

【公報種別】 特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】 第 6 部門第 1 区分
【発行日】 令和 6 年 6 月 20 日 (2024.6.20)

【国際公開番号】 WO2023/053585
【出願番号】 特願 2023-551066 (P2023-551066)
【国際特許分類】

G 0 1 N 21/65(2006.01)
G 0 1 N 21/64(2006.01)
G 0 1 N 21/33(2006.01)
G 0 1 N 21/35(2014.01)
G 0 1 N 30/86(2006.01)
G 0 1 N 30/74(2006.01)
G 0 1 N 30/88(2006.01)
G 0 1 N 30/02(2006.01)

10

【F I】

G 0 1 N 21/65
G 0 1 N 21/64 Z
G 0 1 N 21/33
G 0 1 N 21/35
G 0 1 N 30/86 J
G 0 1 N 30/74 E
G 0 1 N 30/74 F
G 0 1 N 30/88 J
G 0 1 N 30/02 Z

20

【手続補正書】
【提出日】 令和 6 年 3 月 15 日 (2024.3.15)
【手続補正 1】
【補正対象書類名】 特許請求の範囲
【補正対象項目名】 全文
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項 1】

30

液体による作用を受けた電磁波の、波数または波長毎の強度を示すスペクトルデータに基づいて前記液体中に含まれる特定の成分の濃度を導出するソフトセンサの機械学習に用いる学習用データの取得方法であって、

前記特定の成分の濃度が既知であるサンプル液を用意し、

前記サンプル液と希釈液とをこれらの流量比を連続的に変化させながら混合し、

40

前記サンプル液と前記希釈液との混合を行っている間、前記混合によって得られる混合液について、混合比の推移を示す第 1 の時系列データ及び前記スペクトルデータの推移を示す第 2 の時系列データを取得し、

前記第 1 の時系列データに基づいて、前記混合液に含まれる前記特定の成分の濃度の推移を示す第 3 の時系列データを導出し、

前記第 2 の時系列データと前記第 3 の時系列データから、前記スペクトルデータと前記特定の成分の濃度とを対応付けた学習用データを取得する取得方法。

【請求項 2】

前記第 2 の時系列データの複数の時点におけるスペクトルデータと、前記第 3 の時系列

50

データの前記複数の時点に対応する各時点における前記特定の成分の濃度と、を対応付けた複数の学習用データを取得する

請求項 1 に記載の取得方法。

【請求項 3】

前記スペクトルデータがラマンスペクトル、赤外線吸収スペクトル、蛍光スペクトル又は UV-Vis 吸収スペクトルによるものである

請求項 1 又は請求項 2 に記載の取得方法。

【請求項 4】

前記混合液について測定した吸光度、導電率、水素イオン濃度、屈折率、又は光散乱の光学的検出値に基づいて前記第 1 の時系列データを取得する

請求項 1 から請求項 3 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 5】

前記サンプル液は、前記特定の成分を分離する分離処理を行った処理液である

請求項 1 から請求項 4 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 6】

前記分離処理は、クロマトグラフィーによるものである

請求項 5 に記載の取得方法。

【請求項 7】

前記特定の成分は、タンパク質である

請求項 1 から請求項 6 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 8】

前記特定の成分は、細胞培養によって得られる培養液に含まれる抗体以外の夾雑物である

請求項 1 から請求項 7 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 9】

前記夾雑物は、抗体の凝集物、抗体の断片、電荷異性体、未成熟糖鎖、細胞由来タンパク質、細胞由来 DNA のうちの少なくとも 1 つを含む

請求項 8 に記載の取得方法。

【請求項 10】

前記希釈液は、前記サンプル液に含まれる前記特定の成分を含む

請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 11】

前記希釈液は、前記サンプル液に含まれる前記特定の成分以外の成分のみを含む

請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 12】

前記混合液が流れる流路上に設けられた第 1 のセンサによって前記第 1 の時系列データを取得し、

前記流路上に設けられた第 2 のセンサによって前記第 2 の時系列データを取得する

請求項 1 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 13】

前記サンプル液と前記希釈液との混合を行っている間、前記混合液について測定された少なくとも 1 種類の測定値の推移を示す第 4 の時系列データを更に取得し、

前記第 2 の時系列データと前記第 3 の時系列データと前記第 4 の時系列データから、前記測定値と前記スペクトルデータと前記特定の成分の濃度とを対応付けた学習用データを取得する

請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の取得方法。

【請求項 14】

請求項 1 から請求項 13 のいずれか 1 項に記載の取得方法を実施するための学習用データ取得システムであって、

前記サンプル液が流通する第 1 の流路と、

10

20

30

40

50

前記希釈液が流通する第 2 の流路と、
前記混合液が流通する第 3 の流路と、
前記サンプル液の送液を行う第 1 のポンプと、
前記希釈液の送液を行う第 2 のポンプと、
前記第 1 のポンプ及び前記第 2 のポンプを制御する制御部と、
前記第 3 の流路上に設けられ、前記第 1 の時系列データを取得する第 1 のセンサと、
前記第 3 の流路上に設けられ、前記第 2 の時系列データを取得する第 2 のセンサと、
前記第 1 のセンサ及び前記第 2 のセンサの出力を記録媒体に記録する処理を行う記録処理部と、
を含む学習用データ取得システム。

10

【請求項 15】

請求項 1 から請求項 13 のいずれか 1 項に記載の取得方法によって取得された学習用データを用いて、前記ソフトセンサのモデルを学習させる
ソフトセンサの構築方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

20

ここで、比較例に係る学習用データの取得方法として、以下の方法が考えられる。例えば、ソフトセンサ 10 の活用を想定する工程（例えば細胞培養工程及び精製工程など）を実際に運転し、その工程における処理液についてスペクトルデータを取得し、さらにスペクトルデータに対応する品質情報（すなわち抗体の濃度）を取得することが想定される。しかしながら、品質情報の取得には処理液中からの複数回に亘るサンプリング及びサンプリングされた処理液のオフライン分析が必要であり、膨大な時間と労力を要する。更に、学習用データの多様性を確保するためには、処理条件を作為的に変更した多数のバッチについて、スペクトルデータ及び品質情報を取得する必要がある。すなわち、バッチ数とサンプリング数との積に相当する回数のオフライン分析が必要となる。また、処理液の品質は、プロセスに依存するため、学習用データにおける品質の分布が制限されやすい。すなわち、実プロセスにおける処理液のサンプリングによって学習用データを取得する場合、多様な品質状態を網羅することは容易ではない。多様な品質状態を網羅した学習用データを効率的に取得するためには、実プロセスとは独立した専用の系を用いることが有効であると考えられるが、特開 2020-101543 号公報には、学習用スペクトル情報を得るために、専用の系を用いることについては記載されていない。

30

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

40

また、以上の説明では、第 2 の時系列データ及び第 3 の時系列データの対応付けを、これらの時系列データに付与された時刻情報に基づいて行う場合を例示したが、この態様に限定されない。第 1 のセンサ 47A 及び第 2 のセンサ 47B が同種のものである場合、時刻情報を介することなく対応付けを行うことが可能である。例えば、第 1 のセンサ 47A 及び第 2 のセンサ 47B が共に混合液の特定の波長における吸光度を出力する UV-vis 分光光度計である場合、両センサの出力における、共通する波長（例えば 280 nm）において、同一の吸光度を示すデータ同士を対応付けてもよい。両センサから出力される、同一時刻且つ同一波長における吸光度は一致するためである。

【手続補正 4】

50

【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】0083
【補正方法】変更
【補正の内容】
【0083】

上記した4種類のサンプル液50のうちの1つを第1の容器41に収容し、希釈液51を第2の容器42に収容した。希釈液51として、上記記載の洗浄バッファー、溶出バッファー及び細胞培養用の液体培地を用いた。第1の流路43Aを流れるサンプル液50と、第2の流路43Bを流れる希釈液51の合計流量が1 mL/minを維持するように第1のポンプ44A及び第2のポンプ44Bを制御した。初めに、サンプル液50の流量Aと希釈液51の流量Bとの比である流量比(A:B)が0:1になるように制御した。送液が安定した後、流量比(A:B)が20分間の間に0:1から1:0に直線的に変化するように第1のポンプ44A及び第2のポンプ44Bを制御した。

10

【手続補正5】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】0094
【補正方法】変更
【補正の内容】
【0094】

構築されたソフトセンサ10を用いてサンプル液50の培養ロットとは異なる培養ロットについてプロテインAカラムを用いたイムノアフィニティクロマトグラフィーによる分離処理を行った。ここでは溶出時に、洗浄バッファーから溶出バッファーに連続的に切り替えるグラジエント溶出を、10 CVの範囲で実施した。溶出工程の間に、流路に設置したフローセルを用いてラマンスペクトルを収集し、同時にフラクションコレクタを用いて0.5 CVずつサンプリングした。収集したスペクトルを入力として、ソフトセンサ10によるHCP濃度の推定値を導出した。また、サンプリングした溶出画分液について、HPLCによるオフライン分析によってHCP濃度を測定した。ソフトセンサ10におけるHCP濃度の推定値の実測値に対する精度を評価するために、決定係数R²及びRMSEを取得した。本実施例に係る手法によって構築されたソフトセンサ10において、決定係数R²は0.96であり、RMSEは34.11であった。

20

30

40

50