

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6521351号
(P6521351)

(45) 発行日 令和1年5月29日 (2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019.5.10)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 M 1/12 (2006.01)	C 1 2 M 1/12
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 K 35/76
A 6 1 L 2/18 (2006.01)	A 6 1 L 2/18
A 6 1 L 2/26 (2006.01)	A 6 1 L 2/26

請求項の数 5 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2014-210087 (P2014-210087)	(73) 特許権者	392022374
(22) 出願日	平成26年10月14日 (2014.10.14)		テックプロジェクトサービス株式会社
(65) 公開番号	特開2016-77190 (P2016-77190A)		千葉県習志野市茜浜2丁目8番1号
(43) 公開日	平成28年5月16日 (2016.5.16)	(74) 代理人	100087642
審査請求日	平成29年9月4日 (2017.9.4)		弁理士 古谷 聡
		(74) 代理人	100098408
			弁理士 義経 和昌
		(72) 発明者	伊藤 博史
			千葉県習志野市茜浜2丁目8番1号 東洋
			エンジニアリング株式会社内
		(72) 発明者	中川 和哉
			千葉県習志野市茜浜2丁目8番1号 東洋
			エンジニアリング株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウィルス不活化およびサンプリング装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体原薬の精製工程において使用する、ウィルスの不活化およびサンプリング装置であって、

前記装置が、出口と入口を有する前記液体原薬が封入されたバッグと、前記バッグ内の液体原薬中のウィルスを不活化する手段、および前記ウィルスの不活化を確認するためのサンプリング手段を有しているものであり、

前記ウィルス不活化手段が、前記液体原薬に酸性水溶液を供給することができ、かつ前記液体原薬の pH を測定できるものであり、

前記サンプリング手段が、幹管と、前記幹管から分岐された複数の枝管を有しており、前記複数の枝管と複数のサンプリング容器の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブとが接続されているものであり、

前記枝管は、前記枝管を開閉することができるピンチバルブが配置されており、前記熱融着可能なチューブが、前記ピンチバルブが閉じられたとき、前記ピンチバルブと前記サンプリング容器の開口部の間で切断可能なものであり、

前記液体原薬が封入されたバッグの出口と前記サンプリング手段の幹管の第1端部が液体原薬の送液ポンプを介して第1ラインで接続され、

前記サンプリング手段の幹管の第2端部と前記液体原薬が封入されたバッグの入口が第2ラインで接続されており、

前記第1ラインには前記酸性水溶液の送液ラインが接続され、前記第2ラインには pH

10

20

メーターが接続されており、

前記液体原薬が封入されたバッグの出口、第 1 ライン、サンプリング手段、第 2 ラインおよび前記液体原薬が封入されたバッグの入口からなる密閉された一つの循環ラインが形成されている、ウィルス不活化およびサンプリング装置。

【請求項 2】

前記第 1 ラインには、さらに空気ラインと中和剤水溶液の送液ラインと前記液体原薬の送液ポンプが接続されている、請求項 1 記載のウィルス不活化およびサンプリング装置。

【請求項 3】

前記液体原薬が封入されたバッグが、前記原薬の温度を調節するための温度調節プレート上に置かれている、請求項 1 または 2 記載のウィルス不活化およびサンプリング装置。

10

【請求項 4】

前記第 2 ラインの pH メーターと前記液体原薬が封入されたバッグの入口の間において、次工程に前記液体原薬を送液するための次工程送液ラインが接続されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載のウィルス不活化およびサンプリング装置。

【請求項 5】

請求項 1 記載のウィルス不活化およびサンプリング装置の運転方法であって、

前記液体原薬中のウィルス不活化が、

前記循環ライン内に前記液体原薬が封入されたバッグ内の液体原薬を循環させるとき、酸性水溶液タンクから酸性水溶液を第 1 ラインに供給し、前記循環ライン内の液体原薬の pH を pH メーターにて測定して、前記液体原薬の pH が所定の値になり、かつ所定の時間前記 pH 値を維持したときをウィルスの不活化が完了したとするものであり、

20

前記液体原薬のサンプリングが、

酸性水溶液の送液を開始する前と、ウィルスの不活化が完了したときの少なくとも 2 回サンプリングするものであり、

前記サンプリング手段の幹管から枝管と熱融着可能なチューブを介してサンプリング容器内にサンプリングし、その後、前記枝管に取り付けられたピンチバルブを閉じた後、前記ピンチバルブと前記サンプリング容器の開口部の間において前記熱融着可能なチューブの一部を熱融着することで前記サンプリング容器出口を密閉した後、前記枝管と前記熱融着部の間の熱融着可能なチューブを切断することでサンプリングする、ウィルス不活化およびサンプリング装置の運転方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タンパク質製剤などのバイオ医薬品用の原薬の精製工程において使用するウィルス不活化およびサンプリング装置に関する。

【背景技術】

【0002】

バイオ医薬品として周知のタンパク質製剤の精製方法として、特許文献 1 には遠心分離、フィルター濾過、ゲルクロマトグラフィーなどを使用する方法（段落番号 0002）、特許文献 2 にはアフィニティークロマトグラフィーを使用する方法（特許請求の範囲）が記載されている。

40

【0003】

そして、精製工程では、タンパク質製剤中に混入するウィルスを不活化することも行われている。

ウィルスを不活化する方法としては、特許文献 3、4 にはタンパク質製剤と低 pH の水溶液を接触処理する方法が記載されている（特許文献 3 の段落番号 0032、特許文献 4 の特許請求の範囲）。

タンパク質製剤に対してウィルスの不活化処理を実施したときには、タンパク質製剤中のウィルスが不活化されたことを確認するため、サンプリングすることが必要になる。さらに特許文献 4 の実施例（表 1 ~ 表 6）では、pH とウィルスの不活化効率の関係が示さ

50

れている。

このような不活化とサンプリングは、タンパク質製剤の汚染を防止するため、密閉系にて自動化されることが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2001-70827号公報

【特許文献2】特開2011-6489号公報

【特許文献3】特開2003-2896号公報

【特許文献4】特開2009-263231号公報

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、液体原薬の精製工程において使用するウィルスの不活化およびサンプリング装置であって、密閉系にて自動化して不活化処理した後、さらにサンプリングすることができる前記装置を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、液体原薬の精製工程において使用する、ウィルスの不活化およびサンプリング装置であって、

20

前記装置が、出口と入口を有する前記液体原薬が封入されたバッグと、前記バッグ内の液体原薬中のウィルスを不活化する手段、および前記ウィルスの不活化を確認するためのサンプリング手段を有しているものであり、

前記ウィルス不活化手段が、前記液体原薬に酸性水溶液を供給することができ、かつ前記液体原薬のpHを測定できるものであり、

前記サンプリング手段が、幹管と、前記幹管から分岐された複数の枝管を有しており、前記複数の枝管と複数のサンプリング容器の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブとが接続されているものであり、

前記液体原薬が封入されたバッグの出口と前記サンプリング手段の幹管の第1端部が液体原薬の送液ポンプを介して第1ラインで接続され、

30

前記サンプリング手段の幹管の第2端部と前記液体原薬が封入されたバッグの入口が第2ラインで接続されており、

前記第1ラインには前記酸性水溶液の送液ラインが接続され、前記第2ラインにはpHメーターが接続されており、

前記液体原薬が封入されたバッグの出口、第1ライン、サンプリング手段、第2ラインおよび前記液体原薬が封入されたバッグの入口からなる密閉された循環ラインが形成されている、ウィルス不活化およびサンプリング装置と、その運転方法を提供するものである。

【0007】

本発明の装置は、液体原薬が封入されたバッグと、前記バッグ内のウィルスを不活化処理する手段、および前記ウィルスの不活化を確認するためのサンプリング手段を有しており、これらが密閉された循環ラインで接続されているため、外部雰囲気からの汚染が防止される。

40

前記循環ラインは自動運転されるため、ウィルスの不活化処理とサンプリングをするとき、人の手が直接介されることがないことから、誤操作の防止及び省力化ができる。

【発明の効果】

【0008】

本発明のウィルス不活化およびサンプリング装置は、液体原薬の精製工程において使用するものであり、前記液体原薬中のウィルスの不活化と、前記不活化処理前後の液体原薬のサンプリングが自動運転で実施できるため、製品の品質を高いレベルで安定化させるこ

50

とができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 9 】

【図 1】本発明のウィルス不活化およびサンプリング装置を示す概略図。

【図 2】サンプリング手段の一実施形態を示す平面図。

【図 3】サンプリング手段の別実施形態を示す概略図。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

＜ウィルス不活化およびサンプリング装置＞

液体原薬の精製工程は、例えば、タンパク質製剤の精製工程であり、アフィニティークロマトグラフィーやその他のクロマトグラフィーを複数組み合わせ、ウィルスが混入する可能性があるときにはウィルスを不活性化することを含む精製工程である。

本発明の装置 1（図 1 中の点線で囲まれた内部が該当する）は、このような精製工程の間で使用するものである。例えば、アフィニティークロマトグラフィーでタンパク質製剤を分離した後、それ以降において複数のクロマトグラフィーで精製処理前に使用することができるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 1 1 】

本発明の装置 1 は、液体原薬が封入されたバッグ 10 と、バッグ 10 内の液体原薬中に混在する可能性のあるウィルスを不活化処理する手段、およびウィルスの不活化を確認するためのサンプリング手段 20 を有している。

前記液体原薬中のウィルスを不活化処理する手段は、ウィルスを不活化するための酸性水溶液を液体原薬に添加する添加手段（第 1 不活化手段）と、酸性水溶液を添加した液体原薬の pH を確認する pH の測定手段（第 2 不活化手段）からなるものである。

【 0 0 1 2 】

バッグ 10 内には、液体原薬（例えば、タンパク質製剤）が封入された状態になっている。

バッグ 10 の材質や形状は特に制限されるものではないが、熱可塑性樹脂やゴムからなるものが好ましく、肉眼で内部が観察できる程度の透明性を有しているものが好ましい。

バッグ 10 の容積は、製造された液体原薬の量により選択することができるが、不活化が短い時間で完了できる点からは、5 ～ 30 L が好ましい。

【 0 0 1 3 】

バッグ 10 は、出口 11 と入口 12 を有している。

出口 11 は、第 1 端部側がバッグ 10 の内部に挿入され、反対側の第 2 端部側がバッグ 10 の外部に延ばされたチューブであり、前記チューブが第 1 ライン 41 と一体化されたものである。

入口 12 は、第 1 端部側がバッグ 10 の内部に挿入され、反対側の第 2 端部側がバッグ 10 の外部に延ばされたチューブであり、前記チューブが第 2 ライン 42 と一体化されたものである。

出口 11 と入口 12 は、図 1 ではバッグ 10 の同一面側に間隔をおいて形成されているが、異なる面に形成されていてもよく、例えば、互いに反対側の面に形成されていてもよい。

バッグ 10 は、温度調節プレート上に置くことで、内部の液体原薬の温度が調節できるようにすることもできる。温度を調整するときは、例えば 20 ～ 30 程度にすることが好ましい。

【 0 0 1 4 】

バッグ 10 の出口 11 とサンプリング手段 20 は、第 1 ライン 41 で接続されている。

第 1 ライン 41 の途中には、ピンチバルブ（電磁弁）81 と送液ポンプ 71 が設置されている。

サンプリング手段 20 とバッグ 10 の出口 12 は、第 2 ライン 42 で接続されている。

【 0 0 1 5 】

サンプリング手段 20 は、図 2 に示すようなものを使用することができる。

サンプリング手段 20 は、第 1 端部 21 a と反対側の第 2 端部 21 b を有する幹管 21 と、幹管 21 の複数箇所から対向する方向に分岐された枝管 22 a、22 b、枝管 122 a、122 b、枝管 222 a、222 b、枝管 322 a、322 b を有している。

幹管 21 の第 1 端部 21 a が無菌コネクター 56 を介して第 1 ライン 41 と接続され、第 2 端部 21 b が無菌コネクター 56 を介して第 2 ライン 42 と接続されている。

幹管 21、枝管 22、22 b などは、熱可塑性樹脂およびゴム（例えば、熱融着できないシリコンゴム）などからなるものを使用することができるが、内部が肉眼で確認できる程度の透明性を有しているものが好ましい。

【0016】

複数の枝管 22 a、122 a、222 a、322 a は、コネクター 55 を介してサンプリング容器 25 a、125 a、225 a、325 a の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブ 24 と接続されている。複数の枝管には、ピンチバルブ 23 が取り付けられている。

複数の枝管 22 b、122 b、222 b、322 b は、コネクター 55 を介してサンプリング容器 25 b、125 b、225 b、325 b の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブ 24 と接続されている。複数の枝管には、ピンチバルブ 23 が取り付けられている。

幹管 21 は、内径が 9 ~ 10 mm 程度のものを使用することができる。

枝管 22 a、22 b などは、幹管 21 よりも内径が小さなものであるが、表面張力により液体原薬が内部に残留することを防止する点から、内径が 6 ~ 7 mm 程度のものを使用することが好ましい。

サンプリング容器 25 a、25 b などは、サンプリング中にウィルスが熱などにより死滅することで不活化の確認に影響を与えないまたタンパク質製剤の熱変性などの劣化を防ぐため、低温で保持することが好ましい。

【0017】

熱融着可能なチューブ 24 は、公知の熱可塑性樹脂、熱可塑性ゴムなどからなるチューブを使用することができる。

サンプリング容器 25 a、25 b などは、開口部を有するボトル形状もしくはバッグ形状のものが好ましく、熱可塑性樹脂およびガラスなどからなるものを使用することができる。

サンプリング容器 25 a、25 b などは、サンプリングした液体原薬の汚染防止の観点から、熱融着可能なチューブ 24 と開口部が一体化になったものが好ましい。

枝管およびサンプリング容器の数は、サンプリング回数に対応して調整することができる。

【0018】

第 1 ライン 41 のバッグ 10 からポンプ 71 の間には、第 1 不活化手段が接続されている。

第 1 不活化手段は、酸性水溶液タンク 15、酸性水溶液の送液ポンプ 72、酸性水溶液の送液ライン 45 からなるものである。

酸性水溶液タンク 15 内の酸性水溶液は、例えば、特開 2009 - 263213 号公報に記載されている pH を適宜調整されたアルギニンまたはアルギニン誘導体の水溶液などを使用することができる。

第 2 ラインには、第 2 不活化手段として pH メーター 30 が接続されている。

【0019】

第 1 ライン 41 には、バッグ 10 の出口 11 に近い方から順に、酸性水溶液の送液ライン 45、中和剤水溶液の送液ライン 46、ポンプ 71、空気ライン 47、が接続されている。

空気ライン 47 は、無菌空気が加圧充填された空気タンク 16 と第 1 ライン 41 を接続しており、滅菌フィルター 51、減圧弁 52、ピンチバルブ 82 が配置されている。

中和剤水溶液の送液ライン 46 は、中和剤水溶液タンク 17 と第 1 ライン 41 を接続しており、中和剤水溶液の送液ポンプ 73 が配置されている。

10

20

30

40

50

中和剤は、酸性水溶液を添加して不活化した後の液体原薬を中和するためのものであり、薬学的に許容できる中和剤を使用する。

【 0 0 2 0 】

第 2 ライン 4 2 の pH メーター 3 0 と液体原薬が封入されたバッグ 1 0 の入口 1 2 の間において、ウィルスの不活化が完了した液体原薬を次工程に送液するための次工程送液ライン 4 8 が接続されている。

第 2 ライン 4 2 の次工程送液ライン 4 8 の分岐部とバッグ 1 0 の入口 1 2 との間には、ピンチバルブ 8 4 が配置されている。

第 2 ライン 4 2 側の次工程送液ライン 4 8 にはピンチバルブ 8 3 が配置されている。

【 0 0 2 1 】

装置 1 は、図 3 に示すように、複数のサンプリング手段と複数の pH メーターを組み合わせたものを使用することもできる。

図 3 は、図 1 に示す第 1 ライン 4 1 が第 1 ライン 4 1 a、4 1 b、4 1 c、4 1 d の 4 本に分岐しており、それぞれに図 2 に示すものと同じ 4 つのサンプリング手段 2 0 a ~ 2 0 d が接続されている。

第 1 ライン 4 1 a ~ 4 1 d のそれぞれには、ピンチバルブ 8 5 a ~ 8 5 d が配置されている。

また図 3 は、図 1 に示す第 2 ライン 4 2 が第 2 ライン 4 2 a、4 2 b、4 2 c、4 2 d の 4 本に分岐しており、それぞれには 4 つの pH メーター 3 0 a ~ 3 0 d が接続されている。

第 2 ライン 4 2 a ~ 4 2 d のそれぞれには、ピンチバルブ 8 6 a ~ 8 6 d が配置されている。

なお、図 3 の実施形態では、4 つのサンプリング手段 2 0 a ~ 2 0 d で 1 つの pH メーターを共有するようにしてもよい。

【 0 0 2 2 】

図 1 に示された第 1 ライン 4 1、第 2 ライン 4 2 を含む各ラインの材質は、密閉状態を維持できるものであれば特に制限されるものではないが、熱可塑性樹脂やゴム（好ましくはシリコーンゴム）などからなる可撓性チューブが好ましく、内部が肉眼で確認できる程度の透明性を有しているものがより好ましい。

【 0 0 2 3 】

図 1、2 に示した各ピンチバルブは、図示していないリードワイヤにより電源と電氣的に接続されている。

また、必要に応じて、図 1、図 2 に示したピンチバルブの他にも適宜ピンチバルブを配置することができる。

【 0 0 2 4 】

装置 1 は、図 1 に示すとおり、液体原薬が封入されたバッグ 1 0 の出口 1 1、第 1 ライン 4 1、サンプリング手段 2 0、第 2 ライン 4 2（pH メーター 3 0 を含む）および液体原薬が封入されたバッグ 1 0 の入口 1 2 からなる密閉された循環ラインを有している。

本発明の装置 1 は、予め各構成要素が接続時に滅菌処理されている。

本発明の装置 1 は、各構成要素は、サンプリングができなくなった時点で、ポンプ 7 1 ~ 7 3、pH メーター 3 0、ピンチバルブ、滅菌フィルター 5 1、減圧弁 5 2 を除いて使い捨てにすることができる。

【 0 0 2 5 】

< 装置 1 の運転方法 >

図 1 に示す装置 1 の自動運転により、バッグ 1 0 内の液体原薬の不活化と、不活化を確認するためのサンプリングの両方を実施することができる。

【 0 0 2 6 】

装置 1 の自動運転を開始する前、循環ラインが密閉状態になっているかどうかの確認試験（空気リーク試験）を実施することができる。

ピンチバルブ 8 1、8 3、8 4 を閉じた状態でピンチバルブ 8 2 を開け、第 1 ライン 4

10

20

30

40

50

1 に対して、空気タンク 16 内の空気（滅菌空気）を空気ライン 47 から供給して、循環ライン内に満たす。

この状態で空気漏れがあるかどうかを確認することで、循環ラインが密閉状態であるかどうかを確認することができる。

確認試験後の滅菌空気は、バッグ 10 に設けたガス排出ラインから排出する。

【0027】

まず、ウィルスの不活化方法について説明する。

第 1 ライン 41 のピンチバルブ 81 および 84 を開き、次工程送液ライン 48 のピンチバルブ 83 を閉じた状態で送液ポンプ 71 を駆動させて、バッグ 10 の出口 11 から液体原薬を送液する。

【0028】

第 1 ライン 41 から送液された液体原薬は、図 2 に示すサンプリング手段 20 の幹管 21 内に入る。このとき、枝管のピンチバルブ 23 は全て閉じた状態にしておく。

幹管 41 内を通った液体原薬は第 2 ライン 42 に入り、pH メーター 30 を通る。このとき、pH メーター 30 により液体原薬の pH を測定する。

その後、さらに第 2 ライン 42 からバッグ 10 の入口 12 に戻り、バッグ 10 内に入る。

【0029】

その後、再度バッグ 10 の出口 11 から第 1 ライン 41 に液体原薬を送液するが、このとき、酸性水溶液の送液ポンプ 72 を駆動させて、酸性水溶液タンク 15 内の酸性水溶液を送液ライン 45 から第 1 ライン 41 に供給する。

その後、このような循環ラインを使用した循環運転を繰り返しながら、液体原薬の pH の測定を続ける。

そして、液体原薬の pH が所定（例えば pH 3 ~ 5）の値になり、前記 pH が所定の時間（例えば 30 ~ 60 分）維持されたときをウィルスの不活化が完了したとする。

前記した所定の pH と時間は、液体原薬の種類やバッグ 10 内の液体原薬の量や仕様などにより異なるため、予備試験にて不活化できる pH と時間を確認しておく。

【0030】

次に、サンプリング方法について説明する。

液体原薬のサンプリング回数は特に制限されるものではないが、酸性水溶液の送液を開始する前と、ウィルスの不活化が完了したときの少なくとも 2 回サンプリングする。

1 回目のサンプリングは、図 2 のサンプリング手段 20 において、枝管 22a のピンチバルブ 23 のみを開けて、液体原薬をサンプリング容器 25a 内に所定量（例えば、5 ~ 15 ml）採取する。

その後、枝管 22a のピンチバルブ 23 を閉じたあと、自動運転終了後に熱可塑性チューブ 24 をヒートシールして、ヒートシール部とピンチバルブ 23 の間で切断する。これによって、サンプリング容器 25a は密封状態のままとなるため、外部雰囲気からの汚染が完全に防止される。

【0031】

2 回目のサンプリングは、ウィルスの不活化が完了した後の液体原薬を採取する。

2 回目のサンプリングは、図 2 のサンプリング手段 20 において、枝管 22b のピンチバルブ 23 のみを開けて、液体原薬をサンプリング容器 25b 内に所定量（例えば、5 ~ 15 ml）採取する。

その後、枝管 22b のピンチバルブ 23 を閉じたあと、自動運転終了後に熱可塑性チューブ 24 をヒートシールして、ヒートシール部とピンチバルブ 23 の間で切断する。これによって、サンプリング容器 25b は密封状態のままとなるため、外部雰囲気からの汚染が完全に防止される。

【0032】

サンプリング 25a、25b 内の液体原薬を使用して、ウィルスの確認試験をすることで、サンプリング溶液 25a 内の原薬に含まれていたウィルスが不活化されたことを確認

10

20

30

40

50

する。

ウィルスの不活化が確認されたあと、さらに循環運転を継続しながら、中和剤水溶液の送液ポンプ 7 3 を駆動させて、中和剤水溶液タンク 1 7 内の中和剤水溶液を送液ライン 4 6 から第 1 ライン 4 1 に供給する。

その後、このような循環ラインを使用した循環運転を繰り返しながら、液体原薬を中和する。

中和は、pH が 7 付近（例えば、pH 6 . 8 ~ 7 . 2 ）になった時点で終了とする。

その後、ピンチバルブ 8 4 を閉じ、ピンチバルブ 8 3 を開けて、次工程送液ライン 4 8 からウィルスの不活化処理をした液体原薬を次工程（例えば、複数のクロマトグラフィーによる精製工程）に送る。

10

【 0 0 3 3 】

次に、図 3 の実施形態のサンプリング手段を使用した場合を説明する。

ピンチバルブ 8 5 a、8 6 a を開け、他のピンチバルブは閉じた状態することで、図 1、図 2 に示すサンプリング手段 2 0 と pH メーター 3 0 と同じものになる。

この状態で上記と同様にしてサンプリングして、その後、同様に一部のピンチバルブを開け、他のピンチバルブを閉じた状態で同様のサンプリングを繰り返す。

また、図 3 の実施形態では、ピンチバルブ 8 5 a、8 5 b、ピンチバルブ 8 6 a、8 6 b を開け、他のピンチバルブは閉じた状態して、サンプリングすることができる。

図 3 の実施形態では、サンプリング数が多い場合に適している。

20

【 0 0 3 4 】

その後、装置 1 に対して、新たな液体原薬が封入されたバッグ 1 0 を組み込んでウィルスの不活化とサンプリングを実施する。

このとき、予めバッグ 1 0 の出口 1 1 と一体に接続されたチューブをポンプ 7 1 と接続後に滅菌して、バッグ 1 0 からポンプ 7 1 までの第 1 ライン 4 1 として使用する。

また、予めバッグ 1 0 の入口 1 2 と一体に接続されたチューブを pH メーター 2 0 と接続後に滅菌して、バッグ 1 0 から pH メーター 2 0 までの第 2 ライン 4 2 として使用する。

なお、例えばバッグ 1 0 が 5 個で一製造バッチであるときは、5 個のバッグ 1 0 について不活化とサンプリングが終了した時点で、上記した使い捨ての構成要素は廃棄する。

30

【 0 0 3 5 】

サンプリング手段 2 0 の幹管および枝管内には、液体原薬が残存していることも考えられるため、それを排出する運転を実施することができる。

残留する液体原薬の排出方法としては、第 1 の排出方法と第 2 の排出方法の一方または両方を実施することができる。

【 0 0 3 6 】

第 1 の排出方法は、ポンプ 7 1 を逆運転することで、残留した液体原薬を吸引して排出する方法である。

第 1 の排出方法を実施するときは、サンプリング手段 2 0 とポンプ 7 1 の間の第 1 ライン 4 1 にピンチバルブを備えた排出ラインを形成しておく。

40

【 0 0 3 7 】

第 2 の排出方法は、滅菌空気、または滅菌空気と滅菌水を使用したフラッシング洗浄（蓄圧洗浄）である。

このフラッシング洗浄をするときには、予め例えば pH メーター 3 0 からピンチバルブ 8 4 までの第 2 ライン 4 2 において、ピンチバルブを備えた排出ラインを形成しておく。

ピンチバルブ 8 1、8 3、8 4 を閉じた状態でピンチバルブ 8 2 を開け、第 1 ライン 4 1 に対して、空気タンク 1 6 内の空気（滅菌空気）を空気ライン 4 7 から供給して、循環ライン内に満たす。滅菌空気と滅菌水を併用するときは、別途設けた滅菌水タンクからポンプを使用して循環ラインに滅菌水を供給する。

所定圧力になるまで空気（または滅菌空気と滅菌水）を供給した後、ピンチバルブ 8 2 を閉じた状態で、排出ラインのピンチバルブを開放して循環ライン内を一気に減圧するこ

50

とで、循環ライン内に残留する液体原薬を滅菌空気、または滅菌空気および滅菌水と共に排出する。

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明のウィルスの不活化およびサンプリング装置は、タンパク質製剤などの液体原薬の精製工程において使用することができる。

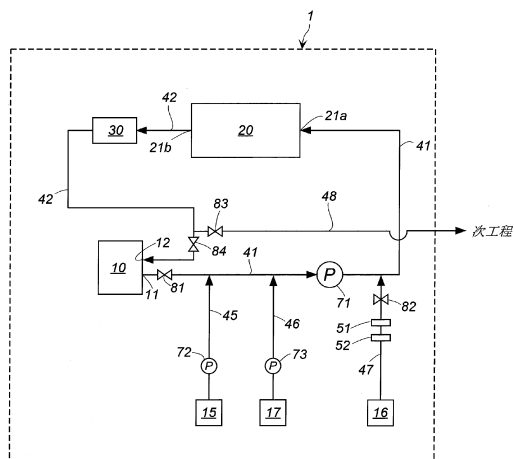
【符号の説明】

【0039】

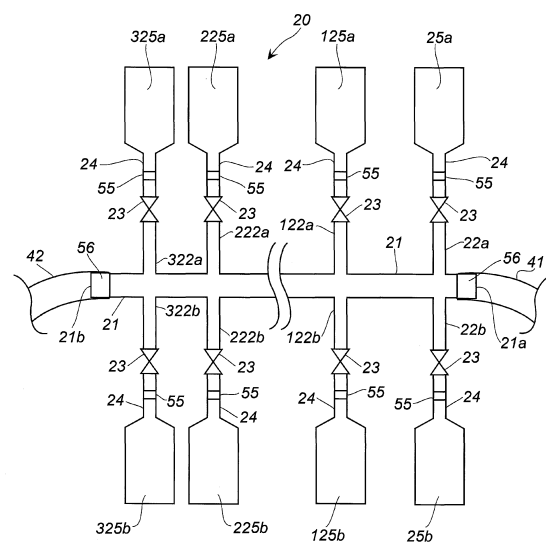
- 1 ウィルスの不活化およびサンプリング装置
- 10 液体原薬が封入されたバッグ
- 20 サンプリング手段
- 30 pHメーター

10

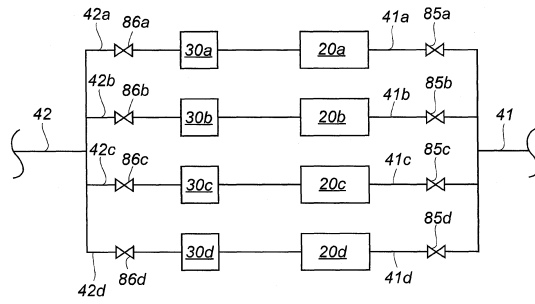
【図1】



【図2】



【図 3】



フロントページの続き

(72)発明者 橘田 洋一

千葉県習志野市茜浜2丁目8番1号 東洋エンジニアリング株式会社内

審査官 濱田 光浩

(56)参考文献 国際公開第2006/055632(WO,A1)

国際公開第2014/004103(WO,A1)

米国特許第04658655(US,A)

国際公開第2005/089326(WO,A1)

中川一哉他, バイオ医薬品工場設計における要素技術の紹介, 配管技術9月増刊号 配管技術者のためのエンジニアリングガイド2014, 2014年 9月15日, Vol. 56, No. 11, p. 11-21

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/12

A61K 35/76

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

WPIDS(STN)