

規制環境におけるELNの導入と使用

ケーススタディ



- ・ Bristol-Myers Squibb ビジネス・サービス リミテッド(BMS) は、GxP分析試験の電子的処理を完全に定義化
- ・ アストラゼネカは、GMP原薬製造に関する紙ベースのワークフローを撤廃
- ・ 洗練されたプロセスにより、両社の総合的な品質保証 (QA) とコンプライアンスが改善
- ・ アストラゼネカでは、文書化に要する時間が50%以上削減され、作成ドキュメント数が減少、品質も向上

社内／社外のパートナーシップによる成功を目指して

レオナルドが指摘した新たな電子体系を採用するため、BMSとアストラゼネカのチームは、紙文書に勝る電子的ツールの利点を社内利害関係者に納得させる必要があったわけではありません。有効化環境において適切にデータを管理するELNに発展させる可能性を見据えた上で、システムや業者を選定しなければなりません。両チームは、2000年初期にシステムの候補探しを開始しましたが、当時ELNは主に探索合成化学の分野でのみ導入されていました。いずれのグループも、すぐにニーズを満たすことのできるシステムを見つけられるとは期待していませんでした。実際のところ、BMSはまず二つのシステムを導入しました。「当初、当社はルーチンGxP分析試験用にVelquest ELNを導入し、それ以外の非定期的GxP分析を含む業務にはBIOVIA Notebook by BIOVIAを使用していました」とパターンソンは言います。

アストラゼネカで研究開発とGMP製造部門との隔たりを埋めることができるシステムを開発できたことが、2004年にBIOVIA Notebook by BIOVIAの初期バージョンを社内を導入するきっかけとなったのだとレオナルドは説明しています。「BIOVIAはかなりの潜在能力を秘め、パートナーとして実力を発揮するはずです」とレオナルドは言います。そして今日誰もがわかるように「当社にとってもBIOVIAにとってもメリットのある結果が得られています。望むシステムを入手するために、当社は多くの知識をBIOVIAに提供しました。その知識はBIOVIA Notebook by BIOVIA 6.5として反映されています。

アストラゼネカは、ELN導入の主な目的を把握していました。つまり、プロセス情報を研究開発のあらゆる段階から商業製造の段階に至るまでシームレスに伝えることです。ELNは、異なる文書タイプ間の転写作業をなくします。プロセス化学におけるELNの記録から、テンプレート化されたWord

「文書化にかかる時間が50%以上削減されました・・・さらに、紙ベースのメソッドに比べて、ドキュメントの総合的品質も大幅に改善されました。」

—John Leonard 氏 医薬開発部、主席研究員
AstraZeneca 社

「紙文書の世界で、いつも特定の方法で何かを行っていたからといって、必ずしも、電子の世界でも同様に行わなければならないというわけではないのです・・・評価作業によって、この分析を行う時間を持つことができました。法令を順守する上で適切なプロセス整えているのだということを、すべての利害関係者に納得させることができたのです。」

—Adele Patterson 氏 シニア研究調査員
Bristol-Myers Squibb Business Services Limited 社 (BMS)

ベースのプロセス記述に至るまで、また印刷されたプロセス記述から、初期構造キャンペーンに関する紙ベースの一連の記録に至るまで、さらに一連のキャンペーンレポートのテンプレート化したWord文書に戻す際も、転写作業の必要はありません。しかしながら、最初からソリューションを想定することは容易ではありませんでした。

「リーン・シグマ・アプローチに則り、顧客の声を反映させたいと考えていました」とレオナルドは言います。ただ、何を希望するかユーザーに尋ねると、決まって「より早く」という回答でした。レオナルドは、エンジニアリングに関するヘンリー・フォードの発言を思い出していました。「何を希望するか顧客に尋ねると、もっと速い馬をという答えが返ってきた」。革新性を備え、研究者、マネージャーそして品質保証担当者に対して明確かつ認識可能な見返りを提供しながら作業を進められる方法を再定義する新たなアプローチを提供できるかどうかは、レオナルドのチームにかかっていた。

「誰も思いつかないようなメリットを実証しなければならないということはわかっていました」とレオナルドは言います。チームは、問題の特定、要件の収集、試験版のコンセプトの作成から成る反復プロセスを行い、その後、フィードバックを収集し、修正を加え、さらにパイロットでの試行を行いました。「この方法により、紙ベースの規制文書という固定観念から離れ、私たちがサポートしようとしている実際の業務プロセスを本来の意味で再定義できるようになったのです」とレオナルドは語ります。

BMSは、本格的な導入に先立ってELNを業務全体を対象としたパイロット導入を行うという戦略を立てました。ELNはハイブリッドモードで使用し、すなわち文書は電子的に作成され、PDF形式で印刷されて作成者、レビューアの承認を受けることとなります。さらに、最適化チームが、テンプレート・レイアウトおよびコンテンツのガイダンス策定に当たりました。

一方、パイロットでの試用方法を決定するための分析作業において、チームはGxP要件を念頭に業務と対比し、現在紙文書でどのように扱われているか、またなぜそのように扱われているのかを検討し、これらのプロセスを電子的ワークフローにスムーズに移行するにはどのようにすればよいか決定する必要がありました。

「紙文書の世界で、いつも特定の方法で何かを行っていたか

らといって、必ずしも、電子の世界でも同様に行なわなければならないというわけではないのです」とパターソンは言います。「時には一歩下がって深呼吸し、どのステップが意味のあるものであるか、またそれぞれのステップは何のためであるのか、について見直す必要があります。私たちは評価作業によって、この分析を行う時間を持つことができました。法令を順守する上で適切なプロセスを整えているのだということを、すべての利害関係者に納得させることができたのです」

分析メソッドの試験研究のためのGXP要件評価

パターソンと彼女のチームが最も苦労したことは、研究者が従来の実験ノートを完全に電子的に再現したいと期待していたことでした。パターソンに言わせれば、これはガラスの上の紙とも言うべきことでした。この期待の誤りを正すために、チームは、さまざまなGMPエリアにおける真の要件を見極めるべく、紙ベースの作業方法から離れて考えてみる必要がありました。真の要件が定義された後、チームは、パイロットプログラムで従うべき電子プロセスの策定に着手することができたのです。各エリアでBMSが行った評価の概要を、表1に示します。

表 1: GxPに対するBMSの紙文書要件と電子文書要件

GxP機能	要件	紙文書プロセス	電子文書プロセス
管理	管理／中央化 固有識別子	中央で追跡処理される固有識別子がついた完全追跡可能実験ノートの配布	紙文書システムと同様。電子リクエストフォームは、作成者が記入し、作成者には固有ブック番号が伝えられます。
セキュリティ	特定の作成者やレビュアーに対して、行動を帰属させる。適切なアクセス権、バックアップ／アーカイブ、障害回復を保証する。	作成者は、ブック内のすべての入力項目に対して署名し、日付を入れます。作成者は、適切なレビュアーや署名を求めます。物理的なノートブックは、防火設備の整った安全な場所に保管されます。完成時、あるいは発行から2年後のいずれか早い方の時点でマイクロフィルム化されます。	チェックイン／チェックアウト、安全なログインにより、作者の追跡確認が可能になります。バージョンに基づく監査証跡。すべてのバージョンが保持されます。データレビューを追跡し記録する際に、電子署名やe-ワークフローを使用。個別の記録は、完成時にアーカイブ保存されます。毎日のバックアップ。
データ入力	安全 追跡可能 正確 時代に即応	作成者は、実験ノートの全ての記入項目に対しページ単位で署名し、日付を記入します。必要に応じ、手書きの記録や注釈をつけ装置からのデータの切り貼りをします。	システムに安全にアクセス（作成者以外は読み取り専用）。改竄不能で設定可能な日時スタンプ。必要に応じ、手書きまたは電子的に <input type="checkbox"/> 入力する注釈。
添付ファイル ／挿入	追跡可能 判読可能	実験ノートに切り貼り。	インポート機能により、ELNIに直接統合。
訂正	作成者は？ 変更点は？ 変更理由は？ 変更時間は？	取り消し線を引き、署名して日付を入れ、理由を記載します。	手順管理は、編集プロセスを定義します（科学的効果を伴う変更に対して、科学に影響を及ぼさない「文章上の編集」やタイプミス）。監査証跡では、改竄不能な日時スタンプにより変更者を追跡確認します。
相互参照	リサーチャーは、同僚の仕事内容を足場とすることができます。	論文・報告書のページ参照	双方向の電子ハンドシェイク（関連付け）により、両者を結びつける
署名	有効化の最終段階	作成者は、すべての関連ページやタイミングに関する手順管理についてレビュアーに提示します。	必要な行動を作成者やレビュアーに通知するために、E-ワークフローを確立。手順管理でタイミングを追跡。

一部の紙文書プロセスは電子的に複製されたものの（特に、e-ワークフローに移行可能な管理業務）、他のエリアでは様々な関係者と幅広く協議する必要がありました。「特に難航したのは、記録の訂正箇所をどのように追跡確認するかという問題でした」とパターンソンは指摘します。「紙文書の世界では、ただ取り消し線を引いて消して変更を加えれば済む話ですが、電子的には、実行された科学プロジェクトに実際に影響を及ぼす変更と単なるタイプミスとを区別する方法を見つけなければなりませんでした」さらにパターンソンの説明によれば、ユーザー数や利用可能なソフトウェア機能も増えるため、BMSはすべての要件が引き続き確認される環境を整えるためのプロセスを配備しました。「ELNの導入と手順管理は、反復性のあるプロセスとなるということを認識することが重要です」とパターンソンは言います。

ステージ・ノートブック: 製造記録のリポジトリ

BMSと同様、アストラゼネカは紙ベースから電子ベースのプロセスに移行する際の技術の推移にまつわるあらゆる側面を再検討しました。合成化学研究開発から製造にまでプロセスを移行する際にアストラゼネカが従う全体的ワークフローを、図1に示します。e-バッチ・レコード・プロジェクト開始にあたり、マネージャーは、単一の「製造方法」文書を使ってすべての製造要件を記述できるのではないかと提案しました。しかし、レオナルドのチームは、この提案は紙文書の考え方に基づくものであり、ワークフローを停滞させる原因になることに気づきました。

「電子世界では、ある特定の文書を必要とするということがないのです」とレオナルドは言います。「プロセスを記述するために作成されたすべての記録は、単一のフォルダに一括してまとめられます。そこから、簡単に検索し、参照する事が可能です。これは飛躍的な進歩でした。記録の管理や配信を行う中心地点としてのBIOVIA Notebook byBIOVIAの価値に気づき、当社のGMPシステムの主要要素としたことにより、ワークフローがより論理的に整理され効率が高まったのです」

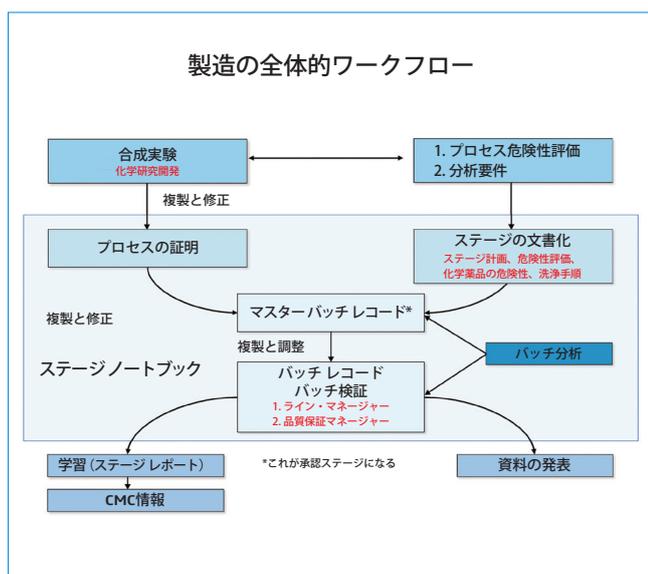


図1: アストラゼネカの全体的な製造ワークフローでは、実験と分析結果のデータをプロセス化学部門へ引き渡すことを要求しています。実験ひとつひとつの文書を作成するのではなく、関連する文書をひとつのフォルダにステージノートブックとして管理しています。

アストラゼネカのワークフローのコアとなる部分は、シンプルなフォルダ構造でサポートされています。ここでは、ELN以外の (Word、Excel 等) ファイルを始めとするすべての製造文書が含まれています。各製造キャンペーンには、別々のフォルダがあり、キャンペーンの各ステージに関する個別ステージ・ノートブックが含まれています。

ステージ・ノートブックは、以下を構成するリポジトリです。

- プロセス記述:** 通常、プロセス研究開発化学者によって、研究所で実施された実験的手順のクローンから、ステージ・ノートブックで作成されます。プロセス記述は開発製造化学者によって改善され、コメント、所見そしてホールド・ポイントが記載されます。電子承認ワークフローにより、ライン・マネージャーはプロセス記述を承認できません。
- マスター・バッチ・レコード:** この記録は最初に、プロセス記述のクローニングによって作成されます。重要な処理工程や、各重要なユニット業務の完了時に、製造中の監査証跡ポイントとなるチェックイン・ポイントが加えられます。最終的なマスター・バッチ・レコードは電子署名によって承認され、恒久的に使用する製造前バージョンとして作成し、監査証跡に記録されます。
- 個別バッチ・レコード:** これらの文書は、マスター・バッチ・レコードから複製されます。資料の量は、規定のバッチサイズに応じて増減し、ELNによって自動的に入れられます。そのため、精度が確立され、手作業に比べて大幅に時間を節約できます。バッチが製造されると同時に手順セクションに注釈が付き、実際の量、偏差およびプロセス上の小さな偏位が必要に応じて更新されます。バッチが完了すると、文書に最終コメントと学習ポイントが追加されます。その後、レビュー工程に進み、ライン・マネージャーや品質保証マネージャーによる承認を受けます。

BIOVIA Notebook by BIOVIAは、すべての製造文書を保管でき、強力かつ定期的な監査証跡機能を備えた、有効化され完全に法令を順守した環境を実現します。アストラゼネカも、有効化環境外における文書使用を管理するための手順を策定しています。すべての文書ワークフローが終了すると、一カ所の簡単にアクセス可能な場所に保存され、恒久的で明確に確認できる文書バージョンが公開されます。

パイロットでの実証

アストラゼネカとBMSの両社は、BIOVIA Notebook by BIOVIAの機能を評価・確認し、ワークフローや手順管理の効率性を検証し、改良すべき点を見極めるために、様々なパイロットプロジェクトを実施しました。BMSの分析メソッド研究開発のパイロットは、BMS英国支社で18名のユーザーに対して行われました。分析メソッド研究開発、インフォマティクスQA、およびグローバル品質・規制コンプライアンス (GQRC)の関係者が、10週間に及ぶパイロットプログラムに参加しました。リリース、試験研究新薬 (IND)、安定性、方法策定/検証、調査および製剤サポートなど、さまざまな種類のテストが試験プログラムに含まれていました。試験者は、試験プログラム中に130の記録を収集し、GQRCは24の文書のレビューを行いました。

パターンソンによると、パイロットプログラム中に明らかになった懸念事項の大半は、対象者を絞った追加研修の実施や、SOPの特定セクションの修正や明確化によって対処されました。たとえば、チームは、修正すべきプロセスやレ

ビューア承認の順番を明確にしなければなりませんでした。ELNのパイロットプログラムと初期導入では、BIOVIA Notebook by BIOVIAの柔軟性が実証されました。すでに実績のある手順管理と組み合わせると、VelquestシステムとBIOVIA Notebook by BIOVIAとの境界は薄れ始めました。

「それぞれのシステムが使用されていた場所に、少しずつ柔軟性が生まれたのです」とパターンソンは言います。「今では、BIOVIA ELNとVelquestシステムの両方をGxP分析に利用しています」

アストラゼネカは、1年超にわたり、包括的なGMPトライアルを実施しました。トライアル中に収集したメトリクスからは、e-バッチ・レコード・システムの効率性が従来の紙ベースシステムをはるかに上回ることが明らかになりました。

「文書作成の時間が50%以上削減できることがわかりました。これは主に、ステージ・ノートブックを利用すると作成する製造文書の数に実際に減少するためです」とレオナルドは報告しています。「さらに、文書の全体的な質も、紙文書よりも大幅に改善しました」

パターンソンによると、パイロットプログラム中に明らかになった懸念事項の大半は、対象者を絞った追加研修の実施や、SOPの特定セクションの修正や明確化によって対処されました。たとえば、チームは、修正すべきプロセスやレビュー承認の順番を明確にしなければなりませんでした。ELNのパイロットプログラムと初期導入では、BIOVIA Notebook by BIOVIAの柔軟性が実証されました。すでに実績のある手順管理と組み合わせると、VelquestシステムとBIOVIA Notebook by BIOVIAとの境界は薄れ始めました。

「それぞれのシステムが使用されていた場所に、少しずつ柔軟性が生まれたのです」とパターンソンは言います。「今では、BIOVIA ELNとVelquestシステムの両方をGxP分析に利用しています」

アストラゼネカは、1年超にわたり、包括的なGMPトライアルを実施しました。トライアル中に収集したメトリクスからは、e-バッチ・レコード・システムの効率性が従来の紙ベースシステムをはるかに上回ることが明らかになりました。

「文書作成の時間が50%以上削減できることがわかりました。これは主に、ステージ・ノートブックを利用すると作成する製造文書の数に実際に減少するためです」とレオナルドは報告しています。「さらに、文書の全体的な質も、紙文書よりも大幅に改善しました」

アストラゼネカの研究開発と業務品質保証グループは、コンプライアンスや品質監査も実施しました。それぞれ独立した監査によりシステムが「コンプライアンスの点で総じて許容可能なレベルにある」という結論が出たことを、レオナルドは指摘しました。研究開発品質保証グループは、文書作成の透過性を特に評価しました。品質保証評価を簡単に行うことができ、プロセス化学部門が製造プロセスに関する知見を得ることができるからです。

パイロットプログラム中に浮上した問題により、アストラゼネカは、データの完全性に関するこれまでの方法を大幅に修正しました。生データの記録に関する既存の社内ガイドラインは、現在の外部リスク評価ベースのガイドラインとは一致しないことが判明しました。履歴管理機能は意識的に変更を行いコミットすることで記録の新しい版が作成されることを保障し、それは監査証跡によって担保されます。パイロットプログラムはまた、過去のバージョンのELNがバッチ・レコード更新中にすでに存在するデータの変更についての弱点があることを見つけました。アストラゼネカは、リスクを最小化するための明確な手順とガイダンスを整え、この問題に対処しました。さらに同社は、BIOVIA Notebook by BIOVIA

「レコードの管理や分配の中心として BIOVIA Notebook by BIOVIAの価値を実感し、これを当社のGMPシステムの重要な要素とすることにより、ワークフローが一層論理的かつ効率的になりました。」

—John Leonard 医薬開発部、主席研究員
AstraZeneca 社

の今後のバージョンで、バッチ・レコードのテキストセクションを「ロックダウン」できるよう、システム強化プランを作成しました。「ベンダーは当社の懸念材料に積極的に対処する姿勢を見せてくれました」とレオナルドは言います。「この分野で業界を超えた基準を確立できるよう、他の製薬企業にも当社の結論を伝える予定です」

トライアル中にアストラゼネカの品質保証グループが指摘した一部の疑問が、効率性の高い作業慣行と優れた品質手順の実現につながり、それらを製造拠点全体で調和させることができました。付加価値のない手順を排除することにより、効率性の面でもさらにメリットが生まれました。また、製造過程テストや管理等の目的や要件を明確化することにより、品質管理が強化されました。「品質保証部門は、製薬品質システム (PQS) の一環として治験薬のGMP製造に関するしっかりしたビジネスプロセスを確立するチャンスだと認識しています。すべて、ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) が定めた最新の規制に対するガイダンスと一致します」とレオナルドは指摘します。

パートナーシップ = 成功

パターンソンもレオナルドも、社内の同僚やパートナーの意見なしにはELNの導入は成功しなかっただろうと断言しています。例えばアストラゼネカでは、e-バッチ・レコード・プロジェクトは、研究開発と開発製造部門の間で情報を効率的にやり取りすることを主な目的として設計されるという想定があり、これによりプロジェクトが頓挫する可能性がありました。というのも、社内コンプライアンスはもっぱら、紙ベースの品質管理システムをサポートするために設計されていたからです。「より洗練された品質マネジメントを主眼として「包括的な」プロジェクトの再構築により、私たちは品質保証やコンプライアンス部門の担当者と同向きな関係を築くことができました」とレオナルドは言います。「全員が、製造プロセスの記録について構造的にアプローチすれば、グローバルなビジネスプロセスを簡単に創出することができたということに気づきました。品質保証部門は、拠点全体の活動を調和し、PQSをサポートする機会になると考えたのです」

「まずはPQS、ビジネス・プロセス・アプローチでe-バッチ・レコード・プロジェクトに着手することをお勧めします。すべての利害関係者を関与させ、業務上の共通のメリットを認識させるのに最適だからです」と彼は結論付けます。

パターンソンも彼の意見に同調しています。「初期の段階で利害関係者すべてを関与させ、システムのメリットについて話し合うことがとても重要です」「この作業により新たな枠組みが生じるので、最初は多くの利害関係者が紙文書のノートブック・プロセスの正確な電子コピーを作成しなければならないと考えます。この点が課題になります。ただ、実際には

その必要はありません。その代わりに、どこに価値が加わるのか、考えてみればよいのです。反復性のある作業となりますので、システムを継続的に見直し、必要に応じて変更を加える方法が必要となるでしょう」

ダッソー・システムズの**3D**エクスペリエンス・プラットフォームでは、12の業界を対象に各ブランド製品を強力に統合し、各業界で必要とされるさまざまなインダストリー・ソリューション・エクスペリエンスを提供しています。

ダッソー・システムズは、**3D**エクスペリエンス企業として、企業や個人にバーチャル・ユニバースを提供することで、持続可能なイノベーションを提唱します。世界をリードするダッソー・システムズのソリューション群は製品設計、生産、保守に変革をもたらしています。ダッソー・システムズのコラボレーティブ・ソリューションはソーシャル・イノベーションを促進し、現実世界をより良いものとするためにバーチャル世界の可能性を押し広げています。ダッソー・システムズ・グループは140カ国以上、あらゆる規模、業種の約19万社のお客様に価値を提供しています。より詳細な情報は、www.3ds.com（英語）、www.3ds.com/ja（日本語）をご参照ください。



3DEXPERIENCE®

©2014 Dassault Systèmes. All rights reserved. 3DEXPERIENCE, CATIA, SOLIDWORKS, ENOVIA, DELMIA, SIMULIA, GEOVIA, EXALAND, 3D VIRA, 3DSWIM, BIOVIA, および INETVIBES はアメリカ合衆国、またはその他の国における、ダッソー・システムズまたはその子会社の商標です。ダッソー・システムズまたはその子会社の商標を使用する際には、書面による許可の承認が必要です。

 **DASSAULT SYSTEMES** | The **3DEXPERIENCE**® Company



Challenging Tomorrow's Changes

伊藤忠テクノソリューションズ株式会社

流通・エンタープライズ事業グループ
ライフサイエンス事業部

141-8522
東京都品川区大崎1-2-2 アー
トビレッジ大崎セントラル
タワー

TEL: 03-6417-6600
E-mail: ls-marcom@ctc-g.co.jp