

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7704464号
(P7704464)

(45)発行日 令和7年7月8日(2025.7.8)

(24)登録日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(51)国際特許分類	F I				
C 1 2 M	3/00	(2006.01)	C 1 2 M	3/00	Z
C 1 2 M	1/34	(2006.01)	C 1 2 M	1/34	D
C 1 2 M	1/36	(2006.01)	C 1 2 M	1/36	

請求項の数 7 (全45頁)

(21)出願番号	特願2023-568700(P2023-568700)	(73)特許権者	522364309
(86)(22)出願日	令和4年10月20日(2022.10.20)		プレスティージ バイオロジクス カンパ
(65)公表番号	特表2024-517014(P2024-517014		ニー リミテッド
	A)		大韓民国 2 8 1 6 1 チュンチョンブク
(43)公表日	令和6年4月18日(2024.4.18)		ート チョンジューシ フンドクーク、オ
(86)国際出願番号	PCT/KR2022/015989		ソンーウブ オソンセンミョン 1ー口、
(87)国際公開番号	WO2023/075286		1 9 7
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)	(74)代理人	110001519
審査請求日	令和5年11月8日(2023.11.8)		弁理士法人太陽国際特許事務所
(31)優先権主張番号	10-2021-0144620	(72)発明者	パク、チョン フン
(32)優先日	令和3年10月27日(2021.10.27)		大韓民国 0 4 9 6 8 ソウル クァンジ
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)	(72)発明者	ンーグ アチャサンー口 5 9 9
			シム、チェ ホ
			大韓民国 2 8 1 6 0 チュンチョンブク
			ート チョンジューシ フンドクーク、オ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞培養条件決定装置の動作方法及び細胞培養条件決定装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞培養条件を決定するための装置の動作方法であって、
細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階と、
第1注入変数を獲得する段階と、
前記第1品質属性、前記第1影響変数および前記第1注入変数のうち少なくとも1つを
培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲
得する段階と、
前記第2品質属性があらかじめ定められた条件に合うように、前記培養シミュレーショ
ンモデルに次回適用する前記第1注入変数の組みあわせ及び量を選択的に変化させる段階
と、を含み、
前記第2時点は、前記第1時点の未来であり、
前記第1品質属性は、第1のV C D(viable cell density)値および第1のI g G(Immun
oglobulin G)量を含み、
前記第2品質属性は、第2のV C D(viable cell density)値および第2のI g G(Immun
oglobulin G)量を含み、
前記第1影響変数は、第1グルタミン(G l u t a m i n e)の量、第1グルタメート(G
l u t a m a t e)の量、第1グルコース(G l u c o s e)の量、第1ラクテート(L
a c t a t e)の量、第1アンモニア(A m m o n i a)の量および第1浸透圧(O s
m o l a r i t y)のうち少なくとも1つを含み、

前記第2影響変数は、第2グルタミン (G l u t a m i n e) の量、第2グルタメート (G l u t a m a t e) の量、第2グルコース (G l u c o s e) の量、第2ラクテート (L a c t a t e) の量、第2アンモニア (A m m o n i a) の量および第2浸透圧 (O s m o l a r i t y) のうち少なくとも1つを含み、

前記第1注入変数は、第1栄養培地 (f e e d) の量、第1栄養培地内グルコース (G l u c o s e) の量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気 (a i r) の量、第1のpH値、第1のA g i t a t o r S p e e d、第1のV e s s e l t e m p e r a t u r e、第1のM e d i a注入日程および第1のA n t i f o a mの量のうち少なくとも1つを含み、

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

第1期間内の場合と第2期間内の場合とで前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させ、

前記第2期間は、前記第1期間以降であり、

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のV C D値が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のI g Gの量が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させる、

細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項2】

前記細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階は、同一時点に測定された複数の第1影響変数を獲得する段階を含み、

前記第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得する段階は、前記測定された複数の第1影響変数に基づいて予測した第2影響変数を獲得する段階を含む、請求項1に記載の細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項3】

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のV C D値に $e^{-k \times \text{第2のA m m o n i aの量}}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のI g Gの量に $e^{-k \times \text{第2のA m m o n i aの量}}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記kは、正数である、請求項1に記載の細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項4】

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

前記第2影響変数に含まれた第2のL a c t a t eの量が第1臨界量以下であるか否かを決定し、

前記第2のL a c t a t eの量が第1臨界量以下であり、前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のV C D値が最大値を有するように第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記第2のL a c t a t eの量が第1臨界量以下であり、前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のI g Gの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる、

請求項1に記載の細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項5】

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

前記第2影響変数に含まれた第2のG l u t a m a t eの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であるか否かを決定し、

前記第2のG l u t a m a t eの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、前記第1

10

20

30

40

50

期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させる、

請求項1に記載の細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項6】

前記変化させた第1注入変数の組み合わせ及び量をバイオリアクターに送信する段階を含む、請求項1に記載の細胞培養条件決定装置の動作方法。

【請求項7】

プロセッサおよびメモリを含む細胞培養条件を決定するための装置であって、

前記プロセッサは、前記メモリに保存されている命令語に基づいて、

細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得し、第1注入変数を獲得し、前記第1品質属性、前記第1影響変数および前記第1注入変数のうち少なくとも1つを培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得し、前記第2品質属性があらかじめ定められた条件に合うように、前記培養シミュレーションモデルに次回適用する前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させ、

前記第2時点は、前記第1時点の未来であり、

前記第1品質属性は、第1のVCD(viable cell density)値および第1のIgG(Immunoglobulin G)量を含み、

前記第2品質属性は、第2のVCD(viable cell density)値および第2のIgG(Immunoglobulin G)量を含み、

前記第1影響変数は、第1グルタミン(Glutamine)の量、第1グルタメート(Glutamate)の量、第1グルコース(Glucose)の量、第1ラクテート(Lactate)の量、第1アンモニア(Ammonia)の量および第1浸透圧(Osmolarity)のうち少なくとも1つを含み、

前記第2影響変数は、第2グルタミン(Glutamine)の量、第2グルタメート(Glutamate)の量、第2グルコース(Glucose)の量、第2ラクテート(Lactate)の量、第2アンモニア(Ammonia)の量および第2浸透圧(Osmolarity)のうち少なくとも1つを含み、

前記第1注入変数は、第1栄養培地(feed)の量、第1栄養培地内グルコース(Glucose)の量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気(air)の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程および第1のAntifoamの量のうち少なくとも1つを含み、

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

第1期間内の場合と第2期間内の場合とで前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させ、

前記第2期間は、前記第1期間以降であり、

前記第1注入変数の組み合わせ及び量を選択的に変化させることは、

前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させ、

前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように前記第1注入変数の組み合わせ及び量を変化させる、

細胞培養条件決定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、人工知能を用いて細胞培養条件を決定するための装置および装置の動作方法

10

20

30

40

50

に関する。より具体的には、装置は、注入変数による影響変数の変化を予測し、目的とする品質属性を獲得する最適な注入変数を捜し出す方法を含む。

【背景技術】

【0002】

生物学的反応や工程を実験室または産業規模で行うことができる装置であるバイオリアクターは、生物薬剤産業内で広く用いられる。バイオリアクターは、様々な種類のバイオ製品を生産するのに用いられる。バイオ製品は、例えば、細胞培養液および飲料、バイオ燃料、バイオエネルギー、生化学物質、抗生剤、アミノ酸、酵素、単クローン抗体、多重抗体、ワクチン、血液製剤、血漿分画製剤、タンパク質、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤、組織工学製剤、先端バイオ融複合製剤、食品培養液、バイオポリマー、アルコール、香料、芳香剤などを含んでもよい。

10

【0003】

なお、微生物、植物細胞、動物細胞などの細胞培養は、回分培養 (batch culture)、流加培養 (fed-batch culture)、連続培養 (continuous culture) および灌流培養 (perfusion culture) などの方式によって行われ得、特定の工程では、流体媒体内に含有された栄養分を補充するために、または工程中に生成される有害な副産物を除去するために、バイオリアクター内に入っている液状培地 (培養液) を周期的にまたは連続的に除去および再供給することができる。

【0004】

20

なお、バイオリアクター内で行われる細胞培養中に、培地内主要代謝産物を調節することは、生産される製品の品質に直接的な影響を与えることがある。例えば、ラクテートは、細胞培養物、特に哺乳動物細胞が成長する中に制御すべき主要代謝産物の1つであり、一例として、細胞の成長期中に多量のラクテートが生成されるのに対し、細胞が静止期に入るときは、その消費が観察される。高レベルのラクテートは、細胞培養に否定的な影響を与えることがある。例えば、ラクテート蓄積は、製品の品質属性に否定的影響を与えることができ、実際に極端なラクテートの蓄積は、細胞培養物を商業的に使用できない恐れがある。

【0005】

このために、培地で主要代謝産物の量のうち1つを調節するための方案が提示されたことがある。しかしながら、実際の培地では、主要代謝産物が相互間に影響を与えて変動する。したがって、主要代謝産物のうち特定の種類だけを調節するのではなく、主要代謝産物全部を最適化する場合、培養条件を最適化することができる。

30

【0006】

しかしながら、代謝産物全部を最適化したり、これらの均衡を合わせることは、非常に難しい課題に該当する。例えば、Glucose、Glutamine、およびGlutamateは、いずれも、枯渇すると、細胞に否定的な影響を及ぼすparameterである。けれども、Feedを通じてこれらを非常に多く注入すると、浸透圧が上がって、細胞に否定的な影響を与えることがある。また、Glucose、Glutamine、およびGlutamateそれ自体も、過剰の場合、否定的な影響を与えることがある。すなわち、代謝産物間の均衡を合わせることは、非常に複雑な課題である。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これより、本発明は、所望の細胞の品質属性を達成するために、それに影響を及ぼすパラメーター (影響変数や注入変数) 間の相互作用を最大限反映した機械学習を進めて具現された仮想バイオリアクター (Bioreactor) シミュレーション装置と関連する。

【0008】

また、本発明は、現在のパラメーター値 (影響変数や注入変数) から未来の重要パラメーターの値を予測および分析し、最適な細胞培養条件および品質属性を導き出すために提

50

供されるものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書において、細胞培養条件決定装置の動作方法は、細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階と、第1注入変数を獲得する段階と、前記第1品質属性、前記第1影響変数、および前記第1注入変数のうち少なくとも1つを培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得する段階と、前記第2品質属性があらかじめ定められた条件に合うように前記第1注入変数を選択的に変化させる段階と、を含み、前記第2時点は、前記第1時点の未来であることを含む。

10

【0010】

前記第1品質属性は、第1のVCD値および第1のIgG量を含むものであってもよい。

【0011】

前記第1影響変数は、第1グルタミン (Glutamine) の量、第1グルタメート (Glutamate) の量、第1グルコース (Glucose) の量、第1ラクテート (Lactate) の量、第1アンモニア (Ammonia) の量および第1浸透圧 (Osmolarity) のうち少なくとも1つを含むものであってもよい。

【0012】

前記細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階は、同一時点に測定された複数の第1影響変数を獲得する段階を含み、前記第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得する段階は、前記測定された複数の第1影響変数に基づいて予測した第2影響変数を獲得する段階を含むものであってもよい。

20

【0013】

前記第1注入変数は、第1栄養培地 (feed) の量、第1栄養培地内グルコース (Glucose) の量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気 (air) の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程および第1のAntifoamの量のうち少なくとも1つを含むものであってもよい。

【0014】

前記第1注入変数を選択的に変化させる段階は、第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階と、第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階と、を含み、前記第2期間は、前記第1期間以降であってもよい。

30

【0015】

前記第1注入変数を選択的に変化させる段階は、前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のVCD値に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階と、前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のIgGの量に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階と、を含み、前記kは、正数であってもよい。

40

【0016】

前記第1注入変数を選択的に変化させる段階は、前記第2影響変数に含まれた第2のLactateの量が第1臨界量以下であるか否かを決定する段階と、前記第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階と、前記第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階と、を含むものであってもよい。

【0017】

50

また、本明細書において、前記第1注入変数を選択的に変化させる段階は、前記第2影響変数に含まれた第2のG l u t a m a t eの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であるか否かを決定する段階と、前記第2のG l u t a m a t eの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、前記第1期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のV C D値が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階と、前記第2のG l u t a m a t eの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、前記第2期間内の場合、前記第2品質属性に含まれた第2のI g Gの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階と、を含むものであってもよい。

【0018】

また、本明細書において前記変化させた第1注入変数をバイオリアクターに送信する段階を含んでもよい。

【0019】

本明細書において、細胞培養条件決定装置は、プロセッサおよびメモリを含み、前記プロセッサは、前記メモリに保存されている命令語に基づいて、細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得し、第1注入変数を獲得し、前記第1品質属性、前記第1影響変数および前記第1注入変数のうち少なくとも1つを培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得し、前記第2品質属性があらかじめ定められた条件に合うように前記第1注入変数を選択的に変化させ、前記第2時点は、前記第1時点の未来でありうる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置のブロック図である。

【図2】図2は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置を示す図である。

【図3】図3は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置の動作方法を説明するための流れ図である。

【図4】図4は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。

【図5】図5は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。

【図6】図6は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。

【図7】図7は、本発明の一実施形態による予測モデルを説明するためのブロック図である。

【図8】図8は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。

【図9】図9は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。

【図10】図10は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。

【図11】図11は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。

【図12】図12は、本発明の一実施形態によるシミュレーション条件を示す表である。

【図13】図13は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果である。

【図14】図14は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果である。

【図15】図15は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果である。

【図16】図16は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果である。

【図17】図17は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果である。

【図18】図18は、本発明の一実施形態によるバイオリアクターシステムを説明するためのブロック図である。

【図19】図19は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置の動作方法を概括

10

20

30

40

50

的に説明するための流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

開示された実施形態の利点および特徴、そしてそれらを達成する方法は、添付の図面と共に後述する実施形態を参照すると明確になる。しかしながら、本発明は、以下で開示される実施形態に限定されるものではなく、互いに異なる様々な形態で具現することができ、単に本実施形態は、本発明を完全にし、本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者に発明の範疇を完全に知らせるために提供されるものである。

【0022】

本明細書において使用される用語について簡略に説明し、開示された実施形態について具体的に説明することとする。

【0023】

本明細書において使用される用語は、本発明における機能を考慮して可能な限り現在広く使用される一般的な用語を選択したが、これは、関連分野に従事する技術者の意図または判例、新しい技術の出現などによって変わることができる。また、特定の場合は、出願人が任意に選定した用語もあり、この場合、該当する発明の説明の部分において詳細にその意味を記載する。したがって、本発明において使用される用語は、単純な用語の名称でなく、その用語が有する意味と本発明の全般にわたった内容に基づいて定義すべきである。

【0024】

本明細書において、単数の表現は、門脈上明白に単数であると特定しない限り、複数の表現を含む。また、複数の表現は、門脈上明白に複数と特定しない限り、単数の表現を含む。

【0025】

明細書全般において任意の部分が或る構成要素を「含む」というとき、これは、特に反対になる記載がない限り、他の構成要素を除くものではなく、他の構成要素をさらに含んでもよいことを意味する。

【0026】

また、明細書において使用される「部」という用語は、ソフトウェアまたはハードウェア構成要素を意味し、「部」は、所定の役割を行う。ところが、「部」は、ソフトウェアまたはハードウェアに限定される意味ではない。「部」は、アドレッシングすることができる保存媒体に位置するように構成されることもでき、一つまたはそれ以上のプロセッサを再生させるように構成されることもできる。したがって、一例として「部」は、ソフトウェア構成要素、オブジェクト指向ソフトウェア構成要素、クラス構成要素およびタスク構成要素のような構成要素と、プロセス、関数、属性、プロシーザー、サブルーチン、プログラムコードのセグメント、ドライバ、ファームウェア、マイクロコード、回路、データ、データベース、データ構造、テーブル、アレイおよび変数を含む。構成要素と「部」内で提供される機能は、さらに小さい数の構成要素および「部」に結合されるか、またはさらなる構成要素と「部」にさらに分離されてもよい。

【0027】

本発明の一実施形態によれば、「部」は、プロセッサおよびメモリで具現されてもよい。用語「プロセッサ」は、汎用プロセッサ、中央処理装置（CPU）、マイクロプロセッサ、デジタルシグナルプロセッサ（DSP）、制御器、マイクロ制御器、状態マシンなどを含むように広く解すべきです。いくつかの環境では、「プロセッサ」は、注文型半導体（ASIC）、プログラマブルロジックデバイス（PLD）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）等を指すこともできる。用語「プロセッサ」は、例えば、DSPとマイクロプロセッサの組み合わせ、複数のマイクロプロセッサの組み合わせ、DSPコアと結合した1つ以上のマイクロプロセッサの組み合わせ、または任意の他のそのような構成の組み合わせのような処理デバイスの組み合わせを指すこともできる。

【0028】

用語「メモリ」は、電子情報を保存可能な任意の電子コンポーネントを含むように広く

10

20

30

40

50

解すべきである。用語「メモリ」は、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読み取り専用メモリ（ROM）、不揮発性ランダムアクセスメモリ（NVRAM）、プログラマブル読み取り専用メモリ（PROM）、消去可能プログラマブル読み取り専用メモリ（EPROM）、電氣的消去可能PROM（EEPROM）、フラッシュメモリ、磁気または光学データ記憶装置、レジスタなどのようなプロセッサ読み取り可能な媒体の様々な類型を指すこともできる。プロセッサがメモリから情報を読み取り／読み出すか、メモリに情報を記録できると、メモリは、プロセッサと電子通信状態にあると呼ばれる。プロセッサに集積されたメモリは、プロセッサと電子通信状態にある。

【0029】

以下では、添付の図面を参照して実施形態について本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者が容易に実施できるように詳細に説明する。また、図面において本発明を明確に説明するために説明と関係ない部分を省略する。

【0030】

図1は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置100のブロック図である。図1を参照すると、一実施形態による細胞培養条件決定装置100は、データ学習部110またはデータ認識部120のうち少なくとも1つを含んでもよい。上述のような細胞培養条件決定装置100は、プロセッサおよびメモリを含んでもよい。本発明において培養条件決定装置100は、簡単に装置100と記載することができる。また、装置100は、PC、サーバー、タブレット、ワークステーション、およびスマートフォンなどを含んでもよい。装置100は、入力部および出力部を含んでもよい。入力部は、ユーザから入力を受信するための装置であり、出力部は、情報を音声、映像またはデータの形態で出力するための装置でありうる。装置100は、外部の装置から情報を送受信するための通信部を含んでもよい。装置100は、ユーザ端末から情報を受信したり、ユーザ端末に分析結果を送信することができる。

【0031】

データ学習部110は、データセットを用いてターゲットタスク（target task）を行うための機械学習モデルを学習することができる。データ学習部110は、データセットおよびターゲットタスクと関連したラベル情報を受信することができる。データ学習部110は、データセットとラベル情報の関係に対して機械学習を行って、機械学習モデルを獲得することができる。データ学習部110が獲得した機械学習モデルは、データセットを用いてラベル情報を予測するためのモデルでありうる。

【0032】

データ認識部120は、データ学習部110の機械学習モデルを受信し、保存していてもよい。データ認識部120は、入力データに機械学習モデルを適用して予測したラベル情報を出力することができる。また、データ認識部120は、入力データ、ラベル情報および機械学習モデルによって出力された結果を機械学習モデルを更新するのに用いることができる。

【0033】

データ学習部110およびデータ認識部120のうち少なくとも1つは、少なくとも1つのハードウェアチップ形態で製作され、電子装置に搭載されてもよい。例えば、データ学習部110およびデータ認識部120のうち少なくとも1つは、人工知能（AI；artificial intelligence）のための専用ハードウェアチップ形態で製作されることもでき、または、既存の汎用プロセッサ（例：CPUまたはapplication processor）またはグラフィック専用プロセッサ（例：GPU）の一部で製作され、既に説明した各種電子装置に搭載されることもできる。

【0034】

また、データ学習部110およびデータ認識部120は、別個の電子装置にそれぞれ搭載されることもできる。例えば、データ学習部110およびデータ認識部120のうち1つは、電子装置に含まれ、残りの1つは、サーバーに含まれてもよい。また、データ学習部110およびデータ認識部120は、有線または無線を介して、データ学習部110が

構築した機械学習モデル情報をデータ認識部 120 に提供することもでき、データ認識部 120 に入力されたデータが追加学習データとしてデータ学習部 110 に提供されることもできる。

【0035】

なお、データ学習部 110 およびデータ認識部 120 のうち少なくとも 1 つは、ソフトウェアモジュールで具現されてもよい。データ学習部 110 およびデータ認識部 120 のうち少なくとも 1 つがソフトウェアモジュール（またはインストラクション（*i n s t r u c t i o n*）を含むプログラムモジュール）で具現される場合、ソフトウェアモジュールは、メモリまたはコンピュータで読むことができる読み取り可能な非一時的読み取り可能記録媒体（*n o n - t r a n s i t o r y c o m p u t e r r e a d a b l e m e d i a*）に保存され得る。また、この場合、少なくとも 1 つのソフトウェアモジュールは、OS（*O p e r a t i n g S y s t e m*）により提供されたり、所定のアプリケーションにより提供され得る。または、少なくとも 1 つのソフトウェアモジュールのうち一部は、OS（*O p e r a t i n g S y s t e m*）により提供され、残りの一部は、所定のアプリケーションにより提供され得る。

10

【0036】

本発明の一実施形態によるデータ学習部 110 は、データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 を含んでもよい。

【0037】

データ獲得部 111 は、機械学習に必要なデータを獲得することができる。学習のためには、多くのデータを必要とするので、データ獲得部 111 は、複数のデータを含むデータセットを受信することができる。

20

【0038】

複数のデータそれぞれに対してラベル情報が割り当てられてもよい。ラベル情報は、複数のデータのそれぞれを説明する情報でありうる。ラベル情報は、ターゲットタスク（*t a r g e t t a s k*）が導き出そうとする情報でありうる。ラベル情報は、ユーザ入力から獲得したり、メモリから獲得したり、機械学習モデルの結果から獲得することができる。ラベル情報は、実際（*g r o u n d t r u t h*）情報でありうる。例えば、ターゲットタスクが第 1 時点の品質属性、影響変数、および注入変数に基づいて第 2 時点の品質属性または影響変数を予測するものであれば、機械学習に用いられる複数のデータは、第 1 時点の品質属性、影響変数、および注入変数になり、ラベル情報は、第 2 時点の品質属性または影響変数になる。ラベル情報は、実際情報であってもよく、ユーザが直接入力したり、装置 100 にあらかじめ保存されていてもよい。

30

【0039】

前処理部 112 は、受信されたデータが機械学習に利用され得るように、獲得したデータを前処理することができる。前処理部 112 は、後述するモデル学習部 114 が利用できるように、獲得したデータセットをあらかじめ設定されたフォーマットに加工することができる。

【0040】

学習データ選択部 113 は、前処理したデータの中から学習に必要なデータを選択することができる。選択したデータは、モデル学習部 114 に提供することができる。学習データ選択部 113 は、既定の基準に従って、前処理したデータの中から学習に必要なデータを選択することができる。また、学習データ選択部 113 は、後述するモデル学習部 114 による学習によって既定の基準に従ってデータを選択することもできる。

40

【0041】

モデル学習部 114 は、データセットに基づいてどんなラベル情報を出力するかに関する基準を学習することができる。また、モデル学習部 114 は、データセットおよびデータセットに関するラベル情報を学習データとして用いて機械学習を行うことができる。また、モデル学習部 114 は、既存に獲得した機械学習モデルをさらに用いて機械学習を行

50

うことができる。この場合、既存に獲得した機械学習モデルは、あらかじめ構築したモデルでありうる。例えば、機械学習モデルは、基本学習データを入力されてあらかじめ構築したモデルでありうる。

【0042】

機械学習モデルは、学習モデルの適用分野、学習の目的または装置のコンピュータ性能などを考慮して構築することができる。機械学習モデルは、例えば、神経網（Neural Network）をベースとするモデルでありうる。例えば、Deep Neural Network（DNN）、Recurrent Neural Network（RNN）、Long Short-Term Memory models（LSTM）、BRDNN（Bidirectional Recurrent Deep Neural Network）、Convolutional Neural Networks（CNN）のようなモデルが機械学習モデルとして用いられ得るが、これらに限定されない。

10

【0043】

様々な実施形態によれば、モデル学習部114は、あらかじめ構築した機械学習モデルが複数個存在する場合、入力された学習データと基本学習データの関連性が大きい機械学習モデルを学習する機械学習モデルとして決定することができる。この場合、基本学習データは、データのタイプごとに既分類されていてもよく、機械学習モデルは、データのタイプごとにあらかじめ構築されていてもよい。例えば、基本学習データは、学習データが生成された場所、学習データが生成された時間、学習データの大きさ、学習データの生成者、学習データ内のオブジェクトの種類などのような様々な基準に従って既分類されていてもよい。

20

【0044】

また、モデル学習部114は、例えば、誤差逆伝搬法（error back-propagation）または傾斜降下法（gradient descent）を含む学習アルゴリズムなどを用いて機械学習モデルを学習させることができる。

【0045】

また、モデル学習部114は、例えば、学習データを入力値とする教師付き学習（supervised learning）を用いて、機械学習モデルを学習することができる。また、モデル学習部114は、例えば、特に別の教師なくターゲットタスク（target task）のために必要なデータの種類の自ら学習することによって、ターゲットタスクのための基準を発見する教師なし学習（unsupervised learning）を用いて、機械学習モデルを獲得することができる。また、モデル学習部114は、例えば、学習によるターゲットタスクの結果が正しいかに対するフィードバックを用いる強化学習（reinforcement learning）を用いて、機械学習モデルを学習することができる。

30

【0046】

また、機械学習モデルが学習されると、モデル学習部114は、学習された機械学習モデルを保存することができる。この場合、モデル学習部114は、学習された機械学習モデルをデータ認識部120を含む電子装置のメモリに保存することができる。または、モデル学習部114は、学習された機械学習モデルを電子装置と有線または無線ネットワークで連結されるサーバーのメモリに保存することもできる。

40

【0047】

学習された機械学習モデルが保存されるメモリは、例えば、電子装置の少なくとも1つの他の構成要素に関連した命令またはデータを共に保存することもできる。また、メモリは、ソフトウェアおよび／またはプログラムを保存することもできる。プログラムは、例えば、カーネル、ミドルウェア、アプリケーションプログラミングインターフェース（API）および／またはアプリケーションプログラム（または「アプリケーション」）などを含んでもよい。

【0048】

モデル評価部115は、機械学習モデルに評価データを入力し、評価データから出力さ

50

れる結果が所定の基準を満足しない場合、モデル学習部 114 にとって再び学習するようにすることができる。この場合、評価データは、機械学習モデルを評価するための既定のデータでありうる。

【0049】

例えば、モデル評価部 115 は、評価データに対する学習された機械学習モデルの結果のうち、認識結果が不正確な評価データの個数または割合があらかじめ設定された臨界値を超える場合、所定の基準を満たさないものと評価することができる。例えば、所定の基準が割合 2 % と定義される場合、学習された機械学習モデルが合計 1000 個の評価データ中の 20 個を超える評価データに対して誤った認識結果を出力する場合、モデル評価部 115 は、学習された機械学習モデルが適しないものと評価することができる。

10

【0050】

なお、学習された機械学習モデルが複数個存在する場合、モデル評価部 115 は、それぞれの学習された機械学習モデルに対して所定の基準を満たすかを評価し、所定の基準を満たすモデルを最終機械学習モデルとして決定することができる。この場合、所定の基準を満たすモデルが複数個である場合、モデル評価部 115 は、評価点数が高い順にあらかじめ設定されたいずれか 1 つまたは所定個数のモデルを最終機械学習モデルとして決定することができる。

【0051】

なお、データ学習部 110 内のデータ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 のうち少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つのハードウェアチップ形態で製作され、電子装置に搭載されてもよい。例えば、データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 のうち少なくとも 1 つは、人工知能 (AI; artificial intelligence) のための専用ハードウェアチップ形態で製作されることもでき、または既存の汎用プロセッサ (例: CPU または application processor) またはグラフィック専用プロセッサ (例: GPU) の一部で製作され、前述した各種電子装置に搭載されることもできる。

20

【0052】

また、データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 は、1 つの電子装置に搭載されることもでき、または、別個の電子装置にそれぞれ搭載されることもできる。例えば、データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 のうち一部は、電子装置に含まれ、残りの一部は、サーバーに含まれてもよい。

30

【0053】

また、データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 のうち少なくとも 1 つは、ソフトウェアモジュールで具現されてもよい。データ獲得部 111、前処理部 112、学習データ選択部 113、モデル学習部 114 およびモデル評価部 115 のうち少なくとも 1 つがソフトウェアモジュール (またはインストラクション (instruction) を含むプログラムモジュール) で具現される場合、ソフトウェアモジュールは、コンピュータで読むことができる読み取り可能な非一時的読み取り可能記録媒体 (non-transitory computer readable media) に保存されてもよい。また、この場合、少なくとも 1 つのソフトウェアモジュールは、OS (Operating System) により提供されたり、所定のアプリケーションにより提供されてもよい。または少なくとも 1 つのソフトウェアモジュールのうち一部は、OS (Operating System) により提供され、残りの一部は、所定のアプリケーションにより提供されてもよい。

40

【0054】

本発明の一実施形態によるデータ認識部 120 は、データ獲得部 121、前処理部 122、認識データ選択部 123、認識結果提供部 124 およびモデル更新部 125 を含んでもよい。

50

【0055】

データ獲得部121は、入力データを受信することができる。前処理部122は、獲得した入力データが認識データ選択部123または認識結果提供部124で利用され得るように、獲得した入力データを前処理することができる。

【0056】

認識データ選択部123は、前処理したデータの中から必要なデータを選択することができる。選択したデータは、認識結果提供部124に提供されてもよい。認識データ選択部123は、既定の基準に従って、前処理したデータの中から一部または全部を選択することができる。また、認識データ選択部123は、モデル学習部114による学習によって既定の基準に従ってデータを選択することもできる。

10

【0057】

認識結果提供部124は、選択したデータを機械学習モデルに適用し、結果データを獲得することができる。機械学習モデルは、モデル学習部114によって生成された機械学習モデルでありうる。認識結果提供部124は、結果データを出力することができる。例えば、認識結果提供部124は、ユーザの現在生体情報を受信し、ユーザの心理情報を結果データとして出力することができる。

【0058】

モデル更新部125は、認識結果提供部124により提供される認識結果に対する評価に基づいて、機械学習モデルを更新することができる。例えば、モデル更新部125は、認識結果提供部124により提供される認識結果をモデル学習部114に提供することによって、モデル学習部114が機械学習モデルを更新するようにすることができる。

20

【0059】

なお、データ認識部120内のデータ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125のうち少なくとも1つは、少なくとも1つのハードウェアチップ形態で製作され、電子装置に搭載されてもよい。例えば、データ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125のうち少なくとも1つは、人工知能(AI; artificial intelligence)のための専用ハードウェアチップ形態で製作されることもでき、または、既存の汎用プロセッサ(例:CPUまたはapplication processor)またはグラフィック専用プロセッサ(例:GPU)の一部で製作され、前述した各種電子装置に搭載されることもできる。

30

【0060】

また、データ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125は、1つの電子装置に搭載されることもでき、または別個の電子装置にそれぞれ搭載されることもできる。例えば、データ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125のうち一部は、電子装置に含まれ、残りの一部は、サーバーに含まれてもよい。

【0061】

また、データ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125のうち少なくとも1つは、ソフトウェアモジュールで具現されてもよい。データ獲得部121、前処理部122、認識データ選択部123、認識結果提供部124およびモデル更新部125のうち少なくとも1つがソフトウェアモジュール(またはインストラクション(instruction)含むプログラムモジュール)で具現される場合、ソフトウェアモジュールは、コンピュータで読むことができる読み取り可能な非一時的読み取り可能記録媒体(non-transitory computer readable media)に保存されてもよい。また、この場合、少なくとも1つのソフトウェアモジュールは、OS(Operating System)により提供されたり、所定のアプリケーションにより提供されてもよい。または少なくとも1つのソフトウェアモジュールのうち一部は、OS(Operating System)により提供され、残りの一部は、所定のアプリケーションにより提供されてもよい。

40

50

【0062】

以下では、データ学習部110のデータ獲得部111、前処理部112および学習データ選択部113が学習データを受信して処理する方法および装置についてより詳しく説明する。

【0063】

図2は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置を示す図である。装置100は、プロセッサ210およびメモリ220を含んでもよい。プロセッサ210は、メモリ220に保存された命令語を行うことができる。

【0064】

上述したように、装置100は、データ学習部110またはデータ認識部120を含んでもよい。データ学習部110またはデータ認識部120は、プロセッサ210およびメモリ220により具現されてもよい。

【0065】

装置100をより詳しく説明するために、図18をしばらく参照する。

【0066】

図18は、本発明の一実施形態によるバイオリアクターシステムを説明するためのブロック図である。

図18を参照すると、本発明によるバイオリアクターシステムの一具現例が示されている。図示のように、細胞培養液は、培養期間中にバイオリアクター1810で培養した後、収穫する。培養中に、バイオリアクター1810内の様々なパラメーターをモニタリングする。パラメーターは、測定器1820により測定する。本発明によれば、測定器1820は、装置100に伝達される影響変数および品質属性を周期的にまたは連続的にモニタリングする。

【0067】

図18に示されたように、装置100は、予め定められた条件を受信することができる。装置100は、予め定められた条件を満たすように複数の注入変数のうち最適な注入変数を選択することができる。装置100は、1つ以上の予測モデル730を含んでもよい。予測モデル730は、データ学習部110またはデータ認識部120に基づいて生成されてもよい。装置100は、分類モデルまたは予測モデルのうち少なくとも1つを含んでもよい。

【0068】

分類モデルは、影響変数または品質属性を複数のクラスのうちの1つに分類するためのモデルでありうる。クラスは、影響変数または品質属性の範囲でありうる。分類モデルは、影響変数または品質属性が特定のクラスに属する確率を予測することができる。分類モデルは、部分最小自乗分析を単独でまたは線形判別分析も共に含んで様々な多変量解析法を用いることができる。また、分類モデルは、分類ツリー、サポートベクターマシンなどを用いることができる。一具現例において、各分類モデルから生成されたパーセント確率の中央値を細胞培養物に対する最終パーセント確率として用いることができる。

【0069】

装置100は、予測モデルを含むものであってもよい。予測モデルは、注入変数によって影響変数および品質属性が未来にどのように変わるかを予測することができる。例えば、図18に示されたように、装置100は、注入変数を獲得することができる。装置100は、注入変数に基づいて未来の影響変数および未来の品質属性を予測することができる。装置100は、予測モデルを用いて未来の影響変数および未来の品質属性を予測することができる。注入変数の値によって未来の影響変数および未来の品質属性は相異に予測される。装置100は、細胞培養液内で校正措置が必要であるかを決定するために多数のシミュレーションを繰り返し行うことができる。すなわち、装置100は、互いに異なる複数の注入変数に対してシミュレーションを繰り返し行うことができる。また、装置100は、バイオリアクター1810で目的物質を最大で生産するための最適な注入変数を獲得することができる。最適な注入変数による未来の品質属性および未来の影響変数を予測する

ことができる。

【0070】

未来の実際影響変数または未来の実際品質属性が装置100に提供されることにより、装置100は、注入変数をさらに変更または修正し、細胞培養液内で1つ以上の条件を変化させるために、全体培養期間にわたって続いてシミュレーションを行うことができる。

【0071】

図3は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置の動作方法を説明するための流れ図である。また、図19は、本発明の一実施形態による細胞培養条件決定装置の動作方法を概括的に説明するための流れ図である。

【0072】

まず、本発明の装置100の動作を図19を参照して概括的に説明する。装置100は、培養条件を決定するために、細胞培養液から第1時点の第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階1910を行うことができる。このような段階1910は、図3の段階310に対応することができる。

【0073】

装置100は、第1注入変数を獲得する段階1920を行うことができる。このような段階1920は、図3の段階320に対応することができる。

【0074】

装置100は、第1品質属性、第1影響変数、および第1注入変数のうち少なくとも1つを培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の第2品質属性および第2影響変数を獲得する段階1930を行うことができる。このような段階1930は、図3の段階330に対応することができる。

【0075】

第2時点は、第1時点の未来でありうる。装置100は、第2品質属性があらかじめ定められた条件に合うように第1注入変数を選択的に変化させる段階1940を行うことができる。このような段階1940は、図3の段階340および段階350に対応することができる。すなわち、装置100が第1注入変数を選択的に変化させる段階1940を行うために段階340および段階350を行うことができる。

【0076】

装置100は、第1注入変数を選択的に変化させるために、複数の第1注入変数を用いて複数のテストを行うことができる。すなわち、装置100は、複数の第1注入変数に対してそれぞれ第2品質属性および第2影響変数を予測することができる。また、装置100は、複数の第1注入変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第1注入変数を選択することができる。あらかじめ定められた条件は、予測した第2品質属性および予測した第2影響変数が特定範囲内にあることを意味し得る。装置100は、選択した第1注入変数を用いて細胞培養液の培養条件を修正し、細胞を培養することができる。例えば、装置100は、変化させた第1注入変数をバイオリアクター1810に送信する段階を行うことができる。バイオリアクター1810は、変化させた第1注入変数に基づいて培養条件を変更することができる。以下では、このような過程についてより詳しく説明する。

【0077】

装置100は、細胞培養液から第1品質属性および第1影響変数を獲得する段階310を行うことができる。

【0078】

品質属性は、装置100を介して細胞培養液が到達しようとする最終目標と関連した数値である。例えば、品質属性は、細胞培養液（培地）のVCD（viable cell density）値またはIgG（Immunoglobulin G）の量のうち少なくとも1つを含んでもよい。VCD値およびIgGの量は、品質属性の種類でありうる。また、品質属性は、Antibody titerまたはAntibody quality attributesを含んでもよい。

【0079】

影響変数は、培地のグルタミン (G l u t a m i n e) の量、グルタメート (G l u t a m a t e) の量、グルコース (G l u c o s e) の量、ラクテート (L a c t a t e) の量、アンモニア (A m m o n i a) の量および浸透圧 (O s m o l a r i t y) のうち少なくとも1つを含んでもよい。グルタミン (G l u t a m i n e) の量、グルタメート (G l u t a m a t e) の量、グルコース (G l u c o s e) の量、ラクテート (L a c t a t e) の量、アンモニア (A m m o n i a) の量および浸透圧 (O s m o l a r i t y) は、影響変数の種類を意味し得る。本明細書において量は、培地において当該物質の濃度でありうる。例えば、量の単位は、c e l l s / m L、m m o l / L または g / L でありうる。しかしながら、これらに限定されるものではなく、本明細書において量は、物質の絶対的な量を意味し得る。例えば、量の単位は、c e l l の個数、m o l または g でありうる。また、本明細書において量は、全体物質に対する当該物質の割合を意味し得る。例えば、単位は、% でありうる。

10

【0080】

また、第1品質属性および第1影響変数は、第1時点の品質属性および影響変数を示すことができる。第1時点は、第2時点に先行する時点でありうる。第1時点は、測定値を有している時点の意味し得る。また、第2時点は、測定値を有していない未来時点であるが、第1時点の測定値に基づいて予測値を獲得できる時点でありうる。第2時点は、第1時点から予め定められた時間が流れた後でありうる。予め定められた時間は、10分、1時間または1日などでありうる。また、第1時点は、測定値を測定できる時点であるから、時間が経つにつれて変わることができる。例えば、第1時点は、現在でありうる。しかしながら、これらに限定されるものではなく、第1時点は、過去または未来でありうる。第1時点の品質属性、影響変数は、測定された値または未来の予測した値でありうる。第2時点は、第1時点から予め定められた時間が経過した後に、第1時点が変わることにより、第2時点も変わることができる。

20

【0081】

第1品質属性は、第1のVCD値および第1のIgGの量のうち少なくとも1つを含んでもよい。また、第1影響変数は、第1グルタミン (G l u t a m i n e) の量、第1グルタメート (G l u t a m a t e) の量、第1グルコース (G l u c o s e) の量、第1ラクテート (L a c t a t e) の量、第1アンモニア (A m m o n i a) の量および第1浸透圧 (O s m o l a r i t y) のうち少なくとも1つを含んでもよい。

30

【0082】

装置100は、装置100に含まれた入力部を用いてユーザから第1品質属性および第1影響変数を獲得することができる。また、装置100は、外部の装置から第1品質属性および第1影響変数を受信することができる。また、装置100は、センサーを用いて培地の第1品質属性および第1影響変数を測定することができる。また、装置100は、メモリにあらかじめ保存されていた第1品質属性および第1影響変数を獲得することができる。また、装置100は、測定器1820により測定された第1品質属性および第1影響変数を獲得することができる。

【0083】

装置100は、同一時点に測定された2個以上の種類の第1影響変数を獲得する段階を行うことができる。すなわち、装置100は、第1グルタミン (G l u t a m i n e) の量、第1グルタメート (G l u t a m a t e) の量、第1グルコース (G l u c o s e) の量、第1ラクテート (L a c t a t e) の量、第1アンモニア (A m m o n i a) の量、および第1浸透圧 (O s m o l a r i t y) のうち2個以上の種類を測定することができる。しかしながら、これらに限定されるものではなく、装置100は、1つの第1影響変数を獲得することもできる。

40

【0084】

装置100は、予め定められた範囲内に含まれる複数の第1注入変数を獲得する段階320を行うことができる。既に説明したように、装置100は、第1注入変数を獲得する段階1920を行うことができるが、テストのために互いに異なる第1注入変数を用いる

50

ことができる。すなわち、装置100は、最適な第1注入変数を選択するために、複数の第1注入変数を獲得することができる。注入変数は、影響変数および品質属性に影響を与える変数でありうる。注入変数は、ユーザにより制御される値でありうる。ユーザは、注入変数を制御し、影響変数および品質属性を変化させることができる。本発明の培養シミュレーションモデルは、現在の注入変数によって未来に影響変数または品質属性を予測することができる。注入変数は、培地で細胞が培養されるように制御される物質と関連した数値でありうる。装置100は、ユーザから注入変数を入力されてもよい。また、装置100は、他の装置から注入変数を受信することができる。また、装置100は、メモリから注入変数を獲得することができる。また、装置100は、予め定められたアルゴリズムに基づいて注入変数を獲得することができる。例えば、装置100は、予め定められた範囲内でランダムに注入変数を獲得することができる。

10

【0085】

注入変数またはサブ注入変数は、栄養培地 (feed) の量、栄養培地内グルコース (Glucose) の量、酸素分子 (O_2) の量、二酸化炭素 (CO_2) 分子の量、窒素分子 (N_2) の量、空気の量、pH値、Agitator Speed、Vessel temperature、Media注入日程、およびanti foamの量のうち少なくとも1つを含んでもよい。ここで、酸素分子の量は、培地内の溶存酸素量を意味し得る。

【0086】

また、第1注入変数は、第1時点の注入変数を示すことができる。第1時点は、第2時点に先行する時点でありうる。第1時点と第2時点の間隔は、10分、1時間、または1日などでありうる。例えば、第1注入変数は、第1栄養培地 (feed) の量、第1栄養培地内グルコース (Glucose) の量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程、および第1のAnti foamの量のうち少なくとも1つを含んでもよい。

20

【0087】

本発明において「複数の」第1注入変数は、第1栄養培地 (feed) の量、第1栄養培地内グルコース (Glucose) の量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程、および第1のAnti foamの量のうち少なくとも1つを含む第1注入変数のセットが複数あることを意味し得る。

30

【0088】

第1注入変数は、予め定められた範囲内に含まれてもよい。予め定められた範囲は、第1注入変数の値の範囲を意味し得る。予め定められた範囲は、第1注入変数の種類によって異なってもよい。第1栄養培地 (feed) の量、第1栄養培地内Glucoseの量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程および第1のAnti foamの量は、それぞれ予め定められた範囲が設定されていてもよい。予め定められた範囲は、実験的に獲得した値であり、品質属性を最大化するための注入変数の範囲でありうる。予め定められた範囲は、ユーザの設定によって変更することができる。

40

【0089】

装置100は、第1時点の最適な注入変数を探すために複数の第1注入変数を用いることができる。装置100は、予め定められた範囲内に含まれる複数の第1注入変数を獲得する段階320を行うとき、以下のような段階をさらに行うことができる。装置100は、複数のサブ注入変数のうち予め定められた個数のサブ注入変数を選択する段階を行うことができる。

【0090】

注入変数は、サブ注入変数を含んでもよい。サブ注入変数は、注入変数に含まれた少な

50

くとも1つの種類を意味し得る。または、注入変数は、サブ注入変数のグループを意味し得る。例えば、サブ注入変数は、注入変数に含まれた栄養培地 (feed) の量、栄養培地内 Glucose の量、酸素分子の量、二酸化炭素分子の量、窒素分子の量、空気の量、pH 値、Agitator Speed、Vessel temperature、Media 注入日程および anti foam の量それぞれを意味し得る。複数のサブ注入変数は、栄養培地 (feed) の量、栄養培地内 Glucose の量、酸素分子の量、二酸化炭素分子の量、窒素分子の量、空気の量、pH 値、Agitator Speed、Vessel temperature、Media 注入日程および anti foam の量を意味し得る。

【0091】

装置100は、サブ注入変数のうち予め定められた個数を選択することができる。例えば、予め定められた個数は、2個でありうる。装置100は、ユーザの入力に基づいて予め定められた個数のサブ注入変数を選択することができる。または、装置100は、自動で予め定められた個数のサブ注入変数を選択することができる。例えば、予め定められた個数が2個である場合、選択したサブ注入変数は、pH 値および／または酸素分子の量でありうる。

【0092】

また、装置100は、選択したサブ注入変数ごとに候補値を獲得する段階を行うことができる。予め定められた範囲は、サブ注入変数ごとに異なってもよい。装置100は、選択したサブ注入変数ごとに候補値を自動または手動で獲得することができる。装置100は、予め定められた範囲内で選択したサブ注入変数に対する候補値を選択し、選択したサブ注入変数ごとに候補値を獲得することができる。より具体的には、装置100は、予め定められた範囲を複数の候補範囲で割ることができる。装置100は、予め定められた範囲を予め定められた範囲の個数nでn等分することができる。予め定められた範囲の個数は、サブ注入変数ごとに異なってもよい。また、装置100は、複数の候補範囲ごとに代表値を選択し、候補値を獲得することができる。候補範囲の代表値は、候補範囲の中央値または候補範囲の最小および最大の平均でありうる。

【0093】

例えば、サブ注入変数である酸素分子の量（培地内の溶存酸素量、%）の予め定められた範囲は、15以上～55未満でありうる。装置100は、複数の候補範囲を15-25、25-35、35-45、および45-55と決定することができる。装置100は、複数の候補範囲の中央値である20、30、40、50を酸素分子の量（%）の候補値と決定することができる。同様に、サブ注入変数であるpH 値の予め定められた範囲は、5.5以上8.5未満でありうる。装置100は、複数の候補範囲を5.5-6.5、6.5-7.5、7.5-8.5と決定することができる。また、装置100は、複数の候補範囲の中央値である6、7、8をpH 値の候補値と決定することができる。同様に、Agitator Speed (RPM) の予め定められた範囲は、75以上325以下でありうる。上記のような方式で、装置100は、100、150、200、250、300をAgitator Speed (RPM) の候補値と決定することができる。

【0094】

装置100は、複数のサブ注入変数のうち選択しないサブ注入変数は、予め定められた基本値に設定し、選択したサブ注入変数は、候補値のうち1つに設定し、複数の第1注入変数を獲得する段階を行うことができる。予め定められた基本値は、サブ注入変数の種類によって異なってもよい。例えば、Vessel temperature の基本値は、36.95℃でありうる。

【0095】

装置100は、選択したサブ注入変数の候補の組み合わせに基づいて複数の第1注入変数を獲得することができる。例えば、酸素分子の量（%）の候補値は、20、30、40、50のように4個であり、pH 値の候補値は、6、7、8のように3個であり、Agitator Speed (RPM) の候補値は、100、150、200、250、30

10

20

30

40

50

0のように5個である場合、60個の組み合わせが作られる。すなわち、複数の第1注入変数は、60個でありうる。上記の例は、酸素分子の量(%)、pH値、およびAgitator Speed(RPM)のような3個のサブ注入変数を選択した場合である。しかしながら、これらに限定されるものではない。すなわち、選択したサブ注入変数の個数は、3個以外の値であってもよく、酸素分子の量(%)、pH値、およびAgitator Speed(RPM)以外のサブ注入変数を選択することもできる。

【0096】

装置100は、60個の注入変数に対してテストを行って、60個の注入変数それぞれに対して60個の予測した影響変数および60個の予測した品質属性を生成することができる。また、装置100は、品質属性が最も良い最適な第1注入変数を選択することができる。ここで、テストは、段階330～段階350を意味し得る。簡略に説明すれば、テストは、複数の第1注入変数を培養シミュレーションモデルに適用し、第2時点の複数の第2品質属性および複数の第2影響変数を予測し、複数の第2品質属性のうち最も高い値に対応する第1注入変数を最適な第1注入変数として選択する過程を意味し得る。

【0097】

装置100は、最適な第1注入変数に対する予め定められた範囲に対して更なるテストを行って、品質属性がより良い最適の第1注入変数を決定することができる。例えば、最適な第1注入変数に含まれたpH値が7でありうる。しかしながら、7は、ただ代表値であり、6.5以上7.5未満の値のうち最適な値がありえる。装置100は、6.5以上7.5未満の範囲を複数の候補範囲で割って、候補値を決定し、最適の第1注入変数を決定することができる。最適の第1注入変数を決定する過程は、最適な第1注入変数を決定する過程と同一なので、詳しい説明を省略する。

【0098】

図3を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、および第1注入変数のうち少なくとも1つを培養シミュレーションモデルに適用し、複数の第2品質属性および複数の第2影響変数を獲得する段階330を行うことができる。培養シミュレーションモデルは、複数のサブ予測モデルの予測結果を用いることができる。サブ予測モデルは、培養シミュレーションモデルを構成する予測モデルでありうる。例えば、装置100は、第1時点の第1品質属性、第1影響変数および第1注入変数を培養シミュレーションモデルに含まれた1つのサブ予測モデルに適用し、第2時点の第2影響変数に含まれた第2サブ影響変数を獲得することができる。装置100は、複数のサブ予測モデルを用いて第2時点の第2影響変数に含まれたすべてのサブ影響変数を獲得することができる。また、装置100は、培養シミュレーションモデルに含まれた1つのサブ予測モデルに基づいて第2時点の第2品質属性を獲得することができる。

【0099】

培養シミュレーションモデルは、少なくとも1つのサブ予測モデルが結合して形成された予測モデルでありうる。培養シミュレーションモデルは、グルタミン(Glutamine)変化量予測モデル、グルタメート(Glutamate)変化量予測モデル、VCD当たりのGlucose消費量予測モデル、ラクテート(Lactate)変化量予測モデル、アンモニア(Ammonia)変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、Cell division rate予測モデル、Viability変化量予測モデルおよびVCD当たりのIgG生成量予測モデルのうち少なくとも1つを含んでもよい。培養シミュレーションモデルを用いて複数の第2品質属性および複数の第2影響変数を獲得する過程については、図4～図6で説明する。培養シミュレーションモデルに含まれたサブ予測モデルは、並列的に行われてもよい。しかしながら、これらに限定されるものではなく、培養シミュレーションモデルに含まれたサブ予測モデルは、直列的に行われてもよい。

【0100】

培養シミュレーションモデルに含まれたサブ予測モデルは、アンサンブル予測モデルを用いて生成することができる。アンサンブル予測モデルは、NGB o o s tとXGB o o s tを含んでもよい。サブ予測モデルを生成するための機械学習アルゴリズムは、NGB

10

20

30

40

50

o o s tモデルまたはX G B o o s tモデルを含むディジジョンツリーおよび線形判別分析を用いることができる。アンサンブル予測モデルは、学習アルゴリズム (l e a r n i n g a l g o r i t h m) を別々に用いる場合に比べて、より良い予測性能を得るために多数の学習アルゴリズムを用いる方法である。すなわち、アンサンブル予測モデルは、1つのターゲットタスク (t a r g e t t a s k 、例えば、L a c t a t e 濃度予測) に対して1つのマシンランニングモデルのみを学習させて用いる場合、当該結果値を信頼しにくい場合もあるため、他のマシンランニングモデルも同一ターゲットタスクに対して一緒に学習させて各々の結果値を導出させた後、その導出した様々な結果値を基に最終予測値を決定する技術である。例えば、L a c t a t e 濃度を予測するターゲットタスクにおいてAモデルでは1 g / L という予測結果が出、Bモデルでは2 g / L という予測結果が出たとすれば、この2つの結果を平均した1.5 g / L を最終予測値として決定することをアンサンブル予測モデルといえる。

10

【0101】

また、アンサンブル予測モデルは、G r a d i e n t B o o s t i n g マシンランニング技法をベースとするN G B o o s t とX G B o o s t を含んでもよい。例えば、アンサンブル予測モデルは、まず、単純な構造を有するターゲットタスクを概括的に学習したAモデルを含んでもよい。また、アンサンブル予測モデルは、Aモデルよりさらに細部的な部分を学習したBモデルを含んでもよい。また、アンサンブル予測モデルは、Bモデルよりさらに細部的な部分を学習したモデルを含んでもよい。アンサンブル予測モデルは、AモデルまたはBモデルなどを用いてターゲットタスクに対する予測情報を出力することができる。

20

【0102】

培養シミュレーションモデルに含まれたサブ予測モデルは、それぞれアンサンブル予測モデルを用いて生成することができる。すなわち、G l u t a m i n e 変化量予測モデル、G l u t a m a t e 変化量予測モデル、V C D 当たりのG l u c o s e 消費量予測モデル、L a c t a t e 変化量予測モデル、A m m o n i a 変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、C e l l d i v i s i o n r a t e 予測モデル、V i a b i l i t y 変化量予測モデル、およびV C D 当たりのI g G 生成量予測モデルのうち1つは、アンサンブル予測モデルを用いて生成することができる。

【0103】

装置100は、「複数の」第1注入変数に基づいて第2時点の影響変数および品質属性のうち少なくとも1つを予測するので、「複数の」第2影響変数および「複数の」第2品質属性のうち少なくとも1つを生成することができる。本発明において「複数の」第2品質属性は、第2のV C D および第2のI g G の量を含む第2品質属性のセットが複数あることを意味し得る。また、本発明において「複数の」第2影響変数は、第2グルタミン (G l u t a m i n e) の量、第2グルタメート (G l u t a m a t e) の量、第2グルコース (G l u c o s e) の量、第2ラクテート (L a c t a t e) の量、第2アンモニア (A m m o n i a) の量、および第2浸透圧 (O s m o l a r i t y) のうち少なくとも1つを含む第2影響変数のセットが複数あることを意味し得る。

30

【0104】

装置100は、測定された2個以上の種類の第1影響変数に基づいて予測した第2影響変数を獲得する段階を行うことができる。第2影響変数に含まれた影響変数の種類は、2個以上でありうる。第1影響変数の種類および第2影響変数の種類は、同じでもよい。しかしながら、これらに限定されるものではなく、第1影響変数の種類と第2影響変数の種類は、互いに異なってもよい。また、第1影響変数の種類の個数と第2影響変数の種類の個数は、互いに異なってもよい。

40

【0105】

装置100は、複数の第2影響変数および複数の第2品質属性のうちあらかじめ定められた条件に合う第2影響変数および第2品質属性を選択する段階340を行うことができる。あらかじめ定められた条件は、図8～図11と関連して説明する。

50

【0106】

装置100は、複数の第1注入変数のうち選択した第2品質属性に対応する第1注入変数を選択する段階350を行うことができる。また、装置100は、選択した第1注入変数を最適な注入変数として決定することができる。また、装置100は、最適な注入変数をバイオリアクター1810に送信することができる。また、バイオリアクター1810は、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。また、バイオリアクター1810は、培養液の測定値および受信した最適な注入変数を比較し、培養液の測定値が受信した最適な注入変数に到達するように制御することによって、バイオリアクターは、抗体を最大で生産することができる。

【0107】

図4は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。図5は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。図6は、本発明の一実施形態による培養シミュレーションモデルを説明するための流れ図である。

【0108】

複数の第2品質属性および複数の第2影響変数を獲得する段階330は、図4～図6の過程を含んでもよい。図4～図6を参照すると、装置100は、グルタミン (Glutamine) の量およびグルタメート (Glutamate) の量を予測し、予測したグルタミン (Glutamine) の量および予測したグルタメート (Glutamate) の量に基づいて影響変数を更新する構成を含んでもよい。また、装置100は、グルコース (Glucose) の消費量を予測し、予測したグルコース (Glucose) の消費量に基づいて影響変数を更新する構成を含んでもよい。また、装置100は、ラクテート (Lactate) の量を予測し、予測したラクテート (Lactate) の量に基づいて影響変数を更新する構成を含んでもよい。また、装置100は、アンモニア (Ammonia) の量を予測し、予測したアンモニア (Ammonia) の量に基づいて影響変数を更新する構成を含んでもよい。また、装置100は、浸透圧 (Osmolarity) を予測し、予測した浸透圧 (Osmolarity) に基づいて影響変数を更新することができる。また、装置100は、細胞分裂率および細胞死亡率を予測し、予測した細胞分裂率および細胞死亡率に基づいて品質属性に含まれたVCD値またはIgGの量を予測することができる。以下では、上記のような構成についてより詳しく説明する。

【0109】

図4を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1影響変数および複数の第1注入変数をGlutamine変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のGlutamineの量を獲得する段階410を行うことができる。

【0110】

第2影響変数は、第2グルタミン (Glutamine) の量、第2グルタメート (Glutamate) の量、第2グルコース (Glucose) の量、第2ラクテート (Lactate) の量、第2アンモニア (Ammonia) の量および第2浸透圧 (Osmolarity) のうち少なくとも1つを含んでもよい。本発明において「量」は、密度でありうる。例えば、量の単位は、cells/mL、mmol/Lまたはg/Lと同じでもよい。しかしながら、これらに限定されるものではなく、本発明において量は、物質の絶対的な量を意味し得る。例えば、量の単位は、cellの個数、molまたはgでありうる。また、本発明において量は、全体物質に対する当該物質の割合を意味し得る。例えば、単位は、%でありうる。

【0111】

複数の第2のGlutamineの量が獲得される理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2のGlutamineの量と一対一で対応することができる。既に説明したように、複数の第1注入変数は、注入変数に含まれたサブ注入変数の候補値を用いて生成された組み合わせである。複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2のGlutamineの量のうち1つを獲得するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0112】

また、装置100は、複数の第2のGlutamineの量のうち1つに基づいて第1-1影響変数を獲得する段階を行うことができる。本発明の一実施形態によれば、装置100は、第1影響変数に含まれた第1のGlutamineの量を複数の第2のGlutamineの量のうち1つに置き換えて第1-1影響変数を獲得する段階420を行うことができる。すなわち、装置100は、段階420以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-1影響変数でありうる。

【0113】

既に説明したように、装置100は、複数の第1注入変数を用いて複数の第2のGlutamineの量を生成することができる。また、装置100は、複数の第2のGlutamineの量を用いて第1影響変数を更新することができる。したがって、装置100は、複数の第2のGlutamineの量と一対一で対応する複数の第1-1影響変数を獲得することができる。また、複数の第1注入変数は、複数の第2のGlutamineの量と一対一で対応するので、複数の第1-1影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、複数の第1注入変数のうち1つを用いて1つの第2のGlutamineの量を生成することができる。また、装置100は、複数の第1注入変数のうち前記1つに対応する第1-1影響変数を獲得することができる。装置100は、段階420以降の段階で複数の第1注入変数のうち上記1つおよび複数の第1注入変数のうち前記1つに対応する第1-1影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

【0114】

また、段階420は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1影響変数に含まれた第1のGlutamineの量を第1のGlutamineの量および第2のGlutamineの量の重み付き平均に置き換えて、第1-1影響変数を獲得する段階420を行うことができる。重み付き平均は、 $w1 * (\text{第1のGlutamineの量}) + w2 * (\text{第2のGlutamineの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w1 + w2 = 1$ であり、 $w1$ および $w2$ は、0以上1以下でありうる。

【0115】

装置100は、第1品質属性、第1-1影響変数、および複数の第1注入変数をGlutamate変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のGlutamateの量を獲得する段階430を行うことができる。段階410および段階430のように、GlutamineとGlutamateを最初に予測する理由は、これらが栄養培地(Feed)の注入により最も直接的に影響される変数であるためである。装置100は、段階430を行うとき、第1-1影響変数を第1影響変数に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、および複数の第1注入変数をGlutamate変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のGlutamateの量を獲得する段階430を行うことができる。

【0116】

複数の第2のGlutamateの量を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2のGlutamateの量と一対一で対応することができる。複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2のGlutamateの量のうち1つを獲得することができる。

【0117】

また、装置100は、複数の第2のGlutamateの量のうち1つに基づいて第1-2影響変数を獲得する段階を行うことができる。本発明の一実施形態による装置100は、第1-1影響変数に含まれた第1のGlutamateの量を複数の第2のGlutamateの量のうち1つに置き換えて第1-2影響変数を獲得する段階440を行うことができる。すなわち、装置100は、段階440以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-2影響変数でありうる。

【0118】

装置100は、複数の第2のGlutamateの量と一対一で対応する複数の第1-2影響変数を獲得することができる。また、複数の第1-2影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、段階430で複数の第1注入変数のうち1つの第1注入変数を用いて1つの第2のGlutamateの量を生成することができる。また、装置100は、段階440で前記1つの第1注入変数に対応する第1-2影響変数を獲得することができる。装置100は、段階440以降の段階で前記1つの第1注入変数および複数の第1-2影響変数のうち前記1つの第1注入変数に対応する1つの第1-2影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

【0119】

また、段階440は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1-1影響変数に含まれた第1のGlutamateの量を第1のGlutamateの量および第2のGlutamateの量の重み付き平均に置き換えて第1-2影響変数を獲得する段階440を行うことができる。重み付き平均は、 $w3 * (\text{第1のGlutamateの量}) + w4 * (\text{第2のGlutamateの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w3 + w4 = 1$ であり、 $w3$ および $w4$ は、0以上1以下でありうる。

【0120】

図5を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1-2影響変数、および複数の第1注入変数をVCD当たりのGlucose消費量予測モデルに適用し、複数のGlucose消費量を獲得する段階510を行うことができる。また、装置100は、第1影響変数に含まれた第1のGlucoseの量から複数のGlucose消費量を差し引いて複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のGlucoseの量を獲得する段階520を行うことができる。装置100は、段階520を行うとき、第1-2影響変数を第1影響変数または第1-1影響変数に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つをVCD当たりのGlucose消費量予測モデルに適用し、複数のGlucose消費量を獲得する段階510を行うことができる。

【0121】

複数のGlucose消費量および複数の第2のGlucoseの量を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数のGlucose消費量と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数は、複数の第2のGlucoseの量と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数のGlucose消費量のうち1つおよび複数の第2のGlucoseの量のうち1つを獲得することができる。

【0122】

もし、複数のGlucose消費量のうち1つのGlucose消費量が第1時点の第1のGlucoseの量より多い場合、装置100は、Glucose枯渇が予想される場合、警告を出力することができる。または、装置100は、当該Glucose消費量に対応する第1注入変数を複数の第1注入変数から除去することができる。すなわち、装置100は、Glucose消費量が第1時点の第1のGlucoseの量より多くなると予測される第1注入変数を最適な注入変数を探すのに用いなくてもよい。

【0123】

また、装置100は、複数の第2のGlucoseの量のうち1つに基づいて第1-3影響変数を獲得する段階を行うことができる。本発明の一実施形態による装置100は、第1-2影響変数に含まれた第1のGlucoseの量を複数の第2のGlucoseの量のうち1つに置き換えて第1-3影響変数を獲得する段階530を行うことができる。すなわち、装置100は、段階530以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-3影響変数でありうる。

【0124】

装置100は、複数の第2のGlucoseの量と一対一で対応する複数の第1-3影

10

20

30

40

50

響変数を獲得することができる。また、複数の第1-3影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、段階520で複数の第1注入変数のうち1つの第1注入変数を用いて1つの第2のGlucoseの量を生成することができる。また、装置100は、段階530で前記1つの第1注入変数に対応する第1-3影響変数を獲得することができる。装置100は、段階530以降の段階で前記1つの第1注入変数および複数の第1-3影響変数のうち前記1つの第1注入変数に対応する1つの第1-3影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

【0125】

また、段階530は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1-2影響変数に含まれた第1のGlucoseの量を第1のGlucoseの量および第2のGlucoseの量の重み付き平均に置き換えて第1-3影響変数を獲得する段階530を行うことができる。重み付き平均は、 $w5 * (\text{第1のGlucoseの量}) + w6 * (\text{第2のGlucoseの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w5 + w6 = 1$ であり、 $w5$ および $w6$ は、0以上1以下でありうる。

【0126】

図5を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1-3影響変数、および複数の第1注入変数をLactate変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のLactateの量を獲得する段階540を行うことができる。

【0127】

複数の第2のLactateの量を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2のLactateの量と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2のLactateの量のうち1つを獲得することができる。

【0128】

装置100は、段階540を行うとき、第1-3影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、または第1-2影響変数のうち少なくとも1つに置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つをLactate変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のLactateの量を獲得する段階540を行うことができる。

【0129】

また、装置100は、複数の第2のLactateの量のうち1つに基づいて第1-4影響変数を獲得する段階を行うことができる。装置100は、第1-3影響変数に含まれた第1のLactateの量を複数の第2のLactateの量のうち1つに置き換えて第1-4影響変数を獲得する段階550を行うことができる。すなわち、装置100は、段階550以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-4影響変数でありうる。

【0130】

装置100は、複数の第2のLactateの量と一対一で対応する複数の第1-4影響変数を獲得することができる。また、複数の第1-4影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、段階540で複数の第1注入変数のうち1つの第1注入変数を用いて1つの第2のLactateの量を生成することができる。また、装置100は、段階550で前記1つの第1注入変数に対応する第1-4影響変数を獲得することができる。装置100は、段階550以降の段階で前記1つの第1注入変数および複数の第1-4影響変数のうち前記1つの第1注入変数に対応する1つの第1-4影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

【0131】

また、段階550は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1-3影響変数に含まれた第1のLactateの量を第1のLactateの量および第2のLactateの量の重み付き平均に置き換えて第1-4影響変数を獲

10

20

30

40

50

得する段階550を行うことができる。重み付き平均は、 $w7 * (\text{第1のLactateの量}) + w8 * (\text{第2のLactateの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w7 + w8 = 1$ であり、 $w7$ および $w8$ は、0以上1以下でありうる。

【0132】

図5を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1-4影響変数、および複数の第1注入変数をAmmonia変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のAmmoniaの量を獲得する段階560を行うことができる。

【0133】

複数の第2のAmmoniaの量を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2のAmmoniaの量と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2のAmmoniaの量のうち1つを獲得することができる。

【0134】

装置100は、段階560を行うとき、第1-4影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、または第1-3影響変数のうち少なくとも1つに置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つをAmmonia変化量予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2のAmmoniaの量を獲得する段階560を行うことができる。

【0135】

また、装置100は、複数の第2のAmmoniaの量のうち1つに基づいて第1-5影響変数を獲得する段階を行うことができる。例えば、第1-4影響変数に含まれた第1のAmmoniaの量を複数の第2のAmmoniaの量のうち1つに置き換えて第1-5影響変数を獲得する段階570を行うことができる。すなわち、装置100は、段階570以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-5影響変数でありうる。

【0136】

装置100は、複数の第2のAmmoniaの量と一対一で対応する複数の第1-5影響変数を獲得することができる。また、複数の第1-5影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、段階560で複数の第1注入変数のうち1つの第1注入変数を用いて1つの第2のAmmoniaの量を生成することができる。また、装置100は、段階570で前記1つの第1注入変数に対応する第1-5影響変数を獲得することができる。装置100は、段階570以降の段階で前記1つの第1注入変数および複数の第1-5影響変数のうち前記1つの第1注入変数に対応する1つの第1-5影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

【0137】

また、段階570は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1-4影響変数に含まれた第1のAmmoniaの量を第1のAmmoniaの量および第2のAmmoniaの量の重み付き平均に置き換えて第1-5影響変数を獲得する段階570を行うことができる。重み付き平均は、 $w9 * (\text{第1のAmmoniaの量}) + w10 * (\text{第2のAmmoniaの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w9 + w10 = 1$ であり、 $w9$ および $w10$ は、0以上1以下でありうる。

【0138】

図5を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1-5影響変数、および複数の第1注入変数を浸透圧予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2浸透圧を獲得する段階580を行うことができる。

【0139】

複数の第2浸透圧を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2浸透圧と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2浸透圧のうち1つを獲得することがで

10

20

30

40

50

きる。

【0140】

装置100は、段階580を行うとき、第1-5影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、または第1-4影響変数のうち1つに置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、第1-5影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つを浸透圧予測モデルに適用し、複数の第2影響変数に含まれた複数の第2浸透圧を獲得する段階580を行うことができる。また、装置100は、複数の第2浸透圧のうち1つに基づいて第1-6影響変数を獲得する段階を行うことができる。より具体的には、第1-6影響変数に含まれた第1浸透圧を複数の第2浸透圧のうち1つに置き換えて第1-6影響変数を獲得する段階590を行うことができる。すなわち、装置100は、段階590以降の段階に対して変更された第1影響変数を用いることができ、変更された第1影響変数は、第1-6影響変数でありうる。

10

【0141】

装置100は、複数の第2浸透圧と一対一で対応する複数の第1-6影響変数を獲得することができる。また、複数の第1-6影響変数は、複数の第1注入変数と一対一で対応することができる。装置100は、段階580で複数の第1注入変数のうち1つの第1注入変数を用いて1つの第2浸透圧を生成することができる。また、装置100は、段階590で前記1つの第1注入変数に対応する第1-6影響変数を獲得することができる。装置100は、段階590以降の段階で前記1つの第1注入変数および複数の第1-6影響変数のうち前記1つの第1注入変数に対応する1つの第1-6影響変数をサブ予測モデルに適用することができる。

20

【0142】

また、段階590は、以下のような段階に置き換えることができる。すなわち、装置100は、第1-5影響変数に含まれた第1浸透圧を第1浸透圧および第2浸透圧の重み付き平均に置き換えて第1-6影響変数を獲得する段階590を行うことができる。重み付き平均は、 $w_{11} * (\text{第1のAmmoniaの量}) + w_{12} * (\text{第2のAmmoniaの量})$ と同じでもよい。ここで、 $w_{11} + w_{12} = 1$ であり、 w_{11} および w_{12} は、0以上1以下でありうる。

【0143】

図6は、上記のように変更された影響変数を用いて品質属性を更新する過程を説明する。変更された影響変数は、第1-6影響変数でありうる。すなわち、図6は、第2時点の品質属性を予測する過程を示す。

30

【0144】

図6を参照すると、装置100は、第1品質属性、第1-6影響変数、および複数の第1注入変数をCell division rate予測モデルに適用し、複数の細胞の分裂率を獲得する段階610を行うことができる。細胞の分裂率は、第1時点の細胞が分裂した割合でありうる。例えば、分裂率が300%というのは、細胞が3倍増加したことを意味し得る。

【0145】

装置100は、段階610を行うとき、第1-6影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、または第1-5影響変数のうち1つに置き換えることができる。装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、第1-5影響変数、第1-6影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つをCell division rate予測モデルに適用し、複数の細胞の分裂率を獲得する段階610を行うことができる。

40

【0146】

複数の細胞の分裂率を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の細胞の分裂率と一対一で対応することができる。ま

50

た、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の細胞の分裂率のうち1つを獲得することができる。

【0147】

装置100は、第1品質属性、第1-6影響変数、および複数の第1注入変数をViability変化量予測モデルに適用し、複数の細胞の死亡率を獲得する段階620を行うことができる。細胞の死亡率は、第1時点の細胞が死亡した割合でありうる。例えば、細胞の死亡率が30%というのは、70%が生き残ったことを意味し得る。例えば、第2時点の細胞の量は、(第1時点の細胞の量)×細胞の分裂率×(100%-細胞の死亡率)と同じでもよい。第2時点の細胞の量は、第2のVCD値でありうる。

【0148】

装置100は、段階620を行うとき、第1-6影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、または第1-5影響変数のうち1つに置き換えることができる。装置100は、第1品質属性、第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、第1-5影響変数、第1-6影響変数、および複数の第1注入変数のうち少なくとも1つをViability変化量予測モデルに適用し、複数の細胞の死亡率を獲得する段階620を行うことができる。

【0149】

複数の細胞の死亡率を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の細胞の死亡率と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の細胞の死亡率のうち1つを獲得することができる。

【0150】

装置100は、第1品質属性に含まれた第1のVCD(viable cell density)値、複数の細胞の分裂率および複数の細胞の死亡率のうち少なくとも1つに基づいて複数の第2品質属性に含まれる複数の第2のVCD(viable cell density)値を獲得する段階630を行うことができる。第2のVCD値は、第2時点での予測したVCD値でありうる。

【0151】

複数の第2のVCD値を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数の第2のVCD値と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数の第2のVCD値のうち1つを獲得することができる。装置100は、複数の第2のVCD値のうちあらかじめ設定された条件に合う第2のVCD値を選択することができる。また、装置100は、選択した第2のVCD値に対応する第1注入変数を最適な第1注入変数として選択することができる。

【0152】

装置100は、第1品質属性、第1-6影響変数、および複数の第1注入変数をVCD値当たりのIgG生成量予測モデルに適用し、複数のVCD当たりのIgG生成量を獲得する段階640を行うことができる。

【0153】

装置100は、段階640を行うとき、第1-6影響変数を第1影響変数、第1-1影響変数、第1-2影響変数、第1-3影響変数、第1-4影響変数、または第1-5影響変数のうち1つに置き換えることができる。

【0154】

複数のVCD当たりのIgG生成量を獲得する理由は、複数の第1注入変数を用いるためである。すなわち、複数の第1注入変数は、複数のVCD当たりのIgG生成量と一対一で対応することができる。また、複数の第1注入変数のうち1つを用いて複数のVCD当たりのIgG生成量のうち1つを獲得することができる。

【0155】

装置100は、複数の第2のVCDに複数のVCD当たりのIgG生成量を乗算して複

10

20

30

40

50

数の第2品質属性に含まれる複数の第2のIgG (Immunoglobulin G) の量を獲得する段階650を行うことができる。装置100は、複数の第2のIgGのうちあらかじめ設定された条件に合う第2のIgGを選択することができる。また、装置100は、選択した第2のIgGに対応する第1注入変数を最適な第1注入変数として選択することができる。また、装置100は、最適な注入変数をバイオリアクター1810に送信することができる。また、バイオリアクター1810は、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。このような過程を通じてバイオリアクターは、抗体を最大で生産することができる。

【0156】

図7は、本発明の一実施形態による予測モデルを説明するためのブロック図である。培養シミュレーションモデルは、Glutamine変化量予測モデル、Glutamate変化量予測モデル、VCD当たりのGlucose消費量予測モデル、Lactate変化量予測モデル、Ammonia変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、Cell division rate予測モデル、Viability変化量予測モデル、およびVCD当たりのIgG生成量予測モデルのうち少なくとも1つを含んでもよい。

【0157】

図7の予測モデル730は、Glutamine変化量予測モデル、Glutamate変化量予測モデル、VCD当たりのGlucose消費量予測モデル、Lactate変化量予測モデル、Ammonia変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、Cell division rate予測モデル、Viability変化量予測モデル、およびVCD当たりのIgG生成量予測モデルのうち1つでありうる。培養シミュレーションモデルに含まれたGlutamine変化量予測モデル、Glutamate変化量予測モデル、VCD当たりのGlucose消費量予測モデル、Lactate変化量予測モデル、Ammonia変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、Cell division rate予測モデル、Viability変化量予測モデル、およびVCD当たりのIgG生成量予測モデルについては、同じ説明が可能なので、図7では、予測モデル730と総称して説明する。

【0158】

装置100は、過去第k時点のデータ710と過去第k+1時点のサブ変数720の相関関係を機械学習した予測モデル730を獲得することができる。機械学習予測モデル730を生成するための機械学習アルゴリズムは、神経網、サポートベクターマシン、または部分最小自乗分析のうち少なくとも1つを含む潜在変数モデリングを含んでもよい。また、機械学習予測モデル730は、アンサンブル予測モデルを用いて生成することができ、アンサンブル予測モデルを生成するための機械学習アルゴリズムは、NGBoostモデルまたはXGBoostモデルを含むディジジョンツリーおよび線形判別分析を用いることができる。培養シミュレーションモデルに含まれたサブ予測モデルは、アンサンブル予測モデルを用いて生成することができる。すなわち、Glutamine変化量予測モデル、Glutamate変化量予測モデル、VCD当たりのGlucose消費量予測モデル、Lactate変化量予測モデル、Ammonia変化量予測モデル、浸透圧予測モデル、Cell division rate予測モデル、Viability変化量予測モデル、およびVCD当たりのIgG生成量予測モデルのうち1つは、アンサンブル予測モデルを用いて生成することができる。

【0159】

また、機械学習アルゴリズムは、縮小次数変化回帰外因性モデル (reduced order time varying autoregressive exogenous model, ARXモデル) を用いることができる。過去第k時点のデータ710と過去第k+1時点のサブ変数720から予測モデル730を獲得する過程は、装置100のデータ学習部110で行われてもよい。

【0160】

過去第k時点のデータ710と過去第k+1時点のサブ変数720は、ラマン分光器を

10

20

30

40

50

用いてリアルタイムで測定したデータに基づいて獲得することができる。第 $k+1$ 時点は、第 k 時点以降でありうる。過去第 k 時点のデータ 710 は、過去第 k 時点の品質属性 711、過去第 k 時点の影響変数 712、および過去第 k 時点の注入変数 713 のうち少なくとも1つを含んでもよい。過去第 k 時点の品質属性 711、過去第 k 時点の影響変数 712、および過去第 k 時点の注入変数 713 は、機械学習のためのデータセットでありうる。品質属性、影響変数、注入変数については、すでに説明したことがあるので、詳しい説明を省略する。

【0161】

また、過去第 $k+1$ 時点のサブ変数は、データセットに対応するラベル情報でありうる。すなわち過去第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、実際 (ground truth) 情報でありうる。過去第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、予測モデル 730 の種類によって異なってもよい。Glutamine 変化量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の Glutamine の量でありうる。Glutamate 変化量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の Glutamate の量でありうる。VCD 当たりの Glucose 消費量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の Glucose 消費量でありうる。Lactate 変化量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の Lactate の量でありうる。Ammonia 変化量予測モデルの場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の Ammonia の量でありうる。浸透圧予測モデルの場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の浸透圧でありうる。Cell division rate 予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の細胞の分裂率でありうる。Viability 変化量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の細胞の死亡率でありうる。また、VCD 当たりの IgG 生成量予測モデルである場合、第 $k+1$ 時点のサブ変数 720 は、第 $k+1$ 時点の VCD 当たりの IgG でありうる。

【0162】

装置 100 は、生成された予測モデル 730 を保存していたり、他の装置に送信することができる。装置 100 は、外部の装置から予測モデル 730 を受信することができる。

【0163】

装置 100 は、予測モデル 730 を用いて第 2 サブ変数を獲得することができる。第 1 品質属性 741、第 1 影響変数 742、および第 1 注入変数 743 のうち少なくとも1つを予測モデル 730 に適用し、第 2 サブ変数 750 を獲得する過程は、装置 100 のデータ認識部 120 で行われてもよい。

【0164】

第 1 品質属性 741、第 1 影響変数 742、および第 1 注入変数 743 は、第 1 時点の値でありうる。第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の値でありうる。第 1 時点は、第 2 時点以前でありうる。第 1 時点と第 2 時点の差は、10 分、1 時間、または 1 日などでありうる。第 2 サブ変数 750 は、予測モデル 730 によって予測した値でありうる。したがって、第 2 サブ変数 750 は、実際情報と多少差がありえる。

【0165】

第 2 サブ変数 750 は、予測モデル 730 の種類によって異なってもよい。Glutamine 変化量予測モデルである場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した Glutamine の量でありうる。Glutamate 変化量予測モデルである場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した Glutamate の量でありうる。VCD 当たりの Glucose 消費量予測モデルである場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した Glucose 消費量でありうる。Lactate 変化量予測モデルである場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した Lactate の量でありうる。Ammonia 変化量予測モデルの場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した Ammonia の量でありうる。浸透圧予測モデルの場合、第 2 サブ変数 750 は、第 2 時点の予測した浸透圧でありうる。Cell division rate 予測モデルである場合、

第2サブ変数750は、第2時点の予測した細胞の分裂率でありうる。Viability変化量予測モデルである場合、第2サブ変数750は、第2時点の予測した細胞の死亡率でありうる。また、VCD当たりのIgG生成量予測モデルである場合、第2サブ変数750は、第2時点の予測したVCD当たりのIgGでありうる。上記のような予測モデルのうち少なくとも1つが結合して培養シミュレーションモデルを形成することができる。
【0166】

図8は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。図9は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。図10は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。図11は、本発明の一実施形態による予め定められた条件を説明するための図である。

10

【0167】

装置100は、第1期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。また、装置100は、第2期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。

【0168】

装置100は、第1注入変数を変化させるために複数の第1注入変数に対してテストを行うことができる。また、テストを行うというのは、複数の第1注入変数それぞれに対して予測した第2影響変数および予測した第2品質属性を獲得することを意味し得る。装置100は、複数の第1注入変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第1注入変数を選択することができる。あらかじめ定められた条件は、予測した第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有したり、第2のIgGの量が最大値を有することを意味し得る。選択した第1注入変数は、変化させた第1注入変数でありうる。以下では、装置100の動作をより詳しく説明する。

20

【0169】

図8を参照すると、装置100は、複数の影響変数または複数の品質属性のうちあらかじめ定められた条件に合う影響変数または品質属性を選択し、選択した影響変数または品質属性に対応する注入変数を選択することによって、最適な注入変数を決定することができる。装置100は、このように装置100は、複数の第1注入変数のうち最適な第1注入変数を選択するために目的関数を設定することができる。目的関数は、影響変数または品質属性が満足させなければならない条件でありうる。例えば、目的関数は、影響変数が臨界値を超えないか、または品質属性が最大値を有する場合と定義することができる。例えば、目的関数は、複数の第2のVCD値のうち最大を選択する関数でありうる。また、目的関数は、複数の第2のIgGの量のうち最大を選択する関数でありうる。また、目的関数は、培養第1期間には複数の第2のVCD値のうち最大を選択する関数であり、第2期間には複数の第2のIgGの量のうち最大を選択する関数でありうる。第1期間は、第2期間以前でありうる。一例として、第1期間は、4日目以上8日目未満であり、第2期間は、8日目以上でありうる。第1期間以前には、培地に対する特別な制御が行われなくてもよい。すなわち、目的関数は、図8のように示され得る。図8で、VCDpredictedは、複数の第2のVCD値に対応することができる。また、図8で、IgGpredictedは、複数の第2のIgGの量に対応することができる。

30

40

【0170】

目的関数が図8のような場合、装置100は、第2影響変数および第2品質属性を選択する段階340を行うために、以下のような段階をさらに行うことができる。装置100は、第1期間内の場合、複数の第2品質属性に含まれた複数の第2のVCD値のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。また、装置100は、第2期間内の場合、複数の第2品質属性に含まれた複数の第2のIgGの量のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。第1期間は、細胞培養液で細胞が培養される中の予め定められた時間の範囲でありうる。第2期間は、第1期間以降でありうる。第2期間は、第1期間と重複していなくてもよい。

50

【0171】

また、第1時点は、測定値を有している時点进行意味し得る。また、第2時点は、測定値を有していない時点であるが、第1時点の測定値に基づいて予測値を獲得できる時点である。第2時点は、第1時点から予め定められた時間が流れた後でありうる。予め定められた時間は、10分、1時間または1日でありうる。また、第1時点は、測定値を測定できる時点であるから、時間が経つにつれて変わることができる。例えば、第1時点は、現在でありうる。第2時点は、第1時点から予め定められた時間が流れた後であり、第1時点が変わることにより、第2時点も変わることができる。

【0172】

第1期間および第2期間は、いずれも、第1時点および第2時点を含んでもよい。すなわち、第1期間で装置100は、測定値を獲得（第1時点）した後、測定値に基づいて第1時点で予め定められた時間が流れた後の第2時点に対する予測値を獲得することができる。また、第2期間で装置100は、測定値を獲得（第1時点）した後、測定値に基づいて第1時点で予め定められた時間が流れた後の第2時点に対する予測値を獲得することができる。

10

【0173】

装置100は、第1期間に含まれた第1時点（現在）に測定された測定値に基づいて第2時点（未来時点）の予測値を獲得することができる。測定値は、第1影響変数、第1品質属性でありうる。また、予測値は、複数の第2影響変数、複数の第2品質属性でありうる。装置100は、第1期間の予測値については、複数の第2のVCD値のうち最大値を選択することができる。また、装置100は、第2期間の予測値に対しては、複数の第2のIgGの量のうち最大値を選択することができる。

20

【0174】

また、装置100は、複数の第1注入変数のうち前記選択した第2品質属性に対応する第1注入変数を選択する段階350を行うことができる。また、装置100は、選択した第1注入変数を最適な注入変数として決定して、バイオリアクターに伝送することができる。また、バイオリアクターは、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。このような過程を通じてバイオリアクターは、抗体を最大で生産することができる。

【0175】

30

図9を参照すると、ユーザは、図8の条件を満足させながらも、Ammoniaの量を最小化したい場合がある。装置100は、第1期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のVCD値に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。また、装置100は、第2期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のIgGの量に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有するように前記第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。装置100は、第1注入変数を変化させるために、複数の第1注入変数に対してテストを行うことができる。また、テストを行うというのは、複数の第1注入変数それぞれに対して予測した第2影響変数および予測した第2品質属性を獲得することを意味し得る。装置100は、複数の第1注入変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第1注入変数を選択することができる。あらかじめ定められた条件は、予測した第2品質属性に含まれた第2のVCD値に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有したり、第2のIgGの量に $e^{(-k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値を有することを意味し得る。選択した第1注入変数は、変化させた第1注入変数でありうる。以下では、装置100の動作をより詳しく説明する。

40

【0176】

図9を参照すると、ユーザは、図8の条件を満足させながらも、Ammoniaの量を最小化したい場合がある。この場合、目的関数は、図9のように示され得る。図9で、 $Ammonia_{predicted}$ は、複数の第2のAmmoniaの量に対応することができる。装置100は、VCD値またはIgGの量を最大化しつつ、第2のAmmonia

50

の量を最小に維持するために、 $VCD_{predicted} \times e^{-0.1 Ammonia_{predicted}}$ を最大に維持したり、 $IgG_{predicted} \times e^{-0.1 Ammonia_{predicted}}$ を最大に維持することができる。

【0177】

複数の第1注入変数は、複数の第2のVCD値に一对一で対応することができる。また、複数の第1注入変数は、複数の第2のIgGの量に一对一で対応することができる。また、複数の第1注入変数は、複数の第2のAmmoniaの量に一对一で対応することができる。装置100は、複数の第2のVCD値のうち1つの第2のVCD値および前記1つの第2のVCD値に対応する第2のAmmoniaの量を図9の式に代入することができる。また、装置100は、複数の第2のIgGの量のうち1つの第2のIgGの量および前記1つの第2のIgGの量に対応する第2のAmmoniaの量を図9の式に代入することができる。

10

【0178】

装置100は、第2影響変数および第2品質属性を選択する段階340を行うために以下のような過程をさらに行うことができる。図9を参照すると、装置100は、第1期間内の場合、複数の第2品質属性に含まれた複数の第2のVCD値に $e^{-(k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値であるときの第2のVCD値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。例えば、第1期間は、4日以上8日未満でありうる。また、kは、正数でありうる。例えば、kは、0超過1以下の値を有することができる。例えば、kは、0.1でありうる。また、装置100は、第2期間内の場合、複数の第2品質属性に含まれた複数の第2のIgGの量に $e^{-(k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値であるときの第2のIgGの量を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。また、kは、正数でありうる。例えば、kは、0超過1以下の値を有することができる。例えば、kは、0.1でありうる。

20

【0179】

$e^{-(k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ は、第2のAmmoniaの量が大きくなるほど小さくなり、第2のAmmoniaの量が小さくなるほど大きくなるので、複数の第2のVCDに $e^{-(k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値または複数の第2のIgGの量に $e^{-(k \times \text{第2のAmmoniaの量})}$ を乗算した値が最大値になるためには、第2のVCD値または第2のIgGの量が最大、且つ第2のAmmoniaの量は、最小にならなければならない。

30

【0180】

また、装置100は、複数の第1注入変数のうち前記選択した第2品質属性に対応する第1注入変数を選択する段階350を行うことができる。また、装置100は、選択した第1注入変数を最適な注入変数として決定して、バイオリアクター1810に伝送することができる。また、バイオリアクター1810は、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。このような過程を通じてバイオリアクター1810は、抗体を最大で生産することができる。

【0181】

図10を参照すると、ユーザは、図8または図9の条件を満足させながらも、Lactateの量を第1臨界量以下に制限したい場合がある。装置100は、第2影響変数に含まれた第2のLactateの量が第1臨界量以下であるか否かを決定する段階を行うことができる。装置100は、第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、第1期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。また、装置100は、第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、第2期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。装置100は、第1注入変数を変化させるために複数の第1注入変数に対してテストを行うことができる。また、テストを行うというのは、複数の第1注入変数それぞれに対して予測した第2影響変数および予測した第2品質属性を獲得することを意味し得る。装置100は、

40

50

複数の第1注入変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第1注入変数を選択することができる。あらかじめ定められた条件は、予測した第2影響変数に含まれた第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、且つ予測した第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有したり、予測した第2影響変数に含まれた第2のLactateの量が第1臨界量以下であり、且つ予測した第2品質属性に含まれた第2のIGGの量が最大値を有することを意味し得る。選択した第1注入変数は、変化させた第1注入変数でありうる。以下では、装置100の動作をより詳しく説明する。

【0182】

図10を参照すると、ユーザは、図8または図9の条件を満足させながらも、Lactateの量を第1臨界量以下に制限したい場合がある。この場合、目的関数は、図10のように示され得る。第1臨界量は、 1.2 g/L でありうる。目的関数をこのように設定する場合、装置100は、予測した影響変数に含まれるLactateの量が第1臨界量を超過しないレベルで最適な結果を導き出すことができる。より具体的には、予測したLactateの量が第1臨界量を超える場合、装置100は、予測したLactateの量に対応する、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIGGの量を0に設定することができる。したがって、予測したLactateの量が第1臨界量を超える場合、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIGGの量を最大値として選択しないようにすることができる。

【0183】

図10では、予測した影響変数に含まれるLactateの量が第1臨界量を超える場合、装置100は、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIGGの量を0に設定する構成を開示したが、これに限定されるものではない。予測した影響変数に含まれるLactateの量が第1臨界量を超える場合、装置100は、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIGGの量を、予測した第2のVCD値または第2のIGGの量に0.01以下の小さい正数を乗算した値として決定することができる。したがって、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIGGの量を最大値として選択しないようにすることができる。

【0184】

より具体的には、装置100は、培養1日目以上3日目以下に対してLactateの量が第1臨界量超の注入変数を除去することができる。または、装置100は、培養1日目以上3日目以下に対して注入変数の制御をしなくてもよい。また、影響変数または品質属性に対しても測定を行わなくてもよい。すなわち、装置100は、第1期間から制御を行うことができる。

【0185】

Lactate predicted は、複数の第2のLactateの量に対応することができる。装置100は、第1臨界量を超える第2のLactateの量に対応する第2品質属性、第2影響変数および第1注入変数を除去することができる。また、装置100は、第1臨界量以下の第2のLactateの量に対応する一部の第2品質属性、一部の第2影響変数および一部の第1注入変数を用いて最適な第1注入変数を決定することができる。

【0186】

より具体的には、装置100は、第2影響変数および第2品質属性を選択する段階340を行うとき、以下のような過程をさらに行うことができる。装置100は、複数の第2影響変数のうち複数の第2のLactateの量が第1臨界量以下である一部の第2影響変数を獲得する段階を行うことができる。また、装置100は、一部の第2影響変数に対応する一部の第2品質属性を獲得する段階を行うことができる。また、装置100は、第1期間内の場合、一部の第2品質属性に含まれた複数の第2のVCD値のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。また、装置100は、第2期間内の場合、一部の第2品質属性に含まれた複数の第2のIGGの量のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。

【0187】

装置100は、複数の第1注入変数のうち前記選択した第2品質属性に対応する第1注入変数を選択する段階350を行うことができる。装置100は、段階350で選択した第1注入変数を第1時点の最適な注入変数として決定する段階を行うことができる。また、装置100は、選択した第1注入変数を最適な注入変数として決定して、バイオリアクター1810に伝送することができる。また、バイオリアクター1810は、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。このような過程を通じて、バイオリアクター1810は、抗体を最大で生産することができる。

【0188】

図11を参照すると、ユーザは、図8～図10のうち1つの条件を満足させながらも、Glutamateの量を第2臨界量以上第3臨界量以下に制限したい場合がある。装置100は、第2影響変数に含まれた第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であるか否かを決定する段階を行うことができる。装置100は、第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、第1期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。装置100は、第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、第2期間内の場合、第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有するように第1注入変数を変化させる段階を行うことができる。装置100は、第1注入変数を変化させるために、複数の第1注入変数に対してテストを行うことができる。また、テストを行うというのは、複数の第1注入変数それぞれに対して予測した第2影響変数および予測した第2品質属性を獲得することを意味し得る。装置100は、複数の第1注入変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第1注入変数を選択することができる。あらかじめ定められた条件は、予測した第2影響情報に含まれた第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、且つ予測した第2品質属性に含まれた第2のVCD値が最大値を有したり、予測した第2影響変数に含まれた第2のGlutamateの量が第2臨界量以上第3臨界量以下であり、第2品質属性に含まれた第2のIgGの量が最大値を有することを意味し得る。選択した第1注入変数は、変化させた第1注入変数でありうる。変化させた第1注入変数は、最適な第1注入変数でありうる。以下では、装置100の動作をより詳しく説明する。

【0189】

図11を参照すると、ユーザは、図8～図10のうち1つの条件を満足させながらも、Glutamateの量を第2臨界量以上第3臨界量以下に制限したい場合がある。例えば、第2臨界量は、 0.45 g/L でありうる。また、第3臨界量は、 0.65 g/L でありうる。この場合、目的関数は、図11のように示され得る。目的関数をこのように設定する場合、装置100は、Glutamateの量が第2臨界量未満であるか、第3臨界量を超えないレベルで最適な結果を導き出すことができる。より具体的には、予測したGlutamateの量が第2臨界量未満第3臨界量超過である場合、装置100は、予測したGlutamateの量に対応する、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIgGの量を0に設定することができる。したがって、予測したGlutamateの量が第2臨界量未満第3臨界量超過である場合、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIgGの量を最大値として選択しないようにすることができる。

【0190】

図11では、予測した影響変数に含まれるGlutamateの量が第2臨界量未満第3臨界量超過である場合、装置100は、予測した第2のVCD値または第2のIgGの量を0に設定する構成を開示したが、これに限定されるものではない。予測した影響変数に含まれるGlutamateの量が第2臨界量未満第3臨界量超過である場合、装置100は、予測した当該第2のVCD値または予測した当該第2のIgGの量を、予測した当該第2のVCD値または予測した当該第2のIgGの量に 0.01 以下の小さい正数を乗算した値として決定することができる。したがって、予測した当該第2のVCD値または当該第2のIgGの量を最大値として選択しないようにすることができる。

【0191】

より具体的には、装置100は、培養1日目以上3日目以下に対してG l u t a m a t eの量が第2臨界量未満であるか、第3臨界量超過である注入変数を除去することができる。または、装置100は、培養1日目以上3日目以下に対して注入変数の制御をしなくてもよい。また、影響変数または品質属性に対しても測定を行わなくてもよい。すなわち、装置100は、第1期間から制御を行うことができる。

【0192】

G l u t a m a t e p r e d i c t e dは、複数の第2のG l u t a m a t eの量に対応することができる。装置100は、第2臨界量未満であるか、第3臨界量超過である第2のG l u t a m a t eの量に対応する第2品質属性、第2影響変数および第1注入変数を除去することができる。また、装置100は、第2臨界量以上第3臨界量以下の第2のG l u t a m a t eの量に対応する一部の第2品質属性、一部の第2影響変数および一部の第1注入変数を用いて最適な第1注入変数を決定することができる。

10

【0193】

より具体的には、装置100は、第2影響変数および第2品質属性を選択する段階340を行うとき、以下のような過程をさらに行うことができる。装置100は、複数の第2影響変数のうち複数の第2のG l u t a m a t e濃度が第2臨界量以上第3臨界量以下である一部の第2影響変数を獲得する段階を行うことができる。また、装置100は、一部の第2影響変数に対応する一部の第2品質属性を獲得する段階を行うことができる。また、装置100は、第1期間内の場合、一部の第2品質属性に含まれた複数の第2のV C D値のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。また、装置100は、第2期間内の場合、一部の第2品質属性に含まれた複数の第2のI g Gの量のうち最大値を第2品質属性として選択する段階を行うことができる。

20

【0194】

装置100は、複数の第1注入変数のうち前記選択した第2品質属性に対応する第1注入変数を選択する段階350を行うことができる。装置100は、段階350で選択した第1注入変数を第1時点の最適な注入変数として決定する段階を行うことができる。また、装置100は、選択した第1注入変数を最適な注入変数として決定して、バイオリアクター1810に伝送することができる。また、バイオリアクター1810は、受信した最適な注入変数に基づいて第1時点に対する培養条件を決定することができる。このような過程を通じて、バイオリアクター1810は、抗体を最大で生産することができる。

30

【0195】

装置100は、図3の段階350で第2時点に対する最適な第1注入変数を選択することができる。また、装置100は、第2時点の第2影響変数および第2品質属性に基づいて第3影響変数および第3品質属性を予測することができる。装置100は、図3で予測した第2時点の第2影響変数および第2品質属性を用いて第3影響変数および第3品質属性を予測することができる。第3影響変数および第3品質属性は、第3時点の予測した情報でありうる。第3時点は、第2時点より未来でありうる。第1時点と第2時点の間隔は、第2時点と第3時点の間隔と同じでもよい。

【0196】

しかしながら、図3で予測した第2時点の第2影響変数および第2品質属性を用いて第3影響変数および第3品質属性を予測することに限定されるものではない。装置100は、第2時点の実際の第2影響変数および実際の第2品質属性を測定し、実際の第2影響変数および実際の第2品質属性に基づいて第3影響変数および第3品質属性を予測することができる。第2時点が現在の時点になった場合には、実際に測定が可能のためである。

40

【0197】

より具体的には、装置100は、選択した第1注入変数から予め定められた範囲に含まれる複数の第2注入変数を獲得する段階を行うことができる。複数の第2注入変数を獲得する段階は、複数の第1注入変数を獲得する段階320に同一対応することができる。

【0198】

50

装置100は、選択した第2品質属性、選択した第2影響変数、および複数の第2注入変数を培養シミュレーションモデルに適用し、複数の第3品質属性および複数の第3影響変数を獲得する段階を行うことができる。複数の第3品質属性および複数の第3影響変数を獲得する段階は、段階330に同一対応することができる。選択した第2品質属性および選択した第2影響変数は、図3で予測して選択した第2品質属性または第2影響変数でありうる。また、選択した第2品質属性および選択した第2影響変数は、実際に測定された第2時点の第2品質属性または第2影響変数でありうる。

【0199】

装置100は、複数の第3品質属性および複数の第3影響変数のうちあらかじめ定められた条件に合う第3品質属性および第3影響変数を選択する段階を行うことができる。第3品質属性および第3影響変数を選択する段階は、段階340に同一対応することができる。

10

【0200】

装置100は、複数の第2注入変数のうち選択した第3品質属性に対応する第2注入変数を選択する段階を行うことができる。第2注入変数を選択する段階は、図3の段階350に同一対応することができる。装置100は、このような過程を繰り返し行って、さらに未来の予測した影響変数および品質属性を獲得することができる。より具体的には、装置100は、選択した第3品質属性、選択した第3影響変数および第3注入変数に基づいて予測した第4品質属性および予測した第4影響変数を獲得することができる。前述したように、第1時点と第2時点の間の時間および第2時点と第3時点上の時間は、10分、1時間または1日でありうる。装置100は、このような単位時間ぐらいつつ予測を行って、さらに未来の品質属性または影響変数を予測することができる。例えば、装置100は、4日後、または一週間後の品質属性または影響変数を予測することができる。

20

【0201】

図12は、本発明の一実施形態によるシミュレーション条件を示す表である。また、図13～図17は、本発明の一実施形態によるシミュレーション結果でありうる。

【0202】

図13～図17の実施形態のサンプル6個は、いずれも、仮想CHO細胞培養および抗体を生産する実験を0日目から13日目まで図12に示された制御目標を有してシミュレーションテストした結果である。

30

【0203】

図13～図17の実施形態のGlucose after feeding (g/L)は、培養液にGlucoseを投入したとき、投入した直後に測定されたGlucose濃度 (g/L)を意味する。すなわち、装置100は、段階350で選択した注入変数に含まれたGlucoseの量に基づいて現在の培地にGlucoseを注入することができ、Glucose after feeding (g/L)は、選択した注入変数に含まれたGlucoseの量に基づいて現在の培地にGlucoseを注入した後の培地内のGlucoseの量でありうる。

【0204】

図13～図17の実施形態のAgitator Speed (RPM)は、Bioreactor内の攪拌機 (Agitator)を1分に何回の速度で回転させたかを意味する。

40

【0205】

図13～図17の実施形態のVessel temp (°C)は、Bioreactor内温度を意味する。

【0206】

図13～図17の実施形態のFeed Xは、CHO細胞において窒素源などに該当するある種の栄養培地 (Feed)をその以前時間単位でBioreactor内培養液にどれくらい投入したかを意味する。

【0207】

50

図13～図17の実施形態のLactate added in yesterday (g/L)は、以前の時間単位で培養液にLactateを培養液1Lに何gぐらい投入したかを意味する。Lactateを投入するときは、塩基物質を用いてあらかじめpHで中和させた後に投入する。塩基物質でpHで中和したLactateを培養液1L当たり1gを投入したときの浸透圧(Osmolarity)の増加量は、培養シミュレーションシステム上で22mOsmol/kgに任意に設定した。

【0208】

図13～図17の実施形態のDissolved Oxygen (%)は、Bioreactor内培養液の溶存酸素量%を意味する。

【0209】

図13は、サンプル1、サンプル2それぞれのシミュレーションテスト結果を表現したグラフである。

【0210】

図13の注入変数関連グラフ1310は、複数の注入変数のうち経時的に選択した注入変数を示す。グラフ1310で、第1時点は、第2時点の直前時点でありうる。例えば、グラフ1310で、1日目が第1時点であれば、2日目が第2時点になり得、2日目が第1時点であれば、3日目が第2時点になり得る。

【0211】

図13の影響変数関連グラフ1320は、複数の影響変数のうち経時的に選択した影響変数を示すことができる。グラフ1320は、選択した第1注入変数による予測した第2影響変数に関するものでありうる。例えば、4日目に選択した第1注入変数に含まれた第1のGlucoseの量が10g/Lであれば(参照番号1311を参照)、5日目に予測した第2影響変数に含まれた第2のGlucoseの量は、約9g/Lより若干小さくてもよい(参照番号1321を参照)。

【0212】

図13の品質属性関連グラフ1330は、複数の品質属性のうち経時的に選択した品質属性を示すことができる。グラフ1330は、選択した第1注入変数による予測した第2品質属性に関するものでありうる。例えば、4日目に選択した第1注入変数に含まれた第1のGlucoseの量が10g/Lであれば(参照番号1311を参照)、5日目に予測した第2品質属性に含まれた第2のIGGの量は、約1g/Lより若干小さくてもよい(参照番号1331参照)。

【0213】

サンプル1は、シミュレーションでなく、実際CHO細胞培養実験データをFeed Xを除いた他の注入変数を一定に固定した後、さらに、シミュレーションテストした結果である。これは、実際の当該実験の培養データとほぼ同様であり、本実施形態において対照群の役割をする。

【0214】

サンプル2は、培養4日目以上8日目未満(第1期間)までは、各日目のVCD値のみを最大化、培養8日目以上から(第2期間)は、各日目のIGG濃度のみを最大化するように、シミュレーションベースの制御システムが注入変数値の組み合わせを各日目ごとに設定して培養した結果である。すなわち、条件は、図8の条件と同じでもよい。なお、サンプル2は、第1時点(例えば、現在時点)の次の時点である第2時点(未来時点)の目的関数のみを最大化させて、注入変数値の組み合わせを設定した結果でありうる。

【0215】

シミュレーションベースの制御システムは、目的関数を最大化させるために、注入変数を培養日目ごとに調整して、結果的に、対照群であるサンプル1より高い最終IGG濃度を算出した。具体的には、サンプル2では、Feed Xを対照群であるサンプル1からより全体的に少ない量を投入して、培養液のOsmolarityとGlutamine濃度、Glutamate濃度を概して対照群より少ない値に維持し、培養7日目からのpHとAgitator Speed (RPM)、およびVessel temp (°C)を

10

20

30

40

50

意図的に対照群より低く設定した。ただし、本発明のシミュレーションベースの制御システムは、培養7日目からのDissolved Oxygen (%)を20%まで意図的に低減して、Lactate濃度を約3.4 g/Lまで増幅させる特異な制御傾向を示した。高いLactate濃度は、Ammonia濃度の増加を抑制する傾向が存在するので、本発明のシミュレーションベースの制御システムは、Dissolved Oxygen (%)を低い値に設定しても、これを通じて発生させたLactateでCHO細胞に否定的な影響を及ぼすAmmonia生成を抑制することが、培養7日目からの目的関数の観点から、Dissolved Oxygen (%)を高い値に設定したときよりもさらに利益であると計算したのである。

【0216】

しかしながら、本実施形態において使用した予測モデルは、これと似た培養データを学習したことがないので、この制御戦略が、シミュレーションでなく、実際の培養でもサンプル2のような肯定的な結果を産むか否かは不確実である。また、サンプル2では、サンプル1より少ない量のFeed Xを投入したが、実際の培養でFeed X投入量を少なくすることが、正確にどんな結果をもたらすか分からない。それでも、もしこのような経験しない戦略を実際の培養に適用したとき、その結果が図13のサンプル2より否定的であるとしても、その否定的な結果のデータを培養シミュレーションシステムにさらに学習させる場合、それ以後のシミュレーションベースの制御システムも、この結果を熟知したまま、後続の制御を実施し、結果的に、自分の制御性能と正確度を改善させることができる。

【0217】

図14は、図13と同一に注入変数関連グラフ、影響変数関連グラフおよび品質属性関連グラフを含んでもよい。

【0218】

図14は、サンプル1、サンプル2、サンプル3それぞれのシミュレーションテスト結果を表現したグラフである。サンプル1とサンプル2は、前記の説明と同一である。サンプル3は、サンプル2の制御目標と基本的に同じであるが、Lactateの量を1.2 g/L以下に維持しつつ、Ammoniaの量を最小化するように、目的関数を設定した。サンプル3の目的関数は、図10のように示され得る。サンプル3の目的関数は、予測した次の時間単位のLactate濃度が1.2 g/L超の場合、目的関数値を0に固定すると明示するが、もしLactate濃度を1.2 g/L以下に維持することが培養シミュレーションシステム上で不可能な場合、互いに大小を比較しなければならない目的関数値が全て0になってしまい、実質的な最適結果の導き出しが不可能になるので、これを防止するために、Lactate濃度が1.2 g/L超となる場合、目的関数を0に固定する代わりに、目的関数として予測VCD値あるいは予測IgG量などに約0.01以下の小さい正数を乗算した値を用いるなどの代案などを考慮することができる。サンプル3の結果を見れば、本発明の装置100がLactateを培養液に意図的に投入することによって、Dissolved Oxygen (%)をサンプル2より高く設定し、たとえば培養最終日目のIgGの量は、サンプル2より低くても、Lactateの濃度を培養全体期間中に1.2 g/L以下の範囲内を維持すると同時に、Ammonia濃度も、培養5～11日目

【0219】

図15は、図13と同一に注入変数関連グラフ、影響変数関連グラフおよび品質属性関連グラフを含んでもよい。

【0220】

図15は、サンプル1、サンプル3、サンプル4それぞれのシミュレーションテスト結果を表現したグラフである。サンプル1とサンプル3は、前記の説明と同一である。サンプル4は、サンプル3の制御目標と基本的に同じであるが、培養4日目以上でGlutamate濃度を0.45 g/L以上0.65 g/L以下の範囲を維持しつつ制御するように目的関数を設定した。図15の目的関数は、図11のように示され得る。

【0221】

本発明の装置100は、この目標をFeed X投入量などを調整することによって、シミュレーション内で達成した。また、培養最終日目のIgG濃度がサンプル4がサンプル3より高く算出された。これは、本発明の制御システムの目的関数に更なる制約を入れても、かえって長期的な観点から、さらに最適の結果を産むことができることを示すことができる。

【0222】

図16は、図13と同一に注入変数関連グラフ、影響変数関連グラフおよび品質属性関連グラフを含んでもよい。

【0223】

図16は、サンプル1、サンプル5それぞれのシミュレーションテスト結果を表現したグラフである。サンプル1は、前記の説明と同一である。サンプル5は、サンプル2の制御目標と基本的に同じであるが、培養中に注入変数のうちFeed X投入量とLactate added in yesterday (g/L)を除いた他の注入変数をサンプル1と同様に一定に維持したまま制御した結果である。当該サンプル5は、サンプル1より培養最終日目にIgG濃度がさらに高い肯定的な結果を示した。サンプル5は、培養中盤にLactate濃度を1.5 g/L内外に高く維持して、Ammonia濃度の増加を抑制し、Feed Xも、全体的に少ない量を投入し、OsmolarityとGlutamine濃度、Glutamate濃度を対照群であるサンプル1より少ない値に維持した。このようにユーザまたは装置100は、第1注入変数に含まれた第1栄養培地(feed)の量、第1栄養培地内Glucoseの量、第1酸素分子の量、第1二酸化炭素分子の量、第1窒素分子の量、第1空気の量、第1のpH値、第1のAgitator Speed、第1のVessel temperature、第1のMedia注入日程および第1のAntifoamの量のうち少なくとも1つを選択的に変形することによって、最適な品質属性を獲得することができる。

【0224】

図17は、図13と同一に注入変数関連グラフ、影響変数関連グラフおよび品質属性関連グラフを含んでもよい。

【0225】

図17は、サンプル1、サンプル5、サンプル6それぞれのシミュレーションテスト結果を表現したグラフである。サンプル1、サンプル5は、前記の説明と同一である。サンプル6は、サンプル5の制御目標と基本的に同じであるが、Lactate濃度を1.2 g/L以下に維持し、Ammonia濃度を最小化し、Glutamate濃度を培養4日目以上で0.45 g/L以上0.65 g/L以下の範囲を維持しつつ制御するように目的関数を設定した。Lactate濃度とGlutamate濃度は、制御目標を達成したが、Ammonia濃度は、サンプル1よりは低い、サンプル5より高く、培養最終日目のIgG濃度も、サンプル1より高い、サンプル5より低い。それでも、図17は、本発明のシミュレーションベースの制御システムが注入変数調整だけで影響変数および品質変数を使用者任意で最大化または最小化、あるいは所望の範囲内に維持することが理論的に可能であることに意義がある。

【0226】

本発明の装置100は、第1時点の注入変数、影響変数および品質属性に基づいて、第2時点の影響変数および品質属性のうち少なくとも1つを予測する。ここで、第1時点は、第2時点直前の時間でありうる。したがって、装置100は、短期的な成果を追求した場合、むしろ長期的観点から悪影響を及ぼすことがある。したがって、装置100は、長期的な最適品質属性を導出できる注入変数または影響変数の「最適範囲」を様々な実験あるいはシミュレーションを通じて研究することによって決定することができる。注入変数または影響変数の最適範囲が決定されると、目的関数をリセットして、シミュレーションベースの制御システムを用いて最適範囲を調整しつつ制御することは十分可能である。また、装置100は、Deep Q Learning Networkなどの人工知能強化

10

20

30

40

50

学習モデルを学習させて、各未来時点ごとの影響変数の値の範囲をどのように設定するかを能動的に決定することができる。これを通じて、装置100は、長期的な観点から最適な品質属性を獲得するための、注入変数を決定することができる。

【0227】

以上、様々な実施形態を中心に説明した。本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者は、本発明が本発明の本質的な特性を逸脱しない範囲で変形された形態で具現され得ることを理解できる。したがって、開示された実施形態は、限定的な観点でなく、説明的な観点で考慮すべきである。本発明の範囲は、前述した説明でなく、特許請求範囲に示されており、それと同等な範囲内にあるすべての相違点は、本発明に含まれたものと解すべきである。

10

【0228】

なお、上述のような本発明の実施形態は、コンピュータで実行できるプログラムで作成可能であり、コンピュータで読むことができる記録媒体を用いて前記プログラムを動作させる汎用デジタルコンピュータで具現されてもよい。前記コンピュータで読むことができる記録媒体は、マグネチック保存媒体（例えば、ロム、フロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスクなど）、光学的読み取り媒体（例えば、CD-ROM、DVDなど）のような保存媒体を含む。

20

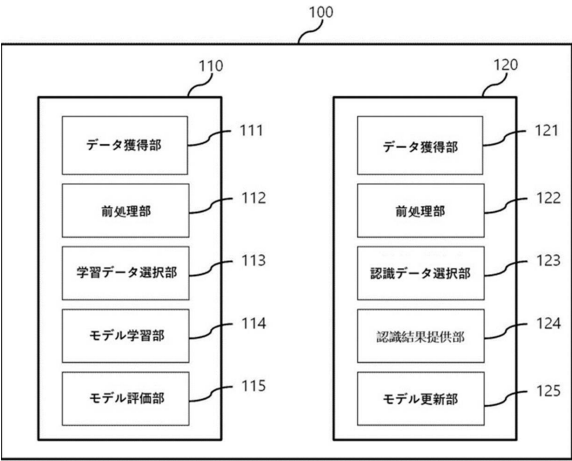
30

40

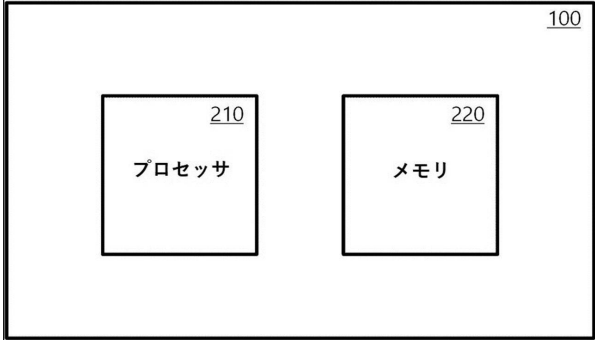
50

【図面】

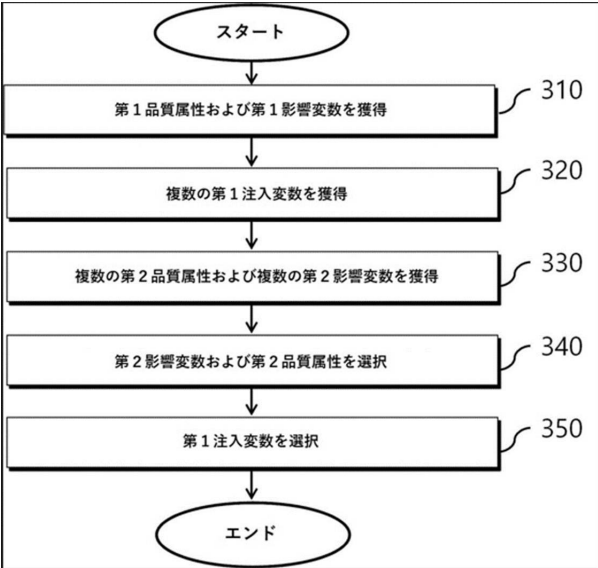
【図 1】



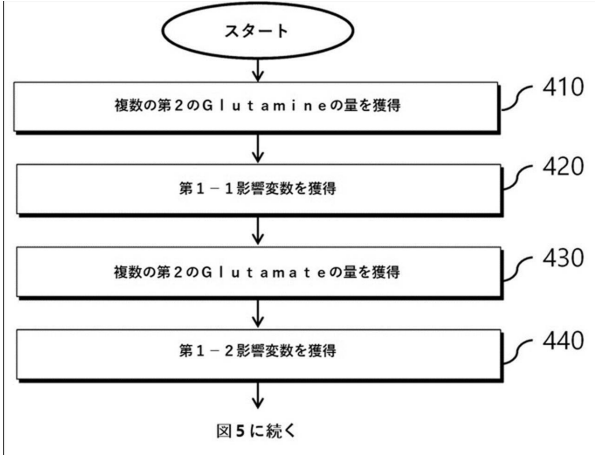
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

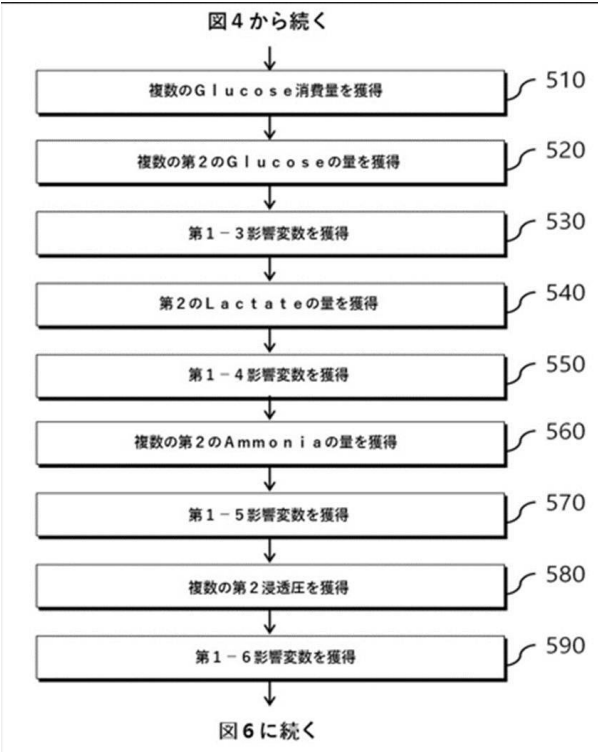
20

30

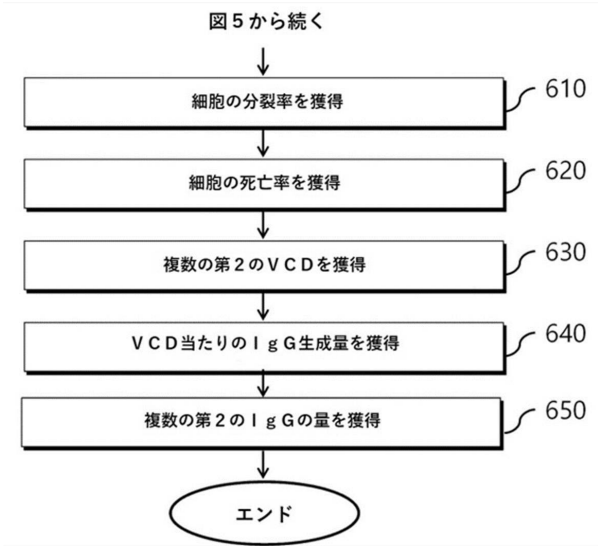
40

50

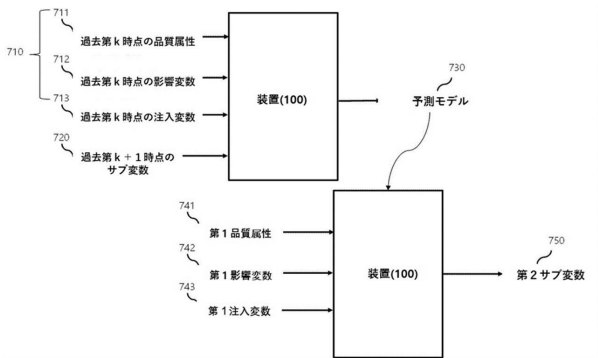
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

$$\text{maximize} \begin{cases} VCD_{\text{predicted}} & \text{if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} & \text{if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$$

10

20

30

40

50

【図 9】

$$\text{maximize} \begin{cases} VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$$

【図 10】

$$\text{maximize} \begin{cases} 0 & \text{if } Lactate_{\text{predicted}} > 1.2 \text{ g/L} \\ VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$$

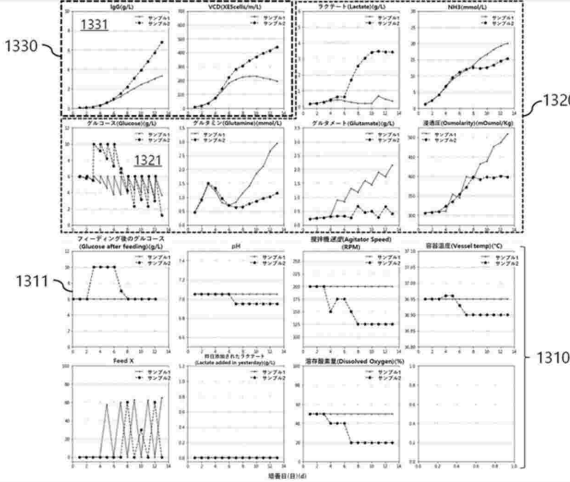
【図 11】

$$\text{maximize} \begin{cases} 0 & \text{if not } 0.45 \text{ g/L} < Glutamate_{\text{predicted}} < 0.65 \text{ g/L} \\ 0 & \text{else if } Lactate_{\text{predicted}} > 1.2 \text{ g/L} \\ VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$$

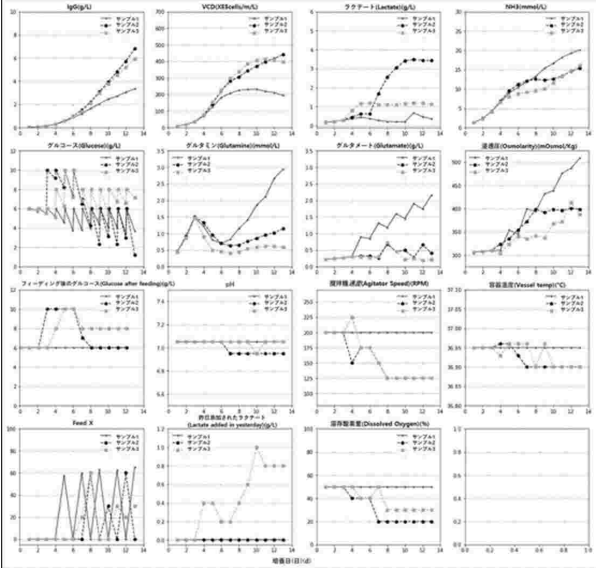
【図 12】

サンプル番号	モデル制御	制御目標	目的関数
サンプル1	無し	対照群（注入液を一定に維持）	無し
サンプル2	有り	4日目から7日目まではVCDを最大化、8日目からはIgGを最大化	$\text{maximize} \begin{cases} VCD_{\text{predicted}} & \text{if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} & \text{if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$
サンプル3	有り	サンプル2目標 + Lactate 濃度 $\leq 1.2 \text{ g/L}$ + Ammonia 濃度最小化 (Lactate入浴の増加を避けた)	$\text{maximize} \begin{cases} 0 & \text{if } Lactate_{\text{predicted}} > 1.2 \text{ g/L} \\ VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$
サンプル4	有り	サンプル3目標 + $0.45 \text{ g/L} < Glutamate \text{ 濃度} < 0.65 \text{ g/L}$ + Ammonia 濃度最小化	$\text{maximize} \begin{cases} 0 & \text{if not } 0.45 \text{ g/L} < Glutamate_{\text{predicted}} < 0.65 \text{ g/L} \\ 0 & \text{else if } Lactate_{\text{predicted}} > 1.2 \text{ g/L} \\ VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$
サンプル5	有り	サンプル2目標 + Feed x 投与量およびLactate添加量 調節だけで制御	$\text{maximize} \begin{cases} VCD_{\text{predicted}} & \text{if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} & \text{if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$
サンプル6	有り	サンプル5目標 + Lactate濃度 $\leq 1.2 \text{ g/L}$ + Ammonia 濃度最小化 + $0.45 \text{ g/L} < Glutamate \text{ 濃度} < 0.65 \text{ g/L}$ 範囲維持	$\text{maximize} \begin{cases} 0 & \text{if not } 0.45 \text{ g/L} < Glutamate_{\text{predicted}} < 0.65 \text{ g/L} \\ 0 & \text{else if } Lactate_{\text{predicted}} > 1.2 \text{ g/L} \\ VCD_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } 4 \leq \text{day} \leq 7 \\ IgG_{\text{predicted}} \times e^{-0.1 \text{Ammonia}_{\text{predicted}}} & \text{else if } \text{day} \geq 8 \end{cases}$

【図 13】



【図 14】



10

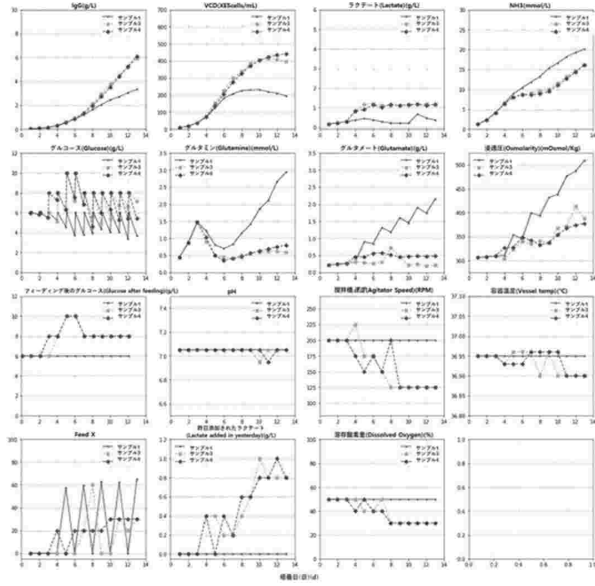
20

30

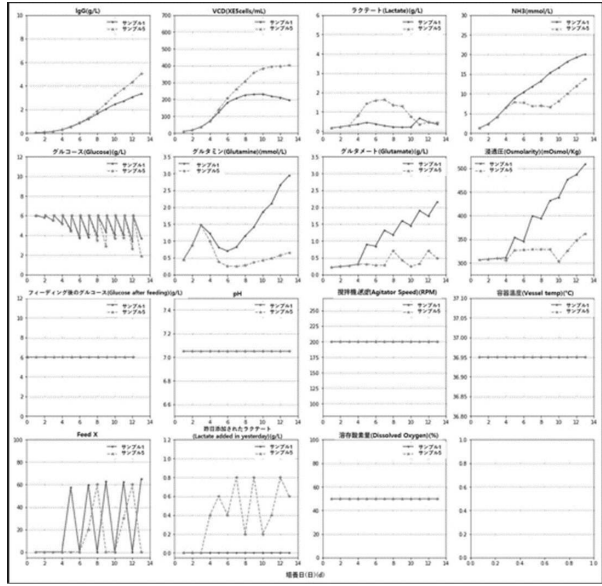
40

50

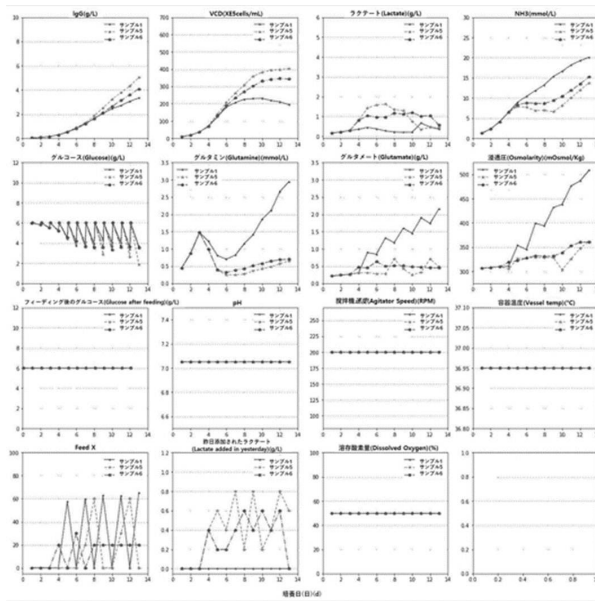
【図 15】



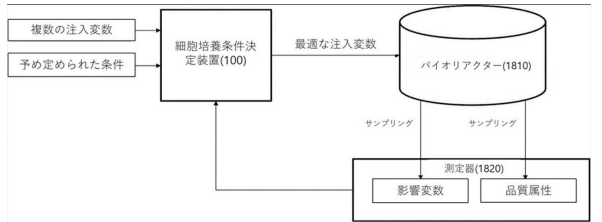
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

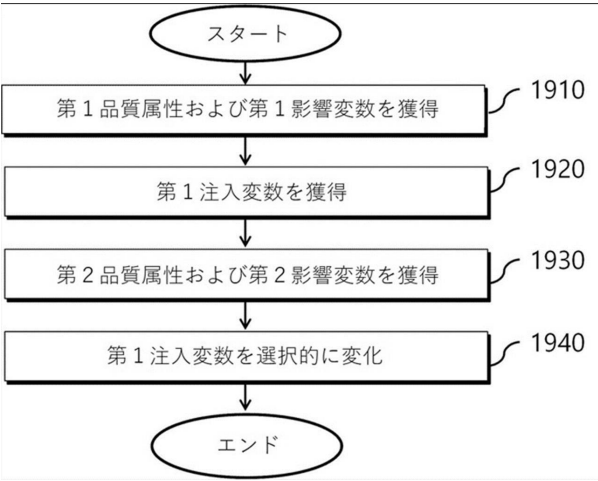
20

30

40

50

【図 19】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

ソナーウブ オソンセンミョン 3-口、31

(72)発明者 パク、チュ ヤン

大韓民国 04968 ソウル クァンジング アチャサン-口 599

審査官 松田 芳子

(56)参考文献 国際公開第2020/205611 (WO, A1)

国際公開第2023/276450 (WO, A1)

国際公開第2021/059578 (WO, A1)

特表2021-503291 (JP, A)

特開2020-028245 (JP, A)

特開2020-005511 (JP, A)

国際公開第2021/028453 (WO, A1)

生物工学会誌, 2021年, vol.99, no.10, p.538-542

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12M 3/00

C12M 1/00