

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

中間評価
技術評価報告書

2023年3月

産業構造審議会産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成28年12月21日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成29年5月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施している「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」では、再生・細胞医療・遺伝子治療の産業化の促進に向け、ヒト細胞加工製品や遺伝子治療に用いるベクターの製造技術等を開発するとともに、再生医療技術を応用した新薬創出や再生医療等製品の産業化等の加速に向けて事業を行っている。これらにより、我が国発の革新的医療の社会実装を図り、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）の実現を目指し、2015年度より実施しているものである。

今般、省外の有識者からなる再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 中間評価検討会（座長：三木 秀夫 田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 創薬企画部 主席）における検討の結果とりまとめられた、「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 中間評価 技術評価報告書」の原案について、産業構造審議会 産業技術環境分科会 研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ（座長：鈴木 潤 政策研究大学院大学教授）において審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

2023年3月

産業構造審議会 産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ

産業構造審議会 産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会
評価ワーキンググループ 委員名簿

座長	鈴木 潤	政策研究大学院大学 教授
	秋澤 淳	東京農工大学大学院 生物システム応用科学府長・教授
	浦野 栄子	With 未来考研究所 代表
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所 常勤顧問
	竹山 春子	早稲田大学先進理工学部生命医科学科 教授
	西尾 好司	文教大学情報学部情報社会学科 准教授
	浜田 恵美子	日本ガイシ株式会社 取締役

(敬称略、座長除き五十音順)

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
中間評価検討会 委員名簿

- 座長 三木 秀夫 田辺三菱製薬株式会社 創薬本部
創薬企画部 主席
- 安西 智宏 株式会社ファストトラックイニシアティブ
代表パートナー
- 内田 和久 一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター (BCRET)
専務理事代行 企画担当理事
- 坂井 千秋 神戸市立医療センター中央市民病院 医長
- 八代 嘉美 神奈川県立保健福祉大学
ヘルスイノベーション研究科 教授

(敬称略、座長除き五十音順)

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

技術評価に係る省内関係者

1. 複数課題プログラム

【中間評価時】（2022年度）第66回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	下田	裕和	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価調整官	金地	隆志

【中間評価時】（2020年度）第53回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	田中	哲也	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価室長	大本	治康

2. 研究開発課題（プロジェクト）

A 高度創薬支援ツール基盤技術開発

【終了時評価時】（2022年度）第66回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	下田	裕和	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価調整官	金地	隆志

【中間評価時】（2020年度）第53回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	田中	哲也	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価室長	大本	治康

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）（2016年度）第33回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	上村	昌博	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価室長	竹上	嗣郎

B 遺伝子治療製造技術開発

【中間評価時】（2022年度）第66回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	下田	裕和	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価調整官	金地	隆志

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）（2018年度）第45回評価WG

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	上村	昌博	（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課	技術評価室長	大本	治康

C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

【中間評価時】（2022年度）第66回評価WG

商務・サービスグループ 生物化学産業課長 下田 裕和（事業担当課長）
産業技術環境局 研究開発課 技術評価調整官 金地 隆志

【事前評価時】（事業初年度予算要求時）（2019年度）第49回評価WG

事前評価時の事業名称「再生医療製造技術基盤確立事業」

商務・サービスグループ 生物化学産業課長 田中 哲也（事業担当課長）
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 大本 治康

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

中間評価の審議経過

【中間評価】

- ◆産業構造審議会 産業技術環境分科会 研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ（2023年3月23日）
 - ・技術評価報告書（中間評価）について

- ◆「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」評価検討会
第1回評価検討会（2023年1月17日）
 - ・評価の進め方について
 - ・事業の概要について

- 第2回評価検討会（書面審議：2023年2月13日～2月22日）
 - ・技術評価報告書（中間評価）について

目次

第1部 事業の概要

第1章 複数課題プログラムの概要	11
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	13
2. 当省（国）が実施することの必要性	16
3. 複数課題プログラムの内容	17
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等	18
5. 事業アウトプット	19
6. 事業アウトカム	20
7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	21
8. 費用対効果	22
9. 前回評価の指摘事項と対応状況	22
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	23
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	24
2. 国が実施することの必要性	25
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	26
4. 研究開発の内容	30
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等	33
6. 事業アウトプット	35
7. 事業アウトカム	37
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	39
9. 費用対効果	39
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	40
B 遺伝子治療製造技術開発	41
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	42
2. 国が実施することの必要性	43
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	44
4. 研究開発の内容	45
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等	47
6. 事業アウトプット	49
7. 事業アウトカム	53
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	54
9. 費用対効果	54
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	55
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	56
1. 本プログラムの政策的位置付け/背景	57

2. 国が実施することの必要性	58
3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	59
4. 研究開発の内容	60
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等	62
6. 事業アウトプット	64
7. 事業アウトカム	65
8. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	66
9. 費用対効果	68
10. 前回評価の指摘事項と対応状況	69

第2部 評価

第1章 研究開発課題（プロジェクト）の評価

A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	73
1. 総合評価	73
2. 今後の研究開発の方向等に関する提言	75
3. 評点法による評点結果	77
B 遺伝子治療製造技術開発	78
1. 総合評価	78
2. 今後の研究開発の方向等に関する提言	80
3. 評点法による評点結果	81
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	82
1. 総合評価	82
2. 今後の研究開発の方向等に関する提言	84
3. 評点法による評点結果	86
第2章 複数課題プログラムの評価	87
1. 当省(国)が実施することの必要性	88
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	89
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	90
4. 事業アウトカムの妥当性	91
5. 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	92
6. 費用対効果の妥当性	94
7. 総合評価	95
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言	97
第3章 評価ワーキンググループの所見	100
1. 研究開発課題（プロジェクト）	101
A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	101
B 遺伝子治療製造技術開発	103
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	104

2. 複数課題プログラム.....	106
-------------------	-----

第 1 部 事業の概要

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)

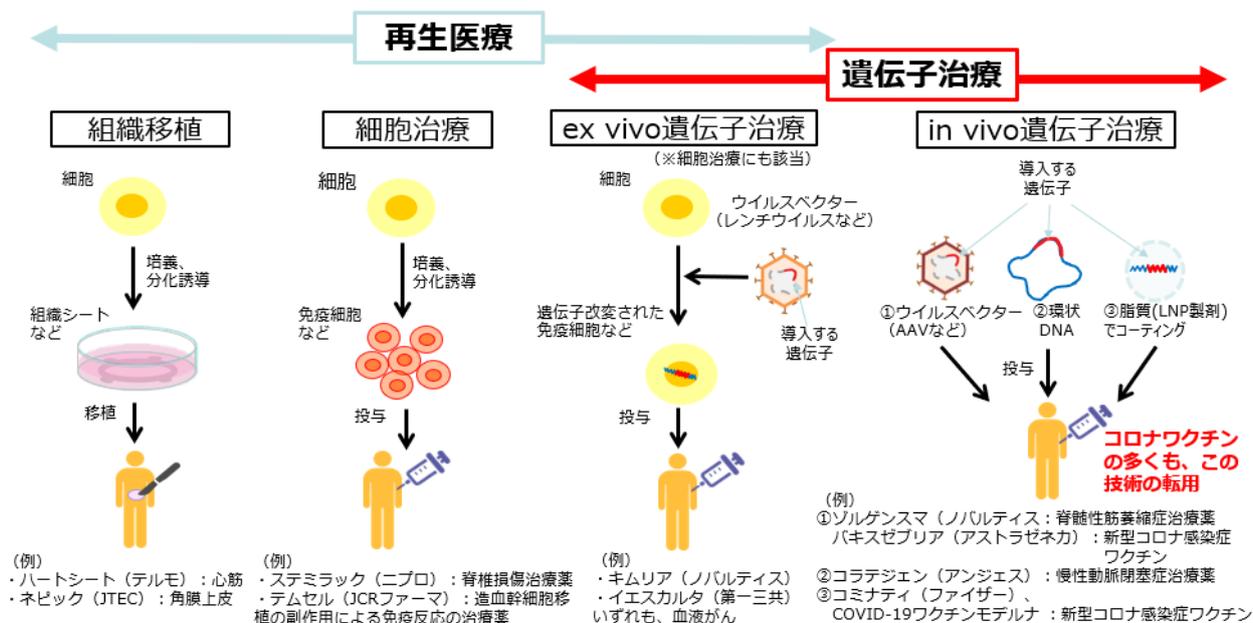
プログラム名	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業						
上位施策名	<ul style="list-style-type: none"> ● 統合イノベーション戦略 2020 (令和2年7月17日閣議決定) ● 医療分野研究開発推進計画 (令和2年3月27日健康・医療戦略推進本部決定、令和3年4月6日一部変更) ● 健康・医療戦略 (令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更) ● バイオ戦略フォローアップ (令和3年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定) ● 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画・フォローアップ (令和4年6月7日閣議決定) ● 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、2022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。

(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、連続的にイノベー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、サポーティング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（以下「AMED」という）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。

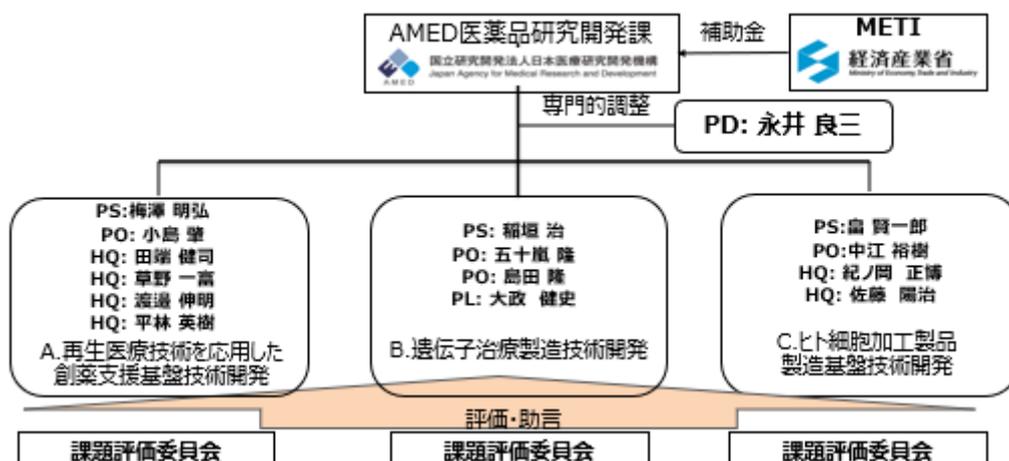
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

(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 AMED 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。

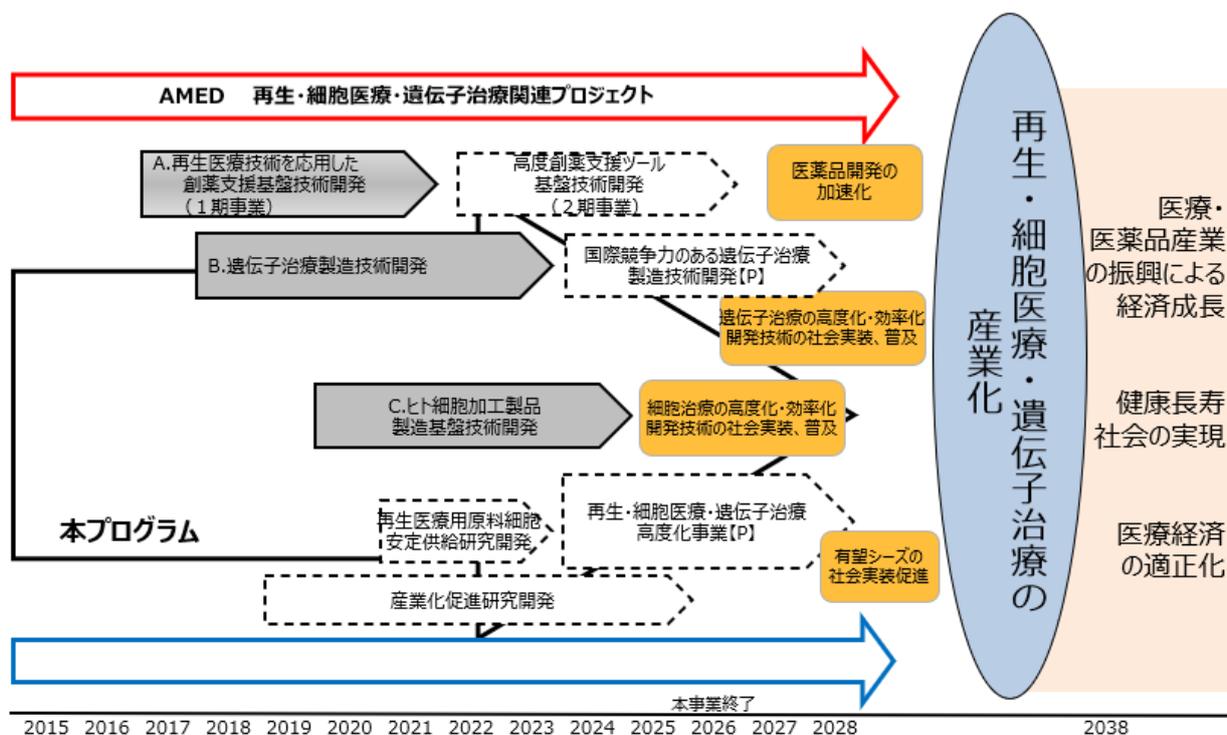
C：ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発では、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価するため、臨床研究件数、治験届出件数、製品数及び技術導出件数をアウトカムとして設定した。なお、複数の項目を設けたのは、細胞治療薬は遺伝子治療薬に比べて国内での開発が進んでおり、臨床研究・治験・承認販売など、様々なフェーズのシーズがあるためである。

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ル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

第 53 回評価 WG（中間評価）2020 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している。

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

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：2020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」という) 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。

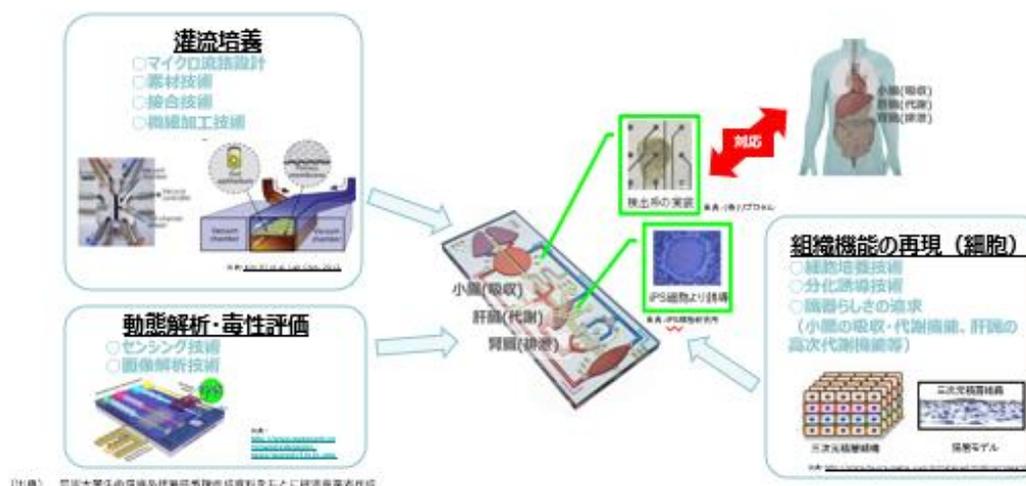
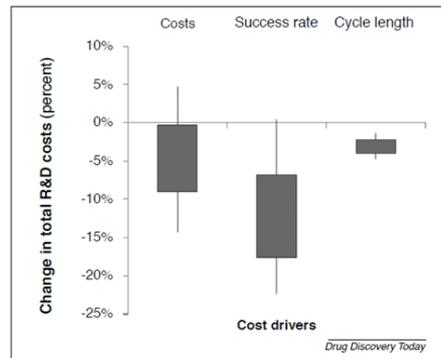


図3 MPSの構成

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 1 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 2 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、富士フイルム和光純薬（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。

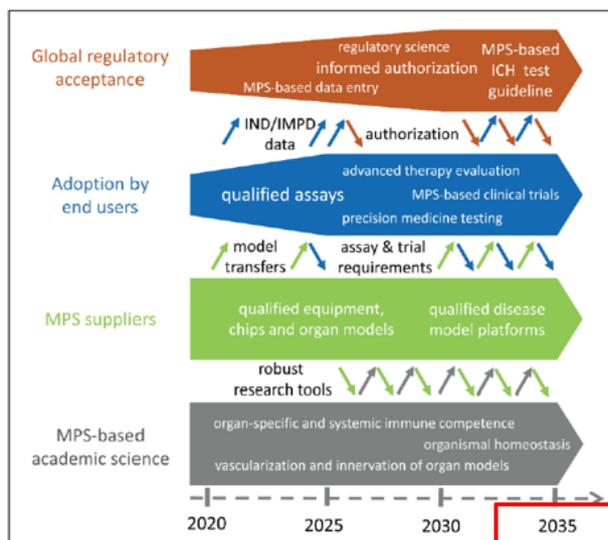
図 5 のとおり、MPS は製薬企業の開発段階における初期意思決定に少しずつ使われてきており、創薬開発の意思決定に用いられた実績も出ている一方、規制への組み込みにはまだ時間がかかるとされていた。図 6 の IQ コンソーシアムの資料によれば、2035 年に国際規制に組み込まれる目処となっている。

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-specificity (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。

- レギュラトリーサイエンスと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

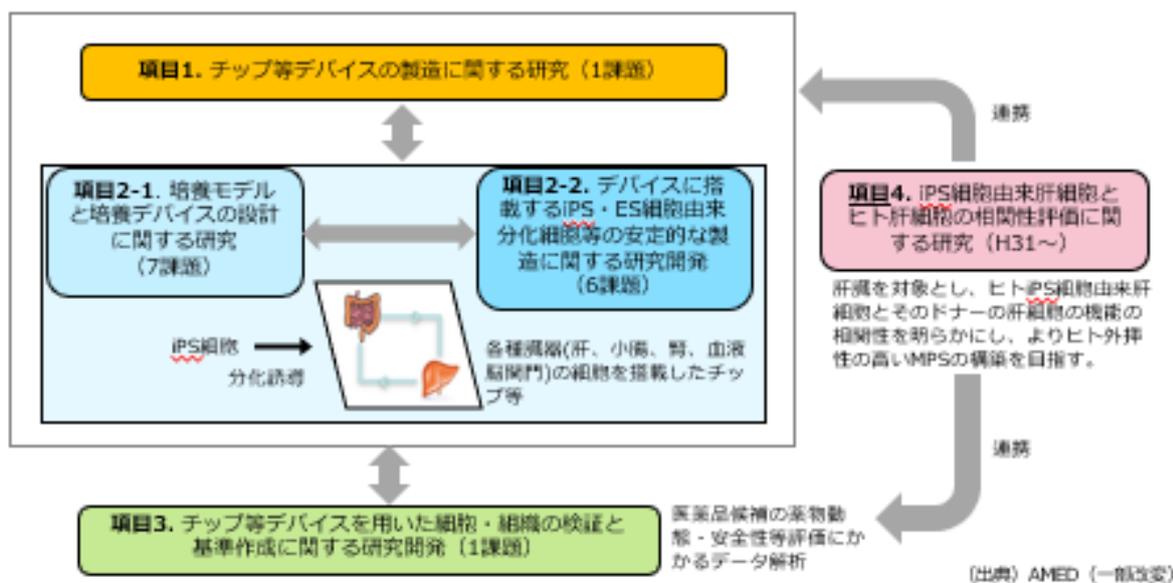
本事業では、項目1～4でそれぞれコアとなる開発を分担しながら、各研究開発の連携や実用化の推進を集中研究所が取りまとめる形で事業を推進した。

【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、その同一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>

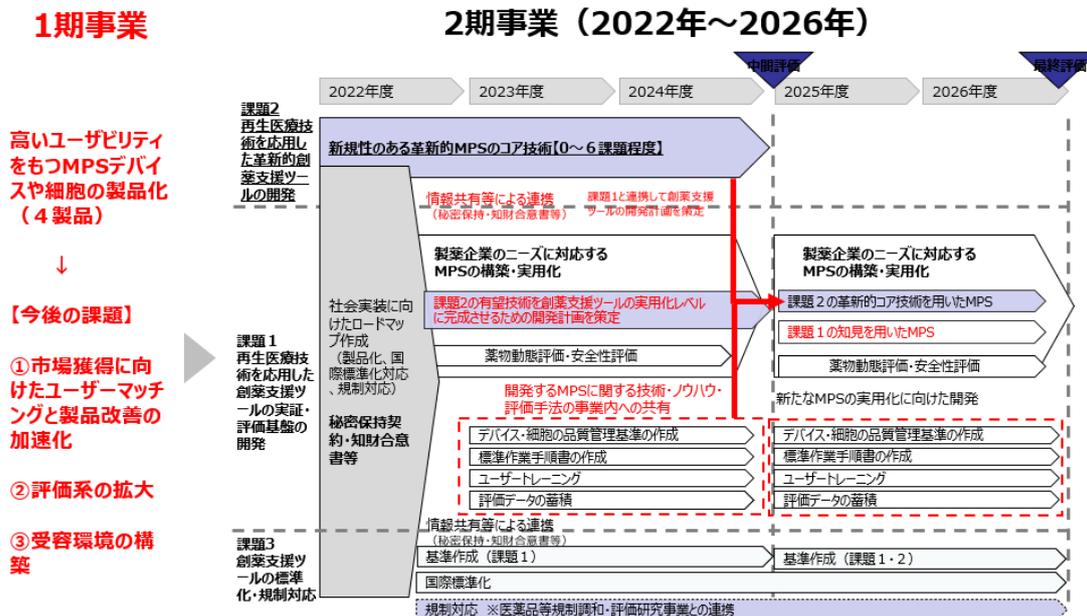
医薬品候補化合物等の評価への応用を前提に、ベンダーからの市販品、研究開発機関からの提供品、研究開発項目2で使用する細胞等を用いた、標準的な細胞機能の基準作成、及び研究開発項目1、2で開発されたデバイスを用いた細胞・組織の検証試験と基準作成を実施する。

<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

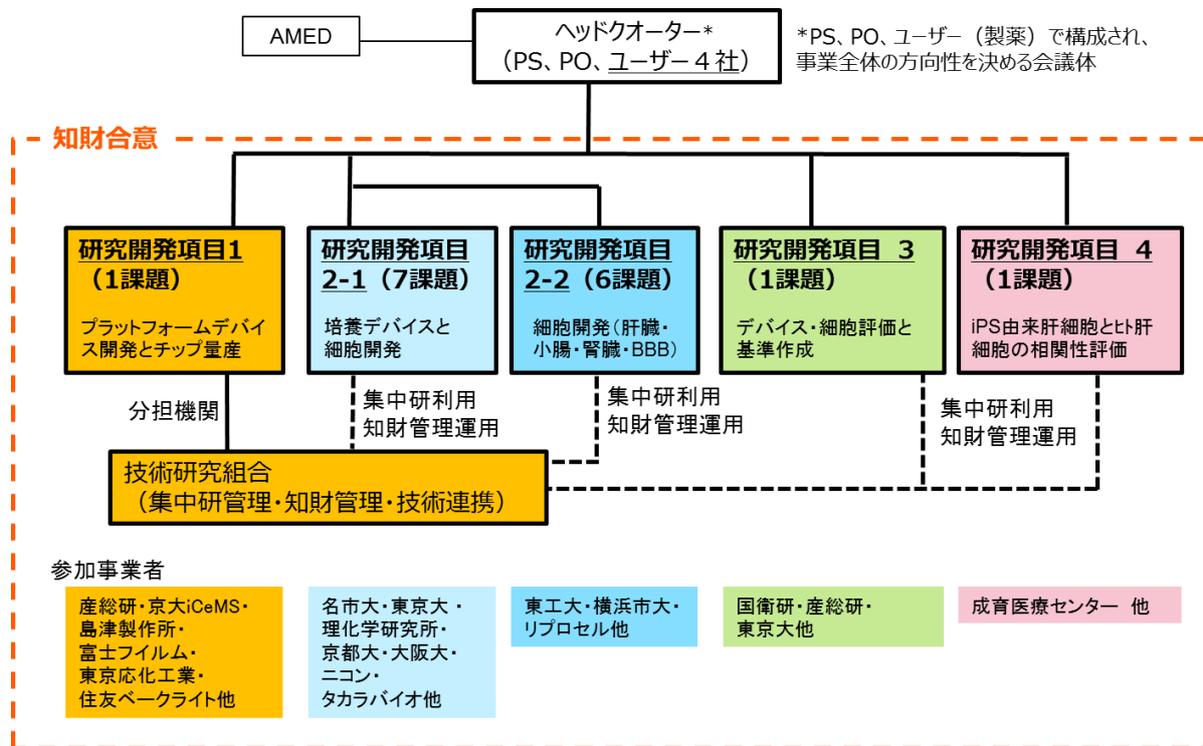


(2) 資金配分

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 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年度) 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年度) 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。

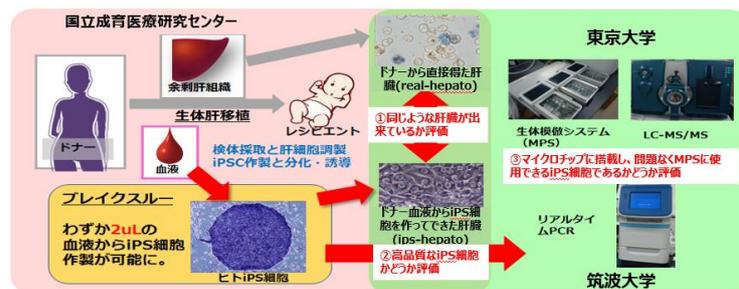
		概要								
		名称 (仮称)	設計/製造 関連デバイス製造	構造	開発対象臓器			特徴		
				肝 膵 膵 腎						
製品化	松永デバイス		名古屋市立大学 松永研 / 伊藤化学 (株)	2臓器連結	○	○	○	○	<ul style="list-style-type: none"> 2臓器連結アッセイの他に膵系臓器・膵臓のアッセイにも応用可能。 市販の5種類のインサートに選択可能。 ポンプ駆動を採用。 サイズは585規格に準拠。 	3 tests 3 Pharma, 1 Academia
製品化	本村デバイス Fluid3D-X フローデスリーディング システム		東海大学 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 の同時実施	○	○	○	○	<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。 信頼性高、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ワー式ポンプ駆動による送液培養可能。 ウェル底面を酸素透過性材料、ハニカム構造等へ変更可能。 	2 tests 1 Pharma, 1 Academia

開発対象臓器欄：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、B/B：血液系臓器細胞、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7 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細胞を選り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

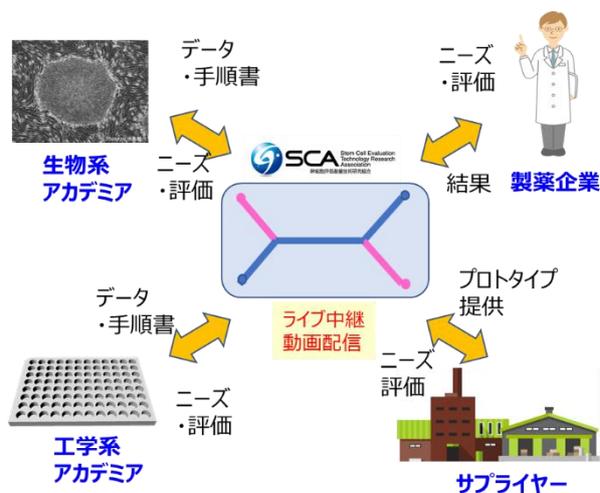
アウトカムとしては、当該技術の社会実装に向けて、ユーザーである製薬企業等が薬事プロセスでの利用を見据えてマッチング研究を開始する件数を評価する。

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 Cellable 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

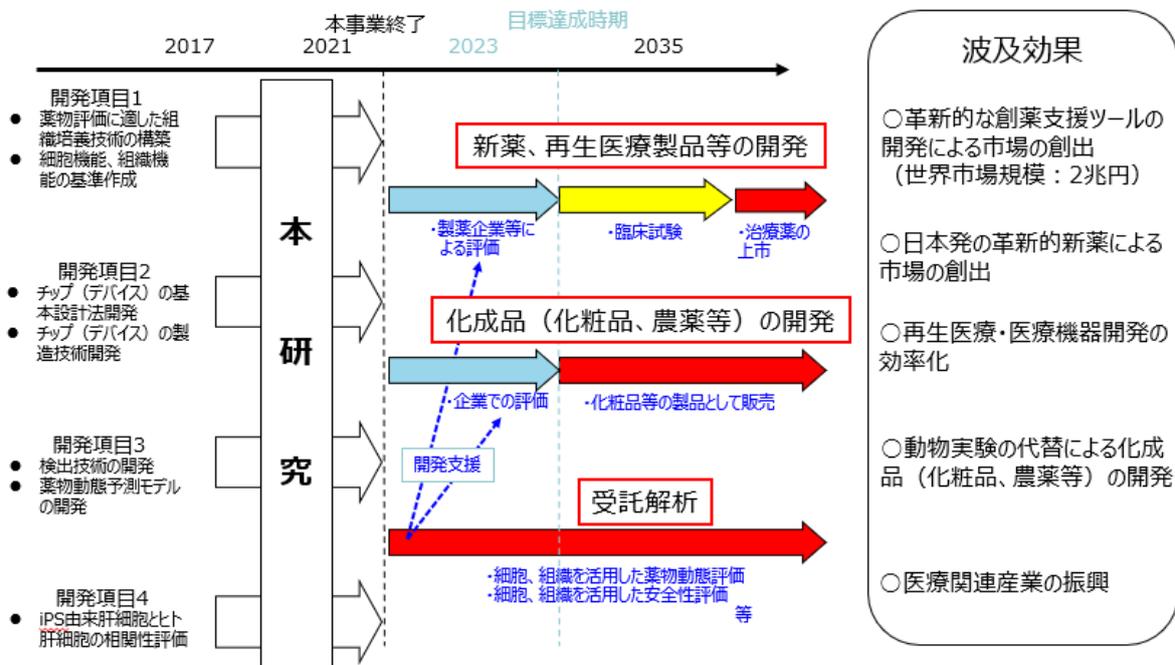
項目 1 開発の PD-MPS-06 デバイスを用いた予備ラウンドロビン試験（PreRRT）をユーザー 3 社および集中研の計 4 施設で実施した。試験実施にあたり、圧力制御装置やデバイスのユーザーへの発送、操作手順書の整備および設置を行いつつ、デバイス取扱いに関する動画および共通手順書を作成しユーザー 3 社、項目 1 および項目 3 と共有した。また PreRRT 前のトレーニングおよびワークシートを作成し、ユーザーおよび項目 3 とともに複数回の読合せを行った上で多施設間比較試験の予備的検証を各機関で実施した。試験準備中～実施期間中においてユーザーからの質問や相談への対応体制を整備し、対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）2019年度

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することを期待する。</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こと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、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>

第53回評価WG（中間評価）2020年度

所見	対応状況
<p>アウトカム目標の設定、実績とその解釈について、終了時評価に向けて検討して頂きたい。</p>	<p>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。</p> <p>マッチング研究については、集中研究所を中心に推進し、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い導入リスクを低減</p>

所見	対応状況
	<p>することで、多くの製薬企業の巻き込みを実現し、中間目標は達成済。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るため、最終目標も達成できる見込みである。</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、これら先端的技術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
原料調達	産生細胞・プラスミド調達	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)
上流工程	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)
	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)
下流工程	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・ディ・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サプライ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

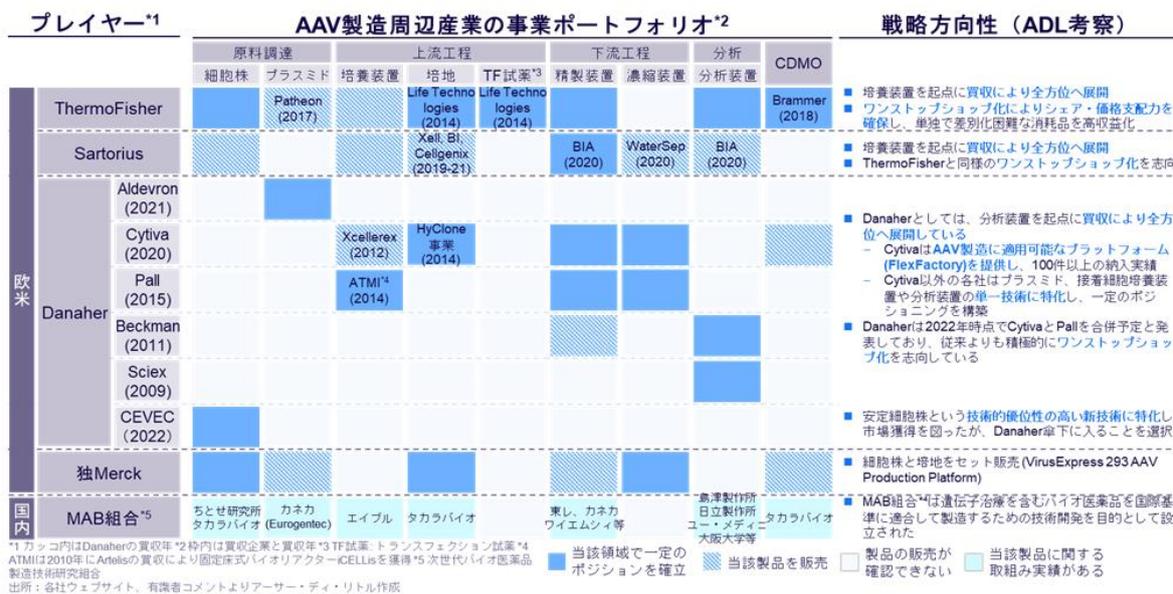
図 10：市場規模予測

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

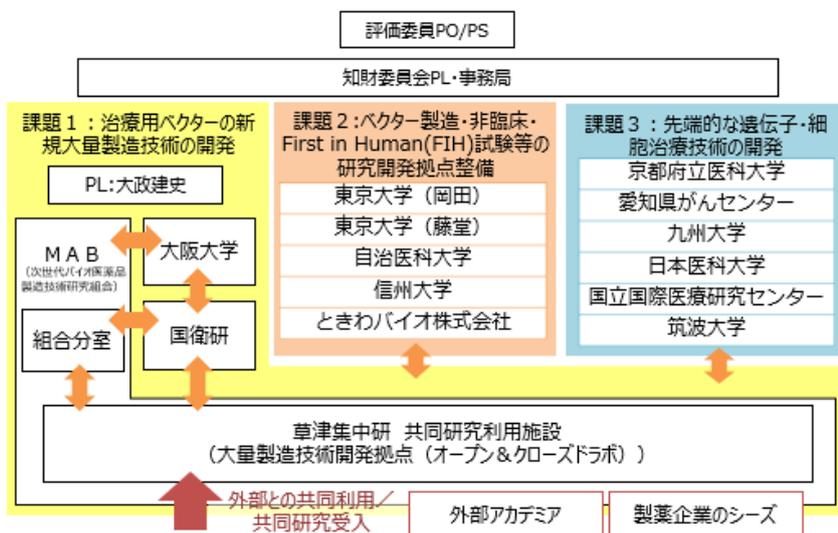
アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社

図1.1 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



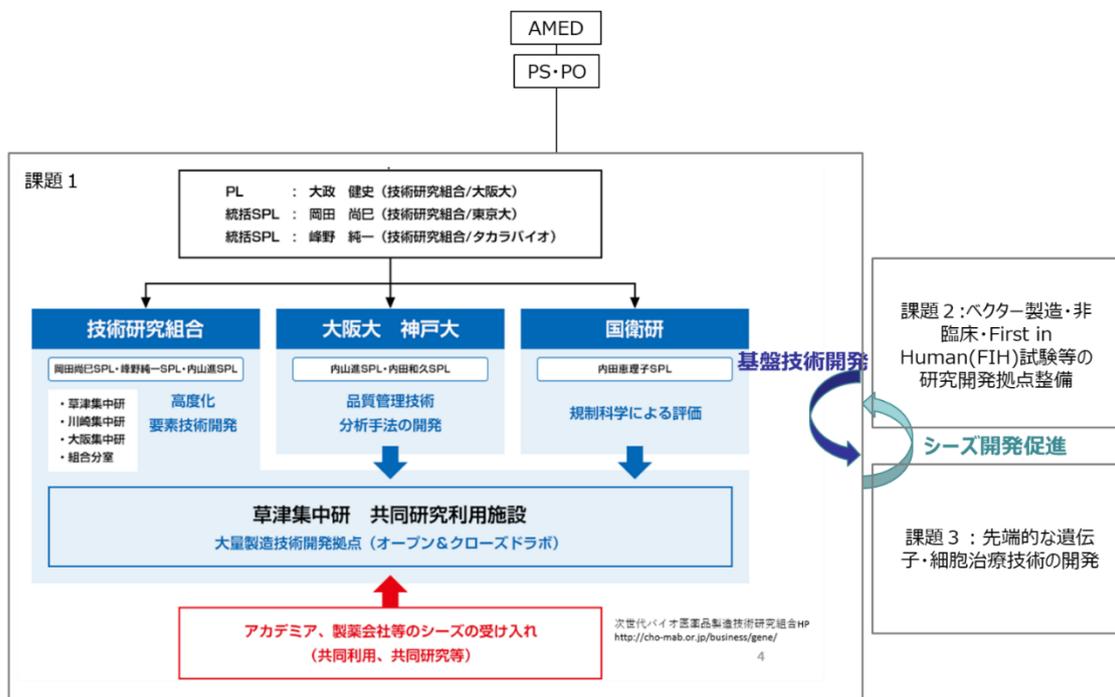
(2) 資金配分

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・細胞先端的技术研究開発	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、定期的な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 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年度） 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 ベクターの高い生産能を確認した。

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

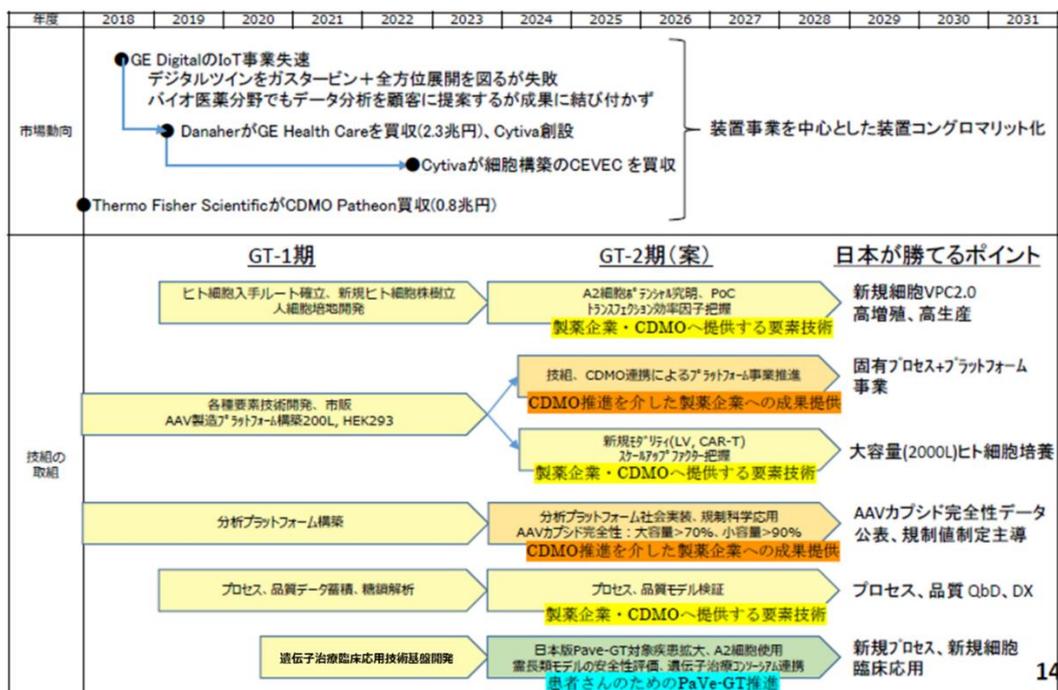
事業終了後に目指している社会の姿としては、本事業で開発した基盤技術が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのため、アウトカムとしては、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価する指標として、臨床研究件数を評価する。

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。（プタを使用した、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

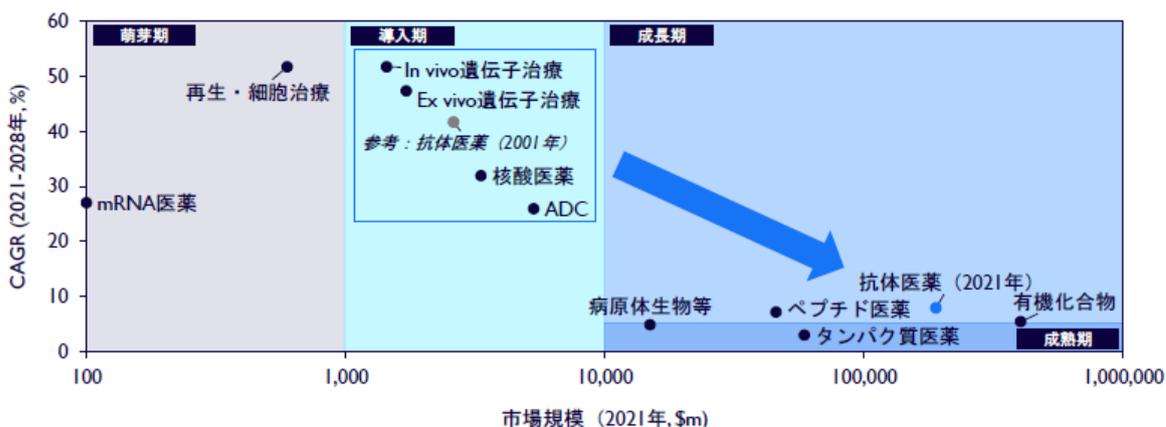


(出典) 大阪大学院工学研究科 大政 健史先生作成資料より

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

第45回評価WG（事前評価）2018年度

所見	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。 • 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りに意見交換を行い、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。 • 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。

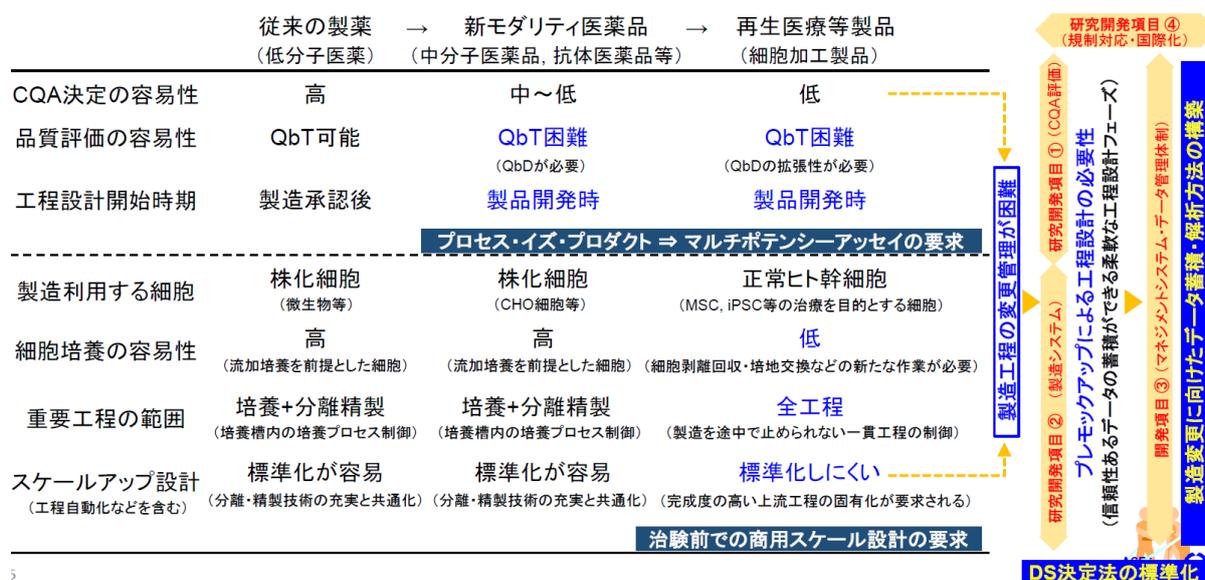
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

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

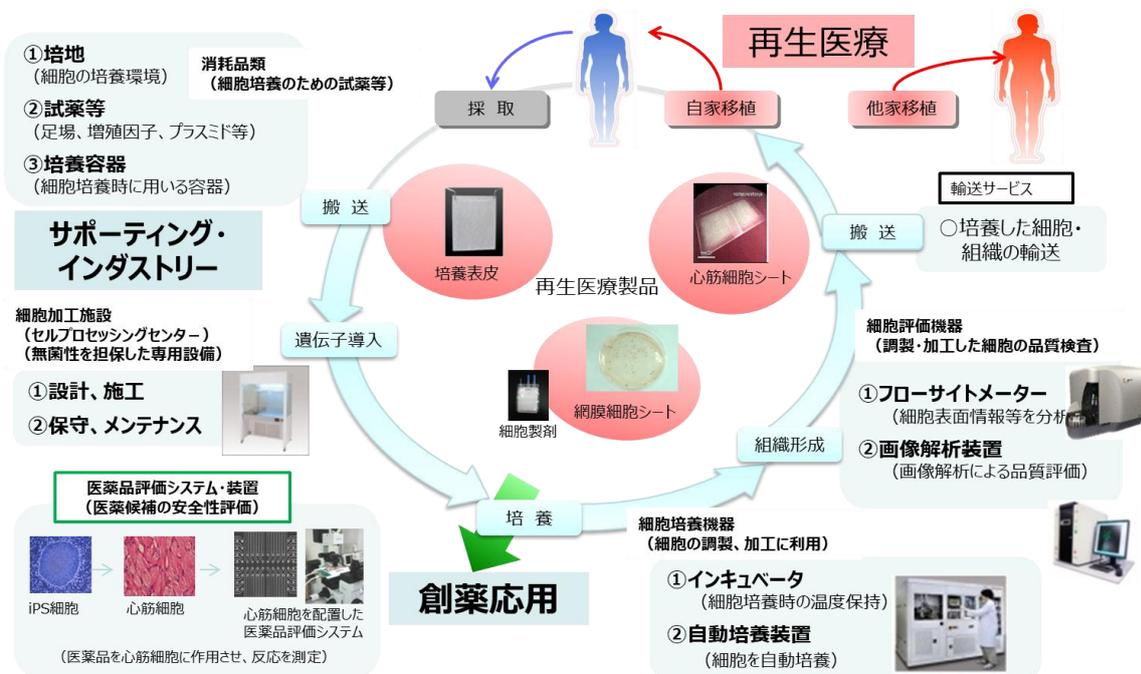
*2:Phase I を省略してPhase II / IIIのみ実施の場合には2年2か月短縮、1.9億円削減できる

(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

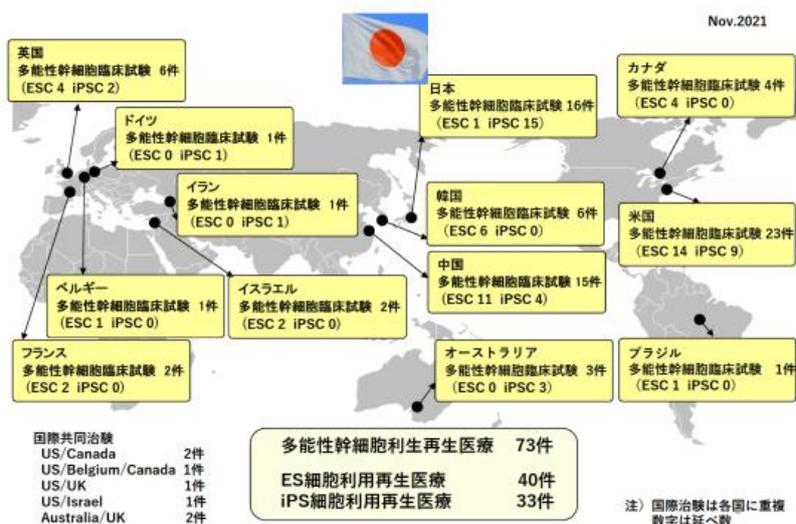
再生医療等製品の生産には、培地や試薬、培養・加工・調製機器、精製機器、容器や輸送技術など、様々なものが関連し、最終的な品質に影響を与える。また、医療として医師による手技を要しながら提供されることや、規制当局との安全性や有効性、同等性をどう評価するかの議論も必要であり、異分野・産学官の多くの多くの関係者が連携して研究開発活動を行う必要がある。



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	上市 (2012) : 米国
間葉系幹細胞 (他家)	Grafix	糖尿病性足潰瘍	JCR ファーマ ●	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	ジャパン・ティッシュ・エンジニ	上市 (2012) : 日本
軟骨細胞 (自家)	ジャック	離脱性軟骨炎	アリング ●	
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	上市 (2007) : 日本
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	アリング ●	
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	上市 (2020) : 日本 ^(※2)
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	アリング ●	

(※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

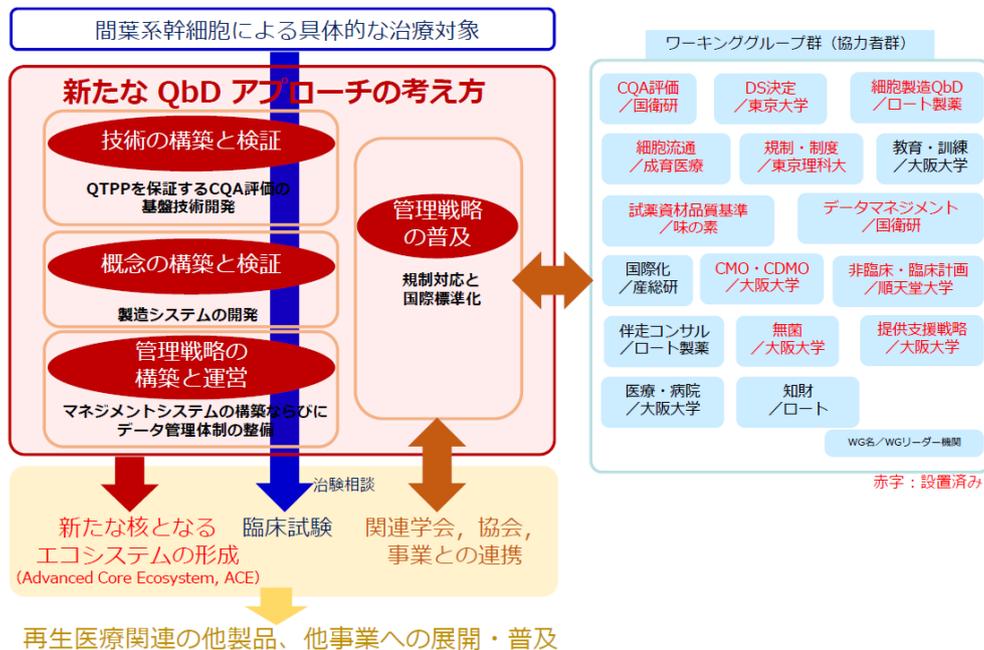
(出典) https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/saisei_saibou_idensi/dai5/sankou1.pdf

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

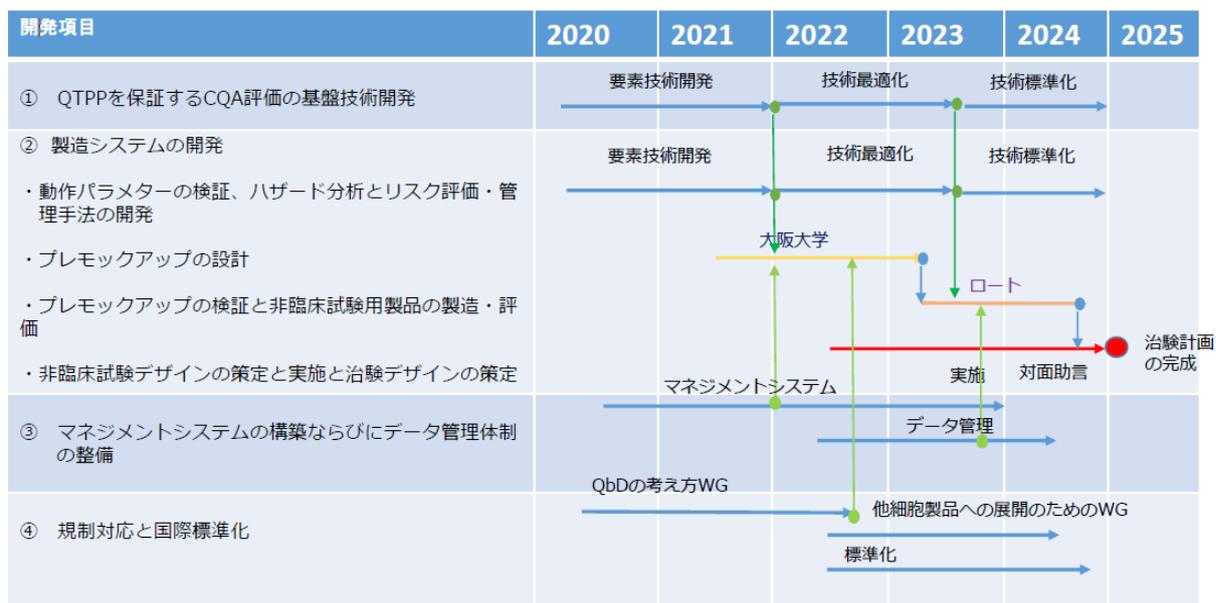
データ管理体制の課題抽出⇒プレモックアップにおけるデータ管理体制の整備⇒モックアップにおけるデータ管理体制への移行⇒モックアップにおけるデータ管理体制の整備・運用

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 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 年度) 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 (1750 cm 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

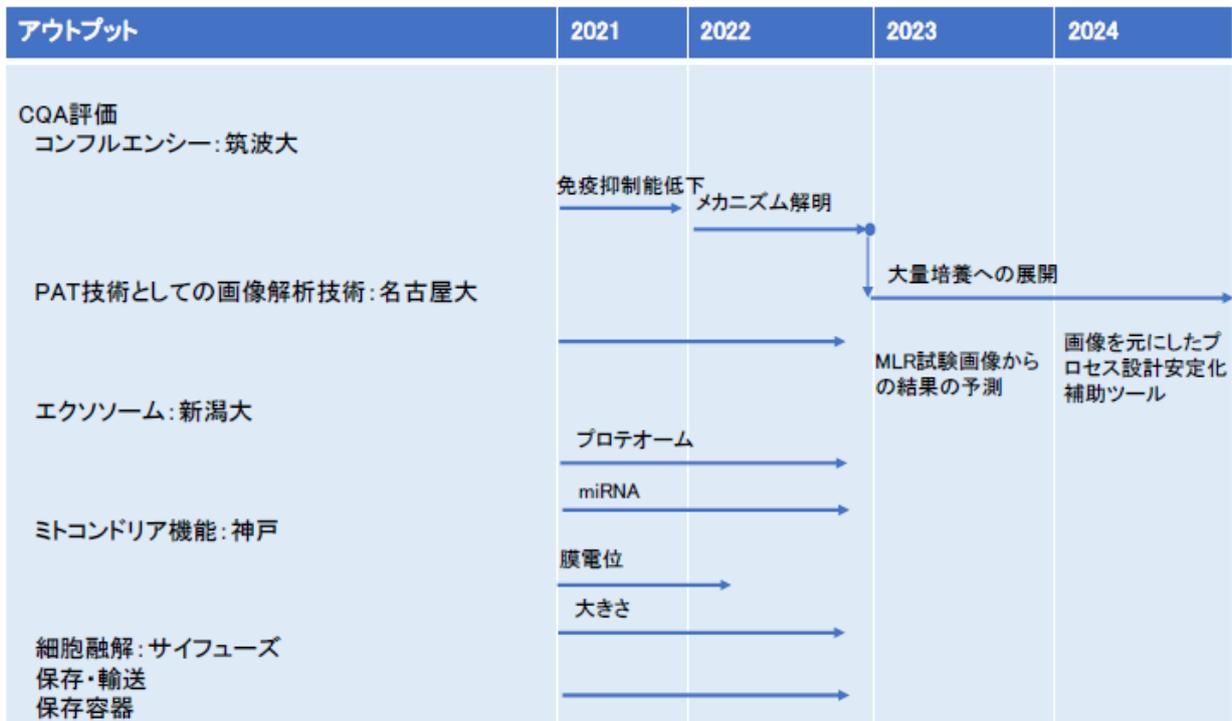
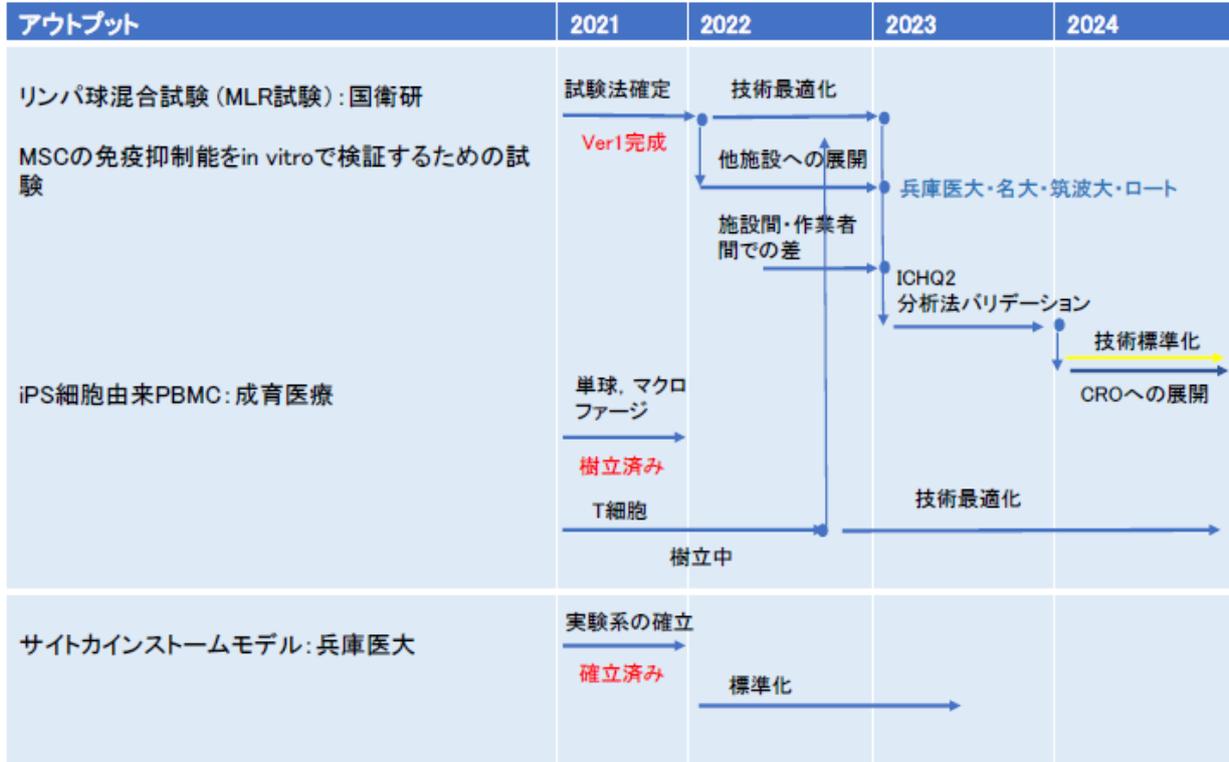
このうち(3)を以下の試験や治験に技術導出している。

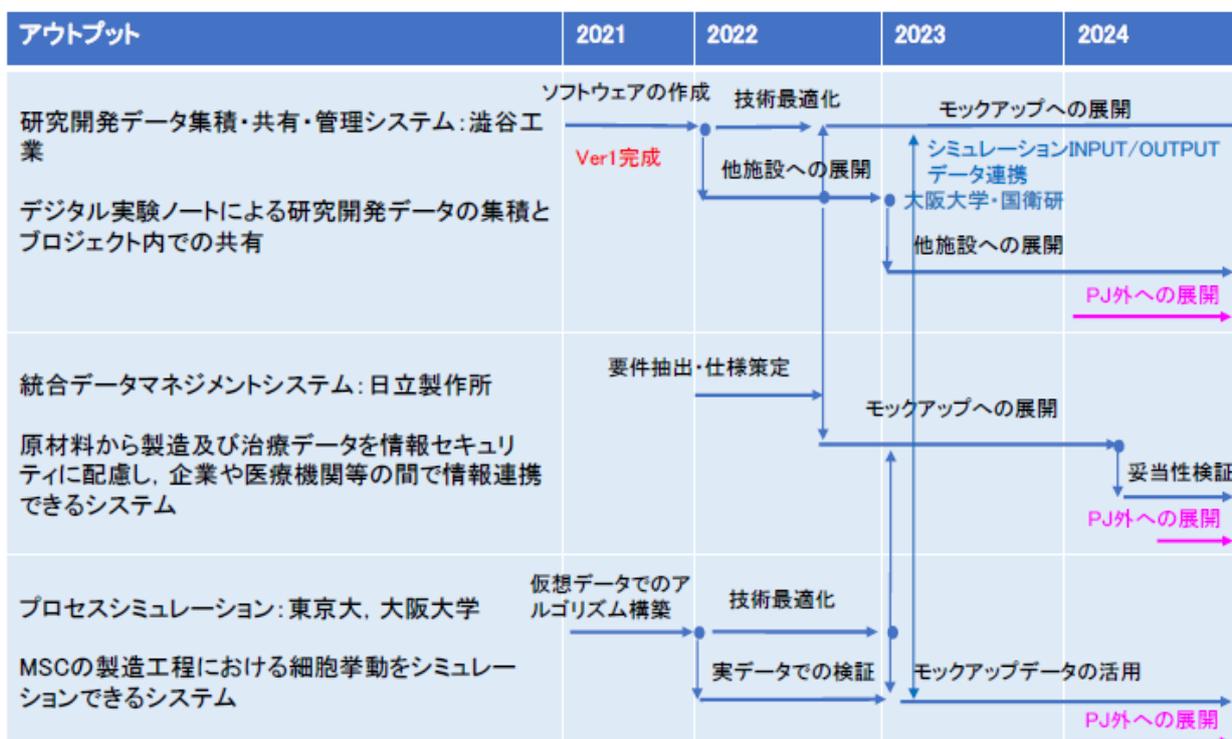
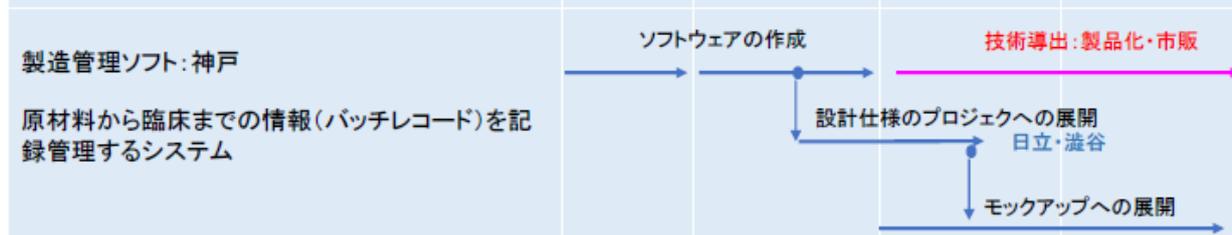
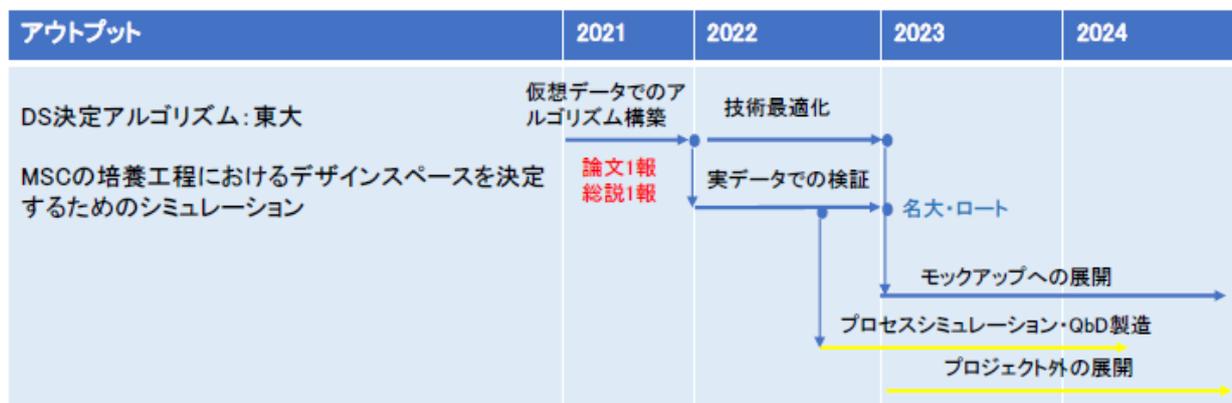
- 他家MSC、ARDS、非臨床試験
- 自家、神経、医師主導治験
- 自家、骨軟骨、臨床試験
- 自家、血管、臨床試験
- 他家MSC、血管、研究開発

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件達成の見込み。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

第49回評価WG（事前評価）2019年度

事前評価時の事業名称「再生医療製造技術基盤確立事業」

所見	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

第2部 評価

本章では、評価検討会の総意としての評価結果を枠内に掲載している。なお、枠下の箇条書きは各評価検討会委員の指摘事項を参考として列記している。

第 1 章 研究開発課題（プロジェクト）の評価

A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

1. 総合評価

iPS 細胞の培養技術、マイクロ流路技術などの異分野の要素技術の融合が必要であるうえ、製薬企業においても非競争領域であることから、国が推進する意義が認められる取組である。動物実験の禁止に向けた国際的な流れもあり、世界的な流れとして、動物実験に代わる MPS の開発は希求される場所であるため、諸外国でも活発な研究開発投資が行われている分野であるほか、国内技術が蓄積する iPS 細胞を使うことの意義も大きく、技術開発の必要性が高い。

体制としても、ヘッドクォーターのなかに製薬企業を代表される方がおり、製薬企業のニーズを研究内容に反映できたこと、あるいはマッチング研究や予備ラウンドロビン試験を実施するにあたって複数の製薬企業が協力的に実施できたことなど、出口を見据えた体制への再構築が有機的になされており、結果的に 2 デバイスが製品化されたことも評価し得る。

他方、今後は多くのニーズを把握することが必要。創薬のなかでも薬物動態の評価だけではなく安全性や薬理あるいは探索研究の観点からニーズを探ることや、国内企業によるユーザー評価にとどまらずに海外製薬企業のニーズを把握すること、共通デバイスの使用などビジネスとしての磨き込みを進めることなど、より広いニーズの把握に努めると同時に、MPS は将来的に国際標準化が進むことが想定されるため、積極的に国際的なカンファレンスに参加するなどにより FDA その他の海外規制動向を注視し、独自技術でありつつガラパゴスにならないような努力をおねがいしたい。

また、設定されていた事業アウトカム（マッチング研究の実施件数）では、複数の製薬企業が求める技術に仕上がっているとは限らないのではないかと。CRO のサービスとしての採用や、海外製薬企業のニーズ、国際的な規格化や規制対応も見据えたアウトカムとした上で、本課題の成果となる製品・サービスを提供する企業の参画を重視し、事業終了後の企業主導でのマッチングの促進を含め、出口を見据えたマネジメントを強化すべき。

【肯定的意見】

- ヘッドクォーターのなかに製薬企業を代表される方がおり、製薬企業のニーズを研究内容に反映できること、あるいはマッチング研究や予備ラウンドロビン試験を実施するにあたって複数の製薬企業が協力的に実施できたことは、このプロジェクトを効果的に進めるためには有益であったと考える。
マッチング試験は、ユーザーの意見を反映した製品開発のためには重要であり、複数の開発品において、これを実施して製品化されたことは高く評価できる。
- iPS 細胞の培養技術、マイクロ流路技術などの異分野の要素技術の融合が必要であるうえ、製薬企業においても非競争領域であることから、本事業を国が推進することによって産業化を後押しする意義が認められる。動物実験の禁止に向けた国際的な流れもあり、諸外国でも活発な研究開発投資が行われている分野であり、技術開発の必要性が高い。
- 3R への対応を含め培養細胞をもちいてデバイス上での非臨床評価を行うインフラを国内に整

備する意義は大きい。

また、国内技術が蓄積する iPS を使うことの意義は大きい。

- 世界的な流れとして、動物実験に代わる生体模倣システムの開発は希求される場所である。企業とのマッチングにより 2 デバイスが製品化されたことは評価し得る。
iPS 由来肝細胞の開発については、どの分野の創薬でもニーズの高い細胞であり、完成すれば強力な創薬支援ツールになると考える。
- ユーザーの視点を取り入れるために、集中研で共同して開発をするなど、出口を見据えた体制への再構築が有機的になされてきた点は高く評価できる。

【問題点・改善すべき点】

- 技術は解決手段であることから、ニーズを十分に理解することが必要である。そのためには多くのニーズを把握することが大事であり、創薬のなかでも薬物動態の評価だけではなく、安全性や薬理あるいは探索研究の観点からニーズを探して、製品化することも重要と考える。
事業アウトカムとして、マッチング研究の実施件数を設定しているが、この評価指標では複数の製薬企業が求める技術に仕上がっているとは限らないのではないかと。産業化という視点では CRO のサービスとして採用される件数を評価するほうが適切に思う。
少量の血液から高品質、高均質の iPS 細胞が作製できる技術が開発されたことは評価できるが、この技術評価が肝細胞の相同性評価だけでとどまっているのは残念である。もっと広く活用してもらいたい。
- MPS は将来的に国際標準化が進むことが想定され、国内企業によるユーザー評価にとどまらずに海外製薬企業のニーズ、そして国際的な規格化や規制対応も見据えたアウトカム指標の設定が必要ではないか。本課題にはユーザーとなる製薬企業のみならず、本課題の成果となる製品・サービスを提供する企業の参画が重要であるが、最終的な MPS の事業化主体が必ずしも明確ではない。
- デバイスごとに製品の形式が異なるなど、ユーザーの使い勝手の点では、共通デバイスの使用など、ビジネスとしての磨き込みはさらに必要と思う。
出口戦略を狙うマネジメントが不足していると感じる。
新モダリティなど他事業への早期展開
- 製品化の件数を評価の一つに加えても良かったのではないかと。
本事業終了後のマッチングは集中研究所が引き続き担当するのか資料からは読み取れなかったが、企業主導でマッチングを行うことが重要と思われる。
- 国際的な潮流はすでにオルガノイド技術と組み合わせた三次元的な環境の再構築へと向かいつつあるので、積極的に国際的なカンファレンスに参加するほか、FDA その他の海外規制動向を注視し、独自技術でありつつガラパゴスにならないような努力をおねがいがしたい。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
<p>近い将来 MPS の技術が薬事申請で用いられるようになることを見据え、引き続き PMDA や国衛研などと連携し国内の薬事規制への適合性を獲得していくことはもちろん、各国の規格化・標準化に向けた動きをタイムリーに把握して国際規格に合わせた研究開発を行っていくこと、標準化に資するデータの蓄積のために海外製薬企業による本事業の開発成果の利用を促進することなどを期待する。</p> <p>事業の出口を見据えて、集中研究所あるいは同等の機能を持つ組織が主導してマッチング研究を推進することは継続していただきたい。その上で、最終的に MPS 製品や受託サービスの安定供給を担う事業化主体をより意識した実施体制の構築、CRO の意見の取入れも図ってほしい。また、今後は製品化されたデバイスの薬事利用数についても評価するなど、実用化を見据えたアウトカム指標の設定が肝要である。</p>	<p>厚生労働省と AMED が実施する「医薬品等規制調和・評価研究事業」での 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」において本事業で得たデータを活用して研究開発を進めるなど、薬事規制への適合性を獲得するために引き続き規制当局との連携を進める。</p> <p>また、2022 年度には経済産業省主体で MPS の海外動向調査事業として海外規制や関連する ISO の動向を調査しており、こうした形で各国の規格化・標準化の調査を継続する。</p> <p>さらに、第 2 期事業においては、事業参画者による CSAHi の安全性評価 MPS チームや MPS World summit2023、iMPSS（国際 MPS 学会）、OECD での議論への積極的な参加や成果発表を強く後押し、海外製薬企業への情報発信や活用促進に努める。</p> <p>第二期事業においては筑波大学内に集中研究所を設け、集中研究所を中心にユーザーからの採用及び社会実装と規制受容を推進する。出口を見据えた一体的な取組のため、集中研究所ではユーザーである大手製薬企業や国際標準の有識者も交えて、2026 年及び 2035 年に目指す姿とその目標に向けて打つべき手を議論し、ロードマップとしてまとめている。今後 CRO 関係者の巻き込みも図っていく。</p> <p>第二期でのアウトカムは、実用化状況を評価できるよう「令和 10 年度までに本事業で開発した創薬支援ツールが 10 社の製薬企業等に活用されることを目指す。」と定めていたが、評価を踏まえて、「令和 10 年度までに本事業で開発した創薬支援ツールが 10 社の製薬企業・CRO の意見の取り入れに向けては、集中研究所において国内有数の CRO と具体的な相談を始めている。今後、MPS 技術を CRO に技術</p>

提言	対処方針
	<p>移管する際の留意点や手順書に必要な事項へ随時助言をいただける体制、また、CRO 内の研究員が集中研究所内に常駐し技術移管の実証を進める体制を構築していく。</p> <p>なお、現在各研究課題は事業3年目終了時点でのステージゲートに向けてユーザーと連携した開発を進めていることから、第二期事業の中間評価は事業4年目に行うこととする。</p>

【各委員の提言】

- 近い将来においては MPS の技術が申請データに用いられるようになると考えられることから、標準化に資するデータを蓄積していくために海外製薬企業の利用を促進するようにアピールしていくことも重要である。また製薬企業が試験を委託する CRO のサービスとして提供できるようにすることも重要と考える。

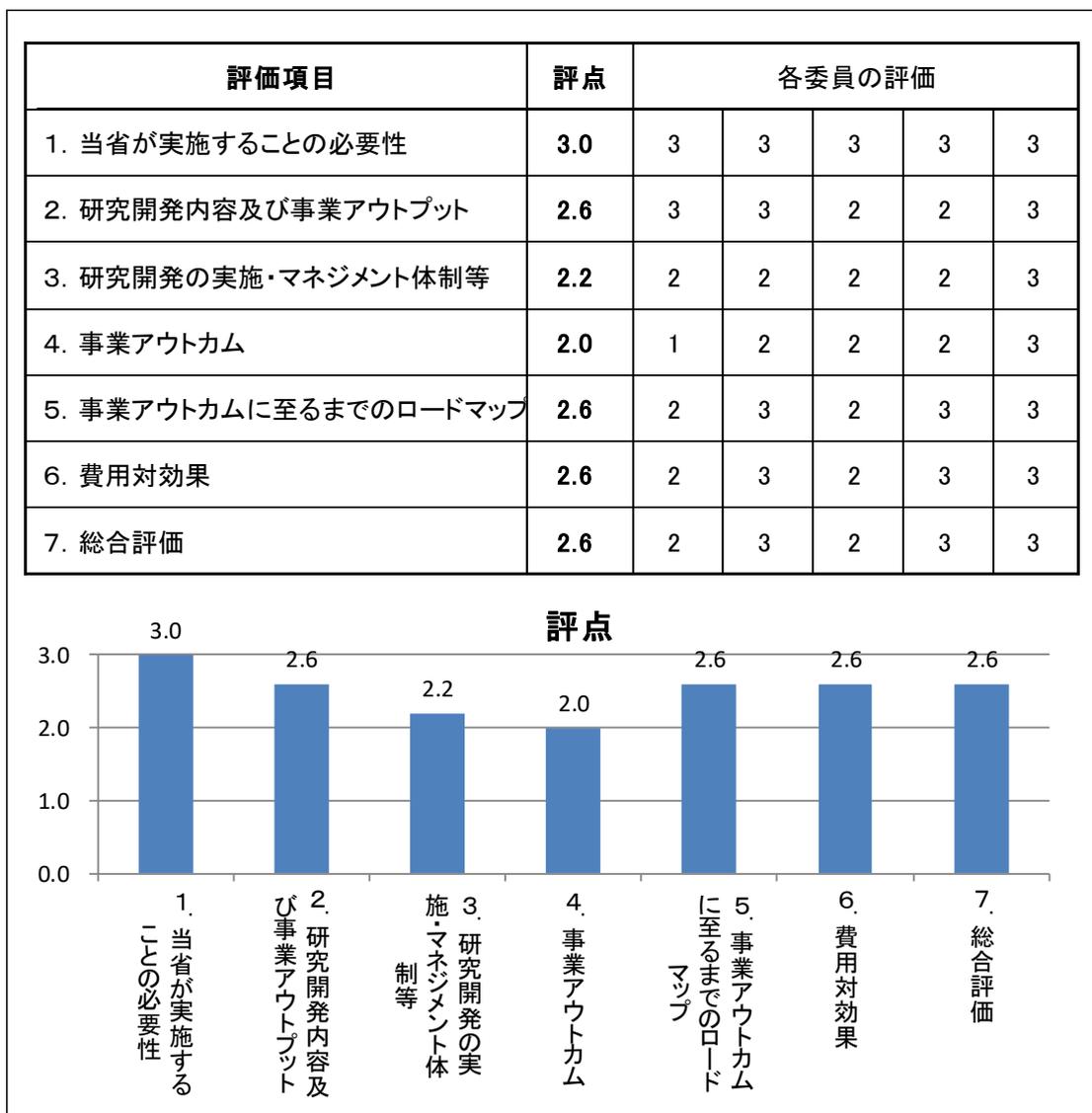
希少疾患の創薬では、有効性を評価する適切な動物モデルがないなどの問題がある一方で、単一遺伝子疾患の場合は患者由来の試料から iPS 細胞を作製して評価系を構築する例も出てきている。MPS との組合せで動物モデルでは評価できない疾患の創薬に活用できるようになることを期待する。
- 米国を中心とした諸外国ではスタートアップ企業を中心となって MPS の実用化を先導している。今後の研究開発では、本課題に関連する最新の技術開発動向と共に、スタートアップ企業による事業化や各国の規格化・標準化に向けた動きをタイムリーに把握したうえで研究開発マネジメントを行っていくべきである。また、MPS 製品や受託サービスの安定供給を担う事業化主体をより意識した実施体制の構築、アウトカム指標の設定が肝要である。
- 3R もあり、今後も同様の研究を進めるべきである。単に個社に任せるのではなく、統合的な出口戦略を立案することを目指してほしい。

ユーザー4社がヘッドクォーターに参画とのことであったが、非臨床 CRO の意見も聞けると良いかもしれない（CRO は本技術のコンペティターになるかもしれないが、その分、ニーズを把握していることになる）。
- 集中研究所あるいは同等の機能を持つ組織が主導してマッチング研究を推進することは、継続していただきたい。

今後は製品化されたデバイスの薬事利用数についても評価いただきたい。

国際標準化に向けては厚生労働省と連携して取り組んでいるが、国際規格に合わせた開発を進めることも重要と思われる。
- 国プロとして取り組む以上、引き続き PMDA や国衛研などと連携し、国内ファーマが連携して共通プラットフォームとしての妥当性を獲得できるよう、ガイドラインや薬事規制への適合性を獲得していただきたい。

3. 評点法による評点結果



B 遺伝子治療製造技術開発

1. 総合評価

遺伝子治療市場は高い成長性が予想される一方、産業応用の実現には技術面に加え、安全性やコスト面、規制面などの多くの課題があり、本課題は国際競争力のある遺伝子治療用ベクターの開発を推進していく点で意義ある取組である。我が国は遺伝子治療の研究・開発においては遅れをとっている面が否めないため、産業的な観点から国が支援することは起爆剤としても重要である。

2018年から2021年まで4年間において、多くの要素技術の研究開発から成果が創出されてきていることや、既に先端的技術研究開発を担う拠点を中心にアウトカム（臨床研究への技術導出）5件を達成していることは高く評価したい。特に製造プロセスを効果的に検討するためには適切な評価技術が構築できていることが重要であり、大阪集中研において高いレベルで分析プラットフォームが構築されたことや、規制当局からのフィードバックを得ながら研究開発を進行している点は高く評価できる。次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB組合）を中心とした、産学が連携して製造技術のプラットフォームの構築によって、遺伝子・細胞治療のエコシステムの形成が進んでいると評価できる。

他方、製造基盤技術開発を担う課題1とシーズ開発促進を担う研究開発拠点整備を担う課題2の連携が不十分ではないか。臨床試験に資する開発品を製造する技術を開発することが重要であり、そのためには両者の連携が重要である。課題1と2の取組みが効果的に成果創出へつながらるようにマネジメントすべき。また、課題2の研究開発拠点では腫瘍溶解性ウイルスなどの技術開発も行っているため、AAVベクターの製造のみならずオンコロジーにおける創薬技術等へのバランスよい資金配分も検討すべき。

さらに、産業化にあたっては企業によるパイプライン開発も併せて促進していく必要がある。成果の普及に向けて、開発技術のユーザーとなる製薬企業やスタートアップ企業のニーズを踏まえたアウトカム指標の設定や研究開発マネジメント、開発技術や集中研究所をより多くの企業やアカデミアに利用してもらうための積極的な共同利用の受入れや、国内CDMOのプレイヤーの増加につながる人材育成の強化を進めることが望ましい。

【肯定的意見】

- 2018年から2021年まで4年間において、多くの要素技術の研究開発から成果が創出されてきていることは評価できる。特に製造プロセスを効果的に検討するためには適切な評価技術が構築できていることが重要であり、大阪集中研において高いレベルで分析プラットフォームが構築されたことは高く評価できる。
また先端的技術研究開発を担う拠点から5件の臨床試験が実施、計画されていることは評価できる。
- 遺伝子治療市場は高い成長性が予想される一方、産業応用の実現には技術面に加え、安全性や

コスト面、規制面などの多くの課題があり、本課題は国際競争力のある遺伝子治療用ベクターの開発を推進していく点で意義ある取り組みである。また基盤技術開発と並行し、パイプライン開発を同時に進めることで、規制当局からのフィードバックを得ながら研究開発を進行している点は高く評価できる。

- 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB 組合）により、産学が連携して製造技術のプラットフォームを構築することで、遺伝子・細胞治療のエコシステムが構築された。
- 我が国は遺伝子治療の研究・開発においては遅れをとっている面が否めないため、産業的な観点から国が支援することは起爆剤としても重要であり、すでに臨床研究に 5 件のアウトカムを達成していることは高く評価したい。

【問題点・改善すべき点】

- 製造基盤技術開発を担う課題 1 とシーズ開発促進を担う研究開発拠点整備を担う課題 2 が連携して進めることを目指しているのが、その連携が不十分ではないか。臨床試験に資する開発品を製造する技術を開発することが重要であり、そのためには両者の連携が重要である。
東京大学岡田先生は課題 1、2 ともに参画しているが、課題 2 での臨床試験（FIH）に向けた進捗具合が不明である。課題 1 と 2 の取組みが効果的に成果創出へつながるようにマネジメントできているのかを明確にすべきと考える。
製造基盤技術開発が AAV ベクターの製造に注力しているが、研究開発拠点では AAV ベクターの遺伝子治療だけではなく、腫瘍溶解性ウイルスなどの技術開発も行っている。オンコロジーにおける創薬技術は医療ニーズ、またその産業化においては重要であり、この領域が推進できていないのであれば、バランスよく資金配分してはどうかと考える。
- 産業化にあたっては大学病院での医師主導治験のみならず、企業によるパイプライン開発も併せて促進していく必要がある。そこで、開発技術のユーザーとなる製薬企業やスタートアップ企業のニーズを踏まえたアウトカム指標の設定や研究開発マネジメントを行っていく必要がある。
- 大量製造技術開発のプラットフォームが構築されたが、より多くの企業やアカデミアに利用されることが重要と思われる。共同利用の受入れについて、積極的な活動が必要ではないか。
- 現在の状況において、特定企業の技術レベルが突出していることは致し方ないところではあるが、産業界の活性化の観点からは国内 CDMO のプレイヤーの増加につながる人材育成を強化することが望ましい。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
<p>開発した要素技術のうち、これまでの製造プロセスを凌駕するようなプロセスにつながるものを選択し、その技術を用いた一気通貫の製造プロセスを仕上げることを期待する。</p> <p>遺伝子治療の領域の研究開発は世界中で非常に活発に行われている中、成果創出に向けてさらに事業を加速化すべき。事業アウトカムである臨床研究の推進に向けて、課題1と課題2の拠点との連携を強化し、治験実施体制（人材、設備）の構築を進めるほか、本事業がベンチャー等による実用化の支援を担うハブとして展開していくことを期待する。</p> <p>既に目標を達成していることは評価できるが、今後、国際的な競争環境やその中での本課題の技術的優位性やポジショニングを随時把握し、世界市場への展開や国際標準化も見据えて見直していくことが望ましい。</p> <p>また、局所投与での臨床研究のみならず、今後大量製造技術が必要となる全身投与の件数も評価することが望ましい。</p>	<p>最終年度となる令和5年度には、有望な要素技術を抽出し活用した製造プロセスにおいて50LでのAAV製造実証を行い、その結果を踏まえて更なる技術向上を図る。</p> <p>最終年度となる令和5年度には、課題1の拠点で製造・品質評価を行ったウイルスベクターについて、課題2の研究者がin vivoで有効性・安全性の評価を行うほか、課題1で開発した要素技術を用いた課題2での創薬開発推進をさらに推進するなど、連携を更に強化する。</p> <p>また、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合での共同研究の積極的な受入れや、会員の一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンターによる遺伝子治療、細胞治療製品の開発・製造等での人材育成（実習講習）の実施により、事業外のベンチャー等による創薬開発支援も強化し、遺伝子治療の産業化を加速化する。</p> <p>さらに、現在検討している後継事業の実施に当たっては、定期的に委託調査を行うことで国内外の開発動向を適切に把握し、事業の方向性やアウトカムを随時見直していく。</p>

【各委員の提言】

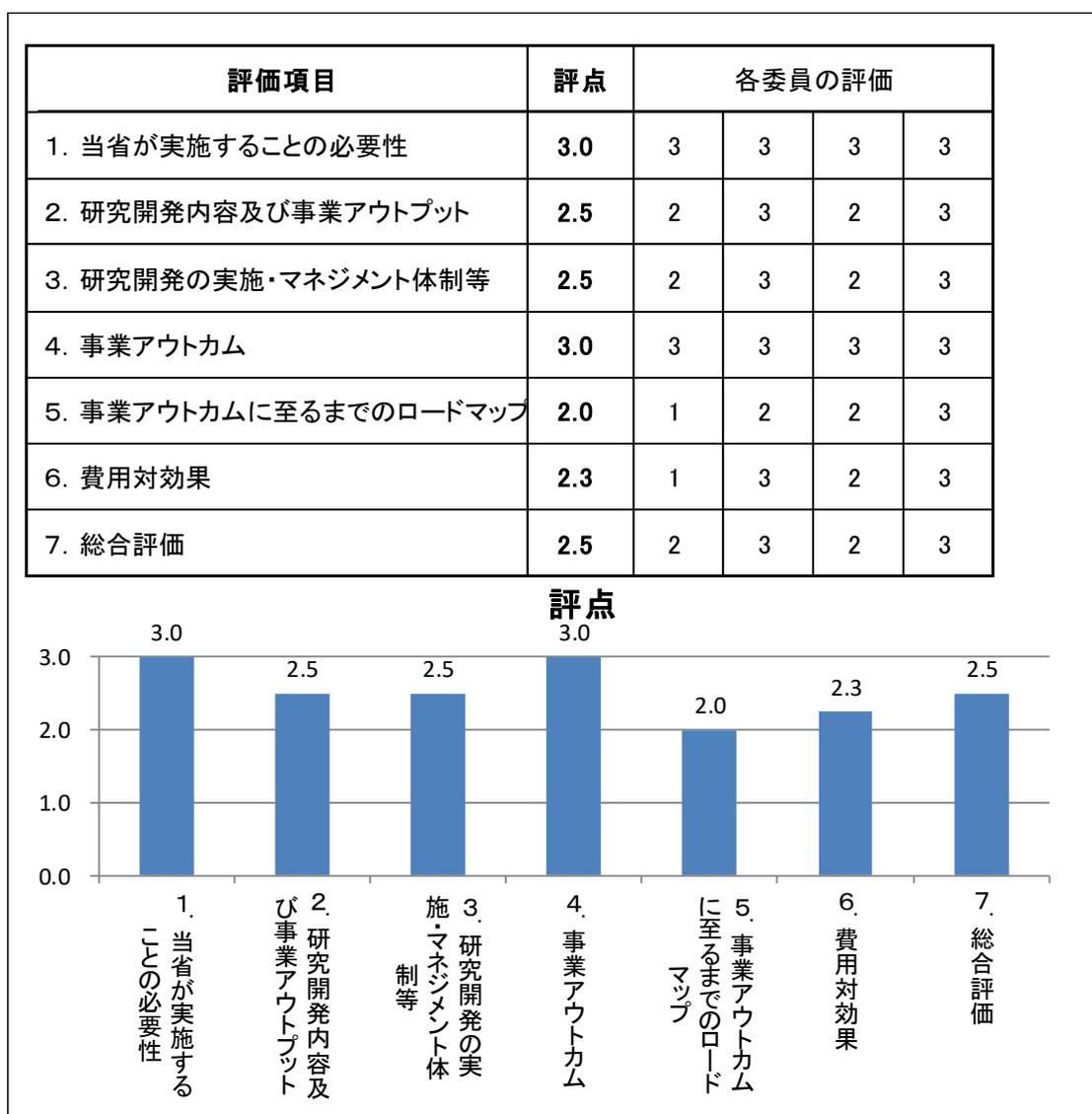
- これまでに確立できた要素技術のなかから、これまでの製造プロセスを凌駕するようなプロセスにつながるものを選択して、その技術をもとに一気通貫の製造プロセス（細胞/プラスミド構築、大量培養、精製）として仕上げることを期待する。また、臨床試験で使用できる治験薬として製造、品質保証できる体制（人材、設備）も構築することが国内での治験を推進するためには重要であることから、技術研究組合と拠点との連携を密にして、治験実施体制を構築する計画も十分に考慮してもらいたい。

第2期では事業アウトカムの達成に向けて加速化していくことを期待している。
- 遺伝子治療では、細胞・ベクター系や製造・分析技術における実質的な国際標準が、先端的なパイプライン開発と並行して決まって行く。今後の研究開発でアウトカム指標が達成されたとしても、国内のみで成果が利用されるガラパゴス的な状況は回避すべきである。その観点からも、国際的な競争環境やその中での本課題の技術的優位性やポジショニングを把握することは極めて重要である。特に海外を中心にした製薬企業やバイオ企業、スタートアップによる開発状況の重点的な調査と共に、世界市場への展開や国際標準化も見据えたアウトカム指標の設定を検

討していくべきである。

- アウトカム指標である臨床研究件数については目標を達成しているが、その多くは局所投与である。今後は全身投与が可能な大量製造技術の開発が求められると考えられるため、全身投与に本事業で開発された技術を利用した臨床試験数を評価に加えてはどうか。
- 臨床研究をアウトカムとして設定することは妥当であるが、独創性・革新性の高いシーズは安全性の確認までの時間がかかる可能性もあることから、今後は国際的な共同研究など、革新性も評価しうる指標の設定も必要と考える。また、ベンチャーにとってはベクターの選定に伴う有効性・安全性・生産効率の確立プロセスは大きな負荷であり、その変更は大きな経営上の負担になりうる。なるべく多くのベンチャーをリクルートし、実用化支援などを担うハブとして展開していくことを期待したい。また、毒性評価などはMPSプロジェクトと連携できれば、いっそう有機的な事業かつ国の事業として評価も高まるのではないかと。

3. 評点法による評点結果



C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

1. 総合評価

細胞加工製品は、細胞ソースや目的が多岐にわたるため、有効性、安全性の評価は、これまでの低分子や抗体などの医薬品では想定できていないものも多いことから新たな評価系が必要であるとともに、その品質特性から QbD の考えに基づいた製造技術・品質評価の開発は、安定的かつ効率的な製造プロセスの確立に有用と思われる。目標自体が非常に高く、最終的な目的が達成できるかは不確かであるが、だからこそ国として実施すべき事業である。世界的に再生医療・細胞治療製品の承認において、製造管理プロセスの妥当性についての議論が高まる中、我が国がイニシアチブを握るためにも、本事業の実施は非常に重要であり、研究開発と並行して、JIS 文書化などの標準化に向けた取り組みも進められていることも高く評価できる。

他方で、達成目標が高いため高度なマネジメントが必要である中、現時点ではマネジメントと成果指標の妥当性の検討が十分でないと思われる。

マネジメントに関しては、出口戦略を明確にして、FIRM などのエンドユーザーの意見を取り入れる仕組みを導入することが必要であるほか、出口を見据えて、ICH ガイドラインへの落とし込みに向けた JPMA の取込みや、臨床現場から有効性について検討できるプレイヤーの参画などを検討するべきではないか。また、開発分野が多岐にわたる中、各開発項目について進捗が検証できるシステムになっているのか、ワーキンググループでの検討がどの程度なされているのかが明らかではないため、定期的なモニタリングが必要ではないか。

成果指標に関しては、有効性や安全性の情報の蓄積が十分ではないモックアップの細胞加工製品においては CPP、CQA の特定が可能なのが不明瞭であり、設定している事業アウトプットと事業アウトカムとの妥当性が適切なものであるかを判断できない。本事業の目指す姿を明確にし、パートによって達成目標を変えることも必要ではないかと考える。

【肯定的意見】

- 細胞加工製品の品質評価に QbD のコンセプトを適用することは理想的であり、それを課題にして研究開発に取り組むことの意義は高いと考える。また、細胞加工製品の有効性、安全性の評価は、これまでの低分子や抗体などの医薬品では想定できていないものも多いことから新たな評価系が必要であり、その技術開発に取り組んでいることは高く評価できる。
- ヒト細胞加工製品に対して汎用性の高い製造技術・システム開発と基盤整備に向けた取り組みである。研究開発と並行して、JIS 文書化などの標準化に向けた取り組みも進められており、国として進めるべき重要な課題である。
- 目標自体が非常に高く、最終的な目的が達成できるかは不確かであるが、だからこそ国として実施すべき事業である。
この事業を実施することにより、細胞加工製品の QbD について知財や規制に関する考え方が整理されるので有益（特に海外と同話題を議論する際にベースとなる国内の考え方が整備される）。
- 細胞加工製品は、細胞ソースや目的が多岐にわたるため、QbD の考えに基づいた製造技術の開

発は、安定的かつ効率的な製造プロセスの確立に有用と思われる。

本事業の成果物として指南書の作成を挙げており、具体的かつ後からの検証も可能であると考ええる。

- 世界的に再生医療・細胞治療製品の承認において、製造管理プロセスの妥当性についての議論が高まる中、我が国がイニシアチブを握るために集学的プロジェクトが実施されていることは非常に高く評価されるべきと考える。

【問題点・改善すべき点】

- QbD は物理化学的な性状だけでは品質評価が困難な製品に対して、臨床における有効性や安全性と高く相関する複数の項目を管理指標として設定して品質保証するものであると考えている。したがって、有効性や安全性の情報の蓄積が十分ではないモックアップの細胞加工製品において、この品質保証のコンセプトを適用することが現時点で可能なのかが不明確であることから、設定している事業アウトプットと事業アウトカムの妥当性が適切なものであるかを判断できなかった。
- アウトカム指標として企業導出を挙げているが、件数は達成しているものの、特定の技術要素に達成件数が集中している。一連の製造システムとして開発が進められていることから、他の技術要素についても満遍なく企業導出が進むべきであり、今後も達成状況を継続的にモニタリングしていく必要がある。
- 達成目標が高いため、高度なマネジメントが必要であるが、現時点では、十分でないと思われる。出口戦略を明確にして、再度マネジメント体制を強化すべき（特に FIRM などのエンドユーザーの意見を入れる仕組みも必要）。
また、パートによって達成目標を変えても良いと思う。知財や規制の整理、ロートで作成されるモックアップが、広く流布することを期待している。
ICH ガイドラインへの落とし込みには、ICH 会議体のメンバーである JPMA の取り込みが必須。
- 開発分野が多岐にわたり、それぞれ分担して実施されているが、特にアカデミアが単独施設で実施している開発項目について、検証できるシステムになっているのか、ワーキンググループでの検討がどの程度なされているのかが分かりづらい。
- MSC は世界的にも承認に苦労しているモダリティであり、臨床現場から有効性について検討できるプレイヤーの参画が必要だったのではないかと考える。

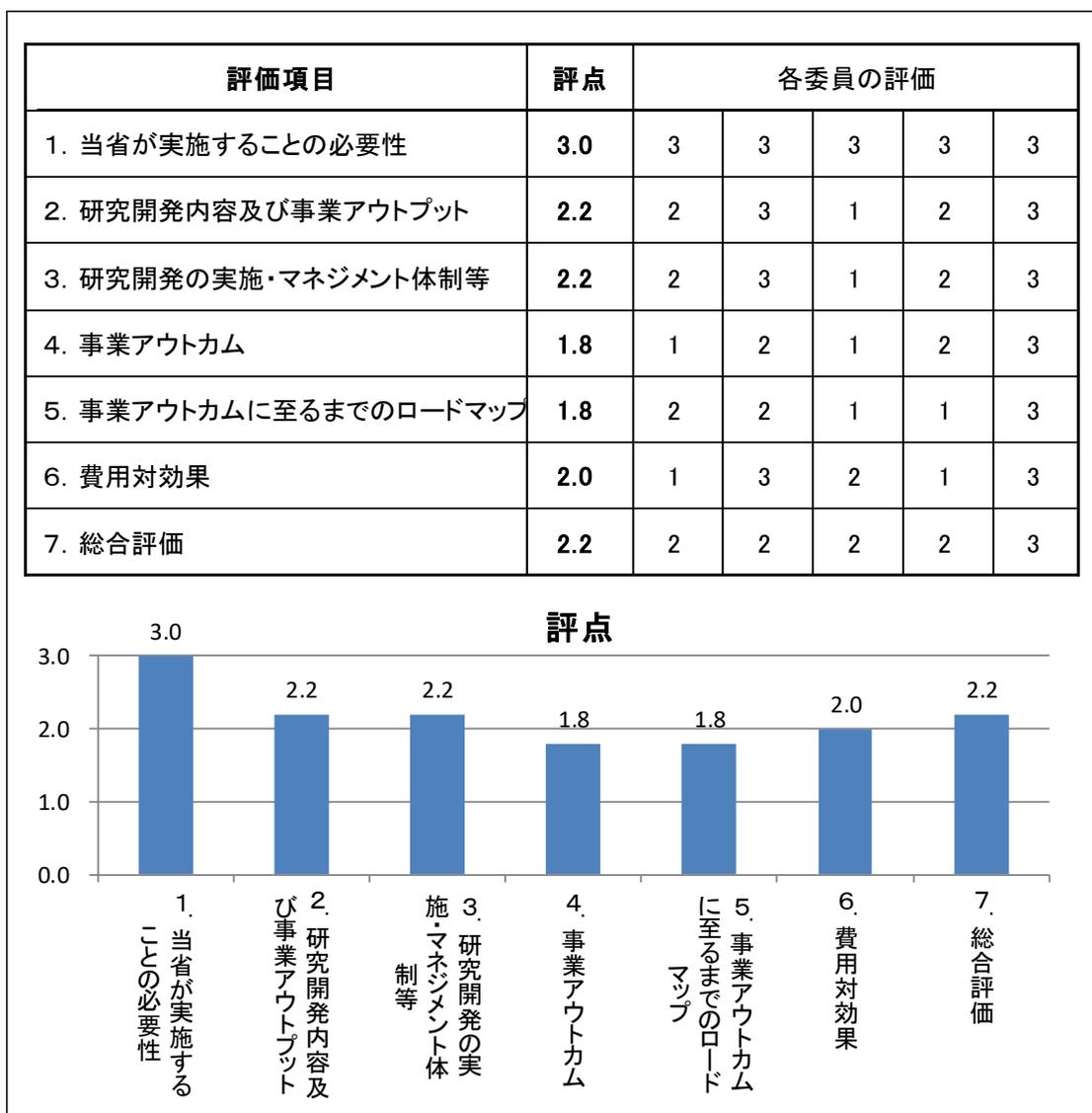
2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
<p>個別の要素技術開発と共に、製造プロセス全体への統合と開発品への技術導入を同時に進めていく必要があり、高度な研究開発マネジメントが求められ、単一の企業では解決できない課題である。各課題に取り組む研究者間の連携の更なる促進、エンドユーザーによる構成される FIRM などの業界団体の活動の活用、具体的に開発 pipeline を設定して各パートの事業を進めるような工夫などを行い、各開発項目の進捗やワーキンググループの活動について適切に管理・モニタリングし、成果目標を達成する体制を構築してほしい。</p> <p>また、開発成果や議論を世界的に発信し、業界を主導していくためには、国立医薬品食品衛生研究所だけでなく厚生労働省や PMDA のような規制当局の巻き込み、FIRM だけでなく JPMA との連携を進めていくことも必要である。</p> <p>アウトカム指標（企業導出）について、成果指標に関しては、有効性や安全性の情報の蓄積が十分ではないモックアップの細胞加工製品においては CPP、CQA の特定が可能なのが不明瞭であり、設定している事業アウトプットと事業アウトカムの妥当性が適切なものであるかを判断できないため、妥当性の検証が必要。</p> <p>また、件数は達成しているものの、開発技術 5 項目のうち MSC 製造の工程設計に関する技術導出のみに達成件数が集中しているため、他の技術についても積極的に技術導出を進める方策を検討し、今後も達成状況を継続的にモニタリングしてほしい。その際、技術導出した臨床試験に関して、I/II 相試験だけではなく、III 相試験に進んだ件数も評価いただくほか、臨床試験を実施する中で製法の変更が必要になったケースがあれば、QbD の枠組みの中でどのような効率化が図れたのかも評価いただきたい。</p>	<p>研究開発の状況に関しては、定期的な PSPO 会議やプロジェクト会議（ユーザーの視点や細胞製造、バイオプロセスに深い知見のある PSPO と課題担当者、AMED、経済産業省により構成）によって把握し、課題間連携や議論の促進、事業方向性の見直しを行っていたが、今後は事業外のプレイヤーのニーズを把握し本事業の導出を図る場として、FIRM 会員との議論の場の定期的な設定、ワーキンググループの活動の強化を図っていく。</p> <p>また、こうした進捗回議の場において、厚生労働省医薬局等の規制当局や JPMA にオブザーバー参加いただくことを検討する。</p> <p>本事業は新しい QbD の概念構築を MSC の開発を通じたフィジビリティスタディとして実証していくことを目的としているため、現状の事業の方向性とアウトカム指標は維持しつつ、各開発技術の導出状況や、規制や国際標準での受容状況を丁寧にフォローアップし、本事業の事後評価において報告する。</p> <p>なお、成果指標を III 相試験に進んだ件数とした場合、研究開発開始から III 相試験までには長期の期間を要するためフォローアップ及び事業評価とその反映が困難になることから引き続き指標としては I/II 相試験も含めた臨床試験の件数を評価するが、III 相試験に進んだ件数と、臨床試験を実施する中で製法の変更が必要になったケースでの効率化についてもフォローアップを行い、本事業の事後評価において報告する。</p>

【各委員の提言】

- 新しい創薬モダリティとして期待できる細胞加工製品を安全で効果的に臨床応用していくためには、有用な品質保証の手法が求められることは間違いなく、そのためには製品それぞれの TPP に適した新しい評価指標と評価方法を検討していく必要がある。このような課題は単一の企業では解決できないことも多いと思われるので、産官学連携を強化するとともに業界団体の活動も活用して課題解決していくことを期待する。
- 個別の要素技術開発と共に、製造プロセス全体への統合と開発品への技術導入を同時に進めていく必要があり、高度な研究開発マネジメントが求められる課題である。各課題に取り組む研究者間の連携をより促進し、産業界や規制当局ともより密接に協議を行いつつ、研究開発を推進していくことが期待される。
- 具体的に適応症を決めた開発 pipeline を設定し、そのパイプラインに合わせて各パートの事業を進めるといった工夫も必要か。
- 開発技術 5 項目のうち、現時点では MSC 製造の工程設計に関する技術導出のみであるが、その他の技術についても積極的に技術導出を進める方策を検討いただきたい。
技術導出した臨床試験に関して、I/II 相試験だけではなく、III 相試験に進んだ件数も評価いただきたい。また臨床試験を実施する中で、製法の変更が必要になったケースがあれば、QbD の枠組みの中でどのような効率化が図れたのかも評価いただきたい。
- 現在も国立医薬品食品衛生研究所が参画して規制科学の観点から貢献がなされているが、世界的に発信し議論を主導・ハーモナイズするためには PMDA といった規制当局との連携も不可欠と考えられる。

3. 評点法による評点結果



第2章 複数課題プログラムの評価

1. 当省(国)が実施することの必要性

再生医療・遺伝子治療は今後大きな市場拡大が見込まれる分野であること、産官学（学でも医学・薬学・工学等様々な分野）での連携した研究開発が必要であること、新しいバイオ系のモダリティにおいては開発から市場形成までに長い時間を要するため国内企業の資金力では欧米企業に太刀打ちできないことを踏まえると、国として推進する意義が大きい分野である。

特に、本事業のいずれのプロジェクトも、単独の企業やアカデミアでは取り組みにくい非競争領域での開発であり、産業の育成のためには重要でありつつ民間セクターのみでは困難であるため、産業界の活性化のためには国が実施することが必要不可欠であると考えられる。

一方、最終的な自走を見据えて、各社の努力で競争力をつけることや、出口での展開を見据えて市場での受け入れを評価する体制を拡充することも必要である。競争力の原動力となる人材については、育成の強化や海外からの呼び込みを検討すべき。また、高い市場成長性を見込んで各国で熾烈な開発競争が進められている分野であるため、グローバルな競争環境の変化をタイムリーに把握しながら、各課題に技術的・経済的な優位性があるかを定期的にレビューすることが重要である。

【肯定的意見】

- 抗体医薬においては、最初の抗体医薬が上市されてからも多くの失敗が繰り返されながら、長い時間をかけて大きな市場が形成されてきている。そのなかで欧米の大企業は M&A を繰り返すことで技術あるいは開発品を獲得して医薬品を上市してきた一方で、国内企業においてはその資金力が乏しく、医薬品として継続的に創出する創薬技術や製造基盤構築の立ち遅れが目立った。これは、それをサポートするサプライヤーも同様である。そのような状況のなかで、新しいバイオ系のモダリティを国内企業が継続的に創出していく力をつけ、海外企業に伍していくためには国が長期に渡って支援していくことが不可欠であると考えている。
- 当該プログラムは拡大が見込まれる再生医療・遺伝子治療市場において、単独の企業やアカデミアでは取り組みにくい非競争領域で、産学官連携を促進しながら研究開発と基盤整備を行うものであり、国として推進する意義がある。
- 産官学というだけでなく、学でも医学・薬学・工学等様々な分野での研究開発が必要であることや、再生医療の対象者が現時点では限定的であること等により、民間企業だけの開発は不可能であり、国費を投じて開発する必要があると思われる。
- いずれのプロジェクトも、産業の育成のためには重要でありつつ民間セクターのみでは困難な学際融合・産学官の連携するプロジェクトであり、国が実施することが妥当であると考えられる。

【問題点・改善すべき点】

- 産業界を活性化するためには、国の支援が不可欠であるが、各社の努力で競争力をつけることも大事である。これらの競争力の原動力となるのは人材であり、その育成や海外からの人材の呼び込みが喫緊の課題になると考えている。

- 高い市場成長性を見込んで、当該領域では各国で熾烈な開発競争が進められている。当該プログラムの成果が社会で広く活用されるよう、グローバルな競争環境の変化をタイムリーに把握しながら、各課題に技術的・経済的な優位性があるかを定期的にレビューすべきである。
- 出口（製品化段階）でどう展開するか、市場でどう受け入れられるかを評価する体制を拡充すると一層有用なプログラムとなるのではないか。

2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプットの妥当性

再生医療や遺伝子細胞治療が今後もたらす有用性は画期的なものであると同時に、産業の発展がもたらす経済的な効果は大きいと見られ、長期的な視点で支援し、競争力をもつ技術を育成していくことが大事である。こうした中、当該プログラムの課題の内容は明確であり、また定量的な事業アウトプットが設定され、目標数に達しているため、適切に運用されていると考えられる。

特に、創薬支援技術は早期に産業化が可能であり、海外製品と同等かそれ以上の製品が開発されれば国内製薬企業の創薬全体にメリットがあるだけでなく世界標準となる製品を創出できる可能性もあるため、この分野での製品創出に期待する。

一方、世界的に技術開発、製品開発が進行する、環境変化が激しい市場であることから、競合技術の開発状況や技術的優位性を常に把握し、適切な評価指標をもって適宜見直していくことや、確立された技術が国際標準であるか否かを検討することが必要である。挑戦的な内容も含まれる研究開発分野であり、失敗を恐れず挑戦したうえで、限界点や判明した点を適切に振り返り進めるべき。

【肯定的意見】

- 再生医療や遺伝子細胞治療の産業化ということでは、未だに医療としてインパクトを与えるようなモダリティに成長しているとは言い難いが、これらの医薬品がもたらす有用性は画期的なものであると同時に産業の発展がもたらす経済的な効果は大きいものとする。国際的に競争の激しい領域ではあるものの長期的な視点で支援することで、競争力をもつ技術を育成していくことが大事である。特に創薬支援技術という面では早期に産業化が可能であるので、この分野での製品創出に期待する。
 - 当該プログラムの課題の内容は明確であり、定量的な事業アウトプットが設定されている。
 - 事業アウトプットを各開発技術の確立数と設定した点については妥当と考える。また、各アウトプットは目標数に達しており、事業目標は達成したと考える。
- 創薬支援ツール基盤技術開発については、海外製品と同等かそれ以上の製品が開発されれば国内製薬企業の創薬にメリットはありと考える。
- いずれも明確な目標が設定され、適切に運用されていると考えられる。

【問題点・改善すべき点】

- 競争が激しい領域ではあるため、適切な評価指標をもって適宜見直していくことが必要である。
- 世界的に技術開発、製品開発が進行する、環境変化が激しい市場であることから、競合技術の開発状況や技術的優位性を常に把握し、課題終了後に円滑な実用化や社会実装が図られるような課題設計、事業アウトプットの設定が重要である。
- 確立された技術が国際標準であるか否かを検討できるシステムが必要ではないか。
- 挑戦的な内容について、限界点や判明した点の説明がやや弱いように考えられる。科学の進展にとってはその反省は重要な成果であるため、失敗を恐れず挑戦できる体制であってほしい。

3. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等の妥当性

各課題の領域に精通した PD、PS、PO が事業を推進していること、産官学がそれぞれの分野を担当してプログラムを実行していること、知財戦略に適切に取り組んでいることは評価できる。

他方で、遺伝子治療事業において産業化を担う国内製薬企業の参画が少ないことなど、ニーズを反映させるためのマネジメントには工夫の余地がある。また、各プロジェクト間の連携の強化がさらなる効果的な成果創出につながっていくのではないかと考える。

さらに、類似技術、競合技術の開発動向のキャッチアップが非常に重要である。特に、国際展開を図るためには海外の情勢の把握が重要であり、海外動向に通じた人材を体制に加えることが望ましい。事業環境の変化に柔軟に対応し、戦略をアップデートできる体制を目指していただきたい。

【肯定的意見】

- 医療価値を創出して世界の人々の健康に貢献するとともに国内の産業化を活性化することが目標になるので、産官学の連携が十分にできていることが重要である。いくつかの課題の研究開発実施体制においては、それらが適切に配置されていると考えており、産業界のニーズに対して応えられる研究開発計画および実行体制を構築している。
- 当該プログラムでは、各課題の領域に精通した PD、PS、PO が配置され、各課題の状況把握を行うと共に推進役としての役割を担っている。
- 産官学がそれぞれの分野を担当してプログラムを実行しており、中間評価等において開発の方向性や資金配分の見直しも行われていることから、概ね妥当と考える。
- 知財戦略はこれまでもこれからも重要な問題であり、現時点としては最善を尽くしたものと考えられる。

【問題点・改善すべき点】

- 遺伝子治療については、その産業化を担う国内製薬企業の参画が少ないと思われる。直接に関与しないとしても、ヘッドクォーターのなかに参画してもらうなど、マネジメントを工夫することで製薬企業の意見を取り入れることも考慮できるとよいと考える。
また各プロジェクトの課題が共有しているケースや別のプロジェクトでの成果が課題解決に利用できる可能性も多々あると考えられる。各プロジェクト間の連携を、さらに強化していくことが効果的な成果創出につながっていくのではないかと考える。
- 類似技術、競合技術の開発動向をより意識し、事業環境の変化に柔軟に対応しうる研究開発マネジメントの実践が期待される。
- 国際展開を図るためには、海外の情勢を十分に把握し、方向性についての助言を受けられるような、海外で活動する日本人医師等の人材を加えることはできないか。
- 細胞を用いた技術は、場合によっては特許を得たものを回避しながらほぼ同一の性状を得ることができると、常に状況にキャッチアップしつつ戦略をアップデートできる体制を目指していただきたい。

4. 事業アウトカムの妥当性

市場への導出を見据えた目標となれば治験製品の製造が必須であることから、アウトカム指標としている臨床研究数、治験届出件数等の設定は妥当といえる。この事業アウトカムが達成できれば新たな医療価値を創出して世界の人々の健康に貢献するとともに国内の産業化を活性化できることも明確である。目標件数にも到達しているまたはする見込みであることから、一定の成果が出ていると考える。

一方、事業アウトカムを達成するためには、国際競争力や国際標準化への貢献などの国際的視点を加味した、競合する相手の動向を見据えた戦略と達成状況のモニタリングが重要である。市場環境や競争環境の変化を踏まえ、事業アウトカムも柔軟に見直しを行っていくべき。

なお、チャレンジングなものやアーリーフェイズのものを評価するためには定性的な指標を導入するなどの弾力的な運用ができる余地があることが望ましいほか、遺伝子治療製造技術開発であれば全身投与による臨床試験の件数、ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発であればⅢ相試験の件数など、達成指標の中身により詳細な事業価値が評価できる場合があるため、件数の達成状況のみならずその中身もフォローアップすることが望ましい。

【肯定的意見】

- 事業アウトカムが達成できれば新たな医療価値を創出して世界の人々の健康に貢献するとともに国内の産業化を活性化できる。
- 事業アウトカムは定量的であり、明確である。
- 市場への導出が目標であるため治験製品の製造は必須であり、アウトカム指標とした臨床研究数、治験届出件数等の設定は概ね妥当であり、目標件数にも到達しているまたはする見込みであることから、一定の成果は出ていると考える。
- 市場に近いものとして臨床研究の件数をとり入れるなど、適切な工夫がなされていると考える。

【問題点・改善すべき点】

- 事業アウトカムを達成するためには、欧米のメガファーマとの競争になるので競合する相手の動向を見据えた戦略と達成状況のモニタリングが大事である。
- 研究開発の達成のみならず、国際競争力や国際標準化への貢献などの国際的視点を加味した事業アウトカム指標の設定が肝要である。市場環境や競争環境の変化を踏まえ、事業アウトカムも柔軟に見直しを行っていくべきであろう。
- 治験の内容や成績が目標を達成するものであるか、検討と評価が必要と思われる。例えば、遺伝子治療製造技術開発であれば、全身投与を可能とする大量製造技術の開発が求められると思われ、ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発であれば、製品の品質がⅢ相試験に耐えうるかといった点も評価する必要があると思われる。
- チャレンジングなものやアーリーフェイズのものを取り込めるよう、臨床研究だけでなく定性的な指標を導入するなど弾力的な運用ができる余地も望みたい。

5. 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

ロードマップは時間軸に沿って整理されており、状況に応じてロードマップの再策定を行うなど、妥当なものとする。基準や規制に関しては国際的にも未確立である部分もあり、日本も積極的に参画することで無駄のない開発を進めることが可能と考える。

一方、今後はロードマップに従ってできるのかを適切に評価することが大事であり、遅延などに対して適切な手段が講じられているのか、課題解決が困難と判断しているのかを明確にして、ロードマップを適宜アップデートすべきである。また、各課題の成果（製品、製造技術、基盤技術等）が単体の技術開発に留まらず、どのように一体的に産業化を促し、国際標準の獲得に貢献していくのかについて、技術開発の状況を踏まえて具体性の高いロードマップにしていく必要がある。挑戦的・萌芽的な内容についてはロードマップ的な評価軸にそぐわない場合もあるので、弾力的に運用していくことが望ましい。

【肯定的意見】

- 概ね出来ているものとする。
- ロードマップが時間軸に沿って整理されている。
- ロードマップについては概ね妥当と考える。基準や規制に関しては国際的にも未確立である部分もあり、日本も積極的に参画することで無駄のない開発を進めることが可能と考える。
- 状況に応じてロードマップの再策定を行うなど、妥当なものとする。

【問題点・改善すべき点】

- ロードマップに従ってできるのかを適切に評価することが大事であり、遅延などに対して適切な手段が講じられているのか、課題解決が困難と判断しているのかを明確にして、ロードマップを適宜アップデートすべきである。
- 各課題の成果（製品、製造技術、基盤技術等）が単体の技術開発に留まらず、どのように一体的に産業化を促し、国際標準の獲得に貢献していくのかについて、具体性の高いロードマップを示していく必要がある。
- 言うまでもないことではあるが、挑戦的・萌芽的な内容についてはロードマップ的な評価軸にそぐわない場合もあるので、弾力的な運用が望ましい。

6. 費用対効果の妥当性

各プロジェクトとも、将来的な市場の伸びに伴う経済的価値の創出を考えると、国費を投入することは妥当であり、マイルストーンとしての成果は十分以上に達成されていると考える。

一方、高い費用対効果が期待されることが明らかである中、欧米の有望なバイオベンチャーに対する投資額が 100 億円を超えていることを考えると、年間 40~70 億円という額は決して十分とは言えない。また、費用対効果の更なる向上に向けては、例えば本事業の MPS 開発と AAV ベクターの品質評価のようにあいのりが可能な領域に関して連携を促進するなど、プロジェクト間での有機的な連携ができる余地を検討することが望ましい。

【肯定的意見】

- 2018 年から年間 40 から 70 億円が、継続して投資されていることは重要である。
- 市場の伸びに伴って、経済的価値の創出が期待され、高い費用対効果が期待される。
- 妥当であると思われる。
- 各プロジェクトとも、将来的な国益を考えると国費を投入することは妥当であり、マイルストーンとしての成果は十分以上に達成されていると考える。

【問題点・改善すべき点】

- 欧米の有望なバイオベンチャーに対する投資額が 100 億円を超えていることを考えると決して十分な額とは言えない。
- 当該課題による直接的な貢献や波及効果がどの程度なのかを、継続的にモニタリングしていく必要がある。
- デマケを意識しすぎると、どちらの領域にも組み込みづらい、あるいは別個に走らせなければならない研究も出てくる。例えば本事業の MPS プロジェクトと AAV ベクターのようにあいのりが可能な領域に関して有機的に連携するなど、切り分けより費用対効果の観点からプロジェクト間で有機的な連携ができる余地を検討していただきたい。

7. 総合評価

再生医療、遺伝子治療は、日本の健康医療戦略やバイオ戦略の中核とも言える、国として推進する意義のある分野であり、この産業化を支援する本事業は重要である。民間セクターのみでは困難な学際融合・産学官の連携するプロジェクトであり、引き続き強力で支援を行っていくべきであると考え。基盤技術の開発として一定の成果は得られているので、今後も国際展開を念頭においた開発を継続していただきたい。

他方で、資金力が豊富な欧米企業も開発を加速化させている分野であり、戦略的な研究開発の推進が必要不可欠である。①国際的な技術的優位性や市場環境の変化を常に把握し、最終的な事業化主体とそのビジネスモデルを意識したプログラム運営を行っていくこと、②アウトカムである臨床研究等の件数の達成のために実用化に近いものばかりを支援するのではなく、中長期的な産業ビジョンを持ち、人材育成などの未来への投資にも十分な力を注ぐこと、③海外製品への追従ではなく、日本が世界に勝てる領域での開発を強力で推し進めることも含め、勝ち筋を見極めること、に留意していただきたい。

直接的な再生医療としてだけでなく、創薬の観点においても非常に重要な分野であるため、本事業を通じて、国内製薬企業、あるいはその周辺企業が活性化し、世界的に競争優位な企業に発展していくことを期待している。

【肯定的意見】

- 再生医療、遺伝子治療は日本の健康医療戦略やバイオ戦略の中核とも言える分野であり、この産業化を支援する本事業は重要である。国内製薬企業、あるいはその周辺企業が活性化し、世界的に競争優位な企業に発展していくことを期待している。
- 国として推進する意義のある重要な分野であり、今後も継続的に支援を行っていくべきである。
- 直接的な再生医療としてだけでなく、創薬の観点においても非常に重要な分野である。基盤技術の開発として一定の成果は得られているので、今後も国際標準を念頭においた開発を継続していただきたい。
- いずれのプロジェクトも、国際的に重要な課題と捉えられており産業の育成のためには重要なプロジェクトであるが、民間セクターのみでは困難な学際融合・産学官の連携するプロジェクトであり、引き続き強力で推進していくことが望ましいと考える。

【問題点・改善すべき点】

- 欧米企業が巨大化しており、資金力が豊富であることから、真っ向勝負しても勝ち目は少ない。戦略的に取組むことや、それを実行するための人材を養成することが喫緊の課題であり、そこに十分な力を注いでもらいたい。
- 本プログラムで開発された成果が社会で広く活用されるためにも、国際的な技術的優位性や市場環境の変化を常に把握し、最終的な事業化主体とそのビジネスモデルを意識したプログラム運営を行っていくことが期待される。
- 海外製品への追従ではなく、狭くても良いので、日本が世界に勝てる領域での開発を強力で推

し進めることも必要ではないかと考える。

- 先にも挙げた通り、臨床研究をアウトカムとすると実用化に近いものばかりが採択されてくる可能性も否定できない。将来の産業ビジョンも取り込んだ speculation にもとづき人材育成などを組み込んだ未来への投資の比重もご一考いただきたい。

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
<p>いずれも重要な開発項目であり、長期的な視野をもとに各技術を磨き、画期的な医療へと成長させてもらいたい。特に創薬支援基盤技術開発は、どの分野の薬剤においても必要とされる技術であると思われるため、継続的な開発に期待したい。</p> <p>今後は産官学連携によるマネジメントのもとでプログラム内での研究連携を加速させていくと共に、事業化主体となる産業界、国内外の規制当局と一層の連携を図ることで、円滑な成果の産業応用を実現していくことを期待する。</p> <p>再生医療・遺伝子治療の産業化には、本事業による製造・評価に関する技術課題の解決だけでなく、革新的なシーズの育成や臨床応用を並行して進めていくことが肝要である。「創薬ベンチャーエコシステム事業」などの他事業との連携を図るほか、本プロジェクトの成果を早期フェーズから、あるいは自由診療や臨床研究に対してリバースエンジニアリング的に応用してCQA、QTPPを明確化し、再生医療・細胞治療の社会実装を加速するためのプラットフォームを構築するプロジェクトがあるとよいのではないか。</p>	<p>課題間での連携をさらに推進しながら、成果の産業応用を見据えて産業界、国内外の規制当局と一層の連携を図っていく。</p> <p>創薬ベンチャーエコシステム強化事業や、文部科学省、厚生労働省が行うパイプライン開発支援の事業と引き続き連携を図り、これらの事業で育成されたシーズや企業における本事業の成果の活用を推進する。</p> <p>また、再生・細胞医療・遺伝子治療の社会実装に向けては、「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」において、本事業での開発成果を活かしつつ、製造・品質データと臨床データを紐づけて有効性・安全性の要因を明らかにし、製品や技術の改善を行うための一貫したバリューチェーンを備える拠点を整備していく。</p>

【各委員の提言】

- 医薬品の産業化においては、その成長は大きいと同時に長期に渡るものであることから、長期的な視野をもとに、産官学連携によるマネジメントのもとで、ひとつひとつの技術を磨き、画期的な医療へと成長させてもらいたい。
- 今後の研究開発ではプログラム内での研究連携を加速させていくと共に、事業化主体となる産業界、国内外の規制当局と一層の連携を図ることで、円滑な成果の産業応用を実現していく必要がある。また、再生医療・遺伝子治療の産業化には製造・評価に関する技術課題の解決だけでなく、革新的なシーズの育成や臨床応用を並行して進めていくことが肝要であることから、「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」などの各省庁で実施されている取り組みとも連携した研究開発推進が期待される。
- いずれも重要な開発項目であるが、特に創薬支援基盤技術開発は、どの分野の薬剤においても

必要とされる技術であると思われるため、継続的な開発に期待したい。

- 再生・細胞治療では、シーズ段階から薬事承認に到るまでのプロセスには、拡大培養の技術のほか、研究室レベルから産業段階に移行する中での有効成分の同等性を担保しなければならない。本プロジェクトの成果を早期フェーズから、あるいは自由診療や臨床研究に対してリバースエンジニアリング的に応用して CQA、QTPP を明確化し、再生医療・細胞治療の社会実装を加速するためのプラットフォームを構築するプロジェクトがあるとよいのではないか。

第3章 評価ワーキンググループの所見

1. 研究開発課題（プロジェクト）

A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

終了時評価（2022年度）第66回評価WG

所見	対処方針
<p>国際標準化について日本が ISO に参加できていない現状を踏まえ、2期事業においては積極的に取り組み、アウトプット目標とアウトカム目標に高い目標を設定していただきたい。</p>	<p>国際標準化に関する動向把握や取組の強化に向けて、令和4年度に「令和4年度産業標準化推進事業委託費（戦略的国際標準化加速事業）」において、関連する、あるいは注視すべき国際標準の動きや、オープン・クローズ戦略の在り方を調査する委託調査を行った。当該委託調査等を通じて、議論に参画すべき ISO/TC が明らかとなったことから、当該 ISO 関連の議論に2期事業関係者が参画することとした。また、アウトプットアウトカムとしては、国内外の産業界での薬事での広い活用を求める高い目標を設定しているが、当該委託調査でも、国際標準を目指す原則として、まずは当該技術が産業界で活用され、そのデータの取得方法やデータそのものの妥当性が規制当局に認められるという産業利用・規制受容を進めていくことが重要であると改めて示唆されており、国際標準を見据えた成果目標としても適切であると考えている。国際標準の状況の変化は速いことから、事業期間内にも国際標準に関する動向を不断に把握し、必要に応じて見直しを図っていきたい。</p>

中間評価（2020年度）第53回評価WG

所見	対処方針
<p>アウトカム目標の設定、実績とその解釈について、終了時評価に向けて検討して頂きたい。</p>	<p>アウトカム目標である「製品導入」について、中間評価時目標が未達成となった原因を、製品の要求事項（安定性、再現性等）に対する開発が予想より難航している影響であると分析しているところ。令和5年度の事業目標達成に向けて、実施すべき研究開発内容を、企業ニーズを取り込み随時修正しながら戦略的に進め、終了時評価においては達成への進捗状況を評価できる指標を併せて提示する。</p>

事前評価（2016年度）第33回評価WG

所見	対処方針
<p><当省(国)が実施することの必要性> 我が国の今後の競争力強化の観点から、このプロジェクトの意義は非常に高い。</p> <p><事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性> R&D に関しては、研究開発項目一つ一つの目標を明確にするとともに、ロードマップを明確にして進めること。</p> <p><研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性> 実施体制がプラットフォームを目指していることは重要であり、プロジェクト管理や知財管理も含めて、AMED と一体となって進めること。</p>	<p>一企業で取り組むことが困難な課題であり、国際的な競争が激化している分野でもあることから、国で実施すべきことが強く期待されている事業であり、速やかに事業を開始できるよう強気に推進していく。</p> <p>研究開発項目の目標設定については、ユーザーフォーラム等も活用し、より明確化していく。</p> <p>ロードマップについては、AMED と一緒に事業実施者にヒヤリングを行うなど AMED と共同で調査を行い、明確化していく予定である。</p> <p>本事業では各要素技術を結集させ、同じ目的に向かって研究開発を推進するため、技術研究組合やコンソーシアム体制を構築する予定である。今後、公募要領の作成等に当たっても METI から AMED へ実施体制や知財管理の方針等を提示し、AMED と共同で管理体制を構築する。</p>

B 遺伝子治療製造技術開発

中間評価（2022年度）第66回評価WG

所見	対処方針
アウトプット目標とアウトカム目標に向けて順調に進捗しており、目標達成に向けて頑張っていたきたい。また、成果を後継事業にも活かしていただきたい。	引き続き目標達成に向けて事業を進めていく。また、1期事業で開発した成果についても後継事業に引き継いでいけるよう検討していく。

事前評価（2018年度）第45回評価WG

所見	対処方針
<p><研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性></p> <p>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>	<p>遺伝子治療薬の製造に熟知している指揮官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く予定です。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まいります。</p>
<p><研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性></p> <p>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。</p> <p>人材育成も大きな目標の一つとして実施すること。</p>	<p>遺伝子治療薬を上市するためには、規制当局である厚労省、PMDAとの連携は必須であり、事業途中においても必要に応じて助言等をいただく機会を設ける予定です。また文科省事業で開発した新たなシーズを産業化の観点から本事業で引き続き開発するためにも、これら関係者が密に意見交換を行い、研究開発の方向性を検討する委員会を設置して、シームレスな連携を目指して実施してまいります。産業人材育成のための専門家向けの教材の作成を進めるとともに、集中研究等の施設を活用して実務人材の育成にも努めてまいります。</p>

C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

中間評価（2022年度）第66回評価WG

所見	対処方針
<p>長期のアウトカム目標の設定について、海外も含めた利用状況を評価するため、2030年までにどの程度の世界シェアを目指すのかという目標を追加いただきたい。</p> <p>アウトカム目標に「技術導出件数」があるが、終了時評価においては、導出件数の提示だけでなく導出後の状況調査結果も報告していただきたい。</p> <p>QbDの本質は最終産物の同等性や同質性の評価にあると思われるが、細胞診断というエッセンスが欠けているため、その考え方も考慮して進めていただきたい。</p>	<p>本事業は個別の製品・品目の開発・市場化を指向するものではなく、細胞製造の概念を構築・確立しようとするものであるため、再生医療等製品の製造販売の世界シェアに関する妥当かつ具体的な目標を設定することは困難であるものの、この構築した概念を海外へ展開することを見据え、本事業で開発されたモックアップについてPMDAとのコンセンサス形成後には欧米の規制当局とも議論をすることに向けてワーキンググループでの活動を行っているほか、国際標準化に向けたJIS化の議論を既に業界団体と具体的に進めている。また、こうした規制調和や国際標準化を目指す上で、QbDの核となる各コア技術（無菌操作やコールドチェーン等）に関しては、具体的なISOでの議論や発行準備を行っており、海外で受け入れられる基盤を整えている。終了時評価ではこうした国際標準の進捗状況と併せて本事業成果による貢献状況を報告させていただく。</p> <p>技術導出の状況について、参画事業者を中心に事後調査やフォローアップができる体制を整えているため、終了時評価時にその状況を報告する。</p> <p>ここでの「細胞診断」というのは、細胞の状況を把握し、評価・分析することと認識しているが、本事業で形成しているQbDの考え方はまさに生産工程中の細胞の状況の管理・把握に基づき同等性を確保しようとするものであり、細胞の評価・分析技術は重要なコア技術であることから、画像診断を含む評価・分析する技術や、そこから重要な品質特性を特定する技術の開発に注力しているところ。引き続き本技術の開発を含めて適切に事業を進めて参りたい。</p>

事前評価（2019年度）第49回評価WG

事前評価時の事業名称「再生医療製造技術基盤確立事業」

所見	対処方針
<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>現在、異分野の専門家を結集して全体感に立った具体的な課題の洗い出しを進めているところであり、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研究開発基本計画として整理し、AMEDによる実施の際にはそれらを前提とした公募を行う予定です。</p> <p>また、中間評価においてステージゲートによる管理を行い、産業化を目指した開発技術の絞り込みや、体制の変更も想定した推進をすることで、開発成果をアウトカムに結びつける予定です。</p>

2. 複数課題プログラム

中間評価（2022年度）第66回評価WG

所見	対処方針
<p>社会実装に向けて、規制当局との連携をどのように進めていくか、日本の産業としてどのように世界に出ていくのか等を将来像として示していただきたい。</p>	<p>「A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発」では、参画している規制調和担当の研究者が厚生労働省の「令和4年度社 医薬品等規制調和・評価研究事業」にも採択されて成果の橋渡しを行っているほか、「C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発」では、事業の推進にあたり厚生労働省の関係課とも相談しており、また事業内でのWGではPMDA関係者との意見交換を行っているなど、事業の性質を踏まえて適切な形で規制当局との議論や橋渡しを行っており、引き続き規制調和を意識して進めてまいりたい。</p> <p>産業としての将来像としては、本事業で開発された成果が産業界で広く活用され、コア技術としてシェアを獲得することで直接的な産業競争力を得た上で、ゆくゆくは国内の再生・細胞医療・遺伝子治療の生産・承認体制を整えることで日本が当該分野のアジアにおける開発・生産拠点としてのプレゼンスを確立し、世界的に成長著しい本分野の活力を取り込むことを見据えている。競争が激しく、変化のスピードが速い分野であるため、諸外国の開発・承認状況を不断に把握し、適宜目標や事業計画の見直しを行いながら、事業を遂行してまいりたい。</p>

中間評価（2020年度）第53回評価WG

所見	対処方針
<p>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。</p>	<p>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。</p>