



TOP INNOVATOR
TOPi 2030

中外ライフサイエンスパーク横浜見学会

中外製薬株式会社

2023年7月18日



創造で、想像を超える。

重要な注意事項

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

Agenda

01

革新的な新薬創出に向けた新研究所における取り組み

執行役員 研究本部長

飯倉 仁

02

ドライとウェットが融合した創薬研究の広がり

モダリティ基盤研究部長

太田 淳

03

クライオ電子顕微鏡解析が生み出す立体構造による
中外創薬の加速

タンパク質科学研究部長

鳥澤 拓也

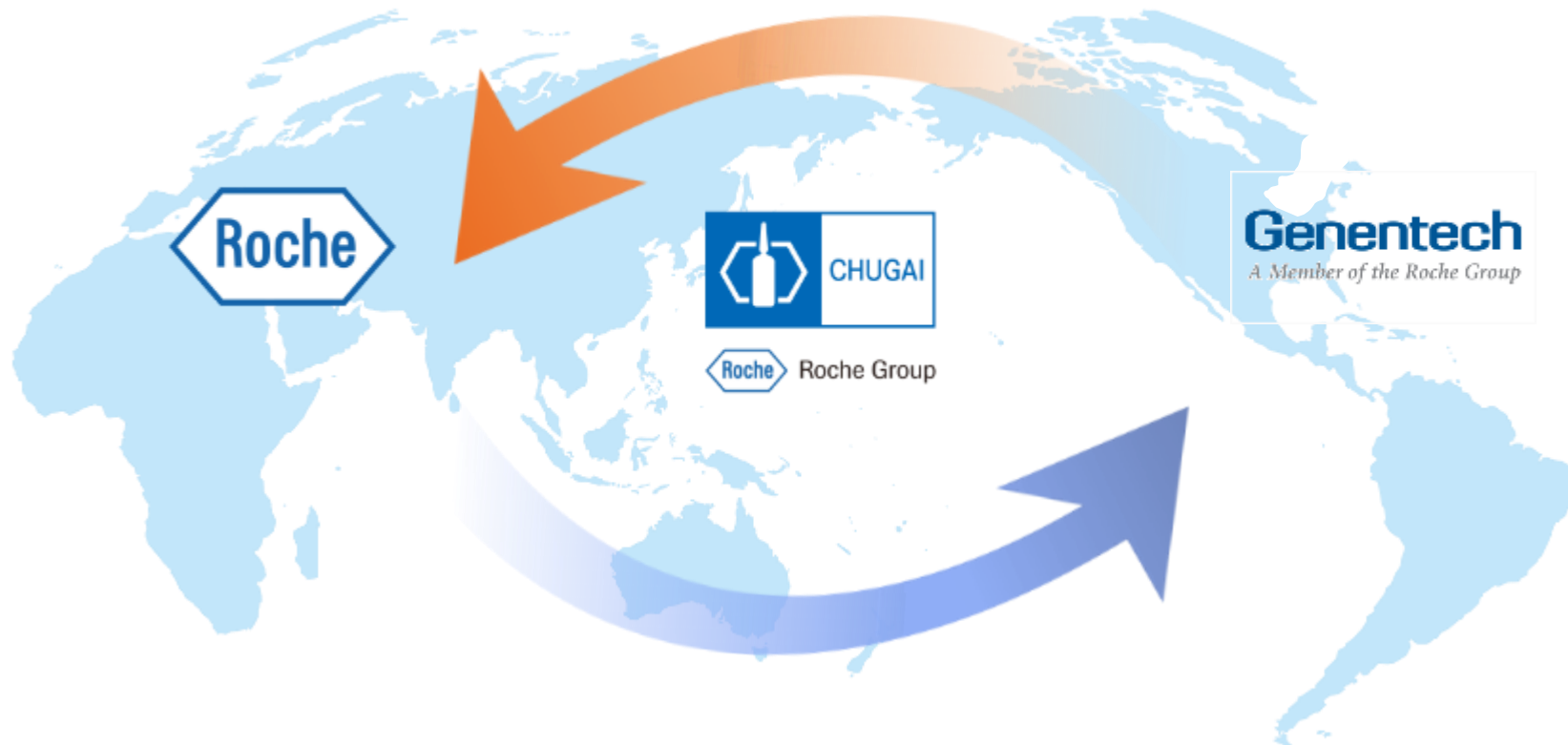
革新的な新薬創出に向けた新研究所における取り組み

執行役員 研究本部長
飯倉 仁

中外製薬とRocheとの戦略的アライアンス

株式の約60%をRocheが保有するも、自主経営と日本での株式上場を維持

- 中外が開発した新薬は、Rocheが全世界に届ける（中外は資源を創薬に集中し易い）
- Rocheが開発した新薬は、中外が日本に届ける
- 研究基盤（化合物ライブラリ（バンク）などのインフラ）をRocheと共有できる



世界最高水準の創薬の実現

- 既存技術基盤の拡張と新規技術基盤の構築 (RED SHIFT)
- 独自の創薬アイディアの具現化
- グローバル先進プレイヤーとの連携 (Open Innovation)
- デジタル活用 (Digital Transformation)

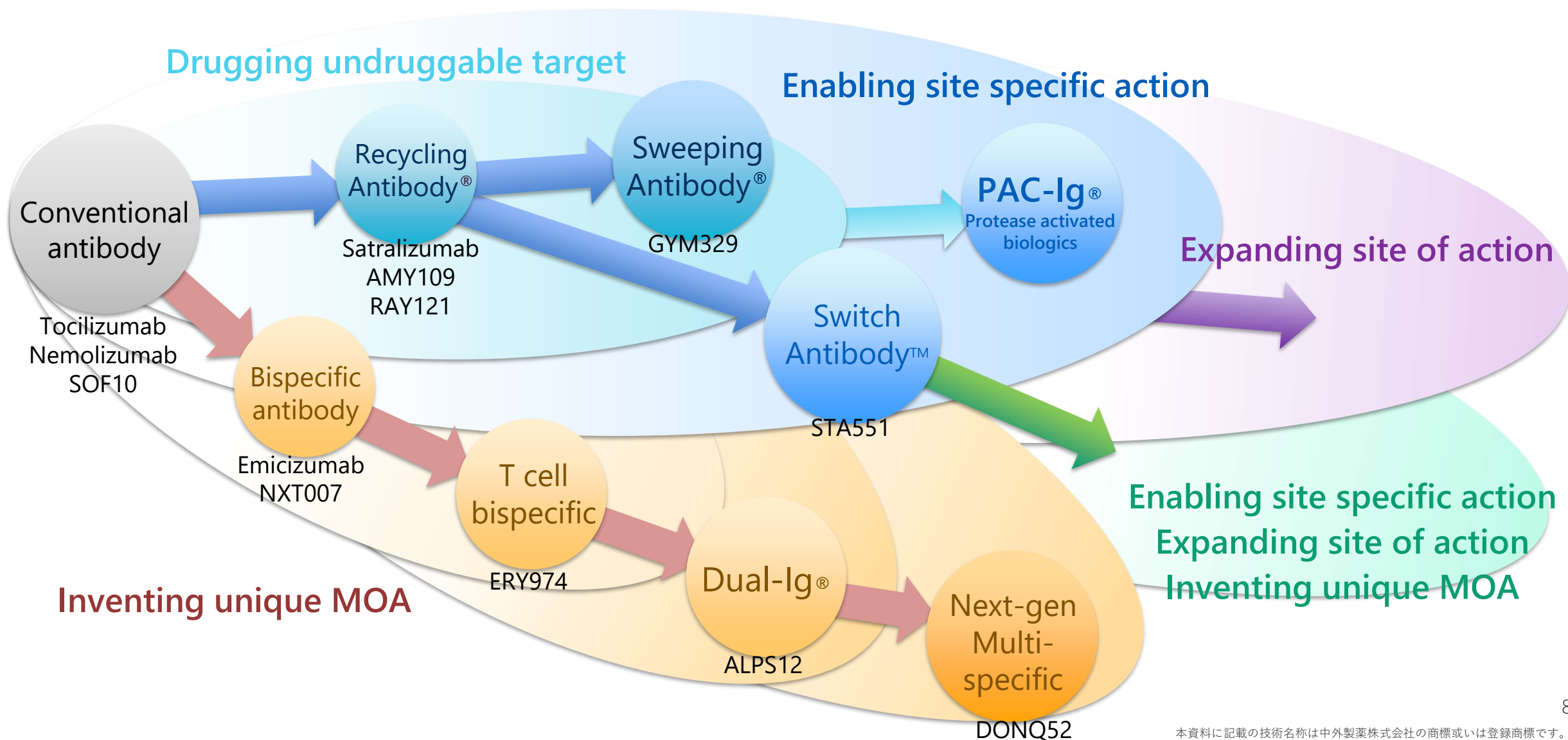
中外ライフサイエンスパーク横浜は、研究開発型製薬企業である
中外製薬の重要な成長エンジン

中外製薬の研究戦略：技術ドリブンのアプローチ

- 抗体エンジニアリング技術、低分子創薬技術に加え中分子創薬技術も開発、疾患ターゲットへの最適なアプローチを可能に
- がん・免疫領域の研究基盤強化による革新的なシーズ獲得



中外製薬の抗体技術開発の歴史

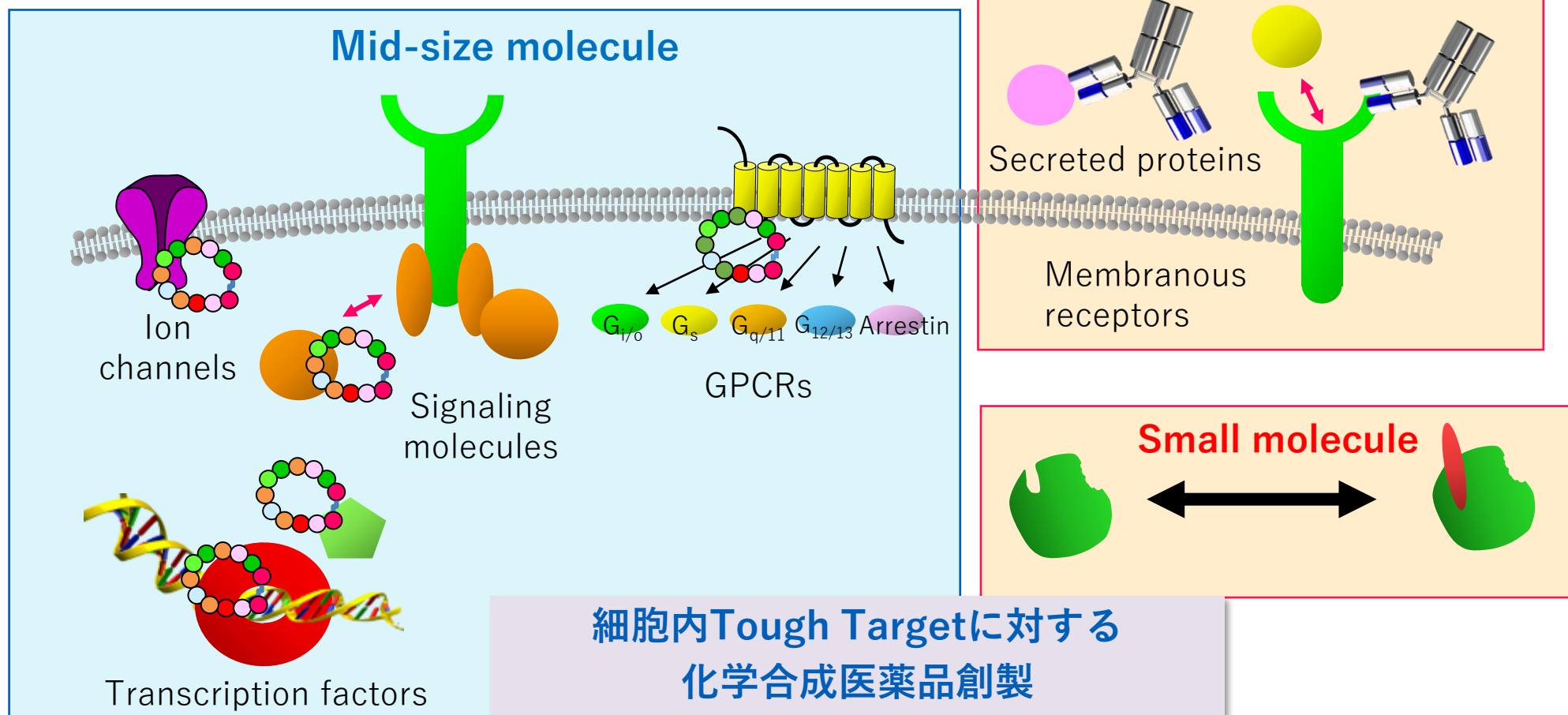


中分子創薬：抗体でも低分子でも困難な創薬への挑戦

- ポケットが存在しない細胞内のTough Targetに対する創薬（例：PPI）
- 抗体は細胞外標的分子のみ（タンパク質全体のおよそ20%）
- ポケットが存在する標的分子（タンパク質のおよそ20%）

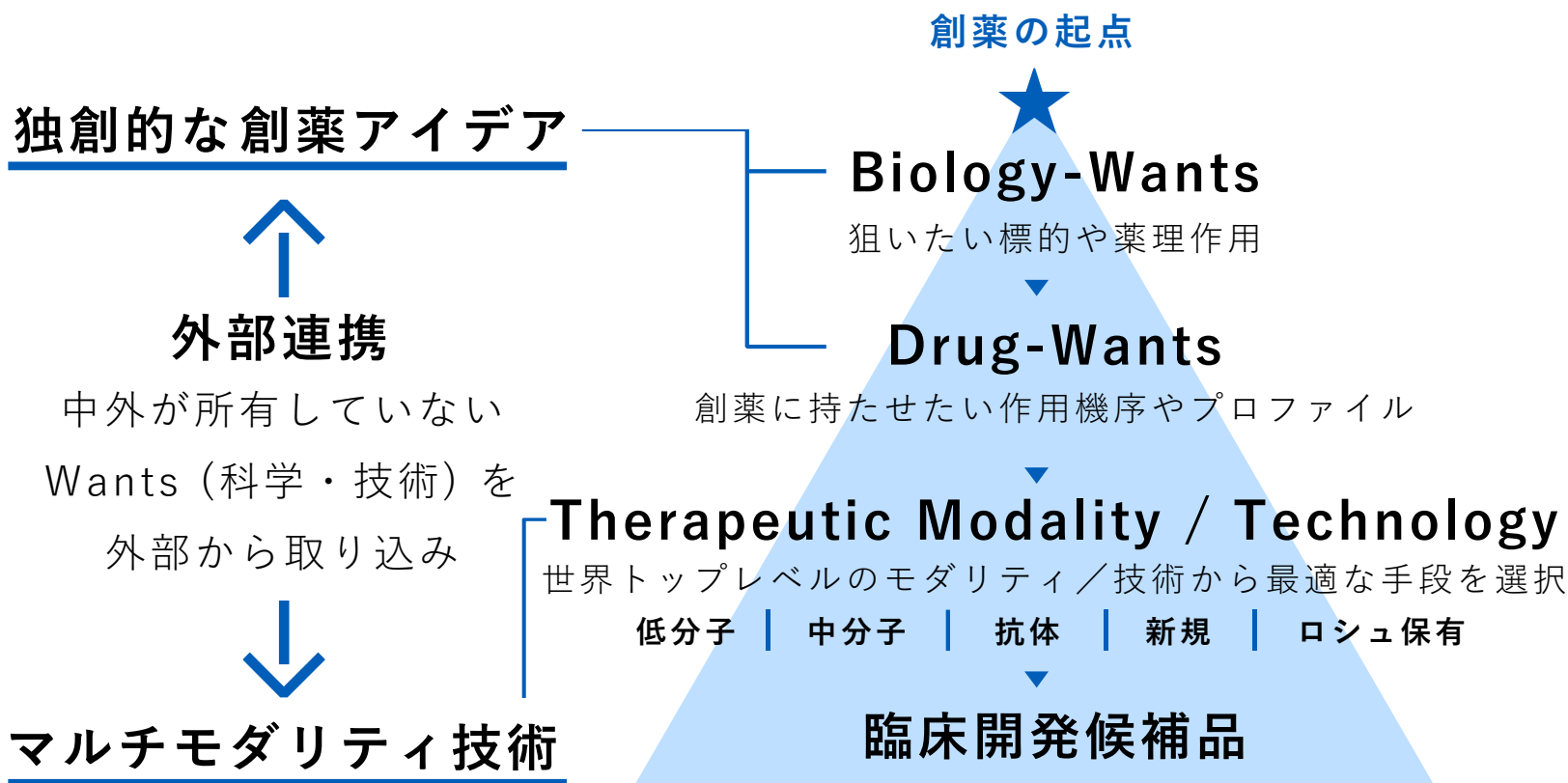
PPI: Protein-Protein Interaction (タンパク質-タンパク質間相互作用)

イメージ図



成長戦略TOP I 2030 の目指す創薬

マルチモダリティ創薬



R&D
アウトプット
倍増

生産性
向上

基盤

AIを活用した創薬・次世代ラボオートメーション・
中外ライフサイエンスパーク横浜

中外ライフサイエンスパーク横浜における創薬研究



研究者の連携促進

- 富士御殿場と鎌倉の2つの研究所を集約。異なる分野の研究者のコミュニケーションを促し、技術を融合することで、イノベーションの創出を期待

デジタルトランスフォーメーション (DX)

- 高度なロボティクスやAI、クライオ電子顕微鏡などの最先端技術を活用し、研究生産性および質の向上を目指す
- Dry (デジタル) とWet (生物学的実験) の融合による創薬研究技術開発を進める

人財確保・外部連携の促進

- 最先端の研究環境・設備により優秀な人財を惹きつけるとともに、アカデミアとの連携促進を図る

イノベーション創出に向けた施設・設備

スパイン

スパインを中心に、異なる分野の研究者同士の
活発なコミュニケーションを促進

- 創薬研究に関わる全機能を統合し、より一層の研究効率化と連携促進を図る
- 様々な分野の研究者の交流や知識の融合を促し、イノベーションを生み出す

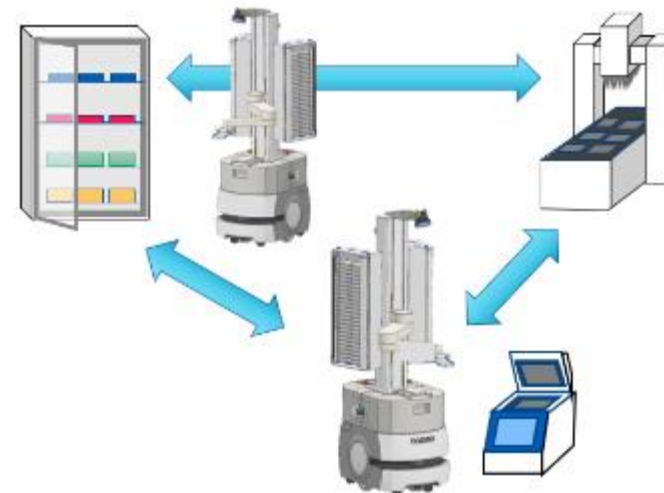


スパイン：300m続く廊下で実験棟と居室棟を連結。研究者の交流を促す工夫を施す

次世代ラボオートメーション

ロボティクスを取り入れた
次世代ラボオートメーションの実現

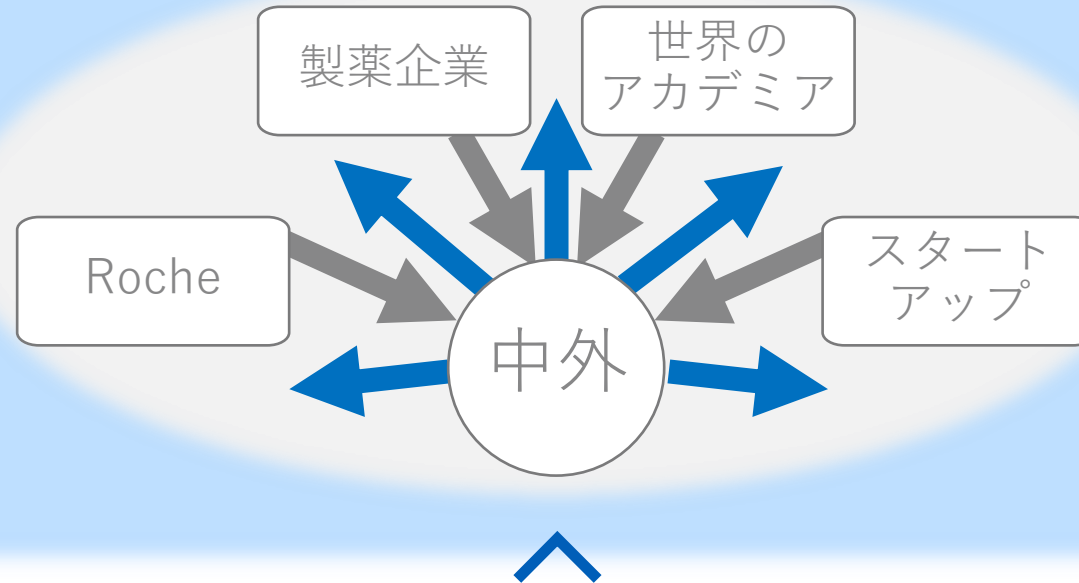
- 自走式モバイルロボットの導入やロボット技術開発による複雑工程での生産性を向上
- 生産性向上による研究者のワークライフバランスの更なる推進



自動化機器間を連携するモバイルロボット

自前オンリー主義からの脱却

- ・ 国内外の研究者との交流活性化等、さまざまな面でより魅力的な研究拠点となり、優秀な研究者の獲得を図る
- ・ アカデミア・グローバル先進プレイヤー・優秀なスタートアップとの協働を加速させ、さらなるイノベーションを追求する
- ・ コーポレートベンチャーキャピタルを設立。中外製薬の強みと外部技術を融合させ、創薬エンジンを加速



■ 具体的なStrategic-Wants
から始まる外部連携

■ 自前オンリー主義の
創薬研究からの脱却

環境・安全安心に配慮した研究所

- ・ 省エネルギーシステムやグリーンインフラによる温暖化対策・地域防災を実現
- ・ 環境性能 (LEED Gold) 認証を取得
- ・ 居室棟屋上に太陽光発電装置を設置、購入電力量およびCO₂排出量の削減を実現
- ・ 緑地帯には雨水を一時的に貯留することのできる「グリーンインフラ」を設置
- ・ 雨水流出抑制槽により下水道への雨水排水をコントロールし、周辺地域の水害リスクを低減



太陽光発電装置の導入



グリーンインフラ



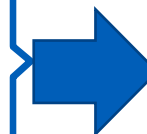
雨水対策

ドライとウェットが融合した創薬研究の広がり

モダリティ基盤研究部長
太田 淳

新研究所設立を契機にDXを加速する

- **Lab Automationシステム**：機器を一新し、膨大なデータを効率よく取得できるよう再構築する
- **デジタル基盤整備**：大量に取得したデータを容易に整理/解析できる環境を整備し、誰もが高度なデータ利活用をできるようにする
- **デジタル人財強化**：デジタル人財教育を拡げ、ウェット研究員がプログラミングを使って自身の業務を効率化する



TOP INNOVATOR
TOPi 2030

①創薬

R&D
アウトプット

倍増

生産性

向上

ドライとウェットを高次元で融合するために

ハード面の改良

“ウェット”力強化

Lab Automationの刷新

- ・夜間/週末の時間をより有効に活用する
- ・今まで以上の複雑な操作をロボットにさせることで、応用範囲を広げる
- ・ロボットとヒトが柔軟に協働する

大量のデータ

ソフト面の改良

“ドライ”力強化

デジタル基盤の整備

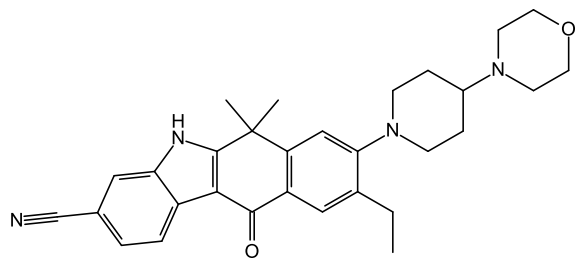
- ・大量のデータを簡便に検索・利活用できるデータベースを構築する
- ・定型業務は自動化して負担減に

デジタル人財力強化

- ・各研究員が独自でアプリ/プログラムを開発できるようにする
- ・データサイエンティスト主導のデジタル教育活動を行う

新しい知見

 CHUGAI
 ロシュ グルー



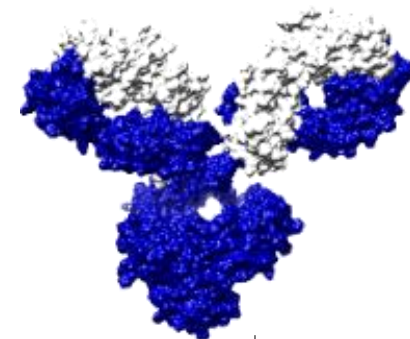
ロシュ共有の低分子ライブラリ 取扱

化合物ライブラリ
~200万化合物

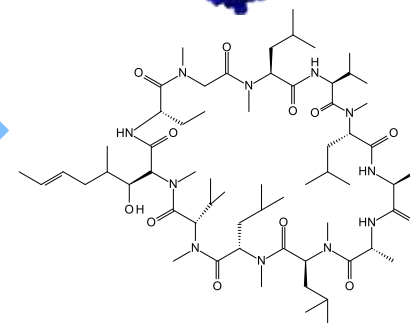


アッセイ

- ・より複雑な操作に対応する
- ・“中外の実験手技”を実現する



抗体創薬



中分子創薬

数千の検体の調製/アッセイ



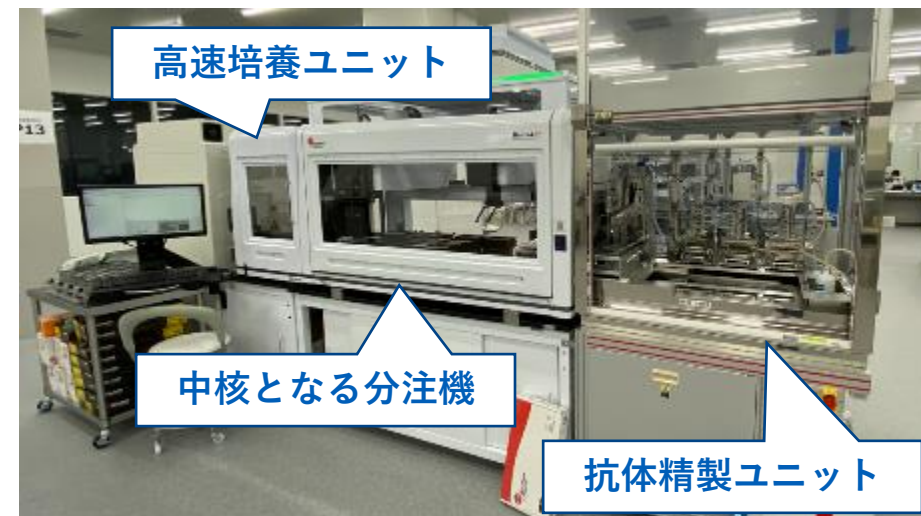
中外研究員が行っていた複雑な操作をロボットに実行させることに成功

遺伝子クローニング自動化システム



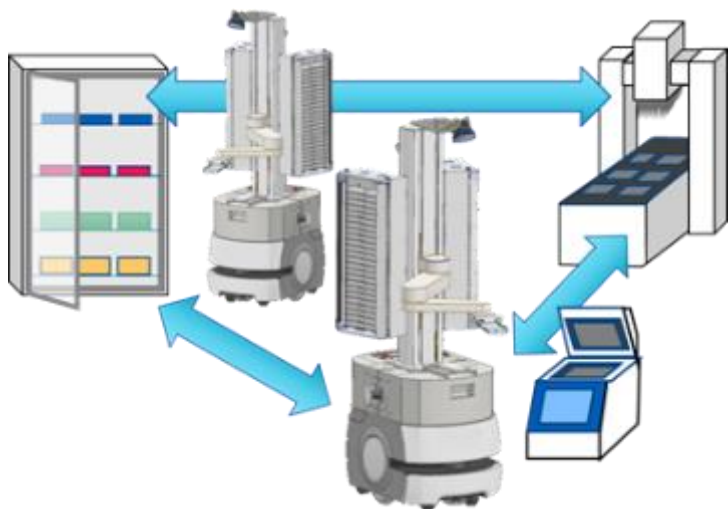
普段使っていない夜間の時間を利用する事で、従来5日かかっていた抗体遺伝子作製を3日に短縮

培養・抗体精製自動化システム



細胞培養(左側)と抗体精製(右側)の2つの実験を1台の分注機(中央)で実施。稼働率・投資効率を高めている

各機器をモバイルロボットで連携し、さらに多様な操作を可能に



- モバイルロボットが各自動化装置間にサンプルを運ぶ
- 連続的でフレキシブルな自動化操作が可能



- ヒトとロボットが同じ機器を使用して実験
- 新研究所ではヒトとロボットが共存できるよう動線/空間を設計



モバイルロボットを利用した抗体評価プロセスの自動化が進んでいる

これらの機器がCOSMO（多面的な抗体分子最適化）を支えている

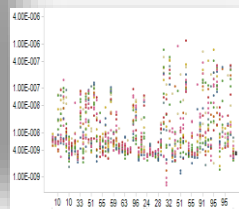
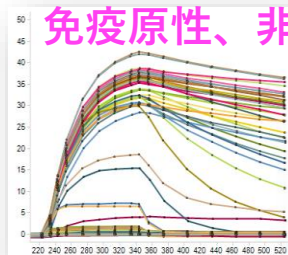
COmprehensive Substitution for Multidimensional Optimization

1リード抗体につき約1,300種類(抗原結合領域：約70か所 × 18アミノ酸)の抗体を作り、評価する

✓ ハイスループット親和性測定

約2,000 回/週

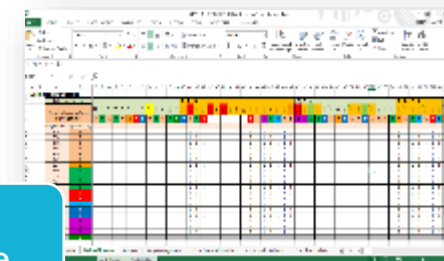
✓ 多面的な評価（安定性、溶解性、免疫原性、非特異的結合など）



抗体評価

抗体デザイン

PCR-
Assemble



Assay Ready
Plate作製

Cloning-
miniPrep



合計約50のLAデバイスを統合し、
全プロセスの完全自動化を目指す

抗体精製

Plasmid 濃度
調整



発現

✓ ハイスループット抗体精製

約1,500 分子/日



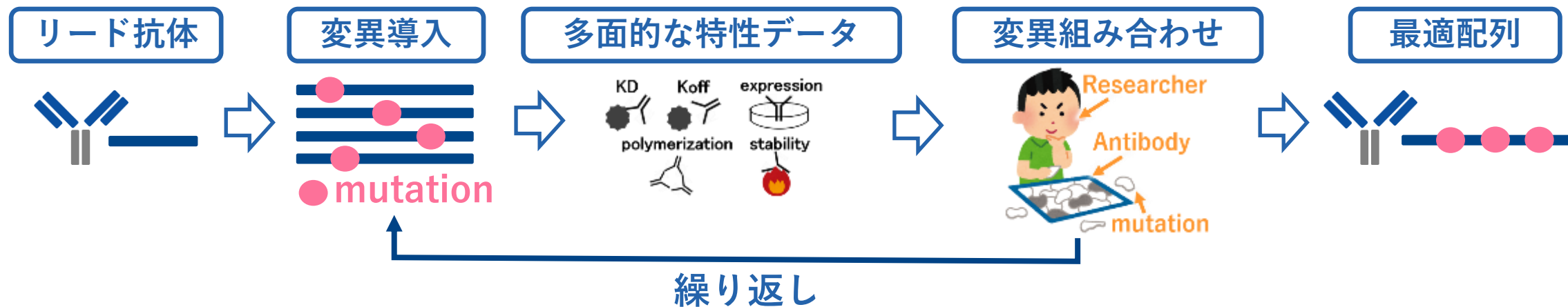
✓ ハイスループットな遺伝子構築と遺伝子導入
約3,000 分子/週

COSMOの大量データをどう生かすか？

抗体創薬プロセス



抗体最適化：リード抗体のアミノ酸の変異を繰り返し、最適な抗体を作製する

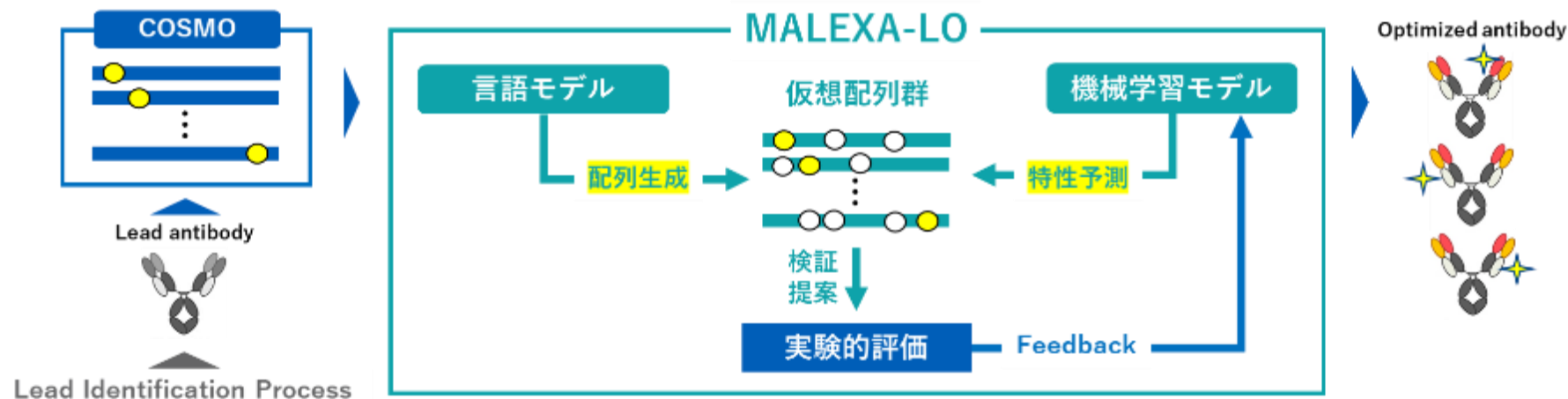


課題：変異の組み合わせは膨大である上、試行錯誤性が高い。

MALEXA[®]：機械学習を使って抗体配列をデザインする

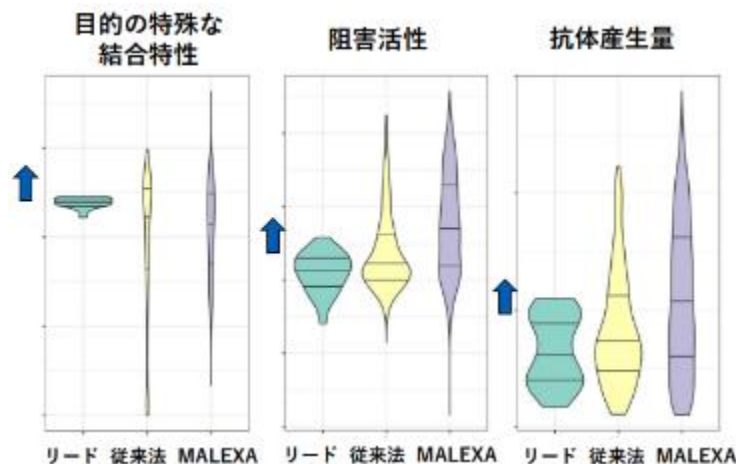
MALEXA[®] (マレキサ)：MAchine LEarning x Antibody

配列生成技術および特性予測技術を適用することで、機械学習による最適な抗体配列の導出を実現する



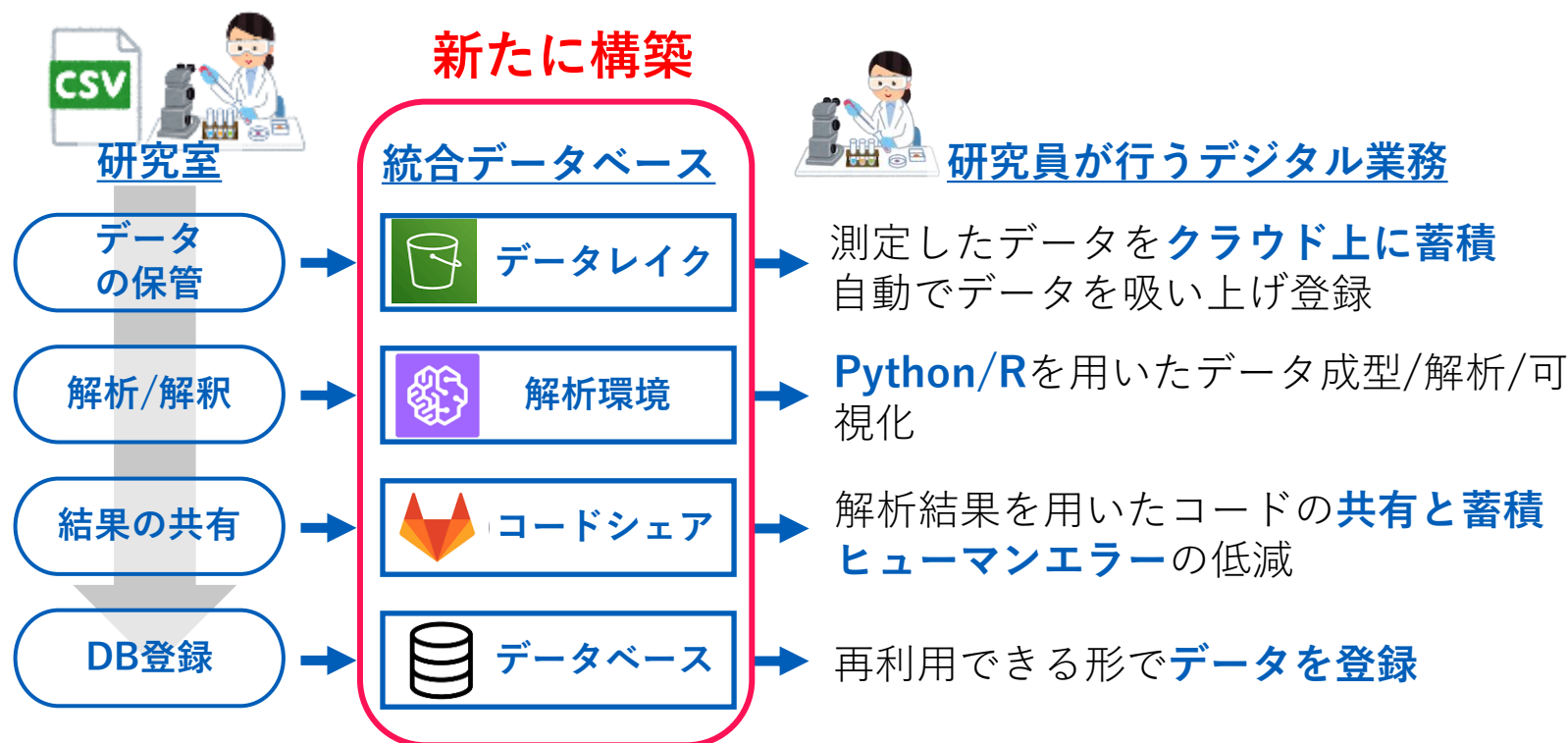
LO: Lead Optimization

>各方法論で得られた抗体の*in vitro*における結合特性/阻害活性/抗体産生の分布



MALEXA[®]を用いることで、
従来法（＝研究員によるデザイン）よりも
優れた抗体配列を提案できることが確認された

高度なデータ利活用のためにはデータベースが重要



R&D
アウトプット

倍増

生産性
向上

統合データベースを新たに構築。研究員はプログラミングを駆使してデータを扱うようになる。

ウェット研究員のデータ解析力を高める教育システムをドライ研究員が設計

研究員同士が教え伝えていくシステム



授業

受講者
研究員

次の講師に

授業

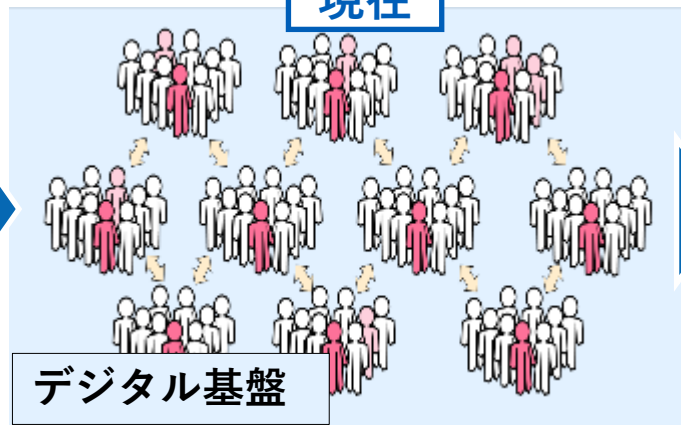
次の講師に

- ・ Pythonとデータ成型の基礎を学ぶ
- ・ ドリルと実問題解決のmix教材
- ・ 統合データ解析基盤ですぐ使えるスキルとなる

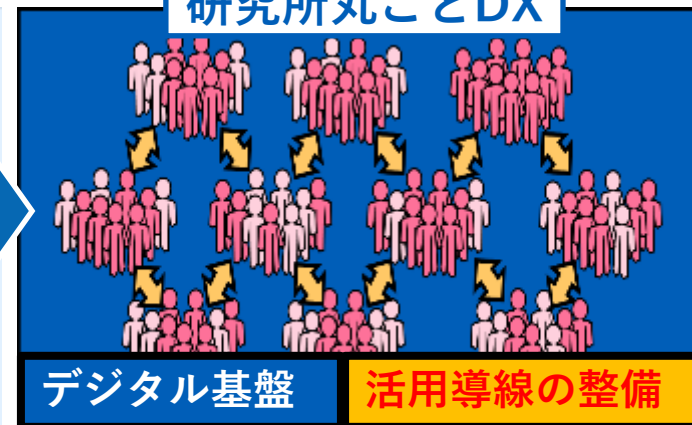
DXに取り組む前



現在



研究所丸ごとDX



：一般研究員



：多少デジタルの
わかる人財



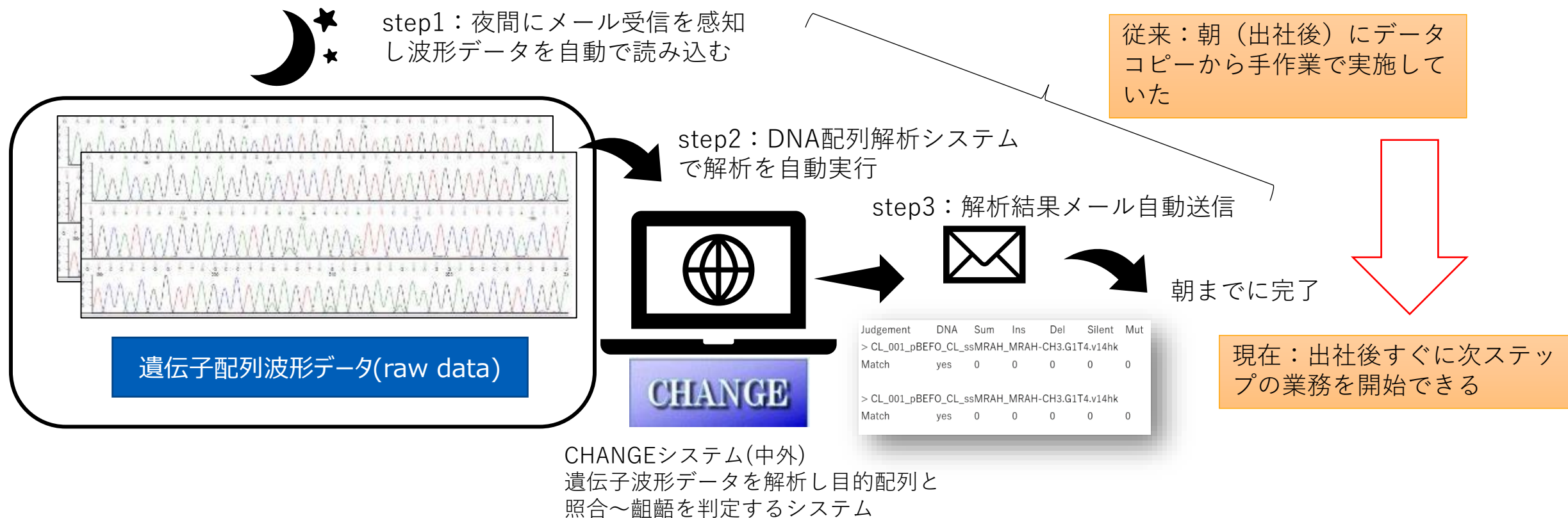
：デジタル人財



：コミュニティ

各研究員がプログラミングで自身の研究を効率化

例) 抗体配列解析の自動化



460時間/年の省力化を達成。夜間に解析が終了し、研究員は朝から実験結果に向き合えることができる。

ラボ運営にも研究員開発のアプリが活躍

オートクレーブ使用記録簿

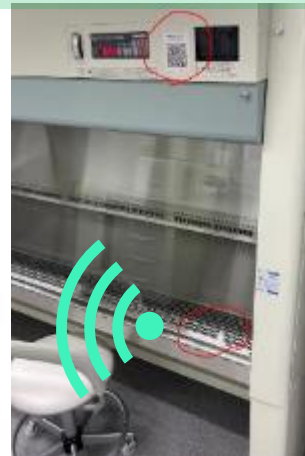


- 使用開始記録
- 使用開始前の注意喚起(詰めすぎ・袋のとじ方・AC*禁止内容物の掲示)
- 滅菌後確認記録

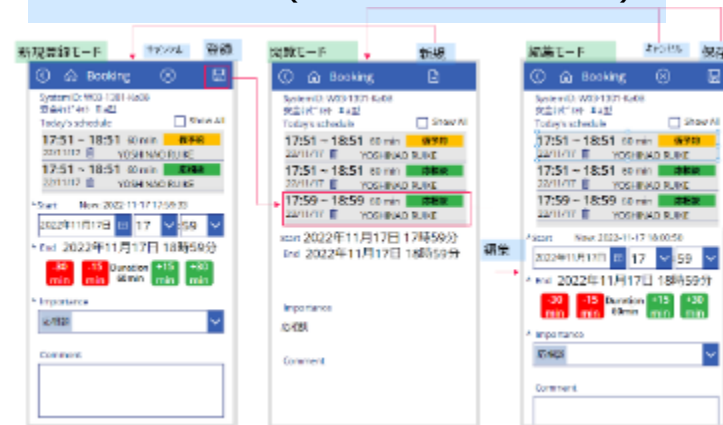


*AC: autoclave

機器利用予約



- 当日予約リスト閲覧
- 予約登録・編集
- 重要度選択(仮予約・変更不可等)



リソース分配管理ツール



- Freezer/CO₂ incubator等のリソース分配
- ユーザーグループ設定・管理



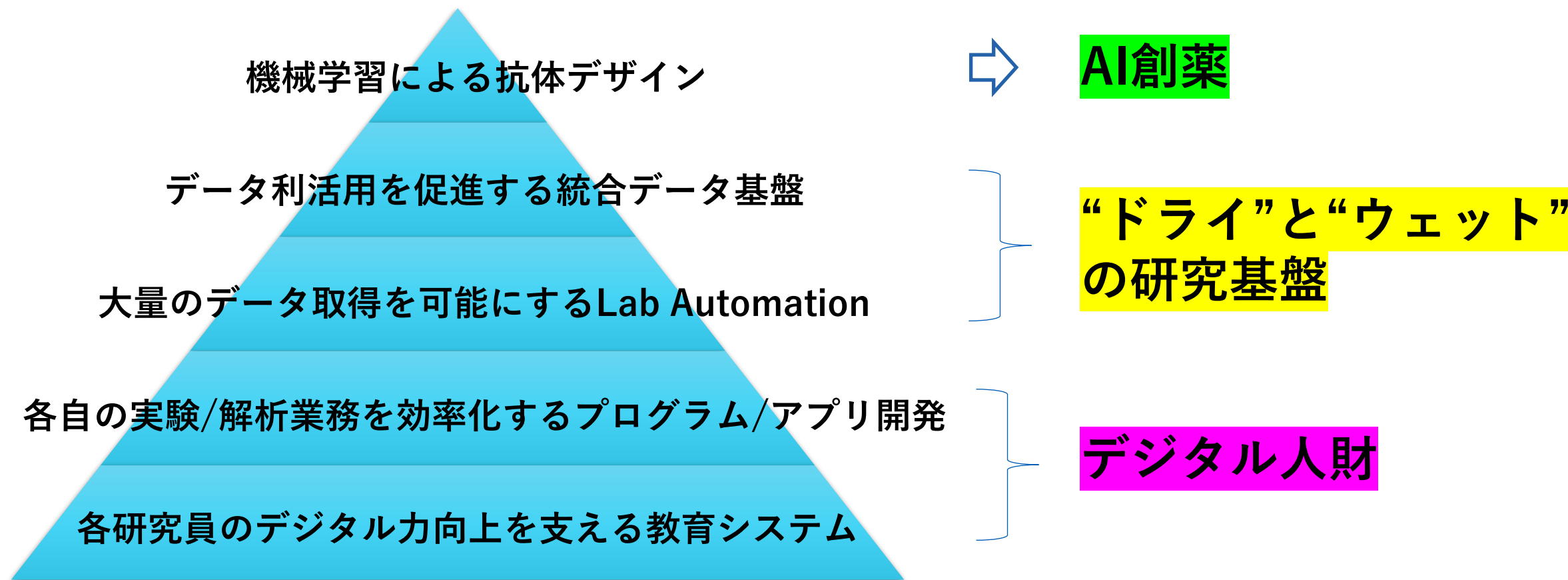
在庫管理アプリ



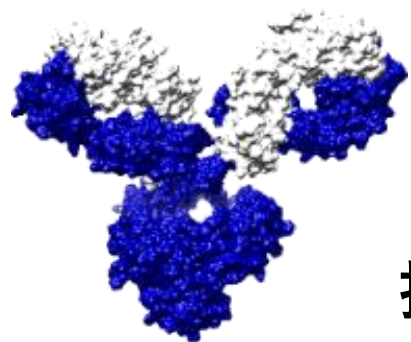
- 二次元コードで在庫リストが更新
- 在庫数が減ると発注担当へ連絡



抗体のAI創薬は堅牢な研究基盤と人財が支えている



この“ドライとウェットの融合”を他モダリティにも展開



抗体創薬

DX

機械学習による抗体デザイン

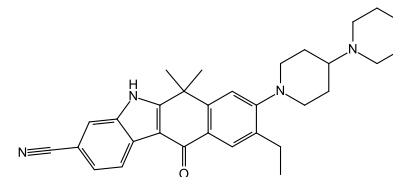
データ利活用を促進する統合データ基盤

大量のデータ取得を可能にするLab Automation

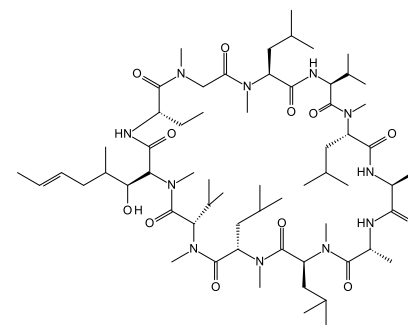
各自の実験/解析業務を効率化するプログラム/アプリ開発

各研究員のデジタル力向上を支える教育システム

横展開



低分子創薬



中分子創薬



AI創薬

創薬プロセスへのAIの活用範囲も拡大している

- ・ 画像解析技術を用いた病理学の生産性向上、定量的評価による統合解析
- ・ Text mining AI技術を用いた論文のクラスタリング、ネットワーク解析
- ・ AI技術による低分子・中分子の分子デザインやスクリーニング法の改良
- ・ 遺伝子発現などのオミックス解析におけるAI技術の活用
- ・ 複雑な実験作業を支援するロボット開発 など

研究者も新しい働き方を獲得することができる

TOP I 2030の達成に向けた新しい
研究スタイルが確立されつつある

単純作業から解放され、場所や
時間もより自由な働き方へ

大量のデータ創出/データ
解析をベースにした研究

ヒトが困難な事を機械の助け
を使って達成する

各研究員にもデジタル化が
着実に進展している
(2022年当社社員意識調査より)

3人に2人が新しいデジタル
ツールを使って自身の働き
方を改善している

デジタル化の機会に当社は
うまく対応していると感じ
る人が急増

研究所移転に伴いさらなる成長基盤が整った

働き方の改善

場所や時間の自由度の高い働き方が生み出す研究生産性の向上

新しい価値の創造

AIを活用することによるヒトだけではできなかった創薬の実現

業務の効率化

各研究員のデジタルリテラシー向上が生み出す業務改善力

デジタル基盤の強化

大量なデータ取得とその高度な利活用を促す研究基盤構築によるAI創薬の加速

クライオ電子顕微鏡解析が生み出す立体構造による 中外創薬の加速

タンパク質科学研究部長
鳥澤 拓也

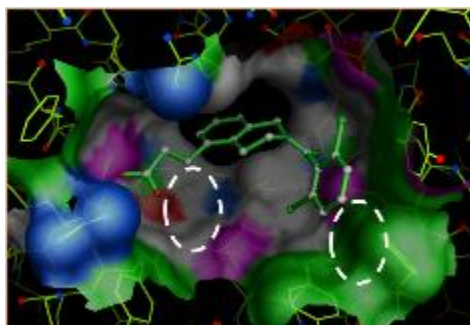
創薬プロセス初期において立体構造解析は必須

標的タンパク質と医薬品候補分子の結合状態の立体構造を解析し、適切な化合物のデザインを行うことで、創薬初期の大幅な期間の短縮が可能

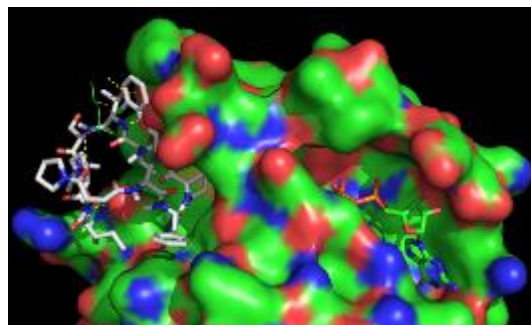


低分子/中分子ともに、候補分子の取得から最適化の段階において、立体構造情報を活用している。

低分子

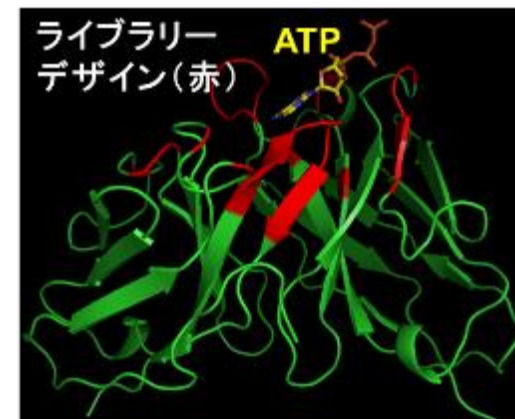


中分子



高機能抗体のデザインにも立体構造が役立つ。

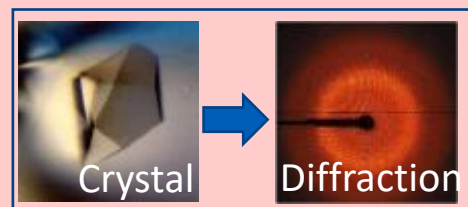
抗体



従来の立体構造を得るX線結晶構造解析は万能ではない

- 立体構造が必要なすべての創薬プロジェクトで、X線結晶構造解析により立体構造が必要な時に得られるわけではない。
～結晶化の不確かさ：最初の立体構造が取得されるまでの期間の長さ、取得確率の低さ。

X線結晶構造解析



長所

- 原子分解能

短所

- 結晶化スクリーニング※
- 結晶特有の構造
- 超高分子量・柔軟性

※ 様々な条件(~600条件)で結晶の析出する条件を見つける作業

クライオ電顕解析では結晶化せずに立体構造を取得可能

- クライオ電顕は、2015年頃以降、分子を原子レベルで詳細に観測可能なレベルに急速に発展し、2017年にノーベル化学賞を受賞した手法である。
- 結晶化が不要であるため、創薬プロジェクトの早期に立体構造取得が可能となり、創薬加速の起爆剤となる。

X線結晶構造解析



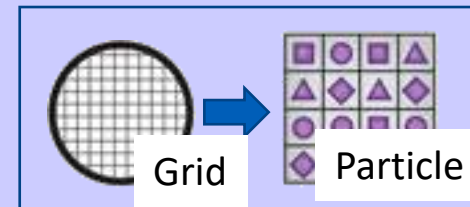
長所

- 原子分解能

短所

- 結晶化スクリーニング
- 結晶特有の構造
- 超高分子量・柔軟性

クライオ電子顕微鏡



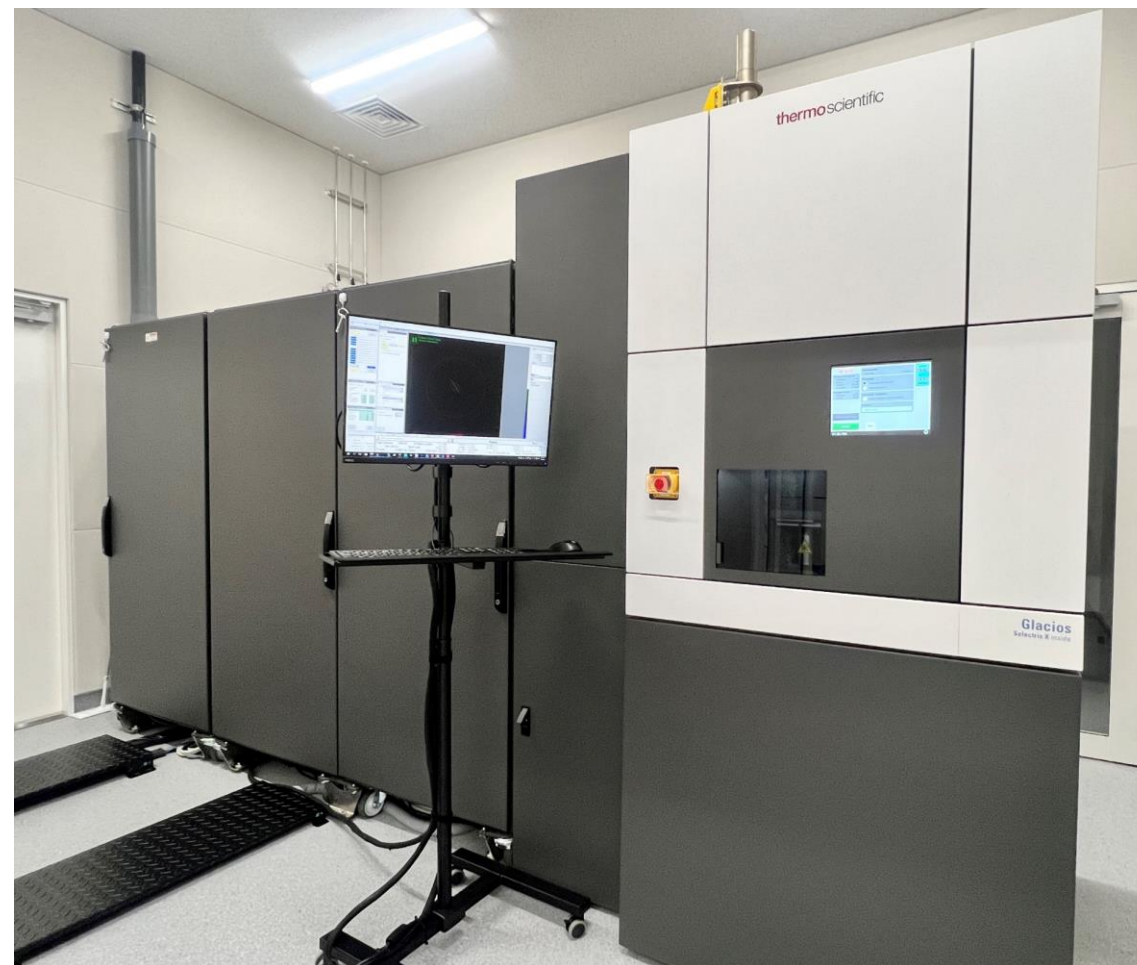
- 結晶化：不要
- 凍結試料(溶液類似)
- 高分子量
- グリッドスクリーニング
- 分解能
- 低分子量(> 100 k)

※グリッドスクリーニング:
測定に供する試料を乗せた
グリッドで良い出来ものを見
つける作業

クライオ電顕装置を国内製薬会社で初めて導入

- 2021年4月に装置を研究所に導入した。
- その後も、継続的な投資により、装置を随時、最新版にアップデートし、現在、導入当初の2倍以上のスループットが出る性能となっている。

Thermo Fisher
Scientific社製
Glacios (200keV)

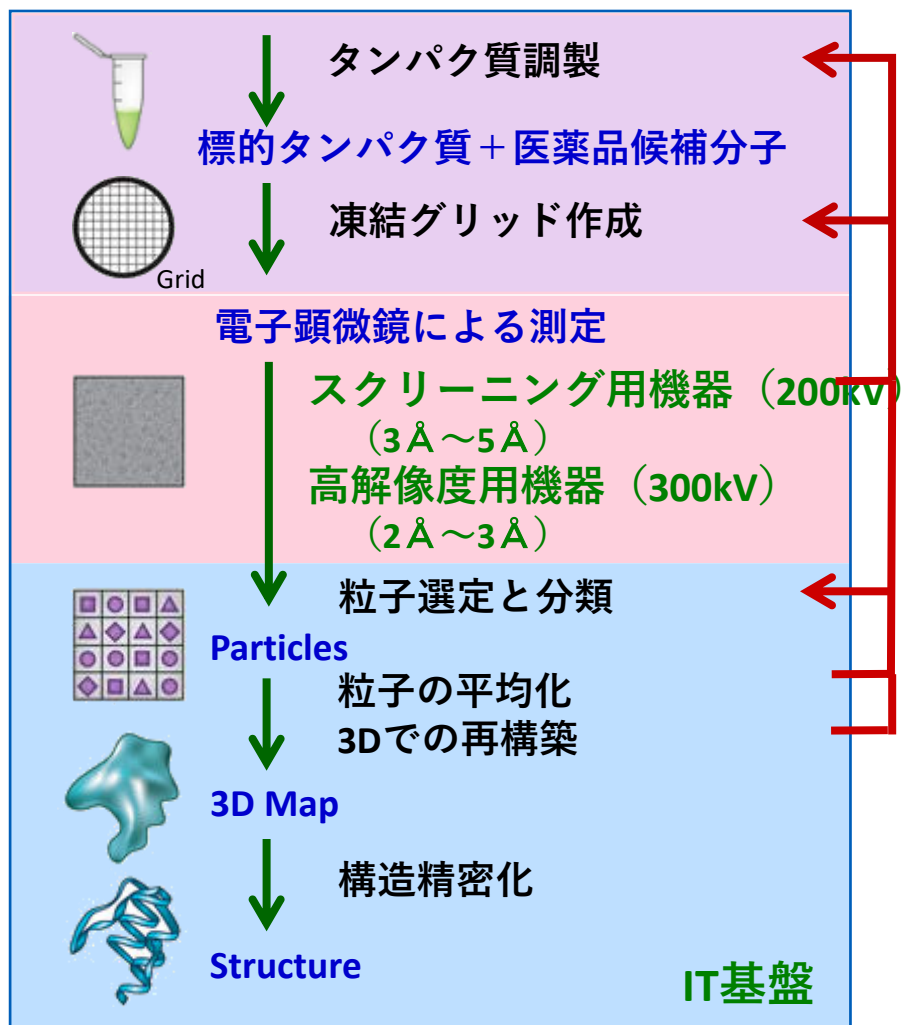


中外ライフサイエンスパーク横浜にて撮影

クライオ電顕で立体構造取得に至るには道のりがある

実験フロー

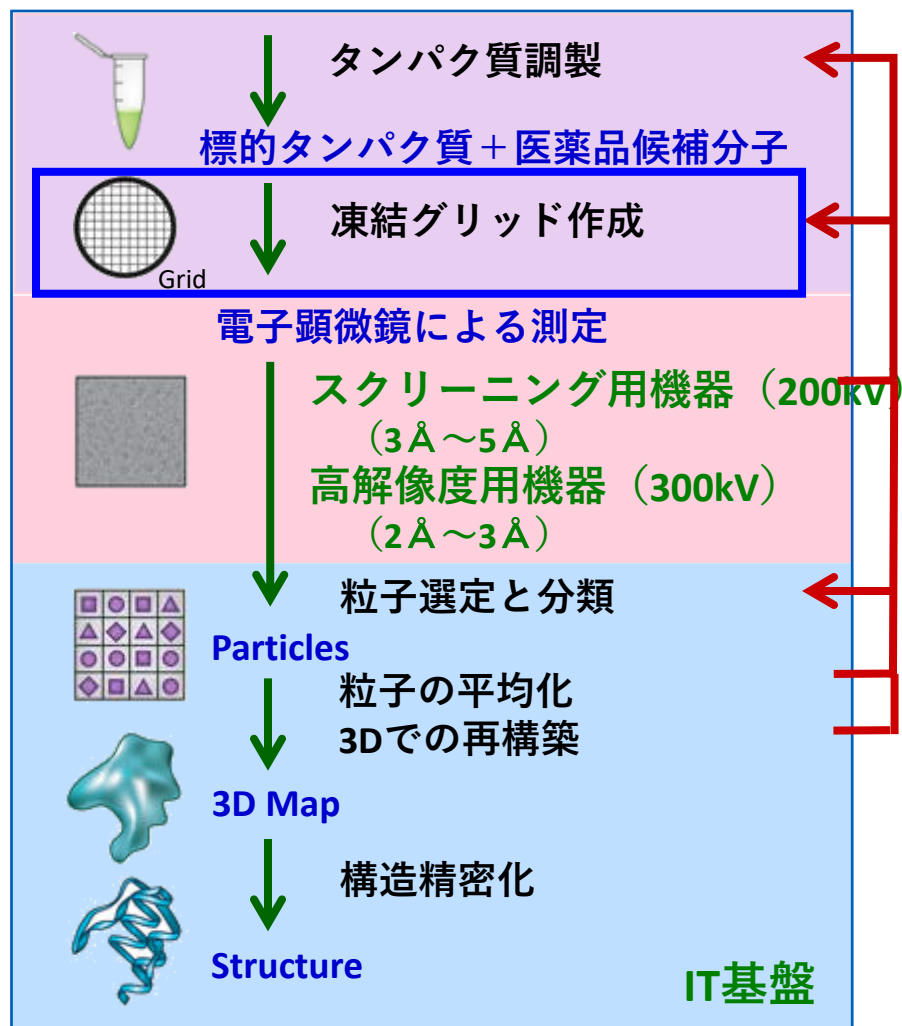
(後ほど、一部、現場から中継あり)



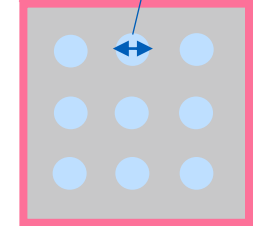
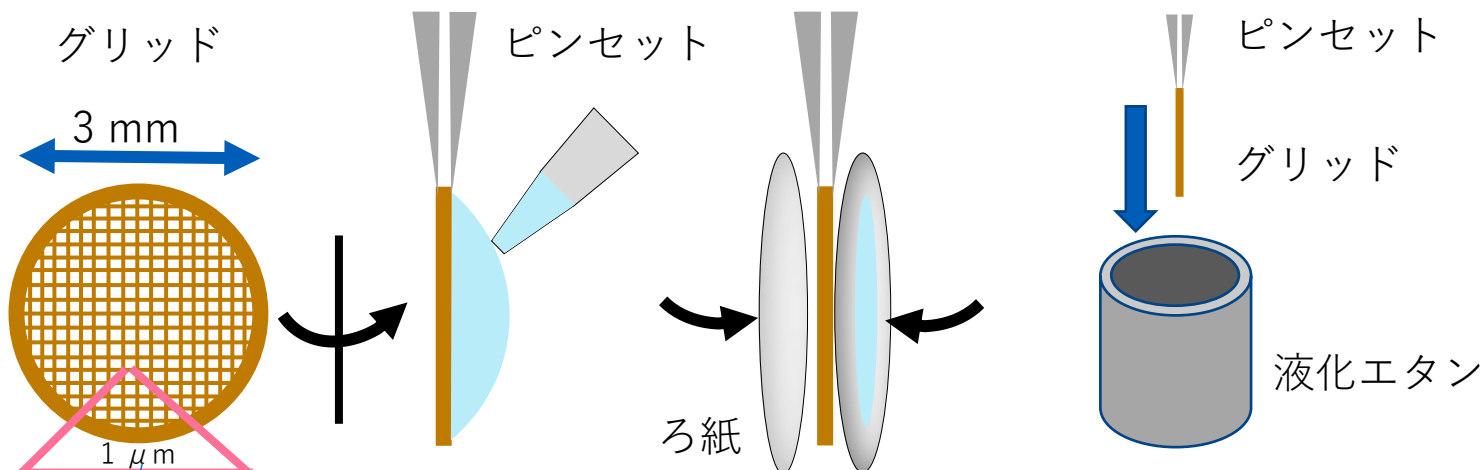
- できる限り素早く後続作業に入り、成果物の立体構造にたどり着きたいが、各ステップでつまづくと、上の作業に戻ってやり直すことになる。

凍結グリッド作成は実験の成否に大きく影響

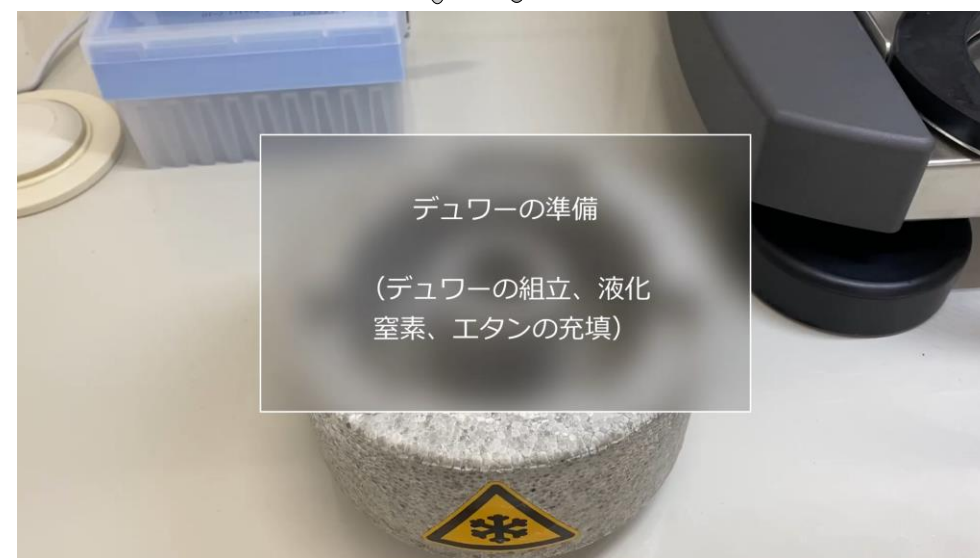
実験フロー



- グリッドにタンパク質/候補分子の溶液試料を乗せる。
- 余分な溶液試料をろ紙で吸い取る。
- 液化エタンにグリッドを投下し急速に凍結させる。

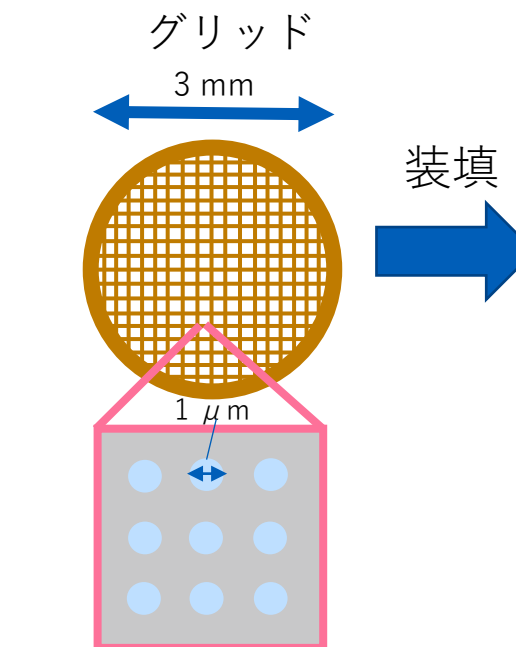
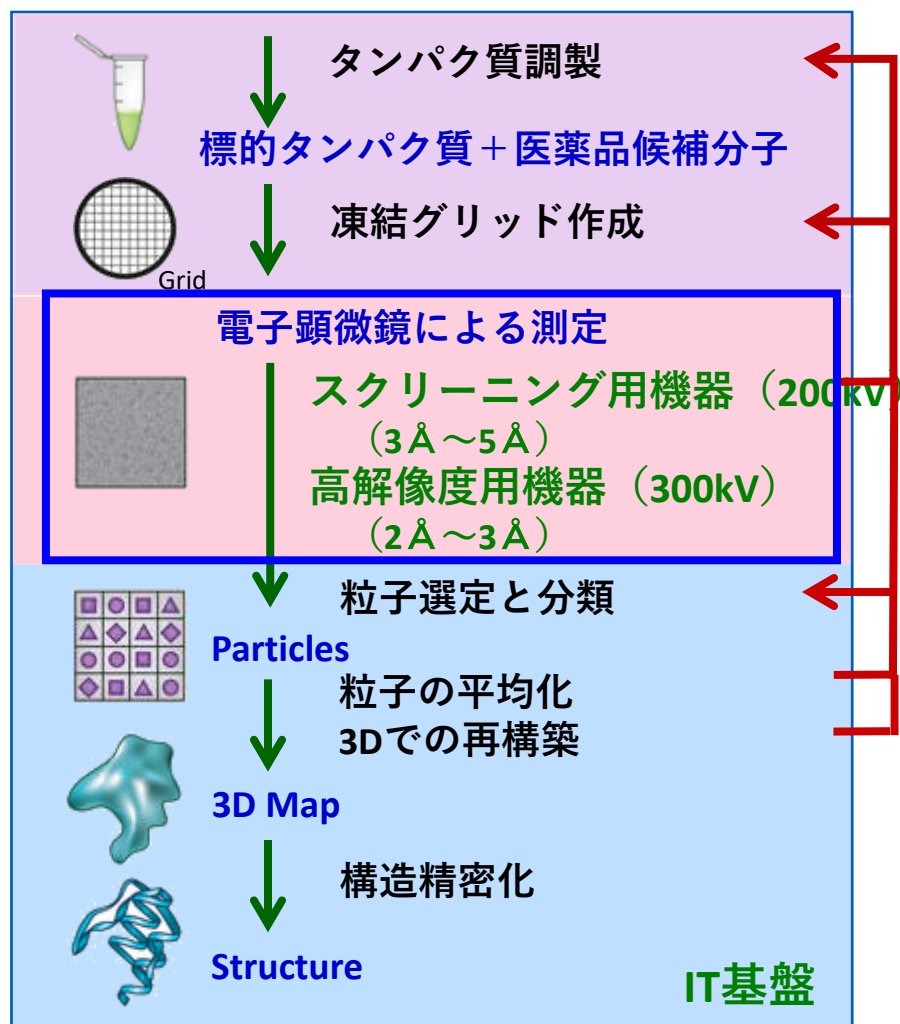


イメージ図



グリッドに電子線を照射して測定し、グリッドの良し悪しを判断、それが良い結果なら本番の測定に臨む

実験フロー



これらの穴の個々に凍結された溶液試料が詰まっている。

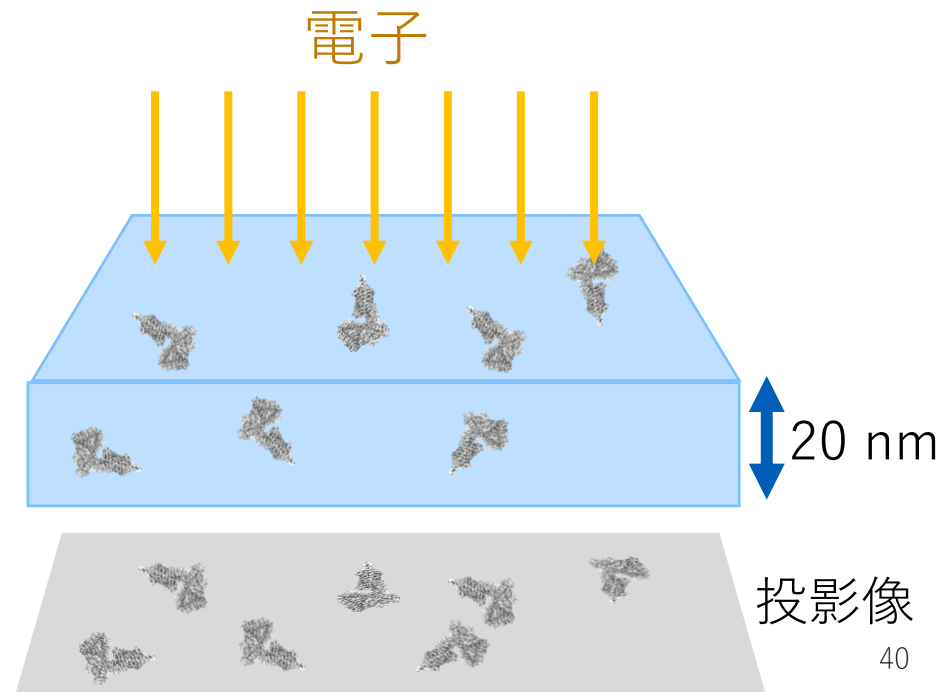
このグリッドの上側から電子線を照射する。

クライオ電顕装置



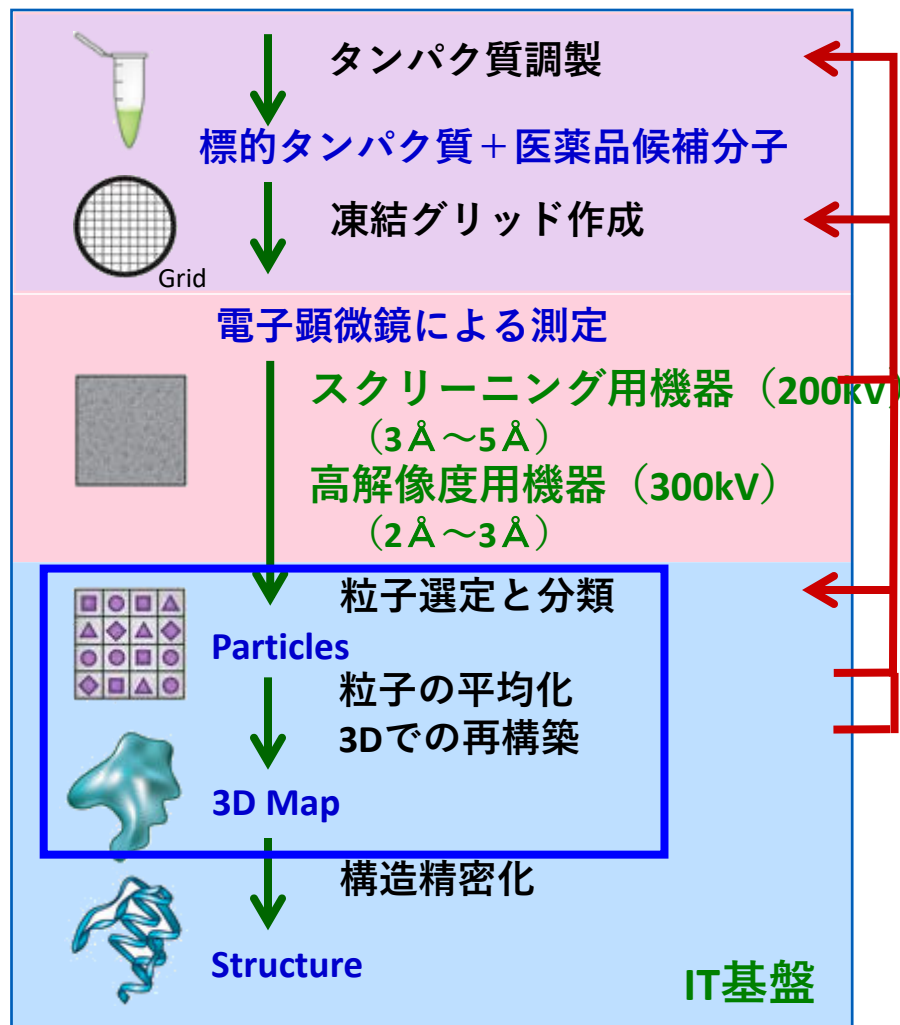
イメージ図

分子に電子線を照射して、投影像を撮影する。

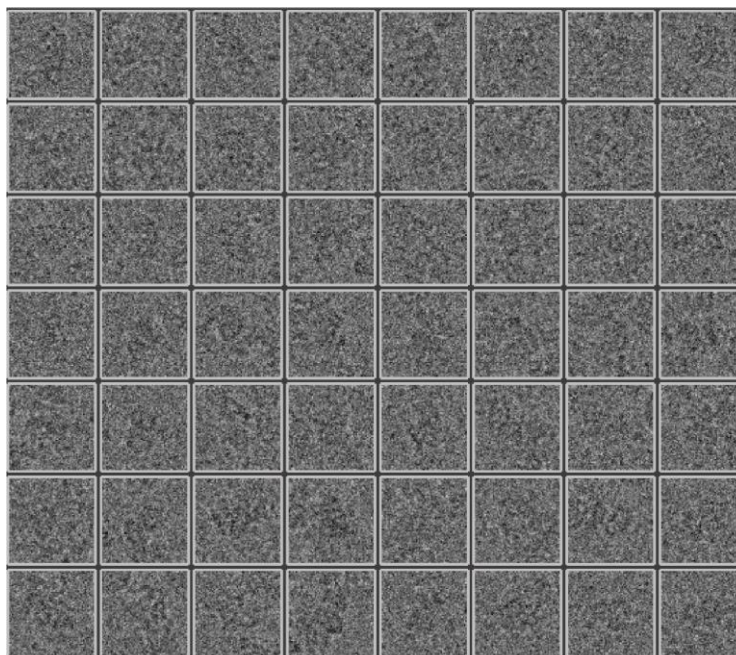


撮影された投影像群から三次元再構成により立体構造情報を得る

実験フロー

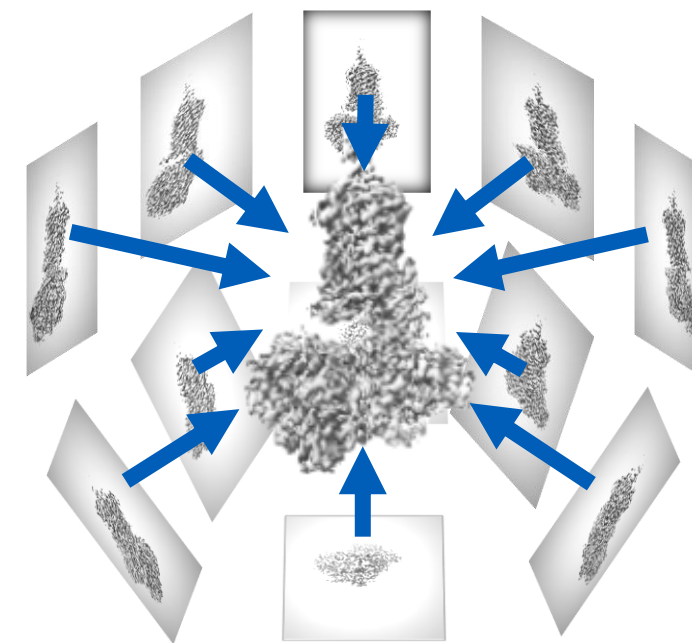
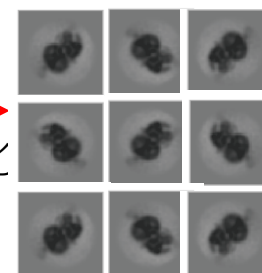


実際のクライオ電顕粒子像



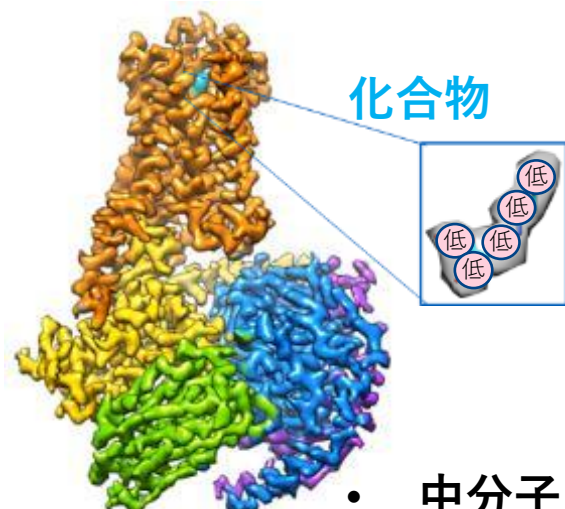
分類・整列

$10^3 \sim 10^5$ の粒子の平均化

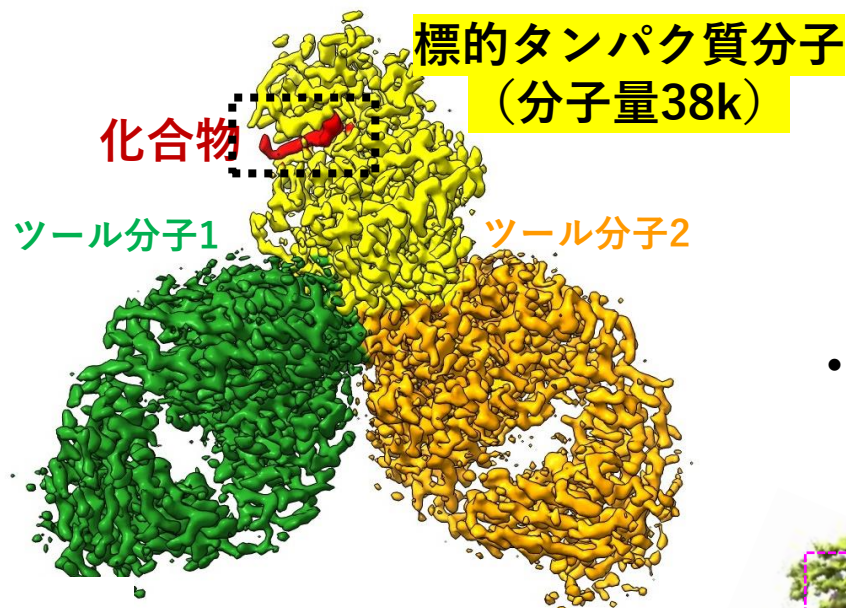
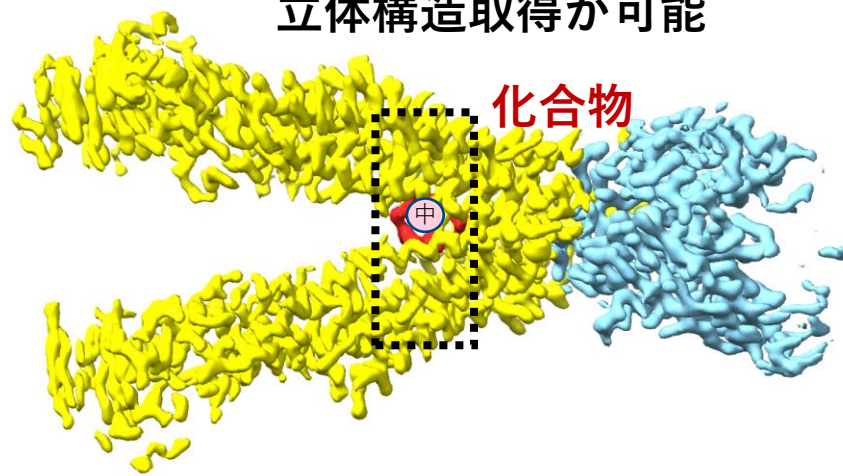


中外はクライオ電顕による立体構造の量産体制に入った

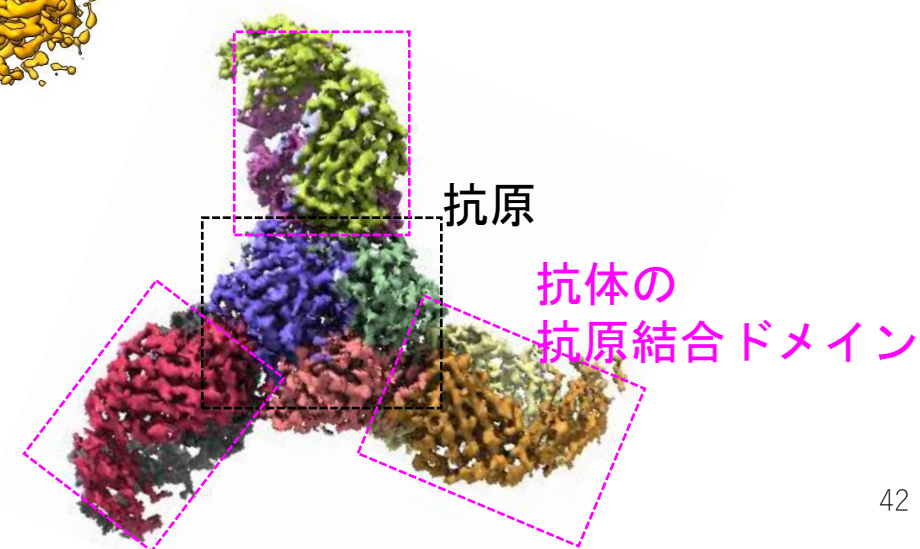
- 製薬会社でよく創薬が実施される膜タンパク質を標的とした低分子医薬品
- クライオ電顕が苦手な分子量の大きくない“膜タンパク質以外”の標的タンパク質でも高分解能構造を得られるプラットフォームを独自に構築



- 中分子医薬品でも立体構造取得が可能



- 抗体医薬品ではより難易度低く、立体構造取得が可能



社内データ

中外でのクライオ電顕の取り組みのまとめ

- 2022年までに社内でクライオ電顕解析による堅牢な立体構造取得体制を構築した。
- 中外ライフサイエンスパーク横浜では、クライオ電顕解析が中外のいずれの創薬モダリティに対しても貢献できる体制を目指している。
- 従来はX線結晶構造解析による立体構造の入手に時間の掛かった、あるいは入手ができなかった創薬プロジェクトにおいて、クライオ電顕の活用により立体構造が取得できるようになったため、それらの創薬プロジェクトの大幅な効率化を期待している。
- 創薬の最早期ステージでの立体構造取得が可能となったことにより、候補分子のデザインのみならず、結合メカニズムの理解に立脚した、より優れた候補分子の選抜が早期に行えるようになり、さらに創薬が加速する体制を構築している。

お問い合わせ先

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当 : 佐藤、横山、香西、和泉、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当 : 櫻井、島村、横山、吉村、山田

創造で、想像を超える。