

(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  
2017年9月14日(14.09.2017)

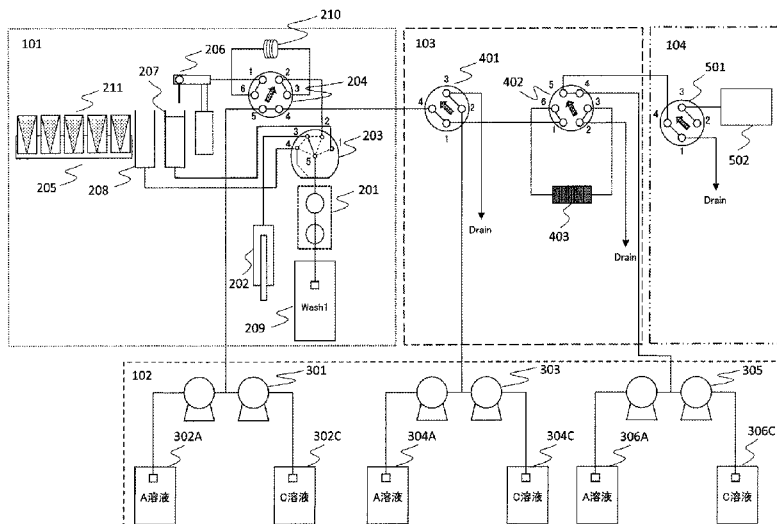


(10) 国際公開番号  
WO 2017/154083 A1

- (51) 国際特許分類:  
G01N 27/62 (2006.01) G01N 30/26 (2006.01)  
G01N 1/00 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)
  - (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/057020
  - (22) 国際出願日: 2016年3月7日(07.03.2016)
  - (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: 野上 真(NOGAMI Makoto); 〒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). 伊藤 伸也(ITO Shinya); 〒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).
  - (74) 代理人: 特許業務法人開知国際特許事務所(KAI-CHI IP); 〒1030022 東京都中央区日本橋室町四丁目3番16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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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))

(54) Title: ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 分析装置



302A, 304A, 306A Solution A  
302C, 304C, 306C Solution C

(57) Abstract: An analysis device of the present invention is provided with: a sample introduction unit 101 that introduces a sample into a mass spectroscope 100; a sample condensation unit 103 that treats the sample introduced into the device; a detection unit 104 that analyzes the sample treated by a treatment unit; and a control unit 105 that controls the sample introduction unit 101, the sample condensation unit 103, and the detection unit 104. The sample introduction unit 101 has a sample introduction valve 204, the sample condensation unit 103 has an elution valve 402 and a cleaning valve 401, and the cleaning valve 401 is disposed between the sample introduction valve 204 and the elution valve 402.

(57) 要約: 質量分析装置100内に試料を導入する試料導入部101と、装置内に導入された試料を処理する試料濃縮部103と、処理部において処理された試料を分析する検出部104と、試料導入部101、試料濃縮部103、検出部104を制御する制御部105

と、を備え、試料導入部101は、試料導入バルブ204を有し、試料濃縮部103は、溶出バルブ402および洗浄バルブ401を有し、洗浄バルブ401は、試料導入バルブ204と溶出バルブ402との間に配置されている。

WO 2017/154083 A1

## 明 細 書

**発明の名称**：分析装置

**技術分野**

[0001] 本発明は、分析対象物を定量する分析装置に関する。

**背景技術**

[0002] 30秒以内の高スループットの分析を実現しようとする技術として、特許文献1に記載の技術がある。

[0003] 特許文献1には、2つの6方バルブから構成され、前段側の6方バルブにサンプルループ、ジッパー、真空トラップ、試料導入用ポンプが接続され、真空吸引方式で試料をサンプルループに導入した後に、バルブの流路を切り換えることで後段のバルブに試料を送液する機構を有するシステムが記載されている。また、後段のバルブには、カラム、試料溶出用ポンプが接続され、試料をカラムに導入した後に、バルブの流路を切り換えることで後段の試料アナライザーに試料を送液することが記載されている。その後、カラムへの試料導入方向とは逆方向に不溶マトリックス上を渡って溶出液を逆溶出して、分析物を含む試料を出力する工程を用いる場合に、周期的速度で複数の試料を出力するために流体を通過させ、そして溶出液を逆溶出する工程を繰り返す、かつ試料アナライザーへの連続的な溶出液の流れを維持する、ことが記載されている。

**先行技術文献**

**特許文献**

[0004] 特許文献1：特許4613279号公報

**発明の概要**

**発明が解決しようとする課題**

[0005] 臨床診断の分野で、検査方法として質量分析計の用途が拡大している。この検査方法について、病院、検査会社、患者、臨床検査技師からの装置スペックに対する要求として、高スループット、高精度、低キャリーオーバー、

簡易メンテナンス、低検査単価とすることが求められている。

- [0006] 従来の検査方法であるイムノアッセイは、測定対象成分を抗原として抗体を作製する必要があることから検査コストが高価になる点、代謝物等の類似化合物との交差反応、抗体の非特異反応に加え、そもそも抗体が作製できない測定対象成分については適応できない点、等の欠点があった。これに対し、質量分析計、特に三連四重極質量分析計の選択性と感度の高さは、イムノアッセイの欠点を補うことができるため、臨床診断の新たな検査方法として期待されている。
- [0007] 血清、血漿、尿として採取される患者検体を質量分析計で検査する場合、一般的には試料の前処理を行う前処理部が必要である。これは、精度向上のためと、夾雑物と測定対象成分とを分離することで質量分析計の負荷を低減するためである。
- [0008] 前処理部としては、固相抽出カラム (Solid Phase Extraction, SPE) やHPLCカラム (High Performance Liquid Chromatography) を搭載した液体クロマトグラフィーを用いて、患者検体の成分分離を行った後に、質量分析計に導入する方式が広く採用されている。
- [0009] 液体クロマトグラフィーにはオートサンプラー (自動試料注入装置) が含まれており、試料ラックに設置した試料バイアルから、ニードル吸引方式を用いて試料を吸引し、インジェクションバルブの注入ポートに注入し、カラムを含む流路系に導入する。オートサンプラーでは、試料導入後にキャリアオーバーを低減させるために、ニードル、インジェクションバルブ、注入ポートおよび流路配管の洗浄が徹底的に行われる。
- [0010] ここで、液体クロマトグラフィーの測定精度を維持するためには、カラムの洗浄および平衡化、流路配管等の洗浄、溶液混合比のイニシャライズは必須であり、現行の高スループットの装置でも1分 (60秒) 以上のスループットが必要である。しかしながら、スループットは検査単価に大きく寄与するため、より高スループットな前処理部が求められる。

[0011] 前述した特許文献1に記載されている真空吸引方式は、流路配管内を引圧状態にして試料を移動させ、サンプルループに導入する方式である。しかし、試料の物性（粘度）によって流路配管内を移動する試料の速度は一定ではない。このため、前段のバルブに配置されたサンプルループにて計量されて実際に検出器に導入される試料量に比べて、大量の試料をサンプルループ前後の流路配管に導入する必要がある。その後、前段のバルブの流路を切り換えることで後段のバルブに試料を送液する。つまり、送液後のサンプルループの前後には試料が少なからず存在することになる。従って、特許文献1に記載の構成では、送液後に一定時間の洗浄が必要となる。そのため、30秒以内の高スループットでの分析を実施することが困難であり、洗浄処理をより高速化することが求められている。

[0012] 本発明は、高スループットでの洗浄が可能な分析装置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

[0013] 上記課題を解決するために、例えば特許請求の範囲に記載の構成を採用する。

本発明は、上記課題を解決する手段を複数含んでいるが、その一例を挙げると、分析対象物を定量する分析装置であって、装置内に試料を導入する試料導入部と、前記試料導入部において装置内に導入された試料を処理する処理部と、前記処理部において処理された試料を分析する検出部と、前記試料導入部、前記処理部、前記検出部を制御する制御部と、を備え、前記試料導入部は、試料導入バルブを有し、前記処理部は、溶出バルブおよび洗浄バルブを有し、前記洗浄バルブは、前記試料導入バルブと前記溶出バルブとの間に配置されていることを特徴とする。

### 発明の効果

[0014] 本発明によれば、高スループットでの洗浄が可能な分析装置が提供される。上記した以外の課題、構成および効果は、以下の実施例の説明により明らかにされる。

## 図面の簡単な説明

- [0015] [図1]本発明の実施例1の質量分析装置の概観を示す概略図である。
- [図2]実施例1の質量分析装置の流路構成を示す概略図である。
- [図3A]実施例1の質量分析装置のシリンジバルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図3B]実施例1の質量分析装置のシリンジバルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図3C]実施例1の質量分析装置のシリンジバルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図3D]実施例1の質量分析装置のシリンジバルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図4A]実施例1の質量分析装置の試料導入バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図4B]実施例1の質量分析装置の試料導入バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図5A]実施例1の質量分析装置の洗浄バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図5B]実施例1の質量分析装置の洗浄バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図6A]実施例1の質量分析装置の溶出バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図6B]実施例1の質量分析装置の溶出バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図7A]実施例1の質量分析装置の廃液バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図7B]実施例1の質量分析装置の廃液バルブのポジションの一例を示す概略図である。
- [図8]実施例1の質量分析装置における検査方法のフローチャート図である。

[図9]実施例1の質量分析装置における検査のタイムチャート図である。

[図10]本発明の実施例2の質量分析装置の流路構成を示す概略図である。

[図11A]実施例2の質量分析装置の洗浄バルブのポジションの一例を示す概略図である。

[図11B]実施例2の質量分析装置の洗浄バルブのポジションの一例を示す概略図である。

[図12A]実施例2の質量分析装置の溶出バルブのポジションの一例を示す概略図である。

[図12B]実施例2の質量分析装置の溶出バルブのポジションの一例を示す概略図である。

[図13]実施例2の質量分析装置における検査のタイムチャート図である。

### 発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の分析装置の実施例を、質量分析装置を例にして図面に基づいて詳細に説明する。なお、本実施例を説明するための全図において同一機構を有するものは原則として同一の符号を付すようにし、その繰り返しの説明は可能な限り省略する。

[0017] <実施例1>

本発明の質量分析装置の実施例1を、図1乃至図9を用いて説明する。

[0018] 図1は本実施例の質量分析装置の概観を示す概略図、図2は装置の流路構成を示す概略図、図3A乃至図3Dはシリンジバルブのポジションを示す概略図、図4Aおよび図4Bは試料導入バルブのポジションを示す概略図、図5Aおよび図5Bは洗浄バルブのポジションを示す概略図、図6Aおよび図6Bは溶出バルブのポジションを示す概略図、図7Aおよび図7Bは廃液バルブのポジションを示す概略図、図8は検査方法のフローチャート図、図9は検査のタイムチャート図である。

[0019] <装置の全体構成>

図1を用いて装置構成について説明する。図1に示すように、質量分析装置100は、分析対象物である試料中の所定成分の濃度を定量するための装

置であり、試料導入部101、送液部102、試料濃縮部（処理部）103、検出部104および制御部105から構成される。

[0020] 本発明における試料とは、患者検体のことであり、血清、血漿、全血、尿、唾液、細胞組織等の生体試料のことである。

[0021] <試料導入部>

次に、試料導入部101について図2を用いて説明する。図2に示すように、試料導入部101は装置内に試料を導入するための装置であり、ポンプ201、シリンジ202、シリンジバルブ203、試料導入バルブ204、ニードル206、ニードル洗浄ポート207、廃液ポート208およびサンプルループ210から構成されており、それぞれの機器が流路配管で接続されている。

[0022] ポンプ201はダイヤフラムポンプが用いられており、流路配管によりシリンジバルブ203に接続されている。ポンプ201は試薬瓶209から溶液が送液される。本溶液は試料導入部内の流路配管、ニードル206およびシリンジ202を洗浄するために用いられるものであり、例えばイソプロパノール等である。洗浄効果を目的として複数の溶液を組み合わせる洗浄を行う場合もある。その場合、試薬瓶209とポンプ201の流路配管の間に電磁弁を設置し、電磁弁を切り換えることで溶液の種類を変更することができる装置構成も考えられる。

[0023] シリンジバルブ203の流路切り換えについて図3A乃至図3Dを用いて説明する。図3A乃至図3Dに示すように、シリンジバルブ203は5つのポートを有する5方のバルブであり、シリンジバルブ203のポジションを切り換えることで4つの流路の切り換えが可能である。シリンジバルブ203内部のポート間の接続は、ポート1～4はそれぞれポート5とつながることができ、またポート2とポート3とがつながることができ、さらにポート3とポート4ともつながることができる。シリンジバルブ203のポート1はニードル洗浄ポート207に接続され、ポート2は試料導入バルブ204に接続され、ポート3はシリンジ202に接続され、ポート4は廃液ポート

208に接続され、ポート5はポンプ201に接続されている。

[0024] 具体的には、シリンジバルブ203では、図3Aに示すポジションでは、ポート5とポート1とが接続され、かつポート3とポート2とが接続される。図3Bに示すポジションでは、ポート5とポート2とが接続され、かつポート3とポート4とが接続される。図3Cに示すポジションでは、ポート5とポート3とが接続される。図3Dに示すポジションでは、ポート5とポート4とが接続される。

[0025] 図2に戻り、試料導入バルブ204は6つのポートを有する6方バルブであり、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。試料導入バルブ204のポート1はニードル206に接続され、ポート2はシリンジバルブ203のポート2に接続され、ポート3とポート6はサンプルループ210となる流路配管に接続され、ポート4は試料濃縮部103の洗浄バルブ401に接続され、ポート5は送液部102の試料導入ポンプ301に接続されている。

[0026] 試料導入バルブ204の流路切り換えについて図4Aおよび図4Bを用いて説明する。図4Aに示すように、試料導入バルブ204がポジション1に位置するときは、ポート1とポート6とが、ポート2とポート3とが、ポート4とポート5とがつながる。図4Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート1とポート2とが、ポート3とポート4とが、ポート5とポート6とがつながる。

[0027] なお、本実施例内におけるバルブの定義は、装置の流路中の任意の位置に設置することで流路を切り換える機能を有する部品のことである。

[0028] サンプルループ210は、ニードル206によりサンプルラック205上の試料バイアル211から吸引された試料を蓄える配管である。

[0029] ニードル206はサンプルラック205上をX-Y-Z軸に移動し、試料バイアル211から試料を吸引する。ニードル206による試料吸引時には

、試料導入バルブ204のポジションが1に切り換えられており、シリンジバルブ203のポート2とポート3（図3Aに示す状態）がつながる流路が構成される。つまり、試料導入バルブ204を介して、シリンジ202－サンプルループ210－ニードル206がつながることとなり、シリンジ202が設定距離移動することで試料を吸引し、試料バイアル211から試料が流路配管内を移動し、サンプルループ210に満たされる。次に、試料導入バルブ204のポジションを2に切り換わることで、送液部102の試料導入ポンプ301－サンプルループ210－試料濃縮部103の洗浄バルブ401がつながり、サンプルループ210に満たされた試料が試料濃縮部103に送液される。

[0030] <送液部>

次に、送液部102について説明する。図2に示すように、送液部102は試料導入部101や試料濃縮部103に溶液を送るための装置であり、試料導入ポンプ301、洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305から構成される。洗浄ポンプ303は後述する洗浄バルブ401に接続され、試料導入ポンプ301は試料導入バルブ204に接続され、溶出ポンプ305は溶出バルブ402に接続されている。

[0031] それぞれのポンプは、ポンプの押し出す部分が2つであるダブルプランジャー型ポンプから構成され、2台のダブルプランジャー型ポンプを接続配管でミキサーを介して接続し、ミキサーの後段は1本の流路配管となるよう構成されている。本発明におけるミキサーの定義は、ミキサー内を複数の溶液が通過することで、効率よく混合できる構造体である。

[0032] 各ポンプには2本の試薬瓶302A, 302Cや試薬瓶304A, 304C、試薬瓶306A, 306Cが接続されている。流量をコントロールし、溶液混合比を変化させることによりグラジエント分析を行うことができるようになっている。

[0033] なお、本実施例では、ダブルプランジャー型ポンプを用いているが、ポンプの押し出す部分が1つのシングルプランジャー型ポンプ、ダイヤフロムポ

ンプまたはペリスタルティックポンプを用いることができる。

[0034] <試料濃縮部>

次に、試料濃縮部103について説明する。図2に示すように、試料濃縮部103は装置内に導入された試料を処理する装置であり、洗浄バルブ401、溶出バルブ402および分離カラム403から構成され、それぞれ流路配管で接続されている。

[0035] 図2に示すように、洗浄バルブ401は4つのポートを有する4方バルブであり、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。洗浄バルブ401のポート1は溶出バルブ402のポート1に接続され、ポート2は送液部102の洗浄ポンプ303に接続され、ポート3は廃液ポート（不図示）に接続され、ポート4は試料導入バルブ204のポート4に接続されている。

[0036] 洗浄バルブ401の流路切り換えについて図5Aおよび図5Bを用いて説明する。図5Aに示すように、洗浄バルブ401がポジション1に位置するときは、ポート1とポート4とが、ポート2とポート3とがつながる。図5Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート1とポート2とが、ポート3とポート4とがつながる。

[0037] 図2に戻り、溶出バルブ402は6つのポートを有する6方バルブであり、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。溶出バルブ402のポート1は洗浄バルブ401のポート1に接続され、ポート2は廃液ポート（不図示）に接続され、ポート3とポート6は分離カラム403に接続され、ポート4は送液部102の溶出ポンプ305に接続され、ポート5は検出部104の廃液バルブ501のポート4に接続されている。

[0038] 溶出バルブ402の流路切り換えについて図6Aおよび図6Bを用いて説明する。図6Aに示すように、溶出バルブ402のポジション1に位置するときは、ポート1とポート6とが、ポート2とポート3とが、ポート4とポート5とがつながる。図6Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート1とポート2とが、ポート3とポート4とが、ポート5とポート6とがつながる。

[0039] 分離カラム403は、溶液または懸濁液（移動相）に含まれる溶質がカラムの中を流れる間に、それぞれの親和性に依じて吸着したり、そのまま流れたりすることを利用して測定対象成分と不純物を分離するためのカラムである。本実施例では、シルカゲル担体に、オクタデシルシリル基を化学結合した充填剤が詰められたC18カラムを用いた。分離カラム403の分離モードは、逆相カラム（C18）に限られず、逆相カラム（C8，C4）や、順相カラム、HILICカラム、陽イオン交換カラム、陰イオン交換カラム、アミドカラム、シアノカラム、分子量分画カラム、PFPカラムを用いることができる。

[0040] <検出部>

次に、検出部104について説明する。図2に示すように、検出部104は試料濃縮部103において処理された試料を分析する装置であり、廃液バルブ501および検出器502から構成される。

[0041] 廃液バルブ501は検出器502と溶出バルブ402との間に配置されており、4つのポートを有する4方バルブである。廃液バルブ501も、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。廃液バルブ501のポート1は廃液ポート（不図示）に接続され、ポート2は密栓され、ポート3は検出器502に接続され、ポート4は溶出バルブ402のポジション2に接続されている。

[0042] 廃液バルブ501の流路切り換えについて図7Aおよび図7Bを用いて説明する。図7Aに示すように、廃液バルブ501がポジション1に位置するときは、ポート1とポート4とが接続される。図7Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート3とポート4とがつながる。

[0043] 検出器502は測定対象成分に高温と高電圧を印加しイオン化するイオン源と、質量分析計から構成される。本実施例では、イオン源での測定対象成分のイオン化方法は、エレクトロスプレーイオン化法(ESI; Electrospray Ionization)を用いた。他のイオン化法としては、大気圧化学イオン化法(APCI; Atmospheric Pressure Chemical Ionization)等がある。質量分析計は、本実施例では、三連四重極型質量分析計を用いて、SRM(Selected Reaction Monitoring)モードにより測定対象成分の解析を行うものとした。質量分析計は、四重極型質量分析計、イオントラップ型質量分析計等、他の種類の質量分析計を用いることもできる。

[0044] 検出器502には、上記以外に、UV(Ultra Violet)検出器、ダイオードアレイ検出器(DAD: Diode Array Detector)、NMR(nuclear magnetic resonance)検出器、IR(infrared absorption spectrometry)検出器、ラマン分光検出器等を用いることができる。

[0045] <制御部>

次に、制御部105について説明する。制御部105は、試料導入部101、送液部102、試料濃縮部103および検出部104を構成するそれぞれの部位(例えば各バルブ、各ポンプ等)の動作を制御するとともに、検出器502での検出結果から試料中の所定成分の濃度を演算するためのコンピュータ等から構成される。本実施例の制御部105は、特に、試料導入部101において試料を装置内に導入している際にも、試料濃縮部103を洗浄するよう洗浄バルブ401を切り換える制御を行う。また、試料濃縮部10

3から検出部104へ試料を溶出している際に、試料導入バルブ204を1往復切り換える制御を行う。

[0046] 制御部105は、分析テーブルおよび試料テーブルを有しており、入力された分析テーブルおよび試料テーブルに従い、検査が実施される。分析テーブルは測定対象成分ごとに設けられており、事前に制御部105に格納されている。分析テーブルには、試料導入部101、送液部102、試料濃縮部103および検出部104の各パラメータの情報が、測定対象成分ごとに設定され格納されている。試料テーブルは、測定対象成分、試料バイアル211のラック位置および吸引回数が入力可能であり、測定対象成分ごとに紐付けされた分析テーブルが読み込まれ、検査が実施される。制御部105では、ひとつの試料に対して同時に複数の測定対象成分を検査することも可能であり、その場合には、事前に複数の測定対象成分を検査する場合の分析テーブルが制御部105に格納されており、その分析テーブルを読み込むことで、検査が実施される。加えて、一般的な臨床検査装置と同様に、検査開始後も、緊急に検査する必要がある試料の割り込みが可能であり、また、あらかじめ設定された検査結果の閾値に基づき再検査を実施する機能も有する。それらの場合、制御部105は、検査時間が最も短くなるように検査の順序を調整し、実施することができる。

[0047] <検査方法>

次に、本発明の典型的な一つの測定例として、テストステロンを測定対象成分とした場合の検査方法について図8および図9を用いて説明する。本実施例では、測定対象成分にテストステロン（分子量288.1Da）を、内部標準物質にテストステロン-d3（分子量291.1Da）を用いた。

[0048] なお、本実施例の質量分析装置100は、テストステロンのほかの測定対象成分として、試料中に存在する低分子化合物のような一般的な臨床検査の項目とすることができる。測定対象成分は低分子化合物以外にも、ペプチド、タンパク質、DNA (Deoxyribo Nucleic Acid)、RNA (Ribonucleic Acid) 等も対象となる。

[0049] 図8に示すように、前準備として、まず、試料を試料バイアル211に分注させ（ステップS800）、サンプルラック205に設置する（ステップS801）。次に内部標準物質を添加する。本実施例では、試料バイアル211への試料の分注およびサンプルラック205への試料バイアル211の設置、および内部標準物質の添加は手作業で行う場合を例に示すが、検体搬送装置等の自動化装置を連結させて自動処理を行うことができる。

[0050] （検査開始前）

次に制御部105において、測定対象成分、試料バイアル211の場所、吸引量および吸引回数を入力する試料テーブルを作成し（ステップS802）、その後に測定を開始する（ステップS803）。

[0051] （検査開始；イニシャライゼーション（0-1秒）：ステップS804）

検査開始と同時に、制御部105はイニシャライゼーションを行う。イニシャライゼーションでは、制御部105からの信号を送受信し、装置内の各構成要素、ニードル、各バルブのポジション、ポンプのステータスを確認する。イニシャライゼーションは1秒間（合計時間1秒）に設定されている。

[0052] 各構成要素が初期位置から移動している場合は、制御部105から信号を送受信し、初期位置に戻す。図9に示すように、試料導入バルブ204、溶出バルブ402および廃液バルブ501のイニシャライゼーション時（合計時間0-1秒）のポジションは1である。洗浄バルブ401のイニシャライゼーション時（合計時間0-1秒）のポジション2である。

[0053] 試料導入ポンプ301、洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305は、イニシャライゼーションでは、分析テーブルに基づいた溶液混合比にイニシャライズされる。本実施例では、試料導入ポンプ301、洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305で用いる溶液として、試薬瓶302A、304A、306Aに0.1%ギ酸、1mmol/Lギ酸アンモニウム水溶液、試薬瓶302C、304C、306Cに0.1%ギ酸、1mmol/Lギ酸アンモニウムを含むアセトニトリル溶液を用いる。図9に示すように、イニシャライズ時の試料導入ポンプ301で用いる溶液混合比は、A溶液：C溶液=10

0% : 0%である。洗浄ポンプ303では、A溶液 : C溶液 = 0% : 100%である。溶出ポンプ305では、A溶液 : C溶液 = 0% : 100%である。

[0054] (ニードル206の移動(1-3秒) : ステップS805)

次に、サンプルループ210への試料の導入が行われる。ニードル206が試料テーブルで設定された試料バイアル211の位置まで移動する。図9に示すように、ニードル206の移動は2秒間(合計時間3秒)に設定されている。ニードル206が設定された移動位置まで移動すると、図9に示すように、制御部105は、ポンプ201、試料導入ポンプ301、洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305からなるポンプユニットにスタート信号を送信する。試料導入ポンプ301、洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305は、このスタート信号を受信すると、グラジエントプログラムを開始する。

[0055] グラジエントプログラムでは、図9に示すように、グラジエント開始時の試料導入ポンプ301の溶液混合比は、A溶液 : C溶液 = 100 : 0である。後述する分離カラム403の洗浄後にA溶液 : C溶液 = 0 : 100になり、検査終了後にA溶液 : C溶液 = 100 : 0になる。洗浄ポンプ303のグラジエント開始時の溶液混合比は、A溶液 : C溶液 = 100 : 0である。分離カラム403の洗浄後にA溶液 : C溶液 = 0 : 100になり、検査終了後もA溶液 : C溶液 = 0 : 100に維持される。溶出ポンプ305のグラジエント開始時の溶液混合比は、A溶液 : C溶液 = 100 : 0である。分離カラム403の洗浄後から溶出後までにA溶液 : C溶液 = 100 : 0からA溶液 : C溶液 = 0 : 100のリニアグラジエントが行われ、溶出後から検査終了後ではA溶液 : C溶液 = 0 : 100に維持される。

[0056] (サンプルループ210への試料導入(3-7秒) : ステップS806)

次に、シリンジ202が移動することでサンプルループ210へ試料の導入が行われる。試料は試料バイアル211-ニードル206-流路配管を通過し、サンプルループ210に試料が導入される。試料の導入は4秒間(合

計時間7秒)に設定されている。シリンジ202が設定された移動位置まで移動すると、図9に示すように、制御部105は、試料導入バルブ204、洗浄バルブ401、溶出バルブ402、廃液バルブ501からなるバルブユニットおよび検出器502にスタート信号を送信する。

[0057] (分離カラム403への試料導入(7-13秒):ステップS807)

先のステップS806におけるスタート信号を受信すると、図9に示すように、試料導入バルブ204、洗浄バルブ401はポジションが切り換わる。試料導入バルブ204がポジション1からポジション2に、洗浄バルブ401がポジション2からポジション1に切り換わり、試料導入バルブ204を介して試料導入ポンプ301-サンプルループ210-洗浄バルブ401がつながり、サンプルループ210内の試料が洗浄バルブ401に送液される。その際、洗浄バルブ401および溶出バルブ402はポジション1であるため、試料は分離カラム403に吸着される。試料の分離カラム403への導入は6秒間(合計時間13秒)に設定されている。

[0058] (分離カラム403の洗浄(13-16秒):ステップS808)

次に、図9に示すように、洗浄バルブ401がポジション1からポジション2に切り換わり、洗浄バルブ401を介して洗浄ポンプ303-溶出バルブ402につながり、A溶液が溶出バルブ402に送液される。その際、溶出バルブ402のポジションは1のままであるため、分離カラム403への試料導入方向と同方向にA溶液が送液され、分離カラム403に吸着した測定対象成分(テストステロン)のほかのリン脂質、塩等などの夾雑物の洗浄が行われる。分離カラム403の洗浄は3秒間(合計時間16秒間)に設定されている。

[0059] (分離カラム403からの溶出(16-22秒):ステップS809)

次に、図9に示すように、溶出バルブ402および廃液バルブ501がポジション1からポジション2に切り換わり、溶出バルブ402および廃液バルブ501を介して、溶出ポンプ305-分離カラム403-検出器502がつながる。溶出ポンプ305からのグラジエントプログラムは、上述のよ

うに、溶出バルブ402のポジションが2に切り換わった時（合計時間16秒）に溶液混合比の変動が始まり、A溶液：C溶液＝100：0（合計時間16秒）からA溶液：C溶液＝0：100（合計時間21.9－22.0秒）のグラジエントプログラムが実施される。溶出ポンプ305からの溶液は、分離カラム403への試料導入方向とは逆方向に分離カラム403に送液される。試料の溶出は6秒間（合計時間22秒）に設定されている。

[0060] （試料導入バルブの2回目切り換え（16－22秒）：ステップS811）

ステップS809における分離カラム403からの溶出工程と同じタイミングで、図9に示すように、溶出バルブ402および廃液バルブ501がポジション2に切り換わるのと同時に、試料導入バルブ204がポジション1に切り換わる（合計時間16秒）。そして3秒後（合計時間19秒）に試料導入バルブ204がポジション2に切り換わる。

[0061] この1測定中に試料導入バルブ204を2往復切り換える、すなわち検出部へ試料を溶出させている間にも1往復ほど試料導入バルブ204を切り換える理由は、キャリアオーバーを低減させるためである。

[0062] これは、1回目（合計時間7秒の時点）の試料導入バルブ204をポジション2へ切り換える時には、試料が試料導入バルブ204および前後の配管流路に存在する状態である。その際、試料導入バルブ204のスリット（または摺動面、または流路配管の接続部、またはそのいずれかの複数個所）に試料が挟み込まれる。スリットは極微量の隙間である。

[0063] そして2回目（合計時間19秒の時点）の試料導入バルブ204のポジション2へ切り換えた時に、試料が試料導入バルブ204のスリット等から溶出し、洗浄バルブ401に送液される。この2回目の試料導入バルブ204のポジション2への切り換えの時には、洗浄バルブ401のポジションは2であるため、試料導入バルブ204－洗浄バルブ401－廃液がつながっており、スリット等から溶出した試料は廃液に送液される。つまり、2往復目の試料導入バルブ204の切り換え時に、後段の洗浄バルブ401がポジシ

オン2の状態が存在するため、試料導入バルブ204のスリット等から溶出した試料が分離カラム403に送液されず、廃棄することができる。このような装置構成を有し、かつ、試料導入バルブ204が1測定中に2回適切なタイミングで切り換わるように分析テーブルが設定されていることにより、従来に比べて更なる低キャリアオーバーを実現することができる。

[0064] (検出器502での検出、データ処理(22-36秒):ステップS810)

先のステップS809において分離カラム403から試料が溶出され、検出器502に試料が導入されたため、検出器502において定量処理を行う。以下、定量方法について説明する。

[0065] 予め、検出器502により、既知濃度の測定対象成分を分析する。これらの測定対象成分には既知の一定濃度の内部標準物質が含まれている。そして、検出器502においてその測定対象成分由来の $m/z$ (質量/電荷)の信号を取得し、取得した信号に対し、制御部105において信号強度の時間変化(マスクロマトグラム)を取得し、制御部105においてマスクロマトグラムのピーク面積を求める。同様に内部標準物質由来の $m/z$ (質量/電荷)の信号を検出器502で取得し、制御部105において信号強度の時間変化(マスクロマトグラム)を取得し、マスクロマトグラムのピーク面積を求める。次いで、制御部105において、X軸に測定対象成分の濃度を、Y軸に測定対象成分のピーク面積および内部標準物質のピーク面積比をプロットし、検量線を作成する。検量線の作成は、装置立上げ時に行うキャリブレーション時に、検出器502の感度または質量軸が変動している場合に行う。変動しているとは、キャリブレーション結果があらかじめ制御部105に格納されている閾値より大きい場合のことである。

[0066] まず、濃度が不明の試料を検出器502で分析して、制御部105においてマスクロマトグラムのピーク面積比を求める。そして、作成された検量線に基づき、マスクロマトグラムのピーク面積に対応する物質濃度を決定する。内部標準物質には、測定対象成分ごとに安定同位体標識物質を採用してい

る。本実施例では測定対象成分であるテストステロンのMSトランジションは $m/z = 289.1/97.1$ であり、内部標準物質であるテストステロン $d-3$ のMSトランジションは $m/z = 292.1/97.1$ である。

[0067] (配管流路等洗浄：ステップS812)

先のステップS811における溶出の終了（合計時間22秒）の後、図9に示すように、試料導入バルブ204および廃液バルブ501がポジション1に切り換わる。一方、洗浄バルブ401および溶出バルブ402はポジション2の状態を保つ。この状態で、各ポンプを用いて流路配管、分離カラム403、各バルブの洗浄が行われる。洗浄は13秒間（合計時間36秒）に設定されている。

[0068] 具体的には、試料導入部101では、ポンプ201－シリンジバルブ203－試料導入バルブ204－サンプルループ210－ニードル206がつながり、シリンジバルブ203のポート2と5が接続され、ポンプ201から溶液が送液され洗浄が行われる。

[0069] 試料導入バルブ204と洗浄バルブ401間の流路配管は、試料導入ポンプ301からの送液により洗浄される。

[0070] 洗浄バルブ401と溶出バルブ402間の流路配管は、洗浄ポンプ303からの送液により洗浄される。

[0071] 溶出バルブ402と廃液バルブ501間の流路配管および分離カラム403は、溶出ポンプ305からの送液により洗浄される。

[0072] このように、1つのポンプで洗浄を行う流路配管の配管長（体積）を最小にすることで、効率的に短時間で洗浄を行うことができる。つまり高スループットでの洗浄を実現することができる。

[0073] また、洗浄中は廃液バルブ501がポジション1の状態であるため、検出部104への溶液は廃液バルブ501を介して廃液に流れ、また分離カラム403等を洗浄した後の溶液は検出器502に導入されない。このため、検出器502の汚染が軽減される。つまり、検出器502のメンテナンスの頻

度が軽減され、精度の高い検査が実現することができる。

[0074] ステップS 8 1 0, S 8 1 2が終了した後、次の試料の分析の処理として、初期化が再び開始される。

[0075] ここで、上述のように、イニシャライズ時の洗浄ポンプ3 0 3および溶出ポンプ3 0 5の溶液混合比は、A溶液：C溶液=0：1 0 0である。また、イニシャライズ時の洗浄バルブ4 0 1のポジションは2であり、溶出バルブ4 0 2および廃液バルブ5 0 1のポジションは1である。つまり、洗浄ポンプ3 0 3からの溶液は、洗浄バルブ4 0 1－溶出バルブ4 0 2－分離カラム4 0 3－廃液の流路配管を流れる。溶出ポンプ3 0 5からの溶液は、溶出バルブ4 0 2－廃液バルブ5 0 1－廃液の流路を流れる。洗浄ポンプ3 0 3および溶出ポンプ3 0 5の溶液混合比と、洗浄バルブ4 0 1、溶出バルブ4 0 2および廃液バルブ5 0 1のポジションは、イニシャライズ時からバルブユニットへのスタート信号の受信（合計時間7秒）まで維持される。

[0076] 本実施例では、疎水性の高いテストステロンを測定対象成分としており、溶液の有機溶媒比率が高い状態の時には、分離カラム4 0 3および流路配管に吸着したまま残存している前試料中のテストステロンの洗浄が行われる。このように、ニードル移動（1－3秒）や、サンプルループへの試料導入（3－7秒）の間にも分離カラム4 0 3および洗浄バルブ4 0 1－溶出バルブ4 0 2間の流路配管に吸着により残存しているテストステロンの洗浄が行われることとなる。加えて、洗浄ポンプ3 0 3および溶出ポンプ3 0 5の溶液混合比は、ニードル移動後（3秒後）にA溶液：C溶液=1 0 0：0になるが、流路内の溶液の切り換わりに約3秒間必要であるため、サンプルループへの試料導入（3－7秒）の間にも分離カラム4 0 3および流路配管に吸着（残存）しているテストステロンの洗浄が行われることとなる。

[0077] 本実施例では、テストステロンを測定対象成分とした場合についての、溶液種類、溶液混合比について示したが、測定対象成分によって適宜変更することができる。測定対象成分が他成分の場合でも、洗浄バルブ4 0 1が試料導入バルブ2 0 4と溶出バルブ4 0 2との間に配置されているため、ニード

ル移動（１－３秒）、サンプルループへの試料導入（３－７秒）の間に、分離カラム４０３および流路配管に吸着している測定対象成分の洗浄が行うことが出来るため、検査時間の短縮、検査精度の向上が可能となる。

[0078] （ニードル洗浄）

次に、ニードル２０６の洗浄について説明する。

[0079] ニードル２０６の洗浄では、シリンジ２０２を最下降位置まで移動させてのサンプルループ２１０への試料導入直後に行われる。まず、図９に示すように、ニードル２０６がニードル洗浄ポート２０７に移動し、ポンプ２０１から送液された溶液により、ニードル２０６の外側の洗浄が行われる。ニードル２０６外側の洗浄は９秒間行われる（合計時間７－１６秒）。

[0080] 次に、シリンジバルブ２０３のポジションが切り換わり、シリンジバルブ２０３のポート５とポート３とが接続され、シリンジ２０２が最上位位置（イニシャライゼーション位置）まで移動し、ニードル２０６内に残存した不要な試料の排出が行われる。試料の排出は６秒間行われる（合計時間１６－２２秒）。

[0081] 次に、前述したステップＳ８１２において、ポンプ２０１－シリンジバルブ２０３－試料導入バルブ２０４－サンプルループ２１０－ニードル２０６がつながり、シリンジバルブ２０３のポート２と５が接続され、ポンプ２０１から溶液が送液され洗浄が行われる。これにより、ニードル２０６の内側の洗浄が行われる。ニードル２０６内側の洗浄は１３秒間行われる（合計時間２２－３６秒）。

[0082] 次に、本実施例の効果について説明する。

[0083] 上述した本発明の実施例１の分析対象物を定量する質量分析装置１００では、装置内に試料を導入する試料導入部１０１と、装置内に導入された試料を処理する試料濃縮部１０３と、処理部において処理された試料を分析する検出部１０４と、試料導入部１０１、試料濃縮部１０３、検出部１０４を制御する制御部１０５と、を備え、試料導入部１０１は、試料導入バルブ２０４を有し、試料濃縮部１０３は、溶出バルブ４０２および洗浄バルブ４０１

を有し、洗浄バルブ401は、試料導入バルブ204と溶出バルブ402との間に配置されている。

[0084] 上述のように、従来技術では、一定時間の洗浄が必要であり、30秒以内の高スループットを実現することが困難であった。また、高スループットを優先するとなると、洗浄が不十分になることが考えられ、キャリーオーバーが発生するという憾みがあった。しかし、本実施例の分析装置では、試料導入バルブ204と溶出バルブ402との間に洗浄バルブ401が配置されていることにより、洗浄バルブ401を適宜切り換えることで、配管流路の洗浄動作のタイミング以外のタイミングで洗浄動作を並行して行うことができるようになる。これによって、洗浄動作の時間を十分に確保することができ、高スループットでの洗浄が可能となる。そのため、高精度かつ高スループットでの分析が可能となる。

[0085] また、制御部105は、試料導入部101により試料を装置内に導入している際にも、試料濃縮部103を洗浄するよう洗浄バルブ401を切り換える制御を行うため、サンプルループ210に試料導入中においても分離カラム403や配管流路の洗浄動作を行うことができ、洗浄動作を十分に行いつつ高精度な分析が可能となる。

[0086] 更に、制御部105は、試料濃縮部103から検出部104へ試料を溶出する際に、試料導入バルブ204を1往復切り換える制御を行うことで、極低容量であるがポート間にスリットおよび摺動面のデッドボリュームが存在する6方バルブを試料導入バルブ204として用いる場合であっても、デッドボリュームに残留した試料が次回の測定時にキャリーオーバーされずに洗浄されるため、より高精度な分析を行うことができる。

[0087] また、洗浄バルブ401に接続された洗浄ポンプ303を有する送液部102を更に備えたことにより、洗浄バルブ401に洗浄液を容易に供給することができ、高スループットでの洗浄動作をよりスムーズに行うことができるようになる。

[0088] 更に、送液部102は、試料導入バルブ204に接続された試料導入ポン

プ301、溶出バルブ402に接続された溶出ポンプ305を更に有することで、1つのポンプで洗浄を行う流路配管の配管長（体積）を最小にすることができ、効率的に短時間で洗浄動作を実施することができる。よって、より高スループットでの洗浄が可能となる。

[0089] また、検出部104と溶出バルブ402との間に、廃液バルブ501を更に備えたことによっても、1つのポンプで洗浄を行う流路配管の配管長（体積）を最小にすることができ、効率的に短時間で洗浄動作を実施することができる。加えて、検出器502に対して連続して溶出液を流す必要がなくなり、特許文献1のように試料アナライザーへの連続的な溶出液の流れを維持することで試料アナライザーが汚染される恨みがある、との事態が生じることを防止することもできる。

[0090] <実施例2>

本発明の分析装置の実施例2を図10乃至図13を用いて説明する。実施例1と同じ構成には同一の符号を示し、説明は省略する。

[0091] 図10は本実施例の質量分析装置の流路構成を示す概略図、図11Aおよび図11Bは洗浄バルブのポジションを示す概略図、図12Aおよび図12Bは溶出バルブのポジションを示す概略図、図13は検査のタイムチャート図である。

[0092] 実施例2の質量分析装置では、実施例1の試料濃縮部103と比べて、試料濃縮部103Aの流路配管が異なる。試料濃縮部103Aの装置構成について図10を用い、実施例1と異なる装置構成について説明する。

[0093] 図10に示すように、試料濃縮部103Aは、洗浄バルブ401A、溶出バルブ402Aおよび分離カラム403Aから構成され、それぞれ流路配管で接続されている。

[0094] 図10に示すように、洗浄バルブ401Aも、実施例1の洗浄バルブ401と同様に4つのポートを有する4方バルブであり、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適

宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。洗浄バルブ401Aのポート1は溶出バルブ402Aのポート1に接続され、ポート2は送液部102の溶出ポンプ305に接続され、ポート3は廃液ポート（不図示）に接続され、ポート4は試料導入バルブ204のポート4に接続されている。

[0095] 洗浄バルブ401Aの流路切り換えについて図11Aおよび図11Bを用いて説明する。図11Aに示すように、洗浄バルブ401がポジション1に位置するときは、ポート1とポート4とが、ポート2とポート3とがつながる。図11Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート1とポート2とが、ポート3とポート4とがつながる。

[0096] 図10に戻り、溶出バルブ402Aも、実施例1の溶出バルブ402と同様に6つのポートを有する6方バルブであり、バルブケース、ローターシール、ケーススペーサー、ステーターから構成されている。ローターシールには細い溝が切られており、外部信号を受信するとローターシールが適宜回転し、ポジション1とポジション2とが切り換わることで流路の変更が可能となっている。溶出バルブ402Aのポート1は洗浄バルブ401Aのポート1に接続され、ポート2は検出部104の廃液バルブ501のポート4に接続され、ポート3とポート6は分離カラム403Aに接続され、ポート4は送液部102の洗浄ポンプ303に接続され、ポート5は廃液ポート（不図示）に接続されている。

[0097] 溶出バルブ402Aの流路切り換えについて図12Aおよび図12Bを用いて説明する。図12Aに示すように、溶出バルブ402のポジション1に位置するときは、ポート1とポート6とが、ポート2とポート3とが、ポート4とポート5とがつながる。図12Bに示すように、ポジション2に位置するときは、ポート1とポート2とが、ポート3とポート4とが、ポート5とポート6とがつながる。

[0098] 分離カラム403Aは、実施例1の分離カラム1と同様に測定対象成分と不純物を分離するためのカラムであり、本実施例では、順相カラムを用いた

。

[0099] 次に、検査方法について図13を用い、実施例1と異なる装置構成について説明する。

[0100] 分析の開始から分離カラム403Aへの試料導入（7－13秒）までは実施例1と同様である。

[0101] （分離カラム403Aの洗浄（13－16秒））

分離カラム403Aへの試料導入後、図13に示すように、溶出バルブ402Aがポジション1からポジション2に切り換わり、溶出バルブ402Aを介して洗浄ポンプ303からA溶液が分離カラム403Aに送液される。その際、分離カラム403Aへの試料導入方向とは逆方向にA溶液が流れ、分離カラム403Aに吸着した測定対象成分（本実施例ではテストステロン）のほかのリン脂質、塩等などの夾雑物の洗浄が行われる。分離カラム403Aの洗浄は3秒間（合計時間16秒間）に設定されている。

[0102] （分離カラム403Aからの溶出（16－22秒））

次に、図13に示すように、洗浄バルブ401Aおよび廃液バルブ501がポジション1からポジション2に切り換わり、同時に溶出バルブ402Aがポジション1に切り換わる。この切り換えにより、洗浄バルブ401A、溶出バルブ402Aおよび廃液バルブ501を介して、溶出ポンプ305－分離カラム403A－検出器502がつながる。溶出ポンプ305からのグラジエントプログラムは溶出バルブ402Aのポジションが2に切り換わった時（合計時間16秒）に溶液混合比の変動が始まり、A溶液：C溶液＝100：0（合計時間16秒）からA溶液：C溶液＝0：100（合計時間21.9－22.0秒）のグラジエントプログラムが実施される。溶出ポンプ305からの溶液は、分離カラム403Aへの試料導入方向と同方向に分離カラム403Aに送液される。試料の溶出は6秒間（合計時間22秒）に設定されている。

[0103] ここで、イニシャライズ時の洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305の溶液混合比は、A溶液：C溶液＝0：100である。また、イニシャライズ

時の洗浄バルブ401Aのポジションは2であり、溶出バルブ402Aおよび廃液バルブ501のポジションは1である。つまり、溶出ポンプ305からの溶液は洗浄バルブ401A－溶出バルブ402A－分離カラム403A－廃液バルブ501－廃液の流路配管を流れる。洗浄ポンプ303からの溶液は、溶出バルブ402A－廃液の流路を流れる。洗浄ポンプ303および溶出ポンプ305の溶液混合比と、洗浄バルブ401A、溶出バルブ402Aおよび廃液バルブ501のポジションは、イニシャライズ時からバルブユニットへのスタート信号を受信する（合計時間7秒）まで維持される。

[0104] 本実施例では、疎水性の高いテストステロンを測定対象成分としており、溶液の有機溶媒比率が高いと、分離カラム403Aおよび流路配管に吸着したまま残存している前試料中のテストステロンが溶出し、洗浄される。このように、ニードル移動（1－3秒）、サンプルループへの試料導入（3－7秒）の間にも分離カラム403Aおよび洗浄バルブ401A－溶出バルブ402A間の流路配管に吸着しているテストステロンの洗浄が行われることとなる。

[0105] 本実施例では、テストステロンを測定対象成分とした場合についての、溶液種類、溶液混合比について示したが、測定対象成分によって適宜変更することができる。測定対象成分が他成分の場合でも、ニードル移動（1－3秒）、サンプルループへの試料導入（3－7秒）の間に、分離カラム403Aおよび流路配管に吸着している測定対象成分の洗浄が行うことが出来るため、検査時間の短縮、検査精度の向上が可能となる。

[0106] その他の構成・動作は前述した実施例1の質量分析装置100と略同じ構成・動作であり、詳細は省略する。

[0107] 本発明の実施例2の質量分析装置においても、前述した実施例1の質量分析装置100とほぼ同様な効果が得られる。

[0108] <その他>

なお、本発明は上記した実施例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、上記した実施例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。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

[0109] 例えば、上記の各構成、機能、処理部、処理手段等は、それらの一部又は全部を、例えば集積回路で設計する等によりハードウェアで実現することができる。また、上記の各構成、機能等は、プロセッサがそれぞれの機能を実現するプログラムを解釈し、実行することによりソフトウェアで実現することができる。各機能を実現するプログラム、テーブル、ファイル等の情報は、メモリや、ハードディスク、SSD (Solid State Drive) 等の記憶装置、または、ICカード、SDカード、DVD等の記憶媒体に置くことができる。

[0110] また、制御線や情報線は説明上必要と考えられるものを示しており、製品上必ずしも全ての制御線や情報線を示しているとは限らない。実際には殆ど全ての構成が相互に接続されていると考えてもよい。

### 符号の説明

- [0111] 100…質量分析装置  
101…試料導入部  
102…送液部  
103, 103A…試料濃縮部 (処理部)  
104…検出部  
105…制御部  
201…ポンプ  
202…シリンジ  
203…シリンジバルブ  
204…試料導入バルブ  
205…サンプルラック

- 206…ニードル
- 207…ニードル洗浄ポート
- 208…廃液ポート
- 209…試薬瓶
- 210…サンプルループ
- 211…試料バイアル
- 301…試料導入ポンプ
- 302A, 302C, 304A, 304C, 306A, 306C…試薬瓶
- 303…洗浄ポンプ
- 305…溶出ポンプ
- 401, 401A…洗浄バルブ
- 402, 402A…溶出バルブ
- 403, 403A…分離カラム
- 501…廃液バルブ
- 502…検出器

## 請求の範囲

- [請求項1] 分析対象物を定量する分析装置であって、  
装置内に試料を導入する試料導入部と、  
前記試料導入部において装置内に導入された試料を処理する処理部と、  
前記処理部において処理された試料を分析する検出部と、  
前記試料導入部、前記処理部、前記検出部を制御する制御部と、を備え、  
前記試料導入部は、試料導入バルブを有し、  
前記処理部は、溶出バルブおよび洗浄バルブを有し、  
前記洗浄バルブは、前記試料導入バルブと前記溶出バルブとの間に配置されている  
ことを特徴とする分析装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の分析装置において、  
前記制御部は、前記試料導入部により前記試料を装置内に導入している際にも、前記処理部を洗浄するよう前記洗浄バルブを切り換える制御を行う  
ことを特徴とする分析装置。
- [請求項3] 請求項1に記載の分析装置において、  
前記制御部は、前記処理部から前記検出部へ試料を溶出する際に、前記試料導入バルブを1往復切り換える制御を行う  
ことを特徴とする分析装置。
- [請求項4] 請求項1に記載の分析装置において、  
前記洗浄バルブに接続された洗浄ポンプを有する送液部を更に備えた  
ことを特徴とする分析装置。
- [請求項5] 請求項4に記載の分析装置において、  
前記送液部は、前記試料導入バルブに接続された試料導入ポンプ、

前記溶出バルブに接続された溶出ポンプを更に有することを特徴とする分析装置。

[請求項6]

請求項1に記載の分析装置において、前記検出部と前記溶出バルブとの間に、廃液バルブを更に備えたことを特徴とする分析装置。

[請求項7]

請求項1に記載の分析装置において、前記洗浄バルブに接続された洗浄ポンプ、前記試料導入バルブに接続された試料導入ポンプ、前記溶出バルブに接続された溶出ポンプを有する送液部を更に備え、

前記試料導入部は、シリンジバルブ、ニードル、サンプルループを更に有し、

前記処理部は、分離カラムを更に有し、

前記検出部は、廃液バルブおよび検出器を更に有し、

前記試料導入バルブは、前記試料導入ポンプ、前記洗浄バルブ、前記サンプルループ、前記シリンジバルブおよび前記ニードルに接続され、

前記洗浄バルブは、前記溶出バルブ、前記洗浄ポンプ、前記試料導入バルブおよび廃液流路に接続され、

前記溶出バルブは、前記洗浄バルブ、前記廃液バルブ、前記分離カラム、前記溶出ポンプおよび廃液流路に接続された

ことを特徴とする分析装置。

[請求項8]

請求項1に記載の分析装置において、

前記洗浄バルブに接続された洗浄ポンプ、前記試料導入バルブに接続された試料導入ポンプ、前記溶出バルブに接続された溶出ポンプを有する送液部を更に備え、

前記試料導入部は、シリンジバルブ、ニードル、サンプルループを更に有し、

前記処理部は、分離カラムを更に有し、

前記検出部は、廃液バルブおよび検出器を更に有し、

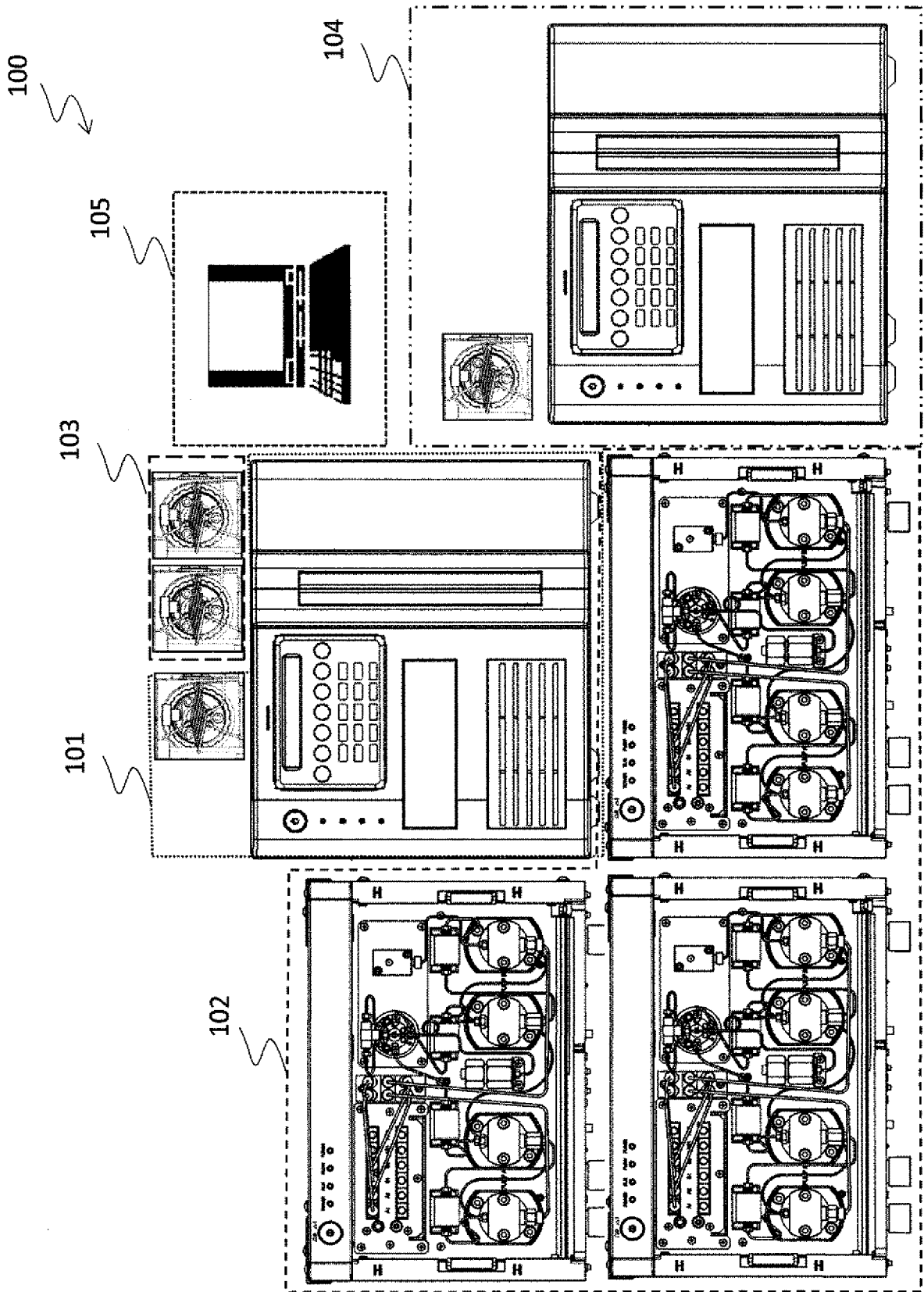
前記試料導入バルブは、前記試料導入ポンプ、前記洗浄バルブ、前記サンプルループ、前記シリンジバルブおよび前記ニードルに接続され、

前記洗浄バルブは、前記溶出バルブ、前記溶出ポンプ、前記試料導入バルブおよび廃液流路に接続され、

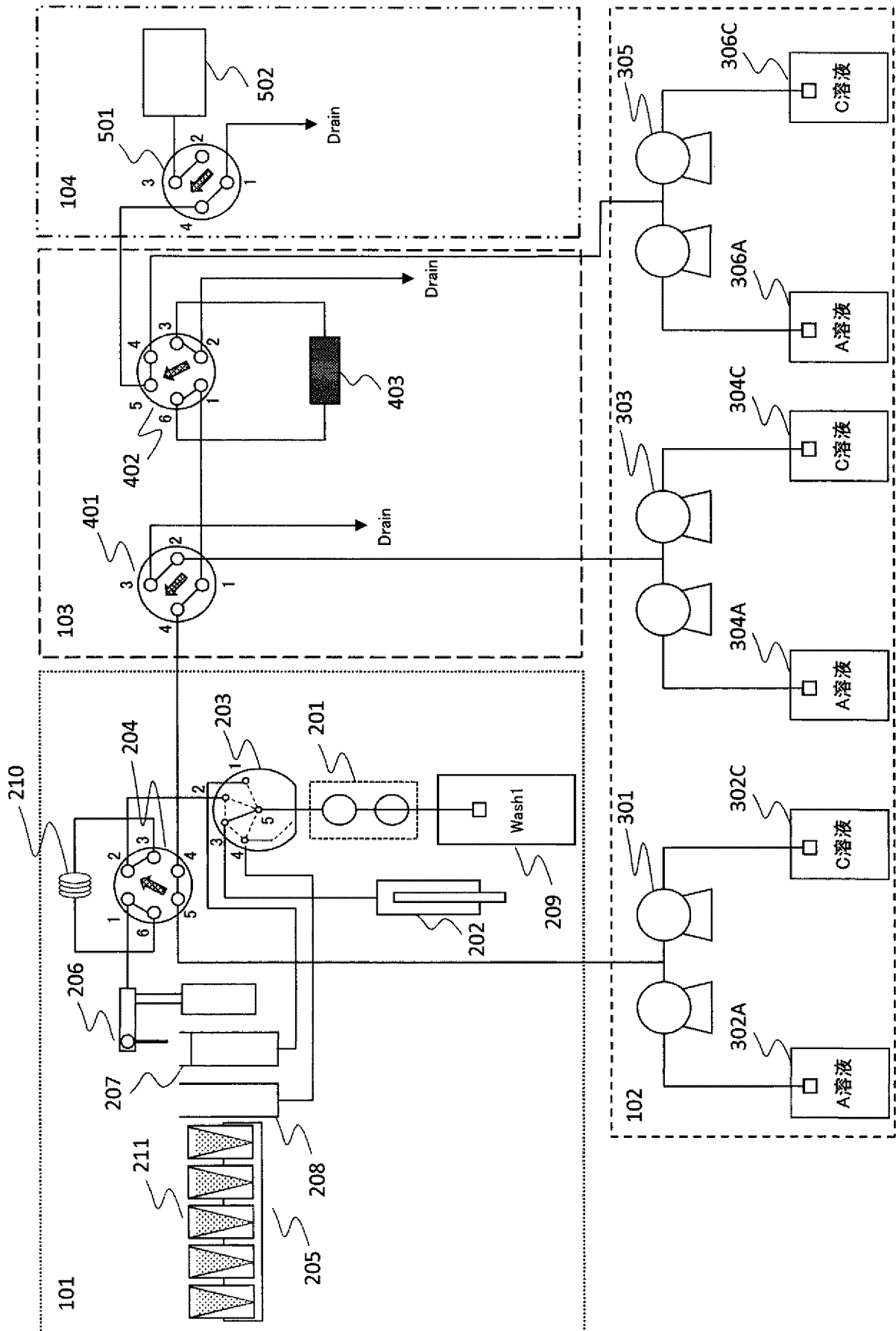
前記溶出バルブは、前記洗浄バルブ、前記廃液バルブ、前記分離カラム、前記洗浄ポンプおよび廃液流路に接続された

ことを特徴とする分析装置。

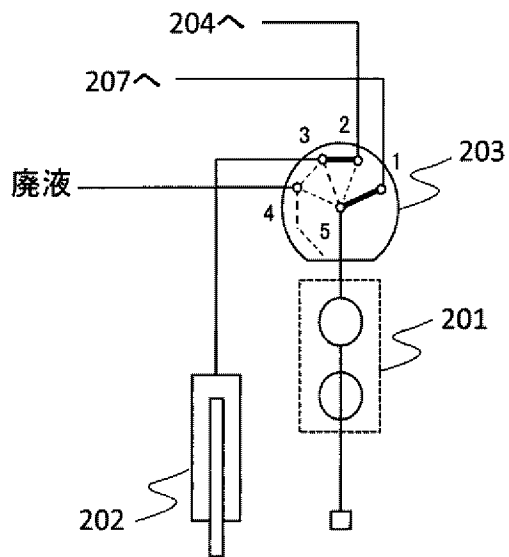
[図1]



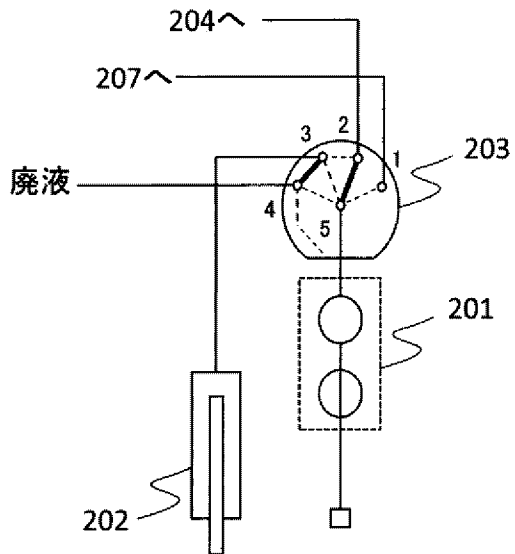
[図2]



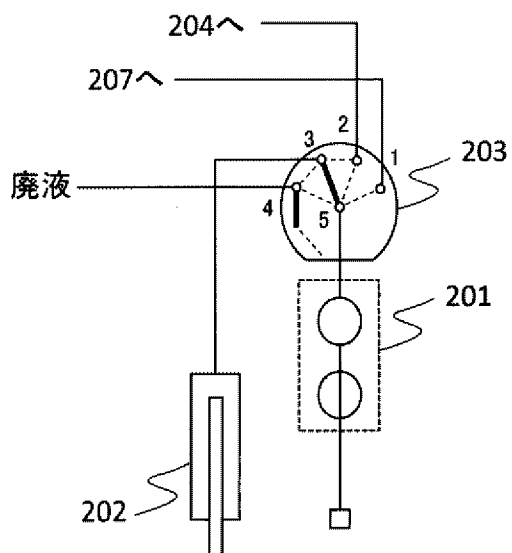
[図3A]



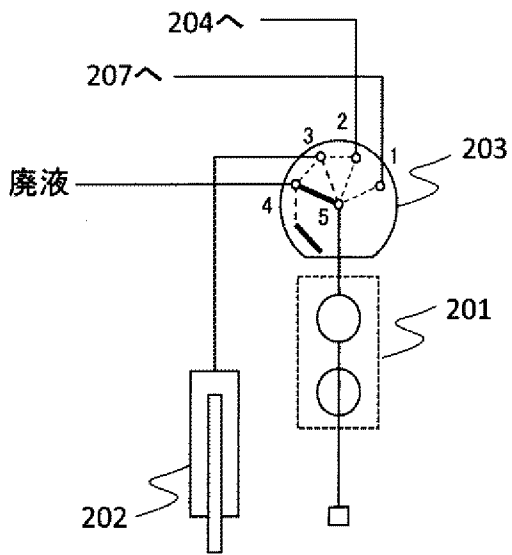
[図3B]



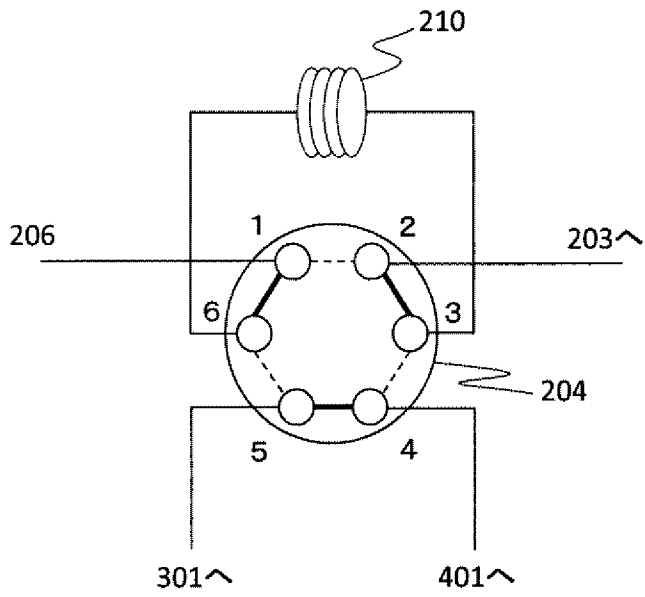
[図3C]



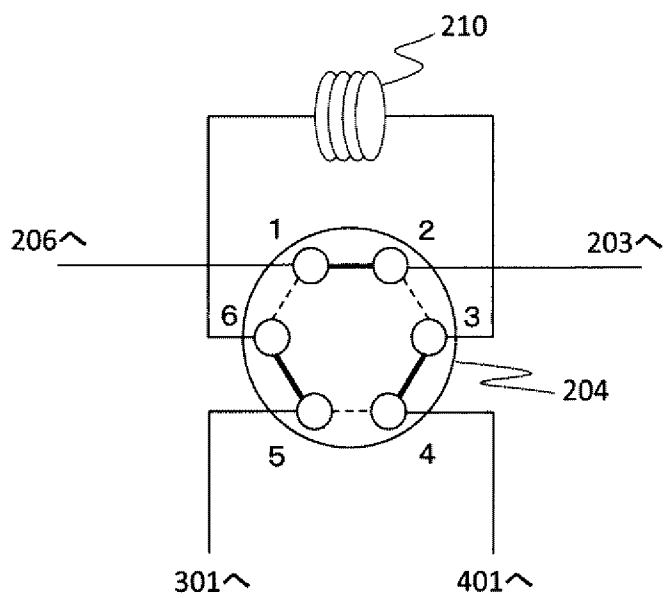
[図3D]



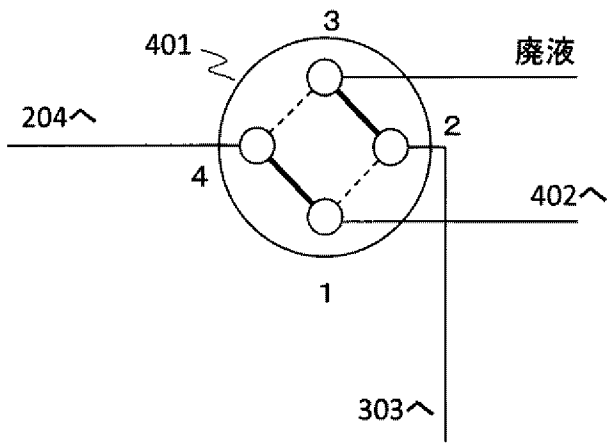
[図4A]



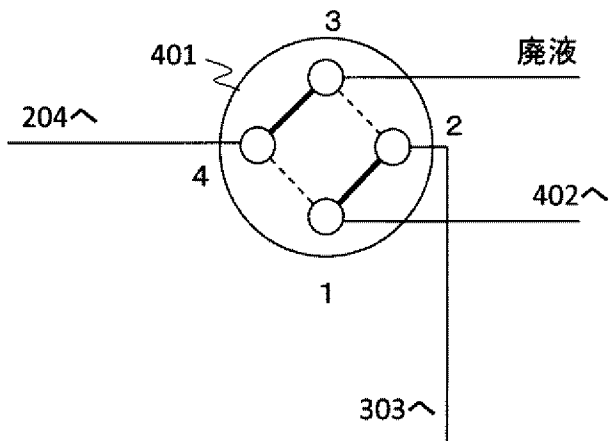
[図4B]



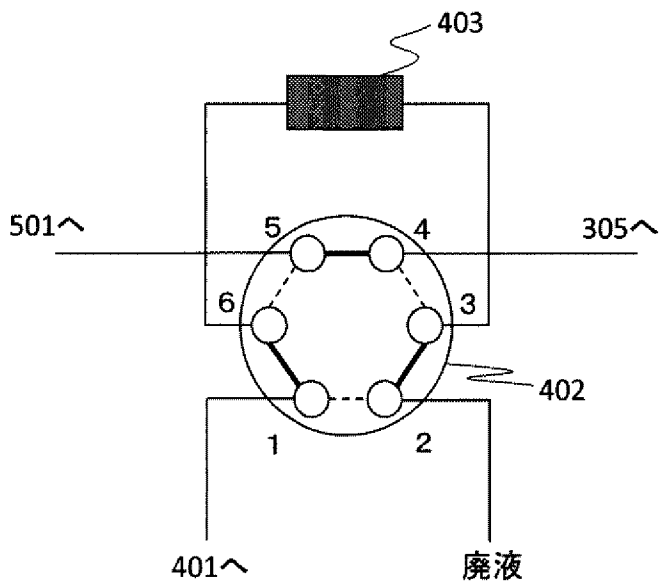
[図5A]



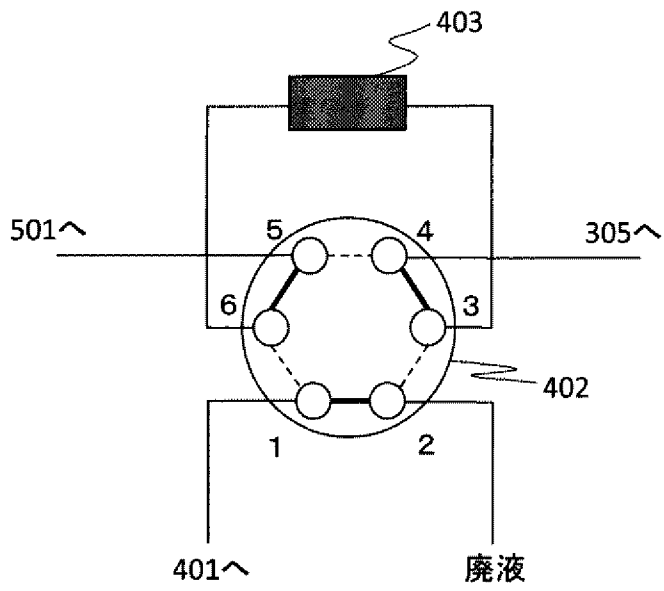
[図5B]



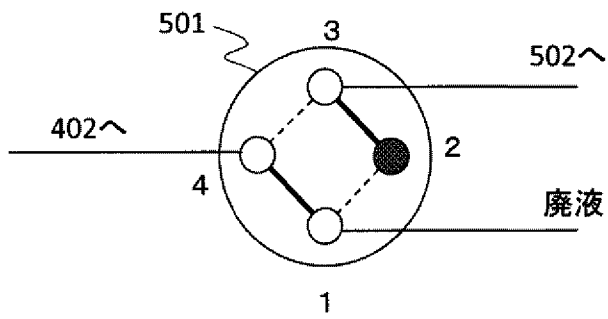
[図6A]



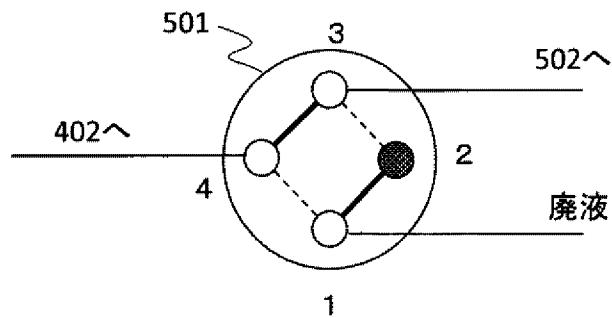
[図6B]



[図7A]



[図7B]



[図8]

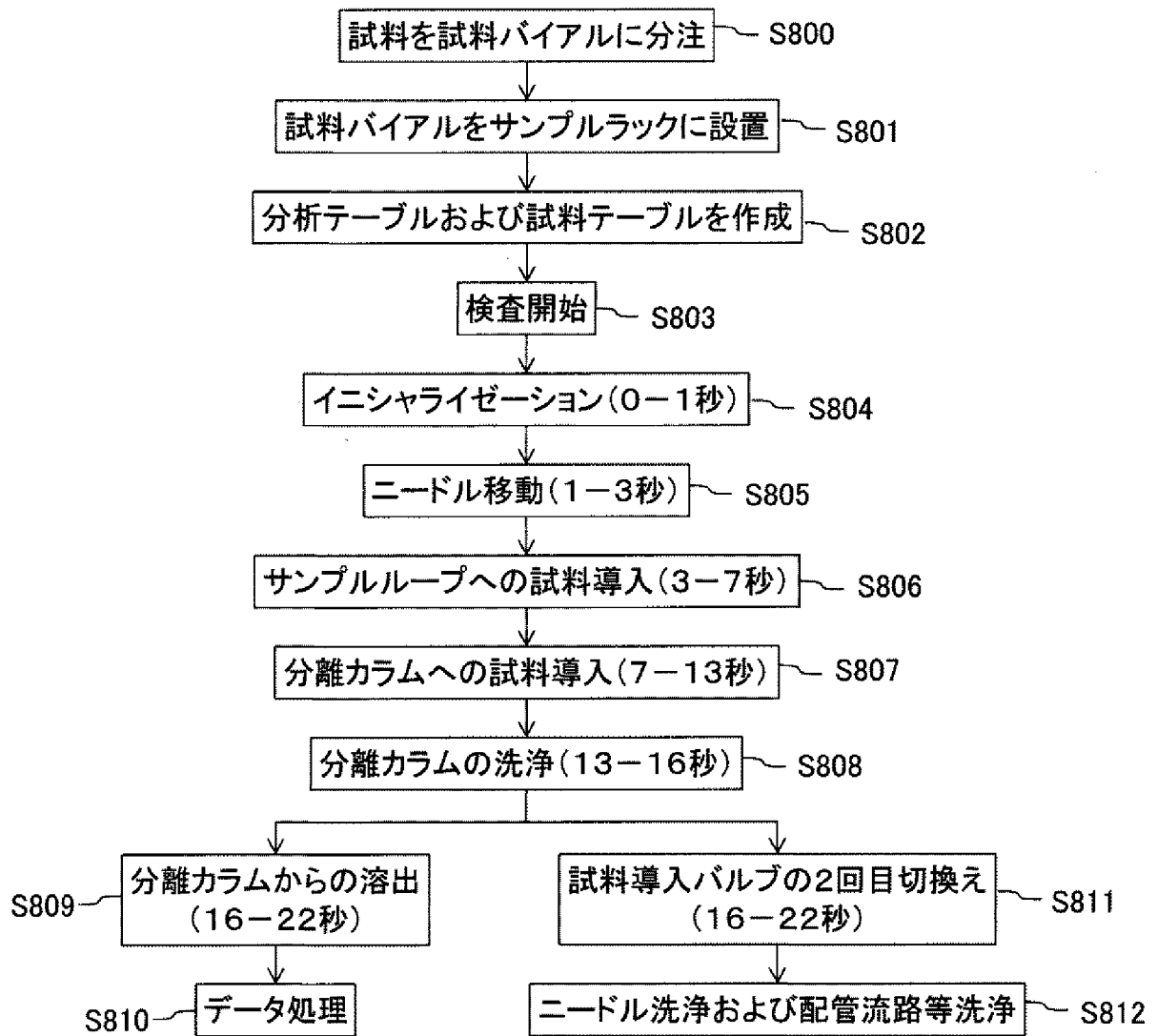
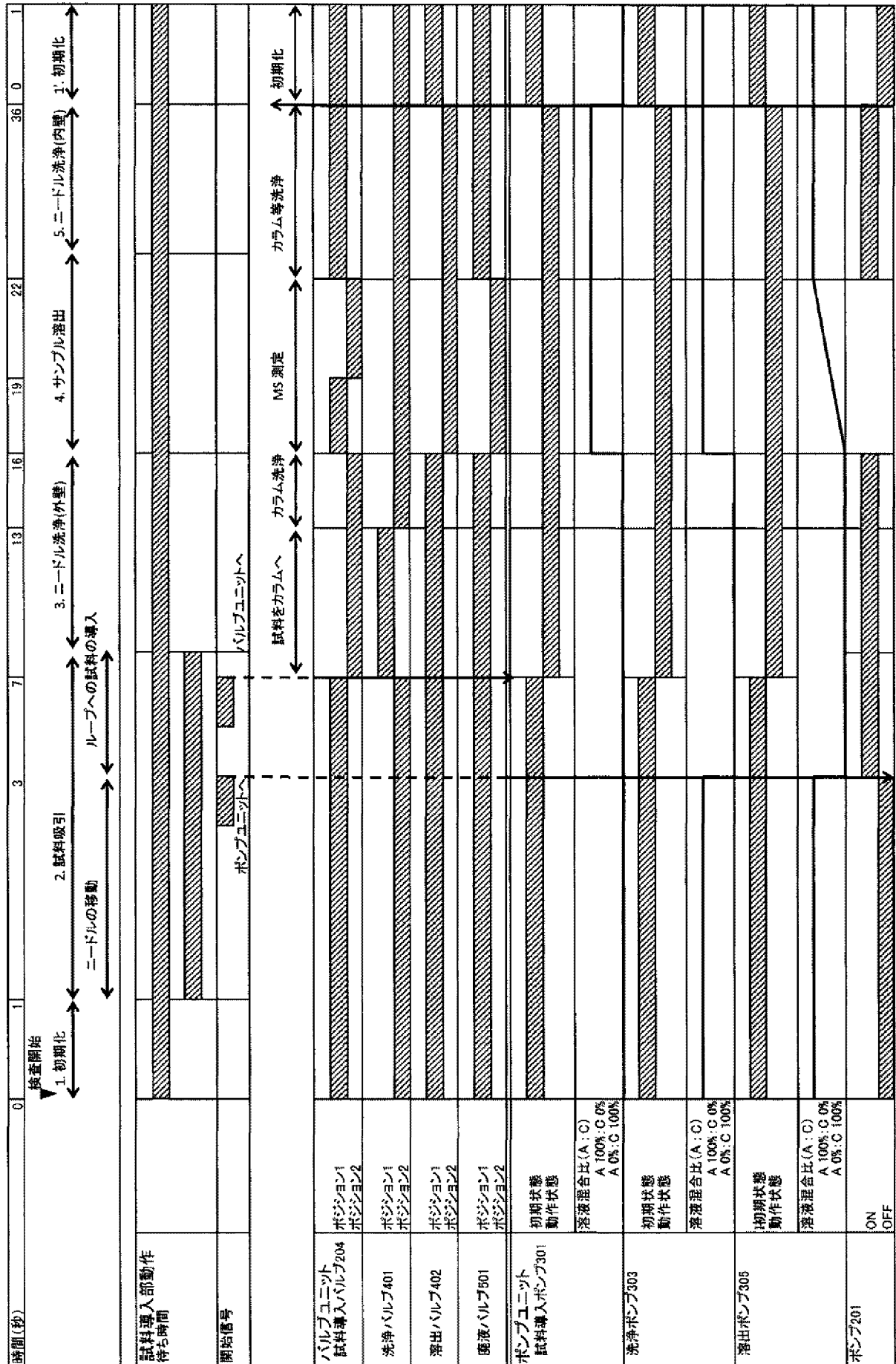
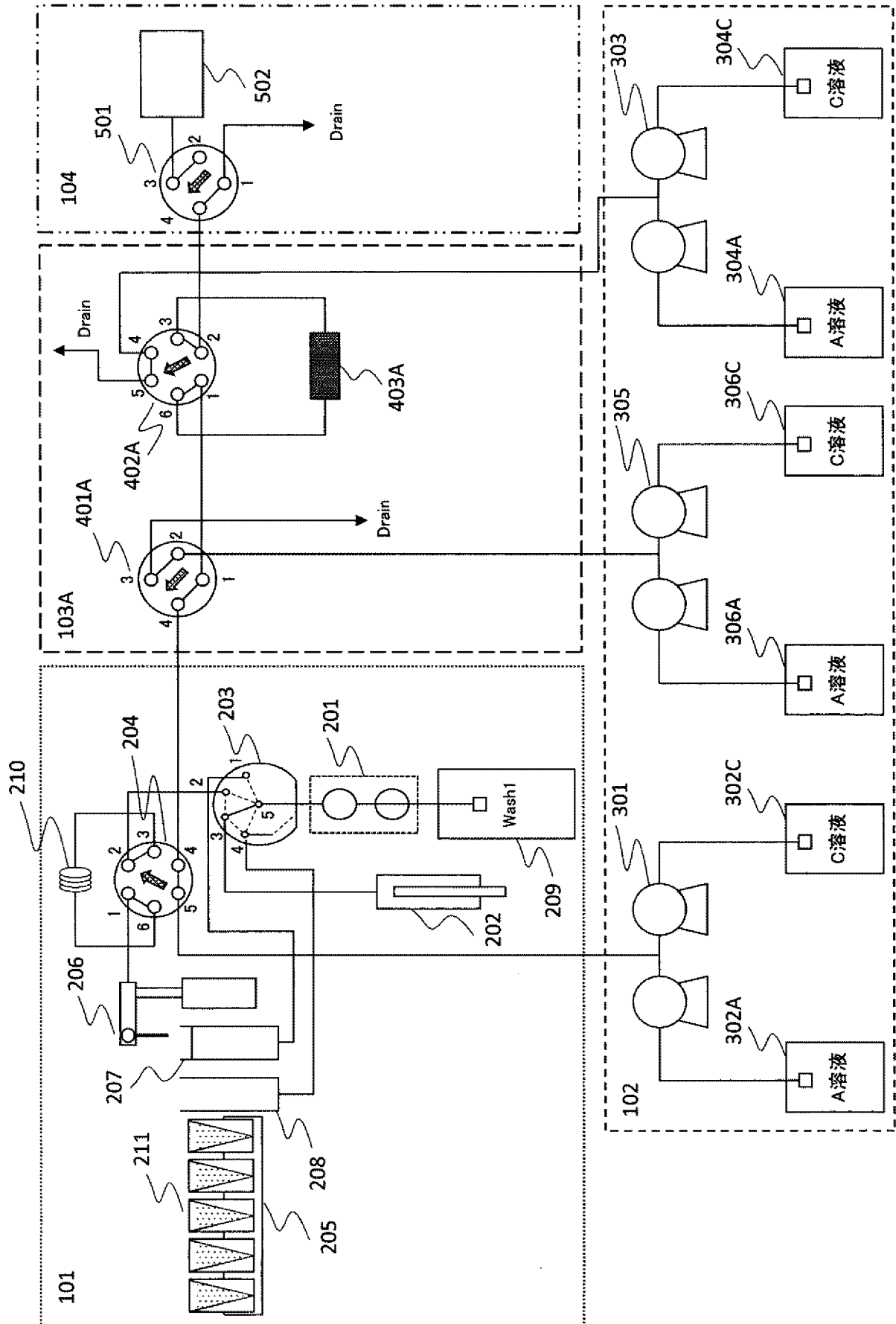


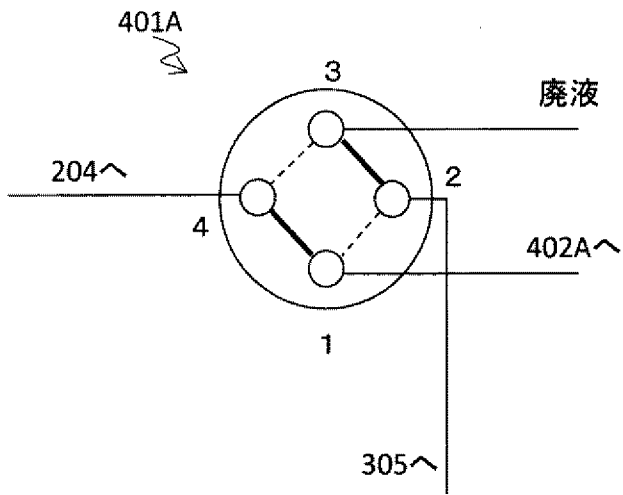
図9



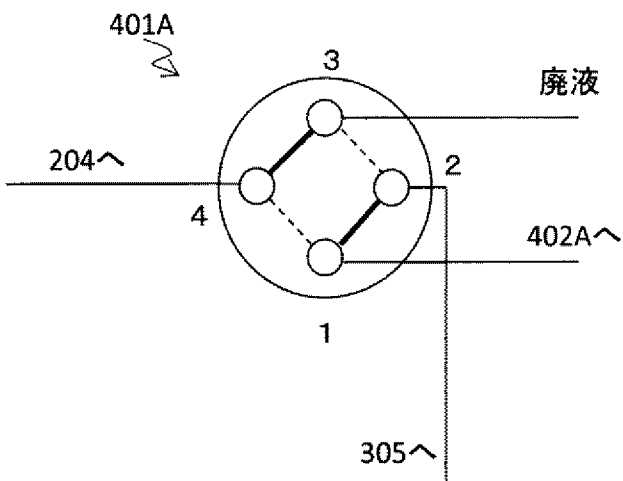
[図10]



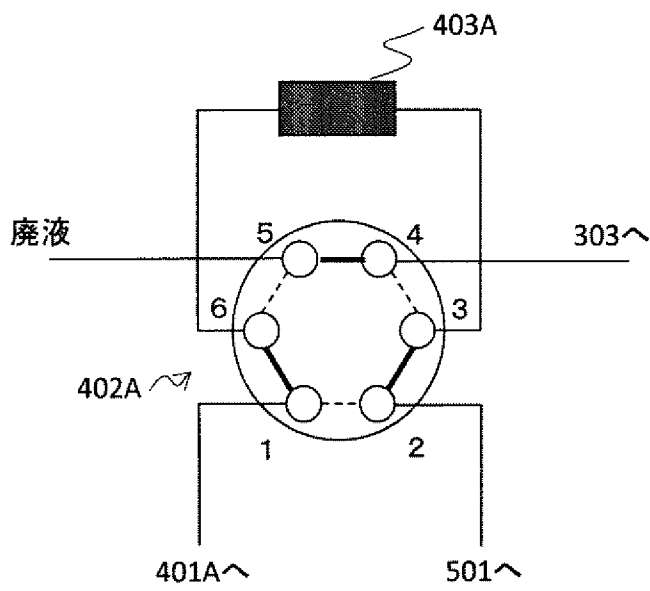
[図11A]



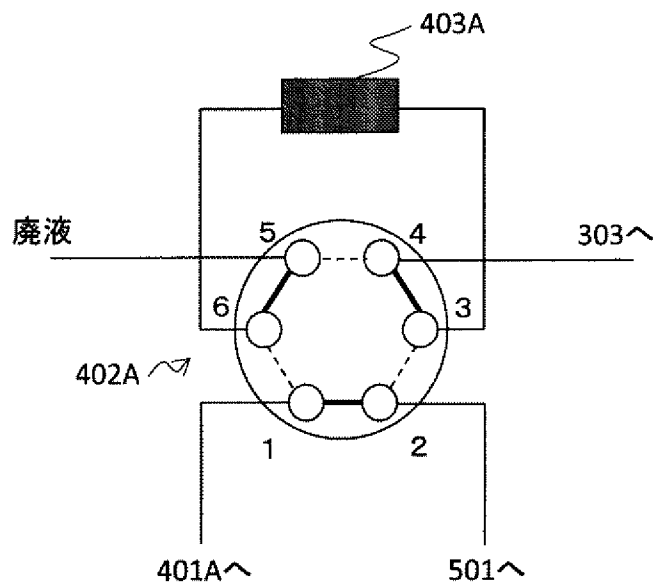
[図11B]



[図12A]



[図12B]





**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/057020

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  <i>G01N27/62(2006.01)i, G01N1/00(2006.01)i, G01N30/26(2006.01)i, G01N30/72(2006.01)i</i></p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  <i>G01N27/62, G01N1/00, G01N30/26, G01N30/72</i></p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  <i>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016</i>  <i>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016</i></p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>											
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">X Y</td> <td> <p>JP 2011-503548 A (Biotrove, Inc.),                      27 January 2011 (27.01.2011),                      paragraphs [0059] to [0065], [0130] to [0146];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; JP 2011-503549 A &amp; US 2010/0237235 A1                      paragraphs [0078] to [0084], [0149] to [0165];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; US 2010/0256010 A1 &amp; WO 2009/059286 A1                      &amp; WO 2009/059292 A1 &amp; EP 2217356 A1                      &amp; EP 2217903 A1 &amp; CA 2703991 A1                      &amp; CA 2703993 A1</p> </td> <td align="center">1-5 6-8</td> </tr> <tr> <td align="center">Y</td> <td> <p>JP 2002-214212 A (Shimadzu Corp.),                      31 July 2002 (31.07.2002),                      paragraph [0017]; fig. 1                      (Family: none)</p> </td> <td align="center">6-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X Y	<p>JP 2011-503548 A (Biotrove, Inc.),                      27 January 2011 (27.01.2011),                      paragraphs [0059] to [0065], [0130] to [0146];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; JP 2011-503549 A &amp; US 2010/0237235 A1                      paragraphs [0078] to [0084], [0149] to [0165];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; US 2010/0256010 A1 &amp; WO 2009/059286 A1                      &amp; WO 2009/059292 A1 &amp; EP 2217356 A1                      &amp; EP 2217903 A1 &amp; CA 2703991 A1                      &amp; CA 2703993 A1</p>	1-5 6-8	Y	<p>JP 2002-214212 A (Shimadzu Corp.),                      31 July 2002 (31.07.2002),                      paragraph [0017]; fig. 1                      (Family: none)</p>	6-8
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X Y	<p>JP 2011-503548 A (Biotrove, Inc.),                      27 January 2011 (27.01.2011),                      paragraphs [0059] to [0065], [0130] to [0146];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; JP 2011-503549 A &amp; US 2010/0237235 A1                      paragraphs [0078] to [0084], [0149] to [0165];                      fig. 1, 6(a) to 6(d)                      &amp; US 2010/0256010 A1 &amp; WO 2009/059286 A1                      &amp; WO 2009/059292 A1 &amp; EP 2217356 A1                      &amp; EP 2217903 A1 &amp; CA 2703991 A1                      &amp; CA 2703993 A1</p>	1-5 6-8									
Y	<p>JP 2002-214212 A (Shimadzu Corp.),                      31 July 2002 (31.07.2002),                      paragraph [0017]; fig. 1                      (Family: none)</p>	6-8									
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width:50%;"> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>							
<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>										
<p>Date of the actual completion of the international search                      10 May 2016 (10.05.16)</p>		<p>Date of mailing of the international search report                      24 May 2016 (24.05.16)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/                      Japan Patent Office                      3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,                      Tokyo 100-8915, Japan</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Telephone No.</p>									

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2016/057020

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-284469 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 19 October 2006 (19.10.2006), paragraphs [0013] to [0021]; fig. 1 (Family: none)	7-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. G01N27/62(2006.01)i, G01N1/00(2006.01)i, G01N30/26(2006.01)i, G01N30/72(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. G01N27/62, G01N1/00, G01N30/26, G01N30/72										
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2016年									
日本国実用新案登録公報	1996-2016年									
日本国登録実用新案公報	1994-2016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								
X Y	JP 2011-503548 A（バイオトロープ，インコーポレイテッド） 2011.01.27, 段落 [0059]-[0065], [0130]-[0146], 図 1, 図 6(a)-6(d) & JP 2011-503549 A & US 2010/0237235 A1, 段落 [0078]-[0084], [0149]-[0165], 図 1, 図 6(a)-6(d) & US 2010/0256010 A1 & WO 2009/059286 A1 & WO 2009/059292 A1 & EP 2217356 A1 & EP 2217903 A1 & CA 2703991 A1 & CA 2703993 A1	1-5 6-8								
Y	JP 2002-214212 A（株式会社島津製作所）	6-8								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 10.05.2016	国際調査報告の発送日 24.05.2016									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 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） 藤田 都志行 電話番号 03-3581-1101 内線 3258	2W 3014								

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
Y	2002.07.31, 段落 [0017], 図 1 (ファミリーなし)  JP 2006-284469 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2006.10.19, 段落 [0013]-[0021], 図 1 (ファミリーなし)	7-8