

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)

「バイオ領域」

令和 4 年度成果

令和 5 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」の概要

アドオン額: 140,000千円(農水省)
元施策・有/PRISM事業・継続

課題と目標

- (課題) 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、**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**バイオリクターの多様化・高度化**が重要。
独自技術のカイコを利用した**バイオリクター技術**で、**抗生物質使用削減**に貢献可能なワクチン等の、今後**需要拡大が見込まれる動物用医薬品等**をターゲットとした**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。
- (目標) 新たな**経口ドラッグデリバリー**の基盤技術を確立することで、動物用医薬品分野の**新たな需要**を掘り起こす。バイオ戦略2020の「**地域バイオコミュニティ**」の形成を加速化するため、**カイコを活用した地域バイオコミュニティ**を3ヶ所以上創設。

「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

- **元施策**: 地域に新たな産業・雇用を創出するため、**カイコ**を用いた**バイオ医薬品等の多様なタンパク製品**の製造技術、IoT・センサー等を活用した**スマート養蚕技術**を開発。新たな拠点3ヶ所を含む**国内6ヶ所の生産拠点を整備・強化** (R3年度: 90,080千円、R4年度: 324,000千円)
- **PRISMで実施する理由**: 人獣共通感染症予防等のための**バイオ製剤の開発の活発化**により民間研究開発投資を誘発するとともに、**地域に根ざした新たなバイオ産業による地方創生**といった政府方針に貢献する。また、**厚労省、農水省、環境省等**が管轄する**各種規制対応**が必要だが、**府省連携の枠組みで助言を得ながら研究開発を推進**することが効果的なため、PRISMで実施する。

■ テーマの全体像 :



出口戦略

培養細胞系ではカバーしにくい動物用医薬品・機能性飼料の供給技術を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、**地域のバイオ産業の育成**を振興し、国内バイオ産業の**すそ野の拡大**と**地方創生**に貢献。

民間研究開発投資誘発効果等

- 民間投資誘発効果として、**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。
- 民間からの貢献額: 人件費と試験研究費・調査費で、2年で1.36億円 (令和3年度: 6000万円、令和4年度: 7600万円) 。
 - ・ (内訳) コンソ参画企業8社 x 600万円 (令和3年度: 計4800万円) + 1社 x 800万円 (令和4年度) 計5600万円
 - ・ (内訳) コンソーシアム外協力企業4社 x 300万円 (令和3年度: 計1200万円) + 1社 x 800万円 (令和4年度) 計2000万円

アドオン（農林水産省）：140,000千円
 元施策名：（蚕業革命による新産業創出プロジェクト）
 90,080千円（R3），（昆虫（カイコ）テクノロジー）
 100,000千円（R4），（農研機構交付金）224,000千円（R4）

内容：遺伝子組換えカイコを活用した**新たな地域産業・雇用の創出**

- **バイオ医薬品等を効率的に生産する技術**
 - ・付加価値の高い**バイオ医薬品等を効率的に生産する基盤技術を開発**
- **スマート養蚕システム**
 - ・遺伝子組換えカイコを**効率的・安定的に飼育する技術（スマート養蚕システム）を確立、地域の生産拠点を整備（6ヶ所）**

【PRISM】 需要の創出が課題

- ・今後、需要拡大が見込める、動物用の経口ワクチン・機能性飼料等の開発により**新たな需要を創出**
- ・**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、新たな**経口ドラッグデリバリー技術**を確立
- ・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）に対する**医薬品・飼料を開発**

【開発のイメージ】
 内容：新たな経口ドラッグデリバリーシステムの開発

①**経口ドラッグデリバリー素材の開発**

例：病原性大腸菌

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**」

②**経口ドラッグデリバリー法の確立**

胃 (タンパク質を分解)(投与タンパク質の作用点)
 腸管

経口投与
 ワクチン・抗体のみ
 分解
 腸管到達

シルク中にワクチン・抗体発現
 分解せず
 腸管到達

抗生物質を使用せず、注射不要（動物福祉、作業者の人件費・危険性軽減）なワクチン等の製造

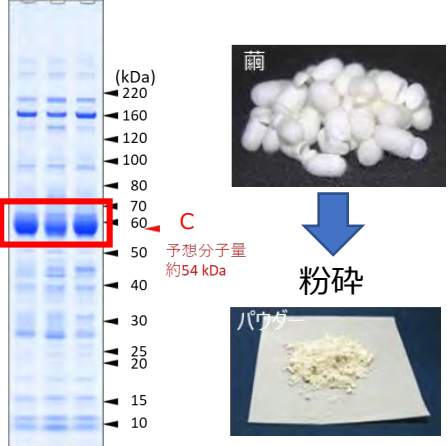
資料3 「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の目標達成状況

○施策全体の目標
 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**する（有効な経口ドラッグデリバリ製剤を2件以上開発）。
 それによって、**動物用医薬品分野等の新たな需要を掘り起こし**、遺伝子組換えカイコ生産拠点における生産量の倍増を目指す。また、こうした地域モデルの取組を広く情報発信することにより、**ESG投資等を地方に呼び込み**、地域バイオ産業の振興及び地方創生を推進する。

事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①経口ドラッグデリバリ技術の確立	<ul style="list-style-type: none"> ・マウス、鶏、豚を用いた経口投与方法に関する動物実験の条件検討と試験を実施する。豚については、今年度新たに経口投与方法を検討する。 ・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）を行い、有効性を示す。 ・モデル製剤以外の動物用医薬品候補の検討と開発を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・マウスにおいて、②で開発した経口ワクチンに対する抗体が産生された。 ・鶏でも、経口ワクチン投与により抗体産生が誘導されることを確認した。さらにサルモネラの臓器への侵入（発症）を予防する効果が確認され、抗原含有シルクが経口ワクチン用素材として利用できることを実証した（特許出願準備中のため詳細は省略）。 ・豚については、養豚企業を含む企業3社及び群馬県の協力を得て、豚への経口投与条件を検討、繭及び裁断繭を豚が食べることを確認した。 ・動物製薬企業等と新規動物用医薬品候補を検討し、豚用ワクチンX、養殖用ワクチンYの開発を開始した。
②経口ドラッグデリバリ素材の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・経口ワクチン産生組換えカイコの系統を4種類以上確立する。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を生産し、繭粉碎等によりモデル製剤を試作する。 ・病原体を捕捉する抗体融合シルク産生組換えカイコの系統を4種類以上確立する。病原性大腸菌等の抗原タンパク質を含むシルクを生産し、モデル製剤を試作する。 ・各種組換えカイコの生産と繭の製造方法を確立する。抗原および抗体含有シルクを生産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、次年度以降のモデル製剤の大量生産を可能にする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・6種のワクチン用シルク系統を確立した。食中毒の原因となるサルモネラの抗原タンパク質の高発現が確認されたため、この繭を用いたモデル製剤を試作し、①へ提供した。 ・抗原タンパク質を発現する繭を用いたモデル製剤で、マウスにおける有効性（免疫誘導効果）を示したため、特許出願した。 ・病原性大腸菌等を捕捉する一本鎖抗体をシルクに発現する組換えカイコ4種の作出を進めた。 ・日本各地での組換えカイコ及びその繭の生産方法と繭の加工方法の開発を行い、効率的に繭を2mm角程度に細断する装置を開発した。

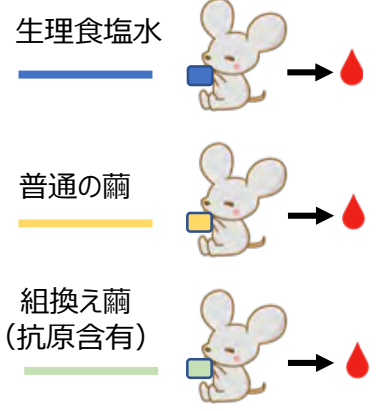
マウスを用いたサルモネラ抗原含有シルクパウダーの経口投与試験

サルモネラ抗原Cを高発現している組換え菌

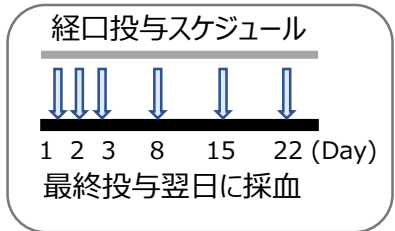


普通の菌および抗原発現組換え菌を破碎したシルクパウダー（直径数10μm以上）を調製し、マウスへ経口投与した。

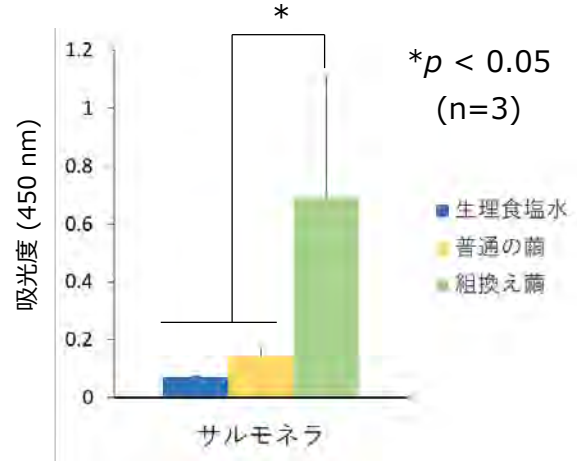
経口投与試験区



マウスから採血



サルモネラに対する血中抗体価測定



組換え菌投与区でサルモネラに特異的な抗体価が上昇

サルモネラに特異的な抗体の産生を誘導できた

(特許2件出願済)

鶏を用いたサルモネラ抗原含有シルクパウダーの経口投与試験



- ・鶏でも抗体産生誘導を確認
- ・**サルモネラ感染後の臓器への菌の侵入（発症）を予防できた**

(特許出願準備中)

抗原含有シルクが経口ワクチン用素材として利用できることを実証した

資料5 「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」の民間からの貢献及び出口の実績

- 民間からの貢献額：2年で1億3600万円相当（人件費と試験研究費・調査費）、令和3年度：6000万円、**R4年度：7600万円**
- ①（内訳）元施策コンソーシアム参画企業 8社 x 600万円（令和3年度：4800万円）、令和4年度は、1社x800万円追加
 - ②（内訳）コンソーシアム外協力企業 4社 x 300万円（令和3年度:1200万円）、令和4年度は1社x800万円追加

当年度当初見込み	当年度実績
①コンソーシアム参画企業8社：計5600万円相当 人件費：平均400万円x8社 + 500万円x1社 試験研究費・調査費：平均200万円x8社 + 300万円x1社	①コンソーシアム参画企業8社：計5600万円相当 人件費：平均400万円x8社 + 500万円x1社 試験研究費・調査費：平均200万円x8社 + 300万円x1社
②コンソーシアム外協力企業4社：計2000万円相当 人件費：平均200万円x4社 + 500万円x1社 試験研究費・調査費：平均100万円x4社 + 300万円x1社	②コンソーシアム外協力企業4社：計2000万円相当 人件費：平均200万円x4 + 500万円x1社 試験研究費・調査費：平均100万円x4社 + 300万円x1社

○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。成果の事業化・実用化・普及に向けては、本研究開発への参画企業及び協力企業が、それぞれの技術の強みを生かして、カイコと繭の生産、及び動物用医薬品・機能性飼料の製品化等を担う。さらに、他の企業へも速やかに技術移転し、今後裾野を広げていく。

当年度当初見込み	当年度実績
<ul style="list-style-type: none"> ・新規参画機関の参入を促すとともに、開発ターゲットの探索と絞り込みを行う。 ・関連する規制への対応の検討を行う。 ・繭製造が可能な企業が、製造及び提供方法についての検討を行う。 ・他企業への技術移転のためにセミナー・展示会等での技術紹介を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・動物製薬企業1社がR4年度に新規参画しターゲットの探索・開発を開始、また養豚企業が新規協力機関として豚への投与試験を実施。さらに企業主導で養殖での経口ワクチンを産生する組換えカイコ2種を作出済、水産研究機関で今後試験予定。 ・関連する規制への対応の検討を行うとともに、繭の製造におけるGMP飼育の手順書および指図記録書の作成に目処。 ・繭製造が可能な各企業が、製造・保管・提供方法等についての検討や試験製造を実施し、一部は動物試験へ使用した。 ・日本薬学会第142年会シンポジウム、アグリビジネス創出フェア、SIP/PRISMシンポジウム等にて研究成果紹介。