

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年4月21日(21.04.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/059925 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/12 (2006.01) A61L 2/26 (2006.01)
A61K 35/76 (2015.01) C12N 7/04 (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/076076
- (22) 国際出願日: 2015年9月15日(15.09.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-210087 2014年10月14日(14.10.2014) JP
- (71) 出願人: 東洋エンジニアリング株式会社(TOYO ENGINEERING CORPORATION) [JP/JP]; 〒1006511 東京都千代田区丸の内1丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 伊藤博史(ITO Hiroshi); 〒2750024 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 Chiba (JP). 中川和哉(NAKAGAWA Takaya); 〒2750024 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 Chiba (JP). 橘田洋一(KITSUTA Yoichi); 〒2750024 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 Chiba (JP).

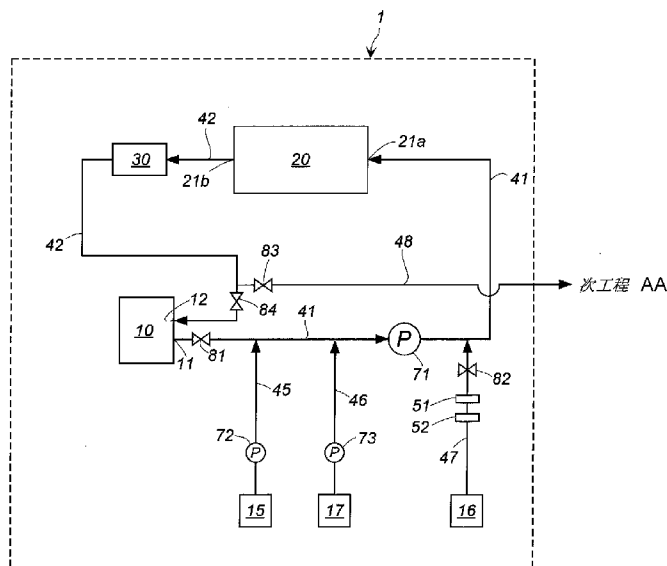
- (74) 代理人: 古谷聡(FURUYA Satoshi); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8、6F Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: VIRUS INACTIVATION AND SAMPLING DEVICE

(54) 発明の名称: ウィルス不活化およびサンプリング装置



AA Next process

(57) Abstract: Provided is a virus inactivation and sampling device which is used in a process for refining a liquid active pharmaceutical ingredient. Viruses in the liquid active pharmaceutical ingredient are inactivated by supplying an acidic aqueous solution from an acidic aqueous solution line 45 and circulating the same in a closed circulation line which comprises an outlet 11 of a bag 10 in which the liquid active pharmaceutical ingredient is sealed, a first line 41, a sampling means 20, a second line 42 (a pH meter 30) and an inlet 12 of the bag 10.

(57) 要約: 本発明は、液体原薬の精製工程で使用するウィルスの不活化およびサンプリング装置を提供する。液体原薬が封入されたバッグ10の出口11、第1ライン41、サンプリング手段20、第2ライン42(pHメーター30)およびバッグ10の入口12からなる密閉された循環ラインに酸性水溶液ライン45から酸性水溶液を供給して循環させ、液体原薬中のウィルスを不活化する。

明 細 書

発明の名称： ウィルス不活化およびサンプリング装置

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、特開 2001-70827 号公報には遠心分離、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）、特開 2011-6489 号公報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。

[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、特開 2003-2896 号公報、特開 2009-263231 号公報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（特開 2003-2896 号公報の段落番号 0032、特開 2009-263231 号公報の特許請求の範囲）。

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。さらに特開 2009-263231 号公報の実施例（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。

発明の概要

[0004] 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。

[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、

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、

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。

[0006] 好ましい実施形態においては、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。

[0007] また別の好ましい実施形態においては、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。

[0008] さらに別の好ましい実施形態においては、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。

[0009] また本発明によるウィルス不活化およびサンプリング装置の運転方法にお

いては、

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、

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ものである。

[0010] 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。

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。

[0011] 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とができる。

図面の簡単な説明

[0012] 本発明は、以下の詳細な説明と添付された図面により、さらに完全に理解

されるものであるが、これらはただ説明のため付されるものであり、本発明を制限するものではない。

[0013] [図1]図1は、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である。

[図2]図2は、サンプリング手段の一実施形態を示す平面図である。

[図3]図3は、サンプリング手段の別実施形態を示す概略図である。

発明の詳細な説明

[0014] <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、ウィルスが混入してい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 사용할 ことができるものであり、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。

[0015] 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。

[0016] 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、５～３０Ｌが好ましい。

[0017] 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。温度を調節するときは、例えば２０～３０℃程度にすることが好ましい。

[0018] 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。

[0019] 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２１ａと反対側の第２端部２１ｂ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２２ａ、２２ｂ、枝管１２２ａ、１２２ｂ、枝管２２２ａ、２２２ｂ、枝管３２２ａ、３２２ｂを有している。

幹管 2 1 の第 1 端部 2 1 a が無菌コネクター 5 6 を介して第 1 ライン 4 1 と接続され、第 2 端部 2 1 b が無菌コネクター 5 6 を介して第 2 ライン 4 2 と接続されている。

幹管 2 1、枝管 2 2、2 2 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。

[0020] 複数の枝管 2 2 a、1 2 2 a、2 2 2 a、3 2 2 a は、コネクター 5 5 を介してサンプリング容器 2 5 a、1 2 5 a、2 2 5 a、3 2 5 a の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブ 2 4 と接続されている。複数の枝管には、ピンチバルブ 2 3 が取り付けられている。

複数の枝管 2 2 b、1 2 2 b、2 2 2 b、3 2 2 b は、コネクター 5 5 を介してサンプリング容器 2 5 b、1 2 5 b、2 2 5 b、3 2 5 b の開口部から延ばされた熱融着可能なチューブ 2 4 と接続されている。複数の枝管には、ピンチバルブ 2 3 が取り付けられている。

幹管 2 1 は、内径が 9 ～ 1 0 m m 程度のものを使用することができる。

枝管 2 2 a、2 2 b などは、幹管 2 1 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 m m 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 2 5 a、2 5 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ように、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。

[0021] 熱融着可能なチューブ 2 4 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 2 5 a、2 5 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、熱可塑性樹脂または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 2 5 a、2 5 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。

[0022] 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。

[0023] 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。

ポンプ 71 は、図 1 においてバッグ 10 の出口 11 と酸性水溶液の送液ライン 45 に配置されていてもよい。

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。

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。

[0024] 第 2 ライン 42 の pH メーター 30 と液体原薬が封入されたバッグ 10 の入口 12 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 48 が接続されている。

第2ライン42の次工程送液ライン48の分岐部とバッグ10の入口12との間には、ピンチバルブ84が配置されている。

第2ライン42側の次工程送液ライン48にはピンチバルブ83が配置されている。

[0025] 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41が第1ライン41a、41b、41c、41d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20a～20dが接続されている。

第1ライン41a～41dのそれぞれには、ピンチバルブ85a～85dが配置されている。

また図3は、図1に示す第2ライン42が第2ライン42a、42b、42c、42dの4本に分岐しており、それぞれには4つのpHメーター30a～30dが接続されている。

第2ライン42a～42dのそれぞれには、ピンチバルブ86a～86d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20a～20dで1つのpHメーターを共有するようにしてもよい。

[0026] 図1に示された第1ライン41、第2ライン42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。

[0027] 図1～3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1～3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。

[0028] 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10の出口1

1、第1ライン41、サンプリング手段20、第2ライン42（pHメーター30を含む）および液体原薬が封入されたバッグ10の入口12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、予め各構成要素を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71～73、pHメーター30、ピンチバルブ、滅菌フィルター51、減圧弁52を除いて使い捨てにすることができる。

[0029] <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10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。

[0030] 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81、83、84を閉じた状態で、ピンチバルブ82を開け、第1ライン41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。

[0031] 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。

[0032] 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。

その後液体原薬は、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。

[0033] 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pH3～5）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。

[0034] 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、5～15ml）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を熱融着すなわちヒートシールして、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。

[0035] 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、5～15ml）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。

[0036] サンプリング容器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、サンプリング容器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73を駆動させて、中和剤水溶液タンク17内の中和剤水溶液を送液ライン46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、液体原薬を中和する。

中和は、pHが7付近（例えば、pH6.8～7.2）になった時点で終了とする。

その後、ピンチバルブ84を閉じ、ピンチバルブ83を開けて、次工程送液ライン48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。

[0037] 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85a、86a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20とpHメーター30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85a、85b、ピンチバルブ

86 a、86 bを開け、他のピンチバルブは閉じた状態にして、サンプリングすることができる。

図3の実施形態は、サンプリング数が多い場合に適している。

[0038] 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10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10の出口11と一体に接続されたチューブをポンプ71と接続後に滅菌して、バッグ10からポンプ71までの第1ライン41として使用する。

また、予めバッグ10の入口12と一体に接続されたチューブをpHメーター30と接続後に滅菌して、バッグ10からpHメーター30までの第2ライン42として使用する。

なお、例えばバッグ10が5個で一製造バッチであるときは、5個のバッグ10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。

[0039] サンプリング手段20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。

[0040] 第1の排出方法は、ポンプ71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20とポンプ71の間の第1ライン41にピンチバルブを備えた排出ラインを形成しておく。

[0041] 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30からピンチバルブ84までの第2ライン42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81、83、84を閉じた状態で、ピンチバルブ82を開け

、第1ライン41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。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82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。

[0042] 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

[0043] 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

[0044] 本発明を以上のように記載した。当然、本発明は様々な形の変形をその範囲に含み、それらの変形は本発明の範囲から逸脱するものではない。また当該技術分野における通常の知識を有する者が明らかに本発明の変形とみなすであろうすべては、以下に記載する請求項の範囲内にある。

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。

[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。

[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、

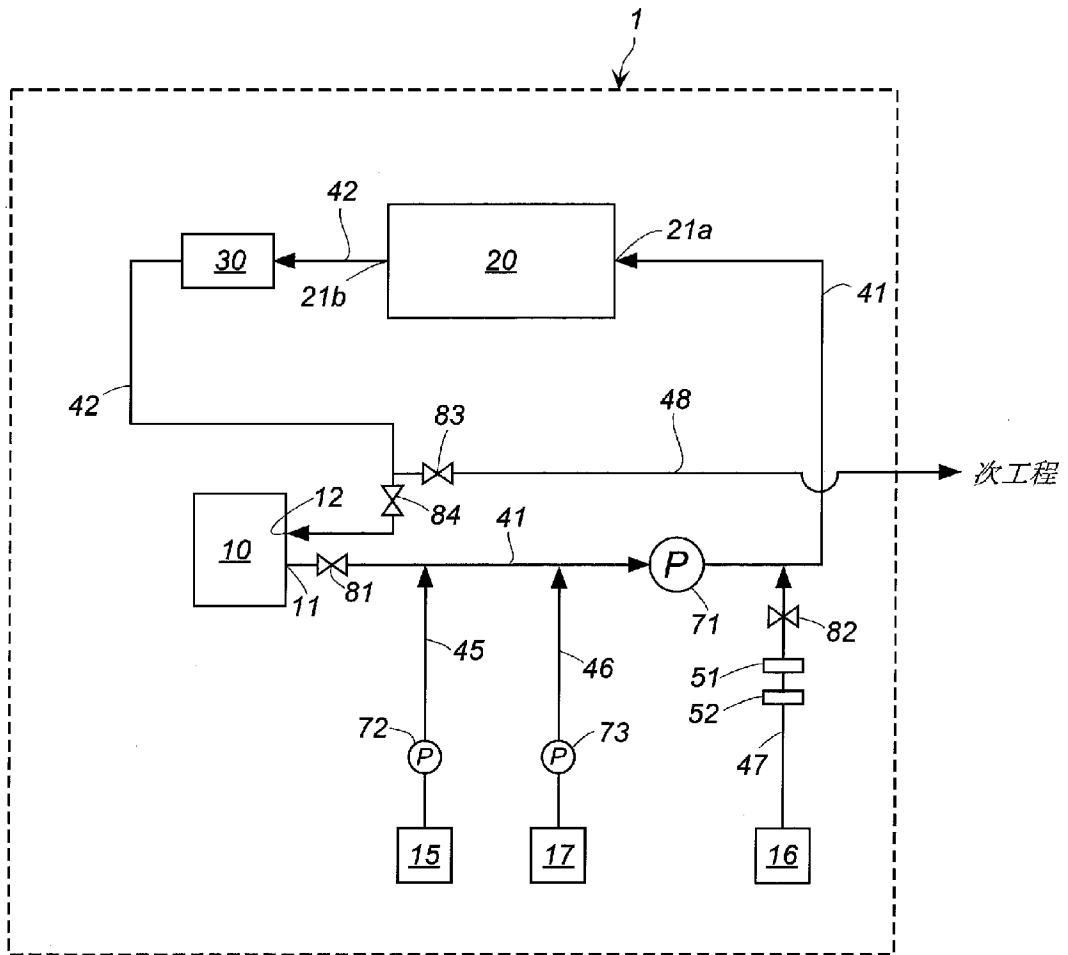
前記循環ライン内に前記液体原薬が封入されたバッグ内の液体原薬を循環させるとき、酸性水溶液タンクから酸性水溶液を第 1 ラインに供給し、前記循環ライン内の液体原薬の pH を pH メーターにて測定して、前記液体原薬の pH が所定の値になり、かつ所定の時間前記 pH 値を維持したときをウィルスの不活化が完了したとするものであり、

前記液体原薬のサンプリングが、

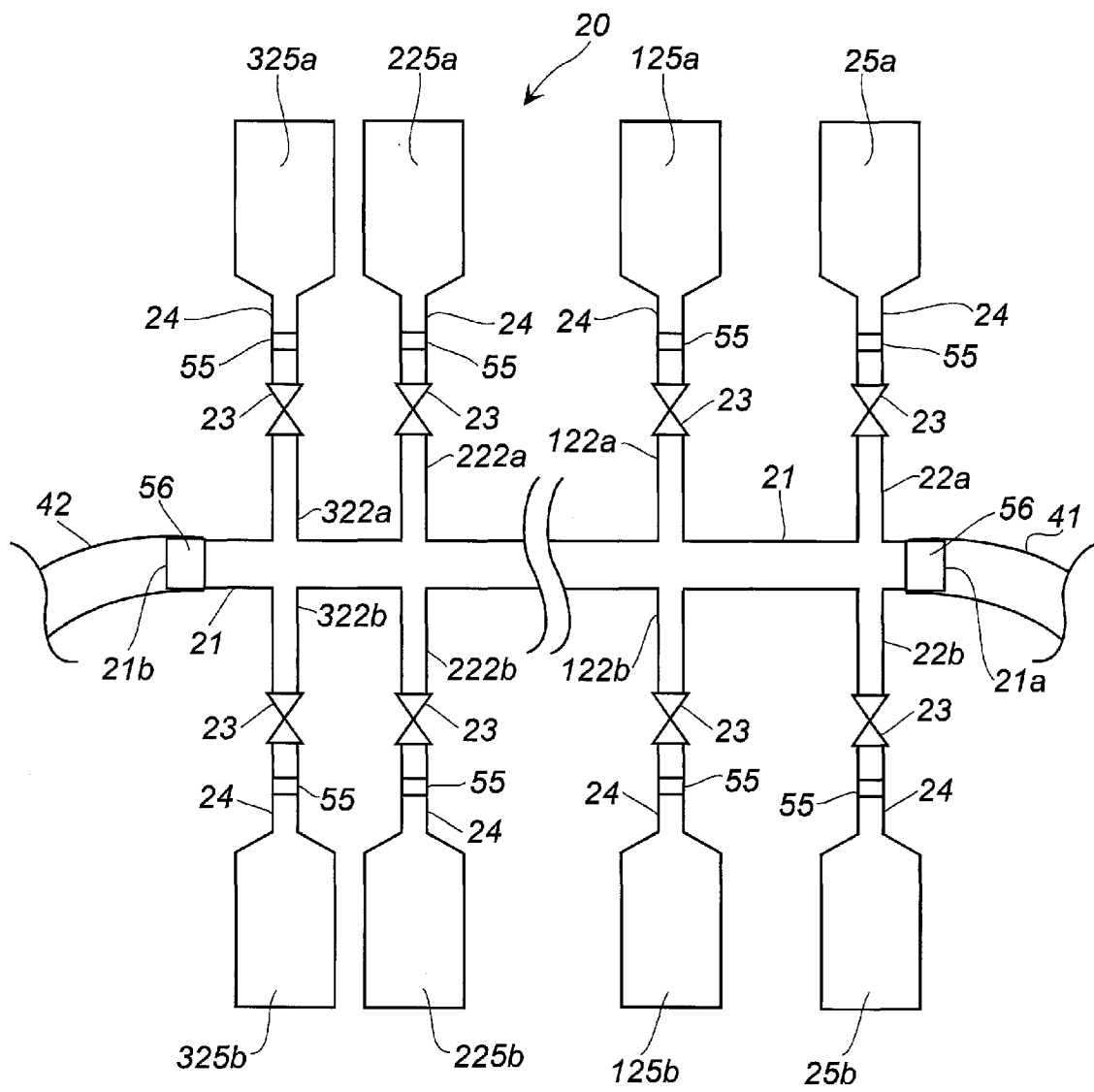
酸性水溶液の送液を開始する前と、ウィルスの不活化が完了したときの少なくとも 2 回サンプリングするものであり、

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。

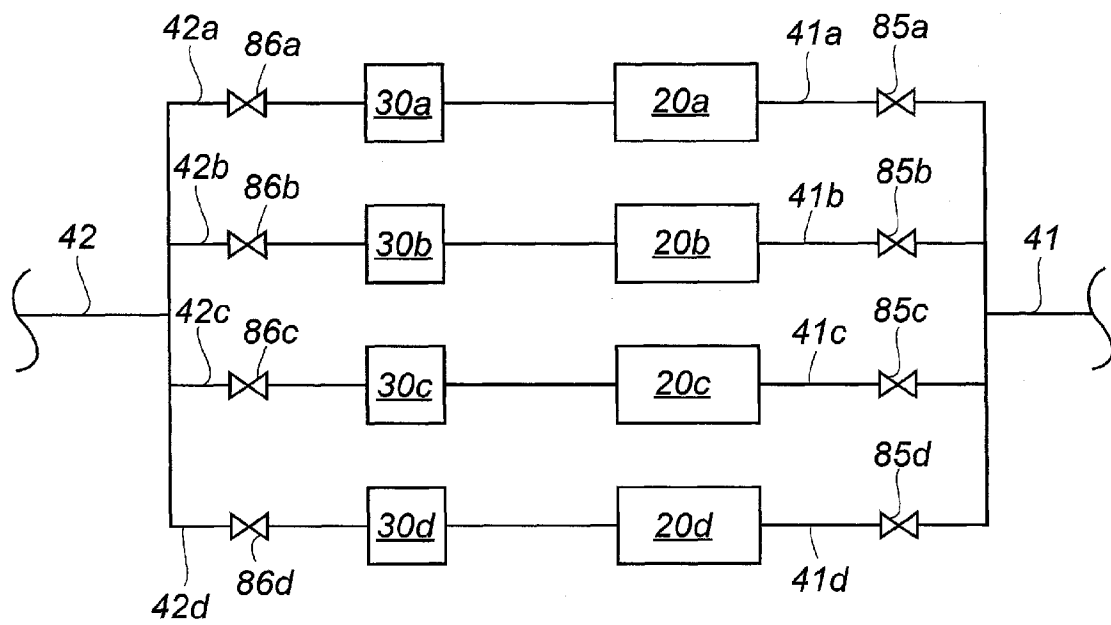
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/076076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M1/12(2006.01)i, A61K35/76(2015.01)i, A61L2/18(2006.01)i, A61L2/26(2006.01)i, C12N7/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12M1/12, A61K35/76, A61L2/18, A61L2/26, C12N7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CApplus/MEDLINE/BIOSIS(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/055632 A2 (IVAX CORP.), 26 May 2006 (26.05.2006), fig. 1; paragraphs [0024] to [0028] & JP 2008-531467 A & JP 5116478 B & US 2008/0269178 A1 & US 2012/0258939 A1 & GB 425266 D & GB 425266 D0 & EP 1833462 A	1-5
Y	WO 2014/004103 A1 (EMD MILLIPORE CORP.), 03 January 2014 (03.01.2014), fig. 1; paragraphs [0022], [00111], [00122] to [00124] & JP 2015-522017 A & US 2015/0064769 A1 & EP 2867359 A & CN 104411820 A	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December 2015 (11.12.15)

Date of mailing of the international search report
22 December 2015 (22.12.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/076076

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4658655 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA), 21 April 1987 (21.04.1987), Summary of the Invention; fig. 3 to 5 & JP 60-29150 A & GB 2143803 A & DE 3413860 A & FR 2549728 A & BE 899482 A & SE 8402024 A & CA 1241575 A & IT 1174014 B & SE 461503 B & SE 8402024 A0	1-5
Y	WO 2005/089326 A2 (HAEMONETICS CORP.), 29 September 2005 (29.09.2005), Summary of the Invention; fig. 1 & JP 2007-529744 A & JP 4819034 B & US 2005/0199077 A1 & EP 1733201 A & CN 101044387 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12M1/12(2006.01)i, A61K35/76(2015.01)i, A61L2/18(2006.01)i, A61L2/26(2006.01)i, C12N7/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12M1/12, A61K35/76, A61L2/18, A61L2/26, C12N7/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/BIOSIS (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2006/055632 A2 (IVAX CORPORATION) 2006.05.26, Fig. 1, [0024] - [0028]段落 & JP 2008-531467 A & JP 5116478 B & US 2008/0269178 A1 & US 2012/0258939 A1 & GB 425266 D & GB 425266 D0 & EP 1833462 A	1-5
Y	WO 2014/004103 A1 (EMD MILLIPORE CORPORATION) 2014.01.03, Fig. 1, [0022], [00111], [00122] - [00124]段落 & JP 2015-522017 A & US 2015/0064769 A1 & EP 2867359 A & CN 104411820 A	1-5

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1 . 1 2 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 2 . 1 2 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

濱田 光浩

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 8

4 N

3 7 6 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	US 4658655 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) 1987.04.21, SUMMARY OF THE INVENTION, Fig. 3-5 & JP 60-29150 A & GB 2143803 A & DE 3413860 A & FR 2549728 A & BE 899482 A & SE 8402024 A & CA 1241575 A & IT 1174014 B & SE 461503 B & SE 8402024 A0	1-5
Y	WO 2005/089326 A2 (HAEMONETICS CORPORATION) 2005.09.29, Summary of the Invention, Fig. 1 & JP 2007-529744 A & JP 4819034 B & US 2005/0199077 A1 & EP 1733201 A & CN 101044387 A	1-5