

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた 基盤技術開発事業 複数課題プログラムの概要

令和2年3月2日

商務・サービスグループ 生物化学産業課

1. 複数課題プログラムの概要

1. 1 複数課題プログラムの概要

プログラムの概要	再生医療や遺伝子治療は臨床現場において新たな治療の選択肢となりつつあり、またiPS細胞等の幹細胞を用いた再生医療技術は新たな創薬ツールとして期待され、市場の急速な拡大が予想されている。 本事業では、再生医療等製品の産業化を促進し、遺伝子治療に関する治療用ベクターの培養・製造技術等を開発するとともに、再生医療技術を応用した新薬創出を加速する。これらにより、我が国発の革新的医療の社会実装を図り、健康長寿社会を実現する。
実施期間	平成26 年度～令和6 年度(11年間)
評価期間	平成26年度～令和元年度(6年間)
構成するプロジェクトの予算執行額／実施主体等	複数課題プログラム総契約額:95.49億円(評価期間:平成26年度～令和元年度(6年間)) (1)再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発:平成26年度～平成30年度 ・予算契約額(委託) 77億円(H26年度:20億円、H27年度:20億円、H28年度:16億円、H29年度:11億円、H30年度:10億円) ・実施主体 大学・民間企業等 (2)再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発:平成29年度～令和3年度 ・予算契約額(委託) 31.3億円(H29年度:7.5億円、H30年度:11.0億円、令和元年度:12.8億円) ・実施主体 大学・民間企業等 (3)遺伝子治療製造技術開発:令和元年～令和5年(※今回の評価の対象外)

【基本方針】 先制医療・個別化医療・再生医療／遺伝子治療の推進

【医療産業への社会の期待】

- ・質の高い医療の提供による**国民の健康増進**
- ・増大を続ける**医療費の効率化**
- ・日本再興戦略等で**成長産業の柱**に位置づけ



【求められる医療像】

- ・早期に疾患を発見し、治療する**先制医療**
- ・効果が高く、副作用の少ない**個別化医療**
- ・根本治療につながる**再生医療／遺伝子治療**の推進による、**健康長寿社会**の実現

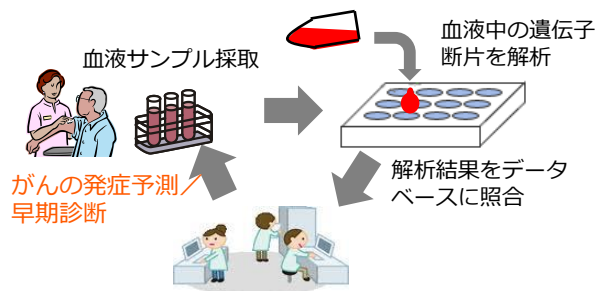
【経済産業省の施策展開】

先制医療、個別化医療、再生医療に係るバイオ技術の研究開発及び人材育成の推進により、**健康長寿社会の実現**及び**産業競争力の向上**を図る。

より早く 先制医療

Preventive medicine

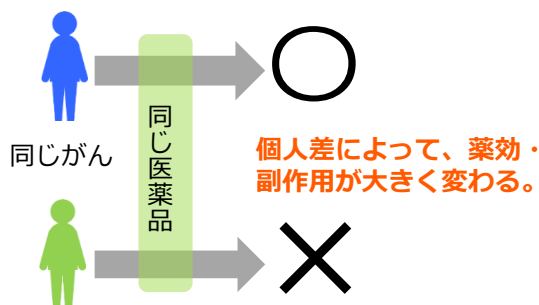
超早期に発見することで、最小限の治療で回復させることが可能に



より効果的に 個別化医療

Personalized medicine

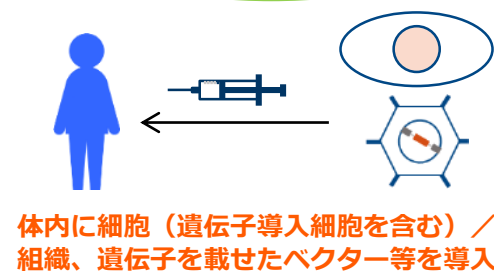
個人差に基づいて副作用の少ない、がん治療等の実現



より優しく 再生医療／遺伝子治療

Regenerative medicine/ Gene therapy

主に細胞・組織を用いた根本治療の実現



早期診断実現のための技術開発

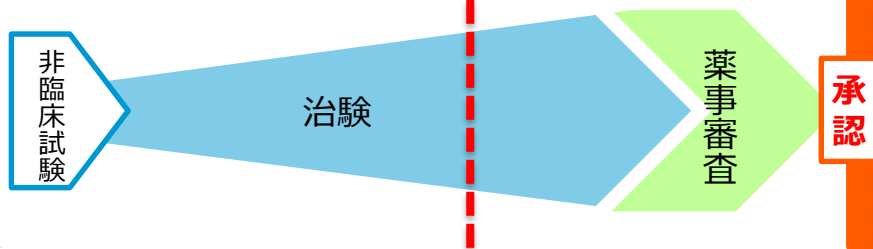
層別化マーカー探索技術の開発等

細胞の製造技術の開発等

再生医療関連法制度の整備（平成25年）

薬事法改正（医薬品医療機器等法）

従来の医薬品等での承認プロセス



現在の再生医療等製品の承認プロセス

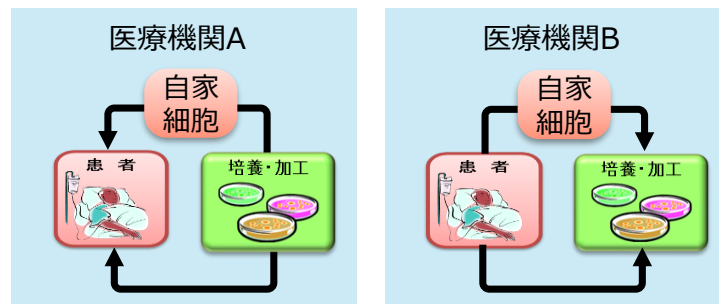


（有効性が推定され、安全性が担保された場合）

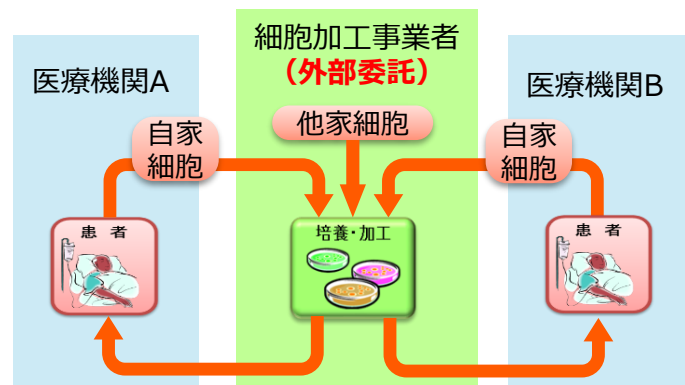
- ・大幅な開発期間の短縮
- ・開発コストの低減

再生医療等安全性確保法の制定

従来の医師法・医療法下の再生医療



現在の医師法・医療法下の再生医療

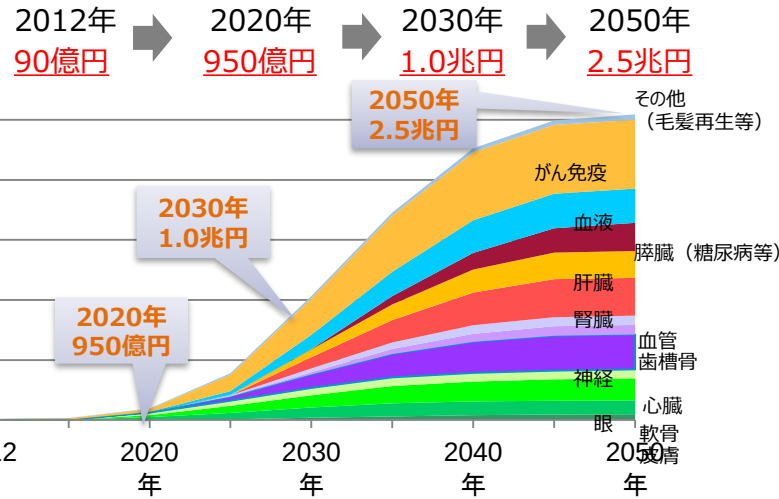


- ・効率化
- ・専門業者への委託による安全性確保

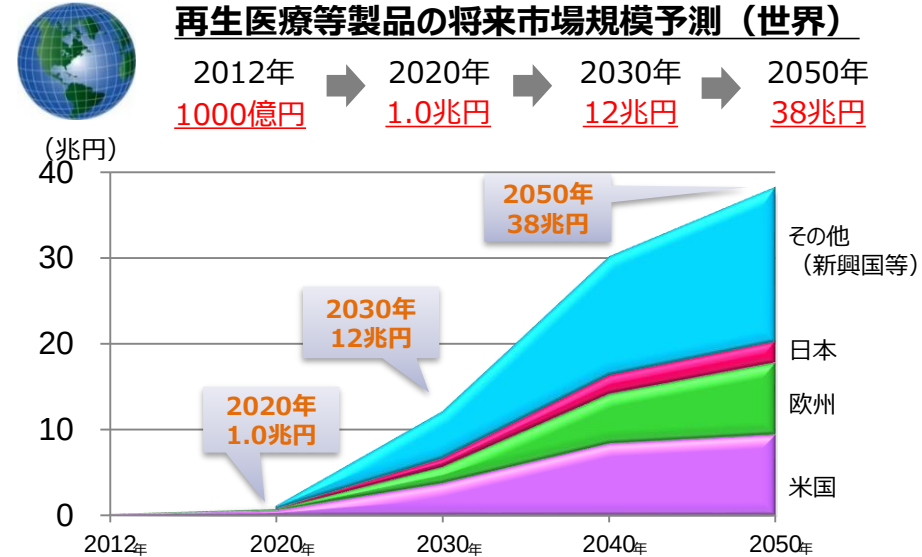
1. 7. 費用対効果

再生医療の市場規模は、2050年には国内市場2.5兆円、世界市場38兆円と予測される。

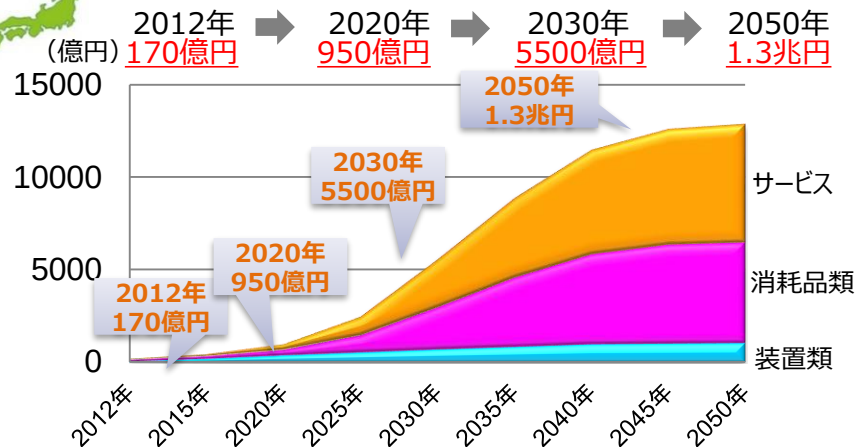
再生医療等製品の将来市場規模予測（国内）



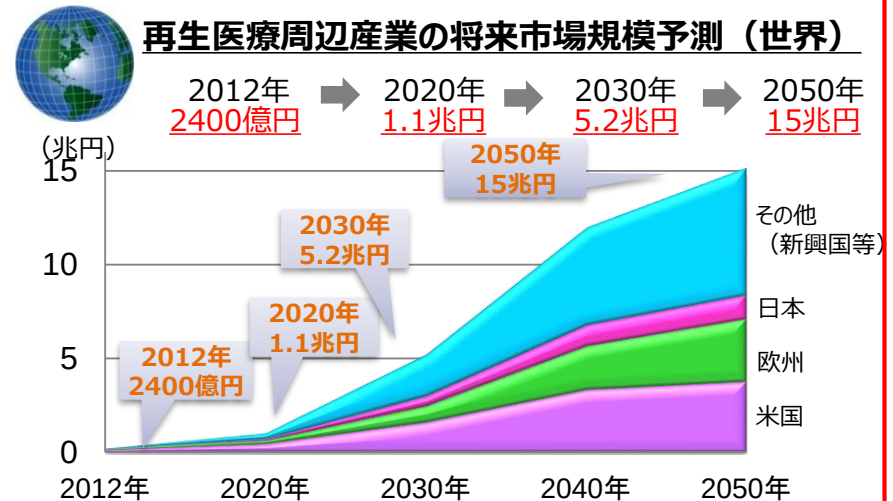
再生医療等製品の将来市場規模予測（世界）



再生医療周辺産業の将来市場規模予測（国内）

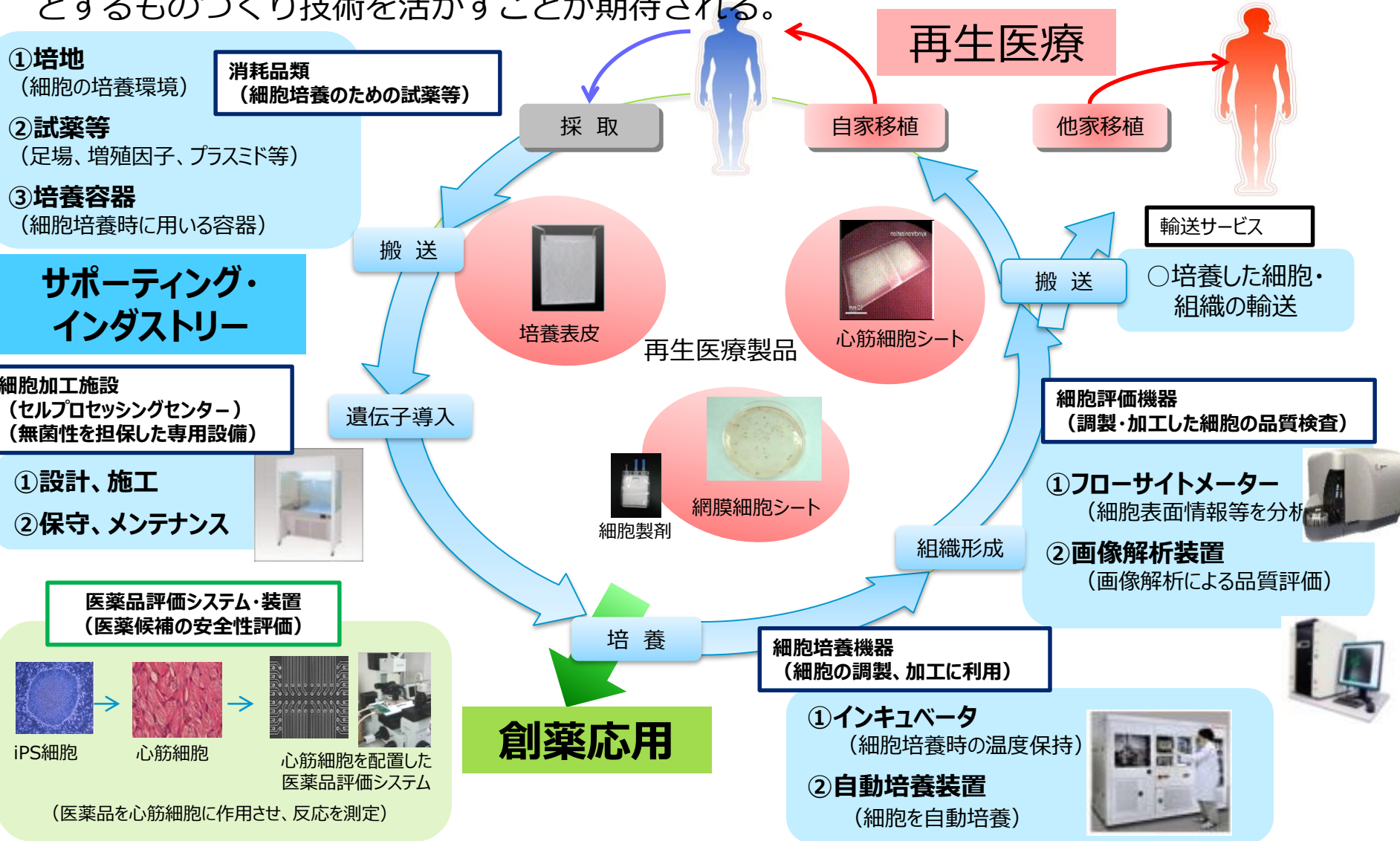


再生医療周辺産業の将来市場規模予測（世界）



再生医療のサプライチェーン

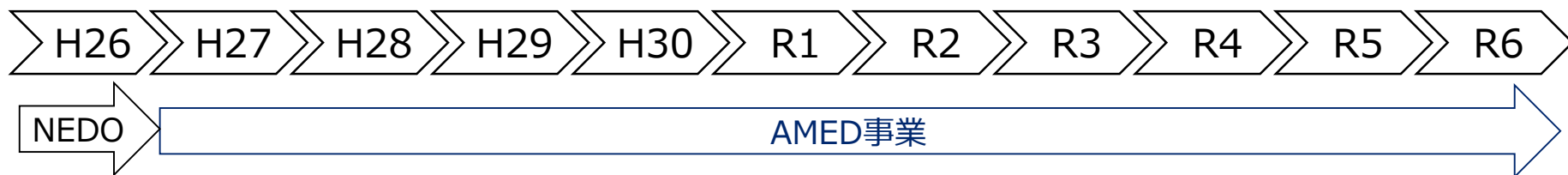
再生医療は、消耗品や関連サービスなどの様々な関連産業が支えており、我が国が強みとするものづくり技術を活かすことが期待される。



要素技術開発からシステム化までの一連の製造技術開発が必要

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

※H26～H30は「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」



再生医療の産業化に向けた
細胞製造・加工システム開発

平成26年度は
NEDO事業として実施

事後
評価

再生医療技術を応用
創薬支援基盤技術

中間
評価

した
開発

遺伝子治療製造技術開発

再生医療製造基盤技術開発

1. 2. 事業アウトカム

- 各プロジェクトの項目において説明

1. 3. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット

- 各プロジェクトの項目において説明

1. 4. 当省（国）が実施することの必要性

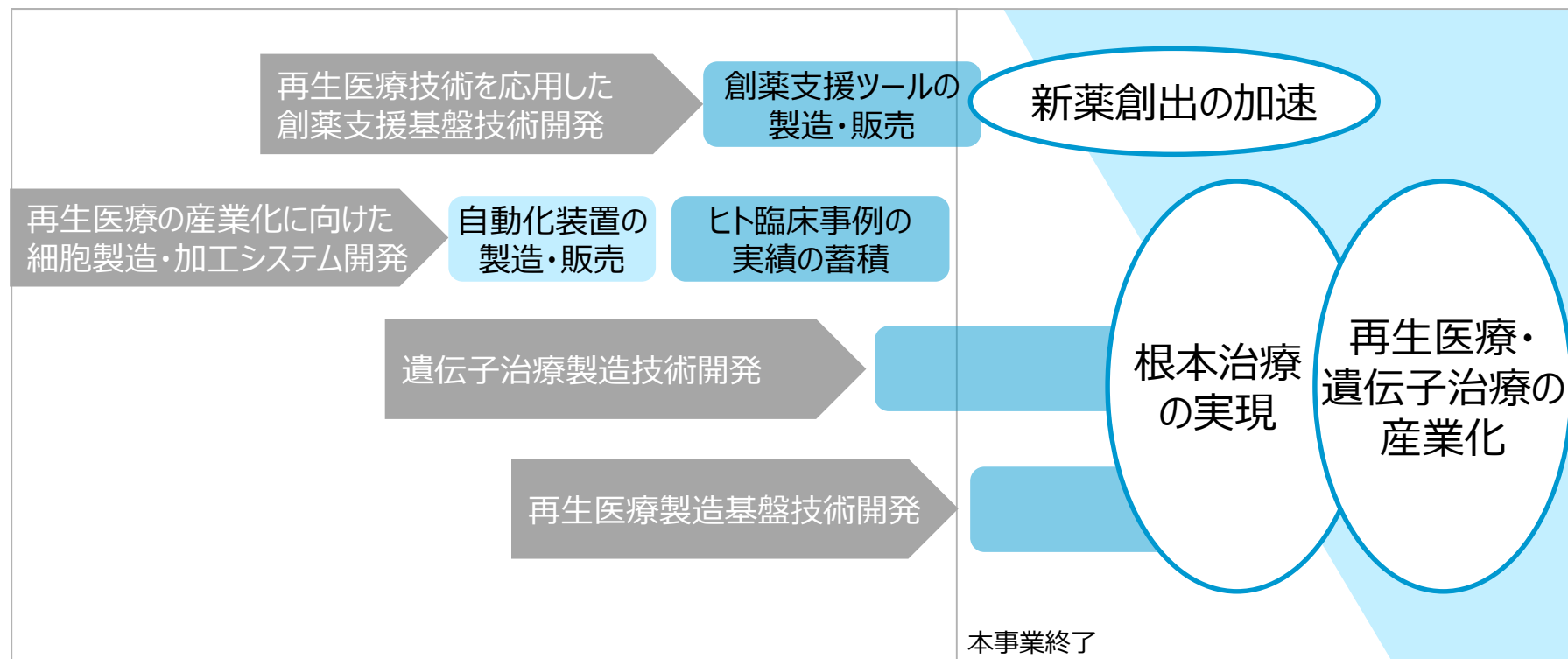
- 本事業の目標を達成するためには、技術シーズを有する複数の研究機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携して行う研究開発が必須であり、民間企業等が単独で取り組むことが困難な事業内容である。
- また、再生医療分野のうち、特にアカデミアが開発したシーズは、薬事規制に準拠した臨床開発に向けた対応が不十分であるため、民間企業が市場参入する上での大きな課題となっている。
- これらの理由から、国が主導して産学官の連携を加速しつつ、規制当局への対応も踏まえた中長期的な支援を行うことが適切である。

【参考：国の施策における位置付け】

- ・ 第5期科学技術基本計画（平成28年1月22日閣議決定）
- ・ 健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定、平成29年2月17日一部変更）
- ・ 医療分野研究開発推進計画
（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月17日一部変更）
- ・ 日本再興戦略 2016（平成28年6月2日閣議決定）
- ・ 未来投資戦略 2017（平成29年6月9日閣議決定）

1. 5. プログラム全体として各事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

- 事業毎に設定したアウトカムを達成することにより、再生医療分野や遺伝子治療分野の産業化を実現
- 従来完治が難しかった疾患の根本治療の実現、新薬創出の加速に寄与
- 各プロジェクトの項目において詳細を説明



1. 6. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

- 平成27年度からAMED事業として実施
- PD、PS、POによる専門的調整と、各課題評価委員会による評価を反映できる体制を構築
- 知財PDを設置
- 詳細は各プロジェクトの項目において説明

R20

2. 研究開発課題(プロジェクト)の概要

- 2. 1 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発
- 2. 2 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

評価対象プロジェクト及び課題数

1. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発 (H26～H30) **事後評価**

4 課題 (うち 2 課題はH26～H28)

2. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発 (H29～R3) **中間評価**

16課題

※両事業とも、個別課題はAMEDで評価済み

総評 -再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発-

- 平成26年度に開始し、**平成30年度に終了する課題の中間評価**については、再生医療製品に対応した細胞製造プロセスの構築や大量培養法や培地等周辺技術の開発について着実に実施しており、研究開発成果は**概ね優れている**との評価でした。今後、成果の実用化・事業化に向けたコスト削減等の取り組みが期待されました。
- 平成26年度に開始し、**平成28年度に終了した課題の事後評価**については、細胞製造における培養・加工、保存・管理、移送の各プロセスについて、一定の研究開発成果が得られており**概ね優れている**との評価でした。また、企業との連携等を通し製品化している成果もあり、成果の実用化・事業化に向けた取り組みも妥当であると評価されました。さらに、今後は、積極的に成果を臨床現場で普及させることが求められました。
- 平成26年度に開始し、**平成30年度に終了した課題の事後評価**については、再生医療製品に対応した細胞製造プロセスにおいて、培養法、分化手法、輸送法、品質管理、システム構築等、多くの個別要素技術を創出し、製品化、知財確保を含めて**十分な成果を上げた**との評価でした。今後、本成果が産業化へ繋がる事が期待されました。
- 本事業で得られた成果により、再生医療製品開発の促進及び再生医療周辺技術の国際競争力の強化が期待されます。

2. 1 再生医療の産業化に向けた細胞製造・ 加工システム開発事業 (終了時評価)

2. 1. 1. 事業の概要

概要	再生医療等製品の各プロセスの作業・操作を必要に応じて機械化・自動化することによって省力化・省人化し、それらのプロセスを連携あるいは連結することにより、安全かつ高品質の再生医療製品を低コストで製造するためのシステムの構築を目指す。	
実施期間	平成26年度～平成30年度（5年間）	
実施形態	国→AMED(補助金等交付)→実施者(委託)	
予算総額	77億円 (平成26年度:20億円 平成27年度:20億円 平成28年度:16億円 平成29年度:11億円、平成30年度:10億円)	
実施者	国立成育医療研究センター/大阪大学/東北大学/京都大学	
プロジェクトリーダー	阿久津 英憲 紀ノ岡 正博 出澤 真理 中辻 憲夫	国立研究開発法人国立成育医療研究センター(生殖医療研究部長) 国立大学法人大阪大学(教授) 国立大学法人東北大学(教授) 国立大学法人京都大学(教授)

2. 1. 2. 事業アウトカム / 2. 1. 3. 事業アウトプット

各プロセスの作業・操作を必要に応じて機械化・自動化することによって省力化・省人化し、それらのプロセスを連携あるいは連結することにより、安全かつ高品質の再生医療製品を低コストで製造するためのシステムの構築を目指す。

◆個別要素技術開発

(平成26年度～平成28年度)



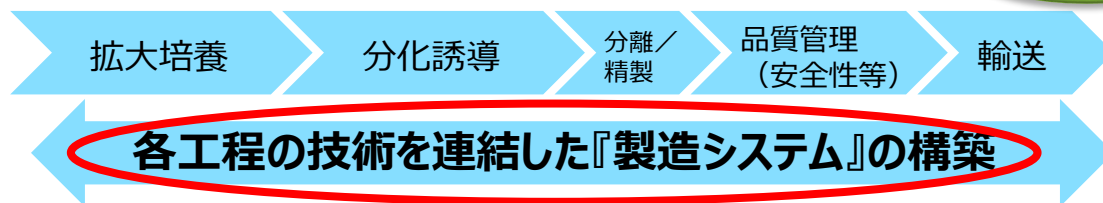
分化誘導装置 (例)



各プロセスについて、培地・基材等の材料や装置等に関する個々の要素技術を抽出・確立し、自動化装置等の開発を行う。

◆連携した製造システムの構築及びコスト評価

(平成29年度～平成30年度)



アウトプット

集中研

プロジェクト前半で開発した技術・装置類を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築し、パイロットスタディーとして実際に臨床研究等に提供可能な再生医療製品の製造を行い評価する。

製販事業者

製造システムの採用

臨床研究／治験

令和4～5年頃

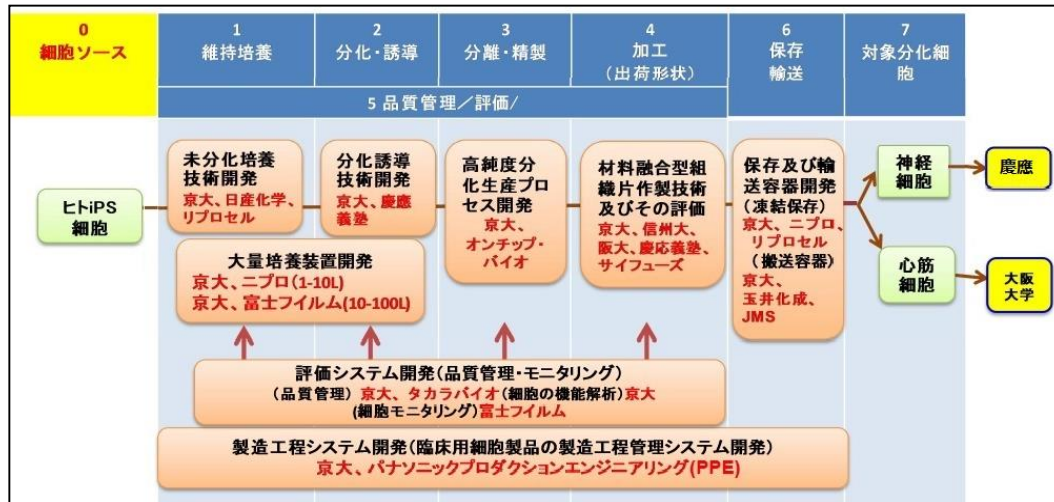
先行するヒト臨床事例において規制対応の実績を積む

デファクトスタンダードの獲得を目指す

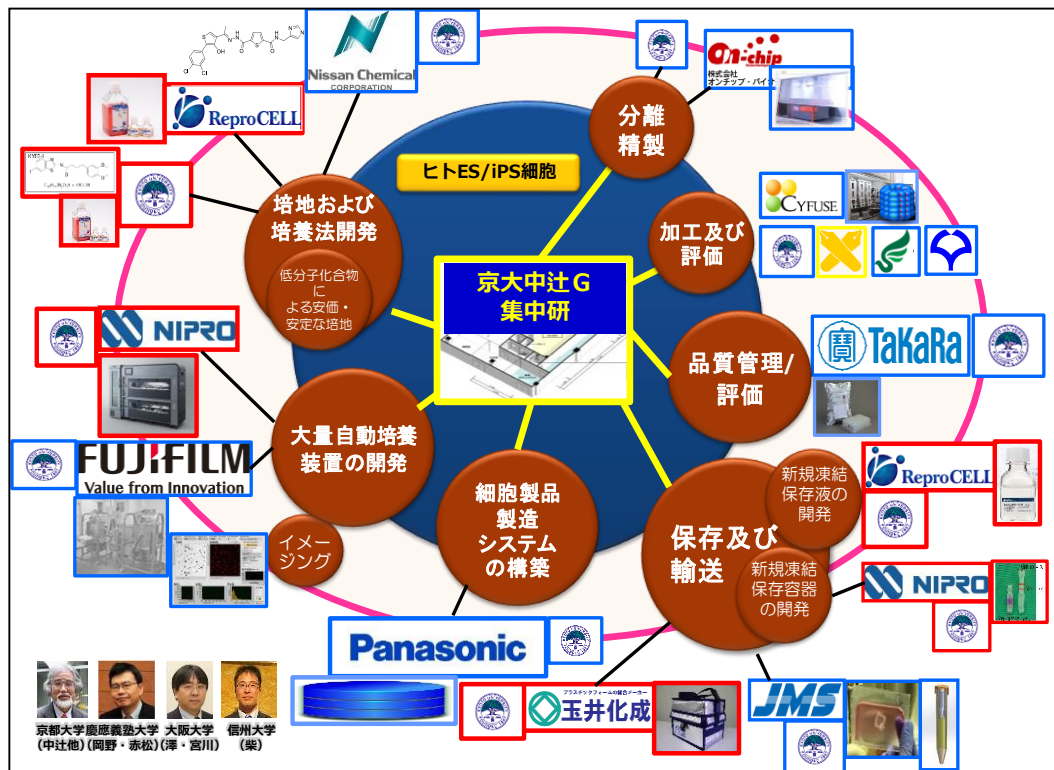


アウトカム

(参考) 製造システムの開発 -京都大学- (具体的アウトプット・アウトカム例)



心筋梗塞、神経疾患に対応する細胞製剤や再生医療等製品の製造・加工システムの構築

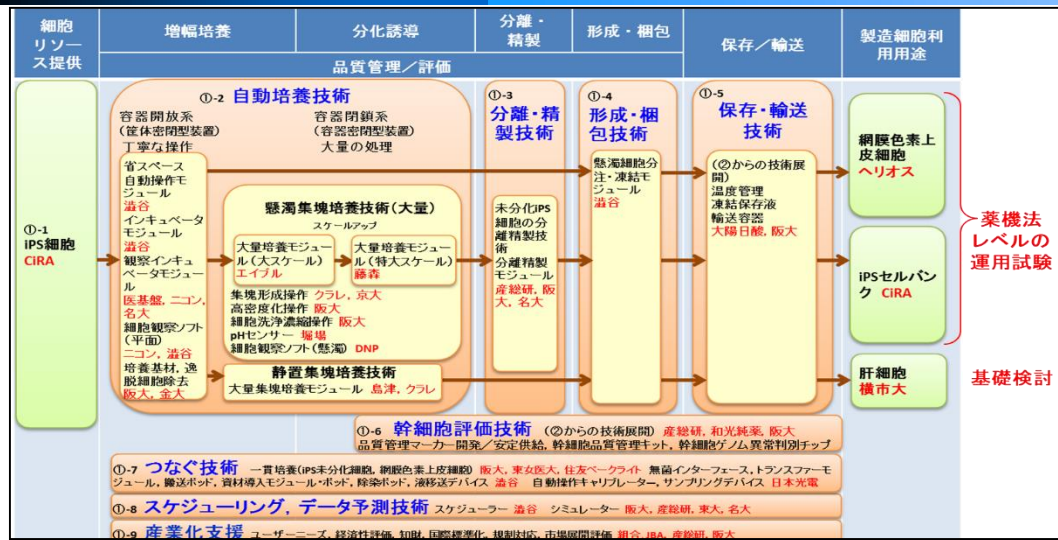


拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等に係わる自動化装置や周辺製品を開発

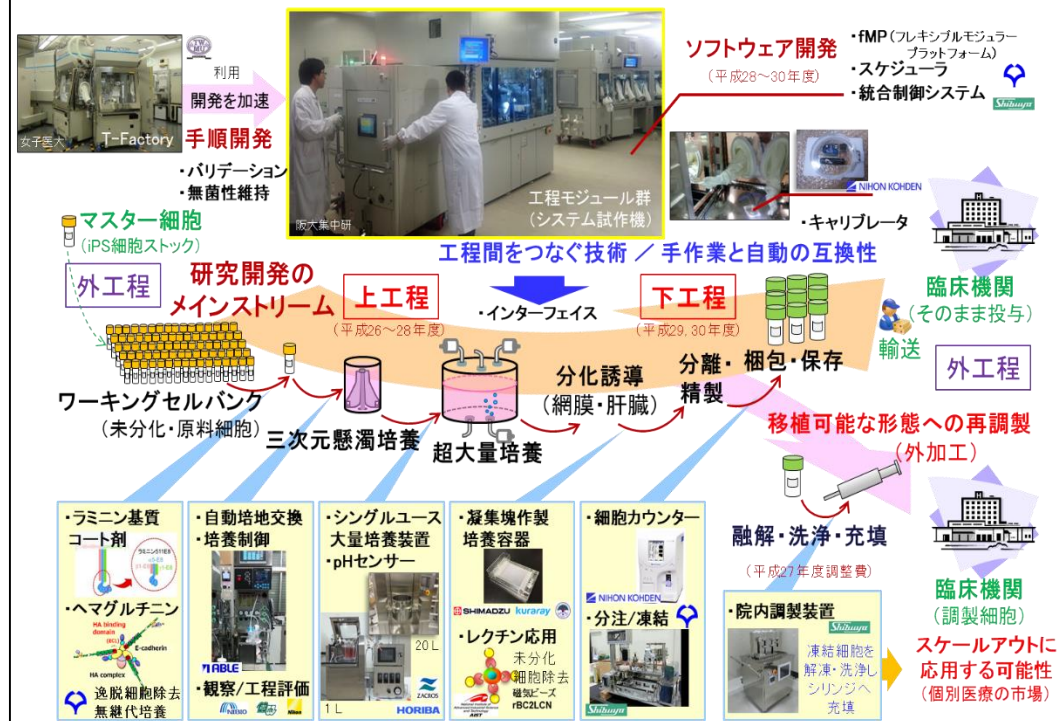
既存に比べて、人件費、消耗品費、品質検査費の合計コストが1/10に削減

10Lスケールでの拡大培養により未分化iPS細胞 10^{10} 個の拡大培養に成功

(参考) 製造システムの開発 -大阪大学- **(具体的アウトプット・アウトカム例)**



GCTP省令に適合した製造システムの構築



各プロセスが連携した細胞製造システムの開発

- ・プロセスごとの作業、操作の必要な省力化・省人化
- ・再生医療等製品を低コストで製造するためのシステム

プロセスの正確性・確実性を担保するための工
程管理技術

- 個別の自動化装置や培地・機材等の周辺製品の開発
- 最適に組み合わせ連携させた製造／品質システムの構築

・フレキシブルモジュラープラットフォーム（fMP）
の開発により、従来の手作業と安全キャビネット
に比べて、人的資源と無菌維持にかかる**コスト**
が1/10以下に削減

・5 Lスケールでの懸濁培養法を開発し、iPS細胞**10¹⁰個の大量培養**を達成。

(参考) 開発製品の実用化 (具体的アウトプット例)

培養、評価、保存・輸送の各プロセスにおける研究開発の結果、**31製品の実用化**がなされている。

製品開発 (例)

培養 幹細胞用自動培養装置
(ニプロ株)



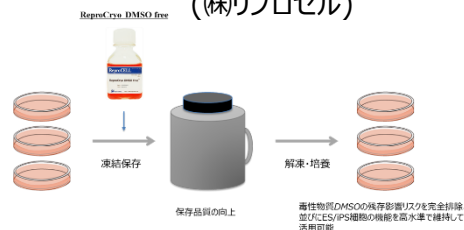
評価 再生医療製品製造用自動観察機能付
インキュベータ
(株ニコン) (澁谷工業株)



評価 間葉系幹細胞のアレイCGHによる品質評価サービスの提供
(株DNAチップ研究所)



保存・輸送 ヒト ES/iPS細胞凍結保存用
DMSO フリー細胞凍結保存液
(株リプロセル)



保存・輸送 容器内を定温に維持しながら、品
物を輸送することができる輸送バッグ
(玉井化成株)



保存・輸送 生体試料の温度履歴情報統
合管理システム
(太陽日酸株)



(参考) 製品開発成果とりまとめを公表

製品名、製品の概要、プレスリリースのリンクなどをまとめた
表をHPで掲載

<http://www.scetra.or.jp/wp-content/uploads/2019/03/seikaichirann.pdf>

No.	製品名	概要	プレスリリース
1	培養液	血清・動物成分・Xeno-free・ feeder-free・ Chemically defined SODAT™ Cellco Technica	プレスリリース1号 http://www.cellco-technica.com
2	培養装置	幹細胞用自動培養装置 CELLCULT™	プレスリリース2号 http://www.cellco-technica.com

各種ガイドラインの作成や国際標準化を目指す

1) 経済産業省/AMED医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業

- ・ ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン2015（手引き）
- ・ 自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン2015（手引き）
- ・ ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン【改訂】 開発ガイドライン2015（手引き）
- ・ ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン2015（手引き）
- ・ 細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン2017（手引き）
- ・ 再生医療等製品の製造所における顕微鏡の設置と維持管理に関するガイドライン2017（手引き）
- ・ 再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン2019（手引き）
- ・ 再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン2019（手引き）
- ・ 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン2019（手引き）

2) AMED 再生医療実用化研究事業（平成26-28年度）

- ・ 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（案）

※ 厚生労働行政推進調査事業にて2019年11月に「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」として発表

3) 日本再生医療学会（AMED 再生医療臨床研究促進基盤整備事業）

- ・ 細胞培養加工施設における無菌操作に関する考え方(2018)

4) ISO（国際標準）

- ・ ISO TC198/WG9 TC198/WG9 ISO18362（2016）（無菌操作を行う区域）
- ・ ISO TC198/WG9 TC198/WG9 ISO13408-6（アイソレータシステム） 現在審議中
- ・ ISO TC276/WG3（細胞数測定）
- ・ ISO TC276/WG4（原材料）
- ・ ISO TC276/WG4（細胞製造性、搬送） 現在審議中

(参考)事業アウトプット指標

事業アウトプット指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
再生医療実現のための周辺機器等の開発の達成度	(事業開始時) (H26年度)20%	29%	-
	(中間評価時) (H28年度)60%	64.2%	-
	(事業終了時) (H30年度)100%	99.4%	国際標準化の作業を進めているため
	(事業目的達成時)	-	-

(※個別項目評価の平均値)

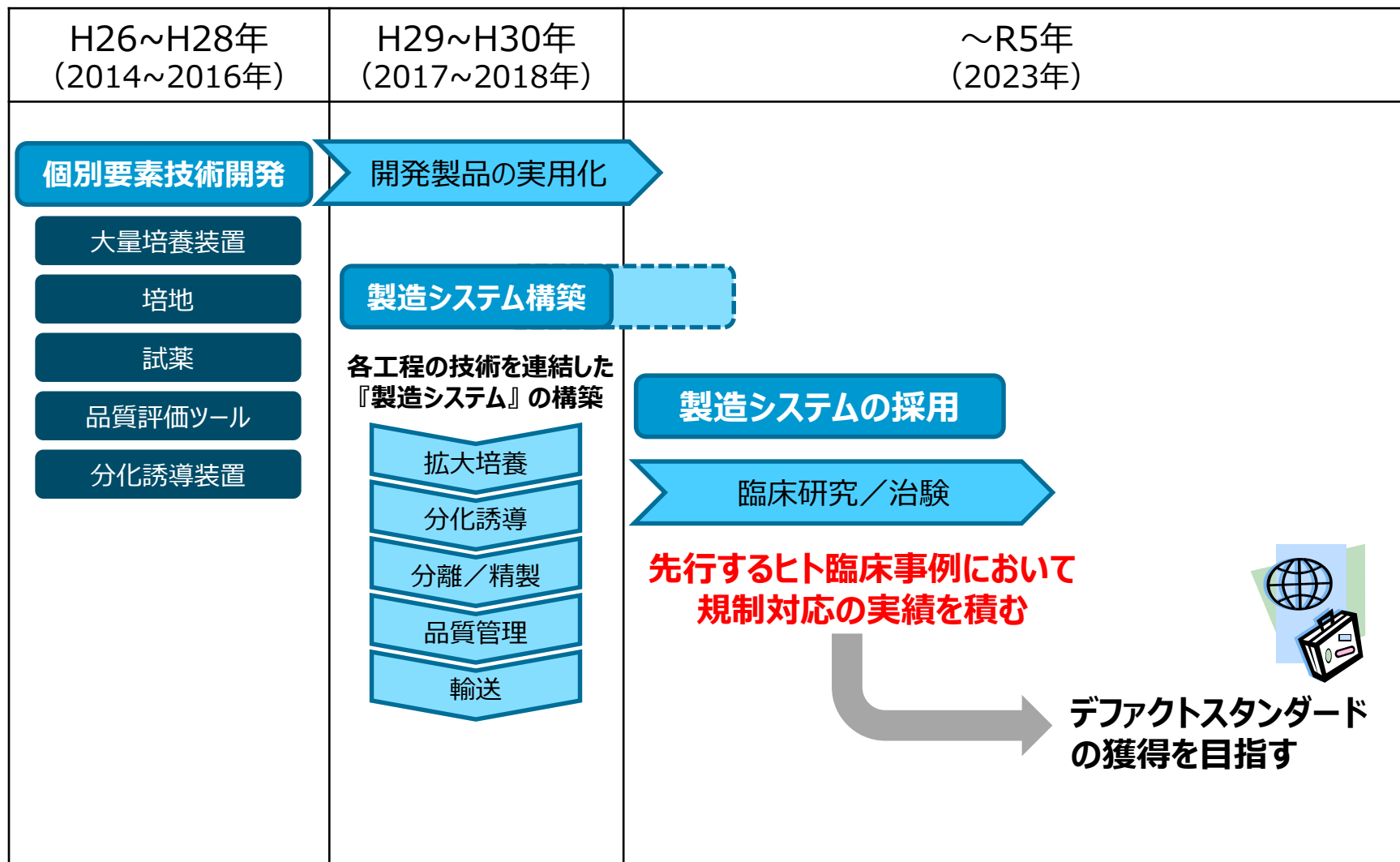
<共通指標実績>

論文数	論文の 被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	特許権の 実施件数	ライセンス 供与数	国際標準への 寄与	プロトタイプの 作成
78		83			5	

2. 1. 4. 当省(国)が実施することの必要性

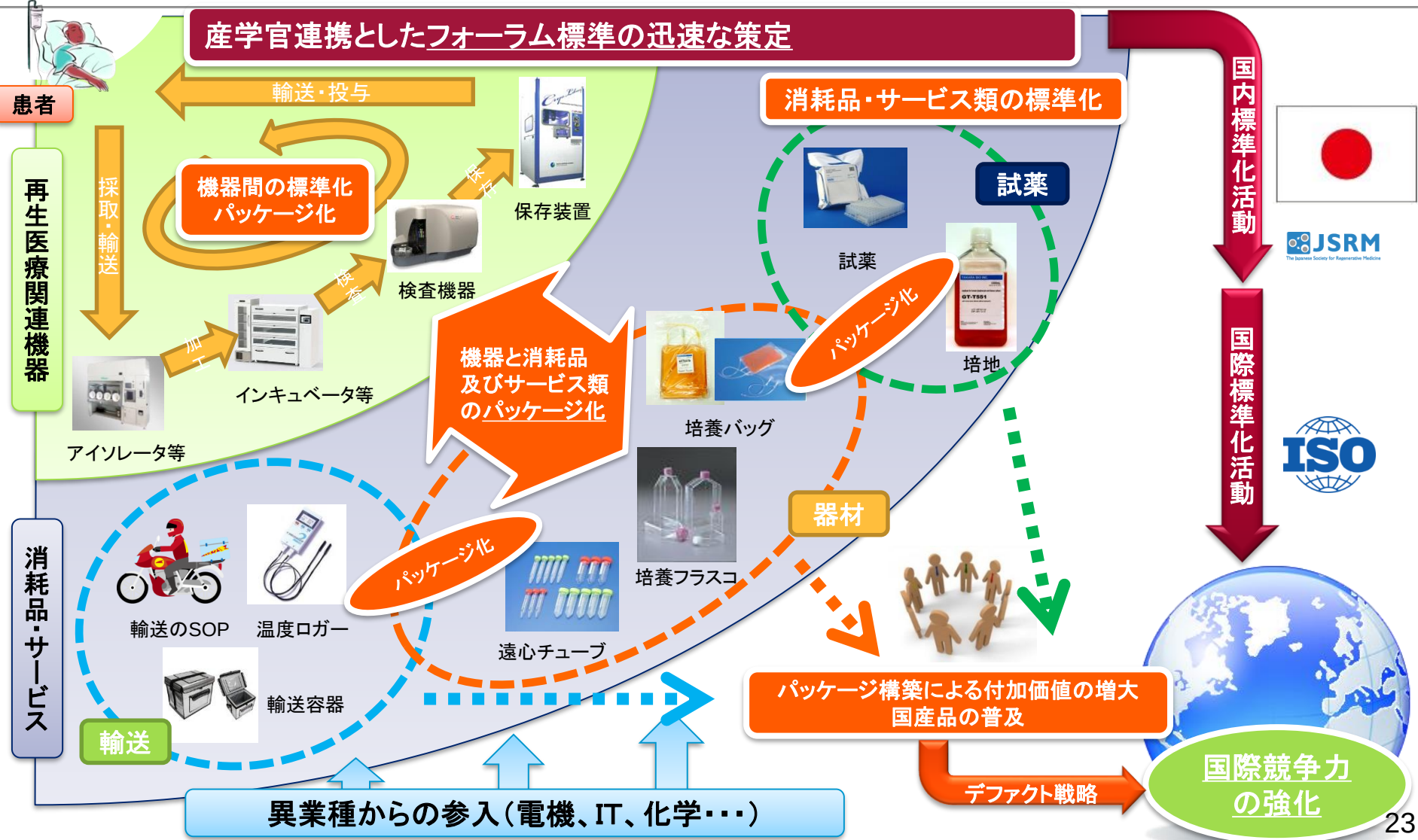
- 再生医療周辺産業の世界市場は2030年に5.2兆円、2050年頃には約15兆円と試算されており、再生医療の特性を踏まえた周辺機器の技術開発や標準化等を進めることにより、我が国発の再生医療周辺産業の海外市場獲得が期待されている。
- 再生医療の産業化を推進する上で不可欠となる再生医療等製品の製造システムの開発を目指した取り組みは、我が国の施策と整合すると共に産業競争力強化に資すると考えられる。
- 今後、国内外において再生医療周辺産業市場の形成・成長が予測される状況において、最新の再生医療に関する科学的な成果と、我が国の産業界が今までに培ってきた機械化・自動化技術や品質管理・工程管理技術を組み合わせて再生医療等製品の製造システムを開発すると共に、各種ガイドラインの作成や国際標準化を進めることは、ヒト幹細胞を応用した再生医療等製品開発の促進や再生医療周辺産業の国際競争力強化に資することが期待されるため、当省の主導で進めていくべきプロジェクトである。

2. 1. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

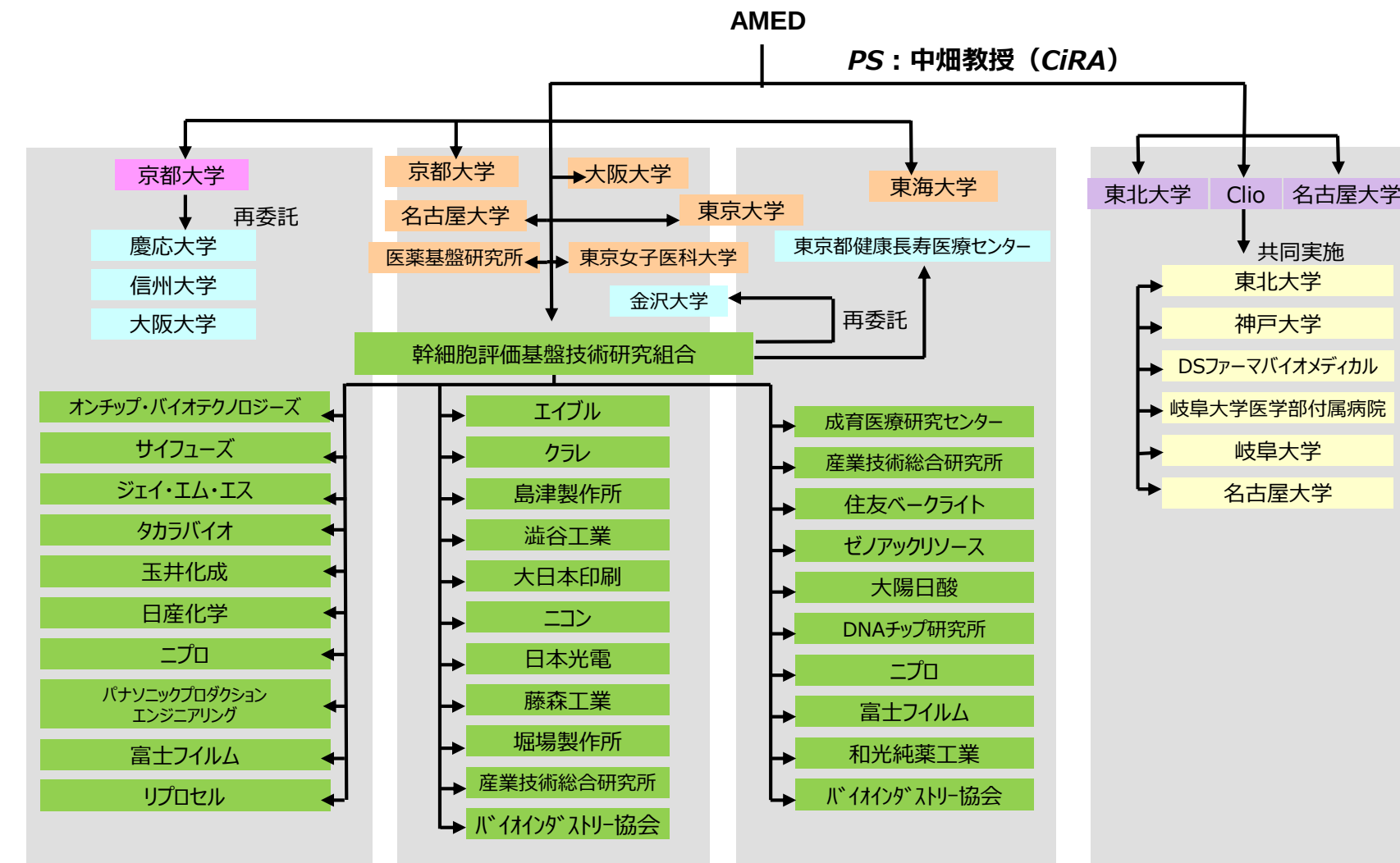


標準化戦略とデファクト戦略による国際競争の強化

- 再生医療等製品の国際競争力を強化するためには、機器間の標準化や、機器と消耗品等の標準化等を進めるとともに、それらの実績を積み上げ、デファクトスタンダードを獲得していく必要がある。



2. 1. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等



多能性 (心筋・神経) グループ
 【SPL : 中辻教授】

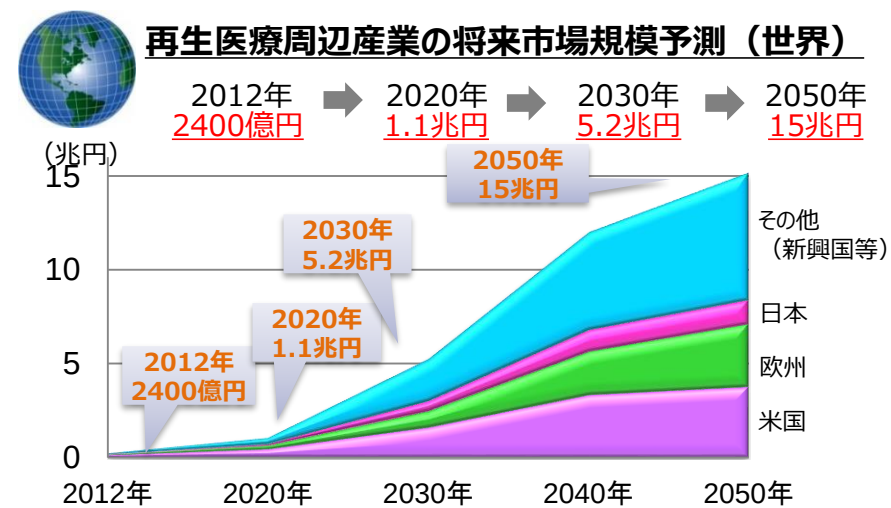
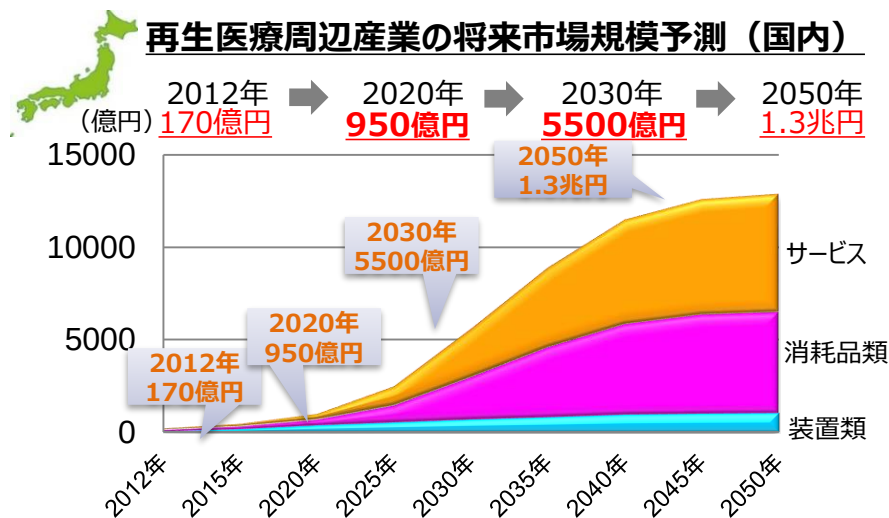
多能性 (網膜色素上皮・肝細胞) グループ
 【SPL : 紀ノ岡教授】

間葉系グループ
 【SPL : 阿久津部長】

Museグループ
 【SPL : 出澤教授】

2. 1. 7. 費用対効果

- 再生医療周辺産業の国内市場は2020年に950億円、2030年には5500億円と試算。
- 実際は、2015年度における周辺産業の市場は約272億円であるが、2012年度の市場予測と同程度の推移をしており、今後の市場拡大が大いに期待できる。
- 消耗品やサービスの市場に占める割合が高いため、再生医療周辺の育成を継続して支援することが効果的。
- 以上から、本プロジェクトに予算を投じた効果は大きいと考えられるものの、この市場拡大をさらに加速させるためにも、今後は、単なる装置開発だけではなく、再生医療等製品の製造に関するより効果的な技術アプローチが必要。



(参考) 【課題】各モダリティの製造における再現性の難易度の比較

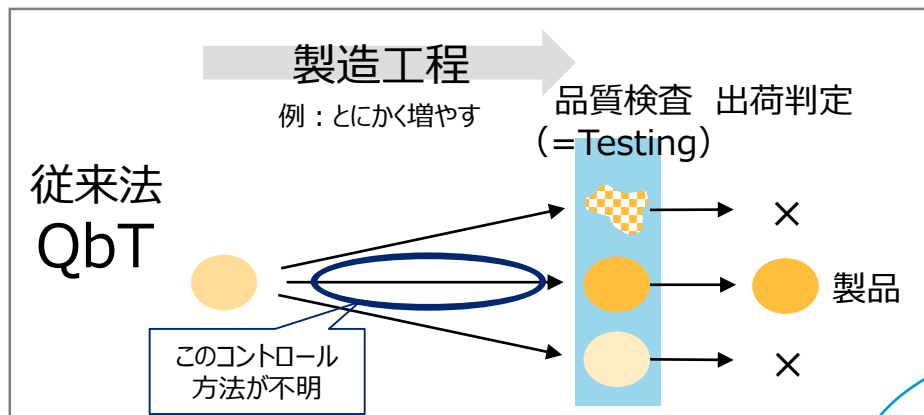
- ◎ 商用化を出口としたときに、安定的に再現性のある製品を大量に製造する必要があるが、抗体医薬 < 遺伝子治療 < 細胞治療 < 再生医療 とサイズが大きくなるにつれて、再現性の担保が難しく、品質管理の要求水準が高度化。
- ◎ 従来のQbT (Quality by Testing) のアプローチでは品質評価コストが限り無く高くなり、ICHで定める QbD (Quality by Design) の方式の採用が不可欠となる。
- ◎ 原料としてのバイオバンクに対する品質管理の要求水準も高度化する可能性。

	抗体※ ※IgG型の抗体を想定	遺伝子治療※ ※AAVを想定	再生医療	
			細胞	組織※ ※阪大のiPS由来心筋シートを想定
サイズ	15nm	20-26nm	10～30μm	数cm
機能を示す因子	IgG等の抗体自体	・遺伝子 ・たんぱく質 ・エンベロープ	細胞内タンパク質（酵素、トランスポーター、シャペロン 等）、遺伝子等からなるネットワーク（例：シグナル伝達）と生体膜	・細胞内タンパク質 ・細胞接着タンパク質（クローディン、カドヘリン、コネクソン等） ・細胞間ネットワーク
再現性の困難さ	容易 （決まったアミノ酸配列を持つ糖タンパク質での構成であるため）	中 （ウイルスベクターはカプシドとエンベロープの中に包含された構造であるため）	困難 （細胞内外の環境変化に応答してシグナル伝達などのネットワークが複雑に変化するため）	極めて困難 （個々の細胞の品質だけではなく、組織構造においても再現性が求められるため）
製造方法	増殖能力を有するCHO細胞等から抗体を産生	HEK293（ヒト細胞）、Sf9（昆虫細胞）等を用いた大量培養	主として接着培養（大量培養装置を用いた培養も開始）	・大量培養装置を用いた大量培養 ・足場素材を用いた組織化

(参考) 再生医療の次世代製造技術としてのQbD (Quality by Design) とは

- 従来法のQbT (Quality by Testing) では、製造効率・歩留まりが低すぎ、コストは高すぎる
- QbDは、製造工程のコントロールにより品質のバラツキを押さえ、製造効率を高めるアプローチ

令和2年度から開始予定

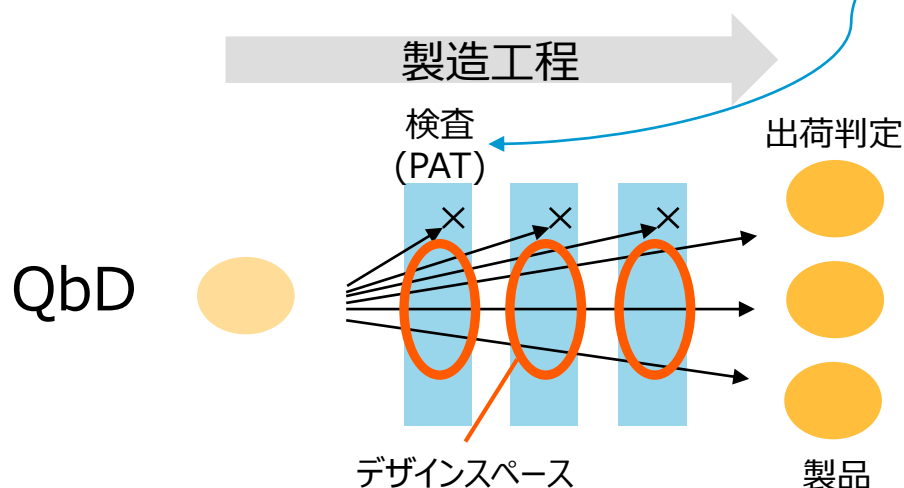


PAT (Process Analytical Technology)
：工程解析システム

最終製品の品質保証を目標として
原材料や中間体の品質や工程を製造
中に計測することで管理を行うシステム

PATによる
データ集積

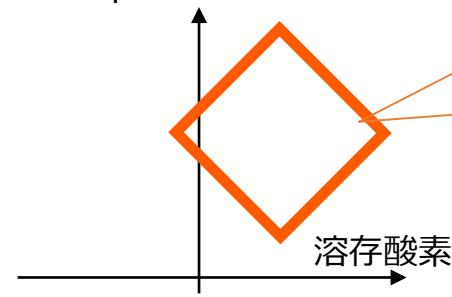
↓
デザインスペース
の設計



デザインスペース

※無数のパラメータ

例) pH



デザインスペースで
申請・製造承認され
た後は、
この中での運用は
製造工程の変更
とは見なされない

2. 2 再生医療技術を応用した創薬支援 基盤技術開発事業 (中間評価)

2. 2. 1. 事業の概要

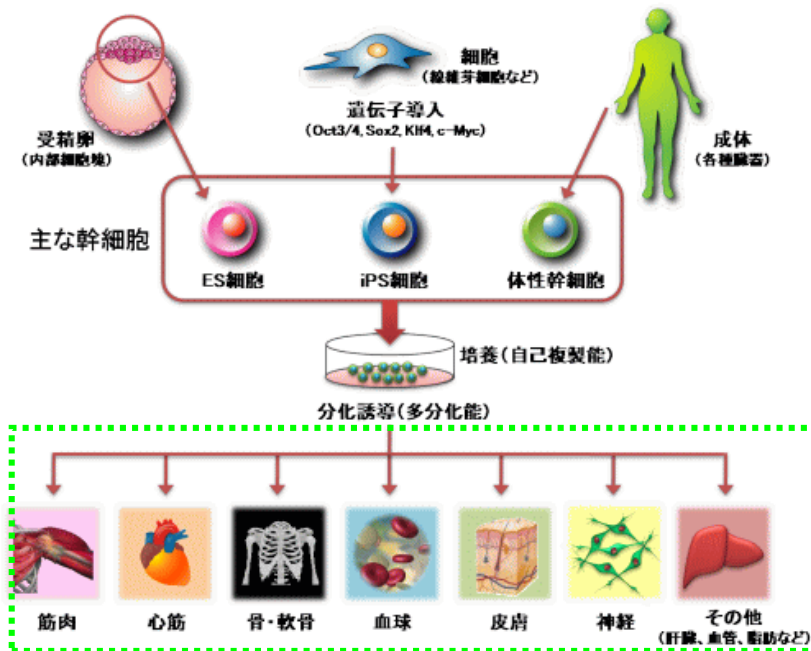
概要	我が国の強みである微細加工技術等を活用し、これまでに本事業で開発した分化誘導技術や細胞加工技術を融合させ、再生医療の出口産業の一つとして認識されている創薬支援の基盤技術を開発するものであり、再生医療技術の実用化を促進し、さらに、製薬企業各社の課題である、臨床段階での開発中止のリスクを低減し、新薬開発を促進するものである。
実施期間	平成29年度～令和3年度(5年間)
実施形態	国→AMED(補助金等交付)→実施者(委託)
予算総額	31.3億円 (平成29年度:7.5億円 平成30年度:11.0億円 令和元年度:12.8億円)
実施者	産業技術総合研究所/国立医薬品食品衛生研究所/東京大学 等
プロジェクトリーダー	製薬4社(薬物動態研究関係者4名)

背景

これまでの再生医療分野における研究開発により、iPS細胞等の幹細胞から各種臓器の細胞に分化誘導するための技術や、これらの分化誘導した高品質な細胞を大量に調製する技術が確立されつつある。こうした分化誘導した各種細胞の利用方法として、ヒトへの移植だけではなく、創薬への応用への期待が高まっており、世界中で急速に研究が進んでいる。

例えば、アメリカではNIHの1機関であるNCATSにおいて、各種臓器の細胞をチップ上に配置し、各臓器細胞をマイクロ流路でつなぐことで、医薬候補品の安全性等の評価に使用するシステムの開発に着手している。

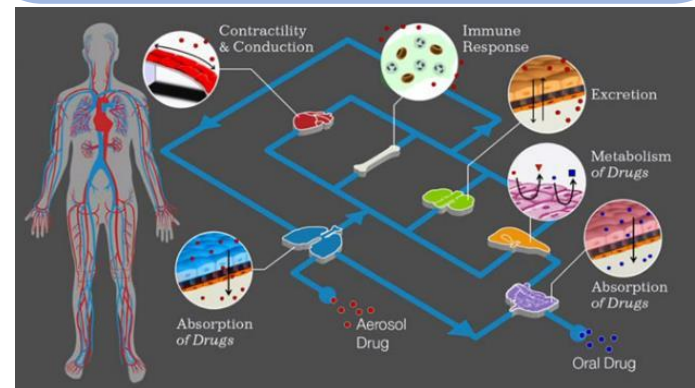
分化誘導技術等の確立



藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座のHP

米国における研究プロジェクト動向

DARPA/NIH/FDA project
Tissue Chip for Drug Screening
Total Fund: 140 MUSD/5FYS
(5年総額約160億円のプロジェクト)
2012-2017

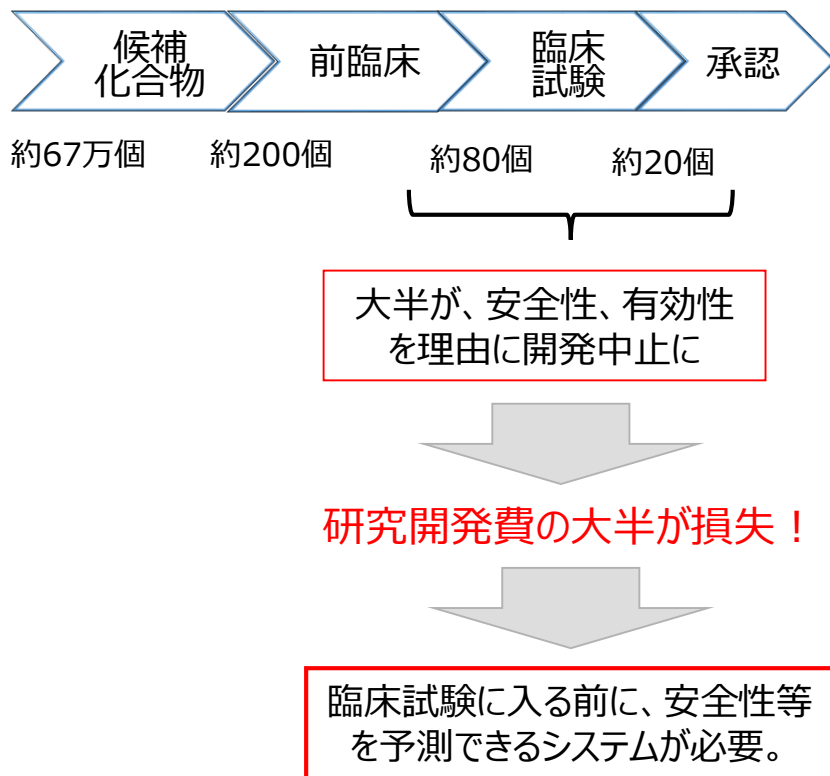


TED講演 (Geraldine Hamilton: Body parts on a chip) より引用

一方、製薬企業における新薬開発においては、研究開発費の大半が臨床試験・治験のコストであるにもかかわらず、臨床試験・治験の段階で安全性や有効性を原因として、開発中止になる確率が80%近くにまで伸びており、前臨床までの段階でヒト生体内での安全性等を正確に予測できるシステムが求められている。

これまでヒト生体内での安全性等を予測するための手法として、培養細胞や動物を用いた評価手法があるが、例えば、複数種の細胞間・臓器間の相互作用を評価することが困難であるといった課題や、ヒトと動物では種差が大きいという課題があり、いずれの手法においてもヒト生体内における安全性等を正確に予測することは困難であった。

医薬品開発における成功率



化学物質評価のジレンマ



培養細胞によるアッセイ

ヒト細胞

…しかし、単機能での評価



動物実験

全身での評価

…しかし、種差

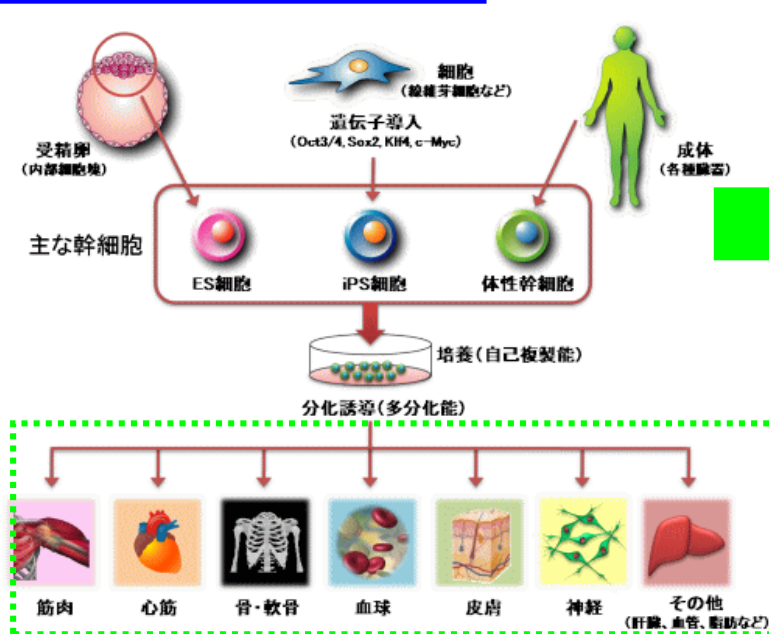


ヒトin vivoの予測が困難

こうした背景から、本事業では、株化細胞やiPS細胞等の幹細胞由来の各種臓器細胞を多段階に比較検証しつつ、臨床試験の前にヒトの生体内（臓器内）における安全性等を予測できる革新的な基盤システムを開発し、iPS細胞等の幹細胞の産業応用を促進し、ひいては、我が国の新薬開発を促進する。

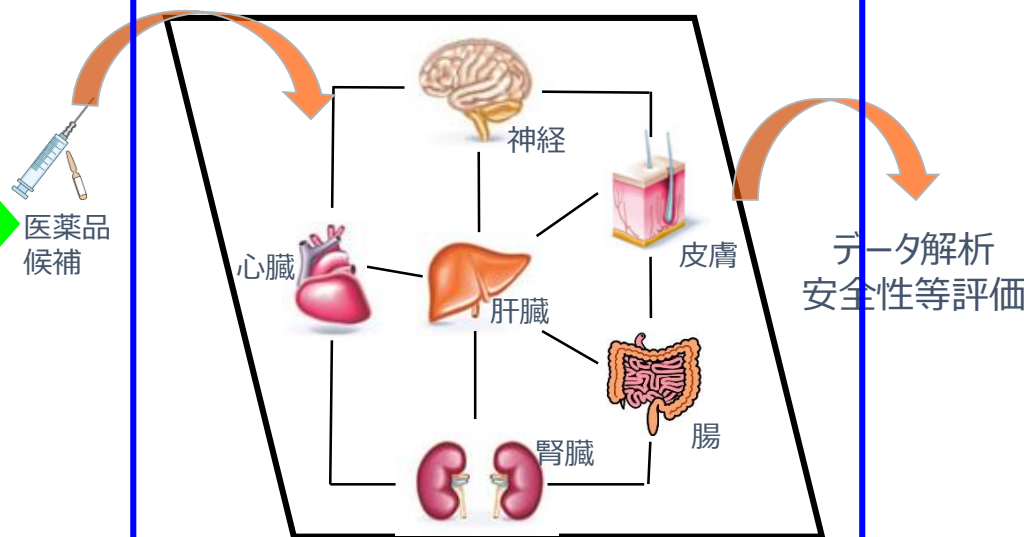
なお、日本においては、国立医薬品食品衛生研究所を中心に、iPS細胞由来の心筋細胞を利用した心毒性評価に関する研究開発が行われており、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）への提言など、iPS細胞等由来の安全性評価システムの開発に関しては国際的な優位性を持っており、さらに、チップやプレートの製造・加工技術等に関しても、日本の優れた半導体製造技術を応用することにより、平成29年度から研究開発を開始すれば、海外の研究機関に対する遅れを取り戻すことが可能であると判断。

臓器特異的細胞の誘導



藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座のHP

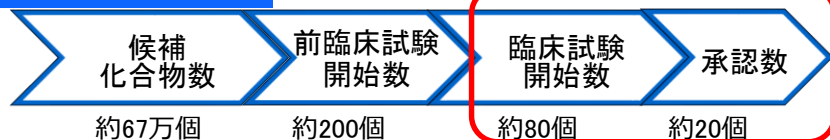
チップ等を活用した評価系の構築



2. 2. 1. 事業の概要

再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発により、新薬開発の加速を図る。

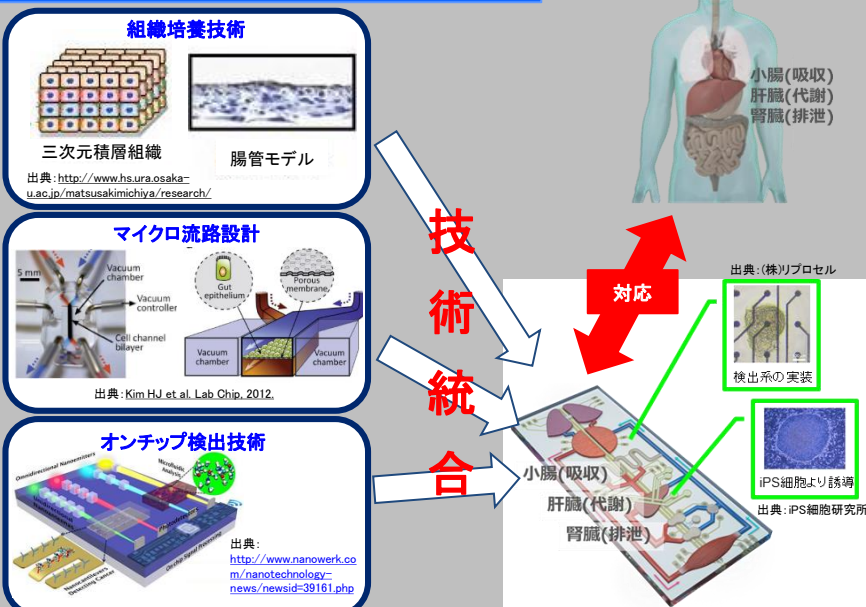
創薬プロセスの課題



臨床試験の予測精度向上が必須

- 国内主要製薬会社の研究開発費は約1,200億円/年＋臨床試験には多くのコスト、かつ開発中止リスクが大きい。
- その要因は前臨床までの試験では**ヒト生体内での作用を十分に予測できないこと**。（※細胞や組織片などを利用した試験では全身への作用を評価できない、動物実験では種差が存在する等の課題あり。）

チップ等を活用した評価基盤技術の開発



- 医薬品候補化合物の安全性等を評価するプラットフォームとして確立
 - 臨床試験における開発中止のリスク低減
 - 種差に起因する誤判定による開発中止の回避
- ⇒ 幹細胞の創薬応用促進、新薬開発の加速、非医薬化成品等への波及



- iPS細胞等から分化誘導された細胞等をマイクロチップ等に実装し、生体環境に近い培養技術を開発。
- さらに、**マイクロチップ上で複数の臓器細胞を連結することにより、医薬品の体内動態を1チップ上で再現**。

幹細胞の創薬応用を促進するとともに、新薬開発の加速を図る。

実施形態等

- ・日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託（バイドール適用）。
- ・実施期間は、平成29年度から平成33年度までの5年間を予定。
- ・国費投入予定額は、総額50億円（10億円×5年間）を予定。

【課題】 動物試験に関する国内外の動向

- 令和元年6月19日公布の動物愛護法の改正では、動物代替の推奨が明記
- 欧州では2009年に化粧品用の動物実験が禁止。2018年には世界規模の禁止を実現するための決議を採択。

動物の愛護及び管理に関する法律等の一部を改正する法律（法律第三十九号）

附則 第九条

国は、動物が科学上の利用に供される場合における**動物を供する方法に代わり得るもの**を利用すること、その利用に供される動物の数を少なくすること等による動物の適切な利用の在り方について検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする。

MOTION FOR A
RESOLUTION (B8-
0217/2018)

European Parliament resolution on a global ban to end animal testing for cosmetics (2017/2922(RSP))

H. whereas **the marketing of finished cosmetic products and cosmetic ingredients tested on animals has been prohibited in the EU since March 2009**, with the exception of repeated-dose toxicity, reproductive toxicity and toxicokinetics; whereas for these specific complex health effects, the marketing ban has applied since March 2013, irrespective of the availability of alternative non-animal tests ('marketing ban');

2009年以降、動物で試験した化粧品の最終製品や原料はEU内で禁止

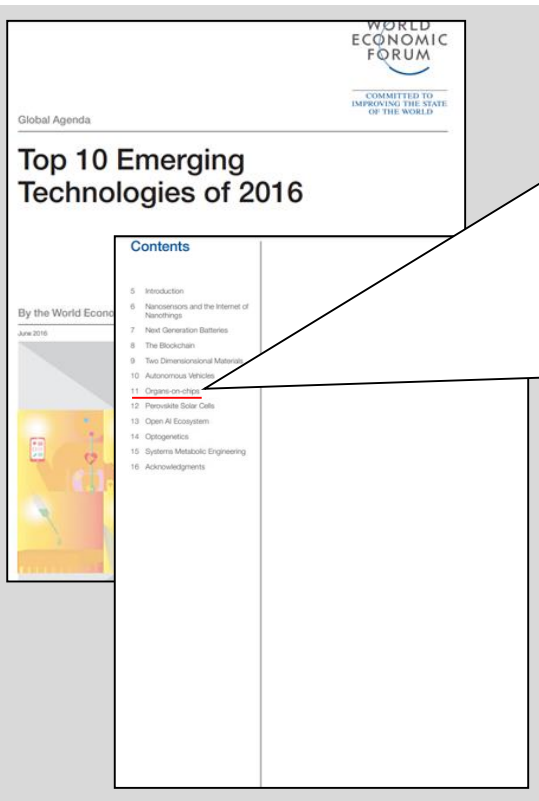
Establishing a global ban on animal testing for cosmetics

Calls for the EU Cosmetics Regulation to be used as the model for the introduction at international level of a ban on animal testing for cosmetics and a ban on international trade in cosmetic ingredients and products tested on animals, to come into effect before 2023;

化粧品における世界的な禁止

Organ-on-chipsは世界で注目されている新たな分野

- 世界経済フォーラムがEmerging Technologiesについてまとめた「The Top 10 Emerging Technologies」を2016年に公表。
- Organs-on-chipsがトップ10にランクインするほど世界で注目が集まっている。
- NIH、FDA、DARPAが2012年から5年間、約7600万ドルの資金で「Tissue Chip Project」を推進



Organs-on-chips

Using chips instead of organs for medical testing purposes

Outside of Hollywood special effects shops, you won't find living human organs posing in biology labs. Set aside all the technical difficulties with sustaining an organ outside the body—full organs are too precious as transplants to use in experiments. But many important biological studies and practical drug tests can be done only by studying an organ as it operates. A new technology could fill this need by growing functional pieces of human organs in miniature, on microchips.

In 2010, Donald Ingber from the Wyss Institute developed a lung-on-a-chip, the first of its kind. The private sector quickly jumped in, with companies such as Emulate, headed by Ingber and others from the Wyss Institute, forming partnerships with researchers in industry and government, including DARPA, the U.S. Defense Advanced Research Projects Agency. So far, various groups have reported success making miniature models of the lung, liver, kidney, heart, bone marrow, and cornea. Others will certainly follow.

Each organ-on-a-chip is roughly the size of a USB memory stick. It is made from a flexible, translucent polymer. Microfluidic tubes, each less than a millimeter in diameter and lined with human cells taken from the organ of interest, run in complex patterns within the chip. When nutrients, blood, and test compounds such as experimental drugs are pumped through the tubes, the cells replicate some of the key functions of a living organ.

The chambers inside the chip can be arranged to simulate the particular structure of an organ tissue, such as a tiny air sac in a lung. Air running through a channel, for example, can then very accurately simulate human breathing. Meanwhile, blood laced with bacteria can be pumped through other tubes, and scientists can then observe how the cells respond to the infection, all without any risk to a person. The technology allows scientists to see biological mechanisms and physiological behaviors never before seen.

Organ microchips will also give a boost to companies developing new medicines. Their ability to emulate human organs allows for more realistic and accurate tests of drug candidates. Last year, for example, one group used a chip to mimic the way that endocrine cells secrete hormones into the blood stream and used this to perform crucial tests on a diabetes drug.

Other groups are exploring the use of organs-on-chips in personalized medicine. In principle, these microchips could be constructed using stem cells derived from the patients themselves, and then tests could be run to identify individualized therapies that are more likely to succeed.

There is reason to hope that miniature organs could greatly reduce the pharmaceutical industry's reliance on animal testing of experimental compounds. Millions of animals are sacrificed each year to such tests, and the practice provokes heated controversy. Ethical considerations aside, it has proven to be immensely wasteful—animal trials rarely provide reliable insights into how humans will react to the same drug. Tests done on miniaturized human organs might do better.

Military and biodefense researchers see the potential for organs-on-chips to save lives in a different way. The simulated lung, and other devices like it, could be the next big step in testing responses to biological, chemical or radiological weapons. It isn't possible to do this today, for obvious ethical reasons.

- 2010年にDonald Ingberがlung-on-a-chipを開発
- 今のところ、様々なグループが肺、肝、腎臓、心臓、骨髄、角膜について報告されている。

- 動物試験で多くの動物が犠牲になっている。
- ミニチュアサイズのヒト臓器で試験をした方が動物試験より良い。

- USBサイズのデバイスで、マイクロ流路・半透明ポリマーで構成
- 生きた臓器の重要な機能を細胞が模倣

2. 2. 2. 事業アウトカム

事業アウトカム指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
開発成果による製品を導入した企業数	(事業開始時) (H29年度)0件	0件	－
	(中間評価時) (R1年度)5件	0件(H30年度)	－
	(事業終了時) (R3年度)15件	－	
	(事業目的達成時) (R5年度予定)30件	－	

○事業終了後に目指している社会の姿としては、創薬支援基盤技術(薬物動態予測技術、安全性予測技術等)が国内外の製薬企業等において新薬等の開発に使用されている姿である。

2. 2. 3. 事業アウトプット

事業アウトプット指標 (妥当性・設定理由・根拠等)	目標値(計画)	達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数	(事業開始時) (H29年度) 1件	1件	－
	(中間評価時) (R1年度) 5件	3件(H30年度)	－
	(事業終了時) (R3年度) 12件	－	－
	(事業目的達成時)	－	－

● 令和元年度までに達成予定の要素技術の確立数5件の内訳

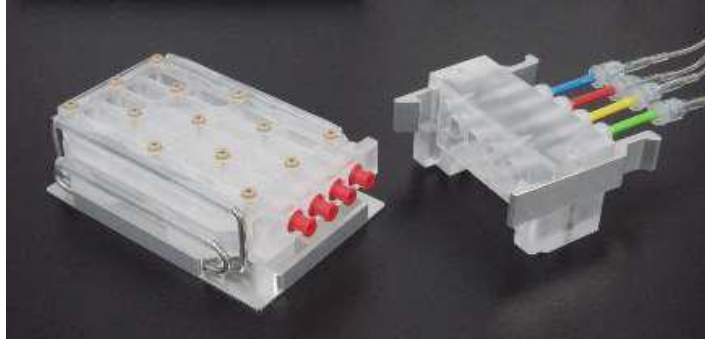
- ✓ 腸肝循環型デバイスモデル(2件)
- ✓ 腎細胞搭載デバイスモデル(2件)
- ✓ 血液脳関門型デバイスモデル(1件)

< 共通指標実績 >

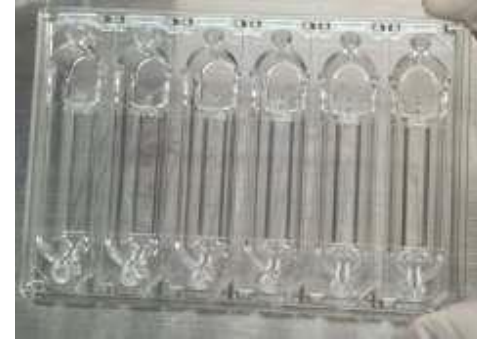
論文数	論文の 被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	特許権の 実施件数	ライセンス 供与数	国際標準への 寄与	プロトタイプ の作成
3 4		1 3				5

(参考：成果例) 集中研でのOrgan-on-chipsの研究は世界で注目されている

PD-MPS



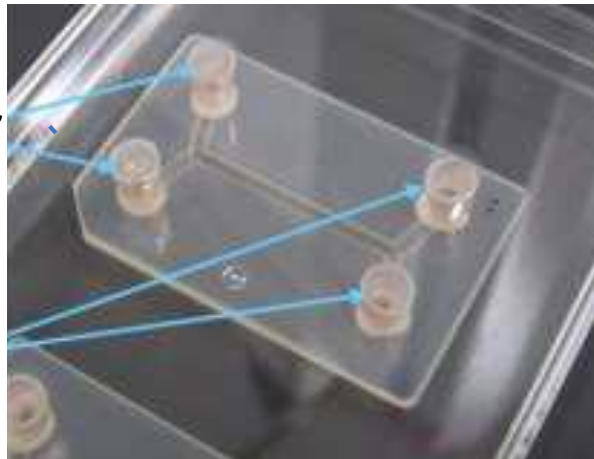
二臓器連結デバイス(腸管循環型)



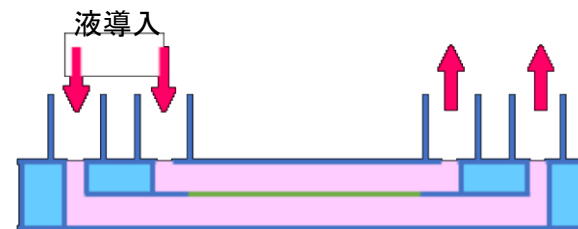
膜上下フローデバイス(腎細胞搭載型)

入口側培地
リザーバー

出口側培地
リザーバー



断面模式図



2. 2. 4. 当省(国)が実施することの必要性

○本事業は、iPS細胞等の細胞から分化誘導された各種組織細胞等を利用した、創薬支援基盤技術を開発する事業であり、iPS細胞等の幹細胞による再生医療に関連する技術の実用化を加速し、その結果、我が国発の新薬開発を促進するものであるから、政策目的の達成手段として必要かつ適切な事業である。

○また、健康・医療戦略(平成26年7月22日閣議決定)において、iPS細胞技術を活用した新規治療薬の開発促進等が挙げられているところ、本事業は再生医療の研究開発で培われた分化誘導技術や組織培養技術、さらに日本の優れた流路設計技術等を集約し創薬支援システムを世界に先駆けて開発するものであり、iPS細胞技術を活用した新規治療薬の開発を促進するものであるから、優先度の高い事業である。

○日本では、現在未確立のiPS細胞等の大量培養技術やそれに適した分化誘導技術の開発を進めており、さらに、優れたマイクロ流路設計技術があることから、個別の要素技術に関しては世界に対して優位性があると考えられるが、NIHの機関であるNCATSを始め、欧米では大規模な研究開発投資が行われており、競争が激化している。

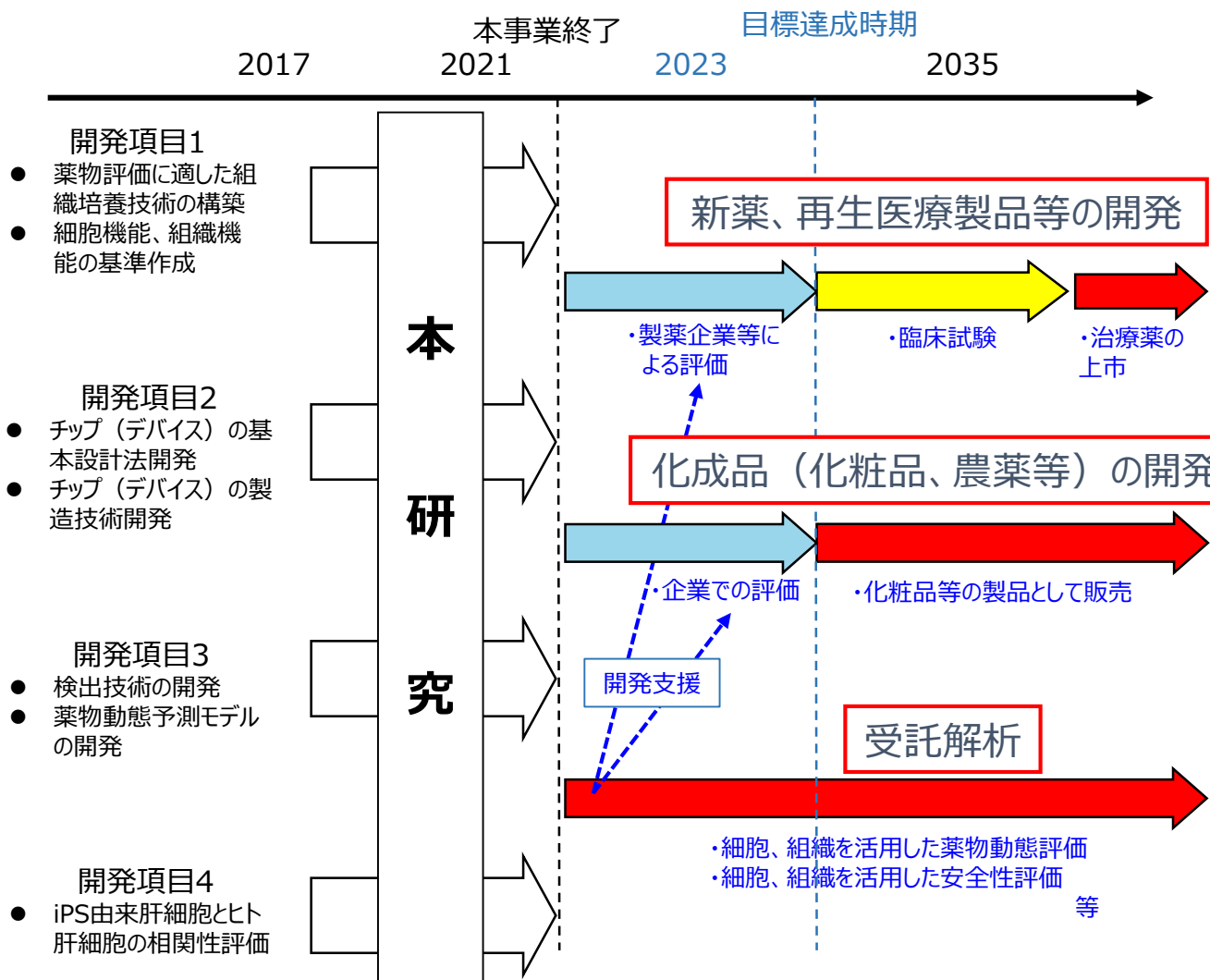
○研究体制においては、日本全国を対象として異分野の先端的な技術を有する多数の企業や大学等の研究機関を連携させ、技術を集結して開発を行う必要がある。また、組織培養技術等は非常に高度であるため、民間企業が独自で技術開発することが困難である。さらに、製薬企業全体の課題として、ヒト生体内における医薬候補品の安全性や薬物動態を正確に予測するためのシステムに対するニーズはあるものの、安全性等の評価手法は個別企業で確立できるものではなく、規制担当部門も巻き込んで、国が中心となって各社共通の評価手法を開発する必要がある。

○こうした理由から、本事業については民間等に委ねることは困難であり、国が主導して実施する必要がある。

2. 2. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

○世界をリードする日本の再生医療研究、マイクロ流路設計技術等を融合させ、世界（特に米国）に先駆けた創薬支援ツールの開発を目指す。

○医薬品業界のみならず、動物実験が規制されつつある化粧品や農薬等の分野においても活用されることにより、新規化成品開発を促進する。



波及効果

○革新的な創薬支援ツールの開発による市場の創出（世界市場規模：2兆円）

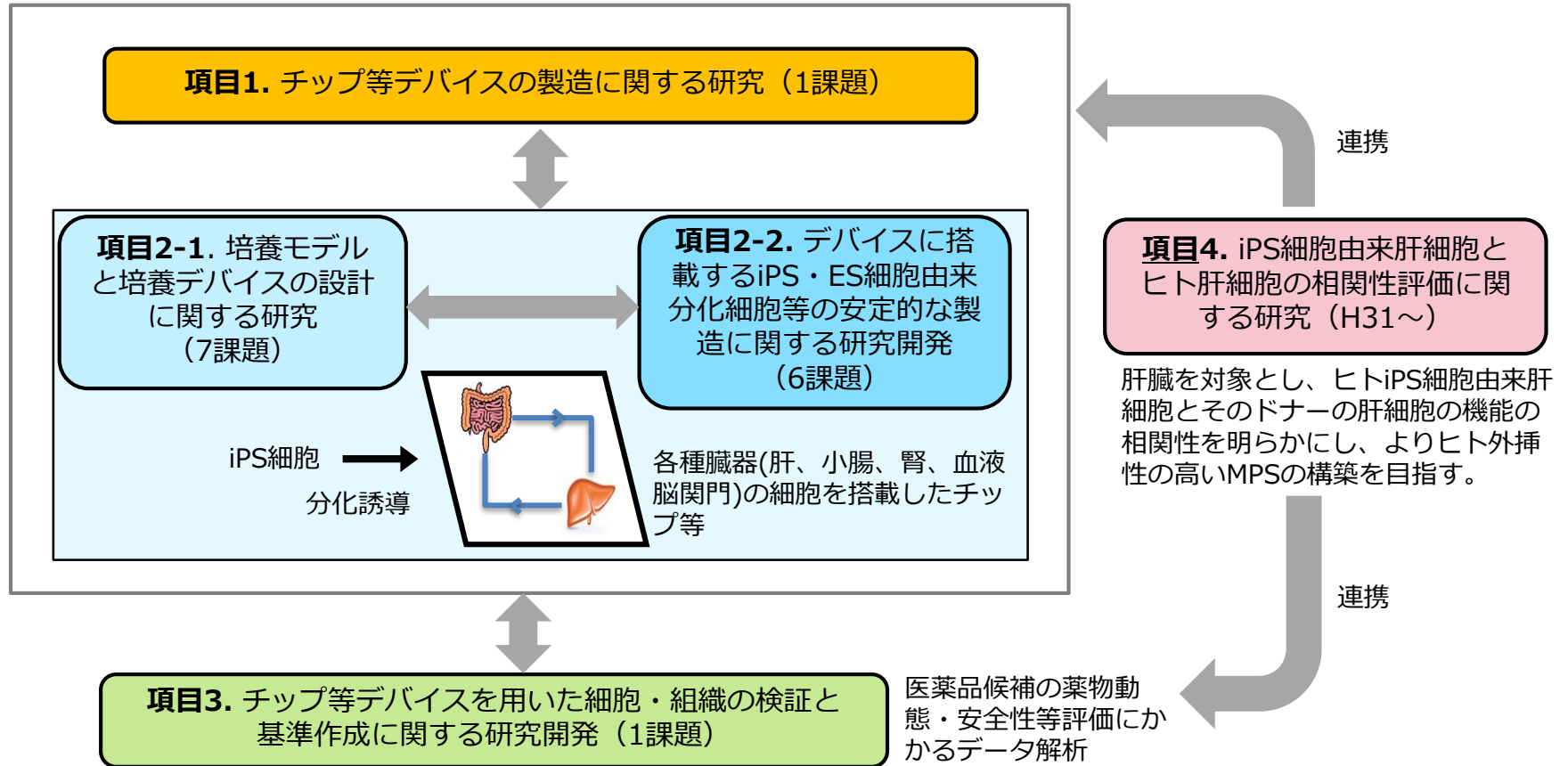
○日本発の革新的新薬による市場の創出

○再生医療・医療機器開発の効率化

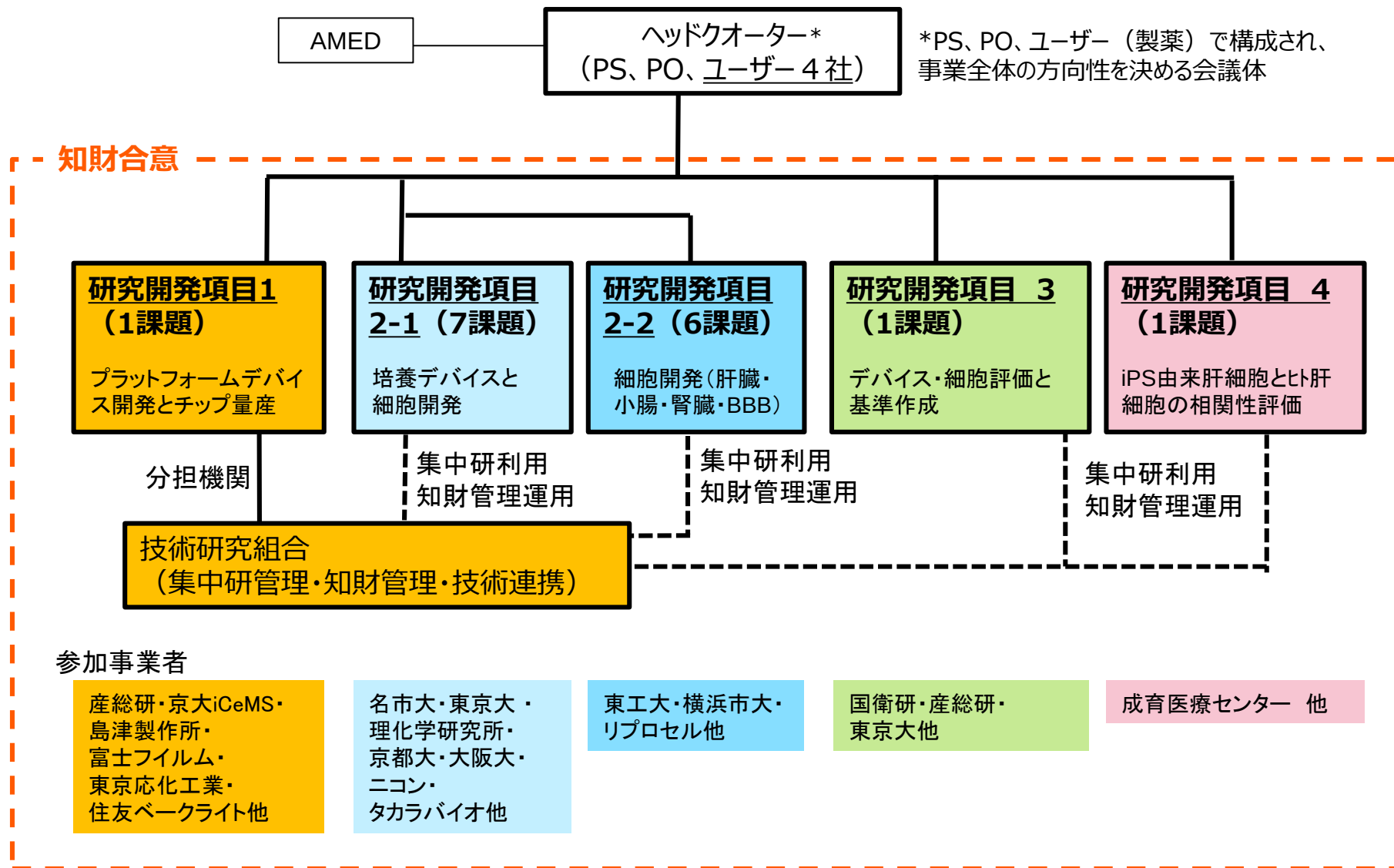
○動物実験の代替による化成品（化粧品、農薬等）の開発

○医療関連産業の振興

創薬支援基盤技術の研究開発内容



2. 2. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等



2. 2. 7. 費用対効果

○本事業に要する国費総額見込みは、約50億円（10億円×5年）を予定している。

○本事業で開発する創薬支援基盤システムは、in vitroで安全性（毒性）を高精度に予測できるものであるが、in vitro毒性試験の世界市場は、2018年当時において約2兆円といわれており、さらに、その成長率は13.5%であると推測されている。

○さらに、本事業で開発する創薬支援基盤システムを利用することにより、治験における医薬候補品の脱落リスクが低減するとともに、これまでは本来はヒトに対して有効であるにもかかわらず、動物実験で脱落していた候補品をレスキューすることができるため、新薬開発を促進でき、革新的な医薬品の開発による多大な経済効果も見込まれる。

直接的な効果

In vitro毒性試験の世界市場（2018年）
Generic Engineering & Biotechnology
News：約2兆円、成長率13.5%

Genetic Engineering & Biotechnology News, 34 (1) (2014)

In-Vitro Toxicology Testing Market by Industry (Diagnostic, Pharmaceutical, Cosmetics, Chemical), Technology (Cell Culture, HTS, Omics), Applications (Systemic, Dermal, Ocular), Method (Cellular Assay, Ex vivo, In Silico) - Global Forecast to 2018

The global in-vitro toxicology testing market is estimated to reach **\$17,227** million by 2018 at a **CAGR of 13.5%** during the forecast period (2013–2018). The market will witness a double-digit growth attributed to the increasing acceptance of in vitro methods over in vivo ones. Government support to stop animal testing, new and promising technologies, and advancement in new approaches are significant factors propelling the market in the forecast period. On the other hand, predictive ability of in vitro testing and limitation of the methods to replicate true in vivo conditions are the factors that hinder the market. The government programs such as the TOX 21 initiated by the U.S. government and growing number of drug discoveries and innovations globally represent an opportunity for the growth of the market.

*: CAGR: Compound Average Growth Rate

間接的な効果

治験における医薬候補品の脱落リスク低減

従来、動物実験で脱落していた候補品のレスキュー



革新的医薬品の開発促進

2. 2. 8. 事前評価の結果

外部有識者（産業構造審議評価WG等）の所見

＜当省(国)が実施することの必要性＞

- 我が国の今後の競争力強化の観点から、このプロジェクトの意義は非常に高い。

＜事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性＞

- R & Dに関しては、研究開発項目一つ一つの目標を明確にするとともに、ロードマップを明確にして進めること。

＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞

- 実施体制がプラットフォームを目指していることは重要であり、プロジェクト管理や知財管理も含めて、AMEDと一体となって進めること。

外部有識者（産業構造審議評価WG等）の所見を踏まえた改善点など

- 一企業で取り組むことが困難な課題であり、国際的な競争が激化している分野でもあることから、国で実施すべきことが強く期待されている事業であり、速やかに事業を開始できるよう強力に推進していく。
- 研究開発項目の目標設定については、ヘッドクォーターの仕組み等を活用し、ユーザー企業のニーズを反映して、より明確化していく。ロードマップについては、AMEDと一緒に事業実施者にヒアリングを行うなどAMEDと共同で調査を行い、明確化していく予定である。
- 本事業では各要素技術を結集させ、同じ目的に向かって研究開発を推進するため、技術研究組合やコンソーシアム体制を構築して推進している。今後、国衛研等が海外技術のリファレンスデータも活用してホワイトペーパーの作成等を行い、PMDAの担当者が審査の際に本技術を採用できるような制度設計の実現を目指すと共に、METIからAMEDへ実施体制や知財管理の方針等を提示し、AMEDと共同で戦略的な管理・運営体制に基づいて推進する。