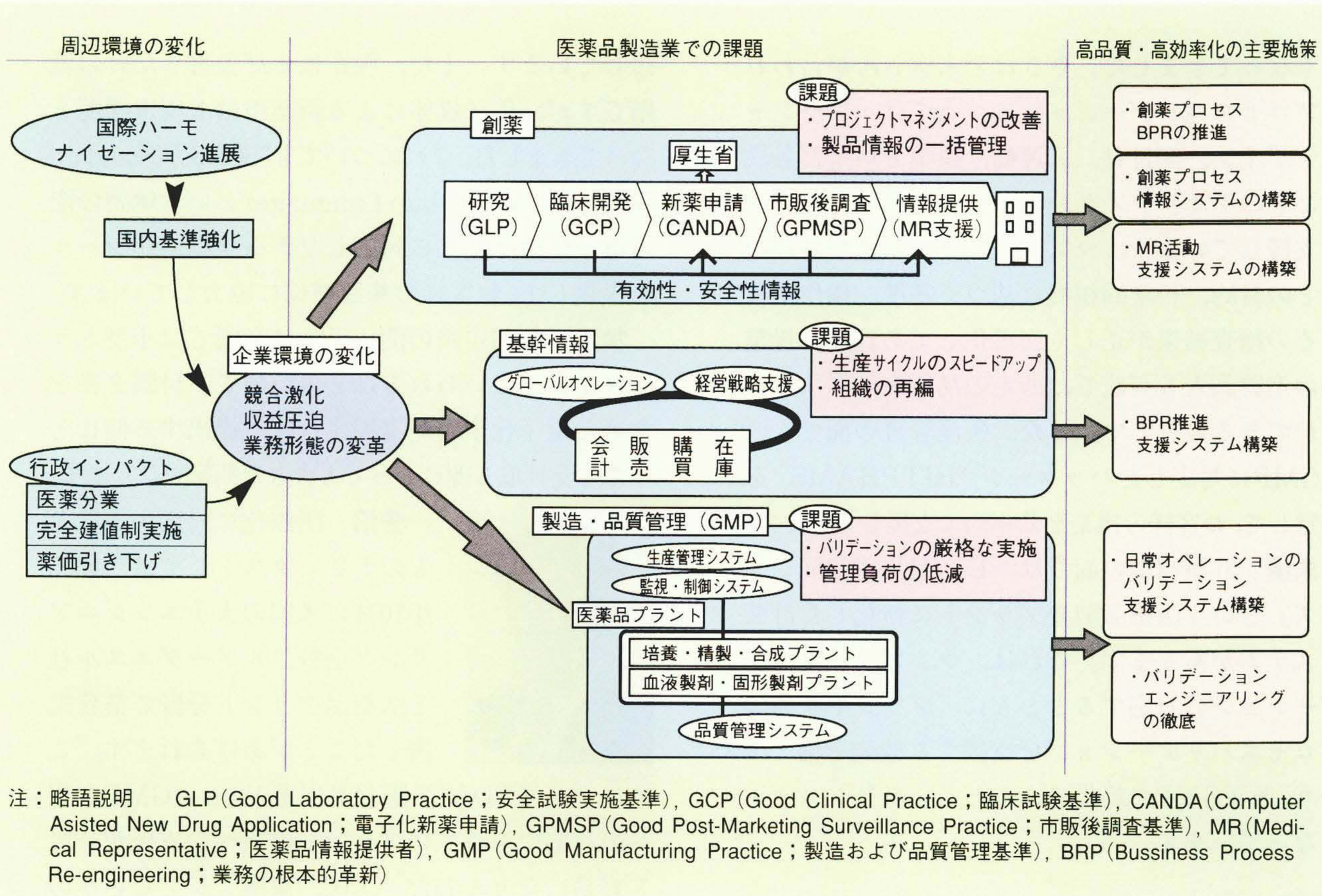
医薬品製造業における最近のシステム化動向

Technical Trends of New Systems in the Drug Manufacturing Industry

浦上　毅*　*Takeshi Urakami*　大関敏之***　*Toshiyuki Ôzeki*
佐久間　智**　*Satoshi Sakuma*　千葉陽一郎****　*Yôichirô Chiba*
菅沼靖男**　*Yasuo Suganuma*



注：略語説明　GLP（Good Laboratory Practice；安全試験実施基準），GCP（Good Clinical Practice；臨床試験基準），CANDA（Computer Asisted New Drug Application；電子化新薬申請），GPMSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice；市販後調査基準），MR（Medical Representative；医薬品情報提供者），GMP（Good Manufacturing Practice；製造および品質管理基準），BRP（Bussiness Process Re-engineering；業務の根本的革新）

医薬製造業の課題と施策

医薬製造業を取り巻く環境は近年大きく変化している。日立製作所は，コンピュータテクノロジー制御技術，プラント技術を駆使し，ソリューションを提供するため全方位的にさまざまな課題に取り組んでいる。

高付加価値製品を製造する医薬品製造業でも，さまざまな外的変動要因によって企業活動のあらゆる分野で活動基盤の改革が迫られている。

近年の最も大きな動きは，医薬品の国際的流通を促進する目的で，各国の医薬品に関する申請，審査，査察の基準の統一化（国際ハーモナイゼーション）が図られていることである。この国際ハーモナイゼーションの動きは，国内では新たな基準の整備，法制化として反映されている。医薬品製造業界では創薬（探索，動物実験，臨床試験，申請）製造および品質管理，市販後調査の各フェーズでの管理体系の強化，再編が必要であり，その支援システムのニーズが高まっている。

さらに，医療行政の改革による「医薬分業」，「完全建値制度への移行」に伴う各企業での営業の業務内容の変革とその支援システムの導入ニーズも顕著となっている。

日立製作所は，これらの医薬品製造業のシステム構築のニーズにこたえて，創薬，製造および品質管理，市販後調査，MRの各業務の支援システム構築に，新しいコンセプトで取り組んでいる。

* 日立製作所 システム事業部　** 日立製作所 機電事業部　*** 日立製作所 計測器事業部　**** 日立製作所 情報事業本部

1　はじめに

製品，事業の国際化は製造業全般にとって大きな流れである。医薬品製造の分野でも「国際ハーモナイゼーション」という形で現れ，業界にインパクトを与えている。これは，各国の管理基準，品質レベルを同じグレードにし，「どの国で開発された医薬品でも，安心して国際的に流通できること」を目的として，WHO(World Health Organization：世界保健機関)が提唱し，わが国や米国，欧州の3極でその推進が図られているものである。国内では1967年の副作用モニタ制度開始以来，基準，法規制の整備が行われている。特に1989年以来，GMP，GCP，GPMSPの制定または改定が行われ推進されている(**表1**参照)。

このほかにも保健行政の改革，企業自体の競争体質の強化などのインパクトがあり，医薬品製造業ではこれらに対応するシステム構築の必要性が高まっている。

ここでは，医薬品製造業での特徴的な機能に焦点を当て，創薬，MR活動支援，生産プロセス(プラント，制御，管理システム)の各部門で，現在，新たに必要となりつつあるシステムの機能とその対応技術の動向について述べる。

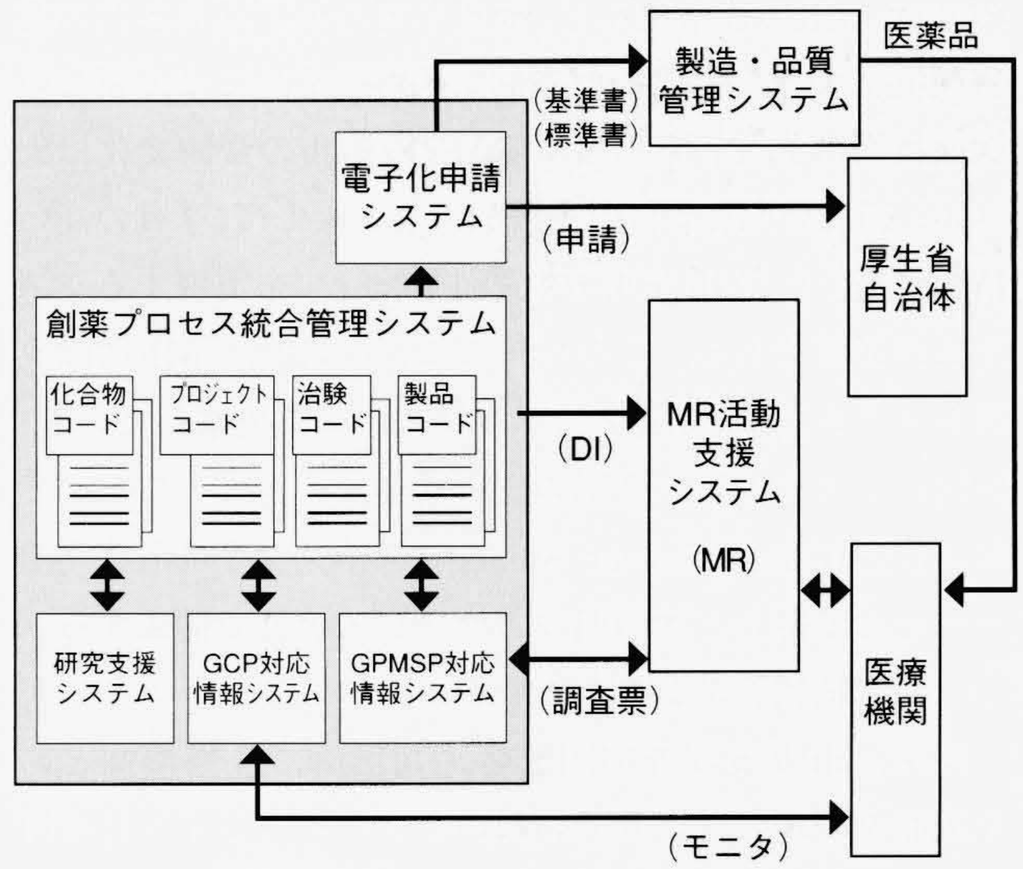
2　創薬プロセスのシステム化

創薬プロセスは，研究，臨床開発，新薬申請，市販後調査と続く一連の業務プロセスである。近年の新薬開発競争の激化から，創薬プロセスの抜本的業務改善が期待されている。日立製作所は，その業務改善方法を「創薬プロセス情報システムのトータルコンセプト」として提案する。

創薬プロセスの特性は，マトリックス構造を持つ組織下で，長期かつ一貫性のある業務の遂行を必要とする。したがって，システム化の目標は，「プロジェクトマネジメントの強化」，「コミュニケーションの活性化」，「データの信頼性確保」，「法規制強化(GCP，GPMSP)対応」および「各部門の効率向上」の5点である。

表1　医薬品についての主な基準，法規制の整備，経過
1989年以降，臨床試験，製造，副作用モニタに関する基準が次々に整備された。

西暦年度	基準整備内容
1974	GMP制定(1980年法律化)
1982	GLP制定
1989	原薬GMP施行 GCP制定
1991	GPMSP実施
1993	改定GPMSP制定
1994	コンピュータバリデーション査察開始
1996	改正GMP施行 (バリデーションの許可要件化)



注：略語説明　DI(Drug Information；医薬品情報)

図1　創薬プロセス情報システム
開発から副作用モニタリングまでの一貫した管理とドキュメンテーションが要求される。

この目標に対応し，三つのサブシステムで構成する「創薬プロセス情報システムのトータルコンセプト」を提案している(**図1**参照)。各サブシステムの概要について以下に述べる。

(1)　創薬プロセス統合管理システム

ワークフローマネジメント技術と統合文書管理技術の融合により，「プロジェクトマネジメント方法の改善」，「組織，作業手順に従ったワークフローの効率的管理」および「情報の統合的管理」を実現する。

(2)　電子化申請システム

(1)の利用と「申請の電子化標準規約」に対応したデータ標準化候補ツール〔SGML(Standard Generalized Markup Language)ほか〕の提供により，電子化申請の基盤を整備する。

(3)　臨床開発，市販後調査情報システム

ガイドライン，法規制に準拠した業務手順をガイドしサポートする。さらに，前臨床，薬事，営業の各部門との情報交換を実現する。

3　MR活動支援システムの構築

近年，医師の製品情報提供ニーズの変化，改定GPMSP

の施行，MRの資格化など，医薬品製造業の営業部門の業務環境は大きく変化した。特に，「新医薬品による新しい医療技術の普及」を担当するMRの業務の質的変化は大きい。新しいMR業務の支援システムとして，「質の高い情報伝達」と「MR業務の生産性の向上」を実現するシステムが必要である。このニーズにこたえて，「MR活動支援システム」として**図2**に示すシステムを提案している。同図のシステムは，全国の支店営業所をネットワークで結ぶCSS(Client Server System)をインフラストラクチャーとして持ち，次の四つのサブシステムで構成する。

(1) 顧客情報管理システム

臨床，市販後調査部門を含めた医師，医療機関との交流歴を管理し，よりていねいなプロモーションに活用する。

(2) ドクターサポートシステム

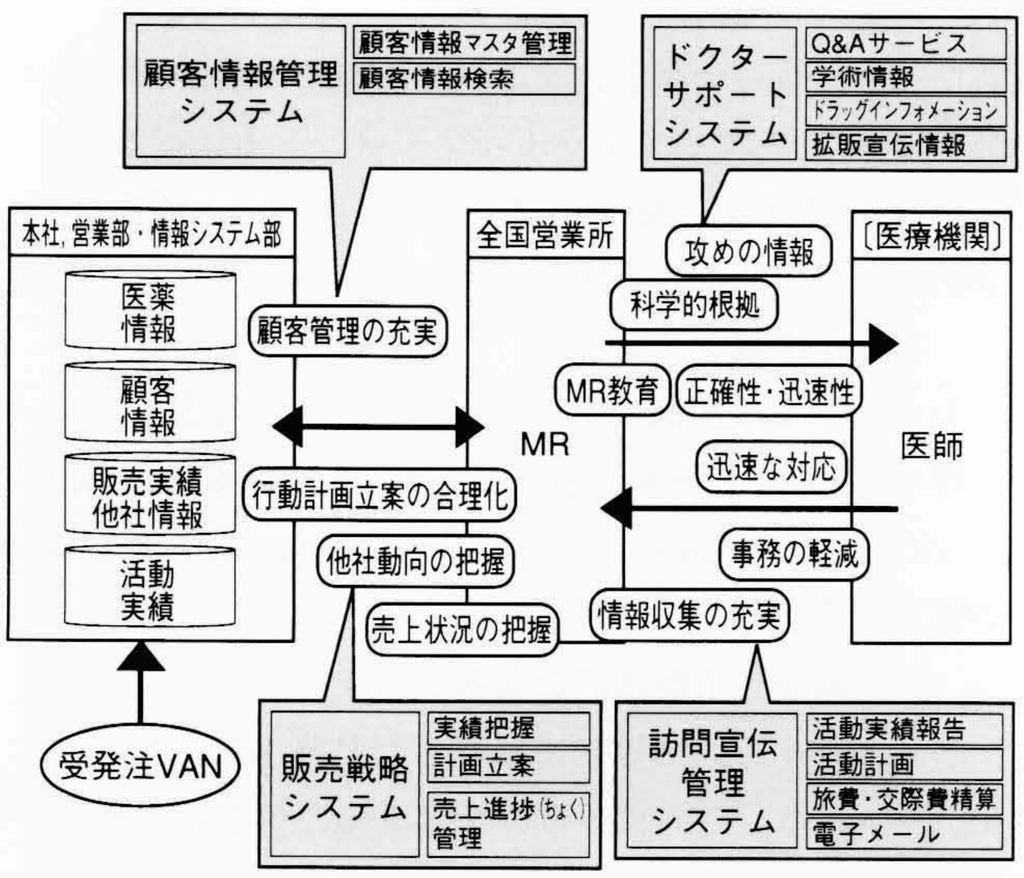
製品情報，学術情報，プロモーション情報の高い次元での共有化と情報提供の効率向上を実現する。

(3) 販売戦略システム

販売実績，プロモーション実績，顧客情報を統合し，戦略立案，ターゲティングに活用する。

(4) 訪問宣伝管理システム

改定GPMSP，PL(Product Liability：製造物責任)法対応および事務作業の高効率化を支援する。



注：略語説明 Q&A(Qestion and Answer)

図2 MR活動支援システム

学術情報からユーザーの個別動向まで，幅広いコンテンツが必要となる。

4 生産システムの再構築

医薬品製造業界は，以下の二つの理由から，生産システム，プラント，プロセスの再構築を必要としている。

(1) 競争の激化に対応するためのBPRに伴う基幹情報システムの再構築

(2) プロセスバリデーション(製品が適正であることを，製造プロセスの妥当性，正当性を証明することによって保証すること)の充実を目的とした製造システムの再構築

4.1 基幹情報システムの再構築

BPRは製造業全般で適用が盛んであるが，特に医薬品製造業では，国際市場への参入，薬価改定など経営環境の急変への対応が迫られており，適用ニーズは強い。

BPRでは最大の目的を「ビジネススピードの向上」に置いており，以下の四つの革命を企業活動の中で実現しようとするものである。

(1) ロジスティックス革命：市場に即応した生販一貫体制の確立

(2) グローバリゼーション革命：国際市場に対応したきめ細かな企業活動の推進

(3) ホワイトカラー革命：意思決定スピードの高速化の実現

(4) コンカレントエンジニアリング革命：製品開発スピードの向上による市場対応力の強化

これらの改革を効率的に行うためには，基幹情報システムの再構築が要求される。これは，従来の「ホスト中心の情報階層別加工型システム」を，「情報を発生時点で，そのままの形で蓄積する大福帳型システム」へと再構築することである。「大福帳型システム」の導入により，企業の活動は階層ではなくフローとしてのモデル化が可能となる。結果として個々の機能と情報を，ありのままに反映でき，BPRの成果を経営的な効果として具現化することができる(**図3**参照)。

日立製作所は，ワークフローシステム“Flowmate”および統合型グループウェアパッケージ“Groupmax”，またSAP社のR/3の適用など豊富なソリューションを用意し，各企業のBPR推進を支援している。

4.2 医薬品プラントの最新技術動向

医薬品製造業の新規，増設プラントでは，従来にも増して高品質，高効率に力を注いでいる。最近の，医薬品プラント建設に際しての要求は，(1)バリデーションへの対応，(2)高信頼性・省力化プラントの実現，(3)国際化への対応の3点に集約される。

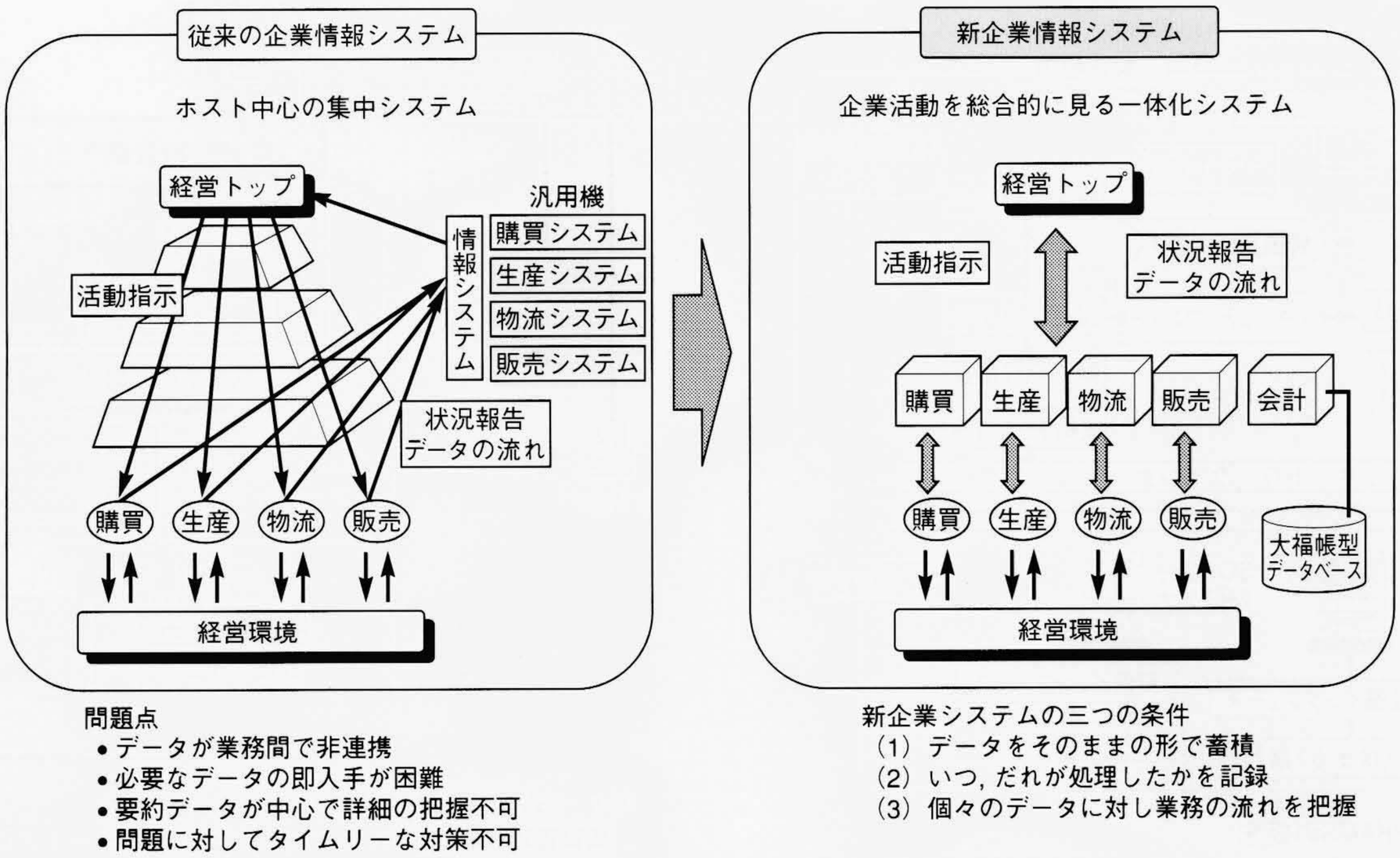


図3　新企業情報システムの概念(大福帳型システム)
新しいパラダイムで情報の流れを表現することができるシステムの構築が必要である。

このユーザーニーズにこたえるため，以下に述べる対応策による最新プラントの建設を行っている。

(1)　1940年代から培ったバイオテクノロジーの無菌化技術を発展させた「洗浄効果の定量化」や「リアクタ内の流動シミュレーション」により，プロセスバリデーション技術の開発と，製造プラントでのバリデーションサポートを実現する。

(2)　生産設備のトータルエンジニアリングと高度計測制御システムの適用により，「現場オペレータの習熟度に依存しない安定品質の確保」を目指した，合理的なシステムを提供する。

(3)　米国フルアーダニアル社との業務提携(1995年10月)による，FDA(米国食品医薬品局)のGMP査察への万全な対応，および海外でのプラント建設へ協業体制の整備を図る。

4.3　GMP対応計測制御システム

プラントの制御に適用されるシステムは，直接，製造に関与するためにコンピュータバリデーションの適用を受ける。計装システムでは「不当操作防止」，「操作の権限管理」といったセキュリティ機能や，「運転記録」，「ソフトウェア作成の検証作業」などの高品質保証機能がGMP上要求される。

そのため，医薬品プラントに特化した計装システムである「EX/HX-P5000シリーズ」でコンピュータバリデーションに対応するとともに，プラント全体のプロセスバリデーションの支援機能をサポートしている。

4.4　GMP対応生産管理システム

改正GMPにより，医薬品製造では作業標準，製造指図，運転手順書，製造記録の厳格な運用および各種のバリデーションの実施が義務づけられた。各工程での指図に基づく適正な作業手順の実施とその確認，記録データに基づく指図基準自体の適切性の見直しを行う回顧的バリデーションの実施など，製造現場での管理データは増大し，その体系的な管理へのコンピュータシステムの導入は不可避となっている。

そのため，“HITPHAMS”(Hitachi Pharmaceutical Plant Management System：ヒットファムスと呼ぶ。)を医薬品製造工場向け生産管理システムとして用意した。HITPHAMSは，医薬品工場での製品標準書などの管理体系に応じた工程，設備の登録と現場のオペレータへのわかりやすいSOP(Standard Operation Procedure：標準操作手順)の表示，確認機能の装備を特長とし，管理者の確認，承認，データセキュリティの各機能を持っている。このシステムは**図4**に示すCSS構成で，段階的導入への対応も容易とした。

4.5　品質管理システムの自動化

品質管理は，GMPでは製造と並ぶ重要な要素である。

品質管理業務は，大きく分類すると，(1)法規準，製造

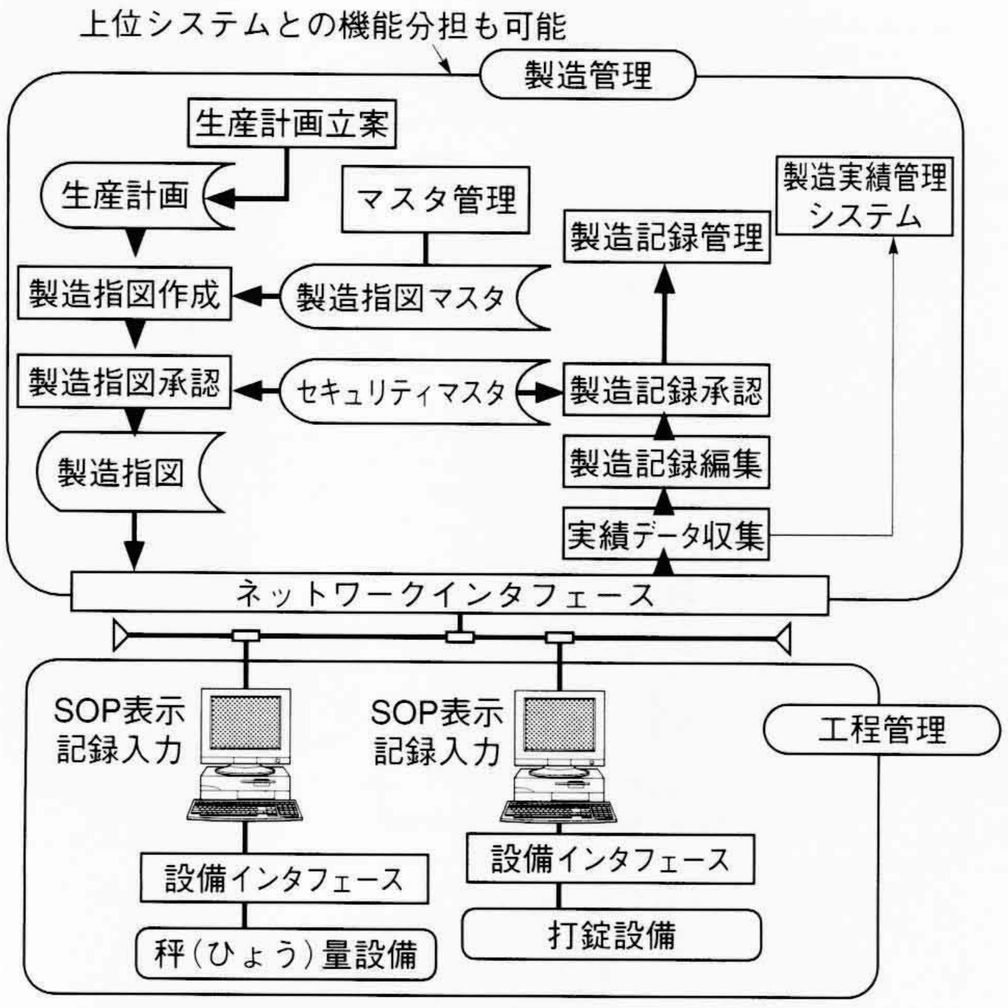


図4 HITPHAMSの概念
製造指図，記録システムと表示，データ収集系を分離したCSS構成である。設備ごとのクライアント設置による段階的建設も可能としている。

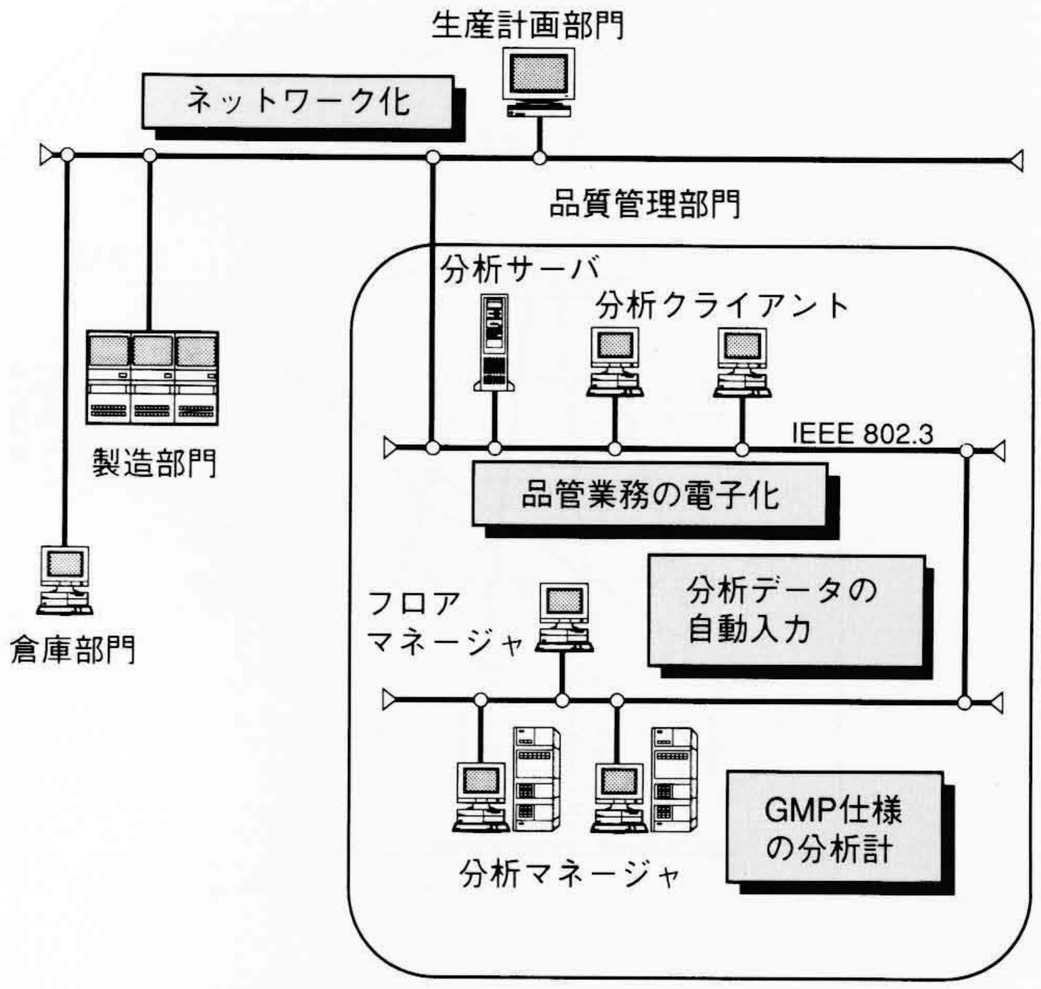


図5 GMP対応品質管理システムの自動化
品質管理自動化には，GMP仕様の分析計，データの自動入力，業務の電子化，ネットワーク化の四つの機能が必要である。

計画に基づくサンプリング，分析計画の作成，(2) 分析データの転記，計算，確認，(3) 報告書の作成，(4) 分析データ，報告書の保管，検索，(5) 他部署とのデータ授受の5項目となる。

これらの業務は管理者の確認と承認を必要とし，誤りの許されない作業である。分析技術者への心理的負担は大きく，支援システムの導入は必須であると言える。

これらの業務を支援し，業務効率の向上を考慮した「品質管理自動化システム」を開発した。このシステムは「分析クライアント」，「分析サーバ」，「分析マネージャ」，「フロアマネージャ」の四つの要素で構成する。システム構成を**図5**に示す。このシステムは的確な品質管理の実施を支援するとともに，規模に応じた柔軟な対応が実現できる。

5 おわりに

ここでは，医薬品製造業の課題と主な施策について述べた。この5年間で医薬品製造を取り巻く環境は大きく変化しており，その対応施策および支援システムの整備は，現在急ピッチで進められている。ここで述べた各システムはいっそう重要性を増すと考える。

さらに，規準，規制を満たしたうえで，より創造的な業務を遂行する環境を作ることがシステムのテーマになると思われる。今後も，システム化技術，エンジニアリング技術の向上を図り，医薬品製造業のシステム構築を支援していく考えである。

参考文献

1) 医薬品の製造管理および品質管理基準，厚生省令第31号 (昭58-8-16)
2) コンピュータ適正管理マニュアル，株式会社 薬事日報社 (1993)

用語解説

(1) GCP(Good Clinical Practice)：医薬品の臨床試験の実施に関する基準を言う。臨床試験を科学的に適正に実施管理するため，医療機関やメーカーが順守すべき事項(被験者の同意，治験薬管理者の任命，治験総括医師の任命など)の基準
(2) GPMSP(Good Post-Marketing Surveillance Practice)：医薬品の市販後調査の実施に関する基準を言う。医薬品の承認後，有効性や安全性を市販後の医薬品の使用成績をもとに確認しようとする市販後調査の実施基準のこと
(3) 改正GMP(Good Manufacturing Practice)：GMPの許可要件化(1996年施行の薬事法改正)に伴ってバリデーションの概念などを強化し改正されたGMPのこと
(4) バリデーション：医薬品製造でプロセスの運転性能，品質性能などが所期のレベルに達し，かつレベルの維持管理ができることを科学的な方法で，定量的に証明すること