

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-121576  
(P2018-121576A)

(43) 公開日 平成30年8月9日(2018.8.9)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 M</b> 1/34 (2006.01)		C 1 2 M 1/34	B 4 B 0 2 9
C 0 7 K 1/22 (2006.01)		C 0 7 K 1/22	4 H 0 4 5

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2017-16526 (P2017-16526)	(71) 出願人 000005108 株式会社日立製作所 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
(22) 出願日	平成29年2月1日(2017.2.1)	(74) 代理人 110001807 特許業務法人磯野国際特許商標事務所
		(72) 発明者 渋谷 啓介 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内
		(72) 発明者 近藤 健之 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内
		(72) 発明者 岡 憲一郎 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内

最終頁に続く

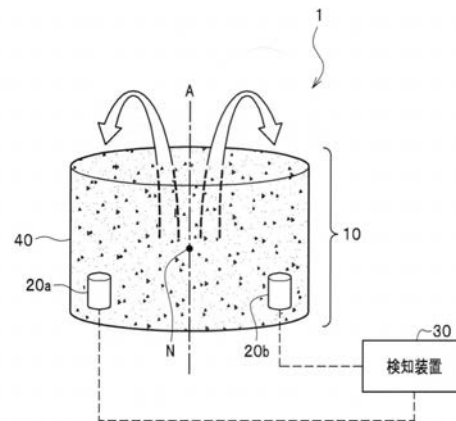
(54) 【発明の名称】 異常検知装置、流体制御装置、異常検知方法、及び反応システム

(57) 【要約】

【課題】有用物質の生産量を安定させることができる異常検知装置を提供する。

【解決手段】固定床に設けられる複数のセンサと、前記センサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する検知装置と、を備える。センサは、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、の何れかを測定する。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

固定床に設けられる複数のセンサと、  
前記センサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する検知装置と、  
を備えることを特徴とする異常検知装置。

**【請求項 2】**

前記センサは、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、の何れかを測定する、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の異常検知装置。

10

**【請求項 3】**

前記センサは、前記固定床の中心あるいは中心軸に対して、対照的に設けられる、  
ことを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の異常検知装置。

**【請求項 4】**

前記検知装置は、前記固定床の状態を検知する、  
ことを特徴とする請求項 1 から請求項 3 のいずれか一項に記載の異常検知装置。

**【請求項 5】**

前記検知装置は、細胞の状態を検知する、  
ことを特徴とする請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の異常検知装置。

20

**【請求項 6】**

前記検知装置は、クラスタ分析に適応共鳴理論を用いる、  
ことを特徴とする請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の異常検知装置。

**【請求項 7】**

固定床に設けられる複数のセンサと、  
前記センサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する検知装置と、  
前記検知装置の検知結果に基づいて、前記流体の流れを制御する制御装置と、  
を備えることを特徴とする流体制御装置。

**【請求項 8】**

前記センサは、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、の何れかを測定する、  
ことを特徴とする請求項 7 に記載の流体制御装置。

30

**【請求項 9】**

前記センサは、前記固定床の中心あるいは中心軸に対して、対照的に設けられる、  
ことを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 に記載の流体制御装置。

**【請求項 10】**

前記検知装置は、前記固定床の状態を検知する、  
ことを特徴とする請求項 7 から請求項 9 のいずれか一項に記載の流体制御装置。

40

**【請求項 11】**

前記検知装置は、細胞の状態を検知する、  
ことを特徴とする請求項 7 から請求項 10 のいずれか一項に記載の流体制御装置。

**【請求項 12】**

前記検知装置は、クラスタ分析に適応共鳴理論を用いる、  
ことを特徴とする請求項 7 から請求項 11 のいずれか一項に記載の流体制御装置。

**【請求項 13】**

固定床に設けられる複数のセンサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する、  
ことを特徴とする異常検知方法。

50

## 【請求項 14】

固定床と、  
前記固定床に設けられる複数のセンサと、  
前記センサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する検知装置と、

を備えることを特徴とする反応システム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、異常検知装置、流体制御装置、異常検知方法、及び反応システムに関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

触媒、アフィニティリーガンドもしくは細胞を支持体に固定し、固定床に反応溶液（流体）を流して有用物質の単離や生産に固定床型リアクタが知られている。例えば、触媒を支持体に固定した固定床型リアクタではバイオマスのガス化に使用され、アフィニティリーガンドを支持体に固定した固定床型リアクタではタンパク医薬品を単離するための精製に使用され、細胞を支持体に固定した固定床型リアクタではワクチン製造に使用されるなど幅広い分野で使用されている。

## 【0003】

固定床型リアクタを使用してワクチンを製造する場合を一例として挙げる。ウイルスの餌となる細胞を、ネット状の支持体に固定培養し、ウイルス接種によりウイルスを増殖させた後、培養液中のウイルスを不活化し、精製する。

20

## 【0004】

例えば、特許文献1には、撮像部で撮像された培養容器の全体観察画像に基づいて、培養装置の動作状態または試料の培養環境状態を解析するとともに、該解析結果に応じて、動作状態または培養環境状態の異常を検出する培養装置が開示されている。

## 【0005】

例えば、特許文献2には、表面に細胞が付着する複数枚の多孔板と、多孔板の表面と連通する貫通孔を有する回転自在な支軸とから成る濾過体と、濾過体の支軸を支持する密閉容器と、流体を密閉容器に加圧状態で供給する手段と、を備えた細胞の培養装置が開示されている。

30

## 【0006】

例えば、特許文献3には、培養中の異常（例えば、細胞分離膜差圧異常、喚起フィルター差圧異常）を検知し、自動的に培養液を他の培養槽へ移送させることで、連続して培養を続けることができる培養装置が開示されている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】特開2007-129971号公報

【特許文献2】特開1992-126068号公報

【特許文献3】特開1992-099478号公報

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

固定床を流れる流体が偏ると、リアクタ内部の位置によって流体と反応部の接触時間や濃度等が変わるため、固定床型リアクタにおける反応効率が低下し、有用物質の生産量が不安定になるという問題がある。これはワクチン製造に限らず、バイオマスのガス化、タンパク医薬品の精製など固定床型リアクタで一般に生じる問題である。

## 【0009】

そこで、本発明は、有用物質の生産量を安定させることができる固定床型リアクタ内の

50

異常検知装置を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前記課題を解決するために、本発明は、固定床に設けられる複数のセンサと、前記センサの計測結果に基づいて、前記固定床を流れる流体の偏りを検知する検知装置と、を備えることを特徴とする。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、有用物質の生産量を安定させることができる異常検知装置を提供することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明の第1実施形態に係る異常検知装置の構成を示す図である。

【図2】本発明の第2実施形態に係る流体制御装置の構成を示す図である。

【図3】本発明の第2実施形態に係る流体制御装置の適用例を示す図である。

【図4】本発明の第2実施形態に係る細胞の状態の分類例を示す図である。

【図5】本発明の第2実施形態に係る流体制御装置の適用例を示す図である。

【図6】本発明の第3実施形態に係る培養システムの構成を示す図である。

【図7】本発明の第3実施形態に係る培養システムの動作を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

20

【0013】

以下、本発明の実施形態について図面を参照して説明する。

第1実施形態

[異常検知装置の構成]

まず、図1を参照して、本発明の第1実施形態に係る異常検知装置1の構成について説明する。

【0014】

図1に示すように、異常検知装置1は、固定床10に設けられる複数のセンサ20(20a, 20b)と、検知装置30と、を備える。

【0015】

固定床10には、支持体40が充填され、支持体40には、例えば、触媒、細胞、等が担持される。固定床10は、固定床型リアクタに設けられ、流体が矢印方向に流れることにより、有用物質が単離される。この固定床型リアクタは、原料供給装置(不図示)、固定床10、有用物質回収装置(不図示)、温調機構(不図示)、等を含んで構成されている。固定床型リアクタは、構造が簡易であり、且つ低コストであるという利点がある。

30

【0016】

固定床型リアクタの固定床10における反応効率は、例えば、支持体40の充填方法、支持体40のロット、等に依存する。反応効率が低い場合、流体は、固定床10を均一に流れる。一方、反応効率が低い場合、流体は、固定床10を不均一に流れる。つまり、有用物質の生産量を安定させるためには、固定床10を流れる流体の偏りが、少ないことが好ましい。

40

【0017】

支持体40の形状としては、例えば、粒形状、板形状、ハニコーム形状、ひも形状、すだれ形状、ネット形状、中空円筒形状、中空ボール形状、多孔性形状、等が挙げられる。支持体40の材質としては、例えば、砂利、碎石、コークス、活性炭、プラスチック片、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ビニロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、ポリビニルホルマール、ポリウレタンフォーム、セラミックス等が挙げられる。

【0018】

センサ20は、固定床10を流れる流体の特性を計測する。センサ20は、例えば、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸

50

化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素（LDH）濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、等を計測する。

#### 【0019】

センサ20は、固定床10の複数個所に設けられる。図1の例では、一対設けられている。センサ20は、図1に示すように、固定床10の中心Nあるいは中心軸Aに対して、対照的に設けられることが好ましく、特に、流体が固定床10へと流入する付近、あるいは流体が固定床10から流出する付近、に設けられることが好ましい。センサ20の個数は、特に限定されるものではないが、センサ20の個数が多い程、流体の特性に対する計測精度を高めることができるが、少ない方が、コスト面等で有利である。なお、本明細書において、センサを個別に指すときは、センサ20a、センサ20bと記載し、総称するときは、センサ20と記載するものとする。

10

#### 【0020】

検知装置30は、センサ20から入力される計測結果（トレンドデータ）を記憶し、該計測結果に基づいて、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。センサ20と検知装置30とは、有線で接続されていても良いし、無線で接続されていても良い。

#### 【0021】

例えば、検知装置30は、センサ20から入力される計測結果と、予め設定された規定値との差に基づいて、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。また、例えば、検知装置30は、センサ20から入力される複数の計測結果を比較し、複数の計測結果間に生じる差に基づいて、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。また、例えば、検知装置30は、センサ20から入力される計測結果に対して、流体解析を行い、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。

20

#### 【0022】

また、例えば、検知装置30は、センサ20から入力される計測結果に対して、クラスタ分析を行い、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。クラスタ分析とは、異なる性質を有する対象が混ざり合った集団から、互いに似た性質を有する対象を集めて、クラスタ（かたまり）を作り、類似度ごとに分類する方法である。クラスタ分析には、例えば、適応共鳴理論（ART: Adaptive Resonance Theory）、ニューラルネットワークの学習法、等の公知の方法を用いることができる。適応共鳴理論では、入力と記憶の類似度に関して、ビジランスパラメータ（警戒パラメータ）を分類尺度として使用するため、新しいパターンを学習すると過去の記憶が失われ、過去の記憶を重視すると新しいパターンの入手が困難になるという問題が生じ難い。

30

#### 【0023】

分類の形式としては、例えば、階層的方法、非階層的方法、等が挙げられる。分類に用いる対象間の距離としては、例えば、ユークリッド距離、マハラノビス距離、コサイン距離、等が挙げられる。クラスタの合併方法としては、例えば、ウォード法、群平均法、最短距離法、最長距離法、等が挙げられる。

#### 【0024】

本実施形態に係る異常検知装置1によれば、固定床10に、複数のセンサを設け、これらのセンサ20の計測結果に基づいて、固定床10を流れる流体の偏りを検知する。流体に偏りがあった場合には、支持体40の充填方法を変更する、支持体40を交換する、等の対策を講じることができるため、異常検知装置1を用いることで、有用物質の生産量を安定させることができる。また、固定床リアクタを用いた生産・単離において、事前に水試験として固定床の上記異常検知評価を行うことで、不具合を製造運転前に見出すことができ、製造における時間的・コスト的損失を防ぐことが可能となる。

40

#### 【0025】

##### 第2実施形態

##### [流体制御装置の構成]

次に、図2を参照して、本発明の第2実施形態に係る流体制御装置2の構成について説明する。図2に示すように、流体制御装置2は、固定床10に設けられる複数のセンサ2

50

0 ( 2 0 a , 2 0 b ) と、検知装置 3 0 と、制御装置 5 0 と、ポンプ 6 0 と、を備える。

【 0 0 2 6 】

センサ 2 0 は、固定床 1 0 を流れる流体の特性を計測する。センサ 2 0 は、例えば、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素 ( LDH ) 濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、等を計測する。

【 0 0 2 7 】

検知装置 3 0 は、センサ 2 0 から入力される計測結果を記憶し、該計測結果に基づいて、流体の偏りを検知し、検知結果を制御装置 5 0 へと出力する。また、検知装置 3 0 は、センサ 2 0 から入力される計測結果を記憶し、該計測結果に基づいて、固定床 1 0 の状態 ( 固定床 1 0 の状態が正常であるか、又は固定床 1 0 の状態が異常であるか ) を検知し、検知結果を制御装置 5 0 へと出力する。また、検知装置 3 0 は、センサ 2 0 から入力される計測結果を記憶し、該計測結果に基づいて、細胞の状態 ( 細胞の状態が正常であるか、又は細胞の状態が異常であるか ) を検知し、検知結果を制御装置 5 0 へと出力する。即ち、検知装置 3 0 は、固定床 1 0 を流れる流体の偏りを検知することも可能であるが、固定床 1 0 の状態、細胞の状態、等を検知することも可能である。

【 0 0 2 8 】

センサ 2 0 と検知装置 3 0 とは、有線で接続されていても良いし、無線で接続されていても良い。また、検知装置 3 0 と制御装置 5 0 とは、有線で接続されていても良いし、無線で接続されていても良い。

【 0 0 2 9 】

検知装置 3 0 は、例えば、クラスタ分析により、固定床 1 0 の状態が正常である場合のデータと、固定床 1 0 の状態が異常である場合のデータとを、異なるカテゴリに分類し、固定床 1 0 の状態を検知する。

【 0 0 3 0 】

検知装置 3 0 は、固定床 1 0 の状態が正常であると検知すると、固定床 1 0 の状態が正常であるという検知結果を制御装置 5 0 へと出力する。また、検知装置 3 0 は、固定床 1 0 の状態が異常であると検知すると、固定床 1 0 の状態が異常であるという検知結果を制御装置 5 0 へと出力する。更に、検知装置 3 0 は、固定床 1 0 の状態が異常であると検知すると、どのような異常が発生しているのかを検知し、異常の種類 ( 例えば、正常に戻る ( ことができる ) 異常であるのか、正常に戻らない異常であるのか、等 ) を、検知結果として制御装置 5 0 へと出力する。検知装置 3 0 が、固定床 1 0 の状態が正常又は異常であると検知するための規定値は、予め実験等により固定床型リアクタの運転可能領域を定めることで、設定される。

【 0 0 3 1 】

制御装置 5 0 は、検知装置 3 0 から入力される検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れ ( 例えば、流速、流量、等 ) を制御する。検知結果としては、例えば、流体の偏り、固定床 1 0 の状態が正常であるか、固定床 1 0 の状態が異常であるか、細胞の状態が正常であるか、細胞の状態が異常であるか、等が挙げられる。

【 0 0 3 2 】

例えば、制御装置 5 0 は、固定床 1 0 の状態が正常であるという検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れを維持するための制御を行う。また、例えば、制御装置 5 0 は、固定床 1 0 の状態が正常に戻る異常であるという検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れを正常に戻すための制御を行う。また、例えば、制御装置 5 0 は、固定床 1 0 の状態が正常に戻らない異常であるという検知結果に基づいて、固定床型リアクタの自動運転を停止させるための制御、又は固定床型リアクタに運転停止アラームを出させるための制御を行う。

【 0 0 3 3 】

ポンプ 6 0 は、制御装置 5 0 から、指示 ( 例えば、流体の流速を速くするという指示、流体の流量を多くするという指示 ) を受けて、流体の流れを変化させる。ポンプ 6 0 は、

10

20

30

40

50

流体が固定床 10 へと流入する付近に、複数箇所設けられ、各々独立して、流体の流れを変化させる。ポンプ 60 の個数は、特に限定されるものではないが、流体が固定床 10 へと流入する付近に、少なくとも 2 箇所以上設けられることが好ましい。なお、本実施形態では、流体の流れを変化させる手段（操作手段）として、ポンプを使用する場合を一例に挙げて説明するが、操作手段は、ポンプに限定されるものではない。

#### 【0034】

本実施形態に係る流体制御装置 2 によれば、固定床 10 に、複数のセンサ 20 a, 20 b を設け、センサ 20 の計測結果に基づいて、固定床 10 の状態を検知し、検知結果に基づいて、流体の流れを制御する。これにより、固定床 10 に流体を均一に流すことができるため、固定床型リアクタにおける反応効率を高め、有用物質の生産量を安定させることができる。

10

#### 【0035】

また、本実施形態に係る流体制御装置 2 によれば、固定床型リアクタの試運転（例えば、水試験）により、固定床 10 の状態を管理し、固定床 10 の異常が検知された場合には、流体の流れを制御（例えば、流速の設定条件を調整）した後に、本格運転を開始することができる。これにより、作業時間のロスと作業コストの増大を事前に防ぎ、作業効率を高めることもできる。

#### 【0036】

[細胞の培養に流体制御装置を適用する場合]

次に、図 3 を参照して、細胞の培養に使用される培養槽に、本発明の第 2 実施形態に係る流体制御装置 2 を適用する場合について説明する。

20

#### 【0037】

図 3 に示すように、4 つのセンサ 20 (20 a, 20 b, 20 c, 20 d) が、固定床 10 に設けられ、繊維状の支持体 40 が、固定床 10 に充填される。繊維状の支持体 40 には、細胞が担持され、ポンプ 61、62 は溶液を循環させるための装置である。

#### 【0038】

検知装置 30 は、センサ 20 から入力される計測結果に基づいて、細胞の状態を検知し、検知結果を制御装置 50 へと出力する。細胞の状態が正常であるか、又は細胞の状態が異常であるかを検知する指標として、例えば、細胞数、細胞の増殖速度、細胞の生存率、細胞代謝、等が挙げられる。また、検知装置 30 は、様々な流速分布パターンに対応する細胞培養結果のデータを取得し、該データを分類することで、ポンプ 60、61、62 の稼動条件（例えば、流体の流速を適切な速度や培養環境を適切にするための設定条件）を算出する。なお、検知装置 30 は、過去の記憶に基づいて細胞の状態を検知するとともに、新しいパターンの細胞の状態も検知する必要があるため、クラスタ分析を行う場合には、例えば、適応共鳴理論を用いることが好ましい。

30

#### 【0039】

ここで、図 4 に、細胞の状態の分類例を示す。検知装置 30 が、細胞の培養中に計測されるプロセス値（例えば、オンライン計測値、インライン計測値、オフライン計測値、等）を入力値として、適応共鳴理論を用いて分類を行うと、各プロセス値の組合せに応じて、細胞の状態（カテゴリ）を、図 4 に示すように分類することができる。分類 1、分類 2、分類 3、分類 4 において、各カテゴリの内部は、同一の細胞の状態とみなすことができる。

40

#### 【0040】

検知装置 30 は、細胞の培養前に、様々なプロセス値を入力値として、適応共鳴理論を用いて分類を行い、細胞の状態が正常であるグループ、細胞の状態が異常であるグループを、記憶する。また、検知装置 30 は、過去に経験のない細胞の状態に対しては、新規グループとして、新たなカテゴリを生成する。更に、検知装置 30 は、細胞の培養前に、想定される異常な培養条件における培養データを取得して時刻及びカテゴリを記憶し、データベース化し、該データを用いて、新たに細胞を培養する際の細胞の状態を、正常と異常とに分類する。

50

## 【0041】

図4に示すように、分類1は、細胞の状態が正常であることを示している。分類2、分類3、分類4は、細胞の状態が異常であることを示している。即ち、検知装置30は、過去の培養データと相関づけて、細胞の培養中に計測されるプロセス値に対して適応共鳴理論を用いて分類を行い、細胞の状態が正常であるか、又は異常であるか、を検知する。

## 【0042】

制御装置50は、検知装置30から入力される検知結果に基づいて、ポンプ60、61、62の稼動条件を調整し、流体の流れを制御する。例えば、制御装置50は、細胞の状態が正常であるという検知結果に基づいて、細胞の培養中にポンプ60、61、62の稼動条件を調整し、流体の流れを維持するための制御を行う。この場合、元の培養条件で細胞の培養が行われる。また、例えば、制御装置50は、細胞の状態が正常に戻る異常であるという検知結果に基づいて、細胞の培養中にポンプ60、61、62の稼動条件を調整し、流体の流れを正常に戻すための制御を行う。この場合、新たな培養条件で細胞の培養が行われる。また、例えば、制御装置50は、細胞の状態が正常に戻らない異常であるという検知結果に基づいて、細胞の培養中にモータ210及びポンプ60、61、62の稼動条件の調整を停止し、流体の流れを停止するための制御を行う。この場合、細胞の培養は、終了する。

10

## 【0043】

本実施形態に係る流体制御装置2によれば、細胞の培養中に、検知装置30が、細胞の状態を検知し、制御装置50が、ポンプの稼動条件を調整し、適切に流体の流れを制御することで、固定床10に細胞を均一に分布させることができる。また、細胞の状態を適宜監視し、適切なタイミングで、細胞の培養を終了させることができる。これにより、固定床10における細胞の培養を高効率で行い、有用物質の生産量を安定させることができる。

20

## 【0044】

また、本実施形態に係る流体制御装置2によれば、細胞の培養前に、バッファを循環させる試運転により、検知装置30が、流体の偏りを検知した場合、制御装置50が、ポンプ60の稼動条件を調整することで、流体の流れを均一にすることができる。これにより、本格運転を開始する前に、培養環境を整えて、適切な培養環境下で細胞を播種することができるため、有用物質の生産量を安定させることができる。

30

## 【0045】

[抗体タンパクの精製に流体制御装置を適用する場合]

次に、図5を参照して、抗体タンパクの精製に使用されるアフィニティーカラムに、本発明の第2実施形態に係る流体制御装置2を適用する場合について説明する。

## 【0046】

図5に示すように、2つの圧力センサ20(20a、20b)が、内径100cmのカラム300の底面に設けられ、アフィニティーリガンドであるプロテインAを固定したビーズ(支持体40)が、ベッド高20cmまで充填される。ここでは、センサ20は、圧力センサ20と記す。まず、カラム300を、20mMリン酸バッファ(pH7.4)で平衡化する。圧力センサ20は、リン酸バッファの圧力及び流速を計測する。次に、リン酸バッファを送液した際のトレンドデータを、検知装置30が適応共鳴理論を用いて分類し、データベースと照合した上で、異常がなければ、100cm/hで培養液Xを通液し、抗体タンパクをアフィニティーカラムに吸着させる。その後、洗浄液を通液し、溶出液を通液することで、抗体タンパク(有用物質)を回収する。

40

## 【0047】

検知装置30は、圧力センサ20から、圧力及び流速のデータを経時的に取得し、トレンドデータとして記憶する。また、検知装置30は、適応共鳴理論を用いて、該データの分類を行い、固定床10の状態(具体的には、抗体タンパクの精製効率の状態)を検知する。トレンドデータの分類には、学習及びデータベース化の事前準備が必要であるため、検知装置30は、水試験における圧力及び流速のトレンドデータと、水試験後の抗体タン

50



パクの精製における精製効率との関係を、適応共鳴理論を用いて分類する。

【 0 0 4 8 】

検知装置 3 0 は、抗体タンパクの精製効率が目的を満たす場合を、抗体タンパクの精製効率の状態が正常であるとして分類の定義づけを行う。一方、検知装置 3 0 は、抗体タンパクの精製効率が目的を満たさない場合を、抗体タンパクの精製効率の状態が異常である（正常とは異なる）として分類の定義づけを行う。

【 0 0 4 9 】

更に、検知装置 3 0 は、抗体タンパクの精製効率が目的を満たさない場合、原因毎に、更なる分類の定義づけを行う。例えば、検知装置 3 0 は、制御装置 5 0 による制御で、抗体タンパクの精製効率の状態が正常に戻る異常であれば、原因に応じた制御方法の定義づけを行う。例えば、検知装置 3 0 は、制御装置 5 0 による制御で、抗体タンパクの精製効率の状態が正常に戻らない異常であれば、リアクタの自動運転を停止させるための制御方法、又はリアクタに運転停止アラームを出させるための制御方法の定義づけを行う。

10

【 0 0 5 0 】

制御装置 5 0 は、検知装置 3 0 から入力される検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れを制御する。例えば、制御装置 5 0 は、抗体タンパクの精製効率が目的を満たすという検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れを維持するための制御を行う。この場合、元の精製条件で抗体タンパクの精製が行われる。また、例えば、制御装置 5 0 は、抗体タンパクの精製効率が目的を満たさないが改善策があるという検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件を調整し、流体の流れを正常に戻すための制御を行う。この場合、新たな精製条件で抗体タンパクの精製が行われる。また、例えば、制御装置 5 0 は、精製効率が目的を満たさず改善策がないという検知結果に基づいて、ポンプ 6 0 の稼動条件の調整を停止し、流体の流れを停止するための制御を行う。この場合、抗体タンパクの精製は、終了する。

20

【 0 0 5 1 】

即ち、制御装置 5 0 は、抗体タンパクの精製効率の状態が異常の分類である判断され、データベースと照合の上、原因を特定でき改善策があると判断された場合、データベースに記録されているプロトコルに従い、自動的に流体の流れを制御し、改善を図る。また、制御装置 5 0 は、抗体タンパクの精製効率の状態が異常の分類と判断され、データベースと照合の上、原因を特定できず改善策が無いと判断された場合、事前に運転管理者にアラームを出す制御を行う。アラームに従って、運転管理者は、リアクタの運転を停止し、古い固定床を新しい固定床に交換する。なお、緊急性を要する場合には、制御装置 5 0 は、アラームを出した上で、自動的に運転を停止する制御を行っても良い。

30

【 0 0 5 2 】

本実施形態に係る流体制御装置 2 によれば、抗体タンパクの精製中に、検知装置 3 0 が、抗体タンパクの精製効率の状態を検知し、制御装置 5 0 が、ポンプ稼動条件を調整し、適切に流体の流れを制御することで、抗体タンパクの精製効率を安定させることができる。また、抗体タンパクの精製効率の状態を適宜監視し、適切なタイミングで、抗体タンパクの精製を終了させることができる。これにより、抗体タンパクの精製を高効率で行い、有用物質の生産量を安定させることができる。

40

【 0 0 5 3 】

第 3 実施形態

[ 培養システム（反応システム）の構成 ]

次に、図 6 を参照して、本発明の第 3 実施形態に係る培養システム 3 の構成について説明する。本実施形態では、流体制御装置 2 を、細胞を培養する培養システム 3 に適応させる構成を、一例に挙げて説明するが、これに限定されるものではなく、流体制御装置 2 は、固定床を利用する様々なシステムに、適用させることができる。なお、制御装置 5 0 は、流体の流れを制御することも可能であるが、細胞の状態、等に応じて、培養条件を制御することも可能である。

【 0 0 5 4 】

50

図6に示すように、培養システム3は、固定床10に設けられる複数のセンサ20(20a, 20b, 20c, 20d)、オンライン/インラインモニタリング装置201、無菌サンプリング装置202、分析装置203、データ収集装置204、データ解析装置205、細胞状態判断装置206、運転制御補正装置207、制御装置50、ポンプ60、培養槽200、その他、不図示のガス(例えば、空気、酸素、二酸化炭素、等)通気装置、アルカリ添加装置、培地添加装置、等を備える。オンライン/インラインモニタリング装置201、無菌サンプリング装置202、分析装置203、データ収集装置204、データ解析装置205、細胞状態判断装置206、運転制御補正装置207は、検知装置30の一例である。

【0055】

センサ20は、固定床10を流れる流体の特性を計測する。センサ20は、例えば、圧力、流速、流量、温度、pH、濁度、伝導率、グルタミン濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃度、グルコース濃度、アンモニア濃度、乳酸濃度、タンパク質濃度、乳酸脱水素酵素(LDH)濃度、アミノ酸濃度、培養液濁度、等を計測する。

【0056】

オンライン/インラインモニタリング装置201は、培養装置の運転中に計測されるプロセス値(例えば、オンライン計測値、インライン計測値、等)をモニタリングし、モニタリングしたデータを、データ収集装置204へと出力する。オンラインで計測可能な計測値としては、例えば、溶存酸素濃度、温度、pH、等が挙げられる。培養装置の運転中にプロセス値を計測する計測手段としては、例えば、センサ20が挙げられるが、その他の計測手段により、該プロセス値を計測しても良い。

【0057】

無菌サンプリング装置202は、オフラインでプロセス値を計測するサンプリングポートを通して、培養液のサンプリングを行う。オフラインで計測可能な計測値としては、例えば、培地成分濃度、細胞数、細胞の生存率、有用物質濃度、アンモニア濃度、グルコース濃度、グルタミン濃度、乳酸濃度、アミノ酸濃度、等が挙げられる。オフラインでプロセス値を計測する計測手段としては、例えば、センサ20が挙げられるが、その他の計測手段により、該プロセス値を計測しても良い。なお、無菌サンプリング装置202を使用せず、手動により、サンプリングを行っても良い。

【0058】

分析装置203は、無菌サンプリング装置202によりサンプリングされたサンプルを、例えば、アポトーシス分析、糖鎖分析、等により分析する。

【0059】

データ収集装置204は、オンライン/インラインモニタリング装置201により計測された計測結果、及び分析装置203により分析された分析結果に基づいて、モニタリングパラメータ $m_i$ を集積する。なお、データ収集装置204は、計測結果及び分析結果を、直接データ記録しても良いし、手動により、入力しても良い。

【0060】

モニタリングパラメータ $m_i$ としては、例えば、溶存酸素濃度、温度、pH、細胞数、細胞の生存率、有用物質濃度、アンモニア濃度、グルコース濃度、グルタミン濃度、乳酸濃度、アミノ酸濃度、アポトーシス細胞割合、糖鎖割合、二酸化炭素、せん断応力、栄養濃度、老廃物濃度、等が挙げられる。

【0061】

データ解析装置205は、モニタリングパラメータ $m_i$ を、必要に応じて品質パラメータ $q_i (= F(m_i))$ へと変換する。

【0062】

品質パラメータ $q_i$ としては、例えば、増殖速度、グルタミン消費速度、グルコース消費速度、アンモニア分泌速度、乳酸分泌速度、有用物質生産速度、単位時間単位細胞数あたりのグルタミン消費速度、単位時間単位細胞数あたりのグルコース消費速度、単位時間単位細胞数あたりのアンモニア分泌速度、単位時間単位細胞数あたりの乳酸分泌速度、単

10

20

30

40

50

位時間単位細胞数あたりの有用物質生産速度、等が挙げられる。

【0063】

例えば、データ解析装置205は、細胞数を、細胞の経時変化に基づいて、増殖速度へと変換する。また、データ解析装置205は、グルタミン濃度を、グルタミン消費速度へと変換する。また、データ解析装置205は、グルコース濃度を、グルコース消費速度へと変換する。また、データ解析装置205は、アンモニアを、アンモニア分泌速度へと変換する。また、データ解析装置205は、乳酸を、乳酸分泌速度へと変換する。また、データ解析装置205は、細胞数と増殖速度の結果における様々な組み合わせを、単位時間、単位細胞数あたりのグルタミン消費速度、グルコース消費速度、アンモニア分泌速度、乳酸分泌速度へと変換する。

10

【0064】

細胞状態判断装置206は、モニタリングパラメータ $m_i$ 及びデータ解析装置205により変換されたパラメータ群(品質パラメータ $q_i$ )を入力値として、クラスタ分析を行い、細胞の状態を判断する。細胞状態判断装置206は、過去の培養実績を記録した実績データベースと、現在のデータとを照合し、細胞の状態が異常であるか否かの判別や、細胞の状態が異常である場合の原因推定を行う。

【0065】

運転制御補正装置207は、細胞状態判断装置206により、細胞の状態が正常と判断された場合、元の設定値を変更することなく、そのまま培養条件が一定となるように、制御する。

20

【0066】

運転制御補正装置207は、細胞状態判断装置206により、細胞の状態が異常と判断された場合、元の設定値を変更し、新たな培養条件となるように、制御する。この場合、運転制御補正装置207は、過去のカテゴリ例、過去の時刻例に基づいて、クラスタ分析により生成したカテゴリ、細胞の状態が異常と判断された時点での培養時刻から原因推定を行う。

【0067】

原因解決が可能な場合、運転制御補正装置207は、カテゴリごとの反応モデル(例えば、カテゴリ1： $q_i = F(S_i)$ 、カテゴリ2： $r_i = F(S_i)$ )が蓄積されたデータベースの中から、原因解決に適した培養条件を選択し、元の設定値を変更する。一方、原因解決が不可能な場合、あるいは、原因が判明しない場合、運転制御補正装置207は、必要に応じて、培養装置の運転を停止させるために、元の設定値を変更する。

30

【0068】

制御装置50は、培養装置の運転中に計測されるプロセス値(計測値)が、予め設定された目標値と一致するように、培養条件(例えば、培養制御パラメータ $S_i$ )を制御する。培養制御パラメータ $S_i$ としては、例えば、ガス通気量、アルカリ注入量、ヒータ電流、冷却水循環速度、等が挙げられる。

【0069】

制御装置50は、細胞状態判断装置206により、細胞の状態が正常と判断された場合、培養制御パラメータ $S_i$ を変更しない。一方、制御装置50は、細胞状態判断装置206により、細胞の状態が異常と判断された場合、異常の種類により、培養制御パラメータ $S_i$ を変更するか否かを決定する。細胞の状態が正常に戻る異常であれば、制御装置50は、培養制御パラメータ $S_i$ を変更する。この際、制御装置50は、細胞の状態とフィードバック制御のための定式化されたモデルにおけるデータベースを照合し、細胞の状態を正常に戻すために、最も適切な培養制御パラメータ $S_i$ を選択する。細胞の状態が正常に戻らない異常であれば、制御装置50は、培養制御パラメータ $S_i$ を変更しない。この際、制御装置50は、必要に応じて警報手段によって異常警報(アラーム)を出力する制御を行っても良い。

40

【0070】

また、制御装置50は、培養槽200より採取される培養液試料の分析値を含むプロセ

50

ス値に基づいて、細胞の状態を推定し、推定した細胞の状態に基づいて、目標値の設定及び変更を行う。制御装置 50 による目標値の設定及び変更は、コンピュータによって行うことが可能である。

【0071】

また、制御装置 50 は、培養槽 200 に設けられる計測手段（例えば、センサ 20）により得られる計測値と、予め設定された目標値とを比較し、適切な動作信号を操作手段（例えば、ポンプ 60）に伝達し、操作手段の操作量を制御する。即ち、制御装置 50 は、計測手段とは独立して、操作手段の制御動作を実行し、各々の計測値を目標値に収束させる。

【0072】

例えば、操作手段として、炭酸ガス供給弁、ポンプ、等を適用する場合、制御装置 50 は、pH を制御することが可能である。この場合、操作因子は、炭酸ガス供給量、アルカリ注入量、等となる。また、例えば、操作手段として、酸素供給弁、窒素供給弁、等を適用する場合、制御装置 50 は、溶存酸素濃度を制御することが可能である。この場合、操作因子は、酸素供給量、窒素供給量、等となる。また、例えば、操作手段として、加温用ヒーター電流調節器、蒸気供給弁、冷却水供給弁、等を適用する場合、制御装置 50 は、温度を制御することが可能である。この場合、操作因子は、ヒーターへの供給電力量、蒸気供給量、冷却水供給量、等となる。

【0073】

なお、制御装置 50 における制御方法は、特に限定されるものではなく、例えば、比例制御法、PID 制御法、等の公知のフィードバック制御手法を適用することができる。

【0074】

[培養システムの動作]

次に、図 7 を参照して、本発明の第 3 実施形態に係る培養システム 3 の動作について説明する。

【0075】

まず、ステップ S 501 において、制御装置 50 は、モニタリングパラメータ  $m_i$  の一部である溶存酸素濃度、温度、pH、等が、一定となるように、培養制御パラメータ  $S_i$  を制御し、細胞を培養するための培養制御を行う。

【0076】

ステップ S 502 において、データ収集装置 204 は、オンライン/インライン計測装置 201 により計測された計測結果、及び分析装置 203 により分析された分析結果に基づいて、モニタリングパラメータ  $m_i$  を集積する。

【0077】

次に、ステップ S 503 において、データ解析装置 205 は、モニタリングパラメータ  $m_i$  を、必要に応じて品質パラメータ  $q_i (= F(m_i))$  へと変換する。

【0078】

ステップ S 504 において、細胞状態判断装置 206 は、モニタリングパラメータ  $m_i$  及びデータ解析装置 205 により変換されたパラメータ群（品質パラメータ  $q_i$ ）を入力値として、クラスタ分析を行い、細胞の状態を判断する。

【0079】

細胞状態判断装置 206 は、過去の培養実績を記録した実績データベースと、現在のデータとを照合し、同じ培養時刻において、現在のカテゴリと、細胞の状態が正常であった過去のカテゴリとが、一致すれば、ステップ S 504 において、細胞の状態が正常であると判断する。即ち、細胞状態判断装置 206 は、モニタリングパラメータ  $m_i$  及び品質パラメータ  $q_i$  が許容範囲以下であれば（ $m_i, q_i$  許容範囲）、細胞の状態が正常であると判断し、ステップ S 501 へと進む。ステップ S 501 において、制御装置 50 は、元の培養条件で、培養制御を行う。

【0080】

また、細胞状態判断装置 206 は、過去の培養実績を記録した実績データベースと、現

10

20

30

40

50

在のデータとを照合し、同じ培養時において、現在のカテゴリと、細胞の状態が正常であった過去のカテゴリとが、一致しなければ、ステップS504において、細胞の状態が異常であると判断する。即ち、細胞状態判断装置206は、モニタリングパラメータ $m_i$ 及び品質パラメータ $q_i$ が許容範囲を超えていれば( $m_i, q_i > \text{許容範囲}$ )、細胞の状態が異常であると判断し、ステップS505へと進む。

#### 【0081】

ステップS505において、運転制御補正装置207は、カテゴリごとの反応モデルが蓄積されたデータベースの中から、現在のカテゴリに適したモデルを選択し、原因推定を行う。運転制御補正装置207は、原因が推定できる場合、ステップS506へと進む。この場合、運転制御補正装置207は、現在のカテゴリが、データベースの中で、既に異常原因がわかっているカテゴリと一致すれば、細胞の状態が異常となった原因が、該カテゴリの異常原因と同じであると推定する。一方、運転制御補正装置207は、原因が推定できない場合、あるいは、細胞の状態を正常に戻すための適切な培養条件が見つからない場合、ステップS507へと進む。この場合、運転制御補正装置207は、現在のカテゴリが、データベースの中で、既に異常原因がわかっているカテゴリと一致しない新規カテゴリであれば、細胞の状態が異常となった原因が、不明であると判断する。

10

#### 【0082】

ステップS506において、運転制御補正装置207は、各原因ごとに適切な培養条件が蓄積されたデータベースと、現在のデータとを照合し、最も適切な培養条件 $q_i$ を選択して、元の培養条件 $q_i^{obs}$ に基づいて、設定値の変更を行い( $min = (q_i - q_i^{obs})^2$ )、ステップS501へと進む。ステップS501において、制御装置50は、変更後の設定値に合わせて、培養制御パラメータ $S_i$ を制御し、新たな培地を使用して、新たな培養条件で、培養制御を行う。

20

#### 【0083】

ステップS507において、制御装置50は、オペレータに警告を知らせる画面を表示する、又は、オペレータに警告を知らせる警告音を鳴らす、等により、オペレータの判断を仰ぎ、細胞の培養を停止する制御を行う。なお、制御装置50は、オペレータの判断を仰ぐことなく、培養を停止する制御を自動的に行っても良い。

#### 【0084】

本実施形態に係る培養システム3によれば、刻々と変化する培養状況に対応して、適切な培養制御を行い、且つ、適切な培養環境が確実に維持できていることを検証しながら、培養制御を行うことができる。これにより、有用物質の生産量を安定させることができる培養システム3を提供することができる。

30

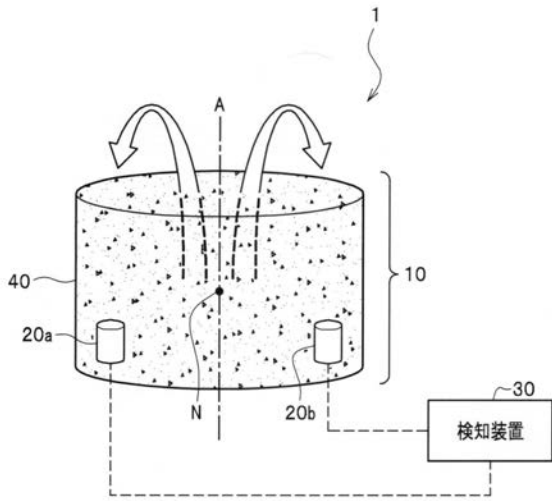
#### 【符号の説明】

#### 【0085】

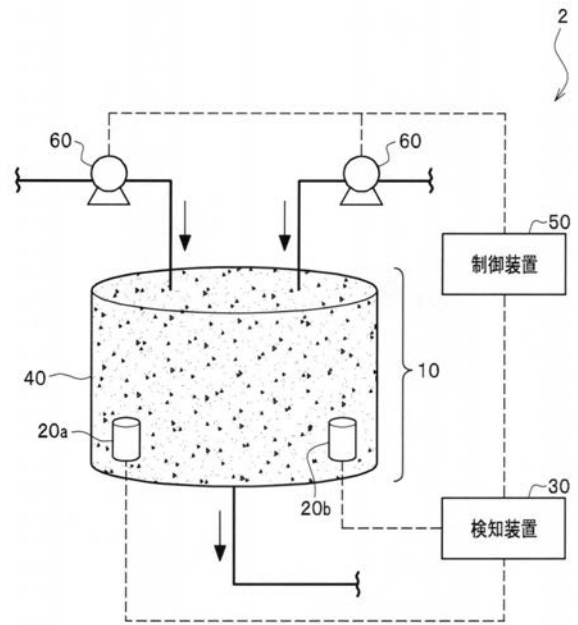
- 1 異常検知装置
- 2 流体制御装置
- 3 培養システム
- 10 固定床
- 20 センサ
- 30 検知装置
- 40 支持体
- 50 制御装置
- 60 ポンプ

40

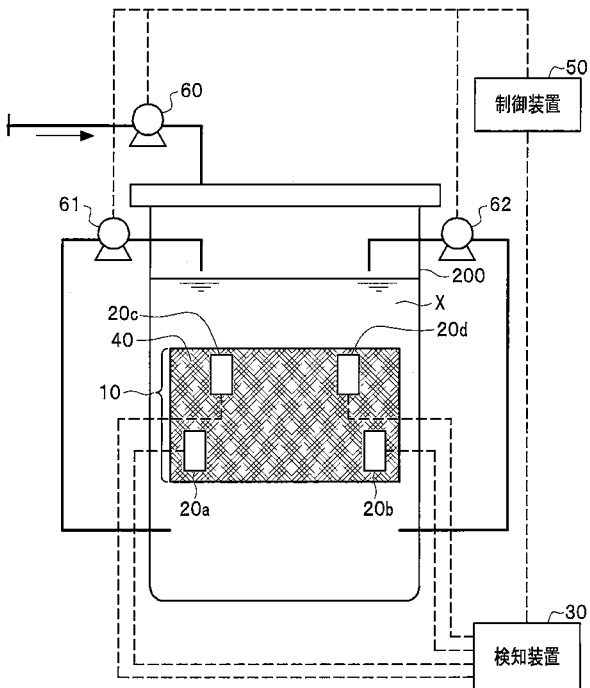
【 図 1 】



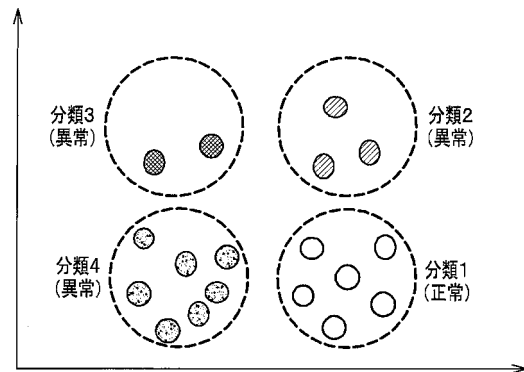
【 図 2 】



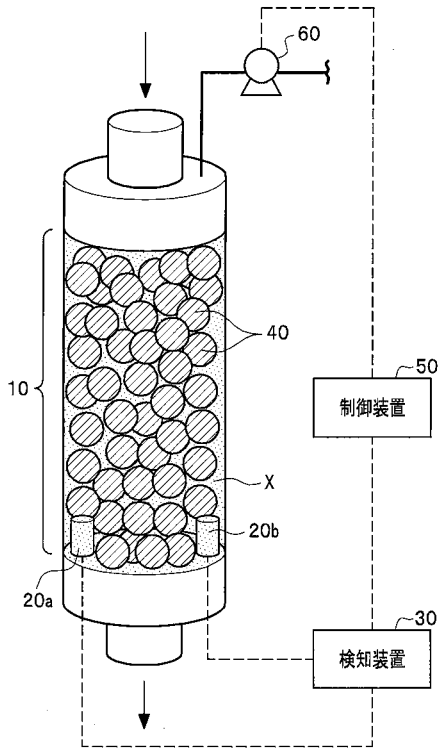
【 図 3 】



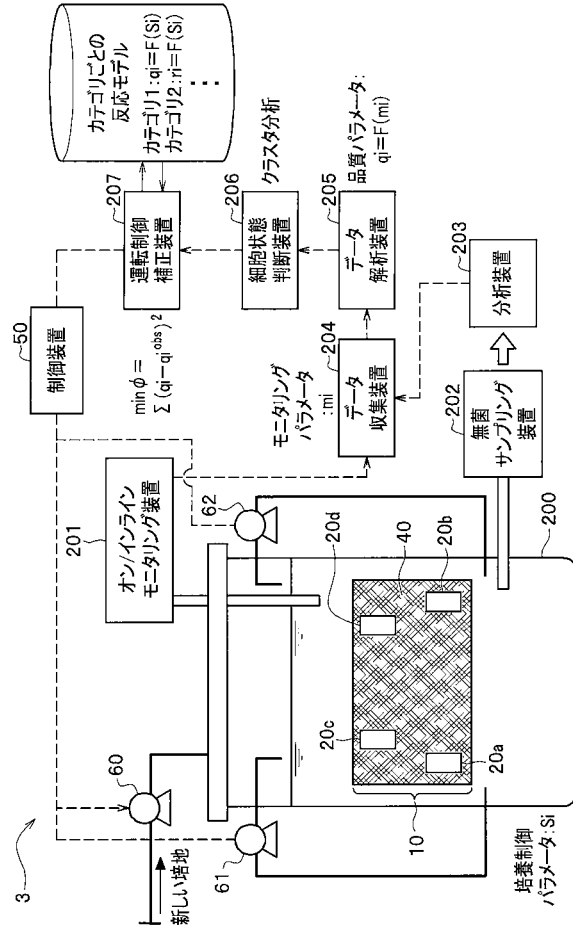
【 図 4 】



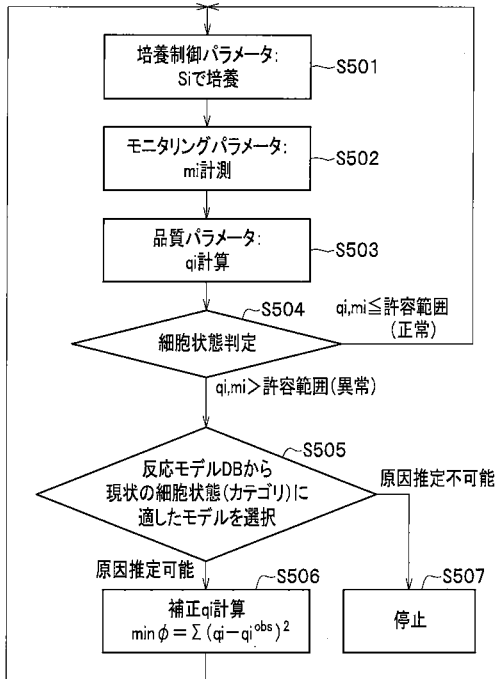
【図5】



【図6】



【図7】



---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4B029 AA03 AA07 BB01 BB17 CC07 FA11 FA12 FA15  
4H045 AA11 DA76 EA20 GA26