

# 微生物発現系を事業中心にする CRDMO サービスプロバイダー

- 組換えタンパク質/ペプチド  
RECOMBINANT PROTEINS/PEPTIDES
- 組換えワクチン  
RECOMBINANT VACCINES
- 核酸薬物  
NUCLEIC ACID DRUGS
- 単ドメイン抗体  
SINGLE-DOMAIN ANTIBODIES
- 組換えプラスミド  
RECOMBINANT PLASMIDS



# CONTENTS

## 目次

<b>01</b>	<b>ヨウハイバイオについて</b>	<b>01-02</b>
<b>02</b>	<b>CRDMOサービスプラットフォーム</b>	<b>03-08</b>
	新薬開発全体ソリューション	04
	菌株関係図	05
	サービス内容	07
<b>03</b>	<b>CROサービス</b>	<b>09-20</b>
	開発方向	09
	サービス内容	09
	mRNA CROサービスのプラットフォーム	10
	“RNASci” mRNAサービスのプラットフォーム	10
	プラットフォームの特徴	11
	ワンストップ式ソリューション	12
	mRNA工芸のプロセス	12
	サービスの詳細	13
	サービスの強み	13
	QCの基準	14
	mRNA精製のケースと細胞評価	15
	CircRNA革新療法CROサービスプラットフォーム	16
	CircRNA研究試薬の調製サービスプラットフォーム	16
	サービスの内容	17
	CircRNAのプロセスフロー	17
	技術プラットフォームの強み	18
	事例	18
	単ドメイン抗体CROのプラットフォーム	19
	全Th生態組換え発現 システム	19
	単ドメイン抗体発現のCROサービス内容	20

<b>04</b>	<b>CDMOサービス</b>	21-22	<b>09</b>	<b>Yaohai Bio-Pharmaの製剤生産サービス</b>	39-40
	ワンストップ式CRDMOサービスプラットフォーム	22		薬剤のGMP生産及び品質管理サービス	39
<b>05</b>	<b>微生物による組換え蛋白質の発現サービス</b>	23-25		バイアル注射剤と滅菌凍結乾燥粉末医薬品の生産ライン	40
	組換え蛋白質CDMOサービスの概要	23		プレフィルド注射剤の生産ライン	40
	組換え蛋白質発現サービスの種類	24		生産キャパシティ	40
	組換え蛋白質サービスプラットフォームの特徴	25	<b>10</b>	<b>Yaohai Bio-Pharmaの品質管理プラットフォーム——QC</b>	41-44
	組換え蛋白質CDMOソリューションの例	26		QC-品質管理体系(GMP)	41
<b>06</b>	<b>核酸医薬プラスミドCDMOサービス</b>	27-34		サービス内容	41
	プラスミドCDMOサービス概要	27		サービスの特徴	42
	プラスミド技術開発プラットフォーム	28		生物分析検証のサービス	42
	プラスミドGMP生産プラットフォーム	29		検証能力	43
	Yaohai Bio-Pharmaプラスミドプロセス開発、GMPプラスミド生産プロセス	29		サービスの保証	44
	試験基準	33	<b>11</b>	<b>Yaohai Bio-Pharmaサービスの品質保証——QA</b>	45-46
	プラスミドソリューションの例	34		サービスの保証	45
<b>07</b>	<b>単ドメイン抗体CDMOサービス</b>	35-36		10項の保証要点を確立	45
	単ドメイン抗体の組換え発現と精製サービスプラットフォーム	35		品質体系の確立原則	46
	単ドメイン抗体サービスの特徴	36		保証体系を書類体系で構築	46
	単ドメイン抗体ソリューションの例	36		コンプライアンスの支援	46
<b>08</b>	<b>Yaohai Bio-Pharmaの原薬の生産サービス</b>	37-38	<b>12</b>	<b>グローバルの登録申請サービス</b>	47-50
	サービスの保証	37		サービス概要	47
	GMP生産及び品質管理	38		サービス内容	47
	サービスの項目	38		サービスの強み	48
	GMP原薬の高い生産性と柔軟性	38		プロジェクト管理&サービスプロセス	49
				サービス保障	49
				サービスプロセス	50
			<b>13</b>	<b>Yaohai Bio-Pharmaを選んだ理由</b>	51-52

# ABOUT YAOHAI BIO-PHARMA

## 耀海生物について

中国江蘇耀海生物のヤハイ バイオ(Yaohai Bio-Pharma) 製薬有限会社は2010年8月に設立され、江蘇省泰州市中国医薬産業団地に位置するハイテク企業です。2012年に『医薬品生産許可書』を取得、主に微生物発現系を使用するCRDMOサービスプロバイダーであり、組換え蛋白質/ペプチド、ナノボディ、遺伝子治療医薬品及び核酸医薬品、新規組換えワクチンなどの製品を中心にCRO/CDMO/MAHの開放式且つ一体化した産業・研究プラットフォームの構築に取り組んでいます。事業範囲は、エンジニアリングによる細菌の作り、菌株ライブラリの構築、小規模試験プロセスの開発と最適化、パイロット規模プロセスのスケールアップ生産、臨床サンプルの調製、品質基準の確立、分析法の開発と検証、コンプライアンスに準拠した生産 (GMP)、品質管理体系の確立、登録申請を含む医薬品のライフサイクル全体のワンストップCMCサービスなどが挙げられます。

弊社は「心を込めて奉仕し、共に未来を創る」というサービスコンセプトを貫いています。「グローバル基準を確立、新薬の進歩を加速し、健康な生活を支える」ことを使命とし、グローバルの新薬開発に力を注ぎ続けています。

# Yaohai Bio-Pharma—— プロトップのCRDMO企業で、 新薬の創出をサポートし、加速する。

**12+**年+

**市場を深く耕す**

微生物で発現  
CRDMOパイロット

**100+**

**プロジェクト実績**

100件のCRDMOプロジェクトを完成

**100+**

**審査に通る**

順調に審査に通る  
NMPA審査に通る

**300+**

**グローバルクライアント**

多数のグローバル企業と戦略提携関係を築いた

**300+**

**プロジェクトを行う予定**

臨床プロジェクト100+  
予備産業プロジェクト200+

# YAOHAI BIO-PHARMA CRDMO SERVICE PLATFORM

耀海生物  
CRDMOのサービス



## 新薬開発のトータルソリューション

技術的な壁を破る プラットフォームの勢いを注入する

- C** ● 受託カスタマイズサービス

- R** ● 単ドメイン抗体組換え発現と精製
- mRNA UTR/IRESシーケンスのスクリーニング
- CircRNAサンプルの調製と活性評価
- 分析法の確立
- 組換え蛋白質サンプルの調製
- 宿主株のスクリーニング
- LNPの調製

研究サンプル  
カスタマイズ

カスタマイズ開発

D

- 菌株の作り
- オリジナル株ライブラリ構築
- 発酵技術の開発
- 精製技術の開発
- 製剤技術の開発
- パイロットスケールアップ
- パイロット生産
- 品質基準の確立
- 分析法の開発
- 中間サンプルの試験
- IND申請

M

- MCB/WCB株ライブラリの構築
- 菌株の安定性研究
- 原料と副資材の検査
- 分析法の移転、確認、検証
- GMP原薬生産（I期、II期、III期）
- GMP薬剤の生産（I期、II期、III期）
- 中間品、原薬、仕掛品、完成品のリリース検査
- 標準/参照の調製と構造特徴分析
- MAH商業化生産
- 安定性評価
- BLA申請の支援

O

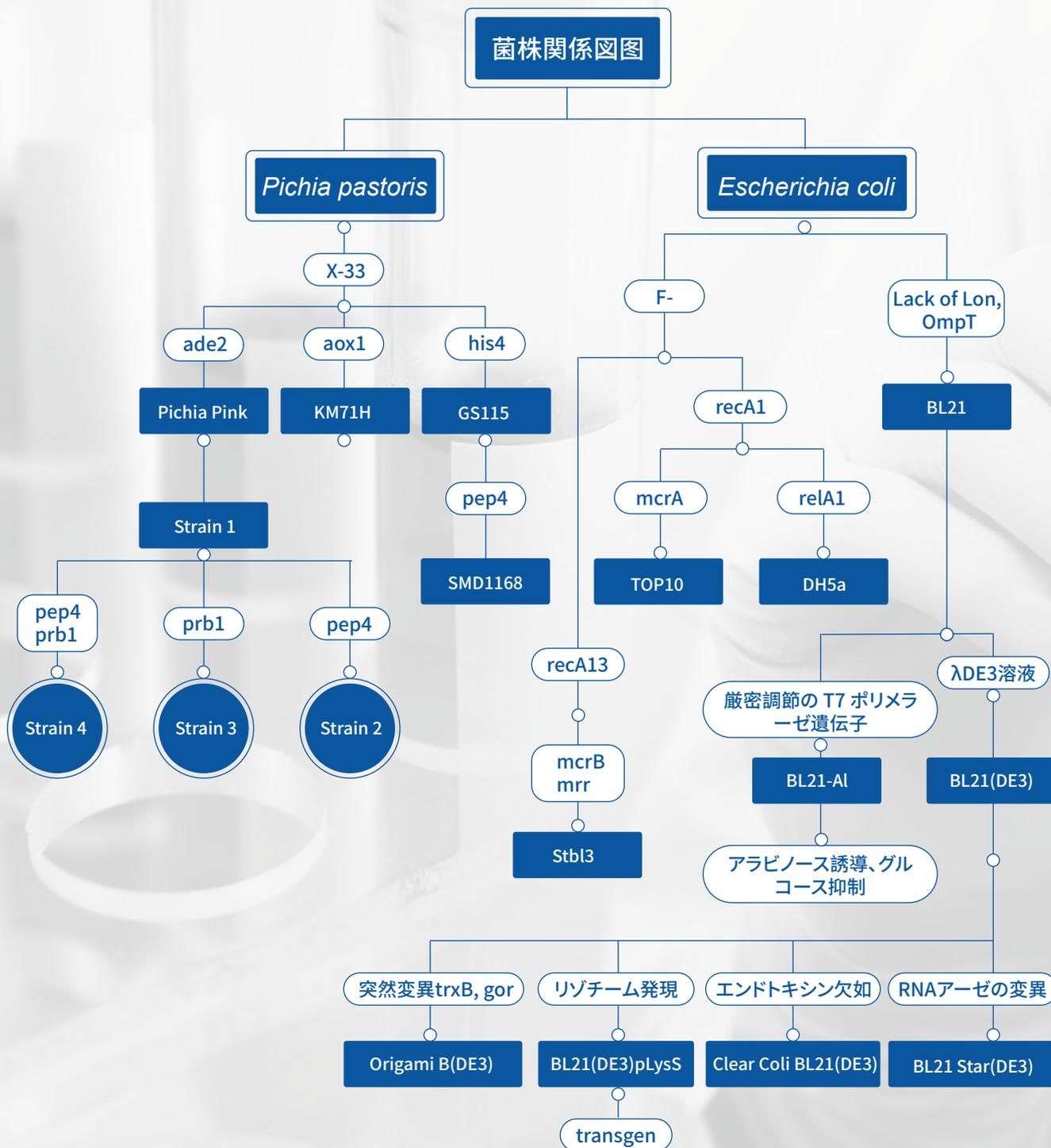
- エンドツーエンドサービス

カスタマイズ開発

カスタマイズ生産サービス

産業化 / カスタマイズ生産ライン

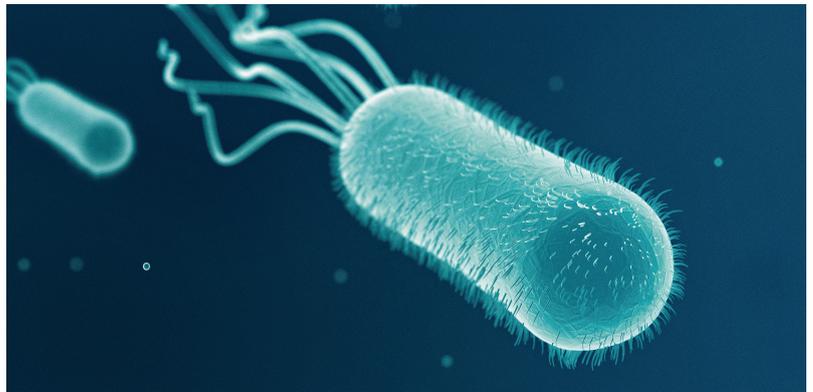
**菌株関係図**  
STRAIN RELATIONSHIP



## ***E. coli***

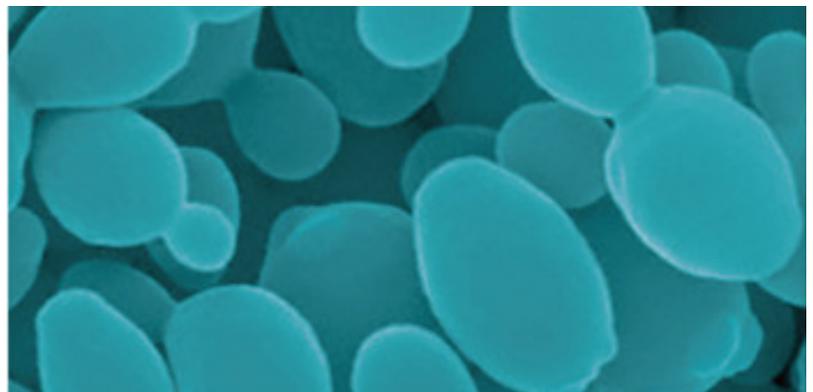
**K-12** strains & derivatives (DH1,DH5 Aphla, RV308, W3110, MG1655, JM109, BW25113...)

**B** strains (BL21, BL21 (DE3), BL21 (DE3)pLysS, BL21 (DE3)Rosetta...)



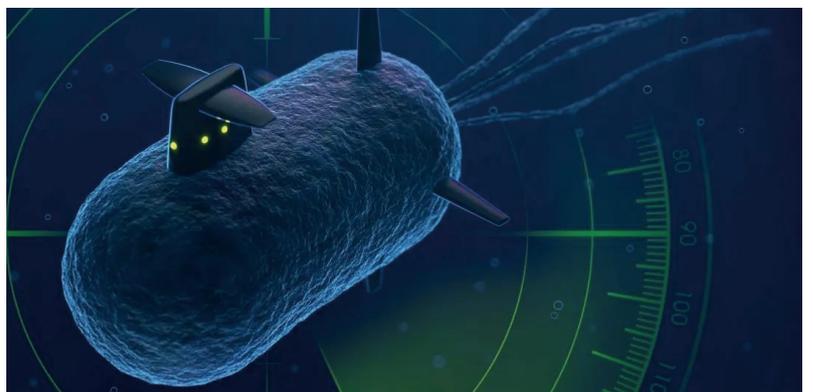
## **Yeast**

*Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*,  
*Saccharomyces cerevisiae*, etc.



## **カスタマイズ菌株**

クライアントから提供されるその他の微生物/  
微生物叢/マイクロバイオーンを  
カスタマイズされた株



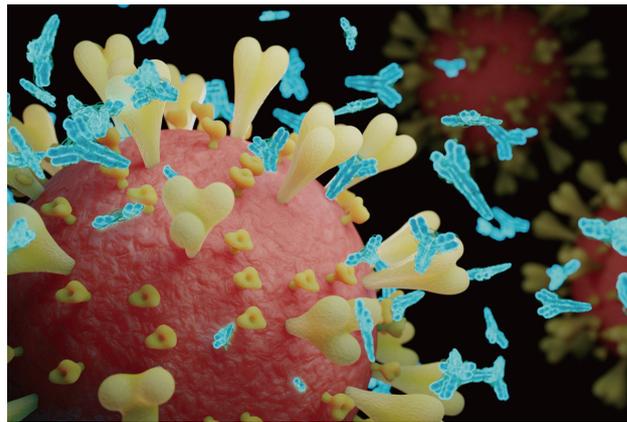
# SCOPE OF SERVICES

## サービス内容



### 組換え蛋白質/ポリペプチド CDMOサービス

- 菌株作り、菌株ライブラリー構築、プロセス開発・最適化、分析法開発、cGMP製造から無菌製剤充填、登録申請などのサービスを提供します。
- 2~2000L対応可能
- 組換えペプチド/タンパク質、組換え抗体(抗体フラグメント)、組換えワクチン(VLP)の発現など。



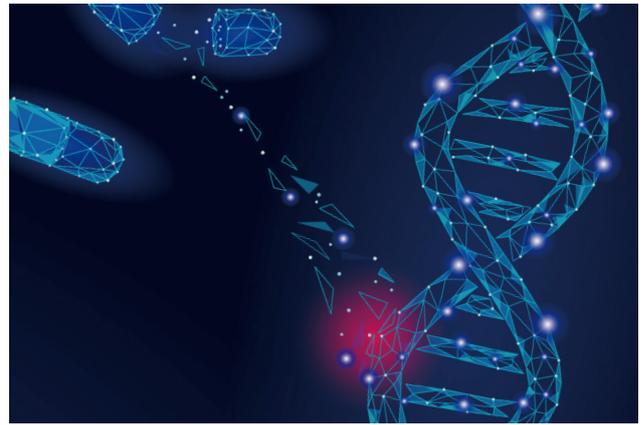
### 単一ドメイン抗体CDMO サービス

- 大腸菌原核発現系、酵母発現系、哺乳類細胞発現系(CROサンプルの発現)
- 1価、2価、3価の多様な単一ドメイン抗体
- $\mu\text{g}$ ~ $\text{kg}$ 単位で生産可能
- 7~2000 L対応可能



## 核酸医薬品CDMOサービス

- 配列設計と最適化、遺伝子合成、IVT と精製、mRNAの品質管理からプロセス開発まで。
- 既製/カスタマイズRNA 製品を提供
- mRNA、CircRNA等対応可能



## 細胞と遺伝子治療CDMOサービス

- お客様の需要に応じ、予備実験、IIT、IND申告、臨床研究、量産など各段階の需要を満たすために、nonGMP、GMP-like及びGMPなど各種のプラスミドを提供します。

# YAOHAI BIO-PHARMA CRO SERVICE

## CROサービス

---



### 開発の領域

原薬酵素、血漿、mRNA、CircRNA長鎖核酸医薬品、  
単ドメイン抗体、組換えタンパク質・ポリペプチドなど



### サービス内容

生物原薬の開発  
医薬物のスクリーニング  
遺伝子治療分野の基礎技術研究  
生物製品の品質研究  
新興微生物の製剤化技術の開発  
細胞関連医薬品の調製技術 (P2レベルの生物  
セーフティ)の開発及び関連する品質研究

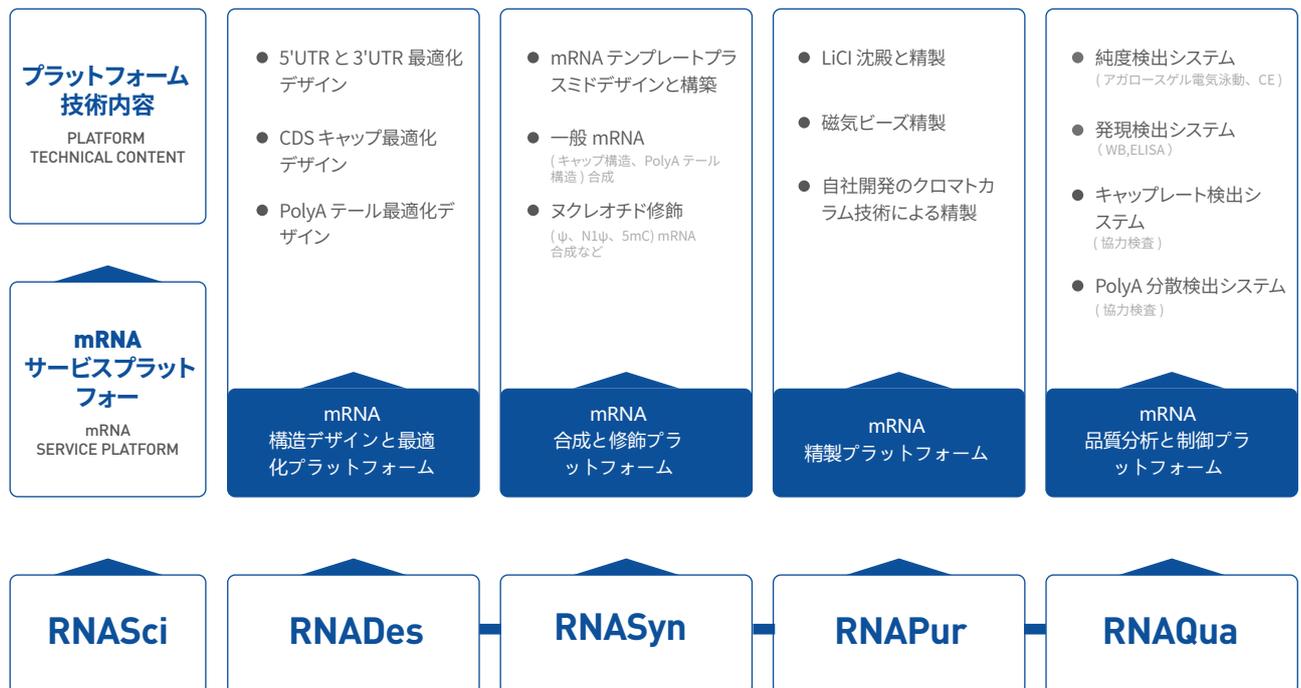
## 耀海生物 YAOHAI BIO-PHARMA mRNA CROサービスプラットフォーム

Yaohai Bio-Pharma mRNA研究用サンプル調製サービスプラットフォーム(“RNASci” mRNA) 4大技術モジュールが含まれます, mRNAデザインからサンプリングまでのライフサイクル。

- RNADes mRNA構造デザインと最適化プラットフォーム
- RNASyn mRNA合成と修飾プラットフォーム
- RNAPur mRNA精製プラットフォーム
- RNAQua mRNA品質分析と管理プラットフォーム

### “RNASci” mRNA

サービスプラットフォーム



## プラットフォーム特徴

### 自然&人工UTRの高発現

- 自然 UTR ライブラリを確立し、UTR ソースの選択を多様化し、さまざまな品種に適した UTR シーケンスを用意しています。
- テンプレートより効率的に転写かのである 5'UTR の最適化
- 国際化 PolyA テール構造のデザイン戦略
- 成熟したコドンの最適化方法、AI アルゴリズム専門チームと提携。

### 優れたキャッピング技術、効率的な転写で応用のアクティビティを改善

- 高収率で安定したキャッピング技術、キャッピング効率 > 95%;
- PolyA テール一体化した転写が形成、より均一な分布を実現。
- 多様化 mRNA 修飾ヌクレオチドは、ヒトにおける mRNA の有害な免疫反応を効果的に減少可能。
- 柔軟なプラスミドテンプレートデザイン案で顧客のカスタマイズ需要を満たす。

### 多様な精製方法を提供する汎用&自社開発のクロマトグラフィー技術

- **多様化:**  
クロスフローろ過 + 多重クロマトグラフィー充填剤で構成される全方位な精製スキームは、粗製 mRNA の不純物を効果的に除去し、高品質要件のアプリケーション シナリオを満たします。
- **汎用 & 自社開発精製技術:**  
成熟した完全な LiCl 沈殿 + 磁気ビーズ精製 + クロマトグラフィー精製ソリューション。  
完全に自己開発したクロマトグラフィー精製スキームにより、mRNA 調節の過程でさまざまな不純物を効果的に除去できます。

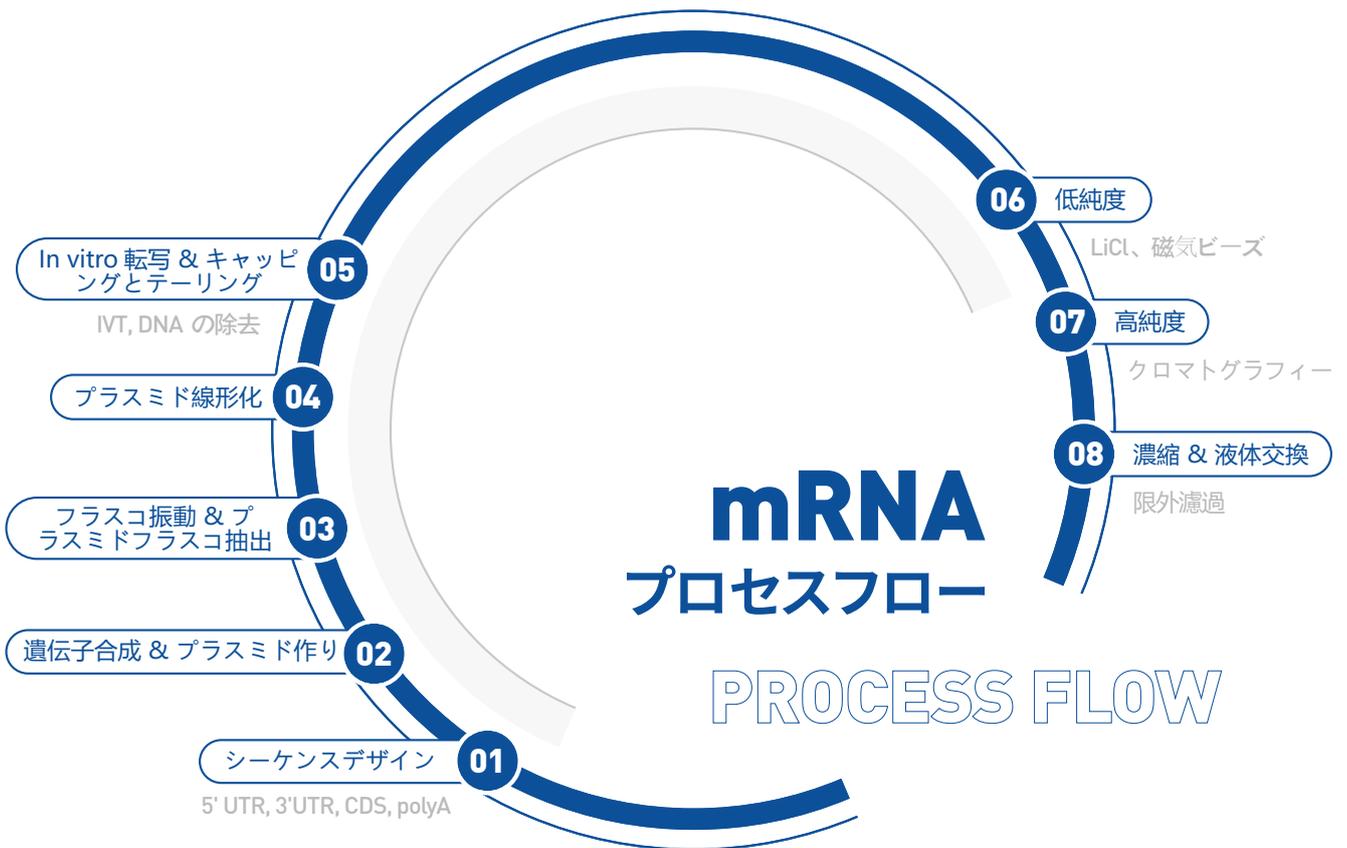
### 研究段階の品質管理需要を満たす全方位な品質管理プラットフォーム

- 研究用濃度や純度などの一般品質管理要件に適合。
- mRNA 翻訳試験、キャッピング率、テール分布などの特別な品質管理要件を満たす。

SERVE WITH HEART &  
CREATE THE FUTURE TOGETHER

心を込めて奉仕し、未来を共同で創る

## ワンストップソリューション



## CAPPING METHOD キャッピング方法

### 酵素法

プラスミド線形化, IVT, 精製, キャッピング, 再精製

### 共通転写

プラスミド線形化, IVT (clean cap), 精製

## カタログ製品と受託サービスの内容

Yaohai Bio-Pharma はさまざまな既製型 mRNA 製品を提供するだけでなく、研究用 mRNA カスタマイズサービスも提供しています。サービスの内容は、顧客の特定実験やプロジェクト要件を全方位に満たすように、持続的に格上げしています。

### カスタマイズ型mRNAサービス

mRNAテンプレートプラスミドのデザインと構造

従来mRNA(キャップ構造、PolyAテール構造)調製

修飾ヌクレオチド mRNA (シュドウラシル、N1-メチルシュドウラシル、5-メチルシチジン)調製

2つの遺伝子のタンデム発現用mRNA調製サービス

その他のカスタマイズmRNA調製サービス

### カタログmRNA製品

### 規格

mRNA-eGFP (Transfection Control)	10µg/100µg/500µg
mRNA-1273 (Moderna Vaccine)	10µg/100µg/500µg
mRNA-162b2 (Pfizer Vaccine)	10µg/100µg/500µg
mRNA-Luciferase (Transfection Control)	10µg/100µg/500µg
mRNA-mCherry (Transfection Control)	10µg/100µg/500µg
mRNA-IL2 (Growth Factor)	10µg/100µg/500µg
mRNA-IL4 (Growth Factor)	10µg/100µg/500µg
mRNA-IL22 (Growth Factor)	10µg/100µg/500µg
mRNA-OVA (Immune adjuvant)	10µg/100µg/500µg
mRNA-Cas9 (Gene-editing tool)	10µg/100µg/500µg

## サービス強み

01

### ワンストッププロセスサービス

シーケンスデザインと最適化、遺伝子合成から mRNA 合成と品質管理分析まで

02

### 高品質構造デザインと最適化プラットフォーム

専門家による mRNA 構造デザインと最適化は mRNA の発現には効率たかい。

QC基準

スーパーコイルプラスミド

サービス項目	試験方法	品質基準
プラスミド濃度	UV試験	≥1mg/ml
純度	UV260/280	1.8-2.0
プラスミド鑑定	制限酵素	断片制限酵素のマッチング
スーパーコイル率	CE	≥85%
内毒素	USP<85>	<10EU/mg
宿主タンパク質残留	ELISA	≤1%
残留宿主ゲノムDNA	Q-PCR	≤1%
宿主RNA残留	RT-PCR	≤1%

線形化プラスミド

サービス項目	試験方法	品質基準
pH	pH USP<791>	7.0±0.5 (TE)
外観	USP<1>, USP<790>	透明、透明
プラスミド濃度	UV光譜法	0.5-1mg/ml
純度	UV260/280	1.8-2.0
プラスミド鑑定	プラスミドシーケンシング	参考シーケンスと一致
線形化プラスミド率	CE	≥90%
宿主蛋白質残留	ELISA	<10EU/mg
残留宿主ゲノムDNA	Q-PCR	≤1%
宿主RNA残留	RT-PCR	≤1%
内毒素	USP<85>	≤1%

mRNA

	サービス項目	試験方法	品質基準
鑑定	pH	USP<791>	7.0±0.5 (TE)
	外観	USP<1>, USP<790>	透明、透明
	シーケンシング	sanger	参考シーケンスと一致
	RNA長さ	アガロースゲル電気泳動	分子量マーカー比較
	RNA長さ	毛細血管電気泳動	分子量マーカー比較
純度	A260/A280	UV試験	1.8-2.1
	キャッピングレート	毛細血管電気泳動	>95%
	純度	毛細血管電気泳動	>95%
	dsRNA	ELISA	<0.006%
	内毒素	USP<85>	<10EU/mg
	残留蛋白質	CDE	≤1%



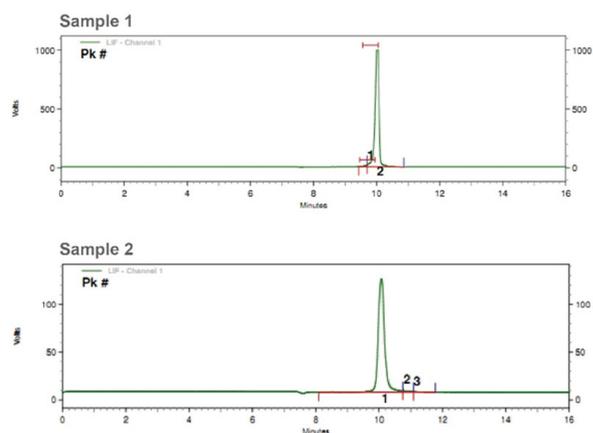
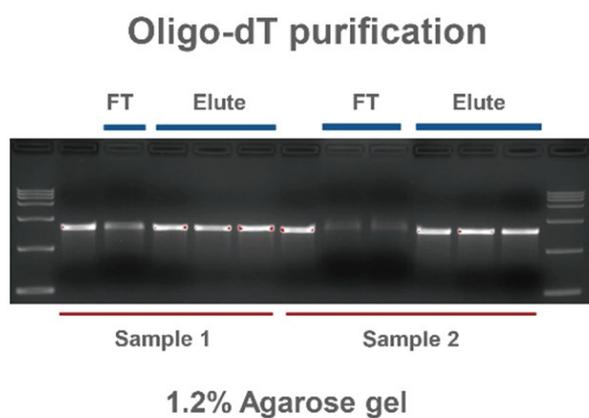
成熟した精製プラットフォーム  
汎用と自己開発の精製技術で、高品質の mRNA 調製サービスを提供



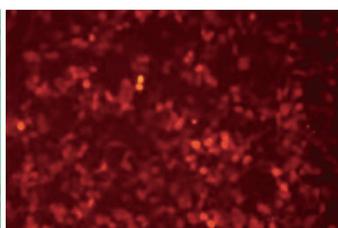
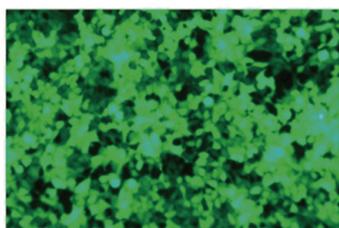
カタログ製品 / カスタマイズ化 mRNA  
オプションが多く、特定実験 / プロジェクトの需要を満たす

## 耀海生物 YAOHAI BIO-PHARMA mRNA精製ケースと細胞評価

Yaohai Bio-Pharmaは顧客の特定mRNA要件に応じ、自社開発のクロマトグラム精製技術を含むさまざまな精製方法、高品質高純度のmRNA製品を提供します。Yaohai Bio-Pharma のカタログ製品mRNAは細胞への精製率が非常に高いです。



Oligo-dT精製を通じ、各種低分子プロセスの不純物を除去し、  
カタログ製品純度>95% dsRNA検出キット (ELISA) は調製物中のdsRNAの  
保有量<0.006%と検出した。



Yaohai Bio-Pharmaカタログ製品mRNA  
トランスフェクション293T発現率は高い。

## 耀海生物 YAOHAI BIO-PHARMA CircRNA革新療法CROサービスプラットフォーム

Yaohai Bio-Pharma CircRNA 革新療法 CRO サービス プラットフォームには、下記四大技術モジュールになります：RNADes (CircRNA 構造デザインと最適化プラットフォーム)、RNASyn (CircRNA 合成と修飾プラットフォーム)、RNAPur (CircRNA 精製プラットフォーム)、RNAQua (CircRNA 品質分析と制御プラットフォーム)。circRNAの効率的な調製と精製を実現し、大学や科学研究機関に全過程、高品質のcircRNAのin vitro調製CROサービスを提供します。

### 研究用CircRNAサンプル調製サービスプラットフォーム



#### CircRNA構造デザインと最適化プラットフォーム

- 最先端の「PIE」ループ形成技術、イントロンとエクソンの効率的な結合
- CDS、IRES最適化デザイン



#### CircRNA精製プラットフォーム

- 一般の実験用精製ソリューション
- 自社開発のクロマトグラフィーカラム精製技術



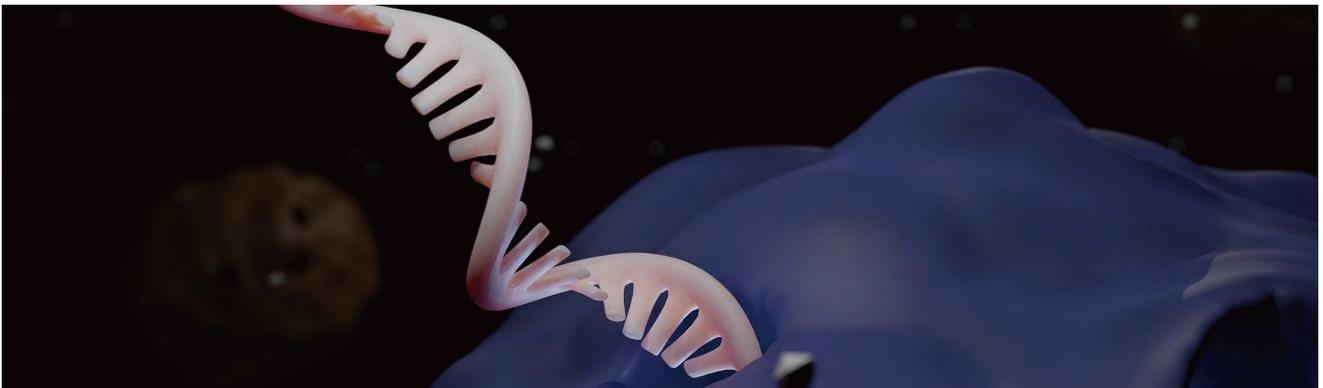
#### CircRNA合成プラットフォーム

- CircRNAテンプレートプラスミドデザイン及び構築
- 環化率80%以上のCircRNA 合成スキーム



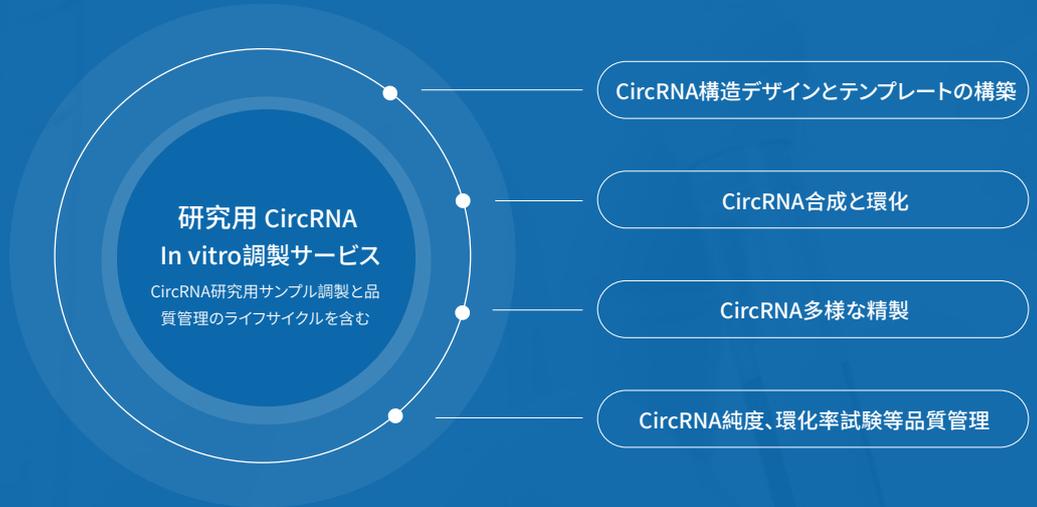
#### CircRNA品質分析と制御プラットフォーム

- 複数の純度試験ソリューション
- 効率的な環化率試験方案



## サービス内容

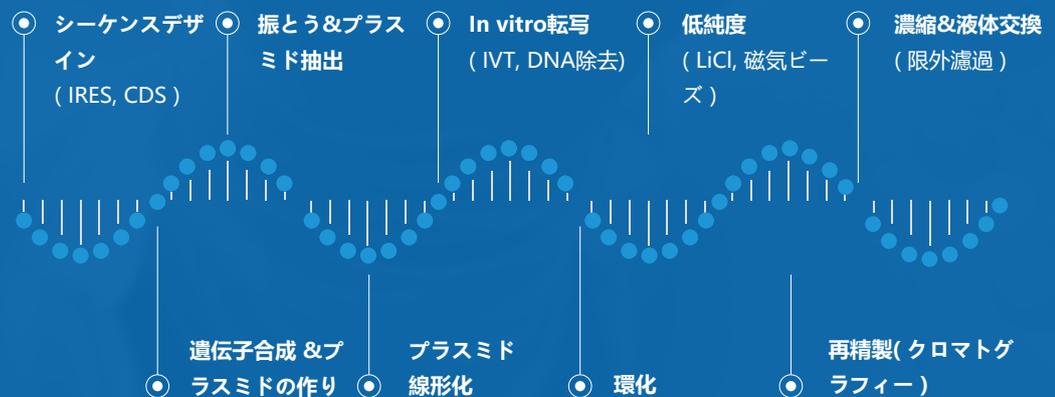
お客様の遺伝子シーケンスまたはアミノ酸シーケンスを提供し、Yaohai Bio-Pharmaは、実際の需要に応じ、一連の CircRNA カスタマイズ研究サービスを提供します。サービス内容は、CircRNA シーケンス構造のデザインと最適化、in vitro 転写テンプレートの構築、CircRNA 環化及び精製、純度、環化率同定及びその他のサービスは、研究者に高品質の CircRNA 製品と技術サービスを提供します。



### カタログCircRNA製品

カタログCircRNA製品	規格
Circ-eGFP	10µg/50µg/100µg
Circ-luciferase	10µg/50µg/100µg
Circ-mCherry	10µg/50µg/100µg
Circ-OVA	10µg/50µg/100µg
Circ-IL2	10µg/50µg/100µg
Circ-Cas9	10µg/50µg/100µg

## CircRNAプロセスフロー



## 技術プラットフォーム優位

### 謹厳性

厳格な品質管理方法 効率的な環形成率検出案

### 安定性

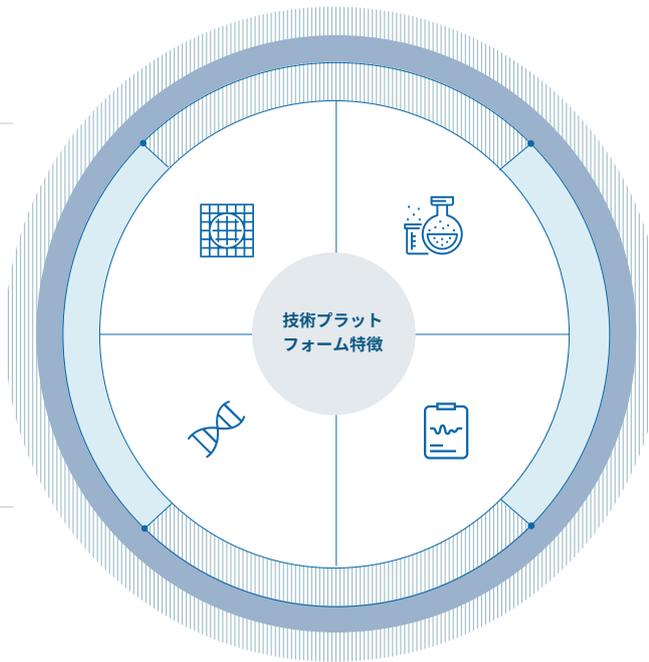
トランスフェクション1週間後、細胞内蛍光タンパク質の発現を測定でき、安定性が高い

### 効率性

HPLC あるいはRT-PCR等で確認 環状化率>80%

### 柔軟性

自社開発の成熟なクロマトグラフィー精製技術と多様な精製方法でさまざまな実験・応用需要を満たす。



### 抜群な技術力

50~3000ntのCircRNA調製サービスを提供可能

### フルサービス

シーケンスから完成品までワンストップ式サービスと線性RNA環化サービスを提供

### カスタマイズ化

お客様のニーズに応じて、RNA環化サービスをする。

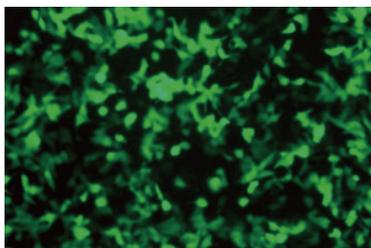
### 先端技術

博士が率いるプロフェッショナルチームより品質を保証し、お客様の納期要件を満たす。

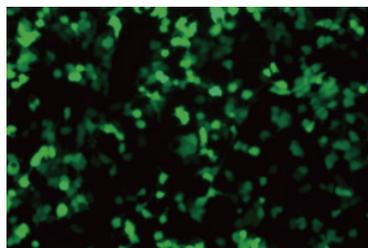
## 事例

細胞トランスフェクト1週間後も強い蛍光信号が検出可能です。  
In vitro調製のCircRNA eGFPは効率的かつ安定して発現した。

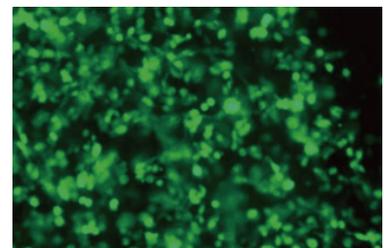
細胞評価



CircRNA - eGFP (24h)



CircRNA - eGFP (48h)



CircRNA - eGFP(72h)

## 耀海生物 YAOHAI BIO-PHARMA 単ドメイン抗体CROサービスプラットフォーム

Yaohai Bio-Pharma 単ドメイン抗体CRO サービス プラットフォームは、菌株の構築、多機能単ドメイン抗体の表現と精製から大規模生産までのワンストップの単ドメイン抗体研究開発生産サービスを通じ、各種実験やプロジェクトの需要を満たす効率的かつ柔軟に対応するように取り組んでいます。



### 全生態学発現系

*E. coli* 原核発現系  
酵母真核発現系  
哺乳類細胞発現系



### 多様化単ドメイン抗体

一価単ドメイン抗体  
二価単ドメイン抗体  
三価単ドメイン抗体



### 成熟完全な精製プラットフォーム

完全な精製プラットフォーム  
組立式精製方式  
高い効率、高い柔軟性



### μg~kg

単ドメイン抗体最大表現量10g/L  
7~2000L対応可能

## 全生態組換え発現系

現在、Yaohai Bio-Pharma は全整体単ドメイン抗体組換え発現精製系を確立しています。現存の発現系：**大腸菌原核生物発現系、酵母発現系(ピキア)、哺乳類細胞発現系**。各種の発現宿主細菌の使用に習熟し、顧客の需要に応じて、高品質の単ドメイン抗体を提供しています。

### *E. coli* 原核発現系

- 20種以上の開発経験
- 異なる大腸菌群宿主の柔軟選択
- 異なる発現キャリアの効率選択

### 酵母発現系 (ピキア)

- 10種以上の開発経験
- 異なるピキア宿主の柔軟選択
- PAOX1メタノール誘導性発現系
- PGAP組成型発現系

### 哺乳類細胞発現系

- 5種以上の単ドメイン抗体開発経験
- 一過性トランスフェクション発現単ドメイン抗体
- 安定したトランスフェクション発現単ドメイン抗体

## 耀海生物 YAOHAI BIO-PHARMA 単ドメイン抗体発現CROサービス内容

顧客は単ドメイン抗体の遺伝子シーケンス (またはアミノ酸シーケンス) を提供し、発現宿主細胞を選択します。Yaohai Bio-Pharma はワンストップの遺伝子合成から単ドメイン抗体発現、精製、生産まで、カスタマイズされた単ドメイン抗体サービスを提供します。

ステップ	サービス内容	周期	納付
単ドメイン抗体発現操作 菌構築 (ピキア・パストリス、大腸菌、哺乳類細胞から選択可能)	大腸菌発現系 (細胞質とペリプラズム空間表現) ピキア (メタノール誘導性発現系 PAOX1 または PGAP の構成的発現が選択可能) 補助的哺乳動物発現系 (一過性または安定したトランスフェクションによる単ドメイン抗体の発現)	大腸菌1~2週 (遺伝子合成サイクルを除く) ピキア・パスト2~3週間 哺乳類の一過性トランスフェクションは1~2週間、安定したトランスフェクションは約2ヶ月	精製単ドメイン抗体、 精製抗体試験報告書 SDS-PAGE、 SEC-HPLC (オプション)、 RP-HPLC (オプション)、 CE-SDS (オプション) 純度分析法
少量発現純化(タグ)	操作菌単ドメイン抗体発現のために、1Lの発現量でタンパク質を精製する(タグを入れてください)。	2~3週	
大量発現精製	単ドメイン抗体サンプルの大規模発酵、発酵した単ドメイン抗体の発現と精製。	5~8週	

生産プロセス  
の開発

量産

精製体系

品質管理体系

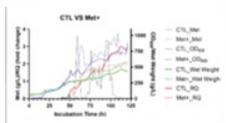
- 最適な発酵条件は、発酵槽でのメタノール濃度、発酵温度、及び pH の最適化によって得られる。

- 単ドメイン抗体発酵の最適条件組み合わせの最適化により、単ドメイン抗体発現発酵プロセスのより高い生産量を得られる

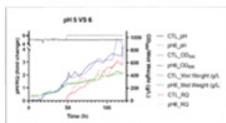
- 豊富な単ドメイン抗体精製経験
- アフィニティークロマトグラフィー、イオンクロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィーなどの精製法を自由に組み合わせ

- 品質分析管理体制設立
- 多重品質分析
- 豊富な経験、純度を保障

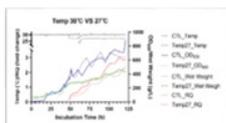
メタノール濃度の最適化



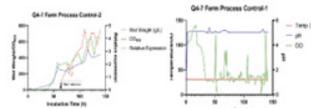
発酵技術のpHの最適化



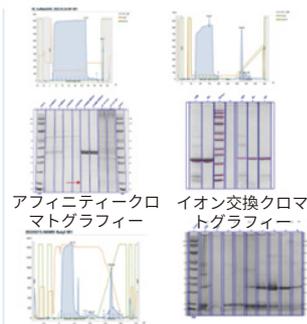
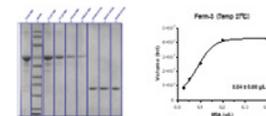
発酵技術温度の最適化



発酵技術最適化



単ドメイン抗体発酵生産量

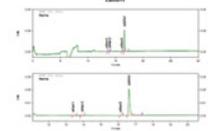
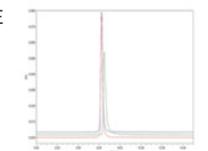
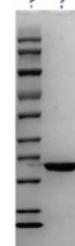


アフィニティークロマトグラフィー

イオン交換クロマトグラフィー

疎水クロマトグラフィー

SDS-PAGE  
ゲル分析

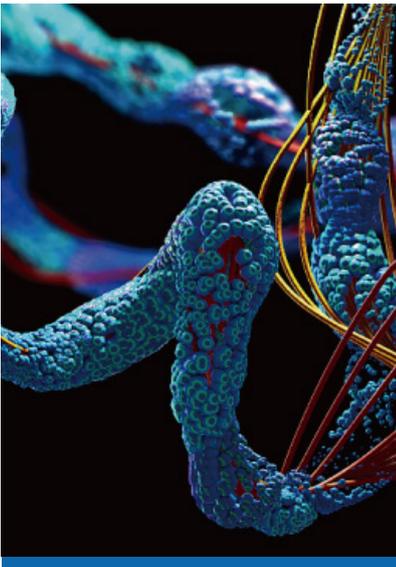


CE-SDS分析

# YAOHAI BIO-PHARMA CDMO SERVICE

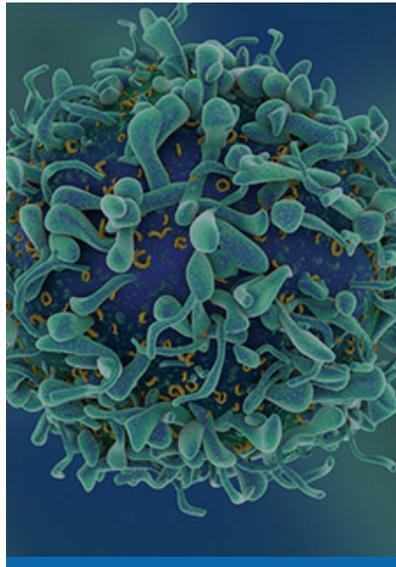
## CDMOサービス

微生物発現系に特化したYaohai Bio-Pharmaは、**組換えタンパク質、核酸医薬品、単一ドメイン抗体**の3大技術分野を中心に、グローバル医薬品企業に、技術開発、IND-CMC製薬研究、臨床サンプルのGMP生産、NDA申請、MAH商業化生産のためのCRDMOサービスをワンストップで効率的かつ柔軟で提供しています。顧客がDNAから商業化生産までの全過程をサポートしています。



### 組換えタンパク質

組換えタンパク質およびペプチド医薬品 CDMO ワンストップ サービス  
プラットフォーム



### 核酸医薬品

プラスミドやmRNA/circ RNAなどの長鎖核酸医薬品に着目し、基礎研究から臨床応用までフォローする体制



### 単一ドメイン抗体

一括化したエンドツーエンドの単一ドメイン抗体CDMO サービスを提供する全域組換え発現発現システム

## ワンストップ式CRDMOサービスプラットフォーム

新薬発現	臨床前研究階段	臨床研究階段	商業化階段
サンプル調製サービス (mRNA、CircRNA、単ドメイン抗体)	菌株作り/菌株ライブラリーの構築  プロセスの開発  プロセスの移転  製剤処方の開発  分析法の開発  前臨床サンプルの調製  登録申請と相談  安定性研究  コンプライアンス支援	技術トランスフェクション  プロセスの拡大  臨床サンプルの生産  安定性研究  リリース試験  コンプライアンスの支援	技術の特徴  プロセスの検証  製品の生産  安定性研究  リリース試験  コンプライアンス支援
	・ 2L ・ 50L ・ 500L ・ 10L ・ 100L ・ 1000L ・ 30L ・ 200L ・ 2000L	・ 50L GMP ・ 500L GMP ・ 100L GMP ・ 1000L GMP ・ 200L GMP ・ 2000L GMP	・ 50L GMP ・ 500L GMP ・ 100L GMP ・ 1000L GMP ・ 200L GMP ・ 2000L GMP



### 大量のプロジェクト経験

前臨床研究、臨床フェーズⅠ、Ⅱ、Ⅲ をカバーする 100件 以上のプロジェクトに成功し、その中には中米に申請し、オーストラリアに登録されたプロジェクトが複数あります。



### 専門家チームの保障

経験豊かなプロフェッショナル CDMO チームは、プロジェクトの委託サービスを効率のかつ協調的に推進しています。



### 生産品質の保証

2-2000Lの自動発酵システムは、高品質で多様な発酵精製サービスを提供できます。



### コンプライアンスサービスの保証

規範化されたサービス保証体系があり、ライフサイクルが新薬局方やGMPなど関連方針に準拠しています。



### ワンストップサービス

プロセス開発から商業生産までワンストップサービスを提供しています。

# MICROBIAL FERMENTATION RECOMBINANT PROTEIN CDMO SERVICES OVERVIEW

## 微生物の発酵 組換え蛋白質CDMOサービス概要

組換えタンパク質サービス分野では、Yaohai Bio-Pharma は、サイトカイン、タンパク質、組換えポリペプチド、酵素、アレルゲン、VLP、ワクチン及びその他組換えタンパク質を提供します。

### 組換え蛋白質CDMOサービスは製品開発全過程にフォロー



## 組換え蛋白質発現サービスタイプ

Yaohai Bio-Pharmaは、一体化したCMC開発とcGMP生産プロセスプラットフォームを備えており、大腸菌及び酵母発現系で組換えタンパク質、プラスミド、DNAフラグメントを生産します。

菌株の構築	プロセス開発	パイロットスケールアップと量産	品質分析と制御
サービス内容	サービス内容	サービス内容	サービス内容
<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子合成</li> <li>プラスミドの構築</li> <li>菌株の作り</li> <li>創薬標的タンパク質と検出</li> <li>菌株保管、試験</li> <li>菌株ライブラリーの構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発酵条件最適化と確認</li> <li>30L発酵技術拡大と確認</li> <li>精製技術開発、最適化と確認</li> <li>30L精製技術の拡大と確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>分析法開発、確認と検証</li> <li>小試開発と拡大生産中間品、原薬と製剤等分析とリリース試験</li> <li>安定性研究</li> <li>菌株ライブラリリリース試験と原料副資材検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>パイロット試験最適化と拡大</li> <li>IND登録申請と生産</li> <li>臨床I-III期サンプル生産</li> <li>MAH商業化生産</li> <li>基準品の調製</li> </ul>
特別サービス	特別サービス	特別サービス	特別サービス
<ul style="list-style-type: none"> <li>高発現株のなスクリーニング、最短4週間</li> <li>さまざまな宿主菌と発現媒体が利用可能で、コドンの分析と最適化が可能</li> <li>経験豊富な技術チームにより、遺伝子シーケンスから安定株の提供までをワンストップ可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10以上のパラメーターの最適化とスクリーニングを提供し、最速で1.5か月以内に発酵技術の開発を完了</li> <li>各種媒体の高密度発酵サービスを満たすように、各種の発酵槽と生物リアクターを備える</li> <li>QbD (Quality by Design) という概念に基づき、発酵と精製技術パラメータの評価、最適化、制御戦略を確立。</li> <li>ハイスループットクロマトグラフィー培地スクリーニングプラットフォームを構築し、DOE デザインを導入、プロセスを迅速に最適化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30L-50L-200L-1000L-2000Lの発酵をカバーし、精製と製剤規模は各種プロジェクトの需要を満たすできる。</li> <li>パイロットスケールアップ、INDサンプル調製、臨床フェーズI、臨床I期と臨床II期サンプル調製を含む20以上のプロジェクトのパイロットスケールアップと生産が完了し、チームは豊富なプロジェクト経験を持っています</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>豊かな品質研究経験を持ち、一部のプロジェクトはNMPAの現場リリース</li> <li>ラボには、各種化合物に対応するためのさまざまなクロマトグラフィー技術と検出技術が装備されている</li> <li>実験プロジェクトの全過程の品質管理とリスク管理を保証し、対応するNMPA、FDA及びその他の審査要件への準拠を保証するための完全な品質管理体系を確立している</li> </ul>

## 組換え蛋白質サービスプラットフォームの特徴

### 01 一体化組換え蛋白質プロセス開発能力

当社は組み換えペプチド、サイトカイン、タンパク質、組み換え酵素、アレルゲン、VLP、ワクチン、及びその他の種類の組み換えタンパク質を含む全方位且つ多様な組み換えタンパク質プロセス開発経験を持っています。

高度なプロセス開発コンセプト。QbD (Quality by Design) の概念に基づき、DoE 実験デザインを通じて、製品の重要な品質属性 (CQA) を研究し、重要プロセスのパラメータ (CPP) を確立し、製品の品質要件を満たします。プロセスは安定しています。

成熟したプラットフォーム技術。成熟した非標識タンパク質プロセス開発能力により、プロセスステップを削減、タンパク質純度を高め、プロセス不純物と製品不純物が適格であることを確保できます。プラットフォームベースのプロセスは、プロジェクトの需要に迅速に対応し、プロセス開発時間を短縮できます。

### 02 豊かなプロジェクト経験

> 5の案件は承認済

> 組み換えタンパク質CMCプロジェクト実績100件

専門家チームのバックアップ

経験豊かで安定したCRDMOサービスチームで、多様な組換えタンパク質プロジェクトサービスの経験と技術蓄積を持ち、プロセスルートの革新に取り組んでいます。プロセスの難点を迅速に解決し、研究開発費を削減します。

プロのPM プロジェクト管理チームは、生物製品開発のフルライフ サイクル管理、プロジェクトのクリティカルパスの特定と管理、プロジェクト リスクの特定、制御と管理を習得しています。

### 03 全方位的な生産保障力

50L-100L、200L、500L、1000L及び2000L等大規模調製サービス

2つの調剤生産ライン (バイアル凍結乾燥/ペニシリン瓶水針・プレフィルド/カートリッジ)

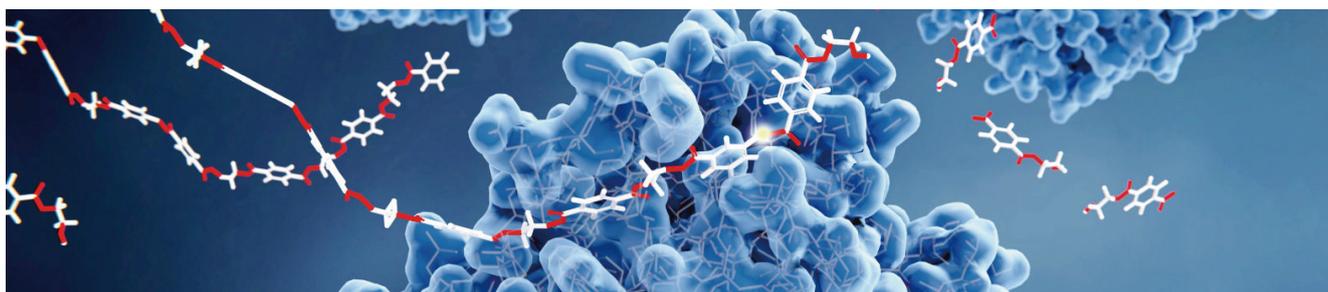
### 04 完璧な品質管理体系

幅広い品質管理サービスを提供でき、専門、標準化されたサービス保証体系を備えており、完全に新と薬局方 GMP 関連方針に準拠しています。

### 05 ワンストップCRDMOサービス

前臨床、臨床フェーズ I、II、III、及び MAH生物製品生産のすべての段階をカバーし、菌株の構築から商業生産までのワンストップ サービスを提供します。

## 組換え蛋白質CDMO ソリューション例



### エヒトインターロイキン-2 ソリューション例

**標的産物:** 組換えエヒトインターロイキン-2

**発現体系:** *E.coli*

#### プロセス最適化前

最適化前、標的タンパク質の発現量が少ない、精製効果が低い、細菌のエンドトキシン保有量が薬局方基準（薬局方基準：100万IUごとに10EU未満であること）に不合格したプロセス問題があり、顧客は社内でプロセス調整を重ねてたが、期待目標はまだ達成されていません。

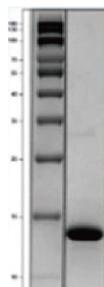
#### プロセス最適化後

Yaohai Bio-Pharmaは、*E.coli* 原核生物発現系で標的タンパク質を発現、精製します。発酵精製技術最適化後:

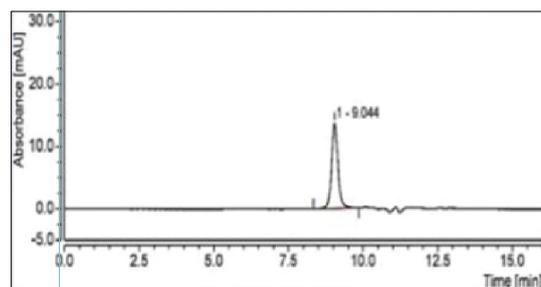
- 細菌内毒素保有量<1EU/mg
- 純度>98%
- 標的タンパク質生産量>10mg/g

最終的に、顧客の要件に従って、関連プロセスの最適化を完了、順調に納品しました。

関連SEC-HPLC品質分析、SDS-PAGE分析結果は下図の通り



SDS-PAGE分析



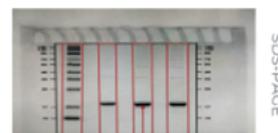
SEC-HPLC品質分析

## VLPs ソリューションの事例

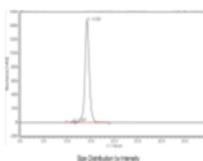
#### プロセス最適化後

Yaohai Bio-Pharmaの成熟した組換えタンパク質プラットフォーム技術に基づいて、プロセスの最適化作業が迅速に完了し、開発周期が大幅に短縮され、プロジェクトの研究開発進捗が加速し、顧客の期待を達成しました。

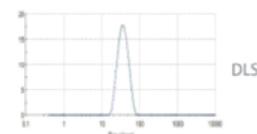
- プロセス開発周期が短い:2~4ヶ月内プロセス最適化したを完了
- 達成率が高い:プラットフォーム化プロセス、達成率100%
- 細菌内毒素保有量<1EU/mg
- 純度>99%



SDS-PAGE



SEC-HPLC  
PURITY99.6%



DLS

# NUCLEIC ACID DRUGS PLASMID CDMO SERVICE

## 核酸医薬品 プラスミドCDMOサービス

### プラスミドCDMOサービス概要

Yaohai Bio-Pharmaは、ワンストップのプラスミド CDMO サービスの提供を専念しています。GMP 基準を満たす環状プラスミド生産プラットフォームと線形化プラスミド生産プラットフォームを確立し、成熟したプロセス開発と GMP 生産経験により、顧客にプラスミド構築、菌株ライブラリ構築、プロセス開発、品質方法論研究、安定性研究、非臨床研究用プラスミド生産から臨床用プラスミド GMP 生産、登録申請までの統合的な CDMO サービスを提供し、前臨床研究からIND申請、臨床試験、商業生産まで、各段階でのプラスミドのご需要を対応しています。



### サービス内容

- 

**プラスミドの構築**  
PLASMID CONSTRUCTION
- 

**菌株保管と保管安定性研究**  
STUDY ON STORAGE AND STORAGE STABILITY OF STRAIN
- 

**分析法開発と検証**  
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS
- 

**菌株の構築とスクリーニング**  
STRAIN CONSTRUCTION AND SCREENING
- 

**発酵技術開発及び最適化**  
DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION OF FERMENTATION PROCESS
- 

**100 mg レベルのプラスミド生産の準備と検出 (GMP のような)**  
HUNDRED-MILLIGRAM PLASMID PRODUCTION PREPARATION AND DETECTION [ GMP-LIKE ]
- 

**三級菌株ライブラリーの構築 (PCB/MCB/WCB)**  
ESTABLISHMENT OF STRAIN BANK [ PCB/MCB/WCB ]
- 

**精製技術開発及び最適化**  
DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION OF PURIFICATION PROCESS
- 

**GMP プラスミド生産とリリース**  
PRODUCTION AND RELEASE OF GMP PLASMID
- 

**菌株ライブラリ検定と継代安定性調査**  
TEST AND PASSAGE STABILITY STUDY OF STRAIN BANK
- 

**プロセス確認**  
PROCESS VERIFICATION
- 

**プラスミド安定性研究**  
STUDY ON PLASMID STABILITY
- 

**登録資料の作成**  
WRITING OF REGISTRATION MATERIALS

## 異なる規格プラスミド



### 非登録臨床研究用 プラスミド生産

非登録臨床研究用  
プラスミド開発、生産



### プラスミド臨床 申請案

遺伝子細胞治療和核酸薬物  
臨床申請プラスミド開発、生産



### プラスミド臨床 用GMP生産

遺伝子細胞治療和核酸薬物  
臨床サンプル及び産業化 GMP 生産

Yaohai Bio-Pharma は、事前研究、IIT、IND 申請、臨床研究、商業生産などのさまざまな段階の需要を満たすために、各種のプラスミドを提供しています。

プラスミド使用目的	規模	応用	調製条件
研究用プラスミド	1-500mg	前臨床研究	プロセス開発ラボ
GMP-likeプラスミド	100mg-5g	非登録臨床/前臨床研究	GMP現場
GMPプラスミド	100mg-5g	IND申請/phaseI-III期/産業化	GMP現場

## プラスミド技術開発プラットフォーム

Yaohai Bio-Pharma プラスミドプロセス開発プラットフォームは、Quality by Design (QbD) の概念を採用し、CMC プロセスの開発と最適化、分析方法の開発と品質管理の完全な機能を備え、非 GMP と GMP 条件下の研究用プラスミドの開発を対応し、様々な需要の満たすプラスミドベクターサービスを提供しています。

異なる規模の発酵・精製システムで、ラボ開発から GMP 生産まで各規模の需要を対応可能

	ラボ	パイロットスケールアップ	GMP生産	
発酵システム	設備	四重発酵槽	発酵システム*2	Tofflon発酵システム*5
	規模	2L/7L*4つ組み	20L/30L発酵システム*1 50L/69L発酵システム*1	50L-100L-200L-500L-1000L-2000L
限外濾過システム	設備	Fluxsクロスフローろ過システム	中空糸・膜カセット	Sartorius 自動限外濾過システム
	規模	50ml-5L	100ml-30L	5L-60L
クロマトグラフィーシステム	設備	AKTA(pure/Avant)	RJBIO LPLC 180G	分段クロマトグラフィーシステム
	規模	9L/H	3L/H-180L/H	60L/H、180L/H、600L/H

## プラスミドGMP生産プラットフォーム

耀海生物には GMP プラスミド生産とプロセス開発ワークショップがあり、未登録臨床研究、IND 申請、臨床研究、商業生産の各段階でプラスミド生産サービスを提供しています。

### 01

5つの独立原薬生産ラインと2つの全自動無菌調製生産ラインがあり、注射用、凍結乾燥用、プレフィル用、カートリッジ用のバイアルの無菌生産を実現できます。

### 02

研究用、小規模試験用、パイロット試験用、など各段階の生産需要を満たすように、30L から 2000L まで各規模のプラスミド生産を提供します。



### 03

GMP 生産現場は FDA、EMA、NMPA 基準を満たしています。

### 05

国際主流の自動発酵、限外ろ過、精製体系機器をマッチングします。

### 04

交差汚染を予防するために、人、物、サンプルの移動方向を一方にデザインされています。

## Yaohai Bio-Pharma プラスミドプロセス開発、GMP プラスミド生産プロセス

### スーパーコイルプラスミド技術の開発プロセス

- 組換えプラスミド
- 遺伝安定株のスクリーニング
- 三級菌株ライブラリーの構築
- 菌株ライブラリーの継代、保管と安定性研究
- 発酵技術開発 / 最適化
- 精製技術開発 / 最適化
- プロセス拡大研究及び確認

#### プロジェクトの種類トタイプ

ネイキッド プラスミド製品、DNA ワクチン / DNA 医薬品、ウイルス ベクター構築 (LV/AAV)、ウイルス ワクチン、LcDNA

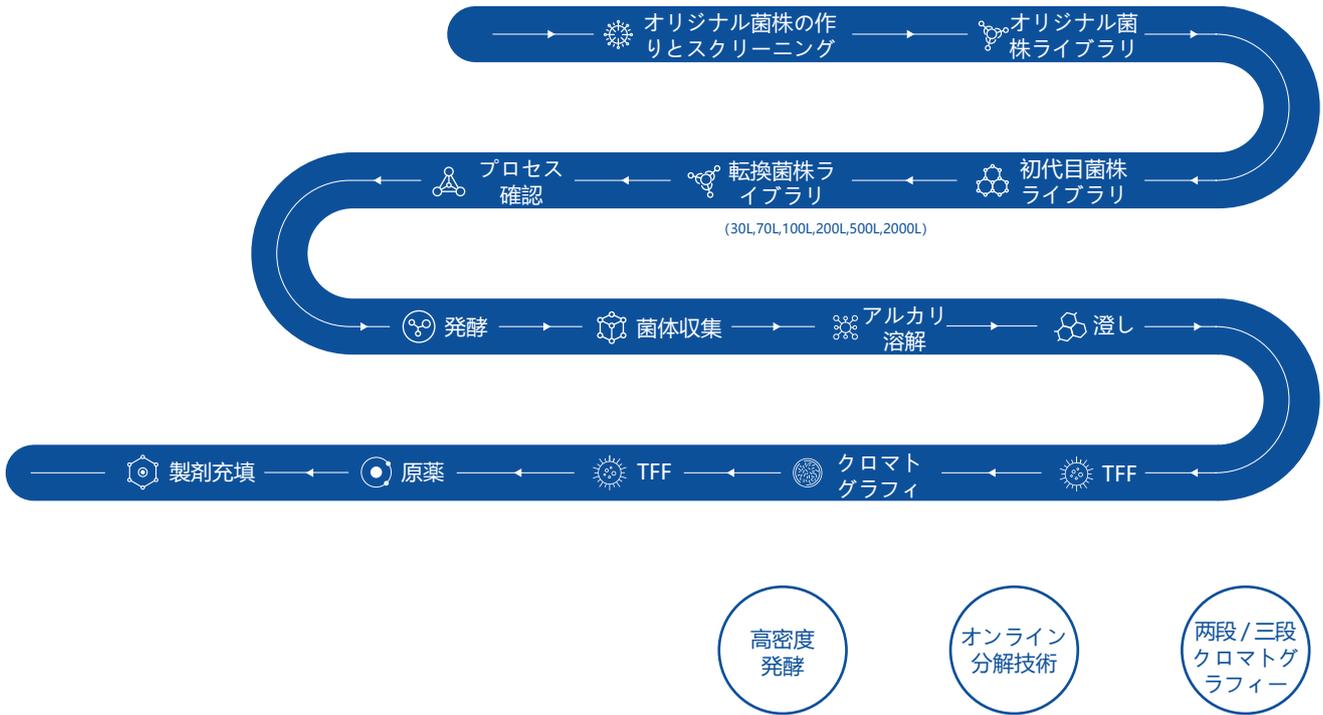
#### 作製条件

非 GMP/GMP 用条件下で少量プラスミド調製が可能

#### 規模

100 mg レベルの GMP プラスミド サンプル調製サービスを提供します

## スーパーコイルプラスミド生産プロセスフロー



## INDプロジェクト進捗状況

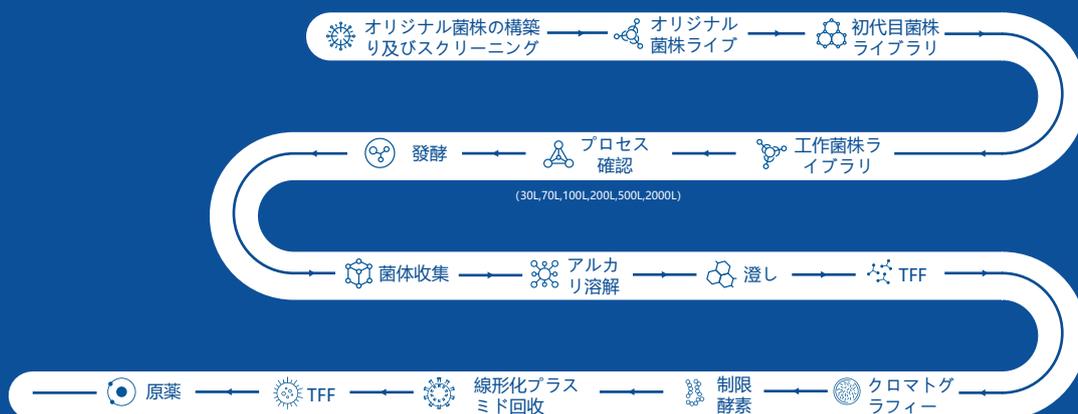
カスタマイズ化プラスミドプロジェクト周期	月	1				2				3				4			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
マイルストーン	周																
組換え菌株の構築	4	●	●	●	●												
三級菌株ライブラリーの構築と継代安定性	5					●	●	●	●	●							
プラスミド少量サンプル調製技術開発と確認	4						●	●	●	●							
分析法確認	4								●	●	●	●					
GMPプラスミド生産、試験とリリース	4													●	●	●	●
長期安定性研究 (プロトコル通り実行)	N/A																→

### 線形化プラスミドプロセス開発プロセス

- 組換えプラスミド
- 遺伝安定株スクリーニング
- 三級菌株ライブラリーの構築
- 菌株ライブラリ継代、保管安定性研究
- 発酵技術開発/最適化
- スーパーコイルプラスミド精製技術開発/最適化
- 制限酵素及び線形化プラスミド精製技術研究
- プロセス拡大研究及び確認

100mgレベルのGMP-like線形化プラスミドサンプル調製サービスを提供する

## 線形化プラスミド生産プロセスフロー



高密度  
発酵

オンライ  
ン分解プ  
ロセス

两段/三段  
クロマトグ  
ラフィー

## INDプロジェクト進捗状況

カスタマイズ化プラスミドプロジェクト周期	月	1				2				3				4			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
マイルストーン	周																
組換え菌株の構築	4	●	●	●	●												
三級菌株ライブラリーの構築と継代安定性	5					●	●	●	●	●							
プラスミド少量サンプル調製技術の開発と確認	5						●	●	●	●	●						
分析法確認	4									●	●	●	●				
GMPプラスミド生産、試験とリリース	5													●	●	●	●
長期安定性研究(案通り実行)	N/A																→

## 試験基準

### スーパーコイルプラスミド

項目	試験方法	品質基準
pH	pH測定法	7.2±0.5
外観	肉眼法	透明無色液体
プラスミド濃度	UV法	N/A
プラスミド識別	Sangerシーケンシング	理論シーケンスと一致
プラスミド検定	制限性核酸制限酵素法	理論図録と一致
プラスミド純度	UV260/UV280	1.8~2.0
スーパーコイル率	CE	>80%

項目	試験方法	品質基準
残留宿主ゲノムDNA	Q-PCR	<0.2%
宿主タンパク質残留	ELISA	<0.1%
残留宿主ゲノムRNA	qRT-PCR	<50µg/mg
内毒素	ゲル法	<10EU/mg
抗生剤残留	ELISA	<50ng/mg
無菌	直接接種法/膜ろ過法	要件満たす

### 線形化プラスミド

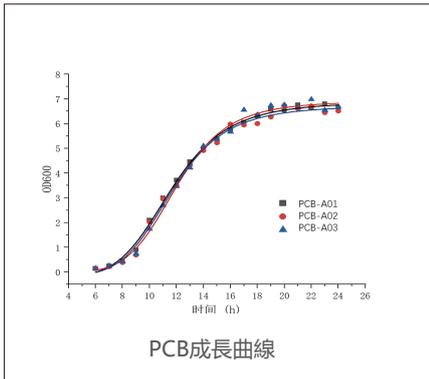
項目	試験方法	品質基準
pH	pH測定	N/A
外観	肉眼	透明無色液体
プラスミド濃度	UV	N/A
プラスミド識別	Sangerシーケンシング	理論シーケンスと一致
プラスミド純度	UV260/UV280	1.8~2.0
線形化プラスミド率	CE	>80%

項目	試験方法	品質基準
残留宿主ゲノムDNA	Q-PCR	<0.2%
宿主タンパク質残留	ELISA	<0.1%
残留宿主ゲノムRNA	qRT-PCR	<50µg/mg
内毒素	ゲル法	<10EU/mg
抗生剤残留	ELISA	<50ng/mg
微生物限度	直接接種法/膜ろ過法	要件満たす
Poly A長さ(Optional)	LC-MS	N/A

## プラスミドソリューション例

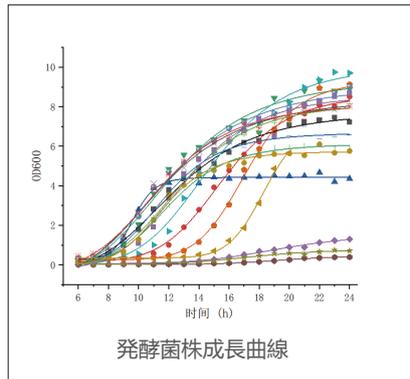
### 菌株安定性良好

オリジナル菌株ライブラリ (PCB) の成長曲線



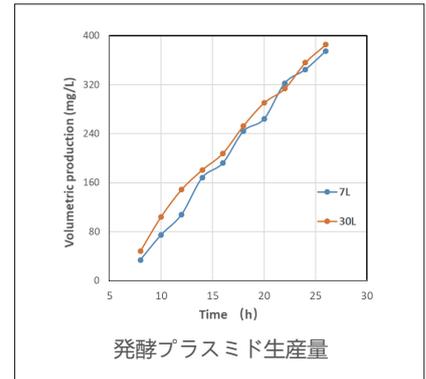
### 発酵技術 DoE デザイン可能

DoE デザインの培地スクリーニング



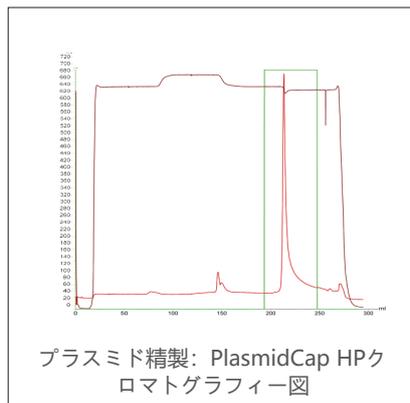
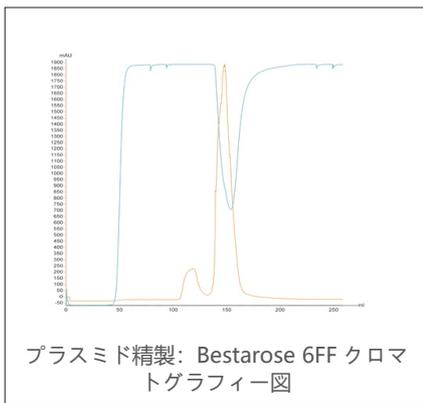
### 高い安定性、拡大可能

7L と 30L の発酵規模による 3 回のプラスミド生産量



### 三段/二段精製技術

精製クロマトグラフィー図



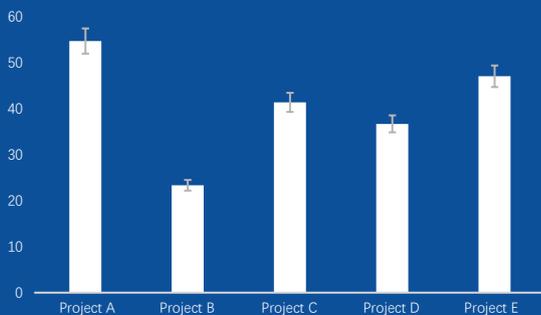
### プラスミド精製プラットフォーム

回収率は最大54.67%

スーパーコイル率は最大97.20%

主要残留物:

HCP < 0.01%, HCD < 0.2%.



	Project A	Project B	Project C	Project D	Project E
IEC(%)	96.09	97.20	92.46	93.15	96.04
HCP(%)	< 0.1	< 0.1	< 0.01	< 0.1	< 0.1
HCD(%)	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2

# SINGLE-DOMAIN ANTIBODIES CDMO SERVICE

## 単ドメイン抗体のCDMOサービス

### 単ドメイン抗体全生態組換え発現と精製CDMOサービスプラットフォーム

Yaohai Bio-Pharma は、完全な単ドメイン抗体ワンストップ技術プラットフォームと CDMO 全体ソリューションを備えており、遺伝子操作細菌の構築、菌株ライブラリーの構築、少量サンプル調製技術の開発 / 最適化、パイロットスケールアップ、IND 申請、臨床試験サンプルの調製、品質基準の確立、分析方法の開発 / 検証、品質管理体系の確立、NDA 登録申請と商業生産 (MAH) のライフサイクルサービスを提供し、小中大規模の生産プラットフォームをマッチングし、プロセスとメソッドの開発と検証、機器の検証と品質管理、品質研究などの一連のサービスを提供し、医薬品の早期発現から臨床研究、商用化量産まで、お客様のの需要を十分に満たしています。



#### プラスミドの作り

遺伝子合成  
ベクター構築



#### 菌株及び菌株ライブラリ構築サービス

オリジナル菌株  
オリジナル株ライブラリの構築  
二級株ライブラリの構築



#### プロセス開発

発酵技術開発  
精製技術開発  
製剤プロセス開発



#### 安定性研究

品質基準の確立  
分析法開発  
分析法移転と検証



#### MAH

商業化生産



#### 登録申告

IND申請  
NDA申請  
国際申請 (FDA, EMA)  
登録相談サービス



#### 製品リリース

品質管理体系の改善  
品質保障体系の改善  
コンプライアンス要件の適合



#### IND/GMP サンプル生産

7-2000L 発酵生産  
下流精製技術  
無菌製剤充填

## 単一ドメイン抗体サービスの特徴

### 高度なプロセス開発理念

- QbD (Quality by Design) の概念に基づいて、CQA (critical quality attribute) から始まる DoE 実験プロセスデザインを通じて、重要なプロセスパラメーター (critical process parameter, CPP) を確認し、高生産量と安定したプロセスを実現します。

### 大量のプロジェクト実績

- 前臨床研究、臨床フェーズ I、II、III をカバーする 100 件以上のプロジェクトに成功し、その中には中米双方に申請され、オーストラリアに登録されたプロジェクトが複数あります。

### 専門家チームの保障

- 経験が豊で、安定した CDMO サービスチームとマッチングさせ、豊かな単一ドメイン抗体サービス経験と技術ノウハウを備え、技術の革新に入念し、最速で技術難点を解決し、R&D コストを削減します。
- プロの PM プロジェクト管理チームは、生物製品開発、プロジェクトのクリティカルパスの特定と管理、プロジェクトリスクの特定、制御、管理のライフサイクルプロジェクト管理の経験を習得しています。

### 全方位な生産保障

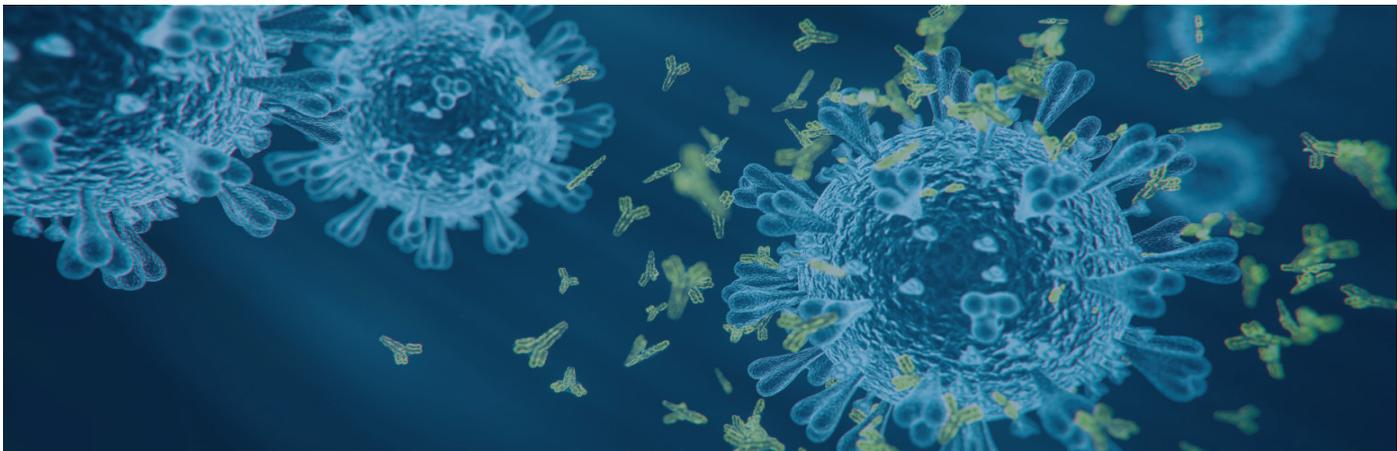
- 50L-100L、200L、500L、1000L 及び 2000L 等大規模調製サービスを提供できます。
- 2つの調剤生産ライン (バイアル凍結乾燥 / ペニシリン瓶水針・プレフィルド / カートリッジ)

### 完全な品質管理体系

- 全方位な品質管理を提供できます。専門的で標準化されたサービス保証体系を備え、フルサイクルを通じて新薬局方と GMP 関連方針に準拠し、顧客に持続的かつ安定した製品品質を提供します。

### ワンストップ式 CDMO サービス

- 菌株の構築から商業化生産までのワンストップサービスを提供し、前臨床、臨床工、II、III期及び MAH 生物製品生産の各段階をカバーしています。



DRUG SUBSTANCE

# PRODUCTION OF YAOHAI BIO-PHARMA

Yaohai Bio-Pharmaの原薬生産依頼サービスについて

## サービス保障力

### 生産量の保証

50L~100L、200L、500L、1000L、2000L 等各ロットの原薬生産依頼に対応可能です、顧客の様々な需要を満たします。

### 豊かな技術移転経験

全方位な技術移転プロセスとリスク管理体系

### コンプライアンス保証

NMPA/FDA と EMA 基準を満たし、完全な品質管理体系と経験豊富な品質管理チームを備えています。

### 優れたデータ管理能力

生産ライン では 80% 以上のインテリジェント操作が可能です。



## GMP生産プラットフォーム — 原薬生産受託サービスの概要

Yaohai Bio-Pharma はワンストップ受託生産が可能で、前臨床、臨床、市販医薬品の受託生産サービスを提供できます。現在、5つの原薬生産ラインが保有しており、Quality by Design (QbD) の概念に基づき、生産ライン NMPA、FDA、EMA の GMP 要件に準拠し、50L-100L、200L、500L、1000L、2000 L のさまざまな生物リアクター スケールを提供し、顧客の様々な生産需要に対応しています。世界をリードする生産設備、柔軟な生産ライン配置、高水準品質体系によって、顧客の新薬研究開発プロセスを効率的にサポートしています。

### サービス項目

GMP 体系下菌株ライブラリの構築	パイロットテストプロセス最適化と拡大生産
IND 登録申請のためのサンプル製剤生産	臨床 I-III 期サンプル生産
MAH 商業化生産	基準品調製

### 高生産量と高柔軟性のGMP原薬生産

- GMP 基準に準拠した 10,000 m<sup>2</sup>以上の原薬生産エリア
- GMP 基準に準拠する 50L-100L、200L、500L、1000L 及び 2000L 多規模発酵サービスプラットフォーム
- 独立上下流生産エリア、完全に機能する上下流プロセス機器を配置
- 上流：5つの原薬製造ライン、原薬製造能力 7500L、各種の発酵設備を備える
- 下流：低、中、高多様性のクロマトグラフィー及び限外ろ過システムを備えた 5つの精製生産ラインで、幅広いプロセス スケールをカバー
- 工場は合理的にデザインされ、空調システム、給水システムなどは 4Q 検証に合格、生産現場は GMP 基準を満たす
- 高度な設備（グローバル調達）は 3Q 認定完了、PQ 認定も提供可能、計器・メーターは完全校正済み
- コンプライアンス QA、運用 QA、検査チームを配置し、品質管理体系の効率運行を確保

## DRUG PRODUCT

# PRODUCTION OF YAOHAI BIO-PHARMA

## Yaohai Bio-Pharma製剤生産サービス

### GMP生産受託プラットフォーム——製剤生産サービス概要

#### 無菌製剤生産サービス

無菌製剤 (DP, Drug Product) の生産について、Yaohai Bio-Pharma には 2000m<sup>2</sup> の製剤生産工場があり、GMP 基準を満たす無菌製剤製品の自動生産サービスを提供できます。ボトル洗浄、オープン、滅菌 (パイロジェン除去)、充填、凍結乾燥、キャッピングなどのプロセスを統合したハイテク自動生産ラインです。この生産ラインは、中国の NMPA、EU の EMA、米国 FDA の無菌製剤基準を満たしています。生物医薬品の無菌製剤製造における豊富な製造経験をもとに、臨床サンプル製造から商業化生産まで、高品質のバイアル及びプレフィルド製造サービスを提供します。



ペニシリン瓶水針の最大年間生産量は 1000 万本です。ペニシリン瓶凍結乾燥粉末注射剤の最大年間生産量は 500 万本です。



プレフィルド注射剤とカートリッジの年間最大生産高は 1000 万本です。



IND、臨床I/II/III期及び商業化生産



ペニシリン瓶水針、凍結乾燥粉末、プレフィルド注射剤製造ライン



充填可能製品: 組換えタンパク質、ペプチド、プラスミド、抗体、ワクチンなどの主流生物製品



## ペニシリン瓶水針及び凍結無菌製剤生産ライン

### 充填範囲

- 1ml-25ml

### 無菌生産ライン

- 製品 (梱包材を含む) の露出部分は、クラス A 環境保護の O-rabs システムを採用しています。
- 全自動投入・排出システム
- 凍結乾燥機の自動SIP/CIPシステム
- 窒素保護用オンラインアン窒素充電システムの装備
- PMSオンライン監視体系

### 充填精度

- 非常に高い充填精度: (充填培地は注射用水)  $\pm 0.25\%$

### 充填効率

- 2mlバイアルで計算すると、最大生産速度は300本/分、最大凍結乾燥バッチは37,800本/バッチです。

## プレフィルド注射剤無菌製剤生産ライン

### 充填プロセス

- さまざまなプロセス要件を満たすピストンポンプ、ベリスタポンプ、ダブルポンプシステム

### 充填範囲

- プレフィルド注射剤1mlと3ml、カートリッジ3ml

### 充填精度

- 0.2-0.5ml充填精度は $\pm 3\%$
- 0.5-3ml充填精度は $\pm 2\%$

### 無菌充填

- 各種液体充填方法 (通常充填、窒素充填、真空充填)
- 多様なゴム栓に適した真空栓方法
- 製品 (梱包材を含む) の露出部分は、クラス A 環境保護の O-rabs システムを採用。
- 人間工学に基づいたグローブボックスのセットアップにより、製品への介入による影響を最小限に抑える。
- PMSオンライン監視体系、生産環境状況の実時間モニタリング、環境異常の迅速な検出

## 生産能力

1000万本

(年生産量)

規格1ml-25ml

ペニシリン瓶水針

500万本

(年生産量)

規格1ml-25ml

バイアル凍結粉

1000万本

(年生産量)

1ml-3ml

プレフィルド式/カートリッジ

# YAOHAI BIO-PHARMA QUALITY RESEARCH PLATFORM-QC

## Yaohai Bio-Pharma品質管理プラットフォームQC

### QC-品質管理体系(GMP)

GMP品質管理上の豊富な経験に基づいて、耀海生物は品質管理（QC）チームと生産・品質保証（QA）チームと緊密に連携して、原薬と副資材検査、中間検査、安定性研究と製品リリースの面で、顧客に安定で持続的な品質サービスを提供します。また、さまざまな法規要件を満たすように、完全な品質管理体系を確立しています。品質管理体系は、QC検査各段階の全面認証をカバーしています。

### サービス内容

分析法の移転/確認/検証

自作の標準試験と校正

菌株ライブラリ  
リリース試験、継代  
安定性、保管安  
定性

中間製品、原薬、仕  
掛品、完成品リリー  
ス試験

原辅料リリース  
試験

安定性考察



## サービス特徴

- 高度な品質分析・検査設備を完備
- QC チームのメンバーは、厳格な GMP トレーニングとガイダンスを受けており、新しい GMP 規格の仕様に精通
- さまざまな物理的及び化学的、生物学的、微生物学的品質管理試験方法に精通
- QC チームのメンバーは、プロジェクトの実行において豊富な経験
- 現在検知可能範囲に加え、検知能力も続けて拡大

## 生物分析試験サービス

Yaohai Bio-Pharma は物理及び化学的、微生物学及び生物化学的品質検査プラットフォームを確立し、各種製品の物理、化学的特性に従って、さまざまな製品の品質管理方法を確立しており、生物学的要件を満たしています。生物製品（組換えタンパク質、ペプチド、プラスミド製品）のリリース試験、生物医薬品ライフサイクルの分析及び品質管理要件に対応しています。

分類	生物化学試験項目	理化試験項目	微生物試験項目
試験項目	標的産物の発現量	外観	プラスミド損失率
	プラスミドの制限酵素図録	PH	LBプレート
	蛋白保有量	可視異物	染色顕微鏡検査
	純度	充填量	アクチン
	分子量	不溶性粒子	抗生剤耐性
	活性試験	浸透圧	生物化学反応
	外来性DNA残基	水分	抗生剤残留
	宿主菌蛋白質残留	密度	細菌内毒素
	等電点	有機溶剤残留	微生物限度
	紫外線スペクトル	旋光度	無菌
	ペプチドマップ		
	鑑別		



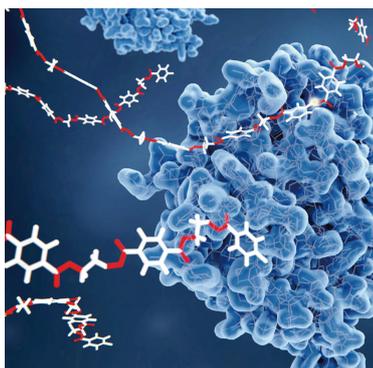
## 試験能力

現在、テスト項目約 30 個、テスト方法 50 個など、各種通常項目の試験を実行でき、試験サービスの能力は続けて向上しています。

**30<sup>+</sup>**  
試験項目

**50<sup>+</sup>**  
試験方法

## サービス保障力



### 組換え蛋白質プロジェクト サービス経験

PEG修飾タンパク質プロジェクトと酵素製品プロジェクトを含む100件以上の組換えタンパク質プロジェクトに成功し、組換えタンパク質プロジェクトの完全な検出における豊富な経験を蓄積しています。



### プラスミドプロジェクトサ ービス経験

複数のプロジェクトに治療用プラスミド製品とウイルスベクター製品を提供し、主要プロジェクトのHCD及びHCRの検出においてノウハウを蓄積しています



### VLPワクチンプロジェクト サービス経験

複数のプロジェクトのVLPワクチン試験業務に成功し、VLP粒子の品質基準と試験項目を精通します。



### 分析法確認/検証

150件以上の分析法移転/確認/検証を完了しました。



### 安定性検査

数十件の安定性検査プロジェクトを実施しました。

# YAOHAI BIO-PHARMA QUALITY RESEARCH PLATFORM - QA

## Yaohai Bio-Pharma品質管理プラットフォーム QA

### サービスの保証

品質管理 Yaohai Bio-Pharma の命です。耀海生物は全方位的品質管理を提供し、「品質志向、完全コンプライアンス、簡単で効率、団結と協力」の品質方針を確立し、FDA、EMA、NMPA 基準を満たす IND と臨床段階のサンプル調製に取り組み、NMPA 商業化段階医薬品生産の全方位的品質管理サービスを提供しています。

### 10大体系で全方位書類体系を構成

 <p>品質管理</p>	 <p>機構と人員</p>	 <p>工場と施設</p>	 <p>設備管理</p>	 <p>物料と製品</p>
 <p>確認と検証</p>	 <p>書類管理</p>	 <p>生産管理</p>	 <p>品質保証</p>	 <p>実験室管理</p>

## 品質管理体系原則の確立



品質体系は、医薬品の開発から商業生産までのライフサイクルをカバーしています。



品質体系は、国内外現存法律・法規に基づき、CMC（化学、生産及び管理）活動の法的要件に従います。



同時に、CDMO 事業の特性と融合し、医薬品の受託生産に対する顧客の期待に応えるために、柔軟に対応しております。

## 書類保障体系

Yaohai Bio-Pharma は、GMP 基準に基づいた全方位な書類保証体系を確立し、会社のビジネスモデルに厳密に従い、会社 GMP 活動を確実にカバーしています。

**POL** 管理方針

**SOP** 基準操作プロセス

**STP** プロセスフロー、品質基準、検査規程

**表格** 記録、番号は SOP と STP に従い、独立審査

## コンプライアンス支援

業務上の需要に応じ、会社は国内外有名な第三者 GMP コンサルティング会社を雇用し、会社品質体系に関するコンサルティングと改善作業を実施し、会社の品質体系の持続的な改善を保証します。さらに、当社の FDA の経験を持つ専門家は、品質体系の運用中に発生する問題を素早く解決しています。

## グローバル

『医薬品登録管理措置』『医薬品の非臨床研究に関する品質管理基準』

『ICHQ5、Q8、Q9、Q10、Q12』

『治験用医薬品品質管理規程』『医薬品製造品質管理規程』

Globalized

# REGISTRATION & APPLICATION SERVICES

## グローバル登録申告サービス

### サービスの概要

- 01 登録申請チームは豊富な経験を持ち、国内外でのIND/BLA登録申請サービスを、正しくまたは効率的に提供しています。
- 02 申告サービスには、CMC相談サービス、登録申請戦略方針指導、CMC関連CTD資料の作成と提出支援、公的機関とのコミュニケーションサポート、研究開発施設の検査方針指導、医薬品登録法規育成、会議方針指導などが含まれています。
- 03 国内外関連法規の詳細調査と理解により、WIP開発のライフサイクルを通じて、顧客に全方位的なコンプライアンス指導を提供しています。

### サービス内容

#### 登録サービス

- CMCコンプライアンス・相談サービス
- 国内・国際登録申請のCMC戦略策定とギャップ分析指導
- 法規機関との連絡、承認意見への回答、補足資料の提出などをサポート
- 科学議論会議の開催

#### コンプライアンスのサポート

- 世界医薬品法規機関の法規に関する調査
- 法規戦略と実施指導
- 公的法規と個別法規の分類と解釈
- 日常コンプライアンス相談
- 1対1コンプライアンス相談
- プロジェクト管理

#### CMC申請書類の作成

- IND、NDA申請書類の作成
- カスタマイズ登録申請書類の作成

#### 現場検査

- 審査書類準備指導
- 研修現場審査指導

#### その他、増値・専門サービス

- プロジェクトの技術開発または譲渡過程中の正当性論証
- 医薬品IND/NDA申請戦略整理
- 特殊品種の研究と評価

## サービスの特徴

### 専門家チームの保障

コアメンバーは、十年以上の医薬品登録とプロジェクト管理経験、マルチモジュールの専門知識、国内外専門家の強力支援を持っています。

### 大量のプロジェクト操作経験

200社以上の顧客にサービスを提供したことがあり、さまざまなプロジェクトをカバーし、豊富なプロジェクト経験を持ち、法規方針、審査要件と医薬品登録要件を正確に把握し、プロジェクトの成功率を大幅に高めています。

### 即時の情報共有

公的機関と緊密に交流し、最新の法規動向を即時に把握でき、法律法規を完全に理解し、強力な法規データベースと文書テンプレートデータベースを利用し、十分な情報統合と分析により、顧客と即時に情報を共有できます。

### ライフサイクル サービス管理

開発体系の確立、IND申告、NDA申請、プロジェクト管理などのワンストップサービスで、医薬品のライフサイクルの管理コンセプトをプロジェクトを最終から最後まで実行しています。

### 完全なプロジェクト管理サービス

プロジェクトのライフサイクルに計画と指導サービスを提供し、実行可能な提案を提出し、リスク管理と予算管理にフォーカスし、プロジェクトの現状に基づき、実行可能なソリューションを策定し、プロジェクトの品質を確保します。

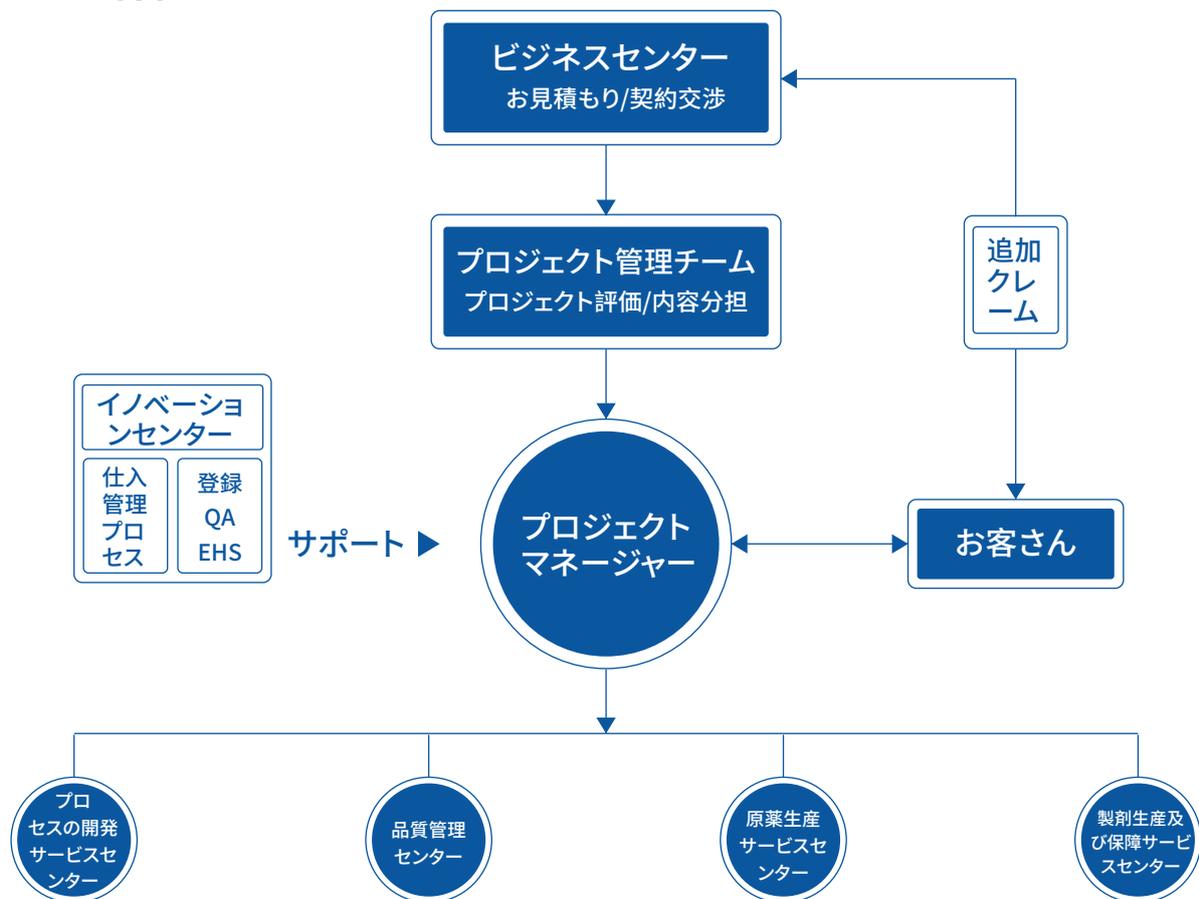


## プロジェクト管理とサービスのプロセス

**313** サービス支援  
モード

プロジェクトの実行を保証するために、「313 サービス支援モデル」を採用しています。即ち、調達センター、資材管理センター、エンジニアリングセンターの三大調達保障、イノベーションセンターの技術保障、登録部、QA、EHS のコンプライアンス保障を統括して、プロジェクトの高品質開発を協働しながら推進しています。

## サービス保証



### プロジェクトマネージャーの責任管理

就任要望：① 業界8年以上、CTDMO5年以上 ② 社内就任1年以上、業務内容の完全理解 ③ 社内PM資格取得

## サービスプロセス

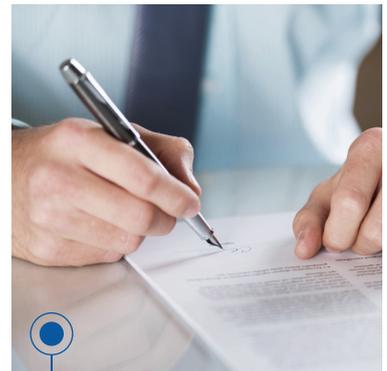


### 打ち合わせ

PROJECT CONTACT

#### プロジェクト交流

秘密保持契約/需要分析



### 事前準備

READY START UP

#### 契約締結

キャップ分析/品質契約



### アフターサービス

POST-SALE SERVICE

#### 後続サービス

公式審査補助/技術お問い合わせ



### 検収と納品

ACCEPTANCE DELIVERY

#### プロジェクト納品

納品管理/費用決済



### 実施管理

EXECUTIVE CONTROL

#### プロジェクト実施

WBS推進/プロセス管理

# SERVE WITH HEART & CREATE THE FUTURE TOGETHER

心を込めて奉仕し、未来を共同で創る

## Yaohai Bio-Pharmaを選ぶ理由

### 大量のプロジェクト実績

百件以上のプロジェクト経験を積み重ね、前臨床研究、臨床I、II、III期をカバーしています。其中、中米双方に申告され、オーストラリアに登録されたプロジェクトも複数あります。

### 全方位な生産保障

2-2000L規模の自動発酵システムは、高い品質、多様な発酵精製サービスを提供できます。

### カスタマイズ受託サービス

カスタマイズサービスで、様々なプロジェクトに対応し、顧客に高品質、効率的なサービスを提供します。

### 専門家チームの保障

経験豊かなCRDMOサービスチームは、プロジェクトサービスを効率かつ協調的にサポートします。

### コンプライアンスサービス保障

専門化、標準化、規範化された保障体系を確立、ライフサイクルが新しい薬局方及びGMPなど関連原則に適合しています。

### ワンストップサービス

プロセス開発から商業化生産までのワンストップサービスを提供します。



## 企業文化

## ビジョン Vision

微生物発現体系CDMO業のパイロットになる

## ミッション Mission

世界基準を確立/新薬開発の推進/健康生活の達成

お問い合わせ  
**CONTACT US**

<https://www.yaohai-bio.com.cn>

Eメール: [BD@yaohaibio.cn](mailto:BD@yaohaibio.cn)

本社住所: 江蘇省泰州市健康大道 801 号-29

[ CRO service ]

[https://www.yaohai-bio.com.cn/CRO\\_mRNA](https://www.yaohai-bio.com.cn/CRO_mRNA)

[ CDMO service ]

<https://www.yaohai-bio.com.cn/CDMO>

[ CMC development service platform ]

[https://www.yaohai-bio.com.cn/Platform\\_CMC](https://www.yaohai-bio.com.cn/Platform_CMC)

[ Handbook ]

<https://www.yaohai-bio.com.cn/downloadfile>

**Facebook:**

<https://www.facebook.com/YaohaiBioPharma>

**Twitter:**

<https://twitter.com/YaohaiBiopharma>

**LinkedIn:**

<https://www.linkedin.com/company/YaohaiBio>

**Quora:**

<https://www.quora.com/profile/YaohaiBioPharma>



LinkedIn QRコード