

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512680
(P2025-512680A)

(43)公表日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類

F I

G 1 6 B 40/20 (2019.01)

G 1 6 B 40/20

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全47頁)

(21)出願番号	特願2024-550827(P2024-550827)	(71)出願人	500049716
(86)(22)出願日	令和5年2月24日(2023.2.24)		アムジェン・インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年9月18日(2024.9.18)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013763		3 2 0, サウザンド オークス, ワン ア
(87)国際公開番号	WO2023/167802		ムジェン センター ドライブ
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)	(74)代理人	110001173
(31)優先権主張番号	63/315,358		弁理士法人川口国際特許事務所
(32)優先日	令和4年3月1日(2022.3.1)	(72)発明者	ラシェディ, モハマド
(33)優先権主張国・地域又は機関			アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
	米国(US)		3 2 0-1 7 9 9、サウザン・オークス
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		、メール・ストップ・2 8-5-エイ、
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		ワン・アムジェン・センター・ドライブ
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		、アムジェン・インコーポレーテッド気
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		付
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	コダバンデル, ハミド
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞培養の制御のためのハイブリッド予測モデル化

(57)【要約】

細胞培養プロセスを制御する方法は、モデル予測制御器においてハイブリッド予測モデル化を使用する。方法は、複数の時間区間について、関連する細胞培養物属性の現在値を取得することと、細胞培養プロセスへの物理的入力に対する制御値を生成することを含む。制御値を生成することは、1つ以上のデータ駆動型モデルを使用して細胞培養物属性の第1の1つ以上の属性の将来値を予測することと、1つ以上の第1原理モデルを使用して細胞培養物属性の第2の1つ以上の属性の将来値を予測することとによって、現在値に基づいて、細胞培養物属性の将来値を予測することを含む。制御値を生成することはまた、予測された将来値に従って目的関数を最適化することによって制御値を決定することを含む。方法はまた、制御値を使用して細胞培養プロセスへの物理的入力を制御することを含む。

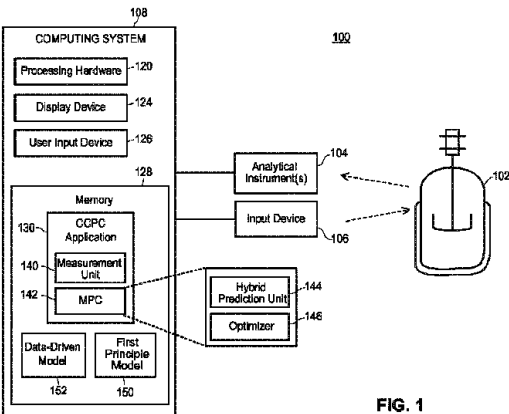


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

モデル予測制御器においてハイブリッド予測モデル化を使用して細胞培養プロセスを制御する方法であって、前記細胞培養プロセス中の複数の時間区間について、

細胞培養物に関連する細胞培養物属性の現在値を取得することと、

処理ハードウェアによって、前記細胞培養プロセスへの物理的入力に対する制御値を生成することであって、前記制御値を生成することは、

少なくとも、(i) 1つ以上のデータ駆動型モデルを使用して前記細胞培養物属性の第1の1つ以上の属性の将来値を予測することと、(ii) 1つ以上の第1原理モデルを使用して前記細胞培養物属性の第2の1つ以上の属性の将来値を予測することとによって、前記現在値に基づいて、前記細胞培養物属性の将来値を予測することと、

前記細胞培養物属性の前記予測された将来値に従って目的関数を最適化することによって前記制御値を決定することと

を含む、前記生成することと、

前記処理ハードウェアによって且つ前記制御値を使用して、前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力を制御することと

を含む、方法。

【請求項 2】

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力、は、グルコース供給速度であり、

前記第2の1つ以上の属性は、前記細胞培養物のグルコース濃度を含み、

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力を制御することは、制御信号をグルコースポンプに送信することによって前記グルコース供給速度を制御することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記第1の1つ以上の属性は、生細胞密度、総細胞密度、生存率、オスモル濃度、ラクトート濃度、グルタミン濃度、グルタミン酸濃度、アンモニウム濃度、ナトリウム濃度、及び／又はカリウム濃度を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記1つ以上の第1原理モデルを使用して前記第2の1つ以上の属性の前記将来値を予測することは、前記第1の1つ以上の属性の第1の属性の予測された将来値を前記1つ以上の第1原理モデルの少なくとも1つへの入力として適用することを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記第1の属性は、生細胞密度である、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、線形回帰モデルを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、確率的回帰モデルを含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記確率的回帰モデルは、ガウス過程回帰モデルである、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、非線形モデルを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記非線形モデルは、フィードフォワードニューラルネットワークである、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

前記細胞培養物属性の前記将来値を予測することは、(i) 前記細胞培養物属性の前記

10

20

30

40

50

現在値と、(i i) 前記細胞培養物属性の 1 つ以上のより早い値とに基づく、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の第 1 原理モデルを使用して前記第 2 の 1 つ以上の属性の前記将来値を予測することは、1 つ以上の先行する制御値を前記 1 つ以上の第 1 原理モデルへの入力として適用することを含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記細胞培養物属性の前記現在値は、1 つ以上の分析機器からの測定値に基づいて取得される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

命令を記憶した 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体であって、計算システムの処理ハードウェアによって、及び細胞培養プロセス中の複数の時間区間に対して実行されたときに、前記計算システムに、

細胞培養物に関連する細胞培養物属性の現在値を取得することと、

前記細胞培養プロセスへの物理的入力に対する制御値を生成することであって、前記制御値を生成することは、

少なくとも、(i) 1 つ以上のデータ駆動型モデルを使用して前記細胞培養物属性の第 1 の 1 つ以上の属性の将来値を予測することと、(i i) 1 つ以上の第 1 原理モデルを使用して前記細胞培養物属性の第 2 の 1 つ以上の属性の将来値を予測することとによって、前記現在値に基づいて、前記細胞培養物属性の将来値を予測することと、

前記細胞培養物属性の前記予測された将来値に従って目的関数を最適化することによって前記制御値を決定することと

を含む、前記生成することと、

前記制御値を使用して前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力を制御することとを行わせる命令を記憶した 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 15】

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力は、グルコース供給速度であり、

前記第 2 の 1 つ以上の属性は、前記細胞培養物のグルコース濃度を含み、

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力を制御することは、制御信号をグルコースポンプに送信することによって前記グルコース供給速度を制御することを含む、請求項 14 に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 16】

前記第 1 の 1 つ以上の属性は、生細胞密度、総細胞密度、生存率、オスモル濃度、ラクトレート濃度、グルタミン濃度、グルタミン酸濃度、アンモニウム濃度、ナトリウム濃度、及び／又はカリウム濃度を含む、請求項 14 又は 15 に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 17】

前記 1 つ以上の第 1 原理モデルを使用して前記第 2 の 1 つ以上の属性の前記将来値を予測することは、前記第 1 の 1 つ以上の属性の第 1 の属性の予測された将来値を前記 1 つ以上の第 1 原理モデルの少なくとも 1 つへの入力として適用することを含む、請求項 14 ～ 16 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 18】

前記第 1 の属性は、生細胞密度である、請求項 17 に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 19】

前記 1 つ以上のデータ駆動型モデルは、線形回帰モデルを含む、請求項 14 ～ 18 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 20】

前記 1 つ以上のデータ駆動型モデルは、確率的回帰モデルを含む、請求項 14 ～ 19 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

前記確率的回帰モデルは、ガウス過程回帰モデルである、請求項 2 0 に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上のデータ駆動型モデルは、非線形モデルを含む、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 3】

前記非線形モデルは、フィードフォワードニューラルネットワークである、請求項 2 0 に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 4】

前記細胞培養物属性の前記将来値を予測することは、(i) 前記細胞培養物属性の前記現在値と、(i i) 前記細胞培養物属性の 1 つ以上のより早い値とに基づく、請求項 1 4 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 5】

前記 1 つ以上の第 1 原理モデルを使用して前記第 1 の属性の前記将来値を予測することは、1 つ以上の先行する制御値を前記 1 つ以上の第 1 原理モデルへの入力として適用することを含む、請求項 1 4 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 6】

前記細胞培養物属性の前記現在値は、1 つ以上の分析機器からの測定値に基づいて取得される、請求項 1 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項 2 7】

システムであって、

細胞培養プロセス中に細胞培養物を保持するように構成されたバイオリアクタと、

前記細胞培養プロセスへの物理的入力を提供するように構成された電子制御可能な入力デバイスと、

前記細胞培養物に関連する 1 つ以上の細胞培養物属性を測定するように構成された 1 つ以上の分析機器と、

計算システムであって、前記細胞培養プロセス中の 1 つ以上の時間区間について、

前記 1 つ以上の分析機器による測定値に基づいて、前記細胞培養物に関連する細胞培養物特性の現在値を取得し、

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力に対する制御値を生成し、前記制御値を生成することは、

少なくとも、(i) 1 つ以上のデータ駆動型モデルを使用して前記細胞培養物属性の第 1 の 1 つ以上の属性の将来値を予測することと、(i i) 1 つ以上の第 1 原理モデルを使用して前記細胞培養物属性の第 2 の 1 つ以上の属性の将来値を予測することとによって、前記現在値に基づいて、前記細胞培養物属性の将来値を予測することと、

前記細胞培養物属性の前記予測された将来値に従って関数方程式を最適化することによって前記制御値を決定することと

を含み、

制御信号を前記電子制御可能な入力デバイスに送信することによって、前記制御値を使用して前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力を制御する

ように構成された前記計算システムと

を含む、システム。

【請求項 2 8】

前記電子制御可能な入力デバイスは、グルコースポンプを含み、

前記細胞培養プロセスへの前記物理的入力は、グルコース供給速度であり、

前記第 2 の 1 つ以上の属性は、前記細胞培養物のグルコース濃度を含む、請求項 2 7 に記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

前記第1の1つ以上の属性は、生細胞密度、総細胞密度、生存率、オスモル濃度、ラクテート濃度、グルタミン濃度、グルタミン酸濃度、アンモニウム濃度、ナトリウム濃度、及び／又はカリウム濃度を含む、請求項27又は28に記載のシステム。

【請求項 30】

前記1つ以上の第1原理モデルを使用して前記第2の1つ以上の属性の前記将来値を予測することは、前記第1の1つ以上の属性の第1の属性の予測された将来値を前記1つ以上の第1原理モデルの少なくとも1つへの入力として適用することを含む、請求項27～29のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 31】

前記第1の属性は、生細胞密度である、請求項30に記載のシステム。

【請求項 32】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、線形回帰モデルを含む、請求項27～31のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 33】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、確率的回帰モデルを含む、請求項27～32のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 34】

前記確率的回帰モデルは、ガウス過程回帰モデルである、請求項33に記載のシステム。

【請求項 35】

前記1つ以上のデータ駆動型モデルは、非線形モデルを含む、請求項27～34のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 36】

前記非線形モデルは、フィードフォワードニューラルネットワークである、請求項35に記載のシステム。

【請求項 37】

前記細胞培養物属性の前記将来値を予測することは、(i)前記細胞培養物属性の前記現在値と、(ii)前記細胞培養物属性の1つ以上のより早い値とに基づく、請求項27～36のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 38】

前記1つ以上の第1原理モデルを使用して前記第2の1つ以上の属性の前記将来値を予測することは、1つ以上の先行する制御値を前記1つ以上の第1原理モデルへの入力として適用することを含む、請求項27～37のいずれか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、概して、細胞培養物（例えば、バイオリアクタ内における）に関し、より具体的には、細胞培養物属性の予測及び制御に関する。

【背景技術】

【0002】

バイオ医薬品産業は、プロセスの高い信頼性及びコスト効率の維持を確保しながら、継続的に生産性の向上に取り組んでいる。新たなデジタル技術、より高い計算能力、より良好な組み込み自由度、及び人工知能などの可能性の到来により、これらの目的を達成するための新たな手段が出現している。これらの手段のうちの1つは、プロセスデータを利用して、プロセスの制御方法を改善することによるものである。近年、多くのスマート工場が、人間の介入なしに適応型モデルを使用して様々なプロセスシナリオとプロセス自動化を管理しようと試みている。Catlin et al., A Roadmap for a Digital Transformation, 2017, McKinseyを参照されたい。これを首尾よく達成するために、リアルタイムでのプロセスの高度な制御が

10

20

30

40

50

必要である。

【0003】

測定値の不足及びプロセスの複雑性などの様々な課題があるため、バイオ医薬品プロセスの制御は、実際には、変数の小セットの簡単なPID（比例積分微分）制御を超えて発展したことはほとんどない。Whitby et al., PID Control of Biochemical Reaction Networks, 2019, 2019 IEEE 58th Conference on Decision and Control (CDC), 8372–8379; Sen et al., A Hybrid MPC–PID Control System Design for the Continuous Purification and Processing of Active Pharmaceutical Ingredients, 2014, Processes, 2, 392–418を参照されたい。かかるプロセスでは、従来の制御方法は、細胞外環境を操作して培養物の細胞内反応を制御することを目的とする。Boudreau et al., New Directions in Bioprocess Modeling and Control: Maximizing Process Analytical Technology Benefits, 2006, ISA, Research Triangle Park, NCを参照されたい。モデル予測制御（MPC）は、多変数プロセス制御に有効であるだけでなく、操作変数（入力）と制御変数（出力）の両方によって課される制約にも対処できる、高度な多段階制御方法である。S. J. Qin, A Survey of Industrial Model Predictive Control Technology, 2003, Control Engineering Practice, 11, 733–764を参照されたい。MPCの主な構成要素は、最適化された実現可能な目標により早く至る、最適な制御動作を決定するために使用される、プロセスの動的モデルである。

10

20

【0004】

文献では、バイオプロセスに対する様々な第1原理モデル及びデータ駆動型モデルがある。Craven et al., Process Model Comparison and Transferability Across Bioreactor Scales and Modes of Operation for a Mammalian Cell Bioprocess, 2013, AIChE Journal, 29, 186–196; Tulsyan et al., Advances in Industrial Biopharmaceutical Batch Process Monitoring: Machine–Learning Methods for Small Data Problems, 2018, Biotechnol Bioeng, 115, 1915–1924を参照されたい。第1原理モデルは主に、多くの未知の自由パラメータを有する非線形状態モデルをもたらす、Monod型速度論及び酵素スキームに基づいて得られる。Craven et al., Glucose Concentration Control of a Fed–Batch Mammalian Cell Bioprocess Using a Nonlinear Model Predictive Controller, 2014, Journal of Process Control, 24, 344–357を参照されたい。その一方で、プロセスの監視及び制御の目的でのデータ駆動型方法の使用が集中的に研究されてきた。Kiran et al., Control of Continuous Fed–Batch Fermentation Process Using Neural Network Based Model Predictive Controller, 2009, Bioprocess Biosyst Eng, 32, 801–808; Tulsyan et al., Spectroscopic Models for Real–Time Monitoring of Cell Culture Processes Using Spatiotemporal Just–in–Time Gaussian Processes, 2021, AIChE Journal, 67,

30

40

50

e 1 7 2 1 0を参照されたい。モデルの選択は、計算負荷だけでなく、制御方針の精度及び信頼性にも影響を及ぼすため重要である。ニューラルネットワークモデルは、流加発酵プロセスにおける制御器の設計の目的のために多くの研究で使用されている。Chtourou et al., Control of a Bioreactor Using a Neural Network, 1993, Bioprocess Eng., 8, 251-254; Patnaik, An Integrated Hybrid Neural System for Noise Filtering, Simulation and Control of a Fed-Batch Recombinant Fermentation, 2003, Biochem Eng J., 15, 165-175を参照されたい。残念ながら、流加発酵の時間変化特性と限られた量の訓練データとに起因して、モデルは通常、高い精度を有しない。

10

【0005】

前述のように、Monod型速度論などのモデルは、多数の未知のパラメータをもたらす可能性がある。しかしながら、流加プロセスにおける離散的な供給流によって、供給戦略に対する目標変数の非感受性が生じることがある。更に、プロセスでの複雑な多段階反応、プロセスでの細胞の素早い順応性 (Sinclair et al., Fermentation Kinetics and Modelling, 1987, Open University Press, Milton Keynes, 44, xi-113を参照)、及びバッチ操作中に生じるランダムな変動性によっても、これらの単純化モデルの精度が低下することがある。Jose et al., Developmental Studies of an Adaptive On-Line Softsensor for Biological Wastewater Treatments, 1999, Can. J. Chem. Eng., 77, 707-717を参照されたい。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Catlin et al., A Roadmap for a Digital Transformation, 2017, McKinsey

【非特許文献2】Whitby et al., PID Control of Biochemical Reaction Networks, 2019, 2019 IEEE 58th Conference on Decision and Control (CDC), 8372-8379

30

【非特許文献3】Sen et al., A Hybrid MPC-PID Control System Design for the Continuous Purification and Processing of Active Pharmaceutical Ingredients, 2014, Processes, 2, 392-418

【非特許文献4】Boudreau et al., New Directions in Bioprocess Modeling and Control: Maximizing Process Analytical Technology Benefits, 2006, ISA, Research Triangle Park, NC

40

【非特許文献5】S. J. Qin, A Survey of Industrial Model Predictive Control Technology, 2003, Control Engineering Practice, 11, 733-764

【非特許文献6】Craven et al., Process Model Comparison and Transferability Across Bioreactor Scales and Modes of Operation for a Mammalian Cell Bioprocess, 2013, AIChE Journal, 29, 186-196

【非特許文献7】Tulsyan et al., Advances in Indus

50

trial Biopharmaceutical Batch Process Monitoring: Machine-Learning Methods for Small Data Problems, 2018, Biotechnol Bioeng, 115, 1915-1924

【非特許文献8】Craven et al., Glucose Concentration Control of a Fed-Batch Mammalian Cell Bioprocess Using a Nonlinear Model Predictive Controller, 2014, Journal of Process Control, 24, 344-357

【非特許文献9】Kiran et al., Control of Continuous Fed-Batch Fermentation Process Using Neural Network Based Model Predictive Controller, 2009, Bioprocess Biosyst Eng, 32, 801-808

【非特許文献10】Tulsyan et al., Spectroscopic Models for Real-Time Monitoring of Cell Culture Processes Using Spatiotemporal Just-in-Time Gaussian Processes, 2021, AIChE Journal, 67, e17210

【非特許文献11】Chtourou et al., Control of a Bioreactor Using a Neural Network, 1993, Bioprocess Eng., 8, 251-254

【非特許文献12】Patnaik, An Integrated Hybrid Neural System for Noise Filtering, Simulation and Control of a Fed-Batch Recombinant Fermentation, 2003, Biochem Eng J., 15, 165-175

【非特許文献13】Sinclair et al., Fermentation Kinetics and Modelling, 1987, Open University Press, Milton Keynes, 44, xi-113

【非特許文献14】Jose et al., Developmental Studies of an Adaptive On-Line Softsensor for Biological Wastewater Treatments, 1999, Can. J. Chem. Eng., 77, 707-717

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

バイオプロセスは、多くの場合、細胞内の代謝ネットワーク経路から生じる非線形性、変動性、及び複雑性によって特徴付けることができる。プロセスの許容可能な理解があれば、最新の高度な制御戦略を採用してプロセスの信頼性及び効率性を高めることができる。モデル予測制御（MPC）は、カスタム制約を遵守しながら各時間区間における目的（コスト）関数を最適化することによって、リアルタイムプロセスモデルを使用して予測を行う。MPCは、今後起こる障害を予測し、予測安定性を保証することによって、規範的な制御動作をもたらす。MPCフレームワークでは、対象となるプロセスの予測は、モデルの目的及び制約に関連するように、将来の結果に基づいて制御動作を計算し、動的モデルの将来の挙動は予測モデルに基づく。よって、予測モデルは、MPCにおいて重要な役割を果たす。

【0008】

本明細書に記載されるシステム及び方法は、概して、第1原理とデータ駆動型モデル化の両方を使用することによって、MPCシステムでの予測にハイブリッドアプローチを提

供する。例えば、システム及び方法は、実際の細胞培養プロセスからの履歴データで訓練されたデータ駆動型モデル（例えば、線形リグレッサ及び／又はニューラルネットワーク）を使用して、特定の代謝産物濃度及び／又は他の細胞培養物属性（例えば、生細胞密度（VCD）、オスモル濃度など）の将来値を予測し、その一方で、第1原理（例えば、マスバランス）モデルを使用して、グルコース濃度の将来値も予測することがあり、後者の予測は、供給速度とデータ駆動型モデル予測（例えば、VCD予測）とに基づく。第1原理モデルの使用によって、グルコース濃度を予測する際のデータ駆動型モデルの欠点（例えば、供給量に対するモデルの感度が低い）が軽減され、その一方で、データ駆動型モデルの使用によって、第1原理モデル（例えば、現在のマスバランスモデル）がグルコースと他の代謝産物との関係を高い精度で且つ一貫してモデル化できないことが軽減される。

10

【0009】

全体として、ハイブリッドモデルは、所望の予測ホライズンにわたるMPCの予測段階での将来の細胞培養物属性をより高い精度で且つ一貫して予測することができる。次に、MPCの最適化段階では、特定の制約（例えば、最小及び最大供給速度）に従って目的関数の最適化問題を解くことによって、制御ホライズンにわたる制御値（例えば、グルコース供給速度値）を算出することができる。任意の所与の時間区間において、MPCによって決定された第1の制御値（即ち、制御ホライズンの最も早い時間区間に対する値）は、細胞培養プロセスへの物理的入力（例えば、グルコースポンプによって提供されるグルコース供給速度）を制御するために使用され、予測段階及び最適化段階は、各時間区間に対して（例えば、1日又は1時間ごとになど）繰り返される／更新される。

20

【0010】

本明細書に開示される技法によって、制御設定点を手動調整する必要がなくなる可能性がある。その上、データ駆動型モデルと第1原理モデルの両方の欠点を軽減することによって、これらの技法は、他のモデル化技法に比べて向上した予測精度をもたらし、それにより、細胞培養プロセスのより良好な性能（例えば、優れた製品品質属性）につながる制御動作を可能にし得る。

【0011】

当業者は、本明細書に記載される図が説明を目的として含まれ、本開示を限定するものではないことを理解するであろう。図面は必ずしも一定の縮尺でなく、むしろ本開示の原理を説明することに伴い強調が付与されている。一部の例では、記載される実施態様の理解を促すため、記載される実施態様の様々な態様が誇張して、又は拡大して示されることもあると理解されるべきである。図面中、同様の参照符号は、様々な図面全体を通して、概して機能的に類似した及び／又は構造的に類似した構成要素を指す。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本明細書に開示される技法による細胞培養プロセスを監視及び制御するために使用され得る例示的なシステムの簡略化されたブロック図である。

【図2】図1のシステムに実装され得る例示的なアーキテクチャのブロック図である。

【図3】図1及び／又は図2のモデル予測制御器として使用され得るモデル予測制御器の例示的な動作を示す。

40

【図4】図1及び／又は図2の予測モデルによって行われる予測の例示的なシーケンスを示す。

【図5】図1のデータ駆動型モデルとして使用され得る例示的なニューラルネットワークを示す。

【図6A】第1の細胞培養プロセスについて、第1原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

【図6B】第1の細胞培養プロセスについて、第1原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

【図6C】第1の細胞培養プロセスについて、第1原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

50

【図 7 A】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

【図 7 B】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

【図 7 C】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形リグレッサを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

【図 8 A】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

10

【図 8 B】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

【図 8 C】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を示す正規化プロットである。

【図 9 A】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

20

【図 9 B】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

【図 9 C】第 1 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともにニューラルネットワークを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を示す正規化プロットである。

【図 10 A】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比較した正規化プロットである。

30

【図 10 B】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比較した正規化プロットである。

【図 10 C】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比較した正規化プロットである。

【図 11 A】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 11 B】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

40

【図 11 C】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 11 D】第 2 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 12 A】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比

50

較した正規化プロットである。

【図 1 2 B】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比較した正規化プロットである。

【図 1 2 C】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についての予測性能を比較した正規化プロットである。

【図 1 3 A】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

10

【図 1 3 B】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 1 3 C】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 1 3 D】第 3 の細胞培養プロセスについて、第 1 原理モデルとともに線形又は非線形データ駆動型予測モデルを使用した場合の様々な細胞培養物属性についてのモデル予測制御器性能を比較した正規化プロットである。

【図 1 4】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについてのグルコース供給レベルを比較した正規化グラフである。

20

【図 1 5】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについての生細胞密度を比較した正規化プロットである。

【図 1 6 A】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、生細胞密度についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

【図 1 6 B】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、生細胞密度についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

30

【図 1 7】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについてのグルコース濃度を比較した正規化プロットである。

【図 1 8 A】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、グルコース濃度についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

【図 1 8 B】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、グルコース濃度についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

【図 1 9】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについての力価及び比生産性を比較した正規化プロットを含む。

40

【図 2 0 A】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、力価についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

【図 2 0 B】本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法をそれぞれ用いない及び用いたシステムについて、力価についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示す正規化プロットである。

【図 2 1】モデル予測制御にガウス過程モデル化を使用した、本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについてのグルコース供給速度を比較した正規化プロットである。

50

【図 2 2】モデル予測制御にガウス過程モデル化を使用した、本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについての生細胞密度を比較した正規化プロットである。

【図 2 3】モデル予測制御にガウス過程モデル化を使用した、本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについての総細胞密度、グルコース濃度、生存率、及びオスモル濃度を比較した正規化プロットを示す。

【図 2 4】モデル予測制御にガウス過程モデル化を使用した、本明細書に開示されるモデル予測制御及びハイブリッド予測モデル化技法を用いた及び用いないプロセスについての力価を比較した正規化プロットである。

【図 2 5】モデル予測制御器においてハイブリッド予測モデル化を使用して細胞培養プロセスを制御する例示的な方法のフロー図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

上で導入され、以下でより詳細に論じる様々な概念は、多くの仕方のいずれかにより実施されてもよく、説明される概念はどの特定の実施態様にも限定されない。複数の実施態様の例を説明目的で提供する。

【0014】

図 1 は、細胞培養プロセスを手動で監視及び制御するために使用され得る例示的なシステム 100 の簡略化されたブロック図である。システム 100 は、バイオリアクタ 102、1 つ以上の分析機器 104、入力デバイス 106、及び計算システム 108 を含む。

【0015】

バイオリアクタ 102 は、細胞培養物（培地内の生物及び／又はそこから得られる物質を含み得る）を支持する任意の適切な容器、デバイス、又はシステムであり得る。バイオリアクタ 102 は、例えば、研究目的、臨床使用、商業的販売又は他の流通などのために、細胞培養物によって発現する組換えタンパク質を含有し得る。監視されるバイオ医薬品プロセスに応じて、培地は、特定の流体（例えば、「ブロス」）及び特定の栄養素を含み得るとともに、目標 pH レベル又は範囲、目標温度又は温度範囲などを有し得る。

【0016】

分析機器 104 は、計算システム 108 に通信可能に結合され、バイオリアクタ 102 内の細胞培養物の 1 つ以上の属性を測定するように構成された 1 つ以上の任意のインライン、アトライン、及び／又はオフラインの機器を含み得る。例えば、分析機器 104 は、1 つ以上の培地成分濃度、例えば、代謝産物濃度（例えば、グルコース、ラクテート、ナトリウム、カリウム、グルタミン、アンモニウムなど）を測定し得る。追加的又は代替的に、分析機器 104 は、オスモル濃度、血中血球容積（PCV）、生細胞密度（VCD）、総細胞密度（TCD）、生存率、及び／又はバイオリアクタ 102 の内容物に関連する 1 つ以上の他の細胞培養物属性（例えば、バイオマス）を測定し得る。

【0017】

いくつかの実施形態では、分析機器 104 は、破壊測定／分析技法を使用し得るが、他の実施形態では、分析機器 104 の 1 つ、数個又は全てが、光学又は撮像技術に基づく非破壊測定／分析技法を使用する。例えば、分析機器 104 は、分光器と 1 つ以上のプローブとを備えたラマン分析計又は近赤外（NIR）分光法を含み得る。ラマン分析計は、レーザ光をそれぞれの光ファイバケーブルを介してプローブに送出するレーザ光源を含み得、また、それぞれの光ファイバケーブルの別のチャンネルを介してプローブから受信される信号を記録する電荷結合素子（CCD）又は他の適切なカメラ／記録デバイスを含み得る。代替的に、レーザ光源は、プローブ内に一体化され得る。各プローブは、浸漬プローブ、又は他の任意の適切な種類のプローブ（例えば、反射プローブ若しくは透過プローブ）であり得る。分析器及びプローブは、細胞培養プロセスの分子「フィンガープリント」を励起させ、観察し、且つ記録することによって、バイオリアクタ 102 内の関連する細胞培養物属性を非破壊的に走査し得る。分子フィンガープリントは、生物学的に活性な内容

10

20

30

40

50

物がプローブによって送出されるレーザ光によって励起される場合、その内容物内の分子の振動モード、回転モード、及び／又は他の低周波モードに対応する。この走査プロセスの結果として、ラマン分析計は、それぞれがラマンシフト（周波数）の関数として強度を表す1つ以上のラマン走査ベクトルを生成する。次に、ラマン分析計は、対応する細胞培養物属性（例えば、グルコース及び／又は他の代謝産物濃度）の値を決定（例えば、推測）するために、ラマン走査ベクトルを分析し得る。

【0018】

上述で説明したラマンスペクトルアプローチは、一種の「ソフト」センシングとみなされ得る。他のソフトセンシング実施形態では、分析機器104のうちの1つ、一部、又は全ては、1つ以上のモデルを使用する計算／処理デバイスを含み得、モデルは、異なるタイプの分析データを組み合わせて、これらのタイプの分析データ間の相関関係に基づいて1つ以上の結果を予測する。このような結果は、モデル入力（即ち、分析データ）に直接又は間接的に関連している可能性がある。代替的に、計算システム108自体、又は別の計算システム若しくはデバイスは、分析機器104の1つ以上に対してこの処理の一部又は全てを実行し得る。

【0019】

入力デバイス106は、計算システム108に通信可能に結合され、このデバイスは、バイオリアクタ102の内容物に物理的入力を提供する任意の電子制御可能なアクチュエータ又は構成要素であり得る（又はそれを含み得る）。例えば、入力デバイス106は、バイオリアクタ102への直接的な物理的入力を提供するアクチュエータを含む又はそれに結合された分散制御システム（DCS）であり得る。より具体的な例として、入力デバイス106は、制御された量若しくは速度のグルコース供給をバイオリアクタに追加するグルコースポンプ、又はバイオリアクタ102及びその内容物に熱及び／若しくは冷却を提供するデバイスなどを含み得る。概して、入力デバイス106は、ポンプ、弁アクチュエータ、及び／又は他の任意の適切なタイプの制御要素若しくは制御要素の組み合わせを含み得る。入力デバイス106は、比例積分微分（PID）制御器を含み、例えば、PID制御器への入力として計算システム108から設定点を受信し得る。いくつかの実施形態では、システム100は、計算システム108によって制御される2つ以上の電子制御可能な入力デバイスを含む。

【0020】

計算システム108は、サーバ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレットデバイス、又は他の任意の適切な種類の計算デバイスであり得る。図1に示す一例の実施形態では、計算システム108は、処理ハードウェア120、表示デバイス124、ユーザ入力デバイス126、及びメモリ128を含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、計算システム108は、互いに同位置若しくは遠隔地にある2つ以上のコンピュータ、又はそれらの何らかの組み合わせを含む。これらの分散型の実施形態では、処理ハードウェア120及び／又はメモリ128に関連する本明細書で説明される動作は、複数の処理ユニット及び／又はメモリにそれぞれ分割され得る。

【0021】

処理ハードウェア120は、各々が本明細書に記載する計算システム108の機能の一部又は全てを実行するためにメモリ128に記憶されたソフトウェア命令を実行するプログラム可能マイクロプロセッサであり得る1つ以上のプロセッサを含む。代替的に、処理ハードウェア120内のプロセッサのいくつかは、他の種類のプロセッサ（例えば、特定用途向け集積回路（ASIC）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）など）であり得、本明細書に記載される計算システム108の機能のいくつかは、代わりに、一部又は全てがそのようなハードウェアで実装され得る。メモリ128は、揮発性メモリ及び／又は不揮発性メモリを含む1つ以上の物理メモリデバイス又はユニットを含み得る。読み取り専用メモリ（ROM）、ソリッドステートドライブ（SSD）、ハードディスクドライブ（HDD）などの、任意の適切な種類のメモリが使用され得る。

【0022】

表示デバイス１２４は、情報をユーザに提示するために任意の適切な表示技術（例えば、ＬＥＤ、ＯＬＥＤ、ＬＣＤなど）を使用する場合があります、ユーザ入力デバイス１２６は、キーボード、マウス、トラックパッド、グラフィックス／描画タブレット、又は他の適切な入力デバイスであり得る。いくつかの実施形態では、表示デバイス１２４及びユーザ入力デバイス１２６は単一のデバイス（例えば、タッチスクリーンディスプレイ）内に一体化される。一般に、表示デバイス１２４及びユーザ入力デバイス１２６は共同で、例えば、バイオリアクタ１０２内で生じている細胞培養プロセスを監視するなどの目的で、計算システム１０８が提供するグラフィカルユーザインターフェース（ＧＵＩ）とユーザとの対話を可能にし得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、計算システム１０８は、表示デバイス１２４及び／又はユーザ入力デバイス１２６を含まない。

10

【００２３】

メモリ１２８は、細胞培養プロセス制御（ＣＣＰＣ）アプリケーション１３０を含む１つ以上のソフトウェアアプリケーションの命令を記憶する。ＣＣＰＣアプリケーション１３０は概して、処理ハードウェア１２０によって実行されると、分析機器１０４及び入力デバイス１０６と通信して細胞培養物属性の測定値を取得し、細胞培養プロセスへの１つ以上の入力をそれぞれ制御するように構成される。時間区間は、任意の適切な時間長さ（例えば、１日に１回、１時間に１回など）であり得る。その上、時間区間は、固定された又は可変の長さ／持続時間を有し得る（例えば、設定された／予め決定された長さを有する、又はむしろ、手動及び／又は可変入力によって決まる長さを有する）。更に、時間区間が固定され／予め決定されているかどうかにかかわらず、時間区間は、（１）全て同じ又は（２）２つ以上の異なる長さ／持続時間を含み得る（例えば、１時間持続する第１の時間区間、３時間持続する第２の時間区間などを有する）。この目的のために、ＣＣＰＣアプリケーション１３０は、測定ユニット１４０及びモデル予測制御器（ＭＰＣ）１４２を含む。ＣＣＰＣアプリケーション１３０の種々のユニットが、異なる複数のソフトウェアアプリケーション間で分散され得ること及び／又はそのようなユニットのいずれか１つの機能が、異なる複数のソフトウェアアプリケーション間で分割され得ることが理解される。

20

【００２４】

測定ユニット１４０は、任意の所望の数の時間区間について、時間区間ごとに１回、分析機器１０４によって生成された測定値を取得し（例えば、要求し、又は別の方法で監視し）得る。いくつかの実施形態では、測定ユニット１４０は、分析機器１０４から取得された値を処理することによって、１つ以上の細胞培養物属性値を決定する。例えば、測定ユニット１４０は、分析機器１０４のうちの１つによってより高頻度に（例えば、１５分に１回、１時間に１回など）提供される代謝産物測定値に基づいて、時間区間ごとに１回（例えば、１日に１回）、平均代謝産物濃度を決定し得る。別の例として、測定ユニット１４０は、分析機器１０４の分光器によって提供されるラマン走査ベクトルを分析して、１つ以上の細胞培養物属性の値を（上述のように）決定又は推測し得る。一般に、説明を容易にするために、「測定された」及び「測定値」などの用語は、それらを用いた文脈からより具体的な意味が明確に示されない限り、物理的／直接的に測定された値、ソフトセンシングされた値、又は物理的／直接的に測定された若しくはソフトセンシングされた値から導出された（例えば、それらを使用して算出された）値を指すために本明細書で広く使用される。

30

40

【００２５】

ＭＰＣ１４２は、測定ユニット１４０によって取得された細胞培養物属性値をハイブリッド予測ユニット１４４への入力として適用し得、ハイブリッド予測ユニット１４４は、予測ホライズン（例えば、予め決定された日数又は他の時間区間）に対する将来の細胞培養物属性値を予測する。これらの予測値に基づいて、ＭＰＣ１４２のオプティマイザ１４６は、概して、予測ホライズンよりも大きい、又は予測ホライズンに等しいが、予測ホライズンよりも大きくない、ある程度の数の時間区間である、制御ホライズンの各時間区間（例えば、毎日）に対する制御値を決定する。具体的には、オプティマイザ１４６は、様

50

々な制約（例えば、最小値と最大値との間に変数を維持する）と、ハイブリッド予測ユニット144によって提供される予測された属性値とに従って、目的関数を最適化する（例えば、最小化する）ことによって、制御ホライズンの各時間区間に対する制御値を決定する。各時間区間において、いくつかの実施形態では、CCPCアプリケーション130は、制御信号を生成し、制御信号を入力デバイス106に送信することによって、制御ホライズン内の第1の制御値（即ち、現在の時間区間に対応する制御値）を使用して入力デバイス106を制御する。例えば、制御信号は、入力デバイス106によって理解される特定のプロトコルに準拠し得、プロトコルメッセージの適切なフィールドに制御値を含め得る。例えば、入力デバイス106がグルコースポンプである場合、CCPCアプリケーション130は、メッセージの特定のフィールドで特定のグルコース供給速度設定点を指定する制御メッセージを生成し得る。

10

【0026】

ハイブリッド予測ユニット144は、少なくとも2つのモデルを利用して予測を生成する。例えば、ハイブリッド予測ユニット144は、細胞培養プロセスについての第1原理の理解に基づいて開発された第1原理モデル150と、適切な履歴データを使用してオフラインで訓練されたデータ駆動型モデル152とを利用することができる。この例では、ハイブリッド予測ユニット144は、第1原理モデル150を使用して、第1原理モデル化がデータ駆動型アプローチよりも良好に動作する（例えば、より精度が高い）ことが分かっている1つ以上の細胞培養物属性の値を予測し、データ駆動型モデル152を使用して、データ駆動型（機械学習）モデルが第1原理モデルよりも良好に動作する（例えば、より精度が高い）ことが分かっている1つ以上の細胞培養物属性の値を予測する。いくつかの実施形態では、例えば、データ駆動型モデル152は、過去の測定値（例えば、分析機器104によって測定される過去の測定された代謝産物濃度）を使用して、予測ホライズンにわたる特定の代謝産物濃度の将来の濃度及び／又は他の細胞培養物属性を予測し、第1原理モデル150は、過去の測定値、既知のグルコース供給速度、及びデータ駆動型モデル152からの1つ以上の出力に基づいて、将来のグルコース濃度を予測する。

20

【0027】

第1原理モデル150は、実施形態に応じて、単一の現象をモデル化し得る、又は細胞培養プロセスにおける複数の現象をモデル化する複数の第1原理モデルの集合体であり得る。データ駆動型モデル152は、線形リグレッサなどの線形モデル、又はフィードフォワードニューラルネットワークなどの非線形モデルであり得る。いくつかの実施形態では、データ駆動型モデル152は、2つ以上のデータ駆動型モデルを含む。例えば、データ駆動型モデル152は、複数の細胞培養物属性の各細胞培養物属性についての値を予測するための異なるデータ駆動型モデルを含み得、そのような各モデルは、適切なタイプの履歴データで訓練される。また、データ駆動型モデル152は、予測を行うために2つ以上の異なるタイプのモデルを含み得る。例えば、データ駆動型モデル152は、第1のセットの代謝産物濃度の各々についての将来値を予測するための線形リグレッサを含み、第2のセットの代謝産物濃度及び／又は他の細胞培養物属性（例えば、オスモル濃度など）の各々についての将来値を予測するためのフィードフォワードニューラルネットワークを含み得る。説明を容易にするために、以下の説明では、単一の第1原理モデルと単一のデータ駆動型モデルについて主に言及する。しかしながら、以下で述べる原理は、複数の第1原理モデル及び／又は複数のデータ駆動型モデルの使用に拡張できることが理解される。

30

40

【0028】

いくつかの実施形態では、データ駆動型モデル152は、その属性の過去の（測定）値、及び1つ以上の既知の（過去又は現在の）制御値に基づいて、細胞培養物属性の値を予測する。例えば、データ駆動型モデル152は、過去の測定されたナトリウム濃度及び既知のグルコース供給速度のみに基づいて、現在のナトリウム濃度を予測し得る。追加的に、いくつかの実施形態では、データ駆動型モデル152は、他の細胞培養物属性の過去（測定）値に基づいて、細胞培養物属性の値を予測し得る。例えば、データ駆動型モデル152は、過去の測定された複数の代謝産物（例えば、ナトリウム、グルコース、ラクテ-

50

トなど)の濃度及び既知のグルコース供給速度に基づいて、現在のナトリウム濃度を予測し得る。

【0029】

データ駆動型モデル152は、任意の適切な次数(例えば、2次、3次など)を有し得、本明細書で用いられる「次数」という用語は、1つ以上の将来の時間区間値の予測を形成する際にモデル入力として使用される測定値に反映される異なる時間区間の最大数を指す。したがって、例えば、当日及び前日に測定された代謝産物濃度を基に動作する回帰モデルは2次回帰モデルと称され、他方、当日、前日、及び前々日の代謝産物濃度を基に動作する回帰モデルは3次回帰モデルと称される。より一般的には、2次回帰モデルは、モデル入力として使用される少なくとも1つの細胞培養物属性について、時間区間 i 及び($i-x$)で取得された測定値を基に動作し、3次回帰モデルは、モデル入力として使用される少なくとも1つの細胞培養物属性について、時間区間 i 、($i-x$)、及び($i-y$)で取得された測定値を基に動作する(ここで、 x は0より大きい任意の整数であり、 y は x より大きい任意の整数である)。モデルは、実施形態に応じて、線形又は非線形であり得る。

10

【0030】

3次回帰モデルでは、先行する2つの時間区間(例えば、前の2日間)からの測定値が必要であるため、より早い2つの時間区間(例えば、0日目及び1日目)にはそのようなモデルを使用できない場合がある。したがって、いくつかの実施形態では、図1のハイブリッド予測ユニット144は、最初は2次回帰モデルを使用し(例えば、第2の時間区間で開始し)、次いで、その後3次回帰モデルに切り替える(例えば、第3の時間区間で開始する)。他の実施形態では、ハイブリッド予測ユニット144は、最初の時間区間に他の技法を使用する(例えば、第1の時間区間において、現在の測定値と等しい2つの「先行する測定」値を単に設定する)。

20

【0031】

図1に示すものの以外の、システム100の構成も可能である。いくつかの実施形態では、例えば、システム100は、データ駆動型モデル152を訓練及び／又は更新するサーバ(図1には図示せず)、並びに／或いはハイブリッド予測ユニット144(及びまた場合によってはオプティマイザ146)を実装し、Webサービスモデルの一部として計算システム108とデータを交換するサーバを含む。別の例として、システム100は、入力デバイス106に類似しているが、場合によっては異なるタイプの、1つ以上の追加の電子制御可能な入力デバイスを含み得、CCPCアプリケーション130は、複数のMPC(各MPCがMPC142に類似しており、各MPCが入力デバイスの異なる入力デバイスの制御を担う)、即ち、MIMO(多重入出力)MPCを含む。例えば、MPC142は、グルコースポンプを制御し得る一方で、CCPCアプリケーション130(又はメモリ128若しくは別のメモリに記憶された別個の同様のアプリケーション)の第2のMPCは、インペラの速度を制御し得る。しかしながら、説明を容易にするために、以下の説明では、単一のMPC142と単一の入力デバイス106を備えた実施形態に主に焦点を当てる。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、CCPCアプリケーション130はまた、(例えば、細胞培養プロセスの同時手動監視／監督を可能にするために)測定値(例えば、測定ユニット140によって取得された値)及び／又はハイブリッド予測ユニット144によって出力された将来値などの情報の(ユーザへの)提示を用意する。例えば、CCPCアプリケーション130は、細胞培養物属性の過去値、現在値、及び予測値／将来値を示すグラフを生成及び／又はポピュレートし、表示デバイス124にグラフを表示させ得る。代替的又は追加的に、CCPCアプリケーション130は、表示デバイス124に表形式及び／又は何らかの他の適切な形式で値を示させ得る。更に他の実施形態では、CCPCアプリケーション130は、ユーザに情報を全く表示しない。

40

【0033】

50

図2は、図1のシステム100に実装され得る例示的なアーキテクチャ200のブロック図である。図2では、細胞培養プロセス202は、図1のバイオリアクタ102内で行われる。様々な細胞培養物測定値204（即ち、測定された細胞培養物属性値）は、図1の分析機器104を使用して、測定ユニット140によって取得される。上記のように、細胞培養物測定値204は、細胞培養物中の代謝産物のセットのうちの1つ、一部、又は全て（例えば、グルコース、ラクテート、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、及び／又はグルタミン）の濃度を含み得、並びに場合によっては、VCD、TCD、生存率、オスモル濃度などの、1つ以上の他のタイプの測定された細胞培養物属性を含み得る。JIT（Just in Time）又はCNN（畳み込みニューラルネットワーク）などのデータ駆動型モデルは、細胞培養物測定の近似値を提供するために使用され得る。

10

【0034】

細胞培養物測定値204は、図1の第1原理モデル150及びデータ駆動型モデル152を含む（これらのいずれか一方又は両方は、上述のように、複数のモデルを含み得る）、ハイブリッド予測モデル206への入力である。図2では、遅延要素（ z^{-1} 及び z^{-2} ）は、過去の細胞培養物測定値204もハイブリッド予測モデル206への入力として提供されることを示すために使用される。図2は、3次（回帰又はニューラルネットワーク）モデルの実施形態を示しており、ここで、ハイブリッド予測モデル206の少なくともデータ駆動型モデルは、細胞培養物測定値204の全てについて、現在の時間区間（例えば、当日、又は現在時間など）及び先行する2つの時間区間（例えば、過去2日間）からの値を基に動作する。しかしながら、他の実施形態では、過去値は細胞培養物測定値204のサブセットにのみ使用され、且つ／又は予測モデルは異なる次数（例えば、2次、4次など）のものである。

20

【0035】

各時間区間において、ハイブリッド予測モデル206は、上述のようなデータ駆動型モデル152及び第1原理モデル150を使用して、入力（即ち、現在及び過去の測定値）を処理し、MPC142の有限予測ホライズン（例えば、次の4つの時間区間、又は次の6つの時間区間など）にわたる細胞培養物属性の予測値を生成する。

【0036】

各時間区間において、最適化段階208では、オブティマイザ146は、予測された将来値を基に、及び場合によってはまた他の情報を基に動作して、例えば予測バッチ軌道最適化を使用して入力デバイス106に対する制御値（例えば、設定点）を生成する。オブティマイザ146（及びMPC142全体）は、変数が仕様内に留まることを確実にしながら細胞培養変数の量と設定点との差を最小限に抑えるように努める。したがって、有限時間ホライズンにわたる最適化問題は、全てのバッチに対する制約された最適化問題として定式化することができる。

30

【0037】

オブティマイザ146は、（予測ホライズンの各時間区間における）予測値を目的関数への入力として適用し、目的関数は、制御ホライズンの各時間区間における制御値を決定する。最適な制御値は、従属変数及び／又は独立変数に対するいくつかの制約に従って、目的（コスト）関数を最適化（例えば、最小化）する制御値である。制約は、例えば、最小グルコース供給（注入）速度若しくは代謝産物濃度、最大グルコース供給速度、及び／又は他の適切な制約を含み得る。目的関数は、異なる代謝産物についての異なる所望の濃度などの、所望の（設定点）値を有する各細胞培養物属性を基に動作し得る。次に、オブティマイザ146は、細胞培養プロセスを所望の目的に導くための制御値（例えば、グルコースポンプ供給速度の設定点）を決定し得る。

40

【0038】

いくつかの実施形態では、主な目的は、（即ち、グルコースを培養物に供給する時間、量、及び方法を操作することによって）副生成物を最小限に抑えながらバイオプロセスの生産性を最大化することである。その結果、各変数に対して所望の閾値が定められ得、目的関数（オブティマイザ146によって解かれる）は、時間ホライズンにわたる変数とそ

50

これらの所望の設定点との間の2次誤差の総和として展開され得る、

$\min J(X_j[i], feed[i])$ (式1A)

s. t: $X_j (j = 1, \dots, M), feed$

ここで、

【数1】

$$J(X_j(i), feed[i]) = \sum_{k=1}^{N_p} \sum_{j=1}^M W_j (X_j[i+k] - X_j^{ref}[i+k])^2 + \sum_{l=1}^{N_c} W_{feed} (feed[i+l-1] - feed[i+l-2])^2$$

(式1B)

i は時間区間であり、 N_p は予測ホライズン内の時間区間の数であり、 N_c は制御ホライズン内の時間区間の数であり、 M は設定点／目標が判明している変数の数（例えば、目的関数がVCD、TCD、生存率、オスモル濃度、並びにグルコース濃度、ラクテート濃度、グルタミン酸濃度、グルタミン濃度、アンモニウム濃度、カリウム濃度、及びナトリウム濃度を考慮入れる場合には11）であり、 W_j 及び W_{feed} は、それぞれ、状態 $X_j[i]$ 及び供給量（入力）についての重みパラメータであり、

【数2】

X_j^{ref}

は、状態 $X_j[i]$ についての設定点である。方程式1Bにおけるパラメータは、好ましくは、対象となる特定の細胞培養プロセスに合わせて調整されるべきである。一例として、VCD、TCD、生存率、グルコース、ラクテート、グルタミン、グルタミン酸、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、及びオスモル濃度についての正規化された設定点値は、それぞれ、2、2、85、0.3、0.1、0.16、0.08、0.08、0.22、0.26、及び0.6であり得る。

【0039】

全てのバイオプロセスは、予め定義された仕様に従って細胞培養変数が変化する場合に生産的である。細胞培養変数が仕様を超えると、プロセスは標準から逸脱し、製品の品質に悪影響が及ぶことがある。その上、細胞培養変数の濃度がマイナスになることは一般的に意味をなさない。その結果、バイオプロセスの予測に基づいて、全てのバイオプロセス変数の正規化値は、特定の境界内に留まるように、オプティマイザ146によって制限される場合がある（例えば、VCD及びTDCはゼロ以上であり、ラクテート濃度、グルタミン濃度、グルタミン酸濃度、アンモニウム濃度、及びカリウム濃度は、1以下であり、グルコース濃度は0.2～0.8であり、生存率は0.4～1であり、ナトリウム濃度は0.18～1であり、オスモル濃度は0.33～1である）。

【0040】

いくつかの実施形態では、ハイブリッド予測ユニット144によって実行される線形モデル及び／又は非線形モデルは、1つの入力のみ：供給量を有する。VCD以外の変数に（方程式1Bで）ゼロ以外の重みが与えられる実施形態では、このことは、制御器が単一の入力のみで複数の変数をそれらの設定点に向けて動かしていることを意味する。その上、主な目的がVCDを最大化することである場合、他の変数が所望の範囲内に留まるようにこれらの変数が制限される一方で、高い閾値を使用することができる。

【0041】

特に、線形MPCは凸最適化であり、その一方で、非線形MPCは非凸最適化である。凸問題又は非凸問題のいずれかを解決するために、各時間区間／ステップにおいて、オプティマイザ146は、ラグランジュ関数の勾配降下法を繰り返して、予測ホライズンにわたってプロセス入力を最適化し得る（例えば、Kiran et al., Control of Continuous Fed-Batch Fermentation Process Using Neural Network Based Model

10

20

30

40

50

Predictive Controller, 2009, Bioprocess Biosyst Eng, 32, 801-808で述べられている)。凸問題について、これらの反復は、各時間ステップにおいて大域的最小値で終了し、その一方で、非凸問題は決して収束しない可能性がある。追加的に、オブティマイザ146は、非線形MPC実施形態では、勾配降下法が大域的最小値に収束しない場合には反復を切り捨てることがあり、これにより、誤った値が報告される可能性がある。更に、線形MPCの解は、状態制約がソフト制約とみなされる場合、全体的に最適である。これらの制約がハード制約である場合、最適化問題の解が実現不能になることがある。その結果、線形MPCの線形モデルによって取得されるグローバル最適値は、MPC問題における非線形モデルに対する別の利点とみなされ得る。

10

【0042】

ここで図2の例に戻ると、オブティマイザ208は、制御値（例えば、供給速度、又は供給量、又は供給速度若しくは供給量の変化など）を設定点として細胞培養プロセス202（より具体的には、入力デバイス106）に提供し、また、制御値をハイブリッド予測モデル206に提供する。ハイブリッド予測モデル206は、この例では、細胞培養物測定値204に加えてモデル入力の1つとして制御値を使用する。

【0043】

図3は、特定の実施形態及びシナリオにおける、図1のMPC142などの、例示的なMPCの動作300を示している。図3では、x軸は時間区間（ i 、 $i+1$ など）を表し、y軸は、様々な測定値、予測値又は制御値の振幅を表す。y軸の左側の領域（ $i-1$ 、 $i-2$ など）は過去の時間区間を表し、y軸の右側の領域（ $i+1$ 、 $i+2$ など）は将来の時間区間を表し、 i は現在の時間区間を表す。図3は、過去の（測定された）細胞培養物属性値302、及び過去の制御値（設定点）304、並びに予測ホライズン N_p にわたってハイブリッド予測モデル206によって（例えば、第1原理モデル150又はデータ駆動型モデル152によって）予測された将来の細胞培養物属性値306、及び制御ホライズン N_c にわたってMPC142によって算出された将来の制御値／設定点308を示している。いくつかの実施形態では、CCPCアプリケーション130は、制御ホライズン内の第1の制御値312のみを使用して、時点 i において入力デバイス106を制御し、次いで、予測／最適化／制御プロセスが次の時間区間（図3における時点 $i+1$ は時点 i になり、時点 $i+2$ は時点 $i+1$ になり、以下同様である）で繰り返される。

20

30

【0044】

図4は、図1のハイブリッド予測ユニット144（即ち、第1原理モデル150及び／又はデータ駆動型モデル152）によって行われ得る予測の例示的なシーケンス400を示している。図4では、パラメータ i は現在の時間区間を表す。したがって、各時間区間が1日である例では、 i は当日、 $i+1$ は翌日、 $i-1$ は前日であり、以下同様である。シーケンス400は、現在の時間区間 i に対する3次予測モデル（例えば、データ駆動型モデル152のニューラルネットワーク又は3次回帰モデル）の予測進行状況を示す。破線枠のボックスは、分析測定値（例えば、分析機器104が測定を行う時間区間）を表し、その一方で、実線枠のボックスは、3次予測モデルによって予測された値を表す。この例に見られるように、現在（ i ）並びに過去2つ（ $i-1$ 及び $i-2$ ）の時間区間の細胞培養物属性の分析測定値が、（場合によっては他の細胞培養物属性の測定値とともに）予測モデルに入力され、これにより、予測モデルは次の時間区間 $i+1$ での細胞培養物属性の値を予測することができる。次に、予測モデルは、時間区間 $i+1$ の予測値を i 及び $i-1$ の測定値とともに使用して、次の時間区間 $i+2$ での細胞培養物属性の値を予測する。次に、予測モデルは、時間区間 $i+1$ 及び $i+2$ の予測値を i の測定値とともに使用して、次の時間区間 $i+3$ での細胞培養物属性の値を予測し、この特定の例では、4つの時間区間の予測ホライズンまで（ $i+4$ まで）以下同様である。

40

【0045】

第1原理モデルは、供給変数と細胞培養変数との物理的関係を示すことが分かっている。この関係を適切にモデル化するために、各時点で、各モデルパラメータのデータが概し

50

て利用可能であり且つ特定される必要がある。モデルパラメータを特定するために、パラメータデータは、好ましくは、均等な時間区間で収集されるべきである。流加バイオプロセスにボラス供給を追加することは、一部のサンプル時間において、追加される供給レベルがゼロになる可能性があり、これにより、プロセスに不均一な供給入力が生じ、その結果、モデルパラメータが適切に特定されないことがあることを意味する。即ち、供給量データセットでのまばらで不均一な供給量の追加によって、モデルが供給量に対して非感受性になる可能性があり、これは、制御器設計に望ましくない。しかしながら、グルコースが対象となる代謝産物であり、供給物の主な組成物である実施形態では、供給の複雑性を簡略化し、以下のように供給量とグルコースレベルとのマスバランスの評価に重点を置くことができる：

10

(体積に基づかないデータセットについて)

【数 3】

$$GLC[i+1] = GLC[i] + u[i] - k_s[i] \left(\frac{VCD[i+1]}{VCD[i]} \right)$$

(式 2 a)

(体積に基づくデータセットについて)

【数 4】

$$GLC[i+1] = (GLC[i]V[i] + u[i]V[i] - k_s[i]V[i] \left(\frac{VCD[i+1]V[i+1]}{VCD[i]V[i]} \right)) / V[i+1]$$

20

(式 2 b)

$k_s[i]$ は、時間区間 i における消費率であり、 $u[i]$ は時間区間 i における供給速度であり、 $GLC[i]$ は時間区間 i におけるグルコース濃度であり、 $V[i]$ は時間区間 i におけるバイオリアクタ中の培地の作業体積であり、 $VCD[i]$ は時間区間 i における生細胞密度である。品質属性の全ては、体積に基づかない形式である場合があり、方程式 2 a の右側の末項は、細胞ごとに消費率を更新する。

【0046】

方程式 2 a 及び 2 b における消費率 $k_s[i]$ は、容易に測定されない内部プロセス変数である。したがって、消費率は、方程式 2 a 及び 2 b を使用して、グルコース濃度及び供給量の過去値に基づいて次のように推定され得る：

30

【数 5】

$$k_s[i] = (u[i-1] + GLC[i-1] - GLC[i]) \left(\frac{VCD[i-1]}{VCD[i]} \right)$$

(式 3)

【0047】

消費率 $k_s[i]$ は、この特性が通常、培養中に滑らかに変化するため、最新の測定値に基づいて推定される。しかしながら、消費率 $k_s[i]$ は、急激な変化が生じた場合には、バッチの開始から時間 i までの推定値の平均をとることによって、 $k_s[i]$ のモンテカルロ推定を使用してフィルタリングすることができる。

40

【0048】

第 1 原理モデル 150 は、方程式 2 及び 3 を使用して次の時間区間についての将来のグルコース濃度値を予測し、反復予測のシーケンス（例えば、シーケンス 400 と同様）を行って、予測ホライズン内の全ての時間区間 1、…、 N_p についてのグルコース濃度を予測することができる。他の実施形態では、異なる第 1 原理モデルは、グルコース濃度を予測するために使用され、及び／又は第 1 原理モデルは、代わりに（又は更に）、グルコース濃度以外の細胞培養物属性を予測するために使用される。

【0049】

データ駆動型モデル（例えば、データ駆動型モデル 142）は同様に、モデル構造にお

50

ける入力として供給量が使用される場合、供給量データセットにおける希薄性の影響を受ける可能性がある。グルコースレベルは経時変化し（即ち、希薄性の影響を受けず）、グルコース供給量と物理的関係があるので、グルコースもデータ駆動型モデルにおける入力として使用することができる。したがって、バイオプロセス全体の包括的なモデルを得るために、ハイブリッドアプローチによって、データ駆動型モデルと方程式 2 及び 3 のグルコースマスパランスモデルとが組み合わせられる。

【0050】

いくつかの実施形態では、上記のように、データ駆動型モデル 152 は、線形リグレッサなどの線形モデルである。例えば、データ駆動型モデル 152 は、1 つ以上の細胞培養物属性状態を次式として予測し得る：

$$X_j[i+1] = a_j X_j[i] + b_j GLC[i] + c_j, \quad (\text{式 4})$$

ここで、 $X_j[.]$ は、 j 個の異なる細胞培養物属性（例えば、VCD、グルコース以外の代謝産物、生存率など）の各々に対する要素を有するアレイであり、 a_j 、 b_j 、及び c_j は、適切な定数（又は j 個の定数のアレイ）である。代替的に、データ駆動型モデル 152 は、方程式 4 に類似したモデルを使用し得るが、このモデルは、 $X_j[.]$ 及び／又は $GLC[.]$ の 1 つ以上の過去値（即ち、時間 $i-1$ 、 $i-2$ など）に対する追加項を含む。方程式 2～4 の例示的な実施形態では、データ駆動型モデル 152 によって予測された時間区間 $i+1$ における VCD は、第 1 原理モデル 150 への入力として（例えば、方程式 2 及び 3 への入力として）使用され得る。

【0051】

データ駆動型モデル 152 は、代わりに、フィードフォワードニューラルネットワークであり得る。2 層ニューラルネットワークは、他のニューラルネットワークよりも良好に動作することが分かっている。フィードフォワードニューラルネットワーク 500 の簡略化された例を図 5 に示す。ニューラルネットワークは、立証済みの一般的な関数近似器である。即ち、ニューラルネットワークは、層の数及び訓練データの利用率を操作すること、並びに適切な訓練方法を使用することにより、あらゆる非線形の入出力挙動を近似させることができる。図 5 に見られるように、ニューラルネットワーク 500 は、入力層 502 内のいくつかの入力、いくつかの中間層又は隠れ層 $504-1 \sim 504-L$ （ L は 0 より大きい任意の適切な整数である）の各々における内部ノード、及び出力層 506 内のいくつかの出力を含む。この例では、ニューラルネットワーク 500 は、 $(m+1)$ 次のニューラルネットワークであり、当日又は他の時間区間 $x(i)$ からの、並びに先行する m 次の時間区間 $x(i-m)$ に遡る（及びそれを含む）先行する時間区間の各々からの入力を基に動作する（ m は 0 より大きい任意の適切な整数である）。図 5 では、層 506 に n 個の出力が示されているが、いくつかの実施形態では、ニューラルネットワーク 500 は、各反復において、次の時間区間（即ち、 $y(i+1)$ ）における予測値のみを含む。次に、図 4 のシーケンス 400 と同様の予測シーケンスは、ニューラルネットワーク 500 の複数の反復を実行し、それにより、所望の予測ホライズンの長さ にわたる追加の予測値（例えば、 $y(i+2)$ 、 $y(i+3)$ など）を生成するために使用され得る。

【0052】

ニューラルネットワーク 500 の支配方程式は、

【数 6】

$$\hat{y}(i) = U\varphi(W(x(i-1)))$$

（式 5）

として表現することができる。

【0053】

方程式 5 において、 $x(i)$ 及び

【数 7】

$\hat{y}(i)$

は、それぞれ層 5 0 2 で適用されるネットワーク入力ベクトル及び層 5 0 6 で生成されるネットワーク出力ベクトルであり、U 及び W は、訓練コスト関数を最適化することによって求められるネットワーク重み行列である。ニューラルネットワークの訓練コスト関数は、従来の「二乗和誤差」(SSE)：

【数 8】

$$J = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \|y(i) - \hat{y}(i)\|^2$$

10

(式 6)

であると仮定することができる。

【0054】

方程式 6 において、 $y(i)$ は測定された出力であり、N は訓練サンプルの数である。方程式 6 の関数などの訓練コスト関数を最適化することによってネットワーク重みパラメータを求めるために、様々な局所的及び全体的な最適化アプローチが提案されている。局所的最適化アプローチは、比較的高速であるものの、最適化問題の局所的最小値で捕捉される傾向があり、これが汎化性能の低下をもたらす。いくつかの実施形態では、スケーリング共役勾配アプローチを使用して、訓練コスト関数を最適化し、ネットワーク重みパラメータを求める。「スケーリング共役勾配」は、高速且つ自動化された訓練アルゴリズムであり、他の多くの訓練アルゴリズムとは異なり、ユーザ依存のパラメータを有しておらず、最適化問題の局所的最小値で捕捉される可能性が低くなる。

20

【0055】

上述のように、いくつかの実施形態では、ニューラルネットワーク 5 0 0 は、1 つ以上のより早い時間区間における濃度／属性の値と、1 つ以上のより早い時間区間におけるグルコース濃度値（例えば、測定値）とを含む、層 5 0 2 における入力に基づいて、所与の時間区間 i における細胞培養物属性（例えば、代謝産物濃度、VCD、オスモル濃度など）を予測するように訓練される。いくつかの実施形態において、例えば、細胞属性 X_j [.] を予測するためのニューラルネットワーク関数は、

30

$X_j[i+1] = NN(X_j[i], X_j[i-1], X_j[i-2], GLC[i], GLC[i-1], GLC[i-2])$ (式 7)

であり得る。

【0056】

この 3 次の例は、「3 次リグレッサニューラルネットワーク」と称されることもある。出力 $X_j[i+1]$ は、単一のニューラルネットワークの異なる出力、又は並行して動作する異なるニューラルネットワークの出力であり得る。ハイブリッド予測ユニット 1 4 4 は、予測ホライズン内の全ての時間区間 1、…、 N_p の値を予測するために、図 4 のシーケンス 4 0 0 と同様の予測シーケンスを用いて方程式 7 を繰り返し得る。

【0057】

40

ニューラルネットワークであろうと回帰モデルであろうと、データ駆動型モデル 1 5 2 の訓練は、細胞培養プロセスから利用可能な詳細な実世界の履歴データが限られていることを考慮すると、困難な場合がある。例えば、代謝産物濃度が毎日測定及び記録されていない可能性がある。したがって、いくつかの実施形態では、より多くのデータポイント（即ち、「欠落」値）を比較的大きな訓練データセットに提供するために線形補間が使用されるが、そのような補間は不正確になる傾向がある。いくつかの実施形態では、データ駆動型モデル 1 5 2 は、データ駆動型モデル 1 5 2 の後続の訓練において（即ち、予測モデルが最初に訓練され使用された後で）細胞培養物属性の測定値及び予測値をそれぞれラベル及び入力として使用することにより、連続的に適合する。このようにして、予測精度が経時的に上昇させ続けられ得る。

50

【0058】

図6～図20は、MPC142の様々な実施形態について及び様々な細胞培養プロセス（例えば、異なる薬物製品及び／又はプロセスパラメータ）について、本明細書で述べるインテリジェント制御技法の様々な実施形態の性能を図示している。

【0059】

図6A～図6Cは、第1の細胞培養プロセスにおいてデータ駆動型モデル（例えば、データ駆動型モデル152）並びに方程式2及び3の第1原理モデル（この例では、マスバランスモデル）に線形回帰を使用する場合の、様々な細胞培養物属性（グルコース濃度（GLC）、総細胞密度（TCD）、グルタミン濃度（GLN）、ナトリウム濃度（Na）、生細胞密度（VCD）、生存率（VIA B）、グルタミン酸濃度（GLU）、カリウム濃度（K）、ラクテート濃度（LAC）、アンモニウム濃度（NH₄）、オスモル濃度（OSMO））についての、MPC142の一実施形態の予測性能を示す正規化プロットである。図6A～図6Cにおける「予測」トレースは、これらのモデルによって行われた予測に対応し、その一方で、「測定」トレースは実測値に対応する。図6Cには、制御された供給速度も示されている。

10

【0060】

図7A～図7Cは、図6A～図6Cに反映されている同じ実施形態及び同じ細胞培養プロセスについてのMPC142の性能を示す正規化プロットである。図6A～図6Cは、ハイブリッド予測ユニット144が様々な細胞培養物属性をどの程度良好に予測するかを図示しているが、図7A～図7Cは、代わりに、「測定」トレースによって示すように、MPCによって算出される最適化問題の解を表す「最適」トレースと比較して、線形モデルを使用するシステム100が（この特定の実施形態において）どの程度良好に機能するかを図示している。

20

【0061】

図8A～図8Cは、図6A～図6Cと同じ細胞培養物属性及び同じ細胞培養プロセスについての、但し、データ駆動型モデル（例えば、データ駆動型モデル152）並びに方程式2及び3の第1原理モデルにフィードフォワードニューラルネットワークを用いる、MPC142の別の実施形態の予測性能を示す正規化プロットである。ここでもまた、「予測」トレースは、それらのモデルによって行われた予測に対応し、その一方で、「測定」トレースは、実測値に対応する。測定された供給速度も示されている。

30

【0062】

図9A～図9Cは、図8A～図8Cに反映されている同じ実施形態及び細胞培養プロセスについてのMPC142の性能を示す正規化プロットである。図8A～図8Cは、MPC142（即ち、ハイブリッド予測ユニット144）が様々な細胞培養物属性をどの程度良好に予測するかを図示しているが、図9A～図9Cは、代わりに、「測定」トレースによって示すように、MPCによって算出される最適化問題の解を表す「最適」トレースと比較して、システム100が（この特定の実施形態において）どの程度良好に動作するかを図示している。

【0063】

図6～図7に表す（線形モデルを用いた）実施形態を使用し、図8～図9に表す（非線形モデル、より具体的にはニューラルネットワークを用いた）実施形態を使用して行われた予測についての二乗平均平方根誤差（RMSE）が、以下に表1で示されている。

40

【0064】

50

【表 1】

細胞培養物属性	線形モデル (1 次)	非線形モデル (3 次)
VCD	1	0.95
TCD	1	0.96
VIAB	1	1.04
GLC	1	1.03
LAC	1	1.13
GLN	1	1.26
GLU	1	1.67
NH4	1	1.68
Na	1	0.97
K	1	1.06
OSMO	1	0.98

表1

【0065】

図10A～図10Cは、図6～図9と異なる細胞培養プロセスについてのMPC142の様々な実施形態の予測性能を示す正規化プロットである。特に、図10A～図10Cは、MPC142が線形回帰モデル、1次非線形（フィードフォワードニューラルネットワーク）モデル、及び3次非線形（フィードフォワードニューラルネットワーク）モデルを使用する実施形態についての予測性能を、これらの予測モデルを使用しなかったシステム（図10A～図10Cでは「オフライン」と表示されている）と比較して示している。

【0066】

図11A～図11Dは、図10A～図10Cに反映されている同じ実施形態及び同じ細胞培養プロセスについてのMPC142の性能を、ここでもまた比較の目的で「オフライン」システムの結果とともに、示す正規化プロットである。図11A～図11D（及び以下で述べる他の図）では、「LMPC」は、MPC142が図10A～図10Cの線形回帰モデルを使用する場合のシステム100の性能を表し、「NLMPC-1」は、MPC142が図10A～図10Cの1次フィードフォワードニューラルネットワークを使用する場合のシステム100の性能を表し、「NLMPC-3」は、MPC142が図10A～図10Cの3次フィードフォワードニューラルネットワークを使用する場合のシステム100の性能を表している。

【0067】

図10～図11に表す実施形態及び細胞培養プロセスを使用して行われた予測についての正規化されたRMSE値が、以下に表2で示されている。

【0068】

10

20

30

40

50

【表 2】

細胞培養物属性	線形モデル (1 次)	非線形モデル (1 次)	非線形モデル (3 次)
VCD	1.00	1.22	1.92
TCD	1.00	1.35	2.16
VIAB	1.00	1.24	1.71
GLC	1.00	1.94	1.94
LAC	1.00	1.24	1.32
GLN	1.00	2.37	2.02
GLU	1.00	1.22	1.58
NH4	1.00	2.01	1.74
Na	1.00	2.58	2.04
K	1.00	2.16	1.31
OSMO	1.00	0.97	1.39

表2

【0069】

図12A～図12Cは、図6～図9及び図10～図11の細胞培養プロセスと異なる更に別の細胞培養プロセスについてのMPC142の様々な実施形態の予測性能を示す正規化プロットである。特に、図12A～図12Cは、MPC142が線形回帰モデル、1次非線形（フィードフォワードニューラルネットワーク）モデル、及び3次非線形（フィードフォワードニューラルネットワーク）モデルを使用する実施形態についての予測性能を、これらの予測モデルを使用しなかったシステム（図12A～図12Cでは「オフライン」と表示されている）と比較して示している。

【0070】

図13A～図13Dは、図12A～図12Cに反映されている同じ実施形態及び同じ細胞培養プロセスについてのMPC142の性能を、ここでもまた比較の目的で「オフライン」システムの結果とともに、示す正規化プロットである。図12～図13に表す実施形態及び細胞培養プロセスを使用して行われた予測についての正規化されたRMSE値が、以下に表3で示されている。

【0071】

【表 3】

細胞培養物属性	線形モデル (1 次)	非線形モデル (3 次)
VCD	1.00	1.40
TCD	1.00	1.45
VIAB	1.00	0.73
GLC	-	-
LAC	1.00	0.63
GLN	1.00	0.53
GLU	1.00	1.00
NH4	1.00	1.33
Na	1.00	0.65
K	1.00	0.89
OSMO	1.00	0.53

表3

【0072】

表 4 は、図 6 ～図 9 の第 1 の細胞培養プロセス、図 10 ～図 11 の第 2 の細胞培養プロセス、及び図 12 ～図 13 の第 3 の細胞培養プロセスについて、ハイブリッド予測モデルを使用しなかったシステム（表 4 では「オフライン」と表示されている）、線形リグレッサ（1 次）、及びフィードフォワードニューラルネットワーク（3 次）についての（正規化された）結果として得られた積算 VCD（iVCD）を比較している。

【0073】

【表 4】

細胞培養プロセス	オフライン	線形モデル (1 次)	非線形モデル (3 次)
第 1	1.00	1.02	0.86
第 2	1.00	1.20	0.67
第 3	1.00	1.21	2.42

表4

10

【0074】

全体として、ハイブリッド予測モデルを用いた MPC について、線形モデルは、非線形モデルよりも良好な RMSE 性能を提供した。加えて、最適化の観点から、線形モデルのより簡単な構造によって、最適制御の複雑性が低くなり、非線形アプローチに勝る更に別の利点をもたらされる。具体的には、2 つのリグレッサ（2 次）線形モデルは、少なくともいくつかの細胞培養プロセスでは、他のアプローチよりも精度が高く、複雑性が低いことが分かった。

20

【0075】

システム 100 の特定の実施形態の性能を更に評価するために、従来の細胞培養制御方法を使用した対照実験と、グルコース供給量の制御のためにハイブリッド予測モデルを用いる MPC を利用した実験とを比較した。これらの実験では、サンプル／測定値を 1 日に 1 回収集し、（ハイブリッド予測モデルを用いた MPC について）MPC は毎日のグルコース供給戦略を計算し、VCD を最適化した。最適化段階の制約として、グルコース供給速度の上限を 12 g / L にし、3 g / L の最小供給速度も設定したが、強制する必要はなかった。

30

【0076】

図 14 及び図 15 は、これらの 2 つの実験（システム 100 の実施形態については「MPC リアクタ」、従来の技法については「対照リアクタ」と表示されている）について、それぞれグルコース供給レベル及び VCD を比較した正規化グラフであり、図 16 A 及び図 16 B は、（それぞれ対照リアクタ及び MPC リアクタの）VCD 予測についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示している。

【0077】

図 17 は、MPC 実験及び対照実験のためにグルコースを比較した正規化グラフであり、図 18 A 及び図 18 B は、（それぞれ対照リアクタ及び MPC リアクタの）グルコース濃度予測についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示している。図 19 は、本明細書で開示される MPC / ハイブリッド予測モデル化技法の一実施形態を実装したシステム及び対照システムについての力価（プロセス日別、最終日力価）及び比生産性の比較を含む。図 20 A 及び図 20 B は、（それぞれ対照バイオリアクタ及び MPC バイオリアクタの）力価予測についての予測ラマン走査ベクトル対測定ラマン走査ベクトルを示している。

40

【0078】

表 5 は、対照バイオリアクタと MPC / ハイブリッド予測モデル化リアクタの正規化された SE-HP LCHMW、rCELC+HC、及び高マンノースを、典型的な許容基準と比較している：

【0079】

50

【表 5】

リアクタ	SE-HPLC HMW	rCE LC+HC	高マンノース
対照	0.8651	1.0021	0.5398
MPC/ハイブリッド予測	0.8635	1.0031	0.6311
許容基準	≤ 1.0000	≥ 1.0000	≤ 1.0000

表5

【0080】

表 6 は、対照バイオリアクタ及び MPC / ハイブリッド予測モデル化バイオリアクタについての正規化された酸性ピーク、基本ピーク 3、基本ピーク、及び主ピークを典型的な許容基準と比較している：

【0081】

【表 6】

リアクタ	酸性ピーク	基準ピーク 3	基準ピーク	主ピーク
対照	0.6630	0.7752	0.8441	1.0419
MPC/ハイブリッド予測	0.6327	0.6656	0.8026	1.0667
許容基準	0.4028- 1.000	≤ 1.000	0.2838- 1.000	≥ 1.000

表6

【0082】

表 6 に見られるように、MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムでは、主ピークがより高く、基本ピーク 3 がより低い、これは好ましい。表 5 及び表 6 に示す他のパラメータについて、MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムの性能は、許容範囲内に留まった。図 6 ～図 20 全体に見られるように、MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムには、VCD、グルコース、及び力価についてのラマン予測が組み込まれていた。線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムによって、概して、細胞産生量が増えるのではなく、産生細胞が増える。このことは、線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムでは栄養素の供給が約 2 % 不足していたことを考慮すると、重要である。適切な量の栄養素が供給されていれば、VCD ひいては力価産生はより高かった可能性がある。結果として得られる VCD の全体的な傾向は経時的に変動し、このような VCD の変動は、大量のボラス供給及び細胞成長によって培養物中の細胞密度が低下又は増加する際に予想される。その上、線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムは、より多くの供給量を推奨することによって、グルコースをより高いレベルに維持しようと試みる。実際に、線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムでは、手動条件よりも約 35 % 多くのグルコースを供給することが推奨された。しかしながら、線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムでは、後日までグルコースが供給されず、次の日に線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムの VCD が低下した。一方、細胞生存率はバッチ全体で同じレベルのままであった。これにより、線形 MPC / ハイブリッド予測バイオリアクタシステムが細胞にとって健全な環境であったことを確認した。

【0083】

ガウス過程 (GP) 回帰モデルを使用することによって、更なる利点を得られることがある。上述のように、データの不確実性及び不足によって、データ駆動型モデル化技法の有効性が制限される可能性がある。ガウス過程回帰モデルは、データの固有の不確実性に対処し、小さなデータセットでも良好に動作することができる。それゆえ、いくつかの実

施形態では、MCP142におけるデータ駆動型モデル152はGPモデルである。このアプローチは、本明細書では「GP-MPC技法」又は単に「GP-MPC」と称される。GP-MPC技法は、バイオリアクタ102内での細胞培養プロセスをモデル化し、細胞培養プロセスに対する最良の／最適な制御動作を設計及び決定するために使用され得る。GP-MPCを使用して、製品品質及び収量などの特定の目標を達成するために、プロセス制約を維持しながら、細胞がたどることができる最適な代謝経路が特定され、強制され得る。優れた力価産生と、（主ピークと基本ピーク3について）上述した製品品質の利点とを組み合わせることによって、線形MPC／ハイブリッド予測バイオリアクタシステムでは、コストが大幅に（例えば、5%以上）削減される可能性がある。

【0084】

GPモデルは、非線形動的システムのブラックボックス同定のための確率的ノンパラメトリックモデル化アプローチを提供する。例えば、C. E. Rasmussen and C. K. Williams, Gaussian Processes for Machine Learning. The MIT Press: Cambridge USA, 2006を参照されたい。GPモデルは、観察された訓練点に対して条件付けられる見えないデータ点の条件付き事後分布を予測することができ、訓練入力からのカーネル距離によって決定される線形結合の重みと訓練データとのこれらの線形結合として予測点の平均を計算する。GPモデルは、データ駆動型モデル152について上述したように、履歴データを使用してオフラインで訓練され得る。

【0085】

データ駆動型モデル152がGPモデルであるいくつかの実施形態では、GPモデルの1つ以上の予測がグルコースマスバランス方程式に渡される（例えば、方程式2及び3におけるVCD[i+1]値）。グルコースは、操作変数ではなく、むしろ供給物の主な組成物である。目的は、バイオリアクタ102内でグルコース濃度を特定の範囲内に維持しながらVCDを最大化することである。

【0086】

GPをMPCと組み合わせることによって、訓練データ点の数に伴って計算負荷が3乗増加するなどの、複数の課題が生じる。これにより、結果として生じる最適制御問題を解決するのに必要な全体的な計算も増加する。最適化には、ヤコビアンを使用して最適な方向を評価し、最適条件を確認する必要がある。GPモデルは、明示的な数式を全く使用せずに、最適化問題のブラックボックスとして機能することができる。いくつかの実施形態では、最適化問題（即ち、オブティマイザ146）は、有限差分などの数値的方法を使用してヤコビアンを計算する。有限差分近似の計算には、多くの関数評価が必要になることがあり、これにより、最適化プロセスの速度が低下する。計算プロセスを高速化するために、ハイブリッド予測ユニット144は、ヤコビアン関数（行列）を評価し、そのヤコビアン関数を最適化問題（即ち、オブティマイザ146）に渡し得る。上述のように、GPモデルは、入力を出力にマッピングする関数にわたる事後分布を与える。ガウス過程は、勾配の分布を得るために微分することができる。共分散関数が微分可能である場合、ハイブリッド予測ユニット144は、閉形式で勾配を算出することができる。それゆえ、有限差分計算の必要性が緩和される。それに応じて、GPモデルの訓練及び調整中に、ハイブリッド予測ユニット144は、微分可能である共分散関数（例えば、二乗指数共分散関数又は他の適切な関数）を使用し得る。

【0087】

GP-MPC技法は、従来の供給戦略と比較して異なる供給戦略をもたらすことができる。例えば、バイオリアクタに僅か3日間で供給するのではなく、GP-MPC技法では、細胞培養プロセスの期間全体にわたって異なる供給量が提案され得る。図21は、GP-MPC技法を用いた及び（図21の「対照データ」）を用いないプロセスについてのグルコース供給速度を比較した正規化プロットである。異なる供給戦略は、図22に見られるように、僅かに高い積算生細胞密度（iVCD）につながる。最終的な力価濃度は、VCD及びオスモル濃度などの、プロセスにおける属性の一部と高い相関関係がある。これ

10

20

30

40

50

らの属性の全てに対して目標が設定され得、これらの目標を満たすように最適化が定式化され得る。例えば、所与の製造現場の要求に基づいて制御器の駆動因子を変更するために目的関数の属性に複数の重みを割り当てることができる。目的関数を定義するために力価の代わりに特定の代謝産物関連の属性を選択する理由は、代謝産物関連の測定値（例えば、VCD）には、サンプリング間隔ごとに容易にアクセス可能であるが、正確な力価推定値が通常、すぐに利用可能でないからである。

【0088】

VCDに加えて、他の特定の代謝産物関連属性の傾向、及びそれらの対照データとの比較が図23に示されている。属性の全てが、GP-MPCでは所望の範囲内に留まり、プロセス中に妥当な傾向をたどる。対照データ及びGP-MPC技法についての力価値が、図24で比較されている。有利には、GP-MPC技法は、プロセスの終了時に対照データと比較して15%高い力価をもたらす。

10

【0089】

要約すると、GP-MPC技法は、所与の製造現場の要求に応じて、様々な目的を達成するために、一貫した状態での細胞培養プロセスの観察及び維持を可能にする。設計されたシステムは、必要な調整をリアルタイムで行うことによってより高い収率のために最適化する一方で、品質目標を満たすために変動の最小化を確実にし得る。ガウス過程は、予測平均値の周囲のより高い分散を示すことによって、データの不足又は複雑性に起因して予測品質が低いプロセスの領域を強調表示することができる。この情報は、プロセス制約を修正し、特定の領域における非凸性と非線形性の処理を可能にするために使用することができる。

20

【0090】

図25は、モデル予測制御器においてハイブリッド予測モデル化を使用して細胞培養プロセスを制御する例示的な方法2500のフロー図である。方法2500は、図1のシステム100などのシステムによって（例えば、CCPCアプリケーション130の命令を実行する処理ハードウェア120によって）実施され得る。方法2500は、細胞培養プロセス中に複数の時間区間（例えば、複数の日の各々）に対して（例えば、リアルタイムで）、例えば、時間区間ごとに1回（1日に1回、又は1時間に1回など）繰り返され得、時間区間は、（1）固定された又は可変の長さ／持続時間を有し、（2）全ての同じ長さ／持続時間である、又は2つ以上の異なる長さ／持続時間を含む。

30

【0091】

ブロック2502では、（例えば、バイオリアクタ102などのバイオリアクタ内の）細胞培養物に関連する細胞培養物属性の現在値が取得される。ブロック2502は、例えば、別のデバイス若しくはシステムから（例えば、分析機器104から）現在値を受信すること、値のいくつか若しくは全てを（例えば、分析機器104によって）直接測定すること、及び／又は値のいくつか若しくは全てを（例えば、分析機器（104）によって生成されたラマン分光法測定値／走査ベクトルに基づき）推測若しくは予測することを含み得る。値が取得される細胞培養物属性は、1つ以上の代謝産物濃度（例えば、グルコース、ラクテート、ナトリウム、アンモニウム、グルタミン、グルタミン酸、カリウム）、VCD、TCD、生存率、オスモル濃度、及び／又は細胞培養物の1つ以上の他の属性を含み得る。

40

【0092】

ブロック2504では、細胞培養プロセスへの物理的入力に対する制御値が生成される。物理的入力は、例えば、グルコースポンプによって提供されるグルコース供給速度、又は別のタイプの物理的入力（例えば、温度が制御される場合には加熱又は冷却デバイスによって提供される入力、又はインペラ速度など）であり得る。ブロック2504は、ブロック2502で取得された現在値に基づいて、ブロック2506で細胞培養物属性の将来値を予測することを含む。ブロック2506は、例えば、予測ホライズンの各時間区間に対する値を予測することを含み得る。

【0093】

50

予測は、細胞培養物属性の最新の測定値（即ち、ブロック2502で取得された「現在」値）と、場合によってはそれらの属性の一部又は全てについての1つ以上のより早い測定値に基づき得る。ブロック2506は、1つ以上のデータ駆動型モデル（例えば、データ駆動型モデル152）を使用して細胞培養物属性の第1の1つ以上の属性の将来値を予測することと、1つ以上の第1原理モデル（例えば、第1原理モデル150）を使用して細胞培養物属性の第2の1つ以上の属性の将来値を予測することを含む。例えば、第1の属性は、VCD、TCD、生存率、オスモル濃度、ラクテート濃度、グルタミン濃度、グルタミン酸濃度、アンモニウム濃度、ナトリウム濃度、及び／又はカリウム濃度を含み得、並びに／或いは第2の属性は、細胞培養物のグルコース濃度を含み得る。いくつかの実施形態では、ブロック2506は、第1の1つ以上の属性の第1の属性の予測された将来値（例えば、データ駆動型モデルの1つによって予測される将来のVCD値）を第1原理モデルの少なくとも1つへの入力として適用することを含む。第1原理モデルは、例えば、方程式2及び3で表されるものなどのマスバランスモデルを含み得る。データ駆動型モデルは、上述したデータ駆動型モデルタイプのいずれか1つ以上を含み得る。例えば、データ駆動型モデルは、任意の適切な次数の線形回帰モデル、任意の適切な次数のフィードフォワードニューラルネットワーク又は他の非線形モデル、ガウス過程モデルなどの確率的回帰モデルなどを含み得る。

10

【0094】

ブロック2504はまた、ブロック2506で予測された将来値及び任意の他の制約（例えば、最小及び最大グルコース供給値）に従って目的関数を最適化（例えば、最小化）することによって、ブロック2508で制御値を決定することを含む。目的関数は、例えば、方程式1A及び1Bの形式を有し得る。ブロック2508は、例えば、制御ホライズンの各時間区間に対する制御値を決定することを含む得る。

20

【0095】

ブロック2510では、細胞培養プロセスへの物理的入力、制御値を使用して（例えば、制御ホライズンに対応する1セットの制御値の第1の／最も早い制御値を使用して）制御される。例えば、ブロック2510は、制御信号（例えば、入力デバイス106のプロトコルに準拠したメッセージ）を生成し、制御信号を適切なデバイス（例えば、入力デバイス106）に送信することを含む得る。より具体的な例として、ブロック2510は、制御信号（例えば、設定点を指定するメッセージ／コマンド）を生成してその信号をグルコースポンプに送信することによってグルコース供給速度を制御することを含む得る。

30

【0096】

次に、本開示に関する追加的な考察について述べる。

【0097】

本明細書に記載される図面のいくつかは、1つ以上の機能的構成要素を有する例示的なブロック図を示す。このようなブロック図は、例示を目的としたものであり、記載され示されるデバイスは図示されるものよりも多い、少ない、又は代替的な構成要素を有し得ることが理解されよう。また、様々な実施形態において、構成要素（並びにそれぞれの構成要素が提供する機能）は任意の適切な構成要素に関連付けられ得る、又は別途その一部と一体化され得る。

40

【0098】

本開示の実施形態は、様々なコンピュータ実装動作を実行するためのコンピュータコードを有する非一時的コンピュータ可読記憶媒体に関する。用語「コンピュータ可読記憶媒体」は、本明細書に記載される動作、方法、及び技法を実行するための一連の命令又はコンピュータコードを記憶又は符号化できる任意の媒体を含む意味で本明細書において用いられる。媒体及びコンピュータコードは、本開示の実施形態を目的として特別に設計及び構築されたものであり得る、又はコンピュータソフトウェア技術の当業者に公知且つ利用可能な種類のものであり得る。コンピュータ可読記憶媒体の複数の例としては、ハードディスク、フロッピーディスク、及び磁気テープなどの磁気媒体、CD-ROM及びホログラフィ装置などの光媒体、光ディスクなどの光磁気媒体、並びにASIC、プログラム可

50

能ロジック装置（「PLD」）、及びROMやRAM機器などのプログラムコードを記憶及び実行するために特別に構成されたハードウェア機器が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0099】

コンピュータコードの例としては、例えばコンパイラにより生成された、機械コード、及びインタプリタ又はコンパイラを用いてコンピュータにより実行される高水準コードを含むファイルが挙げられる。例えば、本開示の一実施形態は、Java、C++、又はその他のオブジェクト指向のプログラミング言語及び開発ツールを用いて、実装され得る。コンピュータコードの追加的な例としては、暗号化コード及び圧縮コードが挙げられる。更に、本開示の実施形態は、コンピュータプログラム製品としてダウンロードされ得、送信チャネルを介して遠隔コンピュータ（例えばサーバコンピュータ）から要求元コンピュータ（例えばクライアントコンピュータ又は別のサーバコンピュータ）に転送され得る。本開示の別の実施形態は、機械実行可能なソフトウェア命令を代替として、又は機械実行可能なソフトウェア命令と組み合わせてハードワイヤード回路に実装され得る。

10

【0100】

本明細書で用いられる場合、単数形の用語「a」、「an」、及び「the」は、文脈から別途明示されない限り複数の対象を含み得る。本明細書で用いられる場合、「ほぼ」、「実質的に」、「実質的な」、及び「約」という用語は、小さな変動を記述及び説明するために使用される。事象又は状況と併せて用いられる場合、これらの用語は、その事象又は状況が厳密に発生する事例のみならず、事象又は状況がほぼ近似して発生する事例も指すことがある。例えば、数値と併せて用いられる場合、これらの用語は当該数値の±10%以下、例えば±5%以下、±4%以下、±3%以下、±2%以下、±1%以下、±0.5%以下、±0.1%以下、又は±0.05%以下の変動範囲を指すことができる。例えば、2つの数値の差が当該数値の平均の±10%以下、例えば±5%以下、±4%以下、±3%以下、±2%以下、±1%以下、±0.5%以下、±0.1%以下、又は±0.05%以下であれば「実質的に」同一とみなすことができる。

20

【0101】

また、量、比率、及び他の数値が本明細書において範囲形式で示される場合がある。このような範囲形式は、便宜且つ簡潔のために用いられることを理解すべきであり、且つある範囲の限界として明示的に指定された数値を含むだけでなく、あたかも各数値及び部分範囲が明示的に指定されているかの如く当該範囲内に含まれる全ての個々の数値又は部分範囲を含むことを柔軟に理解されたい。

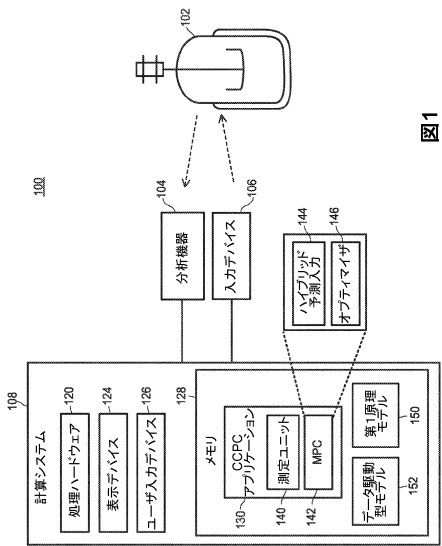
30

【0102】

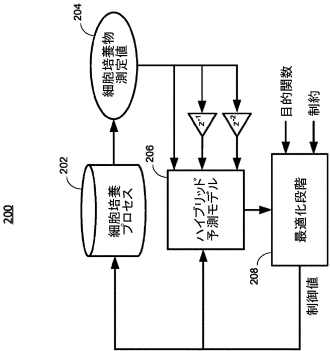
本開示について特定の実施形態を参照しながら記述及び図示してきたが、これらの記述及び図示は本開示を限定するものではない。当業者には、添付の特許請求の範囲により定義される本開示の真の主旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更が加えられ得ること、及び等価物に代替され得ることが理解されよう。図面は必ずしも一定の縮尺で描かれていない。製造プロセス、許容誤差及び／又は他の理由により、本開示における芸術的描写と実際のデバイスが異なっている場合がある。具体的に図示されていない本開示の他の実施形態が存在し得る。（特許請求の範囲以外の）本明細書及び図面は、限定的ではなく、例示的なものとみなされるべきである。特定の状況、材料、物質の組成、技法、又は処理を本開示の目的、概念、及び範囲に適合させるために変更が加えられる場合がある。そのような変更は全て、本明細書に添付される請求項の範囲内であるように意図されている。本明細書に開示されている技法は、特定の順序で実行される特定の動作を参照して説明されているが、これらの動作は、本開示の教示から逸脱することなく、均等な技法を形成するために、組み合わせられ、細分化され、又は、再順序付けられ得ることを理解されたい。よって、本明細書に具体的に指示されない限り、操作の順序及びグループ化は本開示を限定するものではない。

40

【図面】
【図 1】



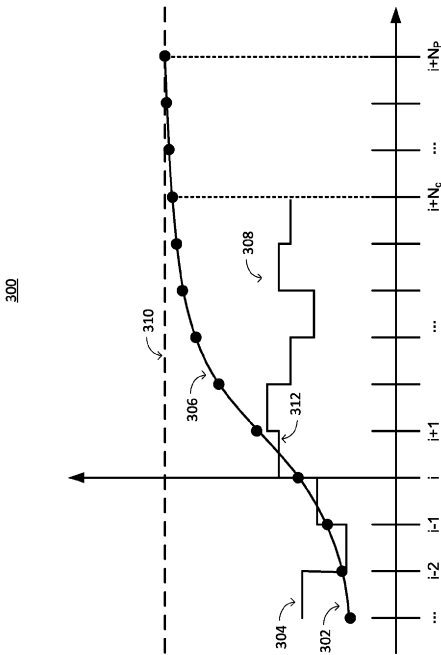
【図 2】



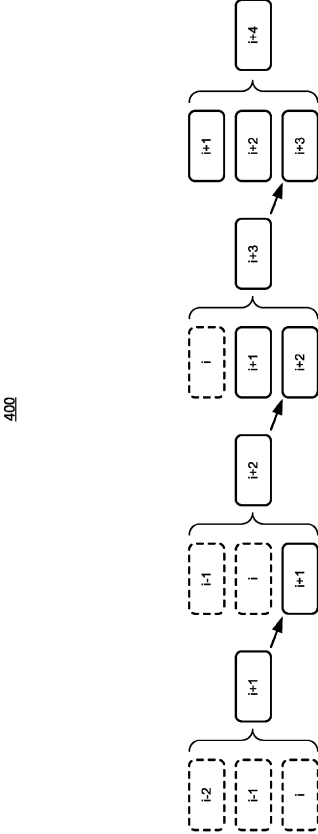
10

20

【図 3】



【図 4】



30

40

50

【図 5】

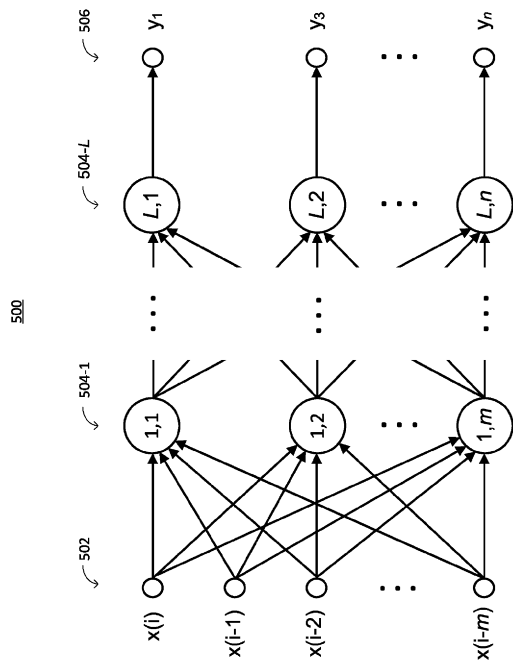


図 5

【図 6 A】

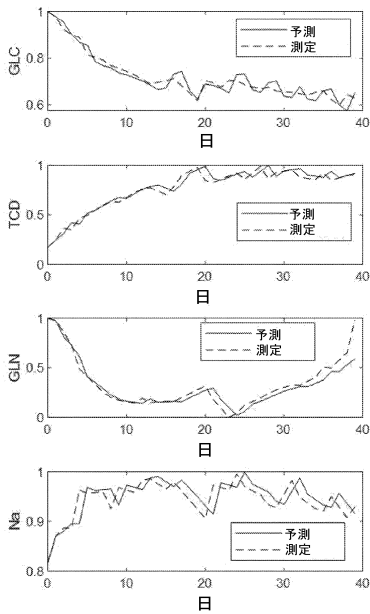


図6A

【図 6 B】

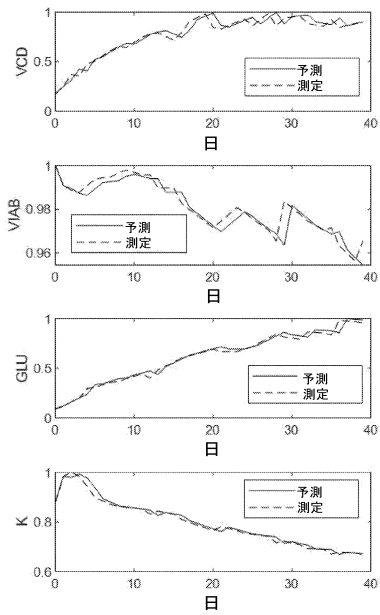


図6B

【図 6 C】

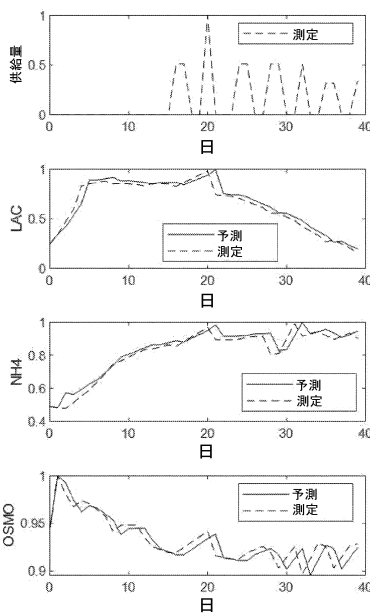


図6C

10

20

30

40

50

【図 7 A】

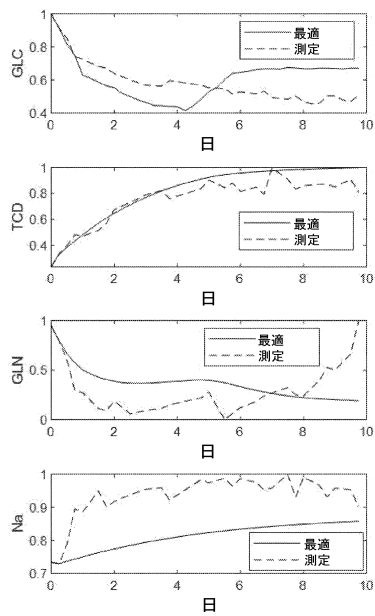


図7A

【図 7 B】

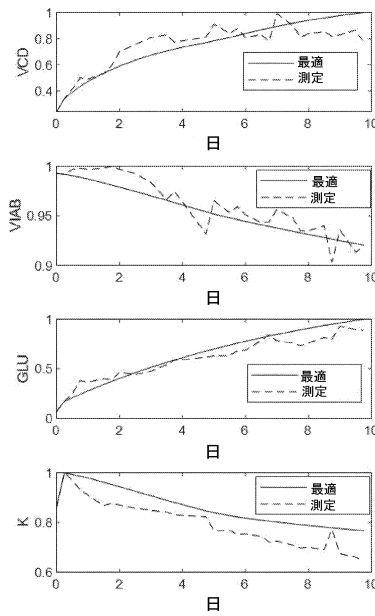


図7B

【図 7 C】

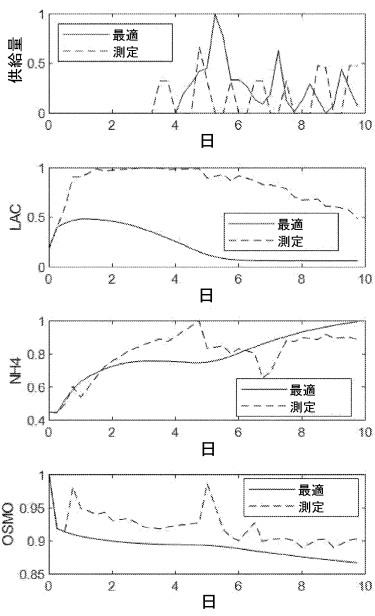


図7C

【図 8 A】

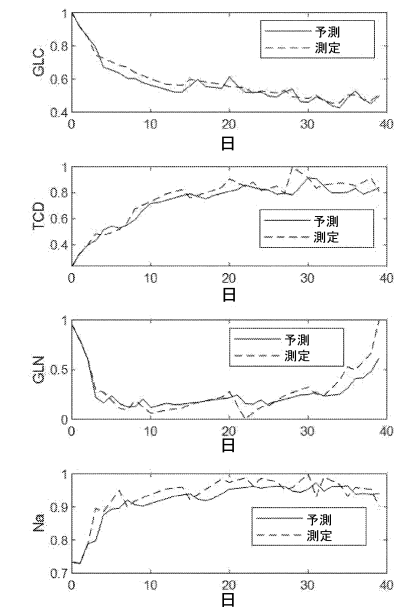


図8A

10

20

30

40

50

【図 8 B】

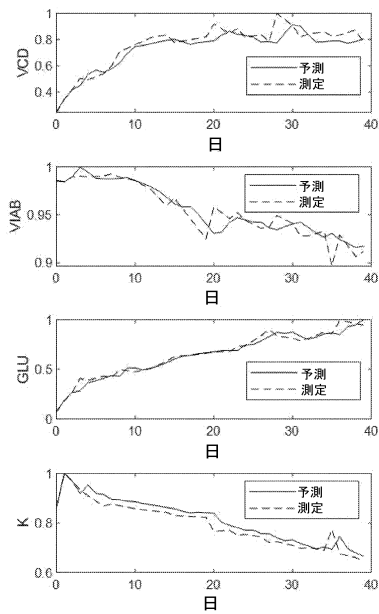


図8B

【図 8 C】

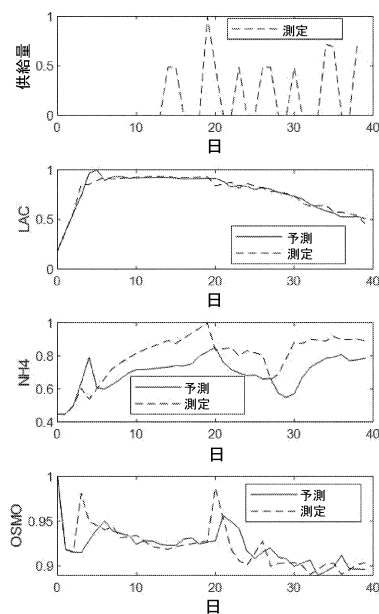


図8C

【図 9 A】

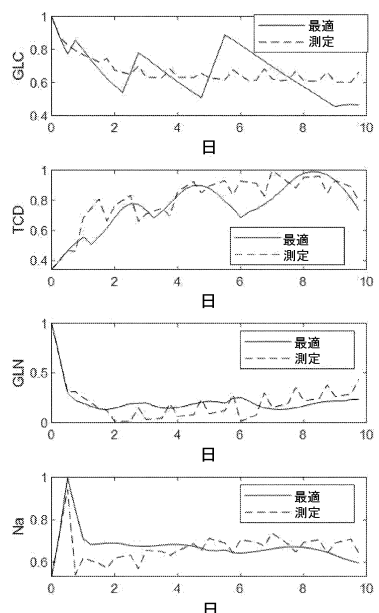


図9A

【図 9 B】

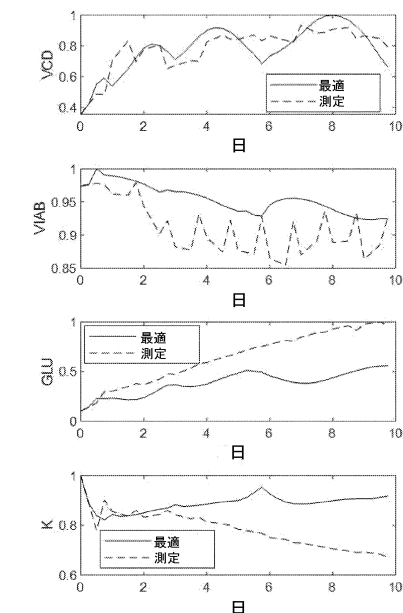


図9B

10

20

30

40

50

【図 9 C】

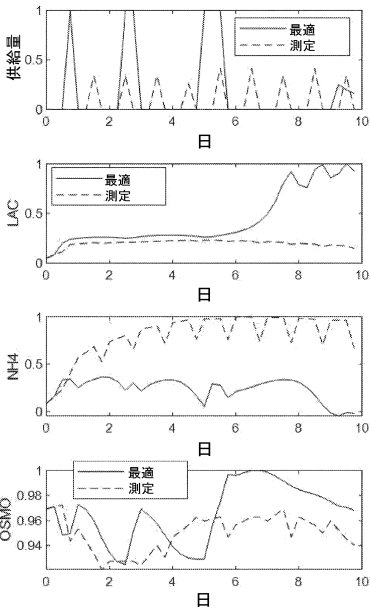


図9C

【図 1 0 A】

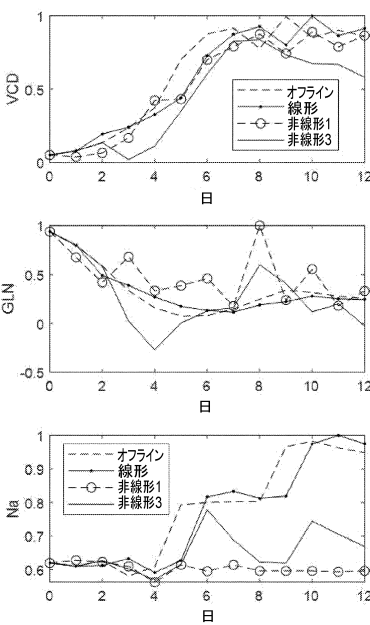


図10A

【図 1 0 B】

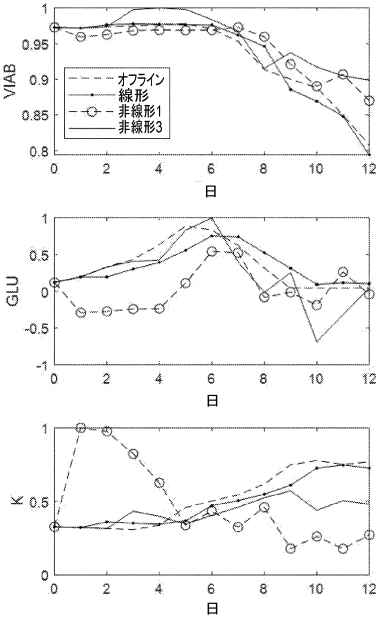


図10B

【図 1 0 C】

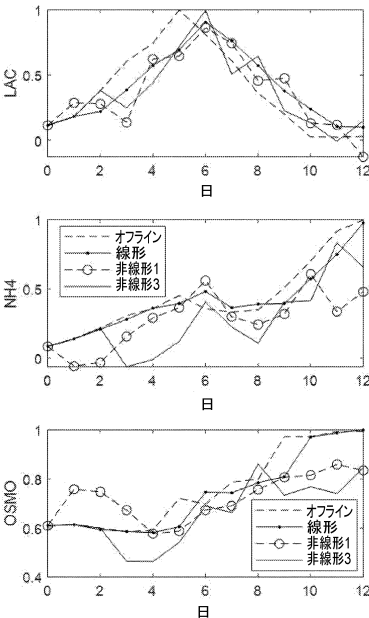


図10C

10

20

30

40

50

【図 1 1 A】

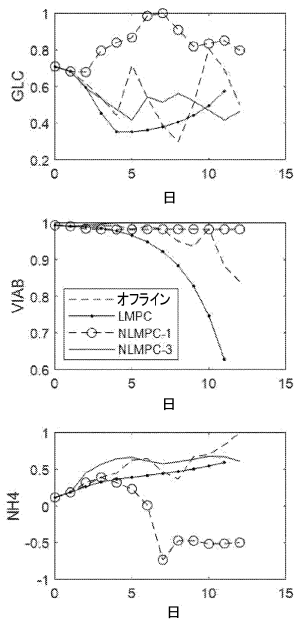


図11A

【図 1 1 B】

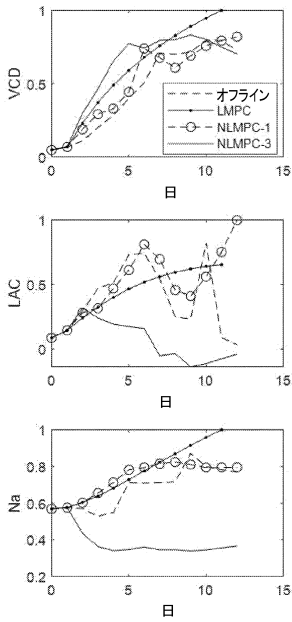


図11B

【図 1 1 C】

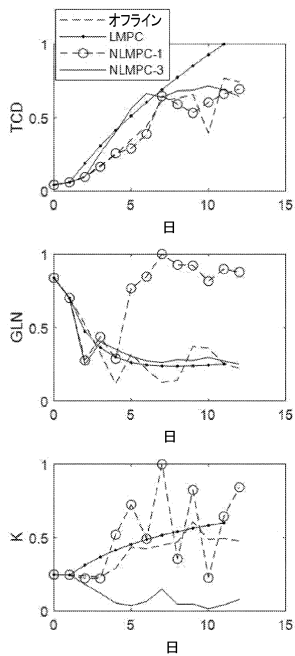


図11C

【図 1 1 D】

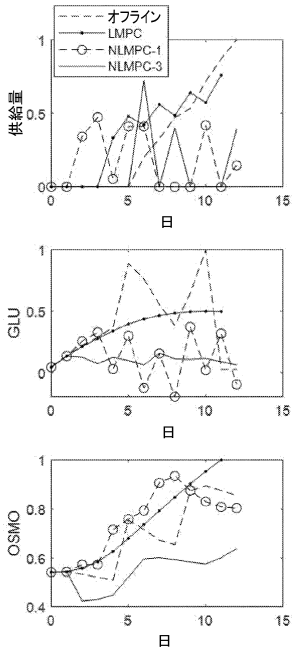


図11D

10

20

30

40

50

【図 1 2 A】

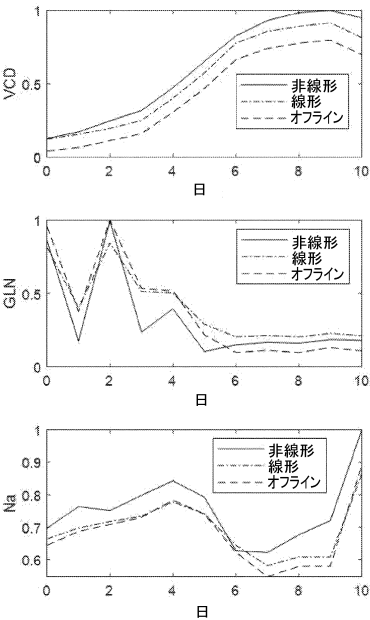


図12A

【図 1 2 B】

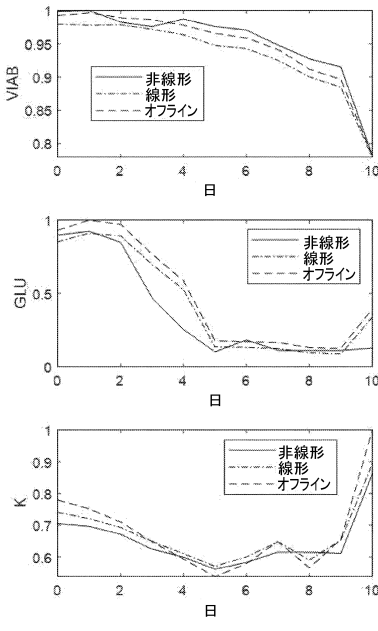


図12B

【図 1 2 C】

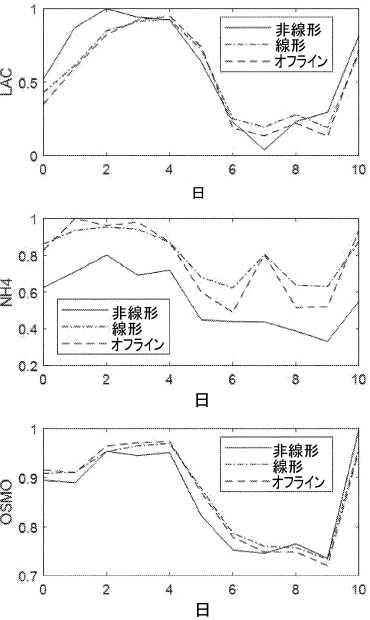


図12C

【図 1 3 A】

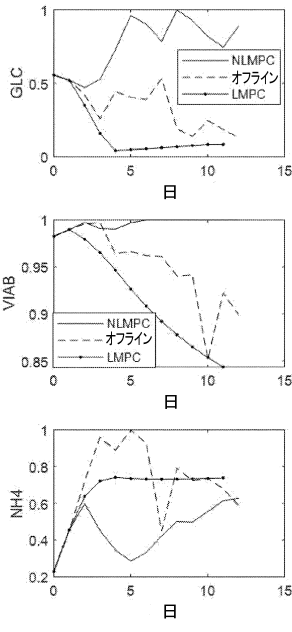


図13A

10

20

30

40

50

【図 1 3 B】

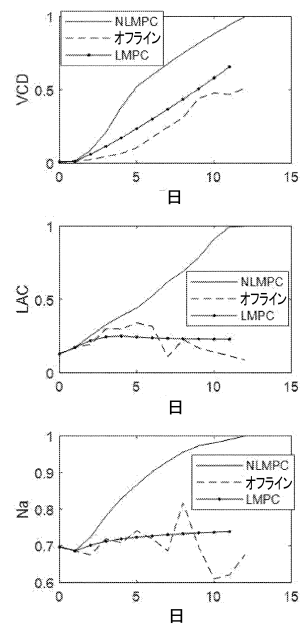


図13B

【図 1 3 C】

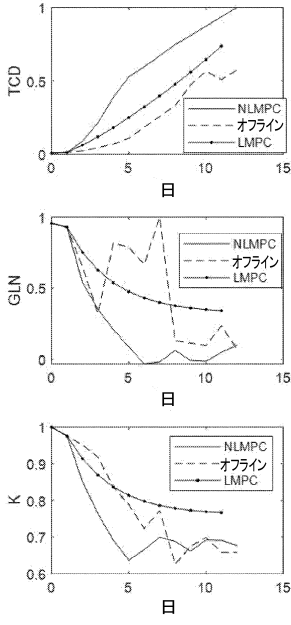


図13C

【図 1 3 D】

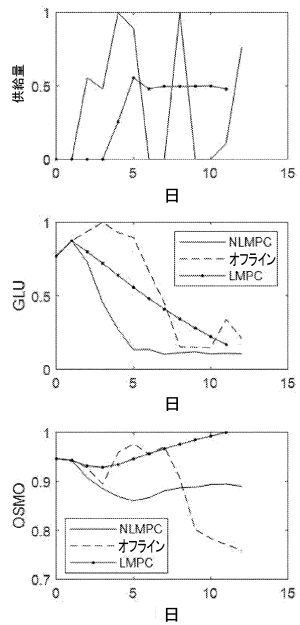


図13D

【図 1 4】

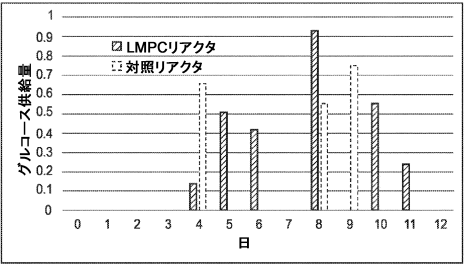


図14

10

20

30

40

50

【図 1 5】

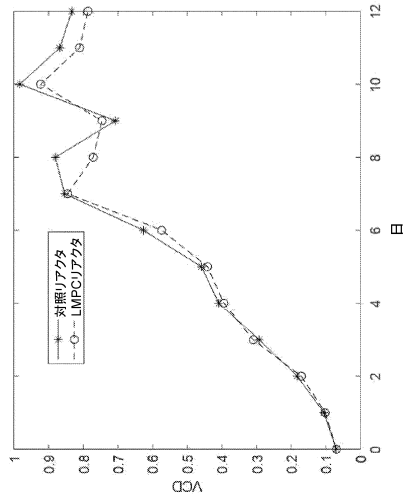


図15

【図 1 6 A】

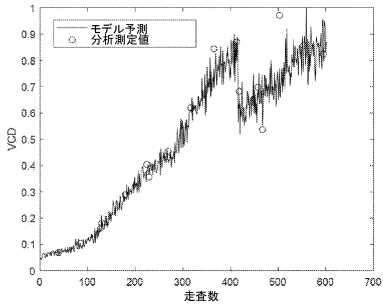


図16A

10

【図 1 6 B】

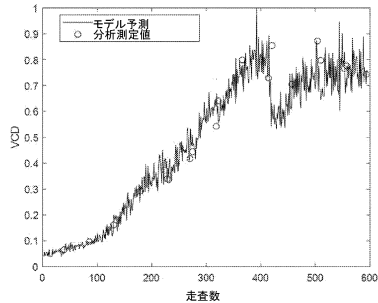


図16B

【図 1 7】

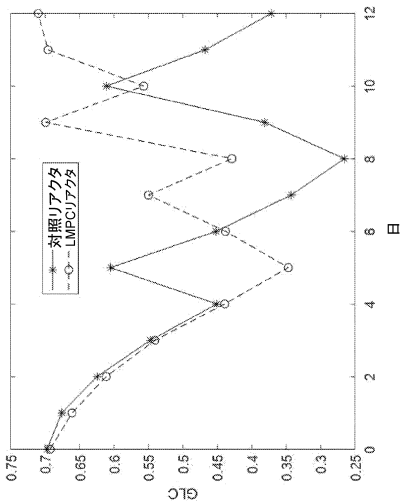


図17

30

40

50

【図 18 A】

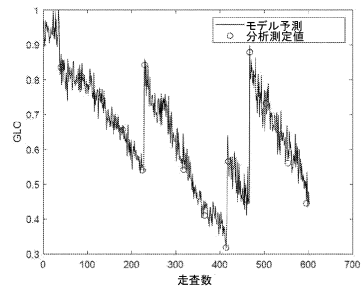


図18A

【図 18 B】

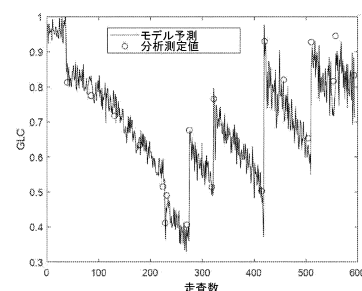


図18B

10

【図 19】

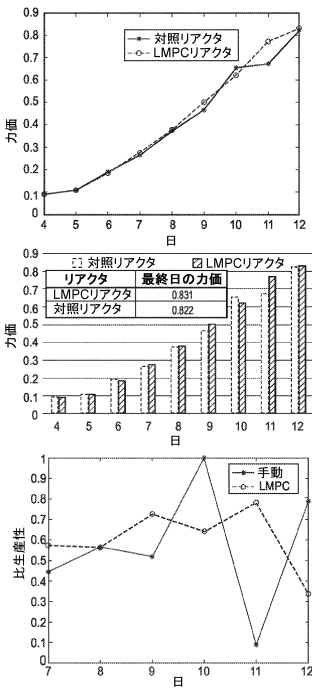


図19

【図 20 A】

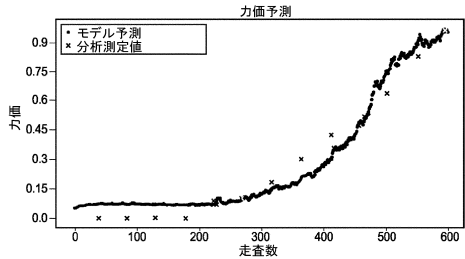


図20A

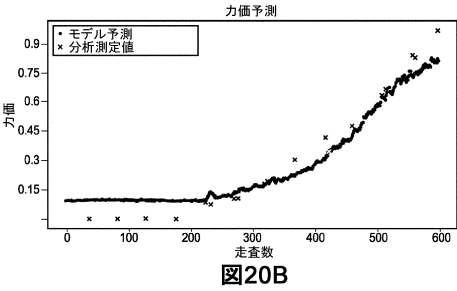
20

30

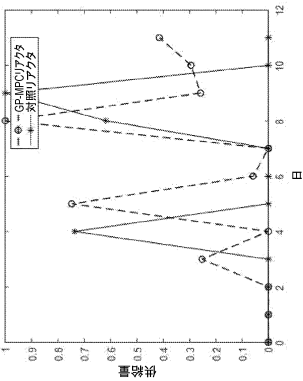
40

50

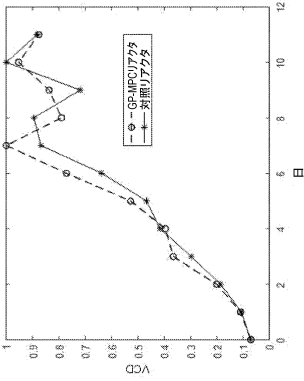
【図 2 0 B】



【図 2 1】



【図 2 2】



【図 2 3】

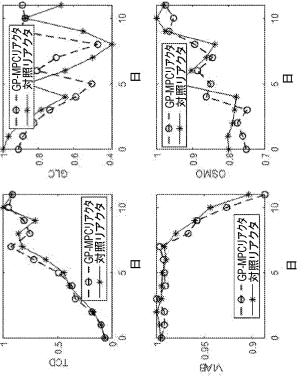


図22

図23

10

20

30

40

50

【図 2 4】

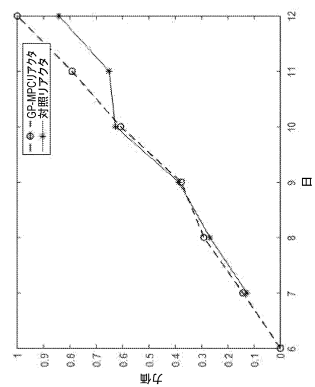


図24

【図 2 5】

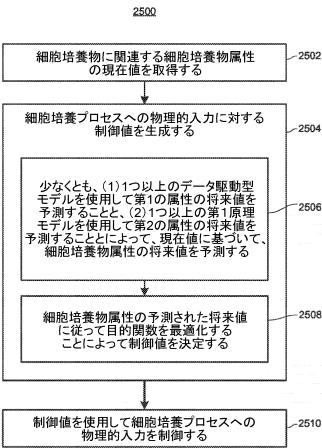


図25

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/013763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C12M1/00	C12M1/34	C12M1/36
G01N33/48	G06N5/04	G06N20/00
ADD.		
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) C12M G01N G06N G01J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/086635 A1 (AMGEN INC [US]) 30 April 2020 (2020-04-30)	1-8, 11-21, 24-34, 37, 38
Y	paragraphs [0003] - [0006], [0008] - [0010], [0023], [0024], [0028], [0031], [0032], [0041], [0048], [0083], [0085], [0088]; claim 37; figure 1 ----- -/--	1-38
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 June 2023		Date of mailing of the international search report 19/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Böhm, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/013763

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CRAVEN STEPHEN ET AL: "Glucose concentration control of a fed-batch mammalian cell bioprocess using a nonlinear model predictive controller", JOURNAL OF PROCESS CONTROL, OXFORD, GB, vol. 24, no. 4, 31 March 2014 (2014-03-31), pages 344-357, XP029027420, ISSN: 0959-1524, DOI: 10.1016/J.JPROCONT.2014.02.007 page 344 - page 346 -----	1-38
Y	US 2017/355947 A9 (BIOGEN MA INC [US]) 14 December 2017 (2017-12-14) paragraphs [0004] - [0006], [0009] - [0011], [0038], [0047], [0049] -----	1-38
A	JESSICA WHELAN ET AL: "In situ Raman spectroscopy for simultaneous monitoring of multiple process parameters in mammalian cell culture bioreactors", BIOTECHNOLOGY PROGRESS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, HOBOKEN, USA, vol. 28, no. 5, 20 July 2012 (2012-07-20), pages 1355-1362, XP072299238, ISSN: 8756-7938, DOI: 10.1002/BTPR.1590 page 1355 - page 1356 -----	1,14,27
A	UMA MAHESHWAR KIRAN A ET AL: "Control of continuous fed-batch fermentation process using neural network based model predictive controller", BIOPROCESS AND BIOSYSTEMS ENGINEERING, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 32, no. 6, 4 March 2009 (2009-03-04), pages 801-808, XP019741074, ISSN: 1615-7605, DOI: 10.1007/S00449-009-0306-0 page 802 - page 804 -----	1,14,27
A	US 2020/377844 A1 (PAUL WOLFGANG [DE] ET AL) 3 December 2020 (2020-12-03) paragraphs [0002], [0008], [0010], [0013], [0016], [0017], [0019], [0030] - [0032], [0045], [0049], [0057], [0097], [0129]; claims 1,8 -----	1,14,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/013763

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020086635 A1	30-04-2020	AU 2019365102 A1	29-04-2021
		BR 112021007611 A2	27-07-2021
		CA 3115296 A1	30-04-2020
		CL 2021001024 A1	24-09-2021
		CN 112912716 A	04-06-2021
		EP 3870957 A1	01-09-2021
		IL 281977 A	31-05-2021
		JP 2022512775 A	07-02-2022
		KR 20210078531 A	28-06-2021
		SG 11202103232W A	28-05-2021
		TW 202033949 A	16-09-2020
		US 2022128474 A1	28-04-2022
		WO 2020086635 A1	30-04-2020
US 2017355947 A9	14-12-2017	EP 3164481 A2	10-05-2017
		US 2017130186 A1	11-05-2017
		US 2020392447 A1	17-12-2020
		WO 2016004322 A2	07-01-2016
US 2020377844 A1	03-12-2020	CN 112119306 A	22-12-2020
		EP 3732485 A1	04-11-2020
		JP 7092879 B2	28-06-2022
		JP 2021508872 A	11-03-2021
		US 2020377844 A1	03-12-2020
		WO 2019129891 A1	04-07-2019

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. J A V A

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザン・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者 ラフィエシヤバン，セイデミナ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザン・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者 デマーズ，マシュー・エヌ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザン・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者 トウルシャン，アディティア

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザン・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者 ワン，トニー・ワイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザン・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付