

## 旧施設の改造に対するGMPに基づく対応策

New Approach to Modernize Aged Facilities on GMP Concept

平原エンジニアリングサービス株式会社  
北陸事業所開設記念講演会

〒930-0005 富山県富山市新桜町6番 COI富山新桜町ビル5F

村上大吉郎 : [dmurakam@cameo.plala.or.jp](mailto:dmurakam@cameo.plala.or.jp)

2015年3月20日(金曜日) 15:50~16:30



# 今日の医薬品業界の劇的变化

- 多くの異なる医薬品事業は、柔軟性と機敏さを強調し、新たな生物製剤などへの新たなトレンドへの取り組みを要求する方向に収斂してきている。
- 医薬品に対応するエンジニアリング事業運営は、要求あり次第即応し、金融リスクを回避しながら、最小化する努力が必須である。
- 需要に対応した受託製造や生物製剤への転換、現地製造容量を迅速に満たす能力向上もリスク対応が求められている。
- 国民の健康・衛生に対する安心感を支える能力：生物製剤への転換の兆候に見合う容易でかつ迅速に可能とすべきシステムの展開が急務となってきている。
- 国民の健康と生命を守るべく、市民を世界的流行病から保護する必要がある。

# 医療の未来と国際化トレンド

- 身体的人工化(代行・補綴・修理・改造): 身体能力補充ロボット
- 快適・清潔・安楽志向の強まり
- 高齢者層(率・実数)の増加: 再生医療への期待
- 健康志向と新たな「疾病や症例」の誕生
- 少数者の苦悩、社会的格差や差別の発生
- コスト増大、経済格差の広がり
  - \* 医療と福祉の連携
  - \* 家族主義からの脱却、社会化
  - \* 一人ひとりに応じた個別対応、親密圏の再構築

- ・日本の産業界で、医療に携わる人達は世界の先進技術を有効活用し始めている。
- ・特に国内の大手医薬品企業は人事面では、相当程度に欧米化されつつある。
- ・そこで、専門的「医療管理」を習得すべき諸氏は、Globalisation という趨勢の中で、「日本的常識≡先進国の非常識」という事実について、事前に最低限の知識として習得しておくべき重要な事柄がある。
- ・国内の大学でもマスコミでも伝えない世界的常識を習得するのが事始めである。

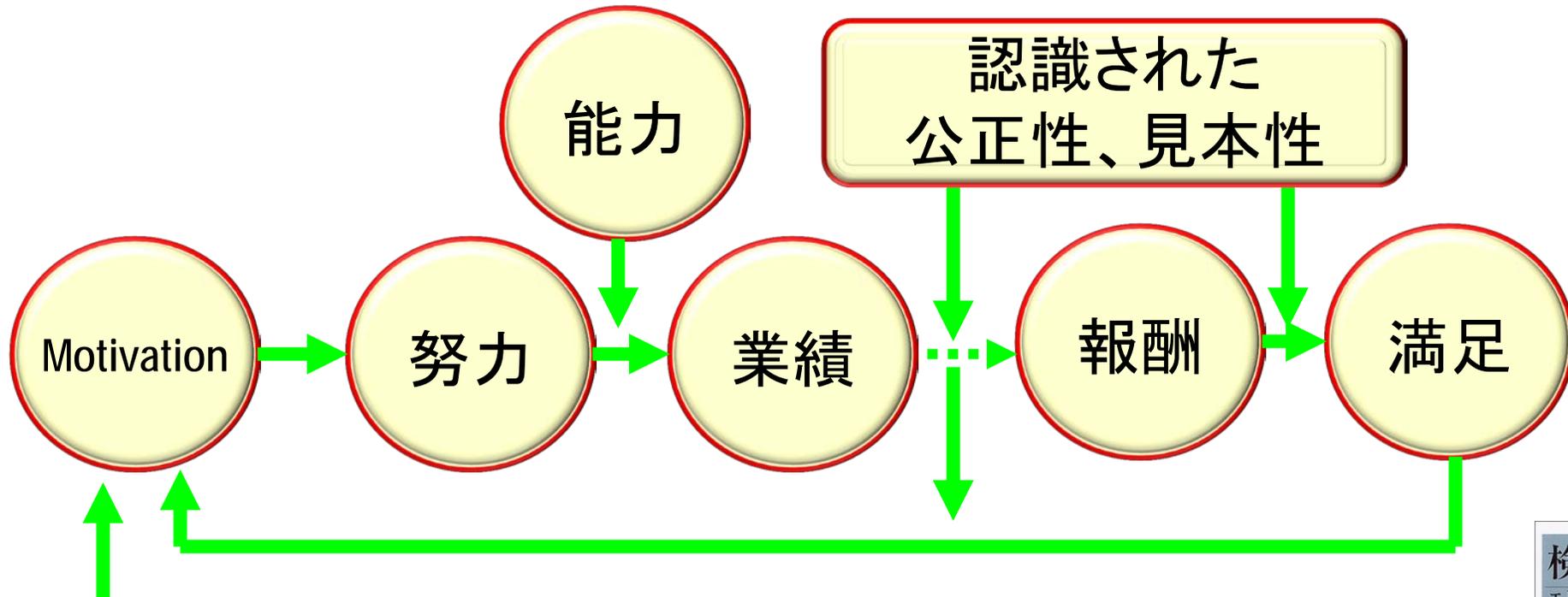


To be or not to be, that is your own eternal question upon which there is much controversy.  
趨勢に沿うか、逆らうか、それは多大な内的議論として、貴方自身の永遠の課題だ。  
(村上の造句: 英和版)

# 働く人に対する企業の要求

- 企業が働く人達に対して第一に要求すべきは、企業の目標に積極的に貢献することである。
- 黙従ではなく、正当な労働などよりも遥かに多くの貢献を求め、果敢に挑戦する組織文化を生み出すように求めることである。
- 従業者に対して、雑事を受動的に引き受けるのではなく、企業の業績に対する貢献を積極的に担うことを要求すべきである。
- 第二に従業員に要求すべきことは、変化を進んで受け入れ、企業にとって、**Innovation(革新)**は不可欠要素であり、重大な社会的責任の一翼を担う一員となるようにすることである。
- そのために、彼らの仕事、習慣、関係が変質化する必要がある。
- ちなみに、革新(Innovation)とはシュンペーター博士(Dr. Alois Josef Schumpeter: 1883~1950)によれば、組織改革にとって以下の三要素が必須であると述べている。
  - 1) 発想(ConceptやIdea)が斬新
  - 2) 方法(Method)や手法(Approach)が従来にない新しさがある
  - 3) とるべき方向性(Vector)が従来とは全く違う角度

# 目標管理制度の課題: Motivation



個人のモチベーション(動機付け・やる気)は以下の三要素の関数

1. 期待される業績を達成しようとする努力
2. 業績から見込まれる報酬への期待
3. 認識された報酬の魅力

Dr. Edward Emmet Lawler IIIの期待理論モデル



# 物事を見る三つの視点

遠い将来の一点を見つめる



望遠鏡



顕微鏡

人生三つの鏡



双眼鏡

現在の足元を詳細に見つめる

背景を含め総合的に見つめる

# 働く人の学習過程の組み込み

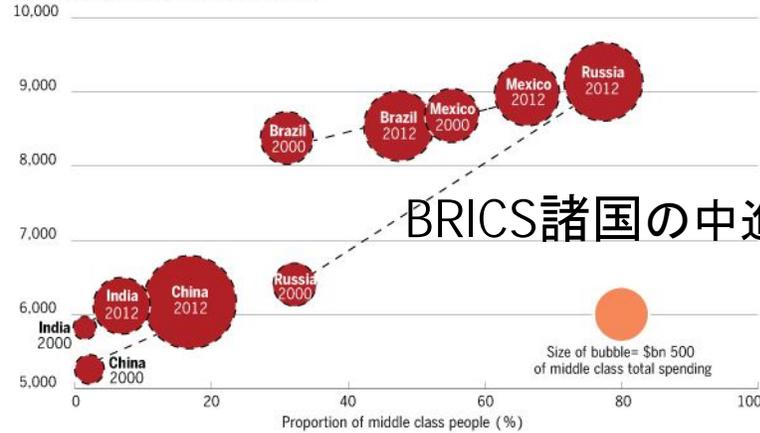
- 人はいかなる動物よりも変化に対応する能力を有しているが、限界もある。
- 人は驚くほど速習能力を有するが、ある意味では、学べば学ぶほど、それを捨てる能力が減退し、加齢により益々学んだことを捨てることが困難となり、新しいことへの速習も困難となる。
- この問題を解決する唯一の方法は、学んだことの中から、不要になったものを捨てる能力の学習過程を自己に組み入れることである。(選択とは捨てることが事始)
- そのためには、経験だけでなく、知識の獲得により学ぶことが必要となり、小手先のSkill 向上の訓練(Training Practice)だけでなく、個々の能力や状況に適した教育プログラムが必要となる。これがKnowledge Managementである。

# 先進国の生産能力の阻害要因は？

## 高齢者の人口増

Middle class in emerging markets

Average annual middle class spending per person \$



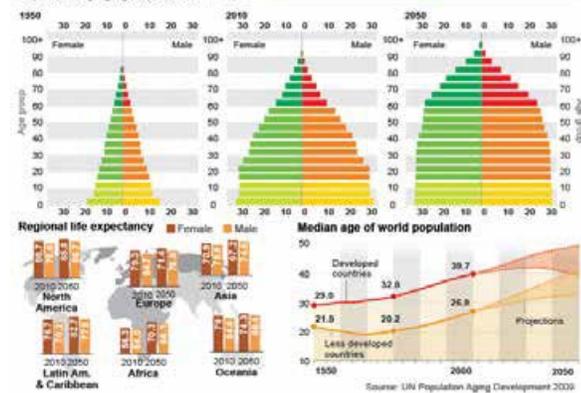
BRICS諸国の中進国の成長

Source: OECD Development Centre/Brookings

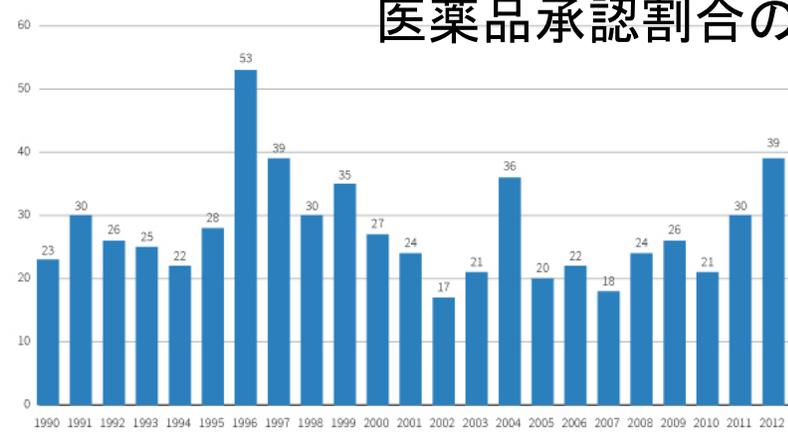
An aging world

Fertility rates projected to go down and life expectancy on the rise, ageing populations will become a future challenge

Population by age group and sex Millions



US FDA drug approvals



医薬品承認割合の増加

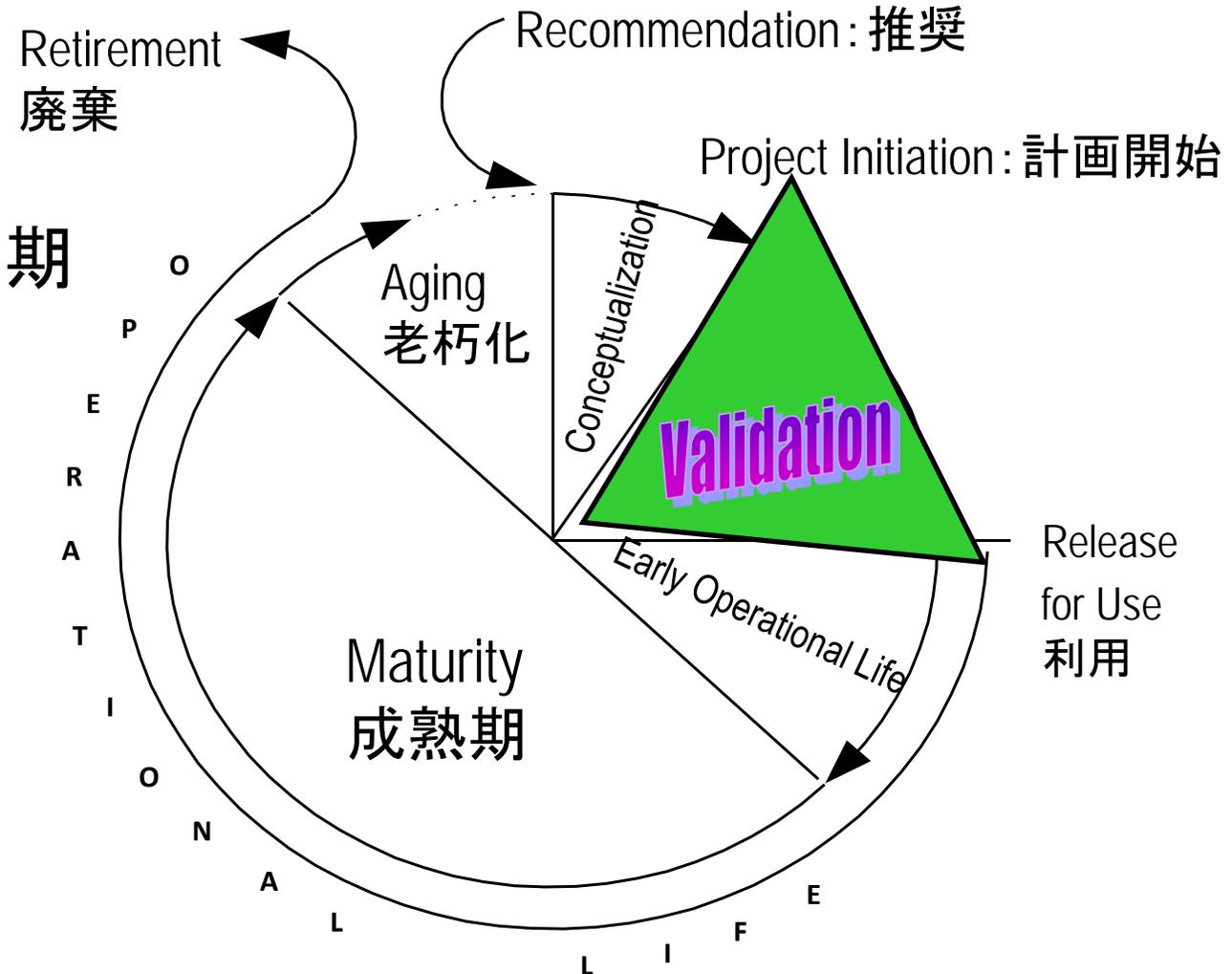
大型製品から  
個別医療医薬  
品への転換

Source: FDA Report December 2012



# Facility System Life Cycle: 施設体系の寿命周期

## 医薬品製造施設の周期



# 国税庁：主な減価償却資産の耐用年数（建物・建物附属設備）

<建物>構造・用途	細目	耐用年数
鉄骨鉄筋コンクリート造・鉄筋コンクリート造のもの	工場用・倉庫用のもの（一般用）	38
煉瓦造・石造・ブロック造のもの	工場用・倉庫用のもの（一般用）	34
金属造のもの	工場用・倉庫用のもの（一般用）	
	4mmを超えるもの	31
	3mmを超え、4mm以下のもの	24
	3mm以下のもの	17

<建物附属設備>構造・用途	細目	耐用年数
電気設備（照明設備を含む。）	蓄電池電源設備	6
	その他のもの	15
給排水・衛生設備、ガス設備		15

\* 機械設備は概ね7～11年の固定資産としての法定耐用年数

# 二つの建設手法が利用可能

- 従来建築工法
- 1.5-2 年の工期
- コストと日程計画に見えない部分があり、この面での保証が不十分
- 関連チームの構成員が多く必要
- 予備設計から完成までに多くの複雑な諸活動が必要
- 多くの予測不可能な事態に対処を迫られる
- 複数のベンダー構成
- 複雑な建設運営管理が求められる
- 固定資産であり、修正、拡張、移転などが困難である
- モジュール工法では、上記のような厄介な処理がかなりの範囲で解消される。

# モジュール方式は将来の融通性対応型

- Capital Expenditures (CAPEX) : 不動産や設備の価値を、維持または向上させるための設備投資に関する資本的支出。通常の修繕費は費用(経費)扱いとなるが、CAPEXの場合には資産に計上され減価償却(Depreciation)の対象になる。
- CAPEXという言葉は二つの意味を指し、広義のCAPEXは、大規模な修繕費や長期的な修繕計画にかかる費用自体を示す。狭義の意味では、不動産や設備を維持するための修繕費用ではなく、一年以上効用が持続する改良を表し、耐久年数により減価償却される資本的支出を意味する。
- Operating Expense (OPEX) : 事業などを運営していくために継続して必要となる費用のこと。OPEXの反義語がCAPEXで、コピー機を例にとると、コピー機本体の購入はCAPEXにあたり、用紙、トナー、電力、保全コストなどがOPEXにあたる。企業活動上では、営業費用、運用費、運営費などがOPEXで、その中身は労働者への給与、事務所の賃貸料、維持費、電話料金といった費用で、通例は「総合運営費」と言われている。

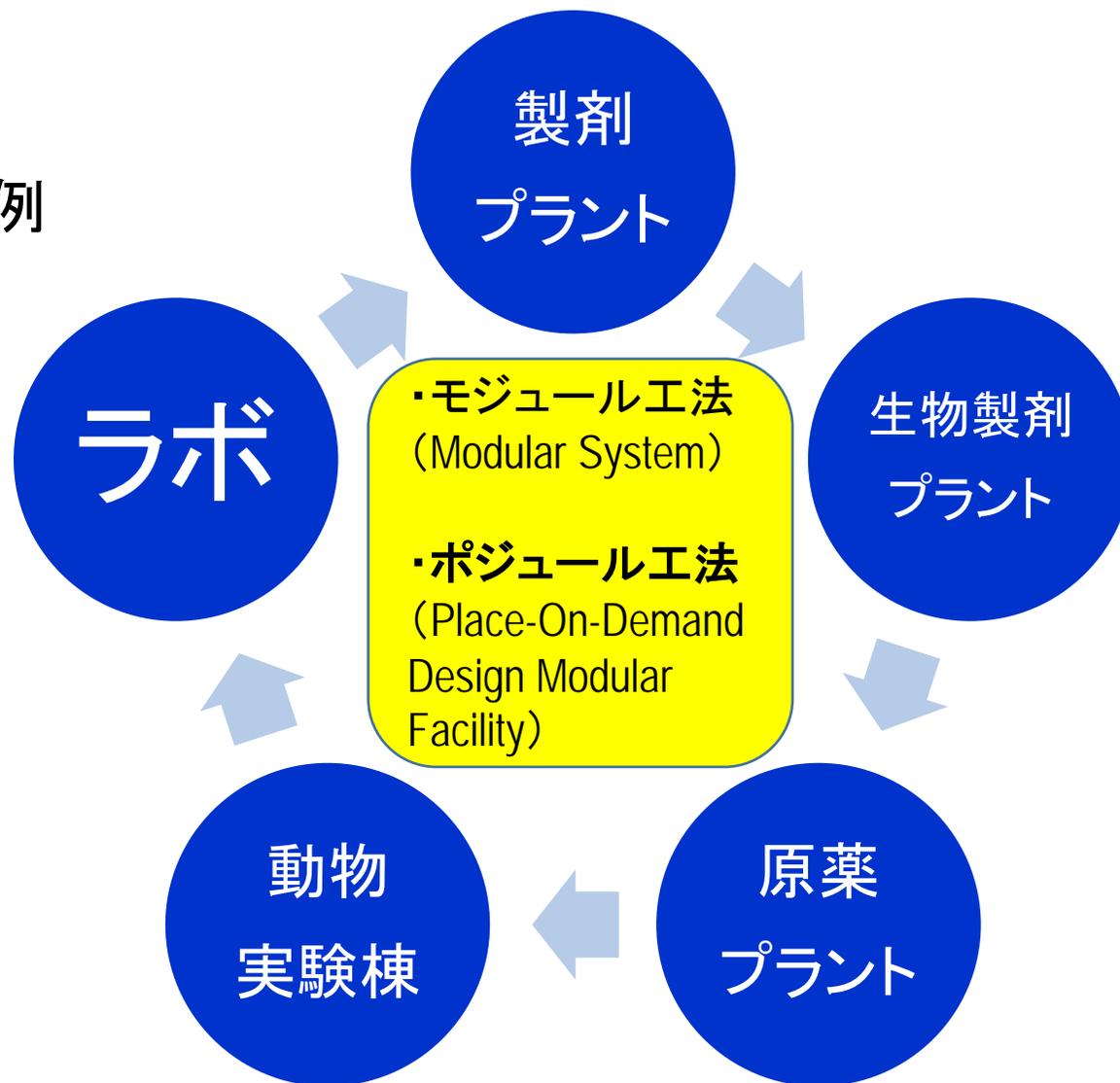
# POD型工法 (Place-On-Demand Facility) の範囲

- 融通性高い設計による建築基盤
- 複数の生産技術基盤と複数製品に対応により、最高品質の生物製剤製造技術が利用可能となる。
- 進行中の稼働を中断せずに、急速な需要の対応に必要とされる完全に再構築可能なクリーンルーム。
- 適当な規模のバイリアクター (例えば、2KL) に対応した個別医療
- Phase I、Phase II、Phase IIIなどの「準備段階」に焦点化
- 共有される中核サービス、充填、仕上げ全般の媒介
- 工業化cGMPに対応した生産と関連する研究開発における米国の要員を訓練するための教育計画

# GMP適合が必要なあらゆる施設に対応

モバイル工法適用例

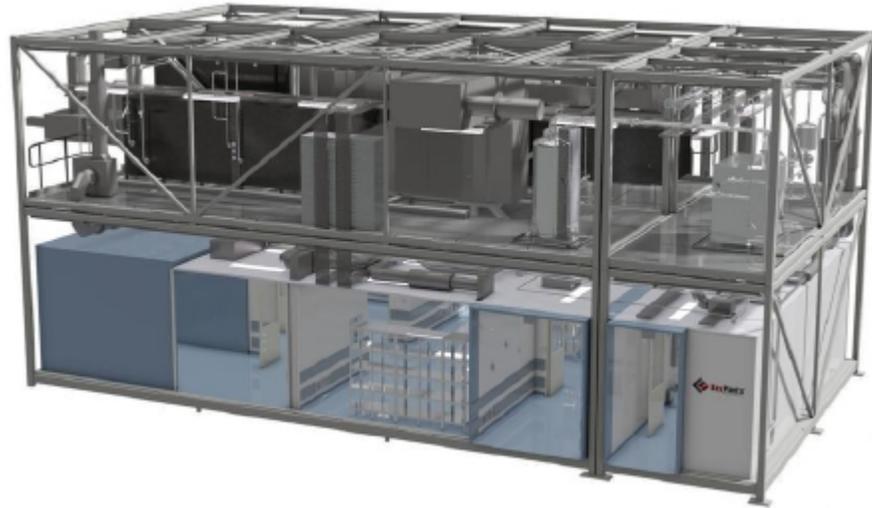
- ・製剤プラント
- ・バイオプラント
- ・バルクプラント
- ・研究所
- ・動物実験施設



# 米国の事例：旧施設屋内設置されたモジュール

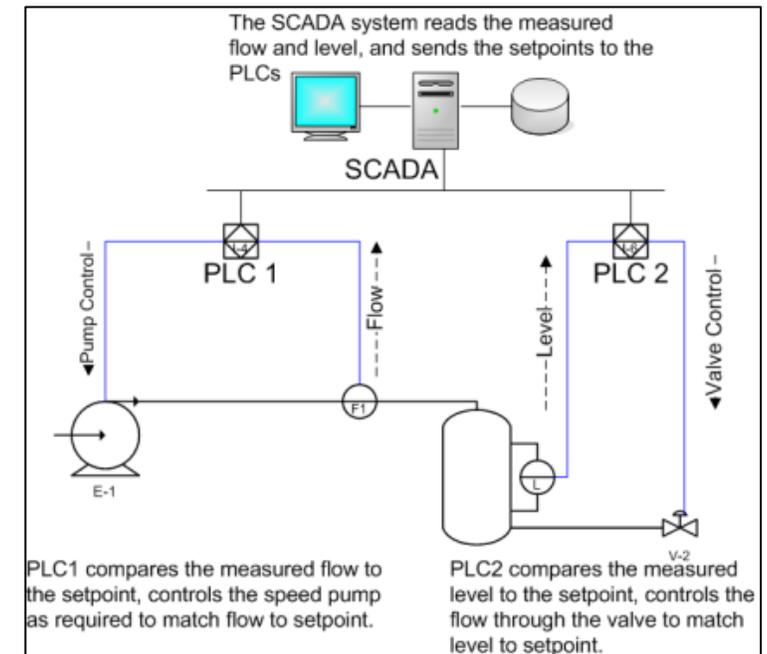
受注後7ヶ月で2013年6月に納品されたメルク社 (MSD) の生物学調剤

施設の設計により直ちに稼働可能となった新規モジュラー技法



# MSD社のモジュール施設稼働基盤

- モジュール型計測可能な移動式クリーンルーム
- ISO 8、7及び5(等級A, B, C, D)
- 稼働設計は、最高2KLバイオリアクタを収容可能
- 二重の余剰システム(2つの空調装置、SCADA: Supervisory Control And Data Acquisition, 供給、排出用のHEPA: バッグin/out)
- 無線通信経由の遠隔品質管理、セキュリティ、保全
- バイオ製造のために後方比率の有意な増加可能
- 操業経費とエネルギー利用の予測される減少



# Interior

10.7m Long x 4.6m Wide x 3.3m High



# Exterior Utility Connection



# Modular Biological Units : 製造上の側面

1. モジュール方式の生物製剤装置 (MBU) は、複数の場所で医薬開発を考慮した、移動可能な自己封じ込め環境である。
  - これらのMBUsの設計の鍵は、固有の空調および他の重要な設備と制御器を有する自己封じ込めであるということにある。
2. 各々のMBUが一つの、生物学的に別箇の技術 (細菌、哺乳動物細胞、植物、その他) に対応して使われるので、それによって規制当局による公差汚染問題もなくなる。
3. MBUが未使用時、当該装置は洗浄区域・改造区域へ移動され、製造準備のできたMBUは即稼働が可能となる。

# “Podular (Place-on-Demand Modular)” Design



# 基盤設計:プロジェクトの仮発注

- モジュールユニット方式設計の詳細
- ユニットの配置及びユニット内据付設備の概略配置
- モジュール・ファシリティ・ユニットによる建設仕様
  - 表面仕上げ及び塗装などを含む構造部材、建築材料、電気関連、用役配管、HVAC、電子記録及び電子署名のシステム
- モジュール・ユニットの全リスト
- モジュール・ユニット内に収納・据え付けされる設備
- 収納家具類詳細(デスク、棚、実験テーブル、シンクなど)



# 顧客要求仕様(U.R.S.)

工程詳細項目:

- 製造工程技術・ラボエリア:

バルク生産、乾式生産、湿式生産、生物製剤、治験薬  
の臨床試験

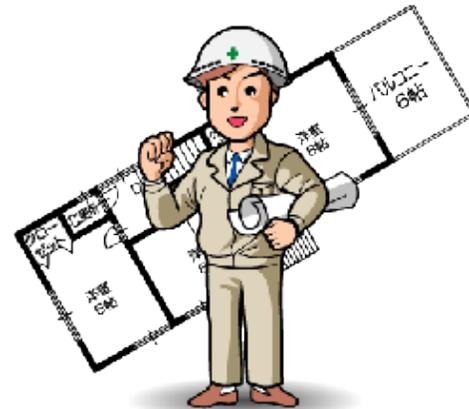
- 製造方法・工程

バルク工程、錠剤加工処理、充填、滅菌、包装、水精  
製処理、無菌操作

# 詳細設計: 設備設計における処理

プロジェクトで想定されるいかなるプラント又はラボも建設作業モジュールユニット方式建築及び収納設備用に仕様が特定される。

- 部屋使用(表面仕上げ、供給用役、材質など)
- 設備・装置類の仕様
- P&I (Piping and Instrumentation) 詳細図
- U&I (Utility and Instrumentation) 詳細図
- 空調詳細図/仕様



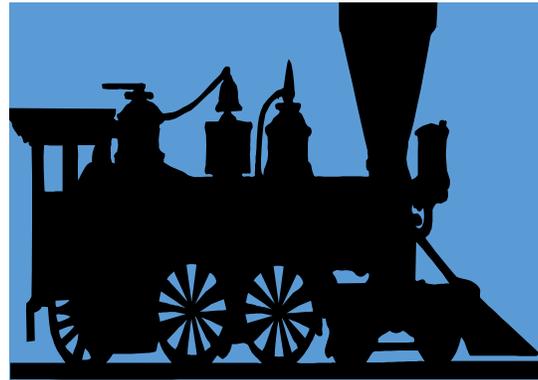
## ユニット供給側でのモバイル組み付け: プロジェクトの処理

プラントは一旦ユニット完成後複数のユニットを設計プランと通りに組みつけられ、収納される設備及び装置類が据え付けられる。その目的は、建設現場での委託業務を円滑に進めることを保証するために、出荷前に機能及び性能試験を容易化することにある。



## モジュールユニット方式プラントの出荷までの最終工程

一旦組みつけられたプラントがユニットに解体され、出荷に備え、すべてのユニットを図面により確認後、トラック又は貨車で陸送され、船積みされ、顧客の現地に搬送される。



# モジュールユニットの製作と現地への搬送



# 顧客の建設現場でモジュール・ユニットをプラントにすべく再組み付けされる

顧客の現地到着後、出荷前に組み付けし、解体し、確認した何人かの技術者が顧客の建設現場で再組み付けに立ち会い、図面と照合しながら、プラントの再組立を実施する。

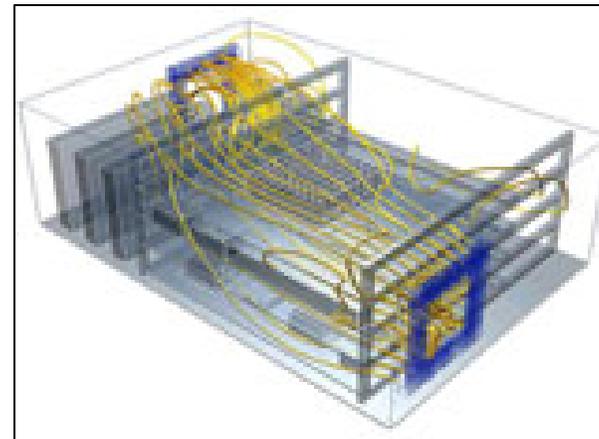


# Qualification Master Plan (1): 品質の適格性確認

GMP、GCP、GLP:

- GxPに従って、品質の適格性確認の内容を詳細に記述する。
- 検証及び承認規定を含めすべての手順を明確に記述する。
- 重要/非重要別に設備及び行程を明示する。
- 全般的合格基準
- プロトコールの企画・設計
- 校正手法

気流解析



## Qualification Master Plan (2): 品質の適格性確認

通常、品質の適格性確認の実施範囲は:

- 設計の品質適格性確認: Design Qualification (DQ)
- 製作工場での合否判定試: Factory Acceptance Tests (FAT)
- 事前品質適格性確認 (IQ 及びOQの一部またはすべて)
- 据え付け時品質適格性確認: Installation Qualification (IQ)
- 稼働時品質適格性確認: Operational Qualification (OQ)
- 上記のバリデーション実施による品質適格性の承認

## 設計の適格性確認 : Design Qualification (DQ) は品質適格性確認の第一段階

プラントの設計が顧客の要求事項をすべて満たしていることを立証する文書を提示するために設計値の計算、全体スキーム、図面類などを含む詳細設計内容の適格性を確認すること。

顧客により承認された設計内容もこの中に含まれる。。



# モジュール・ユニットの工場出荷前の合否判定試験： 品質適格性の確認

ユニット/システムの重要設備の出荷前試験は供給者の製造現場で実施される。

供給内容が指定された仕様における設計、材料、性能などに関して確立された文書に従っているという文書に基づく証拠を売るために必要な各種試験が実施される。

# モジュール・ユニット製作工場出荷前の品質適格性確認

出荷前のプリバリデーション:

- 用役装置類の機能確認
- HVAC (Heating, Ventilation, and Air-Conditioning) 装置類の機能確認
- 電気関連据え付け装置類の機能確認試験
- 規制及び機能の両面から関連する可能性がある範囲にわたり、  
設備及び工程内設置装置類の IQ及びOQの実施
- 社内専門技術者によるGMPに基づく査察及び監査GMPs



Installation Qualification (IQ) : 据え付け時品質適格性確認  
Operational Qualification (OQ) : 稼働時の品質適格性確認

設備及び付随補助装置類に関するすべての重要事項が承認された設計意図及び計画すべてに合致し、それら設備・装置類の製造メーカーの推奨事項が考察されているということを文書によりVerificationが確立される。

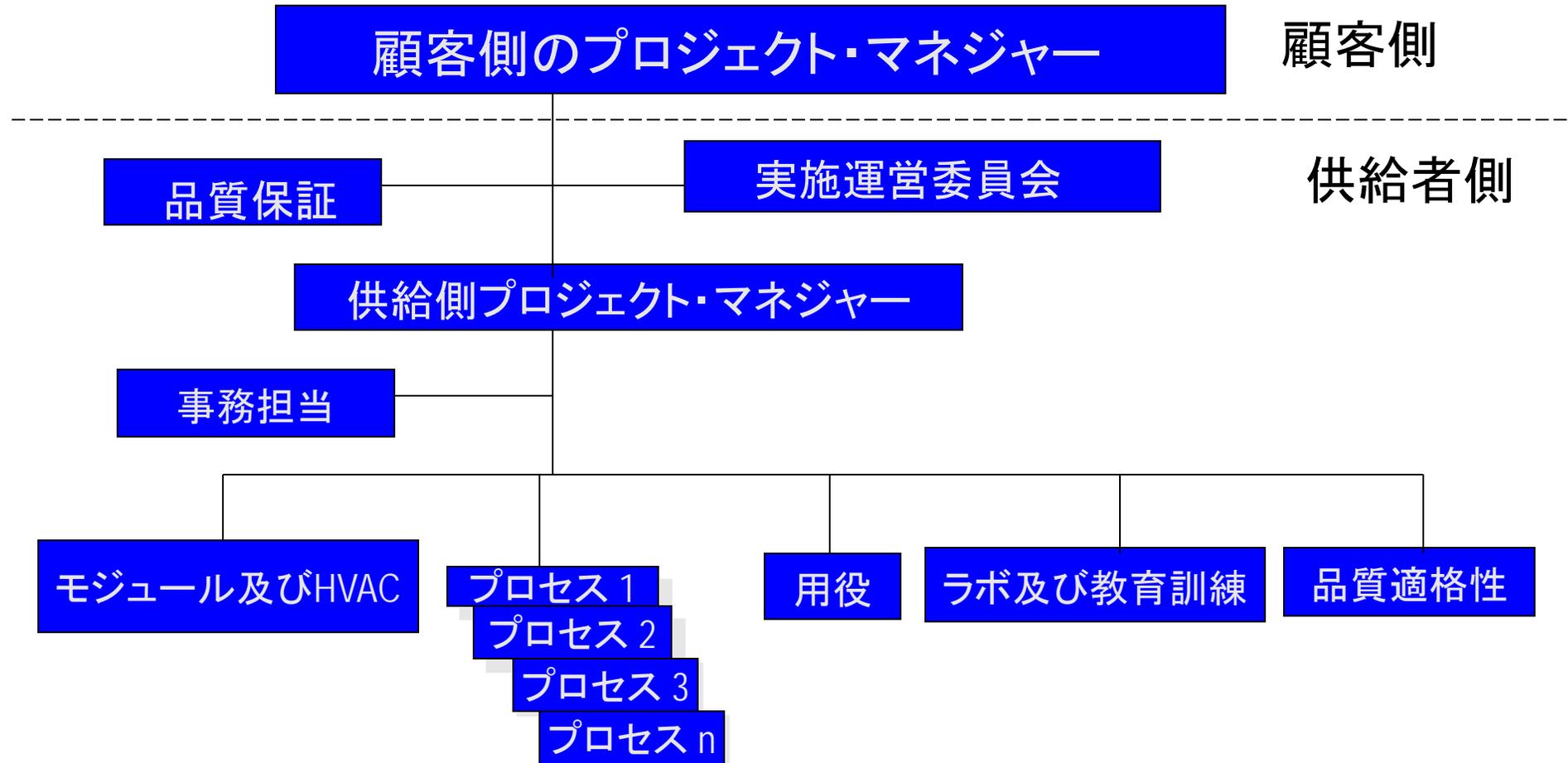
圧力、温度、流量、時間などのような想定される稼働時の要因の範囲の中で常時意図された通りに設備及び補助システムが性能を有することを文書で立証するVerification業務。

# Performance/Process Qualification (PQ): 工程の品質適格性確認

PQとは、特定された工程が、事前設定された仕様及び品質特性を満足する製品を一貫して生産することを文書により立証することである。  
PQ 及び一部のOQはSOPの作成同様に顧客側の責任範疇である。



# モジュール工法の典型的プロジェクトの組織図:





# モジュール・ユニットの製作工場

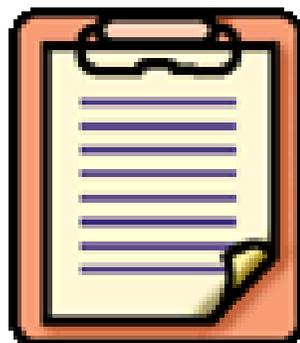
# Modular Facility Units



モジュールユニットの断熱壁



設備収納されたモジュールユニット



## 契約書類

- 機密保持契約書
- 業務請負契約書
- 売買契約書

## 工場建設エンジニアリング資料

- 工場建設計画の進め方指導
- 工場立地条件調査書
- 工場計画基礎経営調査書
- 経営規模の検討資料
- 生産システム素案設定資料 PFD・マスバランスシート・SOP・機器仕様リスト機器配置図室内ゾーニング計画図・管理運営資料
- 経済効果の予測資料
- 基本計画設計資料 見積仕様書・基本計画仕様書・R&ID・工場配置図建設工事予定表・建設関連法規申請資料・エンジニアリング業務分担組織図

# 三階構築されるModular Unitsの例



顧客現場でのモジュール  
ユニットの積み下ろし



# Modular Facility Unit



基礎に固定されるモジュールユニット(左)、  
二階部分に積み上げられるモジュールユニット(右)

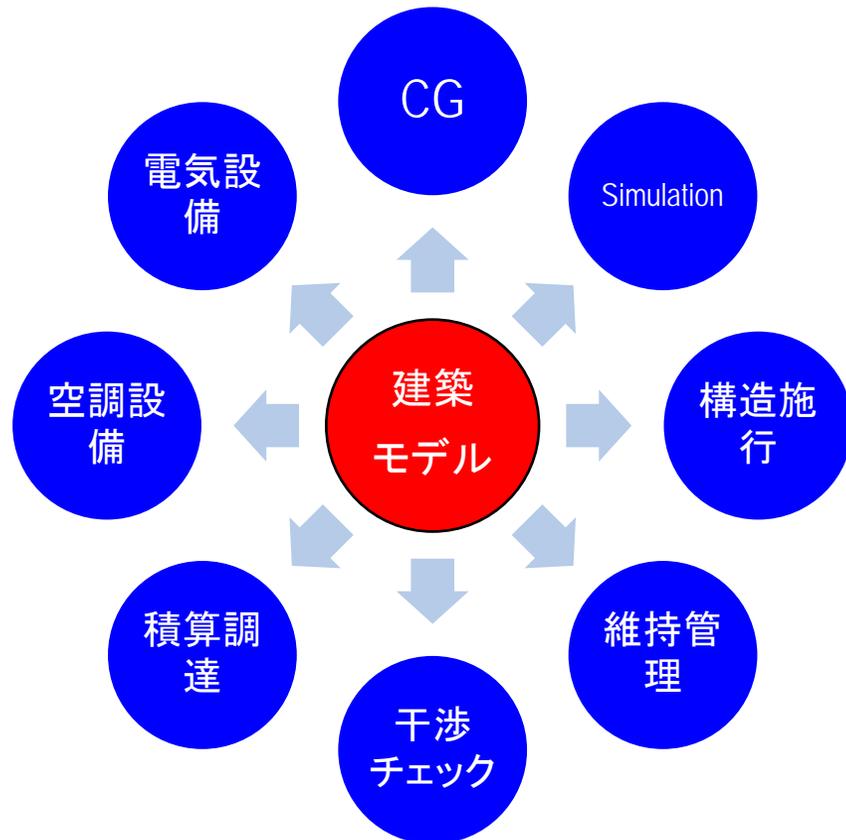
# BIMは建築設計そのものを革新する

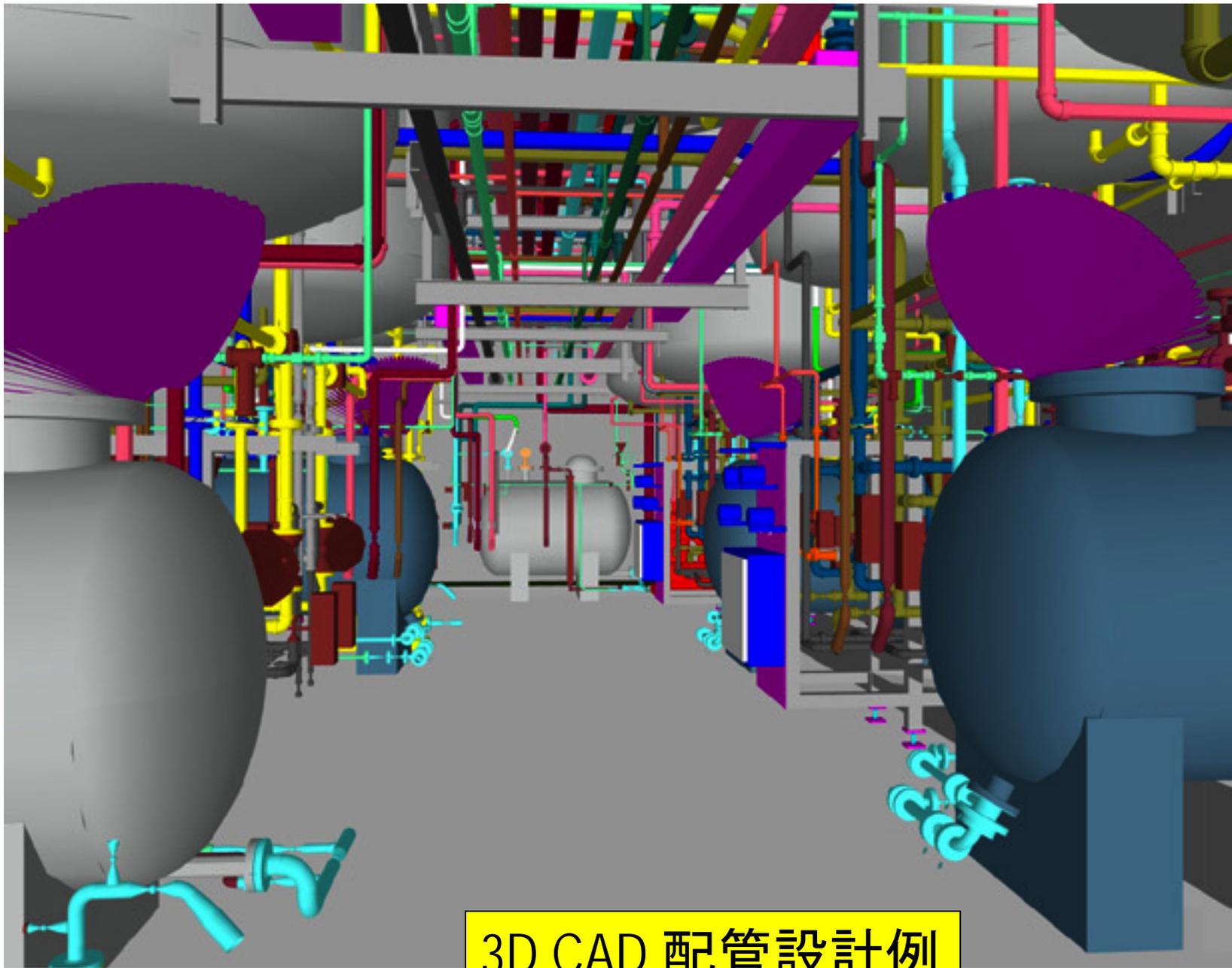
- 「BIM(ビム)」とは、Building Information Modelingの略称で、IT技術を応用した欧米生まれの新しい建築手法である。建物とこれに関わるあらゆる情報を、コンピュータ内に建てた「3次元建築モデル」に集約・統合し、これを一種の建物データベースとして設計から施工、維持管理に至るプロジェクト全体で活用しようというものである。
- 建築の生産工程には、意匠・構造・設備等の設計から各種解析や積算、施工まで多段階にわたる業務が発生する。
- 従来はこの長く複雑なステップを、紙の図面や2次元のCADデータで伝達していたが、ロスやミスが多く、コミュニケーション手段としても不十分だった。
- これを3次元建築モデルデータのやり取りに置き換え、プロジェクト全体の流れを効率化して、より安くより良い建物を造ろうというのがBIMの狙いである。

# BIMによる建築設計

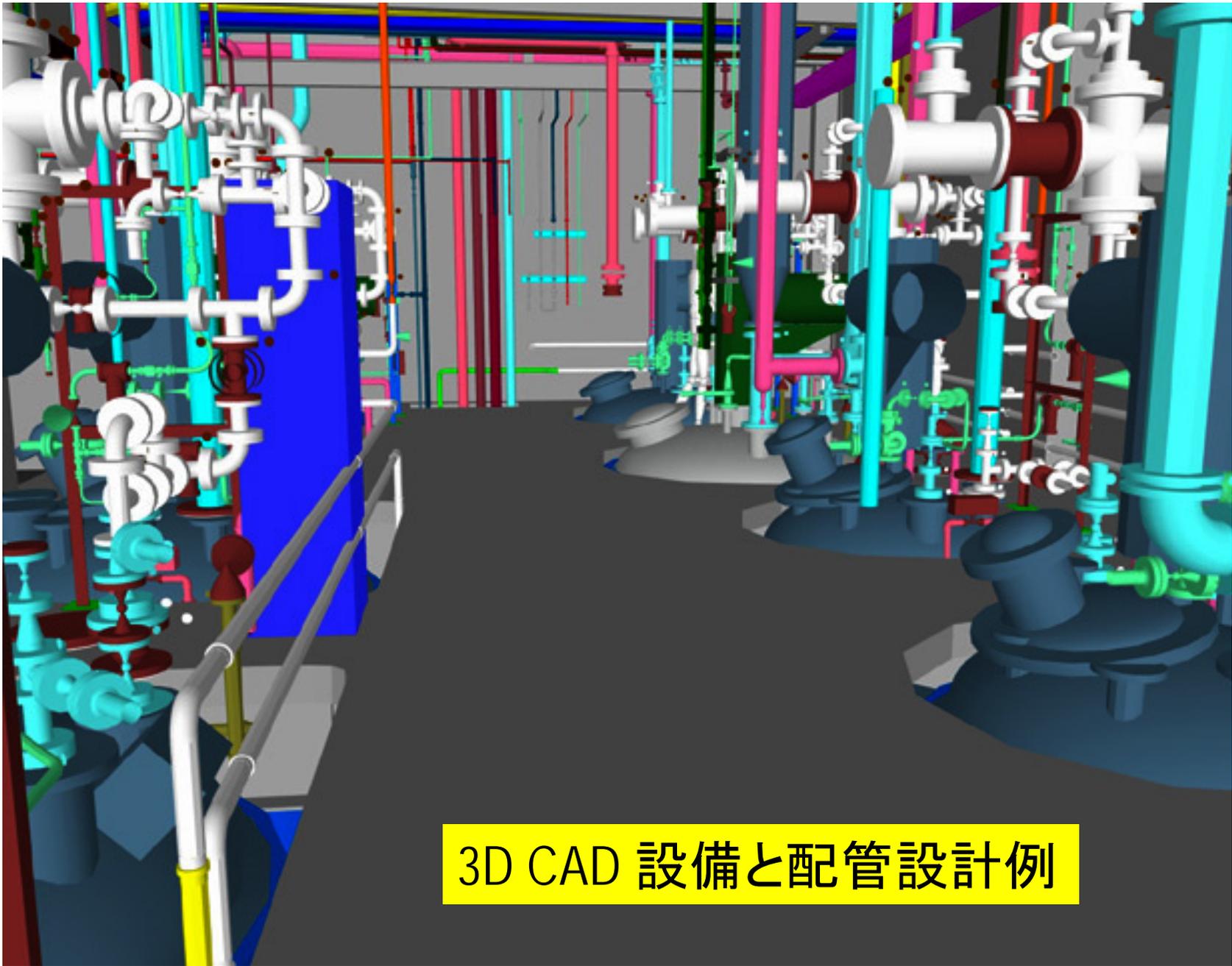
- 建物自体をデジタルで作りあげてしまうBIMは、設計作業の"強力な武器"にほかならない。それは図面では不可能な明確さと速さで設計意図を伝達し、施主との合意形成に最適である。
- 設計者自身もアイデアを目で見て検討し、自身の設計の妥当性を確認できる。
- しかも、全ての図面が1つの建築モデルから自動生成されるので、全て整合性が取れ、図面間の食い違いも起こらない。
- さらに建築情報を備えた3D建築モデルから数量を拾い出せば数量積算ができるし、敷地データや用途地域、前面道路幅員等の建築基準法対応に必要な属性情報を使えば、集団規定をチェックしてボリューム検討することも可能となる。
- 様々な解析ソフトに連携させれば、熱環境や風量など多彩なシミュレーションも容易になる。まさに設計品質とトータルな生産プロセスの質を向上させる武器なのである。

- BIMのモデルデータは、建物そのものをコンピュータで表現し、3Dビジュアルにしたもの。
- 図面の線ではなく、壁やドア、部屋といった建物自体の要素を、デジタルな線やポリゴン(3DCG)で表現し、さらにそれぞれの属性情報を持たせている。
- つまりBIMは初期段階でコンピュータ内に仮想の建築を建ててしまうということで、まさに巨大な技術革新であり、建築設計そのものを変える新たな仕掛けなのだ。

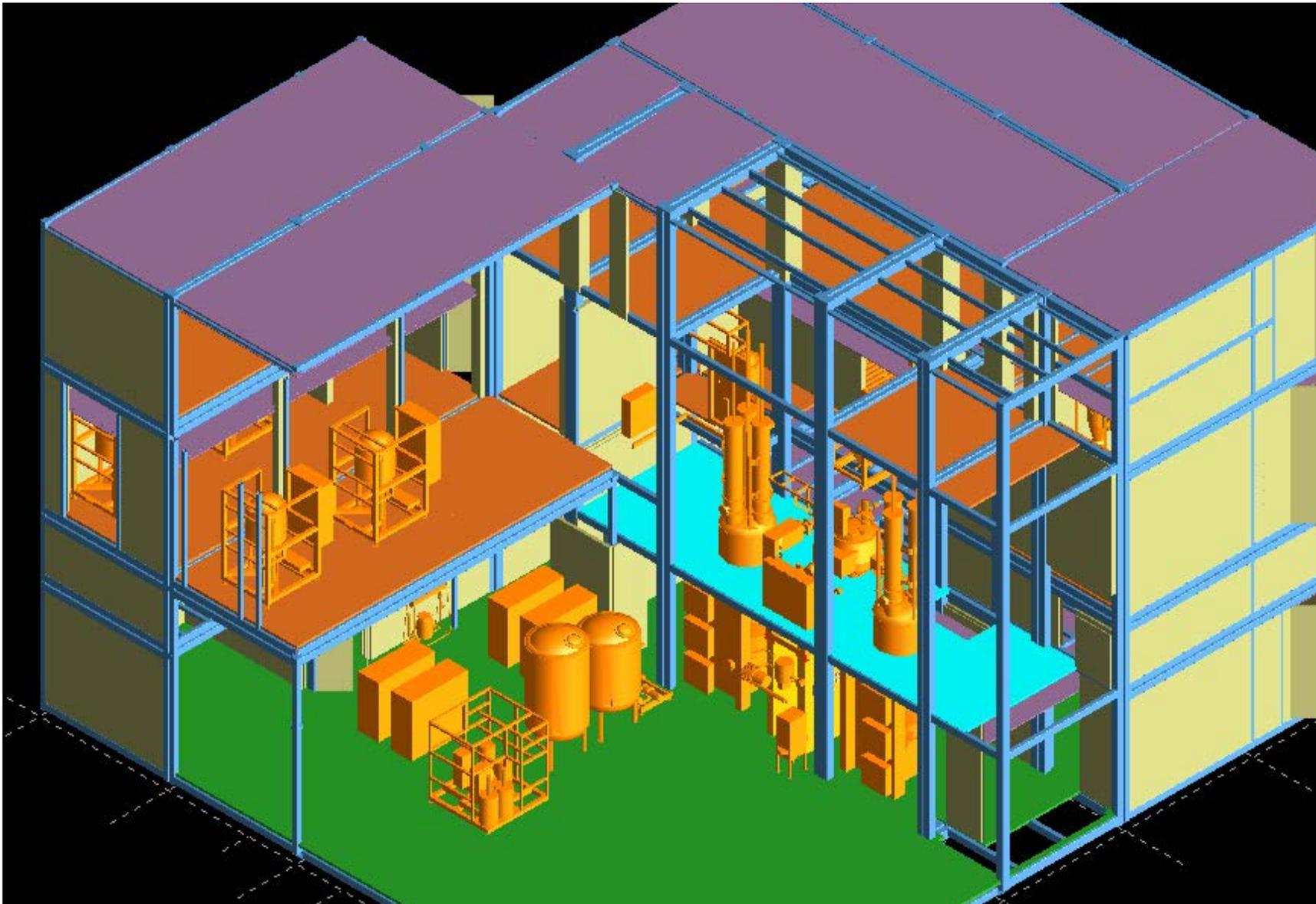




3D CAD 配管設計例

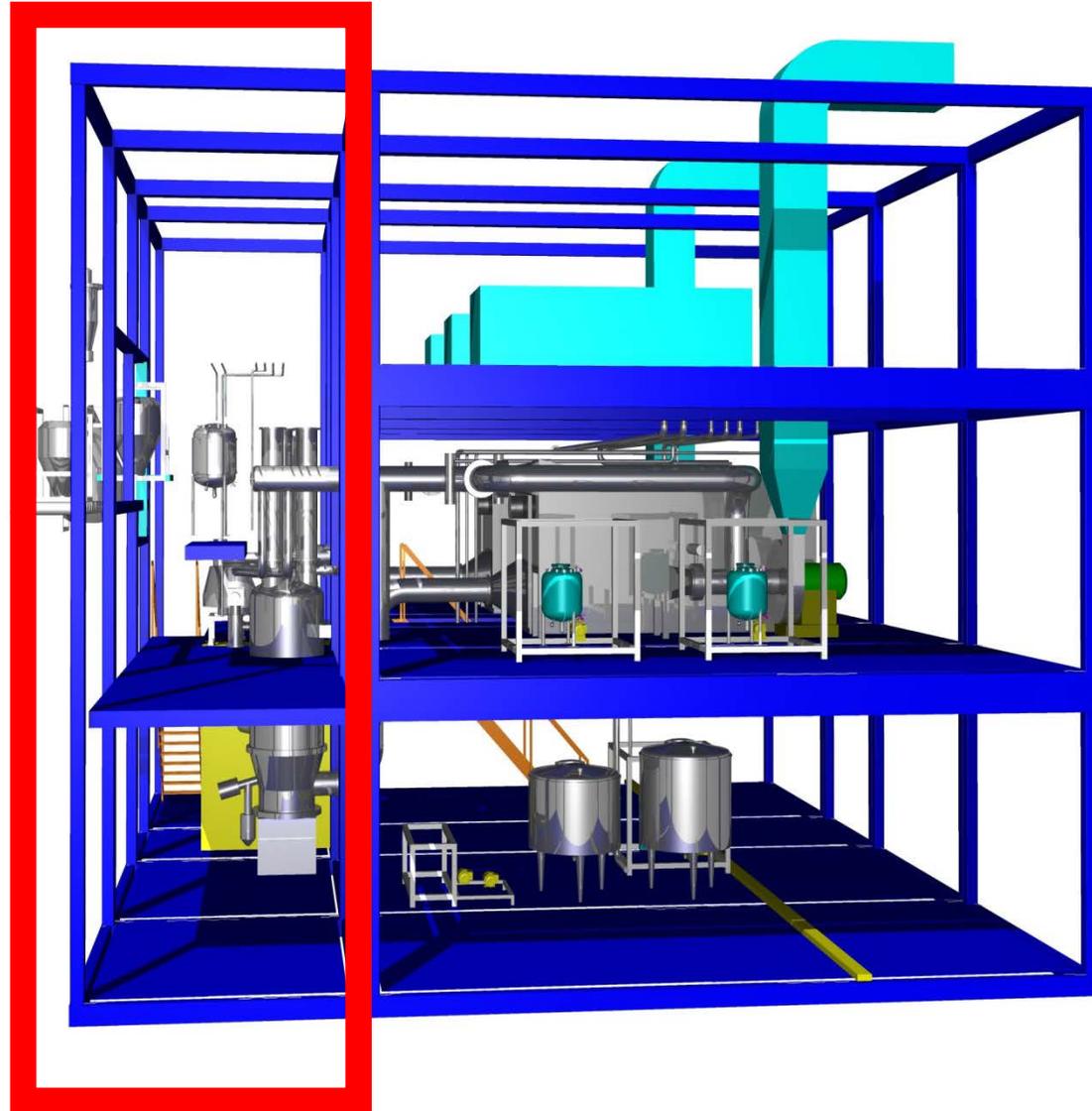


3D CAD 設備と配管設計例



詳細設計は先進技術の利用により行われる: 3D CAD

# Vertical Mobile Units



高さ制限がないようにモジュール・ユニットを  
積載し、開口部が取れるように組み立て可能

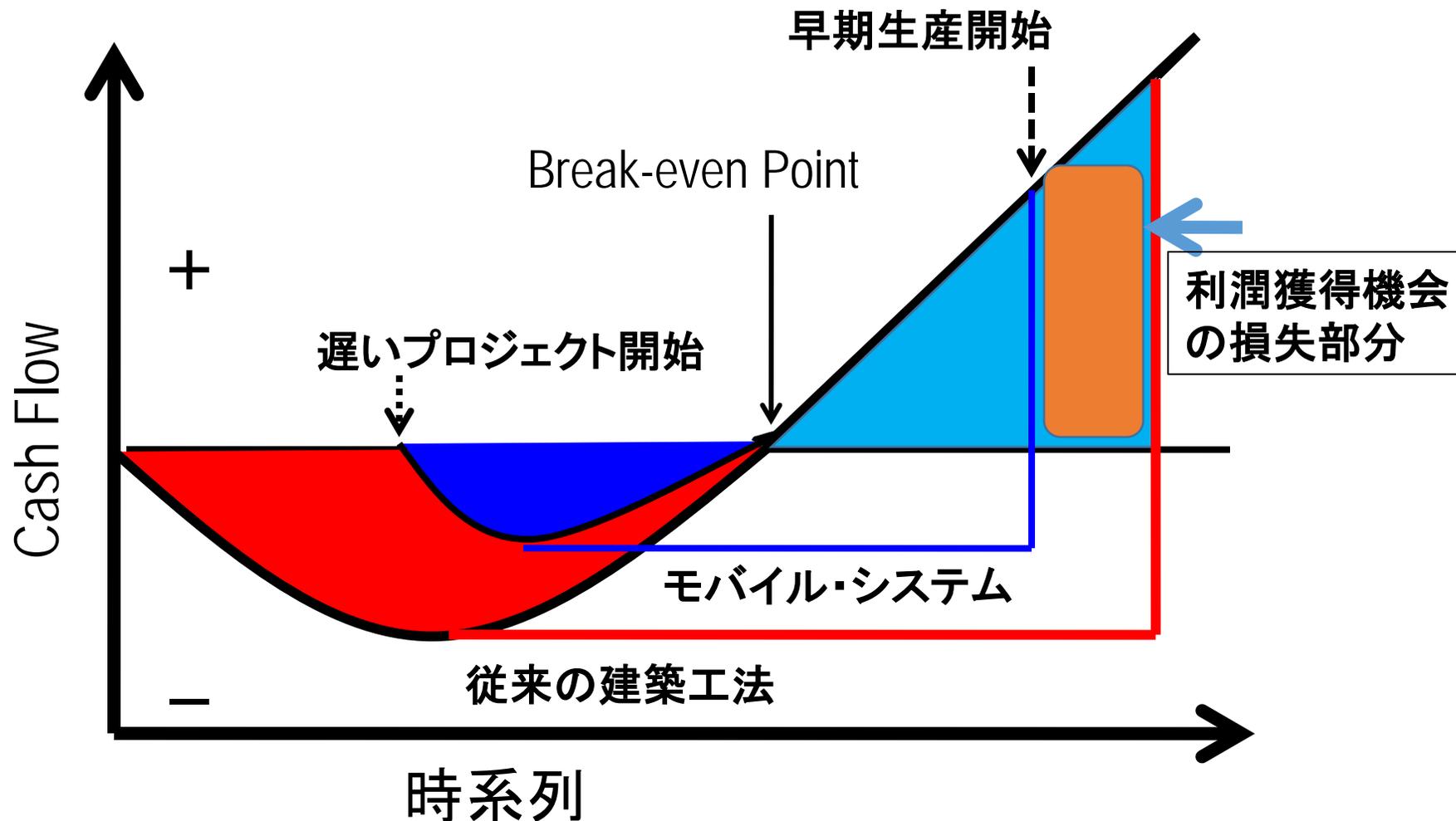
## 品質、スピード、価値に基づき構築されるモジュールユニット

- 品質：
  - 期待される仕上がり以上を目指す
  - 正確な対応と回答
  - 納期厳守
- スピード：
  - プロジェクトの実際の開始は極力遅く
  - 稼働開始は極力早く
- 価値：
  - 必要事項にのみ費用をかける
  - 入手可能なものすべてに費用をかけない
  - 最大の利潤獲得を目指す投資

クリーンルームパネル固定



# キャッシュ・フローの面から見た品質、速度、価値



モジュール工法による建設手法は、現在の世界規模におけるビジネス経営に向けた品質、スピード、価値などの諸要求に合致するはずである。

# 経営視点の医薬品関連の建設プロジェクト

- 多くの医薬品関連の建設プロジェクトの事例では、エンジニアリング面では成功しているが、ビジネスの側面からみると失敗していることが多くみられる。
- 何故ビジネスの側面から見て失敗と言えるか？
- エンジニアリングの基準及び技術などは、建設時の諸要因が比較的一定であるために、定義が容易で引き渡し時にも明確化される。
- しかし、ビジネス面の基準及び成果という観点からみると、定義づけや予測などが困難で、しかも、外部環境の急速な変化を受け易い。
- 換言すれば将来のリスクマネジメントの視点が不十分である。

# ビジネスの諸問題を解決する方法

- 激動するビジネス環境に対応するために、より迅速な回答・返答が求められる
- 極めて融通性あるエンジニアリング解決策が呈されるべきである。
- 経済的困難性及びリスクは最小化すべきである。
- 投資に対するより早期の利潤獲得が想定されるはずである。
- 予測可能性の範囲をできるだけ拡大すべきである。

# モジュール工法による施設の特徴

- ・より短い工期
- ・より融通性ある設計
- ・信頼できる品質適格性確認
- ・経営上有効な流動的資産

# 世界の震源分布とプレート（M5以上、100kmより浅い地震）



防災白書より

# Modular Unit Structural Frame : 機械エリア (上階)



非常に堅牢な鉄骨骨組構造は神戸や新潟、東北の震災でその捩れ強さが立証されている。

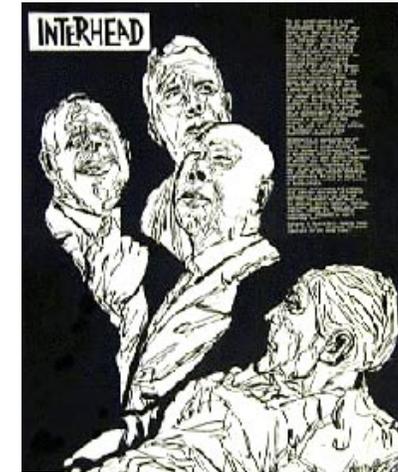
# 医療産業は知識創造形企業組織が必然

- 暗黙知(Tacit Knowledge): 個人体験に基づく知識
- 形式知(Explicit Knowledge): Manualや、SOPなどからの知識
- Know-how蓄積の四つの方法

- (1)暗黙知から暗黙知へ
- (2)暗黙知から形式知へ
- (3)形式知から暗黙知へ
- (4)形式知から形式知へ



+



自己が無知であることを知らない人が最悪の傲慢人間！

Sir Isaac Newton (1642-1727)

**InternetとInter-head(相互頭脳)の組み合わせ。**

良知同士による智の解悟(げご: Enlightenment)



光陰如矢、少年易老、学難成(少年老い易く、学成り難し)



Time is Money!

観中 中諦(かんちゅうちゅうたい、康永元年/興国3年(1342年)～応永13年4月3日(1406年4月21日)室町時代の臨済宗の僧)  
明治34年(1901年)の宮本正貫編『中学漢文読本』(文学社)「七絶 朱熹」より