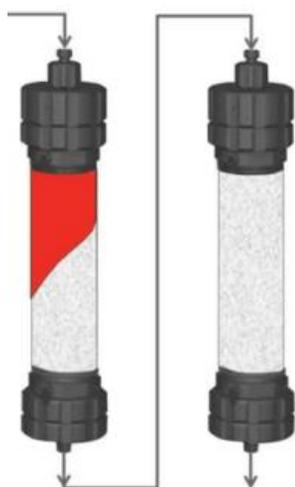


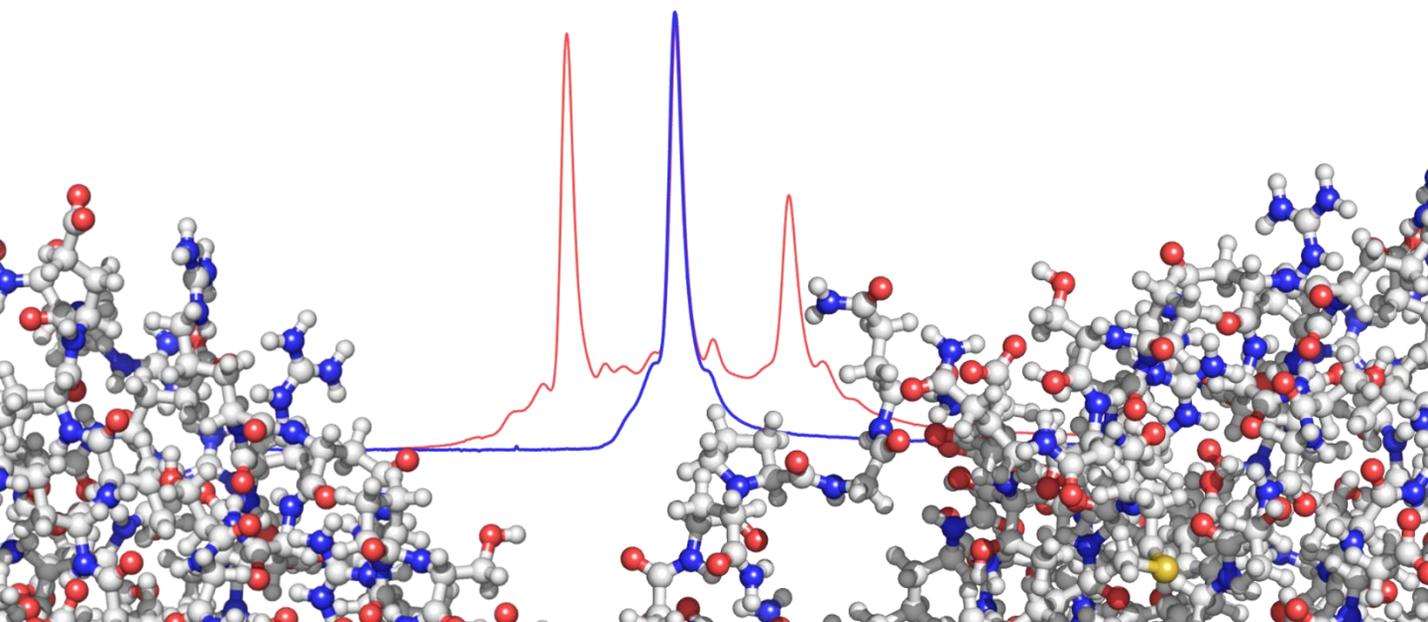
ツインカラム連続クロマトグラフィー精製システム

# Contichrom<sup>®</sup>

～精製プロセスの原理とソフトウェアの紹介～



Contichromによるツインカラム式の新しい連続プロセスは比類のない精製効率を実現します



# Contichrom

Contichromは簡単・迅速に効率的なクロマトグラフィー分離精製を実現します。

一般的な単カラムによる精製に加えツインカラムを用いた連続クロマトグラフィーが可能です。



## 特長

- ✓ 単カラムによるバッチ精製および多段階を統合した連続バッチ精製
- ✓ ツインカラムによる連続クロマトグラフィー
- ✓ スループットの向上・コストの低減

### ●単カラムによるバッチ精製

初期精製(キャプチャー)から最終精製(ポリッシング)までの、一般的な単カラムによるバッチ精製ができます。

### ●多段階を統合した連続バッチ精製

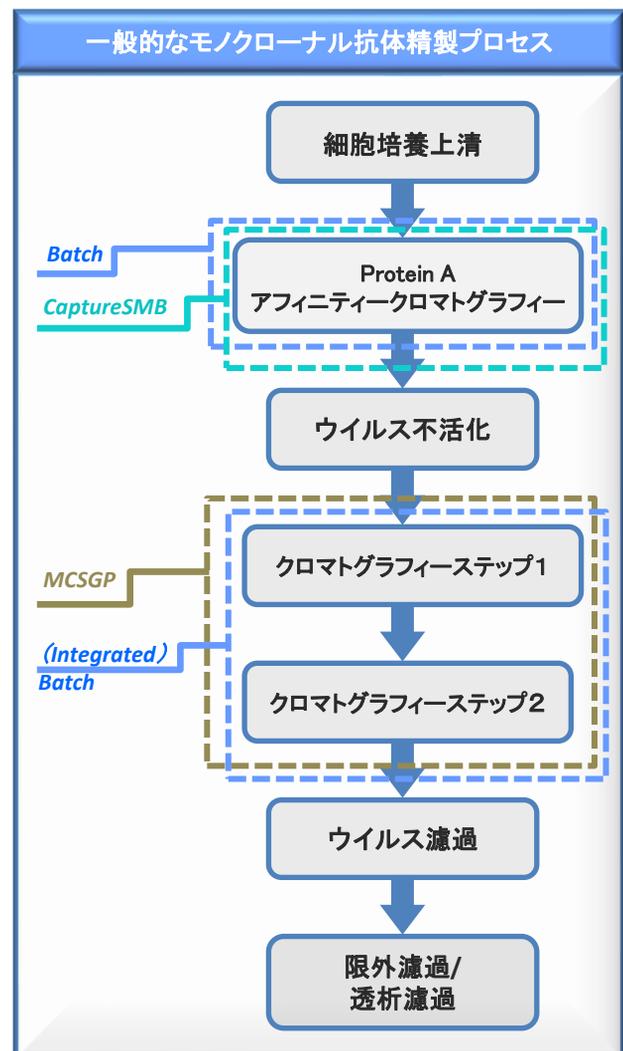
インライン希釈により、分離モードが異なる2本のカラムを用いて2ステップの精製を1度で行う連続バッチ精製(Integrated Batch)が可能です。

### ●新規連続プロセス

CaptureSMBは、試料の負荷量上げて担体を最大限に活用することにより、アフィニティークロマトグラフィーでのキャプチャープロセスを効率化します。

MCSGPは、目的物と不純物の分離が不十分な場合でも、不純物を含むフラクションを廃棄せずリサイクル精製することで、少ない精製回数で高純度な目的物の収率を増加させることができます。

N-Richは、混合物中の微量成分を、必要な量と純度で迅速に濃縮および単離することができます。前臨床開発用途の不純物精製などに有効です。



Contichromのツインカラムクロマトグラフィーは、単カラムによるバッチ精製と比較して精製のコスト削減や時間短縮を実現します。新しく設計されたChromaConの各精製プロセスにより、モノクローナル抗体(mAb)、バイオシミラー、糖タンパク質、オリゴヌクレオチド、ペプチド、低分子などの効率的な分離・精製が可能になりました。特に目的物と不純物の分離が不十分で、一般的なバッチ精製では精製困難な場合に、その性能を発揮します。また、GMP対応のパイロットスケールや生産スケールへのスケールアップにもシームレスに対応します。

## Batch & Integrated Batch

Contichromシステムではアイソクラティック、ステップ/リニアグラジエント溶出によるキャプチャーやポリッシングなどの一般的なバッチ精製が可能です。

また、Integrated Batchでは、クロマトグラフィーステップ1での溶出液を回収することなく、インラインで希釈を行い、そのまま次のクロマトグラフィーステップ2に導入することが可能です。キャプチャー(Protein A, Hisタグ)とポリッシング(SEC, IEX)を組み合わせたハイスループット精製に有用です。

## CaptureSMB

ツインカラムによる新規キャプチャープロセス  
アフィニティー担体を最大限に利用し、生産性をアップ

特長

- 試料の負荷量を上げて生産性を大幅にアップ
- 目的物を高濃度で回収可能
- ダイナミックプロセスコントロールにより試料ロスなく精製

- 設備投資(CAPEX)を30%
- 運用コスト(OPEX)を30-60%
- Protein A 担体を30-60%
- 緩衝液量を30-60%

削減可能

\*標準モノクローナル抗体生産の場合  
年間最大250万ドル(約2億6,000万円)の物品コストを削減

## MCSGP

ツインカラムによる新規ポリッシングプロセス  
バッチ精製より純度・収率をアップ

特長

- 不純物との分離が不十分な場合でも高純度の目的物を単離可能
- 純度と収率を50-90%アップ
- 最大10倍の生産性

- 設備投資(CAPEX)を30%
- 運用コスト(OPEX)を最大50%
- 緩衝液量を最大70%

削減可能

## N - Rich

ツインカラムによる選択的濃縮精製プロセス  
混合物中の微量な不純物を短時間で単離

特長

- マイナー成分や目的物質由来の不純物を簡単に短時間で単離可能
- ICH Q3A(R2)への対応が容易

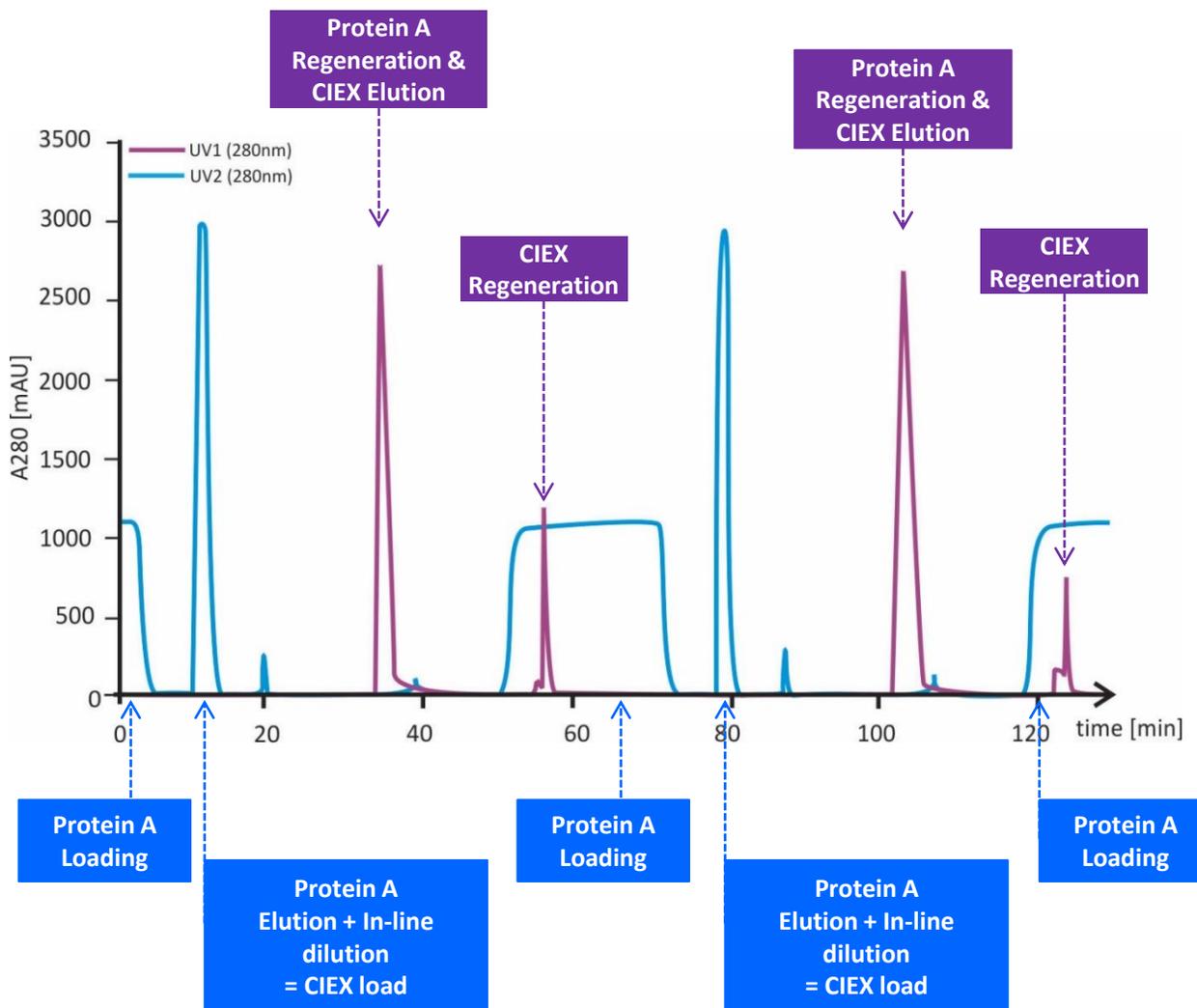
- バッチ精製による繰り返し分取が不要になり、コスト削減と処理時間短縮を実現

# Batch & Integrated Batch

Contichromシステムではキャプチャーやポリッシングなど一般的なバッチ精製が実施できます。それに加えて以下のような特徴を持った便利な機能があります。

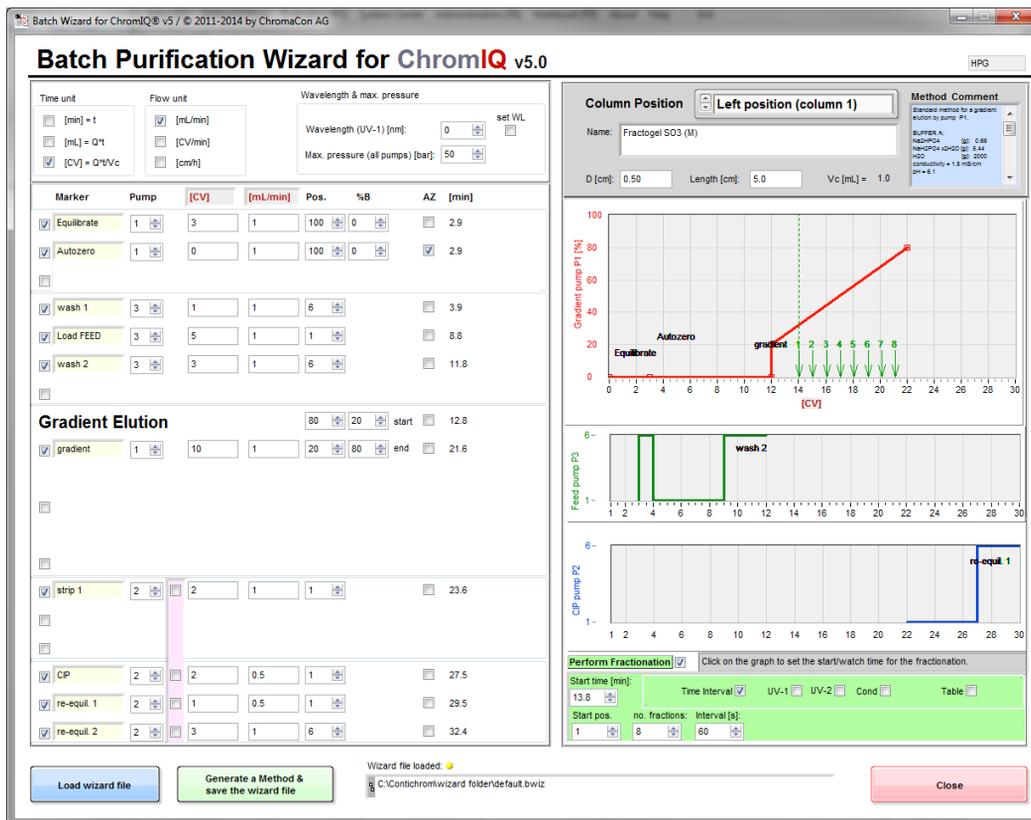
- 専用ウィザードでメソッド設定が簡単
- インライン希釈を行うことで回収・待機ステップを省き、2段階のバッチ精製を連続的に実行可能

## Integrated Batchを用いた精製例: Protein AおよびCIEX精製



Contichrom CUBEのIntegrated Batchを用い、Protein A(キャプチャー)とカチオン交換クロマトグラフィー(CIEX、ポリッシング)で清澄化試料からモノクローナル抗体を精製しました。緩衝液を用いたインライン希釈により、Protein Aの溶出液を希釈しています。ChromIQソフトウェアで各カラムの状況をリアルタイムで確認することができます(上図)。

## 設定したメソッドを分かりやすく表示



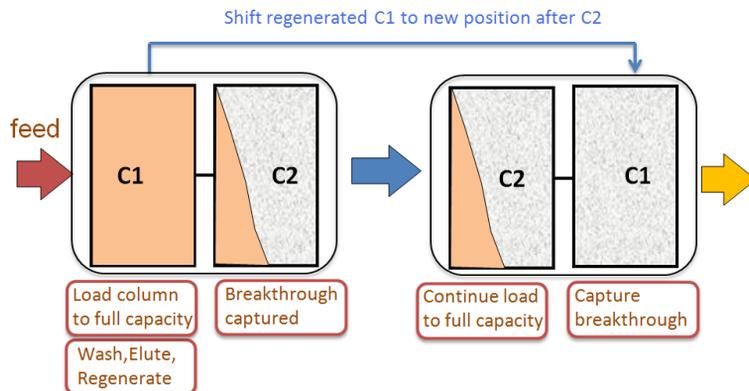
ChromIQソフトウェアでは、ユーザーに分かりやすいウィザードで、すべてのメソッドを簡単に設定できます。カラムの平衡化、試料の導入、非吸着成分の洗浄、溶出、ストリップ、カラムの洗浄、再平衡化等のステップを自由にカスタマイズできます。設定したメソッドは、グラフで視覚的に表示されます。

### 2-column periodic countercurrent chromatography (2C-PCC): ツインカラム式周期的向流クロマトグラフィーを利用したキャプチャー

モノクローナル抗体、Fc融合タンパク質、その他のタグ化タンパク質は、アフィニティークロマトグラフィーを含む工程を経て精製されます。キャプチャーステップのアフィニティークロマトグラフィーでは、目的物の活性を維持したまま、できるだけ短時間で大量の試料を処理することが重要です。またアフィニティ担体は高価であるため、担体を効率的に利用することも求められます。試料の負荷量を上げて担体を最大限に活用できるCaptureSMBは、この2つの要求を満たし、生産性を大幅に向上することができます。

CaptureSMBでは、2本のカラムを使用します。まず、1本目のカラムに清澄化試料を導入し目的物を最大限に吸着させます。1本目のカラムで吸着しきれない試料 (breakthrough) は2本目のカラムに吸着させます。1本目のカラムから目的物を回収し、カラムを洗浄後、2つのカラムの役割を入れ替えて同様に精製を行います (下図)。このようにCaptureSMBはアフィニティ担体を最大限に活用できるため、担体コストを40~60%削減できます。

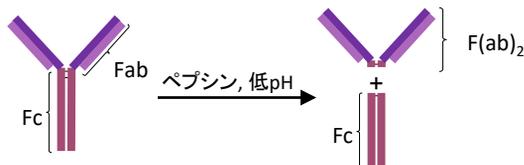
2C-PCC CaptureSMBは、近年の論文 (Baur et al. 2016, Biotechnol. J. 11 (7) : 920-931) において、3カラム式 (3C-PCC) や4カラム式 (4C-PCC) よりも効率的であると報告されています。



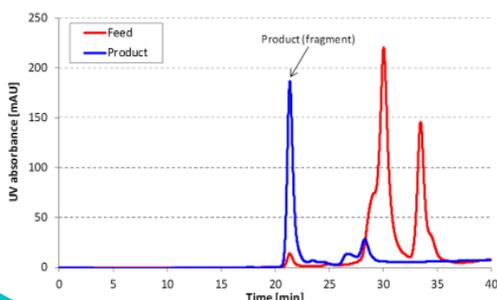
### CaptureSMBを用いた精製例: F(ab)<sub>2</sub>キャプチャー

下図のようにモノクローナル抗体 (mAb) を断片化したF(ab)<sub>2</sub>フラグメントを、Protein Lアフィニティ担体を用いてバッチとCaptureSMBでそれぞれ精製し、精製効率を比較しました。

#### F(ab)<sub>2</sub> フラグメントの調製:



#### 導入試料とCaptureSMB回収フラクションのサイズ排除クロマトグラフィー分析:

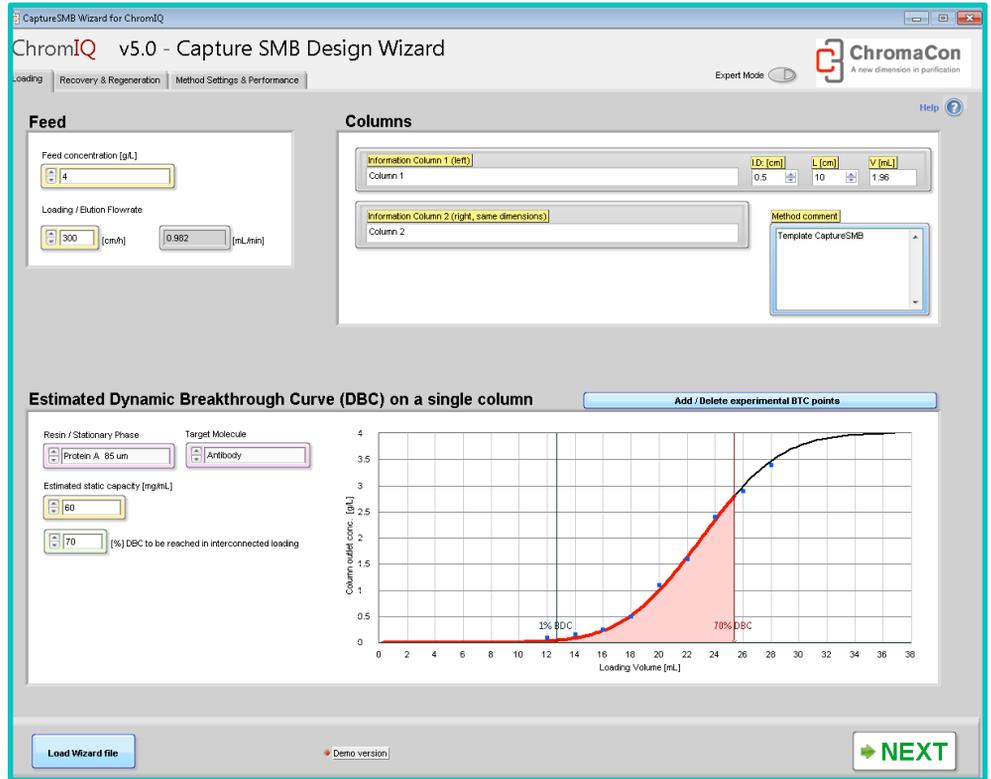


| 年間生産量100 kgの場合 | バッチ       | CaptureSMB |
|----------------|-----------|------------|
| 緩衝液消費量 [L]     | 390,000   | 230,000    |
| 担体必要量 [L]      | 250       | 150        |
| 担体コスト/年 [USD]  | 5,000,000 | 3,000,000  |

#### 結果:

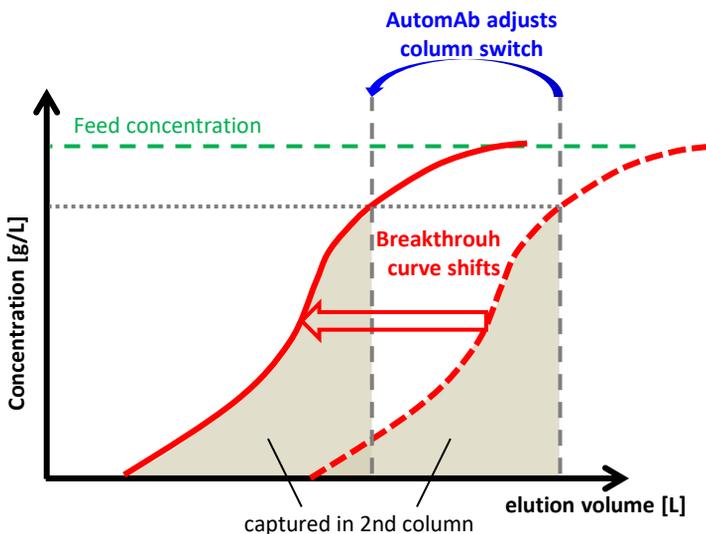
- バッチ、CaptureSMBともに高純度のF(ab)<sub>2</sub>フラグメントを回収
- 緩衝液消費量、担体必要量ともにCaptureSMBではバッチの60%程度
- \*年間生産量100 kgの場合、CaptureSMBではバッチと比較して160,000 Lの緩衝液と担体コスト200万USD (約2億円, 約40%) を削減

## CaptureSMBウィザードを用いて3ステップで簡単に精製条件を設定



## AutomAbによるダイナミックプロセスコントロールおよびプロセス最適化 -試料やカラムの状態変化に合わせて条件を自動調整-

試料濃度やカラムの吸着容量が変化した場合でも、AutomAbにより試料導入量などの条件を自動で調整するため、原料をロスすることなく効率的に精製できます。



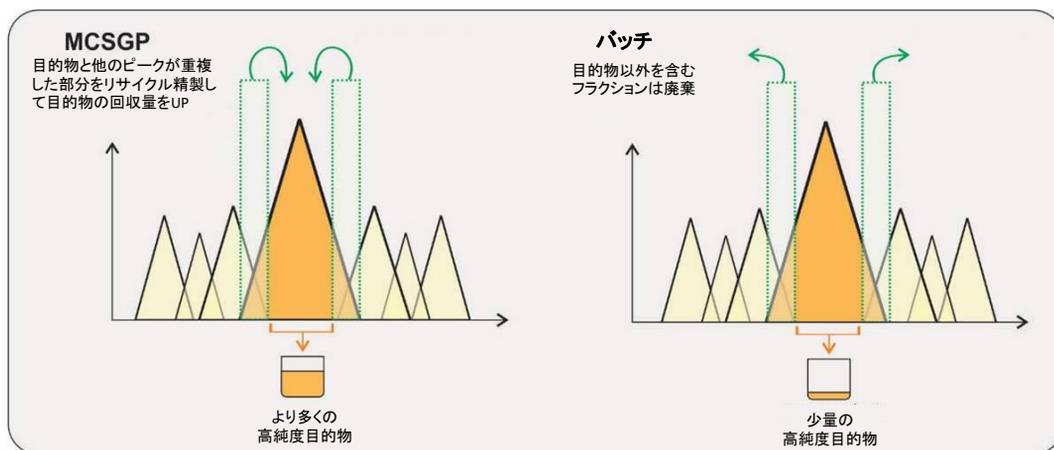
### AutomAbの特長

- Breakthrough curveなど最低限の情報入力だけで自動でメソッド設定
- 完全自動運転
- 試料フィードシグナルの測定が不要
- 目的物が低濃度で不純物の多い試料も精製可能
- 複数の検出器間での補正が不要

### Multicolumn Countercurrent Solvent Gradient Purification : リサイクルにより高純度・高収率で回収

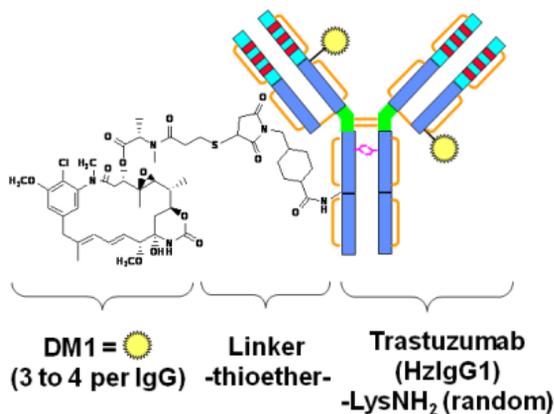
ペプチドやタンパク質、抗体薬物複合体(ADC)などのポリッシングでは、高効率な精製が難しい場合があります。不純物、凝集体、フラグメント、アイソフォームなどと目的物のピークの分離が不十分な場合、従来の単カラムでのバッチ精製では目的物のピークと他のピークが重複していない部分しか回収できず、収率が下がってしまいます。ピークが重複したフラクションは、目的物を含んでいるにもかかわらず廃棄しなければなりません。

MCSGPではピークが重複したフラクションと新しい試料を合わせて導入するため、高純度な目的物の収率を大幅に高めるだけでなく、試料の負荷量を増やすこともでき、生産性が向上します。



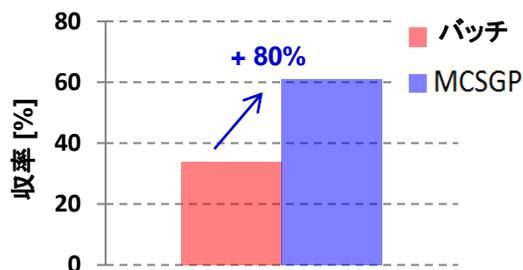
### MCSGP を用いた精製例：抗体薬物複合体 (ADC)

ADC合成反応液からのADC精製における精製効率をMCSGPとバッチで比較しました。MCSGPでは、バッチの結果を元にMCSGPウィザード(次ページ参照)で精製条件を設定しています。

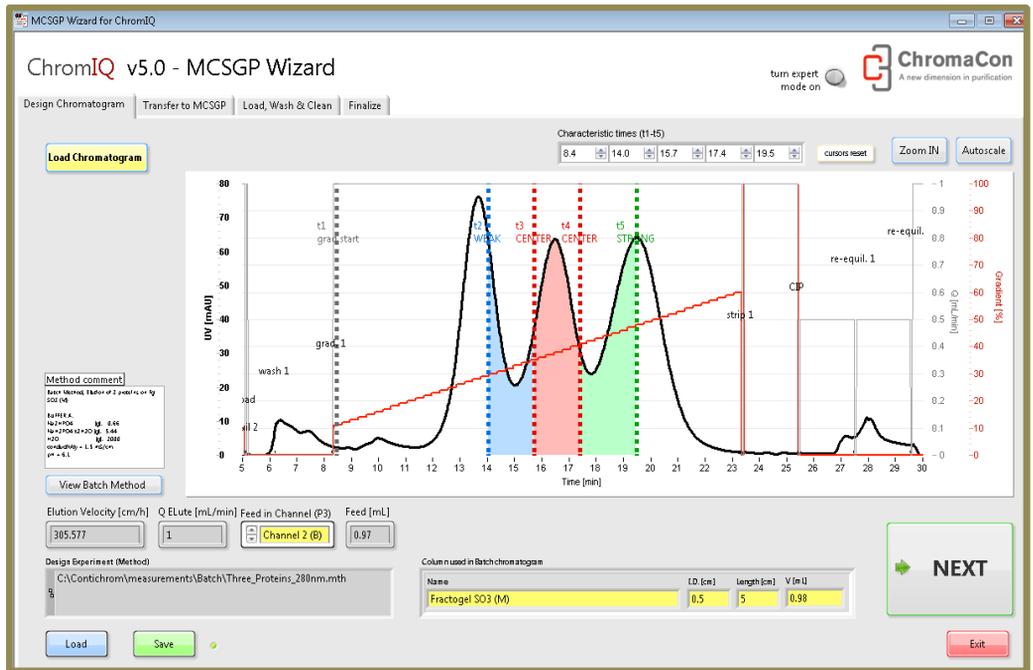


**結果：MCSGPはバッチと比べ高効率の精製**

- 同じ純度で収率が34%から61%(+80%)に増加
- 生産性が80%向上
- 緩衝液消費量を55%削減

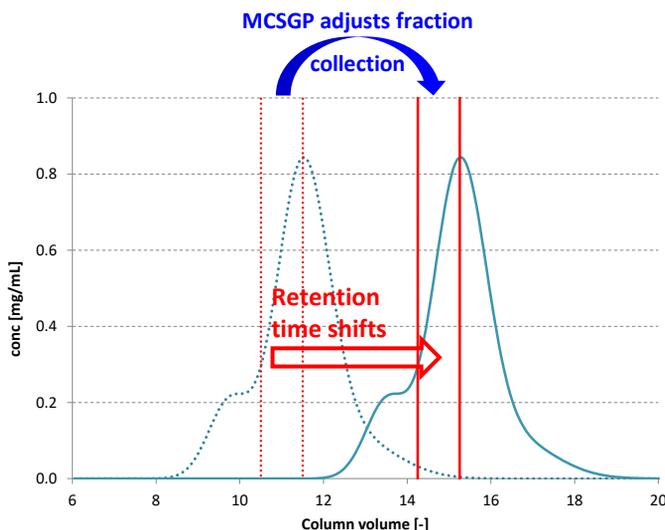


## MCSGPウィザードを用いて4ステップで簡単に精製条件を設定



## MControlによるダイナミックプロセスコントロール -精製条件を自動調整-

クロマトグラフィーによる精製は温度、緩衝液の精度、導電率、pH、固定相の状態(カラムベッド長、担体の劣化、充填状態)など種々のパラメータに影響を受けます。このようなパラメータの変動があっても、MControlの独自のアルゴリズムでこれらの変動を補正し、最適化します。このため、MCSGPは安定して使用でき、生産性を下げることなく最適な条件での精製ができます。



## MControlの特長

ピークの保持時間が変動しても、MControlによりフラクション位置を補正

- 安定した収率
- 安定した品質
- 繰り返しの連続プロセスを完全制御

### ターゲットを濃縮すると同時に近接成分から分離精製

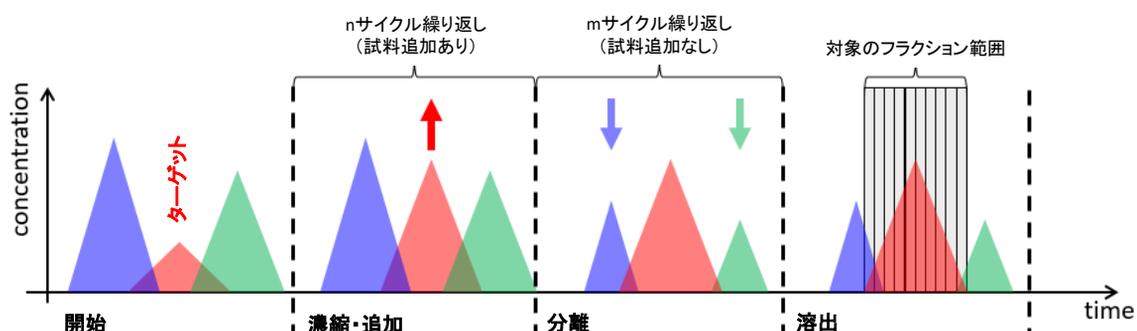
原薬や製品に含まれる少量の不純物の単離は非常に難しい場合があります。解析や試験に必要な量と純度の不純物を得るには、分析レベルの高分離能のクロマトグラフィーで数週間から数ヶ月かけて何度も精製する必要があるため、その間に不純物(ターゲット)が変性や分解してしまうこともあります。

N-Richは非常に低濃度のターゲットを、通常一晩で必要な量と純度に濃縮・単離します。

N-Richのプロセスは以下のように進められます。

- ① 試料を追加しながら数サイクル(nサイクル)精製を繰り返し、他のピークを含んだ状態でターゲットを濃縮
  - ② 試料を追加せずに、さらに数サイクル(mサイクル)のリサイクル分離を行い、ターゲットのピークと重複するピークとの分離を向上
  - ③ 最後に、濃縮したターゲットをグラジエント溶出で回収
- サイクル数はターゲットの精製量に応じて任意に設定できます。

N-Richは、目的物質由来不純物の単離や生物製剤/バイオシミラーの製品開発に有用です。



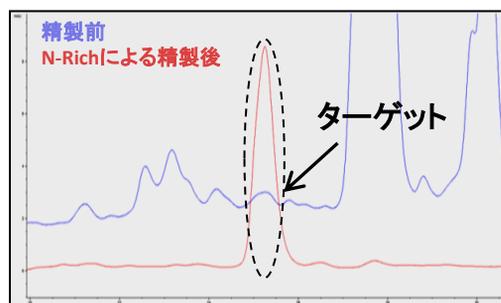
### N-Richを用いた精製例: ペプチド試料の微量不純物の濃縮・単離

合成フィブリノペプチドAから右図のような微量の不純物(ターゲット)を単離することは非常に困難です。

試料中の含量が1.2%であるターゲットの精製をN-Richとバッチで比較しました。

バッチでは十分な純度と量が得られなかったものの、Contichrom CUBE CombinedのN-Richでは、600倍に濃縮したターゲットのフラクションを一晩で回収しました。

このことから、バッチでN-Richと同程度の純度と量のターゲットを得るには、大量の試料を用いて分析レベルの高分離能HPLCで何度も分取しなければならないことが示唆されます。



さらなる詳細や抗体のアイソフォームの単離に関するアプリケーションについてはお問い合わせください。

| プロセス   | 純度    | 濃度  | 濃縮率*   |
|--------|-------|-----|--------|
| N-Rich | > 80% | 10x | > 600x |
| バッチ    | < 20% | 1x  | —      |

\*メイン化合物に対する濃縮係数

## N-Richウィザードを用いて4ステップで簡単に精製条件を設定

**ステップ1:**  
バッチ精製で得られた  
クロマトグラムより  
濃縮範囲を選択

↓

**ステップ2:**  
カラムサイズを設定

↓

**ステップ3:**  
カラム洗浄、  
CIP条件を設定

↓

**ステップ4:**  
サイクル数、  
フラクション条件を設定

## バイオ医薬品開発に最適なN-Rich

バイオ医薬品には、開発段階で製造工程および目的物質由来の不純物を同定、定量することが求められます。原薬の目的物質由来不純物は、目的物とは異なる性質を持つ変異体であり、製造過程または保管中に生成します。

ICH Q6BとICH Q3A (R2)ガイドラインでは目的物質由来不純物の単離と解析が求められています。不純物の単離には長時間を要するため、単離している間に不純物自体が変性する可能性もあります。N-Richを用いることで、一晩で十分に濃縮された不純物を得ることができ、翌日には解析試験を実施することができます。

N-Richでは、これまではなかったクロマトグラフィー分離のプロセスで、不純物の分離と濃縮ができます。

- ✓ 分離が難しい試料からのマイナー成分の単離
- ✓ 目的物質由来不純物を迅速に単離
- ✓ ICHガイドラインのCMCの要求事項に対応

### N-Rich応用例

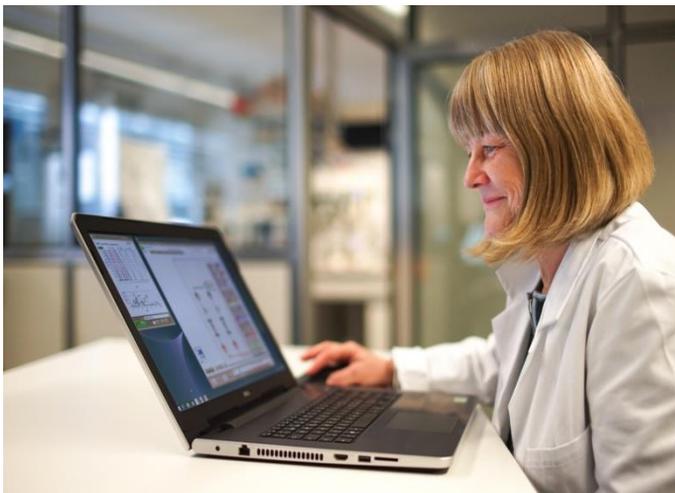
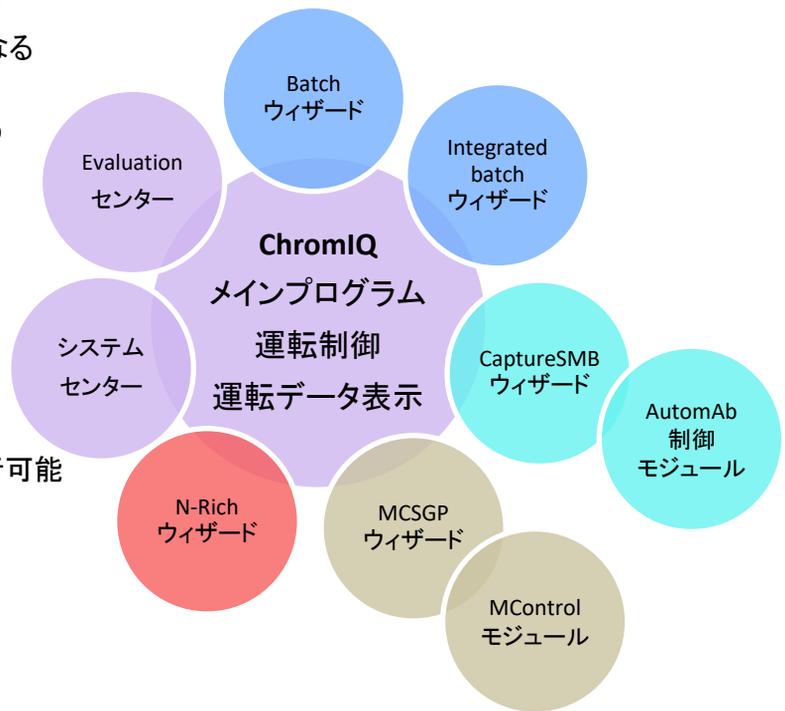
- 開発: 目的物質由来不純物の単離
- 研究: プロテオームやメタボロームの探索  
MS/MS評価における試料調製
- 研究: バイオマーカーの単離  
MS/MS評価における試料調製
- 研究: バイオアッセイ開発のための治療  
標的の単離
- 研究: 生理活性のある天然物の探索と  
単離
- 研究: リード化合物および目的物質由来  
不純物の分画と単離

### 直感的で分かりやすい設計

ChromIQは、Contichrom CUBEを制御する直感的で分かりやすい操作性のソフトウェアで、バッチやツインカラムプロセスなど効率的な分離・精製が可能です。簡単な操作でバッチプロセスからマルチカラムプロセスへの切替が可能です。

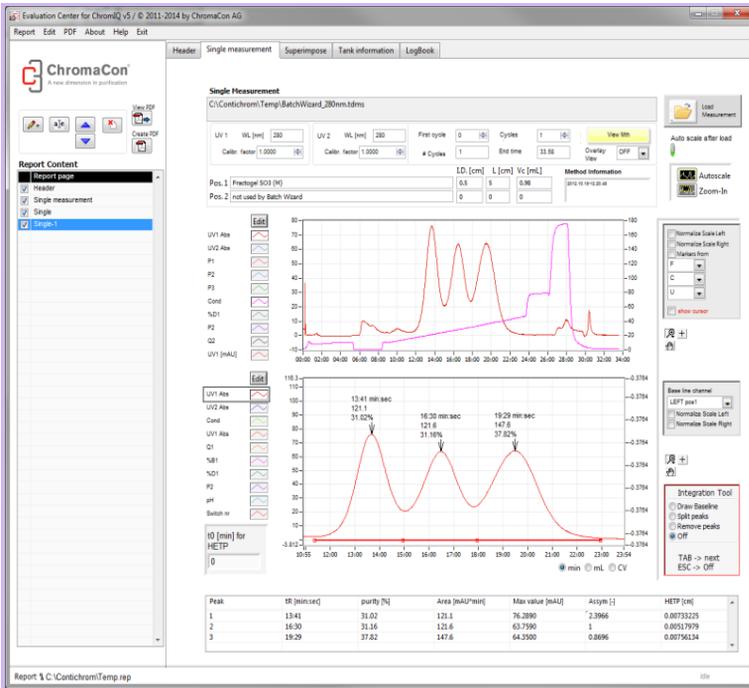
- 機能ごとにタブで分けた分かりやすい表示
- ウィザードとドラッグ & ドロップで簡単に条件を設定
- デフォルトで一般的なメソッドを登録済み
- 精製運転中もリアルタイムフロー図で、稼働状況のモニタリングが可能
- スマートバッファー管理システムにより自動運転中でも緩衝液や溶媒がなくなる前にシステムを停止
- AutomAbやMControlにより、緩衝液の精度や温度などの外的要因に応じて条件を最適化
- 異なるシグナルやサイクルを重ね合わせて解析し、PDFで出力可能
- マイクロソフトExcelなどへのデータのエクスポートが可能
- GMP対応生産機 Contichrom TWINにデータやメソッドをシームレスに移行可能

ChromIQ ソフトウェアの構造と要素

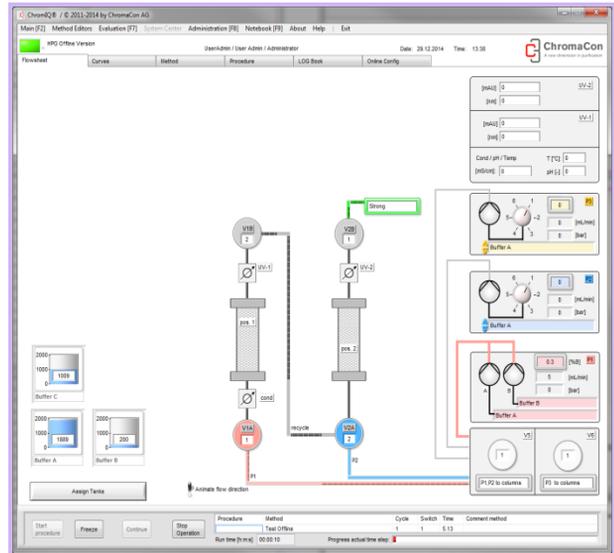


ChromIQは21CFR part 11に準拠した以下の機能を備えています：

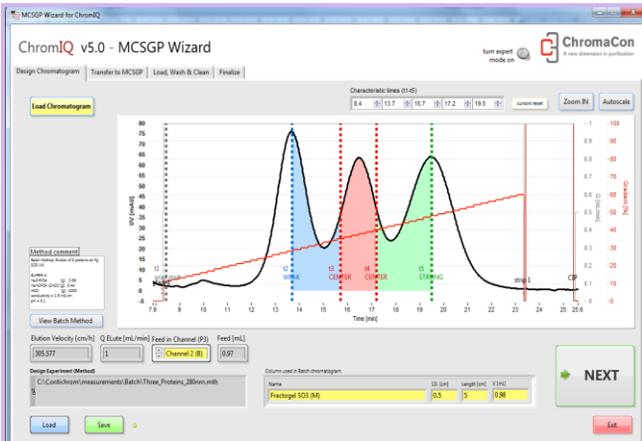
- 管理者、研究開発、製造などのユーザーグループの設定
- 個別にユーザー権限を設定
- ユーザーアカウントのパスワードを個別に設定
- 時間とユーザー名でのログ履歴を管理
- ログファイルおよび測定ファイルのチェックサム付き電子署名



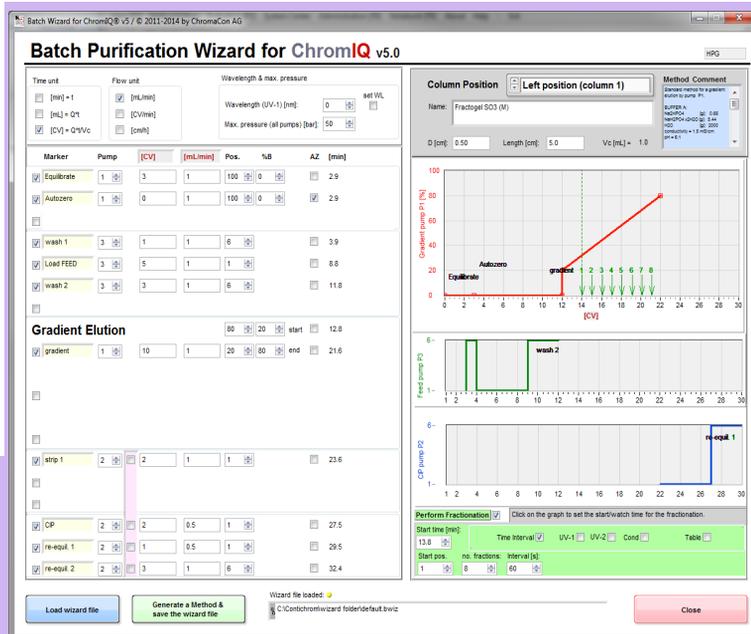
グラフの重ね合わせ: Evaluationセンターで連続プロセスの各サイクルや別のデータを重ね合わせて比較することができます。



リアルタイム情報: フロー図で装置の稼働状況をモニタリングできます。



ドラッグ & ドロップ: クロマトグラム上の縦のガイドラインをドラッグして適切な範囲を設定することでプロセスを簡単に設定・調整できます。上図ではMCSGPウィザードで目的物(赤)とリサイクルされるサイドフラクション(青・緑)の範囲を設定しています。



設定内容の表示: 設定したメソッドの内容が自動的にグラフとして表示されます。右図のようにバッチ精製ウィザードで平衡化、試料導入、非吸着物質の洗浄、溶出、ストリップとカラム洗浄の条件を設定すると、プロセス全体がグラフで表示されます。

# Contichrom 仕様

|                    | Contichrom CUBE 30   | Contichrom CUBE 100 |
|--------------------|--|---------------------|
| 耐圧 (MPa)           | 10   |                     |
| 流量範囲 (mL/min)      | 0.1~36   | 0.1~100             |
| 連続精製プロセス           | MCSGP、N-Rich、CaptureSMB、Integrated Batch より選択 (複数選択可)              |                     |
| ポンプ                | ダブルピストンポンプ (シールウォッシュあり)  |                     |
|                    | 4ポンプ   |                     |
| インレットバルブ           | 8×2+2インレット   |                     |
| アウトレットバルブ          | 4  |                     |
| バルブ                | 2バッファバルブ、4流路切替バルブ、2ドレインバルブ   |                     |
| 本体寸法<br>W×D×H (mm) | 509×450×584  |                     |
| 重量                 | 47 kg  |                     |
| UV検出器              | 280、300 nm 同時検出可能 ×2   |                     |
| 導電率センサ             | 1~300 mS/cm ×2   |                     |
| pH測定範囲             | 1~14   |                     |
| 装置制御               | ノートパソコン (Windows, 64 bit, full HD resolution, 1920×1080 or higher) |                     |
| ソフトウェア             | Contichrom専用ソフトウェア ChromIQ<br>21CFR Part11対応                       |                     |
| 接液部材質              | PEEK、PTFE  |                     |
| その他                | 冷室対応<br>コンパクトで持ち運び可能<br>インライン希釈可能                                  |                     |

# 文献

1. J. Angelo, J. Pagano, T. Müller-Späth, K. Mihlbachler, S. Chollangi, X. Xu, S. Ghose, and Z. J. Li, "Scale-Up of Twin-Column Periodic Counter-Current Chromatography for MAb Purification," *BioProcess Int.* **16** (4), 28–37 (2018).
2. D. Baur, J. Angelo, S. Chollangi, T. Müller-Späth, X. Xu, S. Ghose, Z. Li and M. Morbidelli, "Model assisted process characterization and validation for a continuous two-column Protein A capture process," *Biotechnol. Bioeng.* (2018). Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/bit.26849>
3. D.J. Karst, F. Steinebach and M. Morbidelli, "Continuous integrated manufacturing of therapeutic proteins," *Curr. Opin. Biotechnol.*, **53**, 76–84 (2018).
4. F. Steinebach, N. Ulmer, L. Decker, L. Aumann and M. Morbidelli, "Experimental design of a twin-column countercurrent gradient purification process," *J. Chromatogr. A* **1492**, 19–26 (2017).
5. N. Andersson, A. Löfgren, M. Olofsson, A. Sellberg, B. Nilsson and P. Tiainen, "Design and control of integrated chromatography column sequences," *Biotechnol. Prog.* **33**, 923–930 (2017).
6. F. Steinebach, T. Müller-Späth and M. Morbidelli, "Continuous counter-current chromatography for capture and polishing steps in biopharmaceutical production," *Biotechnol. J.* **11**, 1126–1141 (2016).
7. D. Baur, M. Angarita, T. Müller-Späth, F. Steinebach, and M. Morbidelli, "Comparison of batch and continuous multi-column protein A capture processes by optimal design," *Biotechnol. J.* **11**, 920–931 (2016).
8. M. Angarita, D. Baur, T. Muller-Spath, R. Lievrouw, G. Lissens, and M. Morbidelli, "Twin-column CaptureSMB: a novel cyclic process for protein A affinity chromatography," *J. Chromatogr. A* **1389**, 85–95 (2015).
9. N. Ulmer, T. Muller-Spath, L. Aumann, B. Neunstoecklin, M. Bavand, and M. Morbidelli, "Affinity capture of F(ab')<sub>2</sub> fragments: using twin-column countercurrent chromatography," *BioProcess Int.* **13**, 22, 24, 26, 28–29 (2015).
10. H.-K. Knutson, M. Max-Hansen, C. Jönsson, N. Borg, and B. Nilsson, "Experimental productivity rate optimization of rare earth element separation through preparative solid phase extraction chromatography," *J. Chromatogr. A* **1348**, 47–51 (2014).
11. M. Krättli, F. Steinebach, and M. Morbidelli, "Online control of the twin-column countercurrent solvent gradient process for biochromatography," *J. Chromatogr. A* **1293**, 51–59 (2013).
12. T. Müller-Späth, M. Angarita, D. Baur, R. Lievrouw, G. Lissens, G. Ströhlein, M. Bavand, and M. Morbidelli, "Increasing capacity utilization in protein A chromatography," *BioPharm Int.* **26**, 33–35, 38 (2013).
13. T. Müller-Späth, N. Ulmer, L. Aumann, G. Ströhlein, M. Bavand, L. J. A. Hendriks, J. de Kruijff, M. Throsby, and A. B. H. Bakker, "Purifying Common Light-Chain Bispecific Antibodies," *BioProcess Int.* **11**, 36–45 (2013).
14. B. T. Takizawa, *Evaluation of the financial impact of continuous chromatography in the production of biologics*, M.Sc. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2011.
15. T. Müller-Späth, L. Aumann, G. Ströhlein, H. Kornmann, P. Valax, L. Delegrange, E. Charbaut, G. Baer, A. Lamproye, M. Jöhnck, M. Schulte, and M. Morbidelli, "Two step capture and purification of IgG<sub>2</sub> using multicolumn countercurrent solvent gradient purification (MCSGP)," *Biotechnol. Bioeng.* **107**, 974–984 (2010).
16. T. Müller-Späth, M. Krättli, L. Aumann, G. Ströhlein, and M. Morbidelli, "Increasing the activity of monoclonal antibody therapeutics by continuous chromatography (MCSGP)," *Biotechnol. Bioeng.* **107**, 652–662 (2010).
17. T. Müller-Späth, L. Aumann, L. Melter, G. Ströhlein, and M. Morbidelli, "Chromatographic separation of three monoclonal antibody variants using multicolumn countercurrent solvent gradient purification (MCSGP)," *Biotechnol. Bioeng.* **100**, 1166–1177 (2008).

# Contichromシステムの使用例

## バイオ・製薬企業の研究開発と前臨床開発

- バッチまたは連続精製のプロセス開発
- 目的物質由来不純物やバイオシミラーのアイソフォームの単離
- 原薬や製剤の安定性試験
- バイオマーカーの探索、ターゲットの同定、アッセイ開発
- タンパク質工学と結晶学の研究
- タンパク質のバリエーションスクリーニングのハイスループット精製



## 製薬企業の研究開発および製造部門

- 発酵生成物や天然物由来の医薬品プロセス開発
- 合成ペプチドと医薬品原薬の製造
- 植物抽出物からの活性成分の単離と精製
- バイオマーカーの探索、ターゲットの同定、アッセイ開発

## バイオ医薬品の受託機関(CMO・CRO)

- 受託業務においてCaptureSMBやMCSGPを用いることによりプロジェクトの納期を大幅に短縮
- CaptureSMBとMCSGPによる処理時間の短縮、プロジェクト数の増加
- 最適化ソフトウェアAutomAbの使用によりプロセス開発の時間と労力を削減
- 迅速なプロセス開発
- 低コストで臨床試験薬を製造
- 前臨床開発での目的物質由来不純物の単離と解析

## 研究機関

- 迅速に高分離できるN-Richによる、分離が難しい化合物の単離と同定  
短時間で解析に必要なターゲットの単離が可能のため、少量の試料を繰り返しマニュアル注入する必要がなく、化合物が変性するリスクが低減
- バイオマーカーの探索、ターゲットの同定、アッセイ開発
- バイオ分子の製造

## 大学

- 新領域の探索研究において分離困難な目的物質由来不純物、バイオマーカー、凝集体、欠損分子を迅速に単離
- バイオマーカーの探索、ターゲットの同定、アッセイ開発
- タグ化タンパク質を使った生体ターゲットの製造
- バッチあるいは連続プロセスを用いたタンパク質精製

**YMC** 株式会社ワイエムシイ

お問い合わせ先: 営業本部

京都 / 〒600-8106 京都市下京区五条通烏丸西入醍醐町284 YMC烏丸五条ビル4F  
TEL. (075) 342-4503 FAX. (075) 342-4530

東京 / 〒108-0014 東京都港区芝5丁目29番20号 クロスオフィス三田6F  
TEL. (03) 5439-9790 FAX. (03) 5439-9791

URL <http://www.ymc.co.jp>

販売店