

マルチパーパス原薬製造管理システムの構築

Production Execution System for Multi-Purpose Bulk Plant

中山 俊^{*1} 関橋 雄一^{*1}
NAKAYAMA Takashi SEKIHASHI Yuuichi

コンピュータが様々な制御・管理分野で使われるようになり、各機器の性能も向上した。更に危険雰囲気エリアで用いるヒューマンマシンインタフェースも登場してきたことにより、医薬品製造現場の省力化に大きな貢献ができるようになった。各種設定、工程管理、分析などの複数の製造指図に対応し、現場作業や手動介入ができることが要求されるこれら作業には、人為的ミスの防止策が必要不可欠である。更にパラメータ等の変更時には十分なセキュリティを確保し、その操作履歴も要求される。品種切り替え時に必要な設備の洗浄を自動的に実行し、厚生省GMP(Good Manufacturing Practice)やcGMP(Current Good Manufacturing Practice)のコンピュータバリデーションに対応したシステムを構築・納入した。

A computer came to be used in the various fields of the control and management, and also the performance of the computer system has been improved. Moreover, Human Machine Interface in the hazardous areas has been utilized further, and that contributes largely to saving manpower on the control of medicine manufacturing, especially the process control of bulk. It is required that this computer system can manage to do on-the-spot adjustments and hand-operated intervention, corresponding to multiple manufacturing directions such as a setup, process control and an analysis. Over those medicine manufacturing operations, the preventive measurements against human error is indispensable. Whenever setups and parameters are changed, it is necessary to secure operation security and keep the operation records. We introduce the system based on the computer validation conforming to GMP(Good Manufacturing Practice) and cGMP(Current Good Manufacturing Practice), and which controls washing the system equipment automatically in case of recipe changes.

1. はじめに

医薬品の原薬製造プラントでは、従来1つの系列で1つの製品を製造しており、設備の運用効率に限界があった。少量多品種生産時代を迎え、異なる製品を追いかけて製造するマルチパーパスプラントが求められていた。そのためには、品種の切り替え手順やそれに伴う洗浄等のバリデーションをクリアする必要があった。また、プラントの運転・管理が複雑になるため、

- ・人為的な誤りの増大
- ・運転人員の増加による人件費の増大も懸念された。

コストを抑え、効率良く、環境に対して安全にマルチパーパスプラントを運転・管理するには、DCSと生産管理コンピュータの連携によって、製造スケジュール、在庫管理、物流管理、製造指図、原料秤量、バッチ制御、洗浄、製

造記録を一元管理することが不可欠であると言える。

今回、医薬品原薬マルチパーパスプラントへ「原薬生産管理システム」と「CENTUM CS 3000 制御システム」を統合したシステムを構築・納入する機会を得て、現場作業の省力化と人為的なミスの防止を実現したので、その事例を紹介する。

更に、本システムは米国医薬食料管理局FDA(Food and Drug Administration)の管理指針であるcGMP(Current Good Manufacturing Practice)の規定に基づいたコンピュータバリデーションエンジニアリングを実施した。

2. システムの機能構成

システムの機能構成を図1に示す。

マルチパーパス原薬製造管理システムは、大きく以下の3つのコンポーネントに分類される。

- A. 製造指図/実績を管理する「生産管理部」
- B. 秤量操作、運転操作を行う「現場操作部」
- C. バッチ制御を行うCENTUM CS 3000による「DCS部」

*1 IA事業本部 ソリューション営業統括本部

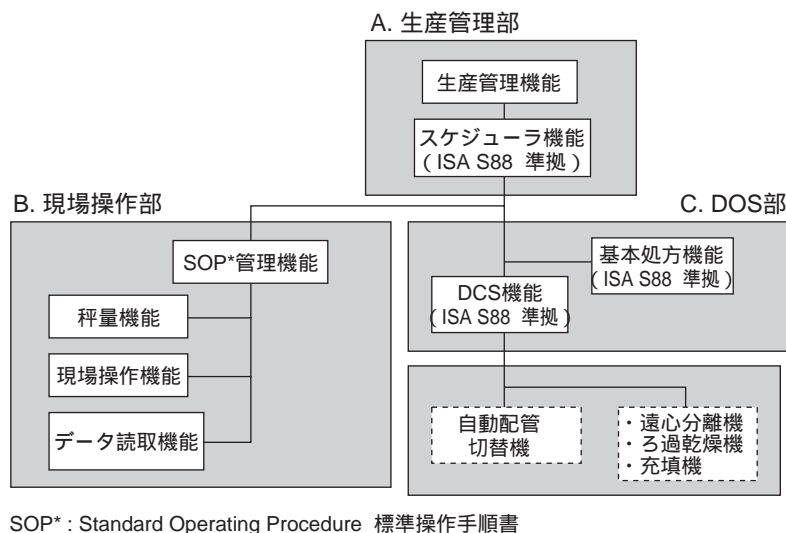


図 1 機能構成図

A. 生産管理部

ホストコンピュータからの生産計画データを基に、生産に伴う一連の指図・承認作業とDCSへの製造指示・実績管理を行い、現場端末と連動して操業管理することが主な目的となる。また、生産スケジュールのシミュレーションを目的として、スケジューラ機能も組み込んだ。

B. 現場操作部

現場での作業効率の向上と操作ミスを防止することを目的に、リアルタイムに現場の作業指示と実績収集を行う機能を設けた。これによって、表示された指示に従って作業を実施することができるようになり、現場作業者の負担を軽減すると同時に、現場からの情報をきめ細かく管理できるようになった。生産管理部と現場操作部の間にSOP管理機能を設けることで、互いの情報をバックアップした。

C. DCS部

マルチパーパス生産に対応するため、処方管理、バッチ制御の近代化を行った。DCSと自動配管切替機を通信することによって自由にラインの構築ができるため、配管や設備機器の自動洗浄が可能となり、複数銘柄の製品をリアルタイムに製造できるようにした。また遠心分離機などの単位設備と通信接続することによって、実績情報をきめ細かく取り込むようにした。

3. システム構成

本JOBのシステム構成を図2に示す。

3.1 生産管理部

生産管理システムにはデータベースを冗長化したサーバシステムを採用した。バッチ対応の情報管理ソフト

ウェアによって、スケジューラや秤量管理端末と連動し、製造データの管理と情報の受け渡しを行っている。スケジューラにはバッチ制御向けスケジュール管理パッケージExabifを用いた。Exabifは、生産管理システムからの製造計画情報を基に、最適な生産が実施できるようスケジュールリングシミュレーションを行い、製品の製造時間がより短くなる製造順序の組み合わせを決定する。また、バッチ運転で実際にかかった装置毎の作業実績時間を、ガントチャートで表示する機能も併せ持っている。生産管理機能が自動化されたことによって、製造計画の作成や実績管理の省力化が図れ、データを取りまとめるための人為的な誤りを防止することができた。

3.2 現場操作部

現場操作端末は、作業目的に拠って設置場所や仕様が異なる。製造開始に先だって小分けできる原料などは、予め秤量室で秤量される。ここでは複数表示された秤量指示メニューから選択し、逐次示される秤量手順に基づいて秤量作業が行える。また、残原料についても再秤量ができるため、厳密な残在庫の管理も可能となっている。この現場操作端末にはパネルコンピュータを用いた。

一方、現場での秤量は投入直前に行う必要があり、工程の順序に応じてその投入の時期が近づくと秤量・投入の指示が現場端末に表示される。作業者は現場でこれらの指図を確認しながら作業が行えるためミスを防止でき、作業結果をリアルタイムに生産管理システムに送ることができる。操作は画面をタッチすることによって行うため判り易い操作となっており、原料や中間体、容器等の確認をバーコードリーダと作業員の目視確認でダブルチェックを行うことによってミスの発生を防止している。

現場の殆どが第2種危険場所なので、ここで用いられ

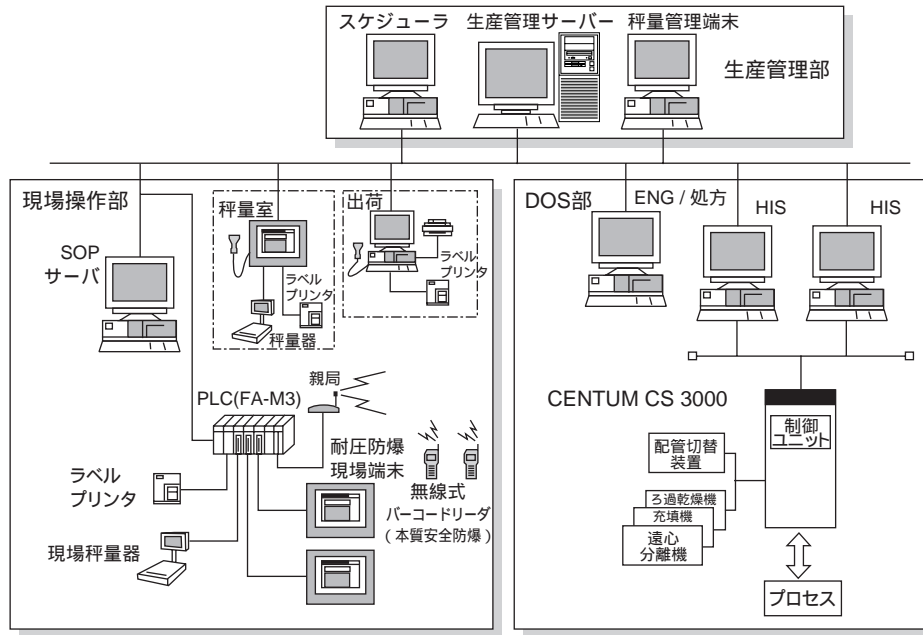


図2 システム構成図

る現場操作端末は、JIS耐圧防爆認定品を選定した。バーコードリーダは操作性を重視して、軽量のJIS本質安全防爆認定品の無線式バーコードリーダを採用した。

現場では原料や容器の在庫情報、運転工程情報など広範囲な情報が必要になるため、生産管理部との通信を密にさせている。この通信の要になるのが、SOPサーバと称するインタフェースサーバであり、DCSからの工程表示データ、設定/測定値情報や生産管理システムからの原料データ/秤量指示データなどの受け渡しをリアルタイムに行くと同時に、データのバックアップも行っている。

このように、現場操作端末に作業指示や運転データがリアルタイムに表示されるので、紙に拠る作業指示書や作業実績記録書を持ち歩く必要がなくなり、作業者は本来の業務に集中できるようになった。

3.3 DCS部

一般的なバッチ制御以外に、本JOBでの特長的なバッチ制御の仕様をいくつか紹介する。

洗浄制御の処方化

原薬の多品種製造を行うために、品種の切り替え時には配管や機器の洗浄が必要になる。切り替え前後の品種に拠って洗浄の方法、時間などの洗浄仕様が異なるため、洗浄もバッチの処方として登録し、自動化をできるようにした。洗浄の作業実績も製造実績と同様に生産管理システムに渡され、管理できるようになっている。

遠心分離機、ろ過乾燥機、充填機との通信

遠心分離機、ろ過乾燥機、充填機と通信を行い、設定変更や運転状態の監視を計器室から一元管理できるよ

うにした。更に、DCSで収集したそれらの運転実績も生産管理で収集できるようにした。

自動配管切り替え機との通信

製造品種の切り替えや洗浄作業時には、機器を接続している配管の切り替えが必要となる。本JOBでは、自動配管切り替え機と通信を行うことによって配管接続設定や連動運転を行い、ライン切り替えの自動化、接続ミスの防止、省力化に貢献した。

4. 情報の流れ

システム内の代表的な情報の流れは、図3に示したようになっている。

4.1 指図情報の流れ

ホストコンピュータから生産計画を受け取り、バッチ生産量に見合うよう分割が行われる。

スケジューラでは、最も効率が悪くなる製造スケジュールを決定し、製造指図書承認のため、生産管理システムに情報を戻す。

承認された製造指図書データは、実行処方としてDCSのヒューマンマシンインタフェースに送られ、オペレータの指示又は予定時刻に自動的に制御ステーションへダウンロードされ、実施される。反応缶など、バッチ運転のまとまりの1つである単位装置(ISA S88で言うところのユニット)のバッチ処方毎にバッチID番号が発番され、一連のシーケンス処理が行われる。

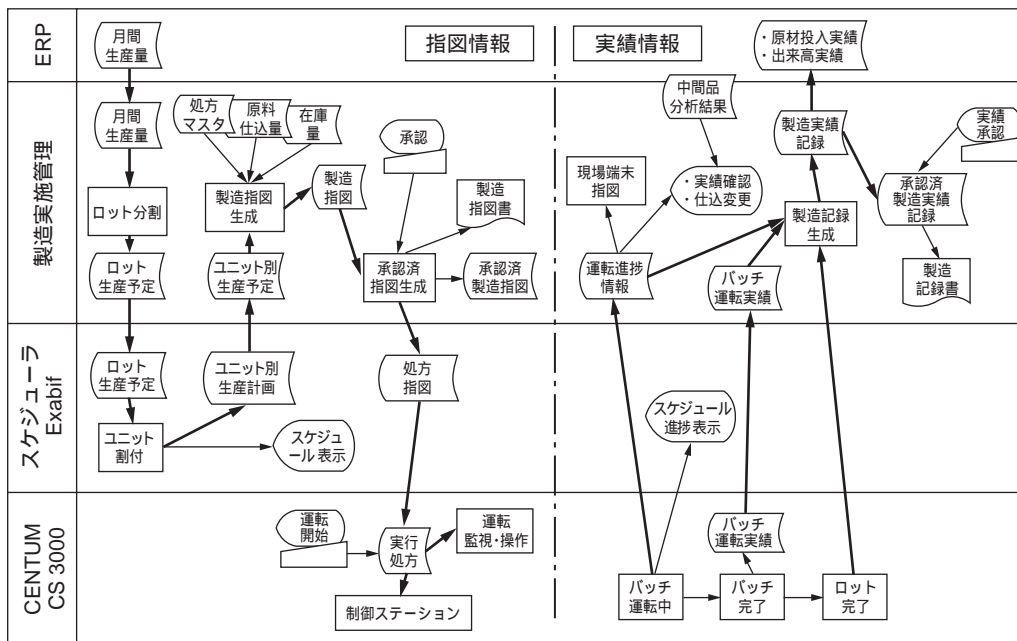


図3 情報の流れ

4.2 実績情報の流れ

スケジューラでは、DCSでのバッチ作業実績時間がリアルタイムに進捗表示され、いつでも現在の運転状況が把握できる。また、リアルタイムデータの中で生産管理に必要な情報は逐次、生産管理システムに送られる。

バッチ運転が完了すると、原料投入量や温度、圧力、反応時間などの各種運転実績は生産管理システムに送られ、承認された後、製造記録書として保存される。出来高実績、原料投入実績データはホストコンピュータ(ERP: Enterprise Resource Planning 企業資源情報管理 [業務計画])へ送信する。

4.3 その他の管理

原料や容器に対しては以下の管理を行った。

- ・原料の秤量室作業指図・管理
- ・投入原料、中間体の現場秤量指図・管理
- ・容器の洗浄、在庫、使用履歴管理

バッチが完了前でも逐次リアルタイムに運転データを生産管理システムに送り、昼夜勤務のオペレータへ工程作業の引継報告書を作成できるようにした。

また、ユニット単位のバッチIDだけでなく、製品ロットに対応したロット番号も処方データに組み込み、ロット単位の実績報告書も作成できるようになった。

5. おわりに

説明してきたシステムは、福岡県の吉富町にあるウエ

ルファイド株式会社吉富工場へ納入したものである。

吉富工場は、静かな吉富町の海に面した非常に清潔な近代工場である。各種医薬品原薬や中間体を製造すると共に、製剤工場も併せ持った原薬・製剤製造の一体化工場である。

マルチパーパス医薬品原薬製造プラントの運転効率を最大にすることを目的に、省力化、人為的な誤り防止を図った生産管理・DCS統合システムを構築することができた。生産管理システムとして、当社の医薬品生産管理システムCIMVisonMK-Pharms及び同秤量管理パッケージCIMVisonMK-Pharms/DMSを組み合わせることによって、ソフトの開発期間を短縮し、コンピュータバリデーション業務の軽減を図ることができた。

今後、プラント設備の有効利用が益々求められ、このような原薬製造マルチパーパスプラントがより多く建設されると思われる。更に、それらの医薬を海外へ輸出するために、海外のコンピュータバリデーションに対応した製造管理統合システムが要求され、セキュリティも一層高度なものが求められることは間違い無い。そのため、今回の原薬製造管理統合システムをもっと使いやすく、セキュリティを充実した、一層自由度のあるシステムとして発展させ、提供していきたいと考えている。

参考文献

- (1) 関橋雄一, 西野太治, “医薬品製造工場の秤量工程のシステム化”, 計測技術, 第27巻, 第6号, 1999, p. 19-23