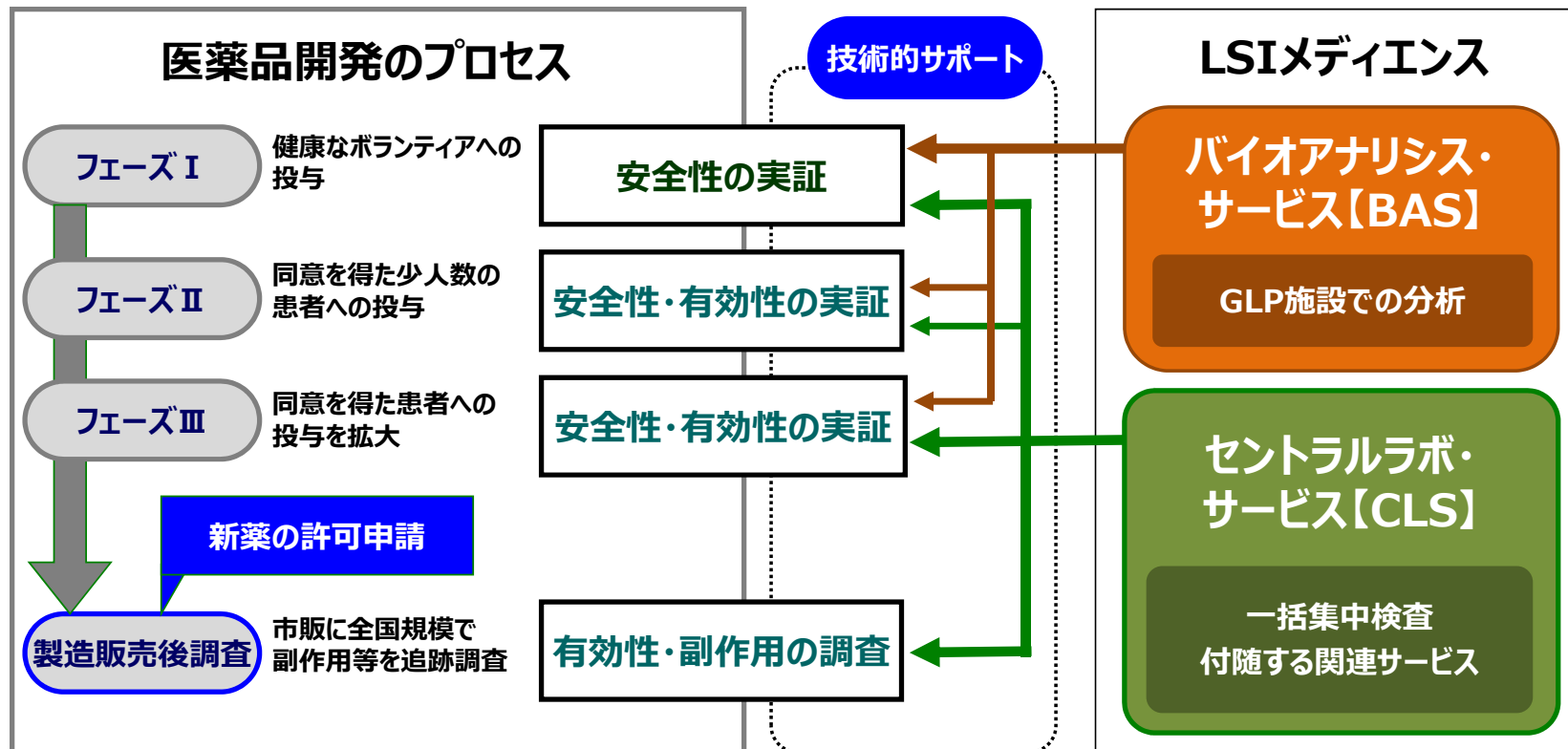


代謝物検索試験受託における分析機器の CSV実施とシステム運用

株式会社LSIメディエンス
メディカルソリューション本部
高度技術分析センター
医薬品分析部
星野 雅輝

治験事業のサービス

バイオアナリシスサービス(BAS)とセントラルラボサービス(CLS)で医薬品の開発プロセスをサポート



Q Exactive Focus導入からCSVまで

2017年12月	Thermo Scientific™ Q Exactive™ Focus導入。創薬初期の受託を想定、CSVは計画せず。
2018年8月	信頼性基準下での試験の引き合い。
2018年9月	メーカーとのCSV打ち合わせ開始、準備に着手。
2018年10月	CSV実施。
2018年11月	運用開始。
2018年度～	信頼性基準下での試験受託継続中。

→引き合いから信頼性基準下の受託まで時間が限られるため、メーカーのCSVサービス利用は必須の状況であり、幸運なことにサーモフィッシャーサイエンティフィックでも国内でCSVサービスを展開し始めた矢先であった。

CSVサービス利用のメリット/デメリット

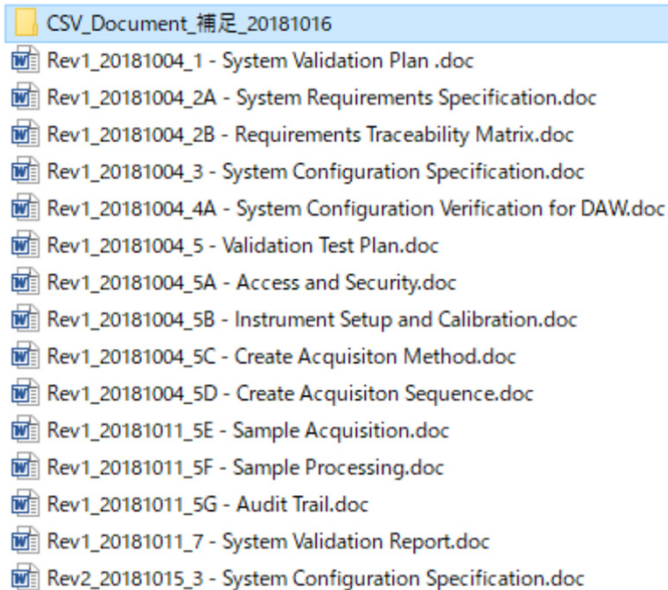
メリット	デメリット
安心感	高額 →作業工数、文書のクオリティを考えれば自部門で実施するよりリーズナブル
グローバル基準	場合によっては運用に合わない →運用を変更したほうが良い場合もある
実施者が実施内容に精通	利用部門での経験にならない →利用部門で専門家を育成する必要性？
作業工数の節約	実施時期がメーカー次第になる →自部門で実施する場合でも時間はかかる

今回は検討するまでもなくサービス利用のメリットを享受できる。

所属部門での分析機器ソフトウェアCSV概略

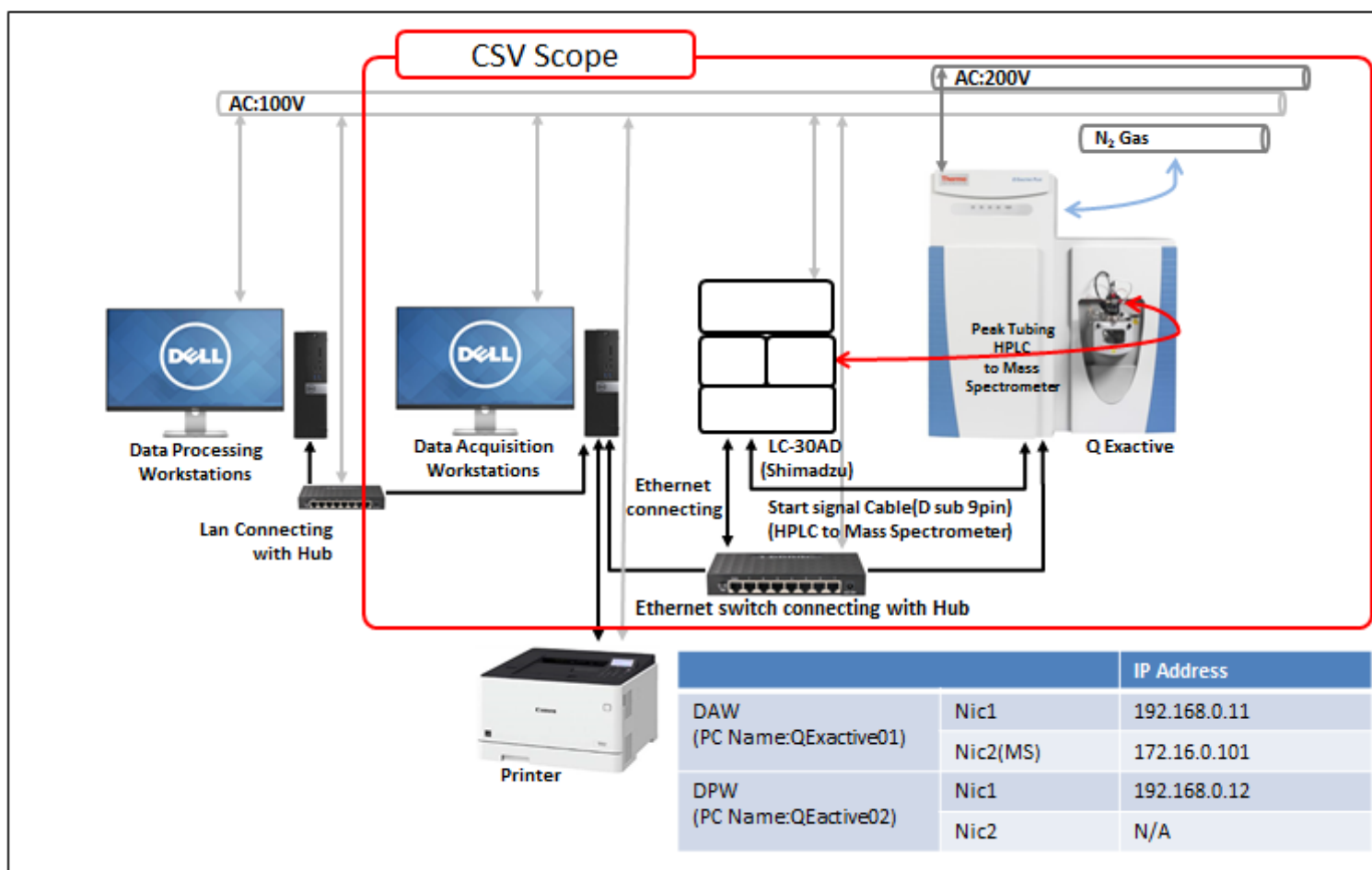
- 開発責任者は基本的に利用部門から選出。
- 分析機器ソフトウェアは市販のソフトウェアでLIMSのような構成設定を行う必要がないため、基本的に機能/性能の検証はメーカーに依頼し、利用部門での検証はメーカー未実施分に限って実施としている。今回は実施不要とした。
- ただし、開発計画書/報告書、バリデーション計画書/報告書などの文書はメーカーサービス利用分を引用する形でSOPに従い作成する。
- 測定ファイル(電子データ)が生データの位置づけであるため、これを担保することに重点を置く。それ以外のファイル(測定リスト等)は削除可能な運用。
- GLP、信頼性基準など規制下で使用する分析機器制御/データ収集ソフトウェアについてはDIの観点からCSVを実施して運用している。

CSV作業の流れ: ①文書レビュー



- ほぼメーカー提供文書のままで、文書のサイナー、フォルダ構成などを実際に合わせてアップデート。
- LCquanがメーカー推奨の定量解析ソフトとのことだが、未導入のためQuanBrowserでの定量解析機能をCSV対象にして改訂をお願いした。
- IQ/OQは機器導入時に実施したものを引用。

CSV作業の流れ：②当社システム構成



CSV作業の流れ：②当社システム構成

Data Acquisition Workstation	
Operating System & Version	Microsoft Windows™ 7 Professional with Service Pack 1 (64-bit) English
System Software	Thermo Scientific Xcalibur™ v4.1 Thermo Scientific FreeStyle™ 1.3 Thermo Scientific mzVault™ 1.0 SP1 Thermo Scientific TraceFinder™ Core 4.1 SP2 Thermo Scientific TraceFinder™ General Quan 4.1 SP2 Shimadzu Instrument driver 6.5 Thermo Scientific Foundation™ v3.1 Thermo Scientific Exactive Series™ 2.9 Microsoft.NET Framework 4.7 Microsoft Office Pro Plus 2016

8 定量解析用に導入したTraceFinderはCSV実施不可のため、定量解析用にはXcaliburのQuanBrowserに対してCSV実施。

CSV作業の流れ：②当社システム構成

Data Acquisition Workstation	
Operating System & Version	Microsoft Windows™ 10 Professional (64-bit) English
System Software	Xcalibur v4.1 Foundation v3.1 Free Style v1.3 TraceFinder Core 4.1 SP2 TraceFinder Generral Quan 4.1 SP2 Thermo Scientific Compound Discoverer™ v2.1 Microsoft Office Standard 2016

データ解析端末はCSV対象外。

CSV作業の流れ: ③フォルダ構成

Windows Folder	Group Name			
	Xcal_ADMIN	Xcal_SCI	Xcal_QA	Xcal_PM
C:\Xcalibur	Full Control	Read/Write/ExecuteList	Read only	Not configured
C:\Xcalibur\data		Folder Contents		
C:\Xcalibur\Methods		Read/Write/Execute /Modify		
C:\Xcalibur\PM_Service		Read/Write /Execute List Folder Contents		
C:\Program Files\Thermo\Foundation				
C:\Program Files(x86)\Thermo\Foundation\AuditSystemLogs				
C:\Program Data\Thermo Scientific\INI				

- フォルダへの権限設定の後にCSV実施となるためその後の運用がやりやすい。
- フォルダの設定操作自体はユーザーサイドで実施だが柔軟な設定が可能。
- ほぼメーカー推奨の設定だが、Methodsフォルダのファイルは変更(削除)可能設定。
→古い分析リストや測定条件を誤って使用しないようにするため適宜整理したい要望。

CSV作業の流れ：④実際のCSV作業

5 → Test Instructions

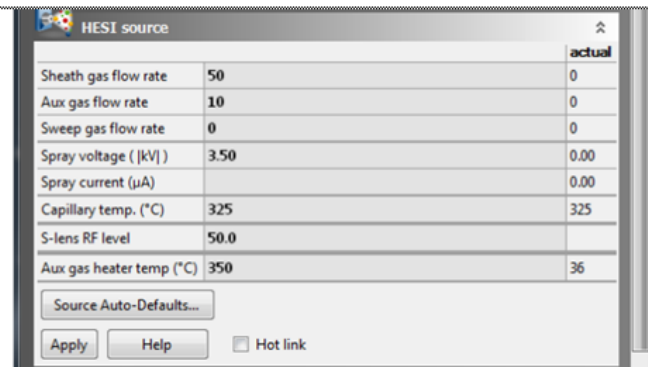
5.1 → ISO 2, SAqX 1, SAqX 2

Initiate and Complete a Sample Acquisition Sequence

Confirm that the system can initiate a sequence sample acquisition to allow only authorized users to securely acquire data to a local storage location.

1. → Log onto the workstation with an account in the **Xcal SCI** role.

2. → Open the **Tune**, then set the following figure.



		actual
Sheath gas flow rate	50	0
Aux gas flow rate	10	0
Sweep gas flow rate	0	0
Spray voltage (kV)	3.50	0.00
Spray current (µA)		0.00
Capillary temp. (°C)	325	325
S-lens RF level	50.0	
Aux gas heater temp (°C)	350	36

Source Auto-Defaults...
Apply Help Hot link

3. → Save the tune file.

作業自体はすべてメーカーの方に実施頂いた。

計画書にスクリーンショットが多くレビューがしやすい。

この後、メーカーが作成したCSV文書を引用する形で利用部門の報告書作成、運用開始。

ALCOA+

CSV対象範囲	Xcaliburを使用する測定～データ解析まで。
Attributable	ログイン管理されたユーザID、システム時刻、監査証跡により帰属を担保。
Legible	監査証跡により担保。
Contemporaneous	測定ファイルメタデータ、一般ユーザーはシステム時刻設定不可。
Original	測定ファイルのメタデータ、監査証跡により担保。
Accurate	正しく測定/解析できることをCSVで担保。
Complete	データ削除不可設定。
Consistent	CSVを実施したシステムで測定～データ解析まで完結。
Enduring	手動バックアップに依存。
Available	手動バックアップ、今後のソフトウェアの互換性に依存。

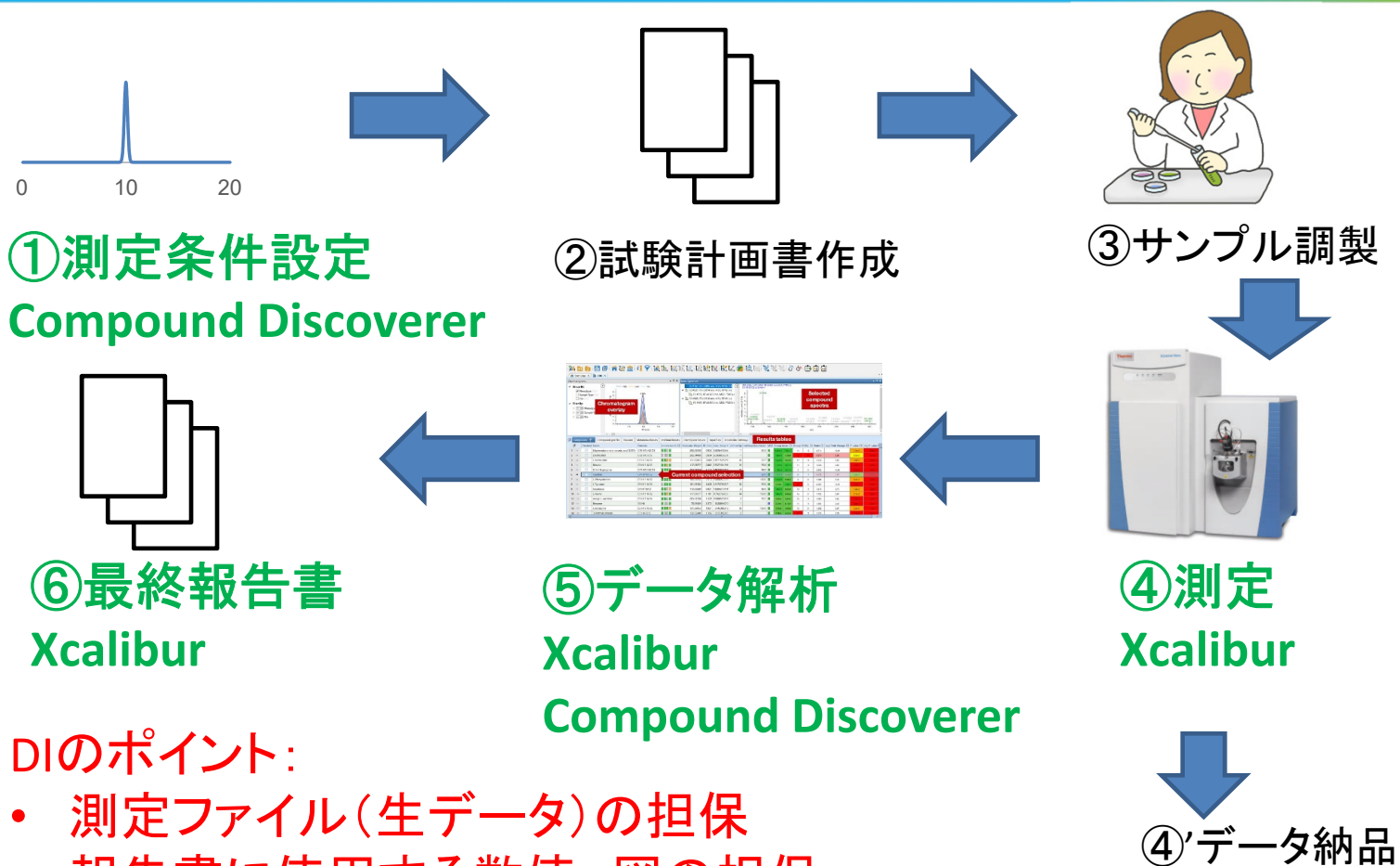
リスク

- 現状、サンプル調製などの記録は紙媒体を生データとしているハイブリッド運用。
- バックアップ工程と将来的な互換性の面で課題あり。

CSVサービス利用のまとめと雑感

- 今回、メーカーのCSVサービスを全面的に利用してCSVを実施した。
- 実施内容はコンパクトかつ必要十分であり、バイオアナリシスラボの人間としては費用もリーズナブルと感じた。
- 今回、TraceFinderがCSV不可とのことで定量解析ソフトが利用できない可能性に慌てたが、時間がない中でQuanBrowserを使用してCSVを実施いただけで大変助かった。定量分析メインのラボのため、規制下での定量分析試験でも活用できることは大きなメリット。
- フォルダごとの権限設定を前提としたソフトウェアであり、細かい権限設定を行っても動作が安定している点が素晴らしいと感じた。代謝物検索測定の際はファイルサイズが数百MBにもなるが、Xcaliburが強制終了してデータロスになったことは今まで経験なし。(ただし、QualBrowserはよく落ちるので解析の際は注意が必要。)

代謝物検索試験の流れ



試験操作の流れ①: 測定条件設定

1. 被験物質の標準溶液サンプルを測定

RT、スペクトルパターンをチェックし、グラジエント条件、CEを決定。

2. Compound Discovererで解析

本番測定用のInclusion Listに含める代謝物の分子式候補を算出。

3. 条件を固定し計画書作成

試験委託者から結果の開示がある場合など、リソース節約のためWetサンプルでの予備試験なしで本試験(信頼性基準の申請資料用試験)の場合もある。

試験操作の流れ④：測定

1. サンプル調製、質量校正実施後、測定

マニュアルに記載の質量校正保持時間25時間程度では質量精度の変動はほとんどないため、Lock Massは使用しない運用を基本にしている(質量の誤補正、Lock Massと代謝物が近接する可能性)。

2. Xcaliburで測定実施

CSV実施時に権限設定を行ったフォルダにデータを保存し担保している。SOPで測定ファイルの保存パスを規定。

3. 測定結果ファイルの担保に重点を置いて運用

前述のように削除不可でオリジナルのファイル保存パスが測定ファイルに記録されるためオリジナルの確認が容易。コピーして提出する際に安心。

試験操作の流れ⑤：解析

1. Qual Browserでマスクロマトグラム並列表示、バックグラウンド減算など古典的な手法で概略確認
分析に問題がなかったことをざっくり確認する。
2. Compound Discovererで解析し、詳細を確認
膨大なデータとなってしまうのと、CSV未実施のソフトなので結果はPC上のみで確認し出力はしないが、解析上必要なソフトウェアであることは間違いない。
→いずれは生データとなるものが生成できるように期待。

試験操作の流れ⑥: 報告書作成

1. 最終的な代謝物検索、構造推定

Compound Discovererの結果から、最終的にはマニュアルで報告書に記載する推定代謝物のピックアップ、構造推定を行う。

2. Xcaliburを使用した数値、図表の出力

報告書に使用する数値、図はすべてXcaliburから出力し生データとしてファイルしたもののから報告書作成し信頼性を担保している。

3. 構造式の作図はChemDraw

将来的には分析機器メーカーのソフト出力そのままで使用できるようになるとありがたい。

代謝物検索試験受託のまとめと雑感

- メーカーによればQ Exactive Focusは「ルーチン分析のためのOrbitrap」であり、代謝物検索に耐えられるかどうか若干の不安があったが、実際は全く問題はなかった。
ルーチン分析として代謝物分析がCROへ委託される傾向が加速されるのではと考えている。
- ただ、現状ではCSVサービスが利用可能なソフトウェアの利用だけでは代謝物検索試験が完結しないことも間違いないと思われる。Compound Discovererのような複雑なソフトウェアもCSVサービスの対象となれば活用が増えると考えている。

-
- ご清聴ありがとうございました。