

明 細 書

発明の名称：

フィルターユニット、精製装置及び精製液の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、フィルターユニット、精製装置及び精製液の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年の培養技術の発展に伴い、細胞等が産生した生体由来物質を含有する溶液を効率的に精製することが望まれている。特に遺伝子治療及びワクチン開発の発展に伴い、ウイルスベクターの培養及び精製の必要性が高まっている。遺伝子治療に通常用いられる方法の中でも、ウイルスベクターを用いる方法は特に有望であり、ウイルスベクターを製造する際には、ウイルスベクターを含有する溶液を効率的に精製することが望まれる。また、ワクチンを製造する際にも、ウイルスベクターを含有する溶液を効率的に精製することが望まれる。

[0003] 例えば、特許文献1では、ウイルスベクターは通過するが細胞及び他の細胞培養成分（不純物）は通過しない大きさの孔を有するフィルターを段階的に用いることで、ウイルスベクターを精製する方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2017-529070号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、特許文献1では、細孔径が異なる複数のデプスフィルターとスクリーンフィルターにより細胞片の精製する方法が開示されているが、各フィルターの細孔径の組み合わせ等については検討されておらず、早期に目詰まりが発生し、圧力が急激に上昇する場合があった。また、その場合は

大容量を処理するために、大型のフィルターを使用しなければならないという問題がある。

[0006] 本発明は、生体由来物質、具体的にはバイオ医薬品（抗体医薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ウイルスベクター等）、食品成分又は飲料成分、特にウイルスベクターを含有する溶液の効率的な精製に適したフィルターが配置された、フィルターユニット、精製装置、精製液及び精製液の製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決する本発明は、以下の（１）～（１９）の構成を有する。

（１） 平均細孔径 D_a を有する分離機能層 a 部、平均細孔径 D_b を有する分離機能層 b 部及び平均細孔径 D_c を有する分離機能層 c 部と、上記分離機能層 a 部に被処理液を導入する導入口と、を備え、上記平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は、下記の条件 A 及び B を満たし、上記導入口から各分離機能層が a 部、b 部、c 部の順に配置された、フィルターユニット。

条件 A : $30 \mu m \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01 \mu m$

条件 B : $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$

（２） 上記分離機能層 a 部は厚み T_a を有し、上記分離機能層 b 部は厚み T_b を有し、

該厚み T_a 及び該厚み T_b の上限はそれぞれ 5 mm 以下であり、下記の条件 C 及び D を満たす、（１）記載のフィルターユニット。

条件 C : 厚み T_a の下限 / 平均細孔径 $D_a \geq 30$

条件 D : 厚み T_b の下限 / 平均細孔径 $D_b \geq 30$

（３） 上記分離機能層 a 部及び上記分離層 b 部は、繊維状フィルターであり、かつ、平均空隙率が 70 % 以上 95 % 以下である、（１）又は（２）記載のフィルターユニット。

（４） 上記分離機能層 c 部は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニ

ットを有する高分子を担持する、(1)～(3)のいずれか記載のフィルターユニット。

(5) 上記分離機能層c部は、中空糸膜である、(1)～(4)のいずれか記載のフィルターユニット。

(6) 上記分離機能層b部は、平均繊維径が0.3～1.5 μm の不織布である、(1)～(5)のいずれか記載のフィルターユニット。

(7) 上記分離機能層a部又は上記分離機能層b部の主成分は、ポリオレフィンである、(1)～(6)のいずれか記載のフィルターユニット。

(8) 上記分離機能層a部又は上記分離機能層b部は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子を担持する、(1)～(7)のいずれか記載のフィルターユニット。

(9) 生物由来物質の精製用である、(1)～(8)のいずれか記載のフィルターユニット。

(10) 導入口と導出口を有する筐体と、上記分離機能層a部及び上記分離機能層b部は接合した状態で上記筐体に内蔵され、上記分離機能層a部及び上記分離機能層b部の充填率は、30%以上95%以下である、(1)～(10)のいずれか記載のフィルターユニット。

(11) 上記筐体は、筒状筐体であり、上記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、下記の条件Eを満たす、(10)記載のフィルターユニット。

条件E： $50 \geq SA / IA > 1$

SA：筒状筐体の導入口側における分離機能層a部の表面積

IA：筒状筐体の導出口側における筒状内芯の内側の表面積

(12) 上記筐体は、筒状筐体であり、上記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、上記分離機能層a部及び上記分離機能層b部は、プリーツを形成して内蔵され、上記プリーツは、山高さが12mm以上30mm以下であり、山数が30以上70以下である、(10)又は(11)記載のフィルター

ユニット。

(13) 上記筐体は、筒状筐体であり、上記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、

下記の条件Fを満たす、(10)～(12)のいずれか記載のフィルターユニット。

条件F： $4000 \geq ALV / ILV \geq 30$

ALV：筒状筐体の導入口側の分離機能層a部における線速度

ILV：筒状筐体の導出口側の筒状内芯における線速度

(14) 上記中空糸膜は、ポリスルホン系高分子を含み、上記中空糸膜の内径が $150\mu m$ 以上 $1500\mu m$ 以下であり、かつ、上記中空糸膜の膜厚が $20\mu m$ 以上 $300\mu m$ 以下である、(5)～(13)のいずれか記載のフィルターユニット。

(15) ポンプと、(1)～(14)のいずれか記載のフィルターユニットと、圧力計を備え、上記ポンプと上記フィルターユニットの導入口との接続部及び各フィルターが内蔵された各筐体の接続部に上記圧力計が接続されている、生物由来物質を精製する精製装置。

(16) バイオ医薬品精製用の(15)記載の精製装置。

(17) 食品成分又は飲料成分精製用の(15)記載の精製装置。

(18) (15)記載の精製装置により精製された、生体由来物質。

(19) 平均細孔径Daを有する分離機能層a部に対して線速度を $0.01 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で被処理液を通液させて処理液Xを得る工程Xと、平均細孔径Dbを有する分離機能層b部に対して線速度を $0.001 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で上記処理液Xを通液させて処理液Yを得る工程Yと、平均細孔径Dcを有する分離機能層c部に対して線速度を $0.0005 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で上記処理液Yを通液させて精製液を得る工程Zと、を備え、上記平均細孔径Da、Db及びDcは、下記の条件A及びBを満たす、生物由来物質を含む精製液の製造方法。

条件A： $30\mu m \geq Da > Db > Dc \geq 0.01\mu m$

条件B : $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$

[0008] また、本発明は以下の(20)～(35)の構成を有する。

(20) バイオ医薬品を精製するためのフィルターユニットであり、細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_a が 0.20 mm 以上である分離機能層a部を有するフィルターA、細孔径 D_b が $1.0 \sim 6.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_b が 0.14 mm 以上である分離機能層b部を有するフィルターB、細孔径 D_c が $0.02 \sim 0.30 \mu\text{m}$ 、厚み T_c が $7.0 \mu\text{m}$ 以上である分離機能層c部を有するフィルターCの3つのフィルターを少なくとも有し、各分離機能層がa部、b部、c部の順に配置されたフィルターユニット。

(21) 上記分離機能層b部が、繊維径が $0.30 \sim 1.50 \mu\text{m}$ 、目付が 20 g/m^2 以上の不織布である、上記(20)記載のフィルターユニット。

(22) 上記分離機能層a部が、繊維径が $1.60 \sim 3.00 \mu\text{m}$ 、目付が 24 g/m^2 以上の不織布である、上記(20)又は(21)記載のフィルターユニット。

(23) 上記分離機能層a部及び上記分離機能層b部を有する上記不織布は、モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子が担持されている、上記(20)～(22)のいずれか記載のフィルターユニット。

(24) 上記フィルターCが、中空糸膜である、上記(20)～(23)のいずれか記載のフィルターユニット。

(25) 上記フィルターAの接触面積 S_A に対する上記フィルターBの接触面積 S_B の比率 S_B / S_A が $1 \sim 10$ であり、上記フィルターAの接触面積 S_A に対する上記フィルターCの接触面積 S_C の比率 S_C / S_A が $1 \sim 200$ である、上記(20)～(24)のいずれか記載のフィルターユニット。

(26) 上記分離機能層a部及び上記分離機能層b部の主成分が、ポリプロピレンである、上記(20)～(25)のいずれか記載のフィルターユニット。

(27) 上記分離機能層c部の主成分が、ポリスルホン系高分子である、

上記（２０）～（２６）のいずれか記載のフィルターユニット。

（２８） 上記中空糸膜は、内表面側が粗大で外表面側が緻密である非対称構造を有する中空糸膜である、上記（２４）記載のフィルターユニット。

（２９） 上記中空糸膜は、モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子が担持されている、上記（２４）又は（２８）記載のフィルターユニット。

（３０） 上記中空糸膜は、外表面及び／又は内表面に、上記モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子が担持されている、上記（２９）記載のフィルターユニット。

（３１） 上記フィルターＡと上記フィルターＢとが接合し、導入口と導出口を有する筐体に内蔵されている、上記（２０）～（３０）のいずれか記載のフィルターユニット。

（３２） 上記中空糸膜が筒状筐体にＵ字形状で内蔵されている、上記（２４）又は（２８）～（３０）のいずれか記載のフィルターユニット。

（３３） ポンプと、上記（２０）～（３２）のいずれか記載のフィルターユニットと、圧力計を備え、ポンプとフィルターユニットの導入口との接続部及び各フィルターが内蔵された各筐体の接続部に圧力計が接続されている、精製装置。

（３４） 細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0 \mu m$ 、厚み T_a が $0.20 mm$ 以上である分離機能層 a 部を有するフィルターＡに、細胞破碎液を通過させて処理液 X を得る工程 X と、細孔径 D_b が $1.0 \sim 6.0 \mu m$ 、厚み T_b が $0.14 mm$ 以上である分離機能層 b 部を有するフィルターＢに、上記処理液 X を通過させて処理液 Y を得る工程 Y と、細孔径 D_c が $0.02 \sim 0.30 \mu m$ 、厚み T_c が $7.0 \mu m$ 以上である分離機能層 c 部を有するフィルターＣに、上記処理液 Y を通過させて精製液を得る工程 Z と、を備える、バイオ製品を含む精製液の製造方法。

（３５） 上記（１５）記載の上記精製液の製造方法により精製されたバイオ製品又はウイルスベクター又は遺伝子治療薬。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、細胞破碎液等の細胞片を含む溶液から生物由来物質、具体的にはバイオ医薬品（抗体医薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ウイルスベクター等）、食品成分又は飲料成分の精製、特に遺伝子治療薬又はウイルスベクター等のバイオ医薬品を精製する際に、フィルターユニットの目詰まり又は圧力上昇を抑制でき、効率良く精製することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]本発明のフィルターユニットの実施形態を示す模式図である。
[図2]本発明のフィルターユニットの別の実施形態を示す模式図である。
[図3]本発明の精製装置を示す模式図である。
[図4]本発明のフィルターユニットの別の実施形態を示す模式図である。

発明を実施するための形態

[0011] 本明細書において「～」はその下限及び上限の値を含む範囲を表すものとする。

[0012] (フィルターユニット)

本発明のフィルターユニットは、平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部、平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部及び平均細孔径 D_c を有する分離機能層c部と、上記分離機能層a部に被処理液を導入する導入口とを備え、上記平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は、下記の条件A及びBを満たし、上記導入口から各分離機能層がa部、b部、c部の順に配置されていることを特徴とする。

条件A： $30\mu\text{m} \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01\mu\text{m}$

条件B： $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$

[0013] より具体的には、バイオ医薬品を精製するためのフィルターユニットであり、細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0\mu\text{m}$ 、厚み T_a が 0.20mm 以上である分離機能層a部を有するフィルターA、細孔径 D_b が $1.0 \sim 6.0\mu\text{m}$ 、厚み T_b が 0.14mm 以上である分離機能層b部を有するフィルターB、細孔径 D_c が $0.02 \sim 0.30\mu\text{m}$ 、厚み T_c が $7.0\mu\text{m}$ 以上である分離機能

層c部を有するフィルターCの3つのフィルターを少なくとも有しており、各分離機能層はa部、b部、c部の順に配置されたフィルターユニットである。

[0014] 「フィルターユニット」とは、一方向に流体が流れるように複数のフィルターを組み合わせた分離デバイスを意味し、液体又は気体等の流体に含まれる不純物の除去に用いることができる。フィルターユニットに用いるフィルターは、素材や細孔径が同一のフィルターを複数組み合わせてもよく、素材や細孔径が異なるフィルターを複数組み合わせてもよい。

[0015] また、フィルターユニットには、複数のフィルターが同一の筐体に内蔵されたもの及び各フィルター又は複数のフィルターが内蔵された筐体を複数連結したものも含まれる。各筐体の接続方法は、一般的に使用されうる接続方法であればいずれの方法でもよく、接続条件は任意である。フィルターユニットは構造が単純で、メンテナンスも容易であること等から、精製装置におけるインラインフィルターとして好適に用いられる。また、バッチ生産（シングルユース）や連続生産のどちらでも使用可能であり、生産方式によって限定されない。

[0016] 本発明のフィルターユニットは、少なくとも3種のフィルターである、フィルターA、フィルターB及びフィルターCが上記の要件を満たしていればよく、さらに別のフィルター又は吸着剤等の精製に用いる部材が含まれていてもよい。また、フィルターユニットの導入口、導出口にさらに別のフィルター又は支持材があってもよい。

[0017] 「分離機能層」とは、フィルターにて分離性能を示す多孔質構造の部位であり、フィルター全体が分離機能層でもよく、フィルターの一部が分離機能層であり、残る部位は支持層でもよい。また、孔径が非対称に分布する場合や、複数の孔径を持つフィルターと一体構成の場合は、ひとつのフィルターに複数の分離機能層をもつ、又は、孔径が小さい層を分離機能層とする。

[0018] 平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部は、細胞破碎液中の破碎されなかった細胞及び細胞片を除去する。また、平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部

は、分離機能層 a 部を通過した比較的小さい細胞片を除去する。さらに、平均細孔径 D_c を有する分離機能層 c 部は、分離機能層 b 部を通過した小さな細胞片等の不純物を除去する。これらの除去の目的を満たすため、平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は下記条件 A 及び B を満たすよう設定されている。

条件 A : $30 \mu m \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01 \mu m$

条件 B : $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$

[0019] さらに、平均細孔径 D_b 及び D_c は、下記条件 A B を満たすことがより好ましい。

条件 A B : $40 \geq D_b / D_c \geq 5$

[0020] また、除去の目的を満たすため、上記の分離機能層 a 部、分離機能層 b 部及び分離機能層 c 部は、被処理液を導入する導入口から順に、各分離機能層が a 部、b 部、c 部の順に配置されている。少なくとも 3 種のフィルターが上記の要件を満たしていればよく、さらに別のフィルター又は吸着剤等の精製に用いる部材や支持材が含まれていてもよく、フィルターユニットの導入口、導出口にさらに別のフィルター又は支持材があってもよい。

[0021] 分離性能と処理速度を両立する観点から、分離機能層 a 部は厚み T_a を有し、分離機能層 b 部は厚み T_b を有し、厚み T_a 及び厚み T_b の上限はそれぞれ 5 mm 以下であり、下記の条件 C 及び D を満たすことが好ましい。

条件 C : 厚み T_a の下限 / 平均細孔径 $D_a \geq 30$

条件 D : 厚み T_b の下限 / 平均細孔径 $D_b \geq 30$

[0022] さらに分離機能層 c 部は厚み T_c を有し、厚み T_c の下限は $5 \mu m$ 以上であり、下記条件 C D を満たすとより好ましい。

条件 C D : $100 \geq \text{厚み } T_c \text{ の上限} / \text{平均細孔径 } D_c$

[0023] 分離機能層 a 部及び分離機能層 b 部は、繊維状フィルターであり、平均空隙率が 70% 以上 95% 以下であり、分離性能と処理速度を両立する観点から 75% 以上 83% 以下が好ましく、かかる圧力の観点から分離機能層 a の平均空隙率は分離機能層 b 部の平均空隙率よりも低いことがさらに好ましい。

- [0024] 平均空隙率は、後述する「不織布の空隙率測定」に記載の方法により測定できる。
- [0025] 具体的には、フィルターAにおける分離機能層a部は細胞破碎液中の破碎されなかった細胞及び細胞片を除去するため、細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_a が 0.20 mm 以上である。分離性能と処理速度を両立する観点から、細孔径 D_a は $9.0 \sim 15.0 \mu\text{m}$ がより好ましく、厚み T_a は $0.03 \sim 1.50 \text{ mm}$ がより好ましく、 $0.50 \sim 1.00 \text{ mm}$ がさらに好ましい。フィルターAは、対象物を内部で除去するデプスフィルター又は対象物を表面で捕捉するスクリーンフィルターのいずれでもよい。なかでも、目詰まりが発生しにくいいためデプスフィルターであることが好ましい。
- [0026] 「細孔径」とは、平均細孔径を意味し、後述する「不織布の細孔径の測定」又は「中空糸膜の細孔径測定」に記載の方法により測定できる。
- [0027] フィルターAにおける分離機能層a部の細孔径及び厚みは、例えば、不織布製造時のノズル出口にて吹き付ける空気の温度又は不織布を積層すること等により制御できる。
- [0028] 本発明のフィルターユニットのフィルターAにおける分離機能層a部は、圧力損失を低減し、特定のサイズ以上の細胞片を効率良く捕捉する観点から、繊維径が $1.60 \sim 3.00 \mu\text{m}$ であり、目付が 24 g/m^2 以上の不織布であることが好ましい。分離性能と処理速度を両立する観点から、繊維径は $2.00 \sim 2.50 \mu\text{m}$ がより好ましく、目付は $40 \sim 80 \text{ g/m}^2$ がより好ましく、 $55 \sim 65 \text{ g/m}^2$ がさらに好ましい。
- [0029] フィルターAは、分離機能層a部のみで構成されていてもよく、細孔径が D_a 以上の他のフィルターと一体で構成されていてもよい。
- [0030] 「繊維径」とは、平均繊維径を意味し、後述する「不織布の繊維径の測定」に記載の方法により測定できる。
- [0031] フィルターAにおける分離機能層a部を構成する材料としては、例えば、ポリエステル又はポリオレフィン等が挙げられる。なかでも、なかでも、分離機能層a部の主成分は、ポリオレフィンであることが好ましく、安価であ

り耐久性に優れ、かつ、疎水性吸着作用を有するポリプロピレンが分離機能層 a 部を構成する材料の主成分であることがより好ましい。

[0032] 「主成分」とは、フィルターを構成する材料において、全体の 50 質量% 以上を構成する成分を意味する。

[0033] フィルター B における分離機能層 b 部は、フィルター A を通過した比較的小さい細胞片を除去するため、細孔径 D_b が $1.0 \sim 6.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_b が 0.14 mm 以上である。分離性能と処理速度を両立する観点から、細孔径 D_b は $2.0 \sim 4.0 \mu\text{m}$ がより好ましく、厚み T_b は $0.20 \sim 1.50 \text{ mm}$ がより好ましく、 $0.40 \sim 1.00 \text{ mm}$ がさらに好ましい。フィルター B は、対象物を内部で捕捉するデプスフィルター又は対象物を表面で捕捉するスクリーンフィルターのいずれでもよい。なかでも、目詰まりが発生しにくいためデプスフィルターであることが好ましい。

[0034] フィルター B における分離機能層 b 部の細孔径及び厚みは、例えば、不織布製造時のノズル出口にて吹き付ける空気の温度又は不織布を積層すること等により制御できる。

[0035] 本発明のフィルターユニットのフィルター B における分離機能層 b 部は、圧力損失を低減し、特定のサイズ以上の細胞片を効率良く除去する観点から、繊維径が $0.3 \sim 1.5 \mu\text{m}$ の不織布であることが好ましく、繊維径が $0.30 \sim 1.50 \mu\text{m}$ であり、目付が 20 g/m^2 以上の不織布であることがより好ましい。分離性能と処理速度を両立する観点から、繊維径は $0.50 \sim 0.80 \mu\text{m}$ であることがより好ましく、目付は $30 \sim 80 \text{ g/m}^2$ がより好ましく、 $55 \sim 65 \text{ g/m}^2$ がさらに好ましい。

[0036] フィルター B における分離機能層 b 部の繊維径は、例えば、紡糸ノズル当たりの樹脂吐出量やノズル出口において吹き付ける空気の単位面積当たりの噴出量等により制御でき、目付は紡糸ノズル当たりの樹脂吐出量等により制御できる。

[0037] フィルター B における分離機能層 b 部を構成する材料は、熱可塑性樹脂であることが好ましい。熱可塑性樹脂としては、例えば、ポリエステル、ポリ

オレフィン、ポリアミド又はポリフェニレンサルファイド等が挙げられる。
なかでも、分離機能層b部の主成分は、ポリオレフィンであることが好ましく、繊維径を細くしやすいポリプロピレンであることがより好ましい。

[0038] ポリプロピレンは、公知のものをを用いることができるが、後述するメルトブロー法により製造する場合は、メルトフローレイト（以下「MFR」という）が10g/10分～2000g/10分の範囲にあることが好ましい。溶融樹脂の流動性を示すMFRは、JIS K7210-1:2014の標準的試験方法により測定できる。ポリプロピレンについては、測定条件2、16kg、230℃（JIS K6921-2:2018においてポリプロピレンについて定められた条件）として測定する。

[0039] 不織布であるフィルターBにおける分離機能層b部は、メルトブロー不織布であることが好ましい。メルトブロー法では、溶融した樹脂を紡糸ノズルから繊維状に吐出させるときに、吐出された繊維状の溶融樹脂に両側面から、空気等の圧縮ガスを当てるとともに、ガスを随伴させることで繊維径を細くすることができる。メルトブロー法では、繊維径が0.80μm以下の極細繊維からなる不織布を容易に得ることができるため好ましい。

[0040] フィルターBは、分離機能層b部のみで構成されていてもよく、細孔径がD_b以上の他のフィルターと一体で構成されていてもよい。

[0041] 本発明のフィルターユニットは、特に限定されないが、多段のフィルターにより目詰まりを抑制する観点から、フィルターA、Bとして用いる不織布は非対称等の不均一な構造ではなく、均一な構造であることが好ましい。

[0042] フィルターCにおける分離機能層c部はフィルターBを通過した小さな細胞片等の不純物を除去するため、細孔径D_cが0.02～0.30μm、厚みT_cが7.0μm以上である。分離性能と処理速度を両立する観点から、細孔径D_cは0.05～0.10μmがより好ましく、厚みT_cは7.0～16.0μmがより好ましい。

[0043] フィルターCにおける分離機能層c部は、対象物を内部で捕捉するデプスフィルター又は対象物を表面で捕捉するスクリーンフィルターのいずれでも

よい。

[0044] 本発明のフィルターユニットのフィルターA及びBとして用いる不織布は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット又はアクリルアミドユニットを含有する高分子が担持されていることが好ましく、不織布の裏面又は表面に担持されていることがより好ましい。また必ずしもフィルターA及びBの両方に担持されなくとも、フィルターA又はBのどちらか一方に担持されていてもよい。

[0045] モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット又はアクリルアミドユニットを含有する高分子は、特に被処理液が最初に接触する表面に少なくとも担持されていることが好ましく、表面及び裏面の両面にモノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット又はアクリルアミドユニットを含有する高分子が担持されていることがより好ましい。

[0046] さらに、不織布の内部にもモノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット又はアクリルアミドユニットを含有する高分子が担持されていることが好ましい。不織布の表面、裏面及び内部の全ての面にモノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット又はアクリルアミドユニットを含有する高分子を担持させることで、タンパク質等の付着を効果的に抑制できる。

[0047] 本発明のフィルターユニットは、十分な接触面積を確保しやすく、処理速度を向上できる観点から、フィルターCが中空糸膜であることが好ましい。

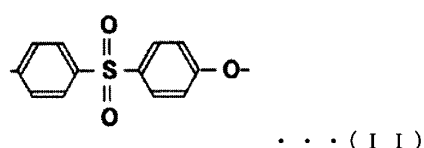
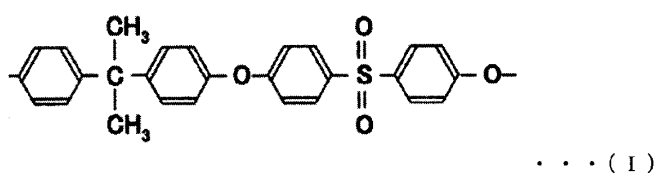
[0048] フィルターCにおける分離機能層c部を構成する材料としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン若しくはポリフッ化ビニリデン等の結晶性高分子又はポリスルホン（以下「PSf」という）、ポリエーテルスルホン若

しくはポリメチルメタクリレート等の非結晶性高分子が挙げられる。

[0049] なかでも、中空糸膜に成型することが容易であり、かつ、中空糸膜の強度、透水性の観点からポリスルホン系高分子を主成分とすることが好ましい。また、ポリスルホン系高分子の含有量は、分離機能層c部を構成する成分の75質量%以上であることが好ましく、90質量%以上であることがより好ましい。さらに、フィルターC全体がポリスルホン系高分子を主成分とすることが好ましい。

[0050] 「ポリスルホン系高分子」とは、主鎖に芳香環、スルフォニル基及びエーテル基を有する高分子を意味し、具体的にはPSf、ポリエーテルスルホン又はポリアリルエーテルスルホン等が挙げられる。本発明で用いられるポリスルホン系高分子としては、下記一般式(Ⅰ)又は(ⅠⅠ)で表される繰り返し単位から選ばれた繰り返し単位を有する高分子が好ましい。

[化1]

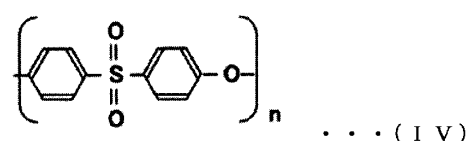
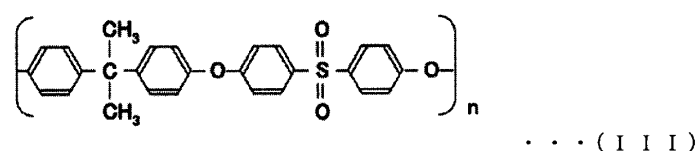


[0051] ポリスルホン系高分子は、上記一般式(Ⅰ)又は(ⅠⅠ)で表される繰り返し単位とともに、本発明の効果を妨げない範囲で他の繰り返し単位を有してもよい。この場合、他の繰り返し単位の含有量は、ポリスルホン系高分子の10質量%以下であることが好ましい。また、ポリスルホン系高分子は、炭化水素骨格の水素原子がアルキル基や官能基、ハロゲン等の他の原子で置換されていてもよく、また変性体であってもよい。

[0052] 本発明においては、特に上記一般式(Ⅰ)又は(ⅠⅠ)で表される繰り返し単位のみからなる一般式(ⅠⅠⅠ)又は(ⅠⅤ)で表されるポリスルホン

系高分子が好適に用いられるが、これらに限定されるものではない。

[化2]



(一般式 (I I I) 及び (I V) 中の n は 50 以上の整数を表し、好ましくは 50 ~ 200 の整数である。)

[0053] このようなポリスルホン系高分子の具体例としては、“ユーデル”（登録商標）P-1700 若しくは P-3500 LCD（Solvay 社製）又は“ウルトラゾーン”（登録商標）S3010 若しくは S6010（BASF 社製）等が挙げられる。上記ポリスルホン系高分子は、単独でも、2 種以上を混合して使用してもよい。

[0054] 本発明のフィルターユニットは、特に限定されないが、フィルター C として用いる中空糸膜が、非対称構造であることが好ましい。非対称構造であれば、内表面側又は外表面側のいずれが緻密でもよく、緻密—粗大—緻密又は粗大—緻密—粗大等の 3 層構造であってもよい。なかでも内表面側が粗大で外表面側が緻密である非対称構造を有する中空糸膜であることが好ましい。

[0055] 「内表面側が粗大で外表面側が緻密である非対称構造」とは、中空糸膜が内表面側の細孔径が外表面側の細孔径よりも大きい構造を有することを意味する。このような非対称構造を有する中空糸膜は、物質分離に重要である分離機能層の細孔径を制御しやすい利点がある。また、非対称構造を有する中空糸膜は、細胞片等の除去対象物質の分離に寄与する細孔径が小さい緻密な領域と、水の透過抵抗が小さい細孔径の大きい粗大な領域とが存在するため、分離性能と透水性能とを両立しやすく好ましい。

- [0056] また、中空糸膜の内径は、 $150\mu\text{m}$ 以上 $1500\mu\text{m}$ 以下、中空糸膜の膜厚は $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下が好ましく、耐久性と膜体積低減を両立する観点から、上記内径は $180\mu\text{m}$ 以上 $1000\mu\text{m}$ 以下、上記膜厚は $40\mu\text{m}$ 以上 $150\mu\text{m}$ 以下がより好ましく、上記内径は $200\mu\text{m}$ 以上 $400\mu\text{m}$ 以下、上記膜厚は $50\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下がさらに好ましい。
- [0057] フィルターCとして用いる中空糸膜における細孔径や分離機能層c部の厚みは相分離速度の調整により制御できる。相分離速度は、具体的には製膜原液の吐出温度、製膜原液中の高分子の濃度又は注入液の溶媒組成等により調整できる。
- [0058] フィルターCとして、内表面側が粗大で外表面側が緻密である非対称構造を有する中空糸膜を用いる場合、内表面側から外表面側に向かってろ過をすることが好ましい。細孔径が大きい表面からろ過をすることで、目詰まりによる圧力上昇を抑えることができる。
- [0059] なお、フィルターCは、分離機能層c部のみで構成されていてもよい。
- [0060] 本発明のフィルターユニットのフィルターCとして用いる中空糸膜は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子が担持されていることが好ましく、中空糸膜の外表面及び／又は内表面に担持されていることがより好ましい。
- [0061] モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子は、特に被処理液が最初に接触する内表面に少なくとも担持されていることが好ましく、内表面及び外表面の両方の表面に担持されていることがより好ましい。
- [0062] さらに、中空糸膜の内部にもモノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニッ

トを有する高分子が担持されていることが好ましい。内表面、外表面及び内部にモノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子を担持させることで、タンパク質等の付着を効果的に抑制できる。

[0063] 「モノカルボン酸」とは、1つのカルボキシ基と、当該カルボキシ基の炭素原子に結合した炭化水素基からなる化合物、すなわち「 $R-COOH$ 」（ R は炭化水素基）で表される化合物を意味する。炭化水素基 R は脂肪族炭化水素基及び芳香族炭化水素基のいずれでもよいが、合成のしやすさ等の観点から脂肪族炭化水素基、特に飽和脂肪族炭化水素基であることが好ましい。また、製造コストの観点から、飽和脂肪族炭化水素基は、直鎖構造又は分岐構造が好ましく、直鎖構造がより好ましい。 R が芳香族炭化水素基であるモノカルボン酸としては、安息香酸又はその誘導体等が挙げられる。また、 R が飽和脂肪族炭化水素基であるモノカルボン酸の例としては、酢酸、プロパン酸又は酪酸等が挙げられる。

[0064] 飽和脂肪族炭化水素基は、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基又は n -ヘキシル基等の直鎖構造のみならずイソプロピル基若しくはターシャリーブチル基等の分岐構造又はシクロプロピル基若しくはシクロブチル基等の環状構造でもよい。さらには、脂肪族鎖内にエーテル結合やエステル結合等を含んでもよい。なお、炭化水素基 R は水素原子が任意の置換基で置換されていてもよいが、末端の水素原子がスルホン酸基等のアニオン性官能基で置換されている場合、タンパク質の構造を不安定化させ、中空糸膜表面への付着を誘発する可能性があるため、末端の水素原子はアニオン性官能基で置換されていないことが好ましい。

[0065] 炭化水素基 R の炭素数が少ないことは、モノカルボン酸の疎水性を低くし、タンパク質との疎水性相互作用が小さくなるため、付着を防止する上で好ましい。そのため、炭化水素基 R が脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基である場合の炭素数は1～20が好ましく、1～9がより好ましく、2～5

がさらに好ましい。なお、炭化水素基 R が飽和脂肪族炭化水素基の場合、炭素数 1 の化合物は酢酸、炭素数 2 の化合物はプロパン酸である。

- [0066] 「ユニット」とは、モノマーを重合して得られる単独重合体又は共重合体中の繰り返し単位を指し、「カルボン酸ビニルエステルユニット」とは、カルボン酸ビニルエステルモノマーを重合して得られる繰り返し単位、すなわち「 $-\text{CH}(\text{OCO}-\text{R})-\text{CH}_2-$ 」で表される繰り返し単位を意味する。R は上記モノカルボン酸についての記載と同様であり、好ましい例等も上記に準じる。
- [0067] 炭化水素基 R が飽和脂肪族であるモノカルボン酸ビニルエステルユニットの具体例としては、プロパン酸ビニルユニット、ピバル酸ビニルユニット、デカン酸ビニルユニット又はメトキシ酢酸ビニルユニット等が挙げられる。疎水性が強すぎないことが好ましいことから、酢酸ビニルユニット (R : CH_3)、プロパン酸ビニルユニット (R : CH_2CH_3)、酪酸ビニルユニット (R : $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、ペンタン酸ビニルユニット (R : $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、ピバル酸ビニルユニット (R : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 又はヘキサン酸ビニルユニット (R : $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) が好ましい。炭化水素基 R が芳香族であるモノカルボン酸ビニルエステルユニットの具体例としては、安息香酸ビニルユニット又はその置換体が挙げられる。
- [0068] モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子が、中空糸膜の外表面及び／又は内表面に担持されていることは、飛行時間型二次イオン質量分析法 (以下「TOF-SIMS」という) による組成分析と X 線光電子分光法 (以下「XPS」という) による測定を組み合わせることにより確認できる。具体的には、まず、TOF-SIMS による組成分析によって、上記モノカルボン酸ビニルエステルユニットのカルボン酸イオン由来のピークを検出できるため、その質量 (m/z) を分析することによって、モノカルボン酸の構造を特定できる。
- [0069] TOF-SIMS による組成分析では、例えば、1 次イオン種として Bi_3^{++} を使い、2 次負イオンを検出する場合、 $m/z = 59.02$ のピークは、

$C_2H_3O_2^-$ 、すなわち、酢酸（脂肪族鎖炭素数：1）に相当する。また、 $m/z = 73.04$ のピークは、 $C_3H_5O_2^-$ 、すなわち、プロパン酸（脂肪族鎖炭素数：2）に相当する。

- [0070] さらにXPS測定を行うと、エステル基（COO）由来の炭素のピークが CH_x やC-Cのメインピーク（285 eV付近）から+4.0～4.2 eVに現れるため、上記カルボン酸がエステル結合を形成していることがわかる。XPSの測定角としては90°で測った値を用いる。測定角90°で測定した場合、表面からの深さが約10 nmまでの領域が検出される。
- [0071] 上記二つの測定結果から、分離機能層a部を有するフィルターA及び分離機能層b部を有するフィルターBとして用いる不織布の各表面又は内部若しくは分離機能層c部を有するフィルターCとして用いる中空糸膜の各表面又は内部にモノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子が担持されていることを確認できる。
- [0072] タンパク質の付着抑制効果を発揮する観点及び中空糸膜の透過性能低下を防止する観点から、モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子を担持させた中空糸膜の外表面及び／又は内表面における、炭素由来の全ピーク面積を100（原子数%）としたときのエステル基由来の炭素ピークの面積百分率は、0.1～25（原子数%）以下であることが好ましく、1.0～20（原子数%）以下であることがより好ましく、1.5～10（原子数%）以下であることがさらに好ましい。なお、XPS測定の際は、中空糸膜の2箇所について測定を行い、該2箇所の値の平均値を用いるものとする。
- [0073] また、モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子を担持させた中空糸膜表面におけるポリスルホン系高分子に対するエステル基の量は、全反射赤外分光法（以下「ATR」という）により測定できる。
- [0074] 得られた赤外吸収スペクトルにおいて、1711～1759 cm^{-1} で基準線を引き、その基準線とスペクトルの正部分で囲まれた部分をエステル基由来のピーク面積（ A_{COO} ）とする。同様に1549～1620 cm^{-1} で基準線

を引き、その基準線とスペクトルの正の部分で囲まれた部分をポリスルホン系高分子のベンゼン環C=C由来のピーク面積 (A_{CC}) とする。

[0075] このとき、モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子を担持させた中空糸膜表面における (A_{COO}) / (A_{CC}) の平均値は、タンパク質付着抑制効果を付与する観点及び表面が疎水性となることを抑え、タンパク質付着抑制効果が低下することを防止する観点から、0.01～1が好ましく、0.03～0.5がより好ましく、0.05～0.3がさらに好ましい。

[0076] モノカルボン酸ビニルエステルユニットを含有する高分子の数平均分子量は、タンパク質の付着を十分に抑制する観点及び中空糸膜への導入効率の低下を回避する観点から、1,000～1,000,000が好ましく、5,000～500,000がより好ましく、10,000～100,000がさらに好ましい。なお、単独重合体又は共重合体の数平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィにより測定できる。

[0077] 本発明のフィルターユニットは、分離性能と透水性を両立する観点から、接触面積と分離機能層厚みの積当たりの処理量が、分離機能層a部で0.80L/cm³以下、分離機能層b部で1.00L/cm³以下、分離機能層c部で20.00L/cm³となる条件で使用する事が好ましい。

[0078] また、本発明のフィルターユニットは、分離性能と透水性を両立する観点から、接触面積 (m²) と分離機能層厚み (m) の比が、分離機能層a部で7以下、分離機能層b部で10以下、分離機能層c部で240以下となる条件で使用する事が好ましい。

[0079] 本発明のフィルターユニットは、フィルターユニットを小型化する観点から、フィルターAの接触面積 (以下「 S_A 」という) に対するフィルターBの接触面積 (以下「 S_B 」という) の比率 S_A/S_B が1～10であり、 S_A に対するフィルターCの接触面積 (以下「 S_C 」という) の比率 S_A/S_C が1～200であることが好ましい。

[0080] 一般的には、最も不純物が多い細胞片を含む溶液をろ過する際に目詰まり

が発生しやすいため、ろ過に必要な膜面積が最も大きくなり、フィルターユニットとして小型化することが難しい。一方で、本発明のフィルターユニットは、上述のとおりフィルターAにおける分離機能層a部、フィルターBにおける分離機能層b部及びフィルターCにおける分離機能層c部の細孔径と厚みを適切にすることで、各フィルターの必要膜面積を低減でき、フィルターユニットを小型化できる。

[0081] 本発明のフィルターユニットを、以下に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施形態により限定されるものではない。

[0082] 筐体の形状は特に限定されないが、筒状、ディスク型（駒型）、カートリッジ型又はカプセル型等が好ましく、筒状筐体であることが好ましい。また、筐体の素材は特に限定されないが、耐滅菌性を有する素材、具体的にはポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメチルペンテン又はポリスチレン等が好ましい。筐体にフィルターを固定する接着剤としては、ポリウレタン樹脂、エポキシ樹脂及びシリコン樹脂等の一般的な接着材料を好ましく用いることができる。

[0083] 本発明のフィルターユニットの一実施形態を図1に示す。図1では、導入口と導出口を有する筐体100に対して、分離機能層a部が不織布であるフィルターA（101）が内蔵された、被処理液を導入するための導入口を有するフィルターA内蔵筐体（200）を示す。また、導入口と導出口を有する筐体100に対して、分離機能層b部が不織布であるフィルターB（102）が内蔵されたフィルターB内蔵筐体B（201）を示す。さらに、導入口と導出口を有する筒状筐体103に対して、分離機能層c部を有する中空糸膜のフィルターC104が内蔵された精製液を導出する導出口を有する中空糸膜内蔵筐体202を示す。

[0084] 図1に示す本発明のフィルターユニットは、フィルターA内蔵筐体200、フィルターB内蔵筐体201、中空糸膜内蔵筐体202の順に、各筐体を接続部105で連結したフィルターユニットの一例である。このように、本

発明のフィルターユニットは、各フィルターが内蔵された各筐体を連結した形態とすることができる。

[0085] このように連結した形態において、上記の分離機能層 a 部、分離機能層 b 部及び分離機能層 c 部は、被処理液を導入する導入口から順に、各分離機能層が a 部、b 部、c 部の順に配置されている。本発明のフィルターユニットを構成するためには、少なくとも 3 種のフィルターが上記の要件を満たしていればよく、さらに別のフィルター又は吸着剤等の精製に用いる部材や支持材が含まれていてもよく、フィルターユニットの導入口、導出口にさらに別のフィルター又は支持材があってもよい。

[0086] 本発明のフィルターユニットの第 2 の実施形態を図 2 に示す。図 2 は、導入口と導出口を有する筐体 100 に分離機能層 a 部が不織布であるフィルター A (101) と分離機能層 b 部が不織布であるフィルター B (102) とを導入口側にフィルター A (101)、導出口側にフィルター B を配置し、接合した状態で内蔵されたフィルター A、フィルター B 内蔵筐体 203 と、筒状筐体 106 に分離機能層 c 部を有するフィルター C として中空糸膜の両端面を導入口の切断開口端面とする U 字形状の中空糸膜 107 が内蔵された U 字化中空糸膜内蔵筐体 204 を、フィルター A、フィルター B 内蔵筐体 203、U 字化中空糸膜内蔵筐体 204 の順に、各筐体を接続部 105 で連結したフィルターユニットの一例である。

[0087] このように分離機能層 a 部を有するフィルター A と、分離機能層 b 部を有するフィルター B とを接合し、一体とすることで、フィルターユニット全体をより小型化することが可能となるため、フィルター A とフィルター B とが接合した状態で、同一の筐体に内蔵されていることが好ましい。また、フィルター A とフィルター B とを接合した後、ブリーツ加工等の高次加工を行ってもよい。

[0088] 「接合」とは、複数のフィルターが一体になっている状態を意味し、複数のフィルターを重ねた状態又は接着剤等により接着されている状態等が挙げられる。また、例えば、フィルター A とフィルター B の間に、さらにスパー

サー用のフィルター等を設けて一体化されている状態も、フィルターAとフィルターBが接合した状態に含まれる。

[0089] 本発明の精製装置の一実施形態を図3に示す。図3は、ポンプ108と、フィルターA、フィルターB内蔵筐体203と、U字化中空糸膜内蔵筐体204とが、接続部105で連結されており、各接続部105に圧力計109を備える、生体由来物質を精製する精製装置の一例である。

[0090] 本発明のフィルターユニットの第3の実施形態を図4に示す。図4では、導入口と導出口を有する筒状筐体110内に筒状の内芯111が配置され、不織布であるフィルターA(101)とフィルターB(102)が接合し、筒状内芯111に巻き回された状態で内蔵されることでフィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体(205)が形成されている。このフィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体(205)では、導入口側にフィルターA(101)、導出口側にフィルターB(102)がそれぞれ配置されている。また、分離機能層c部を有するフィルターCとして中空糸膜の両端面を導入口の切断開口端面とするU字形状の中空糸膜107が内蔵されたU字化中空糸膜内蔵筐体204を有している。これらのフィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体(205)及びU字化中空糸膜内蔵筐体204は、フィルターA、フィルターB内蔵筐体203、U字化中空糸膜内蔵筐体204の順に、各筐体を接続部105で連結したフィルターユニットの一例である。

[0091] 本発明の第2の実施形態のフィルターユニットにおいて、分離機能層の有効面積の増大と筐体サイズの観点から、下記式(6)から算出されるフィルターAとフィルターBの充填率は、30%以上95%以下が好ましく、60%以上95%以下がより好ましい。なお、内芯等のフィルター以外の内蔵物を持たないフィルターユニットの充填率の算出では、下記式(6)を用いることとする。

$$\text{充填率(\%)} = \text{膜面積} \times \text{膜厚} \times 100 / \text{筐体内部の体積} \quad \cdots \text{式(6)}$$

[0092] 本発明の第3の実施形態のフィルターユニットにおいて、分離機能層の有効面積の増大と筐体サイズの観点から、下記式(7)から算出されるフィル

ターAとフィルターBの充填率は、30%以上95%以下が好ましく、60%以上95%以下がより好ましい。なお、内芯を有するフィルターユニットの充填率の算出では、下記式(7)を用いることとする。

$$\text{充填率(\%)} = \text{膜面積} \times \text{膜厚} \times 100 / (\text{筐体内部の体積} - \text{内芯の体積})$$

・・・式(7)

[0093] 本発明の第3の実施形態のフィルターユニットにおいて、分離機能層の有効面積の増大と内芯内側での圧損の観点から、下記の条件Eを満たすことが好ましい。

$$\text{条件E: } 50 \geq SA / IA > 1$$

SA: 筒状筐体の導入口側における分離機能層a部の表面積

IA: 筒状筐体の導出口側における筒状内芯の内側の表面積

[0094] さらに下記の条件EEを満たすとなお好ましい。

$$\text{条件EE: } 30 \geq SA / IA \geq 10$$

[0095] 本発明の第3の実施形態のフィルターユニットにおいて、フィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体205内のフィルターA(101)とフィルターB(102)は、接合した上で筒状内芯111にプリーツ状に巻き回すことで、プリーツを形成し、プリーツ折不織布としてもよい。プリーツを形成する場合、分離機能層の有効面積の増大と目詰まり抑制の観点から、プリーツの山高さは、12mm以上30mm以下、山数は30以上70以下であることが好ましい。また、プリーツの山高さは12mm以上20mm以下であることがより好ましく、山数は50以上70以下であることがより好ましい。

[0096] 本発明の第3の実施形態のフィルターユニットにおいて、フィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体205は、処理速度と目詰まり抑制の観点から、下記の条件Fを満たすことが好ましい。

$$\text{条件F: } 4000 \geq ALV / ILV \geq 30$$

ALV: 筒状筐体の導入口側の分離機能層a部における線速度

ILV: 筒状筐体の導出口側の筒状内芯における線速度

[0097] さらに下記の条件FFを満たすことがより好ましい。

条件 F F : $1000 \geq SA / IA \geq 100$

[0098] 上記の実施形態において、フィルターA、フィルターB、フィルターCを内蔵する筐体の組合せは一例であり、特に限定されない。

[0099] 本発明のフィルターユニット及び精製装置は、生体由来物質の精製用途に好適に用いることができる。また、本発明の精製装置は生物由来物質、具体的にはバイオ医薬品（抗体医薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ウイルスベクター等）精製用、食品成分又は飲料成分の精製用等の用途に用いることができ、特に遺伝子治療薬又はウイルスベクター等を含むバイオ医薬品の精製用の用途に用いられる。

[0100] なかでもウイルスベクターを含有する細胞破碎液からウイルスベクターを回収する粗精製用途に好適に用いることができる。また、細胞培養液に対し破碎操作がなされていない、細胞を含む培養液に対しても生体由来物質の精製用途に好適に用いることができる。

[0101] 本発明の精製装置により精製された生体由来物質は、被処理液の初期濁度から3分の1以下になるため、次の精製又は濃縮工程の効率を向上させる。

[0102] ウイルスベクターを含有する細胞破碎液からウイルスベクターを回収する用途に用いる場合、経済性の観点から、ウイルスベクター回収率は80%以上が好ましく、90%以上がより好ましい。また、精製後の溶液の濁度は、さらなる精製を容易にする観点から、30.0 NTU以下が好ましく、20.0 NTU以下がより好ましく、10.0 NTU以下がさらに好ましい。20.0 NTUとはあくまで一例であり、被処理液の濁度に依存するため、この数値には限定されない。

[0103] （精製液の製造方法）

本発明の生物由来物質を含む精製液の製造方法は、平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部に対して線速度を $0.01 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で被処理液を通液させて処理液Xを得る工程Xと、平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部に対して線速度を $0.001 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で上記処理液Xを通液させて処理液Yを得る工程Yと、分離機能層c部に対して線速

度を $0.00005 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で上記処理液 Y を通液させて精製液を得る工程 Z と、を備え、上記平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は、下記の条件 A 及び B を満たす。

条件 A : $30 \mu\text{m} \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01 \mu\text{m}$

条件 B : $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$

[0104] 本発明の精製液の製造方法において、より具体的には、細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_a が 0.20 mm 以上である分離機能層 a 部を有するフィルター A に、細胞破碎液を通過させて処理液 X を得る工程 X と、細孔径 D_b が $1.0 \sim 6.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_b が 0.14 mm 以上である分離機能層 b 部を有するフィルター B に、処理液 X を通過させて処理液 Y を得る工程 Y と、細孔径 D_c が $0.02 \sim 0.30 \mu\text{m}$ 、厚み T_c が $7.0 \mu\text{m}$ 以上である分離機能層 c 部を有するフィルター C に、処理液 Y を通過させて精製液を得る工程 Z と、を備えるバイオ製品を含む精製液の製造方法である。

[0105] 上記工程において各分離機能層はそれぞれが単独で筐体に内蔵されていてもよく、又は、2 つ以上が同一の筐体に内蔵されていてもよい。筐体の形状は特に限定されないが、筒状、ディスク型（駒型）、カートリッジ型又はカプセル型等が好ましく、筒状筐体であることが好ましい。またエア抜き工程を効率よく行うため、筐体がエアベント又はエアトラップの構造を有することがより好ましい。

[0106] 「エア抜き工程」とは筐体内部で滞留するエア（気泡）を除去し、エアにより被処理液とフィルターの接触面積が低減され、処理効率の低下、急激な圧力上昇を防止するために実施される工程である。上記エア抜き工程の実施は必須ではないが、処理効率の観点から実施することが好ましい。特に中空糸膜を内蔵する筐体にてエア抜き工程は重要であり、中空糸膜が筐体に内蔵されている場合、導入口側が重力の作用する方向において上側、導出口側が重力の作用する方向において下側になるよう筐体が配置された状態で上記導入口側から液体を供給して上記筒状筐体に滞留する空気を除去することが好ましい。また、エア抜き工程にて供給する液体としては、特に限定されない

が純水又は被処理液と同一の溶媒等が好ましい。

[0107] 通液中に発生したエアを筐体内部で滞留させず、筐体上部に移動させるため、上記工程 X において、上記分離機能層 a 部が筐体に内蔵されている場合、導入口側が重力の作用する方向において上側、導出口側が重力の作用する方向において下側になるよう筐体が配置された状態で処理液 X を通液することが好ましい。上記工程 Y において、上記分離機能層 b 部が筐体に内蔵されている場合、導入口側が重力の作用する方向において上側、導出口側が重力の作用する方向において下側になるよう筐体が配置された状態で処理液 X を通液することが好ましい。上記工程 Z において、上記分離機能層 c 部が筐体に内蔵されている場合、導入口側が重力の作用する方向において上側、導出口側が重力の作用する方向において下側になるよう筐体が配置された状態で処理液 Y を通液することが好ましい。

[0108] ここで、「重力の作用する方向において上側、導出口側が重力の作用する方向において下側になるよう筐体が配置された」とは、筐体の中央部の上下に導入口と導出口が配置された場合に、導入口と導出口の配置が重力の作用する方向に平行な状態を 0 度、垂直な状態を 90 度としたとき、0～89 度の範囲で配置された状態を意味する。筐体の導入口と導出口の配置状態は、分離機能層 a、分離機能層 a 及び分離機能層 c を内蔵する筐体の全てにおいて、筐体の導入口と導出口の配置が重力の作用する方向に平行になるように配置されていることが好ましい。

[0109] 通液方式としては、処理時間の短縮の観点からデッドエンドろ過方式が好ましく、その際分離機能層 c 部を有する中空糸膜では被処理液が中空糸膜の支持層から分離機能層 c 部の方向へと通液することが精製効率の観点から好ましい。大量の被処理液を長期間で精製する場合は、膜の長寿命化の観点から接線流ろ過（TFF）方式が好ましく、その際分離機能層 c 部を有する中空糸膜では被処理液が中空糸膜の分離機能層 c 部から支持層の方向へと通液することが長寿命化の観点から好ましい。

[0110] また通液時は少なくとも 3 種のフィルターが上記の要件を満たしていれば

よく、さらに別のフィルター又は吸着剤等の精製に用いる部材や支持材が含まれていてもよく、フィルターユニットの導入口、導出口にさらに別のフィルター又は支持材があってもよい。

[0111] 以下に、精製液の製造方法として、アデノ随伴ウイルス精製液を高細胞密度の懸濁液から製造する方法の一例を具体的に説明する。

[0112] 高濃度のアデノ随伴ウイルスを有する高細胞密度の懸濁液は、例えば、国際公開2010/060719号に開示されている方法で得られた高細胞密度の懸濁液に、既知の方法でアデノ随伴ウイルスを感染させることで得られる。

[0113] 一般的に、高細胞密度の懸濁液からアデノ随伴ウイルス粒子を精製する場合、細胞懸濁液中の大半の細胞を溶解し、細胞破碎液を得る工程がある。溶解工程は、例えば、凍結融解、固体せん断、高張及び／若しくは低張溶解、液体せん断、超音波処理、高圧押出し、界面活性剤による溶解又はこれらの組み合わせ等があり、その手段は限定しない。なかでも、溶解用界面活性剤を用いる方法は、簡便であり、容易に計量可能であるため好ましい。界面活性剤としては、例えば、T r i t o n及び／又はポリソルベート80が挙げられる。

[0114] 溶解工程で得られた細胞破碎液（被処理液）に対し、平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部に対して線速度を $0.01 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で被処理液を通液させて処理液Xを得る工程Xを行う。次に、平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部に対して線速度を $0.001 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で上記処理液Xを通液させて処理液Yを得る工程Yを行う。最後に、分離機能層c部に対して線速度を $0.00005 \sim 1.5 \text{ m/Hour}$ の範囲で上記処理液Yを通液させて精製液を得る工程Zを行う。この工程X、工程Y及び工程Zを経ることで、アデノ随伴ウイルスを高効率にて精製できる。

[0115] より好ましくは、溶解工程で得られた細胞破碎液（被処理液）を、細孔径 D_a が $7.0 \sim 30.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_a が 0.20 mm 以上である分離機能層a部を有するフィルターAに通過させて処理液Xを得る工程Xと、細孔径 D_b

が $1.0 \sim 6.0 \mu\text{m}$ 、厚み T_b が 0.14 mm 以上である分離機能層 b 部を有するフィルター B に処理液 X を通過させて処理液 Y を得る工程 Y と、細孔径 D_c が $0.02 \sim 0.30 \mu\text{m}$ 、厚みが $7.0 \mu\text{m}$ 以上である分離機能層 c 部を有するフィルター C に処理液 Y を通過させて精製液を得る工程 Z と、を経ることで、アデノ随伴ウイルスを高効率にて精製できる。

- [0116] 本発明の精製液の製造方法により精製された精製物である生物由来物質、具体的にはバイオ医薬品（抗体医薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ウイルスベクター等）、食品成分又は飲料成分、特にベクター又は遺伝子治療薬として用いることができる。

実施例

- [0117] 以下、実施例を挙げて本発明のフィルターユニット及び製造方法について説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

- [0118] <不織布の厚み測定>

不織布を $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ に切断した試験片について、各辺の中央部分をダイヤルシックネスゲージにより厚み（ mm ）を測定し、得られた値から平均値を算出した。なお、小数点第3位を四捨五入した値を用いた。

- [0119] <不織布の目付測定>

不織布を $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ に切断した試験片を3枚採取し、各試験片の質量を電子天秤にて測定し平均値を求め、該平均値を16倍して算出した。なお、小数点第1位を四捨五入することにより求めた。

- [0120] <不織布の繊維径測定>

走査型電子顕微鏡（以下「SEM」という、S-5500、株式会社日立ハイテクノロジー社製）を用いて不織布の表面を倍率3000倍で観察し、写真を撮影した。電子顕微鏡の測長機能を使用しピントが合い、かつ、融着のない繊維20本の繊維径（ μm ）を測定し、平均値を算出した。なお、小数点第2位を四捨五入した値を用いた。

- [0121] <不織布の最大細孔径測定>

不織布の試験片に試薬（GALWICK、表面張力 15.9 dy n/cm

＝15.9 mN/m) を含浸させて完全に濡らし、試薬と不織布との接触角をゼロとした。上記試薬を含浸させた不織布の試験片を、自動細孔径分布測定器(型式:CFP-1200AEXCS、Porous materials, Inc社製)のホルダーにセットし、バブルポイント法(JIS K 3832(1990))に従い、測定した。得られた差圧から下記式(1)を用いて最大細孔径を算出した。

$$\text{最大細孔径}(\mu\text{m}) = C r / P \quad \cdots \text{式(1)}$$

C: 圧力定数(2860)

r: 試薬の表面張力(15.9 mN/m)

P: 差圧(Pa)

なお、小数点第2位を四捨五入した値を用いた。

[0122] <不織布の平均細孔径測定>

自動細孔径分布測定器(型式:CFP-1200AEXCS、Porous materials, Inc社製)に、乾燥した不織布の試験片を置き、一方の面にかかる空気圧を徐々に増大させて、空気が乾燥試験片を透過するときの圧力と流量との関係を示す乾き流量曲線(DRY FLOW CURVE)を測定した。このとき、空気が乾燥試験片を透過し始めたときの圧力をP1とした。次いで、上記乾き流量曲線を基に、透過流量を1/2としたハーフドライ流量曲線を作成した。そして、上記試験片を試薬(GALWICK、表面張力15.9 dyn/cm＝15.9 mN/m)に浸漬した後に、同様の測定を行い、濡れ流量曲線(WET FLOW CURVE)を得た。

[0123] 平均細孔径は、ハーフドライ流量曲線と濡れ流量曲線との交点における圧力P2と、上記P1との差圧Pcから、下記式(2)を用いて算出した。

$$\text{平均細孔径}(\mu\text{m}) = C r / P_c \quad \cdots \text{式(2)}$$

C: 圧力定数(2860)

r: 液体の表面張力(15.9 mN/m)

Pc: 差圧(P2-P1、Pa)

なお、小数点第2位を四捨五入した値を用いた。

[0124] <不織布の平均空隙率測定>

乾燥した試験小片をホルダーに保持し、高分解能3DX線頭微鏡（型式：nano3DX、リガク・ホールディング社製）にて、X線源をCu、管電圧を40kV、管電流を30mA、解像度を $0.63\mu\text{m}/\text{voxel}$ の条件で観察し、画像を取り込み、画像処理ソフト（Avizo（ThermoFisherScientific社製））を用いてAmbientOcclusionを計算し、試料表面の形態に沿って輪郭を抽出し、試料内部の平均空隙率を算出した。

[0125] <中空糸膜の透水性測定>

中空糸膜内蔵筐体の中空糸膜内側及び外側を蒸留水にて30分間洗浄した。中空糸膜内側に水圧16kPaをかけ、中空糸膜外側に流出してくる水の単位時間当たりの濾過量を測定した。透水性は下記式（3）で算出した。このとき、ハウジングに充填した中空糸膜の内、接着剤が付着していない部分の長さを測定し、膜面積の算出に用いた。

透水性（L／時間／kPa／m²）= $Q_w / (P \times T \times A)$ ……式（3）

Q_w ：濾過量（L）

T：流出時間（時間）

P：圧力（kPa）

A：膜面積（m²）

なお、小数点第1位を四捨五入した値を用いた。

[0126] <中空糸膜の平均細孔径測定>

中空糸膜を水に5分間浸漬した後に液体窒素で凍結し、凍結乾燥させた中空糸膜を測定試料とした。内表面を測定する場合は中空糸膜を半筒状に切断し、内表面が露出している状態とした。SEM（S-5500、株式会社日立ハイテクノロジー社製）を用いて、中空糸膜の分離機能層側表面を倍率5000倍で観察し、画像を取り込んだ。取り込む画像のサイズは640ピク

セル×480ピクセルとした。15 μ m×15 μ mの範囲の孔について画像処理ソフト（ImageJ、開発元 アメリカ国立衛生研究所）を用いて、各細孔の直径を測定した。

[0127] 計測した細孔の総数が50個以上になるまで、15 μ m×15 μ mの範囲の計測を繰り返して、データを追加した。細孔が深さ方向に二重に観察された場合は、深い方の細孔の露出部を測定した。細孔の一部が計測範囲から外れる場合は、その細孔を除外した。

[0128] SEM画像については、二値化処理し、空孔部が黒、構造部分が白となった画像を得た。画像内のコントラストの差によって、構造体部分とそれ以外の部分を分けられない場合、コントラストが同じ部分で画像を切り分けてそれぞれ二値化処理をした後に、元のとおりに繋ぎ合わせて一枚の画像に戻した。また、構造体部分以外を黒で塗りつぶした後に二値化処理をしてもよい。連続したピクセル数が5個以下の暗輝度部分については、ノイズと孔の区別がつかないため、構造体である明輝度部分として扱った。具体的には、連続したピクセル数が5以下の暗輝度部分をピクセル数の計測時に除外した。画像内で既知の長さを示すスケールバーのピクセル数を計測し、1ピクセルあたりの長さを算出した。

[0129] 二値化処置にて得られた各細孔の面積を画像解析により計測し、下記式（4）により各細孔の平均細孔径を求め、平均値を算出した。

$$\text{平均細孔径（}\mu\text{m）} = \left(\text{細孔面積（}\mu\text{m}^2 \right) / \text{円周率} \right)^{0.5} \times 2 \quad \cdots \text{式（4）}$$

なお、小数点第3位を四捨五入した値を平均細孔径とした。

[0130] <中空糸膜の分離機能層厚み測定>

中空糸膜を水に5分間浸漬した後に液体窒素で凍結して速やかに折り、中空糸膜の長手方向に垂直な断面を露出させた後、凍結乾燥した中空糸膜を測定試料とした。中空糸膜の断面をSEM（S-5500、株式会社日立ハイテクノロジーズ製）にて5000倍で観察し、構造体部分が密になっている方の表面側を画像の左側に配するように画像を取り込んだ。取り込む画像の

サイズは640ピクセル×480ピクセルとした。

- [0131] なお、以下の説明では便宜的に、内表面側が粗大で外表面側が緻密である非対称構造を有する中空糸膜について説明する。外表面側が粗大で、内表面側が緻密である非対称構造を有する中空糸膜の場合は、以下の説明の外表面を内表面と、内表面を外表面と読み替えればよい。SEMで観察して、断面における中空糸膜の中空部分が閉塞している場合は試料作製をやりなおした。中空部分の閉塞は、切断処理時に応力方向に中空糸膜が変形しておこる場合がある。また、測定倍率の観察視野で分離機能層がおさまらない場合は、分離機能層がおさまるように2枚以上のSEM像を合成した。
- [0132] SEM像については、二値化処理により、細孔部分を黒、構造体部分を白とした画像を得た。画像内のコントラストの差によって、構造体部分とそれ以外の部分を分けられない場合、コントラストが同じ部分で画像を切り分けてそれぞれ二値化処理をした後に、元のとおりに繋ぎ合わせて一枚の画像に戻した。又は、構造体部分以外を黒で塗りつぶして二値化処理をしてもよい。細孔が深さ方向に二重に観察された場合は、浅い方の細孔で測定した。
- [0133] なお、細孔面積は、上記の画像の二値化処理により黒で表示される部分、すなわち細孔部分の面積を画像処理ソフトにより解析することで得た。画像内で既知の長さを示しているスケールバーのピクセル数を計測し、1ピクセルあたりの長さ(μm)を算出した。平均細孔径0.6 μm となる細孔面積は0.28 μm^2 であるため、平均細孔径が0.6 μm 以上の細孔として孔面積が0.28 μm^2 以上となる細孔を特定し、これらの細孔が観察されない層を分離機能層として、中空糸膜の外表面から垂直方向に分離機能層の厚みを測定した。
- [0134] なお、中空糸膜の製膜方法の影響により緻密層表面近傍に細孔径が0.6 μm を超える細孔が確認される場合又は画像の焦点が合っていない影響等により緻密層表面近傍において細孔径が0.6 μm 以下の複数の細孔が1個の孔として認識されてしまう場合がある。そのため、中空糸膜の外表面から膜厚に対して5%以内(膜厚80 μm の場合は4 μm)の位置に細孔径が0.

6 μm を超える細孔が存在した場合は、ノイズとして除外した。具体的には、表面に対して垂線を引き、その垂線上の表面から細孔径0.6 μm 以上の孔までの距離のうち、最も短い距離を求めた。

[0135] 上記の方法に基づく中空糸膜の分離機能層の厚み測定について、同じ画像の中で5箇所の厚みの測定を行った。さらに5枚の画像で同じ測定を行い、計25の測定データの平均値を算出した。なお、小数点第2位を四捨五入した値を用いた。

[0136] <細胞破碎液の調製>

浮遊化したHEK293細胞を細胞密度が 1.0×10^6 細胞/mLとなるようバイオリアクター（CROO3L200、Merck社製）内で3日間培養した。アデノ随伴ウイルス遺伝子をコードしたプラスミドを、遺伝子導入試薬を用いてトランスフェクションし、さらに培養を継続することでウイルス生産を行った。72時間後、Triton-X100とエンドヌクレアーゼを添加し、1時間攪拌することでアデノ随伴ウイルスを含む細胞破碎液を得た。

[0137] <細胞破碎液のろ過性評価>

フィルターAの接触面積に対し流量を0.24 mL/分/cm²に設定したポンプをフィルターユニットの導入口に接続し、さらにポンプとフィルターユニットの間に圧力測定ユニットを接続した状態で、200 mLの細胞破碎液をろ過し、圧力上昇値を測定した。なお、圧力上昇値が140 kPaを超えた場合はろ過を中止し、目詰まりが発生したと判断した。また、フィルターAの接触面積に対し処理液量（L/m²）を算出し、目詰まりの発生までに得た精製液についても、後述する「濁度測定」と「ウイルスベクター回収率測定」を実施した。

[0138] <濁度測定>

デジタル濁度計（TBD700、アズワン社製）を用いて各処理液を3回測定し、得られた値から、平均値を算出した。なお、小数点以下第2位を四捨五入した値を用いた。

[0139] <ウイルスベクター回収率測定>

アデノ随伴ウイルスベクターの力価定量キット (AAVpo Titration Kit (for Real Time PCR)、タカラバイオ社製) を用いて、細胞破碎液と精製液を測定し、得られた値から下記式 (5) を用いてウイルスベクター回収率を求めた。

ウイルスベクター回収率 (%) = 精製液のウイルス力価 (VG/mL) / 細胞破碎液のウイルス力価 (VG/mL) × 100 ……式 (5)

なお、小数点第1位を四捨五入した値を用いた。

[0140] <メルトブロー不織布の作製>

ポリプロピレン (Achieve™6936G2、Exxon Mobil社製) を原料とし、メルトブロー不織布製造装置を用い、ダイの設定温度を200℃、直径0.15mmの紡糸ノズル1穴当たりの吐出量を0.0075g/分とした。上記製造装置の紡糸ノズルの両側からは、加熱圧縮された空気 (温度: 175℃、単位面積当たりの噴出量: 57Nm³/秒/m²) を吹き付け、上記紡糸ノズルから100mmの距離の捕集装置に紡糸させ、目付を約15g/m²としたメルトブロー不織布B1を得た。

[0141] また、加熱圧縮された空気の単位面積当たりの噴出量を73Nm³/sec/m²に変更したメルトブロー不織布B3を得た。

[0142] <中空糸膜の作製>

PSf (“ウルトラゾーン” (登録商標) S6010、BASF社製) 15質量部とポリビニルピロリドン (以下「PVP」という、K-90: 分子量120万、BASF社製) 7質量部とジメチルアセトアミド (以下「DMAc」という) 75質量部と水3質量部を溶解攪拌し、製膜原液を調製した。この製膜原液の37℃における粘度は10Pa・sであった。この製膜原液を37℃に保たれた外周スリット幅0.15mmの二重環ノズルの外管より吐出した。また、DMAc56質量部とPVP (BASF社製K-30: 重量平均分子量4万) 29質量部とグリセリン15質量部の注入液を内管から吐出した。

- [0143] 吐出された製膜原液を73mmの乾式部を空走させた後、90℃の凝固浴に浸漬して凝固させ、水洗工程を経て巻き取った。巻き取られた中空糸膜は外径460 μ m、内径300 μ mであった。巻き取った中空糸膜を所定の長さに切断し、束とした状態で90℃の温水に浸漬、洗浄した後、170℃の乾熱下で6時間処理し、再度90℃の温水に浸漬、洗浄し、乾燥することで中空糸膜C1を得た。得られた中空糸膜C1は、内表面側が粗大、外表面側が緻密な非対称構造であった。
- [0144] 得られた中空糸膜C1を15本用い、後述する「中空糸膜内蔵筐体の作製」に記載の方法で中空糸膜内蔵筐体を作製し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体（プロパン酸ビニルユニットのモル分率40%、数平均分子量16,500）を濃度50ppm、エタノールを濃度200ppmとなるように溶解した水溶液を中空糸膜内側から外側に通液し、膜全体にコーティングを行った。続いて、25kGyの γ 線を照射し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体がコーティングされた中空糸膜C2を内蔵した中空糸膜内蔵筐体を得た。
- [0145] また、後述する「U字化中空糸膜内蔵筐体の作製」に記載の方法で、U字化中空糸膜内蔵筐体を作製し、上記と同様のコーティング操作を行い、共重合体がコーティングされた中空糸膜C2を内蔵したU字化中空糸膜内蔵筐体を得た。
- [0146] 製膜原液として、PSf17質量部とPVP（K-90）7質量部とDMAc73質量部と水3質量部からなる溶液を、注入液としてDMAc75質量部とPVP（K-30）10質量部とグリセリン15質量部からなる溶液を使用した以外は、中空糸膜C1と同様の操作にて製膜し、中空糸膜C2と同様の操作を行い、共重合体がコーティングされた中空糸膜C3を内蔵した中空糸膜内蔵筐体を得た。得られた中空糸膜C3の外径は487 μ m、内径は320 μ mであった。
- [0147] 製膜原液として、PSf18質量部とPVP（K-90）2質量部とPVP（K-30）5質量部とDMAc73質量部と水2質量部からなる溶液を

使用した以外は、中空糸膜C 1と同様の操作にて製膜し、中空糸膜C 2と同様の操作を行い、共重合体がコーティングされた中空糸膜C 4を内蔵した中空糸膜内蔵筐体を得た。得られた中空糸膜C 4の外径は420 μm 、内径は275 μm であった。

[0148] 外管より吐出する際の製膜原液の温度を50℃とした以外は、中空糸膜C 1と同様の操作にて製膜し、中空糸膜C 2と同様の操作を行い、共重合体がコーティングされた中空糸膜C 5を内蔵した中空糸膜内蔵筐体を得た。得られた中空糸膜C 3の外径は458 μm 、内径は303 μm であった。

[0149] 製膜原液として、PSf 18質量部とPVP (K-90) 5質量部とPVP (K-30) 10質量部とDMAc 65質量部と水2質量部からなる溶液を使用した以外は、中空糸膜C 1と同様の操作にて製膜し、中空糸膜C 2と同様の操作を行い、共重合体がコーティングされた中空糸膜C 6を内蔵した中空糸膜内蔵筐体を得た。得られた中空糸膜C 6の外径は407 μm 、内径は291 μm であった。

[0150] <中空糸膜内蔵筐体の作製>

中空糸膜15本を、直径約5mm、長さ約12cmの筒状筐体に充填し、筒状筐体と中空糸膜の両端を“クイックメンダー”（登録商標、コニシ株式会社製）で固定した後、切断して開口することによって、中空糸膜内蔵筐体を作製した。

[0151] <U字化中空糸膜内蔵筐体の作製>

U字形状とした中空糸膜1200本を、直径約50mm、長さ45mmの筒状筐体に充填し、筒状筐体と中空糸膜端部をポリウレタン樹脂で固定した後、切断して開口することによって、U字化中空糸膜内蔵筐体を作製した。

[0152] [実施例1]

分離機能層a部として不織布（“トレミクロン”（登録商標）、EMO2010、東レ社製、以下「不織布A1」という）を3枚重ねたフィルターをフィルターAとし、直径47mm（有効膜面積1380mm²）の筐体に内蔵したフィルターA内蔵筐体、分離機能層b部として不織布B1を4枚重ねた

フィルターをフィルターBとし、直径47mm（有効膜面積1380mm²）の筐体に内蔵したフィルターB内蔵筐体、分離機能層c部を有するフィルターCとして上述の中空糸膜C2を15本内蔵した中空糸膜内蔵筐体を用い、フィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット1を作製した。また、不織布の平均空隙率は、不織布A1は81.1%、不織布B1は86.6%であった。

[0153] フィルターユニット1による精製液の製造については、フィルターA内蔵筐体、フィルターB内蔵筐体、中空糸膜内蔵筐体の順に被処理液を通液して、精製液を製造した。フィルターA内蔵筐体、フィルターB内蔵筐体及び中空糸膜内蔵筐体については、通液前にエア抜き工程を行った。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0154] [実施例2]

分離機能層a部として不織布A1を2枚重ねたフィルターをフィルターAとした以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット2を作製した。

[0155] フィルターユニット1による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0156] [実施例3]

分離機能層b部として不織布B1を2枚重ねたフィルターをフィルターBとした以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット3を作製した。フィルターユニット1による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、

フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0157] [実施例4]

中空糸膜C1を、分離機能層c部を有するフィルターCとした以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット4を作製した。

[0158] フィルターユニット4による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0159] [実施例5]

1枚のポリプロピレン製の多孔性サポート材、分離機能層a部が3枚の不織布A1であるフィルターA、分離機能層b部が4枚の不織布B1であるフィルターB、1枚のポリプロピレン製サポート材の順に積層されるように、それぞれのロール原反（幅50cm×長さ50m）をレシプロ折機（型番3471、ホップテック株式会社製）に装着し、山高さを12mmとしたフィルターAとフィルターBが接合した後、プリーツを形成し、プリーツ折不織布を作製した。

[0160] 該プリーツ折不織布を、山数を60個とし、不織布A1を外側、不織布B1を内側とした円筒形に成型し、その端部を熔融したポリプロピレンにて接合することで円筒型フィルターABとした。

[0161] 直径約80mm、長さ約120mmの筒状筐体（筐体内側は直径60mm、長さ75mmの筒状、内芯内側は直径30mm、長さ75mmの筒状）に円筒型フィルターを内蔵し、フィルターA、フィルターB内蔵筐体（有効膜面積108000mm²）を作製した。

[0162] 分離機能層c部を有するフィルターCとして、上述の中空糸膜C2を内蔵したU字化中空糸膜内蔵筐体を用いた。

[0163] フィルターA、フィルターB内蔵筐体、U字化中空糸膜内蔵筐体の順に連結したフィルターユニット5を作製した。

[0164] フィルターユニット5による精製液の製造については、フィルターA、フィルターB内蔵筐体、中空糸膜内蔵筐体の順に被処理液を通液して、精製液を製造した。フィルターA、フィルターB内蔵筐体及び中空糸膜内蔵筐体については、通液前にエア抜き工程を行った。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。なお、実施例5では、細胞破碎液のろ過性評価を15000mLの細胞破碎液を用いて実施した。

[0165] [比較例1]

ガラス繊維フィルター (ULTA Disc GF、47mm、5.0μm、Cytiva社製) 1枚をフィルターAとした以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット6を作製した。

[0166] フィルターユニット6による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0167] [比較例2]

分離機能層a部として“アクスター” (登録商標、G2200-1S BKO、東レ社製、以下「不織布A2」という) 1枚をフィルターAとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット7を作製した。

[0168] フィルターユニット7による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0169] [比較例3]

PES膜フィルター (ULTA Disc HC、47mm、0.6μm

／0.2 μ m、Cytiva社製）1枚を、0.6 μ m側をフィルターB、0.2 μ m側をフィルターCとして用い、直径47mm（有効膜面積1380mm²）の筐体に内蔵した以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に筐体を連結したフィルターユニット8を作製した。

[0170] フィルターユニット8による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターB及びCで0.14m/Hourであった。

[0171] [比較例4]

分離機能層b部として不織布A1を3枚重ねたフィルターを、フィルターBとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット9を作製した。フィルターユニット9による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0172] [比較例5]

分離機能層a部として不織布A1を1枚としたフィルターを、フィルターAとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット10を作製した。

[0173] フィルターユニット10による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0174] [比較例6]

分離機能層b部として不織布B1を1枚としたフィルターを、フィルターBとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィ

ルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット11を作製した。

[0175] フィルターユニット11による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.12m/Hourであった。

[0176] [実施例6]

中空糸膜C3を、分離機能層c部を有するフィルターCとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット12を作製した。

[0177] フィルターユニット12による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.11m/Hourであった。

[0178] [比較例7]

中空糸膜C4を、分離機能層c部を有するフィルターCとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順にモジュールを連結したフィルターユニット13を作製した。

[0179] フィルターユニット13による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.14m/Hour、フィルターCで0.13m/Hourであった。

[0180] [実施例7]

中空糸膜C5を、分離機能層c部を有するフィルターCとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット14を作製した。

[0181] フィルターユニット14による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14m/Hour、フィルターBで0.

14 m/Hour、フィルターCで0.12 m/Hourであった。

[0182] [実施例8]

分離機能層a部として不織布A1を3枚重ねたフィルターを用いて、直径47 mm（有効膜面積1380 mm²）の筐体に内蔵し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体（プロパン酸ビニルユニットのモル分率40%、数平均分子量16,500）を濃度50 ppm、エタノールを濃度200 ppmとなるように溶解した水溶液を筐体導入口から導出口に通液し、不織布全体にコーティングを行った。続いて、25 kGyのγ線を照射し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体がコーティングされた不織布A3をフィルターAとした。

[0183] 分離機能層b部として不織布B1を4枚重ねたフィルターを用いて、直径47 mm（有効膜面積1380 mm²）の筐体に内蔵し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体（プロパン酸ビニルユニットのモル分率40%、数平均分子量16,500）を濃度50 ppm、エタノールを濃度200 ppmとなるように溶解した水溶液を筐体導入口から導出口に通液し、不織布全体にコーティングを行った。続いて、25 kGyのγ線を照射し、ビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体がコーティングされた不織布B2をフィルターBとした。

[0184] 上記以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット15を作製した。

[0185] フィルターユニット15による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14 m/Hour、フィルターBで0.14 m/Hour、フィルターCで0.12 m/Hourであった。

[0186] [実施例9]

中空糸膜C6を、分離機能層c部を有するフィルターCとして用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット16を作製した。

[0187] フィルターユニット 16 による精製液の製造については、実施例 1 と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルター A で 0.14 m/Hour、フィルター B で 0.14 m/Hour、フィルター C で 0.13 m/Hour であった。

[0188] [比較例 8]

不織布 B3 を、分離機能層 b 部を有するフィルター B として用いた以外は実施例 1 と同様にフィルター A、フィルター B、フィルター C の順にモジュールを連結したフィルターユニット 17 を作製した。

[0189] フィルターユニット 17 による精製液の製造については、実施例 1 と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。また不織布 B3 の平均空隙率は、67.6% であった。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルター A で 0.14 m/Hour、フィルター B で 0.14 m/Hour、フィルター C で 0.12 m/Hour であった。

[0190] [比較例 9]

分離機能層 a 部として不織布 A1 を 30 枚としたフィルターをフィルター A として用いた以外は実施例 1 と同様にフィルター A、フィルター B、フィルター C の順に各筐体を連結したフィルターユニット 18 を作製した。

[0191] フィルターユニット 18 による精製液の製造については、実施例 1 と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルター A で 0.14 m/Hour、フィルター B で 0.14 m/Hour、フィルター C で 0.12 m/Hour であった。

[0192] [比較例 10]

分離機能層 b 部として不織布 B1 を 50 枚としたフィルターをフィルター B として用いた以外は実施例 1 と同様にフィルター A、フィルター B、フィルター C の順に各筐体を連結したフィルターユニット 19 を作製した。

[0193] フィルターユニット 19 による精製液の製造については、実施例 1 と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルター A で 0.14 m/Hour、フィルター B で 0.

14 m/Hour、フィルターCで0.12 m/Hourであった。

[0194] [比較例11]

分離機能層c部として不織布B1を4枚重ねたフィルターをフィルターCとして用い、直径47 mm（有効膜面積1380 mm²）の筐体に内蔵したフィルターC内蔵筐体を用いた以外は実施例1と同様にフィルターA、フィルターB、フィルターCの順に各筐体を連結したフィルターユニット20を製作した。

[0195] フィルターユニット20による精製液の製造については、実施例1と同様の順序で被処理液を通液して、精製液を製造した。製造時の各分離機能層に対する線速度はフィルターAで0.14 m/Hour、フィルターBで0.14 m/Hour、フィルターCで0.14 m/Hourであった。

[0196] 得られたフィルターユニット1～20を用いて細胞破碎液のろ過性評価、濁度及びウイルスベクター回収率の測定を行った結果を表1、表2、表3及び表4に示す。

[0197]

[表1]

【表 1】

水準名		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
フィルター-A	種類	不織布A1	不織布A1	不織布A1	不織布A1	不織布A1
	枚数	3	2	3	3	3
	平均細孔径D _a (μm)	9.5	11	9.5	9.5	9.5
	最大細孔径 (μm)	29.4	28.1	29.4	29.4	29.4
	繊維径 (μm)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
	厚みT _a (mm)	0.51	0.34	0.51	0.51	0.51
	目付 (g/m ²)	60	40	60	60	60
	接触面積S _A (mm ²)	1380	1380	1380	1380	108000
処理液量当たりの接触面積と厚みの積 (L/cm ³)		0.28	0.43	0.28	0.28	0.27
フィルター-B	種類	不織布B1	不織布B1	不織布B1	不織布B1	不織布B1
	枚数	4	4	2	4	4
	平均細孔径D _b (μm)	2.2	2.2	3.2	2.2	2.2
	最大細孔径 (μm)	5.9	5.9	6.3	5.9	5.9
	繊維径 (μm)	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
	厚みT _b (mm)	0.44	0.44	0.22	0.44	0.44
	目付 (g/m ²)	60	60	30	60	60
	接触面積S _B (mm ²)	1380	1380	1380	1380	108000
	S _B /S _A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	処理液量当たりの接触面積と厚みの積 (L/cm ³)	0.33	0.33	0.66	0.33	0.32
D _a /D _b		4.3	5.0	3.0	4.3	4.3
T _a ×1000 - D _a ×30		225	10	225	225	225
T _b ×1000 - D _b ×30		374	374	124	374	374
フィルター-C	種類	中空糸膜C2	中空糸膜C2	中空糸膜C2	中空糸膜C1	中空糸膜C2
	本数 (比較例11は枚数)	15	15	15	15	1200
	平均細孔径D _c (μm)	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
	透水性 (L/hr/kPa/m ²)	95	95	95	95	95
	厚みT _c (μm)	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
	接触面積S _C (mm ²)	1626	1626	1626	1626	130062
	S _C /S _A	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
処理液量当たりの接触面積と厚みの積 (L/cm ³)		16.62	16.62	16.62	16.62	15.59
ろ過性	圧力上昇値 (kPa)	33.1	31.2	31.0	46.1	38.6
	処理液量 (L/m2)	144.9	144.9	144.9	144.9	138.9
	濁度 (NTU)	7.4	9.8	8.2	9.6	8.1
	ウイルス回収率 (%)	93.4	93.3	93.1	92.3	92.1

[0198]

[表2]

【表 2】

水準名		比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
		フィルター ユニット6	フィルター ユニット7	フィルター ユニット8	フィルター ユニット9	フィルター ユニット10
フィルター-A	種類	ガラス繊維フィルター	不織布A3	不織布 A 1	不織布 A 1	不織布 A 1
	枚数	1	1	3	3	1
	平均細孔径D _a (μm)	5.7	33	9.5	9.5	12.6
	最大細孔径 (μm)	17.1	57	29.4	29.4	41.1
	繊維径 (μm)	1.1	23	2.2	2.2	2.2
	厚みT _a (mm)	0.43	0.53	0.51	0.51	0.17
	目付 (g/m ²)		200	60	60	20
	接触面積S _A (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
フィルター-B	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	0.34	0.27	0.28	0.28	0.85
	種類	不織布B1	不織布B1	PES膜フィルター	不織布A1	不織布B1
	枚数	4	4	1	3	4
	平均細孔径D _b (μm)	2.2	2.2	0.5/0.2	9.5	2.2
	最大細孔径 (μm)	5.9	5.9	1.3	29.4	5.9
	繊維径 (μm)	0.72	0.72		2.2	0.72
	厚みT _b (mm)	0.44	0.44	0.25	0.51	0.44
	目付 (g/m ²)	60	60		60	60
フィルター-C	接触面積S _B (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
	S _B /S _A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	0.33	0.33	0.58	0.28	0.33
	Da/Db	2.6	15.0	19.0	1.0	5.7
	T _a ×1000 - D _a ×30	259	-460	225	225	-208
	T _b ×1000 - D _b ×30	374	374	235	225	374
	種類	中空糸膜C 2	中空糸膜C 2	フィルター-B に包含	中空糸膜C 2	中空糸膜C 2
	本数 (比較例11は枚数)	15	15		15	15
	平均細孔径D _c (μm)	0.16	0.16		0.16	0.16
	透水性 (L/hr/kPa/m ²)	95	95		95	95
	厚みT _c (μm)	7.4	7.4		7.4	7.4
	接触面積S _C (mm ²)	1626	1626		1626	1626
	S _C /S _A	1.2	1.2		1.2	1.2
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	16.62	16.62		16.62	16.62
ろ過性	圧力上昇値 (kPa)	91.5	目詰まり	目詰まり	目詰まり	127.6
	処理液量 (L/m2)	144.9	29.0	14.5	58.0	144.9
	濁度 (NTU)	10.2	11.6	16.9	8.3	11.2
	ウイルス回収率 (%)	79.4	57.1	50.8	72.5	78.1

[表3]

【表 3】

水準名		比較例 6	実施例 6	比較例 7	実施例 7	実施例 8
種類		フィルター ユニット11	フィルター ユニット12	フィルター ユニット13	フィルター ユニット14	フィルター ユニット15
フィルターA	種類	不織布 A1	不織布 A1	不織布 A1	不織布 A1	不織布 A3
	枚数	3	3	3	3	3
	平均細孔径D _a (μm)	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5
	最大細孔径 (μm)	29.4	29.4	29.4	29.4	29.4
	繊維径 (μm)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
	厚みT _a (mm)	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51
	目付 (g/m ²)	60	60	60	60	60
	接触面積S _A (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
フィルターB	種類	不織布B1	不織布B1	不織布B1	不織布B1	不織布B2
	枚数	1	4	4	4	4
	平均細孔径D _b (μm)	3.8	2.2	2.2	2.2	2.2
	最大細孔径 (μm)	7.1	5.9	5.9	5.9	5.9
	繊維径 (μm)	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
	厚みT _b (mm)	0.11	0.44	0.44	0.44	0.44
	目付 (g/m ²)	15	60	60	150	60
	接触面積S _B (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
	S _B /S _A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)		1.31	0.33	0.33	0.33	0.33
Da/Db		2.5	4.3	4.3	4.3	4.3
T _a ×1000 – D _a ×30		225	225	225	225	225
T _b ×1000 – D _b ×30		-4	374	374	374	374
フィルターC	種類	中空糸膜C2	中空糸膜C3	中空糸膜C4	中空糸膜C5	中空糸膜C2
	本数 (比較例11は枚数)	15	15	15	15	15
	平均細孔径D _c (μm)	0.16	0.45	0.008	0.27	0.16
	透水性 (L/hr/kPa/m ²)	95	492	3	187	95
	厚みT _c (μm)	7.4	9.1	12.1	4.6	7.4
	接触面積S _C (mm ²)	1626	1734	1490	1642	1626
	S _C /S _A	1.2	1.3	1.1	1.2	1.2
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	16.62	12.67	11.09	26.48	16.62
ろ過性	圧力上昇値 (kPa)	目詰まり	28.9	目詰まり	30.1	29.5
	処理液量 (L/m2)	87.0	144.9	3.6	144.9	144.9
	濁度 (NTU)	8.9	23.0	4.3	22.0	7.5
	ウイルス回収率 (%)	73.3	93.4	0.0	92.4	96.7

[0200]

[表4]

【表 4】

水準名		実施例 9	比較例 8	比較例9	比較例10	比較例11
		フィルター ユニット16	フィルター ユニット17	フィルター ユニット18	フィルター ユニット19	フィルター ユニット20
フィルターA	種類	不織布A1	不織布 A 1	不織布 A 1	不織布 A 1	不織布A1
	枚数	3	3	30	3	3
	平均細孔径D _a (μm)	9.5	9.5	5.3	9.5	9.5
	最大細孔径 (μm)	29.4	29.4	21.2	29.4	29.4
	繊維径 (μm)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
	厚みT _a (mm)	0.51	0.51	5.1	0.51	0.51
	目付 (g/m ²)	60	60	600	60	60
	接触面積S _A (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	0.28	0.28	0.03	0.28	0.28
フィルターB	種類	不織布B1	不織布B3	不織布B1	不織布B1	不織布B1
	枚数	4	4	4	50	4
	平均細孔径D _b (μm)	2.2	3.4	2.2	1.1	2.2
	最大細孔径 (μm)	5.9	11.3	5.9	4.8	5.9
	繊維径 (μm)	0.72	0.91	0.72	0.72	0.72
	厚みT _b (mm)	0.44	0.44	0.44	5.5	0.44
	目付 (g/m ²)	60	60	60	750	60
	接触面積S _B (mm ²)	1380	1380	1380	1380	1380
	S _B /S _A	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	0.33	0.33	0.33	0.03	0.33
D _a /D _b		4.3	2.8	2.4	8.6	4.3
T _a ×1000 – D _a ×30		225	225	4941	225	225
T _b ×1000 – D _b ×30		374	338	374	5467	374
フィルターC	種類	中空糸膜C 6	中空糸膜C 2	中空糸膜C 2	中空糸膜C 2	不織布B1
	本数 (比較例11は枚数)	15	15	15	15	4
	平均細孔径D _c (μm)	0.03	0.16	0.16	0.16	2.2
	透水性 (L/hr/kPa/m ²)	49	95	95	95	
	厚みT _c (μm)	15.0	7.4	7.4	7.4	440
	接触面積S _C (mm ²)	1577	1626	1626	1626	1380
	S _C /S _A	1.1	1.2	1.2	1.2	1.0
	処理液量当たりの接触面積 と厚みの積 (L/cm ³)	8.45	16.62	16.62	16.62	0.33
ろ過性	圧力上昇値 (kPa)	43.5	目詰まり	82.1	91.2	27.9
	処理液量 (L/m2)	144.9	36.2	144.9	144.9	144.9
	濁度 (NTU)	6.4	8.1	9.2	8.9	31.8
	ウイルス回収率 (%)	92.3	61.1	75.1	72.8	94.1

[0201] 実施例 1 の結果に示すように、本発明のフィルターユニットを用いることで、ウイルスベクターを含有する細胞破碎液から圧力上昇を抑えながら高効率、かつ、高精度に精製液を得ることができた。

- [0202] 比較例 1 では、細胞破碎液を全量処理可能であったが、フィルター A として用いたガラス繊維フィルターの分離機能層 a 部の平均細孔径が小さく目詰まりが発生し、圧力上昇が生じた。また、目詰まりした物質への付着によるウイルスベクター回収率の低下が見られた。
- [0203] 比較例 2 では、フィルター B で目詰まりが発生した。これはフィルター A として用いた不織布 A 2 の分離機能層 a 部の平均細孔径が大きいため、フィルター A で除去されずに通過した物質によってフィルター B が目詰まりを起こしたと推定される。
- [0204] 比較例 3 では、フィルター B 及び C として用いた P E S 膜フィルターの分離機能層 b 部の平均細孔径が小さいため、フィルター B で目詰まりが発生した。
- [0205] 比較例 4 では、フィルター B として用いた不織布 A 1 の分離機能層 b 部の平均細孔径が大きいため、フィルター B で除去されずに通過した物質により、フィルター C が目詰まりを起こしたと推定される。
- [0206] 比較例 5 では、細胞破碎液を全量処理可能であったが、フィルター A として用いた不織布 A 1 の枚数が少ない、すなわち分離機能層 a 部の厚みが薄いため、フィルター A で除去されずに通過した物質がフィルター B で目詰まりを起こし、圧上昇が発生したと推定される。
- [0207] 比較例 6 では、フィルター B として用いた不織布 B 1 の枚数が少ない、すなわち分離機能層 b 部の平均厚みが薄いため、フィルター B で除去されずに通過した物質によりフィルター C が目詰まりを起こしたと推定される。
- [0208] 比較例 7 では、フィルター C として用いた中空糸膜 C 4 の分離機能層 c 部の平均細孔径がウイルスベクターよりも小さいため、フィルター C で目詰まりが発生した。
- [0209] 実施例 6 では、フィルター A、フィルター B、フィルター C のすべてにビニルピロリドン／プロパン酸ビニルランダム共重合体をコーティングすることで、ウイルスベクターを含有する細胞破碎液から精製液を得るにあたり、実施例 1 に比べても、圧力上昇をさらに抑え、かつ、さらに高効率にウイル

スベクターを回収することができた。

[0210] 比較例 8 では、フィルター B として用いた不織布 B 3 では太い径の繊維が存在し平均空隙率が低いため、フィルター B で目詰まりが発生した。

[0211] 比較例 9 では、細胞破碎液を全量処理可能であったが、フィルター A として用いた不織布 A 1 の枚数が多い、すなわち分離機能層 a 部の厚みが厚いため、目詰まりが発生し、圧力上昇が生じた。また、目詰まりした物質への付着によるウイルスベクター回収率の低下が見られた。

[0212] 比較例 10 では、フィルター B として用いた不織布 B 1 の枚数が多い、すなわち分離機能層 b 部の厚みが厚いため、目詰まりが発生し、圧力上昇が生じた。また、目詰まりした物質への付着によるウイルスベクター回収率の低下が見られた。

[0213] 比較例 11 では、細胞破碎液を全量処理可能であったが、フィルター C として用いた不織布 B 1 の分離機能層 c 部の平均細孔径が大きいため、フィルター C の除去性能が不十分であり、精製液の濁度低減が不十分であった。

符号の説明

- [0214] 100 筐体
101 フィルター A (分離機能層 a 部 ; 不織布)
102 フィルター B (分離機能層 b 部 ; 不織布)
103 筒状筐体
104 フィルター C (分離機能層 c 部 ; 中空糸膜)
105 接続部
106 筒状筐体
107 U 字形状の中空糸膜
108 ポンプ
109 圧力計
110 筒状筐体
111 筒状内芯
200 フィルター A 内蔵筐体

- 201 フィルターB内蔵筐体
- 202 中空糸膜内蔵筐体
- 203 フィルターA、フィルターB内蔵筐体
- 204 U字化中空糸膜内蔵筐体
- 205 フィルターA、フィルターB内蔵筒状筐体
- 300 フィルターユニット
- 301 精製装置

請求の範囲

- [請求項1] 平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部、平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部及び平均細孔径 D_c を有する分離機能層c部と、
前記分離機能層a部に被処理液を導入する導入口と、を備え、前記平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は、下記の条件A及びBを満たし、前記導入口から各分離機能層がa部、b部、c部の順に配置された、フィルターユニット。
条件A： $30\mu\text{m} \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01\mu\text{m}$
条件B： $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$
- [請求項2] 前記分離機能層a部は厚み T_a を有し、
前記分離機能層b部は厚み T_b を有し、
該厚み T_a 及び該厚み T_b の上限はそれぞれ5mm以下であり、下記の条件C及びDを満たす、請求項1記載のフィルターユニット。
条件C：厚み T_a の下限／平均細孔径 $D_a \geq 30$
条件D：厚み T_b の下限／平均細孔径 $D_b \geq 30$
- [請求項3] 前記分離機能層a部及び前記分離層b部は、繊維状フィルターであり、かつ、平均空隙率が70%以上95%以下である、請求項1又は2記載のフィルターユニット。
- [請求項4] 前記分離機能層c部は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子を担持する、請求項1～3のいずれか一項記載のフィルターユニット。
- [請求項5] 前記分離機能層c部は、中空糸膜である、請求項1～4のいずれか一項記載のフィルターユニット。
- [請求項6] 前記分離機能層b部は、平均繊維径が $0.3 \sim 1.5\mu\text{m}$ の不織布である、請求項1～5のいずれか一項記載のフィルターユニット。
- [請求項7] 前記分離機能層a部又は前記分離機能層b部の主成分は、ポリオレ

フィンである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項記載のフィルターユニット。

[請求項8] 前記分離機能層 a 部又は前記分離機能層 b 部は、モノカルボン酸ビニルエステルユニット、ビニルピロリドンユニット、ビニルカプロラクタムユニット、ビニルアセトアミドユニット及びアクリルアミドユニットからなる群から選択されるユニットを有する高分子を担持する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載のフィルターユニット。

[請求項9] 生物由来物質の精製用である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載のフィルターユニット。

[請求項10] 導入口と導出口を有する筐体と、
前記分離機能層 a 部及び前記分離機能層 b 部は接合した状態で前記筐体に内蔵され、
前記分離機能層 a 部及び前記分離機能層 b 部の充填率は、30%以上95%以下である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項記載のフィルターユニット。

[請求項11] 前記筐体は、筒状筐体であり、
前記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、
下記の条件 E を満たす、請求項 10 記載のフィルターユニット。
条件 E : $50 \geq SA / IA > 1$
SA : 筒状筐体の導入口側における分離機能層 a 部の表面積
IA : 筒状筐体の導出口側における筒状内芯の内側の表面積

[請求項12] 前記筐体は、筒状筐体であり、
前記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、
前記分離機能層 a 部及び前記分離機能層 b 部は、プリーツを形成して内蔵され、
前記プリーツは、山高さが 12 mm 以上 30 mm 以下であり、山数が 30 以上 70 以下である、請求項 10 又は 11 記載のフィルターユニット。

- [請求項13] 前記筐体は、筒状筐体であり、
前記筒状筐体に内蔵される筒状内芯を有し、
下記の条件Fを満たす、請求項10～12のいずれか一項記載のフィルターユニット。
条件F： $4000 \geq ALV / ILV \geq 30$
ALV：筒状筐体の導入口側の分離機能層a部における線速度
ILV：筒状筐体の導出口側の筒状内芯における線速度
- [請求項14] 前記中空糸膜は、ポリスルホン系高分子を含み、
前記中空糸膜の内径が $150\mu m$ 以上 $1500\mu m$ 以下であり、かつ、前記中空糸膜の膜厚が $20\mu m$ 以上 $300\mu m$ 以下である、請求項5～13のいずれか一項記載のフィルターユニット。
- [請求項15] ポンプと、請求項1～14のいずれか一項記載のフィルターユニットと、圧力計を備え、
前記ポンプと前記フィルターユニットの導入口との接続部及び各フィルターが内蔵された各筐体の接続部に前記圧力計が接続されている、生物由来物質を精製する精製装置。
- [請求項16] バイオ医薬品精製用の請求項15記載の精製装置。
- [請求項17] 食品成分又は飲料成分精製用の請求項15記載の精製装置。
- [請求項18] 請求項15記載の精製装置により精製された、生体由来物質。
- [請求項19] 平均細孔径 D_a を有する分離機能層a部に対して線速度を $0.01 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で被処理液を通液させて処理液Xを得る工程Xと、
平均細孔径 D_b を有する分離機能層b部に対して線速度を $0.001 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で前記処理液Xを通液させて処理液Yを得る工程Yと、
平均細孔径 D_c を有する分離機能層c部に対して線速度を $0.0005 \sim 1.5 m/Hour$ の範囲で前記処理液Yを通液させて精製液を得る工程Zと、を備え、

前記平均細孔径 D_a 、 D_b 及び D_c は、下記の条件 A 及び B を満たす、生物由来物質を含む精製液の製造方法。

条件 A : $30 \mu m \geq D_a > D_b > D_c \geq 0.01 \mu m$

条件 B : $6 \geq D_a / D_b \geq 2.8$