



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I876587 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：112139119

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 13 日

(51)Int. Cl. : C12M1/00 (2006.01) C12M1/36 (2006.01)
C12N5/071 (2010.01) G06F30/27 (2020.01)

(30)優先權：2022/10/13 世界智慧財產權組織 PCT/JP2022/038171

(71)申請人：日商日立製作所股份有限公司 (日本) HITACHI, LTD. (JP)
日本

(72)發明人：曾根広行 SONE, HIROYUKI (JP) ; 淺田裕之 ASADA, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	201326387A	TW	201732035A
TW	202003833A	JP	2021-16359A
WO	2020/021860A1	WO	2020/039683A1

審查人員：許嘉展

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：5 共 20 頁

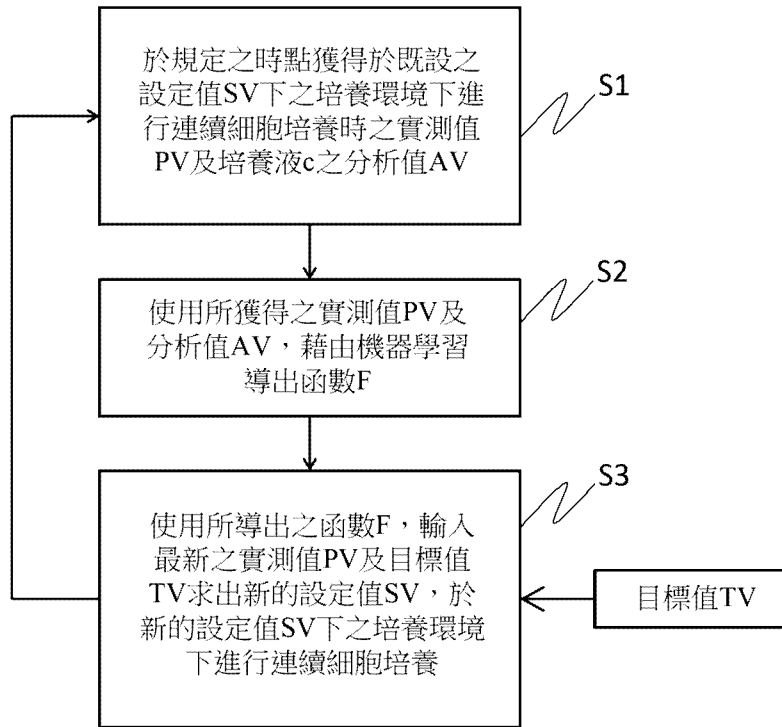
(54)名稱

培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法

(57)摘要

本發明之目的在於提供一種可於更適宜之培養環境下進行培養之培養裝置之控制方法。本發明之培養裝置 1 之控制方法係對輸入設定培養環境之設定值 SV 來進行培養之培養裝置進行控制的培養裝置之控制方法，且包括：第 1 步驟 S1，其係於規定之時點獲得設定值 SV 下之培養環境之實測值 PV、及培養所得之培養液 c 之分析值 AV；第 2 步驟 S2，其係使用於規定之時點獲得之實測值 PV 及分析值 AV，藉由機器學習導出用於求出重新設定培養環境之新的設定值 SV 之函數 F；第 3 步驟 S3，其係使用函數 F，基於最新之實測值 PV 及所需之培養液之目標值 TV 求出新的設定值 SV，並輸入該新的設定值 SV 進行培養；第 3 步驟 S3 中使用之函數 F 係包含於規定之時點獲得之最新之實測值 PV 及分析值 AV 在內藉由機器學習隨時導出之新的函數 F。

指定代表圖：



【圖3】



I876587

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法

【中文】

本發明之目的在於提供一種可於更適宜之培養環境下進行培養之培養裝置之控制方法。

本發明之培養裝置1之控制方法係對輸入設定培養環境之設定值SV來進行培養之培養裝置進行控制的培養裝置之控制方法，且包括：第1步驟S1，其係於規定之時點獲得設定值SV下之培養環境之實測值PV、及培養所得之培養液c之分析值AV；第2步驟S2，其係使用於規定之時點獲得之實測值PV及分析值AV，藉由機器學習導出用於求出重新設定培養環境之新的設定值SV之函數F；第3步驟S3，其係使用函數F，基於最新之實測值PV及所需之培養液之目標值TV求出新的設定值SV，並輸入該新的設定值SV進行培養；第3步驟S3中使用之函數F係包含於規定之時點獲得之最新之實測值PV及分析值AV在內藉由機器學習隨時導出之新的函數F。

【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法。

【先前技術】

【0002】

作為藉由培養而生產之產生物，可例舉化妝品、抗體等藥物等。例如，於製造抗體醫藥品之情形時，藉由培養整合有產生抗體之基因之細胞株，並純化自培養之細胞株中分泌之抗體，來製造抗體醫藥品。

【0003】

於此種伴隨培養之產生物中亦存在如疫苗等般要求較高之品質且急需供給市場者。

【0004】

作為控制如上所述之藉由培養而生產之產生物之品質等之方法，例如，提出有一面監測生物學製劑之純化或濃縮製程等純化工序(下游製程)一面控制純化等之方法(例如，參照專利文獻1)。

【0005】

藉由使用此種控制方法，基於即時監測之純化或濃縮製程之資訊，進行下游製程之控制。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻1]日本專利特表2019-522802號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0007】

另一方面，於如增生並培養細胞或微生物等之培養工序(上游製程)中，尚無法確立用於優化培養環境之方法。

【0008】

本發明係基於如上所述之情況而完成者，其目的在於提供一種可於更適宜之培養環境下進行培養之培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法。

[解決問題之技術手段]

【0009】

本發明之一態樣係一種控制方法，其特徵在於：

其係對輸入設定培養環境之設定值來進行培養之培養裝置進行控制的培養裝置之控制方法，且包括：

第1步驟，其係於規定之時點獲得上述設定值下之培養環境之實測值、及培養所得之培養液之分析值；

第2步驟，其係使用於上述規定之時點獲得之實測值及分析值，藉由機器學習導出用於求出重新設定上述培養環境之新的設定值之函數；

第3步驟，其係使用上述函數，基於最新之實測值及所需之培養液之目標值求出新的設定值，並輸入該新的設定值進行培養；

上述第3步驟中使用之函數係包含於規定之時點獲得之最新之實測值及分析值在內藉由機器學習隨時導出之新的函數。

【0010】

又，本發明包括伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法，其將上述控制方法用於伴隨細胞之培養之生物醫藥品之製造中。

【0011】

再者，於本說明書中，「培養」意指使單一之細胞或微生物(單細胞生物、多細胞生物)於培養基中增生。「隨時更新」既包括連續地進行更新(即時更新)之概念、亦包括按規定之間隔斷續地進行更新之概念。

[發明之效果]

【0012】

本發明可提供一種可於更適宜之培養環境下進行培養之培養裝置之控制方法、及伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖1係表示使用連續細胞培養裝置製造抗體醫藥品之製造工序之一例之概略性工序圖。

圖2係表示連續細胞培養裝置之一例之概略圖。

圖3係表示一實施方式中之培養裝置之控制方法之概略圖。

圖4係表示連續細胞培養裝置之一例之概略圖。

圖5係表示使用批次式培養裝置製造抗體醫藥品之製造工序之一例之概略性工序圖。

【實施方式】

【0014】**<培養裝置之控制方法>**

本發明之培養裝置之控制方法係一種控制方法，其係對輸入設定培養環境之設定值來進行培養之培養裝置進行控制的培養裝置之控制方法，且包括：第1步驟，其係於規定之時點獲得上述設定值下之培養環境之實測值、及培養所得之培養液之分析值；第2步驟，其係使用於上述規定之時點獲得之實測值及分析值，藉由機器學習導出用於求出重新設定上述培養環境之新的設定值之函數；第3步驟，其係使用上述函數，基於最新之實測值及所需之培養液之目標值求出新的設定值，並輸入該新的設定值進行培養；上述第3步驟中使用之函數係包含於規定之時點獲得之最新之實測值及分析值在內藉由機器學習隨時導出之新的函數。

【0015】

以下，以培養細胞株之細胞培養裝置之控制方法作為一例對本發明之培養裝置之控制方法進行說明。該細胞培養裝置之控制方法例如可用於控制藉由培養細胞株來製造抗體等醫藥品之細胞培養裝置。於本說明書中，作為細胞培養裝置，例示有連續細胞培養裝置。於連續細胞培養裝置中，連續地向培養系統供給培養基，同時自培養系統中抽取等量之培養液。

【0016】

再者，以下所述之培養裝置之控制方法並不限定於細胞培養裝置之控制。又，參照圖式對本發明之一實施方式進行說明，但本發明並不僅限定於該圖式所記載實施方式。

【0017】

圖1係表示使用連續細胞培養裝置製造抗體醫藥品之製造工序之一例之概略性工序圖。如圖1所示，抗體醫藥品例如可藉由依序執行培養工序P1、純化工序P2、製劑工序P3、包裝工序P4來製造。

【0018】

培養工序P1係培養(增生)細胞株之工序。本實施方式之培養工序P1係藉由控制連續細胞培養裝置來執行。如圖2所示，連續細胞培養裝置1例如可包括連續細胞培養槽100、培養基添加裝置200、細胞庫300、培養環境調整裝置400、及控制裝置500。

【0019】

連續細胞培養槽100於特定之培養環境下培養培養液c中之細胞株。於連續細胞培養槽100中設有感測器101、102，測定後述之實測值PV(Process Variable)、分析值AV(Analytical Variable)。培養基添加裝置200收納新鮮之培養基，並且將該培養基供給至連續細胞培養槽100。細胞庫300收納連續培養用之細胞株，並且將該細胞株供給至連續細胞培養槽100。培養環境調整裝置400調整培養液c之溫度、pH值、溶存氧濃度等培養環境。控制裝置500控制連續細胞培養槽100、培養基添加裝置200、細胞庫300、培養環境調整裝置400等。再者，關於控制裝置500之詳情見下文。

【0020】

設定值SV(Set Variable)係設定連續細胞培養槽100之培養環境之變數。設定值SV包含一個或二個以上之參數。作為參數，例如可例舉：細胞株或培養基之供給速度、連續細胞培養槽100中之培養液之溫度、pH值、溶存氧濃度、培養液之攪拌速度、灌注率等。為了利用設定值SV(Set

Variable)來實現所需之培養環境，於連續細胞培養裝置1中設有未圖示之用於調節培養液c之溫度之溫度調整器、用於調整培養液c之pH值之pH值調整器、調整培養液c中之溶存氧濃度之氧濃度調整器、用於均勻攪拌培養液c之攪拌器、用於灌注培養液c之灌注器等。

【0021】

純化工序P2係藉由將自細胞株中分泌出之特定產生物(生理活性物質、抗體等有用蛋白質等)、及除此以外之無用物質(細胞殼、病毒、自細胞株中分泌出之乳酸或氨等產生物等)予以分離，來純化特定產生物以使製品具有規定之品質之工序。

【0022】

於純化工序P2中，只要可分離特定產生物即可，所使用之純化裝置(方法)並無特別限定。作為純化裝置，例如可例舉：如圖1所示之連續層析分離裝置、連續濃縮裝置、連續離心分離裝置、或未圖示之重力沈澱裝置、超音波凝集裝置、過濾分離裝置等。於純化工序P2中，該等純化裝置可單獨使用或組合使用。

【0023】

製劑工序P3係將於純化工序P2中純化之特定產生物製劑為規定之劑型來製成製品之工序。於製劑工序P3中，例如製作含有特定產生物之溶液並將其填充至安瓿中，或成形為含有特定產生物之固體錠劑。

【0024】

包裝工序P4係將製劑工序P3中製劑而成之製品包裝至包裝容器之工序。

【0025】

再者，於上述之純化工序P2、製劑工序P3、及包裝工序P4中，可分別使用公知之方法及裝置。

【0026】

其中，參照圖3、圖4對在上述工序中之培養工序P1中使用之連續細胞培養裝置1之控制方法之一實施方式進行詳述。

【0027】

連續細胞培養裝置1之控制方法係輸入設定培養環境之設定值SV來控制連續細胞培養裝置1。如圖3所示，本實施方式之連續細胞培養裝置1之控制方法包括第1步驟S1、第2步驟S2、及第3步驟S3。

【0028】

[第1步驟]

第1步驟S1係於規定之時點獲得設定值SV下之培養環境之實測值PV、及培養所得之培養液c之分析值AV之步驟。第1步驟S1係藉由基於來自控制裝置500之指示，利用感測器101、102等測定實測值PV及分析值AV來執行。

【0029】

於第1步驟S1中，具體而言，使用感測器101等獲得與在預先設定之設定值SV(以下，亦稱為「既設之設定值SV」)下之培養環境下運轉之連續細胞培養裝置1中之培養環境(培養液c之溫度、pH值、壓力、溶存氧濃度、溶存二氧化碳濃度、培養液量等)有關之實測值PV。又，於第1步驟S1中，使用感測器102等獲得分析值AV，該分析值AV係與應用既設之設定值SV培養之培養液c有關之品質或生產性之指標(活細胞數、抗體濃度、夾雜物濃度等)。分別獲得(實測)實測值PV及分析值AV之時點(以

下，亦稱為「規定之時點」)可為連續之「常時」，亦可為斷續之「適時」。又，實測值PV及分析值AV可於相同時點獲得，亦可於不同之時點獲得。

【0030】

[第2步驟]

第2步驟S2係使用於規定之時點獲得之實測值PV及分析值AV，藉由機器學習導出用於求出重新設定培養環境之新的設定值SV之函數F之步驟。第2步驟S2係由後述之控制裝置500之資料庫501、資料提取部502、及機器學習部503執行。

【0031】

於第2步驟S2中，具體而言，一面使用作為教師資料之於第1步驟S1中獲得之實測值PV及分析值AV進行機器學習，一面導出用於算出新的設定值SV之函數F。

【0032】

作為進行機器學習時之學習方法，例如可例舉：貝氏推論、支持向量回歸、隨機森林回歸、神經網路等。

【0033】

於該等中，機器學習較佳為使用貝氏推論或支持向量回歸來進行。藉由將貝氏推論或支持向量回歸應用於機器學習，可自作為教師資料之相對較少之實測值PV及分析值AV之資料導出更準確之函數F。此種使用貝氏推論或支持向量回歸之學習方法於臨床試驗時之樣品有限(可利用之實測值PV、分析值AV等資料較少之情況)且急需向市場供給醫藥品之情況下為特別有效之方法。

【0034】**[第3步驟]**

第3步驟S3係使用函數F，基於最新之實測值PV及所需之培養液c之目標值TV(Target Variable)求出新的設定值SV，並將該新的設定值SV輸入連續細胞培養裝置1中進行培養之步驟。第3步驟S3係由控制裝置500之設定值運算部504(後述)、連續細胞培養槽100、培養基添加裝置200、細胞庫300、及培養環境調整裝置400執行。

【0035】

於第3步驟S3中，首先，使用於規定之時點獲得之實測值PV中之最新之實測值PV(例如，當前之實測值PV)、所需之培養液c之目標值TV、及於第2步驟S2中導出之函數F來算出新的設定值SV。

【0036】

所需之培養液c之目標值TV可繼續使用與於連續細胞培養裝置1之運轉開始時輸入之各參數之值相同的參數之值，亦可視製造情況適當地將各參數之值再設定為所需之值。

【0037】

再者，新的設定值SV可以成為規定之範圍內之值之方式求出。具體而言，例如，存在預先規定運轉連續細胞培養裝置1之培養環境等條件(應遵守之各參數之設定範圍)之情況。於此情形時，若使用函數F算出之新的設定值SV為超出上述設定範圍之值，則可修正使用函數F算出之新的設定值SV以使其處於上述設定範圍，並將修正後之值設為新的設定值SV。藉此，例如可於所核准之醫藥品之製造條件下培養細胞株。

【0038】

繼而，將所算出之新的設定值SV輸入至連續細胞培養裝置1，並於使用該新的設定值SV運轉之連續細胞培養裝置1之培養環境下培養培養液c。即，藉由將既設之設定值SV置換為新的設定值SV，來於新的培養環境下培養培養液c。再者，於構成既設之設定值SV之參數之值與構成新的設定值SV之參數之值相同的情形時，該參數保持為相同之值。

【0039】

其中，於連續細胞培養裝置1之控制方法中，使用包含於規定之時點獲得之最新之實測值PV及最新之分析值AV在內藉由機器學習隨時導出之新的函數F作為第3步驟S3中使用之函數F。即，於第3步驟S3中，使用基於與培養液c有關之最新之資訊隨時更新之最新之函數F，藉由最新之函數F算出新的設定值SV。

【0040】

將函數F更新為新的函數之時點可為與獲得上述實測值PV及分析值AV之規定之時點相同之時點(連續之「常時」或斷續之「適時」)，亦可為與規定之時點不同之時點。於在與規定之時點相同之時點進行更新之情形時，可於使用最新之實測值PV及最新之分析值AV所得之新的設定值SV下之培養環境下培養培養液c。

【0041】

繼而，對可執行上述連續細胞培養裝置之控制方法之控制裝置進行說明。如圖4所示，連續細胞培養裝置1之控制裝置500例如可包括資料庫501、資料提取部502、機器學習部503、及設定值運算部504。

【0042】

資料庫501儲存設定值SV、於規定之時點獲得之實測值PV及分析值

AV、其他工序資訊等資料。

【0043】

資料提取部502適時提取資料庫501中儲存之資料中的、於後述之機器學習部503及設定值運算部504中使用之資料。

【0044】

機器學習部503係執行步驟S2之部位。機器學習部503進行用於導出函數F之機器學習，該函數F用於使用經由資料提取部502自資料庫501獲得之實測值PV及分析值AV求出重新設定培養環境之新的設定值SV。於進行機器學習時之作為教師資料之實測值PV及分析值AV中可包含最新之實測值PV及最新之分析值AV。藉由包含最新之實測值PV及最新之分析值AV，可藉由包含最新之資訊在內使用更多的教師資料之機器學習，來導出更準確之函數F。

【0045】

設定值運算部504係求出步驟S3中之新的設定值SV之部位。設定值運算部504係使用由機器學習部503導出之函數F，基於最新之實測值PV、及所需之培養液c之目標值TV求出新的設定值SV。藉由設定值運算部504求出之新的設定值SV中所含之各參數之資訊(值)被送出至連續細胞培養槽100、培養基添加裝置200、細胞庫300、及培養環境調整裝置400。

【0046】

上述控制裝置500例如可包括以下所述之硬體。即，資料庫501包括記憶各種資料之記憶裝置等。記憶裝置可包括任意種類之記憶媒體，例如，可包括半導體記憶體、硬碟機等。資料提取部502、機器學習部503、及設定值運算部504可包括能夠執行上述處理之中央處理單元

(CPU, Central Processing Unit)等。

【0047】

如上所述，根據連續細胞培養裝置1之控制方法，由於第3步驟S3中使用之函數F為包含於規定之時點獲得之最新之實測值PV及分析值AV在內藉由機器學習隨時導出之新的函數F，故而可藉由包含最新之資訊在內使用更多的教師資料之機器學習求出更準確之新的設定值SV，並可於更適宜之培養環境下進行培養。其結果，可確實地製造具有所需之品質及生產性之製品。

【0048】

<伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法>

本發明之伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法之特徵在於，將上述<培養裝置之控制方法>之項中敘述之培養裝置之控制方法用於伴隨細胞之培養之生物醫藥品之製造中。

【0049】

如於上述實施方式中所例示之連續細胞培養裝置1之控制方法般，根據本發明之培養裝置之控制方法，可於更適宜之培養環境下培養細胞株，並以高品質且較高之生產性製造抗體藥物等生物醫藥品。因此，本發明之培養裝置之控制方法適宜應用於在伴隨細胞之培養之生物醫藥品之製造中使用的伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法。

【0050】

再者，本發明並不限定於上述實施方式之構成，而是由申請專利範圍表示，其包含與申請專利範圍均等之含義及範圍內之所有變更。可刪除上述實施方式之構成中之一部分或置換為其他構成，亦可於上述實施方式

之構成中追加其他構成等。

【0051】

例如，於上述實施方式中，作為培養裝置之控制方法，例示製造抗體醫藥品(生物醫藥品)之連續細胞培養裝置1之控制方法進行說明。然而，本發明之培養裝置之控制方法亦可應用於除細胞株以外之培養，只要可藉由培養進行增生即可。本發明之培養裝置之控制方法例如亦可應用於藉由如單細胞生物或多細胞生物之微生物之培養來製造化妝品等之培養裝置之控制方法等。

【0052】

又，於上述實施方式中，作為應用培養裝置之控制方法之培養裝置，例示連續培養裝置1進行說明。然而，本發明之培養裝置之控制方法可應用於如圖5所示之進行批次處理之培養裝置(批次式培養裝置)之控制方法(圖5中，例示了使用批次式細胞培養裝置之生物醫藥品之製造工序)。即便於批次式培養裝置之控制方法中，亦可以連續培養裝置相同之方式，處理設定值、實測值、分析值、目標值、函數。

【符號說明】

【0053】

1:連續細胞培養裝置(培養裝置)

100:連續細胞培養槽

101, 102:感測器

200:培養基添加裝置

300:細胞庫

400:培養環境調整裝置

500:控制裝置

501:資料庫

502:資料提取部

503:機器學習部

504:設定值運算部

AV:分析值

c:培養液

PV:實測值

P1:培養工序

P2:純化工序

P3:製劑工序

P4:包裝工序

SV:設定值

S1:第1步驟

S2:第2步驟

S3:第3步驟

TV:目標值

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種控制方法，其特徵在於：其係對輸入設定培養環境之設定值來進行培養之培養裝置進行控制的培養裝置之控制方法，且包括：

第1步驟，其係於規定之時點獲得上述設定值下之培養環境之實測值、及培養所得之培養液之分析值；

第2步驟，其係使用於上述規定之時點獲得之實測值及分析值，藉由機器學習導出用於求出重新設定上述培養環境之新的設定值之函數；

第3步驟，其係使用上述函數，基於最新之實測值及所需之培養液之目標值求出上述新的設定值，並輸入所求出之上述新的設定值進行培養；

上述第3步驟中使用之函數係包含於規定之時點獲得之最新之實測值及分析值在內藉由機器學習隨時導出之新的函數。

【請求項2】

如請求項1之控制方法，其於與上述規定之時點相同之時點將上述函數更新為上述新的函數。

【請求項3】

如請求項1之控制方法，其中上述機器學習係使用貝氏推論或支持向量回歸來進行。

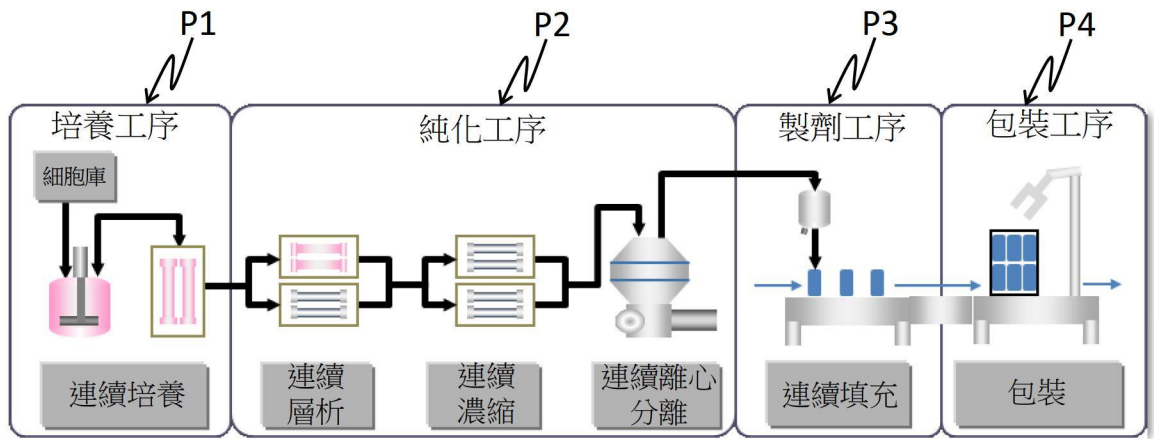
【請求項4】

如請求項1之控制方法，其中上述新的設定值係以成為規定之範圍內之值之方式而求出。

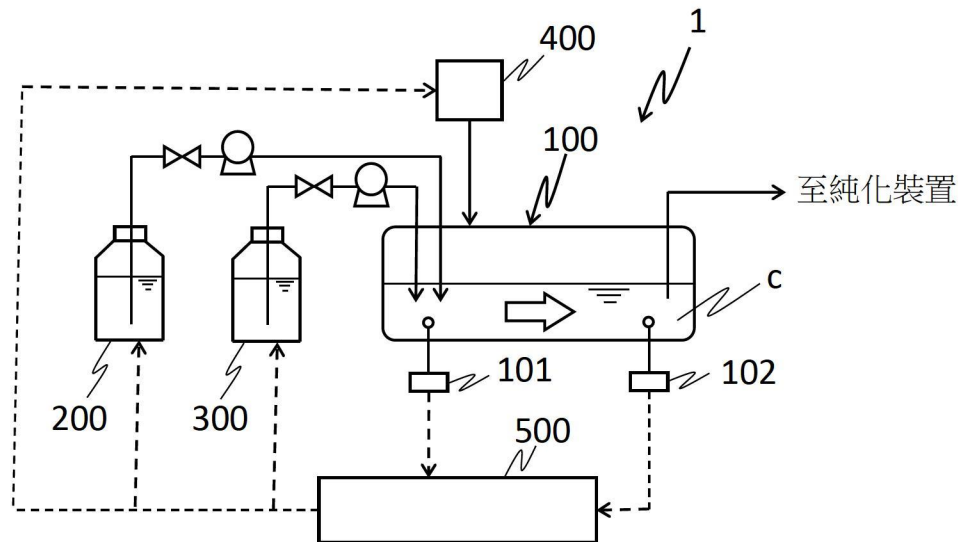
【請求項5】

一種伴隨細胞培養之培養裝置之控制方法，其將如請求項1至請求項4中任1項之控制方法用於伴隨細胞之培養之生物醫藥品之製造中。

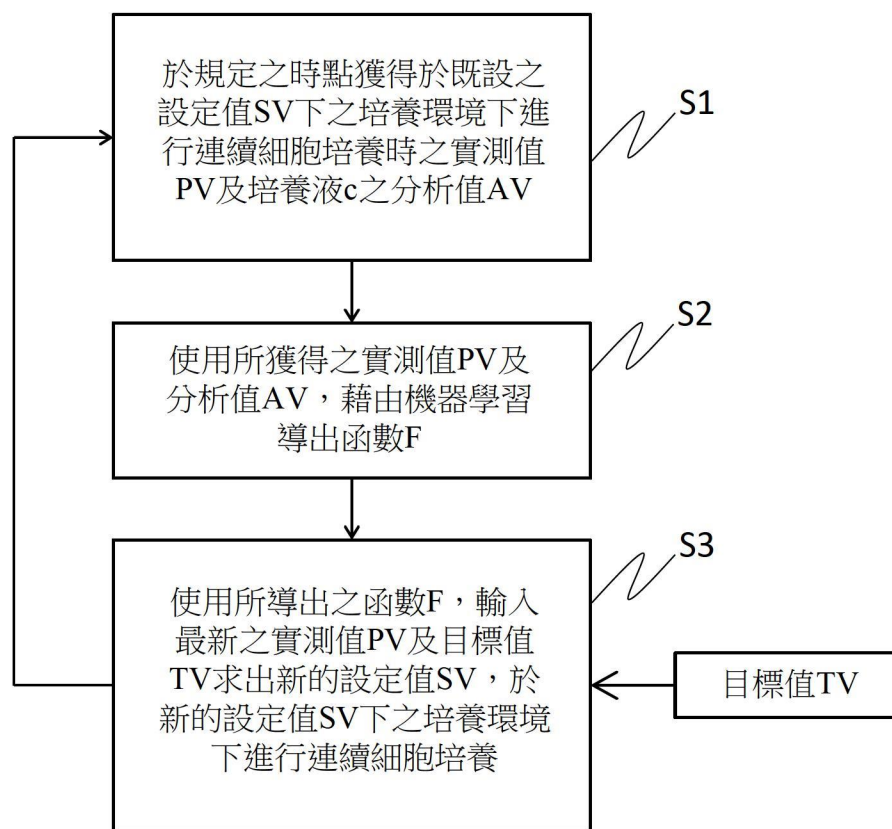
【發明圖式】



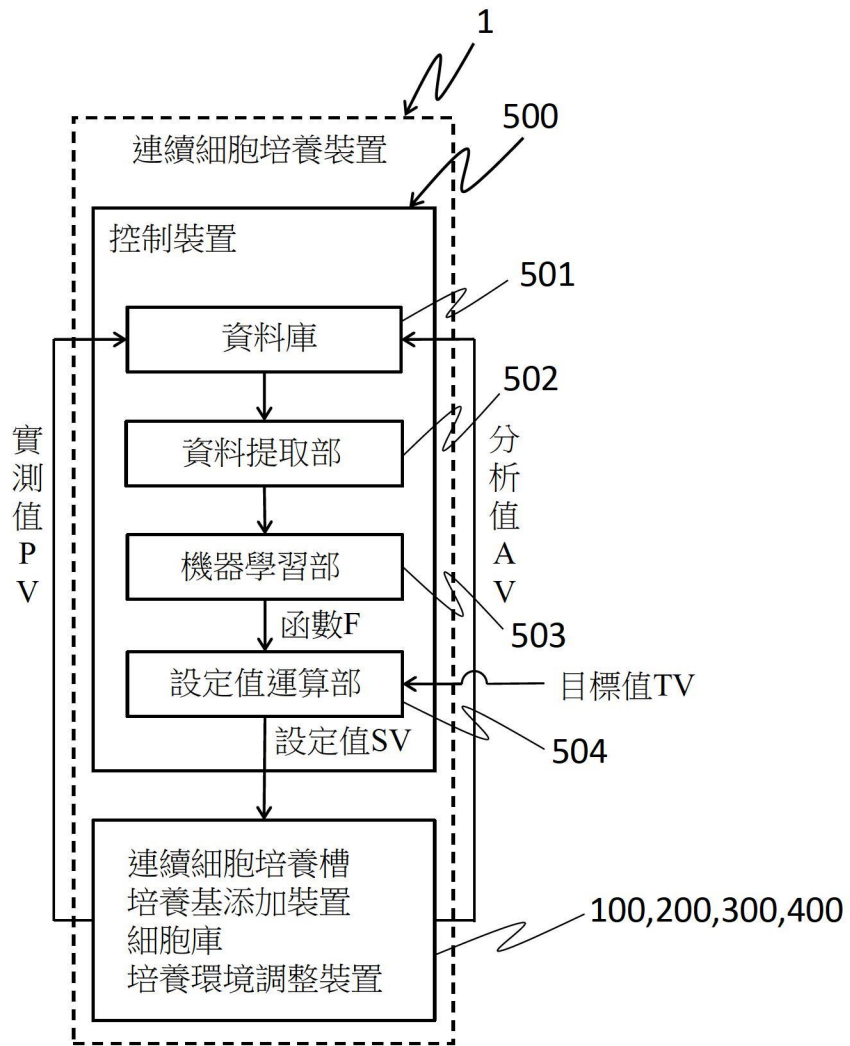
【圖1】



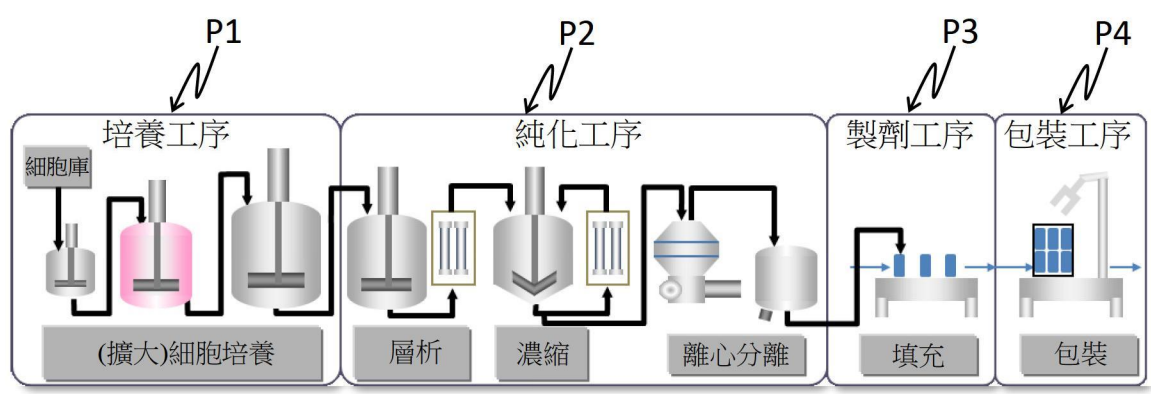
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】