

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5011100号
(P5011100)

(45) 発行日 平成24年8月29日 (2012. 8. 29)

(24) 登録日 平成24年6月8日 (2012. 6. 8)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 27/26 (2006. 01)

GO 1 N 27/26 3 7 1 D

GO 1 N 27/416 (2006. 01)

GO 1 N 27/26 3 7 1 A

GO 1 N 27/46 3 3 8

請求項の数 13 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2007-506307 (P2007-506307)	(73) 特許権者	507021757
(86) (22) 出願日	平成17年3月31日 (2005. 3. 31)		バイエル・ヘルスケア・エルエルシー
(65) 公表番号	特表2007-531877 (P2007-531877A)		Bayer HealthCare LLC
(43) 公表日	平成19年11月8日 (2007. 11. 8)		アメリカ合衆国、ニューヨーク 1059
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/011077		1、タリータウン、ホワイト・ブレインズ
(87) 国際公開番号	W02005/098424		・ロード 555
(87) 国際公開日	平成17年10月20日 (2005. 10. 20)	(74) 代理人	100078662
審査請求日	平成20年2月5日 (2008. 2. 5)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	60/557, 907	(74) 代理人	100075225
(32) 優先日	平成16年3月31日 (2004. 3. 31)		弁理士 篠田 文雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	メクレンバーグ、ジョージ・エー
(31) 優先権主張番号	60/609, 570		アメリカ合衆国、インディアナ 4651
(32) 優先日	平成16年9月13日 (2004. 9. 13)		4、エルクハート、ノース・ベイ・ドライ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ブ 1558

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を具現化する方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法であって、
試料をバイオセンサに付着させ、分析対象物値の一次測定値を得るステップ、
試料の二次的効果の二次測定値を得るステップ、
前記二次的効果の二次測定値をしきい値と比較するステップ、
前記分析対象物値の前記一次測定値に依存する少なくとも一つの修正関数の係数値を使用して、前記比較に応じて修正関数を特定するステップ、及び
前記特定した修正関数を前記一次測定値に適用して修正分析対象物値を提供するステップ
を含む方法。

【請求項 2】

前記比較に応じて修正関数を特定するステップが、前記しきい値以下の二次的効果の前記二次測定値を特定して、前記修正関数の大きさを制御するための第一の係数 A を特定するステップを含む、請求項 1 記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項 3】

$$C_n = F * T + A * (T_c - T) + H$$

によって示される前記修正関数を計算するステップをさらに含む、請求項 2 記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

(式中、Tは前記二次的効果の二次測定値を表し、 T_c は前記しきい値を表し、F、Hは既定の係数である。)

【請求項4】

前記特定した修正関数を前記一次測定値に適用して修正分析対象物値を提供するステップが、

$$G_c = G_n / C_n$$

によって示される前記修正分析対象物値を計算するステップをさらに含む、請求項3記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

(式中、 G_n は前記分析対象物値の前記一次測定値を表す。)

【請求項5】

10

前記比較に応じて修正関数を特定するステップが、前記しきい値よりも大きい前記二次的効果の二次測定値を特定して、前記修正関数の大きさを制御するための係数Iを特定するステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項6】

$$C_n = F * T + I * (T - T_c) + H$$

によって示される前記修正関数を計算するステップをさらに含む、請求項5記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

(式中、Tは前記二次的効果の二次測定値を表し、 T_c は前記しきい値を表し、F、Hは既定の係数である。)

20

【請求項7】

前記特定した修正関数を前記一次測定値に適用して修正分析対象物値を提供するステップが、

$$G_c = G_n / C_n$$

によって示される前記修正分析対象物値を計算するステップをさらに含む、請求項6記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

(式中、 G_n は前記分析対象物値の前記一次測定値を表す。)

【請求項8】

前記比較に応じて修正関数を特定するステップが、干渉効果を考慮して修正するために提供される既定の修正曲線を記憶するステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

30

【請求項9】

前記比較に応じて修正関数を特定するステップが、前記しきい値以下の前記二次的効果の二次測定値に応じて第一の係数Aを特定するステップ及び前記特定した第一の係数Aに応じて前記修正関数を特定するステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項10】

二次的効果の二次測定値を得るステップが、温度測定値を得るステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項11】

40

分析対象物がグルコースであり、二次的効果の二次測定値を得るステップが、ヘモグロビン測定値を得るステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項12】

分析対象物がグルコースであり、二次的効果の二次測定値を得るステップが、ヘマトクリット濃度を示す測定値を得るステップを含む、請求項1記載のバイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を提供する方法。

【請求項13】

しきい値ベースの修正関数を提供して修正分析対象物値を提供するための装置であって、

50

試料を受けるためのバイオセンサと、
試料を受けるための前記バイオセンサに応じて分析対象物値の一次測定値を得るための、前記バイオセンサに結合されたプロセッサと
を含み、
前記プロセッサが、試料の二次的効果の二次測定値を得て、
前記プロセッサが、前記二次的効果の二次測定値をしきい値と比較し、
前記分析対象物値の前記一次測定値に依存する少なくとも一つの修正関数の係数値を使用して、前記プロセッサが、前記比較に応じて修正関数を特定し、
前記プロセッサが、前記特定した修正関数を前記一次測定値に適用して修正分析対象物値を提供するものである装置。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般にバイオセンサに関し、より具体的には、バイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を具現化する方法及び装置に関する。

【0002】

関連技術の説明

体液中の分析対象物の定量は、特定の生理学的異常の診断及び維持に非常に重要である。たとえば、特定の個人においては、乳酸、コレステロール及びビリルビンを監視すべきである。特に、体液中のグルコースの測定は、食事におけるグルコース摂取を規制する手段として体液中のグルコース値を頻繁に検査しなければならない糖尿病患者にとって非常に重要である。本明細書の開示内容の残りはグルコースの測定に関するが、本発明の方法及び装置は、適切な酵素の選択により、他の分析対象物の測定にも使用することができることが理解されよう。流体中のグルコースの検出に理想的な診断装置は、試験を施行する技術者側に高度な熟練を要しないよう、簡単なものでなければならない。多くの場合、これらの試験は患者によって施行され、それが、実施しやすい試験の必要性をさらに強調する。さらには、このような装置は、長期的な貯蔵の状況を満たすのに十分に安定である要素に基づくべきである。

20

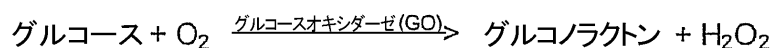
【0003】

流体中の分析対象物濃度を測定する方法は、酵素及びその酵素に特異的な分析対象物ならびに酵素をその初期酸化状態に維持する媒介物の間の電気化学的反応に基づくことができる。適当な酸化還元酵素としては、オキシダーゼ、デヒドロゲナーゼ、カタラーゼ及びペルオキシダーゼがある。たとえば、グルコースが分析対象物である場合、グルコースオキシダーゼ及び酸素との反応は、式（A）によって示される。

30

【0004】

【化1】



(A)

【0005】

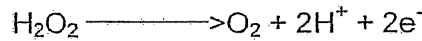
比色検定では、放出された過酸化水素が、ペルオキシダーゼの存在で、試験流体中のグルコースの値に比例する変色を酸化還元指示薬に生じさせる。比色試験は、酸化還元指示薬の変色を既知のグルコース濃度の試験流体を使用して得られた変色と比較するためのカラーチャートの使用によって半定量的にすることができ、分光光度測定機器を用いて結果を読むことによってさらに定量的にすることができるが、その結果は一般に、電気化学的バイオセンサを使用して得られる結果ほど正確ではなく、電気化学的バイオセンサを使用する場合ほど速やかには得られない。本明細書で使用する「バイオセンサシステム」とは、適切な試料中の分析対象物に選択的に応答し、生物学的認識信号と物理化学変換器との組み合わせを介してその濃度を電気信号に変換する分析装置をいう。

40

【0006】

50

【化 2】



(B)

【0007】

そして、電子の流れは、グルコース濃度に直接相関する電気信号に変換される。

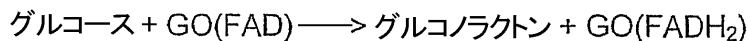
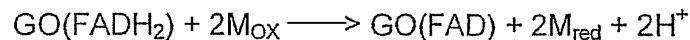
【0008】

式 (A) によって示される反応の初期ステップでは、試料中に存在するグルコースが、酵素の酸化フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) 中心をその還元形態 (FADH₂) に転換する。これらの酸化還元中心は酵素分子内では本質的に電気絶縁されるため、従来の電極の表面への直接的な電子移送は、許容できないほど高い過電圧が存在しない限り、測定しうる程度には起こらない。このシステムにおける改良は、(FADH₂) と電極との間で電子を移すための電極と酵素との間の非物理的酸化還元結合の使用を含む。これは以下のスキームによって示される (式中、通常は媒介物と呼ばれる酸化還元カプラを M によって示す)。

10

【0009】

【化 3】



20



【0010】

このスキームでは、GO (FAD) はグルコースオキシダーゼの酸化形態を表し、GO (FADH₂) はその還元形態を示す。媒介種 M_{red} は、還元酵素から電極へと電子を移し、それにより、酵素を酸化させてその場で再生させるが、それは当然、経済性の理由から望ましい。媒介物を使用する主な目的は、センサの作動電位を下げることである。理想的な媒介物は、電極で、化学層中の不純物及び試料中の干渉物質が酸化されず、それによって干渉を最小限にする低い電位で再び酸化されるであろう。

【0011】

多くの化合物が、還元酵素から電子を受容し、その電子を電極に移送する能力のおかげで、媒介物として有用である。分析測定における電子移送剤として有用であることが知られている媒介物としては、米国特許第 4, 746, 607 号に開示されている置換ベンゾキノン類及びナフトキノン類、EP 0354441 に具体的に開示されている N 酸化物、ニトロソ化合物、ヒドロキシルアミン類及びオキシニン類、EP 0330517 に開示されているフラビン類、フェナジン類、フェノチアジン類、インドフェノール、置換 1, 4-ベンゾキノン類及びインダミンならびに米国特許第 3, 791, 988 号に記載されているフェナジニウム／フェノキサジニウム塩がある。生物学的酸化還元系の電気化学的媒介物の包括的な考察が、Analytica Clinica Acta. 140 (1982), Pp 1-18に見いだすことができる。

30

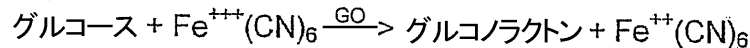
【0012】

より古くからある媒介物としては、Clinica Chimica Acta., 57 (1974), Pp. 283-289 で Schlapfer らによって論じられている、フェリシアン化物としても知られるヘキサシアノ鉄酸塩がある。米国特許第 4, 929, 545 号には、試料中の分析対象物を酵素的に測定するための組成物における、可溶性第二鉄化合物と組み合わせた可溶性フェリシアン化物の使用が開示されている。式 (A) における酸素をフェリシアン化物の鉄塩で置換すると、フェリシアン化物がグルコースオキシダーゼ酵素からの電子の受容により、フェロシアン化物に還元される。

40

【0013】

【化 4】

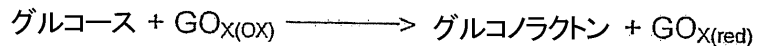
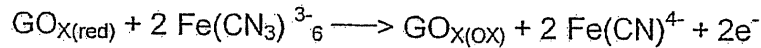


【0014】

この反応を表すもう一つの方法は、以下の式 (C) を用いることによる。

【0015】

【化 5】



10

(C)

【0016】

放出される電子は、試験流体中のグルコースの量に正比例し、流体に電位を印加したとき流体を通じて発生する電流の測定によってそれに相関させることができる。陽極におけるフェロシアン化物の酸化がサイクルを更新する。

【0017】

2002年5月21日に発行され、本発明の譲受人に譲渡される、Huangらへの米国特許第6,391,645号は、バイオセンサにおける周囲温度効果を修正する方法及び装置を開示している。周囲温度値を測定する。試料をバイオセンサに付着させたのち、試料で発生した電流を測定する。その電流から、標準応答曲線によって実測分析対象物濃度値を計算する。そして、測定周囲温度値を使用して実測分析対象物濃度を変更し、それによって分析対象物測定の精度を高める。分析対象物濃度値は、以下の式を解くことによって計算することができる。

20

【0018】

【化 6】

$$G2 = (G1 - (T_2^2 - 24^2) * I2 - (T_2 - 24) * I1) / ((T_2^2 - 24^2) * S2 + (T_2 - 24) * S1 + 1)$$

30

【0019】

式中、G1は前記実測分析対象物濃度値であり、T₂は前記測定周囲温度値であり、I1、I2、S1及びS2は所定のパラメータである。

【0020】

米国特許第6,391,645号によって開示される方法及び装置は、分析対象物測定の精度における改善を提供したが、分析対象物濃度を測定するいかなるシステムにも適用することができる改良された修正機構が要望されている。

【0021】

本明細書及び請求の範囲で使用する「バイオセンサ」とは、適切な試料中の分析対象物に選択的に応答し、その濃度を電子信号に変換する分析装置又はバイオセンサシステムの電気化学的センサストリップ又はセンサ要素をいう。バイオセンサは、電気信号を直接発して、簡単な機器設計を容易にする。また、バイオセンサは、薄い薬品層が電極に付着されるだけであり、材料がほとんど無駄にならないため、低い材料コストの利点を提供する。

40

【0022】

「試料」は、未知の量の分析対象物を含有する組成物と定義される。通常、電気化学的分析の試料は液体形態であり、好ましくは、試料は水性混合物である。試料は、生物学的試料、たとえば血液、尿又は唾液であってもよい。試料は、生物学的試料に由来するもの、たとえば抽出物、希釈物、ろ液又は再構成沈殿物であってもよい。

【0023】

50

「分析対象物」は、その存在又は量が測定される、試料中の物質と定義される。分析対象物は、分析中に存在する酸化還元酵素と相互作用し、その酸化還元酵素の基質、補酵素又は酸化還元酵素とその基質との間の相互作用に影響する別の物質であることができる。

【0024】

発明の概要

本発明の重要な局面は、バイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を具現化する方法及び装置をはじめとする、試料中の物質の存在又は量を測定するための新規で改良されたバイオセンサシステムを提供することである。

【0025】

簡潔にいうと、バイオセンサのためのしきい値ベースの修正関数を具現化する方法及び装置が提供される。試料をバイオセンサに付着させ、分析対象物値の一次測定を得る。二次的効果の二次測定を得、しきい値と比較する。比較値に応じて修正関数を特定する。この修正関数を分析対象物値の一次測定に適用して修正分析対象物値を提供する。

【0026】

本発明の特徴にしたがって、修正方法は、干渉効果を考慮して修正するために提供される修正曲線を使用する。修正曲線は、一次関数的であることもできるし、非一次関数的であることもできる。修正方法は、様々な、しきい値を超える修正関数及びしきい値未満の修正関数を提供する。修正関数は、修正される一次測定に依存してもよいし、依存しなくてもよい。修正関数は、一次関数的であってもよいし、非一次関数的であってもよい。

【0027】

本発明の特徴にしたがって、二次的効果の二次測定は、修正関数を特定するために別々に又は組み合わせ使用される複数の効果を含む。たとえば、報告される結果の精度に対する二次的効果の干渉を最小限にするために特定され、使用される二次的効果としては、温度、ヘモグロビン及び血液試料のヘマトクリット濃度がある。

【0028】

本発明ならびに上記及び他の目的及び利点は、図面に例示する本発明の好ましい実施態様の以下の詳細な説明から明確に理解することができる。

【0029】

好ましい実施態様の詳細な説明

ここで図面を参照すると、図1には、全体を参照番号100として指定し、本発明の原理にしたがって構成されたバイオセンサシステムのブロック図が示されている。バイオセンサシステム100は、マイクロプロセッサ102を、プログラム及び使用者データならびに本発明にしたがって二次的効果のしきい値ベースの修正を具現化するための修正曲線を記憶するための対応するメモリ104とともに含む。試験値、たとえば血糖試験値を記録するため、バイオセンサ108に結合されたメータ機能106がマイクロプロセッサ102によって動作的に制御される。バイオセンサシステム100の血液試験シーケンスモードを実行するために、ユーザON/OFF入力操作に応答するライン110のON/OFF入力がマイクロプロセッサ102に結合されている。バイオセンサ100のシステム機能モードを選択的に実行するため、ユーザ入力操作に応答するライン112のシステム機能入力がマイクロプロセッサ102に結合されている。本発明にしたがってセンサ108に対する干渉効果、たとえば温度情報を検出するために、ライン116に示す温度信号入力を発するサーミスタ114がマイクロプロセッサ102に結合されている。場合によってはメータ機能106によって提供される、干渉物質、たとえばヘモグロビンの第二の測定のために、ライン120に示す信号入力がマイクロプロセッサ102に結合されている。

【0030】

試験結果を含む情報をユーザに表示するため、表示装置130がマイクロプロセッサ102に結合されている。バッテリー低下又はバッテリー切れ状態を検出するために、バッテリー監視機能132がマイクロプロセッサ102に結合されている。既定のシステム状態を検出し、バイオセンサシステム100のユーザに警報指示を発するために、警報機能134

がマイクロプロセッサ102に結合されている。接続されたコンピュータ（図示せず）との間でデータを結合するために、データポート又は通信インタフェース136が設けられている。マイクロプロセッサ102は、図2に示すように本発明の方法を実行するのに適当なプログラミングを含む。

【0031】

バイオセンサシステム100は、本発明を理解するのに十分な簡略化形態で示されている。例示するバイオセンサシステム100は、アーキテクチャ的又は機能的限定を意味することを意図しない。本発明は、様々なハードウェアの実施及びシステムとで使用することができる。

【0032】

本発明にしたがって、バイオセンサシステム100は、たとえば、温度偏りを減らすために、以下の表1に示し、図2に関して例示し、説明する一般的な形態を有する好ましい実施態様の修正方法を実行する。本発明は、二次の効果、たとえば干渉物質又は温度効果を考慮して修正することにより、診断化学試験の精度を有利に改善するアルゴリズム的修正法を提供する。

【0033】

本発明は、分析対象物濃度を一次測定として測定したのち、干渉物質、たとえばヘモグロビン又は干渉効果、たとえば温度の第二の測定を使用して二次的效果に関して補正し、報告される結果の精度を改善する、電気化学的か光学的かを問わない、いかなるシステムにも適用することができることが理解されよう。

【0034】

報告される結果の精度に対するヘマトクリット又は赤血球体積分率からの干渉を最小限にすることが望ましい。全血の導電率又はインピーダンスはヘマトクリット濃度に依存する。メータ機能106は、信号入力ライン120における試料流体の抵抗値を測定するために使用することができ、その測定値は、有利には、報告される結果に対するヘマトクリットの効果を考慮して修正するために使用することができる。たとえば、測定抵抗値は、有利には、血液中の対象物の濃度を測定するために、血液試料のヘマトクリット濃度を推定し、次いでヘマトクリット効果を考慮して測定を修正するために使用される。本発明は、ヘマトクリットからの干渉及び温度効果を含む二次的效果を考慮して修正することによって診断化学試験の精度を有利に改善するアルゴリズム的修正方法を提供する。

【0035】

本発明にしたがって、アルゴリズム的修正方法は、明確な干渉効果を考慮して修正するために自在に調整することができる、たとえば図3及び4に関して例示し、説明するような修正曲線を使用する。修正曲線は、一次関数的であることもできるし、非一次関数的であることもできる。アルゴリズム的修正方法は、以下のように式の係数だけを変えることによって変更することができる特性を有する。第一に、様々な、しきい値を超える修正関数及びしきい値未満の修正関数を提供することができる。第二に、修正関数は、修正される一次測定に依存することもできるし、依存しないこともできる。第三に、修正に使用される関数は、一次関数的であってもよいし、非一次関数的であってもよい。

【0036】

【表 1】

表 1：一般的な修正アルゴリズム形態

ステップ 1. 一次測定 (G_n) を得る。

ステップ 2. G_n (T) を修正するために使用される二次測定を得る。

ステップ 3 A. $T \leq T_c$ ならば、

$$1. A = f(G_n)$$

$$2. C_n = F * T + A * (T_c - T) + H$$

ステップ 3 B. $T > T_c$ ならば、

$$3. I = f_2(G_n)$$

$$4. C_n = F * T + I * (T - T_c) + H$$

$$5. G_c = (G_n / C_n)$$

ただし、

G_n = 分析対象物濃度の未修正測定

T = 一次測定を修正するために使用される二次測定

T_c = 決定点又はしきい値。しきい値を超える又はしきい値未満の二次測定は、有利には、異なる修正関数を使用することができる。

G_c = 最終修正結果

A 、 I 、 F 、 H は、修正ラインの大きさを制御する、又は修正曲線を画定する係数である。

10

20

【0037】

次に図 2 を参照すると、バイオセンサシステム 100 において二次的効果のしきい値ベースの修正を実施する、たとえば周囲温度効果を修正するための方法の、本発明にしたがって実行される典型的な論理ステップが示されている。ブロック 200 で示すように、ストリップを挿入し、次いで、ブロック 202 で示すように、試料が付着されるまで待機する。ブロック 204 で示すように、一次測定 G_n を得る。次に、ブロック 206 で示すように、修正 G_n (T) に使用される二次測定 T を得る。決定ブロック 208 で示すように、二次測定 T をしきい値 T_c と比較する。二次測定 T がしきい値 T_c 以下であるならば、ブロック 210 で示すように、修正の大きさを制御するための係数 A を特定する ($A = f(G_n)$)。次に、ブロック 220 で示すように、修正 C_n を計算する ($C_n = F * T + A * (T_c - T) + H$)。そうではなく、二次測定 T がしきい値 T_c よりも大きいならば、ブロック 214 で示すように、修正の大きさを制御するための係数 I を特定する ($I = f_2(G_n)$)。次に、ブロック 216 で示すように、修正 C_n を計算する ($C_n = F * T + I * (T - T_c) + H$)。ブロック 218 で示すように、最終的な修正結果 G_c を計算して ($G_c = G_n / C_n$)、ブロック 220 で示すように修正アルゴリズムを終了する。

30

【0038】

次に図 3 及び 4 を参照すると、全体を参照番号 300 及び 400 によって指定する、典型的な理論上の修正ラインを示す第一及び第二の例が示されている。図 3 及び 4 では、垂直軸に対して修正率 (%) が示され、水平軸に対して二次測定 T が示されている。しきい値 T_c が、 T_c と表記した線によって示されている。

40

【0039】

図 3 は、修正が一次測定濃度 G_n に依存する場合の、様々な一次測定濃度 G_n における等値修正ラインを示す。図 3 の例 300 で示すように、二次測定 T がしきい値 T_c を上回る又は下回る場合、修正 C_n の大きさは分析対象物濃度 G_n とともに変化する。図 4 は、修正が、しきい値 T_c を上回る一次測定濃度 G_n に依存する場合及び一定であり、しきい値 T_c 以下の一次測定濃度 G_n に依存しない場合の、様々な一次測定濃度 G_n における等値修正ラインを示す。

50

【0040】

図面に示す本発明の実施態様の詳細を参照して本発明を説明したが、これらの詳細は、請求項に係る発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】本発明のバイオセンサシステムのブロック図である。

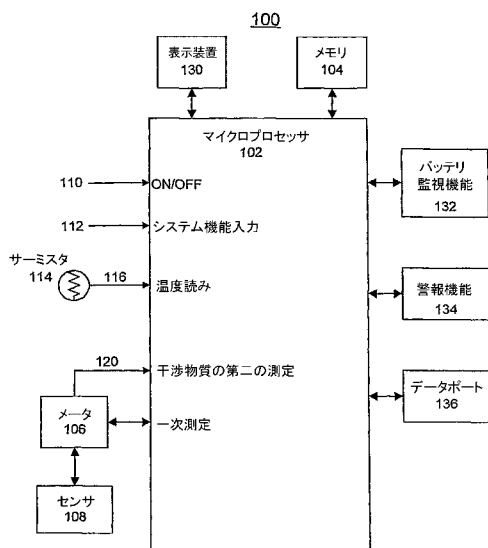
【図2】図1のバイオセンサシステムにおいて二次的効果のしきい値ベースの修正を具現化する方法、たとえば周囲温度効果を修正する方法の、本発明にしたがって実行される典型的な論理ステップを示すフローチャートである。

【図3】本発明の修正特性を示す典型的な記憶された修正曲線のグラフである。

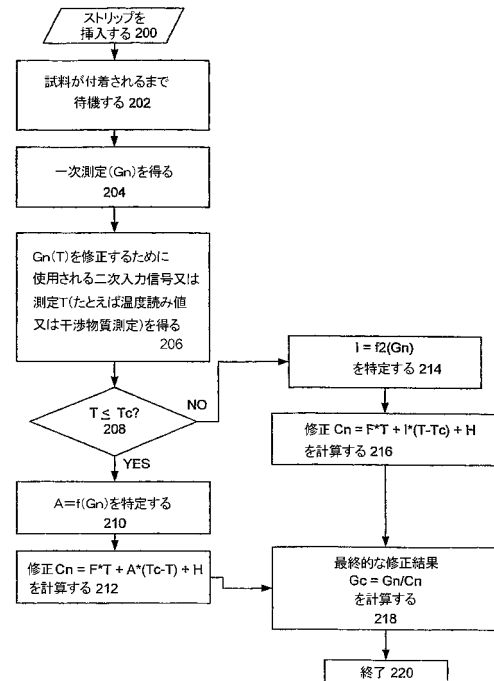
10

【図4】本発明の修正特性を示す典型的な記憶された修正曲線のグラフである。

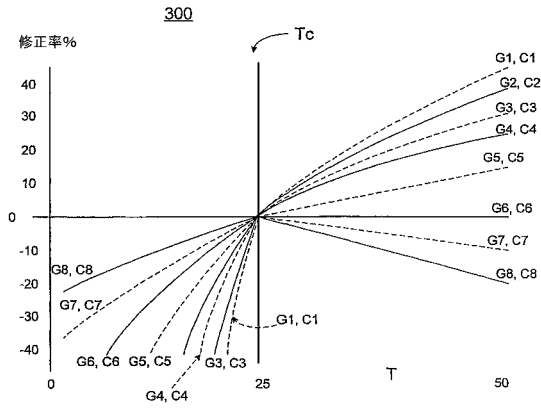
【図1】



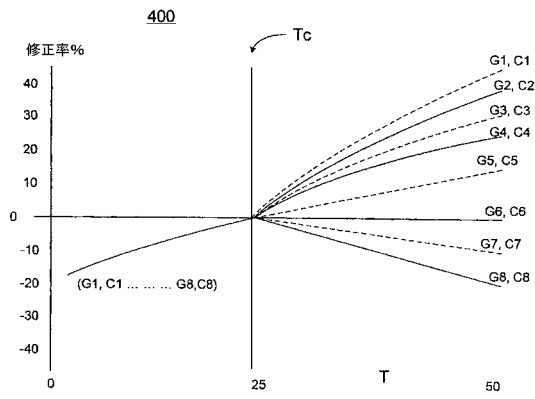
【図2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

審査官 黒田 浩一

- (56)参考文献 特開平10-318963 (JP, A)
特開平04-328459 (JP, A)
特開2003-156469 (JP, A)
特開2004-163411 (JP, A)
特表2003-521708 (JP, A)
欧州特許出願公開第01394545 (EP, A1)
欧州特許出願公開第00878713 (EP, A1)
特表2001-527215 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26-27/49