

(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
2021年4月1日(01.04.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/059578 A1

(51) 国際特許分類:
C12M 1/00 (2006.01) G16B 40/00 (2019.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/018809

(22) 国際出願日: 2020年5月11日(11.05.2020)

(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 2019-173365 2019年9月24日(24.09.2019) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 中村 直貴 (NAKAMURA, Naoki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 原口 暢之 (HARAGUCHI, Nobuyuki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人太陽国際特許事務所 (TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

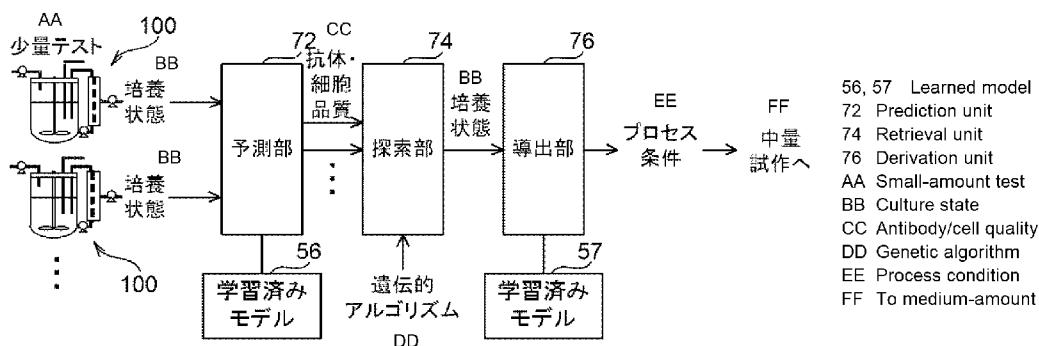
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: INFORMATION PROCESSING DEVICE, INFORMATION PROCESSING METHOD, AND INFORMATION PROCESSING PROGRAM

(54) 発明の名称: 情報処理装置、情報処理方法、及び情報処理プログラム



(57) Abstract: This information processing device predicts the quality of cells and the quality of an antibody produced from the cells on the basis of a cell culture state, retrieves a cell culture state for improving the predicted quality of the cells and the predicted quality of the antibody, and derives a cell culture process condition in which the cell culture state becomes the retrieved culture state.

(57) 要約: 情報処理装置は、細胞の培養状態に基づいて細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測し、予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を探索し、細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する。



WO 2021/059578 A1

明 細 書

発明の名称：

情報処理装置、情報処理方法、及び情報処理プログラム

技術分野

[0001] 本開示は、情報処理装置、情報処理方法、及び情報処理プログラムに関する。

背景技術

[0002] 特開2009-44974号公報には、細胞の品質を予測する予測モデルを構築する方法が開示されている。この方法では、同種の細胞を培養した二つ以上のサンプルについて、培養時間の異なる二つ以上の時点において各サンプルの細胞を撮影して画像を取得し、取得した各画像を解析し、細胞の形態に関する二つ以上の指標について数値データを生成する。また、この方法では、予測目標の実測データをサンプル毎に用意し、生成した数値データを入力値とし、用意した実測データを教師値としてファジィニューラルネットワーク解析し、予測に有効な指標の組合せを示すファジィルールに基づいて出力値を算出する予測モデルを構築する。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0003] 細胞から産生される抗体を利用したバイオ医薬品の製造に用いられる細胞の培養方式として灌流培養がある。灌流培養は、細胞を含む培養液を連続的に濾過及び排出し、一方で栄養成分を含む新鮮な培地を連続的に培養槽に供給する培養方式である。灌流培養は、連続培養とも称される。

[0004] 灌流培養において変更することができる細胞培養のプロセス条件の数及び各プロセス条件の設定値は非常に多いため、全ての組み合わせを実験して最適なプロセス条件を探索することは困難である。このため、一定数の異なるプロセス条件で細胞培養を行い、実験結果が最も良かったプロセス条件を選択することが行われる。この選択したプロセス条件は、実験を行った範囲内

のプロセス条件の中では最適なものではあるが、より適切なプロセス条件も存在し得る。そのような適切なプロセス条件を導出することができれば、灌流培養を効果的に支援することができる。

[0005] 特開2009-44974号公報に記載の技術は、予測モデルを用いて、2つの異なる時点で細胞を撮影して得られた画像から、細胞の品質を予測するものであり、プロセス条件を導出するものではない。

[0006] 本開示は、以上の事情を鑑みてなされたものであり、灌流培養を効果的に支援することができる情報処理装置、情報処理方法、及び情報処理プログラムを提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本開示の情報処理装置は、細胞の培養状態に基づいて細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測する予測部と、予測部により予測された抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を探索する探索部と、細胞の培養状態が、探索部により探索された培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する導出部と、を備える。

[0008] なお、本開示の情報処理装置は、培養状態が、細胞数、培地のpH、培地の溶存気体濃度、及び培地の気体移動容量係数を含んでもよい。

[0009] また、本開示の情報処理装置は、プロセス条件が、培地を攪拌する攪拌装置の単位時間あたりの回転数及び培地の単位体積あたりのガス通気量を含んでもよい。

[0010] また、本開示の情報処理装置は、予測部が、培養状態、抗体の品質及び細胞の品質を用いて予め学習された学習済みモデルと、細胞の培養状態とに基づいて、抗体の品質及び細胞の品質を予測してもよい。

[0011] また、本開示の情報処理装置は、導出部が、プロセス条件及び培養状態を用いて予め学習された学習済みモデルと、細胞の培養状態とに基づいて、プロセス条件を導出してもよい。

[0012] また、本開示の情報処理装置は、探索部が、予め定められた探索アルゴリズムに従って、細胞の培養状態を探索してもよい。

[0013] また、本開示の情報処理装置は、探索アルゴリズムが、遺伝的アルゴリズムであってもよい。

[0014] また、本開示の情報処理方法は、細胞の培養状態に基づいて細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測し、予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を探索し、細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する処理をコンピュータが実行するものである。

[0015] また、本開示の情報処理プログラムは、細胞の培養状態に基づいて細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測し、予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を探索し、細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する処理をコンピュータに実行させるためのものである。

発明の効果

[0016] 本開示によれば、灌流培養を効果的に支援することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]細胞培養装置の構成の一例を示す図である。

[図2]抗体医薬品の開発の流れを説明するための図である。

[図3]情報処理装置のハードウェア構成の一例を示すブロック図である。

[図4]第1の学習用データの一例を示す図である。

[図5]第1の学習用データを説明するための図である。

[図6]第2の学習用データの一例を示す図である。

[図7]第2の学習用データを説明するための図である。

[図8]情報処理装置の学習フェーズにおける機能的な構成の一例を示すブロック図である。

[図9]第1の学習済みモデルの一例を示す図である。

[図10]第2の学習済みモデルの一例を示す図である。

[図11]学習処理の一例を示すフローチャートである。

[図12]情報処理装置の運用フェーズにおける機能的な構成の一例を示すブ

ック図である。

[図13]情報処理装置の運用フェーズにおける処理の流れの一例を示す図である。

[図14]遺伝的アルゴリズムにおける個体の交叉を説明するための図である。

[図15]遺伝的アルゴリズムにおける突然変異を説明するための図である。

[図16]プロセス条件表示画面の一例を示す図である。

[図17]プロセス条件導出処理の一例を示すフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、図面を参照して、本開示の技術を実施するための形態例を詳細に説明する。

[0019] 図1を参照して、本実施形態に係る細胞培養装置100の構成を説明する。細胞培養装置100は、例えば、動物細胞において、抗体を発現させるための細胞培養に好適に用いることができる。

[0020] 抗体の発現に用いる細胞としては、特に限定されないが、動物細胞、植物細胞、酵母等の真核細胞、枯草菌等の原核細胞及び大腸菌等が挙げられる。CHO細胞、BHK-21細胞及びSP2/O-Ag14細胞等の動物細胞が好ましく、CHO細胞がより好ましい。

[0021] 動物細胞において、発現させる抗体としては、特に限定されないが、例えば、抗IL-6レセプター抗体、抗IL-6抗体、抗グリピカン-3抗体、抗CD3抗体、抗CD20抗体、抗GPIIb/IIIa抗体、抗TNF抗体、抗CD25抗体、抗EGFR抗体、抗Her2/neu抗体、抗RSV抗体、抗CD33抗体、抗CD52抗体、抗IgE抗体、抗CD11a抗体、抗VEGF抗体及び抗VLA4抗体等が挙げられる。抗体としては、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ及びサル等の動物由来のモノクローナル抗体だけでなく、キメラ抗体、ヒト化抗体及びbispecific抗体等人為的に改変した抗体も含む。

[0022] 得られた抗体又はその断片は、均一にまで精製することができる。抗体又はその断片の分離及び精製は通常のポリペプチドで使用されている分離及び精製方法を使用すればよい。例えば、アフィニティークロマトグラフィー等

のクロマトグラフィーカラム、フィルタ、限外濾過、塩析、透析、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動及び等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離及び精製することができるが、これらに限定されるものではない。得られた抗体の濃度測定は吸光度の測定又は酵素結合免疫吸着検定法 (Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA) 等により行うことができる。

[0023] 図1に示すように、細胞培養装置100は、細胞を含む細胞懸濁液を収容する培養容器10と、培養容器10から抜き出された細胞懸濁液に対して膜分離処理を施すフィルタ膜24を有するフィルタ部20と、を含む。細胞培養装置100は、更に、フィルタ膜24によって阻止された成分を培養容器10に戻す循環流路としての流路32と、細胞懸濁液のフィルタ膜24を透過した成分をフィルタ部20の外部に排出する流路33と、を含む。また、細胞培養装置100は、新鮮な培地を培養容器10に供給するための流路38と、流路38の途中に設けられたポンプP3と、を含む。

[0024] 培養容器10は、抗体の発現に用いる細胞と培地とを含む細胞懸濁液を収容する容器である。培養容器10の内部には、攪拌翼を有する攪拌装置11が設けられている。攪拌装置11の攪拌翼を回転させることで、培養容器10の内部に細胞とともに収容された培地が攪拌され、培地の均質性が保たれる。

[0025] 細胞培養装置100においては、培養容器10内の細胞の濃度が過度に高くなることを防止するために、培養期間内における適切なタイミングで培養容器10内の細胞の一部（例えば10%程度）を抜き取るセルブリード処理が行われる。セルブリード処理において、培養容器10内の細胞は、流路39を介して培養容器10の外部に排出される。

[0026] 流路31は、一端が培養容器10の底部に接続され、他端がフィルタ部20の流入口20aに接続されている。流路31の途中には、培養容器10に収容されている細胞懸濁液を抜き出して、フィルタ部20に送るポンプP1が設けられている。

[0027] フィルタ部20は、容器21と、容器21内の空間を供給側22と透過側23とに隔て、培養容器10から抜き出された細胞懸濁液に対して膜分離処理を施すフィルタ膜24と、を備える。また、フィルタ部20は、供給側22において、細胞懸濁液が流入する流入口20aと細胞懸濁液が流出する流出口20bとを有する。培養容器10から抜き出された細胞懸濁液は、流入口20aから容器21の内部に流入して流出口20bから容器21の外部に流出する間にフィルタ膜24上を通過する。フィルタ部20は、膜分離処理の対象となる液体をフィルタ膜24の膜面に沿って（すなわち、膜面と平行な方向に）流しながら、透過成分を透過側23に送るタンジェンシャルフロー（クロスフロー）方式による膜分離処理を行う。フィルタ膜24による膜分離処理の方式であるタンジェンシャルフロー方式は、培養容器10から抜き出された細胞懸濁液がフィルタ膜24の膜面に沿って平行に一方向に循環する流れを形成するものであってもよいし、細胞懸濁液がフィルタ膜24の膜面に沿って平行に交互に往復する流れを形成するものであってもよい。循環する流れを形成する場合、例えばスペクトラムラボラトリーズ社のKrosFlo灌流培養フローパス装置（KML-100、KPS-200、KPS-600）を好適に用いることができる。また交互に往復する流れを形成する場合、REPLIGEN社のATFsystemを好適に用いることができる。

[0028] 細胞懸濁液に含まれる比較的サイズの大きい成分は、フィルタ膜24を透過せず、流出口20bから容器21の外部に流出し、流路32を介して培養容器10の内部に戻される。すなわち、培養容器10から抜き出された細胞懸濁液のうち、フィルタ膜24によって阻止された成分は、流路32を介して培養容器10の内部に戻される。一方、細胞懸濁液に含まれる比較的サイズの小さい成分は、フィルタ膜24を透過して、透過側23に設けられた排出口20cから容器21の外部に排出される。フィルタ部20の排出口20cには、ポンプP2が設けられた流路33が接続されており、透過側23に排出された成分は、排出口20cから流路33を介して容器21の外部に排出される。

- [0029] 本実施形態に係る細胞培養装置100において、フィルタ膜24は、細胞と、細胞培養に不要な成分と、を分離する目的で用いられる。細胞培養に不要な成分として、細胞の死骸、細胞の破砕物、DNA、HCP、抗体、及び老廃物等が挙げられる。すなわち、フィルタ膜24は、細胞培養に不要な成分を透過させる一方、細胞の透過を阻止するのに好適な分離性能を有している。
- [0030] 以上のように培養容器10から排出された細胞培養に不要な成分は、次の工程である抗体の精製工程に送られる。
- [0031] 抗体医薬品の受託開発では、顧客より細胞を受託し、受託した細胞を培養することによって抗体を生産する。この受託開発では、一例として図2に示すように、比較的小規模な細胞培養装置100を用いて、種々のプロセス条件で灌流培養を行う少量テストで、適切なプロセス条件を決定する。次に、比較的中規模な細胞培養装置100を用いて、少量テストで決定したプロセス条件で灌流培養を行う中量試作で抗体及び細胞の品質確認を行う。中量試作での抗体及び細胞の品質確認の完了後に、比較的大規模な細胞培養装置100を用いて、灌流培養を行うことによって抗体を生産する。
- [0032] 本実施形態では、上記の少量テストにおいて、次の中量試作で用いる、より適切なプロセス条件を導出する例を説明する。
- [0033] 次に、図3を参照して、細胞培養装置100に接続される情報処理装置40のハードウェア構成を説明する。図3に示すように、情報処理装置40は、CPU (Central Processing Unit) 41、メモリ42、記憶部43、液晶ディスプレイ等の表示部44、キーボードとマウス等の入力部45、及び外部I/F (InterFace) 46を含む。CPU 41、メモリ42、記憶部43、表示部44、入力部45、及び外部I/F 46は、バス47に接続される。外部I/F 46には、測定部48が接続される。情報処理装置40の例としては、パーソナルコンピュータ又はサーバコンピュータ等が挙げられる。
- [0034] 記憶部43は、HDD (Hard Disk Drive)、SSD (Solid State Drive)、又はフラッシュメモリ等によって実現される。記憶媒体としての記憶部

43には、学習プログラム50及び情報処理プログラム52が記憶される。CPU41は、記憶部43から学習プログラム50を読み出してからメモリ42に展開し、展開した学習プログラム50を実行する。また、CPU41は、記憶部43から情報処理プログラム52を読み出してからメモリ42に展開し、展開した情報処理プログラム52を実行する。また、記憶部43には、第1の学習用データ54及び第2の学習用データ55が記憶される。また、記憶部43には、第1の学習済みモデル56及び第2の学習済みモデル57が記憶される。

[0035] 測定部48は、細胞培養装置100を用いた細胞培養における細胞の培養状態を測定する各種の測定装置を含む。培養状態の例としては、例えば、培養容器10に收容される細胞の数（以下、単に「細胞数」という）、培地のpH、培地の溶存気体濃度（例えば、溶存酸素濃度）、及び培地の気体移動容量係数（例えば、酸素移動容量係数： $k_L A$ ）等が挙げられる。細胞の数とは、生存細胞の数と死細胞の数との合計を意味する。

[0036] 図4及び図5を参照して、本実施形態に係る学習用データ54の詳細を説明する。図4に示すように、学習用データ54は、説明変数である細胞培養における培養状態と、説明変数に対応する目的変数である細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質とを複数セット含む学習用のデータセットである。抗体の品質の例としては、抗体の濃度、抗体の凝集物量、抗体の分解物量、及び未成熟糖鎖量等が挙げられる。細胞の品質の例としては、細胞の生存率及び細胞の生存数等が挙げられる。抗体の品質及び細胞の品質は、これらの指標値の1つでもよいし、複数の組み合わせでもよい。また、抗体の品質及び細胞の品質は、これらの1つ又は複数の組み合わせを予め定められた判定基準に従って複数段階（例えば、A～Dの4段階）に判定した評価値でもよい。

[0037] 図5に示すように、本実施形態では、過去の細胞培養において、細胞培養を開始してから細胞が増殖する期間として予め定められた期間 n （以下、「細胞増殖期間」という）が経過した時点で取得された培養状態が学習用デー

タ54に含まれる。更に、本実施形態では、取得された培養状態に対応付けられた、培養状態を取得してから予め定められた期間 m を経過した後の抗体の品質及び細胞の品質も学習用データ54に含まれる。例えば、少量テストが30日間行われ、細胞増殖期間が10日間である場合は、図4及び図5の n は10であり、 m は20となる。なお、 n 及び m はこの例に限定されず、例えば、 n が5で、 m が9、すなわち、細胞培養を開始してから5日後の培養状態に、細胞培養を開始してから14日後の抗体の品質及び細胞の品質を対応付けてもよい。細胞増殖期間が経過した時点で取得された培養状態を用いているのは、細胞増殖期間は、培養状態が安定しないことが多いためである。

[0038] 図6及び図7を参照して、本実施形態に係る学習用データ55の詳細を説明する。図6に示すように、学習用データ55は、説明変数である培養状態と、説明変数に対応する目的変数である細胞培養におけるプロセス条件と、を複数セット含む学習用のデータセットである。プロセス条件の例としては、攪拌装置11の単位時間あたりの回転数（以下、「攪拌回転数」という）、培養容器10に收容される培地の単位体積あたりのガス通気量、及び培養容器10に收容される培地の温度等が挙げられる。

[0039] 図7に示すように、学習用データ55に含まれる各データは、過去の細胞培養において、定期的（例えば、1日に1回）に取得されたプロセス条件と、そのプロセス条件で培養された細胞の培養状態とを含む。

[0040] 学習済みモデル56は、学習用データ54を用いて予め学習されたモデルであり、学習済みモデル57は、学習用データ55を用いて予め学習されたモデルである。学習済みモデル56及び学習済みモデル57の例としては、ニューラルネットワークモデルが挙げられる。学習済みモデル56及び学習済みモデル57は、後述する学習フェーズで情報処理装置40により生成される。

[0041] 次に、図8を参照して、情報処理装置40の学習フェーズにおける機能的な構成について説明する。図8に示すように、情報処理装置40は、取得部

60及び学習部62を含む。CPU41が学習プログラム50を実行することで、取得部60及び学習部62として機能する。

[0042] 取得部60は、学習用データ54及び学習用データ55を記憶部43から取得する。学習部62は、取得部60により取得された学習用データ54を教師データとしてモデルを学習させることによって、学習済みモデル56を生成する。そして、学習部62は、生成した学習済みモデル56を記憶部43に記憶する。

[0043] 一例として図9に示すように、学習部62による学習によって、培養状態を入力とし、抗体の品質及び細胞の品質を出力とした学習済みモデル56が生成される。学習部62による学習には、例えば、誤差逆伝播法が用いられる。なお、学習済みモデル56は、中間層を複数有するディープニューラルネットワークモデルでもよい。また、学習済みモデル56として、ニューラルネットワーク以外のモデルを適用してもよい。

[0044] また、学習部62は、取得部60により取得された学習用データ55を教師データとしてモデルを学習させることによって、学習済みモデル57を生成する。そして、学習部62は、生成した学習済みモデル57を記憶部43に記憶する。

[0045] 一例として図10に示すように、学習部62による学習によって、培養状態を入力とし、プロセス条件を出力とした学習済みモデル57が生成される。学習部62による学習には、例えば、誤差逆伝播法が用いられる。なお、学習済みモデル57は、中間層を複数有するディープニューラルネットワークモデルでもよい。また、学習済みモデル57として、ニューラルネットワーク以外のモデルを適用してもよい。

[0046] 次に、図11を参照して、本実施形態に係る情報処理装置40の学習フェーズにおける作用を説明する。CPU41が学習プログラム50を実行することによって、図11に示す学習処理が実行される。

[0047] 図11のステップS10で、取得部60は、学習用データ54及び学習用データ55を記憶部43から取得する。ステップS12で、学習部62は、

前述したように、ステップS10で取得された学習用データ54を教師データとしてモデルを学習させることによって、学習済みモデル56を生成する。そして、学習部62は、生成した学習済みモデル56を記憶部43に記憶する。

[0048] また、学習部62は、前述したように、ステップS10で取得された学習用データ55を教師データとしてモデルを学習させることによって、学習済みモデル57を生成する。そして、学習部62は、生成した学習済みモデル57を記憶部43に記憶する。ステップS12が終了すると、学習処理が終了する。

[0049] 次に、図12を参照して、本実施形態に係る情報処理装置40の運用フェーズにおける機能的な構成について説明する。図12に示すように、情報処理装置40は、取得部70、予測部72、探索部74、導出部76、及び出力部78を含む。CPU41が情報処理プログラム52を実行することで、取得部70、予測部72、探索部74、導出部76、及び出力部78として機能する。

[0050] 取得部70は、細胞増殖期間が経過した時点で測定部48により測定された、細胞培養装置100を用いた細胞培養における細胞の培養状態を取得する。本実施形態では、取得部70は、この培養状態を、少量テストにおける複数の細胞培養装置100のそれぞれから取得する。

[0051] 予測部72は、学習済みモデル56と、取得部70により取得された培養状態とに基づいて、細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測する。具体的には、予測部72は、取得部70により取得された培養状態を学習済みモデル56に入力する。学習済みモデル56は、前述したように、培養状態を入力とし、予め定められた期間mを経過した後の抗体の品質及び細胞の品質を出力として学習されたモデルである。このため、学習済みモデル56からの出力は、培養状態を取得部70が取得した時点から予め定められた期間mを経過した後の抗体の品質及び細胞の品質の予測値となる。このように、予測部72によって、少量テストを行っている各細胞培養装置100

における培養状態から、最終的な抗体の品質及び細胞の品質が予測される（図13も参照）。

[0052] 図13に示すように、探索部74は、予測部72により予測された抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を、予め定められた探索アルゴリズムに従って探索する。本実施形態では、探索部74は、探索アルゴリズムとして遺伝的アルゴリズムを用いる。

[0053] 具体的には、まず、探索部74は、遺伝的アルゴリズムにおける評価基準として、各細胞培養装置100について予測部72により予測された抗体の品質及び細胞の品質のうち、最も良い抗体の品質及び細胞の品質を設定する。次に、探索部74は、初期の個体の集団をランダムに生成する。ここでいう個体とは、細胞培養における細胞の培養状態である。

[0054] 次に、探索部74は、各個体の評価値を導出する。本実施形態では、探索部74は、各個体を学習済みモデル56に入力し、学習済みモデル56から出力される抗体の品質及び細胞の品質を各個体の評価値として導出する。

[0055] 次に、探索部74は、図14に示すように、2つの個体を選択し、選択した個体を交叉させる。また、探索部74は、図15に示すように、交叉させた個体に対して一定の確率で突然変異を発生させる。ルーレット選択及びトーナメント選択等の2つの個体の選択手法と、二点交叉及び多点交叉等の交叉手法と、突然変異の発生確率とは特に限定されず、予め実験的に定めておけばよい。探索部74は、この個体の選択、交叉、及び突然変異による次の世代の個体の生成を、次の世代の個数が予め定められた個数になるまで行う。

[0056] そして、探索部74は、次の世代の各個体を学習済みモデル56に入力することによって、次の世代の各個体の評価値を導出する。探索部74は、以上のような次の世代の個体の生成を、個体の評価値が、設定した評価基準を上回るまで繰り返す。以上の処理によって、探索部74は、設定した評価基準を上回る個体を探索する。このように探索された個体が、予測部72により予測された抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態である。

- [0057] 図13に示すように、導出部76は、学習済みモデル57と、探索部74により探索された培養状態とに基づいて、細胞の培養状態が、探索部74により探索された培養状態となるプロセス条件を導出する。具体的には、導出部76は、探索部74により探索された培養状態を学習済みモデル57に入力する。学習済みモデル57からは、細胞の培養状態が、入力された培養状態となるプロセス条件が出力される。この出力されたプロセス条件が導出部76により導出されるプロセス条件である。
- [0058] 出力部78は、導出部76により導出されたプロセス条件を表示部44に出力することによって表示する。この出力により、一例として図16に示すプロセス条件表示画面が表示部44に表示される。図16に示すように、プロセス条件表示画面では、導出部76により導出されたプロセス条件が表示される。ユーザは、表示されたプロセス条件を確認し、中量試作でのプロセス条件として使用する。
- [0059] 次に、図17を参照して、本実施形態に係る情報処理装置40の運用フェーズにおける作用を説明する。CPU41が情報処理プログラム52を実行することによって、図17に示す品質予測処理が実行される。図17に示す品質予測処理は、少量テストでの灌流培養を開始した後で、かつ細胞増殖期間が経過したタイミングに実行される。
- [0060] 図17のステップS20で、取得部70は、細胞増殖期間が経過した時点で測定部48により測定された、細胞培養装置100を用いた細胞培養における細胞の培養状態を取得する。取得部70は、この培養状態を、少量テストにおける複数の細胞培養装置100のそれぞれから取得する。
- [0061] ステップS22で、予測部72は、前述したように、ステップS20で取得されたそれぞれに培養状態について、学習済みモデル56と、培養状態とに基づいて、細胞から産生される抗体の品質及び細胞の品質を予測する。ステップS24で、探索部74は、前述したように、ステップS22で予測された抗体の品質及び細胞の品質を良化する細胞の培養状態を、予め定められた探索アルゴリズムに従って探索する。

- [0062] ステップS 2 6で、導出部7 6は、前述したように、学習済みモデル5 7と、ステップS 2 4で探索された培養状態とに基づいて、細胞の培養状態が、ステップS 2 4で探索された培養状態となるプロセス条件を導出する。ステップS 2 8で、出力部7 8は、ステップS 2 6で導出されたプロセス条件を表示部4 4に出力することによって表示する。ステップS 2 8の処理が終了すると、品質予測処理が終了する。
- [0063] 以上説明したように、本実施形態によれば、抗体の品質及び細胞の品質から直接プロセス条件を導出するのではなく、培養状態を介して抗体の品質及び細胞の品質からプロセス条件を導出している。抗体の品質及び細胞の品質とプロセス条件とに比較して、プロセス条件と培養状態、並びに培養状態と抗体の品質及び細胞の品質は関連性が高い。従って、より適切なプロセス条件を精度良く導出することができる結果、灌流培養を効果的に支援することができる。
- [0064] なお、上記実施形態では、探索アルゴリズムとして、遺伝的アルゴリズムを適用した場合について説明したが、これに限定されない。例えば、探索アルゴリズムとして、ベイズ最適化等の遺伝的アルゴリズム以外のアルゴリズムを適用してもよい。
- [0065] また、上記実施形態において、学習フェーズでの学習に用いた細胞と、運用フェーズで用いる細胞とは種類が異なってもよい。この場合、例えば、ある細胞についての学習用データ5 4、5 5から、学習済みモデル5 6、5 7を生成する。この場合、運用フェーズでは、運用フェーズで用いる細胞について、学習フェーズに比較して少量の学習用データ5 4、5 5を収集する。そして、この少量の学習用データ5 4、5 5を用いて、学習済みモデル5 6、5 7を再学習させる。このような再学習は、転移学習とも称される。このような再学習により学習期間を短縮することができる。この再学習の際に、学習済みモデル5 6、5 7の中間層の層数及びノード数等のパラメータを変更してもよい。
- [0066] また、上記実施形態における情報処理装置4 0の各機能部等の各種の処理

を実行する処理部 (processing unit) のハードウェア的な構造としては、次に示す各種のプロセッサ (processor) を用いることができる。上記各種のプロセッサには、前述したように、ソフトウェア (プログラム) を実行して各種の処理部として機能する汎用的なプロセッサであるCPUに加えて、FPGA (Field Programmable Gate Array) 等の製造後に回路構成を変更可能なプロセッサであるプログラマブルロジックデバイス (Programmable Logic Device : PLD) 、ASIC (Application Specific Integrated Circuit) 等の特定の処理を実行させるために専用に設計された回路構成を有するプロセッサである専用電気回路等が含まれる。

[0067] 1つの処理部は、これらの各種のプロセッサのうちの1つで構成されてもよいし、同種又は異種の2つ以上のプロセッサの組み合わせ (例えば、複数のFPGAの組み合わせや、CPUとFPGAとの組み合わせ) で構成されてもよい。また、複数の処理部を1つのプロセッサで構成してもよい。

[0068] 複数の処理部を1つのプロセッサで構成する例としては、第1に、クライアント及びサーバ等のコンピュータに代表されるように、1つ以上のCPUとソフトウェアの組み合わせで1つのプロセッサを構成し、このプロセッサが複数の処理部として機能する形態がある。第2に、システムオンチップ (System On Chip : SoC) 等に代表されるように、複数の処理部を含むシステム全体の機能を1つのIC (Integrated Circuit) チップで実現するプロセッサを使用する形態がある。このように、各種の処理部は、ハードウェア的な構造として、上記各種のプロセッサの1つ以上を用いて構成される。

[0069] 更に、これらの各種のプロセッサのハードウェア的な構造としては、より具体的には、半導体素子等の回路素子を組み合わせた電気回路 (circuitry) を用いることができる。

[0070] また、上記実施形態では、学習プログラム50及び情報処理プログラム52が記憶部43に予め記憶 (インストール) されている態様を説明したが、これに限定されない。学習プログラム50及び情報処理プログラム52は、CD-ROM (Compact Disc Read Only Memory) 、DVD-ROM (Digital

l Versatile Disc Read Only Memory) 、及びUSB (Universal Serial Bus) メモリ等の記録媒体に記録された形態で提供されてもよい。また、学習プログラム50及び情報処理プログラム52は、ネットワークを介して外部装置からダウンロードされる形態としてもよい。

[0071] 以上の記載から、以下の付記項に係る技術を把握することができる。

[0072] [付記項]

プロセッサと、

前記プロセッサに内蔵又は接続されたメモリと、を備え、

前記プロセッサは、

細胞の培養状態に基づいて前記細胞から産生される抗体の品質及び前記細胞の品質を予測し、

予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する前記細胞の培養状態を探索し、

前記細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する

情報処理装置。

[0073] 2019年9月24日に出願された日本国特許出願2019-173365号の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。また、本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] 細胞の培養状態に基づいて前記細胞から産生される抗体の品質及び前記細胞の品質を予測する予測部と、
前記予測部により予測された抗体の品質及び細胞の品質を良化する前記細胞の培養状態を探索する探索部と、
前記細胞の培養状態が、前記探索部により探索された培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する導出部と、
を備えた情報処理装置。
- [請求項2] 前記培養状態は、細胞数、培地のpH、培地の溶存気体濃度、及び培地の気体移動容量係数を含む
請求項1に記載の情報処理装置。
- [請求項3] 前記プロセス条件は、培地を攪拌する攪拌装置の単位時間あたりの回転数及び培地の単位体積あたりのガス通気量を含む
請求項1又は請求項2に記載の情報処理装置。
- [請求項4] 前記予測部は、前記培養状態、前記抗体の品質及び前記細胞の品質を用いて予め学習された学習済みモデルと、前記細胞の培養状態とに基づいて、前記抗体の品質及び前記細胞の品質を予測する
請求項1から請求項3の何れか1項に記載の情報処理装置。
- [請求項5] 前記導出部は、前記プロセス条件及び前記培養状態を用いて予め学習された学習済みモデルと、前記細胞の培養状態とに基づいて、前記プロセス条件を導出する
請求項1から請求項4の何れか1項に記載の情報処理装置。
- [請求項6] 前記探索部は、予め定められた探索アルゴリズムに従って、前記細胞の培養状態を探索する
請求項1から請求項5の何れか1項に記載の情報処理装置。
- [請求項7] 前記探索アルゴリズムは、遺伝的アルゴリズムである
請求項6に記載の情報処理装置。
- [請求項8] 細胞の培養状態に基づいて前記細胞から産生される抗体の品質及び

前記細胞の品質を予測し、

予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する前記細胞の培養状態を探索し、

前記細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する

処理をコンピュータが実行する情報処理方法。

[請求項9]

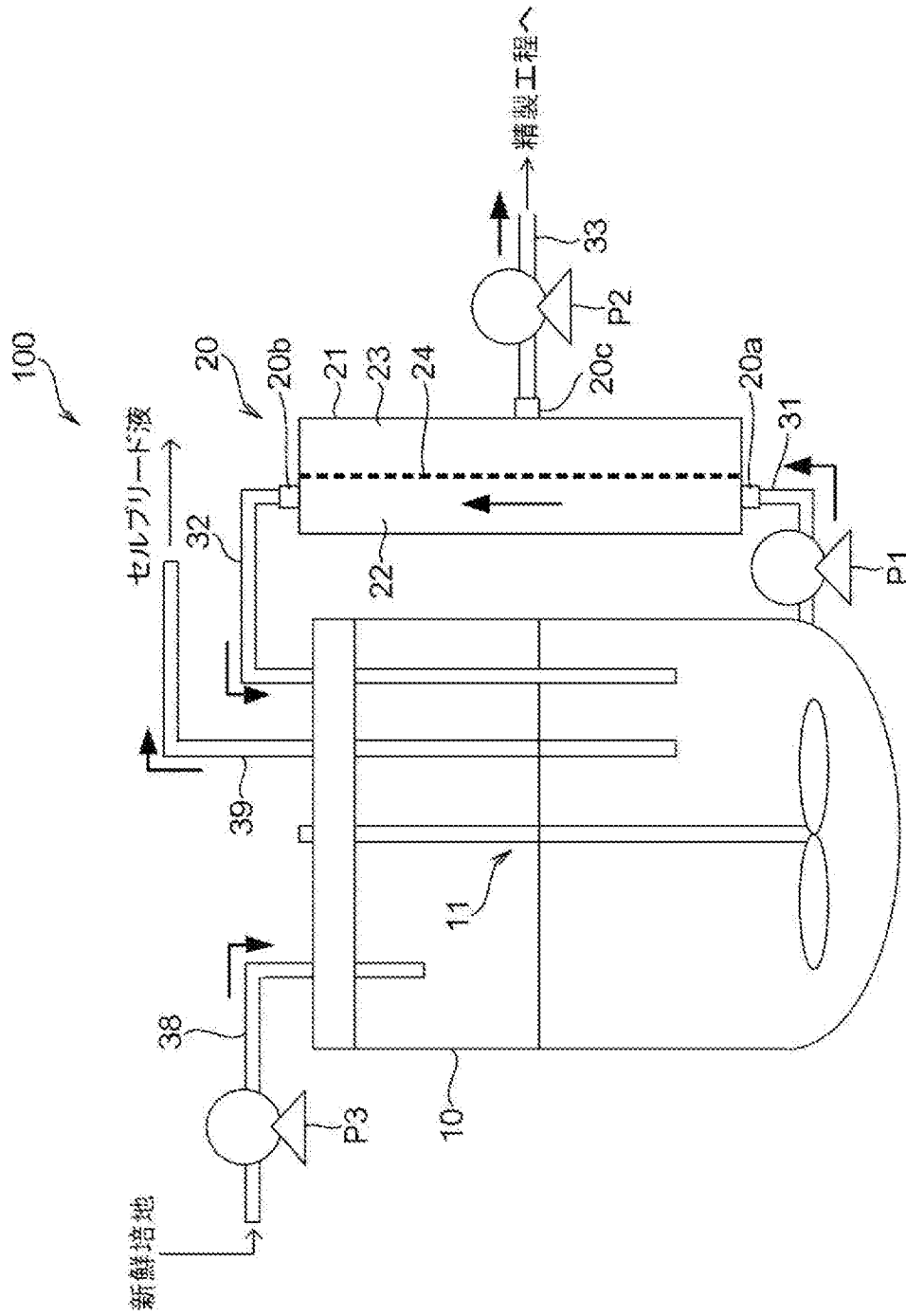
細胞の培養状態に基づいて前記細胞から産生される抗体の品質及び前記細胞の品質を予測し、

予測した抗体の品質及び細胞の品質を良化する前記細胞の培養状態を探索し、

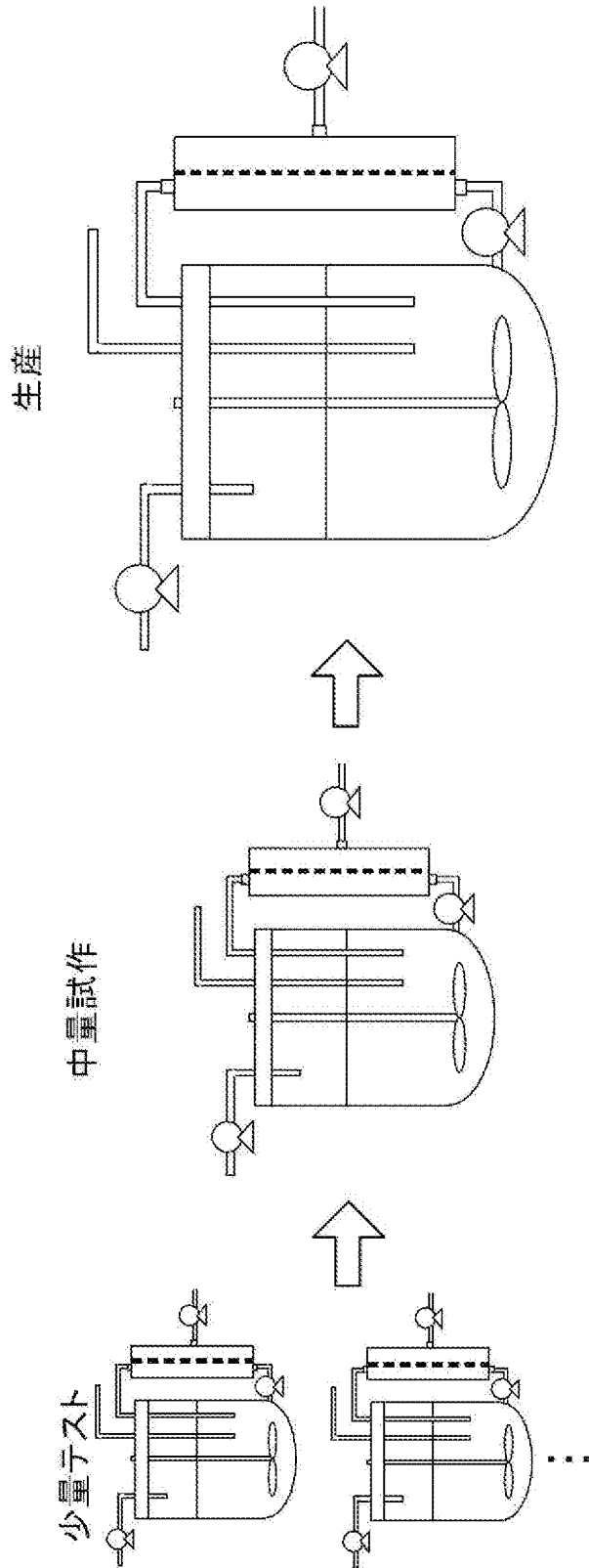
前記細胞の培養状態が、探索した培養状態となる細胞培養のプロセス条件を導出する

処理をコンピュータに実行させるための情報処理プログラム。

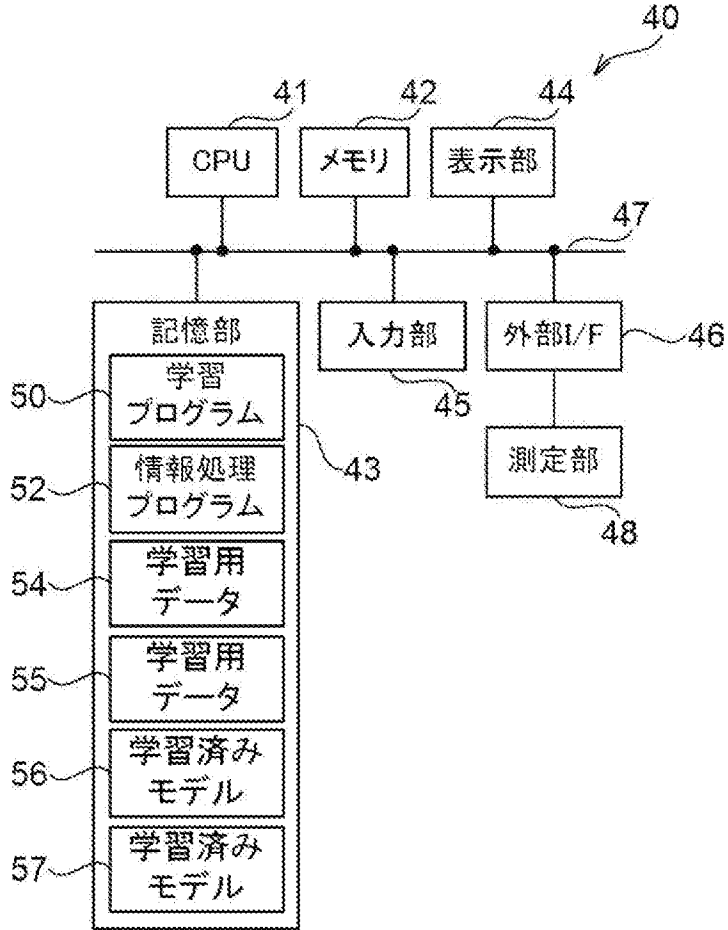
[図1]



[図2]



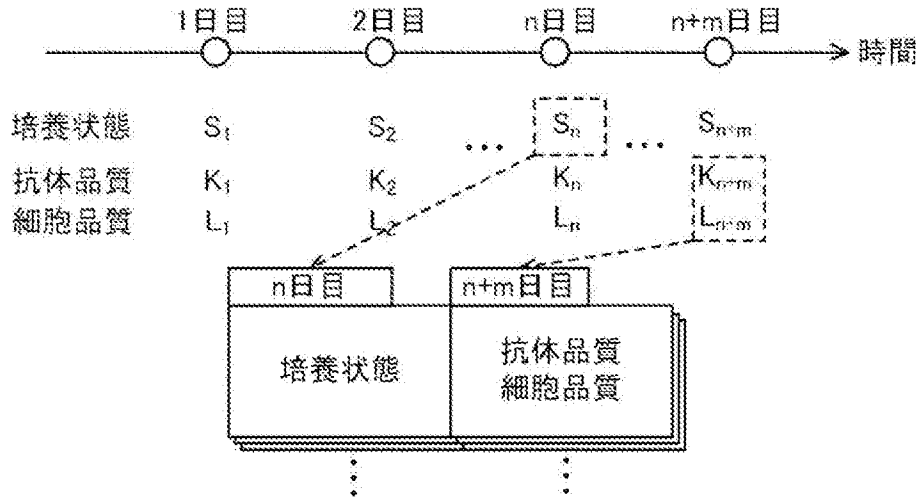
[図3]



[図4]

説明変数	目的変数	
	抗体品質	細胞品質
培養状態	K_{n+m}	L_{n+m}
S_n
...

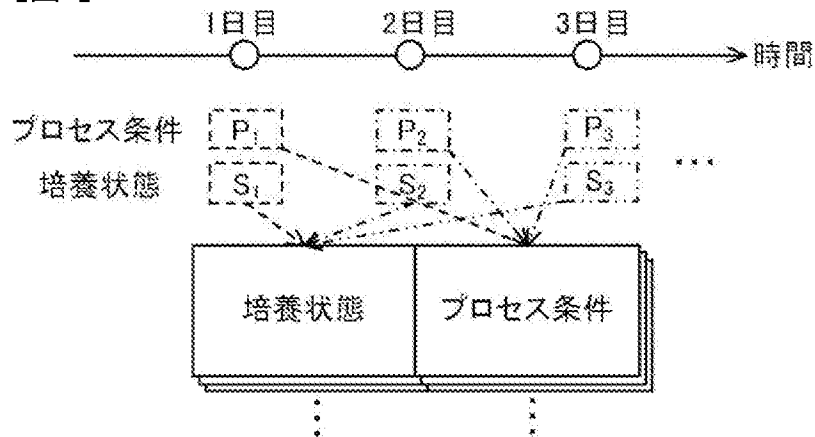
[図5]



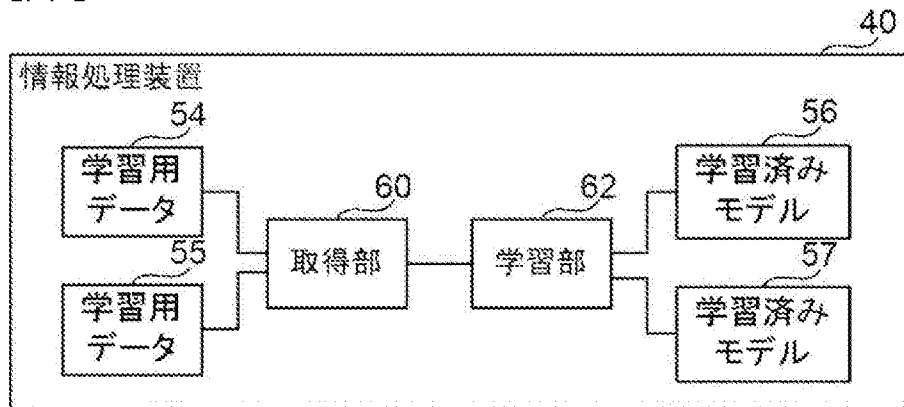
[図6]

説明変数	目的変数
培養状態	プロセス条件
S_1	P_1
S_2	P_2
...	...

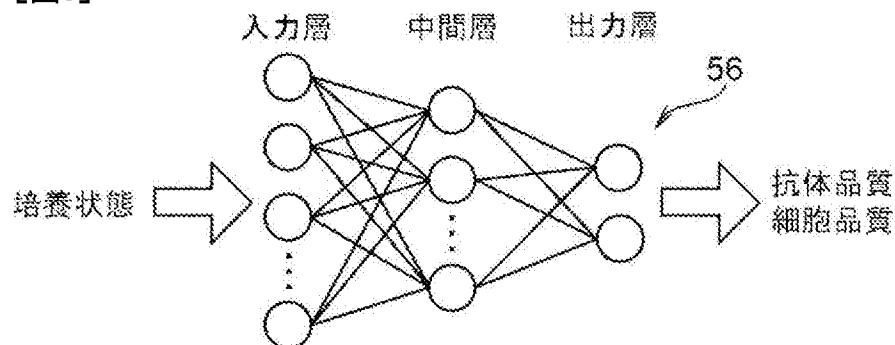
[図7]



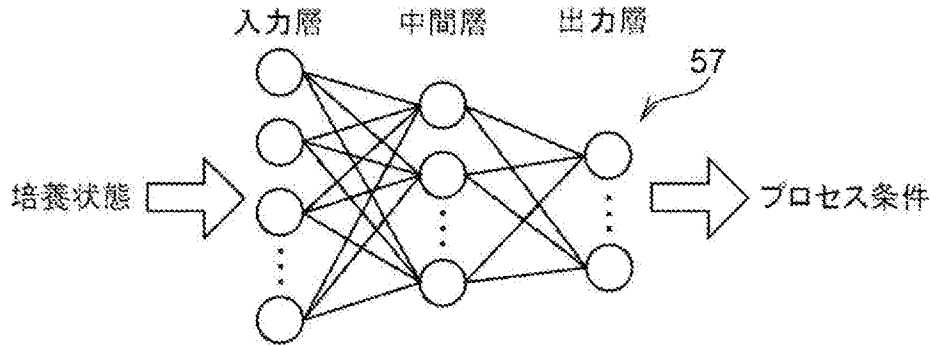
[図8]



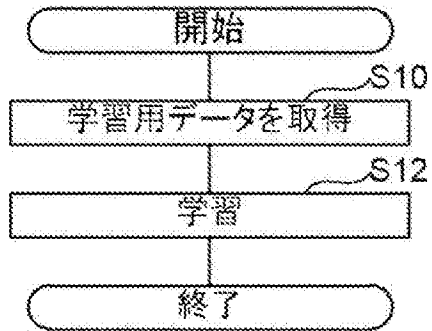
[図9]



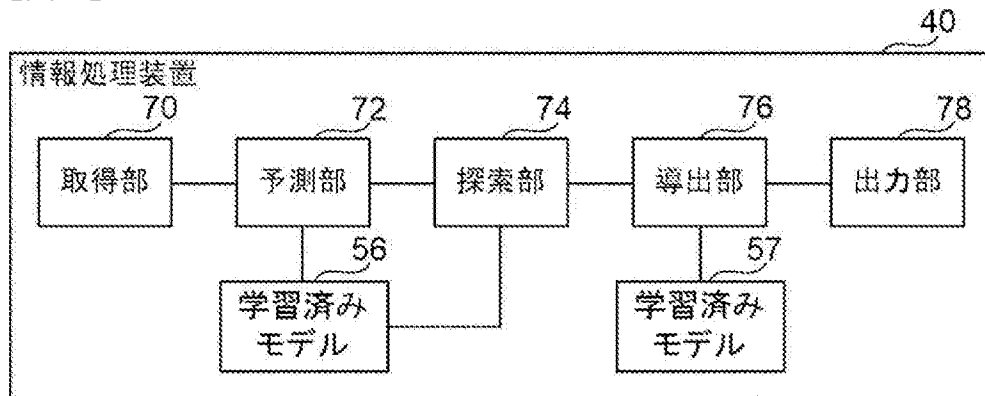
[図10]



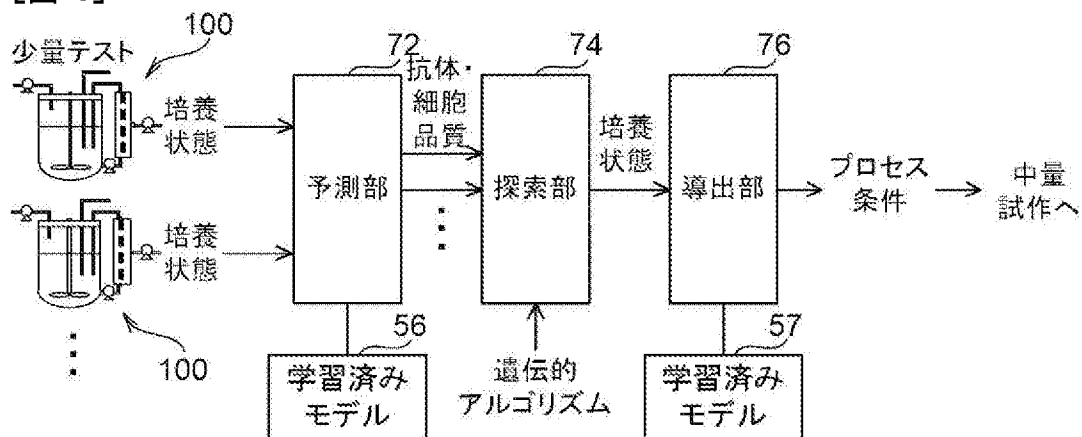
[図11]



[図12]



[図13]



[図14]

	個体A	個体B	個体C
細胞数	A1	B1	A1
pH	A2	B2	B2
溶存気体濃度	A3	B3	A3
気体移動容量係数	A4	B4	B4
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮

[図15]

	個体A	個体B	個体C
細胞数	A1	B1	A1
pH	A2	B2	B2
溶存気体濃度	A3	B3	X3
気体移動容量係数	A4	B4	B4
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮

突然変異

[図16]

44

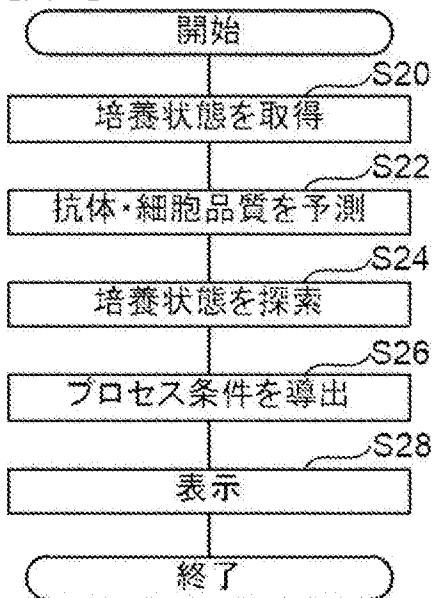
以下のプロセス条件を提案します。

攪拌回転数:A

ガス通気量:B

...

[図17]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/018809

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12M 1/00 (2006.01) i; G16B 40/00 (2019.01) i FI: C12M1/00 C; G16B40/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12M1/00; G16B40/00</p>														
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:80%;">Published examined utility model applications of Japan</td> <td style="text-align:right;">1922-1996</td> </tr> <tr> <td>Published unexamined utility model applications of Japan</td> <td style="text-align:right;">1971-2020</td> </tr> <tr> <td>Registered utility model specifications of Japan</td> <td style="text-align:right;">1996-2020</td> </tr> <tr> <td>Published registered utility model applications of Japan</td> <td style="text-align:right;">1994-2020</td> </tr> </table>			Published examined utility model applications of Japan	1922-1996	Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020	Registered utility model specifications of Japan	1996-2020	Published registered utility model applications of Japan	1994-2020				
Published examined utility model applications of Japan	1922-1996													
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020													
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020													
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020													
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">Y</td> <td>WO 2018/101004 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 07.06.2018 (2018-06-07) claims, paragraphs [0051]-[0082]</td> <td align="center">1-9</td> </tr> <tr> <td align="center">Y</td> <td>JP 2018-117567 A (HITACHI, LTD.) 02.08.2018 (2018-08-02) claims, paragraphs [0015]-[0052]</td> <td align="center">1-9</td> </tr> <tr> <td align="center">A</td> <td>JP 2005-55411 A (BIOS IKAGAKU KENKYUSHO KK) 03.03.2005 (2005-03-03) paragraphs [0009]-[0010]</td> <td align="center">1-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2018/101004 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 07.06.2018 (2018-06-07) claims, paragraphs [0051]-[0082]	1-9	Y	JP 2018-117567 A (HITACHI, LTD.) 02.08.2018 (2018-08-02) claims, paragraphs [0015]-[0052]	1-9	A	JP 2005-55411 A (BIOS IKAGAKU KENKYUSHO KK) 03.03.2005 (2005-03-03) paragraphs [0009]-[0010]	1-9
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO 2018/101004 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 07.06.2018 (2018-06-07) claims, paragraphs [0051]-[0082]	1-9												
Y	JP 2018-117567 A (HITACHI, LTD.) 02.08.2018 (2018-08-02) claims, paragraphs [0015]-[0052]	1-9												
A	JP 2005-55411 A (BIOS IKAGAKU KENKYUSHO KK) 03.03.2005 (2005-03-03) paragraphs [0009]-[0010]	1-9												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align:top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width:50%; vertical-align:top;"> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>										
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search 13 July 2020 (13.07.2020)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 28 July 2020 (28.07.2020)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application no.
PCT/JP2020/018809

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/101004 A1	07 Jun. 2018	(Family: none)	
JP 2018-117567 A	02 Aug. 2018	(Family: none)	
JP 2005-55411 A	03 Mar. 2005	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12M 1/00(2006.01)i; G16B 40/00(2019.01)i FI: C12M1/00 C; G16B40/00		
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）） C12M1/00; G16B40/00 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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII) CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2018/101004 A1 (富士フイルム株式会社) 07.06.2018 (2018-06-07) 請求の範囲、[0051]-[0082]	1-9
Y	JP 2018-117567 A (株式会社日立製作所) 02.08.2018 (2018-08-02) 特許請求の範囲、[0015]-[0052]	1-9
A	JP 2005-55411 A (株式会社バイオス医科学研究所) 03.03.2005 (2005-03-03) [0009]-[0010]	1-9
<input 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 “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と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 “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 13.07.2020	国際調査報告の発送日 28.07.2020	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 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） 松原 寛子 4N 4154 電話番号 03-3581-1101 内線 3488	

国際調査報告
特許ファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/018809

引用文献	公表日	特許ファミリー文献	公表日
WO 2018/101004 A1	07.06.2018	(ファミリーなし)	
JP 2018-117567 A	02.08.2018	(ファミリーなし)	
JP 2005-55411 A	03.03.2005	(ファミリーなし)	