

# 「次世代機能代替技術の研究開発」(事後評価)

(2010年度～2014年度 5年間)

## プロジェクトの概要説明資料(公開)

5.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」

5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し及び取り組み」

NEDOロボット・機械システム部

2015年7月1日

## 評価項目

## 発表内容

### 1. 事業の位置付け・必要性

- (1) NEDOの事業としての妥当性
- (2) 事業目的の妥当性

- ・社会的背景、事業の目的
- ・政策・制度における位置付け
- ・事業のねらい
- ・NEDOが関与する意義

- ・サブプロジェクトの概要
- ・実施の効果
- ・国内外の研究開発動向

### 2. 研究開発マネジメント

- (1) 研究開発目標の妥当性
- (2) 研究開発計画の妥当性
- (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性
- (4) 研究開発成果の実用化・事業化に向けたマネジメントの妥当性
- (5) 情勢変化への対応等

- ・事業の目標
- ・年次計画
- ・研究開発執行額
- ・研究開発の実施体制
- ・研究開発の運営管理
- ・実用化・事業化に向けたマネジメント

- ・PLのマネジメント
- ・知財マネジメント
- ・加速財源の投入実績
- ・情勢変化等への対応
- ・中間評価結果への対応

### 3. 研究開発成果

- (1) 目標の達成度と成果の意義
- (2) 知的財産権等の取得と標準化の取組
- (3) 成果の普及

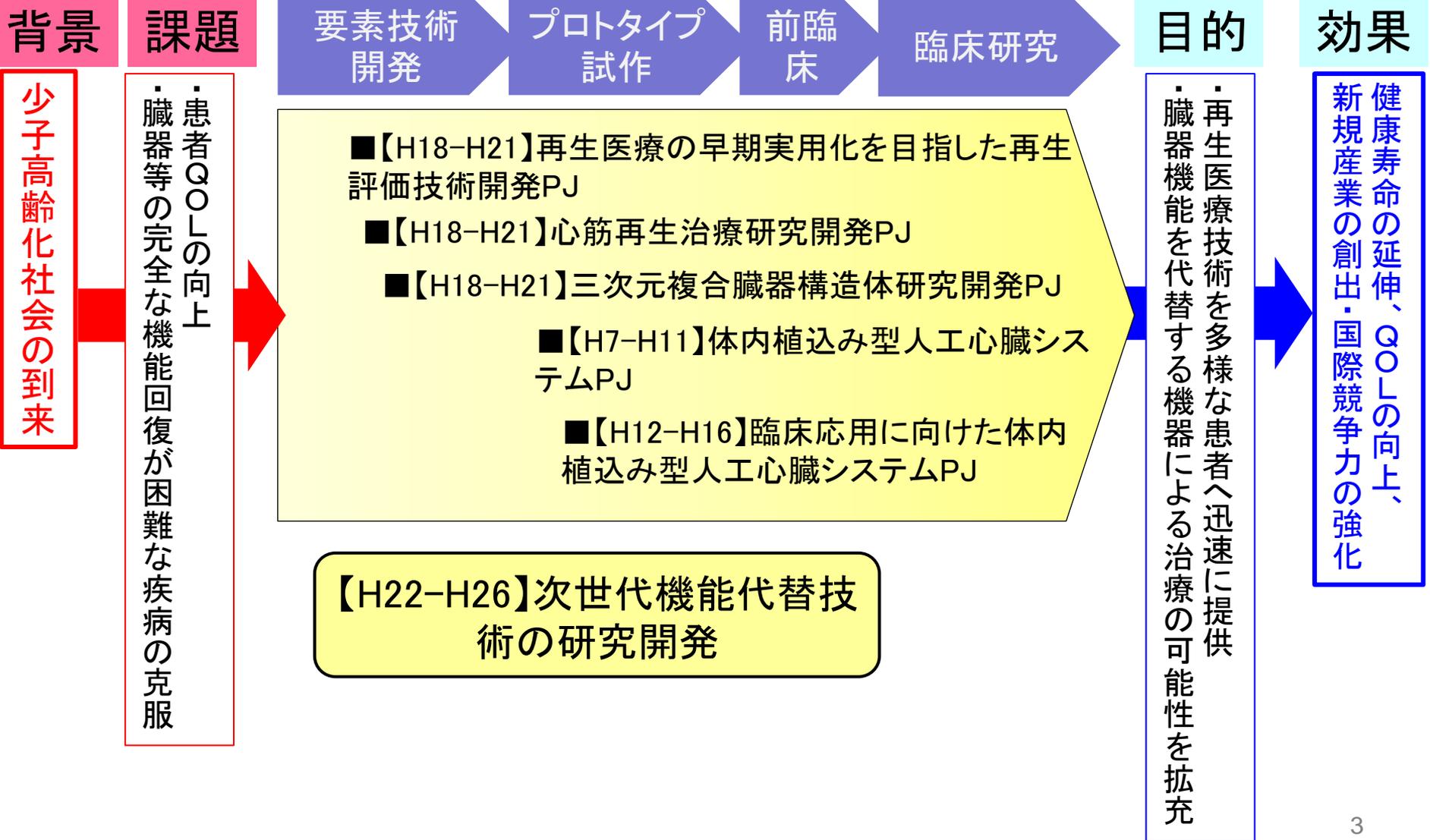
- ・開発目標と達成度
- ・特許・論文発表等の実績

### 4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み

- (1) 成果の実用化・事業化の見通し
- (2) 実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方
- ・成果の実用化・事業化の見通し

# ○社会的背景、事業の目的



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

## ■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。

## ■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。

## ■日本再興戦略(平成25年6月14日閣議決定)における位置づけ

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。

## ■オールジャパンでの医療機器開発における位置づけ

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。

### 9. オールジャパンでの医療機器開発

新手法 一元化対象 平成26年度概算要求額: 164億円(一部再掲) (要求額: 125億円、要望額: 39億円)

文科省、厚労省、経産省の連携体制による、世界最先端で医療ニーズに応える医療機器開発とその支援体制の整備  
がん、認知症等の克服に必要なが我が国の優れた医療機器について、医療ニーズを確実に踏まえて、日本の強みとなるものづくり技術を活かしながら、開発・実用化を推進し、研究開発から実用化につなげる体制整備を進める。これにより、世界最先端の医療が受けられる社会を目指す。

**【2015年度までの達成目標】**  
 ○医療機器の実用化支援を行うクラスターの構築  
 ○医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに10本策定  
 ○国内医療機器市場規模の拡大 2.7兆円

**【2020年頃までの達成目標】**  
 ○医療機器の輸出額を倍増(平成23年約5千億円→約1兆円)  
 ○5種類以上の革新的医療機器の実用化  
 ○国内医療機器市場規模の拡大 3.2兆円

基礎研究フェーズ → 開発～事業化対応フェーズ → 事業化フェーズ  
 最先端技術シーズの開拓 → 大学シーズの適切な移転 → 日本発、国際競争力の高い機器開発 → 中小企業のものづくり技術の活用 → 臨床拠点を核とした機器創出 → 適切な審査と安全対策のための基盤整備

最先端技術シーズの開拓  
 最先端計測分析技術・機器開発プログラム(ライフイノベーション領域) [14.1億円][文]  
 新規かつ特異にマーカーの測定を可能とする診断技術・機器・システム、未知のターゲット探索を可能とする計測分析技術・機器・システムの開発。

大学シーズの適切な移転  
 研究成果実証事業(A-STEP、S-イノベ、産学共創) [18.9億円][文]  
 大学等と企業との連携を通じ、大学等の研究成果の実用化を促進し、イノベーション創出を目指す。

日本発、国際競争力の高い機器開発  
 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業(再掲: 43.0億円)[総]  
 ロボット技術、再生医療、IT等を用いて、低侵襲の治療装置や早期に疾患を発見する診断装置など、日本発の、国際競争力の高い革新的医療機器・システムを開発・実用化。

中小企業のものづくり技術の活用  
 医工連携事業化推進事業(45.5億円(要求額30.5億円、要望額15億円)) [総]  
 ものづくり中小企業と医療機関等との医工連携による医療機器の開発・改良、早期実用化・事業拡大に向けた連携体制の構築とコーディネートの強化。

臨床拠点を核とした機器創出  
 国産医療機器創出促進基盤整備事業等(33.9億円(要求額12.7億円、要望額21.2億円)) [総]  
 医療機関と医療機器企業が資金・人材・技術面で連携して国際競争力が高い医療機器を開発するため、健康戦略クラスターを構築するとともに、クラスター支援体制を整備。また、研究費により医療機器開発を支援する。

適切な審査と安全対策のための基盤整備  
 審査の迅速化・質の向上と安全対策の強化(再掲: 8.6億円(要求額6.5億円、要望額3.1億円)) [再]  
 世界に先駆けて革新的医療機器の実用化を促進するため、その適切な評価方法を開発し、実用化への道筋を明確化するなど、研究開発から承認審査、市販後対策に至るまでの規制等について、科学技術と社会的要請を調和させる研究を推進。

### 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

平成26年度概算要求額 43.0億円(新規)

商務情報政策局 医療・福祉機器産業室  
 03-3501-1562  
 産業技術環境局 研究開発課  
 03-3501-9221

**事業の内容**  
**事業の概要・目的**  
 ○高齢化の進展や、新興国における医療需要の増大を受け、世界の医療機器市場は、今後も拡大が見込まれています。このような中、文部科学省、厚生労働省と連携し、日本が強みを有するロボット技術、再生医療、IT等を用いた日本発の革新的医療機器・システムの開発及び実用化を支援します。

**事業イメージ**  
 次世代医療ロボットシステム、スマート手術室等  
 フレキシブル内視鏡手術装置 スマート手術室  
 深部の病変を低侵襲で治療 手術時間短縮により患者負担を軽減

**がん超早期診断・治療機器**  
 画像診断システム 次世代放射線治療機器  
 がんの形状、位置、悪性を高精度に検出 呼吸などにより動(1cm以下の微小がんを透過しながらピンポイントで治療可能)

**心臓再生医療技術研究開発** **アルツハイマー病早期診断**  
 心臓ネットワーク アルツハイマー病早期診断  
 幹細胞誘導因子 分化促進因子 MRI、PET画像  
 医療機器の耐久性と再生医療の持続性の融合 脳画像情報を、臨床情報と共に解析して早期診断を実現

○具体的には、我が国のロボット技術や内視鏡技術を活かした、より先進的な手術支援ロボット  
 ・がん、脳血管疾患、心臓病等を低侵襲かつ早期に診断し、治療を行う医療機器  
 ・最先端の認知症診断システム等の開発・実用化を行います。

○これにより、我が国医療機器産業の競争力強化及び健康寿命の延伸を実現します。

**条件(対象者、対象行為、補助率等)**

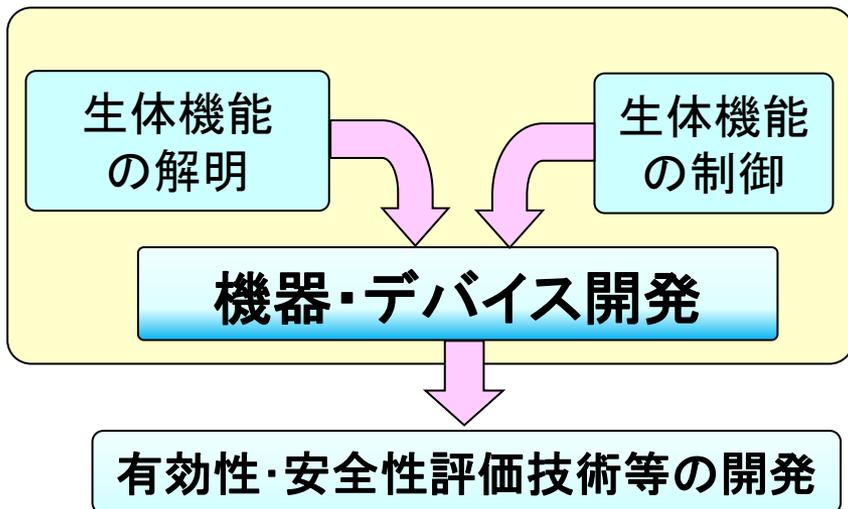
委託 → 民間企業等  
 交付金 → NEDO → 委託 → 大学 民間企業等

## ○事業のねらい

先天的あるいは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。

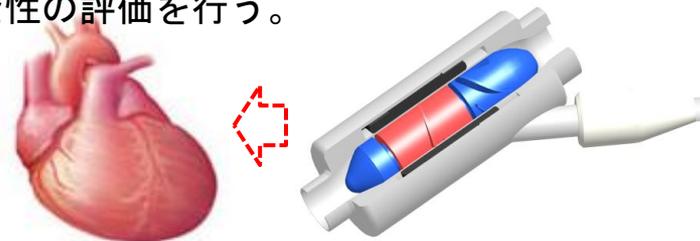
### 次世代再生医療技術の研究開発

- ▶ 従来の大量の細胞を培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、**セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた**、新しいコンセプトの、現実性のある再生医療技術を開発する。



### 次世代心機能代替治療技術の研究開発

- ▶ **小児を含む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。
- ▶ プロトタイプの植込み型補助人工心臓の有効性及び安全性の評価を行う。



- 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
- 抗血栓性を高める技術
- 長期使用を可能とする技術

身体機能改善

## ○NEDOが関与する意義

再生医療技術や生体機能を代替する医療機器の開発は、

- 社会的必要性:大、**国家的課題**
- 医療分野の**産業競争力強化**に貢献
- 研究開発の**難易度:高**
- 企業等と臨床機関等の接点少なく、**連携難**

### 大学等

- ・革新的医療技術の提案
- ・再生医療や医療機器の深い知見

## NEDO 産学連携 医工連携

### 臨床機関(病院等)

- ・臨床観点による検証・改良
- ・臨床サンプルの提供

### 企業等

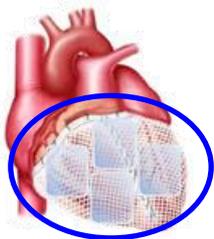
- ・高い生産効率、品質の安定
- ・幅広い普及

## ○サブプロジェクトの概要

医工融合分野の技術開発をさらに推進し、低侵襲かつ高効率な医療を目指す。

### (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

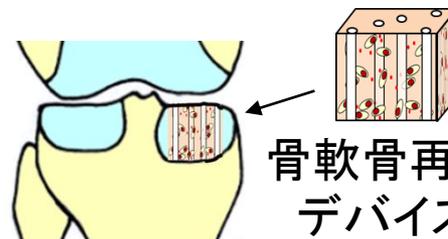
重症心不全等に対し、細胞培養が不要な心血管再生デバイスを開発する。



セルフフリー  
心筋再生  
デバイス

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

変形性関節症等に対し、生体内で軟骨を自律成熟させるデバイスを開発する。



骨軟骨再生  
デバイス

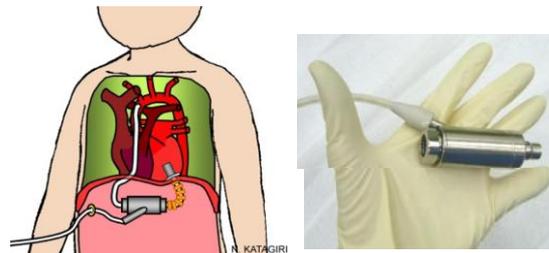
### (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発

生体内で、Muse細胞による自律的な組織修復を誘導する治療技術を開発する。



### (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

安定して在宅使用が可能な小柄患者用植え込み型補助人工心臓を開発する。



## ○実施の効果

### (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

・現在1万人存在する大動脈・拡張型心筋症の手術患者の内、約20%に適用、60億円の医療費削減が可能。

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

・『再生医療の実用化・産業化に関する報告書(再生医療の実用化・産業化に関する研究会：平成25年2月)』によれば、平成32年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症 217.5億円、脳梗塞 46.3億円の市場とされており、いずれも1割の適用率としても、平成32年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症と脳梗塞を合わせて26.3億円の市場が見込まれる。

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

・代表的な加齢性疾患である変形性関節症患者は約22万人おり、増加傾向にある。  
・本プロジェクトに対する従来製品とその市場は、人工関節(1,000億円)、骨接合材料(500億円)、脊椎固定用具(200億円)、人工骨(100億円)が挙げられるが、約9割は海外製品である。

### (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

・心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達している。本プロジェクトの実施により、心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる。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。

## ○国内外の研究開発動向

### (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

- ・体内のニッチ制御という、全く新しい概念の具現化を目指しており、国内外の最先端の研究開発。

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

- ・Muse細胞の研究は、本チームと共同研究先のほか、UCLAなどで始まっている。
- ・体内のMuse細胞を疾患部位に誘導するデバイスの競合は国内外に存在しない。

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

- ・軟骨が主たる対象。比較的実用化に近く、競合が多い領域。
- ・間葉系幹細胞を用いた軟骨の再生治療は開始されているが、軟骨と骨を一体化して変形性関節症を治療する取り組みは実用化されていない。

### (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

- ・国内外で植込み型補助人工心臓が開発され保険償還。
- ・一方、小柄患者のための小型補助人工心臓の開発は、依然として国内外で喫緊の課題。

2. 研究開発マネジメントについて (1)研究開発目標の妥当性

○事業の目標(1/2)

サブPJ	研究開発目標	根拠
<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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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動物モデルで検証する。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	<p>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定したセルフリー型心血管再生デバイスを用いた大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。</p> <p>また、心筋再生における構成要素を明確にし、人工的に心筋再生を再現することがプロジェクト成果として期待される。</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>【白斑症モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討を行う。</li> </ul>	<p>【脳梗塞モデル】</p> <p>同定された遊走因子が生体内に存在するMuse細胞をターゲット部位に誘導することを確認することと、生体外で培養したMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞を用いることで治療効果を確認することにより、最終目標のステントの基本設計につながることから、その実験系の準備を完了させる。</p> <p>【白斑症モデル】</p> <p>中間目標時点で3次元培養皮膚を用いた小動物での検討を行い、最終目標であるMuse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製と、その動物における有効性及び安全性の検討につなげる。</p>

## ○事業の目標(2/2)

サブPJ	研究開発目標	根拠
<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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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確立する。</li> <li>・確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。</li> <li>・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術確立する。</li> </ul>	<p>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定した自律成熟型再生デバイスを用いた大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。また、デバイス全体について安全性を確認する必要がある。</p> <p>また、本成果は新規なデバイスであるため、移植を含めた術式の確立と、ガイドライン化を想定した治療効果の評価技術確立が求められる。</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・さらに、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。</li> </ul>	<p>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定した大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。</p> <p>また、植込み型機器は高頻度なメンテナンスが期待できないことから、耐久性試験など長期的な安全性を確認する試験を確立し、達成することが求められる。</p>

# ○年次計画(1/2)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26	
(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	ニッチ構成候補分子の同定		幹細胞動員因子と心臓サポートネットの組合せデバイス(第1世代)を用いた大動物試験による有効性の確認、ネットの生産技術検討			
	徐放性ハイドロゲルの検討	固相化技術の開発				
	骨髄幹細胞動員の機序解析			第1世代のネット素材による効果比較と適応疾患の検討		
	心筋への分化誘導因子検討			第1世代の市場性調査		
	心筋ネットの物理的性能設計検討		生体吸収性素材心筋ネット作成 右室拡張障害回避するネット作成			再構成ニッチ基底膜、幹細胞動員因子、心筋分化因子の組合せ(第2世代)による動物での原理検証
	心筋ネットの試作、素材検討					
	大動物での薬剤onネットの安全詩評価方法					
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発	色素細胞分化誘導因子検討		心筋梗塞治療への利用可能性検討			
			3次元培養皮膚の作製	Muse細胞による心筋梗塞治療効果		
	Muse細胞の性状・挙動解析	Muse細胞遊走の分子メカニズム		Muse細胞または遊走因子のデバイスを用いた心筋梗塞治療の大動物試験		
	遊走因子候補の探索、同定、スクリーング法					
	遊走因子の評価系の確立			Muse細胞遊走因子投与のデバイスの検討		
	神経系に分化誘導した細胞移植での予備実験		脳梗塞モデルへのMuse細胞投与効果確認			
			他家移植関連指標の検討	脳梗塞へのMuse細胞遊走効果確認		

# ○年次計画(2/2)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26
(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、増殖・分化因子の同定		大動物によるコンセプト検証	ブタ関節欠損モデルによる有効性検証	
	関節鏡を用いた移植可能な自立再生デバイスの開発			デバイスデザインの詳細検討	各種部材の安全性試験
	中空系モジュールの設計、試作			安全性・有効性評価技術の確立	
	ハイドロゲルの設計、試作、評価		中空系モジュールの検証	足場素材(中空系等)の最終的な特性向上	
	安全性・有効性評価技術の検討		評価技術の検証		
(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	軸流ポンプ1次試作機的设计	軸流ポンプ1次試作機の試作・評価	軸流ポンププロトタイプ機的设计	代替重要部材による設計仕様変更	
	電氣的、機械的安全性評価技術の確立	一次試作機の電氣的、機械的安全性評価、血栓性試験、溶血性試験、動物実験		代替部材による軸流ポンププロトタイプ機の試作	
				プロトタイプ機の電氣的、機械的安全性評価、耐久試験、大動物の長期実験	

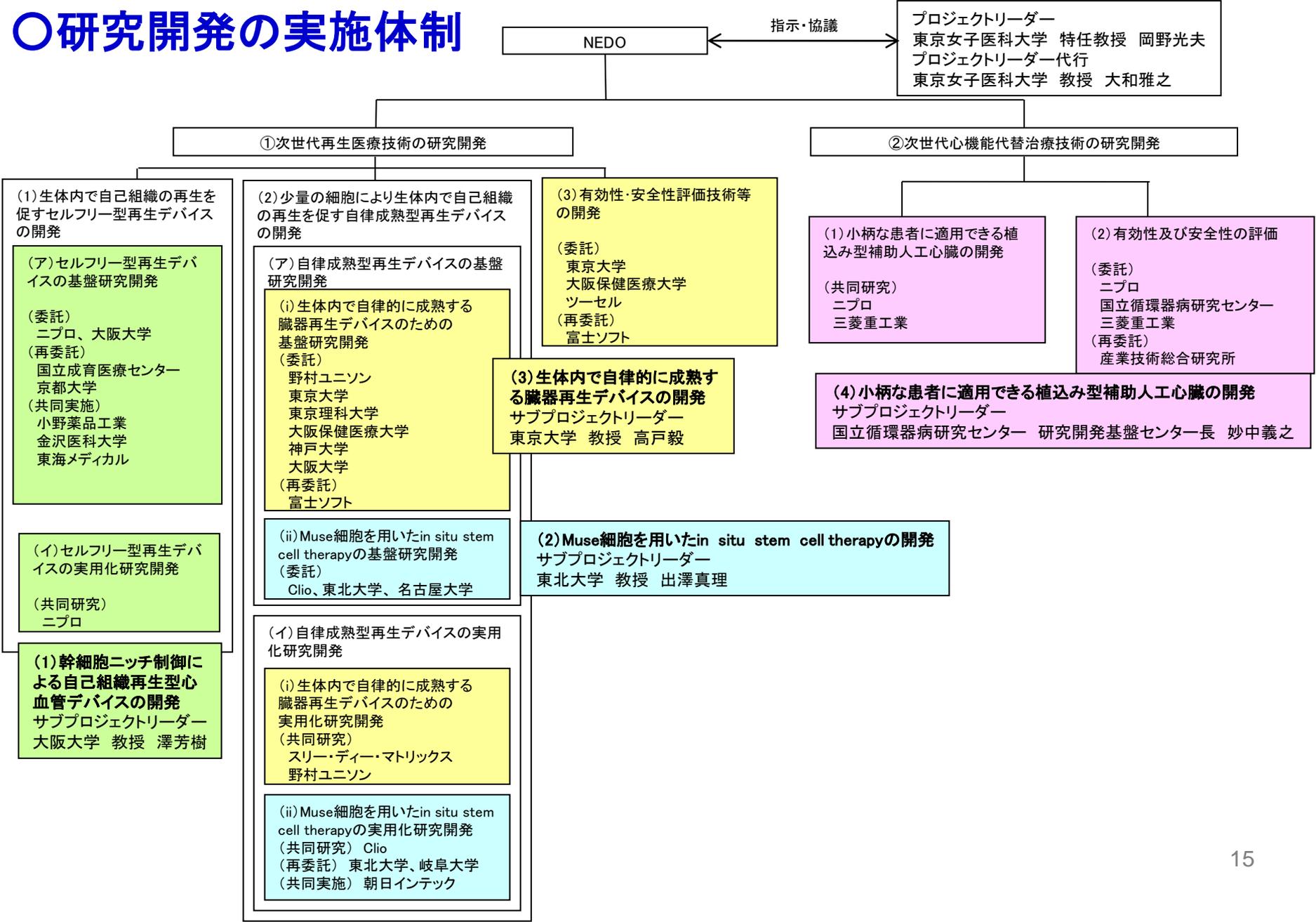
## ○研究開発執行額

(単位:億円)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26	合計
(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	1.50	1.86 (加速0.50)	1.68	1.25	1.21	7.50 (加速0.50)
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発	0.80	1.64 (加速0.90)	2.35	2.22 (加速0.13)	2.03	9.04 (加速1.03)
(3)生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	0.73	1.36 (加速0.50)	1.31	0.96	0.82	5.18 (加速0.50)
(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	0.91	0.91	1.11 (加速0.23)	0.88	0.77	4.57 (加速0.23)
合計	3.93	5.77 (加速1.90)	6.43 (加速0.23)	5.32 (加速0.13)	4.83	26.29 (加速2.27)

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

# ○研究開発の実施体制



# ○研究開発の運営管理

## 運営会議(年1回程度)

○目的:プロジェクト全体のマネジメント・方向性の確認、サブプロジェクト間の情報交換、連携協議等

○運営委員:

- 委員長:東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任教授 岡野光夫
- 委員長代行:東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授 大和雅之
- 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 上席研究員 田口隆久
- 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 臓器細胞工学分野 教授 田原秀晃
- 鳥取大学 医学部 器官再生外科学講座 器官再生外科学分野 教授 西村元延
- 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役事業開発室長 畠賢一郎
- 名古屋大学 大学院医学系研究科 分子総合医学専攻 病態内科学講座 循環器内科学 教授 室原豊明
- 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授・武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷滋之

## 各サブプロジェクト別開発委員会(年2回程度)

○目的:進捗状況、研究開発の方向性、国内外の研究開発動向、知財戦略等

○開発委員会委員:

### (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

- 慶應義塾大学 医学部 特任教授 小林英司
- テラ株式会社 取締役 大野邦夫
- 東京女子医科大学 心臓血管外科 主任教授 山崎健二
- 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 部長 山岡哲二

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

- 京都大学 大学院理学研究科 教授 七田芳則
- 株式会社ヘルスネット 取締役 本多睦穂

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

- 一般財団法人脳神経疾患研究所 附属
- 口腔がん治療センター長・顎顔面インプラント再建研究所長 瀬戸皖一
- 日本大学 松戸歯学部 特任教授 堤定美
- 日経BP・日経ドラッグインフォメーション 編集長 橋本宗明
- 日本大学 歯学部 教授 米原啓之

### (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

- 東京大学 大学院医学系研究科 22世紀医療センター
- 重症心不全治療開発講座 特任教授 許俊鋭
- 茨城大学 工学部機械工学科 教授 増澤徹
- 千葉大学 大学院医学研究院 心臓血管外科学 教授 松宮護郎

## ○実用化・事業化に向けたマネジメント

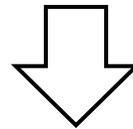
- 薬事プロセスを念頭に入れた開発計画の策定
- 開発状況に対応したフレキシブルな研究開発体制の変更
- 製品性能、市場環境、及び、薬事対応等を考慮に入れたデバイス設計と適応症例の絞り込み
- 競合製品や技術との性能比較、及び、競合製品に対する優位性の明確化
- 重要部材の代替品検討(補助人工心臓)

## OPLのマネジメント

### 岡野PLのリーダーシップのもと

- 医工連携、産学連携の促進
- 臨床・市場面からの研究開発の方向性について継続的なフィードバック
- 薬事プロセスの取り進めに関するサブプロジェクト間の情報共有

を実施



サブプロジェクト間の連携強化、  
実用化意識の促進

## ○知財マネジメント

(全体)

- 秘密等の情報管理を徹底
- 開発委員会における知財状況の把握、知財戦略の議論
- 大学等と企業の共願特許

# ○加速財源の投入実績(1/2)

件名	金額 (億円)	目的	成果
<p>【H23加速①】 心筋サポートネットの性能の大型動物実験による確認 (幹細胞ニッチ)</p>	0.5	<p>心筋ネットの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果」の相乗効果の程度を、動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に向けた取り組みを加速する。</p>	<p>デバイスプロトタイプ作製に要する検討期間を短縮することができた。心疾患領域の新たな再生医療による根本的な治療が可能となり、開発したデバイスの基盤技術をもとに実用化、商品化研究を進めることで、再生医療の周辺産業への展開の道筋ができた。</p>
<p>【H23加速②】 細胞遊走観察装置および細胞分取装置の購入 (Muse細胞)</p>	0.9	<p>Muse細胞の遊走因子候補が予定より早く同定されたため、今後の知財化やMuse細胞およびその遊走因子を医療機器デバイス化していくには、同定される遊走因子候補がMuse細胞を遊走させる能力を、リアルタイムでより詳細に解析することで遊走因子として確定する必要がある、また、実用化のためには、Muse細胞を大量分取し、同時並行で動物実験での効果検証と解析を進める必要があった。</p>	<p>細胞遊走観察装置の導入により、Muse細胞の遊走因子候補から高い精度で因子の同定を行うことが可能となった。これにより、デバイスの設計を加速することができ、間葉系幹細胞による再生医療全般の実現化、普及が大きく前進することが見込める。  ヒトおよび実験動物のMuse細胞を分取して調製する方法が確立された。</p>
<p>【H23加速③】 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための研究開発 (自律再生デバイス)</p>	0.5	<p>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することにより、自律再生に必要な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する。</p>	<p>患者から採取する組織は当初の研究開発では3~4ミリ四方の大きさを必要とするが、加速研究開発により1ミリ四方の大きさで済み、メスでなく針で採取できるレベルとなるため患者の身体的負担が軽減するとともに、入院期間の短縮による経済的負担の軽減が図れる。また、細胞品質管理に要する経費も低減できるため、再生デバイスのコストダウンも可能となる。 20</p>

## ○加速財源の投入実績(2/2)

件名	金額 (億円)	目的	成果
<b>【H24加速】</b> 補助人工心臓ポンプ試作機の追加製作 (補助人工心臓)	0.23	補助人工心臓の研究開発と製品化をさらに加速するため、大動物による慢性試験や耐久性評価等の非臨床試験を速やかに実施することで臨床試験の開始時期の前倒しを図る。ポンプ本体の試作機を4台追加で製作し、それを用いて慢性動物実験手法確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行う。	ポンプ本体の試作機を4台追加で製作し、それを用いて <b>慢性動物実験手法を確立した</b> 、また、一次試作機 <b>の評価技術、及び、耐久性評価技術を確立した</b> 。
<b>【H25加速】</b> Muse細胞および遊走因子投与におけるデバイス仕様の有効性確認と投与条件の絞り込み (Muse細胞)	0.13	心筋梗塞モデルの大動物試験等を実施するにあたり、遊走因子を梗塞部に局所投与するための新規デバイスに関する予備試験、及びMuse細胞と遊走因子の投与条件を決めるための予備試験を実施し、デバイスの有効性と遊走因子等の投与条件を絞り込むことで大動物試験とそれによる実用化方針策定を加速する。	<b>Muse細胞及び遊走因子を投与するためのデバイスの有効性を確認した</b> 。また、ブタの心筋梗塞モデルを作製し、 <b>Muse細胞及び遊走因子の有効性を検証するための投与条件設定に必要な予備データを取得した</b> 。

## ○情勢変化等への対応(1/3)

サブPJ	情勢	対応
【H23】 幹細胞ニッチ	幹細胞誘導因子として有用性が期待される低分子化合物について、動物試験により有望な結果が見出されたことから、当該物質の性質、及び、取扱い方法に関する詳細情報を集め、動物試験等に使用可能な試作品を効率よく調達するため。	開発元である小野薬品工業(株)を体制に追加した。
【H24】 幹細胞ニッチ	心臓サポートネットのデザインの最適化による「物理的な締め付け効果」の向上、及び、各種因子との最適な組合せ方法を効率よく検討するため。	心臓サポートネットを開発するため、金沢医科大学を体制に追加した。
【H24】 幹細胞ニッチ	多種多様な要素物質と心臓サポートネットを組み合わせることにより効率のよい心筋再生を可能にする心筋再生デバイスについて、専門的な見地から戦略的な知的財産確保と事業化にあたっての知財集約方針をまとめるため。	発明推進協会(INPIT)知財プロデューサーを体制に加えた。
【H25】 幹細胞ニッチ	心筋再生デバイスの実用化・事業化を目指すには、実際の製造に使用可能な心臓サポートネットの原料や編み方、滅菌方法などの生産技術が必要となったため。	心臓サポートネットの製造に経験豊富な(株)東海メディカルプロダクツを体制に追加した。

## ○情勢変化等への対応(2/3)

サブPJ	情勢	対応
【H23】 Muse細胞	ほぼ同じ研究者を実施者メンバーが、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」に採択されたため、よりデバイス化を志向した本サブプロジェクトとの間で、開発内容を絞り込むため。	ヒト幹細胞PJとの間で、 <b>実施項目の整理・統合・分割</b> を行った。
【H25】 Muse細胞	潜在患者の多い疾患領域の一つである心筋梗塞をMuse細胞およびその遊走因子を用いた治療技術の対象疾患として開発することを目指し、心筋梗塞治療の非臨床・臨床研究開発機能を強化するため。	虚血性心疾患の臨床に治験豊富な <b>岐阜大学</b> を体制に追加した。
【H25】 Muse細胞	Muse細胞及びその遊走因子を心筋梗塞巣に心外膜側から直接投与するためのデバイスを開発する課題に対応するため。	特殊なカテーテルデバイスを有する <b>朝日インテック(株)</b> を体制に追加した。

## ○情勢変化等への対応(3/3)

サブPJ	情勢	対応
【H25】 自律再生デバイス	多様なパーツから成る自律再生デバイスの実用化・事業化に向け、薬事の取り進めや生産技術開発などの出口戦略への課題に効率よく対応するため。	再生医療デバイスの開発に経験豊富な <b>富士ソフト(株)</b> を体制に追加した。
【H25】 補助人工心臓	植込み型補助人工心臓のポンプにおける重要部材について、唯一の供給先が供給を停止した。	平成25年4月から7月までの3か月間、 <b>代替部材の探索とその利用可能性の検証に絞って検討を実施</b> 。その後、 <b>代替部材の利用による仕様を再検討</b> のうえ、 <b>大動物による長期試験等の開発を継続</b> した。

## ○中間評価結果への対応(1/2)

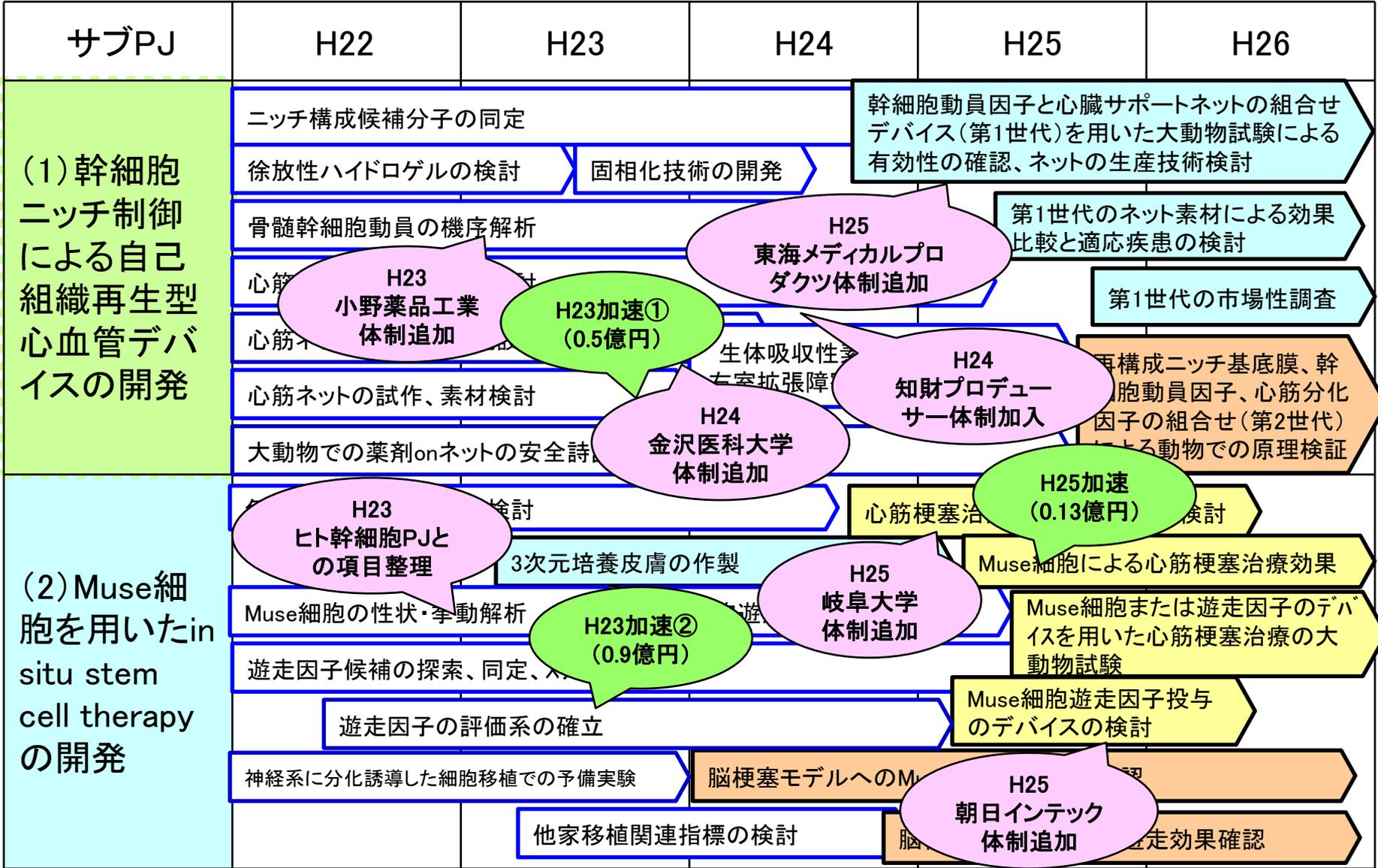
「概ね現行通り実施して良い。」との評価。下記は、主な指摘事項に対する対応。

指摘		対応
1	<p>【総合】</p> <p>幹細胞というキーワードが合致する再生医療の3つのサブプロジェクト間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要。</p>	<p>運営会議において、各サブプロジェクトにおける成果物について薬機法の承認プロセスを進める上で安全性の確保や適応症例の範囲設定などについて情報交換・討議した。また、幹細胞ニッチとMuse細胞では、幹細胞ニッチにMuse細胞を応用するための技術交流や、共同研究の検討などを行った。</p>
2	<p>【総合】</p> <p>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。</p>	<p>各サブプロジェクトにおいて、開発対象の医療デバイスとその開発対象疾患を絞り込み、大動物試験による有効性の検証を推進した。また、技術の実用化・事業化を強力に推進するため、主に企業等を体制に追加するなど各サブプロジェクトの積極的な体制強化を図った。</p>

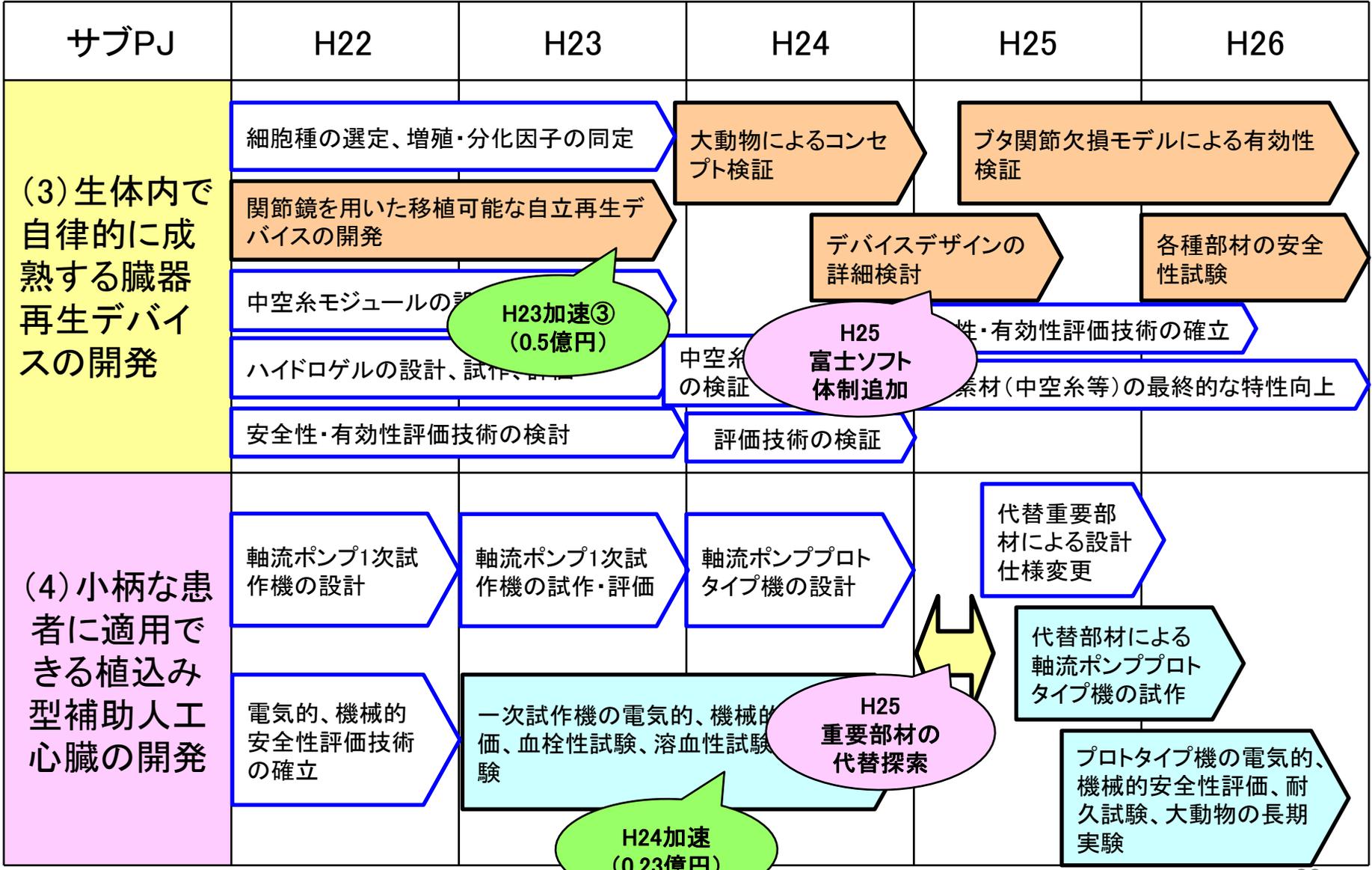
## ○中間評価結果への対応(2/2)

指摘	対応
<p>3 【(1)幹細胞ニッチ】 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<b>重点</b>が置かれているかわかりづらい。</p>	<p>ONO-1301と心臓サポートネットの組合せ心筋再生デバイスを<b>第1世代として大動物実験における有効性検証を踏まえた臨床開発を急ぎ</b>、幹細胞ニッチ、幹細胞誘導因子、及び幹細胞の心筋分化促進因子と心臓ネットを組み合わせたデバイスについては<b>第2世代として、動物試験におけるコンセプト立証に重点化することとした</b></p>
<p>4 【(2) Muse細胞】 <b>実用化、産業化に対するシナリオが十分でない。</b></p>	<p>Muse細胞及びその遊走因子による治療の対象として、治療技術開発の進捗、及び患者数などの市場環境からその<b>対象を心筋梗塞と脳梗塞などに絞った</b>。遊走因子投与については、心臓と脳の専門医を体制に加え、<b>遊走因子の性質を生かす治療法を検討した</b>。</p>
<p>5 【(3)自律再生デバイス】 今後他の細胞移植軟骨再生法との<b>差別化</b>が必要となる。</p>	<p>NeoJointについては変形性膝関節症を対象としている。これまでに開発の再生医療技術が軟骨の再生に特化する中、<b>本技術は軟骨下骨も一体化した治療が可能になる点で差別化が可能</b>。</p>
<p>6 【(4)補助人工心臓】 開発・製品化の<b>スピードアップ</b>が必要である。</p>	<p><b>加速財源を投入することにより、本機器の植込みによる慢性的な影響や耐久性評価を実施するためのポンプ試作機を4台追加で製作し、それを用いて慢性動物実験手法確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行った。これにより、<sup>26</sup>研究・開発を加速化し、臨床試験の2年間の前倒しを図った。</b></p>

2. 研究開発マネジメントについて (5) 情勢変化への対応等



2. 研究開発マネジメントについて (5) 情勢変化への対応等



## ○開発目標と達成度

### (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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
技術確立のための取組	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もしくはin vivoで確認する。	幹細胞ニッチの候補因子同定済み。 in vitroおよびin vivoで活性確認済み。	◎	
	候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに小動物心不全モデルで治療効果の得られるプロトタイプを作製する。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を確認済み。	◎	
	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動物モデルで検証する。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を確認済み。 ステントグラフトでも効果を確認済み。	○	各因子組み込みデバイスの効果の検証。 (大動物実験)
	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。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を検証済み。	○	各因子組み込みデバイスの効果の検証。 (大動物実験)
実用化へ向けた取組	因子の組み合わせでの出願。	ONO1301+ネットが出願。	◎	因子の組み合わせの効果が検証でき次第、特許出願。
	各要素技術単独でも実用化。	ONO1301、HMGB1ペプチド、サポートネットのそれぞれが医師主導治験準備中。	◎	ONO1301、HMGB1ペプチドは来年度中に治験開始。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

## ○特許・論文発表等の実績

### (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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	0	0	3	3	0	6
うち国際出願(件)	0	0	0	3	0	3
特許登録数(件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数(報)	6	2	2	4	6	20
うち査読付き論文(報)	6	2	2	4	6	20
学会発表・講演数(件)	1	12	9	7	5	34
新聞・雑誌等への掲載数(件)	0	0	0	1	2	3

3. 研究開発成果について (1)目標の達成度と成果の意義

## ○開発目標と達成度

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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
メラノサイト誘導	メラノサイト分化誘導法の確立とヒト有色3次元培養皮膚の作成	Muse細胞からメラノサイトへの分化誘導法を確立し、機能性を確認。 <b>Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製に成功し、アッセイ系として事業化に成功。</b> また、マウス皮膚への移植により生体内でも機能することを確認し、白斑症等への臨床研究に向け東北大で検討中。	◎	臨床応用に適した分化誘導方法の改良と臨床試験に向けた検討。
遊走因子	Muse細胞が傷害組織に遊走・生着するための遊走因子の同定	S1Pが遊走因子であることを <i>in vitro</i> 、 <i>in vivo</i> の両面で確認。	○	Muse細胞が有する受容体に特異的に結合し、安全な化合物の選択。
心筋梗塞	心筋梗塞への治療効果の検証	心筋梗塞ウサギ、ブタにおいて自己及びヒト Muse細胞が高い効率で生着し、心筋細胞を新たに補充することで、間葉系幹細胞投与と比較しても顕著な心機能回復をもたらすことを確認。この結果を受け、治験を平成28年度中にも実施予定。遊走因子を投与によっても心筋梗塞ウサギ及びブタで一定の治療効果を確認。	◎	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。
脳梗塞	脳梗塞への治療効果の検証	Muse細胞の局所投与で神経回路網の再建と機能回復が確認。遊走因子の局所投与によっても一定の治療効果を確認。	○	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

## ○特許・論文発表等の実績

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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	9	3	1	11	1	25
うち国際出願(件)	8	3	0	10	1	22
特許登録数(件)	0	0	1	1	1	3
論文発表数(報)	1	10	9	5	8	33
うち査読付き論文(報)	1	5	4	3	6	19
学会発表・講演数(件)	27	31	35	26	21	140
新聞・雑誌等への掲載数(件)	8	4	0	0	1	13

## ○開発目標と達成度

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
〈技術確立へ向けた取り組み〉				
細胞	細胞種の選定	骨髄由来間葉系幹細胞ならびに滑膜細胞を選定。	○	前臨床試験データとする。
ハイドロゲル・成長因子	ハイドロゲル・成長因子の複合確立	混合ゲルをキトサン、PEG、RADAで実現。IGF-I 100 $\mu$ g/mLで移植時の細胞密度10 <sup>6</sup> 細胞/mLを実現。	○	前臨床試験データとする。
中空糸モジュール	中空糸モジュールの確立	細胞培養2週間で10倍増の実現。	○	前臨床試験データとする。
骨	軟骨と骨との結合	PLLA:PLC:HA=15:45:40を使用。	○	前臨床試験データとする。
〈実用化へ向けた取り組み〉				
安全性	安全性の確保	ハイドロゲルの安全性試験実施。中空糸の生産工程確立。	○	取りまとめと薬事相談。
コスト	コストの低減を実現	現状のコストの算定。	○	コスト削減項目の検討と実施。
搬出入技術	搬出入技術の確立	密閉容器での細胞維持実現。	○	NeoJointのサイズに合わせた容器を完成させる。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

## ○特許・論文発表等の実績

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	8	3	4	5	1	21
うち国際出願(件)	3	1	3	1	0	8
特許登録数(件)	0	0	0	0	1	1
論文発表数(報)	13	19	20	18	63	133
うち査読付き論文(報)	10	11	17	16	47	101
学会発表・講演数(件)	17	40	32	52	67	208
新聞・雑誌等への掲載数(件)	1	3	0	0	2	6

### 3. 研究開発成果について (1)目標の達成度と成果の意義

## ○開発目標と達成度

### (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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
軸流ポンプの設計・製作・基本動作の検証	流量1-4(平均2) L/min に対応した流路設計を行い、試作機の製作を実施する。目標のポンプ性能が発揮できることを確認。	設計に基づいて試作機を製作し、所定のポンプ性能を達成した。	○	脱血カニューレ、送血グラフトの最終仕様決定が未完。
駆動装置の設計・製作・基本動作の検証	ポンプ用駆動装置(ドライバ、バッテリー、充電器、電源)を製作する。	小型化した駆動装置・バッテリーを製作し、成人用システム・小柄患者用システム共通の周辺機器の開発に成功した。	○	使用中のコネクタ脱着に起因するトラブル防止策が必要。
機械的・電氣的・生物学的安全性評価	経済産業省・厚生労働省にて策定されたガイドラインおよび関連ISO、IEC規格に準拠した安全性試験を行う。	各種安全性試験を実施し、全て合格であった。	○	特になし。
システム駆動の耐久性評価	小柄患者特有の運転条件を考慮した耐久性試験装置の開発と、プロトタイプを用いた耐久性試験の実施。	耐久性試験装置のサイズと機械要素を調整し、日内変動を含めた運転条件を実装した。また、ポンプ試作機を用いた6ヶ月の耐久性試験に成功した。	○	特になし。
補助人工心臓の模擬血栓試験	動物実験実施前の血栓形成状況の確認。	ポンプ試作機の模擬血栓試験を行い問題無いことを確認した。また、レオメータを使用したせん断速度の増加に伴う血液凝固特性を明らかにした。	○	特になし。
補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験	製作されたプロトタイプを使用して血液適合性試験・生体適合性試験を実施し、本システムの総合的な評価を行う	試作機の溶血試験・慢性動物実験により適合性を確認した。	○	最終システムでの評価が申請用データとして必要。

## ○特許・論文発表等の実績

### (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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	1	0	0	0	0	1
うち国際出願(件)	0	0	0	0	0	0
特許登録数(件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数(報)	0	0	0	0	0	0
うち査読付き論文(報)	0	0	0	0	0	0
学会発表・講演数(件)	3	6	9	7	18	43
新聞・雑誌等への掲載数(件)	1	0	0	0	0	1

## ○特許・論文発表等の実績

### プロジェクト全体

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	18	6	8	19	2	53
うち国際出願(件)	11	4	3	14	1	33
特許登録数(件)	0	0	1	1	2	4
論文発表数(報)	20	31	31	27	77	186
うち査読付き論文(報)	17	18	23	23	59	140
学会発表・講演数(件)	48	89	85	92	111	425
新聞・雑誌等への掲載数(件)	10	7	0	1	5	23

## ○本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方

### 実用化

ヒト臨床研究において、当該技術のコンセプトが確認されること

### 事業化

事業者のカタログに製品・サービス等として掲載されること

## ○成果の実用化・事業化の見通し(1/2)

サブPJ	実用化・事業化の見通し
<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>【ONO1301と心臓サポートネット】 大動物試験にて、虚血性心疾患への有効性を確認済み。 ヒト臨床試験で有効性を示したのち、事業体制を確立し、治験を進める。 ニプロ(株)を中心に最終製品の開発を進める。</p>
<p>(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発</p>	<p>【Muse細胞の遊走因子】 心筋梗塞については、Muse細胞投与より効果が穏やかとの評価により、Muse細胞開発を優先。 脳梗塞、創傷治癒など他の疾患について、遊走因子での治療に適切なターゲットの選定を進める。 【Muse細胞由来メラノサイトを用いた3次元培養皮膚】 平成27年1月より、DSファーマバイオメディカル(株)が医薬品や化粧品のスクリーニングキットとして販売開始。</p>

## ○成果の実用化・事業化の見通し(2/2)

サブPJ	実用化・事業化の見通し
(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>【TEC+粘土様人工骨】</p> <p>周囲に正常軟骨が存在する局所的な軟骨損傷を適応症例とし、従来法より低侵襲な治療法となる見込み。</p> <p>(株) ツーセルがTECの臨床開発を推進。</p> <p>粘土様人工骨の構成部材は安全性を確認済み。</p> <p>医師が要時調製し使用する。</p> <p>【NeoJoint】</p> <p>広範な軟骨損傷を適応症例とし、従来法より低侵襲な治療法となる見込み。</p> <p>安定した生産法の確立、及び生産コストの削減が課題。</p> <p>富士ソフト(株)を中心に事業化を検討。</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>補助人工心臓の安全性は開発ガイドラインに従い整備し、大動物試験で有効性を確認済み。</p> <p>製造に関しては、ニプロ(株)が主体となって生産体制の構築、薬機法上必要な許認可取得の準備を治験と並行して進める。</p>

4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

次世代機能代替技術の研究開発 実用化・事業化スケジュールまとめ

