容を抜粋
その他詳細は品質協定書
の項に記載

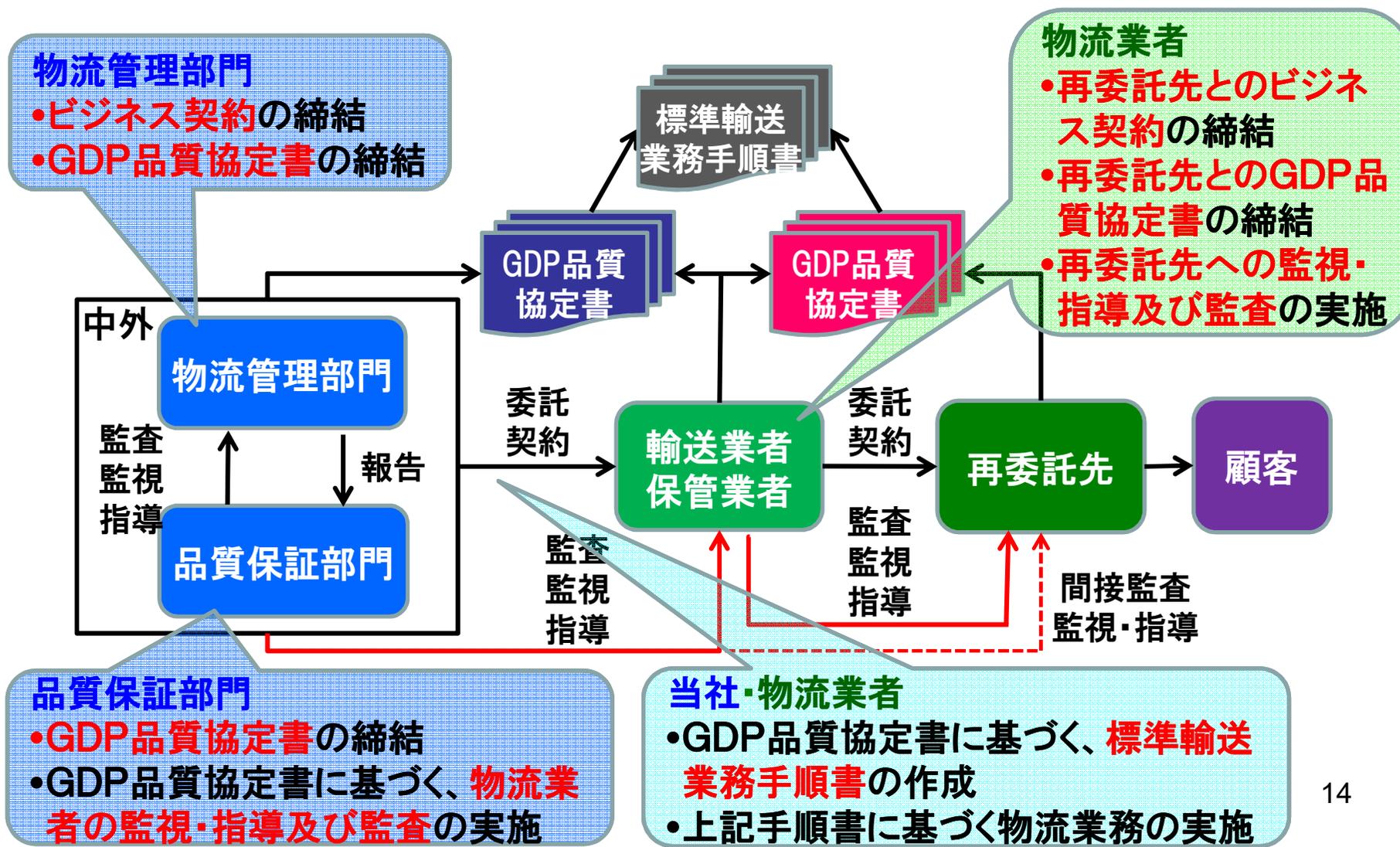
当社だけではなく物流業者も含めた遵守事項を規定

CONTENTS



- Introduction
- 当社のGDP基準
- **GDP基準の運用**
- 輸送のクオリフィケーション

中外GDP基準の運用体制



GDP品質協定書

- 用語の定義
- 品質マネジメントシステム
- 責任体制及び従業員
- 文書管理
- 自己点検
- 監査
- 苦情処理
- 逸脱管理
- 変更管理
- 業務の再委託
- 年次報告
- 物流業務
（技術的要件、GDPソフト）
- GDPハード
- 連絡先

中外GDP基準で規定する事項を反映

GDP品質協定書

- **品質マネジメントシステム**
 - ✓ 医薬品の品質を維持し、偽造医薬品や品質の劣化した製品が正規のサプライチェーンに侵入することを防止するための管理、手順を定める
 - ✓ WHO GDPガイドラインへの準拠
- **責任体制及び従業員**
 - ✓ 物流業務に関する責任体制(責任者等)
 - ✓ 物流業務従事者への教育訓練の実施、適格者の業務従事、教育記録
- **文書管理**
 - ✓ 文書改定時の提供
 - ✓ 業務手順書及び作業記録書類の保管、管理
- **自己点検**
 - ✓ 物流業務が適正かつ円滑に行われていることの定期的な点検
- **監査**
 - ✓ 定期的及び臨時(回収、変更、逸脱 等)に物流業務の実施状況を確認
- **苦情処理**
 - ✓ 苦情が発生した場合の連絡
 - ✓ 再発防止策の報告

GDP品質協定書

- **逸脱管理**
 - ✓ 物流業務において発生した以下の逸脱に対しては、必要な措置・対応等を取り速やかに当社に報告
 - 物流業務の手順、輸送・保管の規定範囲からの逸脱
 - 汚染、損傷、変質など品質に影響があると判断される事項 等
 - ✓ **再発防止策**の報告
- **変更管理**
 - ✓ 以下の**変更の事前連絡、当社の了承後の変更実施**
 - 輸送方法:輸送業者、輸送方法・条件、輸送ルート、輸送設備、計測機器
 - 保管方法:一時保管サイト、保管方法・条件、構造設備・装置・機器 等
- **業務の再委託**
 - ✓ **物流業者と再委託先との間で品質協定書を締結**
 - ✓ **当社との品質協定書の要件を反映**
 - ✓ 物流業者による定期的監査の実施(当社も同行できるようにする)
 - ✓ 再委託先の変更は事前に当社に報告し、確認を得る
 - ✓ 再委託先への定期的な教育の実施
- **年次報告**
 - ✓ 物流業務概況、逸脱、苦情、変更 等について年次毎に報告

GDP品質協定書

- 輸送・保管に関する技術的要件
 - ✓ 製品の取り扱い方法
 - ✓ 輸送・保管時の温度管理
 - ✓ 指定温度外の暴露許容時間
 - ✓ 製品の荷姿及び表示
 - ✓ MSDS
 - ✓ 具体的手順を標準輸送業務手順書で規定
- GDPソフト
 - ✓ 次の手順を物流業者にて作成
 - 製品等の温度管理に関する手順
 - 製品等の搬入・搬出(入荷・出荷)に関する手順
 - 製品等の一時保管に関する手順
 - 製品等の保管管理に関する手順
 - 製品等の輸送管理に関する手順
 - 緊急時の対応に関する手順(設備の故障、事故、災害など)
 - 衛生管理に関する手順
 - 構造設備の管理に関する手順
 - 偽造医薬品発見時の対応に関する手順

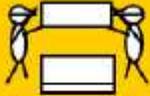
GDP品質協定書

- GDPハード
 - ✓ 入出荷場所
 - 保管場所との区分、天候の影響を受けない、虫や動物の侵入防止
 - ✓ 保管場所
 - 保管温度の維持、温度モニタリング、保冷库故障時の警報システム、区分保管(不合格品、期限切れ品、回収品など)
 - ✓ 一時保管場所
 - 清潔で適切な保管場所、指定温度での保管、施錠管理等のセキュリティー
 - ✓ 輸送上の設備
 - 輸送温度維持・記録、可能であれば医薬品専用、虫や動物の侵入防止、施錠管理
 - ✓ 輸送容器及び表示
 - 保冷コンテナでの温度計測、施錠管理、取り扱い上の注意事項及び保管条件等の表示

標準輸送業務手順書

- 当社を出荷してから輸送先に到着するまでの一連の輸送業務手順をまとめたもの
- 当社、物流センター、輸送業者、入荷先等、**輸送に関係する会社間での共通手順**として作成
- 以下の内容を記載
 - ✓ 連絡窓口
 - ✓ 発注手順
 - ✓ 輸送フロー(輸送プロセス・マッピング)
 - ✓ 輸送手順
 - 輸送・保管の流れに沿って記載(例えば、倉庫からの出荷→トラック輸送→空港→航空輸送→空港→トラック輸送→相手先倉庫での受入)
 - **各ステップ毎に、場所、責任、時間、具体的な業務手順**
 - ✓ 保管に係る取り扱い(**温度、時間制限等**)
 - ✓ チェックシート(実際の輸送業務における確認項目のチェック及び記録に使用するシート)
 - 日時、コンテナNo.、設定温度、実測温度、バッテリー、破損 等

輸送プロセス・マッピング

										
Storage Facilities	CHUDC warehouse	CHUDC warehouse	Temp controlled truck	Forwarder warehouse Narita	Narita Airport	Airplane JL809	Taipei Airport	Airline terminal in TPE	Forwarder Truck	CMO Taiwan
in Charge	CHUDC	CHUDC	CHUDC	Forwarder	JAL5	JAL TW	JAL TW	Forwarder Taiwan	Forwarder Taiwan	CMO Taiwan
Environment Temperature	15~25°C	5°C	5°C	5°C	0~35°C	4~30°C	10~35°C	5°C	5°C	5°C
Storage Time	0.5hr	15hr	3hr	2hr	1.5hr	4hr	1.5hr	12hr	0.5hr	0.1hr
Date	-1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
In Time		8:00	8:30	12:00	17:00	18:50	@23:00	Overnight	@11:00	@11:40
Out Time		8:30	11:30	16:00	17:30	21:35		@11:00	@11:30	

@=approximate, estimated time

CONTENTS

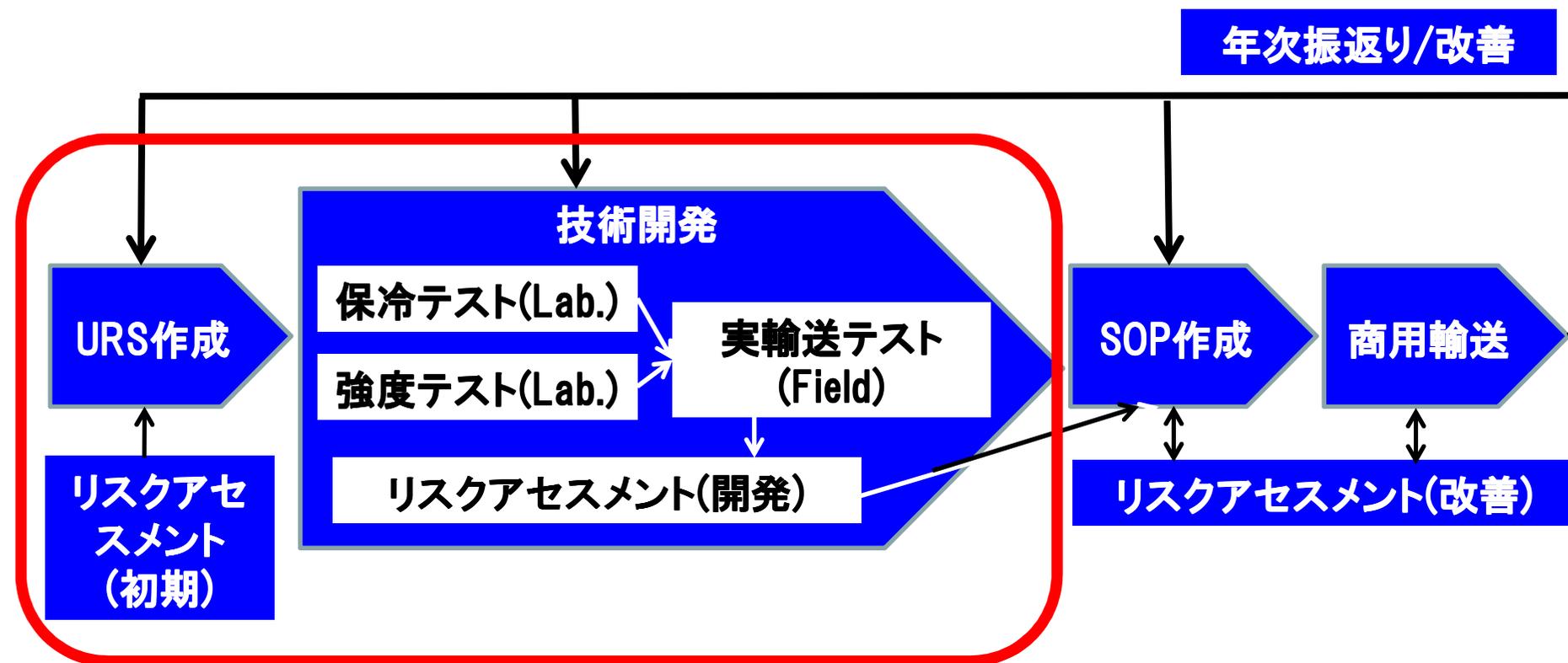


- Introduction
- 当社のGDP基準
- GDP基準の運用
- **輸送のクオリフィケーション**

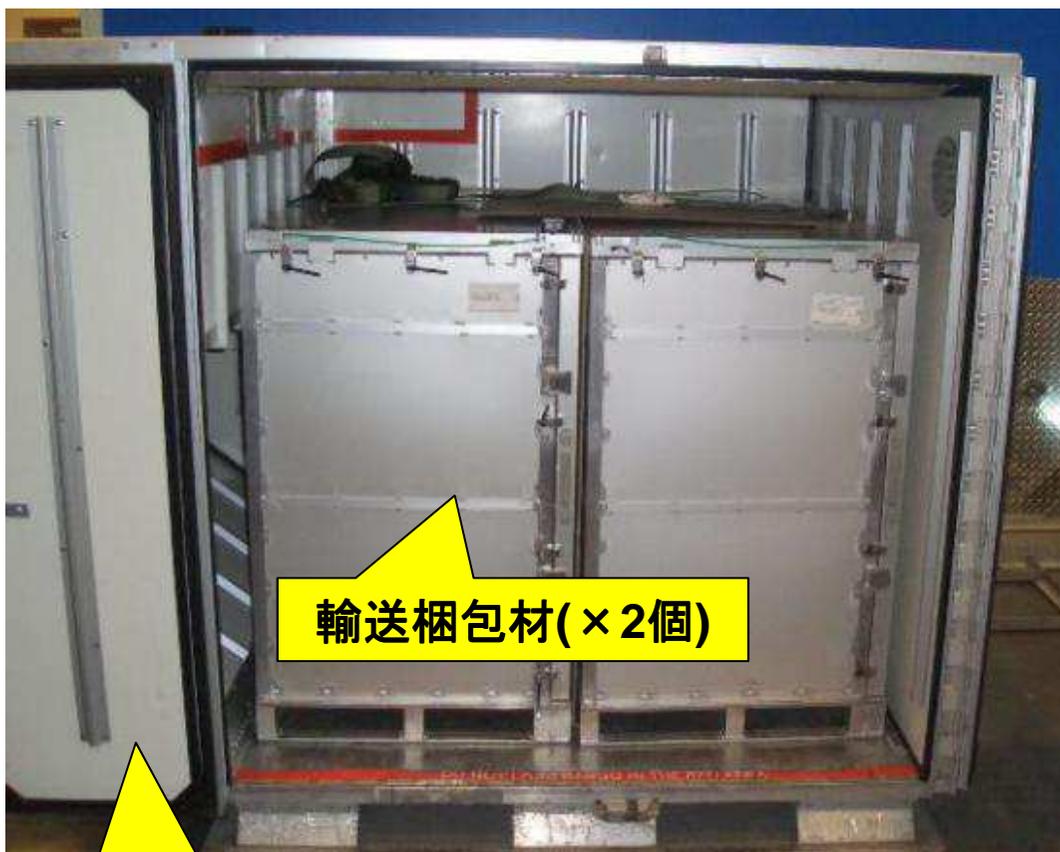
輸送のクオリフィケーション

- **輸送ルート、輸送方法の設定**
 - ✓ ユーザー要求仕様を明確にする
- **リスクアセスメント**
 - ✓ リスク低減が必要な事項は、管理手順の設定あるいは検証試験の実施
- **試験室でのシミュレーションテスト**
 - ✓ 保冷テスト
 - 恒温室で一定時間保管し、温度分布及び時間変化を測定
 - ✓ 強度テスト
 - ASTM D 4169-08のDistribution Cycle12 (トラックと飛行機)を適用
- **実輸送テスト**
 - ✓ ワーストケース(積載量、時間)を含む、3回の実輸送(工場→トラック→飛行機→トラック→工場)による保管容器状態及び温度推移

クオリフィケーションの全体像



輸送時のイメージ



輸送梱包材(×2個)

航空輸送コンテナ



外気温(制御不可)

クオリフィケーション済

ユーザー要求仕様書(URS)

URSにおける重要なパラメータを以下に抜粋する

- **温度** 原薬の温度を- $XX^{\circ}\text{C}$ 以下に維持可能なこと
- **時間** 原薬を- $XX^{\circ}\text{C}$ 以下で96時間以上維持可能なこと
- **量** 1回の輸送で $XXXXX$ 以上輸送可能なこと
- **頻度** ピーク時には XX ロット/週の輸送に対応可能なこと
- **手段** 国内輸送はトラック、国際輸送は航空機とする
- **輸送時間** 輸送は**最長96時間**とすること
通常約60時間とすること

試験室でのシミュレーションテスト



- 保冷テスト

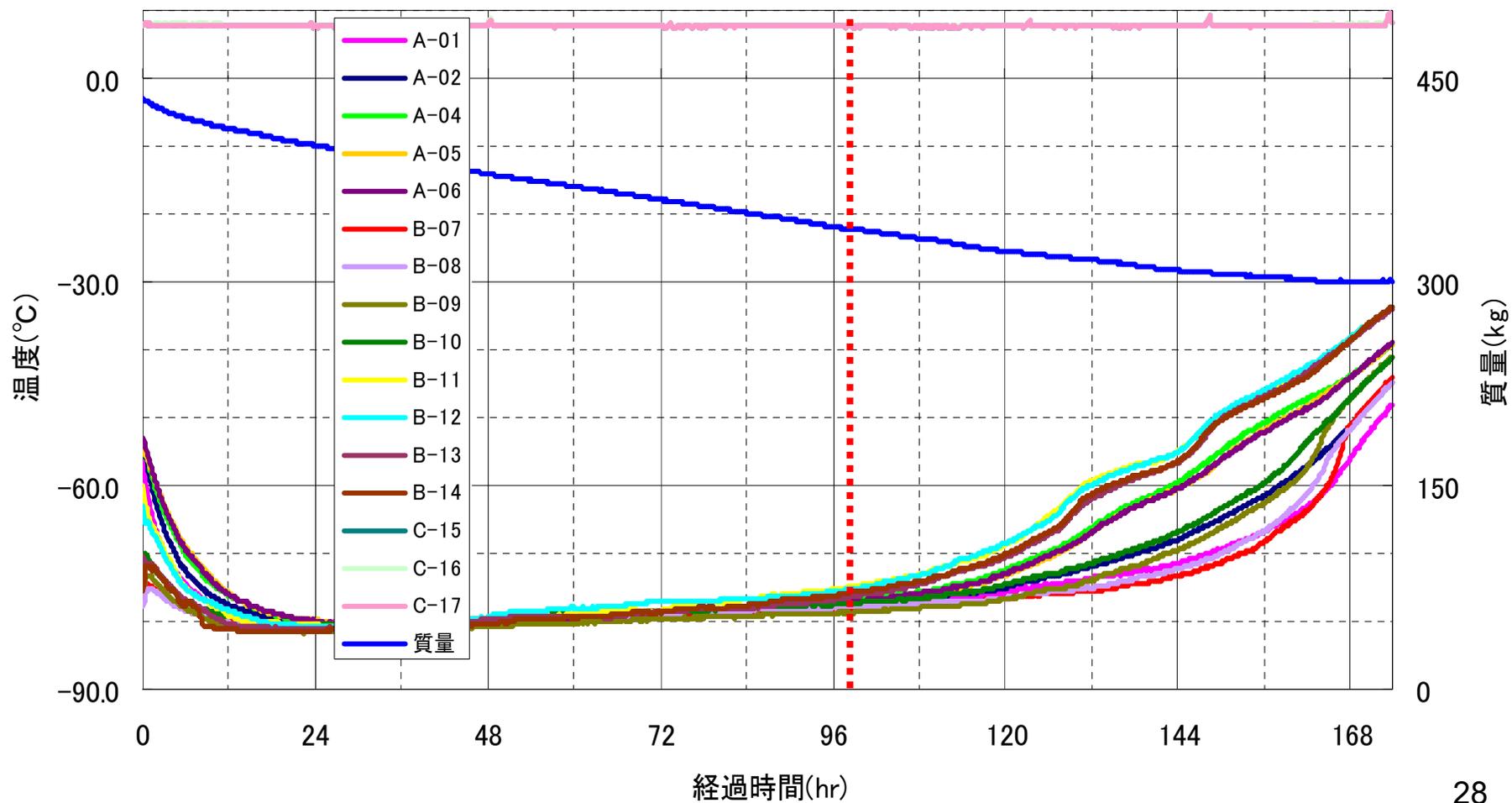
検証方法

- 輸送用梱包作業を実施後、恒温室で一定時間保管し、**温度分布と時間変化**、ドライアイス消費量(質量変化)を測定
- 原薬を模擬するものとして水凍結ボトルを梱包

主な検証項目

- 輸送梱包材内部の温度分布
 - ✓ 規定温度を規定時間内保持すること
- 原薬の直接保管容器内部温度
 - ✓ 規定温度を規定時間内保持すること
- 梱包開始～完了までの作業時の直接保管容器内部温度
 - ✓ 規定温度を作業中保持すること

保冷テスト結果



試験室でのシミュレーションテスト



- 強度テスト

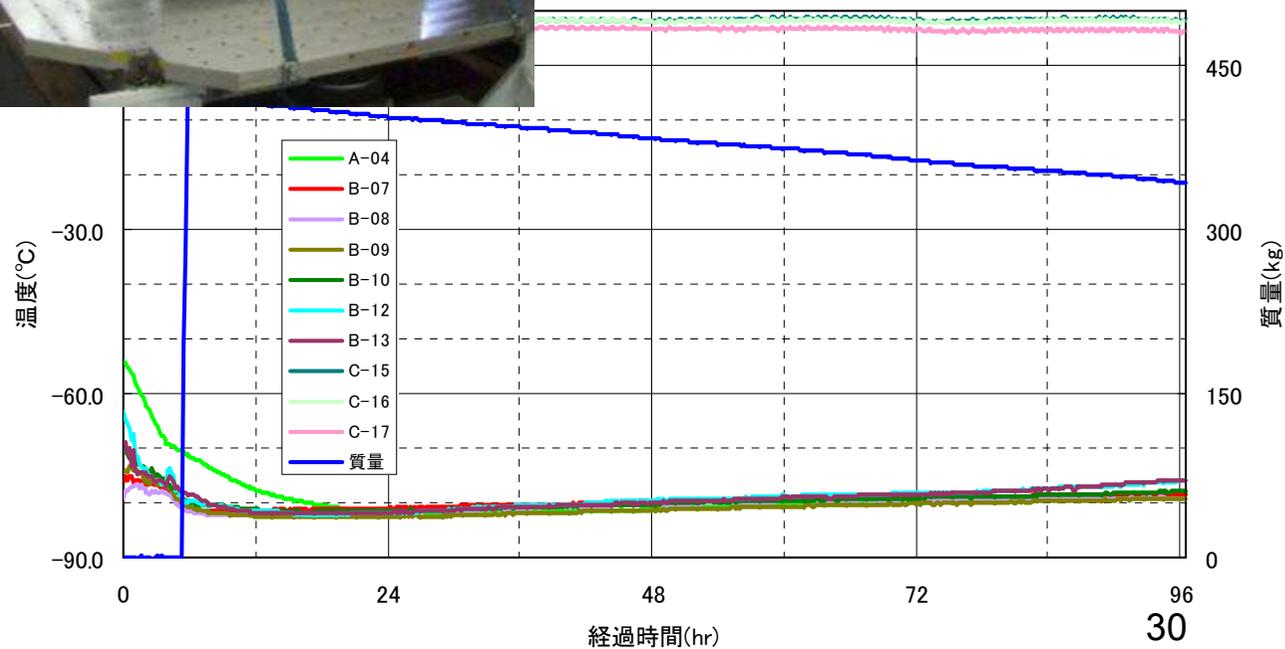
検証方法

- 実輸送での荷扱いを模擬した試験を実施
 - ✓ 原薬を模擬するものとして水凍結ボトルを使用
- 輸送梱包品についてASTMの評価試験を実施
 - ✓ ASTM D 4169-08のDistribution Cycle12 (トラックと飛行機)を適用
 - ✓ **試験内容は主に振動と衝撃とする(片支持落下⇒水平衝撃⇒ランダム振動⇒片支持落下⇒水平衝撃)**
- その後規定時間まで保管し、温度分布及びドライアイス消費量(質量変化)を測定

主な検証項目

- 原薬の直接保管容器の状態
 - ✓ 直接保管容器に破損がないこと
- 輸送梱包材の状態
 - ✓ 輸送時の荷扱上に影響がある破損等がないこと
- 輸送梱包材内部の温度
 - ✓ 規定温度を規定時間内保持すること

強度テスト結果



実輸送テスト

検証方法

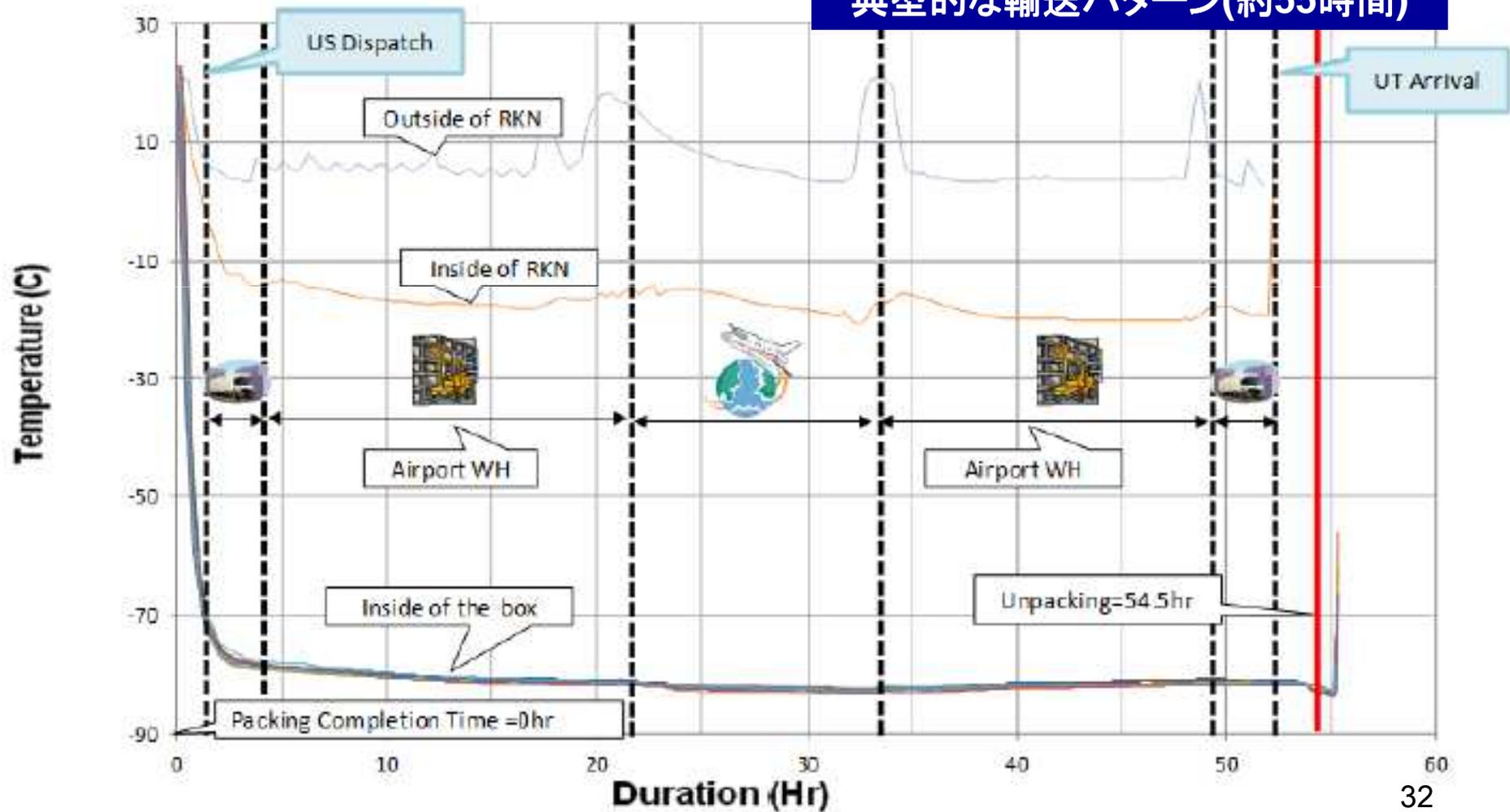
- 3回の実輸送(工場→トラック→飛行機→トラック→工場)を実施
- **ワーストケースを含む条件を設定**
 - ✓ 積載量:0%~100%
 - ✓ 輸送時間:標準輸送時間に加え、**最大規定輸送時間を超える時間**を設定

主な検証項目

- 原薬の直接保管容器の状態
 - ✓ 直接保管容器に破損がないこと
- 輸送時間
 - ✓ 最大規定輸送時間内であること(ワーストケースは除く)
- 輸送梱包材内部の温度
 - ✓ 輸送中の温度が規定温度を保持すること

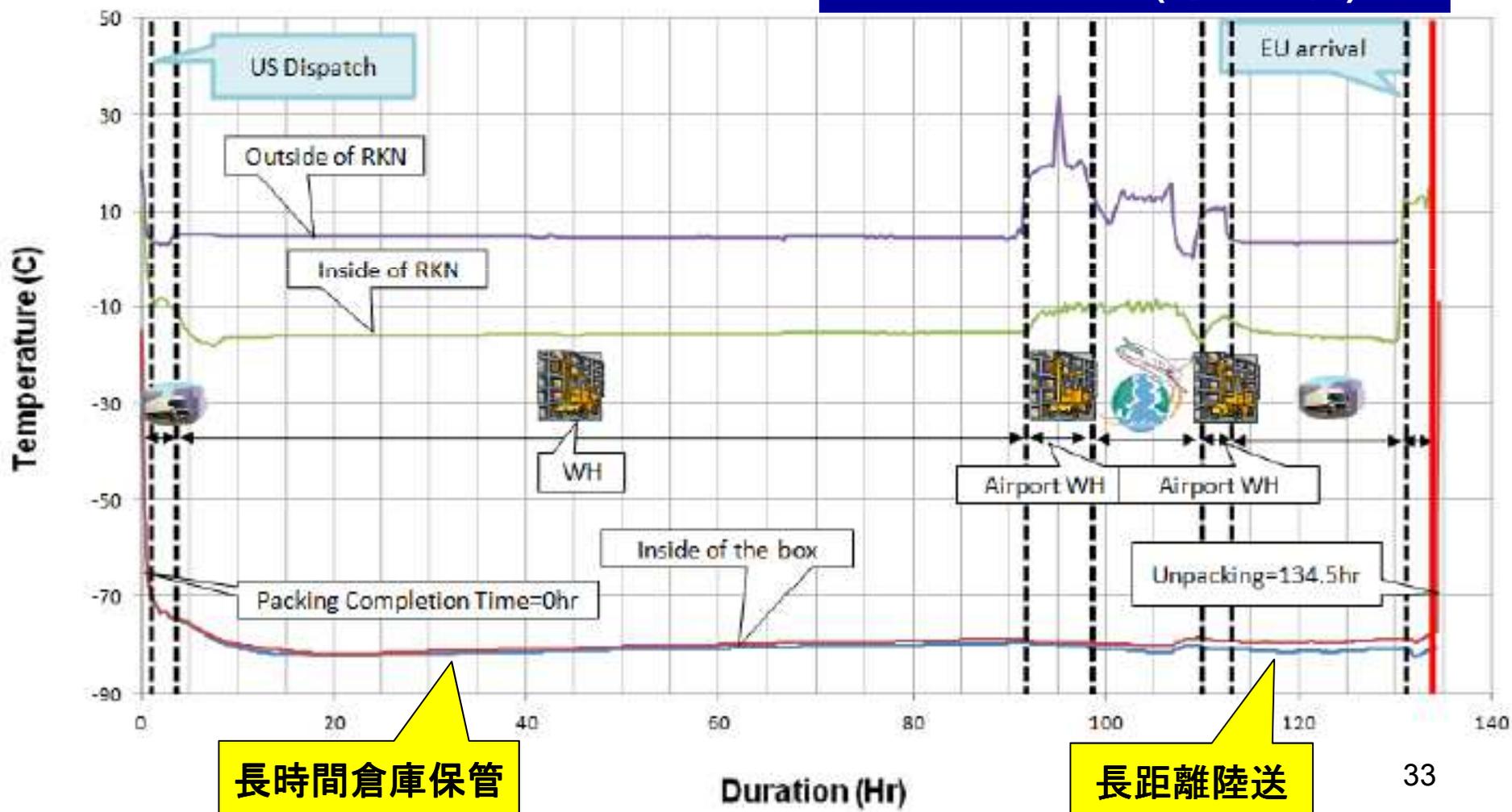
実輸送テスト結果(標準)

典型的な輸送パターン(約55時間)



実輸送テスト結果(ワーストケース)

ワーストケース(約135時間)



まとめ

- **GDP基準の制定**
 - ✓ 保管および輸送時における品質の維持、偽造医薬品の正規物流ルートへの侵入防止を目的として制定した。
 - ✓ 輸送業者も含めた遵守事項を規定し、各輸送における一貫した品質保証が可能となった。
- **GDP品質協定書の締結**
 - ✓ 物流業者を含めた当社GDP基準の遵守を目的として締結した。
 - ✓ 当社の物流業者へのGDP管理が可能となった。
 - ✓ 標準輸送業務手順書による輸送業務の適正管理ができた。
- **輸送のクオリフィケーションの実施**
 - ✓ URS作成、リスクアセスメント、試験室でのシミュレーションテスト(保冷テスト、強度テスト)、実輸送テストを実施した。
 - ✓ 輸送方法の妥当性を検証できた。

**本発表についてご快諾いただきました
株式会社日立物流様にお礼申し上げます**

ご静聴ありがとうございました