

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



中外製薬株式会社

中外ライフサイエンスパーク横浜 見学会

2023年7月18日

イベント概要

[企業名] 中外製薬株式会社

[企業 ID] 4519

[イベント言語] JPN

[イベント種類] 投資家カンファレンス

[イベント名] 中外ライフサイエンスパーク横浜 見学会

[決算期]

[日程] 2023年7月18日

[ページ数] 46

[時間] 14:00 – 15:03
(合計：63分、登壇：47分、質疑応答：16分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 3名
執行役員 研究本部長 飯倉 仁 (以下、飯倉)
モダリティ基盤研究部長 太田 淳 (以下、太田)

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



登壇

飯倉：皆様こんにちは。本日はご多忙の中、わざわざ弊社研究所にお越しくださいましてどうもありがとうございます。私、研究本部長の飯倉といたします。



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

まず、私から「革新的な新薬創出に向けた新研究所における取り組み」と題しまして、10分ほど研究の大枠についてお話しさせていただいたあと、担当の者からより詳細な我々のデジタル、もしくはオートメーションなどの実際について説明を差し上げます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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



5

まず、中外製薬のビジネスモデルについて簡単に触れさせていただきます。ご承知のとおり中外製薬の株式の約60%はRocheが保有しております。一方でこの戦略的なアライアンスが結ばれてから約20年の間、中外製薬は自主経営を続けておりますし、日本での株式上場を続けております。

そんな中、中外が開発した新薬はRocheが世界に届ける、Rocheが開発した新薬の日本での開発権、販売権は中外が有するというビジネスモデルになっております。このビジネスモデルは、まさに創業者、上野十蔵が思い描いた中外という思いです。中から外へ、新しい薬を中から外へ、そして外の新薬を中に持ってくるという、そういったコンセプトを体現しているようなビジネスモデルになっています。

このビジネスモデルによって弊社はそのリソース、資源を、人もしくはお金、設備といったものをより創薬研究に集中して投入できると、そういった特徴がございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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

6

研究部門では世界最高水準の創薬の実現と題しまして、TOP I 2030 に向けた活動を推進しています。

一番上に挙げてありますように RED SHIFT、RED といいますのは Research and Early Development の略で、研究と早期臨床開発、このところに、より基盤を増強してまいります。

3 番目にあります Open Innovation は、これまで我々はどちらかという自前オンリー主義とまで言えるかどうか分かりませんが、かなり自前に偏ったところがありましたので、そういった面で外部との協働をより積極的に進めてまいります。

4 番目にありますのが、デジタルを活用することによって、デジタルという全く新しい、我々からすると新しいフィールドとの融合によって新しいサイエンスを創り出していく。そういった取り組みをしてまいります。

その拠点として、この中外ライフサイエンスパーク横浜(以下、LSP 横浜)というのは重要な成長のエンジンとして位置づけております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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



7

多くの皆様ご承知だと思いますが、簡単に振り返らせていただきます。

創薬に重要なものは、何を相手にして、どんなタンパクを相手にして創薬するのかといった青いところ、疾患の原因分子を決めるところ。それに対して実際にものづくり、どんな技術をアプライしていくかっていうところ、オレンジで書いてあるところの両方が必要になってくるわけですが、中外製薬はこの中でもオレンジの部分に強みを有しています。

今までできなかったような創薬を実現するものづくり技術が中外製薬の強みです。次のスライドで紹介いたしますが、特に抗体では、これまでにできなかった機能を次々に付与させることによって新しい創薬を実現してきた歴史があります。

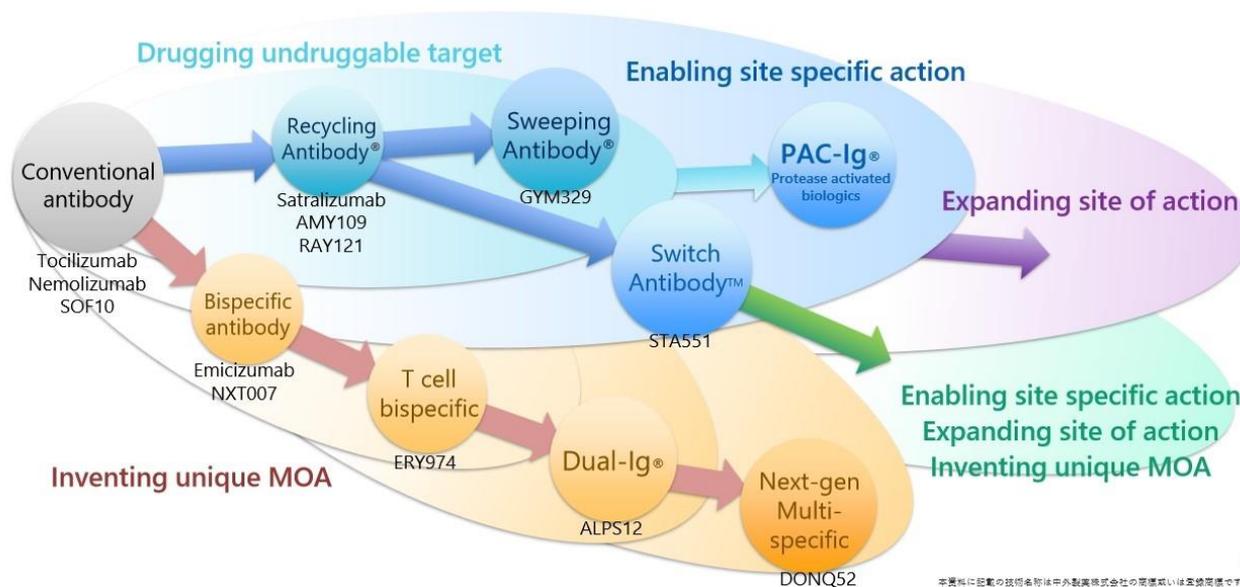
最近では科学とバイオを融合させることによって生まれた、中分子の創薬にもかなり力を入れています。今後は青い部分ですね、疾患原因分子の探索につきましても社内でももちろん力を注いでいきますが、より外部との協働を強化させて、こちらのところも強みを作っていきたいと考えています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



中外製薬の抗体技術開発の歴史



8

本資料に記載の技術名称は中外製薬株式会社の商標または登録商標です。

一例として、抗体技術開発の歴史について説明いたします。一番左側にありますのが Conventional、いわゆる機能的には普通の抗体と言われるものですが、中外製薬は日本で初めて抗体医薬品を創製・上市してきた歴史がありまして、アクテムラが例えばそれに当たります。

下にいきますと、Bispecific antibody、これは Elicizumab です、血友病のお薬になります。それまで抗体というのは、一つの抗体が一つのタンパクと結合するというのが常識だったわけですが、この抗体は一つの抗体で二つの別々のタンパクを認識することによって、全く新しい機能を生み出したというのが画期的であったと自負しております。

この Bispecific 抗体から、さらに T cell bispecific、Dual-Ig といった形で、機能を次々と付与させて技術開発を続けていきます。

このことによってこれまでにできなかった創薬、やりたくてもできなかったことを少しずつ実現できるような体制になってきております。

一方で、Conventional antibody から上にいきますと、Recycling Antibody、これはエンズプリングなどがそうですけれども、これまで抗体は一つの標的、タンパクと結合したらもうそれで役目を果たして終わりだったのに対して、繰り返し抗体が作用できると。一つの抗体が3個とか10個とか、いくつものタンパクを相手に阻害することができるといった、新しい技術も生み出しております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



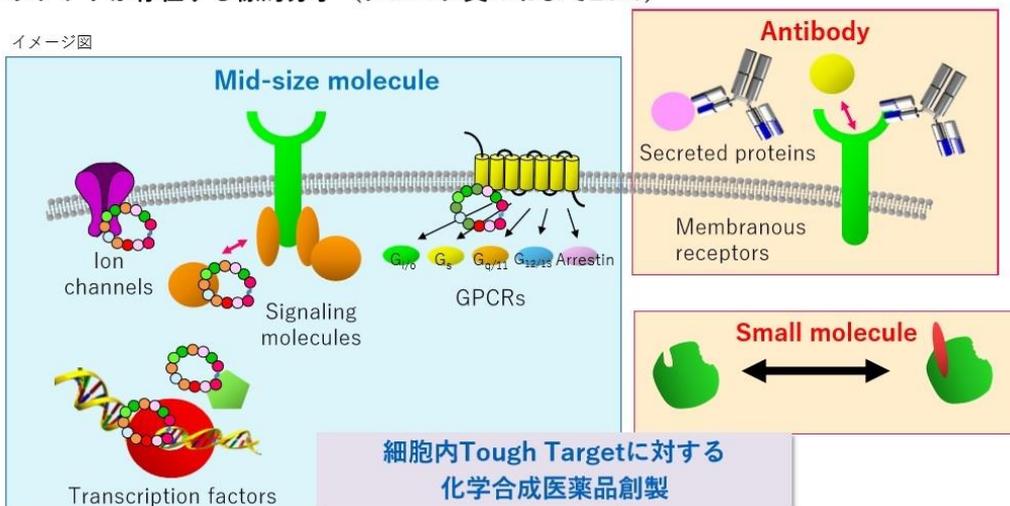
こういったものをさらに発展させましたのが、Sweepingであったり、Switch Antibody。こういった形で、薬が作れる領域を一步ずつ増やしてきました。

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-タンパク質相互作用)



9

一方で、中分子創薬というのも10年以上かけて技術を確認してまいりました。こちらの上にあります抗体ですね。抗体というのはいろんなタンパク、ほとんどどんなタンパクにもきっちりと結合することができるわけですが、抗体というのは大きすぎて、なかなか細胞の中には入れません。その間にあるグレーのところは細胞膜をイメージしているのですが、細胞膜の外が抗体の活躍する場になりますが、従いまして細胞内のタンパクは全体のタンパクのおよそ80%と言われていたのですが、こういった標的にはアクセスできないのが抗体技術になります。

一方で低分子、その下にあります、低分子は細胞の中に入れます、小さいので。でも、一方で小さすぎるために、タンパクの中にクリアなキャビティ、穴がないときっちりと阻害することができません。こういった穴がきっちりとあるものは全体のタンパクのおよそ20%と言われておりますので、全体の60%ぐらいのタンパクというのは、今、メジャーなモダリティであります抗体でも低分子でもアクセスできないということになります。

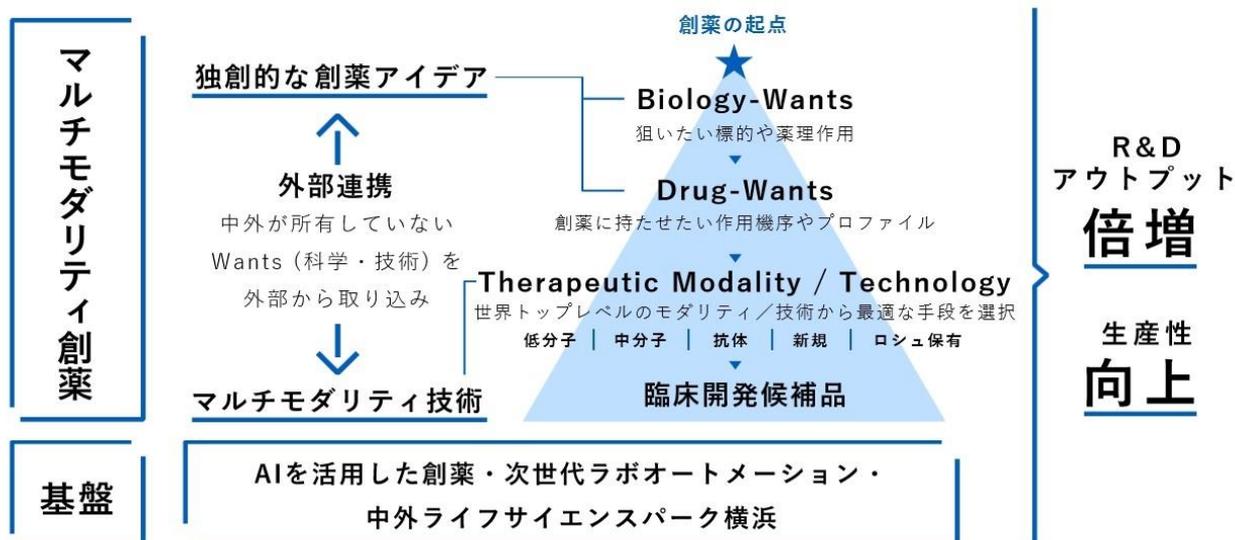
中分子というのは、抗体と低分子の中間的な分子量を持っておりまして、細胞の中に入れて、なおかつ、クリアな穴がないものに対してもきっちりと阻害することができるという点で新しいモダリティであって、残りの60%の標的を一つ一つ医薬品に仕上げていく。そういったモダリティとして我々が期待しているものになります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



成長戦略TOP I 2030 の目指す創薬



10

こういったものを概念的にまとめたのがこのスライドになります。

我々の強みである、真ん中3段目にありますようなそのモダリティとしまして、低分子、中分子、抗体というところは力を入れておりますが、最近それに加えて、細胞治療であったり、ジーンデリバリーといったものも手をつけ始めております。

こういったものに加えて、左側にあります外部連携をしっかりと活用していきます。下にありますラボオートメーション、AI、デジタルをしっかりと活用してまいります。こういったことを踏まえて2030年までに、R&Dのアウトプット2倍を実現してまいります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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

11

LSP 横浜といったハードのところでの取り組みをここに挙げてみました。

まず最初に期待しておりますのが、研究者の連携促進です。これまで弊社は御殿場と鎌倉と、二つの研究所に分かれておりましたが、これが完全に統合することになりました。多くのイノベーションというのは、異なる考えを持つ研究者同士が切磋琢磨することによって、Aさんが言ってることも違う、Bさんが言ってることも違う、新しいCという考えが生まれたときに起こるものだと我々は考えてます。

そういった意味で、二つの研究所が一つになって、これまで融合することがなかった研究員たちが融合するということは、非常に大きな価値だろうと思っています。先ほど申し述べました中分子という領域は、それまで全く交わることがなかったバイオテクノロジーの研究員とケミストが意見を交わして融合することによって生み出された、全く新しい考え方に基づいた創薬手法であると自負しております。

バイオテクノロジーとケミストリーの融合にもかなりの時間が必要で、お互いが理解するまでに時間がかかりましたが、そういった時間をかけて一步一步融合を進めていくという価値を我々は知っておりますので、こういった連携をこれからもいろいろなフィールドで実現していきたいと考えています。

デジタルトランスフォーメーション、後ほど話がありますが、ロボティクス、AI、クライオ電顕などを積極的に投入してまいります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



Dry、デジタルと、Wet、生物学的実験の融合を進めてまいります。この二つのドライとウェットの融合というのは、バイオテクノロジーと科学の融合に比べてさらに難易度が高いと思います。フィールドがより違うからですね。ただ、これが実現できたときには相当大きなパワーが発揮できると我々は考えておりますので、一つ一つ着実に前に進めていきたいと考えています。

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

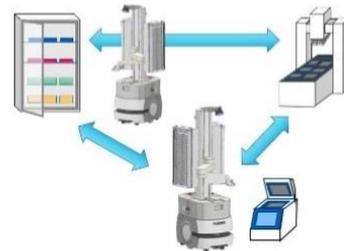


スパイン：300m続く廊下で実験棟と居室棟を連結。研究者の交流を促す工夫を施す

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

12

イノベーション創出に向けた施設・設備というところで、ここに二つを挙げさせていただきました。

一つは、弊社研究所にはスパインと呼ばれる、スパインって背骨ですけども、その下に赤く書かれている部分ですね。約 300m に及ぶ廊下があります。これは後ほど見学していただきますが、この廊下が一つの売りになっています。

この廊下は、この廊下を通らないとまず研究所に入ってくれません。居室にも行けません。さらには実験室にも行けないということで、全ての研究者が廊下を通りながら研究していくこととなります。この廊下でいろんな人と出会うというのがコンセプトになっていて、いろんな人に出会うことによっていろんな議論のきっかけが起ることを期待しています。

今朝、私、私のオフィスからここに来るまで実は 2 人の人につかまりまして、合わせて 4 分余計に時間かかりました。大体歩いて 3 分ぐらいかかるんですが、やっぱり 10 分ぐらい前には出ないここに到達できないので。それは嬉しい悲鳴なんですけれども、狙いがある程度機能してるなっていうふうに思っています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



次世代ラボオートメーションとしまして、部屋の造りが、かなり柱とかが自由に入れ替えできるように設計してあります。これは機械の大きさが今の規格とちょっと違ったり、もしくは将来、ロボットが自走していろんなところを動き回るということを想定して、そのような設計にしてあります。

これをまとめて言いますと、スパインというのは我々の Face to Face のコミュニケーションを活発化します。Web でのミーティングの時代に、こういった Face to Face が大事なのかという意見もときに承ることがあるんですが、我々それは非常に重要だと思っております。

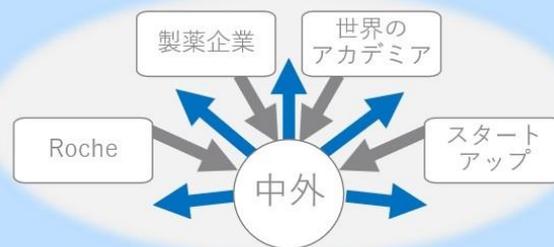
先ほども申し上げましたが、異なるフィールドの人、考えが違う人が分かり合って新しい方向性を出すには、やはり Face to Face というのは非常に大事だろうと思います。コミュニケーションを促しながら、オートメーションを進めることによって、研究所に過剰に縛りつけないというのをコンセプトにしています。

ロボティクスができますと、あと2時間待ってスイッチを入れるまで研究者が帰宅できないということがなくなります。家に帰って待っておいてくれば、次の日には全部作業が終わっているということになります。働き方の自由度がより増すということによって、ライフワークバランスの充実にもつながると考えています。

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

13

自前オンリー主義からの脱却。我々のこれまでの製品の多くは、もう既に外部との連携によって成し遂げられていますので、今更の感がありますが。どちらかというところでも我々は創薬の技術開

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



発においては、自前オンリー主義に近いところがありました。我々は自前主義は続けます。自分たちで新しいモードをきっちりと作り上げるということは継続しますが、一方で、外部の方々との協働を通じて効率を上げて、自分たちにできなかったケイパビリティも取り入れて、新しいものを作っていくことに舵を切ってまいります。

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

14

最後に、弊社のこの研究所は、環境・安全安心に配慮した研究所になっております。私からは以上です。ご清聴ありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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

太田：それでは続きまして私のほうから「ドライとウェットが融合した創薬研究の広がり」というタイトルで、ここ LSP 横浜で我々がどういった研究をしていきたいのかという内容についてお話をさせていただきたいと思います。

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
- **デジタル人財力強化**：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



ウェット研究：実検体を用いた実験を主とする研究
ドライ研究：計算機の利用を主とする研究

16

この度の研究所の移設に伴いまして、我々は単に引越しをするというだけではなくて、これを契機に研究所の DX を加速しようと考えました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

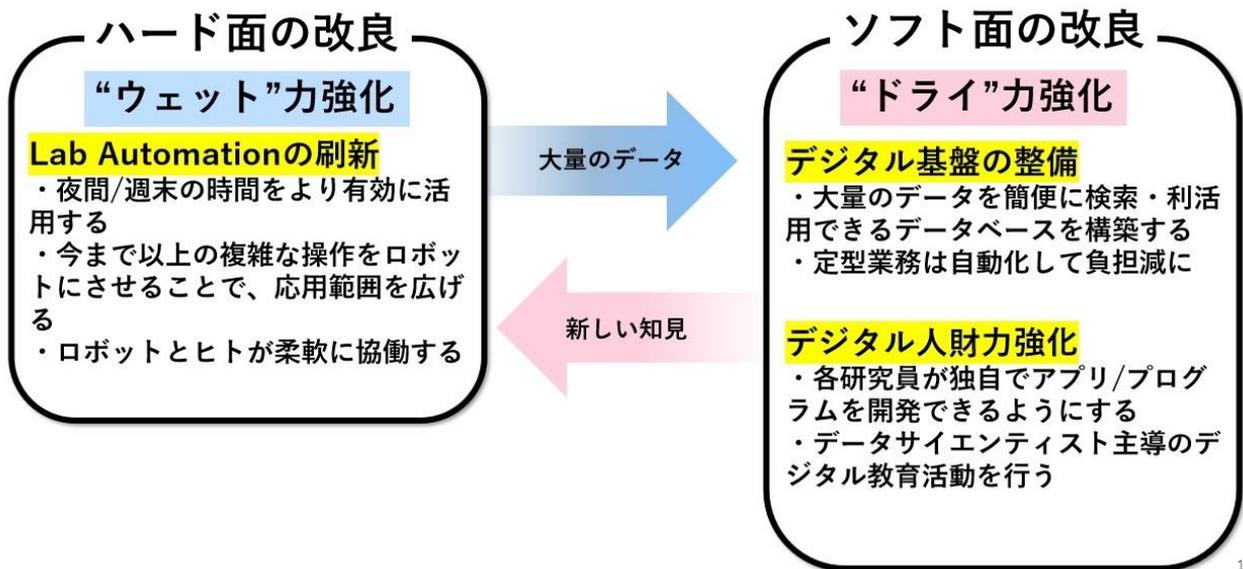
具体的には以下3点でございますけれども、一つ目が Lab Automation と言われる実験の自動化機器。これを一新して、膨大なデータをより効率よく取得できるように再構築しようと考えました。

二つ目がデジタル基盤でございます。大量にデータを取得しても使えなくては意味がございませんので、誰もが高度なデータ利活用ができるようにデジタル基盤を整備しようと考えました。

三つ目がデジタル人財、人でございます。先ほど申し上げたようなインフラを作ることも大事ですが、やはりそれを使いこなせるようになるにはデジタル人財というのが非常に重要になってまいります。

このように、我々が今までウェットな研究力を培ってきたところを土台に、いわゆるドライ研究と言われるようなデジタル技術を上乗せしていくことで、最終的に弊社が掲げます「TOP I 2030」の、R&D アウトプット倍増ですとか生産性の向上と、そういったところに寄与させていきたいと考えております。

ドライとウェットを高次元で融合するために



こちらのスライドは、それを具体的にどうやって達成していくのかというような考え方の部分を、もう少し詳しく示してございます。

ウェット力の強化というところでございますけれども、こちらは主に Lab Automation のハード面の強化ということになるかなと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



今まで使っていなかったような、夜間ですとか週末といったような時間を、より有効に活用するとともに、今まで以上に複雑な操作をロボットにさせることでその応用範囲を広げていくと。そういったことで大量のデータを創出していきたいと考えました。

一方でこのドライカのほうでございますけれども、データを有効に使うためには、やはり簡便に検索・利活用ができるようなデータベースが非常に大事だろうということで、大規模なデータベースを構築いたしました。また、定型業務みたいなものは自動化をして研究員の負担を減らすということを考えました。

効率化という点では、最終的には研究所の業務はかなり個別化したものになりますので、全体として自動化を取り入れる他にも、各研究員が独自でアプリやプログラムといったものを使ってご自身の研究業務を革新していく。そういうようなことが必要かなと思いました。

これらのドライカの強化でもって大量に出たデータから新しい知見を生み出して、それをもとにまた実験をしていくというこのサイクルを繰り返すことで、今までよりも高次元にドライとウェットを融合し、それをイノベーションにつなげていくと。そういったことを考えております。

自動化システムを低分子創薬以外に広げる



ここからスライド 10 枚ぐらいで具体的な事例としてどういったことをしてきたか、またはこれからしていくかについてお話をしたいと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



まず、自動化のシステムでございますけれども、弊社、今まで自動化のシステム、もちろん使っておりますけれども、主に活躍していたのは低分子創薬のスクリーニング業務で、比較的、操作としては単純、簡単なものにとどまっておりました。

これを今回から抗体や中分子といった、我々が持つ他のモダリティにも広げていこうということを考えました。そのためには例えば抗体ですと細胞の培養ですとか、中分子ですと目的のものを不純物から取り除くような、精製と言われるような、今までよりもより複雑な操作に対応する必要がございます。

またこれらのモダリティについては、我々が長年研究してきた実験の手技というものがございますので、単純に外部からあるものを購入して使うだけではできなくて、中外用にカスタマイズする必要があるということでもございました。

したがって、こういったような自動化システムを作るべく、移転の数年ほど前から自動化のシステム構築に取りかかっておりました。

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

19

ここに例を示しておりますけれども、その結果、多くの研究プロセス、実験プロセスにおいて自動化が達成できております。

左側にお示ししますのは、遺伝子クローニング自動化システムで、主に抗体の創薬で使います。こちら人間がやっていたような操作ができるようになりまして、そうしますと、夜間、今まで使っ

サポート

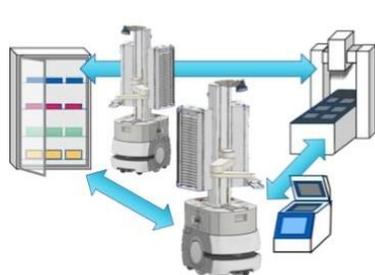
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ていなかった時間にも実験をさせることができますから、従来5日間かかっていたような操作が3日で完結するようになりました。

右側の写真にございますのは、先ほど少し難しいと申し上げました細胞の培養ですとか、不純物の中から抗体、目的のものを取ってくるような精製の自動化装置になっておりまして、そういったような難しかった操作についても自動化が可能になってきております。

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

20

ここ LSP 横浜では、さらにもう一步この自動化を進めております。

主役になっているのが、後ほど皆さんにはご覧いただきたいと思っておりますけれども、ここの真ん中の写真にございます、モバイルロボットと呼ばれる装置でございます。これは自走式のロボットにアームが付いておりまして、研究機器からサンプルを取り出して、移動して行って、次の実験機器に設置すると、そういったことが可能になります。

これができるのと、今まで各プロセスは自動化できていたわけですが、次のプロセスに行くときには人間の手でそのプレートを選んでいたりしていたわけですが、そのプロセスも自動化することができるほか、いろいろな組み合わせで自動化の装置をつなげることができますので、非常にフレキシブルなことができるようになります。

現在これを用いまして、抗体創薬の各自動化されたプロセスを、一つの連続した操作の中で完結するように開発を進めております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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 O ptimization

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



21

これらの自動化というのは、弊社の抗体創薬の強みの礎となっております。

我々がCOSMOと呼んでおります抗体の最適化プロセスにおいては、リード抗体を最終的な薬に仕上げるために、数千個の抗体を作って活性を上げていくプロセスが必要になります。その数千個の抗体を作る、並びに活性を測定するというそのスループットは、まさに今回お話ししたような自動化装置が可能にしているということになります。

このスライドは、今までもこういった説明会の場でお話をさせていただいたかなと思いますけれども、その背後には今お話ししたような自動化装置があるということは、今回改めてお話ししたかった点になります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



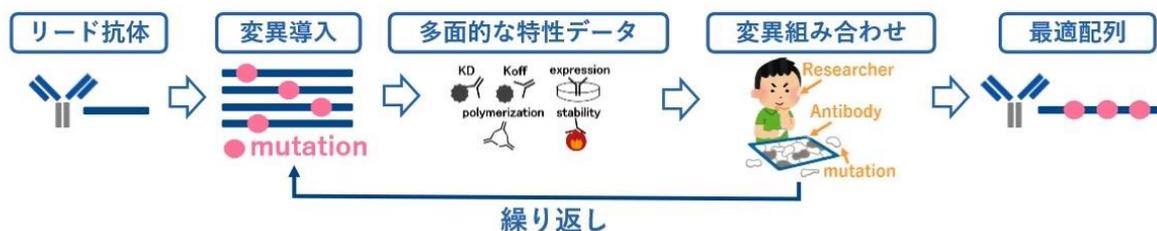
COSMOの大量データをどう生かすか？



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。

22

今まではどうやって大量のデータを生み出すかということをお話しさせていただきましたけれども、ここから数枚のスライドを使って、その大量のデータをどういうふうに生かしているのかお話ししたいと思います。

先ほどの抗体配列最適化を、もう少しだけ詳しくお話ししますと、ここではリード抗体に対して1アミノ酸変異というのをおよそ1,300種類ぐらい作ると。その活性を元に、活性が上がったような変異を人間がパズルをするかのように組み合わせさせていって、より活性の高い抗体をデザインする。再びその抗体を作って活性を図って、そこにまた活性が上がりそうな変異を組み合わせさせていくと。

そういったサイクルを10回から20回ぐらい繰り返して、最終的な薬となる抗体を作り上げていくわけですが、このプロセスで非常に大事になってくるのがこの抗体の変異組み合わせというところになります。

こちらは今まで属人的な作業でございまして、我々のサイエンティストは、非常にうまくやってきたかなと思います。それでもやっぱり難しい場合は時間がかかってしまったり、あるいはこの1,300種類のデータを取ったとしても、やっぱり人間が考えられる範囲ってというのは一部分に限られてしまいますから、結果としてこのプロセスは試行錯誤性が非常に高く、実験的コストがかかるようなプロセスでした。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

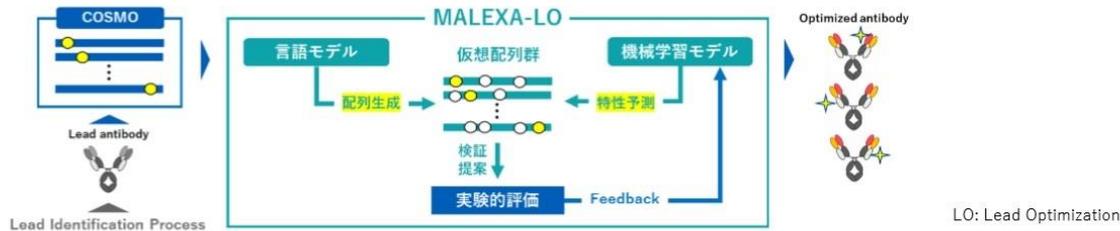


MALEXA®：機械学習を使って抗体配列をデザインする

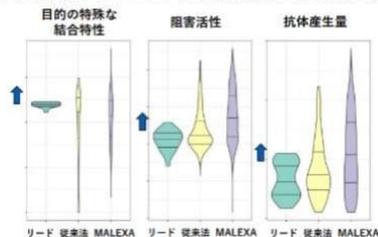


MALEXA® (マレキサ)：MAchine LEarning x Antibody

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



>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

©中外製薬株式会社登録商標 23

それに対しまして我々は機械学習を使ってそこを効率化するというような技術、MALEXA と呼んでいるものを開発いたしました。

こちらを使いますと、何万通りというような、ありうる可能性の変異の組み合わせに対して、計算機が活性のよさそうなものを提案してくれることになります。実際、このシステムは我々のプロジェクトにも応用されておりまして、細かいことはちょっと省かせていただきますけれども、研究員がマニュアルでやったデザインよりも優れた抗体配列を実現できることが確認できております。

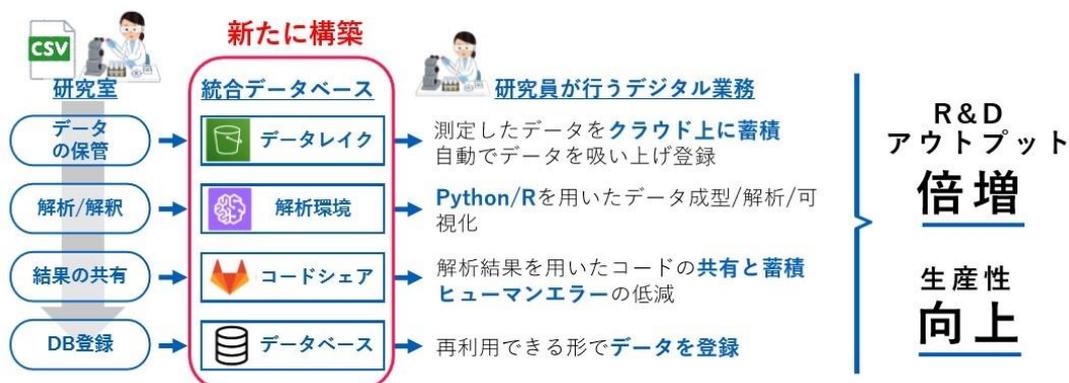
こういった技術は、今までもプレスリリースですとか論文などでいろいろ発表させていただいていたわけですが、この技術自体も前回の発表のときよりも進化をしております、今では人の目を介さずに、機械だけで最終的な抗体配列を作ることができるというところまで技術が進化しております。これはまさに我々のAI創薬の中で今、先頭を走っている技術かなと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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。

24

この例で我々が学んだことは、先ほどの機械学習のような高度なデータ利活用をするためには、やはりデータベースが非常に重要であるということでした。そのため、このLSP横浜の研究所移転に伴いまして、大規模なあらゆる研究データを統合して解析できるようなデータベースを作って、今月から研究員が使用しております。

そこでは各人が取った実験データがデータレイクと呼ばれるところに格納されていて、非常に検索がしやすいようになっておりますので、どこかの誰かが、どこかの部署でやったような研究データも、第三者の誰かが容易に解析できるようになっています。

解析においても、今までみたいにExcel上でコピー&ペーストを繰り返したり、グラフ化したり、統計解析をしたりというようなことがプログラミングで一発でできるようになる。それをするだけで誰もが同じように再現よく解析ができるようになります。

そこで使われたプログラムコードというのもシェアをしておりますので、誰かが高度な解析をすると、それを使って似たようなコード解析を他の研究員ができるようになるということです。

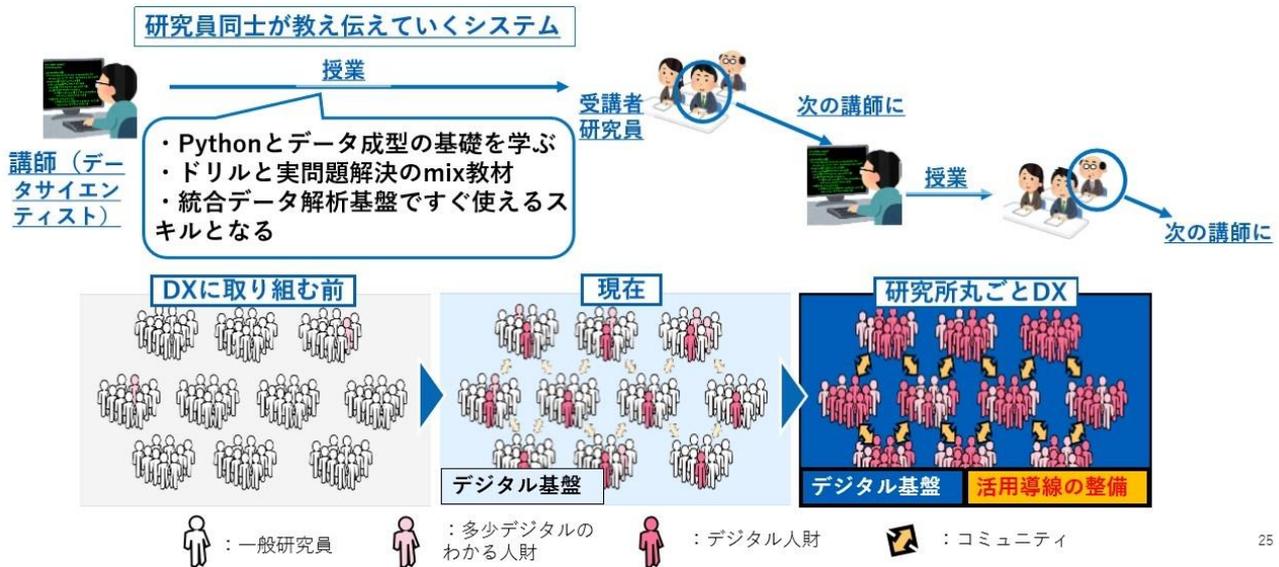
このようなデータベースを使うことで高度な解析ができたり、あるいは今までデータを解析しなかったような違う視点からの意見が反映されたりすることで、今までにないような知見が出てくるんじゃないかということを期待しております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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



25

先ほどのデータベースを扱うには、研究員が多少なりともプログラミングの素養がある必要がございますけれども、これらに対しても我々は1~2年ほど前から、教育するためのプログラムというようなユニークな活動を開始しております。

そこではデータサイエンティストが必要なスキルとして、Pythonとデータ成型の二つに狙いを定めまして、ウェットな研究員に半年ぐらいかけて教育していきます。そこで得られたスキルはすぐ、先ほどの統合データ基盤で使うことができるということです。

ここで非常にユニークなのが、この受講者は次の期に、データサイエンティストとともに次の生徒さんを教えていくシステムになっております。これをすると、ねずみ算式にデジタル人財が増えていくということもそうなんですけれども、デジタルの人財とウェットな人財がコミュニケーションを取りながら、独自のコミュニティを作ることができるということがございます。

サポート

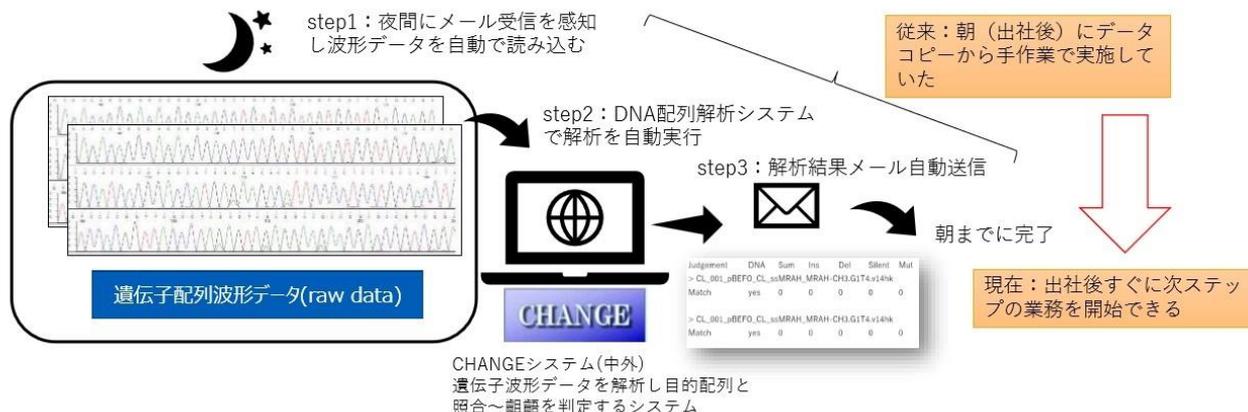
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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うことができる。

26

実際にプログラミングを用いて、研究員が自分の業務を効率化していくというような例も増えてきております。

ここに示しておりますのは、抗体配列解析を自動化するシステムでございます。今までは夜間に出た実験の生データを翌日、出社したときにシステムにかけて、自分が作りたかった遺伝子がちゃんとできているのかを確認してから次の実験に移っていたということなんですけれども、この一連のプロセスを自動化して、夜間のうちに全部終わらせていくことが今ではできるようになっています。

そうしますと、朝出社したときには、次のステップの実験にすぐ取り掛かることができるということで、大体この操作に今まで週8時間ぐらいかけていたんですけれども、それが省略されたことで年間大体460時間ぐらい浮いたということになります。

この浮いた時間も非常に重要ですが、もう一つ重要だと思いましたが、研究員が朝、頭がフレッシュな状態でこういうルーティンワークをやるのではなくて、まず結果を見てすぐ次のプロセスを考えることができるということが非常に大事なのかなというふうに私は思っております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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・袋のとり方・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



27

このような市民開発と呼ばれるような例は、例えばラボ運営のようなものにも使われております。ここでお示ししておりますのはスマートフォンで使えるようなアプリを研究員が作った例でございます。

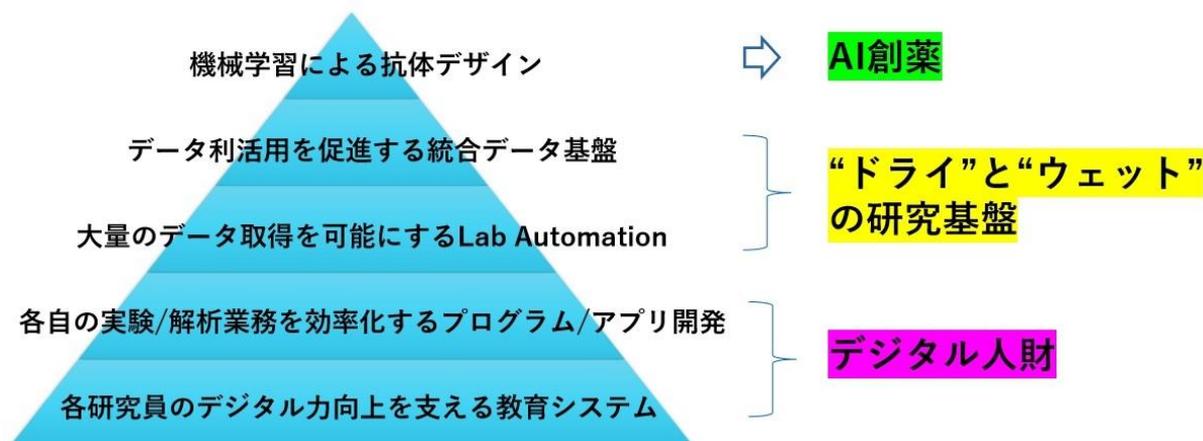
その中で、この右上の機器利用予約というところを少しお話させていただきます。実験室の中には非常に混み合っているような実験機器もございまして、その順番待ちをしてしまいますと実験スケジュールが崩れてしまって、研究者としては結構フラストレーションが溜まってしまいます。今までそういうのを回避するために、例えば紙の予約表みたいなのを張り紙をしてやっていたわけですが、弊社のLSP横浜では、人間の他にモバイルロボットのような機械も同じように実験機器を使いますので紙の予約表みたいなのは通用しないということで、そういった意味でもこのモバイルアプリみたいなものは非常に重宝しております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



抗体のAI創薬は堅牢な研究基盤と人財が支えている



28

今までいくつかのスライドを用いましてお話ししてきました。申し伝えなかったのが、AI創薬というのを我々今後も力を入れていきたいと思っておりますけれども、そのとき大事なものは、ドライとウェットの研究基盤、さらにはそれを支える人財であるということでございます。

先ほどは機械学習による抗体デザインのお話をしましたけれども、これを可能にしているのはデータベースであったり、そこに大量にデータを供するLab Automationのシステムであったりします。

さらにはその背後には、自身の研究を効率化しようということでプログラムやアプリなどを使って努力している研究員の姿勢がございますし、そこにはデジタル力を向上するような教育システムがあるということもございます。

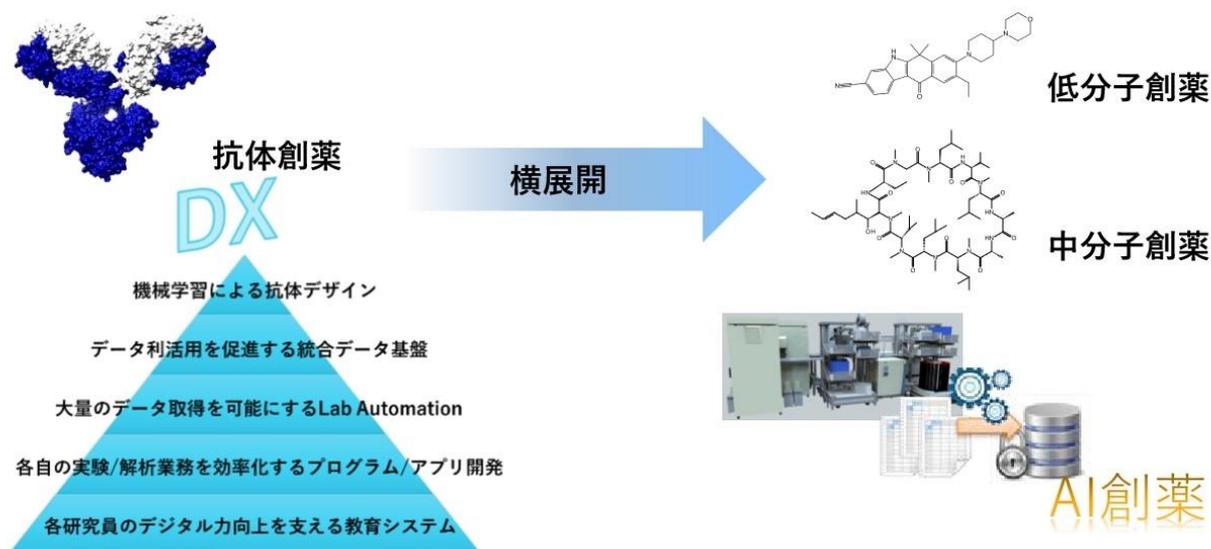
このLSP横浜の移転を契機に、この二つの研究基盤と人財の2点についてもう一度、強力にテコ入れをしたということもございます。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



この“ドライとウェットの融合”を他モダリティにも展開



29

現在、ここでお話ししたような抗体創薬のシステムを横展開しておりまして、弊社の持つ低分子ですとか中分子といった他のモダリティにこれらの技術を使っております。

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

30

また、ものづくりだけではなくて、例えば顕微鏡で見た写真の画像解析にAI技術を使ったり、あるいは文献調査、論文調査にも、より少ない時間で学習ができるようなものですとか、人間では思いつかないような関係性を見つけるような解析なども取り入れております。

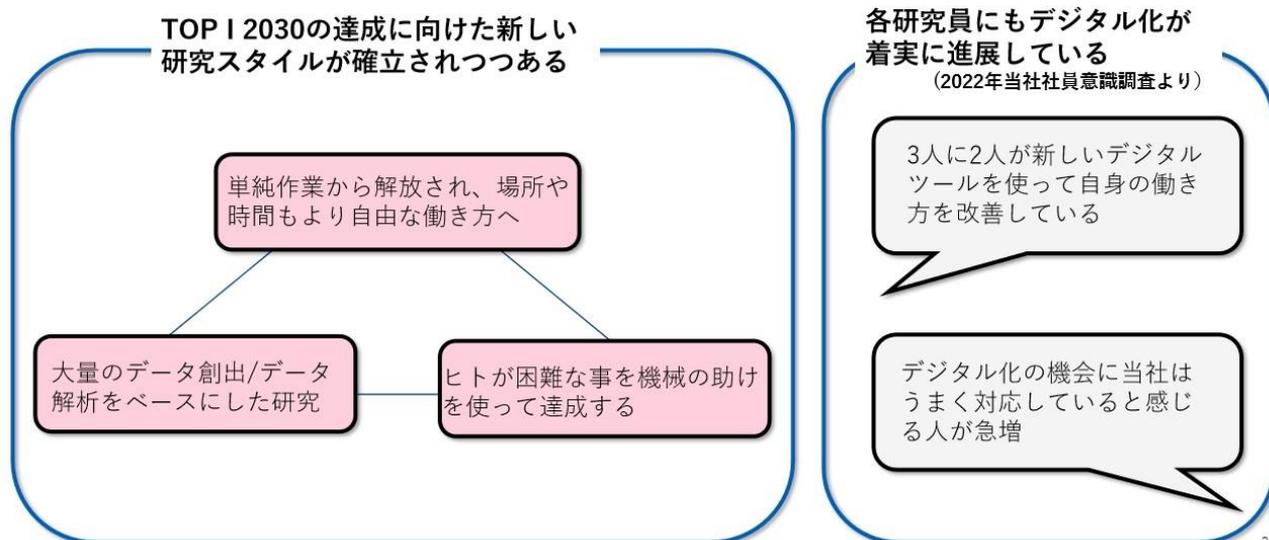
サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com



27

研究者も新しい働き方を獲得することができる



こういったデジタル化の技術は、データサイエンティストだけにとどまらず、一般の研究員にも広がりつつある状況かなと思います。研究スタイルについては、変わってきているなということを研究員の皆さんが実感されつつある状況です。

大量のデータをベースにした研究ですとか、あるいは人が難しいなと思ったら、それを機械を使って何かできないかというように考える思考回路、あるいは、これ一番大事かなと思いますけれども、働き方も単純作業から解放されて、場所や時間がより自由になっておりまして。例えば保育園のお迎えの時間を前よりも気にすることがなくなって、育児をしながら研究がしやすくなったですとか、あるいはワークライフバランスがより充実したものになったという声が聞こえております。

また、弊社の社員意識調査の結果を見ますと、実に3人に2人が新しいデジタルツールを使っているということですので、一般の研究にもだいぶデジタル化の効能ですとか重要性というのが、身をもって体験されてきているのかなと感じております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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

32

こちらは最後のスライドになります。

研究所の移転に伴いまして、先ほど言ったような再整備を行いまして、更なる成長の基盤が整ったのかなと感じております。働き方については改善がされて研究生産性が向上していると思いますし、業務についても各研究員が効率化しようという意識が非常に強くなってきています。

また人間では達成できないようなことを、AIを使ってやろうというような事例が少しずつですが増えてきておりますし、さらにそれを下支えするようなデジタル基盤ですとか、ウェット研究基盤みたいなものは、この移転を機に強力なものにリニューアルしたということでございます。

ということで私からの発表は以上したいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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

鳥澤：それでは私から、クライオ電子顕微鏡が創出する立体構造が中外の創薬をどのように加速しているかについてお話しさせていただきたいと思います。

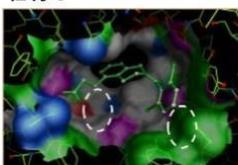
創薬プロセス初期において立体構造解析は必須

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

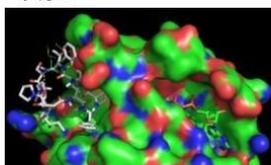


低分子/中分子ともに、候補分子の取得から最適化の段階において、立体構造情報を活用している。

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



イメージ図 34

まず、こちらにお示しましたのは、創薬のプロセスで立体構造というものがどのように役に立っているかということを示したいと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

こちらに示したのが創薬の簡単なフローです。標的探索によって、主に疾患の標的となる分子にはタンパク質が多いんですけども、これに対して相互作用する医薬品の候補分子を取得してまいります。それをより薬っぽくしていくというプロセスを経ます。

この赤く囲ったプロセスにおいて、標的のタンパク質分子と候補分子が結合した状態の立体構造を解析することで、精緻な候補分子のデザインをしていくことが可能になります。我々、低分子創薬はもちろん、力を入れている中分子創薬においてもこのような立体構造解析を実施しております。

これら立体構造がある創薬のプロジェクトと、ない創薬のプロジェクトでは、ないときに比べてあるときは創薬にかかる時間が約4分の1程度に短縮できるというメリットがありますので、このような立体構造解析が重要ということになります。

弊社の力を入れているもう一つの次世代抗体の、高機能性を持った抗体をデザインする際にも、このように立体構造を解析することで、付加価値をつけた抗体をデザインしていくことが可能になりますので、抗体医薬創薬においても立体構造は重要な役割を示しております。

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

Crystal → Diffraction

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

35

次に、これまでこのような立体構造をどのようにして我々が取得してきたかという話をします。

これまではX線結晶構造解析法という手法を用いて立体構造解析をしてまいりました。具体的には、このようにタンパク質を結晶化させるような作業をしてまいりました。しかし、この立体構造が必要な全ての創薬プロジェクトで、X線結晶構造解析で立体構造が必要なときに得られるわけではないということが、今まで課題感としてありました。

サポート

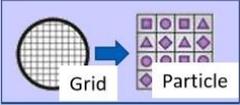
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



なぜかと申し上げますと、このような結晶を得るためには、結晶が出る条件をかなり多くの種類を試して見つけてくると。そのために非常に期間がかかるし、場合によっては取得できないかもしれない。そうすると創薬のプロジェクトがその分遅れていくと。こういう課題感が今までの立体構造解析の課題としてございました。

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	クライオ電子顕微鏡
		
長所	<ul style="list-style-type: none"> • 原子分解能 	<ul style="list-style-type: none"> • 結晶化：不要 • 凍結試料(溶液類似) • 高分子量
短所	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>グリッドスクリーニング</u> • 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

36

ここに新たに登場したのがクライオ電子顕微鏡、クライオ電顕解析法というもので、こちらは今申し上げた結晶化というプロセスを経ないで立体構造を取得することが可能な手法です。

このクライオ電顕解析といいますのは比較的新しい手法でして、2015年以降に非常に詳細にタンパク質の立体構造を見られるように発展しまして、2017年にはノーベル化学賞を受賞した手法になります。

こういった先進的な手法を我々も取り入れていくわけです。先ほど申し上げたように、長所はこのように結晶化が不要であるというところがありまして、もちろん短所もございます。後ほどこの辺りは実際の実験手法に従って述べたいと思うんですけど、これらの短所を補いながら、このクライオ電顕解析の良いところを使って立体構造を取得、さらには創薬を加速するというのを我々の創薬に取り入れていっております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

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

37

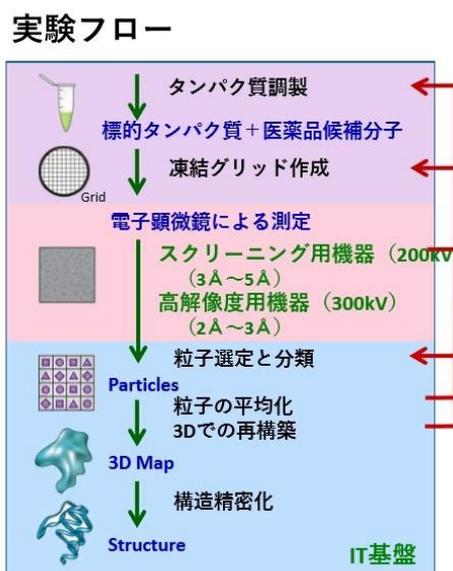
そのような革新的な手法であるクライオ電顕手法ですけども、2021年4月に、国内製薬会社としては初めて弊社が研究所に装置を導入いたしました。その後も継続的な投資を行って、導入当初よりも2倍以上のスループットが出る性能の装置となっております。

右側に示したのが弊社の研究所内に設置されているクライオ電顕の実機でございます、後ほどの中継にてご紹介したいと思います。

クライオ電顕で立体構造取得に至るには道のりがある



(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。

38

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



33

クライオ電顕は非常に先進的な技術でございますので、ぜひ皆様に今日、どのような実験をして、今までのこういう立体構造を得る手法として新しい実験が行われているかを、中継にてお示したいと思っておりますので、まず私からは簡単に実験の流れを説明させていただきたいと思っております。

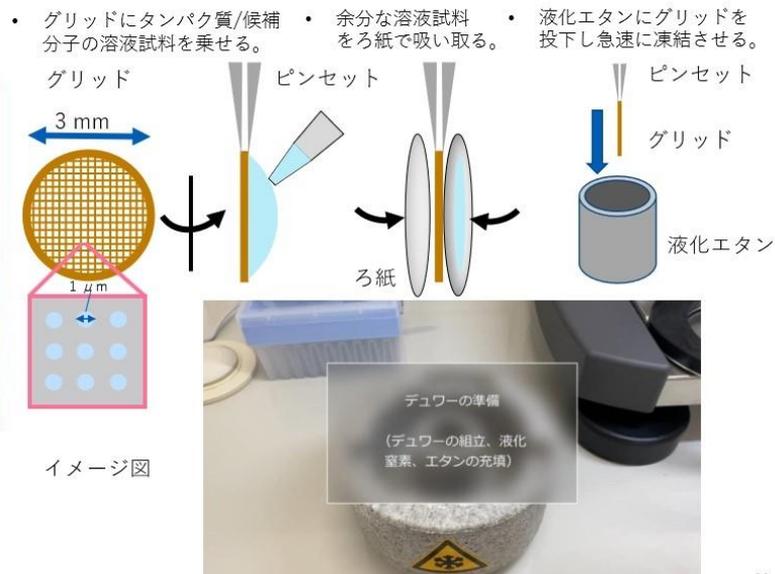
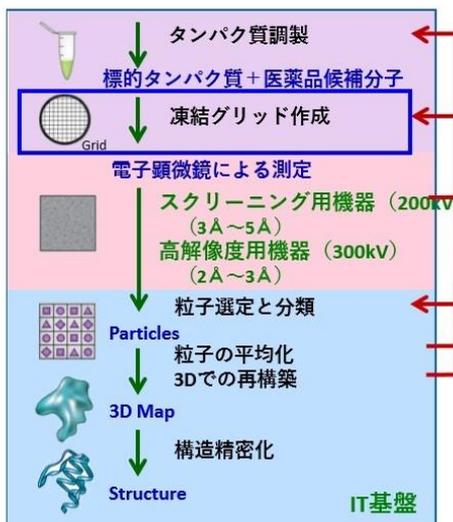
左側にクライオ電顕の実験フローを示しております。上から下に向かって実験をしてまいります。最終的にはこの立体構造をクライオ電顕で得ることになります。

いくつかのステップを経て最終的な立体構造にいくわけですが、いくつかのステップにおいてハードルがありまして、そこでぶつかると上に戻ってやり直すというサイクルをいかに早く回すかということが必要になってまいります。

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



実験の詳細についてここからさらに触れていきます。

まず最初のハードル。このグリッドと呼ばれる試料を載せて解析する部分ですね。実際には3ミリ程度の薄い円盤ですけど、こういう格子状になっていまして、さらにこの四角の格子の一つを取り出すとこういう穴が開いています。

ここにタンパク質の溶液試料を入れる状態になりました。これを入れるためにこういう感じで、グリッドを横から見た感じですけど、ピンセットで挟んでここに試料注入します。これだとちょっと試料を載せすぎなので濾紙で余分な試料を取り除いて、これを液化エタンという、すごい低温、極低温の溶媒にグリッドを入れることによって、試料を凍結、急速冷凍をします。ここの作業に関しましてビデオがございますのでご覧いただければと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



まず、こちら2個の液化エタンの準備を先に出します。こういうデューワーに気体のヘリウムを流し込むことで液化させています。これがグリッドを急速凍結させるための装置ですね。ピンセットに先にグリッドが挟んでありますので、これを装置にセットします。

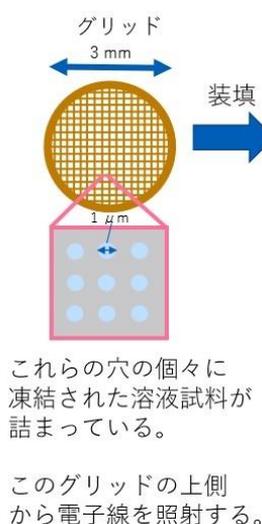
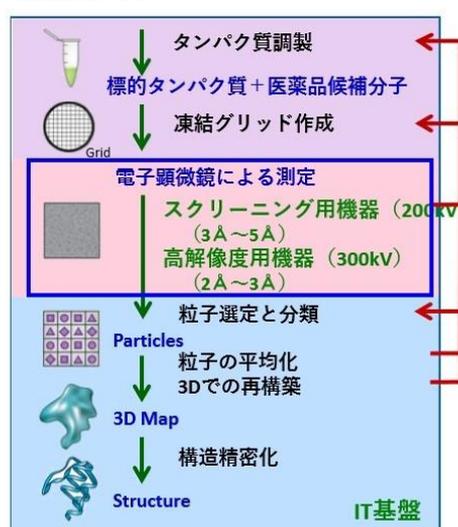
次、こちらの内部を映します。先に液化エタンをここにセットしておきます。内部を映します。

ここにグリッドがありまして、ここに試料を載せます。横から載せています。ここに濾紙がございます。濾紙で挟んで余分な試料を取り除いて、下に向かって一気に、液化エタンに向かって急速凍結。で、試料は凍結された状態になりますので、今、グリッドを凍結した状態に保存してある状態になります。

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

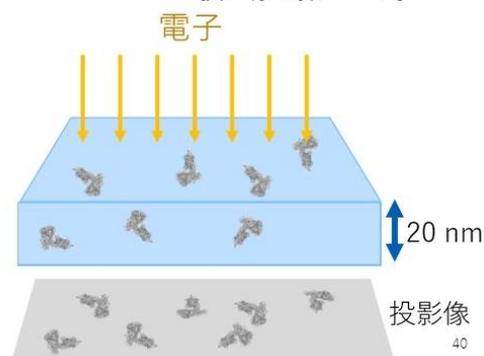


クライオ電顕装置

イメージ図



分子に電子線を照射して、投影像を撮影する。



このように作ったグリッドのここに凍結試料があるわけですが、これを装填してクライオ電顕の装置で電子線を当てて測定を行います。急速凍結した氷の中に解析したい分子がいろんな向きで凍結されておりますので、上から電子線を当てると、下の検出器ではその投影像が記録されることとなります。

サポート

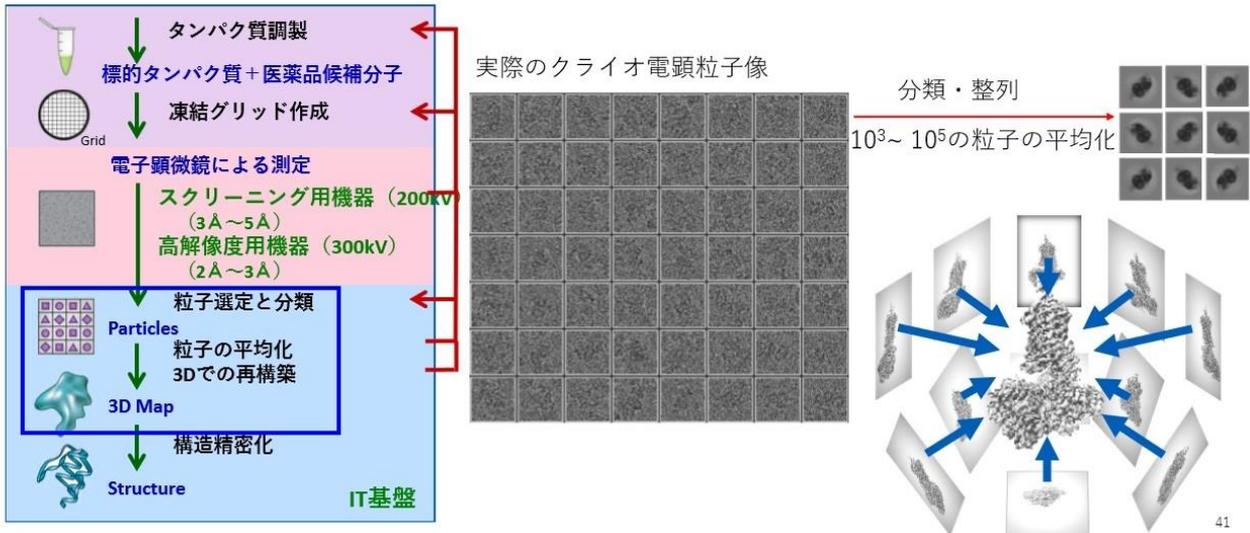
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



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



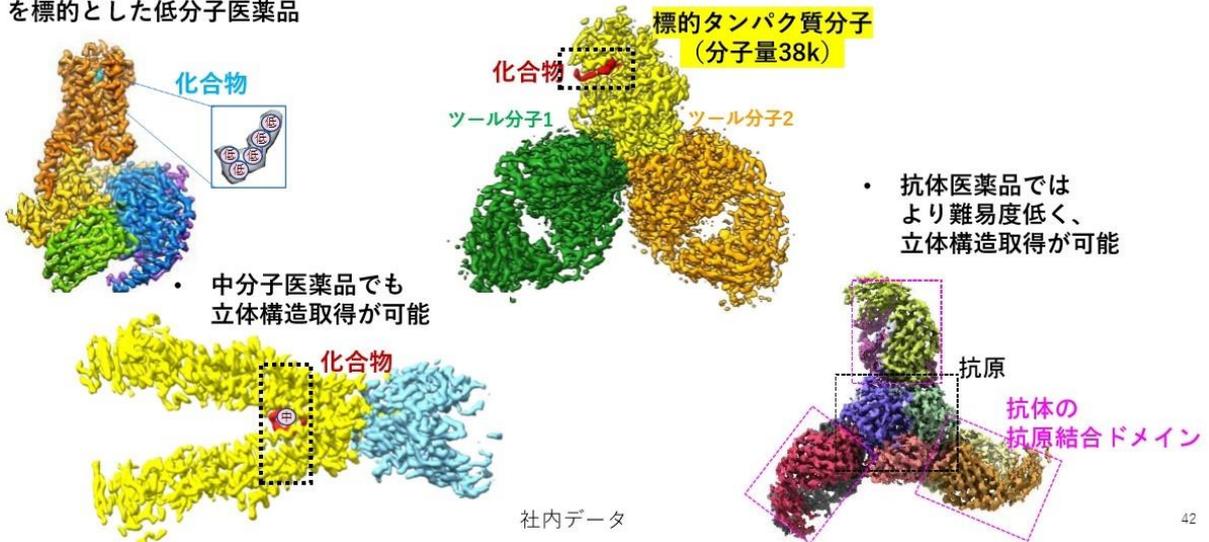
41

この投影像をこう、いろんな向きの映像がありますので、これを計算機にかけることによって立体構造を生み出す、こういう原理で立体構造にたどり着くことになります。ここの計算は非常に計算パワーも必要で、かつデータ容量もすごい大きいので、先ほどから発表にも出ているデジタル基盤の充実というのがクライオ電顕解析には欠かせません。

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



42

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



このようなクライオ電顕装置、あるいはプロセスを用いて、今、中外がクライオ電顕でどのレベル感で立体構造を生み出しているかをご紹介しますと思います。

まず一番左に示したのは、クライオ電顕での解析が得意とされる膜タンパク質の立体構造で、よく低分子創薬の標的になるものです。これに関しては、我々も既にこういう立体構造解析をして低分子の結合状態の立体構造を見ることができて、化合物のデザインに利用できる状態になっています。

これに加えてクライオ電顕、先ほど短所であると申し上げたんですけども、一つは解析する対象の分子が小さすぎると解析できないというデメリットがございます。

ですので、膜タンパク質ではない可溶性のタンパク質で、分子量が小さいもの。ここに示しているのは分子量が38キロってあるんですけども、カインースとかそういうものですね。そういうのはクライオ電顕そのままでは解析できないので、こちらにあるようなツール分子という分子量をかき増しする分子を結合させて、分子量を大きくしてクライオ電顕解析に持ち込むという、こういうプラットフォームも独自に構築して現在稼働中です。

こういうことができるようになりますと、弊社の力を入れてる中分子医薬品でも、標的を選ばずに立体構造を取得することができますので、中分子創薬の加速に役に立ちます。

また、抗体医薬品でも我々取り組んでるわけですけども、抗体医薬品は実はクライオ電顕解析、非常に簡単で、こういうのはもうかなり高効率で取っていただけることになっています。

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。

43

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



以上をまとめますと、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することができております。このLSP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おります。

従来はX線結晶構造解析で立体構造の入手に時間がかかった、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って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で大幅な効率化を期待しています。

私、ここまで立体構造は化合物のデザインで役に立つってお話してきたんですけども、創薬の最早期ステージで立体構造が取得できるようになりましたので、デザインだけじゃなくて、候補分子をスクリーニングで選抜してきて、いろんな結合のメカニズムのものが取れてきます。

その中でも有望そうなものを結合メカニズムに立脚して選抜できるようになってきましたので、スタートの候補分子がいいものを選べるという点でも、早期に立体構造を取得するというインパクトが出てまいりましたので、さらに創薬が加速できる体制を今構築しているところでございます。

以上になります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



質疑応答

司会 [M]：それでは、これより約 10 分ほど皆様のご質問を承ります。より多くの方にご質問いただくため、ご質問はお 1 人 1 問までとさせていただきます。また、弊社は現在、第 2 四半期決算発表前の沈黙期間に入っておりますため、開発品の進捗状況を含めた最新の状態はお答えできません。ご理解いただければ幸いです。なお、ご質問内容の音声はプレゼンテーションとともに後日、当社ウェブサイトに掲載させていただきます。あらかじめご了承ください。

初めに会場でご参加いただいている方からご質問をお受けし、その後、Zoom でご参加いただいている方の順とさせていただきます。

それでは会場でご質問のある方はその場で挙手をお願いいたします。マイクをお持ちしますので、会社名とお名前をおっしゃっていただきご質問をお願いいたします。

曾木 [Q]：バーンスタインの曾木といいます。よろしくお願いいたします。

一つ質問ということなので、本当にこのすばらしい施設、それから技術といった御社のすばらしいものがあって、これからどんなドラッグディスカバリーのリサーチが行われていくか、それを大変楽しみにしております。具体的にこれらの技術があることによって、今までよりもどのぐらいドラッグディスカバリーの生産性が上がるのかっていうことを教えていただきたいと思います。

特に何を見る、どんな KPI を見ることによって、我々も実際に御社のドラッグディスカバリーリサーチの生産性が上がっているかっていうことをこれからトラックしていったらいいか教えてください。

飯倉 [A]：研究本部長、飯倉からお答えいたします。非常に重要なご質問ですね。

我々は 2030 年までに研究のアウトプットを 2 倍にするということを掲げておりますが、例えばその中でクライオが何割、例えばデジタルが何割っていうふうに分類がしっかりとできるかという、必ずしもそれはできないかもしれません。

一方で、例えば鳥澤が申しておりましたとおり、結晶構造が臨床化合物が見つかるまで取得できなかったテーマと、ヒット・トゥ・リードを始める段階で結晶構造があったプロジェクトでは、ヒット・トゥ・リードの効率が 4 倍違うというところが出ております。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



そうなりますと、例えばヒットが取れたときに、X線により結晶構造が取れたものが全体の50%ですっていうようなことが出ますと、50%のプロジェクトは、4倍、そのまま4倍になるかどうかはともかく、2倍以上にはなっているでしょう。残りはその点ではさほど変わってないっていうふう

に評価いただけたらいいと思います。

一方でデジタルのところですけども、デジタルのところというのは例えば今日紹介がありました MALEXA とかですと、我々にとって一番の価値は、人間ではできなかったクオリティの高い抗体が選べたことにあります。得られた化合物の数が増えるというよりも、1個1個の化合物のクオリティが上がっているというところの価値が非常に大きいと思っています。

あのテクノロジーを使って、じゃあ今、今まで2個だったところを3個にできるかっていうとまだまだその域には達してなくて、やっぱり膨大な実験データはかなり必要で、でもそういった中でクオリティがより高いものになってきているというような状況です。

こういう状況ですので、どこでどうだっというところをクリアには言えないわけですけども、一方で我々が公表しておりますのは、2030年までに、例えば臨床入りする化合物の数をこれぐらいの割合で増やしていっていますってところが、そのとおりいってるかどうかというところは、一つKPIとして見ていただけるのではないかというふうに思っていますし、今のところ我々としては、それに則って順調に研究が進捗していると思っています。

もう一つ申し述べたいのが、我々会社のカルチャーとして、大事なものであればかなり時間を使ってしつこくしつこく研究開発をしていく特徴があります。例えばヘムライブラは研究所だけで10年以上の歳月をかけていました。中分子も10年以上かけて、研究所だけです、10年以上経ってから初めて臨床化合物が1個出てる。今、それが連続的にできるような状況を確認しつつあるっていう状況ですけども。

そういった点で踏まえますとこのロボット化、もしくはウェットとドライの融合っていうのは、それだけ価値が我々は高いところにあると思っています、一步一步着実にしつこく、例えば10年かけても、そんな簡単にすぐできるものとは思っておりませんので、しっかりと進めていきたいと。これでお答えになりましたか。

曾木 [M]：ありがとうございます。

若尾 [Q]：ありがとうございます、JP モルガンの若尾です。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



私からはクライオ電顕について教えていただきたいんですが。多分、クライオ電顕を使われている製薬会社さん、自社で持たれてる方っていうのはあまりいないと思うんですね。ですから御社は日本においても非常に画期的な取り組みをされていると思います。

このクライオ電顕を取り入れることによる御社の開発へのインパクトを、もう少し教えていただけませんかでしょうか。今回書いていただいている文章を読みますと劇的な変化があるんだろうなと思うのですが、ちょっとまだ。もう少し定量的な何かいただけたらうれしいなと思います。

また、これまで御社の課題としてバイオロジーの部分を挙げられていたので、今回このクライオ電顕でその候補分子のデザインを見られるようになることで、このバイオロジーの部分はだいぶ強くなっていく部分もあるかなと思いましたので、その辺も教えていただきたいです。

あと、他社さん、グローバル含めて、こういったクライオ電顕を自社で持って研究開発を進めるっていうのは一般的なことなんでしょうかっていうところも併せて教えてください。

鳥澤 [A]：ご質問ありがとうございます。鳥澤から回答させていただきます。

まず、定量的な部分に関しては、資料には起こしてなかったんですけど発表中に少し口頭で述べさせていただいたとおり、ヒット・トゥ・リードの期間が立体構造があるときとないときで4倍ぐらい効率化ができる。そこがまず、立体構造があるときのメリットです。

今までそこをX線結晶構造解析が担ってきたんですけど、そこが2022年の時点で、立体構造がX線で得られるのが58%のプロジェクトだったんですね。これがクライオ電顕を導入したことによって、立体構造を得られるプロジェクトが80%まで上がりました。

ですので、その部分の、より、弊社のパイプラインとして持つてる創薬プロジェクトの中での成功確率であるとか期間の短縮というもので測れる効果が、クライオ電顕によってもたらされたと考えてます。

二つ目にいく前に三つ目の質問から。他社の状況ですね。クライオ電顕そのものは2017年にノーベル化学賞を取ったときに、私が知る限りではございますけれども、世界でメガファーマの一部が導入を始めておりました。アカデミアを含め日本へのクライオ電顕の導入というのは、そこからやっぱり2~3年遅れたことになると思うんですけど、現状はメガファーマの多くがクライオ電顕を持っている状況。そして中外はそこに遅れをとらないように、国内では一番初めに導入。日本の他社さんも最近、私の知る限り2社ないし3社が導入を始めているという状況になっています。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



飯倉 [A]：もう一つ、バイオロジーが強くなっていくかっていう視点なんですけど、これは私、驚くべき、強くなってくる感じを持ってまして、それは、特に中分子という領域では劇的だろうと思っています。

といいますのは、細胞内のタンパクっていうのは細胞外のタンパクと違って、一つのタンパクがいろんなタンパクと結合できるようにあらかじめ設計されているんですね。細胞外はどっちかっていうと一つのタンパクは1個のタンパクにくっついて終わりなんで、結合できる場所が一つなんですけど、細胞内は三つ四つ、もしくは五つあります。我々の中分子だといろんなところにくっついたものが取れるんですね。

今まではそれがどこにくっついているか分からなかったんですけど、化合物をいじり出す前に分かります。そうしますと、じゃあそれは、ここは主薬効に関係している、ここは主薬効に関係していない。ここは副作用に関係している。そういったところが分かっているものはあらかじめ選べますし、分かっていないところは自分たちでバイオロジーを理解することによって、いいものが選べます。

だから、これを起点にしてうちのバイオロジーがどんどん、そのメカニズムが本当は、まだ人類が分かっていないところも含めて、こんなふうになっているってところが得られるチャンスが相当得られてきているだろうと考えています。

すみません。先ほどのご質問に一つ足したいことがあります。臨床に行く数を一つ、KPI で見ていただければというふうに思ってるってお答えしたんですけど。その中ですごく重要なことは、我々は数に溺れて化合物の質を下げることは絶対にしません。トッププライオリティは化合物の質ですね。

我々が一番大事にしているのはやっぱり、特に臨床試験での成功確率です。臨床での成功確率を維持したまま、アウトプットがしっかり上がっているかっていうところを見ていただけるのが一番いいのかなと思います。

橋口 [Q]：大和証券の橋口です。質問の機会をいただきましてありがとうございます。

スライドの 31 ページの右上に、3 人にお二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とありました。逆に言うと 3 人にお一人がそうしたことができていないようにも読み取れてしまうんですけども、これは去年の調査だったと思います。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



今回の研究所ができたことによってどれくらい改善が期待できるのか。それでもまだ、こうしたことができない方が残っているとすれば、その理由は何なのか。今後さらに改善がどのような形でできる可能性が残っているのかについて、ご説明いただければと思います。

太田 [A]：ご質問どうもありがとうございます。私、太田からお答えをさせていただきます。

ご指摘いただいたとおり、3人1人は改善を実体験できていないとそういったことになります。ところが、これ2021年にこの数字はどうだったのかというと、実はもっと低かったんです。ちょっと具体的な数字はおぼろげであんまり覚えてないんですけども。

ですので、基本的にこの数字は、この3人に2人で止まるっていうわけではなくて、今まさに伸びているところかなというふうに思います。これが一つの私の考えです。

一方で、じゃあこれがどういったところがネックなのかというところでございますけれども、やっぱりデジタルのような新しい分野に関しては苦手意識を持っておられるような方も当然いらっしゃいますし、そもそものこのスキルが今まで我々が扱ってきた専門性ともちょっと毛色が違うようなところもございますので、慣れるまではやはり時間が必要かなということは我々も非常に覚悟をしております。

ですから、そういった人たちに関しては、先ほど申し上げたとおりの教育システムですとか、そういった機会を提供しながら徐々にこういったところに慣れていただいて、ご自身の範囲でデジタルツールを使ってもらおうということになろうかなと思います。

飯倉 [A]：ちょっと飯倉からも補足させていただきますと、このデジタルっていうのは非常に重要だと認識していますけど、やっぱり人によって強みと弱みっていうのはあるのかなっていうふうに思いますので、ものすごくウェット系が強い方で、その中の何人かはちょっとどうしてもなかなかデジタルになじむのが難しいっていう方がいらっしゃるの、それは人としていいだろうっていうスタンスをとっています。

私たち1人1人がスーパーマンである必要はないということを常日頃お願いしてまして、お互いに助け合うっていうことが大事だろうと。ですので、デジタルもこういったボトムアップで強い人がそうでない人を教えていく、教育していくっていう仕組みが出てきて、これだけ波及したことは非常に誇るべきことだと思っていますが、そういった意味で、少しずつ一歩ずつ着実に進んでいると。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



これが例えばもう既に 67%だということになれば、研究所全体としては十分インパクトがあるところをもうクリアしているわけですし、そういった意味で、それがなかなか適応できない方に対しても手を差し伸べ続けながら着実に進んでまいりたいと考えています。

[了]

脚注

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com