

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/終了時評価 補足説明資料

2023年3月23日

商務・サービスグループ 生物化学産業課

I . 複数課題プログラムの概要

II . 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

B 遺伝子治療製造技術開発

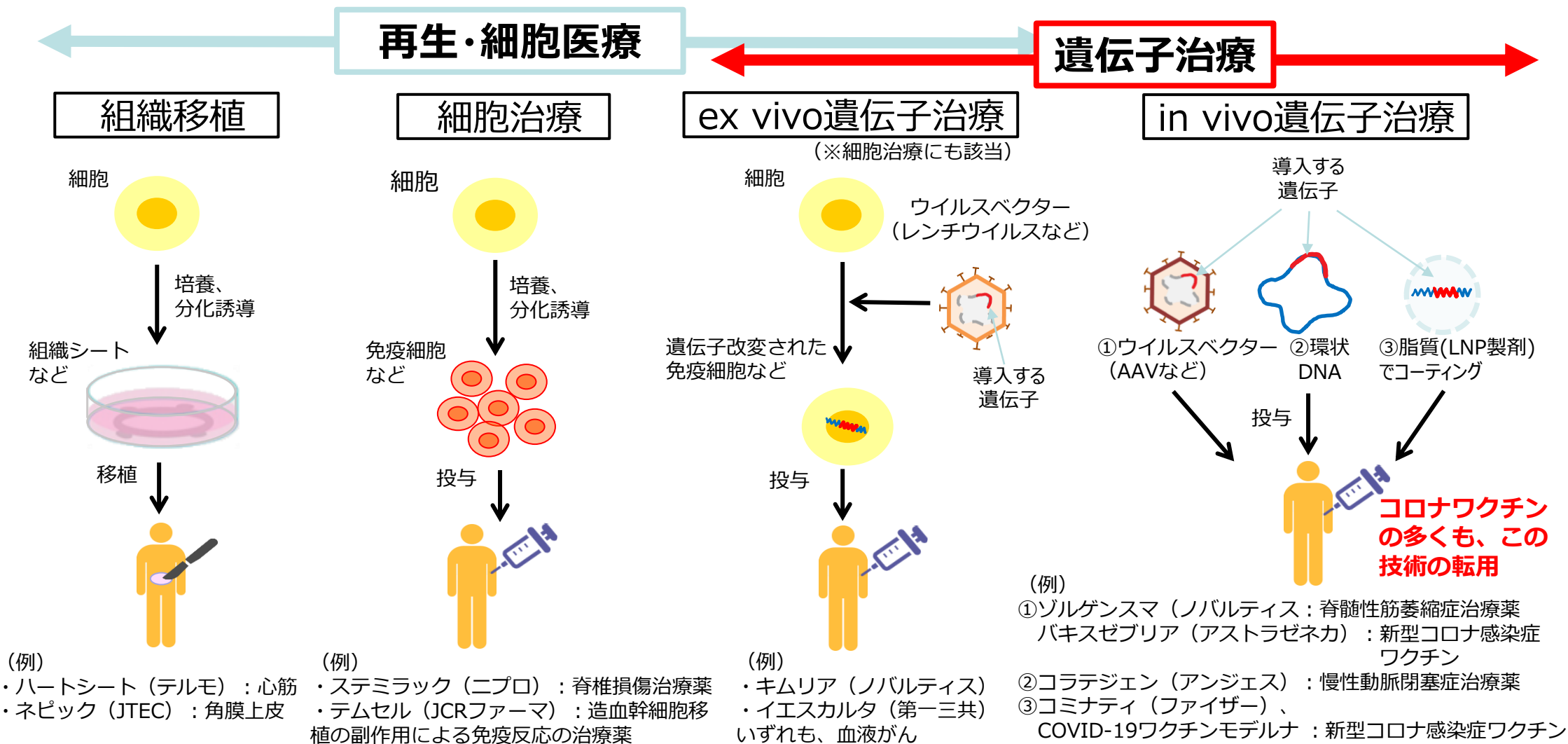
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

1. 本プログラムの目的等①

事業の目的	再生・細胞医療や遺伝子治療の技術は、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。 本事業では、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治療用ベクターの安定的かつ効率的な製造技術等の開発と、再生医療技術を応用した創薬支援ツールの開発に取り組んでいる。 このうち、今回は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。						
	A 高度創薬支援ツール基盤技術開発			2022年度（R4年度）～2026年度（R8年度）			
	B 遺伝子治療製造技術開発			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			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			2021年度（R3年度）～2023年度（R5年度）			
	E 産業化促進研究開発			2019年度（H31年度）～継続実施			
	※D,Eはプロジェクト評価の対象外						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2015 年度～2027 年度 （13年間）			会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計		
評価対象時期	2018年度～2022 年度 （5年間）						
執行額 （百万円）	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY	2022FY	総執行額	総予算額
	4,373	7,148	3,193	5,167	—	—	24,762 （※2022年度を含む）

1. 本プログラムの目的等②

- 再生・細胞医療や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。
- 再生・細胞医療：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もの
 遺伝子治療：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もの



1. 本プログラムの目的等③

- 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%以上の高い成長率**が試算されており、世界中で開発が進められている。

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

*1 前臨床以降の開発品を品目ごとにカウント *2 mRNA医薬と病原体生物等はCOVID-19関連の品目を除く。COVID-19関連の品目を含む値は参考としてカッコ内に記載した

*3 ADC: Antibody-Drug Conjugate *4 本調査においてはワクチンを除く

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

1. 本プログラムの目的等④

- 日本には有望なシーズが多く存在すると言われる一方で、開発品数においては米国、欧州、中国に遅れを取っている状況。



*1 : 製品数でカウント。同じ疾患領域内の複数の疾患に対して開発が進められている場合は、1製品のみカウント。複数の疾患領域、複数の地域で開発が進められている場合は、疾患領域・地域別に1製品とカウント *2 : 含、台湾
出所 : ADLデータベースよりアーサー・ディ・リトル作成

1. 本プログラムの目的等⑤

【基本方針】再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化及び社会実装の推進

実用化の推進に向けた課題

①製造・評価に係る技術的課題の解決【本事業】

→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。

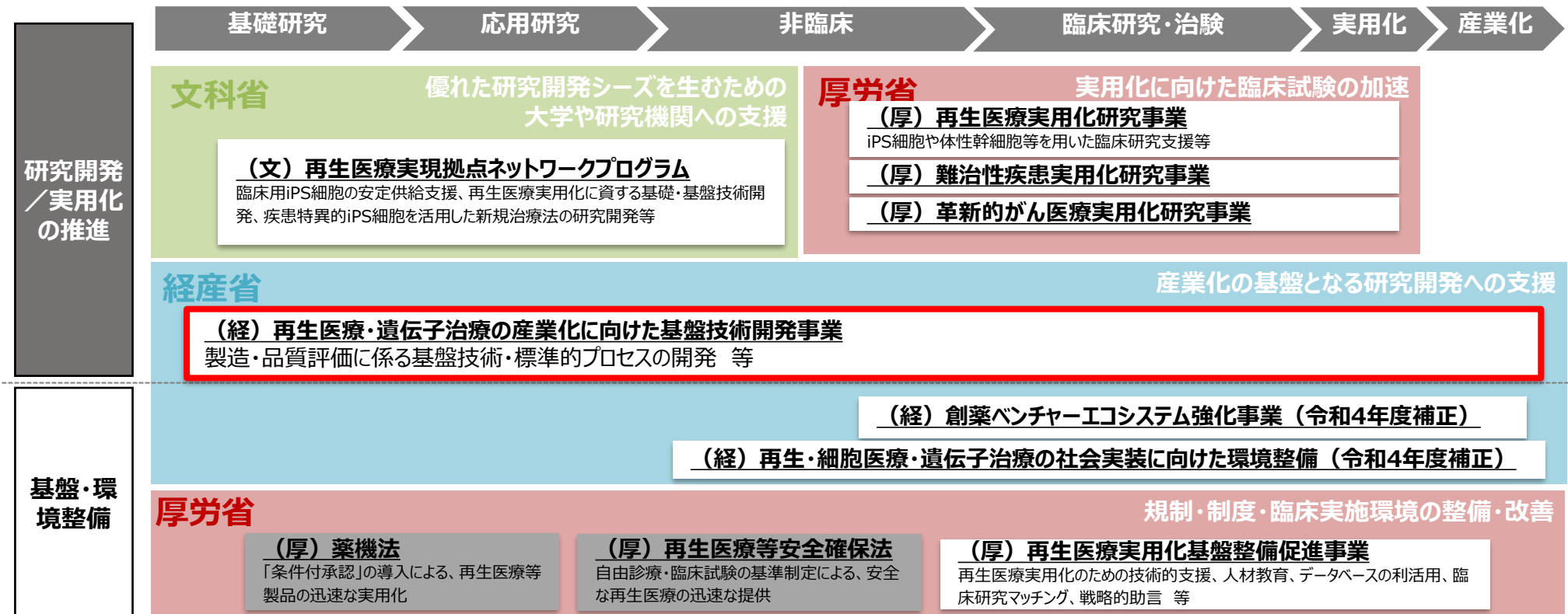
②環境整備

- ・規制・制度環境【厚労省等】
- ・臨床環境【厚労省等】
- ・事業環境（資金調達・収益化）【経産省補正予算等】

③革新的なシーズの充実【文科省等】

理想の姿・状態

- 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。
- 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。



【基本方針】 再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化及び社会実装の推進

- 今回の中間評価の対象である「（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。
- 一方、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が必要とされている。こうした中で、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。



最終目標

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状態を実現し、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・医薬品市場の取り込みにより我が国の経済成長に貢献する。

- 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
抜粋

経済財政運営と改革の基本方針2022

令和4年6月7日
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

① 再生・細胞医療・遺伝子治療

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。

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。

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

事業の内容

事業目的・概要

- 再生医療は、臨床現場の新たな治療の選択肢となるとともに、動物実験の代替や新規モデルの評価等を可能とする創薬支援ツールとしての応用が期待されています。
- また遺伝子治療は、難治性疾患等の根本的な治療につながることから、急速な市場拡大が起こり、汎用性のあるプラットフォーム製造技術開発や国際競争力のある技術開発などへの支援が求められています。
- 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
 等を進めていきます。

成果目標

平成27年度から令和8年度までの12年間の事業であり、再生医療分野・遺伝子治療分野の産業化を目指します。具体的には、

- 令和10年度までに、再生医療等製品の薬事申請数12件
- 令和10年度までに、本事業で開発した創薬支援ツールを利用した製薬企業等の数10社等を目指します。

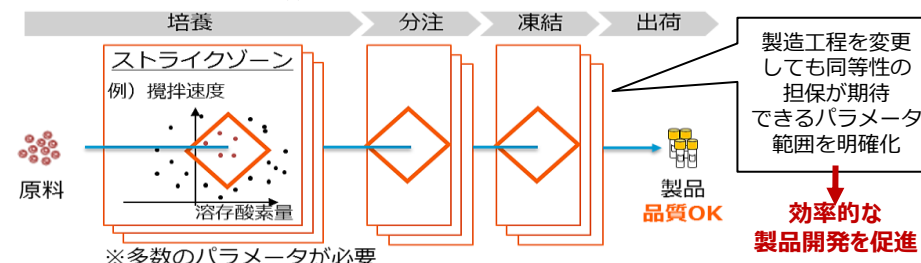
条件（対象者、対象行為、補助率等）



事業イメージ

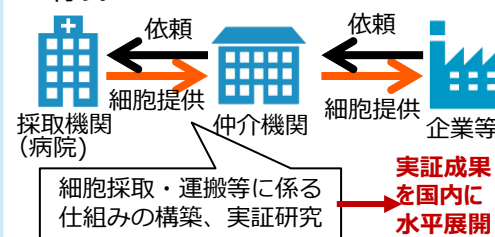
(1) ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

- ヒト細胞加工製品の製造工程の暗黙知を明確化し、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できるような技術基盤を確立する。



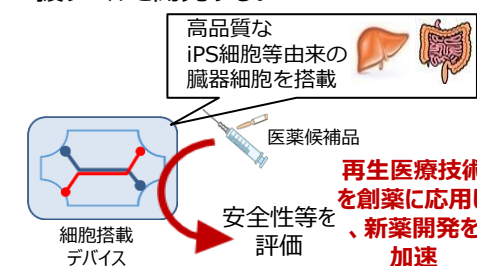
(2) 再生医療用原料細胞安定供給研究開発

- 品質の確保された原料細胞の採取・運搬等に係る仕組みの構築やそのための手順明確化等に関する実証研究等を行う。



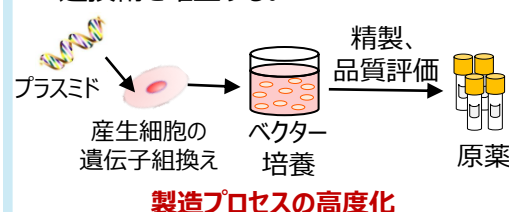
(3) 高度創薬支援ツール基盤技術開発

- 高品質のiPS細胞等から分化誘導される各種臓器の細胞等を用いた創薬支援ツールを開発する。



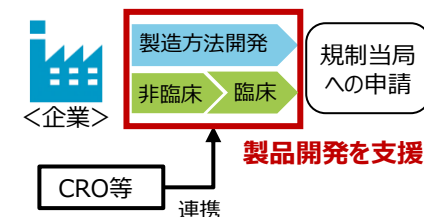
(4) 遺伝子治療製造技術開発

- 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。



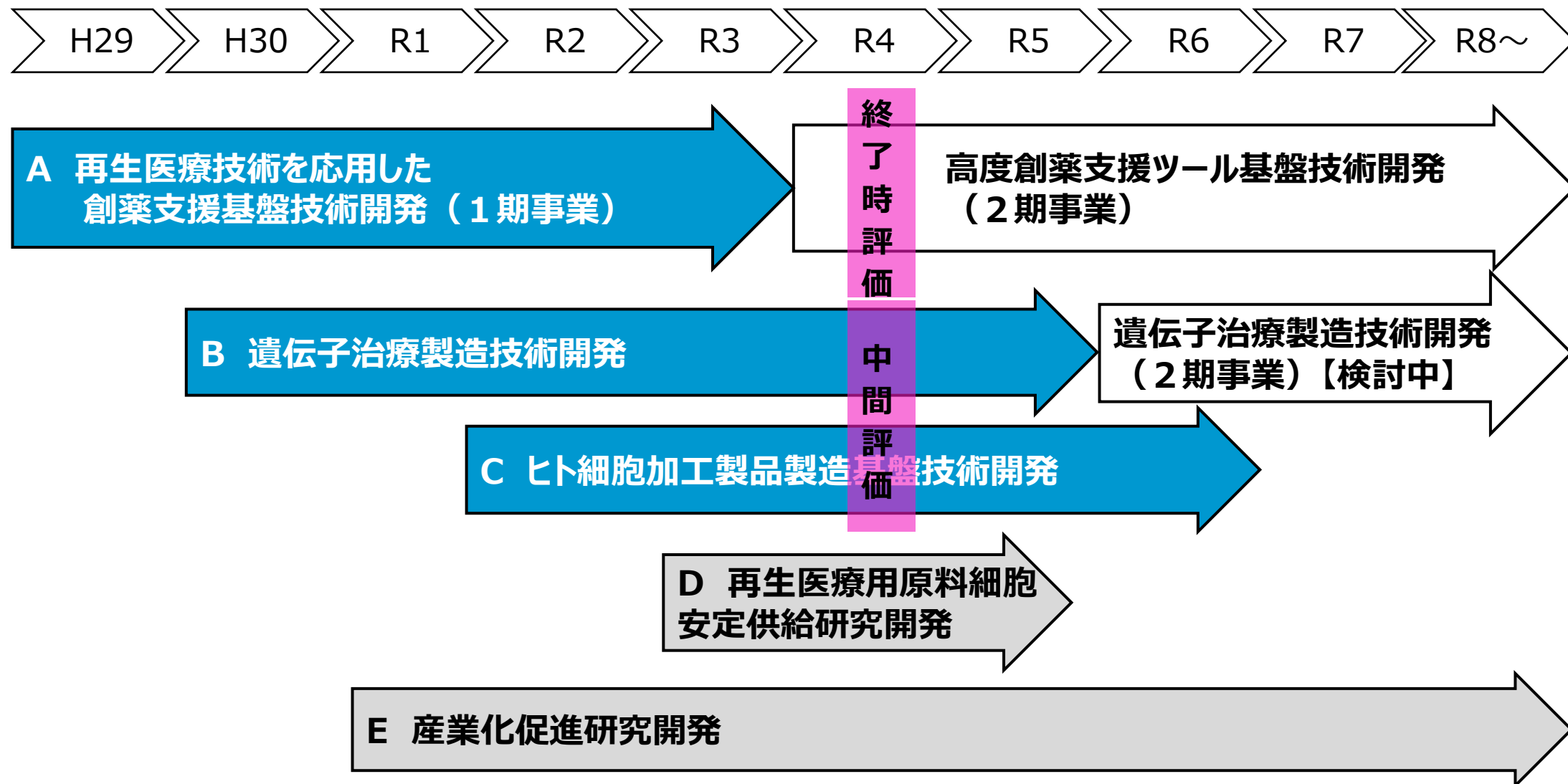
(5) 産業化促進研究開発

- 実用化を目指す再生医療等製品シーズの製造プロセス構築、評価手法等の開発を行い、産業化を加速する。

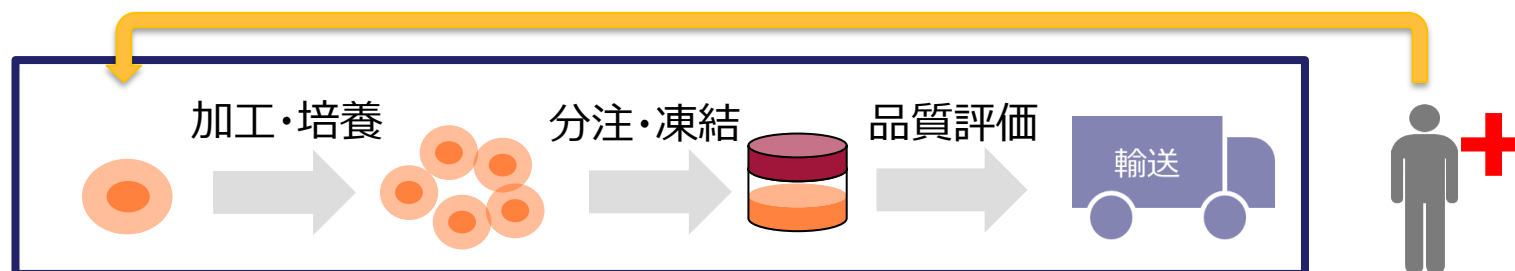


再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

※H27～H30：「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」



再生・細胞医療

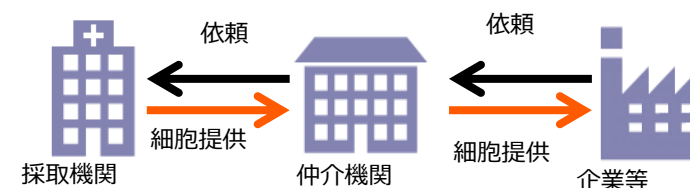


C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

ヒト細胞加工製品を効率的かつ安定的に製造できるような、各製造工程における重要なパラメーター（CPP）と品質特性（CQA）を特定し、工程をモニタリングして品質をコントロールする手法を確立する

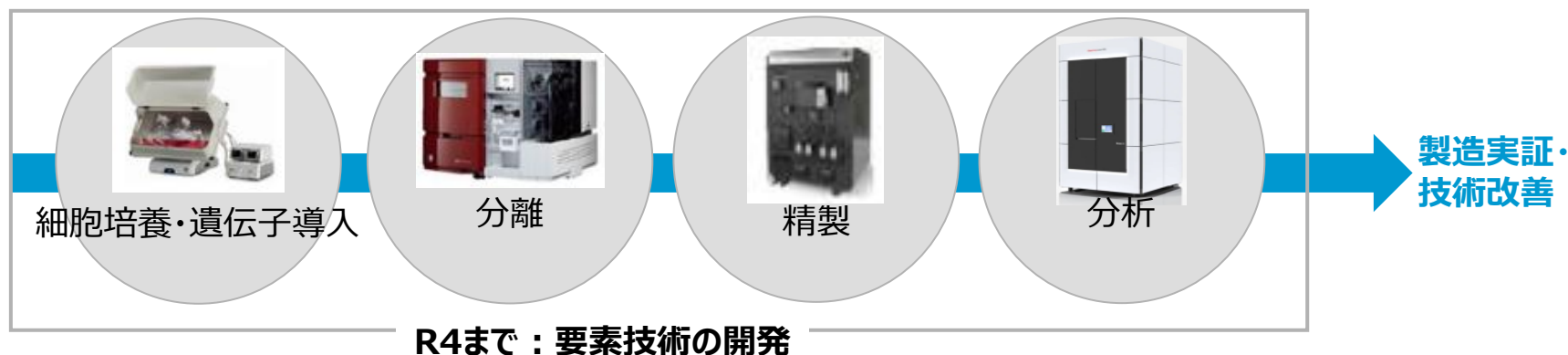
D 再生医療用原料細胞安定供給研究開発

品質の確保された細胞原料の採取・運搬等に係る仕組みの構築や、そのための手順明確化等に関する実証研究等を行う。



B 遺伝子治療製造技術開発

遺伝子治療で用いられるウイルスベクターにつき、現状は海外産に依存しているが、価格が非常に高いため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。そのため、高品質で安全性が高く安価な国産ウイルスベクターの製造技術（産生細胞、精製法、品質評価法等）を確立する。



遺伝子治療

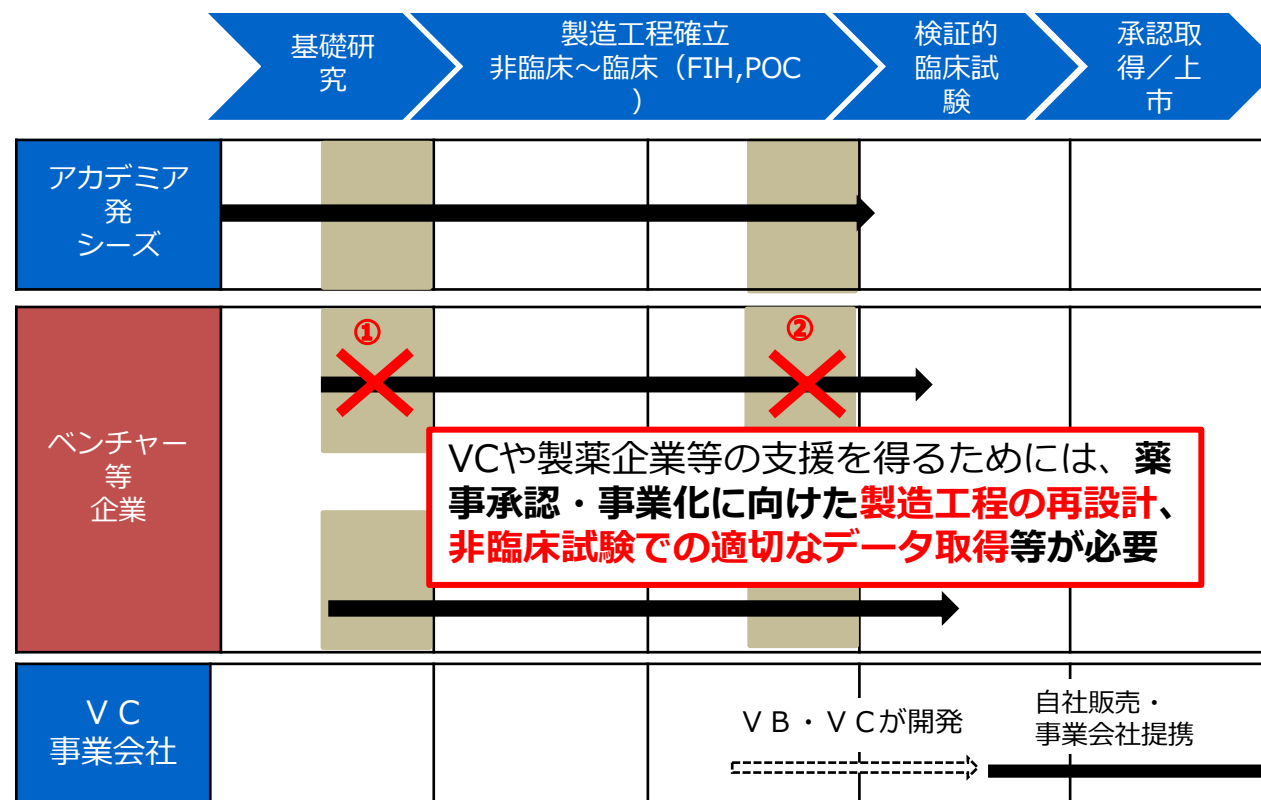
A 高度創薬支援ツール基盤技術開発

- 高品質のiPS細胞等から分化誘導される各種臓器の細胞等を用いた創薬支援ツールを開発する。

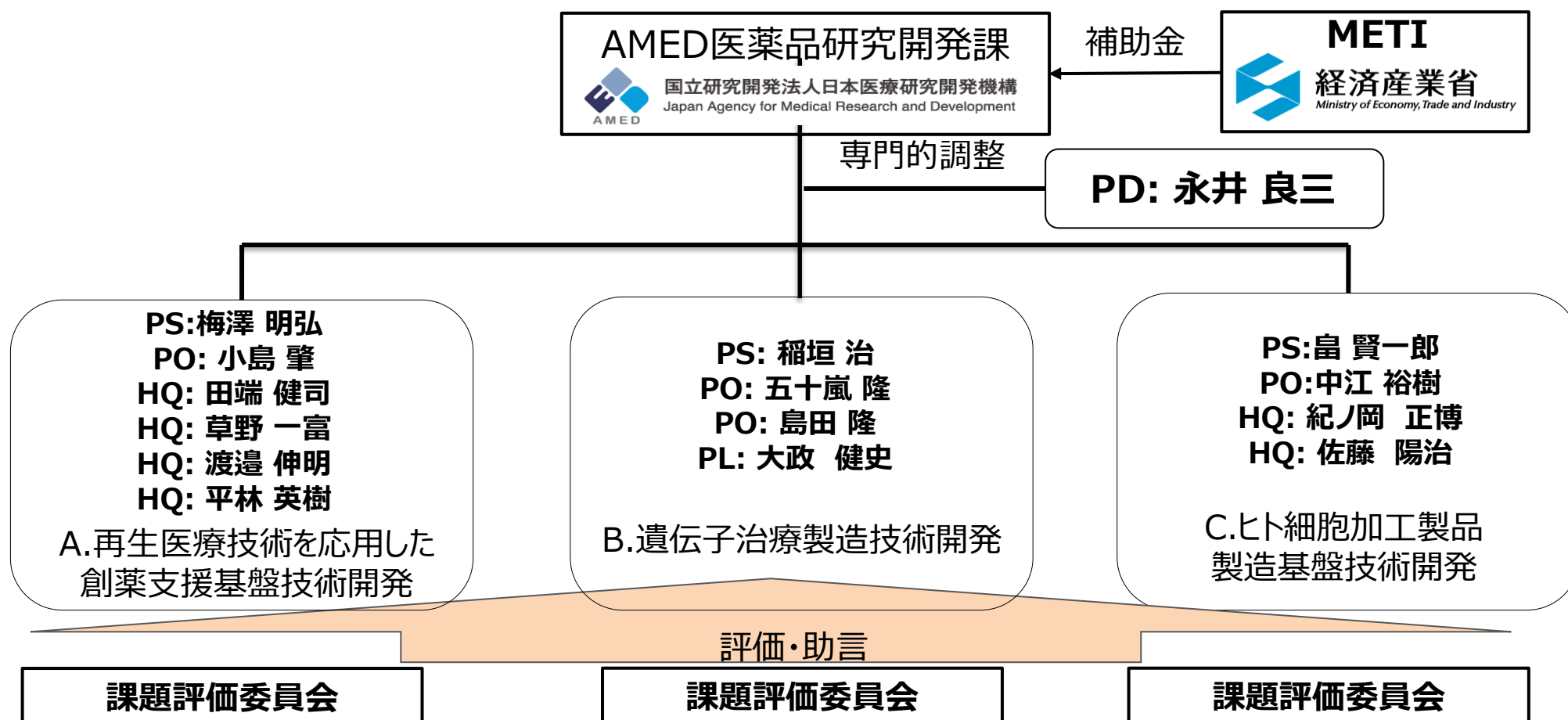
E 産業化促進研究開発

再生医療等製品の開発においては、早期から薬事承認や商用生産（GMPグレードでの生産やスケールアップ、スケールアウト等）に対応可能な製造工程の設計、評価法の開発、適切なデータ取得が必要であるため、**主に臨床試験に入る前のシーズを対象とし、規制に沿った製造方法の確立・品質評価方法の開発等**を支援し、薬事承認や産業化を促進する。

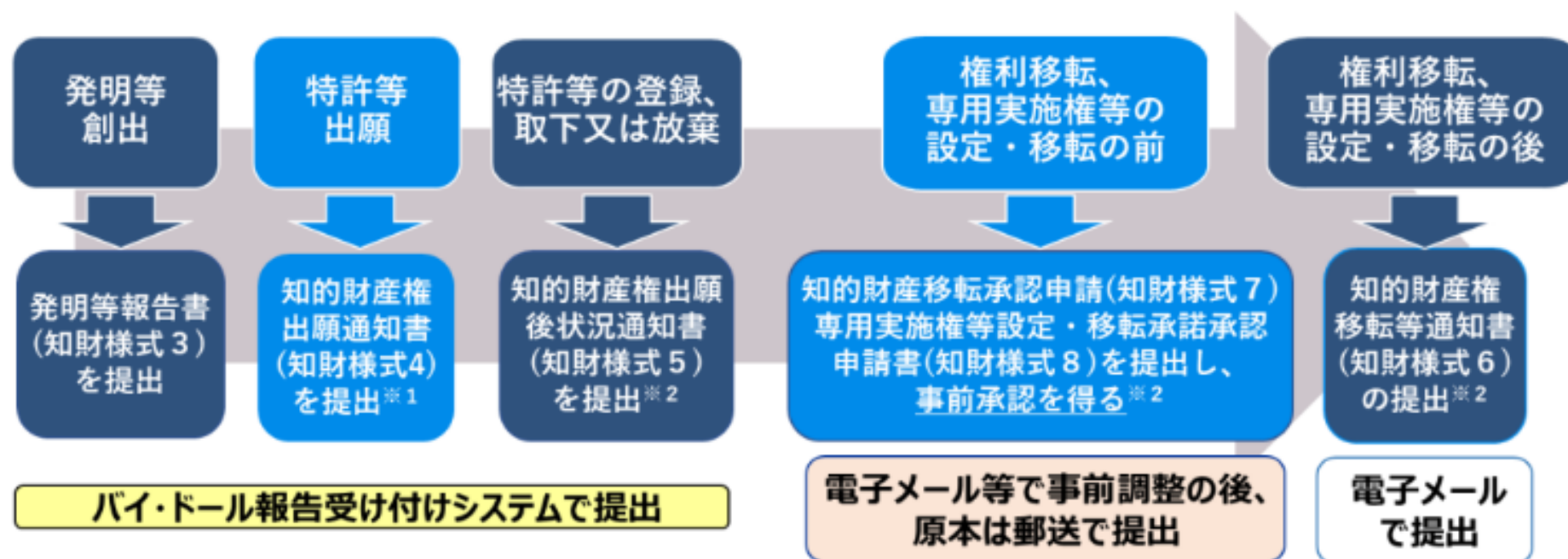
全体



- 平成27年度からAMED事業として実施。
- 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、技術開発の方向性を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。



- 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。



※1 外国出願、PCT国際出願、PCT国際出願の各国移行も報告の対象です。

※2 権利化前出願（発明等）の取下、放棄、移転も、報告・事前承認の対象です。

プロジェクト	アウトプット指標・目標		達成状況 (実績値・達成度)	原因分析 (未達成の場合)
A. 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術開発	創薬支援ツール開発に係る要素技術の確立数	(最終目標) 2021年度 12件	13件	—
B. 遺伝子治療製造技術開発	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	—
C. ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	QbDによる再生医療等製品製造工程の確立数	(中間目標) 2022年度 1件	1件	—

(目標の設定(変更)理由・根拠等)

再生医療技術を応用した創薬支援ツール及び再生・細胞医療・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み合わせが必要であるため、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の評価する。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。

※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。

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

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。

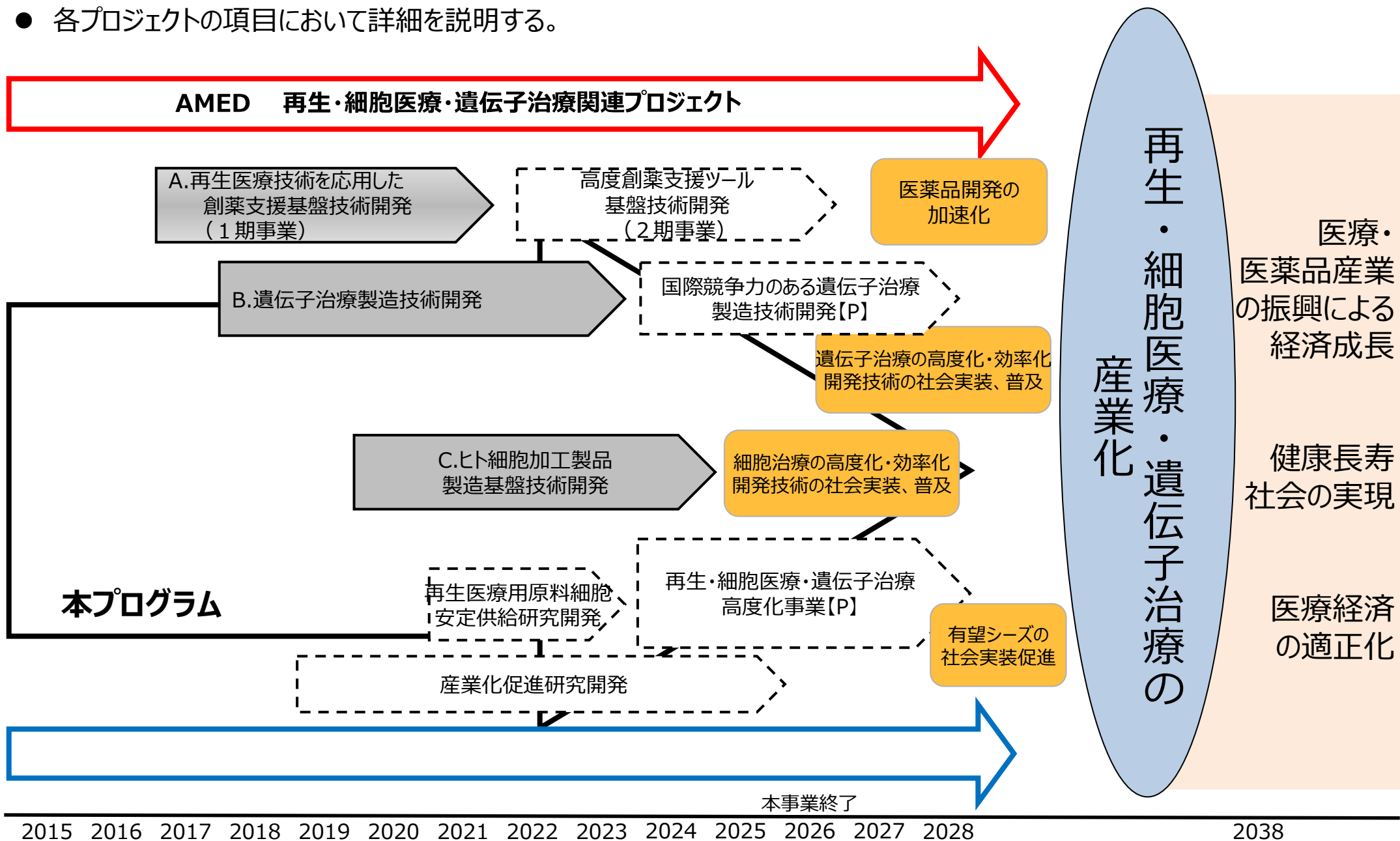
プロジェクト	アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
A. 再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術開発	製薬企業内でのマッチング研究の実施件数	2022年度	20件	中間目標は既に達成。2022年度末時点で20件であり、最終目標も達成見込み。
B. 遺伝子治療製造技術開発	本事業で開発した技術を活用した遺伝子治療の臨床研究件数	2025年度	5件	2020年度末時点で5件であり、中間目標は既に達成。遺伝子治療の非臨床～臨床研究数が伸び始めているため、今後の研究開発推進によって最終目標も達成が期待される。
C. ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発	本事業で開発した要素技術を活用した臨床研究件数、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

評価項目 5

17

- 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。
- 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。
- 各プロジェクトの項目において詳細を説明する。



- 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。
- 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・細胞医療・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。

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。

	氏名	所属、役職
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
委員	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

- 第1回 評価検討会（2023年1月17日）（公開）
 - 1. 開会
 - 2. 評価検討会の公開について
 - 3. 評価の方法について
 - 4. 技術評価報告書の構成について
 - 5. 事業概要の説明及び質疑応答
 - 6. 閉会
- 評価委員からの評価コメントの提出（2023年1月18日～1月24日）
- 第2回 評価検討会（書面審議：2023年2月13日～2月22日）（公開）
 - 1. 議題1 第1回評価検討会議事録の確認
 - 2. 議題2 技術評価報告書（案）の確認

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、引き続き強力に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海外製品への追随ではなく、日本が世界に勝てる領域での開発を強力に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。

今後の研究開発の方向等に関する提言	対処方針
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。 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。	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。
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な。	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。 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。

I . 複数課題プログラムの概要

II . 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

B 遺伝子治療製造技術開発

C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発

A 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術事業

(終了時評価)

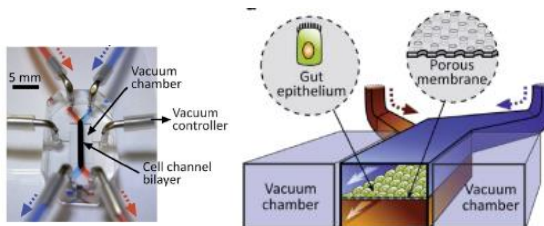
事業の目的	我が国の強みである微細加工技術等を活用し、これまでに本事業で開発した分化誘導技術や細胞加工技術を融合させ、再生医療の出口産業の一つとして認識されている創薬支援の基盤技術を開発する。 これにより、再生医療技術の実用化を促進し、さらに、製薬企業各社の課題である、臨床段階での開発中止のリスクを低減し、新薬開発を促進する。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2017年度～2021年度（5年間）				会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計	
評価時期	事前評価：2016年度、中間評価：2020年度、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）						
執行額 （百万円）	2017FY	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY	総執行額	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

【事業目的】 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, MPS）の開発

- 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。
- 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。

灌流培養

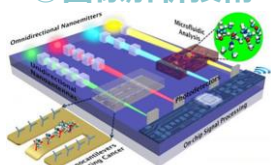
- マイクロ流路設計
- 素材技術
- 接合技術
- 微細加工技術



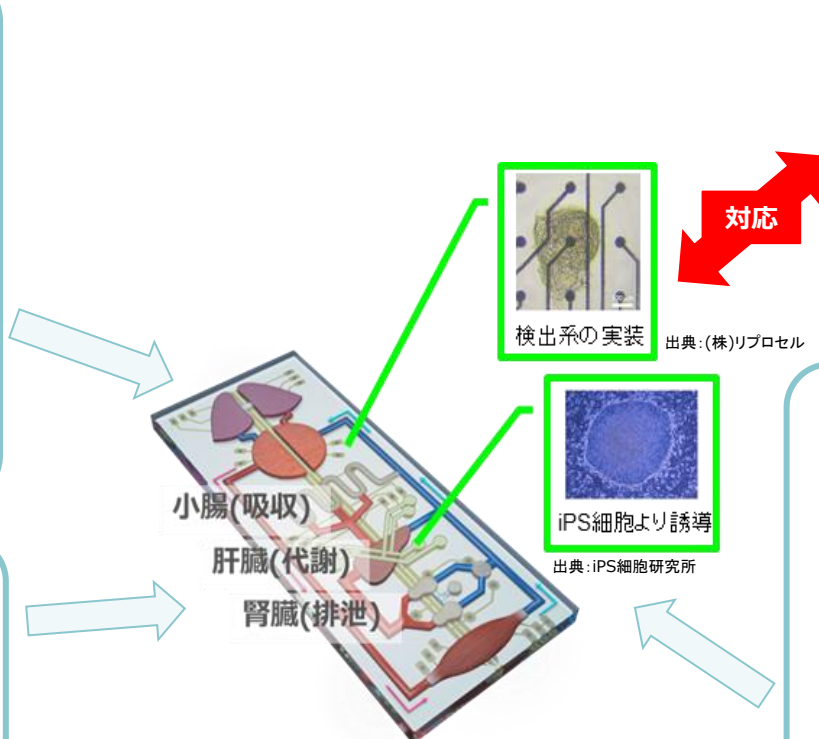
出典: Kim HJ et al. Lab Chip, 2012.

動態解析・毒性評価

- センシング技術
- 画像解析技術



出典:
<http://www.nanowerk.com/nanotechnology-news/newsid=39161.php>



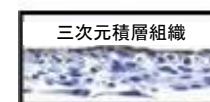
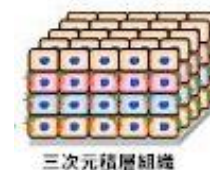
出典: (株)リプロセル

出典: iPS細胞研究所



組織機能の再現（細胞）

- 細胞培養技術
- 分化誘導技術
- 臓器らしさの追求
(小腸の吸収・代謝機能、肝臓の高次代謝機能等)



腸管モデル

出典: <http://www.hs.ura.osaka-u.ac.jp/matsusakimichiya/research/>

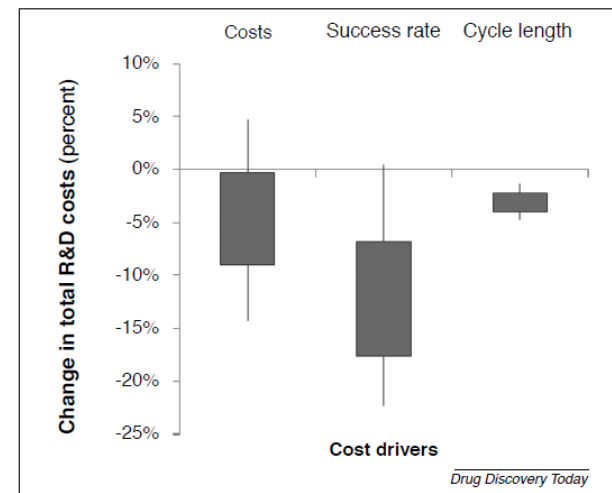
MPSの開発により実現できること

● 高い臨床予測性に基づく開発中止のリスク低減

新たな創薬分野の開発（抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療薬等）では、ヒト標的的特異的に作用する場合や、臨床予測性が低い場合、従来知見が少ない臓器毒性の検証が必要である場合などがあり、動物実験では問題がなかったにもかかわらず、治験で突然重篤な副作用が出て開発中止になるケースが発生している。

【例】遺伝子治療薬AT132（アステラス）での死亡事故

→ 2020年8月に治験一時中断、減損損失588億円等



MPSが医薬品開発コストに与える影響

1PJあたり直接費削減、失敗率低減、
R%D期間短縮⇒**10-26%R&D費低減**

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

● 前臨床試験のコスト低減

動物実験の実施には数千万円の費用が発生している。

加えて、入手コストは年々高額化。

● 動物実験廃止の流れへの対応

動物愛護の観点等から、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：EPA2035年に安全性評価での利用中止

化粧品：動物実験の禁止

医薬品：ICH S5Bに代表される代替法促進

- 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①

評価項目 2 - 1、3 - 1

30

年	日本と世界全体の動向	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 行政動向	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 産業動向	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 行政新しい動き	OECD PBPK TG（⇒グローバル規制文書にMPS記載）	FDA DDT ISTD 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（CEN-CENELEC）と欧州委員会の共同研究センター（JRC）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（OoC）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。	

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。

国内の主な企業の動向

富士フィルム和光純薬（Emulate社と提携）、ウシオ電機、ニコンなどの企業がMPS分野に参入。

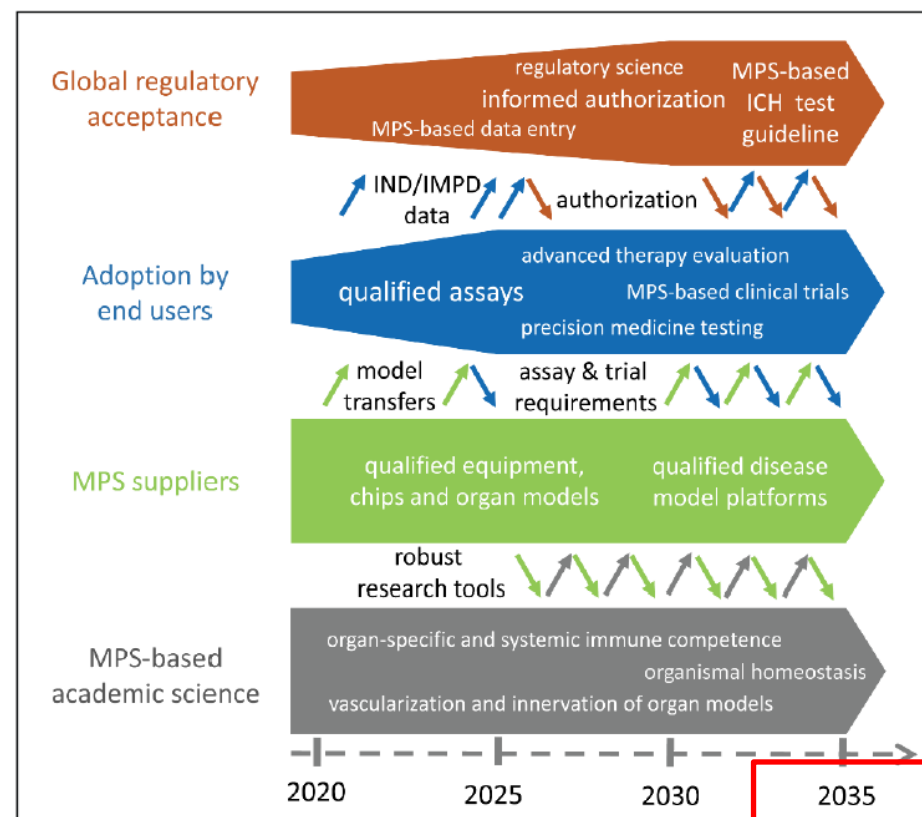
米国における活用状況

- 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おり（左図）、FDA申請の参照データに用いられた実績もあるとされている一方、規制への組み込みには時間がかかるとされていた。IQコンソーシアム@米国の資料（右図）によれば、2035年に国際規制に組み込まれる目処。
- しかしながら、2022年12月のFDA Modernization Act 2.0の可決を踏まえて更に実用化が加速する可能性が高い。
- 実際に、海外メガファーマでは2025～2030年に安全性評価のためにMPSを用いることを目指した共同研究・新薬開発での実績の積上げが進んでいる。

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

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



現状のMPSの課題

● Readoutの充実

MPSを用いた解析を行うにあたり、Readoutの充実は必要不可欠。

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

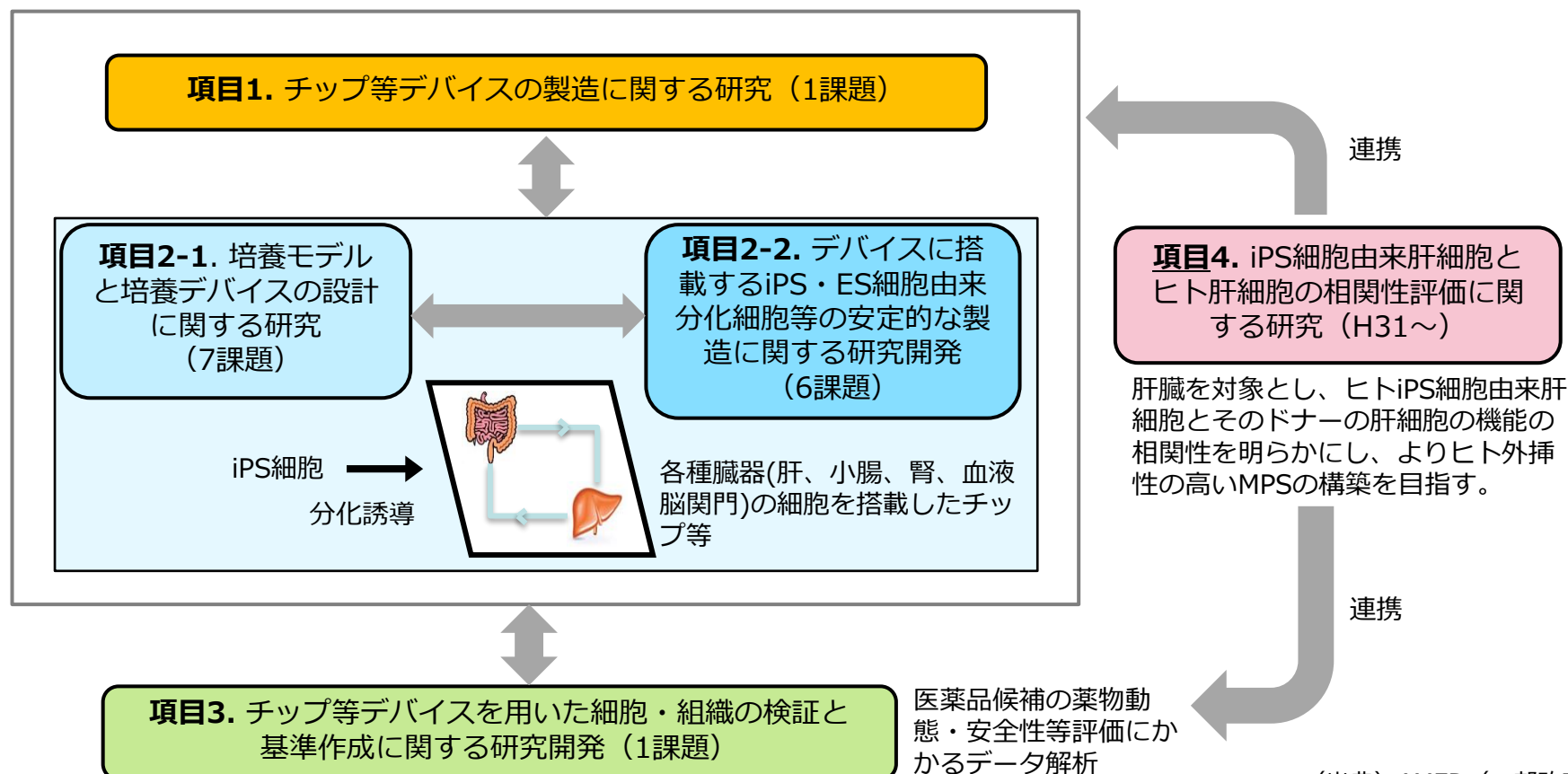
● RSや国際標準に関する検討

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

● コスト・汎用性・カスタマーサポート

既存のMPS製品はワンストップ型サービスが主流であり、Emulateの場合、初期投資で約2000万円（チップ・灌流用培地貯槽24セット約242万、培養装置約1265万、CO2点電力供給装置258万など）がかかる。また、他社技術との組合せができない、日本国内で受けられるカスタマーサポートが限定的といった課題も存在。

- 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。

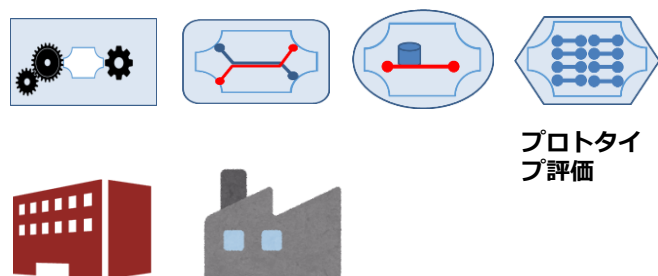


	研究開発項目	実施者
項目1. チップ等デバイスの製造に関する研究	In-vitro安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/ multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立	産業技術総合研究所
項目2-1. 培養モデルと培養デバイスの設計に関する研究	創薬スクリーニングを可能にするヒトiPS細胞を用いた腎臓Organ-on-a-Chip	京都大学
	医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門（BBB）デバイスの開発	東京大学
	腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発	京都大学
	創薬における高次in vitro評価系としてのKidney-on-a-chip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指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（H31～）	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

<研究開発課題 1>

チップ等デバイスの製造に関する研究

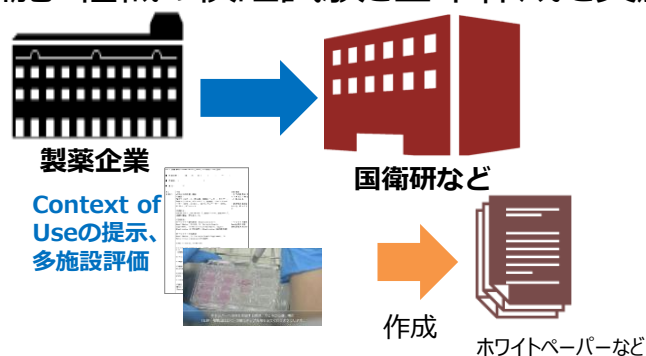
チップ等デバイスに用いる素材として何を用いるべきかの検討と評価、コーティング素材の検討と評価、チップ等デバイスを安価且つ迅速に数千枚製造する技術の開発を行う。



<研究開発課題 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。



<研究開発課題 2 - 1>

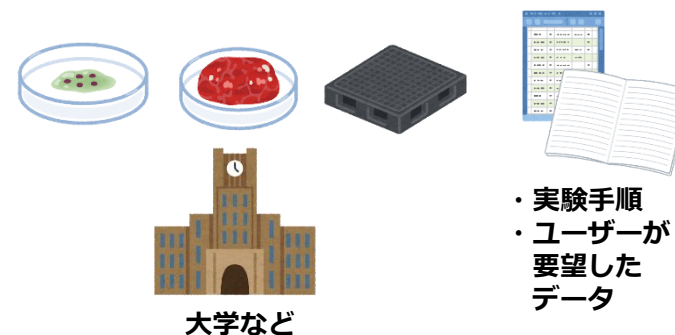
培養モデルと培養デバイスの設計に関する研究

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。

<研究開発課題 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。



<研究開発課題 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。

1期事業

2期事業（2022年～2026年）

高いユーザビリティ
をもつMPSデバイ
スや細胞の製品化
（4製品）

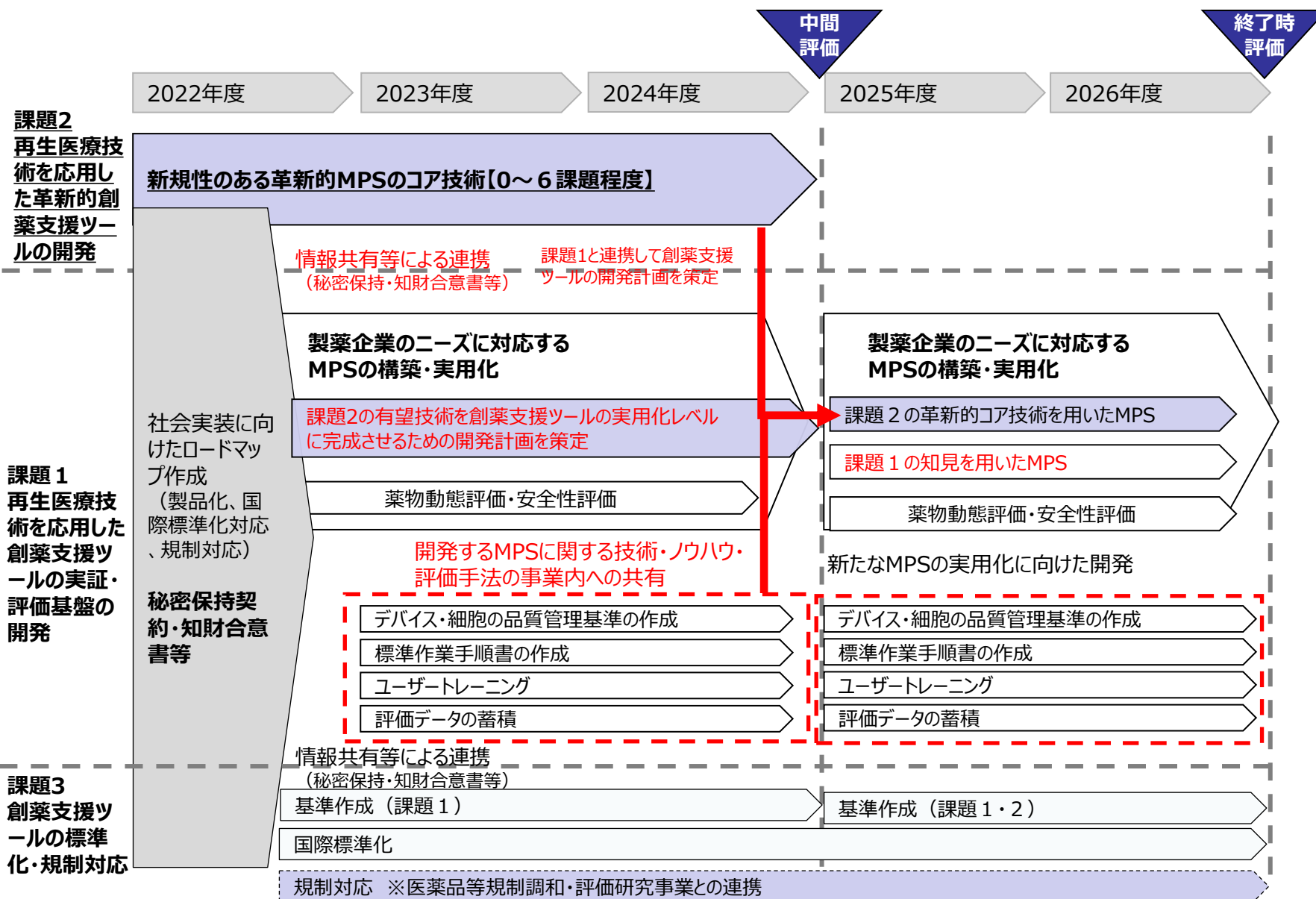


【今後の課題】

①市場獲得に向
けたユーザーマッ
チングと製品改善の
加速化

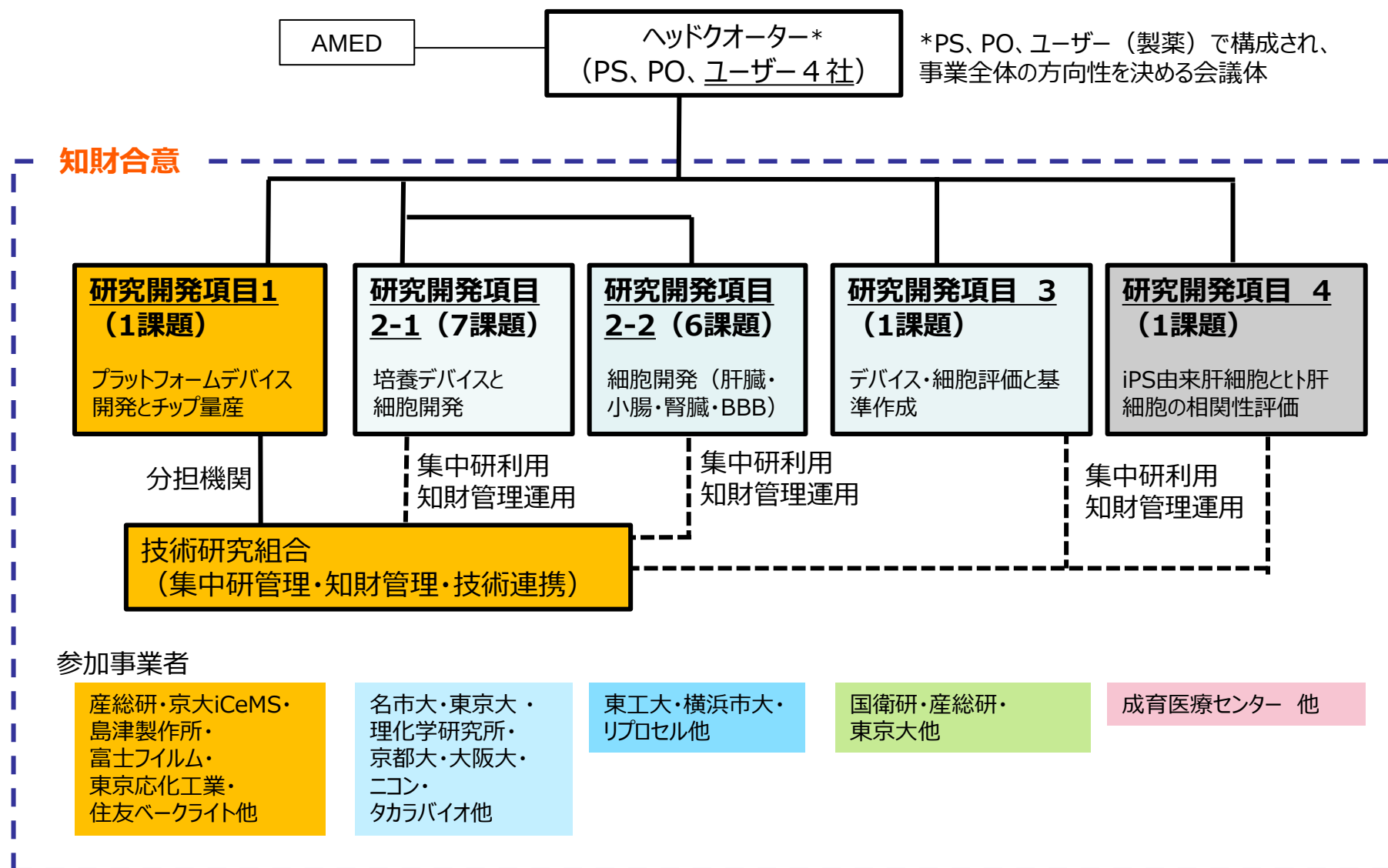
②評価系の拡大

③受容環境の構
築



(単位：百万円)

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 (H31～)	-	-	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



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

アウトプット指標	目標		成果	達成状況	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	達成	1. 条小腸上皮細胞（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	達成	○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

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT出願
2017年度～2021年度	374件	45件	26件	17件

国際標準への寄与

なし

プロトタイプの実成

なし

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

- 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。

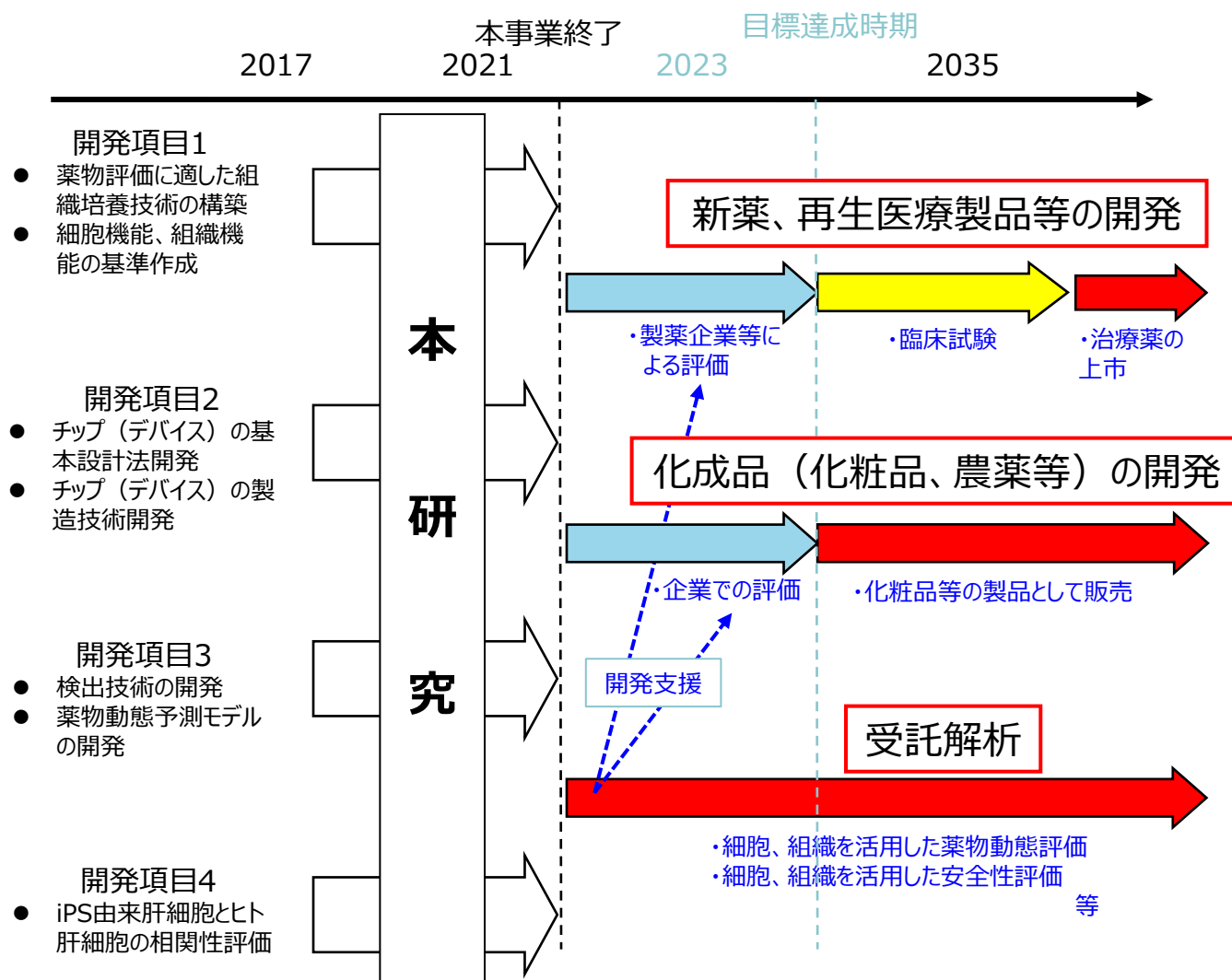
アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
製薬企業内でのマッチング研究の実施件数	2019年度	5 件	長期間灌流培養時のデバイスの接着不良等への対応による遅延のため0件であったが、超音波接着、レーザー溶着によって大面積なプレート全体を高精度に接着する技術として確立した。
	2021年度	15 件	製薬企業内でマッチング研究を実施する方式を採用することで、目標を達成。（16件）
	2023年度	30 件	2022年末時点で20件であり、目標達成の見込みである。

（目標の変更 理由・根拠等）

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。

アウトカム指標

- 製薬企業内でのマッチング研究の実施件数 ……2021年度末までに16件、2022年度末までに20件を達成。4件／年で増えており、2023年度末までに30件の目標を上回る成果が期待できる。
- 最終的には下記のような様々な波及効果が期待できる。



波及効果

- 革新的な創薬支援ツールの開発による市場の創出（世界市場規模：2兆円）
- 日本発の革新的新薬による市場の創出
- 再生医療・医療機器開発の効率化
- 動物実験の代替による化成品（化粧品、農薬等）の開発
- 医療関連産業の振興

- 本事業に要する国費総額見込みは、約50億円（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）
Genetic Engineering & Biotechnology
News : 約2兆円, 成長率13.5%

Genetic Engineering & Biotechnology News, 34 (1) (2014)

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

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

*: CAGR: Compound Average Growth Rate

間接的な効果

治験における医薬候補品の脱落リスク低減
従来、動物実験で脱落していた候補品のレスキュー



革新的医薬品の開発促進

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
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。	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。 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。 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、生体模倣システム（MPS）の新規ヒト型 in vitro 医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究を採択いただくことで、開発成果が規制当局で受容されるための基盤を構築した。

第53回評価WG（中間評価）2020年度

所見	対応状況
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。	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。 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。

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ところであるため、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。

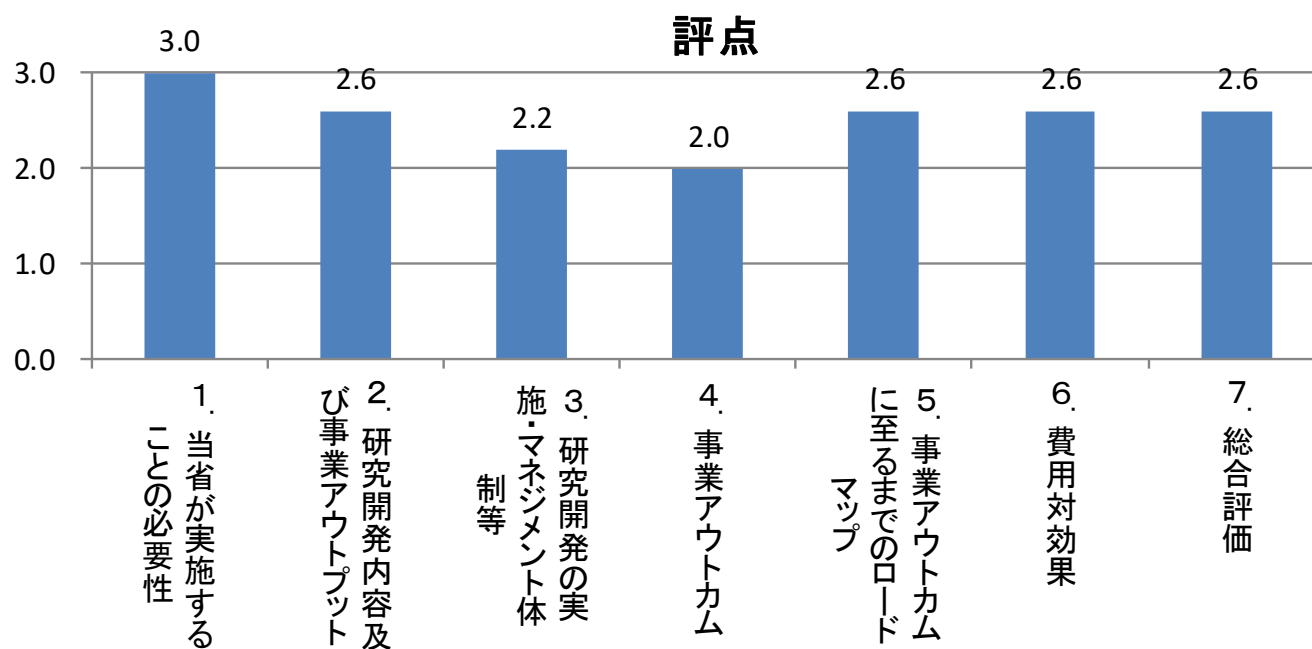
体制としても、ヘッドクォーターのなかに製薬企業を代表される方がおり、製薬企業のニーズを研究内容に反映できたこと、あるいはマッチング研究や予備ラウンドロビン試験を実施するにあたって複数の製薬企業が協力的に実施できたことなど、出口を見据えた体制への再構築が有機的になされており、結果的に2デバイスが製品化されたことも評価し得る。

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すことや、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。

今後の研究開発の方向等に関する提言	対処方針
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。	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。 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。 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。
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。	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。 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。 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。

○ 各評価委員の評点の平均を算出する評点法を実施。



【評価項目の判定基準】

○ 1.～6.各評価項目

- 3点：極めて妥当
- 2点：妥当
- 1点：概ね妥当
- 0点：妥当でない

○ 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 遺伝子治療製造技術開発事業

(中間評価)

事業の目的	遺伝子治療の市場は年成長率50%以上の高い成長率が期待されており、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。 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。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2018 年度～2023 年度 （6年間）			会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計		
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（委託） → 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 PO 島田 隆 日本医科大学 名誉教授 PO 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						
執行額 (百万円)	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY	2022FY	総執行額	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。調整費を除く。)

- ・ 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

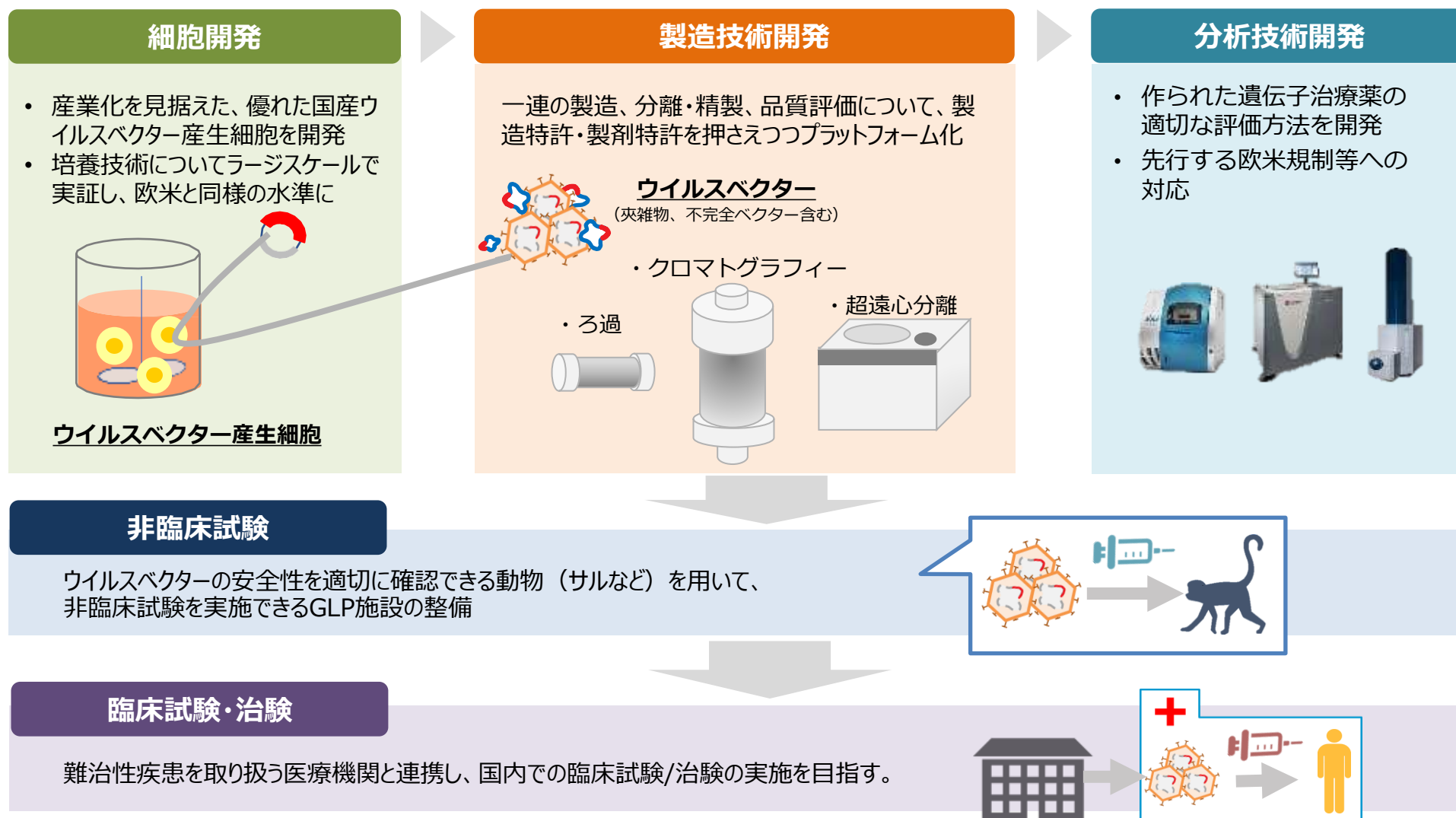
2. 基盤の整備（シーズや研究者の充実）

- 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

- ・ 遺伝子治療で必要とな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。
- ・ 本事業では、**国際競争力のある高品質で安全性の高い遺伝子治療用ウイルスベクターの製造・評価技術等を開発**する。



- 製造技術の課題としては、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	プロセス全般	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) 国産培地の開発(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)
	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)
下流工程	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)

- **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。

	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

年代	遺伝子治療
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） ⇒ 遺伝子治療が一時停滞 ○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 （CRISPR/Cas9等の ゲノム編集技術の革新 によるところも大きい）

3. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

評価項目 2 - 1、3 - 1

55

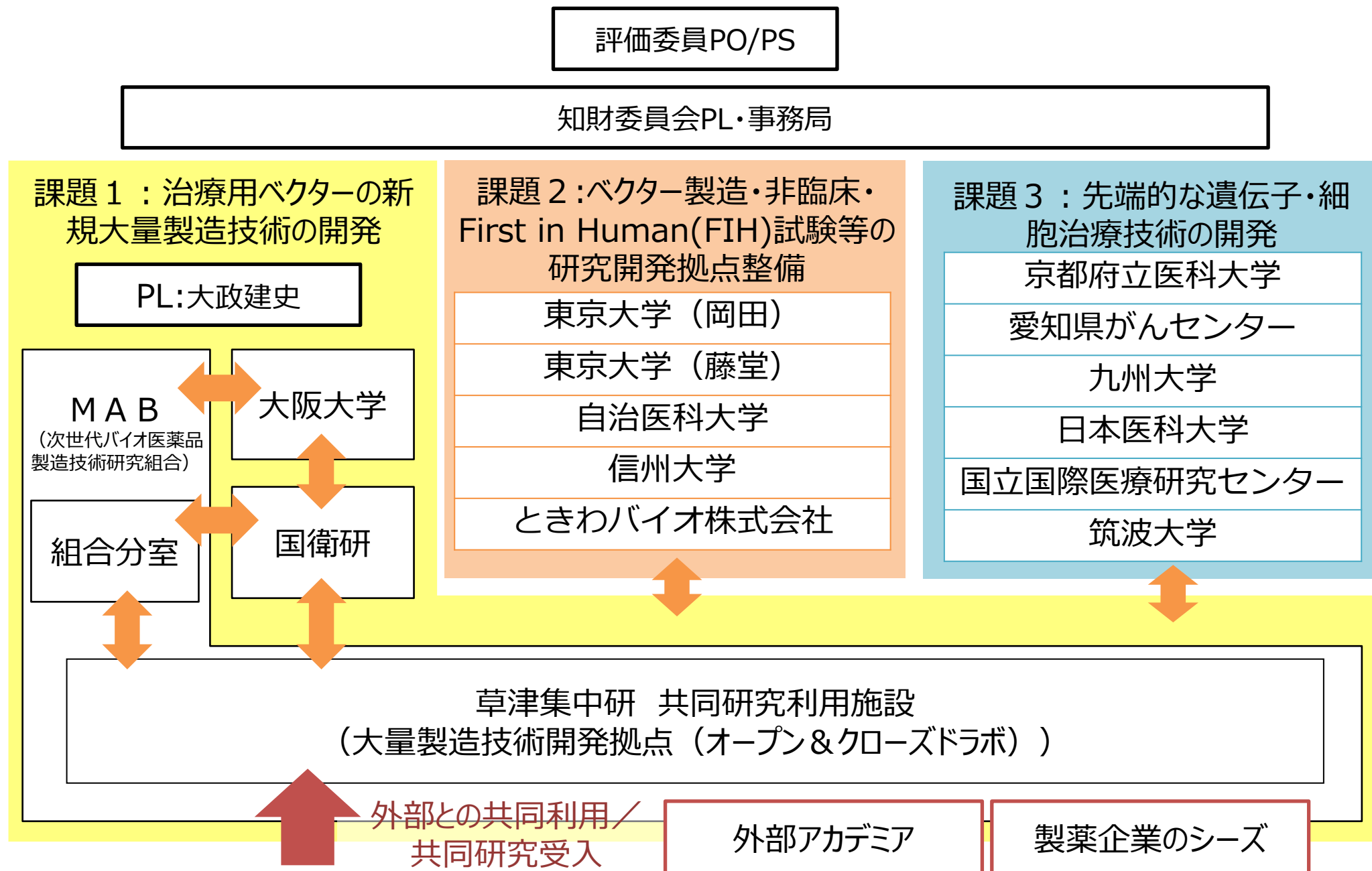
- 欧米の大手サプライヤーはM&Aによりワンストップショップによる強大な参入障壁を構築している。ThermoFisherやDanaherは分析装置や顕微鏡等の技術を含むライフサイエンス分野の企業を次々買収し、15年以上をかけて巨大化。
- 日本はM&Aに長けておらず、同様の戦略は困難。国内サプライヤーが互角に戦うには企業連合の競争力を向上させる必要がある。

プレイヤー*1		AAV製造周辺産業の事業ポートフォリオ*2								戦略方向性（ADL考察）	
		原料調達		上流工程			下流工程		分析	CDMO	
		細胞株	プラスミド	培養装置	培地	TF試薬*3	精製装置	濃縮装置	分析装置		
欧米	ThermoFisher		Patheon (2017)		Life Technologies (2014)	Life Technologies (2014)				Brammer (2018)	- 培養装置を起点に買収により全方位へ展開 - ワンストップショップ化によりシェア・価格支配力を確保し、単独で差別化困難な消耗品を高収益化
	Sartorius				Xcell, Bi Cellgenix (2019-21)		BIA (2020)	WaterSep (2020)	BIA (2020)		- 培養装置を起点に買収により全方位へ展開 - ThermoFisherと同様のワンストップショップ化を志向
	Danaher	Aldevron (2021)									- Danaherとしては、分析装置を起点に買収により全方位へ展開している - CytivaはAAV製造に適用可能なプラットフォーム(FlexFactory)を提供し、100件以上の納入実績 - Cytiva以外の各社はプラスミド、接着細胞培養装置や分析装置の単一技術に特化し、一定のポジショニングを構築 - Danaherは2022年時点でCytivaとPallを合併予定と発表しており、従来よりも積極的にワンストップショップ化を志向している
		Cytiva (2020)		Xcellerex (2012)	HyClone 事業 (2014)						
		Pall (2015)		ATMI*4 (2014)							
		Beckman (2011)									
		Sciex (2009)									
		CEVEC (2022)									
	独Merck										安定細胞株という技術的優位性の高い新技術に特化し、市場獲得を図ったが、Danaher傘下に入ることを選択
国内	MAB組合*5	ちとせ研究所 タカラバイオ	カネカ (Eurogentec)	エイブル	タカラバイオ		東し、カネカ ワイエムシ等		島津製作所 日立製作所 ユー・メディ 大阪大学等	タカラバイオ	- 細胞株と培地をセット販売 (VirusExpress 293 AAV Production Platform) - MAB組合*4は遺伝子治療を含むバイオ医薬品を国際基準に適合して製造するための技術開発を目的として設立された

*1 カッコ内はDanaherの買収年 *2 枠内は買収企業と買収年 *3 TF試薬: トランスフェクション試薬 *4 ATMIは2010年にArtelisの買収により固定床式バイオリアクターiCELLisを獲得 *5 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
出所: 各社ウェブサイト、有識者コメントよりアーサー・ディ・リトル作成

■ 当該領域で一定のポジションを確立
■ 当該製品を販売

□ 製品の販売が確認できない □ 当該製品に関する取組み実績がある



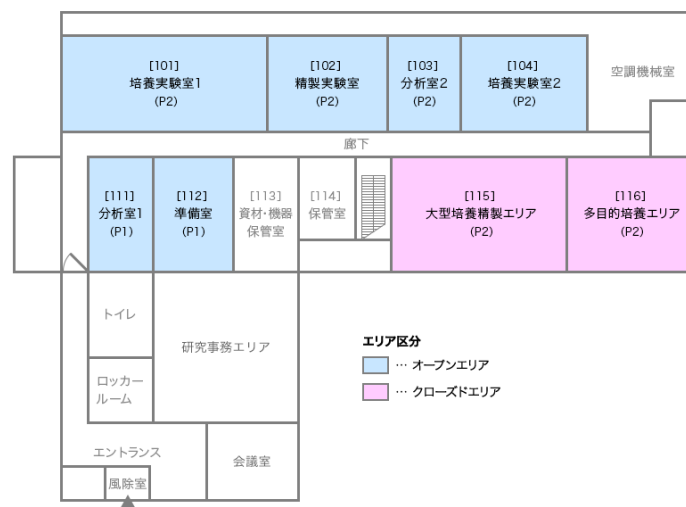
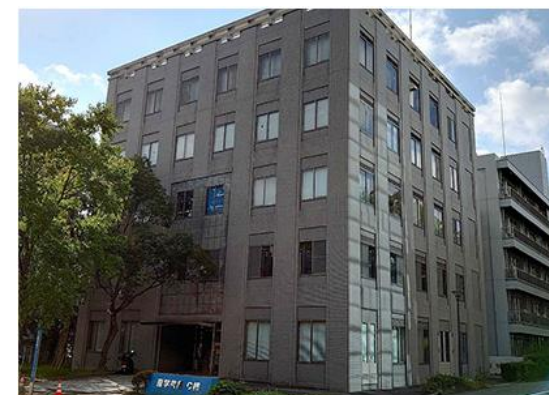
研究開発項目		実施者
課題 1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発	遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
項目 2. 遺伝子・細胞先端的技术研究開発	高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた戦略的技術基盤	東京大学
	AAVベクター遺伝子治療／ゲノム編集治療／CAR-T療法に関する研究開発	自治医科大学
	日本発がん治療用ウイルス開発の革新技术研究拠点	東京大学
	日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するための、霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備	信州大学
	安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現するステルス型RNA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

<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。

草津集中研究所**大阪集中研究所**

<研究開発課題 2>

遺伝子・細胞先端的技术研究開発

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。

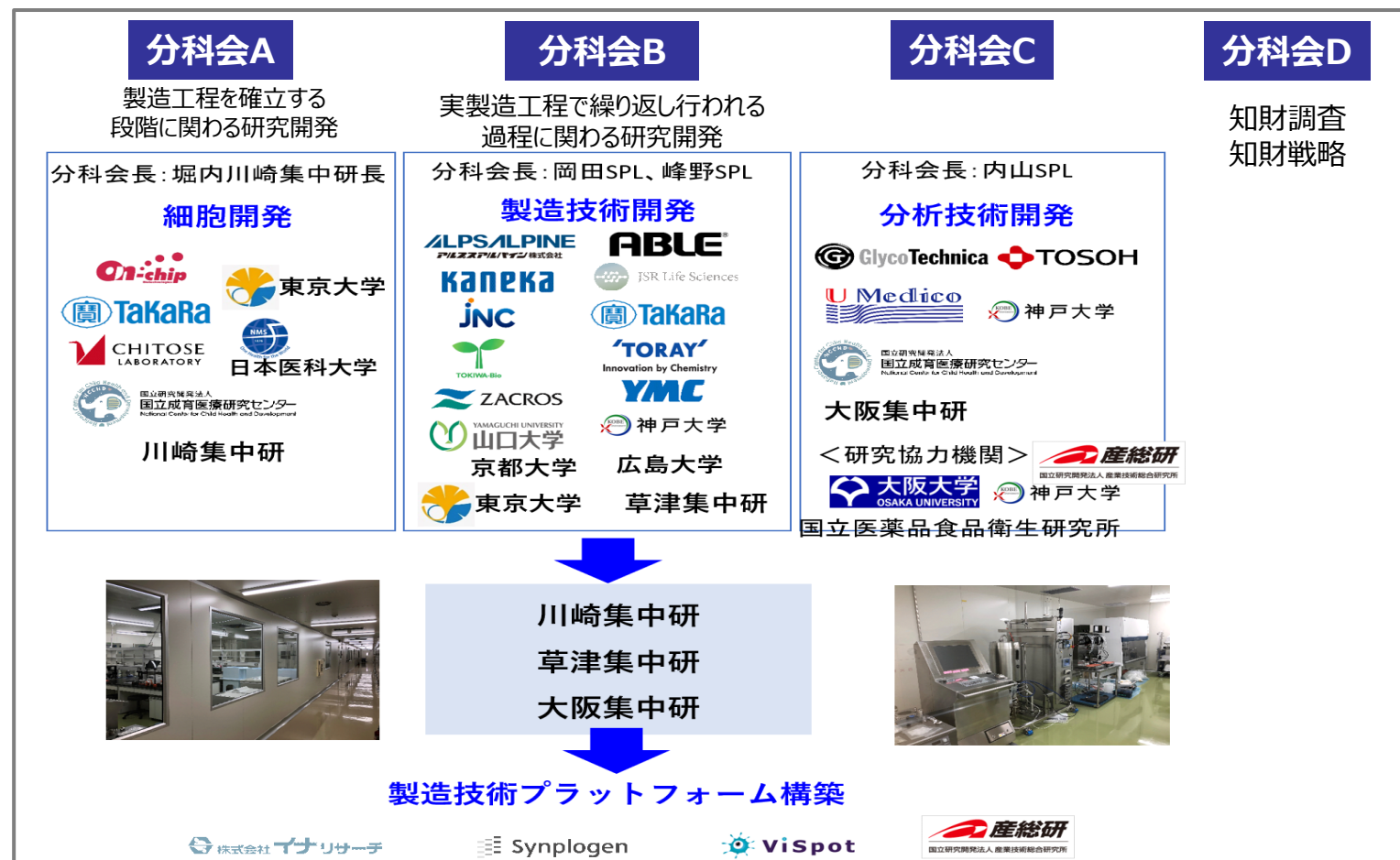
<研究開発課題 3>

先端的な遺伝子・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。

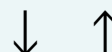
（事業前半）
コアとなる要素技術開発

（事業後半）
開発成果を集約・統合し
製造実証



（二期事業（予定））

製薬企業・CDMOへの技術導出
非臨床・臨床研究への活用

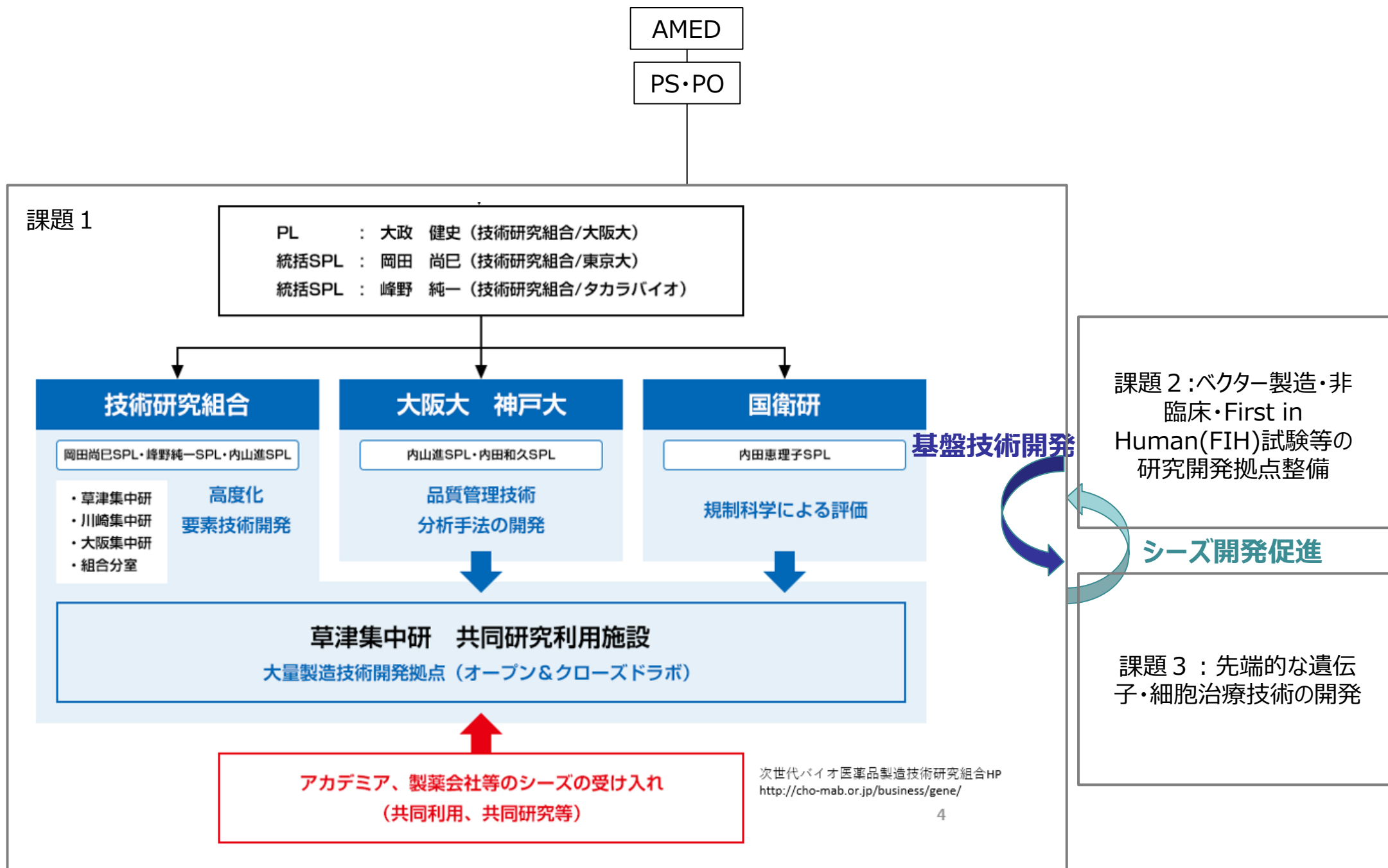


規制当局の意見や産業界のニーズを踏まえたコア技術の更なる向上

(単位：百万円)

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)	4,836
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)	2,036
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	1,300 (委託)	1,269 (委託)	1,372 (委託)	1,377 (委託)	1,735 (委託)	7,053

※調整費を除く



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

アウトプット指標	目標		成果	達成状況
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	達成

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT出願
2018年度～2021年度	459件	24件	1件	7件

国際標準への寄与
なし

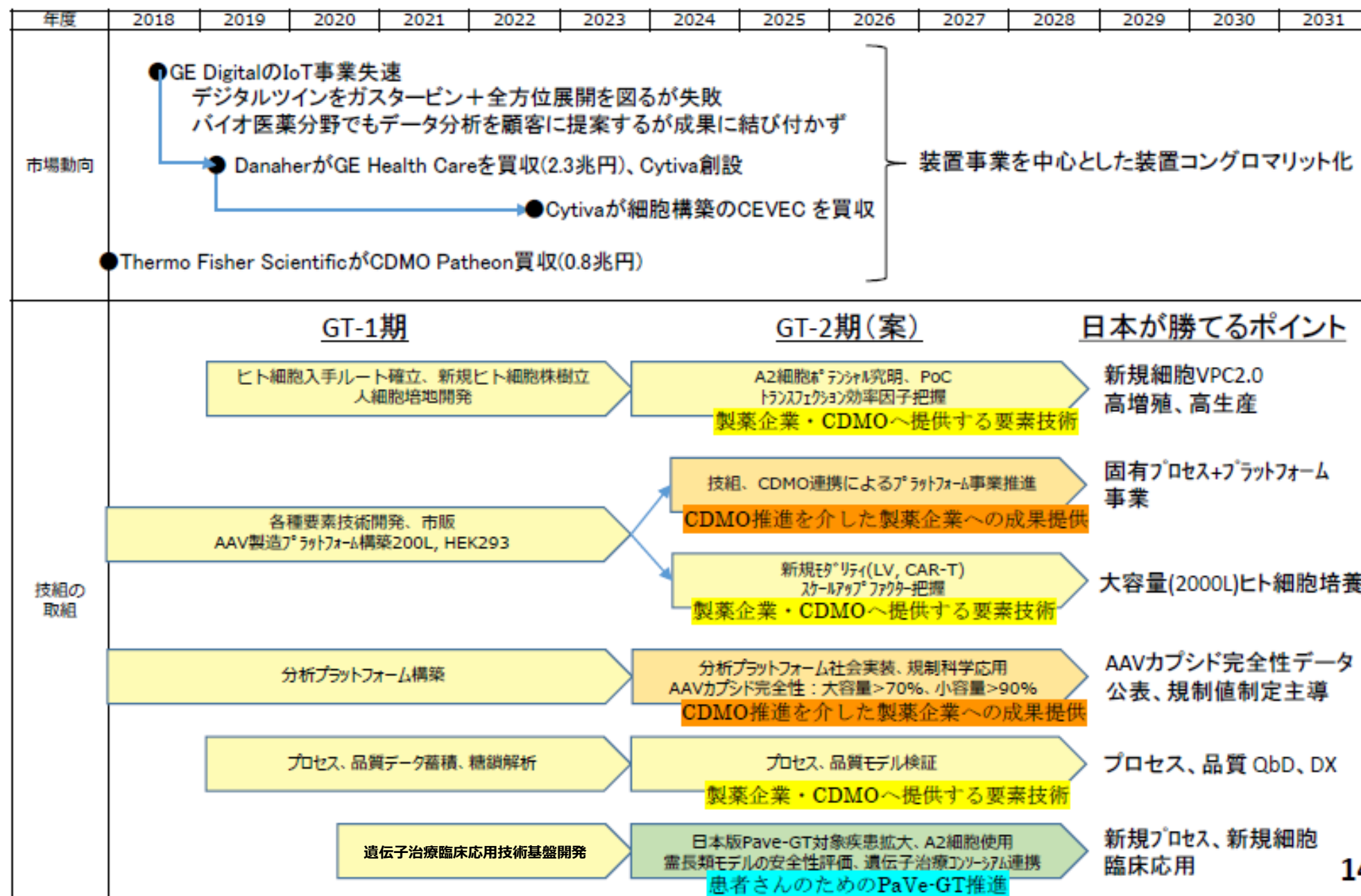
プロトタイプの実成
なし

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

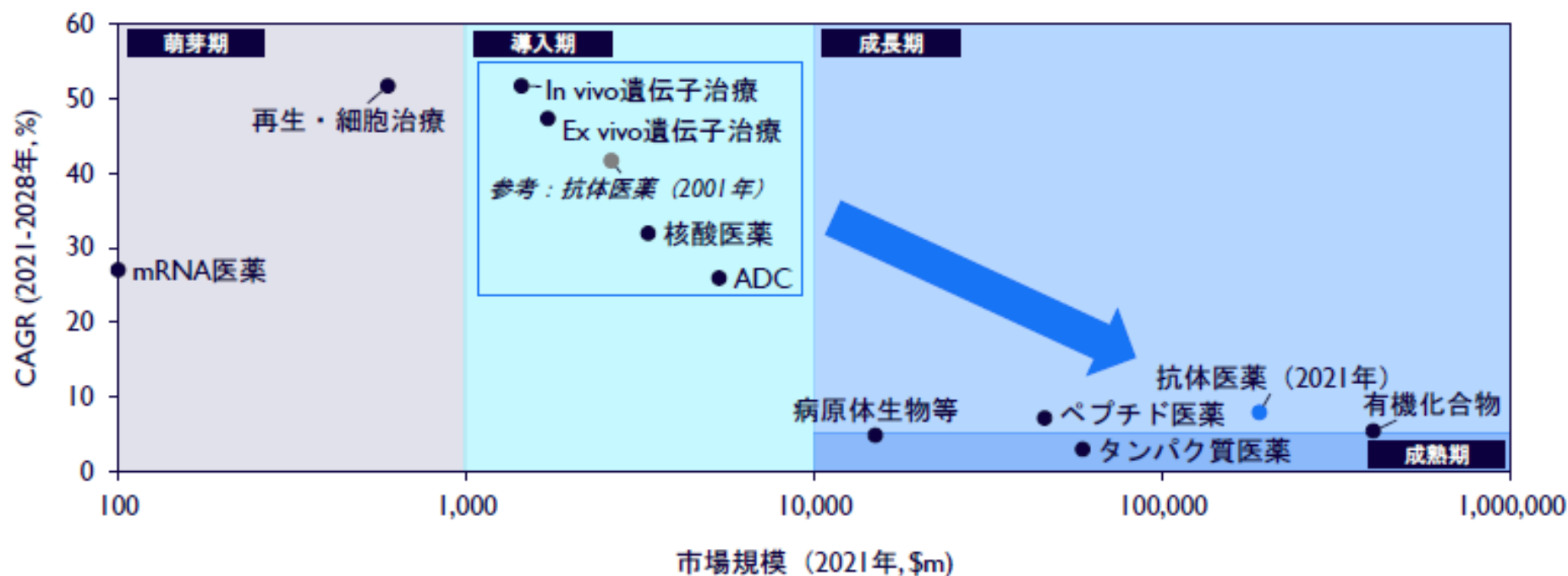
- 事業終了後に目指している社会の姿としては、本事業で開発した基盤技術が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのため、実際に本事業で開発された要素技術が遺伝子治療の開発・製造において活用されていることを評価する指標として、臨床研究件数を評価する。

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。

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。 2023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なことを確認。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なことを確認。商業化に向けて、より効率の良いHEK293の浮遊培養法を使用予定。
自治医科大学	孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する遺伝子治療。AAV.GTX-ADAR2を脊髄腔内に投与する第I/II相オープン試験	治験届：2022年1月31日 1例目：2023年3月に投与予定 全6例を予定	AAVベクターの大量製造技術開発：本事業で開発したHEK293の浮遊培養法を利用。 AAVベクターの投与方法開発：新しいデバイスを用いた髄注法や導入方法の最適化。（ブタを使用した、腰椎穿刺により大槽まで挿入してAAVベクターの注入を行うためのカニューレなどの技術）
信州大学	CD116陽性骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病と若年性骨髄単球性白血病）に対する非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体T細胞療法。	2021年4月治験開始 実施中	信州大学遺伝子・細胞治療研究開発センター（CARS）イナリサーチラボにおいて、カニクイザルを用いてGMR CAR-T細胞の予備毒性試験を実施し、安全性を評価した。試験結果を予備資料としてPMDAに提出、一部を治験届に記載。信州大学CARS信大ラボにおいて、治験製品（GMR CAR-T細胞）の品質試験（規格試験と特性解析）を実施中。
信州大学	HER2陽性骨・軟部肉腫および婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌など）に対するHER2特異的キメラ抗原受容体（CAR）遺伝子改変T細胞療法の安全性に関する臨床第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



- 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。

モダリティの市場規模と成長率（2021年）^{*1,2}

^{*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 (検索月: 2022年10月) よりアーサー・ディ・リトル作成

© Arthur D. Little 7

第45回評価WG（事前評価）2018年度

所見	対応状況
＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ 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すること。	＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ 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。
＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ 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。	＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ 具体的なパイプラインとして先天性の網膜疾患を選出し、事業内で開発した要素技術を用いて当該疾患への治療薬の開発を進め、そのデータや手法をPMDAに持ち込むことで、規制当局のフィードバックを得ながら進めている。また、文科省や厚労省とは頻繁に意見交換を行い、医師主導治験でクリアな有効性や安全性を示すところまでをメインとしてアカデミアのシーズを育てる文科省と、そのシーズの臨床実施が円滑に進むよう環境整備や資金的支援を行う厚労省、商用化を見据えて基盤となる製造技術を開発する経産省で、しっかりと役割を整理した上で、連携を図っている。
人材育成も大きな目標の一つとして実施すること。	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。

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。

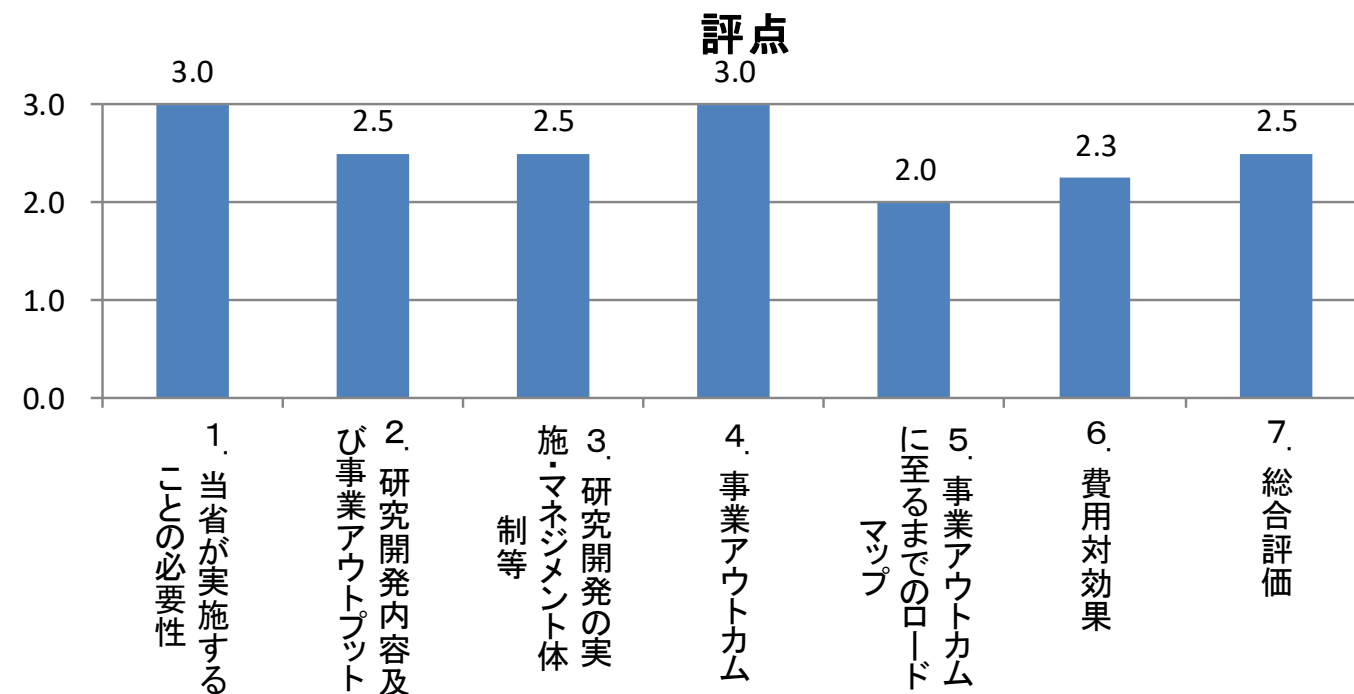
2018年から2021年まで4年間において、多くの要素技術の研究開発から成果が創出されてきていることや、既に先端的技術研究開発を担う拠点を中心にアウトカム（臨床研究への技術導出）5件を達成していることは高く評価したい。特に製造プロセスを効果的に検討するためには適切な評価技術が構築できていることが重要であり、大阪集中研において高いレベルで分析プラットフォームが構築されたことや、規制当局からのフィードバックを得ながら研究開発を進行している点は高く評価できる。次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB組合）を中心とした、産学が連携して製造技術のプラットフォームの構築によって、遺伝子・細胞治療のエコシ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

今後の研究開発の方向等に関する提言	対処方針
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。	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。
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。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。 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。	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。 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リジクス研究・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。 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。

○ 各評価委員の評点の平均を算出する評点法を実施。



【評価項目の判定基準】

○ 1. ～ 6. 各評価項目

- 3点：極めて妥当
- 2点：妥当
- 1点：概ね妥当
- 0点：妥当でない

○ 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。

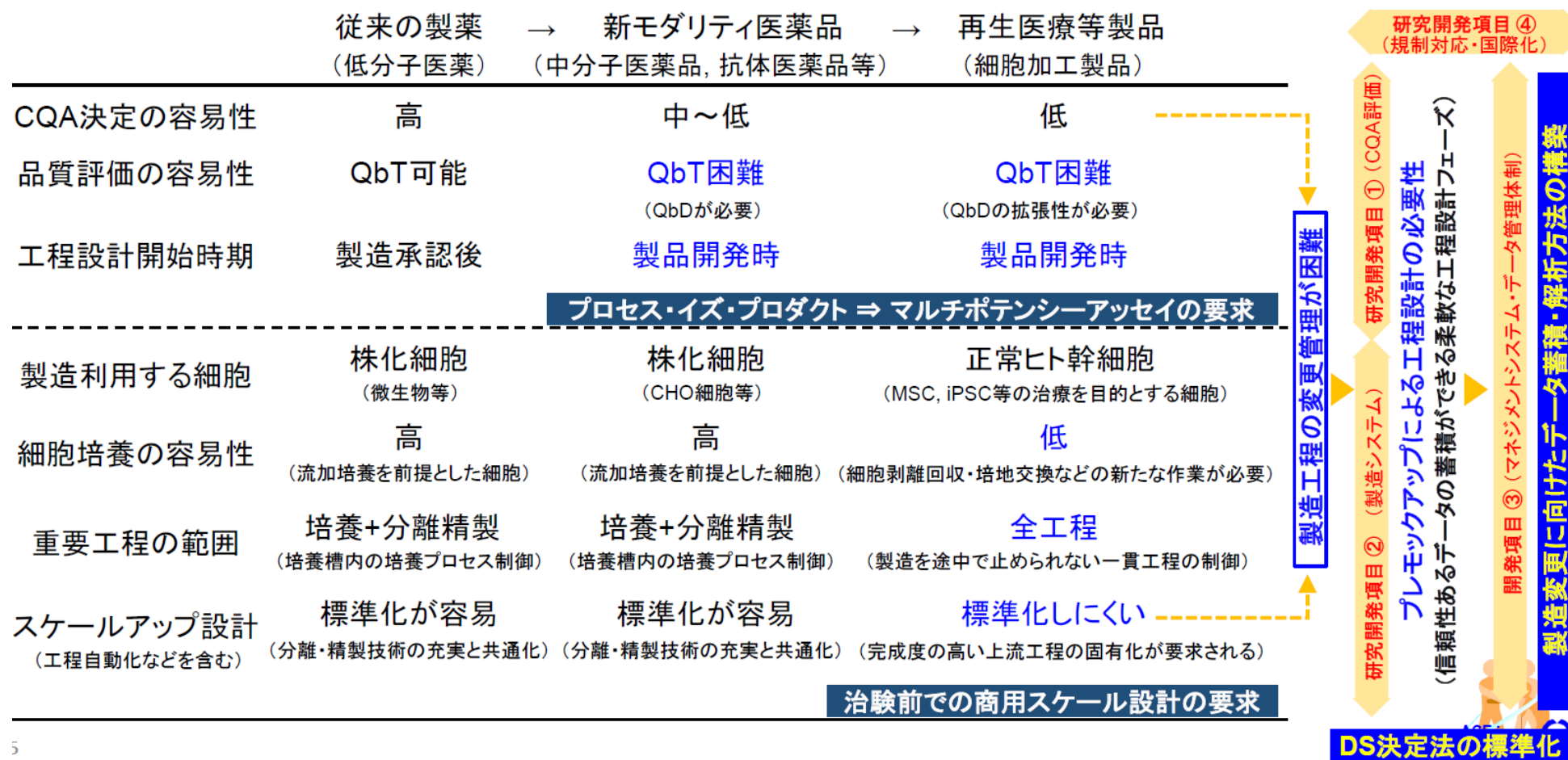
C ヒト細胞加工製品製造基盤技術開発事業

(中間評価)

事業の目的	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、QbD 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） / 研究開発資金制度						
実施期間	2020 年度～2024 年度（5年間）				会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計	
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						
執行額 (百万円)	2020FY	2021FY	2022FY	2023FY	2024FY	総執行額	総予算額
	3.0億円	6.2億円	—	—	—	—	28.3億円 (未確定。調整費を除く。)

1. 事業の目的等②

- 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、Quality by Design (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。



1. 事業の目的等③

達成したいこと：

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

- 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。
- 以下のとおり、非臨床試験や臨床試験が不要となった場合には、8億円近くのコストと7年の期間が削減できる可能性がある。

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ヵ月																
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)

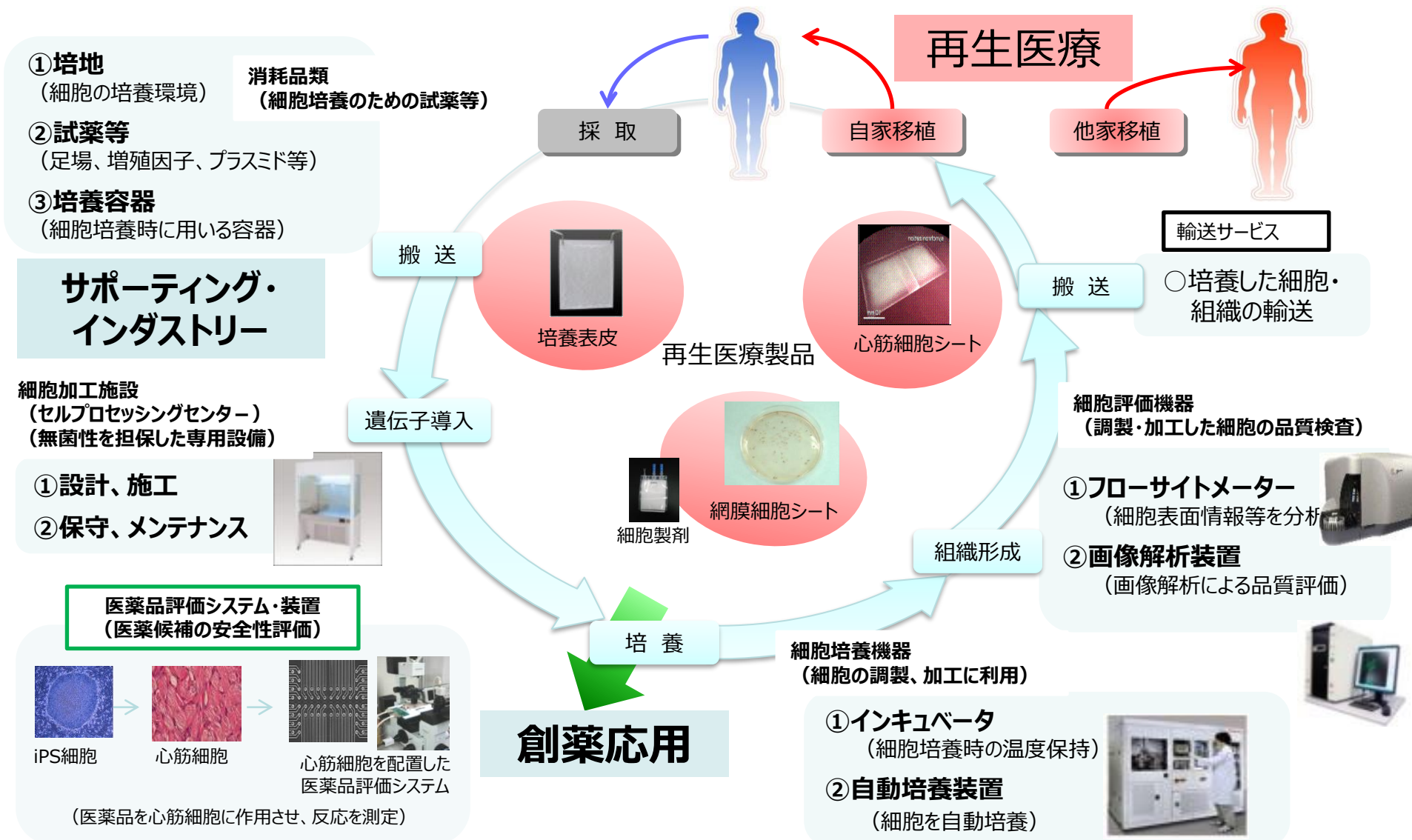
臨床試験

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

- 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。

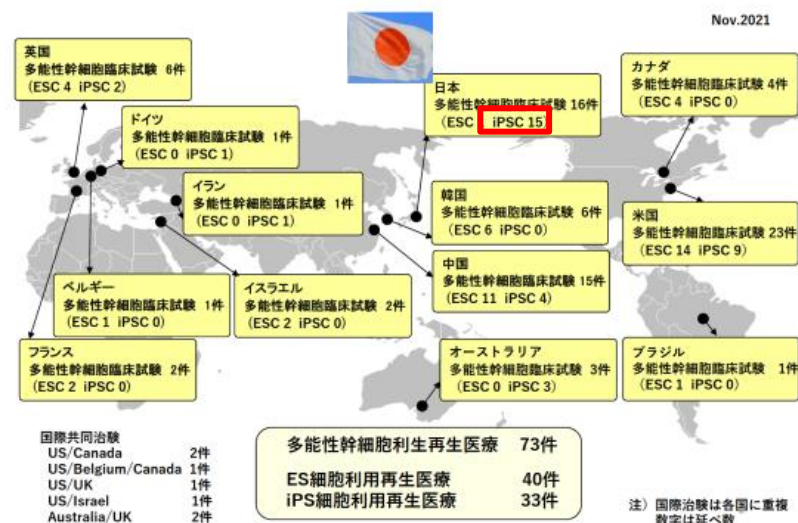


- 本事業は、技術シーズを有する複数の研究機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携して再生医療等製品開発のノウハウを結集することを前提としており、このようなプラットフォームは本分野では日本にも海外にも存在しない。
- また、我が国は再生・細胞治療の開発が活発であり、アカデミア、産業界等が連携することで、世界随一の高い有効性・安全性の再生医療シーズを実用化に繋げることが可能となる。

実用化動向

(①iPS細胞分野)

先端技術であり未だ承認販売に至った製品はなく、臨床試験のフェーズ。臨床試験実施数は日本がトップ。



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

(②組織幹細胞移植分野)

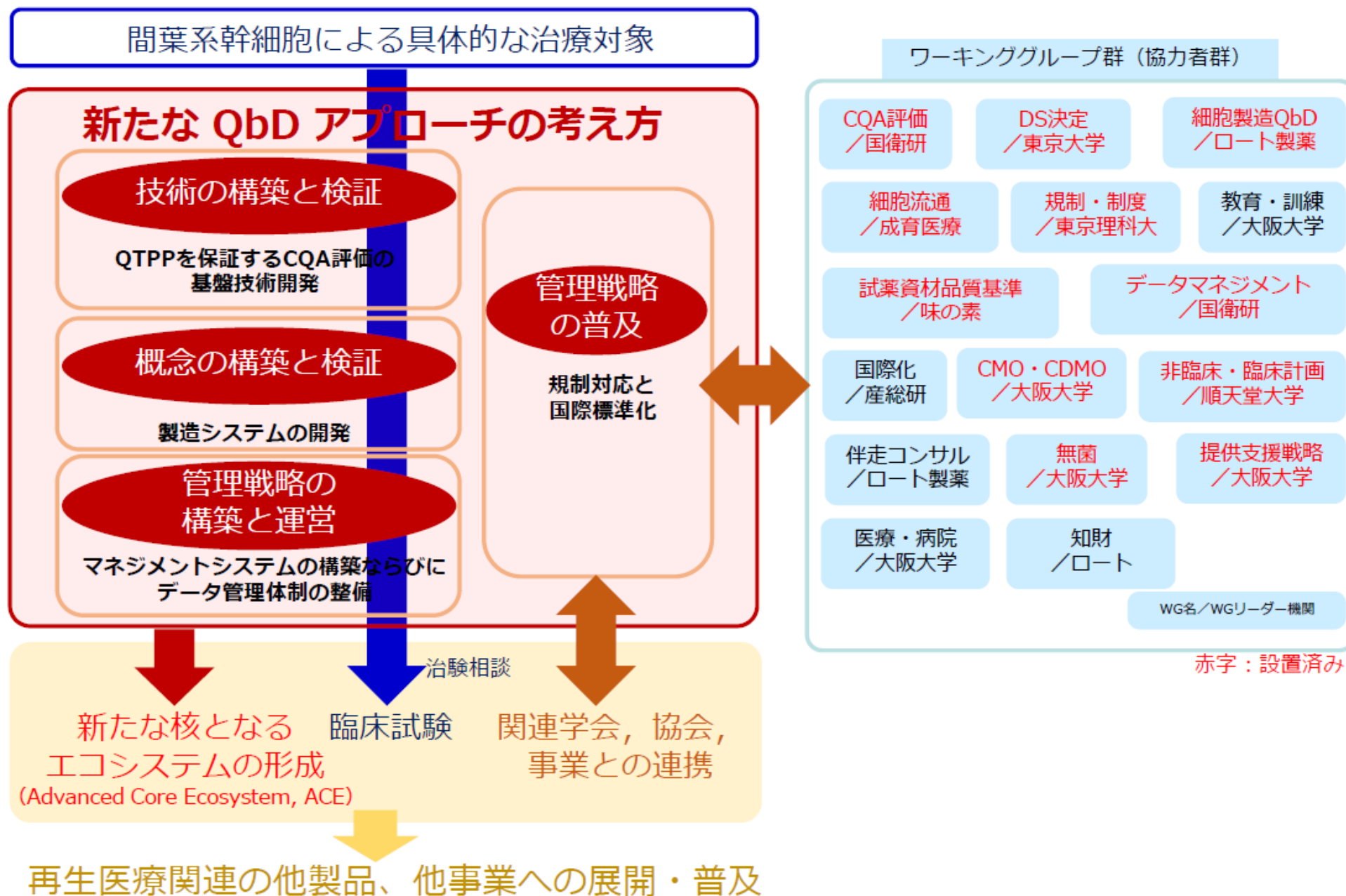
世界で市場化している臓器・細胞移植製品^(※1)のうち、市場形成済の製品の多くが日本発製品。(6/9製品)

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
			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
	MACI			上市 (2012) : 米国
軟骨細胞 (自家)	ジャック	外傷性軟骨欠損症 離脱性骨軟骨炎	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング	上市 (2012) : 日本
表皮細胞シート (自家)	Epicel	熱傷	Vericel 社	上市 (2007) : 米国
表皮細胞シート (自家)	ジェイス	重症熱傷/先天性 巨大色素性母斑等	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング	上市 (2007) : 日本
骨格筋芽細胞シート (自家)	ハートシート	重症心不全	テルモ	上市 (2007) : 日本
角膜上皮細胞シート (自家)	ネビック	角膜上皮幹細胞疲 弊症	ジャパン・ティッシュ・エンジニ アリング	上市 (2020) : 日本 ^(※2)

(※1) 免疫細胞を除く

(※2) 上市して間もないため、2021年時点では市場未形成

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



研究開発項目		実施者
QbDに基づく再生医療等 製品製造の基盤開発事業	ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成	大阪大学 紀ノ岡 正博
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

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

- 1.1 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
- 1.2 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

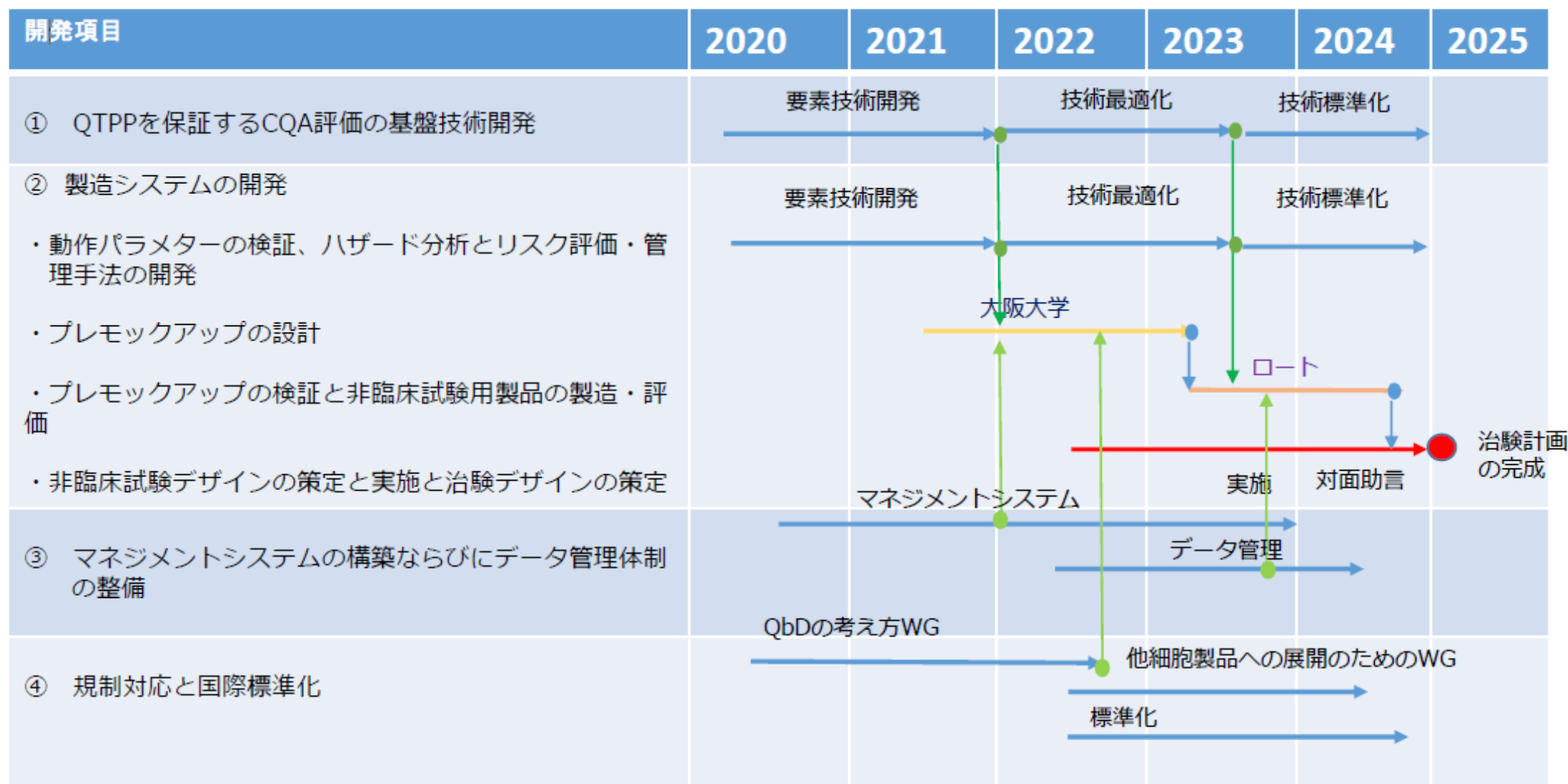
品質管理戦略とマネジメントシステム 構築における課題抽出⇒プレモックアップ製造における品質とマネジメントシステムの整備
⇒モックアップ製造へのデータマネジメントシステムの移行・統合マネジメントシステムの必要要件抽出と要求仕様策定
⇒モックアップにおけるデータマネジメントシステムの整備・統合マネジメントシステムのテストモデルの構築とモックアップ製造の連結
⇒モックアップにおけるデータマネジメントシステムの運用・統合マネジメントシステムのモックアップデータ評価と妥当性検証・改善

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



(単位：百万円)

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)	-	-	-

AMED — PS・PO

ヘッドクォーター

紀ノ岡 正博 代表（大阪大学）、佐藤 陽治（国衛研）、各WGリーダー

⇕ 垂直指示と報告

運営事務局



① CQA（重要品質特性）評価基盤技術開発
CQAの抽出・特定と、その評価項目の開発



② 製造システムの開発

製造工程を構築し、モデル品の製造実証を行う



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
製造プロセスを管理・最適化するソフト等の開発



④ 規制対応と国際標準化

各課題の成果について、
国内外における規格化や規制等への対応に活用



連携

規制当局

業界団体

学術団体

- 効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施する。
- AMEDのマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進める。
- プロジェクト全体の知的財産マネジメントに関しては、大阪大学が事務局となり、知財を取り扱う体制や戦略について知財PDからの助言を受けながら、知財合意書を14分担機関との間で締結し、
 - ① 複数の研究開発者で協力して成果が出た場合には、知的財産権は共有して、原則、共有者が自由かつ無償にて実施可能のように扱う。
 - ② 研究開発成果の取扱い・運用等に関して必要な事項について協議・決定するため、プロジェクトリーダー、委員：国研・大学代表1名、企業代表1名で構成する知財管理委員会を設置すること、
 - ③ 発明等を創製した際の事務局への届け出や特許出願、第三者への実施許諾に係る手続きなどを定め、適切な管理に努めた。
- また、知財戦略に関する調査として、
 - 侵害予防調査と対応策検討 侵害予防調査と対応策検討
 - 細胞加工関連の細胞加工関連のQbDに関する俯瞰調査（特許マップ調査・動向分析を実施。）
 - 知財戦略の考え方提示 知財戦略の考え方提示（水平展開における知財、データ、標準化の3つの観点からオープン＆クローズをコントロールする「知財トライアングル」という知財戦略の考え方を提示。）を行い、知財活動を推進した。

アウトプット指標	目標		成果	達成状況	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	達成	大阪大学とロート製薬の中において、培養面積の拡大についてQbDの考え方を反映して同等性／同質性を担保する、大面積のフラスコ（1750cm ² ）での製造工程を組んでいる。

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT出願
2020年度～2022年度	31件	1件	0件	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メンバーとが共同して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。

プロトタイプの実現

なし

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

- 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、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	

開発した技術としては以下の5つが挙げられる。

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

このうち(3)を以下のとおり技術導出している。

- ロート1件（他家MSC、ARDS、非臨床）
- サイフューズ3件（自家、神経、医師主導治験）（自家、骨軟骨、臨床試験）（自家、血管、臨床試験）
- CET（他家MSC、血管、研究開発）

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

アウトカム指標

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年度末までに5件、2026年度までに10件

アウトプット	2021	2022	2023	2024
リンパ球混合試験 (MLR試験): 国衛研	試験法確定	技術最適化		
MSCの免疫抑制能をin vitroで検証するための試験	Ver1完成	他施設への展開	兵庫医大・名大・筑波大・ロート	
		施設間・作業 間での差	ICHQ2 分析法バリデーション	技術標準化
iPS細胞由来PBMC: 成育医療	単球、マクロ ファージ			CROへの展開
	樹立済み			
T細胞		技術最適化		
	樹立中			
サイトカインストームモデル: 兵庫医大	実験系の確立	標準化		
	確立済み			
CQA評価 コンフルエンス: 筑波大				
	免疫抑制能低下	メカニズム解明		
PAT技術としての画像解析技術: 名古屋大			大量培養への展開	
			MLR試験画像から の結果の予測	画像を元にしたブ ロセス設計安定化 補助ツール
エクソソーム: 新潟大	プロテオーム			
	miRNA			
ミトコンドリア機能: 神戸	膜電位			
	大きさ			
細胞融解: サイフューズ				
保存・輸送				
保存容器				

アウトカム例

アウトプット	2021	2022	2023	2024
DS決定アルゴリズム: 東大	仮想データでのアル ゴリズム構築	技術最適化		
MSCの培養工程におけるデザインスペースを決定 するためのシミュレーション	論文1報 総説1報	実データでの検証	名大・ロート	
			モックアップへの展開	
			プロセスシミュレーション・QbD製造	
			プロジェクト外の展開	
工程決定のためのリスクアセスメント手法: 阪大	手法確定	技術最適化	モックアップへの展開	
工程において品質に影響を与える操作・動作につ いてリスク分析を行い工程を安定化させる手法	Ver1完成	他施設への展開	名大・ロート・サイフューズ	
		他企業への展開	CET	
		特許化		
製造管理ソフト: 神戸	ソフトウェアの作成		技術導出: 製品化・市販	
原材料から臨床までの情報(バッチレコード)を記 録管理するシステム		設計仕様のプロジェクへの展開	日立・滋谷	
			モックアップへの展開	
研究開発データ集積・共有・管理システム: 滋谷工 業	ソフトウェアの作成	技術最適化	モックアップへの展開	
	Ver1完成	他施設への展開	シミュレーションINPUT/OUTPUT データ連携	
デジタル実験ノートによる研究開発データの集積と プロジェクト内での共有			大阪大学・国衛研	
			他施設への展開	
			PJ外への展開	
統合データマネジメントシステム: 日立製作所	要件抽出・仕様策定		モックアップへの展開	
原材料から製造及び治療データを情報セキュリ ティに配慮し、企業や医療機関等間で情報連携 できるシステム				妥当性検証
				PJ外への展開
プロセスシミュレーション: 東京大、大阪大学	仮想データでのアル ゴリズム構築	技術最適化		
MSCの製造工程における細胞挙動をシミュレー ションできるシステム		実データでの検証	モックアップデータの活用	
				PJ外への展開
規制・制度WG報告: 東京理科大	議論の骨子			
		実データでの検証	中間報告	
			規制当局・業界団体との対話	
				報告書

- 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。

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
＜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＞ 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。 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。	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。 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。

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。

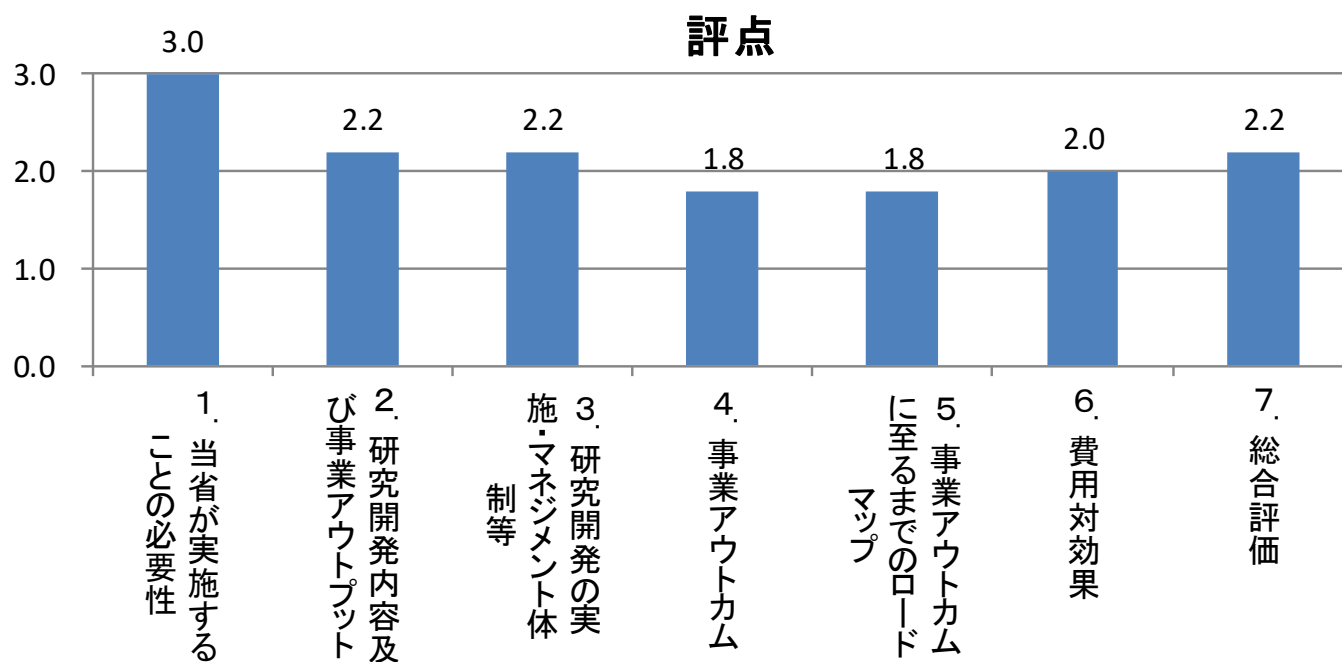
マネジメントに関しては、出口戦略を明確にして、FIRMなどのエンドユーザーの意見を取り入れる仕組みを導入することが必要であるほか、出口を見据えて、ICHガイドラインへの落とし込みに向けたJPMAの取込みや、臨床現場から有効性について検討できるプレイヤーの参画などを検討するべきではないか。また、開発分野が多岐にわたる中、各開発項目について進捗が検証できるシステムになっているのか、ワーキンググループでの検討がどの程度なされているのかが明らかではないため、定期的なモニタリングが必要ではないか。

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の特定が可能なのかが不明瞭であり、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。

今後の研究開発の方向等に関する提言	対処方針
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。 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。	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。 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。
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の特定が可能なかが不明瞭であり、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。 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。	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。 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関し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。

1 1 - 3 評点法による評点結果

- 各評価委員の評点の平均を算出する評点法を実施。
- 「4. 事業アウトカム」「5. 事業アウトカムに至るまでのロードマップ」に関しては、研究開発対象となっている各要素技術がどうアウトカムに繋がっていくのかの検証が一部不十分であったことから、評点が2.0点以下となっているため、今後は開発技術ごとに導出状況や規制・国際標準での受容状況を丁寧にフォローアップし、本事業の終了時評価において報告することとする。



【評価項目の判定基準】

○ 1.～6.各評価項目

- 3点：極めて妥当
- 2点：妥当
- 1点：概ね妥当
- 0点：妥当でない

○ 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。