

# 代理店様勉強会 2024年10月

当社で展開する受託試験について

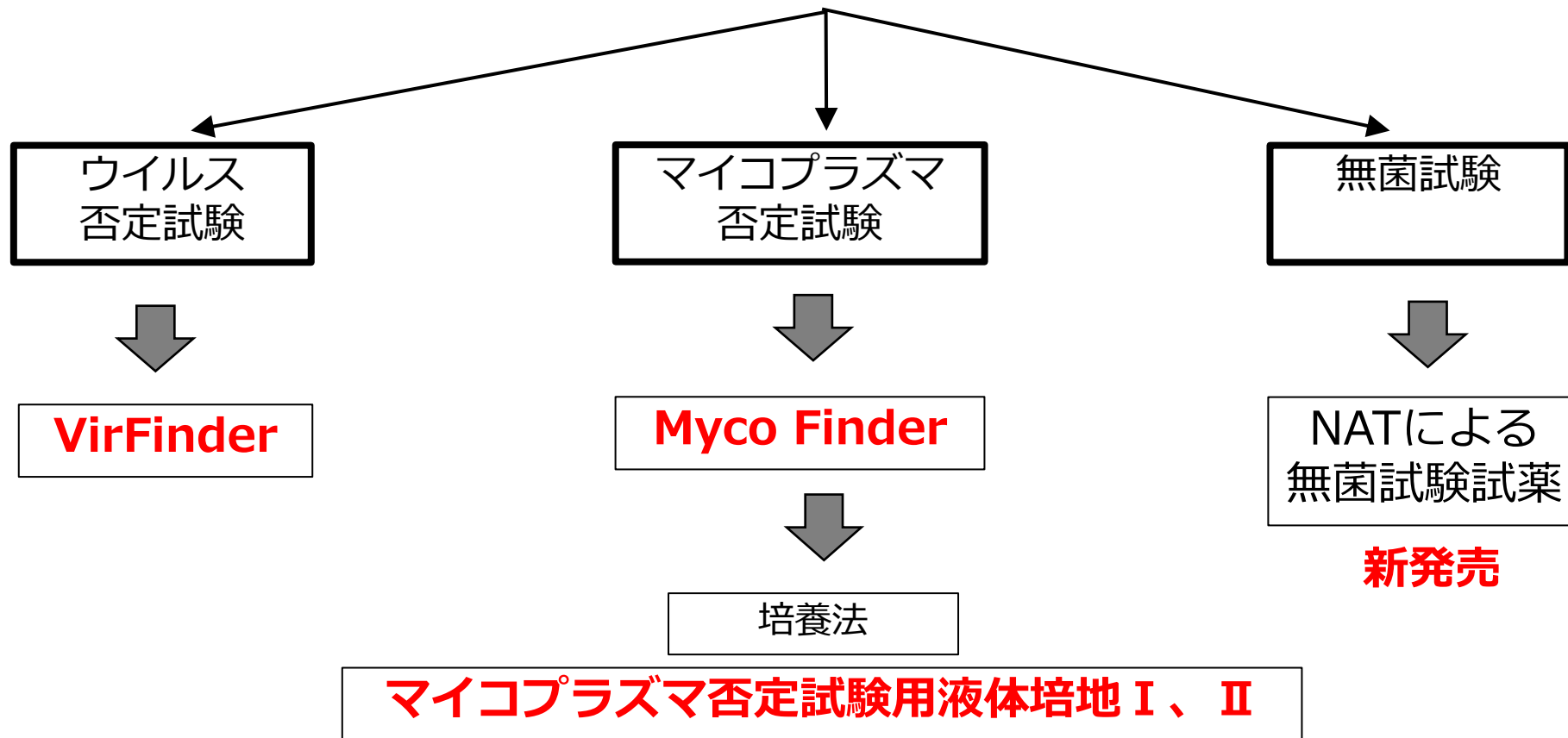
2024年10月24日

島津ダイアグノスティクス株式会社

CC営業部


# 島津ダイアグノスティクス 安全性試験試薬の展開

## 再生医療における安全性試験



安全性試験に対応する試薬のラインナップを各種取り揃えている

# ISO/IEC 17025:2017認定取得

 SHIMADZU 島津ダイアグノスティクス 株式会社  
Excellence in Science

ご関係者 各位

2023年6月6日  
島津ダイアグノスティクス株式会社

## ISO/IEC 17025:2017 認定取得のお知らせ

この度、島津ダイアグノスティクス株式会社 中央研究所（茨城県結城市）は、2023年4月14日に核酸増幅法によるマイコプラズマ否定試験について、ISO/IEC 17025:2017の試験所認定を取得いたしました（認定番号 119787）。これにより、自社において国際的に通用する試験業務が行えるようになりました。

ISO/IEC 17025:2017とは、試験所及び校正機関が正確な測定・校正を実施する能力を有するかを第三者認定機関が国際規格に基づき認定する規格であり、品質マネジメントシステムと技術力が審査されます。測定・校正結果の信頼性を判断する世界基準であり、多国間相互認証の取り決めにより国際的に通用するものです。認定試験所・校正機関が発行する証明書類には認定マークを記載でき、品質の信頼性を高めることができます。

当社および島津グループは今後も細胞関連事業に注力し、培地、安全性試験試薬等について一層の信頼性向上を図り、お客様に支持される高品質な製品を提供していくとともに、製品の導入サポートや受託サービスを展開してまいります。



ISO/IEC 17025:2017とは、試験所及び校正機関が正確な測定・校正を実施する能力を有するかを第三者認定機関が国際規格に基づき認定する規格であり、品質マネジメントシステムと技術力が審査されます。測定・校正結果の信頼性を判断する世界基準であり、多国間相互認証の取り決めにより国際的に通用するものです。認定試験所・校正機関が発行する証明書類には認定マークを記載でき、品質の信頼性を高めることができます。

当社中央研究所は『核酸増幅法によるマイコプラズマ否定試験』について、ISO/IEC 17025:2017の試験所認定を取得しております。

これまで培ってきた技術と経験を活かし、自社試薬を用いたマイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験をはじめとした受託試験業務を展開してまいります。

# 本日のトピックス

- 細胞の安全性試験

- マイコプラズマ否定試験

- ウイルス否定試験

- ✓ 安全性試験導入サポートのご紹介

- 無菌試験

- エンドトキシン試験


# マイコプラズマとは

## 特徴

- 細胞壁を持たず自己増殖能を有する最小の微生物。ろ過滅菌フィルター（0.22 μm）を通過する。
- ペニシリン系の薬剤は無効で、カナマイシンやゲンタマイシン等に耐性を持つものが多い。
- 動植物界に広く分布し、種に特異的な感染を示す。
- 培養細胞では血清などの試薬類、培養に携わる研究者等を介し、種を超えて感染する。
- 多くは培養細胞表面で細胞と共存して増殖する。細胞変性を生じず、培養液の混濁も認められないため、汚染に気づくことが極めて困難である。

多くの実験室で維持されている培養細胞でマイコプラズマの汚染が高頻度に見られるとの報告がある\*。  
⇒ 汚染細胞を用いて医薬品が製造された場合、重大な事態を招く可能性がある。

\*小原ら, *Tiss. Cult. Res. Commun.*, 2007, 26, p.159-163

- 
- ・ 医薬品製造に用いる細胞基材
  - ・ 細胞・組織加工医薬品

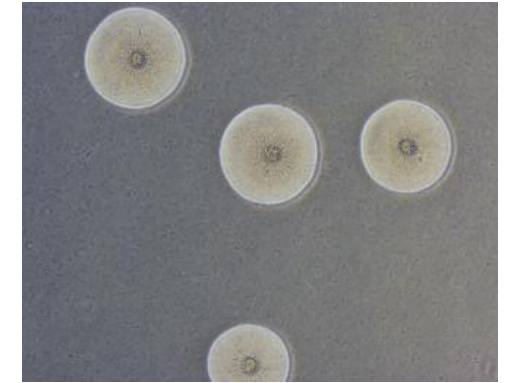


安全性確保のために  
適切なマイコプラズマ否定試験の実施が必要

# 「マイコプラズマ否定試験」について

## A : 培養法

マイコプラズマを**直接培養して検出**する方法で、マイコプラズマ特有の目玉焼き状のコロニー形成の有無により判定する。最終判定に**28日間以上必要**。

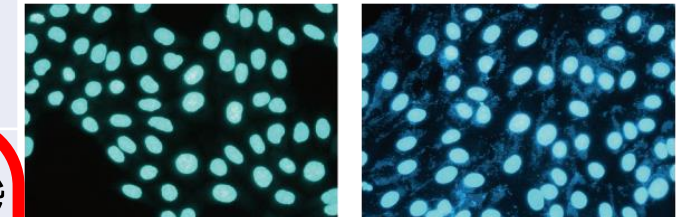


## B : 指標細胞を用いたDNA染色法

指標細胞の存在下でマイコプラズマを培養して検出する方法で、**核酸を染色**することにより判定する。判定には**熟練を要する**

## C : NAT(核酸増幅法)

NATは細胞懸濁液や培養上清から抽出した核酸中の、マイコプラズマに由来する核酸の存在の有無を**高感度に検出**する。**少ない検体量、短時間で検出可能**



陰性細胞

陽性細胞

# ウイルス否定試験 関連法令

再生医療では患者やドナーから採取した細胞や組織を体外で培養し作製した細胞加工物を患者に投与する。患者および細胞加工従事者が重篤な感染症に罹患することを防ぐため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が厚生労働省より施行された。本法律では細胞提供者について血清学的試験などの検査により、ウイルス8種（HIV, HCV, HBV, PVB19, HTLV, WNV, EBV, CMV）の存在を否定するよう記載されている。

## 再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (令和4年4月1日改正)

再生医療等製品が同種の場合（他家）

**HIV, HBV, HCV, HTLV-1, PVB19**

免疫抑制状態の再生医療等を受ける者に  
特定細胞加工物の投与を行う場合

**CMV, EBV, WNV**

再生医療等を受ける者の細胞を用いる場合  
製造工程中の交差汚染の防止、製造者の安全対策

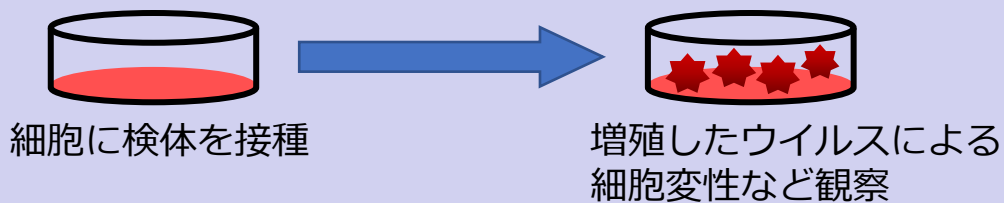
**HIV, HBV, HCV, HTLV-1, PVB19**

**ウイルス8種を高感度かつ迅速に検出可能な系が求められる**

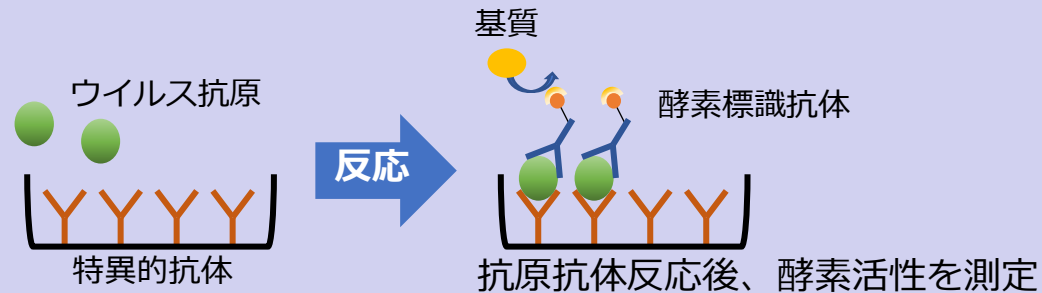
# 様々なウイルス検査方法

従来の血清学的検査ではウィンドウピリオドの存在のため感染初期は陰性判定となる可能性や、培養検査では判定までに時間を要するため、再生医療等製品の検査法として合目的的ではないと考えられる。

## ウイルス分離培養検査



## 血清学的検査（ELISA法など）



## 核酸増幅試験法（NAT法）



Real-Time RT-PCR法を用いた高感度かつ迅速なウイルス検出法の開発



# 安全性試験試薬導入サポート

こんなお悩みはございませんか？

## ● 導入評価に自信が無い

- ✓ NATの経験がない
- ✓ リアルタイムPCR装置がない
- ✓ 試験環境が整っていない
- ✓ 生菌が取り扱いえない

## ● プロトコルを改善したい

- ✓ 参照品(生菌など)を使用した評価
- ✓ DNA抽出の改善評価
- ✓ 培地との比較評価
- ✓ 集菌試薬を用いた評価



お悩みやお困りごと

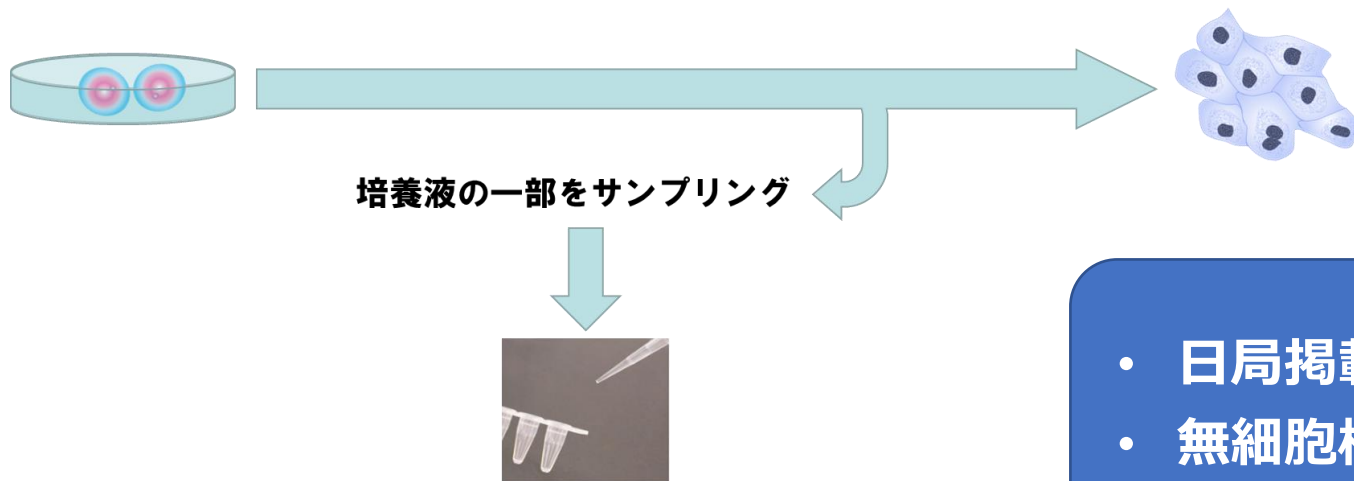
私たちが解決のお手伝いをさせていただきます

# 導入サポートの例(Myco Finder)

## マイコプラズマ否定試験試薬 Myco Finder™ 導入サポートサービス

- ✓ マイコプラズマ否定試験試薬Myco Finder™ (NAT) による高感度試験\*
- ✓ 生菌を用いた評価 (日局記載の生菌 *Mycoplasma hyorhinis*)
- ✓ 細胞懸濁液 (最大  $1 \times 10^6$  個以下の細胞) を対象
- ✓ お客様のご要望に応じた個別プランの対応も可能

※ 第十八改正日本薬局方 参考情報に準拠



培養液中のマイコプラズマ量をモニタリング

### 日局掲載7菌種

*Acholeplasma laidlawii*

*Mycoplasma arginini*

*Mycoplasma fermentans*

*Mycoplasma hyorhinis*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma orale*

*Mycoplasma salivarium*

- 日局掲載の7菌種(生菌)での評価が可能!
- 無細胞検体(培養上清など)での評価も承ります

# 導入サポートの例(VirFinder)

## ウイルス否定試験試薬 VirFinder™導入サポートサービス

- ✓ ウイルス否定試験試薬VirFinder™ (NAT)による高感度試験
- ✓ 細胞懸濁液（最大  $1 \times 10^6$  個以下の細胞）および培養上清 を対象
- ✓ 検査対象は5種類(6項目)、もしくは8種類(9項目)のウイルス
- ✓ お客様のご要望に応じた個別プランの対応も可能

- 細胞培養工程内のコンタミ管理
- セルバンクのコンタミチェック
- 施設への物品の受け入れ検査


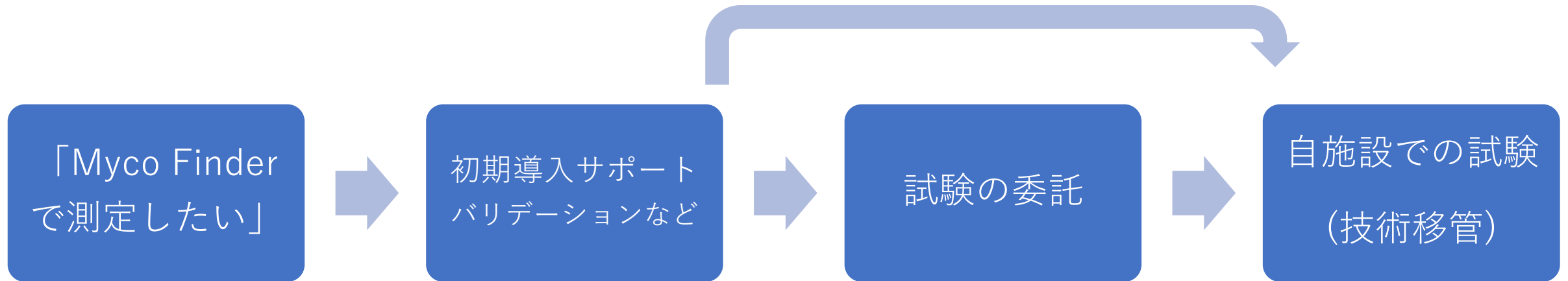
### 実施例

検査内容			
疑似検体		ランコントロール	
陰性	陽性(スパイク)		
お客様検体	お客様検体+陽性コントロール	陰性コントロール	陽性コントロール

メニュー	検査項目										
	HIV-1		HIV-2	PVB19	HCV	HBV	HTLV	hB2M*	WNV	EBV	CMV
	LTR	pol									
ウイルス試験 5種類(6項目)	●	●	●	●	●	●	●	●			
ウイルス試験 8種類(9項目)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●



# お客様のお困りごとに対応します！



安全性試験PCR試薬の導入に限らず、  
様々なお困りごとに導入サポートサービスで対応しています  
こんなことができますか？だけでも結構です  
お気軽にお声がけください

# 無菌試験法

- 無菌試験法は無菌であることが求められている原薬、製剤に適用される試験です。また再生医療や細胞を用いた治療においては、細胞加工物への細菌等の微生物混入は安全性において非常に大きなリスクとなり得ます。
- 細胞加工物では原料である細胞や血液、組織への殺菌処理や、製造工程内に滅菌工程を設定することは困難です。マイコプラズマと同様に、最終製品について無菌性を試験により示すことが必須とされています。
- 液状チオグリコール酸培地（主に嫌気性細菌、30～35℃）、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地（真菌及び好気性細菌、20～25℃）を用いて14日間以上培養を行うと定められています。

メンブランフィルター法

ろ過可能な製品に適用する

直接法

培地容量の10%を超えないように、培地に直接接種する

# エンドトキシン試験

- エンドトキシン(和名：内毒素)とは細菌の細胞内に保有され、その菌体の破壊によって遊出してくる毒素であり、グラム陰性細菌の細胞壁に由来するリポ多糖です。エンドトキシンは血中に入ると極微量で発熱を惹起し、場合によってはエンドトキシンショックから臓器不全など重篤な症状が生じることがあります。
- エンドトキシン試験法は、カブトガニ (*Limulus polyphemus*または*Tachypleus tridentatus*) の血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて、グラム陰性菌由来のエンドトキシンを検出または定量する方法です。この試験法はエンドトキシンの作用によるライセート試薬のゲル形成を指標とする「ゲル化法」、光学的变化を指標とする「光学的定量法」の二つの方法に大別されます。



エンドトキシン 試験法	ゲル化法	エンドトキシンの存在によるライセート試薬の凝固反応に基づいて、エンドトキシンを検出または定量する	
		比濁法	ライセート試薬のゲル化過程における濁度変化を指標とする
	光学的定量法	比色法	エンドトキシンのライセート試薬との反応により、発色合成基質から遊離される発色基の量を吸光度または透過率で測定する

# 当社で対応可能な受託試験

		サービス名
マイコプラズマ 否定試験	A法(培養法)	マイコプラズマ否定試験 (培養法)
		マイコプラズマ否定試験 (培養法) 発育阻害確認試験
	C法(核酸増幅法)	マイコプラズマ否定試験 (NAT法) 細胞懸濁液
		マイコプラズマ否定試験 (NAT法) 無細胞検体
ウイルス否定試験	核酸増幅法 (NAT)	ウイルス否定試験 (NAT法-TypeA)
		ウイルス否定試験 (NAT法-TypeA/B)
無菌試験	メンブランフィルター法	
	直接法	
エンドトキシン試験	比色法	エンドトキシン試験 比色法