

天秤とクロマトグラフィーのシームレスな接続 メトラー・トレドとアジレントによる自動化・デジタル化ソリューション

郡 明雄^{*)}，尾家 正洋^{*)}

1. はじめに：デジタルラボへの移行

デジタルラボは、オープンでつながりがあるラボエコシステムである。デジタルラボの目的は、スループットと品質を向上し、ラボスタッフが課題解決と真のイノベーションに注力できるようにすることである。

デジタルモデルへの移行の必要性は着実に高まっている。その要因としては、データへのリモートア

クセスの高速化、スケーラブルなクラウドベースのストレージ、よりスマートなアセットモニタリング、リモートワークのオプション、コラボレーションのニーズ、データインテグリティ、紙や属人化からの

^{*)} KORI Akio：アジレント・テクノロジー（株）市場開発部門 製薬ビジネスディベロップメントマネージャー
〒192-8510
東京都八王子市高倉町 9-1
TEL：0120-477-111
FAX：0120-565-154
E-mail：akio_kori@agilent.com

^{*)} OKE Masahiro：メトラー・トレド（株）ラボテック事業部
〒110-0008
東京都台東区池之端 2-9-7 池之端日殖ビル 6F
TEL：03-5815-5515
携帯：070-1584-4867
E-mail：Masahiro.oke@mt.com

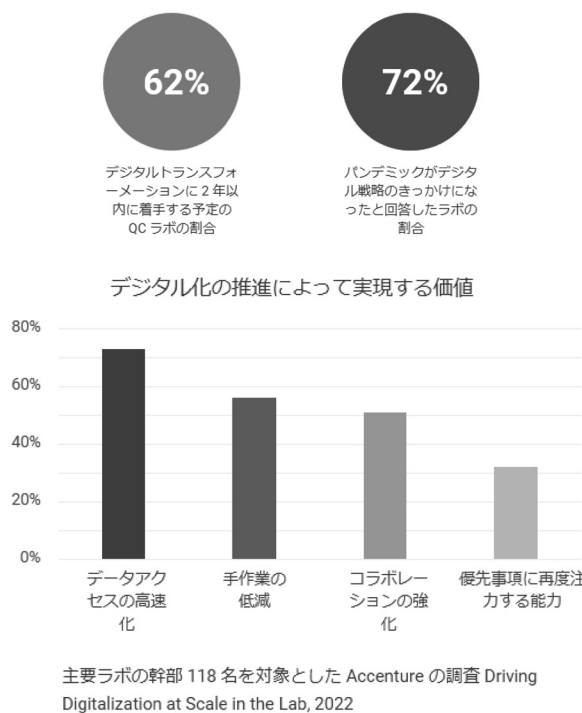


図1 出典：Driving digitalization in the Lab | Accenture.

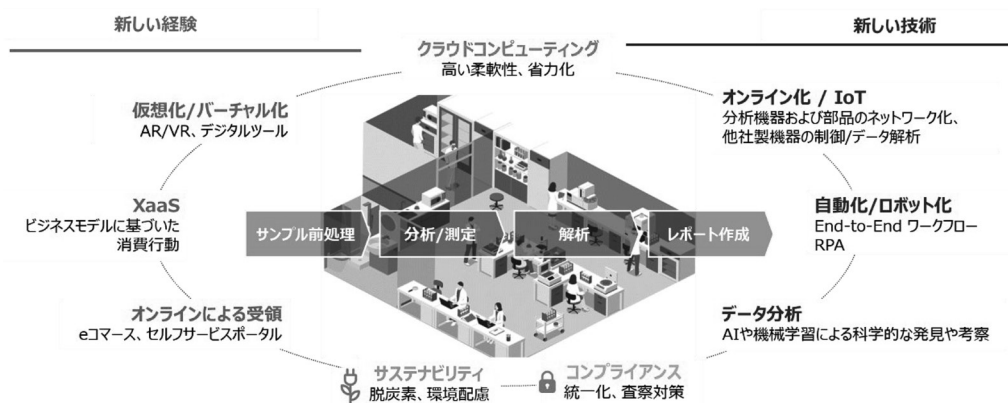
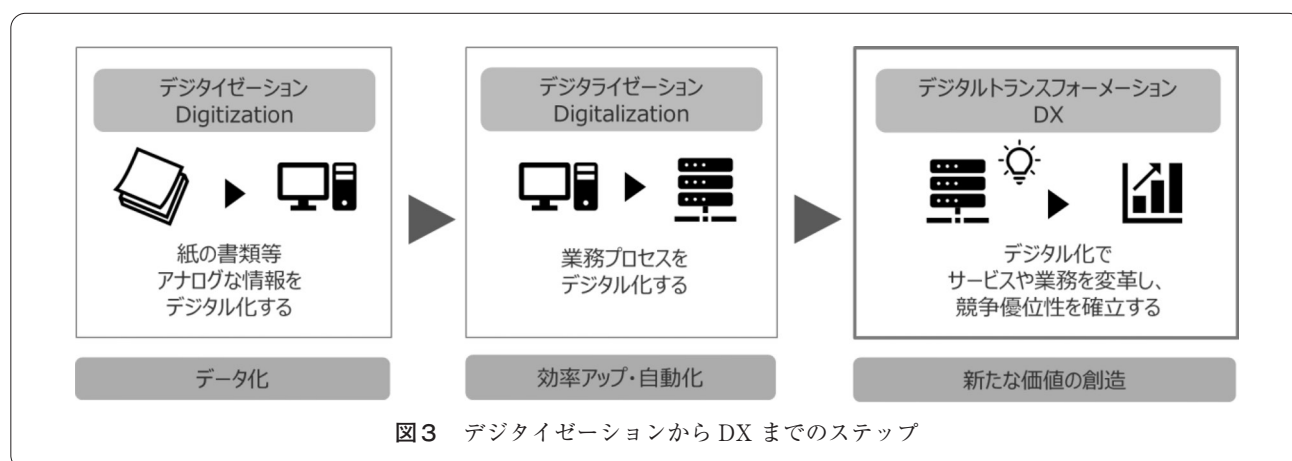


図2 デジタルラボのイメージ



脱却が挙げられる（図1，2）。

ここで、日本が直面している「2025年の崖」について述べる。

2018年経産省が公表したレポートによると、ITシステムの老朽化、複雑化、ブラックボックス化、人材の引退により、2025年の崖問題という経済損失のリスクが指摘されている。

この崖を乗り越えるために、国内では、DX（デジタルトランスフォーメーション）の指針となるデジタルガバナンスコード、企業へのDX認定やDX銘柄という制度を設け、国が積極的にDXを推進している。

今後国内企業間のみならず国際的な競争が激化する中で、デジタル技術の活用による業務効率と信頼性の向上への期待が高まってきている。

DXとはデジタル化により、サービスや業務を変革し、新たな価値を創造し、競争優位性を確立することである。DXに至るまでには紙の書類とアナログな情報をデジタル化するデジタイゼーション、業務プロセスをデジタル化するデジタライゼーションがベースになる（図3）。

メトラー・トレドとアジレント・テクノロジーは、天秤の計量結果をクロマトデータシステムに正確に転送するという、ラボの基本的な課題に対処することにより、ラボのデジタルトランスフォーメーションを加速し、“Lab of the Future”の基盤を作る。

2. サンプル調製からクロマトグラフィー分析までのラボワークフロー

HPLC、GCなどのクロマトグラフィー分析は、分析ラボや品質管理ラボで混合物中の各成分の同定、定量、精製に使用されている。成分の純度、濃度、組成は、最終生成物の品質に大きく影響するため、製品の効率性、安全性、保存期間、その他の多くの

特性を左右する可能性がある。定量結果を得るには、既知の濃度の校正標準液または比較物質が必要となる。クロマトグラフィーでは、正確な計量、適切な濃度計算、エラーのないデータ転送がクロマトグラフィーの結果の品質に大きく影響する。サンプル調製は、分析ラボでの作業時間と労力の最大60%を占めている。さらに、分析結果の転記や保存などのデータ管理には、作業時間の最大25%が費やされる。

現在、サンプル調製の多くのステップは手動で実行されている。計量した標準サンプルをメスフラスコに移し替える一般的な方法は、紛失や汚染といったさまざまなマイナス面の原因となっている。一部の希釈ステップでは、HPLCやGCのオートサンプルにサンプルをセットするために、オートサンプルに適応した容器形式（通常はバイアル）にサンプルを移し替える必要がある。また、毒性のある試料、高薬理活性物質などは、取扱い時の作業者の安全確保が課題である。また、秤量誤差については、USP米国薬局方に準拠するには、0.1%以下と、非常に小さい誤差に収めなければならないケースもある。

一連のサンプル処理と同時に、データ処理プロセスも実行しなければならない。このプロセスも相当量の手作業による転記が必要であり、メタデータやさまざまなラボ情報は多くの場合、紙の実験ノートに手書きで記入されている。これはエラーが発生しやすく、また、時間のかかる作業であり、規制対応ラボでは人によるクロスチェックが要求されるため、ラボの生産性が大幅に低下する（図4）。

アジレントとメトラー・トレドが開発した統合ソリューションにより、秤量データとそのメタデータをLabX BalanceソフトウェアからOpenLab CDS（クロマトデータシステム）に自動的かつシームレスに転送できる。すべてのワークフローステップを、

ID 入力またはバーコード読み取りによって管理し、秤量プロセスの最適化や、バーコードでラベル化された標準サンプル作成が可能となる。秤量情報とメタデータが、対応するサンプル ID とともに LabX から OpenLab CDS に直接送信される。容器に添付したラベルを読み取ることで、OpenLab はサンプル情報を取得し、その情報をもとに、HPLC 分析や GC 分析のバッチプログラムを正確に作成し、ワンクリックで連続分析を開始できる。

アジレントとメトラー・トレドが開発したワークフローソリューションは、メトラー・トレドの天秤による秤量プロセスの自動化や、LabX から OpenLab への自動データ管理を実現する。さらに

監査証跡により、21 CFR Part 11 やデータインテグリティに準拠したワークフロー全体のシームレスなドキュメント化が可能である（図 5）。

3. アジレントとメトラー・トレドによる統合ソリューションの詳細

アジレントとメトラー・トレドによる統合ソリューションのイメージは図 6 の通りである。1 分弱の動画はこちら（<https://www.youtube.com/watch?v=gRGoYj0pGGk>）。

まずは、メトラー・トレドの計量イノベーションについて説明する。XPR 自動分注天秤（図 7）の特長を示す。



図 4 ラボの今日の課題：手作業によるサンプル調製プロセス

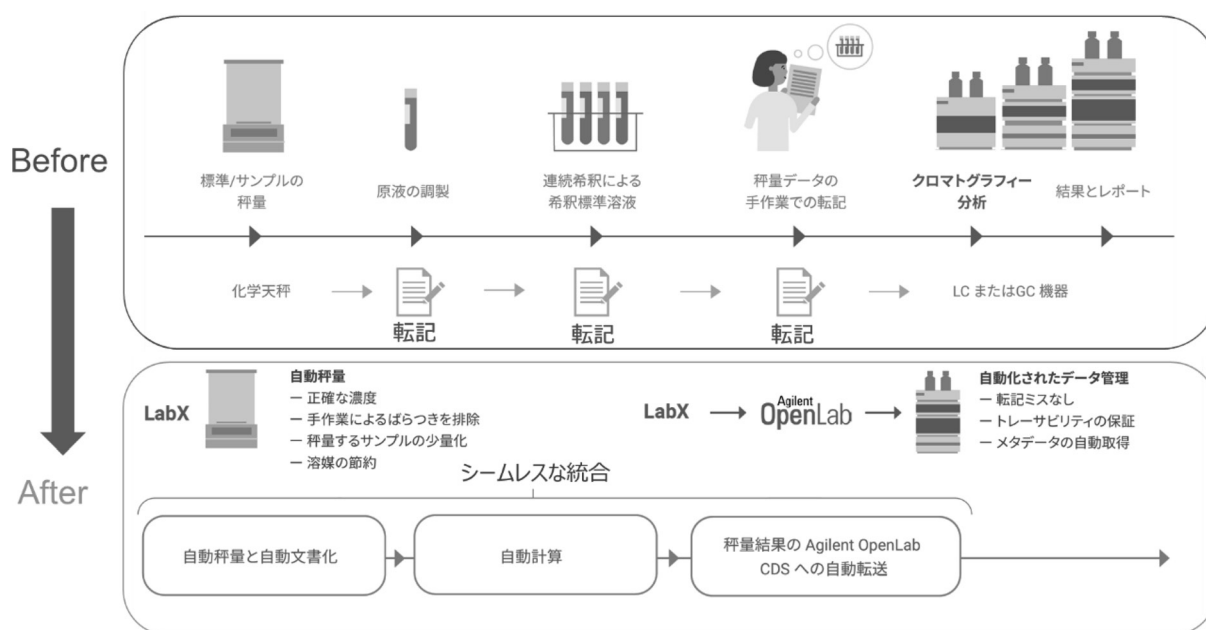


図 5 手動ワークフローから自動化・デジタル化へ

- ① 最小 0.4 mg の粉体の自動計量
 - ② ETC (Enabling Technologies Consortium ; 米国の大手製薬企業のコンソーシアム) が最高の性能と認めた安定性
 - ③ 1:10,000 までの濃度をワンステップで自動調整
 - ④ QS3 サンプルチェンジャーにより, 最大 30 検体までのサンプルを自動計量
 - ⑤ LabX Balance ソフトウェアによる ALCOA+ 対応のファイル (文書) 自動作成
- 手動の液体分注を自動化することで作業工程とリスクを削減する。図 8 に手動と自動の違いを示す。

次に LabX と OpenLab CDS 間のデータ連携について説明する。LabX の計量結果とメタデータは, OpenLab サンプルスケジューラ (後述) に自動転送され, サンプルスケジューラによって新しい分析が作成される。

LabX-OpenLab プラグインをメトラー・トレドとアジレントで共同開発し, お客様をサポートしている。ソフトウェアの操作性, ログインから計測ま

での特長は以下の通りである。

- ① 機器画面だけで操作が可能
- ② 機器 (天秤) ごとの PC は不要
- ③ 日付時刻と言語は LabX サーバー時刻に同期
- ④ アカウント ID/ パスワードは LabX サーバーで管理
- ⑤ メソッド実行により自動記録
- ⑥ 結果を OpenLab サンプルスケジューラに自動転送

LabX クライアントの役割は,

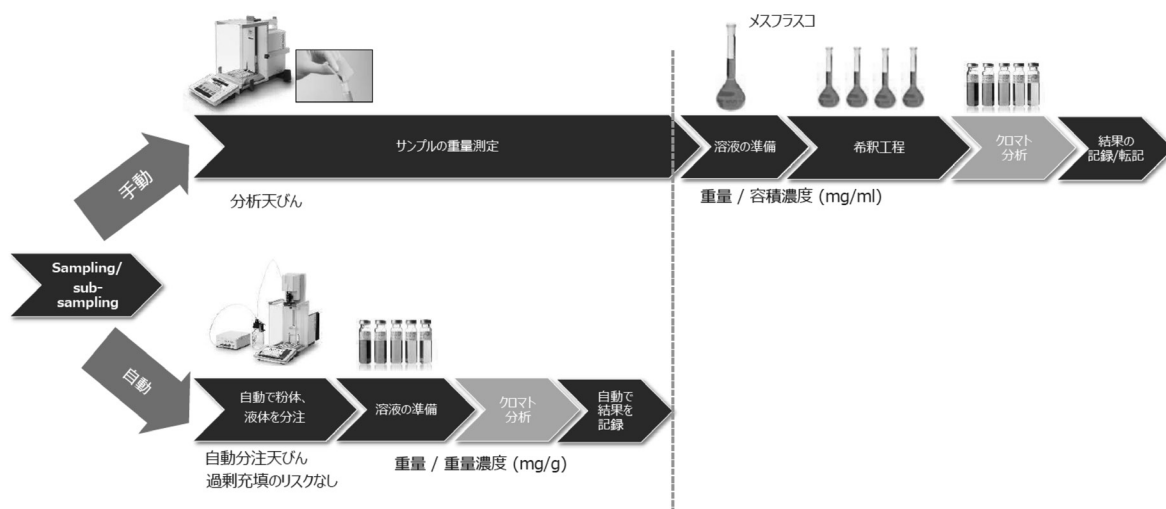
- ① 秤量データの閲覧、管理
- ② 複数機器 (天秤等、対応するメトラー・トレド



図 6 天秤と HPLC のシームレスな接続



図 7 XPR 自動分注天秤



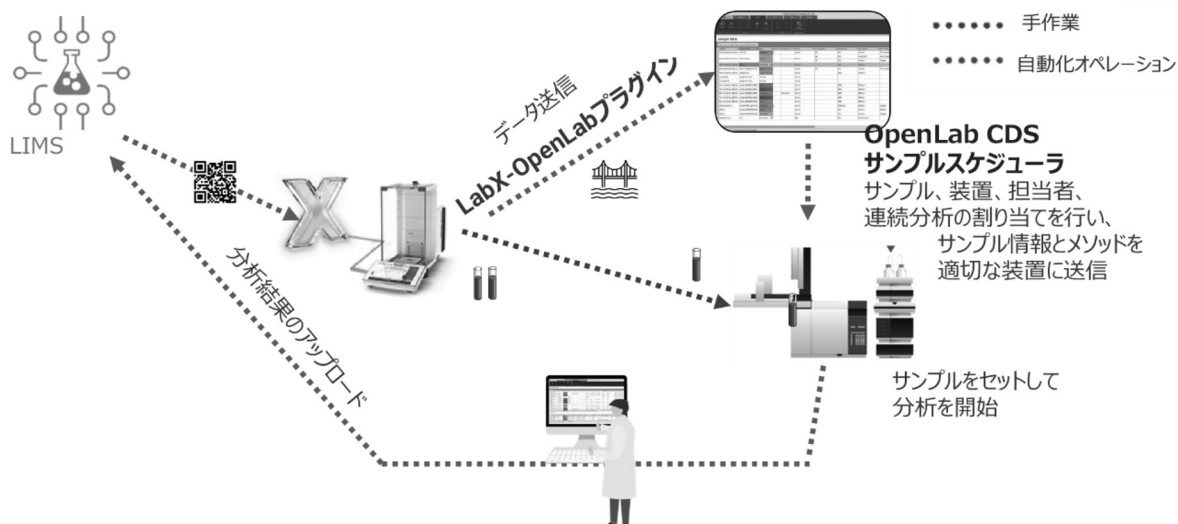


図9 LIMS から LabX、OpenLab CDS のワークフロー。天秤から LC や GC のオートサンプラへのパイアル移動は手動となる



図10 サンプルスケジューラによるラボの LC や GC の状況モニター

メトラー・トレドの LabX 対応天秤を LabX-OpenLab プラグイン経由で接続すると、OpenLab CDS の結果レポートに秤量結果が反映され、正確な定量分析が可能となる。

サンプルスケジューラは、サンプル、装置、担当者、連続分析の割り当てを行い、秤量結果を含むサンプル情報と分析メソッドを適切な HPLC や GC に送信する。

これらにより、エラーが発生しやすい手動転記などのミスを克服し、ラボの生産性を向上させ、かつデータインテグリティやトレーサビリティに対応できる。IoT に向けた DX では、他社を含めた実験用デバイスとデータの統合が重要なポイントになる。

サンプルスケジューラには、現在、ラボの装置の稼働状況を一目で把握する機能もある。ラボの業務に追われる中で、私の装置はどうなっているのか、気になることがある。

PC でもスマートフォンでもタブレットでも居室や自宅からラボの状況を一画面で把握できる（図10）。

OpenLab サンプルスケジューラは LIMS (Laboratory Information Management System) とつながり、サンプルのスケジューリングや割り当てを自動化できる。

分析中のサンプルをすべて可視化し、装置コントロールを担うクロマトデータシステムを起動させることなく、集中管理されたラボの単一ワークリストですべての作業を実行できる。メトラー・トレドとアジレントのコラボレーションでは、サンプルスケジューラの活用がキーとなる。

製品) の一元管理

- ③ 規制遵守をサポートするためのトレーサビリティ、監査証跡、電子署名
- ④ ユーザーおよびユーザー権限の管理 (OpenLab ユーザーとの統合も可能)
- ⑤ 基本業務手順 (SOP) を LabX のメソッドとして作成 (機器の指示計でサンプル調整ステップごとのガイドをオペレーターに表示しミスを低減) である。

ここで LabX と OpenLab の連携の全体像を示す (図9)。

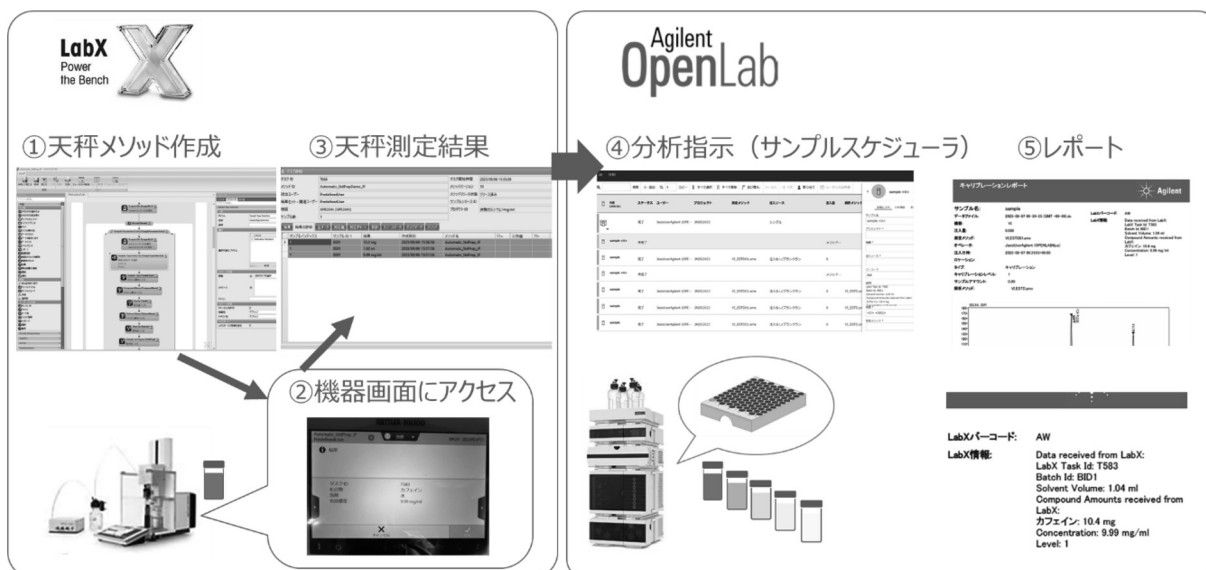


図 11 メトラー・トレド-アジレント統合ワークフローソリューションの UI (ユーザーインターフェース)

分析者の視点での天秤-クロマトグラフィー操作を 1 枚に凝縮した (図 11)。JASIS 2023 ではこの説明が分かりやすいとお客様から好評だった。

4. HPLC オートサンブラによるピペッティング, 検量線作成の自動化

メトラー・トレドの自動分注天秤で希釈をはじめとしたサンプル調製をすることができるが、アジレントの HPLC (一例として図 12 に Agilent Bio LC を掲載) に標準搭載しているインジェクタプログラム (図 13) により、複数の濃度レベルでのキャリ

ブレーション標準溶液の自動調製ができる。オートサンブラで調製したキャリブレーション溶液を使用すると、キャリブレーションのための優れた直線性が得られる。キャリブレーション標準溶液を手作業で調製した場合と異なり、オペレータのスキルによって、検量線作成の精度が左右されることがない。マニュアルでのサンプル調製時に発生する、溶媒による暴露が減ることもメリットである。

インジェクタプログラム機能はアジレントの新旧の全オートサンブラに搭載されている。この機能により、アミノ酸をはじめとした各種誘導体化、内部標準溶液の自動添加、混合、希釈などのサンプル前処理を自動化することができる。アジレントのオートサンブラが持つ優れた注入精度と再現性により、マニュアル作業では実現が難しい高精度、高い再現性でのサンプル前処理を可能にする (図 14)。



図 12 最新の Agilent Bio LC

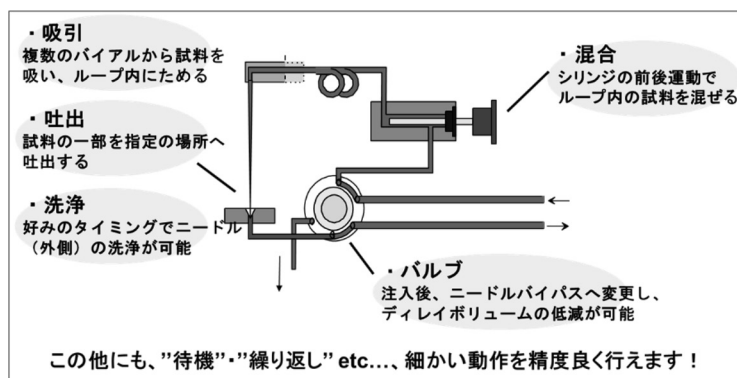


図 13 アジレントオートサンブラとインジェクタプログラム

機能	パラメータ	
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-F1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	100mg/L標準液から 0.2mg/Lの標準液を調製
吸引	容量: 99.80 µL、吸引元: ロケーション 'P1-B2'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
吸引	容量: 0.20 µL、吸引元: ロケーション 'P1-A1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
洗浄	洗浄: メソッドと同期	
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-C1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
繰り返し	繰り返し: 3回	
吸引	容量: 最大容量、吸引元: エア、速度: デフォルト速度	
吐出	容量: 80.00 µL、吐出先: ロケーション 'P1-C1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-F1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
繰り返し終了	繰り返し終了	
洗浄	洗浄: メソッドと同期	100mg/L標準液から 0.5mg/Lの標準液を調製
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-F1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
吸引	容量: 99.50 µL、吸引元: ロケーション 'P1-B2'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
吸引	容量: 0.50 µL、吸引元: ロケーション 'P1-A1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
洗浄	洗浄: メソッドと同期	
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-C2'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
繰り返し	繰り返し: 3回	
吸引	容量: 最大容量、吸引元: エア、速度: デフォルト速度	
吐出	容量: 80.00 µL、吐出先: ロケーション 'P1-C2'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
吐出	容量: 最大容量、吐出先: ロケーション 'P1-F1'、速度: デフォルト速度、オフセット: デフォルト	
繰り返し終了	繰り返し終了	
洗浄	洗浄: メソッドと同期	

図 14 インジェクタプログラムの例

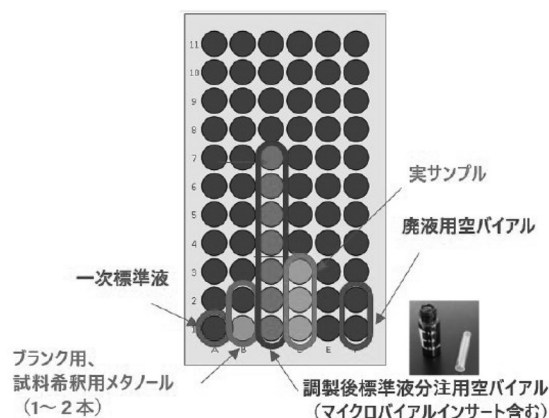


図 15 オートサンプラトレイへの試料、バイアルの準備

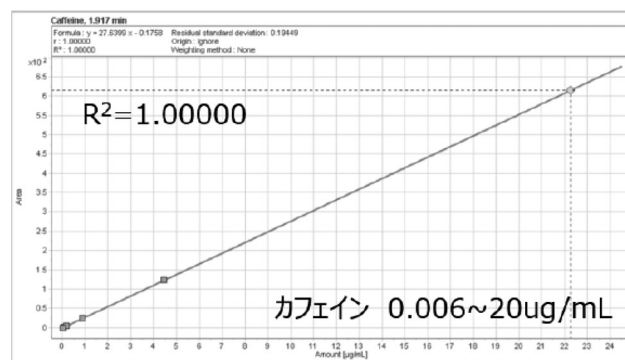


図 16 アプリケーションノート 5994-1704JAJP: オートサンプラによるピペッティングの自動化に掲載されたカフェインの検量線

キャリブレーション標準溶液を自動調製する場合、一次標準溶液のみバイアルに分注し、トレイにセット、その他は希釈用溶媒およびブランク（例：メタノール）を入れたバイアルを1-2本、インサート付きの空バイアルを検量線の点数分、廃棄用空バイアルを準備するだけで、標準溶液の自動調製が可能となる。高濃度の一次標準サンプルからの多段階希釈を行う場合、キャリーオーバーを最小にする実験計画が求められることが注意点である（図 15, 16）。

5. おわりに

メトラー・トレドとアジレントによる自動化・デジタル化ソリューションについて紹介した。

自動分注天秤はクロマトグラフィーと連携する“専用機”にならず、他のラボ分析の用途にも活用

できる。LabX と OpenLab CDS のネットワーク化が必要となるが、段階的にネットワーク化することでリスクを最小にし、投資対効果を最大化できる。

自動分注天秤は、製薬業界はもちろん、半導体、電池開発、素材開発などの最先端化学分野でも多数の導入実績があり、今後も活用が期待されている。グローブボックスなどの限定的な環境下での精密調製が求められる現場でも使用されている。さらに、ロボットアームなどと自動システム化することで、様々な分野・条件での研究開発用途において、サンプル調製から分析までのプロセス実現と生産性向上が期待できる。

また、今後日本国内でも改正が予定されている日本薬局方において、国際的な薬局方へ調和される予定であることから、天秤の要求精度も現在より高くなる見込みである。厳しい秤量精度が求められる中

でも、分注やデータ転記など不要なプロセスを削減することで、分析などの主業務に注力することが可能となる。

本稿では、自動分注天秤と HPLC や GC の連携を紹介した統合ソリューションはシングル四重極 LC/MS, GC/MS もサポートしている。医薬品残留溶媒、不純物、食品、環境分析にも有用と思われる。

自動化、デジタル化をベースにしたメトラー・トレドとアジレントの統合ソリューションが、分析ラボの課題解決に役立つと幸いである。

〈参考資料〉

- 1) アジレントが考えるデジタルラボ <https://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1007806>
- 2) LabX-OpenLab コラボレーション https://www.mt.com/jp/ja/home/products/Laboratory_Weighing_Solutions/mettler-product-collaboration/data-transfer-chromatography.html
- 3) OpenLab サンプルスケジューラ <https://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1006376>
- 4) LC オートサンブラによるピペッティングの自動化（アプリケーションノート） <https://www.chem-agilent.com/appnote/applinote.php?pubno=5994-1704JAJP>