

(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5月9日(09.05.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/087367 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/86 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/039817

(22) 国際出願日: 2017年11月2日(02.11.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: 株式会社島津製作所 (**SHIMADZU CORPORATION**) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).

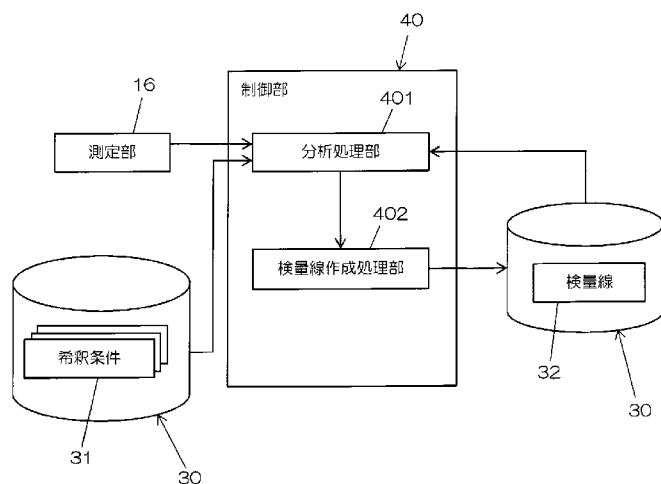
(72) 発明者: 松本 順一 (**MATSUMOTO, Junichi**); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 吉本 力, 外 (**YOSHIMOTO, Tsutomu et al.**); 〒5410059 大阪府大阪市中央区博労町3丁目4-15 心斎橋谷本ビル M E L O N国際特許事務所 Osaka (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, JP, 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,

(54) **Title:** ANALYSIS METHOD, CALIBRATION CURVE CREATION METHOD, AND COAGULATION ANALYZER

(54) 発明の名称: 分析方法、検量線の作成方法及び凝固分析装置



16 Measurement unit
31 Dilution condition
32 Calibration curve
40 Control unit
401 Analysis processing unit
402 Calibration curve creation processing unit

(57) **Abstract:** In the present invention, when a coagulation analyzer 1 is used to create a calibration curve, an analysis processing unit 401 carries out control such that analysis of a plurality of types of standard samples placed in a sample placement part 6 is started sequentially in ascending order of concentration. The analysis processing unit 401 calculates the coagulation time of each standard sample on the basis of measurement data input from a measurement unit 16. A calibration curve creation processing unit 402 creates a calibration curve expressing the relationship between the coagulation time and concentration on the basis of data for the coagulation times of the standard samples calculated by the analysis processing unit 401. As a result, it is possible to sequentially analyze the standard samples such that analysis is started earlier for a standard sample with a longer analysis time and later for a standard sample with a shorter analysis time. Thus, it is

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:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

possible to reduce the time until the completion of the analysis of all the standard samples and reduce the time until the calibration curve is created.

(57) 要約: 凝固分析装置 1 を用いて検量線を作成する際には、試料設置部 6 に設置されている複数種類の標準試料は、分析処理部 401 の制御によって、濃度の低い順に順次分析処理が開始される。分析処理部 401 は、測定部 16 から入力される測定データに基づいて、各標準試料の凝固時間を算出する。検量線作成処理部 402 は、分析処理部 401 が算出する各標準試料についての凝固時間のデータに基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する。そのため、分析時間が長い標準試料ほど先に分析処理を開始させ、分析時間が短い標準試料ほど後に分析処理を開始させるようにして、順次標準試料の分析処理を行うことができる。その結果、全ての標準試料の分析完了までの時間を短縮でき、検量線を作成するまでの時間を短縮できる。

明 細 書

発明の名称： 分析方法、検量線の作成方法及び凝固分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、血液中の血液凝固因子の異常の有無を調べる凝固分析装置、並びに、当該凝固分析装置を用いた分析方法及び検量線の作成方法に関するものである。

背景技術

[0002] 従来、被検者から採取された血液検体に試薬を導入して試料を調製し、この試料中の成分が凝固するまでの時間を計測することで、被検血液中の血液凝固因子の異常の有無を調べる凝固分析装置が利用されている。例えば、プロトロンビン時間を計測する際には試薬として組織トロンボプラスチンやカルシウム等を試薬として用い、プロトロンビン時間が基準値と比較して延長しているか否かを判定する。

凝固分析装置では、試料として、検体や標準試料が用いられる。凝固分析装置では、検体の分析動作の前に検量線が作成され、この作成された検量線を用いて、検体の分析が行われる。標準試料は、この検量線作成の際に用いられる（例えば、下記特許文献1参照）。

[0003] 凝固分析装置において検量線を作成する際は、まず、標準物質（例えば標準血漿）が異なる希釈条件で希釈され、検量線作成用の濃度の異なる標準試料が準備される。そして、これらの各濃度の標準試料について、試薬が導入され、各標準試料中の成分が凝固される。さらに、各濃度の標準試料についての測定データ（凝固時間のデータ）が取得され、このデータに基づいて検量線が作成される。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2014-194400号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 上記した従来の凝固分析装置での検量線作成方法では、検量線を作成する時間が長くなってしまい、その結果、全体の分析時間が長くなってしまいうことがあった。

[0006] 具体的には、従来の方法で検量線を作成する場合には、各濃度の標準試料に対して、希釈条件などの設定条件を設定した順序に基づいて順次測定データを取得（分析）していた。そして、全ての標準試料に対する測定データの取得（分析）が完了した後に、検量線が作成され、その後に検体に対する分析動作が開始される。

[0007] ここで、標準試料は、その中に含まれる血液凝固関連因子の濃度によって、測定データの取得完了までの時間（凝固時間を得るまでの時間）が異なる。凝固時間は、標準試料中の血液凝固因子の量が少なければ延長し、多ければ短縮する。そのため、設定条件の順序によっては、測定データの取得完了までの時間が長くなる血液凝固因子の濃度の薄い標準試料についてのデータ取得を後に行うことがある。その場合には、全ての濃度の標準試料に対する測定データの取得完了までの時間が長くなり、その結果、検量線の作成終了までの時間が長くなってしまう。

また、このような分析時間の長期化は、検量線作成時のみならず、通常の分析動作においても生じることがある。

[0008] 本発明は、上記実情に鑑みてなされたものであり、検量線を作成するまでの時間を短縮できる検量線の作成方法及び凝固分析装置を提供することを目的とする。

また、本発明は、分析時間を短縮できる分析方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] (1) 本発明に係る分析方法は、試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置を用いた分析方法である。前記分析方法は、分析ステップを含む。前記分析ステップでは、濃度が異なる複数の試料を、濃度が低い順に前

記凝固分析装置で順次分析する。

このような方法によれば、凝固分析装置を用いて試料の分析を行う際には、各濃度の試料に対して、濃度が低い順に順次分析される。

[0010] そのため、分析時間が長い試料ほど先に分析を開始させ、分析時間が短い試料ほど後に分析を開始させるようにして、順次試料の分析を行うことができる。

その結果、分析時間が長い試料に対する試薬の添加が終了し、凝固時間を計測している間に、分析時間が短い試料への試薬添加を行うため、全ての試料の分析完了までの時間を短縮できる。

[0011] (2) 本発明に係る検量線の作成方法は、試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置を用いた検量線の作成方法である。前記検量線の作成方法は、分析ステップと、検量線作成ステップとを含む。前記分析ステップでは、濃度が異なる複数の標準試料を、濃度が低い順に前記凝固分析装置で順次分析する。具体的には、まず濃度が異なる検量線作成用の標準試料それぞれに対し、各検査項目（プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノゲン（Fbg）など）に必要な試薬を順次添加し、その後、凝固するまでの時間をそれぞれ計測する。前記検量線作成ステップでは、前記分析ステップでの分析により得られた各濃度の標準試料の分析結果に基づいて、凝固するまでの時間と濃度との関係を表す検量線を作成する。

[0012] ここで、濃度が異なる検量線用の標準試料は、分注工程として、標準物質（例えば、標準血漿）と緩衝液との注入量を変えて、希釈倍率の異なる複数の異なる分注条件を設けて、分注工程のなかで複数の濃度の標準試料を作成しながら分析するようにしてもよいし、あらかじめ複数の濃度の標準試料を調製しておき、分注工程では同じ分注条件で分注しながら分析してもよい。

[0013] 通常、標準試料は、その濃度が低いほど分析完了までの時間（凝固時間を得るまでの時間）が長く、その濃度が高いほど分析完了までの時間（凝固時間を得るまでの時間）が短い。ここで、各濃度の標準試料に、順次、試薬を

添加していくが、試薬添加の工程は、標準試料の濃度によらず、検査項目ごとにほぼ同じ時間が必要であるが、試薬を添加してから凝固するまでの時間は標準試料の濃度に依存する。

[0014] 上記した方法によれば、凝固分析装置を用いて検量線を作成する際には、各濃度の標準試料に対して、濃度が低い順に順次分析される。そして、全ての濃度の標準試料の分析が完了した後、この分析結果に基づいて検量線が作成される。

[0015] そのため、分析時間が長い標準試料ほど先に分析を開始させ、分析時間が短い標準試料ほど後に分析を開始させるようにして、順次標準試料の分析を行うことができる。

その結果、分析時間が長い標準試料に対する試薬の添加が終了し、凝固時間を計測している間には、分析時間が短い標準試料への試薬添加を行うため、全ての標準試料の分析完了までの時間を短縮でき、検量線を作成するまでの時間を短縮できる。

なお、標準試料が血漿由来の試料である場合は、濃度には、血液凝固因子の濃度、及び、血液凝固因子の活性値（％）が含まれる。

[0016] （３）また、前記分析ステップでは、一定の時間間隔で標準試料の分析を順次開始してもよい。

[0017] このような方法によれば、複数の標準試料に対する分析を並行して行うことができるため、全ての標準試料の分析完了までの時間が長くなることを抑制できる。

[0018] （４）また、前記分析ステップでは、同一濃度の標準試料を前記凝固分析装置で複数回分析した後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の標準試料を前記凝固分析装置で複数回分析してもよい。

[0019] このような方法によれば、同一濃度の標準試料の測定結果を複数用いてより精度の高い分析を行うことができる。

[0020] （５）本発明に係る凝固分析装置は、試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置である。前記凝固分析装置は、分析処理部と、検量線作成

処理部とを備える。前記分析処理部は、濃度が異なる複数の標準試料を、濃度が低い順に順次分析する。前記検量線作成処理部は、前記分析処理部での分析により得られた各濃度の標準試料の分析結果に基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する。

[0021] (6) また、前記分析処理部は、一定の時間間隔で標準試料の分析を順次開始してもよい。

[0022] (7) また、前記分析処理部は、同一濃度の標準試料を複数回分析した後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の標準試料を複数回分析してもよい。

発明の効果

[0023] 本発明によれば、分析時間が長い標準試料ほど先に分析を開始させ、分析時間が短い標準試料ほど後に分析を開始させるようにして、順次標準試料の分析を行うことができる。そのため、全ての標準試料の分析完了までの時間を短縮でき、検量線を作成するまでの時間を短縮できる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]本発明の一実施形態に係る凝固分析装置を示した平面図である。

[図2]制御部及びその周辺の部材の電氣的構成を示したブロック図である。

[図3]制御部の制御動作を示したフローチャートである。

[図4]標準試料の分析処理が完了するまでの時間のイメージを示した図である。

発明を実施するための形態

[0025] 1. 凝固分析装置の全体構成

凝固分析装置1は、試料中の成分を凝固させて分析するための装置である。具体的には、凝固分析装置1を用いた分析により、血液中の血液凝固因子の異常の有無を調べることができる。凝固分析装置1では、試料として、検体（患者サンプル）、及び、検量線用の標準試料などが用いられる。凝固分析装置1には、検体及び標準試料を収容する複数の試料設置部6が円周上に配列された検体テーブル2と、試薬を収容する複数の試薬収容部8が円周上

に配列された試薬テーブル４とが設けられている。なお、この例では、検体として、例えば、血液由来の血漿が用いられる。また、この例では、標準試料として、例えば、標準血漿が用いられる。標準試料は、検量線作成に用いる。

試薬テーブル４は、平面形状が円形のテーブルであり、中心を軸に回転駆動され、任意の試薬収容部８を所定の試薬採取位置に配置することができる。

[0026] 検体テーブル２は、試薬テーブル４の外周を囲うテーブルであって、試薬テーブル４と同心円のテーブルである。検体テーブル２は、試薬テーブル４とは独立して回転駆動され、所望の試料設置部６を所定の検体採取位置に配置することができる。検体テーブル２の側方には、試料設置部６から検体を採取して搬送する検体アーム１０が設けられている。

[0027] 検体アーム１０は、先端部に検体の吸入と分注を行なう検体採取プローブ１１を保持しており、基端部の軸を中心に回転し、検体採取プローブ１１をその移動軌跡の円周上の所定の位置へ移動させることができる。検体アーム１０の近傍には、空のキュベット１２を搬送するキュベット搬送機構１４が設けられている。検体採取プローブ１１の移動軌跡上には、検体分注位置Ａが設けられている。キュベット搬送機構１４は、キュベット１２を検体分注位置Ａまで搬送するものである。検体分注位置Ａでは、この位置Ａまで搬送されてきたキュベット１２に対して、検体採取プローブ１１から、検体又は標準試料が分注される。

[0028] 検体テーブル２及び試薬テーブル４の近傍には、測定部１６が設けられている。測定部１６は、複数の透過光測定部１８と、複数の散乱光測定部２０とを備えている。透過光測定部１８及び散乱光測定部２０は、共通の円弧を描くように一列に並んで配置されている。透過光測定部１８及び散乱光測定部２０のそれぞれは、検体を収容したキュベット１２を設置する測定ポート（図示せず）を備えている。

透過光測定部１８では、測定ポートに設置されたキュベット１２に対して

光を照射し、その透過光の強度を測定する。

散乱光測定部 20 では、測定ポートに設置されたキュベット 12 に対して光を照射し、その散乱光の強度を測定する。

[0029] 透過光測定部 18 及び散乱光測定部 20 が描く円弧の中心には、中心軸 21 が設けられている。また、中心軸 21 には、キュベット搬送アーム 22 及び試薬アーム 24 のそれぞれが回転可能に設けられている。キュベット搬送アーム 22 及び試薬アーム 24 のそれぞれは、駆動力が付与されることにより互いに独立して回転する。

[0030] キュベット搬送アーム 22 の先端部には、キュベット 12 を把持するキュベット保持部（図示せず）が設けられている。検体分注位置 A は、検体アーム 10 の先端の検体採取プローブ 11 の移動軌跡上であると同時にキュベット搬送アーム 22 先端部のキュベット保持部の移動軌跡上でもある。キュベット搬送アーム 22 は、キュベット 12 を検体分注位置 A で保持して任意の散乱光測定部 20、又は、攪拌位置 B へ搬送する。

[0031] 試薬アーム 24 の先端部には、2つの試薬採取プローブ 25 a, 25 b が設けられている。試薬アーム 24 は、試薬採取プローブ 25 a, 25 b を試薬テーブル 4 上の所定の試薬採取位置へ移動させ、試薬テーブル 4 の回転との組合せにより任意の試薬を試薬採取プローブ 25 a, 25 b で採取する。試薬アーム 24 は、試薬を採取した試薬採取プローブ 25 a, 25 b を任意の散乱光測定部 20、又は、攪拌位置 B に設置されたキュベット 12 の位置へ移動させ、キュベット 12 に試薬を分注する。

[0032] 凝固分析装置 1 において検体（血漿）の分析が行われる場合には、まず、標準試料（標準血漿）についての測定が行われる。そして、標準試料についての測定データに基づいて分析が行われて（凝固時間が算出されて）、検量線が作成される。次いで、検体についての分析が行われる。この検体についての分析において、作成された検量線を用いて検体の異常有無を判定する。

[0033] 具体的には、まず、標準試料（キャリブレーション）が試料設置部 6 にセット（設置）される。そして、キュベット搬送機構 14 によって、空のキュベッ

ト 1 2 が検体分注位置 A まで搬送される。また、検体アーム 1 0 によって、試料設置部 6 から標準試料が採取され、検体分注位置 A のキュベット 1 2 に分注される。この際に、所定の濃度となるように設定された条件（希釈条件）に従って標準試料が希釈される。例えば、希釈液は、試料設置部 6 に設置されており、まず、検体アーム 1 0 により試料設置部 6 から希釈液が吸引保持され、さらに、検体アーム 1 0 により試料設置部 6 から標準試料が採取され、これらがキュベット 1 2 に分注される。なお、希釈液は、試料設置部 6 ではなく、検体アーム 1 0 の先端の検体採取プローブ 1 1 の移動軌跡上に配置されていてもよい。

[0034] 次いで、検体分注位置 A に位置するキュベット 1 2 は、キュベット搬送アーム 2 2 によって、散乱光測定部 2 0 の測定ポートに設置される。次いで、試薬アーム 2 4 によって、所定の試薬収容部 8 から試薬が採取され、散乱光測定部 2 0 の測定ポートに配置されるキュベット 1 2 に分注される。

[0035] 散乱光測定部 2 0 の測定ポートでは、標準試料に対して試薬が導入されることで、標準試料中の成分の凝固が始まる。そして、この状態で、散乱光測定部 2 0 において、キュベット 1 2 に対して光が照射され、その散乱光の強度が測定される。

[0036] そして、凝固分析装置 1 では、散乱光測定部 2 0（測定部 1 6）で得られた測定データに基づいて検量線が作成される（後述する）。また、試料設置部 6 にセットされている検体に対して、標準試料の測定の場合と同様にして、測定部 1 6 において測定データが取得される。そして、その測定データ、及び、作成された検量線に基づいて、検体の分析が行われる。

[0037] 2. 制御部及びその周辺の部材の電氣的構成

図 2 は、制御部 4 0 及びその周辺の部材の電氣的構成を示したブロック図である。

凝固分析装置 1 は、上記した測定部 1 6 に加えて、記憶部 3 0 及び制御部 4 0 などを備えている。

[0038] 記憶部 3 0 は、ROM（Read Only Memory）、RAM（Random Access Mem

ory) 及びハードディスクなどにより構成されている。記憶部 30 は、複数の希釈条件データ 31 と、検量線データ 32 とを記憶している。

[0039] 希釈条件データ 31 は、標準試料を希釈する条件（濃度）のデータである。

検量線データ 32 は、制御部 40（検量線作成処理部 402）で作成される検量線のデータである。

[0040] 制御部 40 は、例えば、CPU（Central Processing Unit）を含む構成である。制御部 40 には、測定部 16 及び記憶部 30 などが電氣的に接続されている。制御部 40 は、CPU がプログラムを実行することにより、分析処理部 401 及び検量線作成処理部 402 などとして機能する。

[0041] 分析処理部 401 は、測定部 16 からの信号、及び、記憶部 30 に記憶されている希釈条件データ 31 に基づいて、標準試料の分析処理を行う（標準試料についての凝固時間を算出するための各種処理を行う）。また、分析処理部 401 は、測定部 16 からの信号、及び、記憶部 30 に記憶されている検量線データ 32 に基づいて、検体の分析処理を行う。なお、図示しないが、記憶部 30 には、検体の分析条件が記憶されており、分析処理部 401 は、検体の分析処理の際には、この分析条件に基づいて処理を行う。

検量線作成処理部 402 は、分析処理部 401 による標準試料の分析結果（標準試料の凝固時間の情報）に基づいて、検量線を作成する処理を行う。

[0042] 3. 制御部による制御動作

図 3 は、制御部 40 の制御動作を示したフローチャートである。

凝固分析装置 1 では、上記したように、検体の分析動作を行う前に検量線が作成される。そして、その検量線を用いて検体の分析が行われる。

[0043] 凝固分析装置 1 において検量線を作成するに際して、ユーザは、まず、標準試料を試料設置部 6 に設置する。

[0044] また、ユーザは、図示しない操作部を操作して、検量線を作成するのに用いる濃度と、それぞれの濃度に対応する標準試料の希釈条件、及び、希釈した標準試料の分析回数（希釈して分析する回数）を設定する。これらの入力

されたデータが希釈条件データ 31 として記憶部 30 に格納される。なお、この例では、ユーザは、分析回数を複数回として設定する。

[0045] そして、分析処理部 401 は、記憶部 30 に記憶されている希釈条件データ 31 のうち、最も濃度が低い希釈条件を選択する（ステップ S101）。そして、分析処理部 401 は、その選択した希釈条件に基づいて分析処理を開始する（ステップ S102：分析ステップ）。

[0046] 具体的には、分析処理部 401 の制御によって、検体アーム 10 が動作されて、選択された試料設置部 6 から希釈液及び標準試料が採取され、その標準試料が検体分注位置 A に位置する空のキュベット 12 に分注され、希釈条件の濃度となるように標準試料が希釈される。次いで、分析処理部 401 の制御によって、キュベット搬送アーム 22 が動作されて、検体分注位置 A に位置するキュベット 12 が、散乱光測定部 20 の測定ポートに設置される。さらに、分析処理部 401 の制御によって、試薬アーム 24 が動作されて、所定の試薬収容部 8 から試薬が採取され、その試薬が散乱光測定部 20 の測定ポートに配置されるキュベット 12 に分注される。

[0047] 散乱光測定部 20 の測定ポートでは、標準試料に対して試薬が導入されることで、標準試料中の特定の成分（血液凝固成分）が凝固する。そして、この状態で、散乱光測定部 20（測定部 16）において、キュベット 12 に対して光が照射され、その透過光の強度が測定される。分析処理部 401 は、測定部 16 から入力される測定データに基づいて、標準試料中の特定の成分の凝固時間を算出する。

上記のステップ S102 で分析処理が開始されると、このような動作が行われる。そして、このような分析処理は、一定時間間隔で順次開始される。

[0048] 具体的には、上記のステップ S102 で、標準試料について分析処理が開始された後、一定時間が経過すると（ステップ S103 で YES）、分析処理部 401 によって、設定された分析回数だけ分析が完了したか否かが判定される。なお、ステップ S103 における一定時間は、例えば、9 秒であり、各標準試料の分析時間よりも短い時間である。

[0049] そして、設定された分析回数だけ分析が完了していない場合には（ステップS 1 0 4 でN O）、分析処理部4 0 1 は、選択された希釈条件で再度上記した分析処理を開始する（ステップS 1 0 5）。そして、分析処理部4 0 1 は、上記動作（ステップS 1 0 3～ステップS 1 0 5）を繰り返す。

[0050] 設定された分析回数だけ分析が完了すると（ステップS 1 0 4 でY E S）、分析処理部4 0 1 によって、記憶部3 0 に記憶されている希釈条件データ3 1 において、上記で選択された希釈条件の濃度よりも高い濃度の希釈条件があるか否かが判定される。

[0051] そして、記憶部3 0 の希釈条件データ3 1 において、上記で選択された希釈条件の濃度よりも高い濃度の希釈条件がある場合には、（ステップS 1 0 6 でY E S）、分析処理部4 0 1 は、上記で選択された希釈条件の次に高い濃度の希釈条件を選択する（ステップS 1 0 7）。

そして、分析処理部4 0 1 は、上記動作（ステップS 1 0 2～ステップS 1 0 7）を繰り返す。

[0052] すなわち、凝固分析装置1 では、同一濃度の複数の標準試料について順次分析処理が開始された後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の複数の標準試料について順次分析処理が開始される。換言すれば、同一濃度の標準試料について分析処理が複数回開始された後、さらに高い濃度である同一濃度の標準試料について分析処理が複数回開始される。

[0053] ステップS 1 0 6 で、記憶部3 0 の希釈条件データ3 1 において、上記動作で選択した希釈条件よりも高い濃度の希釈条件がない場合（全ての希釈条件が既に選択されている場合）には（ステップS 1 0 6 でN O）、検量線作成処理部4 0 2 によって、検量線が作成される（ステップS 1 0 8：検量線作成ステップ）。

[0054] 具体的には、検量線作成処理部4 0 2 は、分析処理部4 0 1 が算出する各濃度の各標準試料（各濃度の標準試料）についての凝固時間のデータ（分析結果）に基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する。作成された検量線は、記憶部3 0 に検量線データ3 2 として格納される。

そして、凝固分析装置 1 において、検体の分析動作が行われる際には、記憶部 30 に記憶されている検量線データ 32 が用いられる。具体的には、凝固分析装置 1 では、検体の成分が凝固するまでの時間を算出するとともに、検量線データ 32 を用いることで、被検血液中の血液凝固因子の異常の有無を調べることができる。

[0055] このように、凝固分析装置 1 では、まず、標準試料（標準血漿）が準備され、設定された希釈条件に基づいて標準試料が希釈されて、濃度の異なる複数の標準試料が生成される。また、各濃度の標準試料に対して試薬が注入されて、凝固時間が算出される。このとき、標準試料の濃度が低い順となるように測定される。そして、検量線が作成される。

なお、複数濃度の標準試料が予め準備され、試料設置部 6 に設置されてもよい。そして、これらの標準試料が、濃度の低い順に、散乱光測定部 20 の測定ポートに配置されて試薬が導入され、標準試料中の特定成分の凝固時間が算出されてもよい。

[0056] 4. 分析処理が完了するまでの経過時間

図 4 は、標準試料の分析処理が完了するまでの時間のイメージを示した図である。図 4 では、凝固分析装置 1 において、下記表 1 に示す希釈条件で標準試料を希釈した場合の分析処理に要する時間を示している。

[0057] [表1]

分注条件(検体量／緩衝液量, μL)			
分注条件	1	2	3
PT	50/0	25/25	12.5/32.5
Fbg	10/90	20/80	5/95

[0058] 上記表 1 では、PT（プロトロンビン時間）についての検量線を作成する場合には、条件 1 として、検体量を $50\mu\text{L}$ とし、緩衝液量を $0\mu\text{L}$ とし、標準試料を希釈し、条件 2 として、検体量を $25\mu\text{L}$ とし、緩衝液量を $25\mu\text{L}$ とし、標準試料を希釈し、条件 3 として、検体量を $12.5\mu\text{L}$ とし、

緩衝液量を 32.5 μ L として標準試料を希釈することを表している。また、Fbg（フィブリノゲン）についての検量線を作成する場合には、条件 1 として、検体量を 10 μ L とし、緩衝液量を 90 μ L として標準試料を希釈し、条件 2 として、検体量を 20 μ L とし、緩衝液量を 80 μ L として標準試料を希釈し、条件 3 として、検体量を 5 μ L とし、緩衝液量を 95 μ L として標準試料を希釈することを表している。

[0059] なお、この例では、PT についての検量線を作成する場合、及び、Fbg についての検量線を作成する場合の両方で同じ標準試料（標準血漿）を用いるが、これらの場合で別々の標準試料（標準血漿）を用いてもよい。

下記表 2 には、上記表 1 の各条件で標準試料の分析処理を行った場合の処理に要する時間が表されている。

[0060] [表2]

凝固時間(秒)			
分注条件	1	2	3
PT	12.2	17.4	26.6
Fbg	10.4	6.2	19.9

[0061] 表 2 から、希釈された標準試料は、その濃度が低いほど分析完了までの時間（凝固時間）が長く、その濃度が高いほど分析完了までの時間（凝固時間）が短いことが確認できる。

[0062] 図 4 では、従来のように、分析条件の順に標準試料の分析処理を開始した場合（a）と、本発明のように、濃度の低い順に標準試料の分析処理を開始した場合（b）とにおいて、分析処理が完了するまでの時間のイメージを示している。なお、図 4 では、便宜上、PT（プロトロンビン時間）についての検量線を作成する場合の条件（上記の PT についての条件 1～3）に基づいて標準試料を希釈した場合のみを示しているが、Fbg（フィブリノゲン）についての検量線を作成する場合の条件（上記の Fbg についての条件 1～3）に基づいて標準試料を希釈した場合であっても、同様の結果を得るこ

とができる。

[0063] 図4から、分析条件の順に標準試料の分析処理を開始した場合（a）には、濃度の低い標準試料の分析処理（条件3）を後に開始すると、全体として分析処理が完了するまでの時間 t_1 が長くなることが確認できる。

[0064] そして、図4から、濃度の低い順に標準試料の分析処理を開始した場合（b）には、全体として分析処理が完了するまでの時間 t_2 が短くなることが確認できる。具体的には、時間 t_2 は、時間 t_1 に比べて t_3 だけ短くなることが確認できる。すなわち、図4からは、濃度の低い順（条件3→条件2→条件1の順）に標準試料の分析処理を順次開始することにより、濃度に関わらず標準試料の分析処理を順次開始する場合に比べて、分析処理が完了するまでの時間が短縮されることが確認できる。

[0065] なお、上記した検量線の作成方法における分析処理（検量線作成以外の処理）を、通常の実験動作の際に行ってもよい。すなわち、患者サンプル（検体）を複数の希釈条件で測定して分析する場合のように、濃度が異なる複数の試料（検体）を分析する場合において、ステップS101～S107までの処理を行ってもよい。

[0066] このようにすれば、通常の実験動作において、各濃度の試料（検体）に対して、濃度が低い順に順次分析を行うことができる。そして、分析時間が長い試料（検体）ほど先に分析を開始させ、分析時間が短い試料（検体）ほど後に分析を開始させるようにして、順次試料（検体）の分析を行うことができる。

[0067] そのため、通常の実験動作において、分析時間が長い試料（検体）に対する試薬の添加が終了し、凝固時間を計測している間に、分析時間が短い試料（検体）への試薬添加を行うため、全ての試料の分析完了までの時間を短縮できる。

[0068] 5. 作用効果

（1）本実施形態では、凝固分析装置1を用いて検量線を作成する際には、分析処理部401の制御によって、図4の（b）で示すように、各濃度の標

準試料に対して、濃度が低い順に順次分析が開始される（ステップS 1 0 2：分析ステップ）。分析処理部4 0 1は、測定部1 6から入力される測定データに基づいて、各濃度の標準試料中の特定の成分の凝固時間を算出する。検量線作成処理部4 0 2は、分析処理部4 0 1が算出する各濃度の標準試料についての特定成分の凝固時間のデータ（分析結果）に基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する（ステップS 1 0 8：検量線作成ステップ）。

[0069] そのため、分析時間が長い標準試料ほど先に分析処理を開始させ、分析時間が短い標準試料ほど後に分析処理を開始させるようにして、順次標準試料の分析処理を行うことができる。

その結果、分析時間が長い標準試料の凝固時間の間に、分析時間が短い標準試料への試薬添加を行うため、全ての標準試料の分析完了までの時間を短縮でき、検量線を作成するまでの時間を短縮できる。

[0070] （2）また、本実施形態では、分析処理部4 0 1による分析処理の開始は、一定の時間間隔で順次開始される（ステップS 1 0 3）。

そのため、複数種類の標準試料に対する分析を並行して行うことができるため、全ての標準試料の分析完了までの時間が長くなることを抑制できる。

[0071] （3）また、本実施形態では、同一濃度の複数の標準試料について順次分析処理が開始された後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の複数の標準試料について順次分析処理が開始される。換言すれば、同一濃度の標準試料について分析処理が複数回開始された後、さらに高い濃度である同一濃度の標準試料について分析処理が複数回開始される。

そのため、同一濃度の標準試料を複数用いてより精度の高い分析を行うことができる。

[0072] 6. 変形例

以上の実施形態では、検量線作成処理部4 0 2によって作成される検量線として、P T（プロトロンビン時間）についての検量線、及び、F b g（フィブリノゲン）についての検量線を例に挙げた。しかし、検量線作成処理部

4 0 2 によって作成される検量線は、A P T T（活性化部分トロンボプラスチン時間）などのその他の指標についての検量線であってもよい。

符号の説明

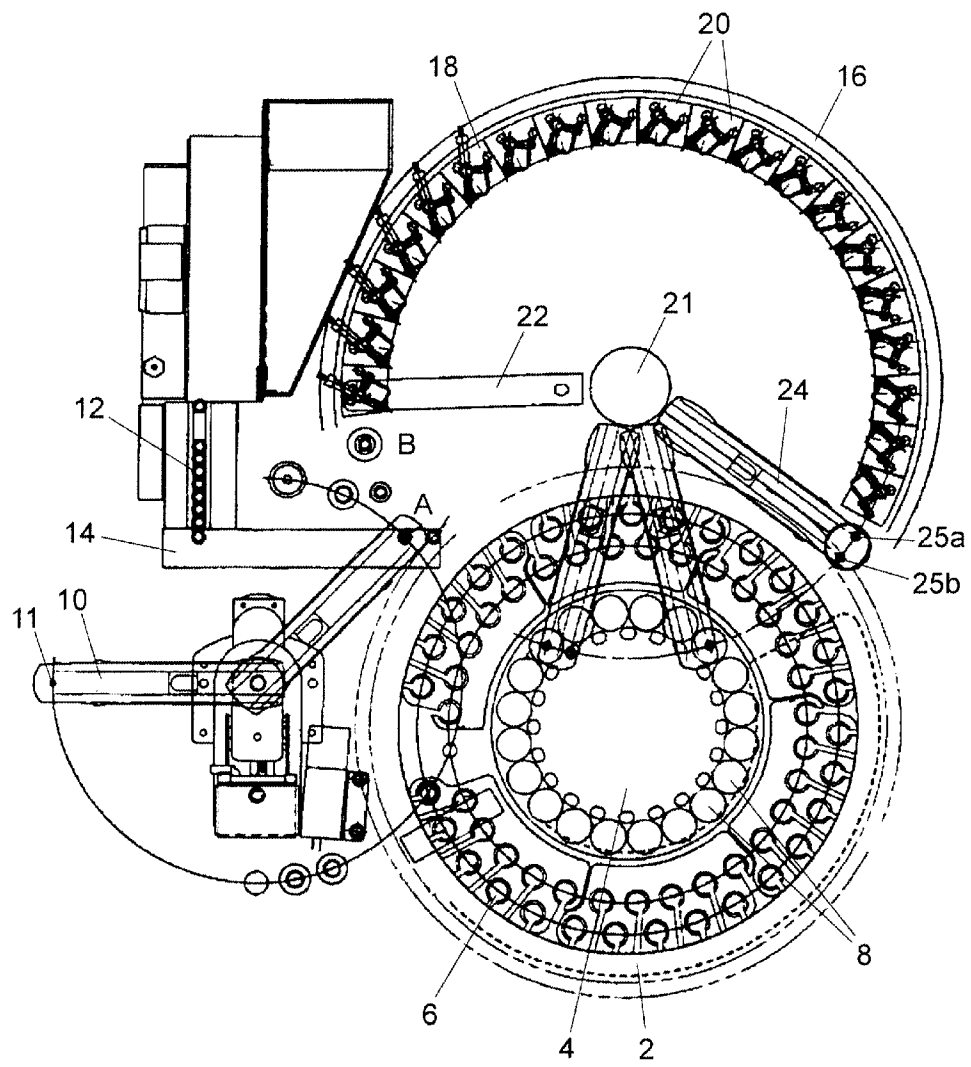
[0073]	1	凝固分析装置
	6	試料設置部
	4 0	制御部
	4 0 1	分析処理部
	4 0 2	検量線作成処理部

請求の範囲

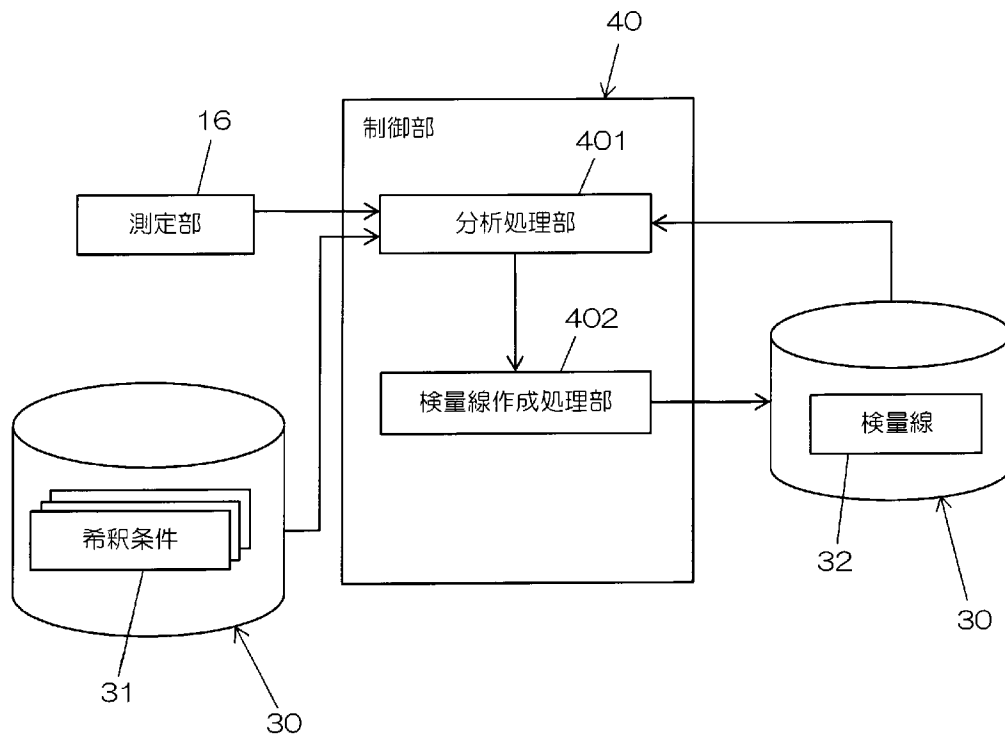
- [請求項1] 試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置を用いた分析方法であって、
濃度が異なる複数の試料を、濃度が低い順に前記凝固分析装置で順次分析する分析ステップを含むことを特徴とする分析方法。
- [請求項2] 試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置を用いた検量線の作成方法であって、
濃度が異なる複数の標準試料を、濃度が低い順に前記凝固分析装置で順次分析する分析ステップと、
前記分析ステップでの分析により得られた各濃度の標準試料の分析結果に基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する検量線作成ステップとを含むことを特徴とする検量線の作成方法。
- [請求項3] 前記分析ステップでは、一定の時間間隔で標準試料の分析を順次開始することを特徴とする請求項2に記載の検量線の作成方法。
- [請求項4] 前記分析ステップでは、同一濃度の標準試料を前記凝固分析装置で複数回分析した後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の標準試料を前記凝固分析装置で複数回分析することを特徴とする請求項2に記載の検量線の作成方法。
- [請求項5] 試料中の成分を凝固させて分析するための凝固分析装置であって、
濃度が異なる複数の標準試料を、濃度が低い順に順次分析する分析処理部と、
前記分析処理部での分析により得られた各濃度の標準試料の分析結果に基づいて、凝固時間と濃度との関係を表す検量線を作成する検量線作成処理部とを備えることを特徴とする凝固分析装置。
- [請求項6] 前記分析処理部は、一定の時間間隔で標準試料の分析を順次開始することを特徴とする請求項5に記載の凝固分析装置。
- [請求項7] 前記分析処理部は、同一濃度の標準試料を複数回分析した後、これらの標準試料よりも濃度が高い同一濃度の標準試料を複数回分析する

ことを特徴とする請求項 5 に記載の凝固分析装置。

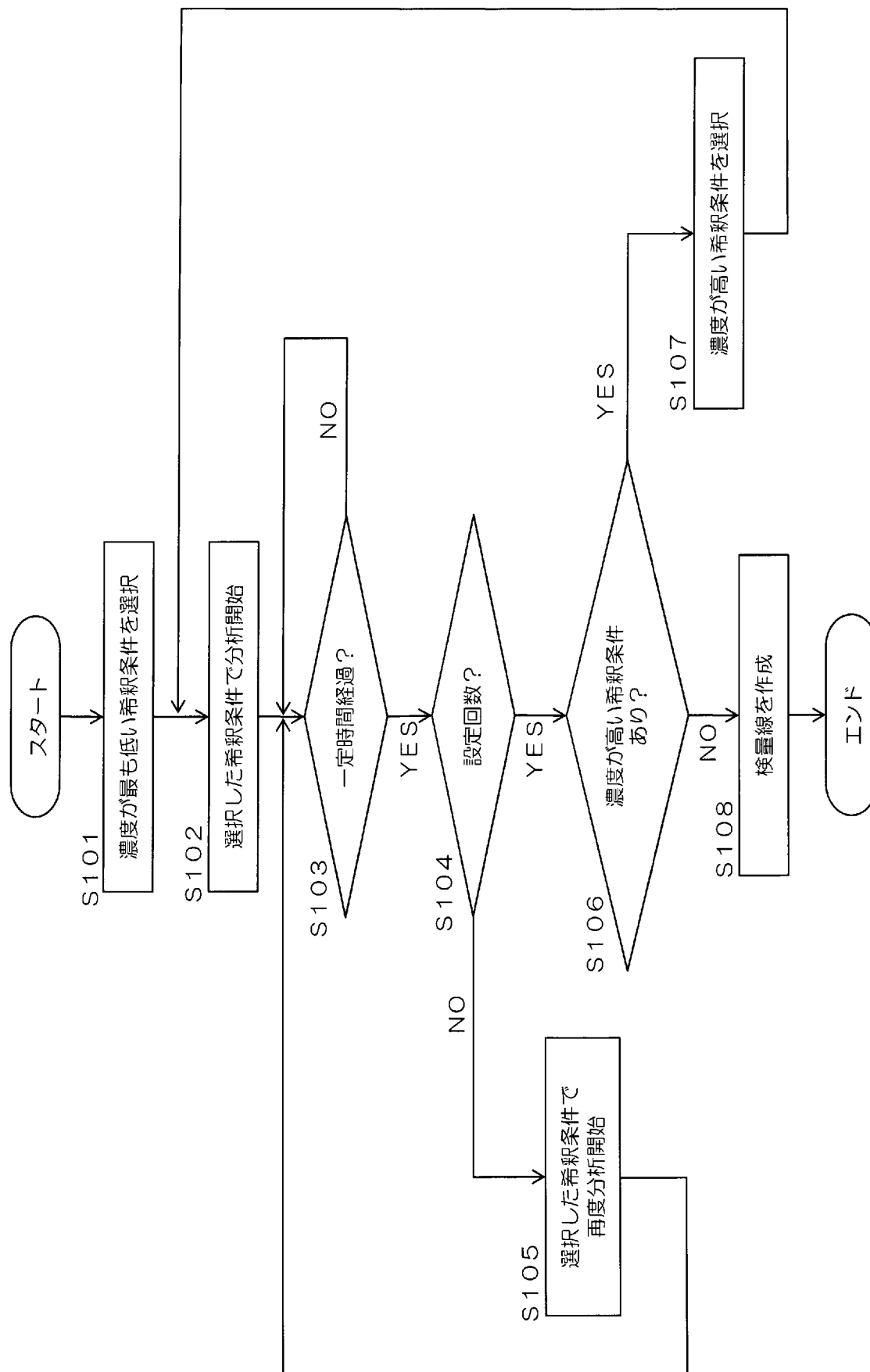
[図1]



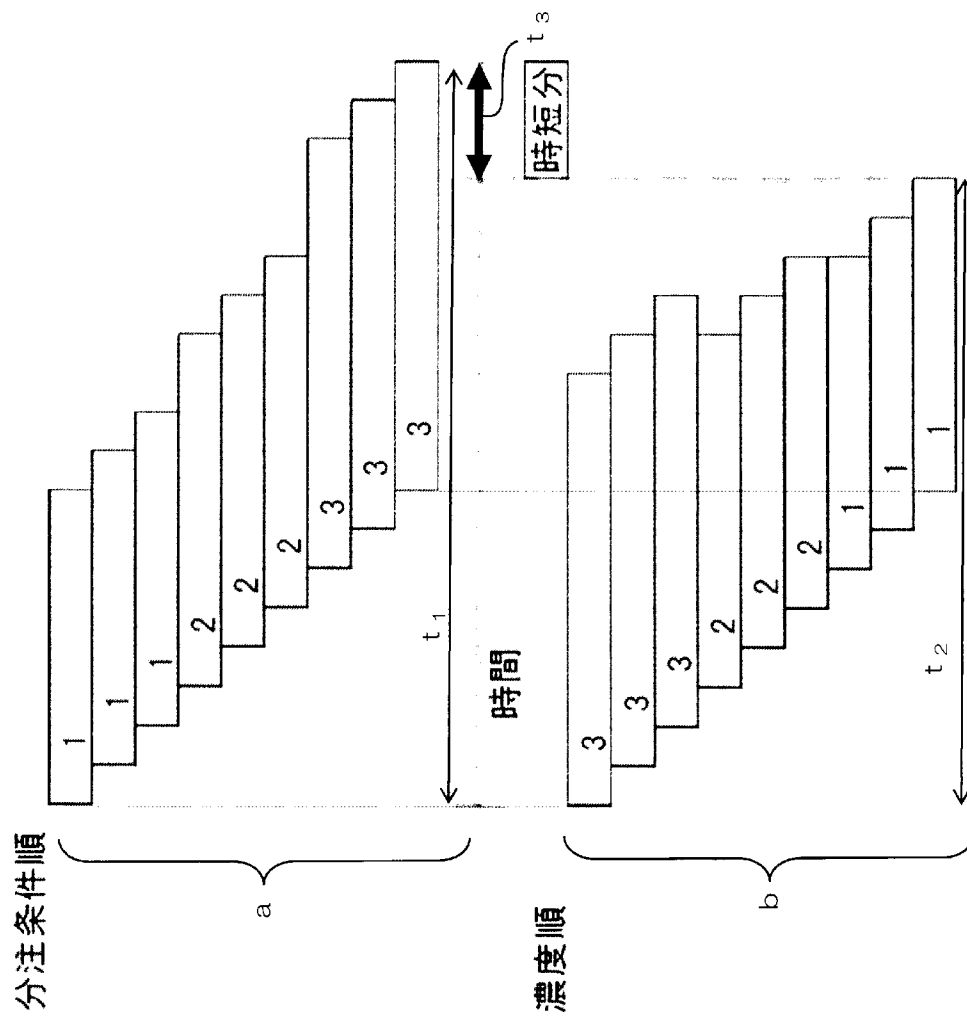
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/039817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. G01N33/86 (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. G01N33/86		
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 1971-2017 Registered utility model specifications of Japan 1996-2017 Published registered utility model applications of Japan 1994-2017		
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.
Y	WO 2015/098473 A1 (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 02 July 2015, claims, example 2 & US 2016/0274133 A1, claims, example 2 & EP 3088901 A1 & CN 106170702 A	1-7
Y	WO 2017/138285 A1 (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 17 August 2017, abstract, claims, fig. 3, 5 (Family: none)	1-7
A	JP 1-158354 A (TOA MEDICAL ELECTRONICS) 21 June 1989, entire text (Family: none)	1-7
A	US 2014/0200240 A1 (GABRIEL, D.) 17 July 2014, entire text & WO 2013/013228 A1 & CA 2842682 A1	1-7
☐ 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 13.12.2017		Date of mailing of the international search report 26.12.2017
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N33/86(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. G01N33/86

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で利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
Y	WO 2015/098473 A1（株式会社日立ハイテクノロジーズ）2015.07.02, 請求の範囲、実施の形態2 & US 2016/0274133 A1（請求の範囲、実施の形態2） & EP 3088901 A1 & CN 106170702 A	1-7
Y	WO 2017/138285 A1（株式会社日立ハイテクノロジーズ）2017.08.17, 要約、請求の範囲、図3、5（ファミリーなし）	1-7
A	JP 1-158354 A（東亜医用電子株式会社）1989.06.21, 全文（ファミリーなし）	1-7

☒ 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

13.12.2017

国際調査報告の発送日

26.12.2017

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）

赤坂 祐樹

2J

3316

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*	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	US 2014/0200240 A1 (GABRIEL, D) 2014.07.17, 全文 & WO 2013/013228 A1 & CA 2842682 A1	1-7