

医薬品製造管理システム

—HITPHAMS—

Management Systems for Pharmaceutical Plants

三木 保* Tamotsu Miki 綿引純夫** Sumio Watahiki
山本 潔** Kiyoshi Yamamoto 田島照代*** Teruyo Tajima

製造記録入力

工程名 : 製剤 工 程 : 混合
製造ロットNo : LOT00001 品 名 : 中間製品W
指図量 : 40000 作業基準 : 標準作業
ロット数 : 2 製造期間 : 1995年01月10日 ~ 1995年01月20日
ロットNo : []

指図コメント : なし

作業順	作業略称	作業内容	指図値	単位	完了	許容値	実績
1	原料確認1	原料Aを確認してください			未確認		
2	原料投入1	原料Aを投入してください					
3	原料確認2	原料Bを確認してください					
4	原料投入2	原料Bを投入してください					
5	温度設定1	温度設定値をPLCへ送信してください	82				
6	温度測定1	現在の温度を確認してください	82				
7	圧力設定	圧力の設定をPLCへ送信してください	100				

レコード: []

指図コメント 記録コメント

(a) 従来は書類で発行されていた製造指図とSOP(Standard Operation Procedure: 標準作業手順)をCRT画面に表示する。

PLC設定

SOP : 現在の温度を確認してください

作業略称 : 温度測定1
PLCタイプ : SYSMAC
処理モード : 読み込み
指図値 : 82 許容値 : 10
応答データ : 82

起動
コメント OK

(b) オペレータは順次、ウィンドウ表示されたSOPの指示に従って作業を行う。

HITPHAMS(Hitachi Pharmaceutical Plant Management System)でのオペレーション画面

HITPHAMSは、従来、ペーパで発行されていた製造指図書と作業手順書をCRT画面に表示し、製造にかかわるすべての作業情報をオンライン収集し、GMP(Good Manufacturing Practice)で求める製造管理をコンピュータ化するシステムである。

人命にかかわる医薬品の品質が社会に及ぼす責任の重大さや市場の国際化などを背景にした薬事法の改正(平成5年4月公示)により、これまで医薬品製造の順守事項であったGMP(Good Manufacturing Practice)が許可要件となり、規制が強化された。これに伴い、改正GMPが平成6年4月に公示され、平成8年4月から施行される。改正GMPの目指すところは、医薬品製造にかかわる上流から製品出荷までのすべての過程での不良を無くすための予防的手段の確立である。そのために、具体的対応手段とそれに基づいて正しく製造作業が行われたことが立証できる製造管理が求められている。

改正GMPのもう一つの重要項目としてバリデーション(立証)があり、合理的なプロセスバリデーション実施のシステム化の要求も高まっている。

これらの要求にこたえて、ワークステーションやパソコン上で稼動する改正GMPに対応した製造指図管理システム“HITPHAMS”(Hitachi Pharmaceutical Plant Management System: ヒットファムスと呼ぶ。)とプロセスバリデーション支援システムを開発した。これにより、改正GMPが求める製造作業の指示と結果を証明する書類作成のオンライン化が実現できる。

* 日立製作所 機電事業部 ** 日立製作所 大みか工場 *** 日立製作所 システム事業部

1 はじめに

医薬品GMPは、「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」であり、「人為的な誤りを最小限にする」、「医薬品に対する汚染及び品質変化を防止する」、「高度な品質を保証するシステムを設計する」の3原則を基に制定されている。医薬品の製造許可を得るためにはこのGMPに規定された条件を整えなければならない。その具体的な対応として、製造にかかわる基準書、手順書の文章化、教育、自己点検、バリデーションの徹底などがある。

ここで文章化とは、日々の製造作業の指示と結果を証明する記録書類の作成であり、そのために作成される製造指図書や作業実績記録書の数には1日に数百枚にも及ぶ。

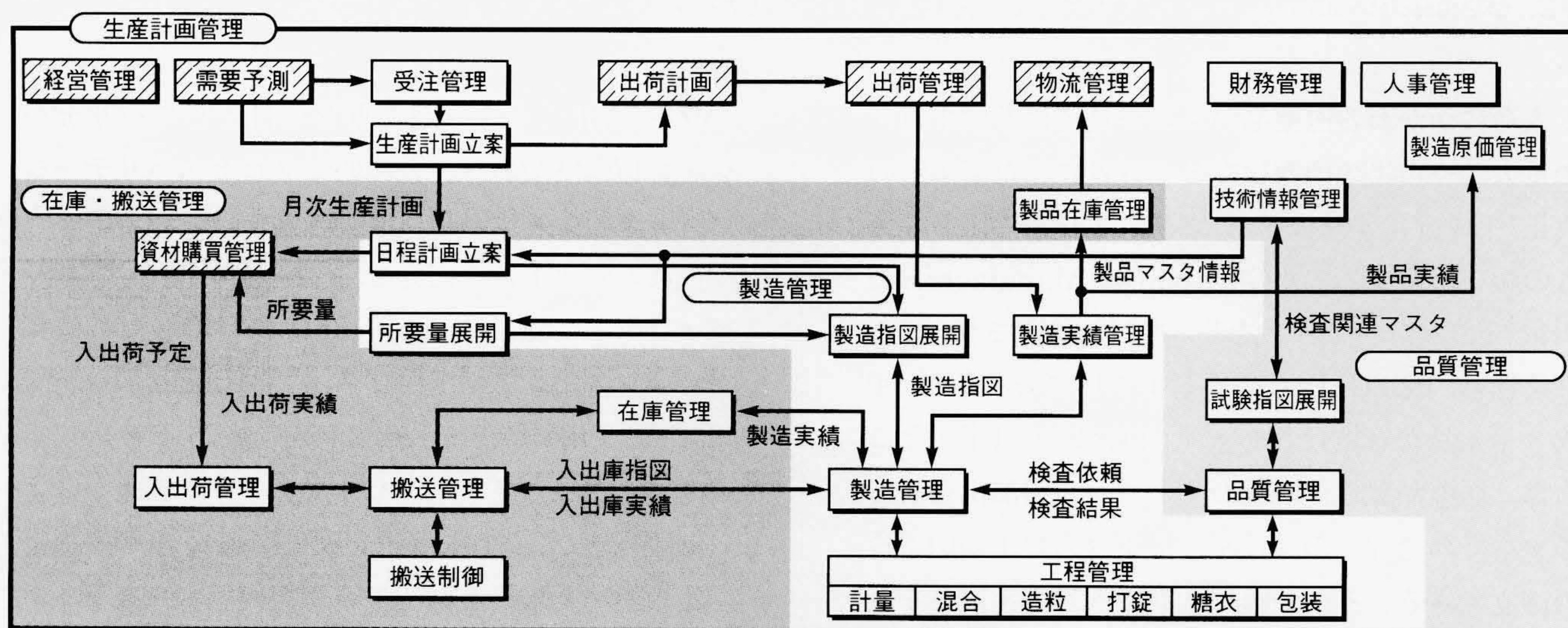
また、製造設備が所期の機能を満たしていることを立証するバリデーションに関しても、その計画書、手法、結果などの成文化および記録の作成が求められている。医薬品製造工場では、このようなGMPの規制に適合した製造管理体制の整備が急務とされている。

ここでは、これらのニーズに着目して開発した製造指図管理システム“HITPHAMS”と「プロセスバリデーション支援システム」、および医薬品製造工場の生産管理システム構築の展開について述べる。

2 医薬品製造管理システムの開発

2.1 医薬品製造管理システムの構成

医薬品製造工場生産管理システムの機能構成を図1に



注：斜線入りのボックスはバリデーション対象外機能を示す。

図1 医薬品製造工場生産管理システム機能の構成

医薬品製造工場生産管理システムは、生産計画管理、原料・資材の入出荷管理、製造管理、品質管理の各機能が相互の関連を持って構成されている。また、これらの各機能は、医薬品の品質を保証するために設計された所期の性能が維持されていることを確認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。

示す。ここに示す生産管理システムは、機能および管理体系から生産計画管理、製造管理、品質管理、および工場内在庫・搬送管理に大別された形で運営される。これらの機能処理するシステムは、所期の性能が維持されていることを確認するために、GMPが定めるコンピュータバリデーションの適用を受ける。

2.2 改正GMPの概要

2.2.1 製造管理および品質管理規則

GMPは、製品が常に所期の用途に合致した品質基準と承認許可要件の条件に合うように製造され、管理されていることを保証する品質保証活動の一部である。また、GMPの規則は最終製品のテストでは完全に防ぎ得ないような、医薬品に内在する問題点を除去することを目的としており、次のことを要求している。

(1) 管理体制の徹底

基準書類に基づいた作業の実施と結果の確認を行う製造管理責任者と品質管理責任者の設置。出荷される医薬品の製造に関して最終的に責任を負う医薬品製造管理者の設置。

(2) 基準書の作成とこれに基づいた作業の実施

製造管理と品質管理の作業の為に必要な全ての作業条件、作業内容等を網羅して標準化した基準書類（製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書及び品質管理基準書）とそれに基づいて具体的な作業を行う際に必要な書類（製造指図書及び試験検査実施計画書）の作成。

(3) 作業実績記録の作成

全ての製造作業を実施した結果の記録(製造に関する記録, 衛生管理に関する記録, 試験検査に関する記録等), 保管出納に関する記録等の整備。

(4) 記録の保管

作業実績記録書及び関連する標準作業手順書は最終製品の使用期限をこえて少なくとも1年間は保存する事。

すなわち, 文章化された指図により, 正しく作業が行われたことの証拠を確立する文章化された報告書の作成が求められている。ここで要求されている製造管理の概念を図2に示す。

2.2.2 バリデーション

バリデーションとは, 医薬品製造に関する手順, 工程, 機械設備, 原材料, 行動またはシステムのいずれもが所定の結果を得ることを立証する成文化された行為のことを言う。バリデーションには工業化研究段階に実施される予測的バリデーション, 実生産時に行われる同時的バリデーション, 定期的バリデーション, 変更時の再バリデーション, および回顧的バリデーションがある。

2.3 製造管理システムの開発

改正GMPに適應した生産管理を行うには, 前述のように正しく製造作業が行われたことが立証できなければな

らない。これに対応して, 次に示す開発コンセプトの下に, GMPに適合した製造管理を実現する“HIT-PHAMS”, およびそのサブシステムとして「プロセスバリデーション支援システム」を開発した。

開発コンセプトは次のとおりである。

- (1) GMPへの適合
- (2) スタンドアロンから統合生産管理システムまで段階的に拡張できるシステム
- (3) 現場ニーズに合ったカスタマイズ対応が可能なシステム
- (4) ハードウェアの変遷に左右されないオープン化システム

3 GMP対応の製造管理システム

3.1 HITPHAMS製造管理システム

3.1.1 システム構成

HITPHAMS製造管理システムは管理システムをサーバとし, 工程パソコンをクライアントとしたCSS(Client Server System)で構成する。製薬工場にHITPHAMSを適用した例を図3に示す。

HITPHAMSでは, 管理システムで製造指図の管理を行い, 各工程パソコンは承認済み製造指図を授受し, 画面に指図とその作業のSOPを表示し, マウスやタッチパネルなどで作業確認を行いながら製造作業を行う。

秤(ひょう)量工程では, 原料の確認, 秤量, 秤量結果のラベルはり付けの作業が行われるため, 工程パソコンにはバーコードリーダ, 秤量器, ラベルプリンタなどが接続される。混合, 造粒, 打錠, 糖衣などの工程に使用される工程パソコンにより, 搬送されてくる中間製品の確認用バーコードリーダ, 設備機械制御用シーケンサと接続して, 設備機械の運転条件パラメータ設定や製造管理データの収集を行う。

工程パソコンでは, 製造現場の環境に合わせてパネルコンピュータや防塵(じん)・防水保護パネルに収納したパソコンが使用できる。また, ペンコンピュータに指図をローディングして作業者が持ち歩きながら作業を行うシステムへの対応も可能である。

3.1.2 機能の概要

HITPHAMS製造管理システムは次の機能パッケージで構成している。

- (1) マスタ管理機能: SOP, 品名, プロセス, 作業管理, 設備などのマスタ登録と管理
- (2) 製造指図作成機能: 製造指図の作成, 承認, および

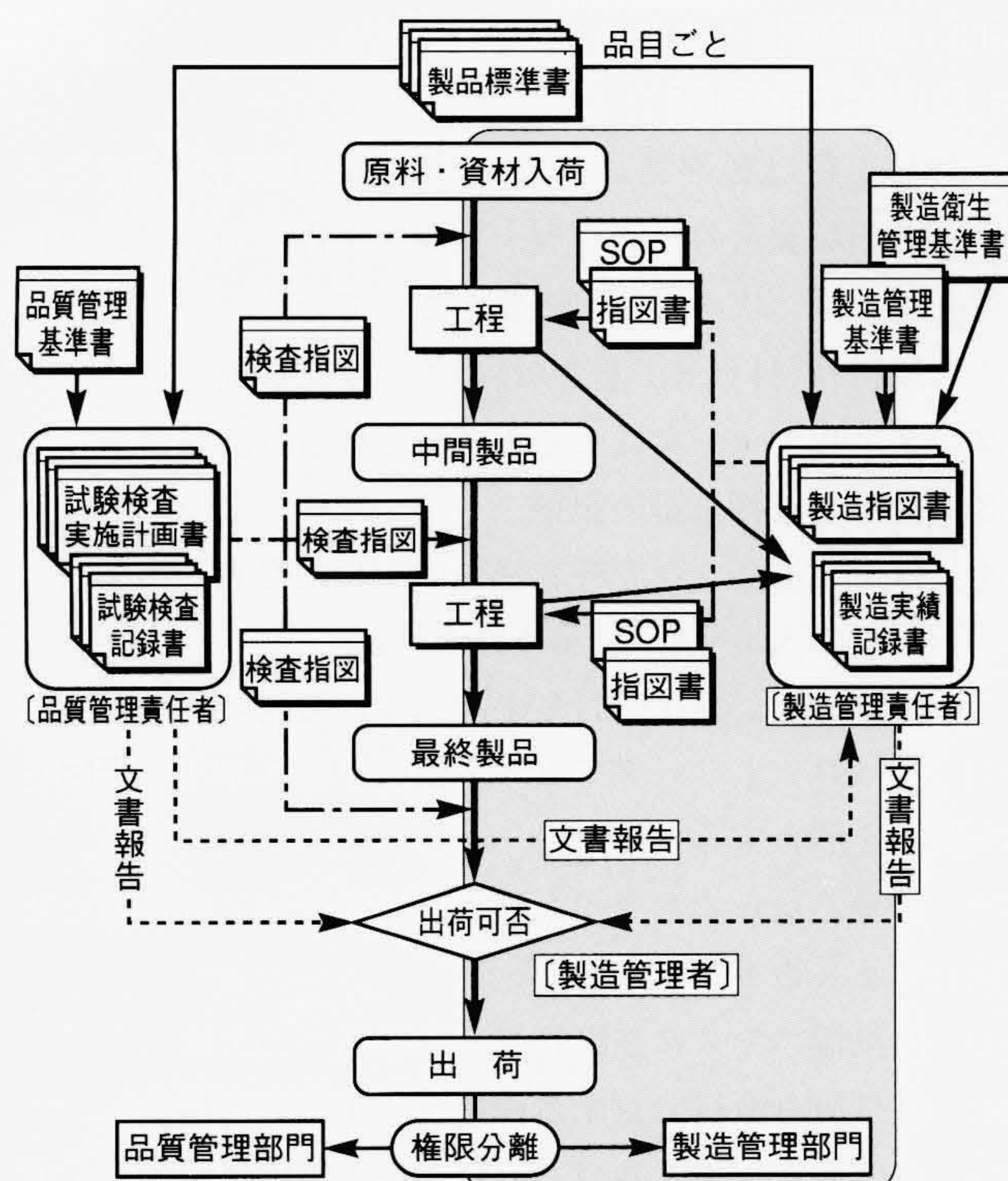
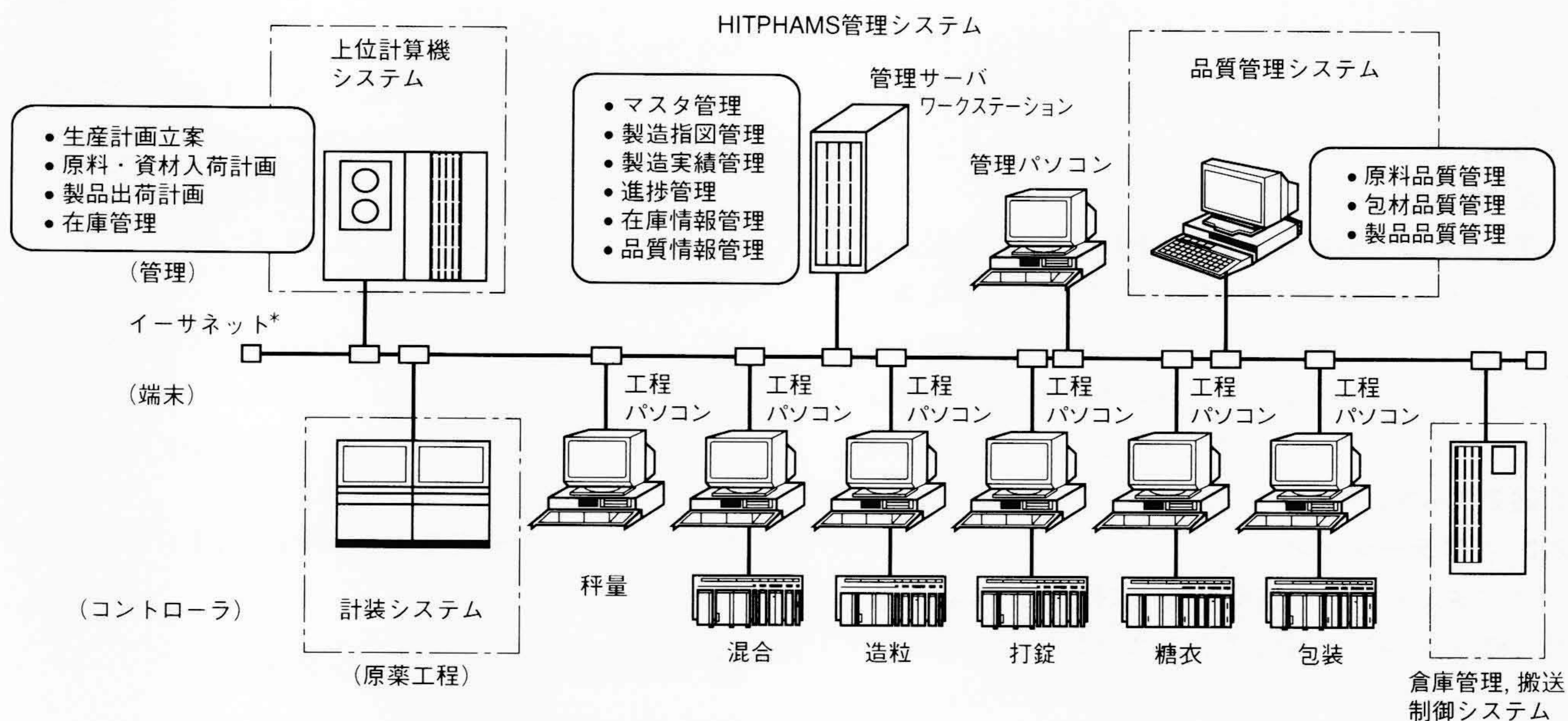


図2 GMP規定規準書に基づく医薬品製造管理の概念

製造管理部門と品質管理部門に権限分離した管理体制の下に, 製造にかかわる基準書と, それに基づく指図書・作業記録書の作成が求められている。



注：*イーサネットは、富士ゼロックス株式会社の商品名称である。

図3 HITPHAMSのハードウェアシステム構成例

HITPHAMSは、管理サーバと管理パソコンで構成される管理システムと、各工程の作業場所に設置される工程パソコンで構成している。上位計算機、品質管理システム、倉庫管理システム、および管理サーバはオープンな環境で接続でき、システムの拡張が容易である。

発行の管理

- (3) 製造実績記録管理：作業実績データ収集、記録書作成、記録データの保存管理
- (4) 進捗(ちやく)管理機能：製造ロットごとの作業進捗管理
- (5) 在庫情報管理機能：在庫管理システムとの在庫情報通信機能
- (6) 品質情報管理機能：品質管理システムとの品質情報通信機能
- (7) システム管理機能：工程・管理パソコンのシステム接続仕様定義、外部機器の接続仕様定義

HITPHAMSによる製造作業は、各工程の作業場に設置された工程パソコンのCRT画面に表示された83ページの図に示すような製造指図およびSOPと対話形式で行われる。

3.1.3 特 長

- (1) 製造指図発行のオンライン化、ペーパレス化、および製造実績記録検索作業の合理化を図ることができる。
- (2) 画面標示されたSOPと対話方式で作業することによって作業ミスが防止できる。
- (3) 作業記録管理の徹底、および記録の漏れ、転記ミスの防止を図ることができる。
- (4) システム利用者のレベルごとに作業許可範囲を定めたセキュリティ管理が可能である。

- (5) システム管理機能を使って簡単にシステム構築ができる。
- (6) 現場の運用に合わせた画面、帳票などのカスタマイズが容易である。

3.2 指図秤量システム

3.2.1 機能の概要

秤量工程は製剤プロセスでの製造原料の出発点であり、医薬品製造の品質管理上重要な工程である。この秤量工程では、次の機能が必要とされている。

- (1) 原料(原料ロットを含む)のチェック機能
- (2) ダブルチェックによる正確な原料質量計量機能
- (3) 使用した秤量器の記録
- (4) はかり取りした原料容器への現物内容表示機能
- (5) 原料の入出庫管理(在庫管理)機能

これに対応してHITPHAMSでは次の機能を備えている。

- (1) バーコードリーダーでラベル情報を読み取り、指図と原料とを照合する機能
- (2) 秤量器からオンライン収集した秤量値と指図値とを照合する合否チェック機能
- (3) 秤量器のマスタ登録管理と記録書への反映
- (4) 秤量済み原料に対する秤量ラベルの発行機能
- (5) 品質検査結果に基づく原料の出庫指図作成機能、秤量結果、棚卸し処理機能に基づく在庫管理機能

3.2.2 システム構成

HITPHAMS指図秤量システムはスタンドアロンシ

システムから、複数の計量ブースを統合したマルチブースサポートシステムまで、フレキシブルな対応でシステム構築を可能としている。その例を図4に示す。

また、秤量器、バーコードリーダ、ラベルプリンタなどの外部機器との接続が容易にできるように、ドライバソフトウェアを標準装備している。

秤量指図作成方法は、上位システムで作成した秤量指図をフロッピーディスクで授受する方法と、上位システムからネットワークで製造計画を受けてHITPHAMS内で指図を作成する方法がサポートされている。

3.2.3 特 長

HITPHAMS指図秤量システムは製造管理システムと共通の特長を持っている。秤量システムとしてさらに次の特長が上げられる。

- (1) 画面に表示された秤量指図とSOPに従った正確な作業ができる。
- (2) 秤量結果データを自動収集し、指図値との照合チェックによって記録漏れと計量ミスが防止できる。
- (3) 運用に合った秤量方式が選択使用できる。
 - (a)製品別秤量：一つの間中製品に必要な原料を、ロット単位に秤量する方式
 - (b)原料別秤量：複数の中間製品で使用する同一原料を、原料単位にまとめて秤量する方式

3.3 プロセスバリデーション実施支援システム

HITPHAMSプロセスバリデーション支援システムは次に示す機能で構成している。

- (1) バリデーション機能の対象：予測的バリデーション、同時的バリデーション、変更時の再バリデーション、定期的バリデーション、回顧的バリデーション
- (2) バリデーション定義機能：バリデーション対象製品・

工程のマスタ登録

- (3) バリデーション設計機能：製品・工程、測定項目、測定頻度、品質評価項目、解析方法などのマスタ登録、およびバリデーション用SOPの登録
- (4) バリデーションデータ収集：バリデーション結果のデータ収集とファイルへの保存
- (5) バリデーションデータ管理：運転管理パラメータ、パラメータ設定値の根拠などのバリデーション関連情報を編集したPVSS(Process Validation Spread Sheet)を作成し、文書管理システムで管理

このプロセスバリデーション支援機能は製造管理システムと共存して使用され、製造管理システムの実績データファイルが共用できる。

4 製剤工場生産管理システムの構築

4.1 HITPHAMSのシステムアーキテクチャ

HITPHAMSは、最新のコンピュータ技術を取り入れ、汎用性・柔軟性・信頼性を高めるシステムアーキテクチャを採用している。HITPHAMSのシステム構成を図5に示す。管理サーバには、リレーショナルデータベースとして最も定評の高いORACLEを搭載し、大容量のデータ処理にも十分対応できるようにしている。

工程パソコンにはWindows^{※1)}を搭載し、マイクロソフト社のデータベースソフトAccessを用いて複雑なクライアント処理をパッケージ化している。単に作業者との対話処理だけでなく、秤量器・ラベルプリンタ・バーコードリーダやPLC・DCSなどの薬品製造装置の制御

※1) Windowsは、米国Microsoft Corp.の商標である。

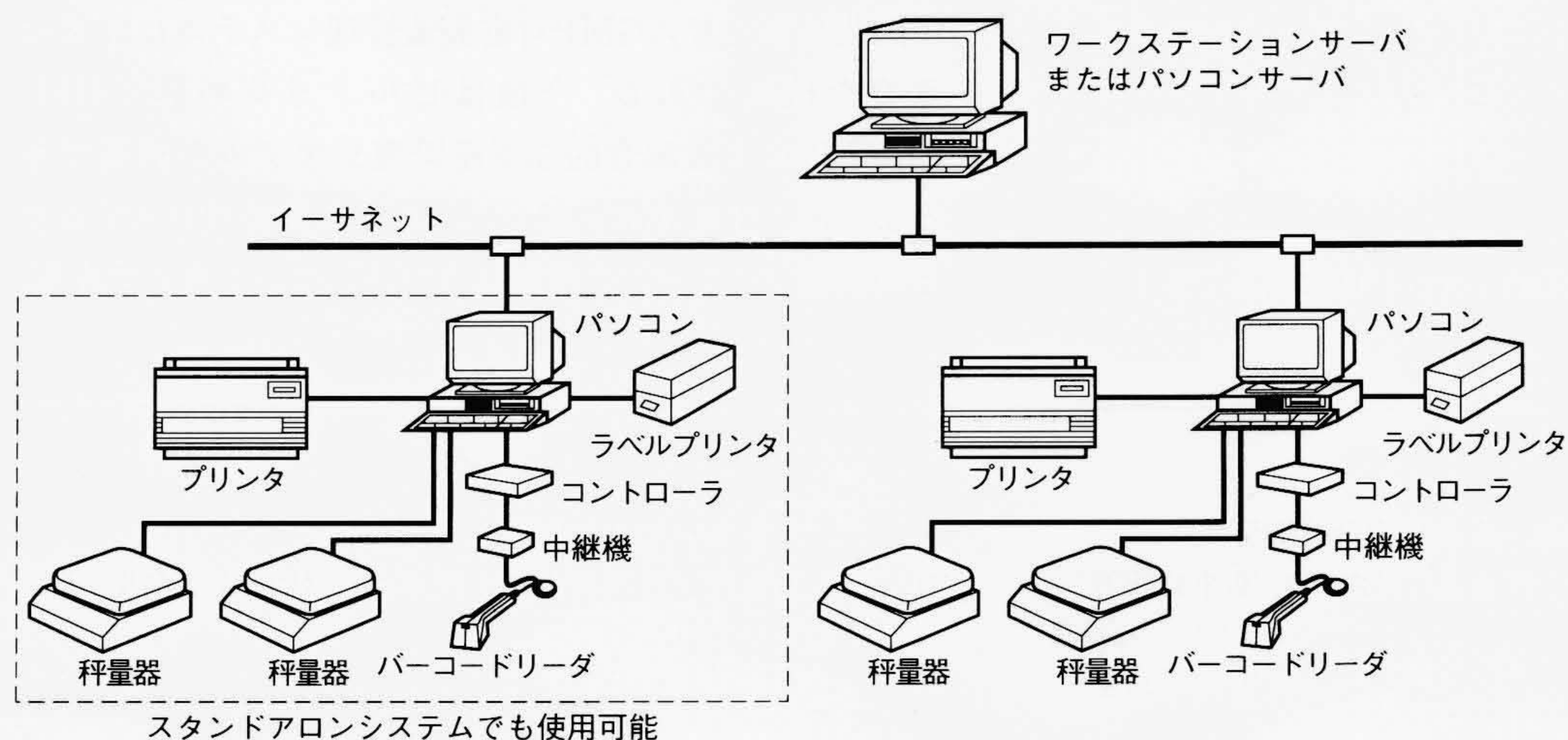
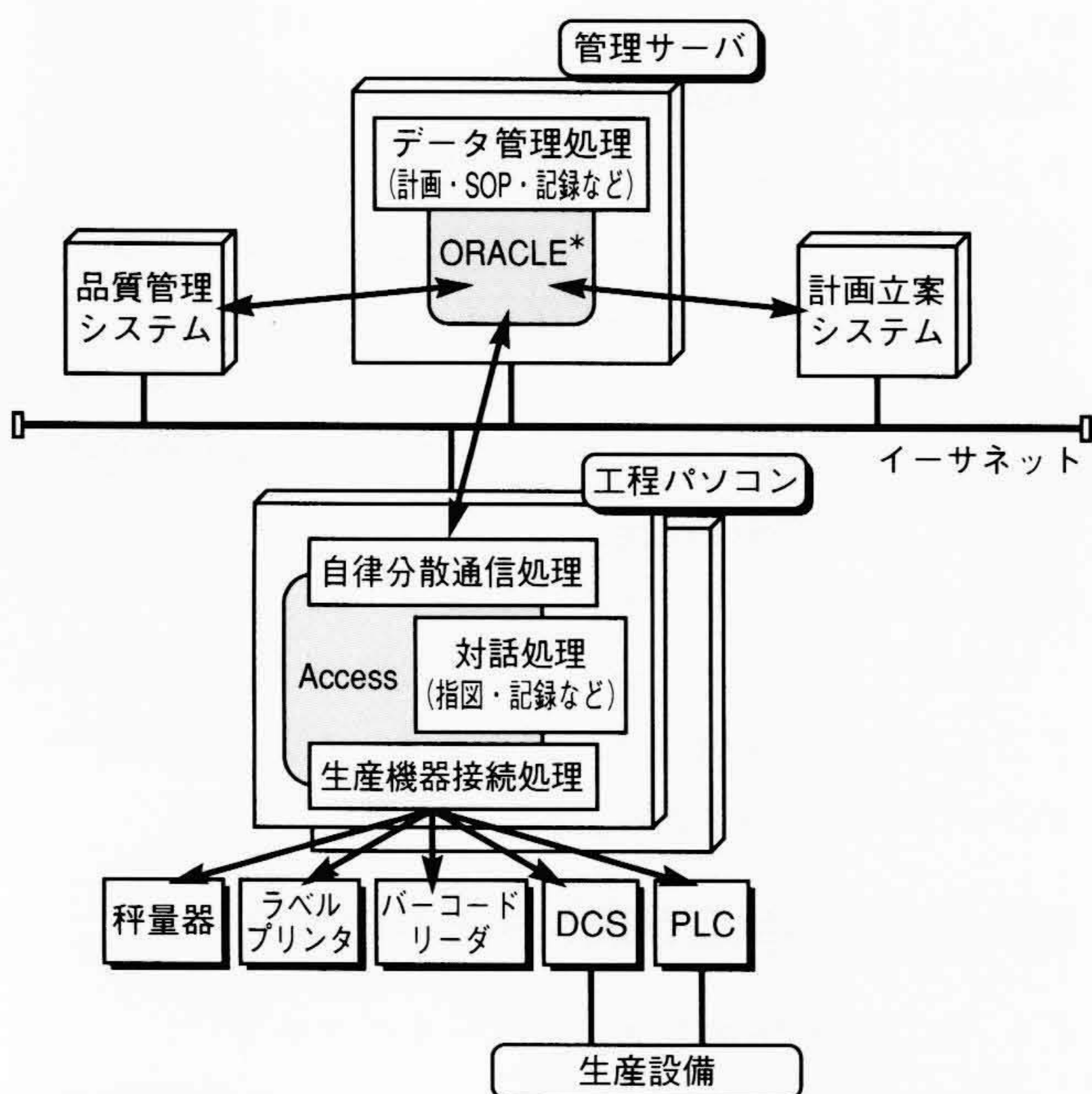


図4 HITPHAMS指図秤量システム(マルチブース用)
パソコンに搭載されるソフトウェアは双方同じであり、スタンドアロンからマルチブース型へのシステム拡張は可能である。秤量器、バーコードリーダなどを接続する外部機器インタフェースは標準で4ポートまでサポートされている。



注：略号説明など

DCS(Distributed Control System), PLC(Programmable Logic Controller)
* ORACLEは、米国Oracle Corp.の登録商標である。

図5 HITPHAMSのソフトウェアシステム構成

管理サーバにORACLEを搭載しているため、大容量のデータ処理にも十分対応できる。

機器と接続する処理を付加し、情報の指示・収集・監視などを行う。Accessは多様なデータ処理機能を持っており、ユーザーのニーズにこたえてカスタマイズが容易である。また、システム稼働後の製品や運用の変化に際して、ユーザー自身でシステムの機能追加ができる、いわゆるエンド ユーザー コンピューティングにも対応可能である。

4.2 自律分散形システム

HITPHAMSのシステム構成は、サーバ依存形の完全なCSSではなく、自律分散の思想を取り入れている。これによって、サーバが万一ダウンしても、サーバが回復するまでの間、製造工程を止めることなくクライアントマ

シン単独で処理が継続できる。さらに、このサーバとの常時接続不要という機能を応用し、ペンコンピュータなど可搬端末をクライアントマシンとすることもできる。

4.3 品質管理・スケジューリングシステムとの統合

HITPHAMSは製造工程についての管理システムである一方、ネットワーク・流通ソフトウェアをベースにしているために、他のシステムとの結合が非常に簡単である。製造指図の前提になる生産計画立案処理や、品質管理システムなどとの結合は、管理サーバのデータベースを介して行い、工程パソコンには影響しない。例えば、まず工場の中核となる製造管理システムとしてHITPHAMSを導入し、時期をみて生産計画や品質管理をシステム化するという段階的な構築を行う場合にも、スムーズに拡張していくことができる。

4.4 汎用流通パソコンソフトウェアとの連携

HITPHAMSはオープンな環境で構成しており、さまざまなパソコン流通ソフトウェアとの連携が容易である。

例えば、HITPHAMSの管理サーバの汎用データベース(ORACLE)に格納されている生産実績データは、市販のソフトウェアパッケージを使うと、管理事務室などの一般パソコンで動作するEXCEL^{※2)}に取り込むことができる。いったんEXCELにデータを取り込むと、集計処理・帳票出力、グラフ解析など、応用範囲が広がる。

5 おわりに

ここでは、GMP対応の医薬品製造管理システムとして開発したHITPHAMSについて述べた。このシステムは、製造指図発行のオンライン化、ペーパーレス化や製造実績記録検索作業の合理化などを図り、エンド ユーザー コンピューティングに対応できる汎用性、他システムと容易に結合できる統合性などの特徴を持つ。

医薬品製造でのGMP対応製造管理システムは非常に重要な機能である。今後はビルトインの形でHITPHAMSによる総合的な生産管理システムが構築できるように、生産計画立案システム、品質管理システムなどの機能パッケージの開発に力を注いでいく考えである。

※2) EXCELは、米国Microsoft Corp.の商品名称である。

参考文献

- 1) 川村：バリデーション総論，薬業時報社(1985)
- 2) 厚生省薬務局監視指導課：医薬品GMP解説，薬事日報社(1985)
- 3) 厚生省薬務局監視指導課：コンピュータ適性管理マニ

アル，薬事日報社(1993)

- 4) 厚生省薬務局監視指導課：医薬品GMP関係法令集，薬事日報社(1995)