

医薬品製造業向け製造管理システム「HITPHAMS」の拡張 世界同時進行する治験・研究開発分野に貢献するために

Extending HITPHAMS : Manufacturing Execution System for Pharmaceutical Industry

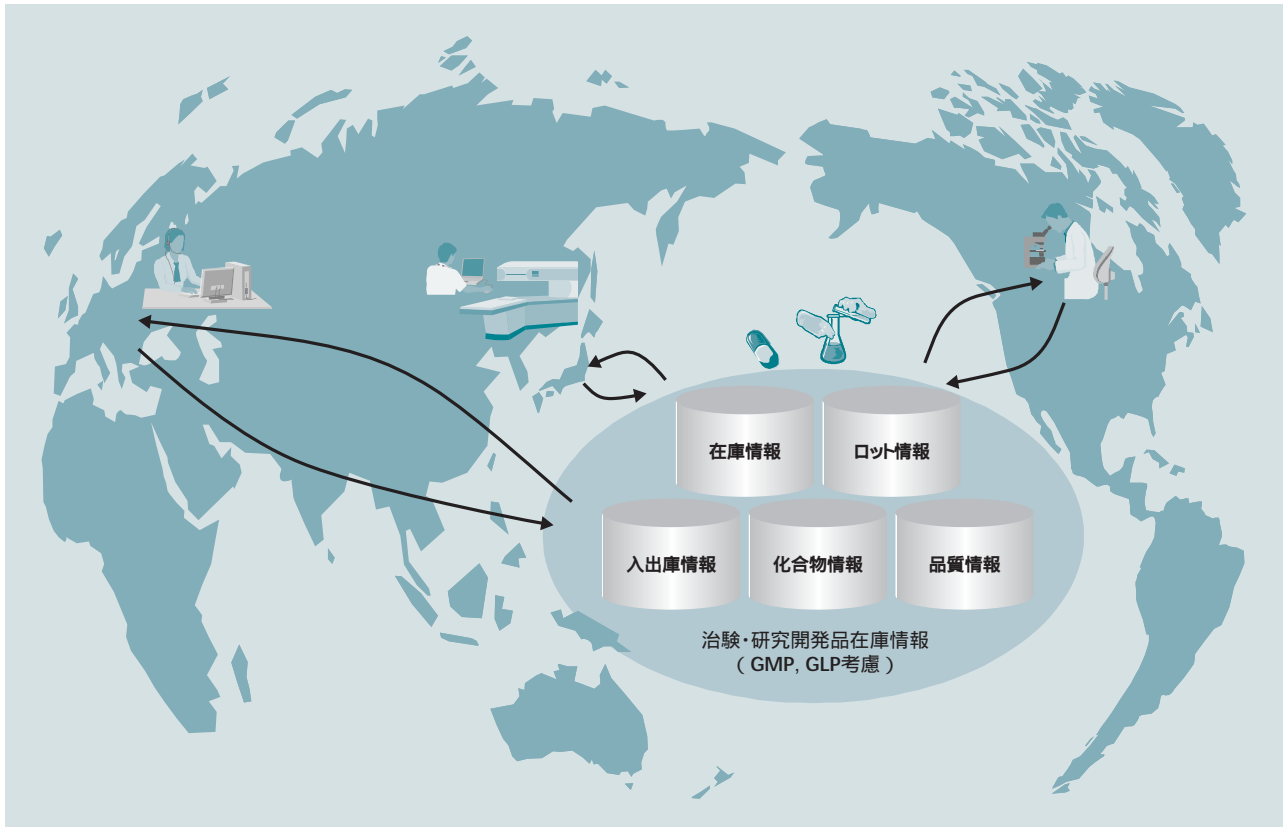
大野 田香子 Takako Ohno

芹沢 哲 Satoru Serizawa

関根 康雄 Yasuo Sekine

谷口 潤 Jun Taniguchi

長江 有三 Yuzo Nagae



注:略語説明 GMP(Good Manufacturing Practice), GLP(Good Laboratory Practice)

図1 世界同時進行する医薬品業界の治験・研究開発

国際共同治験の取り組みが強化され、GMPに沿った治験薬の在庫情報や品質情報の共有が求められている。

医薬品業界の治験・研究開発の拠点がグローバル化する中、治験・研究開発に必要な化合物の在庫管理が重要になっている。異なる拠点の在庫情報を利用して、必要な時期に必要な量の必要な化合物を確保できる研究開発体制を強化していく一方で、高価な化合物の使用見込み量や在庫量、使用期限を適切に管理することにより、むだな購入や製造を避け、研究開発の生産性向上を図ることが求められる。

これに対して、日立製作所は今回、医薬品製造業向け製造管理システム「HITPHAMS」をベースにして、新たに治験・研究開発分野の業務システムを開発した。

これまでの技術基盤を生かし、よりよい医療社会に貢献すべく、医薬品業界の治験・研究開発のソリューションを展開していく。

1.はじめに

医薬品業界では高品質な製品を供給するために、GMP (Good Manufacturing Practice:医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)、GLP(Good Laboratory Practice:医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)、GCP(Good Clinical Practice:医薬品の臨床試験の実施に関する基準)といった「GxP」と呼ばれる厳しい基準が定められている。

日立製作所は、医薬品製造業向け製造管理システム「HITPHAMS」を1995年から販売し、GMPに適合した医薬品の製造を支援しているが、近年、世界同時進行する治験・研究開発の生産性向上を図るために、治験・研究開発に必要な化合物の在庫管理の重要性が高まる中、新たに治

験・研究開発分野の業務システムを開発した(図1参照)。

ここでは、医薬品製造業向け製造管理システムHIT-PHAMSをベースに開発した治験・研究開発分野の業務システムについて述べる。

2. 医薬品業界の研究開発動向

医薬品業界の研究開発活動は、過去に例がないほど急速に拡大し、国際化が進んでいる。また、国内大手企業では2010年前後に「ブロックバスター」と呼ばれる、年間売上高1,000億円を超える医薬品が特許切れを迎えることから、それらに代わる画期的な新薬の研究開発が急がれている。このため、国内外の大手企業20社の研究開発費は、過去10年間で約2倍に急伸し、売上高に占める研究開発比率は2007年度時点で約15～20%と上昇傾向にある。

1996年から2005年までに日米欧製薬企業30社が出願した発明人の所在地を見ると、1位米国、2位日本、3位ドイツと続き、米国が研究開発の国際的な中心地となっていることは明らかである。また、欧米の製薬企業が相次いで日本の研究所を閉鎖し、中国などに研究所を新設するといった研究拠点再編の動きが見られる。

グローバル化が進む日本企業でも、継続的に自社開発品を海外市場に展開するために、海外で先に治験を着手する開発プロジェクトの割合が約7割を超えており、日本先行から欧米先行の開発モデルを構築しつつある。

3. 研究開発の流れ

新薬の開発から市場導入までには長い時間を要する。新薬の元となる化合物を発見する探索段階で2～3年、化合物の薬効薬理、安全性、毒性などを動物実験などによって調査する非臨床試験に3～5年、新薬の承認申請に必要なデータを作成するためにヒトを対象に行う臨床試験に3～7年、厚生労働省に製造販売承認の申請を行い、審査承認を得るまでに1～2年と、実に長期にわたる。

非臨床試験ではGLP、臨床試験ではGCPの基準に適合するように進めることが重要である。そして、各試験で使用される新薬の元となる化合物についてもGMPの基準に適合していることが前提となる(図2参照)。

4. 治験・研究開発分野業務のシステム化

4.1 研究開発用化合物管理業務の特徴

治験・研究開発の拠点がグローバル化する中、治験・研究開発に必要な化合物の在庫管理が重要になってきている。化合物にはGMPやGLP対象の原薬および製剤や標準物質、代謝物などが存在し、品目やロットといった情報とともに、保管に適した環境で在庫を管理しなければならない。

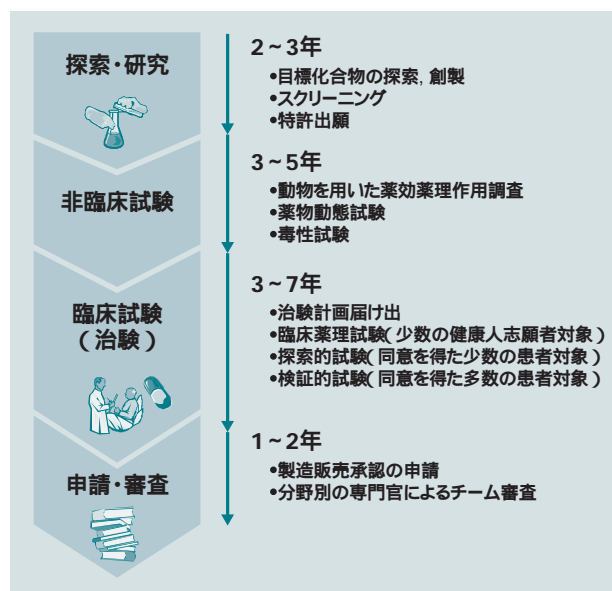


図2 新薬研究開発から審査承認までの流れ

研究開発から審査承認まで、長期にわたる「GxP」の基準に沿ったドキュメントを整備して保管する必要がある。

これらの化合物は購入してきたものを保管する場合や、材料・原料を購入してから必要な化合物を製造する場合があり、対象とする化合物によって在庫管理拠点が異なる。そのため、異なる拠点の在庫情報を利用して、必要な時期に必要な量の必要な化合物を確保できる研究開発体制を強化していくことが重要となる。一方で、高価な化合物の使用見込み量や在庫量、使用期限を適切に管理し、むだな購入や製造を避け、研究開発の生産性向上を図ることが求められる。

4.2 システム要件

医薬品業界では、「医薬品の製造や品質管理に必要な設備、手順、工程が期待される結果を与えることを検証」して「文書化」するバリデーションの実行が義務づけられている。IT化が進み、コンピュータシステムを利用した業務の信頼性を確保するために、医薬品業界ではコンピュータシステムそのものもバリデーション対象としている。これを、CSV (Computerized System Validation)と呼んでいる。GMPに適合したシステムを開発するためには、ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering: 国際製薬技術協会) が2001年に発行したCSVに関するガイドライン、すなわちGAMP¹⁾ (Good Automated Manufacturing Practice: 自動化システムのバリデーション)を参考にすることが多い。

GxPにかかわる治験・研究開発分野の業務をシステム化するうえでGAMP4を適用することによって、システムの信頼性を確保する一方、システム開発工数に見合う効果を得るために複数拠点の類似業務をシステム化した。

1) GAMPは、ISPEの登録商標である。

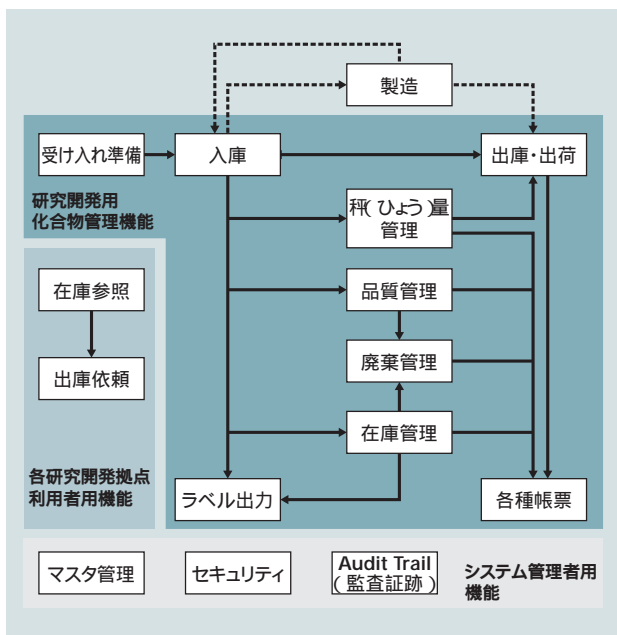


図3 システム機能の関連
研究開発用化合物管理業務の各拠点における類似機能の関連を示す。同じ機能名でも拠点によって異なる要件を含む場合がある。

このシステムはシームレスな業務環境を実現しており、研究開発分野にかかわる各拠点の利用者は複数拠点の情報を参照することができる。

システム要件は以下のとおりである(図3参照)。

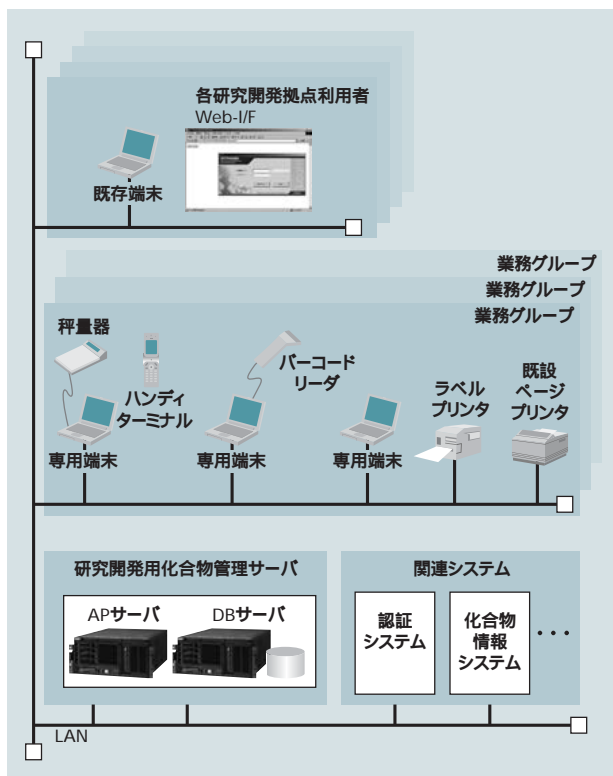
- (1) 受け入れ準備:入庫に必要な情報(品名や容器形態, 保管期限など)を事前に登録できること。
- (2) 入庫管理:入庫する化合物のロット番号, 入庫量(総量, 正味, 風袋)などが登録でき, 表示ラベルを出力できること。入庫作業時にはハンディターミナルを利用して保管場所および保管条件などをチェックできること。
- (3) 出庫管理:出庫する化合物のロット番号, 容器, 出庫量, 出庫先などを登録でき, 出庫に関する責任者などの情報が確認できること。また, 出庫履歴が確認できること。
- (4) 秤(ひょう)量を含む小分け/混合管理:入出庫時の小分け, 混合作業が可能で, 作業記録が登録できること。
- (5) 在庫管理:在庫量, 保管区分, 保管場所などの在庫情報が確認でき, 必要に応じて修正できること。また, 入出庫履歴を検索できること。
- (6) 品質管理:使用期限や保存条件などの品質試験結果を登録できること。期限管理のためにアラーム出力ができること。
- (7) 廃棄管理:不要化合物のロット番号, 廃棄量, 廃棄理由などを登録できること。
- (8) 在庫参照:各研究開発拠点から必要な化合物の在庫情報を照会できること。
- (9) 出庫依頼:各研究開発拠点から出庫依頼情報を登録できること。
- (10) マスタ管理:単位や容器といった共通情報をマスタ管理

できること。

- (11) 他システム連携:既存の認証システム, 化合物情報システムなどと連携してデータ取り込み, または参照できること。
- (12) 周辺機器:ハンディターミナル, ラベルプリンタ, 秤量器などの機器と接続できること。
- (13) Audit Trail(監査証跡)機能:ログイン日時や操作内容などを自動記録できること。
- (14) セキュリティ管理:既存の認証システムと連携し, 与えられた権限の範囲の機能を利用できること。
- (15) 動作環境:専用アプリケーションをインストールしなくても社内LAN(Local Area Network)上の端末から利用(参照)できること。
- (16) 規制対応:GMP, GLPに対応したシステムとして査察に耐えられること。また, 厚生労働省の電子記録/電子署名指針, FDA21 CFR Part11(電子記録・電子署名の管理に関する米国連邦規則), CSVといった観点の規制対応が可能なこと。

4.3 システム概要と特徴

研究開発用化合物管理業務のシステム化にあたっては, システム要件である入出庫管理, 秤量管理, 在庫管理, 品質管理, 在庫参照, Audit Trail(監査証跡)機能を有してい



注:略語説明ほか I/F(Interface), APサーバ(.NET Framework上で動作するアプリケーションを搭載したサーバ), DBサーバ(データベースを搭載したサーバ), LAN(Local Area Network)

図4 システム構成

.NET Frameworkの採用により, Windows OS(Operating System)のバージョン制約がなくなり, 既存端末の利用が可能な構成を実現している。

る医薬品製造業向け製造管理システムHITPHAMSをベースに一部機能を追加して開発した。このため、将来、製造管理業務をシステム拡張することも容易である。

入庫にかかわる業務は、場所と利用者が限られていることから専用端末を用いている。秤量器やハンディターミナルを接続した専用端末を適切な作業環境に配置し、システムの入出力を操作するために専用端末まで移動する時間を節約して、高効率・少量多品種の化合物管理を実現した。

また、在庫照会や出庫依頼業務の利用者は複数の研究開発拠点に点在する。このため、.NET Framework²⁾を採用することにより、既存の業務用端末からInternet Explorer²⁾によるWebインタフェースでのアクセスを可能にしている(図4参照)。

さらに、Windows²⁾(OS Operating System)のバージョンの制約がなくなったことや、特別なインストール作業を必要としないことから、点在する研究開発拠点の利用者は自席の業務用端末から容易にシステムを利用できるようになった。

4.4 今後の展開

現在は国内の各拠点間でのシステム利用にとどめているが、将来的には海外の研究開発拠点からの利用を可能とするように検討を開始している。HITPHAMSの多言語機能を利用することで、同一サーバで複数言語表示の対応が可能になる見込みであり、よりシームレスな利用環境の実現をめざしている。

2) .NET Framework, Internet Explorer, Windowsは、米国およびその他の国における米国Microsoft Corp.の登録商標である。

執筆者紹介



大野 田香子
1992年日立製作所入社、情報・通信グループ 情報制御システム事業部 電機制御システム本部 MES・環境システム部 所属
現在、医薬品業界向けシステムの取りまとめ業務に従事



谷口 潤
1995年日立製作所入社、トータルソリューション事業部 産業・流通システム本部 医薬システム部 所属
現在、医薬品業界向けソリューションの企画、システムエンジニアリングに従事



芹沢 哲
1991年日立製作所入社、情報・通信グループ 情報制御システム事業部 電機制御システム本部 産業制御システム設計部 所属
現在、医薬品製造管理システムの開発、設計に従事

5. おわりに

ここでは、医薬品製造業向け製造管理システムHITPHAMSをベースに開発した治験・研究開発分野の業務システムについて述べた。

手作業で行われていたり、すでにシステム化されていたりした複数拠点の治験・研究開発分野の類似業務が、このシステムの展開により、シームレスに全体最適することが可能になる見通しを得た。

今後、日立製作所は、製造分野での技術基盤を生かし、医薬品業界の治験・研究開発分野へのソリューション展開を図っていく考えである。

参考文献など

- 1) 薬事ハンドブック 2007, 株式会社じほご(2007.3)
- 2) 薬事ハンドブック 2008, 株式会社じほご(2008.3)
- 3) 政策研ニュース No.24, 医薬産業政策研究所(2008.2)
<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-24.pdf>
- 4) 医薬品・バイオ研究の実用化に向けて ~ 知っておきたい薬事規制 ~, 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医療機器開発に対する理解増進に関する研究」研究班,
<http://www.nibio.go.jp/guide/top.html>
- 5) 松本, 外: 医薬品製造業向け製造管理システム「HITPHAMS Ver2.0」の開発, 日立評論, 89, 5, 414~417(2007.5)



長江 有三
1995年日立製作所入社、情報・通信グループ 情報制御システム事業部 電機制御システム本部 産業制御システム設計部 所属
現在、医薬品製造管理システムの開発、設計に従事



関根 康雄
1985年日立プロセスコンピュータエンジニアリング株式会社入社、株式会社日立情報制御ソリューションズ 産業システム本部 産業システム第二部 所属
現在、医薬品製造管理システムの開発、設計に従事