

2025.07.11

インターフェックスWeek東京：化粧品 研究・生産フォーラム

# ～製薬用水の品質を担保しながら 製造プロセスを効率化する方法とは？～

セントラル科学株式会社

業務推進部 梅谷 光祐

TEL : 03-3812-9186

E-Mail : [umetanik@aqua-ckc.co.jp](mailto:umetanik@aqua-ckc.co.jp)

# コンテンツ

1. 製薬用水のリアルタイムテスト（RTT）とは？
2. RTTを導入するメリット
3. プロセスバリデーションのための3ステップ
4. まとめ

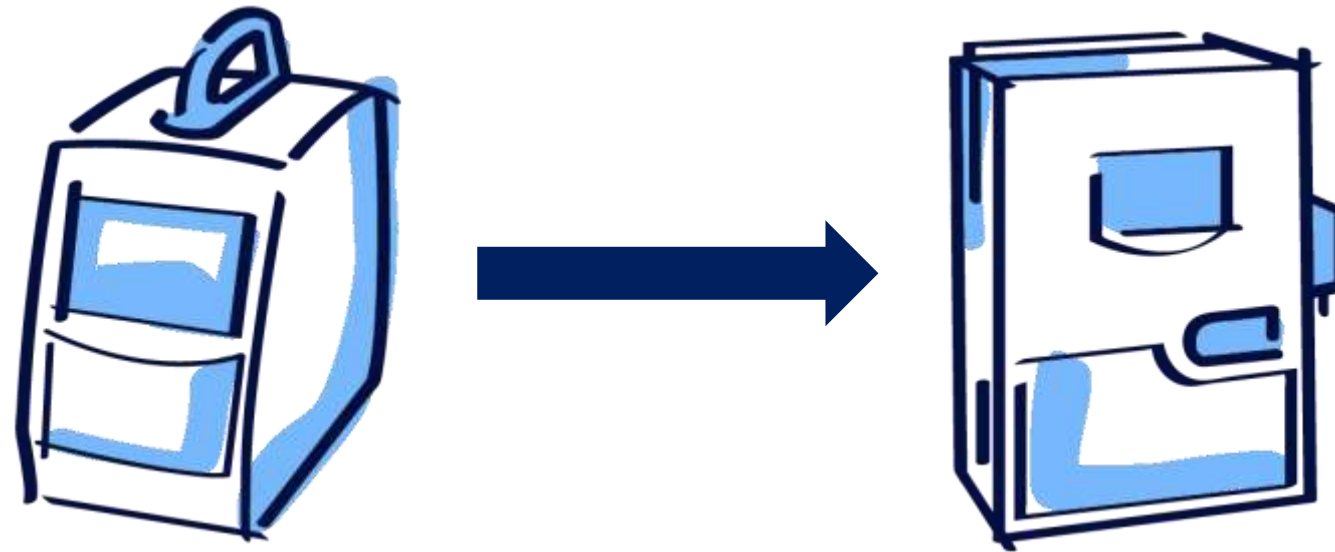
# 1. 製薬用水のリアルタイムテストとは？

# 製薬用水のリアルタイムテスト（RTT）

製薬用水のオンライン測定の種類

- プロセスモニタリング
- プロセス制御
- プロセスリリース

RTTによって製薬用水をリアルタイムでモニタリング&リリース可能  
プロセス制御とプロセス理解の両方を達成することで  
ラボでの水質検査の頻度と分析結果の待ち時間を削減できる



## 2. RTTを導入するメリット

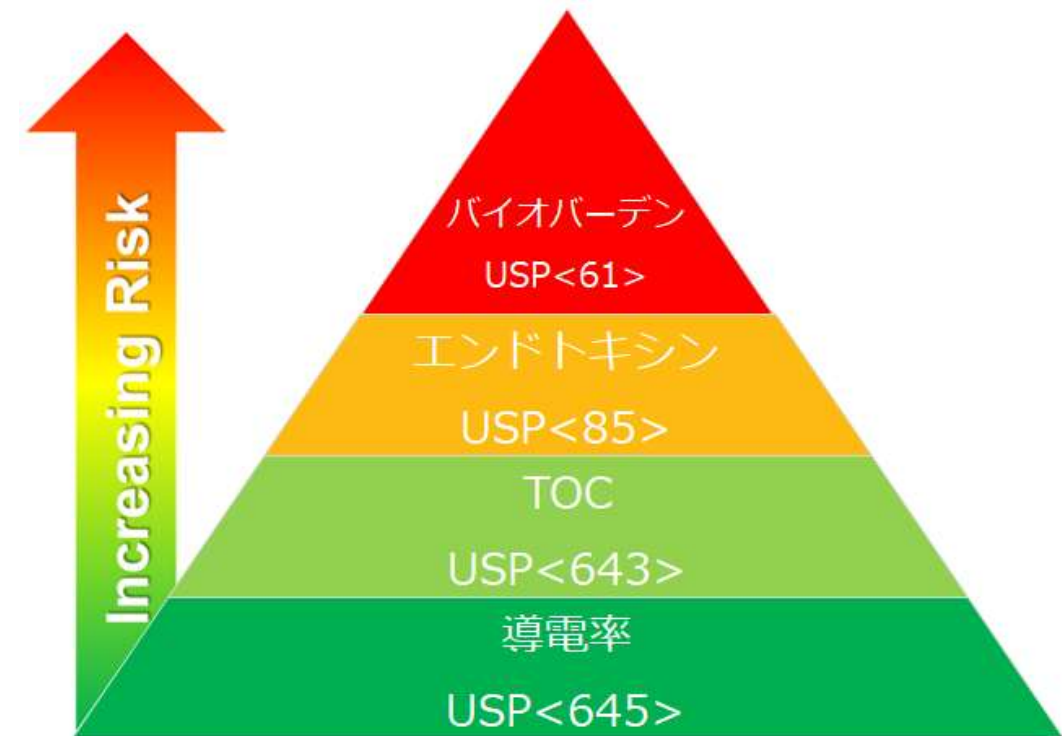
# 薬局方における製薬用水の水質試験方法

|        | メリット                                                                                                                    | デメリット                                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ラボ     | <ul style="list-style-type: none"><li>一般的な方法</li><li>低コスト</li><li>柔軟に対応可能</li></ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>サンプルの取り扱い</li><li>分析の待ち時間</li><li>レビュー/承認の重複</li><li>バッチリリースの遅延</li></ul> |
| アットライン | <ul style="list-style-type: none"><li>初期費用が安価</li><li>非常に柔軟</li></ul>                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>サンプルの取り扱い</li></ul>                                                       |
| オンライン  | <ul style="list-style-type: none"><li>全自動</li><li>データ統合</li><li>サンプルインテグリティ</li><li>プロセス制御</li><li>ヒューマンエラー低減</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>初期費用が高価</li><li>柔軟性が低い</li></ul>                                          |

# 製薬用水のリアルタイムテスト（RTT）のメリット

## 一般的なラボ試験と比較したメリット

- プロセス分析技術（PAT）に基づく品質と生産性向上
- コスト・汚染・ラボエラー・データ遅延を削減
- OOS・OOT をリアルタイムで検出して処置
- トレンドデータに基づくアラートレベル・アクションレベルの設定



# リアルタイムテストをサポートする法令

- ASTM E2656 RTRT of Pharmaceutical Water for TOC Attribute
- FDA “Guidance For Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical “
- ICH Q9 Quality Risk Management
- Development, Manufacturing, and Quality Assurance
- EMA Guideline on Real Time Release Testing
- EuDraLex Vol 4 Annex 1

**ASTM E2656-25 ①**

**Standard Practice for Real-time Release Testing of  
Pharmaceutical Water for the Total Organic Carbon  
Attribute**

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**QUALITY RISK MANAGEMENT  
Q9**

Current Step 4 version  
dated 9 November 2005

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

**Guidance for Industry  
PAT — A Framework for  
Innovative Pharmaceutical  
Development, Manufacturing,  
and Quality Assurance**



U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Veterinary Medicine (CVM)  
Office of Regulatory Affairs (ORA)

Pharmaceutical CGMPs  
September 2004



# プロセス分析技術（PAT）

PATはリアルタイム測定により医薬品の製造工程の設計・分析・管理を行うことで製品の品質を保証するシステム

## 現在の状態



変化する  
プロセスの  
インプット



固定された  
プロセス



変化する  
プロセスの  
アウトプット

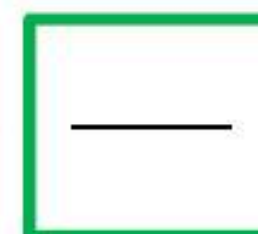
## 望ましい状態



変化する  
プロセスの  
インプット



堅牢 & 予防的  
プロセス



安定した  
プロセスの  
アウトプット



PAT

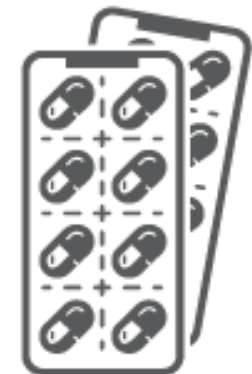
# バリデーション

PATを最大限に活用するためには、薬局方やICHの要求事項に基づいたバリデーションが必要

- 分析法移管
- 分析法同等性
- ユースポイント比較検証



+ データインテグリティ対応



# 3. プロセスバリデーションのための3ステップ

# 分析法移管

- **プロセスバリデーションのためのステップ1**  
オンライン型がラボ型の測定技術が「同等以上」であることを評価する

## 分析法移管に必要なこと

- **測定技術**の選択
- ラボ型とオンライン型の**バリデーションデータの比較**
- **真度&精度**
  - 機器が正確な結果を得られることを検証
- **システム適合性**
  - 使用目的に適した検証方法

「サンプルの安定性、分析装置、分析担当者の違いは、分析法の適合性に影響を与える可能性がある」

-USP <1225>

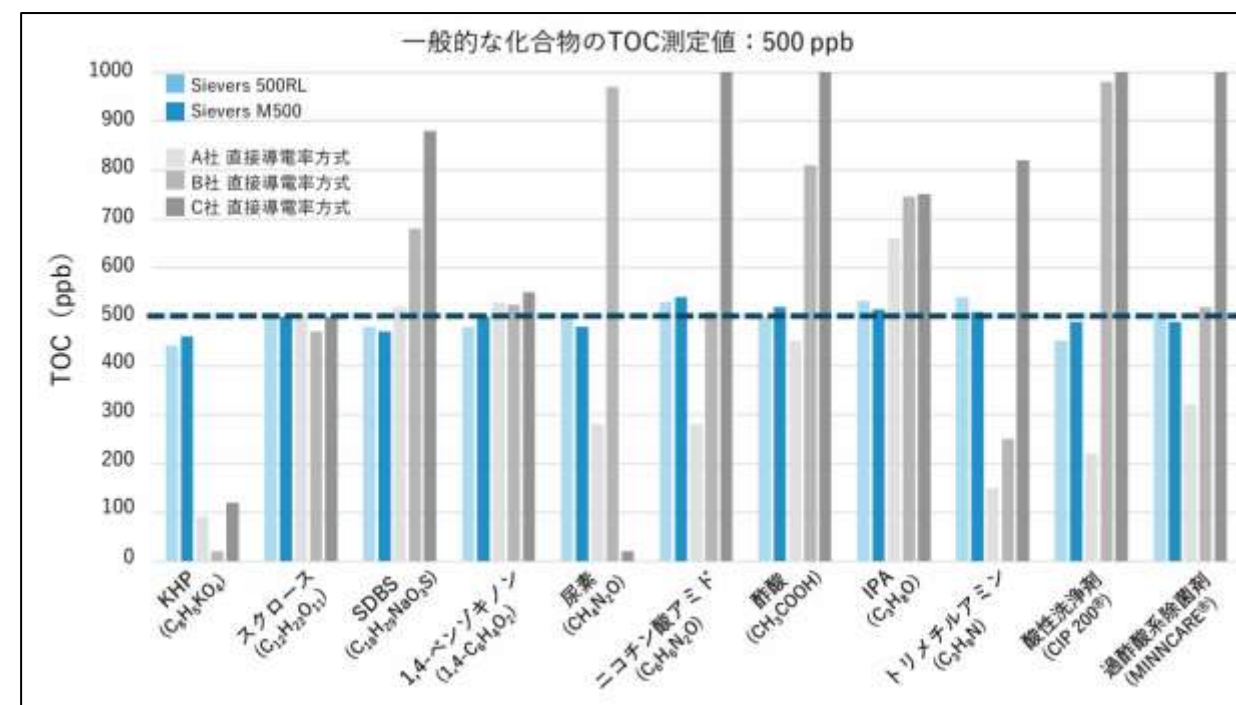
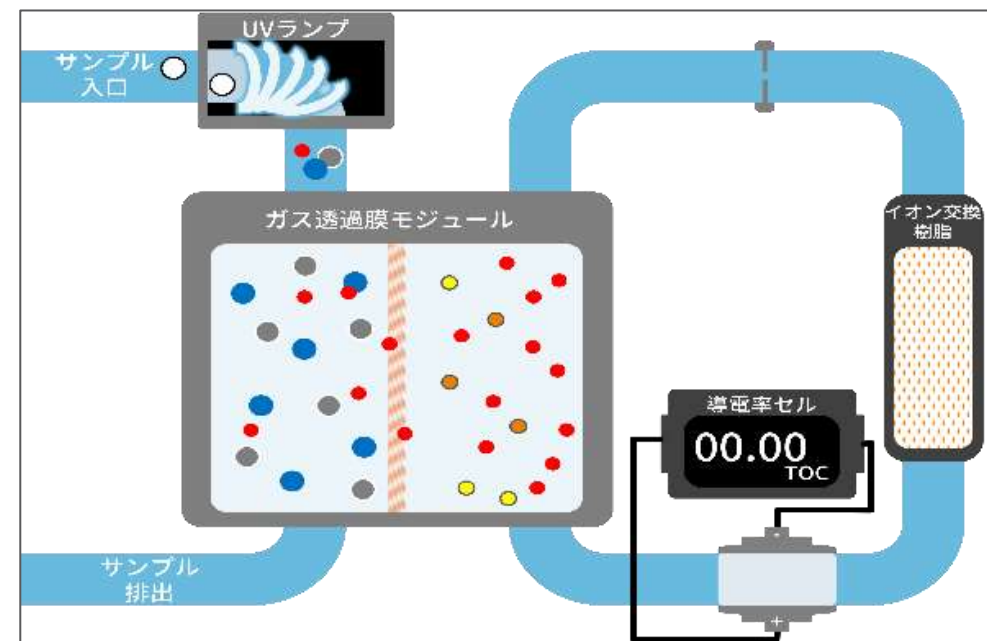
# 「同等以上」の測定技術

薬局方では、ラボとオンラインの両方の試験において、TOCを測定するときに、炭素を選択的に検出することを要件としている（USP <643>）

- ラボベースの水質試験からRTTに移管するために「同等以上」の測定技術が必要
  - ASTM E2656に基づく

## 「同等以上」の測定技術とは？

- 機器クオリフィケーション
- 分析法バリデーション



# 分析法同等性

## プロセスバリデーションのためのステップ2

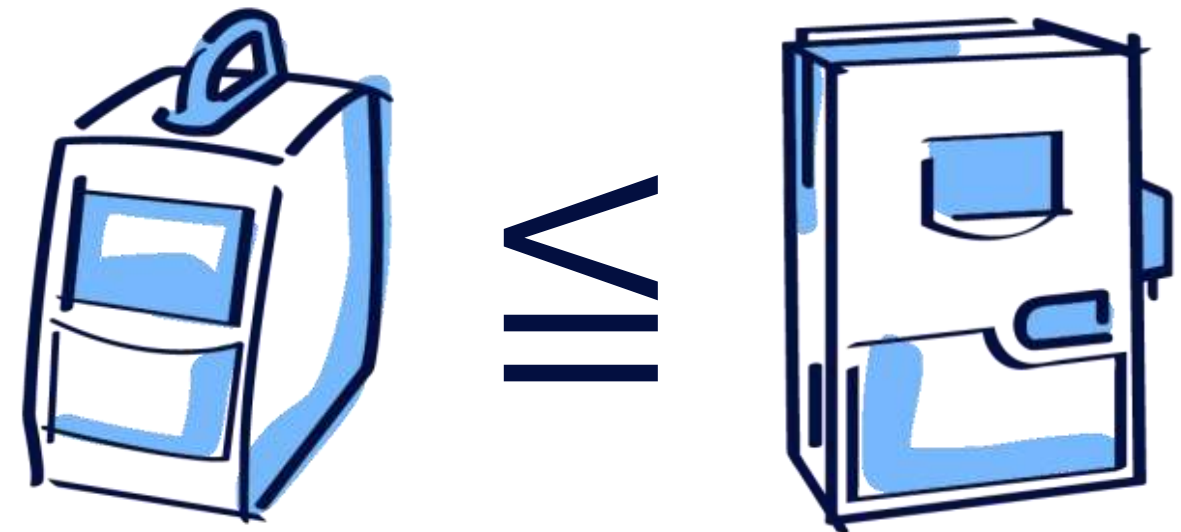
- オンライン型がラボ型と「同等以上」のデータを示すことを保証する

## 分析法の同等性検証

- 各分析法の不確かさを評価
  - 測定に影響を与える主な要因
    - サンプリング手順
    - 分析計固有の分析性能

オンライン計の近くでラボ試験用のサンプリングを行う

- ラボとオンラインの結果を比較



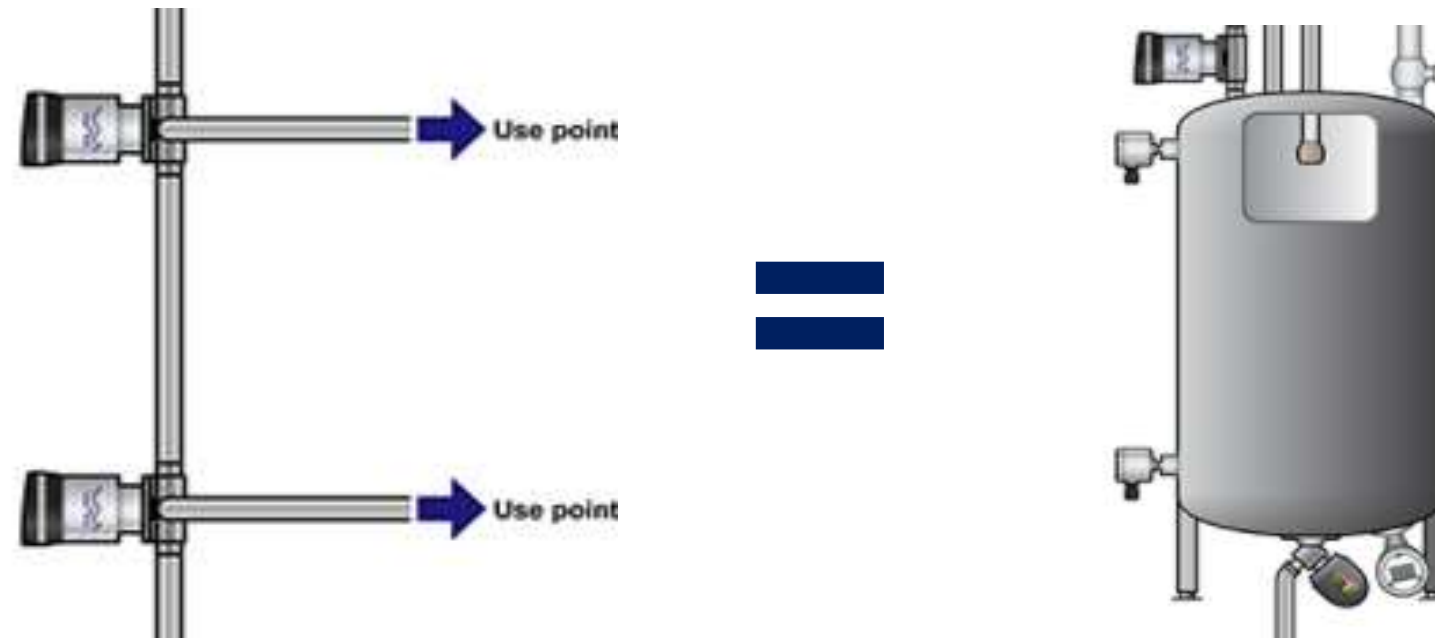
# ユースポイント比較検証

## プロセスバリデーションのためのステップ3

オンライン計の測定値が最もリスクの高いユースポイントを反映しているかどうかを評価する

### ユースポイントの比較検証

- ループ戻りポイントと対象のユースポイントを比較評価
- オンライン計をユースポイントに一時的に設置してデータ収集
- 一時的に設置したオンライン計とループ戻りポイントのオンライン計とでデータ比較



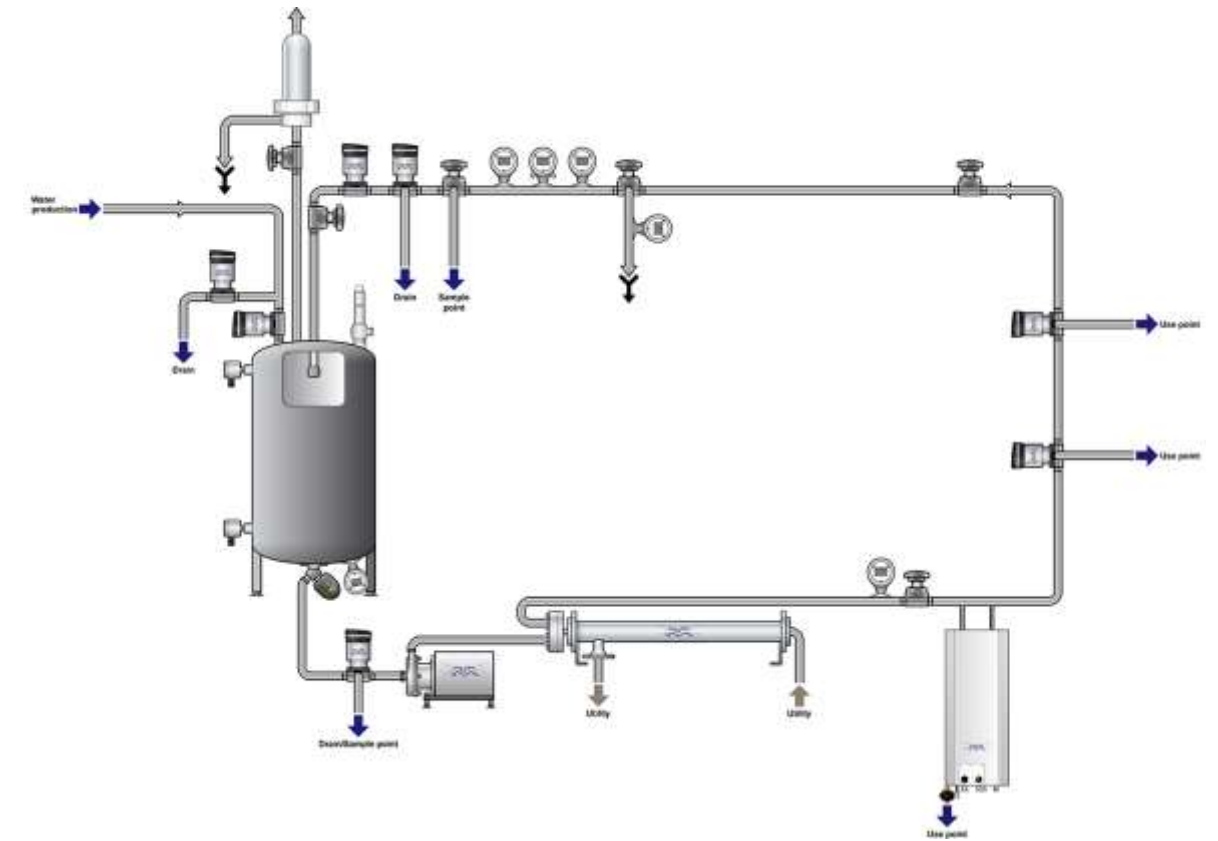
# オンラインTOC計の設置場所

FMEA（故障モード影響解析）はオンライン計の適切な設置場所を決定するために有効

- ICH Q9 / IEC 60812
- **リスクの優先順位**とリスク管理の効果を監視
- 製造工程や製品への影響評価

一般的にFMEAではタンクへの戻りポイントを水ループのワーストポイントとする

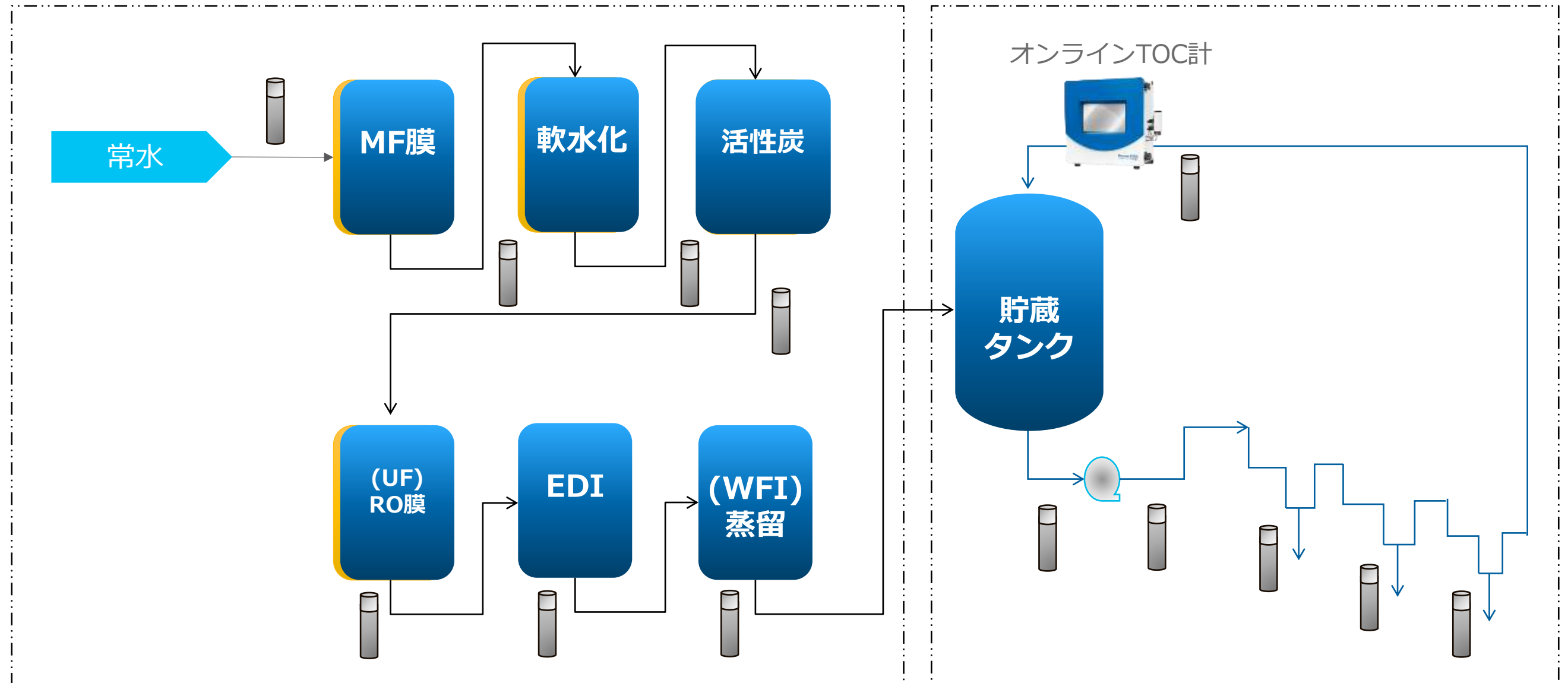
- 他のユースポイントを最も代表するユースポイントにオンライン計を設置
- 複数のオンライン計が必要になる場合がある



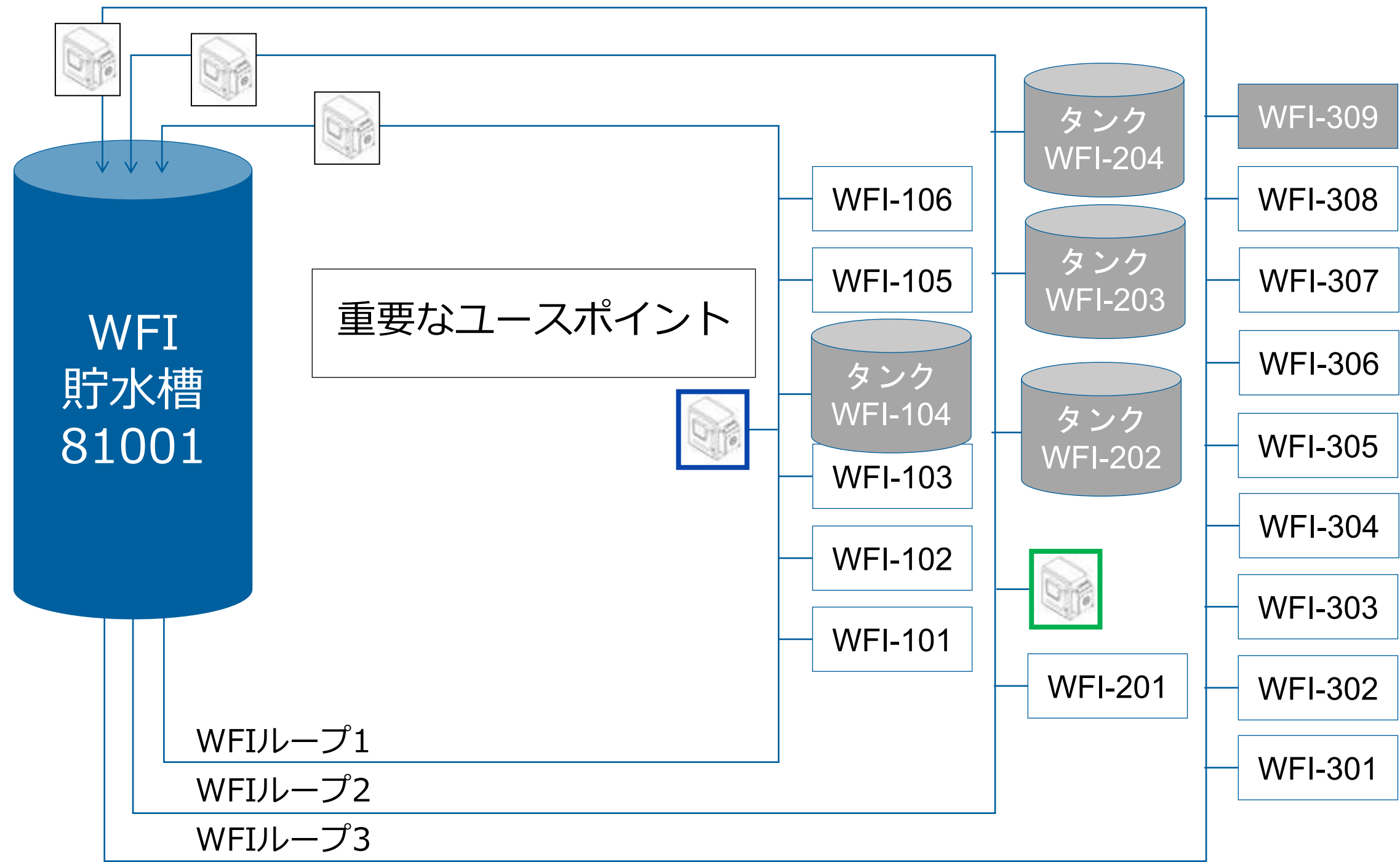


# オンラインTOC計の設置場所

一般的にオンラインTOC計はループの貯蔵タンクへの戻り箇所に設置される



# オンラインTOC計の設置場所



# 4. まとめ

# まとめ：製薬用水の品質を担保しながら製造プロセスを効率化する方法とは？

- プロセス分析技術（PAT）に基づく品質と生産性向上
- コスト・汚染・ラボエラー・データ遅延を削減
- OOS・OOTをリアルタイムで検出して処置
- 継続的制御とシステムバリデーション
- トレンドデータに基づくアラートレベル・アクションレベルの設定



# オンラインTOC計 Sievers M500型

Sievers独自の「ガス透過膜式導電率測定方式」により  
日本薬局方の要件に適合できる唯一のオンラインTOC計

- 三局（JP・USP・EP）に適合
- 分析法バリデーションに対応
- データインテグリティに対応
- TOC&導電率を同時にモニタリング可能
- IOPQ、RTT実装のためのサポートパッケージ
- 校正&システム適合性試験用の標準液を提供



Sievers M500型