

大塚製薬のクライオ電顕撮影データ処理に おけるAWSの活用事例

大塚製薬 研究管理部

稲葉 智也

梶原 理希

医療関連事業

**PHARMACEUTICAL
BUSINESS**

疾病の診断から
治療までを担う

ニュートラシューティカルズ関連事業

**NUTRACEUTICAL
BUSINESS**

日々の健康維持・増進を
サポートする

二つの事業で身体全体を考える

世界の人々の健康に貢献するトータルヘルスケアカンパニーを目指します

医療関連事業製品 PHARMACEUTICAL PRODUCTS

中枢神経



抗精神病薬
レキサルティ
2015年 米国発売
2018年 日本発売



抗精神病薬
エビリファイ持続性水懸筋注用
日米欧など30カ国以上で販売



抗精神病薬
エビリファイ
約60カ国・地域で販売



経皮吸収型Dバミンゴニスト剤
ニューブロパッチ
パーキンソン病治療薬



アルコール依存症薬
セリンクロ
日本初の飲酒量低減薬



ヒト化抗αGRP
モノクローナル抗体製剤
アジオビ
片頭痛治療薬

腎・循環器、消化器 他



V₂-受容体拮抗剤・利尿剤
・ADPKD治療剤 サムスカ/ジニアーク
体液貯留、低Na血症治療
世界初のADPKD治療剤



V₂-受容体拮抗剤
サムタス
2022年 日本で発売



抗血小板剤
プレタル
日本ではOD錠を販売



胃炎・胃潰瘍治療剤
ムコスタ
10カ国以上で販売



カリウムイオン競合型アシッドブロッカー
・プロトンポンプインヒビター タケキャブ
武田薬品と共同販促



慢性心不全治療剤
エンレスト
ノバルティス ファーマと共同販促

がん



造血幹細胞移植前治療薬
プスルフェクス
全身放射線照射に
代わる処置薬



白血病治療薬
アイクルシグ
2016年 日本発売



多剤耐性肺結核治療薬
デルティバ
2014年 欧州、日本で発売



アトピー性皮膚炎治療剤
モイゼルト
2022年 日本で発売



緑内障・高眼圧症治療剤
ミケルナ配合点眼液
2つの有効成分を配合
千寿製薬と共同販促



ドライアイ治療剤
ムコスタ点眼液
ムチン産生促進で目の
粘膜を修復



ヘリコバクター・ピロリ
感染診断用剤ユービット
呼吸の検査により
簡便に感染診断

ニュートラシューティカルズ関連事業製品 NUTRACEUTICAL PRODUCTS

ニュートラシューティカルズ関連事業製品



ポカリスエット



ポカリスエット
イオンウォーター



カロリーメイト



オロナミンDドリンク



ファイブミニ
(特定保健用食品を含む)



アミノバリュー
(機能性表示食品を含む)



ボディメンテ



ネイチャーメイト
(機能性表示食品を含む)



賢者の食卓
ダブルサポート
(特定保健用食品)



賢者の快眠
睡眠リズムサポート
(機能性表示食品)

女性の健康



トコエル



エクエル



エクエル ジュレ

Soylution (Soy<大豆> + Solution<解決>)



ソイジョイ



ソイカラ

化粧品 (Cosmetics) (Cosmetics<化粧品> + Medicine<医薬品>)



UL・OS (ウル・オス)
(医薬部外品を含む)



インナーシグナル
(医薬部外品を含む)



サクラエ
(医薬部外品)

国内外の主な研究開発・生産拠点

【日本】

- 徳島創薬研究センター(徳島)
- 大阪創薬研究センター(大阪)
- CMC本部(徳島)
- 診断事業部研究部(徳島)
- ◆ 診断事業部開発部(東京)
- ◆ 新薬開発本部(大阪)

- 大津栄養製品研究所(滋賀)
- 大津スキンケア研究所(滋賀)
- 佐賀栄養製品研究所(佐賀)

【米国】

- ◆ アステックスファーマシューティカルズ(臨床開発部門)
- ◆ 大塚ファーマシューティカルD&C
- ビステラ

【英国】

- アステックスセラピューティクス(創薬研究所)

【ドイツ】

- ◆ 大塚ノーベルプロダクツ
- ◆ 大塚ファーマシューティカル D&C ヨーロッパ

【中国】

- 大塚(上海)薬物研究開発
- ◆ 大塚製薬開発(北京)

【韓国】

- ◆ 韓国大塚製薬

国内の生産拠点

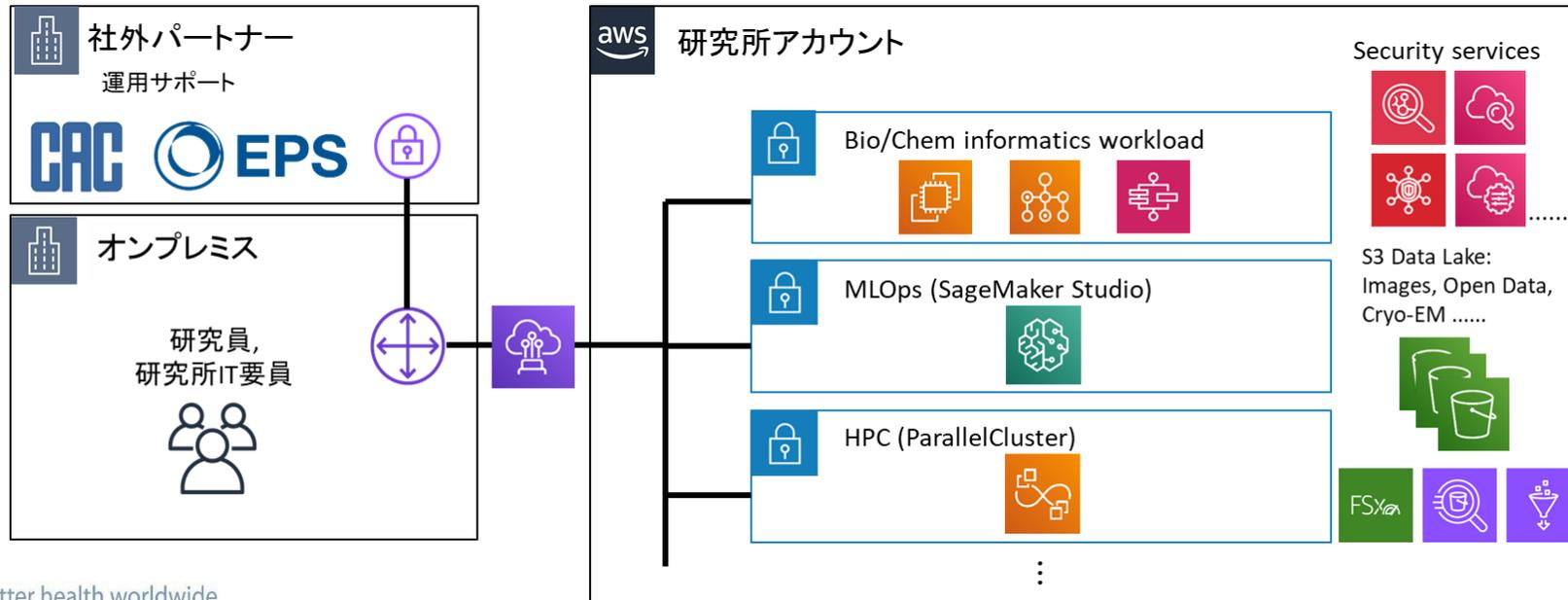
- 徳島工場
- 徳島第二工場
- 徳島ワジキ工場
- 徳島板野工場
- 佐賀工場
- 高崎工場
- 袋井工場
- 徳島美馬工場



● 医療関連事業: 研究部門
◆ 医療関連事業: 開発部門

● ニュートラシューティカルズ関連事業

- 創薬研究においてもIaaS, PaaS, SaaSを活用する業務が増加
 - オンプレサーバーの単純なリフト・S3へのデータバックアップ
 - MDシミュレーションのような大きな計算能力を必要とするタスク
 - 動画・画像・化合物等の機械学習による解析
 - パブリックデータの活用
- 数年前からAWSを利用中
 - パートナーとしてCAC, EPSのサポートを受けて運用・改善を続けている



NEWS RELEASE

2022年11月7日

【医療関連事業】新研究所のお知らせ 「大阪創薬研究センター」竣工式を開催

大塚製薬株式会社(本社:東京都、代表取締役社長 井上眞、以下「大塚製薬」)は、医療関連事業の新たな研究施設「大阪創薬研究センター」(所在地:大阪府箕面市、以下「本研究センター」)の竣工式を行いましたのでお知らせします。



大阪創薬研究センター

ニュースリリースより

https://www.otsuka.co.jp/company/newsreleases/2022/20221107_1.html



クライオ電顕棟

本研究センターでは、遺伝子細胞治療、再生医療、抗体医薬をはじめとするバイオロジクス創薬を行うための研究室、及び、プロセス開発研究が実施可能な施設を設置するとともに、国内外の研究機関と連携しながら新たなイノベーションへとつなげるためのオープンラボを用意しています。これまで強みであった低分子創薬においても世界最高水準の分解能とハイスループット性を有するクライオ電子顕微鏡を設置した専用施設を併設し、免疫、オルガノイド、デジタル技術を取り入れた創薬研究を実施します。本研究センターは、現在、研究実施のために必要な準備活動を行っており、本年12月の本格稼働を予定しています。

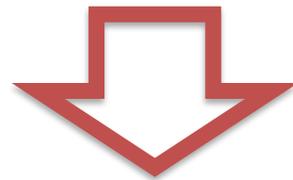
クライオ電顕の導入に合わせて、大規模な計算環境が必要となった

- 調達の問題

- 導入検討時の2021年頃、半導体需給問題から大規模な計算機導入が難しかった
- 計算環境の必要スペックを見積もるためにも、とりあえずPoC兼実データの解析を試してみる必要があった

- 人の問題

- 専任のHPC技術者はおらず、ゼロからの解析環境の準備はハードルが高い



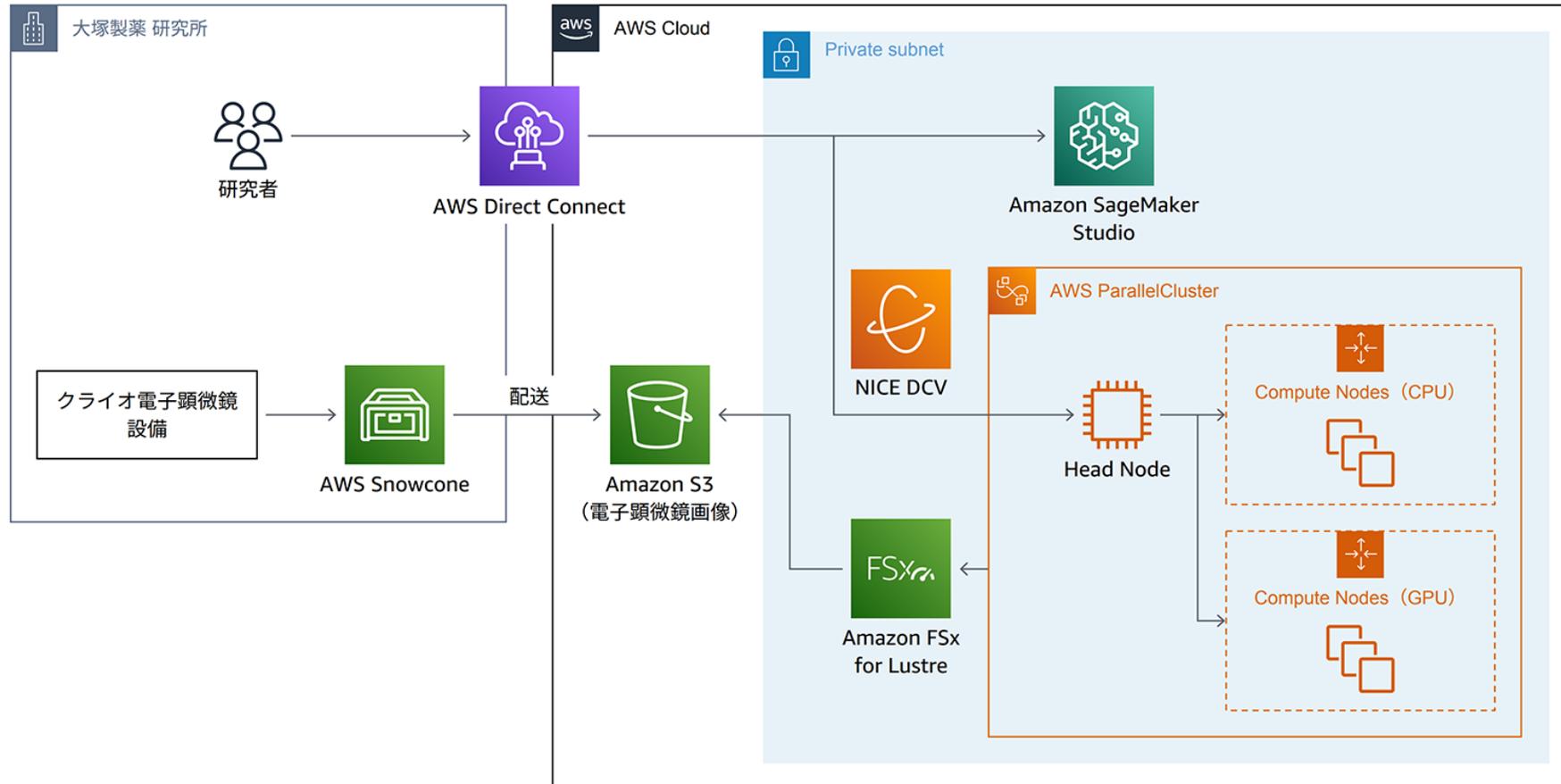
AWSの活用を検討

AWS社HPにて事例公開中:
<https://aws.amazon.com/jp/solutions/case-studies/otsuka-pharmaceutical-case-study/>



- サービスの充実度
 - 特に、Amazon FSx for Lustre, AWS Snow Family, AWS ParallelClusterといったサービスの存在が鍵となった
- セキュリティ
 - クライオ電顕で扱うデータは創薬ターゲット情報そのものであり機密性が非常に高く、セキュリティを重視したシステム設計ができることが必須であった
- スケーラビリティ
 - 大規模なインスタンス、最新CPU, GPUも利用可能
- 豊富な事例、エキスパートに相談しやすい
 - クライオ電顕データの解析ソフトウェアに関しても、AWS上での稼働実績があった
 - AWSのHPC SAの方の支援を受けながら環境構築することができた

- システム構成図



- 大規模なインスタンスを複数台利用できる、高速な電顕データ解析環境を提供できた
- ストレージの階層化やオンデマンドなリソース確保といった高度な機能を持つHPC環境を、迅速かつ深い専門知識なしに構築できた
- 社内セキュリティルールを満たすHPC環境の構築
- クライオ電顕のデータ解析に必要とされるHPCインフラの要件を把握できた
- ParallelCluster(HPC)環境の運用ノウハウ蓄積

- EC2のInsufficient Capacity Error

- クラウドだからと言って無限にインスタンスが立ち上げられるわけではない
- 特に複数GPUのインスタンスについては、時によっては数台立ち上げただけでこのエラーが出ることも

- コスト

- スポットインスタンスを活用してもなお、解析にかかるコストは無視できない
- インスタンスの利用費用だけでなく、FSx for Lustreの費用もインパクトが大きい
 - 解析が終わったらこまめに`lfs hsm_release`コマンドでLustre上からデータをパーージするよう心掛けプロビジョニングする容量を減らすなど、工夫しながら運用中

(参考) Persistent2 125MB/s/TBの場合、東京リージョンで28.8TBの容量を確保すると
 $0.188(\text{USD/GB-月}) * 28.8(\text{TB}) * 1000 * 140(\text{¥/}) = \underline{75.8\text{万/月}}$

	HPCエンジニア (HPCの企画、構築、運用業務)	フルスタックエンジニア(クライオ電顕関連のシステム開発のリードエンジニア)
業務内容	<ul style="list-style-type: none"> - HPCシステムの運用管理 (および企画/構築) - HPCシステムの効率的な利用を図るための解析自動化 - 効率的に並列コンピューティングを実行するためのパラメタチューニング (ジョブの特性に応じた計算ノードの設定、など) 	<ul style="list-style-type: none"> - 実験条件や撮影メタデータ、電顕画像の実態パス、解析結果等を管理するデータベースの構築 - 上記のデータベースを研究員が参照・操作するためのウェブUIの構築 - 電顕データ解析の自動化パイプラインの構築
応募条件	<ul style="list-style-type: none"> - HPC環境の構築もしくは運用経験 (5年以上の経験) - UNIX系OSの基本的な操作が出来ること - ネットワークおよびハードウェアの知識 - チームリーダー経験 (3年以上) 	<ul style="list-style-type: none"> - AWS などのクラウドの管理運用の経験 - アプリケーション開発におけるチームリーダー経験 - 次に示す開発経験を5年以上有する <ul style="list-style-type: none"> - TypeScript を用いた Web アプリケーション開発 - Python 3系を用いたバックエンドアプリケーション開発 - MySQL, PostgreSQL, Oracle などの RDB を用いた開発 - Git および CI パイプラインを用いた開発
望ましい条件	<ul style="list-style-type: none"> - タンパク質の構造解析 (X線結晶構造解析あるいはクライオ電顕) についての知識あるいは実務経験を有する方。 - 英語中級以上で、海外の研究者と議論のできる方。 	
最終学歴	修士卒あるいは博士卒の方	
配属先	クライオ電子顕微鏡研究室(大阪、箕面)に配属予定です。上長は研究室長となります。	
連絡先	Inaba.Tomoya@otsuka.jp 	