

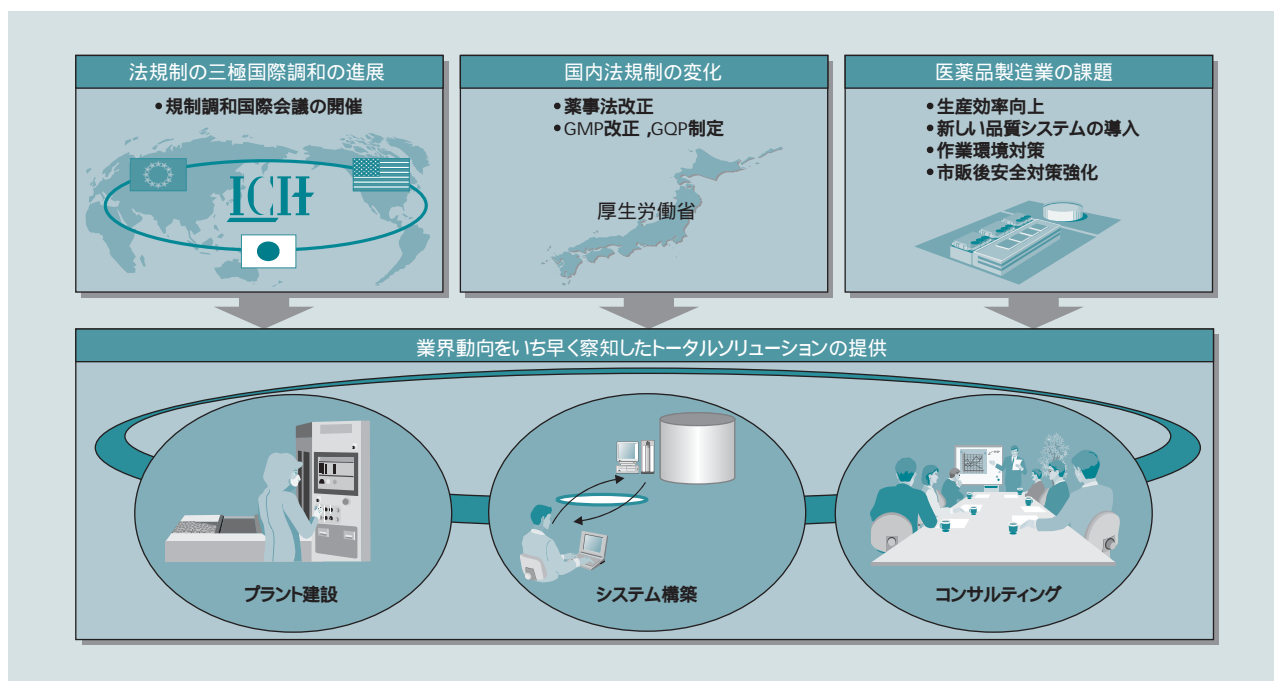
# 医薬品業界の動向と日立グループの取り組み

Trends and Activities of Hitachi Group for Pharmaceutical Industry

横内 公秀 Kimihide Yokouchi  
北川 敬司 Keiji Kitagawa

村上 聖 Sei Murakami  
福島 幸生 Yukio Fukushima

上田 邦彦 Kunihiko Ueda



注:略語説明 ICH( The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use:医薬品規制調和国際会議 ),GMP( Good Manufacturing Practice:製造・品質管理基準 ),GQP( Good Quality Practice:医薬品の品質管理と品質保証の基準 )

図1 医薬品を取り巻く環境の変化と日立グループの取り組み

医薬品製造業は、生産効率を維持・向上させながら、規制動向を把握し、最新の変化に対応していくことが求められる。日立グループは、変化をいち早く察知したうえで、プラント建設から情報システム構築やコンサルティングまで、幅広いソリューションを提供している。

## 生産効率向上と最新規制動向への対応が課題に

わが国、米国およびEU(欧州連合)の行政当局と主要な医薬品業界団体は、優れた医薬品をより早く、より多くの患者のもとに届けることを目的に、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)を1991年から開催している。ICHは、各国の医薬品規制対応を迅速化できるよう、承認審査関連法規制の国際調和を図ってきた。

このような動きは、世界市場のボーダーレス化をさらに進め、市場の競争に拍車を掛

けている。医薬品製造業では、競争体質を強化するために、工業化研究と製造部門のいっそうの生産効率向上を図ることが経営課題となっている。

医薬品の製造では、各国の当局により、GMP( Good Manufacturing Practice )と呼ばれる製造・品質管理基準が定められている。GMPの制定は古く、それぞれ個別に定められてきたため、企業側は、各国のGMPごとに別々の取り組みをする必要があり、その対応に苦慮してきた。

このような状況に対し、ICHは、GMPを含

む品質システムの国際調和に取り組むとともに、近代的な品質管理システムやリスク管理の概念を取り入れて、GMPを進化させる検討を段階的に進めている。

最終合意された検討結果は、各国で薬事法などの規制改正の際に順次反映されるため、企業側は、生産効率を維持・向上させながら、最新の規制の変化に対応していくことが求められる。

日立グループは、1940年代に日本で最初のペニシリン製造用の培養槽を納入して以来、培養シミュレーション技術や、製造管理システムをはじめとして、医薬品の製造と工業化研究を支援する技術・製品・サービスを開発し、経営課題の解決に貢献してきた（図1参照）。

### 法規制の国際調和の動向

#### 進展する品質分野の国際調和

GMPを含む品質システムの国際調和をめざし、ICHでは、2003年以降、三つのガイドラインに取り組んできた（表1参照）。

「製剤開発に関するガイドライン」（以下、Q8と言う。）と「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（以下、Q9と言う。）は作成が終了し、現在、各極における国内規制に反映する段階にある。「品質システムに関するガイドライン」（以下、Q10と言う。）は、現在、専門家委員会でのガイドライン案の作成が進められている。

Q8では、「品質の作りこみ」という考え方が述べられている。これは、最終製品の検査だけでなく、目標とする品質のものが製造されるように、製造過程を設計・管理することで、製品の品質は保証できるという考えである。

また、工業化研究段階で、攪拌（かくはん）条件などの品質に影響を与える特性値を科学的に把握しておくことで、製造段階での不意な変更が発生した場合でも、対応を柔軟にできると述べている。

Q9では、その対応を品質に影響を与えるリスクの重要度に応じてレベル分けする品質リスクマネジメントの考え方を示している。

Q10は、新たな品質システムへの取り組みの一環として、製造だけでなく、工業化研究までにわたる継続的改善の促進を意図している。

Q8とQ9は、Q10でめざしている品質システムの確立に必要な課題として選ばれたものである。したがって、新たな品質システムの実践には、Q8とQ9に取り組むことが求められる。

#### わが国の薬事法の改正

わが国の薬事法<sup>1)</sup>は、グローバル化の進展など、社会経済情勢の変化を踏まえ、制定以来何回も見直しが行われてきた。2002年には大幅に改正され、部分施行後、2005年に全面施行された。

その結果、医薬品の承認の枠組みが欧米と同等になり、製造業務の外部委託を経営合理化の選択肢として選べるようになった。これに伴い、GMP省令<sup>2)</sup>が改正され、新たにGQP（Good Quality Practice: 医薬品の品質管理と品質保証の基準）省令<sup>3)</sup>が制定された。そして、従来の工場単位での品質管理だけでなく、新たに統括的な品質保証体制の構築が義務づけられた。

そのほか、ICHのガイドラインが反映され、科学的根拠に基づくリスクマネジメントの取り組みがあれば、製造・品質管理上の軽微な変更処置に対し、行政側の審査を仰がなくても、企業側の裁量によって処置をすることが認められるようになった<sup>4)</sup>。

このように、国際調和が進み、企業側の裁量範囲や経営合理化の選択肢が広がってきている。一方、経験と勘ではなく、科学的なデータに基づく根拠が重視され、品質面や安全対策面でのアカウントビリティ（説明責任）がいっそう求められる状況となっている。

表1 品質分野のICHガイドライン

品質システムの国際調和に関するガイドラインとその特徴を示す。

条No.	名 称	特 徴
Q8	製剤開発に関するガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 品質の作りこみ</li> <li>● 製品および製造工程の理解</li> <li>● 科学的根拠に基づく管理</li> </ul>
Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リスクに基づく管理</li> </ul>
Q10	品質システムに関するガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製品ライフサイクル全般にわたる継続的改善</li> <li>● 日・米・欧（EU）三極のGMPの補完</li> </ul>

## 日立グループの医薬品 製造業における取り組み

日立グループは、医薬品製造業の研究開発から生産、販売に至るまで幅広くソリューションを展開している<sup>5)</sup>。生産・基幹業務ソリューションにおいてはこれまで、各種プラント建設、プラント設備、物流設備、分析機器、情報管理システム、システム構築、BPR( Business Process Reengineering )、コンサルティングサービスといった幅広い分野での取り組みを強化してきた( 図2参照 )。

### 医薬品プラント建設

工業化研究と製造部門では、生産効率向上に取り組む一方、経験と勘よき科学的なデータに基づく根拠や品質リスクマネジメントが重視されるようになってきている。

さらに、品質、コストの面だけでなく、作業中の吸引によって感染性などを引き起こす**高薬理活性医薬品<sup>(a)</sup>**が増えてきたことから、作業環境の対策も重視され始めている。日立グループは、このような動向を先取りし、品質・コスト・環境面でのニーズに対応し、「サイエンス・リスクベースドアプローチエンジニアリング」をコンセプトとしたプラントエンジニアリングを提供している( 図3参照 )。

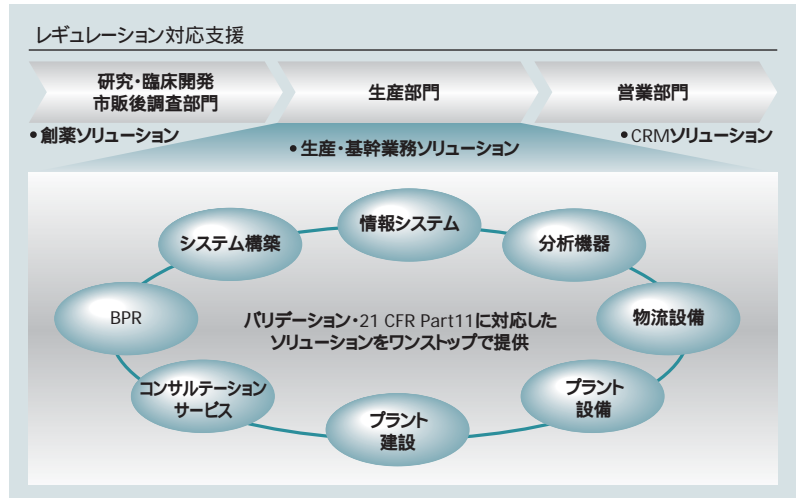
プラントエンジニアリングでは、工場現状分析などの基本構想の段階からアフターサービスまで一貫したサポートを提供している。各種プラントの生産設備から建築、外構、空調、配管、電気、プロセス設備、付帯設備、制御、および生産管理システムまで、一括して納入することができる。

クリーン化技術は、医薬品分野だけでなく、半導体分野、産業研究施設などでも豊富な実績を有する。この経験を生かし、GMPに対応するクリーンルームを提供している。

さらに、トータルエンジニアリング力を生かし、医薬品製造プラントだけでなく、細胞調製施設や**バイオセーフティ施設<sup>(b)</sup>**などのバイオメディカル施設にも取り組んでいる。

### GMP対応支援

医薬品製造プラントでは、GMP要件に適



注:略語説明 BPR( Business Process Reengineering )、CRM( Customer Relationship Management )

図2 医薬品製造業における日立グループのソリューション

日立グループは、製薬企業の部門ごとのソリューションと部門横断的なソリューションを展開している。

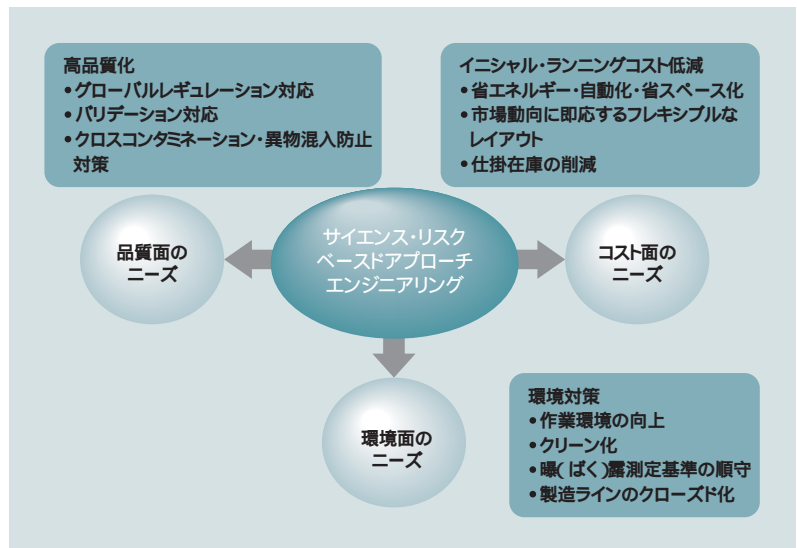


図3 品質・コスト・環境面のニーズとアプローチ

日立グループは、品質・コスト・環境の各ニーズに対応し、科学的なデータの蓄積と品質リスクの観点に基づくプラントエンジニアリングを提供している。

合する一環として、科学的確性を論理的に検証していく**バリデーション<sup>(c)</sup>**が必要である。

日立グループは、日本・米国・EUのGMPに対応できるバリデーション技術を有し、コンパクトかつ低コストなバリデーションを実施している。

### 情報管理システム

日立グループは、各種の情報管理システムを提供している。その中から主なシステムを図4に示す。

#### (1) GMP対応入退室記録管理システム

医薬品製造工程では、GMPで要求される入室制限や汚染防止を行い、入退室履

#### (a) 高薬理活性医薬品

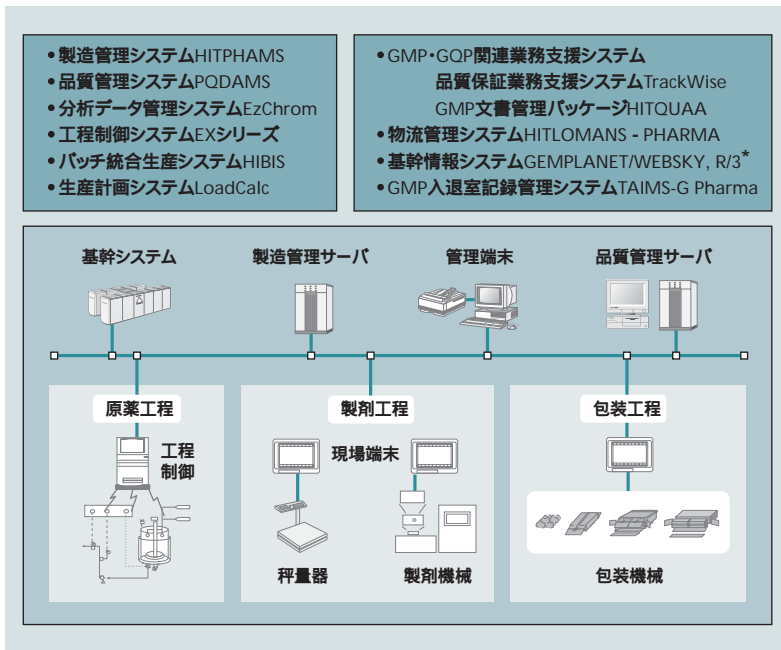
ホルモン剤や抗がん剤など、感染性などの作用や強い毒性を持つ医薬品を指す。その製造には、通常の医薬品よりも高いレベルのハザード対策が必要であり、高度な技術による製造工程の管理が求められる。

#### (b) バイオセーフティ施設

以前は、バイオハザード施設とも呼ばれ、病原体や遺伝子組換え実験における生物材料の拡散防止と、実験者への感染防止機能を持った施設を指す。

#### (c) バリデーション

医薬品製造における品質・安全性を確保するために、科学的確性を論理的に検証し、文書化していく作業のこと。



\* R/3は、SAP AGのドイツおよびその他の国における登録商標または商標である。

図4 医薬品製造にかかわる情報管理システムソリューション

日立グループは、BPR、コンピュータバリデーションおよび、21 CFR Part11対応を含むトータルソリューションを提供している。

(d) e-文書法

「民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律」と「同法施行に伴う関係法律の整備等に関する法律」を指す。民間企業に紙での保存が義務づけられている財務・税務関連の書類、帳票などを、電子データとして保存することを認める法律の総称。

歴を記録し、製造記録の補足資料として管理するなど、さまざまな人の入退室に対するきめ細かな制御が必要である。

日立グループは、個人認証装置、エアシャワー、警報ブザー・ランプと連携可能なGMP対応パッケージ「TAIMS-G Pharma」を開発し、提供している。

(2) GMP・GQP関連業務支援システム

薬事法改正により、製薬企業は、経営合理化の手段として製造業務の外部委託ができるようになった一方、品質保証部門の設置が義務づけられるなど、市販後安全対策の強化が求められるようになった。

さらに、現在、Q10では、製品ライフサイクル全般にわたる継続的改善の促進が検討されている。

市販後安全対策を強化し、継続的改善を促進するうえで、苦情を含む品質情報が、原因究明・再発防止などの措置を経て、変更管理へ結び付く体制を確立することが重要である。また、軽微な変更のような場合、企業責任において、速やかに実施できる体制を確立しておくことが重要である。

そのためには、品質保証部門を核とした部門間連携を強化すること、標準手順書を順守し、記録を残しておくことが求められる。

これまで、国内のGMPは、標準手順書などに関して「紙の」文書により管理することとあり、これが業務効率の向上を図るうえでの隘（あい）路となっていた。e-文書法<sup>(d)</sup>の制定で、これらの電子化が解禁となり、電子管理による業務効率の向上に取り組めるようになった。

日立グループは、苦情などの品質情報の処理を一元管理し、部門間連携の強化を支援する品質保証業務支援システム「TrackWise」<sup>\*)</sup>と、標準手順書等の文書を電子管理するGMP文書管理パッケージ「HITQUAA」を新たにソリューションに加え、GMP・GQP関連業務支援の強化を進めている。

Part11コンサルテーションサービス

コンピュータシステムは、業務効率を上げるといふメリットをもたらす反面、電子記録の改ざんや不利な記録の削除がしやすいといった特性に対処しておかなければ、記録の信頼性を確保できないだけでなく、当局からの改善指示を受けることにもつながりかねない。

本格的に電子文書や電子記録を利用するためには、電磁的記録や電子署名利用のための指針<sup>(6)</sup>や、紙と同等に扱うための要件を記した21 CFR Part11(米連邦規則第21条第11章)、いわゆるPart11などへの対応を検討することが必要である。

日立グループでは、これらの法令への適合を効率的に実施するフレームワークを整備し、ポリシー策定やアセスメント、アクションプラン策定などのコンサルテーションサービスを提供している。

コンプライアンス活動は、全社的に取り組むと、研究開発から生産、市販後に至る部門が対象となるが、日立グループは、幅広い経験を生かし、部門レベルの取り組みから全社レベルの取り組みまでを支援している。

\*) TrackWiseは米国Sparta Systems, Inc.の米国およびその他の国における登録商標である。



## 要素技術開発

日立グループは、(1)オリジナル装置・技術の開発、(2)新技術の適用提案、および(3)共同研究による問題解決を推進している。その一例を表2に示す。

### RFIDソリューションの開発

原材料の汚染に由来する感染リスクが高い生物由来製品<sup>(e)</sup>が増加している状況を踏まえ、薬害事件をきっかけに、改正薬事法では、安全対策の強化が義務づけられた。

万一、生物由来製品による感染症が発生した場合には、調査などを実施するうえで、迅速な製品在庫把握が求められる。

ICタグ、無線タグを利用すれば、梱(こん)包されていても、複数の製品を同時に、触れずに識別することが可能となり、在庫確認作業の効率化が見込まれる。

日立グループは、医薬品製造管理システムや物流管理システムの構築実績、ICタグ実証実験への参画などから得られたノウハウを基に、医薬品トレーサビリティシステムなどのRFID<sup>(f)</sup>ソリューションの開発を推進している。

#### 参考文献ほか

- 1) 薬事法, 昭和35年8月10日法律145号, 最終改正, 平成18年6月21日法律84号(施行, 平成20年4月1日)
- 2) 厚生労働省: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令, 平成16年12月24日, 省令第179号
- 3) 厚生労働省: 医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令, 平成16年9月22日, 省令第136号
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 製剤開発に関するガイドライン, 平成18年9月1日, 薬食審査発第0901001号
- 5) 日立の医薬業界向けソリューション, [http://www.hitachi.co.jp/products/ts\\_pharma/](http://www.hitachi.co.jp/products/ts_pharma/)
- 6) 厚生労働省医薬食品局長: 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について, 平成17年4月1日, 薬食発第0401022号

#### 執筆者紹介



**横内 公秀**  
1997年日立製作所入社, トータルソリューション事業部 医薬システム部 所属  
現在, 製薬業界向けソリューションビジネスに従事  
PDA認定コンピュータ製品・サービスサプライヤーオーデター



**福島 幸生**  
1982年日立プラント建設株式会社入社, 株式会社日立プラントテクノロジー 松戸研究所 プラント・電力システム部 所属  
現在, 産業プラントおよび電力システム関連の開発に従事



**北川 敬司**  
1998年日立製作所入社, トータルソリューション事業部 医薬システム部 所属  
現在, 製薬業界向けソリューションビジネスに従事  
PDA認定コンピュータ製品・サービスサプライヤーオーデター



**上田 邦彦**  
1986年日立製作所入社, 情報・通信グループ 産業・流通システム事業部 医薬システム部 所属  
現在, 医薬品産業関連のシステムソリューションビジネスを統括



**村上 聖**  
1979年日立製作所入社, 株式会社日立プラントテクノロジー 医薬・食品プラント事業部 所属  
現在, 製薬プラントのエンジニアリングを統括  
工学博士, 技術士(生物工学)

表2 要素技術開発エンジニアリング

日立グループは、サイエンス・リスクベースアプローチを支えるさまざまな技術の開発を推進している。

ねらい	取り組み
原薬培養槽・反応槽の設計最適化	<ul style="list-style-type: none"> <li>収率や品質に影響を与える特性値を把握可能なシミュレーション技術の開発</li> <li>実プラントでのシミュレーション結果の検証</li> </ul>
原薬製造工程の省力化	<ul style="list-style-type: none"> <li>抽出および濃縮工程における連続自動化システムの開発</li> </ul>
作業環境の向上	<ul style="list-style-type: none"> <li>高薬理活性医薬品の製造における、薬物の飛散を防止する技術(薬塵(じん)封じ込め技術)の開発</li> </ul>
原薬反応効率の飛躍的な向上	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEMS技術を活用したマイクロリアクタの開発</li> </ul>

注: 略語説明(※ MEMS(Micro-Electromechanical System: 微小電気機械システム), マイクロリアクタ(微細加工技術を応用し、液体反応などを微量で効率よく実施することができる技術))

### より高度な品質管理・安全管理が求められる時代に

医薬品産業分野では、国際調和が進み、企業側の裁量の範囲や経営合理化の選択肢が広がる一方、品質面や安全対策面でのアカウンタビリティがますます求められる時代となっている。

日立グループは、これからも、医薬品業界のニーズに応じて、新しい要素技術や製品、サービスの開発に取り組み、医薬品産業の進歩に、より一層貢献していく考えである。

#### (e) 生物由来製品

人または動物の細胞などに由来する原材料を用いて製造される医薬品などのうち、保健衛生上特別の注意を要するもの。血液製剤、ワクチン、細胞培養・遺伝子組換え製剤、細胞組織医療機器などがこれにあたる。

#### (f) RFID

Radio-Frequency Identificationの略。微小な無線ICタグに情報を記録し、電磁波や電波などによる近距離通信で読取り装置と情報をやり取りするシステム。人や物を識別するための新しいシステムとして注目されている。