

LC-MS分析における 前処理のオートメーション

DG2018-37

野田 巧¹, 井手 亮佑², 上野 智香³, 片本 茜⁴,
川上 郁子⁵, 上森 浩⁶, 重山 拓摩⁷, 橘 美保⁸,
堀内 歳和⁹, 山根 美樹¹⁰

小野薬品工業株式会社¹, 田辺三菱製薬株式会社², 日本新薬株式会社³, 大鵬薬品工業株式会社⁴,
シミックファーマサイエンス株式会社⁵, 塩野義製薬株式会社⁶, 株式会社住化分析センター⁷,
シオノギテクノアドバンスリサーチ株式会社⁸, 株式会社新日本科学⁹, 沢井製薬株式会社¹⁰

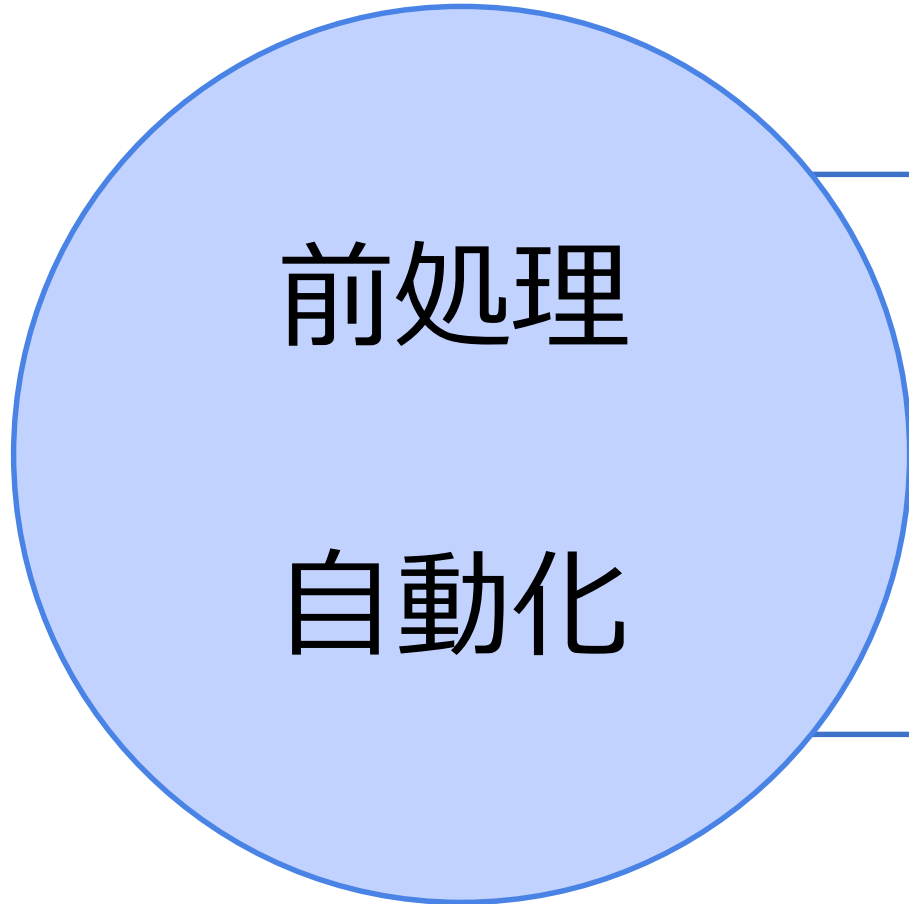


前回のDG2017-32の発表*では、規制下でのLC-MS分析における前処理でのオートメーションの利用状況に関してのアンケート結果をまとめ、報告した。しかし、国内の利用状況の開示にとどまり、現場で使用するための方策まで示すことができなかった。本発表では、前回の発表では至らなかった規制下での前処理のオートメーションを導入する際の規制下特有の課題に対する本DGが考えた対応策を例示する。また、オートメーションの情報として、規制下に限らず創薬初期段階等のオートメーションの状況や実施例も併せて発表する。

*: http://bioanalysisforum.jp/images/2018_9thJBFS/P5_DG2017-32.pdf



前処理自動化の方法



On
line

主にLCを用いた方法

- ・カラムスイッチング
- ・シリンジ部位での固相

島津製作所 HPより引用



Off
line

主に自動分注機を用いた方法

Hamilton社 HPより引用

自動化方法	メリット	デメリット
On line	担当者の実施作業が少ない	測定時間が長い傾向
Off line	サンプル当たりの前処理時間が短い	新たな機器を導入する必要

本DGでは、自動分注機を用いた自動化に関して紹介



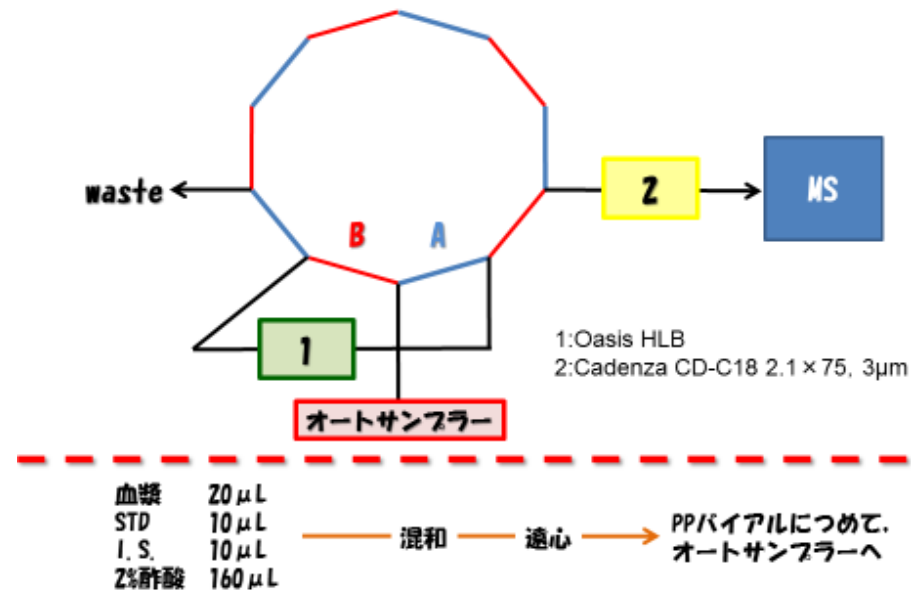
*On Line*での自動化の紹介



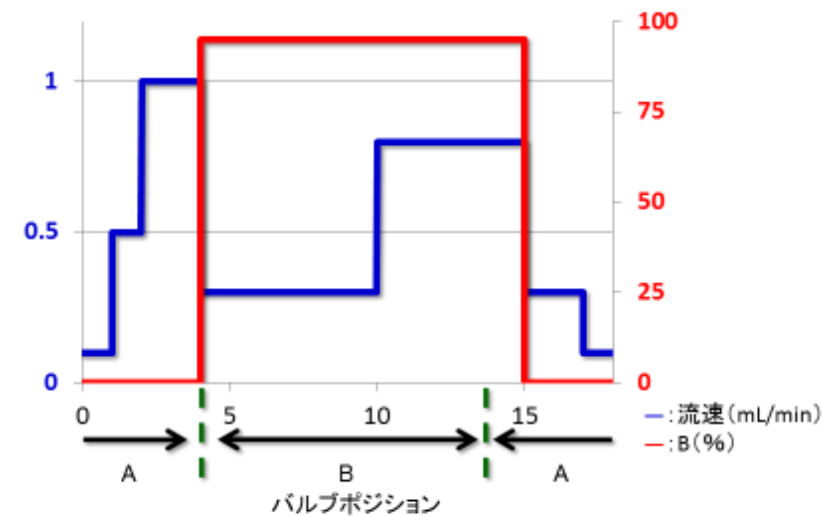
LCを用いた自動化 (1)

(カラムスイッチング)

流路及びサンプル準備



グラジエント条件



結果

Intra-day	LLOQ (5.00 ng/mL)	LOW (10.0 ng/mL) ~ HIGH (400 ng/mL)
Accuracy (%)	5.4 ~ -10.8	-2.9 ~ 9.0
Precision (%)	5.8 ~ 9.9	2.9 ~ 11.8

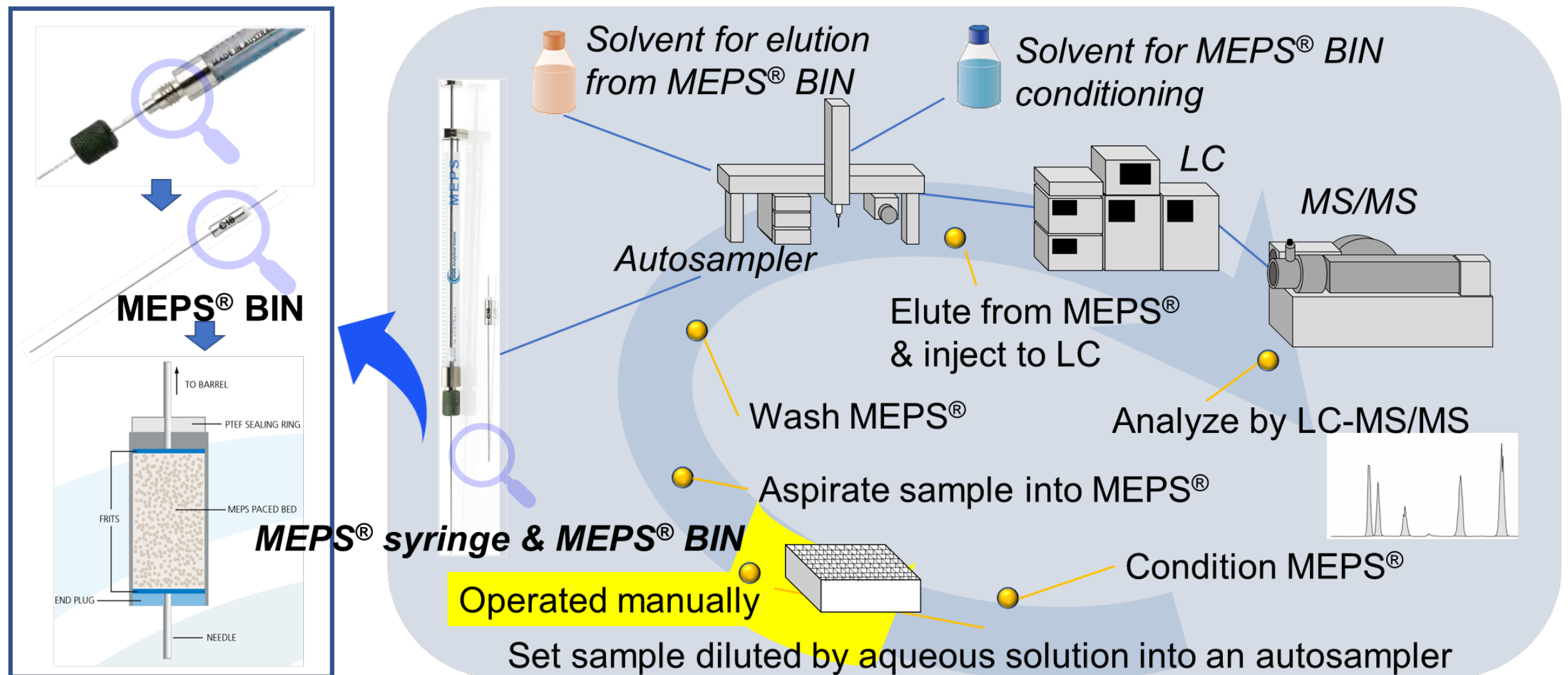
Inter-day	LLOQ (5.00 ng/mL)	LOW (10.0 ng/mL) ~ HIGH (400 ng/mL)
Accuracy (%)	-2.8	1.9 ~ 6.9
Precision (%)	10.1	6.4 ~ 8.5



LCを用いた自動化 (2) (autosamplerでの固相抽出)

分析前処理からLC-MS/MS分析まで自動化する例

MEPS[®] (manufactured by SGE Analytical Science) is packed sorbent for SPE in the needle and designed to work with an autosampler, which provides automated SPE in an LC-MS/MS system.



Off Lineでの 自動分注機を用いた自動化

規制下 : GLP及び信頼性基準

規制下外 : GLP及び信頼性基準以外
(申請資料に用いない)



自動分注機の導入

規制下**規制下外**

【主な導入理由】 ※2017年度のアンケートより

- ・ ヒューマンエラーの軽減
- ・ 人的コストの削減
- ・ 多検体測定のため

【導入率】 ※2017年度のアンケートより

- ・ 全体では**約60%** (26/45)
- ・ 規制下に限定すると**約半分**に減少 (15/26)
SOPの作成, 点検方法, 計画書への記載方法がネック
→**スライド9~21**を参照

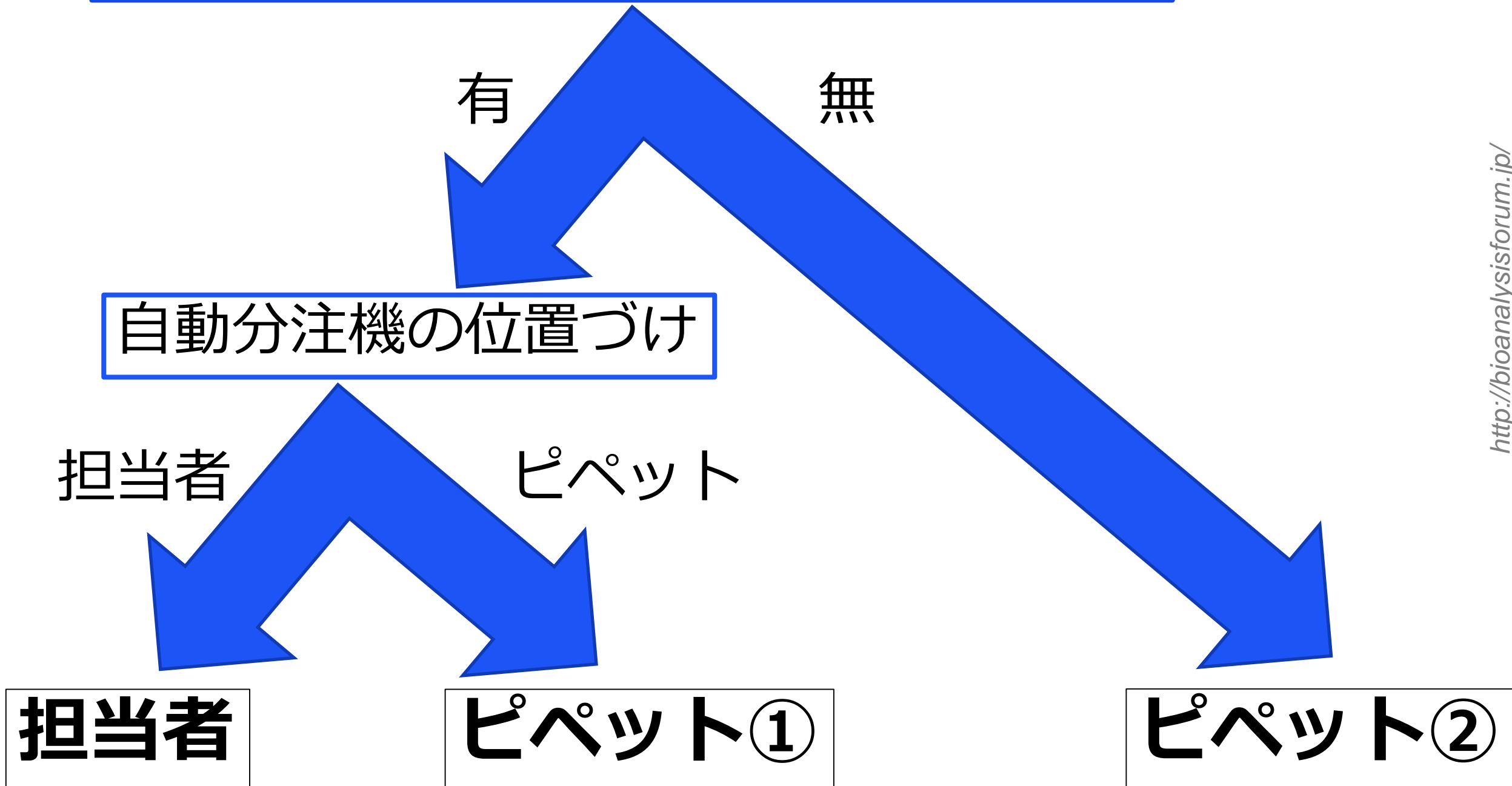
※規制下外での導入については**スライド22~32**を参照



規制下

自動分注機的位置づけ (使用用途からの位置づけ)

自動分注機での定量に関する作業の有無



<http://bioanalysisforum.jp/>



自動分注機的位置づけ

規制下

適切な運用をするため、使用用途・機器のスペックから自動分注機的位置づけを明確にすることが必要

自動分注機 の位置づけ	メリット	デメリット
担当者	操作担当者に依存せず、試験の実施が可能	日常点検（容量点検）が手厚い
ピペット① （真度・精度よく分注できるピペット）	自動分注機⇔用手法の変更時にバリデーションが不要	日常点検（容量点検）が手厚い
ピペット② （精度よく分注できるピペット）	簡易点検（動作確認のみ）で稼働できる 導入のハードルが低い	定量に関わる作業には使用できないため、使用用途が制限される



自動分注機的位置づけ 担当者

規制下

【定義】

ピペットを内蔵した担当者

【担当者変更のバリデーション（自動分注機操作者の変更）】

自動分注機を担当者として定義しているため不要

【用手法⇔自動分注機】

【自動分注機⇔別の自動分注機の変更】

担当者変更に相当するためパーシャルバリデーションが必要

【点検内容，頻度】

ピペットと同レベルの点検が必要

日常点検：容量点検（1回以上/作業日）

定期点検：業者点検，年1回以上



自動分注機的位置づけ ピペット①

規制下

【定義】

真度，精度良く分注できるピペット

【担当者変更のバリデーション（自動分注機操作者の変更）】

担当者が変更になっても，定量値に影響しないため不要

【用手法⇔自動分注機】

【自動分注機⇔別の自動分注機の変更*】

自動分注機をピペットと同等の機器と評価しているため変更可

*自動分注機の性能に差が無いことが前提

【点検内容，頻度】

ピペットと同レベルの点検が必要

日常点検：容量点検（1回以上/作業日）

定期点検：業者点検，年1回以上



自動分注機的位置づけ ピペット②

規制下

【定義】

精度良く分注できるピペット

【担当者変更のバリデーション（自動分注機操作者の変更）】

定量に影響する作業は用手法のため必要

【用手法⇔自動分注機】

【自動分注機⇔別の自動分注機の変更】

定量に影響しない作業で使用のため変更可

【点検内容，頻度】

簡易点検のみで十分

日常点検：動作確認（1回以上/作業日）

定期点検：容量点検，年1回以上



自動分注装置の点検

規制下

点検内容	頻度	記録
使用時点検	1日1回又は試験毎	機器の記録として 保存
定期点検	1年に1回以上	

【使用時点検】

- 点検実施者 : 実験従事者
- 点検内容 : 動作確認のみ
事前に作成した使用時点検用プログラムを実行
プログラム通りに動作することの確認
- プログラム内容 : 天秤を使用した重量法での精度管理
分析機器を用いた面積比での精度管理

定量に大きな影響を及ぼす操作を実施する場合→精度（真度）管理が必要
定量への影響が少ない操作のみを実施する場合→動作確認のみでOK

【定期点検】

- 点検実施者 : 製造・販売元の業者による点検を実施
- 点検内容 : 天秤を用いて採取量を確認する重量法
吸光度による確認を行う吸光度法
プログラム通りに動作することの確認



調製記録・作業書(帳票)の作り方 (1)

規制下

【自動化で調製する溶液例】

- ・検量線用標準溶液

【溶液調製記録に記載する内容】

- ・溶液名
- ・使用した試薬情報（ロットやメーカー名の記載等用手法と同様）
- ・調製方法（用手法と同様，またはプログラムを印刷する等で対応）
- ・使用機器（ここに自動分注装置名を記載する）

用手法と同様な対応をする項目が大半であるが，使用機器として自動分注装置名を記載することで自動化していることを明確化する。

【作業書に記載する内容】

- ・ 前処理工程（フローチャートの記載やプログラムの印刷）
- ・ 分析する試料項目
- ・ 試料配置（必須ではないが、残すという意見が大半であった）
- ・ 実試料の入出庫記録（用手法と同様の対応：日付と時間）
- ・ 装置の動作確認結果（試験側または機器側に残す）
- ・ 作業工程のチェック
 - ①自動化の場合、プログラム内容を確認する。用手法では工程ごとにチェックを入れるが、装置使用時にはシステムバリデーションでプログラムが動くことを確認しているため、工程ごとにチェックはしない
 - ②ログが残らない場合は装置が動いていることを目視で確認する

使用機器として自動分注装置名を記載，またはどこの工程を自動化しているか明記することで用手法と区別している。

（※定量に影響しない作業は区別する必要はないとの意見も）

記載項目	計画書	報告書	備考
機器名	◎	◎	型式, メーカー名等の機器を識別できる情報を含む
引用SOP	○	○	自動分注装置以外の機器と記載の有無をそろえる
設定値	△	△	生データへの記載で可
前処理フローにおける自動/用手法の区別	◎	◎	少なくとも定量に影響する操作は自動操作であることを明記する
再分析 実施要件 (計画書) 実施の有無・理由 (報告書)	○	◎	再分析の発生が事前に予想される場合は計画書に定めてもよい。再分析を実施した場合の報告書記載は必須

◎ ; 記載推奨, ○ ; 場合によって記載することを想定, △ ; 原則不要

【ログの取り扱い】

- 装置に内蔵されているログは、現状では試験の生データとして取り扱わない
 - ✓ 装置によってはログを残せないものが存在する。また、記録される作業とそうでない作業も存在している
 - ✓ 記録されたログは装置 (PC) 内に残されているのみで、試験の生データとしては現状、利用していない

【試験記録としてログを残す必要性】

- 現時点 (DI*に関する取り決めが未確定の状況) では、ログを試験記録として利用する必要性は高くない
 - ✓ 指定したプログラムが指定通りに動作することを導入時あるいは定期点検時に確認している
 - ✓ 試験計画書に基づいてプログラムし、当該プログラムをスタートさせた旨の記録を残している

ログがなくとも試験計画書に基づいた実験作業が実施できたと判断可能

* : Data Integrity



ログの取扱い (2)

規制下

【自動分注機を使用時の試験記録として】

- 用手法と同様の試験記録を残している
 - ✓ 前処理中のどの操作を実施したか
 - ✓ 採取量や使用試薬等
- プログラム内容, バッチ等及びそれらを確認した記録を試験の記録としている



トラブルシューティング事例 (1)

規制下

【事象1】

サンプルを分取した際にリークエラー*が検出されたが、作業の続行を試みたところ、サンプルが注入されているチップが廃棄されてしまった。試料の調製から再実施したところ、同様にサンプル分取時にリークエラーが検出された。

【対応】

手動でチップを外して内部に分取されたままの試料を回収し、以降の操作を用手法で実施した。これらの状況はすべて記録として残し、I.S.添加後の作業であるため、回収した試料の量が定量値に影響を与えないと考え、当該事象が試験系に与える影響はないと判断した。

*：自動分注機の内臓のセンサーによって、チップからの溶媒の液だれを認識

【事象2】

液面検知がある装置において、誤認識（サンプル無→有）が生じ、サンプルがない箇所での分取操作が実施されたログが出た。

【対応】

該当箇所にはクラスターチューブも準備されていなかったことから、該当箇所からのサンプリングは行われていないと判断した。また、分取終了後、目視にて誤認識箇所以外のサンプルが分取されていること、使用前点検において分取量に問題がないことを確認していたため正常に分取されたサンプルに問題はないと判断した。



トラブルシューティング事例 (2)

規制下

【事象3】

装置内のピペットがチップ装着時に、チップがケースからうまく抜けず、チップケースが装置内を移動した。

【対応】

発生時に現場に居合わせたため、装置を止め、再起動した。

最初の動作時であったため、試料への影響はなく、改めて作業を実施させた。

【事象4】

検体の浮遊物によってチップが詰まり、サンプルを分取できなかった。

【対応】

全ての分注操作終了時に、規定した分量が分注されていることを目視で確認している。
また、チップの挿入位置を深めに設定している。



規制下外での自動化前処理



自動分注機の利用

規制下外

【規制下・規制下外兼用しているか，専用機か】

- ・ 専用機/兼用機の所有の仕方は様々
 - 専用機のみ or 兼用機のみ or 専用機と兼用機
- ・ 兼用機としていても実質は専用機となっている場合もある
 - 設置場所，付属設備，BSL対応

【バックアップ装置の必要性】

- ・ 必須ではない
 - ある場合：故障時の対応がスムーズ
 - ない場合：故障時は用手法対応 or 修理を待って実施，利用予定が重複する可能性あり
- ⇒ 規制下では，メーカーにはバックアップ装置はないことが多い
規制下外は，機種を問わず各装置にプログラムを準備しておくとうよい
- ・ 機種が異なる場合，同等の結果が出ることを確認しておく必要がある

⇒ 試験の重要性や用手法対応の可否により，所有の必要性を判断する



自動分注機の利用

規制下外

【1台で何種類の試験まで拡張しているか？】

- 試験種数は、会社や装置により様々
 - 1種の試験に1台割り当てている
 - スクリーニング試験 3種を1台で実施 (ex. CYP阻害, 代謝安定性, 反応性代謝物)
 - 分析前処理 3種を1台で実施 (ex. 除タンパク, 固相抽出, 液液抽出)
- 1台に集中させる場合, 利用の集中や故障時の対応面に注意が必要
 - バックアップ装置の準備
 - 使用予定の管理
- 多くの試験をこなすためには?
 - (導入段階)
自動化したい試験系を想定した機種選定・付属設備の設置・プログラミングを行う
 - (導入後)
プログラミングが容易な機種であれば, 自社での拡張が可能
プログラミングが困難な機種であれば, プログラミングの発注

【各装置の稼働率】

- 自動化する操作内容によって使用頻度は異なる (ほぼ毎日稼働～定期的な稼働)

【どんな検討を実施したか】

- ・ 実際使用する溶媒を用いて、動作確認とデータの取得
- ・ (前処理使用の場合) 日内再現性, コンタミネーションの有無等
- ・ デモ機を借り, 実際に使用感を確かめることも重要
→ 使用感やプログラムの容易さが判断の決め手となる場合もある

【検討時のクライテリア等】

- ・ 精度・真度が用手法と同等か

【費用対効果・リソース削減は見込めるか等】

- ・ 適応する試験の種類や試験頻度を見積もる
- ・ 機器によっては, 用手法と比較し必ずしもスピードが上がるとは限らない
 - 8chの場合等 (ただし装置が作業中の時間を他業務に充てられる面で効率化は可能)
- ・ 導入前の検討や, 点検, 定期的なメンテナンスに要する時間を考慮する
- ・ 自動化により派遣さんへの依頼や引継ぎが容易になる

(例) 人件費を1200万/年だと仮定しても

機器3000万+年間コスト200万とすれば, 3年使用すれば1人分の人件費に相当

(例) 装置使用時間の8割が実験者の自由な時間として確保される場合,

1日2時間, 週5回使用した場合, 年間384時間を確保 (0.2人/年に相当)

【実稼働までに要した時間】

- プログラムの検証にかかった時間
 - 単純なプログラム： 2～3日（計10時間）程度
 - 複雑なプログラム： 1～2ヶ月程度
- SOPの整備等も含めて2年程度かかったケースも

【作成したプログラム】

- 分析前処理
(除タンパク, 固相抽出, 液液抽出)
 - 定量に影響しない操作は規制下と同様に自動化が容易
(除タンパクの溶媒添加・混合操作, 除タンパク上清希釈, 固相抽出操作 等)
 - 規制下では導入に慎重な**定量に影響する操作も規制下外では自動化**
(標準溶液の調製・添加, マトリックスの分注 等)
- スクリーニングアッセイ
(代謝安定性, CYP阻害・誘導, 膜透過性, タンパク結合, 溶解性等)
 - 溶液添加から反応停止, 除タンパク処理までの**一連の操作を自動化**
 - 試験溶液の希釈は用手法も自動化もあり

【プログラム作成で工夫した点】

- 粘性のある液体（血漿・血清）の分注
 - 吐出・吸引のスピードを遅くする
 - リバーズ法の導入
- 泡立ちやすい液体（界面活性剤を含むもの等）の分注
 - リバーズ法の導入
- 有機溶媒の分注
 - ピペッティング
 - **エアギャップ***の導入
- 全般
 - ピペットの高さ・位置の調整
 - 吸引吐出回数の調整
- その他
 - **実験系の変更**も検討する
(容量や容器, 反応条件等)

* : 有機溶媒の分注操作後にエアを挟み込むことでチップからの液だれを防止

【効率化度合】

- 時間
 - 拘束時間が**半分以下**になったという意見多数 (1/6~1/2)
 - 定量に影響する操作を自動化する場合, 操作の所要時間は用手法と変わらないことも
- 処理検体数
 - 実際には**2~3倍**程度の増加
 - 理論上は用手法の10倍以上の検体処理が可能
 - 測定機器が律速となり, 実際にはそこまで大幅増とはならないことが多い
- コスト
 - **削減可能**
 - 機器の消耗品が高価な場合やメンテナンス費用によってコストアップになる場合もあり
 - 複数名での作業から1名でも対応可能となり**人件費のコスト削減**が可能
- その他
 - 拘束時間の削減により別作業の実施が可能
 - 前処理操作の**トレーニング時間**を削減可能
 - **ヒューマンエラー**による再分析が減る可能性
 - 一方で, 自動化装置の故障や不具合による再分析実施の可能性も出てくる
 - 規制下外では汎用性の高いプログラムを作成して**大部分のルーティン化**が可能



用手法から自動化導入による変化

規制下外

○【期待できること】

- 分析前処理
 - 多検体処理でも担当者の疲労を軽減できる
 - 汎用性の高いプログラムなら前処理方法を定型化できる
- スクリーニングアッセイ
 - 細胞膜透過：96wellで実施可能（用手法ではやる気にならない）
 - 代謝安定性評価スクリーニング：96well⇒384wellで検体数アップ
 - 用手法での複雑な操作も問題なく実施可能
 - タンパク結合試験：96well透析膜でさらにウェルが細くなるため正確な位置から試料採取できる分注装置が活躍！（用手法では膜を破りそうになることも）
 - 反応時間を正確に揃えることができる
- 共通
 - 単純・単調作業を自動化できる → タスク・ヒューマンエラーの削減
 - 属人的な操作を誰でも再現できる → トレーニング期間の短縮可能



用手法から自動化導入による変化

規制下外

▲【注意が必要なこと】

- 分析前処理
 - 前処理方法が**限定**される
(異なる液性の溶液を採取する際にはリキッドクラス*を新たに設定する必要あり)
 - サンプルを都合良く**配置**できない (マルチチャンネルの縦横向き変更不可な機器も)
- スクリーニングアッセイ
 - 分析前処理よりも**付属機器**を増やす必要あり (恒温装置, アーム 等)
 - 機器の**故障**時はアッセイ中止又は用手法での試験実施となり, 負担が大きい
- 共通
 - ヒューマンエラーが完全になくなるわけではない (プレート配置等の用手法作業は残るため)
 - トラブル発生時のリカバリーや原因究明が難しいことがある

* : 正確な容量を分注するために, 分注する溶媒毎の粘度や揮発性等に合わせたパラメーターを設定する.
例えば, 揮発性が高く液だれしやすい場合は, エアギャップを設定し, 液だれを防止する.

チップ関連

【事象1】

チップのロット間差によって、チップとプレートが干渉し、プレートが持ち上がった。

【対応】

チップを下す位置をプログラム上で細かく設定した。

【事象2】

チップとクラスターチューブが干渉し、クラスターチューブが抜けそうになった。

【対応】

カバーを製作し、チューブが抜けない対策をした。

【事象3】

チップの脱着がうまくいかなかった。

【対応】

途中から用手法に切り替えて実施した。

再起動を実施し、プログラム開始後、目視にて確認している。



クラスターチューブ
Corning社 HPより引用

分取操作関連

【事象1】

除タンパク操作時にサンプルの分取が実施されていないサンプルが散見された。

【対応】

分取操作に伴う圧検知によって、サンプルが吐き出されていた。プログラムを修正し、そのような操作が実施されないようにした。

【事象2】

試料の分取が不十分と思われる結果が得られた。

【対応】

アームのZ軸ずれとプレート位置の修正を行い、分取量を目視にて確認している。

【事象3】

血漿分注時に血漿上の気泡を液面として検知し、エアを吸引したことでエラーが発生し停止した。

【対応】

エラー発生時に対する対応方法をプログラムへ組み込んだ。



自動分注機のオプション設備



自動分注機のオプション設備 (1)

規制下

規制下外

オプション設備	ユーザーの声
<ul style="list-style-type: none"> 96ch 分注ヘッド  <p>※イメージ図</p>	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 8・12ch 分注ヘッドよりも、96ch 分注ヘッドは一度に分注できる本数が多いため、操作が速い 8・12ch 分注ヘッドで繰り返し分注するよりも、精度が良好 <hr/> <p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 操作を速くしたい 定量に影響しない溶媒添加や固相抽出プレートを処理したい
<ul style="list-style-type: none"> 広範囲ボリューム(10~1000μL)に対応した8・12・96ch 分注ヘッド 	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各ボリュームのチップを使用するだけで、広範囲ボリュームに対応できる (装置によっては、5~50 μL, 50~200 μL, 100~1000 μLと各ヘッドが必要な場合がある)
<ul style="list-style-type: none"> キャピラリーピストンチップと装着できる8・12ch 分注ヘッド (マイクロマンのようなイメージ) 	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 揮発性の高い溶媒や粘性の高い血漿等を液性に合わせた設定をしなくても、正確に分注できる <hr/> <p>【デメリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 絶版商品である  <p>※イメージ図</p>
<ul style="list-style-type: none"> ピペットのピッチ幅の調整 (8・12ch 分注ヘッド) 	<p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験管や遠心チューブ等から、サイズの異なるスタックチューブ等に試料を分注したい

オプション設備	ユーザーの声
<p>・チップタワー</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・すぐに故障し、使用できなくなったため、使用していない（故障のリスクあり）
<p>・CO₂インキュベーター</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・膜透過試験やタンパク結合試験(CO₂暴露)等に導入し、フルオートメーション化するためには必須
<p>・温度調整機能 (温調デバイス、冷却装置、恒温装置、ヒートブロック等)</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷却機能：マトリックスサンプル等の冷蔵サンプルを扱う場合に必需品 ・加温機能：①代謝試験，膜透過試験等の加温しながら実施する試験には必需品 ②ヒートブロックは各ウェルにフィットするため，ムラなく加温ができる <hr/> <p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・底から熱をかけるタイプの加温装置はプレートを加温するには十分ではない <hr/> <p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷却機能：サンプルを扱う際，冷却したい ・加温機能：代謝試験，膜透過試験等の温度管理の必要な試験に使用したい



自動分注機のオプション設備 (3)

規制下

規制下外

オプション設備	ユーザーの声
<ul style="list-style-type: none"> シーラー 	<p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験開始から、最終測定用プレートを調製するまでをフルオートメーション化するためには必須 (例：遠心前や最終測定用プレート等にシールをする等)
<ul style="list-style-type: none"> スタッカー (前処理が完了したプレートを置いておく所) <p>※イメージ図</p> 	<p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 想定していたよりも、1度に処理する枚数が多くなかったため、使用していない
<ul style="list-style-type: none"> プレートシェーカー <p>※イメージ図</p> 	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 段階希釈時等の溶液混合が容易にできる <p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験開始から、最終測定用プレートを調製するまでをフルオートメーション化するためには必須 (例：段階希釈時や遠心前の調製後サンプル等の溶液混合)
<ul style="list-style-type: none"> 遠心機 	<p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 設置費用が高額になる プレート運搬用アームの微調整が難しい 使用時にエラーが発生するとリカバリーが厳しい <p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験開始から、最終測定用プレートを調製するまでをフルオートメーション化するためには必須

オプション設備	ユーザーの声
<p>・バキュームマニホールド</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代謝試験, 前処理のサンプル調製用 (固相抽出やフィルターろ過等) が実施できる <p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・少し弱いため, しっかり通液できないことがある (工夫が必要)
<p>・加圧ユニット</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バキュームマニホールドと違い, ポンプが不要であり, 音が静かである ・フィルターろ過を実施する際は, バキュームマニホールドよりも加圧ユニットの方が良い <p>【購入は要検討と感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バキュームマニホールドに比べて, コストが高い (約3倍程度) <hr/> <p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バキュームマニホールドでは少し弱いため, 加圧して, しっかり通液したい ・定量に影響しない溶媒添加や固相抽出プレートでの処理をしたい ・加圧に使用するのは, エアーでもドライ窒素でも良い
<p>・アーム</p>  <p>※イメージ図</p>	<p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験開始から, 最終測定用プレートを調製するまでをフルオートメーション化するには必須 (例: 遠心機, インキュベーター, プレートシェーカー等へ移動する等)



自動分注機のオプション設備 (5)

規制下

規制下外

オプション設備	ユーザーの声
<ul style="list-style-type: none"> ・インターフェース (動作プログラムのマクロ) <p>スライド40, 41で詳細紹介</p>	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プログラムを動かす際、扱いやすいため、人為的なミスの軽減に繋がる ・基本的な前処理操作なら容易に組み合わせができる ⇒ (例) 血漿サンプルを分注し、除タンパク溶媒を添加後、除タンパク上清を希釈したい場合 <ol style="list-style-type: none"> 1. 血漿サンプルを分注するプログラム 2. 除タンパク溶媒を添加するプログラム 3. 除タンパク上清を希釈するプログラム <p>以上のプログラムを選択すれば、一連の流れとして分注装置を動かすことができる 単独で一つのプログラム毎に動かすこともできる</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・リージェントディスペンサー (自動分注装置の連続分注機) 	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各種操作とコンディショニングの同時処理により、シングルチャンネル(8・12ch)の悩みの種である操作スピードの向上が可能 <p>【デメリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・絶版商品である
<ul style="list-style-type: none"> ・使用時点検用の天秤 	<p>【メリットを感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・使用時点検時に分注精度・真度確認が正確且つ容易に実施できる
<ul style="list-style-type: none"> ・作業完了予想時間の算出 	<p>【今後導入したいと感じた点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・装置が終夜運転で稼働している状況ではなく、人が在社している時間に実験を実施しているため、終了時間が正確に把握できれば、作業予定も立てやすい



自動前処理装置の操作性



インターフェースの紹介 (1)

規制下

96 Plate
 Sample Tube 1.5m
 Sample Tube 2.0m
 96 Plate

調製サンプルのプレートの種類を選択

試験名, 使用日,
Method保存名,
使用者情報入力

No.	test
Date	yyyy/mm/dd
Name	test_yymmdd
User Name	
User	

Excelで作成されたインターフェース

-SPE and Deproteinization

96 Plate

96 Sort

Summary

Save & Exit Method

Data sheet
 Conditioning
 Sample add
 Sample add from 96 tube rack
 IS add
 STD add
 Buffer add
 Sample apply
 Washing
 Elution
 Dilution
 Deproteinization

96 Check Box
 Sample add form 96 tube rack
 IS Add
 Dilution

実施したい項目を選択

Sample add form 96 tube rack

IS Add

Dilution

2 ページ

Summary

「Summary」 ボタンをクリック
分注装置の調製内容を
Summaryとして出力

Save & Exit Method

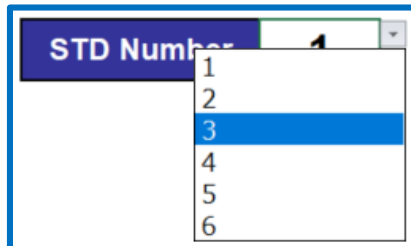
「Save & Method」 ボタンをクリック
マクロを使用して、自動的にプログラムを
呼び出し、分注装置稼働させる



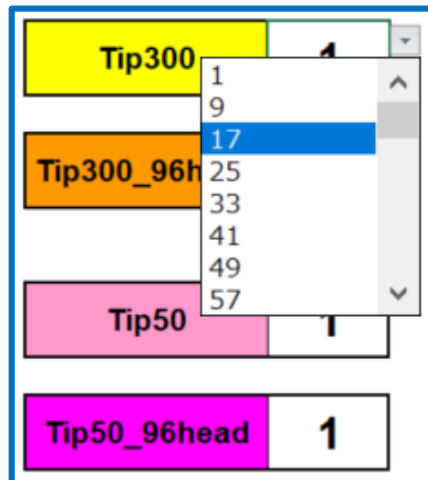
インターフェースの紹介 (2)

規制下外

② 作成したい検量線の本数を選択 (1~6本作成可能)

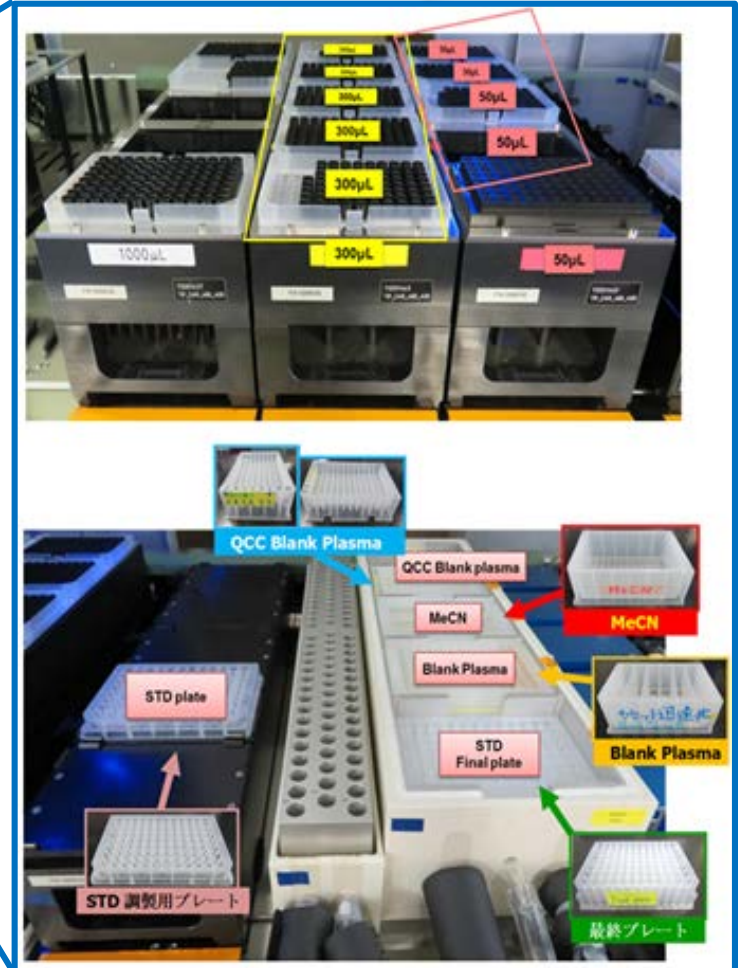


③ 使用するチップの開始位置を選択 プルダウン(選択)形式で 分かりやすく設定



Excelで作成した
オリジナルインターフェース

① チップやプレートの配置する場所を 写真で分かりやすく



④ 「Method Run!!」 ボタンをクリック マクロを使用して、自動的にプログラムを 呼び出し、分注装置を稼働させる

Method Run !! (STD)

詳細は一般ポスター演題発表 (P-16 分注装置を用いたオートメーション化) にて紹介

http://bioanalysisforum.jp/



前処理操作以外の自動化について

規制下

規制下外

【測定前】

項目	ツール	具体例
分析条件の最適化	ソフトウェア	スライド44参照
調製記録・作業書（帳票類）の作成	マクロ, LIMS*	スライド47参照
分析試料の管理	LIMS*	スライド47参照
シーケンス作成	マクロ	

*: ラボラトリー情報管理システム(Laboratory Information Management System)

【測定後】

項目	ツール	具体例
Table作成	マクロ	定量値を入力すると自動的に動態パラメータを算出
測定結果の判断	マクロ	採用/不採用を自動で決定
解析	マクロ, ソフトウェア	スライド45参照



次世代のオートメーション

【人工知能 (AI) の導入】

- 分析条件設定を人工知能 (AI) を用いて自動化

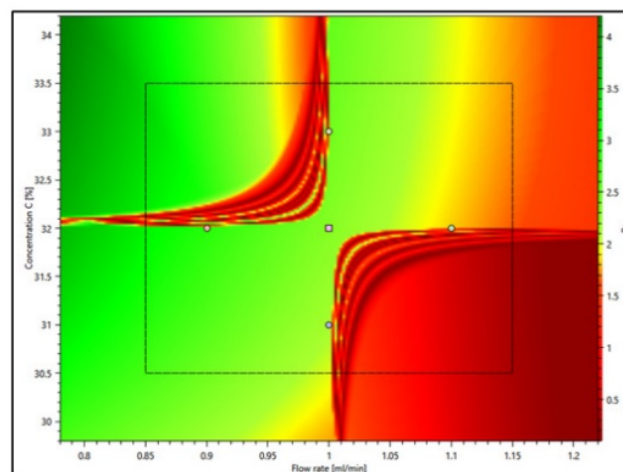
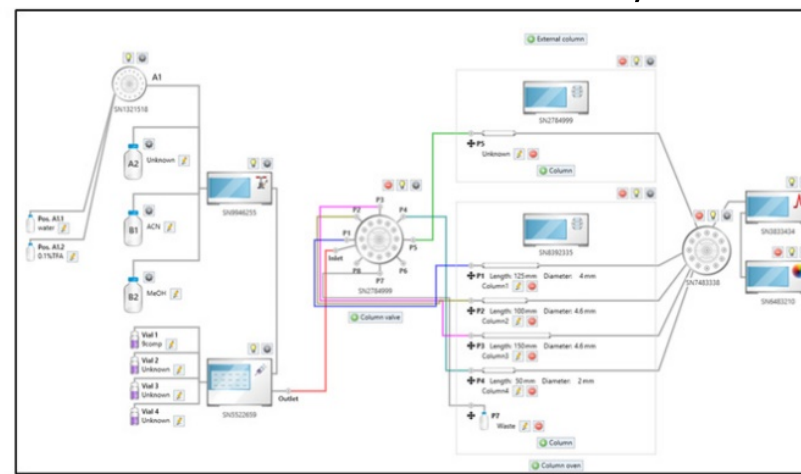
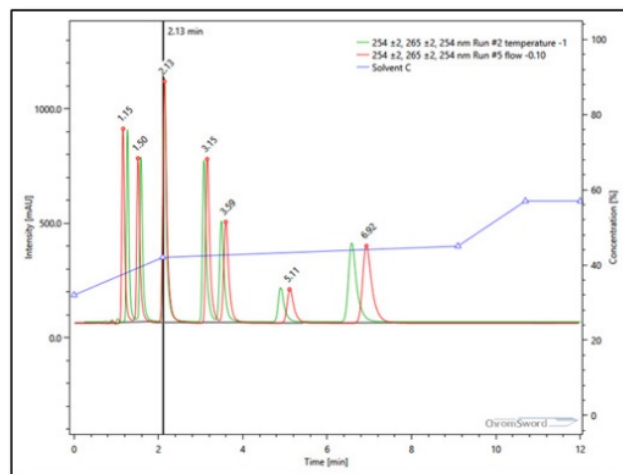
→ 複数条件を検討するのも時間を要するが、

AIを導入することで複数条件下で測定した結果を予測し、測定条件を決定

例) ▶ クロムソードジャパン ChromSwordAuto 5.0

初心者でも簡単に、短時間でメソッド開発を行うことができる

独自のAIが分析メソッドを適切にシミュレーションし、最良で最適な条件を提示



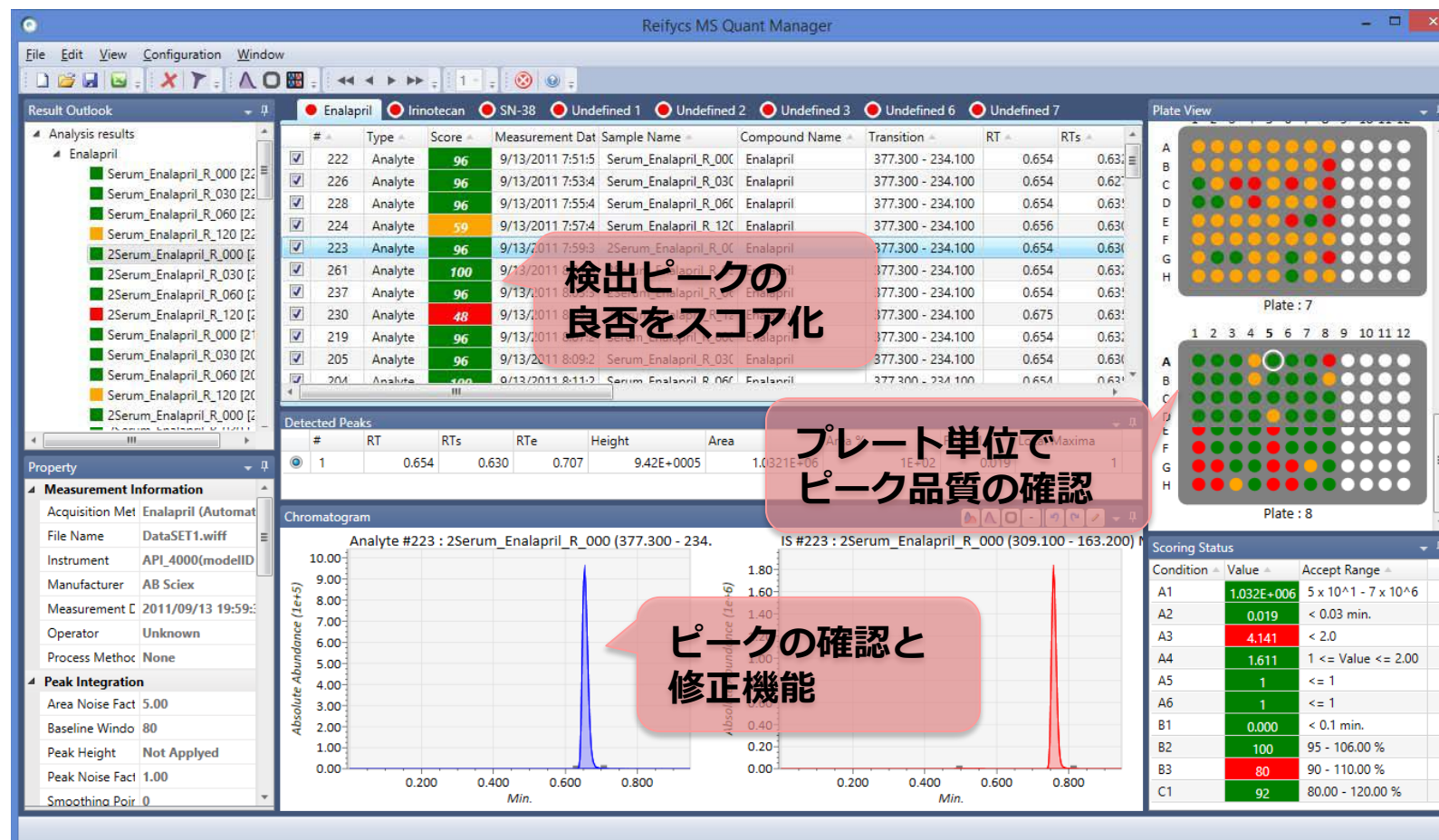
【測定結果の自動解析】

- 測定後，測定結果を自動で解析
 - ピーク形状確認，検量線クライテリアの確認，測定結果の採用・不採用の判断も自動化

例) Reifycs MS Quant Manager™

得られた複数の質量分析結果から，設定されている評価関数を元に定量解析結果の正当性を自動で判定し，その結果を定量情報と共に表示

読み込めるメーカー：AB Sciex, Agilent, Shimadzu, ThermoFisher, Waters



【ヒト型汎用ロボット「まほろ」くん】

第9回JBF シンポジウム 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 夏目 徹先生による口頭発表

「実験の自動化で研究の生産性向上」

「人にしかできないこと以外はロボットに任せる」

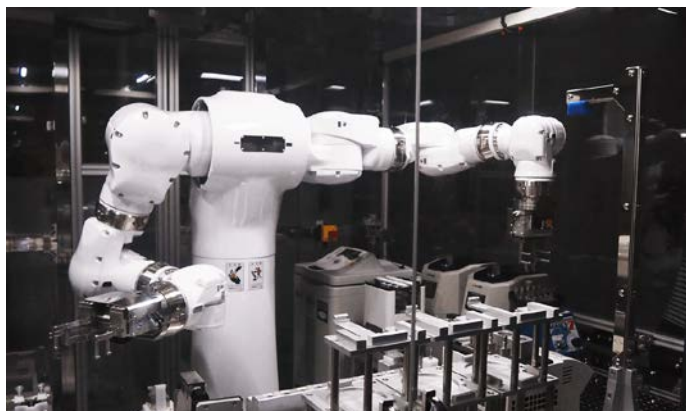
「ロボットの特性を最大限活かす」

ロボットの真の価値：熟練者の技術を可視化・最適化すること

- ロボットなら最適な方法を24時間くり返し実施できる
- 人的ミスや技術差を生まずに精度の高い結果を得られる
- 研究者たちは単純な実験作業から解放される
- ロボットによって、研究者個人の生産性を飛躍的に高められる

「人は仕事をロボットに取られて失職する」とネガティブに捉えるのではなく、

「人間は創造力が求められる部分を担い、それ以外をロボットにサポートさせる住み分けのできる明るい未来へ」 ポジティブに捉えたい！！



【LIMSの導入(2Dバーコード管理)】

- LIMSとは各研究所や工場全体の情報及びワークフローを管理するとともに
何時／誰が／どのデータ／何をしたか 監査証跡を残すシステムである
- 試験計画～結果の解析・レポート配信までを1つのソフトウェアで一元管理することで
データインテグリティ向上, ペーパーレス化, 人為的ミスの削減が期待できる
- サンプルは2Dバーコードチューブで管理
→ 2Dバーコードとサンプルリストを紐付することで, **サンプルの取り違えをなくし, 人為的ミスの削減**が期待できる

- 現在, 各社メーカーからLIMSソフトが販売されている

例) Thermo Fisher™ Watson LIMS™ ソフトウェア

<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/INF-21000>

日立製作所 医薬品品質管理システム「PQDAMS」

http://www.hitachi.co.jp/products/infrastructure/product_site/medicine/products/hitphams/index.html

島津製作所 LIMSsolution

<https://www.an.shimadzu.co.jp/data-net/lms/limssol.htm>

日本waters NuGenesis LMS

http://www.waters.com/waters/ja_JP/%E3%82%A6%E3%82%A9%E3%83%BC%E3%82%BF%E3%83%BC%E3%82%BA%E3%81%AE%E3%82%B9%E3%83%9E%E3%83%BC%E3%83%88LIMS/nav.htm?cid=134857881&locale=ja_JP

富士通 Q's SUPPORT/QC

<http://www.fujitsu.com/jp/group/fae/solutions/discontinued/industry/healthcare/qssupport/>



2D Code
Barcode Discrimination
Data Matrix ECC 200

ラックID: CODE128使用 数字10桁



LIMS, ロボット, AIを駆使して フルオートメーション化?!

将来の分析像

- ・ 研究員が依頼
- ・ LIMSで依頼～結果登録まで一括管理

評価化合物
の試験依頼

- ・ 各試験に振り分け
プロトコル, 実験記録書を作成
- ・ 試験準備・実施
化合物や試薬, プレート等の準備まで
最終測定サンプルの分析装置への設置も

試験
準備・実施

- ・ 再試験が必要な
場合, 自動的に試
験依頼を実施

- ・ 分析の準備し, 開始!
分析条件も決定, シーケンス作成,
スタートまで
- ・ 結果を解析して, 生データを作成

分析・解析
実施

再試験の必要性
を判断・
報告書作成

結果報告・
データベース
登録

- ・ 依頼者へ結果を報告
- ・ データベースへの結果登録も自動で実施

- ・ 結果をクライテリアを
基準に判断し, 報告書を作成

★ : LIMS
★ : AI
★ : ロボット

近未来には, 研究者がどこにいても, 実験を進めることが可能に?!

analysisforum.jp/