



レギュラトリーサイエンスから見たモデリング

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

スペシャリスト（品質担当）

松田 嘉弘

モデルとは

- 数式にてシステムを簡略化して表したものの。
- モデルによって科学的理解が深まるとともに、一連の条件下でシステムの挙動を予測できる場合もある。
- 数学的モデルは開発及び製造のあらゆる段階で利用できる。
- モデルは、物理法則を反映する**第一原理**（マスバランス、エネルギーバランス及び熱伝導関係など）又は**データ**から、あるいはその2つの組合せから導き出すことができる。
- モデルには多くの種類があり、モデルの選択はシステムに関する既に得られている知識、利用できるデータ及び試験の目的に依存する。

参照: ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」

なぜモデルが重要なのか？

ICH Q13 連続生産ガイドライン



薬生薬審発 0531 第1号
令和5年5月31日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

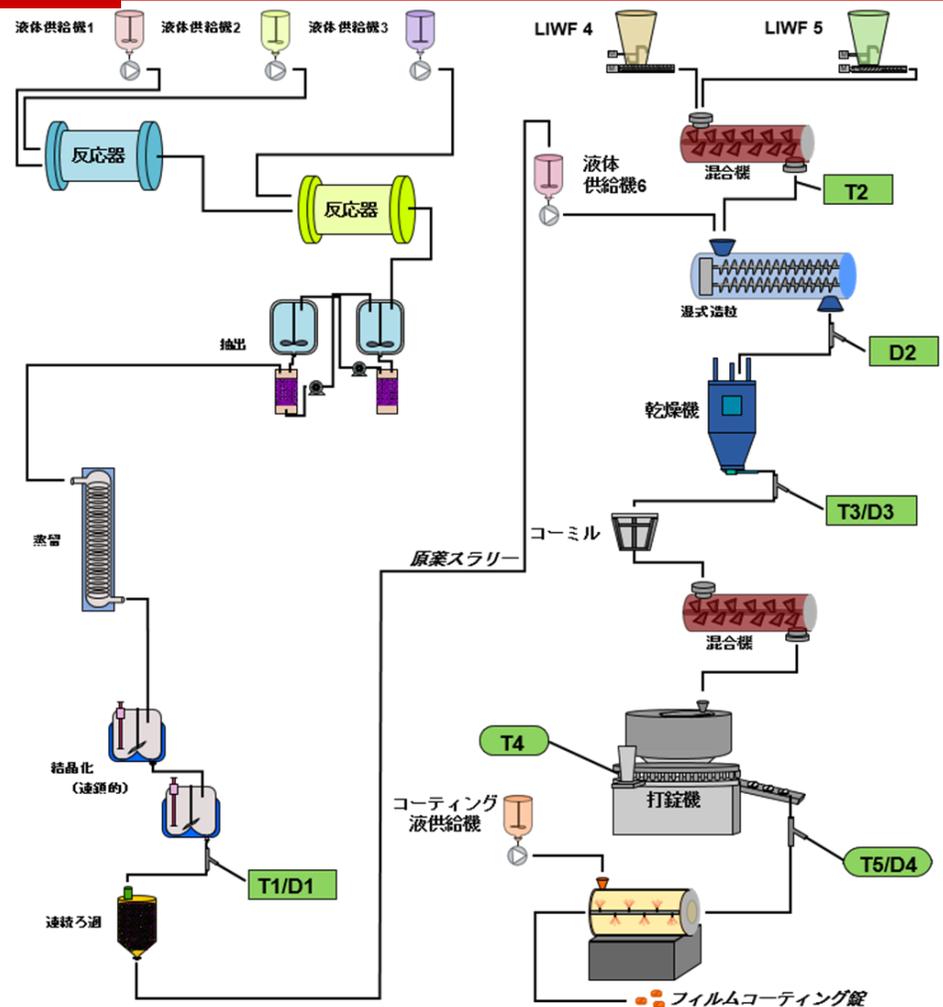
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて

薬事規制の国際調和に関しては、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、その促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHにおける合意事項として、別添のとおり「原薬及び製剤の連続生産」（以下「ガイドライン」という。）がとりまとめられましたのでお知らせします。ガイドラインの目的は、連続生産の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示すことですので、貴管内関係業者等に対し周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。



T1~T5 : PAT及びアットライン試験場所
D1~D4 : ダイバージョンポイント
LIWF 4, LIWF 5 : 定量供給機

連続生産における管理戦略

連続生産では、上流工程で生じた変動が直接、下流工程に影響するため、従来のバッチ製造に比べ、より統合されたシステム管理が求められる。



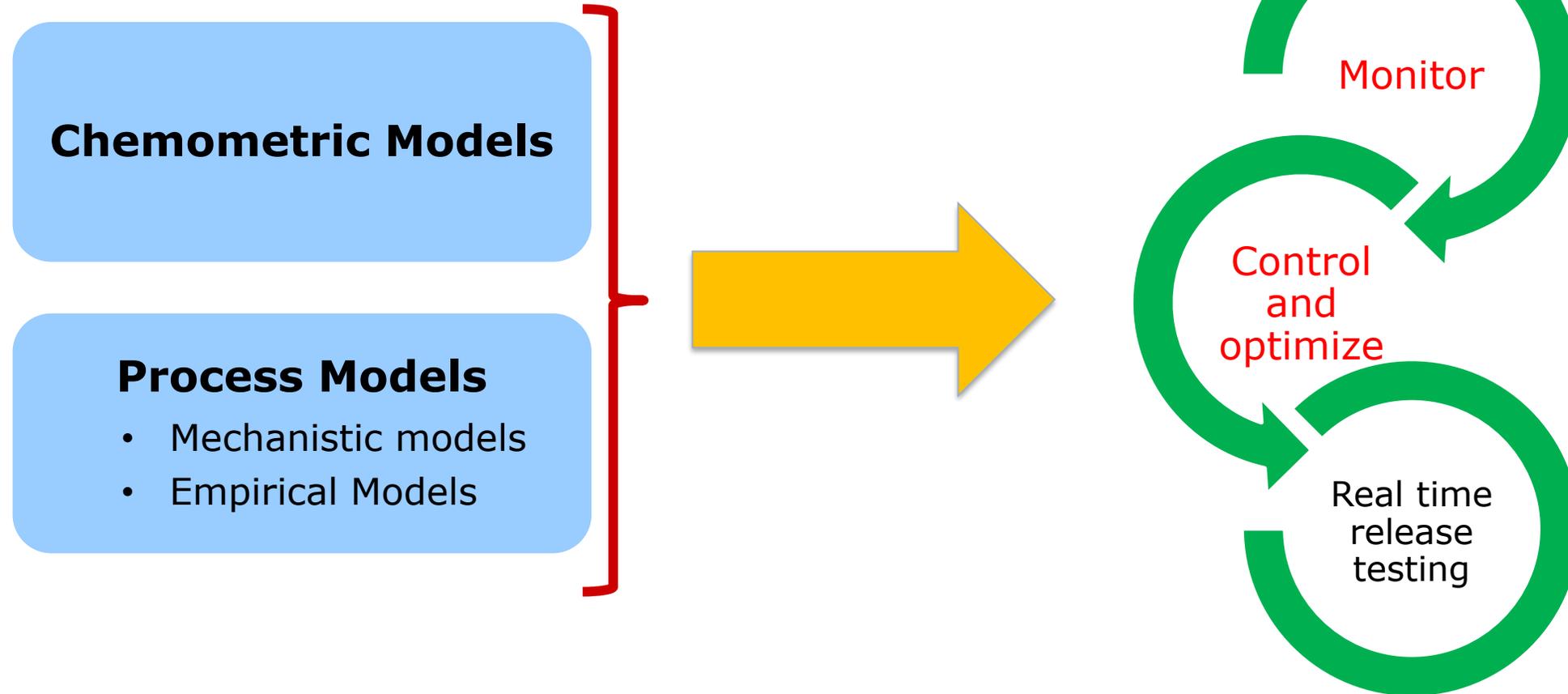
**プロセスシステム工学を活用した品質管理・製造管理が
これまで以上に期待される。**

プロセスシステム工学:

- ◆ プロセスの総合的な最適化を実現するための基礎理論、手法、コンピュータ利用技術を研究する専門分野
 - ソフトセンサー
 - プロセス制御技術
 - ダイナミックシミュレーション など

参照: 日本学術振興会 プロセスシステム工学 第143委員会
<http://www.pse143.org/>

モデルの活用



ICH Q13ガイドラインにおけるプロセスモデル

- 連続生産工程の**開発**に使用でき、系外排出の戦略を含む**商業生産**での管理戦略の一部としても使用できる。
- 品質特性をリアルタイムで推定するためにも使用でき、そうすることにより管理できた状態を維持するための**タイムリーな工程の調整**が可能となる。
- 開発段階では、入力変数(例えば、工程パラメータ、物質特性など)と出力変数(例えば、製品の品質特性など)がどのように関係しているかを示すことで、**デザインスペースの設定を支援**できる。
- 工程の理解を促し、**実験の数を抑える**ことができる。

医薬品の承認申請におけるプロセスモデル

- 申請資料に記載するライフサイクルにわたるモデルの開発、バリデーション及びメンテナンスに関する詳細さは、**モデルのタイプ及び影響のカテゴリーに対応**しているべきである。
- プロセスモデルは所定のシステムに特有であるべきである（例えば、装置、配置、接続など）。商業生産において使用される**モデルを裏付ける情報は製造所の査察の際に提示可能であるべき**であり、製造所において維持管理又はアクセス可能であるべきである。
- プロセスモデルに関する規制当局の期待事項については、ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」を参照のこと。

ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針(1)

□ モデルの分類

I. 影響が小さいモデル:

これらのモデルは、通常、製品及び／又は工程の開発を支援するために用いる(処方最適化など)。

II. 影響が中程度のモデル:

このようなモデルは、製品品質を保証する上で有用となり得るが、製品品質の唯一の指標ではない(ほとんどのデザインスペースモデル、多くの工程管理など)。

III. 影響が大きいモデル:

モデルによる予測が製品品質の重要な指標となる場合は、影響が大きいモデルとみなされる(製品の定量のための計量化学モデル、溶出試験の代替モデルなど)。

ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針(2)

□ モデル関連情報の文書化

I. 影響が小さいモデル:

工程開発中の意思決定のためにモデルがどのように使用されたかについての考察。

II. 影響が中程度のモデル:

モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける(機構的モデルなどの)関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察。

III. 影響が大きいモデル:

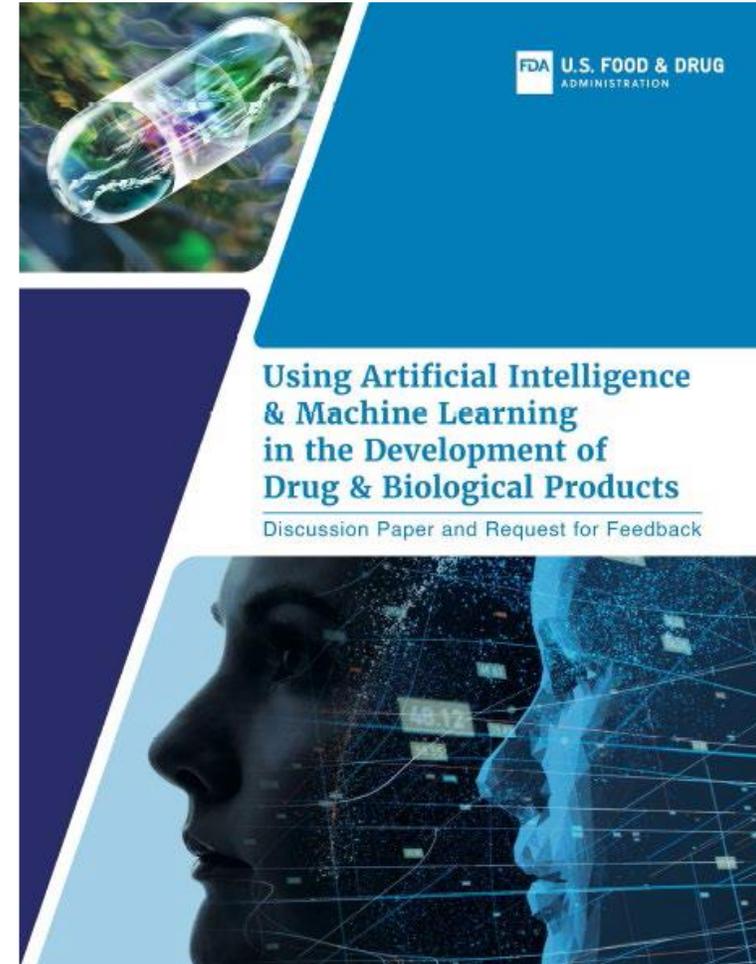
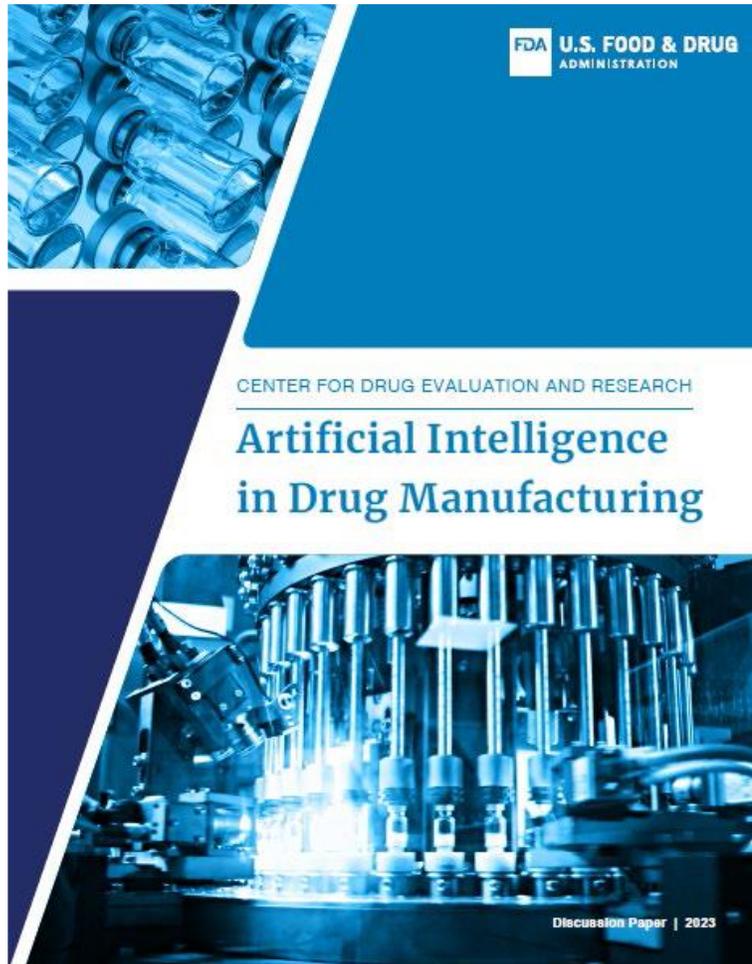
モデルの仮定、サンプルサイズの適切性、サンプルの数及び分布、データの前処理、変数選択の妥当性、モデルの入出力変数、モデル式、モデルとの一致及び予測の能力を示すデータの統計学的解析、モデルの判定基準設定の根拠、モデルのバリデーション(内部及び外部)及びライルサイクルを通したモデルの検証手法に関する一般的考察。

革新的医薬品製造に対する規制当局の取組み

- US FDA
 - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
 - Quality Innovation Group (QIG)
- PMDA
 - 革新的製造技術WG

US FDA AIイニシアチブ

External Discussion Papers



Dr. Cavazzoni (US FDA)スライドを一部改変

意見公募で寄せられた検討事例

- 工程デザイン
 - 工程の最適化 (9)
 - デジタルツイン (7)
- 工程モニタリング
 - 欠陥をモニターするためのコンピュータによる視覚化 (8)
 - 工程内試験やリアルタイムリリース試験のサポート (10)
- 革新的な工程管理
 - アダプティブ工程管理(8)
- トレンドモニタリング
 - 装置のモニタリング/予防的メンテナンス (11)
 - 作業者、品質ユニットの支援 (10)

Dr. O'Connor (US FDA)スライドを一部改変

EMA QIG

- 2023年3月と10月に実施した、QIG Listen & Learn Focus Groupでの議論を踏まえて作成された文書
- 目的
 - 本文書は医薬品の製造プロセスにおける performance-based approachesの活用を反映したプロセスモデルに関する予備的検討を扱うものである。
 - 本文書の適用範囲はプロセスモデルに限定されるが、本文書で紹介する原則は人工知能(AI)にも適用できる。



1 22 February 2024
2 EMA/90634/2024

3
4

Comments should be provided using this EUSurvey [form](#). For any technical issues, please contact the [EUSurvey Support](#).

5 Preliminary QIG Considerations regarding Pharmaceutical
6 Process Models

7 **Background**

8 This Quality Innovation Group (QIG) document follows on from the first QIG Listen & Learn Focus
9 Group (LLFG) on Continuous manufacturing and the second QIG LLFG on Digital novel technologies,
10 held on 13 March 2023 and 12-13 October 2023 respectively. These highlighted the need for more
11 specific regulatory guidance on process models (hereafter called models).

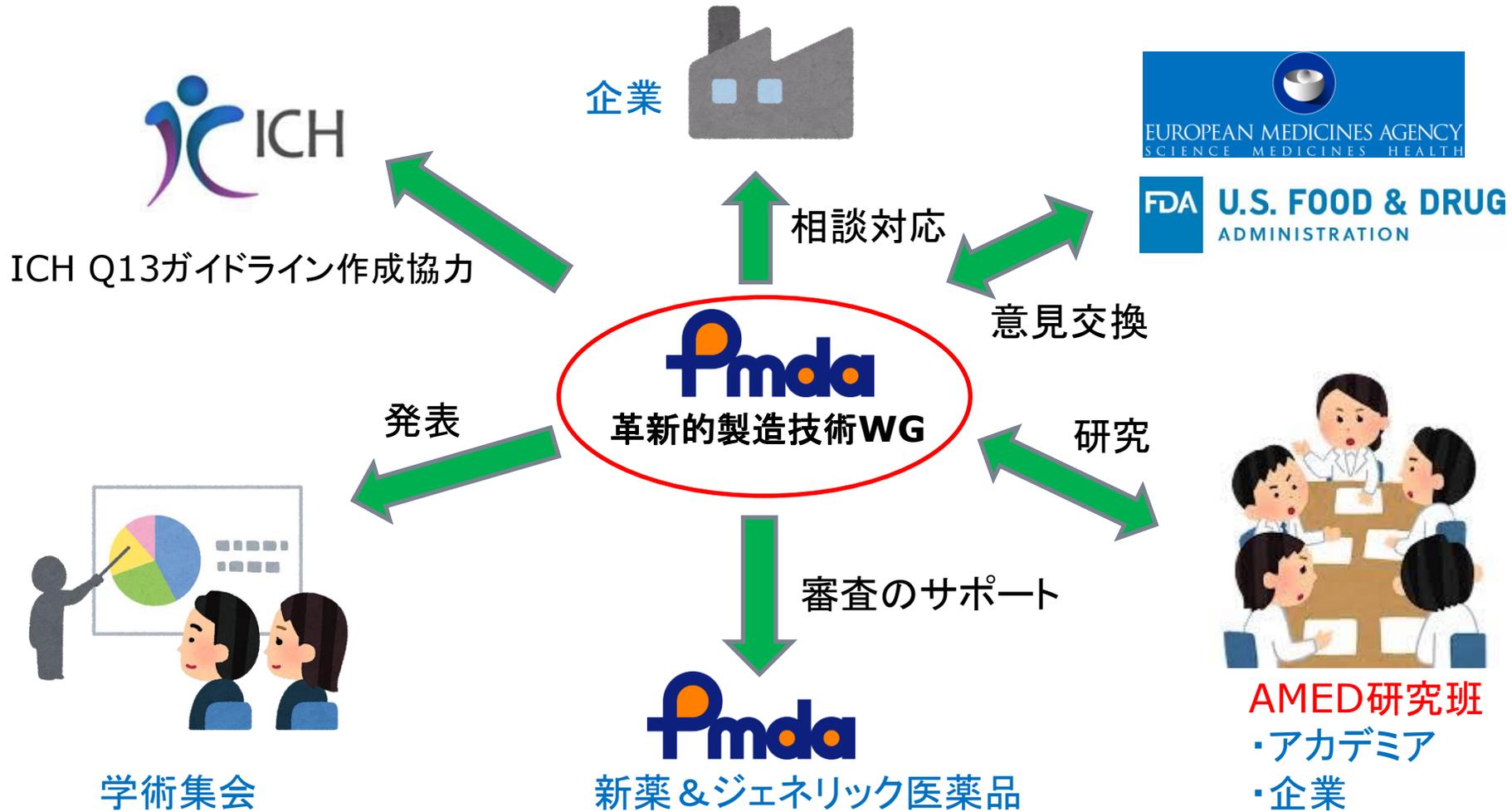
12 It is recognised that regulatory expectations for process models in pharmaceutical manufacturing are
13 evolving; the intent of this document is to share QIG's current thinking with stakeholders and seek
14 their comments.

15 **Introduction**

16 Pharmaceutical process control consists of a series of measurements and actions within a process (or
17 system), designed to ensure that the desired quality of the output material is maintained over the
18 intended duration of process operation and over the lifecycle of a product. This includes measurements
19 and actions such as end point determinations, feed-forward/feed-back controls, statistical process
20 controls, and process monitoring.

2024年2月22日付

革新的製造技術WG 活動内容



AMED: 人工知能の医薬品品質分野への活用に関する研究

目標 AIや機械学習の医薬品製造工程開発及び品質管理への活用について留意事項をまとめ文書化する。

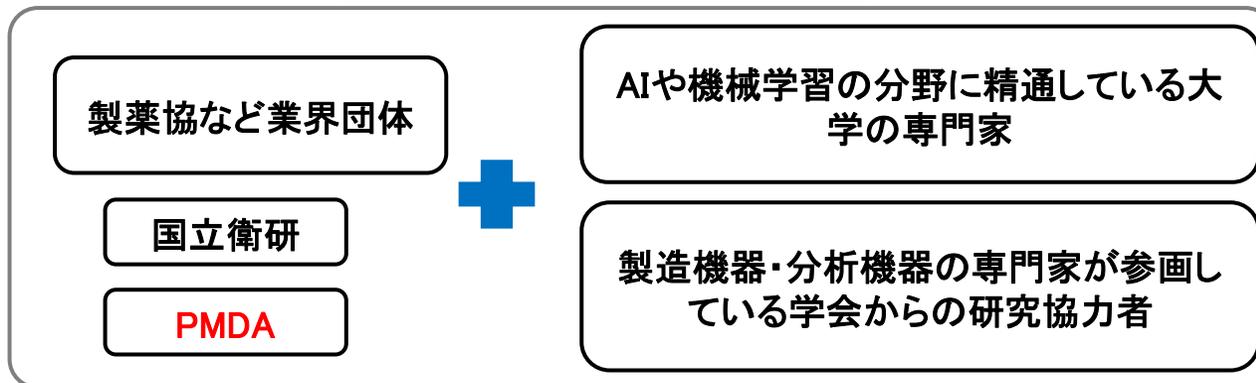
研究計画

R6: AIの医薬品品質分野での活用事例の情報収集。

R7: AIの導入を検討若しくは実施している企業、及び海外規制当局であるFDAやEMAとの意見交換。

R8: AIを医薬品品質分野で活用する際の留意点、承認申請時に提示すべき事項の文書化。

情報収集や活用例の議論



意見交換

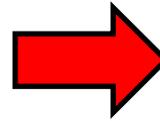


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

モデリングへの期待

医薬品の製造・品質管理上の課題

- 製造コスト
- 安定供給
- 品質保証



モデル（AI、機械学習）の活用

- ・ プロセスモニタリングの効率化
- ・ 分析評価の自動化
- ・ デジタルツインによる製造管理・品質管理等

更なる製造/品質管理の効率化

具体的な方策

1. **連続生産の推進**: 迅速な医薬品供給及び製造コストの削減を図る。
2. **モデルの活用**: 異常を早期に検知し、製品の一貫性を向上させる。
3. **プロセスの標準化と合理化**: 医薬品の生産効率を向上させ、同時に品質管理を強化する。
4. **情報共有の促進**: ベストプラクティスの普及を図り、業界全体での効率化を目指す。
5. **規制の合理化**: モデル活用のための規制の枠組みの検討及びガイドラインを作成する。

ご清聴ありがとうございました。

