動物用医薬品をターゲットとした
バイオ製剤供給技術の開発

官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）

「バイオ技術領域」

【継続事業】

施策説明資料

令和４年３月

農林水産省

資料１　「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の全体像

施策の全体像

PRISM施策

➢ **動物用医薬品・機能性飼料の供給基盤技術の開発**

アドオン

成果の活用

カイコの遺伝子ネットワーク情報をフル活用、カイコ機能改変

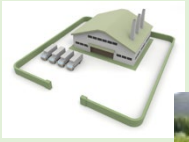
SIP2の研究成果

タンパク質生産等に関わる遺伝子ネットワークの解明・DB化

元施策（農水省）

・**蚕業革命による新産業創出プロジェクト**

有用タンパク質製造技術の確立



昆虫工場

タンパク質の機能改変技術等の開発

中山間・離島地域

現在、全国６カ所に生産拠点を整備

・**農研機構運営費交付金**

カイコの組換えタンパク質の生産性向上技術の開発

動物用医薬品・機能性飼料の新たな市場を創出し、国内バイオ産業のすそ野を拡大

民間研究開発投資誘発効果等

➢ R3年度の民間投資（**マッチング額**）は、**計60百万円**程度を見込む。事業終了後の民間研究開発投資誘発効果としては、**カイコ・タンパク質生産事業への投資効果**（2030年度に30億円程度）、及び動物用医薬品原薬・機能性飼料の**高付加価値製品への投資効果**（2030年度に70億円程度）が期待される。

資料２　元施策の概要

H29　R3　R４　R7　R８

元施策

農水省委託プロジェクト：
蚕業革命による新産業創出プロジェクト
令和元年度　119百万円、令和２年度　104百万円、令和３年度　90百万円

実施内容
- **多様なタンパク製品製造技術**の開発
- スマート養蚕システムの開発　等

昆虫（カイコ）テクノロジーを活用した
グリーンバイオ産業の創出プロジェクト（**Ｒ４年度政府予算案**：100百万円）

実施内容
- ITを活用した**昆虫デザイン技術・革新的なシルク**技術の開発
- 脱廃棄で**資源を余すことなく効率的に活用**する**エコ養蚕システム**の確立　等

農研機構運営費交付金：224百万円／年（R4年度見込）

実施内容
- **タンパク質生産性向上技術**の開発、感染症の野外調査や遺伝子情報に基づく**監視体制の構築**　等

PRISM

R3　R４　R５

速やかに元施策に統合し、全国展開

フィージビリティースタディ(FS)

実施内容
- 動物への新たな**経口ドラッグデリバリ法の可能性評価**
- シルクを利用した新たな経口ドラッグ**デリバリ素材の試作**

予算額：70百万円

実施内容
- 経口ワクチン等の**モデル製剤の評価**
- 経口ワクチン等の**モデル製剤の試作**

予算額：140百万円

実施内容
- 経口ワクチン等のモデル製剤の**動物試験による実証**
- モデル製剤の製造と、**製造・利用法ガイドライン作成**

FSのステージゲート：ドラックデリバリの実現可能性を確かめるため、シルクに発現させたタンパク質が**胃で分解されずに腸に届けられることを示す**

資料３－１「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の概要①

（農水省　アドオン（R4）：140百万円/元施策（R4）見込：324百万円）

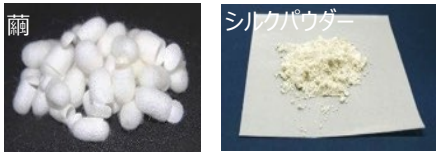
背景・現状

- 我が国のバイオ産業の国際競争力を高め、経済安全保障面への備えを強化していくためには、組換えタンパク質などのバイオ製造拠点を国内に確保するとともに、様々な分野にバイオ製品のすそ野を広げ得るようバイオリアクターの多様化・高度化が重要。
- 我が国では独自技術として、世界に先駆けて遺伝子組換えカイコを利用したバイオリアクター技術を開発し、ヒト診断薬原料、動物用医薬品原薬などへの応用・商品化を進めてきた実績がある。今後、需要拡大が見込まれる動物用医薬品等のターゲットとして組換えカイコによるバイオ製剤供給技術を確立すれば、国内バイオ産業の振興に大きく貢献できる状況にある。
- さらに、薬剤耐性菌出現やヒトへの感染が懸念される家畜感染症の予防のための、抗生剤の注射にかわる新たな経口ワクチン等の製造が可能となる。

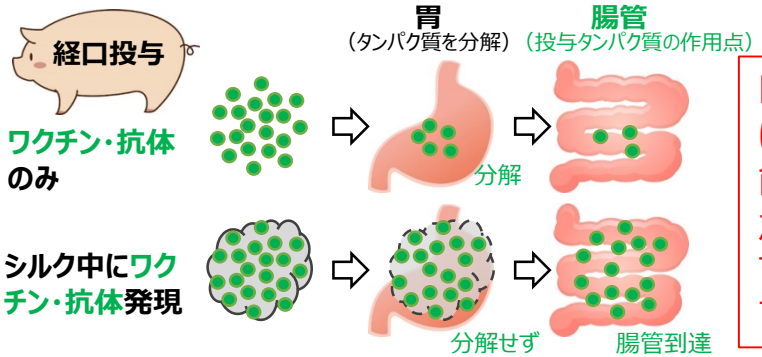
実施内容

- 難消化性のシルクと低環境負荷・低コストのカイコ生産系を用いた経口ドラッグデリバリ技術を確立し、農家の経済被害が大きく薬剤耐性菌も大きな問題となっている家畜感染症（例：豚の大腸菌症等）に対する医薬品・飼料を開発する。
- 具体的には、①経口ドラッグデリバリ技術の確立で、動物用医薬品・機能性飼料の基盤技術として期待される経口ドラッグデリバリの効果の検証評価を行うとともに、それら開発・製造・利用の各段階におけるガイドラインを策定、②経口ドラッグデリバリ素材の開発で、腸管へのデリバリ効果を高めるためのシルク素材を開発。

常温保存可能



経口ワクチン(抗原)：「食べるワクチン」
機能性飼料(抗体)：「病原体排除、感染予防」



R3年度のFSでは、シルク中の機能性タンパク質が、胃で分解されずに腸管まで到達できることを示す。

研究開発目標・出口戦略

【研究開発目標】 今後、需要の伸びが期待される動物医薬品・機能性飼料を対象とし、経口ドラッグデリバリの基盤技術を確立（有効な経口ドラッグデリバリ製剤を2件以上開発）、バイオ戦略の「地域バイオコミュニティ」の形成を加速化（3カ所）

【出口戦略】 培養細胞系ではカバーしにくい動物用医薬品・機能性飼料のバイオリアクター技術として確立することにより、バイオ製造拠点を国内に持続的に確保できる条件を整備するとともに、地域に根ざした新たなバイオ産業の育成を振興することにより、国内バイオ産業のすそ野の拡大と地方創生に貢献する。

資料３－２「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の概要②

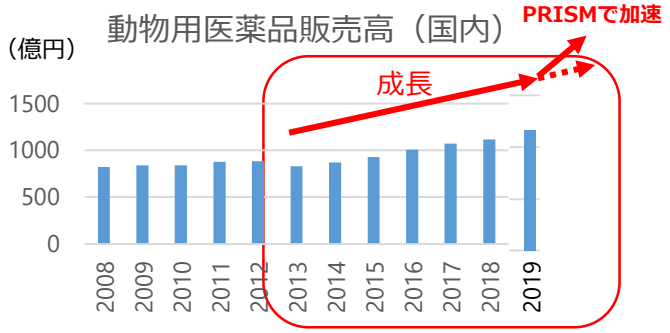
（農水省　アドオン（R4）：140百万円/元施策（R4）見込：324百万円）

PRISMで推進する理由

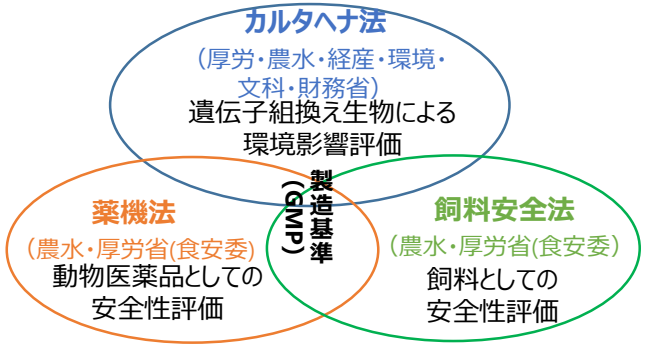
- 本PRISMでは、世界的に需要ニーズが高まりつつある動物医薬品等の分野を対象とし、組換えタンパク製剤の利用のボトルネックとなっている低コストかつ注射に代わる実用的な投与法（経口ドラックデリバリ）を確立することになるため、医薬品開発等が活発化することが必至であり、PRISMのねらいである民間研究開発投資を誘発する効果の大きな課題である。

- また、地域に根ざした新たなバイオ産業が全国各地に立ち上げられるため、農林水産業のみならず地域経済の活性化、地方創生といった政府方針にも貢献する課題である。

- さらに、これら開発技術の速やかな社会実装を図るには、農水省による産業振興のみならず、厚労省、農水省、経産省、環境省、文科省、財務省が管轄する各種規制（カルタヘナ法、薬機法、飼料安全法等）との事前調整が必要になるため、PRISMの府省連携の枠組みを活用し、それら規制省庁の助言を得ながら研究開発を推進することが効果的である。



（「令和元年動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報」農水省動物医薬品検査所）



元施策がどのように加速されるか

- 元施策の６カ所の生産拠点では、現在、一部の医療用検査薬や化粧品が生産されているが、新たに動物用医薬品の販路開拓が可能になり、生産の拡大が見込まれる。→ R3年度のFSにより、ワクチン等の経口投与の可能性を示唆するエビデンスが得られ、動物試験等によるドラッグデリバリ技術及び経口ワクチンシルク等の開発を今後進めることにより、元施策の6ヶ所の生産拠点における遺伝子組換えカイコの生産拡大を後押ししていく考え。

戦略の位置づけ

- バイオ戦略2020では領域①「高機能バイオ素材」が目指す「国産バイオマスの高機能バイオ素材への活用」、領域③「持続的一次生産システム」が目指す「昆虫の物質生産能等向上のための基盤技術開発、中山間地域等でのビジネス本格化、参画地域の拡大」、領域⑥「バイオ医薬・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業」が目指す「ワクチン等開発、感染症研究支援」に位置付けられ、統合イノベーション戦略2021では(5)健康・医療の「ワクチン開発」、(8)食料・農林水産業の「未来技術への投資拡大」等に資する。

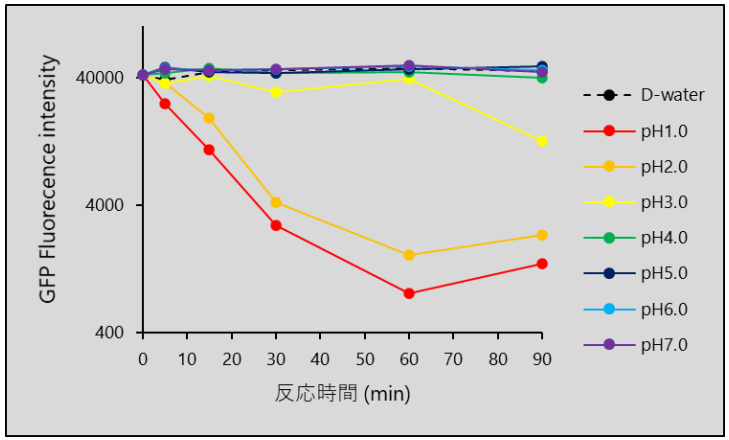
1. 経口ドラッグデリバリ技術の確立

目標：カイコを用いた新たな経口ドラッグデリバリ技術を開発し、（１）動物用医薬品・ワクチンおよび（２）新たな機能性飼料に応用。
成果：

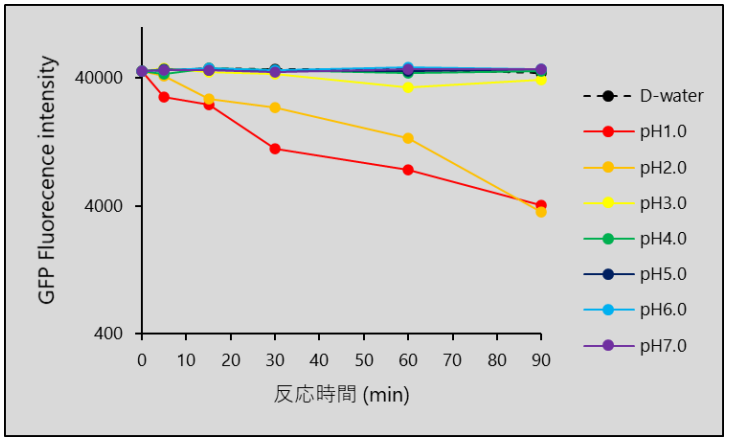
1）動物への機能性タンパク質発現シルク投与実験に向けた予備検討

・GFP（蛍光タンパク質）発現シルクのpH安定性の評価（繭を5mm角に裁断）
豚の胃のpH（2.5～3.5）および最大滞留時間（90分）での安定性を確認

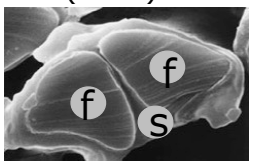
フィブロイン-GFP（37℃）



セリシン-GFP（37℃）



繭糸(シルク)の断面



f: フィブロイン (繊維)
s: セリシン (糊)

・豚の胃液中における安定性の評価：2021/11-12実施済　→ 同様に**胃液での安定性も確認できた**

2）鶏・マウス用いたGFP発現シルク等の投与実験：2021/11-12実施中

・GFP発現シルク（繭5mm角x4片）を鶏へ投与、消化管から繭片を回収しGFP測定、マウスでは免疫誘導確認中

投与GFP **$2x10^{16}$分子** → 経口投与 → → 解剖 → 各消化管（胃、回腸等）のGFP **10^{11}～10^{12}分子** >> 定着阻止する病原菌数目標：**10^4個 を大幅に上回る数**

豚と鶏の胃で分解されずに腸まで届くことを示す良い結果 → 腸で免疫活性化 または 病原体捕集が期待できる

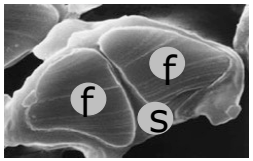
FSステージゲートの「シルク素材が胃で分解されずに腸にとどけられることを示す」を突破し、本格研究へ！

2. 経口ドラッグデリバリ素材の開発

目標：・目的タンパク質を、フィブロイン（繊維タンパク質）に融合させたもの、及びセリシン（糊状タンパク質）に遊離させたものを開発。
・最初のモデルとして豚の下痢症や浮腫病の原因となる病原性大腸菌のF18線毛タンパク質等をターゲットとして、抗原および抗体含有シルクを産生する組換えカイコを作出し、次年度以降の評価用製剤の準備を開始するとともに、生産体制を構築。

成果：

繭糸(シルク)の断面



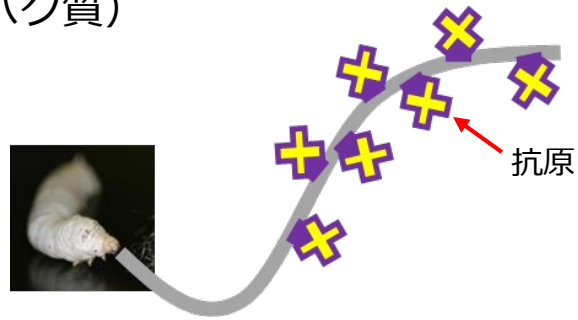
f: フィブロイン (繊維)
s: セリシン (糊)

1）経口ワクチンの標的タンパク質（抗原）の選定

- 病原性大腸菌：FedA (F18線毛の主要タンパク質)
- サルモネラ：OmpD（菌体表面にあるポーリンを構成するタンパク質）
  FliC（べん毛の主要タンパク質）
- カンピロバクター：CadF（菌体表面のフィブロネクチン結合タンパク質）

抗原4種類選定済、組換えカイコ作出済

（卵へ注射・交配→組換えカイコ作出に成功した）



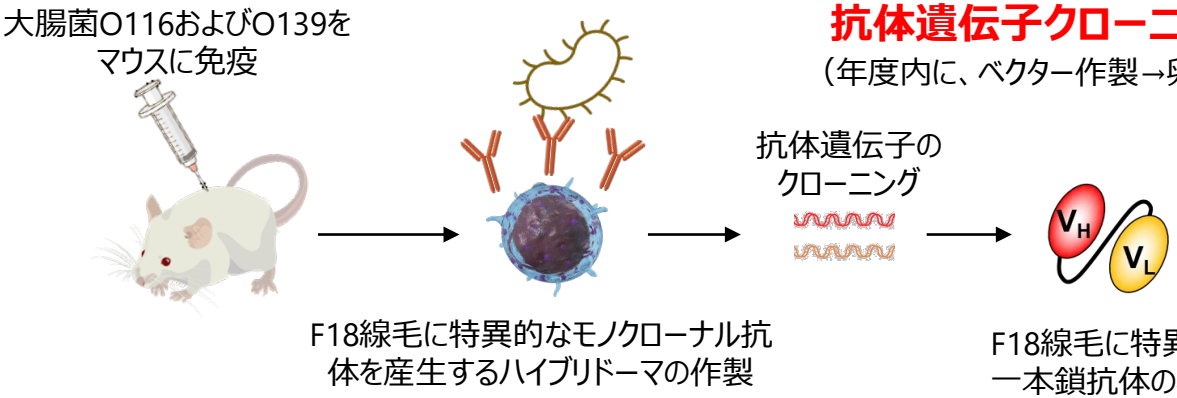
ワクチン用シルク産生組換えカイコ

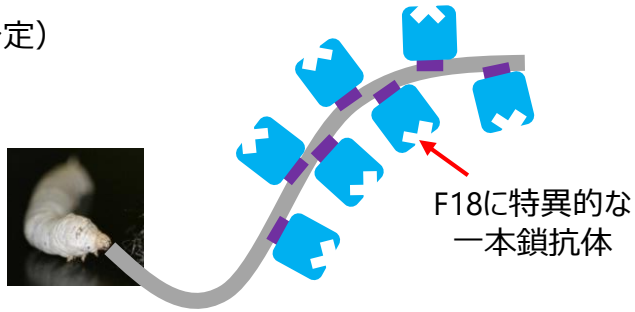
2）病原体捕捉用抗体シルクの創出

病原性大腸菌の**F18線毛に特異的に結合**し、
体外排出や増殖予防を担う抗体融合シルクを作製

抗体遺伝子クローニング中

（年度内に、ベクター作製→卵へ注射・交配予定）



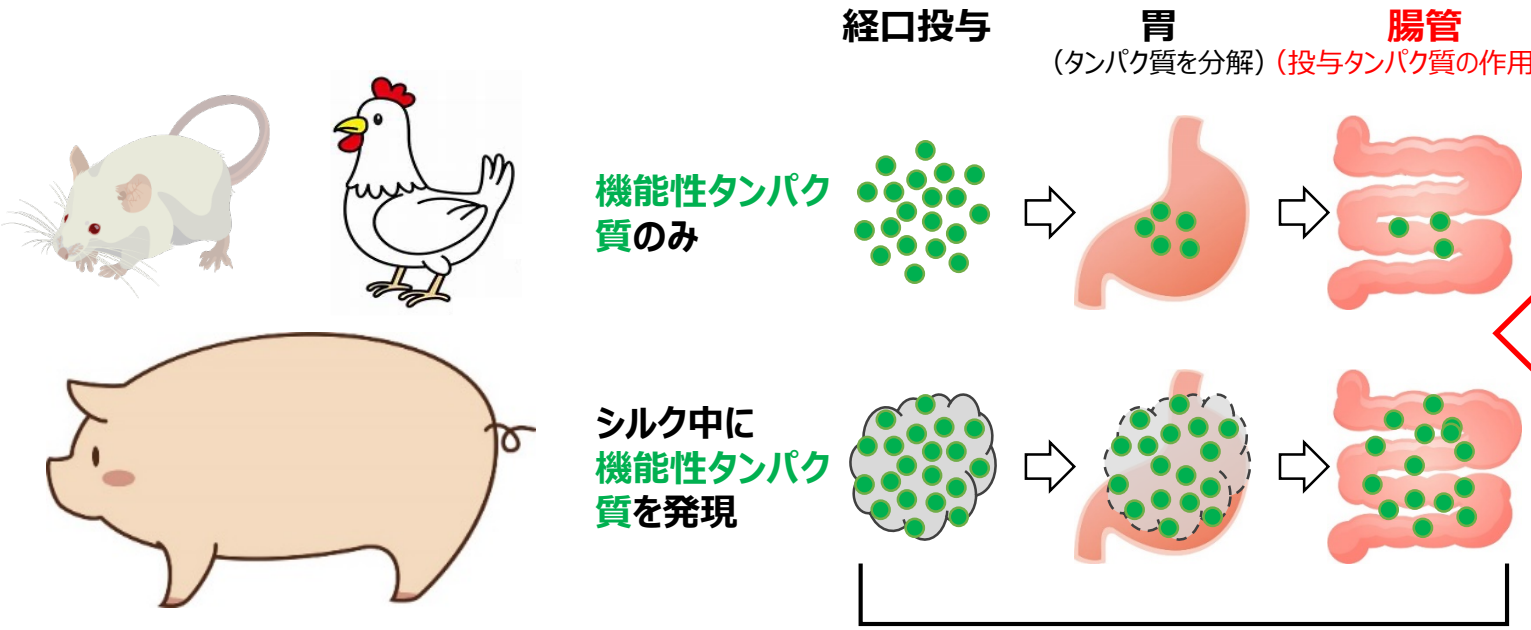


一本鎖抗体融合シルク産生組換えカイコ

１．経口ドラッグデリバリ技術の確立

経口からの新たな経口ドラッグデリバリ技術の可能性等の検証評価を行うとともに、モデルとなる動物疾病用医薬品等の開発製造ガイドライン（製造と利用の手引き）を策定し、国内生産拠点（元施策）における販路開拓を支援する。モデル動物疾病としては、農家の経済被害が大きく薬剤耐性菌も大きな問題となっている豚の大腸菌症および浮腫病（原因は病原性大腸菌）を設定する。さらに、ワンヘルスの観点から大きな問題となっている人獣共通感染症起因菌（サルモネラ、カンピロバクター）等を設定する。

令和４年度は、マウス、ニワトリ、ブタ等を用いて、経口投与法に関する**動物実験**を行うとともに、経口投与した**モデル製剤の腸管デリバリによる機能性の評価**（免疫誘導効果、感染予防効果等の検証）を行う。



（１）動物用医薬品（ワクチン）
機能性タンパク質：
病原体の表面にある抗原
「食べるワクチン」

（２）新たな機能性飼料（抗体）
機能性タンパク質：
病原体に結合する抗体など
「病原体の排除や感染予防」

モデル製剤を用いて腸管に到達する機能性タンパク質の効果を評価

【目標】 最終的（令和５年度）には、経口ワクチンおよび新たな機能性飼料について、各1種以上、動物実験にて有効性を評価する。

新たなドラッグデリバリがブレークスルーとなり、動物用医薬品市場における組換えタンパク製剤の需要拡大が期待

２．経口ドラッグデリバリ素材の開発

令和４年度は、モデル製剤の試作、及び製造体制の確立を行う。

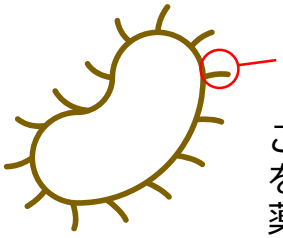
（１）経口ワクチン（ワクチン用シルク）産生組換えカイコの系統確立（4種類以上）
- 病原性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター等の抗原タンパク質を含むシルクの生産
- 繭粉砕等によるモデル製剤の試作

（２）機能性飼料（抗体融合シルク）産生組換えカイコの系統確立（4種類以上）
- 病原性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター等の抗体タンパク質を含むシルクの生産
- 繭粉砕等によるモデル製剤の試作

（３）各種組換えカイコの生産と繭の製造方法の確立
- 抗原および抗体含有シルクを産生する組換えカイコと繭の大量生産体制、繭の加工体制等を構築し、次年度のモデル製剤の大量生産を可能にする。

ターゲットの病原体とタンパク質

病原性大腸菌



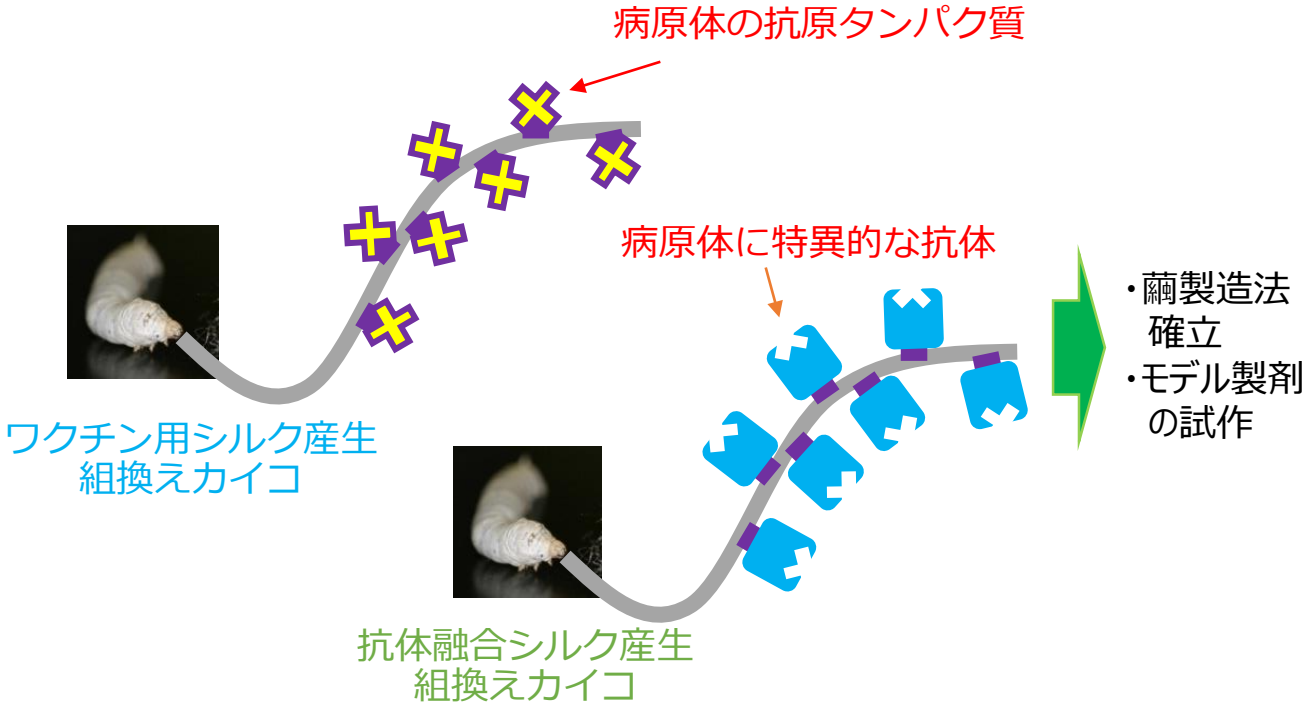
F18線毛（タンパク質）
- 病原性大腸菌に偏在
- 腸管への定着に関与

このF18という型の線毛をもつ大腸菌が病原性と薬剤耐性の両面で問題

サルモネラ　菌体表面タンパク質
べん毛タンパク質

カンピロバクター　菌体表面タンパク質

他



【目標】最終的（令和５年度）には、経口ワクチンおよび新たな機能性飼料について、各1種以上の有効なデリバリ素材を開発する。

資料６　PRISM実施に伴う事業効果等

【PRISIM実施に伴う事業効果】

- 元施策では、令和10年度に診断薬・医薬品原薬等で100億円強の市場獲得を目指しているが、PRISMによる動物用医薬品・機能性飼料等の新たな市場開拓により、さらに年間100億円程度の増加を目指す。

【民間研究開発投資誘発効果、財政支出の効率化】

- 事業終了後の民間研究開発投資誘発効果としては、カイコ・タンパク質生産事業への投資効果（2030年度に30億円程度）、及び動物用医薬品原薬・機能性飼料の高付加価値製品への投資効果（2030年度に70億円程度）が期待される。

【マッチングファンドの目標】

- 民間からの令和4年度の貢献額は約76百万円を見込んでいる。具体的には、研究参画企業（8社）から年間計48百万円（人件費約30百万円、試験研究費・調査費等約18百万円）、技術提供を行う協力企業（4社）から、年間計12百万円程度の自己投資を見込む。さらに、新規参画企業による投資（２社、計16百万円程度）を見込む。

【出口企業】

- 本PRISM参画企業の8社を見込む。
- また、本PRISM協力企業の4社等（追加予定）を見込む。
- このほか、現在はPRISM外の新規参入企業、バキュロウイルス生産系を主体としている企業へも技術導入を検討し、今後裾野を広げていく。

【政策転換】

- 全国各地に伝統工芸的に存続する養蚕業・蚕糸業のバイオ産業への転換を推進し、関係する地方自治体等とも連携し、地域バイオコミュニティの形成を推進する。また、その際、SDGsにおける環境負荷低減への貢献等をアピールし、地方へのESG投資の呼び込みを積極的に推進する。

【国研・大学における研究への寄与度】

- 各地の生産拠点において、小ロットなタンパク製剤の供給が可能になるため、研究用タンパク製剤等を機動的に生産でき、大学等を拠点とした地域バイオコミュニティの形成が活性化される。

【国研・大学等と民間企業との共同研究件数・受入金額　】

- 研究コンソーシアムに参画する民間企業との共同研究（3社）に加え、施策終了後に生産性向上技術を活用した共同研究が見込まれる（合計8件（受入金額約40百万円）程度）。