

# 武田薬品工業株式会社様向け 電子実験ノートシステム導入事例

## Takeda Pharmaceutical's E-Notebook Project Report

● 原田明彦      ● 久保木俊彦      ● 萩原 稔

---

### あらまし

武田薬品工業株式会社様では、新薬の開発における費用の増大、特許係争対策、コンプライアンス対策の三つの課題に直面されていた。これらの課題を解決するために、武田薬品工業株式会社様と富士通は共同で研究情報の電子化を図るための電子実験ノートシステム(E-Notebook)と、その情報を活用するための外部システム(長期署名システム、法規制チェックシステム、試薬データベースシステム)と連携するシステムを構築した。この結果、化合物合成研究の入力と記録の効率改善、法規制に該当する化合物合成の防止によるコンプライアンス遵守、および電子証明書を用いたタイムスタンプサービスによる新薬開発時期の第三者証明を実現している。これらの合成研究業務、コンプライアンス対策、特許係争対策の効率改善を達成したことによって、創薬研究活動の品質向上を果たしている。

### Abstract

Takeda Pharmaceutical Company Limited faces three problems: controlling cost and time in activities to discover drugs, finding a solution to patent disputes, and helping our customers to observe compliance. To solve these problems, Takeda Pharmaceutical Company Limited and Fujitsu Limited cooperated to establish E-Notebook and its related effective systems, which are a long-term signature system, a system to check regulatory controls on chemical compounds, and a chemical compound database system. These can be used to thoroughly computerize information on drug discovery. As a result, we have improved systems to input and record data in compound synthesis studies, helped organizations observe compliance by protecting against synthesis of illegal chemical compounds, and made it possible to establish evidence on the date of a drug's discovery with an electronic certificate. We have improved the quality of our customers' drug discovery activities by realizing measures to resolve patent disputes, helped them observe compliance, and improved the operations of our customers' scientists.

## ま え が き

富士通では、製薬企業の化合物合成をはじめとする創薬研究の効率改善と社内知の集積・活用促進をターゲットにし、電子実験ノート（E-Notebook）を含む米国：PerkinElmer社の化学研究情報管理システム「ChemBioOffice Enterprise Suite」を用いたソリューションビジネスを展開し、15年近く製薬企業の研究業務改善に取り組んできた。近年、製薬企業では新薬の開発において以下の課題に直面している。

- ・費用増大の抑制
- ・特許業務の効率化および係争対策
- ・コンプライアンス遵守<sup>(1)</sup>

これらの課題を解決するために、製薬企業では開発費用の圧縮とコンプライアンスの遵守を両立しつつ、開発期間および特許申請期間の短縮を実現する業務の効率化に取り組んでいる。その解決策として創薬研究業務にICTを取り入れることが海外製薬企業を中心に行われてきた。スイスの大手製薬企業エフ・ホフマン・ラ・ロシュでは、創薬化学研究所でのナレッジデータベース「ROCK」の構築を行い、その成果を2011年に論文発表している。<sup>(2)</sup> ROCKは、2005年から構築を開始し、2011年現在で900のナレッジが蓄積され、毎月数百名の創薬化学者が利用しているシステムであり、ほかのデータベースとの連携も計画されている。

日本でも大手製薬企業では、創薬研究業務にICTを取り入れる試みが近年急速に進められてきた。1990年代では化学構造式描画を行うアプリケーションの導入が中心であったが、2000年代に入り、化合物合成の研究記録（化学反応式）をデータベース化した「電子実験ノート（E-Notebook）」の導入が本格的に始まった。2010年代を迎え、個人レベルの研究記録管理から全社的な研究業務効率化を見据え、他システムとの連携が可能で、研究記録の管理だけでなく、多くの研究に関する業務を効率化する機能を備えたE-Notebookのシステム像が検討されてきた。

富士通は、2009年に武田薬品工業株式会社様（以下、武田薬品工業様）と共同でE-Notebookシステムを構築し、2010年3月の運用開始後、3期にわたって大規模なシステム更新を実施する都度、下記の

主要な課題を解決してきた。

- ・実験データの一元的保管、管理により紛失・改ざんなどのリスクを回避
- ・実験ノートの記載方法の標準化による記述内容の質の維持
- ・ノートの記述、各種報告書作成、特許明細書作成に要する時間の短縮
- ・反応情報の蓄積による合成者のナレッジの共有
- ・法規制システム連携によるコンプライアンス対応およびリスクの回避

本稿では、以上の課題を解決するために推進してきたE-Notebookプロジェクトについて、導入の背景、E-Notebookと周辺システムの概要、および課題解決への効果を紹介する。

## E-Notebook導入の背景

化合物合成研究では、特許明細書や論文作成の根拠資料とするために試薬の種類や合成の条件を実験ノートへ記述する。1990年代からPerkinElmer社（当時CambridgeSoft社）製「ChemDraw」をはじめとした化学構造式描画アプリケーションが提供され、化学構造式の正確な描画が容易になり、実験ノート作成業務のICT化の第一歩を記したが、最終的な管理は印刷物（紙）で保管する形式であり、この形式を現在でも多くの企業が採用している。昨今、実験ノートを電子化する方法に見直す企業が増えているが、その理由として以下の課題が挙げられる（図-1）。

### (1) 研究業務の費用・期間の抑制

新薬の創出が年々困難になり、研究開発期間も長期化し、費用が増大する傾向にある。近年、製薬企業間の開発競争の結果、既存の治療薬でも十分な効果を示すようになったため、後発の治療薬は既存のそれより高い有効性と安全性を求められ、

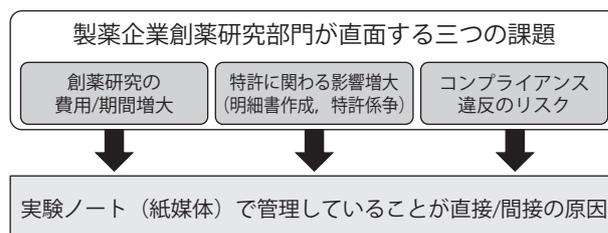


図-1 製薬企業が直面する課題と原因

人に投与して有効性や安全性を確認する臨床試験が大規模化した。その結果、近年一つの薬の開発費用に300～1000億円が必要となっており、開発費用・期間の抑制が課題である。

この克服には、社内研究者間の合成研究情報の速やかな共有により、情報補完を図ることが有効だが、紙媒体では情報共有に著しい時間と手間がかかることは自明である。共有された場合でも研究者固有の記述や表現がなされている場合は、情報の提供を受けても有効に利用できない事態も想定される。

(2) 特許申請業務に関わる効率化や係争からの保護

製薬企業にとって特許は重要な経営資源であり、「パテントクリフ（特許の崖）」と呼ばれる売上と収益が激減する問題と密接に関わっている。パテントクリフは、新薬の特許が切れた後には同じ有効成分で安価な後発医薬品が供給され、特許失効以前に得られてきた売上と収益が激減するため、企業の経営に大きな影響を与える。そのため、特許の速やかな申請および係争からの保護は研究部門にとって重要課題の一つである。

実験ノートは特許申請時の明細書作成のほかに、開発時期を特定する資料としての役割がある。そのため、実験ノートには日時を特定する改ざん不能な形式の証拠（承認印）を記録することが必須である。

しかし、実験ノート（シート）を手書き、また

は印刷によって作成することは特許申請において「実験ノートの内容の誤記・改ざん」「事故・災害による実験ノートの消失」「日時を特定する証拠性の低さ」といったリスクを潜在的に抱えている。これらをICTによって低下させることが必要である。

(3) 法規制に該当する化合物の合成の防止

化合物の中には国内外の法規制において所有または合成する行為が制限されているものがある。法規制対象となる化合物を合成することは企業のコンプライアンス上、重大な影響を与えるため、厳に避けなければならない。法規制化合物の該非を調査することができる法規制チェックシステムがあるが、実験ノートが紙媒体であると転記ミスが発生、または研究者による法規制調査の未実施を完全に防ぐことができない。

これらの課題を有されていた武田薬品工業様に対し、富士通は2009年に化合物合成に関わる合成研究記録を、紙媒体を介さずに記録・管理する完全電子化ソリューションへ移行し、PerkinElmer社が提供するChemBioOffice Enterprise Suiteのパッケージの一つであるE-Notebookとその関連システムを連携させることを提案した（図-2）。E-Notebookは主として製薬企業に向けた化合物合成実験情報の入力・検索・表示を実現するパッケージ製品である。

E-Notebook単体では解決できない日時特定の課題には、タイムスタンプサービスを利用した長期

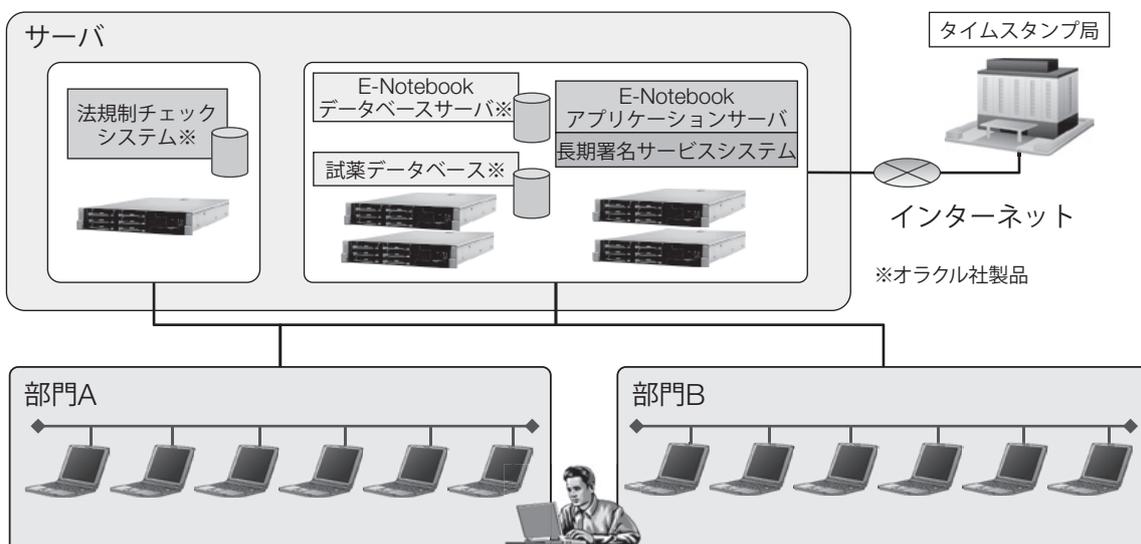


図-2 武田薬品工業様E-Notebookシステムのイメージ

署名サービスシステムと連携し、研究業務と特許申請業務の効率化の両立を目指した。

### E-Notebookと関連システムの概要

#### (1) E-Notebook

E-Notebookは今回導入した完全電子化ソリューションの中心となるパッケージである。合成研究記録に最適化した画面構成と機能を有しており、化学構造式の描画を行うChemDrawを実装することで入力が煩雑な化学構造式を効率良く描画できることが一般的な業務管理システムと異なる特徴的な機能の一つである。

そのほかにも化合物合成業務を効率化する機能をいくつも有している。分子量の自動計算、試薬量と分子量からモル当量計算を行う機能を有しており、研究者は化学反応式と実験に用いた試薬の質量を入力するだけで、これまで手計算で求めていた実験記録に必要な値を得ることができる。

E-Notebookは合成経路図表示機能（Batch Explorer）を有している。研究記録の入力の際に実験ノート間のひも付けを行うことができ、最終的にひも付けられた合成経路内の化合物を一覧表示することができる。合成研究では、最終的に目的とする化合物を得るまでに、合成した化合物を次の合成の原料（中間体）として用い、そのプロセスが複数回にわたることが大半である。研究記録の振り返りや特許申請のために、最終化合物を得るまでの合成経路を整理する際、その合成経路が一覧として表示されることが望ましい。その要望に対しては合成経路を樹形図的に表記する機能（Batch Explorer）によって合成の体系を視覚的に確認することができる。

そのほかにも化合物合成研究に必要な記録を入力するフィールドを有し、業務に適したレイアウトに変更することや定形の文章入力を支援する機能（AutoText）を追加することができる。この仕様によって部門ごとに研究業務が異なる場合でもコンフィギュレーションの設定変更によって柔軟に対応できる。

#### (2) 試薬データベースとの連携

E-Notebookには研究者が化学構造式を入力する支援機能として、試薬データベースと連携することが可能である。化合物合成の試薬として用いる

化合物には原子数が100を超える化合物もあり、描画に時間を要するだけでなく、誤記の内容によっては後々の特許申請時に致命的な影響を与える可能性がある。そこで試薬の化学構造式を記録した試薬データベースと連携することにより、試薬カタログ番号やCAS番号と呼ばれる試薬を一意に定義できる情報を検索条件に与えるだけで正確な化学構造式の入手、および直接実験ノート内の化学反応式描画欄に反映することができる。これにより入力時間の大幅な短縮化と誤記の防止を果たすことを可能にしている。

#### (3) 法規制チェックシステム

法規制チェックシステムは武田薬品工業様が採用されていたパトコア株式会社製の法規制物質チェックシステム「CRAIS Checker（クレイスチェッカー）」と連携している。研究者が研究記録を入力した際、確実に化合物の法規制チェックを実施するため、実験ノートの承認時（Sign&Close）には入力済の化学反応式に対して法規制チェックを行う仕様とした。この仕様によって研究者は法規制に該当する化合物が実験ノートに記述されている場合も労力を要さず気づくことができる。検知性を向上させるために法規制の重要度に応じて、画面内に赤・黄の色を表示させている。

#### (4) 長期署名サービスシステム

電子署名とタイムスタンプから成り、長期間にわたり電子記録に署名・押印と同等な証拠能力を持たせる技術であり、実験ノートの完全電子化では重要なICTの一つである<sup>(3)</sup>このサービスによって実験ノートを電子媒体に記録し、記載内容の実施日時を第三者的にも容易に立証できる。

このサービスにはPFUタイムスタンプサービス（2013年6月にセイコーソリューションズ株式会社のSEIKOタイムスタンプサービスに統合）を採用し、研究管理者のSign&Closeと連動してタイムスタンプを組み合わせた長期署名を電子記録に付与する仕様として実装した。

### 課題解決への効果

E-Notebookの導入により、長年の課題であった研究業務効率改善、特許申請業務の効率改善および特許係争対策、ならびに研究業務におけるコンプライアンス遵守については明確な改善が見られ

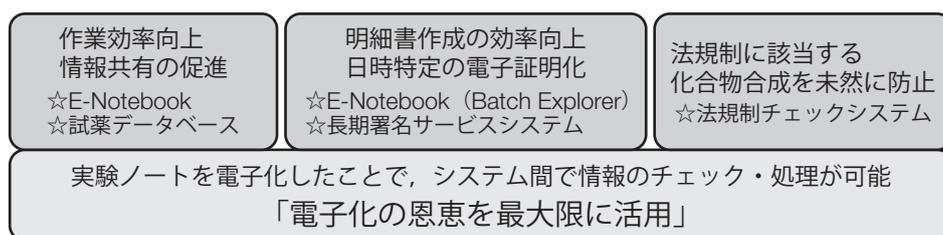


図-3 E-Notebook導入による効果

た(図-3)。

#### (1) 合成研究への効果

E-Notebookの標準機能である化学量論自動計算機能や入力標準化を行うAutoTextの機能を使用することにより、実験情報を入力するだけで研究記録に必要な情報の大半を表示するなど入力サポートをするものである。更に試薬データベースによる原子数の多い化合物入力の自動化と併せると、研究者が研究情報の入力に要する時間は実験ノートへの記載時と比較し、半分以下となっている。

これらの入力の効率化は記載形式の標準化にもつながることから、研究者間の情報共有において有効に働くことが分かった。例えば、必要な化合物に関係する情報を所内の研究者から得ることも容易とするなど相互参照による活用も進んでいる。

#### (2) 特許申請業務への効果

Batch Explorerを利用し、合成経路全体を俯瞰できることから特許明細書の作成を紙またはWordなどのファイル単位で記録していたときと比べ、作成完了までの効率が飛躍的に向上した。また長期署名サービスシステムを利用していることからSign&Closeをした実験ノートは自動的に電子署名とタイムスタンプが施され、承認と日時確定を電子的に進めることができる。これにより業務面の負担を増すことなく、開発日時に関する特許係争に対応することができる。

#### (3) 研究業務におけるコンプライアンス遵守への効果

CRAIS Checkerとの連携により、研究者は実験計画段階でこれから合成する化合物が法規制の該非を効率良く確認できるようになった。業務の効率化を達成するとともに2010年3月の運用開始以来、合成することが禁じられている化合物が誤って合成・登録される事案は1件も発生しておらず、

研究部門のコンプライアンス遵守活動に貢献を果たしている。

### む す び

今後の課題は登録される実験ノート数が増えるにつれ、画面遷移や検索の高速化など、処理パフォーマンスに関する改善、およびシステムの安定した連続稼働要望へと焦点が移っている。これはE-Notebookが創薬研究部門にとって欠くことのできない重要な基盤システムとなり、品質面についても妥協なく改善が求められていることの証左である。これらについてはPerkinElmer社および関連のソフト&ハードウェアサポート企業と連携し、運用保守活動の中で、着実な改善を図っている。

現在、第4期更新プロジェクトを2014年1月の運用開始に向けて推進している。このプロジェクトの目標の一つに、研究情報のナレッジデータベース化を本格的に開始することがある。この取組みが武田薬品工業様と富士通の目標である創薬業務の革新の第一歩であり、その成果がこれからの創薬研究のあり方に影響を与えることを期待されている。

富士通にはスーパーコンピュータを用いたICT創薬のソリューションもあり、将来は、最前線の創薬研究者の知見とスーパーコンピュータの活用を融合した次世代創薬のあり方を考え、今後もお客様とともに人類の健康に役立つ新薬への貢献を果たしていく。

最後に本プロジェクトのご担当である武田薬品工業株式会社の森田勉様、福井誠二様をはじめ、関係の皆様には、システムの利活用と安定運用に一方ならぬご尽力をいただいております。この場を借りて心からの感謝を申し上げます。

## 参考文献

- (1) 日本製薬工業協会：製薬協コンプライアンス・プログラム・ガイドライン2011. 2011年3月16日.  
<http://www.jpma.or.jp/about/basis/kensyo/compliance/compliance0-a.html>
- (2) A. Mayweg et al. : ROCK : the Roche medicinal

- chemistry knowledge application. design, use and impact. *Drug Discovery Today*, Vol.16, No.15-16, p.691-696, August 2011.
- (3) シマンテック社サイト：電子証明書・PKIとは？.  
<https://www.verisign.co.jp/mpki/guide/pki/index.html>

## 著者紹介

---



**原田明彦** (はらだ あきひこ)

テクニカルコンピューティング・ソリューション事業本部HPCアプリケーション統括部 所属

現在、武田薬品工業株式会社様をはじめ、創薬ソリューションビジネスに従事。



**萩原 稔** (はぎわら みのる)

テクニカルコンピューティング・ソリューション事業本部HPCアプリケーション統括部 所属

現在、創薬ソリューションビジネス、化学物質管理ソリューションビジネスおよびTCクラウドビジネスに従事。



**久保木俊彦** (くぼき としひこ)

テクニカルコンピューティング・ソリューション事業本部HPCアプリケーション統括部 所属

現在、創薬ソリューションビジネスに従事。