

厚生労働行政推進調査事業成果報告会

「GMP、QMS 及びGCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」

分担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究」(GDP研究班)

令和 2年 1月27日 メルパルク東京ホール

倉庫及び車両・コンテナの温度モニタリングと温度マッピング手法 (参考情報)

医薬品流通課題検討会

大野 高史

はじめに

GDPの社会実装に向け、研究協力者である日本製薬団体連合会傘下の日本製薬工業協会会員企業及び関連製薬企業16社*の調達部門、サプライチェーン部門及び品質保証部門等が自主的に集まり、速やかに解決しなければならない課題をリスクベースで抽出し、業務効率化を図るため、業務・手順の標準化を考慮に入れながら、具体的な手法を文献や各社の実例をもとに順次作成・共有している

今般、「倉庫の温度モニタリングと温度マッピング」及び「車両及びコンテナの温度モニタリング及びマッピングの手法」について具体的な手法を討議・作成した。本手法を厚生労働行政推進調査事業 GDP研究班にて紹介し、研究班でも内容を確認し、今後のGDPの社会実装に向けた参考情報として公開することとした

本情報が卸売販売業者等のGDPに対する取り組みの参考になれば幸甚である。なお、本日報告する手法は今後の方向性を示したものであり、現状を否定するものではない

*医薬品流通課題検討会(五十音順):

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、協和キリン(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、塩野義製薬(株)、シオノギファーマ(株)、第一三共(株)、第一三共プロファーマ(株)、大日本住友製薬(株)、武田テバファーマ(株)、武田テバ薬品(株)、田辺三菱製薬(株)、鳥居薬品(株)、日本新薬(株)

報告内容

1

医薬品流通課題検討会について

2

倉庫の温度管理

– 温度モニタリング・マッピング

3

輸送(車両・コンテナ)の温度管理

– 温度モニタリング・マッピング

1

医薬品流通課題検討会について

メンバー企業(五十音順):

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、協和キリン(株)
グラクソ・スミスクライン(株)、塩野義製薬(株)、シオノギファーマ(株)、第一三共(株)
第一三共プロファーマ(株)、大日本住友製薬(株)、武田テバファーマ(株)、武田テバ薬品(株)
田辺三菱製薬(株)、鳥居薬品(株)、日本新薬(株)

医薬品流通課題検討会

◆ 設立趣旨及び目的

- GDP対応は医薬品業界に課せられた大きな課題だが、GDPガイドライン運用に際し各社個別の取り組みには限界がある(コスト、運用及び品質のレベル)
- 各製薬メーカーが個々に3PL (サードパーティロジスティクス)へアプローチした場合、要求レベルは多様となり、業者のコスト及び労力の負担は計り知れない
- 医薬品業界のGDPを信頼性の高いものとするためには、メーカーのみならず、3PL・輸送業界も協力体制(課題の共有、共同化)を図ることで、運用や品質レベルの業界標準化及びコストの応分負担によるWin-Win体制の構築が可能と考える(特定のメーカーや物流業者に偏らないフラットな取り組みにより医薬業界全体のGDP対応が可能となる)
- 医薬品流通は競争ではなく協力体制(課題の共有、共同化)を構築する事により、患者さんへの安全・安心・安定的な供給を達成することは、医薬品業界全体の最も重要なミッションである

医薬品流通課題検討会

◆ ゴール

- GDP解説書や商業誌(専門誌)等へ投稿することで、業界内共有を行う
⇒ 成果物の一部をGDP研究班と連携したり、GDP解説書に寄稿(第五部: 監査チェックリスト)する等の活動を行い、本日に至る
- 本手法はあくまで参考情報であり、本件採用・不採用または当該基準以上の対応も各メーカーの判断で行われるものである
- 同一レベルの手法を共同倉庫・配送車両で採用する場合、メーカー間にてコスト分担の考え方が可能と考える

医薬品流通課題検討会

これまでの検討内容

各社アンケート及びリスクを基に課題を抽出し検討

■ 輸送分科会: GDP研究班と連携

1. トラックの温度マッピング
2. 温度モニタリング
3. 委託先管理 ⇒ 監査チェックリスト(監査分科会)

■ 倉庫分科会: GDP研究班と連携

1. 温湿度管理: 温度マッピング手法、室温保管のモニタリング方法
2. 製品管理: スタビリティバジェット、温湿度条件の提示方法、荷捌き室での管理(保冷品)
3. 構造設備: 荷捌き室の要求仕様、保守点検の頻度
4. セキュリティ: 管理項目と最低条件

■ 監査分科会

GDP監査チェックリスト⇒GDP解説書に寄稿、掲載済

本日のポイント

➤ 倉庫の温度管理(モニタリング・マッピング)

- ✓ WHO等参照となるガイドラインが存在、各社経験・知見が比較的豊富
- ✓ それらをベースに具体的な運用方法を検討

➤ 輸送(車両・コンテナ)の温度管理(モニタリング・マッピング)

- ✓ 参照できる公的なガイドラインがなく、また製薬メーカー自社で輸送を担っているケースは少ない
- ✓ 限られた経験や知見から試行錯誤の上、一つの考え方を構築

※輸送車両及びコンテナの手法は、その構造、積載量、積載方法等のばらつきのため、全ての条件を網羅することは困難である

今後データを更に蓄積・共有・解析することにより、現実に即した手法を提供できるよう活動を継続する予定である

2

倉庫の温度管理

－ 温度モニタリング・マッピング

◆ モニタリング:

GDPガイドライン3.1:

「特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。」

GDPガイドライン3.3.1:

「医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿度および清潔さを含む。」

⇒ 物流センターでの医薬品保管区域における温度モニタリングの手法について検討

◆ マッピング:

GDPガイドライン3.3.2:

「保管場所の使用前に、適切な条件下で温度マッピングを実施すること。温度モニタリング機器(例えばデータロガー)は、温度マッピングの結果に従って適切な場所に設置すること。」

⇒ 日常的な温度モニタリングを行う場所はマッピングによりその妥当性を示すことが必要。

物流センターでの製品保管区域における温度マッピング試験の手法について検討

倉庫の温度モニタリング

➤ モニタリングの実施範囲および項目

- モニタリングの範囲: 医薬品の保管場所全てを対象
- 温度: 保管温度をモニタリングするとともに医薬品の貯法に準じた温度にコントロールする必要がある
- 湿度: 医薬品の貯法には温度のみが規定され、湿度変化が医薬品の品質に影響を与える場合は包装設計で対応(防湿包装等)とされることより、湿度コントロールなし(なりゆき湿度)で問題はない

倉庫の温度モニタリング

➤ モニタリングポイントおよび機器

外気温が大きく変動した場合にも、医薬品の保管場所はその影響を受けず温度コントロールができていなければならない。そのため温度モニタリングの実施ポイントは、ワーストケースを想定した温度マッピングの結果に従って下記の場所に設置する

- ・ホットポイント : マッピング時の測定温度の算術平均*が最も高い場所
- ・コールドポイント : マッピング時の測定温度の算術平均*が最も低い場所
(ワイドポイント(温度マッピング時の測定温度の高低差が最も大きい場所)でモニタリングを実施する場合もある)

*WHO Technical Report Series, No.992, Annex5, Supplement 8

- ✓ 設置するモニタリング機器は少なくとも年1回校正を行うこと
- ✓ 機器の故障等に備えバックアップの機器を設置することを推奨
- ✓ モニタリング機器の設置場所は、定期的な温度マッピングの実施の都度、その結果に従って新たなホット・コールドポイントに変更する

倉庫の温度モニタリング

➤ モニタリングポイントおよび機器

温度モニタリング機器を移動できない(固定式)場合は、ホット・コールドポイントと温度モニタリングポイントとの温度差を考慮した上で温度モニタリングを実施することで差し支えない

• 具体例:

ワーストポイント(夏季) : **26°C**

固定測定ポイント(夏季) : **23°C**

ワーストポイント(冬季) : **13°C**

固定測定ポイント(冬季) : **14°C**

固定測定ポイントが3°C低い
⇒測定ポイントが30°Cの場合、
ワーストポイントは33°C

固定測定ポイントが1°C高い
⇒測定ポイントが1°Cの場合、
ワーストポイントは0°C

⇒ 倉庫の管理温度が1~30°Cの場合は、固定測定ポイントにおける管理温度を2~27°Cに設定する等の対応が必要(上限は3°C下げ、下限は1°C上げる)

倉庫の温度モニタリング

▶ モニタリングの方法

モニタリング方法は、具体的には次に示す2つの方法がある。導入されている設備に応じてモニタリング手順を確立する必要がある

① 連続モニタリング:

集中管理システム等で連続モニタリング
(計測間隔は5～15分)



② 非連続モニタリング:

集中管理システムに接続されず装置単独で温度を測定し表示するタイプのデータロガーや電気式温度計の場合、担当者が定期的に目視確認する
(例: 午前と午後の定められた時間帯で1日2回)



※いずれの場合であっても、手順に1.誰が、2.何を、3.どれくらいの頻度で、4.どのように行うか、を規定しておくこと

倉庫の温度モニタリング

➤ モニタリングデータ・記録の保管

関係法令の規定に従い保管する。特定生物由来製品や人血液由来原料製品等、特定の製品に対して規定された記録については当該製品の規定により保管する（例：特定生物由来製品 有効期限+30年等）。それ以外の温度記録等の特定の製品に限られない記録については、取り扱い品目のうちの最長保管期間に合わせることになる

➤ データのバックアップ

温度監視システム等に蓄積されたデータは定期的に抽出し、サーバ等にバックアップを取る。バックアップデータは元データを保管するサーバ等から物理的に隔離された場所に保管することが望ましい

倉庫の温度モニタリング

温度逸脱時の対応

➤ アラームの発報基準（設定温度）

- ✓ 管理範囲から温度が逸脱した場合、直ちにアラームを発報すること
- ✓ 医薬品の品質確保の観点から、保管条件から逸脱することは回避すべきであり、そのために事前の対処を行う必要がある
- ⇒ 管理範囲は保管条件の上下限温度の内側で設定することが望ましい
(例: 保管条件: 1~30°C vs 管理範囲: 2~29°C等)
アラームは、当該施設の管理責任者若しくは定められた複数担当者へ速やかにかつ確実に伝達される必要がある
- ✓ 非連続モニタリング装置のように、装置単独で温度を測定している場合は、無線中継装置等を用いてアラームを直接管理責任者等へ速やかに伝達する方法を検討すること
- ✓ 対応できない場合は、休日を含め、定期巡回等によるモニタリング頻度を増やし、温度逸脱を速やかに検知し、伝達する体制構築が必要

倉庫の温度モニタリング

温度逸脱時の対応

➤ アラーム発報時の対応

- ✓ 当該保管設備の温度状況及び発生原因を速やかに調査、適切な処置により管理範囲へ早期復旧する
- ✓ 管理範囲を逸脱した場合には、調査結果を基に、当該期間に保管設備を使用した製品への影響評価*を実施し、調査結果によっては、CAPAの作成及び効果検証が必要
- ✓ アラーム発報時の事実・状況・対処等は書面にて記録する
*影響評価は該当製品の製造販売業者と連携して実施すること

➤ アラームシステムの定期点検

設定温度逸脱時にアラームが正しく発報されることを年1回確認する

倉庫の温度マッピング

➤ 温度マッピングを行う必要がない区域

GDPガイドライン3.3.2:

「数平方メートル程度の小規模な施設の室温については、潜在的リスク(例えば、ヒーターやエアコン)の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。」

⇒ EU GDP、PIC/S GDPでも同様の規定があり世界的に認められた手法

荷捌室のような、設備内ではあるが、厳格な温度管理を行っていない区域(入出荷エリア、温度管理区域の手前部分を含む):

保管時間によっては製品品質に与える影響が低いため、マッピングに基づいて正確に温度モニタリング個所を設定することまでは不要と考える

(参考)一時保管の定義:具体的にリスクを考慮する必要があるが、最大24時間程度の滞留

European GDP AssociationではGDPに関するFAQを提供しており、欧州の業界としては24-72時間を一時保管としている。それ以上保管する場合は業許可を取得する必要があると述べている

倉庫の温度マッピング

➤ マッピング試験の実施頻度

- ✓ 保管場所の使用前 + 稼働後は3年毎*または大規模改修時実施
- ✓ 定期的なマッピングの目的は設備の経時的な空調機的能力低下による温度分布の変化を捉えること
- ✓ 温度分布に影響を与える改修、設備の交換等を行った場合には、ワーストポイントが変わる可能性があるため、再実施を検討する必要がある

*過去のアンケート実態調査結果において、マッピング実施頻度は毎年2回（夏・冬）、3年毎2回、5年毎2回等に分かれていた

（厚生労働行政推進調査事業GDP研究班2017年度）

毎年夏季、冬季に実施するのが理想的であるが、空調設備の老朽化や気象変動の影響が認められにくいいため、定期的（概ね3年毎）に、夏季と冬季に実施するとした

倉庫の温度マッピング

➤ マッピングの試験条件

- ✓ PQ (Performance Qualification) または定期マッピングとしては有負荷状態で実施
(最近の施設であれば、OQ (Operational Qualification)で無負荷状態でのマッピングが行われている可能性がある)
- ✓ 荷物の配置条件・保管効率等については、安定在庫を常時保有する医薬品の倉庫という観点から、特に物量調整は行わず、通常の状態を実施すること

倉庫の温度マッピング

➤ 試験時期

- ✓ 一般倉庫: 極端な気候(夏季と冬季の2回)で実施(USP<1079>, WHO Technical Report Series, No.992, Annex5, Supplement 8で規定)
- ✓ 保冷品倉庫: 初回は夏季と冬季で実施し、大きな違いが認められない場合には、定期的に夏季に1回の実施に軽減することが可能。その場合には、初回のデータをまとめた上で、定期温度マッピングの頻度を減らすことの妥当性を報告書にまとめておく

➤ 試験期間

- ✓ OQ: 倉庫の空調および温調システム等の操作プログラムが一巡した後、一定の時間を付加した期間で実施すればよい。例えば、空調および排気システムがそれぞれ2系統あり、交互に切り替わる場合、それぞれの組み合わせが一通り終わる時間に12時間程度を付加した時間で実施
- ✓ PQ: 1週間で通常業務の1サイクルが終わり、その後は当該業務サイクルの繰り返しであるため、試験は1週間で実施(USP<1079>, WHO Technical Report Series, No.992, Annex5, Supplement 8で規定)
- ✓ 保冷ボックスを使用して保管している場合には、そのボックスの保冷性能試験を実施する

倉庫の温度マッピング

➤ マッピングポイントの間隔

[WHO Technical Report Series, No.992, Annex5, Supplement 8の「Temperature mapping of storage areas Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011」](#)

- 天井の高さが3.6メートル以下の場合:データロガーを中高レベルで上下に配置(例:床、1.2メートル、3メートルの3点に配置)
- 天井の高さが3.6メートルを超える場合:下部、中央(複数)、上部に縦に並べて配置(例:高さ6メートルの保管域の場合、各グリッド位置の高さ0.3メートル、1.8メートル、3.6メートル、および5.4メートルの4点に配置)
- データロガーは一般的には倉庫の幅と長さに沿って格子状に配置
- 通常5~10メートルの間隔でデータロガーの場所を指定(100メートル級の大規模な倉庫は20から30メートルの間隔で設定)
- 空調制御用のセンサーの隣にもロガーを設置。結果によっては設定温度の変更を考慮するための情報になる
- 温度マッピング実施時に外気温を測定し、倉庫内温度と比較すると有用な情報を得られることが多い。倉庫外温度ロガー等の測定機器を日射から遮蔽するとともに雨や雪から保護するための装置(箱)を設置し、外気温を測定することが望ましい

※初回は上述した方法で実施するが、その後の定期的なマッピングにおいては過去のデータを用いてポイントを間引くことを検討できる

倉庫の温度マッピング

➤ ロガーの打点間隔

[WHO Technical Report Series, No.992, Annex5, Supplement 8の「Temperature mapping of storage areas Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011」](#)

- ✓ 保管条件により1～15分の間隔で記録すると記載
- ✓ 実施期間が1週間程度であれば、**5～10分間隔**で記録しても問題ない保存容量を搭載したデバイスがほとんどであり、**保存能力に応じて細かく採取することを推奨**

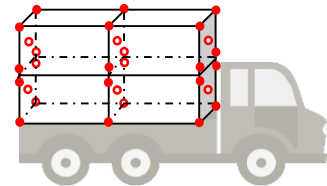
➤ 使用する温度ロガーの仕様

- ✓ トレーサビリティがとれる校正された機器を使用

3

輸送（車両・コンテナ）の温度管理

－ 温度モニタリング・マッピング



◆ モニタリング：

GDPガイドライン9.1.1：

「輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である。」及び

GDPガイドライン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。輸送中の車両及び/又は容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。」

⇒車両・コンテナの温度モニタリングの手法について検討

◆ マッピング：

GDPガイドライン9.4.4：

「温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。」

⇒車両・コンテナの温度モニタリングポイントを選定するための温度マッピングの手法について検討

輸送の温度モニタリング

▶ モニタリングの実施範囲および項目

輸送中においても温度をモニタリングするとともに医薬品の貯法に準じた温度にコントロールする必要がある

一般的な室温保管品の輸送においては、通例1°C~30°Cに管理されていることが求められる

▶ モニタリングポイントおよび機器

温度モニタリングポイントは、ワーストケースを想定した温度マッピングの結果に従ってホット・コールドポイントに設置 (倉庫と同様)

- ✓ 空調機器の故障等に備え、輸送に対するリスク分析を行い、日常点検項目の見直し、整備工場ネットワーク構築、バックアップ空調機設置の是非等を含めたハード・ソフト面での対応策を検討し文書化しておくこと
- ✓ 1台のトラックの温度を2-8°C、15-25°C等都度変更する場合や前後2層の荷室で異なる温度設定で運用する場合には空調機的能力等を鑑み、設定温度の違いによる影響を考慮する

輸送の温度モニタリング

▶ モニタリング方法

車両の温度モニタリング方法は、荷物の積み下ろし、移動時の気象状況等により大きく変動する可能性があるため、基本的には連続モニタリング(計測間隔は5～15分)を推奨する。ただし、車両及びコンテナに導入されている設備・機器に応じてモニタリング手順等を確立する必要がある

▶ モニタリングデータ・記録の管理

測定した記録や記録の保管に関しては倉庫と同様の管理を行うこと

輸送の温度マッピング

➤ マッピング試験の実施頻度

輸送車両の使用前 + 使用後は倉庫同様概ね3年毎または空調機等の大規模改修を行った際に実施する。定期的なマッピングの目的は設備の経時的な空調機の能力低下及び気象変動による車両・コンテナ内温度分布の変化を捉えること

➤ マッピングの試験条件

- ✓ 無負荷(製品積載無し)にて実施。日々積載方法、荷量、移動ルートや輸送時間の変動するため、試験の再現性を考慮
- ✓ 荷室(箱)と冷凍(空調)機が同じ型式であれば代表1台で実施し、全車両の実施は不要
- ✓ 走行状態、停車状態、どちらでも可。これまでの実績では、走行時と停車時で試験結果に大きな差異は無いことから、フレキシブルな対応が可能。試験時間は通常の走行時間で実施する
- ✓ 測定間隔は測定時間が短いため、**5~10分**間隔で記録すること
- ✓ 試験時期は倉庫同様、極端な気候(例:夏季と冬季の**2回**)で実施

輸送の温度マッピング

▶ マッピング試験のポイント

温度マッピングの最低ポイント数:

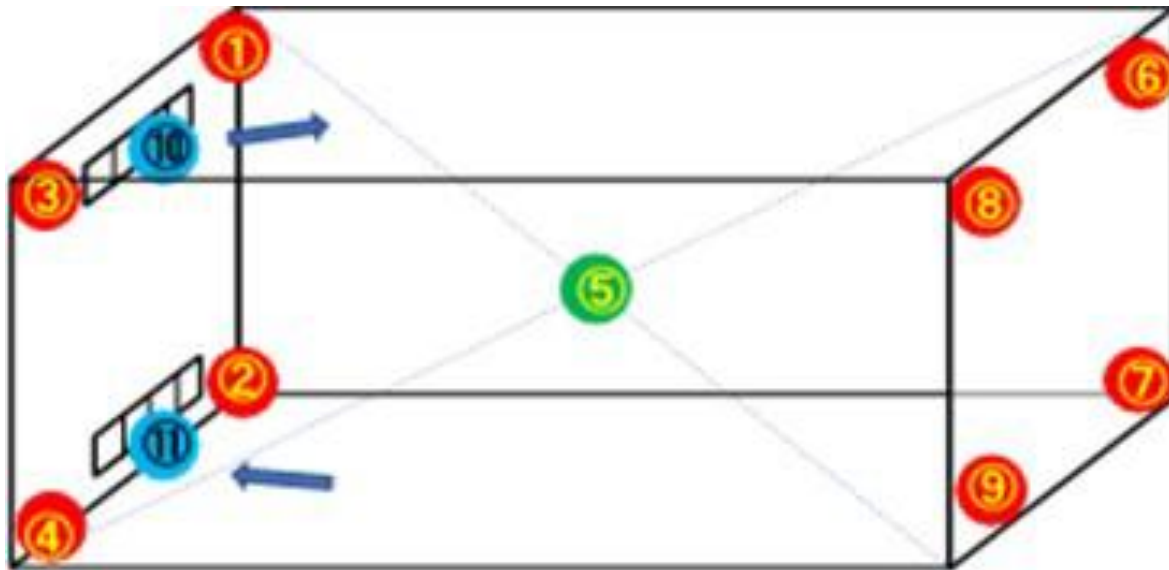
✓ 4tトラック :11ポイント

✓ 10tトラック :17ポイント (2層式(室温、保冷):18ポイント)

※空調吹出し口については、Hot Point(デフロスト時)にもCold Point(通常時)にもなりうる。冷凍機的能力(温度の幅)を把握するため、マッピング時には測定するが、温度モニタリングの実施ポイントとしては除外する

輸送の温度マッピング

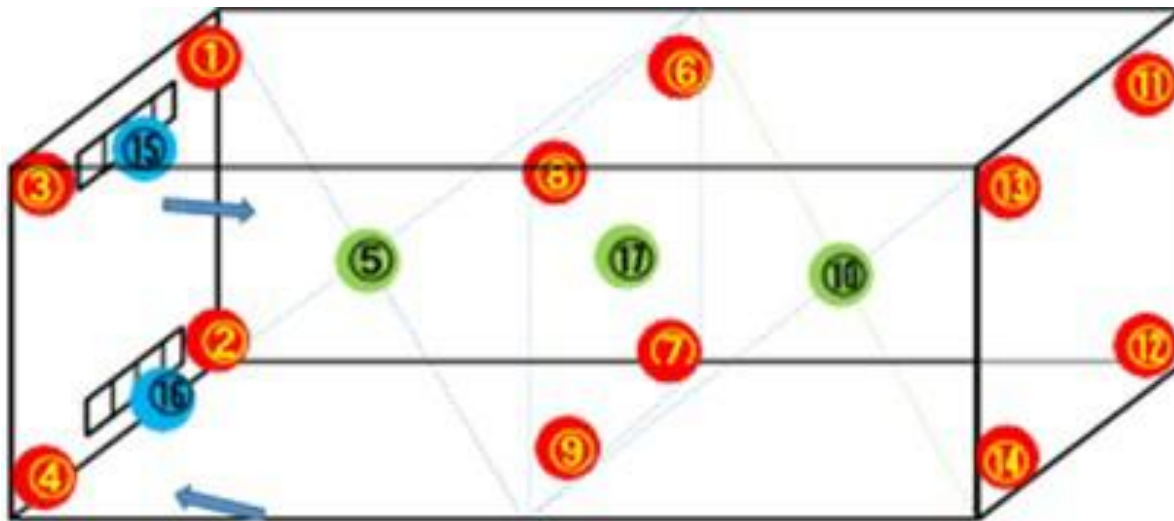
➤ 4tトラック: 11ポイント+外気1ポイント



- ① 前右上
- ② 前右下
- ③ 前左上
- ④ 前左下
- ⑤ 中央
- ⑥ 後右上
- ⑦ 後右下
- ⑧ 後左上
- ⑨ 後左下
- ⑩ 吹出し口
- ⑪ 吸込み口

輸送の温度マッピング

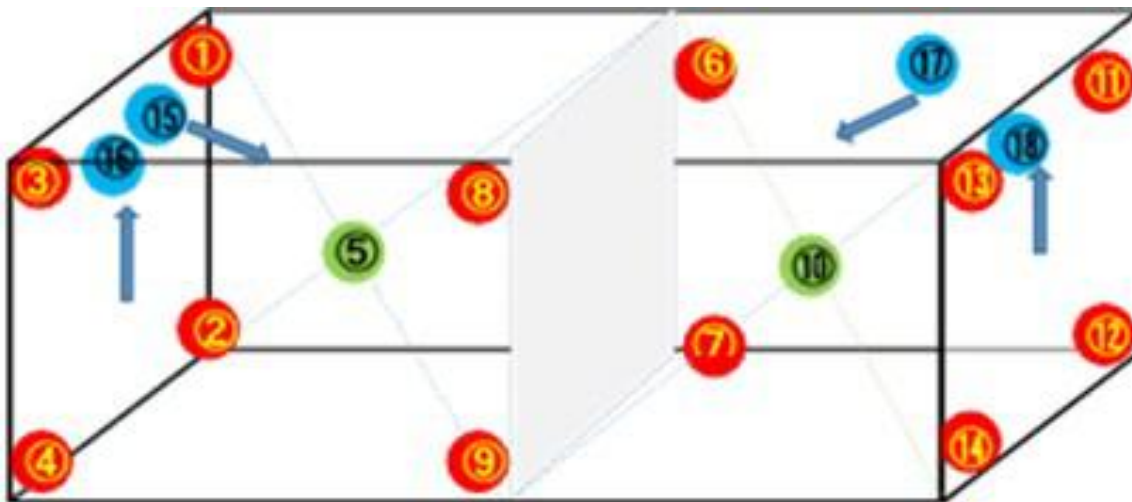
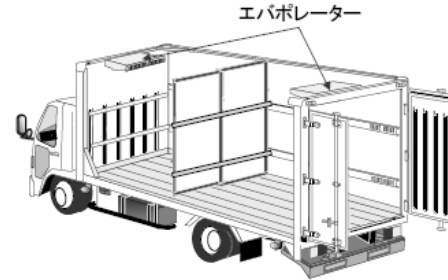
➤ 10tトラック: 17ポイント+外気1ポイント



- ① 前右上
- ② 前右下
- ③ 前左上
- ④ 前左下
- ⑤ 前中央(前半分の中心)
- ⑥ 中右上
- ⑦ 中右下
- ⑧ 中左上
- ⑨ 中左下
- ⑩ 後中央(後半分の中心)
- ⑪ 後右上
- ⑫ 後右下
- ⑬ 後左上
- ⑭ 後左下
- ⑮ 吹出し口
- ⑯ 吸込み口
- ⑰ 中中央(全体の中心)

輸送の温度マッピング

- 二層トラックマッピングポイント:
18ポイント+外気1ポイント



- ① 右上
- ② 前右下
- ③ 前左上
- ④ 前左下
- ⑤ 前中央(前半分の中心)
- ⑥ 中右上(仕切り後方)
- ⑦ 中右下(仕切り後方)
- ⑧ 中左上(仕切り前方)
- ⑨ 中左下(仕切り前方)
- ⑩ 後中央(後半分の中心)
- ⑪ 後右上
- ⑫ 後右下
- ⑬ 後左上
- ⑭ 後左下
- ⑮ 前吹出し口
- ⑯ 前吸込み口
- ⑰ 後吹出し口
- ⑱ 後吸込み口

輸送の温度管理

輸送車両及びコンテナの温度モニタリング及びマッピングについては、先に触れたとおり、その構造や空調機の機差、気候、積載量、積載方法等によってばらつきが発生するため、全ての条件を網羅することは難しく、本日お示ししたモニタリングやマッピングは、あくまで現時点での基礎となる手法である
今後データを更に蓄積し、可能な範囲で共有し、必要に応じて参考情報を改定する等、現実に即した活動を継続する

最後に

今後も医薬品の安定供給を目指して、GDPをはじめ、各種流通上の課題の解決を、検討会としてワンチームで対処していく

※具体的な成果創出の動きを継続する(以下、例)

- GDP関連の事例やデータを可能な範囲で各社共有しながら、本検討会の中でデータを集積し、更なる具体化や改善に繋げていく
- 流通上の課題(ドライバー不足、共同化による効率化の追求やパレットの標準化等)について協議し、解決までのロードマップを確立する

医薬品物流及び流通に関わる全ての関係者にとって、それぞれの課題解決や改善(Win-Win)となるよう、横断的な議論へと拡大していく

ご清聴ありがとうございました

医薬品流通課題検討会(五十音順):

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、協和キリン(株)
グラクソ・スミスクライン(株)、塩野義製薬(株)、シオノギファーマ(株)、第一三共(株)
第一三共プロファーマ(株)、大日本住友製薬(株)、武田テバファーマ(株)、武田テバ薬品(株)
田辺三菱製薬(株)、鳥居薬品(株)、日本新薬(株)