

(再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業)  
再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発  
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

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

本研究開発は、「健康・医療戦略」（平成 25 年 6 月 14 日）の「再生医療製品の製造・販売産業等の振興」で謳われている、「細胞培養装置等の周辺産業も含めた再生医療産業の競争力強化のため、医工連携等による技術開発を推進する」ことを目的として実施する。

#### ② 我が国の状況

我が国の再生医療は、2012 年に京都大学山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞を受賞した事例を筆頭に、ヒト幹細胞の研究では世界のトップレベルにあるが、再生医療製品の実用化件数では、将来的な治験の候補となる臨床研究は 90 件を数えるものの、上市された再生医療製品は 2 品目、治験中のものは 4 品目にとどまっているなど、欧米諸国や韓国と比べ著しく少ないのが現状である。また、患者数が多く将来治療対象となることが見込まれる、神経系や心臓疾患等についての再生医療製品の開発においても大きく後れを取っている。

経済産業省が取りまとめた「再生医療の実用化・産業化に関する報告書 最終取りまとめ」（平成 25 年 2 月）では、今後幅広い疾患において再生医療が展開することにより、現行の製品開発パイプライン上にある開発品目の市場だけでなく、多能性幹細胞の活用を含めた将来的な再生医療の国内市場が、2030 年には約 1 兆円、2050 年には 2.5 兆円となると予測されている。また、再生医療を取り巻く周辺産業の市場規模については、基礎・臨床研究に対する国からの競争的資金の増加や多能性幹細胞による治療の普及等により大きく伸びると予測され、2030 年に約 5500 億円、2050 年には約 1.3 兆円と試算されている。

#### ③ 世界の取組状況

世界では免疫系の細胞製剤や間葉系幹細胞を中心に臨床研究が進められている。欧米では

30 数品目、韓国では 10 数品目が再生医療製品として上市されており、更に欧米では 150 を超える品目が、韓国では 30 数品目が製品化を目指して治験中である。

「再生医療の実用化・産業化に関する報告書 最終取りまとめ」(平成 25 年 2 月)では、再生医療の世界市場が 2030 年には約 12 兆円、2050 年頃に約 38 兆円規模となることが予測されている。また、再生医療周辺産業の世界市場は 2030 年に 5.2 兆円、2050 年頃には約 15 兆円と試算されており、今後再生医療の特性を踏まえた周辺機器の技術開発や標準化等を進めることにより、我が国発の再生医療周辺産業の海外市場獲得が期待されている。

#### ④ 本事業のねらい

こうした状況を踏まえ、最新の再生医療に関する科学的な成果と、我が国の産業界がこれまでに培ってきた機械化・自動化技術や品質管理・工程管理技術を組み合わせて再生医療製品の製造プロセスをシステム化することは、我が国のみならず世界の人々の健康医療に資すると考えられる。

本研究開発では、医療の場に供される再生医療製品を安全かつ安価に製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムを構築する。ここでいう再生医療製品は他家由来であることを想定している。構築するシステムには再生医療製品の原料となる高品質のヒト多能性幹細胞等を安定的に大量供給する技術の確立を含む。また、これらを達成することにより、ヒト幹細胞を応用した再生医療製品開発の促進や再生医療製品及び再生医療周辺製品の国際競争力強化を図る。

### (2) 研究開発の目標

#### ① アウトプット目標

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

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

#### 【最終目標】

研究開発項目①「ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」(平成 30 年度)

複数種類の再生医療製品を複数種類のヒト多能性幹細胞<sup>\*1</sup>から、低コスト<sup>\*2</sup>で製造可能な製造システム<sup>\*3</sup>を構築する。また、各プロセスに最適な培地、装置等<sup>\*3</sup>を作製する。更に開発した技術を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。なお、ヒト多能性幹細胞については、最大 10<sup>10</sup> 個/バッチを製造可能な自動培養装置

※3を作製する。

研究開発項目②「ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」(平成 28 年度)

骨髄由来及び臍帯/臍帯血由来を含む 3 種類以上のヒト間葉系幹細胞を原料として、複数種類の再生医療製品を低コスト※2で製造するために、プロセスごとの作業・操作を個別要素技術として抽出・確立し、必要に応じて培地、装置等の試作品の作製を行い、開発した技術を最適に組み合わせ連携させた製造システム※3を構築した上で実際に製造を行い評価する。

※1：iPS 細胞及び ES 細胞とする

※2：コスト目標を現状の 1/10 以下とする

※3：事業終了後 3 年程度で製品化可能なレベルのプロトタイプとする

#### 【中間目標】

研究開発項目①「ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」(平成 28 年度)

ヒト多能性幹細胞を原料として、複数種類の再生医療製品を低コスト※2で製造するための、プロセスごとの作業・操作を個別要素技術として抽出・確立し、培地等の組成や自動化装置※3の仕様を決定する。必要に応じて培地、装置等の試作品の作製を行う。

#### ②アウトカム目標

本プロジェクトで開発した自動細胞培養装置及び品質管理・工程管理技術を実用化・製品化することで、ヒト幹細胞由来再生医療製品の開発や安全性の確保を確実とし、国内外の再生医療製品及び再生医療周辺産業市場の形成・成長を牽引する。

更に再生医療に関連する装置類、消耗品類及びサービス産業分野においても参入企業の拡張や収益性の向上により積極的な市場開拓を行う。

#### ③アウトカム目標達成に向けての取組

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。）は、プロジェクト成果の普及促進を目的として、再生医療イノベーションフォーラム等の組織や学会に、研究開発成果を積極的に開示・提供する。

#### (3) 研究開発の内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。いずれの項目もハイリスクな「基盤技術」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働して実施する事業であり、委託事業として実施する。

- ① ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
- ② ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発

## 2. 研究開発の実施方式

### (1) 研究開発の実施体制

NEDO が公募によって研究開発実施者を選定する。

研究開発実施者は、企業や大学等の研究機関等（以下、「団体」という。）のうち、原則として日本国内に研究開発拠点を有するものを対象とし、単独又は複数で研究開発に参加するものとする。ただし、国外の団体の特別の研究開発能力や研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点から必要な場合は、当該の研究開発等に限り国外の団体と連携して実施することができるものとする。

また、開発した個別要素技術を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築し、パイロットスタディーとして実際に製造を行い評価するにあたっては、集中研方式により実施する。

なお、各実施者の研究開発能力を最大限に活用し、効率的かつ効果的に研究開発を推進する観点から、NEDO は研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を選定し、各実施者はプロジェクトリーダーの下で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

NEDO は、研究開発全体の管理・執行に責任を負い、研究開発の進捗のほか、外部環境の変化等を適時に把握し、必要な対策を講じるものとする。運営管理にあたっては、効率的かつ効果的な方法を取り入れることとし、次に掲げる事項を実施する。

#### ① 研究開発の進捗把握・管理

NEDO は、経済産業省及び研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。具体的には、必要に応じて外部有識者で構成される技術検討会等を組織し、定期的に技術的評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。また、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

#### ② 技術分野における動向の把握・分析

NEDO は、プロジェクトで取り組む技術分野について、内外の技術開発動向、政策動向、市場動向等について調査し、技術の普及方策を分析、検討する。なお、調査等を効率的に実施する観点から、必要に応じて適宜公募を行った上で、委託事業として実施する。

## 3. 研究開発の実施期間

平成 26 年度から平成 30 年度までの 5 年間とする。

## 4. 評価に関する事項

NEDO は、技術評価実施規定に基づき、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、外部有識者による評価を実施する。

評価の時期は、中間評価を平成 28 年度、事後評価を平成 31 年度とし、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。なお、研究開発項目②：「ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」については、平成 28 年度の中間評価の際に事後評価として最終目標の評価を実施する。

また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

## 5. その他の重要事項

### (1) 研究開発成果の取扱い

#### ①成果の普及

NEDO 及び研究開発実施者は、研究成果を広範に普及するよう努めるものとする。

また、研究開発成果については、NEDO 及び研究開発実施者ともサンプル提供等広範な普及に努めるものとする。

#### ②標準化施策等との連携

NEDO 及び研究開発実施者は得られた研究開発成果について、ガイドライン化や標準化等との連携を図ることとし、データの提供等を積極的に行う。

#### ③知的財産権の帰属

委託研究開発及び共同研究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。

### (2) 基本計画の見直し

NEDO は、当該研究開発の進捗状況及びその評価結果、社会・経済的状況、国内外の研究開発動向、政策動向、研究開発費の確保状況等、プロジェクト内外の情勢変化を総合的に勘案し、必要に応じて目標達成に向けた改善策を検討し、達成目標、実施期間、実施体制等、プロジェクト基本計画を見直す等の対応を行う。

### (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。

### (4) 関連指針の遵守

本プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」、「特定胚の取扱いに関する指針」、「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」等、関連指針を厳守する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」を厳守する。なお、関連指針等

が改正されたときは、改正後の指針を適用するものとする。

(5) その他

- ① NEDO 及び研究開発実施者は、他省・他機関等がナショナルプロジェクトにおいて実施するヒト幹細胞を用いた臨床研究との間で密接な連携を図ること等により、開発技術の有効性等の評価・検証を行う。

また、各種規制対応については、当該分野で活動する主要な組織・団体と連携してこれを促進するものとする。

- ② 上記に記載する事項のうち、平成 27 年度以降に関する部分については、NEDO から日本医療研究開発機構 (AMED) へ移管し、AMED が実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成 26 年 1 月、制定。  
(2) 平成 27 年 3 月、AMED への事業移管に伴う改訂。

## (別紙) 研究開発計画

### 研究開発項目①「ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」

#### 1. 研究開発の必要性

生物学的・医学的成果を再生医療として速やかに医療現場に提供するためには、患者に供される最終製品の仕様を念頭に置いた開発計画が不可欠である。

複数の再生医療製品をヒト多能性幹細胞（iPS 細胞、ES 細胞）を原料として製造する、設備、原料、製造工程、品質検査及び保存までを、連携した製造システムとして構築することにより、確実な工程管理のもと製品の安全性を確保することが必要である。

#### 2. 研究開発の具体的内容

##### (1) 各プロセスにおける個別要素技術開発（平成 26 年度～平成 28 年度）

再生医療製品及びそれらの原料となる細胞を製造する上で必要となる、拡大培養、分化誘導（培養）、分離精製、加工、品質管理（評価）、保存等の各プロセスについて、培地・基材等の材料や装置等に関する個々の要素技術を抽出・確立し、必要に応じて各工程の自動化装置等の開発を行う。

以下に想定されるプロセスと開発要素の例をあげる。ただし、これらは具体的な提案内容を規定するものではない。

##### <拡大培養>

- ・再生医療に適用可能なグレードの培地及び培養基材、
- ・低コスト化を実現するためのサイトカイン等構成成分の代替品、
- ・最大 10<sup>10</sup> 個/バッチの細胞培養が可能な自動培養装置 など

##### <分化誘導（培養）>

- ・再生医療に適用可能なグレードの培地及び培養基材、
- ・低コスト化を実現するための分化誘導物質の代替品、
- ・自動化に適した分化誘導方法及び自動分化誘導装置 など

##### <分離精製>

- ・培養したヒト幹細胞の分化/未分化を非侵襲的に選別・回収する技術、
- ・分化誘導した細胞の分化/未分化を非侵襲的に選別・回収する技術、
- ・加工した細胞製品の純度を非侵襲的に向上する技術 など

##### <加工>

- ・分化誘導した細胞を用いた加工技術（シート化、スフェア化、積層化等） など

##### <品質管理（評価）>

- ・多能性幹細胞及び細胞加工品の製造工程において品質を管理するための指標の決定、
- ・測定試薬のキット化及びそれらの操作を行う器具・装置 など

##### <保存>

- ・培養したヒト多能性幹細胞あるいは分化誘導した細胞の（凍結）保存液、保存方法、凍

結あるいは凍結/解凍方法・技術 など

(2) 連携した製造システムの構築及びコスト評価（平成 29 年度～平成 30 年度）

上記（1）のプロジェクト前半で開発した技術・装置類を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築し、パイロットスタディーとして実際に臨床研究等に提供可能な再生医療製品の製造を行い評価する。

3. 達成目標

【中間目標】（平成 28 年度）

ヒト多能性幹細胞を原料として、複数種類の再生医療に適用可能な細胞製品を製造するための、プロセスごとの個別要素技術を抽出・確立し、培地等の組成や自動化装置の仕様を決定する。必要に応じて培地、装置等の試作品の作製を行う。

【最終目標】（平成 30 年度）

複数種類の再生医療に適用可能な細胞製品を複数種類のヒト多能性幹細胞から、低コストで製造可能な製造システムを構築する。また、各プロセスに最適な培地、装置等を作製する。さらに開発した技術を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。自動培養装置として、最大  $10^{10}$  個/バッチを製造可能な装置を作製する。



## 研究開発項目②「ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発」

### 1. 研究開発の必要性

複数種類の再生医療製品を骨髄由来及び臍帯/臍帯血由来を含む 3 種類以上のヒト間葉系幹細胞を原料として製造する、設備、原料、製造工程、品質検査及び保存までを、連携した製造システムとして構築することにより、確実な工程管理のもと製品の安全性を確保することが必要である。

現在、世界市場では間葉系幹細胞を原料とする複数の再生医療製品が上市されている。我が国でも、間葉系幹細胞あるいはそれらの加工品を用いた研究が精力的になされ、これまでに基礎・臨床双方で多くの知見が蓄積されている状況にある。これらの成果を基にした再生医療製品及び再生医療周辺製品の早期実現が、疾病の治療だけでなく国際標準化や各種ガイドラインの整備等に資すると考えられる。

また、間葉系幹細胞の特性から、拡大培養による原料確保に係る技術開発要素が少ないと考えられ、製品製造システムの構築に資源を集中して研究開発を実施することにより、早期の再生医療製品達成及び市場参入を促すことが必要である。

以上を勘案して、本研究開発項目の実施期間を平成 26 年度～平成 28 年度の 3 ヶ年とする。

### 2. 研究開発の具体的内容

#### (1) 各プロセスにおける個別要素技術開発（平成 26 年度～平成 28 年度）

再生医療製品及びそれらの原料となる幹細胞を製造する上で必要となる、継代・維持培養、分化誘導（培養）、分離精製、加工、品質管理（評価）、保存等の各プロセスについて、培地・基材等の材料や装置等個々の要素技術を抽出・確立し、必要に応じて各工程の自動化装置等の開発を行う。

以下に想定されるプロセスと開発要素の例をあげる。ただし、これらは具体的な提案内容を規定するものではない。

#### <継代・維持培養>

- ・再生医療に適用可能なグレードの培地及び培養基材、
- ・低コスト化を実現するためのサイトカイン等構成成分の代替品、
- ・継代・維持培養に最適な自動培養装置 など

#### <分化誘導（培養）>

- ・再生医療に適用可能なグレードの培地及び培養基材、
- ・低コスト化を実現するための分化誘導物質の代替品、
- ・自動分化誘導装置 など

#### <分離精製>

- ・培養したヒト幹細胞の分化/未分化を非侵襲的に選別・回収する技術、
- ・分化誘導した細胞の分化/未分化を非侵襲的に選別・回収する技術、
- ・再生医療製品の純度を非侵襲的に向上する技術 など

#### <加工>

・分化誘導した細胞を用いた加工技術（シート化、スフェア化、積層化等） など

<品質管理（評価）>

・幹細胞及び再生医療製品の製造工程において品質を管理するための指標の決定、

・測定試薬のキット化及びそれらの操作を行う器具・装置 など

<保存>

・培養したヒト幹細胞あるいは分化誘導した細胞の（凍結）保存液、保存方法、凍結あるいは凍結/解凍方法・技術 など

(2) 連携した製造システムの構築及びコスト評価（平成 26 年度～平成 28 年度）

上記（1）で開発した技術・装置類を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築し、パイロットスタディーとして実際に臨床研究等に提供可能な再生医療製品の製造を行い評価する。

### 3. 達成目標

**【最終目標】**（平成 28 年度）

骨髄由来及び臍帯/臍帯血由来を含む 3 種類以上のヒト間葉系幹細胞を原料として、複数種類の再生医療製品を低コストで製造するための、プロセスごとの個別要素技術を抽出・確立し、必要に応じて培地、装置等の試作品の作製を行った上で、開発した技術を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行い評価する。