

(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)
「次世代機能代替技術の研究開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

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」の一環として開始し、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」復活シナリオ～」(2010年6月)では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略を示し、「医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出、新規市場約 50 兆円、新規雇用約 284 万人」という 2020 年度までの目標を設定し、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進を実施策の 1 つとして掲げている。更に、2012 年 6 月に策定された「医療イノベーション 5 年戦略」では、世界最先端、日本発の再生医療実用化を目指し、再生医療に関する基礎から臨床までの切れ目ない支援を行うことを掲げ、国をあげて再生医療に関する研究開発、実用化を推進しているところである。

そして、「日本再興戦略 (平成 25 年 6 月 14 日閣議決定)」では、成長戦略の実現に向けて健康・医療戦略推進本部の設置を提言し、我が国が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、健康寿命世界一を達成すると同時に、それにより医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し、日本経済再生の柱とすることが掲げられた。同本部が平成 25 年 8 月 2 日に設置され、文部科学省、厚生労働省、経済産業省連携によるオールジャパンでの医療機器開発として、医療ニーズに応える世界最先端の医療機器開発を支援する体制が提案されており、本事業はその中において、日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の一つに位置づけられている。

②我が国の状況

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生活の質 (QOL ; Quality of Life) 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、自家培養軟骨、自家培養表皮については、薬事承認され、再生医療ビジネスが始まっている。このように、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を他の疾患領域においても患者に迅速に提供していくことが課題となっている。

更に、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、国産のものも薬事承認され、患者に使用されるに至っているが成人用のものであり、小児を含めた小柄な患者において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。

③世界の取組状況

1981年の培養表皮移植の臨床応用に始まった再生医療への取組はこれまで欧米が先行してきた。近年、ES細胞株やiPS細胞株の樹立技術、及び、その分化誘導技術の進展は目覚ましく、未だ残された課題はあるものの、体性幹細胞を用いたヒト臨床試験が開始されるなど、再生医療が現実のものとなってきている。更に、2012年には「成熟細胞が初期化され多能性を獲得し得ることの発見」がノーベル生理学・医学賞の対象となり、iPS細胞を始めとする各種のヒト幹細胞の活用は社会的にも注目され、世界的な再生医療技術の開発競争はさらに熾烈になっている状況である。

一方、補助人工心臓は、欧米において連続流ポンプの改良が進み、長期在宅治療用の植込み型補助人工心臓の実用化が進んでいる。また、米国国立衛生研究所が乳幼児用植込み型補助人工心臓の開発を推進するなど小柄患者用の植込み型補助人工心臓の開発も進められている。

④本事業のねらい

「次世代再生医療技術の研究開発」においては、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を目指す。

「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では、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。

移植医療の急速な進展が望めない我が国において、本プロジェクトはこれまで治療が困難であった患者に対し、新たな治療法を提供することで国民全体の医療に貢献する。更に、結果的に医療産業の活性化にもつながることをねらいとする。

(2) 研究開発の目標

①過去の取組とその評価

平成18年度より、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO」という。）「再生医療評価研究開発事業」における「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」プロジェクトにおいて、幹細胞等の評価に必要な計測・評価技術を確認した。また、「心筋再生治療研究開発」プロジェクトでは臨床応用可能な厚い心筋組織で構築され内部に血管網を有する心筋作製技術を開発し、「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトでは、大型かつ三次元構造を有する組織を再生する技術を開発した。

平成7年度から平成11年度に実施された「体内埋込み型人工心臓システム」では、連続流補助人工心臓と拍動流全置換型人工心臓が開発され、連続流型は後に製品化が進められている。更に、平成12年度から平成16年度に実施された「臨床応用に向けた体内埋込み型人工心臓システム」では、拍動流型全置換人工心臓と連続流型両心補助人工心臓が開発され、その技術は、携行型補助人工心臓駆動装置の製品化に活かされた。

②アウトプット目標

（最終目標（平成26年度末））

「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認する。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。

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。

③本事業以外に必要とされる取組

再生医療分野においては、医療機器開発や薬事審査の迅速化に資する「医療機器開発ガイドライン」の策定を、厚生労働省、経済産業省との連携のもとに更に進める。体内埋め込み型能動型機器分野においては、平成19年5月制定の「体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン2007」の国際的な標準に向けた検討を行う。

④アウトカム目標

「次世代再生医療技術の研究開発」によって、デバイス等を用いた生体内での再生能力を用いた再生医療を普及することが出来得るとともに、このデバイスは、標準化等を通して世界展開できる製品化が可能となり得る。

また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」で開発する小児を含む小柄な体格に適した植込み型補助人工心臓は、移植医療とのつなぎ医療機器として世界的な需要が見込める。

両研究開発の結果、世界的に展開できる医療産業の育成に貢献する。

(3) 研究開発の内容

上記の目標を達成するために、以下の項目について、別紙に示す個別の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

本研究開発では、(1) 実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対して、産学官の複数事業者が互いのノウハウ等を持ちより協調して実施する研究開発項目、又は(2) 試験・評価方法、基準・プラットフォームの提案等、国民経済的には大きな便益が有りながらも、民間企業の研究開発投資に見合うものが見込めない「公共財の研究開発」に係る研究開発項目については、原則、委託事業として実施する。ただし、(1) についてそれ以外のもの^{*1}は、共同研究事業（NEDO負担率：2/3）として実施する。

※1：民間企業単独、民間企業のみでの連携、大学等の単独等の産学官連携にならないもの。

① 次世代再生医療技術の研究開発

(1) 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の開発

(ア) セルフリー型再生デバイスの基盤研究開発 [委託事業]

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発 [共同研究事業（NEDO負担率：2/3）]

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発 [委託事業]

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発 [共同研究事業（NEDO負担率：2/3）]

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発 [委託事業]

② 次世代心機能代替治療技術の研究開発

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 [共同研究事業（NEDO負担率：2/3）]

(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

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

(エ) 要素技術の統合化及びプロトタイプの前製

(2) 有効性及び安全性の評価 [委託事業]

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、NEDO が、単独ないし複数の原則本邦の企業、大学等の研究機関（原則、本邦の企業等で日本国内に研究開発拠点を有していること。なお、国外の企業等（大学、研究機関を含む）の特別の研究開発能力、研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点から国外企業等との連携が必要な部分を、国外企業等との連携により実施することができる。）から公募によって研究開発実施者を選定後、委託又は共同研究として実施する。

なお、効率的な研究開発の推進を図る観点から、本プロジェクトには NEDO が選定した研究開発責任者（プロジェクトリーダー）東京女子医科大学 教授 岡野 光夫 氏、並びに研究開発項目毎に研究開発推進責任者（サブプロジェクトリーダー）の下で、各実施者がそれぞれの研究テーマについて研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有する NEDO は、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラム並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、プロジェクト全体の運営会議を 1 年に 1 回程度、研究開発項目ごとの開発委員会を半期に 1 回以上設置し、外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、随時、プロジェクトリーダー・サブプロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について確認し、マネジメントを行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成 22 年度から平成 26 年度までの 5 年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 24 年度、事後評価を平成 27 年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じプロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果については、NEDO、実施者とも普及に努めるものとする。

② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備事業又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準案の提案等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、全て委託先に帰属させることとする。

④ 成果の産業化

実施者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取組のあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取組のあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。

実施者は、立案した取組とビジネスモデルを本研究開発終了後に実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 項第 2 号に基づき実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

(1) 平成 22 年 3 月 制定。

(2) 平成 25 年 2 月 1. (1) ①～③について、再生医療技術の進展、環境の変化等を踏まえ修正・追記。

(3) 平成 26 年 1 月 健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目① 「次世代再生医療技術の研究開発」

1. 研究開発の必要性

再生医療技術は、従来の医療技術では根治に至らない疾患を治療することが可能となるため、社会に対する高い波及効果が期待されている。細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという従来の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、これまでに一定の成果が挙げられてきている。

しかし、これまでの再生医療技術では、生体外で長期間にわたる大量の細胞培養が必要となることから、生体外での細胞培養を行わずに、生体内において幹細胞の誘導分化等を促進して組織再生を促す再生デバイスなどを利用する技術の開発が求められている。また、再生医療の産業化を促進するためには、この再生医療技術の有効性・安全性に関する標準的評価手法を確立することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 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の開発

(ア) セルフリー型再生デバイスの基盤研究開発

細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を用いて、細胞培養を行わずに、生体内において組織の再生を促進するセルフリー型再生デバイスを実現するための基盤技術を開発する。

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発

工学的技術と上記(ア)のセルフリー自己組織再生技術を組み合わせたセルフリー型再生デバイスを開発する。

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発

細胞増殖因子等を用いて、少量の培養細胞を生体内で増殖し、組織まで成熟させる自律成熟型再生デバイスを実現するための基盤技術を開発する。

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発

工学的技術と上記(ア)の生体内自律成熟技術を組み合わせた自律成熟型再生デバイスを開発する。

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

- ・ 上記(1)、(2)により機能回復が図られた組織・臓器等の有効性・安全性を、低侵襲で高精度に評価する技術を確立する。
- ・ 確立した評価技術の標準化に向けた取組を行う。
- ・ 開発した再生デバイスを用いた治療において、患者への負担を大幅に軽減する植込み技術を確立する。

3. 達成目標

【中間目標(平成24年度)】

(1) 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の開発

(ア) セルフリー型再生デバイスの基盤研究開発

生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等の候補因子の効果を確認する。

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発

- セルフリー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。
- (2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発
- (ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発
- 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。
- (イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発
- 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。
- (3) 有効性・安全性評価技術等の開発
- ・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。

【最終目標（平成 26 年度末）】

- (1) 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の開発
- ・細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等を確定し、これらを組み合わせたセルフリー型再生デバイスを完成する。
 - ・更に、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。
- (2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型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。
 - ・更に、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。
- (3) 有効性・安全性評価技術等の開発
- ・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組を行う。
 - ・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。

研究開発項目② 「次世代心機能代替治療技術の研究開発」

1. 研究開発の必要性

重症心不全患者は最終的には人工心臓の装着や心臓移植が必要とされる。今後、虚血性心疾患に伴う重症心不全患者は増加することが予想され、更に、現在の心機能代替治療の主な対象となっている特発性や虚血性心疾患に伴う重症心不全の治療は循環器分野での大きな課題の一つである。このような状況から、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑みると、心機能を代替する機器を用いることにより治療の可能性を広げることが重要となってくる。現在、心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達しており、心臓移植までの長期待機治療を在宅で可能とする植込み型補助人工心臓の開発が急務である。また、患者の負担が軽減される小型で感染症に強い植込み型補助人工心臓は、とりわけ心臓移植のドナーを得にくい小児の患者や小柄な患者への適用拡大が望まれている。これらを開発することにより、小児患者を含めた補助人工心臓適用患者の QOL の向上等、社会に対して多面的に貢献することが期待できる。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

以下の技術を総合的に組み合わせた植込み型補助人工心臓を開発する。

(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

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ため、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ポンプに係る技術を開発する。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

低補助血流量下でも抗血栓性に優れたデザインや表面修飾等の処理技術を開発する。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

長期使用における感染対策や耐久性の向上を図る技術、成長への対応を可能とする技術、コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を開発する。

(エ) 要素技術の統合化及びプロトタイプの実製

上記 (ア)～(ウ) の要素技術を統合させた植込み型補助人工心臓のプロトタイプを実製する。

(2) 有効性及び安全性の評価

- ・プロトタイプの実製及び補助人工心臓としての有効性及び機械的・電気的・生物学的な安全性の評価を行うとともに、*in vitro* の耐久性試験を実施して、1年間の耐久性を目標とする。
- ・大動物において、上記プロトタイプを用いて3ヶ月生存を目標とする。

3. 達成目標

【中間目標（平成 24 年度）】

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

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実製する。

(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

1～4L/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。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

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。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

- ・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。

(2) 有効性及び安全性の評価

プロトタイプ of 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。

【最終目標（平成 26 年度末）】

上記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。

更に、プロトタイプ of 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。