

価値創造の源泉

—サイエンス&テクノロジー S&Tの強み



当社グループはパーパス「世界中の人々の健康で豊かな生活に貢献する」を果たすために、数多くの画期的な自社創製品を世界中の多くの患者さんへ届けてきました。脈々と受け継がれる「一日でも早く患者さんに薬を届けたい」との想いを結集し、サイエンス&テクノロジーを強みとして新薬を創出する力、これが当社グループの価値創造の源泉です。

ここでは、価値創造の源泉であるサイエンス&テクノロジーの強みについて、「創薬力を育む組織文化と人材」、「サイエンスでつなぐ有機的な連携」、「グローバルR&Dの将来に向けて」の3部構成で紹介します。

創薬力を育む組織文化と人材

第一三共が生み出した独自のADC技術

当社グループのサイエンスに対する高い目利き力と、薬を磨きあげる技術力を象徴した製品がエンハーツ（抗悪性腫瘍剤。開発コード：DS-8201）です。エンハーツは、最初の適応症であるHER2陽性乳がん3次治療について米国食品医薬品局（FDA）が2017年8月に画期的治療薬^{*1}として指定し、優先審査を受けて、申請からわずか2カ月で販売承認を取得、2020年1月に世界に先駆けて米国で上市しました。また、日本では2020年5月に、欧州では2021年2月に上市しました。HER2陽性胃がんについては、日本では2018年3月に先駆け審査指定品目^{*2}に指定され、2020年9月に3次治療の適応を取得、米国では2020年5月に画期的治療薬に指定され、2021年1月に2次治療の適応を取得しました。現在、アストラゼネカ社との戦略的提携により、グローバルに販売国を拡大し、新たな適応症も順調に取得しています。

抗体薬物複合体（ADC）^{*3}であるエンハーツに使われている当社独自の技術は、当時の技術水準における複数の課題を解決すべく、抗体・リンカー・ペイロードの数百以上の組み合わせをスクリーニングし、試行錯誤の結果生まれた技術です。当社独自のADC技術の開発を目指す研究チームが正式に組織化・編成された2010年からわずか10年と、医薬品としては短期間でエンハーツを上市できたのは決して偶然ではなく、長年培われてきたサイエンス&テクノロジー（以下、S&T）の強みをベースに競争力の高い製品の創製を狙う戦略が成功した事例といえます。加えて、エンハーツの次の新薬を生み出す、

▶ 第一三共のADCの特長 バリュールポート2020 P71～72

詳しくはこちらへ https://www.daiichisankyo.co.jp/files/investors/library/annual_report/index/pdf/Value%20Report%202020%20JP.pdf

▶ 「抗体薬物複合体（ADC）と第一三共のADC技術」の動画

詳しくはこちらへ <https://www.daiichisankyo.co.jp/investors/individual/cancer/>

当社グループ独自のADC技術のプラットフォーム^{*4}も構築することができました。

- *1 重篤な疾患を対象に、既存の治療薬よりも高い治療効果を示す可能性のある薬剤について米国での開発と審査を促進する制度
- *2 先駆け審査指定制度において指定された品目。先駆け審査指定制度とは、世界に先駆けて革新的医薬品や医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の日本での早期実用化を目指す「先駆けパッケージ戦略」（平成26年6月17日厚生労働省取りまとめ）の重点施策の一つで、生命に重大な影響がある重篤な疾患等に対して極めて高い有効性が期待される医薬品や再生医療等製品等を指定し、日本の患者さんに世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指している。開発早期の段階から一定の要件を満たす画期的な新薬等が指定され、薬事承認に係る相談・審査において優先的な取扱いがなされることとなっている。
- *3 抗体薬物複合体（ADC：Antibody Drug Conjugate）とは、抗体と薬物（低分子化合物）を適切なリンカーを介して結合させた薬剤で、がん細胞に発現している標的因子に結合する抗体を介して薬物をがん細胞へ直接届けることで、薬物の全身曝露を抑えつつがん細胞への攻撃力を高めている。エンハーツは、抗HER2抗体に第一三共独自のリンカーおよびペイロードを共有結合した独自のADC技術が使われている。
- *4 当社では、独自のADC技術を活用して、3ADC（エンハーツ、Dato-DXd、HER3-DXd）を始め、複数のADCプロジェクトを開発している。

S&Tの源泉と原動力

エンハーツは、今後の当社グループの成長の柱となっていく独自のADC技術を活用した最初の医薬品となります。新薬の研究開発には9～16年もの年月が必要と言われていますが、エンハーツは、S&Tの源泉である「サイエンスへの目利き」や「薬を磨き上げる力」の結晶として、10年で製品化されました。創薬型製薬企業として長い時間をかけて培ってきた薬づくりの技術や経験をベースに、サイエンスに対する高い目利き力を駆使して他社製品との徹底した差異化を図る戦略のもと、薬を緻密に磨き上げる職人技、すなわちクラフトパーソンシップによる技術力を活かしてきました。

開発候補品を見つけて磨き上げる、研究者としての技術や経験を身につけるためには、長い年月と経験が必要です。当社独自のADC技術を開発した研究者達も、患者さんに必要な



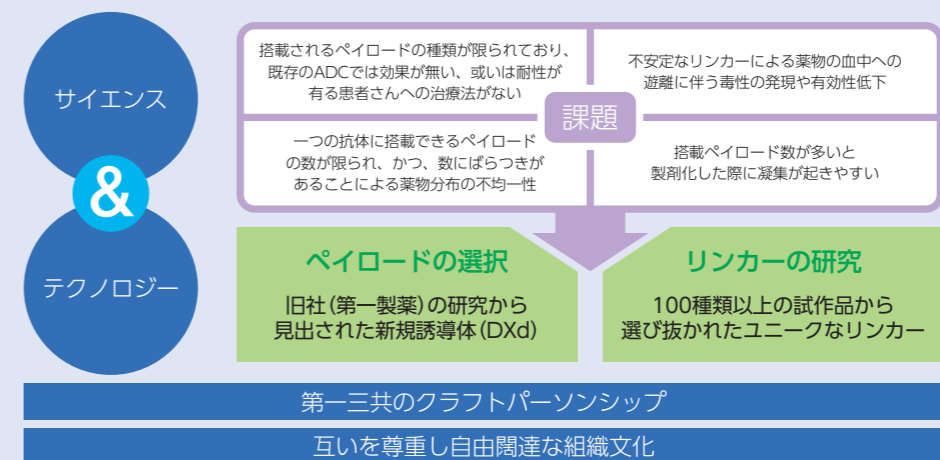
エンハーツができるまで ～S&T X 原動力の事例～

エンハーツにつながる研究は、1990年代の旧社（三共、第一製薬）にまで遡ります。特に三共では、抗体研究が当時の研究重点領域には入っていなかったため、研究現場からのボトムアップで始まった研究で、当時は製品化に至りませんでした。第一三共の設立後、バイオ創薬領域で成果を出すことができたのは、当時のリーダーの先見性と強いリーダーシップによる牽引があつたことです。当社グループ独自のADC技術開発は、研究者達のボトムアップと自主的なリーダーシップに立脚しており、独自の研究知見と旧社のそれぞれの研究資産を融合したADC技術の確立へと至りました。2013年にはバイオ統括部が創設され、独自のADCとともに、バイオシミラー抗体、核酸等の新規モダリティのディスカバリー研究、生産技術研究の育成と加速が図られました。先立って進めていたバイオシミラーの自社開発は投資対効果の観点から断念せざるを得ませんでした。開発を進める中で得られた抗体製造のノウハウは、後のエンハーツの研究開発に大きく役立っています。

当社グループ独自のADCの研究については、今更チャレンジして成果が出せるのか、といった声が社内外にありました。一方で、当時の研究の現場は、公知の論文情報を徹底調査し、その課題（下図）について自ら仮説を立て検証していくことにとっても意欲的でした。

その仮説上の課題解決のために、ペイロードの選択とリンカーの研究に重点を置いたことがターニングポイントとなりました。ペイロードには旧社が開発したDNAトポイソメラーゼⅠ阻害剤DX-8951から見出された新規誘導体（DXd）を選択しました。DX-8951は臨床試験まで進んだものの、安全性の観点から開発を断念した薬剤であり、既に社内に十分なデータが揃っている強みがありました。ADCに搭載することにより、毒性の発現を抑えられることが、当社グループ独自のADC技術が日の目を見ることになった要因の一つです。リンカーは、100種類以上の試作品から選び抜かれたユニークなもので、さまざまな抗体に結合でき、かつ、血中安定性が高い優れたものでした。

当社グループのADC技術開発には、低分子の研究開発で培った「緻密に薬を磨き上げる力」が活かされています。積み重ねる努力の末、差異化を生み出すことで最適な候補品へと磨き上げていく技術こそ、日本の匠の技、クラフトパーソンシップです。



その後、第Ⅰ相臨床試験でエンハーツが高い有効性を示したことから、当社の最優先品目としての取り組みが全社的に始まりました。研究開発ユニット内に立ち上げられたバイオ統括部は、その後、バイオリジクスユニットへと拡充されました。日本国内では、強化領域への大規模な要員異動に向けたCOFプロジェクトが始まり、海外でも米国の開発部門をはじめとして、組織の強化・拡張が進められました。研究開発だけでなく、製薬技術、生産、信頼性保証、マーケティング、メディカルアフェアーズ、安全性などあらゆる部門が一丸となり、エンハーツの承認取得、上市準備に注力しました。この全社を挙げたチャレンジの集大成が、臨床試験開始後4年余りで承認取得する（通常は4～9年と言われている）快挙につながったのです。

価値創造の源泉 —サイエンス&テクノロジーの強み

新薬の創製を目指し、先進性の高い基礎分野での鍛錬を繰り返しながら、サイエンスへの目利き力を養うための長い助走期間を経てきました。研究者達の築づくりに注がれる情熱、失敗を恐れず諦めない粘り強さ、イノベーションを信じて諦めない意欲こそが、革新的新薬を生み出す原動力です。そして、成功と失敗の繰り返しから得られた経験や学び(Lessons Learned)は、当社グループのものづくりへのこだわりとともに、次の世代へ引き継がれ、未来の創薬につながる研究の

柱を育てていきます。

研究開発の組織文化と人材

エンハーツ®、リクシアナ®(抗凝固剤)に代表されるベストインクラス製品の創薬においては、徹底して既存製品との差異化を目指した研究を行いました。一方で、既存製品の無いプラバスタチン(高コレステロール血症治療剤)や現在開発中のHER3-DXdといったファーストインクラス製品の創薬



品川研究開発センター



葛西研究開発センター

においては、SOC(Standard of Care: 現在の医学では最善とされ、標準治療として広く用いられている治療法)を変革するために必要な、研究者のオリジナルなアイデアやイマジネーションなどを重視した研究が行われます。

研究者には、組織全体の優先テーマのみならず個々人のテーマにも挑戦する自由が認められており、研究開発シニアは研究者が創薬の幅広い経験を積むことを後押ししています。日々の研究の中で築づくりの基礎を身につけながら、挑戦と失敗から得たLessons Learnedを活かし、周りと議論を積み重ねることで、サイエンスに対する目利き力と直感力を養っていきます。

自社創薬品を生み出すのは、人材とそれを活かす組織です。高い研究開発力が認知され、国内トップレベルの学生を研究者として獲得できることは強みであり、薬理、合成化学、薬物動態、毒性など幅広い分野で、毎年高い専門性を持つ多様な人材を数多く採用しています。入社後は、築づくりにこだわる組織文化の中で育成を図るとともに、最先端の研究を行う海外の大学や研究所への留学等、創薬力を養成する仕組みや公平な評価・表彰・登用の制度等を通じてS&Tを支

える人材を育成・強化しています。

また、国内外での実績を持つ研究者のキャリア採用も積極的に進めており、その中で、サイエンスの専門家として互いを尊重し、職位・経歴に関係なく自由闊達な意見交換ができる文化が根づいていることも大きな強みです。

自社研究開発組織への厚い信頼

研究の現場では、ボトムアップ提案による自由闊達な意見交換が行われる組織風土が醸成されており、その理由として、研究開発部門に対する経営陣からの信頼の高さが挙げられます。経営からの権限委譲を受けた研究開発シニアが各研究所に任せる意思決定の範囲も広く、経営からの信頼が、組織全体と個々人の研究成果創出への強い意欲につながっています。

また、当社グループの対売上高研究開発費比率(次頁)は、2005年以降、業界平均である約14%を超え平均約20%と高い水準を維持しており、このことは、高い専門性と蓄積された技術や経験が生み出す当社グループの研究開発力に対する経営の高い期待の表れとも言えます。

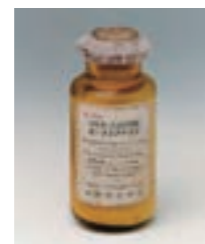
▶第一三共の主な歴代製品

第一三共グループの創薬企業としての歴史は、前身である三共と第一製薬それぞれの創業時まで遡ります。三共は夏目漱石の小説「吾輩は猫である」にも登場する消化酵素剤タカヂアスターゼの発売から始まり、第一製薬は当時の国民病の一つであった梅毒治療薬サルバルサンの国産化から始まりました。その後も感染症領域を含め、国内で必要とされるさまざまな医薬品を生み出してきました。その中には、WHO必須医薬品モデルリストに含まれる止血・抗炎症剤トランサミンなども含まれます。

1980年代からは、グローバルに事業を展開し新薬の開発・上市を進めました。感染症領域で抗菌剤「タリビッド」、「クラビット」を発売し、日本国内のみならず、世界で幅広く感染症の抑制に貢献しました。また、生活習慣病の抑制が社会課題として注目されてくる中で、高コレステロール血症治療剤「メバロチン」、高血圧症治療剤「オルメテック」、抗凝固剤「リクシアナ」などの脳・心疾患領域の医薬品を生み出してきました。

一方、現代の最大のアンメットメディカルニーズであるがん領域も、最重点領域として新薬の研究開発に取り組んできました。そして現在注目されている当社グループ独自のADC技術を活かした画期的新薬である抗悪性腫瘍剤「エンハーツ」を2020年に米国、日本、2021年に欧州で上市することができました。

1899年
消化酵素剤
タカヂアスターゼ



1910年
鈴木梅太郎博士(三共学術顧問)が、米ぬかから世界初のビタミンB1(オリザニン)を発見し、ビタミン学説の基礎を確立



1921年
血液収縮止血・喘息治療薬
ボスミン製造開始



1902年
副腎髄質ホルモン剤
アドリナリン



1915年
慶松勝左衛門(第一製薬の前身であるアーセミン商会の設立者)が梅毒治療薬サルバルサンを国産化



1965年
止血・抗炎症剤
トランサミン



1985年
広範囲経口抗菌剤
タリビッド



1989年
高コレステロール血症治療剤
メバロチン



2002年
高血圧症治療剤
オルメサルタン(日本製品名:オルメテック、米国製品名:ベニカー)



2010年
抗インフルエンザウイルス剤
イナビル



2019年
疼痛治療剤
タリージェ



1985年
消炎鎮痛剤
ロキソニン



1993年
広範囲経口抗菌剤
クラビット



2009年
抗血小板剤
エフィエント



2011年
抗凝固剤
リクシアナ



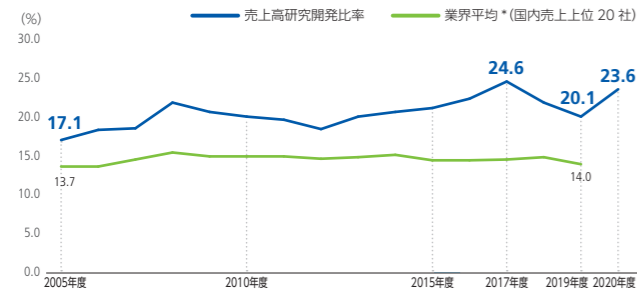
2020年
抗悪性腫瘍剤(抗HER2抗体薬物複合体)エンハーツ



※特に記載の無いものは第一三共グループとしての発売初年度を示しています。

価値創造の源泉 サイエンス&テクノロジーの強み

▶ 売上高研究開発費比率の推移(2005年度~2020年度)



* 出所: 厚生労働省「薬事工業生産動態統計年報」
出典: 日本製薬工業協会 DATABOOK2021

組織全体を変革へ導くリーダーシップ

研究開発部門のリーダーには、自らがサイエンスリーダーとしての能力に加え、高いリーダーシップを発揮し組織をマネジメントする能力が必要です。

例えば、研究部門のリーダーには、研究者からの提案を的確に判断するサイエンスの目に加え、テーマ発案力が強い研究者、実験を通じて検証することに長けている研究者など、研究者個人の強みを発揮できるような研究チームを編成していくことが要求されます。

当社では、社外からもリーダーを積極的に採用しています。うち1人である前研究開発グローバルヘッド古賀淳一の「日本のバイオ医薬を世界レベルに押し上げたい、それを第一三共で実現したい」との熱意が、研究開発部門のメンバーの心に火をつけました。ベンチャー気質のリーダーがボトムアップを奨励して後進に活躍機会を与えることにより、組織全体が活気づき、バイオ医薬への注力に向けて組織はしなやかに「変態」(組織が弾力的に成長していくさまを昆虫の変態に例えた古賀の表現)していきました。

あるいは、自らも臨床医としての経験を持ち、がん患者さんに一刻も早く新しい治療薬を届けたいとの強い想いと、がん治療薬の開発戦略についてグローバルトップレベルのノウハウを併せ持つオンコロジー開発リーダーは、当社のグローバル開発スキルを大きく引き上げました。

このように、研究開発部門のリーダーの社外からの採用は組織全体に新たな風を吹き込み、現在の主軸であるADCを含むがん領域製品の臨床開発、生産、上市を速やかに達成しようとするグローバル組織への大きな変革をもたらしました。

当社グループの互いを尊重し自由闊達に意見交換できる組織文化には、謙虚に新しい考えを受入れる柔軟性も備わっています。

サイエンスでつなぐ有機的な連携

研究基盤の強みを支える研究者層

薬づくりに必要なさまざまな専門性を磨いてきた研究者層の厚みは、当社の研究基盤を支える源泉です。昨今、創業の過程を外部的化する動きもありますが、当社グループでは、グループ内にコア技術を保持し、創業の基盤となる研究開発プラットフォームを維持・強化することが重要であると考えています。メディシナル・ケミストリー^{*1}、プロテイン・エンジニアリング^{*2}、薬物評価、計算科学等、さまざまな専門性を持つ人材が社内で育っています。このことは、AIを始めとした最新の技術を活用した創薬や、創薬ネットワーク、その他の多様な社外との協働を積極的に進める上でも重要な、高い目利き力の発揮につながっています。

*1 分子レベルでの生理活性物質に関する研究やハイスループットスクリーニングにより創薬シード化合物を得て、構造活性相関などに基づき新規医薬品を合成する研究
*2 体内で重要な役割を果たす酵素や抗体などの天然のタンパク質に新たな機能を付加、あるいはタンパク質自体の機能を向上させた新しいタンパク質を人工的に作る方法

臨床開発を駆動するS&T

トランスレーショナル研究は、研究の成果を臨床開発に活用して創薬の生産性を高めることを図る活動です。基礎研究で得られた疾患メカニズムなどの情報を臨床開発に橋渡しして効率的に研究開発を進め、臨床試験や実臨床で得られた知見を研究部門にフィードバックすることにより新たな研究仮説の構築に活かしていくこと等が期待されています。

当社は、この概念に早くから着目し、2009年に初期臨床試験とオミクス^{*1}研究を担当する部署を統合したトランスレーショナルメディシン部を設立しました。当初約50名でスタートした組織は、現在、初期臨床開発部、臨床薬理部、トランスレーショナルサイエンス部、グループ会社の第一三共RDノバーレのトランスレーショナルリサーチ部、海外グループ会社も含め、合計約300名もの組織に拡大しています。

その中で、当社グループが力を入れている初期開発機能は、治験遂行においてPOC (Proof of Concept) ^{*2}の検証とともに、POC取得から後期開発へとプロジェクトをつなぐ重要な役割を担っています。POCの検証の結果、想定通り、もしくは想定以上の薬効が認められた場合、承認申請につながる後期臨床試験での適切な投与量を決定することで、後期開発の加速化を図ることが可能となります。一方、薬効が認められない、もしくはたとえ薬効が認められたとしても当初

設定されたハードルをクリアできない場合、なるべく早い段階でその候補化合物の開発中止の判断もしなければなりません。このミッションを遂行するために、初期開発機能には開発専門の人材に加え、長年研究を行ってきた研究者も多く配置されており、研究所や医療機関の専門医とも密接なサイエンスの議論を展開しています。

また、第一三共RDノバーレには、最先端の機能を備えた臨床研究ラボを立ち上げており、患者さんの検体を用いた病理やオミクスのデータを取得、解析しています。自社の臨床ラボを持ち、治験検体解析に最先端の技術を投入して臨床のニーズに対してきめの細かい対応ができることは、質の高い臨床試験を遂行する上で強みの一つとなっています。

*1 生命現象を明らかにすることを目的に、細胞を構成している分子、DNA(ゲノミクス)、RNA(トランスクリプトミクス)、タンパク質(プロテオミクス)等を網羅的に解析すること
*2 研究開発段階にある新薬候補について、その有効性や安全性をヒトで実際に確認すること

臨床開発を仕上げる力

後期臨床試験を高品質かつ迅速に遂行するためには、グローバルでの連携を促進するオペレーション体制が不可欠であり、それを支えるのがシームレスなグローバル研究開発への取り組みです。プロジェクトの研究段階から、そのプロジェクトの開発戦略をグローバルで活発に議論し、トランスレーショナル研究の橋渡しによる成功確率向上も目指しながら、それらを後期開発に活かしています。そして、策定した開発戦略を実行するべく、サイエンスに立脚した臨床試験のオペレーションを遂行しています。

さらに、新薬の承認申請等における規制当局とのコミュニケーションにおいては、担当部署は各国・各地域でいかに患者さんに薬を届けるかとの患者視点をもった上でサイエンス議論をリードする力を備えています。例えば、米国におけるエンハーツの胃がん適応において、アジアでの臨床試験結果のみでFDA承認を取得したことは、当社の臨床試験の品質および薬事戦略の柔軟性における強みを発揮できた事例といえます。

グローバルR&Dの将来に向けて

独自のADC技術開発を通じて生み出されたグローバル製品エンハーツおよびエンハーツに続く複数のグローバル開発

品は、当社の開発基盤、グローバル人材の成長にもつながっています。近年では、欧州の開発拠点を拡充し、さらに中国を含むグローバル開発基盤拡大にも着手しています。アジャイル(迅速かつ臨機応変にという意味)にグローバル開発を展開できる体制の確立に向けて、着実に歩みを進めています。

また、2021年度からは、複数のグローバル製薬企業において数多くのがん治療薬の開発に手腕を発揮してきた竹下健一をグローバル研究開発ヘッドに迎え、当社グループの研究開発は新たなステージに入りました。

研究開発部門は、Source of innovation(イノベーションの源)として、当社の持続的成長を牽引していきます。3ADCの先を見据え、新たなヘッドのもと、グローバル臨床試験の遂行効率や意思決定スピードのさらなる強化、また、グローバルタレント・次世代リーダーの育成にも一層注力しています。各拠点の強みを活かしたユニークなグローバル研究開発体制を構築し、世界各地のイノベーションを取り込みつつ、当社のS&Tで、オンコロジー、希少疾患、中枢疾患などに苦しむ世界中の患者さんの希望となる、画期的新薬を継続的に創出していきます。

▶ グローバルR&D拠点

