

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7262472号
(P7262472)

(45)発行日 令和5年4月21日(2023.4.21)

(24)登録日 令和5年4月13日(2023.4.13)

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N 30/86 (2006.01)
G 0 1 N 30/72 (2006.01)
G 0 1 N 30/46 (2006.01)

G 0 1 N 30/86 T
G 0 1 N 30/86 Z
G 0 1 N 30/86 F
G 0 1 N 30/72 C
G 0 1 N 30/46 E

請求項の数 10 (全15頁)

(21)出願番号	特願2020-548052(P2020-548052)	(73)特許権者	501387839 株式会社日立ハイテク 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
(86)(22)出願日	令和1年7月24日(2019.7.24)	(74)代理人	110001829 弁理士法人開知
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/029082	(72)発明者	松岡 晋弥 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 株式会社日立ハイテク内
(87)国際公開番号	WO2020/059290	(72)発明者	杉目 和之 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 株式会社日立ハイテク内
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)	(72)発明者	海老原 大介 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 株式会社日立ハイテク内
審査請求日	令和4年2月7日(2022.2.7)	審査官	高田 亜希
(31)優先権主張番号	特願2018-178002(P2018-178002)		
(32)優先日	平成30年9月21日(2018.9.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 液体クロマトグラフを有する分析装置および液体クロマトグラフの分析方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料から測定対象物質を分離する分離カラムを有する液体クロマトグラフを複数備え、前記複数の液体クロマトグラフのうちの一つを選択する液体クロマトグラフ選択部と、前記液体クロマトグラフ選択部により選択された前記液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出して分析する検出器と、

前記複数の液体クロマトグラフ、前記液体クロマトグラフ選択部及び前記検出器を制御する制御部と、を備える液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのそれぞれが有する前記分離カラムの残使用可能回数を互いに比較し、前記残使用可能回数が少ない前記分離カラムを有する液体クロマトグラフを選択し、選択した前記液体クロマトグラフを優先的に使用するように前記液体クロマトグラフ選択部を制御することを特徴とする液体クロマトグラフを有する分析装置。

10

【請求項2】

請求項1に記載の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記液体クロマトグラフは、移動相液体を送液する移動相送液部と、前記試料を導入し、前記移動相送液部から送液された前記移動相液体により、前記導入された試料を溶液として前記分離カラムに送出する試料導入部と、前記移動相送液部からの送液圧力を測定する圧力計と、を有し、

前記制御部は、前記圧力計が測定した圧力と予め定めた基準圧力との差を算出し、算出

20

した前記差の値から前記残使用可能回数を算出することを特徴とする液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記制御部は、前記検出器が検出した前記測定対象物質の特定成分の保持時間基準値と、前記特定成分の予め定めた保持時間との差を算出し、算出した前記差の値から前記残使用可能回数を算出することを特徴とする液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 4】

請求項 1、2、3 のうちのいずれか一項に記載の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記複数の液体クロマトグラフは番号が付され、前記制御部は、前記複数の液体クロマトグラフが有する前記分離カラムのうち、残使用可能が同一となる分離カラムが存在する場合、前記液体クロマトグラフに付された番号が小さい番号の液体クロマトグラフを選択するように前記液体クロマトグラフ選択部を制御することを特徴とする液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 5】

請求項 1、2、3、4 のうちのいずれか一項に記載の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記検出器は、質量分析装置であることを特徴とする液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 6】

試料から測定対象物質を分離する分離カラムを有する液体クロマトグラフを複数備え、

前記複数の液体クロマトグラフのうちの一つを選択し、

前記選択した前記液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出器により検出して分析する液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフのそれぞれが有する前記分離カラムの残使用可能回数を互いに比較し、前記残使用可能回数が少ない前記分離カラムを有する液体クロマトグラフを選択し、選択した前記液体クロマトグラフを優先的に使用することを特徴とする液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記液体クロマトグラフは、移動相液体を送液する移動相送液部と、前記試料を導入し、前記移動相送液部から送液された前記移動相液体により、前記導入された試料を溶液として前記分離カラムに送出する試料導入部と、前記移動相送液部からの送液圧力を測定する圧力計と、を有し、

前記圧力計が測定した圧力と予め定めた基準圧力との差を算出し、算出した前記差の値から前記残使用可能回数を算出することを特徴とする液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 8】

請求項 6 に記載の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記検出器が検出した前記測定対象物質の特定成分の保持時間と、前記特定成分の予め定めた保持時間との差を算出し、算出した前記差の値から前記残使用可能回数を算出することを特徴とする液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 9】

請求項 6、7、8 のうちのいずれか一項に記載の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフは番号が付され、前記複数の液体クロマトグラフが有する前記分離カラムのうち、残使用可能回数が同一となる分離カラムが存在する場合、前記液体クロマトグラフに付された番号が小さい番号の液体クロマトグラフを選択することを特徴とする液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

請求項 6、7、8、9 のうちのいずれか一項に記載の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記検出器は、質量分析装置であることを特徴とする液体クロマトグラフの分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液体クロマトグラフを有する分析装置および液体クロマトグラフの分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

液体クロマトグラフ質量分析装置は、液体クロマトグラフの検出器として質量分析計を組み合わせた装置である。液体クロマトグラフによる物質の化学的構造による分離と、質量分析計による物質の質量による分離を組み合わせることで、類似する物質であってもその各成分を定性・定量することができる。この特長により、たとえば生体試料中の医薬品のように体内で代謝され多数の類似物質が混在しているような系においても目的物質の定性・定量が可能であり、臨床検査分野への応用が期待されている。

【0003】

臨床検査分野に液体クロマトグラフ質量分析装置を応用する場合の課題として、液体クロマトグラフによる分離に比較的時間が掛かるという問題がある。一例として、臨床検査分野で用いられる生化学自動分析装置では 3 . 6 秒に 1 サンプル、すなわち 1 時間あたり 1000 検体の測定を行うことができる装置が市販されている（非特許文献 1）。

【0004】

1 時間あたりに処理できる検体数をスループットと呼び、前述の生化学自動分析装置の例ではスループットは 1000 検体 / 時である。これに対し液体クロマトグラフの分離時間は、たとえば市販されているテストステロン（男性ホルモン）の測定キットでは、240 秒である。この測定キットを用いた場合のスループットは 15 検体 / 時となる。これは生化学自動分析装置のスループットの一例である 1000 検体 / 時と比較して、1 . 5 % のスループットに過ぎず、臨床検査室で検体を処理する上で課題となる。

【0005】

上記課題は具体的には、臨床検査室で一定時間内に測定可能な液体クロマトグラフ質量分析装置で測定される検体数が制限される、結果の報告に長時間を要する、多くの検体を処理するために多数の装置を導入する必要が生じ金銭的負担および装置設置スペースの増大を招く、といった点が挙げられる。

【0006】

このため、臨床検査分野に液体クロマトグラフ質量分析装置を応用するには、スループットを向上することが必要である。

【0007】

スループットを向上する方法の一つとして、単一の検査機器に液体クロマトグラフを複数設置し、複数の液体クロマトグラフから溶出される溶出液を順次切り替えながら質量分析計で測定する、という方法がある。このような構成の液体クロマトグラフ質量分析装置をマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置と呼ぶ。

【0008】

質量分析計（質量分析装置）は、液体クロマトグラフから溶出された溶出液のうち測定対象物質が含まれる時間帯のみを測定すればよい。このため、ひとつの測定に対し、質量分析計を使用する時間は数 10 秒程度である。仮に質量分析計での測定に必要な時間を 1 測定あたり 36 秒、液体クロマトグラフの分離に必要な時間を 144 秒（36 × 4）とした場合、液体クロマトグラフ装置が 4 構成あれば、各液体クロマトグラフからの溶出液を質量分析計が空き時間なく逐次的に処理でき、100 検体 / 時のスループットを得ることができる。

【0009】

10

20

30

40

50

マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置において、それぞれの液体クロマトグラフをストリームと呼ぶ。ストリームは少なくとも、送液ポンプと分離カラムから構成される。複数のストリームからの溶出液のうちの1つを選択して質量分析計に導入するための流路切り替えバルブが必要である。液体クロマトグラフへの試料導入装置は、ストリームごとに設けてもよいし、複数のストリームで共用してもよい。

【0010】

マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置として、例えば特許文献1では、複数の分離カラムを並列させ、移動相送液部からの流路を切替バルブによって切替えて使用する分離カラムを選択し、分離カラムの後段に設けた切替バルブによって単一の検出器に接続する構成が記載されている。

10

【0011】

特許文献1ではこのような構成によって目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の探索を高効率かつ正確に行うことができることを目的としている。

【0012】

また、特許文献2には、複数の分離カラムを、切替バルブを介して設置し、ひとつの分離カラムが寿命に達したときに、他の分離カラムに自動的に切り替わるようにすることで、多数の試料を連続して分析する方法について記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

20

【文献】特開2017-161335号公報
特開平6-324027号公報

【非特許文献】

【0014】

【文献】株式会社日立ハイテクノロジーズ発行、「LABOSPECT006自動分析装置およびその付属品」添付文書、2017年6月改訂、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(http://www.info.pmda.go.jp/download/md/PDF/530555/530555_08B2X10005000038_A_01_04.pdf)

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

液体クロマトグラフで用いる分離カラムは測定によってその性能が劣化するため、定期的な交換が必要である。

【0016】

マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置で、いずれかのストリームの分離カラムの交換が必要な状態になった場合、そのストリームは使用不可となる。しかし、他のストリームが使用可能であればマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置は検体の分析を継続することができる。

【0017】

40

また、マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置が他のストリームでの測定を継続し続けながら、分離カラムの交換が必要になったストリームの分離カラム交換が可能な構成になっていれば、当該ストリームの分離カラム交換を実施したのちに分析に使用するストリームとして復帰させることができる。

【0018】

臨床検査の分野では、測定依頼が来たときに測定が可能な態勢を維持することが重要であり、いずれかのストリームが使用不可になっても他のストリームを使用して装置稼働を継続できることは、マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置の極めて重要な利点である。

【0019】

50

しかしながら、マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置を用いても、複数のストリームが同じまたは近いタイミングで分離カラムの交換が必要になってしまうと、検体の分析が継続できず、スループットの大幅な低下や、装置停止を招く。

【0020】

このため、マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置の分離カラム交換タイミングをストリーム間で時間的に分散させることが必要となってくる。

【0021】

特許文献2に記載の技術は、ひとつの分離カラムが寿命に達したときに、健全な他の分離カラムに自動的に切り替わる技術である。

【0022】

しかしながら、特許文献2に記載の技術では、複数のストリームを使っているマルチストリーム構成の場合に、複数のストリームの分離カラムが同じまたは近いタイミングで寿命に達する場合には、切り替え可能な健全な分離カラムが存在しないため、検体の分析を継続することができない。

【0023】

また、特許文献2に記載の技術では、マルチストリーム構成の場合に、複数の分離カラムが寿命に達するタイミングをコントロールすることはできない。

【0024】

本発明の目的は、同じまたは近いタイミングで複数の分離カラムが寿命に達し、複数のストリームが同時に使用不可になることを回避し、スループットの大幅な低下や、装置停止を招くことを抑制可能な液体クロマトグラフを有する分析装置および液体クロマトグラフの分析方法を実現することである。

【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明は、上記目的を達成するため、次のように構成される。

【0026】

試料から測定対象物質を分離する分離カラムを有する液体クロマトグラフを複数備え、前記複数の液体クロマトグラフのうちの一つを選択する液体クロマトグラフ選択部と、前記液体クロマトグラフ選択部により選択された前記液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出して分析する検出器と、前記複数の液体クロマトグラフ、前記液体クロマトグラフ選択部及び前記検出器を制御する制御部と、を備える液体クロマトグラフを有する分析装置において、前記制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのそれぞれが有する前記分離カラムの残使用可能回数を互いに比較し、前記使用可能回数が少ない前記分離カラムを有する液体クロマトグラフを選択するように前記液体クロマトグラフ選択部を制御する。

【0027】

試料から測定対象物質を分離する分離カラムを有する液体クロマトグラフを複数備え、前記複数の液体クロマトグラフのうちの一つを選択する液体クロマトグラフ選択部と、前記液体クロマトグラフ選択部により選択された前記液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出して分析する検出器と、前記複数の液体クロマトグラフ、前記液体クロマトグラフ選択部及び前記検出器を制御する制御部と、を備える液体クロマトグラフを有する分析装置において、前記制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのそれぞれが有する前記分離カラムの残使用可能回数を互いに比較し、前記残使用可能回数が少ない前記分離カラムを有する液体クロマトグラフを選択し、選択した前記液体クロマトグラフを優先的に使用するように前記液体クロマトグラフ選択部を制御する。

【発明の効果】

【0028】

また、試料から測定対象物質を分離する分離カラムを有する液体クロマトグラフを複数備え、前記複数の液体クロマトグラフのうちの一つを選択し、

前記選択した前記液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出器

10

20

30

40

50

により検出して分析する液体クロマトグラフの分析方法において、前記複数の液体クロマトグラフのそれぞれが有する前記分離カラムの残使用可能回数を互いに比較し、前記残使用可能回数が少ない前記分離カラムを有する液体クロマトグラフを選択し、選択した前記液体クロマトグラフを優先的に使用する。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】本発明の一実施例を適用するマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置の最小の構成を示す図である。

【図2】サンプル導入機構の説明図である。

【図3】使用するストリームの判断フローチャートである。

10

【図4A】ストリームの使用状態と残使用回数とから使用するストリームを判断する方法を説明する表を示す図である。

【図4B】ストリームの使用状態と残使用回数とから使用するストリームを判断する方法を説明する表を示す図である。

【図4C】ストリームの使用状態と残使用回数とから使用するストリームを判断する方法を説明する表を示す図である。

【図4D】ストリームの使用状態と残使用回数とから使用するストリームを判断する方法を説明する表を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

20

以下、本発明を実施するための形態について、添付図面を参照しながら詳細に説明する。なお、各図において、共通する部分については同一の符号を付し、重複した説明を省略する。

【実施例】

【0031】

はじめに、図1を用いて、本発明の一実施例を適用するマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置の全体構成を説明する。一実施例においては、分析装置として質量分析装置を使用した場合の例である。

【0032】

図1は、本発明の一実施例を適用するマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置の最小の構成を示す図である。なお、本発明は、ストリームの数、追加のポンプ、追加のバルブ等の追加要素を含む構成も可能である。

30

【0033】

図1において、本発明の一実施例を適用したマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置は、後述するように、ストリーム1、ストリーム2、ストリーム3の3つのストリームを有する例である。各ストリームが液体クロマトグラフを構成する。

【0034】

マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置は、ストリーム1において、移動相液体(100a、100b)を送液するための移動相送液部101を備える。移動相送液部101は、ポンプを2つ備え(102a、102b)、2種類の異なる液体をそれぞれ指定した比率で送液し、ミキサ部103により混合して送液する。この機能はグラジエントと呼ばれ、液体クロマトグラフで一般に用いられている。移動相送液部は流路A104によって、サンプル導入切替バルブ105のひとつのポート(丸印の1)に接続される。流路A104には圧力計123が配置されている。

40

【0035】

サンプル導入切替バルブ105の別のポート(丸印の5)には、流路B106を介して、サンプル吸引ノズル107が接続されている。サンプル吸引ノズル107は図示していない駆動機構により、サンプル容器108内に挿入され、サンプル容器内のサンプル109を吸引する。サンプル109の吸引は、シリンジポンプなどのサンプル吸引部110で行う。サンプル吸引部110は流路C111を介してサンプル導入切替バルブ105のポ

50

ート（丸印の４）に接続される。

【 0 0 3 6 】

サンプル導入切替バルブ 1 0 5 のポート（丸印 3）とポート（丸印 6）の間にはサンプルループ 1 1 2 が接続されている。サンプルループ 1 1 2 は液体クロマトグラフに導入するサンプルの量を一定にするために用いられる。

【 0 0 3 7 】

サンプル吸引ノズル 1 0 7、サンプル導入切替バルブ 1 0 5 及びサンプル吸引部 1 1 0 により試料導入部が構成される。

【 0 0 3 8 】

サンプル導入切替バルブ 1 0 5 のポート（丸印 2）には、流路 D 1 1 3 を介して、試料から測定対象物質を分離する分離カラム 1 1 4 が接続される。分離カラム 1 1 4 の上流側に流路 D 1 1 3 が接続され、下流側に流路 E 1 1 5 が接続され、流路 E 1 1 5 を介して別の切替バルブである検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 のポート（丸印 1）に接続される。

10

【 0 0 3 9 】

図 1 中に示した点線内の構成要素を単一のストリームと定義し、これをストリーム 1（第 1 ストリーム）とする。

【 0 0 4 0 】

サンプル導入切替バルブ 1 0 5 は、6 つのポートを持ち、サンプル導入切替バルブ 1 0 5 の内部で隣接するポート同士が接続される。図 1 に示されている状態では、丸印 1 のポートと丸印 2 のポート、丸印 3 のポートと丸印 4 のポート、丸印 5 のポートと丸印 6 のポートが、それぞれ接続されている。サンプル導入切替バルブ 1 0 5 の切替えを行うと、図 1 に示した状態から、接続されるポートが丸印 2 のポートと丸印 3 のポート、丸印 4 のポートと丸印 5 のポート、丸印 6 のポートと丸印 1 のポートが、それぞれ接続された状態に切替わる。

20

【 0 0 4 1 】

始めに、図 1 に示したサンプル導入切替バルブ 1 0 5 の状態で、サンプル吸引ノズル 1 0 7 をサンプル容器 1 0 8 のサンプル 1 0 9 内に導入し、サンプル吸引部 1 1 0 が吸引動作を行うと、サンプル 1 0 9 が流路 B 1 0 6 を通ってサンプルループ 1 1 2 内に導入される。この状態から、サンプル導入切替バルブ 1 0 5 を切替えると、丸印 1 のポート、丸印 6 のポート、サンプルループ 1 1 2、丸印 3 のポート、丸印 2 のポートが接続される。移動相送液部 1 0 1 からは丸印 1 のポート側に向かって移動相が送液されている。

30

【 0 0 4 2 】

このため、サンプルループ 1 1 2 内に切り取られた（導入された）サンプル 1 0 9 が分離カラム 1 1 4 に導入される。

【 0 0 4 3 】

サンプル容器 1 0 8 は後述するサンプル導入機構により、所定のサンプルノズル吸引位置に移動することが可能である。

【 0 0 4 4 】

マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置では、上述したように、ストリームを複数設ける。ここでは、図 1 に一点鎖線内に示した構成をストリーム 2、二点鎖線内に示した構成をストリーム 3 の 3 つのストリームを設けている。よって、3 つのストリーム構成を例に説明をする。

40

【 0 0 4 5 】

ストリーム 2 とストリーム 3 の構成は、先に説明したストリーム 1 の構成と同一であるため、各構成要素の説明は省略する。

【 0 0 4 6 】

ストリーム 2 の分離カラム 1 1 7 の下流側（検出器導入ストリーム切替バルブ 1 1 6 側）は、流路 F 1 1 8 を介して、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 の丸印 3 のポートに接続される。検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 の丸印 2 のポートは、もう一

50

つの検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 の丸印 1 のポートに接続される。

【 0 0 4 7 】

ストリーム 3 の分離カラム 1 1 9 は、流路 G 1 2 0 を介して、検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 の丸印 3 のポートに接続される。検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 および B 1 2 2 は、それぞれ 4 つのポートを持ち、それぞれ隣接するポートと接続されている。検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 および B 1 2 2 により液体クロマトグラフ選択部が構成される。

【 0 0 4 8 】

検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 は、ストリーム 1 とストリーム 2 との間で、検出器 1 2 1 (質量分析装置) 側の検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 に送る側とドレインに送る側を切替える。検出器 1 2 1 は液体クロマトグラフから溶出された溶出液から測定対象物質を検出して分析する。

10

【 0 0 4 9 】

検出器 1 2 1 側の検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 は、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 から出てきた溶出液 (ストリーム 1 またはストリーム 2 からの溶出液) とストリーム 3 からの溶出液とを切替え、検出器 1 2 1 に送る溶出液を選択する。

【 0 0 5 0 】

検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 および B 1 2 2 を切替えることで、検出器 1 2 1 で測定されるストリームを切替えることができ、複数のストリーム 1、2、3 間で単一の検出器 1 2 1 を共有することができる。

20

【 0 0 5 1 】

スリーム 1 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 の丸印 1 のポートと、丸印 2 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 4 のポートとが接続される。また、スリーム 1 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 の丸印 1 のポートと、丸印 2 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 4 のポートとが接続される。

【 0 0 5 2 】

スリーム 2 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 の丸印 1 のポートと、丸印 4 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 2 のポートとが接続される。また、スリーム 2 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 の丸印 1 のポートと、丸印 2 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 4 のポートとが接続される。

30

【 0 0 5 3 】

スリーム 3 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6 の丸印 1 のポートと、丸印 4 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 2 のポートとが接続される。また、スリーム 3 からの溶出液が検出器 1 2 1 に送られる場合は、検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2 の丸印 1 のポートと、丸印 4 のポートとが接続されるとともに、丸印 3 のポートと丸印 2 のポートとが接続される。

【 0 0 5 4 】

検出器 1 2 1 には表示部 1 2 4 が接続されている。表示部 1 2 4 は、寿命となる分離カラムの交換の必要性等を表示する。

40

【 0 0 5 5 】

次に、サンプル容器 1 0 8 をサンプル吸引ノズルがサンプル 1 0 9 を吸引するための所定のサンプルノズル吸引位置に移動するサンプル導入機構 2 0 0 について図 2 を用いて説明する。図 2 は、サンプル導入機構の説明図である。

【 0 0 5 6 】

図 2 において、サンプルを導入し、測定を行うストリーム 1、2 または 3 は、測定項目や使用状況に応じて、サンプル導入機構 2 0 0 によって選択される。サンプル導入機構 2 0 0 は、サンプル容器 1 0 8 を保持するサンプル容器保持部 2 0 1 を複数持つサンプルディスク 2 0 2 を有する。

50

【 0 0 5 7 】

ストリーム 1 にサンプルを導入するストリーム 1 用サンプルノズル 1 0 7、ストリーム 2 にサンプルを導入するストリーム 2 用サンプルノズル 2 0 4、ストリーム 3 にサンプルを導入するストリーム 3 用サンプルノズル 2 0 5 が、サンプルディスク 2 0 2 の近辺に配置される。

【 0 0 5 8 】

ストリーム 1 用サンプルノズル 1 0 6、第 2 ストリーム 2 用サンプルノズル 2 0 4、ストリーム 3 用サンプルノズル 2 0 5 は、図に記載していない駆動機構により上下および回転動作ができる。

【 0 0 5 9 】

サンプルノズル 1 0 7、2 0 4 及び 2 0 5 は、いずれもサンプルディスク 2 0 2 のサンプル容器保持部 2 0 1 が設置された円周上の位置に、前述の上下および回転動作によりアクセス可能となるように設置される。サンプル導入機構 2 0 0 は、制御部 2 0 6 によって、所定のサンプルノズル吸引位置にサンプル容器 1 0 8 が移動するように制御される。制御部 2 0 6 は、液体クロマトグラフ（ストリーム 1、ストリーム 2、ストリーム 3）、液体クロマトグラフ選択部（1 1 6、1 2 2）、検出器 1 2 1 及び表示部 1 2 4 を制御する。

【 0 0 6 0 】

制御部 2 0 6 は、連続して測定される複数のサンプル 1 0 9 の測定項目測定順序である測定依頼情報、測定項目によって決まる使用すべきストリーム 1、2 または 3 の情報、現時点で使用可能なストリーム 1、2、3 の情報を判断基準として、当該サンプル 1 0 9 を送るべきストリーム 1、2 または 3 を判断する。

【 0 0 6 1 】

次に、本発明の一実施例の主要部である使用するストリームの判断方法について、図 3 と図 4 A、図 4 B、図 4 C、図 4 D を用いて説明する。図 3 は、使用するストリームの判断フローチャートである。また、図 4 A ~ 図 4 D は、ストリームの使用状態と残使用回数とから使用するストリームを判断する方法を説明する表を示す図である。制御部 2 0 6 は、図 3 に示したフローに基づいて、使用するストリームを判断し、サンプル導入機構 2 0 0、ストリーム 1 ~ 3、検出器導入ストリーム切替バルブ A 1 1 6、検出器導入ストリーム切替バルブ B 1 2 2、検出器 1 2 1、表示部 1 2 4 の動作を制御する。制御部 2 0 6 は、各ストリームの残使用回数を記憶している。

【 0 0 6 2 】

ここでは、図 1 で例示した、3 つのストリーム構成の場合を用いて説明する。本発明は、2 つ以上のストリームを持つマルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置に適用可能である。

【 0 0 6 3 】

はじめに、図 3 を用いて使用するストリームの判断方法を説明する。図 3 は、使用するストリームの判断方法のフローチャートである。

【 0 0 6 4 】

前提として、マルチストリーム液体クロマトグラフ質量分析装置は特定の時間（例えば 6 0 秒）をサイクルとして、1 サイクル内に 1 回のサンプル導入タイミングを持つ。測定はサイクルを単位として、測定項目によって使用するサイクル数が異なる。液体クロマトグラフで分離に要する時間が物質によって異なるためである。

【 0 0 6 5 】

制御部 2 0 6 は、当該サイクルで使用可能なストリームが 1 つ以上あるかどうかを判断する（ステップ S 1）。使用可能なストリームが 1 つも無い場合は、当該サイクルでのサンプル導入はスキップされる（ステップ S 3）。

【 0 0 6 6 】

この場合の例を、図 4 A に示す。図 4 A において、丸印はそのストリームは使用中であり、次の測定を開始できない状態であることを示す。次の測定を開始したいタイミングを 0 サイクル目とし、その前後のサイクルを - 1 サイクル目、+ 1 サイクル目、と定義する

10

20

30

40

50

。0サイクル目の時点で、ストリーム1、ストリーム2、ストリーム3のいずれも前の測定で使用されており、次の測定を開始することができない状態である。このため、0サイクル目での測定開始はできず、次のサイクル以降に次の測定開始タイミングが移される。

【0067】

次のサイクルである+1サイクル目では、ストリーム1が使用可能(三角印)であるため、ストリーム1を使って次の測定が開始される。

【0068】

ステップS1において、その時点のサイクルで使用可能なストリームが1つ以上あると判断した場合は、ステップS2において、当該サイクルで使用可能なストリームが1つのみであるか否かを判断する。当該サイクルで使用可能なストリームが1つのみである場合、その使用可能なストリームを使用する(ステップS5)。この場合の例を図4Bに示す。

10

【0069】

図4Bにおいて、0サイクル目で、次の測定に使用可能なストリームはストリーム1のみである(ストリーム1のみが三角印であり、ストリーム2、3は共に丸印である)。このため、0サイクル目で、ストリーム1を使って次の測定が開始される。

【0070】

ステップS2において、当該サイクルで使用可能なストリームが複数ある場合に、本発明の一実施例に特有な方法によって判断を行う。つまり、ステップS2において、当該サイクルで使用可能なストリームが複数ある場合は、ステップS4に進み、分離カラムの残使用回数が最少のストリームが複数あるかどうかを判断する。

20

【0071】

ステップS4において、分離カラムの残使用回数が最少であるストリームが複数の場合は、ステップS7に進み、そのうちのストリーム番号がもっとも小さいストリームを使用する。この場合の例を図4Cに示す。

【0072】

図4Cにおいて、0サイクル目で、使用可能なストリームはストリーム1とストリーム2の2つがある。ストリーム1は使用可能であり、次の測定を開始した場合を示している(三角印)。ストリーム2は使用可能であるが、次の測定が開始されていない場合を示している(黒い三角印)。この状態にて、次の測定を開始する前の段階(-1サイクル目)でのストリーム1とストリーム2の分離カラムの残使用回数を比較すると、ストリーム1とストリーム2のいずれも50回で同じである。この場合は、ストリーム番号の小さいほうであるストリーム1を使用して、次の測定を開始する(ステップS7)。

30

【0073】

ステップS4において、分離カラムの残使用回数が最少であるストリームが複数では無く1つだけの場合は、ステップS6に進み、その残使用回数が最少である分離カラムが接続されたストリームを使用する。この場合の例を図4Dに示す。

【0074】

図4Dにおいて、0サイクル目で使用可能なストリームは、ストリーム1とストリーム2の2つである。ストリーム1は使用可能であるが、次の測定が開始されていない場合を示している(黒い三角印)。ストリーム2は使用可能であり、次の測定を開始した場合を示している(三角印)。この状態にて、次の測定を開始する前の段階(-1サイクル目)での分離カラムの残使用回数を比較すると、ストリーム1は50回、ストリーム2は40回である。この場合は、本発明の一実施例による判断基準に従って、ストリーム2が選択され、ストリーム2を使って次の測定が開始される(ステップS6)。ストリーム1より残使用回数が少ないストリーム2を使用することにより、ストリーム2の残使用回数がさらに少なくなる。これにより、ストリーム2の寿命は、ストリーム1の寿命より早く達することになり、ストリーム1とストリーム2とが、同時期に寿命となることを回避することができる。

40

【0075】

残使用回数が同一の場合は、ストリーム番号が小さいストリームを使用するという判断

50

基準となっているので、ストリーム番号が小さいストリームが、早く寿命に達することになり、複数のストリームが同時期に寿命となることを回避することができる。

【0076】

分離カラムは測定に使用すると性能が劣化するため、一定の基準を設けて基準に達した場合は交換することが必要である。本発明においては、分離カラムがあと何回使うことができるかを、残使用回数と定義する。分離カラムの残使用回数は、使用可能回数、流路の圧力の上限值、液体クロマトグラムの保持時間の変動の限界等で定義することができる。上述した一実施例においては、使用可能回数によって残使用回数を定義する方法で説明した。

【0077】

分離カラムは使用していくうちに汚染等により圧力損失が増大する。このため例えば、圧力計123で測定する送液ポンプ(102a、102b)の流路の圧力は、分離カラムの使用回数が増加するとにつれて増大する。増大した流路の圧力の上限值を定めてこれに達するまで分離カラムを使用可能とする方法が、分離カラムの残使用回数を流路の圧力の上限值で規定する方法である。

【0078】

この場合、使用するストリームの判断では、その時点での圧力と、予め定めた許容圧力上限値(基準圧力)との差から残使用回数を算出し、許容圧力上限との差がもっとも小さい(残使用回数ももっとも小さい)ストリームを優先的に使用する。

【0079】

液体クロマトグラムの保持時間を分離カラムの残使用回数の基準として用いる方法では、測定対象物質の特定成分の保持時間の基準値を予め設定し、実際に検出した測定対象物質の特定成分の保持時間と保持時間時間基準値との差(乖離時間)に限界値を設定し、これを超えた場合に分離カラム寿命と判断する。この場合、保持時間の基準値との乖離時間をもっとも大きいストリームを優先的に使用する。これは、測定対象物質の特定成分の保持時間と保持時間時間基準値との差の値から残使用回数を算出し、残使用回数が少ないストリームを選択して使用することにより、実行することができる。

【0080】

液体クロマトグラムの保持時間は、検出器121が出力するデータにより判断可能であり、検出器121の出力は制御部206に供給され、制御部206が各ストリーム1、2、3における液体クロマトグラムの保持時間を判断し、使用するストリームを決定する。

【0081】

以上説明したとおり、本発明の一実施例によれば、複数のストリームが使用可能な場合に、残使用回数が少なく寿命までの期間が短い分離カラムを持つストリームを優先して使用することができる。ある時点で残使用回数が少なかった分離カラムを持つストリームは、本発明の一実施例による判断基準によってその後も使用される可能性が高くなるため、他のストリームに比べて先に寿命に達する可能性が高くなる。

【0082】

一方、他のストリームは、使用頻度が下がるため、一つのストリームが寿命に達した時点で残使用回数が残っている可能性が高くなる。

【0083】

これにより、マルチストリーム液体クロマトグラフにおいて、複数のストリームが同時、あるいは近い時期に寿命に達し、スループット低下や装置低下を起こすリスクを低減することができる。

【0084】

よって、本発明の一実施例によれば、同じまたは近いタイミングで複数の分離カラムが寿命に達し、複数のストリームが同時に使用不可になることを回避し、スループットの大規模な低下や、装置停止を招くことを抑制可能な液体クロマトグラフを有する分析装置および液体クロマトグラフの分析方法を実現することができる。

【0085】

10

20

30

40

50

なお、上述した例は、検出器 121 を質量分析装置とした例であるが、本発明は、検出器として質量分析装置を用いた例に限らず、紫外可視吸光光度計、電気化学測定検出器等も、検出器として使用可能である。

【0086】

本発明においては、検出器とは、測定対象物質の濃度を電圧や電流といった電気量に変換する素子を有する機器を言い、例えば、質量分析計（質量分析装置）、紫外可視吸光光度計、電気化学測定検出器等がある。

【0087】

また、複数のストリームを、グループ化し（例えば、ストリーム 1 と 2 のグループと、ストリーム 3 とに分ける）、グループ毎に寿命管理を行うことも可能である。例えば、ストリーム 1 と 2 とのグループにおいては、残使用回数を平均化し、ストリーム 3 を優先的に使用し、ストリーム 1 と 2 より早く寿命に達するように、ストリームの使用回数を制御することができる。このように制御すれば、選択した複数のストリームを平均的に使用しながら、全体のストリームがほぼ同時に寿命に達するという事態を回避することができる。

10

【0088】

また、上述と同様に、複数のストリームをグループ化し、グループ内のストリームは使用回数を平均化し、グループ間では、選択したグループのストリームの寿命が早く到達するように制御することも可能である。

【0089】

また、表示部 124 は、寿命となる分離カラムの交換の必要性等を表示することとしたが、図 4A ~ 図 4D に示した表を表示してもよい。

20

【0090】

また、2つのストリームを持つマルチストリーム液体クロマトグラフ装置に適用する場合は、ストリーム 1 とストリーム 2 として、ストリームに番号を付け、ストリーム 1 を優先的に先に使用するように動作制御すれば、ストリーム 1 がストリーム 2 により先に寿命に達するので、ストリーム 1 とストリーム 2 とが、ほぼ同時に寿命に達するという事態を回避することが可能である。

【符号の説明】

【0091】

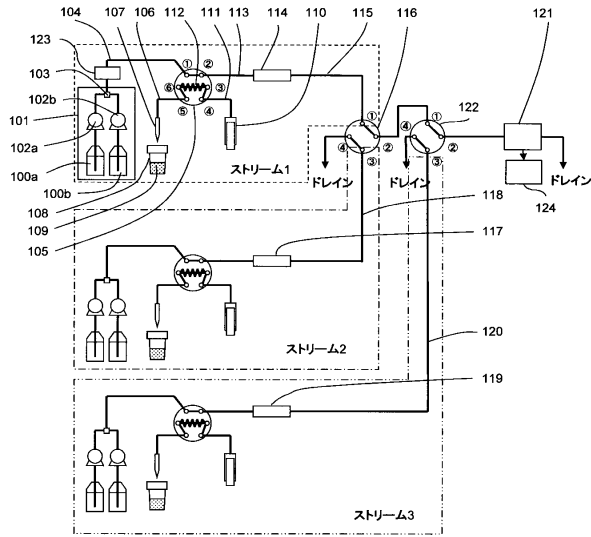
100a、100b・・・移動相液体、101・・・移動相送液部、102a、102b・・・ポンプ、103・・・ミキサ部、104・・・流路A、105・・・サンプル導入切替バルブ、106・・・流路B、107・・・サンプル吸引ノズル、108・・・サンプル容器、109・・・サンプル、110・・・サンプル吸引部、111・・・流路C、112・・・サンプルループ、113・・・流路D、114・・・分離カラム、115・・・流路E、116・・・検出器導入ストリーム切替バルブA、117・・・分離カラム、118・・・流路F、119・・・分離カラム、120・・・流路G、121・・・検出器、122・・・検出器導入ストリーム切替バルブB、123・・・圧力計、124・・・表示部、200・・・サンプル導入機構、201・・・サンプル容器保持部、202・・・サンプルディスク、204・・・ストリーム2用サンプルノズル、205・・・ストリーム3用サンプルノズル、206・・・制御部

30

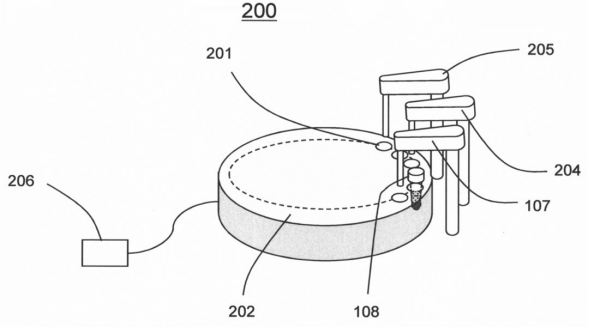
40

【図面】

【図 1】

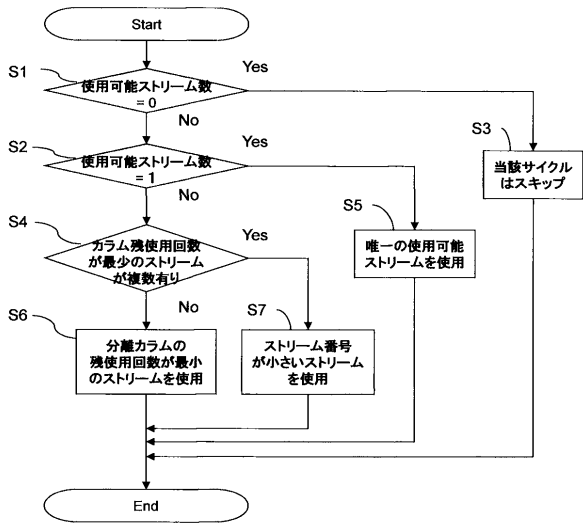


【図 2】



10

【図 3】



【図 4 A】

	サイクル			
	-1	0	+1	+2
ストリーム1	状態 ○	○	△	○
残使用回数	50	50	49	49
ストリーム2	状態 ○	○	○	○
残使用回数	40	40	40	40
ストリーム3	状態 ○	○	○	○
残使用回数	30	30	30	30

使用可ストリームがないため当該サイクルはスキップし次サイクル以降を使用する

20

30

40

50

【 図 4 B 】

		サイクル			
		-1	0	+1	+2
ストリーム1	状態	○	△	○	○
	残使用回数	50	49	49	49
ストリーム2	状態	○	○	○	○
	残使用回数	50	50	50	50
ストリーム3	状態	○	○	○	○
	残使用回数	30	30	30	30

使用可ストリームが1つのみなので、
唯一の使用可能ストリームである「ストリーム1」を使用する

【 図 4 C 】

		サイクル			
		-1	0	+1	+2
ストリーム1	状態	○	△	○	○
	残使用回数	50	49	49	49
ストリーム2	状態	○	▲	▲	▲
	残使用回数	50	50	50	50
ストリーム3	状態	○	○	○	○
	残使用回数	30	30	30	30

使用可ストリームが2つあり、残使用回数が同じなので
ストリーム番号が小さい「ストリーム1」を使用する

【 図 4 D 】

		サイクル			
		-1	0	+1	+2
ストリーム1	状態	○	▲	▲	▲
	残使用回数	50	50	50	50
ストリーム2	状態	○	△	○	○
	残使用回数	40	39	39	39
ストリーム3	状態	○	○	○	○
	残使用回数	30	30	30	30

使用可ストリームが2つあり、残使用回数異なるため、
残使用回数が少ない「ストリーム2」を使用する。
この場合、ストリーム2は残使用回数が優先して減るため、
使用回数を使い切る時期が他のストリームより早くなる

- ストリームが使用中であり、次の測定を開始することができない場合を表す
- △ ストリームが使用可であり、次の測定を開始した場合を表す
- ▲ ストリームが使用可であるが、次の測定が開始されていない場合を表す

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平06 - 324027 (JP, A)
特開2015 - 014539 (JP, A)
特開昭64 - 054350 (JP, A)
特開2004 - 163339 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 30/86 - 30/96
B01J 20/281 - 20/292
G01N 35/00 - 37/00
G01N 27/60 - 27/70
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)