

研究開発用自動化システム

鈴木 幸一^{*)}

1. はじめに

1-1. 研究開発における自動化の課題とメリット

近年、化学と人工知能 (AI) の融合が潮流となっており、データの蓄積とその有効活用化が進められている。正確で体系的なデータを得るために、化学実験はロボットなどの自動化システムを活用し行われ拡大しつつある¹⁾。

筆者は、研究開発部門で有機材料開発を中心に35年間従事してきた中で、目的の有機材料をパイロットスケールで連続的に合成するための自動化システムに取り組んだ経験がある。当時、自動化を頭の中でイメージすることはできたが、実際に具現化する段階でさまざまな課題に直面した。それは、実

験操作が複雑な工程では自動化がシステム設計上で難しいことや、工程ごとのスループットが異なる場合に連続性をどのように保つかという点であった。また、これらに対応することで装置がより複雑化しシステムコストが高くなることも自動化の課題であった。

一方、自動化のメリットは、昨今の働き方改革や将来的な労働人口の減少に対する省力化、およびコロナ禍で求められた三密回避や遠隔操作を可能にすることである。また、これまで人の手で行われていた作業を機械が行うことで、実験の正確性や再現性の向上、ハイスループット化による生産性の向上、これと同時に研究者がより付加価値が高い業務に集中できることである。さらには、従来は研究者が個人レベルで保管していた実験データなどもデジタルデータとして管理できるので、物性データや分析データなどと合わせたデータを一元管理することにより、ビッグデータ化することも可能になる。これにより継続性が高い研究開発を行うことができ、テーマや担当者が変わっても過去のデータを継続的に有効に使える体制が構築できる(図1)。

^{*)} SUZUKI Kouichi : エーエムアール (株) アプリケーションサポートグループ アプリケーションケミスト 博士(工学)
〒152-0031
東京都目黒区中根 2-13-18
TEL : 03-5731-2281
E-mail : koichi-suzuki@amr-inc.co.jp

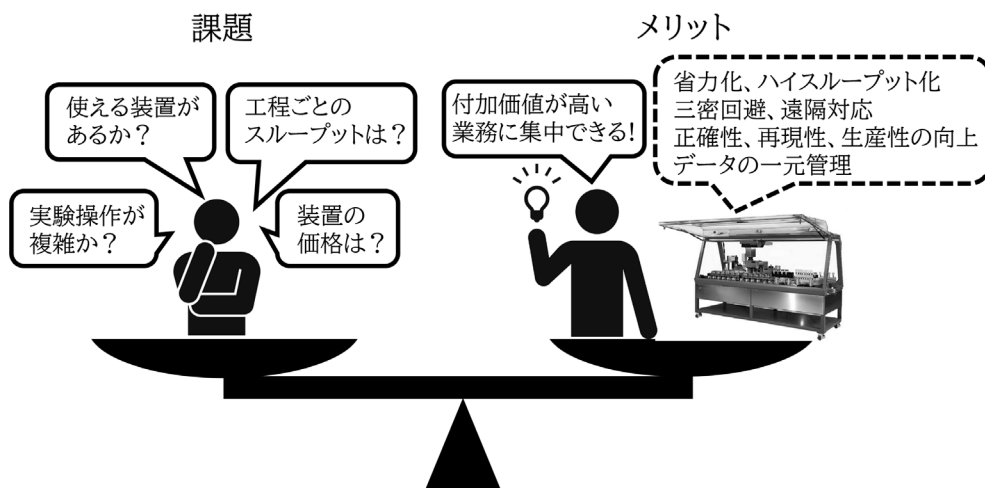


図1 研究開発における自動化の課題とメリット

1-2. 研究開発用自動化装置の現状

現在、販売されている研究開発用自動化装置は、東京理化学株式会社製の“ケミステーション”やメトラ・トレード株式会社製の有機合成装置などの機能が限定された小型の装置が多い。

一方、一連の実験工程、物性評価や分析評価などを含めた研究開発用自動化システムとしては、Unchained Labs 製の装置²⁾や Chemspeed Technologies AG 製の装置などが挙げられる。本稿では後者の装置を取り上げ述べる。ここでは Chemspeed Technologies AG 製の研究開発用自動化システムを総称して“CHEMSPEED”と呼ぶことにする。

研究開発の自動化は、そのプロセスの複雑性や頻繁に変わるワークフローのため部分的には実現できていたが、全体の自動化システムとしては実現できていた。ここで述べる“CHEMSPEED”は、物性評価や分析評価を含めた複雑なワークフローの完全自動化を実現したシステムである。

“CHEMSPEED”の導入実績は、海外ではカナダのトロント大学のグループ³⁾やカナダのブリティッシュコロンビア大学のグループ⁴⁾また、ドイツのBYK-Chemie GmbH 社のハイスループットスクリーニングシステム、参照サイトはCHEMSPEED導入事例_BYK HTS System <https://youtu.be/50usLhfJIO8>⁵⁾など、他にも多数ある。なお、日本国内の導入事例については、後述する4項で述べる。

2. “CHEMSPEED”の概要

2-1. 本体

“CHEMSPEED”の本体は、サイズが異なるSWING XL、SWING および FLEX の3タイプがあ

り(図2)、自動化ワークフローに必要な構成によって本体を選択することができる。すなわちカスタム設計により選定したツールやモジュールとこれらの配置から本体を決定する。将来的な拡張を考慮しあらかじめスペースを確保しておいて、ツールやモジュールを後で追加することも可能であり、このフレキシビリティは初期投資をおさえるという点でメリットである。

また、各装置、特にFLEXは複数のFLEXを連結して拡張することが可能であり、多様で工程が長いワークフローが実現できる。

2-2. 特長

“CHEMSPEED”の主な特長として、以下の2点が挙げられる。

①粉体および液体の分注(Dispensing)方式

他装置の分注方式は、(工程1)分注する容器を天秤に移動→(工程2)容器風袋を秤量→(工程3)粉体サンプルを分注→(工程4)粉体入り容器を秤量→(工程5)粉体入り容器を天秤から移動、の工程が必要である。

一方、“CHEMSPEED”の分注方式は、キー技術^{6,7)}である秤量機能を備えた分注ツールを用いることで、前述の方式(工程1)～(工程5)を分注カートリッジからサンプルが減量した分をリアルタイムで計測しながら分注する[工程1]のみで完了させることができ、大幅な工程短縮が可能となった(図3)。

この技術は、精密天秤を分注ツールと一体化させ目的の位置まで移動させてから秤量するという画期的なアイデアから生まれたものであり、これを実際の装置内で秤量精度を維持し実現している。この分



図2 “CHEMSPEED” 本体の構造とサイズ

“CHEMSPEED”の分注方式は工程を大幅に削減

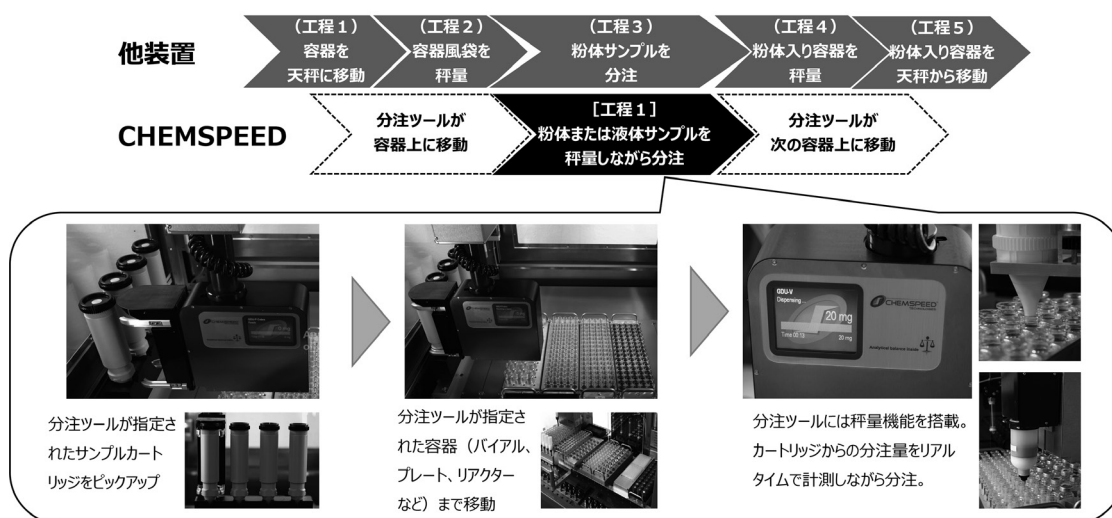


図3 “CHEMSPEED” の分注方式と他装置の分注方式

注方式は、容器の天秤への移動工程、容器風袋の秤量工程を省くことができ、スループットは従来の分注方式に比べ2～4倍に向上する。天秤の設置スペースが不要なため省スペース化にもつながる。

また、“CHEMSPEED” の分注ツールは、粉体用だけではなく液体用もしくは粘性液体用のものもあり汎用性が高い（図4）。

②ソフトウェア

“CHEMSPEED” は、独自のソフトウェアである標準ソフトの AutoSuite とその上位ソフトの ArkSuite で構成されている。

AutoSuite は、前処理・合成・処方開発・プロセス開発などの実験ワークフローの作成やパラメーター設定を行い、システム動作中のモニタリングや動作記録のログファイルなどをコントロール PC に保存し、さまざまな形式でデータをエクスポートする機能を有する。

一方、ArkSuite はラボのワークフロー全体を統括するソフトウェアである。すなわち、複数の“CHEMSPEED” にまたがるタスク、手動で行う孤立したタスク、物性および分析データなどのラボワーク全

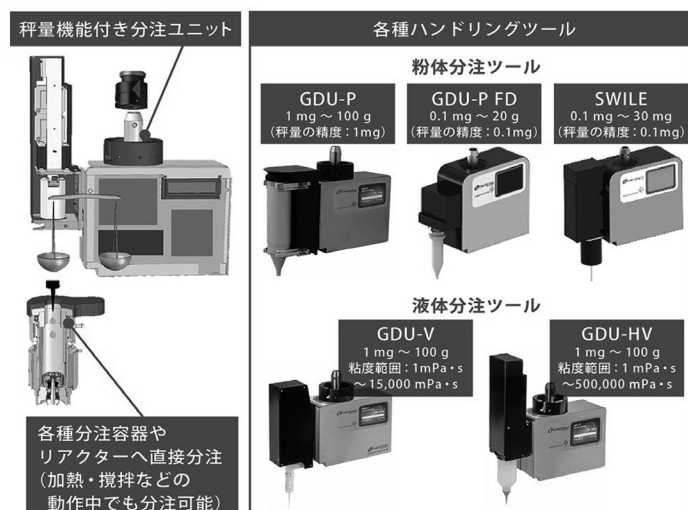


図4 “CHEMSPEED” の各種分注ツールと秤量精度

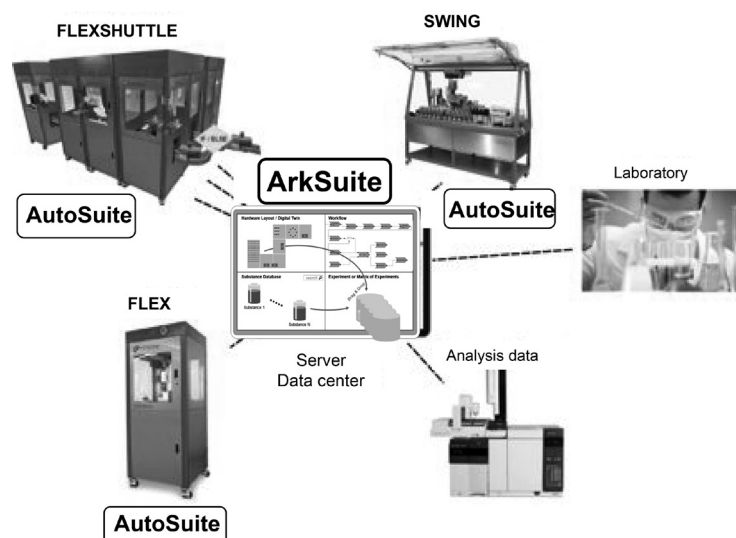


図5 “CHEMSPEED” のソフトウェアの構成

体を統括し一元管理することが可能になる。また、材料の物性や在庫情報なども含めたデータをサーバー上で管理し、インターネットを介したアクセスも可能となる（図5）。

また、“CHEMSPEED”は装置内でワークフローに合わせてさまざまな各種ツールを組み合わせて動作させることが可能であり、現在約70種類のロボッ

トツールが存在している（図6）。

さらに、他のベンダーが提供する装置においてもインテグレーションによりこれらを制御することも可能である。装置や機種ごとに個別設定が必要であるが、現在約200種の装置とのインテグレーション実績がある（図7）。

以上述べたように、“CHEMSPEED”は、本体と

必要なツールやインテグレーション装置を選択しカスタム設計することにより、サンプル前処理、処方、合成、プロセス、塗料作製や塗布、特性評価などのさまざまな工程に対応できる。

2-3. 活用例

ここでは、有機合成を例にあげ述べる。

“CHEMSPEED”は、新規物質や新規材料創出のためのスクリーニング、材料の量産化のためのプロセス検討などの自動化の要望に応えることができる。一般的な有機合成反応、すなわち加水分解、縮合反応、置換反応、酸化、還元、付加、脱離、転移や重合反応などの自動化を行うことができる。これら各々のワークフローに合わせたツールやインテグレーション装置を選定し、システム



図6 “CHEMSPEED”の各種ツール例

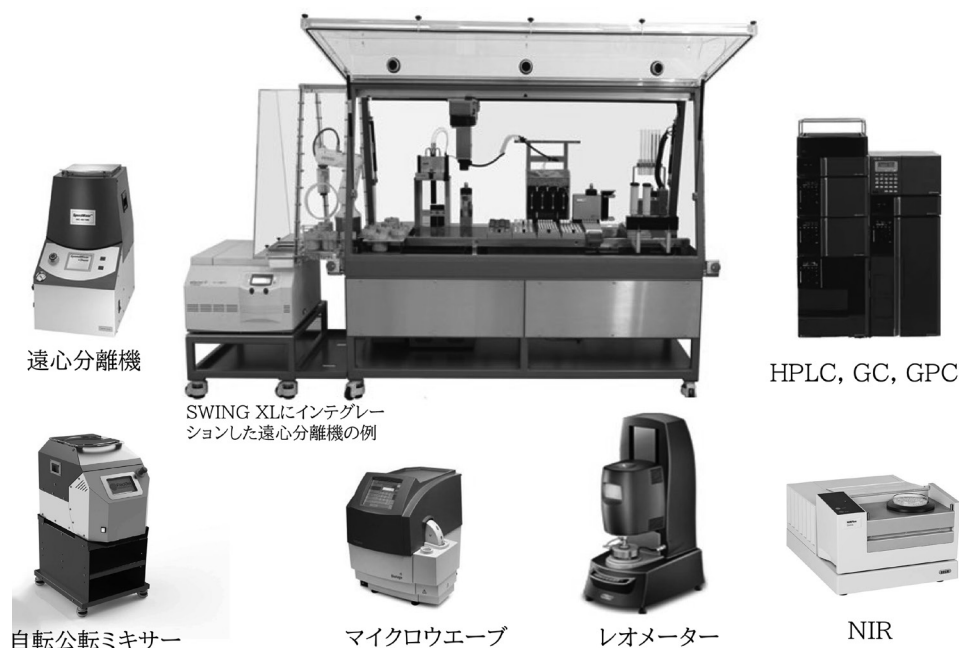


図7 “CHEMSPEED”と他装置のインテグレーション例

全体のカスタム設計を行う。ただし、合成条件が自動化装置の仕様、設定範囲に入ることが必須であり、例えば溶媒の種類や使用量、反応温度、pH、目的物の溶解性などの条件を事前の予備実験で明らかにしておく必要がある。また、合成後の目的物の精製については目的物の純度や物性、精製後の目標純度などを考慮し、精製方法を決定し分取クロマトグラフィーなどの精製装置が必要な場合はインテグレーションも想定しておく。

有機合成の自動化の例について述べたが、事前の基礎検討や予備実験で自動化装置の仕様と設定範囲を決め、これに応じたカスタム設計を行うことで多くの実験を自動化することが可能になる。

3. “CHEMSPEED” の導入事例

“CHEMSPEED” は、国内の大学、研究機関や企業でさまざまな研究開発に使われている。例えば、創薬／製薬、化粧品、電池、また化学反応創成、触媒、ナノ粒子などの研究・開発が挙げられる。これらの研究開発において“CHEMSPEED”は、総じて新しい化合物を発見するための合成スクリーニングや最適なプロセス条件の検討などのパラレル合成に活用されており、複数の実験を並行して実行することによりハイスループット化を実現している。

以下に、国内の導入事例を述べる。

3- 1. ロート製薬株式会社

ロート製薬株式会社においては、研究開発リリース（2020年6月16日）によるとHPの参照サイト https://www.rohto.co.jp/research/researchnews/technologyrelease/2020/0616_01/ において以下のように公表している⁸⁾。

「国内化粧品業界初・自動製剤調合ロボットを導入～パーソナライズ化粧品の実現を視野に共同開発～」

ロート製薬株式会社は、2020年3月に国内化粧品業界初・自動製剤調合ロボットを共同開発し導入いたしました。化粧水や日焼け止めなどの化粧品製剤開発において必要となる、種類豊富な原料の秤量・調合、品質・使用感に関わる粘度やpH値の測定などの評価を、全自動で行います。これによって、種類無限な原料と配合量の組み合わせの中から最適な処方いち早く辿りつくことが可能となり、ニーズの変化や使用感の好みに合わせたパーソナライズ化粧品の可能性が広がります。

なお本ロボットは、スイスの開発機器メーカー CHEMSPEED TECHNOLOGIES 社、エーエムアール社と共同開発いたしました。」

3- 2. 産業技術総合研究所

産業技術総合研究所 マテリアル・プロセスイノベーションプラットフォームにおいては、
<https://unit.aist.go.jp/dmc/platform/MPI/bases/tsukuba.html>

のHPの参照サイトで以下の情報を公表している⁹⁾。
「拠点紹介 つくばセンター 活用事例と装置紹介
ハイスループット触媒自動合成装置

触媒ハイスループットスクリーニング、さらに工業触媒開発に向けた触媒製造プロセスの最適化を行います。

・装置名称 触媒自動合成装置 S/N: YH-0003, S/N: YH-0005 Chemspeed 社

・ロボットによる触媒自動合成を目的とし、粉末状個体の正確な秤量、金属化合物水溶液等の正確な分注、それらの混合・攪拌・濾過洗浄および加熱作業を連続的に自動で行うことが可能です。

・1回で、0.5g～1Kgの触媒が調製可能です。

・1日、6個～100個程度の触媒サンプルの調製が可能です。

・含浸法、共沈法などさまざまな触媒調整法に対応可能です。」

3- 3. 製薬会社 A

低分子医薬品の創薬研究でのフェーズで、“CHEMSPEED”を活用した自動合成プラットフォームの構築を行っている。その中で、化合物の合成は“CHEMSPEED”で自動化して行っており、“CHEMSPEED”を導入したことによりこのフェーズの研究期間を大幅に短縮することができている。

“CHEMSPEED”の特徴としては、さまざまなツールを自由に配置できること、将来的な拡張やユニットのアップグレードによりアジャイル的な研究・開発が行えること、パラレル合成や反応条件検討に適していること、LC-MSなどの分析装置とインテグレーションできること、などが挙げられる。一方で有機合成反応は予想外のことも起こるため、“CHEMSPEED”に適した反応を選択することも必要である。

3- 4. 製薬会社 B

「単純作業を自動化することにより研究員の創造的な時間を増やす」ことを目的とし、2015年に自動化の取り組みをきっかけ、さまざまな自動化について検討を行い“CHEMSPEED”の導入に至った。現在は主にパラレル合成に活用しており、自動合成用のワークフローの作成や装置のメンテナンス・調整などを独自に見出した方法で行い、効率化を実現

している。

また、現在は他装置とのインテグレーションは行っており、 “CHEMSPEED” で合成した化合物は手動で後処理や分析を行っている。

3-5. 化学メーカー C

モノマー製造用の触媒開発における触媒探索検討で、“CHEMSPEED”を導入し触媒を自動合成することにより、従来よりも大幅に合成速度が向上し効率化している。触媒合成において、組成の最適化、合成条件の最適化、合成反応の速度（挙動）、原料の選定、などの膨大な数の検討を“CHEMSPEED”で自動化・ハイスループット化することにより、達成できている。

3-6. 大学 D

自動合成ロボット (CHEMSPEED) と分析機器、ケムインフォマティクス、理論計算の融合について研究を行っている。共重合ポリマーの重合比が異なるポリマーの色物性の解析、ケムインフォマティクスと理論計算による置換基が異なる低分子化合物の溶解性予測や発光特性予測、置換基が異なる触媒の選択性予測などを行っている。これらの化合物の合成を“CHEMSPEED”で行っている。

“CHEMSPEED”のメリットを以下にあげる。

- ・有機合成を行なうためにはかなりの時間が必要であったが比較的容易に取りかかれる。

すべての実験手順（秤量、混合、加熱、冷却、抽出、濃縮、乾燥など）は、一括してワークステーションで制御しており、再現性が向上する。

- ・物性測定装置や分析装置とのインテグレーションにより、作業量が大幅に削減できている。装置の実績は、HPLC, SFC: Supercritical fluid Chromatography, Mass, NMR, IR, UV-vis, FL などがある。

- ・実験データ、物性データ、分析データを一元管理することにより、情報科学的解析へのフィードバックが容易である。

- ・単調な繰り返し作業に強いいため、作業者のストレスが低減できる。

- ・毒性や爆発性の高い試薬を安全に取り扱えるため、作業者の安全性が向上できる。

“CHEMSPEED”のフード内は、ドライ窒素パージにより、酸素濃度を 100ppm 以下に保つことが可能で、この雰囲気での実験再現性も高い。

- ・有機合成実験をリモートワーク化が可能ため、働き方に大きな変化をもたらせている。

4. 今後の展望

4-1. ハード面

ハード面では、研究開発の適用領域を拡げるために、さまざまなユーザーの要望に応じた他装置とのインテグレーションの拡大を継続して行う。

また、自動化システムとして研究開発用以外の分野にも展開を想定している。例えば製造の品質部門における検査、評価、管理の自動化や DX 化である。医療分野においてもより複雑な工程と精度が要求される検体検査における前処理、分析、解析などにフレキシブルに適用できる可能性がある。検査結果を判断し、1 次検査結果が規格値のボーダーラインにあるグレーなものは AI で選別し 2 次検査以降に進めてさらに検査を行うなど、完全自動化を実現するなどである。これらを達成するためには、さらなる装置の精度向上や信頼性向上およびランニングコストの低減などが必要である。

4-2. ソフト面

ソフト面では、実験室内のさまざまなタスクやワークフローをデジタル化し、トップダウンで管理するソフト “ARKSUITE SOFIA” が開発され広められている。具体的には、まず実験室内を 3D スキャンすることによりソフトウェア上に仮想空間を構築し、スマートグラスを通した現実の映像と重ね合わせて作業をする環境をつくりあげる。それにより、実験室内の試薬の在庫管理や作業マニュアルをはじめ、秤量やフラスコでの実験などの手動タスク、簡易な実験装置や評価・分析装置を使用した半自動化タスク、および “CHEMSPEED” を使用した自動化ワークフロー、これらをデジタル化しそのデータを一元管理することが可能になる。これにより、各タスクやワークフローを効率化することができ、またヒューマンエラーの防止、安全性の向上やトラブルが発生した際の原因究明ができる。

また “CHEMSPEED” は、Katalyst D2D (ACD/Labs 製)、参照サイトは

<https://www.fujitsu.com/jp/solutions/business-technology/tc/sol/acd/katalyst/>¹⁰⁾

などのソフトを利用し、実験計画やワークフローの作成、実験を実行することも可能である。さらに得られた実験データ、物性データや分析データなどを一元管理する体制を構築すればより有効なものとなる。実験データについては、実験に成功したポジティブデータだけではなく実験に失敗したネガティブデータも含めて利用することにより、ケムインフォ

マティクスやマテリアルインフォマティクス (MI) での予測精度の向上につながる。

5. おわりに

研究開発用自動化システムは、装置コストが高いという課題に対して、イニシャルコストを抑えるため、まず必要な部分を導入し順次追加していく方法もある。“CHEMSPEED”は、ツールの選定や他装置とのインテグレーションをカスタム設計で行っているため、将来的な装置構成を考えた上で優先順位が高いツールから計画的に導入していくことが可能である。このフレキシビリティはカスタム設計の大きなメリットでもある。

さいごに、研究者の知識、経験、熟練したテクニックと自動化システムのそれぞれの特長を活かすと同時にこれらを融合させより大きな成果を出し、さまざまな分野の技術の発展につながることを期待する。

<参考文献>

- 1) 一杉太郎, 「研究者と AI, ロボットが協調しつつ進める新しい研究開発の姿」, Chemical Information and Computer Sciences The Chemical Society of Japan Bulletin, 2020, Vol. 38, 2.
- 2) US Patent No.11541368 “Parallel reactor systems and methods for preparing materials” Assignee :UNCHAINED LABS (Pleasanton, CA)
Inventors:Daniel Giaquinta, Robert Busacca, Robert K. Rosen, John F. Varni, Jeffrey C. Yoder
- 3) Tony C Wu, Andrés Aguilar-Granda, Kazuhiro Hotta, Sahar Alasvand Yazdani, Robert Pollice, Jenya Vestfrid, Han Hao, Cyrille Lavigne, Martin Seifrid, Nicholas Angello, Fatima Bencheikh, Jason E. Hein, Martin Burke, Chihaya Adachi and Alán Aspuru-Guzik, Advanced Materials, 2023, 35, 2207070. <https://doi.org/10.1002/adma.202207070>
- 4) Melodie Christensen, Lars P. E. Yunker, Folarin Adediji, Florian Häse, Loic M. Roch, Tobias Gensch, Gabriel dos Passos Gomes, Tara Zepel, Matthew S. Sigman, Alan Aspuru-Guzik, Jason E. Hein, Communications Chemistry, 2021, 4, 112. <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00550-x>
- 5) CHEMSPEED 導入事例_BYK HTS System <https://youtu.be/50usLhfJIO8>
- 6) US Patent No. 10987666 “Metering apparatus” Assignee: Chemspeed Technologies AG (Fullinsdorf, CH) Inventors: Rolf Gueller, Michael Schneider, Thomas Thaler, Markus Schindler
- 7) US Patent No. 10760945 “Apparatus for metering a substance” Assignee: Chemspeed Technologies AG (Fullinsdorf, CH) Inventors: Rolf Gueller, Pascal Chappuis, Markus Schindler
- 8) ロート製薬 研究開発リリース『化粧品業界初・自動製剤調合ロボットを導入』https://www.rohto.co.jp/research/researchnews/technologyrelease/2020/0616_01/, 2020年6月16日
- 9) 産業技術総合研究所『ハイスループット触媒自動合成装置』<https://unit.aist.go.jp/dmc/platform/MPI/bases/tsukuba.html>
- 10) FUJITSU『Katalyst D2D』 <https://www.fujitsu.com/jp/solutions/business-technology/tc/sol/acd/katalyst/>