



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116830204 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 29

(21) 申请号 202280013193.7

(22) 申请日 2022.01.31

(30) 优先权数据

2021-017968 2021.02.08 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/003522 2022.01.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/168774 JA 2022.08.11

(71) 申请人 株式会社岛津制作所

地址 日本京都府

(72) 发明人 铃木崇 山本周平 丰田健一

黑田博隆

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

专利代理师 刘新宇 张文慧

(51) Int.Cl.

G16B 40/00 (2006.01)

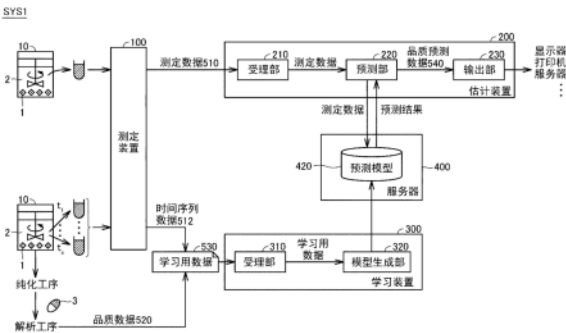
权利要求书3页 说明书18页 附图13页

(54) 发明名称

估计装置、学习装置、优化装置、估计方法、学习方法以及优化方法

(57) 摘要

估计装置(200)通过将包含在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定培养容器内的物质所得到的测定结果的测定数据(510)输入到预测模型(420),来生成表示通过培养该细胞而制造的生物药品的原料药的品质的品质预测数据(540)。预测模型(420)是通过使用包含测定数据和品质数据的学习用数据(530)执行学习处理而生成的,该测定数据包含在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定培养容器内的物质所得到的测定结果,该品质数据是对用细胞制造的生物药品的原料药进行解析所得到的数据。



1. 一种估计装置,具备:

受理部,其受理测定数据的输入,所述测定数据包含在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果;

预测部,其通过将所述受理部受理的所述测定数据输入到用于预测通过培养所述细胞而制造的生物药品的原料药的品质的预测模型,来生成表示所述原料药的品质的品质预测数据;以及

输出部,其输出所述预测部生成的所述品质预测数据。

2. 根据权利要求1所述的估计装置,其中,

所述测定数据包含在从将所述细胞接种至所述培养基起的多个定时测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

3. 根据权利要求1或2所述的估计装置,其中,

所述测定数据包含在开始培养所述细胞时测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

4. 根据权利要求1~3中的任一项所述的估计装置,其中,

所述测定数据包含在所述细胞的对数增殖期测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

5. 根据权利要求1~4中的任一项所述的估计装置,其中,

所述测定数据包含在所述细胞的稳定期测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

6. 根据权利要求1~4中的任一项所述的估计装置,其中,

所述测定数据包含在所述细胞的死亡期测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

7. 根据权利要求1~6中的任一项所述的估计装置,其中,

所述至少一种物质是所述细胞摄取的营养素、通过所述细胞的代谢而生成的代谢物以及所述细胞中的至少一者。

8. 根据权利要求1~7中的任一项所述的估计装置,其中,

通过输入所述受理部受理的所述测定数据,而从所述预测模型输出以第一观点评价了所述原料药的品质的情况下的第一预测值和以第二观点评价了所述原料药的品质的情况下的第二预测值,

所述品质预测数据包含所述第一预测值和所述第二预测值。

9. 根据权利要求1~7中的任一项所述的估计装置,其中,

通过输入所述受理部受理的所述测定数据,而从所述预测模型输出以规定的观点评价了所述原料药的品质的情况下的预测值,

所述预测部包括基于所述预测值来判定所述原料药的品质的判定部,

所述品质预测数据包含判定所述原料药的品质所得到的判定结果。

10. 根据权利要求1~9中的任一项所述的估计装置,其中,

所述受理部还受理表示所述细胞的培养条件的条件数据的输入,

所述预测部通过将所述受理部受理的所述测定数据和所述条件数据输入到所述预测模型来生成所述品质预测数据。

11. 一种学习装置,具备:

受理部,其受理包含测定数据和品质数据的学习用数据,所述测定数据包含在从将细

胞接种至培养基起的多个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果,所述品质数据是对用所述细胞制造的生物药品的原料药进行解析所得到的数据;以及

模型生成部,其通过使用所述受理部受理的所述学习用数据执行学习处理来生成预测模型,所述预测模型用于基于测定培养所述细胞的中途的培养容器内的所述至少一种物质所得到的测定结果、来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的所述细胞制造的所述生物药品的所述原料药的品质的品质预测数据。

12. 根据权利要求11所述的学习装置,其中,
所述学习用数据还包含表示所述细胞的培养条件的条件数据,
所述条件数据包含用于定义所述培养条件的多个参数的值,
所述学习装置还具备使所述多个参数的值的组合优化的优化部,
所述优化部以所述多个参数的值和基于所述多个参数的值培养了所述细胞时所得到的所述品质数据为输入,来估计所述多个参数的值的最优组合。

13. 根据权利要求11所述的学习装置,其中,
所述学习用数据还包含表示所述细胞的培养条件的条件数据,
在所述受理部受理的所述学习用数据中包含以第一培养条件培养了所述细胞时所得到的第一学习用数据和以第二培养条件培养了所述细胞时所得到的第二学习用数据,
所述模型生成部通过使用所述第一学习用数据和所述第二学习用数据执行所述学习处理来生成所述预测模型。

14. 一种估计方法,包括以下步骤:
将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;
测定步骤,在从将所述细胞接种至所述培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定所述培养容器内的至少一种物质;
通过将包含在所述测定步骤中得到的测定结果的测定数据输入到用于预测通过培养所述细胞而制造的生物药品的原料药的品质的预测模型,来生成表示所述原料药的品质的品质预测数据;以及

输出所述品质预测数据。

15. 一种学习方法,包括以下步骤:
将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;
测定步骤,在从将所述细胞接种至所述培养基起的多个定时测定所述培养容器内的至少一种物质;

解析步骤,对通过培养所述细胞而制造的生物药品的原料药的品质进行解析;以及

通过使用包含通过所述测定步骤得到的测定结果的测定数据和通过所述解析步骤得到的品质数据的学习用数据执行学习处理来生成预测模型,所述预测模型用于基于测定培养所述细胞的中途的培养容器内的所述至少一种物质所得到的测定结果、来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的所述细胞制造的所述生物药品的所述原料药的品质的品质预测数据。

16. 一种优化装置,具备:

受理部,其受理用于定义将细胞接种至培养基时的培养条件的多个参数的值和对通过

培养所述细胞而制造的生物药品的原料药进行解析所得到的品质数据；

估计部,其以所述受理部受理的所述多个参数的值和所述品质数据为输入,来估计最优的所述多个参数的值的组合;以及

输出部,其输出所述估计部估计出的所述多个参数的值的组合。

17. 一种优化方法,包括以下步骤:

细胞培养步骤,将细胞和培养基放入培养容器内,在通过多个参数的值定义的培养条件下培养该细胞;

解析步骤,对通过培养所述细胞而制造的生物药品的原料药的品质进行解析;以及

估计步骤,以所述多个参数的值和通过所述解析步骤得到的品质数据为输入,来估计所述多个参数的值的最优组合,

在所述细胞培养步骤中,将通过所述估计步骤估计出的所述多个参数的值的最优组合作为新的所述培养条件来培养所述细胞。

估计装置、学习装置、优化装置、估计方法、学习方法以及优化方法

技术领域

[0001] 本公开涉及一种估计装置、学习装置、优化装置、估计方法、学习方法以及优化方法。

背景技术

[0002] 近年来,正在进行通过培养细胞而制造的生物药品的研究。在日本专利第4496086号公报(专利文献1)中公开了用于培养宿主细胞来生成目标蛋白质的细胞培养方法。

[0003] 生物药品是利用难以进行人为的控制的细胞代谢而生产的,有时在使用的药品中包含源自活细胞的成分。因此,即使按照确定的实验方案(protocol)进行制造,也难以使生产的生物药品的品质一致。因此,一般而言,对通过细胞培养所得到的生物药品的原料药进行特性解析,来确认原料药的品质。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本专利第4496086号公报

发明内容

[0007] 发明要解决的问题

[0008] 生物药品的制造若包括培养工序、纯化工序、加工工序,则需要数周~数月这样非常长的时间。另外,作为特性解析的对象原料药是通过培养工序完成以后的纯化工序而得到的。即,在培养工序的阶段不能得到特性解析的结果,因此在纯化工序完成之后才能判断是否通过培养得到了目标原料药。

[0009] 本公开的一个目的在于在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。另外,本公开的其它目的在于在培养中途的阶段使提高进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。

[0010] 用于解决问题的方案

[0011] 本公开的估计装置具备:受理部,其受理测定数据的输入;预测部,其通过将受理部受理的测定数据输入到预测模型,来生成表示原料药的品质的品质预测数据;以及输出部,其输出预测部生成的品质预测数据。测定数据包含在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果。预测模型是用于预测通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质的模型。

[0012] 另外,本公开的学习装置具备:受理部,其受理学习用数据;以及模型生成部,其通过使用受理部受理的学习用数据执行学习处理来生成预测模型。学习用数据包含测定数据和品质数据,该测定数据包含在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果,该品质数据是对用细胞制造的生

物药品的原料药进行解析所得到的数据。预测模型是用于基于测定培养细胞的中途的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的细胞制造的生物药品的原料药的品质的品质预测数据的模型。

[0013] 另外,本公开的估计方法包括以下步骤:将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;测定步骤,在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定培养容器内的至少一种物质;通过将包含在测定步骤中得到的测定结果的测定数据输入到预测模型,来生成表示原料药的品质的品质预测数据;以及输出品质预测数据。预测模型是用于预测通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质的模型。

[0014] 另外,本公开的学习方法包括以下步骤:将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;测定步骤,在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定培养容器内的至少一种物质;解析步骤,对用细胞制造的生物药品的原料药的品质进行解析;以及通过使用学习用数据执行学习处理来生成预测模型。学习用数据包含测定数据和品质数据,该测定数据包含通过测定步骤得到的测定结果,该品质数据是通过解析步骤得到的数据。预测模型是用于基于测定培养细胞的中途的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的细胞制造的生物药品的原料药的品质的品质预测数据的模型。

[0015] 另外,本公开的优化装置具备:受理部,其受理用于定义将细胞接种至培养基时的培养条件的多个参数的值和对通过培养细胞而制造的生物药品的原料药进行解析所得到的品质数据;估计部,其以受理部受理的多个参数的值和品质数据为输入,来估计最优的多个参数的值的组合;以及输出部,其输出估计部估计出的多个参数的值的组合。

[0016] 另外,本公开的优化方法包括以下步骤:细胞培养步骤,将细胞和培养基放入培养容器内,在通过多个参数的值定义的培养条件下培养该细胞;解析步骤,对通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质进行解析;以及估计步骤,以多个参数的值和通过解析步骤得到的品质数据为输入,来估计多个参数的值的最优组合。在细胞培养步骤中,将通过估计步骤估计出的多个参数的值的最优组合作为新的培养条件来培养细胞。

[0017] 发明的效果

[0018] 根据本公开,能够在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质。或者,根据本公开,用户能够在培养中途的阶段使提高进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。因此,用户能够基于预测出的原料药的品质,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

附图说明

[0019] 图1是示意性地示出本实施方式1所涉及的预测系统的整体结构的图。

[0020] 图2是示出估计装置的硬件结构的框图。

[0021] 图3是示出学习装置的硬件结构的框图。

[0022] 图4是用于说明测定定时的图。

[0023] 图5是示出测定数据的一例的图。

[0024] 图6是示出预测部的结构的一例的框图。

- [0025] 图7是示出输出部输出的输出结果的一例的图。
- [0026] 图8是示出本实施方式1所涉及的估计方法的流程的流程图。
- [0027] 图9是示出本实施方式1所涉及的学习方法的流程的流程图。
- [0028] 图10是示出变形例所涉及的学习装置的结构框图。
- [0029] 图11是示出模型生成部的变形例的图。
- [0030] 图12是示出变形例所涉及的估计装置的结构框图。
- [0031] 图13是示出预测模型的变形例的图。
- [0032] 图14是示意性地示出本实施方式2所涉及的预测系统的整体结构的图。
- [0033] 图15是示出优化装置的硬件结构框图。
- [0034] 图16是示出优化装置的结构的一例的框图。
- [0035] 图17是示出优化装置的处理流程的流程图。
- [0036] 图18是示出本实施方式2所涉及的预测系统的变形例的图。

具体实施方式

[0037] 下面,参照附图来详细地说明本公开的实施方式。此外,对图中的相同或相当的部分标注相同的附图标记,不重复进行其说明。

[0038] 实施方式1.

[0039] [预测系统的整体结构]

[0040] 图1是示意性地示出本实施方式1所涉及的预测系统的整体结构的图。预测系统SYS是用于预测通过细胞培养而制造的生物药品的原料药的品质的系统。在本实施方式1中,“生物药品”是指利用细胞制造的药品,例如抗体药物、疫苗等。另外,在本实施方式1中,在生物药品中也能够包含再生医疗所使用的细胞本身。在本实施方式1中,“原料药”是指通过细胞培养所得到的目标物质,例如在用于培养细胞的培养工序之后,经过用于取出目标成分的纯化工序而得到。预测系统SYS包括测定装置100、估计装置200、学习装置300以及服务器400。

[0041] 测定装置100将包含细胞1和培养基2的培养容器10内的物质作为测定对象,来对该测定对象进行测定。设为测定对象的物质优选为在培养细胞1的过程中发生变化的物质,例如是细胞1本身、细胞1的代谢物、细胞1的营养素等。用户能够根据测定对象来选择任意的测定装置100。例如,在将测定对象设为细胞1的情况下,用户能够选择显微镜和对由显微镜得到的图像进行解析的软件作为测定装置100,以得到培养容器10内的由细胞1和培养基2构成的培养液中的细胞数、活细胞率、细胞的形状(圆形度、长轴的长度、短轴的长度等)等测定结果。另外,在将测定对象设为细胞1的代谢物或营养素的情况下,用户能够选择液相色谱-质谱联用仪(LC-MS)、ICP(Inductively Coupled Plasma:电感耦合等离子体)质谱仪等作为测定装置100,以得到培养液中的代谢物的浓度、营养素的浓度等测定结果。

[0042] 估计装置200使用包含针对从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的测定对象的测定结果的测定数据510,来预测原料药的品质。例如,测定数据510是通过在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时提取培养容器10内的培养液并使用测定装置100测定所提取的培养液中的物质而得到的。

[0043] 作为通过处理器21(参照图2)执行估计程序560(参照图2)而实现的软件结构的一

例,估计装置200具备受理部210、预测部220以及输出部230。受理部210受理测定数据510的输入。

[0044] 预测部220通过将受理部210受理的测定数据510输入到预测模型420,来生成表示原料药的品质的品质预测数据540。预测模型420是用于预测通过培养细胞1而制造的生物药品的原料药的品质的模型,接受测定数据510的输入,并输出表示原料药的品质的预测结果。预测模型420是通过学习装置300的模型生成部320执行监督学习处理而生成的。

[0045] 品质预测数据540可以是预测模型420输出的预测结果本身,另外,也可以是基于从预测模型420输出的预测结果而生成的数据。从预测模型420输出的预测结果是模型生成部320生成模型时用作正解数据的品质数据520对应的结果。例如,在品质数据520是表示通过对原料药3进行任意的解析所得到的解析结果的数据本身的情况下,预测模型420输出作为预测结果而预测出的解析结果。在品质数据520是基于解析结果得到的表示与目标原料药之间的相似度的数据的情况下,预测模型420输出作为预测结果而预测出的相似度。

[0046] 输出部230将预测部220生成的品质预测数据540输出到显示器、打印机、服务器等任意的输出目的地。

[0047] 学习装置300使用学习用数据530来生成预测模型420。作为通过处理器31(参照图3)执行学习程序580(参照图3)而实现的软件结构的一例,学习装置300具备受理部310和模型生成部320。

[0048] 受理部310受理学习用数据530的输入。学习用数据530包含时间序列数据512和品质数据520。

[0049] 时间序列数据512是测定数据510的一种,是通过在从将细胞1接种至培养基2起的多个定时(定时 t_1 、...、定时 t_x)测定培养容器10内的至少一种物质而得到的。时间序列数据512是将包含细胞1和培养基2的培养容器10内的物质作为测定对象且表示该测定对象的经时变化的数据。时间序列数据512是通过在从将细胞1接种至培养基2起的多个定时(定时 t_1 、...、定时 t_x)提取培养容器10内的培养液并使用测定装置100对所提取的多个培养液分别进行测定而得到的。例如,时间序列数据512表示细胞数的经时变化、活细胞率的经时变化、细胞的形状的经时变化、营养素的浓度的经时变化、代谢物的浓度的经时变化等。

[0050] 品质数据520是通过用细胞1制造的生物药品的原料药3进行解析而得到的。品质数据520是在培养了细胞1之后经过纯化工序和解析工序而得到的数据,并且是通过在解析工序中对经过纯化工序而得到的原料药3进行任意的解析而得到的表示原料药3的品质的数据。关于在解析工序中进行的解析,根据原料药3的种类来任意地选择。对于原料药3的品质,从一个或多个观点进行评价,例如,从物理性质、化学性质、生物活性、免疫化学性质等观点进行评价。品质数据520可以是表示通过对原料药3进行任意的解析而得到的解析结果的数据,另外,也可以是基于解析结果得到的表示与目标原料药之间的相似度的数据。

[0051] 例如,在原料药3被利用于抗体药物的情况下,在解析工序中对原料药3进行氨基酸组成分析、氨基酸序列分析、肽谱(peptide mapping)分析、二硫键的交联位置的分析、糖基化修饰结构的分析等。在该情况下,作为一例,也可以将氨基酸组成分析的结果、表示氨基酸的组成与目标原料药的相似程度为多少的数据包含在品质数据520中。

[0052] 模型生成部320通过将学习用数据530中包含的品质数据520作为正解数据执行学习处理来生成预测模型420。例如,模型生成部320将学习用数据530中包含的时间序列数据

512输入到预测模型420,求出所输出的品质的预测结果与作为正解数据的品质数据520之间的误差,以使该误差变小的方式将预测模型420优化。

[0053] 服务器400是用于保存预测模型420的存储装置的一例。此外,预测模型420可以保存于估计装置200的存储设备23(参照图2),另外,也可以保存于学习装置300的存储设备33(参照图3)。另外,估计装置200和学习装置300也可以通过一个装置实现。在估计装置200和学习装置300通过一个装置实现的情况下,受理部210和受理部310可以作为一个受理部来实现。

[0054] 此外,在本实施方式中,设为培养条件在生成预测模型420时与在使用所生成的预测模型420来生成品质预测数据540时是相同的。在本实施方式中,“培养条件”相同是指按照相同的实验方案进行培养。

[0055] 关于通过细胞培养所得到的原料药,即使按照相同的实验方案进行了细胞培养,有时也会由于细胞本身不同、源自活细胞的成分有时包含于使用的药品中等而示出与目标原料药不同的特性。因此,关于生物药品,一般为了确保品质而对通过细胞培养所得到的原料药进行特性解析。

[0056] 原料药3通过细胞1的活动而得到。因此,预想到原料药3的特性与细胞1的活动状况之间存在关联性。另外,预想到在细胞1的增殖和代谢之类的活动活跃时和不活跃时,包含细胞1的培养容器10内的物质示出不同的经时变化。因此,预想到培养容器10内的物质的状态与细胞1的活动状况之间存在关联性。也就是说,预想到培养容器10内的物质的状态与原料药3的特性间接地存在关联性。

[0057] 学习装置300通过使用包含表示培养容器10内的物质的经时变化的时间序列数据512和表示原料药3的品质的品质数据520的学习用数据530执行学习处理,来生成预测模型420。换言之,学习装置300通过学习培养容器10内的物质的经时变化与原料药3的品质之间的关联性来生成预测模型420。

[0058] 用户一边改变培养条件一边重复实施包含培养工序和纯化工序的培养试验。针对每个培养试验得到品质数据520。测定装置100按每个培养试验输出时间序列数据512。通过重复实施培养试验,来收集与培养试验的次数相应的大量的学习用数据530。学习装置300基于大量的学习用数据重复使预测模型420优化。

[0059] 在本实施方式1中,测定数据510是通过在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时提取培养容器10内的培养液并使用测定装置100测定所提取的培养液中的物质而得到的。即,测定数据510表示在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时的培养液中的物质的状态。

[0060] 由于测定数据510表示从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的物质的状态,因此通过将测定数据510输入到学习了物质的经时变化与原料药3的品质之间的关联性而生成的预测模型420,能够得到表示进行了培养之后所得到的原料药3的品质的预测结果。

[0061] 如上面那样,本实施方式1所涉及的估计装置200基于包含测定培养容器10内的测定对象所得到的测定结果的测定数据510,来生成表示通过进行培养容器10内的细胞1的培养而得到的原料药的品质的品质预测数据540。因此,能够在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质的品质。另外,学习装置300能够生成用于在培养中途的阶段预测进行该

培养所得到的原料药的品质的预测模型。用户能够基于品质预测数据540,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

[0062] 另外,本实施方式1所涉及的学习装置300能够通过使用包含表示培养容器10内的物质的经时变化的时间序列数据512和表示原料药3的品质的品质数据520的学习用数据530执行学习处理,来生成学习了培养容器10内的物质的经时变化与原料药3的品质之间的关联性的预测模型420。

[0063] [估计装置的硬件结构]

[0064] 图2是示出估计装置200的硬件结构的框图。估计装置200具备处理器21、主存储器22、存储设备23、通信接口(I/F)24、USB(Universal Serial Bus:通用串行总线)接口(I/F)25、输入部26以及显示部27。这些组件经由处理器总线28进行连接。

[0065] 处理器21由CPU(Central Processing Unit:中央处理单元)、GPU(Graphics Processing Unit:图形处理单元)等构成,读出存储于存储设备23的程序(作为一例,估计程序560)并展开在主存储器22中来执行。处理器21通过执行程序来进行用于预测原料药的品质的一系列的处理。

[0066] 主存储器22例如由RAM(Random Access Memory:随机存取存储器)、DRAM(Dynamic RAM:动态RAM)等易失性存储装置构成。存储设备23例如由HDD(Hard Disk Drive:硬盘驱动器)、SSD(Solid State Drive:固态硬盘)等非易失性存储装置等构成。

[0067] 在存储设备23中存储有经由USB I/F 25发送的测定数据510、基于测定数据510生成的品质预测数据540以及用于进行用于预测原料药的品质的一系列的处理的估计程序560等。

[0068] 通信I/F 24利用有线通信或无线通信来与保存有预测模型420的服务器400之间交换信号。

[0069] USB存储器(未图示)被装卸自如地安装于USB I/F 25,USB I/F 25读出保存于USB存储器内的测定数据510。此外,也可以通过将测定装置100与估计装置200以能够通信的方式连接来将测定数据510从测定装置100发送到估计装置200。

[0070] 输入部26受理用户操作,典型的是由触摸面板、键盘、鼠标等构成。显示部27是品质预测数据540的输出目的地的一例,由能够显示图像的液晶面板等构成。

[0071] [学习装置的硬件结构]

[0072] 图3是示出学习装置300的硬件结构的框图。学习装置300具备处理器31、主存储器32、存储设备33、通信I/F 34、USB I/F 35、输入部36以及显示部37。这些组件经由处理器总线38进行连接。

[0073] 处理器31由CPU、GPU等构成,读出存储于存储设备33的程序(作为一例,学习程序580)并展开在主存储器32中来执行。处理器31通过执行程序来进行用于生成预测模型420的一系列的处理。

[0074] 主存储器32例如由RAM、DRAM等易失性存储装置构成。存储设备33例如由HDD、SSD等非易失性存储装置等构成。

[0075] 在存储设备33中存储有经由USB I/F 35发送的学习用数据530和用于进行用于生成预测模型420的一系列的处理的学习程序580。

[0076] 通信I/F 34利用有线通信或无线通信来与保存有预测模型420的服务器400之间交换信号。

[0077] USB存储器(未图示)被装卸自如地安装于USB I/F 35,USB I/F 35读出保存于USB存储器内的学习用数据530。此外,也可以是,受理测定数据510和品质数据520的输入,通过使得将测定数据510及品质数据520相关联来生成学习用数据530的信息处理装置与学习装置300以能够通信的方式进行连接,来从信息处理装置向估计装置200发送学习用数据530。

[0078] 输入部36受理用户操作,典型的是由触摸面板、键盘、鼠标等构成。显示部37由能够显示图像的液晶面板等构成。

[0079] [品质预测中利用的测定数据510的一例]

[0080] 为了预测原料药3的品质而由估计装置200受理的测定数据510设为包含在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时对测定对象进行测定所得到的测定结果。此外,在预测原料药3的品质时利用的测定数据510也可以是作为在从将细胞1接种至培养基2起的多个定时对测定对象进行测定所得到的测定结果且示出测定对象的经时变化的时间序列数据512。

[0081] 图4是用于说明测定定时的图。在图4中记载了一般的细胞的增殖曲线。如图4所示,一般地,在刚将细胞1接种至培养基2之后,并不立即进行增殖,而是经过诱导期(或者,也可以称为迟滞期)后进入增殖的对数增殖期。之后,营养素减少、或者排泄物(代谢物)累积,从而对数增殖期结束,进入稳定期(或者,也可以称为静止期)。在稳定期中,保持着增殖的细胞1的数量与死亡的细胞1的数量之间的均衡。在稳定期持续不久后,当死亡的细胞1增加时,进入死亡期(或者,也可以称为衰退期)。

[0082] 在测定数据510中也可以包含在开始培养细胞1的定时 t_0 对测定对象进行测定所得到的测定结果。此外,开始培养细胞1的时间能够包含将细胞1接种至培养基2之前的定时和刚将细胞1接种至培养基2之后的定时。在定时 t_0 的测定结果表示培养容器10内的初期状态。在测定数据510包含表示培养容器10内的初期状态的测定结果的情况下,测定数据510成为表示从初期状态起的变化。

[0083] 另外,测定数据510也可以包含在作为对数增殖期的定时 t_1 ~定时 t_2 的期间对测定对象进行测定所得到的测定结果。即,从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时是作为对数增殖期的定时 t_1 ~定时 t_2 的期间的定时。在对数增殖期中,细胞1的数量大幅地变动,因此培养容器10内的物质的状态大幅地变动。通过将在发生这种大的状态变化的定时对测定对象进行测定得到的结果包含在时间序列数据512中,估计装置200能够使用更准确地表示细胞1的状态变化的数据来预测原料药3的品质。

[0084] 另外,测定数据510也可以包含在作为稳定期的定时 t_2 ~定时 t_3 的期间对测定对象进行测定所得到的测定结果。即,从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时是作为稳定期的定时 t_2 ~定时 t_3 的期间的定时。在稳定期中,保持着增殖的细胞1的数量与死亡的细胞1的数量之间的均衡,细胞1的数量成为最大。通过像这样将在细胞1的数量成为最大的定时对测定对象进行测定所得到的结果包含在时间序列数据512中,估计装置200能够使用细胞1的数量成为最大时的表示培养容器10内的物质的状态的数据来预测原料药3的品质。

[0085] 在测定数据510(时间序列数据512)中包含在定时 t_3 以后的死亡期测定到的测定

结果。由于细胞死亡,细胞内的酶等被暴露在培养基中,有可能对原料药的品质产生影响。在该情况下,有可能将在细胞的死亡期测定到的测定结果作为不良品质的数据的例子而有效利用于机器学习中。

[0086] 图5是示出测定数据510的一例的图。此外,在图5所示的例子中,示出了在从将细胞1接种至培养基2起的多个定时测定得到的时间序列数据512a~512f作为例子,但是各时间序列数据512a~512f只要包含在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时对测定对象进行测定得到的测定结果即可。

[0087] 测定数据510包含作为测定细胞1所得到的测定结果的、例如细胞数的时间序列数据512a、活细胞率的时间序列数据512b、细胞形状的时间序列数据512c、或显微镜图像的时间序列数据512d等。

[0088] 另外,测定数据510包含作为测定通过细胞1的代谢而生成的代谢物所得到的测定结果的例如代谢物的时间序列数据512a。此外,代谢物包含细胞1分泌到外部的代谢物和细胞1本身包含的代谢物中的至少一者。

[0089] 另外,测定数据510包含作为测定细胞1摄取的营养素所得到的测定结果的例如培养基成分的时间序列数据512f。此外,在细胞1通过代谢而生成与培养基所包含的成分相同的成分的情况下,培养基成分的时间序列数据512f能够成为代谢物的时间序列数据。

[0090] 即,作为测定对象的物质是细胞1摄取的营养素、通过细胞1的代谢而生成的代谢物以及细胞1中的至少一者。此外,测定数据510也可以包含培养容器10内的培养液的pH、温度等信息。

[0091] 参照图4和图5对估计装置200受理的测定数据510进行了说明。此外,学习装置300受理的学习用数据530中包含的时间序列数据512也与估计装置200受理的测定数据510同样地也可以包含多个种类的时间序列数据。

[0092] 例如,学习用数据530中包含的时间序列数据512也可以是将细胞1摄取的营养素、通过细胞1的代谢而生成的代谢物以及细胞1中的至少一种物质作为测定对象而示出该测定对象的经时变化的数据。

[0093] 更具体地说,学习用数据530中包含的时间序列数据512包含通过测定细胞所得到的、细胞数的时间序列数据、活细胞率的时间序列数据、细胞形状的时间序列数据、或显微镜图像的时间序列数据等。另外,学习用数据530中包含的时间序列数据512包含测定代谢物所得到的代谢物的时间序列数据。另外,学习用数据530中包含的时间序列数据512包含测定营养素所得到的培养基成分的时间序列数据。此外,学习用数据530中包含的时间序列数据512能够包含培养容器10内的培养液的pH、温度等信息。

[0094] 另外,在生成预测模型420时所使用的的时间序列数据512和在使用该预测模型420生成品质预测数据540时向预测模型420输入的测定数据510彼此至少包含将相同的物质作为测定对象得到的测定结果。即,在生成预测模型420时使用了表示细胞数的经时变化的时间序列数据的情况下,向该预测模型420输入的测定数据510至少包含表示细胞数的测定结果。

[0095] [估计装置200的预测部220的结构]

[0096] 图6是示出预测部220的结构的一例的框图。预测部220具备估计处理部222和判定部224。估计处理部222向预测模型420输入受理部210受理的测定数据510,来得到预测结

果。预测结果例如是预测值542。

[0097] 一般而言,从一个或多个观点对原料药3的品质进行评价。因此,预测模型420也可以构成为输出从特定的观点进行了评价的情况下的预测值542作为预测结果。作为一例,预测值542是在以特定的观点分析从培养期间的细胞得到的原料药3时得到的结果的估计值、或表示所得到的估计值与目标原料药的结果的相似程度为多少的相似度。

[0098] 作为用于评价原料药3的品质的观点,例如存在物理性质、化学性质、生物活性、免疫化学性质等。预测模型420也可以构成为输出在以多个观点分别评价原料药3的情况下所得到的多个预测值。例如,预测模型420也可以设为输出在从第一观点(例如,物理性质)评价的情况下得到的第一预测值和从第二观点(例如,生物活性)评价的情况下得到的第二预测值。

[0099] 此外,预测模型420也可以构成为包含用于输出以第一观点评价原料药的品质的情况下的第一预测值的第一预测模型和用于输出以第二观点评价原料药的品质的情况下的第二预测值的第二预测模型。

[0100] 判定部224基于预测值542判定原料药3的品质来生成判定结果544。判定结果544可以是两个等级的评价结果(例如良好/不良),也可以是多个等级的评价结果(例如A、B、C···等),另外,还可以是分数形式的评价结果(例如50分、95分···等)。

[0101] 在预测模型420构成为输出在以多个观点分别评价原料药3的情况下得到的多个预测值的情况下,判定部224根据多个预测值判定原料药3的品质来生成判定结果544。此外,在该情况下,判定部224也可以针对多个预测值的各个预测值进行与观点的重要度相应的加权。

[0102] 品质预测数据540包含估计处理部222生成的预测值542和判定部224生成的判定结果544。例如,在预测模型420构成为输出在以多个观点分别评价原料药3的情况下得到的多个预测值的情况下,在品质预测数据540中包含多个预测值(第一预测值、第二预测值等)。

[0103] 通过在品质预测数据540中包含以多个观点分别评价原料药3的情况下所得到的多个预测值,由此能够以各种各样的观点评价原料药的品质的。

[0104] 另外,由于在品质预测数据540中包含判定结果544,因此能够更易于理解地示出对于原料药的品质的预测结果。

[0105] 输出部230输出品质预测数据540。图7是示出输出部230输出的输出结果的一例的图。

[0106] 如图7所示,输出部230也可以设为与按每个观点得到的预测值542匹配地输出判定结果544。

[0107] 此外,预测部220也可以不具备综合地判定原料药的品质的判定部224。

[0108] [估计方法]

[0109] 图8是示出本实施方式1所涉及的估计方法的流程的流程图。估计方法包括培养细胞的培养工序(S100)、测定培养容器内的物质的测定工序(S200)、基于包含测定结果的测定数据510来预测原料药3的品质的预测工序(S300)以及输出通过预测工序得到的品质预测数据540的输出工序(S400)。

[0110] 培养工序(S100)包括将细胞1接种至培养基2的工序(S110)。另外,培养工序

(S100)根据培养条件(预先决定的实验方案)而能够包括更换培养基2的工序(S112)和添加试剂的工序(S114)等。此外,培养基2既可以是液体也可以是固体。

[0111] 在培养工序(S100)中能够进行一个或多个测定工序(S200)。例如在进行将细胞1接种至培养基2的工序(S110)的定时、进行更换培养基2的工序(S112)的定时以及进行添加试剂的工序(S114)的定时等任意的定时进行测定工序(S200)。

[0112] 即,测定定时也可以是进行将细胞1接种至培养基2的工序(S110)的定时、进行更换培养基2的工序(S112)的定时以及进行添加试剂的工序(S114)的定时等。像这样,通过使在培养工序(S100)中发生的作业定时与测定定时一致,能够防止污染。此外,如参照图4所说明的那样,测定定时也可以是对数增殖期期间或稳定期期间或死亡期。

[0113] 通过在培养工序(S100)中进行一个或多个测定工序(S200),由此在从将细胞1接种至培养基2起经过了规定期间之后的至少一个定时测定培养容器10内的物质来得到测定结果。

[0114] 此外,培养工序(S100)和测定工序(S200)既可以由人来手动进行,也可以利用机械来自动化或半自动化地进行。

[0115] 预测工序(S300)包括受理测定数据510的输入的工序(S310)、向预测模型420输入测定数据510的工序(S312)、从预测模型420获取预测结果的工序(S314)以及生成品质预测数据540的工序(S316)。即,在预测工序(S300)中,通过向预测模型420输入包含在测定工序(S200)中得到的测定结果的测定数据510来生成品质预测数据540。此外,S310~S316和S400具体来说是由估计装置200进行的。

[0116] [学习方法]

[0117] 图9是示出本实施方式1所涉及的学习方法的流程的流程图。学习方法包括培养细胞的培养工序(S10)、测定培养容器内的物质的测定工序(S20)、获取原料药的纯化工序(S30)、对原料药的品质进行解析的解析工序(S40)以及使用学习用数据530执行学习处理来生成预测模型420的学习工序(S550)。

[0118] 培养工序(S10)与估计方法中包括的培养工序(S100)相同。具体地说,培养工序(S10)包括将细胞1接种至培养基2的工序(S11)。另外,培养工序(S10)根据培养条件(预先决定的实验方案)而能够包括更换培养基2的工序(S12)和添加试剂的工序(S13)等。此外,培养基2既可以是液体也可以是固体。

[0119] 在培养工序(S10)中进行多个测定工序(S20)。由此,得到表示测定对象的经时变化的时间序列数据512。例如在进行将细胞1接种至培养基2的工序(S11)的定时、进行更换培养基2的工序(S12)的定时以及进行添加试剂的工序(S13)的定时等任意的定时进行测定工序(S200)。

[0120] 即,测定定时也可以是进行将细胞1接种至培养基2的工序(S11)的定时、进行更换培养基2的工序(S112)的定时以及进行添加试剂的工序(S114)的定时等。像这样,通过使在培养工序(S100)中发生的作业定时与测定定时一致,能够防止污染。此外,如参照图4所说明的那样,测定定时也可以是对数增殖期期间或稳定期期间或死亡期。

[0121] 通过在培养工序(S100)中进行多个测定工序(S200),由此在从将细胞1接种至培养基2起的多个定时测定培养容器10内的物质来得到测定结果。

[0122] 此外,培养工序(S10)和测定工序(S20)既可以由人来手动进行,也可以利用机械

来自动化或半自动化地进行。

[0123] 纯化工序(S30)是从培养容器10内的培养液中仅提取目标成分的作业。通过经过纯化工序(S30)能够得到高纯度地含有目标成分的原料药。

[0124] 在解析工序(S40)中,为了以一个或多个观点评价原料药,进行一种或多种分析,从而得到品质数据520。在进行了多种分析的情况下,在品质数据520中能够包含多种解析结果(分析结果)。

[0125] 学习工序(S50)包括受理学习用数据530的输入的工序(S51)、使用学习用数据530来进行学习处理的工序(S52)以及输出通过学习处理所生成的预测模型420的工序(S53)。此外,在本实施方式1中,预测模型420的输出目的地是服务器400。此外,预测模型420也可以不被输出而保存于学习装置300的存储设备33中。S51~S53具体来说是由学习装置300进行的。

[0126] <变形例>

[0127] [学习装置的变形例]

[0128] 在上述实施方式1中,设为学习装置300从外部获取学习用数据530。此外,学习装置也可以具有生成学习用数据530的功能。另外,在上述实施方式1中,参照图4说明了用于获得估计装置200受理的测定数据510的测定定时。细胞1的增殖曲线根据细胞1的种类而不同。因此,学习装置也可以具有用于确定生成品质预测数据540的预测时的测定定时的功能。

[0129] 图10是示出变形例所涉及的学习装置的结构框图。在图10中示出了上述实施方式1所涉及的学习装置300不具备的结构。学习装置300a还具备学习用数据生成部312和定时确定部330,这一点与学习装置300不同。

[0130] 学习用数据生成部312基于时间序列数据512和品质数据520来生成学习用数据530。虽未图示,但是学习用数据生成部312向受理部310发送所生成的学习用数据530。受理部310受理被发送的学习用数据530的输入。

[0131] 定时确定部330基于细胞数的时间序列数据512a来确定生成品质预测数据540的预测时的测定定时。更具体地说,定时确定部330基于时间序列数据512a来确定诱导期、对数增殖期、稳定期以及死亡期(参照图4),生成能够确定定时 t_1 ~定时 t_3 的信息。能够确定定时 t_1 ~定时 t_3 的信息例如包含从将细胞1接种至培养基2起的时间。用户基于能够确定定时 t_1 ~定时 t_3 的信息,能够决定预测时的测定定时。

[0132] [关于培养条件]

[0133] 在上述本实施方式中,设为培养条件在生成预测模型420时与在使用所生成的预测模型420来生成品质预测数据540时是相同的。此外,在生成预测模型420时和使用所生成的预测模型420来生成品质预测数据540时,培养条件也可以不同。参照图11~图13来说明该情况下的学习方法和估计方法。

[0134] 图11是示出模型生成部的变形例的图。变形例所涉及的模型生成部320a基于多个种类的学习用数据530a、530b来生成预测模型420a。

[0135] 学习用数据530a、530b各自包含条件数据550。条件数据550是表示培养条件的信息。例如,通过改变培养条件来重复进行培养工序、测定工序、纯化工序、解析工序(参照图9),能够得到在互不相同的培养条件下生成的学习用数据530a、530b等。

[0136] 培养条件不同除了包含培养基2的成分不同和添加的试剂的种类不同等使用的药品的种类不同以外,还能够包含温度条件不同和试剂的添加定时等不同。

[0137] 条件数据550能够包含所使用的药品的信息、温度条件、试剂的添加定时等信息。此外,条件数据550也可以不是具体的培养方法的信息,而是只表示各学习用数据530a、530b是在互不相同的培养条件下得到的信息(例如条件A、条件B等)。

[0138] 模型生成部320a除了学习培养容器10内的物质的经时变化与原料药3的品质之间的关联性之外,还学习培养条件的不同与培养容器10内的物质的经时变化之间的关联性、或者培养条件的不同与原料药3的品质之间的关联性来生成预测模型420a。

[0139] 图12是示出变形例所涉及的估计装置的结构框图。在图12中,省略了关于上述实施方式1所涉及的输出部的结构的记载。估计装置200a具备受理部210a来代替受理部210,具备预测部220a来代替预测部220,这一点与上述实施方式1所涉及的估计装置200不同。

[0140] 受理部210a除了受理测定数据510的输入以外,还受理表示培养条件的条件数据550的输入。预测部220a除了测定数据510以外还将条件数据550输入到图13所示的模型生成部320a生成的预测模型420a,从而得到表示原料药的品质的预测结果。

[0141] 预测模型420a由于是考虑了培养条件的不同与培养容器10内的物质的经时变化之间的关联性、或者培养条件的不同与原料药3的品质之间的关联性的模型,因此与预测模型420相比能够更准确地预测原料药3的品质。即使在生成预测模型420a时和使用所生成的预测模型420a来生成品质预测数据540时的培养条件不同的情况下,也由于预测模型420a是考虑了培养条件的不同的模型,因此预测部220a能够通过向预测模型420a除了输入测定数据510以外还输入条件数据550,从而得到表示原料药的品质的预测结果。即,预测部220a能够得到考虑了培养条件的不同与品质之间的关联性的预测结果。

[0142] 图13是示出预测模型的变形例的图。例如,如图13所示,模型生成部也可以如称为培养条件A专用的预测模型420-1、培养条件B专用的预测模型420-2那样按每个培养条件生成预测模型。

[0143] 在该情况下,估计装置也可以基于条件数据550来使用与培养条件匹配的预测模型。

[0144] 实施方式2.

[0145] [预测系统的整体结构]

[0146] 图14是示意性地示出本实施方式2所涉及的预测系统的整体结构的图。预测系统SYS2与预测系统SYS1同样地具备预测通过细胞培养而制造的生物药品的原料药的品质的功能。预测系统SYS2除了具备预测系统SYS1所具有的功能以外,还具备使培养条件优化的功能。预测系统SYS2具备使培养条件优化的优化装置600。

[0147] 优化装置600基于学习用数据530中包含的时间序列数据512和品质数据520,来估计最优的培养条件以得到品质高的原料药3。优化装置600输出所估计出的最优的培养条件。用户基于从优化装置600输出的培养条件来实施新的培养试验。培养试验包括培养工序(步骤S10)、纯化工序(步骤S30)以及解析工序(步骤S40)。这些各工序与作为实施方式1所说明的各工序相同。各工序的详细内容已在图9中示出,因此在此不重复进行其说明。

[0148] 当新实施了培养试验时,向优化装置600输入新的学习用数据530。优化装置600使

用到此为止已经输入的学习用数据530和新输入的学习用数据530来重新估计最优的培养条件。优化装置600输出新估计出的培养条件。用户基于从优化装置600输出的培养条件来实施下一个培养试验。

[0149] 因而,每当培养试验的次数增加时,都使培养条件更加优化。通过进行培养条件的优化,学习用数据530的性质向朝着生成品质高的原料药3的方向变化。换言之,通过进行培养条件的优化,由此学习用数据530的质量提高。通过学习用数据530的质量提高,由此使预测模型420优化的精度提高。

[0150] 优化装置600根据用户的指示而输出优化了的培养条件。用户能够在使用估计装置200预测原料药的品质时,基于从优化装置600输出的培养条件来培养细胞。因而,用户能够预测在能够生成品质高的原料药的环境中的原料药的品质的。

[0151] 因而,优化装置600在生成预测模型420的过程和利用预测模型420来预测原料药的品质的过程这两个过程中非常有效地发挥功能。根据实施方式2所涉及的预测系统SYS2,能够有效地获得更高品质的原料药的可能性提高。

[0152] [优化装置的硬件结构]

[0153] 图15是示出优化装置600的硬件结构的框图。优化装置600具备处理器61、主存储器62、存储设备63、通信I/F 64、USB I/F 65、输入部66以及显示部67。这些组件经由处理器总线68进行连接。

[0154] 处理器61由CPU、GPU等构成,读出存储于存储设备63的程序(例如优化程序630)并展开在主存储器62中来执行。处理器61通过执行程序,来进行用于搜索培养条件的参数的最优值的一系列的处理。

[0155] 主存储器62例如由RAM、DRAM等易失性存储装置构成。存储设备63例如由HDD、SSD等非易失性存储装置等构成。

[0156] 在存储设备63中存储有经由USB I/F 65发送的学习用(估计用)数据530、用于搜索培养条件的参数的最优值620的优化程序630以及由处理器61新决定的培养条件的参数的最优值620。

[0157] 通信I/F 64利用有线通信或无线通信来与其它通信设备之间交换信号。

[0158] USB存储器(未图示)被装卸自如地安装于USB I/F 65,USB I/F 65读出保存于USB存储器内的学习用数据530。

[0159] 输入部66受理用户操作,典型的是由触摸面板、键盘、鼠标等构成。显示部67由能够显示图像的液晶面板等构成。

[0160] [优化装置600的结构]

[0161] 图16是示出优化装置600的结构的一例的框图。作为通过处理器61(参照图15)执行优化程序630(参照图15)而实现的软件结构的一例,优化装置600具备受理部601、估计部602、输出部603以及存储部604。

[0162] 优化装置600利用贝叶斯优化(Bayesian Optimization)来搜索提高原料药3的品质的水平的培养条件(下面也称为最优解)。在此,培养条件是多个参数的值的组合。贝叶斯优化是基于贝叶斯概率来通过统计法从观测到的事件中估计最优的事件的方法。在贝叶斯优化中,以所设定的最优解为基础执行尝试实验,基于该尝试实验的结果来搜索其它最优解。搜索到的最优解被设定为在下次尝试实验中使用的最优解。

[0163] 受理部601受理估计用数据。估计用数据包含于图14所示的学习用数据530。估计用数据包含时间序列数据512的至少一部分和品质数据520。估计部602通过执行估计用程序,来利用贝叶斯优化搜索培养条件的最优解。存储部604包括保存估计用程序、被输入的估计用数据以及搜索到的最优解的多个存储器。输出部603例如是显示培养条件的最优解的显示部67(图15)。输出部603也可以是用于向显示器或打印机输出培养条件的最优解的接口。

[0164] 如窗口W10内所示,一个估计用数据由一次的培养试验中所使用的培养条件的数据和品质数据构成。培养条件的数据由定义培养条件的多个参数 p_1 、 p_2 、 $\dots$ 、 p_n 构成。各种参数例如是营养素浓度、PH、温度、湿度、培养基成分、添加的试剂的种类、试剂的添加定时等中的任一者。

[0165] 各种参数例如是在将细胞接种至培养基的定时提取的培养基条件。该定时相当于图4所示的测定定时 t_0 。也就是说,各种参数的值是图14所示的时间序列数据512中的在测定定时 t_0 测定到的参数的值。其中,也可以向受理部601还输入在图4所示的各种测定定时测定到的各种参数的值。例如,也可以将表示营养素的浓度的经时变化、代谢物的浓度的经时变化、培养容器内的培养液的pH的变化、温度的变化、湿度的变化等的值作为估计用数据输入到受理部601。估计部602也可以基于这些估计用数据来搜索最优的培养条件。

[0166] [培养条件的优化方法]

[0167] 图17是示出优化装置600的处理的流程的流程图。下面,参照图16和图17来说明优化装置600估计最优的培养条件的处理的流程。

[0168] 首先,估计部602判定是否向受理部601输入了估计用数据(步骤S600)。在向受理部601输入了估计用数据的情况下,估计部602将被输入的估计用数据保存于存储部604(步骤S601)。通过重复执行步骤S601,由此输入到受理部601的估计用数据被积累于存储部604。接着,估计部602使用保存于存储部604的全部的估计用数据,来决定最优的培养条件的参数 p_1 、 p_2 、 $\dots$ 、 p_n 的值(步骤S602)。在步骤S602中,估计部602利用贝叶斯优化来搜索对于原料药3的品质的水平提供最优值的培养条件。

[0169] 关于培养条件的搜索,与每当输入一个估计用数据时实施搜索相比,期望在输入了与多次的培养试验对应的多个估计用数据的定时实施搜索。例如,考虑每当输入与4次~10次的培养试验对应的4~10个的估计用数据时实施步骤S602的处理。

[0170] 接着,估计部602将新决定的参数的最优值存储于存储部604。在通过前次搜索所决定的参数的最优值被保存于存储部604的情况下,估计部602用新决定的参数的最优值来更新这些值(步骤S603)。接着,估计部602将新决定的参数的值从输出部603输出(步骤S604)。

[0171] 从输出部603输出的参数的值是表示最优的培养条件的最新的参数的值。用户基于输出的参数的值来实施一次或多次新的培养试验。当与新的培养试验对应的估计用数据被输入到优化装置600时,估计部602再次搜索最优的培养条件的参数的值。搜索的结果作为当前时间点的最优的参数的值而被保存于存储部604。因而,通过重复进行培养试验和优化装置600对培养条件的优化,来进行保存于优化装置600的培养条件的参数的值的优化。

[0172] 估计部602在步骤S600中判定为“否”的情况下,判定是否存在输出参数的值的请求(步骤S605)。例如,在用户想要通过估计装置200来预测通过某个培养试验得到的原料药

的品质的情况下,需要确定培养试验的培养条件。在确定培养试验的培养条件时,将保存于优化装置600的参数值作为参考是有用的。在步骤S600中判定为存在输出参数的值的请求的情况下,估计部602将保存于存储部604的参数值从输出部603输出(步骤S604),并结束基于本流程图的处理。

[0173] [预测系统的变形例]

[0174] 图18是示出本实施方式2所涉及的预测系统的变形例的图。在变形例中,学习装置300具备具有图16所示的优化装置600的功能的优化部6000。优化部6000与优化装置600同样地具备受理部601、估计部602、输出部603以及存储部604。学习装置300基于学习用数据530来使预测模型420优化,并且搜索培养条件的参数的最优值。因而,根据变形例,能够提高学习装置300的附加价值。并且,根据变形例,由于不需要与学习装置300分开地设置优化装置600,因此能够实现成本的降低。

[0175] 此外,优化装置600或优化部6000也可以代替贝叶斯优化而使用网格搜索的方法来使培养条件的参数的值优化。

[0176] [方式]

[0177] 本领域技术人员能够理解上述的各实施方式是下面的方式的具体例。

[0178] (第1项)一个方式所涉及的估计装置具备:受理部,其受理测定数据的输入;预测部,其通过将受理部受理的测定数据输入到预测模型,来生成表示原料药的品质的品质预测数据;以及输出部,其输出预测部生成的品质预测数据。测定数据包含在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果。预测模型是用于预测通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质的模型。

[0179] 在第1项所记载的估计装置中,能够在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质。因此,用户能够基于预测出的原料药的品质,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

[0180] (第2项)在第1项所记载的估计装置中,测定数据包含在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定至少一种物质所得到的测定结果。

[0181] (第3项)在第1项或第2项所记载的估计装置中,测定数据包含在开始培养细胞时测定所述至少一种物质所得到的测定结果。

[0182] (第4项)在第1项~第3项中的任一项所记载的估计装置中,测定数据包含在细胞的对数增殖期测定至少一种物质所得到的测定结果。

[0183] 在对数增殖期中,细胞的数量大幅地变动,因此预想培养容器内的物质的状态大幅地变动。在发生大的状态变化的定时对测定对象进行测定得到的结果包含在测定数据中,因此第4项所记载的估计装置能够使用更准确地表示细胞的状态变化的数据来预测原料药的品质。

[0184] (第5项)在第1项~第4项中的任一项所记载的估计装置中,测定数据包含在细胞的稳定期测定至少一种物质所得到的测定结果。

[0185] 在稳定期中,保持着增殖的细胞的数量与死亡的细胞的数量之间的均衡,细胞的数量成为最大。在细胞的数量为最大的定时对测定对象进行测定得到的结果包含在测定数

据中,因此第5项所记载的估计装置能够使用细胞的数量为最大时的表示培养容器内的物质的状态的数据来预测原料药的品质。

[0186] (第6项) 在第1项~第4项中的任一项所记载的估计装置中,测定数据包含在所述细胞的死亡期测定所述至少一种物质所得到的测定结果(图5)。

[0187] 在死亡期,由于细胞死亡,细胞内的酶等被暴露在培养基中,有可能对原料药的品质产生影响。在该情况下,有可能将在细胞的死亡期测定到的测定结果作为不良品质的数据的例子而有效利用于机器学习中。

[0188] (第7项) 在第1项~第6项中的任一项所记载的估计装置中,至少一种物质是细胞摄取的营养素、通过细胞的代谢而生成的代谢物以及细胞中的至少一者。

[0189] (第8项) 在第1项~第7项中的任一项所记载的估计装置中,通过输入受理部受理的测定数据,而从预测模型输出以第一观点评价了原料药的品质情况下的第一预测值和以第二观点评价了原料药的品质情况下的第二预测值。品质预测数据包含第一预测值和第二预测值。

[0190] 在第8项所记载的估计装置中,能够以各种各样的观点评价原料药的品质。

[0191] (第9项) 在第1项~第7项中的任一项所记载的估计装置中,通过输入受理部受理的测定数据,而从预测模型输出以规定的观点评价了原料药的品质情况下的预测值。预测部包括基于预测值来判定原料药的品质判定部。品质预测数据包含判定原料药的品质所得到的判定结果。

[0192] 在第9项所记载的估计装置中,能够更易于理解地示出针对原料药的品质预测结果。

[0193] (第10项) 在第1项~第8项中的任一项所记载的估计装置中,受理部还受理表示细胞的培养条件的条件数据的输入。预测部通过将受理部受理的测定数据和条件数据输入到预测模型来生成品质预测数据。

[0194] 在第10项所记载的估计装置中,能够得到考虑了培养条件的不同与品质之间的关联性的预测结果,从而能够得到更准确的预测结果。

[0195] (第11项) 另外,一个方式所涉及的学习装置具备:受理部,其受理学习用数据;以及模型生成部,其通过使用受理部受理的学习用数据执行学习处理来生成预测模型。学习用数据包含测定数据和品质数据,该测定数据包含在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定包含该细胞和该培养基的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果,该品质数据是对用细胞制造的生物药品的原料药进行解析所得到的数据。预测模型是用于基于测定培养细胞的中途的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的细胞制造的生物药品的原料药的品质品质预测数据的模型。

[0196] 第11项所记载的学习装置能够生成用于在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质预测模型。因此,用户能够基于预测出的原料药的品质,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

[0197] (第12项) 另外,在一个方式所涉及的学习装置中,学习用数据还包含表示细胞的培养条件的条件数据,条件数据包含用于定义培养条件的多个参数的值,学习装置还具备使多个参数的值的组合优化的优化部,优化部以多个参数的值和基于多个参数的值培养了

细胞时所得到的品质数据为输入,来估计多个参数的值的最优组合。

[0198] 第12项所记载的学习装置能够在培养中途的阶段估计定义细胞的培养条件的多个参数的值的组合。因此,用户能够在培养中途的阶段使提高进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。

[0199] (第13项) 在第11项所记载的学习装置中,学习用数据还包含表示培养包含在培养容器中的细胞的条件的条件数据。在受理部受理的学习用数据中包含以第一条件培养了细胞时所得到的第一学习用数据和以与第一条件不同的第二条件培养了细胞时所得到的第二学习用数据。模型生成部通过使用第一学习用数据和第二学习用数据执行学习处理来生成预测模型。

[0200] 第13项所记载的学习装置能够生成考虑了培养条件的不同与培养容器内的物质的经时变化之间的关联性、或者培养条件的不同与原料药的品质的之间的关联性的预测模型。因此,学习装置能够生成用于得到更准确的预测结果的预测模型。

[0201] (第14项) 另外,一个方式所涉及的估计方法包括以下步骤:将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;测定步骤,在从将细胞接种至培养基起经过了规定期间之后的至少一个定时测定培养容器内的至少一种物质;通过将包含在测定步骤中得到的测定结果的测定数据输入到预测模型,来生成表示原料药的品质的品质预测数据;以及输出品质预测数据。预测模型是用于预测通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质的模型。

[0202] 在第14项所记载的估计方法中,能够在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质的。因此,用户能够基于预测出的原料药的品质的,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

[0203] (第15项) 另外,一个方式所涉及的学习方法包括以下步骤:将细胞和培养基放入培养容器内来培养该细胞;测定步骤,在从将细胞接种至培养基起的多个定时测定培养容器内的至少一种物质;解析步骤,对用细胞制造的生物药品的原料药的品质的进行解析;以及通过使用学习用数据执行学习处理来生成预测模型。学习用数据包含测定数据和品质数据,该测定数据包含通过测定步骤得到的测定结果,该品质数据是通过解析步骤得到的数据。预测模型是用于基于测定培养细胞的中途的培养容器内的至少一种物质所得到的测定结果来生成表示用该培养的中途的培养容器中包含的细胞制造的生物药品的原料药的品质的品质预测数据的模型。

[0204] 在第15项所记载的学习方法中,生成用于在培养中途的阶段预测进行该培养所得到的原料药的品质的预测模型。因此,用户能够基于预测出的原料药的品质的,来进行在用于得到原料药的纯化工序前的培养工序的阶段修改实验方案、延长培养时间、或者中止培养之类的各种应对,因此结果能够降低生物药品的制造成本。

[0205] (第16项) 另外,一个方式所涉及的优化装置具备:受理部,其受理用于定义将细胞接种至培养基时的培养条件的多个参数的值和对通过培养细胞而制造的生物药品的原料药进行解析所得到的品质数据;估计部,其以受理部受理的多个参数的值和所述品质数据为输入,来估计最优的所述多个参数的值的组合;以及输出部,其输出估计部估计出的多个参数的值的组合。

[0206] 在第16项所记载的优化装置中,能够在培养中途的阶段估计定义细胞的培养条件

的多个参数的值的组合。因此,用户能够在培养中途的阶段使提高进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。此外,估计部也可以以多个参数的值和通过解析步骤得到的品质数据为输入来执行贝叶斯优化,由此估计多个参数的值的最优组合。

[0207] (第17项) 另外,一个方式所涉及的优化方法包括以下步骤:细胞培养步骤,将细胞和培养基放入培养容器内,在通过多个参数的值定义的培养条件下培养该细胞;解析步骤,对通过培养细胞而制造的生物药品的原料药的品质进行解析;以及估计步骤,以多个参数的值和通过解析步骤得到的品质数据为输入,来估计多个参数的值的最优组合。在细胞培养步骤中,将通过估计步骤估计出的多个参数的值的最优组合作为新的培养条件来培养细胞。

[0208] 在第17项所记载的估计方法中,用户能够在培养中途的阶段使提高进行该培养所得到的原料药的品质的条件优化。

[0209] (第18项) 另外,一个方式所涉及的预测系统具备根据第1项~第10项中的任一项所记载的估计装置、根据第11项~第13项中的任一项所记载的学习装置以及测定培养容器内的至少一种物质的测定装置。

[0210] 此外,在第18项所记载的预测系统中,估计装置和测定装置也可以通过一个信息处理装置实现。在该情况下,估计装置的受理部和测定装置的受理部也可以作为一个受理部来实现。即,受理部受理通过测定装置测定物质所得到的测定数据。

[0211] (第19项) 在第18项所记载的预测系统中,测定装置包括测定第一物质的第一测定装置和测定第二物质的第二测定装置。

[0212] 本次公开的各实施方式还预定在技术上不矛盾的范围内适当地组合实施。而且,应当认为本次公开的实施方式在所有方面是例示而非限制性的。本发明的范围不是通过上述的实施方式的说明表示的,而是通过权利要求书表示的,意图包括与权利要求书等同的含义和范围内的所有变更。

[0213] 附图标记说明

[0214] 1:细胞;2:培养基;3:原料药;10:培养容器;21、31、61:处理器;22、32、62:主存储器;23、33、63:存储设备;24、34、64:通信I/F;25、35、65:USB I/F;26、36、66:输入部;27、37、67:显示部;28、38、68:处理器总线;100:测定装置;200、200a:估计装置;210、210a、310:受理部;220、220a:预测部;222:估计处理部;224:判定部;230:输出部;300、300a:学习装置;312:学习用数据生成部;320、320a:模型生成部;330:定时确定部;400:服务器;420、420a:预测模型;510:测定数据;512:系列数据;520:品质数据;530、530a、530b:学习用数据;540:品质预测数据;542:预测值;544:判定结果;550:条件数据;560:估计程序;580:学习程序;600:优化装置;601:受理部;602:估计部;603:输出部;604:存储部;620:参数的最优值;630:优化程序;6000:优化部;SYS1、SYS2:预测系统;W10:窗口。

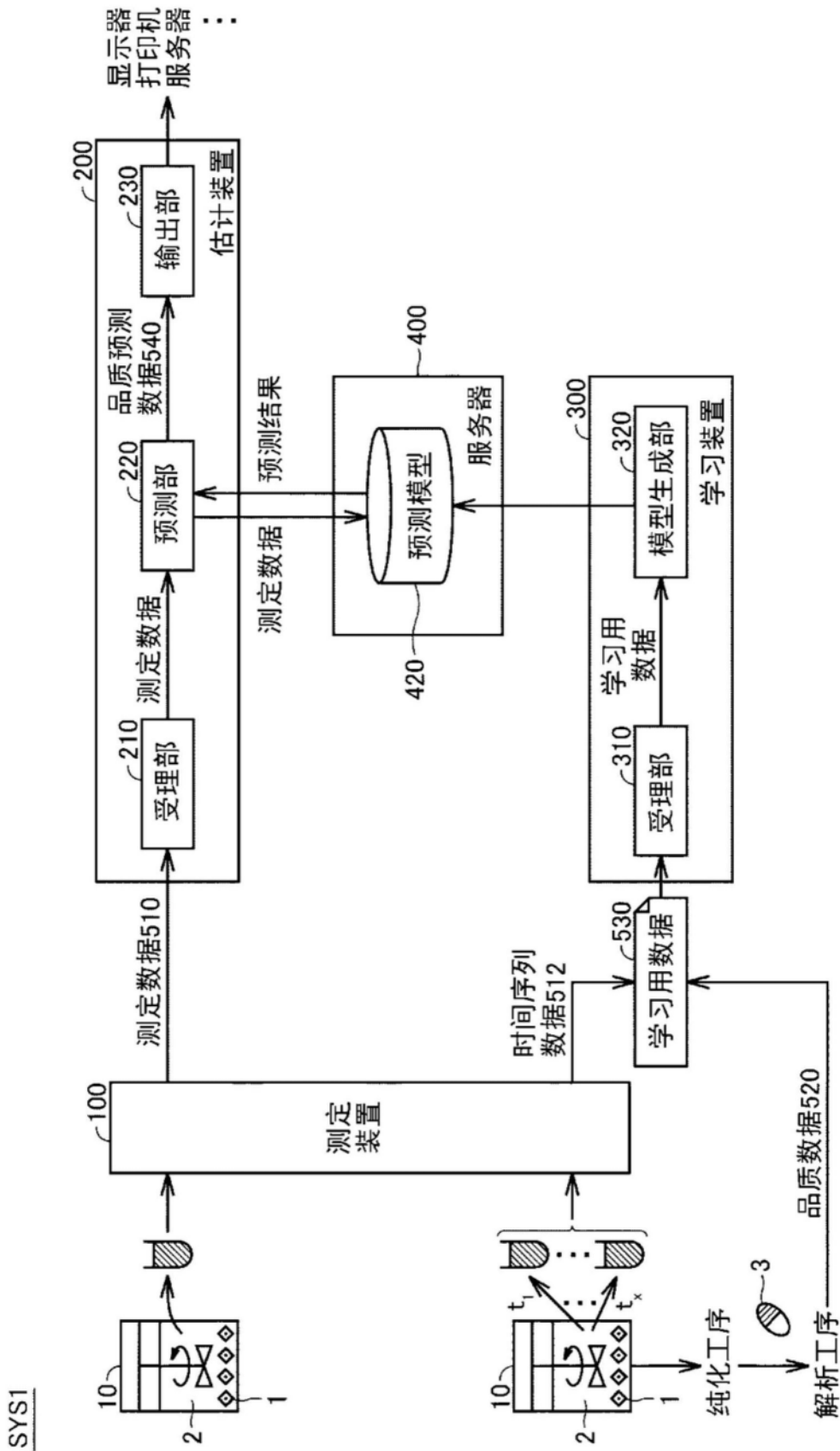


图1

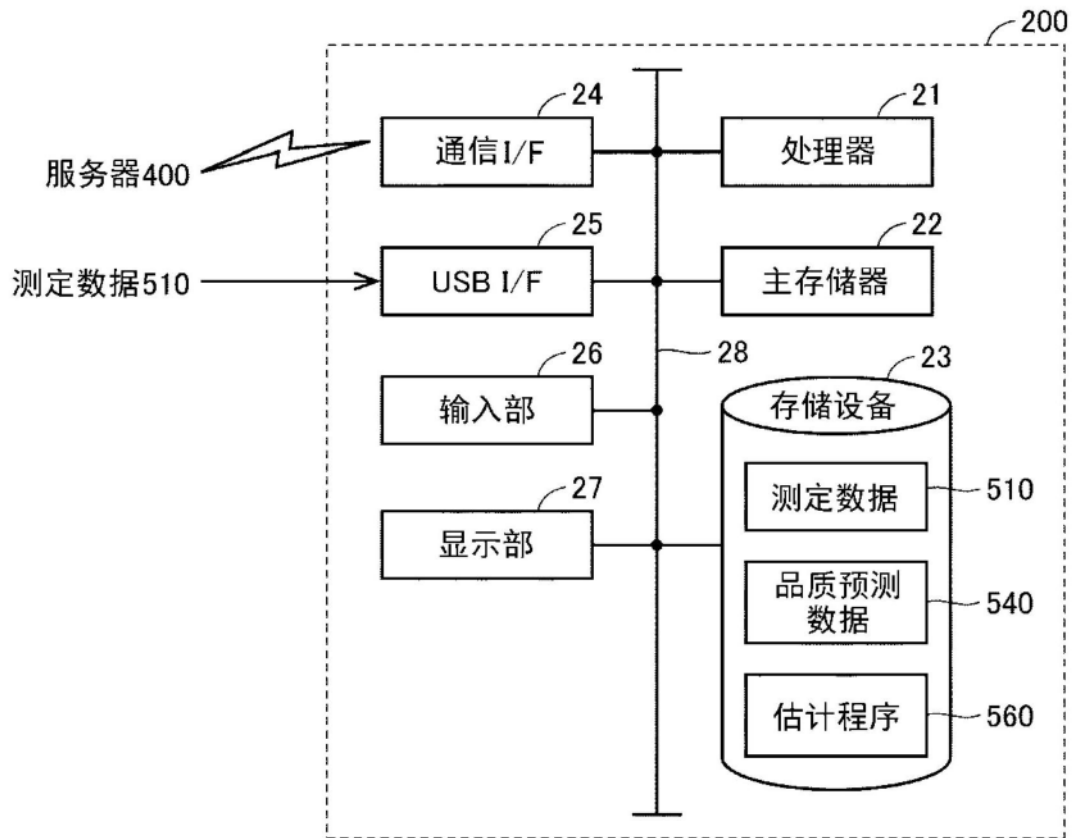


图2

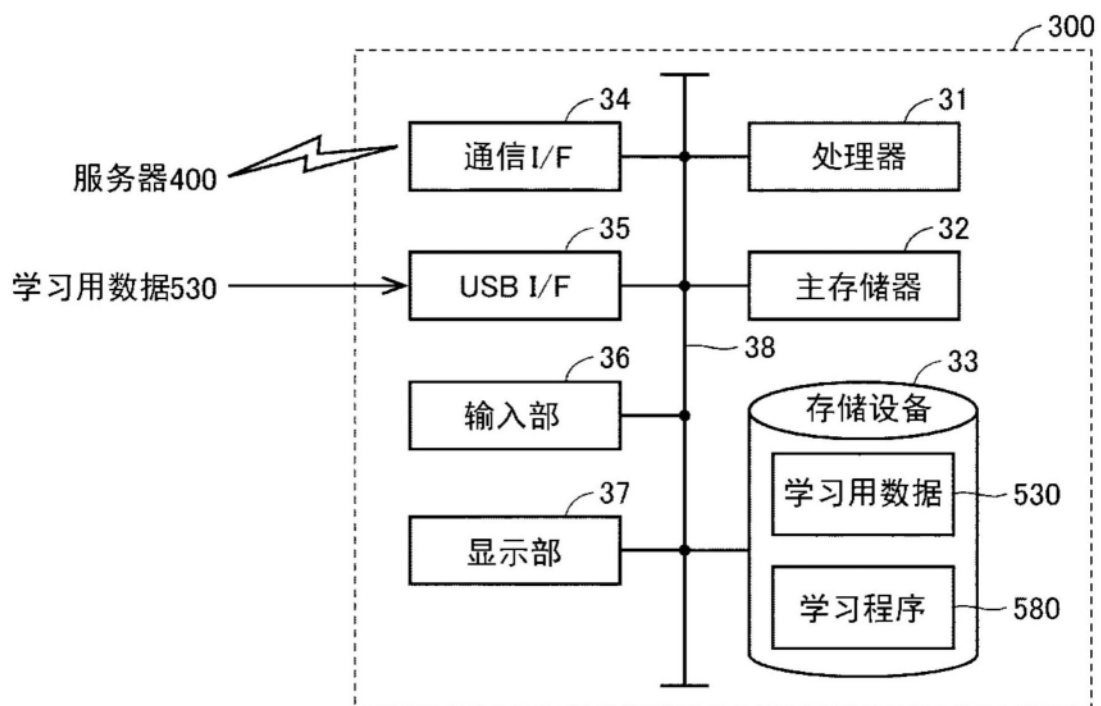


图3

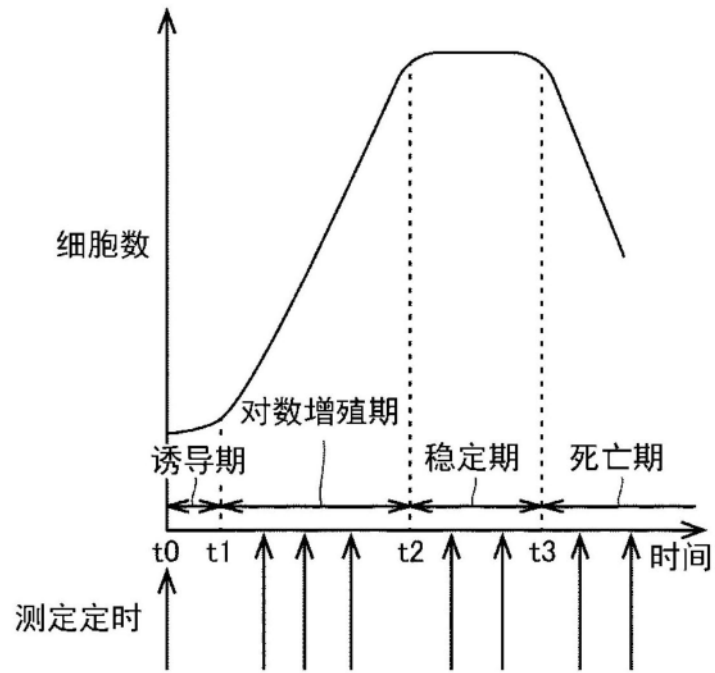


图4

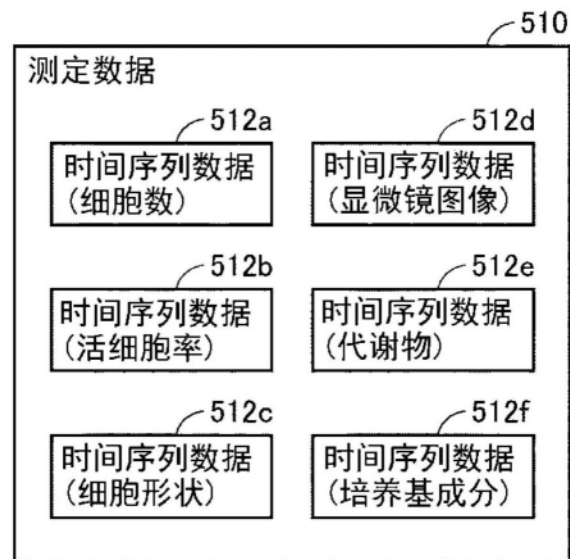


图5

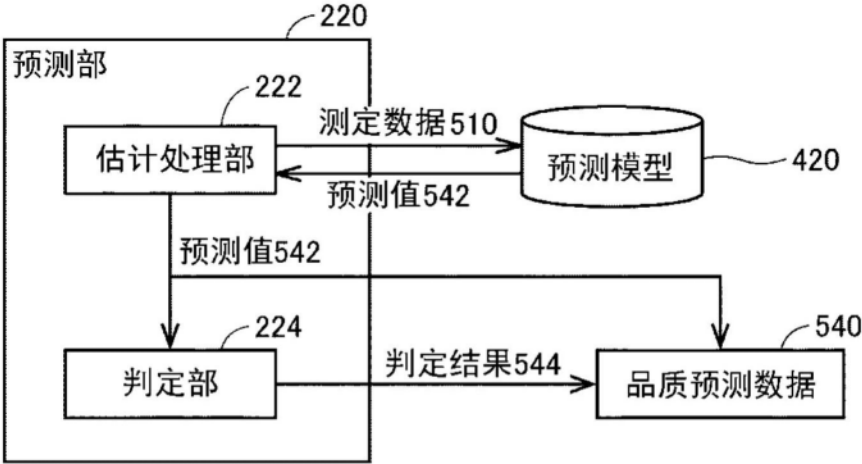


图6

项目	第一观点	第二观点	...	第N观点	判定结果
预测值	70	80	...	80	A

图7

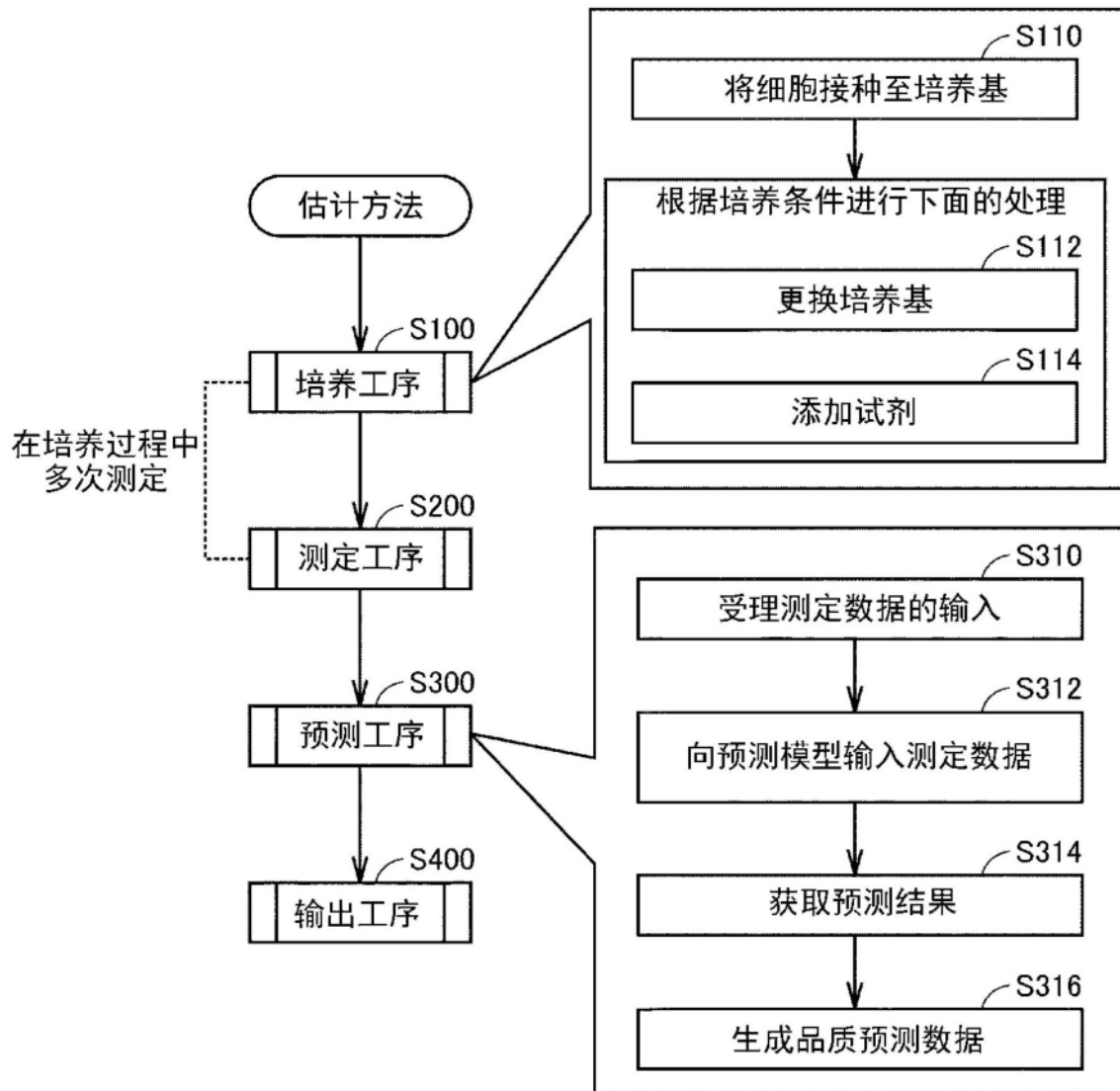


图8

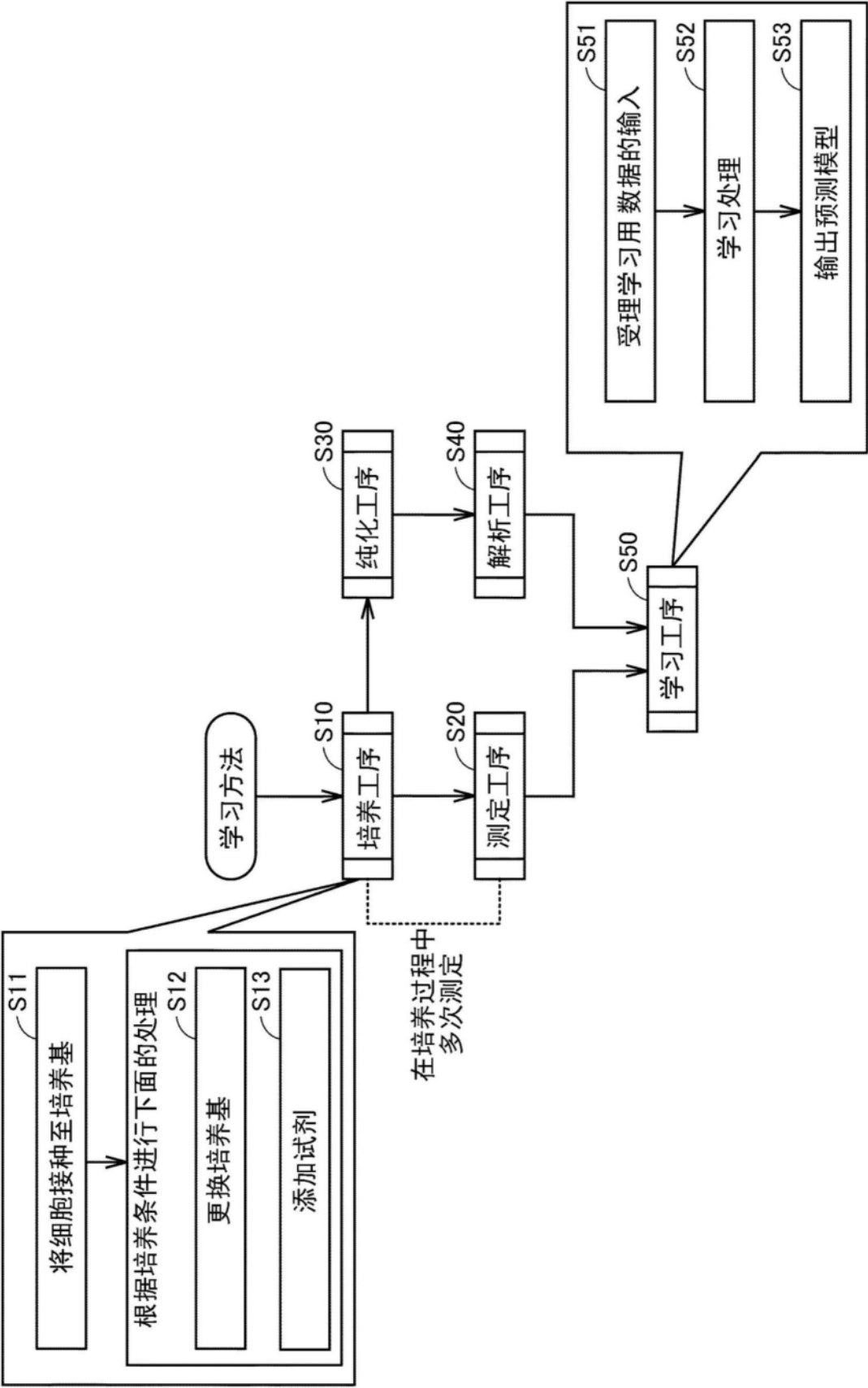


图9

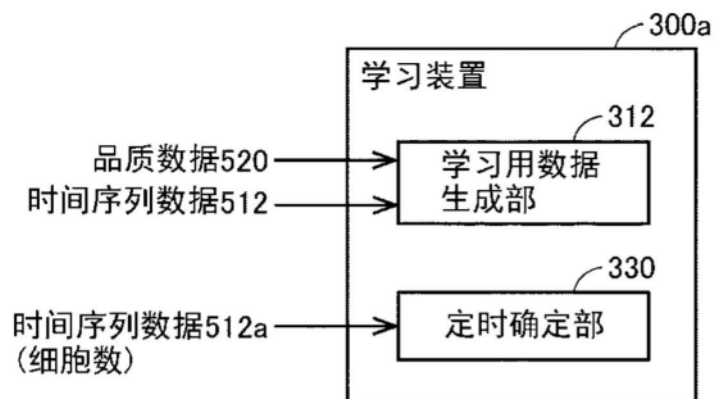


图10

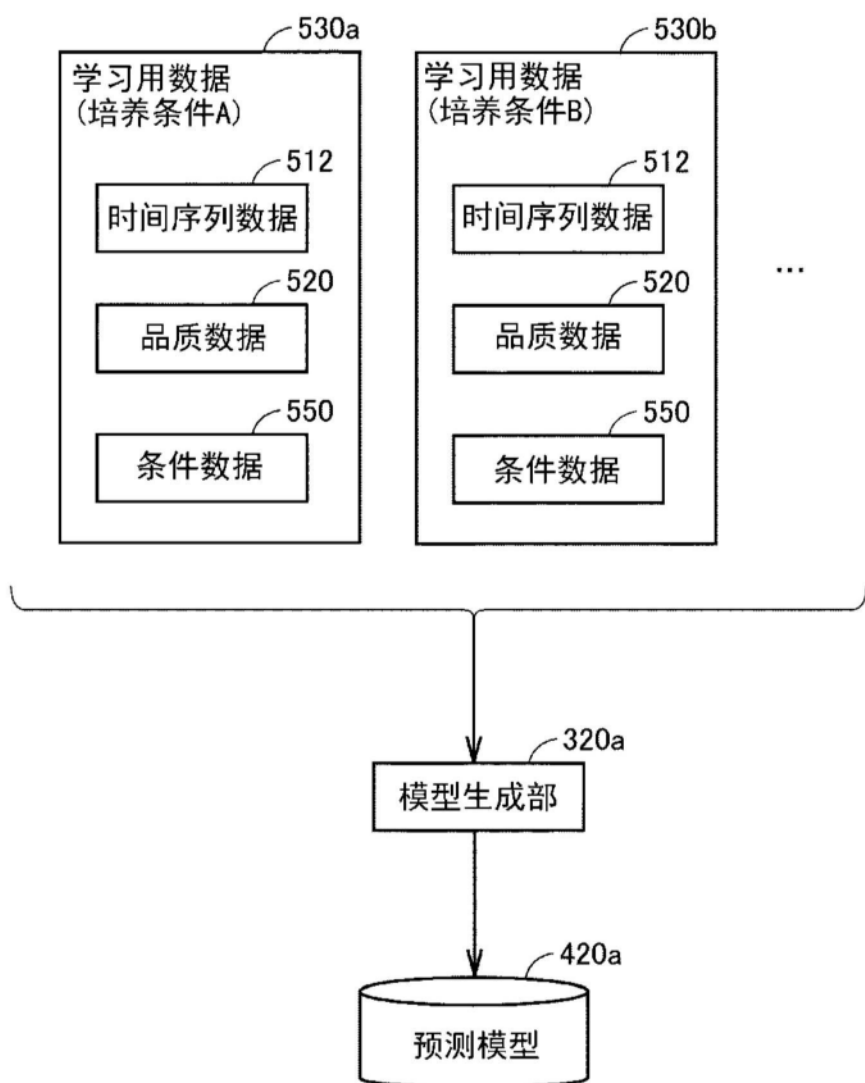


图11

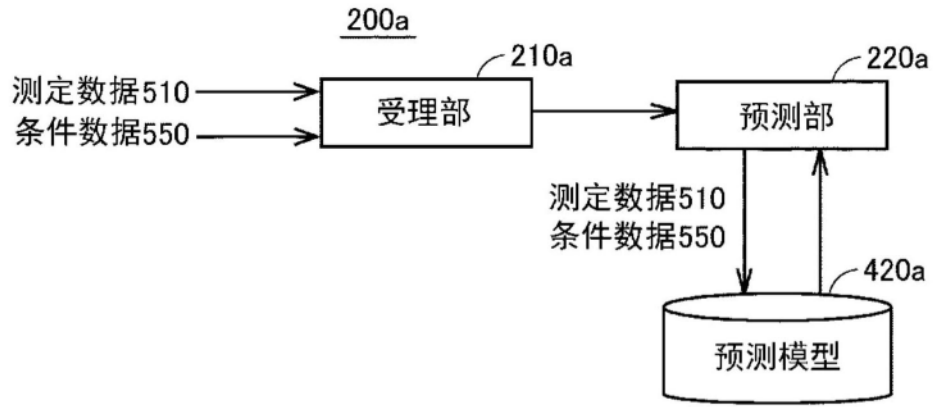


图12

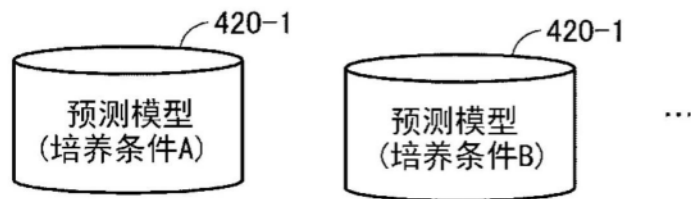


图13

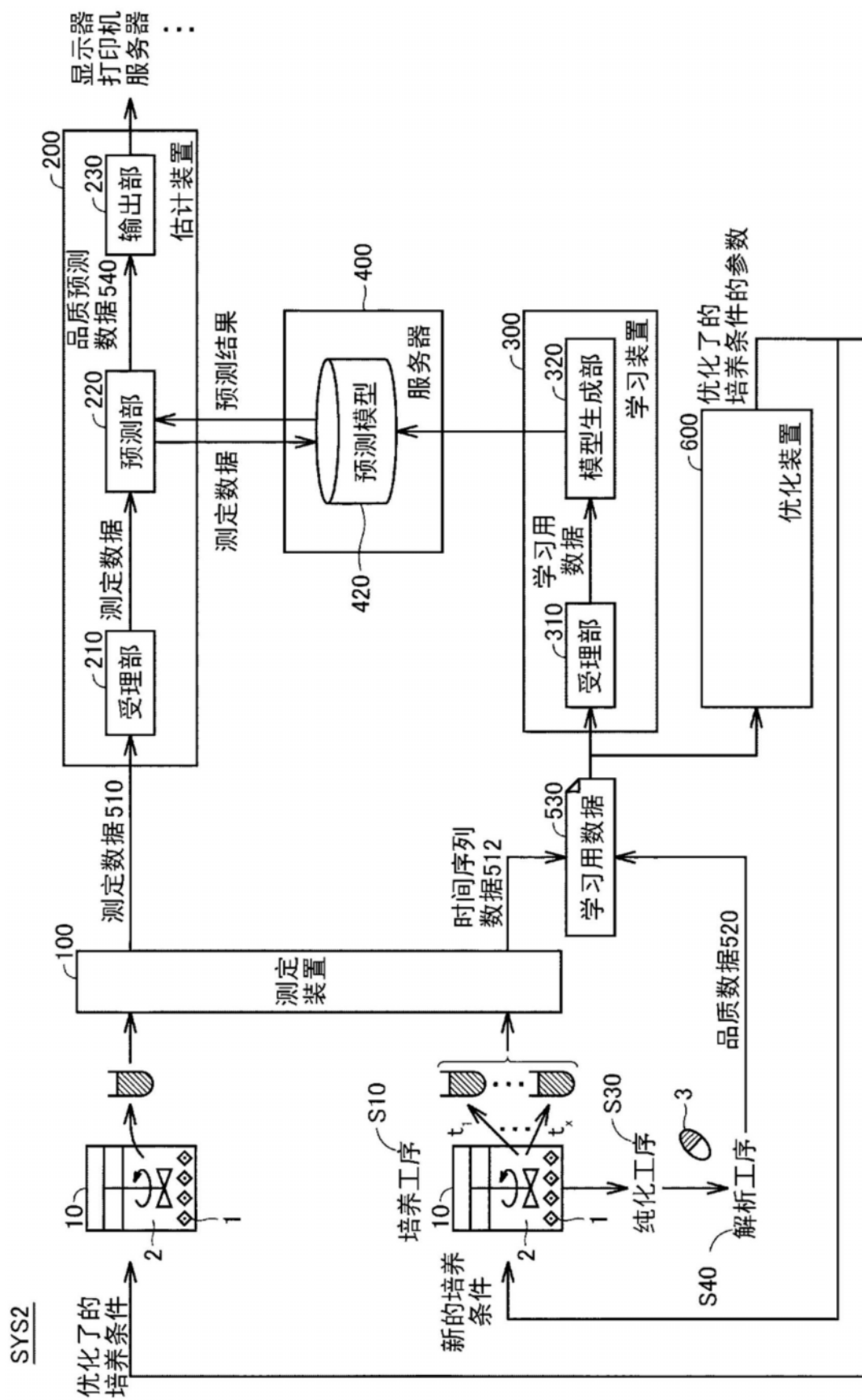


图14

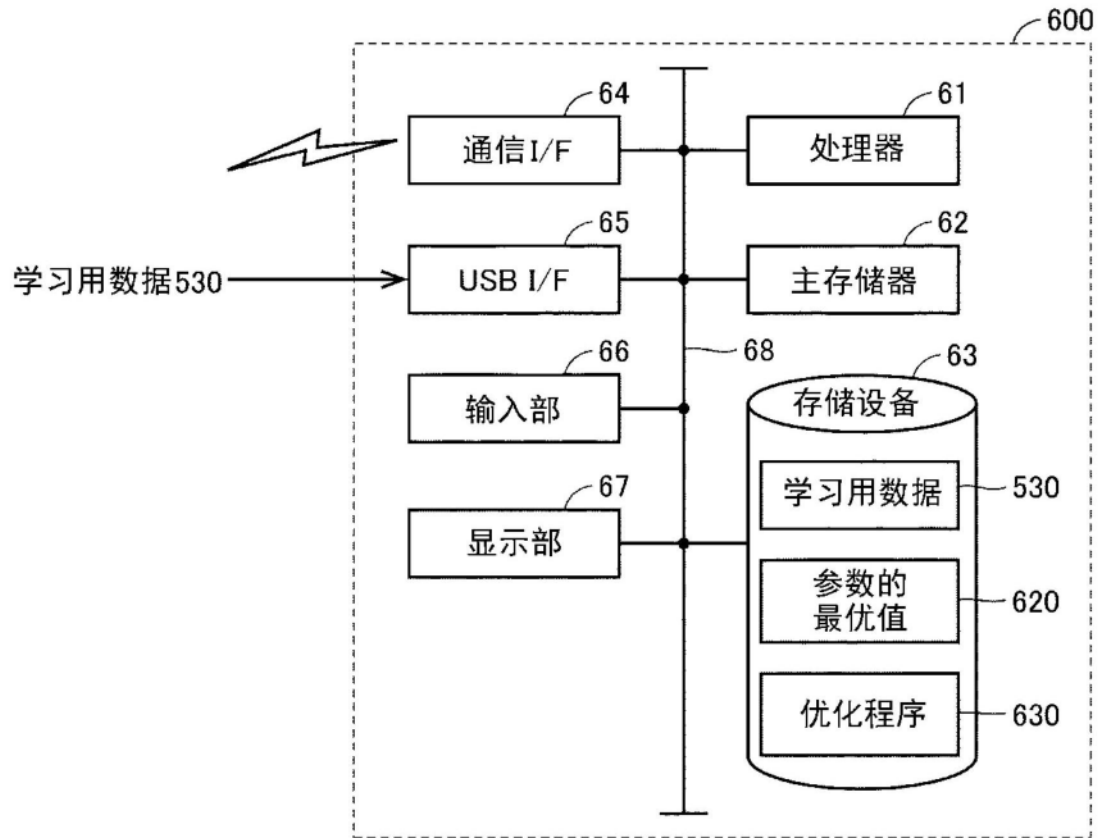


图15

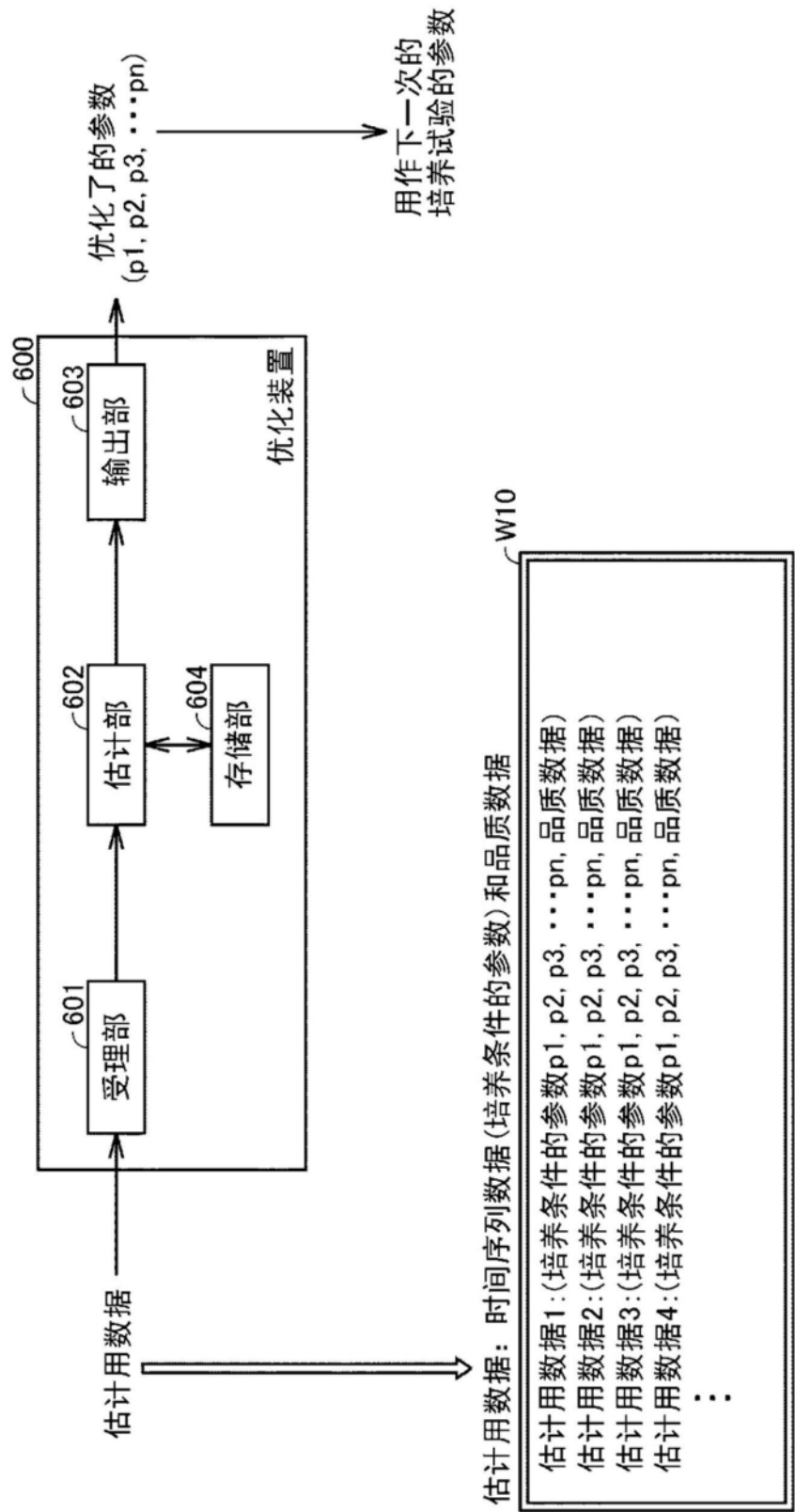


图16

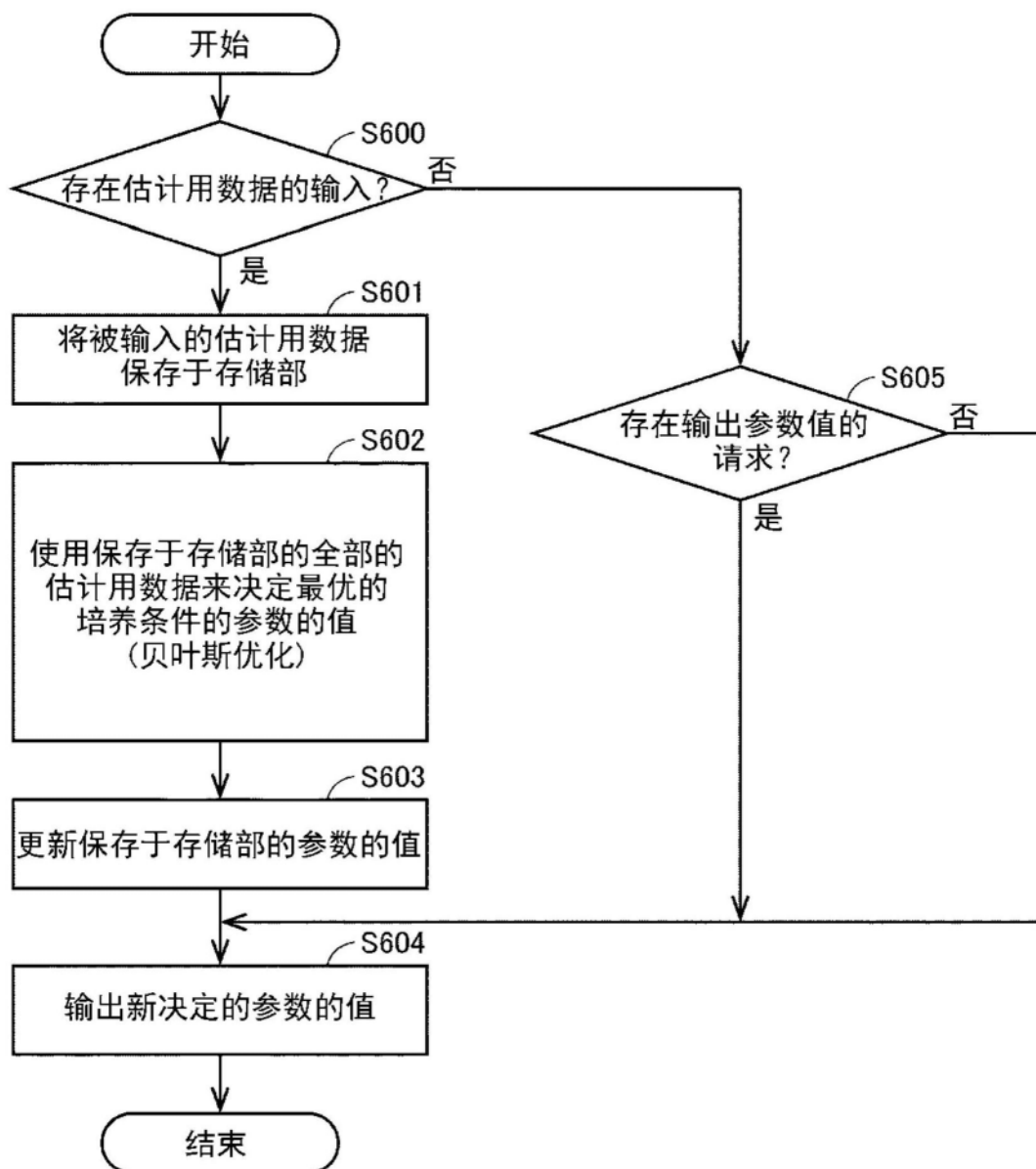


图17

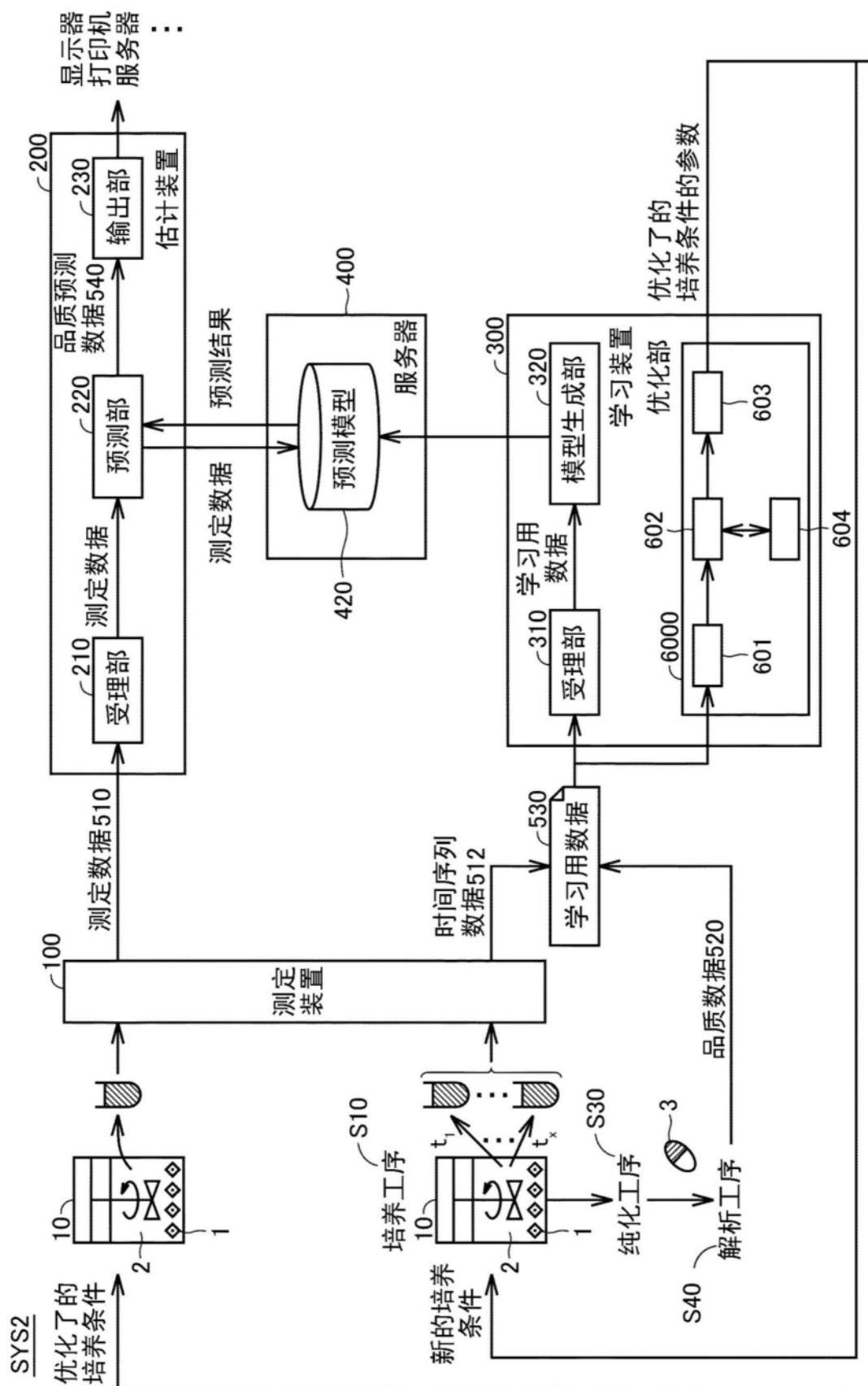


图18