

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7569709号
(P7569709)

(45)発行日 令和6年10月18日(2024.10.18)

(24)登録日 令和6年10月9日(2024.10.9)

(51)国際特許分類		F I			
G 0 1 N	1/00 (2006.01)	G 0 1 N	1/00	1 0 1 L	
G 0 1 N	1/10 (2006.01)	G 0 1 N	1/10	V	
C 1 2 M	1/26 (2006.01)	C 1 2 M	1/26		

請求項の数 9 (全21頁)

(21)出願番号	特願2021-33666(P2021-33666)	(73)特許権者	000109543
(22)出願日	令和3年3月3日(2021.3.3)		テルモ株式会社
(65)公開番号	特開2022-134515(P2022-134515 A)		東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4 4 番 1 号
(43)公開日	令和4年9月15日(2022.9.15)	(74)代理人	100077665
審査請求日	令和5年11月15日(2023.11.15)		弁理士 千葉 剛宏
		(74)代理人	100116676
			弁理士 宮寺 利幸
		(74)代理人	100191134
			弁理士 千馬 隆之
		(74)代理人	100136548
			弁理士 仲宗根 康晴
		(74)代理人	100136641
			弁理士 坂井 志郎
		(74)代理人	100180448
			弁理士 関口 亨祐

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サンプリング方法、及びサンプリング装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞を培養する培養装置から液体のサンプルを採取するサンプリング装置のサンプリン
グ方法であって、

前記サンプリング装置は、

前記サンプルが流通するサンプリング経路と、

前記サンプリング経路に設けられ、前記サンプルの検出を行う検出部と、

前記培養装置と、前記検出部よりも上流側の前記サンプリング経路との間を接続するサ
ンプル導入経路と、を備え、

前記サンプル導入経路は、複数の分岐経路と、前記複数の分岐経路毎に設けられた無菌
フィルタと、を含み、

前記サンプリング方法は、

前記複数の分岐経路のうち一部を流通可能とする一方で、前記複数の分岐経路のうち他
部を流通不能として、前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第
1 導入工程と、

前記他部の分岐経路を流通可能とする一方で、前記一部の分岐経路を流通不能として、
前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第 2 導入工程と、
前記第 1 導入工程及び前記第 2 導入工程の前に、複数の前記無菌フィルタの詰まり状態に
関わるフィルタ情報に基づいて前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっているか
否かを判定し、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていないことを判定した

10

20

場合には、前記第1導入工程に移行し、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていることを判定した場合には、前記第1導入工程に移行することなく前記フィルタ情報に基づいて前記他部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっているか否かを判定し、前記他部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていないことを判定した場合には、前記第2導入工程に移行する選択工程と、を有する、

サンプリング方法。

【請求項2】

請求項1記載のサンプリング方法において、

前記第1導入工程中に、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっているか否かを判定する判定工程と、

前記判定工程において、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていることを判定した場合に、前記第1導入工程から前記第2導入工程に移行する

サンプリング方法。

【請求項3】

請求項2記載のサンプリング方法において、

前記サンプリング装置は、前記サンプル導入経路内の圧力を検出する圧力センサを備え、前記判定工程において、前記圧力センサの検出圧力が所定の圧力閾値を上回る場合に前記無菌フィルタが詰まっていると判定し、前記圧力センサの検出圧力が前記所定の圧力閾値以下の場合に前記無菌フィルタが詰まっていないと判定する

サンプリング方法。

【請求項4】

請求項2又は3記載のサンプリング方法において、

前記サンプリング装置は、前記サンプル導入経路内の気泡を検出する気泡センサを備え、前記判定工程において、前記気泡センサの検出気泡が所定量を上回る場合に前記無菌フィルタが詰まっていると判定し、前記気泡センサの検出気泡が前記所定量以下の場合に前記無菌フィルタが詰まっていないと判定する

サンプリング方法。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載のサンプリング方法において、

前記複数の分岐経路は、3以上設けられ、

前記第1導入工程及び前記第2導入工程では、前記3以上の分岐経路のうちいずれか1つの分岐経路を流通可能とする一方で、前記1つの分岐経路以外の分岐経路全てを流通不能とする

サンプリング方法。

【請求項6】

請求項1記載のサンプリング方法において、

前記サンプリング方法は、前記第1導入工程を所定期間実施した後、前記第1導入工程から前記第2導入工程に移行する

サンプリング方法。

【請求項7】

細胞を培養する培養装置から液体のサンプルを採取するサンプリング装置であって、前記サンプルが流通するサンプリング経路と、

前記サンプリング経路に設けられ、前記サンプルの検出を行う検出部と、

前記培養装置と、前記検出部よりも上流側の前記サンプリング経路との間を接続するサンプル導入経路と、

複数の分岐経路毎における前記サンプルの流通及び流通遮断を切り替える切替部と、前記切替部を制御する制御部と、を備え、

前記サンプル導入経路は、前記複数の分岐経路と、前記複数の分岐経路毎に設けられた無菌フィルタと、を含み、

前記制御部は、

10

20

30

40

50

前記切替部を制御して、前記複数の分岐経路のうち一部を流通可能とする一方で、前記複数の分岐経路のうち他部を流通不能として、前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第1導入工程と、

前記第1導入工程から前記切替部を切り替えることで、前記他部の分岐経路を流通可能とする一方で、前記一部の分岐経路を流通不能として、前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第2導入工程と、

前記第1導入工程及び前記第2導入工程の前に、複数の前記無菌フィルタの詰まり状態に関わるフィルタ情報に基づいて前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっているか否かを判定し、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていないことを判定した場合には、前記第1導入工程に移行し、前記一部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていることを判定した場合には、前記第1導入工程に移行することなく前記フィルタ情報に基づいて前記他部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっているか否かを判定し、前記他部の分岐経路の前記無菌フィルタが詰まっていないことを判定した場合には、前記第2導入工程に移行する選択工程と、を行う

10

サンプリング装置。

【請求項8】

請求項7記載のサンプリング装置において、

前記切替部は、前記複数の分岐経路毎に配置された流通切替クランプにより構成されるサンプリング装置。

【請求項9】

20

請求項7又は8記載のサンプリング装置において、

前記サンプル導入経路内の圧力を検出する圧力センサ、及び前記サンプル導入経路内の気泡を検出する気泡センサのうち少なくとも一方を備え、

前記制御部は、前記圧力センサの検出圧力又は前記気泡センサの検出気泡に基づき、前記第1導入工程から前記第2導入工程に切り替える

サンプリング装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞を培養する培養装置の液体のサンプルを採取するサンプリング方法、及びサンプリング装置に関する。

30

【背景技術】

【0002】

例えば、特許文献1には、培養装置から液体のサンプルを採取するサンプリング経路を備えたサンプリング装置が開示されている。サンプリング装置は、培養装置に接続されたサンプル導入経路からサンプリング経路にサンプル（培地）を引き込むポンプと、サンプリング経路の下流側に設けられた検出部とを備える。検出部は、サンプルの含有成分や成分量（濃度）を検出する。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0003】

【文献】米国特許第9442047号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ところで、この種のサンプリング装置を適用する場合には、サンプリング装置から培養装置に菌が入り込まないようにするために、培養装置のサンプル流出経路に無菌フィルタを設置している。しかしながら、細胞の培養中に培地が定期的に取り出されることで、無菌フィルタは、培地に含まれるタンパク質等の凝集物が付着して徐々に詰まっていく。このように無菌フィルタの詰まりが生じると、規定量のサンプルの採取ができない、サンプル

50

導入経路が陰圧となってガス濃度が変化する（気泡が発生する）等の不都合が生じる。

【0005】

本発明は、上記の実情を鑑みたものであり、無菌フィルタを備えた構成でも、サンプルを良好に採取することができるサンプリング方法、及びサンプリング装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

前記の目的を達成するために、本発明の第1の態様は、細胞を培養する培養装置から液体のサンプルを採取するサンプリング装置のサンプリング方法であって、前記サンプリング装置は、前記サンプルが流通するサンプリング経路と、前記サンプリング経路に設けられ、前記サンプルの検出を行う検出部と、前記培養装置と、前記検出部よりも上流側の前記サンプリング経路との間を接続するサンプル導入経路と、を備え、前記サンプル導入経路は、複数の分岐経路と、前記複数の分岐経路毎に設けられた無菌フィルタと、を含み、前記サンプリング方法は、前記複数の分岐経路のうち一部を流通可能とする一方で、前記複数の分岐経路のうち他部を流通不能として、前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第1導入工程と、前記他部の分岐経路を流通可能とする一方で、前記一部の分岐経路を流通不能として、前記培養装置の前記サンプルを前記サンプリング経路に導入する第2導入工程と、を有する。

10

【0007】

また前記の目的を達成するために、本発明の第2の態様は、細胞を培養する培養装置から液体のサンプルを採取するサンプリング装置であって、前記サンプルが流通するサンプリング経路と、前記サンプリング経路に設けられ、前記サンプルの検出を行う検出部と、前記培養装置と、前記検出部よりも上流側の前記サンプリング経路との間を接続するサンプル導入経路と、を備え、前記サンプル導入経路は、複数の分岐経路と、前記複数の分岐経路毎に設けられた無菌フィルタと、を含む。

20

【発明の効果】

【0008】

上記のサンプリング方法、及びサンプリング装置は、フィルタの詰まりを改善することができ、これによりサンプルを一層良好に採取することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

30

【0009】

【図1】本発明の一実施形態に係るサンプリング装置が適用される細胞培養システムの全体構成を概略的に示す斜視図である。

【図2】細胞培養時における培地の経路を概略的に示す説明図である。

【図3】サンプリング装置の経路を概略的に示す説明図である。

【図4】サンプリング装置のサンプリング方法を示すフローチャートである。

【図5】プライミング工程及び洗浄工程の動作を示す説明図である。

【図6】サンプリング工程を示すフローチャートである。

【図7】第1導入工程の動作を示す説明図である。

【図8】第2導入工程の動作を示す説明図である。

40

【図9】変形例に係るサンプリング装置の経路を概略的に示す説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下、本発明について好適な実施形態を挙げ、添付の図面を参照して詳細に説明する。

【0011】

本発明の一実施形態に係るサンプリング装置60は、図1に示すように、再生医療において生体の細胞を培養する細胞培養システム10に適用される。サンプリング装置60は、細胞培養システム10による細胞の培養中に培地をサンプリングして、培地の状態を測定する。例えば、細胞培養システム10は、細胞の培養容器であるリアクタ12に培地や酸素を供給しつつ、細胞培養中に生じた乳酸や二酸化炭素等（未使用の培地、酸素を含む

50

)をリアクタ12から排出することで、長期間にわたって細胞培養を継続する。

【0012】

生体の細胞は、特に限定されるものではないが、例えば、血液に含まれる細胞(T細胞等)、幹細胞(ES細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞等)があげられる。培地も、生体の細胞に応じて適切なものが選択されればよく、例えば、緩衝塩類溶液(Balanced Salt Solution: BSS)を基本溶液として、種々のアミノ酸、ビタミン類及び血清等を加えて調製されたものがあげられる。

【0013】

細胞培養システム10は、リアクタ12がセットされて実際に細胞の培養を行う培養装置11と、培養中に培養装置11から液体のサンプルを採取するサンプリング装置60と、を有する。なお、図1中では、リアクタ12を1つ備えた培養装置11を図示しているが、リアクタ12の数は特に限定されず、培養装置11は、複数のリアクタ12を備えていてもよい。また、細胞培養システム10は、1つのサンプリング装置60に対して複数の培養装置11を接続した構成でもよい。また、本実施形態では、培養装置11とサンプリング装置60とを別体に構成した細胞培養システム10を例示しているが、細胞培養システム10は、培養装置11とサンプリング装置60とを統合した(一体化した)装置であってもよい。

10

【0014】

培養装置11は、培地を貯留した培地貯留部14、リアクタ12と培地貯留部14の間に設けられる流通経路16、流通経路16に接続される複数の医療用バッグ18、及び流通経路16から排出される液体を貯留する廃液部20を有する。

20

【0015】

培地貯留部14は、培地を多量に貯留することができる硬質なタンクが適用される。流通経路16は、複数のチューブ22によって構成され、各チューブ22は、リアクタ12、培地貯留部14、複数の医療用バッグ18、廃液部20の各々に接続される。

【0016】

複数の医療用バッグ18としては、例えば、細胞を含む液体(細胞液)を貯留した細胞液バッグ18A、洗浄液を貯留した洗浄液バッグ18B、剥離液を貯留した剥離液バッグ18C、培養した細胞を回収する図示しない回収バッグがあげられる。洗浄液は、リアクタ12及び流通経路16のプライミング時に使用する液体である。この洗浄液としては、例えば、PBS(Phosphate Buffered Salts)、TBS(Tris-Buffered Saline)等の緩衝液、又は生理食塩水があげられる。また剥離液は、培養処理により培養された細胞を剥離する液体である。剥離液としては、例えば、トリプシン、EDTA液を適用することができる。

30

【0017】

細胞培養システム10の構築時に、流通経路16は、培養装置11の流路制御機構部24を通るようにセットされる。流路制御機構部24は、流通経路16の一部を収容する筐体26を有する。また、流路制御機構部24は、所定のチューブ22を開閉する複数のクランプ28と、チューブ22内の液体を流通させるポンプ30と、クランプ28及びポンプ30の動作を制御する制御回路32と、を筐体26内に備える(図2参照)。

40

【0018】

複数のリアクタ12は、この流路制御機構部24の筐体26内に収容される。リアクタ12は、複数(例えば、1万本以上)の中空系34と、複数の中空系34を収容するケース36と、を備える。各中空系34は、図示しない内腔を有し、内腔を構成する内周面に細胞が播種される。また各中空系34は、外側と内腔との間を連通する図示しない複数の細孔を有し、各細孔は、細胞やタンパク質を透過させずに、溶液や低分子の物質を透過させる。中空系34の内周面に播種された細胞には、内腔又は細孔を介して培地等が供給される。以下、主に中空系34の内腔に液体を流通する構成をIC(intra capillary)ともいい、主に中空系34の外側に液体を流通する構成をEC(extra capillary)ともいう。

【0019】

50

ケース 36 は、中空系 34 の内腔に連通している第 1 IC 端子 36 a、第 2 IC 端子 36 b、ケース 36 内で中空系 34 の外側の空間に連通している第 1 EC 端子 36 c、第 2 EC 端子 36 d を備え、各端子にチューブ 22 が接続される。

【0020】

以下、図 2 を参照して、リアクタ 12 と培地貯留部 14 との間の流通経路 16、及び流路制御機構部 24 の構成について具体的に説明していく。流通経路 16 は、培地貯留部 14 に接続される培地送出ルート 40 と、培地送出ルート 40 から分岐した IC 用ルート 42 (内部用ルート) 及び EC 用ルート 44 (外部用ルート) と、を有する。IC 用ルート 42 は、中空系 34 の内腔に液体を供給する経路である。EC 用ルート 44 は、中空系 34 の外側のケース 36 内に液体を供給する経路である。

10

【0021】

IC 用ルート 42 は、リアクタ 12 との間で液体を循環可能な IC 循環回路 42 a と、培地送出ルート 40 から IC 循環回路 42 a まで液体を流通可能な IC 供給回路 42 b と、を有する。IC 循環回路 42 a は、リアクタ 12 の第 1 IC 端子 36 a、第 2 IC 端子 36 b に接続され、また中空系 34 の内腔に液体を流通させる IC 循環用ポンプ 30 a を備える。IC 循環回路 42 a においてリアクタ 12 よりも下流側には、培地を廃液部 20 に排出する IC 廃液回路 46 が接続されている。一方、IC 供給回路 42 b には、培地送出ルート 40 から IC 循環回路 42 a に液体を流通させる IC 供給用ポンプ 30 b が設けられている。

【0022】

一方、EC 用ルート 44 は、リアクタ 12 との間で液体を循環可能な EC 循環回路 44 a と、培地送出ルート 40 から EC 循環回路 44 a まで液体を流通可能な EC 供給回路 44 b とを有する。EC 循環回路 44 a は、リアクタ 12 の第 1 EC 端子 36 c 及び第 2 EC 端子 36 d に接続され、また中空系 34 の外側に液体を循環させる EC 循環用ポンプ 30 c を備える。EC 循環回路 44 a においてリアクタ 12 よりも上流側には、ガス交換器 52 が設けられている。ガス交換器 52 は、培地に混入している二酸化炭素を排出する一方で、所定のガス成分 (例えば、窒素 N_2 : 75%、酸素 O_2 : 20%、二酸化炭素 CO_2 : 5%) を培地に混合する。EC 循環回路 44 a においてリアクタ 12 よりも下流側には、培地を廃液部 20 に排出する EC 廃液回路 48 が接続されている。EC 供給回路 44 b には、培地送出ルート 40 から EC 循環回路 44 a に液体を流通させる EC 供給用ポンプ 30 d が設けられている。

20

【0023】

また図示は省略するが、IC 供給用ポンプ 30 b よりも上流側の IC 供給回路 42 b、又は EC 供給用ポンプ 30 d よりも上流側の EC 供給回路 44 b には、培地貯留部 14 の他に、複数のチューブ 22 を介して複数の医療用バッグ 18 (細胞液バッグ 18 A、洗浄液バッグ 18 B、剥離液バッグ 18 C) が接続されている。なお、これらの医療用バッグ 18 は、用途に応じてバッグを無菌的に接合する無菌接合装置を用いて回収バッグ等と交換してもよい。

【0024】

そして、サンプリング装置 60 は、培養装置 11 の EC 循環回路 44 a においてリアクタ 12 の下流 (第 2 EC 端子 36 d) 側の近傍位置 (リアクタ 12 と EC 廃液回路 48 の間) に接続される。このため、EC 循環回路 44 a には、液体のサンプルである培地を流出するサンプル流出経路 54 の一端が接続されている。サンプル流出経路 54 の他端には、培養装置側コネクタ 56 が設けられている。培養装置側コネクタ 56 は、サンプリング装置 60 のサンプリング装置側コネクタ 132 との間で相互に接続可能に構成される。なお、サンプル流出経路 54 は、IC 循環回路 42 a のリアクタ 12 の下流 (第 2 IC 端子 36 b) 側に接続されてもよい。

40

【0025】

次に、サンプリング装置 60 の構成について、図 3 を参照して説明する。サンプリング装置 60 は、1 以上の培養装置 11 から培地のサンプルを採取し、サンプルの含有成分や

50

成分量（濃度）を検出する。サンプリング装置 60 は、サンプルが採取されるサンプリング経路 64 を有するサンプリングキット 62 と、サンプリングキット 62 が離脱可能にセットされる複数の機構部 66 と、複数の機構部 66 の動作を制御するコントローラ 68 とを備える。サンプリングキット 62 は、使い捨てのディスポーザブル品であり、複数の機構部 66 は、再利用可能なリユース品である。

【0026】

サンプリングキット 62 は、サンプリング経路 64 の他に、洗浄液収容部 70、標準液収容部 72、廃液収容部 74 及び検出部 75（第 1 検出部 76、第 2 検出部 80）を備える。サンプリング経路 64 は、サンプルを流通可能な適宜の太さを有する可撓性チューブにより構成される。洗浄液収容部 70 は、サンプリング経路 64 の一端が接続される分岐点 65 に洗浄液分枝路 71 を介して接続され、標準液収容部 72 は、この分岐点 65 に標準液分枝路 73 を介して接続される。廃液収容部 74 は、サンプリング経路 64 の他端に接続される。

10

【0027】

洗浄液収容部 70 及び標準液収容部 72 は、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリオレフィンのような軟質樹脂材料により袋状（医療用バッグ）に形成されたものである。ただし、洗浄液収容部 70 及び標準液収容部 72 は、液体が収容可能なものであれば特に限定されない。廃液収容部 74 は、培養装置 11 の廃液部 20 のタンクを共用しているが、これに限定されず、医療用バッグ等を適用してよい。

【0028】

洗浄液収容部 70 には洗浄液が収容されている。洗浄液は、特に限定されず、例えば、培養装置 11 の洗浄液バッグ 18B の洗浄液としてあげた緩衝液、生理食塩水等を適宜採用してよい。

20

【0029】

標準液収容部 72 は標準液が収容されている。標準液は、第 1 検出部 76 及び第 2 検出部 80 を校正するための液体であり、PH 値、グルコース値（グルコース濃度）、乳酸値（乳酸濃度）が規定値に設定された液体である。

【0030】

第 1 検出部 76 及び第 2 検出部 80 は、サンプリング経路 64 の途中位置において互いに直列且つ離間して設けられている。なお、検出部 75 は、第 1 検出部 76 と第 2 検出部 80 とに分かれた構造に限定されず、第 1 検出部 76 と第 2 検出部 80 が一体化した構造でもよく、3 以上に分かれた構造でもよい。

30

【0031】

第 1 検出部 76 は、サンプルに接触（接液）する複数の第 1 素子部 78 を、サンプリング経路 64 内の流路に有する筒部材である。例えば、複数の第 1 素子部 78 としては、サンプル中の PH を測定するための PH 用チップ 78a、サンプル中の O₂ 濃度を測定するための O₂ 用チップ 78b と、サンプル中の CO₂ 濃度を測定するための CO₂ 用チップ 78c とがあげられる。PH 用チップ 78a は、H⁺、OH⁻ に反応して呈色する。O₂ 用チップ 78b は、O₂ に反応して呈色する。CO₂ 用チップ 78c は、CO₂ に反応して呈色する。

40

【0032】

第 2 検出部 80 は、サンプルに接触（接液）する複数の第 2 素子部 82 を、サンプリング経路 64 内の流路に有する筒部材であり、第 1 検出部 76 よりも下流（廃液収容部 74）側に設けられる。例えば、複数の第 2 素子部 82 は、流通するサンプルに酵素を反応させてその電流変化等を検出するバイオセンサである。複数の第 2 素子部 82 としては、サンプル中のグルコース濃度を測定するグルコース用チップ 82a と、サンプル中の乳酸濃度を測定する乳酸用チップ 82b とがあげられる。グルコース用チップ 82a は、筒部材の外部に突出するグルコース用端子 83a に電氣的に接続されている。乳酸用チップ 82b は、筒部材の外部に突出する乳酸用端子 83b に電氣的に接続されている。

【0033】

50

また、サンプリングキット62は、サンプリング経路64の分岐点65と第1検出部76との間に、後記のサンプル導入経路130を1以上接続可能な接続部位84を備える。接続部位84は、例えば、サンプル導入経路130の非装着時に閉塞する一方で、サンプル導入経路130の装着に伴い開放する弁（不図示）が設けられた分岐ポートを複数一体成形した部材である（図3中では、接続部位84を便宜的に二点鎖線で囲っている）。或いは、接続部位84は、サンプリング経路64の無菌性を確保した状態で、サンプル導入経路130を接続可能なポートを適用することができる。

【0034】

以上のサンプリングキット62の一部は、図1及び図3に示すように、複数の機構部66の1つであるメイン機構部90にセットされる。メイン機構部90は、メイン機構部側ポンプ92と、各経路（チューブ）内の流路を開閉する複数のクランプ94とを筐体91（図1参照）内に備える。なお、図示は省略するが、サンプリング装置60を制御するコントローラ68もメイン機構部90に設けられるとよい。サンプリングキット62がメイン機構部90にセットされることで、サンプリング装置60のメインユニット96が構築される。

10

【0035】

メイン機構部側ポンプ92には、分岐点65と接続部位84との間を延在するサンプリング経路64が配置される。メイン機構部側ポンプ92は、サンプリング経路64が回り込むように巻き掛け可能な円形状の被巻掛部を有し、回り込んでいるサンプリング経路64（チューブ）をしごくように回転することで、内部の流体（液体、空気等）を流通させる。

20

【0036】

複数のクランプ94は、洗浄液分枝路71を開閉する洗浄液用クランプ94aと、標準液分枝路73を開閉する標準液用クランプ94bと、第2検出部80と廃液収容部74の間のサンプリング経路64を開閉する廃液用クランプ94cと、を含む。

【0037】

また、サンプリングキット62の第1検出部76は、複数の機構部66の1つである第1測定器110にセットされることで第1センサユニット111が構築される。第1測定器110は、上記の第1検出部76を収容するホルダ112と、ホルダ112に固定され、複数の第1素子部78を光学測定する測定本体部116とを有する。

30

【0038】

測定本体部116は、ホルダ112に対する第1検出部76の保持状態で、PH用チップ78a、O₂用チップ78b、CO₂用チップ78cに対向するように、PH検出器116a、O₂検出器116b、CO₂検出器116cを有する。測定本体部116は、コントローラ68の制御下に、各第1素子部78の特性に応じた波長の測定光を出射して、各第1素子部78の励起から生じる励起光を受光することで、その検出信号をコントローラ68に送信する。この測定本体部116は、ユーザにより、メイン機構部90の隣接位置に設置されたキャリブレーション装置118（図1参照）にセットされることで、校正が実施される。

40

【0039】

さらに、サンプリングキット62の第2検出部80は、複数の機構部66の1つである第2測定器120にセットされることで、第2センサユニット121が構築される。第2測定器120は、第2検出部80を収容可能なケース122と、グルコース用端子83a、乳酸用端子83bに電氣的に接続する図示しない酵素用検出器とを有する。酵素用検出器は、グルコース用チップ82a及び乳酸用チップ82bの各々から電流値を検出し、電流値に基づく検出信号をコントローラ68に送信する。

【0040】

そして、第1センサユニット111と第2センサユニット121にて測定を行うサンプルを導入するために、サンプリングキット62（サンプリング経路64）の接続部位84には、サンプル導入経路130が接続される。サンプル導入経路130は、サンプリング

50

経路 6 4 と同様に、サンプルを流通可能な適宜の太さを有する可撓性チューブによって構成されている。

【 0 0 4 1 】

サンプル導入経路 1 3 0 は、上記の培養装置側コネクタ 5 6 に接続するためのサンプリング装置側コネクタ 1 3 2 を一端に有する（図 2 も参照）。また、サンプル導入経路 1 3 0 の他端には、接続部位 8 4 に着脱可能なプラグ（不図示）が設けられている。以下、サンプル導入経路 1 3 0 のプラグがサンプリング経路 6 4 に接続される箇所を接続点 1 3 4 という。

【 0 0 4 2 】

また、サンプル導入経路 1 3 0 は、複数（3 つ）の分岐経路 1 3 6 と、複数の分岐経路 1 3 6 が接続される 2 つの合流経路 1 3 7 とで構成されている。以下、3 つの分岐経路 1 3 6 について、図 3 中の上側から下側に向かって順に、第 1 分岐経路 1 3 6 A、第 2 分岐経路 1 3 6 B、第 3 分岐経路 1 3 6 C という。また、2 つの合流経路 1 3 7 は、サンプリング装置側コネクタ 1 3 2 と複数の分岐経路 1 3 6 との間を延在する上流側合流経路 1 3 7 a と、接続点 1 3 4 と複数の分岐経路 1 3 6 の間を延在する下流側合流経路 1 3 7 b とを含む。

【 0 0 4 3 】

複数の分岐経路 1 3 6 の各々には、無菌フィルタ 1 3 8 が設けられている。複数（3 つ）の無菌フィルタ 1 3 8 は、各無菌フィルタ 1 3 8 よりも上流側のサンプル導入経路 1 3 0 の無菌状態を維持する。これにより、サンプリング装置 6 0 は、複数の無菌フィルタ 1 3 8 全体で、培養装置 1 1 の無菌状態を維持する。以下、3 つの無菌フィルタ 1 3 8 について、第 1 分岐経路 1 3 6 A にあるものを第 1 無菌フィルタ 1 3 8 A、第 2 分岐経路 1 3 6 B にあるものを第 2 無菌フィルタ 1 3 8 B、第 3 分岐経路 1 3 6 C にあるものを第 3 無菌フィルタ 1 3 8 C という。

【 0 0 4 4 】

例えば、各無菌フィルタ 1 3 8 は、サンプル導入経路 1 3 0 に連結されたハウジングと、サンプル導入経路 1 3 0 の流路内に連通するハウジング内の空間に収容されたメッシュ体と、を有する（共に不図示）。メッシュ体は、適宜の大きさの分子を捕捉可能なメンブレンフィルタ又はデプスフィルタが適用されるとよい。

【 0 0 4 5 】

複数の分岐経路 1 3 6 を含むサンプル導入経路 1 3 0 の一部は、複数の機構部 6 6 の 1 つである導入機構部 1 4 0 に着脱自在にセットされることで、サンプリング装置 6 0 の導入ユニット 1 4 1 が構築される。導入機構部 1 4 0 は、導入用ポンプ 1 4 2 と、上記の複数の分岐経路 1 3 6 に対してサンプルを選択的に流通させるための切替部 1 4 4 と、を備える。切替部 1 4 4 は、第 1 分岐経路 1 3 6 A に配置される第 1 流通切替クランプ 1 4 4 A、第 2 分岐経路 1 3 6 B に配置される第 2 流通切替クランプ 1 4 4 B、及び第 3 分岐経路 1 3 6 C に配置される第 3 流通切替クランプ 1 4 4 C により構成される。さらに、導入機構部 1 4 0 は、サンプル導入経路 1 3 0 の流路内の圧力を検出する圧力センサ 1 4 6、及びサンプル導入経路 1 3 0 の流路内の気泡を検出する気泡センサ 1 4 8 を有する。

【 0 0 4 6 】

導入ユニット 1 4 1 は、サンプル導入経路 1 3 0 の一部、導入用ポンプ 1 4 2、切替部 1 4 4、圧力センサ 1 4 6 及び気泡センサ 1 4 8 を、相互に一体的に取り扱い可能にしている。導入ユニット 1 4 1 から短く延在するサンプル導入経路 1 3 0（下流側合流経路 1 3 7 b）がメインユニット 9 6 上の接続部位 8 4 に接続される。

【 0 0 4 7 】

導入用ポンプ 1 4 2 は、サンプル導入経路 1 3 0 において下流側合流経路 1 3 7 b（すなわち、接続点 1 3 4 と複数の分岐経路 1 3 6 との間）に配置される。導入用ポンプ 1 4 2 は、サンプル導入経路 1 3 0 が回り込むように巻き掛け可能な円形状の被巻掛部を有し、回り込んでいるサンプル導入経路 1 3 0（チューブ）をしごくように回転することで、内部の流体を流通させる。

10

20

30

40

50

【0048】

第1流通切替クランプ144Aは、第1分岐経路136Aにおいて第1無菌フィルタ138Aよりも上流側（上流側合流経路137a側）に配置される。第1流通切替クランプ144Aは、第1分岐経路136Aを開閉することで、第1分岐経路136Aを介したサンプルの流通可能及び流通不能を切り替える。

【0049】

同様に、第2流通切替クランプ144Bは、第2分岐経路136Bにおいて第2無菌フィルタ138Bよりも上流側（上流側合流経路137a側）に配置される。第2流通切替クランプ144Bは、第2分岐経路136Bを開閉することで、第2分岐経路136Bを介したサンプルの流通可能及び流通不能を切り替える。

10

【0050】

さらに、第3流通切替クランプ144Cは、第3分岐経路136Cにおいて第3無菌フィルタ138Cよりも上流側（上流側合流経路137a側）に配置される。第3流通切替クランプ144Cは、第3分岐経路136Cを開閉することで、第3分岐経路136Cを介したサンプルの流通可能及び流通不能を切り替える。

【0051】

圧力センサ146は、導入用ポンプ142よりも上流側（複数の無菌フィルタ138と導入用ポンプ142の間）の下流側合流経路137bに配置され、この箇所のサンプル導入経路130の内圧を検出する。圧力センサ146が検出した検出圧力はコントローラ68に無線送信される。圧力センサ146の検出精度を高めるために、圧力センサ146の配置予定箇所は、適宜の形状（他の箇所よりも大径の円筒状、円盤状等）に形成されてよい。

20

【0052】

同様に、気泡センサ148も、圧力センサ146よりも下流側（圧力センサ146と導入用ポンプ142の間）の下流側合流経路137bに配置され、サンプル導入経路130内の気泡を検出する。気泡センサ148が検出した検出気泡はコントローラ68に無線送信される。なお、圧力センサ146と気泡センサ148の位置は、逆であっても（気泡センサ148が圧力センサ146より上流側でも）よい。

【0053】

コントローラ68（制御部）は、図示しない1以上のプロセッサ、メモリ、入出力インターフェース及び電子回路を有するコンピュータである。コントローラ68は、メモリに記憶されたプログラムをプロセッサが実行することで、サンプリング装置60全体を制御する。また、本実施形態において、コントローラ68は、培養装置11の制御回路32と相互に情報通信可能に構成され、培養装置11とサンプリング装置60を連動した制御を行う。なお、コントローラ68は、培養装置11の制御回路32と一体化した制御装置でもよい。

30

【0054】

本実施形態に係るサンプリング装置60は、基本的には以上のように構成されるものであり、以下、サンプリング装置60のサンプリング方法について、図4を参照して説明する。サンプリング方法は、準備工程、プライミング工程、サンプリング工程、洗浄工程及び校正工程を順次実施する。

40

【0055】

まず、準備工程（ステップS1）において、図3に示すように、細胞培養システム10のユーザは、サンプリングキット62をメイン機構部90にセット（装着）してメインユニット96を形成する。その後、ユーザは、筐体91から露出している第1検出部76を第1測定器110にセットして第1センサユニット111を構築すると共に、同じく露出している第2検出部80を第2測定器120にセットして第2センサユニット121を構築する。これら第1センサユニット111、第2センサユニット121は、スタンド98に吊るされる。

【0056】

50

さらに、ユーザは、サンプル導入経路 1 3 0 を導入機構部 1 4 0 にセットして導入ユニット 1 4 1 を形成する。その後、ユーザは、導入ユニット 1 4 1 から露出しているサンプル導入経路 1 3 0 のサンプリング装置側コネクタ 1 3 2 を培養装置側コネクタ 5 6 に接続すると共に、サンプル導入経路 1 3 0 のプラグを接続部位 8 4 に接続する。

【 0 0 5 7 】

続いて、プライミング工程（図 4 のステップ S 2）において、コントローラ 6 8 は、図 5 に示すように、洗浄液用クランプ 9 4 a 及び廃液用クランプ 9 4 c を開く一方で、標準液用クランプ 9 4 b 及び切替部 1 4 4（各クランプ）を閉じる。この状態で、コントローラ 6 8 は、メイン機構部側ポンプ 9 2 を回転させる。これにより、洗浄液分枝路 7 1 に陰圧がかかり、洗浄液収容部 7 0 から洗浄液が供給される。洗浄液分枝路 7 1、分岐点 6 5 を通った洗浄液は、サンプリング経路 6 4 においてメイン機構部側ポンプ 9 2 を通過し、接続部位 8 4、第 1 検出部 7 6 及び第 2 検出部 8 0 を順に流通して廃液収容部 7 4 に排出される。またプライミング工程において、導入用ポンプ 1 4 2 は回転停止となっており、洗浄液がサンプル導入経路 1 3 0 に流入することが回避される。

10

【 0 0 5 8 】

次に、サンプリング工程（図 4 のステップ S 3）において、サンプリング装置 6 0 は、培養装置 1 1 からサンプリング経路 6 4 にサンプルを導き、検出部 7 5 によりサンプルの含有成分や成分量を検出する。この際、コントローラ 6 8 は、第 1 分岐経路 1 3 6 A、第 2 分岐経路 1 3 6 B、第 3 分岐経路 1 3 6 C の順にサンプルを流通させるように予めプログラミングしており、各無菌フィルタ 1 3 8 の詰まりに応じて、各分岐経路 1 3 6 を切り替える構成としている。

20

【 0 0 5 9 】

そのため図 6 に示すように、サンプリング工程の開始時に、コントローラ 6 8 は、メモリに記憶されている複数の無菌フィルタ 1 3 8 の詰まり状態に関わるフィルタ情報を読み出す（ステップ S 3 - 1）。そして、コントローラ 6 8 は、複数の分岐経路 1 3 6 のうちのいずれの分岐経路 1 3 6 を流通させるか、を選択する選択工程を行う。

【 0 0 6 0 】

例えば選択工程において、コントローラ 6 8 は、フィルタ情報における第 1 無菌フィルタ 1 3 8 A の詰まりの有無に基づき、第 1 導入工程を実施するか否かを判定する（ステップ S 3 - 2）。第 1 無菌フィルタ 1 3 8 A の詰まりがない場合（ステップ S 3 - 2：YES）にステップ S 3 - 4 に進み、第 1 無菌フィルタ 1 3 8 A の詰まりがある場合（ステップ S 3 - 2：NO）にステップ S 3 - 3 に進む。ステップ S 3 - 3 において、コントローラ 6 8 は、フィルタ情報における第 2 無菌フィルタ 1 3 8 B の詰まりの有無に基づき、第 2 導入工程を実施するか否かを判定する。第 2 無菌フィルタ 1 3 8 B の詰まりがない場合（ステップ S 3 - 3：YES）にステップ S 3 - 8 に進み、第 2 無菌フィルタ 1 3 8 B の詰まりがある場合（ステップ S 3 - 3：NO）にステップ S 3 - 12 に進む。なお、コントローラ 6 8 は、複数の無菌フィルタ 1 3 8 の全てが詰まっている場合に、サンプリング工程を停止して、モニタ 1 0 0 を介して無菌フィルタ 1 3 8 の詰まりに関する警報をユーザに報知するとよい。

30

【 0 0 6 1 】

ステップ S 3 - 4 において、コントローラ 6 8 は、第 1 導入工程を実施する。具体的には、コントローラ 6 8 は、図 7 に示すように、洗浄液用クランプ 9 4 a 及び標準液用クランプ 9 4 b を閉じる一方で、廃液用クランプ 9 4 c を開く。また、コントローラ 6 8 は、第 1 流通切替クランプ 1 4 4 A を開く一方で、第 2 流通切替クランプ 1 4 4 B 及び第 3 流通切替クランプ 1 4 4 C を閉じる。これにより、複数の分岐経路 1 3 6 は、第 1 分岐経路 1 3 6 A が流通可能となる一方で、第 2 分岐経路 1 3 6 B 及び第 3 分岐経路 1 3 6 C が流通不能となる。

40

【 0 0 6 2 】

さらに、コントローラ 6 8 は、メイン機構部側ポンプ 9 2 を回転停止にする一方で、導入用ポンプ 1 4 2 を回転させる。これにより、導入用ポンプ 1 4 2 よりも上流側のサンプ

50

ル導入経路 130 (第1分岐経路 136A、上流側合流経路 137a、下流側合流経路 137b) に陰圧がかかり、培養装置 11 からサンプルが導入される。

【0063】

培養装置 11 から引き込まれるサンプルは、第1分岐経路 136A を流通し、その過程で第1無菌フィルタ 138A を通過する。この際、サンプルに含まれるタンパク質等の凝集物が第1無菌フィルタ 138A に付着する(捕捉される)。サンプルは、第1分岐経路 136A の通過後に、下流側合流経路 137b、接続部位 84 (接続点 134)、第1検出部 76 及び第2検出部 80 を順に流通して廃液収容部 74 に排出される。

【0064】

サンプルの通過時に、第1検出部 76 の複数の第1素子部 78 (PH用チップ 78a、
O₂用チップ 78b、CO₂用チップ 78c) は、サンプルに接触して、PH、O₂、CO₂ の各々の含有量に応じて呈色する。第1測定器 110 は、各第1素子部 78 に対して光学測定を行い、その検出結果をコントローラ 68 に送信する。検出結果を受信したコントローラ 68 は、適宜の処理を行うことで、メイン機構部 90 のモニタ 100 に測定値 (PH値、O₂の濃度、CO₂の濃度) を表示する。

10

【0065】

同様に、サンプルの通過時に、第2検出部 80 の複数の第2素子部 82 (グルコース用チップ 82a、乳酸用チップ 82b) は、サンプルに接触して、グルコース、乳酸の含有量に応じた各電流値を第2測定器 120 において検出する。第2測定器 120 は、各検出結果をコントローラ 68 に送信する。検出結果を受信したコントローラ 68 は、適宜の処理を行うことで、モニタ 100 に測定値 (グルコースの濃度、乳酸の濃度) を表示する。

20

【0066】

図6に戻り、コントローラ 68 は、第1導入工程の実施中に、サンプリング工程を終了するか否かを判定する(ステップ S3-5)。例えば、コントローラ 68 は、検出部 75 によるサンプルの検出及び検出結果の表示が終了した場合やサンプリング工程を所定時間実施したことに基づき、サンプリング工程の終了を判定する(ステップ S3-5: YES)。

【0067】

また、サンプリング装置 60 は、サンプリング工程(第1導入工程)の実施中に、圧力センサ 146 によりサンプル導入経路 130 内の圧力を検出すると共に、気泡センサ 148 によりサンプル導入経路 130 内の気泡を検出している。そして、コントローラ 68 は、取得した検出圧力や検出気泡に基づき、第1無菌フィルタ 138A の詰まりを判定する判定工程を実施する(ステップ S3-6)。例えば、コントローラ 68 は、検出圧力が所定の圧力閾値を上回る場合に、第1無菌フィルタ 138A が詰まったと判定し、検出圧力が所定の圧力閾値以下の場合に、第1無菌フィルタ 138A が詰まっていないと判定する。或いは、コントローラ 68 は、検出気泡が所定量を上回る場合に、第1無菌フィルタ 138A が詰まったと判定し、検出気泡が所定量以下の場合に、第1無菌フィルタ 138A が詰まっていないと判定する。

30

【0068】

第1無菌フィルタ 138A の詰まりを判定しない場合(ステップ S3-6: NO)、コントローラ 68 は、ステップ S3-4 に戻り、以下同様の処理を繰り返す。第1無菌フィルタ 138A の詰まりを判定した場合(ステップ S3-6: YES)、コントローラ 68 は、第1無菌フィルタ 138A の詰まりをメモリに記憶する(ステップ S3-7)。そしてステップ S3-7 の後(又はステップ S3-3: YES の場合)、コントローラ 68 は、第1分岐経路 136A 及び第1無菌フィルタ 138A を経由する第1導入工程を非実施とし、第2導入工程を実施する(ステップ S3-8)。つまり、本実施形態におけるサンプリング装置 60 は、判定工程による第1無菌フィルタ 138A の詰まりの判定に基づき、第1導入工程と第2導入工程の切替タイミングを決定する。

40

【0069】

第2導入工程において、コントローラ 68 は、図8に示すように、第2流通切替クラン

50

プ144Bを開く一方で、第1流通切替クランプ144A及び第3流通切替クランプ144Cを閉じる動作を行い、それ以外は第1導入工程と同様の動作を行う。これにより、複数の分岐経路136は、第2分岐経路136Bが流通可能となる一方で、第1分岐経路136A及び第3分岐経路136Cが流通不能となる。

【0070】

よって、コントローラ68の制御下に回転する導入用ポンプ142により、培養装置11から引き込まれるサンプルが、第2分岐経路136Bを流通する。サンプルが第2無菌フィルタ138Bを通過する過程で、タンパク質等の凝集物が第2無菌フィルタ138Bに付着する。サンプルは、第2分岐経路136Bの通過後に、下流側合流経路137b、接続部位84、第1検出部76及び第2検出部80を順に流通し、第1検出部76及び第2検出部80においてサンプルの含有成分及び成分量の検出がなされる。

10

【0071】

また、第2導入工程中も第1導入工程中と同様に、コントローラ68は、サンプリング工程の終了の判定(ステップS3-9)、及び第2無菌フィルタ138Bの詰まりを判定する判定工程(ステップS3-10)を実施する。第2無菌フィルタ138Bの詰まりを判定した場合(ステップS3-10: YES)、コントローラ68は、第2無菌フィルタ138Bの詰まりをメモリに記憶する(ステップS3-11)。そして、ステップS3-11の後(又はステップS3-3: NOの場合)、コントローラ68は、第2分岐経路136B及び第2無菌フィルタ138Bを経由する第2導入工程を非実施とし、第3導入工程を実施する(ステップS3-12)。つまり、本実施形態におけるサンプリング装置60は、判定工程による第2無菌フィルタ138Bの詰まりの判定に基づき、第2導入工程と第3導入工程の切替タイミングを決定する。

20

【0072】

第3導入工程において、コントローラ68は、第3流通切替クランプ144Cを開く一方で、第1流通切替クランプ144A及び第2流通切替クランプ144Bを閉じる動作を行い、それ以外は第1導入工程と同様の動作を行う。これにより、複数の分岐経路136は、第3分岐経路136Cが流通可能となる一方で、第1分岐経路136A及び第2分岐経路136Bが流通不能となる。

【0073】

よって、コントローラ68の制御下に回転する導入用ポンプ142により、培養装置11から引き込まれるサンプルが、第3分岐経路136Cを流通する。サンプルが第3無菌フィルタ138Cを通過する過程で、タンパク質等の凝集物が第3無菌フィルタ138Cに付着する。サンプルは、第3分岐経路136Cの通過後に、下流側合流経路137b、接続部位84、第1検出部76及び第2検出部80を順に流通し、第1検出部76及び第2検出部80においてサンプルの含有成分及び成分量の検出がなされる。

30

【0074】

また、第3導入工程中も第1導入工程中と同様に、コントローラ68は、サンプリング工程の終了の判定(ステップS3-13)、及び第3無菌フィルタ138Cの詰まりを判定する判定工程(ステップS3-14)を実施する。第3無菌フィルタ138Cの詰まりを判定した場合(ステップS3-14: YES)、コントローラ68は、第3無菌フィルタ138Cの詰まりをメモリに記憶し、またモニタ100を介して全ての無菌フィルタ138の詰まりを報知する(ステップS3-15)。

40

【0075】

以上の処理フローによって、サンプリング装置60は、複数の無菌フィルタ138のうちの一の無菌フィルタ138の詰まりが生じても、他の無菌フィルタ138へのサンプルの流通に簡単に切り替えることができる。従って、サンプリング装置60は、検出部75にて適切に検出可能な規定量のサンプルを、サンプリング経路64に継続的に導くことができる。

【0076】

図4に戻り、サンプリング工程後、コントローラ68は、培養装置11の細胞培養が終

50

了したか否かを判定する（図4のステップS4）。細胞培養が終了していない場合（ステップS4：NO）には、洗浄工程（ステップS5）を行う。洗浄工程において、コントローラ68は、図5に示すプライミング工程と同様に、洗浄液収容部70の洗浄液をサンプリング経路64に供給する。これにより、複数の第1素子部78（PH用チップ78a、O₂用チップ78b、CO₂用チップ78c）、及び複数の第2素子部82（グルコース用チップ82a、乳酸用チップ82b）に付着していたサンプルが洗浄液によって除去される。

【0077】

また、サンプリング装置60は、必要に応じて校正工程（図6のステップS6）を行う。校正工程において、コントローラ68は、標準液用クランプ94b及び廃液用クランプ94cを開くと共に、洗浄液用クランプ94a及び切替部144を閉じた状態で、メイン機構部側ポンプ92を回転させる。これにより、標準液収容部72の標準液が、標準液分枝路73からサンプリング経路64に導かれ、接続部位84、第1検出部76及び第2検出部80を順に流通して廃液収容部74に排出される。

【0078】

この際、第2センサユニット121は、標準液中のグルコース濃度及び乳酸濃度を測定し、その測定結果をコントローラ68又は第2測定器120内に送信する。コントローラ68又は第2測定器120は、第2センサユニット121の測定結果に基づいて第2測定器120の校正を行う。一方、第1センサユニット111（第1測定器110）は、ユーザによりキャリブレーション装置118にセットされる。そして、第1測定器110は、キャリブレーション装置118内の標準液、PH、O₂濃度及びCO₂濃度を測定し、その測定結果をコントローラ68又は第1測定器110内に送信する。コントローラ68又は第1測定器110は、この測定結果に基づいてPH検出器116a、O₂検出器116b、CO₂検出器116cの各校正を行う。

【0079】

洗浄工程（又は校正工程）が終了すると、コントローラ68は、ステップS3に戻って、以降の工程を順次実施する。一方、ステップS4において、コントローラ68は、細胞培養が終了したと判定した場合（ステップS4：YES）、サンプリング装置60の動作フローを終了する。

【0080】

なお、サンプリング装置60及びサンプリング方法は上記に限定されず、種々の構成及び方法を採用し得る。例えば、複数の分岐経路136及び複数の無菌フィルタ138の数は、特に限定されず、2つでもよく、4以上でもよいことは勿論である。切替部144の各流通切替クランプは、分岐経路136の数に応じて設置されればよい。また、切替部144は、複数の流通切替クランプによって構成されることに限らず、例えば、上流側合流経路137aと複数の分岐経路136との分岐点に多方活栓（四方活栓）等の流路切替機構を備えた構成でもよい。

【0081】

また、上記のサンプリング方法では、第1導入工程から第2導入工程への切替タイミング、及び第2導入工程から第3導入工程への切替タイミングを圧力センサ146の検出圧力や気泡センサ148の検出気泡の判定に基づき決定した。しかしながら、サンプリング装置60は、時間経過に基づき、第1導入工程、第2導入工程、第3導入工程を切り替えていく構成でもよい。例えば、コントローラ68は、第1導入工程を第1期間実施すると、第1無菌フィルタ138Aが詰まっていなくても、第2導入工程に移行し、第2導入工程を第2期間実施する。第3導入工程も同様である。これにより、培養装置11の培養期間中に、複数の無菌フィルタ138を均等的に使用して、無菌フィルタ138の詰まりを未然に防ぐことも可能となる。さらに、圧力センサ146や気泡センサ148を不要とすることができる。また、第3導入工程を第3期間実施しても、培養期間が長引く等により培養が終了しない場合には、再び第1導入工程や第2導入工程を実施するとよい。これにより、詰まっていない第1無菌フィルタ138A、第2無菌フィルタ138Bを再活用す

10

20

30

40

50

ることができる。

【0082】

変形例に係るサンプリング装置60Aは、図9に示すように、切替部144（第1流通切替クランプ144A、第2流通切替クランプ144B、第3流通切替クランプ144C）を備えない構成としている点で、上記のサンプリング装置60とは異なる。なお、サンプリング装置60Aの他の構成は、上記のサンプリング装置60と同じである。

【0083】

このように切替部144を備えない場合、サンプリング装置60Aは、サンプリング工程において、第1分岐経路136A、第2分岐経路136B、第3分岐経路136Cに分散してサンプルを流通させる。この際、サンプルは、第1分岐経路136A、第2分岐経路136B、第3分岐経路136Cの配置位置や長さ、又は分岐ポートの形状等により異なる量に分散する可能性がある。しかしながら、例えば、第1分岐経路136Aに多くのサンプルが流れても、第1無菌フィルタ138Aが詰まってくる過程で、サンプルは、第2分岐経路136Bや第3分岐経路136Cに多く流れるようになる。換言すれば、第1無菌フィルタ138A、第2無菌フィルタ138B、第3無菌フィルタ138Cの詰まり具合によって、複数の分岐経路136に流れるサンプルの流量が自動的に調整される。その結果、サンプル導入経路130は、サンプリング経路64に安定的にサンプルを供給し続けることができる。

10

【0084】

上記の実施形態から把握し得る技術的思想及び効果について以下に記載する。

20

【0085】

本発明の第1の態様は、細胞を培養する培養装置11から液体のサンプルを採取するサンプリング装置60のサンプリング方法であって、サンプリング装置60は、サンプルが流通するサンプリング経路64と、サンプリング経路64に設けられ、サンプルの検出を行う検出部75と、培養装置11と、検出部75よりも上流側のサンプリング経路64との間を接続するサンプル導入経路130と、を備え、サンプル導入経路130は、複数の分岐経路136と、複数の分岐経路136毎に設けられた無菌フィルタ138と、を含み、サンプリング方法は、複数の分岐経路136のうち一部を流通可能とする一方で、複数の分岐経路136のうち他部を流通不能として、培養装置11のサンプルをサンプリング経路64に導入する第1導入工程と、他部の分岐経路136を流通可能とする一方で、一部の分岐経路136を流通不能として、培養装置11のサンプルをサンプリング経路64に導入する第2導入工程と、を有する。

30

【0086】

上記によれば、サンプリング方法は、第1導入工程により一部の分岐経路136を介してサンプルを流通させ、第2導入工程により他部の分岐経路136を介してサンプルを流通させることで、サンプリング経路64にサンプルを良好に採取させることができる。すなわち、サンプリング方法は、一部の分岐経路136の無菌フィルタ138が詰まっても、他部の分岐経路136の無菌フィルタ138を通すことができるので、検出部75に対するサンプルの流量を安定化させることが可能となる。

【0087】

また、第1導入工程中に、一部の分岐経路136の無菌フィルタ138が詰まっているか否かを判定する判定工程と、判定工程において、一部の分岐経路136の無菌フィルタ138が詰まっていることを判定した場合に、第1導入工程から第2導入工程に移行する。これにより、サンプリング方法は、一部の分岐経路136の無菌フィルタ138が詰まっても、直ちに他部の分岐経路136に切り替えることができ、サンプルの採取を継続的に行うことが可能となる。

40

【0088】

また、サンプリング装置60は、サンプル導入経路130内の圧力を検出する圧力センサ146を備え、判定工程において、圧力センサ146の検出圧力が所定の圧力閾値を上回る場合に無菌フィルタ138が詰まっていると判定し、圧力センサ146の検出圧力が

50

所定の圧力閾値以下の場合に無菌フィルタ 138 が詰まっていなと判定する。これにより、サンプリング装置 60 は、無菌フィルタ 138 の詰まりを精度よく検出することができる。

【0089】

また、サンプリング装置 60 は、サンプル導入経路 130 内の気泡を検出する気泡センサ 148 を備え、判定工程において、気泡センサ 148 の検出気泡が所定量を上回る場合に無菌フィルタ 138 が詰まっていると判定し、気泡センサ 148 の検出気泡が所定量以下の場合に無菌フィルタ 138 が詰まっていなと判定する。この場合でも、サンプリング装置 60 は、無菌フィルタ 138 の詰まりを精度よく検出することができる。

【0090】

また、複数の分岐経路 136 は、3 以上設けられ、第 1 導入工程及び第 2 導入工程では、3 以上の分岐経路 136 のうちいずれか 1 つの分岐経路 136 を流通可能とする一方で、1 つの分岐経路 136 以外の分岐経路 136 全てを流通不能とする。これにより、3 つの分岐経路 136 の各々を介してサンプリング経路 64 に、サンプルを継続的に導入することができる。

【0091】

また、サンプリング方法は、第 1 導入工程を所定期間実施した後、第 1 導入工程から前記第 2 導入工程に移行する。このように、サンプリング方法は、時間経過に基づき第 1 導入工程から第 2 導入工程に切り替えても、サンプルを良好に採取することができる。

【0092】

また、本発明の第 2 の態様は、細胞を培養する培養装置 11 から液体のサンプルを採取するサンプリング装置 60、60A であって、サンプルが流通するサンプリング経路 64 と、サンプリング経路 64 に設けられ、サンプルの検出を行う検出部 75 と、培養装置 11 と、検出部 75 よりも上流側のサンプリング経路 64 との間を接続するサンプル導入経路 130 と、を備え、サンプル導入経路 130 は、複数の分岐経路 136 と、複数の分岐経路 136 毎に設けられた無菌フィルタ 138 と、を含む。これにより、サンプリング装置 60、60A は、無菌フィルタ 138 を備えた構成でも、サンプルを良好に採取することができる。

【0093】

また、複数の分岐経路 136 毎におけるサンプルの流通及び流通遮断を切り替える切替部 144 と、切替部 144 を制御する制御部（コントローラ 68）と、を有し、制御部は、切替部 144 を制御して、複数の分岐経路 136 のうち一部を流通可能とする一方で、複数の分岐経路 136 のうち他部を流通不能として、培養装置 11 のサンプルをサンプリング経路 64 に導入する第 1 導入工程と、第 1 導入工程から切替部 144 を切り替えることで、他部の分岐経路 136 を流通可能とする一方で、一部の分岐経路 136 を流通不能として、培養装置 11 のサンプルをサンプリング経路 64 に導入する第 2 導入工程と、を行う。これにより、サンプリング装置 60 は、第 1 導入工程及び第 2 導入工程を適切に切り替えることができ、サンプルを継続的に採取することが可能となる。

【0094】

また、切替部 144 は、複数の分岐経路 136 毎に配置された流通切替クランプ（第 1 ~ 第 3 流通切替クランプ 144A ~ 144C）により構成される。これにより、サンプリング装置 60 は、複数の分岐経路 136 の流通可能及び流通不能を簡単に切り替えることができる。

【0095】

また、サンプル導入経路 130 内の圧力を検出する圧力センサ 146、及びサンプル導入経路 130 内の気泡を検出する気泡センサ 148 のうち少なくとも一方を備え、制御部（コントローラ 68）は、圧力センサ 146 の検出圧力又は気泡センサ 148 の検出気泡に基づき、第 1 導入工程から第 2 導入工程に切り替える。これにより、サンプリング装置 60 は、無菌フィルタ 138 の詰まりを精度よく判定して、第 1 導入工程から第 2 導入工程に切り替えることができる。

10

20

30

40

50

【符号の説明】

【0096】

10 ...細胞培養システム	11 ...培養装置	
60、60A ...サンプリング装置	64 ...サンプリング経路	
68 ...コントローラ	75 ...検出部	
130 ...サンプル導入経路	136 ...分岐経路	
136A ...第1分岐経路	136B ...第2分岐経路	
136C ...第3分岐経路	137 ...合流経路	
138 ...無菌フィルタ	138A ...第1無菌フィルタ	
138B ...第2無菌フィルタ	138C ...第3無菌フィルタ	10
144 ...切替部	144A ...第1流通切替クランプ	
144B ...第2流通切替クランプ	144C ...第3流通切替クランプ	
146 ...圧力センサ	148 ...気泡センサ	

20

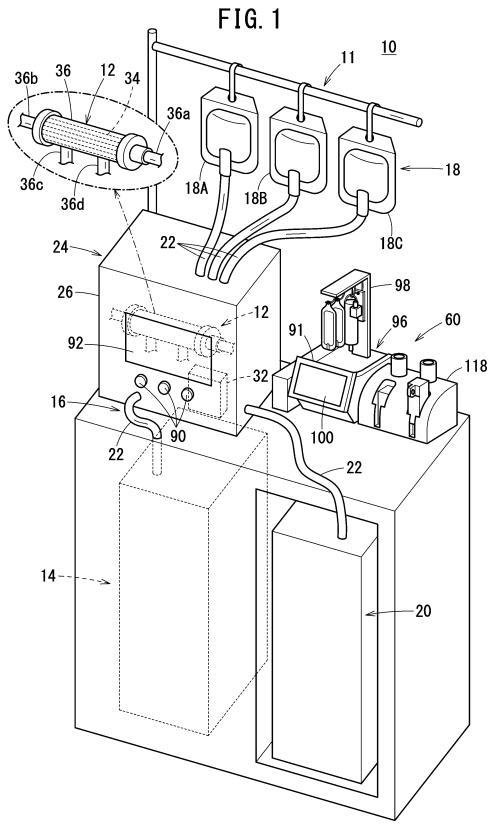
30

40

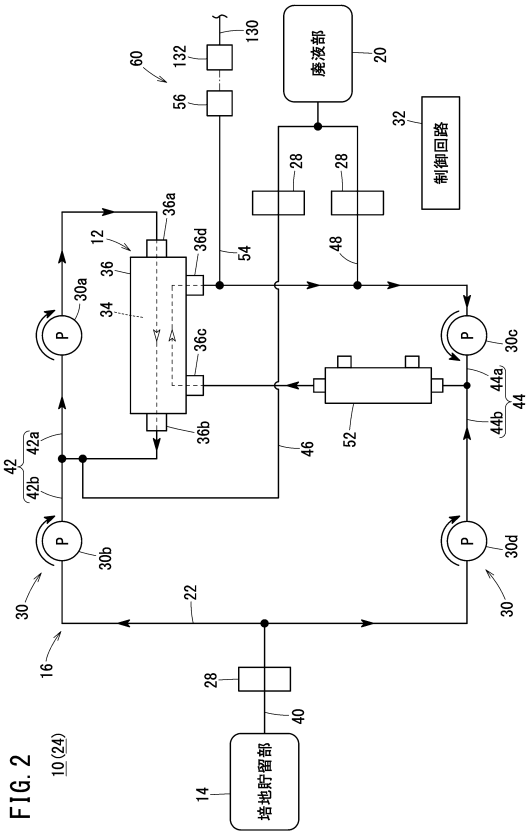
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

FIG. 2

【図 3】

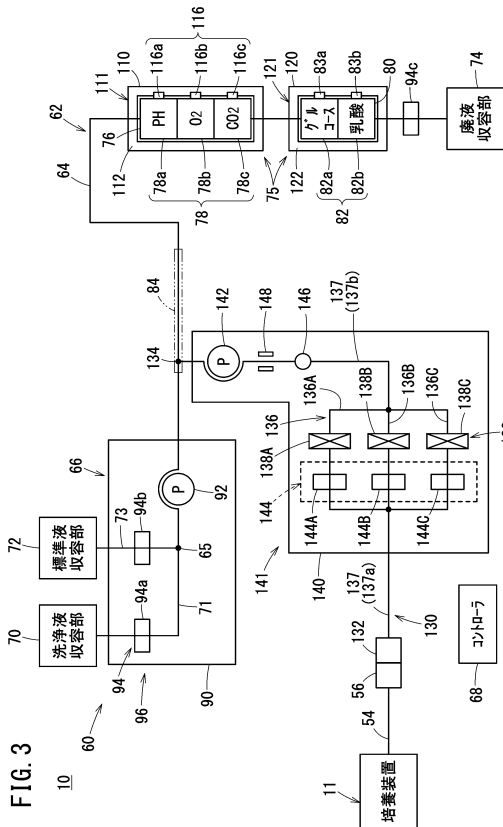
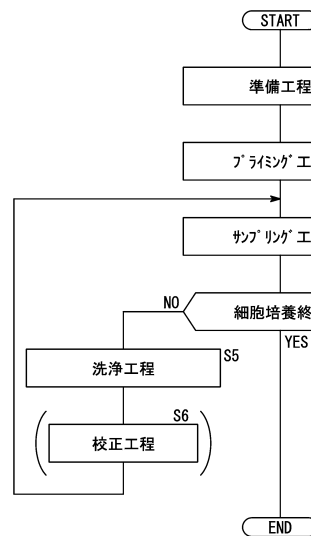


FIG. 3

【図 4】

FIG. 4



30

40

50

【図5】

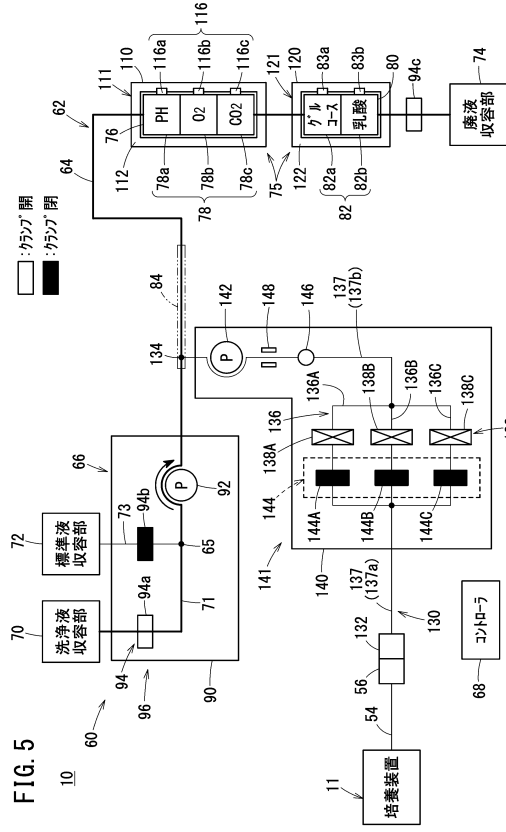


FIG. 5

【図7】

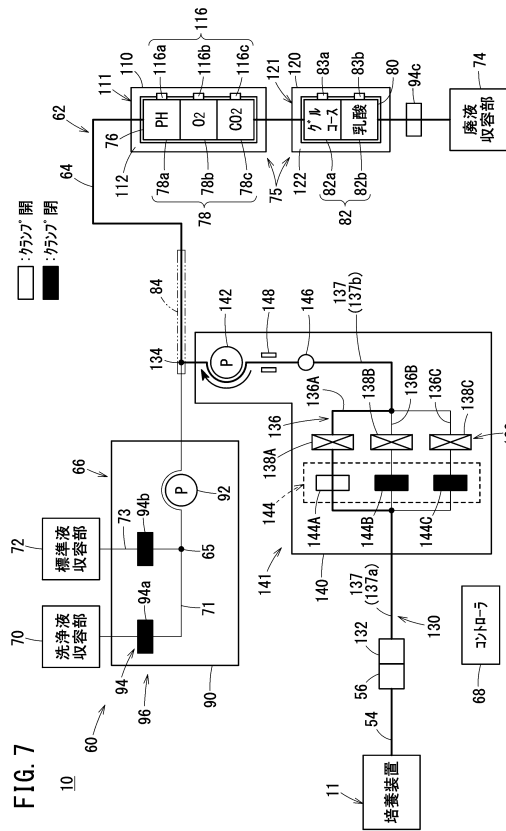


FIG. 7

【図6】

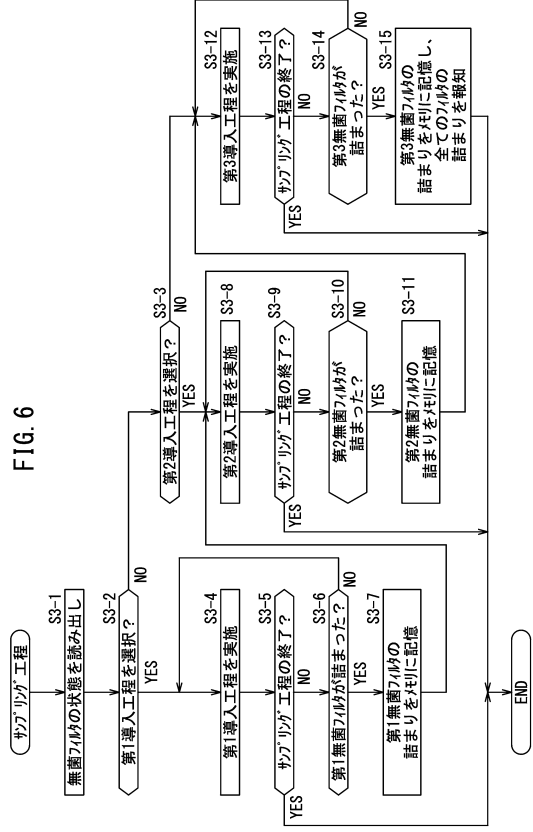


FIG. 6

【図8】

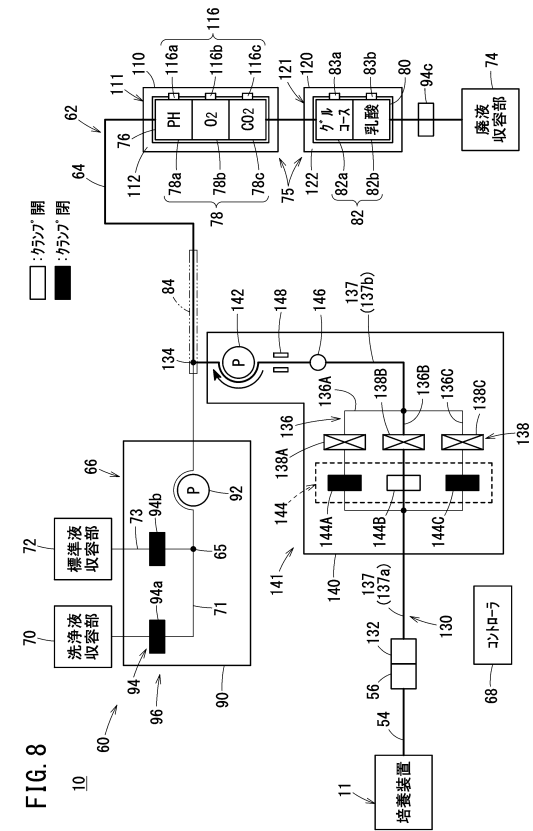


FIG. 8

10

20

30

40

50

【図9】

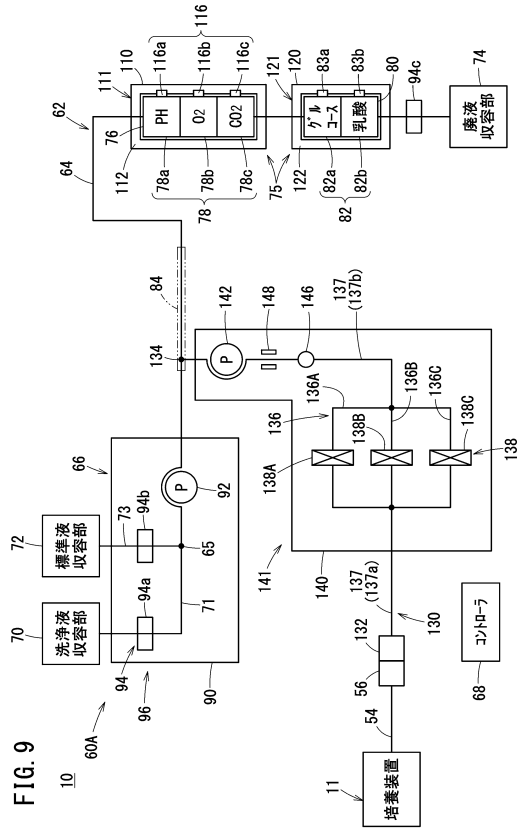


FIG. 9

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 山崎 望
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内

(72)発明者 五十嵐 政嗣
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内

審査官 中村 圭伸

(56)参考文献 特開2010-081809(JP,A)
特開2018-038339(JP,A)
特開2006-034468(JP,A)
特開2009-095307(JP,A)
国際公開第2019/009044(WO,A1)
国際公開第2020/152509(WO,A1)
米国特許出願公開第2009/0217777(US,A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C12M 1/00 - 3/10
G01N 1/00 - 1/44