

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

評価用資料

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

目次

第1章 複数課題プログラムの概要	2
I. 複数課題プログラムの概要.....	2
1. 事業アウトカム	5
2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット.....	5
3. 当省(国)が実施することの必要性	6
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	6
5. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等.....	7
6. 費用対効果	7
第2章 複数課題プログラムを構成する研究開発課題（プロジェクト）の概要	9
A. 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	9
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要	9
1. 事業アウトカム	11
2. 研究開発内容及び事業アウトプット	12
3. 当省(国)が実施することの必要性	14
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	14
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等.....	15
6. 費用対効果	16
B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	17
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要	17
1. 事業アウトカム	19
2. 研究開発内容及び事業アウトプット	19
3. 当省(国)が実施することの必要性	22
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	22
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等.....	23
6. 費用対効果	24

第1章 複数課題プログラムの概要

I. 複数課題プログラムの概要

複数課題プログラム名	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
上位施策名	● 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）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課

複数課題プログラムの目的・概要

<複数課題プログラム全体>

「医薬のトレンドは低分子からバイオ医薬等へ」：低分子医薬品を中心とした、“幅広い患者を対象にするが、効果が限定的な治療”から、技術革新に伴って開発が進んでいる次世代医薬品（抗体医薬品、ペプチド医薬品、核酸医薬品等）及び再生医療・遺伝子治療製品を用いた、“特定の患者群に適した治療効果の高い個別化医療”等へと創薬産業が変化している。

再生医療の市場規模は2030年に国内で1.0兆円、世界で12兆円と予測されている。また、遺伝子治療薬については、2030年に国内で約9,000億円、日欧米で約5兆7千億円の市場規模が見込まれており、欧米との国際競争の激化の中で、急速に拡大する市場を我が国として押さえに行く必要がある。また、国民医療費は増大し続けており、2015年には42.3兆円となっている。

※ 1985年は16.0兆円であり年々増加

特に難治性疾患の多くは根本治療がなく、高価な医薬品による対症療法※で発症を抑えているケースもあるため、安価で高品質の再生医療等製品や遺伝子治療薬を開発し、上市化することで、患者のQOLの向上だけでなく、医療費の削減が期待できる。

※ ゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症Ⅰ型の対症療法として、使用される酵素補充療法薬（イミグルセラゼなど）は年間で約4200万円～7400万円の経費がかかる

さらに、国民医療費削減の観点からは、効率的な創薬が重要。前臨床試験から承認までにかかるコストについては、1990年～1999年の調査で1製品当たり約556億円、2000年～2008年の調査で1製品当たり約887億円と増加しているため、これを押し下げていくことが重要である。

このため、医薬品開発の成功確率の向上が必要であり、ヒトiPS細胞等の再生医療関連の技術の利用が期待されている。我が国は材料加工技術や細胞加工技術を融合させて高度な「人体模倣システム」を開発するポテンシャルを有しており、当該分野の産学だけでなく規制関連部門も巻き込んで、創薬開発の効率化を推進する。

< A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発 >

再生医療は、手術・投薬などの従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に道を拓くものであり、生物学的、医学的な研究が進むにつれ、再生医療により多様な治療が可能になることが期待されている。重度の障害をもたらす脊椎損傷やパーキンソン病はもとより、糖尿病や腎臓疾患などのように膨大な数の患者が存在し、かつ生涯に亘って治療が必要となっている状況を改

善することができれば、社会的なメリットは極めて大きい。また、慢性疾患や高齢化に伴う疾患等の治療が可能となることにより、拡大の一途をたどる社会保険の抑制にも貢献することが期待される。

本研究開発は各プロセスの作業・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等製品を低コストで製造するためのシステムを構築する。

< B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発 >

医薬品開発では、ヒト臨床試験（治験）で中止となる事例が多く、新薬上市の大きな障害となっている。この原因の1つとして、ヒト細胞や動物を用いた既存の前臨床試験がヒト体内を十分に反映していないことが指摘されている。ヒト細胞を用いた評価法（cell-based assay：細胞アッセイ）ではヒト体内の高次機能を評価できず、また、動物実験では種差による評価結果の違いが問題となる。

さらに、化粧品については、2013年にEUにおいて動物実験を用いて開発された製品の取引が完全禁止された。農薬や食品添加物等、その他の化学物質の安全性は、これまでもヒトによる治験を行うことができず、また、現在の世界の潮流を鑑みると、近い将来動物実験を実施できなくなる可能性が高い。

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する。

< 複数課題プログラム全体 > の予算額等（委託＋補助（補助率：2／3））（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 26 年度	令和 6 年度	令和 2 年度	令和 7 年度	大学 民間企業等
H29FY 執行額 （※ 1）	H30FY 執行額 （※ 1）	R1FY 契約額 （※ 2）	総執行額（R1FY は契約額）	総予算額
2,443	4,373	7,002	22,274	22,435

※ 1 AMED 管理費を含む。

※ 2 暫定額であり、また、AMED 管理費は含まない。

< A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発 > の予算額等（委託）

（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 26 年度	平成 30 年度	平成 28 年度	令和元年度	大学 民間企業等
H28FY 契約額	H29FY 契約額	H30FY 契約額	総契約額	総予算額
1,600	1,100	1,000	7,700	7,700

< B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発 > の予算額等（委託）

（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 29 年度	令和 3 年度	令和元年度	令和 4 年度	大学

				民間企業等
H29FY 契約額	H30FY 契約額	R1FY 契約額	総契約額 (H29FY - R1FY)	総予算額 (H29FY - R1FY)
749	1, 100	1, 284	3, 133	3, 133

1. 事業アウトカム

<複数課題プログラム全体>

以下のA～Bに示す各プロジェクトのアウトカムを統合し再生医療/遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術の開発を着実に推進する。

<A：再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発>

○ 本プロジェクトにおけるアウトカム目標

再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムの開発を行う。「連携したシステム」とは、プロセスごとの作業・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・省人化をはかり、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（現状の 1/10 以下）で製造するためのシステムを言う。

対象となる疾患や適用する術式に対応した再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる、拡大培養、分化誘導（培養）、品質管理（評価）、加工、保存（凍結・解凍）等の各プロセス及びプロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術について、最大 10^{10} 個/バッチを製造可能な自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発する。更に、これらを最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。

○ 結果

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 製品の実用化を達成した。また、iPS 細胞 10^{10} 個の大量培養が可能となり、人的資源と無菌維持にかかるコストを 1/10 以下に削減できた。

<B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発>

事業アウトカム指標		
開発成果による製品を導入した企業数		
指標目標値		
事業開始時（平成 29 年度）	計画：0 件	実績：0 件
中間評価時（令和元年度）	計画：5 件	実績：0 件（平成 30 年度時点）
終了時評価時（令和 3 年度）	計画：15 件	実績：-
目標最終年度（令和 5 年度）	計画：30 件	

2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット

（1）複数課題プログラムの内容

本事業は、再生医療・遺伝子治療の産業化を目的として、安全かつ高品質の再生医療等製品を低コストで製造するためのシステム構築（再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発）やヒトの生体内（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の開発（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発）を実施するものである。

（2）事業アウトプット

<A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発>

事業アウトプット指標		
再生医療実現のための周辺機器等の開発の達成度（%）		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（平成 26 年度）	計画：20%	実績：29%
中間評価時（平成 28 年度）	計画：60%	実績：64.2%
終了時評価時（平成 30 年度）	計画：100%	実績：99.4%

<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 件	-	83 件	-	-	5 件	-

<B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発>

事業アウトプット指標		
創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（平成 29 年度）	計画：1 件	実績：1 件
中間評価時（令和元年度）	計画：5 件	実績：3 件（平成 30 年度時点）
終了時評価時（令和 3 年度）	計画：12 件	実績：-

<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
27 件	-	13 件	-	-	-	5 件

3. 当省(国)が実施することの必要性

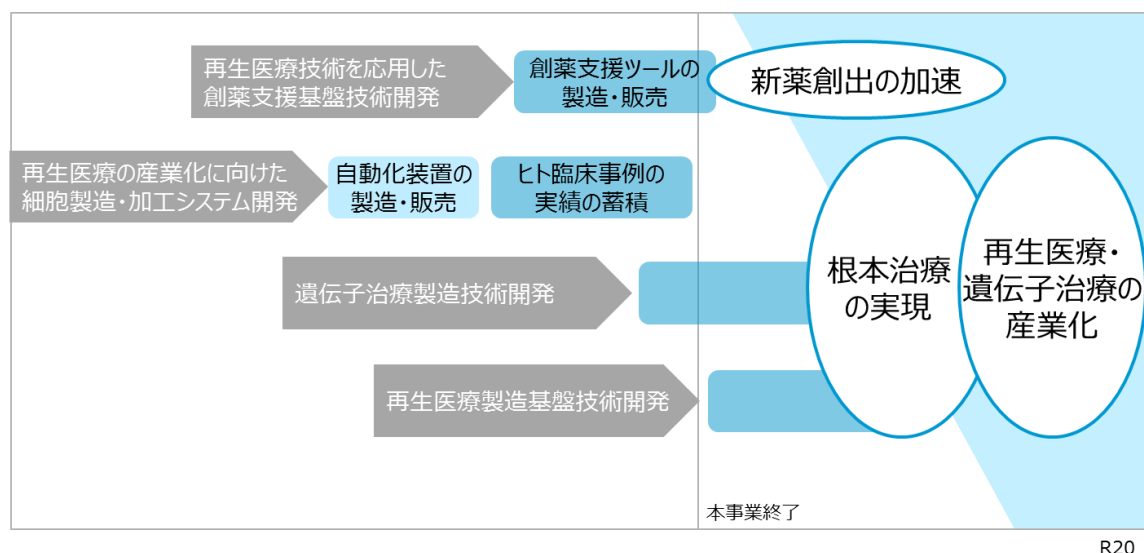
本事業の目標を達成するためには、技術シーズを有する複数の研究機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携して行う研究開発が必須であり、民間企業等が単独で取り組むことが困難な事業内容である。また、再生医療分野のうち、特にアカデミアが開発したシーズは、薬事規制に準拠した臨床開発に向けた対応が不十分であるため、民間企業が市場参入する上での大きな課題となっている。これらの理由から、国が主導して産学官の連携を加速しつつ、規制当局への対応も踏まえた中長期的な支援を行うことが適切である。

【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）

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

下図のとおり、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創出を加速させ、再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発を推進することにより、根本治療の実現を目指す。さらにその先には、国民の健康増進、我が国の再生医療・遺伝子治療の産業競争力の強化、国際競争力の加速が期待される。各開発課題の詳細なロードマップについては、第 2 章の当該項目を参照されたい。



5. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

事業の実施・マネジメント体制としては、当省からAMEDへ予算（補助金）を支出し、AMEDが公募により実施者を選定している。さらに、AMEDは本事業の研究分野に関して優れた学識経験や研究開発の実績等を有し、研究開発の課題の評価及び業務運営に関して見識を有する専門家としてプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）を配置している。PD、PS、POは協力して事業全体の課題を把握するとともに、各研究内容の進捗評価や分野間協力の推進等の高度な専門的調整を行い、優れた成果を実用化へつなげるために、当課、AMED担当課（再生医療研究課及び医薬品研究課）と連携して事業運営を行っている。

さらに、各開発課題単位で外部有識者（通常7～10名程度）により構成される課題評価委員会を構成し、事業の各課題に関して中間評価及び事後評価をAMEDで実施している。5年間の事業であれば、3年目に中間評価を実施し、研究課題を構成する各要素技術開発について、継続の可否の判断や改善点の洗い出し等を行い、事業後半の研究計画へ反映させている。また、事業終了後の事後評価では研究開発成果のレビューを実施し、事業成果を社会実装していくための助言をいただいている。

また、コンソーシアム内において実施者の間で知財合意書を締結して各実施者の有する権利関係を明確にしたり、知財の専門家を配置して知的財産の管理や周辺特許の調査等を行う等、各プロジェクトにおいて適切な知財管理ができるよう、体制を整えている。またAMEDでは、事業で得られた研究成果の実用化を促進するために、知財戦略や導出戦略についてコンサルテーションするAMED知的財産コンサルタントを配置している。

以上のように、本事業では課題評価委員会、PD、PS、PO等からの指摘事項等を研究開発計画や実施計画に反映させつつ事業運営をするマネジメント体制を確保している。

なお、「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発」と「再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術開発」については、マネジメント体制が異なるため、各プロジェクトの項目で説明する。

6. 費用対効果

本事業では、再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発と再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術開発を実施した。これにより、再生医療・遺伝子治療の産業化を促進することで特に難治性疾患の多くは根本治療がなく、高価な医薬品による対症療法で発症を抑えているケースもあるため、安価で高品質の再生医療等製品や遺伝子治療薬を開発し、上市化することで、患者のQOLの向上だけでなく、医療費の削減が期待できる。

再生医療の市場規模は2030年に国内で1.0兆円、世界で12兆円と予測されており、周辺産業の市場規模は2030年に国内で5,500億円、世界では5.2兆円と予測されている。また、国民医療費は増大し続けており、2015年には42.3兆円となっていることから、安価で有効性の高い再生医療を

提供することで、医療費の軽減だけでなく、根本治療の提供により、ＱＯＬの向上による社会復帰なども可能となるため、再生医療産業のみならず、社会全体の経済効果はきわめて大きい。

第2章 複数課題プログラムを構成する研究開発課題（プロジェクト）の概要

A. 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

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

プロジェクト名	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
行政事業レビューとの関係	平成29年度行政事業レビューシート（事業番号0034） 平成30年度行政事業レビューシート（事業番号0035）
上位施策名	● 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）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 再生医療は、手術・投薬などの従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に道を拓くものであり、生物学的、医学的な研究が進むにつれ、再生医療により多様な治療が可能になることが期待されている。重度の障害をもたらす脊椎損傷やパーキンソン病はもとより、糖尿病や腎臓疾患などのように膨大な数の患者が存在し、かつ生涯に亘って治療が必要となっている状況を改善することができれば、社会的なメリットは極めて大きい。また、慢性疾患や高齢化に伴う疾患等の治療が可能となることにより、拡大の一途をたどる社会保険の抑制にも貢献することが期待される。 本研究開発は各プロセスの作業・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等製品を低コストで製造するためのシステムを構築する。	

◆個別要素技術開発

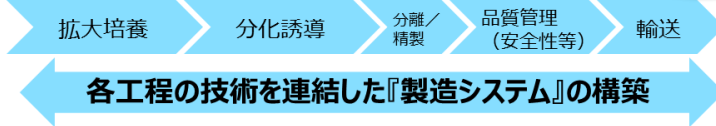
(平成26年度～平成28年度)



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)



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



予算額等 (委託)

(単位: 百万円)

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 26 年度	平成 30 年度	平成 28 年度	令和元年度	大学 民間企業等
H28FY 契約額	H29FY 契約額	H30FY 契約額	総契約額	総予算額
1, 600	1, 100	1, 000	7, 700	7, 700

1. 事業アウトカム

○ 本プロジェクトにおけるアウトカム目標

再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムの開発を行う。「連携したシステム」とは、プロセスごとの作業・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・省人化をはかり、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（現状の 1/10 以下）で製造するためのシステムを言う。

対象となる疾患や適用する術式に対応した再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる、拡大培養、分化誘導（培養）、品質管理（評価）、加工、保存（凍結・解凍）等の各プロセス及びプロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術について、最大 10^{10} 個/バッチを製造可能な自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発する。更に、これらを最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。

○ 結果

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 製品の実用化が達成した。また、iPS 細胞 10^{10} 個の大量培養が可能となり、人的資源と無菌維持にかかるコストを 1/10 以下に削減できた。

製品開発（例）

培養 幹細胞用自動培養装置
(ニプロ㈱)



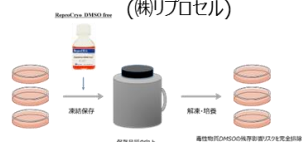
評価 再生医療製品製造用自動観察機能付
インキュベータ
(株)ニコン (澁谷工業㈱)



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㈱)



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㈱)



しかし、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する。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) 方式の採用が不可欠となる。

	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（クローニン、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

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

（1）研究開発内容

課題1：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（網膜色素上皮・肝細胞）

● 研究開発担当者

国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 教授 紀ノ岡 正博

● 分担機関

幹細胞評価基盤技術研究組合、エイブル株式会社、株式会社クラレ、澁谷工業株式会社、株式会社島津製作所、大日本印刷株式会社、株式会社ニコン、日本光電工業株式会社、藤森工業株式会社、株式会社堀場製作所、国立研究開発法人産業技術総合研究所、一般社団法人バイオインダストリー協会、国立大学法人京都大学、国立大学法人東京大学、国立大学法人名古屋大学、学校法人東京女子医科大学、国立研究開発法人医薬基盤・栄養・健康研究所、国立大学法人金沢大学

● 概要

再生医療の周辺産業においては、「モノづくり」に資する要素技術の更新だけでなく、要素間での技術統合並びに培養操作や製造管理に対するサービスとの一体化（統合システムの確立：「コトづくり」）が不可欠である。さらに、再生医療に従事する人材のキャリアパス構築や育成などを含めた「ヒトづくり」、知財・経済戦略に基づく国際標準化や規制改革による「ルールづくり」が不可欠となる。本課題では、「モノ・ヒト・ルールづくり」の一体化により GCTP (Good Gene, Cellular, and Tissuebased Products Manufacturing Practice) 省令に準拠可能な製造システムの構築を目的として、再生医療分野の「コトづくり」を行う。グループ内の各機関では、製造工程から品質評価までの各プロセスをモジュール化し、将来的に拡張可能なシステムを開発するとともに、産業パッケージ戦略を見据えて研究開発を行う。

課題2：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（心筋・神経）

● 研究開発担当者

国立大学法人京都大学物質—細胞統合システム拠点 特任教授・設立拠点長 中辻 憲夫

● 分担機関

幹細胞評価基盤技術研究組合、株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ、株式会社サイフュ

ーズ、株式会社ジェイ・エム・エス、ジェネティン株式会社、タカラバイオ株式会社、玉井化成株式会社、日産化学工業株式会社、ニプロ株式会社、パナソニック プロダクションエンジニアリング株式会社、富士フイルム株式会社、株式会社リプロセル、学校法人慶應義塾、国立大学法人信州大学、国立大学法人大阪大学

● 概要

再生医療分野での製造装置や製造システムの開発では、世界市場におけるニーズにマッチするとともに国際競争力（品質、コスト、信頼性）を有することが求められている。本課題では、対象としている心臓疾患、神経疾患に適用する再生医療製品の製造・加工システムの構築を目指す。具体的には、拡大培養、分化誘導、加工、品質管理、細胞保存等に係わる自動化装置や周辺製品を開発する。

- 超低コストの培地開発
- 新規・無攪拌大量培養バイオリアクター開発
- 簡便な分化細胞精製法の開発
- 臨床応用に適した革新的細胞加工技術開発
- 簡便な品質評価用試薬キットの開発
- 細胞製品搬送システムの開発
- 次世代製造工程システムの開発

課題3：ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発

● 研究開発担当者

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 部長 阿久津 英憲

● 分担機関

幹細胞評価基盤技術研究組合、住友ベークライト株式会社、ゼノアックリソース株式会社、大陽日酸株式会社、株式会社DNAチップ研究所、ニプロ株式会社、富士フイルム株式会社、和光純薬工業株式会社、国立研究開発法人産業技術総合研究所、一般財団法人バイオインダストリー協会、国立大学法人東京大学、学校法人東海大学、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

● 概要

間葉系幹細胞を用いた再生医療は、世界的には開発が先行しており技術も進んでいるため、安全性と経済性を考慮しつつより高品質な細胞原料を供給するための技術開発を行う必要がある。そこで、『臨床医療現場のニーズ』を最大限反映した、高品質間葉系幹細胞製品を製造・供給するシステムを開発し、再生医療の実現を目指す。特に、幹細胞評価技術、自動培養技術、分離・精製技術および保存技術などの要素技術を重点的に開発する。なお、本課題においては既に、幹細胞の品質評価のためのC3チェックサービス、GMPに準拠した細胞凍結保存液、細胞の保存・管理・移送のための温度履歴統合管理システムなどの成果が生まれている。

課題4：Muse細胞を用いた再生医療の実現に向けた製剤製造システムの研究開発

● 研究開発担当者

国立大学法人東北大学大学院医学研究科 教授 出澤 真理

● 分担機関

株式会社Clio、国立大学法人名古屋大学医学部附属病院、国立大学法人神戸大学、国立大学法人岐阜大学、国立大学法人岐阜大学医学部附属病院、国立大学法人東北大学大学院医学系研究科、国立大学法人名古屋大学、DSファーマバオメディカル株式会社

● 概要

Muse 細胞は、生体内の間葉系組織内に存在する自然の幹細胞で、腫瘍化の懸念が低いなど、安全性に優れ、体内に投与すると「場の論理」に応じて様々な組織を修復することから、臨床応用には有望な細胞である。本課題では、Muse 細胞の急性心筋梗塞への治療効果について動物モデルを用いて検証するとともに、他家移植に使用出来る Muse 細胞製剤の製造法の確立に取り組み、臨床応用につなげることを目的とする。

(2) 事業アウトプット

事業アウトプット指標		
再生医療実現のための周辺機器等の開発の達成度 (%)		
指標目標値 (計画及び実績)		
事業開始時 (平成 26 年度)	計画 : 20%	実績 : 29%
中間評価時 (平成 28 年度)	計画 : 60%	実績 : 64.2%
終了時評価時 (平成 30 年度)	計画 : 100%	実績 : 99.4%

< 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 件	-	83 件	-	-	5 件	-

3. 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。

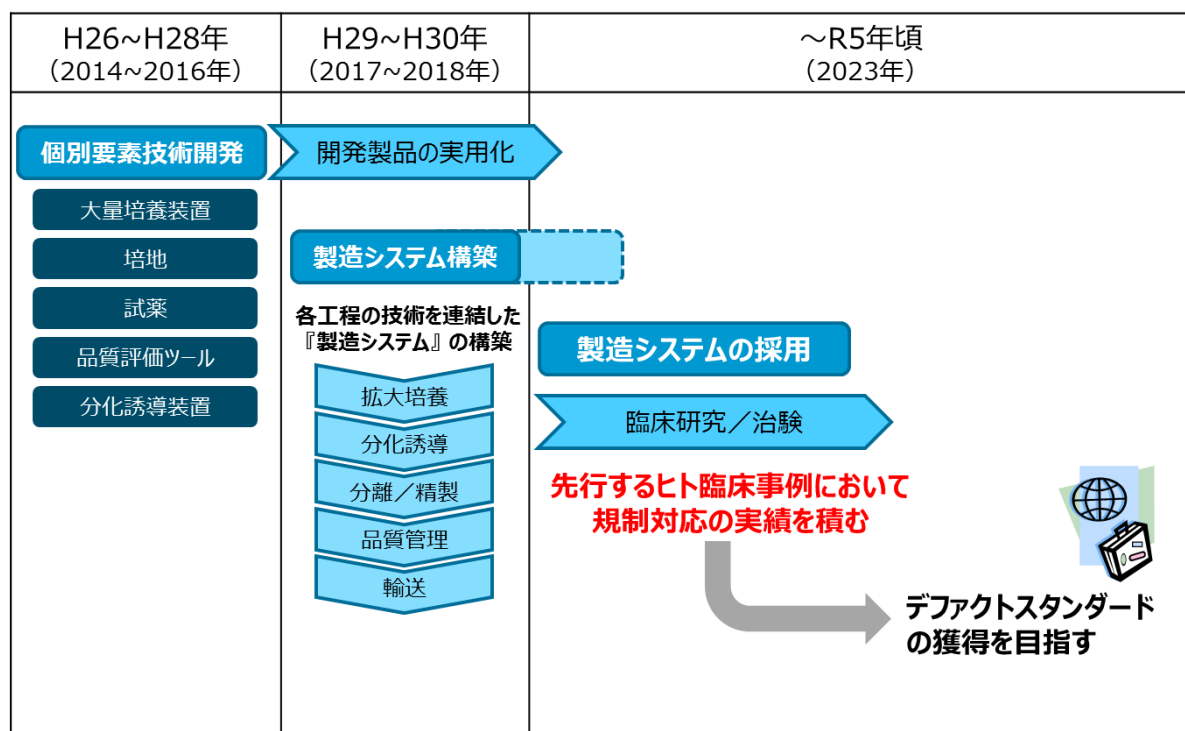
再生医療の産業化を推進する上で不可欠となる再生医療等製品の製造システムの開発を目指した取り組みは、我が国の施策と整合すると共に産業力強化に資すると考えられる。

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。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

- 再生医療製品を製造する各段階の作業について、手作業で行っている作業を自動化するための装置を開発する。
- 自動化装置に合わせた培地や容器などの周辺機器の開発、また、安全で高品質な細胞を確認するための細胞品質評価項目についても同時に開発する。
- 再生医療製品を製造する各段階の自動化装置、周辺機器、品質評価項目等を組み合わせ、無菌状態で再生医療製品を製造するトータルシステムを開発する。

<本プロジェクトのロードマップ>



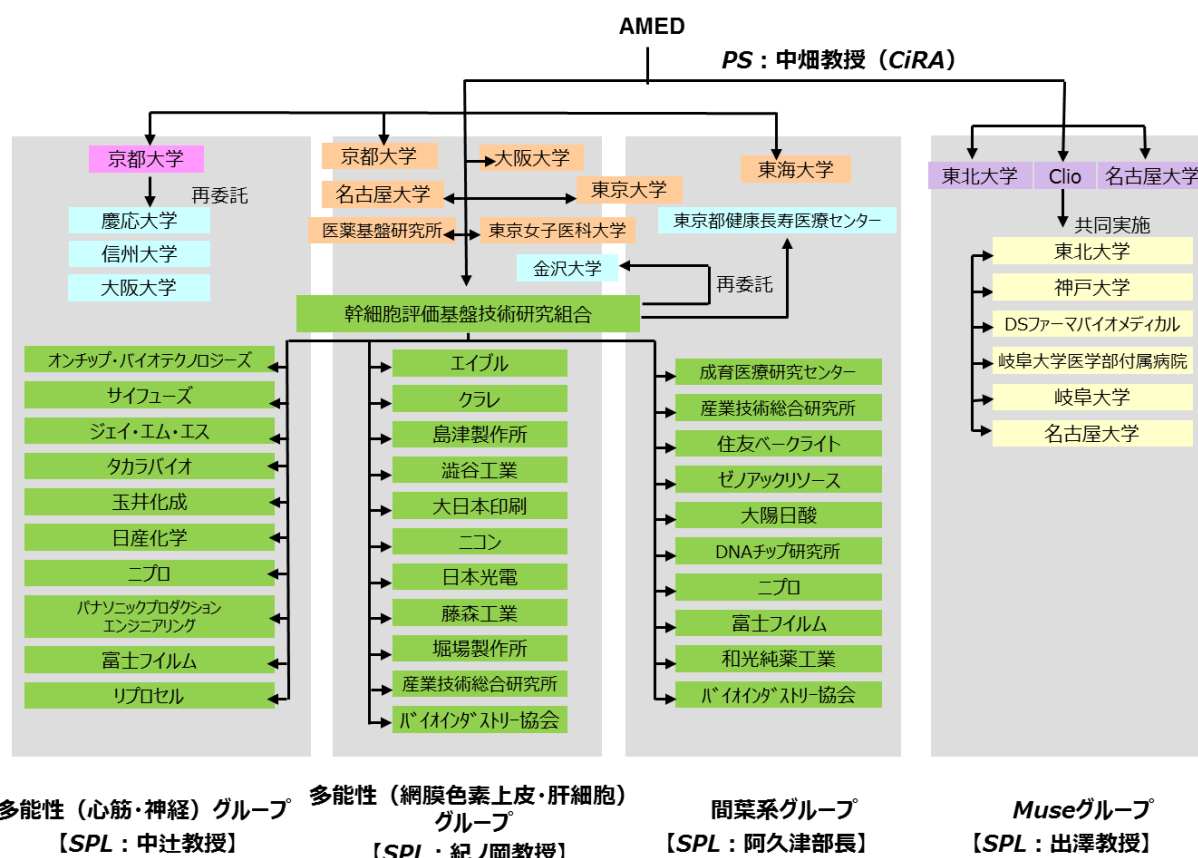
<標準化戦略とデファクト戦略による国際競争の強化>



5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

下図のとおり、PSが4つの研究グループ（多能性（心筋・神経）グループ、多能性（網膜色素上皮・肝細胞）グループ、間葉系グループ、Museグループ）を束ねる体制を取っており、特に、多能

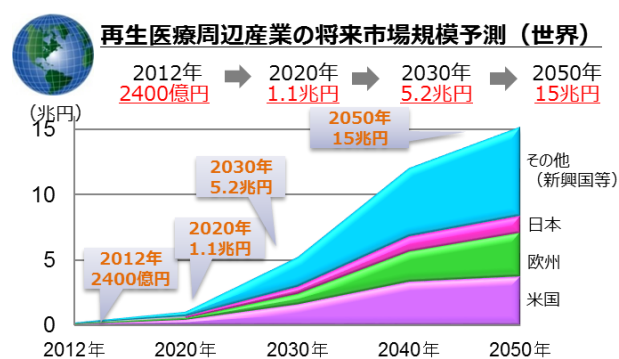
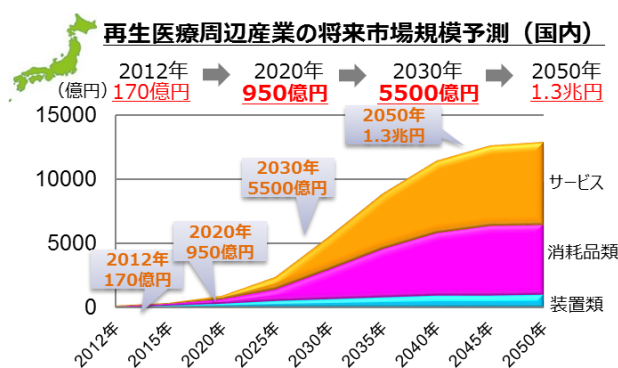
性（心筋・神経）グループ、多能性（網膜色素上皮・肝細胞）グループ、間葉系グループに参画している企業を幹細胞評価基盤技術組合がとりまとめる体制を取っており、柔軟かつ効率的な資金の運用を実現してきた。また、幹細胞評価基盤技術組合に各グループの成果が集約されるため、AMEDや当課による事業の進捗把握や適切な管理・運営に努めた。



6. 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5500億円と試算されているが、実際は、2015年度における周辺産業の市場は約272億円であり、2012年度の市場予測と同程度の推移をとっていることから、今後の市場拡大が大いに期待できる。また、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である。

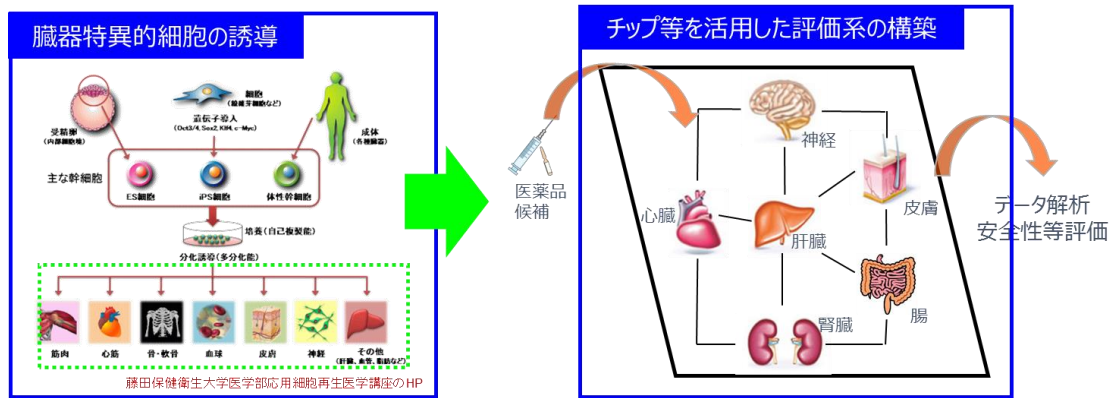
以上から、本プロジェクトに予算を投じた効果は大きいと考えられるものの、この市場拡大をさらに加速させるためにも、今後は、単なる装置開発だけではなく、再生医療等製品の製造に関するより効果的な技術アプローチが必要である。



B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

プロジェクト名	再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発
行政事業レビューとの関係	平成30年度行政事業レビューシート（事業番号0035） 平成31年度行政事業レビューシート（事業番号0032）
上位施策名	● 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）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 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。 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%近くにまで達しており、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。 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。	



予算額等（委託）

（単位：百万円）

開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 29 年度	令和 3 年度	令和元年度	令和 4 年度	大学 民間企業等
H29FY 契約額	H30FY 契約額	R1FY 契約額	総契約額	総予算額
749	1, 100	1, 284	3, 133	3, 133

1. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
開発成果による製品を導入した企業数		
指標目標値		
事業開始時（平成 29 年度）	計画：0 件	実績：0 件
中間評価時（令和元年度）	計画：5 件	実績：0 件（平成 30 年度時点）
終了時評価時（令和 3 年度）	計画：15 件	実績：-
目標最終年度（令和 5 年度）	計画：30 件	

○ 最終目標（令和 3 年度）

- Organ on chip の評価が進んでおり、化合物の体内動態や安全性を評価するための統一プロトコルが形成されており、例えば白書・論文その他で公開されている。
- Human on chip の構成（organ on chip の連結）がさらに検討されている。
- 薬物動態と薬効評価を組み合わせた検討がなされている。例として、血液脳関門透過後の中枢薬効評価。肝臓で代謝された薬物の薬効評価。
- 平成 33 年度末に human on chip コンセプトの発展系として新しい概念を提示する。

○ 中間目標（令和元年度）

- 各臓器の培養モデル（organ on chip）のプロトタイプができている。
- 細胞機能の評価が開始されている。
- 一部の臓器培養モデル（human on chip）の連結が検討されている

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

（1）研究開発内容

項目 1 チップ等デバイスの製造技術に関する研究開発

In-vitro 安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現する organ/multi-organs-on-a-chip の開発とその製造技術基盤の確立	産業技術総合研究所 金森敏幸
---	----------------

項目 2-1 培養モデルと培養デバイスの設計に関する研究開発

階層的共培養を基礎とする Liver/Gut on-a-chip の開発：インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現	東京大学 酒井 康行
医薬品の脳内移行性を評価可能な 3 次元血液脳関門（BBB）デバイスの開発	東京大学 竹内 昌治
腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発	京都大学 鳥澤 勇介
創薬における高次 in vitro 評価系としての Kidney-on-a-chip の開発	東海大学 木村 啓志
中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発	大阪大学 松崎 典弥
生体模倣小腸—肝臓チップ：バイオアベイラビリティ予測と安全性評価 in vitro モデルの開発	名古屋市立大学 松永 民秀

創薬スクリーニングを可能にするヒト iPS 細胞を用いた腎臓 Organ-on-a-Chip	京都大学 横川 隆司
--	------------

項目 2-2 デバイスに搭載する iPS・ES 細胞由来分化細胞等の安定的な製造に関する研究開発

ヒト iPS 由来腸細胞の安定供給と迅速培養システムの構築	東京工業大学 桑 昭苑
Organ-on-a-chip 等のデバイスに応用可能な薬剤スクリーニングに適したヒト iPS 細胞由来三次元肝スフェロイドの安定的な製造	横浜市立大学 小島 伸彦

項目 2-2 若手 デバイスに搭載する iPS・ES 細胞由来分化細胞等の安定的な製造に関する研究開発 (若手)

被血管化能を備えた腎臓細胞の安定作出	理化学研究所 高里 実
高純度な国産ヒト ES/iPS 細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発	大阪大学 高山 和雄
デバイスに搭載するヒト自律神経細胞と標的臓器の安定的製造に関する研究開発	産業技術総合研究所 高山 祐三
分化制御培養法による iPS 細胞由来血液脳関門モデル細胞の安定的な製造・供給体制の構築	名古屋市立大学 坂下 真大

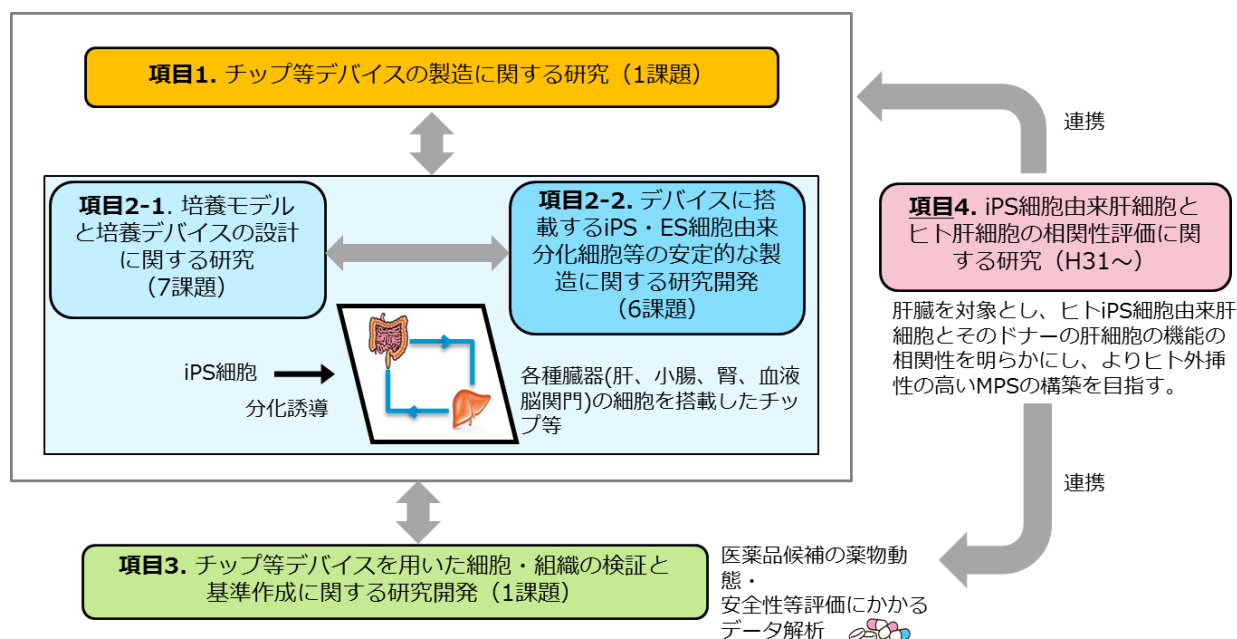
項目 3 チップ等デバイスを用いた細胞・組織の検証と基準作成に関する研究開発

薬物動態・安全性試験用 organ(s)-on-a-chip に搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成	国立医薬品食品衛生研究所 石田 誠一
---	--------------------

項目 4 iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究開発

iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究	国立成育医療研究センター 阿久津 英憲
-------------------------------	---------------------

チップ等のデバイス上で各種臓器細胞を立体培養・共培養する高度な技術を駆使し、これまで成し得なかった培養モデルを構築し（項目 2-1、2-2）、その培養技術を産業化可能なデバイス作製技術へと応用する（項目 1）。さらに、構築されたデバイス上での細胞培養手法を検証し基準を設定する（項目 3）ことにより、医薬候補品の安全性や薬物動態等が評価可能な新規の創薬基盤技術の確立を目指す。また、2019 年度からの新規課題では、肝臓を対象とし、ヒト iPS 細胞より分化誘導した臓器細胞と、その同ドナーの臓器細胞の機能の相関性を明らかにする。



（2）事業アウトプット

事業アウトプット指標		
創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（平成 29 年度）	計画：1 件	実績：1 件
中間評価時（令和元年度）	計画：5 件	実績：3 件（平成 30 年度時点）
終了時評価時（令和 3 年度）	計画：12 件	実績：－

＜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	プロトタイプの実作
27 件	－	13 件	－	－	－	5 件

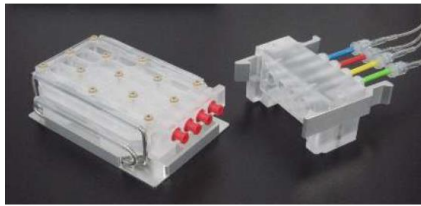
○ 令和元年度までに達成予定の要素技術の確立数 5 件の内訳

- ✓ 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）

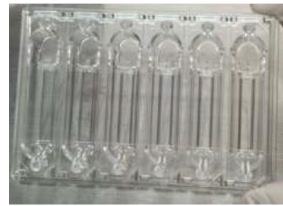
○ 結果

- 腸管循環型などのデバイスモデル（プロトタイプ）を作成
- 肝臓、小腸、血液脳関門、腎臓の標準細胞については選定が終了し、肝臓、小腸の細胞に関しては播種のプロトコルの検討が完了しているが、その他の細胞については検討中

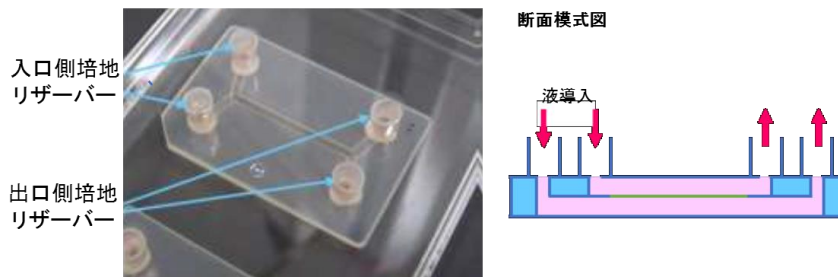
PD-MPS



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)



3. 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。

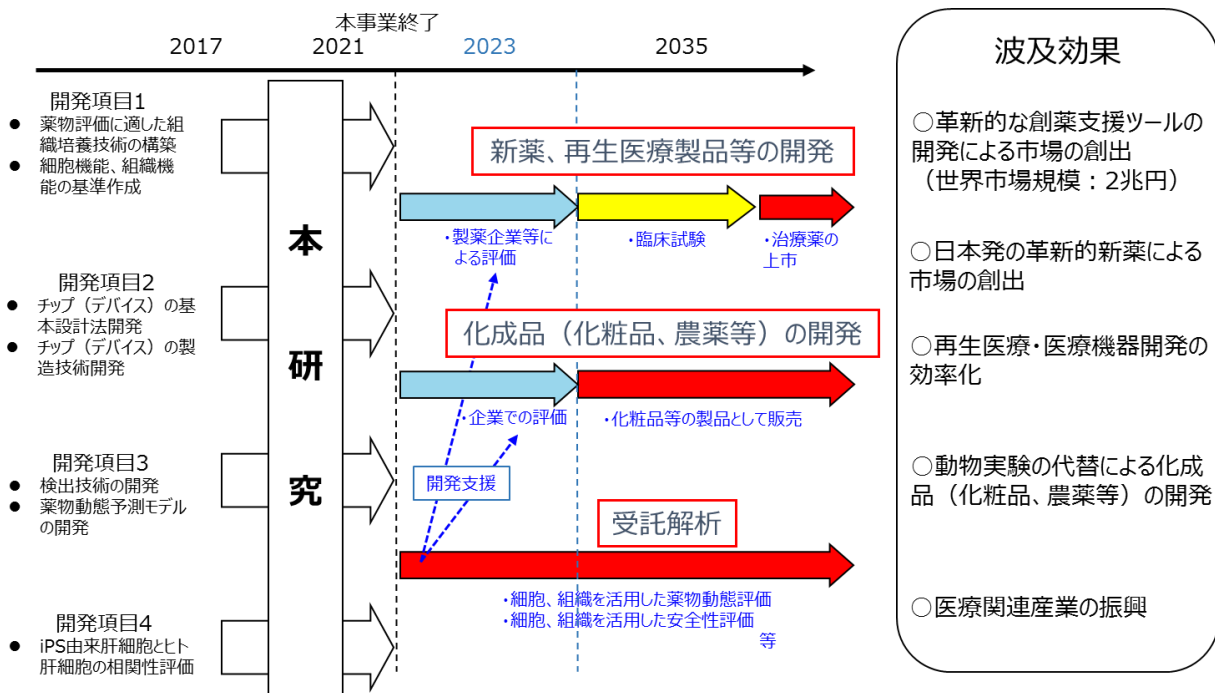
日本では、現在未確立の iPS 細胞等の大量培養技術やそれに適した分化誘導技術の開発を進めており、さらに、優れたマイクロ流路設計技術があることから、個別の要素技術に関しては世界に対して優位性があると考えられるが、NIH の機関である NCATS を始め、欧米では大規模な研究開発投資が行われており、競争が激化している。

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。

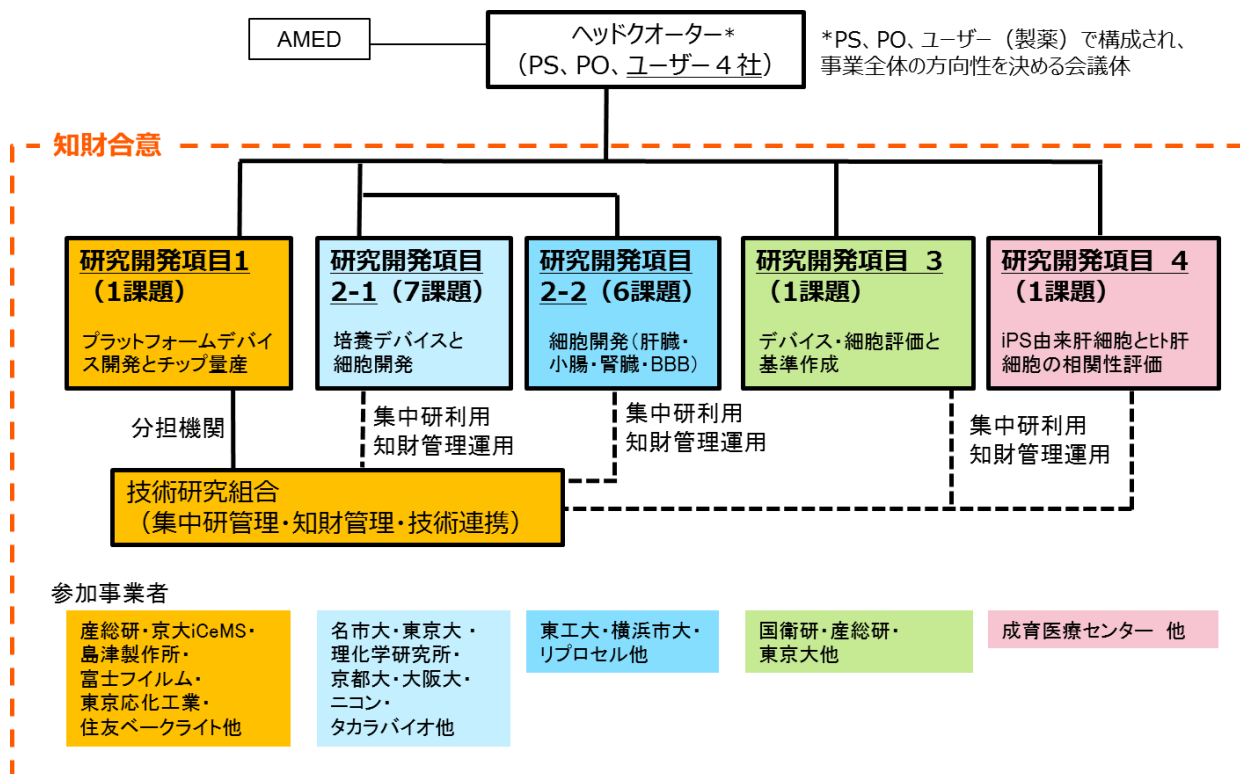
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

- 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。



5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

下図のとおり、AMEDのPS、PO、ユーザー業界の代表、PL等で構成されるヘッドクォーターを組織し、定期的に技術的評価を受け、ユーザーニーズの反映や、目標達成の見通しを常に把握することに努める。また、四半期に一回程度プロジェクトの進捗についてPL等を通じてプロジェクトの進捗に関する報告を受けること等を行う。



6. 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、約 50 億円（約 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