(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年9月26日(26.09.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/181620 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 35/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/009784

(22) 国際出願日： 2019年3月11日(11.03.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-051283 2018年3月19日(19.03.2018) JP

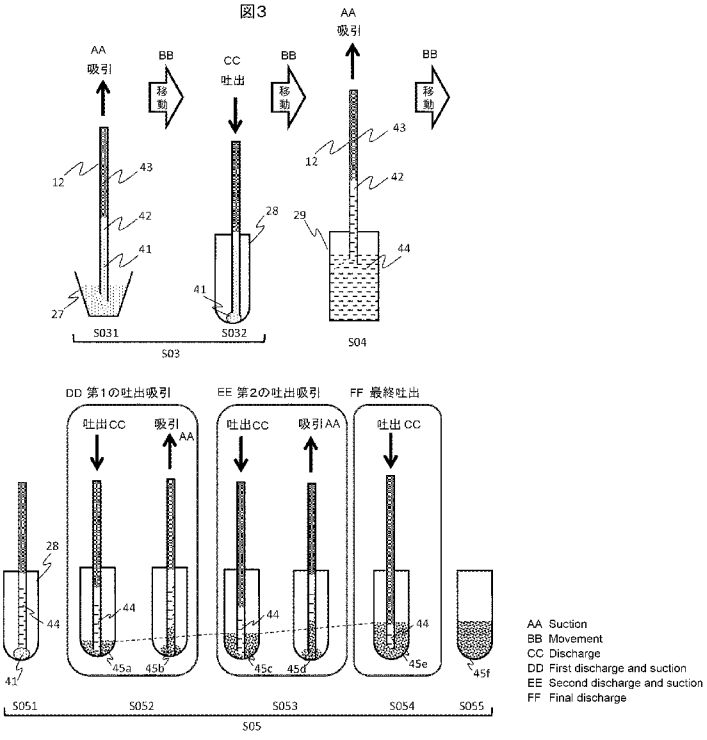
(71) 出願人: 株式会社日立ハイテクノロジーズ (**HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 足立 作一郎 (**ADACHI Sakuichiro**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目６番６号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 山本 興子 (**YAMAMOTO Kyoko**); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP). 藪谷 千枝 (**YABUTANI Chie**); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP). 小西 励 (**KONISHI Rei**); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP). 牧野 彰久 (**MAKINO Akihisa**); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目２４番１４号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP).

(54) **Title:** AUTOMATIC ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称： 自動分析装置

図3



(57) **Abstract:** Small amounts of a sample (blood or the like) and a reagent (a dilute solution or the like) must be stirred efficiently and in a short time by a dispensing probe in which the inside diameter of a tube is fixed. In an automatic analysis device, a dispensing probe 12 performs a aspirating step for suctioning a reagent from a reagent container 29, a first discharge suction step for discharging a first liquid amount of the suctioned reagent into a reaction container 28 and suctioning from the reaction container a second liquid amount of a mixed liquid in which the reagent and a sample

WO 2019/181620 A1

[続葉有]

(74) 代理人：ポレール特許業務法人 (**POLAIRE I.P.C.**)；〒1030025 東京都中央区日本橋茅場町二丁目１３番１１号 Tokyo (JP).

(81) 指定国（表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能）：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国（表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能）：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

are mixed in the reaction container, and a final discharge step for discharging a pre-set discharge amount of the suctioned mixed liquid and the reagent, the first liquid amount Va being less than the pre-set discharge amount Vdil.

(57) 要約：管の内径が一定である分注プローブによって、少量のサンプル（血液など）と試薬（希釈液など）とを、短時間で効率的に攪拌することが必要である。自動分析装置は、分注プローブ１２が、試薬容器２９から試薬を吸引する吸引工程と、吸引した試薬のうち、第１の液量を反応容器２８に吐出し、反応容器内で試薬とサンプルとが混合された混合液のうち、第２の液量を反応容器から吸引する第１の吐出吸引工程と、吸引した混合液及び試薬をあらかじめ定められた吐出量を吐出する最終吐出工程とを実行し、第１の液量Ｖａは、あらかじめ定められた吐出量Ｖｄｉｌよりも少ない。

明　細　書

発明の名称 ： 自動分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、血液等の生体由来のサンプルに含まれる成分を自動的に分析する自動分析装置に関する。

背景技術

[0002] サンプルに含まれる成分量を分析する分析装置として、光源からの光を、サンプルと試薬とが混合した反応液に照射して得られる単一又は複数の波長の透過光量または散乱光量を測定して、光量と濃度の関係から成分量を算出する自動分析装置が知られている。

[0003] 自動分析装置には、生化学検査や血液学検査の分野等で生体サンプル中の目的成分の定量、定性分析を行う生化学分析用の装置や、サンプルである血液の凝固能を測定する血液凝固分析用の装置等がある。

[0004] 特許文献１に記載された生化学分析部と血液凝固分析部を集約した自動分析装置において、サンプル分注プローブは、血液凝固時間測定部で測定される分析項目に応じて、反応セル（生化学分析用）または反応容器（血液凝固分析用）にサンプルを分注する。血液凝固分析項目として、ＰＴ（プロトロンビン時間）項目やＦｂｇ（フィブリノーゲン）項目がある。前者はサンプル濃度の変化に対してどの程度凝固時間が変化するか基準となるキャリブレーションを測定する場合、サンプルをあらかじめ設置されている希釈液とサンプル分注プローブにて反応容器内で混合する必要がある。また後者はキャリブレーション測定においても、通常測定においても、サンプルと希釈液とをサンプル分注プローブにて反応容器内で混合する必要がある。希釈したサンプルの入った反応容器は検出部に移設され、血液凝固反応開始のための試薬を分注されることにより凝固するまでの時間が測定される。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開２０１３／１８７２１０号

特許文献2：特開２０１５－１３２５２１号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述したような血液凝固分析において、サンプルと希釈液との混合が不十分であると、凝固試薬吐出後に測定する凝固時間再現性が悪化する。サンプルと希釈液とを十分に混合させるために攪拌機構部を追加すればよいが、装置が複雑となりコストがかかる。このような攪拌機構なしにサンプルと希釈液とを混合させる方法として、希釈液をサンプルに勢いよく吐出させることが考えられる。しかし、少量のサンプルには効果が薄いと考えられるし、吐出の勢いにより混合液に気泡が生じると、凝固時間測定の妨げになる。気泡の発生を防止して攪拌機構なしにサンプルと希釈液とを混合させる方法として、特許文献２は希釈液を吐出した後にプローブによる吸引吐出動作（ピペッティング動作という）を行うことを開示している。

[0007] しかしながら、特許文献２では遺伝子検査装置を対象としており、このような装置ではサンプルのコンタミネーションを確実に防止するために、プローブの先端に使い捨てのディスポーザブルチップを装着して分注を行う。ディスポーザブルチップは円錐形状をしているため、ピペッティング動作によりディスポーザブルチップ内部の混合液に乱流が発生して攪拌が進みやすいと考えられる。これに対して、血液凝固分析の場合は洗浄によりコンタミネーションを防止できるため、ディスポーザブルチップは使用されない。このため、ピペッティング動作をするとしても、円筒形状の金属製プローブで行うことになる。サンプル分注プローブは、内径が一定で細いため、プローブ内部では混合しづらいという問題がある。また、特許文献２では吐出した全量の液体を吸引する動作を繰り返すようにしているが、装置のスループットを維持するためには、数秒の短時間の間に希釈液を導入し、十分に攪拌することが求められる。できるだけ多くの液量を繰り返し吸引吐出すれば攪拌は進行するが、スループットの観点からはできるだけ短時間で行わなければな

らないという制約もある。

[0008] 以上のように、管の内径が一定である分注プローブによって、少量のサンプルと試薬（希釈液）とを、短時間で効率的に攪拌することが必要である。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の一実施の形態である自動分析装置は、サンプルが分注された反応容器に試薬を分注する分注プローブと、分注プローブを制御する制御装置とを有し、制御装置は、分注プローブが、試薬を収容する試薬容器から試薬を吸引する吸引工程と、分注プローブが、吸引した試薬のうち、第１の液量を反応容器に吐出し、反応容器内で試薬とサンプルとが混合された混合液のうち、第２の液量を反応容器から吸引する第１の吐出吸引工程と、分注プローブが、吸引した混合液及び試薬をあらかじめ定められた吐出量を吐出する最終吐出工程とを実行するよう制御し、第１の液量は、あらかじめ定められた吐出量よりも少ない。

[0010] その他の課題と新規な特徴は、本明細書の記述および添付図面から明らかになるであろう。

発明の効果

[0011] 少量のサンプルと試薬を効率的に短時間で混合することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]自動分析装置の構成を示す図である。

[図2]血液凝固時間項目の測定動作のフローチャートである。

[図3]希釈液の段階吐出動作を説明する図である。

[図4]検体モード条件及び試験結果の一覧である。

[図5]段階吐出シーケンスにおける吐出／吸引量の一覧である。

[図6]試験結果のグラフである。

[図7]試験結果のグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 図１は、本実施の形態に係る自動分析装置の構成を示す図である。ここで

は、自動分析装置の一態様として、ターンテーブル方式の生化学分析部と血液凝固時間分析ユニットとを備えた複合型の自動分析装置について説明する。

[0014] 自動分析装置１は、その主要な構成として、筐体上に反応ディスク１３、サンプルディスク１１、第１試薬ディスク１５、第２試薬ディスク１６、血液凝固時間分析ユニット２、光度計１９が配置されている。

[0015] 反応ディスク１３は、時計回り、反時計回りに回転自在なディスク状のユニットであって、反応セル（生化学分析用）２６がその円周上に複数個配置される。

[0016] サンプルディスク１１は、時計回り、反時計回りに回転自在なディスク状のユニットであって、標準サンプルや被検サンプル等のサンプルを収容するサンプル容器２７がその円周上に複数個配置される。

[0017] 第１試薬ディスク１５、第２試薬ディスク１６は、それぞれ時計回り、反時計回りに回転自在なディスク状のユニットであって、サンプルに含まれる各検査項目の成分と反応する成分を含有する試薬を収容する試薬容器３０がその円周上に複数個配置される。なお、図には示していないが、第１試薬ディスク１５、第２試薬ディスク１６では、保冷機構等を備えることにより、配置された試薬容器３０内の試薬を保冷しながら保持することが可能である。第１試薬ディスク１５または第２試薬ディスク１６上に２試薬系で使用される第１試薬および第２試薬両方を配置する構成でもよく、第１試薬ディスク１５および第２試薬ディスク１６の各々に、第１試薬および第２試薬のいずれか一方を配置する構成でもよい。試薬を第１試薬ディスク１５に配置するか、第２試薬ディスク１６に配置するかを操作者が自由に設定できる構成でもよい。

[0018] サンプルディスク１１と反応ディスク１３との間にはサンプル分注プローブ１２が配置されており、サンプル分注プローブ１２の回転動作によってサンプルディスク１１上のサンプル容器２７、反応ディスク１３上の反応セル２６、および血液凝固時間分析ユニット２の第１の分注ポジション１８に配

置された反応容器（血液凝固分析用）２８、試薬容器（血液凝固分析用）２９において、サンプルまたは試薬の分注動作が可能なように配置されている。なお、試薬容器（血液凝固分析用）２９の設置場所に保冷機構等を備えることにより、配置された試薬容器（血液凝固分析用）２９内の試薬を保冷しながら保持することが可能である。この例では、試薬容器２９の試薬として希釈液を入れる。

[0019] サンプル分注プローブ１２の軌道１２ａ上には、図示しないサンプル分注プローブ用洗浄槽が配置されており、プローブの洗浄を行うことができる。図１に示したサンプル分注プローブ１２の軌道１２ａ（破線）はサンプル分注プローブ１２の回転軌道の一部である。

[0020] 同様に、第１試薬ディスク１５と反応ディスク１３との間には第１試薬分注プローブ１７が、第２試薬ディスク１６と反応ディスク１３との間には第２試薬分注プローブ１４が配置されており、それぞれ回転動作により反応ディスク１３上の反応セル２６と第１試薬ディスク１５、第２試薬ディスク１６上の試薬容器３０との間で分注動作が可能とされている。

[0021] 血液凝固時間分析ユニット２は、その主要な構成として、血液凝固時間検出部２１、血液凝固試薬分注プローブ２０、反応容器供給部２５、第１の分注ポジション１８、反応容器移送機構２３、反応容器廃棄口２４、血液凝固試薬分注機構用洗浄槽４０を有している。血液凝固時間検出部２１は、反応容器（血液凝固分析用）２８を保持可能な図示しない反応容器保持部と、保持された反応容器（血液凝固分析用）２８に光を照射する光源と、照射された光を検出する光検出部を備えた反応ポート３０１を複数有している。反応容器（血液凝固分析用）２８には検体（サンプル）間でのコンタミを防止するため、ディスポーザブル反応容器が用いられる。検体に対する分析項目として血液凝固時間測定が含まれる場合に、反応容器内にフィブリンによる血餅の固化が生じるためである。

[0022] 次に、自動分析装置１に係る制御系、及び信号処理系について簡単に説明する。制御装置１０５はインターフェース１０１を介して、サンプル分注制

御部２０１、試薬分注制御部（１）２０６、試薬分注制御部（２）２０７、血液凝固試薬分注制御部２０４、Ａ／Ｄ変換器（１）２０５、Ａ／Ｄ変換器（２）２０３、移送機構制御部２０２に接続されており、各制御部に対して指令となる信号を送信する。

[0023] サンプル分注制御部２０１は、制御装置１０５から受けた指令に基づいて、サンプル分注プローブ１２によるサンプルの分注動作を制御する。

[0024] また、試薬分注制御部（１）２０６および試薬分注制御部（２）２０７は、制御装置１０５から受けた指令に基づいて、第１試薬分注プローブ１７、第２試薬分注プローブ１４による、試薬の分注動作を制御する。

[0025] また、移送機構制御部２０２は、制御装置１０５から受けた指令に基づいて、反応容器移送機構２３による、反応容器供給部２５、第１の分注ポジション１８、血液凝固時間検出部２１の反応ポート３０１、反応容器廃棄口２４の間における反応容器（血液凝固分析用）２８の移送動作を制御する。

[0026] また、血液凝固試薬分注制御部２０４は、制御装置１０５から受けた指令に基づいて、サンプル分注プローブ１２によって分注され、反応ポート３０１に移載されたサンプルを収容する反応容器（血液凝固分析用）２８に対して、血液凝固試薬分注プローブ２０によって血液凝固用の試薬の分注を行う。あるいは、反応セル（生化学分析用）２６内で混合されたサンプルと血液凝固分析用の第１試薬との混合液である前処理液を、血液凝固試薬分注プローブ２０によって空の反応容器（血液凝固分析用）２８に対して分注し、その後、前処理液を収容する反応容器（血液凝固分析用）２８に対して、血液凝固分析用の第２試薬の分注を行う。

[0027] なお、本実施例においては、制御装置１０５からの指令に基づいて複数の制御部が各々複数の機構を制御しているが、制御装置１０５が複数の機構を直接制御するような構成でもよい。

[0028] Ａ／Ｄ変換器（１）２０５によってデジタル信号に変換された反応セル（生化学分析用）２６内の反応液の透過光または散乱光の測光値、およびＡ／Ｄ変換器（２）２０３によってデジタル信号に変換された反応容器（血液凝

固分析用）２８内の反応液の透過光または散乱光の測光値は、制御装置１０５に取り込まれる。

[0029] インターフェース１０１には、測定結果をレポート等として出力する際に印字するためのプリンタ１０６、記憶装置であるメモリ１０４や外部出力メディア１０２、操作指令等を入力するためのキーボードなどの入力装置１０７、画面表示するための表示装置１０３が接続されている。表示装置１０３には、例えば液晶ディスプレイやＣＲＴディスプレイ等が用いられる。

[0030] この自動分析装置１による生化学項目の分析は、次の手順で行われる。まず、操作者はキーボード等の入力装置１０７を用いて各サンプルに対し検査項目を依頼する。依頼された検査項目についてサンプルを分析するために、サンプル分注プローブ１２は分析パラメータに従ってサンプル容器２７から第２の分注ポジション３１に位置づけられた反応セル（生化学分析用）２６へ所定量のサンプルを分注する。

[0031] サンプルが分注された反応セル（生化学分析用）２６は、反応ディスク１３の回転によって移送され、試薬分注ポジションに停止する。第１試薬分注プローブ１７、第２試薬分注プローブ１４のピペットノズルは、該当する検査項目の分析パラメータにしたがって、反応セル（生化学分析用）２６に所定量の試薬液を分注する。なお、サンプルと試薬の分注順序は、この例とは逆にサンプルより試薬が先であってもよい。

[0032] その後、図示しない攪拌機構により、サンプルと試薬との攪拌が行われ、混合される。この反応セル（生化学分析用）２６が測光位置を横切る時、光度計１９により反応液の透過光または散乱光が測光される。測光された透過光または散乱光は、Ａ／Ｄ変換器（１）２０５により光量に比例した数値のデータに変換され、インターフェース１０１を経由して、制御装置１０５に取り込まれる。

[0033] この変換された数値を用い、検査項目毎に指定された分析法により予め測定しておいた検量線に基づき、濃度データが算出される。各検査項目の分析結果としての成分濃度データは、プリンタ１０６や表示装置１０３の画面に

出力される。

[0034] サンプルと試薬が混合された反応セル（生化学分析用）２６が、反応ディスク１３の回転によって移送され、第３の分注ポジション３２に位置づけられたタイミングで、サンプル分注プローブ１２が混合液を吸引し、第２の分注ポジション３１に位置づけられた別の反応セル（生化学分析用）２６に分注することもできる。第２の分注ポジション３１および第３の分注ポジション３２はそれぞれ、サンプル分注プローブの軌道１２ａと反応ディスク１３の円周上に配置された反応セル（生化学分析用）２６の回転軌道の交点にそれぞれ配置されている。

[0035] 以上の測定動作が実行される前に、操作者は、分析に必要な種々のパラメータの設定や試薬およびサンプルの登録を、表示装置１０３の操作画面を介して行う。また、操作者は、測定後の分析結果を表示装置１０３上の操作画面により確認する。

[0036] 血液凝固時間項目の測定動作について説明する。測定動作が実行される前に、操作者は、分析に必要な種々のパラメータの設定や試薬、サンプルの登録を、表示装置１０３の操作画面を介して予め行っておく。また、操作者は、測定結果を表示装置１０３上の操作画面により確認することができる。

[0037] まず、操作者はキーボード等の情報入力装置１０７を用いて各サンプルに対し検査項目を依頼する。ここで各サンプルの測定シーケンスは検査項目の設定に応じて決定される。図２にサンプルを希釈する必要のあるＰＴ項目のキャリブレーション時や、Ｆｂｇ項目におけるフローを示す。

[0038] 血液凝固時間測定が開始される（Ｓ０１）と、依頼された検査項目についてサンプルを分析するために、反応容器移送機構２３は反応容器（血液凝固分析用）２８を反応容器供給部２５から第１の分注ポジション１８へ移送する（Ｓ０２）。サンプル分注プローブ１２は分析パラメータに従ってサンプル容器２７から第１の分注ポジション１８に配置された反応容器（血液凝固分析用）２８へ所定量のサンプルを分注する（Ｓ０３）。

[0039] その後、サンプル分注プローブ１２の軌道１２ａ上に配置されている洗浄

ポート（図示せず）によってサンプル分注プローブ１２を洗浄する。洗浄終了後、サンプル分注プローブ１２が分析パラメータに従って試薬容器（血液凝固分析用）２９から希釈液を吸引する（Ｓ０４）。

[0040] サンプル分注プローブ１２は、サンプルと希釈液とを攪拌混合するため、第１の分注ポジション１８に配置された反応容器（血液凝固分析用）２８へ所定量の希釈液を段階吐出することによりサンプルと希釈液を混合する（Ｓ０５）。この動作については図３を用いて後述する。サンプルが分注された反応容器（血液凝固分析用）２８は、反応容器移送機構２３によって第１の分注ポジション１８から血液凝固時間検出部２１の反応ポート３０１へ移送され、所定の温度へ昇温される（Ｓ０６）。

[0041] 一方、反応ディスク１３上には、サンプルが分注されない空の反応セル（生化学分析用）２６が発生するように反応セルの使用が制御されている。第１試薬分注プローブ１７は、該当する検査項目の分析パラメータにしたがって、反応ディスク１３上の空の反応セル（生化学分析用）２６に凝固反応開始試薬を分注する。反応ディスク１３には、図示しない恒温槽が設けられているため、反応セル（生化学分析用）２６に分注された凝固反応開始試薬は３７℃に温められる。その後、反応ディスク１３の回転によって凝固反応開始試薬が分注された反応セル（生化学分析用）２６は、血液凝固試薬分注プローブ２０が吸引可能な位置まで移送される。反応ディスク１３の回転軌道と血液凝固試薬分注プローブ２０の軌道の交点に凝固反応開始試薬が分注された反応セル（生化学分析用）２６が移送されると、血液凝固試薬分注プローブ２０は反応セル（生化学分析用）２６に分注されている凝固反応開始試薬を吸引する。血液凝固試薬分注プローブ２０は試薬昇温機能を有しており、図示しない昇温機構により凝固反応開始試薬を所定の温度に昇温した後、反応容器（血液凝固分析用）２８に凝固反応開始試薬を吐出する。このとき、血液凝固試薬分注プローブ２０では、先に反応容器（血液凝固分析用）２８に収容されているサンプルに対して、凝固反応開始試薬を吐出するときの勢いによって、反応容器（血液凝固分析用）２８内における希釈されたサン

プルと凝固反応開始試薬の攪拌混合を行う吐出攪拌を行う。

[0042] 凝固反応開始試薬がサンプルに対して吐出された時点から、反応容器（血液凝固分析用）２８に照射された光の透過光または散乱光の測光が開始される。測光された透過光または散乱光は、Ａ／Ｄ変換器（２）２０３により光量に比例した数値のデータに変換され、インターフェース１０１を経由して、制御装置１０５に取り込まれる。反応終了後、この変換された数値を用い、血液凝固反応に要した時間（血液凝固時間）を求める（Ｓ０７）。

[0043] その後、反応が終了した反応容器（血液凝固分析用）２８は反応容器移送機構２３によって反応容器廃棄口２４へ移送され、廃棄される（Ｓ０８）。凝固反応開始試薬吸引後の反応セル（生化学分析用）２６には、第１試薬分注プローブ１７もしくは第２試薬分注プローブ１４により洗浄水または洗剤が吐出され、その後、図示しない反応セル洗浄機構にて洗浄され、凝固時間測定を終了する（Ｓ０９）。

[0044] 次に図３を用いて、ステップＳ０５においてサンプル分注プローブ１２が実施する、サンプルに希釈液を段階的に吐出吸引しながら吐出する吐出吸引攪拌動作について説明する。図３にはステップＳ０３～Ｓ０５におけるサンプル分注プローブ１２の動作を示している。

[0045] 前述のように、サンプル容器２７よりサンプル４１を一定量吸引する（Ｓ０３１）。分注プローブは分注するサンプルや試薬の量を精密に制御するために、シリンジポンプにより吸引量、吐出量が制御されている。サンプル４１は分節空気４２によりシステム水４３と隔離された状態で吸引される。分節空気４２によりサンプルや試薬がシステム水４３と混合されることなく、シリンジポンプによりシステム水４３が吸引、吐出されるのに応じて、サンプル４１が吸引、吐出される。反応容器２８が移送されている第１の分注ポジション１８に移動後、サンプル分注プローブ１２は反応容器２８内にサンプル４１をサンプル分注量Ｓ１だけ分注する（Ｓ０３２）。

[0046] サンプル分注プローブ洗浄後、サンプル分注プローブ１２は、試薬容器２９から希釈液４４を吸引し（Ｓ０４）、第１の分注ポジション１８に移動す

る（Ｓ０５１）。その後、サンプルに対して、希釈液を段階的に吐出吸引しながら最終的に希釈倍率に応じた所定の分注量だけ吐出するが、希釈液の吐出はサンプルまたは混合液に気泡を発生させないように、プローブの先端をサンプルまたは混合液に接触させた状態で行う。第１の吐出吸引（Ｓ０５２）では、反応容器２８内のサンプル４１に希釈液４４をＶａだけ吐出し、サンプルと希釈液の混合液４５をＶｂだけ吸引する。次に第２の吐出吸引（Ｓ０５３）では、反応容器２８内の混合液４５にプローブ内の混合液４５及び希釈液４４をＶｃだけ吐出し、混合液４５をＶｄだけ吸引する。最終吐出（Ｓ０５４）では、反応容器２８内の混合液４５にプローブ内の混合液４５及び希釈液４４を最終吐出量Ｖｄｉｌ吐出する。なお、最終吐出量Ｖｄｉｌはサンプル４１に混合される希釈液４４の分注量ＤＬ１に等しくなる。その後、サンプル分注プローブ１２は反応容器２８から引き上げられる（Ｓ０５５）。

[0047] 第１及び第２の吐出吸引においては、吸引時、最初のサンプル分注量Ｓ１の量に関わらず、混合液４５ｂ、４５ｄは反応容器２８内に一定量残すようにしている。混合液に気泡が混入すると凝固時間測定の妨げになるためである。後述する比較実験においては、混合液４５ｂ、４５ｄがそれぞれ５μＬになるようにしている。この量は、少量であることが望ましいが、混合液に気泡が入らないようサンプル分注プローブ１２が安定的に動作できる程度以上の量になるよう定めればよい。段階的に吐出させるため、

Ｖａ＜Ｖｃ＜Ｖｄｉｌ・・・（１）

とした。これにより、混合液４５は徐々に増大し反応容器２８内において効率的に攪拌することができる。

[0048] Ｖａ～Ｖｄまでの条件を変更した場合のＦｂｇ項目分析性能を比較した。試薬には積水メディカル社製コアグピア（登録商標）Ｆｂｇを用い、サンプルにはコアグピア用コントロールＰ－Ｎ Ｉ、Ｐ－Ｎ IIを用いた。キャリブレーション測定では希釈倍率を異ならせた混合液を生成するため、希釈濃度を変化させた減量モード、標準モード、増量モードの３種類で実験を行った。

ただし、コントロールＰ－Ｎ IIは低濃度検体サンプルであり、これを更に減量モードで希釈する必要性は低いため、減量モードについては除いている。それぞれのサンプル分注量Ｓ１、希釈液分注量ＤＬ１の条件及びその結果を図４に示している。各サンプル及びモードについて、本実施例として説明した段階吐出を複数の条件で行い、吐出吸引攪拌の結果を確認した。比較例として、段階吐出を行わず、吐出のみで攪拌させた結果を「段階吐出なし」として示した。

[0049] 各モードにおける吐出／吸引量を図５に示す。段階吐出は、２つの条件で行い、条件１では第１の吐出量Ｖａが第２の吐出量Ｖｃの半分以下であり、条件２では第１の吐出量Ｖａが第２の吐出量Ｖｃの半分以上かつ第２の吐出量Ｖｃ未満とした。減量モード、標準モード、増量モードのどのモードにおいても混合液４５ｂ、４５ｄが５μＬになるように吸引量Ｖｂ、Ｖｄは検体モード（減量、標準、増量）で変化させた。繰り返し測定回数ｎは３６とした。

[0050] 図４に示した結果を図６、図７のグラフに示す。同時再現性とは、測定値の標準偏差を平均値で割った値である。すなわち、この値が低いほどばらつきが小さい、すなわち、サンプルと希釈液との攪拌が良好になされているということを示している。いずれの場合においても、比較例よりも、段階吐出を行った結果の方が小さいばらつきとなっているという結果が現れている。特に比較例における低濃度検体における標準モードの同時再現性は5.7%と極めて大きい。これに対して、段階吐出を行った場合はいずれの場合でも同時再現性は3.0%に抑えられており、良好な結果を得ている。特に、条件２はいずれの場合でも同時再現性が2.5%に抑えられており、特に良好な結果を得ることができた。すなわち、（１）の条件に加えて、

Ｖｃ／２＜Ｖａ＜Ｖｃ・・・（２）

の関係を満たすことが望ましいと考えられる。これは段階吐出において、サンプルと希釈液の混合液が徐々に大きくすることで、吐出吸引攪拌がより良好に行えることを示すものである。

[0051] 本実施例においては、希釈液を吐出する際に全量吐き出さずに、少量ずつの吐出吸引を繰り返し、かつ段階的に吐出量を増大させていき、最終的に所定量吐出させる。これにより吐出吸引する置換量が同じであっても短時間で効率的に攪拌することができることが確認できた。これは混合液を吸引してディスポーザルチップ内で攪拌する特許文献２とは異なり、プローブ内よりも反応容器内で、サンプルと希釈液とが混ざり合うためと考えられる。一気に全量吐出しても、特に気泡の発生を抑制しながらでは、サンプルの上に希釈液が重なるだけで混ざり合う効果は少ない。しかしながら、比較的少量の希釈液をサンプルに吐出した場合は、反応容器内のサンプルと希釈液とが吐出した勢いにて混ざりあう。さらに、吸引後先ほど吐出した量よりも多く混合液及び希釈液を吐出することで、段階的に反応容器内で攪拌が進行する。このことは、一旦吐出した後に吸引した量の合計（合計置換量）が最終吐出量以下であった方が攪拌が進行することを意味するため、装置のスループットの増大にも有効である。

[0052] 今回の比較においては、図３に示したような２回の吐出吸引を行っているが、１回だけの吐出吸引であっても、最終吐出量よりも少ない量が吐出吸引され、段階的に吐出量を増大させていれば同様の効果が得られると考えられる。この場合、吐出吸引での吐出量をＶａ、最終吐出量をＶｄｉｌとすると、

Ｖａ＜Ｖｄｉｌ・・・（３）

であることを満たせればよく、同様の理由から、

Ｖｄｉｌ／２＜Ｖａ＜Ｖｄｉｌ・・・（４）

を満たしていることが望ましい。

[0053] 一方、装置のスループットの観点から許容できるのであれば、吐出吸引の回数を３回以上にすることを妨げない。この場合も段階的に吐出量を増大させることが好ましいので、第３の吐出吸引における吐出量をＶｅとすると、

Ｖａ＜Ｖｃ＜Ｖｅ＜Ｖｄｉｌ・・・（５）

を満たすようにする。

[0054] 本発明は上記した実施の形態に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施の形態は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。ある実施の形態の構成の一部を他の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施の形態の構成に他の構成を加えることも可能である。例えば、サンプルに混合するのは希釈液に限定されるものではなく、試薬一般について適用可能である。また、サンプル分注プローブを例に説明したが、試薬分注プローブの場合であっても、同様の動作により同様の効果を得ることができる。

符号の説明

[0055] １・・・自動分析装置、２・・・血液凝固時間分析ユニット、１１・・・サンプルディスク、１２・・・サンプル分注プローブ、１２ａ・・・サンプル分注プローブの軌道、１３・・・反応ディスク、１４・・・第２試薬分注プローブ、１５・・・第１試薬ディスク、１６・・・第２試薬ディスク、１７・・・第１試薬分注プローブ、１８・・・第１の分注ポジション、１９・・・光度計、２０・・・血液凝固試薬分注プローブ、２１・・・血液凝固時間検出部、２３・・・反応容器移送機構、２４・・・反応容器廃棄口、２５・・・反応容器供給部、２６・・・反応セル（生化学分析用）、２７・・・サンプル容器、２８・・・反応容器（血液凝固分析用）、２９・・・試薬容器（血液凝固分析用）、３０・・・試薬容器、３１・・・第２の分注ポジション、３２・・・第３の分注ポジション、４１・・・サンプル、４２・・・分節空気、４３・・・システム水、４４・・・希釈液、４５・・・サンプルと希釈液との混合液、１０１・・・インターフェース、１０２・・・外部出力メディア、１０３・・・表示装置、１０４・・・メモリ、１０５・・・制御装置、１０６・・・プリンタ、１０７・・・入力装置、２０１・・・サンプル分注制御部、２０２・・・移送機構制御部、２０３・・・Ａ／Ｄ変換器（２）、２０４・・・血液凝固試薬分注制御部、２０５・・・Ａ／Ｄ変換器（１）、２０６・・・試薬分注制御部（１）、２０７・・・試薬分注制御部（

２）、３０１・・・反応ポート。

請求の範囲

[請求項1] サンプルが分注された反応容器に試薬を分注する分注プローブと、

前記分注プローブを制御する制御装置とを有し、

前記制御装置は、

前記分注プローブが、前記試薬を収容する試薬容器から前記試薬を吸引する吸引工程と、

前記分注プローブが、吸引した前記試薬のうち、第１の液量を前記反応容器に吐出し、前記反応容器内で前記試薬と前記サンプルとが混合された混合液のうち、第２の液量を前記反応容器から吸引する第１の吐出吸引工程と、

前記分注プローブが、吸引した前記混合液及び前記試薬をあらかじめ定められた吐出量を吐出する最終吐出工程とを実行するよう制御し、

前記第１の液量は、前記あらかじめ定められた吐出量よりも少ない自動分析装置。

[請求項2] 請求項１において、

前記制御装置は、前記第１の吐出吸引工程の後、前記最終吐出工程の前に、前記分注プローブが、吸引した前記混合液及び前記試薬のうち、第３の液量を前記反応容器に吐出し、前記混合液のうち、第４の液量を前記反応容器から吸引する第２の吐出吸引工程を実行するよう制御し、

前記第１の液量は前記第３の液量よりも少なく、前記第３の液量は前記あらかじめ定められた吐出量よりも少ない自動分析装置。

[請求項3] 請求項２において、

前記第１の液量は前記第３の液量の半分よりも多い自動分析装置。

[請求項4] 請求項２において、

前記第２の液量は、前記第１の吐出吸引工程後に前記反応容器に残る前記混合液の量が所定量以上となるように設定され、

前記第４の液量は、前記第２の吐出吸引工程後に前記反応容器に残る前記混合液の量が所定量以上となるように設定される自動分析装置。

[請求項5] 請求項１～４のいずれか１項において、

前記サンプルは血液であり、前記試薬は希釈液であり、

前記あらかじめ定められた吐出量は、前記血液を前記希釈液により希釈する濃度によって定められる自動分析装置。

[請求項6] 請求項１～４のいずれか１項において、

前記制御装置は、前記吸引工程の前に、

前記分注プローブが、前記サンプルを収容するサンプル容器から前記サンプルを前記反応容器に分注するサンプル分注工程を実行するよう制御する自動分析装置。

[請求項7] 請求項６において、

前記サンプル容器が配置されるサンプルディスクと、

複数の反応セルが円周上に配置される反応ディスクとを有し、

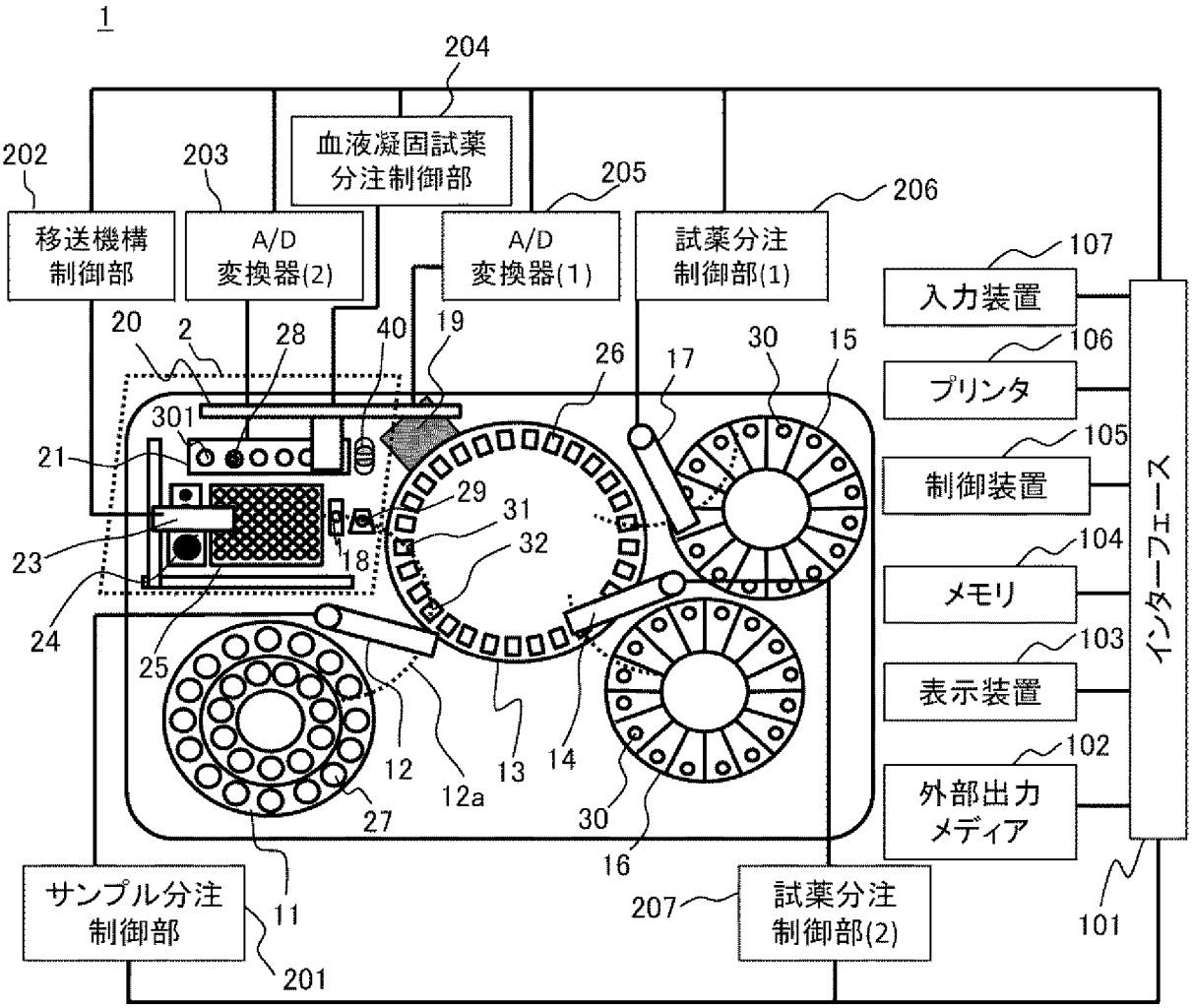
前記分注プローブの軌道は、前記サンプルディスク上の前記サンプル容器、前記反応ディスク上の反応セル、前記試薬容器及び前記反応容器に分注動作可能なように設定される自動分析装置。

[請求項8] 請求項２において、

前記制御装置は、前記第１の吐出吸引工程の後、前記最終吐出工程の前に、前記分注プローブが前記反応容器との間で前記混合液を吐出、吸引する吐出吸引工程を複数回実行するよう制御する自動分析装置。

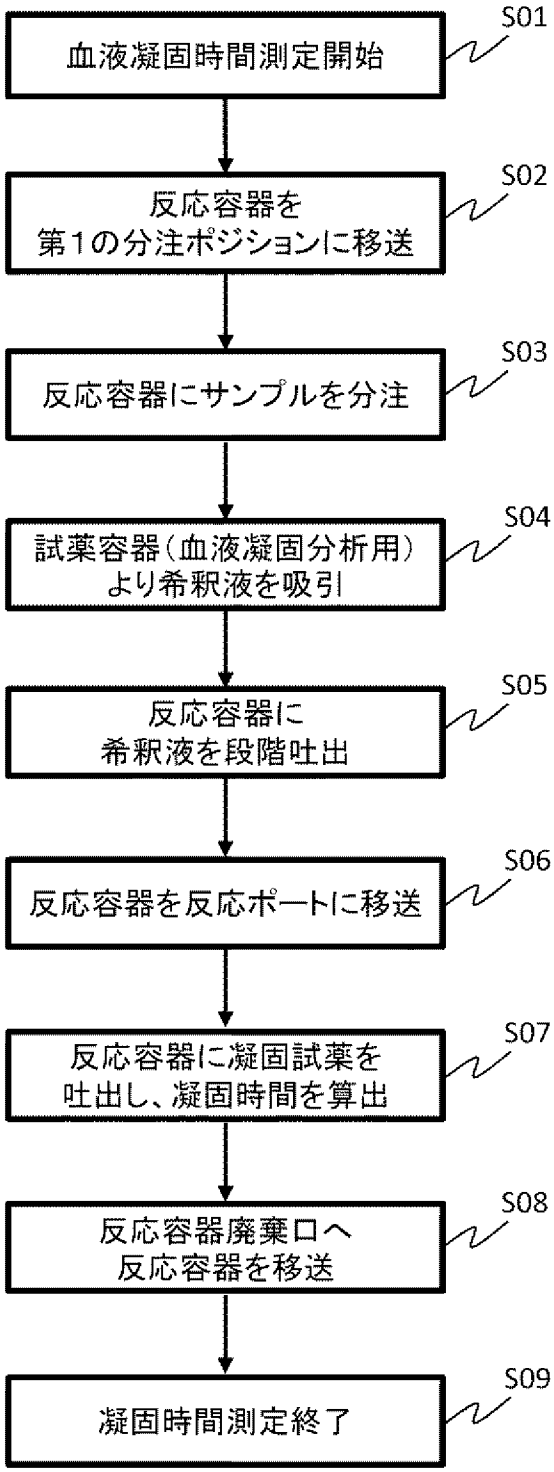
[図1]

図1


1
204
血液凝固試薬
分注制御部
202
203
205
206
移送機構
制御部
A/D
変換器(2)
A/D
変換器(1)
試薬分注
制御部(1)
107
入力装置
106
プリンタ
105
制御装置
104
メモリ
103
表示装置
102
外部出力
メディア
インターフェース
101
20
2
28
40
19
26
17
30
15
301
21
29
31
32
23
18
24
25
12
12a
13
14
30
16
27
11
207
サンプル分注
制御部
201
試薬分注
制御部(2)

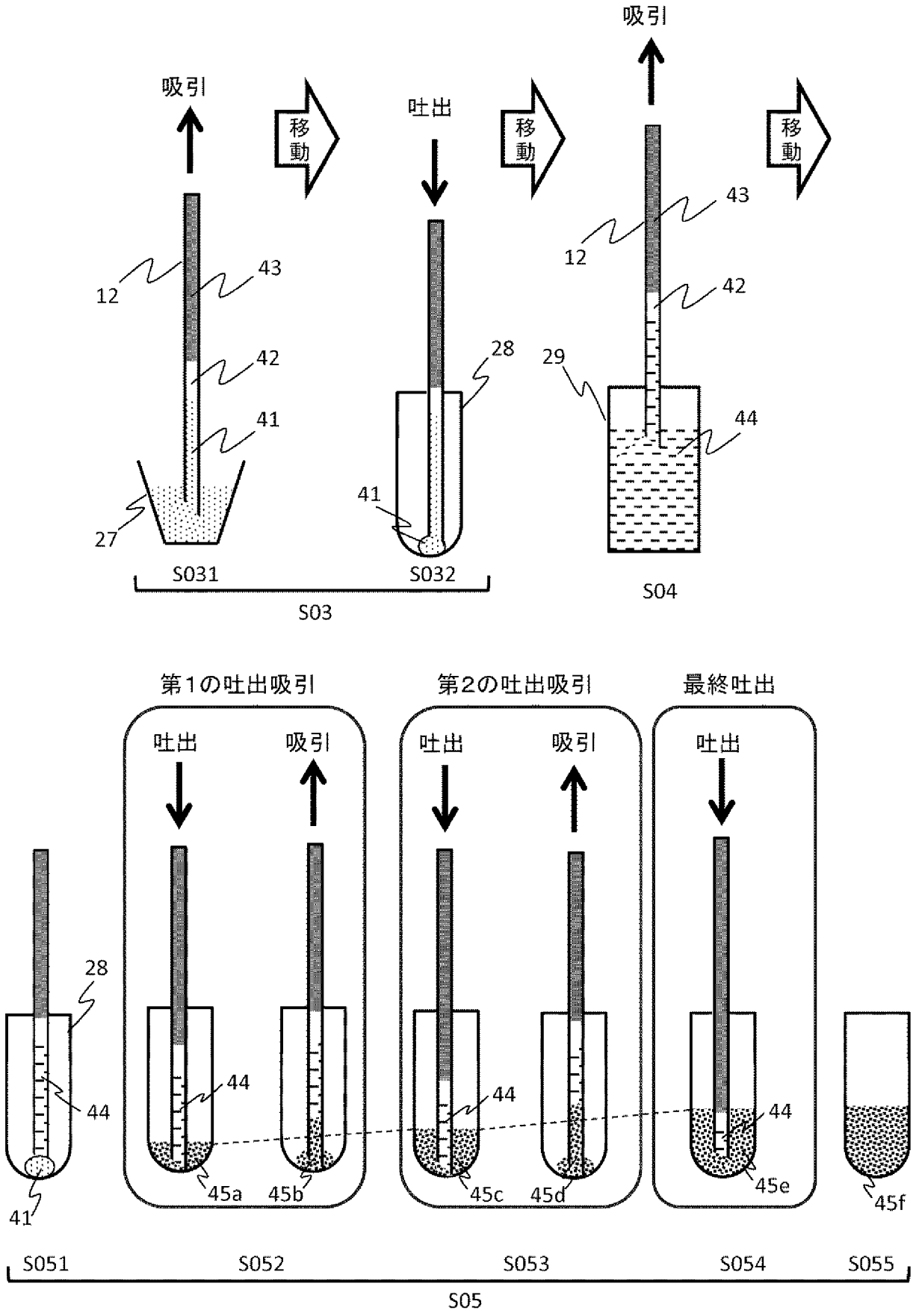
[図2]

図2


S01
血液凝固時間測定開始
S02
反応容器を
第1の分注ポジションに移送
S03
反応容器にサンプルを分注
S04
試薬容器(血液凝固分析用)
より希釈液を吸引
S05
反応容器に
希釈液を段階吐出
S06
反応容器を反応ポートに移送
S07
反応容器に凝固試薬を
吐出し、凝固時間を算出
S08
反応容器廃棄口へ
反応容器を移送
S09
凝固時間測定終了

[図3]

図3


吸引
移動
吐出
移動
吸引
移動
12
43
42
41
27
28
29
44
S031
S032
S03
S04
第1の吐出吸引
第2の吐出吸引
最終吐出
吐出
吸引
吐出
吸引
吐出
45a
45b
45c
45d
45e
45f
S051
S052
S053
S054
S055
S05

[図4]

図4

サンプル	P-N I			P-N II	
モード	減量	標準	増量	標準	増量
サンプル分注量S1［μL］	2.5	5.0	10.0	5.0	10.0
希釈液分注量DL1［μL］	47.5	45.0	40.0	45.0	40.0
段階吐出なし	2.9%	2.8%	3.2%	5.7%	2.8%
条件1	2.4%	2.7%	3.0%	3.0%	1.8%
条件2	2.5%	2.4%	2.2%	2.4%	1.9%

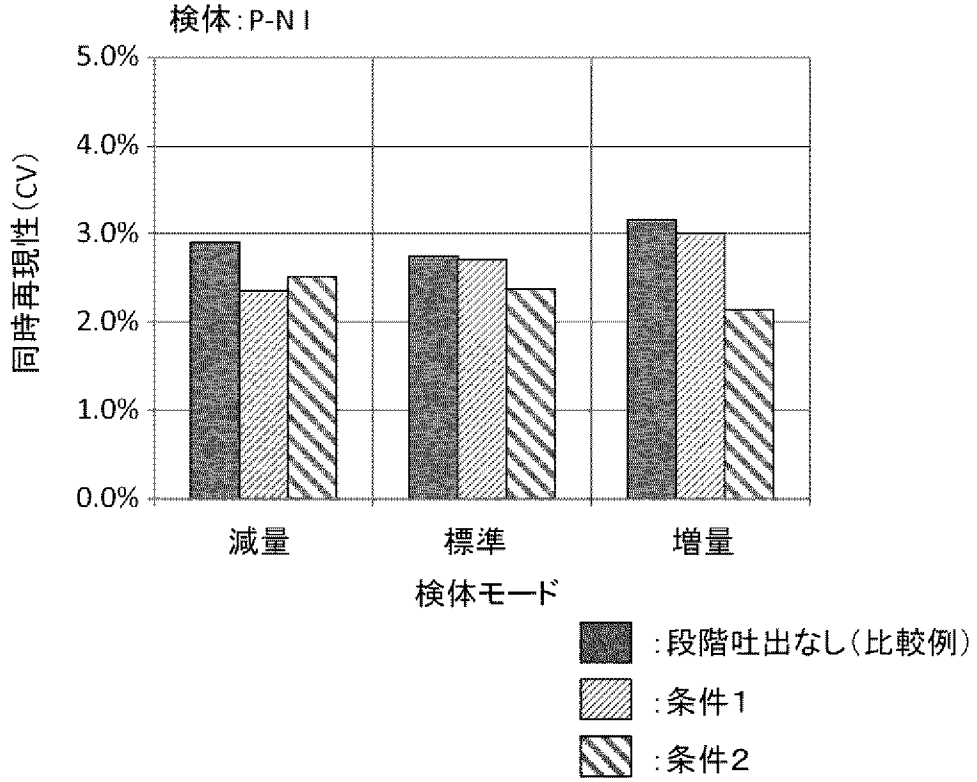
[図5]

図5

条件	サンプル分注量S1[μL]	第1の吐出吸引		第2の吐出吸引		最終吐出量Vdil[μL]
		吐出量Va[μL]	吸引量Vb[μL]	吐出量Vc[μL]	吸引量Vd[μL]	
条件1	2.5	9.5	7.0	25.0	22.5	47.5
	5.0	9.5	9.5	25.0	25.0	45.0
	10.0	9.5	14.5	25.0	30.0	40.0
条件2	2.5	14.9	12.4	21.0	18.5	47.5
	5.0	14.9	14.9	21.0	21.0	45.0
	10.0	14.9	19.9	21.0	26.0	40.0

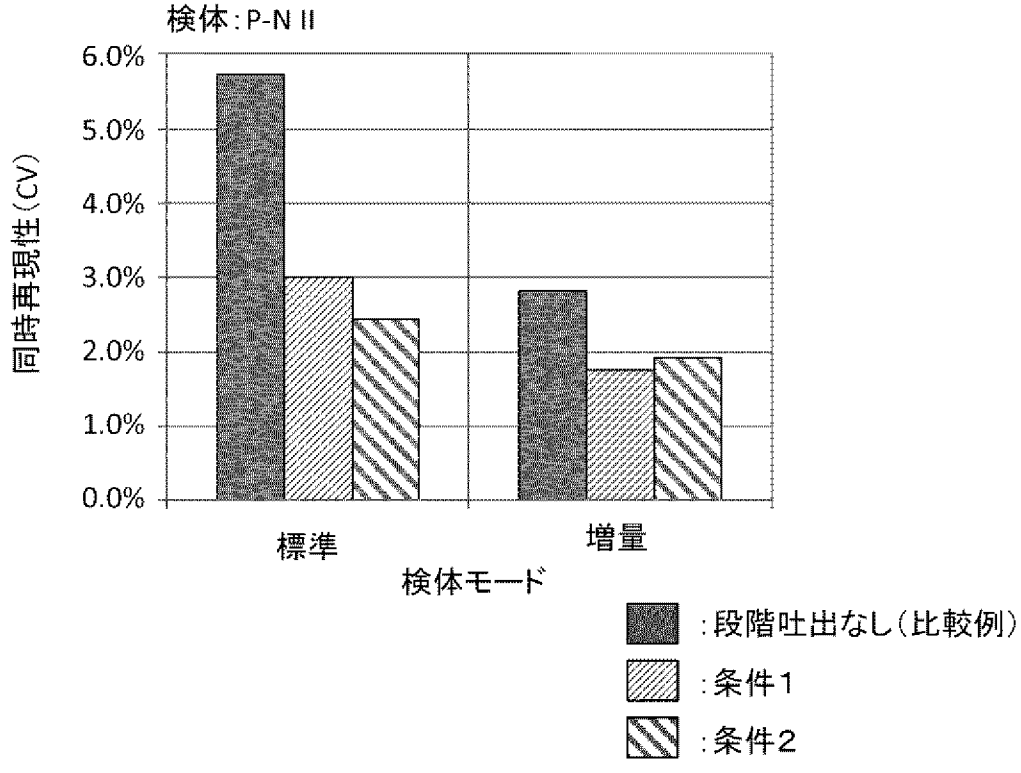
[図6]

図6


検体：P-N I
5.0%
4.0%
3.0%
2.0%
1.0%
0.0%
同時再現性（CV）
減量
標準
増量
検体モード
：段階吐出なし（比較例）
：条件1
：条件2

[図7]

図7


検体：P-N II
6.0%
5.0%
4.0%
3.0%
2.0%
1.0%
0.0%
同時再現性（CV）
標準
増量
検体モード
：段階吐出なし（比較例）
：条件1
：条件2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/009784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. G01N35/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. G01N35/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 63-66466 A (SHIMADZU CORPORATION) 25 March 1988, claims, page 3 (Family: none)	1, 5-7 2-4, 8
Y	JP 2015-132521 A (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 23 July 2015, paragraph [0040] (Family: none)	1, 5-7
Y	JP 7-239334 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 12 September 1995, paragraph [0034] & US 5555767 A, column 7, line 57 to column 8, line 13 & EP 670483 A2	1, 5-7
A	JP 2008-241508 A (FUJIFILM CORP.) 09 October 2008, examples, fig. 2 (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2019 (23.05.2019)	04 June 2019 (04.06.2019)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/009784

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0136251 A1 (ASTLE) 09 June 2011, entire text, all drawings (Family: none)	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／００９７８４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N35/10(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N35/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X A	JP 63-66466 A（株式会社島津製作所）1988.03.25, 特許請求の範囲、３ページ（ファミリーなし）	1,5-7 2-4,8
Y	JP 2015-132521 A（株式会社日立ハイテクノロジーズ）2015.07.23, 段落００４０（ファミリーなし）	1,5-7
Y	JP 7-239334 A（富士写真フイルム株式会社）1995.09.12, 段落００３４ & US 5555767 A, 第７欄５７行－第８欄１３行目 & EP 670483 A2	1,5-7

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２３．０５．２０１９	０４．０６．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　３０１１
多田　達也
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2008-241508 A（富士フイルム株式会社）2008.10.09, 実施例、図２（ファミリーなし）	1-8
A	US 2011/0136251 A1 (ASTLE) 2011.06.09, 全文全図（ファミリーなし）	1-8