

明 細 書

発明の名称：

細胞産生物の製造方法、細胞産生物の精製方法、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法、細胞産生物の製造システム、及び細胞産生物の精製システム

技術分野

[0001] 本発明は、ろ過技術に関し、細胞産生物の製造方法、細胞産生物の精製方法、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法、細胞産生物の製造システム、及び細胞産生物の精製システムに関する。

背景技術

[0002] 細胞培養技術は、抗体、成長ホルモン、及びインスリンなどの各種バイオ医薬品の製造において必須の技術であり、近年の医療の進歩に大きく貢献している。バイオ医薬品の中でも特に抗体医薬品が注目を集めている。抗体産生細胞を培養することによって、モノクローナル抗体を高効率かつ安定的に産生することは、工業的に重要なテーマの一つである。

[0003] 抗体等の有用な細胞の産生物の産生を目的とした工業的な細胞の培養法は、大きく分けて、接着培養法と、懸濁培養法（浮遊培養法）の2つの方式に分類される。接着培養法においては、細胞は、培養槽の内表面に付着している。懸濁培養法においては、細胞は、培養液中に浮遊している。これらのうち、スケールアップの容易さ、及び大スケールでの制御の容易さなどから、懸濁培養法が主流となっている。

[0004] 懸濁培養によって細胞を培養する方法においては、例えば、スピナーフラスコなどの培養槽中に攪拌機構を設けて細胞を浮遊させること、攪拌機構として、マグネティックスターラー又は機械的に駆動されるシャフト状の羽根車などを用いることが提案されている。しかし、従来の懸濁培養方法においては、栄養分を補充されることなく細胞が培養され、かつ乳酸等の育成阻害物質が蓄積する場合がある。そのため、細胞の密度が低い状態で、細胞の成

長速度が停止する場合がある。

- [0005] これに対し、懸濁培養方法において、細胞を大量かつ高密度で培養し、細胞の産生物を高効率で連続的に生産するために、新鮮な培養液を培養槽中へ一定速度で供給しつつ、細胞の産生物を含む古い培養液をろ過して培養槽外へ一定速度で排出しながら細胞を培養する方式が提案されている。この方式の培養は、一般に連続培養や灌流培養と呼ばれている（例えば、特許文献1から5参照。）。連続培養においては、培養槽に供給される培養液の量と、培養槽から排出される培養液の量が同じになるように制御され得る。連続培養において重要なことは、培養液中の細胞と、古い培養液及び細胞の産生物と、を長期にわたって効率よく分離して、古い培養液及び細胞の産生物を培養槽外へ取り出し、培養槽内の細胞生育環境を長期間最適条件下に維持し続けることである。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特開2018-76291号公報
特許文献2：特開2009-45019号公報
特許文献3：特開2021-48776号公報
特許文献4：特許第5696479号公報
特許文献5：特表2022-516516号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 連続培養において、培養槽の培養液中の細胞と、古い培養液及び細胞の産生物と、を分離するために、多孔質膜が用いられている。しかし、多孔質膜によるろ過時間が累積するとともに、多孔質膜の表面及び細孔内に物質が堆積や付着したりするファウリングが生じ、多孔質膜における細胞の産生物の透過率が低下するという問題がある。そこで、本発明は、多孔質膜における細胞の産生物の透過率の低下を抑制可能な、細胞産生物の製造方法、細胞産

生物の精製方法、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法、細胞産生物の製造システム、及び細胞産生物の精製システム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

[0008] [1]多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を4.0N/m²以下にする、細胞産生物の製造方法。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.9

7以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、

及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0009] [2] 多孔質膜が、接液表面における 1 μ m 以上の平均孔径、及び 3 以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有する、[1]に記載の細胞産生物の製造方法。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、接液表面における 1 μ m 以上の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、接液表面における1 μ m以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0010] [3] 多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[1]に記載の細胞産生物の製造方法。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0011] [4] 多孔質膜が、中空糸膜である、[2]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0012] [5] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、[4]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0013] [6] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μ m以上20 μ m以下である、[4]又は[5]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0014] [7] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[4]から[6]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0015] [8] 合成高分子がポリスルホンである、[7]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0016] [9] 中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、[4]から[8]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

- [0017] [10] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 5×10^7 cells/mL以下である、[2]又は[4]から[9]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0018] [11] 多孔質膜が、中空糸膜である、[3]に記載の細胞産生物の製造方法。
- [0019] [12] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[11]に記載の細胞産生物の製造方法。
- [0020] [13] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下である、[11]又は[12]に記載の細胞産生物の製造方法。
- [0021] [14] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[11]から[13]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0022] [15] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[14]に記載の細胞産生物の製造方法。
- [0023] [16] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上である、[3]又は[11]から[15]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0024] [17] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[1]から[16]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0025] [18] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[1]から[17]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0026] [19] 産生物が抗体である、[1]から[18]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0027] [20] 細胞が灌流培養されている、[1]から[19]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。
- [0028] [21] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を精製することを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径

、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以下にする、細胞産生物の精製方法。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維

維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0029] [22] 多孔質膜が、接液表面における1 μ m以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[21]に記載の細胞産生物の精製方法。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、接液表面における1 μ m以上の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、接液表面における1 μ m以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小

値を有していてもよい。

[0030] [23] 多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有する、[21]に記載の細胞産生物の精製方法。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0031] [24] 多孔質膜が、中空糸膜である、[22]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0032] [25] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、[24]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0033] [26] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下である、[24]又は[25]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0034] [27] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[24]から[26]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0035] [28] 合成高分子がポリスルホンである、[27]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0036] [29] 中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、[24]から[28]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0037] [30] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $5 \times 10^7\ \text{cells/mL}$ 以下である、[22]又は[24]から[29]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

- [0038] [31] 多孔質膜が、中空糸膜である、[23]に記載の細胞産生物の精製方法。
- [0039] [32] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[31]に記載の細胞産生物の精製方法。
- [0040] [33] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[31]又は[32]に記載の細胞産生物の精製方法。
- [0041] [34] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[31]から[33]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0042] [35] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[34]に記載の細胞産生物の精製方法。
- [0043] [36] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上である、[23]又は[31]から[35]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0044] [37] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[21]から[36]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0045] [38] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[21]から[37]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0046] [39] 産生物が抗体である、[21]から[38]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0047] [40] 細胞が灌流培養されている、[21]から[39]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。
- [0048] [41] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度、及び 1.8 以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少

なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以上にする、細胞産生物の製造方法。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有してい

てもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0049] [42] 多孔質膜が、中空糸膜である、[41]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0050] [43] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[42]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0051] [44] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上10 μm 以下である、[42]又は[43]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0052] [45] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[42]から[44]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0053] [46] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[45]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0054] [47] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[41]から[46]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0055] [48] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[41]から[47]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0056] [49] 産生物が抗体である、[41]から[48]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0057] [50] 細胞が灌流培養されている、[41]から[49]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0058] [51] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を精製することを含み、多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を4.0 N/m²以上にする、細胞産生物の精製方法。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.9

7 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0059] [52] 多孔質膜が、中空糸膜である、[51]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0060] [53] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[52]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0061] [54] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上10 μm 以下である、[52]又は[53]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0062] [55] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[52]から[54]のいずれか

に記載の細胞産生物の精製方法。

[0063] [5 6] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[5 5]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0064] [5 7] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[5 1]から[5 6]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0065] [5 8] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[5 1]から[5 7]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0066] [5 9] 産生物が抗体である、[5 1]から[5 8]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0067] [6 0] 細胞が灌流培養されている、[5 1]から[5 9]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0068] [6 1] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以下にすることにより、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、

1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、

接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、

57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0069] [62] 多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[61]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0070] [63] 多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[61]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、
1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、多孔質膜が、
接液表面における 10 μm 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向
における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0071] [64] 多孔質膜が、中空糸膜である、[62]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0072] [65] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、[64]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0073] [66] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が 0.05 μm 以上 20 μm 以下である、[64]又は[65]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0074] [67] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[64]から[66]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0075] [68] 合成高分子がポリスルホンである、[67]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0076] [69] 中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、[64]から[68]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0077] [70] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下である、[62]又は[64]から[69]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0078] [71] 多孔質膜が、中空糸膜である、[63]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0079] [72] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[71]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

- [0080] [73] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[71]又は[72]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0081] [74] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[71]から[73]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0082] [75] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[74]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0083] [76] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上である、[63]又は[71]から[75]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0084] [77] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[61]から[76]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0085] [78] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[61]から[77]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0086] [79] 産生物が抗体である、[61]から[78]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0087] [80] 細胞が灌流培養されている、[61]から[79]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0088] [81] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度、及び 1.8 以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面における培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以上にするにより、細胞産生物の膜透過率の

低下を抑制する方法。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の

長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
1．3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57．5％以下の開口率、及び変動係数が0．5以下の孔径を有し、かつ、
接液表面が、1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57．5％以下の開口率、及び1．3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接
液表面が、1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
変動係数が0．5以下の孔径、及び1．3以下の孔径／繊維径を有し、かつ
、接液表面が、1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57．5％以下の開口率、変動係数が0．5以下の孔径、及び1．3以下の
孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1．8以上の孔の長径／短径を有
していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57．5％以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0．97以下の構造異
方性度、及び1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
変動係数が0．5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0．97以下の構
造異方性度、及び1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
1．3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0．97以下の構造
異方性度、及び1．8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57．5％以下の開口率、及び変動係数が0．5以下の孔径を有し、かつ、

接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0089] [82] 多孔質膜が、中空糸膜である、[81]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0090] [83] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[82]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0091] [84] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上10 μm 以下である、[82]又は[83]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0092] [85] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[82]から[84]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0093] [86] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[85]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0094] [87] 培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対

して平行方向の流速を制御することをさらに含む、[81]から[86]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0095] [88] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[81]から[87]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0096] [89] 産生物が抗体である、[81]から[88]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0097] [90] 細胞が灌流培養されている、[81]から[89]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[0098] [91] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得るための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、多孔質膜の接液表面における培養液の流れによるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、ポンプを制御する制御部と、を備え、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、細胞産生物の製造システム。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の

開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5

以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有

し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0099] [92] 多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[91]に記載の細胞産生物の製造システム。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0100] [93] 多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[91]に記載の細胞産生物の製造システム。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0101] [94] 多孔質膜が、中空糸膜である、[92]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0102] [95] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、[94]に記載の細胞産生物の製造シ

ステム。

[0103] [96] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $20\mu\text{m}$ 以下である、[94]又は[95]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0104] [97] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[94]から[96]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0105] [98] 合成高分子がポリスルホンである、[97]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0106] [99] 中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、[94]から[98]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0107] [100] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下である、[92]又は[94]から[99]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0108] [101] 多孔質膜が、中空糸膜である、[93]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0109] [102] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[101]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0110] [103] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[101]又は[102]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0111] [104] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[101]から[103]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0112] [105] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[104]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0113] [106] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上である、[93]又は[101]から[105]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0114] [107] 制御部が、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、多孔質膜でろ過される培養

液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、[91]から[106]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0115] [108] 制御部が、培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、[91]から[107]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0116] [109] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[91]から[108]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0117] [110] 産生物が抗体である、[91]から[109]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0118] [111] 培養槽が細胞を灌流培養する、[91]から[110]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0119] [112] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得るための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、多孔質膜の接液表面における培養液の流れによるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、ポンプを制御する制御部と、を備え、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度、及び 1.8 以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、細胞産生物の製造システム。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有して

いてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の

開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0120] [113] 多孔質膜が、中空糸膜である、[112]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0121] [114] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[113]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0122] [115] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上10 μm 以下である、[113]又は[114]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0123] [116] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[113]から[115]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0124] [117] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[116]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0125] [118] 制御部が、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、[112]から[117]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0126] [119] 制御部が、培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、[112]から[118]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0127] [120] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[112]から[119]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0128] [121] 産生物が抗体である、[112]から[120]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0129] [122] 培養槽が細胞を灌流培養する、[112]から[121]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0130] [123] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞

の産生物を精製するための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、多孔質膜の接液表面における培養液の流れによるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、ポンプを制御する制御部と、を備え、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、細胞産生物の精製システム。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有

し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異

方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5％以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0131] [124] 多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、[123]に記載の細胞産生物の精製システム。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における1 μm 以上の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上の平均孔径、及び 3 以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0132] [125] 多孔質膜が、接液表面における $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有する、[123]に記載の細胞産生物の精製システム。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、多孔質膜が、接液表面における $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0133] [126] 多孔質膜が、中空糸膜である、[124]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0134] [127] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、[126]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0135] [128] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $20\text{ }\mu\text{m}$ 以下である、[126]又は[127]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0136] [129] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[126]から[128]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0137] [130] 合成高分子がポリスルホンである、[129]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0138] [131] 中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、[126]から[130]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0139] [132] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $5 \times 10^7\text{ c e}$

l / s / mL以下である、[124]又は[126]から[131]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0140] [133] 多孔質膜が、中空糸膜である、[125]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0141] [134] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[133]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0142] [135] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[133]又は[134]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0143] [136] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[133]から[135]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0144] [137] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[136]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0145] [138] ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7\text{cells/mL}$ 以上である、[125]又は[133]から[137]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0146] [139] 制御部が、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0N/m^2 以下になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、[123]から[138]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0147] [140] 制御部が、培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、[123]から[139]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0148] [141] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[123]から[140]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0149] [142] 産生物が抗体である、[123]から[141]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

[0150] [143] 培養槽が細胞を灌流培養する、[123]から[142]のいずれ

かに記載の細胞産生物の精製システム。

[0151] [144] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を精製するための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、多孔質膜の接液表面における培養液の流れによるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、ポンプを制御する制御部と、を備え、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度、及び 1.8 以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、細胞産生物の精製システム。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5

以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径を有していてもよい。

[0152] [145] 多孔質膜が、中空糸膜である、[144]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0153] [146] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[145]に記載の細胞産生物の精製システム。

[0154] [147] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上10 μm 以下である、[145]又は[146]に記載の細胞産生物の精製システム。

- [0155] [148] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[145]から[147]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0156] [149] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[148]に記載の細胞産生物の精製システム。
- [0157] [150] 制御部が、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、[144]から[149]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0158] [151] 制御部が、培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、[144]から[150]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0159] [152] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[144]から[151]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0160] [153] 産生物が抗体である、[144]から[152]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0161] [154] 培養槽が細胞を灌流培養する、[144]から[153]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0162] [155] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7\text{ cells/mL}$ 以上である、細胞産生物の製造方法。
- 当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口

率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口

率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方

向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面にお

ける $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10

以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性

度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、

かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0163] [156] 多孔質膜が、中空糸膜である、[155]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0164] [157] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[156]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0165] [158] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[156]又は[157]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0166] [159] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[156]から[158]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0167] [160] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[159]に記載の細胞産生物の製造方法。

[0168] [161] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[155]から[160]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0169] [162] 産生物が抗体である、[155]から[161]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0170] [163] 細胞が灌流培養されている、[155]から[162]のいずれかに記載の細胞産生物の製造方法。

[0171] [164] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を精製することを含み、多孔質膜が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向にお

ける平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上である、細胞産生物の精製方法。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10 \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口

率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.9

7以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向に

おける平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口

率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有してい

てもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上1

0以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面にお

ける $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1

以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0172] [165] 多孔質膜が、中空糸膜である、[164]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0173] [166] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[165]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0174] [167] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μ m以上10 μ m以下である、[165]又は[166]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0175] [168] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[165]から[167]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0176] [169] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[168]に記載の細胞産生物の精製方法。

[0177] [170] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[165]から[169]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0178] [171] 産生物が抗体である、[164]から[170]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0179] [172] 細胞が灌流培養されている、[164]から[171]のいずれかに記載の細胞産生物の精製方法。

[0180] [173] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含み、多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともい

いずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上とすることにより、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表

面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接
液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔
の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の
平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ
、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下
の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以
下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の
孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造
異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接
液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03
以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向
における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.
03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚
方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.0
3以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方
向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、

57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、

1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造

異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、

接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以

下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法において、接液表面が、
57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接

液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

- [0181] [174] 多孔質膜が、中空糸膜である、[173]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0182] [175] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[174]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0183] [176] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下である、[174]又は[175]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0184] [177] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[174]から[176]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0185] [178] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[177]に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0186] [179] 中空糸膜でろ過されなかった培養液が細胞の培養槽に戻される、[174]から[178]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0187] [180] 産生物が抗体である、[173]から[179]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0188] [181] 細胞が灌流培養されている、[173]から[180]のいずれかに記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [0189] [182] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得るための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、を備え、多孔質膜の接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有し、かつ、多孔質膜が、

接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか 1 つを有し、かつ、ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7\ \text{cells/mL}$ 以上である、細胞産生物の製造システム。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における1

0 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5

以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10

以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の

開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.

9.7以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、か

つ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の

開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有

し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の製造システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径、及び 1 以上 10 以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

[0190] [183] 多孔質膜が、中空糸膜である、[182]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0191] [184] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[183]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0192] [185] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下である、[183]又は[184]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0193] [186] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[183]から[185]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0194] [187] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[186]に記載の細胞産生物の製造システム。

[0195] [188] 培養液の粘度のデータの入力を受け付ける制御部をさらに備える、[182]から[187]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0196] [189] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[182]から[188]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0197] [190] 産生物が抗体である、[182]から[189]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0198] [191] 培養槽が細胞を灌流培養する、[182]から[190]のいずれかに記載の細胞産生物の製造システム。

[0199] [192] 細胞を培養するための培養槽と、細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を精製するための多孔質膜と、培養槽から多孔質膜に培養液を送るためのポンプと、を備え、多孔質膜の接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上である、細胞産生物の精製システム。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方

性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 57.5% 以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が 0.5 以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、 1.8 以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、 1.3 以下の孔径

／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径

／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5

以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最

小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性

度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の

開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平

均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、1.

8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び変動係数が0.5以下の孔径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値を有していてもよい。

当該細胞産生物の精製システムにおいて、接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径を有し、かつ、接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径を有し、かつ、多孔質膜が、接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の

最大値／最小値を有していてもよい。

- [0200] [193] 多孔質膜が、中空糸膜である、[192]に記載の細胞産生物の精製システム。
- [0201] [194] 中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、[193]に記載の細胞産生物の精製システム。
- [0202] [195] 中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、[193]又は[194]に記載の細胞産生物の精製システム。
- [0203] [196] 中空糸膜が合成高分子膜からなる、[193]から[195]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0204] [197] 合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、[196]に記載の細胞産生物の精製システム。
- [0205] [198] 培養液の粘度のデータの入力を受け付ける制御部をさらに備える、[192]から[197]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0206] [199] 中空糸膜でろ過されなかった培養液を培養槽に戻すための流路をさらに備える、[192]から[198]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0207] [200] 産生物が抗体である、[192]から[199]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。
- [0208] [201] 培養槽が細胞を灌流培養する、[192]から[200]のいずれかに記載の細胞産生物の精製システム。

発明の効果

- [0209] 本発明によれば、多孔質膜における細胞の産生物の透過率の低下を抑制可能な、細胞産生物の製造方法、細胞産生物の精製方法、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法、細胞産生物の製造システム、及び細胞産生物の精製システムを提供可能である。

図面の簡単な説明

- [0210] [図1]実施形態に係る細胞産生物の製造システムを模式的に示す図である。

[図2]実施形態に係るLocal thickness法における画像処理の例を示す図である。

[図3]実施形態に係るLocal thickness法において示される最大円の例を示す図である。

[図4]実施形態に係るLocal thickness法において示される最大円の例を示す図である。

[図5]実施形態に係る画像処理の例を示す図である。

[図6]実施形態に係る多孔質膜表面の構造異方性度 Z' を算出する際の画像処理の例を示す図である。

[図7]実施形態に係る多孔質膜が中空糸膜であった場合に、中空部を流れる流体の流速の分布とせん断応力の分布を模式的に示す図である。

[図8]実施形態に係る多孔質膜が中空糸膜であった場合に、断面におけるケーク層と閉塞を模式的に示す図である。

[図9]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における抗体の透過率との関係を示すグラフである。

[図10]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における膜間差圧との関係を示すグラフである。

[図11]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における抗体の透過率との関係を示すグラフである。

[図12]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における膜間差圧との関係を示すグラフである。

[図13]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における抗体の透過率との関係を示すグラフである。

[図14]実施例に係る中空糸膜の接液表面におけるせん断応力とろ過量 $300\text{ L}/\text{m}^2$ 時点における膜間差圧との関係を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0211] 以下、本発明を実施するための形態（以下、「本実施形態」という。）について詳細に説明する。なお、本実施形態は、本発明の理解を容易にするた

めのものであり、本発明を限定して解釈するためのものではない。本発明は、本実施形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

[0212] 図1を参照して、本実施形態に係る細胞産生物の製造方法は、多孔質膜112で細胞の培養液をろ過して細胞の産生物を得ることを含む。例えば、細胞の培養液は、培養槽111から多孔質膜112に送られる。培養槽111は、外部の菌が培養槽111の内部に進入することを防ぐために、0.2 μ m以下の孔径を有する通気口やフィルターを有していてもよい。培養槽111には、培養槽111内の培養液を攪拌するための攪拌装置212が設けられていてもよい。培養槽111内の培養液中で、細胞が浮遊培養される。

[0213] 培養槽111内で培養される細胞は、特に限定されない。細胞は、ヒトを含む動物由来であってもよいし、微生物由来であってもよい。細胞は真核細胞であってもよいし、原核細胞であってもよい。動物の例としては、哺乳類、爬虫類、鳥類、両生類、魚類、及び昆虫が挙げられる。細胞は、遺伝子組換え細胞であってもよい。細胞の例としては、CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞、HEK細胞、BHK-21細胞、Sp2/O細胞、SP2/O-Ag14細胞、NSO細胞、Vero細胞、PER.C6細胞、酵母、枯草菌、及び大腸菌が挙げられる。

[0214] 細胞は、例えば、医薬品として利用可能な産生物を産生し、培養液中に放出する。医薬品として利用可能な産生物の例としては、ペプチド、タンパク質、及びウイルス（ウイルス様粒子を含む）が挙げられる。タンパク質の例としては、抗体、ホルモン、サイトカイン、成長因子、酵素、及び血漿タンパク質が挙げられる。タンパク質は組換えタンパク質であってもよい。

[0215] 抗体は、モノクローナル抗体であってもよいし、ポリクローナル抗体であってもよい。抗体は、ヒト抗体であってもよく、ヒト以外のウシ及びマウス等の哺乳動物由来抗体タンパク質であってもよい。あるいは、抗体は、ヒトIgGとのキメラ抗体タンパク質、及びヒト化抗体であってもよい。ヒトIgGとのキメラ抗体とは、可変領域がマウスなどのヒト以外の生物由来であ

るが、その他の定常領域がヒト由来の免疫グロブリンに置換された抗体である。また、ヒト化抗体とは、可変領域のうち、相補性決定領域 (complementarity-determining region: CDR) がヒト以外の生物由来であるが、その他のフレームワーク領域 (framework region: FR) がヒト由来である抗体である。ヒト化は、キメラ抗体よりも免疫原性がさらに低減される。

[0216] 細胞を含む培養液を、多孔質膜 112 を用いてろ過することにより、培養液中の細胞が除去され、培養液中の細胞の産生物が多孔質膜 112 を透過し、精製される。多孔質膜 112 において、ろ過される培養液が接する表面を接液表面という。多孔質膜 112 の形状は特に限定されない。多孔質膜の例としては、中空糸膜、平膜及び管状膜などが挙げられる。以下においては、多孔質膜 112 が中空糸膜である例を説明する。中空糸膜において、細胞培養液が供給される接液表面を、中空糸膜の一次側という。また、中空糸膜を透過した透過液が流れ出る面を、中空糸膜の二次側という。内周面にろ過される細胞培養液が供給される実施形態では、中空糸膜の内周面が一次側、中空糸膜の外周面が二次側となる。外周面にろ過される細胞培養液が供給される実施形態では、中空糸膜の外周面が一次側、中空糸膜の内周面が二次側となる。

[0217] 多孔質膜 112 におけるろ過方法は、タンジェンシャルフローろ過 (TFF) 方法であってもよい。タンジェンシャルフローろ過方法とは、中空糸膜一次側表面において、培養液を中空糸膜一次側表面と平行な方向に流すろ過法である。タンジェンシャルフローろ過方法は、交互タンジェンシャルフローろ過 (ATF) 方法を含む。本実施形態において、単にタンジェンシャルフローろ過 (TFF) 法という場合は、中空糸膜一次側表面において、培養液を一方向に流すろ過法を指す場合がある。交互タンジェンシャルフローろ過 (ATF) 法とは、中空糸膜一次側表面において、往復するように培養液を流すろ過法を指す。

[0218] 培養槽 111 と多孔質膜 112 の間には、培養槽 111 内の培養液を多孔

質膜 1 1 2 に送るための流路 1 1 3 と、多孔質膜 1 1 2 の細孔部分を通過せずに中空部を通過して、多孔質膜 1 1 2 でろ過されずに多孔質膜 1 1 2 を通過した培養液を培養槽 1 1 1 に戻すための流路 1 1 4 と、が配置されている。流路 1 1 3 を流れる培養液は、細胞と、細胞の産生物と、を含み得る。流路 1 1 4 を流れる、多孔質膜 1 1 2 でろ過されずに通過した培養液は、細胞と、細胞の産生物と、を含み得る。また、多孔質膜 1 1 2 には、多孔質膜 1 1 2 の細孔部分を通過してろ過された培養液を回収するための流路 1 1 5 が接続されている。流路 1 1 5 を流れる、多孔質膜 1 1 2 でろ過された培養液は、細胞の産生物を含み得る。多孔質膜 1 1 2 でろ過された培養液は、例えば、容器 2 0 1 内に回収される。容器 2 0 1 は流路 1 1 5 と無菌的に接続されていてもよい。多孔質膜 1 1 2 でろ過された培養液が流れる流路 1 1 5 は、例えば、次の精製工程のために用いられるカラムへと直接接続されていてもよい。

[0219] 流路 1 1 3 には、例えば、培養槽 1 1 1 内の培養液を多孔質膜 1 1 2 に送るためのポンプ 1 2 3 が設けられている。ポンプの例としては、ダイヤフラムポンプ、チューブポンプ、遠心ポンプ、及びロータリーポンプが挙げられるが、これらに限定されない。流路 1 1 3 には、多孔質膜 1 1 2 に供給される培養液の圧力を計測する圧力計 1 3 3 が設けられていてもよい。流路 1 1 3 には、流路 1 1 3 内を流れる培養液の流速及び流量の少なくともいずれかを測定する流量計が設けられていてもよい。流路 1 1 3 には、流路 1 1 3 内を流れる培養液の温度を測定する温度計が設けられていてもよい。流路 1 1 3 には、流路 1 1 3 内を流れる培養液をサンプリングするためのサンプリング部が設けられていてもよい。サンプリング部は、サンプリング時以外は閉鎖される。

[0220] 流路 1 1 4 には、多孔質膜 1 1 2 の細孔部分を通過せずに中空部を通過して、多孔質膜 1 1 2 でろ過されなかった培養液を培養槽 1 1 1 に送るためのポンプが設けられていてもよい。なお、ポンプは、流路 1 1 3 及び流路 1 1 4 の両方に設けられていてもよいし、いずれか一方に設けられていてもよい。

。流路１１４には、多孔質膜１１２を通過した培養液の圧力を計測する圧力計１３４が設けられていてもよい。流路１１４には、流路１１４内を流れる培養液の流速及び流量の少なくともいずれかを測定する流量計が設けられていてもよい。流路１１４には、流路１１４内を流れる培養液の温度を測定する温度計が設けられていてもよい。流路１１４には、流路１１４内を流れる培養液をサンプリングするためのサンプリング部が設けられていてもよい。サンプリング部は、サンプリング時以外は閉鎖される。

[0221] 流路１１５には、例えば、多孔質膜１１２の細孔部分を通過して多孔質膜１１２でろ過された培養液を送るためのポンプ１２５が設けられている。流路１１５には、多孔質膜１１２でろ過された培養液の圧力を計測する圧力計１３５が設けられていてもよい。流路１１５には、流路１１５内を流れる培養液の流速及び流量の少なくともいずれかを測定する流量計が設けられていてもよい。流路１１５には、流路１１５内を流れる培養液をサンプリングするためのサンプリング部が設けられていてもよい。サンプリング部は、サンプリング時以外は閉鎖される。

[0222] 培養槽１１１と多孔質膜１１２は、培養液が循環する経路の少なくとも一部をなしている。また、流路１１３、１１４は、培養液が循環する経路の少なくとも一部をなしている。

[0223] 培養槽１１１には、培養槽１１１に培養液を供給するための流路１１６が接続されていてもよい。流路１１６は、例えば、培養液を収容する培養液タンク２１６に接続されている。流路１１６には、例えば、培養液を培養槽１１１に送るためのポンプ１２６が設けられている。例えば、ポンプ１２５とポンプ１２６は、多孔質膜１１２でろ過されて培養槽１１１に戻らない培養液の量と、培養槽１１１に供給される培養液の量とが、同じになるように制御される。この制御は、培養槽１１１に設置された液面センサー（レベルセンサー）を用いて液面高さを観測し、液面高さが一定になるように行われてもよいし、培養液を含んだ培養槽１１１全体の重量を測定し、重量が一定になるように行われてもよい。

[0224] 培養槽 1 1 1 には、培養槽 1 1 1 に二酸化炭素を含む空気を供給するための流路 1 1 7 が接続されていてもよい。流路 1 1 7 は、例えば、二酸化炭素を含む空気を収容する容器 2 1 7 に接続されている。また、培養槽 1 1 1 には、培養槽 1 1 1 に酸素を供給するための流路 1 1 8 が接続されていてもよい。流路 1 1 8 は、例えば、酸素を収容する容器 2 1 8 に接続されている。

[0225] 培養槽 1 1 1 には、培養槽 1 1 1 内の細胞の少なくとも一部を排出するための流路 1 1 9 が接続されていてもよい。例えば、流路 1 1 9 を用いて培養槽 1 1 1 内の細胞の少なくとも一部を排出することにより、培養槽 1 1 1 内の培養液における細胞の密度が一定に保たれる。これにより、細胞の密度が上昇して、培養液中の酸素及び培養液成分が不足したり、不純物の濃度が上昇したりすることが抑制される。培養槽 1 1 1 内の細胞の少なくとも一部を排出することは、ブリーディングと呼ばれる。なお、流路 1 1 9 を用いて培養槽 1 1 1 内の培養液の分析を行うためのサンプリングを実施してもよいが、サンプリングは細胞の密度を調整することを目的としないため、ブリーディングとは区別される。

[0226] 培養槽 1 1 1 には、培養槽 1 1 1 内の培養液の温度を測定するための温度計、D O（溶存酸素）を測定するための D O 計、及び p H を測定するための p H 計の少なくともいずれかが設けられていてもよい。

[0227] [多孔質膜の構造の特定方法]

多孔質膜の接液表面構造における孔の特徴量、開口率、繊維径及び構造の異方性は、以下の方法により特定することが可能である。

[0228] [多孔質膜の接液表面の画像の取得方法]

多孔質膜が中空糸膜である場合、剃刀にて、糸長方向に対し平行に中空糸膜中央を切断し内表面を露出させ、走査型電子顕微鏡（S E M）の観察試料台にカーボンペーストで固定する。作製した試料をオスミウムコーター（H P C - 3 0 W、株式会社真空デバイス製）を用いて印加電圧調整つまみ設定 4. 5、放電時間 3 秒の条件でオスミウムコートをし、観察試料とする。下記条件にて観察試料に電子線を照射し、像の上下方向が中空糸膜の糸長方

向と平行になるよう視野角度を調整する。骨格樹脂と孔のみからなる視野にて、オート機能でコントラストを調整する。画像上下方向に最も大きな孔が5個以上60個以下含まれ、画像横方向に最も大きな孔が7以上60以下含まれるような、内表面孔径分布を説明可能な倍率を撮影倍率とする。例えば、後述する多孔質膜の第1の例で用いる中空糸膜の内表面撮像倍率は150倍、多孔質膜の第2の例で用いる中空糸膜の内表面撮像倍率は5k倍、多孔質膜の第3の例で用いる中空糸膜の内表面撮像倍率は3k倍とする。チャージアップによる構造の歪み、異常コントラストがない状態であり、且つ、内表面樹脂骨格と内表面孔で構成され、試料台、カーボンペースト、及び剃刀切断面を含まない反射電子像を得る。なお、多孔質膜が中空糸膜以外の膜である場合も、接液表面を同様に撮影すればよい。

[0229] (SEM装置条件)

SEM：株式会社日立ハイテク製 走査型電子顕微鏡SU7000

プローブ電流：Normal

加速電圧：1kV

作動距離：6mm

検出器：MD検出器（反射電子像）

画像サイズ：縦960×横1280ピクセル

[0230] 1種類の中空糸膜に対し、各3ロットの中空糸膜を用い、ロットに対し重ならない3視野以上のSEM像（計9枚以上）を取得する。

[0231] [多孔質膜の接液表面の開口率 C_o' の算出方法]

電子顕微鏡像のラベル（文字やスケールバー部分）をトリミングで除く。この像に対し5×5の正方形カーネルを用いたメジアンフィルターによりフィルター処理を行った後、マルチ大津法により0でない2つの閾値を決定する。この閾値の内、大きな値である方を閾値として閾値以下のピクセルを黒、それ以外のピクセルを白とする像の二値化を行う。なお、白の輝度は255、黒の輝度は0である。二値化後の像に対し、2×2の正方形カーネルを用いてクロージング処理を1度行い、ノイズ除去を行う。得られた第1の解

析対象像に対して像全体の総ピクセル数を A_0 、黒であるピクセルの数を B_0 として、以下の式(1)から1枚のSEM像の開口率 C_0 (%)を算出する。

$$C_0 = B_0 \times 100 / A_0 \quad (1)$$

[0232] 1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分(合計9枚)以上のSEM像を用いて開口率 C_0 を算出する。これらの開口率 C_0 の数平均値を中空糸膜内表面の開口率 C_0' とする。

[0233] 従来、開口率の高い膜をろ過に用いることにより、目詰まりによる透水性能劣化を抑制することが知られていた(国際公開2001/053213号)。しかし、本発明者らは鋭意検討した結果、灌流培養においてタンジェンシャルフローろ過に使用される多孔質膜においては、開口率が低いほうが優れたろ過性能を示すことが確認された。理論に束縛されるわけではないが、灌流培養におけるタンジェンシャルフローろ過においては開口率が低いほうが一次側から膜内部への膜閉塞原因物の進入が起きにくく、膜閉塞原因物が一次側に保持されるからだと考えられる。そのため、接液表面の開口率が小さいほうが、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起きにくい傾向にある。

[0234] [多孔質膜の接液表面の繊維径 F' の算出方法]

第1の解析対象像を、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.)記載のpython(3.7.10)のライブラリporespy(2.0.2)のfilters.local_thickness関数を用いて、第一引数を第1の解析対象像、第二引数をmode='dt'として解析する。filter.local_thickness関数は、第1の解析対象画像中の白のピクセルに対して解析を行う関数であるため、第1の解析対象像を解析した場合、樹脂骨格の径である繊維径(単位:ピクセル)が算出される。径(単

位：ピクセル）に対し、ピクセル分解能（単位：m／ピクセル）を乗じ、径（単位：m）とする。白のピクセルの総数 D_0 、得られたすべての径の合計 E_0 を用いて、1枚のSEM像における繊維径 F は下記式（2）で表すことができる。

$$F = E_0 / D_0 \quad (2)$$

[0235] 各ピクセルに径が与えられていることにより、 F はSEM像中の繊維径の加重平均となる。1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分（合計9枚）以上のSEM像を用いて繊維径 F を算出する。これらすべてのSEM像の繊維径 F の数平均値を中空糸膜内表面の繊維径 F' とする。

[0236] ここで、`filters.local_thickness`関数で使われる`Local_thickness`法においては、図2に示すように、輪郭で囲まれた領域に入る円を大きいものから順に埋めていくことにより径を求める。したがって、図3に示すように、円501を入れられる輪郭500で囲まれた領域は円である必要はない。また、図4に示すように、輪郭502で囲まれた領域は、線分で完全に囲まれた閉じた領域である必要はない。様々な形をした多孔質膜表面の繊維や膜孔に対してもろ過において使用される有効な径を算出することができる。以下における`filters.local_thickness`関数を用いる方法も同様である。

[0237] [多孔質膜の接液表面の孔径 l' の算出方法]

第1の解析対象像を白黒反転させ、第1の解析対象画像中で白であったピクセルを黒に、第1の解析対象画像中で黒であったピクセルを白とした画像である第2の解析対象画像を得る。参考文献1記載のpython(3.7.10)のライブラリporespy(2.0.2)の`filters.local_thickness`関数を用いて、第一引数を第2の解析対象像、第二引数を`mode='dt'`として解析する。`filter.local_thickness`関数は第2の解析対象画像中の白のピクセルに対して解析を行う関数であるため、第2の解析対象像を解析した場合、孔径（単位：ピクセル）が算出される。径（単位：ピクセル）に対し、ピクセル分解

能（単位：m／ピクセル）を乗じ、径（単位：m）とする。白のピクセルの総数G、得られるすべての径の合計Hを用いて、1枚のSEM像における孔径Iは、下記式（3）で表すことができる。各ピクセルに径が与えられていることにより、孔径IはSEM像中の孔径の加重平均となる。

$$I = H / G \quad (3)$$

[0238] 1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分（合計9枚）以上のSEM像を用いて孔径Iを算出する。これらすべてのSEM像の孔径Iの数平均値を中空糸膜内表面の孔径I'とする。

[0239] [多孔質膜の接液表面の孔径の変動係数Vの算出方法]

上記のすべてのSEM像の孔径Iの標準偏差をSとして、孔径Iの変動係数Vは下記式（4）で与えられる。

$$V = S / I' \quad (4)$$

[0240] 孔径の変動係数が大きいことは、孔径のばらつきが大きいことを意味する。孔径のばらつきが大きいと、様々なサイズ、様々な状態の夾雑物が存在する細胞培養液においては、夾雑物が多孔質膜表面に引っかかりやすく、多孔質膜表面への夾雑物の堆積における足場となりやすいと考えられる。そのため、接液表面の孔径の変動係数が小さいほうが、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0241] [多孔質膜の接液表面の孔径／繊維径J'の算出]

各SEM像における孔径Iと繊維径Fを用いて、孔径／繊維径比Jは下記（5）式で与えられる。

$$J = I / F \quad (5)$$

[0242] 1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分（合計9枚）以上のSEM像を用いて孔径／繊維径比Jを算出する。これらすべてのSEM像中の孔径／繊維径比Jの数平均値を中空糸膜内表面の孔径／繊維径J'とする。多孔質膜の接液表面における繊維径に対する孔径の比（孔径／繊維径）は、ろ過に対する有効な孔径を、繊維径を用いて規格化した値である。

[0243] 繊維径で規格化された孔径が小さい方が、一次側から膜内部への膜閉塞原

因物の進入が起こりにくく、膜閉塞原因物が一次側に保持されと考えられる。そのため、接液表面の孔径／繊維径が小さいほうが、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0244] [多孔質膜の接液表面に存在する孔の長径／短径 M' の算出]

第2の解析対象像で独立した白の領域を抽出する。抽出した白の領域ごとに、上下左右方向いずれかの隣り合うピクセルが黒である白のピクセルを抽出することで、各領域の輪郭検出を行う。図5に示すように、この輪郭に対し回転も考慮した外接する矩形のうち、最も面積が小さい矩形を外接矩形とする。外接矩形の4つの辺の内、短い辺の長さを短径 K 、長い辺の長さを長径 L として、ある輪郭における長径／短径を表す M は下記の式(6)で与えられる。

$$M = L / K \quad (6)$$

[0245] 1枚のSEM像中に含まれる全ての輪郭に関して M （長径／短径）を算出し、その数平均値を M' とする。1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分（合計9枚）以上のSEM像を用いて M' を算出する。これらすべてのSEM像中の M' の数平均値を、中空糸膜内表面に存在する孔の長径／短径の平均値 M'' とする。多孔質膜の接液表面における孔の短径に対する長径の比（長径／短径）は、接液表面における孔の異方性の指標である。

[0246] [多孔質膜の接液表面の構造異方性度 Z' の測定]

第1の解析対象像中で左上端頂点を一端とする 512×512 ピクセルの解析対象像 O_1 と、左下端頂点を一端とする O_1 と同サイズの解析対象像 P_1 、右上端頂点を一端とする O_1 と同サイズの解析対象像 Q_1 、右下端頂点を一端とする O_1 と同サイズの解析対象像 R_1 を抽出する。解析対象像 O_1 に対して、 O_1 と中心を同じくする直径 512 ピクセルの円の外側を黒とするマスキング処理を行い、FFT解析用の第3の解析対象像を得る。第3の解析対象像を輝度の行列に変換後、python(3.7.10)のNumpy(1.20.3)ライブラリのfft.fft2関数を用いて2次元高速フーリエ変換を行い、行列 T_s を得る。ただし、fft.fft2関数の第一引数は第3

の解析対象像とし、その他はデフォルトの設定を用いる。その後、行列 T_s を `Numpy (1, 20, 3)` の `fft`、`fftshift` 関数を用いて低周波数成分が中心になるよう並べ直した行列 T を得る。ただし、`fft`、`fftshift` 関数の第一引数は行列 T_s とし、その他はデフォルトの設定を用いる。その後、下記 (7) 式により、パワースペクトル U を得る。

$$U = 20 \times \log(T) \quad (7)$$

[0247] 得られるパワースペクトル U に対し、`python (3, 7, 10)` のライブラリ `OpenCV (4, 5, 2)` の `warpPolar` 関数を用いて極座標変換することで、パワースペクトルの中心を原点とした、 360×360 の行列 T_v を得る。ただし、図 6 に示す画像横方向を極座標における 0° とし、 θ 方向へ極座標変換する。その後、行列 T_v の行ごとの強度平均を表す行列 T_w を得る。行列 T_w は 1 列の行列となり、角度ごとの強度平均に対応する。また、強度平均は数平均値である。行列 T_w の全ての要素を足し合わせ、要素の数で割ることで行列 T_w の要素平均を得る。行列 T_w を要素平均で割り、行列 T_y を得る。

[0248] n を任意の自然数として行列 T_y における n 行目の要素を Y_n と表すとき、パワースペクトルにおける 180° 付近の強度平均 X_{180} は下記の式 (8) で与えられる。

$$X_{180} = (Y_{178} + Y_{179} + Y_{180} + Y_{181} + Y_{182}) / 5 \quad (8)$$

[0249] また、パワースペクトルにおける 90° 付近の強度平均 X_{90} は下記の式 (9) で与えられる。

$$X_{90} = (Y_{88} + Y_{89} + Y_{90} + Y_{91} + Y_{92}) / 5 \quad (9)$$

[0250] これらを用いて解析対象像 O_i の構造異方性度 Z_o は、下記の式 (10) で与えられる。

$$Z_o = X_{90} / X_{180} \quad (10)$$

[0251] 上記同様の方法で解析対象像 P_i 、 Q_i 、 R_i を解析し得られた構造異方性度を Z_P 、 Z_Q 、 Z_R と表すと、1 枚の SEM 像における構造異方性度 Z は下記の式 (11) で与えられる。

$$Z = (Z_O + Z_P + Z_Q + Z_R) / 4 \quad (11)$$

[0252] 1種類の中空糸膜に関して3ロット各3視野分(合計9枚)以上のSEM像を用いて構造異方性度Zを算出する。これらすべてのSEM像中の構造異方性度Zの数平均値を中空糸膜の接液表面の構造異方性度Z'とする。多孔質膜表面の構造異方性度Z'が1である場合、画像の縦軸方向及び横軸方向に対して、孔が均一に配向し、膜構造の異方性が小さいことを示している。構造異方性度Z'が1より大きい場合、画像の横軸方向に膜構造が配向していることを示している。構造異方性度Z'が1より小さい場合、画像の縦軸方向に膜構造が配向していることを示している。

[0253] [多孔質膜の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値の算出方法]

(断面の作製)

中空糸膜を試料台にカーボンペーストで固定後、イオンミリング装置Eー3500(株式会社日立ハイテク製)によって下記の断面作製条件にて、膜厚方向の断面を作製する。断面は、中空糸膜の外表面から内表面までArイオンビームが貫通し、樹脂骨格に熱による変形がなく、スパッタされた試料片が付着していることのない、平滑な断面である。なお、多孔質膜が中空糸膜以外の膜である場合も、膜厚方向における断面を同様に作製すればよい。

[0254] (断面作製条件)

加速電圧: 3 kV

照射電流: 20 μ A

[0255] (断面SEM観察)

オスミウムコーター(HPC-30W、株式会社真空デバイス製)を用いて印加電圧調整つまみ設定4、5、放電時間3秒の条件で作製した試料にオスミウムコートをし、観察試料とする。下記観察条件にて観察試料に電子線を照射し、骨格樹脂と孔のみからなる視野にてオート機能でコントラストを調整する。また、断面のうち平均孔径が最小となるような位置で、平均孔径が10から20ピクセルとなるような倍率を撮像倍率とする。例えば、後述する多孔質膜の第1の例及び第2の例の断面撮像倍率は5k倍、多孔質膜

の第3の例で用いる中空糸膜の断面撮像倍率は3 k倍とする。前記条件にて、外表面をSEM像右辺と一致させ、中空糸膜厚方向とSEM像横方向が平行である第1の反射電子像を得る。なお、この反射電子像は、平滑な断面に焦点が合っている像であり、チャージアップによる構造の歪みや異常コントラストがない像である。なお、多孔質膜が中空糸膜以外の膜である場合も、膜厚方向における断面を同様に撮影すればよい。

[0256] 〔観察条件〕

SEM：株式会社日立ハイテク製 走査型電子顕微鏡SU7000

プローブ電流：Normal

加速電圧：1 kV

作動距離：3 mm

検出器：MD検出器（反射電子像）

画像サイズ：縦960×横1280ピクセル

[0257] 次に、第1の反射電子像の視野を内表面側に膜厚方向と平行にずらし、第2の反射電子像を得る。ただし第2の反射電子像中の孔構造と第1の反射電子像中の孔構造とが滑らかに繋がるよう、わずかに視野を重ねる。膜厚方向に視野をずらしながら、前の視野とわずかに重ねて反射電子像を取得する工程を続け、反射電子像中に内表面が含まれた時点で撮像を終了する。

[0258] 得られた反射電子像のラベル（文字やスケールバー部分）部をトリミングで除き、全ての像を孔構造が滑らかに繋がるよう合成することで、1枚の断面SEM像を得る。ただし、断面像は矩形であり、連結時、SEM像縦方向のずれがある場合は合成後にトリミングで除く。中空糸膜断面は本来円形をしているため、十分に矩形に近似できる領域における高解像度の断面を取得することが目的である。

[0259] 断面SEM像を左端が内表面、右端が外表面となるようトリミングを行い、第1の断面SEM像を得る。第1の断面SEM像は、第1の反射電子像と同様のピクセル分解能を有する。孔中の奥行き方向に存在する樹脂骨格が断面樹脂より明るい輝度で観察されてしまう場合は、二値化の工程で奥行き方

向の樹脂骨格も孔の一部と認識されるよう、暗い色で手塗をしてもよい。

[0260] (断面孔径の解析)

断面の孔径解析は以下の方法で行う。第1の断面SEM像内で、左端一辺を含む幅100ピクセルの1番目領域を抽出する。以下、抽出するすべての領域の高さは、第1の断面SEM像と等しいものとする。1番目領域に含まれる複数の孔の最大径、孔径の変動係数、平均孔径、及び開口率を算出する。1番目領域に対し、5×5の正方形カーネルを用いたメジアンフィルターによりフィルター処理を行った後、マルチ大津法により、0でない2つの閾値を決定する。この閾値の内、大きな値である方を閾値として閾値以下のピクセルを白、それ以外のピクセルを黒とする像の二値化を行う。ただし、白の輝度は255、黒の輝度は0である。二値化後の像に対し、2×2の正方形カーネルを用いてクロージング処理を1度行い、ノイズを除去する。得られた解析対象像を、python(3.7.10)のライブラリporespy(2.0.2)のfilters.local_thickness関数を用いて、第一引数を解析対象像、第二引数をmode='dt'として解析する。filters.local_thickness関数は解析対象像中の白のピクセルに対して解析を行う関数であるため、孔径(単位:ピクセル)が算出される。孔径(単位:ピクセル)に対し、ピクセル分解能(単位:m/ピクセル)を乗じ、孔径(単位:m)とする。孔径は全てのピクセルに対して与えられるが、このうち最大である孔径を1番目領域の最大孔径 $l_{max(1)}$ とする。

[0261] 解析対象像中の孔径分布における孔径の変動係数を1番目領域の変動係数 V_1 とする。さらに、白のピクセルの総数 D_1 、全てのピクセルに対して与えられる孔径の合計 E_1 を用いて、抽出した領域の平均孔径 l_1 は以下の式(12)で与えられる。

$$l_1 = E_1 / D_1 \quad (12)$$

また、開口率 C_1 (%)は、1番目領域の総ピクセル数 A_1 を用いて、以下の式(13)で与えられる。

$$C_1 = D_1 \times 100 / A_1 \quad (13)$$

[0262] 1番目領域における孔径の変動係数 V_1 が0.3より大きく0.5より小さいという所定の範囲内である場合、左端一辺に対して垂直方向における1番目領域の幅100ピクセルの中央を、1番目領域の中心とする。孔径の変動係数 V_1 が所定の範囲より大きい場合、孔径の変動係数 V_1 が所定の範囲内になるまで1番目領域の幅 W_1 を、下記の式(14)に従って狭めてから、改めて最大孔径 $I_{\max(1)}$ 、変動係数 V_1 、平均孔径 I_1 、開口率 C_1 の算出を行う。なお、1番目領域の幅 W_1 の中央を、1番目領域の中心とする。式(14)において N_1 は、所定の範囲内になるまで領域を取り直す操作を行った回数を示す。

$$W_1 = (10 - 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (14)$$

[0263] 孔径の変動係数 V_1 が所定の範囲より小さい場合、孔径の変動係数 V_1 が所定の範囲内になるまで1番目領域の幅 W_1 を式(15)に従って広げてから、改めて最大孔径 $I_{\max(1)}$ 、変動係数 V_1 、平均孔径 I_1 、開口率 C_1 の算出を行う。なお、1番目領域の幅 W_1 の中央を、1番目領域の中心とする。式(15)において N_1 は、所定の範囲内になるまで領域を取り直す操作を行った回数を示す。

$$W_1 = (10 + 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (15)$$

[0264] 変動係数 V_1 が所定の範囲を満たし、最終的に決定された平均孔径 I_1 、開口率 C_1 を、1番目の領域中心座標と対応させ記録する。

[0265] 以後、 n を0を初期値とする整数として、第1の断面SEM像の左端一辺に対して垂直方向において、 $n+1$ 番目領域の中心から100ピクセルだけ離れた $n+2$ 番目領域の中心を設定する。 $n+2$ 番目領域の幅 W_{n+2} は、 $n+1$ 番目領域に含まれる孔径の最大値 $I_{\max(n+1)}$ を用いて式(16)により決定する。

$$W_{n+2} = 10 \times I_{\max(n+1)} \quad (16)$$

[0266] $n+2$ 番目領域に含まれる複数の輪郭の最大径及び孔径の変動係数を算出する。 $n+2$ 番目領域に対し、 5×5 の正方形カーネルを用いたメジアンフ

フィルタによりフィルタ処理を行った後、マルチ大津法により、0でない2つの閾値を決定する。この閾値のうち、大きな値である方を閾値として閾値以下のピクセルを白、それ以外のピクセルを黒とする像の二値化を行う。ただし、白の輝度は255、黒の輝度は0である。二値化後の像に対し、 2×2 の正方形カーネルを用いてクロージング処理を1度行い、ノイズを除去する。得られた解析対象像を、python (3.7.10) のライブラリ `porespy` (2.0.2) の `filters.local_thickness` 関数を用いて、第一引数を解析対象像、第二引数を `mode = 'dt'` として解析する。`filters.local_thickness` 関数は解析対象像中の白のピクセルに対して解析を行う関数であるため、孔径（単位：ピクセル）が算出される。孔径（単位：ピクセル）に対し、ピクセル分解能（単位：m／ピクセル）を乗じ、孔径（単位：m）とする。孔径は全てのピクセルに対して与えられるが、このうち最大である孔径を前記 $n+2$ 番目領域の最大孔径 $l_{\max(n+2)}$ とする。

[0267] 解析対象像中の孔径分布における孔径の変動係数を、 $n+2$ 番目領域の変動係数 V_{n+2} とする。さらに、白のピクセルの総数 D_{n+2} 、全てのピクセルに対して与えられる孔径の合計 E_{n+2} を用いて、 $n+2$ 番目領域の平均孔径 l_{n+2} は以下の式 (17) で与えられる。

$$l_{n+2} = E_{n+2} / D_{n+2} \quad (17)$$

[0268] また、開口率 C_{n+2} (%) は、白のピクセルの総数 D_{n+2} 、 $n+2$ 番目領域の総ピクセル数 A_{n+2} を用いて、以下の式 (18) で与えられる。

$$C_{n+2} = D_{n+2} \times 100 / A_{n+2} \quad (18)$$

[0269] $n+2$ 番目領域における孔径の変動係数 V_{n+2} が0.3より大きく0.5より小さいという所定の範囲内にある場合、左端一辺に対して垂直方向における $n+2$ 番目領域の幅 W_{n+2} を保つ。孔径の変動係数 V_{n+2} が所定の範囲より大きい場合、 $n+2$ 番目領域の中心を保ったまま径の変動係数 V_{n+2} が前記所定の範囲内になるまで式 (19) に従って $n+2$ 番目領域の幅 W_{n+2} を狭めてから、改めて最大孔径 $l_{\max(n+2)}$ 、変動係数 V_{n+2} 、平均孔径 l_{n+2} 、開口

率 C_{n+2} の算出を行う。式(19)において、 N_{n+2} は、所定の範囲内になるまで領域を取り直す操作を行った回数を示す。

$$W_{n+2} = (10 - 0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)} \quad (19)$$

[0270] 径の変動係数が所定の範囲より小さい場合、 $n+2$ 番目領域の中心を保ったまま径の変動係数が所定の範囲内になるまで式(20)に従って $n+2$ 番目領域の幅 W_{n+2} を広げてから、改めて最大孔径 $I_{\max(n+2)}$ 、変動係数 V_{n+2} 、平均孔径 I_{n+2} 、開口率 C_{n+2} の算出を行う。式(20)において、 N_{n+2} は、所定の範囲内になるまで領域を取り直す操作を行った回数を示す。

$$W_{n+2} = (10 + 0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)} \quad (20)$$

[0271] 変動係数 V_{n+2} が所定の範囲を満たし、最終的に決定された平均孔径 I_{n+2} 、開口率 C_{n+2} を、 $n+2$ 番目の領域中心座標と対応させ記録する。

[0272] 以後、 n に1を加算して、 $n+1$ 番目の領域の平均孔径 I_{n+1} 、及び開口率 C_{n+1} を算出することを、 $n+2$ 番目の領域中心が第1の断面SEM像の右端一辺を超えるまで繰り返す。その後、記録した平均孔径 I_{n+1} のうち、対応する開口率 C_{n+1} が80%以上である点は除く。また、平均孔径 I_{n+1} を領域中心座標に対してプロットしたグラフと第1の断面SEM像を比較して明らかに値が不自然である場合、その点を削除する。不要な点を削除して得られた平均孔径 I_{n+1} のうち、膜厚方向における平均孔径の最大値を $I_{\max}$ 、膜厚方向における平均孔径の最小値を $I_{\min}$ として、多孔質膜の膜厚方向における一次側表面から二次側表面までの平均孔径の最大値と最小値の比(最大値/最小値)である R は、以下の式(21)で与えられる。

$$R = I_{\max} / I_{\min} \quad (21)$$

[0273] 1種類の中空糸膜に関して3ロット以上において R を算出する。その数平均値を多孔質膜の膜厚方向における平均孔径の最大値/最小値 R' とする。

[0274] 平均孔径の最大値/最小値 R' が1より大きくなるほど、多孔質膜は、膜厚方向において、孔径が変動していることを示している。平均孔径の最大値/最小値 R' が1に近い値になるほど、多孔質膜は、膜厚方向において、孔径が変動していないことを示している。

[0275] 多孔質膜の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値 R' は、多孔質膜の膜厚方向における孔径の変動を反映するため、多孔質膜内部における膜閉塞の進行機序と大きく相関がある。そのため、理論に束縛されるわけではないが、多孔質膜の接液表面の構造特徴やろ過条件との間には、優れたろ過性能を示すための適した組み合わせが存在すると考えられる。

[0276] [多孔質膜の阻止孔径]

阻止孔径とは、多孔質中空糸膜を用いて、一定粒子径の粒子が分散した粒子分散液をろ過した場合に、当該粒子の透過阻止率が90%であるときの粒子の粒子径として例示される。最小孔径と呼ばれることもある。阻止孔径を決定する際には、ポリスチレンラテックス粒子（JSR株式会社製、SIZE STANDARD PARTICLES）を、0.5質量%のドデシル硫酸ナトリウム水溶液（和光純薬工業株式会社製）に、粒子濃度が0.01質量%になるように分散させ、ラテックス粒子分散液を調製する。多孔質中空糸膜を用いてラテックス粒子分散液のろ過を行い、ろ過前後のラテックス粒子の濃度変化を測定する。この測定を、ラテックス粒子径を変えながら行い、ラテックス粒子の阻止曲線を作成する。この阻止曲線から、90%透過阻止可能な粒子径を読み取り、その径を阻止孔径とする。

[0277] [多孔質膜の膜厚]

中空糸膜の内径（ μm ）及び外径（ μm ）は、中空糸膜を円管状に薄く切り、切片を光学顕微鏡（株式会社キーエンス製、VHX-7000）で観察することにより測定することができる。また、内径 W_i 及び外径 W_o から、下記の式（22）を用いて、中空糸膜の膜厚 W_{TH} （ μm ）を算出することができる。

$$W_{TH} = (W_o - W_i) / 2 \quad (22)$$

[0278] [せん断応力]

多孔質膜の接液表面における培養液の流れによるせん断応力 SS は、下記式（23）に示すように、中空糸膜の中空部を流れる培養液の粘度 VC （ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ）と、せん断速度 SV （ $/\text{s}$ ）と、の積で与えられる。

$$S S = V C \times S V \quad (23)$$

[0279] 培養液の粘度は、例えば、培養液の温度、培養液の組成、及び培養液における細胞の密度に影響され得る。特に、培養液に含まれ得る消泡用の高分子ポリマーは、培養液の粘度に影響を与え得る。

[0280] 理論に拘束されるものではないが、ニュートン流体の層流条件下においては、中空糸膜の中空部内の培養液の流れは、ハーゲン・ポアズイユ流れであり、図7に示すように、中空糸膜の中空部内の培養液の流速の分布は、中空糸膜の中空部の中心を軸とする二次曲線となる。培養液のせん断速度は、当該二次曲線の傾きである。培養液のせん断速度 $S V$ は、中空糸膜の接液表面で最大 $S V_{max}$ となり、 $L V$ を培養液の線速度 (m/s)、 W_l を中空糸膜の中空部の内径 (m) として、下記式 (24) で与えられる。図7に示すように、せん断応力も、中空糸膜の接液表面で最大 $S S_{max}$ となる。

$$S V_{max} = 8 L V / W_l \quad (24)$$

[0281] なお、本実施形態において、培養液の流れがニュートン流体の層流条件以外の例えば乱流であっても、せん断応力は上記 (23) 式から算出される。

[0282] 中空糸膜の中空部を細胞を含む培養液が流れると、図8に示すように、中空糸膜の内側表面（一次側表面）に細胞の密度が高い密度分極層が形成される。また、中空糸膜の内側表面（一次側表面）に細胞が堆積し、ケーキ層が形成される。密度分極層及びケーキ層は、中空糸膜の透過液の流量低下を伴わない、細胞の産生物の透過率の低下を引き起こす。また、培養液に含まれる物質により、中空糸膜内部が閉塞すると、中空糸膜の透過液の流量が低下し、かつ、細胞の産生物の透過率が低下する。抗体等の細胞の産生物は非常に高価であるため、透過率の僅かな低下でも、バイオ医薬品のコストに与える影響は大きい。

[0283] [多孔質膜における透過率]

細胞の産生物の透過率 P (%) は、多孔質膜でろ過される前の培養液における細胞の産生物の濃度を Q_1 、多孔質膜でろ過された後の培養液における細胞の産生物の濃度を Q_2 として、下記式 (25) で与えられる。

$$P = Q_2 \times 100 / Q_1 \quad (25)$$

[0284] [多孔質膜における膜間差圧]

中空糸膜内部における閉塞は、膜間差圧で評価することができる。中空糸膜の一次側に供給される培養液の圧力を $O1_i$ 、中空糸膜でろ過されずに中空糸膜の一次側を通過した培養液の圧力を $O1_o$ 、中空糸膜でろ過され二次側から排出される培養液の圧力を $O2$ として、中空糸膜における膜間差圧 O_m は、下記式(26)で与えられる。

$$O_m = (O1_i + O1_o) / 2 - O2 \quad (26)$$

中空糸膜内部において閉塞の程度が高いほど、膜間差圧が高くなる。

[0285] [多孔質膜の第1の例]

多孔質膜の第1の例において、接液表面における開口率は、例えば、57.5%以下、55%以下、あるいは52.5%以下である。また、開口率は、例えば、1%以上、5%以上、あるいは10%以上である。また、開口率は、例えば、1%以上57.5%以下、5%以上57.5%以下、10%以上57.5%以下、1%以上55%以下、5%以上55%以下、10%以上55%以下、1%以上52.5%以下、5%以上52.5%以下、あるいは10%以上52.5%以下、である。多孔質膜の第1の例では、開口率が小さい方が、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0286] 多孔質膜の第1の例において、接液表面の構造異方性度は、例えば、0.97以上、0.975以上、0.98以上、0.985以上、あるいは、0.99以上である。また、接液表面の構造異方性度は、例えば、1.03以下、1.025以下、1.02以下、1.015以下、あるいは、1.01以下である。また、接液表面の構造異方性度は、例えば、0.97以上1.03以下、0.975以上1.025以下、0.98以上1.02以下、0.985以上1.015以下、あるいは、0.99以上1.01以下である。多孔質膜の第1の例では、接液表面の異方性が小さい方が、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0287] 多孔質膜の第1の例において、接液表面における孔の長径／短径は、例えば、1以上、あるいは1.05以上である。また、孔の長径／短径は、例えば、1.8以下、1.75以下、1.7以下、あるいは1.65以下である。また、孔の長径／短径は、例えば、1以上1.8以下、1以上1.75以下、1以上1.7以下、1以上1.65以下、あるいは1.05以上1.65以下である。多孔質膜の第1の例では、接液表面における孔の異方性が小さい方が、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0288] 多孔質膜の第1の例において、接液表面における孔径／繊維径は、例えば、0.05以上、0.1以上、0.2以上、0.3以上、0.4以上、あるいは0.5以上である。接液表面における孔径／繊維径は、例えば、1.3以下、1.25以下、1.2以下、1.15以下、あるいは1.1以下である。接液表面における孔径／繊維径は、例えば、0.05以上1.3以下、0.1以上1.3以下、0.2以上1.3以下、0.3以上1.3以下、0.4以上1.25以下、0.4以上1.2以下、あるいは0.5以上1.1以下である。多孔質膜の第1の例では、孔径／繊維径が小さい方が、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0289] 多孔質膜の第1の例において、接液表面における孔径の変動係数は、0以上、0.01以上、0.03以上、あるいは0.05以上である。また、孔径の変動係数は、0.5以下、0.49以下、0.48以下、あるいは0.47以下である。また、孔径の変動係数は、0以上0.5以下、0.01以上0.5以下、0.03以上0.5以下、0.05以上0.5以下、0.01以上0.49以下、0.03以上0.48以下、あるいは0.05以上0.47以下である。多孔質膜の第1の例では、接液表面における孔径のばらつきが小さい方が、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0290] 多孔質膜の第1の例において、多孔質膜の膜表面からの膜厚方向に距離が等しい部分の平均孔径を算出した際の最大値と最小値の比（最大値／最小値

)は、3以上、5以上、あるいは10以上である。また、平均孔径の最大値／最小値は、1000以下、500以下、あるいは100以下である。また、平均孔径の最大値／最小値は、3以上1000以下、5以上1000以下、10以上1000以下、3以上500以下、5以上500以下、10以上500以下、3以上100以下、5以上100以下、あるいは10以上100以下である。平均孔径の最大値／最小値が1より大きくなるほど、多孔質膜は、膜厚方向において、孔径が変動していることを示している。

[0291] 多孔質膜の第1の例において、多孔質膜は中空糸膜であってもよい。中空糸膜の多孔質構造は、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有していてもよい。傾斜構造を有する中空糸膜においては、一次側表面の平均孔径が、二次側表面の平均孔径より大きく、一次側表面から最小孔径層に向かって、孔径が小さくなっていく。なお、一次側表面と二次側表面の間に孔径が変化しない部分があってもよい。傾斜構造を有する中空糸膜においては、膜厚方向において、孔径の分布が非対称的である。中空糸膜の一次側表面近傍の相対的に孔径が大きい層を、粗大層という。中空糸膜の二次側表面近傍の相対的に孔径が小さい層を、緻密層という。孔径が最小となる最小孔径層は、緻密層に含まれる。

[0292] 多孔質膜の第1の例において、傾斜構造を有する中空糸膜における一次側表面の平均孔径は、例えば、1 μm 以上、5 μm 以上、10 μm 以上、あるいは15 μm 以上である。また、一次側表面の平均孔径は、例えば、140 μm 以下、120 μm 以下、100 μm 以下、あるいは80 μm 以下である。一次側表面の平均孔径は、例えば、1 μm 以上140 μm 以下、5 μm 以上120 μm 以下、5 μm 以上100 μm 以下、10 μm 以上100 μm 以下、15 μm 以上100 μm 以下、あるいは15 μm 以上80 μm 以下である。一次側表面の孔径が1 μm 以上であることにより、除去物を膜内部に保持するデプスろ過の効果を得やすい傾向にあり、かつ、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい傾向にある。また、一次側表面の孔径が140 μm 以下であることにより、中空糸膜の強度を保持しやすい傾向にあ

る。

[0293] 多孔質膜の第1の例において、傾斜構造を有する中空糸膜における二次側表面の平均孔径は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上、 $0.2\ \mu\text{m}$ 以上、あるいは $0.3\ \mu\text{m}$ 以上である。また、平均孔径は、例えば、 $20\ \mu\text{m}$ 以下、 $15\ \mu\text{m}$ 以下、 $10\ \mu\text{m}$ 以下、 $5\ \mu\text{m}$ 以下、あるいは $2\ \mu\text{m}$ 以下である。二次側表面の平均孔径は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $15\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $2\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.2\ \mu\text{m}$ 以上 $15\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下、あるいは $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $2\ \mu\text{m}$ 以下である。

[0294] 多孔質膜の第1の例において、傾斜構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、 $0.05\ \mu\text{m}$ 以上、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上、 $0.2\ \mu\text{m}$ 以上、あるいは $0.3\ \mu\text{m}$ 以上である。また、傾斜構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、 $20\ \mu\text{m}$ 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、あるいは $0.5\ \mu\text{m}$ 以下である。また、中空糸膜の阻止孔径は、例えば、 $0.05\ \mu\text{m}$ 以上 $20\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.1\ \mu\text{m}$ 以上 $10\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.2\ \mu\text{m}$ 以上 $5\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $3\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $1\ \mu\text{m}$ 以下、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $0.8\ \mu\text{m}$ 以下、あるいは $0.3\ \mu\text{m}$ 以上 $0.5\ \mu\text{m}$ 以下である。阻止孔径が $0.05\ \mu\text{m}$ 以上であると、透過抵抗を抑制し、ろ過に要する圧力を抑制し、微生物粒子の破壊変形による膜面閉塞、及びろ過効率の低下等を抑制できる傾向にある。また、阻止孔径が $20\ \mu\text{m}$ 以下であると、十分な分画性が得られる傾向にある。

[0295] 多孔質膜の第1の例において、傾斜構造を有する中空糸膜は、二次側表面近傍に、孔径が最小となる最小孔径層を含んでいてもよい。中空糸膜における最小孔径は、阻止孔径とほぼ同じである。

[0296] 多孔質膜の第1の例において、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、 $1000\ \mu\text{m}$ 以上、 $1100\ \mu\text{m}$ 以上、 $1200\ \mu\text{m}$ 以上、あるいは $1300\ \mu\text{m}$ 以上である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、 $3000\ \mu\text{m}$ 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、あるいは $1500\mu\text{m}$ 以下である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、 $1000\mu\text{m}$ 以上 $3000\mu\text{m}$ 以下、 $1000\mu\text{m}$ 以上 $2500\mu\text{m}$ 以下、 $1000\mu\text{m}$ 以上 $2000\mu\text{m}$ 以下、 $1100\mu\text{m}$ 以上 $1900\mu\text{m}$ 以下、あるいは $1200\mu\text{m}$ 以上 $1800\mu\text{m}$ 以下である。中空部の内径が $1000\mu\text{m}$ 以上であると、中空部の入り口が細胞によって閉塞されにくい傾向にある。中空部の内径が $3000\mu\text{m}$ 以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が増え、ろ過モジュールあたりの有効な膜面積が大きくなり、ろ過性能が優れる傾向にある。

[0297] 多孔質膜の第1の例において、中空糸膜の膜厚は、例えば、 $100\mu\text{m}$ 以上、 $200\mu\text{m}$ 以上、 $300\mu\text{m}$ 以上、あるいは $400\mu\text{m}$ 以上である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、 $1400\mu\text{m}$ 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、あるいは $500\mu\text{m}$ 以下である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、 $100\mu\text{m}$ 以上 $1400\mu\text{m}$ 以下、 $200\mu\text{m}$ 以上 $1200\mu\text{m}$ 以下、あるいは $300\mu\text{m}$ 以上 $1000\mu\text{m}$ 以下である。膜厚が $100\mu\text{m}$ 以上であると、中空糸膜の強度を保持しやすい傾向にある。さらに、適当なろ過速度を維持しやすい傾向にある。また、膜厚が $1400\mu\text{m}$ 以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が増え、ろ過モジュールあたりの有効な膜面積が大きくなり、ろ過性能が優れる傾向にある。

[0298] 多孔質膜の第1の例において、中空糸膜は、例えば、合成高分子膜からなる。合成高分子は、例えば、疎水性である。合成高分子の例としては、ポリスルホンが挙げられるが、これに限定されない。一般的に、細胞培養液に含まれる細胞やデブリス（細胞片）等の夾雑物は、疎水性表面を有する。夾雑物は、疎水性相互作用により、中空糸膜に捕捉される。これにより、細胞産生物を含む細胞培養液を精製することが可能である。実施形態に係る中空糸

膜は、例えば国際公開第2010/035793号に記載の方法を参考に製造することができる。

[0299] 本発明者らは、これら多孔質膜の第1の例の複数の接液表面構造がろ過性能に影響を及ぼすことを見出した。ろ過に使用する多孔質膜の接液表面が、適した範囲の構造特徴量のいずれかを有する場合、複数の接液表面構造のそれぞれ単独でも十分効果を奏し得る。また、複数の接液表面構造を組み合わせると、相乗効果を奏することは自明である。例えば、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞は、一度進行し始めると、堆積物を足場にして加速的に進行すると考えられる。そのため、適した範囲の構造特徴量を複数持ち合わせた接液表面を有する多孔質膜を使用することは有効である。

[0300] (多孔質膜の第2の例)

多孔質膜の第2の例において、多孔質膜の接液表面における開口率、接液表面における孔径の変動係数、接液表面における孔径／繊維径、接液表面の構造異方性度、及び接液表面における孔の長径／短径は、多孔質膜の第1の例と同様である。多孔質膜の第2の例において、多孔質膜は中空糸膜であってもよい。中空糸膜の多孔質構造は、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有していてもよい。実質的に均質な均質構造とは、平均孔径が大きく変化しないことをいい、膜表面からの膜厚方向に距離が等しい部分の平均孔径を算出した際の最大値と最小値の比（最大値／最小値）が、10以下、5以下、あるいは3以下となる膜の構造のことを指す。平均孔径の最大値／最小値は、1以上、1.01以上、あるいは1.05以上であってもよい。また、平均孔径の最大値／最小値は、1以上10以下、1以上5以下、1以上3以下、1.01以上10以下、1.01以上5以下、1.01以上3以下、1.05以上10以下、1.05以上5以下、あるいは1.05以上3以下であってもよい。

[0301] 多孔質膜の第2の例において、均質構造を有する中空糸膜における一次側表面の平均孔径は、例えば、0.05 μm 以上、0.1 μm 以上、あるいは0.15 μm 以上である。また、一次側表面の平均孔径は、例えば、10 μm

m以下、5 μ m以下、1 μ m以下、0.9 μ m以下、0.8 μ m以下、0.7 μ m以下、0.6 μ m以下、0.5 μ m以下、あるいは0.4 μ m以下である。一次側表面の平均孔径は、例えば、0.05 μ m以上10 μ m以下、0.1 μ m以上5 μ m以下、0.15 μ m以上1 μ m以下、0.15 μ m以上0.9 μ m以下、0.15 μ m以上0.8 μ m以下、0.15 μ m以上0.7 μ m以下、0.15 μ m以上0.6 μ m以下、0.15 μ m以上0.5 μ m以下、あるいは0.15 μ m以上0.4 μ m以下である。一次側表面の孔径が0.05 μ m以上、かつ、10 μ m以下であることにより、中空糸膜の強度を保持しつつ、除去物を膜内部に進入させないスクリーンろ過の効果を得やすい傾向にある。

[0302] 多孔質膜の第2の例において、均質構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、0.05 μ m以上、0.1 μ m以上、あるいは0.15 μ m以上である。また、均質構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、10 μ m以下、5 μ m以下、1 μ m以下、0.8 μ m以下、0.6 μ m以下、0.4 μ m以下、0.35 μ m以下、0.3 μ m以下、あるいは0.25 μ m以下である。中空糸膜の阻止孔径は、例えば、0.05 μ m以上10 μ m以下、0.05 μ m以上5 μ m以下、0.05 μ m以上1 μ m以下、0.1 μ m以上0.8 μ m以下、0.1 μ m以上0.6 μ m以下、0.1 μ m以上0.4 μ m以下、0.1 μ m以上0.35 μ m以下、0.1 μ m以上0.3 μ m以下、0.15 μ m以上0.3 μ m以下、あるいは0.15 μ m以上0.25 μ m以下である。阻止孔径が0.05 μ m以上であると、透過抵抗を抑制し、ろ過に要する圧力を抑制し、微生物粒子の破壊変形による膜面閉塞、及びろ過効率の低下等を抑制できる傾向にある。また、阻止孔径が10 μ m以下であると、十分な分画性が得られる傾向にある。

[0303] 多孔質膜の第2の例において、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、1000 μ m以上、1100 μ m以上、1200 μ m以上、あるいは1300 μ m以上である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、3000 μ m以下、2500 μ m以下、2000 μ m以下、1900 μ m以下、1800 μ m

m以下、1700 μ m以下、1600 μ m以下、あるいは1500 μ m以下である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、1000 μ m以上3000 μ m以下、1000 μ m以上2500 μ m以下、1000 μ m以上2000 μ m以下、1100 μ m以上1900 μ m以下、あるいは1200 μ m以上1800 μ m以下である。中空部の内径が1000 μ m以上であると、中空部の入り口が細胞によって閉塞されにくい傾向にある。中空部の内径が3000 μ m以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が多くなり、ろ過モジュールあたりの有効な膜面積が大きくなり、ろ過性能が優れる傾向にある。

[0304] 多孔質膜の第2の例において、中空糸膜の膜厚は、例えば、100 μ m以上、200 μ m以上、300 μ m以上、あるいは400 μ m以上である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、1400 μ m以下、1300 μ m以下、1200 μ m以下、1100 μ m以下、1000 μ m以下、900 μ m以下、800 μ m以下、700 μ m以下、600 μ m以下、あるいは500 μ m以下である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、100 μ m以上1400 μ m以下、200 μ m以上1200 μ m以下、あるいは300 μ m以上1000 μ m以下である。膜厚が100 μ m以上であると、中空糸膜の強度を保持しやすい傾向にある。さらに、適当なろ過速度を維持しやすい傾向にある。また、膜厚が1400 μ m以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が多くなり、ろ過モジュールあたりの有効な断面積が大きくなり、ろ過性能が優れる傾向にある。

[0305] 多孔質膜の第2の例において、中空糸膜は、例えば、合成高分子膜からなる。合成高分子は、例えば、疎水性である。合成高分子の例としては、ポリフッ化ビニリデンが挙げられるが、これに限定されない。

[0306] 本発明者らは、これら多孔質膜の第2の例の複数の接液表面構造がろ過性能に影響を及ぼすことを見出した。ろ過に使用する多孔質膜の接液表面が、適した範囲の構造特徴量のいずれかを有する場合、複数の接液表面構造のそれぞれ単独でも十分効果を奏し得る。また、複数の接液表面構造を組み合わせ

せると、相乗効果を奏することは自明である。例えば、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞は、一度進行し始めると、堆積物を足場にして加速度的に進行すると考えられる。そのため、適した範囲の構造特徴量を複数持ち合わせた接液表面を有する多孔質膜を使用することは有効である。

[0307] [多孔質膜が第1及び第2の例である場合のせん断応力]

多孔質膜の第1の例及び第2の例ともに、多孔質膜112の接液表面における培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以下にする。せん断応力は、 3.75 N/m^2 以下、 3.5 N/m^2 以下、 3.25 N/m^2 以下、あるいは 3.0 N/m^2 以下であってもよい。せん断応力は、 0 N/m^2 以上、 0.01 N/m^2 以上、 0.05 N/m^2 以上、あるいは 0.1 N/m^2 以上であってもよい。せん断応力は、 0 N/m^2 以上 4.0 N/m^2 以下、 0.01 N/m^2 以上 4.0 N/m^2 以下、 0.05 N/m^2 以上 4.0 N/m^2 以下、 0.1 N/m^2 以上 4.0 N/m^2 以下、 0 N/m^2 以上 3.75 N/m^2 以下、 0.01 N/m^2 以上 3.75 N/m^2 以下、 0.05 N/m^2 以上 3.75 N/m^2 以下、 0.1 N/m^2 以上 3.75 N/m^2 以下、 0 N/m^2 以上 3.5 N/m^2 以下、 0.01 N/m^2 以上 3.5 N/m^2 以下、 0.05 N/m^2 以上 3.5 N/m^2 以下、 0.1 N/m^2 以上 3.5 N/m^2 以下、 0 N/m^2 以上 3.25 N/m^2 以下、 0.01 N/m^2 以上 3.25 N/m^2 以下、 0.05 N/m^2 以上 3.25 N/m^2 以下、 0.1 N/m^2 以上 3.25 N/m^2 以下、 0 N/m^2 以上 3.0 N/m^2 以下、 0.01 N/m^2 以上 3.0 N/m^2 以下、 0.05 N/m^2 以上 3.0 N/m^2 以下、あるいは 0.1 N/m^2 以上 3.0 N/m^2 以下であってもよい。

[0308] 第1の例及び第2の例に係る多孔質膜を用いる場合、多孔質膜112の接液表面における培養液によるせん断応力を 4.0 N/m^2 以下にすることにより、多孔質膜112における細胞の産生物の透過率の低下を抑制することが可能である。

[0309] 図1を参照して、第1の例及び第2の例に係る多孔質膜を用いる場合、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N

／ m^2 以下になるよう、多孔質膜 1 1 2 でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御してもよい。上述したように、せん断応力 $S S$ 、培養液の粘度 $V C$ 、及びせん断速度 $S V$ は、上記式 (3) の関係にある。例えば、培養液の粘度 $V C$ は、予め取得可能である。なお、流路 1 1 3 に設けられた粘度計によって計測してもよい。せん断速度 $S V$ は、線速度 $L V$ から算出可能であり、線速度 $L V$ は、例えば、ポンプ 1 2 3 の出力から取得可能である。なお、線速度 $L V$ は、流路 1 1 3 に設けられた流量計によって計測してもよい。既知の培養液の粘度 $V C$ と、取得した培養液の線速度 $L V$ 又はせん断速度 $S V$ に基づき、培養液のせん断応力 $S S$ を計測可能である。

[0310] 例えば、ポンプ 1 2 3 には、制御部 3 0 1 が接続されている。第 1 の例及び第 2 の例に係る多孔質膜を用いる場合、制御部 3 0 1 は、ポンプ 1 2 3 を制御することによって、多孔質膜 1 1 2 を流れる培養液の線速度を制御して、せん断応力が $4.0 \text{ N} / \text{m}^2$ 以下になるよう、多孔質膜 1 1 2 でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御してもよい。

[0311] 第 1 の例及び第 2 の例に係る多孔質膜を用いる実施形態において、多孔質膜 1 1 2 におけるせん断応力を $4.0 \text{ N} / \text{m}^2$ 以下にするものの、多孔質膜 1 1 2 におけるせん断応力が $4.0 \text{ N} / \text{m}^2$ 以上になる期間が生じることを排除するものではない。例えば、ポンプのフィードバック制御の遅れにより、多孔質膜 1 1 2 におけるせん断応力が $4.0 \text{ N} / \text{m}^2$ 以上になる時間が生じ得る。第 1 の例及び第 2 の例に係る多孔質膜を用いる場合、細胞を培養する全期間の少なくとも 8 割の期間で、多孔質膜 1 1 2 におけるせん断応力を $4.0 \text{ N} / \text{m}^2$ 以下にすればよい。

[0312] [多孔質膜が第 1 の例である場合の細胞の密度]

多孔質膜の第 1 の例において、多孔質膜 1 1 2 によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度は特に限定されるものではないが、 $5 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下であってもよい。細胞の密度は、 $4.5 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下、 $4 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下、 $3.5 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下、 $3 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下、 $2.5 \times 10^7 \text{ cells} / \text{mL}$ 以下

、 $2 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、あるいは $1.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下であってもよい。

[0313] 多孔質膜の第1の例において、多孔質膜112によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度は特に限定されるものではないが、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上であってもよい。細胞の密度は、 $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上、 $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、あるいは $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上であってもよい。

[0314] 多孔質膜の第1の例において、多孔質膜112によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度は特に限定されるものではないが、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下であってもよい。細胞の密度は、 $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $4.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $4 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $3.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $2.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下であってもよい。

[0315] [多孔質膜が第2の例である場合の細胞の密度]

多孔質膜の第2の例において、多孔質膜112によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度は特に限定されるものではないが、例えば $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、 $8.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、 $9 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、 $9.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$

s/mL以上、 1.1×10^8 cells/mL以上、 1.2×10^8 cells/mL以上、 1.3×10^8 cells/mL以上、 1.4×10^8 cells/mL以上、 1.5×10^8 cells/mL以上、あるいは 2×10^8 cells/mL以上である培養液をろ過することである。

[0316] 第2の例に係る多孔質膜を用いる場合、多孔質膜112によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度を 8×10^7 cells/mL以上にした条件下において、多孔質膜112における細胞の産生物の透過率の低下を抑制する程度が大きくなる。

[0317] 一般的には、ろ過対象の液体に含まれる粒子が多くなればなるほど、ろ過膜の性能変化は早く進行しやすい。液体に含まれる粒子が多くなればなるほど、ろ過膜に対してファウラントとなる粒子の量が増加するからである。しかし、本発明者らは鋭意検討した結果、第2の例に係る多孔質膜においては培養液に含まれる細胞の密度が高いほうが優れたろ過性能を示すことが確認された。理論に束縛されるわけではないが、第2の例に係る多孔質膜においては膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくく、一方で溶液中に多く存在する細胞粒子が膜の内部で目詰まりを引き起こすファウラントの膜内部への進入を妨げる効果を持つためだと考えられる。そのため、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞が起こりにくい構造を有する第2の例に係る多孔質膜においては、培養液に含まれる細胞の密度が高いほうが膜内部における目詰まりが進行しにくい傾向にある。ただし、一定の上限を超えると、当該傾向は弱くなり得る。したがって、細胞の密度は 2×10^9 cells/mL以下である。細胞の密度は、 1.5×10^9 cells/mL以下、 1.4×10^9 cells/mL以下、 1.3×10^9 cells/mL以下、 1.2×10^9 cells/mL以下、 1.1×10^9 cells/mL以下、 1×10^9 cells/mL以下、 9×10^8 cells/mL以下、 8×10^8 cells/mL以下、 7×10^8 cells/mL以下、 6×10^8 cells/mL以下、 5×10^8 cells/mL以下、 4×10^8 cells/mL以下、 3×10^8 cells/mL以下であってもよい。

[0318] 多孔質膜の第2の例において、多孔質膜112によりろ過する培養液中に含まれる細胞の密度は特に限定されるものではないが、 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下であってもよい。細胞の密度は、 $8.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $9 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $9.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.3 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.4 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.5 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $2 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $8.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $9 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $9.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.3 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.4 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1.5 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1.5 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $1 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以下、 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以下、 $9 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上 $3 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $1 \times 10^9 \text{ cells/mL}$ 以下、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以上 $5 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 以下、

l s / m L 以下、あるいは $1 \times 10^8 \text{ c e l l s / m L}$ 以上 $3 \times 10^8 \text{ c e l l s / m L}$ 以下であってもよい。

[0319] [多孔質膜の第3の例]

多孔質膜の第3の例において、多孔質膜の接液表面における開口率、接液表面における孔径の変動係数、接液表面における孔径／繊維径は、多孔質膜の第1の例と同様である。

[0320] 多孔質膜の第3の例において、接液表面の構造異方性度は、0.97以下、0.965以下、0.96以下、あるいは、0.955以下である。接液表面の構造異方性度は、0.3以上、0.5以上、0.7以上、0.8以上、あるいは、0.9以上であってもよい。接液表面の構造異方性度は、0.3以上0.97以下、0.5以上0.97以下、0.7以上0.97以下、0.8以上0.97以下、0.9以上0.97以下、0.5以上0.965以下、0.7以上0.96以下、あるいは、0.8以上0.955以下であってもよい。多孔質膜の第3の例では、接液表面の異方性が大きい方が、膜内部への除去物の進入による膜内部における閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0321] 多孔質膜の第3の例において、接液表面における孔の長径／短径は、例えば、1.8以上、1.82以上、1.84以上、1.85以上、1.9以上、あるいは1.95以上である。また、孔の長径／短径は、例えば、10以下、5以下、3以下、あるいは2.5以下である。また、孔の長径／短径は、例えば、1.8以上10以下、1.8以上5以下、1.8以上3以下、1.8以上2.5以下、1.85以上3以下、1.85以上2.5以下、1.9以上3以下、あるいは1.9以上2.5以下である。多孔質膜の第3の例では、接液表面における孔の異方性が大きい方が、膜内部への除去物の進入による膜内部における閉塞が起こりにくい傾向にある。

[0322] 多孔質膜の第3の例において、多孔質膜は中空糸膜であってもよい。中空糸膜の多孔質構造は、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有していてもよい。実質的に均質な均質構造とは、平

均孔径が大きく変化しないことをいい、膜表面からの膜厚方向に距離が等しい部分の平均孔径を算出した際の最大値と最小値の比（最大値／最小値）が、10以下、5以下、あるいは3以下となる膜の構造のことを指す。平均孔径の最大値／最小値は、1以上、1.01以上、あるいは1.05以上であってもよい。また、平均孔径の最大値／最小値は、1以上10以下、1以上5以下、1以上3以下、1.01以上10以下、1.01以上5以下、1.01以上3以下、1.05以上10以下、1.05以上5以下、あるいは1.05以上3以下であってもよい。

[0323] 多孔質膜の第3の例において、均質構造を有する中空糸膜における一次側表面の平均孔径は、例えば、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、あるいは0.6 μm 以上である。また、平均孔径は、例えば、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、あるいは0.8 μm 以下である。また、一次側表面の平均孔径は、例えば、0.05 μm 以上10 μm 以下、0.1 μm 以上5 μm 以下、0.2 μm 以上1 μm 以下、0.3 μm 以上0.95 μm 以下、0.4 μm 以上0.9 μm 以下、0.5 μm 以上0.85 μm 以下、あるいは0.6 μm 以上0.8 μm 以下である。一次側表面の孔径が0.05 μm 以上、かつ、10 μm 以下であることにより、中空糸膜の強度を保持しつつ、除去物を膜内部に進入させないスクリーンろ過の効果を得やすい傾向にある。

[0324] 多孔質膜の第3の例において、均質構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、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、あるいは0.5 μm 以上である。また、均質構造を有する中空糸膜の阻止孔径は、例えば、10 μm 以下、5 μm 以下、1 μm 以下、0.9 μm 以下、0.8 μm 以下、あるいは0.7 μm 以下である。また、中空糸膜の阻止孔径は、例えば、0.05 μm 以上10 μm 以下、0.05 μm 以上5 μm 以下、0.05 μm 以上1 μm 以下、0.1 μm 以上0.9 μm 以下、0.2 μm 以上0.8 μm 以下、0.3 μm 以上0.7 μm

m以下、0.4 μ m以上0.7 μ m以下、あるいは0.5 μ m以上0.7 μ m以下である。阻止孔径が0.05 μ m以上であると、透過抵抗を抑制し、ろ過に要する圧力を抑制し、微生物粒子の破壊変形による膜面閉塞、及びろ過効率の低下等を抑制できる傾向にある。また、阻止孔径が10 μ m以下であると、十分な分画性が得られる傾向にある。

[0325] 多孔質膜の第3の例において、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、1000 μ m以上、あるいは1050 μ m以上である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、3000 μ m以下、2500 μ m以下、2000 μ m以下、1900 μ m以下、1800 μ m以下、1700 μ m以下、1600 μ m以下、あるいは1500 μ m以下である。また、中空糸膜の中空部の内径は、例えば、1000 μ m以上3000 μ m以下、1000 μ m以上2500 μ m以下、1000 μ m以上2000 μ m以下、1100 μ m以上1900 μ m以下、あるいは1200 μ m以上1800 μ m以下である。中空部の内径が1000 μ m以上であると、中空部の入り口が細胞によって閉塞されにくい傾向にある。中空部の内径が3000 μ m以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が多くなり、ろ過モジュールあたりの有効な膜面積が大きくなり、ろ過性能が優れる傾向にある。

[0326] 多孔質膜の第3の例において、中空糸膜の膜厚は、例えば、100 μ m以上、200 μ m以上、300 μ m以上、あるいは400 μ m以上である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、1400 μ m以下、1300 μ m以下、1200 μ m以下、1100 μ m以下、1000 μ m以下、900 μ m以下、800 μ m以下、700 μ m以下、600 μ m以下、あるいは500 μ m以下である。また、中空糸膜の膜厚は、例えば、100 μ m以上1400 μ m以下、200 μ m以上1200 μ m以下、あるいは300 μ m以上1000 μ m以下である。膜厚が100 μ m以上であると、中空糸膜の強度を保持しやすい傾向にある。さらに、適当なろ過速度を維持しやすい傾向にある。また、膜厚が1400 μ m以下であると、ろ過モジュールを構成する中空糸膜の数が多くなり、ろ過モジュールあたりの有効な断面積が大きくなり、ろ過

性能が優れる傾向にある。

[0327] 多孔質膜の第3の例において、中空糸膜は、例えば、合成高分子膜からなる。合成高分子は、例えば、疎水性である。合成高分子の例としては、ポリフッ化ビニリデンが挙げられるが、これに限定されない。

[0328] 本発明者らは、これら多孔質膜の第3の例の複数の接液表面構造がろ過性能に影響を及ぼすことを見出した。ろ過に使用する多孔質膜の接液表面が、適した範囲の構造特徴量のいずれかを有する場合、複数の接液表面構造のそれぞれ単独でも十分効果を奏し得る。また、複数の接液表面構造を組み合わせると、相乗効果を奏することは自明である。例えば、膜面への除去物の堆積による膜孔の閉塞は、一度進行し始めると、堆積物を足場にして加速度的に進行すると考えられる。そのため、適した範囲の構造特徴量を複数持ち合わせた接液表面を有する多孔質膜を使用することは有効である。

[0329] [多孔質膜が第3の例である場合のせん断応力]

多孔質膜が第3の例である場合、多孔質膜112の接液表面における培養液の流れによるせん断応力を4.0 N/m²以上にする。せん断応力は、4.1 N/m²以上、4.2 N/m²以上、4.3 N/m²以上、4.4 N/m²以上、あるいは4.5 N/m²以上であってもよい。また、例えば、せん断応力は、50 N/m²以下、30 N/m²以下、20 N/m²以下、15 N/m²以下、あるいは10 N/m²以下であってもよい。また、例えば、せん断応力は、4.0 N/m²以上50 N/m²以下、4.0 N/m²以上30 N/m²以下、4.0 N/m²以上20 N/m²以下、4.0 N/m²以上15 N/m²以下、4.0 N/m²以上10 N/m²以下、4.1 N/m²以上50 N/m²以下、4.2 N/m²以上30 N/m²以下、4.3 N/m²以上20 N/m²以下、4.4 N/m²以上15 N/m²以下、4.5 N/m²以上50 N/m²以下、4.5 N/m²以上30 N/m²以下、4.5 N/m²以上20 N/m²以下、4.5 N/m²以上15 N/m²以下、あるいは4.5 N/m²以上10 N/m²以下であってもよい。第3の例に係る多孔質膜を用いる場合、多孔質膜112の接液表面における培養液によるせん断応力を4.0 N/m²以上にする

ことにより、多孔質膜 112 における細胞の産生物の透過率の低下を抑制することが可能である。

[0330] 図 1 を参照して、第 3 の例に係る多孔質膜を用いる場合、培養液の粘度に基づきせん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜 112 でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御してもよい。第 3 の例に係る多孔質膜を用いる場合、制御部 301 は、ポンプ 123 を制御することによって、多孔質膜 112 を流れる培養液の線速度を制御して、せん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜 112 でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御してもよい。上述したように、せん断応力 SS 、培養液の粘度 VC 、及びせん断速度 SV は、上記式 (3) の関係にある。例えば、培養液の粘度 VC は、予め取得可能である。なお、流路 113 に設けられた粘度計によって計測してもよい。せん断速度 SV は、線速度 LV から算出可能であり、線速度 LV は、例えば、ポンプ 123 の出力から取得可能である。なお、線速度 LV は、流路 113 に設けられた流量計によって計測してもよい。既知の培養液の粘度 VC と、取得した培養液の線速度 LV 又はせん断速度 SV に基づき、培養液のせん断応力 SS を計測可能である。

[0331] 例えば、ポンプ 123 には、制御部 301 が接続されている。第 3 の例に係る多孔質膜を用いる場合、制御部 301 は、ポンプ 123 を制御することによって、多孔質膜 112 を流れる培養液の線速度を制御して、せん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、多孔質膜 112 でろ過される培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御してもよい。

[0332] 第 3 の例に係る多孔質膜を用いる実施形態において、多孔質膜 112 におけるせん断応力を 4.0 N/m^2 以上にするものの、多孔質膜 112 におけるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になる期間が生じることを排除するものではない。例えば、ポンプのフィードバック制御の遅れにより、多孔質膜 112 におけるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になる時間が生じ得る。第 3 の例に係る多孔質膜を用いる場合、細胞を培養する全期間の少なくとも 5 割の期間

で、多孔質膜 1 1 2 におけるせん断応力を 4.0 N/m^2 以上にすればよい。

[0333] [実施例]

本実施形態に係る細胞産生物の製造方法によれば、多孔質膜の構造に適したせん断応力を設定することにより、多孔質膜における細胞産生物の透過率の低下を抑制することが可能である。

[0334] (実施例 1)

無血清培地へ馴化および浮遊化した細胞を選別し凍結された、モノクローナル抗体産生チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (ATCC CRL-12445) の株を解凍した後、表 1 に示す組成を有する無血清培地を予め 10 mL 分注した 125 mL 三角フラスコに入れ、三角フラスコ中で、細胞と培地を混和させた。生死細胞オートアナライザー (Viercell XR、ベックマン) で細胞数を確認し、細胞の密度が $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ になるように培地で細胞を希釈した。その後、インキュベーター内で、 37°C 、 $5\% \text{ CO}_2$ 雰囲気下で 4 日間、細胞を振盪培養した。

[表1]

培地組成原料	メーカー	培地1L中に含まれる量
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	富士フイルム和光	5 mL
GIBCO™ HT Supplement	Thermo Fisher Scientific	5 mL
Insulin, Human, recombinant	富士フイルム和光	4 mg
Kanamycin Sulfate	富士フイルム和光	0.05 g
Amphotericin B 250 $\mu\text{g/mL}$	Thermo Fisher Scientific	1 mL
Methotrexate for Biochemistry ※継代時のみ使用	富士フイルム和光	0.2 μmol

[0335] 細胞を解凍してから 4 日目、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む 50 mL の培養液を新しい 2 個の 125 mL 三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、 37°C 、 $5\% \text{ CO}_2$ 雰囲気下で 3 日間、細胞を振盪培養した。3 日後、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む 120 から 130 mL の培養液を新しい 2 個の 250 mL 三角フラスコに入れ、イン

キュベーター内で、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。3日後、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む500 mLの培養液を新しい3個の1 L三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。

[0336] 予めオートクレーブ滅菌した12 L容量の培養槽に、 $5.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む6 Lの培養液無菌的に入れた。 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下でDOが70%を下回らないよう酸素を吹き込みながら3日間、細胞を攪拌培養した。3日後、表2に示す組成を有する無血清培地を培養槽に添加することを、0.28 mL/分で3日間継続して実施した。

[表2]

添加培地組成原料	メーカー	培地1L中に含まれる量
GIBCO TM CHO CD EfficientFeed TM A chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450 mL
GIBCO TM CHO CD EfficientFeed TM B chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450 mL
GIBCO TM L-Glutamine 200mM	Thermo Fisher Scientific	100 mL

[0337] 次に、 $1.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む培養液を培養槽から無菌的に抜き取り、予めオートクレーブ滅菌した培養槽としてのスピナーフラスコ中に600 mL移し入れた。接液部分の膜面積が 3 cm^2 となるよう有効長を調整した多孔質中空糸膜のミニモジュールを用意した。阻止孔径が $0.4 \mu\text{m}$ であり、ポリスルホン (PSf) からなり、傾斜構造を有する多孔質中空糸膜 (旭化成メディカル社製、BioOptimal (登録商標) MF-SL) を使用した。BioOptimal MF-SLの中空糸膜の一次側の孔径、内径、外径及び膜厚を測定したところ、一次側表面の孔径の平均値は $19.671 \mu\text{m}$ ($3 \times \text{標準偏差} (\sigma) = 4.714$)、孔径の変動係数の平均値は0.433 ($3 \sigma = 0.107$) であり、内径は1.4 mm、外径は2.3 mm、膜厚は0.45 mmであった。また、BioOptimal MF-SLの中空糸膜の一次側表面の開口率の平均値は42.1% ($3 \sigma = 1.3$) であり、中空糸膜の一次側表面の孔径/繊維径の平均値は0.707 ($3 \sigma = 0.126$)、中空糸膜の一次側表面の孔の長径/短径の平均値は1.558 ($3 \sigma = 0.068$) であり、中空糸膜の膜厚

方向における平均孔径の最大値／最小値は44.3であり、中空糸膜の一次側表面の画像を二次元フーリエ変換して得られるパワースペクトルから算出される構造異方性度の平均値は1.002 ($3\sigma=0.029$)であった。

[0338] スピナーフラスコと多孔質中空糸膜の一次側である中空部の第1の開口を第1の流路で接続し、多孔質中空糸膜の中空部の第2の開口とスピナーフラスコを第2の流路で接続した。また、多孔質中空糸膜の二次側とスピナーフラスコを第3の流路で接続し、多孔質中空糸膜でろ過された培養液をスピナーフラスコに戻した。

[0339] スピナーフラスコ及び多孔質中空糸膜の雰囲気温度を4℃にし、スピナーフラスコ内で培養液を攪拌した。磁気浮上遠心ポンプ (Levitronix 製 PuraLevi 30SU) によりスピナーフラスコから多孔質中空糸膜へ第1の流路を介して培養液を送液し、タンジェンシャルフローろ過を行った。多孔質中空糸膜でろ過されずに多孔質中空糸膜の中空部を通過した培養液は、第2の流路を介して、スピナーフラスコに戻された。多孔質中空糸膜でろ過された培養液は、第3の流路を介してスピナーフラスコに戻された。第1及び第3の流路は、内部の培養液をサンプリングすることが可能な構造を有していた。

[0340] 多孔質中空糸膜の一次側と二次側にはシングルユース圧力計 (PendoTECH 製、PREPS-N-000又はPREPS-N-012) を設置し、経時的に膜間差圧 (TMP) を測定した。培養液の粘度をEMS粘度計 (EMS-1000S) で測定し、スピナーフラスコから多孔質中空糸膜への培養液の送液量は、多孔質中空糸膜の内表面におけるせん断応力が1.15 N/m²となるように設定した。多孔質中空糸膜におけるろ過流量は、ポンプにより、一定 (1 LMH) となるように設定した。

[0341] 図9及び図10に示すように、BioOptimal MF-SLで培養液を300 L/m²ろ過した時点における、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は98.8%であり、膜間差圧は1.8 kPaであった。

- [0342] 次に、せん断応力が 2.06 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をBioOptimal MF-SLでろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 2.06 N/m^2 となるように設定してBioOptimal MF-SLで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は 96.5% であり、膜間差圧は 2.8 kPa であった。
- [0343] 次に、せん断応力が 3.09 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をBioOptimal MF-SLでろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 3.09 N/m^2 となるように設定してBioOptimal MF-SLで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は 96.3% であり、膜間差圧は 4.5 kPa であった。
- [0344] 次に、せん断応力が 3.435 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をBioOptimal MF-SLでろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 3.435 N/m^2 となるように設定してBioOptimal MF-SLで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は 94.5% であり、膜間差圧は 5.4 kPa であった。
- [0345] 次に、せん断応力が 4.58 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をBioOptimal MF-SLでろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 4.58 N/m^2 となるように設定してBioOptimal MF-SLで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は 78.8% に低下し、膜間差圧は 43.4 kPa に上昇した。
- [0346] 次に、せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をBioOptimal MF-SLでろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定してBioOptimal MF-SLで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、

る、BioOptimal MF-SLにおけるモノクローナル抗体の透過率は78.1%であり、膜間差圧は59.6 kPaであった。

[0347] よって、多孔質中空糸膜としてBioOptimal MF-SLを用いる場合、せん断応力を4.0 N/m²以下にすると、細胞の産生物の透過率を高く維持し、かつ、膜間差圧を低く抑えられることが示された。

[0348] なお、4℃雰囲気下で行われた実施例1においては、系内に存在する細胞の活性が抑制されるため、細胞の産生物の総量が一定に保たれていた。これに対し、系内に存在する細胞が産生物を経時的に産生する条件においては、産生物が多孔質膜を透過しない場合、系内に産生物が経時で蓄積されていく。したがって、細胞の産生物の膜透過が阻害される場合においては、透過率を算出する際の分母の値が増大していくために、多孔質膜における細胞の産生物の透過率は雰囲気温度が4℃である場合と比較して小さくなる。そのため、細胞の産生物の膜透過が阻害される前後における多孔質膜における透過率の差は大きくなる。よって、実施例1において示された4.0 N/m²のせん断応力の前後における透過率の差は、雰囲気温度が高くなると、さらに大きくなる。4℃雰囲気下で行われた他の実施例についても同様である。

[0349] (実施例2)

阻止孔径が0.2 μmであり、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)からなり、均質構造を有する多孔質中空糸膜(旭化成社製、MICROZA(登録商標)UMP)を用意した。MICROZA UMPの中空糸膜の一次側の孔径、内径、外径及び膜厚を測定したところ、一次側表面の孔径の平均値は0.364 μm(3σ=0.054)、孔径の変動係数の平均値は0.335(3σ=0.033)であり、内径は1.4 mm、外径は2.2 mm、膜厚は0.4 mmであった。また、MICROZA UMPの中空糸膜の一次側表面の開口率の平均値は49.8%(3σ=7.7)であり、中空糸膜の一次側表面の孔径/繊維径の平均値は1.080(3σ=0.242)、中空糸膜の一次側表面の孔の長径/短径の平均値は1.625(3σ=0.071)であり、中空糸膜の膜厚方向における平均孔径の最大値/最小値は

1.5であり、中空糸膜の一次側表面の画像を二次元フーリエ変換して得られるパワースペクトルから算出される構造異方性度は1.005 ($3\sigma = 0.017$)であった。

[0350] 多孔質中空糸膜としてMICROZA UMPを用いた以外は、実施例1と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 1.15 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は97.0%であり、膜間差圧は4.7 kPaであった。

[0351] せん断応力が 2.06 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は96.6%であり、膜間差圧は3.3 kPaであった。

[0352] せん断応力が 3.09 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は96.0%であり、膜間差圧は17.9 kPaであり、 340 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は90.2%であり、膜間差圧は42.3 kPaであった。

[0353] せん断応力が 4.58 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は80.2%に低下し、膜間差圧は81.0 kPaに上昇した。

[0354] せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は83.3%であり、膜間差圧は68.0 kPaであった。

[0355] よって、多孔質中空糸膜としてMICROZA UMPを用いる場合、せ

せん断応力を 4.0 N/m^2 以下にすると、細胞の産生物の透過率を高く維持し、かつ、膜間差圧を低く抑えられることが示された。

[0356] (実施例3)

阻止孔径が $0.65 \mu\text{m}$ であり、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) からなり、均質構造を有する多孔質中空糸膜 (旭化成社製、MICROZA (登録商標) UJP) を用意した。MICROZA UJP の中空糸膜の一次側の孔径、内径、外径及び膜厚を測定したところ、一次側表面の孔径の平均値は $0.797 \mu\text{m}$ ($3\sigma = 0.197$)、孔径の変動係数の平均値は 0.467 ($3\sigma = 0.133$) であり、内径は 1.1 mm 、外径は 2 mm 、膜厚は 0.45 mm であった。また、MICROZA UJP の中空糸膜の一次側表面の開口率の平均値は 45.2% ($3\sigma = 6.3$) であり、中空糸膜の一次側表面の孔径／繊維径の平均値は 0.901 ($3\sigma = 0.130$)、中空糸膜の一次側表面の孔の長径／短径の平均値は 1.957 ($3\sigma = 0.118$) であり、中空糸膜の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値は 2.0 であり、中空糸膜の一次側表面の画像を二次元フーリエ変換して得られるパワースペクトルから算出される構造異方性度の平均値は 0.954 ($3\sigma = 0.023$) であった。

[0357] 多孔質中空糸膜として MICROZA UJP を用いた以外は、実施例1と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 1.15 N/m^2 となるように設定して MICROZA UJP で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJP におけるモノクローナル抗体の透過率は 95.7% であり、膜間差圧は 1.2 kPa であった。

[0358] せん断応力が 4.58 N/m^2 となるように設定して MICROZA UJP で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJP におけるモノクローナル抗体の透過率は 99.2% に上昇し、膜間差圧は 1.3 kPa でほぼ変化しなかった。

[0359] せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定して MICROZA UJ

Pで培養液を $300\text{ L}/\text{m}^2$ ろ過した時点における、MICROZA UJPにおけるモノクローナル抗体の透過率は 99.4% であり、膜間差圧は 1.0 kPa であった。

[0360] よって、多孔質中空糸膜としてMICROZA UJPを用いる場合、せん断応力を $4.0\text{ N}/\text{m}^2$ 以上にすると、細胞の産生物の透過率を高く維持し、かつ、膜間差圧を低く抑えられることが示された。

[0361] (比較例1)

阻止孔径が $0.2\text{ }\mu\text{m}$ であり、ポリエーテルサルホン(PES)からなり、対称傾斜構造を有する多孔質中空糸膜(Replicen社製、F2:RF02PESから取り出して使用)を用意した。対称傾斜構造とは、中空糸膜の多孔質構造が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が大きくなって再度一次側と同じ大きさに小さくなる構造である。Replicen社製の中空糸膜の一次側の孔径、内径、外径及び膜厚を測定したところ、一次側表面の孔径の平均値は $1.525\text{ }\mu\text{m}$ ($3\sigma=0.052$)、孔径の変動係数の平均値は 0.526 ($3\sigma=0.071$)であり、内径は 1 mm 、外径は 1.3 mm 、膜厚は 0.15 mm であった。また、Replicen社製の中空糸膜の一次側表面の開口率の平均値は 61.7% ($3\sigma=3.7$)であり、中空糸膜の一次側表面の孔径／繊維径の平均値は 1.455 ($3\sigma=0.145$)、中空糸膜の一次側表面の孔の長径／短径の平均値は 1.713 ($3\sigma=0.063$)であり、中空糸膜の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値は 13.3 であり、中空糸膜の一次側表面の画像を二次元フーリエ変換して得られるパワースペクトルから算出される構造異方性度の平均値は 1.021 ($3\sigma=0.012$)であった。

[0362] 多孔質中空糸膜としてReplicen社製の中空糸を用いた以外は、実施例1と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が $4.58\text{ N}/\text{m}^2$ となるように設定してReplicen社製の中空糸で培養液を $300\text{ L}/\text{m}^2$ ろ過した時点における、Replicen社製の中空糸におけるモノクローナル抗体の透過率は 86.4

%であり、膜間差圧は1.0 kPaであった。

[0363] せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定してRepligen社製の中空糸で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、Repligen社製の中空糸におけるモノクローナル抗体の透過率は89.7%であり、膜間差圧は5.9 kPaであった。

[0364] (比較例2)

阻止孔径が $0.45 \mu\text{m}$ であり、ポリスルホン(PSf)からなり、対称傾斜構造を有する多孔質中空糸膜(Cytiva社製、CFP-4-E-5Aから取り出して使用)を用意した。Cytiva社製の中空糸膜の一次側の孔径、内径、外径及び膜厚を測定したところ、一次側表面の孔径の平均値は $1.092 \mu\text{m}$ ($3\sigma=0.483$)、孔径の変動係数の平均値は0.745 ($3\sigma=0.098$)であり、内径は1 mm、外径は1.5 mm、膜厚は0.25 mmであった。また、Cytiva社製の中空糸膜の一次側表面の開口率の平均値は62.9% ($3\sigma=4.2$)であり、中空糸膜の一次側表面の孔径／繊維径の平均値は2.325 ($3\sigma=0.768$)、中空糸膜の一次側表面の孔の長径／短径の平均値は1.714 ($3\sigma=0.097$)であり、中空糸膜の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値は11.1であり、中空糸膜の一次側表面の画像を二次元フーリエ変換して得られるパワースペクトルから算出される構造異方性度の平均値は0.990 ($3\sigma=0.022$)であった。

[0365] 多孔質中空糸膜としてCytiva社製の中空糸を用いた以外は、実施例1と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図9及び図10に示すように、せん断応力が 4.58 N/m^2 となるように設定してCytiva社製の中空糸で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、Cytiva社製の中空糸におけるモノクローナル抗体の透過率は80.6%であり、膜間差圧は2.0 kPaであった。

[0366] せん断応力が 9.16 N/m^2 となるように設定してCytiva社製の中空糸で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、Cytiva社製の中

空糸におけるモノクローナル抗体の透過率は67.4%であり、膜間差圧は2.5kPaであった。

[0367] (実施例4)

無血清培地へ馴化および浮遊化した細胞を選別し凍結された、モノクローナル抗体産生チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞(ATCC CRL-12445)の株を解凍後、表1に示す組成を有する無血清培地を予め10mL分注した125mL三角フラスコに入れ、三角フラスコ中で、細胞と培地を混和させた。生死細胞オートアナライザー(Vi-CELL XR、ベックマン)で細胞数を確認し、細胞の密度が $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ になるように培地で細胞を希釈した。その後、インキュベーター内で、 37°C 、5%CO₂雰囲気下で4日間、細胞を振盪培養した。

[0368] 細胞を解凍してから4日目、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む50mLの培養液を新しい2個の125mL三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、 37°C 、5%CO₂雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。その後、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む120から130mLの培養液を新しい2個の250mL三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、 37°C 、5%CO₂雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。その後、 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む500mLの培養液を新しい3個の1L三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、 37°C 、5%CO₂雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。

[0369] 予めオートクレーブ滅菌した12L容量の培養槽に、 $5.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む5Lの培養液を無菌的に入れた。 37°C 、5%CO₂雰囲気下でDOが70%を下回らないよう酸素を吹き込みながら3日間、細胞を攪拌培養した。その後、多孔質中空糸膜(旭化成メディカル製、BioOptimal MF-SL0190)によるろ過、及び培養槽への培養液の添加を伴う連続培養を開始した。

[0370] ろ過により培養槽から抜き出された培養液の量と同じ量の新鮮培地を50Lバッグ(Thermo Fisher製, Productainer

BioProcess Container (BPC), 50 L) から無菌的に培養槽に送液し、培養槽内の培養液の量が一定となるよう制御した。培養液の培地交換速度は 1 v v d^{-1} (vessel volumes per day) となるように設定し、グルコース濃度が 1 g/L 以下又はグルタミン濃度が 1 mmol/L 以下になった時点で、培養液の培地交換速度を 0.5 v v d^{-1} 分上げた。

[0371] 連続培養を開始してから7日間経過後、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ の密度で細胞を含む培養液を無菌的に回収し、あらかじめオートクレーブ滅菌した培養槽としてのスピナーフラスコ中に培養液を600 mL 移し入れた。接液部分の膜面積が 3 cm^2 となるよう有効長を調整した多孔質中空糸膜（旭化成製、MICROZA（登録商標）UMP）のミニモジュールを用意した。スピナーフラスコと多孔質中空糸膜の一次側である中空部の第1の開口を第1の流路で接続し、多孔質中空糸膜の中空部の第2の開口とスピナーフラスコを第2の流路で接続し、多孔質中空糸膜の二次側とスピナーフラスコを第3の流路で接続した。

[0372] スピナーフラスコ及び多孔質中空糸膜の雰囲気温度を 4°C にし、スピナーフラスコ内で培養液を攪拌した。磁気浮上遠心ポンプ（Levitronix 製 PuraLevi 30SU）によりスピナーフラスコから多孔質中空糸膜へ第1の流路を介して培養液を送液し、タンジェンシャルフローろ過を行った。多孔質中空糸膜でろ過されずに多孔質中空糸膜の中空部を通過した培養液は、第2の流路を介して、スピナーフラスコに戻された。多孔質中空糸膜でろ過された培養液は、第3の流路を介してスピナーフラスコに戻された。第1及び第3の流路は、内部の培養液をサンプリングすることが可能な構造を有していた。

[0373] 多孔質中空糸膜の一次側と二次側にはシングルユース圧力計（Pendotech 製、PREPS-N-000又はPREPS-N-012）を設置し、経時的に膜間差圧（TMP）を測定した。スピナーフラスコから多孔質中空糸膜への培養液の送液量は、多孔質中空糸膜の内表面におけるせん断応力が 1.69 N/m^2 となるように設定した。多孔質中空糸膜におけるろ過流

量は、ポンプにより、一定（1 LMH）となるように設定した。

[0374] 図11及び図12に示すように、せん断応力が 1.69 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は98.0%であり、膜間差圧は 7.8 kPa であった。

[0375] 次に、せん断応力が 3.04 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をMICROZA UMPでろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が 3.04 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は96.1%であり、膜間差圧は 8.2 kPa であり、 340 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は94.2%であり、膜間差圧は 21.5 kPa であった。

[0376] 次に、せん断応力が 4.56 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をMICROZA UMPでろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が 4.56 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は95.5%に低下し、膜間差圧は 5.1 kPa であった。

[0377] 次に、せん断応力が 6.76 N/m^2 となるように設定した以外は、同様の方法で培養液をMICROZA UMPでろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が 6.76 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率は96.1%であり、膜間差圧は 12.0 kPa であった。

[0378] よって、多孔質中空糸膜としてMICROZA UMPを用いる場合、せん断応力を 4.0 N/m^2 以下にすると、細胞の産生物の透過率を高く維持し、かつ、膜間差圧を低く抑えられることが示された。

[0379] (実施例5)

多孔質中空糸膜としてMICROZA UJPを用いた以外は、実施例4と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が 1.69 N/m^2 となるように設定してMICROZA UJPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJPにおけるモノクローナル抗体の透過率は94.4%であり、膜間差圧は 1.2 kPa であった。

[0380] せん断応力が 3.04 N/m^2 となるように設定してMICROZA UJPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJPにおけるモノクローナル抗体の透過率は94.3%であり、膜間差圧は 1.2 kPa であった。

[0381] せん断応力が 4.56 N/m^2 となるように設定してMICROZA UJPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJPにおけるモノクローナル抗体の透過率は98.5%に上昇し、膜間差圧は 1.4 kPa であった。

[0382] せん断応力が 6.76 N/m^2 となるように設定してMICROZA UJPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UJPにおけるモノクローナル抗体の透過率は97.5%であり、膜間差圧は 1.2 kPa であった。

[0383] よって、多孔質中空糸膜としてMICROZA UJPを用いる場合、せん断応力を 4.0 N/m^2 以上にすると、細胞の産生物の透過率を高く維持し、かつ、膜間差圧を低く抑えられることが示された。

[0384] (比較例3)

多孔質中空糸膜として比較例1と同じReplicen社製の中空糸膜を用いた以外は、実施例4と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が 1.69 N/m^2 となるように設定してReplicen社製の中空糸膜で培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、Replicen社製の中空糸膜におけるモノクローナル

抗体の透過率は91.1%であり、膜間差圧は1.2kPaであった。

[0385] せん断応力が4.56N/m²となるように設定してRepligen社製の中空糸膜で培養液を300L/m²ろ過した時点における、Repligen社製の中空糸膜におけるモノクローナル抗体の透過率は85.5%に低下し、膜間差圧は0.7kPaでほぼ変化しなかった。

[0386] せん断応力が6.76N/m²となるように設定してRepligen社製の中空糸膜で培養液を300L/m²ろ過した時点における、Repligen社製の中空糸膜におけるモノクローナル抗体の透過率は80.7%に低下し、膜間差圧は1.4kPaであった。

[0387] (比較例4)

多孔質中空糸膜として比較例2と同じCytiva社製の中空糸膜を用いた以外は、実施例4と同様の方法で培養液を多孔質中空糸膜でろ過した。図11及び図12に示すように、せん断応力が1.69N/m²となるように設定してCytiva社製の中空糸膜で培養液を300L/m²ろ過した時点における、Cytiva社製の中空糸膜におけるモノクローナル抗体の透過率は86.5%であり、膜間差圧は0.7kPaであった。

[0388] せん断応力が6.76N/m²となるように設定してCytiva社製の中空糸膜で培養液を300L/m²ろ過した時点における、Cytiva社製の中空糸膜におけるモノクローナル抗体の透過率は70.9%に低下し、膜間差圧は2.1kPaであった。

[0389] (実施例6)

無血清培地へ馴化および浮遊化した細胞を選別し凍結された、モノクローナル抗体産生チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞(ATCC CRL-12445)の株を解凍後、表1に示す組成を有する無血清培地を予め10mL分注した125mL三角フラスコに入れ、三角フラスコ中で、細胞と培地を混和させた。生死細胞オートアナライザー(Vi-CELL XR、ベックマン)で細胞数を確認し、細胞の密度が3.5×10⁵cells/mLになるように培地で細胞を希釈した。その後、インキュベーター内で、

37℃, 5%CO₂雰囲気下で4日間、細胞を振盪培養した。

[0390] 細胞を解凍してから4日目、 3.5×10^5 cells/mLの密度で細胞を含む50mLの培養液を新しい2個の125mL三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、37℃, 5%CO₂雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。その後、 3.5×10^5 cells/mLの密度で細胞を含む120から130mLの培養液を新しい2個の250mL三角フラスコに入れ、インキュベーター内で、37℃, 5%CO₂雰囲気下で3日間、細胞を振盪培養した。

[0391] 予めオートクレーブ滅菌した3L容量の培養槽に、 5.5×10^5 cells/mLの密度で細胞を含む1.28Lの培養液を無菌的に入れた。37℃, 5%CO₂雰囲気下でDOが70%を下回らないよう酸素を吹き込みながら3日間、細胞を攪拌培養した。その後、接液部分の膜面積が200cm²となるよう本数と有効長を調整した多孔質中空糸膜（旭化成製、Microza UMP）のモジュールを用意した。培養槽と多孔質中空糸膜の一次側である中空部の第1の開口を第1の流路で接続し、多孔質中空糸膜の中空部の第2の開口と培養槽を第2の流路で接続した。多孔質中空糸膜でろ過された培養液は、培養槽に戻さないようにした。また、培養槽には、内部の培地をサンプリングするための流出口と、新鮮培地を供給するための供給口を設けた。

[0392] 培養槽及び多孔質中空糸膜の雰囲気温度を37℃にし、培養槽内で培養液を攪拌した。磁気浮上遠心ポンプ（Levitronix製 PuraLev 200MU）により培養槽から多孔質中空糸膜へ第1の流路を介して培養液を送液し、タンジェンシャルフローろ過を行った。多孔質中空糸膜でろ過されずに多孔質中空糸膜の中空部を通過した培養液は、第2の流路を介して、培養槽に戻された。培養液のDOが70%を下回った場合、スパージャーを用いて、培養槽内に酸素を導入した。また、培養槽内には5%の濃度で二酸化炭素を含む空気を常時導入した。

[0393] ろ過により培養槽から抜き出された培養液の量と同じ量の新鮮培地を20

Lバッグ (Thermo Fisher製, Productainer BioProcess Container (BPC), 20L) から無菌的に培養槽に送液し、培養槽内の培養液の量が一定となるよう制御した。培養液の培地交換速度は 1 v v d^{-1} (vessel volumes per day) となるように設定し、グルコース濃度が 1 g/L 以下又はグルタミン濃度が 1 mmol/L 以下になった時点で、培養液の培地交換速度を 0.375 v v d^{-1} 分上げた。

[0394] 多孔質中空糸膜の一次側と二次側にはシングルユース圧力計 (PendoTECH製、PREPS-N-038) を設置し、経時的に膜間差圧 (TMP) を測定した。培養槽から多孔質中空糸膜への培養液の送液量は、多孔質中空糸膜の内表面におけるせん断応力が 2.10 N/m^2 となるように設定した。多孔質中空糸膜におけるろ過流量は、ポンプにより、 1.0 LMH 、 1.5 LMH 、 2.0 LMH 、 2.5 LMH 、及び 3.0 LMH に段階的に上昇させ、細胞の増加にあわせてグルコース濃度及びグルタミン濃度の調整のために新鮮培地の導入量が増えるようにした。また、培養槽中の培養液中の細胞の密度が $7.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ となるようにブリーディングした。ブリーディングを開始してから、実際の細胞密度は、 $6.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上、 $9.3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以下の範囲で推移した。さらに、培養槽に液面センサーを配置し、液面が一定となるよう、ブリーディングされた培養液と同じ量の新鮮培地を培養槽内に導入した。

[0395] 一日に1回又は2回、ろ過前後の培養液をサンプリングし、培養液における抗体の濃度を測定した。同様の実験を2回繰り返した結果、図13及び図14に示すように、せん断応力が 2.10 N/m^2 となるように設定してMICROZA UMPで培養液を 300 L/m^2 ろ過した時点における、MICROZA UMPにおけるモノクローナル抗体の透過率はそれぞれ98.7%、98.1%であり、膜間差圧はそれぞれ7.3 kPa、4.8 kPaであった。

[0396] (分析方法)

上記した実施例、比較例、及び参考例において使用した分析方法を、以下、説明する。培養液に含まれる細胞の密度および生存率は、生死細胞オートアナライザー（Beckman Coulter製 Vi-CELL XR）により計測した。サンプルはPBS（－）（富士フイルム和光）を用いて希釈を行い、600 μL使用して分析した。画像解析メソッドはVi-CELL XR中における「CHO」を使用し、適宜実態に合うようにMinimum diameter (μm)・Cell Brightness (%)・Viable cell spot Brightness (%) の設定値を変更したメソッドを使用した。

[0397] 抗体濃度のHPLC測定は下記方法で行った。

- (1) 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280 nm）
- (2) カラム：POROS G 20 μm Column, 4.6×50 mm, 0.8 mL (ThermoFisher)
- (3) カラム温度：室温
- (4) 移動相

移動相A：リン酸水素二ナトリウム（無水）7.098 g、塩化ナトリウム8.766 gを水800 mLに溶かし、1 mol/L塩酸を加えてpH 7.0に調整した後、水を加えて1000 mLとした。

移動相B：1 mol/L塩酸12 mL、塩化ナトリウム8.766 gを水に溶かし、1000 mLとした。

- (5) 移動相の送液

流量2 mL/minで、移動相A及び移動相Bの割合を下記表のように変えて送液した。

[表3]

試料注入後の時間（分）	移動相 A（vol%）	移動相 B（vol%）
0～4	100	0
4～11	0	100
11～16	100	0

[0398] 細胞培養液は300×gにて2分から5分間遠心後、上清をサンプリングした。上記手法で市販のヒト免疫グロブリンG（日本血液製剤機構製 献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL）の段階希釈溶液9系列、及び細胞培養液上清を上記手順で送液する。ヒト免疫グロブリンGのピーク面積9点を用いて標準曲線を作成後、標準曲線及び試料のピーク面積から各溶液中の抗体濃度を算出した。

[0399] 培養液の粘度測定はEMS粘度計（京都電子工業製 EMS-1000S）により計測した。300μLのサンプルをφ1.5mmの球状プローブとともに、専用の標準サンプル容器に入れて分析した。モーター回転数は400rpmに設定し、保持時間30秒の後、測定時間1秒を10回繰り返して測定した。10回の測定の平均値を培養液の粘度として使用した。

符号表

[0400] 111・・・培養槽、112・・・多孔質膜、113、114、115、116、117、118、119・・・流路、123、125、126、133、134、135・・・ポンプ、201、217、218・・・容器、212・・・攪拌装置、216・・・培養液タンク、301・・・制御部

請求の範囲

- [請求項1] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、
- 前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、
- 前記接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
- 前記接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力を4.0 N／m²以下にする、
- 細胞産生物の製造方法。
- [請求項2] 前記多孔質膜が、前記接液表面における1 μm以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項3] 前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μm以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項4] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項2に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項5] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、請求項4に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項6] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm以上20 μm以下である、請求項4に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項7] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項4に記載の細胞産生

物の製造方法。

- [請求項8] 前記合成高分子がポリスルホンである、請求項7に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項9] 前記中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、請求項4に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項10] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項3に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項11] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項10に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項12] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、請求項10に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項13] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項10に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項14] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項13に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項15] 前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項16] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項17] 前記産生物が抗体である、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項18] 前記細胞が灌流培養されている、請求項1に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項19] 前記培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7\text{cells}/\text{mL}$ 以上である、請求項3に記載の細胞産生物の製造方法。

- [請求項20] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、
前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、
前記接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
前記接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力を4.0 N／m²以上にする、
細胞産生物の製造方法。
- [請求項21] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項20に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項22] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項21に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項23] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm以上10 μm以下である、請求項21に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項24] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項21に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項25] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項24に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項26] 前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が4.0 N／m²以上になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、請求項20に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項27] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項20に記載の細胞産生物の製造方法。

- [請求項28] 前記産生物が抗体である、請求項20に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項29] 前記細胞が灌流培養されている、請求項20に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項30] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、
前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、
前記接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
前記接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力を4.0 N/m²以下にすることにより、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項31] 前記多孔質膜が、前記接液表面における1 μm以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項32] 前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μm以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項33] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項31に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項34] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、請求項33に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

- [請求項35] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $20\mu\text{m}$ 以下である、請求項33に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項36] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項33に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項37] 前記合成高分子がポリスルホンである、請求項36に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項38] 前記中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、請求項33に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項39] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項32に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項40] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項39に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項41] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、請求項39に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項42] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項39に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項43] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項42に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項44] 前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項45] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制す

る方法。

- [請求項46] 前記産生物が抗体である、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項47] 前記細胞が灌流培養されている、請求項30に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項48] 前記培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 以上である、請求項32に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項49] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、
前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、
前記接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
前記接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力を 4.0 N/m^2 以上にするにより、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項50] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項49に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項51] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項50に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項52] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下である、請求項50に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項53] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項50に記載の細胞産

生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

- [請求項54] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項53に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項55] 前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御することをさらに含む、請求項49に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項56] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項49に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項57] 前記産生物が抗体である、請求項49に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項58] 前記細胞が灌流培養されている、請求項49に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。
- [請求項59] 細胞を培養するための培養槽と、
前記細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得るための多孔質膜と、
前記培養槽から前記多孔質膜に前記培養液を送るためのポンプと、
前記多孔質膜の接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力が 4.0 N/m^2 以下になるよう、前記ポンプを制御する制御部と、
を備え、
前記接液表面が、 57.5% 以下の開口率、変動係数が 0.5 以下の孔径、及び 1.3 以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
前記接液表面が、 0.97 以上 1.03 以下の構造異方性度、及び 1.8 以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくとも

いずれか1つを有する、

細胞産生物の製造システム。

- [請求項60] 前記多孔質膜が、前記接液表面における1 μm 以上の平均孔径、及び3以上の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項61] 前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μm 以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項62] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項60に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項63] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって平均孔径が小さくなる傾斜構造を有する、請求項62に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項64] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が0.05 μm 以上20 μm 以下である、請求項62に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項65] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項62に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項66] 前記合成高分子がポリスルホンである、請求項65に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項67] 前記中空糸膜が、粗大層及び緻密層を有する、請求項62に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項68] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項61に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項69] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項68に記載の細胞産生物の製造システム。

- [請求項70] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下である、請求項68に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項71] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項68に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項72] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項71に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項73] 前記制御部が、前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以下になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項74] 前記制御部が、前記培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項75] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液を前記培養槽に戻すための流路をさらに備える、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項76] 前記産生物が抗体である、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項77] 前記細胞が灌流培養されている、請求項59に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項78] 前記培養液中に含まれる細胞の密度が $8 \times 10^7 \text{cells}/\text{mL}$ 以上である、請求項61に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項79] 細胞を培養するための培養槽と、
前記細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得るための多孔質膜と、
前記培養槽から前記多孔質膜に前記培養液を送るためのポンプと、
前記多孔質膜の接液表面における前記培養液の流れによるせん断応力が $4.0\text{N}/\text{m}^2$ 以上になるよう、前記ポンプを制御する制御部と、

を備え、

前記接液表面が、 5.7×10^{-5} 以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

前記接液表面が、0.97以下の構造異方性度、及び1.8以上の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する、

細胞産生物の製造システム。

[請求項80] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項81] 前記中空糸膜が、膜厚方向において、一次側から二次側に向かって実質的に均質な均質構造を有する、請求項80に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項82] 前記中空糸膜が有する孔の阻止孔径が $0.05 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下である、請求項80に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項83] 前記中空糸膜が合成高分子膜からなる、請求項80に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項84] 前記合成高分子がポリフッ化ビニリデンである、請求項83に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項85] 前記制御部が、前記培養液の粘度に基づき前記せん断応力を計測し、計測されるせん断応力が 4.0 N/m^2 以上になるよう、前記多孔質膜でろ過される前記培養液の膜面に対して平行方向の流速を制御する、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項86] 前記制御部が、前記培養液の粘度のデータの入力を受け付ける、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項87] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液を前記培養槽に戻すための流路をさらに備える、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。

- [請求項88] 前記産生物が抗体である、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項89] 前記細胞が灌流培養されている、請求項79に記載の細胞産生物の製造システム。
- [請求項90] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、
前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、
前記接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、
ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells / mL以上である、
細胞産生物の製造方法。
- [請求項91] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項90に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項92] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項90に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項93] 前記産生物が抗体である、請求項90に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項94] 前記細胞が灌流培養されている、請求項90に記載の細胞産生物の製造方法。
- [請求項95] 多孔質膜で細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得ることを含み、

前記多孔質膜が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有する接液表面を有し、かつ、

前記接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上とすることにより、細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[請求項96] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項95に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[請求項97] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項95に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[請求項98] 前記産生物が抗体である、請求項95に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[請求項99] 前記細胞が灌流培養されている、請求項95に記載の細胞産生物の膜透過率の低下を抑制する方法。

[請求項100] 細胞を培養するための培養槽と、
前記細胞の培養液をろ過して前記細胞の産生物を得るための多孔質膜と、

前記培養槽から前記多孔質膜に前記培養液を送るためのポンプと、
を備え、

前記多孔質膜の接液表面が、57.5%以下の開口率、変動係数が0.5以下の孔径、及び1.3以下の孔径／繊維径、からなる群から

選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

前記接液表面が、0.97以上1.03以下の構造異方性度、及び1.8以下の孔の長径／短径、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

前記多孔質膜が、前記接液表面における10 μ m以下の平均孔径、及び1以上10以下の膜厚方向における平均孔径の最大値／最小値、からなる群から選択される少なくともいずれか1つを有し、かつ、

ろ過対象である培養液中に含まれる細胞の密度が 8×10^7 cells/mL以上である、

細胞産生物の製造システム。

[請求項101] 前記多孔質膜が、中空糸膜である、請求項100に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項102] 前記中空糸膜でろ過されなかった前記培養液が前記細胞の培養槽に戻される、請求項100に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項103] 前記産生物が抗体である、請求項100に記載の細胞産生物の製造システム。

[請求項104] 前記細胞が灌流培養されている、請求項100に記載の細胞産生物の製造システム。