

品質管理における浸透圧の様々な使用例についての考察。

Kendal Studd¹

1- Advanced Instruments, Wimborne, UK

Introduction

品質管理パラメータとしての浸透圧は、臨床市場において溶液中の溶質濃度を測定するための必須かつ必要な試験であり続けていますが、その後、その有用性は生物学的製剤製造の分野でより広まりました。医薬品メーカーにとって、調整された製剤の精度をチェックし、非経口投与される注射剤の最終濃度を決定することは極めて重要です¹。品質管理（QC）は、医薬品だけでなく、他の様々なバイオテクノロジー分野においても、再現性のある一貫した高品質の製品を提供することを目的として、大きな役割を担っています。浸透圧試験は、社内のQCラボで実施される場合もあれば、外部企業に委託される場合もあり、いずれもその製品が生産・製造プロセスを進めていけるかどうか大きな影響を与えます。細胞培養に使用される培地のハイドレーションから、UF/DF（限外ろ過/透析）プロセスステップの前のバッファー仕様の確認、そして最終的な製剤の品質チェックに至るまで、バイオプロセスのワークフロー全体を通して、仕様に適合させることは非常に重要な要素です。これらのプロセスに浸透圧試験を組み込むことで、これらの溶液が仕様から逸脱している可能性のあるポイントを、より簡単かつ迅速に特定することができます。Advanced Instrumentの凝固点降下浸透圧計の導入により、常に進化し続けるゴールドスタンダードな技術による測定は、迅速かつ効率的で信頼性の高いものとなりました。

Regulatory Implications of Osmolality

医薬品の生物学的製造に用いられる規制は常に極めて厳格なものですが、例年、これらの規制がどの程度厳格なものであるかについて、若干の混乱を招いています。特に浸透圧は、明確でない規制領域に悩まされてきた分野の一つです。FDAのガイダンス文書では、生物学的同等性の立証に必要な物理化学的試験として浸透圧データを要求していますが、浸透圧の範囲はほとんどの場合規定されていません。

ICH 6Aには、「製品の張度（Tonicity）がラベルに表示されている場合、浸透圧の適切な管理を行うべきである。製品の開発及びバリデーション中に得られたデータは、インプロセスコントロール、スキップロット試験、又はこの特性の直接計算としてこの手順を実施することを正当化するのに十分である。」と記載されています。この文書が浸透圧に言及していることも重要であり、その意味合いは浸透圧も包括しています。ICH 6Bには、この試験は一般的な試験のセクションで、医薬品の機能評価にとって重要な品質特性の測定として、もう一つの一般的なQCチェックであるpHと並んで記載されています。浸透圧試験に関するこれらの言及は、FDAがこの測定を重要視していることを証明していますが、試験の適用と仕様は、各組織内の研究チームと規制チームの解釈次第となっています。

1 Advanced Instruments

これらの規制ガイドラインと並行して、世界保健機関（WHO）は世界中の有名な薬局方を発行し、公衆衛生上重要な医薬品の試験仕様と試験方法について製薬業界の足並みを揃えています。USP（米国薬局方）やEP（欧州薬局方）のような様々な薬局方の中で、浸透圧は多くの製品に要求される試験として挙げられています。もしラボが薬局方への完全準拠を目指しているのであれば、USPの785章やEPの2.2.35章など、正しい文書の中で確立された試験や方法に従うことが不可欠です。

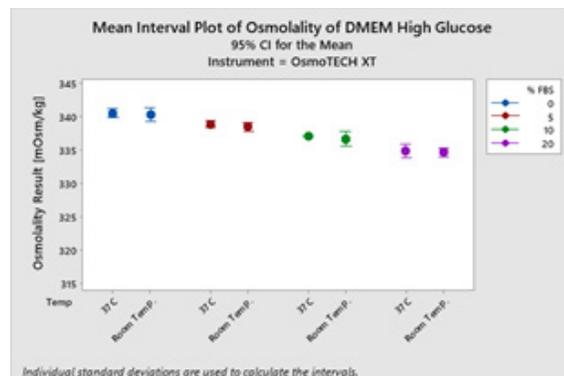
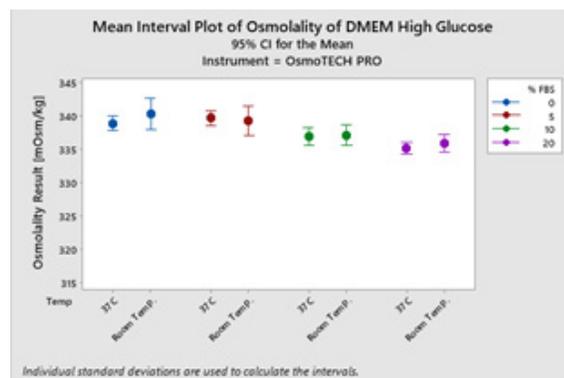
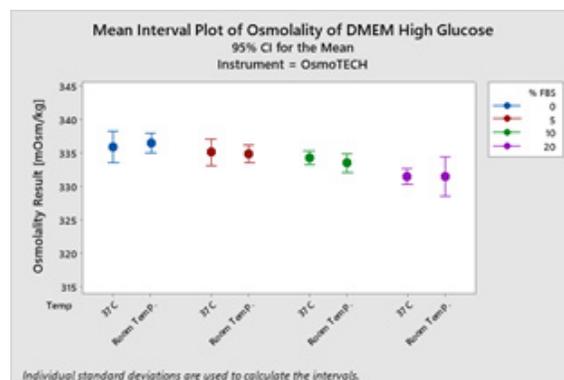
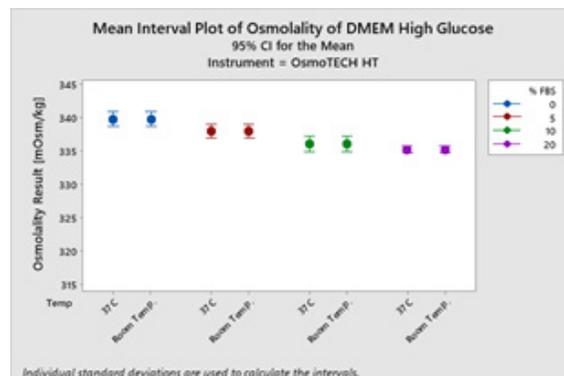
Media QC

上流の細胞培養に使われる培地は、細胞そのものと同様に重要です。周囲の環境は、細胞が生き続け、成長し、分裂して、最終的に現在使用されている医薬品になるために必要な栄養を供給します。しかし、その溶液や培地、あるいは使用するフィードが最適化されていなければ、細胞に致命的な結末をもたらすことがあります。これはひいては、供給バッチ、コンティニュアスプロセス、パーフェュージョンプロセスに影響を及ぼし、結果としてばらつきやバッチロスをもたらす可能性があります。培地品質管理における浸透圧試験は、最も確立されたアプリケーションの一つであり、すでに多くのQCラボが浸透圧試験を「必要な試験」の一つに含めています。しかし、ラボによって培地に対するアプローチは様々で、外部業者から培地を購入するところもあれば、自社で培地を調合するところもあります。いずれにせよ、培地、フィード、その他の添加物の浸透圧を評価し、細胞が培養される環境要件に対応し、検証することが極めて重要であることに変わりはありません。この試験の重要性は、細胞療法や、細胞が製品である新しい培養肉市場を見る際に顕著に見られます。そのため、細胞の健康と成長は最優先事項であり、浸透圧試験による最適化はさらに重要なツールとなっています。

細胞培養培地には多くの異なる成分が含まれており、それぞれが最適浸透圧範囲を変える可能性があります。例えば、DMEMやHams F-12などが挙げられます。Advanced Instruments社では、このような様々な製剤に最も適した浸透圧計を選定するため、社内調査を実施しました。グラフ1-4は、OsmoTECHシリーズの浸透圧計が、FBS濃度の増加とともにDMEM高グルコースの測定に成功したことを明確に示しています。このデータは、培地品質管理におけるAdvanced Instrumentのポートフォリオの信頼性を表しています。

Graphs 1-4. OsmoTECH HT, OsmoTECH XT, OsmoTECH, OsmoTECH PROで、DMEM高グルコースにFBSの割合を増やして試験したときの浸透圧の結果をmOsm/kg H₂Oで示します。

2 Advanced Instruments



Buffer QC

下流プロセスは医薬品製造において次の重要なステージであり、溶液の精製と濾過を司ります。この段階において、バッファーはプロセスの主要かつ重大な構成要素であり、重要なUF/DFバッファー交換（洗浄バッファーから最終製剤バッファーへの移行）を行います。バッファーの品質管理は、これらの段階において不可欠であり、研究者は、機器に導入する前に、調合したバッファーに全幅の信頼を寄せることが可能となります。その一例として、米国アレクシオンの研究者のKevin Lin氏が言及しています。Advanced Instruments社主催のウェビナーで、Kevin氏は、透析中のバッファー交換の完了と全体的な程度を確認する試験として浸透圧をどのように使用したか、また、透析プロセス内のダイアボリューム数をどのように減少させる能力があるかについて述べています。

下流プロセスには、pHと導電率という、ほぼすべての企業が知っている、ごく一般的な2つのプロセス・パラメーターがあります。しかし、何人かの研究者と話した結果、この2つのパラメータは溶液の状態に関して十分な情報を提供できない可能性があることが明らかになりました。どちらの測定法も、バッチ全体のわずかな偏差を検出するのに十分な感度がないのに対し、浸透圧は溶液の濃度内のわずかな変化を識別する能力があるとされています²。以下のグラフに見られるように、酢酸やクエン酸のような一般的な緩衝液成分を測定する場合にも、同様の例が見られます³。pHや導電率に比べ、浸透圧は濃度の増加に対してより直線的な関係を示します。pHと導電率はどちらも確立された重要なパラメーターですが、浸透圧は緩衝液の品質管理においてさらなる洞察を提供します。pHは感度に欠け、導電率はよりイオン性の高い溶液に対してより信頼性が高いのに対し、浸透圧はあらゆる種類の水性製剤に適しています。

これらのパラメーターは、必ずしも品質管理チェックとしてタイトルを付けられているわけではありませんが、研究者たちは、これらのインラインまたはアットラインのセンサーによって潜在的な問題を特定することができ、プロセスにおけるコストと時間の節約に役立っています。

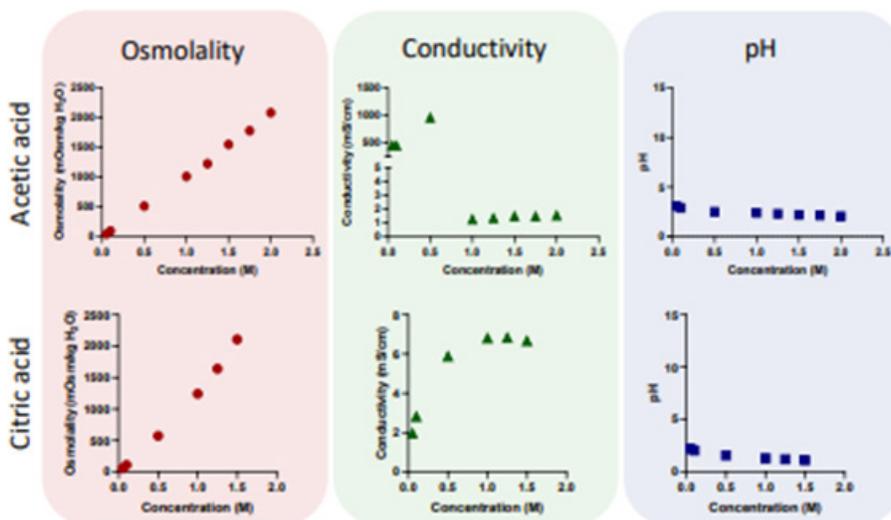


Image 1. グラフはWrightの論文「Osmolality as a concentration measurement method for key buffers in bioprocessing」から引用したもので、導電率やpH測定と比較して、濃度と浸透圧の間に直線関係があることを示す証拠となるものである。

Final Release QC

製品のリリース仕様に関しては、フィル・アンド・フィニッシュの段階でFDAのガイドラインが定められています。浸透圧（浸透圧のmOsm/Kgと比較して、単位体積あたりの溶液中の溶質の量[mOsm/L]を示すが、文献では互換的に使用されている）は、規格外（OOS）製剤が患者に与える影響を考慮し、非経口薬の最終リリースに関する指標として命名されました⁴。

FDAが要求しているとはいえ、浸透圧の規格は定められていないため、検査施設は独自の規格を特定し、それを遵守しなければならないので、OOS注射剤が引き起こす可能性のある副作用を最小限に抑えることができます。

例えば、注射剤の場合、浸透圧は理想的には1000mOsm以下であるべきという一般的なガイドンスがありますが、皮下注射や静脈内投与液に関しては、多少のばらつきがあります⁵。筋肉層に注射剤を投与する場合、患者の血漿の浸透圧に近い値（300mOsm程度）が求められます。そうでない場合、チクチクしたり火傷のような反応を起こす可能性があり、その結果、製品を使用する際の患者のコンプライアンスが低下する可能性があります。

注射剤の種類	推奨浸透圧(mOsm/kg H ₂ O)
筋肉注射／皮下注射	<600
少量静脈注射／血管内注射(100mL)	<1000
大容量静脈注射／血管内注射(>100mL)	<500

Table 1. Wangらの "Tolerability of hypertonic injectables"⁵から抜粋。

Food & Beverage

本稿では主にバイオ医薬品分野に焦点を当て、浸透圧を品質管理パラメータとしてどのように活用できるかを紹介してきましたが、浸透圧が品質管理指標として使用される分野は他にも数多くあります。食品と飲料の分野では、品質管理は、製品が規格内であり、ヒトが消費できる状態であることを保証するための要件として、再び注目されています。飲料の浸透圧試験は、極めて必要な品質管理チェックの重要な一例です。ある種のエナジードリンクには電解質が含まれているため、市場に出す前に製剤の濃度をチェックする必要があります。例えば、この濃度が高すぎる場合、消費者の健康に結果としてリスクが生じる恐れがあります。

浸透圧試験がこの分野で応用されているもう一つの例は、乳児用粉ミルクの製造です。浸透圧もまた、ミルクが販売される前に、規格に対する品質チェックとして使用されます。この製品は主に乳児用であるため、副作用として起こる可能性のある害、すなわち胃の粘膜へのリスクを避けるために、規格を満たすことが極めて重要です。浸透圧試験は、迅速、効率的、かつ堅牢なツールであり、企業はわずかなインプットで製品に関する洞察を得ることができます。このアプリケーションの例は、Choiらの発表に述べられています。「このアプローチは、不適切な混合テクニックに起因するサンプルを特定するための品質管理にも使用できる」と彼らは述べており、浸透圧試験のみによって調乳における5%のエラー率を特定することができました⁶。このことは、乳児を不適切な調乳から守るための、一見迅速だが堅牢な検査の重要性を裏付けています。

Stability Testing

医薬品開発において、品質管理と安定性試験は密接な関係にあります。浸透圧はQCツールとして使用されるだけでなく、医薬品の安定性指標としても応用できます。これらの指標は、保存可能期間、分解、沈殿などのラインに沿って行うことができ、製品に最適な条件を特定する際には、これらすべてが研究の鍵となります。

FDAのウェブサイトに掲載されているNDA申請書では、安定性モニターとして浸透圧試験が要求されています。その一例である眼科用剤では、「2.5mL充填製剤は、半透過性容器を透過することによる水分損失により、安定性において著しい重量減少を示すため、pHと浸透圧の属性は安定性の重要なモニターである」と記載されています⁷。

安定性の指標として浸透圧試験を利用した別の例として、長期にわたって特定の保存条件下で保存された共形成抗体を調査した論文から引用した以下のような例が挙げられます⁸。

Table 2. Summary of 28 day stability testing results of co-formulated antibodies, 3BNC117-LS and 10-1074-LS (total 150 mg/mL), evaluated at 0, 1, 2, 3, and 4 weeks, after incubation at storage conditions of 5 ± 3 °C. HMW = High Molecular Weight; d.nm = Diameter in nm; PDI = Polydispersity Index; P/mL = Particles/mL.

Test Attributes	Weeks					
	0	1	2	3	4	
pH	5.65	5.6	5.62	5.60	5.59	
A280 (mg/mL)	142	137	142	139	149	
Viscosity (cP)	10.70	11.08	12.09	11.16	12.89	
Osmolality (mOsm/Kg)	345	336	333	336	337	
SE-HPLC	HMW (%)	2.98	3.11	3.14	3.58	3.52
	Main Peak (%)	96.90	96.81	96.84	96.41	96.46
CEX-HPLC 3BNC117-LS	Main Peak (%)	48.78	49.08	49.15	49.27	49.71
	Pre-Main Peaks (%)	47.68	46.40	46.04	44.74	44.97
	Post-Main Peaks (%)	3.54	4.52	4.81	5.99	5.32
CEX-HPLC 10-1074-LS	Main Peak (%)	32.68	35.04	35.22	35.99	37.72
	Pre-Main Peaks (%)	61.64	59.70	59.55	59.07	57.45
	Post-Main Peaks (%)	5.68	5.26	5.23	4.94	4.83
RP-HPLC	3BNC117-LS (mg/mL)	68.05	65.88	70.00	68.70	71.48
	10-1074-LS (mg/mL)	76.70	75.75	80.54	78.83	82.09
DLS	Z-Average (d.nm)	10.25	10.44	10.26	10.23	10.30
	PDI	0.18	0.21	0.19	0.18	0.19
FlowCAM	2–10 μm (P/mL)	191	101	253	126	475
	10–25 μm (P/mL)	31	23	46	36	107
	25–50 μm (P/mL)	15	16	8	9	8

Image 2. 浸透圧試験を含む、4週間にわたり様々な試験特性を調べたSharmaらの発表から引用。

Customer Use Case:

バイオプロセス開発、医薬品製造、製造、薬事サポートを専門とする世界的なバイオ医薬品CDMOは現在、浸透圧試験を幅広い用途で使用しています。使用例のひとつは、迅速かつ効率的なQCチェックで、対象溶液が溶質を完全に溶解した状態で正常に混合されたかどうかを可視化することができます。

浸透圧試験は、同社のクライアントの注射剤の安定性指標として、前工程試験と工程内試験の両方にも使用されています。フィル/フィニッシュのステージでは、バッファの浸透圧が評価されます。これらの試験により、汚染の兆候である微生物の増殖を特定することができます。浸透圧の変化は、バイオフィルムの存在から沈殿物の存在まで示すことができ、予想される製剤仕様の変化を示すデータを提供することができます。この試験の全体的な重要性は、最終的な医薬品と製剤が患者にとって準備の整ったものであることを確認し、安全な製品を市場に送り出すことができるようにするときに認められます。現在、CDMOのプラットフォームを利用しているクライアントは、主に細胞治療と遺伝子治療の分野で、ウイルスベクターのアプリケーションに重点を置いています。浸透圧のもう一つの興味深い利用法は、タンパク質の凝集の評価です。浸透圧の変化は、高濃度のタンパク質（例えばモノクローナル抗体やmAbs）が溶液中で凝集していることを示唆する可能性があります。研究者はこの変化を特定し、溶液から出てくる成分の確認試験として使用することができます、凝集の指標とすることができます。

この例は文献に見られ、バイオリアクター内の浸透圧測定値の増加は、NaClによる凝集を示す可能性が示唆されています⁹。浸透圧試験は現在のところ、CDMOの凝集に関する初期試験に過ぎませんが、これは、浸透圧が、まだ特定されていない方法、あるいは文献内の十分なデータによって裏付けられていない方法でどのように使用されるかについての良い洞察となっています。

Drug Formulations for Inhalation

吸入製剤は、喘息のような病気の研究の最前線において、長年バイオ医薬品市場の定番品となっています。製薬分野で進行中の研究が増え続ける中、吸入製剤の浸透圧が患者の反応に影響することが明らかになりつつあります。ある出版物では、「吸入器の種類と薬物、用量、賦形剤、pHを含む製剤特性、強壯度、エアロゾル吐出量、粒子径は、咳受容体を刺激することによって咳を誘発する可能性がある」と述べられています¹⁰。ここでいう「強壯性」とは、医薬品の浸透圧を意味するものです。浸透圧の規格が高すぎると、咳として報告される副作用が悪化する恐れがあります。

浸透圧が品質管理試験として使用される別の例として、水性エアロゾル内での試験適用が挙げられます。現在では一般的な喫煙代替品である電子タバコの製造および製造において、浸透圧は吸入ビークルに組み込む前のストックサンプルの品質管理チェックとして使用されています¹¹。

Table 3. Quality control (QC) checks of aqueous aerosol extract (AqE) stock samples.

Test Product	Nicotine (µg/mL)	PG (µg/mL)	VG (µg/mL)	Osmolality (mOsm)
1R6F cigarette	6.13 ± 0.06	2.72 ± 0.81	29.48 ± 19.54	275.50 ± 4.96
THP1.4T08	15.84 ± 1.46	124.46 ± 191.17	85.05 ± 124.59	270.81 ± 3.70
THP1.4HPCTRT	17.23 ± 1.44	7.38 ± 2.22	66.85 ± 16.95	277.61 ± 3.13
EPEN2.0BT	75.50 ± 10.34	1093.67 ± 770.36	923.33 ± 480.14	303.24 ± 8.11
EPEN3.0BT18	71.22 ± 10.28	47.30 ± 32.99	461.25 ± 118.65	427.00 ± 7.21
ISMD1.0_10W_TT05	35.25 ± 4.40	6986.00 ± 1413.87	3032.00 ± 467.84	518.60 ± 24.26
AqE capture medium	< LOD	< LOD	< LOD	269.00 ± 6.18

LOD = Limit of detection.

Image 3. 表はBozhilovaらの論文から引用したもので、電子タバコ製品の水性抽出物ストックサンプルの品質管理チェックの標準セットを詳述したもので、浸透圧検査も含まれています。

Cryopreservation and Cell Banking

細胞の保存、そして最終的な医薬品の保存は、細胞治療の全過程において不可欠なステップです。この手順により、重要な溶液を世界中に保管・輸送することが可能になり、それなしでは救命薬が最も必要としている人々に行き渡らない恐れが生じます。これを可能にするために、凍結保存は企業が活用しているソリューションのひとつです。5~10%のDMSOのような凍結保存剤を使用することで、凍結保存の過程で観察される極端な温度下でも細胞の生存性を維持することができます。しかし、これらの成分の濃度は、損傷のリスクを最小化するために設定された仕様でなければなりません。浸透圧試験は、解凍前と解凍後のフォーミュレーションをダブルチェックするために利用でき、細胞や溶液の健康状態を知ることができます。

規格外の結果が出た場合、研究者は直ちにその問題を認識し、プロセスの前段階を調査することができます。これは、一般的な凍結保存製剤成分を測定する際のOsmoTECH XTの能力に焦点を当てた社内研究で実証されました。

Sample	Instrument	N	Mean	StDev	%CoefVar	Minimum	Maximum
Cryosstor CS5	OsmoTECH XT	180	1416.7	13.9	1.0	1393	1464
Cryosstor CS10	OsmoTECH XT	180	2749.7	26.6	1.0	2675	28181
PrimeXV FreezIS	OsmoTECH XT	180	2111.3	17.9	0.9	2015	2163

Table 2. OsmoTECH XTのさまざまな凍結保存製剤に関する社内試験のエビデンス。

The Use of Osmolality in Ophthalmic Pharmaceuticals

眼科用薬には化学的なものと生物学的なもの両方がありますが、それらは眼に対する潜在的な損傷を軽減するための仕様を満たさなければなりません。張性 (tonicity)に関する一般的なガイダンスでは、眼に最も不快感を与えない最適な浸透圧の範囲は150~320mOsm/lであり、安全で痛みのない投与が可能であるとしています。浸透圧試験は現在、コンタクトレンズ溶液の品質管理で使用されており、ある有名なグローバル企業は現在、コンタクトレンズを導入する前に、自社で製造した溶液が正しいことを示す指標としてこの試験を実施しています。

新しい生物学的製剤が開発されるにつれ、高濃度の薬剤を可能にする新しい製剤も並行して開発されています。浸透圧は、これらの医薬品の製造業者にとって重要な品質指標となり得ます。

CAR-T Cells

CAR-T療法は免疫療法の中ではまだ比較的新しい分野で、患者自身の免疫細胞を採取して病気を治療します。多くのバイオ医薬品と同様、この分野でも、プロセスだけでなく製品の最適化にも役立つ標準的な品質管理チェックが必要です。表¹³から、浸透圧は、CAR-T細胞の遺伝子改変ベクターに使用される試験の一般的な品質管理リストに含まれていることがわかります。この試験は、pHや外観のような通常の試験と並んで、物理化学的特性という名目で行われています。私たちが自家療法の使用を追求するにつれて、新しいタイプの製剤やデリバリー技術が並行して開発されていくことになります。表に挙げた測定基準の使用は増えるかもしれませんが、浸透圧、pH、粒子径/分布などの測定基準は、最終的な薬物リリース仕様において常に重要な要素となりつづけることは間違いありません。

Conclusion

品質管理は、このレポートにあるように、多くの生産・製造プロセスにおいて重要な役割を担っています。品質管理は、企業が製品について洞察し、バッチの逸脱やロスの可能性を最小化し、ワークフローからリスクを軽減するために不可欠なツールです。浸透圧はすでに複数の分野で一般的かつ重要な試験項目として使用されており、この試験の重要性は科学文献で頻繁に言及されています。品質管理試験としての浸透圧試験は広範囲に及び、様々な工程に適用することができます。

7 Advanced Instruments

Table 1
Common quality control items of vectors for the gene modification of CAR-T cells.

Category	Assays of retroviral/lentiviral vectors	Assays of transposon plasmid vectors
Identity	RT-PCR sequencing	Restriction enzyme mapping PCR Sequencing
Potency/concentration	Infectious/transducing titer Particle number (P24 ELISA) Particle to infectious/transducing titer ratio Transgene expression Bioactivity/functionality	Concentration Transgene expression Bioactivity/functionality
Purity	Host cell protein Host cell DNA Residual reagents (antibiotics, BSA, benzonase, etc.)	A ₂₆₀ /A ₂₈₀ HPLC purity (including ratio of supercoiled DNA) Host cell protein Host cell DNA Bacterial RNA Antibiotics
Safety	Sterility Bacterial endotoxin RCR/RCL Adventitious virus Mycoplasma	Sterility Bacterial endotoxin
Physiochemical characteristics	Appearance pH Osmolality Particle size distribution	Appearance pH Osmolality

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; BSA: bovine serum albumin; HPLC: high performance liquid chromatography; RCR: replication-competent retrovirus; RCL: replication-competent lentivirus.

Image 4. Table taken from Yonghong et al's publication looking at quality control of CAR-T cell products.

しかし、浸透圧は多くの分野で感度の高いツールとして認識されているものの、プロセスの変更や改善を支援したり強化したりするためのツールとしての利用はあまり知られておらず、受け入れられていないのが現状です。浸透圧をQC分析のツールとしてだけでなく、より広範な用途に活用する方法を十分に理解し、評価するためには、さらなる研究が必要となってきます。

References

1. Allen, Loyd V, Jr. International Journal of Pharmaceutical Compounding Edmond Vol. 8, Iss. 2, (Mar/Apr 2004): 143-145.
2. Osmolality Monitoring for UF/DF and CEX capture of mAbs from mammalian cell cultures. Thiago Millen, Laura Chinn, Cameron Bardiving, Allison Vaughan and Mark Rothenberg, Jefferson Institute for Bioprocessing, Lower Gwynedd Township, PA, USA, Advanced Instruments, Norwood, MA, USA
3. Osmolality as a concentration measurement method for key buffers in bioprocessing Kristeena Wright, Ph.D., Linda Buck, Mark Hunter, Meredith Pesta
4. Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. Docket Number: FDA-1997-D-0005 Issued by: Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. [Federal Register: December 29, 2000 (Volume 65, Number 251)]
5. Wang, Wei. (2015). Tolerability of hypertonic injectables. International journal of pharmaceutics. 490. 10.1016/j.ijpharm.2015.05.069.
6. Choi A, Fusch G, Rochow N, Fusch C (2016) Target Fortification of Breast Milk: Predicting the Final Osmolality of the Feeds. PLOS ONE 11(2): e0148941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148941>
7. Clinical Review #2 for NDA 208144
8. Sharma VK, Misra B, McManus KT, Avula S, Nellaiappan K, Caskey M, Horowitz J, Nussenzweig MC, Seaman MS, Javeri I, Dey AK. Characterization of Co-Formulated High-Concentration Broadly Neutralizing Anti-HIV-1 Monoclonal Antibodies for Subcutaneous Administration. *Antibodies (Basel)*. 2020 Jul 29;9(3):36. doi: 10.3390/antib9030036. PMID: 32751063; PMCID: PMC7551838.
9. Direct analysis of mAb aggregates in mammalian cell culture supernatant Albert J Paul* , Karen Schwab and Friedemann Hesse
10. Chang RYK, Kwok PCL, Ghassabian S, Brannan JD, Koskela HO, Chan HK. Cough as an adverse effect on inhalation pharmaceutical products. *Br J Pharmacol*. 2020 Sep;177(18):4096-4112. doi: 10.1111/bph.15197. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32668011; PMCID: PMC7443471.
11. Optimization of aqueous aerosol extract (AqE) generation from e-cigarettes and tobacco heating products for in vitro cytotoxicity testing. Stela Bozhilova*, Andrew Baxter, Emma Bishop, Damien Breheny, David Thorne, Paul Hodges, Marianna Gaça
12. Marta Vicario-de-la-Torre, José Manuel Benítez-del-Castillo, Eva Vico, Manuel Guzmán, Beatriz de-las-Heras, Rocío Herrero-Vanrell, Irene T. Molina-Martínez; Design and Characterization of an Ocular Topical Liposomal Preparation to Replenish the Lipids of the Tear Film. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(12):7839-7847. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.14-14700>.
13. Yonghong Li, Yan Huo, Lei Yu, Junzhi Wang, Quality Control and Nonclinical Research on CAR-T Cell Products: General Principles and Key Issues, *Engineering*, Volume 5, Issue 1, 2019, Pages 122-131, ISSN 2095-8099, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.12.003>.

輸入販売元

 **KIKO-TECH**
キコーテック株式会社 事業開発部

本社 大阪府箕面市船場西三丁目10番3号
〒562-0036 TEL 072(730)6790 FAX 072(730)6795
東京支社 神奈川県川崎市中原区新丸子東三丁目1200番地 KDX武蔵小杉ビル
〒211-0004 TEL 044(430)3245 FAX 044(433)4390

<https://www.kiko-tech.co.jp/>

