【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年12月18日(2024.12.18)

【国際公開番号】WO2023/191008
【出願番号】特願2024-512871(P2024-512871)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 35/12(2015.01)
Ａ６１Ｋ 35/54(2015.01)
Ａ６１Ｐ 43/00(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 1/00(2006.01)
Ｃ０７Ｋ 1/16(2006.01)
Ｃ１２Ｍ 3/00(2006.01)
Ｃ１２Ｐ 21/02(2006.01)
Ｃ１２Ｐ 21/08(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/15(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/19(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 1/21(2006.01)
Ｃ１２Ｎ 5/10(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 35/12
Ａ６１Ｋ 35/54
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｋ 38/00
Ｃ０７Ｋ 1/00
Ｃ０７Ｋ 1/16
Ｃ１２Ｍ 3/00 Ｚ
Ｃ１２Ｐ 21/02 Ｃ
Ｃ１２Ｐ 21/08
Ｃ１２Ｎ 1/15
Ｃ１２Ｎ 1/19
Ｃ１２Ｎ 1/21
Ｃ１２Ｎ 5/10

【手続補正書】
【提出日】令和6年9月19日(2024.9.19)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
培養槽に貯留された培養液内において細胞を培養し、前記培養液から前記細胞を除くことで前記細胞の生産物を含む培養上清液を得る培養工程を行う培養部と、前記培養上清液から前記生産物を精製することでバイオ医薬品の原薬を得る精製工程を行う精製部とを連結ラインにて連結し、
前記連結ラインに中間容器を設け、
前記中間容器の底部に設けられた流入口を通じて、前記培養部からの前記培養上清液を

前記中間容器内に流入させることで、前記中間容器に前記培養上清液を一時的に貯留させ、
前記中間容器の底部に設けられた流出口を通じて、前記中間容器から前記精製部に向けて前記培養上清液を流出させる、
バイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項２】
前記流入口からの前記培養上清液の流入速度よりも、前記流出口からの前記培養上清液の流出速度を速くし、
前記精製部は、前記流出口から前記培養上清液が流出している間は動作し、前記流出口から前記培養上清液が流出していない間は動作を停止する請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項３】
前記中間容器内の前記培養上清液の液量を測定し、
前記液量の測定結果により、前記液量が前記中間容器の貯留上限量と貯留下限量との間の予め設定された設定量に達したことが検知された場合、前記流出口を通じた前記培養上清液の流出を開始させ、
前記液量の測定結果により、前記液量が前記貯留下限量に達したことが検知された場合、前記流出口を通じた前記培養上清液の流出を停止させる請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項４】
前記中間容器の重量を測定することで、前記液量を測定する請求項３に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項５】
前記中間容器は、樹脂製の２枚のシートを液密に貼り合わせることにより製造されたバッグであって、フックに吊り下げられて使用されるバッグであり、
前記フックに吊り下げられた状態の前記中間容器の重量を測定することで、前記液量を測定する請求項４に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項６】
前記培養上清液の液面の位置を検知することで、前記液量を測定する請求項３に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項７】
前記貯留上限量をＵＬ、前記中間容器の最大収容量をＭＣとした場合、
０．５ＭＣ≦ＵＬ≦１．０ＭＣ
である請求項３に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項８】
前記貯留下限量をＬＬ、前記中間容器の最大収容量をＭＣとした場合、
０．１ＭＣ≦ＬＬ＜０．５ＭＣ
である請求項３に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項９】
前記精製工程は、シングルパスタンジェンシャルフロー濾過方式の精製フィルタを用いた精製工程を含む請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１０】
前記精製フィルタに流入する前記培養上清液の流量を、２分～３０分の間に設定された設定間隔で５０％以上変動させる請求項９に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１１】
前記精製工程は、クロマトグラフィー装置を用いた精製工程を含む請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１２】
前記培養部から前記流入口への前記培養上清液の流量は一定である請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。

【請求項１３】
前記流出口から前記精製部への前記培養上清液の流量は一定である請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１４】
前記中間容器はシングルユース製である請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１５】
前記中間容器は、樹脂製の２枚のシートを液密に貼り合わせることにより製造されたバッグである請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１６】
前記生産物はタンパク質である請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１７】
前記細胞は、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の細胞である請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法。
【請求項１８】
培養槽に貯留された培養液内において細胞を培養し、前記培養液から前記細胞を除くことで前記細胞の生産物を含む培養上清液を得る培養工程を行う培養部と、
前記培養上清液から前記生産物を精製することでバイオ医薬品の原薬を得る精製工程を行う精製部と、
前記培養部と前記精製部とを連結する連結ラインと、
前記連結ラインに設けられ、前記培養上清液が一時的に貯留される中間容器であって、前記培養部からの前記培養上清液が流入する流入口と、前記精製部に向けて前記培養上清液が流出する流出口とが底部に設けられた中間容器と、
を備える、
バイオ医薬品の原薬の製造システム。
【請求項１９】
請求項１に記載のバイオ医薬品の原薬の製造方法によって製造されたバイオ医薬品の原薬。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
なお、無菌フィルタ４４は、除細胞フィルタ１５よりも大きい孔径を有する、という条件に加えて、以下の条件を満たす２層構造のフィルタ膜を有するものであってもよい。
条件：上流側に指標菌を10^{7}／cm^{2}負荷しても下流側では無菌の液を得ることが可能。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５８】
無菌フィルタ４４には、培養上清液２９の積算流量を測定する積算流量計９６が内蔵されている。また、無菌フィルタ４４には、積算流量計９６で測定した培養上清液２９の積算流量が設定量に達した場合に、その旨を報せるインジケータ９７が設けられている。インジケータ９７は、例えば、白地と赤地を有する回転円盤であり、培養上清液２９の積算流量が設定量に達しないうちは白地を表示し、培養上清液２９の積算流量が設定量に達した場合に赤地を表示する。あるいは、インジケータ９７はＬＥＤ（Ｌｉｇｈｔ－Ｅｍｉｔ

ｔｉｎｇ　Ｄｉｏｄｅ）等の発光素子である。設定量は、１０００Ｌ／ｍ^2～１００００Ｌ／ｍ^{2}の間に設定される。なお、積算流量計９６は無菌フィルタ４４に内蔵されていなくてもよく、無菌フィルタ４４とは別に無菌フィルタ４４の上流に設けてもよい。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０９】
設定量ＰＬ以上に培養上清液２９が貯留されたり、培養上清液２９の液量が貯留下限量ＬＬ未満となったりする事態を避ける方法としては、以下が考えられる。すなわち、中間容器６０内に設定量ＰＬの培養上清液２９を貯留した後、培養部１０から中間容器６０への培養上清液２９の流入量と、中間容器６０から精製部１２への培養上清液２９の流出量とが同じになるように送出ポンプ３５および第１供給ポンプ６２の動作を制御する方法である。しかし、中間容器６０への培養上清液２９の流入量と中間容器６０からの培養上清液２９の流出量とは完全に同じになることはなく、どうしても差が生じる。そうすると、結局は設定量ＰＬ以上に培養上清液２９が貯留されたり、培養上清液２９の液量が貯留下限量ＬＬ未満となったりする事態が生じてしまう。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３６】
精製部１５５は、イムノアフィニティクロマトグラフィー装置８１に加えて、陽イオンクロマトグラフィー装置１５６および陰イオンクロマトグラフィー装置１５７を有し、これらのクロマトグラフィー装置８１、１５６、および１５７により培養上清液２９を連続的に精製する。イムノアフィニティクロマトグラフィー装置８１には、連結路６１を介して培養上清液２９が流入する。イムノアフィニティクロマトグラフィー装置８１は、培養上清液２９から抗体１８を抽出することで、第１精製液１５８を生成する。第１精製液１５８には、ウイルス不活性化処理８５が施される。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３７】
陽イオンクロマトグラフィー装置１５６には、ウイルス不活性化処理８５を施した後の第１精製液１５８が流入する。陽イオンクロマトグラフィー装置１５６は、陽イオン交換体を固定相とするカラムを用いて第１精製液１５８から抗体１８を抽出することで、第２精製液１５９を生成する。陰イオンクロマトグラフィー装置１５７には、第２精製液１５９が流入する。陰イオンクロマトグラフィー装置１５７は、陰イオン交換体を固定相とするカラムを用いて第２精製液１５９から抗体１８を抽出することで、第３精製液１６０を生成する。第３精製液１６０は、上記第１実施形態の第２精製液８４と同様に、フィルタ８７に通されてウイルスが除去された後、フィルタ８８による限外濾過および透析濾過による濃縮・濾過処理が施される。これによりバイオ医薬品の原薬８９が得られる。