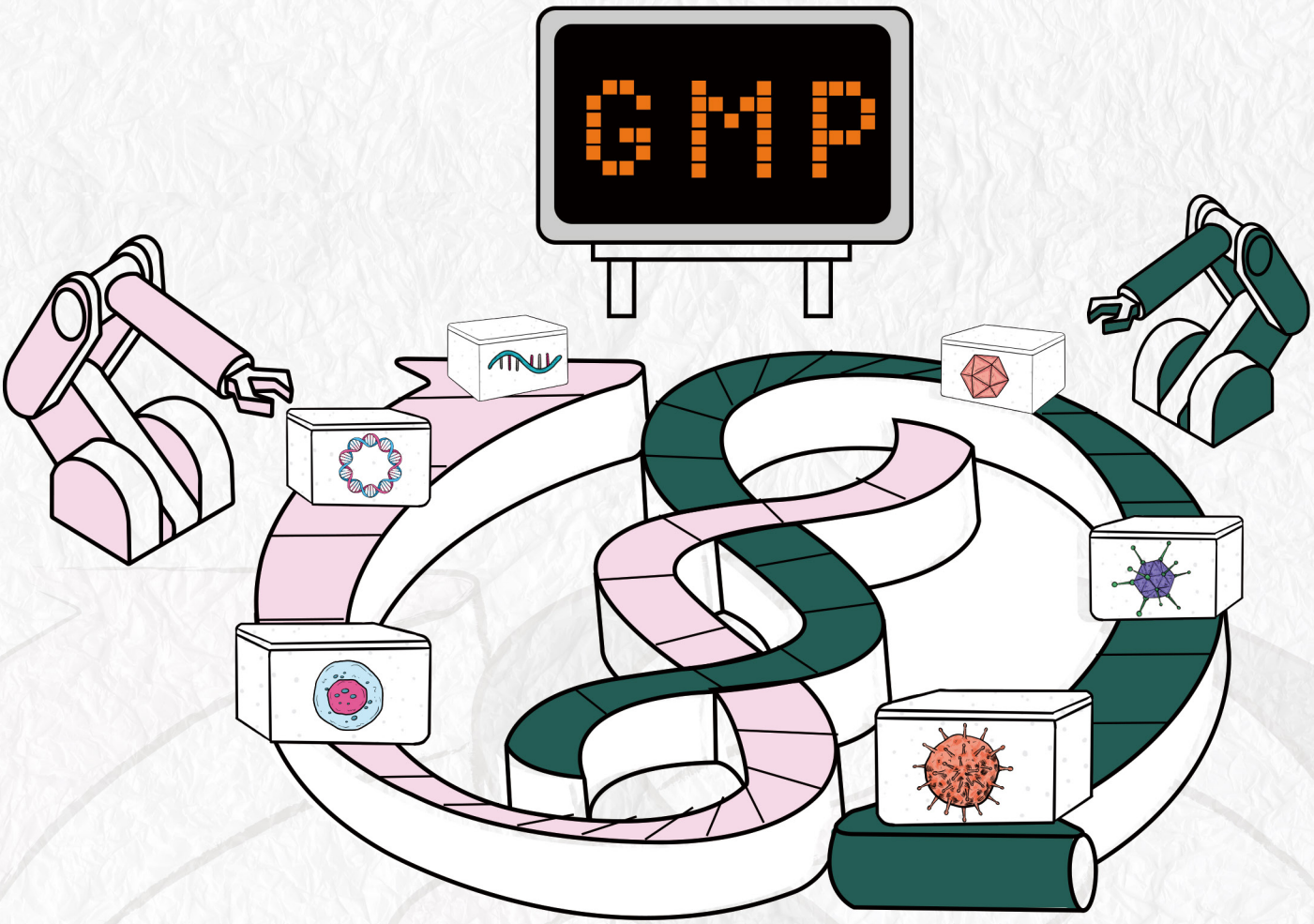
VectorBuilder

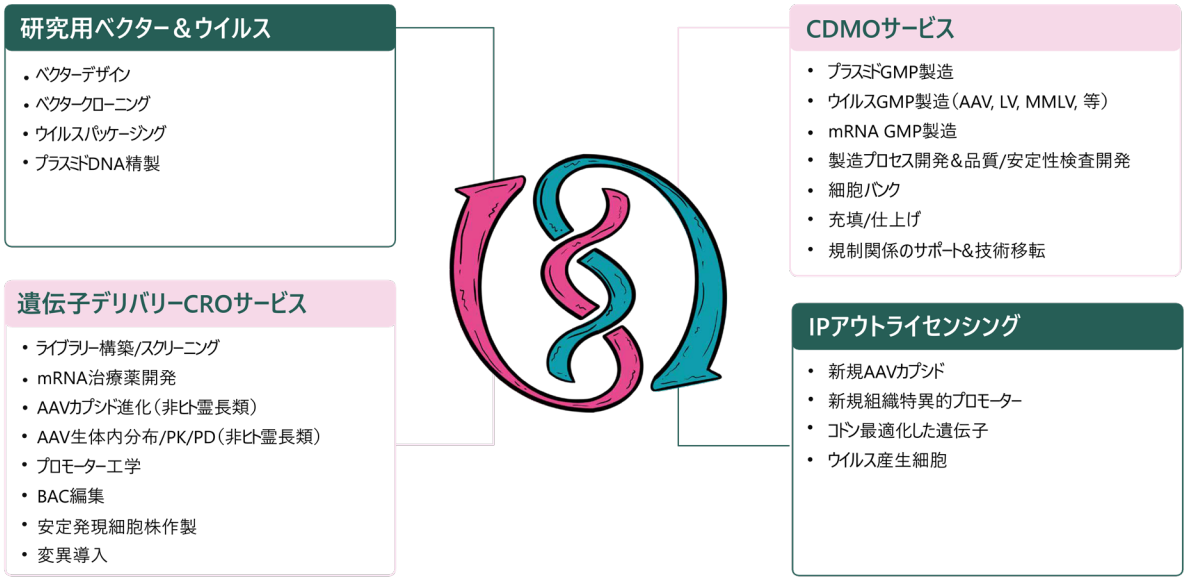
CDMOサービス

研究から治療まで、遺伝子デリバリーの革命

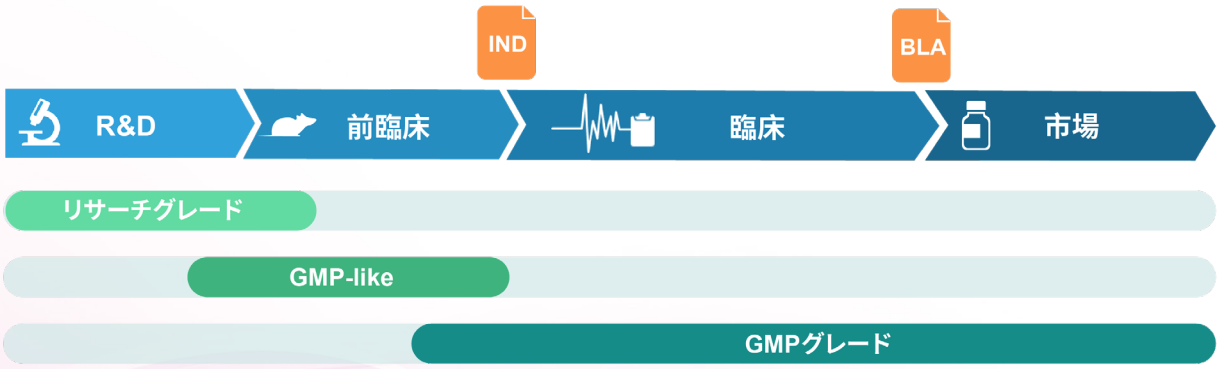


VectorBuilder について

遺伝子デリバリー技術の世界的リーダーとして、VectorBuilderは基礎研究から細胞・遺伝子治療薬の開発・製造まで、様々な遺伝子デリバリーソリューションを提供しています。世界中の何万もの研究所やバイオテクノロジー／製薬会社の研究者の方々から寄せられる依頼に対して、研究用ベクターのデザインや製造最適化の相談に乗り、前臨床用GMP-likeベクター製造、臨床用GMPグレードのベクター製造など、様々な創薬過程で発生するニーズに対して精力的にサポートしています。当社は主要な4事業セグメント：研究用ベクター＆ウイルス、遺伝子デリバリーCROサービス、CDMOサービス、IPアウトライセンシング、から構成され、細胞・遺伝子治療薬の開発を担っています。



VectorBuilder は、cGMP ベクター製造に豊富な経験を持つフルサービスCDMOです。当社は東京ドーム 1 杯分に相当する遺伝子デリバリー開発製造キャンパスを含む、複数の最新設備を備えた施設を持ち、プラスミドDNA、IVT mRNA、レンチウイルス、AAV、アデノウイルス、MMLV などのウイルスベクターの cGMP 製造を介して、多くの創薬パイプラインをサポートしてきました。また、cGMP 製造に加え、当社のCDMOサービスには、製造プロセス開発、品質・安定性検査開発、細胞バンク、充填・仕上げ、薬事サポートなども含まれます。さらに当社は、米国、欧州、日本、中国など、世界中の顧客にINDベクターを提供しています。



目次

VectorBuilder について 01

当社の CDMO 実施能力 03

CDMO サービスの概要……04
製造プロセス開発……05
品質 / 安定性検査開発……06
プラスミド製造……07
ウイルスベクター製造……09
IVT mRNA と LNP カプセル化……11

GMP 関連既製品 13

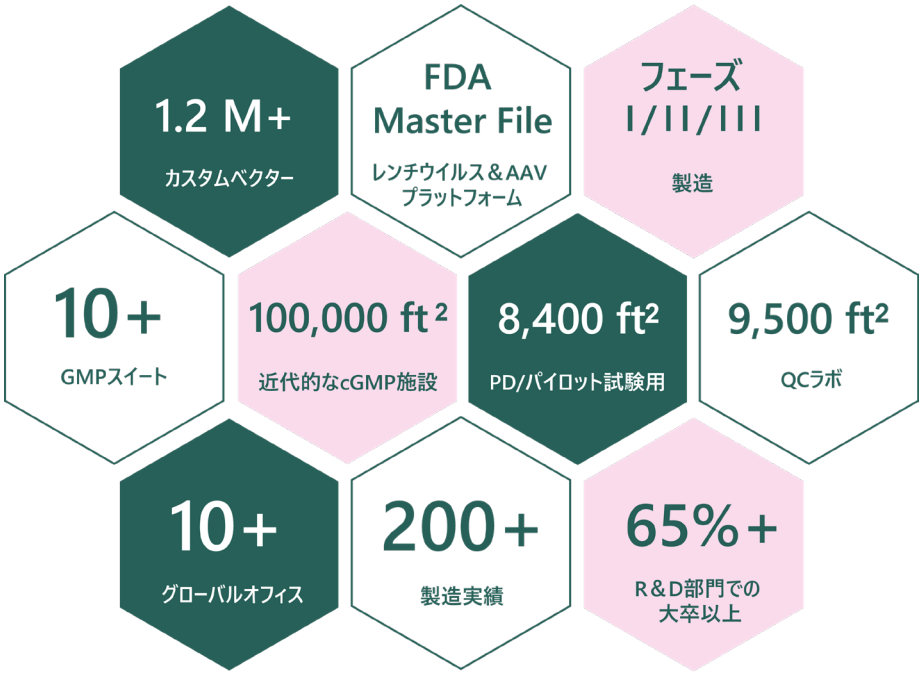
ウイルスパッケージング用プラスミド……13

各種規制に対するサポート 14

当社の CDMO 実施能力

VectorBuilderでは、その企業理念である、高品質、イノベーション、向上心、そして“ホワイトグローブカスタマーサポート”（コンシュルジュのように細部にまで行き届いたカスタマーサポート）に基づき、常に顧客の期待に応え、期待を超えてきました。高品質と規制遵守を維持しつつ、短い製造期間と納得できる価格の実現に努めています。

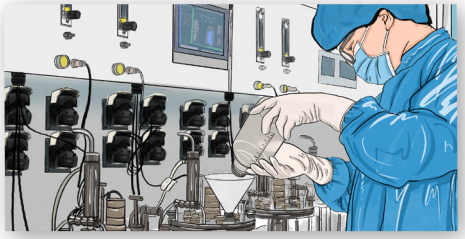
当社の包括的な製造管理システムは、設備管理、資材調達、製造、充填／仕上げ、保管、製造工程管理、品質検査、品質管理、製品リリース、および技術員管理に及ぶGMP製造過程のあらゆる場面を詳細に管理・記録しています。



VectorBuilder は高度に設計された施設に最新鋭の設備を備えた約 100,000ft² の近代的GMP製造拠点を有しています。当社の設備の一例を紹介します：

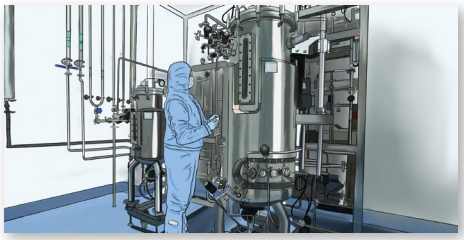
- 10 室以上の GMP 製造スイート
- 充填 / 仕上げスイート
- QC ラボおよび品質 / 安定性検査開発スイート
- 製造プロセス開発スイート
- GMP倉庫

CDMO サービスの概要



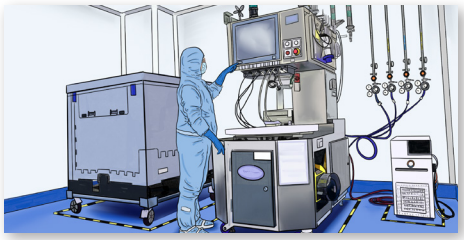
プロセス & 品質検査開発

様々な遺伝子治療ベクターのGMP製造プロセスを開発し、最適化します。GMPグレードの遺伝子治療用ベクターの製造に必要なすべてのインプロセスおよびリリースQCアッセイを開発し、検証します。



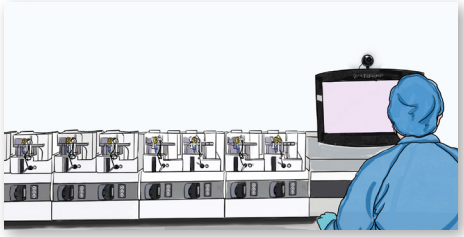
プラスミド製造

GMPグレードのプラスミドDNAを、抗生物質フリー、動物由来成分フリー製造方法で、様々なスケールで製造します。



ウイルスベクター製造

当社のプラットフォーム技術を用いて、GMPグレードのAAVおよびレンチウイルスを製造します。アデノウイルス、MMLV、HSV、水疱性口内炎ウイルス(VSV)など、他の種類のウイルスベクターの製造実績も持ちます。

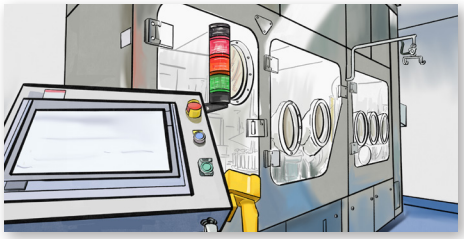


IVT mRNA と LNP カプセル化

最適なin vitro転写ベクターの設計、大規模なIVT mRNAの製造、LNPカプセル化、そして徹底した品質管理を、さまざまな研究や臨床のニーズに合わせて提供しています。

細胞バンク

当社のin-house検証済みの細胞株、または顧客提供の細胞株のいずれかに由来する、大腸菌、哺乳動物細胞、および昆虫細胞のGMPグレードのマスターセルバンク(MCBs)およびワーキングセルバンク(WCBs)を樹立し、各規制に沿った保管を行います。また日本国内のセルバンク保管事業社とも業務連携します。



充填 / 仕上げ

DS/DPをグラスバイアルあたり0.25mlから2mlの範囲、またはクライオバッグに手動または自動無菌充填します。１バッチあたり3000本以上のバイアル充填に対応しています。

プロセス開発

VectorBuilder には、GMP グレードの遺伝子治療用ベクターの最適な製造プロセスの開発に豊富な経験を持つプロセス開発専門チームがあります。ベクターの生物学的特性、品質および安全性条件、生産量および増産性ニーズ、対象市場における規制要件、顧客のコストおよびスケジュール目標など、プロセス開発には多くの要素を考慮します。

アップストリームプロセス開発

- **細胞株の開発**
  大腸菌、哺乳類細胞株、昆虫細胞株
- **大腸菌発酵のスケールアップとスケールアウト**
  発酵システムはフラスコサイズから 100 リットルの撹拌発酵槽
- **哺乳類と昆虫細胞培養のスケールアップとスケールアウト**
  接着性細胞システム：フラスコ、セルファクトリー、固定床バイオリアクター（上限 600m²）
  浮遊性細胞システム：フラスコ、ウエーブバイオリアクター（最大 50 L）、シングルユーズのバイオリアクター（最大 200 L）
- **培地のスクリーニングと最適化**
  抗生物質フリー、無血清培地、動物由来成分除去培地、TSE/BSE フリー培地、化学成分同定培地
- **高密度細胞培養の最適化**
  大腸菌、哺乳類細胞、昆虫細胞
- **トランスフェクション / インフェクションの最適化**
  Rep/Cap とヘルパープラスミドの最適化、プラスミド DNA の混合比率の最適化、トランスフェクション試薬の最適化、感染 MOI の最適化、細胞密度の最適化、その他。

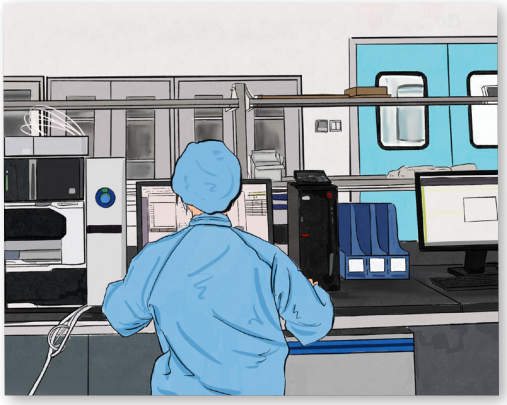
ベクターの最適化

- **完全に検証されたベクターコンポーネントの豊富なコレクション**
  バックボーン、プロモーター（恒常的、組織特異的、誘導型、シンセティック型）、数々の ORF、リンカー、豊富なタグ、shRNA と CRISPR ターゲットサイトのライブラリー、その他。
- **大規模スクリーニングプラットフォーム**
  組織特異的プロモーター / エンハンサースクリーニング、キャプシッド進化、shRNA スクリーニング、CRISPR スクリーニング、 Rep/Cap プロモーター最適化、 CAR 抗体スクリーニング、その他。
- **ウイルスゲノムエンジニアリング**
  新規ウイルスベクターの de novo 構築（巨大なウイルスゲノムからBACやYACリコンビニアリング技術を使用したベクター構築も含む）。組換えコロナウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター（HSV）の構築実績あり。

ダウンストリームプロセス開発

- **ハーベストと細胞溶解の最適化**
  ハーベスト所要時間の最適化、細胞溶解法の最適化、ヌクレアーゼ処理の最適化、その他。
- **精製の最適化**
  クロマトグラフィー：サイズ分離、イオン交換、アフィニティー、混合法
  濃度勾配遠心法：ショ糖、塩化セシウム、イオジキサノール
- **クラリフィケーション、濃縮、バッファー交換**
  UF/DF（接線流、中空ファイバー、デプスフィルター）

品質 / 安定性検査開発



VectorBuilder は、個々の遺伝子治療用ベクターに合わせた製造過程および納品時の QC アッセイの開発、最適化、品質確認、バリデーションが可能なあらゆる分析開発サービスをご提供しています。ベクターに合わせたインプロセスおよびリリース QC アッセイを開発し、最適化し、検証することができます。また、ベクターの様々な保存や輸送条件下での保存期間を確認するための薬剤安定性試験もご提供しています。

QC項目	QCアッセイ
一般/物理的特性	外観、濃度、pH、抽出量、浸透圧、凝集度
アイデンティティー	制限酵素処理、サンガーシークエンス、アガロースゲル電気泳動、SDS-PAGE、イムノアッセイ
効力/強さ	物理的タイター: qPCR、ddPCR、イムノアッセイ、OD260/280 感染タイター: プラークアッセイ、TCID50 導入遺伝子の発現: トランスダクションテスト、ウエスタンブロット、RT-qPCR フローサイトメトリー
純度	**製造物関連の検査** • フル(Full)/空(empty) ウイルス粒子比率: TEM • スーパーコイルプラスミド比率: アガロースゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動 **ウイルス産生用ホスト細胞関連の検査** • ホスト細胞タンパク質: イムノアッセイ、SDS-PAGE、銀染色、BCA、HPLC • ホスト細胞DNA: qPCR、アガロースゲル電気泳動 • ホスト細胞RNA: アガロースゲル電気泳動、 RT-qPCR、 蛍光定量 **製造プロセス関連の検査** • プラスミドDNA残渣: qPCR • 残留ベンゾナーゼ: イムノアッセイ • 残留BSA: イムノアッセイ • 残留PEI: HPLC • 残留抗生物質: 比濁アッセイ、イムノアッセイ
セイフティー	滅菌性: 直接接種、 メンブレンフィルター法による無菌試験 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) マイコプラズマ: qPCR、 細胞培養法、 指標細胞培養法 複製能力を持つウイルス: qPCR、イムノアッセイ、サザンブロット 外来性ウイルス: qPCR、 in vitro細胞培養 E1A や SV40などのウイルス由来オンコジーンの混入: qPCR

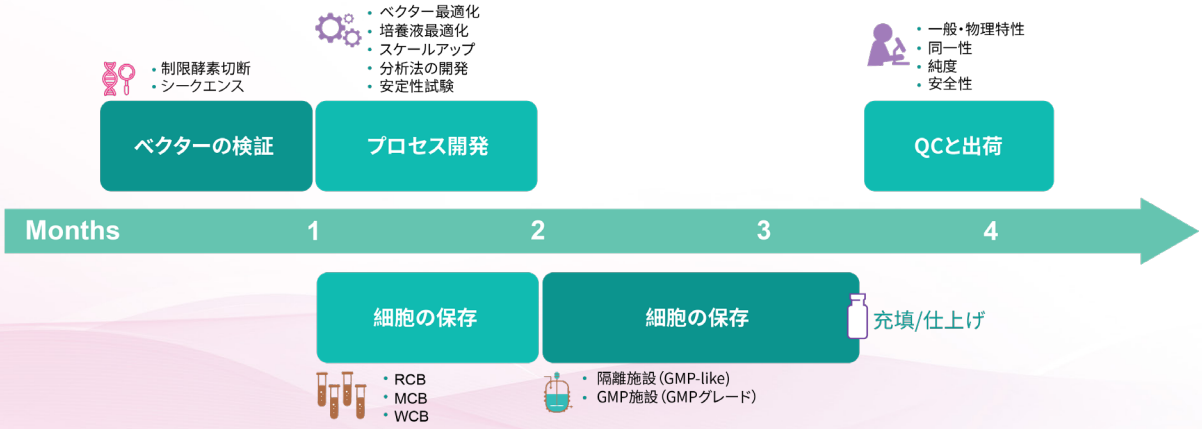
プラスミド DNA 製造

幅広い研究・臨床ニーズに合わせた最適なベクターデザインを提供します。最適なベクターデザインをご提供いたします。プラスミドDNAの製造では、創薬研究、前臨床試験、臨床試験、商業化など、様々な用途に対応する複数のグレードをご用意しています。

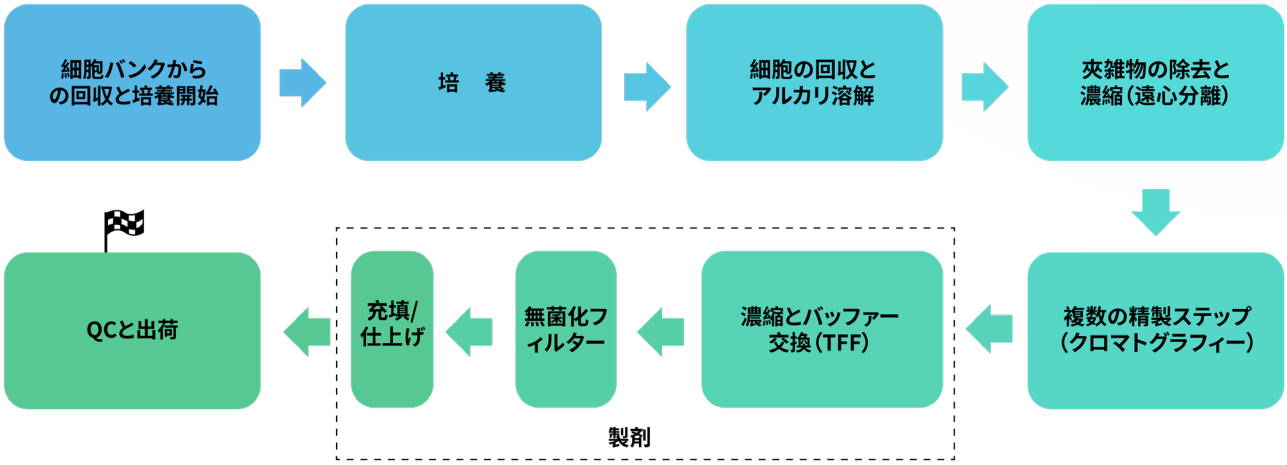
ご提供しているプラスミド DNA のグレード

	リサーチグレード	GMP-like	GMPグレード
アプリケーション	基礎研究, 治療薬開発, および 前臨床研究	ADMEなどの前臨床試験	前臨床試験, 臨床試験, および商用
製造スケール	10ugから数百mg	バッチごとに10 mg から 1 g	バッチごとに10 mg から 5 g まで
作業日数	1-8 日	1-3 カ月	数カ月～半年
品質管理システム	ISO9001	GMP製造の主要な特徴を取り入れた ISO9001	GMP製造のためのICH品質ガイドライン
交付書類	COA（要望があった場合のみ）	1. COA 2. 製造サマリー 3. TSE/BSE 文書（要望があった場合のみ）	1. COA 2. TSE/BSE 文書 3. CTD 文書（CommonTechnical Document） 4. BMR 等、 その他リクエストに応じて対応

GMP ウイルス製造のワークフロー



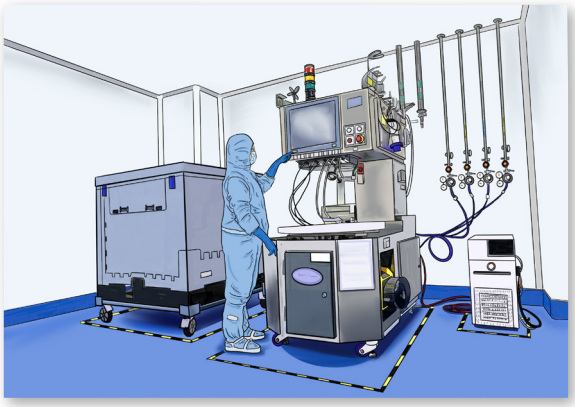
テクノロジープラットフォーム



品質検査と出荷前検査の項目

QC	解析法	GMP-like	GMP- グレード
プラスミド濃度	UV 分光光度計	≥ 500 ug/ml	≥ 500 ug/ml
pH	pH メーター	結果を報告	結果を報告
制限酵素処理	アガロースゲル電気泳動	予想切断パターンと一致	予想切断パターンと一致
サンガーシークエンス	プラスミド全体のサンガーシークエンシング	レファレンス配列と一致	レファレンス配列と一致
A260/A280	UV 分光光度計	1.80-2.00	1.80-2.00
ccc プラスミド DNA 比	アガロースゲル電気泳動および EtBr 染色	≥ 80%	≥ 80%
残留タンパク質	BCA または同等の解析方法	≤ 2.00%	≤ 2.00%
残留 RNA	蛍光定量または同等の解析方法	≤ 5.00%	≤ 5.00%
残留ホスト大腸菌 DNA	qPCR または同等の解析方法	結果を報告	≤ 5.00%
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）	≤ 50 EU/ml	≤ 10 EU/ml
滅菌性	直接接種	増殖無し	増殖無し

ウイルスベクター製造

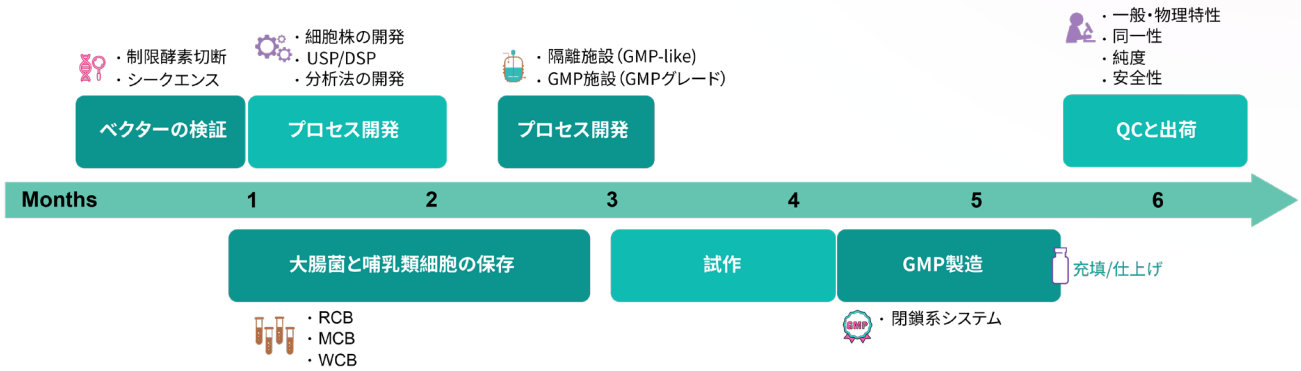


当社は、遺伝子治療薬開発パイプラインに沿った、あらゆる要求に応えるため、様々な規模と品質のウイルス製品を提供します。アデノ随伴ウイルス（AAV）とレンチウイルスの大規模 GMP 製造のためのプラットフォーム技術を確立し検証しています。

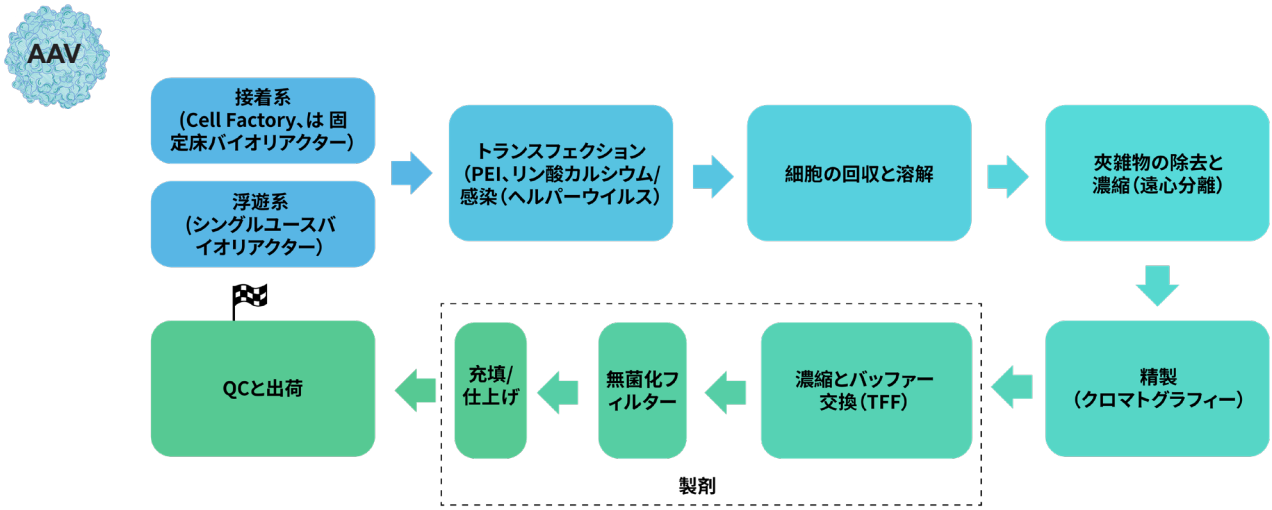
ご提供しているウイルスベクターのグレード

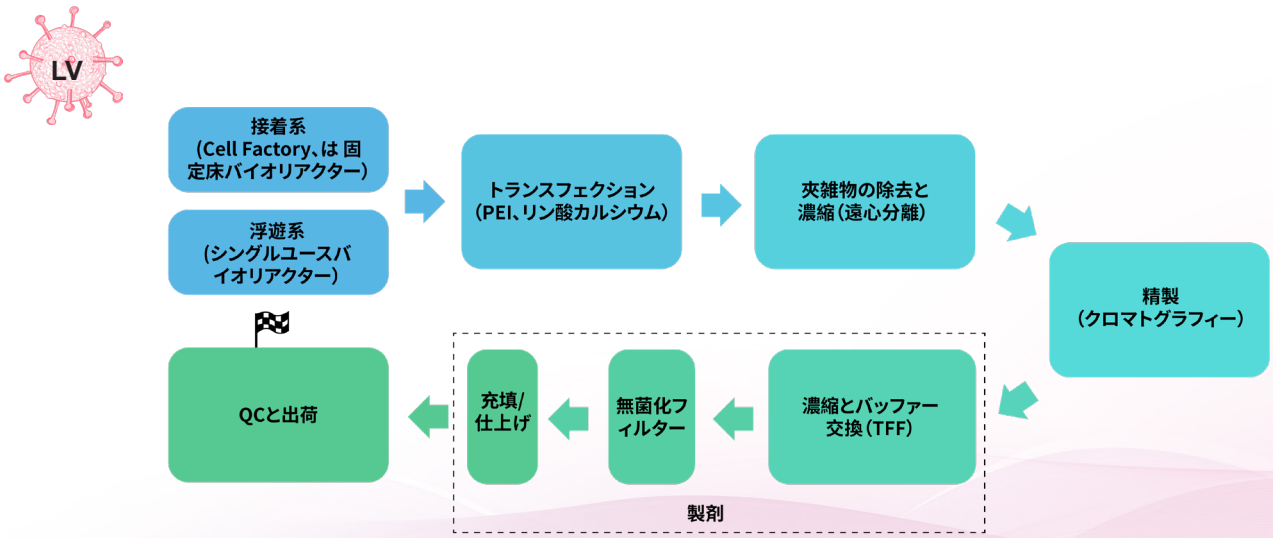
		リサーチグレード	GMP-like	GMPグレード
アプリケーション		基礎研究, 治療薬開発, および 前臨床研究	ADMEなどの前臨床試験	前臨床試験, 臨床試験, および商用
製造スケール	AAV	バッチごとに $5x10^{10}$ ～ 10^{14} GC	バッチごとに$5x10^{13}$ ～ 10^{17} GC	バッチごとに10^{14} ～ 10^{17} GC
	レンチウイルス	>$2.5x10^{7}$ TU	バッチごとに10^{9} ～ 10^{12} TU	バッチごとに $5x10^{9}$ ～ 10^{12} TU
作業日数	AAV	10－50 日	4-5 カ月	6 カ月-1 年
	レンチウイルス	8-16 日	4-5 カ月	6 カ月-1 年
品質管理システム		ISO9001	GMP製造の主要な特徴を取り入れた ISO9001	GMP製造のためのICH品質ガイドライン
QCおよび出荷時検査		タイター測定，無菌テスト，マイコプラズマ測定, 等	個々のプロジェクトのニーズに合わせて実施	全てのQCアッセイを実施、および個々のプロジェクトのニーズに合わせた解析

GMP ウイルスベクター製造のワークフロー



テクノロジープラットフォーム

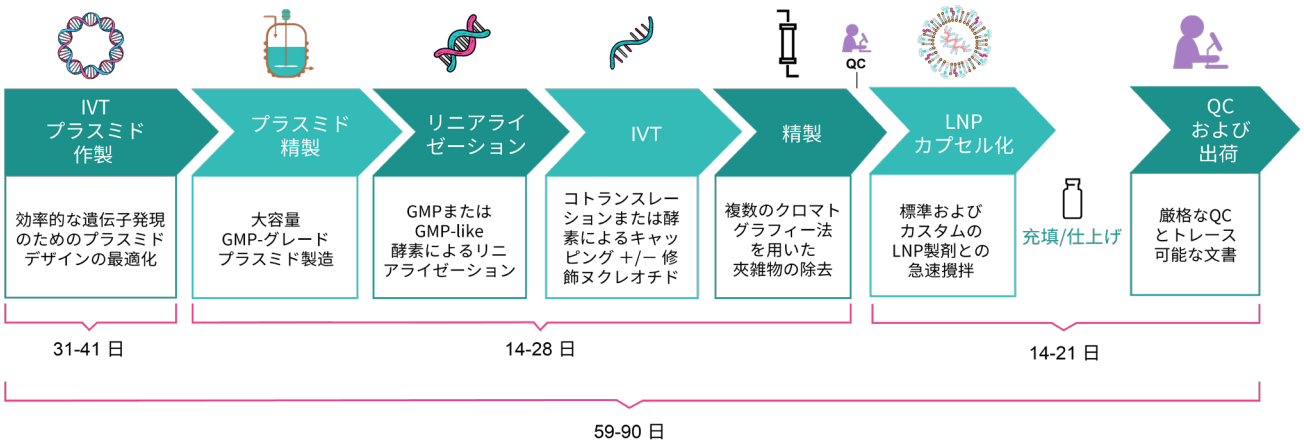




IVT mRNA と LNP（脂質ナノ粒子）カプセル化

VectorBuilder は、医療目的の in vitro 転写（IVT）mRNA 製造および脂質ナノ粒子（LNP）開発を全工程でサポートする CRO および CDMO サービスを提供しています。革新的なベクターデザインプラットフォームと豊富な経験をもとに、様々な研究・臨床ニーズに合わせた最適な in vitro 転写ベクターデザイン、大規模な IVT mRNA 製造、LNP カプセル化、徹底した品質管理をご提供しています。創薬研究、前臨床試験など、さまざまなダウンストリームニーズに対応した複数のグレードを用意しています。

IVT mRNA 製造のワークフロー



ご提供している IVT mRNA および LNP のグレード

	リサーチグレード	GMP-like
アプリケーション	基礎研究, 治療薬開発, および 前臨床研究	ADMEなどの前臨床試験
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

品質検査アッセイ

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	ドットブロット
	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)
LNP	カプセル化効率	RiboGreenアッセイ
	直径, PDI（多分散度指数）, およびゼータ電位	Zetasizer

LNP（脂質ナノ粒子）カプセル化

VectorBuilder は、脂質ナノ粒子の混合と製造、および徹底した品質管理のための機器一式を完備した施設を有します。当社の製造スイートは、カスタム脂質製剤に対応し、マイクロ流体混合、希釈、バッファー交換、無菌ろ過、充填 / 仕上げを最先端の装置で行うことができます。

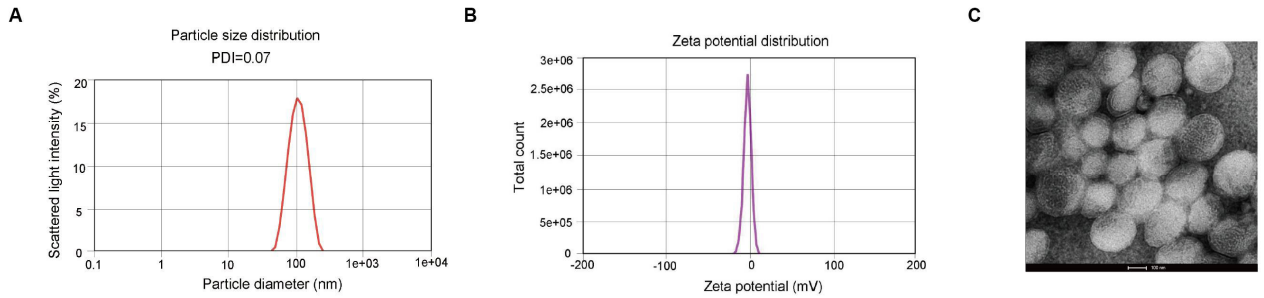


図 1. 代表的な LNP-mRNA QC 結果
(A) 粒子サイズは粒子の運動による光の散乱強度差を測定する動的光散乱（DLS）によって決定された。多分散インデックス（PDI）は、試料の粒子サイズの異質性を反映する。(B) ゼータ電位は LNP の安定性を反映し、-1.872 mV から +1.872 mV 範囲で計測された。(C) VectorBuilder が製造した LNP の電子顕微鏡写真。

GMP 関連既製品

ウイルスパッケージング用プラスミド

VectorBuilder は、遺伝子治療および細胞治療用の前臨床および臨床用ウイルスベクターの製造用に、GMP-like および GMP-grade のレンチウイルスおよび AAV パッケージングプラスミドを提供しています。最先端の設備で生産された各プラスミドは、高力価のウイルスを生産するように最適化されており、徹底した品質管理を受けています。

特長

- 高いウイルス収率のために最適化し、検証済み
- 直ぐに使用できるよう既製品ストックをご用意
- 動物由来成分フリー、抗生物質フリーの条件下で生産されたプラスミド
- 特許権フリー
- FDA の IND 申請を簡素化する DMF が利用可能
- カナマイシン耐性

レンチウイルスパッケージング用プラスミド

VB-VSV-G
VB-Rev
VB-Gag/Pol

AAVパッケージング用プラスミド

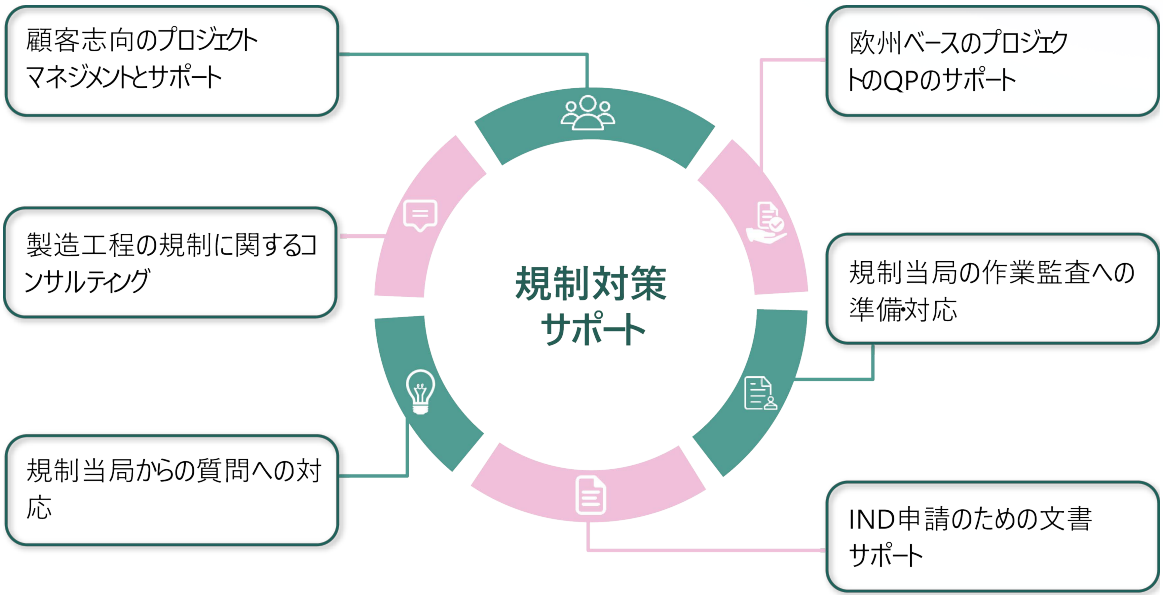
VB-AAV-Helper
VB-AAV2-Rep/Cap
VB-AAV9-Rep/Cap

品質管理および出荷時検査項目

QC	解析法	GMP-like	GMP- グレード
プラスミド濃度	UV 分光光度計	≥ 500 ug/ml	≥ 500 ug/ml
pH	pH メーター	結果を報告	結果を報告
制限酵素処理	アガロースゲル電気泳動	予想切断パターンと一致	予想切断パターンと一致
サンガーシークエンス	プラスミド全体のサンガーシークエンシング	レファレンス配列と一致	レファレンス配列と一致
A260/A280	UV 分光光度計	1.80-2.00	1.80-2.00
ccc プラスミド DNA 比	アガロースゲル電気泳動および EtBr 染色	≥ 80%	≥ 80%
残留タンパク質	BCA または同等の解析方法	≤ 2.00%	≤ 2.00%
残留 RNA	蛍光定量または同等の解析方法	≤ 5.00%	≤ 5.00%
残留ホスト大腸菌 DNA	qPCR または同等の解析方法	結果を報告	≤ 5.00%
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)	≤ 50 EU/ml	≤ 10 EU/ml
滅菌性	直接接種	増殖無し	増殖無し

各種規制に対するサポート

当社は顧客と密接に協力し、医薬品開発プロセスの重要な節目ごとに薬事サポートを提供しています。これには以下が含まれます：



技術移転（テクノロジートランスファー）

VectorBuilder は、遺伝子治療ベクター製造について、詳細な試薬等の材料表、文書化された製造工程、および完成された品質 / 安定性検査方法を含む最適な条件で技術移転に応じています。

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 (international)
Fax: 408-649-5280
Email: service@vectorbuilder.com (for general inquiry)

日本法人
ベクタービルダー・ジャパン
〒 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 (基礎研究や高度受託サービスに関するお問い合わせやお見積もり)
cdmo-jp@vectorbuilder.com (GMP製造を含む、非臨床、臨床研究用受託 サービスに関 するお問い合わせ)

神戸医療産業都市オフィス
ベクタービルダー・ジャパン
〒 650-0047
兵庫県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 Kingdom
Tel: +44 (0) 7448341295
Email: service@vectorbuilder.com (for general inquiry)

イスラエル
Tel: +34631 821 941
Email: service@vectorbuilder.com (for general 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 (for general inquiry)

中国 (Mainland)
VectorBuilder China
Building D, 3rd Floor, 3 Juquan Road, Science City
Guangzhou, 510663, China
Tel: +86 20-28069042
Email: service@vectorbuilder.com (for general inquiry)

韓国
Tel: +82-10-8381-9361
Email: service-kr@vectorbuilder.com (for general inquiry)

オーストラリア
Tel: 1800-719-779
Email: service@vectorbuilder.com (for general inquiry)

取扱店

GMP 製造、CRO サービスを含む国内からの全てのお問い合わせは service-jp@vectorbuilder.com まで

August 2023 (JP)