

「次世代機能代替技術の研究開発」

中間評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	15
評点結果	23

はじめに

本書は、第31回研究評価委員会において設置された「次世代機能代替技術の研究開発」（中間評価）の研究評価委員会分科会（第1回（平成24年6月6日）において策定した評価報告書（案）の概要であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、第32回研究評価委員会（平成24年10月10日）にて、その評価結果について報告するものである。

平成24年10月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会「次世代機能代替技術の研究開発」分科会
（中間評価）

分科会長 森田 育男

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会

「次世代機能代替技術の研究開発」(中間評価)

分科会委員名簿

(平成24年6月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	もりた いくお 森田 育男	東京医科歯科大学 副学長／研究担当理事／ 大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 教授
分科会長 代理	とみなが りゅうじ 富永 隆治	九州大学 大学院医学研究院 循環器外科 教授
委員	いそがい のりたか 磯貝 典孝	近畿大学 医学部 形成外科 主任教授
	おちや たかひろ 落谷 孝広	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 分 子細胞治療研究分野 分野長
	かねこ のりあき 金子 憲明	株式会社 活里 技術顧問
	なかむら まこと 中村 真人	富山大学 大学院 理工学研究部(工学) 教授
	ほうじょう もとはる 北條 元治	株式会社セルバンク 代表取締役

敬称略、五十音順

プロジェクト概要

		作成日	平成24年5月23日
制度・施策（プログラム）名	健康安心イノベーションプログラム/ 次世代機能代替技術研究開発事業		
事業（プロジェクト）名	次世代機能代替技術の研究開発	プロジェクト番号	P10004
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博・勢藤陽子・古郷哲哉 （24年5月現在） バイオテクノロジー・医療技術部 貴志治夫（22年6月～22年9月）		
0. 事業の概要	<p>従来の医療技術では治療が困難であった疾病を治療することが可能となる技術の確立、および心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる技術の確立を目指す。これらにより、新たな治療法を提供することで国民全体の医療に貢献し、医療産業の活性化にもつながることをねらいとする。</p> <p>本プロジェクトは2つの大きな研究開発に分かれ、その下の合計4つのサブプロジェクトにより構成される。</p> <p>■次世代再生医療技術の研究開発</p> <p>（1）幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>（2）Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p> <p>（3）生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発</p> <p>■次世代心機能代替治療技術の研究開発</p> <p>（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p>		

<p>I. 事業の位置付け・必要性について</p>	<p>医療技術の進歩により多くの疾病に対する治療法が確立されてきたものの、臓器や器官の完全な機能回復が困難な疾病が残されており、それらの疾病の克服や患者のQOL向上が求められている。現在、細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという再生医療技術により、失われた機能を回復させる試みが行われており、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を患者に迅速に提供していくことが課題となっている。さらに、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、臓器の機能を代替する機器による治療の可能性を広げることが重要となっている。特に、重篤な心疾患に対して用いられる植込み型補助人工心臓は、主として欧米成人の体格に合わせた機器が多く、小柄な日本人でも長期的に使用可能な植込み型補助人工心臓の実現が求められている。</p> <p>これらの現状に対して、本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施するものであり、また「技術戦略マップ 2009（経済産業省）」における医療機器分野の技術マップにおいて「安全・安定で早期退院ができる機能代替治療／身体機能の代替、インプラント」に位置付けられている。また、「新成長戦略～「元気な日本」復活のシナリオ～」（平成22年6月）では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略の中で、再生医療等の先端医療技術の研究開発・実用化を促進することが掲げられている。</p> <p>本プロジェクトでは、先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行うべく、それぞれの目的に対するサブプロジェクトを策定し、プロジェクトを実施している。本プロジェクトの運営にあたっては、ハイリスクな医療機器等の開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担うNEDOの支援体制が必要である。</p>
<p>II. 研究開発マネジメントについて</p>	
<p>事業の目標</p>	<p>「次世代再生医療技術の研究開発」では、再生医療の可能性を広げ、有効性・安全性の高い次世代再生医療技術を早期に社会へ普及させるために、生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスを開発する。また、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。加えて、円滑に実用化が出来るように、本プロジェクト終了時には臨床試験を開始するのに十分な前臨床試験データを蓄積する。</p> <p>また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では、小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。加えて、本プロジェクト終了後円滑に臨床試験の実施が可能となる装置を完成させることを目標とし、有効性及び安全性を十分に検証する。</p> <p>サブプロジェクトごとの中間目標、最終目標は以下の通り。</p> <p><u>中間目標（平成24年度末）</u></p> <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発：</p>

	<p>○幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの候補分子を同定し、その活性を in vitro での組織幹細胞培養系を用いて確認する。○候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに障害部に候補因子を含有したマトリックスを貼付し、治療効果を得る。</p> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発：</p> <p>【脳梗塞モデル】○Muse細胞の遊走因子候補を同定する。○免疫不全マウスを用いた生体内のMuse細胞を利用する実験系を確立する。○Muse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果を確認(予備実験)する。</p> <p>【白斑症モデル】○Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立する。○Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚を作製する。○マウス等への移植の検討を行う。</p> <p>(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発：</p> <p>○少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。○自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。○有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。○開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。</p> <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発：</p> <p>○成人用ポンプを低流量用に設計変更するためには、様々な側面からの変更が必要となり、並行して開発を進めるが、中間目標としては最終目標に到達するために必要な以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製し、動物実験等性能評価試験に使用できるようにする。</p> <p>(ア) 低補助血流量からの幅広い補助血流量変更に対応できる技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1～4 L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。 <p>(イ) 抗血栓性を高める技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。 <p>(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。 ・ 成長への対応を可能とする技術を検討する。 ・ コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。 <p>○プロトタイプ植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。</p> <p><u>最終目標(平成26年度末)</u></p> <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発：</p> <p>○ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・分化促進因子等を組み込んだ人工幹細胞ニッチを完成させる。○新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。○セルフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大</p>
--	---

<p>動物モデルで検証する。○心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率（EF）5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフリー型心血管再生デバイスを作製する。</p> <p>（2）Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発： 【脳梗塞モデル】 ○モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証を行う。○Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントを作製する。 【白斑症モデル】 ○Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスを作製する。○モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討を行う。</p> <p>（3）生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発： ○細胞増殖因子等を確定し、自律成熟型再生デバイスを完成する。○さらに、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。○開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関する、低侵襲で高精度な評価技術を確立する。○確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。○開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。</p> <p>（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発： ○各要素技術を総合的に組み合わせることにより、小児を含めた小柄な患者（体重15～30kg程度）への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製する。○さらに、プロトタイプの植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行い、大動物においてプロトタイプを用いて3ヶ月の生存を達成する。</p>							
事業の計画内容	サブプロジェクト	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy	
	幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発	プロトタイプデバイス設計	小動物による評価	大動物による有効性、安全性評価			
	Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発	遊走因子探索、同定			マウスによる評価	大動物等による有効性確認	
	生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	細胞種、成長因子の同定	大動物による検証	大動物等による有効性試験	最終確認		
	小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発	1次試作機的设计、試作、評価	プロトタイプ的设计、試作、評価、改良				
開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載)(単位:百万円)	会計・勘定	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy	総額
	一般会計(委託)	378	365	451	—	—	1,194
	一般会計(2/3共同研究)	72	53	62	—	—	187
	加速予算(委託・一般勘定)	0	190	0	—	—	190

契約種類： (委託) (2/3 共同研究)	総予算額	450	608	513	—	—	1,571
開発体制	経産省担当原課	商務情報政策局ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室					
	プロジェクトリーダー	プロジェクトリーダー：東京女子医科大学教授 岡野光夫 サブプロジェクトリーダー： ・大阪大学大学院医学系研究科教授 澤 芳樹 ・東北大学大学院医学系研究科教授 出澤真理 ・東京大学大学院医学系研究科教授 高戸 毅 ・国立循環器病研究センター副所長 妙中義之					
	委託先（再委託先等）・共同研究先（再委託先等）	<p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>【委託先】 大阪大学（小野薬品工業株式会社、京都大学、国立成育医療研究センター、金沢医科大学）、ニプロ株式会社</p> <p>【共同研究先】 ニプロ株式会社</p> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p> <p>【委託先】 株式会社 Clio、東北大学、京都大学、名古屋大学</p> <p>【共同研究先】 株式会社 Clio（東北大学）</p> <p>(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発</p> <p>【委託先】 東京大学、大阪保健医療大学、東京理科大学、神戸大学、野村ユニゾン株式会社、大阪大学、株式会社ソーセル</p> <p>【共同研究先】 野村ユニゾン株式会社、株式会社スリー・ディー・マトリックス</p> <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p> <p>【委託先】 国立循環器病研究センター、三菱重工業株式会社（独立行政法人産業技術総合研究所）、ニプロ株式会社</p> <p>【共同研究先】 三菱重工業株式会社、ニプロ株式会社</p>					
情勢変化への対応	<p>平成23年度に、研究開発をより促進させるために、以下の3件の加速財源投入を行った。</p> <p>①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」において、心筋ネットの他、他機関から心筋ネット素材を入手し、ネット素材そのものの物理的な締め付け効果を評価するとともに、これまで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効</p>						

	<p>果」の相乗効果の程度を、大型動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に要する検討期間を短縮した。 <金額：5千万円></p> <p>②「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」において、細胞遊走観察装置および細胞分取装置を導入し、リアルタイムで遊走因子候補による Muse 細胞の遊走状態の解析を行い、遊走因子の能力を見極めるとともに、Muse 細胞を大量培養して動物実験による検証、解析を進め、Muse 細胞の遊走因子を組み込んだデバイスの設計を加速した。 <金額：9千万円></p> <p>③「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」において、自律再生に必要となる細胞投与密度を当初の目標値である 10 万細胞/mL から 1 万細胞/mL にまで減少させることを目的として、バイオマテリアル開発を中心に行っている研究に、新たに生体内要因という視点を加え、再生デバイスが移植される生体母床側の環境を細胞の増殖・分化に最適化させる研究開発を追加した。 <金額：5千万円></p> <p>平成 23 年度、平成 24 年度に、研究開発をより促進させるために、以下の実施体制変更ならびに実施項目変更を行った。</p> <p>①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」において、平成 23 年度に小野薬品工業株式会社を体制に加え、幹細胞誘因因子関係部分を強化、平成 24 年度に金沢医科大学を体制に加え、デバイスデザイン的最適化関係部分を強化した。</p> <p>②「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」において、23 年度に採択された NEDO プロジェクト「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発/Muse 細胞の評価基盤技術開発」との実施内容の整理・統合・分割を行い、より効率的な運営体制とした。</p>	
中間評価結果への対応	—	
評価に関する事項	事前評価	平成 21 年度に立ち上げ調査を実施の上基本計画を策定し、公募
	中間評価	平成 24 年度 中間評価実施 担当部：評価部
	事後評価	平成 27 年度 事後評価実施予定 担当部：評価部
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスを解明するため、組織幹細胞を可視化する技術を開発、その近傍に発現する基底膜分子を網羅的に検索し、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した。また、ニッチ分子固相化する技術を開発し、in vitro での評価を行い、引き続き小動物での in vivo での評価に入った。</p> <p>幹細胞誘導因子の開発の項目では、幹細胞誘因分子群の一つである HMGB1 の機能発現メカニズムを詳細に解析、作用機序を明らかにし、傷害組織から産生される因子の徐放化ハイドロゲルとの組み合わせ投与の有効性をマウスで確認した。また低分子化合物の小野薬品工業製 ONO-1301 の心臓局所投与による幹細胞集積と心機能の改善が確認された。</p> <p>分化誘導因子の開発の項目では、マウス脂肪組織幹細胞を用いて網羅的スクリー</p>	

ニングを行い、心筋細胞分化を促進する有望な因子を同定した。また、tamoxifen 誘導型 LacZ トランスジェニックマウスを用いた新生心筋の検出手法を用いて、当該因子が心筋梗塞後に幹細胞からの心筋分化を促進することを明らかにした。

自己組織再生型心血管デバイスの開発の項目では、薬物やタンパク質を効率よく徐放化することができるハイドロゲルの分子設計を行い、その効果を確認した。生体吸収性樹脂で作成した心臓ネットとハイドロゲルと幹細胞ニッチ分子や幹細胞誘導因子や低分子薬剤の複合化が可能となった。また既知の心筋サポートデバイスの設計上、疾患適応上の問題点を検討し、3次元モデル等を用いて、本デバイスの目的に合わせた独自のメッシュ状デバイスを設計した。

安全性評価のための技術開発では、再生組織における遺伝的安定性、移植安全性を客観的に評価するシステムのプロトコルを確立し、プロトタイプの実験の安全性に関する評価パッケージを明確にした。

有効性評価のための技術開発では、ブタ慢性期心筋梗塞モデルと、イヌ拡張型心筋症モデルで、これまでに報告のある心筋サポートデバイスと心機能改善効果に有用な低分子薬剤 ONO-1301 との組み合わせによるデバイスの心機能改善効果を検証し、本プロジェクトの基本コンセプトについての実現可能性を明確にした。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

【脳梗塞モデル】 デバイスの開発のために、まず、Muse 細胞の遊走因子の探索を行った。遊走因子が Muse 細胞にシグナルを伝えるには、その遊走因子に対する受容体、すなわち膜タンパク質を通じて行うことが想定されることから、Muse 細胞及び非 Muse 細胞についてプロテオーム解析を行い、膜タンパク質のプロファイルを比較し、遊走因子の受容体となる可能性のある Muse 細胞に特徴的なタンパク質をリスト化した。この中から、他の生物種でも組織修復に関わる細胞の遊走に寄与する因子に絞り、検討を行なったところ、当該因子が Muse 細胞の遊走を誘引していることが in vitro 及び in vivo にて確認された。in vitro では、Boyden Chamber を用いて、濃度依存的に当該因子に Muse 細胞のみが遊走される細胞数が増加することを確認した。さらに精緻な解析を行うため、現在、TAXIScan を用いたリアルタイムでの Muse 細胞の遊走状態の観察を行なっている。in vivo では、当該因子を徐放させるハイドロゲルを免疫不全 SICD マウスの皮下に移植し、尾静脈から GFP でラベルされたヒト Muse 細胞を投与したところ、血管を超えて Muse 細胞が当該因子に向かって濃度依存的に遊走していることが確認された。また、Muse 細胞による脳梗塞治療の効果を調べるため、脳梗塞モデルラットを作製し、予備実験として、骨髄間葉系幹細胞を神経前駆細胞に分化誘導したものを、欠損部位の容量及び行動評価の両面において、有意に効果が確認された。

【白斑症モデル】

Muse 細胞に特定の誘導をかけることで、色素細胞に分化させる手法を確立した。この Muse 細胞由来色素細胞を用いて3次元培養皮膚を作製したところ、色素細胞が細胞層の底部に分布し、正常皮膚組織と同様の局在を示すことが確認された。今後は、この3次元培養皮膚の動物への皮膚移植を行い有効性及び安全性を検証すると

ともに、Muse 細胞由来色素細胞を用いた、より臨床応用を見据えたデバイスの開発を行う予定である。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

細胞種の選定として、良好な増殖率を示し、軟骨分化特性に優れた細胞を選定した。次いで、増殖因子同定として、デバイス内での細胞大量培養を実現する条件を設定した。さらに、分化因子に関しては、成長因子含有微粒子徐放化システムを検討し、試作した。

微小人工骨として α -TCP製テトラポッド形状人工骨 (Tetrabone)の仕様決定を行った。また、外殻の仕様として2種類のチタンメッシュの仕様を検討した。さらに、細胞の配置法の検討として、使用する細胞の選別及び細胞担体である顆粒状人工骨への細胞の接着性の評価を行った。

非侵襲的に移植可能な自律再生デバイスとして、間葉系幹細胞の高速増幅無血清培地を開発した。さらに、組織配向性を獲得し、また生理活性物質徐放化により組織特異的分化能を高めた再生軟骨組織を開発するとともに、関節鏡視下移植可能とする骨軟骨再生エレメントを開発した。

自律再生を促進するため、細胞や成長因子を担持するハイドロゲルを開発した。具体的には、ゲル化のシステムを検討し、さらに、細胞の3次元包埋培養の検討、刺激因子の担持効果を検討した。

生分解性ポリマーであるポリ乳酸の特長に注目し、軟骨細胞培養時のスキャホールドとして成型するとともに培養細胞に栄養を供給し、排出物を除去でき、一定期間経過後は体内で分解可能という新規なポリ乳酸中空糸膜の開発を行った。

ポリ乳酸中空糸膜の分解性評価および捕捉性能試験を実施するとともに、ポリ乳酸の中空糸を使用したモジュール作製を行い、細胞培養試験を実施し、細胞回収が可能であることを確認した。

ヌードマウス、ウサギの皮下、ならびにブタの関節内に、自律再生デバイス試作品を移植し、自律再生を確認した。

関節鏡視下に自律再生デバイスを移植する検討をおこなった。小サイズ人工骨の移植母床先での生物学的癒合の至適条件を検討し、再生軟骨-人工骨の連結・複合化、および骨軟骨再生の至適条件を決定した。

軟骨組織における自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルとして、ペプチドハイドロゲルの開発を行い、そのゲル化能の特性評価を行った。現在、GMP生産を見据えた品質・安全性試験を実施している。

細胞培養を実施し、モジュールの容積などを検討している。また中空糸を曲げた時の圧力変化と流量変化を調べ、中空糸の形状を検討した。

滑膜由幹細胞の安全性評価を遺伝子レベル、in vitro試験法、発癌性否定試験で実施した。

経時的に自律再生過程が観察可能な動物モデルを作製し、原材料と細胞の相互作用を評価した。さらに、安全性に関しては、自律再生デバイス試作品をヌードマウスに移植し、腫瘍形成などの安全性を確認した。

	<p>厚生労働省「関節軟骨再生に関する評価指標」および経済産業省医療機器開発ガイドライン策定事業を参考に評価試験候補を選定し、評価ガイドライン原案を検討した。</p> <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 体重 15-30 キロの患者にも体内植込み可能な補助人工心臓システムとして、低流量運転に向けた流路設計、流動解析に着手した。小柄患者を想定した低流量運転時にも動圧軸受が正常に動作していることが明らかになった。</p> <p>周辺機器に関しては小柄患者用としてドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置の設計・製作を行った。</p> <p>電気的安全性試験として、携帯型駆動装置、携帯バッテリーとその充電器の電磁環境両立性試験に着手した。</p> <p>小児患者の循環では、血流量（平均毎分2リットル）および心拍数（毎分 100 拍）が成人と異なるため、小児拍動血流波形を再現する拍動機構を試作し、耐久試験回路の基本設計を進め、動作確認を行った。また、深刻な異常状態を検知するアルゴリズムを構築し、その有効性を評価するため、耐久試験回路を用いた基礎実験を実施し、異常の種類を適切に検出可能であることを確認した。</p> <p>動物実験による血液ポンプの事前評価法として、信頼性の高い in vitro 抗血栓性試験法の確立を目指している。</p> <p>ヤギを用いてその解剖学的特徴から最適な送脱血管形状に関する検討を行い、複数の脱血管先端形状を試作した。</p>		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="472 1151 730 1196">投稿論文</td> <td data-bbox="730 1151 1331 1196">66件</td> </tr> </table>	投稿論文	66件
投稿論文	66件		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="472 1196 730 1240">特許</td> <td data-bbox="730 1196 1331 1240">出願済8件（うち国際出願5件）</td> </tr> </table>	特許	出願済8件（うち国際出願5件）
特許	出願済8件（うち国際出願5件）		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="472 1240 730 1285">その他の外部発表 (プレス発表等)</td> <td data-bbox="730 1240 1331 1285">学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件</td> </tr> </table>	その他の外部発表 (プレス発表等)	学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件
その他の外部発表 (プレス発表等)	学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件		
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>本研究開発に参画している大学等の各研究分担機関は、いずれも国内有数の研究機関であるばかりではなく、世界的な研究成果を残して来た実績がある。既に各開発項目における研究実績もあり、要素技術の確立について大きな問題点は存在しない。従って実用化に向けては、これら各要素技術を複合して実際の医療技術、医療機器として仕上げる段階が重要になって来るものと予想される。この点についてはメーカーであるニプロの研究/開発基盤を生かしつつ、先進的な研究で実績のある大学等各研究機関と産学連携する事により、本件研究開発の成果を実際の医療技術・医療機器として早期に実用化が可能である。</p> <p>ニプロは医療機器の分野、特にダイアライザー（人工腎臓）において世界展開を行うと同時に、世界に通用する医療機器・医薬品メーカーとして研究/開発・生産・販売を自社にて一貫して行ってきた。またニプロは再生医療の分野においても国内メーカーでは早くから取り組み、現在、非細胞利用型で分解吸収性の再生医療機器を独自開発中である。これらの医療機器については世界初、日本国内初の医療機器でもあり、PMDA（医薬品医療機器総合機構）と協議を重ね、近</p>		

く臨床治験を実施する予定である。以上の背景から、これまでのニプロの研究・開発の実績と研究資産を生かすことで、本開発についても実用化が可能である。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

本サブプロジェクトでは、株式会社Clioが主体となり、成果の事業化を予定している。Clioは、Muse細胞の基本特許について、出願人である東北大学出澤等から独占の実施権を取得しており、Muse細胞の事業化の全てに関わる権利を有している。

本サブプロジェクトの成果としてすでに出願済みの特許については、Clioが、共同で実施をしている東北大学から特許を買取っており、また現在準備中の特許も含めて、今後出願することになる特許についても、同様にClioが買取又は独占の実施権の取得により、権利を一元化し、事業化の体制を整えることとしている。

また、脳梗塞に対するMuse細胞遊走因子を用いたステントについては、すでに国内ステントメーカーとの共同開発の検討を開始するところであり、白斑症については、外資系企業等と色素細胞及び培養皮膚について共同研究開発の交渉を行なっているところである。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

NEDO健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトにおいて、軟骨用自律再生デバイスのプロトタイプとなる、3次元形態と力学的強度を有する顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を作製する技術を確認したり、現在、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にのっとり臨床研究を東大病院で実施している。この再生軟骨組織は、高戸毅が代表者をつとめる先端医療開発特区（スーパー特区）「先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト」の中核プロジェクトの1つとして、産業化に向けた薬事相談が先導的に実施されることとなっている。したがって、本研究で開発予定の自律再生デバイスも、前述再生軟骨組織の展開型として位置づけられるため、スムーズな実用化が見込まれる。実用化、産業化に向けては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に則った臨床研究をへて、臨床試験（いわゆる治験）を実施、薬事承認を取る必要があるが、本研究で開発される自律再生デバイスに関しては、平成 28 年度ごろまでにヒト幹細胞臨床研究を実施、平成 29 年ごろに臨床試験（いわゆる治験）を開始、平成 32 年度ごろに承認をとり、製造販売を実施する予定。なお、製造販売に関しては、自社内にCPCを現有し、顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を研究開発した経験を有している富士ソフト社や、培養装置の開発に長年携わり細胞評価技術に優れたツーセル社と連携する予定である。

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

プロジェクトで実施する設計開発と評価を適切に実施することにより、小柄患者用デバイスとしてほぼ完成する予定で有り、実用化については薬事申請・製造販売を担当する企業によって製品化を行う目処が立っている。本デバイスの様にパーツ

	<p>を成人用デバイスとできるかぎり共通化することによって、小児患者用デバイスを成人用デバイスのラインアップ上に据えることが可能である。これにより植込み型補助人工心臓による事業性が十分確保され、かつ幅広い患者を救命できる体制を実装することができる。小児患者の場合にはシステムを装着している間にも大幅な体格の成長が想定されるため、必要に応じて将来的に成人用システムへの交換が可能になるなど、他者製品にはない特長を持たせることで本システムに対する信頼性を向上させることが可能である。また、本プロジェクトが終了後、本システムの臨床モデルを完成させ、この臨床モデルについて安全性試験を完了させ、引き続き薬事申請を行うとともに、医療機器に関する臨床研究整備事業の拠点となっている国立循環器病研究センターをはじめとする国内拠点において迅速かつ合理的な治験を実施し、できる限り早期の市場投入を目指す予定である。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成22年3月 作成
	変更履歴	なし

技術分野全体での位置づけ

(分科会資料 6 - 1 - 1 より抜粋)

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性 -政策、制度における位置付け

公開

■新成長戦略-ライフ・イノベーション分野(平成22年6月閣議決定)

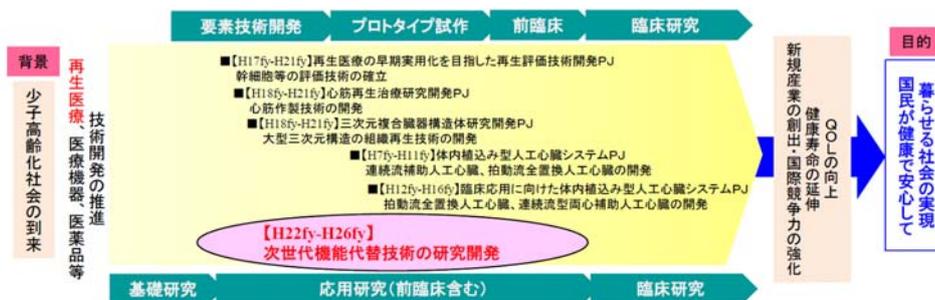
今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点を置いたプロジェクトと位置付けられている。

■総合科学技術会議における位置付け

「平成24年度科学技術重要施策アクション・プラン」における政策課題「身体・臓器機能の代替・補完」の重点的取組「再生医療研究開発」に位置付けられる予定。

■健康安心イノベーションプログラム(経済産業省)での位置付け

再生医療確立による疾患の適切な治療法の提供を実現し、関連産業の競争力強化に資するための技術開発プロジェクトと位置付けられている。

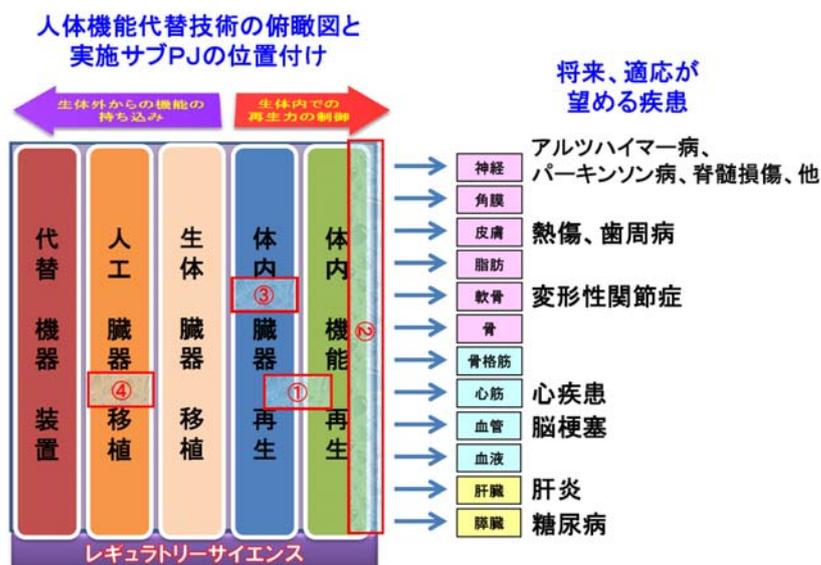


事業原簿 I. 1. 1

4/21

1. 事業の位置付け・必要性について (2) 事業目的の妥当性 -実施サブPJの位置付け

公開



事業原簿 I. 2

5/21

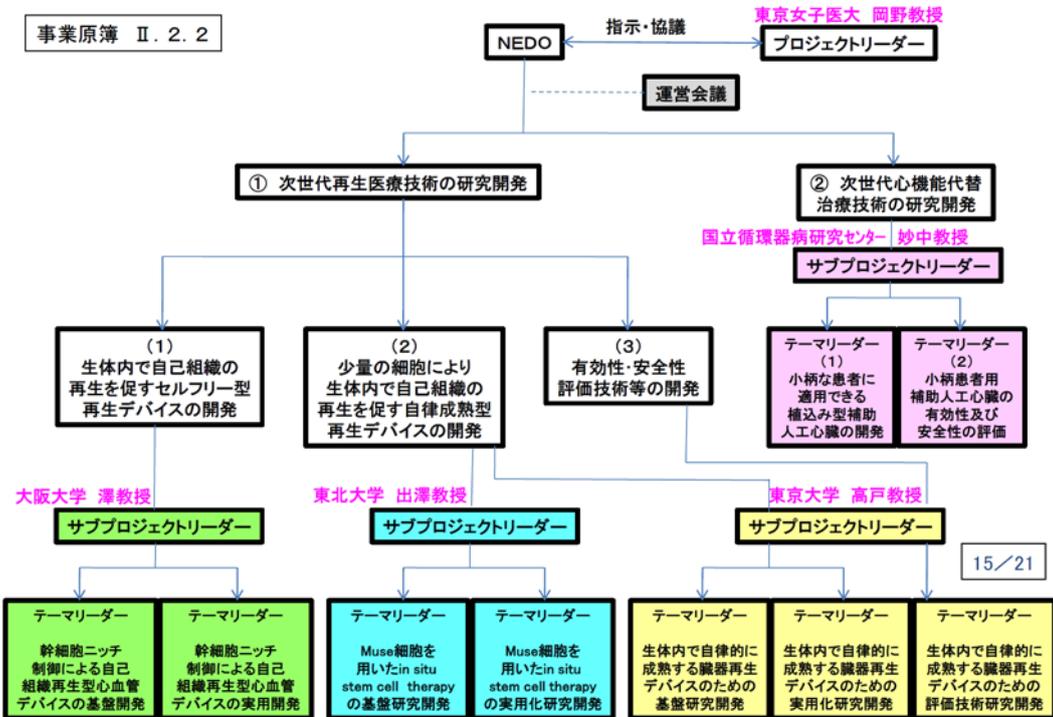
- ① 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 サブPJ
- ② Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発 サブPJ
- ③ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 サブPJ
- ④ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 サブPJ

「次世代機能代替技術の研究開発」

全体の研究開発実施体制

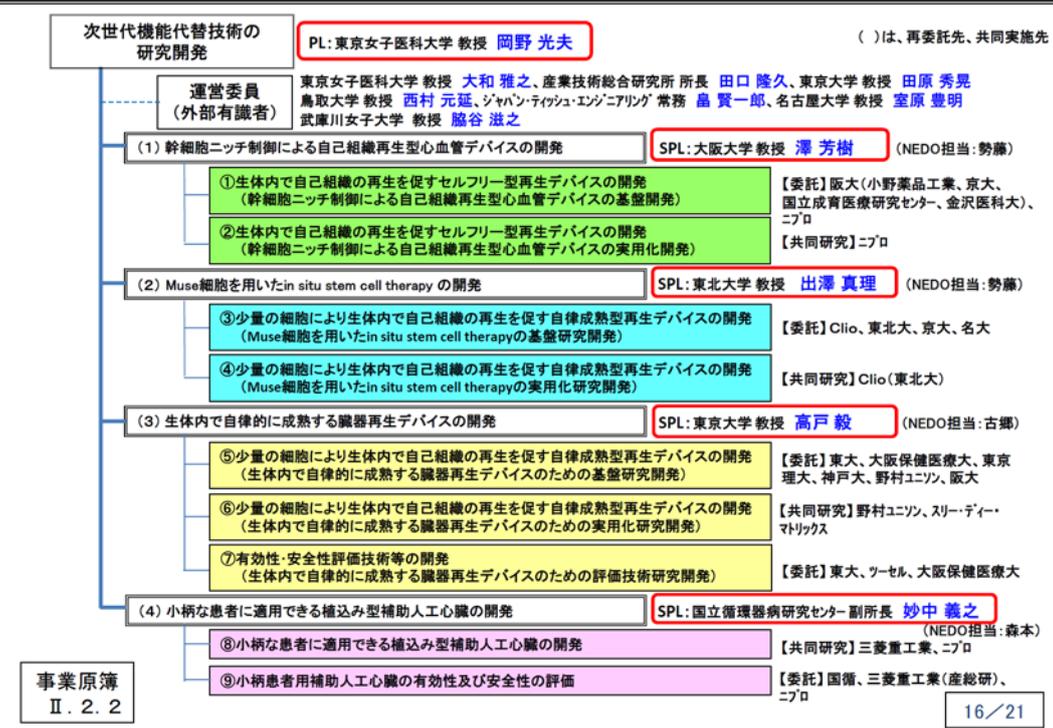
2. 研究開発マネジメントについて (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性 -全体構成

公開



2. 研究開発マネジメントについて (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性 -実施体制

公開



「次世代機能代替技術の研究開発」（中間評価）

評価概要（案）

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、無限の可能性を秘めた 21 世紀に重要な医療技術の核となるべき再生医療の実用化に取り組んでいる。本プロジェクトで取り上げた幹細胞ニッチ、Muse 細胞、軟骨の再生医療関連ならびに小型人工心臓は、全て社会的意義があり、国家としてこの問題に取り組んでいくには非常に大きな意義がある。サブプロジェクトごとの基礎研究の質の高さ、独創性、という観点から、日本を代表するチーム構成となっており、新規性の高い技術要素をふんだんに盛り込んだ理想的な内容である。テーマが異なる分野を統括するプロジェクト運営会議で、テーマごとの進捗状況も十分議論、把握されている。基礎研究レベルでは十分当初の目的を達しており、実質 2 年の研究成果は目覚ましい。

一方で、4 つのテーマはそれぞれ独立した内容で個性を発揮する必要があるが、幹細胞というキーワードが合致する再生医療の 3 つのテーマ間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要である。また、各サブテーマごとに実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究計画を変更し研究にメリハリをつける必要がある。また、再生医療に関しては、培養細胞、小動物（マウス）のレベルで留まっているものもあり、実用化のための大動物での実験も急務である。全体的に実用化、事業化を意識して研究が行われているものの、その意識が弱いという印象がある。まず何かひとつ、臨床応用できる成功例を創るよう推進してほしい。

2) 今後に対する提言

今回参加している企業は、開拓マインドがある企業であり貴重な存在である。事業を成功させるためにぜひ企業側の発言力を大きくして事業化を進めて欲しい。また、日本の医療市場だけを見ていると参入しにくく利益も少ないが、アジアに目を向ければ何十億人という桁違いの市場が存在する。NEDO、経産省も次の 10 年、20 年の医療産業による国家産業振興の発想のもと、具体的なビジネス戦略の青写真を練って、ぜひ成功例を作してほしい。

再生医療系のテーマは、工学系（特に化学材料系）の参画をし易い仕組みを工夫してほしい。化学物質の徐放など、まだまだ必要な要素技術は多いが、医学系研究者に偏っていて化学系の推進指導者の数が少ない。

本プロジェクトは、イノベーティブな再生医療の実現に焦点が置かれているため、安全性の確保が何よりも重要である。特に、エレメントとなる細胞自体も新規性の高いものなので、従来の安全性・毒性試験の枠に当てはまらない可能性もあるため、その担保をどのようにすべきか、プロジェクト全体でよく議論すべきである。安全・安心が担保されなければ、一つの失敗事例で、風が変わることも認識して、慎重な

研究、EBMを今後とも心がけていただきたい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

本プロジェクトは、国民の健康の向上にとって革新的な医療貢献をもたらす内容であり、再生医療分野では、かなり先を見据えた先進的取り組みである。また、再生医療領域は、その採算の見通しが立たないこと、またバイオベンチャーを設立しても、その成功事例がほとんどないことより、企業との単独の開発が難しい分野である。このため、本プロジェクトはNEDOの事業としての妥当性は十分あると考えられる。

なお、次世代機能代替技術として人工臓器も再生医療も範囲は広く、対象も広い。本プロジェクトだけでは支援分野が限られ、網羅しきれないのが残念である。第2段のプロジェクトなどを期待する。

2) 研究開発マネジメントについて

研究開発に対するマネジメントはおおむね順調に進んでおり、かつ適正に運営されている。全体的に研究目的は明確である。また、プロジェクト、及びサブプロジェクトは、各研究分野における第1人者がリーダーとして配置されており、実施体制は問題がない。各テーマ内での連携は強固であり、それぞれの技術要素の研究価値も高く、実用化のステップを着実に昇っている。また、新しい技術への取り組みも行われ、これからの発展を予感させる。

しかしながら、全体を通じて、それぞれのテーマで、競合する他の既存の技術開発や、新規技術に対する配慮がどのように扱われているのか、感じられなかった。

また、成果の実用化、事業化につなげる戦略が必ずしも明確になっておらず実用化にも時間がかかることが予想される。実用化、事業化を視野に入れた場合、より民間企業の協力が必要となるが、その協力体制が姿が明確でないケースが多い。これから先は企業の事業化能力が問われるので、実施者にはぜひ事業化を重視してほしい。

3) 研究開発成果について

限られた予算の中と人員設備で、どのテーマも中間目標値をすべてクリアしており、その意味からすれば、本プロジェクトは順調に進んでいるといえる。その成果は論文や知的財産申請にも表れており、その水準の高さが証明されている。また、成果が将来的に新たな研究分野、技術分野を開拓する可能性も高い。

しかしながら、いずれのテーマにも共通して言えることであるが、中間目標に比べ最終目標は一段と高い所に設置されている。このことは、中期目標が達成されていても最終目標を達成できる担保になっていないことを意味する。その意味から、さらなる努力が必要となる。Muse細胞は世界に冠たる画期的な研究成果であるが、国家的な見地から支援を考える必要がある。

また、全プロジェクトを通して、発明者の権利を損なうことなく国際知財対策に国家資金を投じて保護する政策が必要である。

4) 実用化、事業化の見通しについて

いずれのテーマも可能性を秘めている。本プロジェクトが成功裏に終われば、市場やユーザーのニーズは満たされ、医療としての波及効果は計り知れないものであり、医療技術だけでなく、医療業界へも及ぶことは必然である。中間段階なので具体的なビジネスプランは報告されなかったが、今後、事業ビジネスを担当する企業の発言力を強めて、事業化までのシナリオをぜひ明確にして、今後プロジェクトを進めてほしい。今後、発展するか、産業振興につながるかは、担当企業の事業化力による。

再生医療関連のテーマについては、現状ではまだまだ基礎的実用化研究という段階である。ボトルネックが発見されたら、そのブレークスルーに注力すべきで、あれもこれもと手薄にならないように、柔軟に計画を見直して成果を挙げてほしい。また、実用化、事業化を念頭において、この中間評価ののちは、よりターゲットを定めた研究が必要である。

小型の植え込み型人工心臓は世界的には、既にいくつも開発、実用化されており、市場での優位性を獲得するためには、早急な臨床治療と製品化が急務である。本プロジェクトは、その価値が普遍的なこともあり、当然競合相手が存在し、成果の波及も他の競合相手の成果に依存する。その意味で、他の競合する事業や要素技術に関する分析を徹底的にすべきである。また、いくつもの目標をすべてクリアするのではなく、この中間評価の後には、よりターゲットを定めた研究が必要となる。

個別テーマに関する評価

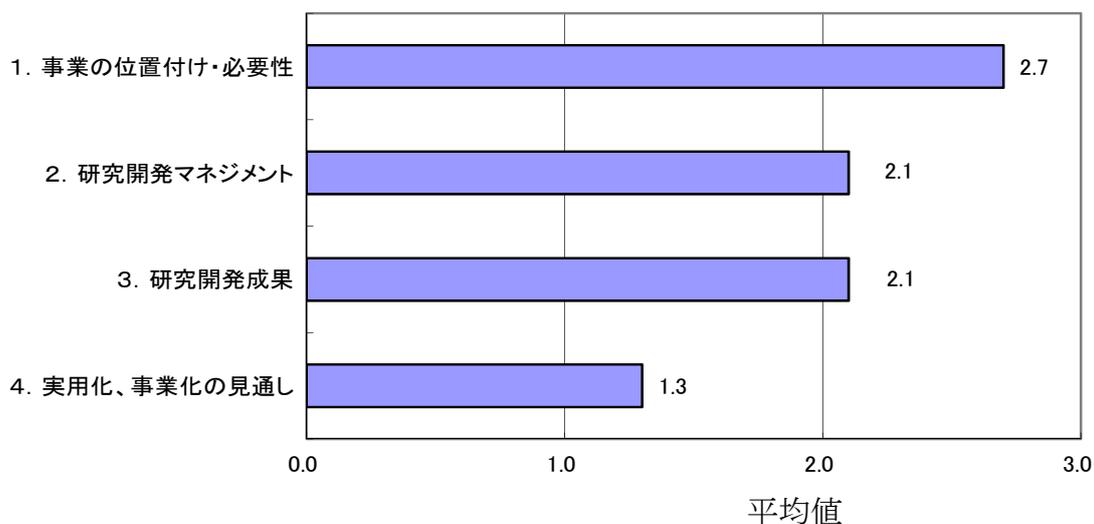
	「成果に関する評価」「実用化、事業化の見通しに関する評価」及び今後に対する提言
<p>幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p>	<p>重症心不全という非常に重要な課題に関し、そのデバイスを開発するテーマであり、その重要性は言うまでもない。心臓に存在する幹細胞ニッチを意識した治療デバイスは画期的であり、従来の拡張型心筋症から、さらには心筋梗塞などでダメージを受けた心筋への直接的なアプローチも可能な斬新なアイデアが評価できるし、成果のマイルストーンもクリアしている。いろいろなステージの臓器不全（心不全）がある中、薬の効果は期待できないけれども回復が期待できる患者への治療法としてまず試行する有効なアプローチであろう。細胞があると審査が長引き、ハードルも一気に高くなるので、本テーマは、細胞を含まない方法をとっており、早期に実用化に進むことが期待できる。</p> <p>しかしながら、本テーマ自体が、多くのコンセプトの集約的なプランニングになっていることより、どこに重点が置かれているかわかりづらい。例えば、幹細胞ニッチ形成、幹細胞の誘導、幹細胞の分化促進とプログラム自体は整合性がとれているように見えるが、その内容は、個々の研究レベルにとどまっており、これらがどのように統合的に行われるかの戦略的スキームの提示が必要となる。実用化、事業化を考える場合、単に培養レベルの結果をすぐに反映させることは困難であり、また ONO-1301 に関しても、用いる根拠が曖昧であり、より科学的根拠を示す必要がある。また、はたして、幹細胞ニッチに作用するのかの根源的な疑問、米国でかつて研究され、効果は限定とされ、開発中止になったデバイスを踏襲している点にも不安感がある。吸収糸を使用すれば、問題となる拡張不全を防止しようと説明しているが、疑問が残る。さらに、中心となる幹細胞ニッチの候補因子が雑多であり、これらの validation を出来るだけ早期に実現する事が望まれる。</p>

	「成果に関する評価」「実用化、事業化の見通しに関する評価」及び今後に対する提言
Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発	<p>間葉系幹細胞は、現在の再生医療で最も注目を浴びている分野であり、その中でも多様性を有する Muse 細胞を用いた再生医療は特に注目に値する研究である。iPS 細胞の腫瘍形成性は実用上大きな障壁であることが遍く知られるが、癌化しない幹細胞の発見は画期的で、Muse 細胞のもつポテンシャルが、現在の治療レベルを引き上げる可能性を秘めており、その応用が期待される。ぜひ臨床治療の現場に恩恵を届けてほしい。企業が事業化の主体となっており、本気度が感じられ、実用化が期待できる。</p> <p>Muse 細胞は国として全面的に支援すべき再生医療の貴重なシーズであり、他家移植による手法はこれまでの再生医療を根本から変えうる戦略となりうる。in situ stem cell therapy がもし本当に実用化されれば夢のような技術である。夢はあるが実用化の道のり、産業化の道のりがなかなか描けない技術に対して国が支援してゆくという姿勢も肯定的に評価できる。</p> <p>しかしながら、実用化、産業化に対するシナリオが十分でない。また、Muse 細胞を用いる際の問題点、安全性などに関する理論構築、実験が十分とは言えない。特に、有効性ばかりが強調されすぎており、安全性に関する真摯な取り組みが不可欠である。言い換えれば、安全性の証明がいずれ問題になる可能性がある。</p> <p>産業化が広がりそうなのに、儲かるところを諸外国に取られないよう、知財をおさえる、先んじてモデルを作るなどの注意が必要である。</p>

	「成果に関する評価」「実用化、事業化の見通しに関する評価」及び今後に対する提言
生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	<p>事業実施者は一貫して軟骨の再生を行っており、その着実な研究手法は成果を実用化するという意味でも最短な方法を取っている。また一歩実用化に近づきつつあるテーマである。新しい足場の検討も良い。3次元硬組織の再生誘導は、世界的に動物レベルにおいても成功例がなく極めて困難な技術として認識されている。そのため、小動物レベルでの基盤技術の確立は必須であり、本研究グループにより数多くの実験がなされている。</p> <p>対象疾患である変形性関節症は保存療法が基本であるが、本研究による新規修復療法の開発意義は社会的に大である。特に、自立成熟型臓器再生デバイスの導入は画期的な治療に繋がると期待できる。</p> <p>また、軟骨再生の臨床応用で色々な材料と複合化するなど、多くの要素技術研究に成果が得られると期待できる。</p> <p>しかしながら、軟骨の再生に関しては、他のグループも積極的に治験段階に入っており、その意味からすれば、本研究がまだ動物レベルであることの説明が必要となる。どのケースでは、従来の方法では有効性がないが、本法では有効性が高いことを示さなければならない。今後他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる。また、多くの要素技術が盛り込まれているので、それら全ての安全性の検証と有効性を実証する事の複雑さが懸念される。どのように集約され最終的技術として構築されていくのか、その具体的プロセスが不明瞭であり、特に Auto でいくのか Allo で行くのかさえ決まっていない事業化には前途多難さを感じる。さらに、研究グループ内の役割分担が不明瞭な点は戦略的に不利である。</p>

	「成果に関する評価」「実用化、事業化の見通しに関する評価」及び今後に対する提言
小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発	<p>本テーマは、小柄な日本人に合った、また現在優れた植込型人工心臓がない小児用人工心臓に着目した研究で意義がある。また、これまでの人工心臓の小型化への問題点をクリアしながら開発を進めている点、その開発に民間企業が密接に関係している点、さらに、国家的にサポートしなければならない開発研究である点など、NEDO プロジェクトとして成果が期待されるプログラムである。単なる収益や効率のみを第一とする功利主義的な取り組みでは決して実現しえないテーマであり、社会的意義、公共性の意味から NEDO で取り組む重要な意義がある。また、人道的意義が非常に強い。</p> <p>高い信頼性が要求される新しいポンプや医療機器の製造や薬事等にそれぞれ力量や経験のある企業がしっかり組み込まれて運営されている。中間目標も順調に達成されている。</p> <p>しかしながら、成人用人工心臓が平成 26 年より治験、小柄患者用が平成 29 年より治験というのは、世界における埋め込み型心臓の開発現状から考えると、あまりにも時間がかかりすぎる。世界的にみても先行する device のひとつであり、開発・製品化のスピードアップが必要である。</p>

評点結果 [プロジェクト全体]



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	A	A	B	B	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.7	A	A	A	A	A	B	B	
2. 研究開発マネジメントについて	2.1	A	B	A	B	B	B	C	
3. 研究開発成果について	2.1	A	A	B	B	B	B	C	
4. 実用化、事業化の見通しについて	1.3	B	C	C	B	C	C	C	

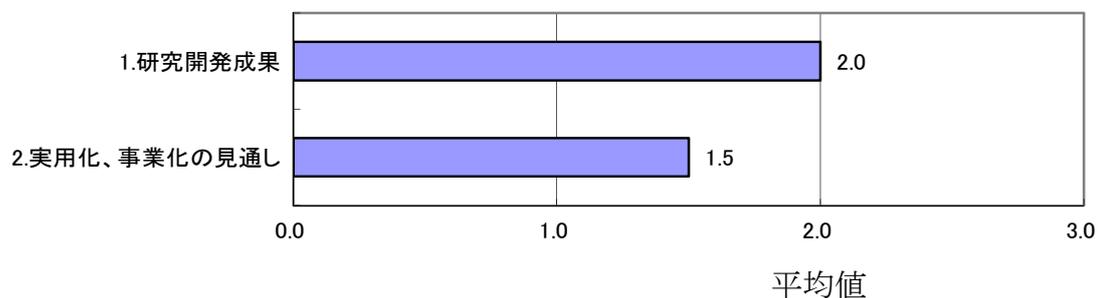
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

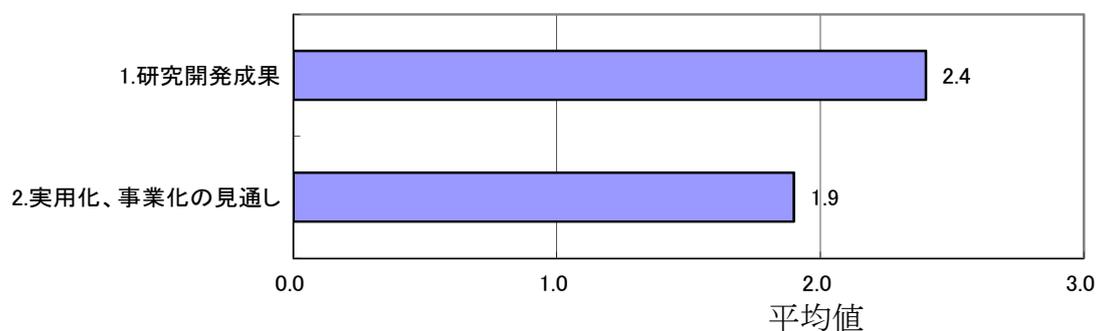
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

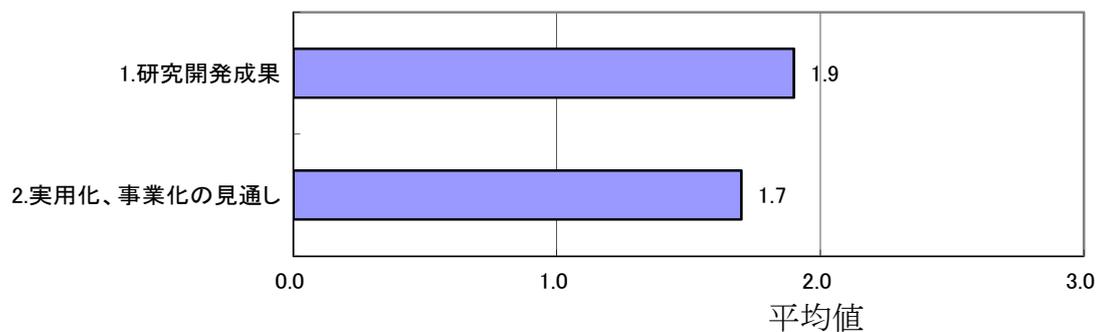
幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発



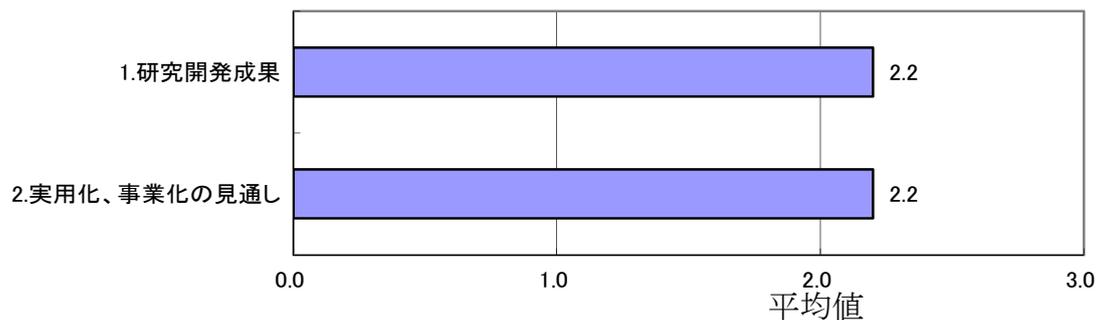
Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発



生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発



小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)							
幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発									
1. 研究開発成果について	2.0	A	C	/	A	B	B	C	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.5	B	C	/	B	B	C	C	
Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発									
1. 研究開発成果について	2.4	A	A	A	A	B	B	C	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.9	B	B	A	B	B	C	C	
生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発									
1. 研究開発成果について	1.9	B	B	B	A	C	B	C	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.7	B	C	C	B	B	B	B	
小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発									
1. 研究開発成果について	2.2	A	A	/	B	C	B	B	
2. 実用化、事業化の見通しについて	2.2	A	A	/	B	C	B	B	

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について	2. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい	→A ・明確 →A
・よい	→B ・妥当 →B
・概ね適切	→C ・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない	→D ・見通しが不明 →D