

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

2023 年 1 月 17 日

経済産業省 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	3
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	5
2. 当省（国）が実施することの必要性	8
3. 複数課題プログラムの内容	9
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等	10
5. 事業アウトプット	11
6. 事業アウトカム	12
7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	13
8. 費用対効果	14
9. 前回評価の指摘事項と対応状況	14
第2章 研究開発課題（プロジェクト）の概要	15
A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発事業	16
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	17
2. 国が実施することの必要性	18
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	19
4. 研究開発の内容	22
5. 研究開発の推進・マネジメント体制等	25
6. 事業アウトプット	27
7. 事業アウトカム	29
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	31
9. 費用対効果	31
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	32
B 遺伝子治療製造技術開発事業	33
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	34
2. 国が実施することの必要性	35
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	36
4. 研究開発の内容	37
5. 研究開発の推進・マネジメント体制等	39
6. 事業アウトプット	41
7. 事業アウトカム	45
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	46
9. 費用対効果	46
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	47

C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発事業	48
1. 本プログラムの政策的位置付け／背景	49
2. 国が実施することの必要性	50
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	51
4. 研究開発の内容	52
5. 研究開発の推進・マネジメント体制等	54
6. 事業アウトプット	56
7. 事業アウトカム	57
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	58
9. 費用対効果	60
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	61
参考文献	62

第 1 章 「複数課題プログラム」の概要

(複数課題プログラムの目的等)

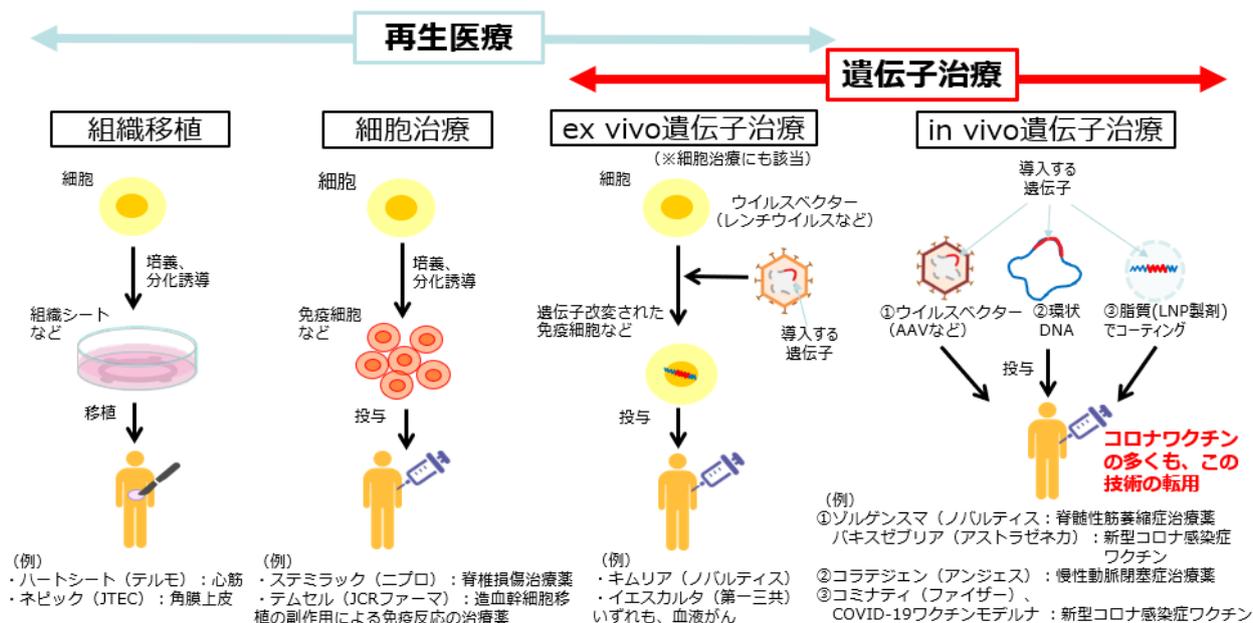
プログラム名	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業						
上位施策名	<ul style="list-style-type: none"> ● 統合イノベーション戦略 2020 (令和2年7月17日閣議決定) ● 医療分野研究開発推進計画 (令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更) ● 健康・医療戦略 (令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更) ● バイオ戦略フォローアップ (令和3年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定) ● 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画・フォローアップ (令和4年6月7日閣議決定) ● 経済財政運営と改革の基本方針 2022 (令和4年6月7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						
目的	<p>再生・細胞医療や遺伝子治療（以下「再生医療・遺伝子治療」とする。）の技術は、臨床現場における新たな治療の選択肢や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。</p> <p>本事業では、再生医療・遺伝子治療の産業化を促進するために、有効性、安全性、再現性の高いヒト細胞加工製品の効率的な製造技術基盤の確立、再生医療技術を応用し、様々な臓器の細胞を活用した、医薬品の安全性等を評価するための創薬支援ツールの開発、高品質な遺伝子治療薬を製造するために必要な国際競争力のある大量製造技術の確立等を進めていく。これらにより、我が国発の革新的医療の社会実装を図り、拡大する世界の医療・医薬品市場の取込みによる経済成長への貢献と、国民が健康な生活及び長寿を享受することの出来る社会（健康長寿社会）の実現を目指す。</p>						
類型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実施時期	2015年度～2027年度（13年間）						
評価時期	事前評価：各個別プロジェクトごとに実施 中間評価：2020年度、終了時評価：2028年度（予定）						
執行額 (百万円)	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	総執行額	総予算額
	4,373	7,148	3,913	5,167	-	-	24,762 ※2022年度を含む

1. 本プログラムの政策的位置付け／背景

(1) 背景

再生・細胞医療とは、機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、組織や細胞を使用することで、損なわれた機能の再生をはかる医療を指す。遺伝子治療とは、異常な遺伝子を持っているため機能不全に陥っている細胞の欠陥を、外部から導入した正常な遺伝子等により修復・修正することで病気を治療する方法を指す。これらを総合し、本事業では再生医療・遺伝子治療と称しており、細胞種として組織幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞を、遺伝子治療におけるモダリティとして ex vivo 遺伝子治療、in vivo 遺伝子治療を念頭に置いている。こうした再生医療・遺伝子治療の技術は、①一回から数回の治療で効果が継続し、②症状の大幅な改善や根本治療を可能とする、革新的な治療手段として、大きな期待が寄せられている。

令和2年度からの5年間について定められた健康・医療戦略及び医療分野研究開発計画においては、健康・医療政策がモダリティ（技術・手法）等を軸とした6つの統合プロジェクトに再編されたが、その3つ目の統合プロジェクトとして「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」が位置付けられ、健康医療戦略推進本部の下で研究開発が推進されている。



(2) 市場・開発動向

再生・細胞医療・遺伝子治療の世界市場規模は、今後5年で年率50%以上と、他のモダリティと比べても極めて高い成長率が試算されており、2040年頃には現在の約20倍の市場規模となるとの推計もあることから、世界中で開発が進められている。

日本には優秀なシーズが数多く存在すると言われる一方で、開発品数においては、2020年1月時点の再生・細胞医療開発品数では米国238件、欧州100件、中国54件に対して、日本は35件と遅れをとっている状況であり、実用化の推進が急がれている。

医薬品モダリティ	定義	グローバル市場規模 (\$m)			グローバル開発品数 ^{*1}
		2021年	2028年	年成長率	
再生・細胞医療	■ iPS化以外の遺伝子改変を行っていない細胞を生体に投与する治療法	595	11,038	52%	1,206
Ex vivo遺伝子治療	■ 遺伝子を改変した細胞を生体に投与する治療法	1,712	25,890	47%	867
In vivo遺伝子治療	■ 生体に遺伝子を導入/生体の遺伝子を編集する治療法 ■ 本調査においては腫瘍溶解性ウイルスを除く	1,438	26,672	52%	811
核酸医薬	■ 数十bp程度の塩基長のDNAもしくはRNAを生体に投与し、タンパク質の発現/機能阻害を行う治療法	3,329	23,220	32%	559
mRNA医薬 ^{*2}	■ mRNAを生体に投与することで、コードされたタンパク質を発現させる治療法	0 (58,016)	4,036 (18,199)	N/A (-15%)	150 (190)
抗体医薬	■ 抗体を生体に投与することで、中和、アゴニスト、アンタゴニストなどとして作用させる治療法	189,393	322,037	8%	3,072
ADC ^{*3}	■ 抗体にリンカーを介して低分子物質を結合させ、標的細胞への低分子の送達性を向上させたもの	5,320	26,754	26%	546
ペプチド医薬 ^{*4}	■ アミノ酸数十程度の分子量のペプチドを生体に投与し生理活性物質として作用させる治療法	45,784	74,261	7%	346
タンパク質医薬 ^{*4}	■ タンパク質を生体に投与し、生理活性物質として作用させる治療法	58,869	72,148	3%	1,036
病原体生物等 ^{*2}	■ 継代培養や化学処理等により弱毒化又は無毒化した病原体を生体投与することで、免疫記憶を誘導する治療法	14,945 (34,048)	20,810 (21,878)	5% (-6%)	133 (160)
有機化合物	■ 薬理作用を持つ化合物を生体に投与する治療法（低分子医薬など）	401,975	581,242	5%	11,856

*1 前臨床以降の開発品を品目ごとにカウント *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除く。 COVID-19関連の品目を含む場合は参考としてカッコ内に記載した
*3 ADC: Antibody-Drug Conjugate *4 本調査においてはワクチンを除く
出所: Evaluate Pharma (検査月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

図-1 各モダリティの成長率



図-2 再生・細胞医療における各国の開発品数

(3) 本事業の位置づけと関連性のある省内外事業との関係

再生医療・遺伝子治療の実用化に向けては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省において、健康・戦略推進本部の下に設置された「再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会」での議論及び取りまとめの結果を踏まえて、協力して政策を推進している。

実用化に向けた課題として、主に以下の3つが挙げられる。

①製造・評価に係る技術的課題の解決

細胞のような生物を扱う新たな医薬品分野であるが故に、安定的かつ効率的に製造を行う技術や有効性・安全性を評価する技術が確立されておらず、承認及び商用生産までに長い時間がかかっている。本事業は主にこの課題にフォーカスしている。

②環境整備

再生医療・遺伝子治療の研究開発・臨床を円滑に実施するためには、以下の環境を整えることが必要である。

- ・規制・制度環境
- ・臨床環境
- ・事業環境（資金調達・収益化）】

規制・制度や、臨床のための環境は厚労省を中心に社会の要請や技術開発の動向を踏まえて整備がなされており、事業環境に関しては、経済産業省の「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」や「再生・細胞医療・遺伝子治療の社会実装に向けた環境整備事業」等において取組みを進めている。

③革新的なシーズの充実 【文科省等】

多能性幹細胞を用いた再生医療等については、細胞レベルからスケールアップし人工臓器にたどり着くまでにはなお基礎研究が必要である。さらに、次世代 iPS 細胞、オルガノイド、細胞から分泌されるエクソソームや、ゲノム編集医療など、基礎研究領域には新規モダリティが存在している。幅広く、革新的な研究開発を進め、萌芽期にある技術を今後の医薬品や医療につなげていくことが重要であり、文科省を中心に革新的な研究開発や再生医療と遺伝子治療の融合研究への支援を行っている。

本事業が最終的に目指す理想の姿、状態とは、安定的かつ効率的な製造技術が確立され、優れた研究開発シーズが円滑に実用化されている状態、また、それにより世界的にも日本の研究開発シーズに注目が集まり、研究開発を行う企業等の資金調達や新規ベンチャーの参入が円滑化し、さらなる研究開発が進む状態である。

こうした状態を実現することで、連続的にイノベティブな医療技術や医薬品が実用化される研究開発・実用化の環境を実現し、従来完治が難しかった疾患の根本治療を実現することにより健康長寿社会を形成するほか、拡大し続ける世界の医療・医薬品市場の取込みにより我が国の経済成長に貢献する。

2. 当省（国）が実施することの必要性

再生・細胞医療・遺伝子治療の研究開発には、高額な原料や試薬・部素材や非臨床試験・臨床試験の必要性により、他の科学技術分野と比して多額の費用がかかるほか、萌芽期の技術であることから技術的難易度や失敗のリスクも高く、民間企業のみでは十分な研究開発が実施されない。

また、製薬企業、医療従事者、生物化学・医学・薬学・工学等の多岐にわたる分野の研究者、CMO/CDMO や CRO 等の企業、サポーターインダストリーを担うメーカー、規制当局等、異分野連携や産学官連携なくしては研究開発活動が進まない。

iPS 細胞に関するノーベル賞受賞以来、論文数や臨床試験実施数で日本が強みを有しており、科学技術価値が極めて高い分野でもある。以下の政府方針でも、再生・細胞医療・遺伝子治療については、大胆かつ重点的な投資を行い、実用化を推進することとされている。

新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画 ～人・技術・スタートアップへの投資の実現～ （令和 4 年 6 月 7 日閣議決定、該当箇所抜粋）

Ⅲ. 新しい資本主義に向けた計画的な重点投資

1. 科学技術・イノベーションへの重点的投資

特に、量子、AI、バイオテクノロジー・医療分野は、我が国の国益に直結する科学技術分野である。このため、国が国家戦略・国家目標を提示するため、国家戦略を策定し、官民が連携して科学技術投資の抜本拡充を図り、科学技術立国を再興する。

（4）再生・細胞医療・遺伝子治療等

再生・細胞医療・遺伝子治療については、新たな医療技術の臨床研究・治験の推進、これらの医療技術の製品化に向けた研究開発、治療に用いる細胞・ベクター（ウイルスなど細胞へ遺伝子を導入するための媒介）の製造基盤強化、人材育成等を進め、有効な技術を実用化につなげる。

経済財政運営と改革の基本方針 2022（令和 4 年 6 月 7 日閣議決定、該当箇所抜粋）

第 2 章 新しい資本主義に向けた改革

1. 新しい資本主義に向けた重点投資分野 （2）科学技術・イノベーションへの投資

社会課題を経済成長のエンジンへと押し上げていくためには、科学技術・イノベーションの力が不可欠である。特に、量子、AI、バイオものづくり、再生・細胞医療・遺伝子治療等のバイオテクノロジー・医療分野は我が国の国益に直結する科学技術分野である。このため、国が国家戦略を明示し、官民が連携して科学技術投資の抜本拡充を図り、科学技術立国を再興する。

岸田大臣発言（令和 4 年 3 月 8 日（火）第 4 回新しい資本主義実現会議）

科学技術は、社会的価値を追求する手段として、新しい資本主義実現の重要な柱。近年の我が国は、個々の研究分野の間に垣根があり、研究内容も近視眼になりやすく、若い研究者の潜在能力を生かし切れていない、企業による具体的ニーズを念頭に置いていないといった問題点が指摘されている。（中略）再生・細胞医療・遺伝子治療については、患者向けの治療法の開発や創薬など実用化開発を進める。（中略）これら 5 分野で日本が世界をリードしていく明確な決意の下、大胆かつ重点的な投資を行う。

3. 複数課題プログラムの内容と本中間評価の対象テーマ

本事業では、再生医療・遺伝子治療分野の産業化を促進するため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構におけるA～Eの取組みを支援している。

A 高度創薬支援ツール基盤技術開発

再生医療技術を応用し、様々な臓器の細胞を活用した、医薬品の安全性等を評価するための創薬支援ツールを開発する。

【2022年度（R4年度）～2026年度（R8年度）】

B 遺伝子治療製造技術開発

高品質な遺伝子治療薬を製造するために必要なベクターの大量製造技術を確立する。

【2018年度（H30年度）～2023年度（R5年度）】

C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

有効性、安全性、再現性の高いヒト細胞加工製品の安定的かつ効率的な製造技術基盤を確立する。

【2020年度（R2年度）～2024年度（R6年度）】

D 再生医療用原料細胞安定供給研究開発

有効性、安全性、再現性の高いヒト細胞加工製品の安定的かつ効率的な製造技術基盤を確立する。

【2021年度（R3年度）～2023年度（R5年度）】

E 産業化促進研究開発

再生・細胞医療・遺伝子治療の製品開発を目指す企業等の製造プロセス構築や評価手法の開発、収益化を見据えた薬事対応等を支援する。

【2019年度（H31年度）～継続実施】

プロジェクト評価としては、BCに関する中間評価と、A実施前に行っていた「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発」の事後評価を行う。

「(C) ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発」、及び「(B) 遺伝子治療製造開発」は、前述の問題意識に基づき、安定的かつ効率的な製造技術を確立することで、優れた研究開発シーズの円滑な実用化を実現しようとするプロジェクトである。

また、iPS細胞に関しては未だ技術的な課題も多く、臨床で用いるには長期的な研究開発とされる中で、世界ではiPS細胞を創薬支援ツールとして利活用することを目指す研究開発が加速している。動物や細胞片による前臨床試験を行っている現在の医薬品開発では、誤判定による死亡事故や動物愛護の観点からの批判が問題となっている中、iPS細胞等で作製した臓器細胞を搭載したデバイスが実用化すれば大きな市場獲得に繋がると期待されており、日本の高いiPS細胞関連の技術を生かした当該市場への参入を後押しすることも必要である。今回の事後評価の対象である「(A) 創薬支援ツール基盤技術開発」は、こうした問題意識に基づき、再生医療の技術を生かした創薬支援ツールを実用化し、前臨床試験段階でより正確な安全性・有効性評価ができるようにすることで、医薬品開発を加速化させようとするプロジェクトである。

具体的な研究開発の内容については、第2章にて記載する。

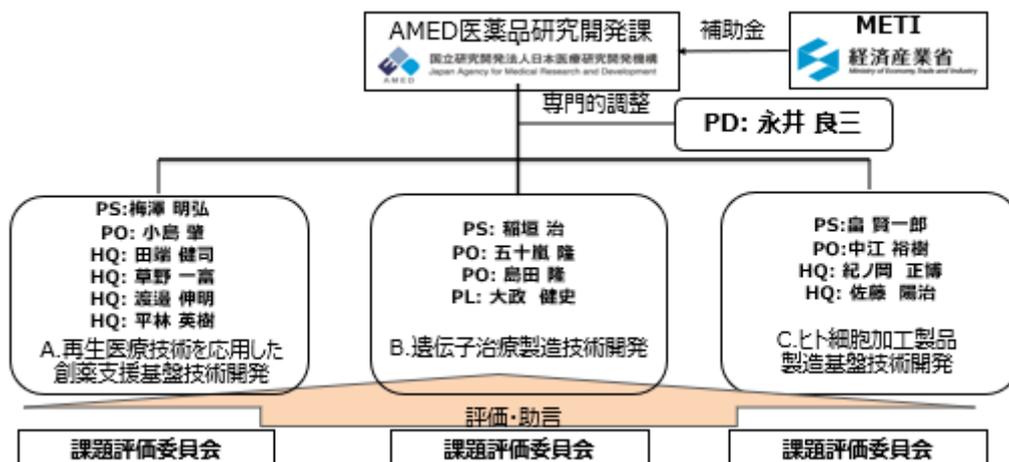
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

(1) プログラムの実施・マネジメント体制

本事業は平成 27 年度から国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」とする。）が執行する事業として実施している。AMED では、研究開発者実施者の適格性の確保のため、有識者によって構成される採択委員会において、公募に応じて提出された研究開発提案の中から、公募の趣旨に合致し、科学的な価値や実現可能性等の観点から優れたものを選定している。

また、事業実施に際しては、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、研究開発課題の評価及び業務運営に関して見識を有する専門家を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）として配置。PD、PS、PO は協力して、連携分野全体の課題を把握し、担当する連携分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行っている。

さらに、課題の進捗状況を適切に評価するため、外部専門家である評価委員から構成される課題評価委員会において、中間評価と事後評価を行い、個別の課題の進捗状況に関する評価を行っており、技術開発の方向性の見直しや資金配分の見直し、社会経済情勢等の周囲の状況変化への柔軟な対応を実現している。



(2) 知財や研究開発データの取扱いについての戦略及びルール

また、AMED では、有望な成果を知的財産権で確実に保護するため、委託先には、委託事業の成果として発明等が生み出された場合 AMED に速やかに報告することを委託契約で義務づけている。報告内容に基づき、AMED の知財専門家が研究成果の知財化を必要に応じて支援している。

また、委託事業の成果の最大化を図るために、研究成果の権利化、活用状況等についても AMED へ報告又は調査に協力することを義務としており、各事業での研究開発成果の状況は毎年適切に把握している。

5. 事業アウトプット

再生医療技術を応用した創薬支援ツール及び再生医療・遺伝子治療の実用化のための基盤技術としては、複数の要素技術の開発と組合せが必要であるため、事業アウトプットとしては、コアとなる要素技術の確立を目指す。

A：創薬支援基盤技術開発では、創薬支援ツールが細胞及びデバイスに関する複数技術の組み合わせであることから、その要素技術の確立数を評価する。

B：遺伝子治療製造技術開発では、ベクター製造は複数技術の組み合わせであることから、要素技術の確立数と、その要素技術を導入した製造システムの確立数を評価する。

C：ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発では、定量的かつ安定的な細胞製造の全体プロセスの構築を目指していることから、製造工程の確立状況を評価する。事前評価において、外部有識者から、「当初のアウトプット指標であった「再生医療要素技術の開発件数 5 件（単体）、3 件（組合せ）」では具体的な検討課題の設定に至っていないため、中間・事後評価で判定可能な具体的なアウトプット目標を設定し、成果がどのようにアウトカムに結びつくのかの道筋も示すこと。」との指摘を受けたことから、実際に QbD の考え方に基づく細胞製造が可能な製造ラインを整備するという明確な目標を設定し直した。

各アウトプットの実績については以下のとおりである。なお、関連する論文発表、特許出願、国際標準の形成等に関しては、プロジェクトの説明の中で紹介する。

プロジェクト	アウトプット指標・目標		達成状況
A. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	(最終目標) 2021 年度 12 件	創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数	13 件
B. 遺伝子治療製造技術開発	(中間目標) 2021 年度 12 件	ベクター製造に係る各要素技術の確立、及び各要素技術を組み合わせた製造システムの確立数	49 件
C. ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	(中間目標) 2022 年度 1 件	QbD による再生医療等製品製造工程の確立数	1 件

6. 事業アウトカム

事業アウトカムとしては、再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に向けて、各技術の企業への導出実績や実際の創薬プロセスでの活用実績など、創薬・製造に実際に利用されることを目指す。

A：創薬支援基盤技術開発では、ユーザーである製薬企業等が薬事プロセスでの利用を見据えてマッチング研究を開始する件数を評価する。欧米での成功事例を調査し、メガファーマの研究所にデバイスを持ち込んで具体的な使い方や評価ニーズを反映させる開発を行った場合に成功している事実が判明したことから、単純なデバイス製品開発ではなく、「開発成果を製薬企業内に持ち込んでマッチング研究を実施すること」の実績をアウトカムとして採用した。

B：遺伝子治療製造技術開発では、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価するため、臨床研究件数をアウトカムとして設定した。

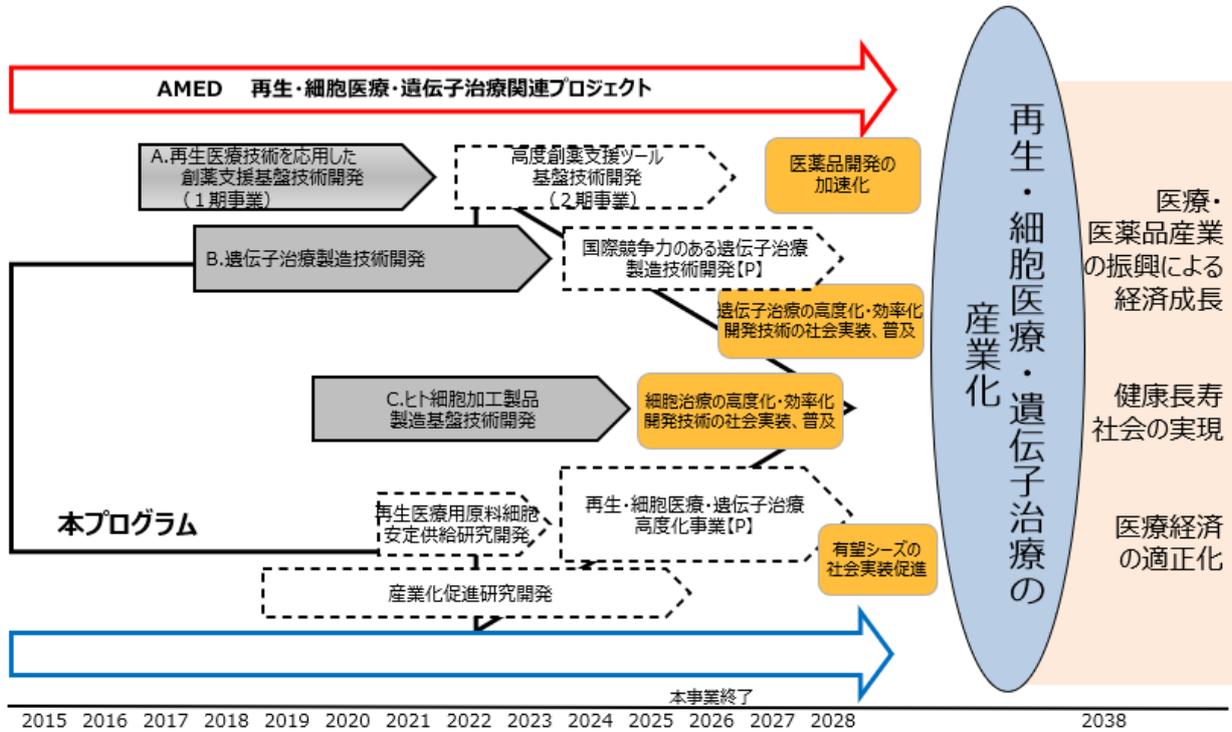
C：ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発では、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価するため、臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数をアウトカムとして設定した。なお、複数の項目を設けたのは、細胞治療薬は遺伝子治療薬に比べて国内での開発が進んでおり、臨床研究・治験・承認販売など、様々なフェーズのシーズがあるためである。

各アウトカムの実績は下表－2のとおりである。具体的な内容に関してはプロジェクトの説明の中で紹介する。

プロジェクト	アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
A. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	製薬企業内でのマッチング研究の実施件数	2022年度	20件	中間目標は既に達成。2022年度末時点で20件であり、最終目標も達成見込み。
B. 遺伝子治療製造技術開発	本事業で開発した技術を活用した遺伝子治療の臨床研究件数	2025年度	5件	2020年度末時点で5件であり、中間目標は既に達成。遺伝子治療の非臨床～臨床研究数が伸び始めているため、今後の研究開発推進によって最終目標も達成が期待される。
C. ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	本事業で開発した要素技術を活用した臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数	2024年度 2026年度	5件 10件	2021年度末時点で3件（達成度60%）であり、目標達成見込み。

7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

事業アウトカムに至るまでのロードマップは、以下のとおり。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・細胞医療・遺伝子治療の産業化を促進する。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することで、健康長寿社会を形成するほか、拡大し続ける世界の医療・医薬品市場の取り込みにより我が国の経済成長に貢献する。



具体的な内容に関してはプロジェクトの説明の中で紹介する。

8. 費用対効果

本事業は、評価対象期間である2018年度から2022年度までの5年間で、総額約248億円（予算額ベース）の費用で実施している。

再生・細胞医療・遺伝子治療の世界市場は2020年に6,270億円であったが、2040年には11.6兆円まで伸びると予測されている。現在の再生医療・遺伝子治療の領域での日本の論文数シェアは約9%であることから、例えばこのうち9%の市場を獲得すると仮定すると、その経済規模は1.04兆円であり、事業額の50倍もの市場が獲得されることから、費用対効果は極めて高い。

このように有望な研究開発がきちんと実用化するには、本事業で成果として生み出される基盤技術が必要不可欠であり、当該基盤技術がなければ、有望なシーズが海外で開発・承認・製造され、輸入超過となっている医薬品市場の再来となってしまう。

また、再生・細胞医療・遺伝子治療は根本治療が可能であることから、世界的に進む高齢化によって拡大する医療費（2040年には2,800兆円近くまで拡大すると予測されている）の低減にも寄与する可能性が高いこと、再生医療技術を活用した創薬支援ツールの開発は他モデリティの医薬品開発力にも寄与することから、事業全体の経済効果は上記の臨床応用のみを想定した数字よりさらに大きくなると想定される。

9. 前回評価の指摘事項と対応状況

評価WG（中間評価（2019年度））

所見	対応状況
非常に重要な分野であり、プログラムとして成果も出てきている。引き続きしっかり進めて頂きたい。	引き続き、当該分野で重要な、研究機関、規制当局、機器・試薬メーカー、製薬企業等が連携できるようマネジメントを行いながら、目標達成に向けて研究開発を推進する。

第2章 研究開発課題（プロジェクト）の概要

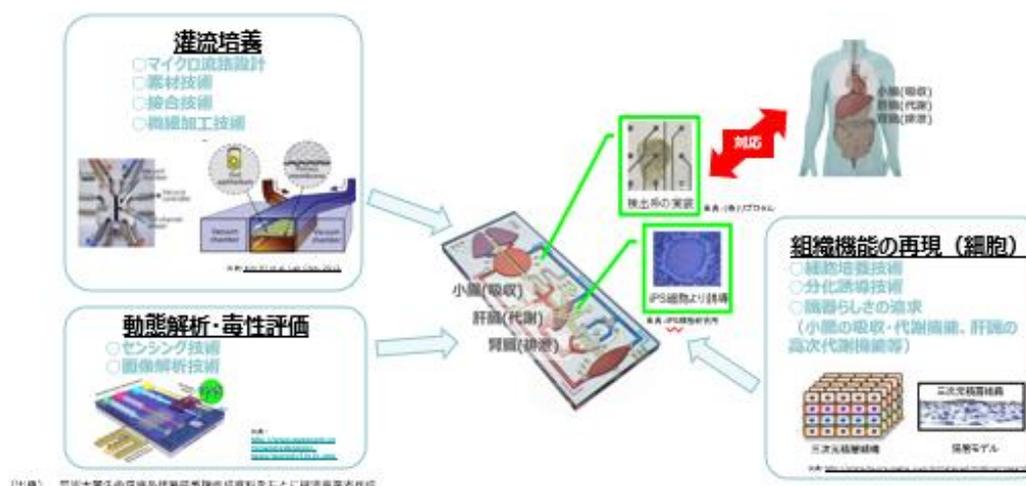
A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発事業

上位施策名	<ul style="list-style-type: none"> ● 統合イノベーション戦略 2020（令和2年7月17日閣議決定） ● 医療分野研究開発推進計画（令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更） ● 健康・医療戦略（令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更） ● バイオ戦略フォローアップ（令和3年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定） ● 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画・フォローアップ（令和4年6月7日閣議決定） ● 経済財政運営と改革の基本方針 2022（令和4年6月7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						
目的	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。これにより、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。						
類型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実施時期	2017年度～2021年度（5年間）	会計区分	一般会計 / エネルギー対策会計				
評価時期	事前評価：2016年度、中間評価：2019年度、終了時評価：2022年度						
実施形態	国 → AMED（定額補助） → アカデミア等（委託）						
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）						
契約額	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	総契約額	総予算額
	7.5億円	10.9億円	12.8億円	12.1億円	10.7億円	54.0億円	48.8億円

1. 本プログラムの政策的位置付け／背景

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、医薬品候補化合物の安全性・有効性・薬物動態等を評価する生体模倣システム（Microphysiological System、以下「MPS」とする）に関する研究開発が世界中で研究が進んでいる。

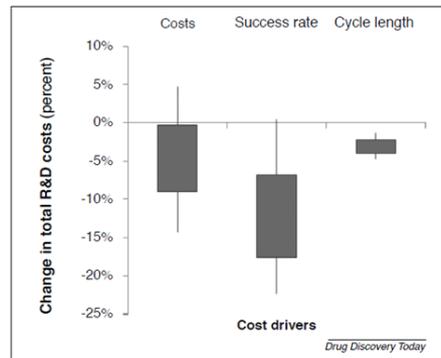
本事業では、日本の強みである iPS 細胞等による生体模倣性の高い細胞の作製技術を活かし、株化細胞や iPS 細胞等の幹細胞由来の各種臓器細胞を多段階に比較検証しつつ、臨床試験の前にヒトの生体内（臓器内）における安全性等を予測できる革新的な基盤システムを開発し、iPS 細胞等の幹細胞の産業応用を促進する。



図—3 MPS の構成

MPS の開発により実現できることとしては、まず高い臨床予測性に基づく開発中止のリスク低減が期待できる。新たな創薬分野の開発（抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療薬等）では、ヒト標的的特異的に作用する場合や、臨床予測性が低い場合、従来知見が少ない臓器毒性の検証が必要である場合などがあり、動物実験では問題がなかったにもかかわらず、治験で突然重篤な副作用が出て開発中止になるケースが発生している。例えば、2020 年には、アステラス製薬による米国での遺伝子治療薬 AT132 において死亡事故が発生したことから治験一時中断となり、減損損失は 588 億円と試算されていた。また、前臨床試験の全体的なコスト低減にも繋がる。動物実験の実施には数千万円の費用が発生しているとともに、入手コストは年々高額化しており、医薬品開発の高額化の一因となっている。こうしたコストの低減効果については、下の図のとおり、直接費削減、失敗率低減、研究開発期間短縮により、1PJ あたり 10-26%の研究開発費低減に繋がるとの分析がなされている。

加えて、動物実験廃止の流れへの対応としても、本開発は極めて重要である。動物愛護の観点等から、後述のとおり、欧米を中心に化粧品や医薬品分野における動物実験を廃止する動きが発生している。化学分野では EPA2035 年に安全性評価での利用中止、化粧品分野では動物実験の禁止、医薬品分野では ICHS5B に代表される代替法促進などが方針として提示されている。



Franzen et al, Drug Discovery Today, Vol. 24, (9), 1720-24, 2019

図—4 MPS が医薬品開発コストに与える影響

2. 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 細胞関連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ため、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。

3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

表—3 医薬品開発とMPSに関する歴史

年	日本と世界の動向	米国政府の動向	欧州議会等の動向
2010-2015 誕生	2010 Lung on Chips、Ingberら発表 2014 Ingber SOT honor、hDMT開始	2012 Tissue Chip Program 1.0 (FDA, NIH, DARPA、～2017) 【約7600万ドル】 National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)を中心とし、MPSの創薬応用に向けた研究開発を実施。国立がん研究所や国立小児衛生研究所と連携。	2015 CAAT EU t4 Workshop開催 欧米サプライヤー企業設立、欧米メガファーマ活動開始
2016	世界経済フォーラム注目技術トップ10選出		
2017 行政 動く	AMED-MPS PJ (経産省、～2021) JSSX MPS DIS設置	FDA FDA'S PREDICTIVE TOXICOLOGY ROADMAP (⇒当局がMPSに言及) 新たな毒物学的手法や新技術の開発と評価を促進し、規制当局の審査に組み入れることを提言。	EMA MPS workshop開催、ORCHID (EC、～2019)
2018 産業 動く	IQ MPS Affiliate (武田、アステラス、エーザイら21社)	Tissue Chip Program 2.0(～2022)	・EUROoCS (MPSに関する初めての学会) ・欧州議会が化粧品のための動物実験の世界的禁止を目指す決議を採択。国連の枠組みを使い働きかける予定。
2019		・NIH Clinical Trial on chip 構想 投稿 ・t4 Workshop (4年前からupdate確認) ・動物実験削減の取り組みを優先する指令 2019年9月、EPAのAndrew Wheeler長官が署名。動物実験及び資金を2025年までに30%削減し、2035年までに廃止するようEPAに求めた。EPAはそれ以降、代替試験方法に関する研究に対する425万ドルのファンディングをはじめ、動物実験要件を削減、代替及び改善するために多くの措置を講じる。	EPA 2035年までに動物実験廃止公表
2020	OECD PBPK TG (⇒グローバル規制文書にMPS記載)	FDA DDT I STAND Pilot program、FDA HPで MPS定義を発表 FDA CDER NAMに関する論文投稿 (⇒代替法からNAMsへ)	EC Moore4Medical (～2023)
2021	CSAHi 安全性評価MPSチーム MPS World summit Virtual Meeting (CAAT主催、NCATS支援)	FDA Advancing New Alternative Methods レポート 動物実験の必要性は否定しないものの、画期的な代替法の開発が重要であると示した。	EC PSIS 標準化 Workshop 欧州標準化機構と欧州委員会の共同研究センターによって開発された、重要科学技術の標準化を議論するjoint initiative。2021年のテーマはOrgan on chipの標準化。
2022		FDA Modernization Act 2.0 2022/12/23付けで米州議会で可決され、大統領署名がなされた。本法案では前臨床試験に動物実験に代わる方法を取り入れることを認めており、科学的証拠に基づいてヒトの反応を予測する可能性が最も高いアプローチ (MPSやコンピュータモデリング等)を概説している。	

(出典) JBA 機能性食品研究会 第5回講演会・勉強会 幹細胞評価基盤技術研究組合 奈良岡準先生発表資料をもとに経済産業省作成

表—4 海外の主な企業の動向

	Mimetas	Emulate	CN Bio Innovations
本社所在地	オランダ	米国	英国
開発・事業内容	複数流路を備えるプレート OrganoPlate®シリーズを販売。膵臓がんや血管、腎臓、中枢神経系（毒性）、腸、肝臓など、幅広い臓器をモデルとしている。	気管を再現する Airway Lung-Chip や肺胞を再現する Alveolus Lung-Chip などのチップのほか、チップ格納や状態制御、イメージングを行うための周辺装置を販売。	需要が多い肝臓を開発の中心に置き、積極的に製薬企業等との共同研究を進める。プレートのほか、周辺装置、ソフトウェアを開発。
事業の方向性	専用のシステムが無くても使える、ウェブ上で購入できる、簡便なモニタリング装置の販売等、利便性のよさが強み。 ユースケースの蓄積や細胞プリセット型の製品開発による客層の拡大、販路拡大などに取り組んでいる可能性が高い。	2020年、肺胞・肺チップが米軍 DEVCOM 研究所の COVID-19 研究に採用された。 2021年、今後の開発ターゲットを公開。中枢神経障害、ドラッグデリバリー、免疫細胞の灌流と血流を介した臓器への吸収、細菌叢を再現した腸モデルの4点。	2021年、FDA との共著論文が公開。MPS サプライヤーと規制当局が共著で査読付き論文を出版するのは初めて。 装置導入→消耗品販売（プレート）で継続的な収益化を狙うビジネスモデルを目指している可能性が高い。

国内企業も、富士フィルム和光純薬（Emulate 社と提携）、ウシオ電機、ニコンなどの企業が本分野に参入してきている。

事業モデルの変遷も起こっており、従来はチップ・プレート等のみを販売し、細胞はユーザー自身が播種する、チップや周辺装置の製造販売型モデルが主流だったが、最近は細胞搭載済のキットで販売する研究開発型モデルが増加。MIMETAS や Emulate も後者に該当する。

研究開発型モデルでは、企業が、①細胞自体の品質安定性、再現性が十分であること、②ユーザーの手元に届いたときに十分な品質が保たれていること、を担保する必要があるため、ロジスティクス、細胞系統選択の両面の検討が必要。

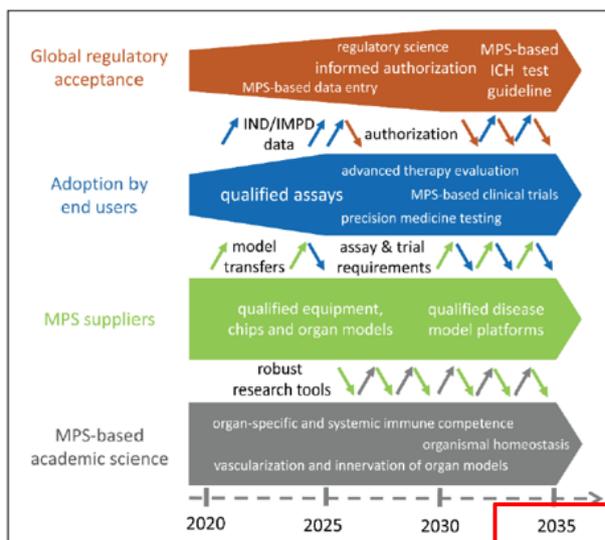
図5のとおり、MPSは製薬企業の開発段階における初期意思決定に少しずつ使われてきており、創薬開発の意思決定に用いられた実績も出ている一方、規制への組み込みにはまだ時間がかかるとされていた。図6のIQコンソーシアムの資料によれば、2035年に国際規制に組み込まれる目処となっている。

しかしながら、2022年12月23日付でFDA Modernization Act 2.0が米州議会で可決され、大統領署名がなされた。本法案では前臨床試験に動物実験に代わる方法を取り入れることを認めており、科学的証拠に基づいてヒトの反応を予測する可能性が最も高いアプローチ（MPSやコンピュータモデリング等）を概説している。この可決を踏まえて、更に実用化が加速する可能性が高い。実態としても、海外メガファーマでは2025～2030年に安全性評価のためにMPSを用いることを目指した共同研究・新薬開発での実績の積上げが進んでいる。

MPS assays used for internal portfolio decision-making in drug development

MPS-based Organ/Tissue model	Nr. of cases	Area of usage (drug development phase)
Blood Vessel, Vasculature	5	Target identification, validation and compound selection Discovery (scleroderma) Systems toxicology for consumer products Pharmacokinetics and pharmacology Target identification and validation
Bone Marrow	4	Preclinical safety Preclinical safety Preclinical safety Preclinical safety
Gut Epithelium	4	Discovery (inflammatory bowel disease) Discovery Clinical development Preclinical Safety
Lung	3	Discovery (alveolus) Drug efficacy (epithelium) Preclinical safety
Liver	2	Pharmacological and toxicological effects Preclinical safety – assessment of species (Rat, Dog & Human) Discovery
Ocular compartment	1	Discovery
Kidney Epithelium	1	Pharmacokinetics and pharmacology
Liver-Pancreas	1	Target validation / identification
Liver-Thyroid	1	Preclinical safety – assessment of species-specificity (Rat and Human)
Skin-Tumor	1	Preclinical safety & efficacy

A roadmap toward patient's benefit and animal's welfare



ALTEX preprint, version 4 published February 28, 2020, doi:10.14573/altex.2001241

(左) 図—5 医薬品開発における MPS での試験実績一覧

(右) 図—6 患者の利益と動物の福祉にかかるロードマップ (IQ コンソーシアム資料)

現状の MPS の実用化に向けた課題としては、主に以下の3つが存在。本事業及び後継事業では、こうした課題の解決に取り組んでいる。

- Readout の充実

MPS を用いた解析を行うにあたり、Readout の充実は必要不可欠。現状、微量な細胞や培地における経時的な変化を非破壊で取得するための技術が未確立であるため、生体電子特性を用いたセンサーや非破壊での形態や内部観察ができる装置等の機能評価技術の開発が重要。

- RS や国際標準に関する検討

技術的な性能要求の基準について、各国の規制当局での規格化や国際的なコンセンサス形成は未だ行われていない。参考になるとされる規制 (FDA AMQP, FDA FD&C Act Section, OECD GLP, ISO13485 QMS for Medical Devices 等) についても、MPS のサプライヤーやエンドユーザーは十分に認識していない。

- コスト・汎用性・カスタマーサポート

既存の MPS 製品はワンストップ型サービスが主流であり、Emulate の場合、初期投資で約 2000 万円 (チップ・灌流用培地貯槽 24 セット約 242 万、培養装置約 1265 万、CO2 点電力供給装置 258 万など) がかかる。

また、他社技術との組合せができない、日本国内で受けられるカスタマーサポートが限定的といった課題も存在。

4. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

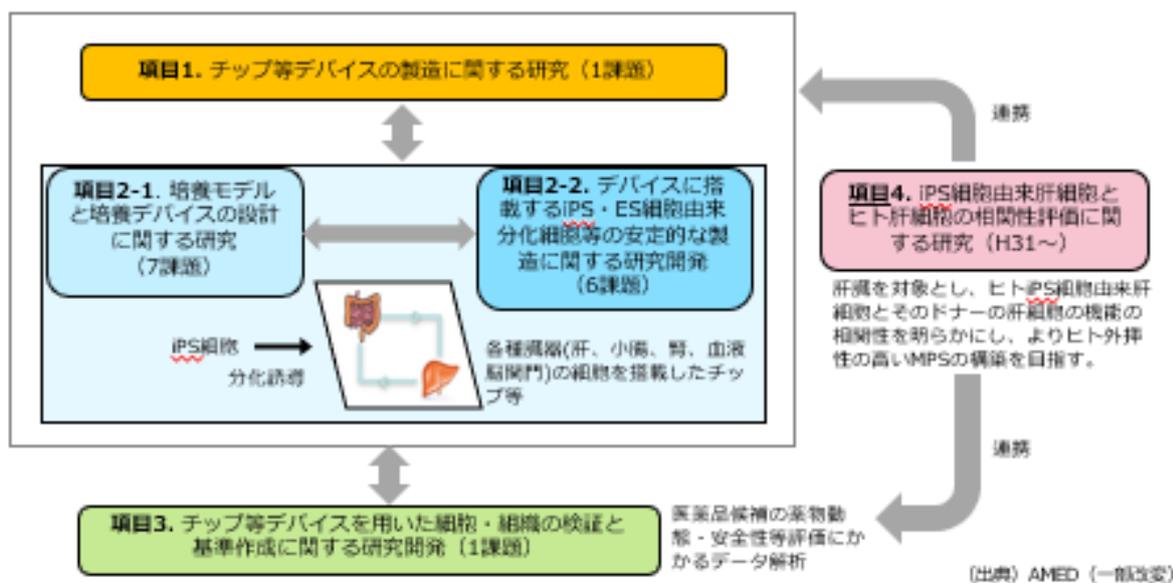
本事業では、項目1～4でそれぞれコアとなる開発を分担しながら、各研究開発の連携や実用化の推進を集中研究所が取りまとめる形で事業を推進した。

【各研究開発の内容】

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（項目4）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。



研究開発項目	実施者	
項目 1. チップ等デバイスの製造に関する研究	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
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	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
	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
	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
	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
	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標とした高度な代謝と極性輸送の再現	東京大学
	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
	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
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
	Organ-on-a-chip 等のデバイスに応用可能な創薬スクリーニングに適した 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
	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
	被血管化能を備えた腎臓細胞の安定作出	理化学研究所
	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な製造に関する研究開発	産業技術総合研究所
	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
	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
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
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	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 (H31~)	国立成育医療研究センター

(2) 各研究開発項目の実施内容

<研究開発課題1：チップ等デバイスの製造に関する研究>

チップ等デバイスに用いる素材として何を用いるべきかの検討と評価、コーティング素材の検討と評価、チップ等デバイスを安価且つ迅速に数千枚製造する技術の開発を行う。

<研究開発項目2-1：培養モデルと培養デバイスの設計に関する研究>

薬物動態試験・安全性試験などの創薬スクリーニングへの応用に向け、細胞を用いた培養モデル開発、Organ-on-a-Chip等培養デバイスの設計・開発を一括して実施。

<研究開発項目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>

薬物動態試験・安全性試験などの創薬スクリーニングへの応用にむけ、iPS細胞、ES細胞等の幹細胞から分化誘導させた細胞を創薬スクリーニング用に最適化させ、成果を他課題に導出する。

<研究開発項目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>

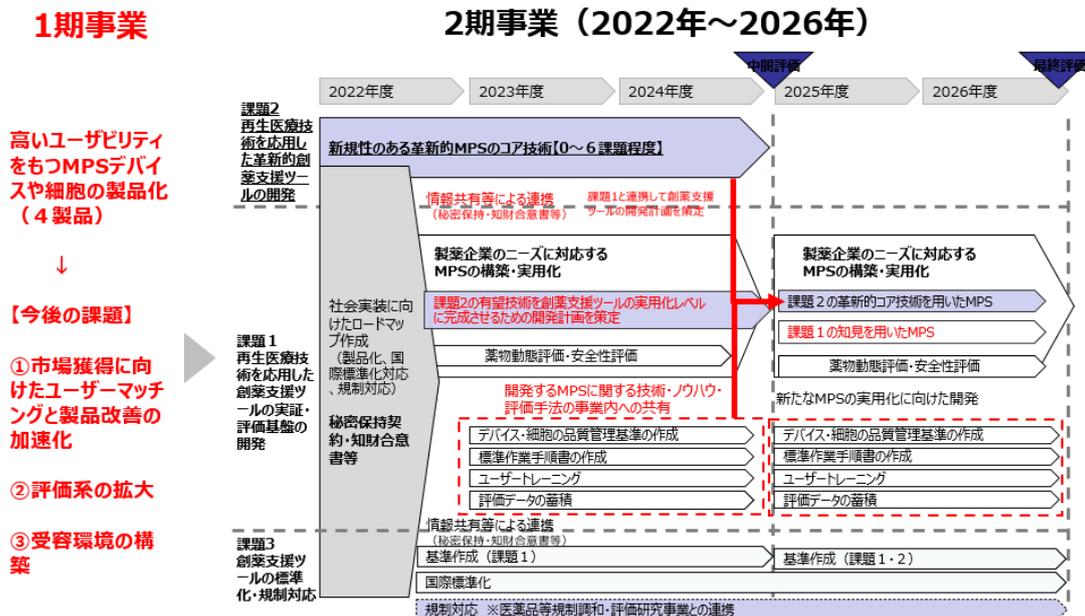
医薬品候補化合物等の評価への応用を前提に、ベンダーからの市販品、研究開発機関からの提供品、研究開発項目2で使用する細胞等を用いた、標準的な細胞機能の基準作成、及び研究開発項目1、2で開発されたデバイスを用いた細胞・組織の検証試験と基準作成を実施する。

<研究開発項目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>

評価方法が比較的確立しており広いユーザーニーズが期待できる肝臓を研究対象とし、手術等により摘出された肝細胞と、その肝細胞と同一のドナーから作製されたiPS細胞由来肝細胞の機能の相関性について明らかにする。

5. 研究開発の推進・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

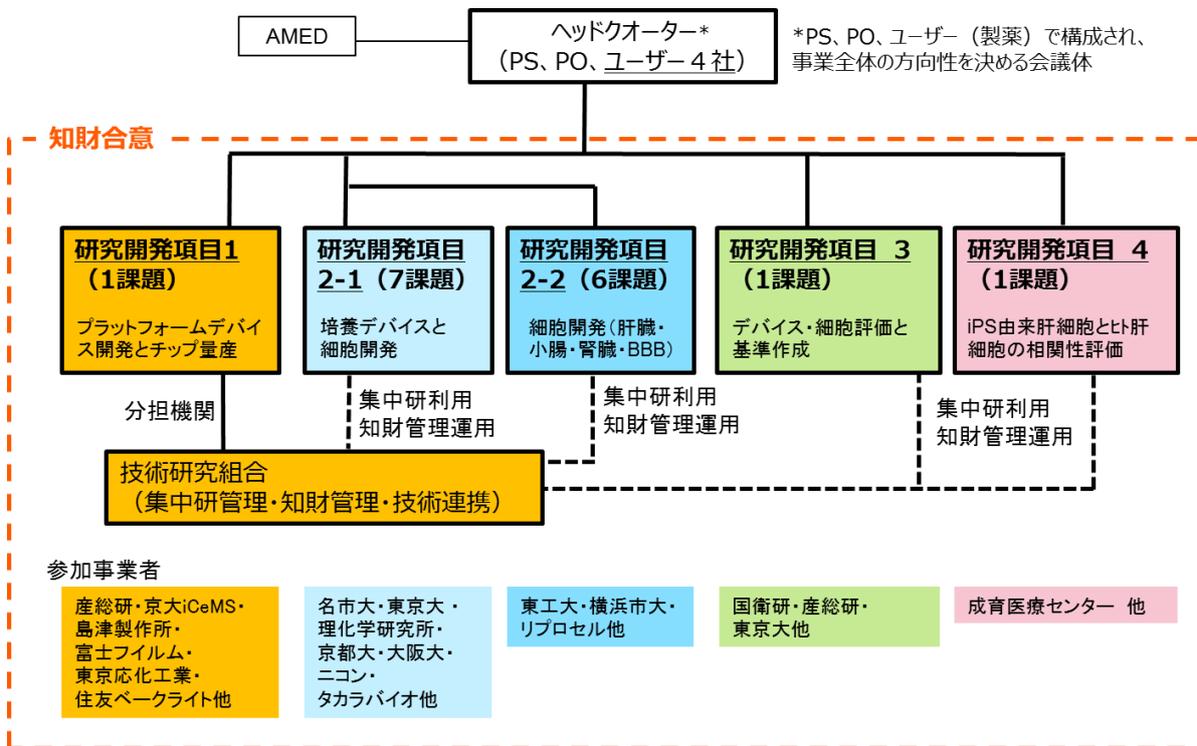


(2) 資金配分

研究開発項目	2017FY	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY	合計
項目1. チップ等デバイスの製造に関する研究	297 (委託)	406 (委託)	409 (委託)	411 (委託)	390 (委託)	1,913
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	312 (委託)	427 (委託)	380 (委託)	504 (委託)	459 (委託)	2,082
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	101 (委託)	183 (委託)	141 (委託)	0 (委託)	0 (委託)	425
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	40 (委託)	78 (委託)	276 (委託)	160 (委託)	160 (委託)	714
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	-	-	75 (委託)	138 (委託)	62 (委託)	275
合計	750	1,094	1,281	1,213 (委託)	1,071 (委託)	5,409

(3) 研究開発の推進・マネジメント体制

AMED の PS、PO、ユーザー業界の代表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、事業方向性の改善に努めた。



(4) 知財や研究開発データの取扱い

効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施した。

また、AMED のマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進めた。

プロジェクト全体の知的財産マネジメント管理は幹細胞組合が事務局となり「知的財産マネジメント基本方針」を定めた。それぞれのプロジェクトの研究開発責任者は、このマネジメント基本方針に則り、研究開発課題ごとに知財合意書を締結するように努めた。その結果、事業に参画する全企業・アカデミア間で「知財合意書」が締結され、企業・アカデミアが一体となった研究開発、事業運営が可能となった。

複数の研究開発課題で協力して成果が出た場合には、その知財の帰属について、必要に応じて事務局が調整し、複数の研究開発課題で共同で開発した知財については、各研究開発責任者の間で本事業に関わる内容で自由に使えるようなスキームを確立した。

アカデミアからの知財相談には積極的に対応し、アカデミアの希望があれば企業とのマッチングを進めるなど知財の有効活用を推進した。

6. 事業アウトプット

研究開発項目	目標	実績	補足
創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数	中間目標 (2019年) 5件	6件	1. 糸小腸上皮細胞（製品化） 2. 松永・小腸細胞（製品化） 3. 松永・デバイス（肝-小腸） 4. 高里・腎臓オルガノイド 5. 松崎・ネットワークデバイス 6. 阿久津・肝接着性改善
	最終目標 (2021年) 12件	13件	○デバイスモデル 腸肝循環型 5件 オンチップ灌流型デバイス、PMP製培養プレート、Fluid3D-X、小腸-肝臓連結デバイス・輸液システム、小腸外部培養デバイス ○デバイスモデル 血液脳関門型 2件 三次元開口型ネットワークデバイス、ネットワークデバイス RMT 評価 ○関連装置 圧力制御装置半自動機 1件 ○関連装置 TEER 半自動機 1件 ○関連装置 OCT 解析プログラム 1件 ○細胞モデル 微量血液から iPS 細胞作製 1件 ○スフェロイド作製技術 1件 ○血液脳関門細胞作製技術 1件

【その他の指標（2017年度～2021年度）】

論文数：374件

国内特許出願：45件

国外特許出願：26件

PCT 出願：17件

【参考：具体的なアウトプット例】

- 本事業でアカデミア・研究機関と企業が連携して開発した2つのデバイスが製品済、2つのデバイスが製品化の見込み。MPS の分野に日本も参入できる基礎が作られた。

		概要								
		名称 (仮称)	設計/製造 関連デバイス製造	構造	開発対象臓器 肝 膵 脳 腎			特徴		
製品化	松永デバイス		名古屋市立大学 松永研 / 伊藤化学 (株)	2臓器連結	○	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> 2臓器連結アッセイの他に臓系組織・臓器のアッセイにも応用可能。 市販の5種類のインサートに選択可能。 ポンプ駆動を採用。 サイズは585規格に準拠。 	3 tests 3 Pharma, 1 Academia
製品化	本村デバイス Fluid3D-X フローデスリーディング システム		東海大学 本村研 / 東京応化工業 (株)	膜上下 実験型 ・セル単位の培養 ・上流・内流実験 ・培養液 ・AP-ELISA実験型 の同時実験	○	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> チップ素材としてプラスチックを使用し、低コスト性を実現。 TOX検査プロセスにより高い設計自由度を実現。 低細胞毒性、良好な操作性(電気・伝熱)を実現。 	5 tests 2 Pharma, 2 Academia
	PD-MPS		慶応研 / 住友ベークライト (株) 関連デバイス製造 (株) 島津製作所 (株) SCREEN ホールディングス	2臓器連結	○	○			<ul style="list-style-type: none"> 流路デザイン、搭載インサートの取換えにより様々な臓器アッセイに対応可能な、プラットフォームデバイス。 圧力駆動による閉鎖系送液が可能。 	2 tests 4 Pharma, 2 Academia
	酒井・木村 デバイス (On-chipポンプ 型MPSデバイス)		東京大学 酒井研・東海大学 本村研 / 住友ベークライト (株)	2臓器連結	○	○			<ul style="list-style-type: none"> 各種培養器材(インサートやセルアラスク)の取換えにより様々な臓器アッセイに対応可能な、流路プラットフォーム型プラットフォームデバイス。 デバイス内蔵スターラー式ポンプ駆動による送液培養可能。 ウェル底面を酸不溶性材料、ハニカム構造等へ変更可能。 	2 tests 1 Pharma, 1 Academia

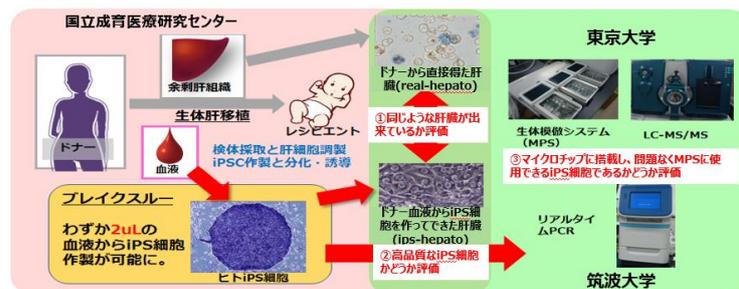
開発対象臓器：各種臓器由来の細胞をそれぞれのデバイス上で培養し、細胞の機能評価とデバイス評価を行う実験系の組み合わせを示している。すべての組み合わせで利用可能。また表示以外の臓器も利用可能である。肝：肝臓細胞、膵：膵臓細胞、脳：脳細胞、腎：腎臓細胞。現在の開発状況を、○：該当する細胞を用いた解析データ取得済み、○：ユーザー調査で該当する細胞を用いた実験の希望がある、で示している。

幹細胞評価基盤技術研究組合 (SCA) HP 公開情報及び筑波大学生命環境系伊藤弓教授作成資料をもとに経済産業省作成

図一七 製品化が進むデバイス事例

- 本事業によって、わずか数μlの血液から高品質・高均質のiPS細胞が作製可能となった。この技術で得られたiPS細胞由来肝細胞と、ドナーから直接得た肝細胞の相同性評価等を、成育、東大、筑波大で実施した。

なお、高品質・高均質のiPS細胞を作成可能とした技術は、日本で開発されたステルスRNAというウイルスベクターを使ってiPS細胞としたい原料細胞に遺伝子を導入する技術。従来のiPS細胞の樹立を行うベクターは搭載可能遺伝子量が少なく、iPS細胞樹立に必要なすべての遺伝子を搭載出来ないため、複数のベクター混合物で作ることになり、確率論的に「iPS化に必要な遺伝子がすべて」「必要な順番で」導入される可能性が非常に低く、iPS細胞の立ち上げ自体が非常に困難だった上に、立ち上がったとしても同一性が非常に低く、品質がきちんとしたiPS細胞を選び分けなければならなかったが、ステルスRNAは既存のベクターの倍以上の遺伝子を搭載することができ、全ての必要遺伝子を必要な順序で導入して、同一性の非常に高いiPS細胞を得ることができる上、細胞への感染性が非常に高いため、極少量の血液によって効率的にiPS細胞が樹立可能となった。



7. 事業アウトカム

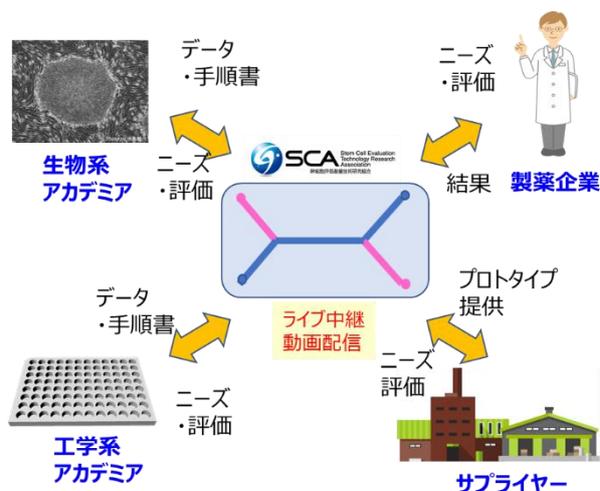
アウトカムとしては、当該技術の社会実装に向けて、ユーザーである製薬企業等が薬事プロセスでの利用を見据えてマッチング研究を開始する件数を評価する。

プロジェクト前半は各アカデミアにおける要素技術開発を重点的に支援したことや、デバイスの接着不良の問題により実績は少数だったが、後半は集中研究所における企業等とのマッチングを積極的に実施し、目標を達成。2023年度末の目標30件に対し、2022年末時点で20件の実績が出ており、事業終了後も年間4件増のスピードで企業との共同研究が進んでいる状況であり、最終目標も達成できる見込みである。

アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
製薬企業内での マッチング研究 の実施件数	2019年度	5件	長期間灌流培養時のデバイスの接着不良等への対応による遅延のため0件であったが、超音波接着、レーザー溶着によって大面積なプレート全体を高精度に接着する技術として確立した。
	2021年度	15件	製薬企業内でマッチング研究を実施する方式を採用することで、目標を達成。(16件)
	2023年度	30件	2022年末時点で20件であり、目標達成の見込みである。

なお、事業開始当初は「開発成果による製品を導入した企業数」をアウトカムとして設定していたが、欧米での成功事例を調査し、メガファーマの研究所にデバイスを持ち込んで具体的な使い方や評価ニーズを反映させる開発を行った場合に成功している事実が判明したことから、単純なデバイス製品開発ではなく、「開発成果を製薬企業内に持ち込んでマッチング研究を実施すること」を運用方式として採用し、この実績をアウトカムとして採用した。

※こうしたマッチング研究は主に集中研究所で実施した。事業当初から、多くのステークホルダーの間での連携と産業化を推進する場として、①イノベーションハブ機能、②デバイス一次評価・改良、③操作手順書作成、④ユーザートレーニング、⑤情報収集・戦略立案(製品・規制)、⑥アプリケーション先行取得、の機能を担う集中研究所を筑波にあるアステラス製薬のラボ内に設置。不確実性の高い当該技術について、集中研究所で先行評価を行うことで、導入リスクを低減し、効果的な研究開発が推進できた。



JBA 機能性食品研究会 第5回講演会・勉強会

幹細胞評価基盤技術研究組合 奈良岡準先生発表資料より

図8—集中研究所の機能イメージ

【参考：具体的なアウトカム例】

- アステラス製薬が松永デバイス分離型 Cellaable タイプ（使用細胞：PHH（HC3-30）＋フィーダー細胞（3T3））の評価を実施。薬剤としてアセトアミノフェン 0, 0.3, 3, 30 mM を用いて、以下の事項に関して評価した。
 1. 対象デバイスでの肝細胞の培養可能性および肝毒性惹起化合物に対する応答性確認
 2. OCT によるスフェロイドの形態の観察可能性
 3. OCT 画像の image analysis による薬剤の影響の評価可能性結果として、①スフェロイド対応デバイスにおいて長期培養できること、②アセトアミノフェンの用量依存的な反応を形態、AlbLDH, ATP で確認できること、③OCT による形態観察及び Image データによる解析可能性が示唆されることが分かり、OCT を用いた薬剤暴露時の形態観察および Image データによる評価が可能であることが示唆された。
- ラウンドロビンテストに即した内容で、操作手順書に従って各施設で実施できるかおよびオペレーション上の課題を確認する予備ラウンドロビンテストを 2 件実施。得られた課題は、2 期事業で課題 3 を担う石田先生（崇城大学）が論文に反映し投稿予定となっている。

(i) PD-MPS-06 デバイスを用いた予備ラウンドロビン試験

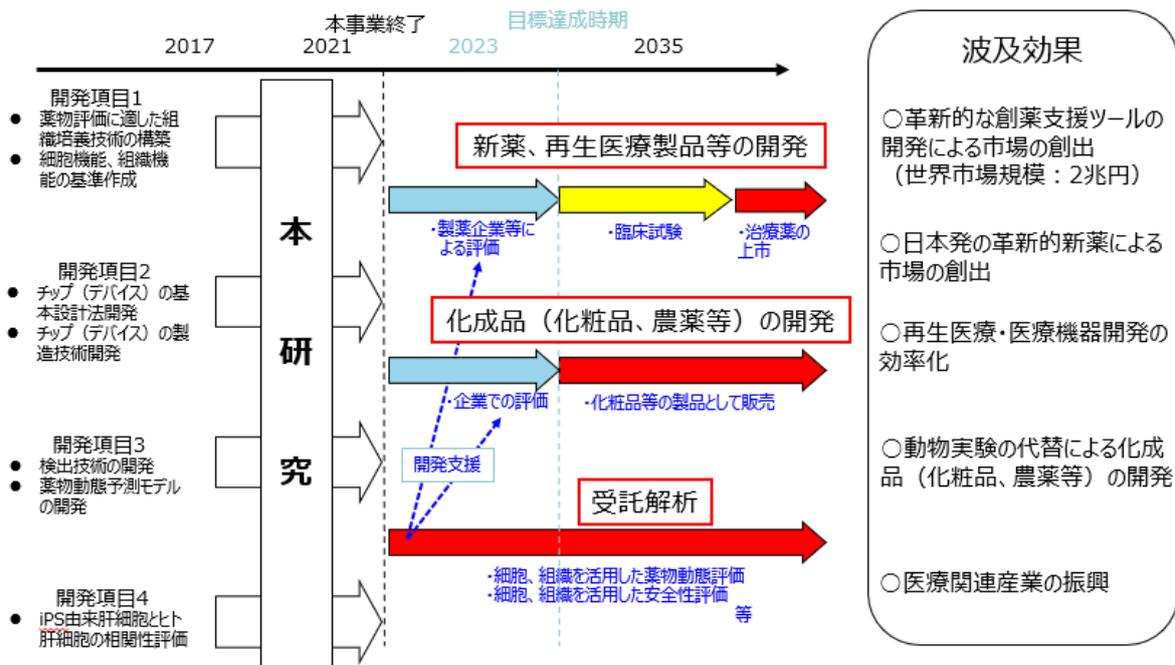
項目 1 開発の PD-MPS-06 デバイスを用いた予備ラウンドロビン試験（PreRRT）をユーザー 3 社および集中研の計 4 施設で実施した。試験実施にあたり、圧力制御装置やデバイスのユーザへの発送、操作手順書の整備および設置を行いつつ、デバイス取扱いに関する動画および共通手順書を作成しユーザー 3 社、項目 1 および項目 3 と共有した。また PreRRT 前のトレーニングおよびワークシートを作成し、ユーザーおよび項目 3 とともに複数回の読合せを行った上で多施設間比較試験の予備的検証を各機関で実施した。試験準備中～実施期間中においてユーザーからの質問や相談への対応体制を整備し、対応した内容はまとめてデバイス等供給企業と連携して対応した。4 施設分の試験サンプルの測定および解析を行った。解析結果、抽出課題およびその対応策についてユーザー、項目 3、項目 1 とともに議論した上でラウンドロビン試験に向けた評価手順について確認し、その内容を事業内に共有した。

(ii) 松永研デバイスを用いた予備ラウンドロビン試験

項目 2 松永研開発のデバイスを用いた PreRRT をユーザー 2 社および集中研の計 3 施設で実施した。なお国衛研については COVID の影響により実施を見送った。試験実施にあたり松永研において確立された小腸吸収-肝臓代謝モデルを集中研に移管し、共通手順書案を作成した。併せて移管時にユーザーへの操作研修を実施した。その上でユーザー 2 社の施設において同様の実験手技が共通手順書に基づき実施可能であることを確認する目的で多施設間比較試験の予備的検証を実施した。試験準備中～実施期間中においてユーザーからの質問や相談への対応体制を整備し、対応した内容はまとめて松永研およびデバイス等供給企業と連携して対応した。試験サンプルは集中研において測定解析し、解析結果、抽出課題およびその対応策についてもとりまとめユーザーおよび松永研・項目 3 の間で考察し、ラウンドロビン試験に向けた評価手順について確認し、その内容を事業内に共有した。

8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

前述のとおり、製薬企業内でのマッチング研究の実施件数は2021年度末までに16件、2022年度末までに20件を達成した上で、4件/年で順調に増えており、2023年度末までに30件の目標を上回る成果が期待できる。



9. 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。

10. 前回評価の指摘事項と対応状況

評価検討会（中間評価）

今後の研究開発の方向等に関する提言	対応状況
<p>欧米が技術・知財共に先行している Body-on-a-chip に「勝てる」製品を作るためには、成果物の国際競争力の評価を先行・並行して継続的に実施し、より戦略的な技術開発・国際展開を進める必要がある。本プロジェクトにおいては、海外の知財・開発動向を監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、メンバーに情報提供する体制を構築することで、我が国独自の独創的な新技術の確立を目指して欲しい。また、規制当局と連携を深め、FDA 等米国の動きも考慮しながら、前臨床試験の代替の具体的なイメージを想定し、実際の医薬品開発につなげて欲しい。さらには、本プロジェクトの成果が核酸医薬などの新たなモダリティの評価に活用できるようになることを期待する。</p>	<p>本プロジェクトでは、特許出願状況や海外動向を随時調査し、その内容についてヘッドクォーター会合やプロジェクトの全体会議の場でフィードバックすることで、先行する欧米技術を的確に把握・評価した。</p> <p>また、プロジェクトで開発された技術がそれらを上回るポテンシャルを持つことを、複数のユーザー企業とのユーザーマッチング試験や予備ラウンドロビンテストを実施することで検証し、実用化に利する成果の創出を目指した。</p> <p>また、規制関連部門の協力によって、新たなモダリティの評価への利用を含め、実際の医薬品開発につなげるのが可能な開発を行った。具体的には、厚生労働省と連携し、AMED 事業「医薬品等規制調和・評価研究事業」において、生体模倣システム（MPS）の新規ヒト型 in vitro 医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究を採択いただくことで、開発成果が規制当局で受容されるための基盤を構築した。</p>

B 遺伝子治療製造技術開発

上位施策名	<ul style="list-style-type: none"> ● 統合イノベーション戦略 2020（令和2年7月17日閣議決定） ● 医療分野研究開発推進計画（令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更） ● 健康・医療戦略（令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更） ● バイオ戦略フォローアップ（令和3年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定） ● 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画・フォローアップ（令和4年6月7日閣議決定） ● 経済財政運営と改革の基本方針 2022（令和4年6月7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						
目的	<p>遺伝子治療の市場は急成長しており、2030年には7兆円超に到達する見込みとなっている。一方で、遺伝子治療で用いられるウイルスベクターは価格が非常に高く、遺伝子治療薬は数千万～数億円と高額化しているほか、品質にも懸念があり、薬害事象も発生している。</p> <p>本事業では、遺伝子・細胞治療の実用化のためのベクター製造技術の開発・技術基盤の整備のため、多様な要素技術を可及的速やかに結集させ、遺伝子・細胞治療用ベクター大量製造技術の開発を推進する。さらに、これら先端的技术研究拠点と大量製造技術開発拠点を連携による遺伝子・細胞治療研究ネットワークの構築や、先端的な遺伝子・細胞治療のために必要な高度な製造技術、安全性向上技術等の研究開発の加速化も目指す。</p>						
類型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実施時期	2018年度～2023年度（6年間）	会計区分	一般会計 / エネルギー対策会計				
評価時期	事前評価：2017年度、中間評価：2022年度、終了時評価：2024年度						
実施形態	国 → AMED（定額補助） → 実施者（委託）						
プロジェクトリーダー	PS 稲垣 治 神戸大学大学院国際協力研究科 極域協力研究センター 研究員 P0 島田 隆 日本医科大学 名誉教授 P0 五十嵐 隆 国立成育医療センター 理事長 PL 大政 健史 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合/大阪大学						
契約額	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	総契約額	総予算額
	13.0億円	48.6億円	14.5億円	25.9億円	-	-	85.2億円 ※未確定。 調整費除く。

1. 本プログラムの政策的位置付け／背景

遺伝子治療の推進に向けては、特に以下のような課題が存在。文部科学省・厚生労働省・経済産業省で連携して総合的な支援を行っており、本事業は特に下線部分の課題解決にフォーカスしている。

1. 技術的課題の解決

- 製造技術
創薬技術

2. 基盤の整備（シーズや研究者の充実）

- 資金：創薬開発に対する研究費の充実
- サプライチェーン：生産機能の確保・充実
 - 商用生産向けの製造拠点・施設への補助（デュアルユース補助金等）
 - 多品種・安価の研究開発用ベクターの提供
 - 生産（製造・評価・薬事）を担う人材の育成
- ノウハウの横展開：研究開発・製造・臨床に関するコンサルティング

3. 臨床機能の確保・育成

- 遺伝子治療に強みを持った病院等の臨床研究拠点整備

具体的には、国際競争力のある高品質で安全性の高い遺伝子治療用 AAV の製造・評価技術等の開発を中心に行っている。高品質なウイルスベクターを効率的かつ大量に生産する技術は世界的にも確立されておらず、生産効率の低さによる製造コストの高さや、大量製造の困難性、製造の不安定さ等による安全性に関する懸念は解決されておらず、製造上の技術課題が解決できれば、急速に拡大する遺伝子治療市場を獲得できる可能性が高い。製造技術の中でも、特に製造プロセスの堅牢性や高収率、低コスト化が課題であり、本事業内でそれぞれ開発を進めている。

	プロセス	技術課題	本事業での対応
上流工程	原料調達	高品質な産生細胞・プラスミドを供給できるプレイヤーが限られている → 原料コストup 高額なライセンスの回避	国産の新規産生細胞(A-2株他)の開発、高生産性・低コスト化(川崎集中研) HEK293改良細胞の開発(タカラバイオ) LCC DNAによる生産性の向上、低コスト化(カネカ)
	製造	製造プロセスの堅牢化 200Lスケールまでの製造プロセスの構築	数~200Lスケールまでの製造プロセスの開発、検証(タカラバイオ、草津集中研)
	拡大培養	(技術的課題ではないが)国産のリアクターを用いたAAV製造検証、培養プロセスの構築が必要	国産のリアクターによる培養プロセス開発(藤森、エイブル) 国産増地の開発(タカラバイオ)
	プラスミド導入	プラスミドの導入効率が低く、大量のトランスフェクション試薬やプラスミドを要する → 製造コストup	DoEに基づくTF条件最適化に向けてのFS(大阪集中研、神戸大)
下流工程	発現培養	発現量の低さ、空カプシドの多さ、産生細胞の培養密度の低さ等により、産生効率が低い → 製造コストup	国産の新規産生細胞を用いた空粒子低減に向けた検討(計画) Full/Emptyの分析技術の向上、少量解析系の開発(大阪大学、大阪集中研他)
	初期精製(清澄化)	(技術的課題ではないが)供給の不安定性、長納期化 産生細胞、製造スケール毎に清澄化検討が必要	不純物除去剤(前処理剤)の開発(カネカ) 濾過フィルターの開発(東レ) 両者の連結評価(草津集中研)
	中間精製(アフィニティ)	(技術的課題ではないが)供給の不安定性、長納期化、高コスト	新規アフィニティ担体の開発(カネカ)
	最終精製(クロマト、超遠心)	イオン交換クロマトグラフィーの使用が多いが、空カプシド等を十分に分離できていない → 純度低	クロマト担体の開発、クロマト技術の改良。既製品と同等以上の分離性能(JNC、ワイエムシー) ゾーナル/連続超遠心開発(東大)
	製剤化	ベクターの安定性が低いため低温保存が必要 → 流通コストup	凍結乾燥技術の開発 (次期PJ:モリモト製薬)
	分析	分析項目・手法が確立していない、分析手法の高度化	分析プラットフォーム開発(大阪集中研)

(出典) 大阪大学院工学研究科 大政 健史先生作成資料より

図9：製造工程における課題一覧

2. 国が実施することの必要性

遺伝子治療は年率 50%以上の高い成長性が見込まれており、開発品数も増える中で今後更なる市場拡大が見込まれている。また、単一遺伝子疾患に対する in vivo 遺伝子治療をはじめ、根本治療が可能であることから他モダリティに対して強い競争優位性があるため、世界中で開発が進められている。

他方で、ウイルスベクターを安定的かつ大量に製造する技術開発や、不純物や空ベクターを取り除く精製技術、それらによる有効かつ安全な製品の生産に向けては多くの技術課題が存在し、**技術的難易度や失敗のリスクの高さから民間企業のみでは十分な研究開発が実施されない**ため、国による中長期的な支援が必要不可欠。

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。

	世界市場規模 (\$m, 28年)	CAGR (21-28年)	世界開発品数 (前臨床以降)	他モダリティ との競合状況
ADC	26,754	26%	546	がん抗原を認識して傷害するCAR-T/NKや二重特異性抗体が競合
核酸医薬	23,220	32%	559	ゲノム編集 (KO) が将来的に競合するが、薬剤送達性面で有利
Ex vivo 遺伝子治療	25,890	47%	867	がん抗原を認識して傷害するADCや二重特異性抗体が競合
In vivo 遺伝子治療	26,672	52%	811	mRNA医薬が将来的に競合するが、薬剤送達性や利便性面で有利

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・デイ・リトル作成

（出典）令和4年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業 バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及びバリューチェーンに関する動向調査
アーサー・デイ・リトル・ジャパン株式会社

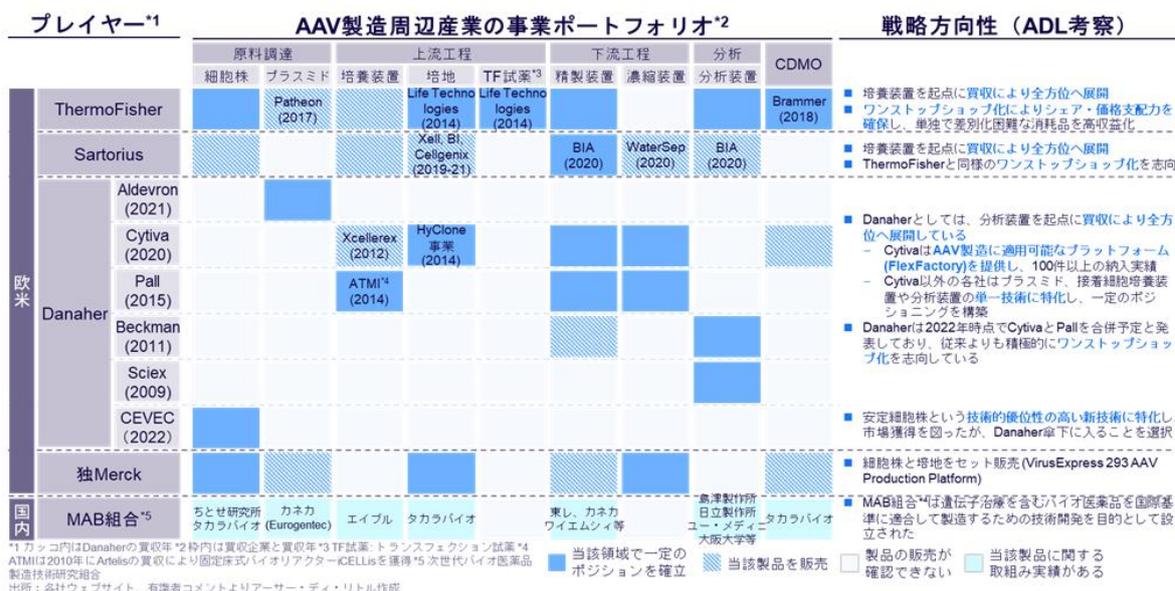
図 10：市場規模予測

3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

表—3 遺伝子治療に関する歴史

年代	遺伝子治療の動向
1970年代	○組み換え DNA 技術発展
1980年代	○遺伝子治療の概念の検討スタート
1990年代	○世界で初めて遺伝子治療実施（1990年） ○日本で初めて遺伝子治療実施（1995年） ●アデノウイルスベクター大量投与による過剰免疫反応で死亡事故（1999年）
2000年代	○遺伝子治療で初めての成功例（X-SCID、フランス）（2000年） ●X-SCID 遺伝子治療でレトロウイルスベクター挿入変異により白血病発症（2002年） ⇒ <u>遺伝子治療が一時停滞</u> ○副腎白質ジストロフィー（ALD）遺伝子治療の成功（2009年）等で復活
2010年代	○EU で初めて遺伝子治療薬の販売承認（2012年） ○以降、欧米で立て続けに販売承認

遺伝子治療に用いる AAV の製造に関して、欧米の大手サプライヤーは M&A によりワンストップショップによる強大な参入障壁を構築している。ThermoFisher や Danaher は分析装置や顕微鏡等の技術を含むライフサイエンス分野の企業を次々買収し、15年以上をかけて巨大化。日本は M&A に長けておらず、同様の戦略は困難。国内サプライヤーが互角に戦うには企業連合の競争力を向上させる必要がある。



（出典）令和4年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業

バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及びバリューチェーンに関する動向調査

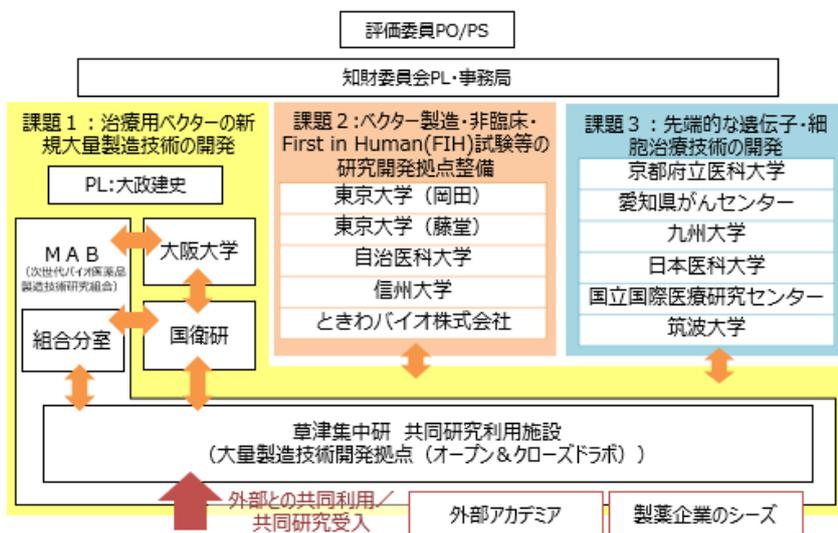
アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社

図—11 国内外の AAV 製造プレイヤーの分析

4. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

本事業では、課題1、2、3が各テーマに取り組みながら相互に連携する形で事業を推進した。



研究開発項目		実施者
課題1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発	遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
項目2. 遺伝子・細胞先端技術研究開発	高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた戦略的技術基盤	東京大学
	AAVベクター遺伝子治療/ゲノム編集治療/CAR-T療法に関する研究開発	自治医科大学
	日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点	東京大学
	日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するための、霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備	信州大学
	安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現するステルス型RNAベクター技術の確立	ときわバイオ
項目3. 先端的な遺伝子・細胞治療技術開発(若手枠)	RNA工学とペプチド工学の融合による生体内ゲノム編集治療のための技術基盤の開発	京都府立医科大学
	エピジェネティクス改変による持続的に疲弊を起こさない抗腫瘍T細胞の開発と養子免疫療法への応用	愛知県がんセンター
	活性調節型CRISPR/Cas9による完全遺伝子修復治療法の開発	九州大学
	大腸菌内でのゲノム進化を利用したヘルペスウイルスベクターの新規変異体作製	日本医科大学
	革新的幹細胞培養技術に基づいた造血幹細胞遺伝子編集の開発研究	国立国際医療研究センター
	新規高核局在性Cas9による高効率in vivoゲノム編集法の開発	筑波大学

(2) 各研究開発項目の実施内容

<研究開発課題1>

遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発

遺伝子治療の事業化に必要な上流から下流までの製造プラットフォーム構築に必要な要素技術を有する産官学が結集し、カルタヘナ法も含めて治験等の実施とその規制対応まで想定した我が国における日本発の遺伝子・細胞治療用のウイルスベクター製造技術基盤を構築する。

具体的には、①ウイルスベクター生産細胞開発、製造技術開発、分析技術開発、およびこれらの開発した技術を統合した製造プラットフォームを構築すること、②製造に必要な機器・資材・原材料などの国産化を図る。

<研究開発課題2>

遺伝子・細胞先端的技術研究開発

アカデミアの先端的な *in vivo* 遺伝子治療及び *ex vivo* 遺伝子治療のシーズ開発を促進するための技術開発拠点を複数整備し、外部のアカデミア研究者や企業の遺伝子・細胞治療研究の支援や拠点間のネットワークを構築することで、産学連携の遺伝子・細胞治療エコシステム構築を行う。

<研究開発課題3>

先端的遺伝子・細胞治療技術開発

将来において、遺伝子・細胞治療の分野で活躍が期待される若手研究者によるゲノム編集技術、高度なベクター等製造技術・安全性向上技術等の確立に関する独創的で先端的な研究を推進する。

5. 研究開発の推進・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画



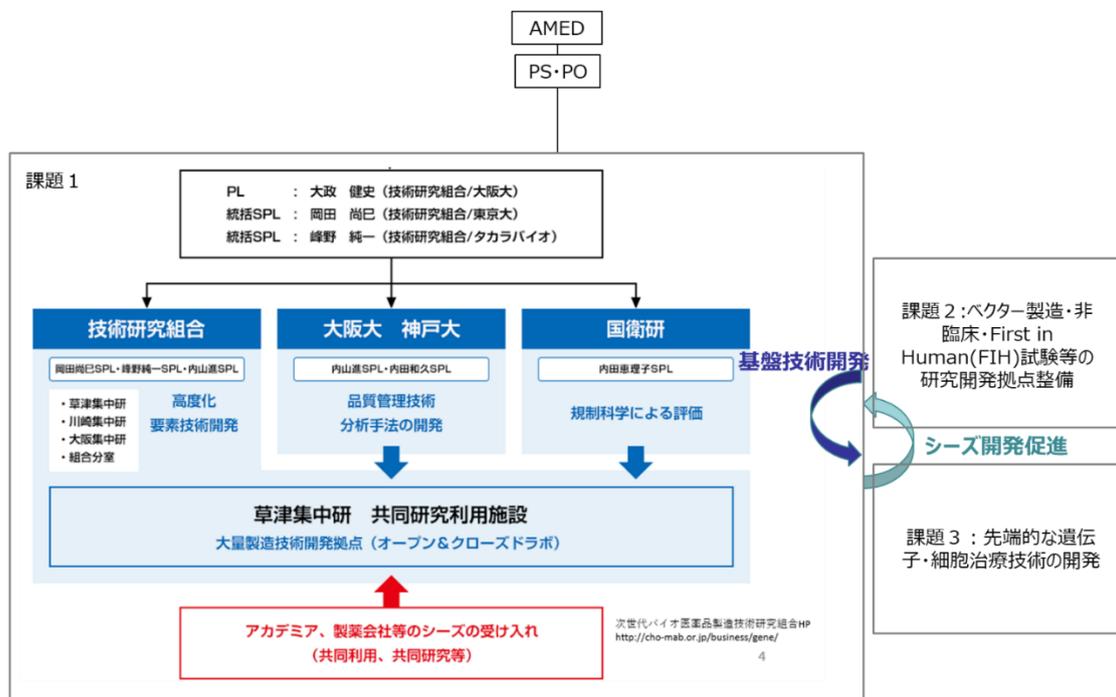
(2) 資金配分

研究開発項目	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY	2022FY (予定)	合計 (予定)
課題1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発	845 (委託)	827 (委託)	866 (委託)	884 (委託)	1415 (委託)	4836
項目2. 遺伝子・細胞先端的技術研究開発	396 (委託)	383 (委託)	443 (委託)	494 (委託)	320 (委託)	2036
項目3. 先端的な遺伝子・細胞治療技術開発 (若手枠)	58 (委託)	59 (委託)	64 (委託)	—	—	181
合計	1300 (委託)	1269 (委託)	1372 (委託)	1377 (委託)	1735 (委託)	7053

※調整費を除く

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

AMED の PS、PO、プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーを組織し、定期的に課題横断的な進捗会議による課題間の情報共有と連携推進や、有識者からの技術的評価を受けることによるユーザーニーズの反映に努めた。



(4) 知財や研究開発データの取扱い

- 効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施する。
- AMED のマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進める。
- プロジェクト全体の知的財産マネジメント管理に関しては、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合が事務局となって次世代バイオ医薬品製造技術研究組合知的財産権取扱規約を設け、
 - ①複数の研究開発課題で協力して成果が出た場合には、知的財産権の持分は原則として発明等への貢献度に応じて定めるものとする
 - ②研究開発成果の取扱い・運用等に関して必要な事項について協議・決定するため、プロジェクトリーダー、分科会長、統括を含むサブプロジェクトリーダー、研究開発事業企画室長、遺伝子・細胞治療薬製造技術開発事業部長、事務局長、知的財産部長、知財コーディネータ及びプロジェクトリーダーらが指名する委員の全部又は一部で構成する知財管理委員会を設置すること
 - ③発明等を創製した際の事務局への届け出や特許出願、第三者への実施許諾に係る手続きなどを定め、適切な管理に努めた。

6. 事業アウトプット

研究開発項目	目標	実績	補足
ベクター製造に係る各要素技術の確立、及び各要素技術を組み合わせた製造システムの確立数	中間目標（2021年） 12件	49件	内訳は以下のとおり。

開発技術	用途
悪性腫瘍に対する遺伝子改変T細胞療法に関する新規技術開発を進めた。輸注後のT細胞機能を改良するための標的遺伝子を新規同定し、T細胞作製過程で同遺伝子の改変を効率的に行う技術を確立した。	導入遺伝子に関連する技術の確立
高純度 AAV ベクター取得法	ベクター作製に関する技術の確立
バキュロウイルス法と HEK293 細胞の浮遊培養法による AAV ベクターの大量製造方法を開発。2021 年中にスケールアップを完了し治験薬を製造する。	大量製造に関連する技術の確立
AAV ベクターの大量製造・精製法（タカラバイオ）	大量製造に関連する技術の確立
AAV 中空粒子の製造・精製法（タカラバイオ）	大量製造に関連する技術の確立
AAV 中空粒子に対するオリゴヌクレオチド封入法（タカラバイオ株式会社）	大量製造に関連する技術の確立
AAV 中空粒子に対し PCR 産物封入法（タカラバイオ株式会社）	大量製造に関連する技術の確立
AAV 中空粒子の含有核酸検索技術（タカラバイオ株式会社）	大量製造に関連する技術の確立
ベクター大量製造技術開発拠点整備	大量製造に関連する技術の確立
大量製造に向けた連携評価	大量製造に関連する技術の確立
ベクター大量製造検証	宿主細胞に関連する技術の確立
宿主細胞の開発	宿主細胞に関連する技術の確立
宿主細胞および高産生技術の開発（1）	宿主細胞に関連する技術の確立
宿主細胞の新規樹立および高生産性に向けた細胞育種技術の開発	宿主細胞に関連する技術の確立
高効率なベクター作製技術の開発	ベクター作製に関する技術の確立

昆虫細胞を用いたベクター生産の基礎技術構築	ホスト細胞に関連する技術の確立
ホスト細胞および高産生技術の開発（２）	ホスト細胞に関連する技術の確立
最適化ウイルスホスト細胞の原料となるヒト組織提供・初期加工体制の構築	ホスト細胞に関連する技術の確立
ホスト細胞の新規樹立および高生産性に向けた細胞育種技術の調査	ホスト細胞に関連する技術の確立
ハイスループットベクター高産生株単離用シングルエマルジョン分注装置の開発	大量製造に関連する技術の確立
高規格な遺伝子ベクター培養技術の開発	大量製造に関連する技術の確立
ベクター製造培養装置の開発	大量製造に関連する技術の確立
ウイルス生産用の大量培養装置の開発	大量製造に関連する技術の確立
高規格な精製技術の開発	精製に関連する技術の確立
遺伝子・細胞治療用ベクター精製用細胞分離膜およびプロセスの開発	精製に関連する技術の確立
レクチン固定化カラムによる AAV ベクターの捕捉・精製技術の開発	精製に関連する技術の確立
カラム法による精製技術の開発	精製に関連する技術の確立
ベクター精製用イオン交換精製用担体の開発	精製に関連する技術の確立
ウイルスベクター精製担体と精製プロセスの開発	精製に関連する技術の確立
精製リガンド配列シミュレーション技術の開発	精製に関連する技術の確立
新規アフィニティリガンド担体の開発及びそれを用いたウイルスベクター精製技術の開発	精製に関連する技術の確立
バイオナノ粒子のクロマトグラフィー精製プロセスの開発	精製に関連する技術の確立
ステルス型 RNA ベクターのカラムによる精製法の開発	精製に関連する技術の確立
レクチン固定化カラムによる AAV ベクターの捕捉・精製技術の開発	精製に関連する技術の確立

電子顕微鏡および分析用超遠心での品質評価	製品評価に関連する技術の確立
等温遺伝子増幅法によるウイルスゲノム迅速定量法の構築	製品評価に関連する技術の確立
遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発における最先端分析及び関連技術開発	製品評価に関連する技術の確立
rAAV 産生細胞中の rAAV 生産量の定量法の検討	製品評価に関連する技術の確立
ウイルスの品質管理及び残存ウイルスの検出	製品評価に関連する技術の確立
AAV 製剤の精鎖モニタリング法の開発	製品評価に関連する技術の確立
rAAV ベクターの純度および凝集体の分析方法開発	製品評価に関連する技術の確立
遺伝子・細胞治療用ベクター製造細胞のウイルスデータベースパイプライン構築	製品評価に関連する技術の確立
従来法を利用した分析拠点整備・試験方法の確立（蛋白質、ウイルス全体）AAV ウイルスベクターの濃度定量	製品評価に関連する技術の確立
従来法を利用した分析拠点整備・試験方法の確立（蛋白質、ウイルス全体）AAV 粒子定量分析（高次構造解析、空/不完全/完全粒子の定量）	製品評価に関連する技術の確立
従来法を利用した分析拠点整備・試験方法の確立（蛋白質、ウイルス全体）AAV ウイルスタンパク質（VP1-3）の化学構造決定と VP 変化体の定量	製品評価に関連する技術の確立
従来法を利用した分析拠点整備・試験方法の確立（蛋白質、ウイルス全体）AAV ウイルスベクター核酸の構造決定と定量	製品評価に関連する技術の確立
従来法を利用した分析拠点整備・試験方法の確立（蛋白質、ウイルス全体）AAV ウイルスベクター以外の混入核酸の定量	製品評価に関連する技術の確立
ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価	規制科学による評価の実施
小児難治性疾患に対する遺伝子・細胞治療の開発研究	—

【その他の指標（2018 年度～2021 年度）】

論文数：459 件

国内特許出願：24 件

国外特許出願：1 件

PCT 出願：7 件

【参考：具体的なアウトプット例】

- 川崎集中研では、株式会社ちとせ研究所、成育医療研究センター分室の連携の下、同センターから提供されたヒト組織（羊膜/上皮細胞）から新規に不死化細胞株を樹立し、さらに多様な育種を行うことで、無血清培地（CD 培地）で高密度増殖かつ高い AAV ベクター生産能を有する細胞株を多数樹立した。これらの中でも開発初期に樹立された A-2 細胞株に関して、AAV ベクター生産に汎用されている HEK293 由来の細胞株と比較検討を行った結果、高増殖性および AAV ベクターの高い産生能を確認した。
今後これらの細胞株の育種、選抜、製造条件の最適化を図り、更なる品質・生産性の向上と商用スケールを目指した検討を進める。
- 草津集中研では 50L スケール浮遊培養 AAV ベクター製造実証を行い、製造プロセスを構築した。来期は 200L スケールの製造プロセス検証を行う予定である。
また、海外の装置、資材、技術が大部分を占めていた各製造工程の独自研究開発を進め、多くの工程で国産の装置、資材、技術への置き換えの目処が立った。上流工程（培養）では浮遊系のラージスケール製造において Cytiva 社の XDR や Pall 社の iCELLis から藤森工業の攪拌機レス揺動式やエイブル社製の多孔質担体付着式リアクターへの置き換えを目指した開発を行い、ともに 10L スケールまでの培養工程を確立した。来年度は藤森工業の 50L リアクターを用いた培養実証を計画している。中流工程（回収・清澄化）では主に Merck 社のフィルターが用いられるが、東レの濾過フィルターを用いることにより、海外リファレンス製品に比べ遜色のない清澄化能力を示した。さらに、カネカが開発した前処理剤を添加することで本工程の更なる効率化が期待される。下流工程（精製）では主に Cytiva 社のアフィニティ担体、BIA セパレーションズ社の CIM multus（イオン交換）、エッペンドルフ社の超遠心精製などが用いられるが、それぞれカネカのアフィニティ担体、ワイエムシィ及び JNC のイオン交換担体、東大のゾーナル超遠心精製技術が開発されており、これらに置き換えることを計画している。来年度は、今までに開発された国産の要素技術を集約/連結することにより、国産の要素技術を主体として統合した 50L スケールの製造実証を行う計画である。
- 大阪集中研では大阪大学、神戸大学、国衛研他の連携の下、分析拠点（大阪集中研、阪大、神戸大）において日米欧のガイドラインで求められている既存の手法から現時点で最先端の手法に至るまで、ウイルスベクターの分析および品質管理手法を開発した。
これらの分析プラットフォームの性能・網羅性は海外（USP: 米国薬局方等）を凌駕するもので、今後開発した治療ベクターの臨床応用において国内外のレギュラトリーからの要請対応を支援するものである。また、開発された分析技術を用いて AAV の詳細な糖鎖構造を明らかにするとともに、国内外のベンダー/CMO から入手できる AAV 製品/外注品の Full/Empty 比率を含む品質分析を行い、国産技術の優位性、ならびに課題を明らかにした。
これらの開発により、製造プロセスの小容量分析も可能になり、プロセス条件の最適化検討の高速化などに寄与することも期待される。

7. 事業アウトカム

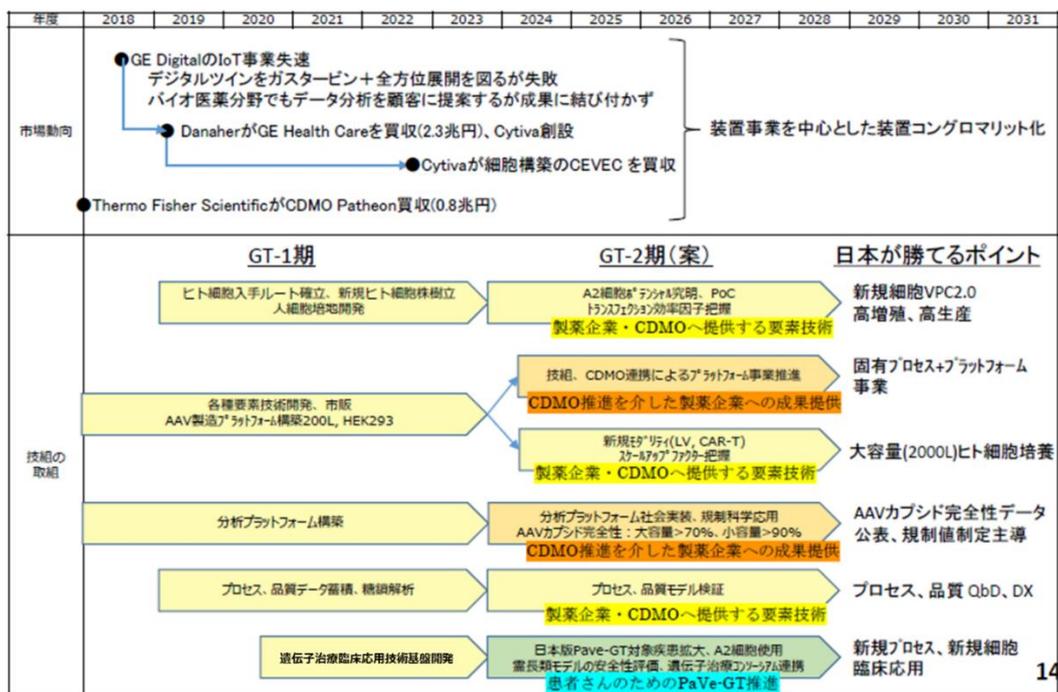
事業終了後に目指している社会の姿としては、本事業で開発した基盤技術が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのため、アウトカムとしては、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価する指標として、臨床研究件数を評価する。

アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
本事業で開発した技術を活用した遺伝子治療の臨床研究件数	2025年度	5件	2022年末時点で5件であり、既に目標を達成。続く案件も多く存在し、目標を上回る成果が期待される。

【参考：具体的なアウトカム】

研究者所属	対象疾患と試験の内容	スケジュール（移行年月）	活用した要素技術
自治医科大学	芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症に対する遺伝子治療、AAV2-AADCを両側被殻に定位脳手術により投与する第I/II相オープン試験	治験届：2022年1月27日、 1例目：2022年3月に投与、 2例目：2022年6月に投与。 希少疾患であり2例で治験は終了。23年度に承認申請予定。	AAVベクターの大量製造技術開発：AAV2-AADC単独投与のベクターはHEK293細胞の接着培養法を使用しているが、本事業で導入したiCeLLNano装置を使用して、従来法と同様な品質のベクター製造が可能であることを確認。商業化に向けて、より効率の良いHEK293の浮遊培養法を使用予定。
自治医科大学	パーキンソン病遺伝子治療、AAV2-AADCを両側被殻に定位脳手術により投与する第I/II相オープン試験	治験届：2022年1月27日、 1例目：2022年10月17日、 全12例を予定	AAVベクターの大量製造技術開発：AAV2-AADC単独投与のベクターはHEK293細胞の接着培養法を使用しているが、本事業で導入したiCeLLNano装置を使用して、従来法と同様な品質のベクター製造が可能であることを確認。商業化に向けて、より効率の良いHEK293の浮遊培養法を使用予定。
自治医科大学	孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する遺伝子治療。AAV-GTX-ADAR2を脊髄腔内に投与する第I/II相オープン試験	治験届：2022年1月31日、 1例目：2023年3月に投与予定、 全6例を予定	AAVベクターの大量製造技術開発：本事業で開発したHEK293の浮遊培養法を利用。 AAVベクターの投与方法開発：新しいデバイスを用いた髄注法や導入方法の最適化。（ブタを使用した、腰椎穿刺により大槽まで挿入してAAVベクターの注入を行うためのカニューレなどの技術）
信州大学	CD116陽性骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病と若年性骨髄単球性白血病）に対する非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体T細胞療法。	2021年4月治験開始、実施中	信州大学遺伝子・細胞治療研究開発センター（CARS）イナリサーチラボにおいて、カニクイザルを用いてGMR CAR-T細胞の予備毒性試験を実施し、安全性を評価した。試験結果を予備資料としてPMDAに提出、一部を治験届に記載。信州大学CARS信大ラボにおいて、治験製品（GMR CAR-T細胞）の品質試験（規格試験と特性解析）を実施中。
信州大学	HER2陽性骨・軟部肉腫および婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌など）に対するHER2特異的キメラ抗原受容体（CAR）遺伝子改変T細胞療法に関する臨床第I相試験	2022年5月治験開始、実施中	信州大学CARS信大ラボにおいて、治験製品（HER2 CAR-T細胞）の品質試験（規格試験と特性解析）を実施中

8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

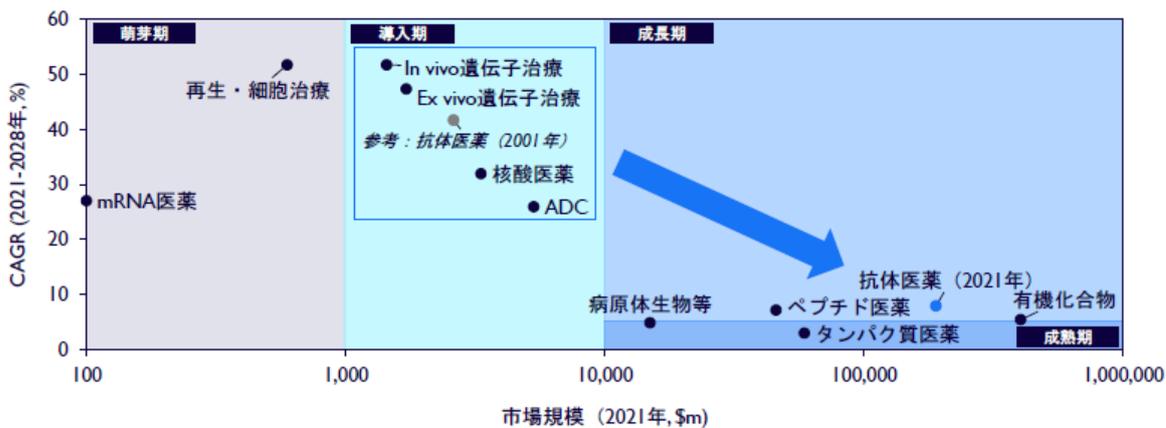


(出典) 大阪大学院工学研究科 大政 健史先生作成資料より

図 1 2 : 事業後半及び 2 期事業に向けたロードマップ

9. 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、約 80 億円 (13 億円×6 年) を予定している。in vivo 遺伝子治療は、2001 年の抗体医薬と同じ導入期にあり、20 年程度で 10 兆円市場に成長することが期待される魅力的な投資対象。市場成長率は 50% 以上であり、この時点で重点投資をしていることで大きな市場を獲得できる可能性が高い。



*1 一過性の要因による影響を排除するため、mRNA 医薬と病原体生物等は COVID-19 関連の品目を除いて算出した *2 2021 年の売上が \$100m 未満のモダリティは \$100m とした。2021 年の市場が存在しないモダリティは 2026-28 年の CAGR を、2001 年の抗体医薬は 2001-06 年の CAGR をそれぞれプロットした
出所: Evaluate Pharma (横査月: 2022 年 10 月) よりアーサー・ディ・リトル作成 © Arthur D. Little 7

(出典) 令和 4 年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業 バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及びバリューチェーンに関する動向調査 アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社

図 1 3 : モダリティの市場規模と成長率 (2021 年)

10. 前回評価の指摘事項と対応状況

評価検討会（中間評価）

今後の研究開発の方向等に関する提言	対応状況
<p>＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予算の戦略的な有効活用を含め、全体のマネジメントに留意をすること。 <p>＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 関係省庁、PMDAとの連携を確実に実施し、将来の戦略につながるように推進すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 人材育成も大きな目標の一つとして実施すること。 	<p>＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子治療薬の製造に熟知しているPLを確保することでマネジメント体制を強化し、出口に向けて着実にプロジェクトを進めている。また、事業を進める中で生じる課題を研究実施者等と整理し、プライオリティの高い課題から取り組むことにより予算の戦略的な有効活用にも努めている。 <p>＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 具体的なパイプラインとして先天性の網膜疾患を選出し、事業内で開発した要素技術を用いて当該疾患への治療薬の開発を進め、そのデータや手法をPMDAに持ち込むことで、規制当局のフィードバックを得ながら進めている。また、文科省や厚労省とは頻繁に意見交換を行い、医師主導治験でクリアな有効性や安全性を示すところまでをメインとしてアカデミアのシーズを育てる文科省と、そのシーズの臨床実施が円滑に進むよう環境整備や資金的支援を行う厚労省、商用化を見据えて基盤となる製造技術を開発する経産省で、しっかりと役割を整理した上で、連携を図っている。 <p>また、本事業で開発した要素技術や知見をベースに、一般社団法人BCRETにおいて、製造やCMCを担う産業人材育成の研修プログラムを立ち上げた。</p>

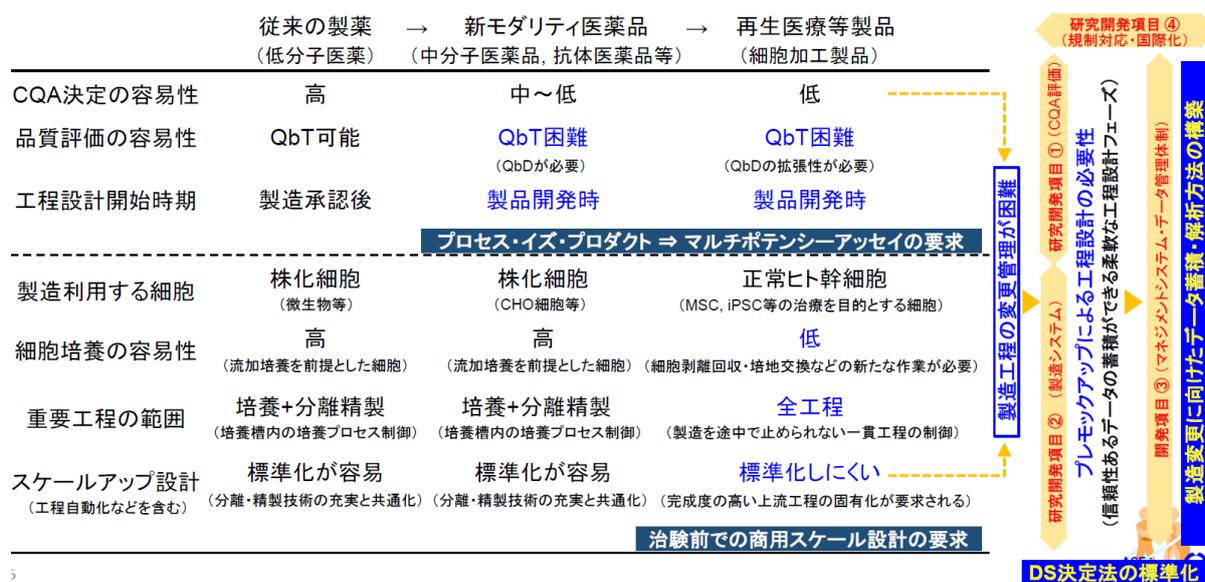
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

上位施策名	<ul style="list-style-type: none"> ● 統合イノベーション戦略 2020（令和2年7月17日閣議決定） ● 医療分野研究開発推進計画（令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更） ● 健康・医療戦略（令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更） ● バイオ戦略フォローアップ（令和3年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定） ● 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画・フォローアップ（令和4年6月7日閣議決定） ● 経済財政運営と改革の基本方針 2022（令和4年6月7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						
目的	再生医療等製品のサイズは抗体、遺伝子治療薬と比較して、10の9乗～21乗倍と非常に大きく、また構造も複雑であるため、再現性の高い製造は非常に困難である。本事業では、新規参入企業等が有効性、安全性、再現性の高い再生医療等製品を効率的に開発できるよう、Quality by Design（以下「QbD」とする。）の考えに基づく製品スケールでの製造の実現可能性と具体的アプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示す。						
類型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実施時期	2020年度～2024年度（5年間）	会計区分	一般会計 / エネルギー対策会計				
評価時期	事前評価：2019年度、中間評価：2022年度、終了時評価：2025年度						
実施形態	国 → AMED（委託） → 大阪大学（委託）						
プロジェクトリーダー	PS 畠 賢一郎 再生医療イノベーションフォーラム PO 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 代表者 紀ノ岡 正博 大阪大学						
契約額	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度	総執行額	総予算額
	3.0億円	6.2億円	-	-	-	-	28.3億円 ※未確定。調整費除く。

1. 本プログラムの政策的位置付け／背景

再生医療等製品の分野は、平成 25 年度の薬事法改正で新たに設けられた分野であり、製造法や評価法、同等性の考え方などは未確立の状態。高品質の製品を安定的に低コストで広範な市場に提供するためには、安全性・再現性の高い高効率な製品製造プロセスを確立することが喫緊の課題であり、世界的にもその研究開発競争が加速している。

本事業では、有効性・安全性・再現性の高い再生医療等製品を効率的に製造する基盤技術の実用化促進を目指し、具体的な再生医療等製品をモックアップに設定し、QbD に基づいた製造システムの構築整備に向けた研究開発に取り組む。開発した成果については、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、国内外における規格化や規制等への対応に活用する。



(出典) 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料より

図 1 4 : 実現したい QbD の概念図

本事業により達成したいこととしては、細胞製造にかかる安定供給、製造柔軟性ならびにコスト削減である。新たな QbD の考え方構築・規制対応により、①製造販売承認が効率的になる、②製造が効率的（コスト低減）になる、③委託製造が可能となる、④変更申請が効率的（期間短縮・コスト低減）になる、といった産業化への貢献が期待できる。

下の図のとおり、非臨床試験や臨床試験が不要となった場合には、8 億円近くの費用と 7 年の期間が削減できる可能性があるとの試算もある。

非臨床試験

試験項目	費用	期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16(か月)
投与液安定性(GLP)	30万円	2か月																
単回投与毒性(予試験)	375万円	5ヶ月																
単回投与毒性(GLP)	780万円	9ヶ月																
造腫瘍性	1820万円	7ヶ月																
体内動態	1470万円	6ヶ月																
薬理:急性モデル(急性肝炎)	225万円	5ヶ月																
薬理:慢性モデル(肝線維化)	520万円	9ヶ月																
薬理:慢性モデル(NASH)	650万円	9ヶ月																
合計	5870万円	16か月																

実験条件は、以下資料を参考
 ・再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて(平成28年6月27日事務連絡)
 ・ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日薬食発0907第3号)

臨床試験

臨床ステージ	試験デザイン	症例数	施設数	治験期間	費用
Phase I	オープン試験	16(8/8)	3	2年2か月	1.9億円
Phase II/III	プラセボ対照DB	50(25/25)	15	3年	5.3億円

*1: Phase I をPhase I / II としてPhase II / III を省略できた場合には3年短縮、5.3億円削減できる

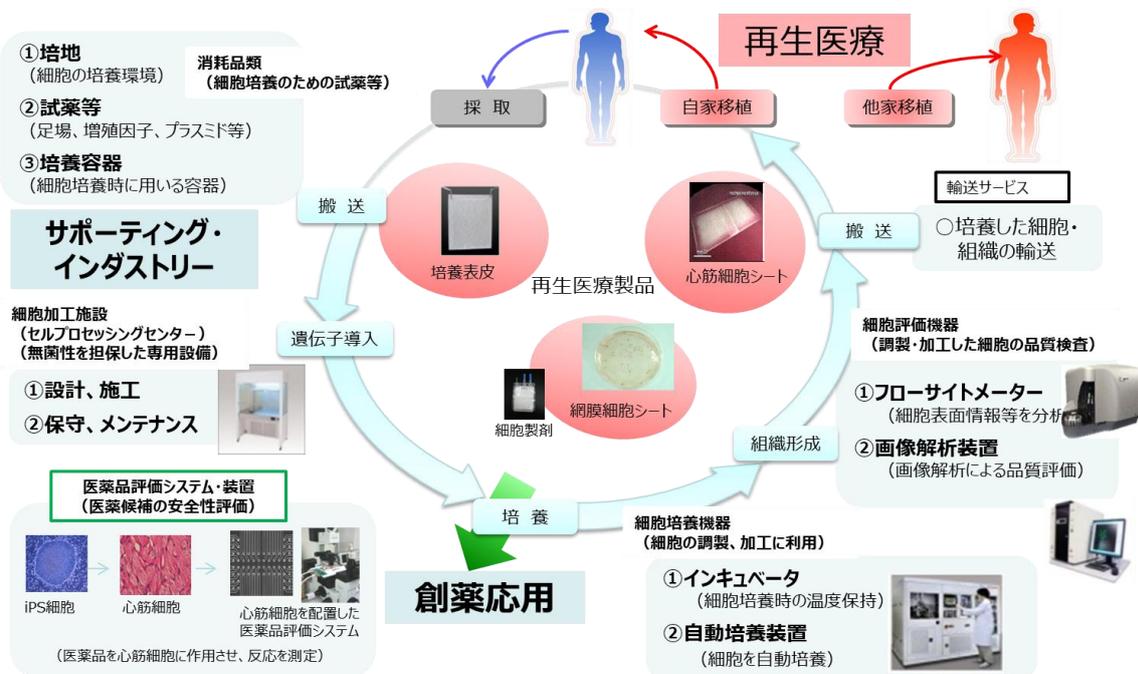
*2: Phase I を省略してPhase II / III のみ実施の場合には2年2か月短縮、1.9億円削減できる

(出典) 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料より

図15: QbDの実現により期待される試験コストの削減

2. 国が実施することの必要性

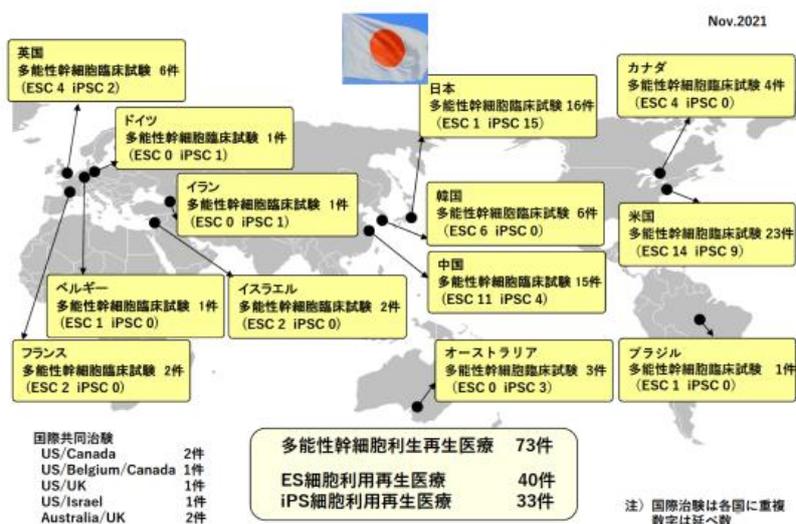
再生医療等製品の生産には、培地や試薬、培養・加工・調製機器、精製機器、容器や輸送技術など、様々なものが関連し、最終的な品質に影響を与える。また、医療として医師による手技を要しながら提供されることや、規制当局との安全性や有効性、同等性をどう評価するかの議論も必要であり、異分野・産学官の多くの多くの関係者が連携して研究開発活動を行う必要がある。



3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

本事業は、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再生医療等製品開発のノウハウを結集することを前提としており、このようなプラットフォームは本分野では日本にも海外にも存在しない。

また、我が国は再生・細胞治療の開発が活発である。iPS 細胞分野に関しては、世界的に未だ承認販売に至った製品はなく臨床試験のフェーズであるが、臨床試験実施数は日本がトップである。また、臓器・細胞移植製品（免疫細胞を除く／上市して間もないものを除く／2021 年時点）の分野に関しては、市場形成済の 9 製品の中の 6 製品が日本発の製品である。こうした研究開発の強みを活かしつつ、アカデミア、産業界等が連携することで、世界随一の高い有効性・安全性の再生医療シーズを実用化に繋げることが可能となる。



(出典) https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2296_01.pdf

図— 1 6 多能性幹細胞の臨床試験実施動向

具体的な細胞種	製品名	対象疾患	開発企業	開発段階
間葉系幹細胞（自家）	ステミラック	外傷性脊髄損傷	ニプロ ●	条件付承認（2018）：日本
間葉系幹細胞（他家）	テムセル	移植片対宿主病	Osiris Therapeutics 社 JCR ファーマ ●	上市（2012）：米国 上市（2015）：日本
間葉系幹細胞（他家）	Grafix	糖尿病性足潰瘍	Osiris Therapeutics 社	上市（2011）：米国
軟骨細胞（自家）	Carticel	軟骨損傷	Vericel 社	上市（1997）：米国
軟骨細胞（自家）	MACI	軟骨損傷	Vericel 社	上市（2012）：米国
軟骨細胞（自家）	ジャック	外傷性軟骨欠損症 離脱性軟骨炎	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング ●	上市（2012）：日本
表皮細胞シート（自家）	Epicel	熱傷	Vericel 社	上市（2007）：米国
表皮細胞シート（自家）	ジェイス	重症熱傷／先天性 巨大色素性母斑等	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング ●	上市（2007）：日本
骨格筋芽細胞シート（自家）	ハートシート	重症心不全	テルモ ●	上市（2007）：日本
角膜上皮細胞シート（自家）	ネビック	角膜上皮幹細胞疲 弊症	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング ●	上市（2020）：日本 ^(※ 2)

(※ 1) 免疫細胞を除く (※ 2) 上市して間もないため、2021 年時点では市場未形成

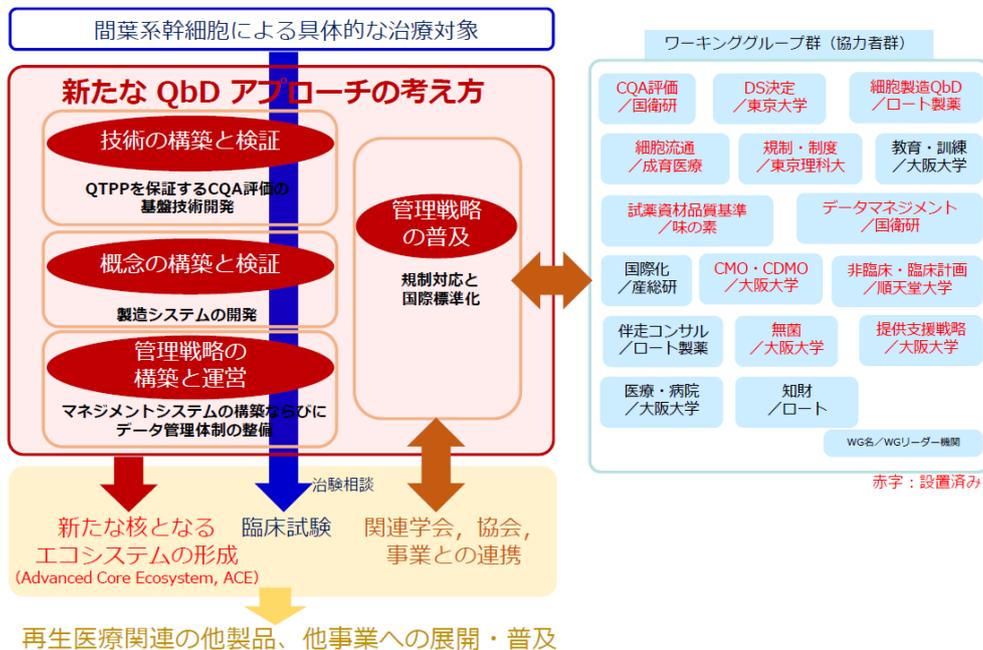
(出典) https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/saisei_saibou_idensi/dai5/sankou1.pdf

図— 1 7 組織幹細胞移植分野の実用化動向

4. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

本事業では、開発項目 1、2、3、4 でそれぞれのテーマに取り組みながら相互に連携する形で事業を推進した。



(出典) 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料より

図 18 : QbD 事業体制イメージ

研究開発項目		実施者
開発項目①	CQA 評価基板技術開発	国立医薬品食品衛生研究所 兵庫医科大学 成育医療研究センター 東京大学 名古屋大学 新潟大学
開発項目②	製造システムの開発	大阪大学 神戸医療産業都市推進機構 サイフューズ ロート製薬株式会社 筑波大学
開発項目③	マネジメントシステム構築とデータ管理体制	国立医薬品食品衛生研究所 ロート製薬株式会社 株式会社日立製作所 大阪大学 澁谷工業
開発項目④	規制対応と国際化	東京理科大学

(2) 各研究開発項目の実施内容

①QTPP を保証する CQA 評価の基盤技術開発

QTPP を保証する CQA の特定とその in vitro 評価系の開発

- 1 MSC の免疫抑制能 in vitro 評価系としての 末梢血単核球混合 (MLR) 試験 の性能検証
→末梢血単核球の代替のためのヒト iPS 細胞から T リンパ球単球分化誘導開発
- 2 MSC の免疫抑制能 in vitro 評価系としての サイトカインストームモデルの性能検証

②製造システムの開発

1. CQA を保証する PP の抽出と動作パラメータの検証

製造工程における PP の抽出⇒PP 評価技術の開発 PP のモックアップでの評価⇒PP 評価技術の最適化⇒PP 評価技術の技術標準化

2. 製造工程の安定化に及ぼすハザード分析とリスク評価・管理手法の開発

QbD アプローチが可能な工程を抽出するためのリスク評価技術の開発⇒リスク評価技術の検証⇒モックアップでのリスク評価⇒リスク評価技術の最適化⇒リスク評価技術の技術標準化

3. モックアップの設計

プレモックアップのユーザー要求仕様の設定⇒プレモックアップの設計仕様決定と設計検証・妥当性評価⇒モックアップのユーザー要求仕様設定

4. モックアップの検証と非臨床試験用製品の製造・評価

プレモックアップの設計仕様決定と設計検証・妥当性評価⇒モックアップの設計仕様決定と設計検証⇒モックアップによる非臨床試験製品の製造開始

5. 非臨床試験デザインの策定と実施と治験デザインの策定

類似製品の開発動向調査⇒非臨床試験デザイン案作成⇒非臨床試験デザイン策定と治験デザイン案作成⇒治験デザイン策定と対面助言

③マネジメントシステムの構築ならびにデータ管理体制の整備

1. 品質管理戦略とマネジメントシステムの構築

品質管理戦略とマネジメントシステム 構築における課題抽出⇒プレモックアップ製造における品質とマネジメントシステムの整備⇒モックアップ製造へのデータマネジメントシステムの移行・統合マネジメントシステムの必要要件抽出と要求仕様策定⇒モックアップにおけるデータマネジメントシステムの整備・統合マネジメントシステムのテストモデルの構築とモックアップ製造の連結⇒モックアップにおけるデータマネジメントシステムの運用・統合マネジメントシステムのモックアップデータ評価と妥当性検証・改善

2. 品質保証対応を前提とした運用も含めたデータ管理体制の構築

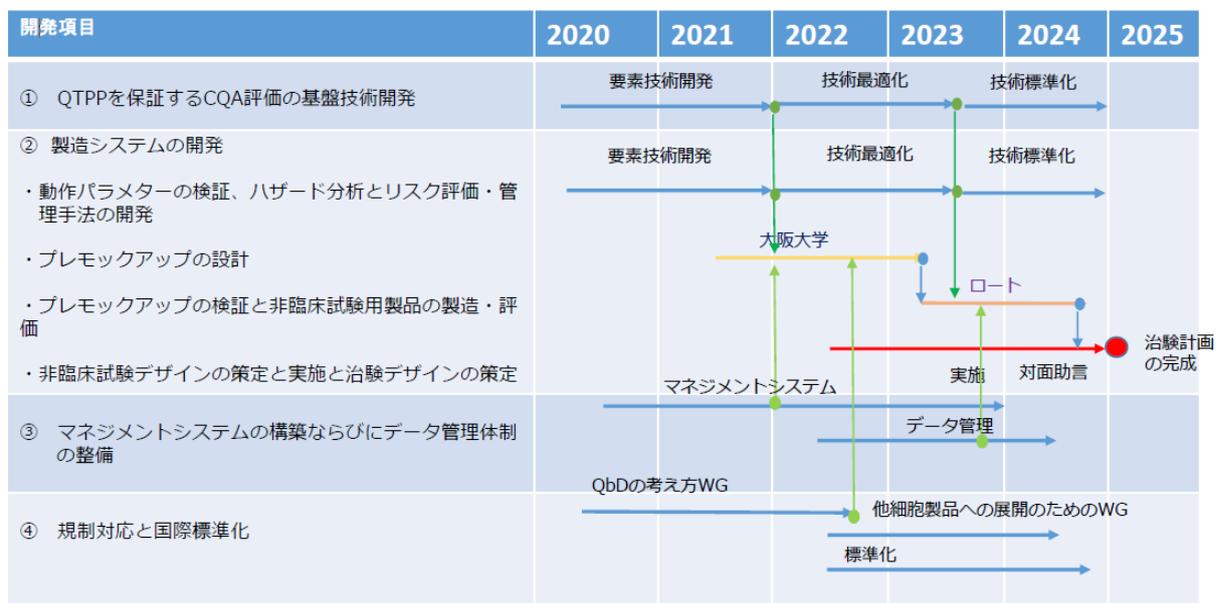
データ管理体制の課題抽出⇒プレモックアップにおけるデータ管理体制の整備⇒モックアップにおけるデータ管理体制への移行⇒モックアップにおけるデータ管理体制の整備・運用

④規制対応と国際標準化

再生医療等製品製造 における QbD の考え方 WG/QbD の考え方の他細胞製品への展開のための WG/国際標準化を目指す WG

5. 研究開発の推進・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画



(出典) 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料より

図19：各課題開発計画

(2) 資金配分

研究開発項目	2020FY	2021FY	2022FY (予定)	2023FY	2024FY	合計
課題1. QTPP を保証する CQA 評価の基盤技術開発	98 (委託)	179 (委託)	200 (委託)	—	—	—
項目2. 製造システムの開発	164 (委託)	384 (委託)	446 (委託)	—	—	—
項目3. マネジメントシステムの構築ならびにデータ管理体制の整備	22 (委託)	43 (委託)	49 (委託)	—	—	—
項目4. 規制対応と国際標準化	15 (委託)	14 (委託)	14 (委託)	—	—	—
合計	300 (委託)	620 (委託)	710 (委託)	—	—	—

※調整費を除く

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

AMED の PS、PO、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、事業の方向性の改善に努めた。



(4) 知財や研究開発データの取扱い

効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施する。AMED のマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進める。

プロジェクト全体の知的財産マネジメントに関しては、大阪大学が事務局となり、知財を取り扱う体制や戦略について知財 PD からの助言を受けながら、知財合意書を 14 分担機関との間で締結し、①複数の研究開発者で協力して成果が出た場合には、知的財産権は共有して、原則、共有者が自由かつ無償にて実施可能のように扱う。②研究開発成果の取扱い・運用等に関して必要な事項について協議・決定するため、プロジェクトリーダー、委員：国研・大学代表 1 名、企業代表 1 名で構成する知財管理委員会を設置すること、③発明等を創製した際の事務局への届け出や特許出願、第三者への実施許諾に係る手続きなどを定め、適切な管理に努めた。

また、知財戦略に関する調査として、侵害予防調査と対応策検討侵害予防調査と対応策検討、細胞加工関連の細胞加工関連の QbD に関する俯瞰調査（特許マップ調査・動向分析を実施。）、知財戦略の考え方提示知財戦略の考え方提示（水平展開における知財、データ、標準化の 3 つの観点からオープン&クローズをコントロールする「知財トライアングル」という知財戦略の考え方を提示。）を行い、知財活動を推進した。

6. 事業アウトプット

研究開発項目	目標	実績	補足
QbDによる再生医療等製品製造工程の確立数	中間目標（2021年） 1件	2件	大阪大学とロート製薬の中において、培養面積の拡大について QbD の考え方を反映して同等性／同質性を担保する、大面積のフラスコ（1750cm ² ）での製造工程を組んでいる。

【その他の指標（2020年度～2022年度）】

論文数：31件

国内特許出願：1件

国外特許出願：0件

PCT 出願：0件

国際標準への寄与：

ISO TC276における細胞製造標準化に向けた活動と連動させ、開発中の QbD コンセプトの内容を早期文書化するための手立てとして JIS 文書化に向けた準備を進めている。具体的には、名古屋大学を中心に規制 WG メンバーと共同して JIS 化原案文書（Cell Processing Management System CPMS）草稿）を作成し、TC276 の国内審議団体である FIRM と連携することで細胞製造に関わる産業界メンバーとの意見交換・草案交換を個別・WG 等で多数行った。その後、ISO9001、ICH 文書、A-Cell 文書、などの文献調査を行い、従来の低分子医薬品で考えられてきた QbD コンセプトでカバーされない「細胞製品独自の部分」を明確化し、文書草案に反映させた。

現在は、JIS 原案作成委員会のコアメンバー（企業 5 名、大学 6 名、規制関係 2 名）を確定し、さらに産業界からの参画者を募っており、今後日本規格協会の JIS 化公募制度への申請、原案作成の議論、JIS 文書発行を目指す。

7. 事業アウトカム

事業終了後に目指している社会の姿としては、本事業で開発した基盤技術が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのため、アウトカムとしては、実際に本事業で開発された要素技術が細胞治療の開発・製造において活用されていることを評価する指標として、臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数を評価する。

アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
本事業で開発した要素技術を活用した臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数	2024年度	5件	2022年12月末時点で6件であり、目標達成の見込みである。
	2026年度	10件	

【参考：具体的なアウトカム】

開発した技術としては以下の5つが挙げられる。

- (1) リンパ球混合試験：MSCの品質評価
- (2) DS決定アルゴリズム：MSC製造のDS決定
- (3) 工程決定のためのリスクアセスメント手法：MSC製造の工程設計
- (4) 製造管理ソフト：MSCの製造記録管理
- (5) 研究開発データ集積・共有・管理システム：MSCの研究開発データ管理

このうち(3)を以下のとおり技術導出している。

○ルート1件（他家MSC、ARDS、非臨床）

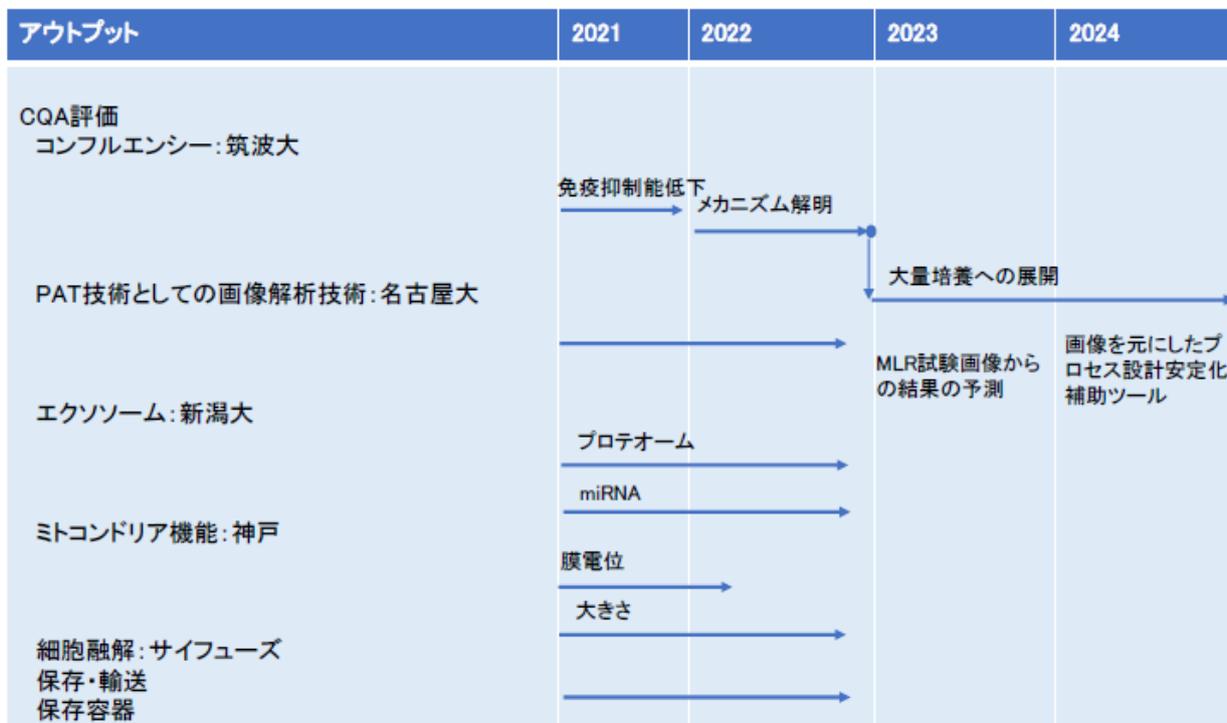
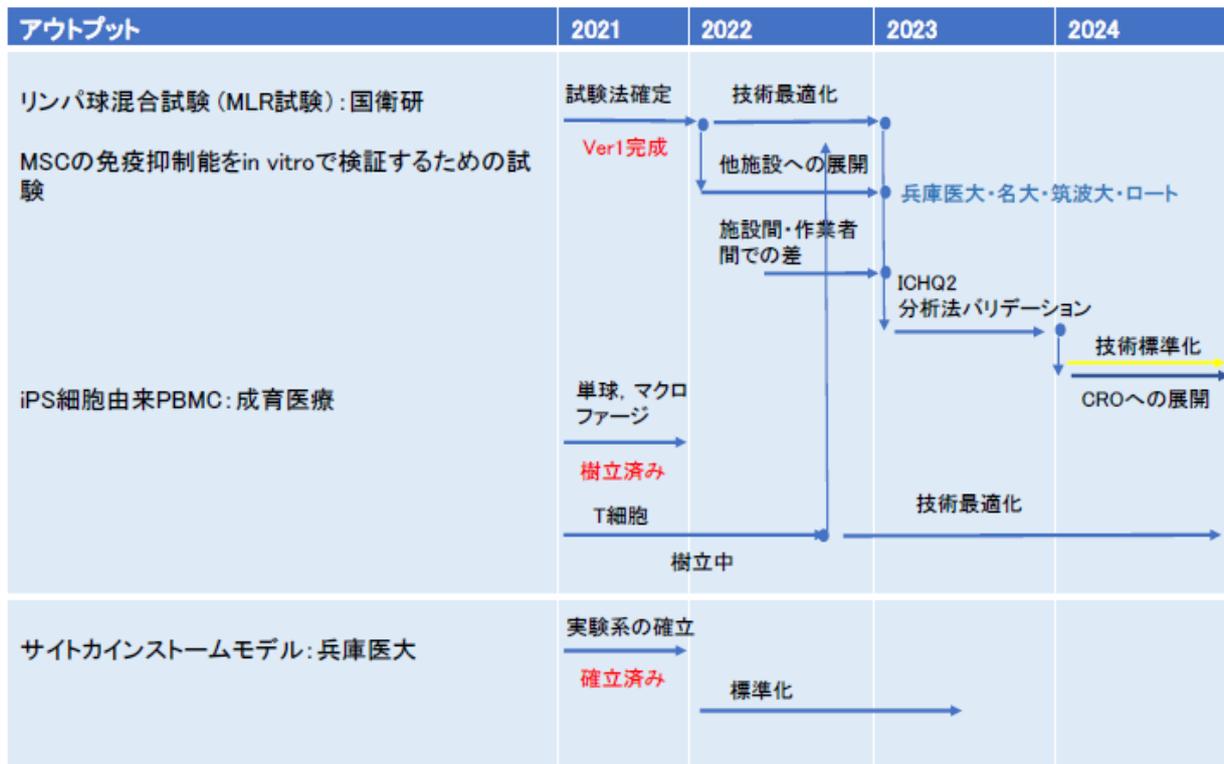
○サイフューズ3件（自家、神経、医師主導治験）（自家、骨軟骨、臨床試験）（自家、血管、臨床試験）

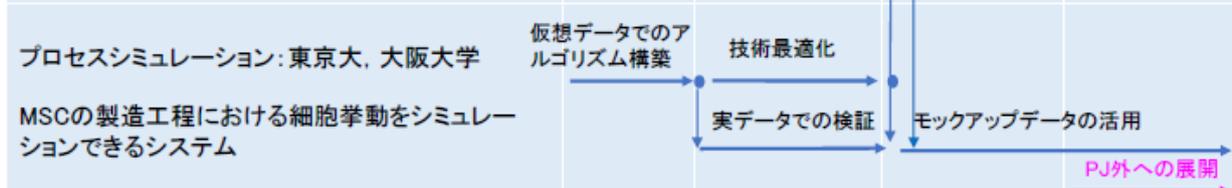
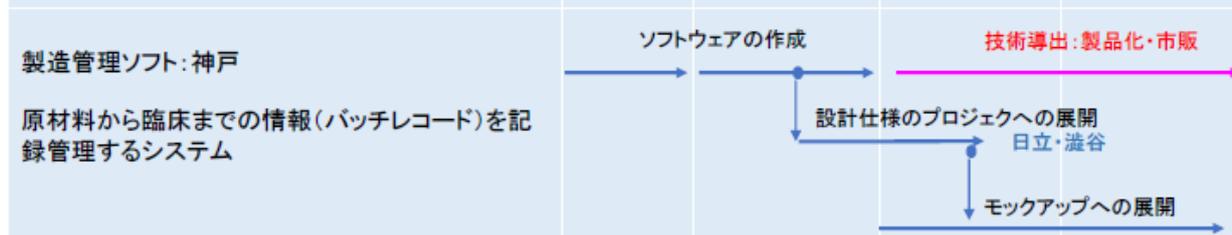
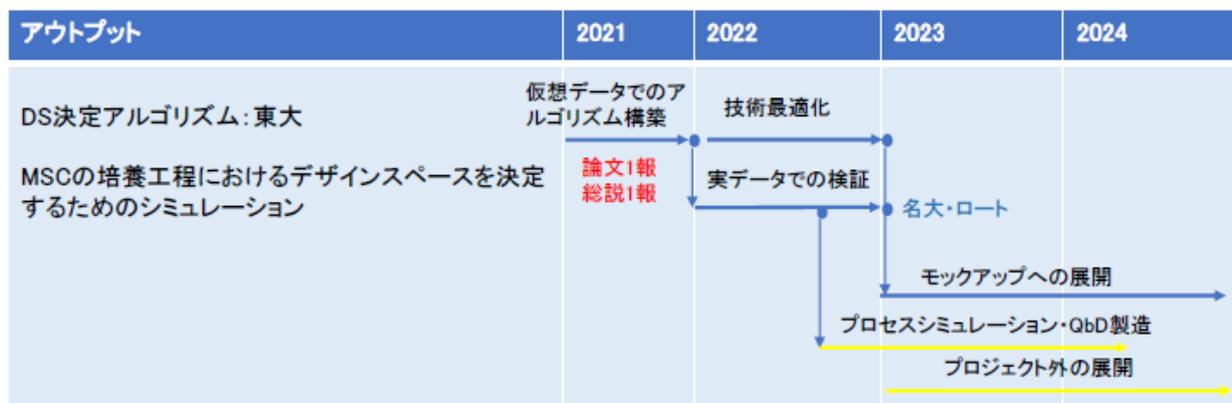
○CET（他家MSC、血管、研究開発）

加えて、クオリプス+2社程度に技術導出予定であるため、R4年度中に、計6件の見込みその他の技術（(1)(2)(4)(5)）についてもPJ内で評価検証を進めている。

8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

本事業で開発した要素技術（アウトカム）の活用に関しては、下の図の黄色もしくは桃色の矢印のように進むことを想定しており、2024年度末までに5件、2026年度までに10件の目標は達成できる見込みである。







(出典) 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料より

図 20 : アウトカム達成に向けたロードマップ

9. 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、約 30 億円（6 億円程度×5 年）を予定している。

本事業で開発している製造の考え方が確立されれば、非臨床・臨床試験が効率化される。2 に掲載した図によれば、ある細胞治療のシーズについて、Phase I を Phase I / II として Phase II / III を省略できた場合には 3 年短縮、5.3 億円削減できると試算されている。

本事業のアウトカムである臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数 10 件を達成し、それらがそれぞれこの削減効果の恩恵を得た場合、53 億円程度の削減が図れるため、直接的に国費投入を上回る費用削減効果が得られる。

また、こうした製造の効率化が図られれば、海外のシーズも日本での製造を選択することが期待される。再生医療周辺産業のグローバル市場は 2030 年に 5.2 兆円、2050 年頃には約 15 兆円と試算されており、日本がバリューチェーン上でこの役割を担うことができれば、非常に大きい経済効果が得られる可能性が高い。

10. 前回評価の指摘事項と対応状況

評価検討会（中間評価）

今後の研究開発の方向等に関する提言	対応状況
<p>＜事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性＞</p> <p>アウトプット目標として「再生医療要素技術の開発件数 5 件（単体）、3 件（組合せ）」を設定されているが、大枠の課題は示されているものの具体的な検討課題の設定に至っていない。</p> <p>そのため、検討課題をより明確にするとともに、「再生医療要素技術」に関して公募段階を含めて中間・事後評価で判定可能な具体的なアウトプット目標を設定し、成果がどのようにアウトカムに結びつくのかの道筋も示すこと。</p>	<p>指摘を踏まえてアウトプット目標を検討・修正した。本事業では、定量的かつ安定的な細胞製造の全体プロセスの構築を目指していることから、アウトプットとしては、実際に QbD の考え方に基づく細胞製造が可能な製造工程の確立状況を評価することとした。</p> <p>この指標は、安定的かつ効率的な細胞製造を行うための製造インフラの数ということで非常に明確な指標であるほか、この行程で製造した製品を臨床試験や治験に利用するという道筋、すなわちアウトカムである「臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数」との関係性も明確である。</p>

参考文献

- 令和4年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業 バイオ医薬品・再生医療等製品の技術開発及びバリューチェーンに関する動向調査 アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社
- 2019年度再生医療・遺伝子治療の市場調査業務（国立研究開発法人 日本医療研究開発機構委託調査 アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社
- AMED 委託事業における知的財産の取扱
<https://www.amed.go.jp/chitekizaisan/toriatsukai.html>
- 筑波大学生命環境系伊藤弓教授作成資料
- インクジェットLbL法による多機能性3次元皮膚モデルの高速構築と複合的機能発現 大阪大学 松崎典弥先生
- Marx et al., ALTEX, 37, 2020, t4 Workshop Report
- 株式会社リプロセル HP
- iPS細胞研究所 HP
- Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow Hyun Jung Kim
- Franzen et al, Drug Discovery Today, Vol. 24, (9), 1720-24, 2019
- MPS構築に向けた動向調査 調査報告書 みずほ情報総研株式会社 経営・ITコンサルティング部)等をもとに経済産業省作成
- ALTEX preprint, version 4 published February 28, 2020, doi:10.14573/altex.2001241
- 大阪大学院工学研究科 大政 健史先生作成資料
- 大阪大学大学院工学研究科紀ノ岡 正博先生作成資料