再生医療等製品の製造・品質試験と併せたワンストップサービス

非臨床試験サービス

（安全性評価、有効性評価）

タカラバイオでは、遺伝子・細胞プロセッシングセンター：CGCP（Center for Gene and Cell Processing）を中核施設として、GMP／GCTP管理のもと、バイオ医薬品や再生医療等製品の開発および製造サービスを充実させています。
タカラバイオにおいて長年培った遺伝子治療・細胞医療の技術・ノウハウに、「メディフォード株式会社」の非臨床試験サービスもラインナップに加え、研究開発から臨床試験、上市後の製造まで、お客様の様々なニーズに対してトータルでサポートいたします。

that's GOOD science!

セルバンク等保管

細胞製剤製造

品質試験
特性試験

ウイルス／プラスミドベクター製造

組換えタンパク質製造

各種セルバンク製造

CGCP
Center for Gene and Cell Processing

FOYA 2016
Facility of the Year Awards
CATEGORY WINNER
Facility Integration

非臨床試験サービス
（安全性評価、有効性評価）

mediford
A Member of PHC Group

Clontech TaKaRa cellartis

再生医療開発支援サービス　ワンストップで開発プロセス全体をサポート

【再生医療等製品の早期承認に対応した承認制度】

臨床研究 → 非臨床試験 → 治験（・有効性の推定 ・安全性の確認） → 条件及び期限付等承認 → 市販 → 期限内再申請 → 市販

プロセス開発

- ◆ プロセス最適化検討
- ◆ スケールアップ検討
- ◆ 非臨床バッチ製造
- ◆ 品質試験
- ◆ 特性解析試験
- ◆ セルバンク製造

治験製品製造

- ◆ 各種ウイルスベクター製造
  レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルス、
  アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、
  センダイウイルス 等
- ◆ 動物細胞セルバンク製造
- ◆ 各種細胞バンキング
- ◆ 遺伝子導入細胞製造
- ◆ 治験薬保管

品質試験、特性解析

- ◆ 安全性試験
  無菌試験、マイコプラズマ試験、
  エンドトキシン試験、ウイルス試験、
  残留試験 等
- ◆ 特性解析試験
  FCM、Cell based assay 等
- ◆ 保存安定性試験

非臨床試験サービス

- ◆ **安全性評価**
  - 造腫瘍性試験
  - 軟寒天コロニー形成試験
  - 単回／反復投与毒性試験
  - 薬物動態試験
- ◆ **有効性評価**
  - 各種病態モデルによる
    有効性評価

メディフォード株式会社にて実施

薬事サポート

- ◆ カルタヘナ法二種申請業務
- ◆ 薬事戦略相談／治験相談資料作成
- ◆ 治験申請資料作成 等

開発プロセス全体をサポートいたします

安全性評価（非GLP）

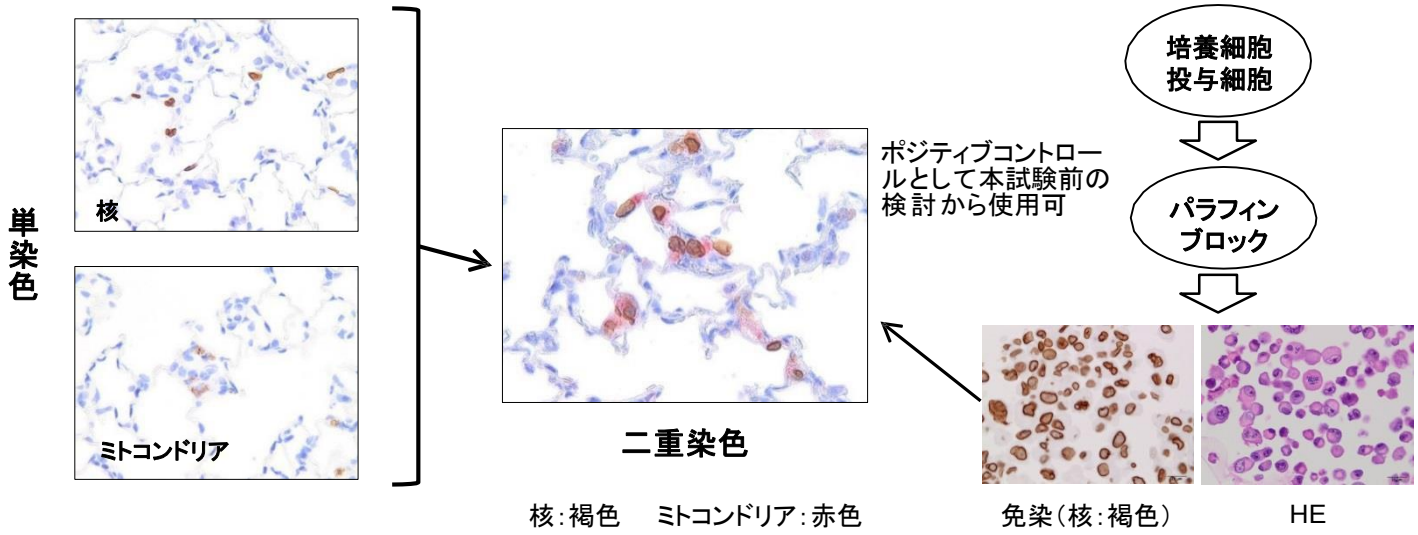
■ 体内動態試験

再生医療等製品の体内動態試験では、被験物質が細胞・組織であるため、これまで低分子医薬品に使用していた手法を用いることができません。それに代わる手法の1つとして、非臨床試験に用いられる種々の動物種を想定した、免疫組織化学染色によるヒト細胞検出の検討を行います。

被験細胞の動態、増殖細胞の由来

＜例＞ ラットに投与したヒト間葉系幹細胞（hMSC）の検出

hMSCをラットの尾静脈内に投与した後、肺組織を10%リン酸緩衝ホルマリン注入固定し、定法に従いパラフィン包埋切片を作製しました。2種類のヒト特異的抗体（抗ヒトラミン抗体、抗ヒトミトコンドリア抗体）を用いて、酵素標識抗体法による免疫染色を行いました。
その結果、抗ヒトラミン抗体では核内に、抗ミトコンドリア抗体では細胞質内に陽性反応が認められ、肺の毛細血管内のhMSCが確認できました。



リアルタイムPCR(qPCR)またはドロップレットデジタルPCR(ddPCR)を用いた再生医療等製品由来DNA検出

◆ 検出法：Alu配列（ヒト特異配列）をターゲットとしたqPCR

Step	実施内容
1	Alu配列−Primer/Probeセットの選定
2	検量線，選択制の検証
3	動物を用いた予備検討（経時・定量）
備考	Step 3は継続検討中

◆ 検出法：遺伝子組換え細胞やウイルスベクターの特異的配列をターゲットとしたddPCR

Step	実施内容
1	アッセイキット（市販品）にてワークチェック
2	選択制の検証 （ddPCRは絶対定量のため，検量線の検証不要）
3	動物を用いた予備検討（経時・定量）
備考	Step 3は継続検討中

◆ 生体内分布評価

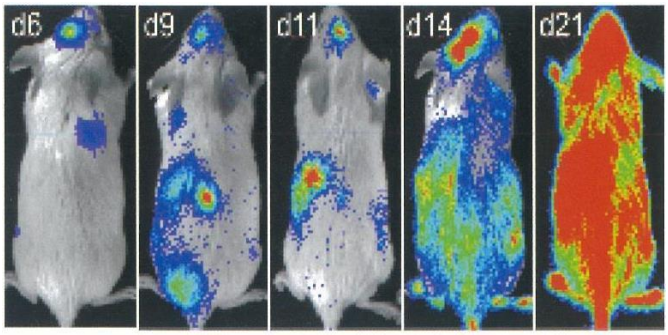
Alu-qPCR法により、移植動物における細胞分布を評価します。
ddPCR法により，移植動物における細胞やウイルス分布を評価します.

被験物質	ヒト間葉系幹細胞，CAR−T細胞，AAVベクターなど
動物	免疫不全マウス
投与	尾静脈、局所投与
採材	評価対象：主要組織 肺、肝臓、心臓、脳、血液 等

安全性評価（非GLP）

In vivo imaging system（IVIS）を用いた標識細胞の検出

◆ 検出法：発光・蛍光標識した細胞を動物に投与し，標識細胞から発せられる微弱な光をIVISで撮影することで，視覚的（半定量的）に体内分布を確認



- 移植／再生医療研究，がん研究等で利用されています
- 同一個体から経時的な体内分布が確認できます

住商ファーマインターナショナル株式会社のIVIS総合カタログから引用

◆ 生体内分布評価：

IVISを用いた半定量評価（スクリーニング）
（例）CAR-T細胞の体内分布を把握し，測定臓器を決定
qPCRまたはIHC法での定量評価の際，測定臓器を絞って評価することが可能

安全性評価（GLP）

タカラバイオを窓口として「メディフォード株式会社」の造腫瘍性試験（*in vivo*）、軟寒天コロニー形成試験（*in vitro*）、単回／反復投与毒性試験サービスをご提供します。それぞれ、各再生医療等製品に合わせて実施します。
「メディフォード株式会社」は、AAALAC認証され再生医療等製品GLP適確認を取得した施設で、高品質のGLP安全性試験を提供することが可能です。

■ *in vivo* 造腫瘍性試験

免疫不全動物に対して再生医療等製品を投与して長期飼育する試験です。腫瘍形成が認められた場合、被験細胞との関連を考慮したうえで造腫瘍性を判定します。観察期間は、被験細胞の造腫瘍性リスクおよび生体内からの消失時期を考慮して設定します。

安全性評価	概　要	特　徴
in vivo **造腫瘍性試験**	**【動物】** 免疫不全マウス（ヌード、NOG、NSG）、免疫不全ラット（ヌード） **【試験群】** 対照群、被験物質群（経路次第で陽性対照群設定） **【動物数】** 雌雄各10匹/群（最低評価数6匹／群以上）臨床使用次第で片性 **【細胞移植】** 最大投与可能量又は最大耐量、皮下・臨床経路 他 **【判定】** 移植後週1回の触診、腫瘍径計測、病理組織学的検査 **【試験期間】** 移植後4～16週以上、細胞消失又は陽性対照による **【リスク評価】** 腫瘍形成匹数、転移 ※細胞が体内から消失するまでの期間や被験細胞の造腫瘍性の懸念により試験期間が異なりますので、別途お問い合わせください。	試験方法のご相談から承ります

安全性評価（GLP）

■ 軟寒天コロニー形成試験（*in vitro* 造腫瘍性試験）

悪性形質転換した細胞は、足場非依存的増殖を示します。軟寒天コロニー形成アッセイにより、*in vitro*で悪性形質転換した細胞を評価します。

安全性評価	概 要	特 徴
軟寒天コロニー形成試験	**【従来法】** • コロニーの有無により評価（必要細胞数：1×10^6 cells） • 半固形培養培地で3～4週間培養した後、細胞を染色 **【改良法】** • CytoSelect™ 96-well Cell Transformation Assay ➢ 蛍光強度による評価（必要細胞数：1×105 cells） ➢ 6～8日間の培養期間で、悪性形質転換した細胞をスクリーニング可能 • デジタル軟寒天コロニー形成試験 ➢ イメージング機器を用いて、悪性形質転換コロニーを高感度（検出感度0.00001%）に検出（必要細胞数：1×107 cells，8本）	浮遊細胞（血球等）および iPS細胞には不適

■ 単回／反復投与毒性試験

一般動物又は免疫不全動物に対して再生医療等製品を単回投与し、毒性を評価します。
評価項目は、医薬品ガイドラインの反復投与毒性試験に準じます。必要に応じて生理機能に及ぼす影響（安全性薬理コアバッテリー）および局所刺激性についての評価を行います。

安全性試験	概 要	特 徴
単回投与毒性試験	**【動物】** 一般動物、免疫不全マウス（ヌード、NOG、NSG）、免疫不全ラット（ヌード） **【試験群】** 対照群、被験物質群（最大投与可能用量または最大耐用量） **【動物数】** 雌雄各10匹／群、検査内容によりサテライト群を設定 **【検査】** 一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査、安全性薬理コアバッテリー（循環、呼吸、中枢）、局所刺激性（投与部位の病理学的検査）等 **【試験期間】** 投与後14日間観察，または臨床適用に応じて設定	免疫染色やPCRを用いたトキシコキネティクス試験との複合も可能
反復投与毒性試験	※臨床適用に合わせた試験内容をご提案いたします。	蓄積性のある被験細胞 のみが対象
均一性・安定性試験	毒性試験で用いる投与液中の細胞の濃度及び生存率を確認	必要に応じて、測定法のバリデーション試験を行い、測定法の信頼性を保証します

全身・局所への影響や主要な生理機能、製造工程由来不純物の影響評価などにご利用ください。

有効性評価

体性幹細胞、ES細胞、iPS細胞等に由来する再生医療等製品の開発という新たな取り組みをされるお客様の多様なニーズにお応えします。

■ 対応動物

免疫不全動物

動物種	系　統
NSGマウス	NOD.Cg-*Prkdc*^{scid}*Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ
NOGマウス	NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Sug}/ShiJic
NOD/SCIDマウス	NOD.CB17-*Prkdc*^{scid}/J
SCIDマウス	CB17/Icr-*Prkdc*^{scid}/CrlCrlj
Nudeマウス	CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj，BALB/cAJcl-*nu*/*nu*
Nudeラット	F344/NJcl-*rnu*/*rnu*

上記の他、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）に準拠した実施が可能です。

病態モデル動物

疾患分野	モデル動物（動物種）
肝炎	非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）モデル（マウス） 四塩化炭素誘発肝炎モデル（マウス） コンカナバリンA肝炎（マウス） チオアセトアミド誘発肝炎（ラット）
腎炎	ピューロマイシン誘発腎障害モデル（ラット）
末梢動脈疾患	下肢虚血モデル（ラット、マウス、ウサギ）
関節，軟骨	膝軟骨全層欠損モデル（ラット）
	コラーゲン誘発関節炎モデル（ラット、マウス）
	変形性関節症モデル（ラット）
心筋梗塞	虚血 – 再灌流モデル（ラット、ウサギ）
脳梗塞	一過性局所脳虚血モデル（ラット）
中枢	低酸素性虚血性脳症（HIE）モデル（ラット）
	ピロカルピン誘発てんかんモデル（ラット）
	パーキンソン病モデル（ラット）
筋疾患	デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル（マウス）

ご要望に応じて、他の病態モデルについても対応可能です。

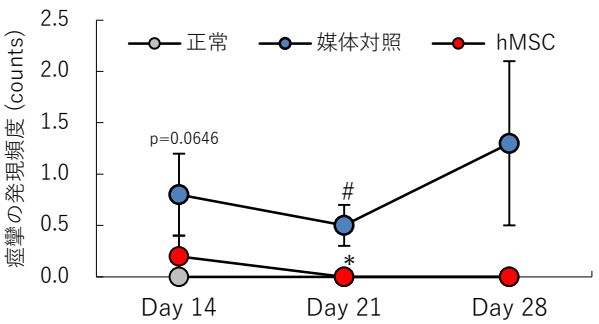
＜病態モデル＞
疼痛、感染症、循環器系、呼吸器系、腎泌尿器系、免疫系、血液系、炎症、アレルギー、消化器系、皮膚、糖・脂質代謝系、がん、*in vitro*薬効試験　等

費用、納期、納品物は試験の設定条件により異なります。
別途お問い合わせください。

有効性評価

ピロカルピン誘発てんかんモデルを用いた痙攣発現の評価

痙攣の発現頻度



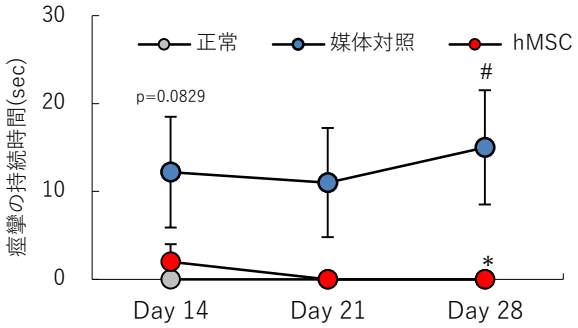
平均値±標準誤差，n=6

hMSC群は媒体対照群と比較して，経時型多重比較にて有意差が認められた．

#: p<0.05 正常群と比較して有意差あり（Student's *t* -test）
*: p<0.05 媒体対照群と比較して有意差あり（Student's *t* -test）

hMSC：ヒト骨髄由来間葉系幹細胞（1×10⁶ cells/body）

痙攣の持続時間

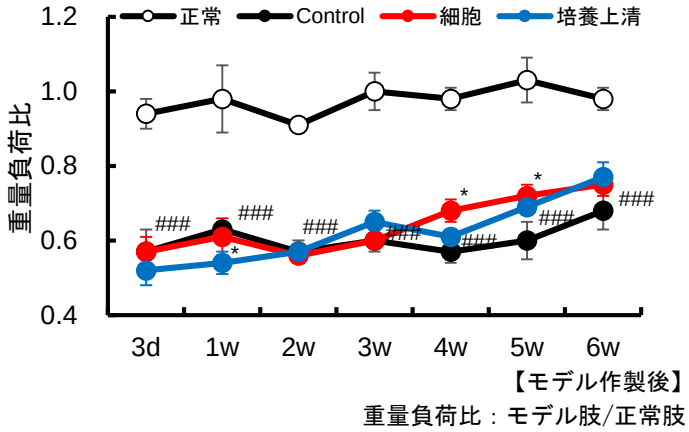


平均値±標準誤差，n=6

hMSC群は媒体対照群と比較して，経時型多重比較にて有意差が認められた．

#: p<0.05 正常群と比較して有意差あり（Student's *t* -test）
*: p<0.05 媒体対照群と比較して有意差あり（Student's *t* -test）

膝軟骨全層欠損モデルを用いた重量負荷比による薬効評価

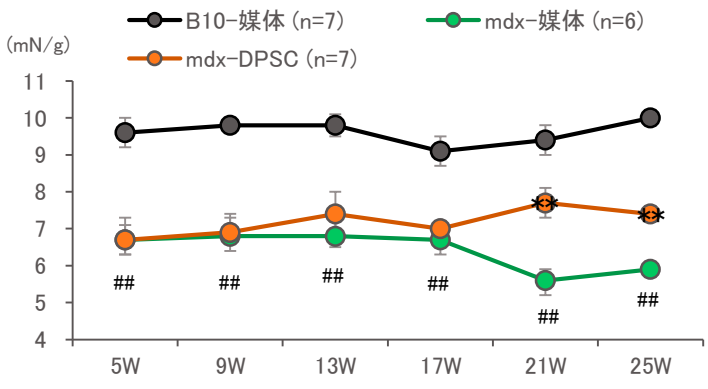


重量負荷比：モデル肢/正常肢

平均値±標準誤差
###: p<0.001，正常群と比較して有意差あり（Student's *t* -test ）
*: p<0.05，Control群と比較して有意差あり（Student's *t* -test ）

細胞：SDラット胎児（妊娠18日目）大腿骨骨頭由来初代細胞（1×10⁶ cells/site）

デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルを用いた最大筋力の評価



平均値±標準誤差
##: p<0.01 B10-媒体群と比較して有意差あり（Student's *t* -test ）
**: p<0.01 mdx-媒体群と比較して有意差あり（Student's *t* -test ）

DPSC：ヒト歯髄由来間葉系幹細胞（1×10⁶ cells/body）

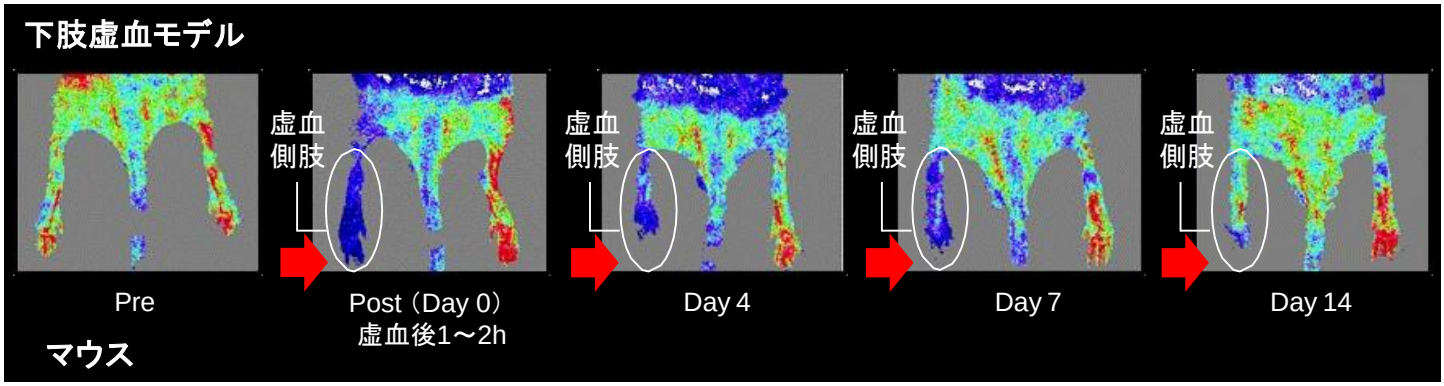
費用、納期、納品物については別途お問い合わせください。

タカラバイオ　GLP　検索

有効性評価

■ 各種モデル動物による有効性の評価

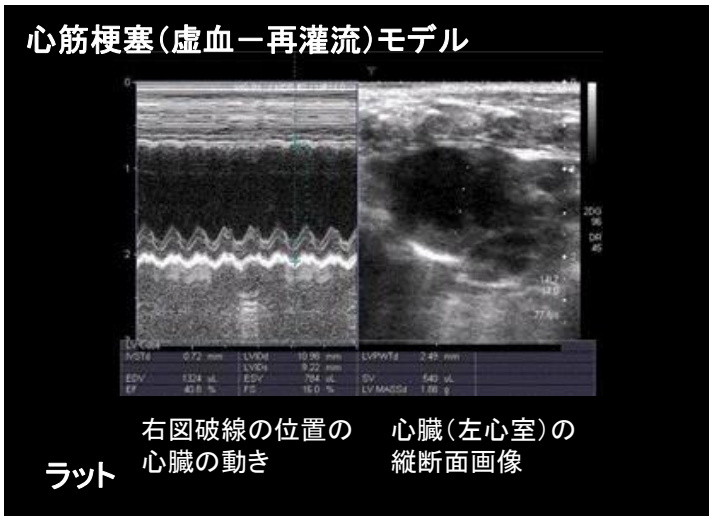
下肢虚血モデルを用いた画像血流計による血管新生の評価

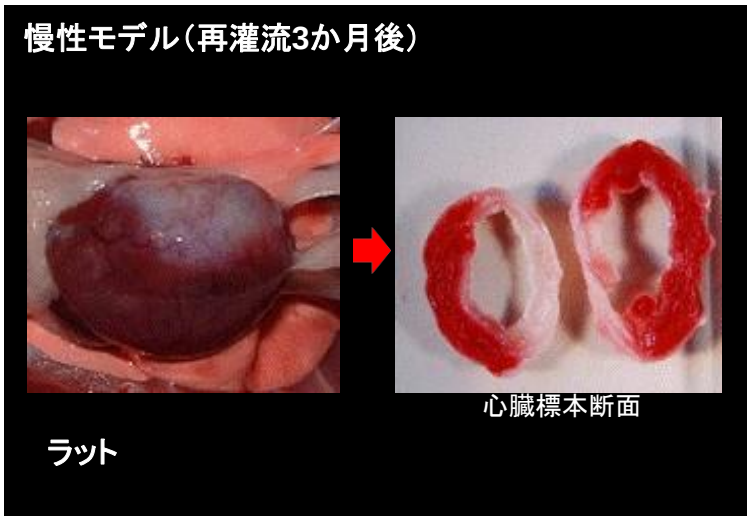


関節炎モデルを用いた軟X線写真による関節症の評価

心筋梗塞モデルを用いた心エコーによる梗塞巣の評価

（拡張末期左室容積：LVEDV、収縮末期左室容積：LVESV、左室駆出率：LVEF など）





・本チラシに記載された社名および製品名は、特に記載がなくても各社の商標または登録商標です。

2024年2月修正N

タカラバイオ株式会社

■ 受託サービスに関するお問い合わせ
滋賀県草津市野路東七丁目4番38号 〒525-0058
TEL 077-565-6999

Website https://catalog.takara-bio.co.jp/jutaku/

取扱店