

「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
評価概要（案）	2
評点結果	5

はじめに

本書は、NEDO技術委員・技術委員会等規程第31条に基づき研究評価委員会において設置された「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発（事後評価）の研究評価委員会分科会（平成27年6月5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44回研究評価委員会（平成27年10月14日）にて、その評価結果について報告するものである。

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した
創薬基盤技術開発」分科会
（事後評価）

分科会長 田中 博

「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発（事後評価）」

分科会委員名簿

(平成27年6月現在)

	氏名	所属、役職
分科 会長	たなか ひろし 田中 博	東京医科歯科大学 名誉教授
分科 会長 代理	ふかみず あきよし 深水 昭吉	筑波大学 生命領域学際研究センター 教授
委員	おおかわ しげのり 大川 滋紀	日本たばこ産業株式会社 執行役員 医薬事業部 医薬総合研究所 所長
	くぼ みちあき 久保 充明*	国立研究開発法人 理化学研究所 統合生命医科学研究セ ンター 副センター長
	なかにし おさむ 中西 理	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 創薬支援戦略部 西日本統括部長
	ながせ ひろき 永瀬 浩喜	千葉県がんセンター研究所 研究所長

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一組織であるが、所属部署が異なるため（実施者：理化学研究所 眞貝細胞記憶研究室）「NEDO 技術委員・技術委員会等規程(平成27年3月31日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発（事後評価）」

評価概要（案）

1. 総合評価

後天的ゲノム修飾という分野において、世界的でも早い時期からプロジェクトを立ち上げ、後天的ゲノム修飾の機序およびそれに基づいた創薬開発に対して、我が国の今後の発展に大きく貢献する、広範で確固としたプラットフォームの形成に成功したことは高く評価できる。また、大学キャンパス内に集中研を設置することで、産学連携によるオープンイノベーションモデルを機能させた好例である。

3つの研究開発項目、後天的ゲノム修飾解析技術開発、後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発、探索的実証研究の全てで研究開発目標を達成するとともに、先端的なヒストン修飾解析技術の開発、癌の診断キットの開発など優れた成果を挙げている。

後天的ゲノム修飾の基盤技術、疾患への関連技術、とくに診断マーカーやヒストン修飾組み合わせ解析法など、画期的な基盤技術が多く確立されたので、これらを臨床の場で展開する今後の方向を検討していただきたい。また、早期の実用化に向けて、プロジェクトで得られた情報、基本技術等を、他の研究者や国内企業に提供していける方法論を検討していただきたい。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

後天的ゲノム修飾は、病気の本質を理解するうえで必須の分野であるが、創薬に向けて距離感があり、また、公共性が高いことから、産学官が参画する形態で、NEDO が研究開発を支援することは適切であった。NEDO で実施されたことにより、複数の企業の研究者と基礎研究者が一体となってオープンイノベーションを推進する体制が構築されており、高く評価できる。

高額な予算を使用しているが、費用対効果は非常に優れていたと考えられる。一方、後天的ゲノム修飾は非常にスピードが速い分野であり、もっと早い段階での導出を NEDO がサポートできる体制が取れなかったかという点は、今後 NEDO がサポートしていく事業のためにも検討してほしい。

後天的ゲノム修飾関連医薬品に関しては、実現までのロードマップを明らかにし、それに基づいた中長期の研究計画の作成を促してサポートすべきである。また、今後の創薬研究は、産・学に医（臨床）も加わり、対等かつ密接な連携によってバイオマーカーを探索・検証しながら化合物を臨床開発することが必須であり、これにより日本における創薬環境を変えようという意義がある。

2. 2 研究開発マネジメントについて

欧米が先行しているターゲットや領域を深追いせず、研究チームの得意分野を伸ばす戦略で、基盤技術開発、疾患関連性、創薬探索的実証研究に分けた具体的目標設定を行った。

本プロジェクト開始後エピゲノム研究分野は大きく発展したが、本プロジェクトでは、内外の進歩を取り入れて研究開発項目を絶えず革新させていった。油谷教授を中心とする集中研システムによって参画大学や企業研究者が議論できる場が担保された、また、優れた展開を支える仕組みが確立されてマネジメントに優れたリーダーシップが発揮されたことで、事業体制の妥当性が十分に確保された。

目標、計画、事業体制、実用化、情勢変化への対応については、非常に速いエピジェネティック分野の世界的発展にも関わらず、国際的に見ても低コストでよくここまで対応したと評価できる。プロジェクトリーダー及び技術組合の不断の努力についても高く評価すべきと考える。また、予算も中間評価に対応して追加配賦したため十分となった。予算の追加を機動的に行い、有益な結果を生み出すことに成功したことは評価に値する。

ただし、創薬の観点からの現状と今後についてアカデミア・企業間でのさらに進んだ議論が必要と感じられた。

2. 3 研究開発成果について

開発目標は達成できている。世界水準の技術開発がなされ、投入された予算に見合った成果が得られている。当初掲げられた目標を達成するだけでなく、2000例を超える大規模なDNAメチル化解析データを取得する等、目標を超えた成果が挙げられており、高く評価できる。また、本プロジェクトで開発されているヒストン修飾特異的抗体は、国際エピゲノムコンソーシアムへも提供されており、世界のエピゲノム研究領域をリードする技術と考えられる。

ただし、臨床活用にはまだ多くの課題がある。次世代のエピゲノム修飾関連医薬品として選択性を担保し、副作用が少なく薬効を示すものを創るための努力を続けてほしい。その際、開発された技術をいかに汎用性のあるものに高めていくかの戦略的観点も必要である。また、診断薬企業は、学（医）との連携を密にして開発していくことを留意していただきたい。

知的財産等の観点にも配慮され、適切に運用されていた。研究論文の発表、特許の申請も十分行われている。引き続き、本研究プロジェクトの著明な成果の医学・創薬への利用を目指して、医療・創薬産業への浸透・普及を期待したい。

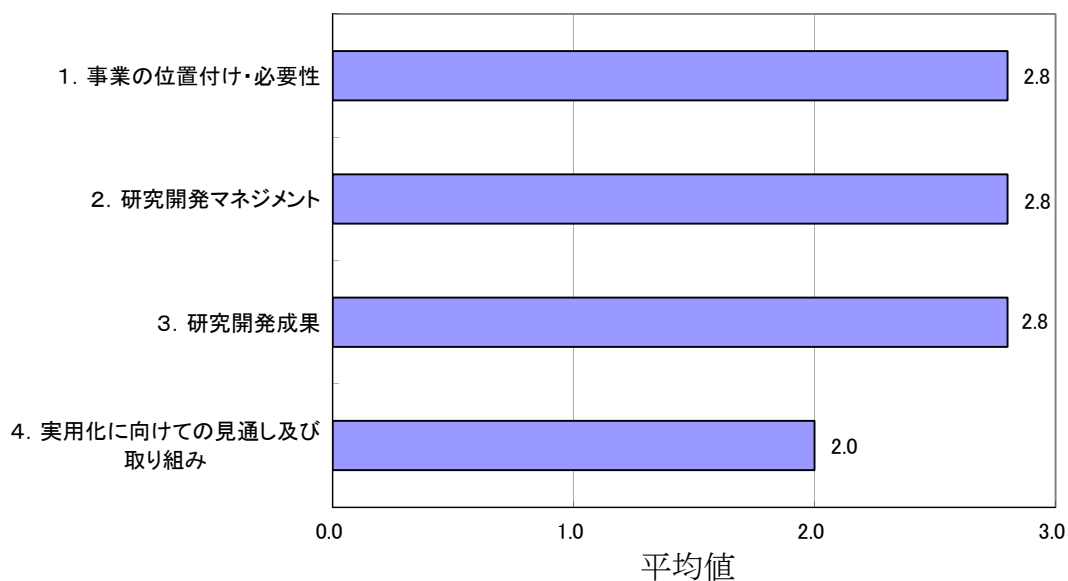
2. 4 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

DNAメチル化解析技術・診断方法、ヒストン修飾解析とくに組合せ解析などの産業応用に有望な技術の開発が見られ、いくつかは実用化への戦略が準備されている。創薬候補も用意され、診断マーカーも十分な候補数が見出されていて、実用化もいくつかは工程上にある。本研究プロジェクトで開発された技術は、企業に活用される高品質なものであり、実用化レベルに達していると評価される。また、大学および企業において若手人材が育成されたことも大きな成果である。

ただし、全体として、実用化イメージは形成され、任せる企業は明確になっていたが、課題やマイルストーンの設定が明確でなかった。とくにエピゲノム創薬関連では、今後の実用化への展開が十分確定されていない。本事業で構築された学民の連携を今後も継続し、我が国から新規エピゲノム創薬が実現する事を期待したい。

また、確固たる基盤技術、医療、創薬へ期待される成果を達成したのであるから、公開のデータベースなど情報環境を構築して、広く民間が成果を利用できるよう努めていただきたい。

評点結果



評価項目	平均値	素点 (注)					
1. 事業の位置付け・必要性について	2.8	A	A	A	B	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.8	A	A	B	A	A	A
3. 研究開発成果について	2.8	A	A	A	B	A	A
4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて	2.0	B	B	B	B	B	B

(注) 素点：各委員の評価。平均値は A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し算出。

〈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. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

- | | | | |
|-----------|----|---------|----|
| ・非常によい | →A | ・明確 | →A |
| ・よい | →B | ・妥当 | →B |
| ・概ね適切 | →C | ・概ね妥当 | →C |
| ・適切とはいえない | →D | ・見通しが不明 | →D |

研究評価委員会「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」
(事後評価) 分科会

日 時 : 平成27年6月5日(金) 10:00~17:00
場 所 : WTC コンファレンスセンター RoomA
〒105-6103 東京都港区浜松町2-4-1 世界貿易センタービル3F

議事次第

【公開セッション】

- | | |
|---------------------------------------|-------------------|
| 1. 開会、資料の確認 | 10:00~10:05 (5分) |
| 2. 分科会の設置について | 10:05~10:10 (5分) |
| 3. 分科会の公開について | 10:10~10:15 (5分) |
| 4. 評価の実施方法 | 10:15~10:30 (15分) |
| 5. プロジェクトの概要説明 | |
| 5.1 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」 | 10:30~10:45 (15分) |
| 5.2 「研究開発成果」及び「実用化に向けての見通し
及び取り組み」 | 10:45~11:15 (30分) |
| 5.3 質疑 | 11:15~11:45 (30分) |

(昼食・休憩 55分)

【非公開セッション】

- | | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 6. プロジェクトの詳細説明 | |
| 6.1 全体説明 | 12:40~13:50 (70分)
(説明35分、質疑35分) |
| 6.2 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」 | 13:50~14:25 (35分) |
| 6.2.1 「ヒストン修飾抗体の開発と応用」 | (説明10分) |
| 6.2.2 「質量分析計によるヒストン解析技術の開発」 | (説明10分) |
| 6.2.3 質疑 | (15分) |

(休憩 15分)

- | | |
|---------------------------------------|-------------------|
| 6.3 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」 | 14:40~15:15 (35分) |
| 6.3.1 「エピゲノムに関する病理学的評価と新規ターゲット探索」 | (説明10分) |
| 6.3.2 「DNAメチル化解析の新規技術開発と臨床応用」 | (説明10分) |

6.3.3 質疑 (15分)

6.4 研究開発項目③「探索的実証研究」 15:15～15:35 (20分)
「エピゲノム関連酵素のアッセイ系の構築と阻害剤探索」(説明10分、質疑10分)

6.5 実用化への取り組み

6.5.1 「エピゲノム関連酵素の酵素学的解析と阻害剤探索」 15:35～15:55 (20分)
(説明12分、質疑8分)

6.5.2 「核酸医薬標的としての腫瘍特異的非コードRNAの探索」
15:55～16:15 (20分)
(説明12分、質疑8分)

7. 全体を通しての質疑 16:15～16:35 (20分)

(入替・休憩 5分)

【公開セッション】

8. まとめ・講評 16:40～16:55 (15分)
9. 今後の予定、その他 16:55～17:00 (5分)
10. 閉会 17:00

概要

最終更新日 平成 27 年 5 月 27 日

プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム					
プロジェクト名	後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発	プロジェクト番号	P10005			
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部/主任研究員 菅原武雄（平成 24 年 4 月～平成 27 年 2 月） バイオテクノロジー・医療技術部/主査 宮川知也（平成 22 年 10 月～平成 24 年 3 月）					
0. 事業の概要	<p>後天的ゲノム修飾（エピゲノム修飾）の高感度かつ網羅的な解析基盤技術を確立する。さらに、この解析基盤技術を用いてがん臨床検体のエピゲノム修飾解析を行い、がんの診断マーカーおよび創薬標的を同定し、企業による実用化研究につなげる。</p> <p>具体的には、エピゲノム修飾としてメチル化 DNA、ヒドロキシメチルシトシンおよびヒストンテール修飾を解析対象とし、本事業に参画している医療機関から集めたがん臨床検体のエピゲノム修飾解析を行う。メチル化 DNA 解析からはがん診断マーカー、ヒドロキシメチルシトシンおよびヒストンテール修飾解析からは創薬標的を同定する。</p> <p>これらの研究開発は、先進的なエピゲノム修飾解析技術を有する東京大学先端科学技術研究センターを集中研とするオープンラボを中核に、医療機関および製薬・診断企業で構成される技術研究組合が参加する研究体制によって推進する。</p>					
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>1. 事業の位置付け</p> <p>本事業では、我が国の 21 世紀医薬品産業の飛躍の上で鍵となるエピゲノム診断・創薬を世界に先駆けて推進するために、DNA、RNA、タンパク質および情報処理研究者が結集し、基礎・臨床・産業が一体となった研究体制の下に、先進的エピゲノム解析をコアとする診断・創薬イノベーション基盤を確立する。</p> <p>2. 事業の必要性</p> <p>エピゲノム修飾情報と疾患との関連は未解明の部分が多く残されており、臨床情報の付随した検体の入手も困難であるため、現時点では企業が個別に参入するにはハードルが高い。さらに、個別企業が解析拠点を立ち上げることは、専門的人材の育成およびエピゲノム修飾解析のための先進的技術導入に時間を要し、自社内で推進するには莫大な投資が必要となるためリスクが高い。企業、研究者及び臨床家の連携の下に、一体的なプラットフォームとして世界トップレベルの産学連携体制を構築し、基礎研究成果を迅速に実用化に展開することは、我が国の医療産業において急務である。</p>					
II. 研究開発マネジメントについて						
事業の目標	エピゲノム修飾解析基盤技術を確立するとともに、本研究事業の成果として 5 つ以上の診断マーカー・創薬標的を同定する。					
事業の計画内容	研究開発項目	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy
	① 後天的ゲノム修飾解析技術開発	←				→
	② 後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発	←				→
	③ 探索的実証研究	←				→
	④ 総合調査研究	←				→

開発予算 (百万円)	会計・勘定		H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy	総額
	一般会計		273	265	484	387	400	1,809
	開発成果創出促進財源		0	180	324	110	0	614
	総予算額		273	445	808	497	400	2,424
	(契約種類)	(委託)	○	273	445	808	497	400
(助成) : 助成率△/□			—	—	—	—	—	—
(共同研究) : 負担率△/□			—	—	—	—	—	—
開発体制	経産省担当原課		製造産業局生物化学産業課					
	プロジェクトリーダー		東京大学先端科学技術研究センター 教授 油谷 浩幸					
	サブリーダー	研究開発項目 ①	東京大学先端科学技術研究センター 助教 永江 玄太					
		研究開発項目 ②	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授 石川 俊平					
		研究開発項目 ③	東京大学先端科学技術研究センター 特任助教 川村 猛					
委託先		<p>○エピゲノム技術研究組合（4社、3機関） （株）未来創薬研究所、協和発酵キリン（株）、興和（株）、シスメックス（株）、（一社）バイオ産業情報化コンソーシアム、（独）産業技術総合研究所、（公財）がん研究会 ※共同実施先（1機関、2大学） （独）理化学研究所、（大）東京工業大学、（大）北海道大学</p> <p>○（大）東京大学 先端科学技術研究センター、医学部附属病院、大学院医学系研究科、分子細胞生物学研究所 ※共同実施先（2大学） （大）東京医科歯科大学、（学）日本大学</p>						
情勢変化への対応	<p>平成23年8月に開発成果創出促進財源として180百万円を配賦し、最新式の次世代シーケンサー、サンプル前処理装置およびデータサーバーを導入した。その結果、エピゲノム修飾解析が大幅に効率化され、蓄積された膨大なエピゲノム解析データの高速処理も可能になり、新規創薬標的分子の探索と同定が加速された。</p> <p>平成24年12月に開発成果創出促進財源として324百万円を配賦し、MALDI-TOF型質量分析計および単細胞セルソーターを導入した。その結果、臨床検体からのがん幹細胞（がん発症・進展の根源となる細胞）の選別を効率的に行うことができるようになり、予後と明確な相関を示す肺がん特異的エピゲノム修飾因子を同定することに成功した。さらに、化合物スクリーニング効率が大幅に向上した結果、上記の肺がん特異的エピゲノム修飾因子の阻害物質を取得することに成功し、この化合物を用いることにより、同定した肺がん特異的エピゲノム修飾因子の抗がん薬の標的としての妥当性が検証された。さらに、新規の抹消血液中がん診断マーカーを複数個同定することにも成功した。</p> <p>平成25年11月に開発成果創出促進財源として110百万円を配賦し、Orbitrap Fusion質量分析計を導入した。本事業でのヒストン修飾解析においては、H3およびH4テールタンパク質への修飾に主眼を置いた研究開発を行い、H4テールに対する解析法は確</p>							

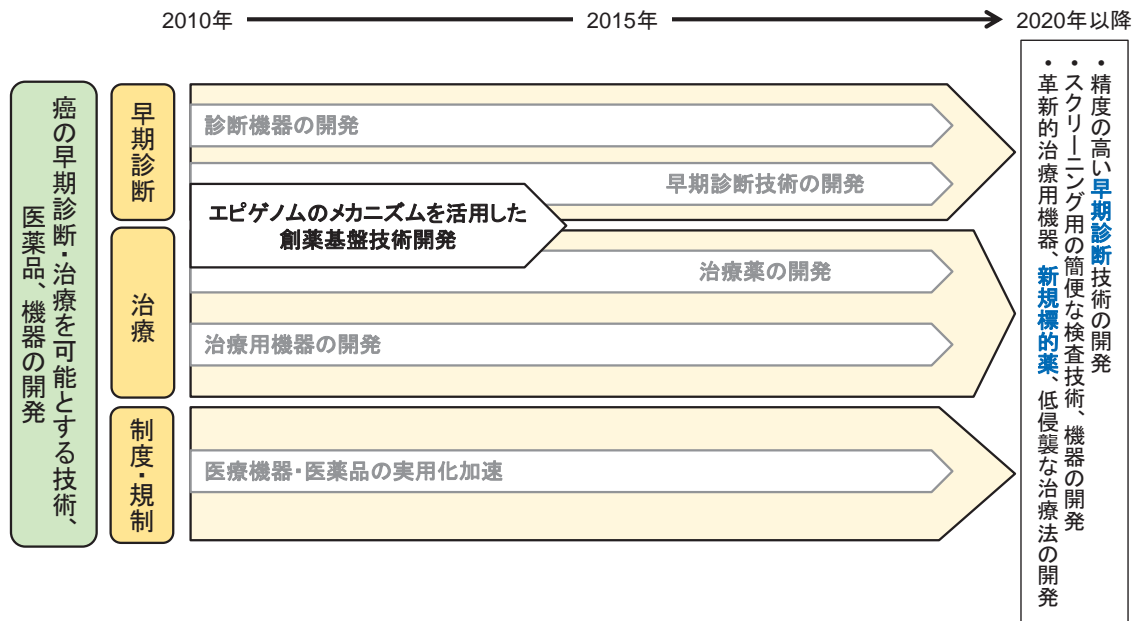
	<p>立したが、H3 テールについては、既存の分析装置・手法を用いた解析が困難を極めていた。Orbitrap Fusion 質量分析計は、平成 25 年 6 月にリリースされた最新鋭の質量分析計であり、上記課題を解決し得る機能を備えていたため当該装置を導入し、H3 テールの解析法を確立することに成功した。</p>		
中間評価結果への対応	<p>中間評価において、「研究開発内容に対して明らかに予算規模が小さく、予算の倍加を望むが、無理であれば特定の技術に優先的に配分する等の対応が必要である。」旨の指摘があった。</p> <p>これを受け、研究開発の進捗も鑑み、平成 24 年度には研究開発項目②、平成 25 年度には研究開発項目③の推進を主眼に開発成果創出促進財源を配賦した。</p>		
評価に関する事項	事前評価	平成 22 年度実施 担当部 バイオテクノロジー・医療技術開発部	
	中間評価	平成 24 年度実施 担当部 バイオテクノロジー・医療技術部	
	事後評価	平成 27 年度実施 担当部 ロボット・機械システム部	
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>● 事業全体</p> <p>エピゲノム標識、とくに DNA メチル化の異常パターンが前がん病変である腺腫の段階で既に形成されていることを明らかにし、数十万に及ぶ CpG サイトを半定量的に測定可能なマイクロアレイの開発を支援し、スクリーニングマーカーとしての DNA メチル化マーカー開発を 14 がん種において進めた。また、数十に及ぶヒストン修飾につき、個別のヒストン分子でどのような修飾が組み合わせられているかについて、高感度 LC/MS/MS を用いて数十種類の組み合わせパターンが細胞周期を通じてダイナミックに変動することを見出した。さらに、標的タンパク質 6 分子についてアッセイ系を確立した。</p> <p>○ 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」</p> <p>数十万に及ぶ CpG サイトを半定量的に測定可能なマイクロアレイの開発を支援した。クロマチン解析の感度を 100 倍向上させ、特異性の高い抗体開発も推進した。</p> <p>全ゲノムバイサルファイトシーケンシングを実施すると共に、DNA 脱メチル化に関わるヒドロキシメチルシトシンの塩基レベル解析系を確立した。</p> <p>質量分析計を用いて、新規ヒストン修飾を同定し、数十種類のヒストン修飾組み合わせ解析法を確立した。</p> <p>○ 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」</p> <p>腫瘍検体バンキングと組織検体を用いたエピゲノム解析を実施し、14 がん種 2,453 検体（当初目標 300 検体）について DNA メチル化プロファイリングを行った。以上の解析により、24 種類の腫瘍特異的 DNA メチル化マーカーを同定した（国内特許出願 14 件）。</p> <p>ダイレクトゼノグラフィパネル（膵がん 26 株、胃がん 30 株）を樹立し、胃がんゼノグラフィ 6 例について経時的な全エクソン変異解析を、膵がんゼノグラフィ 4 例について経時的遺伝子発現解析を行った。</p> <p>ncRNA をカタログ化して数百の腫瘍特異的 ncRNA を同定し、ncRNA 医薬標的候補 19 分子を抽出した。</p> <p>エピゲノム創薬標的候補 11 分子を抽出した。</p> <p>（診断マーカー候補 24 個、ncRNA 医薬標的候補 19 分子、エピゲノム創薬標的候補 11 分子、計 54 個（当初目標 15 個））</p> <p>○ 研究開発項目③「探索的実証研究」</p> <p>当初、実証的探索研究としてかかげた 4 標的分子を含めて合計 11 分子の機能解析を実施した。そのうち 6 分子についてアッセイ系を樹立し、3 分子については <i>in silico</i> 手法を用いて活性阻害化合物を得たほか、3 分子については従来型のハイスループットスクリーニング、4 分子については結合ペプチドスクリーニングにより活性阻害化合物を探索した。</p> <p>○ 研究開発項目④「総合調査研究」</p> <p>次世代シーケンサー、質量分析装置の開発動向とエピゲノム研究における活用に関して、さらにゲノム・エピゲノム関連データ解析に関して調査を行った。</p>		
	投稿論文	「査読付き」159 件	
	特許	「出願済」25 件、「登録」0 件、「実施」0 件（うち国際出願 11 件）	
	学会発表	167 件	

<p>IV. 実用化の見通しについて</p>	<p>DNA メチル化異常はがんのスクリーニングのマーカーとして好適であり、早期診断への活用が期待される。がん種によって選択的にメチル化される遺伝子は、一次スクリーニングおよび臓器別のスクリーニングにも有効である可能性が期待される。本プロジェクトでは多数のがん選択的な DNA メチル化マーカーを抽出し、一部は特許出願も終えている。さらに、プロジェクト参画企業により、臨床血液検体を用いた検証、既存のメチル化マーカーとの性能比較も開始した。</p> <p>メチル化関連酵素は、分子ファミリー自体が比較的近年同定されたことに加えて多様であることから、優先的に阻害剤開発を進めるべくアッセイ系を構築し、参加企業での独自化合物ライブラリースクリーニングへの展開を開始した。立体構造が決定されている分子については、<i>in silico</i> での化合物デザインから結合化合物をスクリーニングして加速化をはかる一方、独自に立体構造決定を進め、標的分子からリード化合物同定までのプロセス短縮を目指している。</p>	
<p>V. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成 22 年 3 月作成</p>
	<p>変更履歴</p>	<p>平成 25 年 2 月、後天的ゲノム修飾に係る研究を取り巻く現状を踏まえた改訂。 平成 26 年 2 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。</p>

1. 事業の位置付け・必要性について
 (2) 事業目的の妥当性

事業の位置付け(1/2)

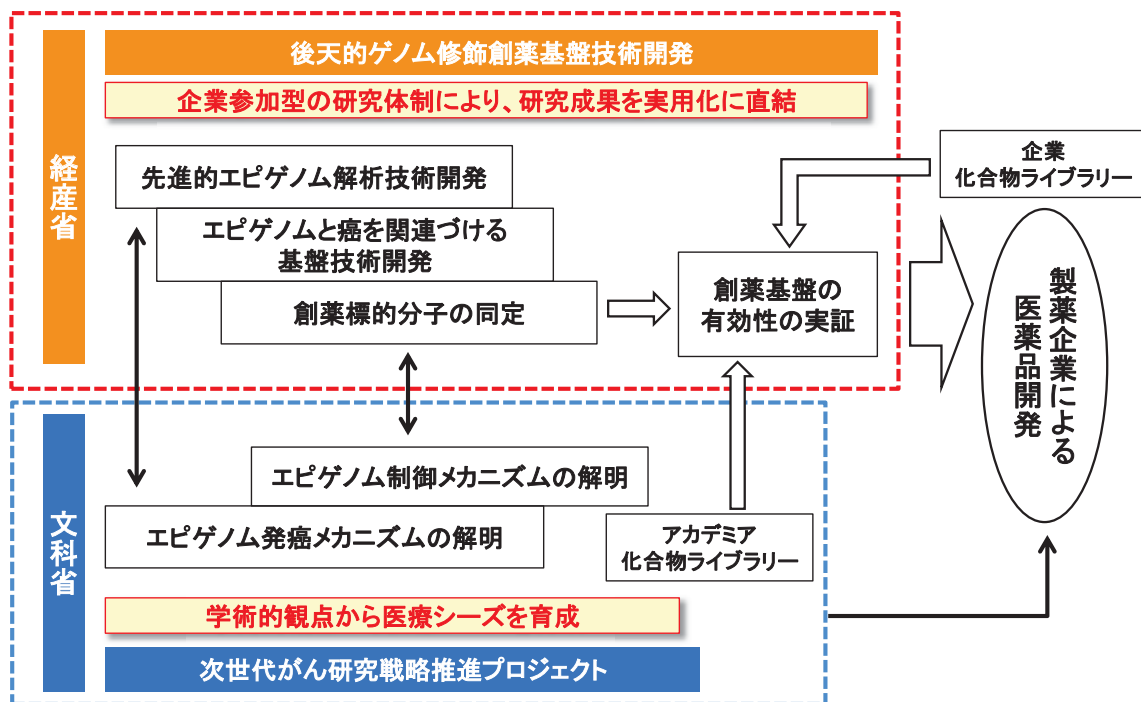
科学・技術重要施策アクションプラン「ライフイノベーション」



1

1. 事業の位置付け・必要性について
 (2) 事業目的の妥当性

事業の位置付け(2/2)



2

2. 研究開発マネジメント
 (1) 研究開発目標の妥当性

事業の目標

- 後天的ゲノム修飾を制御する薬剤開発を推進するための基盤を構築する。
- 5つ以上の創薬・診断標的分子を同定し、構築した創薬基盤の妥当性を実証する。

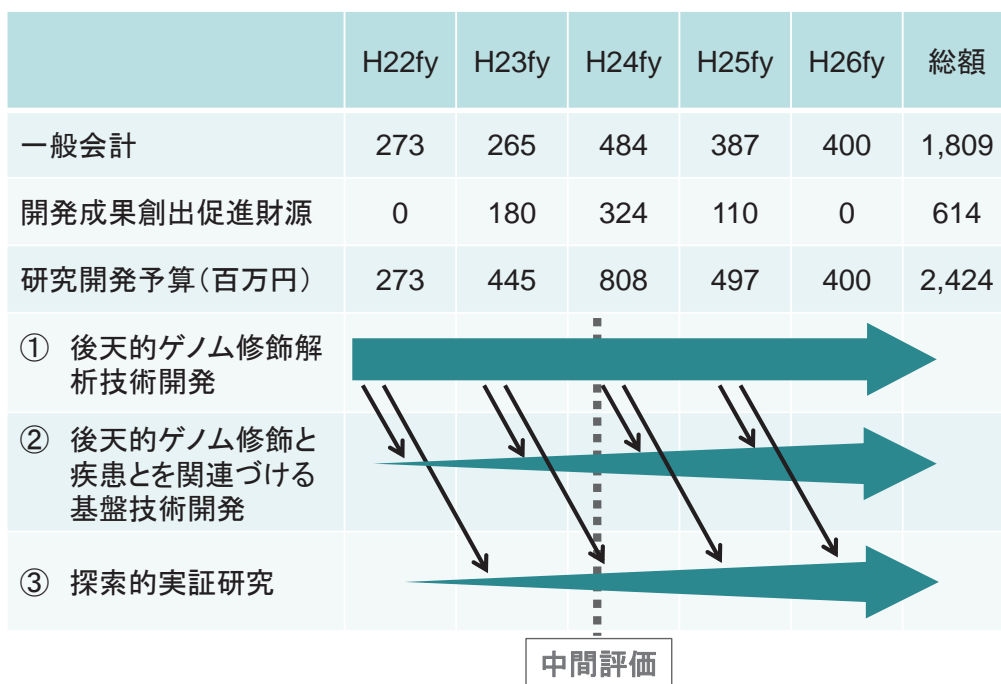
研究開発項目

- ① 後天的ゲノム修飾解析技術開発
 - ・ 高感度なエピゲノム解析技術を開発する。
- ② 後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発
 - ・ エピゲノムを制御する創薬標的分子を同定する。
- ③ 探索的実証研究
 - ・ 創薬標的分子としての妥当性を実証する。

2. 研究開発マネジメント
 (2) 研究開発計画の妥当性

研究開発のスケジュールと予算

(単位:百万円)



2. 研究開発マネジメント

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

実施体制

