

(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
2016年9月22日(22.09.2016)



(10) 国際公開番号

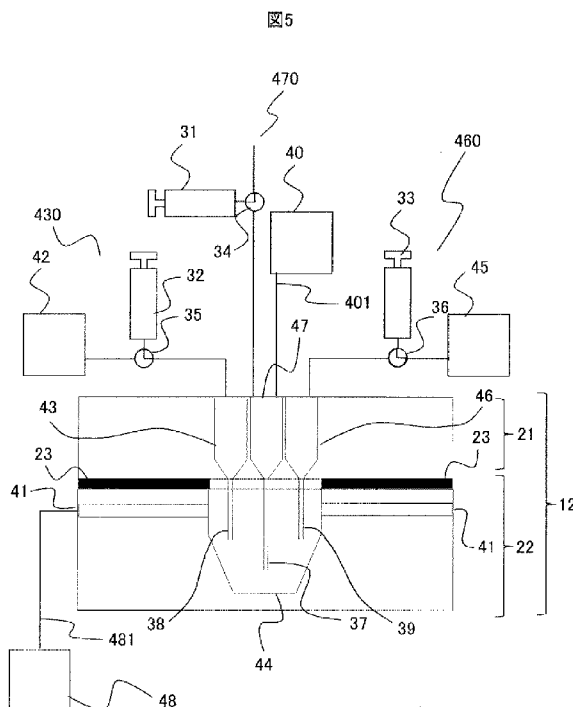
WO 2016/147313 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/34 (2006.01) C12Q 1/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057876
- (22) 国際出願日: 2015年3月17日(17.03.2015)
- (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: 株式会社日立製作所(HITACHI, LTD.)
[JP/JP]; 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目
6番6号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 野田 英之(NODA Hideyuki); 〒1008280 東京
都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社
日立製作所内 Tokyo (JP). 多田 博子(TADA
Hiroko); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目
6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 植
松 千宗(UEMATSU Chihiro); 〒1008280 東京都千
代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製
作所内 Tokyo (JP). 岡野定 雅弘(OKANOJO
Masahiro); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁
目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 青稜特許業務法人(SEIRYO I.P.C.); 〒
1040032 東京都中央区八丁堀二丁目24番2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).

[続葉有]

(54) Title: DRUG SENSITIVITY TESTING DEVICE, DRUG SENSITIVITY TESTING KIT, AND DRUG SENSITIVITY TESTING METHOD

(54) 発明の名称: 薬剤感受性試験装置及び薬剤感受性試験キット並びに薬剤感受性試験方法



(57) Abstract: Provided is a drug sensitivity testing device that has: an ATP testing culture plate 12 that has a reaction tank 44, reagent holding parts 43, 46 holding a reagent being supplied to the reaction tank 44, and a culture medium holding part 47 holding a culture medium being supplied to the reaction tank 44, and has a plurality of layers that can be brought into contact and separated; a gas supply path 41 that supplies gas in the ATP testing culture plate 12; a heater 11; a light detection part 13; and a determination part 14 that, in accordance with the detection result of the light detection part 13, determines the sensitivity of a bacterial strain included in the culture medium to a drug. When the layers of the ATP testing culture plate 12 are joined, at least the culture medium holding part 47 and the reaction tank 44 assume a sealed state in which the culture medium holding part 47 and the reaction tank 44 can communicate with each other.

(57) 要約: 反応槽44と、反応槽44に供給する試薬を保持する試薬保持部43、46と、反応槽44に供給する培養液を保持する培養液保持部47と、を有し、複数の接離可能な層を持つATP検査培養プレート12と、ATP検査培養プレート12内にガス供給を行うガス供給路41と、ヒータ11と、光検出部13と、光検出部13の検出結果に応じて培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性を判定する判定部14とを有しており、ATP検査培養プレート12の複数の層が接合したときに、少なくとも培養液保持部47及び

反応槽44が互いに連通可能に密閉状態となる薬剤感受性試験装置である。

WO 2016/147313 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

薬剤感受性試験装置及び薬剤感受性試験キット並びに薬剤感受性試験方法 技術分野

[0001] 本発明は、細菌の薬剤感受性試験を行う試験装置及び試験キット並びに薬剤感受性試験方法に関する。

背景技術

[0002] 感染症による死亡者数の増加や、薬剤耐性菌の出現に伴い、感染症起因菌の薬剤感受性試験の迅速化が注目されている。

[0003] 従来は、薬剤感受性試験は培養法に基づき実施されてきた。培養法に基づく薬剤感受性試験は、まず感染症患者から血液、咽頭ぬぐい液、喀痰などの検体を採取後、常在菌が混在する検体から感染症起因菌を単独コロニーで得るため分離培養を一昼夜行なう。単独コロニーを形成した菌を一定濃度に調製後、各種各濃度の薬剤・抗生物質が配置された容器に分配し、薬剤感受性培養を一昼夜行なう。培養後、菌の増殖の有無を基に感染症起因菌の薬剤感受性試験の結果が得られ、その結果を受けて患者に対し適切な投薬が行われる。そのため感染症患者に対し適切な投薬が行われるのは、検体採取後3日目以降である。

[0004] これに対して、薬剤感受性試験を迅速に行なう方法として、菌内にエネルギー源として存在するATP（Adenosine Triphosphate：アデノシン三リン酸）の変化量を菌の増殖の指標とするATP生物発光法がある。ATP法は、菌内にエネルギー源として存在するATPを、ホタル由来の酵素ルシフェラーゼを利用して検出する方法である。ルシフェラーゼが、菌内のATPと Mg^{2+} 存在下において基質であるルシフェリンを酸化し、その際に生じる発光量がATP量に比例するため、発光量の変化から菌の増殖を評価可能である。

[0005] ATP法を利用した菌数の判定方法は、例えば特許文献1に開示されてい

る。特許文献1は、ATP測定により生菌を計数し、DNA法により総菌を計数し、この総菌から生菌を減算して生菌数と死菌数を得る技術である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開平08-304402号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 薬剤感受性試験の対象となる感染症起因菌は、好気性菌、通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌に大別できる。このうち好気性菌、通性嫌気性菌は酸素存在下で生育可能であるが、偏性嫌気性菌は酸素に暴露させることで死滅する。
- [0008] 好気性菌、通性嫌気性菌に関しては、通常の大気下において培養が可能であるため、培養液の酸素への暴露の有無を考慮することなく、ATP法による薬剤感受性試験を行う装置を構成することが可能である。
- [0009] 一方、偏性嫌気性菌の培養は、酸素への暴露を回避した状態で行う必要がある。また、ATP法による測定では、培養だけでなく、例えば菌体中のATP抽出等のための試薬反応も必要であり、これらの工程も、酸素への暴露を回避した状態で行う必要がある。このため、薬剤感受性試験全体を、自動化した装置で実施するためには、培養から測定までの工程を全て、培養液を酸素に暴露しないようにして行えるようにする必要がある。このため、偏性嫌気性菌に関しては、酸素存在環境下では、薬剤感受性試験を行う装置及びシステムの開発が困難であった。
- [0010] 本発明は、好気性菌及び嫌気性菌のいずれについても、ATP法による薬剤感受性試験を実施することができる薬剤感受性試験装置及び薬剤感受性試験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

- [0011] 本発明の好ましい実施形態としては、反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液

保持部と、を有し、複数の接離可能な層を持つＡＴＰ検査培養プレートと、前記ＡＴＰ検査培養プレート内にガス供給を行うガス供給路と、前記培養液保持部を加熱するヒータと、前記反応槽内部の発光を検出する光検出部と、前記光検出部の検出結果に応じて培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性を判定する判定部と、を有しており、前記ＡＴＰ検査培養プレートの前記複数の層が接合したときに、少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽が互いに連通可能に密閉状態となる薬剤感受性試験装置である。

[0012] また、本発明の好ましい実施形態としては、反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液保持部と、を有し、複数の接離可能な層を持つＡＴＰ検査培養プレートと、前記ＡＴＰ検査培養プレート内にガス供給を行うガス供給路と、を有しており、前記ＡＴＰ検査培養プレートの前記複数の層が接合したときに、少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽が互いに連通可能に密閉状態となる薬剤感受性試験キットである。

[0013] また、本発明の好ましい実施形態としては、反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液保持部と、を有し、複数の層を持つＡＴＰ検査培養プレートの少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽を互いに連通可能に密閉状態とし、前記複数の層が接合された前記ＡＴＰ検査培養プレート内にガス供給部からガス供給を行い、密閉状態の前記培養液保持部をヒータで加熱して、菌と薬剤とを混合してなる菌懸濁液を培養し、前記菌懸濁液を培養して得られた培養液を密閉状態の前記反応槽に供給するとともに、該反応槽に前記試薬保持部から前記試薬を供給し、前記培養液と前記試薬との反応液を保持する前記反応槽内部の発光を光検出部により検出し、前記光検出部の検出結果に応じて、前記培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性を判定部により判定する薬剤感受性試験方法である。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、好気性菌及び嫌気性菌のいずれについても、ＡＴＰ法に

よる薬剤感受性試験を実施することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]実施形態に係る薬剤感受性試験装置の構成を示す概略図である。

[図2]図1に示すA T P検査培養プレートの構成を説明するための図である。

[図3]図2に示す第1のプレートの内部構造を、第1のプレートの周辺構造とともに示す図である。

[図4]図2に示す第2のプレートの内部構造を示す断面図である。

[図5]第1のプレートと第2のプレートとを接合した状態を、第1のプレートの周辺構造とともに示す図である。

[図6]複数の反応槽が設けられた第2のプレートと第1のプレートとを接合した状態を示す図である。

[図7]実施形態に係る薬剤感受性試験の工程を示すフロー図である。

[図8]判定部の内部構成を示す図である。

[図9]H. i n f l u e n z a eの培養時間の経過に伴う発光量の変化を、抗生物質濃度毎に示す図である。

[図10]E. c o l iの培養時間の経過に伴う発光量の変化を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、図面を通して本発明の好適な実施形態について、以下の実施例において例示的に詳しく説明する。但し、この実施例に記載されている構成部品の寸法、材質、形状、その他の相対的な配置等は特に特定の記載がない限りは、この発明の範囲をそれに限定する趣旨ではなく、単なる説明例に過ぎない。

[0017] 図1は実施形態に係る薬剤感受性試験装置の構成を示す概略図である。薬剤感受性試験装置は、A T P検査培養プレート12、ヒータ11、光検出器13、判定部14を備えている。

[0018] 図1に示す例では、ヒータ11はA T P検査プレート12の光検出器13の設置面と反対側の面の近傍において隣接するように設置されている。なお、ヒータ11の形状及び数量は特に限定されず、その設置位置も、使用形態

に応じて適宜変更可能である。

[0019] 図2は、図1に示すATP検査培養プレート12の構成を説明するための図である。図2(a)に示すように、ATP検査培養プレート12は第1のプレート21、第2のプレート22の2層から構成されている。第2のプレート22の上面には、第1のプレート21と接合するための接合部23が形成されている。

第1のプレート21と第2のプレート22とは、接合部23を介して接合（図2(b)参照。）、離間（図2(a)参照。）が自在に構成されている。

[0020] 図3は、図2に示す第1のプレート21の内部構造を、第1のプレート21の周辺構造とともに示す図であり、図4は、図2に示す第2のプレート22の構成を示す断面図である。

[0021] 第1のプレート21は、培養液保持部47、抽出液保持部43、発光試薬保持部46を有しており（図3参照。）、第2のプレート22は、有底の孔部として形成された反応槽44を有している（図4参照。）。第1のプレート21及びその周辺の詳細な構成、並びに第2のプレート22の詳細な構成については後述する。

[0022] 図5に示すように、第1のプレート21は、接合部23を介して第2のプレート22と接合することで、第1のプレート21の培養液保持部47、抽出液保持部43及び発光試薬保持部46が、第2のプレート22の反応槽44に嵌合するように構成されている。

[0023] 以下、図3により、第1のプレート21及びその周辺構造について詳細に説明する。

[0024] 図3に示すように、培養液供給部470は、反応槽44に供給する培養液を保持する培養液保持部47と、培養液保持部47の一端に接続されたノズル37と、培養液保持部47の他端側に接続管471を介して接続されたシリンジ31と、を有している。

[0025] 培養液保持部47には、検体から分離された、薬剤感受性試験の検査対象となる菌と、抗生物質等の薬剤とを混合した菌懸濁液が、シリンジ31先端

に設けられたバルブ 3 4 の流路を切り替えることで、外部の容器からノズル 3 7 により吸引される。培養液保持部 4 7 内に吸引された菌懸濁液は、所定温度で培養された培養液として、再びノズル 3 7 を経て、第 2 のプレート 2 2 の反応槽 4 4 へ供給される。

[0026] 培養液保持部 4 7 には、供給管 4 0 1 を介して第 1 のガス供給部 4 0 が連結されている。第 1 のガス供給部 4 0 は、ガス濃度計及びガス圧力調節機構を有しており、培養液保持部 4 7 内を、薬剤感受性試験の検査対象となる菌体の培養に適した気体雰囲気中に制御可能である。

[0027] 抽出液供給部 4 3 0 は、反応槽 4 4 に供給する抽出液を保持する抽出液保持部 4 3 と、抽出液保持部 4 3 の一端に接続されたノズル 3 8 と、抽出液保持部 4 3 の他端側に接続管 4 3 1 を介して接続された抽出液ボトル 4 2 と、抽出液ボトル 4 2 と抽出液保持部 4 3 との間に設けられたシリンジ 3 2 とを有している。

[0028] 抽出液は、細菌から A T P を抽出する試薬であり、抽出液ボトル 4 2 に収容されている抽出液は、シリンジ 3 2 先端に設けられたバルブ 3 5 の流路を切り替えることで、抽出液保持部 4 3 へ充填され、ノズル 3 8 を経て、第 2 のプレート 2 2 の反応槽 4 4 へ供給される。

[0029] 発光試薬供給部 4 6 0 は、反応槽 4 4 に供給する発光試薬を保持する発光試薬保持部 4 6 と、発光試薬保持部 4 6 の一端に接続されたノズル 3 9 と、発光試薬保持部 4 6 の他端側に接続管 4 6 1 を介して接続された発光試薬ボトル 4 5 と、発光試薬ボトル 4 5 と発光試薬保持部 4 6 との間に設けられたシリンジ 3 3 とを有している。

[0030] 発光試薬は、細菌等の細胞から抽出された A T P と混合されることで発光する試薬であり、発光試薬ボトル 4 5 に収容されている発光試薬は、シリンジ 3 3 先端に設けられたバルブ 3 6 の流路を切り替えることで、発光試薬保持部 4 6 へ充填され、ノズル 3 9 を経て、第 2 のプレート 2 2 の反応槽 4 4 へ供給される。

[0031] 培養液保持部 4 7 に接続されたノズル 3 7 は、抽出液保持部 4 3 に接続さ

れたノズル３８及び発光試薬保持部４６に接続されたノズル３９より長く設けられている。

[0032] このように構成することで、ＡＴＰ検査培養プレート１２の外部の容器から菌懸濁液を吸引する際に、ノズル３８及びノズル３９の先端を菌懸濁液に接触させず、ノズル３７の先端のみを菌懸濁液に接触させることができ、ノズル３７から培養液保持部４７に菌懸濁液を吸引する時の作業性を向上させることができる。

[0033] 以上説明した図３に示す第１のプレート２１を、接合部２３を介して第２のプレート２２と接合すると、図５に示すように、反応槽４４内には、ノズル３７、ノズル３８、ノズル３９が挿入されて、反応槽４４と培養液保持部４７、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６とが嵌合する。

[0034] これにより、反応槽４４、培養液保持部４７、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６は、ノズル３７、３８、３９により、反応槽４４と培養液保持部４７、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６とが互いに連通した状態で、密閉状態となる。

[0035] なお、図３及び図５に示す例では、一つの反応槽４４に対して、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６がそれぞれ一つずつ挿入される構成を示したが、薬剤感受性試験の検査内容に応じて、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６が、それぞれ複数個ずつ挿入される構成とすることも可能である。この場合、抽出液保持部４３及び発光試薬保持部４６は、同様の形状であってもよいし、第１のプレート２１に設置可能な範囲で互いに異なる形状であってもよい。

[0036] 図４に示すように、第２のプレート２２に形成された反応槽４４は、第１のプレート２１の培養液保持部４７から供給される培養液、抽出液保持部４３から供給される抽出液、及び発光試薬保持部４６から供給される発光試薬を保持するものであり、第１のプレート２１から供給された培養液、抽出液、及び発光試薬は、反応槽４４内で混合される。

[0037] 図５に示すように、第１のプレート２１と第２のプレート２２とは、反応

槽 4 4 内にノズル 3 7、3 8、3 9 が挿入された状態で接合される。このため、反応槽 4 4 は、ノズル 3 7、3 8、3 9 が挿入された状態で、第 1 のプレート 2 1 と第 2 のプレート 2 2 とが接合可能な深さを有して設けられている。

[0038] 第 2 のプレート 2 2 は、光検出器 1 3 による発光検出ができるように、少なくとも反応槽 4 4 の底部が透光性を有していることが必要である。このため、第 2 のプレート 2 2 としては、例えば第 2 のプレート 2 2 自体を透明な素材で構成することで、光検出器 1 3 により光検出が可能となるため好ましい。また、第 2 のプレート 2 2 が透光性を有しない素材で構成される場合には、反応槽 4 4 の底部の領域を切り抜き、切り抜き部分に透光性材料からなる部材を嵌め込むことで、光検出器 1 3 により光検出が可能となる。

[0039] なお、光検出器 1 3 としては、特に限定されないが、例えば光電子増倍管、CCD カメラ、フォトダイオード等が使用可能である。

[0040] 第 2 のプレート 2 2 には、反応槽 4 4 に連通するように、ガス供給路 4 1 が貫設されている。ガス供給路 4 1 には第 2 のガス供給部 4 8 が供給管 4 8 1 を介して連結されており、第 2 のガス供給部 4 8 から供給されるガスは、ガス供給路 4 1 を通って反応槽 4 4 に供給される。

[0041] 第 2 のガス供給部 4 8 は、ガス濃度計及びガス圧力調節機構等のガス調節機構を有しており、反応槽 4 4 内を、薬剤感受性試験の検査対象とする菌体の種類に適した気体雰囲気制御可能である。

[0042] 接合部 2 3 は、反応槽 4 4 の開放端側を含む第 2 のプレート 2 2 の上面全体を覆うように形成されている。これにより、反応槽 4 4 内部の気体雰囲気は、接合部 2 3 により維持される。

[0043] 図 5 に示すように、第 1 のプレート 2 1 と第 2 のプレート 2 2 とは、反応槽 4 4 内にノズル 3 7、3 8、3 9 が挿入された状態で接合されたため、結合部 2 3 には、ノズル 3 7、3 8、3 9 を反応槽 4 4 内に挿入できるように、例えばノズル径と同様の径を有する孔が設けられていることが好ましい。

[0044] 接合部 2 3 の素材としては、第 1 のプレート 2 1 と第 2 のプレート 2 2 と

を接合することができ、かつ非通気性の素材であれば特に限定することなく用いることができる。具体的には、例えばシリコン樹脂や熱硬化性樹脂を用いることができる。

[0045] なお、接合部 23 には、第 1 のプレート 21 と第 2 のプレート 22 との接合性を高めるため、適宜 O リング等を設けることも可能である。

[0046] 図 4 及び図 5 に示す例では、第 2 のプレート 22 に一つの反応槽 44 が設けられており、ガス供給路 41 に単独の反応槽 44 が接続されている構成を示したが、本発明の薬剤感受性試験装置は、第 2 のプレート 22 に複数の反応槽 44 が設けられ、これら複数の反応槽 44 が、一のガス供給路 41 に接続された構成であってもよい。

[0047] この場合、図 6 に示すように、それぞれ一組の培養液保持部 47、抽出液保持部 43 及び発光試薬保持部 46 が、一の反応槽 44 に嵌合して、第 1 のプレート 21 と第 2 のプレート 22 とが接合するように構成される。なお、第 1 のプレート 21 の周辺には、それぞれ図 3 と同様の構成が設けられているが、図 6 では、第 1 のプレート 21 の周辺の構造は省略する。

[0048] 以上説明した薬剤感受性試験装置には、A T P 検査培養プレート 12 と、第 2 のプレート 22 に設けられたガス供給路 41 とを、薬剤感受性試験キットとして設けることができる。

[0049] すなわち、薬剤感受性キットは、ノズル 37 を有する培養液保持部 47 と、ノズル 38 を有する抽出液保持部 43 と、ノズル 39 を有する発光試薬保持部 46 と、を備えた第 1 のプレート 21 と、反応槽 44 を有する第 2 のプレート 22 と、第 1 のプレート 21 と第 2 のプレート 22 とを接合する接合部 23 と、第 2 のプレート 22 に設けられたガス供給路 41 と、を備えて構成されている。

[0050] これにより、例えば A T P 検査培養プレート 12 やガス供給路 41 に破損が生じたり、長期間の使用で劣化したりした場合には、薬剤感受性試験キット単位で交換することが可能となる。

[0051] 図 7 は、実施形態に係る薬剤感受性試験の工程を示すフロー図である。な

お、本発明の測定対象となる感染症起因菌は、菌体内にATPを含有するものであれば特に限定されない。

[0052] まず、感染症患者から血液、咽頭ぬぐい液、喀痰等の検体を採取し（S501）、常在菌が混在する検体から感染症起因菌を単独コロニーで得るため分離培養を一昼夜行なう（S502）。分離培養後、単独コロニーを形成した菌を採取し（S503）、一定濃度に調製後（S504）、各種各濃度の薬剤・抗生物質が配置されたASTパネルに分配する（S505）。

（ASTパネル）

ASTパネルの材質及び形状は特に限定されないが、平面上に複数の穴（ウェル）を有するプレート状のものが望ましく、例えば8ウェル×12ウェルで合計96ウェルが一体となった96穴マイクロプレート、又は、16ウェル×24ウェルで合計384ウェルが一体となった384穴マイクロプレート、32ウェル×48ウェルで合計1532ウェルが一体となった1532穴マイクロプレート等を用いることができる。

[0053] 本実施形態に適用可能な薬剤・抗生物質は特に限定されない。例としてペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系、ホスホマイシン系等の殺菌作用を有する抗生物質や、マクロライド系、テトラサイクリン系等の静菌作用を有する薬剤が挙げられる。

[0054] 具体的には、例えば、スルホンアミド、アミノベンジルペンシリン、テトラサイクリンが挙げられる。なお、抗生物質等の薬剤は、菌種に適したものを適宜選択して用いることができ、その種類は特に限定されない。

[0055] 次いで、第1のガス供給部40から、供給管401により第1のプレート21の培養液保持部47にガス供給を行い、培養液保持部47内の気体雰囲気制御した状態で、ASTパネルに分配した菌懸濁液を、ATP検査培養プレート12の第1のプレート21を用いて分取する（S506）。

[0056] 具体的には、ASTパネルの穴に収容された菌懸濁液に、培養液保持部47のノズル37の先端を接触させ、シリンジ31で吸引することで、ASTパネル内の菌懸濁液を、培養液保持部47内に吸引する。

- [0057] 次いで、ノズル 37、38、39を反応槽 44に挿入した状態で、ATP 検査培養プレート 12の第1のプレート 21及び第2のプレート 22を接合部 23により接合し（S507）、培養液保持部 47、抽出液保持部 43、発光試薬保持部 46及び反応槽 44を密閉状態とする（図5参照。）。
- [0058] 密閉状態とされた培養液保持部 47には、第1のガス供給部 40からさらにガス供給を行い、培養液保持部 47内の気体雰囲気気を制御した状態で、接合後のATP検査培養プレート 12全体を、ヒータ 11により加熱し、薬剤感受性培養を実施する（S508）。これと並行して、密閉状態とされた反応槽 44には、第2のガス供給部 48から、ガス供給路 41によりガス供給して、反応槽 44内の気体雰囲気気を制御する。
- [0059] ヒータ 11は温度センサと温度調節機能を有しており、第1のプレート 21の培養液保持部 47の温度を、薬剤感受性試験の検査対象とする菌種に応じた所望の温度に制御し、培養液保持部 47内に吸引された培養液の薬剤感受性培養を実施する（S508）。培養時の温度は菌種に応じて適宜設定されるが、概ね35～37℃である。
- [0060] 一定時間経過後、第1のプレート 21の培養液保持部 47内に保持された培養液を、反応槽 44内に挿通されたノズル 37により、雰囲気気制御された反応槽 44に分注し、続けて抽出液保持部 43内の抽出液を、反応槽 44内に挿通されたノズル 38により反応槽 44に分注後、発光試薬保持部 46内の発光試薬を、反応槽 44内に挿通されたノズル 39により反応槽 44に分注する（S509）。
- [0061] 反応槽 44に供給された培養液に細菌が含まれている場合には、抽出液と混合されることにより、細菌からATPが抽出される。抽出液としては、細菌からATPを抽出できるものであれば、特に限定されないが、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンジル又はホルムアルデヒド等を用いることができる。
- [0062] 細菌から抽出されたATPを含む混合液は、反応槽 44内に分注された発光試薬と混合されることで発光する。発光試薬としては、ATPと混合して

発光するものであれば、特に限定されず、例えばルシフェールHSセットを用いることができる。

[0063] 発光試薬分注後、反応槽44内の発光量（ATP発光量）を光検出器13により検出する（S510）。発光測定は複数回実施可能であり、上記（S509）と同様に、培養液、抽出液、発光試薬を反応槽44に分注し（S511）、発光槽44内の発光量（ATP発光量）を光検出器13により検出する（S512）。さらに、薬剤感受性培養を継続し培養開始から24時間経過後、培養液、抽出液、発光試薬を反応槽44に分注し（S513）、培養開始から24時間後の反応槽44内の発光量（ATP発光量）を検出する（S514）。

[0064] なお、発光測定を行うタイミングは、適宜設定することが可能である。すなわち、培養液、抽出液及び発光試薬の反応槽44への分注のタイミングを、各シリンジ31、32、33の動作を制御する不図示のコントローラにより制御することで、所望のタイミングでの、薬剤に対する感受性を判定することが可能となる。この場合、よりフレキシブルな薬剤感受性試験を行うことが可能である。

[0065] 図8に、判定部14の内部構成を示す。判定部14は、ATP算出部（S601）、データベース記憶部（S602）、比較演算部（S603）で構成される。

具体的には、ステップ（S510）、ステップ（S512）又はステップ（S514）（図7参照。）で得られた発光測定の結果がATP算出部（S601）に記憶され、結果として表示される。

[0066] また、薬剤感受性の結果判定（すなわち、培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性の判定）を行うデータベース記憶部（S602）には、これまでの検出結果をもとに菌種ごとにデータベース化された算出基準が記憶されている。

[0067] 菌種が同定されていれば、比較演算部（S603）において、データベース記憶部（S602）から該当する菌種の算出基準を選んで読み出すことで

、A T P発光量の閾値として、的確な値を得ることができ、薬剤感受性試験の判定をより正確に行うことができる。

[0068] 以上、実施形態の薬剤感受性試験では、培養液保持部47を有する第1のプレート21と、反応槽44を有する第2のプレート22とを接離可能に設置し、第1のプレート21と第2のプレート22とを接合したときに、培養液保持部47及び反応槽44が密閉状態とされるように構成したA T P検査培養プレートに、ガス供給を行うガス供給路を設けた構成とすることで、培養液保持部47及び反応槽44内を、菌体に適した気体雰囲気中に制御した状態で、すなわち、培養液に含まれる菌を酸素に暴露することなく、菌体の培養、菌からのA T Pの抽出、及び発光検出を、連続的に行うことができる。

[0069] このため、好気性菌や通性嫌気性菌だけでなく、編成嫌気性菌も、上記した装置を用いた試験の試験対象とすることができる。このため、好気性、嫌気性の区別なく、広範囲の菌種について、効率的かつ簡便な薬剤感受性試験を行うことができる。

[0070] なお、本発明の薬剤感受性試験は、必ずしも上記した手順に限られず、適宜順序を変更して行うことが可能である。例えば、上記した実施形態では、第1のプレート21と第2のプレート22とが分離した状態で、A T P培養プレート12の外部に保持された菌懸濁液を、ノズル37により培養液保持部47に吸引する形態を示したが、菌懸濁液は、例えば第1のプレート21と第2のプレート22とを接合した状態で吸引することも可能である。

[0071] この場合、薬剤を収容した不図示の薬剤ボトルと菌体を含む液を収容した不図示の菌液ボトルとを培養液保持部47（図3参照。）に接続し、これらのボトルと培養液保持部47との間にシリンジ31を設けた形態の装置を用いて行うことができる。

[0072] 具体的には、第1のプレート21と第2のプレート22とを接合した状態で、薬剤ボトルに収容されている薬剤と、菌液ボトルに収容されている菌液とを、シリンジ31により吸引して一旦反応槽44に供給し、反応槽44内で薬剤と菌液とを混合して菌懸濁液とした後、ノズル37により菌懸濁液を

培養液保持部47に吸引し、ヒータ11で加熱して培養する。このようにして得られた培養液を、ノズル37により再度反応槽44に供給し、その後は上記した実施形態のステップ(S509)以降の工程を行うことで、薬剤感受性試験を行うことができる。

[0073] 本実施例では、発光量を60secのフォトンカウント値の積算で表わし、単位を発光量(Amount of luminescence (a. u.))とする。発光量とATP量は比例関係にあるため、発光量の増加とATP量の増加を同じ意味あいでは表現することとする。

[0074] 以上説明した薬剤感受性試験装置は、主に細菌の薬剤に対する感受性の検査に適用することができ、特に感染症起因菌の薬剤に対する感受性の検査に適用することができる。

実施例

[0075] 以下に、本発明の具体的な実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

〔実施例1〕

本実施例では、*Haemophilus influenzae* (以下*H. influenzae*とする)を菌体として使用し、ATP法による薬剤感受性試験を実施した例を示す。抗生物質としては、スルホンアミドを用い、抗生物質の終濃度は0.125~512 μ g/mLの間で2倍希釈系列を作製し使用した。

[0076] 抽出液には塩化ベンザルコニウムを使用し、発光試薬にはルシフェールHSセット(キッコーマン)を使用した。

[0077] まず、*H. influenzae*をチョコレート寒天培地上で5~10%の炭酸ガス雰囲気下で一晩培養し、翌日コロニーをMueller-Hinton (以下MHとする)培地中に懸濁し0.5マクファーランドに調製した菌懸濁液を作製した。次に、予め終濃度の2倍濃度の抗生物質入りMH培地を50 μ Lずつ分注したプレートに、MH培地で500倍に希釈した菌懸濁液を50 μ Lずつ分配し、ASTパネルを用意した。

- [0078] ATP検査培養プレート12の第1のプレート21の培養液保持部47に、第1のガス供給部40からガスを供給することで、5～10 %の炭酸ガス雰囲気下に予め調製した。気体雰囲気を調製した第1のプレート21を用いてASTパネルから*H. influenzae*の菌懸濁液を90 μ L分取した。
- [0079] 第1のプレート21と第2のプレート22とを接合部23を介して接合し、ヒータ11によりATP検査培養プレート12の温度を37℃に保持して一定時間経過後、予め気体雰囲気を5～10 %炭酸ガスに調製した第2のプレート22の反応槽内に、第1のプレート21の培養槽から10 μ Lの*H. influenzae*の菌培養液を反応槽に分注し、続けて抽出液保持部43から10 μ Lの抽出液を反応槽に分注後、発光試薬保持部46から50 μ Lの発光試薬を反応槽に分注した。
- [0080] 発光試薬分注後、反応槽内の発光量を光検出器13により検出した。光検出器13では1分間のフォトンカウンティングを行い、得られた発光量RLU (relative light unit) をATP量の指標として用いた。
- [0081] *H. influenzae*の培養時間の経過に伴う発光量の変化を、図9に示す。
- [0082] 培養開始時(0 hr)には、培養液中の菌体数が均一であるため、全ての抗生物質濃度下でRLUは一定である。一定時間培養後(図9では例として3 hr経過後)、抗生物質(スルホンアミド)濃度0 μ g/mLでは、RLUが培養開始時より高くなったことから、ATP量が増加した、つまり菌が増殖したことがわかる。抗生物質(スルホンアミド)濃度1 μ g/mLでは、抗生物質(スルホンアミド)濃度0 μ g/mLと比較すると増加量は少ないが、培養開始時よりRLUが高くなり、菌が増殖したことがわかる。一方、抗生物質(スルホンアミド)濃度2 μ g/mLでは、培養開始時よりRLUが低くなり、抗生物質(スルホンアミド)の作用により菌が減少したことがわかる。つまり、*H. influenzae*は、この抗生物

質（スルホンアミド）に対し、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ では耐性を示し、 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ では感受性を示すと判定できる。換言すれば、*H. influenza*は、抗生物質（スルホンアミド）に対し、少なくとも $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では感受性を示すと判定できる。

〔実施例2〕

実施例2は、菌体として*Escherichia coli*（ATCC 25922株、以下*E. coli*とする）を用い、抗生物質はアンピシリンを使用し、ATP検査培養プレート21の培養液保持部47及び反応槽44内の気体雰囲気大気雰囲気としたこと以外は、実施例1と同様にして行った。抗生物質（アンピシリン）濃度は、0、2、4、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。図10に、*E. coli*の培養時間の経過に伴う発光量の変化、すなわちATP量の変化を示す。

アンピシリン濃度が $0 \mu\text{g}/\text{mL}$ のとき、培養開始から4時間まではRLUが指数関数的に増加し、その後一定値で推移した。アンピシリン濃度が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ のときも、同様の傾向を示した。一方、アンピシリン濃度が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ のときは、培養開始から2時間まではRLUが増加するが、その後は一定値で推移した。RLUの値は、アンピシリン濃度 $0 \mu\text{g}/\text{mL}$ のときと比較すると約 $1/20$ と低く、アンピシリンの作用により*E. coli*の増殖が抑制されたことがわかる。

[0083] つまり、*E. coli*は、アンピシリンに対し $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ では耐性を示し、 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ では感受性を示すと判定できる。換言すれば、*E. coli*は、アンピシリンに対し、少なくとも $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では感受性を示すと判定できる。

[0084] 以上より、気体雰囲気を制御した状態で菌の培養工程と、菌からATPを抽出する工程を連続的に行うことで、好気性菌と嫌気性菌のいずれも、ATP法による薬剤感受性試験を簡便に実施できることが確認された。

符号の説明

[0085] 11…ヒータ、12…ATP検査培養プレート、13…光検出器、14…判

定部、21…第1のプレート、22…第2のプレート、23…接合部、31、32、33…シリンジ、34、35、36…バルブ、37、38、39…ノズル、40…第1のガス供給部、41…ガス供給路、42…抽出液ボトル、43…抽出液保持部、44…反応槽、45…発光試薬ボトル、46…発光試薬保持部、47…培養液保持部、48…第2のガス供給部、430…抽出液供給部、431…接続管、460…発光試薬供給部、461…接続管、470…培養液供給部、471…接続管、S601…ATP算出部、S602…データベース記憶部、S603…比較演算部

請求の範囲

- [請求項1] 反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液保持部と、を有し、複数の接離可能な層を持つ A T P 検査培養プレートと、
前記 A T P 検査培養プレート内にガス供給を行うガス供給路と、
前記培養液保持部を加熱するヒータと、
前記反応槽内部の発光を検出する光検出部と、
前記光検出部の検出結果に応じて培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性を判定する判定部と、を有しており、
前記 A T P 検査培養プレートの前記複数の層が接合したときに、少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽が互いに連通可能に密閉状態となることを特徴とする薬剤感受性試験装置。
- [請求項2] 前記 A T P 検査培養プレートは、前記試薬保持部及び前記培養液保持部を有する第 1 のプレートと、前記反応槽を有する第 2 のプレートと、前記第 1 のプレートと前記第 2 のプレートとを接合する接合部とを有することを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤感受性試験装置。
- [請求項3] 前記試薬保持部及び前記培養液保持部の前記反応槽側には、それぞれノズルが設けられており、前記第 2 のプレートは、前記ノズルを前記反応槽に挿入可能に構成され、かつ前記反応槽が、前記ノズルが挿入された状態で前記第 1 のプレートと前記第 2 のプレートとが接合可能な深さを保って設けられていることを特徴とする請求項 2 に記載の薬剤感受性試験装置。
- [請求項4] 前記第 1 のプレートには、前記培養液保持部にガスを供給する第 1 のガス供給部が接続されていることを特徴とする請求項 2 に記載の薬剤感受性試験装置。
- [請求項5] 前記第 2 のプレートは、前記反応槽にガスを供給する第 2 のガス供給部に接続された前記ガス供給路を有していることを特徴とする請求項 2 に記載の薬剤感受性試験装置。

- [請求項6] 前記培養液保持部に設けられたノズルの長さは、前記試薬保持部に設けられたノズルの長さより長い、ことを特徴とする請求項3に記載の薬剤感受性試験装置。
- [請求項7] 前記ガス供給路には、前記反応槽が複数個接続されていることを特徴とする請求項1に記載の薬剤感受性試験装置。
- [請求項8] 反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液保持部と、を有し、複数の接離可能な層を持つA T P検査培養プレートと、
前記A T P検査培養プレート内にガス供給を行うガス供給路と、を有しており、
前記A T P検査培養プレートの前記複数の層が接合したときに、少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽が互いに連通可能に密閉状態となることを特徴とする薬剤感受性試験キット。
- [請求項9] 反応槽と、前記反応槽に供給する試薬を保持する試薬保持部と、前記反応槽に供給する培養液を保持する培養液保持部と、を有し、複数の層を持つA T P検査培養プレートの少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽を互いに連通可能に密閉状態とし、
前記複数の層が接合された前記A T P検査培養プレート内にガス供給部からガス供給を行い、
密閉状態の前記培養液保持部をヒータで加熱して、菌と薬剤とを混合してなる菌懸濁液を培養し、
前記菌懸濁液を培養して得られた培養液を密閉状態の前記反応槽に供給するとともに、該反応槽に前記試薬保持部から前記試薬を供給し、
前記培養液と前記試薬との反応液を保持する前記反応槽内部の発光を光検出部により検出し、
前記光検出部の検出結果に応じて、前記培養液に含まれる菌種の薬剤に対する感受性を判定部により判定することを特徴とする薬剤感受

性試験方法。

[請求項10] 前記A T P検査培養プレートは、前記試薬保持部及び前記培養液保持部を有する第1のプレートと、前記反応槽を有する第2のプレートとが互いに接離可能に設けられており、

前記菌懸濁液の培養を行う前に、前記第1のプレートと前記第2のプレートとを接合部を介して接合して、少なくとも前記培養液保持部及び前記反応槽を互いに連通可能に密閉状態とすることを特徴とする請求項9に記載の薬剤感受性試験方法。

[請求項11] 前記試薬保持部及び前記培養液保持部に設けられたノズルを前記反応槽に挿入した状態で、前記第1のプレートと前記第2のプレートとを接合することを特徴とする請求項10に記載の薬剤感受性試験方法。

[請求項12] 前記第1のプレートと前記第2のプレートとを接合した状態で、前記培養液保持部に設けられたノズルから前記培養液を前記反応槽に供給するとともに、前記試薬保持部に設けられたノズルからA T P抽出試薬を前記反応槽に供給し、該反応槽内で前記培養液と前記A T P抽出試薬とを混合して該培養液からのA T P抽出を行い、

次いでA T Pとの混合により発光する発光試薬を前記試薬保持部に設けられたノズルから前記反応槽に供給し、前記反応槽に保持されているA T P抽出後の培養液と前記発光試薬とを混合し、

前記発光試薬とA T P抽出後の培養液とを保持する前記反応槽内の発光量の増減を、前記光検出部により検出することを特徴とする請求項11に記載の薬剤感受性試験方法。

[請求項13] 前記第1のプレートと、前記第2のプレートとを接合した前記A T P培養プレートの少なくとも前記培養液保持部と前記反応槽に、前記ガス供給部からガス供給を行い、前記培養液保持部内及び前記反応槽内の気体雰囲気制御した状態で、前記培養液保持部内で前記菌懸濁液の培養を行った後、連続して、前記反応槽内で、前記菌懸濁液の培

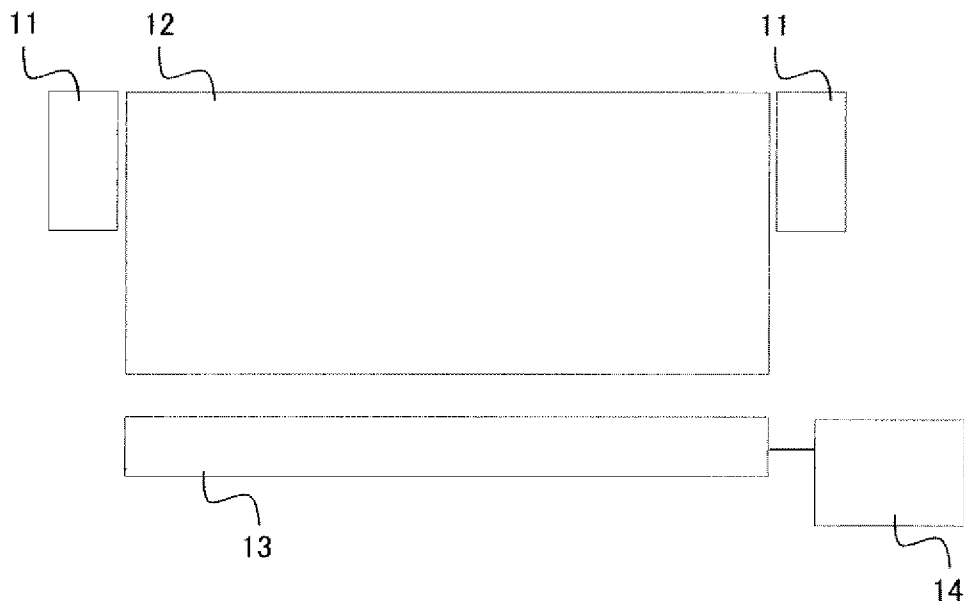
養液のATP抽出を行うことを特徴とする請求項12に記載の薬剤感受性試験方法。

[請求項14] 前記第1のプレートと前記第2のプレートとが離間した状態で、前記ATP検査培養プレートの外部に保持されている前記菌懸濁液を、前記培養液保持部に設けられたノズルから該培養液保持部に供給する、ことを特徴とする請求項10に記載の薬剤感受性試験方法。

[請求項15] 前記第1のプレートと前記第2のプレートとを接合した状態で、前記ATP検査培養プレートの外部に保持されている前記菌懸濁液を、一旦前記反応槽に供給し、前記反応槽内の前記菌懸濁液を前記培養液保持部に吸引した後、該培養液保持部を前記ヒータで加熱して前記菌懸濁液を培養し、得られた培養液を再度前記反応槽に供給することを特徴とする請求項10に記載の薬剤感受性試験方法。

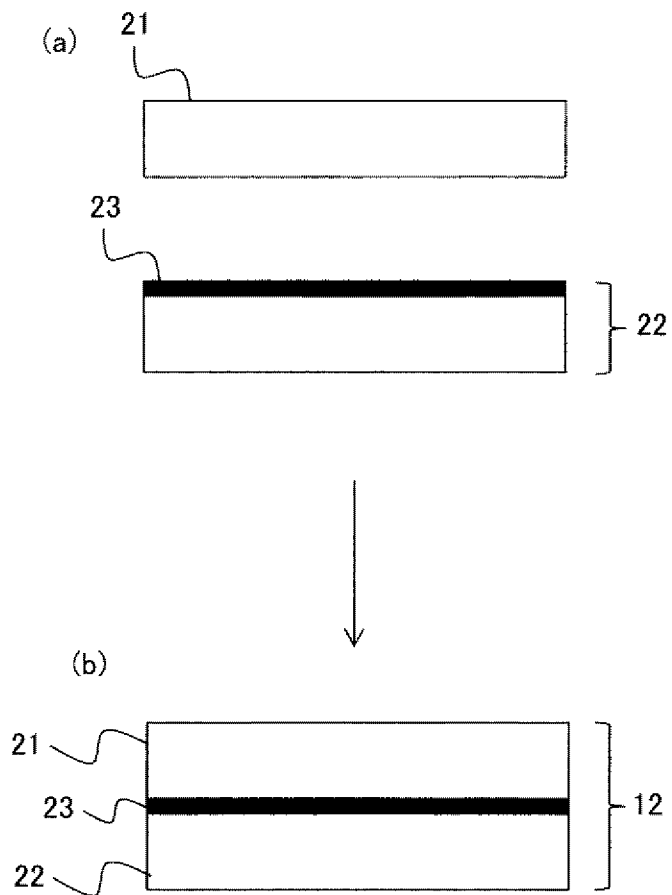
[図1]

図1

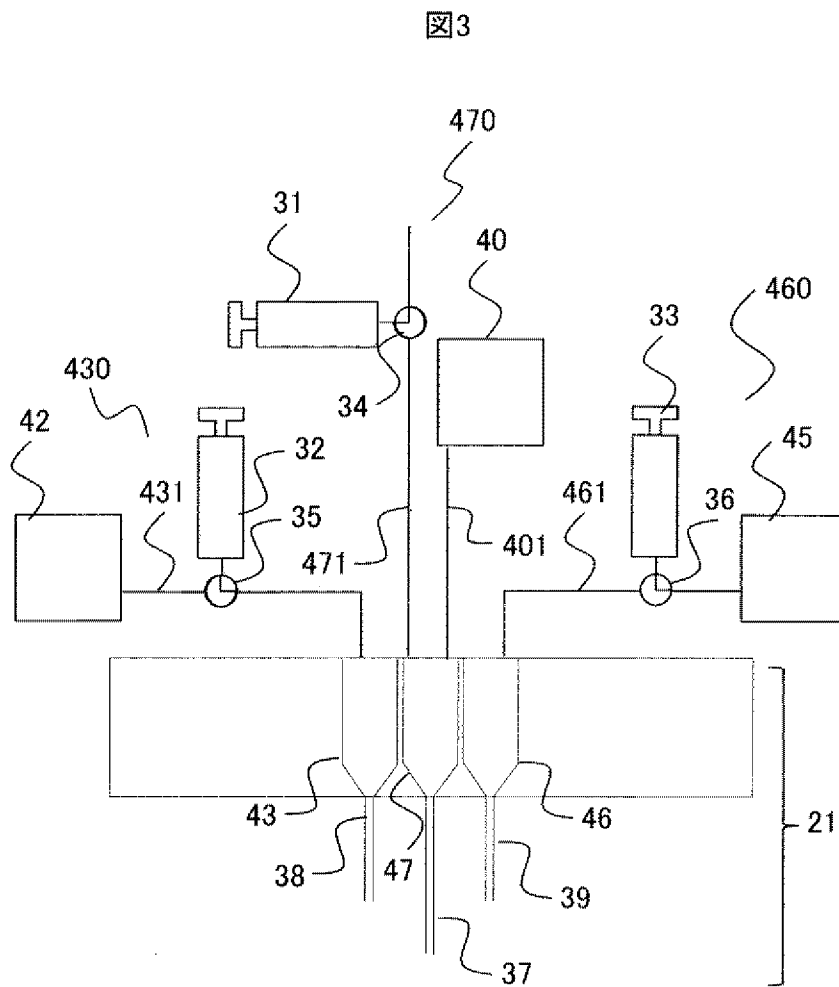


[図2]

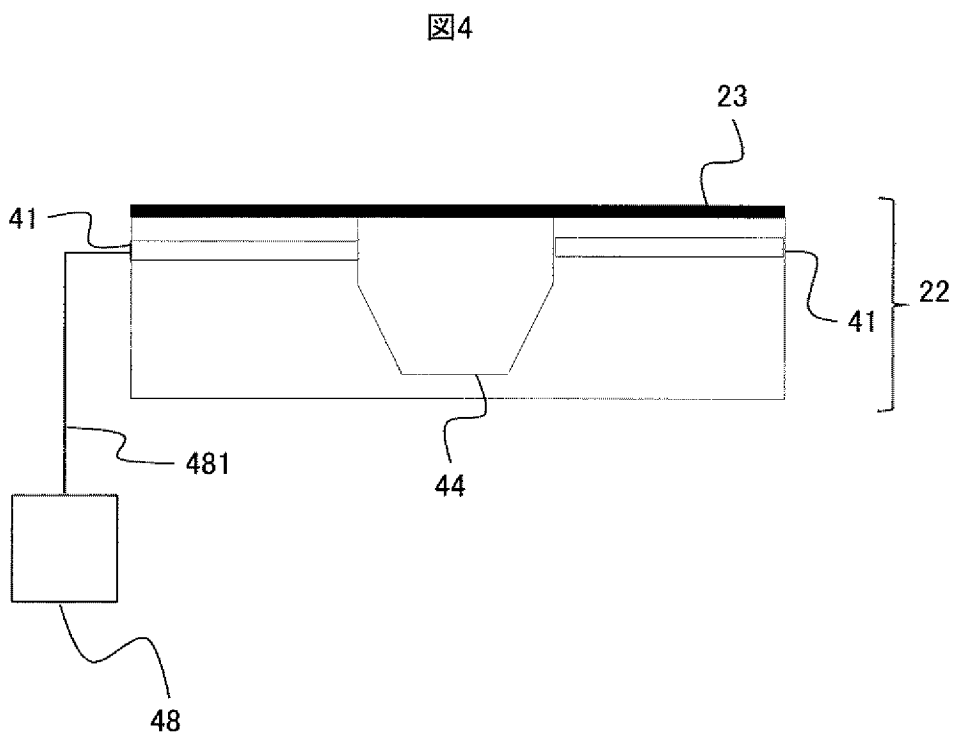
図2



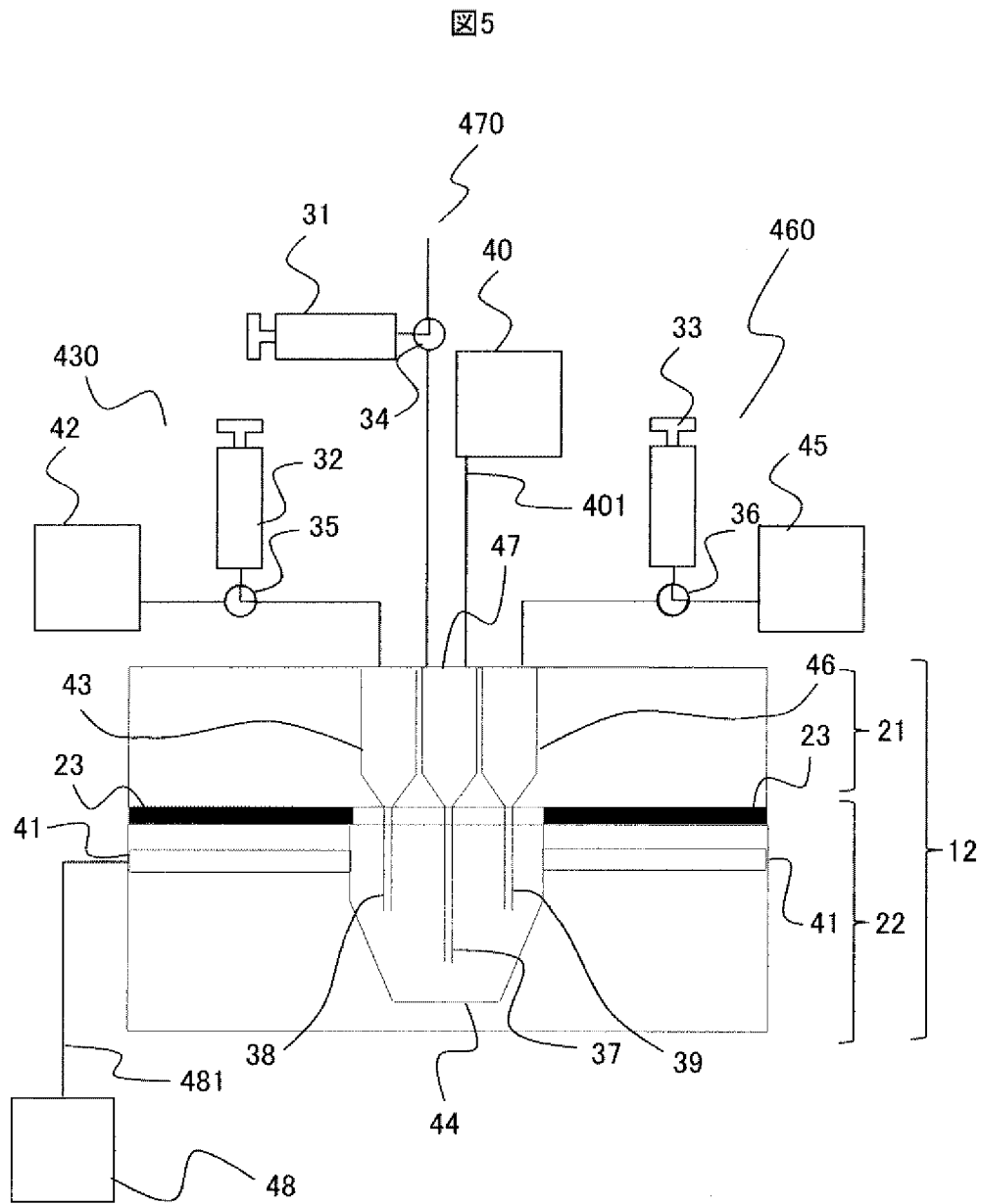
[図3]



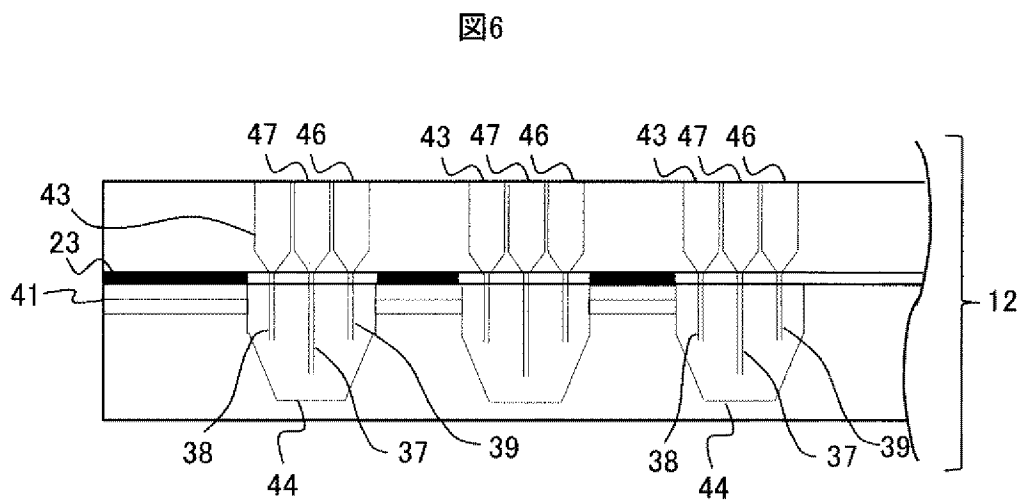
[図4]



【図5】

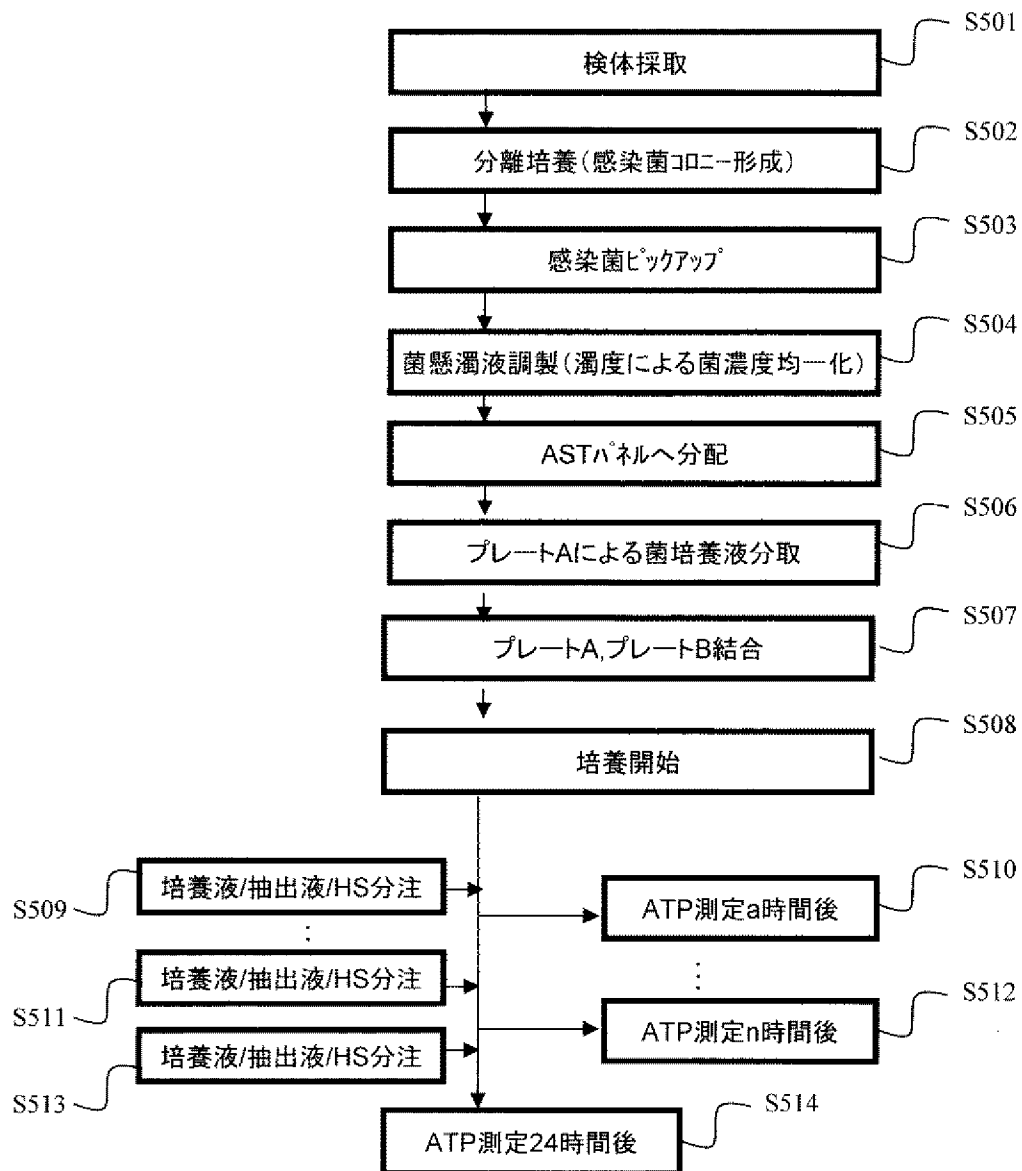


[図6]



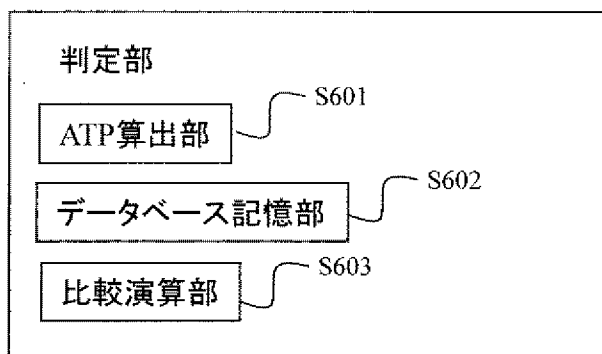
[図7]

図7



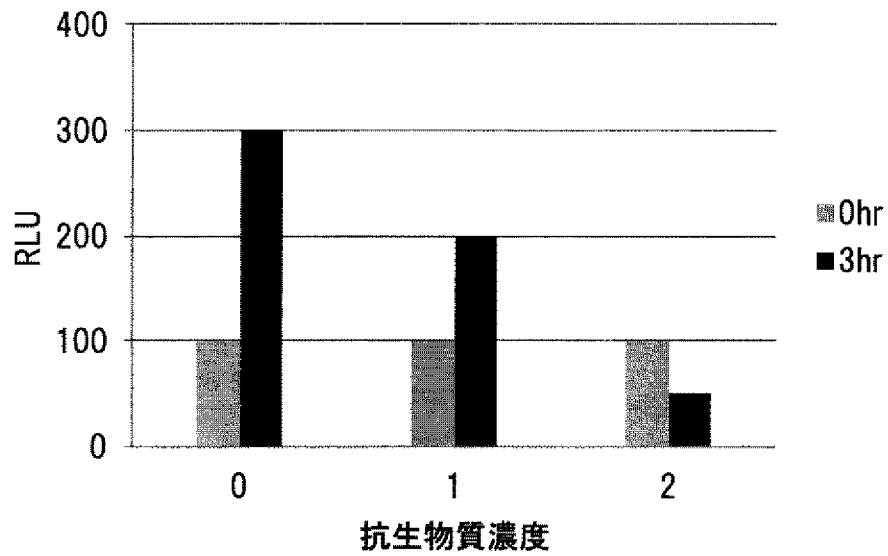
[図8]

図8



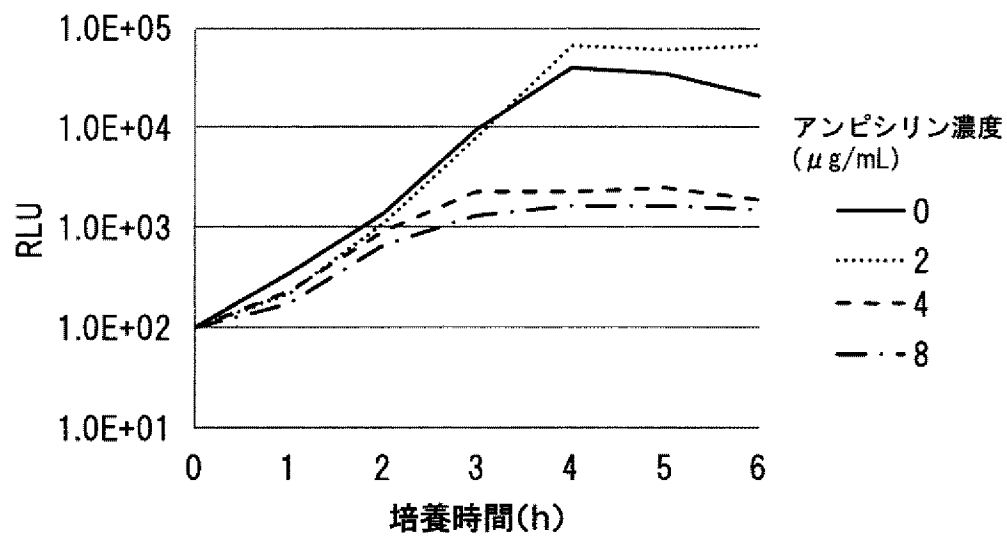
[図9]

図9



[図10]

図10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M1/34(2006.01)i, C12Q1/04(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)

C12M, C12Q, C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), DWPI (Thomson Innovation)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-313028 A (Hitachi, Ltd.), 11 November 2004 (11.11.2004), claims; paragraphs [0021] to [0054]; drawings (Family: none)	1-15
A	JP 5-84096 A (Meidensha Corp.), 06 April 1993 (06.04.1993), claims; paragraphs [0001] to [0020], [0037] (Family: none)	1-15
A	JP 61-166391 A (Biota, Inc.), 28 July 1986 (28.07.1986), claims; drawings (Family: none)	1-15

☒ 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
04 June 2015 (04.06.15)

Date of mailing of the international search report
16 June 2015 (16.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057876

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/084772 A1 (Hitachi High-Technologies Corp.), 13 June 2013 (13.06.2013), paragraphs [0001] to [0034]; fig. 1 & US 2014/0342386 A & EP 2789692 A1 & JP 2013-116083 A	1-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12M1/34(2006.01)i, C12Q1/04(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（I P C））

Int.Cl. C12M, C12Q, C12N

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	1971-2015年
日本国実用新案登録公報	1996-2015年
日本国登録実用新案公報	1994-2015年

国際調査で使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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), DWPI (Thomson Innovation)

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
A	JP 2004-313028 A（株式会社日立製作所）2004.11.11, 特許請求の範囲、【0021】-【0054】、図面（ファミリーなし）	1 - 15
A	JP 5-84096 A（株式会社明電舎）1993.04.06, 特許請求の範囲、【0001】-【0020】、【0037】（ファミリーなし）	1 - 15
A	JP 61-166391 A（バイオタ, インコーポレイテッド）1986.07.28, 特許請求の範囲、図面（ファミリーなし）	1 - 15

☒ 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

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

04.06.2015

国際調査報告の発送日

16.06.2015

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A/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）

山本 晋也

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

4 N

3341

C (続き) . 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
A	WO 2013/084772 A1 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2013.06.13, [0 0 0 1] - [0 0 3 4]、図 1 & US 2014/0342386 A & EP 2789692 A1 & JP 2013-116083 A	1 - 15