

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた 経済産業省の取組について

令和3年3月15日

経済産業省

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

令和3年度予算案額 **40.0億円（38.0億円）**

事業の内容

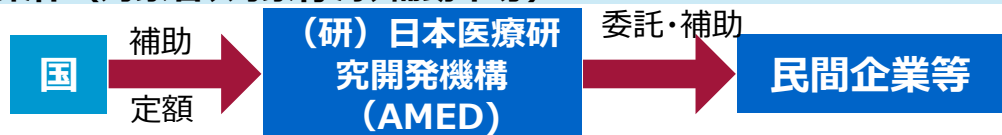
事業目的・概要

- 再生医療は、臨床現場の新たな治療の選択肢となるとともに、創薬ツールとしての応用が期待されており、市場の急速な拡大が予想されます。
- また、遺伝子治療については、汎用性のある基盤技術開発などへの支援の必要性が医療分野の学会などにより求められています。
- 再生医療・遺伝子治療の産業化を促進するために、
 - 再生医療技術を応用し、様々な臓器の細胞を活用した、医薬品の安全性等を評価するための応用技術の開発
 - 実用化を目指す再生医療等製品シーズの商用生産に向け、製造・評価技術の開発及びその運用のための研究開発
 - 有効性、安全性、再現性の高い再生医療等製品の効率的な開発に必要な技術基盤の確立
 - 再生医療等製品等の原料細胞について、産業化ニーズに応じた国内供給体制整備のための技術開発及び実証研究
 - 高品質な遺伝子治療薬を製造するために必要な高度製造技術開発等を進めるとともに、新型コロナウイルス感染症等にも対応した国内製造技術基盤の確立にもつなげていきます。

成果目標

- 平成27年度から令和6年度までの10年間の事業であり、再生医療分野・遺伝子治療分野の産業化を目指します。具体的には、
- 令和6年度までに、再生医療等製品の薬事申請数8件
 - 令和6年度までに、本事業で開発した創薬支援ツールの製薬企業等の利用件数30件
- 等を目指します。

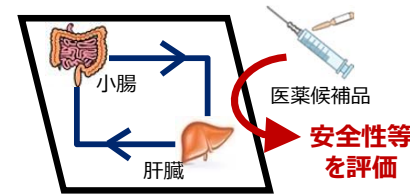
条件（対象者、対象行為、補助率等）



事業イメージ

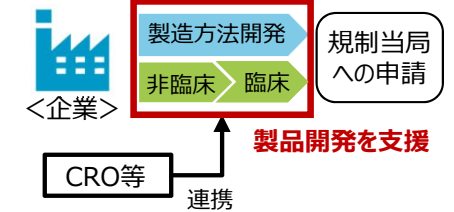
(1) 革新的創薬支援基盤技術開発

- iPS細胞等から分化誘導される各種臓器の細胞等を用いたチップを開発する。



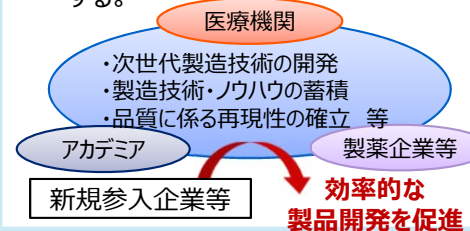
(2) 産業化促進研究開発

- 実用化を目指す再生医療等製品シーズの製造プロセス構築、評価手法等の開発を行い、産業化を加速する。



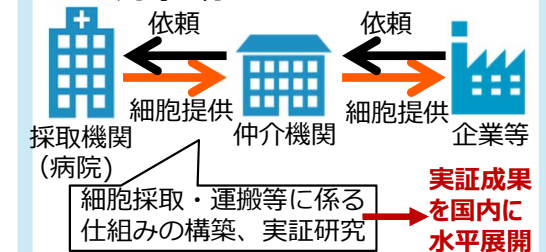
(3) 再生医療製造基盤技術開発

- 再生医療等製品の製造工程の暗黙知を明確化し、有効性、安全性、再現性の高い再生医療等製品を効率的に製造できるような技術基盤を確立する。



(4) 再生医療等原料細胞安定供給研究開発

- 品質の確保された原料細胞の採取・運搬等に係る仕組みの構築やそのための手順の明確化等に関する実証研究等を行う。



(5) 遺伝子治療製造技術開発

- 遺伝子治療に関する高品質で安全性の高い治療用ベクターの培養・製造技術等を開発し、国際競争力のある大量製造技術を確立する。

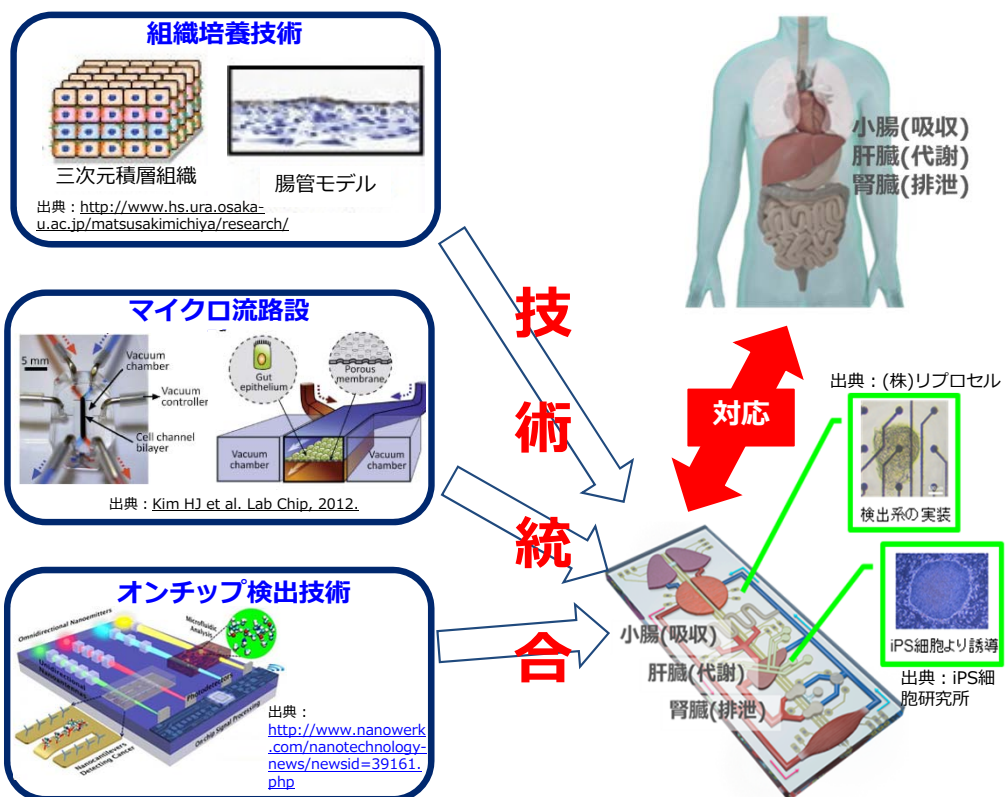


(1) 革新的創薬支援基盤技術の開発 (H29~R3)

- 医薬品候補化合物の安全性等を評価する基盤技術の確立を目指す。

(Organ on a Chip ; 生体模倣システム MPS: Micro-physiological System)

チップ等を活用した評価基盤技術の開発



- 種差に起因する誤判定による開発中止の回避・リスク低減
 - 前臨床試験のコスト低減
 - 動物愛護への配慮
- 医薬品候補化合物の安全性等を評価するプラットフォームとして確立

- 製薬企業等による創薬開発では、非臨床試験として、細胞片や動物を使用した試験を行うが、①細胞片では全身への作用を評価できない、②動物では種差による誤判定や動物愛護の観点での課題がある。またいずれも高コストが課題。
- 本来、ヒトでは安全であるにも関わらず、動物実験で有害と誤判定された場合、これまでの研究開発投資が無駄になる。非臨床試験における**安価で確実な評価技術の確立が今後の創薬開発の競争力強化に不可欠**。欧米でも新たな非臨床試験の評価基盤技術の確立を急いでいる。

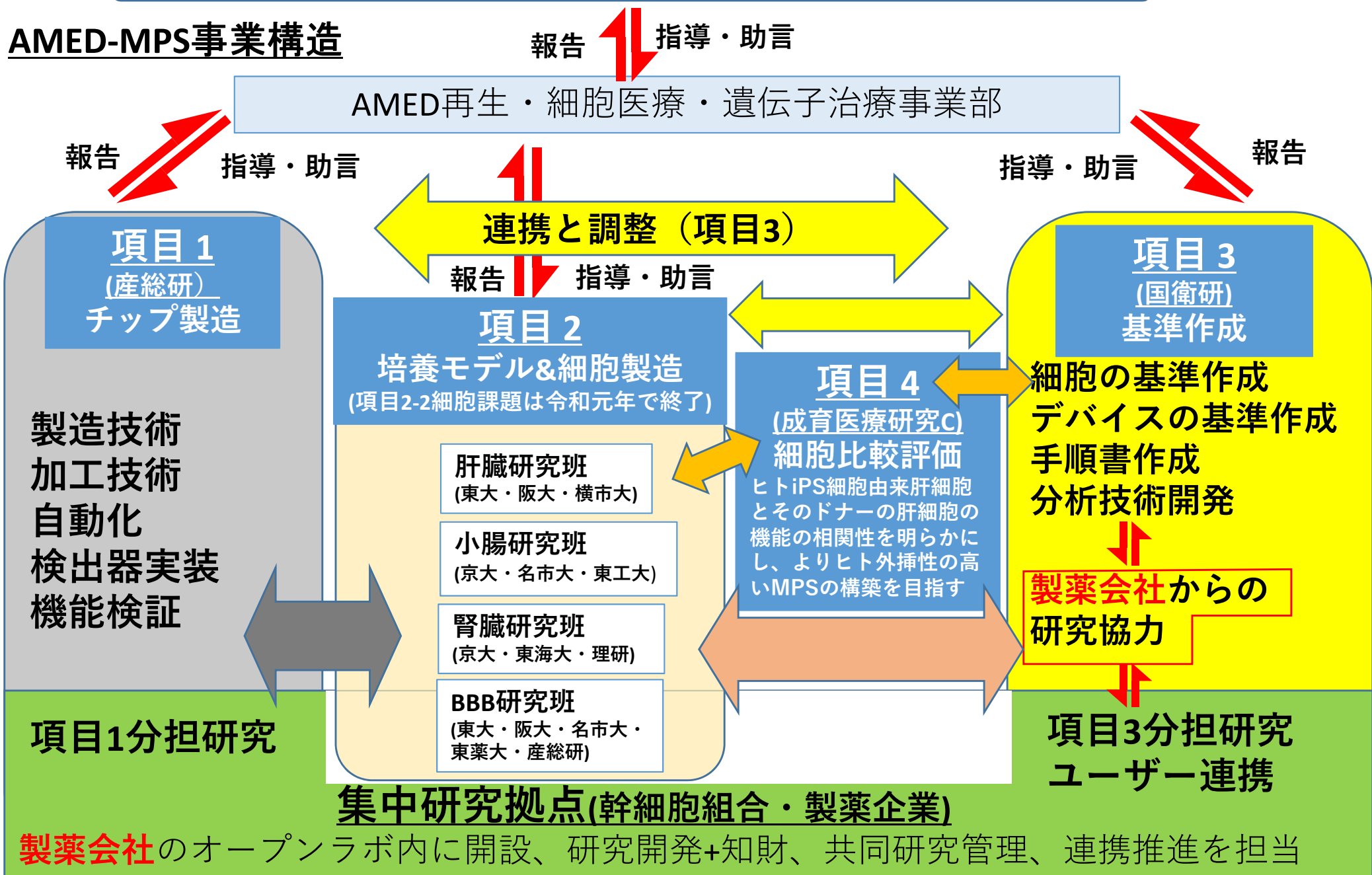


- **iPS細胞等から分化誘導された各種臓器細胞等をマイクロチップ等**に実装し、ヒト生体環境をできる限り再現できるように培養技術を開発。
- ⇒ **組織特異的機能を再現**
(例: 小腸の吸収・代謝機能、肝臓の高次代謝機能など)
- マイクロチップ上で複数の臓器細胞を連結し、**医薬品の体内動態を1チップ上で再現**。

⇒ **再生医療技術を創薬の安全性等の評価技術に応用し、新薬開発を加速し、日本の製薬企業の競争力強化を目指す。**

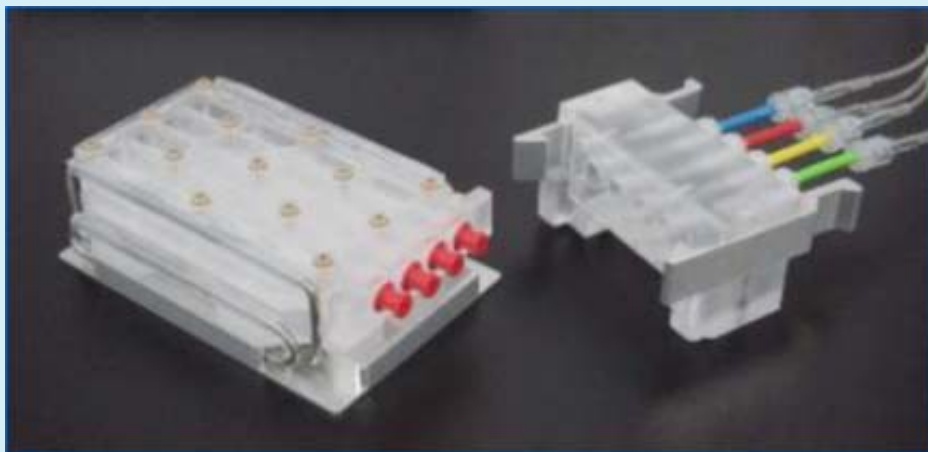
Head Quarter (P S P O, 製薬会社から研究所長級4名)

AMED-MPS事業構造



ユーザーと技術開発者一体となった研究体制

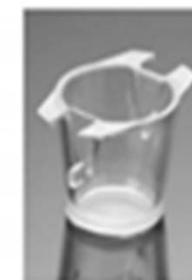
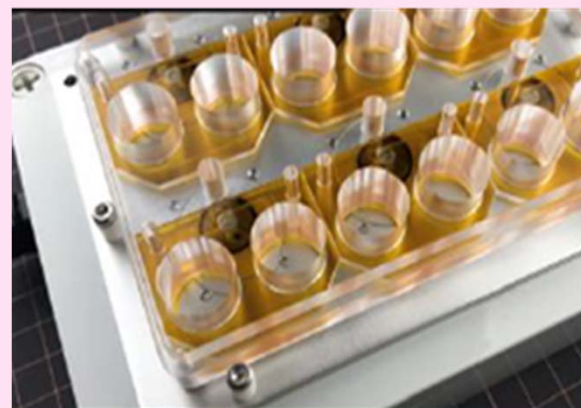
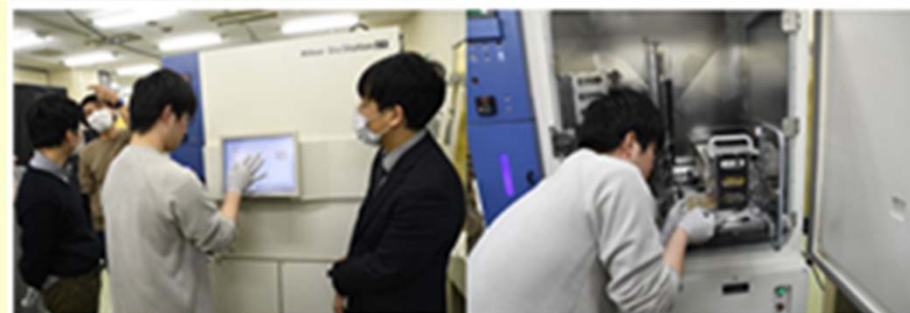
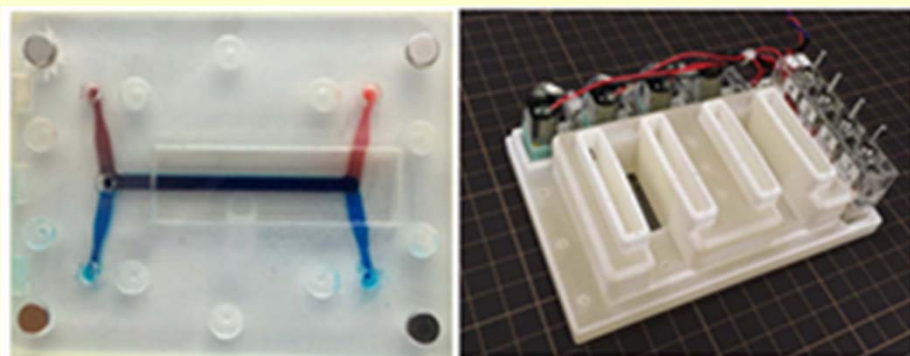
PD-MPS



二臓器連結デバイス (腸肝循環型)



膜上下デバイス



小腸細胞：
インサート



肝細胞：
セルデスク



H30- 委託
産業化促進研究開発
ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業など

↓

予算PR資料(4)

R1- 補助
産業化促進研究開発
再生医療シーズ開発加速支援 ~シーズ開発促進(課題1)~
・製造プロセス、非臨床試験のデータ、評価手法の開発



R1- 補助
産業化促進研究開発
再生医療シーズ開発加速支援~個別要素技術の開発(課題2)~
・要素技術の開発

R1- 委託
産業化促進研究開発
再生医療産業化促進基盤整備
・スケールアップ技術開発



R2- 委託
再生医療製造基盤技術開発

予算PR資料(3)

予算PR資料(2)

(2)再生医療シース開発加速支援 (※ベンチャーを含めた企業助成型の研究開発支援)

- 規制当局が求める非臨床試験、製造方法の確立、安全性・有効性等評価指標の開発に早期に取り組むことで、**有望シースの産業化を加速。再生医療等製品の早期実用化を支援。**

課題1 再生医療等製品シース開発促進 (1課題当たり年間70,000千円程度※、最長3年間) ※補助対象経費			期間
iHeart Japan株式会社	角田 健治	ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体の治験開始を目指す最終段階の研究開発	H30-R2
株式会社セルシード	橋本せつ子	同種軟骨細胞シート (CLS2901C) の製品化に向けた製造方法の確立	H30-R2
株式会社リエイル	吉田 裕明	MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発	H30-R2
セルアクシア株式会社	関 誠	高機能細胞E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発	H30-R2
セルジエンテック株式会社	麻生 雅是	加工ヒト脂肪細胞の代謝・機能を保持・安定化させる移植用製剤と輸送システムの確立	H30-R1
Heartseed株式会社	福田 恵一	iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験 (治験) 移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応	H30-R2
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	井家 益和	piggyBacトランスポゾンベクターを用いた自家CD19 CAR-T療法の企業治験開始に向けた研究開発	R1-R3
武田薬品工業株式会社	伊藤 亮	iPS細胞由来臍島細胞 (iPIC) を用いた1型糖尿病に対する細胞治療の製造法開発及び非臨床試験の実施	R1-R3
課題2 再生医療等製品の産業化を支える個別要素技術の開発 (1課題当たり年間50,000千円程度※、最長3年間) ※補助対象経費			期間
エイブル株式会社	和田 昌憲	ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発	R1-R3
株式会社日立製作所	武田 志津	安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発	R1-R3
ときわバイオ株式会社	中西 真人	超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化	R1-R3

【課題】各モダリティの製造における再現性の難易度の比較

- 商用化を出口としたときに、安定的に再現性のある製品の大量製造が必要。
- 抗体医薬から再生医療の順にサイズが大きくなり、再現性の担保が困難、かつ、品質管理の要求水準が高度化。
- 従来のQbT (Quality by Testing) のアプローチでは品質評価コストが限り無く高くなり、QbD (Quality by Design) の方式の採用が不可欠。

	抗体※ ※IgG型の抗体を想定	遺伝子治療※ ※AAVを想定	再生医療	
			細胞	組織※ ※阪大のiPS由来心筋シートを想定
サイズ	15nm	20-26nm	10~30μm	数cm
機能を示す因子	IgG等の抗体自体	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子 ・ たんぱく質 ・ エンベロープ 	細胞内タンパク質 (酵素、トランスポーター、シャペロン 等)、遺伝子等からなるネットワーク (例: シグナル伝達) と生体膜	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞内タンパク質 ・ 細胞接着タンパク質 (クロロディン、カドヘリン、コネクソン 等) ・ 細胞間ネットワーク
再現性の難しさ	容易 (決まったアミノ酸配列を持つ糖タンパク質での構成であるため)	中 (ウイルスベクターはカプシドとエンベロープの中に包含された構造であるため)	困難 (細胞内外の環境変化に応答してシグナル伝達などのネットワークが複雑に変化するため)	極めて困難 (個々の細胞の品質だけではなく、組織構造においても再現性が求められるため)
製造方法	増殖能力を有するCHO細胞等から抗体を産生	HEK293 (ヒト細胞)、Sf9 (昆虫細胞) 等を用いた大量培養	主として接着培養 (大量培養装置を用いた培養も開始)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大量培養装置を用いた大量培養 ・ 足場素材を用いた組織化

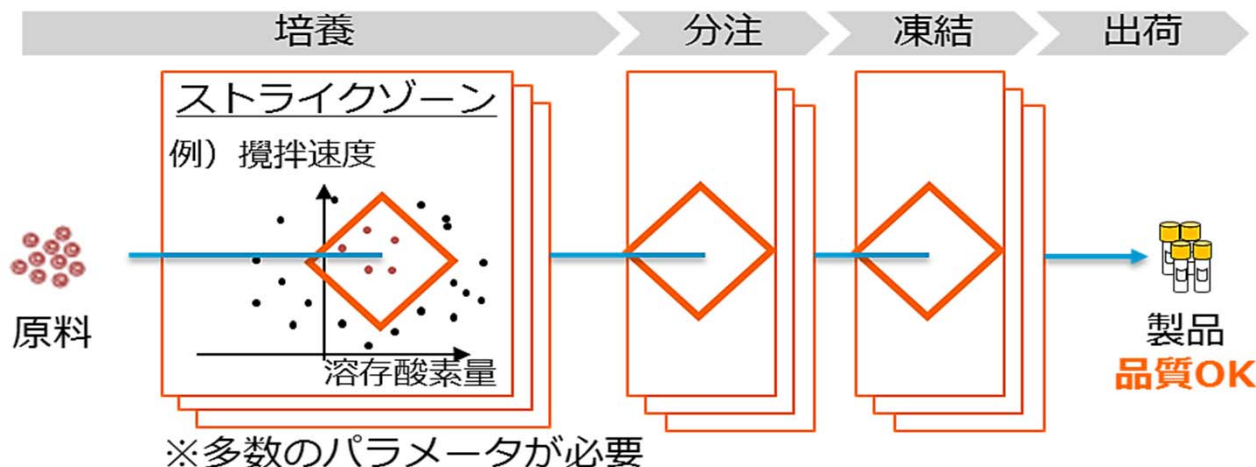
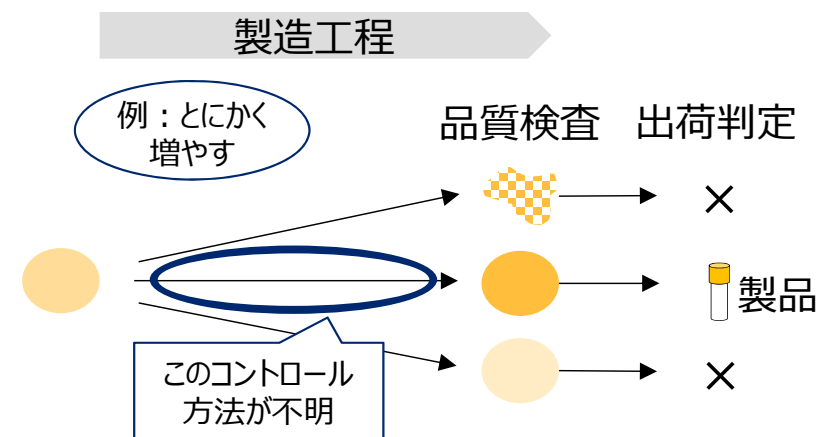
(3)再生医療製造基盤技術の開発 (R2~R6)

- 再生医療等製品は、一定の品質を得るために必要な製造工程中及び最終製品の品質特性のパラメーター（操作条件や代謝産物の適正值など）が十分に分かっていないため、製品間のばらつきが大きい。
- **従来法のQbT（Quality by Testing）では、単品生産・単品検査の方式**であり、製造効率・歩留まりが低く、一定品質の製品を一定量入手するためには、手間とコストが増大。
- **品質管理や規制対応に適したQbD（Quality by Design）の確立をアカデミア・規制・産業界が連携して目指す。**

【技術開発内容】

- 細胞の選別、大量培養、分注等の**各製造工程における暗黙知を数値化**するため、最終製品の品質保証に関連する多数の**パラメーターを分析し、有効性・安全性の確保に重要な品質管理項目（CQA）の抽出や客観的データを集積。**
- 多量に収集したデータを踏まえ各プロセスにおいて**ストライクゾーン（デザインスペース）**を設計し、最終的な製品の品質をコントロールする。（*再生医療の次世代製造技術としての“Quality by Design”）

従来法：QbT



- ◆ ストライクゾーンの範囲に収まる製造工程の変更であれば、同等性の担保が期待できる。

(3) 再生医療製造基盤技術の開発 (体制図)

AMED — PS・PO

* ACE: 細胞製造に資する先進のコアエコシステム,
Advanced Core Ecosystem in cell manufacturing

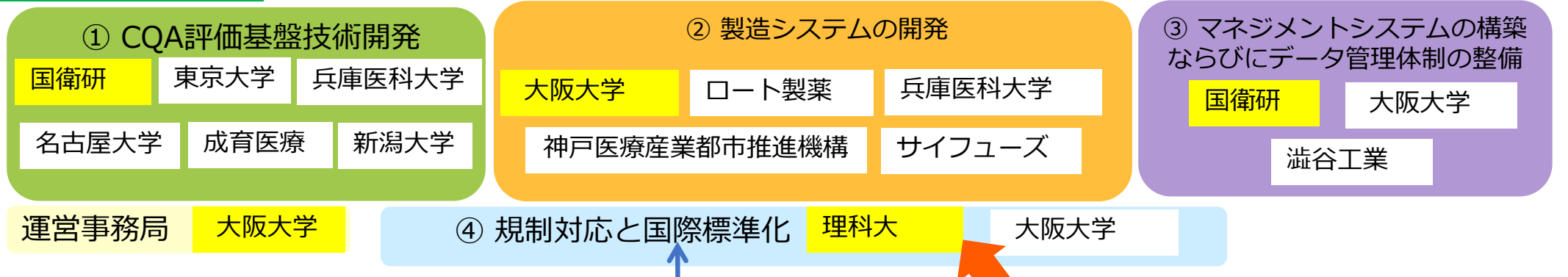
ACE*

ヘッドクォーター
紀ノ岡 正博 代表 (大阪大学)、佐藤 陽治 (国衛研)、各WGリーダー

※黄色はリーダーとなる機関

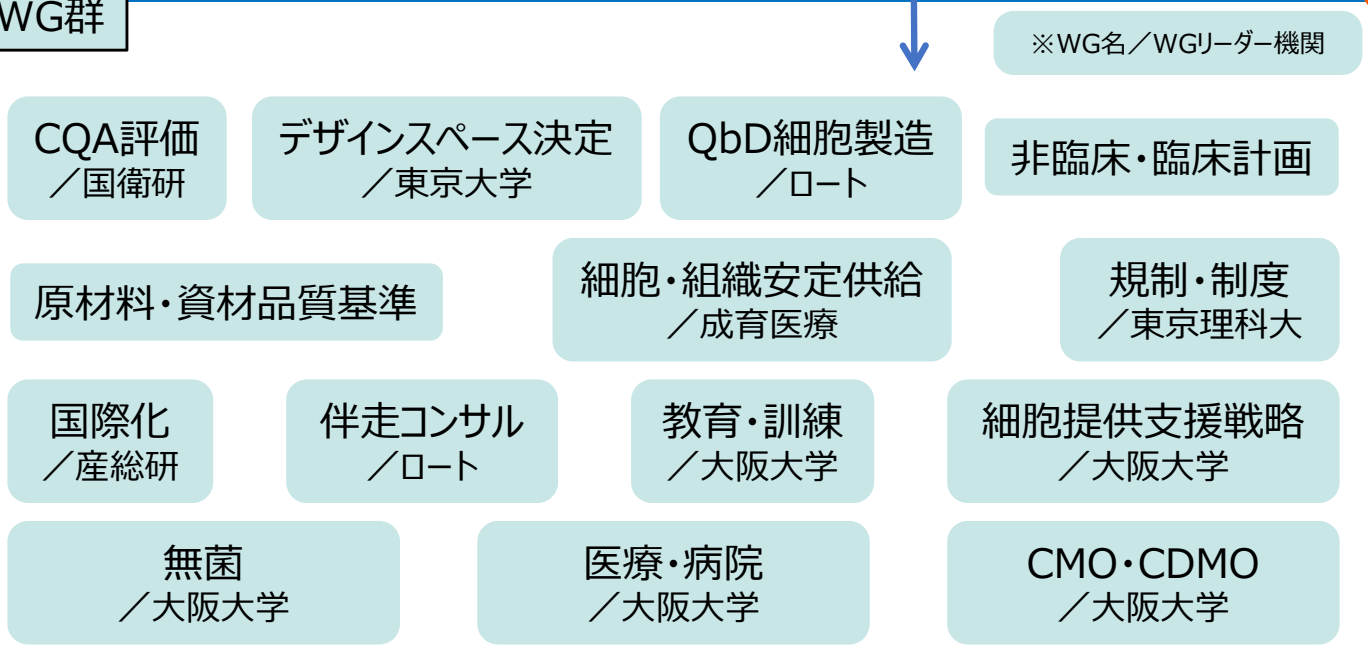
技術構築に向けた **垂直指示と報告**

コア(分担機関群)



WG頭脳集団と考え方構築 (指南書案, ガイドライン案など)

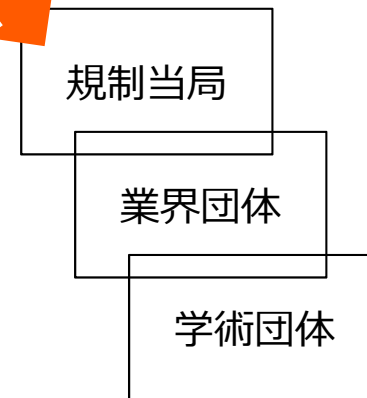
WG群



技術の水平展開

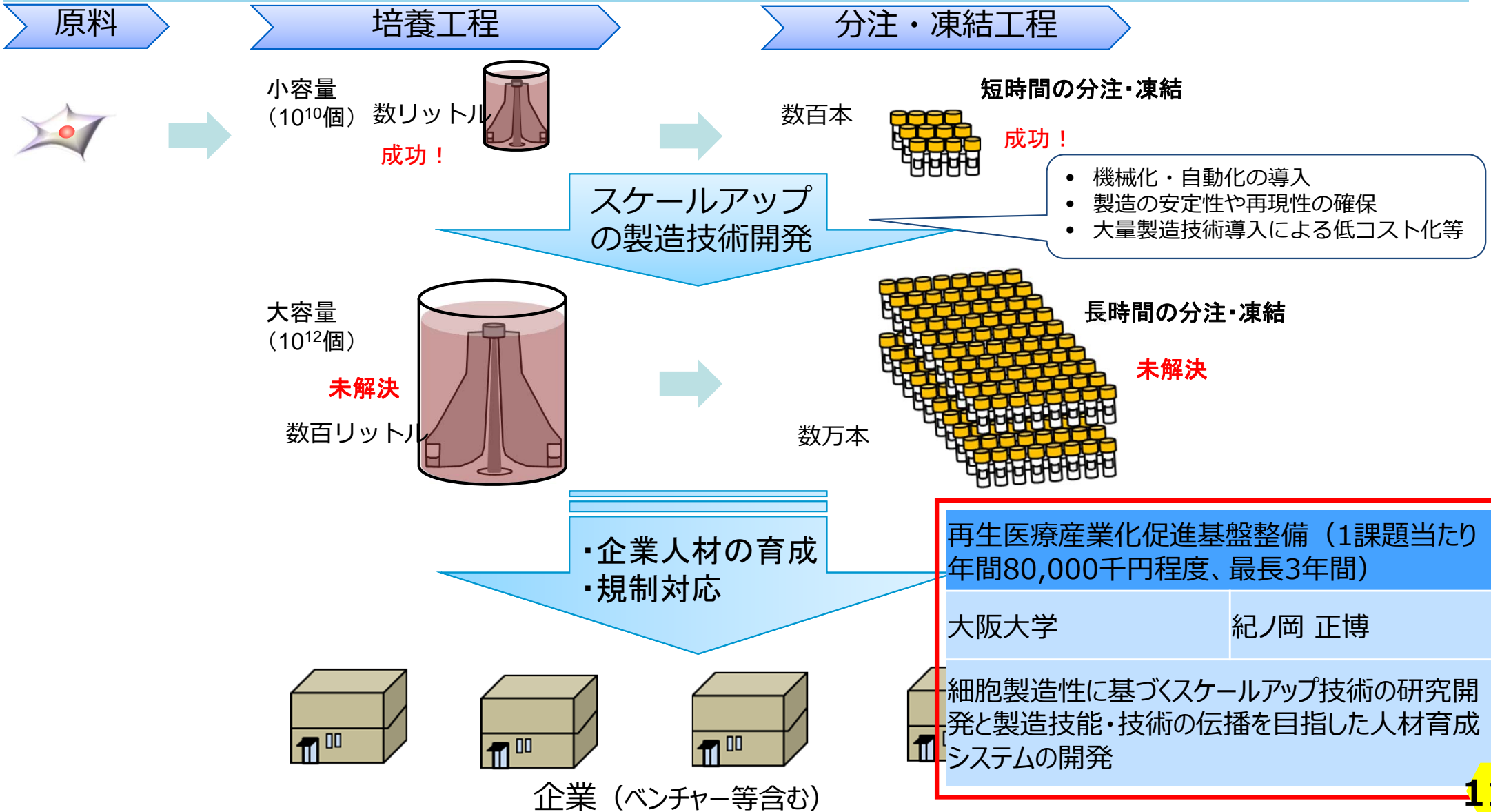


考え方の水平展開



(3) 参考：再生医療産業化促進基盤整備（R1～R3）

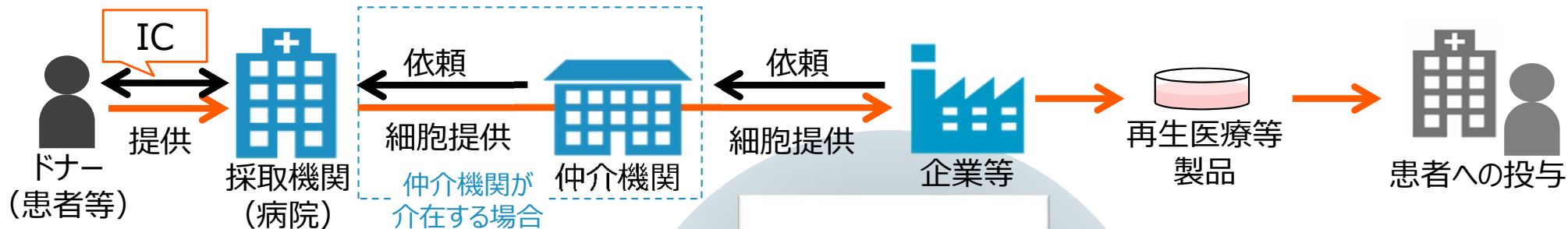
- 再生医療等製品の品質は原料や製造工程等の変動の影響を受けやすいため、開発時の小スケールの製造技術をそのまま実生産レベルにスケールアップすることは困難。
- 製造の安定性や再現性の確保、機械化・自動化による製造の効率化、製造に関わる低コスト化等踏まえたスケールアップ製造技術の開発等を目指す。



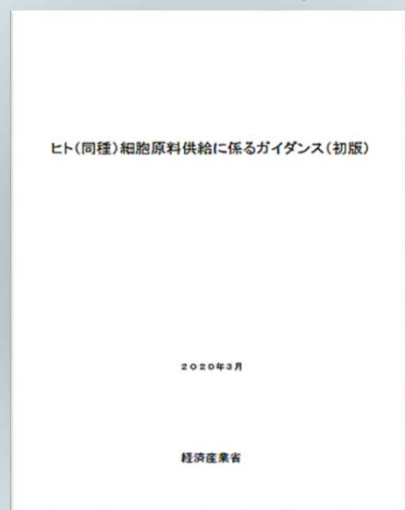
- 再生医療等製品の原料は、手術や出産等の際に余剰物として排出される組織の細胞が活用される。ただし、国内ではこうした細胞原料が十分活用されず、海外からの輸入に頼っている部分もある。このため、国内の医療機関で排出される細胞原料を安定的に供給する体制を構築し、再生医療産業の更なる発展を図るためのモデル実証事業を実施中。
- 本モデル実証事業では、①医療機関から直接企業に細胞原料を提供する場合、②医療機関から仲介機関を通じて企業に提供する場合、の2つのパターンを実施。また、実証事業で明らかになった課題や成果を取り込みながら、商用利用可能な**インフォームドコンセント（IC）の整備等**を含めた、細胞原料の供給に係る法的、倫理的、社会的な課題に対する考え方をまとめた『**ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス**』を**2020年3月に策定・公表した**。

★細胞原料の安定供給に向けた実証事業の概念図

(※モデル実証事業の実施者：東京大学、琉球大学、国立成育医療研究センター、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（計4件実施）)



「**ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス**」
（2020年3月・経済産業省）を公表。

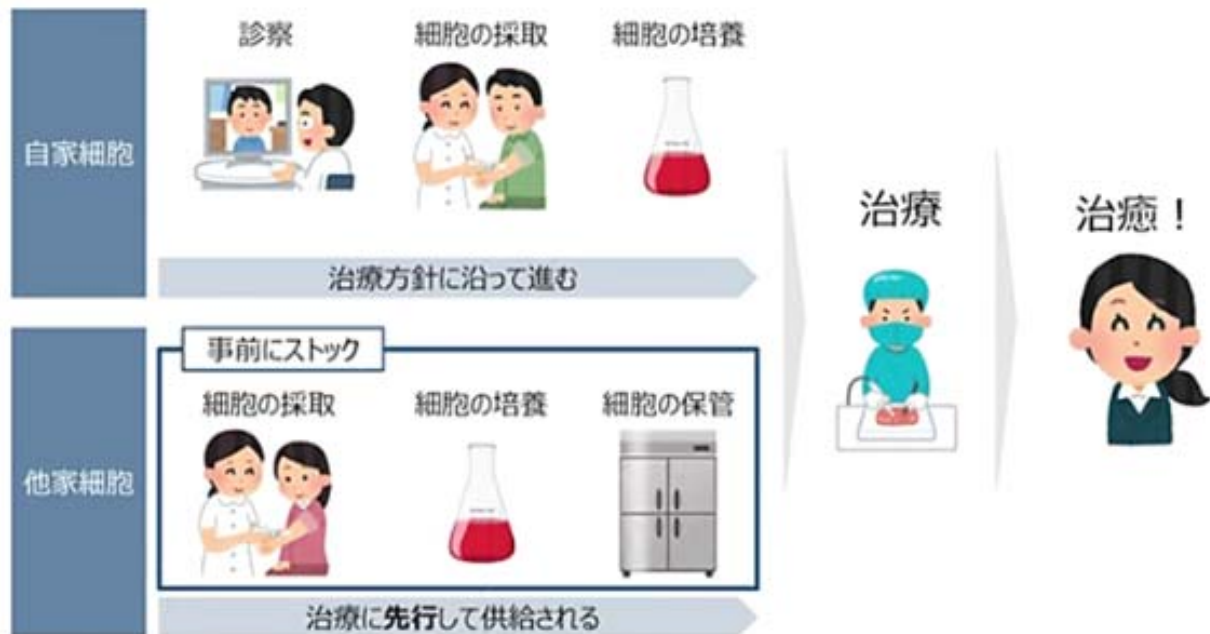


ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（初版）項目

- 経費の考え方
- 情報管理体制
- 審議体制・審議内容
- ICの取得体制・文例
- IC用途の記載方法
- 小児ドナー代諾の扱い
- 社会的受容性の確保

等

なぜ他人の細胞を使う「他家細胞治療」が必要なのか？



より早く、より多くの命を救える可能性！

①他家細胞による再生医療とは！（対談）



②再生医療の産業化に向けた経済産業省の取り組みについて

YoutubeのAMEDチャンネルに、動画がアーカイブ化されて公表中

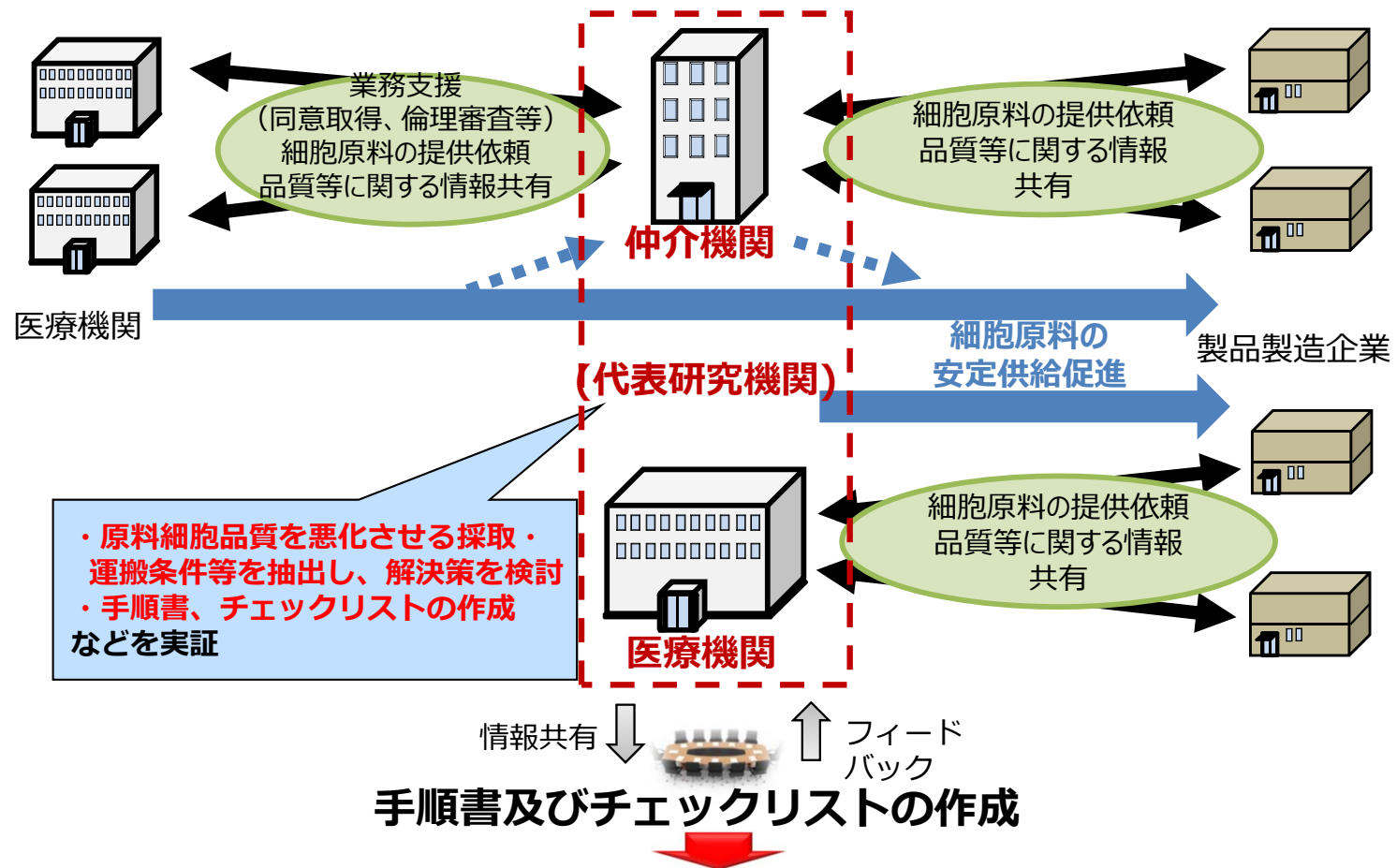


(4) 再生医療等原料細胞安定供給研究開発 (R3~R5)

- 再生医療等製品に用いる原料細胞供給については、原料細胞の採取状況や運搬環境等で原料細胞の品質が左右されやすいということがあり、品質担保のための手順書やチェックリスト等が必要。
- これら課題を解決するため、原料細胞を提供する医療機関またはそのような医療機関を支援する仲介機関を核とするモデル実証を実施し、必要な体制構築・手順書等を整備し、再生医療等製品の製造に利用可能な原料細胞を継続的かつ安定した品質で提供できるような供給体制を構築、実証する。

想定する事業内容

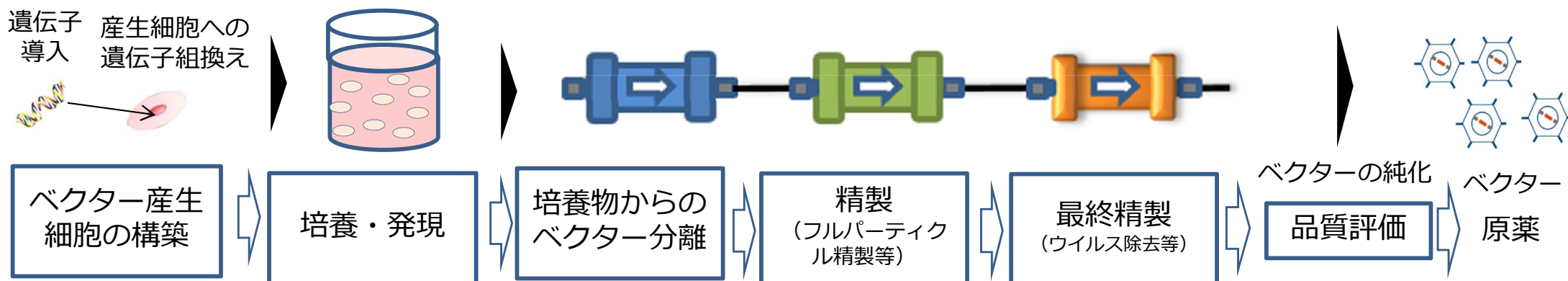
- 原料細胞を提供する医療機関または仲介機関を核として、原料細胞の採取・運搬等の過程で原料細胞の品質を左右する事象を特定するとともに、品質を安定させるための手法を確立・実証。
 - 製品製造企業への原料提供体制構築。
- ヒト細胞原料の採取、供給の必要性、意義等について情報公開することで透明性の確保、社会的受容性の向上を図る。



実証成果を国内に水平展開

- 遺伝子治療で必要となるウイルスベクター(遺伝子の運び屋)を大量に生産する技術が日本では確立されておらず、必要な原料・技術を海外に頼らざるを得ない状況であるのため、遺伝子治療の高価格化の懸念がある。また、遺伝子治療技術は、今後更なる発展が期待される分野であり、欧米も盛んに研究開発が進んでいることから、日本の医薬品産業の競争力強化の観点から、産官学が連携して研究開発を進めるべき分野。
- 遺伝子治療を実用化するためには、高品質で安価なウイルスベクターを生産する高度な技術開発が重要であり、製薬や製造装置メーカーも含めて産官学が結集した集中研究拠点での研究開発を実施中。
- 具体的には、中核テーマである遺伝子・細胞治療用ベクター大量製造技術及び分析・評価技術の開発、ウイルスベクターの低価格化のために必要な国産のウイルスベクター産生細胞株の開発などを実施中。

★ウイルスベクター原薬の製造の流れ



(5) 遺伝子治療製造技術開発 (体制図)

評価委員PO/PS

知財委員会PL・事務局

課題1：治療用ベクターの
新規大量製造技術の開発

PL:大政建史

M A B

(次世代バイオ医薬品
製造技術研究組合)

大阪大学

組合分室

国衛研

課題2：ベクター製造・非臨床・
First in Human(FIH)試験等の
研究開発拠点整備

東京大学 (岡田)

東京大学 (藤堂)

自治医科大学

信州大学

ときわバイオ株式会社

課題3：先端的な遺伝子・
細胞治療技術の開発

京都府立医科大学

愛知県がんセンター

九州大学

日本医科大学

国立国際医療研究センター

筑波大学

草津集中研 共同研究利用施設
(大量製造技術開発拠点 (オープン&クローズドラボ))

外部との共同利用/
共同研究受入

外部アカデミア

製薬企業のシーズ

草津集中研 (滋賀県草津市)

外観



- さまざまなウイルスベクターの大量製造技術の開発が可能な拠点として整備。
- アカデミア・企業等が製造法を検証するための共同利用施設としての機能も有している。

オープンエリア 培養工程ラボ



オープンエリア 精製工程ラボ



オープンエリア 分析ラボ



クローズドエリア



大阪集中研 (阪大学内)

- ウイルスベクターの品質管理に必要なとなるウイルスタンパク質に関する分析を提供するために整備。
- 整備・開発した複数の分析法について、アカデミア・企業等からの依頼に基づき提供する。

外観



キャピラリー電気泳動



Bio-Layer Interferometry



ラマン顕微鏡

