

(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  
2024年6月27日(27.06.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/135332 A1

(51) 国際特許分類:

C12M 1/36 (2006.01) C25B 9/00 (2021.01)  
C12M 1/00 (2006.01) C25B 15/023 (2021.01)  
C25B 1/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/043375

(22) 国際出願日: 2023年12月5日(05.12.2023)

(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 2022-201886 2022年12月19日(19.12.2022) JP

(71) 出願人: 大幸薬品株式会社(TAIKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5640032 大阪府吹田市内本町3丁目34番14号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 曾川 甲子郎(SOGAWA, Koushirou); 〒5640032 大阪府吹田市内本町3丁目34番

14号 大幸薬品株式会社内 Osaka (JP). 田浦 浩一(TAURA, Kouichi); 〒5640032 大阪府吹田市内本町3丁目34番14号 大幸薬品株式会社内 Osaka (JP). 田口 和彦(TAGUCHI, Kazuhiko); 〒5640032 大阪府吹田市内本町3丁目34番14号 大幸薬品株式会社内 Osaka (JP). 青木 賢吉(AOKI, Kenkichi); 〒5640032 大阪府吹田市内本町3丁目34番14号 大幸薬品株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 南条 雅裕, 外(NANJO, Masahiro et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿1-1-7 コスモ新宿御苑ビル3階 弁理士法人 東京 A C T i 国際特許事務所 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, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,

(54) Title: CHLORINE DIOXIDE CONCENTRATION CONTROL SYSTEM

(54) 発明の名称: 二酸化塩素濃度制御システム

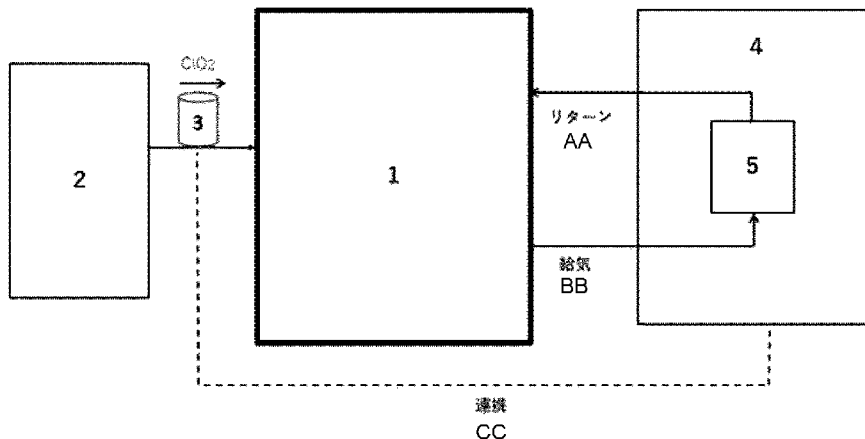


図 1

AA Return  
BB Gas supply  
CC Continuous

(57) Abstract: [Problem] To achieve sanitary management in a cell culture and processing plant using chlorine dioxide gas at a low concentration. [Solution] Provided is an automatic chlorine dioxide concentration control system in a cell culture device, the system being equipped with a chlorine dioxide supply device and a chlorine dioxide concentration measuring device.

(57) 要約: 【課題】 低濃度の二酸化塩素ガスを用いた細胞培養加工施設における衛生管理を実現する。【解決手段】 二酸化塩素供給装置および二酸化塩素濃度測定装置を備える、細胞培養装置における二酸化塩素濃度の自動制御システムを提供する。

[続葉有]

HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,  
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

## 明 細 書

発明の名称：二酸化塩素濃度制御システム

### 技術分野

[0001] 本発明は、二酸化塩素濃度の制御システムに関する。

### 背景技術

[0002] 近年、バイオ医薬品市場の急拡大に伴い、細胞培養加工施設の重要性が高まっている。細胞培養加工施設においては、均質な細胞製品を製造するために厳重な衛生管理が求められるが、培養細胞への微生物のコンタミネーションを完全に防ぐことは難しい。

[0003] S o g a w a, e t a l., 2020 (非特許文献1) や O k a w a, e t a l., 2022 (非特許文献2) においては、低濃度の二酸化塩素ガスを用いることにより、細胞の成長に悪影響を与えることなく微生物によるコンタミネーションを防ぐことが提案されている。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

[0004] 非特許文献1: R e g e n e r a t i v e T h e r a p y 14 (2020) 184-190

非特許文献2: R e g e n e r a t i v e T h e r a p y 21 (2022) 250-257

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] 二酸化塩素ガスは、低濃度（例えば、0.1ppm以下）では動物の生体に対して安全なガスである一方、そのような低濃度でも、細菌・真菌・ウイルス等の微生物に対する失活作用や、消臭作用等を有していることが知られている。しかし、二酸化塩素ガスが一定水準以上に高濃度になると作業者や細胞に有害な影響が発生する可能性があり、二酸化塩素ガスが一定水準以下の低濃度になると微生物に対する所望の失活作用が得られない可能性がある

。したがって、低濃度の二酸化塩素ガスを用いた細胞培養加工施設における衛生管理を実現するためには、二酸化塩素濃度の制御システムが必須である。

### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは上記の課題を解決するために研究を重ね、二酸化塩素濃度の自動制御システムの開発に成功した。

すなわち本発明は、一実施形態において、細胞培養装置における二酸化塩素濃度の自動制御システムであって、

前記システムは、

(i) 第1の自動制御弁を備える二酸化塩素供給装置、および、

(ii) 二酸化塩素濃度測定センサーを備える二酸化塩素濃度測定装置、を備え、

前記二酸化塩素供給装置および前記二酸化塩素濃度測定装置は、それぞれ前記細胞培養装置に流体的に連通するように接続されており、

前記二酸化塩素濃度測定装置によって測定される前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第1の値を下回ると、前記第1の自動制御弁が開放されて前記二酸化塩素供給装置から前記細胞培養装置内へ二酸化塩素ガスが供給され、前記二酸化塩素濃度測定装置によって測定される前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第2の値を上回ると、前記第1の自動制御弁が閉鎖されて前記二酸化塩素供給装置から前記細胞培養装置内への二酸化塩素ガスの供給が停止され、それにより、前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度を概ね前記第1の値と前記第2の値の範囲内に維持する、

システムに関する。

[0007] 本発明の一実施形態においては、前記二酸化塩素供給装置が、第1の自動制御弁と連携するノズルまたは配管を備える耐圧容器であり、前記耐圧容器にはキャリアガスとともに二酸化塩素が充填されていることを特徴とする。

[0008] 本発明の一実施形態においては、前記キャリアガスが液化炭酸ガスであり

、前記液化炭酸ガスに二酸化塩素が溶解されていることを特徴とする。

[0009] 本発明の一実施形態においては、前記液化炭酸ガス中における前記二酸化塩素の濃度が  $1 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^5$  ppmであることを特徴とする。

[0010] 本発明の一実施形態においては、前記耐圧容器がガスボンベまたはガスタンクであることを特徴とする。

[0011] 本発明の一実施形態においては、前記二酸化塩素供給装置が、亜塩素酸塩を含む電解液を電気分解することによって二酸化塩素ガスを発生させる二酸化塩素供給装置であることを特徴とする。

[0012] 本発明の一実施形態においては、前記亜塩素酸塩が、亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸カリウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸マグネシウム、および亜塩素酸バリウムからなる群から選択されることを特徴とする。

[0013] 本発明の一実施形態においては、前記電解液が、0.1重量%～30重量%の亜塩素酸塩を含むことを特徴とする。

[0014] 本発明の一実施形態においては、前記二酸化塩素濃度測定装置は2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーを備えることを特徴とする。

[0015] 本発明の一実施形態においては、前記2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーは前記細胞培養装置に対して並列に接続されており、1つの二酸化塩素濃度測定センサーが前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度の測定に使用される際、他方の二酸化塩素濃度測定センサーは換気されることを特徴とする。

[0016] 本発明の一実施形態においては、前記他方の二酸化塩素濃度測定センサーの換気はゼロガス（ゼロ校正するためのガス）によって行われることを特徴とする。

[0017] 本発明の一実施形態においては、前記2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーの切替は、前記第1の自動制御弁とは異なる1または複数の自動制御弁によって定期的に行われることを特徴とする。

[0018] 本発明の一実施形態においては、前記第1の自動制御弁と前記二酸化塩素濃度測定装置とは、有線または無線により相互に連携されることを特徴とする。

る。

[0019] 本発明の一実施形態においては、前記自動制御弁が電磁弁または電動弁であることを特徴とする。

[0020] 本発明の一実施形態においては、前記細胞培養装置がCO<sub>2</sub>インキュベーターであることを特徴とする。

上記に挙げた本発明の一又は複数の特徴を任意に組み合わせた発明も、本発明の範囲に含まれる。

## 発明の効果

[0021] 本発明のシステムによれば、細胞培養装置における二酸化塩素濃度を所定の範囲内に制御することができ、細胞培養装置内で培養または加工される細胞への微生物のコンタミネーションを防ぐことができる。また、本発明のシステムによれば、細胞培養装置における二酸化塩素濃度を自動で制御することができるため、二酸化塩素濃度を手動で制御する場合と比較して、安定した品質の培養細胞を得ることができる。

## 図面の簡単な説明

[0022] [図1]図1は本発明のシステムの最も基本的な構成（構成例1）を示す。

[図2]図2は本発明のシステムの基本的な動作に関するフローチャートを示す。

[図3]図3は本発明のシステムの構成例2（耐圧容器式の二酸化塩素供給装置）を示す。

[図4]図4は本発明のシステムの構成例3（電気分解式の二酸化塩素供給装置）を示す。

[図5]図5は本発明のシステムの構成例4（耐圧容器式の二酸化塩素供給装置＋2つの二酸化塩素濃度測定センサー）を示す。

[図6]図6は本発明のシステムの構成例5（電気分解式の二酸化塩素供給装置＋2つの二酸化塩素濃度測定センサー）を示す。

[図7]図7は本発明のシステムを用いた細胞培養装置における二酸化塩素濃度の測定データを示す。

## 発明を実施するための形態

[0023] 本発明を実施するための形態を、各図面に示す構成例を用いて説明する。

### [0024] 構成例 1

図 1 は本発明の一実施形態に係る、細胞培養装置における二酸化塩素濃度の自動制御システムを示す。前記システムは、(i) 自動制御弁 3 を備える二酸化塩素供給装置 2、および、(i i) 二酸化塩素濃度測定センサー 5 を備える二酸化塩素濃度測定装置 4、を備え、二酸化塩素供給装置 2 および二酸化塩素濃度測定装置 4 は、それぞれ前記細胞培養装置 1 に流体的に連通するように接続される。

[0025] 二酸化塩素濃度測定装置 4 (および／または二酸化塩素濃度測定センサー 5) と自動制御弁 3 とは、有線または無線により相互に連携されてよく、図 2 のフローチャートに示すように、二酸化塩素濃度測定装置 4 によって測定される二酸化塩素濃度が規定値以下になると自動制御弁 3 が開放され、二酸化塩素濃度測定装置 4 によって測定される二酸化塩素濃度が規定値以上になると自動制御弁 3 が閉鎖されるように設定されてよい。なお、二酸化塩素濃度測定装置 4 (および／または二酸化塩素濃度測定センサー 5) と自動制御弁 3 との連携は、二酸化塩素濃度測定装置 4 または二酸化塩素濃度測定センサー 5 から送信された情報を自動制御弁 3 が直接受信する連携方式であってもよく、1 または複数のコンピュータを介して間接的に情報が伝達される連携方式であってもよい。

[0026] 図 1 に示すシステムにおいては、二酸化塩素濃度測定装置 4 によって測定される細胞培養装置 1 内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第 1 の値を下回ると、自動制御弁 3 が開放されて二酸化塩素供給装置 2 から細胞培養装置内 1 へ二酸化塩素ガスが供給され、二酸化塩素濃度測定装置 4 によって測定される細胞培養装置 1 内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第 2 の値を上回ると、自動制御弁 3 が閉鎖されて二酸化塩素供給装置 2 から細胞培養装置内 1 への二酸化塩素ガスの供給が停止され、それにより、細胞培養装置 1 内の二酸化塩素濃度が概ね前記第 1 の値と前記第 2 の値の範囲内に維持される

。

[0027] なお、本開示において「細胞培養装置内二酸化塩素濃度が概ね第1の値と第2の値の範囲内に維持される」という場合、例えば、本発明のシステムの稼働期間の90%以上（または、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上）の期間において、細胞培養装置内二酸化塩素濃度が第1の値と第2の値の範囲内に維持されることを意味してよい。

[0028] 本開示における二酸化塩素供給装置は、例えば、装置の内部に保存されている二酸化塩素を外部に供給する装置であるか、装置の内部で二酸化塩素を発生させ、それを外部に供給する装置であってよい。

[0029] 本発明のシステムを適用し得る細胞培養装置は、例えば、細胞培養加工施設等において細胞の培養や加工に使用される機器であってよく、好ましくはCO<sub>2</sub>インキュベーターであってよい。

[0030] 本発明のシステムにおいて使用される自動制御弁は、例えば、所定の情報をインプットした場合に電気で駆動する自動弁であってよく、好ましくは、電磁石を使用したアクチュエーターによって駆動する電磁弁であってよく、モーターによって駆動する電動弁であってもよい。本発明のシステムに使用してよい電磁弁や電動弁の種類は限定されず、市場で入手可能な電磁弁や電動弁を使用してよい。非限定的な具体例としては、例えばアドバンス電気工業株式会社製の電磁弁AVH-4345（AC-100V）またはAVH-4342（DC-24V）を用いることができる。

#### [0031] 構成例2

図3は、構成例1の二酸化塩素供給装置として、二酸化塩素が充填された耐圧容器6を用いた例を示す。耐圧容器6に充填された二酸化塩素は、ノズルまたは配管を通じて細胞培養装置1へ供給される。ノズルまたは配管と直接的または間接的に連携する自動制御弁3によって、耐圧容器6に充填されたガスの供給／停止が制御される。

[0032] 本発明において用いてよい、装置の内部に保存されている二酸化塩素を外

部に供給する装置の例としては、キャリアガスとともに二酸化塩素が充填された耐圧容器を挙げることができる。キャリアガスとしては、二酸化塩素と化学的に反応しないガスを用いることが好ましく、例えば炭酸ガス、窒素ガス、アルゴンやヘリウム等の不活性化ガス、空気等を用いてよい。最も好ましくは、二酸化塩素供給装置として、二酸化塩素ガスが液化炭酸ガスに溶解された状態で充填された耐圧容器を使用してよい。耐圧容器内において二酸化塩素が液化炭酸ガスに溶解した状態で存在させることにより、二酸化塩素の分解を防ぎ、二酸化塩素を安定した状態で保存することが可能である。また、耐圧容器内において二酸化塩素が液化炭酸ガスに溶解した状態で存在させることによって、二酸化塩素により耐圧容器が腐食することを防ぐことも可能である。

[0033] 二酸化塩素ガスが液化炭酸ガスに溶解された状態で充填された耐圧容器を二酸化塩素供給装置として使用する場合、二酸化塩素ガスと液化炭酸ガスとの混合物が装置から放出されると、液化炭酸ガスが直ちに気化して膨張するため、二酸化塩素ガスを非常に効率よく拡散させることができる。また、耐圧容器内に常に一定濃度の二酸化塩素ガスが存在するため、細胞培養装置等の開閉によって一時的に装置内の二酸化塩素ガス濃度が低下しても、迅速に必要な量のガスを供給することができる。

[0034] 二酸化塩素ガスが液化炭酸ガスに溶解された状態で充填された耐圧容器の製造方法は限定されないが、例えば、二酸化塩素を耐圧容器に充填する工程と、二酸化塩素が充填された耐圧容器に液化炭酸ガスを充填しながら、液化炭酸ガスに二酸化塩素を溶解させる工程と含む方法であってよい。その他の例示的な製造方法としては、二酸化塩素を炭酸ガスと共に、耐圧容器に充填する工程を含む方法であってよい。

[0035] 耐圧容器については、例えば市場で入手可能なガスボンベまたはガスタンクであってよく、二酸化塩素が溶解した液化炭酸ガスを液相の状態に取り出すサイフォン式のガスボンベを用いてもよく、二酸化塩素が溶解した液化炭酸ガスを気相の状態に取り出す一般のガスボンベを用いてもよい。一般のガ

スポンベを倒立させた状態で使用すれば、二酸化塩素が溶解した液化炭酸ガスを液相の状態に取り出すことも可能である。

[0036] 耐圧容器に充填される二酸化塩素の濃度は限定されないが、例えば液化炭酸ガス中における二酸化塩素の濃度を  $1 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^5$  ppm（より好ましくは  $1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^4$  ppm、さらに好ましくは  $1 \times 10^{-1} \sim 5 \times 10^3$  ppm）としてよい。

[0037] 構成例 3

図 4 は、構成例 1 の二酸化塩素供給装置として、電気分解式の二酸化塩素発生装置 7 を用いた例を示す。二酸化塩素発生装置 7 には亜塩素酸塩を含む電解液を電気分解するための電気分解槽 8 が設けられていてよく、二酸化塩素発生装置 7 によって產生される二酸化塩素ガスは、配管を通じて細胞培養装置 1 へ供給される。配管と直接的またな間接的に連携する自動制御弁 3 によって、二酸化塩素発生装置 7 から產生されるガスの供給／停止が制御される。なお、電気分解槽 8 は連続的に二酸化塩素ガスを產生するため、細胞培養装置 1 へのガスの供給を停止する場合、產生されたガスは装置外へ排気されてよい。

[0038] 本発明において用いてよい、装置の内部で二酸化塩素を発生させ、それを外部に供給する装置は、例えば電気分解式の二酸化塩素発生装置であってよい。電気分解式の二酸化塩素発生装置の構成は限定されないが、例えば、陰極と陽極とを備えた無隔膜の電解槽内で電解液に直流電流を供給して電気分解を行う二酸化塩素発生装置であってよい。

[0039] 電気分解式の二酸化塩素発生装置において使用してよい電解液は、0.1 重量%～30 重量%の亜塩素酸塩を含む電解液であってよい。電解液中の亜塩素酸塩の割合が0.1 重量%未満の場合は、電気分解に必要な亜塩素酸塩が不足し、十分量の二酸化塩素が発生しない可能性がある。電解液中の亜塩素酸塩の割合が30 重量%を超える場合は、亜塩素酸塩が飽和して結晶が析出し、電気分解の効率が低下する可能性がある。電解液中の亜塩素酸塩の好ましい割合は1 重量%～10 重量%であり、さらに好ましい割合は1 重量%

～3重量％である。

[0040] 電解液に含んでよい亜塩素酸塩の種類は限定されないが、例えば、亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸カリウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸マグネシウム、および亜塩素酸バリウムからなる群から選択される亜塩素酸塩であってよい。

[0041] 電気分解式の二酸化塩素発生装置において使用してよい電解液は、さらに塩化アルカリを含んでよい。塩化アルカリが電気分解されると塩素ガスが発生するが、発生した塩素ガスは直ちに亜塩素酸塩と反応し、二酸化塩素となる。電解液における塩化アルカリの割合は、1重量％以上であることが好ましく、2重量％以上（溶解度未満）であることがさらに好ましい。電解液における塩化アルカリの割合が1重量％未満の場合、塩素ガスが十分に発生せず、二酸化塩素の発生効率が低下し得る。電解液中の塩化アルカリ濃度を高くすると、二酸化塩素を効率よく発生させることができるが、溶解度を超えると電解液中に塩化アルカリが析出して電気分解の効率が低下する。そのため、電解液における塩化アルカリの割合は、塩化アルカリの種類や電解液の温度によって変わるため一概には言えないが、およそ20重量％以下とすることが好ましい。

[0042] 電解液に含んでよい塩化アルカリの種類は限定されないが、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、または塩化カルシウムであってよい。

[0043] 電気分解によって反応槽内に発生した二酸化塩素は、例えば、二酸化塩素と化学的に反応しないキャリアガスによって電解液をバブリングすることにより収集し、本発明のシステムに利用することができる。キャリアガスとしては、例えば炭酸ガス、窒素ガス、アルゴンやヘリウム等の不活性化ガス、空気等を用いてよい。

[0044] 構成例4、5

図5および図6は、構成例3、4における二酸化塩素濃度測定装置を、2つの二酸化塩素濃度測定センサー（5'、5''）を備える二酸化塩素濃度

測定装置とした例を示す。

[0045] 本発明のシステムにおける二酸化塩素濃度測定装置は、1つの二酸化塩素濃度測定センサーのみを用いて実現することもできるが、2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーを備えてもよい。二酸化塩素濃度測定センサー内は一般的に高湿度となりやすいため、2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーを交互に使用するシステムとすることで、センサーの動作を安定させることができる。なお、本発明において使用してよい二酸化塩素濃度測定センサーは、市場で入手可能なものであれば限定されず、例えば理研計器株式会社のGD-70Dを使用することができる。

[0046] 図5および図6に例示するように、2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサー（5'、5''）を備える二酸化塩素濃度測定装置を備えると、一方の二酸化塩素濃度測定センサー5'を細胞培養装置1内の二酸化塩素濃度の測定に使用している際に、他方の二酸化塩素濃度測定センサー5''にゼロガスを通すことで、センサー5''を換気およびゼロ校正することができる。二酸化塩素濃度の測定に使用するセンサーの切り替えは、自動制御弁3'、3''によって定期的に行うことが好ましい。このように、交互に使用される2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーを用いることで、二酸化塩素濃度の測定をさらに安定させることができる。

[0047] 本明細書において用いられる用語は、特定の実施態様を説明するために用いられるのであり、発明を限定する意図ではない。

[0048] また、本明細書において用いられる「含む」との用語は、文脈上明らかに異なる理解をすべき場合を除き、記載された事項（部材、ステップ、要素または数字等）が存在することを意図するものであり、それ以外の事項（部材、ステップ、要素または数字等）が存在することを排除しない。

[0049] 異なる定義が無い限り、ここに用いられるすべての用語（技術用語および科学用語を含む。）は、本発明が属する技術の当業者によって広く理解されるのと同じ意味を有する。ここに用いられる用語は、異なる定義が明示されていない限り、本明細書および関連技術分野における意味と整合的な意味を

有するものとして解釈されるべきであり、理想化され、または、過度に形式的な意味において解釈されるべきではない。

[0050] 本発明の実施態様は模式図を参照しつつ説明される場合があるが、模式図である場合、説明を明確にするために、誇張されて表現されている場合がある。

[0051] 本明細書において、例えば、「1～10重量%」と表現されている場合、当業者は、当該表現が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10重量%を個別具体的に指すことを理解する。

[0052] 本明細書において、成分含有量や数値範囲を示すのに用いられるあらゆる数値は、特に明示がない限り、用語「約」の意味を包含するものとして解釈される。例えば、「10倍」とは、特に明示がない限り、「約10倍」を意味するものと理解される。

[0053] 本明細書中に引用される文献は、それらのすべての開示が、本明細書中に援用されているとみなされるべきであって、当業者は、本明細書の文脈に従って、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、それらの先行技術文献における関連する開示内容を、本明細書の一部として援用して理解する。

## 実施例

### [0054] 実施例 1

本発明の二酸化塩素濃度制御システムを使用して実際に細胞培養装置の二酸化塩素濃度制御試験を行ったデータを図7に示す。試験は、本発明の一実施形態である構成例4（図5）の二酸化塩素濃度の自動制御システムを用いて行った。システムは、細胞培養装置内の二酸化塩素ガス濃度が40ppbを下回ると自動制御弁が開放されて二酸化塩素供給装置から細胞培養装置内へ二酸化塩素ガスが供給され、細胞培養装置内の二酸化塩素濃度が60ppbを上回ると自動制御弁が閉鎖されて二酸化塩素供給装置から細胞培養装置内への二酸化塩素ガスの供給が停止されるように設定された。なお、二酸化塩素濃度測定センサーとしては理研計器株式会社製のGD-70Dを用い、自動制御弁としてはアドバンス電気工業株式会社製の電磁弁（AVH-43

45、AVH-4342)を用いた。

[0055] 図7に示すとおり、本発明のシステムを用いることにより、長期間に渡って、細胞培養装置内の二酸化塩素濃度を所望の範囲に維持することができた。

[0056] 符号の説明

- 1 細胞培養装置
- 2 二酸化塩素供給装置
- 3, 3', 3'' 自動制御弁
- 4 二酸化塩素濃度測定装置
- 5, 5', 5'' 二酸化塩素濃度測定センサー
- 6 二酸化塩素が充填された耐圧容器
- 7 電気分解槽を備える二酸化塩素供給装置
- 8 電気分解槽
- 9 ゼログラスフィルター

## 請求の範囲

- [請求項1] 細胞培養装置における二酸化塩素濃度の自動制御システムであって、
- 、
- 前記システムは、
- ( i ) 第 1 の自動制御弁を備える二酸化塩素供給装置、および、
- ( i i ) 二酸化塩素濃度測定センサーを備える二酸化塩素濃度測定装置、を備え、
- 前記二酸化塩素供給装置および前記二酸化塩素濃度測定装置は、それぞれ前記細胞培養装置に流体的に連通するように接続されており、
- 前記二酸化塩素濃度測定装置によって測定される前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第 1 の値を下回ると、前記第 1 の自動制御弁が開放されて前記二酸化塩素供給装置から前記細胞培養装置内へ二酸化塩素ガスが供給され、前記二酸化塩素濃度測定装置によって測定される前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度が事前に設定された第 2 の値を上回ると、前記第 1 の自動制御弁が閉鎖されて前記二酸化塩素供給装置から前記細胞培養装置内への二酸化塩素ガスの供給が停止され、それにより、前記細胞培養装置内の二酸化塩素濃度を概ね前記第 1 の値と前記第 2 の値の範囲内に維持する、システム。
- [請求項2] 請求項 1 に記載のシステムであって、
- 前記二酸化塩素供給装置が、第 1 の自動制御弁と連携するノズルまたは配管を備える耐圧容器であり、前記耐圧容器にはキャリアガスとともに二酸化塩素が充填されている、システム。
- [請求項3] 請求項 2 に記載のシステムであって、
- 前記キャリアガスが液化炭酸ガスであり、前記液化炭酸ガスに二酸化塩素が溶解されている、システム。

- [請求項4]           請求項3に記載のシステムであって、  
前記液化炭酸ガス中における前記二酸化塩素の濃度が  $1 \times 10^{-2}$   
 $\sim 1 \times 10^5$  ppmである、  
システム。
- [請求項5]           請求項2に記載のシステムであって、  
前記耐圧容器がガスボンベまたはガスタンクである、  
システム。
- [請求項6]           請求項1に記載のシステムであって、  
前記二酸化塩素供給装置が、亜塩素酸塩を含む電解液を電気分解することによって二酸化塩素ガスを発生させる二酸化塩素供給装置である、  
システム。
- [請求項7]           請求項6に記載のシステムであって、  
前記亜塩素酸塩が、亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸カリウム、亜塩素酸リチウム、亜塩素酸カルシウム、亜塩素酸マグネシウム、および亜塩素酸バリウムからなる群から選択される、  
システム。
- [請求項8]           請求項6に記載のシステムであって、  
前記電解液が、0.1重量%～30重量%の亜塩素酸塩を含む、  
システム。
- [請求項9]           請求項1に記載のシステムであって、  
前記二酸化塩素濃度測定装置は2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーを備える、  
システム。
- [請求項10]           請求項9に記載のシステムであって、  
前記2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーは前記細胞培養装置に対して並列に接続されており、  
1つの二酸化塩素濃度測定センサーが前記細胞培養装置内の二酸化

塩素濃度の測定に使用される際、他方の二酸化塩素濃度測定センサーは換気される、  
システム。

[請求項11]       請求項10に記載のシステムであって、  
前記他方の二酸化塩素濃度測定センサーの換気はゼロガスによって行われる、  
システム。

[請求項12]       請求項10に記載のシステムであって、  
前記2つ以上の二酸化塩素濃度測定センサーの切替は、前記第1の自動制御弁とは異なる1または複数の自動制御弁によって定期的に行われる、  
システム。

[請求項13]       請求項1に記載のシステムであって、  
前記第1の自動制御弁と前記二酸化塩素濃度測定装置とは、有線または無線により相互に連携される、  
システム。

[請求項14]       請求項1に記載のシステムであって、  
前記自動制御弁が電磁弁または電動弁である、  
システム。

[請求項15]       請求項1に記載のシステムであって、  
前記細胞培養装置がCO<sub>2</sub>インキュベーターである、  
システム。

[図1]

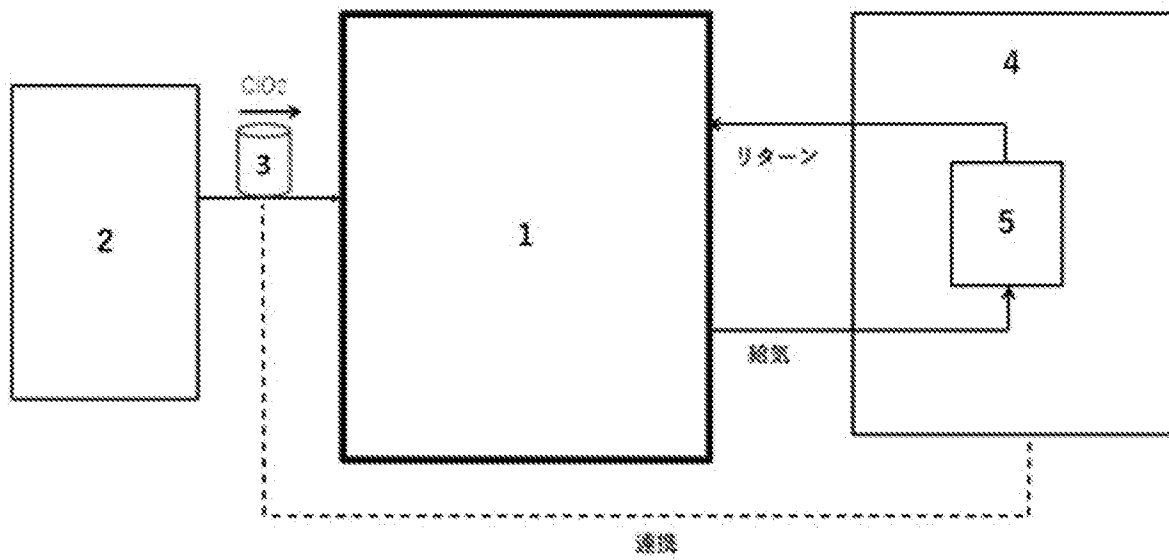


図 1

[図2]

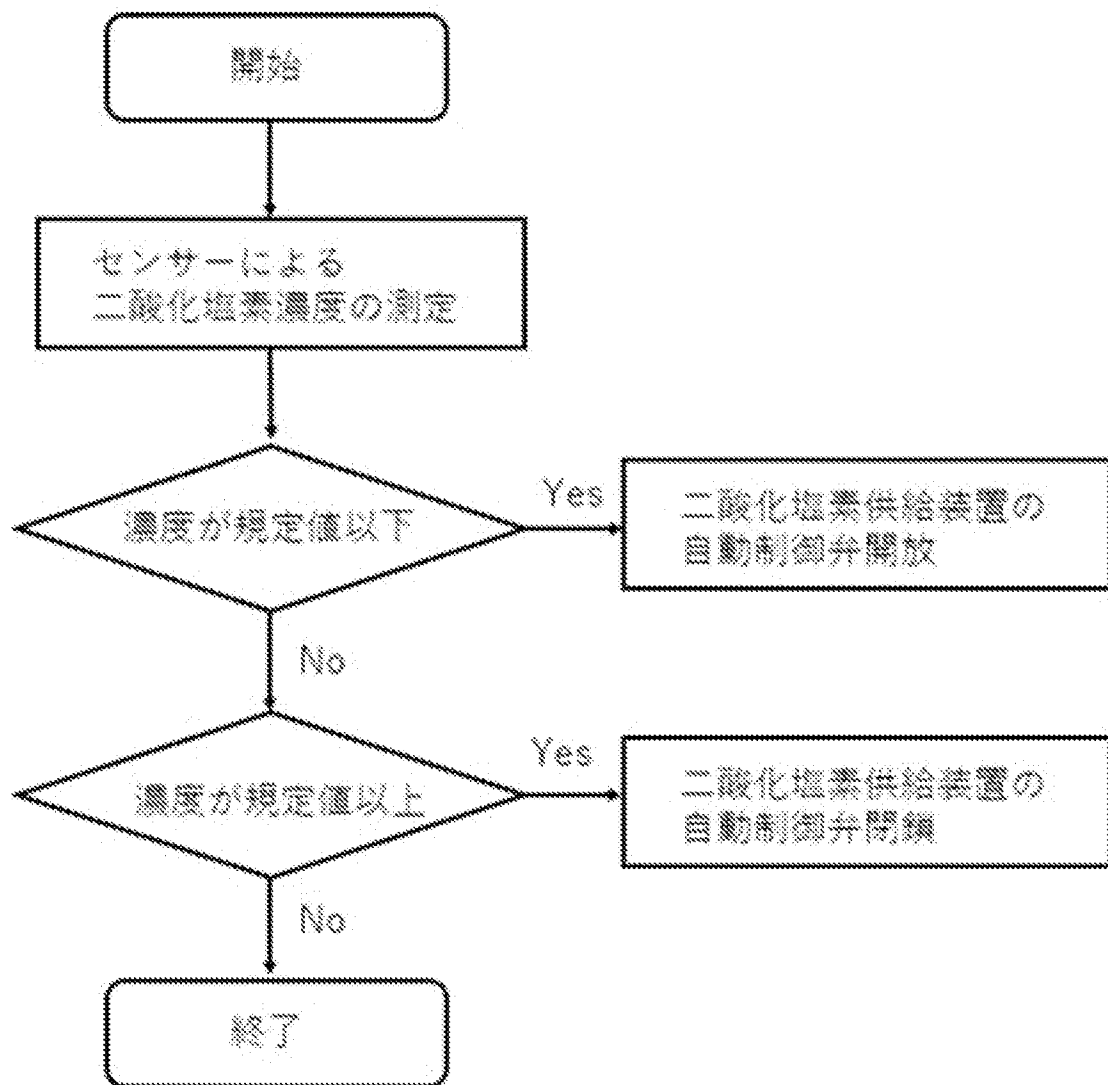


図 2

[図3]

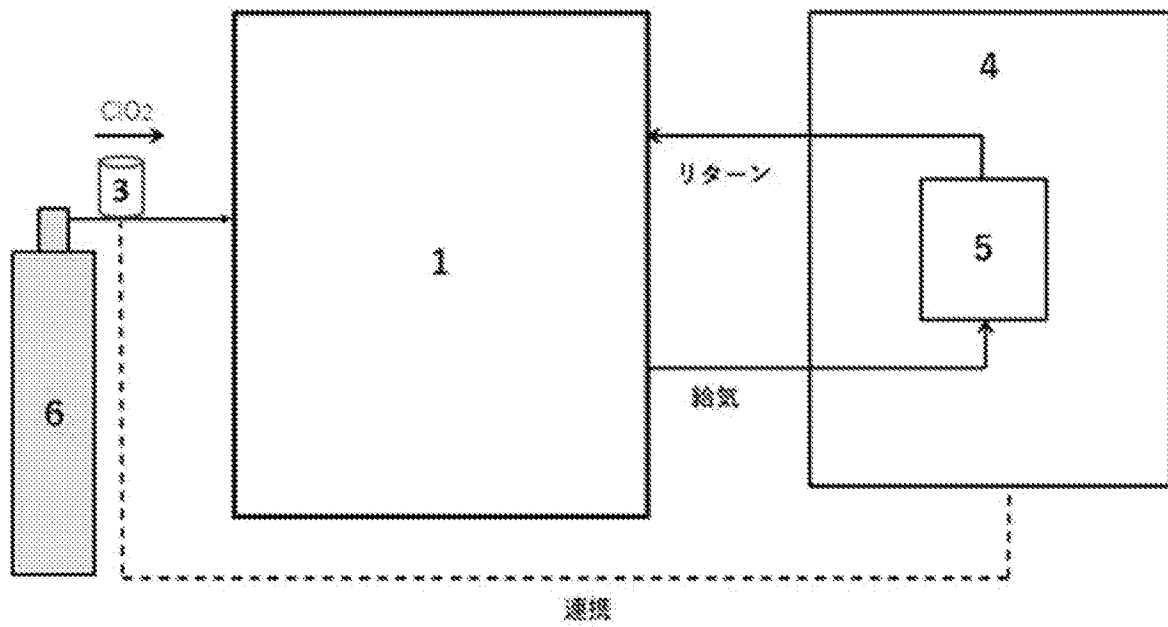


図 3

[図4]

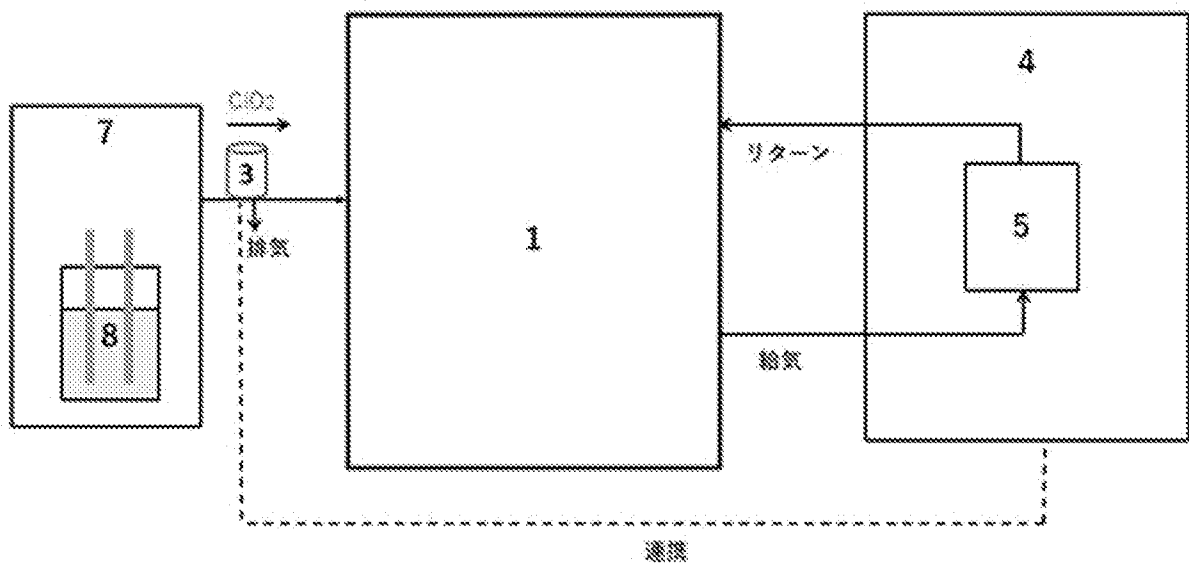


図 4

[図5]

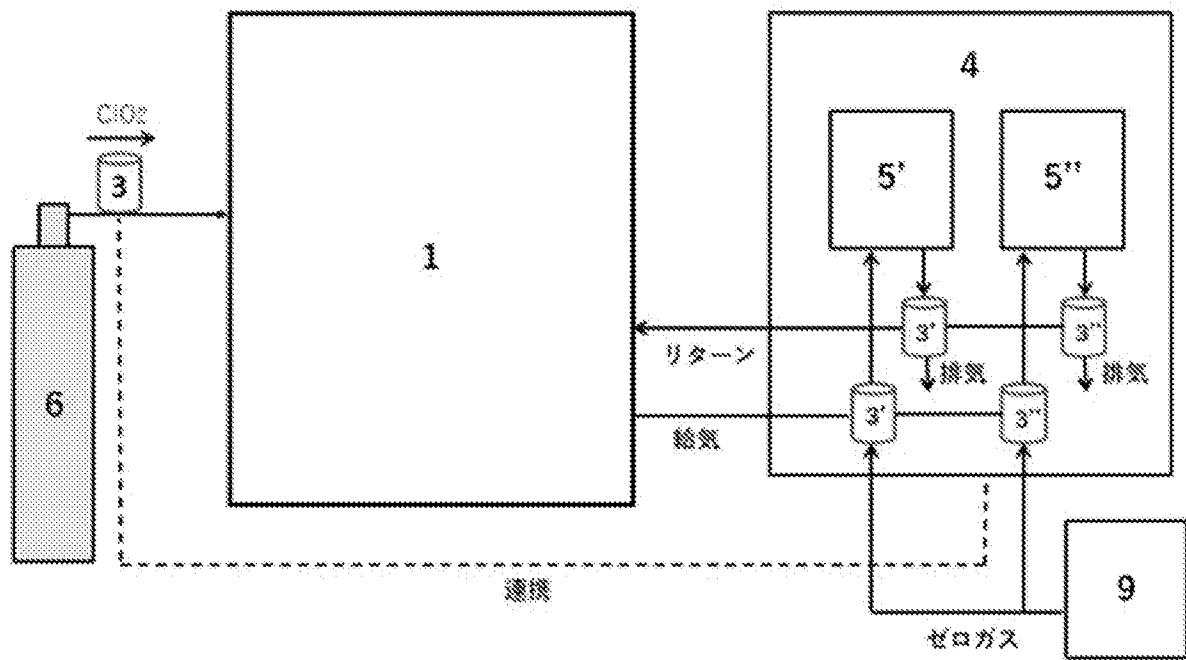


図 5

[図6]

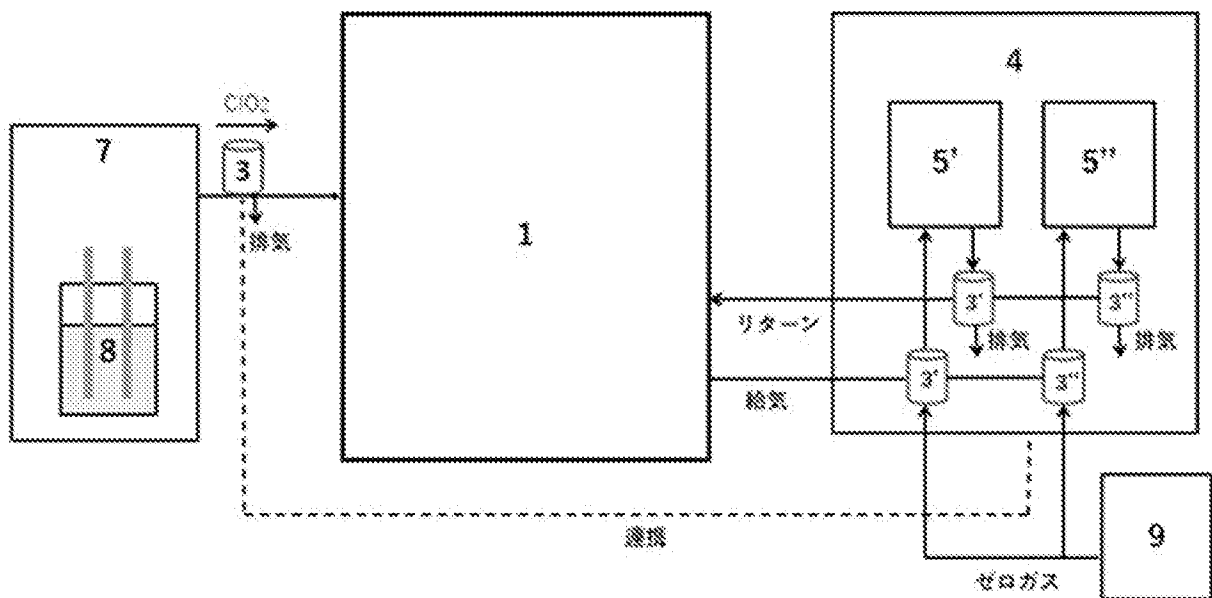
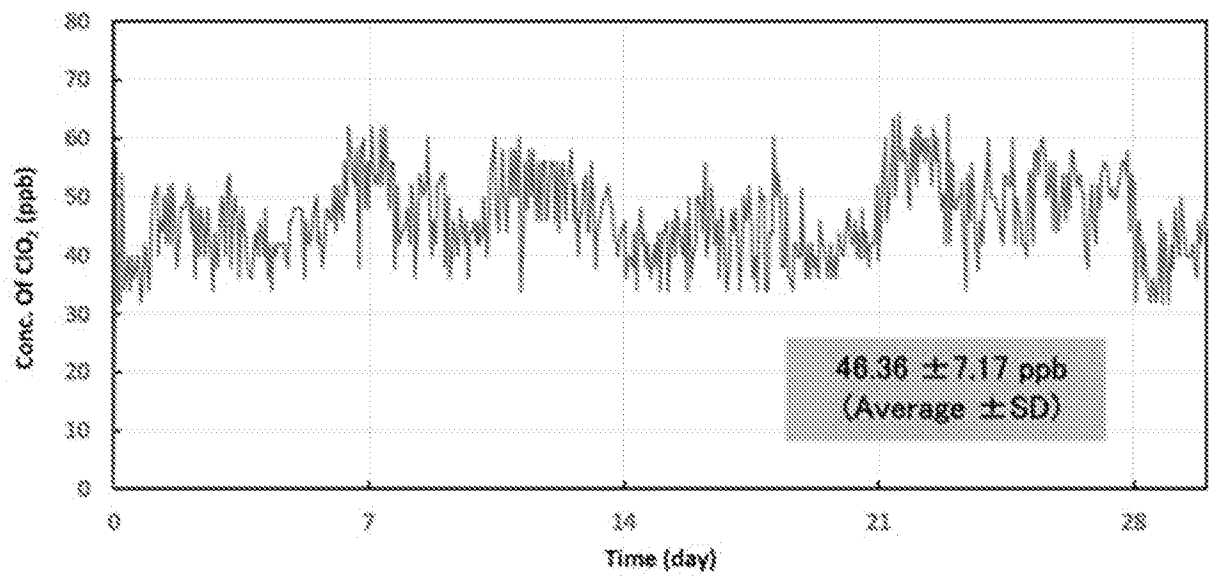


図 6

[図7]



[図7]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/043375

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***C12M 1/36*(2006.01)i; *C12M 1/00*(2006.01)i; *C25B 1/26*(2006.01)i; *C25B 9/00*(2021.01)i; *C25B 15/023*(2021.01)i

FI: C12M1/36; C25B1/26 B; C25B15/023; C25B9/00 C; C12M1/00 C

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)

C12M1/36; C12M1/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024

Registered utility model specifications of Japan 1996-2024

Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2022/0056394 A1 (UPSIDE FOODS, INC.) 24 February 2022 (2022-02-24)                                | 1-15                  |
| Y         | claims, paragraphs [0054]-[0094], fig. 1, 7                                                          | 6-8                   |
| Y         | CN 206980780 U (THE THIRD AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 09 February 2018 (2018-02-09) | 1-15                  |
|           | claims                                                                                               |                       |
| Y         | JP 2014-196207 A (TAKASAGO THERMAL ENGINEERING CO., LTD.) 16 October 2014 (2014-10-16)               | 1-15                  |
|           | claims, paragraph [0001]                                                                             |                       |
| Y         | JP 2019-136005 A (NIHON KOHDEN CORPORATION) 22 August 2019 (2019-08-22)                              | 1-15                  |
|           | claims, paragraph [0013]                                                                             |                       |
| Y         | JP 2014-023455 A (SHIBUYA CORP.) 06 February 2014 (2014-02-06)                                       | 1-15                  |
|           | claims                                                                                               |                       |



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

“&amp;” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 February 2024

Date of mailing of the international search report

20 February 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)  
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915  
Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/043375

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | JP 2014-176730 A (PANASONIC HEALTHCARE CO LTD) 25 September 2014<br>(2014-09-25)<br>claims, paragraph [0082] | 1-15                  |
| Y         | WO 2009/154143 A1 (TAIKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 December 2009<br>(2009-12-23)<br>claims                | 6-8                   |
| Y         | JP 9-279376 A (SUIDO KIKO KAISHA LTD) 28 October 1997 (1997-10-28)<br>claims                                 | 6-8                   |
| Y         | WO 2011/115220 A1 (TAIKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 September 2011<br>(2011-09-22)<br>claims               | 6-8                   |
| A         | JP 2022-93220 A (ABLE CORP.) 23 June 2022 (2022-06-23)<br>claims                                             | 1-15                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/043375**

| Patent document<br>cited in search report |              |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s)                        | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------|----|--------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| US                                        | 2022/0056394 | A1 | 24 February 2022                     | EP 4162022 A1                                  |                                      |
| CN                                        | 206980780    | U  | 09 February 2018                     | (Family: none)                                 |                                      |
| JP                                        | 2014-196207  | A  | 16 October 2014                      | (Family: none)                                 |                                      |
| JP                                        | 2019-136005  | A  | 22 August 2019                       | US 2019/0250073 A1<br>claims, paragraph [0049] |                                      |
| JP                                        | 2014-023455  | A  | 06 February 2014                     | (Family: none)                                 |                                      |
| JP                                        | 2014-176730  | A  | 25 September 2014                    | US 2014/0017132 A1<br>claims, paragraph [0085] |                                      |
|                                           |              |    |                                      | EP 2692848 A1                                  |                                      |
| WO                                        | 2009/154143  | A1 | 23 December 2009                     | US 2011/0100833 A1<br>claims                   |                                      |
|                                           |              |    |                                      | EP 2305858 A1                                  |                                      |
| JP                                        | 9-279376     | A  | 28 October 1997                      | (Family: none)                                 |                                      |
| WO                                        | 2011/115220  | A1 | 22 September 2011                    | US 2013/0043126 A1<br>claims                   |                                      |
|                                           |              |    |                                      | EP 2548997 A1                                  |                                      |
| JP                                        | 2022-93220   | A  | 23 June 2022                         | (Family: none)                                 |                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                              |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））<br>C12M 1/36(2006.01)i; C12M 1/00(2006.01)i; C25B 1/26(2006.01)i; C25B 9/00(2021.01)i;<br>C25B 15/023(2021.01)i<br>FI: C12M1/36; C25B1/26 B; C25B15/023; C25B9/00 C; C12M1/00 C                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              |                |
| 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（IPC））<br>C12M1/36; C12M1/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                              |                |
| 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<br>日本国実用新案公報 1922-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2024年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2024年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2024年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                              |                |
| 国際調査で利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）<br>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                              |                |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                              |                |
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US 2022/0056394 A1 (UPSIDE FOODS, INC.) 24.02.2022 (2022-02-24)<br>Claims, [0054]-[0094], Fig.1,7            | 1-15           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                              | 6-8            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CN 206980780 U (THE THIRD AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY)<br>09.02.2018 (2018-02-09)<br>特許請求の範囲 | 1-15           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 2014-196207 A (高砂熱学工業株式会社) 16.10.2014 (2014-10-16)<br>特許請求の範囲、 [0001]                                     | 1-15           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 2019-136005 A (日本光電工業株式会社) 22.08.2019 (2019-08-22)<br>特許請求の範囲、 [0013]                                     | 1-15           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 2014-023455 A (澁谷工業株式会社) 06.02.2014 (2014-02-06)<br>特許請求の範囲                                               | 1-15           |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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<br>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの<br>“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献<br>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>“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）<br>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>“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<br>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>“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<br>“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<br>“&” 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                              |                |
| 国際調査を完了した日<br>08.02.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 国際調査報告の発送日<br>20.02.2024                                                                                     |                |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁(ISA/JP)<br>〒100-8915<br>日本国<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 権限のある職員（特許庁審査官）<br>林 康子 4N 1195<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3448                                                 |                |

| C. 関連すると認められる文献 |                                                                                        |                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*  | 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<br>請求項の番号 |
| Y               | JP 2014-176730 A (パナソニックヘルスケア株式会社) 25.09.2014 (2014 - 09 - 25)<br>特許請求の範囲、 [ 0 0 8 2 ] | 1-15           |
| Y               | WO 2009/154143 A1 (大幸薬品株式会社) 23.12.2009 (2009 - 12 - 23)<br>特許請求の範囲                    | 6-8            |
| Y               | JP 9-279376 A (水道機工株式会社) 28.10.1997 (1997 - 10 - 28)<br>特許請求の範囲                        | 6-8            |
| Y               | WO 2011/115220 A1 (大幸薬品株式会社) 22.09.2011 (2011 - 09 - 22)<br>特許請求の範囲                    | 6-8            |
| A               | JP 2022-93220 A (エイブル株式会社) 23.06.2022 (2022 - 06 - 23)<br>特許請求の範囲                      | 1-15           |

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/043375

| 引用文献 |              |    | 公表日        | パテントファミリー文献        | 公表日 |
|------|--------------|----|------------|--------------------|-----|
| US   | 2022/0056394 | A1 | 24.02.2022 | EP 4162022 A1      |     |
| CN   | 206980780    | U  | 09.02.2018 | (ファミリーなし)          |     |
| JP   | 2014-196207  | A  | 16.10.2014 | (ファミリーなし)          |     |
| JP   | 2019-136005  | A  | 22.08.2019 | US 2019/0250073 A1 |     |
|      |              |    |            | Claims, [0049]     |     |
| JP   | 2014-023455  | A  | 06.02.2014 | (ファミリーなし)          |     |
| JP   | 2014-176730  | A  | 25.09.2014 | US 2014/0017132 A1 |     |
|      |              |    |            | Claims, [0085]     |     |
|      |              |    |            | EP 2692848 A1      |     |
| WO   | 2009/154143  | A1 | 23.12.2009 | US 2011/0100833 A1 |     |
|      |              |    |            | Claims             |     |
|      |              |    |            | EP 2305858 A1      |     |
| JP   | 9-279376     | A  | 28.10.1997 | (ファミリーなし)          |     |
| WO   | 2011/115220  | A1 | 22.09.2011 | US 2013/0043126 A1 |     |
|      |              |    |            | Claims             |     |
|      |              |    |            | EP 2548997 A1      |     |
| JP   | 2022-93220   | A  | 23.06.2022 | (ファミリーなし)          |     |