



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120153085 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 13

(21) 申请号 202380077340.1

(22) 申请日 2023.11.14

(30) 优先权数据

2022-182784 2022.11.15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.05.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/040994 2023.11.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/106441 JA 2024.05.23

(71) 申请人 旭化成医疗株式会社

地址 日本

(72) 发明人 松田峻 杉山雄也 齐藤祐太

根本穗乃果

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

专利代理师 刘新宇 段然

(51) Int.Cl.

C12P 21/08 (2006.01)

B01D 61/14 (2006.01)

B01D 63/02 (2006.01)

B01D 69/00 (2006.01)

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 71/06 (2006.01)

B01D 71/34 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 1/12 (2006.01)

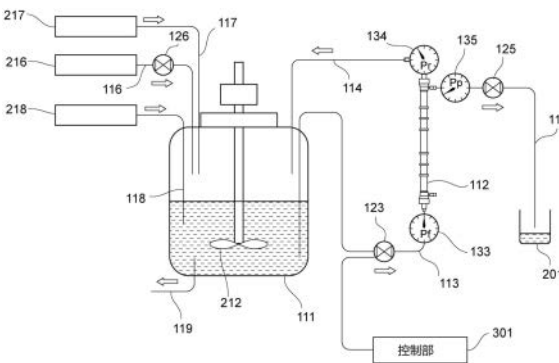
权利要求书7页 说明书83页 附图12页

(54) 发明名称

细胞产物的制造方法、细胞产物的纯化方法、抑制细胞产物的膜透过率降低的方法、细胞产物的制造系统及细胞产物的纯化系统

(57) 摘要

一种细胞产物的制造方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以下。



1. 一种细胞产物的制造方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且

将所述液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以下。

2. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其中,所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $1\mu\text{m}$ 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

3. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其中,所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

4. 根据权利要求2所述的细胞产物的制造方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

5. 根据权利要求4所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

6. 根据权利要求4所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $20\mu\text{m}$ 以下。

7. 根据权利要求4所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

8. 根据权利要求7所述的细胞产物的制造方法,其中,所述合成高分子为聚砜。

9. 根据权利要求4所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜具有粗大层及致密层。

10. 根据权利要求3所述的细胞产物的制造方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

11. 根据权利要求10所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

12. 根据权利要求10所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

13. 根据权利要求10所述的细胞产物的制造方法,其中,所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

14. 根据权利要求13所述的细胞产物的制造方法,其中,所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

15. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其还包括下述步骤:基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

16. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其中,未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

17. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其中,所述产物为抗体。

18. 根据权利要求1所述的细胞产物的制造方法,其中,所述细胞进行了灌流培养。

19. 根据权利要求3所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

20. 一种细胞产物的制造方法, 其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面, 所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者, 并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者, 并且

将所述液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上。

21. 根据权利要求20所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述多孔膜为中空纤维膜。

22. 根据权利要求21所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

23. 根据权利要求21所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

24. 根据权利要求21所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

25. 根据权利要求24所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

26. 根据权利要求20所述的细胞产物的制造方法, 其还包括下述步骤: 基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力, 以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

27. 根据权利要求20所述的细胞产物的制造方法, 其中, 未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

28. 根据权利要求20所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述产物为抗体。

29. 根据权利要求20所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述细胞进行了灌流培养。

30. 一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法, 其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面, 所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者, 并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者, 并且

将所述液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以下, 由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

31. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法, 其中, 所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $1\mu\text{m}$ 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

32. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法, 其中, 所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

33. 根据权利要求31所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

34. 根据权利要求33所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

35. 根据权利要求33所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $20\mu\text{m}$ 以下。

36. 根据权利要求33所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

37. 根据权利要求36所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述合成高分子为聚砜。

38. 根据权利要求33所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜具有粗大层及致密层。

39. 根据权利要求32所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

40. 根据权利要求39所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

41. 根据权利要求39所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

42. 根据权利要求39所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

43. 根据权利要求42所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

44. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其还包括下述步骤:基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

45. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

46. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述产物为抗体。

47. 根据权利要求30所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述细胞进行了灌流培养。

48. 根据权利要求32所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

49. 一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且

将所述液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上,由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

50. 根据权利要求49所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

51. 根据权利要求50所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

52. 根据权利要求50所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

53. 根据权利要求50所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

54. 根据权利要求53所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

55. 根据权利要求49所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其还包含下述步骤:基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

56. 根据权利要求49所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

57. 根据权利要求49所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述产物为抗体。

58. 根据权利要求49所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述细胞进行了灌流培养。

59. 一种细胞产物的制造系统,其具备:

用于培养细胞的培养槽、

用于过滤所述细胞的培养液而得到所述细胞的产物的多孔膜、

用于将所述培养液从所述培养槽输送到所述多孔膜的泵、和

以所述多孔膜的液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制所述泵的控制部,

所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

60. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统,其中,所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $1\mu\text{m}$ 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

61. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统,其中,所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

62. 根据权利要求60所述的细胞产物的制造系统,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

63. 根据权利要求62所述的细胞产物的制造系统,其中,所述中空纤维膜在膜厚方向上

具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

64. 根据权利要求62所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $20\mu\text{m}$ 以下。

65. 根据权利要求62所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

66. 根据权利要求65所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述合成高分子为聚砜。

67. 根据权利要求62所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜具有粗大层及致密层。

68. 根据权利要求61所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述多孔膜为中空纤维膜。

69. 根据权利要求68所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

70. 根据权利要求68所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

71. 根据权利要求68所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

72. 根据权利要求71所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

73. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述控制部基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力, 以所测定的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

74. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述控制部接收所述培养液的粘度数据的输入。

75. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统, 其中, 还具备用于将未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液返回至所述培养槽的流路。

76. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述产物为抗体。

77. 根据权利要求59所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述细胞进行了灌流培养。

78. 根据权利要求61所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

79. 一种细胞产物的制造系统, 其具备:

用于培养细胞的培养槽、

用于过滤所述细胞的培养液而得到所述细胞的产物的多孔膜、

用于将所述培养液从所述培养槽输送到所述多孔膜的泵、和

以所述多孔膜的液体接触表面的由所述培养液的流动而产生的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的方式控制所述泵的控制部,

所述液体接触表面具有选自由 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者, 并且

所述液体接触表面具有选自由 0.97 以下的结构各向异性度及 1.8 以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

80. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述多孔膜为中空纤维膜。

81. 根据权利要求80所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

82. 根据权利要求80所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

83. 根据权利要求80所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述中空纤维膜包含合成高分子膜。

84. 根据权利要求83所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述合成高分子为聚偏氟乙烯。

85. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述控制部基于所述培养液的粘度测定所述剪切应力, 以所测定的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的方式控制用所述多孔膜过滤的所述培养液的与膜面平行的方向的流速。

86. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述控制部接收所述培养液的粘度数据的输入。

87. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 还具备用于将未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液返回至所述培养槽的流路。

88. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述产物为抗体。

89. 根据权利要求79所述的细胞产物的制造系统, 其中, 所述细胞进行了灌流培养。

90. 一种细胞产物的制造方法, 其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面, 所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者, 并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者, 并且

所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者, 并且

作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

91. 根据权利要求90所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述多孔膜为中空纤维膜。

92. 根据权利要求90所述的细胞产物的制造方法, 其中, 未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

93. 根据权利要求90所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述产物为抗体。

94. 根据权利要求90所述的细胞产物的制造方法, 其中, 所述细胞进行了灌流培养。

95. 一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法, 其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到所述细胞的产物的步骤,

所述多孔膜具有液体接触表面, 所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者, 并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者, 并且

所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者, 并且

将作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度设为 8×10^7 个细胞/mL以上,由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

96.根据权利要求95所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

97.根据权利要求95所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

98.根据权利要求95所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述产物为抗体。

99.根据权利要求95所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,所述细胞进行了灌流培养。

100.一种细胞产物的制造系统,其具备:

用于培养细胞的培养槽、

用于过滤所述细胞的培养液而得到所述细胞的产物的多孔膜、和

用于将所述培养液从所述培养槽输送到所述多孔膜的泵,

所述多孔膜的液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且

所述液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且

所述多孔膜具有选自由所述液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且

作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

101.根据权利要求100所述的细胞产物的制造系统,其中,所述多孔膜为中空纤维膜。

102.根据权利要求100所述的细胞产物的制造系统,其中,未用所述中空纤维膜过滤的所述培养液被返回至所述细胞的培养槽。

103.根据权利要求100所述的细胞产物的制造系统,其中,所述产物为抗体。

104.根据权利要求100所述的细胞产物的制造系统,其中,所述细胞进行了灌流培养。

细胞产物的制造方法、细胞产物的纯化方法、抑制细胞产物的膜透过率降低的方法、细胞产物的制造系统及细胞产物的纯化系统

技术领域

[0001] 本发明涉及过滤技术,涉及细胞产物的制造方法、细胞产物的纯化方法、抑制细胞产物的膜透过率降低的方法、细胞产物的制造系统及细胞产物的纯化系统。

背景技术

[0002] 细胞培养技术是制造抗体、生长激素及胰岛素等各种生物药物所必需的技术,为近年来的医学进步做出了巨大贡献。在生物药物中,抗体药物尤其受关注。通过培养抗体产生细胞而高效稳定地产生单克隆抗体是一个重要的工业课题。

[0003] 以产生抗体等有用的细胞产物为目的的工业化细胞培养方法大致分为两种:贴壁培养法和悬浮培养(浮游培养)法。在贴壁培养方法中,细胞附着在培养槽的内表面上。在悬浮培养方法中,细胞在培养液中浮游。这些中,悬浮培养法因其规模化生产容易和大规模时的控制容易等而成为主流。

[0004] 在通过悬浮培养而培养细胞的方法中,例如提出了:在旋转瓶等培养槽中设置搅拌机构而使细胞浮游、使用磁力搅拌器或机械驱动的轴状叶轮等作为搅拌机构的方案。但是,现有的悬浮培养方法有时是在不补充营养成分的情况下培养细胞,并且会累积乳酸等生长抑制物质。因此,存在细胞在细胞密度低的状态下停止生长的情况。

[0005] 与此相对地,在悬浮培养方法中,为了大量且高密度地培养细胞并高效地连续生产细胞产物,提出了一边将新鲜培养液以一定速度供给到培养槽中一边对包含细胞产物的旧培养液过滤并以一定速度排出到培养槽外而培养细胞的方式。该方式的培养通常被称为连续培养、灌流培养(例如,参照专利文献1至5)。在连续培养过程中,可按照供给到培养槽的培养液的量和从培养槽排出的培养液的量相同的方式进行控制。在连续培养中重要的是长期有效地将培养液中的细胞与旧培养液和细胞产物分离,将旧培养液和细胞产物取出至培养槽外,并将培养槽内的细胞生长环境长期持续维持在最佳条件下。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2018-76291号公报

[0009] 专利文献2:日本特开2009-45019号公报

[0010] 专利文献3:日本特开2021-48776号公报

[0011] 专利文献4:日本专利第5696479号公报

[0012] 专利文献5:日本特表2022-516516号公报

发明内容

[0013] 发明要解决的问题

[0014] 在连续培养中,使用多孔膜将培养槽的培养液中的细胞与旧培养液和细胞产物分

离。但是存在如下问题：随着利用多孔膜过滤的时间的累积，物质堆积、附着于多孔膜的表面及孔内或者产生污损(fouling)，多孔膜的细胞产物透过率降低。因此，本发明的课题在于，提供能够抑制多孔膜的细胞产物透过率降低的细胞产物的制造方法、细胞产物的纯化方法、抑制细胞产物的膜透过率降低的方法、细胞产物的制造系统及细胞产物的纯化系统。

[0015] 用于解决问题的方案

[0016] [1]一种细胞产物的制造方法，其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤，多孔膜具有液体接触表面，所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者，并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者，并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以下。

[0017] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0018] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0019] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0020] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0021] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0022] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0023] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0024] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率，并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0025] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径，并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0026] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0027] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径，并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0028] 在该细胞产物的制造方法中，也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径，并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0029] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0030] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0031] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0032] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0033] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0034] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0035] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0036] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0037] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0038] [2]根据[1]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0039] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径。

[0040] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0041] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0042] [3]根据[1]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0043] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0044] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0045] 在该细胞产物的制造方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0046] [4]根据[2]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0047] [5]根据[4]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

[0048] [6]根据[4]或[5]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且20 μm 以下。

[0049] [7]根据[4]至[6]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0050] [8]根据[7]所述的细胞产物的制造方法,其中,合成高分子为聚砜。

[0051] [9]根据[4]至[8]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜具有粗大层及致密层。

[0052] [10]根据[2]或[4]至[9]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 5×10^7 个细胞/mL以下。

[0053] [11]根据[3]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0054] [12]根据[11]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0055] [13]根据[11]或[12]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0056] [14]根据[11]至[13]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0057] [15]根据[14]所述的细胞产物的制造方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0058] [16]根据[3]或[11]至[15]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0059] [17]根据[1]至[16]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,还包括下述步骤:基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0060] [18]根据[1]至[17]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0061] [19]根据[1]至[18]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,产物为抗体。

[0062] [20]根据[1]至[19]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0063] [21]一种细胞产物的纯化方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力

设为 4.0N/m^2 以下。

[0064] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0065] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0066] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0067] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0068] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0069] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0070] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0071] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0072] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0073] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0074] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0075] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0076] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0077] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0078] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0079] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0080] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直

径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0081] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0082] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0083] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0084] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0085] [22]根据[21]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0086] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径。

[0087] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0088] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0089] [23]根据[21]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0090] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0091] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0092] 在该细胞产物的纯化方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0093] [24]根据[22]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0094] [25]根据[24]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

[0095] [26]根据[24]或[25]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且20 μm 以下。

[0096] [27]根据[24]至[26]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

- [0097] [28]根据[27]所述的细胞产物的纯化方法,其中,合成高分子为聚砜。
- [0098] [29]根据[24]至[28]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜具有粗大层及致密层。
- [0099] [30]根据[22]或[24]至[29]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 5×10^7 个细胞/mL以下。
- [0100] [31]根据[23]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。
- [0101] [32]根据[31]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。
- [0102] [33]根据[31]或[32]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。
- [0103] [34]根据[31]至[33]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。
- [0104] [35]根据[34]所述的细胞产物的纯化方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。
- [0105] [36]根据[23]或[31]至[35]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。
- [0106] [37]根据[21]至[36]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其还包括下述步骤:基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。
- [0107] [38]根据[21]至[37]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。
- [0108] [39]根据[21]至[38]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,产物为抗体。
- [0109] [40]根据[21]至[39]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,细胞进行了灌流培养。
- [0110] [41]一种细胞产物的制造方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上。
- [0111] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。
- [0112] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。
- [0113] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。
- [0114] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。
- [0115] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0116] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0117] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0118] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0119] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0120] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0121] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0122] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0123] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0124] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0125] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0126] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0127] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0128] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0129] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0130] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0131] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0132] [42]根据[41]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0133] [43]根据[42]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0134] [44]根据[42]或[43]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

[0135] [45]根据[42]至[44]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0136] [46]根据[45]所述的细胞产物的制造方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0137] [47]根据[41]至[46]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其还包括下述步骤:基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0138] [48]根据[41]至[47]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0139] [49]根据[41]至[48]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,产物为抗体。

[0140] [50]根据[41]至[49]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0141] [51]一种细胞产物的纯化方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由 0.97 以下的结构各向异性度及 1.8 以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上。

[0142] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0143] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0144] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0145] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率及变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0146] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0147] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0148] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0149] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率,并且液体接触表面具有 1.8 以上的孔的长径/短径。

[0150] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔

径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0151] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0152] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0153] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0154] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0155] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0156] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0157] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0158] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0159] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0160] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0161] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0162] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0163] [52]根据[51]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0164] [53]根据[52]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0165] [54]根据[52]或[53]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μ m以上且10 μ m以下。

[0166] [55]根据[52]至[54]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0167] [56]根据[55]所述的细胞产物的纯化方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0168] [57]根据[51]至[56]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其还包括下述步骤:

基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0169] [58]根据[51]至[57]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0170] [59]根据[51]至[58]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,产物为抗体。

[0171] [60]根据[51]至[59]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0172] [61]一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以下,由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

[0173] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0174] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0175] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0176] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0177] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0178] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0179] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0180] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0181] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0182] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0183] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短

径。

[0184] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0185] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0186] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0187] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0188] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0189] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0190] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0191] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0192] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0193] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0194] [62]根据[61]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0195] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径。

[0196] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0197] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μ

m以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0198] [63]根据[61]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0199] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0200] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0201] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0202] [64]根据[62]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0203] [65]根据[64]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

[0204] [66]根据[64]或[65]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且20 μm 以下。

[0205] [67]根据[64]至[66]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0206] [68]根据[67]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,合成高分子为聚砜。

[0207] [69]根据[64]至[68]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜具有粗大层及致密层。

[0208] [70]根据[62]或[64]至[69]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 5×10^7 个细胞/mL以下。

[0209] [71]根据[63]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0210] [72]根据[71]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0211] [73]根据[71]或[72]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0212] [74]根据[71]至[73]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0213] [75]根据[74]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0214] [76]根据[63]或[71]至[75]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0215] [77]根据[61]至[76]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其还包括下述步骤:基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为4.0N/m²以下的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0216] [78]根据[61]至[77]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0217] [79]根据[61]至[78]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,产物为抗体。

[0218] [80]根据[61]至[79]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0219] [81]一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且将液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上,由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

[0220] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0221] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0222] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0223] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0224] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0225] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0226] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0227] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0228] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0229] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0230] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0231] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0232] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0233] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0234] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0235] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0236] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0237] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0238] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0239] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0240] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0241] [82]根据[81]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0242] [83]根据[82]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0243] [84]根据[82]或[83]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0244] [85]根据[82]至[84]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0245] [86]根据[85]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,合成高分子为

聚偏氟乙烯。

[0246] [87]根据[81]至[86]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其还包括下述步骤:基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0247] [88]根据[81]至[87]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0248] [89]根据[81]至[88]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,产物为抗体。

[0249] [90]根据[81]至[89]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0250] [91]一种细胞产物的制造系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的多孔膜、用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵、和以多孔膜的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制泵的控制部,液体接触表面具有选自 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度及 1.8 以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

[0251] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0252] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0253] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0254] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率及变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0255] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0256] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0257] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以上且 1.03 以下的结构各向异性度。

[0258] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率,并且液体接触表面具有 1.8 以下的孔的长径/短径。

[0259] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 1.8 以下的孔的长径/短径。

[0260] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 1.8 以下的孔的长径/短径。

[0261] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0262] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0263] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0264] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0265] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0266] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0267] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0268] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0269] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0270] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0271] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0272] [92]根据[91]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜具有选自由液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0273] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径。

[0274] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0275] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0276] [93]根据[91]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜具有选自由液体接触表

面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0277] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0278] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0279] 在该细胞产物的制造系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0280] [94]根据[92]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0281] [95]根据[94]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

[0282] [96]根据[94]或[95]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且20 μm 以下。

[0283] [97]根据[94]至[96]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0284] [98]根据[97]所述的细胞产物的制造系统,其中,合成高分子为聚砜。

[0285] [99]根据[94]至[98]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜具有粗大层及致密层。

[0286] [100]根据[92]或[94]至[99]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 5×10^7 个细胞/mL以下。

[0287] [101]根据[93]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0288] [102]根据[101]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0289] [103]根据[101]或[102]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0290] [104]根据[101]至[103]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0291] [105]根据[104]所述的细胞产物的制造系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0292] [106]根据[93]或[101]至[105]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0293] [107]根据[91]至[106]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,控制部基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0294] [108]根据[91]至[107]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,控制部接收培养液的粘度的数据的输入。

[0295] [109]根据[91]至[108]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0296] [110]根据[91]至[109]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,产物为抗体。

[0297] [111]根据[91]至[110]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,培养槽进行

细胞的灌流培养。

[0298] [112]一种细胞产物的制造系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的多孔膜、用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵、和以多孔膜的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制泵的控制部,液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

[0299] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0300] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0301] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0302] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0303] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0304] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0305] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0306] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0307] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0308] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0309] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0310] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0311] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0312] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0313] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0314] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0315] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0316] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0317] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0318] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0319] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0320] [113]根据[112]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0321] [114]根据[113]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0322] [115]根据[113]或[114]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

[0323] [116]根据[113]至[115]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0324] [117]根据[116]所述的细胞产物的制造系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0325] [118]根据[112]至[117]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,控制部基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0326] [119]根据[112]至[118]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,控制部接收培养液的粘度的数据的输入。

[0327] [120]根据[112]至[119]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0328] [121]根据[112]至[120]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,产物为抗体。

[0329] [122]根据[112]至[121]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,培养槽进行细胞的灌流培养。

[0330] [123]一种细胞产物的纯化系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的多孔膜、用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵、和以多孔膜的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力成为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下的方式控制泵的控制部,液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及

1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

[0331] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0332] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0333] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0334] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0335] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0336] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0337] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度。

[0338] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0339] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0340] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0341] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0342] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0343] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0344] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径。

[0345] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0346] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0347] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0348] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0349] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0350] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0351] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径。

[0352] [124]根据[123]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜具有选自液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0353] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径。

[0354] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0355] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的1 μm 以上的平均孔径及3以上的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0356] [125]根据[123]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜具有选自液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者。

[0357] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0358] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0359] 在该细胞产物的纯化系统中,多孔膜可以具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0360] [126]根据[124]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0361] [127]根据[126]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。

[0362] [128]根据[126]或[127]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且20 μm 以下。

[0363] [129]根据[126]至[128]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜

包含合成高分子膜。

[0364] [130]根据[129]所述的细胞产物的纯化系统,其中,合成高分子为聚砜。

[0365] [131]根据[126]至[130]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜具有粗大层及致密层。

[0366] [132]根据[124]或[126]至[131]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 5×10^7 个细胞/mL以下。

[0367] [133]根据[125]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0368] [134]根据[133]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0369] [135]根据[133]或[134]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

[0370] [136]根据[133]至[135]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0371] [137]根据[136]所述的细胞产物的纯化系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0372] [138]根据[125]或[133]至[137]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0373] [139]根据[123]至[138]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,控制部基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以下的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0374] [140]根据[123]至[139]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,控制部接收培养液的粘度的数据的输入。

[0375] [141]根据[123]至[140]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0376] [142]根据[123]至[141]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,产物为抗体。

[0377] [143]根据[123]至[142]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,培养槽进行细胞的灌流培养。

[0378] [144]一种细胞产物的纯化系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的多孔膜、用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵、和以多孔膜的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制泵的控制部,液体接触表面具有选自 57.5% 以下的开口率、变异系数为 0.5 以下的孔径及 1.3 以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自 0.97 以下的结构各向异性度及 1.8 以上的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者。

[0379] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有 57.5% 以下的开口率,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0380] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为 0.5 以下的孔径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0381] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有 1.3 以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有 0.97 以下的结构各向异性度。

[0382] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0383] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0384] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0385] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度。

[0386] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0387] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0388] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0389] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0390] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0391] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0392] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以上的孔的长径/短径。

[0393] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0394] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0395] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0396] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0397] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0398] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0399] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以下的结构各向异性度及1.8以上的孔的长径/短径。

[0400] [145]根据[144]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0401] [146]根据[145]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0402] [147]根据[145]或[146]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0403] [148]根据[145]至[147]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0404] [149]根据[148]所述的细胞产物的纯化系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0405] [150]根据[144]至[149]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,控制部基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为4.0N/m²以上的方式控制用多孔膜过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0406] [151]根据[144]至[150]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,控制部接收培养液的粘度的数据的输入。

[0407] [152]根据[144]至[151]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0408] [153]根据[144]至[152]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,产物为抗体。

[0409] [154]根据[144]至[153]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,培养槽进行细胞的灌流培养。

[0410] [155]一种细胞产物的制造方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0411] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0412] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0413] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0414] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变

异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0415] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0416] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0417] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0418] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0419] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0420] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0421] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0422] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0423] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0424] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0425] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0426] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0427] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直

径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0428] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0429] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0430] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0431] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0432] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0433] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0434] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0435] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0436] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0437] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0438] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0439] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方

向的平均孔径的最大值/最小值。

[0440] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0441] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0442] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0443] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0444] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0445] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0446] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0447] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0448] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0449] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0450] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0451] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径

的最大值/最小值。

[0452] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0453] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0454] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0455] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0456] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0457] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0458] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0459] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0460] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0461] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0462] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直

径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0463] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0464] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0465] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0466] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0467] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0468] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0469] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0470] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0471] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0472] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔

径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0473] 在该细胞产物的制造方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0474] [156]根据[155]所述的细胞产物的制造方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0475] [157]根据[156]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0476] [158]根据[156]或[157]所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0477] [159]根据[156]至[158]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0478] [160]根据[159]所述的细胞产物的制造方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0479] [161]根据[155]至[160]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0480] [162]根据[155]至[161]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,产物为抗体。

[0481] [163]根据[155]至[162]中任一项所述的细胞产物的制造方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0482] [164]一种细胞产物的纯化方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0483] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0484] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0485] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0486] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,

并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0487] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0488] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0489] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0490] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0491] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0492] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0493] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0494] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0495] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0496] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0497] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0498] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0499] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/

短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0500] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0501] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0502] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0503] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0504] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0505] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0506] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0507] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0508] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0509] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0510] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0511] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0512] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0513] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0514] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0515] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0516] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0517] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0518] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0519] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0520] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0521] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0522] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0523] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0524] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0525] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0526] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0527] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0528] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0529] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0530] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0531] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0532] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0533] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0534] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0535] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0536] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0537] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0538] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0539] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0540] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0541] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0542] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0543] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0544] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异

性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0545] 在该细胞产物的纯化方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0546] [165]根据[164]所述的细胞产物的纯化方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0547] [166]根据[165]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0548] [167]根据[165]或[166]所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0549] [168]根据[165]至[167]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0550] [169]根据[168]所述的细胞产物的纯化方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0551] [170]根据[165]至[169]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0552] [171]根据[164]至[170]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,产物为抗体。

[0553] [172]根据[164]至[171]中任一项所述的细胞产物的纯化方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0554] [173]一种抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其包括用多孔膜过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤,多孔膜具有液体接触表面,所述液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且将作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度设为 8×10^7 个细胞/mL以上,由此抑制细胞产物的膜透过率降低。

[0555] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0556] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0557] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0558] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的

结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0559] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0560] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0561] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0562] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0563] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0564] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0565] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0566] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0567] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0568] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0569] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0570] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0571] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下

的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0572] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0573] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0574] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0575] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0576] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0577] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0578] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0579] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0580] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0581] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0582] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以

下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0583] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0584] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0585] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0586] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0587] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0588] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0589] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0590] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0591] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0592] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0593] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向

的平均孔径的最大值/最小值。

[0594] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0595] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0596] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0597] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0598] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0599] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0600] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0601] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0602] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0603] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具

有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0604] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0605] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0606] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0607] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0608] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0609] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0610] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0611] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0612] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0613] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以

下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0614] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0615] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0616] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0617] 在该抑制细胞产物的膜透过率降低的方法中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的 $10\mu\text{m}$ 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0618] [174]根据[173]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0619] [175]根据[174]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0620] [176]根据[174]或[175]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下。

[0621] [177]根据[174]至[176]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0622] [178]根据[177]所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0623] [179]根据[174]至[178]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,未用中空纤维膜过滤的培养液被返回至细胞的培养槽。

[0624] [180]根据[173]至[179]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,产物为抗体。

[0625] [181]根据[173]至[180]中任一项所述的抑制细胞产物的膜透过率降低的方法,其中,细胞进行了灌流培养。

[0626] [182]一种细胞产物的制造系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的多孔膜、和用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵,多孔膜的液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自由0.97以上且

1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且多孔膜具有选自由液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0627] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0628] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0629] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0630] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0631] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0632] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0633] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0634] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0635] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0636] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0637] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0638] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜

具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0639] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0640] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0641] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0642] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0643] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0644] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0645] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0646] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0647] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0648] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0649] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0650] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0651] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变

异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0652] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0653] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0654] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0655] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0656] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0657] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0658] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0659] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0660] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0661] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0662] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0663] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0664] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0665] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0666] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0667] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0668] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0669] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0670] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0671] 在该细胞产物的制造系统中,液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0672] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0673] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0674] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异

性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0675] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0676] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0677] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0678] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0679] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0680] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0681] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0682] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0683] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0684] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0685] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0686] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0687] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0688] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0689] 在该细胞产物的制造系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0690] [183]根据[182]所述的细胞产物的制造系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0691] [184]根据[183]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0692] [185]根据[183]或[184]所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0693] [186]根据[183]至[185]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0694] [187]根据[186]所述的细胞产物的制造系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0695] [188]根据[182]至[187]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其还具备接受培养液的粘度数据的输入的控制部。

[0696] [189]根据[182]至[188]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0697] [190]根据[182]至[189]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,产物为抗体。

[0698] [191]根据[182]至[190]中任一项所述的细胞产物的制造系统,其中,培养槽进行细胞的灌流培养。

[0699] [192]一种细胞产物的纯化系统,其具备:用于培养细胞的培养槽、用于过滤细胞的培养液而纯化细胞产物的多孔膜、和用于将培养液从培养槽输送到多孔膜的泵,多孔膜的液体接触表面具有选自由57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的

孔径/纤维直径组成的组中的至少任一者,并且液体接触表面具有选自0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径组成的组中的至少任一者,并且多孔膜具有选自液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值组成的组中的至少任一者,并且作为过滤对象的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上。

[0700] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0701] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0702] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0703] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0704] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0705] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0706] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0707] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0708] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0709] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0710] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径。

[0711] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及

1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0712] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0713] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0714] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0715] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0716] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0717] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0718] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0719] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0720] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径。

[0721] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0722] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0723] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0724] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0725] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0726] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0727] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0728] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0729] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0730] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0731] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0732] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0733] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0734] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0735] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0736] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/

短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0737] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0738] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0739] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0740] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0741] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0742] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0743] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0744] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0745] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0746] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μ m以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0747] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0748] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0749] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0750] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0751] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0752] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0753] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0754] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0755] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0756] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0757] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/

短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0758] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0759] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及变异系数为0.5以下的孔径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0760] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有57.5%以下的开口率及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0761] 在该细胞产物的纯化系统中,也可以液体接触表面具有变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0762] 在该细胞产物的纯化系统中,液体接触表面具有57.5%以下的开口率、变异系数为0.5以下的孔径及1.3以下的孔径/纤维直径,并且液体接触表面具有0.97以上且1.03以下的结构各向异性度及1.8以下的孔的长径/短径,并且多孔膜具有液体接触表面的10 μm 以下的平均孔径及1以上且10以下的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值。

[0763] [193]根据[192]所述的细胞产物的纯化系统,其中,多孔膜为中空纤维膜。

[0764] [194]根据[193]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。

[0765] [195]根据[193]或[194]所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜所具有的孔的排除孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下。

[0766] [196]根据[193]至[195]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,中空纤维膜包含合成高分子膜。

[0767] [197]根据[196]所述的细胞产物的纯化系统,其中,合成高分子为聚偏氟乙烯。

[0768] [198]根据[192]至[197]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其还具备接受培养液的粘度数据的输入的控制部。

[0769] [199]根据[192]至[198]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其还具备用于将未用中空纤维膜过滤的培养液返回至培养槽的流路。

[0770] [200]根据[192]至[199]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,产物为抗体。

[0771] [201]根据[192]至[200]中任一项所述的细胞产物的纯化系统,其中,培养槽进行细胞的灌流培养。

[0772] 发明的效果

[0773] 根据本发明,能够提供能够抑制细胞产物在多孔膜中的透过率降低的细胞产物的制造方法、细胞产物的纯化方法、抑制细胞产物的膜透过率降低的方法、细胞产物的制造系统及细胞产物的纯化系统。

附图说明

[0774] 图1是示意性示出实施方式的细胞产物的制造系统的图。

[0775] 图2是示出实施方式的局部厚度(Local thickness)法中的图像处理的例子的图。

[0776] 图3是示出实施方式的局部厚度法中所示出的最大圆的例子的图。

[0777] 图4是示出实施方式的局部厚度法中所示出的最大圆的例子的图。

[0778] 图5是示出实施方式的图像处理的例子的图。

[0779] 图6是示出实施方式中计算多孔膜表面的结构各向异性度 Z' 时的图像处理的例子的图。

[0780] 图7是示意性示出当实施方式的多孔膜为中空纤维膜时在中空部中流动的流体的流速分布和剪切应力分布的图。

[0781] 图8是示意性示出当实施方式的多孔膜为中空纤维膜时截面中的滤饼层和堵塞的图。

[0782] 图9是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的抗体透过率的关系的图表。

[0783] 图10是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的跨膜压差的关系的图表。

[0784] 图11是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的抗体透过率的关系的图表。

[0785] 图12是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的跨膜压差的关系的图表。

[0786] 图13是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的抗体透过率的关系的图表。

[0787] 图14是示出实施例的中空纤维膜的液体接触表面的剪切应力与过滤量为 $300\text{L}/\text{m}^2$ 的时刻的跨膜压差的关系的图表。

具体实施方式

[0788] 以下对用于实施本发明的方式(以下称为“本实施方式”。)进行详细说明。需要说明的是,本实施方式是为了使本发明易于理解,并非用于对本发明进行限定型解释。本发明不受本实施方式限定,可以在其主旨范围内进行各种变形而实施。

[0789] 参照图1,本实施方式的细胞产物的制造方法包括用多孔膜112过滤细胞的培养液而得到细胞的产物的步骤。例如,从培养槽111向多孔膜112输送细胞的培养液。为了防止外部的菌进入培养槽111的内部,培养槽111可以具有:具有 $0.2\mu\text{m}$ 以下的孔径的通气口、过滤器。培养槽111可以设有用于搅拌培养槽111内的培养液的搅拌装置212。在培养槽111内的培养液中进行细胞的浮游培养。

[0790] 在培养槽111内培养细胞没有特别限定。细胞可以源自包括人在内的动物,可以

源自微生物。细胞可以为真核细胞,也可以为原核细胞。作为动物的例子,可列举哺乳类、爬行类、禽类、两栖类、鱼类及昆虫。细胞可以为基因重组细胞。作为细胞的例子,可列举CHO (Chinese Hamster Ovary, 中国仓鼠卵巢) 细胞、HEK细胞、BHK-21细胞、Sp2/0细胞、SP2/0-Ag14细胞、NS0细胞、Vero细胞、PER.C6细胞、酵母、枯草杆菌及大肠杆菌。

[0791] 细胞产生例如可用作药品的产物并释放到培养液中。作为可用作药品的产物的例子,可列举肽、蛋白质及病毒(包括病毒样颗粒)。作为蛋白质的例子,可列举抗体、激素、细胞因子、生长因子、酶及血浆蛋白。蛋白质可以为重组蛋白。

[0792] 抗体可以为单克隆抗体,也可以多克隆抗体。抗体可以为人抗体,可以为源自人以外的牛及小鼠等哺乳动物的抗体蛋白。或者,抗体可以为与人IgG的嵌合抗体蛋白及人源化抗体。与人IgG的嵌合抗体是可变区源自小鼠等人以外的生物、此外的恒定区被置换为源自人的免疫球蛋白的抗体。另外,人源化抗体是指可变区中的互补决定区(complementarity-determining region:CDR)源自人以外的生物、此外的框架区(framework region:FR)源自人的抗体。人源化相较于嵌合抗体而言免疫原性进一步降低。

[0793] 通过使用多孔膜112过滤含有细胞的培养液,从而培养液中的细胞被除去,培养液中的细胞产物透过多孔膜112而得到纯化。在多孔膜112中,将所过滤的培养液所接触的表面称为液体接触表面。多孔膜112的形状没有特别限定。作为多孔膜的例子,可列举中空纤维膜、平膜及管状膜等。以下对多孔膜112为中空纤维膜的例子进行说明。将中空纤维膜中供给细胞培养液的液体接触表面称为中空纤维膜的一次侧。另外,将透过中空纤维膜的透过液流出的表面称为中空纤维膜的二次侧。在对内周面供给要过滤的细胞培养液的实施方式中,中空纤维膜的内周面成为一次侧,中空纤维膜的外周面成为二次侧。在对外周面供给要过滤的细胞培养液的实施方式中,中空纤维膜的外周面成为一次侧,中空纤维膜的内周面成为二次侧。

[0794] 多孔膜112的过滤方法可以为切向流过滤(TFF)方法。切向流过滤方法是指在中空纤维膜一次侧表面使培养液沿着平行于中空纤维膜一次侧表面的方向流动的过滤方法。切向流过滤方法包括交替切向流过滤(ATF)方法。本实施方式中,简称为切向流过滤(TFF)法时,有时是指在中空纤维膜一次侧表面使培养液沿着单向而流动的过滤方法。交替切向流过滤(ATF)法是指在中空纤维膜一次侧表面使培养液往复流动的过滤方法。

[0795] 在培养槽111与多孔膜112之间,配置有用于将培养槽111内的培养液输送到多孔膜112的流路113和用于将不通过多孔膜112的细孔部分而是通过中空部、从而不用多孔膜112进行过滤而是通过多孔膜112的培养液返回到培养槽111的流路114。在流路113中流动的培养液可能包含细胞和细胞产物。在流路114中流动的、未用多孔膜112过滤而直接通过的培养液可能包含细胞和细胞产物。另外,多孔膜112连接有用于回收通过了多孔膜112的细孔部分而进行了过滤的培养液的流路115。在流路115中流动的、用多孔膜112进行了过滤的培养液可能包含细胞产物。用多孔膜112进行了过滤的培养液例如被回收到容器201内。容器201可以与流路115无菌连接。用多孔膜112进行了过滤的培养液所流经的流路115例如可以与用于下述纯化工序的柱直接连接。

[0796] 流路113例如设有用于将培养槽111内的培养液输送至多孔膜112的泵123。作为泵的例子,可列举隔膜泵、管泵、离心泵及转子泵,但是不限于这些。流路113可以设有对供给至多孔膜112的培养液的压力进行测定的压力计133。流路113可以设有测定在流路113内流

动的培养液的流速及流量中的至少任一者的流量计。流路113可以设有测定在流路113内流动的培养液的温度的温度计。流路113可以设有用于对在流路113内流动的培养液进行取样的取样部。取样部除了取样时以外是关闭的。

[0797] 流路114可以设有用于将不从多孔膜112的细孔部分通过而是从中空部通过而未用多孔膜112过滤的培养液输送至培养槽111的泵。需要说明的是,泵可以设置在流路113及流路114这两者,也可以设置在任一者。流路114可以设置对通过了多孔膜112的培养液的压力进行测定的压力计134。流路114可以设有对在流路114内流动的培养液的流速及流量中的至少任一者进行测定的流量计。流路114可以设有测定在流路114内流动的培养液的温度的温度计。流路114可以设有用于对在流路114内流动的培养液进行取样的取样部。取样部除了取样时以外是关闭的。

[0798] 流路115设有例如用于输送通过多孔膜112的细孔部分而用多孔膜112进行了过滤的培养液的泵125。流路115可以设有对用多孔膜112进行了过滤的培养液的压力进行测定的压力计135。流路115可以设有对在流路115内流动的培养液的流速及流量中的至少任一者进行测定的流量计。流路115可以设有用于对在流路115内流动的培养液进行取样的取样部。取样部除了取样时以外是关闭的。

[0799] 培养槽111和多孔膜112构成了培养液循环的路径的至少一部分。另外,流路113、114构成了培养液循环的路径的至少一部分。

[0800] 培养槽111可以连接有用于向培养槽111供给培养液的流路116。流路116例如连接于收容培养液的培养液罐216。流路116例如设有用于将培养液输送至培养槽111的泵126。例如,泵125和泵126以用多孔膜112进行了过滤且不返回培养槽111的培养液的量与供给至培养槽111的培养液的量达到相同的方式进行控制。该控制可以如下进行:使用设置于培养槽111的液面传感器(水平传感器)观测液面高度并使液面高度保持固定;或者,测定包括培养液在内的培养槽111的总重量并使重量保持固定。

[0801] 培养槽111可以连接有用于向培养槽111供给含二氧化碳的空氣的流路117。流路117例如可以连接于收容含二氧化碳的空氣的容器217。另外,培养槽111可以连接有用于向培养槽111供给氧的流路118。流路118例如可以连接于收容氧的容器218。

[0802] 培养槽111可以连接有用于排出培养槽111内的至少一部分细胞的流路119。例如,通过使用流路119排出培养槽111内的至少一部分细胞,可使培养槽111内的培养液中的细胞密度保持恒定。由此可抑制细胞密度升高而培养液中的氧及培养液成分不足或杂质浓度升高。将排出培养槽111内的至少一部分细胞的步骤称为放流。需要说明的是,也可以使用流路119实施取样以进行培养槽111内的培养液的分析,但是取样并非以调整细胞密度为目的,因此与放流不同。

[0803] 培养槽111可以设有用于测定培养槽111内的培养液的温度的温度计、用于测定DO(溶解氧)的DO计及用于测定pH的pH计中的至少任一者。

[0804] [多孔膜的结构的确方法]

[0805] 多孔膜的液体接触表面结构中的孔的特征量、开口率、纤维直径及结构的各向异性可利用以下方法来确定。

[0806] [多孔膜的液体接触表面的图像的获得方法]

[0807] 多孔膜为中空纤维膜时,使用剃刀平行于纤维长度方向地将中空纤维膜中央切开

而露出内表面,用碳糊固定于扫描型电子显微镜(SEM)的观察试样台。对于制作的试样,使用钨涂布机(HPC-30W、株式会社Vacuum Device制)在施加电压调整旋钮设定4.5、放电时间3秒的条件下实施钨涂布,作为观察试样。按照下述条件对观察试样照射电子束,以图像的上下方向与中空纤维膜的纤维长度方向平行的方式调整视野角度。在仅由骨架树脂和孔构成的视野中,通过自动功能调整对比度。将图像上下方向包含5个以上且60个以下的最大的孔、图像横向包含7个以上且60个以下的最大的孔这种能够说明内表面孔径分布的倍率作为拍摄倍率。例如,后述的多孔膜的第1例中使用的中空纤维膜的内表面拍摄倍率为150倍、多孔膜的第2例中使用的中空纤维膜的内表面拍摄倍率为5k倍、多孔膜的第3例中使用的中空纤维膜的内表面拍摄倍率为3k倍。得到不存在由充液(Charge-up)所引起的结构变形也无异常对比度的状态的、由内表面树脂骨架和内表面孔构成且不包括试样台、碳糊及剃刀切割面的反射电子图像。需要说明的是,多孔膜为中空纤维膜以外的膜时,同样地拍摄液体接触表面即可。

[0808] (SEM装置条件)

[0809] SEM:株式会社日立高新技术制扫描型电子显微镜SU7000

[0810] 探针电流:Normal

[0811] 加速电压:1kV

[0812] 工作距离:6mm

[0813] 检测器:MD检测器(反射电子图像)

[0814] 图像尺寸:纵960×横1280像素

[0815] 对于一种中空纤维膜,分别使用3批次的中空纤维膜,对于各批次,获得无重叠的3个以上视野的SEM图像(共9个以上)。

[0816] [多孔膜的液体接触表面的开口率 C_0' 的计算方法]

[0817] 通过修剪而除去电子显微镜图像的标签(文字、标尺部分)。对于该图像,利用使用 5×5 的正方形核的中值滤波进行过滤处理后,通过Multi-Otsu法确定非0的2个阈值。将该阈值内大的值作为阈值且将阈值以下的像素设为黑、将其以外的像素设为白而进行图像二值化。需要说明的是,白的亮度为255、黑的亮度为0。对于二值化后的图像,使用 2×2 的正方形核进行一次闭合处理而除去噪声。对于得到的第1分析对象图像,将图像整体的总像素数设为 A_0 ,将黑色像素数设为 B_0 ,由以下的式(1)计算1个SEM图像的开口率 C_0 (%)。

[0818] $C_0 = B_0 \times 100 / A_0$ (1)

[0819] 关于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算开口率 C_0 。将这些开口率 C_0 的数平均值作为中空纤维膜内表面的开口率 C_0' 。

[0820] 以往,已知通过在过滤中使用开口率高的膜可抑制由堵塞导致的透水性能变差(国际公开2001/053213号)。但是,本发明人们进行了深入研究,结果确认在灌流培养中用于切向流过滤的多孔膜的开口率低的方式显示优异的过滤性能。虽然不受理论约束,但是认为这是由于,在灌流培养中的切向流过滤中,开口率低时,导致膜堵塞的物质不易从一次侧进入膜内部,导致膜堵塞的物质保留在一次侧。因此,液体接触表面的开口率小的方式有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0821] [多孔膜的液体接触表面的纤维直径 F' 的计算方法]

[0822] 对于第1分析对象图像,使用参考文献1(Gostick et al., (2019). PoreSpy: A

Python Toolkit for Quantitative Analysis of Porous Media Images. Journal of Open Source Software, 4(37), 1296.) 记载的python(3.7.10)的porespy库(2.0.2)的filters.local_thickness函数,将第一自变量设为第1分析对象图像、将第二自变量设为mode='dt' 并进行分析。filter.local_thickness函数是对第1分析对象图像中的白色像素进行分析的函数,因此在对第1分析对象图像进行分析时,计算作为树脂骨架的直径的纤维直径(单位:像素)。将直径(单位:像素)乘以像素分辨率(单位:m/像素)而作为直径(单位:m)。可以使用白色像素的总数 D_0 、得到的全部直径的合计 E_0 通过下述式(2)来表示1个SEM图像中的纤维直径 F 。

$$[0823] \quad F = E_0 / D_0 \quad (2)$$

[0824] 通过对各像素给出直径, F 成为SEM图像中的纤维直径的加权平均。对于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算纤维直径 F 。将这些全部SEM图像的纤维直径 F 的数平均值作为中空纤维膜内表面的纤维直径 F' 。

[0825] 在此,在filters.local_thickness函数中使用的局部厚度法中,如图2所示,通过从大到小地依次向轮廓所包围的区域中填充圆形而求出直径。因此,如图3所示,要填充圆501的轮廓500所包围的区域并非必需为圆形。另外,如图4所示,轮廓502所包围的区域并非必需被线段完全包围的闭合区域。对于形成了各种形状的多孔膜表面的纤维、膜孔,均可以计算过滤中使用的有效直径。以下的使用filters.local_thickness函数的方法也同样。

[0826] [多孔膜的液体接触表面的孔径 I' 的计算方法]

[0827] 对第1分析对象图像进行白黑转换,得到使第1分析对象图像中的白像素变成黑色、使第1分析对象图像中的黑像素变成白色的图像即第2分析对象图像。使用参考文献1记载的python(3.7.10)的porespy(2.0.2)库的filters.local_thickness函数,将第一自变量设为第2分析对象图像、将第二自变量设为mode='dt' 而进行分析。filter.local_thickness函数是对第2分析对象图像中的白色像素进行分析的函数,因此在对第2分析对象图像进行分析时,可计算孔径(单位:像素)。将直径(单位:像素)乘以像素分辨率(单位:m/像素),作为直径(单位:m)。可以使用白色像素的总数 G 、得到的全部直径的合计 H 用下述式(3)来表示1个SEM图像中的孔径 I 。通过对各像素给出直径,孔径 I 成为SEM图像中的孔径的加权平均。

$$[0828] \quad I = H / G \quad (3)$$

[0829] 对于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算孔径 I 。将这些全部SEM图像的孔径 I 的数平均值作为中空纤维膜内表面的孔径 I' 。

[0830] [多孔膜的液体接触表面的孔径的变异系数 V 的计算方法]

[0831] 将上述的全部SEM图像的孔径 I 的标准偏差设为 S ,由下述式(4)来给出孔径 I 的变异系数 V 。

$$[0832] \quad V = S / I' \quad (4)$$

[0833] 孔径的变异系数大意味着孔径的偏差大。一般认为,如果孔径的偏差大,则在存在各种尺寸、各种状态的夹杂物的细胞培养液中,夹杂物容易被吸引到多孔膜表面,成为夹杂物在多孔膜表面堆积的据点。因此,液体接触表面的孔径的变异系数小的方式有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0834] [多孔膜的液体接触表面的孔径/纤维直径J'的计算]

[0835] 使用各SEM图像中的孔径I和纤维直径F,由下述式(5)来给出孔径/纤维直径比J。

[0836] $J = I/F$ (5)

[0837] 对于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算孔径/纤维直径比J。将这些全部SEM图像中的孔径/纤维直径比J的数平均值作为中空纤维膜内表面的孔径/纤维直径J'。多孔膜的液体接触表面的孔径与纤维直径的比(孔径/纤维直径)是使用纤维直径对于过滤而言有效的孔径标准化而得的值。

[0838] 认为用纤维直径标准化的孔径小则导致膜堵塞的物质不易从一次侧进入膜内部,导致膜堵塞的物质保留在一次侧。因此,液体接触表面的孔径/纤维直径小的方式有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0839] [多孔膜的液体接触表面存在的孔的长径/短径M'的计算]

[0840] 提取第2分析对象图像中独立的白色区域。对于每个提取出的白色区域,提取上下左右的任意方向上相邻的像素为黑色的白色像素,从而进行各区域的轮廓检测。如图5所示,对于该轮廓,将也考虑了旋转的外切矩形中面积最小的矩形作为外切矩形。将外切矩形的4条边中短边的长度设为短径K、长边的长度设为长径L,由下述的式(6)来给出某个轮廓的表示长径/短径的M。

[0841] $M = L/K$ (6)

[0842] 对于1个SEM图像中包含的全部轮廓,计算M(长径/短径),将其算术平均值作为M'。对于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算M'。将这些全部SEM图像中的M'的数平均值作为中空纤维膜内表面存在的孔的长径/短径的平均值M''。多孔膜的液体接触表面的孔的长径与短径的比(长径/短径)为液体接触表面的孔的各向异性的指标。

[0843] [多孔膜的液体接触表面的结构各向异性度Z'的测定]

[0844] 在第1分析对象图像中,提取以左上端顶点为一端的 512×512 像素的分析对象图像 O_L 以及以左下端顶点为一端的与 O_L 等尺寸的分析对象图像 P_L 、以右上端顶点为一端的与 O_L 等尺寸的分析对象图像 Q_L 、以右下端顶点为一端的与 O_L 等尺寸的分析对象图像 R_L 。对于分析对象图像 O_L ,进行使中心与 O_L 相同的直径512像素的圆的外侧为黑色的遮蔽处理,得到用于FFT分析的第3分析对象图像。将第3分析对象图像转换为亮度矩阵后,使用python(3.7.10)的Numpy(1.20.3)库的fft.fft2函数进行二维高速傅里叶变换,得到矩阵 T_S 。其中,fft.fft2函数的第一自变量使用第3分析对象图像,其它使用缺省设定。之后对矩阵 T_S 使用Numpy(1.20.3)的fft.fftshift函数,得到使低频率成分成为中心的重排的矩阵T。其中,fft.fftshift函数的第一自变量使用矩阵 T_S ,其它使用缺省设定。之后,通过下述式(7)得到功率谱U。

[0845] $U = 20 \times \log(T)$ (7)

[0846] 对于得到的功率谱U,使用python(3.7.10)的OpenCV(4.5.2)库的warpPolar函数进行极坐标变换,由此得到以功率谱的中心为原点的 360×360 的矩阵 T_V 。其中,将图6所示的图像横向作为极坐标的 0° ,向 θ 方向进行极坐标变换。之后,得到表示矩阵 T_V 的每行的强度平均的矩阵 T_W 。矩阵 T_W 为1列的矩阵,对应于每个角度的强度平均。另外,强度平均为数平均值。将矩阵 T_W 的全部要素相加并除以要素的个数,由此得到矩阵 T_W 的要素平均。将矩阵 T_W

除以要素平均,得到矩阵 T_Y 。

[0847] 设 n 为任意的自然数,将矩阵 T_Y 中的第 n 行的要素表示为 Y_n 时,由下述的式(8)来给出功率谱中的 180° 附近的强度平均 X_{180} 。

$$[0848] \quad X_{180} = (Y_{178} + Y_{179} + Y_{180} + Y_{181} + Y_{182}) / 5 \quad (8)$$

[0849] 另外,由下述的式(9)来给出功率谱中的 90° 附近的强度平均 X_{90} 。

$$[0850] \quad X_{90} = (Y_{88} + Y_{89} + Y_{90} + Y_{91} + Y_{92}) / 5 \quad (9)$$

[0851] 使用这些,由下述的式(10)来给出分析对象图像 O_I 的结构各向异性度 Z_0 。

$$[0852] \quad Z_0 = X_{90} / X_{180} \quad (10)$$

[0853] 将通过与上述同样的方法对分析对象图像 P_I 、 Q_I 、 R_I 进行分析而得的结构各向异性度表示为 Z_P 、 Z_Q 、 Z_R 时,由下述的式(11)来给出1个SEM图像中的结构各向异性度 Z 。

$$[0854] \quad Z = (Z_0 + Z_P + Z_Q + Z_R) / 4 \quad (11)$$

[0855] 对于一种中空纤维膜,使用3批次各3个视野(合计9个)以上SEM图像来计算结构各向异性度 Z 。将这些全部SEM图像中的结构各向异性度 Z 的数平均值作为中空纤维膜的液体接触表面的结构各向异性度 Z' 。多孔膜表面的结构各向异性度 Z' 为1时,表示孔相对于图像的纵轴方向及横轴方向均匀地取向、膜结构的各向异性小。结构各向异性度 Z' 大于1时,表示膜结构沿着图像的横轴方向进行取向。结构各向异性度 Z' 小于1时,表示膜结构沿着图像的纵轴方向进行取向。

[0856] [多孔膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值的计算方法]

[0857] (截面的制作)

[0858] 将中空纤维膜用碳糊固定于试样台后,利用离子研磨装置E-3500(株式会社日立高新技术制)按照下述的截面制作条件制作膜厚方向的截面。截面是Ar离子束从中空纤维膜的外表面贯通至内表面、树脂骨架无热致变形、未附着通过溅射而成的试样片且平滑的截面。需要说明的是,多孔膜为中空纤维膜以外的膜时,膜厚方向的截面也可以同样地制作。

[0859] (截面制作条件)

[0860] 加速电压:3kV

[0861] 照射电流:20 μ A

[0862] (截面SEM观察)

[0863] 使用钹涂布机(HPC-30W、株式会社Vacuum Device制),在施加电压调整旋钮设定4.5、放电时间3秒的条件下在制作的试样上实施钹涂布,作为观察试样。按照下述观察条件对观察试样照射电子束,在仅由骨架树脂和孔构成的视野中通过自动功能调整对比度。另外,将使截面中的平均孔径最小的位置处平均孔径成为10至20像素的倍率作为拍摄倍率。例如,后述的多孔膜的第1例及第2例的截面拍摄倍率为5k倍、多孔膜的第3例中使用的中空纤维膜的截面拍摄倍率为3k倍。在上述条件下使外表面与SEM图像右边对齐,得到中空纤维膜厚度方向与SEM图像横向平行的第1反射电子图像。需要说明的是,该反射电子图像是对焦于平滑截面的图像,是无充液所致的结构变形、异常对比度的图像。需要说明的是,多孔膜为中空纤维膜以外的膜时,也可以同样地拍摄膜厚方向的截面。

[0864] [观察条件]

[0865] SEM:株式会社日立高新技术制扫描型电子显微镜SU7000

[0866] 探针电流:Normal

[0867] 加速电压:1kV

[0868] 工作距离:3mm

[0869] 检测器:MD检测器(反射电子图像)

[0870] 图像尺寸:纵960×横1280像素

[0871] 然后,将第1反射电子图像的视野平行于膜厚方向地移动到内表面侧,得到第2反射电子图像。其中,使视野稍微重合,以使第2反射电子图像中的孔结构与第1反射电子图像中的孔结构平滑地连接。连续进行一边使视野沿着膜厚方向移动一边与之前的视野稍微重合地获得反射电子图像的工序,在反射电子图像中包含了内表面的时刻结束拍摄。

[0872] 通过修剪而除去所得到的反射电子图像的标签(文字、标尺部分)部,以孔结构平滑地相连接的方式合成所有的图像,由此得到1个截面SEM图像。其中,截面图像为矩形,连接时SEM图像存在纵向的错位时,在合成后通过修剪而除去。中空纤维膜截面原本为圆形,因此,目的是获得可充分近似为矩形的区域的高分辨率的截面。

[0873] 以左端为内表面、右端为外表面的方式对截面SEM图像进行修剪,得到第1截面SEM图像。第1截面SEM图像具有与第1反射电子图像相同的像素分辨率。以比截面树脂更亮的亮度观察到存在于孔的深度方向的树脂骨架时,可以手动涂布为暗色,使得在二值化的工序中深度方向的树脂骨架也被识别为孔的一部分。

[0874] (截面孔径的分析)

[0875] 通过以下的方法进行截面的孔径分析。在第1截面SEM图像内,提取包含左端一条边的宽100像素的第1区域。以下,提取的全部区域的高度与第1截面SEM图像相等。计算第1区域中包含的多个孔的最大直径、孔径的变异系数、平均孔径及开口率。对于第1区域,利用使用 5×5 的正方形核的中值滤波进行过滤处理后,通过Multi-Otsu法确定非0的2个阈值。在该阈值内,将大的值作为阈值且将阈值以下的像素设为白、将其以外的像素设为黑而进行图像二值化。其中,白的亮度为255、黑的亮度为0。对于二值化后的图像,使用 2×2 的正方形核进行一次闭合处理而除去噪声。对于得到的分析对象图像,使用python(3.7.10)的porespy(2.0.2)库的filters.local_thickness函数,将第一自变量设为分析对象图像、将第二自变量设为mode='dt'而进行分析。filters.local_thickness函数是对分析对象图像中的白色像素进行分析的函数,因此可计算孔径(单位:像素)。将孔径(单位:像素)乘以像素分辨率(单位:m/像素),作为孔径(单位:m)。对于全部像素给出孔径,将其中最大的孔径作为第1区域的最大孔径 $I_{\max(1)}$ 。

[0876] 将分析对象图像中的孔径分布中的孔径的变异系数作为第1区域的变异系数 V_1 。进而,使用白色像素的总数 D_1 、对全部像素给出的孔径的合计 E_1 ,由以下的式(12)来给出所提取的区域的平均孔径 I_1 。

$$[0877] \quad I_1 = E_1 / D_1 \quad (12)$$

[0878] 另外,使用第1区域的总像素数 A_1 由以下的式(13)来给出开口率 C_1 (%)。

$$[0879] \quad C_1 = D_1 \times 100 / A_1 \quad (13)$$

[0880] 当第1区域的孔径的变异系数 V_1 处于大于0.3且小于0.5的规定范围内时,将与左端一条边垂直的方向的第1区域的宽度100像素的中央作为第1区域的中心。当孔径的变异系数 V_1 大于规定范围时,将第1区域的宽度 W_1 按照下述的式(14)那样缩小,直至孔径的变异

系数 V_1 处于规定范围内为止,然后重新进行最大孔径 $I_{\max(1)}$ 、变异系数 V_1 、平均孔径 I_1 、开口率 C_1 的计算。需要说明的是,将第1区域的宽度 W_1 的中央作为第1区域的中心。式(14)中, N_1 表示重新进行区域获取直至达到规定范围内的操作的次数。

$$[0881] \quad W_1 = (10 - 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (14)$$

[0882] 孔径的变异系数 V_1 小于规定范围时,按照式(15)扩大第1区域的宽度 W_1 ,直至孔径的变异系数 V_1 处于规定范围内为止,然后重新进行最大孔径 $I_{\max(1)}$ 、变异系数 V_1 、平均孔径 I_1 、开口率 C_1 的计算。需要说明的是,将第1区域的宽度 W_1 的中央作为第1区域的中心。式(15)中, N_1 表示重新进行区域获取直至达到规定范围内的操作的次数。

$$[0883] \quad W_1 = (10 + 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (15)$$

[0884] 与第1区域中心坐标对应地记录变异系数 V_1 满足规定范围的最终确定的平均孔径 I_1 、开口率 C_1 。

[0885] 此后,将 n 设为以0为初始值的整数,在与第1截面SEM图像的左端一条边垂直的方向上距离第 $n+1$ 区域的中心为100像素处设置第 $n+2$ 区域的中心。使用第 $n+1$ 区域中包含的孔径的最大值 $I_{\max(n+1)}$,通过式(16)确定第 $n+2$ 区域的宽度 W_{n+2} 。

$$[0886] \quad W_{n+2} = 10 \times I_{\max(n+1)} \quad (16)$$

[0887] 计算第 $n+2$ 区域中包含的多个轮廓的最大直径及孔径的变异系数。对第 $n+2$ 区域,利用使用 5×5 的正方形核的中值滤波进行过滤处理后,通过Multi-Otsu法确定非0的2个阈值。将在该阈值内大的值作为阈值且将阈值以下的像素设为白、将其以外的像素设为黑而进行图像二值化。其中,白的亮度为255、黑的亮度为0。对于二值化后的图像,使用 2×2 的正方形核进行一次闭合处理而除去噪声。对于得到的分析对象图像,使用python(3.7.10)的porespy(2.0.2)库的filters.local_thickness函数,将第一自变量设为分析对象图像、将第二自变量设为mode='dt'而进行分析。filters.local_thickness函数是对分析对象图像中的白色像素进行分析的函数,因此可计算孔径(单位:像素)。对孔径(单位:像素)乘以像素分辨率(单位:m/像素),作为孔径(单位:m)。对全部像素给出孔径,将其中最大的孔径作为上述第 $n+2$ 区域的最大孔径 $I_{\max(n+2)}$ 。

[0888] 将分析对象图像中的孔径分布中的孔径的变异系数作为第 $n+2$ 区域的变异系数 V_{n+2} 。进而,使用白色像素的总数 D_{n+2} 、对全部像素给出的孔径的合计 E_{n+2} ,由以下的式(17)来给出第 $n+2$ 区域的平均孔径 I_{n+2} 。

$$[0889] \quad I_{n+2} = E_{n+2} / D_{n+2} \quad (17)$$

[0890] 另外,使用白色像素的总数 D_{n+2} 、第 $n+2$ 区域的总像素数 A_{n+2} ,由以下的式(18)来给出开口率 C_{n+2} (%)。

$$[0891] \quad C_{n+2} = D_{n+2} \times 100 / A_{n+2} \quad (18)$$

[0892] 当第 $n+2$ 区域中的孔径的变异系数 V_{n+2} 处于大于0.3且小于0.5的规定范围内时,保持与左端一条边垂直的方向的第 $n+2$ 区域的宽度 W_{n+2} 。当孔径的变异系数 V_{n+2} 大于规定范围时,在保持第 $n+2$ 区域的中心的状态下,按照式(19)缩小第 $n+2$ 区域的宽度 W_{n+2} 使得直径的变异系数 V_{n+2} 处于上述规定范围内,然后重新计算最大孔径 $I_{\max(n+2)}$ 、变异系数 V_{n+2} 、平均孔径 I_{n+2} 、开口率 C_{n+2} 。式(19)中, N_{n+2} 表示重新进行区域获取直至达到规定范围内的操作的次数。

$$[0893] \quad W_{n+2} = (10 - 0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)} \quad (19)$$

[0894] 当直径的变异系数小于规定范围时,在保持第 $n+2$ 区域的中心的状态下,按照式

(20) 扩大第 $n+2$ 区域的宽度 W_{n+2} 直至直径的变异系数达到规定范围内,然后重新计算最大孔径 $I_{\max(n+2)}$ 、变异系数 V_{n+2} 、平均孔径 I_{n+2} 、开口率 C_{n+2} 。式(20)中, N_{n+2} 表示重新进行区域获取直至达到规定范围内的操作的次数。

$$[0895] \quad W_{n+2} = (10 + 0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)} \quad (20)$$

[0896] 与第 $n+2$ 区域中心坐标对应地记录变异系数 V_{n+2} 满足规定范围的最终确定的平均孔径 I_{n+2} 、开口率 C_{n+2} 。

[0897] 此后对 n 加1,计算第 $n+1$ 区域的平均孔径 I_{n+1} 及开口率 C_{n+1} ,反复进行直至第 $n+2$ 区域中心超过第1截面SEM图像的右端一条边为止。之后,将所记录的平均孔径 I_{n+1} 中的、对应的开口率 C_{n+1} 为80%以上的点排除。另外,比较将平均孔径 I_{n+1} 相对于区域中心坐标作图而得的图表与第1截面SEM图像,将值明显不自然的点删除。将删除了不要的点而得到的平均孔径 I_{n+1} 中的膜厚方向的平均孔径的最大值设为 $I_{\max}$ 、将膜厚方向的平均孔径的最小值设为 $I_{\min}$,由以下的式(21)来给出多孔膜的膜厚方向的一次侧表面至二次侧表面的平均孔径的最大值与最小值的比(最大值/最小值) R 。

$$[0898] \quad R = I_{\max} / I_{\min} \quad (21)$$

[0899] 对于一种中空纤维膜,计算3个以上批次的 R 。将其数平均值作为多孔膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值 R' 。

[0900] 平均孔径的最大值/最小值 R' 越大于1,表明多孔膜的膜厚方向上的孔径变动越大。平均孔径的最大值/最小值 R' 的值越接近1,则表示多孔膜的孔径在膜厚方向上越没有变动。

[0901] 多孔膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值 R' 反应了多孔膜的孔径在膜厚方向的变动,因此与多孔膜内部的膜堵塞发展的机理密切相关。因此,虽然不受理论约束,但是认为在多孔膜的液体接触表面的结构特征、过滤条件之间存在显示优异过滤性能的适合组合。

[0902] [多孔膜的排除孔径]

[0903] 排除孔径例如是指,当使用多孔中空纤维膜对分散有一定粒径的颗粒的颗粒分散液进行过滤时,该颗粒的透过排除率为90%时的颗粒粒径。有时也称为最小孔径。在确定排除孔径时,将聚苯乙烯胶乳颗粒(JSR株式会社制、SIZE STANDARD PARTICLES)以颗粒浓度0.01质量%的方式分散于0.5质量%的十二烷基硫酸钠水溶液(和光纯药工业株式会社制),由此制备胶乳颗粒分散液。使用多孔中空纤维膜过滤胶乳颗粒分散液,测定过滤前后的胶乳颗粒的浓度变化。一边改变胶乳粒径一边进行该测定,由此制作胶乳颗粒的排除曲线。从该排除曲线读出可排除90%透过的粒径,将该粒径作为排除孔径。

[0904] [多孔膜的膜厚]

[0905] 中空纤维膜的内径(μm)及外径(μm)可以如下测定:将中空纤维膜薄薄地切成圆管状,用光学显微镜(株式会社基恩士制、VHX-7000)观察切片而测定。另外,可以由内径 W_I 及外径 W_0 使用下述的式(22)计算中空纤维膜的膜厚 W_{TH} (μm)。

$$[0906] \quad W_{\text{TH}} = (W_0 - W_I) / 2 \quad (22)$$

[0907] [剪切应力]

[0908] 多孔膜的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力 SS 如下述式(23)所示由在中空纤维膜的中空部所流动的培养液的粘度 VC ($\text{Pa} \cdot \text{s}$)和剪切速度 SV ($/\text{s}$)的积来

给出。

$$[0909] \quad SS = VC \times SV \quad (23)$$

[0910] 培养液的粘度例如可能受到培养液的温度、培养液的组成及培养液中的细胞密度的影响。培养液可能包含的消泡用高分子聚合物尤其影响培养液的粘度。

[0911] 虽然不受理论约束,但是在牛顿流体的层流条件下,中空纤维膜的中空部内的培养液的流动为哈根-普瓦耶流动,如图7所示,中空纤维膜的中空部内的培养液的流速分布是以中空纤维膜的中空部的中心为轴的二次曲线。培养液的剪切速度为该二次曲线的斜率。培养液的剪切速度SV在中空纤维膜的液体接触表面达到最大SV_{max},将LV设为培养液的线速度(m/s),将W_I设为中空纤维膜的中空部的内径(m),由下述式(24)来给出。如图7所示,剪切应力也在中空纤维膜的液体接触表面达到最大SS_{max}。

$$[0912] \quad SV_{\max} = 8LV/W_I \quad (24)$$

[0913] 需要说明的是,本实施方式中,即使培养液的流动为牛顿流体的层流条件以外的例如紊流,也由上述式(23)计算剪切应力。

[0914] 含有细胞的培养液在中空纤维膜的中空部流动时,如图8所示,在中空纤维膜的内侧表面(一次侧表面)形成细胞密度高的密度极化层。另外,细胞在中空纤维膜的内侧表面(一次侧表面)堆积而形成滤饼层。密度极化层及滤饼层不会导致中空纤维膜的透过液的流量降低,但引起细胞产物的透过率的降低。另外,当培养液中包含的物质导致中空纤维膜内部堵塞时,中空纤维膜的透过液的流量降低,且细胞产物的透过率降低。抗体等细胞产物是非常昂贵的,透过率稍有降低也会对生物药品成本带来很大影响。

[0915] [多孔膜中的透过率]

[0916] 将用多孔膜过滤之前的培养液中的细胞产物的浓度设为Q₁,将用多孔膜进行了过滤之后的培养液中的细胞产物的浓度设为Q₂,由下述式(25)来给出细胞产物的透过率P(%)。

$$[0917] \quad P = Q_2 \times 100 / Q_1 \quad (25)$$

[0918] [多孔膜中的跨膜压差]

[0919] 中空纤维膜内部的堵塞可以通过跨膜压差来评价。将供给于中空纤维膜的一次侧的培养液的压力设为O_{1i},将未用中空纤维膜过滤而直接通过中空纤维膜的一次侧的培养液的压力设为O_{1o},将用中空纤维膜过滤且从二次侧排出的培养液的压力设为O₂,由下述式(26)来给出中空纤维膜中的跨膜压差O_m。

$$[0920] \quad O_m = (O_{1i} + O_{1o}) / 2 - O_2 \quad (26)$$

[0921] 中空纤维膜内部的堵塞程度越高,则跨膜压差越高。

[0922] [多孔膜的第1例]

[0923] 在多孔膜的第1例中,液体接触表面的开口率例如为57.5%以下、55%以下或52.5%以下。另外,开口率例如为1%以上、5%以上或10%以上。另外,开口率例如为1%以上且57.5%以下、5%以上且57.5%以下、10%以上且57.5%以下、1%以上且55%以下、5%以上且55%以下、10%以上且55%以下、1%以上且52.5%以下、5%以上且52.5%以下或10%以上且52.5%以下。在多孔膜的第1例中,开口率小时有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0924] 在多孔膜的第1例中,液体接触表面的结构各向异性度例如为0.97以上、0.975以

上、0.98以上、0.985以上或0.99以上。另外,液体接触表面的结构各向异性度例如为1.03以下、1.025以下、1.02以下、1.015以下或1.01以下。另外,液体接触表面的结构各向异性度例如为0.97以上且1.03以下、0.975以上且1.025以下、0.98以上且1.02以下、0.985以上且1.015以下或0.99以上且1.01以下。在多孔膜的第1例中,液体接触表面的各向异性小时有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0925] 在多孔膜的第1例中,液体接触表面的孔的长径/短径例如为1以上或1.05以上。另外,孔的长径/短径例如为1.8以下、1.75以下、1.7以下或1.65以下。另外,孔的长径/短径例如为1以上且1.8以下、1以上且1.75以下、1以上且1.7以下、1以上且1.65以下或1.05以上且1.65以下。在多孔膜的第1例中,液体接触表面的孔的各向异性小时有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0926] 在多孔膜的第1例中,液体接触表面的孔径/纤维直径例如为0.05以上、0.1以上、0.2以上、0.3以上、0.4以上或0.5以上。液体接触表面的孔径/纤维直径例如为1.3以下、1.25以下、1.2以下、1.15以下或1.1以下。液体接触表面的孔径/纤维直径例如为0.05以上且1.3以下、0.1以上且1.3以下、0.2以上且1.3以下、0.3以上且1.3以下、0.4以上且1.25以下、0.4以上且1.2以下或0.5以上且1.1以下。在多孔膜的第1例中,孔径/纤维直径小时有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0927] 在多孔膜的第1例中,液体接触表面的孔径的变异系数为0以上、0.01以上、0.03以上或0.05以上。另外,孔径的变异系数为0.5以下、0.49以下、0.48以下或0.47以下。另外,孔径的变异系数为0以上且0.5以下、0.01以上且0.5以下、0.03以上且0.5以下、0.05以上且0.5以下、0.01以上且0.49以下、0.03以上且0.48以下或0.05以上且0.47以下。多孔膜的第1例中,液体接触表面的孔径的偏差小时有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。

[0928] 在多孔膜的第1例中,计算在自多孔膜的膜表面起的膜厚方向上距离相等的部分的平均孔径时的最大值和最小值的比(最大值/最小值)为3以上、5以上或10以上。另外,平均孔径的最大值/最小值为1000以下、500以下或100以下。另外,平均孔径的最大值/最小值为3以上且1000以下、5以上且1000以下、10以上且1000以下、3以上且500以下、5以上且500以下、10以上且500以下、3以上且100以下、5以上且100以下或10以上且100以下。平均孔径的最大值/最小值越大于1,表示多孔膜的孔径在膜厚方向上的变动越大。

[0929] 在多孔膜的第1例中,多孔膜可以为中空纤维膜。中空纤维膜的多孔结构可以具有在膜厚方向上从一次侧向二次侧平均孔径变小的倾斜结构。具有倾斜结构的中空纤维膜中,一次侧表面的平均孔径大于二次侧表面的平均孔径,孔径从一次侧表面向最小孔径层逐渐变小。需要说明的是,在一次侧表面和二次侧表面之间可以具有孔径不变的部分。具有倾斜结构的中空纤维膜中,孔径在膜厚方向上的分布不对称。将中空纤维膜的一次侧表面附近的孔径相对大的层称为粗大层。将中空纤维膜的二次侧表面附近的孔径相对小的层称为致密层。孔径最小的最小孔径层包含在致密层中。

[0930] 在多孔膜的第1例中,具有倾斜结构的中空纤维膜中的一次侧表面的平均孔径例如为1 μm 以上、5 μm 以上、10 μm 以上或15 μm 以上。另外,一次侧表面的平均孔径例如为140 μm 以下、120 μm 以下、100 μm 以下或80 μm 以下。一次侧表面的平均孔径例如为1 μm 以上且140 μm 以下、5 μm 以上且120 μm 以下、10 μm 以上且100 μm 以下、15 μm 以上且100 μm

以下或 $15\mu\text{m}$ 以上且 $80\mu\text{m}$ 以下。通过使一次侧表面的孔径为 $1\mu\text{m}$ 以上,有容易得到将除去物保留在膜内部的深度过滤效果的倾向,并且有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的倾向。另外,通过使一次侧表面的孔径为 $140\mu\text{m}$ 以下,有容易保持中空纤维膜的强度的倾向。

[0931] 在多孔膜的第1例中,具有倾斜结构的中空纤维膜中的二次侧表面的平均孔径例如为 $0.1\mu\text{m}$ 以上、 $0.2\mu\text{m}$ 以上或 $0.3\mu\text{m}$ 以上。另外,平均孔径例如为 $20\mu\text{m}$ 以下、 $15\mu\text{m}$ 以下、 $10\mu\text{m}$ 以下、 $5\mu\text{m}$ 以下或 $2\mu\text{m}$ 以下。二次侧表面的平均孔径例如为 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $20\mu\text{m}$ 以下、 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $15\mu\text{m}$ 以下、 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下、 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $5\mu\text{m}$ 以下、 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $2\mu\text{m}$ 以下、 $0.2\mu\text{m}$ 以上且 $15\mu\text{m}$ 以下、 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下、 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $5\mu\text{m}$ 以下或 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $2\mu\text{m}$ 以下。

[0932] 在多孔膜的第1例中,具有倾斜结构的中空纤维膜的排除孔径例如为 $0.05\mu\text{m}$ 以上、 $0.1\mu\text{m}$ 以上、 $0.2\mu\text{m}$ 以上或 $0.3\mu\text{m}$ 以上。另外,具有倾斜结构的中空纤维膜的排除孔径例如为 $20\mu\text{m}$ 以下、 $10\mu\text{m}$ 以下、 $5\mu\text{m}$ 以下、 $3\mu\text{m}$ 以下、 $1\mu\text{m}$ 以下、 $0.8\mu\text{m}$ 以下或 $0.5\mu\text{m}$ 以下。另外,中空纤维膜的排除孔径例如为 $0.05\mu\text{m}$ 以上且 $20\mu\text{m}$ 以下、 $0.1\mu\text{m}$ 以上且 $10\mu\text{m}$ 以下、 $0.2\mu\text{m}$ 以上且 $5\mu\text{m}$ 以下、 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $3\mu\text{m}$ 以下、 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $1\mu\text{m}$ 以下、 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $0.8\mu\text{m}$ 以下或 $0.3\mu\text{m}$ 以上且 $0.5\mu\text{m}$ 以下。排除孔径为 $0.05\mu\text{m}$ 以上时,有能够抑制透过阻力、抑制过滤所需要的压力、抑制由微生物颗粒的破坏变形引起的膜面堵塞及过滤效率降低等的倾向。另外,排除孔径为 $20\mu\text{m}$ 以下时,有得到充分的分级性的倾向。

[0933] 在多孔膜的第1例中,具有倾斜结构的中空纤维膜可以在二次侧表面附近包含孔径最小的最小孔径层。中空纤维膜中的最小孔径与排除孔径大体上相同。

[0934] 在多孔膜的第1例中,中空纤维膜的中空部的内径例如为 $1000\mu\text{m}$ 以上、 $1100\mu\text{m}$ 以上、 $1200\mu\text{m}$ 以上或 $1300\mu\text{m}$ 以上。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为 $3000\mu\text{m}$ 以下、 $2500\mu\text{m}$ 以下、 $2000\mu\text{m}$ 以下、 $1900\mu\text{m}$ 以下、 $1800\mu\text{m}$ 以下、 $1700\mu\text{m}$ 以下、 $1600\mu\text{m}$ 以下或 $1500\mu\text{m}$ 以下。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为 $1000\mu\text{m}$ 以上且 $3000\mu\text{m}$ 以下、 $1000\mu\text{m}$ 以上且 $2500\mu\text{m}$ 以下、 $1000\mu\text{m}$ 以上且 $2000\mu\text{m}$ 以下、 $1100\mu\text{m}$ 以上且 $1900\mu\text{m}$ 以下或 $1200\mu\text{m}$ 以上且 $1800\mu\text{m}$ 以下。中空部的内径为 $1000\mu\text{m}$ 以上时,有中空部的入口不易被细胞堵塞的倾向。中空部的内径为 $3000\mu\text{m}$ 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效的膜面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0935] 在多孔膜的第1例中,中空纤维膜的膜厚例如为 $100\mu\text{m}$ 以上、 $200\mu\text{m}$ 以上、 $300\mu\text{m}$ 以上或 $400\mu\text{m}$ 以上。另外,中空纤维膜的膜厚例如为 $1400\mu\text{m}$ 以下、 $1300\mu\text{m}$ 以下、 $1200\mu\text{m}$ 以下、 $1100\mu\text{m}$ 以下、 $1000\mu\text{m}$ 以下、 $900\mu\text{m}$ 以下、 $800\mu\text{m}$ 以下、 $700\mu\text{m}$ 以下、 $600\mu\text{m}$ 以下或 $500\mu\text{m}$ 以下。另外,中空纤维膜的膜厚例如为 $100\mu\text{m}$ 以上且 $1400\mu\text{m}$ 以下、 $200\mu\text{m}$ 以上且 $1200\mu\text{m}$ 以下或 $300\mu\text{m}$ 以上且 $1000\mu\text{m}$ 以下。膜厚为 $100\mu\text{m}$ 以上时,有容易保持中空纤维膜的强度的倾向。进而,有容易维持合适的过滤速度的倾向。另外,膜厚为 $1400\mu\text{m}$ 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效的膜面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0936] 在多孔膜的第1例中,中空纤维膜例如包含合成高分子膜。合成高分子例如为疏水性。作为合成高分子的例子,可列举聚砜,但是不限于此。通常,细胞培养液中包含的细胞、细胞碎片(detritus)等夹杂物具有疏水性表面。夹杂物通过疏水性相互作用被捕捉至中空纤维膜。由此,能够纯化包含细胞产物的细胞培养液。实施方式的中空纤维膜例如可以参考国际公开第2010/035793号中记载的方法来制造。

[0937] 本发明人们发现,这些多孔膜的第1例的多个液体接触表面结构会影响过滤性能。过滤中使用的多孔膜的液体接触表面具有任意的处于合适范围的结构特征量时,多个液体接触表面结构可分别单独发挥充分的效果。另外,将多个液体接触表面结构组合则发挥协同效应,这是不言而喻的。例如,由除去物在膜面堆积引起的膜孔堵塞一旦开始推进,则会以堆积物为基础而加速推进。因此,使用具有存在多个处于合适范围的结构特征量的液体接触表面的多孔膜是有效的。

[0938] (多孔膜的第2例)

[0939] 在多孔膜的第2例中,多孔膜的液体接触表面的开口率、液体接触表面的孔径的变异系数、液体接触表面的孔径/纤维直径、液体接触表面的结构各向异性度及液体接触表面的孔的长径/短径与多孔膜的第1例相同。在多孔膜的第2例中,多孔膜可以为中空纤维膜。中空纤维膜的多孔结构可以在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。实质上均质的均质结构是指平均孔径没有明显变化,是指计算在自膜表面起的膜厚方向上距离相等的部分的平均孔径时的最大值与最小值的比(最大值/最小值)为10以下、5以下或3以下的膜结构。平均孔径的最大值/最小值可以为1以上、1.01以上或1.05以上。另外,平均孔径的最大值/最小值可以为1以上且10以下、1以上且5以下、1以上且3以下、1.01以上且10以下、1.01以上且5以下、1.01以上且3以下、1.05以上且10以下、1.05以上且5以下或1.05以上且3以下。

[0940] 在多孔膜的第2例中,具有均质结构的中空纤维膜中的一次侧表面的平均孔径例如为0.05 μm 以上、0.1 μm 以上或0.15 μm 以上。另外,一次侧表面的平均孔径例如为10 μm 以下、5 μm 以下、1 μm 以下、0.9 μm 以下、0.8 μm 以下、0.7 μm 以下、0.6 μm 以下、0.5 μm 以下或0.4 μm 以下。一次侧表面的平均孔径例如为0.05 μm 以上且10 μm 以下、0.1 μm 以上且5 μm 以下、0.15 μm 以上且1 μm 以下、0.15 μm 以上且0.9 μm 以下、0.15 μm 以上且0.8 μm 以下、0.15 μm 以上且0.7 μm 以下、0.15 μm 以上且0.6 μm 以下、0.15 μm 以上且0.5 μm 以下或0.15 μm 以上且0.4 μm 以下。通过使一次侧表面的孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下,有容易保持中空纤维膜的强度且容易得到避免除去物进入膜内部的筛网过滤效果的倾向。

[0941] 在多孔膜的第2例中,具有均质结构的中空纤维膜的排除孔径例如为0.05 μm 以上、0.1 μm 以上或0.15 μm 以上。另外,具有均质结构的中空纤维膜的排除孔径例如为10 μm 以下、5 μm 以下、1 μm 以下、0.8 μm 以下、0.6 μm 以下、0.4 μm 以下、0.35 μm 以下、0.3 μm 以下或0.25 μm 以下。中空纤维膜的排除孔径例如为0.05 μm 以上且10 μm 以下、0.05 μm 以上且5 μm 以下、0.05 μm 以上且1 μm 以下、0.1 μm 以上且0.8 μm 以下、0.1 μm 以上且0.6 μm 以下、0.1 μm 以上且0.4 μm 以下、0.1 μm 以上且0.35 μm 以下、0.1 μm 以上且0.3 μm 以下、0.15 μm 以上且0.3 μm 以下或0.15 μm 以上且0.25 μm 以下。排除孔径为0.05 μm 以上时,有可以抑制透过阻力、抑制过滤所需要的压力、抑制由微生物颗粒的破坏变形引起的膜面堵塞及过滤效率降低等的倾向。另外,排除孔径为10 μm 以下时,有得到充分的分级性的倾向。

[0942] 在多孔膜的第2例中,中空纤维膜的中空部的内径例如为1000 μm 以上、1100 μm 以上、1200 μm 以上或1300 μm 以上。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为3000 μm 以下、2500 μm 以下、2000 μm 以下、1900 μm 以下、1800 μm 以下、1700 μm 以下、1600 μm 以下或1500 μm 以下。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为1000 μm 以上且3000 μm 以下、1000 μm 以上且2500 μm 以下、1000 μm 以上且2000 μm 以下、1100 μm 以上且1900 μm 以下或1200 μm 以上且1800 μm 以下。中空

部的内径为1000 μm 以上时,有中空部的入口不易被细胞堵塞的倾向。中空部的内径为3000 μm 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效的膜面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0943] 在多孔膜的第2例中,中空纤维膜的膜厚例如为100 μm 以上、200 μm 以上、300 μm 以上或400 μm 以上。另外,中空纤维膜的膜厚例如为1400 μm 以下、1300 μm 以下、1200 μm 以下、1100 μm 以下、1000 μm 以下、900 μm 以下、800 μm 以下、700 μm 以下、600 μm 以下或500 μm 以下。另外,中空纤维膜的膜厚例如为100 μm 以上且1400 μm 以下、200 μm 以上且1200 μm 以下或300 μm 以上且1000 μm 以下。膜厚为100 μm 以上时,有容易保持中空纤维膜的强度的倾向。进而,有容易维持合适的过滤速度的倾向。另外,膜厚为1400 μm 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效截面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0944] 在多孔膜的第2例中,中空纤维膜例如包含合成高分子膜。合成高分子例如为疏水性。作为合成高分子的例子,可列举聚偏氟乙烯,但是不限于此。

[0945] 本发明人们发现,这些多孔膜的第2例的多个液体接触表面结构会影响过滤性能。过滤中使用的多孔膜的液体接触表面具有任意的处于合适范围的结构特征量时,多个液体接触表面结构可分别单独发挥充分的效果。另外,将多个液体接触表面结构组合则发挥协同效应,这是不言而喻的。例如,由除去物在膜面堆积引起的膜孔堵塞一旦开始推进,则会以堆积物为基础而加速推进。因此,使用具有存在多个处于合适范围的结构特征量的液体接触表面的多孔膜是有效的。

[0946] [多孔膜为第1例及第2例时的剪切应力]

[0947] 在多孔膜的第1例及第2例中,均将多孔膜112的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为4.0N/m²以下。剪切应力可以为3.75N/m²以下、3.5N/m²以下、3.25N/m²以下或3.0N/m²以下。剪切应力可以为0N/m²以上、0.01N/m²以上、0.05N/m²以上或0.1N/m²以上。剪切应力可以为0N/m²以上且4.0N/m²以下、0.01N/m²以上且4.0N/m²以下、0.05N/m²以上且4.0N/m²以下、0.1N/m²以上且4.0N/m²以下、0N/m²以上且3.75N/m²以下、0.01N/m²以上且3.75N/m²以下、0.05N/m²以上且3.75N/m²以下、0.1N/m²以上且3.75N/m²以下、0N/m²以上且3.5N/m²以下、0.01N/m²以上且3.5N/m²以下、0.05N/m²以上且3.5N/m²以下、0.1N/m²以上且3.5N/m²以下、0N/m²以上且3.25N/m²以下、0.01N/m²以上且3.25N/m²以下、0.05N/m²以上且3.25N/m²以下、0.1N/m²以上且3.25N/m²以下、0N/m²以上且3.0N/m²以下、0.01N/m²以上且3.0N/m²以下、0.05N/m²以上且3.0N/m²以下或0.1N/m²以上且3.0N/m²以下。

[0948] 使用第1例及第2例的多孔膜时,通过将多孔膜112的液体接触表面处的由培养液产生的剪切应力设为4.0N/m²以下,能够抑制多孔膜112的细胞产物的透过率降低。

[0949] 参照图1,使用第1例及第2例的多孔膜时,可以基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为4.0N/m²以下的方式控制用多孔膜112过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。如上所述,剪切应力SS、培养液的粘度VC及剪切速度SV存在上述式(3)的关系。例如,可以预先获得培养液的粘度VC。需要说明的是,可以利用设置于流路113的粘度计进行测定。剪切速度SV可由线速度LV来计算,线速度LV例如可由泵123的输出来获得。需要说明的是,线速度LV也可以通过设置于流路113的流量计来测定。基于已知的培养液的粘度VC和获得的培养液的线速度LV或剪切速度SV可以测定培养液的剪切应力SS。

[0950] 例如,控制部301连接于泵123。使用第1例及第2例的多孔膜时,可以通过控制部

301控制泵123而控制在多孔膜112中流动的培养液的线速度,以剪切应力为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下的方式控制用多孔膜112过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0951] 使用第1例及第2例的多孔膜的实施方式中,虽然使多孔膜112中的剪切应力为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下,但不排除产生多孔膜112中的剪切应力为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的时期的情况。例如,由于泵的反馈控制的延迟,可能产生多孔膜112中的剪切应力为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上的时候。使用第1例及第2例的多孔膜时,只要整个细胞培养期的至少8成时间内多孔膜112中的剪切应力为 $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下即可。

[0952] [多孔膜为第1例时的细胞密度]

[0953] 在多孔膜的第1例中,利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度没有特别限定,可以为 5×10^7 个细胞/mL以下。细胞密度可以为 4.5×10^7 个细胞/mL以下、 4×10^7 个细胞/mL以下、 3.5×10^7 个细胞/mL以下、 3×10^7 个细胞/mL以下、 2.5×10^7 个细胞/mL以下、 2×10^7 个细胞/mL以下或 1.5×10^7 个细胞/mL以下。

[0954] 在多孔膜的第1例中,利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度没有特别限定,可以为 0.5×10^6 个细胞/mL以上。细胞密度可以为 1×10^6 个细胞/mL以上、 0.5×10^7 个细胞/mL以上或 1×10^7 个细胞/mL以上。

[0955] 在多孔膜的第1例中,利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度没有特别限定,可以为 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 5×10^7 个细胞/mL以下。细胞密度可以为 1×10^6 个细胞/mL以上且 5×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^7 个细胞/mL以上且 5×10^7 个细胞/mL以下、 1×10^7 个细胞/mL以上且 5×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 4.5×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 4×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 3.5×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 3×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 2.5×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 2×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^6 个细胞/mL以上且 1.5×10^7 个细胞/mL以下、 1×10^7 个细胞/mL以上且 3×10^7 个细胞/mL以下、 0.5×10^7 个细胞/mL以上且 3×10^7 个细胞/mL以下、 1×10^6 个细胞/mL以上且 3×10^7 个细胞/mL以下。

[0956] [多孔膜为第2例时的细胞密度]

[0957] 在多孔膜的第2例中,利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度没有特别限定,例如对 8×10^7 个细胞/mL以上、 8.5×10^7 个细胞/mL以上、 9×10^7 个细胞/mL以上、 9.5×10^7 个细胞/mL以上、 1×10^8 个细胞/mL以上、 1.1×10^8 个细胞/mL以上、 1.2×10^8 个细胞/mL以上、 1.3×10^8 个细胞/mL以上、 1.4×10^8 个细胞/mL以上、 1.5×10^8 个细胞/mL以上或 2×10^8 个细胞/mL以上的培养液进行过滤。

[0958] 使用第2例的多孔膜时,在利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度为 8×10^7 个细胞/mL以上的条件下,对多孔膜112中的细胞产物的透过率降低的抑制程度变大。

[0959] 通常,过滤对象液体中包含的颗粒越多则过滤膜的性能变化的发展越快。这是由于,液体中包含的颗粒越多则过滤膜上成为污垢的颗粒量越增加。但是,本发明人们进行深入研究的结果是,确认了第2例的多孔膜在培养液中包含的细胞的密度高时显示优异的过滤性能。虽然不受理论束缚,但是认为原因在于具有如下效果:第2例的多孔膜不易发生由除去物在膜面上堆积导致的膜孔堵塞,另一方面,大量存在于溶液中的细胞颗粒妨碍了会

在膜内部引起堵塞的污垢进入膜内部。因此,具有不易发生由除去物堆积于膜面导致的膜孔堵塞的结构的多孔膜有培养液中包含的细胞的密度高时膜内部的堵塞不易推进的倾向。但是,超过一定的上限时该倾向可能变弱。因此,细胞密度为 2×10^9 个细胞/mL以下。细胞密度可以为 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.4×10^9 个细胞/mL以下、 1.3×10^9 个细胞/mL以下、 1.2×10^9 个细胞/mL以下、 1.1×10^9 个细胞/mL以下、 1×10^9 个细胞/mL以下、 9×10^8 个细胞/mL以下、 8×10^8 个细胞/mL以下、 7×10^8 个细胞/mL以下、 6×10^8 个细胞/mL以下、 5×10^8 个细胞/mL以下、 4×10^8 个细胞/mL以下、 3×10^8 个细胞/mL以下。

[0960] 在多孔膜的第2例中,利用多孔膜112进行过滤的培养液中包含的细胞的密度没有特别限定,可以为 8×10^7 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下。细胞密度可以为 8.5×10^7 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 9×10^7 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 9.5×10^7 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1.1×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1.2×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1.3×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1.4×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 1.5×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 2×10^8 个细胞/mL以上且 2×10^9 个细胞/mL以下、 8×10^7 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 8.5×10^7 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 9×10^7 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 9.5×10^7 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.1×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.2×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.3×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.4×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 1.5×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 2×10^8 个细胞/mL以上且 1.5×10^9 个细胞/mL以下、 8×10^7 个细胞/mL以上且 1×10^9 个细胞/mL以下、 8×10^7 个细胞/mL以上且 5×10^8 个细胞/mL以下、 8×10^7 个细胞/mL以上且 3×10^8 个细胞/mL以下、 9×10^7 个细胞/mL以上且 3×10^8 个细胞/mL以下、 1×10^8 个细胞/mL以上且 1×10^9 个细胞/mL以下、 1×10^8 个细胞/mL以上且 5×10^8 个细胞/mL以下或 1×10^8 个细胞/mL以上且 3×10^8 个细胞/mL以下。

[0961] [多孔膜的第3例]

[0962] 在多孔膜的第3例中,多孔膜的液体接触表面的开口率、液体接触表面的孔径的变异系数、液体接触表面的孔径/纤维直径与多孔膜的第1例相同。

[0963] 在多孔膜的第3例中,液体接触表面的结构各向异性度为0.97以下、0.965以下、0.96以下或0.955以下。液体接触表面的结构各向异性度可以为0.3以上、0.5以上、0.7以上、0.8以上或0.9以上。液体接触表面的结构各向异性度可以为0.3以上且0.97以下、0.5以上且0.97以下、0.7以上且0.97以下、0.8以上且0.97以下、0.9以上且0.97以下、0.5以上且0.965以下、0.7以上且0.96以下或0.8以上且0.955以下。在多孔膜的第3例中,液体接触表面的各向异性大时有不易发生由除去物进入膜内部导致的膜内部堵塞的倾向。

[0964] 在多孔膜的第3例中,液体接触表面的孔的长径/短径例如为1.8以上、1.82以上、1.84以上、1.85以上、1.9以上或1.95以上。另外,孔的长径/短径例如为10以下、5以下、3以下或2.5以下。另外,孔的长径/短径例如为1.8以上且10以下、1.8以上且5以下、1.8以上且3以下、1.8以上且2.5以下、1.85以上且3以下、1.85以上且2.5以下、1.9以上且3以下或1.9以上且2.5以下。在多孔膜的第3例中,液体接触表面的孔的各向异性大时有不易发生由除去

物进入膜内部导致的膜内部堵塞的倾向。

[0965] 在多孔膜的第3例中,多孔膜可以为中空纤维膜。中空纤维膜的多孔结构可以在膜厚方向上具有从一次侧向二次侧实质上均质的均质结构。实质上均质的均质结构是指平均孔径没有明显变化,是指在计算自膜表面起的膜厚方向上距离相等的部分的平均孔径时的最大值与最小值的比(最大值/最小值)为10以下、5以下或3以下的膜结构。平均孔径的最大值/最小值可以为1以上、1.01以上或1.05以上。另外,平均孔径的最大值/最小值可以为1以上且10以下、1以上且5以下、1以上且3以下、1.01以上且10以下、1.01以上且5以下、1.01以上且3以下、1.05以上且10以下、1.05以上且5以下或1.05以上且3以下。

[0966] 在多孔膜的第3例中,具有均质结构的中空纤维膜中的一次侧表面的平均孔径例如为0.05 μm 以上、0.1 μm 以上、0.2 μm 以上、0.3 μm 以上、0.4 μm 以上、0.5 μm 以上或0.6 μm 以上。另外,平均孔径例如为10 μm 以下、5 μm 以下、1 μm 以下、0.95 μm 以下、0.9 μm 以下、0.85 μm 以下或0.8 μm 以下。另外,一次侧表面的平均孔径例如为0.05 μm 以上且10 μm 以下、0.1 μm 以上且5 μm 以下、0.2 μm 以上且1 μm 以下、0.3 μm 以上且0.95 μm 以下、0.4 μm 以上且0.9 μm 以下、0.5 μm 以上且0.85 μm 以下或0.6 μm 以上且0.8 μm 以下。通过使一次侧表面的孔径为0.05 μm 以上且10 μm 以下,有容易保持中空纤维膜的强度且容易得到避免除去物进入膜内部的筛网过滤效果的倾向。

[0967] 在多孔膜的第3例中,具有均质结构的中空纤维膜的排除孔径例如为0.05 μm 以上、0.1 μm 以上、0.2 μm 以上、0.3 μm 以上、0.4 μm 以上或0.5 μm 以上。另外,具有均质结构的中空纤维膜的排除孔径例如为10 μm 以下、5 μm 以下、1 μm 以下、0.9 μm 以下、0.8 μm 以下或0.7 μm 以下。另外,中空纤维膜的排除孔径例如为0.05 μm 以上且10 μm 以下、0.05 μm 以上且5 μm 以下、0.05 μm 以上且1 μm 以下、0.1 μm 以上且0.9 μm 以下、0.2 μm 以上且0.8 μm 以下、0.3 μm 以上且0.7 μm 以下、0.4 μm 以上且0.7 μm 以下或0.5 μm 以上且0.7 μm 以下。排除孔径为0.05 μm 以上时,有可以抑制透过阻力、抑制过滤所需要的压力、抑制由微生物颗粒的破坏变形引起的膜面堵塞及过滤效率降低等的倾向。另外,排除孔径为10 μm 以下时,有得到充分的分级性的倾向。

[0968] 在多孔膜的第3例中,中空纤维膜的中空部的内径例如为1000 μm 以上或1050 μm 以上。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为3000 μm 以下、2500 μm 以下、2000 μm 以下、1900 μm 以下、1800 μm 以下、1700 μm 以下、1600 μm 以下或1500 μm 以下。另外,中空纤维膜的中空部的内径例如为1000 μm 以上且3000 μm 以下、1000 μm 以上且2500 μm 以下、1000 μm 以上且2000 μm 以下、1100 μm 以上且1900 μm 以下或1200 μm 以上且1800 μm 以下。中空部的内径为1000 μm 以上时,有中空部的入口不易被细胞堵塞的倾向。中空部的内径为3000 μm 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效膜面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0969] 在多孔膜的第3例中,中空纤维膜的膜厚例如为100 μm 以上、200 μm 以上、300 μm 以上或400 μm 以上。另外,中空纤维膜的膜厚例如为1400 μm 以下、1300 μm 以下、1200 μm 以下、1100 μm 以下、1000 μm 以下、900 μm 以下、800 μm 以下、700 μm 以下、600 μm 以下或500 μm 以下。另外,中空纤维膜的膜厚例如为100 μm 以上且1400 μm 以下、200 μm 以上且1200 μm 以下或300 μm 以上且1000 μm 以下。膜厚为100 μm 以上时,有容易保持中空纤维膜的强度的倾向。进而,有容易维持合适的过滤速度的倾向。另外,膜厚为1400 μm 以下时,有构成过滤组件的中空纤维膜的数量变多、每个过滤组件的有效截面积变大、过滤性能优异的倾向。

[0970] 在多孔膜的第3例中,中空纤维膜例如包含合成高分子膜。合成高分子例如为疏水

性。作为合成高分子的例子,可列举聚偏氟乙烯,但是不限于此。

[0971] 本发明人们发现这些多孔膜的第3例的多个液体接触表面结构会影响过滤性能。过滤中使用的多孔膜的液体接触表面具有任意的处于合适范围的结构特征量时,多个液体接触表面结构可分别单独发生充分的效果。另外,将多个液体接触表面结构组合则发挥协同效应,这是不言而喻的。例如,由除去物在膜面堆积引起的膜孔堵塞一旦开始推进,则会以堆积物为基础而加速推进。因此,使用具有存在多个处于合适范围的结构特征量的液体接触表面的多孔膜是有效的。

[0972] [多孔膜为第3例时的剪切应力]

[0973] 多孔膜为第3例时,将多孔膜112的液体接触表面处的由培养液的流动所产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上。剪切应力可以为 4.1N/m^2 以上、 4.2N/m^2 以上、 4.3N/m^2 以上、 4.4N/m^2 以上或 4.5N/m^2 以上。另外,例如剪切应力可以为 50N/m^2 以下、 30N/m^2 以下、 20N/m^2 以下、 15N/m^2 以下或 10N/m^2 以下。另外,例如剪切应力可以为 4.0N/m^2 以上且 50N/m^2 以下、 4.0N/m^2 以上且 30N/m^2 以下、 4.0N/m^2 以上且 20N/m^2 以下、 4.0N/m^2 以上且 15N/m^2 以下、 4.0N/m^2 以上且 10N/m^2 以下、 4.1N/m^2 以上且 50N/m^2 以下、 4.2N/m^2 以上且 30N/m^2 以下、 4.3N/m^2 以上且 20N/m^2 以下、 4.4N/m^2 以上且 15N/m^2 以下、 4.5N/m^2 以上且 50N/m^2 以下、 4.5N/m^2 以上且 30N/m^2 以下、 4.5N/m^2 以上且 20N/m^2 以下、 4.5N/m^2 以上且 15N/m^2 以下或 4.5N/m^2 以上且 10N/m^2 以下。使用第3例的多孔膜时,通过将多孔膜112的液体接触表面的由培养液产生的剪切应力设为 4.0N/m^2 以上,能够抑制多孔膜112中的细胞产物的透过率降低。

[0974] 参照图1,使用第3例的多孔膜时,可以基于培养液的粘度测定剪切应力,以所测定的剪切应力成为 4.0N/m^2 以上的方式控制用多孔膜112过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。使用第3例的多孔膜时,通过控制部301控制泵123,可以控制在多孔膜112中流动的培养液的线速度,以剪切应力为 4.0N/m^2 以上的方式控制用多孔膜112过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。如上所述,剪切应力SS、培养液的粘度VC及剪切速度SV具有上述式(3)的关系。例如,可预先获得培养液的粘度VC。需要说明的是,可以利用设置于流路113的粘度计进行测定。可由线速度LV计算剪切速度SV,例如可由泵123的输出获得线速度LV。需要说明的是,线速度LV可以利用设置于流路113的流量计来测定。可基于已知的培养液的粘度VC和所获得的培养液的线速度LV或剪切速度SV来测定培养液的剪切应力SS。

[0975] 例如,控制部301连接于泵123。使用第3例的多孔膜时,可以通过控制部301控制泵123而控制在多孔膜112中流动的培养液的线速度,以剪切应力为 4.0N/m^2 以上的方式控制用多孔膜112过滤的培养液的与膜面平行的方向的流速。

[0976] 使用第3例的多孔膜的实施方式中,虽然使多孔膜112中的剪切应力为 4.0N/m^2 以上,但不排除产生多孔膜112中的剪切应力为 4.0N/m^2 以下的时期的情况。例如,由于泵的反馈控制的延迟,可能产生多孔膜112中的剪切应力为 4.0N/m^2 以下的时候。使用第3例的多孔膜时,只要整个细胞培养期的至少5成时间内多孔膜112中的剪切应力为 4.0N/m^2 以上即可。

[0977] [实施例]

[0978] 根据本实施方式的细胞产物的制造方法,能够通过设定适合于多孔膜的结构剪切应力来抑制多孔膜中的细胞产物的透过率降低。

[0979] (实施例1)

[0980] 将对在无血清培养基中进行驯化及悬浮化而成的细胞进行筛选冷冻的产生单克

隆抗体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞 (ATCC CRL-12445) 株解冻后, 添加到预先分注了 10mL 具有表 1 所示的组成的无血清培养基的 125mL 锥形瓶中, 在锥形瓶中混合细胞和培养基。利用活细胞/死细胞自动分析仪 (Vi-CELL XR、贝克曼) 确认细胞数, 以使细胞密度成为 3.5×10^5 个细胞/mL 的方式将细胞用培养基稀释。之后, 在培养箱内在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行 4 天的振荡培养。

[0981] [表 1]

培养基组成原料	厂商	1L 培养基中所包含的量
EX-CELL® ACF CHO Medium	Sigma-Aldrich	10.8 g
GIBCO™ CD Opti CHO™ AGT™	Thermo Fisher Scientific	9.7 g
GIBCO™ L-Glutamine 200mM	Thermo Fisher Scientific	40 mL
GIBCO™ MEM Amino Acids [-]L-Glutamine	Thermo Fisher Scientific	10 mL
MEM Vitamin Solution	富士胶片和光纯药	5 mL
GIBCO™ HT Supplement	Thermo Fisher Scientific	5 mL
Insulin, Human, recombinant	富士胶片和光纯药	4 mg
Kanamycin Sulfate	富士胶片和光纯药	0.05 g
Amphotericin B 250 $\mu\text{g/mL}$	Thermo Fisher Scientific	1 mL
Methotrexate for Biochemistry ※ 仅传代时使用	富士胶片和光纯药	0.2 μmol

[0982] 在细胞解冻后的第 4 天, 将以 3.5×10^5 个细胞/mL 的密度含有细胞的 50mL 培养液添加到 2 个新的 125mL 锥形瓶中, 在培养箱内在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行 3 天振荡培养。3 天后, 将以 3.5×10^5 个细胞/mL 的密度含有细胞的 120 至 130mL 的培养液添加到 2 个新的 250mL 锥形瓶中, 在培养箱内在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行 3 天振荡培养。3 天后, 将以 3.5×10^5 个细胞/mL 的密度含有细胞的 500mL 的培养液添加到 3 个新的 1L 锥形瓶中, 在培养箱内在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行 3 天振荡培养。

[0984] 向预先进行了高压釜灭菌的 12L 容量的培养槽中, 通过无菌操作添加以 5.5×10^5 个细胞/mL 的密度含有细胞的 6L 培养液。在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 气氛下, 一边以 DO 不低于 70% 的方式吹入氧一边对细胞进行 3 天搅拌培养。3 天后, 以 0.28mL/分钟持续实施 3 天将具有表 2 所示的组成的无血清培养基添加于培养槽的操作。

[0985] [表 2]

添加培养基组成原料	厂商	1L 培养基中所包含的量
GIBCO™ CHO CD EfficientFeed™ A chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450mL
GIBCO™ CHO CCD EfficientFeed™ B chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450mL
GIBCO™ L-Glutamine 200mM	Thermioo Fisher Scientific	100mL

[0987] 然后, 从培养槽中通过无菌操作抽取以 1.5×10^7 个细胞/mL 的密度含有细胞的培养液, 向预先进行了高压釜灭菌的作为培养槽的旋转瓶中转移 600mL。准备调整了有效长度而使液体接触部分的膜面积成为 3cm^2 的多孔中空纤维膜的迷你组件。使用排除孔径为 $0.4\mu\text{m}$ 、由聚砜 (PSf) 形成、具有倾斜结构的多孔中空纤维膜 (旭化成医疗公司制、BioOptimal (注册商标) MF-SL)。测定 BioOptimal MF-SL 的中空纤维膜的一次侧的孔径、内径、外径及膜厚, 结果一次侧表面的孔径的平均值为 $19.671\mu\text{m}$ ($3 \times$ 标准偏差 (σ) = 4.714)、孔径的变异系数的平均值为 0.433 (3σ = 0.107), 内径为 1.4mm、外径为 2.3mm、膜厚为 0.45mm。另外, BioOptimal MF-SL 的中空纤维膜的一次侧表面的开口率的平均值为 42.1% (3σ = 1.3), 中空纤维膜的一次侧表面的孔径/纤维直径的平均值为 0.707 (3σ = 0.126), 中空纤维膜的一次侧表面的孔的长径/短径的平均值为 1.558 (3σ = 0.068), 中空纤维膜的膜厚方向的平均

孔径的最大值/最小值为44.3,根据将中空纤维膜的一次侧表面的图像进行二维傅里叶变换而得到的功率谱计算的结构各向异性度的平均值为1.002 ($3\sigma=0.029$)。

[0988] 将旋转瓶和作为多孔中空纤维膜的一次侧的中空部的第1开口用第1流路连接,将多孔中空纤维膜的中空部的第2开口和旋转瓶用第2流路连接。另外,将多孔中空纤维膜的二次侧和旋转瓶用第3流路连接,将用多孔中空纤维膜进行了过滤的培养液返回至旋转瓶。

[0989] 将旋转瓶及多孔中空纤维膜的气氛温度设为4℃,在旋转瓶内搅拌培养液。利用磁浮离心泵(Levitronix制PuraLev i30SU)将培养液从旋转瓶经由第1流路输送至多孔中空纤维膜,进行切向流过滤。未用多孔中空纤维膜过滤而从多孔中空纤维膜的中空部通过的培养液经由第2流路被返回至旋转瓶。用多孔中空纤维膜进行了过滤的培养液经由第3流路被返回至旋转瓶。第1及第3流路具有能够对内部的培养液进行取样的结构。

[0990] 在多孔中空纤维膜的一次侧和二次侧设置一次性压力计(PendoTECH制、PREPS-N-000或PREPS-N-012),经时测定跨膜压差(TMP)。用EMS粘度计(EMS-1000S)测定培养液的粘度,从旋转瓶向多孔中空纤维膜的培养液送液量设定为使多孔中空纤维膜的内表面的剪切应力为1.15N/m²。多孔中空纤维膜的过滤流量用泵设为恒定(1LMH)。

[0991] 如图9及图10所示,用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率为98.8%,跨膜压差为1.8kPa。

[0992] 然后,将剪切应力设定为2.06N/m²,除此以外通过同样的方法用BioOptimal MF-SL过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为2.06N/m²且用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率为96.5%,跨膜压差为2.8kPa。

[0993] 然后,将剪切应力设为3.09N/m²,除此以外通过同样的方法用BioOptimal MF-SL过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为3.09N/m²且用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率为96.3%,跨膜压差为4.5kPa。

[0994] 然后,将剪切应力设为3.435N/m²,除此以外通过同样的方法用BioOptimal MF-SL过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为3.435N/m²且用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率为94.5%,跨膜压差为5.4kPa。

[0995] 然后,将剪切应力设为4.58N/m²,除此以外通过同样的方法用BioOptimal MF-SL过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为4.58N/m²且用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率降低为78.8%,跨膜压差升至43.4kPa。

[0996] 然后,将剪切应力设为9.16N/m²,除此以外通过同样的方法用BioOptimal MF-SL过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为9.16N/m²且用BioOptimal MF-SL将培养液以300L/m²过滤时的BioOptimal MF-SL的单克隆抗体的透过率为78.1%,跨膜压差为59.6kPa。

[0997] 由此表明,当使用BioOptimal MF-SL作为多孔中空纤维膜时,如果将剪切应力设为4.0N/m²以下,则使细胞产物的透过率维持较高且将跨膜压差抑制为较低。

[0998] 需要说明的是,在4℃气氛下进行的实施例1抑制了体系内存在的细胞的活性,因

此细胞产物的总量保持恒定。与此相对地,在体系内存在的细胞经时地产生产物的条件下,产物未透过多孔膜的情况下,产物会经时地蓄积在体系内。因此,细胞产物的膜透过受到抑制时,计算透过率时的分母值逐渐变大,因此多孔膜的细胞产物透过率与气氛温度为4℃时相比会变小。因此,细胞产物的膜透过受到抑制之前和之后的多孔膜的透过率的差会变大。因此,实施例1所示的4.0N/m²的剪切应力之前和之后的透过率的差在气氛温度升高时进一步变大。对于在4℃气氛下进行的其它实施例而言,也同样。

[0999] (实施例2)

[1000] 准备排除孔径为0.2μm、由聚偏氟乙烯(PVDF)构成、具有均质结构的多孔中空纤维膜(旭化成公司制、MICROZA(注册商标)UMP)。测定MICROZA UMP的中空纤维膜的一次侧的孔径、内径、外径及膜厚,结果一次侧表面的孔径的平均值为0.364μm(3σ=0.054)、孔径的变异系数的平均值为0.335(3σ=0.033),内径为1.4mm、外径为2.2mm、膜厚为0.4mm。另外,MICROZA UMP的中空纤维膜的一次侧表面的开口率的平均值为49.8%(3σ=7.7),中空纤维膜的一次侧表面的孔径/纤维直径的平均值为1.080(3σ=0.242),中空纤维膜的一次侧表面的孔的长径/短径的平均值为1.625(3σ=0.071),中空纤维膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值为1.5,根据将中空纤维膜的一次侧表面的图像进行二维傅里叶变换而得到的功率谱计算的结构各向异性度为1.005(3σ=0.017)。

[1001] 使用MICROZA UMP作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例1相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为1.15N/m²且用MICROZA UMP将培养液以300L/m²过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为97.0%,跨膜压差为4.7kPa。

[1002] 将剪切应力设为2.06N/m²且用MICROZA UMP将培养液以300L/m²过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为96.6%,跨膜压差为3.3kPa。

[1003] 将剪切应力设为3.09N/m²且用MICROZAUMP将培养液以300L/m²过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为96.0%,跨膜压差为17.9kPa,以340L/m²过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为90.2%,跨膜压差为42.3kPa。

[1004] 将剪切应力设为4.58N/m²且用MICROZAUMP将培养液以300L/m²过滤时的MICROZAUMP的单克隆抗体的透过率降至80.2%,跨膜压差升至81.0kPa。

[1005] 将剪切应力设为9.16N/m²且用MICROZAUMP将培养液以300L/m²过滤时的MICROZAUMP的单克隆抗体的透过率为83.3%,跨膜压差为68.0kPa。

[1006] 由此表明,使用MICROZA UMP作为多孔中空纤维膜时,如果将剪切应力设为4.0N/m²以下,则使细胞产物的透过率维持较高且将跨膜压差抑制为较低。

[1007] (实施例3)

[1008] 准备排除孔径为0.65μm、由聚偏氟乙烯(PVDF)构成、具有均质结构的多孔中空纤维膜(旭化成公司制、MICROZA(注册商标)UJP)。测定MICROZAUJP的中空纤维膜的一次侧的孔径、内径、外径及膜厚,结果一次侧表面的孔径的平均值为0.797μm(3σ=0.197)、孔径的变异系数的平均值为0.467(3σ=0.133),内径为1.1mm、外径为2mm、膜厚为0.45mm。另外,MICROZAUJP的中空纤维膜的一次侧表面的开口率的平均值为45.2%(3σ=6.3),中空纤维膜的一次侧表面的孔径/纤维直径的平均值为0.901(3σ=0.130),中空纤维膜的一次侧表面的孔的长径/短径的平均值为1.957(3σ=0.118),中空纤维膜的膜厚方向的平均孔径的

最大值/最小值为2.0,根据将中空纤维膜的一次侧表面的图像进行二维傅里叶变换而得到的功率谱计算的结构各向异性度的平均值为0.954 ($3\sigma=0.023$)。

[1009] 使用MICROZAUJP作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例1相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为 1.15N/m^2 且用MICROZAUJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZAUJP的单克隆抗体的透过率为95.7%,跨膜压差为1.2kPa。

[1010] 将剪切应力设为 4.58N/m^2 且用MICROZAUJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZAUJP的单克隆抗体的透过率升至99.2%,跨膜压差为1.3kPa而几乎没有变化。

[1011] 将剪切应力设为 9.16N/m^2 且用MICROZAUJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZAUJP的单克隆抗体的透过率为99.4%,跨膜压差为1.0kPa。

[1012] 由此表明,使用MICROZAUJP作为多孔中空纤维膜时,如果将剪切应力设为 4.0N/m^2 以上,则使细胞产物的透过率维持较高且将跨膜压差抑制为较低。

[1013] (比较例1)

[1014] 准备排除孔径为 $0.2\mu\text{m}$ 、由聚醚砜(PES)构成、具有对称倾斜结构的多孔中空纤维膜(Repligen公司制、从F2:RF02PES中取出并使用)。对称倾斜结构是指中空纤维膜的多孔结构在膜厚方向上平均孔径从一次侧向二次侧变大并再次变成与一次侧相同大小的结构。测定Repligen公司制的中空纤维膜的一次侧的孔径、内径、外径及膜厚,结果一次侧表面的孔径的平均值为 $1.525\mu\text{m}$ ($3\sigma=0.052$)、孔径的变异系数的平均值为0.526 ($3\sigma=0.071$),内径为1mm、外径为1.3mm、膜厚为0.15mm。另外,Repligen公司制的中空纤维膜的一次侧表面的开口率的平均值为61.7% ($3\sigma=3.7$),中空纤维膜的一次侧表面的孔径/纤维直径的平均值为1.455 ($3\sigma=0.145$),中空纤维膜的一次侧表面的孔的长径/短径的平均值为1.713 ($3\sigma=0.063$),中空纤维膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值为13.3,根据将中空纤维膜的一次侧表面的图像进行二维傅里叶变换而得到的功率谱计算的结构各向异性度的平均值为1.021 ($3\sigma=0.012$)。

[1015] 使用Repligen公司制的中空纤维作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例1相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为 4.58N/m^2 且用Repligen公司制的中空纤维将培养液以 300L/m^2 过滤时的Repligen公司制的中空纤维的单克隆抗体的透过率为86.4%,跨膜压差为1.0kPa。

[1016] 将剪切应力设为 9.16N/m^2 且用Repligen公司制的中空纤维将培养液以 300L/m^2 过滤时的Repligen公司制的中空纤维的单克隆抗体的透过率为89.7%,跨膜压差为5.9kPa。

[1017] (比较例2)

[1018] 准备排除孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 、由聚砜(PSf)形成、具有对称倾斜结构的多孔中空纤维膜(Cytiva公司制、从CFP-4-E-5A中取出并使用)。测定Cytiva公司制的中空纤维膜的一次侧的孔径、内径、外径及膜厚,结果一次侧表面的孔径的平均值为 $1.092\mu\text{m}$ ($3\sigma=0.483$)、孔径的变异系数的平均值为0.745 ($3\sigma=0.098$),内径为1mm、外径为1.5mm、膜厚为0.25mm。另外,Cytiva公司制的中空纤维膜的一次侧表面的开口率的平均值为62.9% ($3\sigma=4.2$),中空纤维膜的一次侧表面的孔径/纤维直径的平均值为2.325 ($3\sigma=0.768$),中空纤维膜的一次侧表面的孔的长径/短径的平均值为1.714 ($3\sigma=0.097$),中空纤维膜的膜厚方向的平均孔径的最大值/最小值为11.1,根据将中空纤维膜的一次侧表面的图像进行二维傅里叶变换而

得到的功率谱计算的结构各向异性度的平均值为0.990 ($3\sigma=0.022$)。

[1019] 使用Cytiva公司制的中空纤维作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例1相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图9及图10所示,将剪切应力设为 4.58N/m^2 且用Cytiva公司制的中空纤维将培养液以 300L/m^2 过滤时的Cytiva公司制的中空纤维的单克隆抗体的透过率为80.6%,跨膜压差为2.0kPa。

[1020] 将剪切应力设为 9.16N/m^2 且用Cytiva公司制的中空纤维将培养液以 300L/m^2 过滤时的Cytiva公司制的中空纤维的单克隆抗体的透过率为67.4%,跨膜压差为2.5kPa。

[1021] (实施例4)

[1022] 将对在无血清培养基中进行驯化及悬浮化而成的细胞进行筛选冷冻的产生单克隆抗体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(ATCC CRL-12445)株解冻后,添加到预先分注了10mL具有表1所示的组成的无血清培养基的125mL锥形瓶中,在锥形瓶中混合细胞和培养基。利用活细胞/死细胞自动分析仪(Vi-CELL XR、贝克曼)确认细胞数,以使细胞密度成为 3.5×10^5 个细胞/mL的方式将细胞用培养基稀释。之后,在培养箱内在 37°C 、5% CO_2 气氛下对细胞进行4天的振荡培养。

[1023] 在细胞解冻后的第4天,将以 3.5×10^5 个细胞/mL的密度含有细胞的50mL培养液添加到2个新的125mL锥形瓶中,在培养箱内在 37°C 、5% CO_2 气氛下对细胞进行3天振荡培养。之后,将以 3.5×10^5 个细胞/mL的密度含有细胞的120至130mL的培养液添加到2个新的250mL锥形瓶中,在培养箱内在 37°C 、5% CO_2 气氛下对细胞进行3天振荡培养。之后,将以 3.5×10^5 个细胞/mL的密度含有细胞的500mL的培养液添加到3个新的1L锥形瓶中,在培养箱内在 37°C 、5% CO_2 气氛下对细胞进行3天振荡培养。

[1024] 向预先进行了高压釜灭菌的12L容量的培养槽中,通过无菌操作添加以 5.5×10^5 个细胞/mL的密度含有细胞的5L培养液。在 37°C 、5% CO_2 气氛下,一边以DO不低于70%的方式吹入氧一边对细胞进行3天搅拌培养。之后,开始进行伴有利用多孔中空纤维膜(旭化成医疗制、BioOptimal MF-SL0190)的过滤及向培养槽添加培养液的连续培养。

[1025] 将与通过过滤从培养槽抽出的培养液的量等量的新鲜培养基从50L袋(Thermo Fisher制,Productainer BioProcess Container(BPC),50L)中通过无菌操作输送到培养槽,以使培养槽内的培养液的量保持恒定的方式进行控制。培养液的培养基交换速度设为 1vvd^{-1} (vessel volumes per day),在葡萄糖浓度达到 1g/L 以下或谷氨酰胺浓度达到 1mmol/L 以下的时刻,将培养液的培养基交换速度提高 0.5vvd^{-1} 。

[1026] 连续培养开始起经过7天后,通过无菌操作回收以 1×10^8 个细胞/mL的密度含有细胞的培养液,将600mL培养液转移到预先进行了高压釜灭菌的作为培养槽的旋转瓶中。准备调整了有效长度而使液体接触部分的膜面积成为 3cm^2 的多孔中空纤维膜(旭化成制、MICROZA(注册商标)UMP)的迷你组件。将旋转瓶和作为多孔中空纤维膜的一次侧的中空部的第1开口用第1流路连接,将多孔中空纤维膜的中空部的第2开口和旋转瓶用第2流路连接,将多孔中空纤维膜的二次侧和旋转瓶用第3流路连接。

[1027] 将旋转瓶及多孔中空纤维膜的气氛温度设为 4°C ,在旋转瓶内搅拌培养液。利用磁浮离心泵(Levitronix制PuraLev i30SU)将培养液从旋转瓶经由第1流路输送至多孔中空纤维膜,进行切向流过滤。未用多孔中空纤维膜过滤而从多孔中空纤维膜的中空部通过的培养液经由第2流路被返回至旋转瓶。用多孔中空纤维膜进行了过滤的培养液经由第3流路

被返回至旋转瓶。第1及第3流路具有能够对内部的培养液进行取样的结构。

[1028] 多孔中空纤维膜的一次侧和二次侧设置有一次性压力计(PendoTECH制、PREPS-N-000或PREPS-N-012),经时测定跨膜压差(TMP)。以使多孔中空纤维膜的内表面的剪切应力达到 1.69N/m^2 的方式设定从旋转瓶向多孔中空纤维膜的培养液送液量。多孔中空纤维膜的过滤流量用泵设为恒定(1LMH)。

[1029] 如图11及图12所示,将剪切应力设为 1.69N/m^2 且用MICROZA UMP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为98.0%,跨膜压差为7.8kPa。

[1030] 然后,将剪切应力设为 3.04N/m^2 ,除此以外通过同样的方法用MICROZA UMP过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 3.04N/m^2 且用MICROZA UMP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为96.1%,跨膜压差为8.2kPa,以 340L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为94.2%,跨膜压差为21.5kPa。

[1031] 然后,将剪切应力设为 4.56N/m^2 ,除此以外通过同样的方法用MICROZA UMP过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 4.56N/m^2 且用MICROZA UMP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率降至95.5%,跨膜压差为5.1kPa。

[1032] 然后,将剪切应力设为 6.76N/m^2 ,除此以外通过同样的方法用MICROZA UMP过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 6.76N/m^2 且用MICROZA UMP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率为96.1%,跨膜压差为12.0kPa。

[1033] 由此表明,使用MICROZA UMP作为多孔中空纤维膜时,如果将剪切应力设为 4.0N/m^2 以下,则使细胞产物的透过率维持较高且将跨膜压差抑制为较低。

[1034] (实施例5)

[1035] 使用MICROZA UJP作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例4相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 1.69N/m^2 且用MICROZA UJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UJP的单克隆抗体的透过率为94.4%,跨膜压差为1.2kPa。

[1036] 将剪切应力设为 3.04N/m^2 且用MICROZA UJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UJP的单克隆抗体的透过率为94.3%,跨膜压差为1.2kPa。

[1037] 将剪切应力设为 4.56N/m^2 且用MICROZA UJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UJP的单克隆抗体的透过率升至98.5%,跨膜压差为1.4kPa。

[1038] 将剪切应力设为 6.76N/m^2 且用MICROZA UJP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UJP的单克隆抗体的透过率为97.5%,跨膜压差为1.2kPa。

[1039] 由此表明,使用MICROZA UJP作为多孔中空纤维膜时,如果将剪切应力设为 4.0N/m^2 以上,则使细胞产物的透过率维持较高且将跨膜压差抑制为较低。

[1040] (比较例3)

[1041] 使用与比较例1相同的Repligen公司制的中空纤维膜作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例4相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 1.69N/m^2 ,用Repligen公司制的中空纤维膜以 300L/m^2 过滤培养液时的Repligen公司制的中空纤维膜的单克隆抗体的透过率为91.1%,跨膜压差为1.2kPa。

[1042] 将剪切应力设为 4.56N/m^2 ,用Repligen公司制的中空纤维膜以 300L/m^2 过滤培养液时的Repligen公司制的中空纤维膜的单克隆抗体的透过率降至85.5%,跨膜压差为0.7kPa

而几乎没有变化。

[1043] 将剪切应力设为 6.76N/m^2 ,用Repligen公司制的中空纤维膜以 300L/m^2 过滤培养液时的Repligen公司制的中空纤维膜的单克隆抗体的透过率降至 80.7% ,跨膜压差为 1.4kPa 。

[1044] (比较例4)

[1045] 使用与比较例2相同的Cytiva公司制的中空纤维膜作为多孔中空纤维膜,除此以外通过与实施例4相同的方法用多孔中空纤维膜过滤培养液。如图11及图12所示,将剪切应力设为 1.69N/m^2 ,用Cytiva公司制的中空纤维膜以 300L/m^2 过滤培养液时的Cytiva公司制的中空纤维膜的单克隆抗体的透过率为 86.5% ,跨膜压差为 0.7kPa 。

[1046] 将剪切应力设为 6.76N/m^2 ,用Cytiva公司制的中空纤维膜以 300L/m^2 过滤培养液时的Cytiva公司制的中空纤维膜的单克隆抗体的透过率降低为 70.9% ,跨膜压差为 2.1kPa 。

[1047] (实施例6)

[1048] 将对在无血清培养基中进行驯化及悬浮化而成的细胞进行筛选冷冻的产生单克隆抗体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(ATCC CRL-12445)株解冻后,添加到预先分注了 10mL 具有表1所示的组成的无血清培养基的 125mL 锥形瓶中,在锥形瓶中混合细胞和培养基。利用活细胞/死细胞自动分析仪(Vi-CELL XR、贝克曼)确认细胞数,以使细胞密度成为 3.5×10^5 个细胞/ mL 的方式将细胞用培养基稀释。之后,在培养箱内在 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行4天的振荡培养。

[1049] 在细胞解冻后的第4天,将以 3.5×10^5 个细胞/ mL 的密度含有细胞的 50mL 培养液添加到2个新的 125mL 锥形瓶中,在培养箱内在 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行3天振荡培养。之后,将以 3.5×10^5 个细胞/ mL 的密度含有细胞的 120 至 130mL 的培养液添加到2个新的 250mL 锥形瓶中,在培养箱内在 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 气氛下对细胞进行3天振荡培养。

[1050] 向预先进行了高压釜灭菌的 3L 容量的培养槽中,通过无菌操作添加以 5.5×10^5 个细胞/ mL 的密度含有细胞的 1.28L 的培养液。在 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 气氛下,一边以 DO 不低于 70% 的方式吹入氧一边对细胞进行3天搅拌培养。之后,准备调整了根数和有效长度而使液体接触部分的膜面积成为 200cm^2 的多孔中空纤维膜(旭化成制、Microza UMP)组件。将培养槽和作为多孔中空纤维膜的一次侧的中空部的第1开口用第1流路连接,将多孔中空纤维膜的中空部的第2开口和培养槽用第2流路连接。使得用多孔中空纤维膜进行了过滤的培养液不返回至培养槽。另外,培养槽设有用于对内部的培养基进行取样的流出口和用于供给新鲜培养基的供给口。

[1051] 将培养槽及多孔中空纤维膜的气氛温度设为 37°C ,在培养槽内搅拌培养液。利用磁浮离心泵(Levitronix制PuraLev 200MU)将培养液从培养槽经由第1流路输送至多孔中空纤维膜,进行切向流过滤。未用多孔中空纤维膜过滤而从多孔中空纤维膜的中空部通过的培养液经由第2流路被返回至培养槽。当培养液的 DO 低于 70% 时,使用喷射器(sparger)将氧导入培养槽内。另外,持续向培养槽内导入以 5% 的浓度包含二氧化碳的空气。

[1052] 将与通过过滤从培养槽抽出的培养液的量等量的新鲜培养基从 20L 袋(Thermo Fisher制,Productainer BioProcess Container(BPC), 20L)通过无菌操作输送到培养槽,以使培养槽内的培养液的量保持恒定的方式进行控制。培养液的培养基交换速度设为 1vvd^{-1} (vessel volumes per day),在葡萄糖浓度达到 1g/L 以下或谷氨酰胺浓度达到

1mmol/L以下的时刻,将培养液的培养基交换速度提高 0.375vvd^{-1} 。

[1053] 多孔中空纤维膜的一次侧和二次侧设置有一次性压力计(PendoTECH制、PREPS-N-038),经时测定跨膜压差(TMP)。以多孔中空纤维膜的内表面的剪切应力达到 2.10N/m^2 的方式设定从培养槽向多孔中空纤维膜输送的培养液输送量。利用泵使多孔中空纤维膜的过滤流量按照1.0LMH、1.5LMH、2.0LMH、2.5LMH及3.0LMH的方式阶梯式上升,与细胞增加相应地增加新鲜培养基的导入量,以调节葡萄糖浓度及谷氨酰胺浓度。另外,进行放流以使培养槽中的培养液中的细胞密度为 7.5×10^7 个细胞/mL。开始放流后,实际的细胞密度在 6.5×10^7 个细胞/mL以上且 9.3×10^7 个细胞/mL以下的范围内变化。进而,在培养槽中配置液面传感器,以液面保持不变的方式向培养槽内导入与所放流的培养液等量的新鲜培养基。

[1054] 每天1次或2次地对过滤前后的培养液进行取样,测定培养液中的抗体浓度。将同样的实验重复2次,结果如图13及图14所示,将剪切应力设为 2.10N/m^2 且用MICROZA UMP将培养液以 300L/m^2 过滤时的MICROZA UMP的单克隆抗体的透过率分别为98.7%、98.1%,跨膜压差分别为7.3kPa、4.8kPa。

[1055] (分析方法)

[1056] 以下对上述的实施例、比较例及参考例中使用的分析方法进行说明。培养液中所含的细胞密度及生存率利用活细胞/死细胞自动分析仪(Beckman Coulter制Vi-CELL XR)来测定。样品使用PBS(-)(富士胶片和光)进行稀释,用 $600\mu\text{L}$ 进行分析。图像分析方法使用Vi-CELL XR中的“CHO”,使用适当根据实际情况变更最小直径(μm)·细胞亮度(%)·活细胞斑点亮度(%)的设定值的方法。

[1057] 抗体浓度的HPLC测定利用下述方法来进行。

[1058] (1) 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:280nm)

[1059] (2) 柱:POROS G $20\mu\text{m}$ 柱, $4.6 \times 50\text{mm}$,0.8mL(ThermoFisher)

[1060] (3) 柱温度:室温

[1061] (4) 流动相

[1062] 流动相A:将磷酸氢二钠(无水)7.098g、氯化钠8.766g溶解于水800mL,加入1mol/L盐酸调节成pH7.0后,加水至1000mL。

[1063] 流动相B:将1mol/L盐酸12mL、氯化钠8.766g溶解于水,设为1000mL。

[1064] (5) 流动相的输送

[1065] 以流量 2mL/min 输送液体,且按照下述表那样改变流动相A及流动相B的比例。

[1066] [表3]

[1067]

试样注入后的时间(分钟)	流动相A(vol %)	流动相B(vol %)
0 ~ 4	100	0
4 ~ 11	0	100
11 ~ 16	100	0

[1068] 将细胞培养液以 $300 \times g$ 离心2分钟至5分钟后,对上清进行取样。用上述方法按照上述步骤输送市售的人免疫球蛋白G(日本血液制剂机构制,献血Venoglobulin IH5%静脉注射 $2.5\text{g}/50\text{mL}$)的连续稀释溶液9个系列及细胞培养液上清。使用人免疫球蛋白G的9个峰面积制作标准曲线后,由标准曲线及试样的峰面积计算各溶液中的抗体浓度。

[1069] 培养液的粘度测定利用EMS粘度计(京都电子工业制EMS-1000S)来进行测定。将

300 μ L的样品与 ϕ 1.5mm的球状探针一起放入专用的标准样品容器中,进行分析。电动机转速设为400rpm,将保持时间30秒、测定时间1秒重复10次而进行测定。使用10次测定的平均值作为培养液的粘度。

[1070] 附图标记说明

[1071] 111 . . . 培养槽、112 . . . 多孔膜、113、114、115、116、117、118、119 . . . 流路、123、125、126、133、134、135 . . . 泵、201、217、218 . . . 容器、212 . . . 搅拌装置、216 . . . 培养液罐、301 . . . 控制部

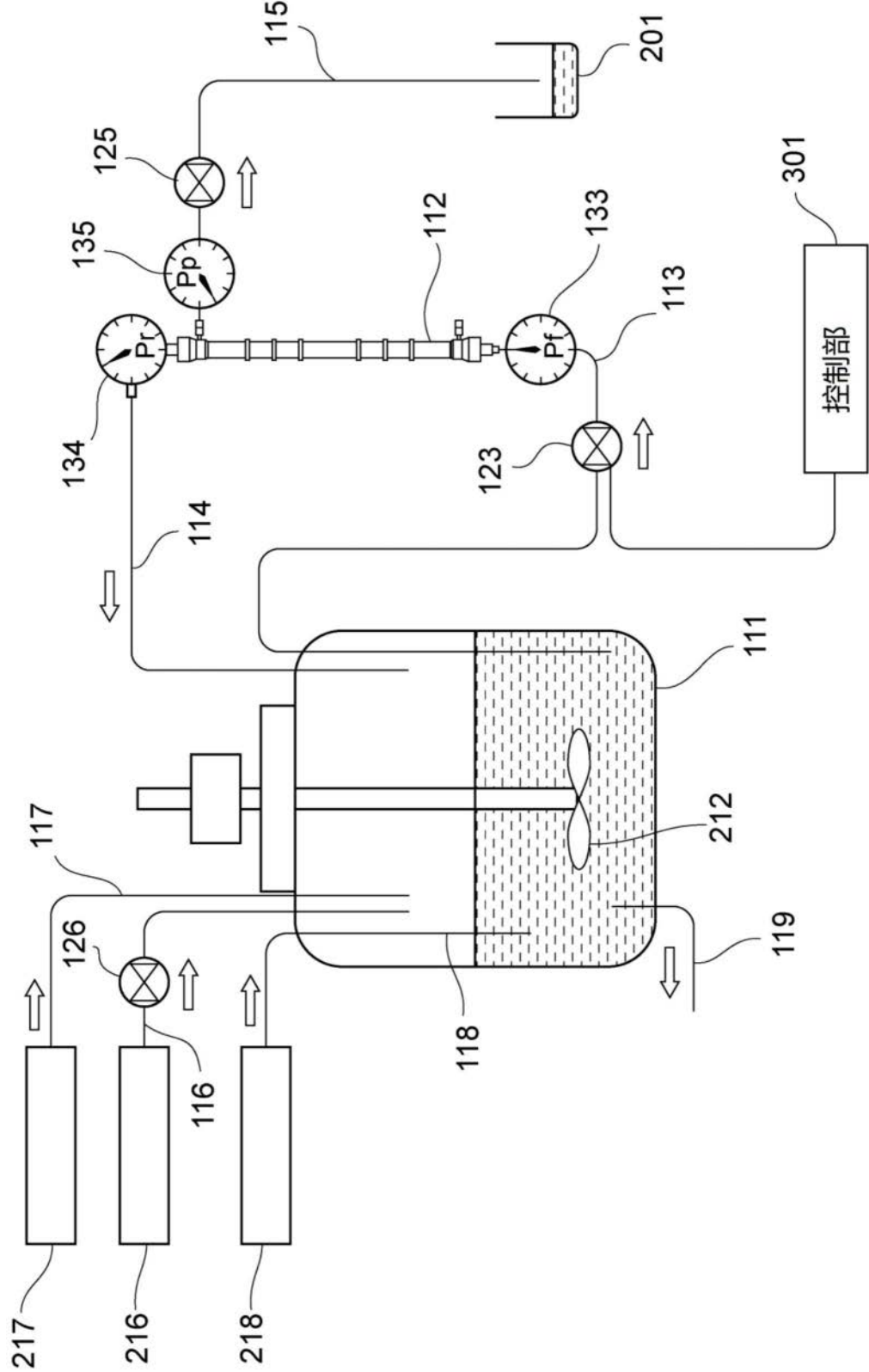


图1

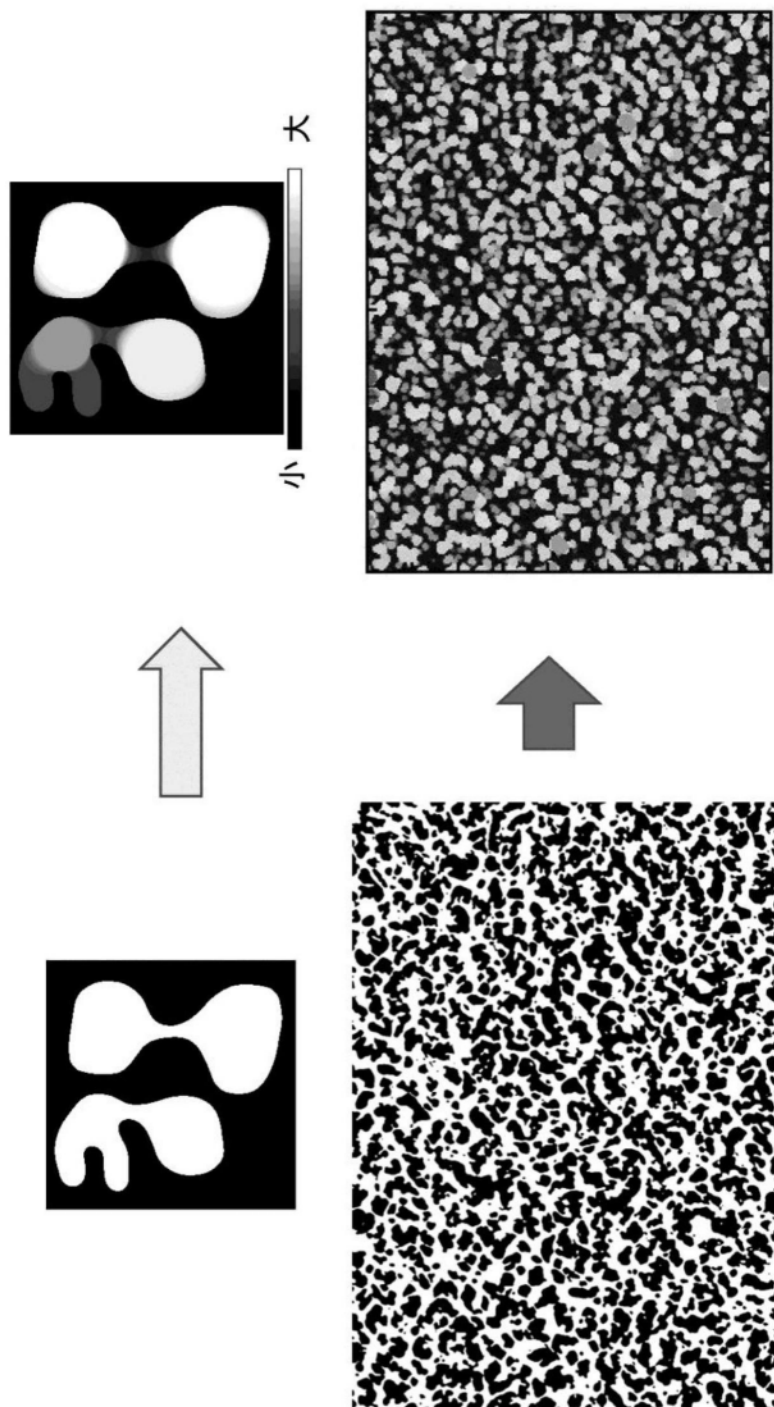


图2

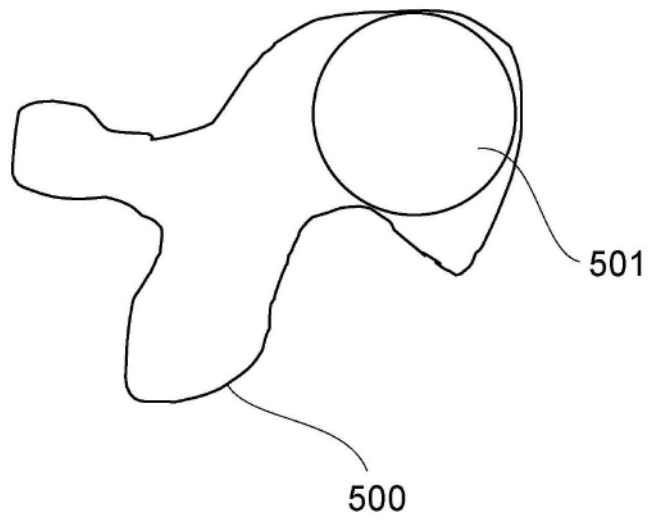


图3

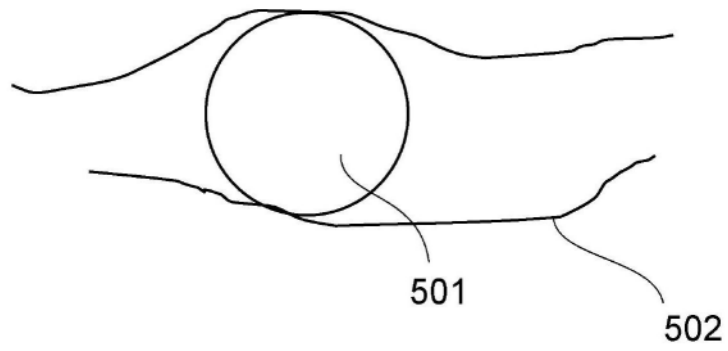


图4

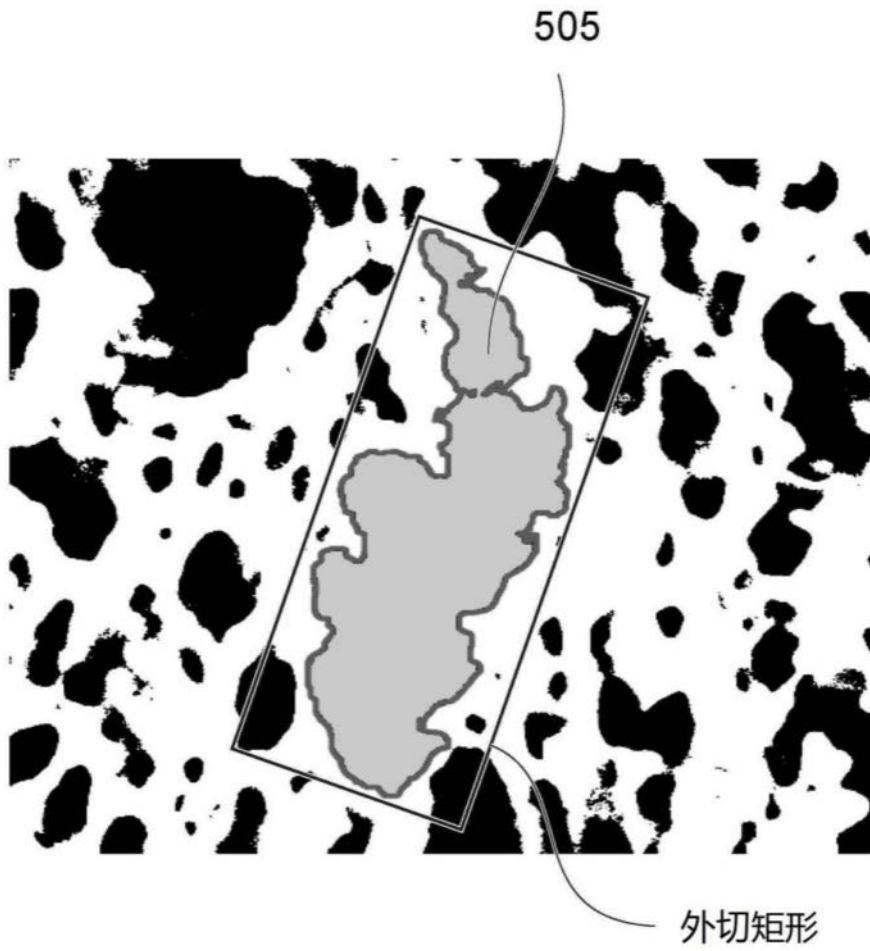


图5

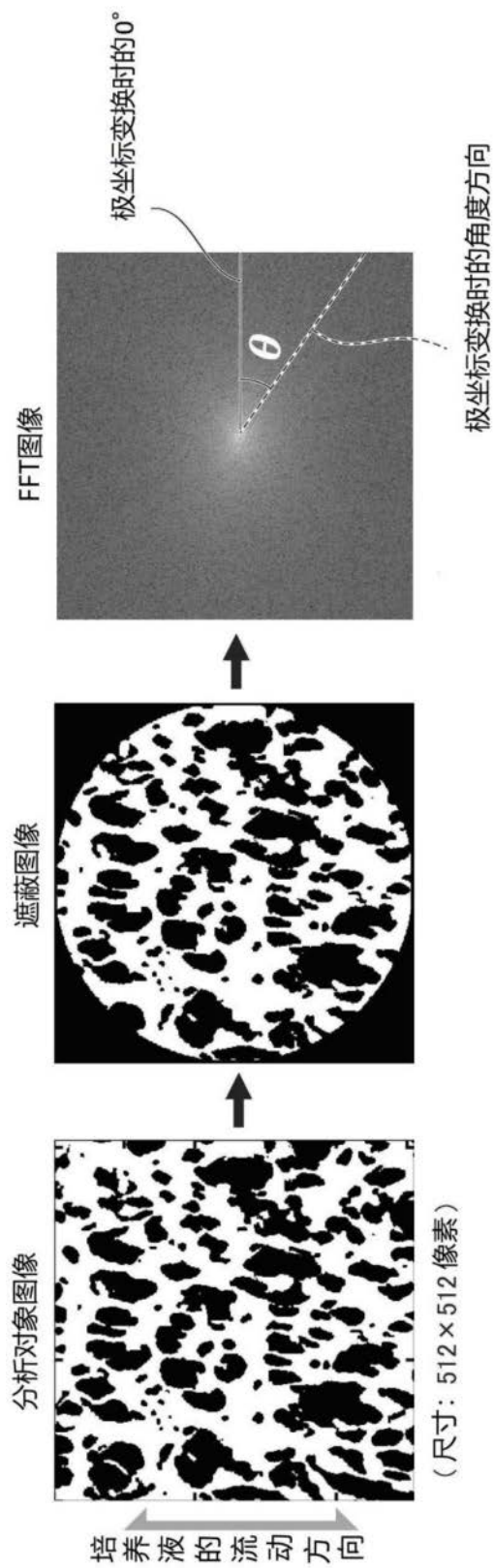


图6

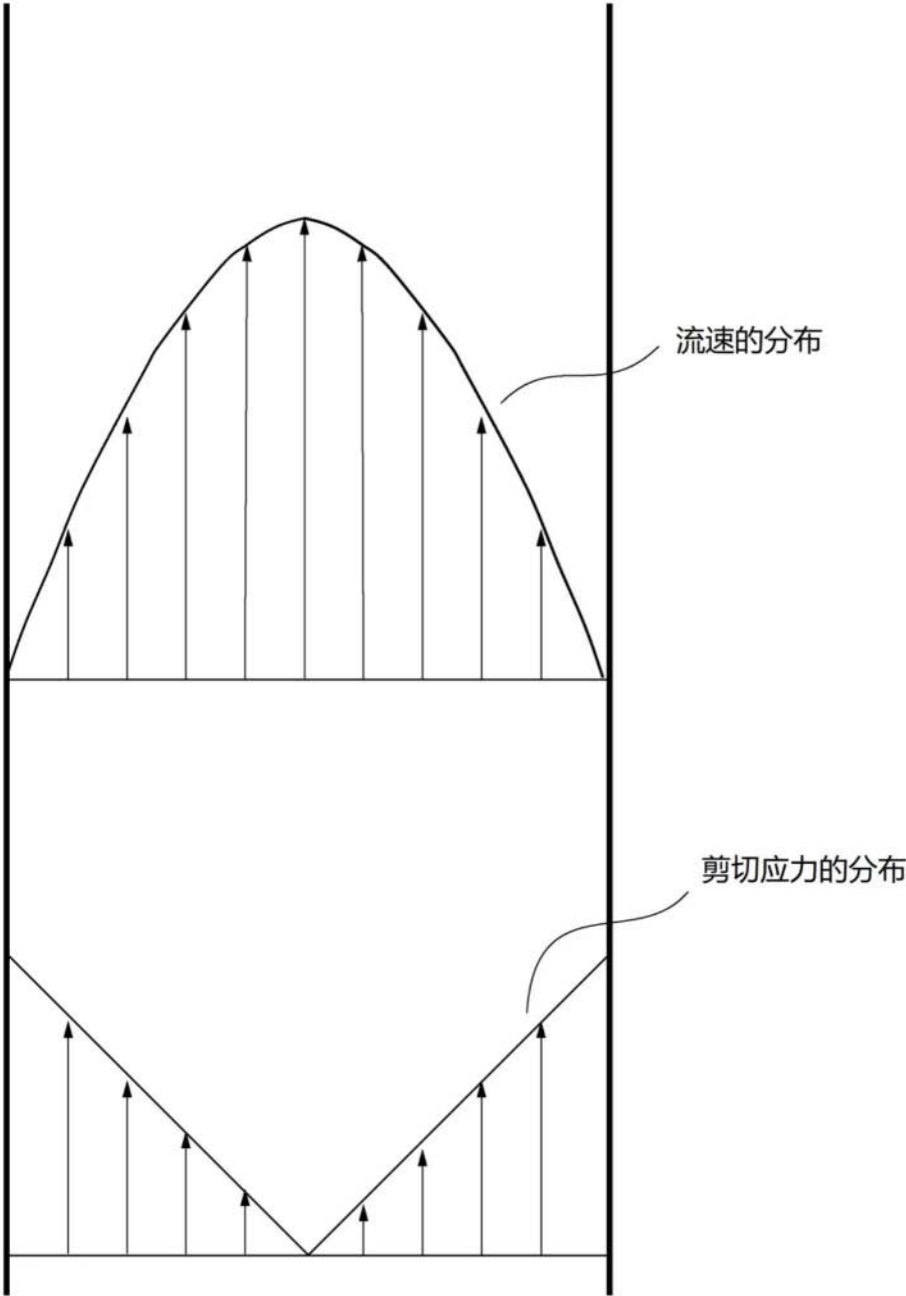


图7

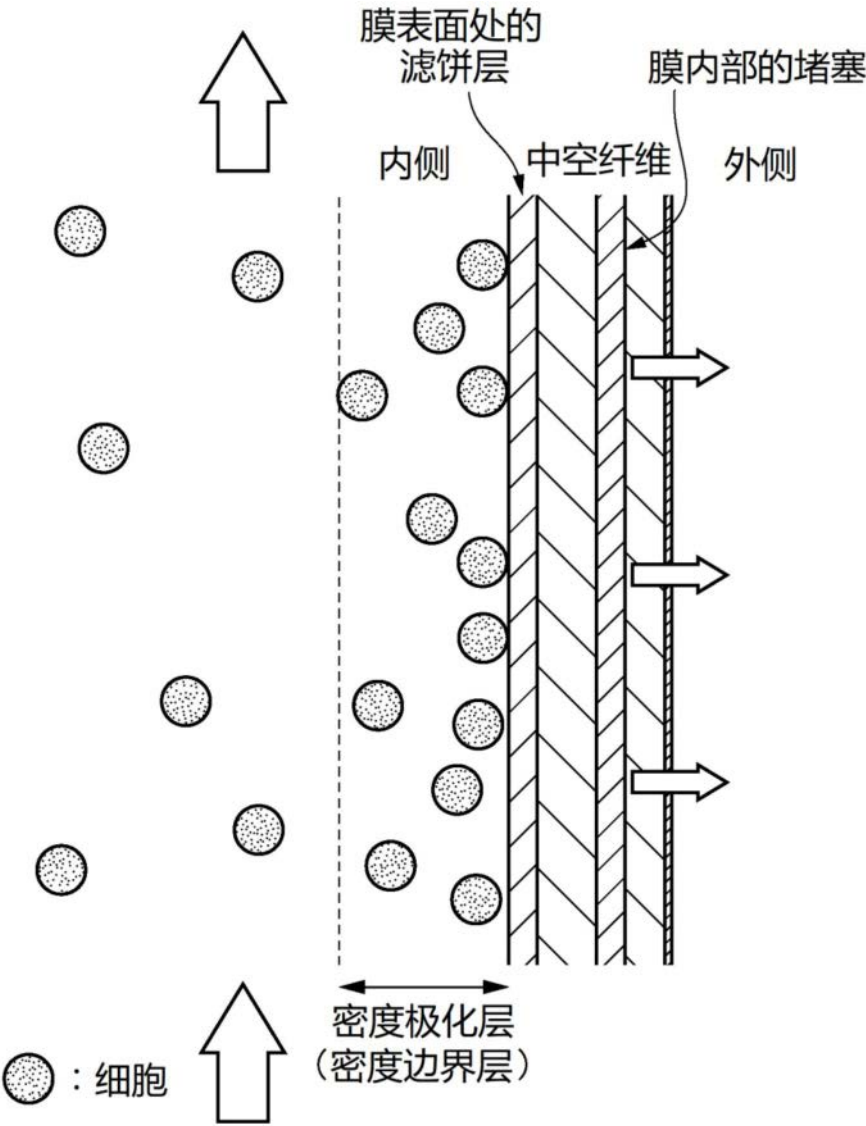


图8

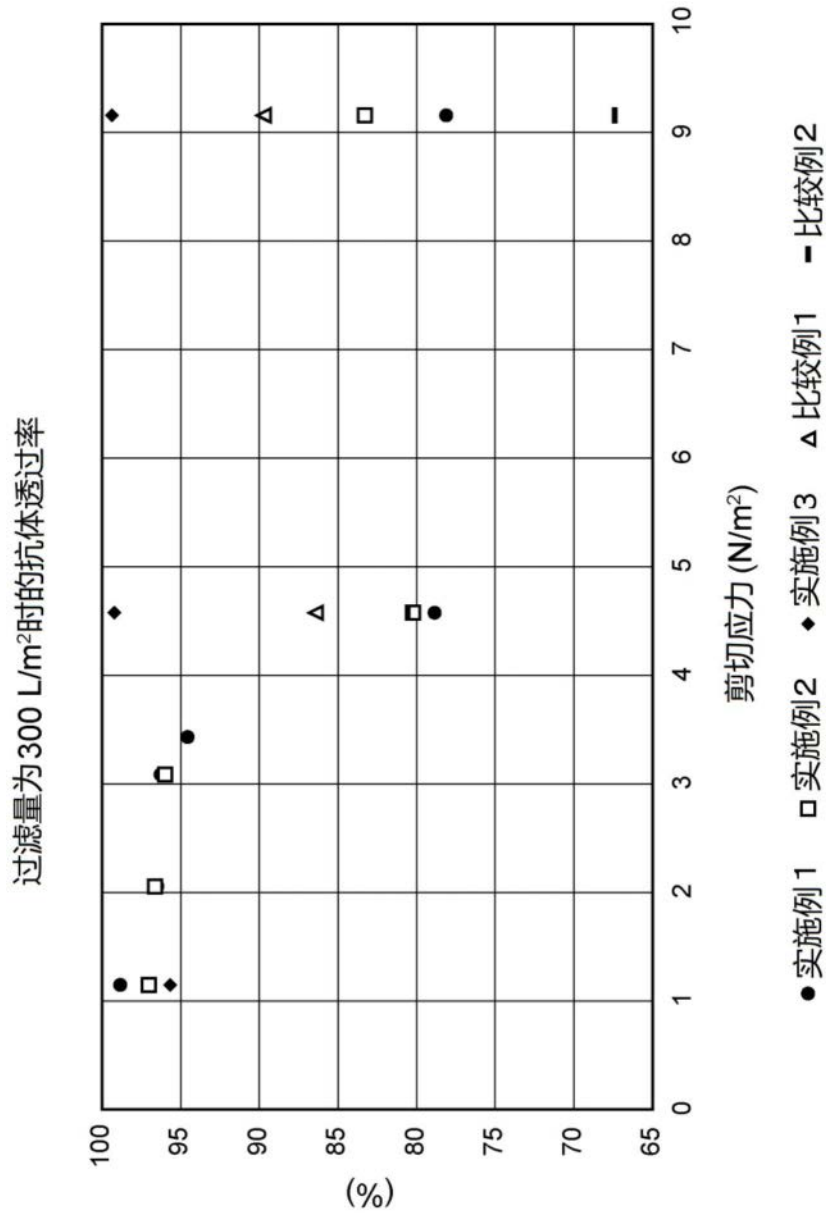


图9

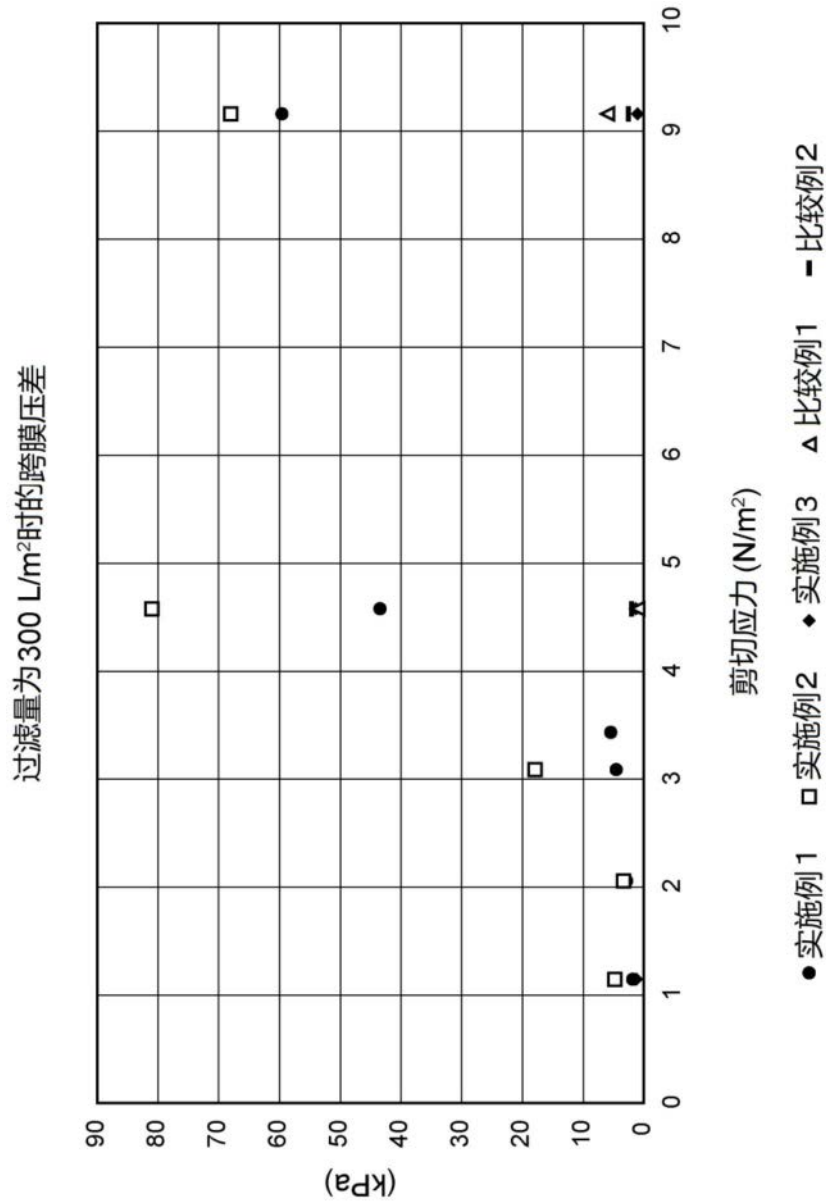


图10

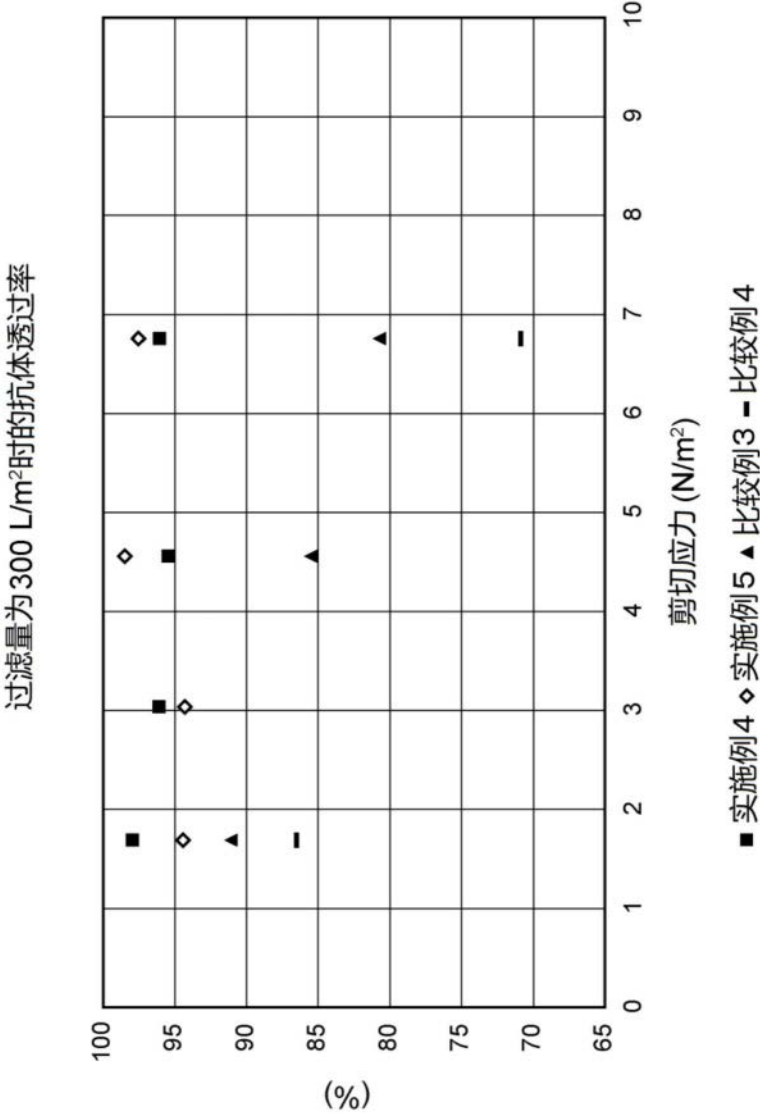


图11

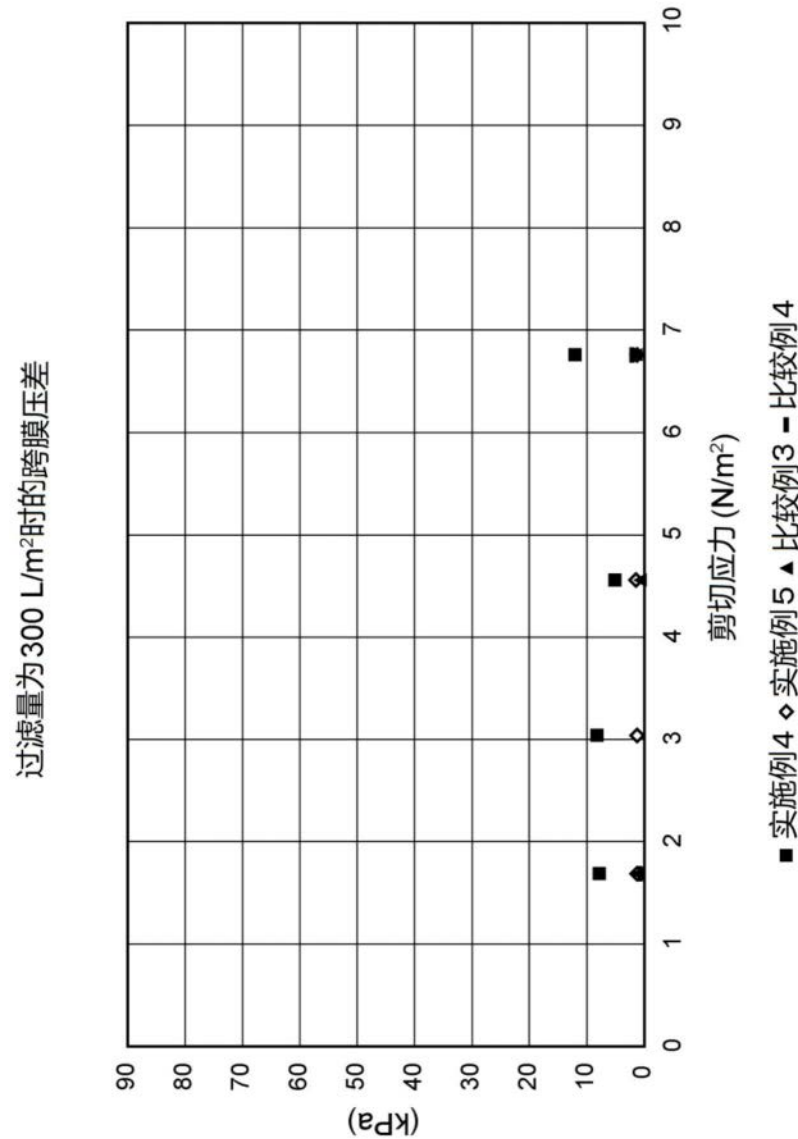


图12

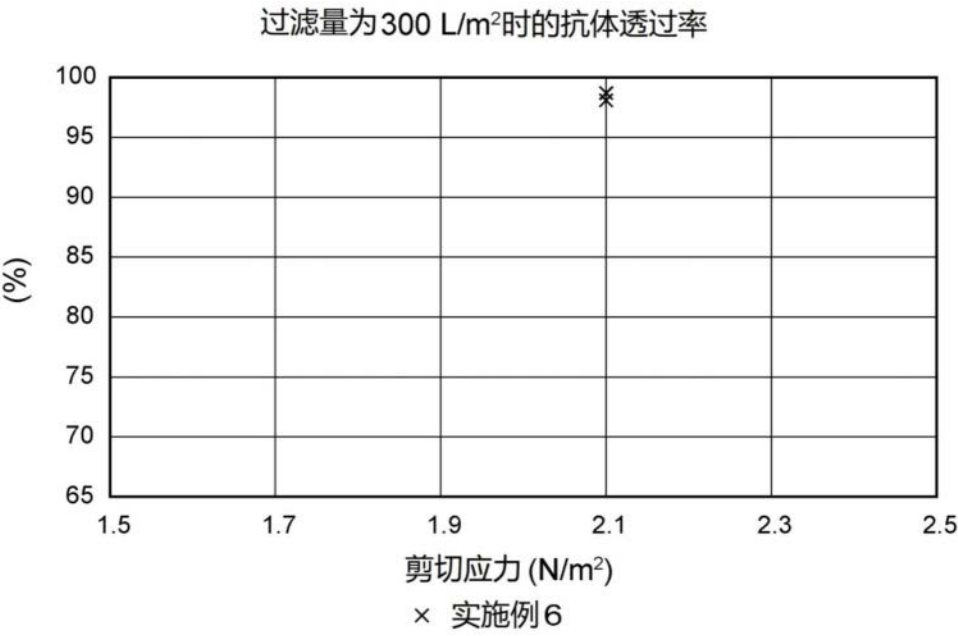


图13

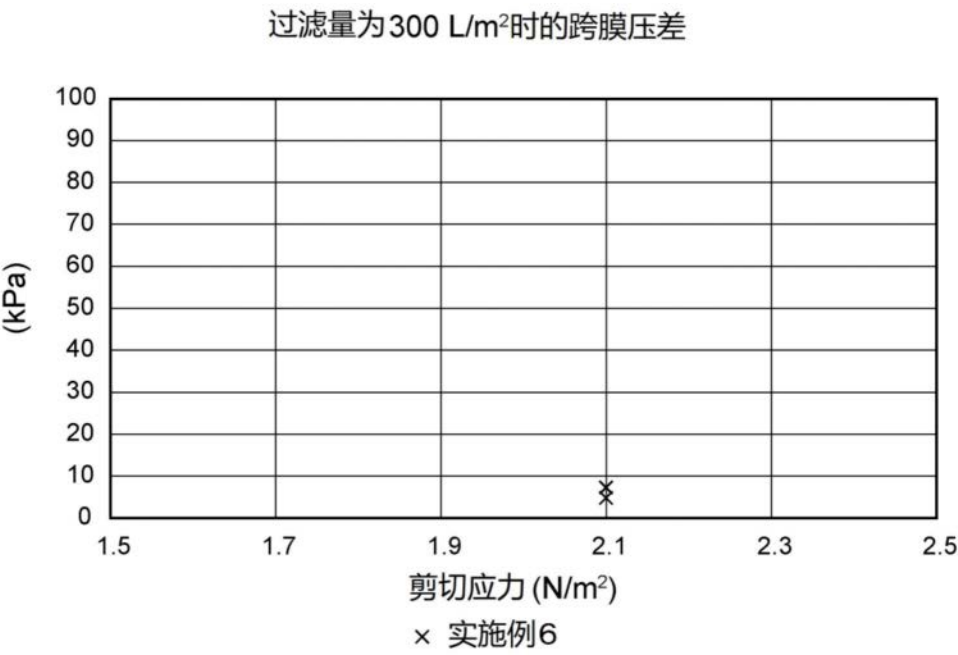


图14