

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
技術評価報告書（中間評価）
（案）

令和2年6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（複数課題プログラム）」は、以下の研究開発課題（プロジェクト）から構成され、再生医療の産業化に向けた基盤技術開発を実施している。

- A 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発（平成26年度から平成30年度）（終了時評価）
- B 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発（平成29年度から令和3年度）（中間評価）

なお、「遺伝子治療製造技術開発」は平成30年度から開始、「再生医療製造基盤技術開発」は令和2年度から開始する新規事業であり、今回のプログラム評価対象事業から除く。

今回の評価は、上記の再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発（複数課題プログラム）及びその構成要素である研究開発課題（プロジェクト）に関する評価であり、実際の評価に際しては、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（複数課題プログラム）中間評価検討会（座長：中江裕樹 特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム事務局長／研究部部長）を開催した。

今般、当該検討会における検討結果が技術評価報告書の原案とし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：森 俊介 国立研究開発法人科学技術振興機構低炭素社会戦略センター 研究統括）に付議され、内容を審議し、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。

令和2年6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 森 俊介 国立研究開発法人科学技術振興機構低炭素社会戦略センター
研究統括

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

亀井 信一 株式会社三菱総合研究所 研究理事

斉藤 栄子 With 未来考研究所 代表

鈴木 潤 政策研究大学院大学 教授

高橋 真木子 金沢工業大学大学院イノベーションマネジメント研究科 教授

竹山 春子 早稲田大学理工学術院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 (複数課題プログラム) 中間評価検討会

委員名簿

(敬称略、座長除き五十音順)

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

大杉 義征 大杉バイオファーマ・コンサルティング株式会社
代表取締役会長

佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部 部長

裾本 理人 セルソース株式会社
代表取締役社長

三木 秀夫 田辺三菱製薬株式会社
フロンティア創薬ユニットマネジャー

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

(令和2年度)

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. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発

【終了時評価時】

(令和2年度)

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】

(平成22年度)

製造産業局	生物化学産業課長	荒木	由季子 (事業担当課長)
産業技術環境局	技術評価室長	長濱	裕二

B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

【中間評価時】

(令和2年度)

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）

（平成２８年度）

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 産業技術政策課 技術評価室長 竹上 嗣郎

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) 中間評価の審議経過

- ◆ 「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）」

中間評価検討会

第1回評価検討会（令和2年3月2日）

- ・ 座長の選出について
- ・ 研究開発評価に係る委員会等の公開について
- ・ 評価の方法等について
- ・ 複数課題プログラム・構成するプロジェクトの概要について
- ・ 今後の評価の進め方について

第2回評価検討会（令和2年5月13日～5月15日：書面審議）

- ・ 第1回評価検討会議事録の確認について
- ・ 技術評価報告書（中間評価）（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（令和2年6月12日）

- ・ 技術評価報告書（中間評価）（案）について

目次

はじめに	- 1 -
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	- 2 -
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）中間評価検討会 委員名簿	- 3 -
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（複数課題プログラム）の技術評価に係る省内関係者	- 4 -
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）中間評価の審議経過	- 6 -
第1章 複数課題プログラムの概要及び評価	- 1 -
I. 複数課題プログラムの概要	- 1 -
1. 事業アウトカム	- 6 -
2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット	- 6 -
3. 当省(国)が実施することの必要性	- 6 -
4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	- 6 -
5. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等	- 7 -
6. 費用対効果	- 8 -
II. 外部有識者（評価検討会等）の複数課題プログラム全体評価	- 9 -
1. 事業アウトカムの妥当性	- 9 -
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	- 10 -
3. 当省(国)が実施することの必要性	- 11 -
4. 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	- 12 -
5. 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	- 14 -
6. 費用対効果の妥当性	- 15 -
7. 総合評価	- 16 -
第2章 複数課題プログラムを構成する研究開発課題（プロジェクト）の概要及び評価 ..	- 18 -
A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発事業	- 18 -
I. 研究開発課題（プロジェクト）概要	- 18 -

Ⅱ．外部有識者（評価検討会等）の評価	- 33 -
Ⅲ．評点法による評価結果	- 35 -
B．再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	- 36 -
Ⅰ．研究開発課題（プロジェクト）概要	- 36 -
Ⅱ．外部有識者（評価検討会等）の評価	- 45 -
Ⅲ．評点法による評価結果	- 47 -
第3章 今後の研究開発の方向等に関する提言.....	- 48 -
3－1．複数課題プログラム	- 48 -
3－2．研究開発課題	- 49 -
A．再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発.....	- 49 -
B．再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	- 50 -
第4章 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等 .	- 52 -
4－1 複数課題プログラム	- 52 -
4－2 研究開発課題（プロジェクト）	- 52 -
A．再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発.....	- 52 -
B．再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	- 53 -

第1章 複数課題プログラムの概要及び評価

I. 複数課題プログラムの概要

複数課題プログラム名	再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
上位施策名	- 第5期科学技術基本計画（平成28年1月22日閣議決定） - 健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定、平成29年2月17日一部変更） - 医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月17日一部変更） - 日本再興戦略 2016（平成28年6月2日閣議決定） - 未来投資戦略 2017（平成29年6月9日閣議決定）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課

複数課題プログラムの目的・概要

<複数課題プログラム全体>

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

【基本方針】 先制医療・個別化医療・再生医療／遺伝子治療の推進

【医療産業への社会の期待】

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

【求められる医療像】

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

【経済産業省の施策展開】

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

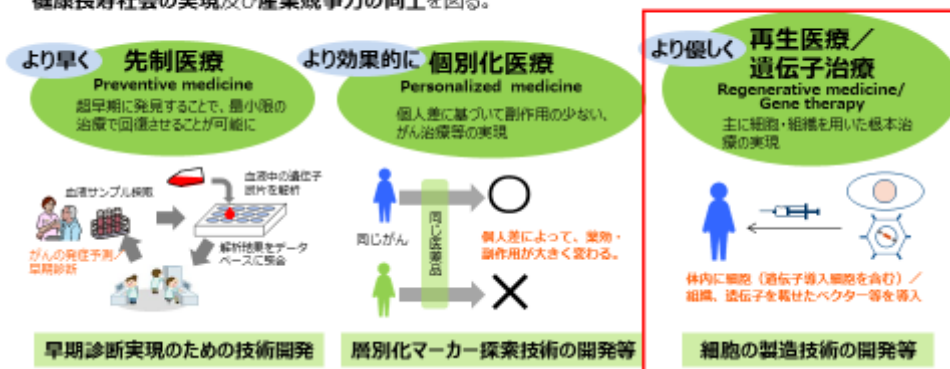


図1 バイオ医薬等創薬産業における経済産業省基本方針

再生医療の市場規模は2030年に国内で1.0兆円、世界で12兆円と予測されている。また、遺伝子治療薬については、2030年に国内で約9,000億円、日欧米で約5兆7千億円の市場規模

が見込まれており、欧米との国際競争の激化の中で、急速に拡大する市場を我が国として押さえにいく必要がある。また、国民医療費は増大し続けており、2015年には42.3兆円※となっている。

※ 1985年は16.0兆円であり年々増加

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

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

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

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

再生医療のサプライチェーン

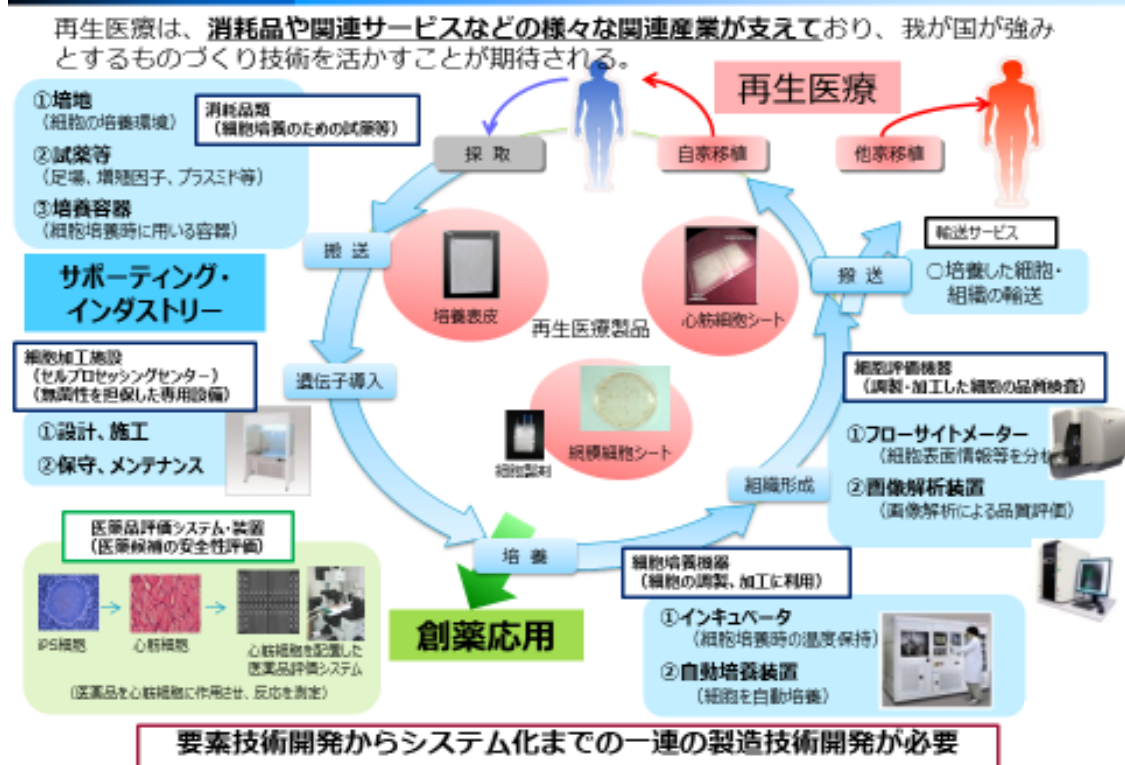


図2 再生医療のサプライチェーン

事業中のプロジェクト実施時期については以下のとおり。

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

※H26～H30は「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」

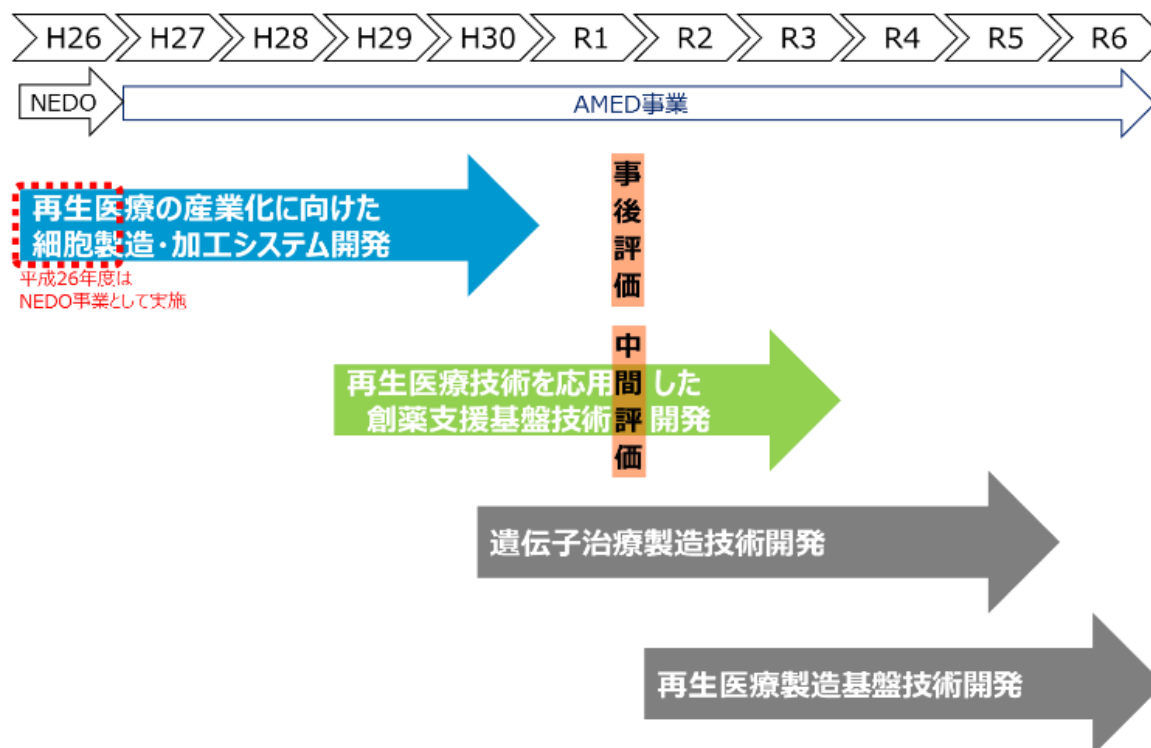


図3 プロジェクト実施時期一覧

＜A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発＞

再生医療は、手術・投薬などの従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に道を拓くものであり、生物学的、医学的な研究が進むにつれ、再生医療により多様な治療が可能になることが期待されている。重度の障害をもたらす脊椎損傷やパーキンソン病はもとより、糖尿病や腎臓疾患などのように膨大な数の患者が存在し、かつ生涯に亘って治療が必要となっている状況を改善することができれば、社会的なメリットは極めて大きい。また、慢性疾患や高齢化に伴う疾患等の治療が可能となることにより、拡大の一途をたどる社会保障費の抑制にも貢献することが期待される。

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

＜B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発＞

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

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

本事業では、iPS細胞等の幹細胞由来の各種臓器細胞や株化細胞について、製造手法の異なる細胞の実用性を多段階に比較検証しつつ、臨床試験の前にヒトの生体内（臓器内）における安全性等を予測できる革新的な基盤システムを開発する。

＜（参考）遺伝子治療製造技術開発＞

遺伝子治療に関する高品質で安全性の高い治療用ベクターの培養・製造技術等を開発し、国際競争力のある大量製造技術を確立する。

＜（参考）再生医療製造基盤技術開発＞

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、技術基盤を確立する。

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

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

※1 AMED 管理費を含む。

※2 暫定額であり、また、AMED 管理費は含まない。

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

（単位：百万円）

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

＜B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発＞の予算額等（委託）

（単位：百万円）

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

H29FY 契約額	H30FY 契約額	R1FY 契約額	総契約額 (H29FY – R1FY)	総予算額 (H29FY – R1FY)
749	1, 100	1, 284	3, 133	3, 133

1. 事業アウトカム

再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムの開発及び、再生医療技術を応用し、各種臓器細胞を検証とヒトの生体内（臓器内）における安全性等を予測できる革新的な基盤システムの開発を行い、プロジェクトごとに設定したアウトカムの達成を目指す。

2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット

(1) 複数課題プログラムの内容

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

(2) 事業アウトプット

プロジェクトごとに設定した事業アウトプットの達成に向け、取り組みを実施する。

3. 当省(国)が実施することの必要性

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

【参考：国の施策における位置付け】

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

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

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

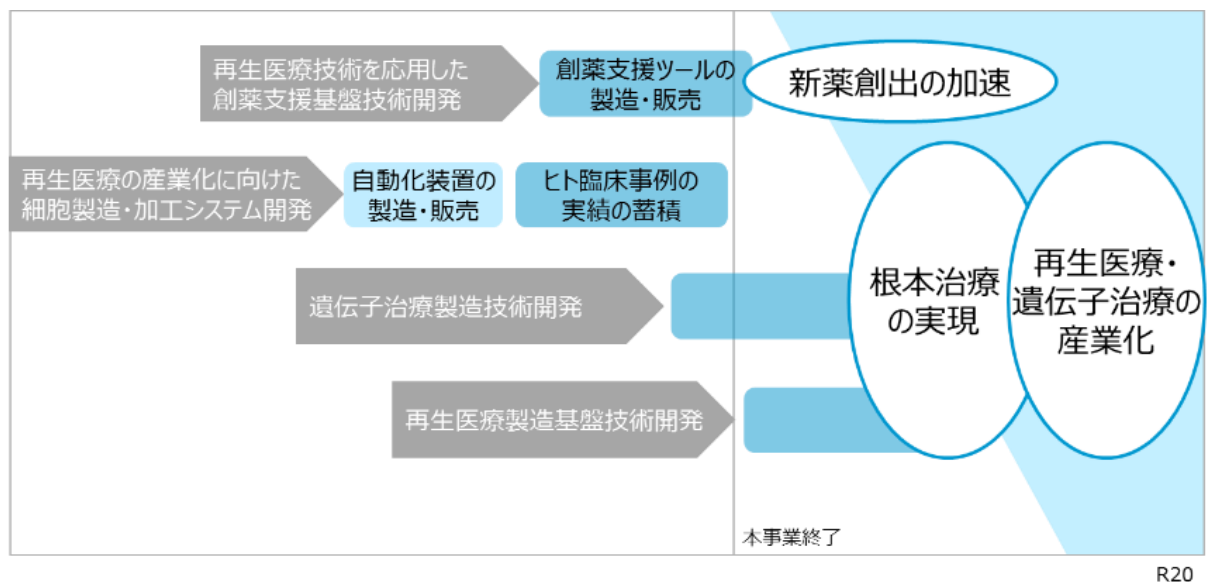


図4 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

5. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

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

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

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

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

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

6. 費用対効果

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

再生医療の市場規模は2030年に国内で1.0兆円、世界で12兆円と予測されており、周辺産業の市場規模は2030年に国内で5,500億円、世界では5.2兆円と予測されている。また、国民医療費は増大し続けており、2015年には42.3兆円となっていることから、安価で有効性の高い再生医療を提供することで、医療費の軽減だけでなく、根本治療の提供により、QOLの向上による社会復帰なども可能となるため、再生医療産業のみならず、社会全体の経済効果はきわめて大きい。

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の複数課題プログラム全体評価

1. 事業アウトカムの妥当性

国内での再生医療技術や創薬支援基盤技術の開発支援を行うことは、わが国の医療技術輸出入バランスの改善および国内産業の育成のみならず、国際競争力の強化や国民の保健衛生の確保の面からも重要であり、様々なステークホルダーが集結し、かつ中立的な指導力（政府）によりなされるべきであるため、当該事業の趣旨は妥当である。また、産業利用可能な細胞についての出口が明確であり、他国に先駆けて出された科学的成果を、国内バイオ産業の育成・拡大に大きく貢献することが期待され、妥当である。

一方で、「開発された技術が再生医療等製品の開発あるいは薬剤評価の現場で実際に活用され、産業競争力の強化に結び付いているかどうか」という点をアウトカムあるいは最終目標として、ミッションを明確化すべきである。また、バリューチェーンのなかでもコアとなる技術領域のデファクトスタンダードを戦略的に獲得したいところであり、実際、米国でも、すでにデジュールスタンダードとしての（国際）標準の産業利用を積極的に進めているため、今後は、研究段階から戦略的に、標準利用に対応するよう明示する必要がある。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）いずれも妥当だと思います。
- ・（B 委員）再生医療技術および創薬支援基盤技術は様々な新規要素技術を連携させ、統合することにより成立するものであり、個々の要素技術開発のみでは達成できない。また、国内外の医療技術の開発動向・医療産業構造の変化予測を踏まえ、国内での再生医療技術の開発支援、およびこれを応用した創薬支援基盤技術の開発支援を行うことは、わが国の医療技術輸出入バランスの改善および国内産業の育成のみならず、国民の保健衛生の確保の面からも重要である。したがって、これらの技術の開発促進は、様々なステークホルダーが集結し、かつ中立的な指導力（政府）によりなされるべきであり本事業の趣旨は妥当であったと考える。
- ・（C 委員）iPS細胞をはじめとする産業利用可能な細胞について、出口を、再生医療ならびに動物実験の代替を視野に入れた創薬支援に定め、さらには遺伝子治療をも含めた全体的な基盤開発事業のデザインは、製造システムの導入や、開発成果の導入企業数など、そのアウトカムが明確であり、他国に先駆けて出された科学的成果を、法整備を含めた対応により拡大してきた我が国において、国内バイオ産業の育成・拡大に大きく貢献することが期待され、妥当であると考えられる。
- ・（D 委員）創薬産業の国際競争の激化や医療経済の観点からも取り組むべき課題であり、アウトカムの設定は妥当である。
- ・（E 委員）根本治療につながる再生医療/遺伝子治療およびそれらの基盤技術を活用した新薬創出に対する製薬企業の期待は年々高まってきており、国民の健康増進という観点からも複数課題プログラム全体の事業アウトカムは妥当であると考ええる。高い技術力をもって事業アウトカムを達成すれば、幅広く医療実現の期待が高まるだけでなく、再生医療/遺伝子治療のデファクトスタンダードを獲得することで国内企業の国際競争力の強化につながり、経済面での波及効果も高まると考える。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A 委員）なし
- ・（B 委員）設定された事業アウトプットには一定の具体性はあるが、事業の本来の目的（アウトカム）を達成するためのマイルストーン的なものである印象がある。事業の究極の目標である「開発

された技術が再生医療等製品の開発あるいは薬剤評価の現場で実際に活用され、産業競争力の強化に結び付いているかどうか」という点をアウトカムあるいは更に上位の最終目標として掲げ、ミッションを明確化すべきであったと思う。こうした目標の達成時期は必ずしも事業期間内に置く必要はなく、終了後一定の期間後という形とし、事後に評価を受けるものであってもよい。

- ・（C 委員）デファクトスタンダードについて、アウトカムとして設定されているが、デファクトスタンダードを得意としてきた米国でも、すでにデジュールスタンダードとしての（国際）標準の産業利用を積極的に進めているため、今後、研究段階から戦略的に対応するよう明示しても良いと思われる。

- ・（D 委員）なし

- ・（E 委員）再生医療/遺伝子治療でも創薬であっても、バリューチェーン全体が高いレベルにあることが医療の実現のためには必要であるが、基盤技術すべてに対して投資し、競争力を高めていくことは難しいため、バリューチェーンのなかでもコアとなる技術領域のデファクトスタンダードを戦略的に獲得したいところである。そのためには国際的な技術競争のなかにおいて、強みとする領域を明確にして、競争する領域と協奏する領域を適切なタイミングで見直していく必要があると考える。技術競争が速まっているなかでは、短い期間での見直しも必要である。

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

多数の論文を公表しており優れた成果・業績が挙げられている。これまで展開してきた再生医療等の開発推進事業では、一定品質の製品の恒常的供給と製造コスト削減を目指した製造工学的観点・社会インフラ整備の観点からのアプローチに乏しいため、本事業の存在は重要である。また複雑なプロセスのすりあわせをベースとした製造システムの構築や、創薬支援のための要素技術開発等は、今後我が国が先行して押さえるべき市場の、技術的、経済的優位性を確保する上で非常に重要である。複数課題プログラムの内容は概ね明確になっており、再生医療/遺伝子治療や創薬におけるバリューチェーン全体の事業アウトプットの設定は概ね妥当である。

一方、再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）と薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）の2つのプログラムが、独立しすぎている印象があり、各プログラム内の連携だけでなく、細胞製造・加工システム開発の成果を創薬支援基盤開発に有効活用する俯瞰的戦略が必要である。また、バリューチェーン全体が高いレベルで達成することが重要であり、注力すべき課題と競争力向上のために強化すべき課題に必要な要素のマッピングと目標達成度が視覚的に把握できると良い。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）特許出願も 83 件を達成し、多数の論文を公表しており優れた成果・業績だと思います。

- ・（B 委員）再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）プログラムと薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムとは、加工を施された細胞を含む製品である点、加工細胞の品質を確保しながら安価・大量に製造する必要がある点においては共通しているが、最終製品の態様・使用目的が異なるだけでなく、片や臨床適用可能性、片や生体モデルとしての妥当性を追求するという面で品質の考え方が異なる。従って、最終製品の使用目的とそれに伴う品質要件の差によりプログラムを区別することは事業の効率的展開には重要である。文部科学省や厚生労働省がこれまで展開してきた再生医療等の開発推進事業では、基礎的な幹細胞研究およびその臨床応用を目指したトランスレーショナル研究に主に焦点が当てられており、シーズの臨床適用可能性の実証は可能であっても、一定品質の製品の恒常的供給と製造コスト削減を目指した製造工学的観点・社会インフラ整備の観点からのアプローチに乏しく、これらのみでは産業化を通じた持続可

能な医療の国民への提供という究極的命題を解決することが不可能である。その意味で本事業の存在は重要であったと考える。

- ・（C 委員）複雑なプロセスのすりあわせをベースとした連結を軸とする製造システムの構築や、創薬支援のための要素技術開発等は、それぞれ明確な目標が設定されており、これらは細胞の製造から、再生医療、創薬支援、遺伝子治療など、今後我が国が先行して市場を押さえなければならない各分野の、技術的、経済的優位性を確保する上での鍵となり、妥当であると考えられる。

- ・（D 委員）妥当である。

- ・（E 委員）再生医療/遺伝子治療や創薬を実現するには多種多様な技術要素が必要であり、また再生医療/遺伝子治療については医療としての成熟度はまだ十分とは言えないために、コアとなる研究開発要素を特定することは難しいが、複数課題プログラムの内容は概ね明確になっていると考える。また、再生医療/遺伝子治療や創薬におけるバリューチェーン全体の事業アウトプットの設定は概ね妥当であると考えられる。各事業アウトプットの目標値は、概ね達成している状況が確認できる。

【問題あり・改善とする所見】

- ・（A 委員）なし

- ・（B 委員）再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）と薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）の 2 つのプログラムが、独立しすぎている印象がある。企業間の競合や知財の制約などがあるかもしれないが、前者の事業で開発された多能性幹細胞から目的細胞への分化誘導技術や細胞特性解析技術を後者の事業で応用する可能性を検討するなど、各プログラム内の連携だけでなく、細胞製造・加工システム開発の成果を創薬支援基盤開発にもっと有効活用することを考えてもよかったと思う。そうした俯瞰的戦略が必要。

- ・（C 委員）出版されてはいないものの、プログラム実施の過程で開発が進んでいる国際標準があり、これらは、アウトプットとしてカウントしても良いのではないかと考えられる。

- ・（D 委員）なし

- ・（E 委員）多種多様な研究開発要素があることから、バリューチェーン全体が高いレベルで達成することが重要である。医療実現のために注力すべき課題と競争力向上のために強化すべき課題が見出すために実現に必要な各要素のマッピングと目標達成度が視覚的に把握できると良いと考える。

3. 当省(国)が実施することの必要性

本事業が対象とする技術の開発促進は、中立的な立場の者を中心に様々なステークホルダーが集結することによってなされるべきであり、企業やアカデミアが単独で達成できる研究課題ではない。また、1 社、もしくは 1 分野の会社群では産業を構成できず技術分野を超えた連携が必要であり、規制との密な調整や国際標準化などが不可欠な産業分野であるため、国がリーダーシップを取るべき事業である。

一方、原料となる細胞の国内調達や国内での臨床研究・治験は、厚生労働省や文部科学省の所管である医療機関または大学病院等で行われるため、関係省庁との連携を事業開始初期から模索すべきであった。規制との連携については、今後さらに取組を強化すべき課題である。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）企業やアカデミアが単独で達成できる研究課題ではなく、経産省が中心になって推進する必要のある事業であるとの説明は全くその通りだと思う。

・（B 委員）本事業は、①多額の研究開発費、長期にわたる研究開発期間、高い技術的難度等から、民間企業のみでは十分な研究開発が実施されないケースであり、③標準の策定等、ステークホルダーの合意形成が必要な研究開発であり、④国の関与による異分野連携、産学官連携等の実現によって、研究開発活動に新たな付加価値をもたらすことが見込まれる場合、と考えられる。従って、本事業が対象とする技術の開発促進は、中立的な立場の者を中心に様々なステークホルダーが集結することによってなされるべきであり、「国内産業の育成を通じ、持続可能な医療を国民（および未来の国民）に提供する」という究極の目標および「国内産業の育成」という直接的目的を考慮すれば、経済産業省が実施することが適切である。

・（C 委員）再生医療は、共通技術を応用できる創薬支援分野、遺伝子治療分野と相まって、我が国産業を拡大するための戦略分野である。さらに、米国を筆頭に、諸外国が多額の研究開発費を投下していることから、国としてこの分野の研究開発を実施することは、競争力維持に必要不可欠であると考えられる。また 1 社、もしくは 1 分野の会社群では産業を構成できず、技術分野を超えた連携が必要な市場であること、また規制との密な調整が必要な産業分野であることから、国がリーダーシップを取るべき事業であると考えられる。

・（D 委員）創薬分野においては、国際競争の激化、開発コスト、研究開発の高度化に加え、規制当局への対応や国際標準化など、企業単独で取り組むにはハードルが高く、国の支援が不可欠である。

・（E 委員）再生医療・遺伝子治療の実現は、難病に苦しむ患者、ひいてはその家族に対して根本的な解決法を提供することが可能となり、国民の健康増進に大きく貢献できるため、民間企業としても期待する医療である。一方で、多種多様な技術の研究開発が必要となることや規制当局との綿密な連携が重要になることから民間企業単独で達成することは困難である。したがって、これらの医療に関する研究開発の支援を国が先導することで、その実現性は高まると考える。

【問題あり・要改善とする所見】

・（A 委員）なし

・（B 委員）2 つのプログラムにおいて、原料となる細胞の国内調達や国内での臨床研究・治験は、厚生労働省や文部科学省の所管である医療機関または大学病院等で行われる。従って、「産業化を通じ、持続可能な医療を国民に提供する」という命題を解決するには、経済産業省以外のこれらの関係省庁との連携を事業開始初期から模索すべきであった。例えば、商業的流通を目指した再生医療製品・薬剤評価デバイスの原料としてのヒト細胞を調達する際の適切な説明・同意文書の作成や原料細胞流通の仕組みづくりは、経産省・文科省・厚労省の連携なくして不可能だからである。

・（C 委員）規制との連携は、現在の人事交流を軸にしているとのことではあるが、今後さらに強化すべき課題であると感じる。

・（D 委員）なし

・（E 委員）なし

4. 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

細胞製造・加工システム開発プログラムに関しては、a) 知財管理の取扱、b) 実証や国際標準化、c) 性能や安全性基準の策定を明確に意識して運営している。また、各事業のアウトカム達成により、複数課題による事業全体のアウトカムが達成できるようデザインされており、その過程において、装置やツールの製造販売など、産業に直接貢献できるよう作成されているため、本ロードマップは妥当である。さらに国際標準化と同時並行的に産業化に必要な製造システムなどの開発を世界に先駆けて取り組んだことは高く評価できる。

一方、創薬支援基盤開発プログラムに関しては、要素技術の統合や統合後の製品（チップ）の実証は事業終了後となっているが、海外の先行品・競合品のある中で、実用性の不明な技術を引き継ぐ企業が出てこない恐れが懸念される。また、海外と比較した場合の本事業の成果物の技術的優位性が不明確であるため、改善策として事業アウトプットの中に「活動成果の積極的アピールと売り込み」を意識的に盛り込むことが必要である。創薬支援については、開発スピードを重視した展開が必要であり、再生医療/遺伝子治療はコア技術の開発を高いレベルで達成し、国際標準化につなげていく筋道は、さらに検討する必要がある。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）知財管理や厚労省も参画する規制緩和の取り組みなどロードマップは妥当である。
- ・（B 委員）再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）プログラムに関しては、a) 知財管理の取扱、b) 実証や国際標準化、c) 性能や安全性基準の策定は明確に意識されながら運営されている。
- ・（C 委員）各事業に独立したアウトカムを達成することにより、複数課題による事業全体のアウトカムが達成できるようデザインされており、その過程で、装置やツールの製造販売など、産業に直接貢献できるよう作成されているため、妥当であると考えられる。
- ・（D 委員）規制改革や国際標準化と同時並行的に産業化に必要な製造システムなどの開発を世界に先駆けて取り組んだことは高く評価できる。また、複数の課題を戦略的かつ同時に進行させることで国内の医療経済の加速化や高度化に期待できる。
- ・（E 委員）再生医療技術の開発から、創薬支援の方向性と再生医療実現の方向性の二軸をもって推進していくことの道筋については概ね理解できる。

【問題点・改善とする所見】

- ・（A 委員）なし
- ・（B 委員）薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムに関しては、期間中はサブグループが個別要素技術開発に徹するロードマップになっている。要素技術の統合や統合後の成果物としての製品（チップ）の実用性の実証は事業終了後に企業に任せる形になっているが、海外の先行品・競合品のある中で、実用性の不明な技術の開発を引き継ぐ企業が出てこない恐れが懸念される。また、a) 知財管理の取扱、b) 実証や国際標準化、c) 性能や安全性基準の策定に関する現在の活動、および海外と比較した場合の本事業の成果物の技術的優位性が評価用資料からはあまり見えない。

欧米では再生医療製品の製造技術開発は多額の研究費のもとで大企業が参加しつつ展開されている。また、Body-on-a-chip の開発は欧米が技術・知財共に先行している。したがって両プログラムとも、知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に設け、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てつつ活動すべき。その際には「SWOT-TOWS 分析」や「ランチェスター戦略」の考え方が有用。

事業期間内のアウトプットについては一定の具体性があるが、究極の目標としてのアウトカムについては、事業評価基準として挙げられている項目よりも上位の「どのような製品のどういう製造・開発段階でどう活用されているのか」「開発された技術により関連産業の収益力・競争力がどのくらい向上しているのか」という評価が必要。d) 規制緩和等を含む実用化に向けた取組や、e) 成果のユーザー、という点に関する取組が 2 つのプログラムともに弱い。事業アウトプットの中に「活動成果の積極的アピールと売り込み」を意識的に盛り込むことにより改善できるかもしれない。

- ・（C 委員）米国 ChanTest 社の戦略のように、他省との連携により、例えば ICH への影響力強化などを事業の最終段階乃至は終了後の項目として検討することにより、国際会議への人材の派遣など、事業に参画している企業の協力が得られやすくなるのではないかと考えられる。

- ・（D 委員）成果に対してユーザーからのフィードバックがあってもよい。
- ・（E 委員）創薬支援については、海外メガファーマによる創薬の開発スピードが速いことから、スピードを重視した展開が必要と考える。一方で、再生医療/遺伝子治療は創薬に比べると高い安全性と効力を生み出すために必要な技術開発がまだ十分ではないと考えられるため、これらのコア技術の開発を高いレベルで達成し、国際標準化につなげていく筋道は、さらに検討する必要があると考える。

5. 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

創薬支援基盤開発プログラムでは、製薬業界のニーズから外れないように工夫されており、計画や実施体制の妥当性に関するチェックがなされている。AMED 事業として、専門家による各課題の評価を行える体制が構築できている。事業運営は、課題設定から計画立案・推進に至るまで適切に行われている。

一方、細胞製造・加工システム開発プログラムでは、製品開発メーカーのニーズがあまり反映されていないため、ヘッドクォーターを組織した方が良かった。両プログラムともに、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てるために、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築すべきである。

また、両プログラムともに、研究開発活動の成果に関する宣伝をより積極的に展開し、成果を活用するメーカーや有力な研究協力者を発見する機会を増やす必要がある。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）研究開発計画は明確であり、研究開発実施者も妥当であり、特許出願数や発表論文数も多く、実施マネジメント体制は妥当である。
- ・（B 委員）薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムでは、プログラムの上位に製薬企業からの委員を過半数含むヘッドクォーターを常時組織し、開発対象となる技術がエンドユーザーである製薬業界のニーズから外れないように工夫されており、これにより計画や実施体制の妥当性に関するチェックがなされている。
- ・（C 委員）AMED 事業として、専門家が各課題の評価を行える体制が構築できていることで妥当であると考えられる。また、知財 PD を設置したことが、事業全体の知的財産権の戦略的な取得に貢献しており、妥当であると考えられる。
- ・（D 委員）妥当である。
- ・（E 委員）AMED と経済産業省との連携による事業運営は、課題設定から計画立案・推進に至るまで適切に行われていると考える。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A 委員）なし
 - ・（B 委員）再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）プログラムでは、各課題の上位には PS が直結しており、定期的に開催される課題運営委員会により外部委員の意見を取り込む形式が採られたが、その形式だとエンドユーザーである製品開発メーカーのニーズをプログラムに刷り込む力が弱い。薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムのように、ヘッドクォーターを組織した方がよかったと思う。
- 両プログラムともに、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立て

るために、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築すべき。

また、両プログラムともに、研究開発活動の成果に関する宣伝をより積極的に展開し、成果を活用するメーカーや有力な研究協力者を発見する機会を増やす努力が必要だと考える。

- ・（C 委員）なし
- ・（D 委員）なし
- ・（E 委員）なし

6. 費用対効果の妥当性

予算投入により実用化に至った製品が数多くあり、また、昨今の再生医療等製品の承認件数の増加、大手製薬企業の再生医療領域への参入が追い風となり、予算投入の成果が活用されるチャンスが増えてきている。米国をはじめとする諸外国と競合しつつ、産業を拡大することを考慮すれば、当該予算規模は有効であり、費用対効果が高い。また、国民の健康増進と国内の再生医療企業および製薬企業のシェア拡大にもつながるため、その効果は極めて大きい。

一方、実現可能性の評価および実現した際の成果技術の国際競争力の評価を先行・並行して実施することにより、より戦略的な技術開発・国際展開を進める仕組みが必要である。米国に比較して、予算規模が小さい印象もあるので、QDP 比での身の丈ではなく、戦略分野としての強い認識の元に、予算を検討すべきである。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）妥当である。
- ・（B 委員）両プログラムとも設定されている事業アウトプットおよび事業アウトカムは適切である。再生医療製品の製造・流通技術の開発（細胞製造・加工システム開発）プログラムへの予算投入により実用化に至った製品が数多くあり、また、昨今の再生医療等製品の承認件数の増加、大手製薬企業の再生医療領域への参入が追い風となり、予算投入の成果が活用されるチャンスが増えてきている。薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムの費用対効果については、事業の途上であるので現時点での明確な判断はできない。
- ・（C 委員）国内市場 2.5 兆円、世界市場 38 兆円との調査結果がある再生医療分野の市場において、米国をはじめとする諸外国と競合しつつ、産業を拡大することを考慮すれば、当該予算規模は有効である。特に、アジア地域をはじめ、新興国での市場が見込まれており、すでに発展が拡大している今投資することが必要であることから妥当であると考えられる。
- ・（D 委員）海外の同様な研究開発支援の費用と比較しても、費用対効果が高い事業である。
- ・（E 委員）経済性においても優れた、また高い効力をもつ治療法として再生医療・遺伝子治療を開発すること、また新たな創薬手法によって画期的な医薬品を創製することは、国民の健康増進と国内の再生医療企業および製薬企業のシェア拡大にもつながるため、その効果は極めて大きいと考える。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A 委員）なし

- ・（B 委員）両プログラムとも設定されている事業アウトプットおよび事業アウトカムは適切であるが、その実現可能性の評価および実現した際の成果技術の国際競争力の評価を先行・並行して実施することにより、より戦略的な技術開発・国際展開を進める仕組みが必要。
- ・（C 委員）米国に比較して、予算規模が小型ではないかとの印象もある。GDP 比での身の丈ではなく、戦略分野としての強い認識の元に、予算を検討すべきであると考えられる。
- ・（D 委員）なし
- ・（E 委員）なし

7. 総合評価

再生医療と遺伝子治療は、難病の根本的治療法として期待されており、安全性の高い安価な革新的新薬の創出に必須の基盤技術の開発を目指す本課題の成果は大変貴重なものである。本事業の戦略は研究開発から産業化までの課題が分析され、総合的かつ戦略的に進めている。特に、PMDA との連携は必要不可欠であり、今後の連携に期待する。

一方、動物代替の新技术で得られた安全性・薬物動態の結果をもって、臨床試験を開始できるように規制当局と密に連携していただきたい。また、要素技術の開発だけでなく、関係省庁やその関連組織との連携を事業計画に組み込む必要がある。さらに、競争と協奏の視点で課題や目標設定を適切なタイミングで見直すことが重要である。

【肯定的所見】

- ・（A 委員）次世代医薬品である再生医療と遺伝子治療は、難病の根本的治療法として期待されている。安全性の高い安価な革新的新薬の創出に必須の基盤技術の開発を目指す本課題の成果は大変貴重なものとなる。再生医療用細胞の樹立・培養法、分化誘導、凍結保存・融解、運搬などの各プロセス開発に成功したことによって、再生医療の実装化に向けて大きく前進したと高く評価する。コスト削減 10 分の 1 という高い目標値を達成し、経済的社会的インパクトが大きい。一方、動物実験を代替できる試験管内試験法を確立するために、cell on chip の作製に取り組んでおり、素晴らしい成果であると評価する。本事業の後半では、ヒト細胞（組織）チップが霊長類を用いるよりも、より高く臨床を反映するというエビデンス創りに取り組むのだと思いますが、もしそうならば新薬開発の成功確率を上げ、研究開発費を大幅に削減できる日が到来するであろう。産官学を一つに統合した一大事業であり、経産省が主導して実施する必要があるのは自明のことであり、実際、多くの成果が挙げられていることは高評価に値すると思う。
- ・（B 委員）国内外の医療産業構造や国内の保健衛生政策から判断すれば、事業アウトカム、プログラムの設定、各プログラムにおける事業アウトプットは妥当であると考えられる。また、「国内産業の育成を通じ、持続可能な医療を国民（および未来の国民）に提供する」という究極の目標および「国内産業の育成」という直接的目的を考慮すれば、経済産業省が実施することが適切である。
- ・（C 委員）再生医療は、我が国産業の戦略分野であり、当該分野での国際競争力のために、概ね妥当な事業計画と、アウトカム及びアウトプットが得られている。今後、同じ基盤技術開発事業に含まれる他の事業を通して、細胞製造に関する技術開発により産業としての細胞製造でリーダーシップを発揮すると同時に、細胞治療の間口を広げ、市場を牽引できるよう検討していただきたい。
- ・（D 委員）創薬産業は民間企業が単独で取り組むには困難も多く、本事業の戦略は研究開発から産業化までの課題が分析され、総合的かつ戦略的に進められている。特に、PMDA との連携は必要不可欠であり、今後の連携に期待される。

- ・（E 委員）再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発については、再生医療技術を創薬支援と再生医療実現の両面から課題設定し、適切な計画のもとで推進されていると考える。

【問題あり・要改善とする所見】

- ・（A 委員）厚労省も関与した事業であるとのことですが、このような動物を代替できるような新技術を用いて得られた安全性・薬物動態の結果で、臨床試験（ファースト・イン・ペイシヤント）を開始できるように規制当局と密に連携しながら、事業を進めて下さい。

- ・（B 委員）要素技術の開発だけでは「国内産業の育成を通じ、持続可能な医療を国民（および未来の国民）に提供する」というゴールに到達することはできない。その実現には、早期からヒト細胞の調達や臨床試験の実施を管轄する文部科学省や厚生労働省およびこれらの関連組織との連携を事業計画に組み込む必要がある。また、事業アウトカムおよび事業アウトプットの実現可能性の評価および実現した際の成果物の国際競争力の評価を先行・並行して実施することにより、より戦略的な技術開発・国際展開を進める仕組みが必要。

- ・（C 委員）なし

- ・（D 委員）なし

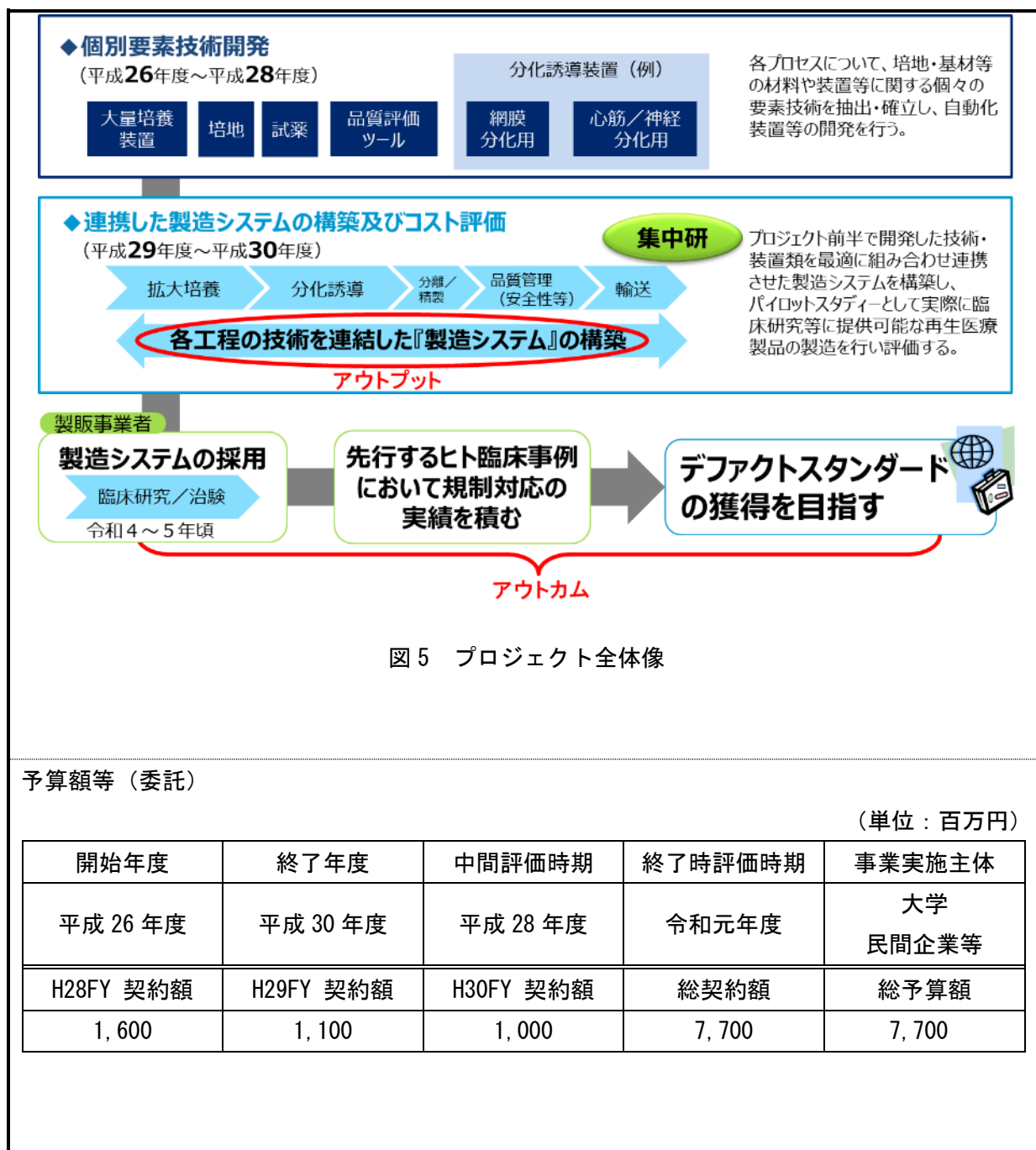
- ・（E 委員）国際的な競争が激しい分野であり、多くの研究開発要素の達成が医療実現と産業化に必要な分野であることから、競争と協奏の視点で課題や目標設定を適切なタイミングで見直すことが重要と考える。

第2章 複数課題プログラムを構成する研究開発課題（プロジェクト）の概要及び評価

A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発事業

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

プロジェクト名	再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発事業
行政事業レビューとの関係	平成 29 年度行政事業レビューシート（事業番号 0034） 平成 30 年度行政事業レビューシート（事業番号 0035）
上位施策名	第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更） 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日健康・医療戦略推進本部決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更） 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定） 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課
<u>プロジェクトの目的・概要</u> 再生医療は、手術・投薬などの従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に道を拓くものであり、生物学的、医学的な研究が進むにつれ、再生医療により多様な治療が可能になることが期待されている。重度の障害をもたらす脊椎損傷やパーキンソン病はもとより、糖尿病や腎臓疾患などのように膨大な数の患者が存在し、かつ生涯に亘って治療が必要となっている状況を改善することができれば、社会的なメリットは極めて大きい。また、慢性疾患や高齢化に伴う疾患等の治療が可能となることにより、拡大の一途をたどる社会保障費の抑制にも貢献することが期待される。 本事業は各プロセスの作業・操作を必要に応じて機械化・自動化することによって省力化・省人化し、それらのプロセスを連携あるいは連結することにより、安全かつ高品質の再生医療等製品を低コストで製造するためのシステムを構築する。	



予算額等（委託）

（単位：百万円）

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

- なお、「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発」で採択された4課題の各課題内容は、AMEDですでに評価済みである。
- 課題一覧は2.(1)を参照。

AMEDによる総評

- 平成26年度に開始し、平成30年度に終了する課題の中間評価については、再生医療製品に対応した細胞製造プロセスの構築や大量培養法や培地等周辺技術の開発について着実に実施しており、研究開発成果は概ね優れているとの評価でした。今後、成果の実用化・事業化に向けたコスト削減等の取り組みが期待されました。
- 平成26年度に開始し、平成28年度に終了した課題の事後評価については、細胞製造における培養・加工、保存・管理、移送の各プロセスについて、一定の研究開発成果が得られており概ね優れているとの評価でした。また、企業との連携等を通し製品化している成果もあり、成果の実用化・事業化に向けた取り組みも妥当であると評価されました。さらに、今後は、積極的に成果を臨床現場で普及させることが求められました。
- 平成26年度に開始し、平成30年度に終了した課題の事後評価については、再生医療製品に対応した細胞製造プロセスにおいて、培養法、分化手法、輸送法、品質管理、システム構築等、多くの個別要素技術を創出し、製品化、知財確保を含めて十分な成果を上げたとの評価でした。今後、本成果が産業化へ繋がる事が期待されました。
- 本事業で得られた成果により、再生医療製品開発の促進及び再生医療周辺技術の国際競争力の強化が期待されます。

(引用) AMEDのホームページ

https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/004_hyouka-h28.html

1. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
①連携する製造システム（培養、評価、保存・輸送の各プロセス）のパッケージング		
（参考値）連携する製造システム（培養、評価、保存・輸送の各プロセス）の製品化数		
終了時評価時（平成 30 年度）	計画：－	実績：31 製品 (http://www.scetra.or.jp/wp-content/uploads/2019/03/seikaichirann.pdf)
②各プロセスが連携した製造システムの開発による再生医療製品製造の低コスト化		
指標目標値		
事業開始時（平成 26 年度）	計画：－	実績：10/10
終了時評価時（平成 30 年度）	計画：1/10	実績：1/15 (人的資源と無菌維持にかかるコスト)
③最大 10 ¹⁰ 個/バッチを製造可能な自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発		
指標目標値		
事業開始時（平成 26 年度）	計画：－	実績：10 ⁸ 個/バッチ
終了時評価時（平成 30 年度）	計画：10 ¹⁰ 個/バッチ	実績：10 ¹⁰ 個/バッチ

○ 本プロジェクトにおけるアウトカム目標

再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムの開発を行う。「連携したシステム」とは、プロセスごとの作業・操作を必要に応じて機械化・自動化することによって省力化・省人化をはかり、それらのプロセスを連携あるいは連結することにより、安全かつ高品質の再生医療製品を低コスト（現状の 1/10 以下）で製造するためのシステムを言う。

対象となる疾患や適用する術式に対応した再生医療製品及びその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる、拡大培養、分化誘導（培養）、品質管理（評価）、加工、保存（凍結・解凍）等の各プロセス及びプロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術について、最大 10¹⁰ 個/バッチを製造可能な自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発する。更に、これらを最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。

○ 結果

培養、評価、保存・輸送の各プロセスにおける研究開発の結果、31 製品の実用化 (<http://www.scetra.or.jp/wp-content/uploads/2019/03/seikaichirann.pdf>) が達成した。また、iPS 細胞 10¹⁰ 個の大量培養が可能となり、人的資源と無菌維持にかかるコストを 1/10 以下に削減できた（図 7、8）。



図 6 連携する製造システムの製品化例

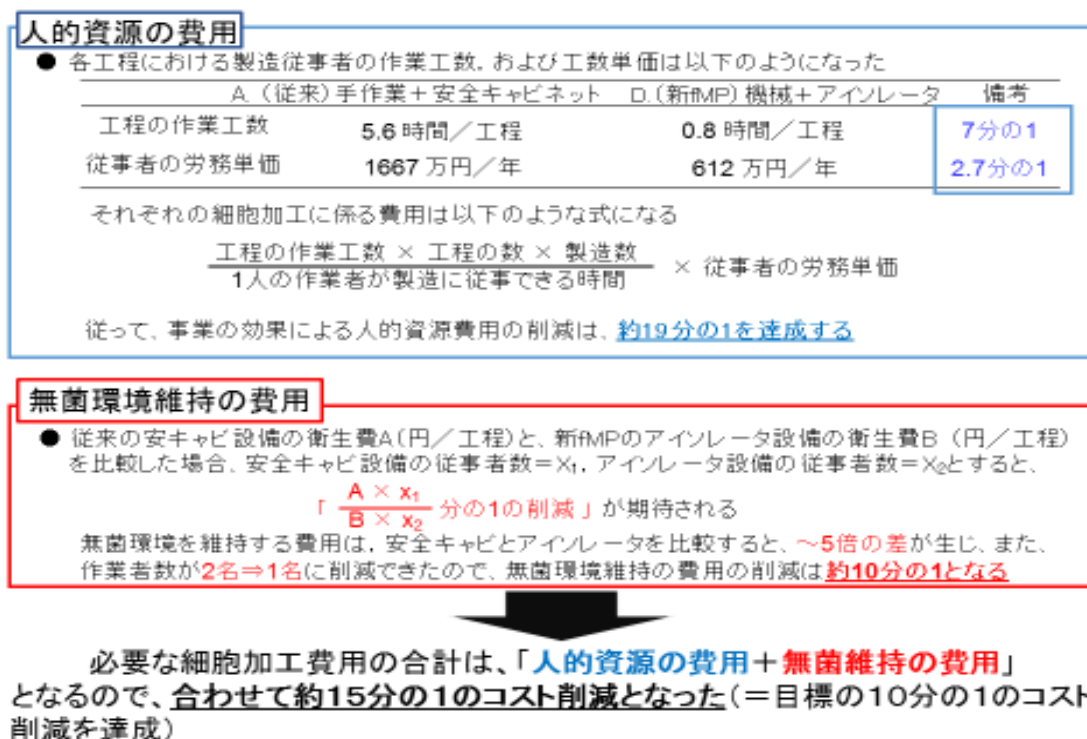


図 7 人的資源と無菌維持にかかるコストの計算式

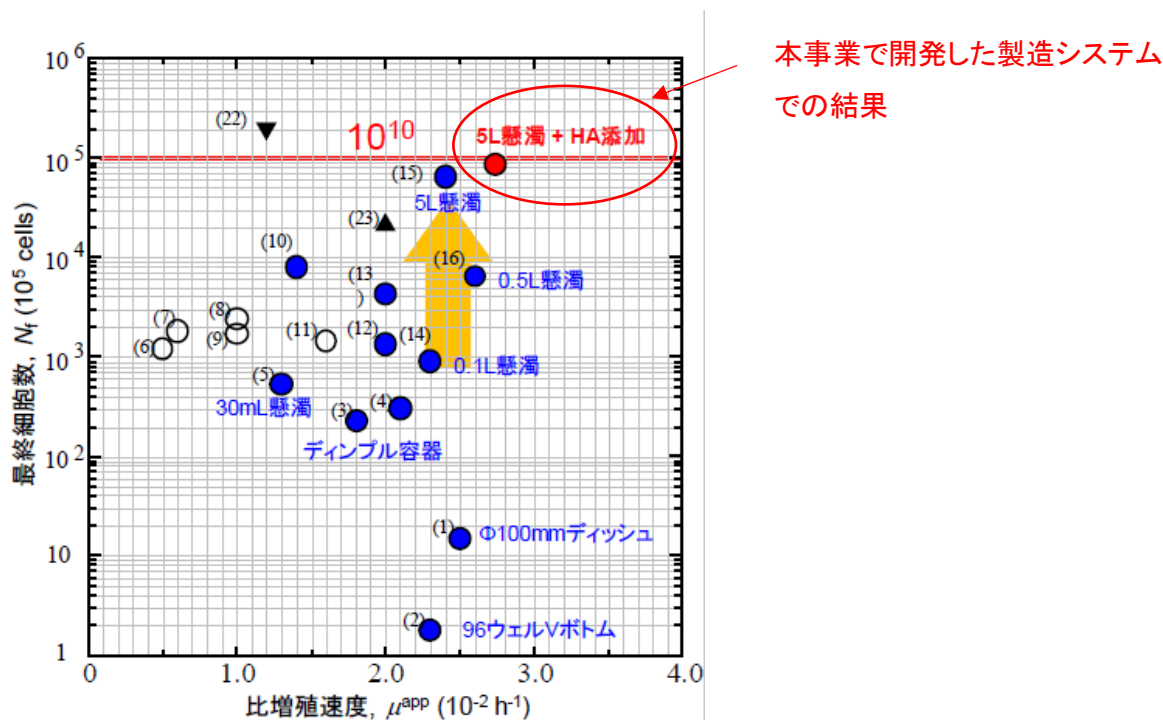


図 8 10¹⁰個/バッチを製造可能な自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発

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

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

図 9 バイオ医薬品モダリティ間比較

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

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

令和2年度から開始予定

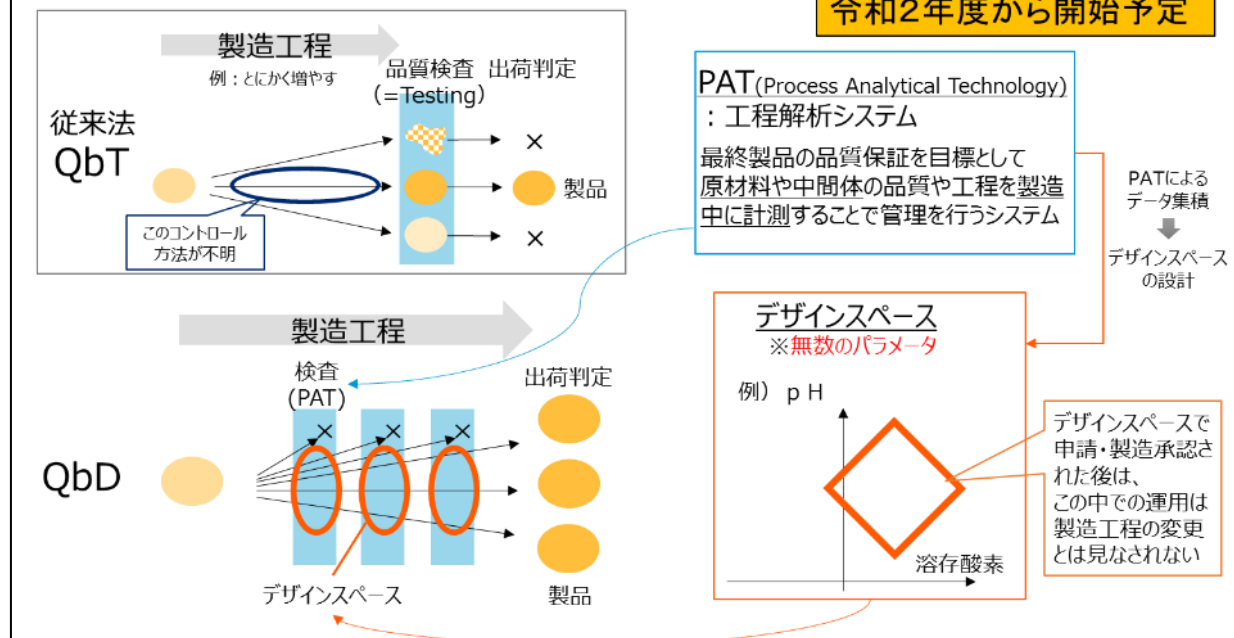


図 10 （参考）再生利用の次世代製造技術としての Quality by design

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

(1) 研究開発内容

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

事業開始：平成 26 年度 事業終了：平成 30 年度

● 研究開発担当者

国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 教授 紀ノ岡 正博

● 分担機関

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

● 概要

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

各プロセスをモジュール化し、将来的に拡張可能なシステムを開発するとともに、産業パッケージ戦略を見据えて研究開発を行う。

課題 2：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（心筋・神経）

事業開始：平成 26 年度 事業終了：平成 30 年度

● 研究開発担当者

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

● 分担機関

幹細胞評価基盤技術研究組合、株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ、株式会社サイフューズ、株式会社ジェイ・エム・エス、ジェネティン株式会社、タカラバイオ株式会社、玉井化成株式会社、日産化学工業株式会社、ニプロ株式会社、パナソニック プロダクションエンジニアリング株式会社、富士フイルム株式会社、株式会社リプロセル、学校法人慶應義塾、国立大学法人信州大学、国立大学法人大阪大学

● 概要

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

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

課題 3：ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発

事業開始：平成 26 年度 事業終了：平成 28 年度

● 研究開発担当者

国立研究開発法人国立成育医療研究センター生殖医療研究部 部長 阿久津 英憲

● 分担機関

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

● 概要

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

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

事業開始 : 平成 26 年度 事業終了 : 平成 28 年度

● 研究開発担当者

国立大学法人東北大学大学院医学研究科 教授 出澤 真理

● 分担機関

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

● 概要

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

(2) 事業アウトプット

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

※出澤 G については、Muse 細胞製剤製造の方法が定まっておらず、周辺機器等の開発達成度自体をアウトプットとすることが困難であったため、上記表からは除外。なお、出澤 G の事業達成度については、平成 28 年度の終了時点で 92%。

達成度 : 以下技術開発項目の完成度・達成度の合算値 (事業者平均)

- | | | |
|---------|-------------|--|
| 1. 要素技術 | ①培地関係開発項目 | ・培地添加剤
・培養基材
・新規培地 |
| | ②培養容器関係開発項目 | ・少量培養用容器 (色素上皮)
・大量培養用容器 (心筋)
・超大量培養容器 (神経)
・間葉系細胞用容器 |
| | ③培養技術関係開発項目 | ・浮遊培養技術
・非侵襲的品質評価技術 |
| | ④細胞保存・輸送技術 | ・凍害防止剤開発
・輸送容器開発 |

		・凍結保存容器開発
	⑤分化・誘導技術関連開発項目	・分化・誘導用低分子化合物
		・分化・誘導用細胞基材
		・細胞加工(平面・立体)技術
	⑥効果検証技術	・動物モデル
		・in vitro 評価法
	⑦安全性評価技術	・動物試験法
		・in vitro 評価法
2. 細胞製造システム技術	①装置・機器関係	・無菌接合技術
		・自動制御技術
	②施設設計	・CPC 設計
		・非 CPC 施設設計
3. その他		・当該事業の将来性評価
		・技術の国際標準化

< 共通指標実績 >

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

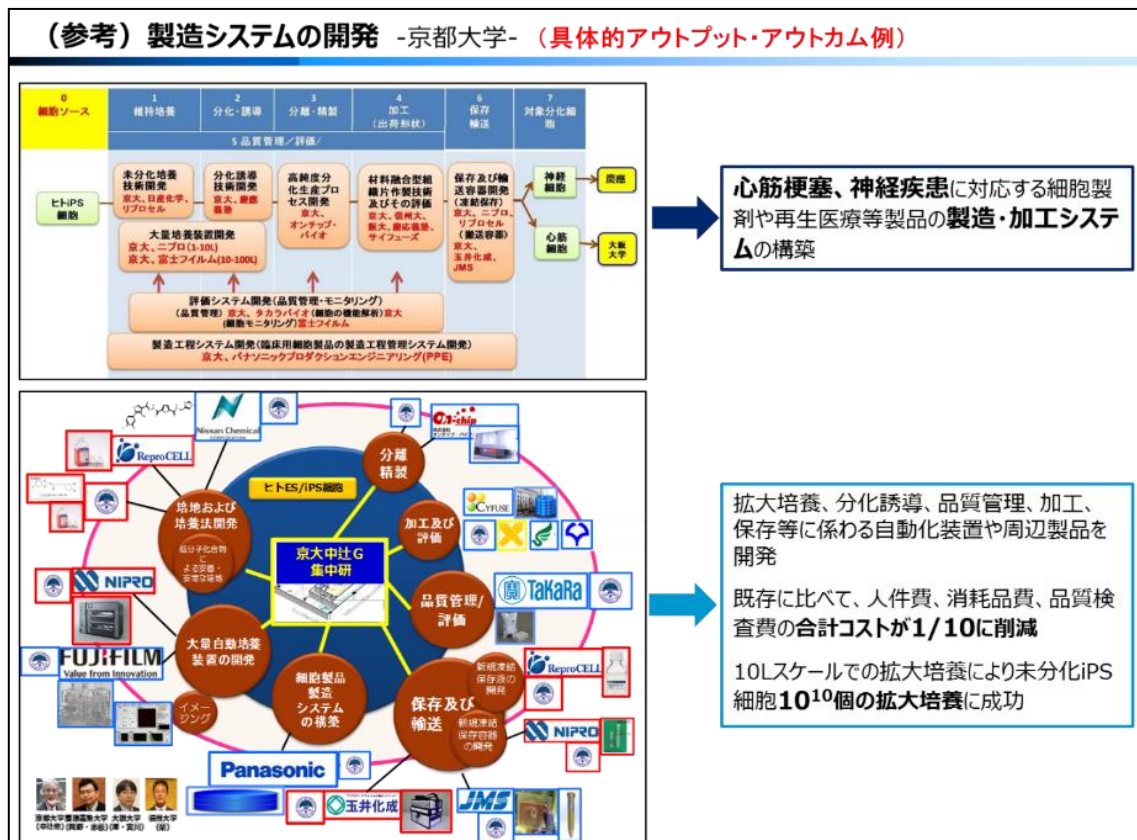


図 11 課題 2：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（心筋・神経）におけるアウトプット・アウトカム

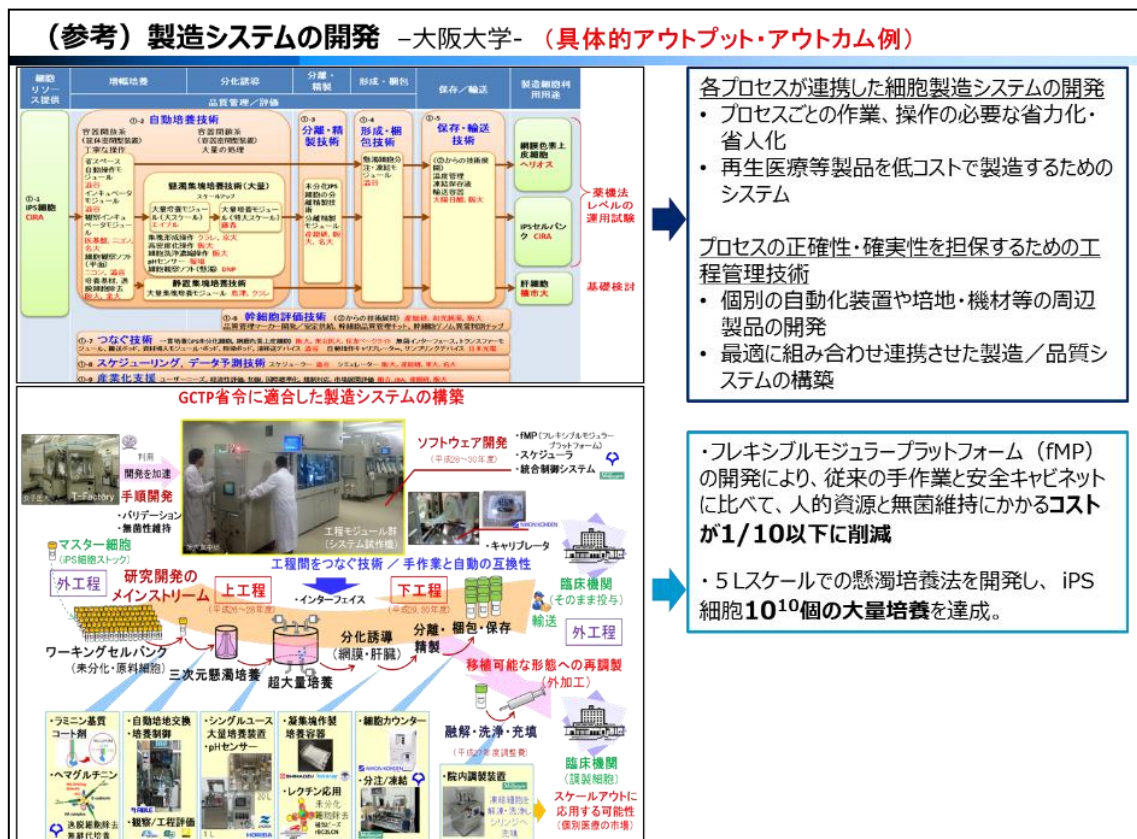


図 12 課題 1：ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（網膜色素上皮・肝細胞）におけるアウトプット・アウトカム

各種ガイドラインの作成や国際標準化を目指す

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

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

2) AMED 再生医療実用化研究事業（平成26-28年度）

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

3) 日本再生医療学会（AMED 再生医療臨床研究促進基盤整備事業）

- ・細胞培養加工施設における無菌操作に関する考え方(2018)

4) ISO（国際標準）

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

図 13 ガイドライン・国際標準化の実績

3. 当省(国)が実施することの必要性

再生医療周辺産業の世界市場は 2030 年に 5.2 兆円、2050 年頃には約 15 兆円 と試算されており、再生医療の特性を踏まえた周辺機器の技術開発や標準化等を進めることにより、我が国発の再生医療周辺産業の海外市場獲得が期待されている。

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

今後、国内外において再生医療周辺産業市場の形成・成長が予測される状況において、最新の再生医療に関する科学的な成果と、我が国の産業界が今までに培ってきた機械化・自動化技術や品質管理・工程管理技術を組み合わせて再生医療等製品の製造システムを開発することは、ヒト幹細胞を応用した再生医療等製品開発の促進や再生医療周辺産業の国際競争力強化に資することが期待されるため、当省の主導で進めていくべきプロジェクトである。

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

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

- 再生医療製品を製造する各段階の自動化装置、周辺機器、品質評価項目等を組み合わせ、無菌状態で再生医療製品を製造するトータルシステムを開発する。

<本プロジェクトのロードマップ>

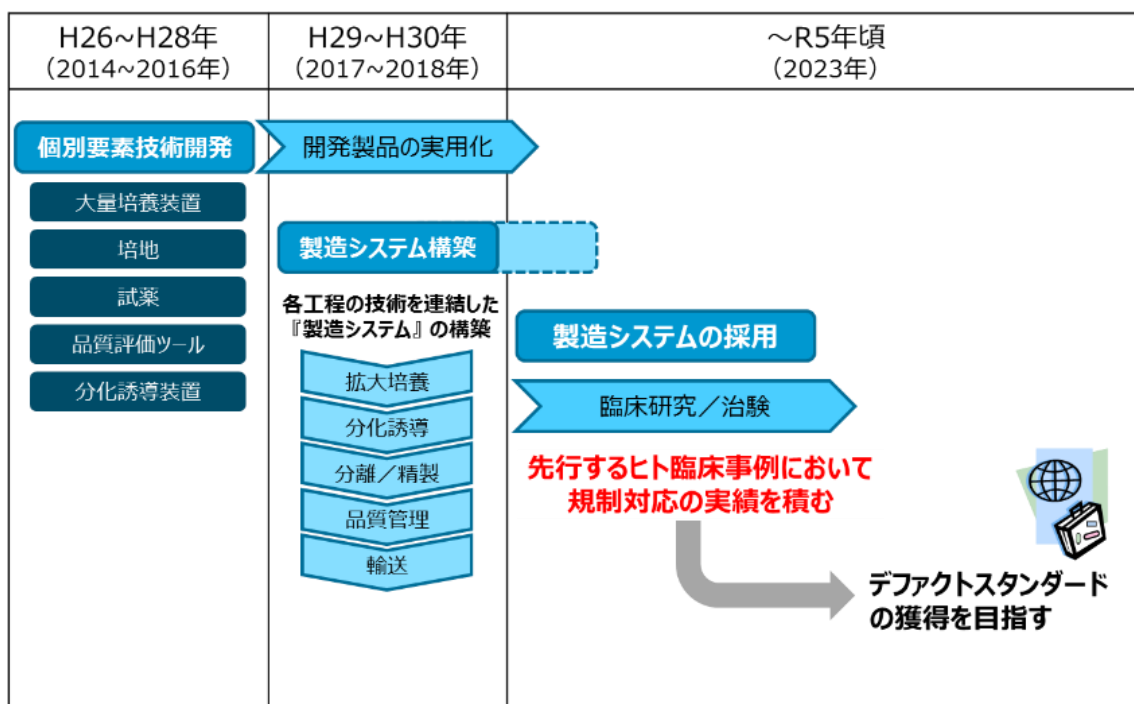


図 14 ロードマップ（事業全体）

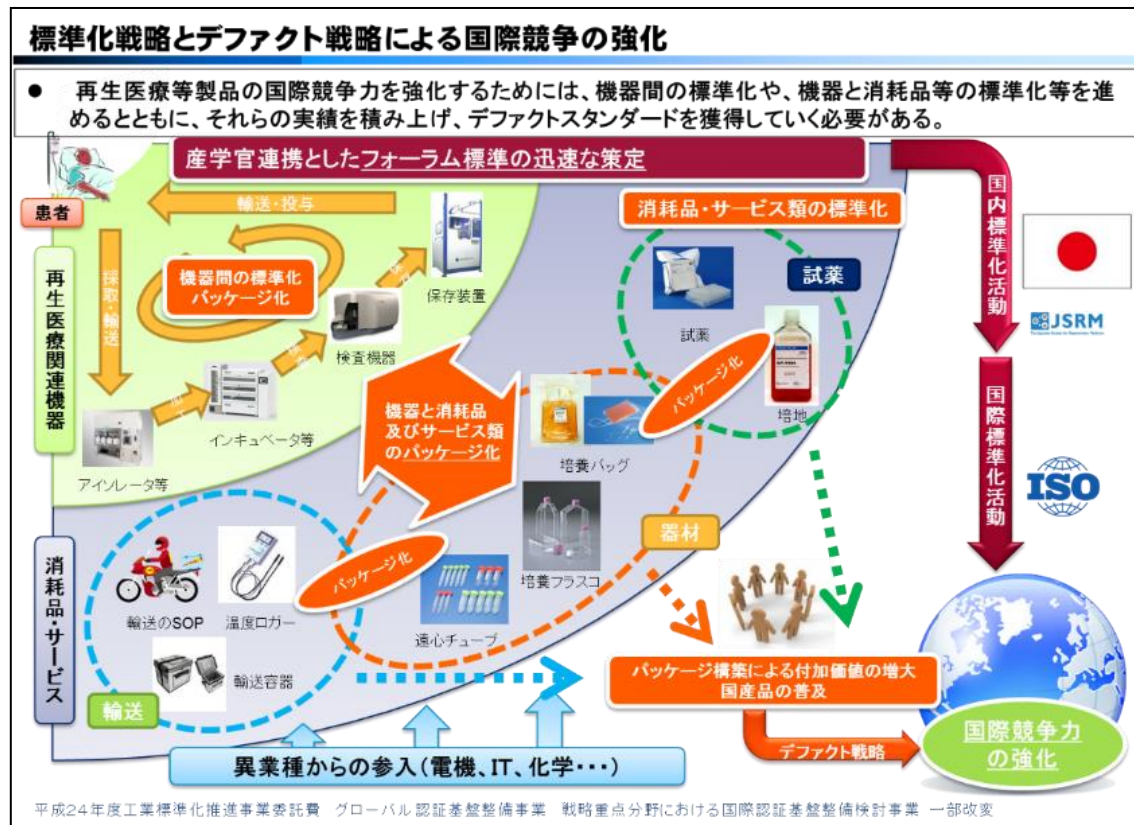


図 15 標準化・デファクト化ロードマップ

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

下図のとおり、PS が4つの研究グループ（多能性（心筋・神経）グループ、多能性（網膜色素上皮・肝細胞）グループ、間葉系グループ、Muse グループ）を束ねる体制を取っており、特に、多能性（心筋・神経）グループ、多能性（網膜色素上皮・肝細胞）グループ、間葉系グループに参画している企業を幹細胞評価基盤技術組合がとりまとめる体制を取っており、柔軟かつ効率的な資金の運用を実現してきた。また、幹細胞評価基盤技術組合に各グループの成果が集約されるため、AMED や当課による事業の進捗把握や適切な管理・運営に努めた。

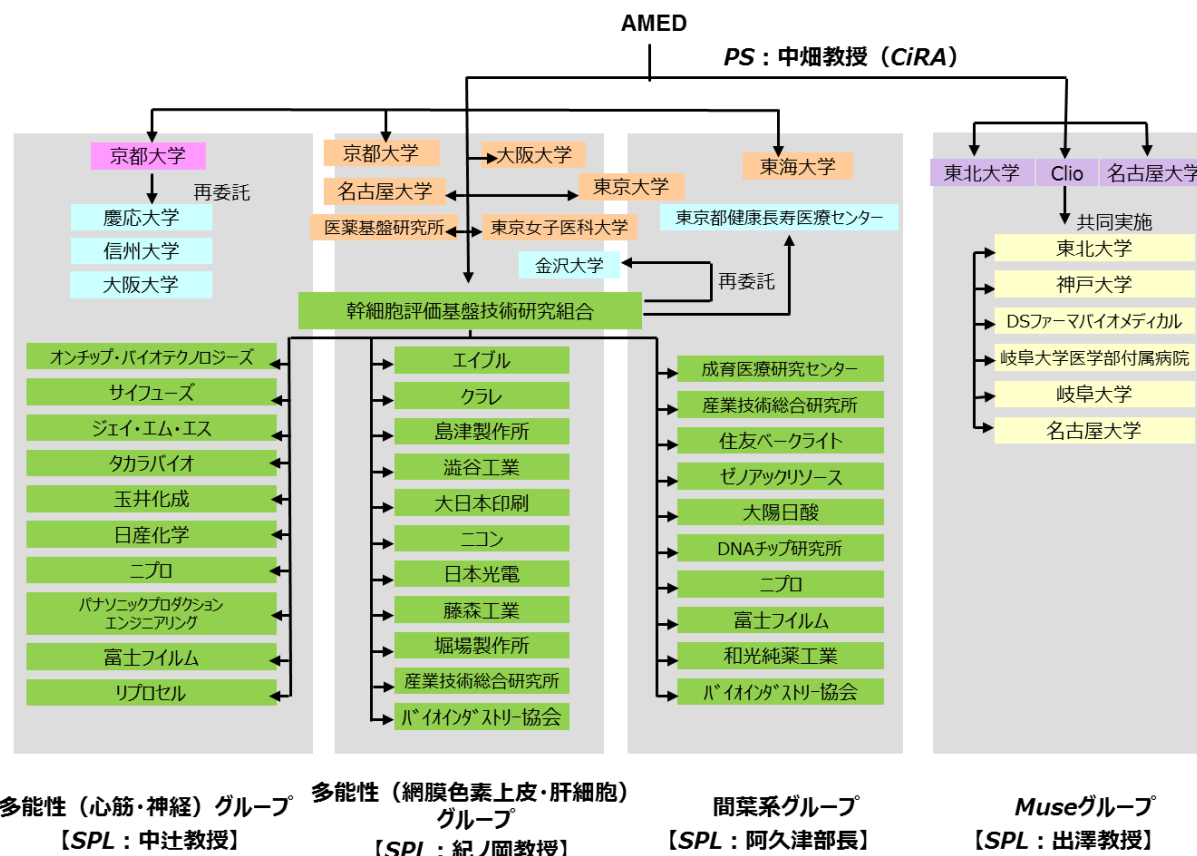


図 16 事業実施・マネジメント体制図

6. 費用対効果

再生医療周辺産業の国内市場は2020年に950億円、2030年には5,500億円と試算されているが、実際は、2015年における周辺産業の市場は約272億円であり、2012年の市場予測と同程度の推移をとっていることから、今後の市場拡大が大いに期待できる。また、消耗品やサービスの市場に占める割合が高いため、再生医療周辺の育成を継続して支援することが効果的である。

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

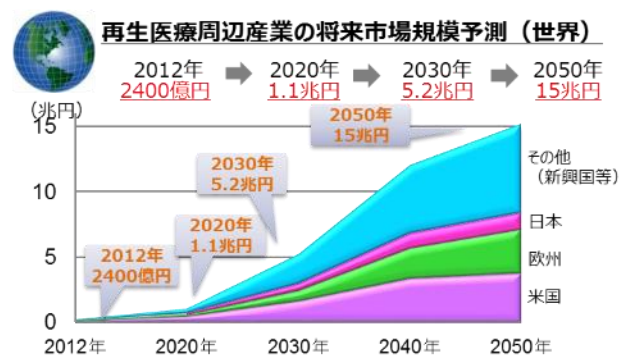
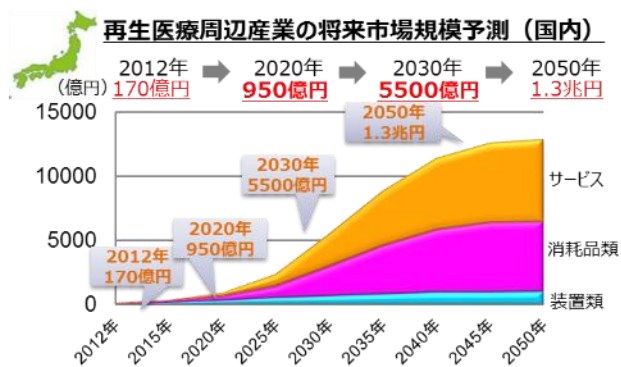


図 17 再生医療周辺産業の国内外市場規模予測

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の評価

1. 総合評価

再生医療技術は、様々な新規要素技術を連携させ、統合することにより成立するものであり、個々の要素技術開発のみでは達成できない。本事業においては、体制構築から、集中研の構築・利用まで、上手く束ねた事例が示された。また、iPS細胞の大量培養およびコスト低減が達成できたことをはじめとして実際に多くの成果が再生医療等製品のサプライチェーンに資する製品として実用化されるに至っている点は評価すべきである。

一方、今後のプロジェクトに関しては、エンドユーザーである製品開発メーカーのニーズを取り込む体制を構築すべきである。また、その上で、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てるために、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築すべきである。

【肯定的所見】

・（A 委員）細胞分化、培養、品質評価、凍結保存/細胞融解・細胞の運搬輸送などに関する研究開発の成果として、31 製品の実用化を達成した。また、iPS 細胞 10^{10} 個の大量培養法を確立し、生産コストを 1/10 以下に削減できた。複数の企業やアカデミアを統合し、再生医療に必要な先端技術を開発するためには国が核となり実施しなければならなかったのは明らかであり、そこから多くの成果が生まれた。これらの新規な技術は知財化されており、日本が世界をリードする再生医療基盤技術として医療の革新に貢献するであろう。

・（B 委員）再生医療技術は、様々な新規要素技術を連携させ、統合することにより成立するものであり、個々の要素技術開発のみでは達成できない。また、国内外の医療技術の開発動向・医療産業構造の変化予測を踏まえ、国内での再生医療技術の開発支援を行うことは、わが国の医療技術輸出入バランスの改善および国内産業の育成のみならず、国民の保健衛生の確保の面からも重要である。したがって、再生医療技術の開発促進は、様々なステークホルダーが集結し、かつ中立的な指導力（政府）によりなされるべきであり本事業の趣旨は妥当であったと考える。

設定されている事業アウトプットおよび事業アウトカムは適切と考えられる。実際に多くの成果が再生医療等製品のサプライチェーンに資する製品として実用化されるに至っている点は評価すべき。

・（C 委員）細胞製造のためには、多段階のプロセスを統合して制御しなければならない。これらのプロセスを制御し、全体的な「製造システム」として稼働させるためには、細胞自体の知識だけでなく、自動化機器や、容器、輸送など、付随する様々な技術分野に関する開発を同時に進め、それらを統合する必要がある。本開発事業においては、体勢構築から、集中研の構築・利用まで、上手く束ねた例であると考えられる。実際に細胞の製造コスト削減や、裾野産業における開発製品の実用化が進んでいることも評価できる。

・（D 委員）世界に先駆けて法律を整備したのと同時に産業化への取り組みや国際標準化への取り組みは高く評価できる。

・（E 委員）再生医療の材料となる細胞の培養から輸送までの各プロセスにおいて 31 製品の実用化と iPS 細胞の大量培養およびコスト低減が達成できたことは評価に値する。これらの研究開発における知見がガイドライン作成や国際標準化への動きにつながっている点も評価できる。

【問題あり・要改善とする所見】

・（A 委員）なし

- ・（B 委員）再生医療等製品メーカーとの対話や業界動向分析を事業期間中に継続的に実施するとともに、事業アウトカムだけでなく、より究極的なアウトカム（ミッション）についても具体的に明示した方がよい。究極的なアウトカムとしては、結局のところ「サポーティングインダストリーを含めた業界の収益力にどのくらい寄与できたのか」ということのはずであり、例えば、事業アウトカムとして挙げられている「デファクトスタンダードの獲得」はその手段に過ぎないからである。

各研究開発課題の上位には PS が直結しており、定期的開催される課題運営委員会により外部委員の意見を取り込む形式が採られたが、その形式だとエンドユーザーである製品開発メーカーのニーズをプログラムに刷り込む力が弱い。薬剤評価デバイス開発（創薬支援基盤開発）プログラムのように、ヘッドクォーターを組織した方がよかったと思う。

そのうえで、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てるために、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築すべき。

また、研究開発活動の成果に関する宣伝をより積極的に展開し、成果を活用するメーカーや有力な研究協力者を発見する機会を増やす努力が必要だと考える。

- ・（C 委員）現在開発中の国際標準については、長期間の支援が不可欠である。プロジェクト終了後に予算手当ができないからといって、標準化の活動が停滞するようでは問題である。今後、この開発に引き続いて開始が予定されている QbD プロジェクトなどの機会を利用し、国際標準開発への支援を継続していただきたい。

- ・（D 委員）なし

- ・（E 委員）間葉系幹細胞をはじめとする幹細胞の医療応用において、産業化に向けた製造システム、評価システムの開発は十分とは言えないと考えている。産業化において真に課題となることの分析や研究開発方針の見直しを、より効果的に行っていくことが必要と考える。

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.4	3	2	3	2	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.6	3	2	3	3	2
3. 当省(国)が実施することの必要性	3.0	3	3	3	3	3
4. 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	2.0	3	2	2	2	1
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.6	3	2	3	3	2
6. 費用対効果の妥当性	2.2	2	2	3	3	1
7. 総合評価	2.6	3	2	3	3	2

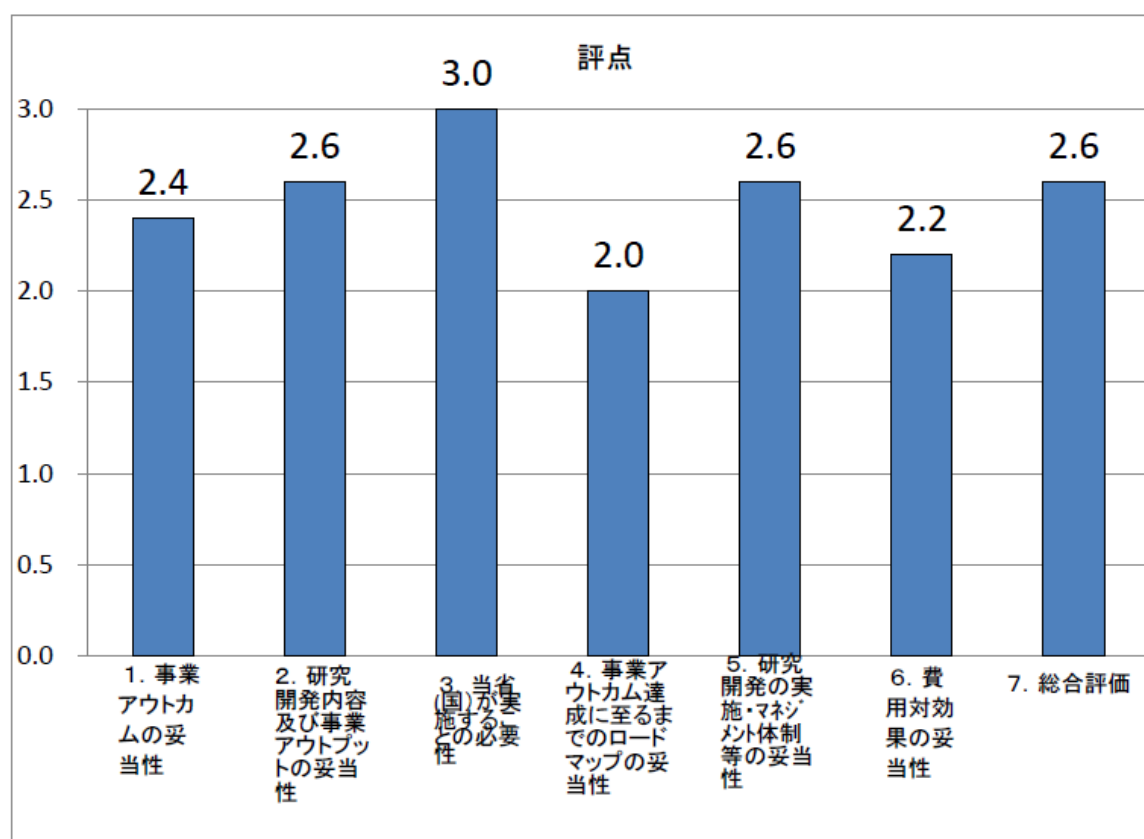


図 18 事業評価結果

【評価項目の判定基準】 評価項目 1. ～6. 3点:極めて妥当 2点:妥当 1点:概ね妥当 0点:妥当でない	評価項目 7. 総合評価 3点:実施された事業は、優れていた。 2点:実施された事業は、良かった。 1点:実施された事業は、不十分なところがあった。 0点:実施された事業は、極めて不十分なところがあった。
---	--

B. 再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術開発

I. 研究開発課題（プロジェクト）概要

プロジェクト名	再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術開発
行政事業レビューとの関係	平成 30 年度行政事業レビューシート（事業番号 0035） 平成 31 年度行政事業レビューシート（事業番号 0032）
上位施策名	第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更） 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日健康・医療戦略推進本部決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更） 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定） 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課
<u>プロジェクトの目的・概要</u> これまでの再生医療分野における研究開発により、iPS 細胞等の幹細胞から各種臓器の細胞に分化誘導するための技術や、これらの分化誘導した高品質な細胞を大量に調製する技術が確立されつつある。こうした分化誘導した各種細胞の利用方法として、ヒトへの移植だけではなく、創薬への応用への期待が高まっており、世界中で急速に研究が進んでいる。 例えば、アメリカでは NIH の 1 機関である NCATS において、各種臓器の細胞をチップ上に配置し、各臓器細胞をマイクロ流路でつなぐことで、医薬候補品の安全性等の評価に使用するシステムの開発に着手している。さらに、世界経済フォーラムが Emerging Technologies についてまとめた「The Top 10 Emerging Technologies」（2016 年公表）では、Organs-on-chips がトップ 10 にランクインするほど世界で注目が集まっている。欧州では 2009 年に化粧品用の動物実験が禁止され、2018 年には世界規模の禁止を実現するための決議を採択している。我が国では、令和元年 6 月 19 日公布の動物愛護法の改正では、動物代替の推奨が明記されている。 一方、製薬企業における新薬開発においては、研究開発費の大半が臨床試験・治験のコストであるにもかかわらず、臨床試験・治験の段階で安全性や有効性を原因として、開発中止になる確率が 80% 近くにまで伸びており、前臨床までの段階でヒト生体内での安全性等を正確に予測できるシステムが求められている。 これまでヒト生体内での安全性等を予測するための手法として、培養細胞や動物を用いた評価手法があるが、例えば、複数種の細胞間・臓器間の相互作用を評価することが困難であるといった課題や、ヒトと動物では種差が大きいという課題があり、いずれの手法においてもヒト生体内における安全性等を正確に予測することは困難であった。 こうした背景から、本事業では、iPS 細胞等の幹細胞由来の各種臓器細胞や株化細胞について、製造手法の異なる細胞の実用性を多段階に比較検証しつつ、臨床試験の前にヒトの生体内（臓器内）における安全性等を予測できる革新的な基盤システムを開発し、iPS 細胞等の幹細胞の産業応用を促進し、ひいては、我が国の新薬開発を促進する。	

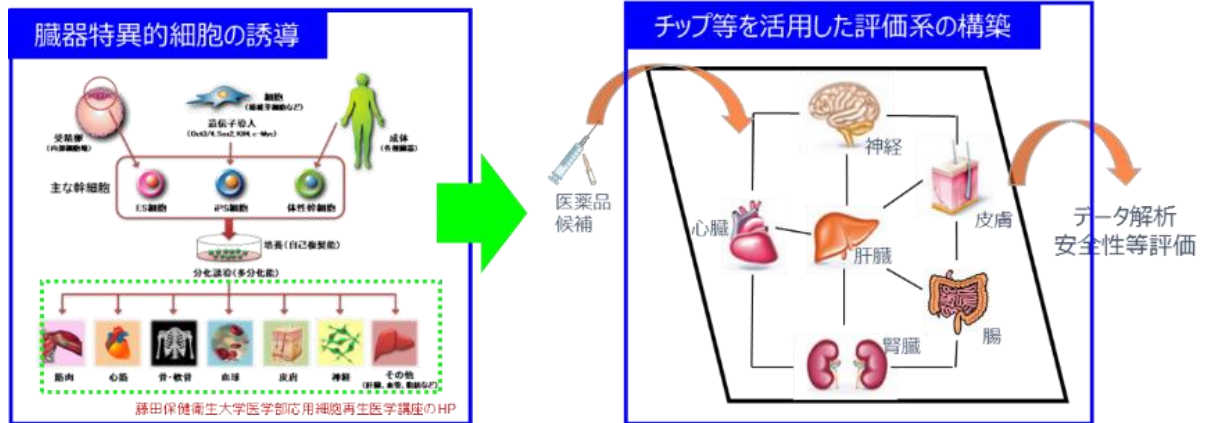


図 19 再生医療技術の応用による新薬評価利用（概念図）

予算額等（委託）

（単位：百万円）

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

1. 事業アウトカム

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

2. 研究開発内容及び事業アウトプット

（1）研究開発内容

項目 1 チップ等デバイスの製造技術に関する研究開発

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

項目 2-1 培養モデルと培養デバイスの設計に関する研究開発

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

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

ヒト iPS 由来腸細胞の安定供給と迅速培養システムの構築	東京工業大学 桑 昭苑
-------------------------------	-------------

Organ-on-a-chip 等のデバイスに応用可能な薬剤スクリーニングに適したヒト iPS 細胞由来三次元肝スフェロイドの安定的な製造	横浜市立大学 小島 伸彦
---	--------------

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

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

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

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

項目 4 iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究開発

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

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

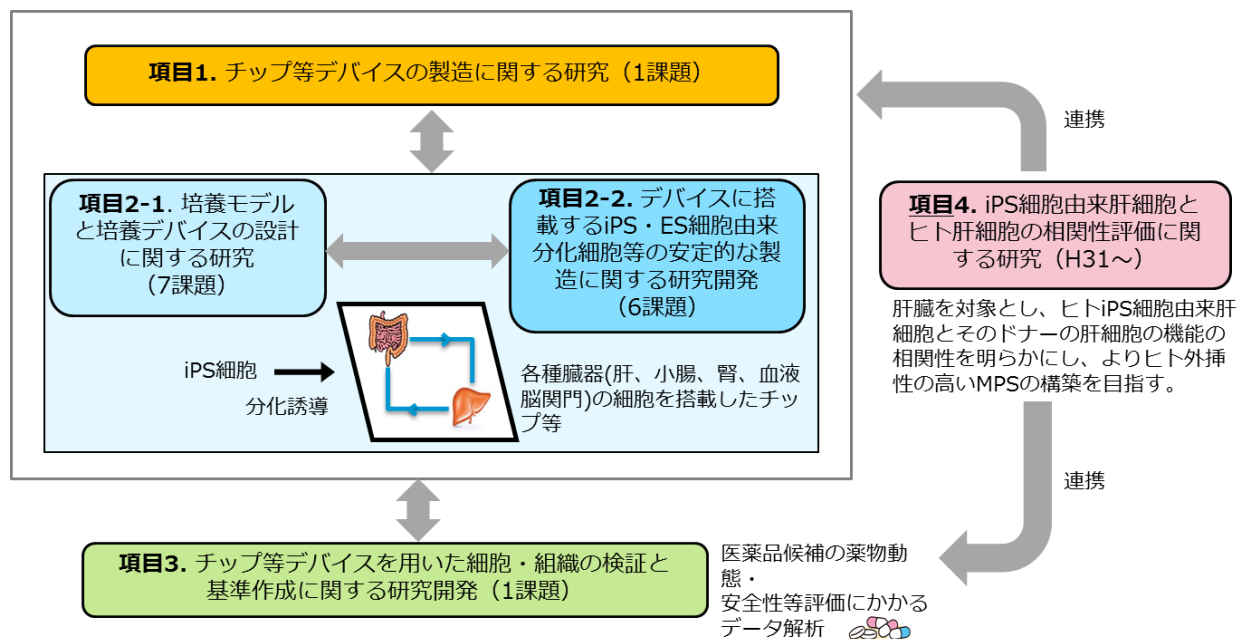


図 20 開発項目連携体制図

(2) 事業アウトプット

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

< 共通指標実績 >

論文数	論文の 被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	特許権の 実施件数	ライセンス 供与数	国際標準へ の寄与	プロトタイ プの作成
27 件	－	13 件	－	－	－	5 件

○ 令和元年度までに達成の要素技術の確立数 5 件の内訳

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

○ 最終目標（令和 3 年度）

- Organ on chip の評価が進んでおり、化合物の体内動態や安全性を評価するための統一プロトコルが形成されており、例えば白書・論文その他で公開されている。

- Human on chip の構成（organ on chip の連結）がさらに検討されている。
- 薬物動態と薬効評価を組み合わせた検討がなされている。例として、血液脳関門透過後の中枢薬効評価。肝臓で代謝された薬物の薬効評価。
- 平成 33 年度末に human on chip コンセプトの発展系として新しい概念を提示する。

○ 中間目標（令和元年度）

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

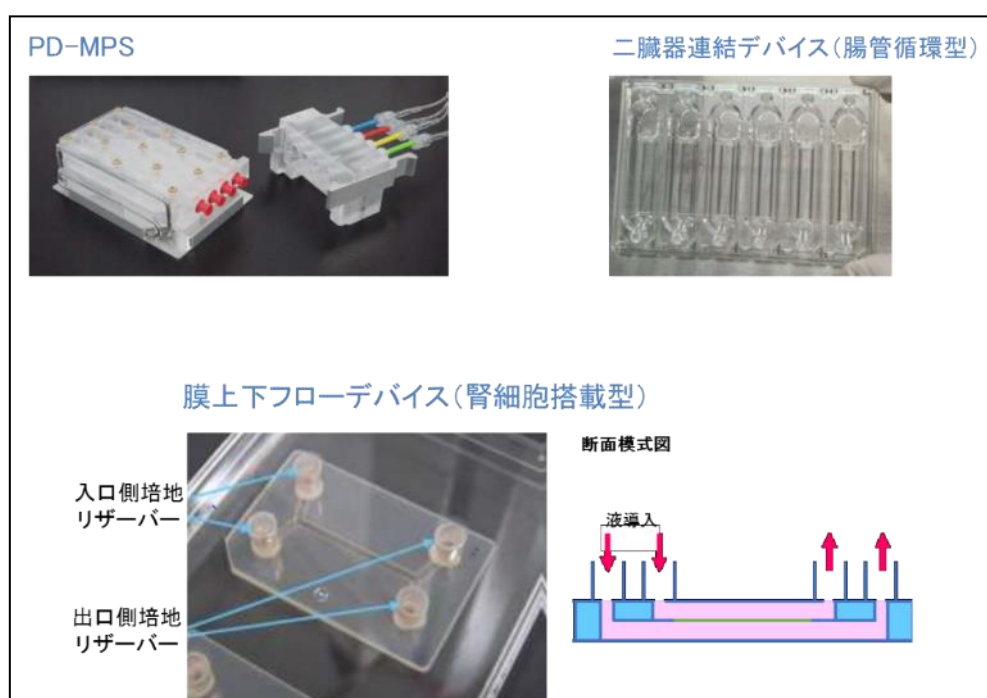


図 21 作成済みデバイスモデル（プロトタイプ）例

3. 当省(国)が実施することの必要性

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

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

日本では、現在未確立の iPS 細胞等の大量培養技術やそれに適した分化誘導技術の開発を進めており、さらに、優れたマイクロ流路設計技術があることから、個別の要素技術に関しては世界に対

して優位性があると考えられるが、NIHの機関であるNCATSを始め、欧米では大規模な研究開発投資が行われており、競争が激化している。

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

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

4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

- 世界をリードする日本の再生医療研究、マイクロ流路設計技術等を融合させ、世界（特に米国）に先駆けた創薬支援ツールの開発を目指す。
- 医薬品業界のみならず、動物実験が規制されつつある化粧品や農薬等の分野においても活用されることにより、新規化成品開発を促進する。

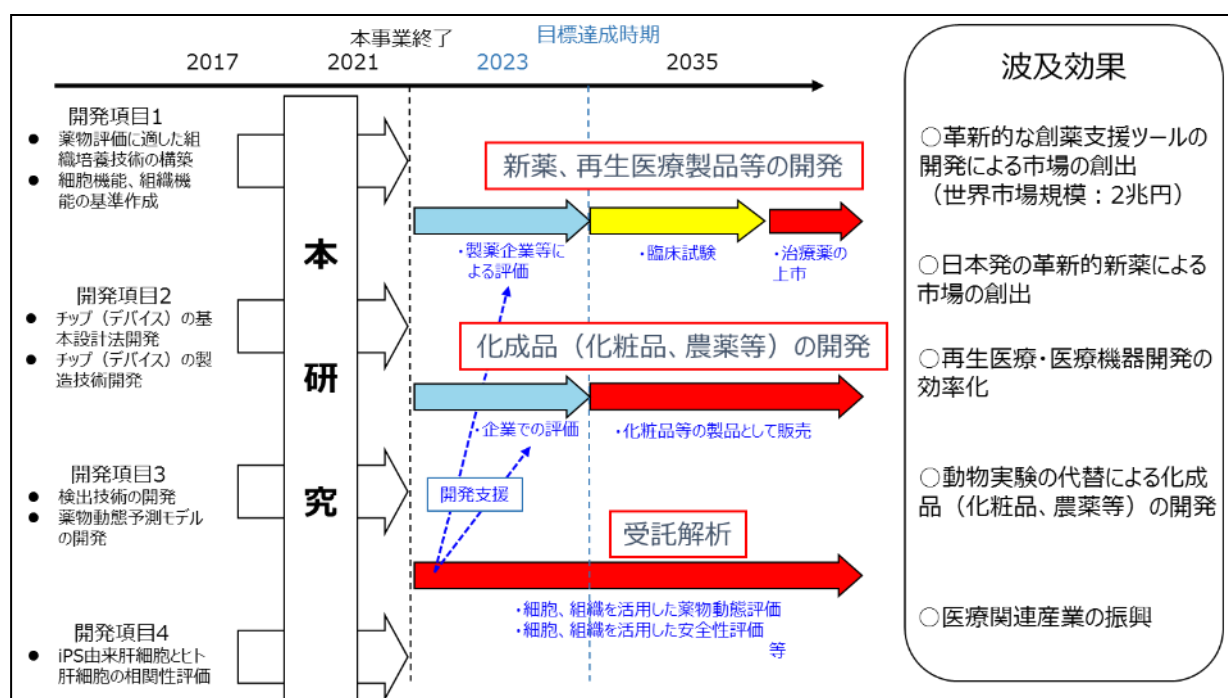


図 22 ロードマップ

5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

下図のとおり、AMEDのPS、P0、ユーザー業界の代表、PL等で構成されるヘッドクォーターを組織し、定期的に技術的評価を受け、ユーザーニーズの反映や、目標達成の見通しを常に把握すること

に努める。また、四半期に一回程度プロジェクトの進捗について PL 等を通じてプロジェクトの進捗に関する報告を受けること等を行う。

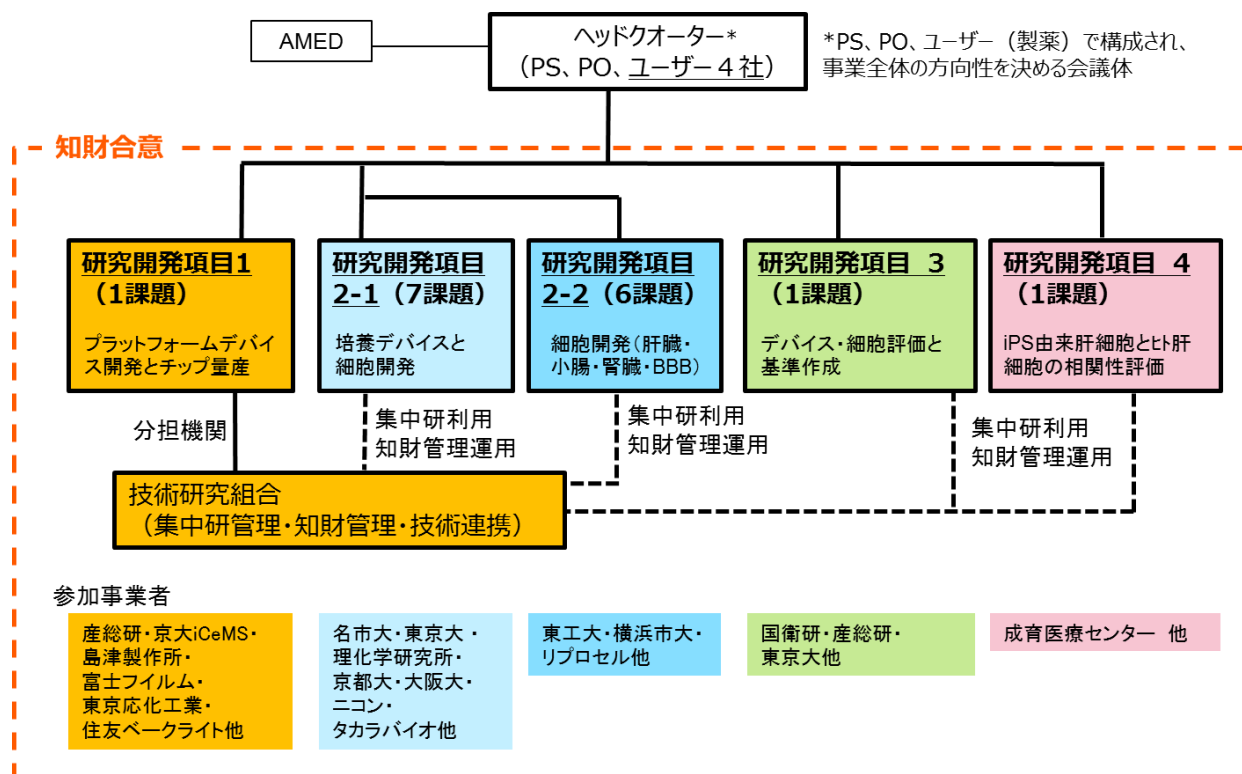


図 23 事業実施・マネジメント体制図

6. 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、約 50 億円（約 10 億円×5 年）を予定している。本事業で開発する創薬支援基盤システムは、in vitro で安全性（毒性）を高精度に予測できるものであるが、in vitro 毒性試験の世界市場は、2018 年当時において約 2 兆円といわれており、さらに、その成長率は 13.5%であると推測されている。さらに、本事業で開発する創薬支援基盤システムを利用することにより、治験における医薬候補品の脱落リスクが低減するとともに、これまでは本来はヒトに対して有効であるにもかかわらず、動物実験で脱落していた候補品をレスキューすることができるため、新薬開発を促進でき、革新的な医薬品の開発による多大な経済効果も見込まれる。

直接的な効果

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

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

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

*: CAGR: Compound Average Growth Rate

間接的な効果

治験における医薬候補品の脱落リスク低減

従来、動物実験で脱落していた候補品のレスキュー



革新的医薬品の開発促進

図 24 Genetic Engineering & Biotechnology News による市場予測

(参考) AMED 内中間評価

対象 16 課題に対し、令和元年度に実施。

(1) 評価点 (16 課題)

最高点 : 8.5 最低点 : 6.6 平均点 : 7.4

(2) 評価委員

大政 健史 大阪大学大学院 工学研究科 教授
竹谷 誠理 化学研究所 科学技術ハブ推進本部リサーチコンプレックス戦略室 室長
布施 英一 協和キリン株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルリサーチユニット長
山崎 浩史 昭和薬科大学 教授
井上 悠輔 東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 大学院新領域創成科学研究科 准教授
寺元 剛 富山大学附属病院 臨床研究管理センター 特命教授
古江 美保 株式会社ニコン ヘルスケア事業部 副事業部長

(3) 評価指標 (<https://www.amed.go.jp/content/000004835.pdf> より抜粋)

総合評価は、原則として、10 段階評価で行われます。各委員には「計画どおり進捗している（必要に応じて見直し）」と評価する場合に 6 点以上を、「計画どおり進捗していない（見直し（抜本的見直しを含む。）が必要）」と評価する場合に 5 点以下を付けていただきます。各委員の総合評価の平均が、評価委員会の評価となります。

（大項目の例）①事業趣旨等との整合性、②科学的・技術的な意義及び優位性、③計画の妥当性、④実施体制、⑤所要経費、⑥事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目、⑦総合評価

点	意味
10	Exceptional/並外れて優れている
9	Outstanding/極めて優れている
8	Excellent/大変優れている
7	Very good/優れている
6	Good/よい
5	Fair/やや良い
4	Marginal/良いとも悪いともいえない
3	Poor/劣っている
2	Very poor/非常に劣っている
1	Extremely Poor/極めて劣っている

Ⅱ. 外部有識者（評価検討会等）の評価

1. 総合評価

この分野は工学と細胞生物学の融合分野で、かつ、1つの企業や研究室では実施できない技術分野であり、国内外の規制に関係する非常に重要なプロジェクトであるが、未だクリアな出口の見えない分野であることから、国が実施することが適当である。また、iPS細胞研究やプラスチック成形技術など日本の強みを生かせる分野である。さらに、ヘッドクォーターにユーザーを設定しており、産業界のニーズが反映されることが期待できる。

一方、欧米が技術・知財共に先行していることから、知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に設け、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てながら活動すべきである。また、化合物のヒト体内での代謝・体内動態を、開発製品の中で再現できるか、大規模な検証試験を行ったデータが海外市場や国際規制調和における有力なカードとして必要である。新しいモダリティ（核酸医薬、遺伝子治療など）の研究が進む中、評価方法は必ずしも同じではないことから、本プロジェクトの出口を十分に考慮した研究開発テーマの設定が必要である。

【肯定的所見】

・（A 委員）動物実験を代替できる試験管内試験法を確立するために、cell on chip の作製に成功しており、素晴らしい成果であると評価する。事業後半には、ヒト細胞（組織）チップが霊長類を用いるよりも、より高く臨床を反映するというエビデンス創りに取り組むのだとおもいますが、今後そのような結果が得られれば新薬開発の成功確率を上げ、研究開発費を大幅に削減できる日が到来するであろう。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が構築できれば、製薬企業の開発費が大幅に削減され、その結果、多くの新薬が登場することに繋がると期待できる。本プロジェクトの課題達成には、技術シーズを有する複数の研究機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携して研究開発を行うことが必須である。それぞれが単独で取り組むことが困難な事業内容なので、国が主導して産学官の連携を加速しつつ、規制当局への対応も踏まえた中長期的な支援を行うことが必要である。

・（B 委員）創薬支援基盤技術は、様々な新規要素技術を連携させ、統合することにより成立するものであり、個々の要素技術開発のみでは達成できない。また、国内外の医療技術の開発動向・医療産業構造の変化予測を踏まえ、国内での再生医療技術の開発支援、およびこれを応用した創薬支援基盤技術の開発支援を行うことは、わが国の医療技術輸出入バランスの改善および国内産業の育成のみならず、国民の保健衛生の確保の面からも重要である。したがって、創薬支援基盤技術の開発促進は、様々なステークホルダーが集結し、かつ中立的な指導力（政府）によりなされるべきであり本事業の趣旨は妥当であったと考える。

・（C 委員）工学と細胞の生物学を統合する必要がある、1つの企業や研究室では実施できない技術分野であることや、米国も含め、規制に関係しているため非常に重要なプロジェクトであるにも関わらず、未だクリアな出口の見えないリスクの高い分野である。このことは細胞利用に技術的な優位性を持つ我が国としては逆にチャンスでとも考えられる。卓越した戦略と予算に基づいて、まさに国が実施すべき開発項目であり、継続すべきであると考えられる。

・（D 委員）ヘッドクォーターにユーザーを設定しており、産業界のニーズが反映されることが期待できる。また、異分野の融合により、日本の精度の高い技術が医療分野と融合することで、海外に簡単に真似できない、日本の強みを活かしたイノベーションにつながると期待できる。

・（E 委員）創薬の課題となっているヒト臨床予測が困難な生物学的評価について、日本の iPS 細胞研究の強みを活かして創薬支援技術を開発していくことは、画期的な医薬品の創出を通じて国民の健康増進につながることから、その意義は高いと考える。またプラスチック成型などのデバイス作製技術においても日本の強みを活かせるものとする。

【問題あり・要改善とする所見】

・（A 委員）アメリカでは NCATS において、各種臓器の細胞をチップ上に配置し、各臓器細胞をマイクロ流路でつなぐことで、医薬候補品の安全性等の評価に使用するシステムの開発に着手していて競争が激しい中、決して米国の追随ではなく、我が国独自の独創的な新技術の確立を目指して欲しい。臨床試験などを通して規制対応の実績を創ることが極めて大事です。その担保が取れば日本発の先進技術を用いた革新的医薬品の研究開発に各社が安心して取り組めることになる。厚労省も参画している事業であるとのことですが、このような動物を代替できるような新技術を用いて得られた安全性・薬物動態の結果で、臨床試験（ファースト・イン・ペイシヤント）を開始できるように規制当局と密に連携しながら、事業を進めて下さい。

・（B 委員）期間中はサブグループが個別要素技術開発に徹する形のロードマップになっており、要素技術の統合や統合後の成果物としての製品（チップ）の実用性の実証は事業終了後に企業に任せられる形になっているが、海外の先行品・競合品のある中で、実用性の不明な技術の開発を引き継ぐ企業が出てこない恐れが懸念される。また、a) 知財管理の取扱、b) 実証や国際標準化、c) 性能や安全性基準の策定に関する現在の活動、および海外と比較した場合の本事業の成果物の技術的優位性が評価用資料からはあまり見えない。

また当然のことながら、Body-on-a-chip の開発では、化合物のヒト体内での代謝・体内動態の予測可能性がカギである。言い換えれば、製品で得られた結果のヒトへの外挿性をいかに示すかということに尽きる。多くの既知化合物のヒト体内での代謝・体内動態を、開発製品の中で再現できるか、大規模な検証試験を行うことが不可欠なはずである。また、そのようにして蓄積されたデータが海外市場や国際規制調和における有力なカードとなるはずである。が、そうした戦略的活動が技術評価報告書の中からは見えない。

なお、Body-on-a-chip の開発は欧米が技術・知財共に先行している。したがって、知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に設け、どの領域でどう勝つか、どう存在感をアピールするか、という戦略を立てつつ活動すべき。その際には「SWOT-TOWS 分析」や「ランチェスター戦略」の考え方が有用。

・（C 委員）実施されている培養モデルや培養デバイスとその製造技術の基礎的な研究開発から、応用へとプロジェクトをドライブするためには、デバイスの意図した用途を、より明確にする必要がある。これまで、培養やデバイスの専門家に、製薬メーカーなどのユーザーの意見を取り入れることで、プロジェクト内で成功した事例があるとのことなので、それらを発展させ、完成を目指す製品の意図した用途を文書化し、共有化することによって、さらに加速することが期待できる。また開発する製品は、医薬品の安全性・有効性の評価にダイレクトに関係しているため、開発段階から、規制、そして標準を念頭において、これらとの関係を考慮しながらプロジェクトを運営する必要がある。

・（D 委員）なし

・（E 委員）創薬においては低分子医薬品の研究開発も重要であるが、新しいモダリティ（核酸医薬、遺伝子治療など）の研究開発も重要である。それらの評価方法は必ずしも同じではないことから、本プロジェクトの出口を十分に考慮した研究開発テーマの設定が必要と考える。また、生物学的評価を行うにあたっては、リードアプトとする評価指標の開発も重要である。細胞培養のみならず、目的に適した評価系の開発も合わせて実施すると良いと考える。

Ⅲ. 評点法による評価結果

	評点	A 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 委員
1. 事業アウトカムの妥当性	2.2	3	1	3	2	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.0	3	1	3	2	1
3. 当省(国)が実施することの必要性	3.0	3	3	3	3	3
4. 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	2.0	3	0	3	2	2
5. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.4	3	1	3	3	2
6. 費用対効果の妥当性	1.8	2	1	3	2	1
7. 総合評価	2.2	3	1	3	2	2

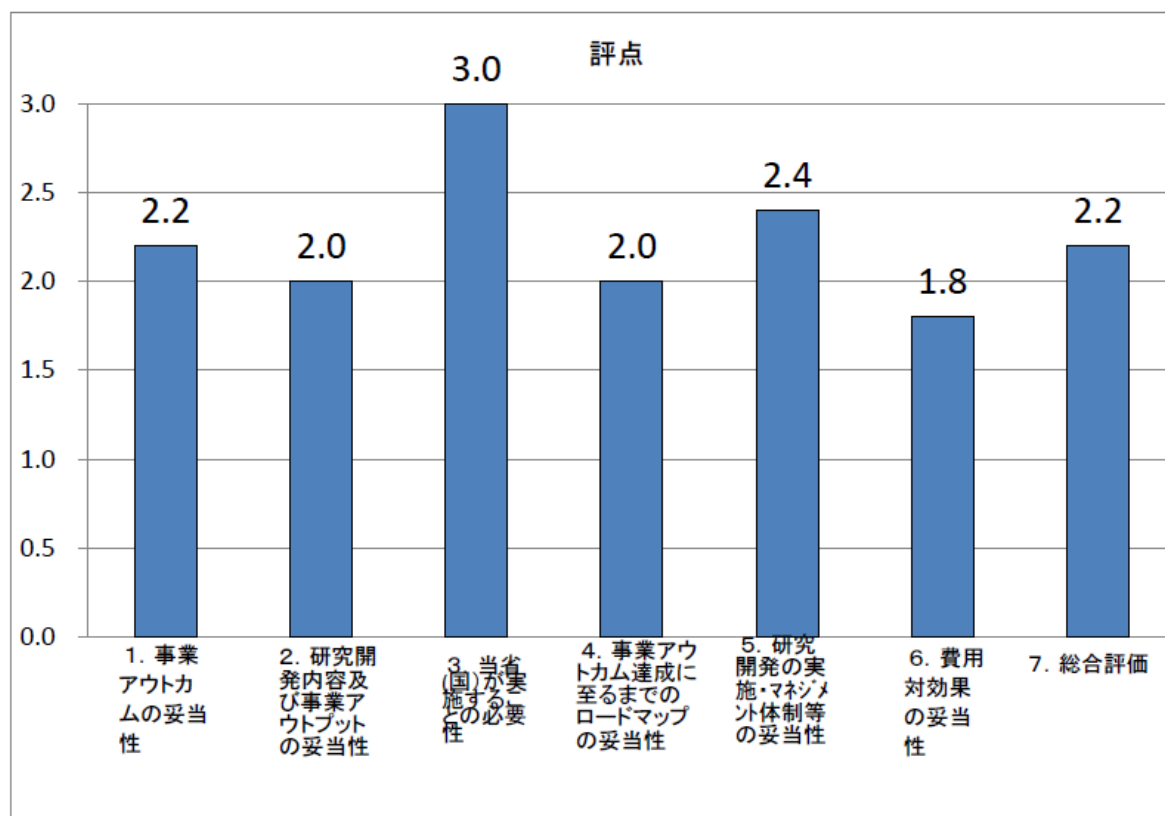


図 25 事業評価結果

【評価項目の判定基準】 評価項目 1. ～6. 3点:極めて妥当 2点:妥当 1点:概ね妥当 0点:妥当でない	評価項目 7. 総合評価 3点:事業は優れており、より積極的に推進すべきである。 2点:事業は良好であり、継続すべきである。 1点:事業は継続して良いが、大幅に見直す必要がある。 0点:事業を中止することが望ましい。
---	--

第3章 今後の研究開発の方向等に関する提言

3-1. 複数課題プログラム

今後の研究開発の方向等に関する提言

再生医療等の新たなモダリティ分野は開発難易度が高く、安全性や効能の適切な評価法が未確立である。PMDA の規制の方針と産業化にかかる研究開発が連携することや、開発初期のスモールスケール製造から市販後のラージスケール製造に至るまでの製法変更における品質の同等性確保のための手法を確立することが重要である。また、国際標準の戦略的開発について全体的なアウトカムへの導入や、規制側が標準利用するための法律的な支援などを積極的に検討するべきである。

【各委員の提言】

・（A 委員）取得した知的財産権の中身を知らないままにコメントすることをご容赦願いますが、是非、世界を驚かすような斬新な技術開発に心掛けてほしい。革新的な新薬の創出に繋がるような技術の完成を期待します。

・（B 委員）細胞を含む製品の産業化においては、一定の品質の細胞を大量に低コストで製造することが不可欠である。本事業では細胞を大量に低コストで製造することを目指して技術開発が展開されてきた。今後は製品の品質の再現性の確保の技術、特に開発初期のスモールスケール製造から市販後のラージスケール製造に至るまでの製法変更における品質の同等性確保のための手法の確立が重要となる。手法確立のための有力なアプローチ方法としては、Quality-by-Design による高頑健性製法の開発が挙げられる。

事業アウトカムおよび事業アウトプットの実現可能性の評価および実現した際の成果物の国際競争力の評価を先行・並行して実施し、より戦略的な技術開発・国際展開を進めるためには、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築すべき。

・（C 委員）米国では、21st Century Cures Act において、再生医療分野での標準の利用を明示している。国際標準の戦略的開発の全体的なアウトカムへの導入、規制側からの標準利用のための、法律的な支援などを積極的に検討するべきであると考えます。

・（D 委員）PMDA の規制の方針と産業化にかかる研究開発が連携し並行して進めることで、マーケットとのタイムラグが抑えられると期待する。

・（E 委員）再生医療と遺伝子治療の研究開発は、根本治療につながる医療として期待される医療であることから国際競争が激しい一方で、製品を構成する各要素技術の獲得、製造技術および施設へのアクセス、新しいモダリティに関する安全性や難病に対する効力の適切な評価法の開発が未確立ということもあって開発難易度は高く、国内製薬企業の取組みは十分とは言えない。民間企業が新しいモダリティである再生医療や遺伝子治療の研究開発に取組みやすくするために、ひとつでも多くの課題を、本事業において解決されることを期待する。

＜上記提言に係る担当課の対処方針＞

今後、品質の同等性確保の手法を確立するために、規制部門と連携して、QbD (Quality by Design) の手法を実現するための重要品質特性の抽出等により頑健性の高い製造技術基盤の構築を目指す。

また、再生医療等バイオ技術に関する国際標準化事業の実施者と当プログラムの連携を強めることで協働して戦略的に推進すると共に、規制への採用のための制度的な検討も並行して行うこととしたい。

3-2. 研究開発課題

A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発

今後の研究開発の方向等に関する提言

今後、この開発で得られた成果を、製法変更における品質の同等性確保のための手法である Quality-by-Design 等の研究開発につなげるとともに、製造を行う際に必要な原料の安定供給のための体制構築の課題についても対策を行い、我が国の細胞製造に関するノウハウが国際競争力につながるようマーケットニーズを取り込みながら、戦略的プロジェクトを運営していただきたい。

【各委員の提言】

- ・（A 委員）なし
- ・（B 委員）細胞を含む製品の産業化においては、一定の品質の細胞を大量に低コストで製造することが不可欠である。本事業では細胞を大量に低コストで製造することを目標として技術開発が展開されてきた。今後は製品の品質の再現性の確保の技術、特に開発初期のスモールスケール製造から市販後のラージスケール製造に至るまでの製法変更における品質の同等性確保のための手法の確立が重要となる。手法確立のための有力なアプローチ方法としては、Quality-by-Design による高頑健性製法の開発が挙げられる。
- ・（C 委員）細胞については、最終製品の品質評価には限界があるため、今後この開発で得られた成果を、評価委員会中に紹介された QbD プロジェクト等に上手くつなげて、我が国の細胞製造に関するノウハウが、国際競争力につながるような戦略的プロジェクト運営をお願いしたい。
- ・（D 委員）プログラムの途中でマーケットニーズを取り込むような仕組みがあるとよい。
- ・（E 委員）再生医療への社会実装という観点では、間葉系幹細胞を用いた再生医療やウイルス製造などにおいて安定供給のための製造体制構築が課題となって遅延しているケースが出てきている。本事業の成果によって解決できるものであれば社会実装を急ぐ必要があり、また本事業で対応できなかったものであれば、産業化における課題を見直して、さらなる研究開発を推進する必要があると考える。

<上記提言に係る担当課の対処方針>

製法変更時の品質の同等性確保のための手法として、令和2年度より Quality by Design に関する研究開発に着手すると共に、国産の細胞原料を安定供給するための体制を構築し、国際競争力を有する再生医療の産業化を戦略的に推進することとしたい。このプロジェクトにおいては技術のニーズを判断する機能をマネジメントの体制に組み込む予定である。

なお、原料の安定供給に関しては、平成30年度より、「国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業」において、ヒト細胞原料の供給にかかる課題を克服し自立的に

持続可能な供給体制の構築を図る実証事業を展開しており、ヒト細胞原料供給に関するガイドンスを作成し、公表しているところである。

B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

今後の研究開発の方向等に関する提言

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。

【各委員の提言】

・（A 委員）規制当局と連携を深めながら、本プロジェクトで達成した技術を実際の医薬品開発に迅速につなげるようお願いします。アメリカでは NCATS において、各種臓器の細胞をチップ上に配置し、各臓器細胞をマイクロ流路でつなぐことで、医薬候補品の安全性等の評価に使用するシステムの開発に着手していて競争が激しい中、決して米国の追随ではなく、我が国独自の独創的な新技術の確立を目指して欲しい。

・（B 委員）わが国独自の創薬支援基盤技術として Body-on-a-chip を開発し、これを活用することで医薬品開発における海外研究機関に対する後れを取り戻すことを目標とするのであれば、欧米が技術・知財共に先行している Body-on-a-chip に（少なくとも一部特定の領域において）「勝てる」製品を作らなければならない。つまり、「どこでどう勝つのか」、さらにはその前の段階として「何を示せば競争相手になれるのか」という視点が重要なはずである。

事業アウトカムおよび事業アウトプットの実現可能性の評価、および実現した際の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。そのためには、海外の知財・開発動向を常時監視・分析する機能ユニットをプログラム内に組織し、常時メンバーに情報提供する体制を構築することなどが必要と考える。

・（C 委員）OoC の研究開発については、規制との関係をより考慮するため、下記 2 点を検討した方が良いのではないかと考えられる。

（1）FDA 等米国の動きを考慮する。

FDA では、NCTR[1]、および、ワシントンの Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) [2]で関連した研究を実施している。これらの動きは、テーマの継続にあたり考慮した方が良いと思われる。

[1] Fitzpatrick S, Sprando R, "Advancing Regulatory Science Through Innovation: In Vitro Microphysiological Systems", Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019;7(1):239-240.

- [2] Cao X, et al., "Evaluating the Toxicity of Cigarette Whole Smoke Solutions in an Air-Liquid-Interface Human In Vitro Airway Tissue Model", Toxicol Sci. 2017 Mar 1;156(1):14-24.

(2) 前臨床試験の代替を具体的に想定する。

アウトカムとして、前臨床試験の代替を想定するのであれば、実際のどの試験を代替するのかを明確にして、そこから製品に求められる要件を明文化し、相関性を取る戦略も有効であると考えられる。その際、相関性をとるために、評価に用いる既存医薬品(化合物)のセットを開発することも有効であると思われる。

- ・(D 委員) 規制当局と並行して産業開発を進め、タイムラグを最小限にすることが重要。
- ・(E 委員) 創薬の非臨床における評価技術の向上が、新しいモダリティの開発の推進力になることから、本プロジェクトの成果が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している。例えば、核酸医薬の創薬では必ず課題となる肝および腎における毒性課題の解決に向けた評価系を確立し、さらにはこれらの技術が安全性評価のデファクトスタンダードとなれば、核酸医薬の臨床開発が円滑なものになると同時に、その評価技術による製品の市場性が高まるものとする。

<上記提言に係る担当課の対処方針>

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ており、その内容については、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している。今後もこれらの動向についてモニタリングし、先行する欧米技術を的確に把握・評価すると共に、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による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すこととしたい。具体的には、アウトプット目標に「ラウンドロビンテストの実施数」を加えることで強力に推進する。

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制度運用を目指すこととしたい。具体的には、別途医薬品部門で進めている新しいモダリティの開発プロジェクトにおいて、本事業の成果に基づくホワイトペーパーが開示された段階でその開発技術の活用を行うことを想定している。

第4章 産業構造審議会評価ワーキンググループの所見及び同所見を踏まえた改善点等

4-1. 複数課題プログラム

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

※評価WGの指摘を記載する。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

※評価WGの指摘を踏まえ、各原課において記載する。

4-2. 研究開発課題（プロジェクト）

A. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム開発

評価ワーキンググループの所見【終了時評価】

※評価WGの指摘を記載する。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【終了時評価】

※評価WGの指摘を踏まえ、各原課において記載する。

評価小委員会の所見【事前評価】

- 本事業については、厚労省の規制に対して本事業を同省とどのように連携していくかが重要。米の研究協力体制との比較では、日本は米と逆に上流に力点を置き、下流は弱い。下流を強化しないと技術がうまく活かされないため、特に厚労省との連携を考えるべき。
- 本事業は、幹細胞の品質を評価する技術を開発する事業であり、この技術を幹細胞を作る側にフィードバックしていく必要がある。
- 上位目的は「幹細胞関連産業の基盤形成」なので、再生医療と診断創薬を出口にした二層型の政策目的が明示されるように「幹細胞関連産業の基盤形成事業」として拡大強化した方が良いのではないかと。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】

- 厚労省、文科省及び研究者等で構成する「iPS細胞等研究連絡会」（座長：京都大山中教授）を設置し、共同で関連事業の評価・検証を行う等の連携を図っているところ。今後も普及のための対策を推進する方針である。
- 上記の「iPS細胞等研究連絡会」を連携の場として、開発した評価技術を関係者にフィードバックしていく予定である。
- 他の取組とも併せ、コメントの趣旨に沿って幹細胞関連産業の基盤形成に努めて参りたい。

B. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発

評価ワーキンググループの所見【中間評価】

※評価 WG の指摘を記載する。

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【中間評価】

※評価 WG の指摘を踏まえ、各原課において記載する。

評価ワーキンググループの所見【事前評価】

<当省(国)が実施することの必要性>

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

<事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性>

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

<研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性>

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

所見を踏まえた改善点（対処方針）等【事前評価】

- 一企業で取り組むことが困難な課題であり、国際的な競争が激化している分野でもあることから、国で実施すべきことが強く期待されている事業であり、速やかに事業を開始できるよう強力に推進していく。
- 研究開発項目の目標設定については、ユーザーフォーラム等も活用し、より明確化していく。ロードマップについては、AMED と一緒に事業実施者にヒ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。
- 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。