

第1回「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発」
複数課題プログラム 中間評価検討会
議 事 録

1. 日 時 令和2年3月2日(月)9:00～11:10

2. 場 所 経済産業省本館17階第5共用会議室

3. 出席者

(検討会委員) [敬称略、五十音順、※は座長]

大杉 義征 大杉バイオファーマ・コンサルティング株式会社 代表取締役会長

佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長

裙本 理人 セルソース株式会社 代表取締役社長

※中江 裕樹 特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム 事務局長
／研究部 部長

三木 秀夫 田辺三菱製薬株式会社 フロンティア創薬ユニット マネジャー

※:座長

(事務局)

商務・サービスグループ生物化学産業課

産業分析研究官 新階 央

課長補佐 中尾 祐輔

(評価推進部署)

産業技術環境局技術評価室

技術評価専門職 宝関 義隆

4. 配付資料

資料1 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発(複数課題プログラム)中間評価検討会 委員名簿

資料2 研究開発評価に係る委員会等の公開について

資料3 経済産業省における研究開発評価について

資料4 評価方法(案)

資料5 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発(複数課題プログラム)の概要

資料6 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発(複数課題プログラム)評価用資料

資料7 技術評価報告書の構成(案)

資料8 評価コメント票

質問票

参考資料1 経済産業省技術評価指針

参考資料2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

5. 議事

(1)開会

委員の互選により、中江委員が本検討会の座長に選出された。

(2)研究開発評価に係る委員会等の公開について

事務局から、資料2により評価検討会の公開について説明し、本評価検討会について、会議、配布資料、議事録及び議事要旨を公開とすることが了承された。

(3)評価の方法等について

評価推進部署から資料3、事務局から4、7により、評価の方法等について説明し、了承された。

(4)複数課題プログラム・構成するプロジェクトの概要について

事務局から、資料5により、複数課題プログラム・構成するプロジェクトの概要について説明した。

<質疑応答>

(中江座長) それではご意見、ご質問をお願いしたい。

(佐藤委員) 規制競争経済である再生医療に関する技術開発を裾野からという説明だが、本当は、最終的な実用化のプレイヤーから見たときに最上流に位置する細胞供給のあり方も最初から見据えた形で、それぞれの基礎技術を開発しなければいけなかったはず。そういったところは後回しにしている形だったと思われる。今は既に経済産業省が間葉系幹細胞の実用化を見据えた供給体制を構築しているが、このプロジェクトを始めた頃は、iPS細胞由来製品も間葉系幹細胞由来製品も、文部科学省が自ら直接支援できる臨床研究までしか主に見据えていなかった。経済産業省による支援は後手になっていた感がある。今となっては結果的には予定調和的にうまく回せるような形になったが、本当はもっと早い段階から意識して、最終的な実用化のプレイヤーがどういうふうに最初の細胞原料にアクセスしていくのか、製法や規格を作り込んでいくのかという視点から技術開発を考えるべきだった。

例えば、文部科学省は疾患iPS細胞のストックを作ったが、あとで気がつくと、

IC(インフォームドコンセント)の際の細胞の使用目的が「研究用途」となっており、産業利用が見据えられていなかったもので、製品開発上の問題とされたことがある。こういうケースでは、文部科学省と経済産業省との間で出発原料についても連携があった方がよかったと思う。当時、厚生労働省と経済産業省とは法律の制定もあって密接な連携がとれていたが、経済産業省は文部科学省とも連携し、実用化プレイヤーが文部科学省の活動をどう見ているかという点について橋渡しする役目を果たす必要があったと思う。

(事務局) ご指摘の点は最大の反省ポイントの一つ。AMED(日本医療研究開発機構)を場として再生医療は定期的に文科・厚労・経産が予算要求等で頻繁に連携の場を設けるようにしてはいるが、本当にご指摘の通り。

(佐藤委員) 例えばFIRM(再生医療イノベーションフォーラム)において、最終的な細胞加工製品開発を志向しているメーカーから成る委員会が当時は存在せず、意見の集約ができていなかったことで、細胞加工製品メーカーの意見が集約されて経済産業省に上がり文部科学省に落ちるというような形が出来ていなかったというのは、致し方なかったと思う。現在はFIRMもそういった委員会を立ち上げており、いくつか製造販売承認を取っている会社もでてきている。文部科学省の管轄である要素が多い開発初期の出発原料周辺の環境についても、文部科学省に意見を言っていないといけないのではないか。

米国はFDAとNIHが並列しているとはいえ、基本的には「医療の開発」として制度が一本化されている。日本では「大学での開発」と「企業での開発」で分かれているので、要素技術は持っていても、それこそ「規制競争」の中で負けてしまう。

(事務局) 遅れてしまう形にはなったが、細胞供給モデル事業でICのとり方とか産業利用を前提とした「御作法」を先生方にも産業界にも提供しようとしている。その最大の理由は、臨床を行う医師の判断で細胞供給も決まってくる。したがって、リソースをお医者さんをお願いするという形になるために、バンクがたくさんあっても産業界が使えるような内容になっていないというような状況があるので、反省点である。製造の上から下まで全部フォローするような仕掛け作りを行いたい。

(中江座長) 今のところは私も大事なポイントだと思う。細胞の意図した用途というか、治療用を含めた内容を明文化するという流れが低調だなと思っていた。国際標準で色んな活動をしていると、例えばISO 20387の中には、パイオバンクに関し fit-for-purpose という概念があるが、日本の人たちには、ユーザーがどういう風に使えるかわからないため規定できないという人もいる。検体

がどういう用途に使われるのかといったことが最初にあり、それに対してどういう検体をどう集めるかということが決まっていく流れでなければ品質は規定できない。佐藤先生の話はまさにそういうことじゃないかと思う。これが明文化、そういつてもどういうレベルで文書化するかは別として、きちっと皆さんの中でコンセンサスが取れていることが必要で、文部科学省への手引きにもなるし、先生方が考えることにもつながると思う。

(佐藤委員) OoC (Organ-on-a-Chip) もやはり、疾患iPS細胞の採取のICのとり方が研究用途で限定されているため、そうした細胞を原料とする場合、研究として実現可能性を示せても製品に展開できない。今からでも遅くないので、原料細胞をどういう形で利用していくのか、どういう形で手続きを改善していくべきかも議論したほうがいいと思う。COCN (産業競争力懇談会) の方でも疾患iPS細胞の商業利用について議論している。疾患iPS細胞のように研究用途の形でICをとってしまうと、商業利用しにくい。それこそ座長が仰っていたように実用化といった意味でのエンドユーザーが誰で、どういうふうに技術なり材料にアクセスできるのかが重要。

(事務局) COCNとの連携においても、そういった観点が抜けないようにしたい。そして私共の細胞供給事業で作成を進めているガイドラインをインプットしていきたい。

(中江座長) OoCのプロジェクトには比較的良くなっている兆しがある。エンドユーザーであるヘッドクォーターが、しっかり現場のニーズを説明する体制ができていて、かなり改善されているという印象がある。

(裾本委員) 1つめのプログラムについて。おそらくプログラムが立ち上がったとき、再生医療法ができたころかと思う。真のユーザーは誰か、マーケットニーズが見えていなかったと思われる。マーケットが少しずつできてきて、この5年間で見えてきたニーズがあるはず。そのニーズが、プログラムの途中で取り入れられるような形になっているとよりよい。個別課題についてはそれぞれあると思うが、プログラム全体としては、5年前立ち上げてから、3年後4年後マーケットができてきたときにICのとり方であるとかこういったものでないと思えないとか、どういう風にプログラムをチューニングしていくかというのが今後も重要なポイントだと思う。

(事務局) まさにそういうふうな意識で、運用改善も含めて進めてまいりたい。

(中江座長) 再生医療に関係する学会等のどこかのグループにニーズの変革を捉えるアクションがあって、それをヘッドクォーターにインプットする。こういうようなマネジメントが必要。

(裾本委員) 創薬支援はヘッドクォーターがいるということで非常によい体制だと思うが、最後のページにあるとおり、毒性試験についてPMDA(医薬品医療機器総合機構)が有効性のあるものとして認めるかどうかという規制のところを並行して進めないと、つくったけどもPMDAに認められないとなると、タイムラグが生じてしまう。国として本当に競争力を求めるのであれば、毒性試験が有効であるということを認められるように並行してやっていくことが非常に重要ではないか。

(事務局) ご指摘の通り。現在は国衛研を中心にデータ取りをしようというところで、まだPMDAとは一緒に進めていない。早めにデータ取りをして連携をしたい。また、ICH/Q5Aの見直しで今後重要度が高くなるウイルスの安全性評価について、次世代シーケンサーがメインの技術として取り込まれることとなる見込みだが、解析したデータをもとにPMDAに申請されても、PMDAで審査できる体制が不十分ではないかということで、そうした課題についてもこの事業の中で進めていきたい。出口から逆算して市場化への障害が残らないように、戦略を進めていきたい。

(佐藤委員) 関連して、開発製品としてのOoCが使えるかどうかはPMDAとの議論が必要であり、そのためには実用性の有無に関して製品性能の検証と向上が必要。実用性を実証する際に対照として必要な臨床データなり動物データなりがどれだけあるのか、それらは標準化されたものか、ということが次の肝になる。個別要素技術の開発に熱心なあまり、実用性の検証がルーチンで回っていないように見受けられる。標準化されている臨床データや動物データを比較対照として持っていないと、製品の性能の良し悪しがわからない。要素技術だけ持って行ってもPMDAは実用性の有無はわからない。特定の組織や臓器の、特定の機能・毒性における各種薬物の用量作用関係と製品から得られる結果とを比較しないと、製品の性能が良いのか悪いのかが見えない。

開発製品としてのOoCが動物実験の代替になるのかは動物データがないとわからないし、それをまず検証しなければ実用性はわからない。動物とヒトとの間で異なる作用を示すような薬物については、ヒトでの臨床データと比較し、製品がヒトのモデルとして利用可能かどうかの検証が必要になる。臨床データや動物データが標準化され、実用性の検証方法自体が標準化されて共通プラットフォーム化されていないと、開発製品の良し悪しや先行製品と比較した場合の優位性が言えず、PMDAに持っていったって議論が進まない。

(事務局) 現在課題3では、動物実験では毒性があったがヒトでは大丈夫だった既存の承認薬でいくつか検証してみようということを考えている。PMDAがどの程度のデータを必要とするかはまだわかっていない。

(佐藤委員) ある特定の生理機能にフォーカスすべき。ニッチだけど重要な生理機能に。OoCは米国が技術的にも知財でも先行している。日本のコンソーシアムがその中で生き抜くためにはどこに隙間があるかを考える必要がある。どうやっても知財は米国に持って行かれてしまう場合や、類似品をすぐに作られて日本が追い抜かされる状況では日本の立ち位置がキープできない。どこに隙間や優位性があるかを明確にする必要がある。例えば、技術的にiPS細胞の分化技術が優れてとてもよい目的細胞ができるとか、優れた流路設計ができるとか、すごくニッチな米国が振り向きもしないような毒性なり生理機能であるが *in vivo* での結果を大変よく再現できるとか、何かそういったもののうちどこにフォーカスするかを決めて打っていかないといけない。イーブンな条件、互角の条件で競争しているのではないので、「ニッチであるがものすごく突き抜けている」という技術がないと恐らく生きていけない。それは何なのかを、事業のステアリングをするヘッドクォーターの会議で決めていく必要がある。課題全体にかかる問題なので。

(中江座長) 佐藤先生の1番目のご意見で既存の評価系とのコリレーション(相関)という話があったが、実はNCTRで同じことを言われた。それを実証する以外に規制で使う道はないと。またどういう薬剤セットを使っているのかという質問をされた。米国のNCTRでは、日本のトキシコゲノミクスプロジェクト、既存薬をラットに加えて全部のサンプルに対してマイクロアレイ解析をしたプロジェクトを非常に評価していた。OoCにおいても同様のことをやれるのではないかと思う。

(佐藤委員) コントロールされた(標準化された)条件で蓄積されたデータに照らし合わせて実用性を検証していくというのが重要。

(中江座長) プラスチックとゴムの接着面をナノレベルでコントロールできる技術など、発掘すれば、まだ日本にも優れた技術がある。それを戦略策定に考慮することが重要。

(三木委員) 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について、様々な要素技術を集合体として開発することは大変だが、そこをまとめることができたことは意義があることと理解した。その成果としてiPS細胞を製造するコストを10分の1に下げられて、ある程度の生産性が達成できたが、再生医療を実施しようとする事業者がこれらの技術をどのように取り入れられ

るのが、よくわからなかった。それぞれの要素技術だけを切り売りされるだけでは意味がないし、集合体をパッケージとして提供するのであれば、誰が提供するのかなど具体的な計画や仕組みができているのであるだろうか。まだできていないのであれば、今後再生医療を製品化する事業者が効果的に利用できないのではないだろうか。

(事務局) まず、製造システムとしてパッケージ化した。知財の使用を拒否するような企業がいると困るので、技術研究組合と言うスキームに参加してもらい、リーズナブルな仕組みで知財を結集させて共有した。実施段階では、Noと言わないで、というところまでできていないのではないかというのがご指摘の懸念点だと思う。当課の事業で支援させていただく中で、例えば日立がiPS細胞の大量培養の機器を作り、それはQA(品質保証)を想定してデータがストックされるようなシステムであり、セットメーカーである製薬企業がすでに動き始めているので、その点は突破できたというぐらいの期待を持っている。もしも現実がそうでないということであるとすると、仕組みの運用に欠点があったのかと考えられる。

(三木委員) 例えばリプロセルがiPS細胞を作るところまでを事業でやって、それを製品として売ることが成果ということか。

(事務局) リプロセルは再生医療に関して自前で出口まで抱えて市場化するのが戦略と推察する。そうではない戦略として、どこか大手に導出というのも一つのやり方と思うが、この分野では、技術的な面も含めて、また市場規模の大きさもあり、大手がまだ本格的に参入できていないと見受けられる。産業戦略的にどうするかということについて確定したものはないが、色々な在り方を模索しているところ。

(三木委員) 大手の参入まで広げられていないところが課題であると理解した。

(中江座長) 国際標準を作っている観点から言うと、こういった事業をやることで、細胞製造のバックグラウンドとなる装置、資材の供給が国内に生まれる。その上で、どうやったら細胞がこのシステムで安定に製造できるか、というフレームワークを国際標準化してしまう戦略もある。標準化が達成されるとノウハウは日本にある、知財も日本にあるという形を作りたい。フレームワークだけでも良さそうに見えるが、ノウハウは日本にあることが重要である。国際標準に沿って細胞を製造するようにシステムを組んでいただきたい。そうすると米国に対しても中国に対しても、日本の知財が有効な状況になる。こういったことが理想である。実際、TC 276での議論を聞いていると、細胞製造の標準開発が進んでいる。それと並行して、例えば色んなところのIPが今回のような

事業を通じてユーザーに使えるようになってくると、ユーザーも開発されている標準をみて、使えるIPを判断できるようになり、日本にあるIPが有効ということになれば、かなり産業の基盤として有効と思う。

（三木委員）標準化できたということが一番大きいという理解で良いか

（中江座長）米国が進んでいても、国際標準を使ってオープンにする。そうすると日本で欠けているところは海外の技術が使える、そのようなイメージで産業全体ができる。国内産業という考え方があるにしても、実際に事業ができなければいけないので、海外の技術を使うこともあるかもしれない。しかしあくまでも基礎的には日本の知財を組み合わせる。このプログラムが産業の基盤になることが望ましい。

（三木委員）標準化することによって、それぞれの要素技術がつながる、それが1つのアウトプットである理解した。

（三木委員）再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発事業については、薬物動態の評価技術に関する研究がかなり多いなど偏りがあるように思う。安全性の観点ではもっといろいろな応用が可能である。佐藤先生が仰ったように、技術開発において競争するところは本当にそこなのか。それが選ばれた経緯が妥当だったのか。

（事務局）競争領域をどうするかは最初の段階では最大の課題だった。4者もの製薬の所長級の方が競争領域について同じテーブルで議論できるのか、と考えた結果、競争領域を徹底して除外する、というスキームにした。もっとも競争領域に触れないのは体内動態である。これは個別企業でいくらデータをとっても何も意味が無い、社会的に認知されない。これを公的な機関で進め、ある段階で毒性、安全性もテーマに入れるが有効性は外している。この方針が功を奏して、4者の研究所長級の方は極めて率直にノウハウやフラットな意見をもって参加してくれて、アカデミアなどの研究者がユーザーニーズを理解するのに役だったと理解している。今回はあえて非競争領域に絞った作戦が功を奏したと考えている。

（三木委員）佐藤先生が仰ったように、世界との戦い、競争というのは別にあると思う。製薬企業の中での競争領域の話ではなく、国としての技術開発の競争という面では妥当であっただろうか。日本としてやるべきだったのかの判断の経緯は。

(事務局) まず各デバイスについては、基本特許は押さえている。各製薬企業が単に競争領域についての協力ではノウハウを提供するメリットを得られないので、例えばラウンドロビンテストの際には、試作品としての活用をして貰う計画。

(中江座長) 先ほどの質問は、創薬応用と言っても、ADME(薬物代謝)だけではなく、TOX(毒性評価)とか、PD(薬力学)でもいいのではないかという意見と理解したが。

(三木委員) 然り。

(事務局) 競争領域では率直な意見やデータが出せなくなると考えた制度設計にした。

(中江座長) 単一の培養細胞に薬剤を加えるだけの評価ではなく、基本的には体内での動態変化が臓器にどれだけ影響を与えるかを判断できるようなことを目指しているのかと思う。

(三木委員) 総合的に判断しないといけないとは思いますが、製薬企業で比較的確立できている技術と思われるところに注力しているように思えたので、疑問に思った。今後毒性評価技術の開発も見直しの中でやっていくということであれば、それはまだまだ不十分だと思われるので、期待したい。

(事務局) 立ち上げに当たっては、米国から日本がプライマリーな肝細胞を買うと、品質の低い細胞が二倍の値段で供給されていて、米国では好きな組織を自由に入手できるという構造自体が、開発競争力で負けている、ということへの対応を考えた。Body-on-Chip プロジェクトを立ち上げるにあたって、日本も産業構造として、品質のよい最先端のものがリーズナブルに供給されるようになっていなければ、日本ではもう製薬の開発はできない、というような厳しいご意見をいただいた。したがって、国内でデバイスと細胞をセットにして販売できるという技術を、今までほとんどやっていなかった素材メーカーを結集させるところから始め、そして最後はどの企業が抱えて世界に持って行くのだ、というところまで確認した上で体制を組んでいる。その上で、ユーザーニーズを反映しようとする、どうしても競争領域は情報提供が難しいということが、みなさんの声だったためにこの体制にした。その上で、ラウンドロビンテストで残ったデバイスを使ってみるのは可能、という整理で進めている。

(大杉委員) 特許について、プレゼンの中で、成果についてのご説明がなかったが、上がっているのか。

(事務局) 再生医療の製造技術関係が83件。Body-on-Chip の方が現状13件で、まだまだ増えると思う。

(大杉委員) そういう意味では国際競争力というのは、海外の研究に比べて、この事業を通して新しい発見が生まれているという理解でよいのか。

(事務局) 然り。さらに知財PDが特許庁のINPITから来ているので、欧米の特許の動きなども調べながらやっている。特許戦略での大きな失敗は本分野では起きないように配慮している。個別の特許を持っていても勝てない可能性がある、つまり1000件とか2000件とかの特許の束でもってクロスライセンスにするようなビジネスモデルになるのではないかと、そういうような議論も欧米では始まっていると認識。

(大杉委員) 費用対効果について、海外に比べて日本の市場がものすごく小さいがこの理由は。

(事務局) 日本の市場が小さいと言うよりも、中国やインド、中東の伸びが大きいという理解をいただければありがたい。

(大杉委員) 相対的に海外に対してすごく小さいのではないかと。

(事務局) いろいろと調査してもらっているところ、低分子では15%ぐらいが日本市場だが、遺伝子治療では10%を切る。それだけ新しい分野では世界の動きが早いと考えている。

(大杉委員) 創薬支援もすばらしい成果が上がっていると驚いている。海外との競争力もあるならば嬉しい。今後の新しい創薬の研究に続けば素晴らしい。

(中江座長) 論文と特許の件数等が事前にもらっているものとは違う資料になっている。会議終了後に配布を。

(佐藤委員) 大杉委員の意見に関連して。デファクトスタンダードを目指すと言ったとき、再生医療に関しては臨床研究をゴールとしていると国際的なデファクトスタンダードは取れない。薬事承認を受けた製品開発での使用経験がなければ、少なくともICH(医薬品規制調和国際会議)設立国の日米欧のような所では、デファクトスタンダードにはならない。なので、最終目標は臨床研究までではなく、あくまで薬事承認だということをしっかりと掲げたほうが良いと思う。

AMEDでは国内の現実を見て、「実用化」の意味を「臨床研究または治験」とするケースが見受けられるが、妥協なしにプライマリーの目的としては薬事承認と言っておかないと、なかなかデファクトスタンダードに近づけない。

一方で、大杉委員の話に関連して、アジア関係は規制の面で日本に類似し

たような形、つまり再生医療等安全性確保法に似た制度を採用する流れになってきている。韓国も中国も似たような制度を作ろうとしている。特に中国に関しては、何をしでかすかわからないと欧米から叩かれてはいるが、彼らも日本の再生医療等安全性確保法に似た制度の整備を模索している。なので、そうした制度が実際に整備されてくれば、再生医療等安全性確保法下の再生医療等で利用されているような小回りの効くわが国の技術をアジア圏でのデファクトにすることができるかもしれない。

(中江座長) すばらしいご意見。臨床研究と治験は言葉の違いではなく、モニター(記録・精度を監視)する手法の違いであり、(実施する際には)多くの面で意識が違う。

(大杉委員) 実装ができるためには、PMDAや厚生労働省との密な議論をしないと、最後の最後で規制でつまづくということが心配される。うまくやっていただきたい。

(事務局) PMDA、厚生労働省とも連絡を取り合うような形で運用。PMDAは、抽象的な話をされても困ると思うので、具体的な話として詰まった情報を提供して彼らに判断やコメントをしてもらうような配慮をして、ますます連携していきたい。

(大杉委員) よろしく願いたい。

(5) 今後の評価の進め方について

事務局から資料8(評価コメント票)及び質問票について説明し、質問票の提出期限を3月9日、評価コメント票の提出期限を3月16日とすることを確認した。また、第2回評価検討会については、全委員の了承を得て書面審査とする方針となった。

以 上

お問合せ先
商務・サービスグループ生物化学産業課
電話：03-3501-8625