

ヒト抗CD4抗体BT061による再発多発性硬化症治療	臨床開発 早期	Biotest、UKE/inims	2010	40
多発性硬化症薬開発のためのMR画像解析と臨床開発の基盤構築	臨床開発	UKE/inims	2010	36
多発性硬化症薬研究開発のためのバイオマーカー研究とラボ構築	探索研究と 臨床開発	European ScreeningPort、 UKE/inims	2011	36
慢性進行多発性硬化症治療のための非造血性エリスロポエチン開発	臨床開発	エポメディクス	2012	36

Fig. 2-10-4 コンソーシアムの代表的プロジェクト（受領資料より）

5) プロジェクト開始までの課題提案と申請の手続き

- ・ Neu² Consortium は、全ての研究開発段階における知的財産の創出と研究活動について、透明で公正な運営を行うことを主義としている。加入希望者は、まず非公式に機密情報を含まない書類を使い、プロジェクト提案がコンソーシアムの事業指針に合致するか否かについて、担当者と相談を行う。
- ・ 次に、加入希望者は秘密保持契約(CDA)を取り交わし、短文のプロジェクト提案書(PPF)を提示して事業条件について協議し、両者合意に向け交渉を始める。
- ・ 加入希望者は、外部のアドバイザーを含むコンソーシアム科学運営委員会にて、書面と口頭でのプレゼンを行い、論評と助言を求める。結果的にこれらのプレゼン資料は、提案したプロジェクトの評価材料となり、公的資金調達のための推薦状の一部となる。
- ・ 公的資金獲得とその金額の最終決定のため、加入希望者はコーディネーターの支援を受けながら、コンソーシアム科学運営委員会での評価結果を記載した正式なプロジェクト申請書(AZA あるいは AZK format) をドイツ連邦教育研究省の Project Management Jülich 事務所(BMBF/PtJ)へ提出する。
- ・ BMBF/PtJ で好意的評価が得られた場合、加入希望者の団体は、コンソーシアムの他メンバーと同様に、研究開発における平等な権利を付与され、新規メンバーとして迎えられる。そしてそのプロジェクトは、コンソーシアムの事業ポートフォリオ中の新しいプロジェクトとして開始される。
- ・ ドイツ以外の起源を持つコンソーシアム新規加入者が、プロジェクトや関連提案を行おうとする場合は、ドイツ国内でプロジェクトを実施することが条件である。

6) 知的財産権と商業実施権

- ・ プロジェクトで生じた知的財産の所有権は、コンソーシアム内の制度に基づいている。知的財産は元来、プロジェクトに関わった全ての企業や公的機関に属するが、その所有者は参加者が合意したプロジェクト別の研究開発契約書に基づき、最終的に決定される。
- ・ 他社と比べ、プロジェクトにより多く出資すれば、どの研究開発結果に対しても最初に商業実施権取得を主張できるオプションとしての権利を持つことができる。出資のリスクは商業実施権取得により還元される。
- ・ しかし、このメンバーがどのような理由であれ、オプションを放棄する場合、コンソーシアムの制度では、他のメンバーが商業実施権を取得する権利を持つことになる。

- ・ 例えば、ドイツの Merck Serono の場合は、彼らが参加しているプロジェクトにおいてのみ、事業成果の商業実施権を主張する優先権を持っている。これはこのプロジェクトの参加者間で合意されている権利である(同社は発展的で将来性があり、市場に多発性硬化症治療薬を上市できる力量を持ち、商業化を担当できるパートナーの一つとして参加団体から認められている)。
- ・ 知的財産権に関してはその他、多くの規定があるがコンソーシアム参加者は鋭意、協調的に事業を進展させる義務があり、個別団体やグループはコンソーシアムの規定で付与された権利を侵害されないことが必須の基本条件となっている。

所 感:

ドイツは、産業革命からまもなく化学工業が発展し、製薬産業も 1980 年代までは隆盛期にあったが、現在では状況が大きく変化している。製薬企業の国際競争力強化については、研究開発でのトランスレーショナルリサーチの推進や保守的で内向的な経営体制の変革等を施策の基盤にした打開策が必要であり、本稿で報告した Neu² Consortium のようなアカデミア、バイオテク企業、製薬企業の関わる産学官連携事業の必要性は益々増加している。

日本もドイツと同様の状況にある。日本は多くのノーベル賞受賞学者を生み出し、基礎科学においては世界有数の科学技術国であるが、それを応用した製品の創出に苦慮している。基礎科学の成果を産業化して製品に結びつける国内のシステム作りが強く求められる。

(内林 直人)

受 領 資 料:

1. The management company for Life Science project investments

2-11. European ScreeningPort

European ScreeningPort GmbH

所在地: Schnackenburgallee 114, D-22525 Hamburg, Germany

電話: +49 40 303764 0

FAX: +49 40 303764 100

Homepage: www.screeningport.com

面談日時: 2012年10月24日(水) 10:00~12:00

(Neu² Consortium との合同会議)

面談場所: Bionamics GmbH; Falkenried 88, Haus B, D-20251 Hamburg, Germany

面談者: Dr. John Pohlner

EVP Operations, Bionamics GmbH

Dr. Carsten Claussen

Chief Executive Officer, European ScreeningPort GmbH

Dr. Sheraz Gul

Vice President and Head of Biology, European ScreeningPort GmbH

Dr. Thomas Frahm

Director Project Management, Norgenta

Contact Person: Dr. Sheraz Gul

Vice President and Head of Biology, European ScreeningPort GmbH

面談目的:

以下の事項に関する調査、情報収集を行う。

- European ScreeningPort の設立背景
- 事業専門分野と主なサービス内容
- Neu² コンソーシアムの研究開発バリューチェーンでの連携位置付け

説明内容:

European ScreeningPort GmbH は、アカデミアや North German Life Science Agency GmbH (Norgenta) 同様、ドイツの産学官連携施策である Neu² (Neu Quadrat) コンソーシアムの一員である。Neu² では、その研究開発バリューチェーンの流れの中で、化合物スクリーニング事業の役割を担っている。

この度、事業内容や運営状況等についてのプレゼンテーションを受けて意見交換を行った。

1. European ScreeningPort の特徴

- European ScreeningPort は、2007 年にドイツのハンブルク市政府と Evotec AG の共同出資によりハンブルグに設立された CRO である。化合物スクリーニングを主業務としており、アカデミアとライフサイエンス産業との橋渡しを担当している (Fig. 2-11-1)。プロジェクト運営は、ドイツ連邦教育研究省と North German life science agency GmbH (Norgenta) が支援している。

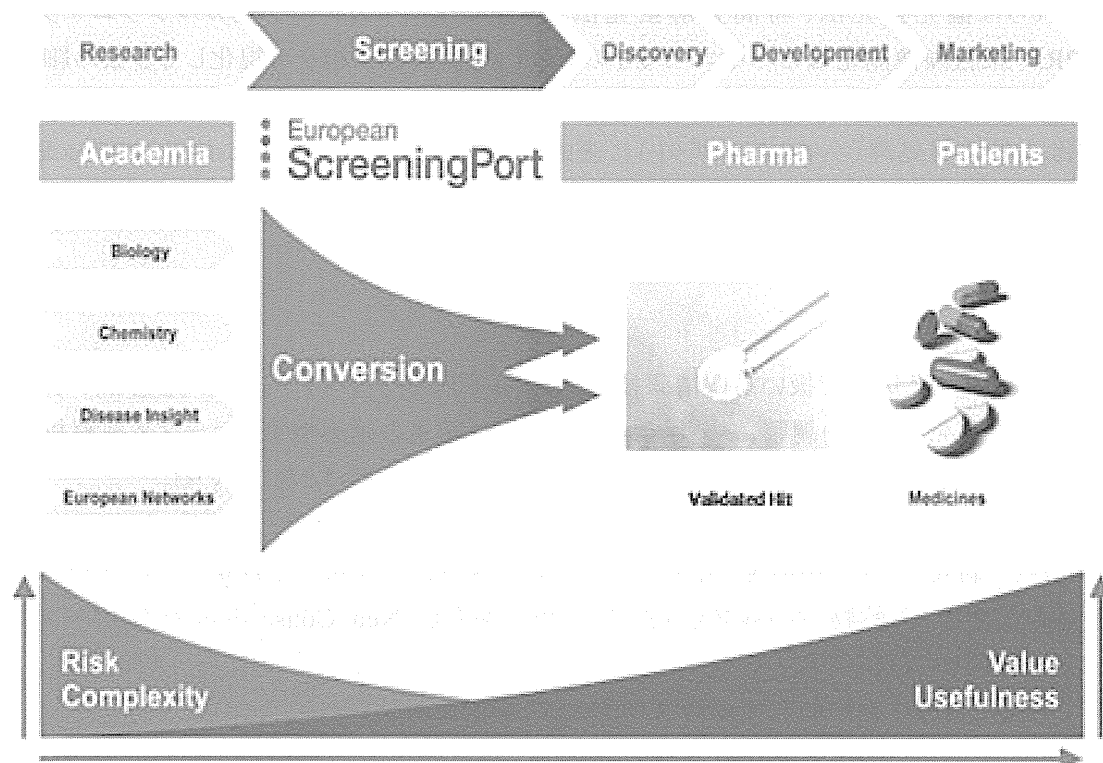


Fig. 2-11-1 アカデミアとライフサイエンス産業との橋渡し役 (受領資料より)

2. 事業専門分野と主なサービス提供

- European ScreeningPort は、薬剤探索部門、バイオマーカーとトランスレーショナル研究部門、技術支援部門からなり、各部門は深い科学的洞察で多数の疾患標的分子やパスウェイを扱い、製薬企業や世界レベルの研究機関との共同研究開発事業で、広範囲な治療領域を網羅する豊富な経験を有している。

1) プロジェクト管理

- 同社は、バイオテック企業の機敏な対応能力と製薬産業の特性を併せ持ち、洗練されたプロジェクト管理体制を取っている。又、リード化合物探索や探索法の技術開発等ヒット探索に関わる多数のプロジェクトを網羅的に実施している。各プロジェクトでは、顧客の合成化合物や薬理試験の要望に合わせ、個別で適切なアッセイ工程が慎重に調整され作製されている。
- ドイツ連邦教育研究省や欧州連合の欧州委員会 EC 等、基幹団体への運営資金支援申請のため、アカデミアと連携して事業を展開している。

2) アッセイ系の開発

- 候補化合物の薬理学的特性を精査して迅速にプロジェクトを成功へ導くため、高精度で調整さ

れた既存アッセイ系にて、多数の項目を試験することができる。同社は、顧客との共同によりこれまで 250 以上のアッセイ系を開発してきた。イオンチャンネル、カイネース、蛋白分解酵素、合成酵素、エピジェネティクス (HDAC、Ubiquitin ligases)、GPCR、蛋白相互作用、リガンドと受容体の相互作用等に関する生化学アッセイ系と細胞アッセイ系は、全て提供可能である。

- ・ハイスループット・スクリーニング (HTS) では、蛍光測定機器や薬理関連アッセイ系が用いられるが、それらは偏光蛍光法、時間分解蛍光法 (TR-FRET)、リガンド予測カルシウムアッセイ (FLIPR)、細胞画像測定等のハイコンテンツのシステム (個別の細胞を可視化して多数の細胞プロセスを経時的に測定する多機能分析) を用いて結果が処理される。
- ・通常は大量情報処理 (ハイスループット) に適応し、正確で汎用的な既存システムでアッセイを行うが、新規標的分子や基質、プローブ、阻害物質の探索のため、組換タンパク質や細胞株等の研究材料の考案と作製も手掛けている。

3) ヒット探索

- ・ HTS 施設では、汎用的で扱い易い情報技術とバイオインフォマティクス設備が完備されており、アッセイ法の開発、精度の調整、スクリーニングの実施、結果の確認検査、データ発掘解析を行うことができる (Fig. 2-11-2)。これらは迅速な事業判断を下す手助けとなっている。
- ・実施可能な測定サービスは、初期スクリーニング、ハイコンテンツ・スクリーニング、ウイルス・スクリーニングや、新規アッセイ系開発、化合物ライブラリー利用等である。化合物ライブラリーは、低分子量の化合物、天然物、ウイルスを含む 35 万種を保有し、Neu² Consortium のメンバーである Evotec が管理している。
- ・同社の事業で発生した知的財産の所有権は、全て顧客にある。

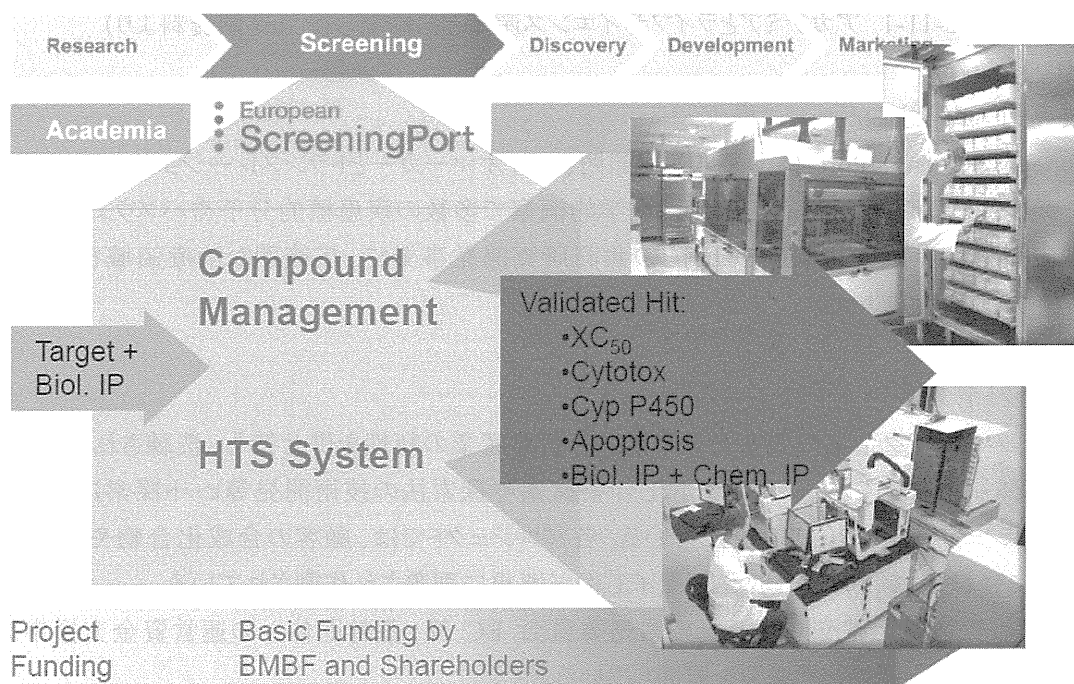


Fig. 2-11-2 European ScreeningPort の薬剤探索ハブ (受領資料より)

4) インシリコ創薬とバイオインフォマティクス

- European ScreeningPort のインシリコ・ライブラリーには 1,200 万以上の化合物が登録されており、これらには既存化合物との薬剤類似性、溶解性、脳内透過性等の物性情報が明記されている。
- スクリーニングデータの効率的な取り扱い、解析、考察のために必要なコンピュータとソフトウェアを利用できる。同社のチームは、ハンブルグ大学とケンブリッジ結晶学データセンターとの共同プロジェクトで GOLD ドッキングソフトウェアを基盤に開発した TrixX/FlexX ドッキングシミュレーションを駆使して、顧客の要望する標的分子の構造化学情報を収集している。
- これら化学的及び生物学的情報を用いて、①分子構造比較のための特性予測シミュレーション、②仮想スクリーニング実験での分子モデリング、③蛋白とリガンドのドッキング効果シミュレーションによる化合物類似性検討と群分類、④定量的構造活性相関 (QSAR) 技術を用いた分子の力学的性質と集合体の映像化、を行いインシリコの薬剤デザインを実施している。

3. 事業パートナー

- Neu² コンソーシアム・メンバーの立場としては、ドイツ連邦教育研究省から公的資金の援助を受け Merck Serono と共同作業を行っている (Fig. 2-11-3)。また、革新的製薬イニシアチブ (IMI: 欧州委員会 EC と欧州製薬団体連合会 EFPIA の産官連携事業) にも参画し、主要製薬企業と共同事業を行っている。
- その他、ドイツ国外ではオランダの癌研究所及びフローニンゲン大学、英国のマンチェスター大学及びクイーンズ大学ベルファストとロンドン大学薬学部、カナダのブリティッシュコロンビア大学で共同事業が進行中である。
- ドイツ国内では、ハイデルベルグとハンブルグの欧州分子生物学研究所 (EMBL)、ベルリンの分子薬理研究所 (FMP) や、マックスプランク研究所、ライプニッツ研究所、フラウンホーファー研究所とヘルムホルツ協会等で、ハンブルグ地域では大学医療センター・ハンブルグエッペンドルフと積極的にコラボレーションを実施している。

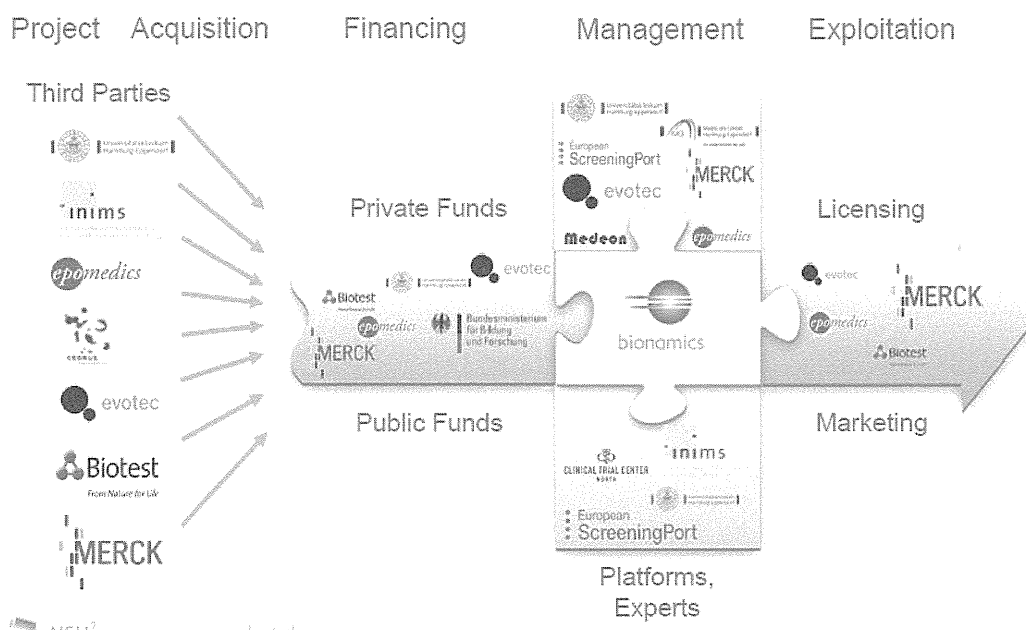


Fig. 2-11-3 Neu² Consortium における European ScreeningPort の役割 (受領資料より)

所 感:

ドイツの産官学連携活動に関しては、イノベーション創出の成果という観点からみると明確な成功例はないものの、連携という新しい環境の創出とその運営の観点からは、様々な取り組みや事業が行われ関連の知的資本や社会資本が蓄積されてきているようである。

European ScreeningPort のようなバイオテック企業が多く現れ、多発性硬化症治療についてアイデアから製品化までを担う Neu² Consortium の中で、それぞれが重要な役割を果たしている。

産官学連携活動をアカデミア、バイオテック企業、製薬企業にとっての短期的な収入確保手段として捉えるのではなく、イノベーションを創出するための中長期的な資本蓄積の環境を作る活動として、また研究や教育活動を包括的に支援する活動として、考え直す必要がある。

(内林 直人)

受 領 資 料:

1. European ScreeningPort October 24th 2012

2-12. Evotec AG

Evotec AG

所 在 地: Manfred Eigen Campus Essener Bogen 7
22419 Hamburg Germany

電 話: +49 0 40 5 60 81 0

F A X: +49 0 40 5 60 81 222

H o m e p a g e: www.evotec.com

面 談 日 時: 2012 年 10 月 24 日 (水) 13:30~15:30

面 談 場 所: 上記所在地

面 談 者: Dr.Klaus Maleck

Executive Vice President, Corporate Development

Dr.Thomas Hesterkamp

Executive Vice President, Science and Innovation

Dr.Andreas Scheel

Executive Vice President, Discovery Biology

Dr.Dirk Ullmann

Executive Vice President, Lead Discovery

Dr.Rainer Netzer

Executive Vice President, Business Development

Contact Person: Dr.Rainer Netzer

Executive Vice President, Business Development

面 談 目 的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ Evotec の事業及びサービスの概要
- ・ オープン・イノベーションへの取り組み方針及び具体的な戦略
- ・ ドイツにおける創薬基盤整備の現状、政府主導の方針等に関する情報収集

説 明 内 容:

1. Evotec の特徴

- ・ Evotec は、広範囲にわたる創薬基盤技術を有するベンチャーで、独自の高感度スクリーニング技術や蛋白質 X 線結晶構造解析等の技術に、同社の充実したフラグメントライブラリーを組み合わせ、治療上有用な医薬品候補化合物を創製している。最初に Rainer Netzer 氏より Evotec の事業概要の説明があった。

- Evotec は、業界をリードする製薬企業やベンチャー企業との創薬提携や共同開発活動を通じて、画期的新薬の創製を目指す企業である。従業員数は 640 名、その内 500 名は研究所の科学者である。同社は世界各地で活動しており、ドラッグターゲットの探索から臨床開発まで、幅広い研究開発活動において、最高水準の技術力を提供している。本社機能かつバイオテクノロジーの拠点はハンブルグ(ドイツ)、化学合成の拠点はサンフランシスコ、プロテオミクスのプラットフォームはミュンヘン(ドイツ)、糖尿病、代謝疾患、免疫疾患、再生医療についてはゲッチンゲン(ドイツ)、化合物のライブラリーの拠点はインドにある。



Formation of drug discovery alliances

Aligning strengths, capabilities and capacities with our partners

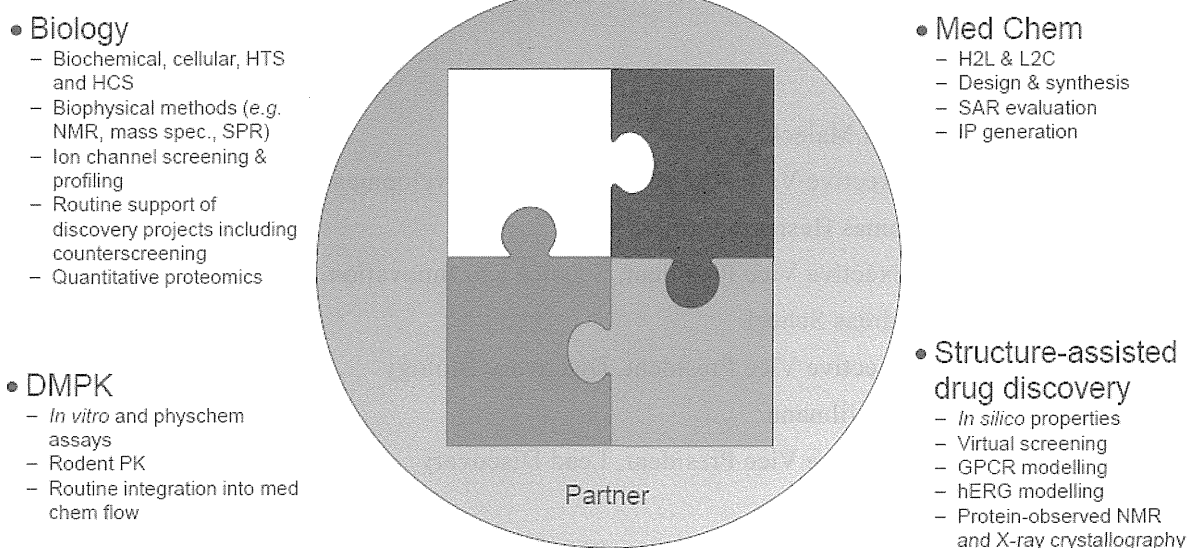


Fig. 2-12-1 Evotec の創薬探索のアライアンス (受領資料より)

- 全ての拠点同士、研究者同士がコラボレートして、それぞれの専門分野で最先端のドラッグディスカバリーや新薬開発のプログラムを推進している。ターゲットディスカバリーから IND に至るまで、全ての分野に取り組んでおり、化合物をマーケットに登場させることをゴールとしている。
- パートナー企業同士でもオープンなコラボレーションの仕組みを構築している。パートナー同士のアイデア交換やタイムラインに応じて、お互いの技術の足りない部分の補完をしよう等、様々な組み合わせができている。全体の 60% のプロジェクトが、Evotec の生物学や化学の専門研究員とパートナーとの交流をもとに進められている。これまでに 400 以上のアッセイ、180 以上のハイスループット(HTS)サービスキャンペーンを実施した。現在は、年に 25~30 の HTS のキャンペーンサービスが実施されている。
- 110 以上の候補化合物にヒットするプロジェクトが実施された。30 以上の非臨床の候補物質から 20 以上の化合物については、臨床に進んでいる。このように成功率が高い理由として、製薬企業のパートナーたちとのとてもオープンなコラボレーションができおり、アイデアの交換やお互いに技術的に補完しよう関係、あるいは、これまでに 15 年間のドラッグディスカバリープロジェクトに時間を費やしてきたことによる経験的な知見を共有しよう関係を構築していることが考えら

れる。

- Evotec の化学者は様々なプロジェクトのサポートを行っており、150 社以上の世界の製薬企業の特許取得の支援も行っている。それらの特許は Evotec の特許とするのではなく、パートナー企業の特許であり、共同発明者となっている。
- これまでに、世界中の様々な製薬企業のコラボレーションを実現しているが、日本企業の思考とドイツ企業の思考、パラメータの考え方がとてもフィットしていることから、20 社以上の日本の企業とのコラボレーションも成功している。
- 企業とのコラボレーションは、製薬企業の大手（武田、ロシュ、エーザイ、ファイザー等）から小～中堅製薬企業（Almirall 等）まで様々であり、ターゲットに基づいてアプローチを行う企業を大切にしている。各社がどのようなサポートを必要とするか、どのようなスケジュールで、どのようなターゲットに対するアプローチを行うか、最適なモレキュールについて話し合いが行われる。
- 候補物質の探索においては、最初の頃は Novartis、GSK、Pfizer とコラボレーションしており、その中から2つの新しいスクリーニング技術を発明した。3 社の創薬探索センターの統合化された機能として、Evotec の技術をしている。
- また、複数の世界的な製薬企業との前臨床から臨床開発における、長期的探索提携の契約を結んでいる。



Examples of integrated alliances at Evotec

Long-term, multi-disciplinary and results driven

	Integrated chemistry and biology team at Evotec working in collaboration with BI scientists, various targets and therapeutic focus, extended to 2013 (started in 2004), research funding, milestones & royalties	"Best-in-class alliance work – fruitful for both parties"
	Integrated chemistry, biology and DMPK team at Evotec, working with UCB scientists across various sites on multiple targets min. 3 years, research funding, milestones & royalties	"Evotec is the ideal partner to provide the resource bandwidth and drug-hunting expertise"
	Integrated multi-target chemistry and biology collaboration which has steadily expanded since 2007, deal structure includes research funding and milestones	"We highly appreciate the wide range of drug discovery technologies at Evotec and the experience of their scientists"
	Integrated chemistry and biology at Evotec, including high content assays and lead optimisation, recently extended to 2013 (started in 2006)	"We are impressed by Evotec's breadth of drug discovery expertise"
	Integrated chemistry and biology at Evotec, including hit identification, medicinal chemistry and structural biology, min. 3 years	"Evotec selected ahead of closest competitors following thorough due diligence by Genentech"

Fig. 2-12-2 Evotec との長期的探索提携の例（受領資料より）

2. ドラッグディスカバリー技術

- Evotec におけるドラッグディスカバリーの現状や技術概要について、Andreas Scheel 氏より説明があった。
- 技術開発は Evotec にとって非常に重要な要素である。必要な技術を必要な人に、必要な適応症あるいは専門的な分野に提供できるようにすることが重要である。全ての技術プラットフォーム

ムを Evotec 社内で開発することは困難なため、大学や他の研究機関とのコラボレーションも行っている。

- 様々な技術プラットフォームがあるが、ドラッグディスカバリーのプラットフォームとして、特に 2 つのテクノロジー (疾患標的分子同定と検証／High Content Imaging) については、近年、研究開発投資を行ってきた。
- Evotec は、世界的にもトップクラスの High Content Screening のテクノロジーを構築している。
- 各種のプラットフォーム技術は、創薬のプロセスを合理的に運用するためのキーとなっている。また、新規メカニズムを有する化合物を提供するには、革新的な生物学的アプローチとの組み合わせもキーとなっている。技術と生物学的なアプローチの正しい組み合わせを見つけることは、型にはまった考え方に捉われないことが大切と考えられている。また、アカデミアとのパートナーシップも成功に導くためのキーとなっている。



Evotec's technology platforms

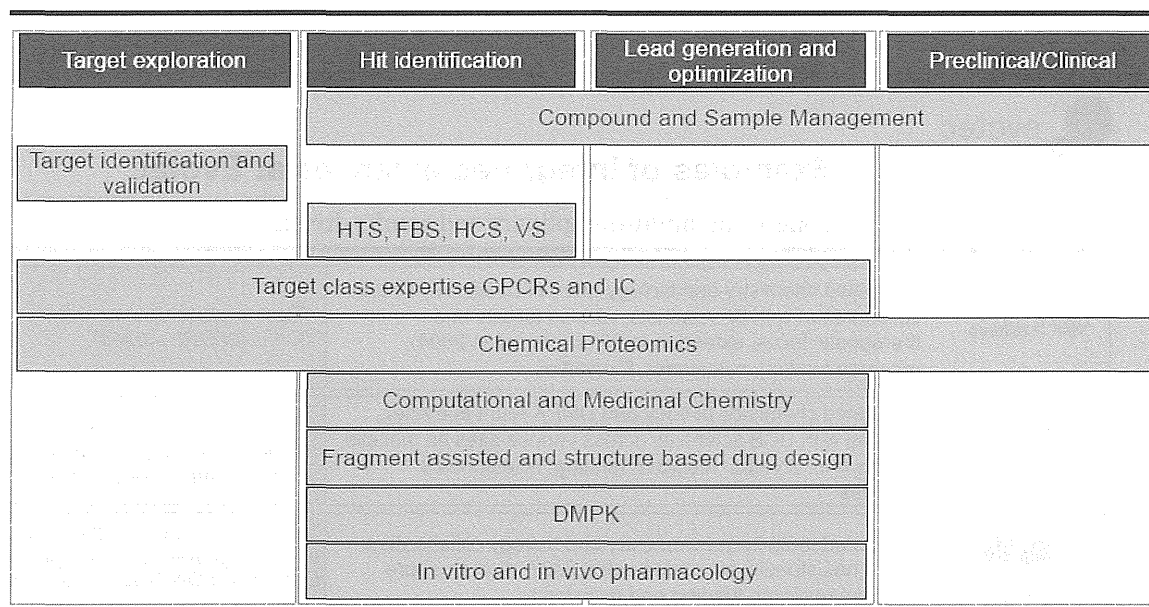
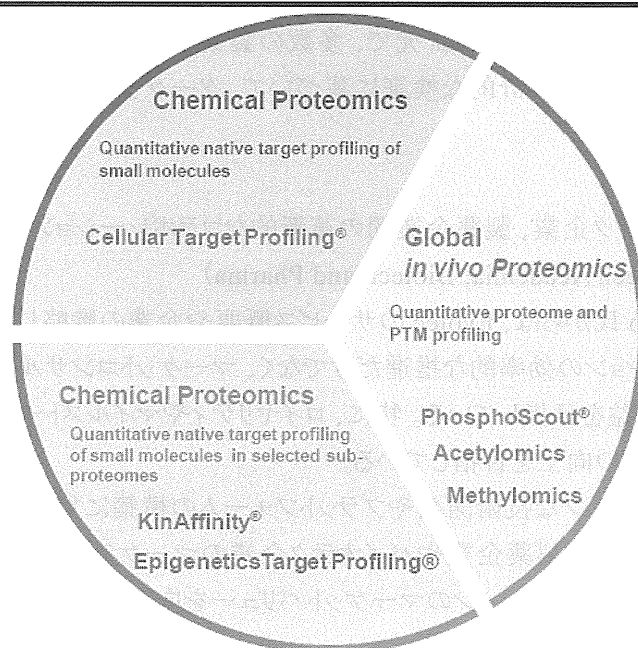


Fig. 2-12-3 Evotec のテクノロジープラットフォーム (受領資料より)

3. 創薬開発における定量的プロテオミクス (Quantitative Proteomics supporting Discovery & Development)

- 2011 年 4 月にプロテオミクステクノロジーの企業である Kinaxo Biotechnologies GmbH (マックスプランク研究所のスピンオフベンチャー) を吸収した。これにより、プロテオミクスとがん領域の先端技術のプラットフォームを構築している。ミュンヘンのプロテオミクスセンターから Dirk Ullmann 氏がミーティングに参加して、特に公的なリソースを活用したバイオマーカー探索の現状とコンパニオン診断について説明があった。



PAGE 46

Fig. 2-12-4 Evotec のプロテオミクス領域のポートフォリオ（受領資料より）

- Evotec のミュンヘンプロテオミクスセンターでは、マスマスプロトメトリーを用いたプロテオミクスによるアプローチをベースとし、標的分子の定量的な評価、エピジェネティックターゲットのプロファイリング、リン酸化、アセチル化、メチル化等のテクノロジープラットフォームを構築している。また、多くの Evotec の研究員は専門性の高いトレーニングを受けている。
- Evotec は純粋な研究機関ではないので、クライアントのニーズにフォーカスしており、世界中のクライアントと共に活動している。
- “Chemical Proteomics”では、“Cellular Target Profiling®”という独自に開発された標的分子のプロファイリングを行うシステムを有している。次に “Global in vivo Proteomics”では、“PhosphoScout®”というプロテオミクスの定量的評価と PTM プロファイリングが行われる。最近では、エピジェネティックなプライマリターゲットのプロファイリングに焦点を当てている。また、多種類のバイオマーカーからベクターやクロスバリデーションを実施し、例えば、プロテオミクスシグネチャーを含むバイオマーカーを発見するサービスも実施している。
- 最初は、組織又は細胞等を試料とし、液層クロマトグラフィやマスマスプロトメトリーを用い、目的とするタンパク質あるいはペプチドを捉え、最終的にバイオインフォマティクスをバイオロジーネットワークとして解析する。
- AML (acute myelogenous leukemia: 急性骨髄性白血病) の患者のサンプルを用い、ゲノムマーカーよりも効果的なプロテオミクスバイオマーカーを用いて、患者の層別化を検討している。現在までに、16 人の患者のサンプルについて、リン酸化プロテオミクスの定量的解析に成功している。
- コンパニオン診断研究について、マスマスプロトメトリーによるバイオマーカー探索のアプローチ

とプロテオミクスによるアプローチからの診断マーカー探索について、ミュンヘン m⁴ にも参加しており、ロシュ・ダイアグノスティックス、アカデミア等とコラボレーションを構築し、注力している。このような、マスペクトロメトリーによるアプローチで、ターゲットマーカーの発見と、バリデーションのためのバイオマーカーの発見が可能であると考えている。

- ・ ジョンソンエンドジョンソンとの共同研究で、多数の製薬会社が持つ、化合物で臨床の対象が不確定なものについても、統計的な検証に基づいて、ターゲット疾患の予測を立てる等の研究を実施している。

4. アカデミア、バイオテック企業、製薬企業間の革新的なコラボレーション (Innovative collaborations between Academia, Biotech and Pharma)

Thomas Hesterkamp 氏からは、Evotec のサービス概要や企業の戦略に関する説明があった。

- ・ Evotec はイノベーションの効率的な推進だけでなく、マーケットコンサルテーションも行い、2016 年までに 2 倍の収益を目指している。特に、ロイヤリティやマイルストーン、サービスによる収入を合わせて利益の質の向上を目指している。
- ・ Evotec は、イノベティブな技術開発やプラットフォームの構築に対しては毎年 10M ユーロの投資を行っている。また、製薬企業やバイオテック企業のマーケティングコンサルテーションを実施し、未成熟な製品やパイプラインのマーケットバリューを向上させる支援を行う。



Leveraging innovation efficient discovery

Action Plan 2016 – Evotec's offering for Innovation Efficiency

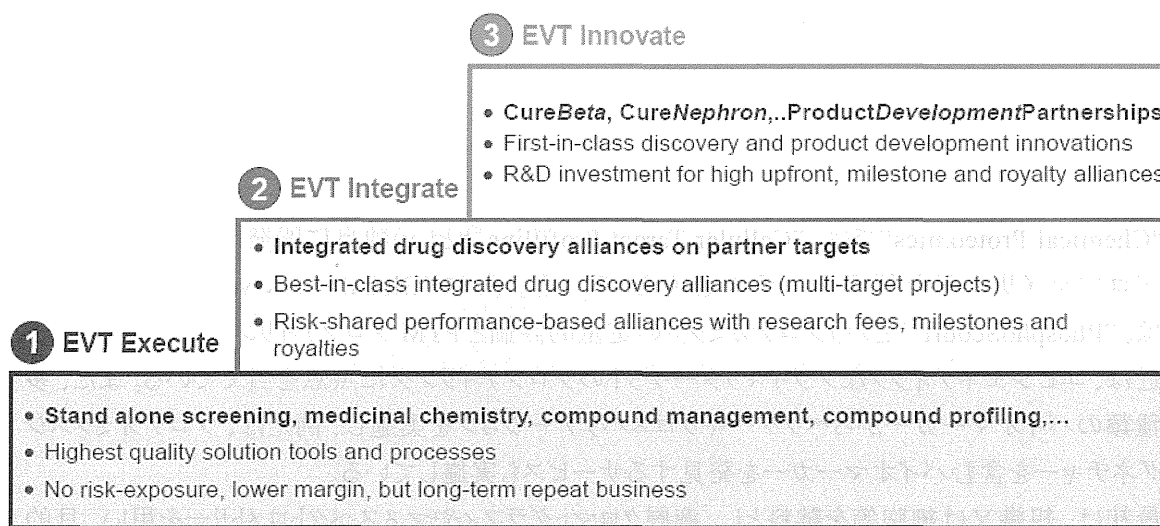


Fig. 2-12-5 創薬ディスカバリーに向けてイノベーションの効率的な活用（受領資料より）

- ・ アクションプランとして、3 つのラインがある。1 つ目は、Evotec の技術プラットフォームの産業化 (EVT Excute)。2 つ目は、能力の向上 (EVT Integrate)、ベストインクラスの創薬ターゲットの発見等である。パートナーが 6～8 年以内にマーケットに対する新薬を提供したいというときに、Evotec がプロジェクトを次から次へと紹介して、前臨床開発から実施して、製薬企業の開発を

支援していく。3 つ目は、特殊な疾患の早期段階のバイオロジーの発明 (EVT innovate) である。最先端の技術を用いて、疾患のメカニズムの解明等を実施していく。

- なぜ、Evotec が 600 人の従業員で、これらの幅広い分野の研究を実施できるのかというと、同社の技術が産業界をリードする代謝技術に基づいているからである。ほとんどのプロジェクトにおいて、探索から疾患ターゲットの選定、臨床開発に至るまで、代謝技術を基にすることができる。
- これまでに実施してきたアライアンスでは、中枢神経 (CNS) 領域と疼痛に関する研究があり、現在も継続している。CNS については、最近では次世代段階にきており、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症やハンチントン病に関する研究を行っている。
- また、最近では再生医療 (regenerative medicine) 分野の研究についても取り組んでいる。この分野は最近構築している分野であるが、アッセイ系のスクリーニング技術やがん領域に関するアプローチについての能力を有している。
- 化学合成技術は、がん領域にとっても強い。ストラクチャーベースにデザインされた新しいがん領域のターゲットスクリーニングを実施している。また、がん領域のアプローチと似ているのは、呼吸器疾患領域である。
- Evotec の戦略は、今後、自社の成長の核となる要素については、学術機関、バイオテクノロジー企業や財団とのコラボレーションの範囲を広げ、専門分野の研究者と良好な関係を築いていくことである。特に注力していく分野は以下の通りである。
 - 肥満、エネルギー散逸、脂肪組織分化
 - 神経変性に関するモデル疾患、ヒト及びマウスの幹細胞の使用
 - エピジェネティック
 - バイオマーカーの探索及び開発
 - その他のチャンスを掴む
- 各プロジェクトは、9〜15 ヶ月のパートナーリングをパッケージ化することを目標としている。また、財務的にリスクが高そうなものについては、ベンチャーキャピタルにアクセスしたり、公的な資金 (ファンド) で追加の予算を獲得するために、専門家のネットワークを構築していく考えである。
- Evotec におけるオープン・イノベーションとは、コンソーシアム内では競合となる前の情報の共有化や、創薬開発に向けての物資 (中立的な資金等) の提供となるため、Evotec のビジネスモデルからみると、オープン・イノベーションへの取り組みは控えてきた。しかしながら、今後はオープン・イノベーションをも取り入れて行くことを考えていかなければならないと認識している。現在も、Evotec は MS (多発性硬化症) 分野で Neu² コンソーシアムに参加している。
- アカデミアとのコラボレーションについては、通常はコンソーシアムではなく、物資の供給も、情報の共有化も行わない方針である。Evotec の専門知識を持つ一流の科学者と組み合わせを通じて Win-Win の関係を構築していく。

5. 共同研究モデルについて (Collaboration models between Evotec and partners)

Klaus Maleck 氏より Evotec のコラボレーションの現状について説明があった。

- 「Excute」「Integrate」「Innovate」の 3 つの基本的な戦略ラインは、顧客の目的に対して Evotec がどのような事を行うことができるのかを明確にする。
- 今後のイノベティブなプロジェクトとして、「糖尿病研究」「CNA フランチャイズ」「アルツハイマ

一の治療」等がある。最も予算や時間をかけている部分は IP 取得促進である。

Partner	Focus area	Description
Boehringer Ingelheim	Oncology,pain inflammation	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
	Metabolics, insulin sensitizer	Diabetes, obesity and metabolic syndrome Research funding, €7m upfront, >€230m milestones, royalties
Bayer	Endometriosis	Performance-based, multi-target long-term alliance
CHDI	CNS, Huntington disease	Long-term alliance, focused on the fight against Huntington disease
Cubist	Various	Multi-target long term alliances
Genentech	CNS, pain,others	Long-term alliance, focused on multiple targets
Medimmune/AstraZeneca	BetaCell technology (biologicals)	Type 1 and 2 diabetes, targeting beta cell mass. Research funding, €5m upfront, >€250m milestones, royalties
Novartis	CNS, pain	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
Ono	Various	Performance-based, multi-target long-term alliance. Significant milestones and royalties
Roche	Response prediction	Performance-based alliance, focused on development of response predicting biomarkers
Shionogi	Various	Multi-target long term alliances
UCB	CNS	Performance-based, long-term alliance, focused on CNS targets
Vifor	Anemia	Performance-based alliance, focused on anemia targets

Fig. 2-12-6 ドラッグディスカバリーの事例（HP、受領資料より作成）

Partner	Indication		Status	Next milestone
Teva/Andromeda	Type 1 diabetes	DiaPep277, synthetic peptide modulator	Phase III	Phase II data 2012
Roche	Alzheimer's Disease	MAO-B inhibitor	Phase II	Phase IIb start in 2012
JingXin	Insomnia	EVT 201, GabaA	Phase II	Clinical start in China 2011
Boehringer Ingelheim	Pain	not named	Phase I	Phase I

Pfizer	Pain	TRPV1 antagonist	Phase I /Preclinical	First Phase I stopped, back-up in preparation
Animal Health company (undisclosed)	Inflammatory diseases	EVT 401	Phase I / II	Phase II start in 2012
Conba Pharmaceutical Co., Ltd.	Inflammatory diseases	EVT 401	Phase I	Phase II start
Aspireo	Acromegaly, Diabetic Retinopathy, others		Phase I	

Fig. 2-12-7 製品開発におけるパートナーシップの事例（HP、受領資料より作成）



Open Innovation

- Sharing of pre-competitive information in consortia
- In kind contributions to drug discovery (ie, cash neutral)
- Based on Evotec's business model we have so far refrained from embarking on Open Innovation consortia
- We might consider Open Innovation
 - HTS library, technologies and infrastructure
 - Generally pre-competitive areas or areas of significant risk of failure
- We are a partner of the Neu² consortium for MS
 - Public/Private funding scheme with an element of sharing project information
 - Collaborating within consortium

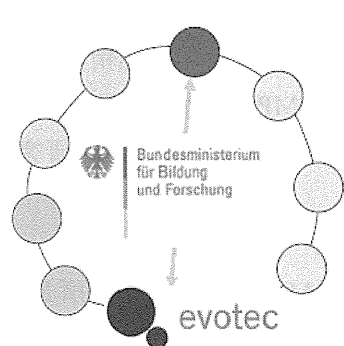


Fig. 2-12-8 Evotec のオープン・イノベーション（受領資料より）

所

感:

様々な技術力を背景に、多くの企業との連携、共同研究が活発であり、研究テーマの数も多い。また、人材も豊富である。創薬に関わる装置類、分析機器類を駆使して、最先端のバイオテクノロジーによるドラッグディスカバリーやスクリーニングを実施し、クライアントのニーズにマッチし、いかに市場に新薬を効率的に届けるかという目標設定について、マネジメントチームの強いイニシアチブが感じられた。

(五十嵐 夕子)

受領資料:

1. Evotec Technology Platforms 24OCT2012

Max Planck Institutes of Psychiatry (MPIP)

所在地: Kraepelinstr. 2-10, 80804 Munich, Germany

電話: +49 0 89 30622 1

Homepage: www.mpipsykl.mpg.de/en/index.html

面談日時: 2012年10月25日(木) 9:30~12:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Florian Holsboer, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c.
Director of the Max Planck Institute of Psychiatry

Contact Person: Dr. Barbara Meyer,
Public Relations, Max Planck Institute of Psychiatry

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・MPIPにおける精神神経薬研究の状況
- ・MPIPにおける個別化医療に関連した Genomics、Proteomics 研究の取り組み状況
- ・製薬企業との共同研究への取り組み状況

説明内容:

MPIP の Holsboer 所長から MPIP の概要と企業とコラボレーションを期待するプロジェクトについて説明があった。

1. MPIP の概要

- ・ MPIP は、1916 年に Munich University の Emil Kraepelin 精神科主任教授によって設立された国際的にもよく知られた精神医学研究のメッカの一つである。後にブルガリア王国(当時の国王はルードウィヒ三世)からの資金提供を受けた。
- ・ 第二次世界大戦時代には Kaiser Wilhelm Gesellschaft と改称されたが、その後マックスプランク協会(Max Planck Society:MPS)の一部に参入され、MPS の 81 の研究機関の1つとなった。
- ・ MPS の年間予算は 1.6B ユーロで、その 95%は政府からの公的資金であり、MPIP の年間予算は 35M ユーロで、35%が MPS から、65%が共同研究先と保険会社からの資金である。
- ・ MPIP は、元来、基礎研究を行う研究機関であるが、ベッド数 120 床の病院とクリニックを有しており、デイケアクリニックには 35 人程の患者が通院しており、臨床研究を行う点で特徴的である。

- ・ 昔の脳の研究は、脳機能を顕微鏡観察することしか研究手法がなかったため、幸運にも多くの患者の脳組織が保存されており、貴重な試料となっている。
- ・ Alzheimer 博士も E.Kraepelin 教授と共同研究を行っており、記念館には Alzheimer 博士の脳が彼の机と一緒に保存されている。

2. MPIP と日本との関係

- ・ 呉秀三(1865～1932 年、精神医学者、医史学者、東京帝国大学医科大学教授、巣鴨病院(のちの松沢病院)院長)について紹介があった。呉秀三は、ドイツ・オーストリアに留学し、E. Kraepelin 教授のもとで学び、クレペリン学派の新しい精神医学を普及して精神疾患患者の看護法を一新、日本の現代精神医学研究の基礎を築いた。
- ・ 日本の国立精神・神経医療研究センター(NCNP)と臨床精神科学分野において研究者の受け入れ、共同研究等継続的な協力関係を構築している。

3. うつ病研究の課題と今後

- ・ これまでの研究から、うつ病は遺伝性疾患であり、遺伝子と環境との相互作用により引き起こされ、ほとんどの患者においては、抗うつ薬と精神療法のコンビネーションが有効であることが分かっているが、最近の抗うつ薬は、下記の理由から成功確率の上昇がみられなくなっている。
 - ① 効果が表れるまで時間がかかる(3～6 週間)。
 - ② 毒性は低減したが、副作用の発現が多い。
 - ③ 効果が低い(Response Rate: 70%、Remission Rate: 50%)。
- ・ MPIP では痴呆、うつ病領域で世界有数の研究がなされており、遺伝子変異の研究の重要性にも早くから着目した個別化医療の研究に取り込んでいる。

4. Private-Partnership Projects

- ・ 製薬企業とのコラボレーションを検討中の個別化医療に焦点を当てた 7 つのプロジェクト(HM-101～107)について説明があった。プロジェクトは、MPIP と企業の共同開発を支援する非営利組織として Holsboer 所長が創設者の一人となって設立した HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH(HMNC)が、ライセンスイン、既存特許のオプション権取得等を MPIP に代わって行っている。

HM-101: コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体アンタゴニストー新規治療薬としての開発(目的)

- ・ 中枢 CRH の増加を伴う患者を識別するための遺伝子検査の検証。
- ・ CRH 受容体拮抗薬が効果を示す患者を識別するためのバイオマーカーの検証。
- ・ 新しい種類の CRH 阻害剤を開発するための基盤となる新規化学物質の探求。

(結果)

- ・ CRH レセプターアンタゴニストに反応する患者では睡眠時脳波(sleep-EEG)に特異的な変化が認められることを見出した。
- ・ CRH レセプターをノックアウトすると、ストレス環境化でのみ CRH 過剰発現するトランスジェニックマウスを作ることができた。このマウスは、うつ病に典型的な行動変化を示し、CRH アンタゴ

ニストの評価に有用なモデルとして有用であった。

- ・MPIP では、シーケンシングセンターを有し、膨大な CSF 中 DNA 解析データと POC 研究の豊富な経験を保有していることが、製薬企業との共同研究の大きな強みとなっている。
- ・CRH アンタゴニスト RS121919 (J&J) は、REM 睡眠を低下させる作用を有しており、REM 睡眠の頻度が多い患者へ投与すると REM 睡眠の症状が改善された。
- ・REM 睡眠の増加が脳内の CRH 濃度の増加と深く関連することから、REM 睡眠が脳内 CRH 濃度を予測するバイオマーカーとなることを見出した。
- ・ 2011 年 9 月 1 日開始、2013 年 12 月 31 日終了予定である。

HM-102: うつ病治療最適化のための ABCB1 遺伝子検査開発

(目的)

- ・ 適切な投与量を判断する際の医師の支援となる、血液脳関門における透過性を決定している調節分子の遺伝子検査の開発。
- ・ ABCB1 (ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1) は MDR1 (Multiple drug resistance 1) とも呼ばれる P 糖タンパク質であり、小腸の上皮細胞膜や血液脳関門の内皮細胞膜上に存在しており、化合物の細胞内への取り込みや細胞外排出に重要な役割を果たしている。

(結果)

- ・ ABCB1 遺伝子をノックアウトしたマウスでは、抗うつ薬が脳へ移行しやすくなった。しかし、ヒトではマウスとは大きく異なり、この遺伝子の variant が多数存在している。
- ・ 抗うつ薬の 90% は、ABCB1 の P 糖タンパク質の基質であるため、ABCB1 遺伝子をノックアウトしたマウスの使用は有効である。
- ・ ABCB1 遺伝子変異が抗うつ薬の臨床効果、SSRI により引き起こされる副作用及びうつ病の重症化と相関性があることが報告されている。
- ・ HMNC は、ABCB1 ジーンチップの欧米での特許を有しており、ABCB1 変異を有する患者に対する抗うつ薬の最適用量確認のため、日本の NCNP と多施設共同治験を実施している。
- ・ 2011 年 10 月 1 日臨床試験開始、2013 年 10 月 31 日終了予定である。

HM-103: 患者の遺伝子配列に基づく新規ターゲット薬

(目的)

- ・ うつ病患者で観察された DNA 配列変異による生物学的機能不全を補うことができる新薬を開発する目的で、新規化学物質のスクリーニングを行う。

(結果)

- ・ 15,000 人を対象とした GWAS の解析から、うつ病関連遺伝子として SLC6A15 遺伝子変異が見つかり、ストレスによるヒト海馬の SLC6A15 遺伝子発現量の低下が、うつ病の大きな原因となることが明らかとなった。SLC6A15 は、アミノ酸の取り込みに大きな役割を果たしているトランスポーター蛋白である。
- ・ MPIP は、HMNC との共同研究により革新的評価技術を使った化合物スクリーニングを行い、Lead Discovery Center (Dortmund) との共同研究により高活性のリード化合物を見出した。
- ・ 2013 年に製薬企業と共同研究予定である。

HM-104: エピジェネティックな標的探究

(目的)

- ・ エピジェネティックなメカニズムを取り込んだ抗うつ薬の新しいターゲット探索。
- ・ G9a は、ヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9)、27 番目のリジン (H3K27) のモノ/ジメチル化を行うヒストンメチル基転移酵素であり、G9a によるヒストンのメチル化は、初期胚の発生やゲノムインプリンティング、リンパ球分化等に関与していると考えられている。G9a は、侵襲性の肺癌で発現しており、発現の増加は予後不良と相関性があるとされている。
- ・ 脳内の G9a 量の低下を抑制することで PTSD (post-traumatic stress disorder) の発症を予防することが可能と考え、大きなビジネスチャンスの可能性があると考えている。

(結果)

- ・ G9a 阻害とは異なるメカニズムで脳内の G9a 量低下活性を有する化合物を複数見出し、製薬企業との共同開発を期待している。

HM-105: 効率的なうつ病治療を見分けるバイオマーカーの開発

(目的)

- ・ うつ病患者におけるストレスホルモン調節の特性評価を容易にし、また薬に対する反応性を初期段階から予測することにも利用可能な検査手法の確立。

(結果)

- ・ Dexamethasone-suppressed CRH test (Dex/CRH-test) のサロゲートマーカーとして Copeptin (Vasopressin から生成されるペプチドで、様々な疾患に対する予測マーカーとして注目されている) について評価している。
- ・ 2011 年 12 月から Thermofisher Scientific とバイオマーカー開発で共同研究を開始した。

HM-106: 多発性硬化症の治療を最適化するための遺伝子検査

(目的)

- ・ インターフェロン- β に対する抗体を産生している患者を治療前に識別するための遺伝子検査開発。

(結果)

- ・ HMNC は、インターフェロン- β に対する中和抗体産生を予測するジーンチップを開発した。
- ・ 連邦政府の資金でこのジーンチップのバリデーション試験を開始した。
- ・ 診断薬開発企業との共同開発を計画中である。

HM-107: 急性不安症に効く新規治療薬の開発

(目的)

- ・ 急性不安症に対応すべく、速効的な臨床効果をもたらす鼻腔内投与薬の検証。

(結果)

- ・ 診断薬開発企業との共同開発を計画中である。