

「抗体医薬品製造 ～ 基礎から基盤技術開発まで～」 目次

序論 抗体医薬品製造・品質管理技術の概要

～ 高度化するバイオ医薬品製造 ～

大政 健史

1 はじめに

2 バイオ医薬品の製造技術について

3 まとめと今後の展望

参考文献

第1章 抗体医薬品の製造基礎

第1節 新規CHO細胞を用いた医療用組換えタンパク質発現細胞株の構築

堀内 貴之

1 はじめに

2 CHO-MK細胞のホストセルバンクの作製

2.1 上皮様細胞の不死化

2.2 増殖力の高い細胞の育種

2.3 倍加時間10時間の高い増殖性

2.4 ホストセルバンクとしての管理

3 発現細胞株の高い生産性

3.1 発現細胞構築プラットフォーム

3.2 バイオシミラー発現細胞の構築

3.3 わずか5日間の培養で10 g/Lの抗体生産

4 おわりに

第2節 ウイルス安全学概論

森 ゆうこ

1 はじめに

2 ウイルス安全性の基軸となるガイドライン～ ICHQ5A (R1) ～

3 ウイルス否定試験

3.1 感染性試験

3.2 電子顕微鏡観察

3.3 逆転写酵素活性試験

3.4 in vitro 試験

3.5 in vivo 試験

3.6 抗体産生試験

3.7 種特異的ウイルス試験

4 ウイルスクリアランス試験

4.1 スケールダウンモデルの構築

4.2 工程解析のためのモデルウイルス

4.3 予備試験

4.4 ウイルスクリアランス指数の評価

5 ウイルス安全性評価試験実施の際の留意点

6 おわりに

第3節 抗体医薬品の品質管理概論

本田 真也

1 はじめに

2 医薬品の品質の確保

3 品質のガイドライン

4 日本薬局方

5 生物学的製剤基準

6 抗体医薬品の製造

6.1 製造工程のあらまし

6.2 生産株の調製

6.3 セルバンクの構築

6.4 培養工程

6.5 精製工程

6.6 製剤工程

7 バイオ医薬品を構成する成分

7.1 目的物質

7.2 目的物質関連物質

7.3 製造工程由来不純物

7.4 目的物質由来不純物

7.5 混入汚染物質

7.6 添加剤

8 抗体医薬品の原薬および製剤の品質

8.1 外観・性状

8.2 確認試験

8.3 純度と不純物

8.4 力価

8.5 物質量

8.6 その他の特性

9 中間体の品質

10 標準品および標準物質

11 分析法バリデーション

12 原材料の品質

12.1 細胞基材

12.1.1 セルバンクの特性解析

12.1.2 セルバンクの純度試験

12.1.3 セルバンクの安定性評価

12.2 遺伝子発現構成体

12.2.1 遺伝子発現構成体の構造

12.2.2 細胞基材中の遺伝子発現構成体の特性

12.2.3 細胞基材中の遺伝子発現構成体の安定性

12.3 培地

12.4 インスリン、プロテインA

12.5 医薬品添加剤（添加剤）

13 ウイルス安全性評価

13.1 細胞株のウイルス試験

13.1.1 内在性ウイルス試験／レトロウイルス試験

13.1.2 非内在性ウイルス試験／外来性ウイルス試験

13.2 未加工／未精製バルクのウイルス試験

13.3 精製バルクのウイルス試験

13.4 ウイルスクリアランス試験

13.4.1 ウイルスクリアランス工程評価試験

13.4.2 ウイルスクリアランス工程特性解析試験

13.4.3 ウイルスクリアランス試験の実施

14 製造プロセスの管理

14.1 プロセスコントロール

14.2 工程内管理試験

14.3 プロセスバリデーション

15 抗体医薬品の特性解析

15.1 構造

15.1.1 アミノ酸配列

15.1.2 末端アミノ酸、末端アミノ酸配列

15.1.3 ペプチドマップ

15.1.4 スルフヒドリル基およびジスルフィド結合

15.1.5 糖鎖

15.1.6 人為的修飾

15.1.7 物理化学的性質

- 15.1.8 質量スペクトル
 - 15.1.9 電気泳動パターン
 - 15.1.10 液体クロマトグラフィーパターン
 - 15.2 生物学的性質
 - 15.2.1 結合特性
 - 15.2.2 機能的特性
 - 15.3 不純物
 - 16 抗体医薬品の原薬および製剤の安定性
 - 16.1 試験項目
 - 16.2 保存条件
 - 16.3 測定期間と測定頻度
 - 16.4 測定試料
 - 16.5 安定性モニタリング
 - 17 製法の変更と品質
 - 18 製法の確立と品質
 - 19 おわりに
- 参考文献

第4節 抗体医薬品における蛋白質凝集メカニズム・凝集体形成防止・製剤安定化

城 慎二, 鳥巢 哲生, 内山 進

- 1 はじめに
 - 2 凝集体の分析について
 - 3 蛋白質凝集のメカニズム
 - 4 製剤中での凝集抑制・安定化
 - 4.1 構造変化に伴う凝集の抑制
 - 4.2 コロイド安定性の向上による凝集抑制
 - 4.3 界面への吸着を介する凝集体粒子生成の抑制
 - 5 開発段階における凝集安定性評価
 - 6 実際の製剤での機械的ストレスによる凝集体生成
 - 7 おわりに
- 参考文献

第5節 アップストリームプロセスにおける抗体医薬品の凝集メカニズム～宿主細胞や培養液では何が起きているのか?～

鬼塚 正義

- 1 はじめに
 - 2 培養液中における組換え抗体の凝集
 - 3 宿主細胞中における組換え抗体の凝集
 - 4 凝集抗体はタンパク質品質管理機構を通過する? ～凝集抗体の分泌～
 - 5 灌流培養を利用した抗体凝集抑制
 - 6 おわりに
- 謝辞
参考文献

第2章 抗体医薬品の基盤技術開発

第1節 抗体医薬品の製造開発概論

須澤 敏行

- 1 抗体医薬品の製造プロセス開発における環境変化
- 2 抗体医薬品の製造プロセスの概要とこれから必要となる技術
- 3 抗体医薬品製造のための基礎技術の進展
 - 3.1 宿主発現系の利用及び新展開
 - 3.2 抗体医薬品の培養プロセスと開発動向
 - 3.3 抗体医薬品の精製プロセスと開発動向
- 4 抗体医薬品の製造コスト低減へのアプローチ

- 5 抗体医薬品の開発を加速化するための規制環境の変化
 - 6 抗体医薬品の今後の製造法開発における展望と課題
- 参考文献

第2節 抗体医薬品の原薬製造におけるダウンストリームプロセス設計とスケールアップ技術

山本 修一

- 1 はじめに
 - 2 ダウンストリームプロセスとクロマトグラフィー
 - 3 キャプチャークロマトグラフィー
 - 4 マルチカラム連続操作
 - 5 ポリッシュクロマトグラフィープロセスの設計方法(フロースルークロマトグラフィー)
 - 6 おわりに
- 参考文献

第3節 抗体医薬品の培養工程におけるセンシング

生田目 哲志

- 1 はじめに
 - 2 センシングの目的
 - 2.1 プロセス変数とセンシングの対象
 - 2.2 品質マネジメントとセンシングの関係
 - 3 センシングの方式
 - 4 センサに望まれる特性
 - 5 インラインセンサを活用したバイオリアクターの開発
 - 5.1 アドバンスドコントロールバイオリアクターシステム
 - 5.1.1 近赤外分光法 (Near infrared spectroscopy) によるグルコース/乳酸濃度の予測
 - 5.1.2 誘電分光法 (Dielectric spectroscopy) による生細胞密度の予測
 - 5.1.3 グルコース濃度の高度制御
 - 5.2 パーフュージョン培養への応用
 - 6 おわりに
- 脚注
参考文献

第4節 抗体医薬品の原薬製造におけるシングルユース技術の導入と課題 (1)

松田 博行

- 1 シングルユース製品について
 - 1.1 シングルユース製品の活用の背景
 - 1.2 シングルユース製品活用のメリット
 - 1.3 シングルユース製品活用のデメリット
 - 1.4 抗体医薬品の製造工程で使用されるシングルユース製品
 - 1.5 シングルユース製品の材質
- 2 シングルユース製品の導入のために
 - 2.1 シングルユース製品のリスクアセスメント
 - 2.2 シングルユース製品のリスク
- 3 シングルユース製品の抗体医薬品の品質への影響
 - 3.1 溶出物不溶性異物
 - 3.2 不溶性微粒子および不溶性遺物
 - 3.3 エンドトキシンおよび微生物
 - 3.4 シングルユース製品の安定供給
- 4 シングルユース製品の管理
 - 4.1 シングルユース製品のサプライヤーへの監査
 - 4.2 シングルユース製品の受入れ
- 5 抗体医薬品の製造工程でのシングルユース製品の具体例

- 5.1 抗体医薬品製造工程でのシングルユース製品
- 5.2 シングルユース培養装置
- 5.3 シングルユース培養装置の使用上の注意点
- 5.4 シングルユース培養用バッグによる培地への注意点
- 5.5 シングルユース動物細胞培養用バッグを使用する利

点

6 おわりに

参考文献

第5節 抗体医薬品の原薬製造におけるシングルユース技術の導入と課題 (2)

上根 祐

- 1 はじめに
- 2 シングルユース業界の状況
- 3 バイオ医薬品の製造工程とシングルユース設備
 - 3.1 MCB/WCB
 - 3.2 拡大培養
 - 3.3 本培養 (生産培養)
 - 3.4 細胞分離
 - 3.5 精製
 - 3.6 UF/DF
 - 3.7 充填
 - 3.8 凍結・保存
- 4 シングルユースとマルチユース (ステンレス設備) のメリットとデメリット 1
 - 4.1 フレキシビリティ (Flexibility)
 - 4.2 スペース (Space)
 - 4.3 納期 (Delivery)
 - 4.4 コスト (Cost)
 - 4.5 品質 (Quality)
 - 4.6 生産性 (Productivity)
 - 4.7 センシング技術
 - 4.8 デジタル化 (データ収集)
- 5 バイオ医薬品工場建設時の留意点
 - 5.1 立ち上げ期間
 - 5.2 設備構成
 - 5.3 設置エリア
- 6 使用する際の留意点
- 7 シングルユース設備の限界
- 8 おわりに

第6節 抗体医薬品製造におけるアウトソーシングの動向

岡村 元義

- 1 抗体医薬品製造の専門性、特殊性について
 - 2 抗体医薬品の開発及び製造をアウトソーシングすることの背景
 - 3 バイオ医薬品の開発及び製造を請け負う CMO の動向
 - 4 CMO の選択のポイント
 - 5 抗体医薬品製造のアウトソーシングはどのように変わっていくか?
- 参考文献

第7節 抗体医薬品プロセス開発のアウトソーシング ～チェックポイントや注意

田中 大祐

- 1 細胞株構築 (Cell Line Development)
- 2 培養プロセスの開発
 - 2.1 培養槽と培養技術の選択
 - 2.2 CDMO の選択

- 3 精製工程の開発
 - 4 スケールアップ検証実験から GMP 製造準備
 - 4.1 スケールアップ検証実験
 - 4.2 GMP 製造準備
- 参考文献

第3章 抗体医薬品の市場動向

第1節 バイオ医薬品の市場情報

立花浩司

- 1 バイオ医薬品の市場トレンド

参考文献

第2節 抗体医薬品における製造支援サービス

立花 浩司

- 1 概要
 - 2 主要各社の動向と今後の展望
 - 2.1 富士フイルム (Fujifilm)
 - 2.2 AGC
 - 2.3 旭化成メディカル
 - 2.4 KBI バイオファーマ (KBI BioPharma)
 - 2.5 STgen バイオ (STgen Bio)
 - 2.6 ベーリンガー・インゲルハイムバイオエクセレンス (BI BioXcellence)
 - 2.7 カルティベクス (Cultivecs)
 - 2.8 ロンザ (Lonza)
 - 2.9 サムスンバイオリジクス (Samsung Biologics)
 - 2.10 横浜バイオリサーチアンドサブライ
 - 2.11 UNIGEN
 - 2.12 ウーシーバイオリジクス (薬明生物技術; Wuxi Biologics)
 - 2.13 ジェンスクリプトプロバイオ (金斯瑞蓬勃生物; Genscript ProBio)
 - 2.14 アッヴィコントラクト (AbbeVie Contract)
 - 2.15 マブプレックス (邁百瑞; MabPlex)
 - 2.16 上海ケムパートナー (ChemPartner)
 - 2.17 レンチェラー (Rentschler)
 - 2.18 アビッドバイオサービシーズ (Avid Bioservices)
 - 2.19 キャタレント (Catalent Biologics)
 - 2.20 ちとせバイオリジクス
 - 2.21 味の素バイオファーマサービス (Ajinomoto Bio-Pharma Services)
 - 2.22 サイトバンス・バイオリジクス (Cytovance Biologics)
 - 2.23 エアジェニクス (台康生技; EirGenics)
 - 2.24 グッドウィンバイオテクノロジー (Goodwin Biotechnology)
 - 2.25 エデンバイオリジクス (伊甸生医; EdenBiologics)
 - 2.26 ケムウェルバイオファーマ (Kemwell Biopharma)
 - 2.27 メルクライフサイエンス (Merck Life Science)
 - 2.28 マイセナックス (永昕生物医薬股份有限公司; Mycenax Biotech)
 - 2.29 サーモフィッシャーサイエンティフィック (Thermo Fisher Scientific)
 - 2.30 ゼノジェンファーマ (ZENOGEN PHARMA)
 - 2.31 ロッテバイオリジクス (LOTTE BIOLOGICS)
- 参考文献