

医薬品品質管理自動化システムと分析機器

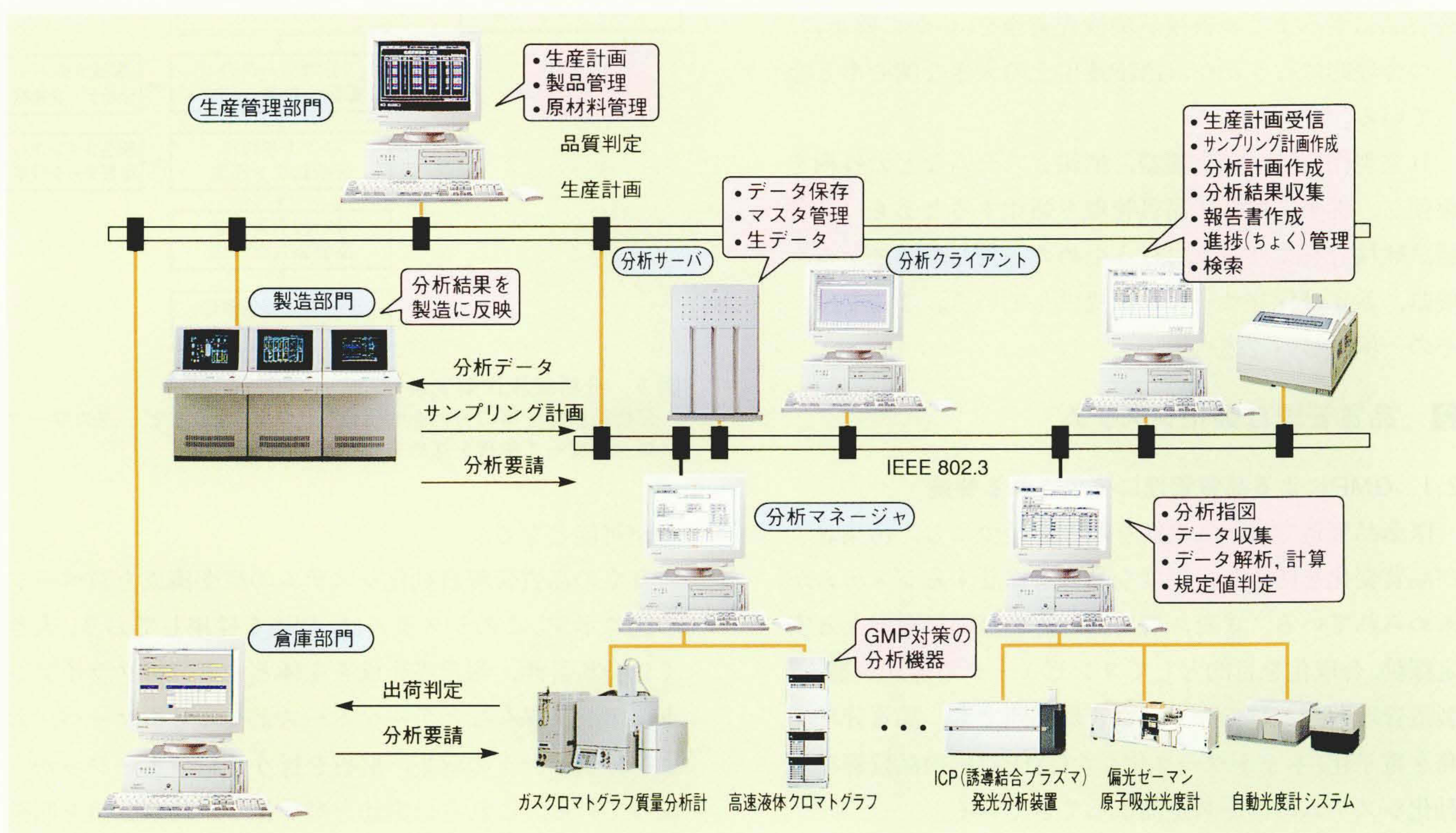
Quality Control System for Pharmaceutical Plants

田中 厚* Atsushi Tanaka

阪本将三* Masami Sakamoto

伊藤正人* Masahito Ito

矢島知一** Tomokazu Yajima



改正GMP(Good Manufacturing Practice)に伴う品質管理部門の対応

製薬工場の品質管理部門では、改正GMPに伴ってコンピュータ技術を用いた品質管理業務の電子化・自動化、他部門とのネットワーク化、およびGMP対応の分析機器の導入を進めている。

製薬会社では、改正GMP(Good Manufacturing Practice：医薬品製造・品質管理基準)に伴い、品質管理部門でも再構築が進められている。品質管理は、製造管理と並ぶGMP上重要な要素であり、遺漏なく確実に実施することが要求されている。そのためには、人為的なミスを未然に防止することが有効であり、品質管理にかかわる業務をできるかぎり電子化・自動化することが望まれている。このことは、品質管理の基本要素である分析機器に対しても同様であり、分析機器自体に自動キャリブレーション機能や操作セキュリティ機能が求められている。

日立製作所は、これらのニーズにこたえるため

GMP対応の分析機器を開発するとともに、これらの分析機器を含んだ品質管理自動化システムを開発した。この品質管理自動化システムでは、セキュリティ管理されたCSS(Client Server System)を採用し、分析データの自動入力、分析計画自動作成などの機能で品質管理業務を自動化するだけでなく、品質データのデータベース化で、データの検索、回顧的バリデーション(立証)などが行える。また、ネットワーク化により、品質データを生産計画・製造部門に迅速に伝達でき、設備の効率的運用が図れる。なお、GMPでは保守メンテナンスについても規定しているが、日立製作所はこれにも対応している。

* 日立製作所 計測器事業部 ** 日立計測器サービス株式会社 分析装置部

1 はじめに

人命に深いかわりを持つ医薬品の製造にあたっては、薬事法の目的である「医薬品の品質、有効性及び安全性を確保すること」に最大限に努めなければならない。品質管理部門では、原料受け入れから中間製品・最終製品に至るまでの各種試験検査業務を、いかに確実に、かつ合理的に行うかが、GMP運用上の大きな関心事となっている。

日立製作所は、分析機器、情報システムなどの技術を駆使し、従来に増して品質管理を強化するとともに、各種試験検査をより確実にを行うための一貫したシステム、機器、および保守サービスを提供している。ここでは、その一例について述べる。

2 品質管理自動化システム

2.1 GMPによる品質管理に要求される機能

医薬品製造では、人為的な誤りを最少にし、汚染および品質変化を防止し、高度な品質を保証するシステムが求められている。また、現場では、製品の品質向上と安定稼動、合理化を目的としてコンピュータの導入が進み、製造管理部門だけでなく品質管理部門でも、品質管理業務を電子化、ネットワーク化したGMP対応の品質管理自動化システムのニーズが高まってきている。

例えば、品質管理業務では、規制強化、多品種少量生産による分析項目や報告書の増大に伴うデータ転記などのヒューマンエラーを防止するため、電子化、自動化の要求がある。また、生産部門と品質管理部門とは品質管理上密接に関連しており、両部門をネットワーク化し、データを一元管理することにより、プロセスバリデーションや回顧的バリデーションを容易に行いたいという要求がある。さらに、品質を保証するため、増大する報告書の承認体系を明確にし、かつ容易にデータを改竄(ざん)できないように確実にセキュリティ管理ができるシステムが望まれている。

この章では、日立製作所が開発した、これらの業務を自動化、電子化することによって合理化し、高品質かつ高効率生産ができるGMP対応の品質管理自動化システムについて述べる。

2.2 システム構成

製薬会社の一般的な分析業務作業フローを図1に示す。仕事の分担を明確化し、作業、承認など一連のワークフローに従って業務を進めることにより、高品質の保

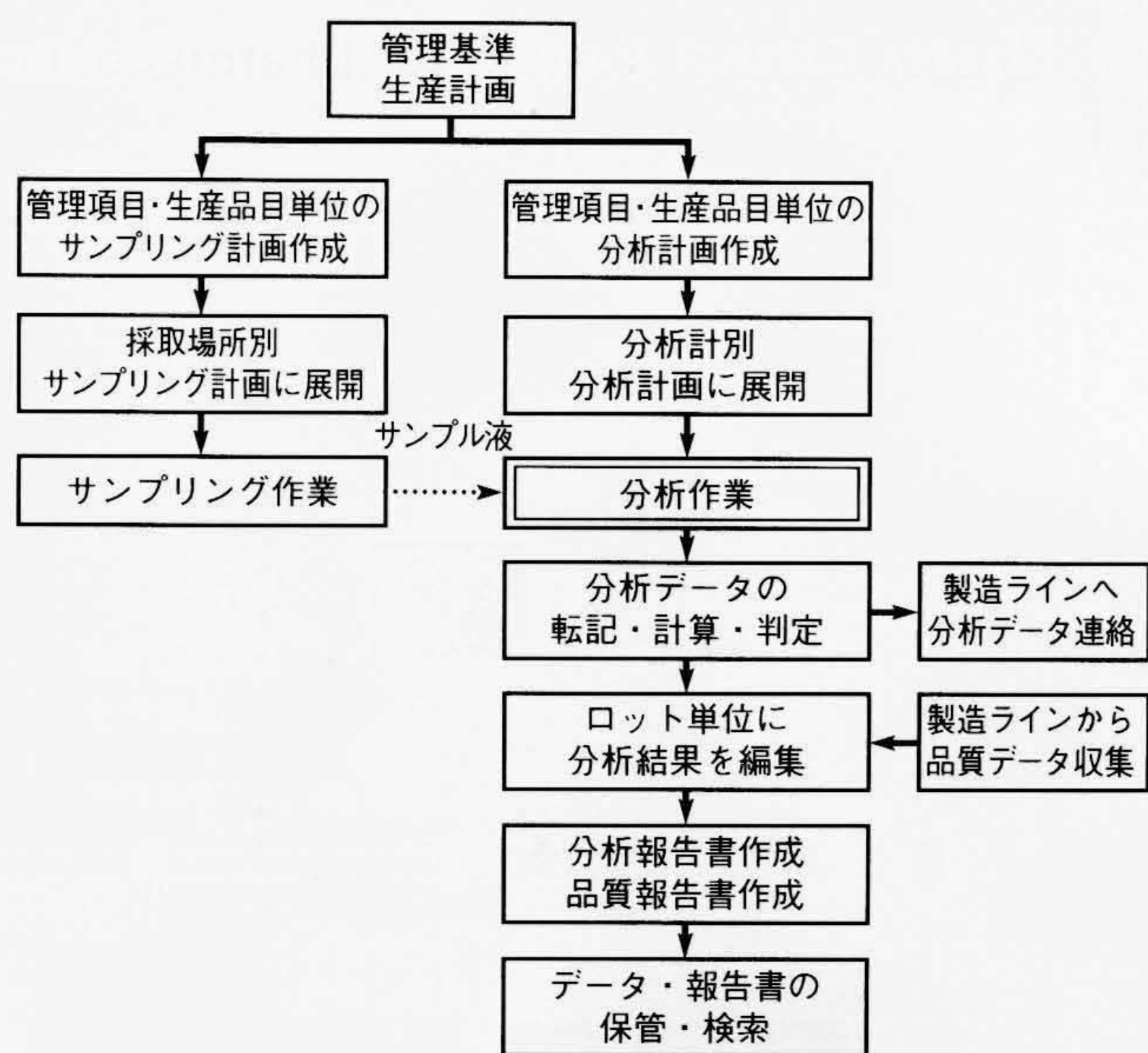


図1 分析業務作業フロー

分析業務は仕事の分担を明確化し、作業、承認など一連のワークフローに従って業務を進めることができる。

証が可能となる。

日立の品質管理自動化システムの標準構成を77ページの図に示す。このシステムは、CSSを採用しており、大きくは分析計画、報告書作成を主体とする分析クライアント、データ保存などデータベースとなる分析サーバ、および分析データの収集、解析を行う分析マネージャから成っている。これらは業務を階層化し、仕事分担を明確化しており、分析機器からデータを収集、保存、編集するだけでなく、生産計画部門、製造部門、倉庫部門とも連携をとり、全体の生産効率、品質向上を考えたシステムとしている。また、データベースでデータを一元化することにより、バリデーションが容易なシステムとしている。

標準ハードウェアは、分析サーバとして日立のパソコン「FLORA3100シリーズ」を、分析クライアント、分析マネージャは3010、1010シリーズといったパソコンを基本としており、ソフトウェアも標準OS(Operating System)Microsoft Windows^{※1)} Version3.1, Windows NT^{※2)}をベースとし、エンドユーザーコンピューティングを意識した汎用性のある構成としている。なお、後述のGMP対応の分析機器には標準通信パッケージを用意している。

※1) MicrosoftおよびWindowsは、米国Microsoft Corp.の登録商標である。

※2) Windows NTは、米国Microsoft Corp.の商標である。

2.3 システムの機能

このシステムでは、GMP対応として以下の点を特長としている。

(1) 生産システム全体を融合した合理的なシステム

品質管理部門だけでなく、生産計画、製造部門とのネットワーク化を図ることにより、迅速に分析データを生産に反映することができ、生産管理、品質管理を含めたより高品質で安定した生産が可能となる。

(2) 品質管理業務の電子化による高効率、高品質化

分析クライアントでは生産計画に基づいて試験計画を立案し、その進捗管理を行っており、遺漏のない確実な品質管理を実現している(図2参照)。分析マネージャではその試験計画に基づいて、分析指図を作成し、分析データをオンラインまたは手入力で収集し、規定値判定や解析を行う。分析結果は報告書のフォーマットで分析サーバに格納され、分析クライアントでその報告書を編集し、承認後、成績書として自動印字される(図3参照)。このように、試験計画立案から成績書発行までを一元管理することができ、業務分担を明確化することにより、効率のよい高品質の品質管理を行うことができる。

(3) GMPやコンピュータバリデーションに対応したシステム

GMPでは、作成した資料に対し審査、承認を行う必要がある。このシステムでは、計画書、報告書が業務手順に基づく承認体系に従って承認されていく。また、データの修正では履歴管理が行われ、修正日時、担当、修正内容が把握できるようにしている。さらに、大容量のデ

図2 試験計画画面例
生産・入庫計画によって試験計画を自動的に作成する。

図3 分析結果報告書
分析結果を報告書に自動編集し、サーバに保存する。

ータベースを分析サーバに持つことにより、過去のデータ呼び出し、ロット単位のデータのトレンドや解析をExcel^{※3)}などのGUI(Graphical User Interface)環境で容易に行うことができ、回顧的バリデーションもスムーズにできる。これらはだれもが操作できるわけではなく、業務内容に応じて担当者の操作範囲を限定する必要がある、それはパスワードによって担当者を識別するセキュリティ管理機能で対応している。

2.4 効果

このシステムを導入することによってGMPに対応した以下の効果が期待できる。

- (1) 遺漏のない確実な品質管理
- (2) 膨大な事務作業の高効率化
- (3) データの転記、計算などに伴うヒューマンエラーの低減
- (4) 製造ラインとの迅速なデータ授受による高品質で安定した生産性の向上
- (5) 容易なデータ検索、解析による回顧的バリデーションの実施

これらにより、最終的に生産管理や品質管理を含めた高品質の安定した高効率生産が可能となる。

3 分析機器のGMP・GLPへの対応

3.1 GMP・GLPの分析装置・システムに対する要求

一方、品質管理自動化システムの基本的構成要素である分析機器に対しては、上位との通信機能を持つだけでなく、GMP・GLP(Good Laboratory Practice：医薬品安全試験実施基準)では分析方法と分析機器自体に対し

※3) Excelは、米国Microsoft Corp.の商品名称である。

性能評価バリデーションの実施が求められている。

分析を計画する場合、最初にこれから採用する分析方法の性能を確認するため、測定精度、検出限界、直線性、あるいは特異性などを評価することが必要である。これが分析法のバリデーション¹⁾である。

次に、実際に分析する場合には、分析機器自体の正常な動作を確認するために日常点検を実施する。これは分析機器のバリデーションであり、機器の定期点検や校正キャリブレーションもこれに含まれる。GMP・GLPでは、分析の目的に応じて点検項目・方法・頻度を記したSOP(Standard Operation Procedure: 標準操作手順書)を作成すること、および定期的に点検を実施し、その記録を残すことを求めている。

このため、分析機器には分析法のバリデーションを行うために必要なデータを自動測定し、解析し、文書化することが要求される。また分析法を見直した場合には、その変更履歴も保存する必要がある。分析機器自体のバリデーションのためには測定データの信頼性確認として、機器全体をシステムとして適合性試験をすること、さらに必要に応じてハードウェア性能を自動測定し文書化することが望まれている。また、定期交換部品の使用頻度を記録する機能でも日常点検の省力化が求められている。

さらに、分析結果の信頼性を確保するために、分析機器に対してセキュリティ管理が要求される。

日立製作所は、これらの要求を満たした分析機器を開発しており、実際の品質管理の現場で使用され始めている。その幾つかについて以下に述べる。

3.2 分光光度計のGMP・GLP機能

今回開発したダブルビーム分光光度計「U-2001形」には、機器のバリデーションのため自動的にデータの信頼性確保に関する評価項目を測定し印字する機能がある(図4参照)。スペクトルの横軸となる波長のずれを示す波長正確さは、重水素(D₂)ランプの輝線を利用し測定する。輝線の波長は普遍的であるため、標準物質がなくても真値が求められる特殊なケースである。波長設定繰り返し精度とスペクトルのきめ細かさを示す「分解」もD₂ランプの輝線を用いて自動測定する。

測光正確さと測光繰り返し精度は、色ガラスフィルタの標準試料を用いて測定しなければならない。GMP・GLPでは使用する標準試料にトレーサビリティを要求している。トレーサビリティとは、来歴記録によって国家的機関の元の標準試料にまでさかのぼることが可能で

U-2001 装置診断結果 (自動測定)				08/25/95 15:36
1. 波長正確さ	(D2ランプ)			
-0.2 nm	(波長範囲: 660.0-650.0 nm)			OK
-0.3 nm	(波長範囲: 490.0-480.0 nm)			OK
2. 波長設定繰り返し精度				
0.1 nm	(波長範囲: 660.0-650.0 nm)			OK
3. 分解				
2.1 nm	(波長: 656.1 nm)			OK
4. ベースライン平坦度				
0.0009 Abs	(波長: 1100-190 nm)			OK
5. ノイズレベル				
0.0002 Abs				OK
	波長: 500 nm	吸光度: 0.000		
	光源: W 1	レスポンス: 標準		
6. ROMチェック				OK
7. RAMチェック				OK
8. 波長駆動系チェック				OK
9. W1ランプチェック				OK
10. D2ランプチェック				OK
11. 電池電圧低下				OK
12. プリンタチェック				OK
13. W1ランプ点灯時間	20時間			
交換日時	08/23/95			
14. D2ランプ点灯時間	19時間			
交換時間	08/23/95			
分析者名 : HITACHI				
Program NO.: 1212521-00				

図4 分光光度計の装置診断レポート

GMP・GLP対応機能として、ハードウェアの性能と定期交換部品の使用頻度のリストが印字できる。

あることを言う。これによって標準試料としての信頼性が確保され、測定値の真度が保証される。

ベースライン平坦度およびノイズレベルは、試料室を空の状態にして吸光度を測定し計算される。また、ヨウ素タングステン(WI)ランプの点灯時間を印字することにより、定期点検項目も記録することができる。このような装置バリデーションのサポート機能によって、分光光度計はGMP・GLPに対応している。

3.3 クロマトグラフシステムのGMP・GLP機能

高速液体クロマトグラフ“LaChrom”(図5参照)は、マルチタスクOS Windows NTを採用し、パソコン1台で最大4システムまでの制御とデータ処理ができる分析システムである。D-7000形HPLCシステムマネージャは正常動作確認のためにシステム適合性試験を行い、コンフィデンスレポートが出力できる(図6参照)。ここには分離分析方法特有のパラメータが並ぶ。ピークの出現時間の保持時間(RT)、RT変換値のキャパシティファクタ(k'), ピーク非対称度(Asym), そしてピークの鋭さを表す理論段数(N)は、いずれも特異性を示す指標として重要である。判定基準値を超えた場合は、警告記号(*)が添えられ異常値が示される。これらの指標はシステムの正常運転を確認するためばかりでなく、分析法のバリデーションにも利用できる。

コンフィデンスレポートにはモジュールの状態も記録

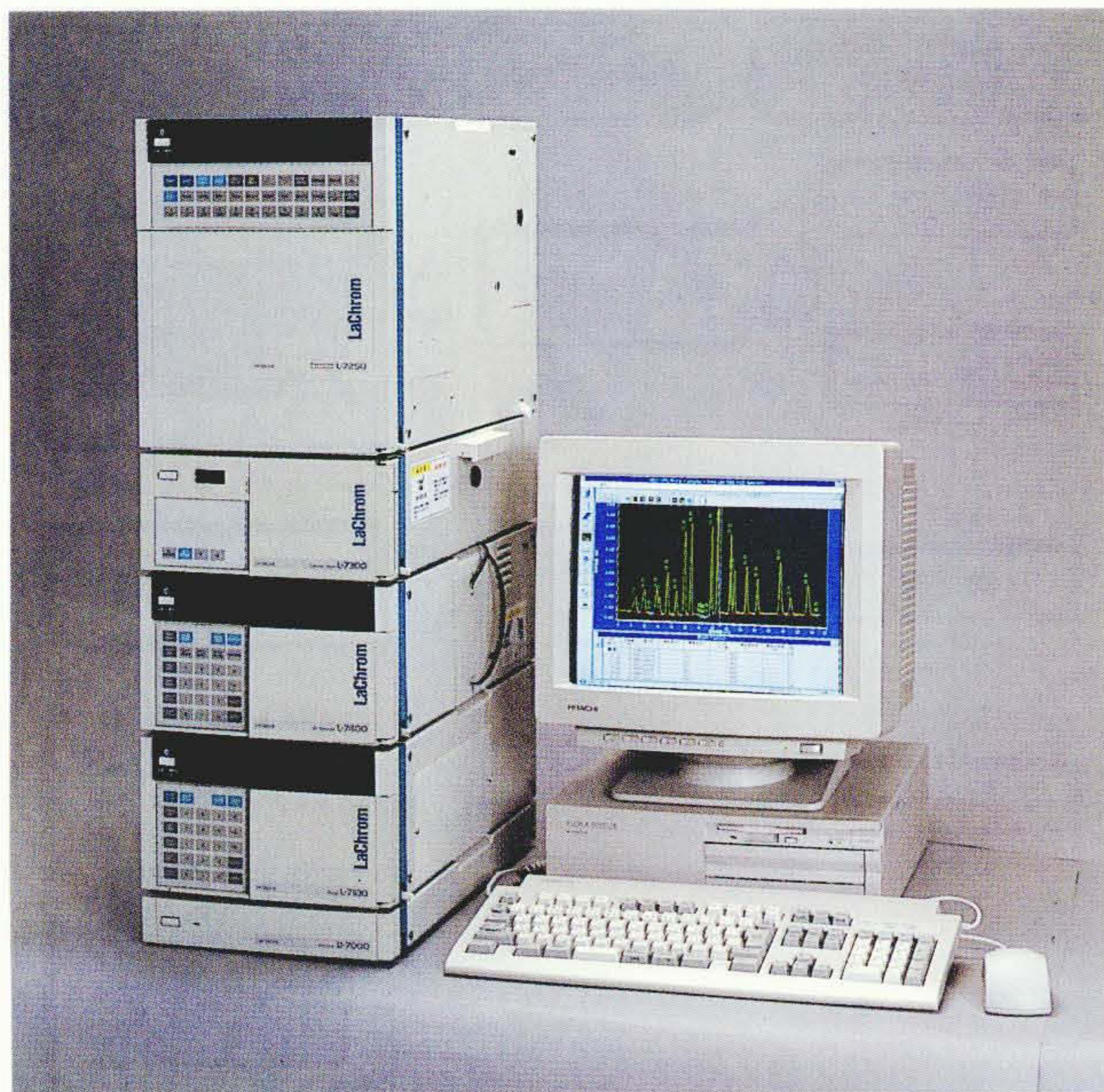


図5 高速液体クロマトグラフシステム“LaChrom”

GMP・GLPに対応するために、分析性能を一覧することができるコンフィデンスレポートや、モジュール状態を確認することができるメンテナンス ログ ブックを出力する。

される。ポンプの圧力値とプロファイル、カラムの使用指標としての注入回数などが確認できる²⁾。また、モジュールやデータに異常が発見された場合はその現象が印字される。例えばオートサンプラに注入確認用センサを取り付ければ、試料が十分に注入されない場合に警告を発生することができる。

D-7000形HPLCシステムマネージャには独自のセキュリティ機能を搭載している。ユーザーを3種のアクセス権グループに分け、最上位グループメンバーはすべての設定・実行を可能とし、最下位のメンバーは分析の実行だけが可能である。このセキュリティ管理によってデータ消去および分析法の変更などが容易には実行できなくなり、データの信頼性が確保される。

また、D-7000形HPLCシステムマネージャには各種ログブック機能がある。例えば分析ファイルログでは変更履歴が表示できるため、変更日時、変更者が確認できる。メンテナンス ログ ブックでは分析実行などのイベント履歴が保存され、各モジュールの定期交換部品の使用開始日と使用度を出力することができる。例えば、オートサンプラ用注入バルブシールやシリレンジなどの使用度が把握でき、点検項目が一覧できる。

さらにユーティリティソフトウェアとして、CD-ROMを用いてすばやく保守情報を呼び出すことができるマルチメディア ヘルプ システムを用意している。保守マニ

D-7000 HPLC システム マネージャ コンフィデンス レポート
分析日時：94/10/21 03:27 作成日時：95/11/17 18:50

システム：

データ処理用分析ファイル：

Polyaromatic Hydrocarbons

シリーズ：0001

アプリケーション：Samples

サンプル名：UNKNOWN005

バイアル：5

注入量：10.0 ul

バイアルタイプ：UNK

サンプルコメント：

注入回数：1

クロマトタイプ：固定波長 250 nm

システム適合性レポート(ベース幅、半値幅使用)

非保持ピークの保持時間：1.00 min

RT(min)	成分名	k'	Asym	N (USP)	N (EUP&JP)	分離度 (USP)	分離度 (EUP&JP)
2.15	Naphthal	1.15	1.30*	3862*	3820*	—	—
2.45	Anthracene	1.45	1.30*	4360*	4334*	2.11	2.10
2.91	Chrysene	1.91	—	5050	5020	2.92	2.91

警告：理論段数がしきい値より低い。 警告：ピーク対称度が許容範囲外。

ポンプA (L-7100)： 注入時のカラム圧力： 4.115 MPa

"0601-071" 圧カプロファイル(スパイク)： 0

カラム (Lichros)： カラムへの注入回数： 37

"1994-105"

オープン (L-7300)： 注入時のカラム温度： 35.0°C

"0601-073" 温度制御 良

検出器 (L-7450)： D2ランプエネルギー： 10,017

"0601-045"

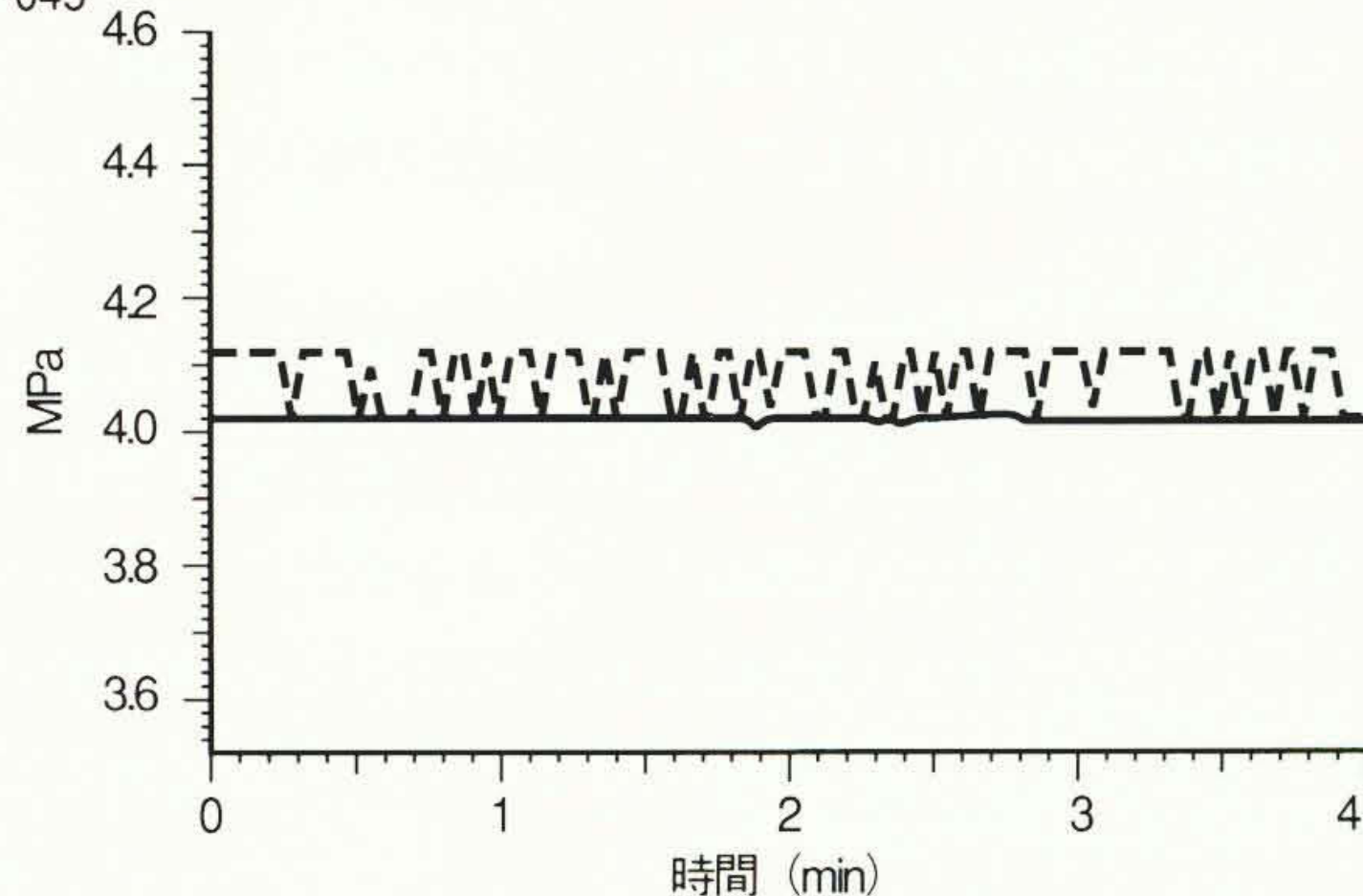


図6 コンフィデンスレポート(部分)

システム適合性試験結果を一覧で把握することができ、クロマトグラフの分離性能とモジュールの状態を常時確認することができる。

ュアルでは、ランプの交換作業などを動画、音声、文章を用いて多角的に説明する。これはSOPの補助として活用することができる。このほかにも、トラブルシューティングやパーツリストの情報を得ることができる。

このように高速液体クロマトグラフシステムでは、GMP・GLPに対応するためコンフィデンスレポート出力、セキュリティ管理、ログブック記録を主な機能とし、その他補助的な機能を持っている。これらの機能により、オペレータに課せられた膨大な作業量を低減することができる。

今後とも分析機器は、実際のユーザー目的に沿い、分析法および分析機器自体の基本的なバリデーションはもとより、セキュリティ管理システムなどいっそうの発展

的な機能の充実が図られ、GMP・GLPに総合的に対応できるように開発されていくものと考える。

4 分析機器の保守管理

GMPでは構成機器の保守管理について規定しているが、日立製作所はこれについてもサポートしている。

分析機器は「試験を実施するのに適切な設計と十分な処理能力を有している」ことが要求される。このため、機器メーカーでは出荷時および据付け時に機器の能力が要求を満たしているか否かの適格性を検証し、結果を成績表としてユーザーに提出する。その後、機器の保守管理が開始されるが、機器に対しては前述のとおり正常な状態で使用するよう、日常的な点検と定期的な点検整備およびその結果の記録の保存が義務づけられている。管理にあたっては機器の点検・清掃・保守・テスト・校正などの方法を明記し、その結果が記録できるSOPを備える必要があり、日立製作所はユーザーがSOPを作成する際の参考資料としてこれらのSOP案を提供している(図7参照)。

日常的な点検では機器が正常に動作しているかどうかの確認が実施されるが、定期的な点検・校正ではトレーサビリティを持つ標準器とのずれを測定し、そのずれが標準値以内でない場合はこれを補正する必要がある。またトレーサビリティが確保された標準器に対しても定期的な校正管理が必要となる。トレーサビリティを持つ標準器(測定器)は多種にわたる場合があり、その準備と維持に要する労力は小さい。

これらの標準器を使用した定期的なバリデーションやキャリブレーションでは、機器メーカーとの保守契約による場合にはメーカーの報告書をもって記録に代えても差し支えないとされており、日常点検と保守契約による定期点検(故障修理を含む)をユーザーと日立製作所が分担している。記録をユーザーが保管し、保守管理に対して日立製作所はユーザーのサポートを行っている。

高速液体クロマトグラフのバリデーションサポートを例にとると、ポンプに対しては流量の精度や安定性など6項目を、また検出器については出力の安定性ほか5項

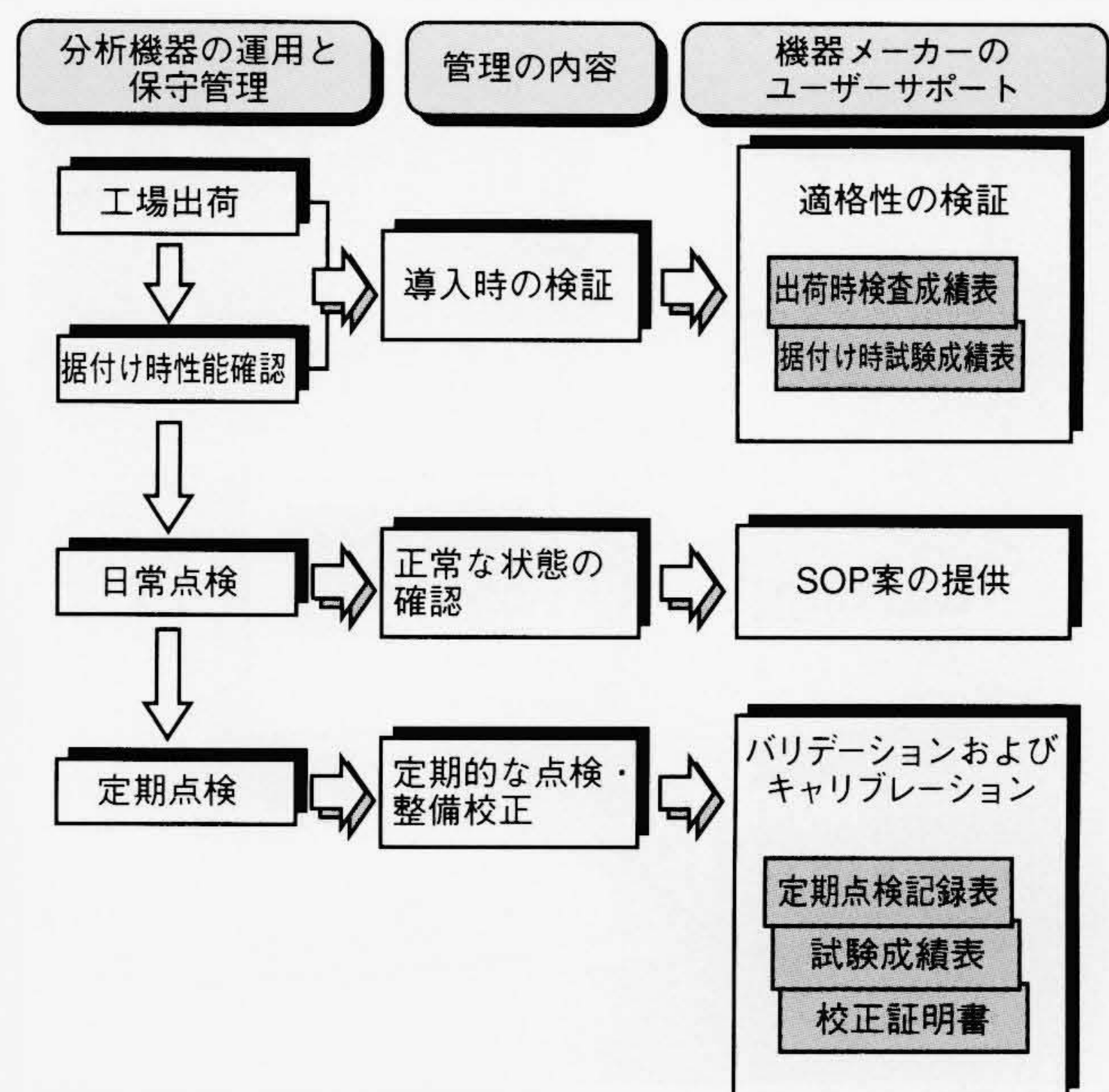


図7 保守管理に対する機器メーカーのユーザーサポート体制
導入時の適格性検証として出荷時と据付け時に成績表を提出する。日常点検にはSOP案の提供を、定期点検時にはバリデーションを実施し、記録書類を作成する。

目をSOPに記載された方法にのっとり評価し、試験値の良否判定とともに成績表に記録する。ポンプ・検出器以外の種々のモジュールについても同様にバリデーションを実施する。

また、ユーザーが構築した複数のモジュールから成る液体クロマトグラフシステムに対しても、SOPに基づいてバリデーションを実施し、液体クロマトグラフの分析システムをトータルでサポートする。このように、日立製作所は構成機器全般にわたって同様のサポートを行っている。

5 おわりに

ここで述べたように、日立製作所はGMP品質管理にかかわる分析機器をはじめ、情報機器から保守メンテナンスに至るまでの一貫したシステムを開発しており、確実かつ効率の良いGMP品質管理を実現している。

今後、さらに各要素を発展させるとともに、総合メーカーの利点を生かして工場全体システムに融合した、最適な品質管理システムを開発していく考えである。

参考文献

- 1) 分析バリデーションに関するテキストについて、薬審第755号、平成7年(1995)7月20日
- 2) 高速液体クロマトグラフ分析通則、JIS K0124(1994)