

抗体医薬品製造

～基礎から基盤技術開発まで～

Fundamentals and Development of Therapeutic Antibody Manufacturing

- ▶ 抗体医薬品の「製造」に関して注目し、基礎から基盤技術開発までをまとめた！
- ▶ 感染症のほか、がんやアルツハイマー病といった、ヒトの免疫に関わる様々な難治疾患がターゲットとなり注目をあつめる抗体医薬！
- ▶ 国内での生産体制整備の重要性が増す、抗体医薬等のバイオ医薬品！
- ▶ シーズの開発のみならず、それを製造する地道なプロセス開発研究が重要に！
- ▶ 当該分野全般への知見の豊富な大政健史先生（大阪大学大学院教授）ご監修！

<発行要項>

- 発行：2022年11月30日
- 監修：大政 健史
- 定価：本体（白黒） 88,000円(税込)
本体+CD（カラー）99,000円(税込)
- 体裁：A4判・並製・本文192頁
- ISBN：978-4-910581-32-3

刊行にあたって

抗体医薬品が、いま正に世界中で急増する重要な医薬品需要に対応し、かけがえのない人命を救っている。抗体医薬品の研究開発のエコシステムは、COVID-19をはじめとする世界的な感染症の拡大に対し、迅速に連携し協働している。もちろん、抗体医薬品がカバーしている対象は、感染症のみに限られたものではない。がんやアルツハイマー病といった、ヒトの免疫に関わる様々な難治疾患がターゲットになる。

抗体医薬品の製造と流通は、もっぱらグローバルなサプライチェーンネットワークに強く依存しているが、ひとたびパンデミックが発生すると、需給バランスが取れなくなってサプライチェーンが崩壊し、深刻な社会問題を引き起こすことにもつながりかねない。そのため、グローバルなネットワークを頑健にするという観点ももちろん重要なことではあるが、例えば、国内生産の比率を戦略的に増やすことによって、グローバルの変動リスクを事前に回避するといった経営的な判断も押さえておくべきポイントと考えられる。特に、本書の柱の部分に相当する製造に着目すると、高品質な細胞株の構築が必需である一方、不確定性や不均一性など、従来の化学合成と比べると製造そのものが不安定であることから、よりノウハウを蓄積しているCMO（医薬品製造受託機関）やCDMO（医薬品製造開発受託機関）を積極的に活用しようとする動きが見られる。

当該レポートでは、第1章「抗体医薬品の製造基礎」、第2章「抗体医薬品の基盤技術開発」と題して、各界の専門の先生がたの執筆を仰ぐことによって製造技術の動向を紹介している。さらに、第3章「抗体医薬品の市場動向」では、次世代のバイオエコノミーの柱のひとつとして注目される抗体医薬の製造および関連市場に関しても論じている。

なお、本書の刊行にあたっては、当該分野全般への知見の豊富な大政健史先生（大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 教授）に監修をお願いしています。当書籍が、抗体医薬の製造関係者のみならず、研究開発・市場開発に関心を持つ多くの方々にとって業務を考えていくうえでの一助となれば幸いです。

シーエムシー・リサーチ 編集部

執筆者一覧（掲載順）

大政 健史 大阪大学 大学院工学研究科 生物工学専攻 教授
堀内 貴之 株式会社ちとせ研究所 細胞活用本部 取締役
森 ゆうこ ViSpot Inc. 試験部
本田 真也 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 副研究部門長
城 慎 二 大阪大学 大学院工学研究科生物工学専攻（社会人博士課程）、大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所
鳥巢 哲生 大阪大学 大学院工学研究科生物工学専攻 助教
内山 進 大阪大学 大学院工学研究科生物工学専攻 教授
鬼塚 正義 徳島大学 大学院社会産業理工学研究部生物資源産業学域 講師
須澤 敏行 合同会社 BioStrad Lab 代表
山本 修一 山口大学 生命医工学センター（YUBEC）／創成科学研究科 教授（特命）

生田目 哲志 横河電機株式会社 マーケティング本部 イノベーションセンター ライフ研究開発部 バイオエンジニアリンググループ グループ長
松田 博行 藤森工業株式会社 ウェルネス事業本部 先端医療事業推進部 細胞培養事業開発部 細胞加工技術開発課
上根 祐 キリンエンジニアリング株式会社 医薬・バイオプロジェクト部 シニアマネジャー
岡村 元義 株式会社ファーマトリエ 代表取締役
田中 大祐 グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社（Cytiva） エンタープライズソリューションズ 部長
立花 浩司 株式会社シーエムシー・リサーチ リサーチャー

注文書		メルマガ登録	登録済み	登録希望	お申込み・お問合せ
品名	抗体医薬製造 ～基礎から基盤技術開発まで～	価格	本体 80,000円(税込88,000円) 本体+CD 90,000円(税込99,000円) メルマガ会員 本体 72,000円(税込79,200円) 本体+CD 81,000円(税込89,100円)		
会社名		TEL			
部課名		FAX			
お名前		E-mail			
住所	〒				

*書籍はご注文を受けた翌営業日以降順次発送いたします。請求書は別途送付いたします。*お支払いいは請求書指定口座に納品日の翌月末日までに振り込みでお願いします。

構成および内容(1)

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

構成および内容(2)

- 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
 - 3.2 不溶性微粒子および不溶性異物
 - 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 GUF/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
 - 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 サムスンバイオロジクス (Samsung Biologics)
 - 2.10 横浜バイオリサーチアンドサプライ
 - 2.11 UNIGEN

- 2.12 ウーシーバイオロジクス (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 キヤタレント (Catalent Biologics)
- 2.20 ちとせバイオロジクス
- 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・バイオロジクス (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 (Goodwin Biotechnology)
- 2.25 エデンバイオロジクス (伊甸生医; Eden Biologics)
- 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 ロッテバイオロジクス (LOTTE BIOLOGICS)

参考文献

お問い合わせ シーエムシー・リサーチ

TEL : 03-3293-7053 FAX : 03-3291-5789

URL : <https://cmcre.com>

E-mail : re@cmcre.com