



Genedataは、核酸医薬品のQCにおけるEnd-to-endのデータワークフローを構築し、バリデーション工程を含むプロジェクト全体を通して専門的なコンサルティングを提供することで、私たちの目標を予定内かつ予算内にて達成できるようにサポートしてくれました。

Juliet Padden博士 (Bayer Pharmaceuticals、Analytical Development Laboratory Head)

#### 著者

Bayer Pharmaceuticals社  
Juliet Padden博士 &  
Heiner Apeler博士  
(翻訳: Genedata)

#### 事業

バイオ医薬品

#### GENEDATA 導入時期

2006

#### BAYER社について

Bayer Pharmaceuticals (バイエル薬品) 社は、特定の疾患領域において、患者さんに大きな利益と価値をもたらす革新的な医薬品の研究・開発・製造・供給に注力しています。

#### GENEDATA SOLUTION



EXPRESSIONIST

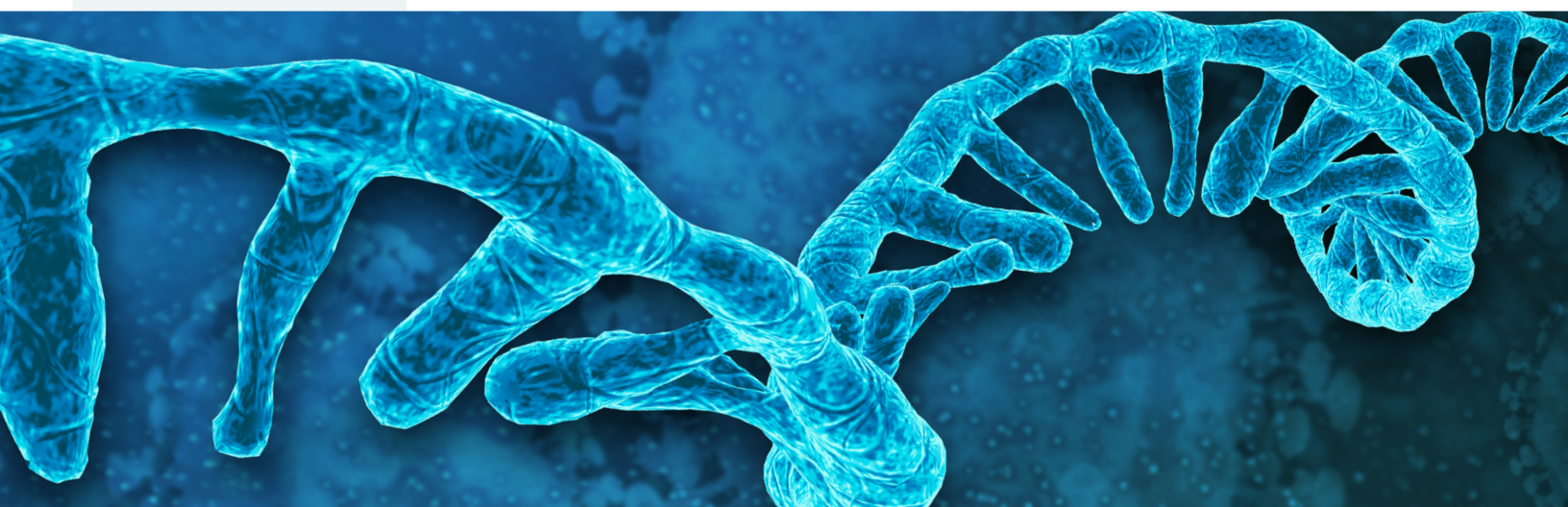
# Bayer Pharmaceuticals社、 GMP環境下における核酸医薬品の 品質管理の自動化

## 背景

Bayer Pharmaceuticals社 (以下Bayer) は、Ionis Pharmaceuticals社 (以下Ionis) より、幅広い疾患領域に対する核酸を用いた新規治療薬の開発に関する独占ライセンスを取得しました。

そこで、Bayerのバイオロジクス分析開発チームは、先進的な新薬候補のリリーステストと差し迫った臨床試験をサポートするため、実施に際して新たな解析手法、標準作業手順 (SOP)、そして組織体制の確立が必要な原薬と製剤のリリースIDテストを任せられました。

稼働までのタイムラインが厳しく、遅延による損失が見込まれたため、長期的なパートナーシップ関係にあるGenedataと協力し、質量分析による核酸医薬品の同定確認 (ID) ワークフローを構築し、Bayerの品質保証 (QA) チームが承認した品質管理 (QC) を実施・検証できるように対応しました。



## 主な課題

### 核酸医薬品の解析ワークフローの構築

新しい核酸医薬品の原薬の安全性と有効性を保証するために、LC-UV-MSに基づくIDテストはIonisの標準作業手順 (SOP) に従ってBayerの品質管理システム (QMS) へ適用され、新しい解析環境で実施されました。これには、高度なカスタマイズが可能な上、選定された解析装置に対応し、既存のデータフォーマットとの相互運用性を確保できる解析ソフトウェアの調達が条件でした。SOPにおいても、オリゴヌクレオチドIDを評価するために、複数の独立した分析データストリーム (この場合はUVとMS) からデータを測定・統合することが求められました (図1)。何より、解析時間を短縮し、データ入力者のバイアスを排除してテスト結果の信頼性を高めるためには、ワークフローの自動化が重要でした。

### GMP要件への準拠

治験スケジュールに対応するためには、新しい核酸医薬品のバッチリリースに必要なIDテストをタイムリーに構築する必要がありました。

治験に必要なサンプルを用意するためには、構築した解析ソリューションがGMP環境で運用できることが必須でした。そのため、データセキュリティ (安全性)、インテグリティ (完全性)、トレーサビリティ (追跡可能性) を確保し、全ての投与が安全かつ有効であることを保証するには、ソフトウェアによる制御も必要となりました。

### 新しい解析要件への対応

新しいモダリティや分子種を治療薬開発プログラムで活用する場合、技術・組織の両面で新しく進化した機能への対応が求められることが多々あります。Bayerでは今回、新しいQCプロトコルを確立し、QA要件を満たすことが目的でした。

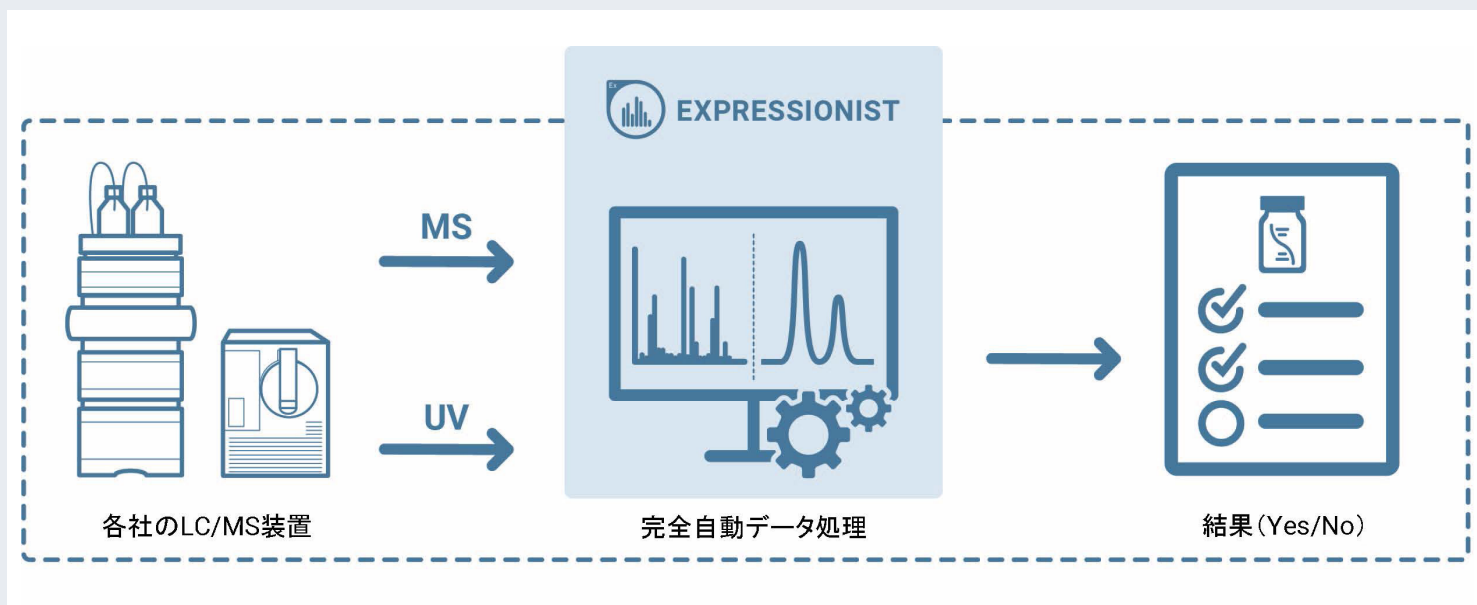
また、新規治療薬の開発では、開発プロセスの様々な段階で異なる解析上の課題が発生します。QCでは、ソフトウェアの使いやすさや堅牢性が鍵となりますが、上流工程の特性解析やプロセス開発では、緻密な分子特性解析や進化する解析技術に対応する柔軟性が求められます。

## 解決

### 効率的なデータ処理・解析・レポートワークフローへのSOPの適用

Genedata Expressionistは、カスタマイズされたMS解析ソリューションの迅速な導入を可能にするため、IonisのSOPをデータ処理・解析・レポートのEnd-to-end自動ワークフローへスムーズに適用することができました。

Genedataコンサルタントとともに、あらゆる段階において解析要件を満たすようワークフローの最適化を試み、SOPを遵守しながら下流工程業務のGMP準拠を保証できるようにしました。



## 複数装置からの生データへの対応

IDテストは、MSとUVデータを、単独あるいは組み合わせて使用する分析測定に基づいて実施されました。単一のベンダーに依存しない拡張性の高いプラットフォームであるGenedata Expressionistは、既存の解析プロセス全体ヘシームレスに統合され、異なる装置から直接生データを取り込んで処理し、これらのデータストリームを一つの分析測定に統合することができます。

## 核酸医薬品のデータ解析の自動化

本プロジェクトで開発したGenedata Expressionistワークフローにより、メインピークのm/zを報告することで、最初の合格基準を自動的に決定しました。第二合格基準は、解析実行時に取得されたUVデータから得られるサンプルの純度でした。主要な核酸成分はUVデータで確認できますが、サンプルに含まれる不純物は通常確認できません。MSデータ中の最も早く、そして最も遅く溶出する不純物成分の抽出イオンクロマトグラム (EIC) を用いて、純度測定のために積分すべきUVトレースの関連領域を判定しました。

報告されたサンプルの純度測定結果もワークフローによって自動的に判定されました。UVターゲット領域が正しく判定され、ブランクシグナルについては差し引かれたことが、多数の個別データ計算によって確認されました。データ処理・解析・レポートのワークフロー全体を自動化し、全てをGenedata Expressionistプラットフォーム内で運用することによって、これまで非常に手間のかかる手動計算を要していたプロセス全体のデータインテグリティが確保されました。

## 結果の信頼性を高めるシステム適合性試験 (SST) の実施

IDテストの結果は品質保証要件の対象となるため、その信頼性を確保するために、保持時間の安定性、ピーク範囲の相対標準偏差、標準物質の純度安定性、質量精度など、様々なシステム適合性試験 (SST) も実施する必要がありました。

SSTの結果は全て自動判定され、そのレビューを簡易化し、異常値を迅速かつ容易に特定できるよう、ステータスレポートが作成されました (図2)。

## GMP環境への導入展開のサポート

Genedata Expressionistワークフローは、GMP環境への導入展開をサポートするために、再現性や標準性の保証はもちろん、SOPに完全準拠した方法でデータが処理されるように「ロックダウン」することができます。Out-of-the-box (即時利用可能) なデータセキュリティ、インテグリティ、トレーサビリティ機能によって、厳しいスケジュールの中、QC環境でIDテストを実施・検証し、解析およびQAの要件を満たすことができました。具体的には、ユーザー認証と権限設定による不正利用の防止、電子レポートの提出と電子署名による円滑かつ改変不能なレポートの作成、さらには完全な監査ログによって全ての結果のChain of Custody (管理過程) を把握できるようになりました。

## Genedata Expressionist Features



セキュリティ

- ・ユーザー認証と管理者権限による不正利用の防止
- ・ワークフローの「ロックダウン」による一般ユーザーが編集できない「承認済み」ワークフローの作成



インテグリティ

- ・安全性と拡張性の高いクライアントサーバーアーキテクチャによる確実なデータの保管と検索
- ・電子レポートと電子署名によるユーザー管理とガバナンスの確立



トレーサビリティ

- ・監査ログによるChain of Custody (管理過程) と結果の所有権に関する全体像の把握

System Suitability Test					Pass	Fail		
Criteria for Identity Testing								
SST 1: Retention time of the main UV peak								
Name	RT [min]	RT lower limit [min]	RT upper limit [min]	Test				
WSS25a	18.8	12.0	22.0	Pass				
WSS25b	18.8	12.0	22.0	Pass				
WSS25c	18.8	12.0	22.0	Pass				
SST 2: Relative standard deviation of the main UV peak area								
Name	WSS25a	WSS25b	WSS25c	Average	STD	RSD [%]	RSD limit [%]	Test
Main Peak	222.2	222.1	222.1	222.1	0.1	0.0	1.0	Pass
SST 3: Average UV purity								
Name	WSS25a [%]	WSS25b [%]	WSS25c [%]	Average [%]	Expected avg. [%]	Deviation [%]	Max deviation [%]	Test
Main Peak	99.2	99.2	99.2	99.2	99.0	0.2	1.0	Pass
SST 4: Mass signal of the main component of the main UV peak								
Name	m/z [Da]	Theoretical m/z [Da]	Deviation [Da]	Max deviation [Da]	Test			
WSS25a	█	█	0.0	0.2	Pass			
WSS25b	█	█	0.3	0.2	Fail			
WSS25c	█	█	-6.1	0.2	Pass			



## メリット

### あらゆる要件に応える加速された解析プロセス

Genedata Expressionist固有の柔軟性とサイエンティフィック&テクニカルコンサルティングチームの専門性により、Bayerの全ての要件を満たす解析プロセスが提供され、予定内かつ予算内にて導入展開することができました。Genedata Expressionistは、複数のデータストリームを統合できるため、既存SOPを完全に自動化されたワークフローに1対1で変換でき、トレーニングとバリデーションをすることでルーチンユーザでも実行できるようになりました。ワークフローの完全自動化は、SOPの遵守を保証するだけでなく、手作業によるボトルネックを排除することで、データ処理時間を数時間単位で劇的に削減しました。

### 信頼性の向上とGMPの促進

ワークフローを自動化することで、手動の入力や計算によるミスリスクが排除され、プロセスの堅牢性と結果の再現性が高まり、最高レベルの信頼性をもって意思決定ができるようになりました。この信頼性は、ワークフローを「ロックダウン」することでさらに強化され、データインテグリティを保証します。Genedata Expressionistワークフローは透明で段階的な特性を持つため、データ処理の各段階において反復的な最適化と詳細な評価を可能にし、結果の検証を容易にしました。各段階毎のパラメータ設定やレポート出力機能と合わせて、プロセス全体を通じてデータインテグリティがどのように維持されているかを明確に示すことができ、BayerのGMP環境へのGenedataソリューション導入の承認が大幅に早まりました。

その結果、Bayerのレギュラトリー専門家チームは、ワークフローを迅速に評価し、コンピュータシステムバリデーション(CSV)を実行することができ、プロジェクトの期限内にQCでのワークフローを確立できました。

### 組織全体へ向けたプロセス効率化のサポート実績

核酸医薬品のような新しい分野のバイオ医薬品の開発には、新しい解析上の課題があります。今回のケースでは、GenedataとBayerの専門家間の信頼できるパートナーシップによって、装置の選定・設定やオリジネーターSOPの導入、データ処理・解析・レポートングに至るまで、GMP環境下の解析プロセス全体にわたって、効果的かつ迅速なソリューション導入を可能にしました。Bayerは、Genedata Expressionistの柔軟性、オープン性、そして企業向けであるという性質によって、上流工程を含む核酸医薬品の開発プロセス全体において、各段階でGenedata Expressionistプラットフォームを活用することが可能になっています。

## 今後の展望

BayerとGenedataのパートナーシップは、成功した数多くのプロジェクトの実績の上に成り立っており、Genedata Expressionistは、Bayerで実施する全てのバイオ医薬品MS解析に最適なプラットフォームとなっています。このソフトウェアプラットフォームを活用することで、核酸医薬品の分野、ひいてはGxP環境でのプロジェクトへ事業を拡大する上で、必要な解析ソリューションを構築・実行できると確信しています。そのためにも、ワークフロー構築からソフトウェア開発まで幅広いサポートを提供するGenedataプロフェッショナルサービスとの密な連携を続けていきます。



核酸医薬品は新たな課題をもたらし、私たちはその解決をサポートしてくれる信頼できるパートナーを必要としていました。Genedataは、単なるソフトウェア以上のものを提供してくれました。そのカスタマイズされたソリューション、特に自動化は、まさに私たちが求めていたものであったと高く評価しています。

Heiner Apeler博士 (Bayer Pharmaceuticals, Biologics Analytical Development Department Head)

## GENEDATA SOLUTION



Genedata Expressionist®は、創薬、産業用バイオテクノロジー、その他のライフサイエンス分野のニーズに対応する先進的なソフトウェアソリューションであり、Genedataの製品ラインアップの一部です。

© 2021 Genedata AG. 無断転載禁止。Genedata Expressionistは、Genedata AGの登録商標です。その他記載されている製品名およびサービス名は、各社の商標です。21E06

1011101011010100101110  
1101011010100101111010101010101101010

001011101101001010100101110100011010110 BASEL • BOSTON • LONDON • MUNICH • SAN FRANCISCO • SINGAPORE • TOKYO 1110100101010010111010010101001010010