

# 配送リスクアセスメントと 輸送リスクの低減

2019年2月15日

第21回医薬品品質フォーラムシンポジウム

グラクソ・スミスクライン株式会社

統括品質保証部 倉又 英幸

1. GDPガイドラインと配送（流通）リスクアセスメント
2. 配送リスクアセスメントとは
3. 流通経路にて製品品質を保証するための要素
4. 配送リスクアセスメントの方法論と基準
5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施
6. 輸送試験の実施
7. まとめー輸送リスクの低減
8. 変更管理
9. 今後の課題

## 医薬品の適正流通（GDP）ガイドライン（以下、抜粋）

### 第1章 品質マネジメント

#### 1.5 品質リスクマネジメント

- 1.5.1 品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。
- 1.5.2 品質リスクマネジメントでは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。  
取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。

### 第9章 輸送

#### 9.1 原則

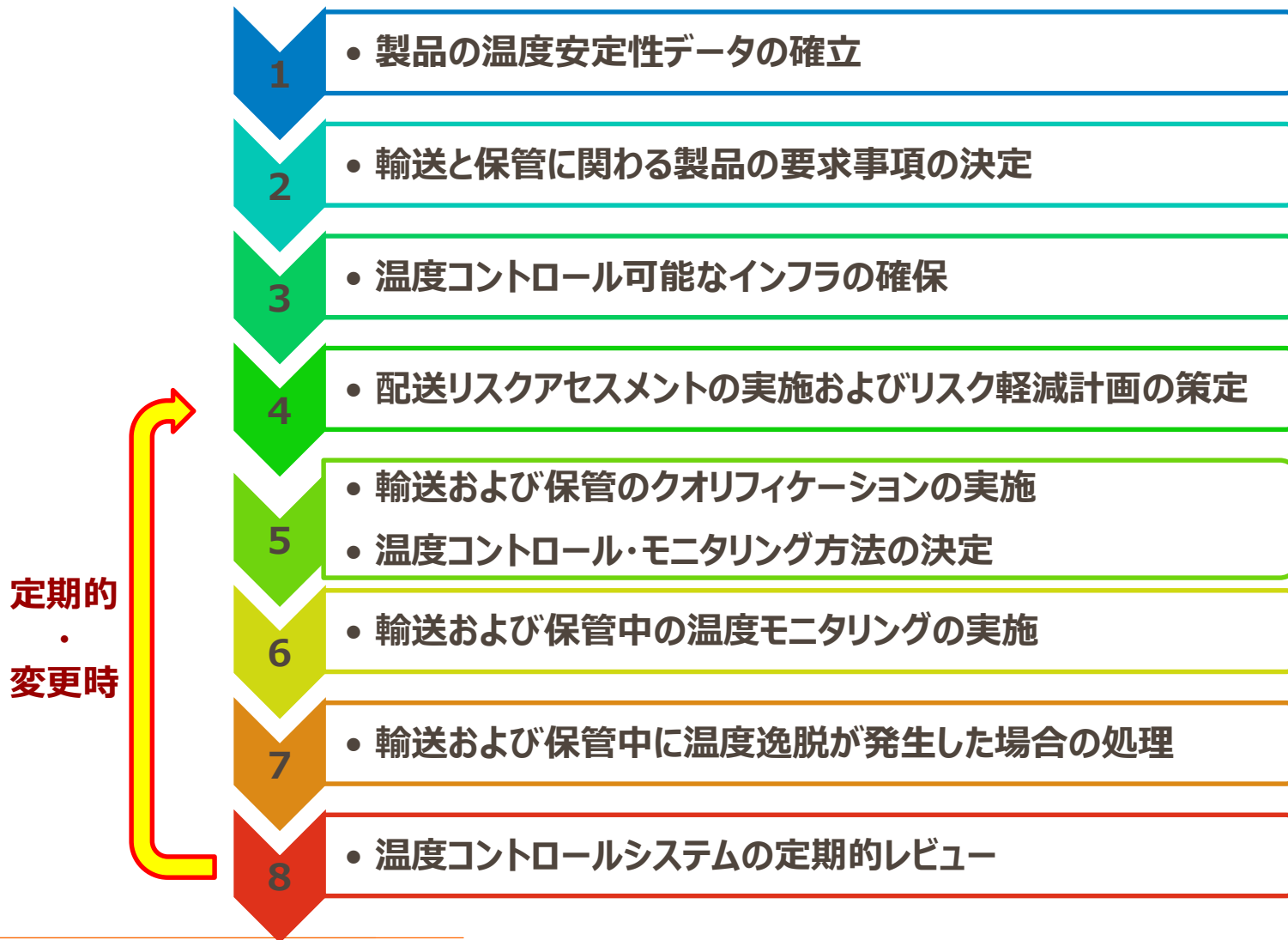
- 9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されないようにリスクに基づき証明すること。
- 9.2.5 どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルートのリスクアセスメントを用いること。

## 2. 配送リスクアセスメントとは



- 配送（流通）リスクアセスメント（Distribution Risk Assessment, DRA）とは
  - 医薬品の市場出荷後、薬局、医薬品販売業、医療機関に渡るまでの医薬品の仕入、保管及び供給業務における流通経路において、医薬品の温度や環境条件あるいはセキュリティ等、医薬品の完全性を損なう恐れのあるリスクを特定するためのアセスメント。医薬品の完全性を維持するために必要な管理事項を特定するために実施する。
  - 原則、供給を開始するまでにリスク低減策を実行する必要があるが、回顧的に実施し、適用することも可能である。
  - 流通経路内で計画されている変更が、医薬品の完全性に関係する場合には配送リスクアセスメントを更新する（変更管理）。
  - 定期的に見直す。製品や規制当局の要求事項の変更に対応する。

### 3. 流通経路での品質保証と配送リスクアセスメント



### 配送リスクアセスメントの方法論

- ① 製品への要求事項を収集する：保管条件、輸送形態、輸送方法、輸送ルートなど。
- ② 製品を要求事項別にグルーピングする。
- ③ 全ての配送プロファイル（輸送、保管）を描き、プロセスフローを作成する。
- ④ 各プロセスにおけるリスクを特定する。
- ⑤ 特定されたリスク\* を定量化して優先順位を付ける。
- ⑥ リスクスコアの高いリスクにつき低減計画を策定する。
- ⑦ 効果を測定する。
- ⑧ 定期的に配送リスクアセスメントのレビューを行う。

#### \* リスクを特定する上で考慮すべき基準

- ✓ 倉庫（空港、港を含む） - 自己点検／査察、環境、温度マッピング、防虫・防鼠、セキュリティ、非常時対策、手順書
- ✓ 輸送車両/荷室 - デザイン、適格性、能力、セキュリティ、保守、キャリブレーション
- ✓ 作業人員 - 教育、能力、代行者
- ✓ 盗難あるいは偽造品混入のリスク

## 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



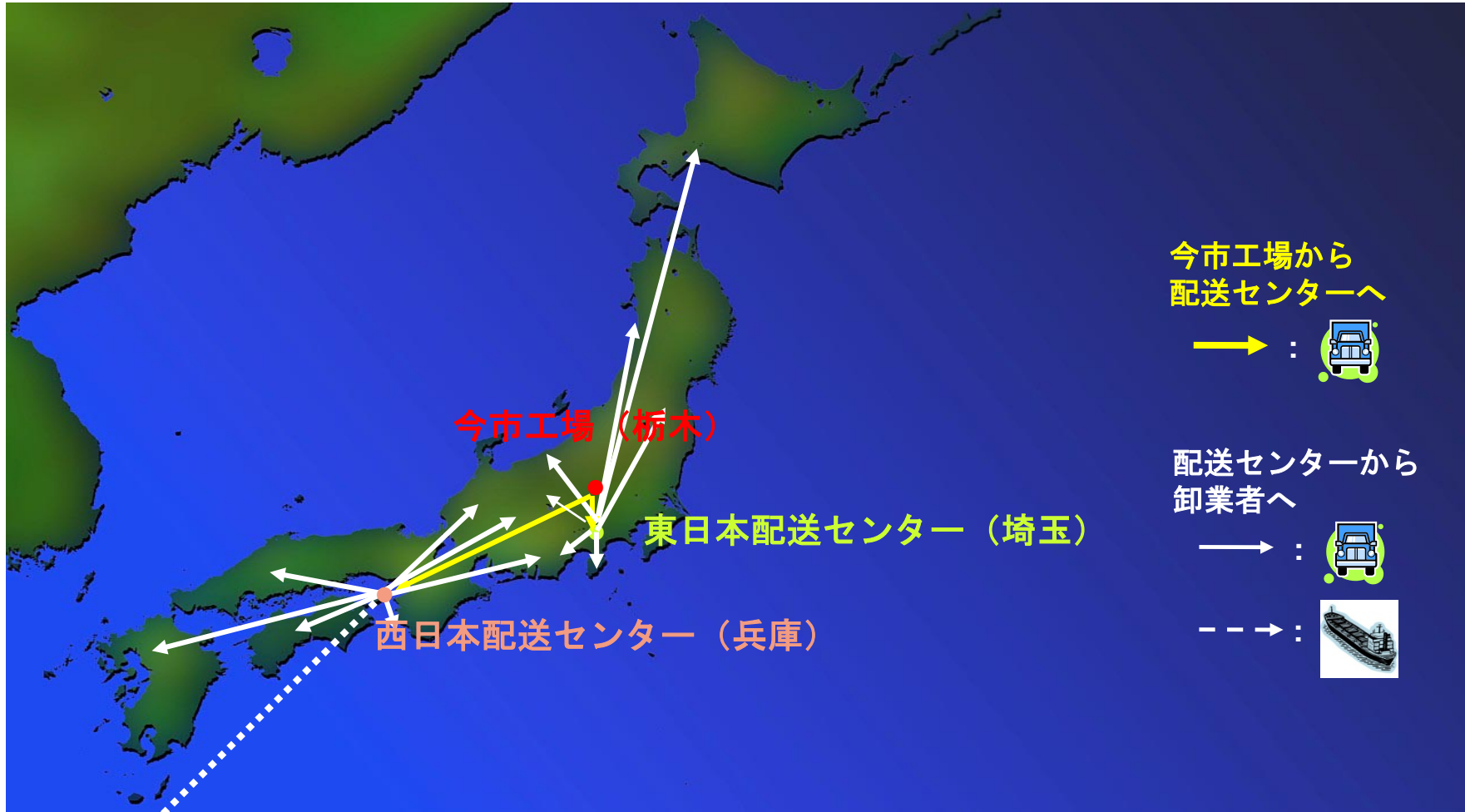
### Step 1. 輸送と保管に関わる製品への要求事項を収集する

製品名	承認された保管条件	保管期間	安定性データ	輸送形態
保冷品 A	5℃以下	3年	長期、加速、苛酷試験 輸送中の温度逸脱許容時間：<25℃、25h 凍結許容	包装形態：バイアル 輸送形態：保冷ボックス 輸送方法：保冷車両
保冷品 B	2～8℃	3年	長期試験、加速、苛酷試験 輸送中の温度逸脱許容時間：<25℃、25h 凍結厳禁	包装形態：アンプル 輸送形態：段ボール箱 輸送方法：保冷車両
室温品 C	1～30℃	3年	長期、加速、苛酷試験	包装形態：PTP包装 輸送形態：段ボール箱 輸送方法：通常車両

# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



## Step 2. 輸送ルートを描き出す（弊社の例）



\* DC: Distribution Center 配送センター



# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



## Step 3. 全ての配送プロファイルを描き、プロセスフローを作成する

前提：保冷品Bを、外装箱のまま、製造所から陸送で卸業者に輸送する



No	工程	作業	従事者	平均作業時間
1	製造所出荷 積荷	<ul style="list-style-type: none"> <li>出荷準備</li> <li>温度記録計準備</li> <li>荷室温度設定</li> <li>伝票照合</li> <li>積荷</li> </ul>	倉庫作業者 運転手	積荷：< 1 時間
2	陸送	<ul style="list-style-type: none"> <li>輸送</li> </ul>	運転手	1日
3	配送センター 荷下ろし 保管 積荷	<ul style="list-style-type: none"> <li>荷下ろし</li> <li>伝票照合</li> <li>受入れ</li> <li>保管</li> <li>温度データ印刷</li> <li>積荷</li> </ul>	運転手 倉庫作業者	荷下ろし：< 1 時間 保管期間：1-21 日 積荷：< 1 時間
4	陸送	<ul style="list-style-type: none"> <li>輸送</li> </ul>	運転手	1-3 日
5	卸業者着荷 荷下ろし	<ul style="list-style-type: none"> <li>荷下ろし</li> <li>伝票照合</li> <li>受入れ</li> </ul>	運転手	荷下ろし：< 1 時間

# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



(参考) リスクの定量化ーリスクスコア

## 重大性と発生率

発生率	重大性				
	殆ど影響ない 1	軽微 2	中程度 3	重大 4	壊滅的 5
殆どいつでも 5	5	10	15	20	25
よく起きる 4	4	8	12	16	20
起こりうる 3	3	6	9	12	15
起きそうにない 2	2	4	6	8	10
稀に起きる 1	1	2	3	4	5

- ◆  $10 \leq \text{リスクスコア} \leq 25$  : 重大なリスク  
リスクスコアが9以下となるように短期的リスク低減計画を実施する  
その後、リスクスコアが5以下となるように長期的リスク低減計画を実施する
- ◆  $5 \leq \text{リスクスコア} \leq 9$  : リスクスコアが5以下となるようにリスク低減計画を実施する
- ◆  $\text{リスクスコア} \leq 4$  : 許容可能なリスク

# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



## Step 4. 各プロセスでリスクを同定し定量化して適切なリスク低減計画を策定する（つづく）

No	工程	潜在的故障モード	故障の影響	現状の管理方法	リスクスコア			低減方法
					重大性	発生確率		
1	 製造所出荷 (GSK) 1. 積荷 ↓	1. 作業者は担当作業の教育を受けていない	誤出荷、製品損傷	教育	2	1	2	許容
		2. 作業を代行できる作業者がいない	輸送遅延	教育	2	1	2	許容
		3. 輸送車／荷室の設定温度を間違える	温度逸脱、製品廃棄	作業手順書	3	1	3	許容
		4. 準備中に温度記録計が故障する	温度逸脱	定期点検	2	1	2	許容
		5. パレットの積載方法を間違える	製品損傷	手順書	3	1	3	許容
		6. 正しい内容明細が貼付されていない	製品損傷	手順書	3	1	3	許容
		7. 出荷管理がされていない	誤出荷、欠品	SAP, CSV	3	1	3	許容
2	 陸送 (輸送業者) 1. 運転 ↓	1. 輸送車が故障する	輸送遅延	車両定期点検	2	1	2	許容
		2. 輸送中に物理的に製品が損傷する	製品損傷	安全教育	3	1	3	許容
		3. 輸送車／荷室の温度記録計が故障する	温度逸脱	定期点検	2	1	2	許容
		4. 荷室内の温度がばらつく	温度逸脱、回収	温度記録計の設置	2	3	6	車両温度マピングの実施
		5. 問題発生時に連絡が来ない	製品品質低下	品質取決め	4	2	8	品質取決めの締結
3	 配送センター (GSK) 1. 荷下ろし 2. 保管 3. 積荷 ↓	1. 作業者は担当作業の教育を受けていない	誤出荷、製品損傷	教育	3	1	3	許容
		2. 作業を代行できる作業者がいない	輸送遅延	教育	2	1	2	許容
		3. 手順書に従った作業ができない	逸脱	自己点検	2	1	2	許容
		4. 荷下ろし・積荷中に雨にぬれる	製品廃棄、回収	構造設備	3	1	3	許容
		5. 扉開閉時間が長い	温度逸脱	温度逸脱許容時間	3	1	3	許容
		6. 虫が多い	回収	防虫防鼠	3	1	3	許容
		7. 塵埃が多い	回収	清掃手順書	3	1	3	許容
		8. 部外者が倉庫内に立ち入りできる	盗難、偽造品	一部セキュリティなし	3	3	9	セキュリティカード設置
		9. 火災が発生する	製品廃棄	消火器、スプリンクラー	3	1	3	許容
		10. 停電時に温度管理されない	逸脱、製品廃棄	バックアップ電源	3	1	3	許容
		11. 保管中に温度逸脱が発生する	温度逸脱、製品廃棄	温度マピング	3	1	3	許容
		12. 保管中に温度逸脱が検出できない	製品廃棄	発報センサーキャリブレーション	3	1	3	許容

# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



## Step 4. 各プロセスでリスクを同定し定量化して適切なリスク低減計画を策定する（つづき）

No	工程	潜在的故障モード	故障の影響	現状の管理方法	重大性	発生確率	リスクスコア	低減方法
4	 陸送 (輸送業者) 1. 運転 	1. 輸送車が故障する	輸送遅延	車両定期点検	2	1	2	許容
		2. 輸送中に物理的に製品が損傷する	製品損傷	安全教育	3	1	3	許容
		3. 輸送車/荷室の温度記録計が故障する	温度逸脱	定期点検	2	1	2	許容
		4. 荷室内の温度がばらつく	温度逸脱、回収	温度マッピング	2	3	6	輸送試験の実施
		5. 品質プロセスがない	品質低下	品質取決め	4	2	8	品質取決めの締結
5	 卸業者着荷 (輸送業者) 1. 荷下ろし	1. 作業者は担当作業の教育を受けていない	誤出荷、製品損傷	教育	3	1	3	許容
		2. 作業を代行できる作業者がいない	輸送遅延	教育	2	1	2	許容
		3. 手順書に従った作業ができない	逸脱	自己点検	2	1	2	許容
		4. 荷下ろし中に雨にぬれる	製品廃棄、回収	構造設備	3	1	3	許容
		5. 扉開閉時間が長い	温度逸脱	温度逸脱許容時間	3	1	3	許容

# 5. 配送リスクアセスメントとリスク低減策の実施



## Step 5. リスク管理表

DRA 管理番号	リスクの記述	RIV*1			リスク低減計画	MIV*2		
		重大性	発生率	リスクスコア		重大性	発生率	リスクスコア
3-2-8	配送センターにおいて部外者が倉庫内に立ち入ることが可能となることから、盗難や偽薬を置かれるリスクがある	3	3	9	配送センターの入口にセキュリティカードを設置する	3	1	3
2-1-5	製造所→配送センターへの輸送中に逸脱が発生しても製販に連絡が来ず、製品品質へ影響を及ぼすリスクがある	4	2	8	輸送業者と品質取決めを締結する	4	1	4
4-1-5	配送センター→卸業者への輸送中に逸脱が発生しても製販に連絡が来ず、製品品質へ影響を及ぼすリスクがある	4	2	8	輸送業者と品質取決めを締結する	4	1	4
2-1-4 4-1-4	製造所から卸業者までの流通経路における車両温度マッピングを実施していないことから、荷室内の温度がばらつき、製品回収が発生するリスクがある	2	3	6	全ての条件で車両温度マッピングを実施することは現時点では不可能なため、輸送中の温度管理の検証をサンプリングで実施する  一部の車両の温度マッピングを実施する	2	2	4

\*1 Risk Index Value 低減前のリスクスコア  
\*2 Mitigation Index Value 低減後のリスクスコア

- 目的

- 配送リスクアセスメントにて、製造所から卸業者までの輸送中に適切な温度管理ができず、製品回収のリスクがあることが特定された。
- 種々のタイプの車両が存在する中で、すべての条件を網羅する荷室内の温度マッピングを実施することは弊社では不可能であった。
- 輸送中の温度管理の現状を検証し、問題点を解決する。

- 方法

- 配送リスクアセスメントで選択したエリアをさらに細分化し、輸送会社毎にワーストケース（気温および輸送距離）を考慮して試験ルートを設定した。
- ダミー品（製品と同等の大きさ）をワーストケースとして最大量輸送箱内に詰める。
- 外気の影響を考慮し、高温と低温の環境として夏と冬に実施する。
- 結果を配送リスクアセスメントの定期レビューで評価する。

## 6. 輸送試験の実施

### ケース 1 (保冷品A)

- 輸送と保管に関わる製品への要求事項 (本資料5項参照)

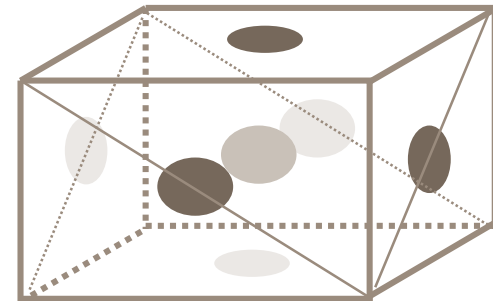
製品名	承認された保管条件	保管期間	安定性データ	輸送形態
保冷品A	5℃以下	3年	長期、加速、苛酷試験 輸送中の温度逸脱許容時間：<25℃、25h 凍結許容	包装形態：バイアル 輸送形態：保冷ボックス 輸送車両：保冷車両

- 方法

- 保冷ボックス (発泡スチロール) にダミー品 (製品の個装箱と同等な大きさ) を最大数量敷き詰める
- 保冷剤数：1個/箱 ( $3.2 \times 10^{-4}$  個 /cm<sup>3</sup>)
- 保冷車両で輸送する

- 温度記録計の設置位置

- 保冷ボックスの各壁面の中央 + 箱の中央：7個



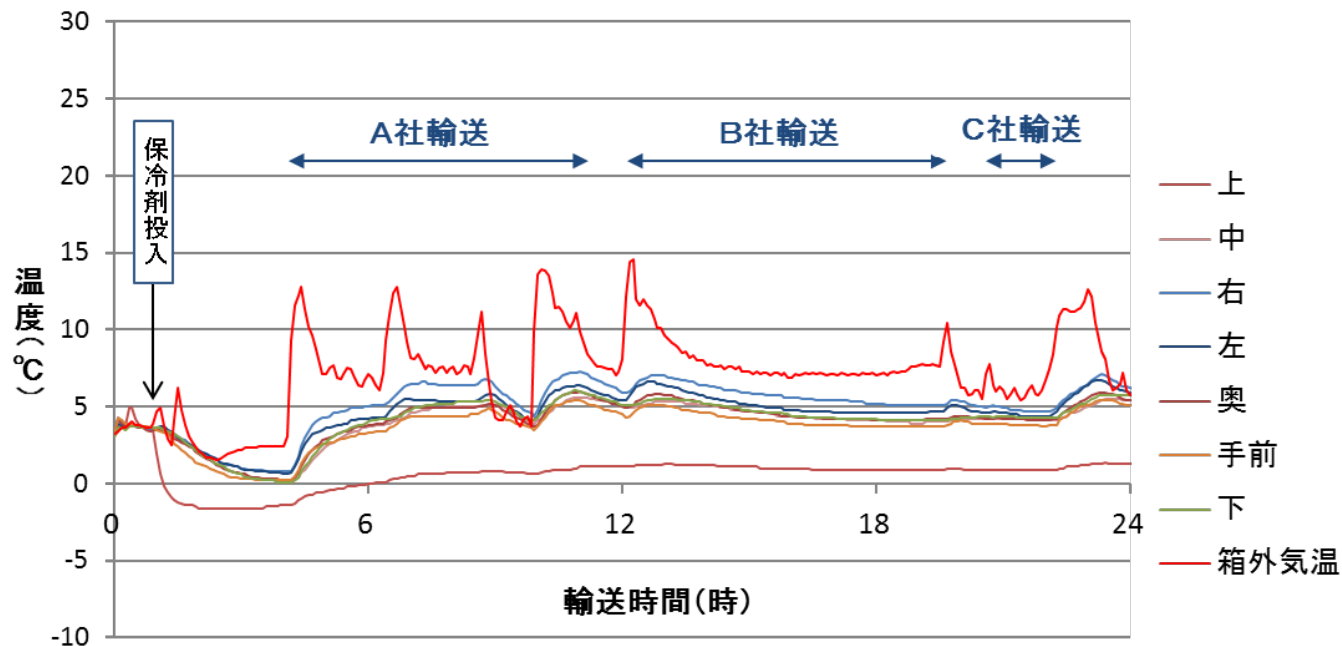
## 6. 輸送試験の実施



### ケース 1 (保冷品A)

#### 結果

- 積替えや集荷時に発生する扉の開閉によりトラック内の箱外気温の上昇が発生した。
- 輸送開始後6時間以降で、箱外気温の影響により保存ボックス内の温度上昇 (> 5℃) が観察された。
- 逸脱最高温度7.3℃、逸脱時間13.75時間であったが、製品品質への影響はないことが確認された。



#### 改善

- 保冷ボックス内の保冷効果を高くする必要があることが示唆された。
- 保冷ボックスを大きくし、保冷剤数を10個に増やした ( $3.6 \times 10^{-4}$  個/cm<sup>3</sup>)。保冷剤1個当たりの容積に大きな差はないが、壁面を保冷剤で敷き詰めることにより改善された。それ以後、温度逸脱は発生していない。



## 6. 輸送試験の実施

### ケース 2 (保冷品B)

- 輸送と保管に関わる製品への要求事項 (本資料5項参照)

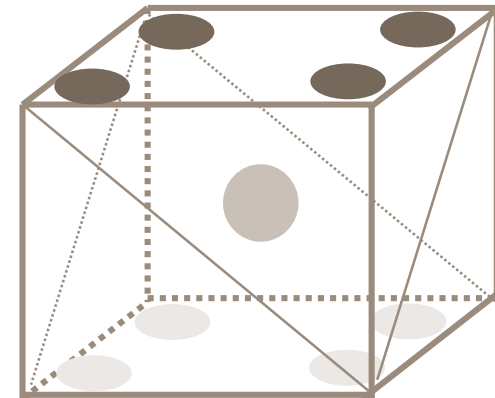
製品名	承認された保管条件	保管期間	安定性データ	輸送形態
保冷品B	2~8℃	3年	長期試験、加速、苛酷試験 輸送中の温度逸脱許容時間：<25℃、25h 凍結厳禁	包装形態：アンプル 輸送形態：段ボール 輸送車両：保冷車両

- 方法

- 段ボール箱にダミー品 (製品の個装箱と同等な大きさ) を最大数量敷き詰める
- 保冷剤数：0個
- 保冷車両 (荷室設定温度：5℃) で輸送する

- 温度記録計の設置位置

- 輸送箱の各角 + 箱の中央：9個



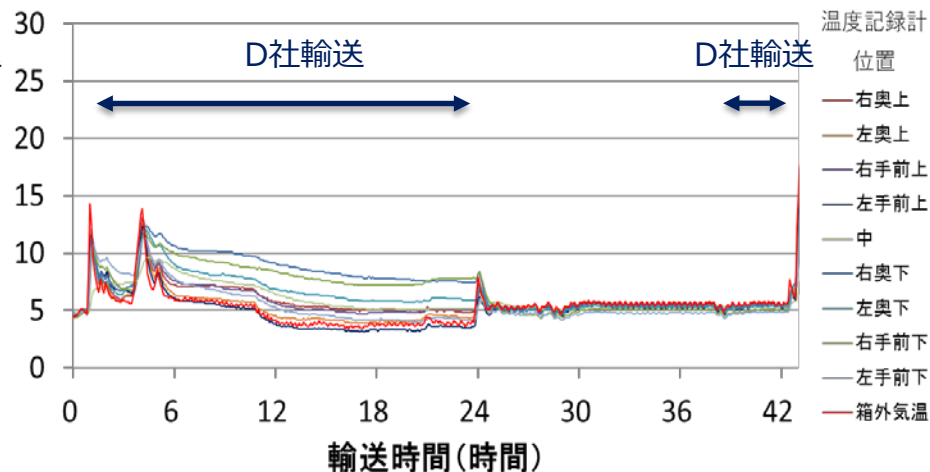
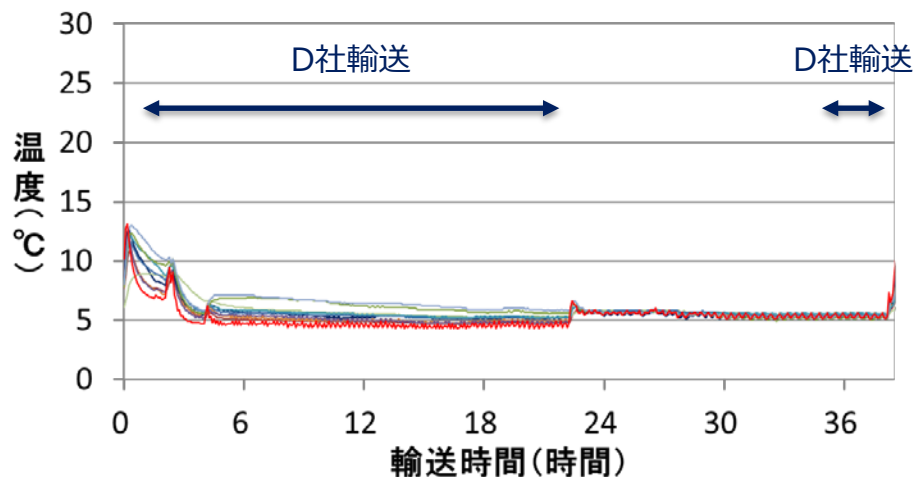
## 6. 輸送試験の実施



### ケース 2 (保冷品B)

#### 結果

- 繰り返し3回のうちの1回目で温度上昇（～13.1℃）が輸送箱下側に設置した温度記録計で観察された。
- 原因は車両の床からの発熱による温度上昇と考えられた。
- 車両による差も否定できない。



#### 改善

- パレットを2枚重ねにすることを検討している。

(参考：GDPガイドライン 9.4.4項)

## 6. 輸送試験の実施

### ケース 3 (保冷品B)

- 輸送と保管に関わる製品への要求事項 (本資料5項参照)

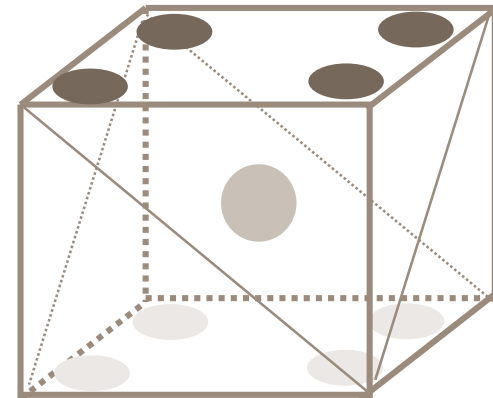
製品名	承認された保管条件	保管期間	安定性データ	輸送形態
保冷品B	2~8℃	3年	長期試験、加速、苛酷試験 輸送中の温度逸脱許容時間：<25℃、25h 凍結厳禁	包装形態：アンプル 輸送形態：段ボール 輸送車両：保冷車両

- 方法

- 段ボール箱にダミー品 (製品の個装箱と同等な大きさ) を最大数量敷き詰める
- 保冷剤数：0個
- 保冷車両 (荷室設定温度：5℃) で輸送する

- 温度記録計の設置位置

- 輸送箱の各角 + 箱の中央：9個



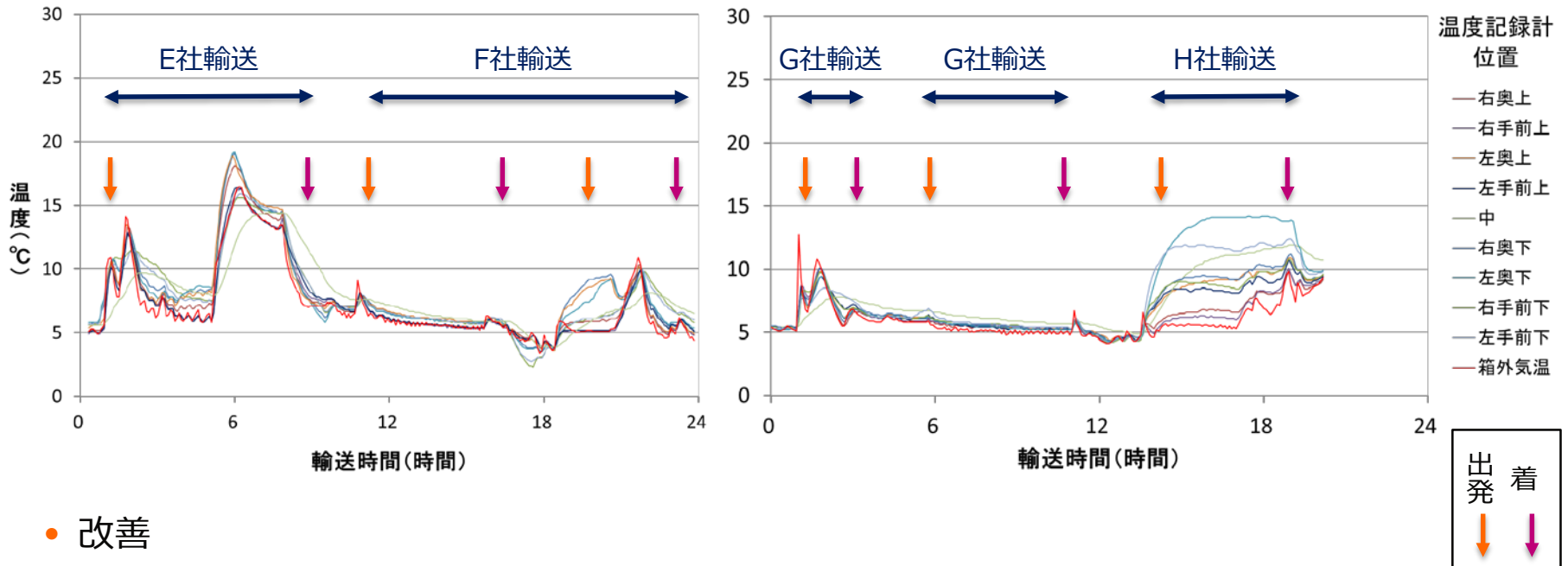
# 6. 輸送試験の実施



## ケース 3 (保冷品B)

### 結果

- E社のデータから輸送中の箱外気温の影響による温度上昇が見られたが、G社は保管条件を維持していた。
- G社から乗りついたH社で大きな温度上昇が観察された。



### 改善

- E社からG社へ輸送業者の変更を実施した。H社に注意喚起を行った。

(参考 : GDPガイドライン 9.2.1項)

## 7. まとめ—輸送リスクの低減



- 配送リスクアセスメントを用いて、リスクスコアの高い項目を特定し、低減計画を策定し、以下の低減化を実現させた。
  - 配送センターのセキュリティレベルを上げ、盗難および偽造品混入のリスクを低減した。
  - 輸送業者との品質取決めを締結することにより、逸脱、変更、自己点検等の品質プロセスを流通経路に導入した。
  - 流通経路の一部において、保冷品に係る車両温度マッピングを実施し、温度逸脱のリスクのある箇所を特定し、対策をたてた。
  - 自社配送センターから全国の卸業者までの保冷品に係る輸送試験をサンプリングで実施し、以下のリスクを低減した。
    - 保冷ボックスの改善
    - 荷室内一部の温度の偏り
    - 輸送業者の変更
- 新たなリスクを見逃さないよう、定期的（2年毎）に配送リスクアセスメントを実施し、低減後の追加のリスクは現時点ではないことを確認している。

- 流通経路において、医薬品の完全性に影響する以下の変更が計画された時点で、適用前に配送リスクアセスメントを再実施した。
  1. 配送センターの移転
    - 倉庫、輸送ルートあるいは作業人員の変更
  2. 新製品の発売
    - 製品の要求事項の追加
    - 倉庫や輸送ルートの追加
  3. 新規輸送業者の採用
    - 保冷車および温調車の追加
    - 輸送ルートの追加

## 9. 今後の課題



- GDPガイドラインの要求事項である、温度制御装置付きの車両の温度マッピングの実施方法
- 室温品輸送等に用いる様々なタイプの通常車両の温度マッピング実施の可能性—稼働部の発熱や外部環境
- 室温品輸送に温調車を使用する可能性—コスト、台数
- 近年の温暖化の影響による温度マッピングの見直し

---

ご清聴ありがとうございました