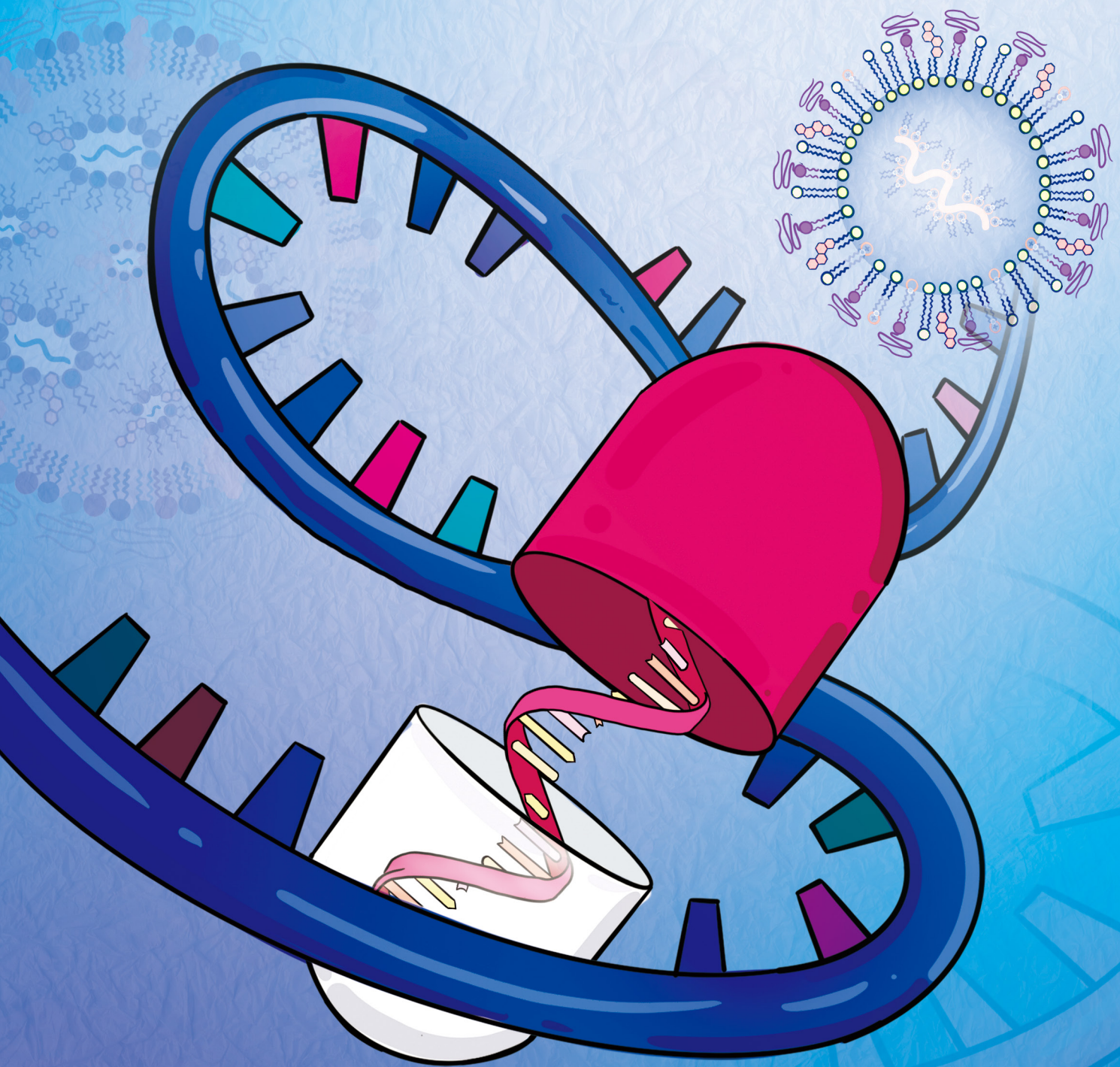


# RNA

デザインから治療まで





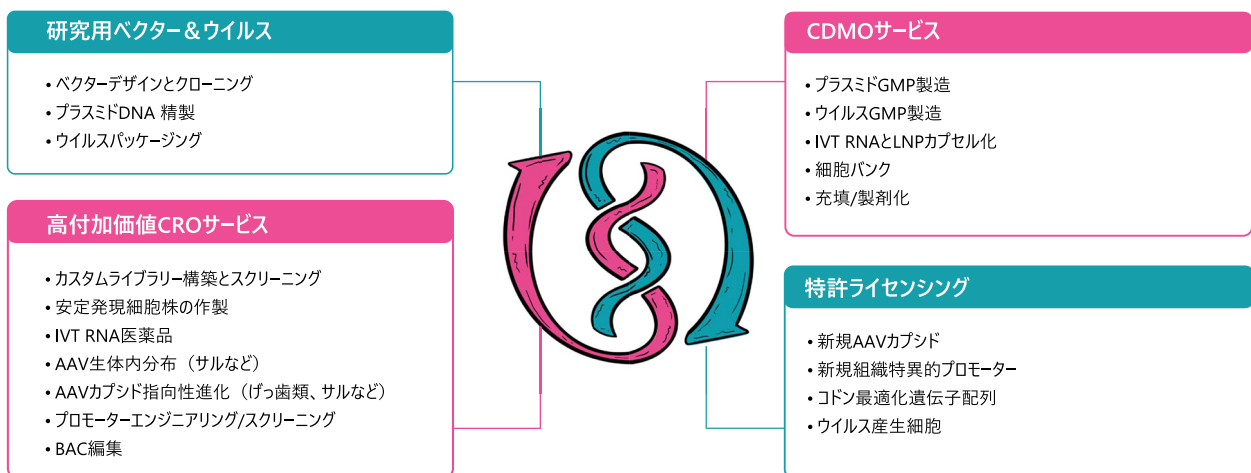
## 目次

VectorBuilderについて .....	1
当社のRNA製造能力.....	2
IVT RNA医薬.....	3
IVT RNA医薬開発.....	4
LNPカプセル化 .....	9
IVT mRNA.....	11
IVT circRNA.....	12
IVT saRNA .....	13
既製品IVT RNAとLNP製品 .....	14
RNA CDMOサービス .....	16

## VectorBuilderについて

遺伝子デリバリー技術の世界的リーダーとして、VectorBuilderは基礎研究から治療まで、研究と臨床のニーズをカバーする広範な遺伝子デリバリーソリューションを提供しています。ライフサイエンス研究や創薬研究開発の初期に必要な研究用ベクター、前臨床研究やGLP試験用のGMP-likeベクター、臨床用GMPグレードの原薬や製剤ベクターまで、創薬パイプライン全体にわたって、世界中の何万もの研究所やバイオテクノロジー/製薬会社をサポートしてきました。当社は4種の主要事業セグメントから成り、研究用ベクター&ウイルス製造、遺伝子デリバリーの高付加価値CROサービス、CDMOサービス、特許ライセンスを行っています。

### VectorBuilderの4種の主要事業



VectorBuilderは、IVT RNAの最高品質を保証するために手法開発と分析試験に力を注ぎ、十分な社内設備を整備し、安定してお客様の期待に応えられる環境を整えました。当社の厳格な文書管理により、規制基準に沿ったRNA医薬品の製造が可能になります。当社のGMPエキスパートと提携することで、創薬・開発から臨床RNA医薬品の製造までシームレスに移行することができます。

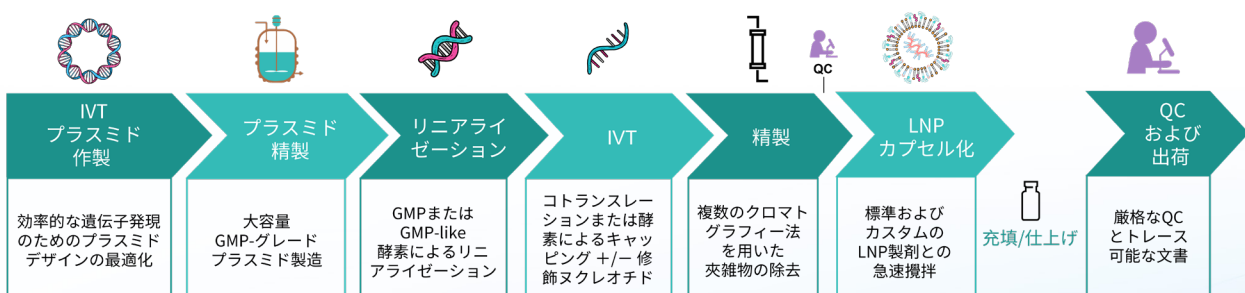
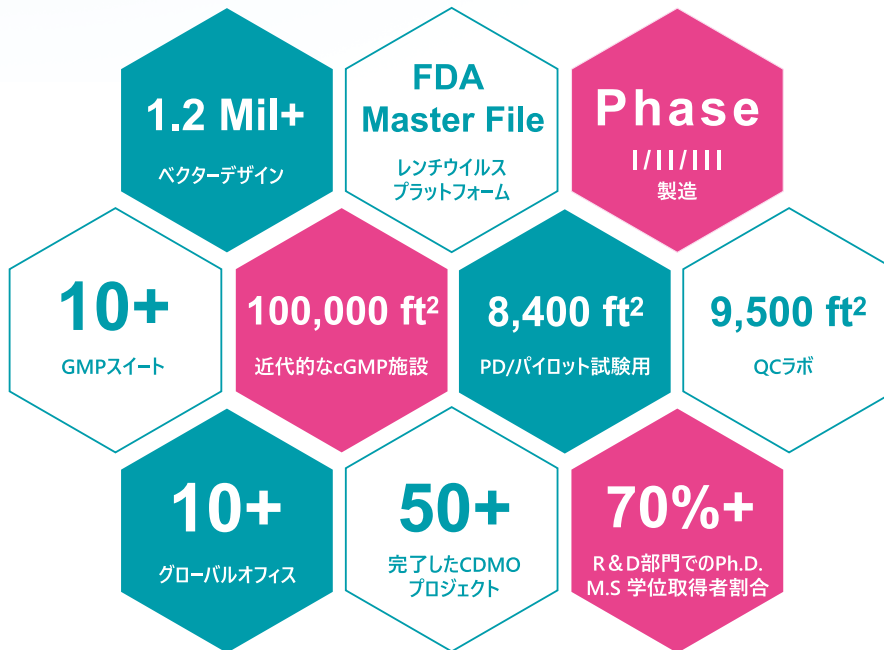


図1. IVT RNA製造のワークフロー

## 当社のRNA製造能力

プロセス開発、カスタムIVT RNA製造、GMP RNA製造に必要なインフラストラクチャーを完備しています。ベクターの同一性、完全性、純度、安全性、力価、および機能性評価など一連の分析と検査を実施することで、包括的な特性評価がなされたRNAを受託製造します。当社はRNA技術の最前線に立ち続けるため、常にイノベーションを起こすことにコミットし製造プロセスの改良を行っています。



VectorBuilderは100,000 sq ft のGMP製造施設としての最新設計と最先端の設備を備えたウイルス、プラスミドDNAのGMP製造施設を有します。2024年第四半期には、RNAの探索フェーズから臨床医薬製造までを漏れなく対応する、RNA製造に特化したGMP施設が稼働します。当社のGMP施設は顧客のプロジェクトの様々な要件に対応できる柔軟性と適応性に重点を置いて設計されています。

当社設備の例：

- 10 室以上の GMP 製造スイート
- 充填 / 製剤化スイート
- 品質検査ラボ
- 分析法開発用スイート
- 製造プロセス開発スイート
- GMP 倉庫





## IVT RNA医薬

VectorBuilderはワクチン、遺伝子置換、キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子編集を含むRNA治療薬開発のための包括的なプラットフォームを提供しています。顧客からの既製品、カスタムRNAの受託製造依頼に、豊富な設計・製造経験をもつ当社チームが、様々なRNA発現系のin vitro RNA転写(IVT)、脂質ナノ粒子(Lipid Nanoparticle, LNP)カプセル化のソリューションを提供します。さらに当社CROサービスでは、in vitro/in vivo候補のスクリーニングや機能試験を受託し、RNA医薬開発の加速に貢献しています。

### 特長



#### 包括的なプラットフォーム

研究用、臨床用のRNA、様々なRNA発現システム、カスタム化対応したIVT RNA合成、LNPカプセル化、そしてCROサービス、GMP製造のCDMOとしての包括的サービスを提供します。



#### RNA開発の専属チーム

当社のRNA開発チームは、IVTベクター最適化、配列およびコンポーネントの検討や評価、最適な製造方法の開発など、RNA医薬開発の際に検討・評価されるべきあらゆる項目について豊富な専門知識を有します。



#### 最高の品質とバッチ一貫性

最先端の設備を備えた施設で製造し、フルパネルの品質検査を実施することで、保証される最高純度で、一貫した製造バッチの製品を提供します。

### ご提供しているサービス

#### IVT RNA医薬開発



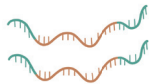
#### LNPカプセル化



#### GMP製造



### ご提供している製品



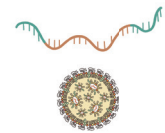
mRNA



saRNA



circRNA



既製品 IVT RNAとLNP-RNA

## IVT RNA医薬開発

VectorBuilderは、ワクチン、遺伝子置換、キメラ抗原受容体(CAR)、遺伝子編集を含むRNA治療薬開発のための包括的なプラットフォームを提供しています。当社の専門家チームは、原薬デザインおよびプロセス開発における重要な検討事項についての豊富な知識に基づいてRNA医薬の有効性、安全性、製造可能性を高めることができます



図1. IVT RNA製造のワークフロー

### IVTベクターデザイン & クローニング

- 商業利用を許可する知的財産特許制約がないライセンスフリーIVTバックボーン(弊社での継続した受託製造の場合)
- 独自の配列最適化による最適な発現
- 120nt(またはそれ以上)のポリAテールの安定したクローニングと転写

### UTRシーケンスの最適化

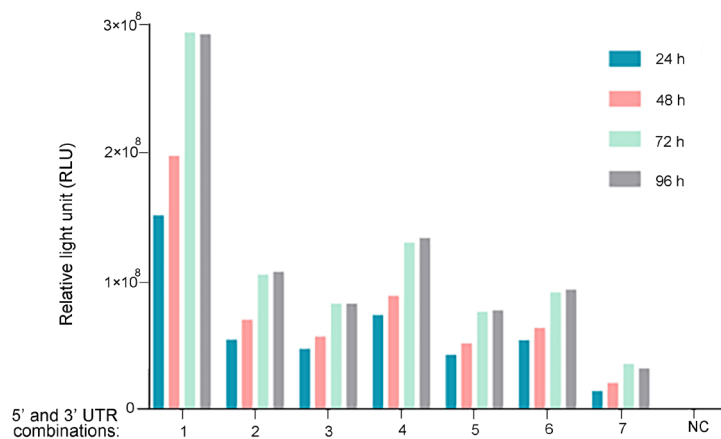
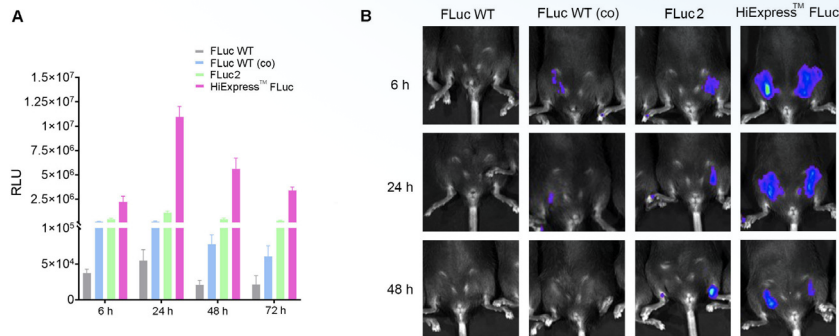


図2. UTRシーケンス最適化によるmRNA発現の改善。様々な5'UTRと3'UTRの組み合わせによって、in vitroでガウシアルシフェラーゼの発現影響を検証した。HEK293T細胞を12ウェルプレートに $2.3 \times 10^5$ 細胞/ウェルの密度で播種し、1ウェルあたり1 $\mu$ gのmRNAを添加した。トランスフェクション後24、48、72、96時間後に、培養液中のガウシアルシフェラーゼ活性を測定した。

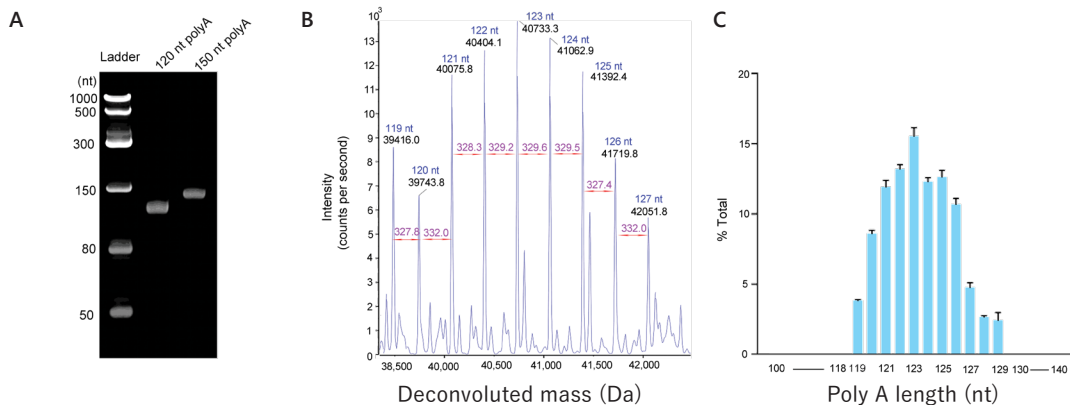


## 遺伝子コーディング配列の最適化



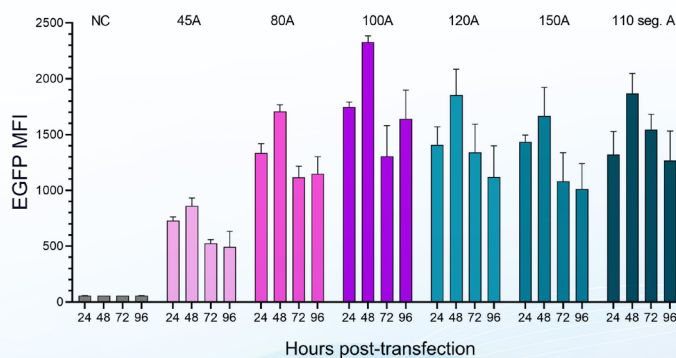
**図3.** コドン最適化によるin vitroおよびin vivoでのmRNA発現量の上昇。(A) HEK293T細胞にHiExpress™ホタルルシフェラーゼmRNAおよび他のルシフェラーゼmRNAを発現させた。12ウェルプレートで培養した細胞に、1ウェルあたり0.5ugのmRNAをトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を6時間、24時間、48時間、72時間後に測定した。(B) 成体C57BL/6マウスに30ugのLNP-mRNAを筋肉内注射し、6時間、24時間、48時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。FLuc WTは野生型ホタルルシフェラーゼ、FLuc WT (co)はコドン最適化された野生型ホタルルシフェラーゼ、FLuc2はLuc2ホタルルシフェラーゼを示す。

## ポリA安定性



**図4.** ポリAテールのサイズ解析。ポリAテールはリボヌクレアーゼT1を用いてIVT mRNAから切断し、オリゴdTアフィニティークロマトグラフィーで単離した。(A) 単離されたポリAテールのUrea-PAGEゲル電気泳動解析。(B) 単離ポリA末端のLC-MS分析。120pmolのポリAテールを用いて、デコンボリューションしたスペクトルから、予想される120ntのサイズが確認された。(C) 120ntポリAテールのサイズ分布。エラーバーは3回検証からの標準偏差を表す。加重平均長は123 ntだった。

## ポリA長とGOI発現



**図5.** ポリAの長さや構造の翻訳効率に対する影響。同一Cap1とUTRを持つが、異なる長さのポリAテールを持つIVT EGFP mRNAをHEK293T細胞にトランスフェクションした。

## IVT RNA製造

- ベクターのクローニングからLNPカプセル化まで最速5週間でお届け
- マイクログラムからグラム量まで、最大10,000 ntのmRNAとsaRNA、および5,000 ntのcircRNA製造
- 共転写法または酵素法による高いキャッピング効率(99%まで)
- 様々な修飾ヌクレオチドオプション(m1Ψ、m5C、5moUなど)
- 独自の精製技術によって不純物を効率的に除去
- 包括的なQCパネル
- IVT鋳型DNAの無細胞生産システムを提供することで、大規模IVT RNA製造の生産時間を大幅に短縮

## mRNA安定性

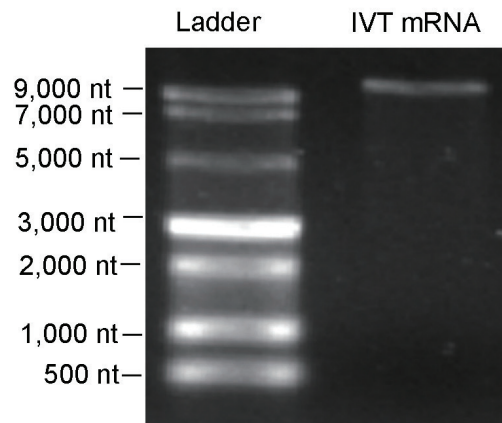


図6. 安定性の高い10,000 ntを超えるIVT RNAの変性アガロース電気泳動像

## キャッピング効率

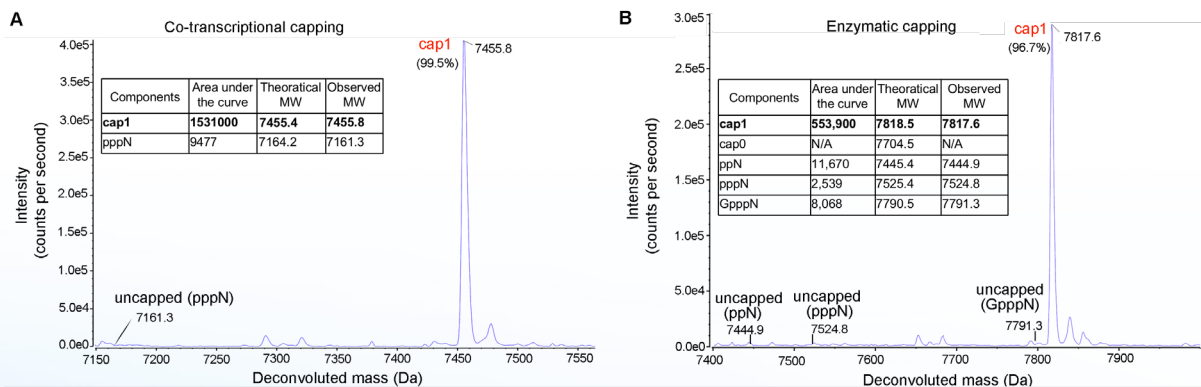
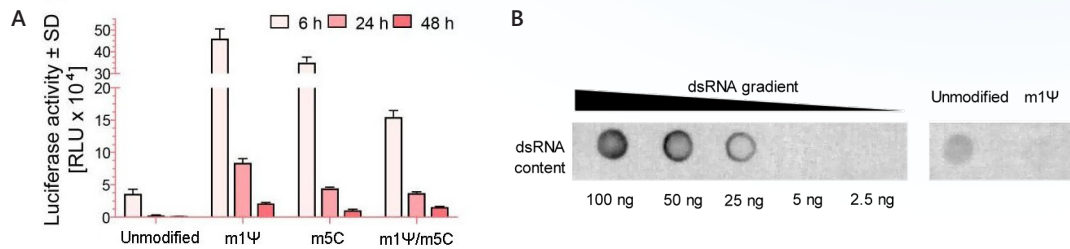


図7. LC-MSで解析したIVT mRNAのキャッピング効率のLC-MS解析結果。(A)共転写法または(B)酵素法のいずれを用いても、高効率のキャッピング(>99%)が達成された。

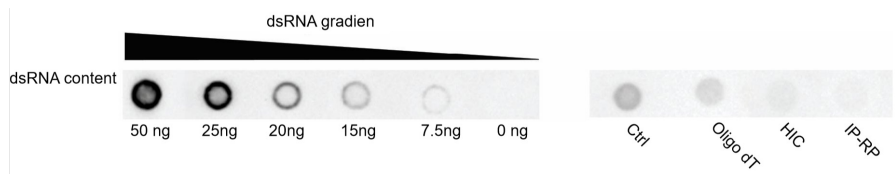


## 修飾ヌクレオチド



**図8.** 修飾ヌクレオチドはmRNAの発現量を増加させ、不純物であるdsRNAを低減する。(A)HEK293T細胞におけるホタルルシフェラーゼの発現。修飾ヌクレオチド(N1-メチルシュードウリジン(m1Ψ)および5-メチルシトシン(m5C))の有/無のmRNAを合成した。細胞は12ウェルプレートで増殖させ、1ウェルあたり1ugのmRNAをトランスフェクションした。トランスフェクション後6時間、24時間、48時間におけるHEK293T細胞のルシフェラーゼ活性を測定した。エラーバーは標準偏差を示す。(B)ヌクレオチド修飾(m1Ψ)有/無のEGFP IVT mRNAを磁気ビーズ精製した後に不純物であるdsRNAについてドットプロットアッセイ(750 ng/ドット)で分析した。

## dsRNA(ダブルストランドRNA)除去



**図9.** 精製プロセスの違いによる dsRNA 除去効率。異なる方法で精製したhSpCas9 IVT mRNAをドットプロットアッセイ(1ドットあたり1500 ng)で評価し、不純物であるdsRNAを推定した。HIC:疎水性相互作用クロマトグラフィー, IP-RP:イオンペア逆相液体クロマトグラフィー。

LNPカプセル化についての詳細は9ページをご覧ください

## ユーザーからの声

“ Amazing experience cooperating with VectorBuilder! As one of the most popular technologies, mRNA vaccine technology has been used extensively to develop therapeutics and vaccines targeting various infectious and non-infectious diseases. Recently, Daniel Meng’s R&D team at VectorBuilder rapidly established the IVT mRNA CRO platform, and we closely collaborated on developing mRNA-based HIV and influenza vaccines. I am so impressed by their scientific vision as well as their problem solving capabilities. Once again, VectorBuilder is trustworthy. ”

Dr. Caijun Sun

Sun Yat-sen University, Guangzhou, China

## 品質検査(QC)

VectorBuilderはIVTRNA原薬の多様な特性解析と規格試験にあたる品質検査を提供しています。標準実施の品質検査項目(√印)に加えて、個々のプロジェクトのニーズに応じて、オプションの品質検査が実施されます。

表1.IVT RNAの品質検査サービス

検査対象		QCアッセイ	リサーチグレード	GMP-like
同質性・同等性	mRNA配列	サンガーシーケンス	√	√
	mRNA長	変性ゲル電気泳動	√	√
		キャピラリーゲル電気泳動(CGЕ)	オプション	√
一般/物理的性質	mRNA濃度	UV分光光度法	√	√
		RiboGreenアッセイ	オプション	√
	外見	目視による検査	オプション	√
機能	遺伝子発現	In vitro翻訳とウェスタンブロット	オプション	オプション
		細胞へのトランスフェクション	オプション	オプション
安全性	無菌性	バイオバーデン試験	オプション	√
	マイコプラズマ	培養法	オプション	√
		qPCR	オプション	オプション
	エンドトキシン	キネティッククロモジェニック(KCA)	オプション	√
純度	mRNA安定性	変性アガロースゲル電気泳動	√	√
		キャピラリーゲル電気泳動 (CGE)	オプション	√
	A260/280	UV 分光光度法	√	√
	キャッピング効率	LC-MS	オプション	√
	ポリA解析	LC-MS	オプション	√
	残存dsRNA	ドットブロット法	オプション	√
	残存プラスミドDNA	qPCR	オプション	√
	残存タンパク質	NanoOrange アッセイ	オプション	√
	残存試薬	ガスクロマトグラフィー	オプション	オプション
	環状化効率 (circRNAの場合)	変性アガロースゲル電気泳動	√	オプション
キャピラリーゲル電気泳動(CGЕ)		オプション	√	



## LNPカプセル化

VectorBuilderは、RNAやプラスミドデリバリー用に、高いカプセル化効率と均質性の高い脂質ナノ粒子(LNP)カプセル化サービスを提供しています。LNPカプセル化の最適化を施しドラッグのデリバリー効率を高めることや、特異的抗体をLNPに結合させることで特定の組織へのターゲット特異性の付与にも対応します。

### 特長

- 標準処方(SM102、ALC-0315、MC3など)およびカスタム処方
- mRNA、saRNA、siRNA、Cas9 mRNA/sgRNA mix、circRNA、pDNAなど、様々なタイプのRNA/DNA分子をカプセル化
- 高いカプセル化効率 (100%に近似)
- 低い (<0.1)多分散性指数(PDI)
- 抗体を結合したAb-LNP

### 品質検査(QC)

表1.LNPカプセル化の品質検査サービス

属性	QC アッセイ	リサーチグレード	GMP-like
外観	目視確認	√	√
濃度	RiboGreen アッセイ	√	√
カプセル化効率	RiboGreen アッセイ	√	√
粒子サイズ	動的光散乱 (Zetasizer)	√	√
多分散性指数 (PDI)	動的光散乱 (Zetasizer)	√	√
表面電荷 (ゼータ電位)	動的光散乱 (Zetasizer)	√	√
カプセル化 RNA 安定性	キャピラリーゲル電気泳動 (CGE)	オプション	√
エンドトキシン	キネティッククロモジェニック (KCA)	オプション	√
pH	pH 紙	オプション	√
無菌性	バイオーバーデン試験	オプション	√

### LNP-mRNAの品質データ

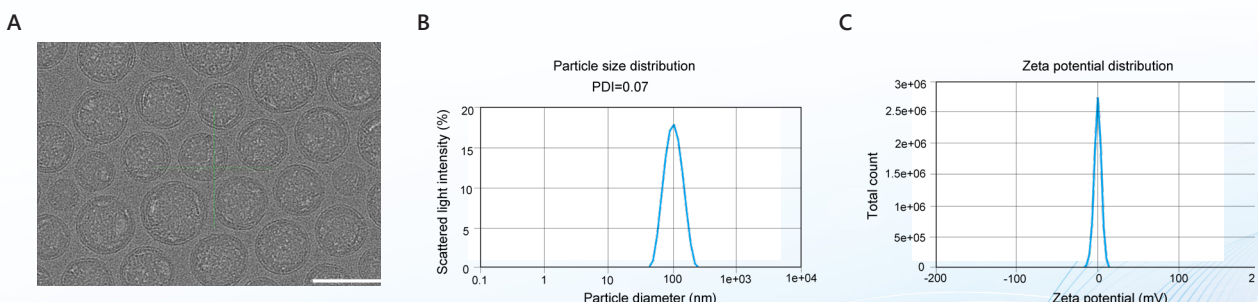
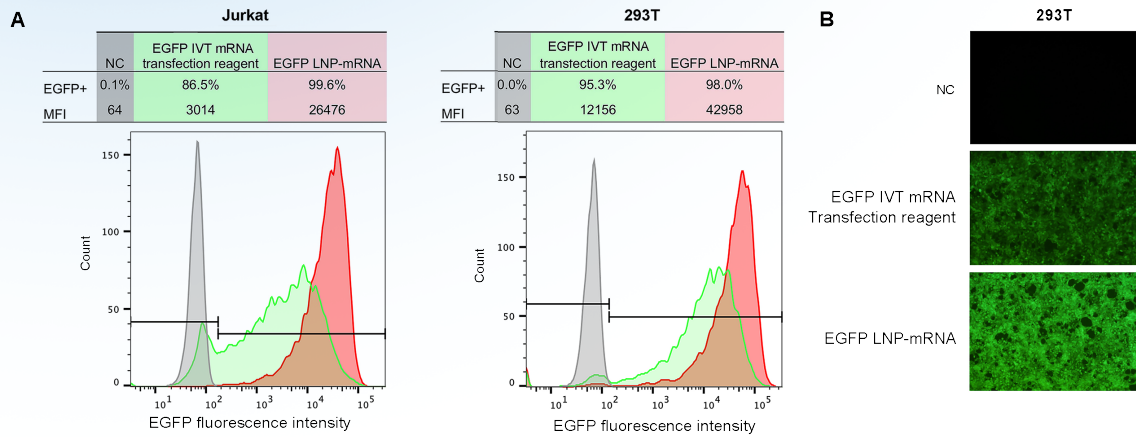
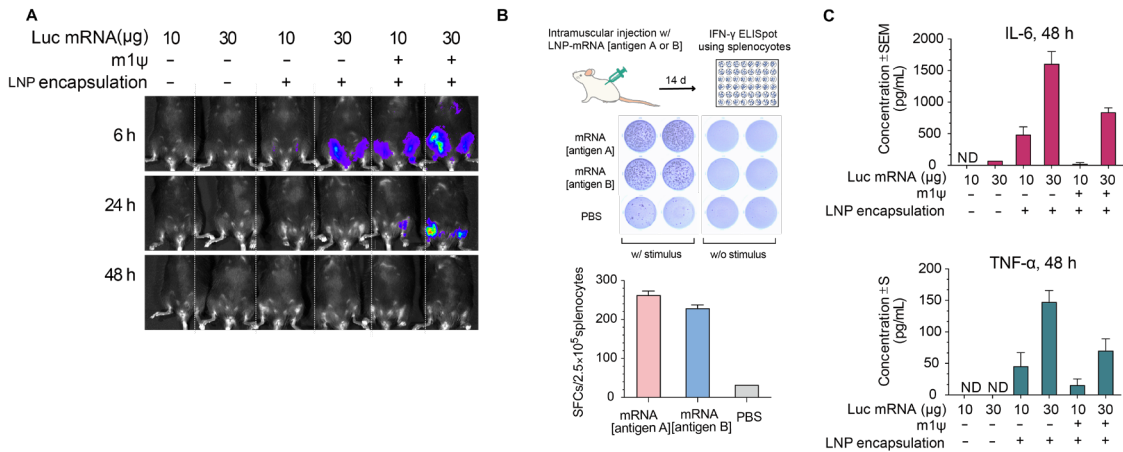


図1. (A) LNP-mRNAの Cryo-TEM写真。スケールバー=100 nm。(B)および(C) 粒子径およびゼータ電位分布解析。PDI(B)とゼータ電位(C)は、粒子の運動による変動光の強度差を測定するDLSによって測定された。LNP混合物が均一であることを示している。

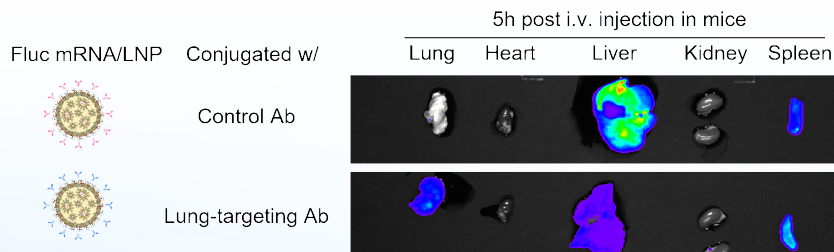
**LNP-RNA機能性の検証**



**図2.**in vitroにおける効率的なLNP-mRNAデリバリーと遺伝子発現。LNPカプセル化EGFP mRNAあるいは市販のトランスフェクション試薬と混合したEGFP mRNAで細胞を処理した。(A) Jurkat細胞およびHEK293T細胞におけるEGFP発現のフローサイトメトリー結果。MFI: 蛍光強度の中央値。(B) トランスフェクション後24時間のHEK293T細胞の蛍光像。



**図3.**マウスにおけるルシフェラーゼ(Luc)mRNAの発現とmRNAによる免疫反応。(A) インジェクション後6時間、24時間、48時間のライブイメージングによりルシフェラーゼ活性を可視化した。(B) ウイルス抗原A、ウイルス抗原B、またはコントロールPBSをコードする30ugのLNPカプセル化mRNAを筋肉内注射14日後のBalb/Cマウス由来の脾臓細胞のIFN-γ ELISpotアッセイ。(C) インジェクション後48時間の血清中で2種の炎症性サイトカイン、IL-6とTNF-αを定量。エラーバーは標準誤差を表す。マウスの系統: C57BL/6J; マウス年齢: 8週; インジェクション方法: 筋肉内注射。



**図4.**抗CD31抗体結合ホタルルシフェラーゼ(FLuc)LNP-mRNAは肺におけるルシフェラーゼ発現の改善を示した。マウスの系統 C57BL/6J; マウス年齢: 6-8週; マウス性別: 雌; 投与経路: 尾静脈。ネガティブコントロール: IgG2a標識FLuc LNP-mRNAおよび抗体結合無しFLuc mRNA。

## IVT mRNA

急速に発展する遺伝子医療の1つであるインビトロ転写mRNA(IVT mRNA)は、ゲノムへの挿入による変異原性リスクがないこと、合理化された無細胞系の製造システム、個別化治療法の開発など多くの利点があり、IVT mRNAは、ワクチン、タンパク質置換、CAR-T、CRISPR遺伝子編集など、幅広い治療用途に応用が可能です。VectorBuilderのRNAチームは、ご依頼に応じたカスタムIVT mRNAデザイン、製造、LNPカプセル化などについて幅広く対応します。

### 特長

 <p>商業利用を許可する特許制約がないライセンスフリーIVTバックボーン(弊社で継続して受託製造する場合に限る)</p>	 <p>ベクター構築からLNPカプセル化まで約5週間の速さ</p>	 <p>キャッピング法、修飾ヌクレオチド、ポリ(A)テール、UTRに対する高度なカスタム化に対応</p>	 <p>RNA開発専属チームが高収量、高純度、高発現量のmRNAをデザインし製造します。</p>
--	--	---	---

### CRISPRゲム編集

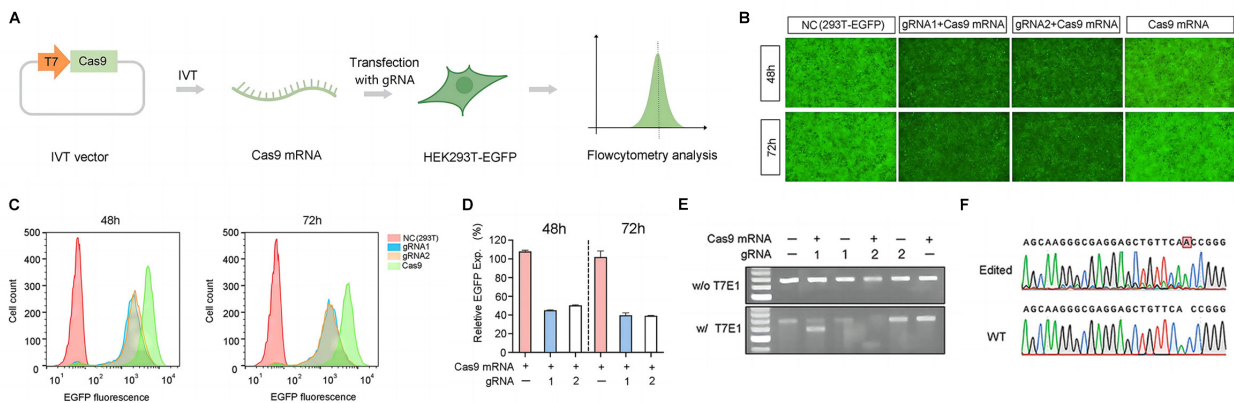


図 1. in vitroにおけるhSpCas9 mRNAの検証。(A) IVT Cas9 mRNAを、EGFPを標的とする2種類のgRNAとともにHEK293T-EGFP細胞にトランスフェクションした。非処理細胞(NC)およびトランスフェクション細胞におけるEGFP発現を顕微鏡で観察(B)、フローサイトメトリーを用いて定量(C、D)した。ゲノム上のEGFP遺伝子への編集は、T7E1アッセイとサンガーシーケンシングによって確認された。(E、F)

### CAR-T

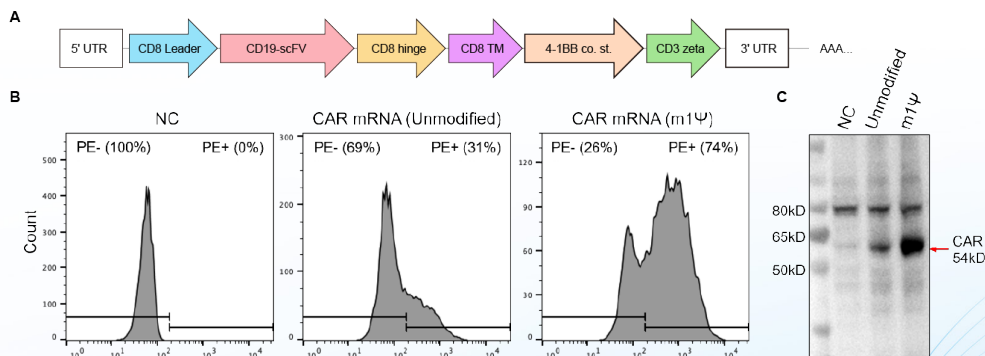


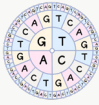
図 2. HEK293T細胞におけるIVTキメラ抗原受容体(CAR)mRNA発現の検証。(A) N1-Methylpseudouridine(m1Ψ)の有/無の5'/3'UTRとポリAを持つCD19 CAR mRNAを作製し、HEK293T細胞にトランスフェクションした。(B) トランスフェクションから24時間後、細胞をPE標識ヒト抗CD19抗体とインキュベートし、FACSを用いてCAR発現を定量した。(C) 発現は抗CD3zeta抗体を用いてウェスタンブロット法にて追加検証した。



## IVT circRNA

環状RNA (circRNA) は共有結合で閉じた一本鎖RNAです。キャッピングやpolyAテールを必要とせず、分解動態が変化するため、直鎖状mRNAと比較して導入された遺伝子の発現期間を延長させます。IVT circRNAは、このような利点を活かして、ワクチン、遺伝性疾患の治療、免疫系の調節などの治療用途に急速に開発が進んでいます。VectorBuilderは様々な製造スケールでcircRNAのカスタム製造を提供しています。

### 特長



コーディング領域とIRESに対する独自の配列最適化



RNA開発専属チームが高収量、高純度、高発現量のcircRNAをデザインし製造します。



包括的な品質検査パネル

### 技術情報

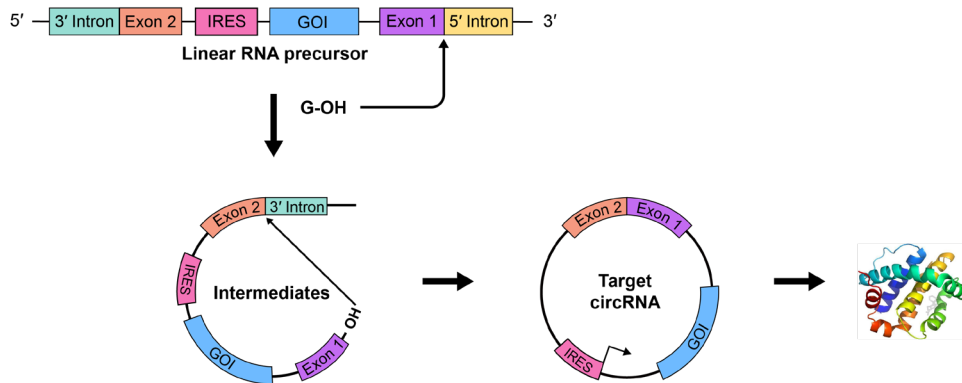


図1.circRNAの自己スプライシングとin vitro生成メカニズム。circRNAの翻訳はIRESに依存している。

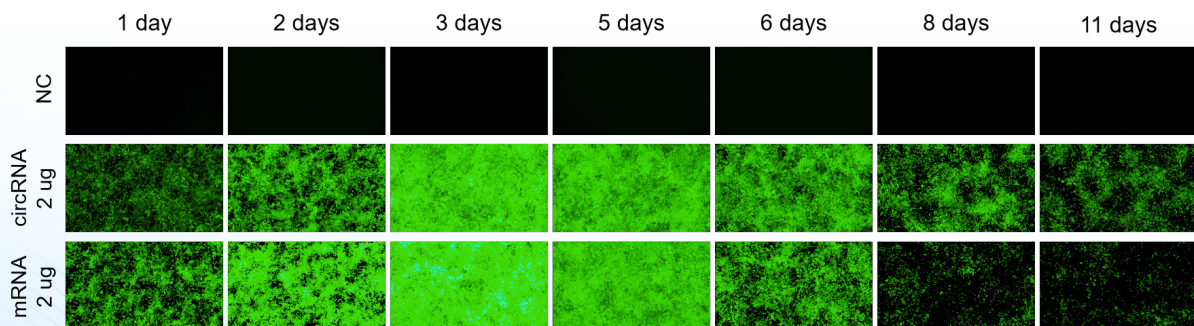


図2.EGFPをコードするcircRNAまたは従来型mRNAをHEK293T細胞に導入した際の発現期間の比較

## IVT saRNA

自己増幅RNA (saRNA) では、従来のmRNAよりも発現量の増加、発現期間の延長が得られます。このRNA依存性複製能力は、RNA構造にウイルス配列(レプリカーゼとレプリコンエレメントをコードする)を組み込むことによって可能になっています。堅牢な免疫反応に必要なとする投与量は従来型mRNAよりsaRNAの方がはるかに少量ですみます。そのため、saRNAは次世代RNAワクチンデザインとして急速に採用されてきました。またタンパク質代替法としても有望です。saRNAの配列最適化の基礎と製造工程はmRNAと大きな違いはありません。VectorBuilderは個々の用途に向けた高品質のsaRNAのデザインと製造をご提供します。

### 特長

 <p>商業利用を許可する特許制約がないライセンスフリーIVTバックボーン(弊社で継続して受託製造する場合に限る)</p>	 <p>ベクター構築からLNPカプセル化まで約5週間の速さ</p>
 <p>最適な発現をかなえる弊社独自の配列最適化</p>	 <p>RNA開発専属チームが高収量、高純度、高発現量のsaRNAをデザインし製造します。</p>

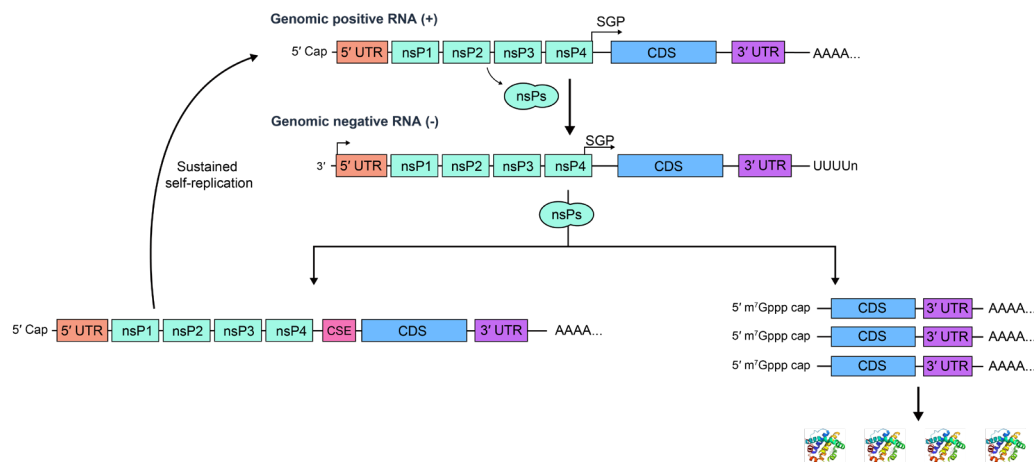


図1.saRNAの複製メカニズム

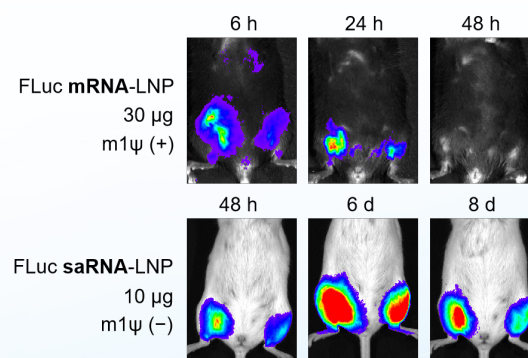


図2.in vivoにおいてsaRNAは従来型mRNAに比較して発現期間の延長が観察された。30 µgのLNPカプセル化ホタルルシフェラーゼmRNAと10 µgのLNPカプセル化ホタルルシフェラーゼsaRNAを比較した。筋肉注射後、従来型mRNAは48時間後には検出されなくなったが、saRNAの発現は8日後まで強く検出された。

## 既製品IVT RNAとLNP製品

VectorBuilderの提供する既製品IVT RNAとLNP-RNA製品は、弊社であらかじめin vitroの培養細胞系とin vivoの動物モデルにおいて発現検証が済まされています。そのため、RNAデリバリー効率の評価やRNA実験のコントロールとしてお使いいただけます。

表1.RNA製品一覧

カテゴリ	カタログ番号	製品名	ヌクレオチド	スケール	価格 (税・送料別)
mRNA	NR1010-0100	EGFP IVT mRNA	Unmodified	100 ug	39,000 円
	NR1010-1000	EGFP IVT mRNA	Unmodified	1 mg	217,000 円
	NR1011-0100	EGFP IVT mRNA	m1Psi	100 ug	51,000 円
	NR1011-1000	EGFP IVT mRNA	m1Psi	1 mg	232,500 円
	NR1020-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT mRNA	Unmodified	100 ug	46,500 円
	NR1020-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT mRNA	Unmodified	1 mg	294,500 円
	NR1021-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT mRNA	m1Psi	100 ug	57,500 円
	NR1021-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT mRNA	m1Psi	1 mg	325,500 円
	NR1030-0100	mCherry IVT mRNA	Unmodified	100 ug	39,000 円
	NR1030-1000	mCherry IVT mRNA	Unmodified	1 mg	217,000 円
	NR1031-0100	mCherry IVT mRNA	m1Psi	100 ug	51,000 円
	NR1031-1000	mCherry IVT mRNA	m1Psi	1 mg	232,500 円
	NR1040-0100	hSpCas9 IVT mRNA	Unmodified	100 ug	49,500 円
	NR1040-1000	hSpCas9 IVT mRNA	Unmodified	1 mg	262,000 円
	NR1041-0100	hSpCas9 IVT mRNA	m1Psi	100 ug	62,000 円
	NR1041-1000	hSpCas9 IVT mRNA	m1Psi	1 mg	324,000 円
	NR1050-0100	HiExpress™ Guassia Luciferase IVT mRNA	Unmodified	100 ug	46,500 円
	NR1050-1000	HiExpress™ Guassia Luciferase IVT mRNA	Unmodified	1 mg	294,500 円
	NR1051-0100	HiExpress™ Guassia Luciferase IVT mRNA	m1Psi	100 ug	57,500 円
	NR1051-1000	HiExpress™ Guassia Luciferase IVT mRNA	m1Psi	1 mg	325,500 円
	NR1070-0010	Zebrafish EGFP IVT mRNA	Unmodified	10 ug	56,000 円
	NR1080-0100	HiExpress™ Chicken Ovalbumin IVT mRNA	Unmodified	100 ug	46,500 円
	NR1080-1000	HiExpress™ Chicken Ovalbumin IVT mRNA	Unmodified	1 mg	294,500 円
	NR1080-0100	HiExpress™ Chicken Ovalbumin IVT mRNA	m1Psi	100 ug	57,500 円
	NR1080-1000	HiExpress™ Chicken Ovalbumin IVT mRNA	m1Psi	1 mg	325,500 円



表1.(続き)

カテゴリー	カタログ番号	製品名	ヌクレオチド*	スケール	価格 (税・送料別)
mRNA	NR1090-0100	Anti-hCD19-h28zCAR IVT mRNA	Unmodified	100ug	54,500 円
	NR1090-1000	Anti-hCD19-h28zCAR IVT mRNA	Unmodified	1 mg	325,500 円
	NR1100-0100	Anti-hCD19-hBBzCAR IVT mRNA	Unmodified	100ug	54,500 円
	NR1100-1000	Anti-hCD19-hBBzCAR IVT mRNA	Unmodified	1 mg	325,500 円
circRNA	NC1010-0100	IRES-EGFP IVT circRNA	Unmodified	100 ug	434,000 円
	NC1010-1000	IRES-EGFP IVT circRNA	Unmodified	1 mg	2,604,000 円
saRNA	NS1010-0100	EGFP IVT saRNA	Unmodified	100 ug	116,500 円
	NS1010-1000	EGFP IVT saRNA	Unmodified	1 mg	635,500 円
	NS1011-0100	EGFP IVT saRNA	m5C modified	100 ug	170,500 円
	NS1011-1000	EGFP IVT saRNA	m5C modified	1 mg	1,038,500 円
	NS1020-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT saRNA	Unmodified	100 ug	124,000 円
	NS1020-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT saRNA	Unmodified	1 mg	713,000 円
	NS1021-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT saRNA	m5C modified	100 ug	186,000 円
	NS1021-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase IVT saRNA	m5C modified	1 mg	1,085,000 円
LNP-mRNA	NL1010-0100	EGFP LNP-mRNA	Unmodified	100 ug	170,500 円
	NL1010-1000	EGFP LNP-mRNA	Unmodified	1 mg	1,069,500 円
	NL1011-0100	EGFP LNP-mRNA	m1Psi	100 ug	186,000 円
	NL1011-1000	EGFP LNP-mRNA	m1Psi	1 mg	1,085,000 円
	NL1020-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase LNP-mRNA	Unmodified	100 ug	186,000 円
	NL1020-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase LNP-mRNA	Unmodified	1 mg	1,085,000 円
	NL1021-0100	HiExpress™ Firefly Luciferase LNP-mRNA	m1Psi	100 ug	201,500 円
	NL1021-1000	HiExpress™ Firefly Luciferase LNP-mRNA	m1Psi	1 mg	1,116,000 円
	NL1030-0100	HiExpress™ Cre LNP-mRNA	Unmodified	100 ug	186,000 円
	NL1030-1000	HiExpress™ Cre LNP-mRNA	Unmodified	1 mg	1,085,000 円
	NL1031-0100	HiExpress™ Cre LNP-mRNA	m1Psi	100 ug	201,500 円
	NL1031-1000	HiExpress™ Cre LNP-mRNA	m1Psi	1 mg	1,116,000 円
	NL1040-0100	HiExpress™ FLuc GalNac LNP-mRNA	Unmodified	100 ug	186,000 円
	NL1040-1000	HiExpress™ FLuc GalNac LNP-mRNA	Unmodified	1 mg	1,085,000 円
	NL1041-0100	HiExpress™ FLuc GalNac LNP-mRNA	m1Psi	100 ug	201,500 円
	NL1041-1000	HiExpress™ FLuc GalNac LNP-mRNA	m1Psi	1 mg	1,116,000 円

## RNA CDMOサービス

VectorBuilder は創薬開発の全行程をサポートする包括的な CRO と CDMO サービスを提供しています。当社の革新的なベクターデザインプラットフォームと豊富なインビトロ転写 mRNA 合成および脂質ナノ粒子 (LNP) カプセル化の経験を活かし、様々な創薬研究や臨床ニーズに合わせた最適な IVT RNA ベクターデザインと構築、RNA 原薬の大規模製造と LNP カプセル化、徹底した品質管理を行っています。個々のプロジェクトのニーズに沿った複数のグレードを用意しています。

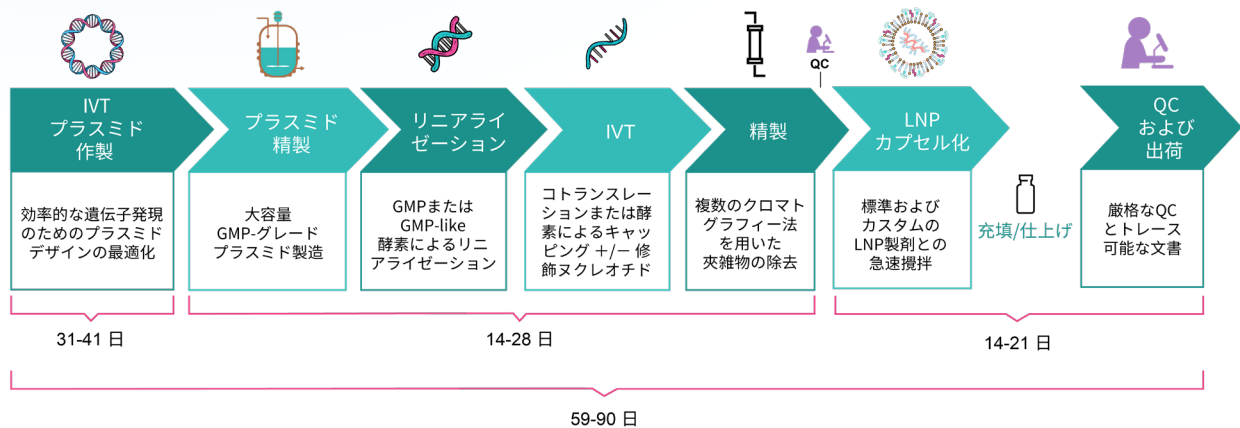


図1.IVT mRNA原薬製造のワークフロー

### ご提供しているIVT mRNAのグレード

表1.IVT mRNAのグレード別比較

	リサーチグレード	GMP-like
アプリケーション(用途)	基礎研究, 治療薬開発, および 前臨床研究	薬物の安全性や代謝に関する動物を使った前臨床試験、GLP試験
製造スケール	mRNA: 0.1-10 mg LNP: 0.1-3 mg	mRNA: 0.01-20 g LNP: 3-20 mg
作業日数	49-71 日 • ベクターデザインとクローニング: 26-36 日 • プラスミド作製とリニアライゼーション: 14-21 日 • IVT mRNA生産: 14-21 日 • LNPカプセル化: 9-14 日	59-90 日 • ベクターデザインとクローニング: 31-41 日 • プラスミド作製とリニアライゼーション: 14-28 日 • IVT mRNA生産: 14-28 日 • LNPカプセル化: 14-21 日
品質管理システム	ISO9001	GMP製造の主要な特長を取り入れた ISO9001
製造場所	標準的な実験室での並行生産	隔離された製造スイートで製造
文書管理とトレーサビリティ	なし	あり
QCおよび出荷時検査	標準QC	個々のプロジェクトのニーズに合わせて実施 (下記参照)
無菌充填	N/A	要望があれば可能
サンプルの保存	要望があれば可能	要望があれば可能
Other deliverable	COA	1. COA 2. 製造サマリー 3. TSE/BSE文書 (要望があった場合のみ)

### ・リサーチグレード

リサーチグレードの mRNA は、基礎研究および創薬研究用にお使いいただけます。この mRNA は、標準的な実験室 (ISO9001) で厳格な品質管理の元に製造され、様々な基礎創薬研究のニーズを満たす高品質な mRNA です。

### ・GMP-like グレード

GMP-like mRNA は、医薬品の安全性評価実験や代謝研究の動物実験などの前臨床研究の使用にお使いいただけます。この GMP-like mRNA は GMP ガイドラインの主要な規格に従って製造され、GMP に類似する製造工程と品質特性を有し、品質規格を満たしています。製造は隔離スイートで行われ、様々な記録をドキュメント管理し、トレーサビリティが確保されています。GMP-like グレードは、完全 GMP 製造を模倣し重要な特性を備えた類似グレードと見なすことができ、完全 GMP 製造に比べてはるかに低コストと短期間の製造期間が特徴です。GMP-like mRNA は、RNase フリーの培養および精製条件下で製造することも可能です。製品リリース時に品質検査証明書 (COA) を標準で発行します。TSE/BSE フリー証明書は必要に応じて発行します。

### ・GMP-グレード

GMP グレードの mRNA は、GMP ガイドラインを厳守し、認証を受けた GMP スイートで製造されます。製造工程では包括的な品質管理システムが導入されています。様々なインプロセス品質検査およびリリース品質検査を実施し、mRNA 原薬が必要とされる品質および安全基準を満たす、または安全基準以上であることを管理します。原薬リリース時には、製造工程を完全に記録したバッチリリースレポートと品質検査証明書 (COA) を発行します。その他の必要な文書があればご要望に応じて発行します。

## 品質(QC)アッセイ

標準的な品質検査法には、サンガーシークエンシング、変性アガロースゲル電気泳動、IVT mRNA の UV-Vis スペクトロメトリー および LNP-mRNA のカプセル化効率、粒子サイズ、PDI およびゼータ電位が含まれます。その他の品質検査の実施も個別に対応いたします (下記参照)。

表2.IVT DNAテンプレート、mRNA、LNPカプセル化製品の品質検査サービス

製品	属性	分析方法
IVT DNA テンプレート	濃度	分光測定
	アイデンティティ(特性)	ゲル電気泳動、サンガーシークエンシング
	リニアライゼーション	キャピラリーゲル電気泳動
	宿主E. coli DNAの残留	qPCR
mRNA	濃度	UV-Vis分光測定
	インテグリティ(完全性)	キャピラリーゲル電気泳動、逆転写後にサンガーシークエンシング
	Capping効率	LC-MS, キャピラリーゲル電気泳動
	PolyA tailインテグリティ	LC-MS, キャピラリーゲル電気泳動
	残留タンパク質	NanoOrange アッセイ
	残留プラスミドDNA	qPCR
	dsRNA	ドットプロット
LNP	エンドトキシン	キネティッククロモジェニックアッセイ (KCA)
	カプセル化効率	RiboGreenアッセイ
	粒子サイズ, PDI(多分散度指数), およびゼータ電位	Zetasizer





#### グローバル本社 アメリカ

VectorBuilder Inc.  
1010 W 35th Street, Suite 515  
Chicago, IL 60609, USA  
Tel: 800-517-2189  
+1 773-475-7751  
Fax: 408-649-5280  
Email: [service-us@vectorbuilder.com](mailto:service-us@vectorbuilder.com)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

#### 日本法人

ベクタービルダー・ジャパン株式会社  
〒222-0033  
神奈川県横浜市港北区新横浜 2 丁目 12-16  
Tel: 045-628-9207  
Email: [service-jp@vectorbuilder.com](mailto:service-jp@vectorbuilder.com)  
[cdmo-jp@vectorbuilder.com](mailto:cdmo-jp@vectorbuilder.com)

#### 神戸医療産業都市オフィス

〒650-0047  
兵庫県神戸市神戸市中央区港島南町 1-5-2  
神戸キメックセンタービル 9 階

#### 英国

VectorBuilder Ltd.  
Suite F1 Bush House, Edinburgh Technopole  
Penicuik, EH26 0PH, United Kindom  
Tel: +44 (0) 7448341295  
Email: [service@vectorbuilder.com](mailto:service@vectorbuilder.com)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

#### オーストラリア

VectorBuilder Australia  
Unit 11/42 Stud Road, Bayswater VIC 3153  
Tel: 1800-719-779 (9:00 am - 5:30 pm AEDT)  
Email: [service@vectorbuilder.com](mailto:service@vectorbuilder.com) (for general inquiry)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com) (for CDMO inquiry)

#### ヨーロッパ

VectorBuilder GmbH  
Martin-Behaim-Str. 15  
63263 Neu-Isenburg, Germany  
Tel: +49 (0) 6102-2486890  
Fax: +49 (0) 6102-2486891  
Email: [service@vectorbuilder.com](mailto:service@vectorbuilder.com)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

#### 中国 (Mainland)

VectorBuilder China  
Building D, 3rd Floor, 3 Juquan Road, Science City  
Guangzhou, 510663, China  
Tel: +86 20-28069042  
Email: [service@vectorbuilder.cn](mailto:service@vectorbuilder.cn)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

#### 韓国

Tel: +82-2-833-9631  
Email: [service-kr@vectorbuilder.com](mailto:service-kr@vectorbuilder.com)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

#### イスラエル

Tel: + 34631 821 941  
Email: [service@vectorbuilder.com](mailto:service@vectorbuilder.com)  
[cdmo@vectorbuilder.com](mailto:cdmo@vectorbuilder.com)

