

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7206570号  
(P7206570)

(45)発行日 令和5年1月18日(2023.1.18)

(24)登録日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(51)国際特許分類 F I  
G 0 1 N 21/64 (2006.01) G 0 1 N 21/64 Z  
G 0 1 N 21/59 (2006.01) G 0 1 N 21/59 Z

請求項の数 16 (全25頁)

(21)出願番号	特願2020-536620(P2020-536620)	(73)特許権者	520372593 プロサイズディーエックス インコーポ レーテッド アメリカ合衆国 , 9 2 1 2 1 , カリ フォルニア州 , サンディエゴ , キャロ ル パーク ドライブ 9 4 4 9
(86)(22)出願日	平成31年2月14日(2019.2.14)	(74)代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(65)公表番号	特表2021-514051(P2021-514051 A)	(74)代理人	100162352 弁理士 酒巻 順一郎
(43)公表日	令和3年6月3日(2021.6.3)	(74)代理人	100123995 弁理士 野田 雅一
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/051213	(72)発明者	ブッカー , デビッド アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 , サンディエゴ , キャロル パーク ドラ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2019/159109		
(87)国際公開日	令和1年8月22日(2019.8.22)		
審査請求日	令和4年2月9日(2022.2.9)		
(31)優先権主張番号	62/631,165		
(32)優先日	平成30年2月15日(2018.2.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 分析装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプルからの放出光と前記サンプルによる透過照明光の吸光度とを検出する装置であ  
って、

励起波長を持つ励起光を発するように構成される第 1 の光源と、

前記透過照明光を用いて前記サンプルを透過照明で照明するように構成される第 2 の光  
源と、

前記励起光を検出するように構成される第 1 の光検出器と、

前記放出光及び前記透過照明光を検出するように構成される第 2 の光検出器と、

( 1 ) 前記励起光の少なくとも一部を反射することによって前記サンプルを落射照明で  
照明し、( 2 ) 前記励起光の少なくとも一部を前記第 1 の光検出器へと透過し、( 3 ) 前  
記放出光の少なくとも一部を前記第 2 の光検出器へと透過し、( 4 ) 前記透過照明光の少  
なくとも一部を前記第 2 の光検出器へと透過するように構成されるダイクロイックミラーと  
を備える装置。

【請求項 2】

前記第 2 の光検出器の温度を検出するように構成される放出温度センサ  
をさらに備える請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記第 1 の光検出器の温度を検出するように構成される励起温度センサ  
をさらに備える請求項 1 又は 2 に記載の装置。

## 【請求項 4】

前記サンプルの温度を検出するように構成されるサンプル温度センサをさらに備える請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 5】

前記サンプル温度センサが、前記サンプルと前記ダイクロイックミラーの一部分とを含む線に略垂直に配置される、請求項 4 に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記ダイクロイックミラーが、前記サンプルと前記第 1 の光源の一部分とを含む線に対して略 45 度の角度で構成される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記ダイクロイックミラーが前記第 1 の光源からの前記励起光の少なくとも一部を略 90 度の角度で反射するように構成される、請求項 6 に記載の装置。

## 【請求項 8】

前記ダイクロイックミラーと前記サンプルとの間にある励起対物レンズをさらに備え、前記励起対物レンズが、前記励起光を前記サンプルに集光させるように構成される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 9】

前記第 2 の光検出器と前記ダイクロイックミラーとの間に配置されるバンドパスフィルタをさらに備え、

前記バンドパスフィルタが、可視光のみを前記第 2 の光検出器へと通す、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 10】

前記ダイクロイックミラーを透過した前記放出光が、前記バンドパスフィルタを通過して前記第 2 の光検出器に集光する、請求項 9 に記載の装置。

## 【請求項 11】

前記ダイクロイックミラーを透過した前記透過照明光が、前記バンドパスフィルタを通過して前記第 2 の光検出器に集光する、請求項 9 又は 10 に記載の装置。

## 【請求項 12】

前記バンドパスフィルタを保持するフィルタホイールをさらに備える請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 13】

前記第 2 の光検出器がシリコン光電子増倍検出器である、又は前記第 1 の光検出器がフォトダイオードである、又は前記第 2 の光源が、第 1 の光を発するように構成される第 1 の発光ダイオード (LED) と、第 2 の光を発するように構成される第 2 の LED とを備える、又は前記第 2 の光源が 2 つを超える発光ダイオードを備える、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 14】

機器ハウジングであって、前記第 1 の光源、前記第 2 の光源、前記第 1 の光検出器、前記第 2 の光検出器及び前記ダイクロイックミラーの各々が、前記機器ハウジング内にある、機器ハウジングをさらに備え、バーコードリーダをさらに備える、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の装置。

## 【請求項 15】

サンプルからの放出光と前記サンプルによる透過照明光の吸光度とを検出する方法であって、

請求項 1 に記載の装置を用意するステップと、

前記装置に前記サンプルを挿入するステップと、

前記第 1 の光源を用いて前記サンプルを落射照明で照明するステップと、

前記ダイクロイックミラーを透過した励起光を前記第 1 の検出器を用いて検出するステップと、

10

20

30

40

50

前記ダイクロイックミラーを透過した前記サンプルからの放出光を前記第 2 の検出器を用いて検出するステップと、

前記第 2 の光源を用いて前記透過照明光を発生させて前記サンプルを透過照明で照明するステップと、

前記ダイクロイックミラーを透過した前記透過照明光を前記第 2 の検出器を用いて検出することによって、前記サンプルによる透過照明光の前記吸光度を検出するステップとを含む方法。

#### 【請求項 16】

サンプルからの放出光と前記サンプルによる透過照明光の吸光度とを検出するシステムであって、

請求項 1 に記載の装置と、

少なくとも 1 つのプロセッサと、

前記少なくとも 1 つのプロセッサに動作可能に接続されるメモリとを備えるシステム。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

[0001]関連する出願の参照

本出願は、2018年2月15日に提出された米国仮特許出願第62/631,165号の利益を主張する。この仮出願の全体が参照によりあらゆる用途で本明細書に援用される。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

[0002]吸光光度法は、液体サンプルの組成を判断するのに一般的に用いられる分析技法である。たとえば、波長が450nmや600nmの吸光度が、たとえば培地の細胞成長を示す濁度測定として一般的に用いられている。比色吸光度アッセイが、1以上の反応物すなわち生成物が発色団特性を持つ反応の移行を追跡するための効果的なツールになり得る。溶液中のタンパク質の濃度は、280nmの波長の光（この紫外光にタンパク性アミノ酸の芳香族側鎖による強い吸収がある）の、この溶液による吸光度を定量することによって測定することができる。

#### 【0003】

[0003]他の分析技法では、サンプル及びその成分によって吸収されるのではなく放出される光をモニタする。標識、タグ及びインジケータとして利用可能である多種多様で高感度のフルオロフォアが、深く研究されている多数の蛍光アッセイの開発に動機を与えてきた。一例として、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET（fluorescence resonance energy transfer））アッセイは、ドナー分子（たとえばクリプテート色素）が光を吸収して励起状態になるプロセスをともなう。発光以外では、第1の分子がその励起状態を他の特性を持つアクセプタ分子（たとえば、異なる波長で蛍光発光する色素や消光剤）に移し、アクセプタが蛍光発光したり励起に対するクエンチングを行ったりする。移動の効率が2つの分子の近さに依存するので、分子錯体形成や生体分子構造に関する情報をこの信号によって得ることができる。

#### 【0004】

[0004]吸光度も蛍光も分析化学及び生物学の重要なツールといわれてきたが、これらの手法を両方とも同時に適用すると、いくつかの問題が生じる。たとえば、いくつかのフルオロフォアと着色合成物が互いに干渉する場合があることで、これらの有無の測定の感度が下がる。また、蛍光及び吸光度の検出を実行するのに用いられる様々な光学機器では、一般的に、アッセイモダリティを別のモダリティに切り替える際に操作者がある程度係わる必要がある。上記を鑑みて、同一のサンプルの蛍光及び吸光度を容易かつ正確に測定するのに用いることができる分析装置が必要である。本出願で開示されている装置及び方法により、この要求及び他の要求に対する解決手段が提供される。

10

20

30

40

50

## 【発明の概要】

## 【0005】

[0005]サンプルからの放出光とサンプルによる透過照明光の吸光度とを検出する装置に設けられるものには、励起波長を持つ励起光を発するように構成される第1の光源が含まれる。装置が、透過照明光を用いてサンプルを透過照明で照明するように構成される第2の光源をさらに備える。装置が、励起光を検出するように構成される第1の光検出器と、放出光及び透過照明光を検出するように構成される第2の光検出器とをさらに備える。装置が、(1)励起光の少なくとも一部を反射することによってサンプルを落射照明で照明し、(2)励起光の少なくとも一部を第1の光検出器へと透過し、(3)放出光の少なくとも一部を第2の光検出器へと透過し、(4)透過照明光の少なくとも一部を第2の光検出器へと透過するように構成されるダイクロイックミラーをさらに備える。

10

## 【0006】

[0006]いくつかの実施形態では、装置が、第2の光検出器の温度を検出するように構成される放出温度センサをさらに備える。いくつかの実施形態では、装置が、第1の光検出器の温度を検出するように構成される励起温度センサをさらに備える。いくつかの実施形態では、装置が、サンプルの温度を検出するように構成されるサンプル温度センサをさらに備える。いくつかの実施形態では、サンプル温度センサがサンプルとダイクロイックミラーの一部分とを含む線に略垂直に配置される。

## 【0007】

[0007]いくつかの実施形態では、ダイクロイックミラーがサンプルと第1の光源の一部とを含む線に対して略45度の角度で構成される。いくつかの実施形態では、ダイクロイックミラーが第1の光源からの励起光の少なくとも一部を略90度の角度で反射するように構成される。いくつかの実施形態では、装置が、ダイクロイックミラーとキュベットに入れられたサンプルとの間にある励起対物レンズをさらに備える。いくつかの実施形態では、励起対物レンズが、励起光をサンプルに集光させるように構成される。

20

## 【0008】

[0008]いくつかの実施形態では、装置が、第2の光検出器とダイクロイックミラーとの間に配置されるバンドパスフィルタをさらに備える。いくつかの実施形態では、バンドパスフィルタが、約390nm~約700nmの範囲にある波長を持つ可視光のみを第2の光検出器へと通す。いくつかの実施形態では、ダイクロイックミラーを透過した放出光がバンドパスフィルタを通過して第2の光検出器に集光する。いくつかの実施形態では、ダイクロイックミラーを透過した透過照明光がバンドパスフィルタを通過して第2の光検出器に集光する。いくつかの実施形態では、装置が、バンドパスフィルタを保持するフィルタホイールをさらに備える。いくつかの実施形態では、バンドパスフィルタが第1のバンドパスフィルタであり、フィルタホイールが1つ以上のさらなるバンドパスフィルタをさらに保持する。

30

## 【0009】

[0009]いくつかの実施形態では、第2の光検出器がシリコン光電子増倍管などの光電子増倍検出器である。いくつかの実施形態では、第1の光検出器がフォトダイオードである。いくつかの実施形態では、励起光の波長が紫外線の波長範囲内にある。いくつかの実施形態では、透過照明光の波長が可視光の波長範囲内にある。いくつかの実施形態では、第2の光源が、第1の光(たとえば赤色可視光)を発するように構成される第1の発光ダイオード(LED)と、第2の光(たとえば緑色可視光)を発するように構成される第2のLEDとを備える。いくつかの実施形態では、第2の光源が2つを超える発光ダイオードを備える。いくつかの態様では、2つを超える発光ダイオードの各々の主波長が、当該2つを超える発光ダイオードのうちの他の発光ダイオードの主波長とは異なる。いくつかの実施形態では、第1の光源と第2の光源との少なくとも一方が、熱を散逸させるように構成されるリブを有するキャップを備える。いくつかの実施形態では、装置が、キュベットに入れられたサンプルを検出又は測定するように構成される。いくつかの実施形態では、サンプルが、全血、血漿、血清、赤血球又は白血球などの生体サンプルを含む。

40

50

## 【0010】

[0010]いくつかの実施形態では、装置がバーコードリーダをさらに備える。いくつかの実施形態では、バーコードリーダが機器ハウジング内にある。いくつかの実施形態では、バーコードリーダが機器ハウジング外にある。いくつかの実施形態では、装置が、機器ハウジング内にあるプリンタモジュールをさらに備える。いくつかの実施形態では、装置が、ハウジングの外面に取り付けられるタッチ画面をさらに備える。

## 【0011】

[0011]サンプルからの放出光とサンプルによる透過照明光の吸光度とを検出する方法も提供される。方法が、上記で提供されている実施形態のいずれかの装置を用意するステップを含む。方法が、キュベットに入れられたサンプルを装置に挿入することをさらに含む。方法が、第1の光源を用いてサンプルを落射照明で照明するステップをさらに含む。方法が、ダイクロイックミラーを透過した励起光を第1の検出器を用いて検出するステップをさらに含む。方法が、ダイクロイックミラーを透過したサンプルからの放出光を第2の検出器を用いて検出するステップをさらに含む。方法が、第2の光源を用いて透過照明光を発生させてサンプルを透過照明で照明するステップをさらに含む。方法が、ダイクロイックミラーを透過した透過照明光を第2の検出器を用いて検出することによって、サンプルからの放出光とサンプルによる透過照明光の吸光度とを検出するステップをさらに含む。

## 【0012】

[0012]いくつかの実施形態では、方法が、装置にサンプルを挿入する前に第2の検出器を用いて暗電流を測定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、第1の光源が発する励起光の量を、第1の検出器を用いてモニタされた励起光に基づいて調節するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、落射照明を行なった後にたとえば第2の検出器を用いて、サンプルの固有の蛍光を測定するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法が、装置にサンプルを挿入する前に第2の光検出器を用いてブランクの吸光度を測定するステップをさらに含む。

## 【0013】

[0013]いくつかの実施形態では、装置が、第2の光検出器の温度を検出するように構成される放出温度センサをさらに備え、方法が、放出温度センサを用いて検出された温度に基づいて第2の光検出器によって出力される信号を補正するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、装置が、第1の光検出器の温度を検出するように構成される励起温度センサをさらに備え、方法が、励起温度センサを用いて検出された温度に基づいて第1の光検出器によって出力される信号を補正するステップをさらに含む。

## 【0014】

[0014]サンプルからの放出光とサンプルによる透過照明光の吸光度とを検出するシステムも提供される。システムが、上記で提供されている実施形態のいずれかの装置を備える。システムは、少なくとも1つのプロセッサをさらに備える。システムが、少なくとも1つのプロセッサに動作可能に接続されるメモリをさらに備え、少なくとも1つのプロセッサがメモリからの指示を実行する。指示が、第1の光源を用いてサンプルを落射照明で照明するためのプログラムコードを含む。指示が、ダイクロイックミラーを透過した励起光を第1の検出器を用いて検出するためのプログラムコードをさらに含む。指示が、ダイクロイックミラーを透過したサンプルからの放出光を第2の検出器を用いて検出するためのプログラムコードをさらに含む。指示が、第2の光源を用いて透過照明光を発生させてサンプルを透過照明で照明するためのプログラムコードをさらに含む。指示が、ダイクロイックミラーを透過した透過照明光を第2の検出器を用いて検出することによって、サンプルによる透過照明光の吸光度を検出するためのプログラムコードをさらに含む。

## 【0015】

[0015]いくつかの実施形態では、指示が、装置にサンプルを挿入する前に第2の検出器を用いて暗電流を測定するためのプログラムコードをさらに含む。いくつかの実施形態では、指示が、第1の光源が発する励起光の量を、第1の検出器を用いてモニタされた励起光に基づいて調節するためのプログラムコードをさらに含む。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

指示が、落射照明を行なった後にたとえば第2の検出器を用いて、サンプルの固有の蛍光を測定するためのプログラムコードをさらに含む。いくつかの実施形態では、指示が、装置にサンプルを挿入する前に第2の光検出器を用いてブランクの吸光度を測定するためのプログラムコードをさらに含む。

#### 【0016】

[0016]いくつかの実施形態では、装置が、第2の光検出器の温度を検出するように構成される放出温度センサをさらに備え、指示が、放出温度センサを用いて検出された温度に基づいて第2の光検出器によって出力される信号を補正するためのプログラムコードをさらに含む。いくつかの実施形態では、装置が、第1の光検出器の温度を検出するように構成される励起温度センサをさらに備え、指示が、励起温度センサを用いて検出された温度に基づいて第1の光検出器によって出力される信号を補正するためのプログラムコードをさらに含む。上記の目的、態様及び実施形態及び他の目的、態様及び実施形態は、以下の詳細な説明及び図とともに読まれれば、より明らかになる。

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

【図1A】一実施形態に係る分析装置の抜粋した構成要素の等角図の視点の図である。

【図1B】図1Aの分析装置の構成要素の上面図の視点の図である。

【図1C】励起光を用いたサンプルの落射照明を示す図1Bの分析装置の図である。

【図1D】サンプルから発生する放出光を示す図1Bの分析装置の図である。

【図1E】透過照明光を用いたサンプルの透過照明を示す図1Bの分析装置の図である。

20

【図2】一実施形態に係る、励起光源がサンプルキュベットに垂直に配置される分析装置の抜粋した構成要素の等角図の図である。

【図3】図1Aの分析装置の第1の光源の抜粋した構成要素の図である。

【図4】図1Aの分析装置の第2の光源の抜粋した構成要素の図である。

【図5A】一実施形態に係る、機器ハウジングとタッチ画面とを有する典型的な分析装置の外観図である。

【図5B】開放構成にある蓋を有する図5Aの分析装置の外観図である。

【図5C】プリンタモジュールと内蔵の用紙供給部とを有する図5A及び図5Bの分析装置の断面図である。

【図6】一実施形態に係るプロセスのフローチャートである。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0018】

[0029]本開示の保護対象の態様が様々な形態で実施形態されている場合があるが、以下の説明及び添付の図面は、保護対象の特定の例としてこれらの形態の一部を開示することを意図しているにすぎない。したがって、本開示の保護対象は、このように説明及び図示されている形態又は実施形態に限定することを意図していない。

#### 【0019】

[0030]別に定義されていない限り、本出願で用いられているすべての技術用語、表記及び他の科学用語又は専門用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を持つ。必要に応じて、市販のキット及び試薬の使用をとまなう手順は、多くの場合、特に明記されていない限り、製造元が定めたプロトコル及び/又はパラメータにしたがって実行される。

40

#### 【0020】

[0031]本開示は、概して、ユーザがほとんど又は全く処理したり係わったりすることなく、ポイントオブケア現場でサンプルの吸光度及び蛍光を測定するのに用いることができる分析装置に関する。これらの分析装置により、これらの2つの手段の各々を用いて検出することができる特性を持つサンプルのより迅速で信頼性の高い分析という有効な特徴が得られる。たとえば、診断アッセイの対象になっている血液サンプルの蛍光及び吸光度を定量化することが有効である場合がある。いくつかの分析ワークフローでは、吸光度アッセイを用いて血液サンプルのヘマトクリット値を定量化することができ、FRETアッセ

50

いで測定した信号強度によって血液サンプルの他の成分に関する情報を得ることができる。しかし、従来の容易に入手可能な分析装置を用いる場合、このような異なるアッセイ方法を同じ機器で実行するのは困難であった。これが困難であったのは、たとえば、アッセイ方法に必要な光学要素や電氣的要件や機器構成が別のアッセイの動作に効果がなかったり別のアッセイの動作に適合しないおそれがあるからである。このような違いから、一般的な分析装置の操作者は多くの場合に別々のアッセイを実行するのに別々の機器を用いなければならなかったり、アッセイ手順を別のアッセイ手順に移行する際にサンプルや機器を手動で調整しなければならなかったりする。

#### 【0021】

[0032]ところで、発明者は、光学要素及び電子要素の構成の特定の集合を通じて、コンパクトな卓上機器やポイントオブケア機器などの単一の機器を用いて同じサンプルの蛍光と吸光度との両方を1つの分析装置によって測定することができることを発見した。このような構成では、ユーザが係わる必要がほとんどないか、その必要が全くない。用意される分析装置は、サンプルを励起光及び透過照明光で照明し、これによって得られる放出光強度及び吸収光強度 ( absorbance light intensity ) を測定するのに用いられる光源及び検出器を含む。2つの検出モダリティの切り替えを容易かつ自動的に実現することができるように、分析装置のビームスプリッタ、ミラー及び/又はレンズによって光の別個のビームをサンプルに導いてサンプルに通す。

#### 【0022】

[0033]さらに、分析装置の励起光の一部をサンプルの照明に導くのではなく、第2の検出器へと偏向するように分析装置の光学系を構成することによって、励起光強度を測定するパワーメータとしてこの検出器を用いることができる。このように励起光の変化をモニタすることによって、励起光出力を一定の出力に十分に回復させて維持するように、光学系に対して調節を行なうことができる。このように励起を一定にすることは、高精度の蛍光測定に重要である場合がある。

#### 【0023】

[0034]用意される分析装置及び関連する方法が奏する別の効果は、独立した温度センサを含むことであり、いくつかの典型的な実施形態では、2つ、3つ又はそれを超える温度センサなどの複数の独立した温度センサを含む。これらのセンサにより、熱に影響を受け易い分析装置の様々な要素の測定値をモニタし、温度変化に応じて関連する補償動作を実行することができる。たとえば、システム中の2つの光検出器の各々と、分析されているサンプルとの温度の同時検出を可能にすることによって、アッセイ信号出力に対するよりロバストな補正を行なうことができ、分析装置の正確度及び精度を向上させることができる。

#### 【0024】

##### [0035] I . 分析装置

図1A及び図1Bは、一実施形態に係る、サンプルからの放出光とサンプルによる透過照明光の吸光度とを検出及び/又は測定するための典型的な分析装置の抜粋した構成要素を示す。図1Aは等角図法の視点から見た分析装置の構成要素であり、図1Bは上から見た同じ分析装置の構成要素の図である。図には、励起光を発するように構成されている第1の光源(101)を含む分析装置(100)が示されている。分析装置(100)は、透過照明光を発するように構成されている第2の光源(102)も含む。第1の光源(101)が発生する励起光を検出するように第1の光検出器(103)が構成されており、第2の光源(102)が発生する透過照明光を検出するように第2の光検出器(104)が構成されている。第2の光検出器(104)は、たとえば、第1の光源(101)が発生する励起光に反応してキュベット(106)内のサンプルから発せられる放出光も検出するように構成されている。

#### 【0025】

[0036]図示の通り、ダイクロイックミラー(105)を分析装置(100)内において中央に配置して、ダイクロイックミラー(105)に入射した異なる光ビームの偏向及び

10

20

30

40

50

分割を行なうのに用いることができる。第1の光源(101)が発生する励起光の少なくとも一部を反射することによってキュベット(106)内のサンプルを落射照明で照明するようにダイクロイックミラー(105)を構成することができる。励起光の少なくとも一部を第1の光検出器(103)へと透過するようにダイクロイックミラー(105)を構成することもできる。キュベット(106)内のサンプルから発生する放出光の少なくとも一部を第2の光検出器(104)へと透過するようにダイクロイックミラー(105)を構成することもできる。透過照明光の少なくとも一部を第2の光検出器(104)へと透過するようにダイクロイックミラー(105)を構成することもできる。いくつかの実施形態では、図1A及び図1Bに示されているように、第1の光源(101)と第1の光検出器(103)とが、第2の光源(102)、第2の光検出器(104)及びキュベット(106)に対して水平に向けられる。いくつかの実施形態では、図5Cに示されているように、第1の光源(101)と第1の光検出器(103)とが、第2の光源(102)、第2の光検出器(104)及びキュベットに対して垂直に向けられる。

10

**【0026】**

[0037]図1A~図1Eの分析装置は、キュベット(106)内のサンプルの温度を検出するように構成されているサンプル温度センサ(107)も含む。サンプル温度センサ(107)は、多くの場合、サンプルとダイクロイックミラーの一部分とを結ぶ線に略垂直に配置される。したがって、サンプル温度センサ(107)は、キュベット(106)内のサンプルを通ったりサンプル内で発生したりする励起光ビーム、放出光ビーム及び透過照明光ビームの経路にも実質的に垂直である。これにより、サンプル温度センサ(107)は、分析装置(100)の光学的構成要素の機能に干渉することなくキュベット(106)内のサンプルの温度を測定するように機能することができる。サンプル温度センサが励起光ビーム、放出光ビーム及び透過照明光ビームの経路を実質的に遮らないのであれば、サンプル温度センサを分析装置内の他の位置に配置することができることが分かる。

20

**【0027】**

[0038]ダイクロイックミラー(105)とキュベット(106)内のサンプルとの間には励起対物レンズ(108)が配置されている。第1の光源(101)から発生する励起光が励起対物レンズ(108)を通過して進むと、励起光はキュベット(106)に集光し、キュベット(106)に入れられたサンプルに集光する。ダイクロイックミラー(105)と第2の光検出器(104)の間にはバンドパスフィルタ(109)が配置されている。キュベット(106)内のサンプルから発生する放出光がバンドパスフィルタ(109)を通過して進むと、放出光は特定の波長範囲外の波長を除くようにフィルタリングされる。いくつかの実施形態では、図1A~図1Eで示されているように、バンドパスフィルタ(109)は、バンドパスフィルタ(109)を保持するフィルタホイール(110)の要素である。フィルタホイールは複数のバンドパスフィルタを適宜保持する。

30

**【0028】**

[0039]分析装置(100)には、ダイクロイックミラー(105)と第1の光検出器(103)との間に配置されている第1の検出器対物レンズ(112)と、ダイクロイックミラー(105)と第2の光検出器(104)との間に配置されている第2の検出器対物レンズ(111)も含まれている。第1の検出器対物レンズ(112)及び第2の検出器対物レンズ(111)は、光を第1の光検出器(103)及び第2の光検出器(104)に集光させるようにそれぞれ機能する。

40

**【0029】**

[0040]図1Cは、キュベット(106)内のサンプルを落射照明で照明するのに用いられる場合の図1A及び図1Bの分析装置(100)の簡略俯瞰図を示す。図1Cに示されているように、第1の光源(101)はダイクロイックミラー(105)へと向かう励起光(113)を発生する。ダイクロイックミラーは略90度の角度で励起光(113)の大部分を反射して、キュベット(106)内のサンプルへと反射されたビーム(114)を導く。反射された励起光(114)が励起対物レンズ(108)を通過すると、反射された励起光(114)が励起対物レンズ(108)によってキュベット(106)内のサンプ

50

ルに集光する。第1の光源(101)からの励起光(115)の僅かな部分がダイクロイックミラー(105)を透過する。透過した励起光(115)は、透過した励起光(115)を第1の光検出器(103)に集光させる第1の検出器対物レンズ(112)を通る。  
【0030】

[0041]図1Dは、図1Cの場合のように励起光を用いて落射照明によってキュベット(106)内のサンプルを励起する際の図1A及び図1Bの分析装置(100)の簡略俯瞰図を示す。励起の際、キュベット(106)内のサンプルは放出光(116)を発生し、放出光(116)はダイクロイックミラー(105)に向かう方向に励起対物レンズ(108)を通る際にコリメートされる。放出光(116)はダイクロイックミラー(105)とフィルタホイール(110)のバンドパスフィルタとを透過する。その後放出光(116)が第2の検出器対物レンズ(111)を通ると、放出光(116)は第2の光検出器(104)に集光する。図1C及び図1Dではサンプルの励起と放出とを別々に示しているが、励起と放出とが実質的に同時に起こる場合があり、いくつかの実施形態では実質的に同時に起こることが通常であることが分かる。

10

【0031】

[0042]図1Eは、サンプル(106)を透過照明で照明するのに用いられる場合の図1A及び図1Bの分析装置(100)の簡略俯瞰図を示す。図1Eに示されているように、第2の光源(102)がサンプル(106)へと向かう透過照明光(117)を発生する。その後、サンプル(106)によって吸収されない透過照明光(117)が励起光対物レンズ(108)まで進み、励起光対物レンズ(108)がダイクロイックミラー(105)に向かう方向に進む透過照明光(117)をコリメートする。透過照明光(117)はダイクロイックミラー(105)とフィルタホイール(110)のバンドパスフィルタとを透過する。その後透過光(破線)(117)が第2の検出器対物レンズ(111)を通ると、透過光(117)は第2の光検出器(104)に集光する。

20

【0032】

[0043]図1A~図1Eに示されているものを含む、本出願で説明されている実施形態のいずれにおいても、分析装置のダイクロイックミラーをたとえばビームスプリッタと交換することができる。ビームスプリッタはすべての光の約50%を波長と無関係に反射し、すべての光の約50%を同様に波長と無関係に透過することができる。ビームスプリッタが光の波長に無関係であることで、励起光、放出光及び透過照明光に関してより柔軟に分析装置を運用することができる。これとは異なり、ビームスプリッタの代わりにダイクロイックミラーを用いることで、注目する特定の励起波長、発光波長及び透過照明波長に応じて分析装置が鋭敏に動作するようにすることができる。本出願で説明されている実施形態のいずれにおいても、ダイクロイックミラー又はビームスプリッタを紫外線コーティングを含まないコーティングガラスと交換することができる。紫外線コーティングがないので、このタイプのミラーを用いて、たとえば、紫外光の約8%を反射してガラスに入射する光の残りを透過することができる。

30

【0033】

[0044]図2は、ダイクロイックミラー、ビームスプリッタや紫外線コーティングを含まないコーティングガラス片を含まない典型的な分析装置の抜粋した構成要素を示す。図2の分析装置(200)の要素は図1A~図1Eの分析装置(100)の要素に類似している。分析装置(200)の第1の光源(201)はキュベット(206)内のサンプルに略垂直に配置されている。第1の光源(201)の本配置により、第1の光源(201)を用いて、光源から発生する励起光を受け渡して導くミラー、スプリッタやレンズなどの光学要素を要さずにサンプルを励起させることができる。これの代わりに、キュベット(206)内のサンプルへと光を向かわせることができる任意の位置に第1の光源(200)と分析装置内の他の各光源とを配置することができることも分かる。図2には示されていないが、分析装置(200)の励起光ビーム、放出光ビーム又は透過照明光ビームを遮断又はその他干渉することなくキュベット(206)内のサンプルの温度を検出することができる任意の位置に図1A~図1Eのサンプル温度センサ(107)に類似するサンプ

40

50

ル温度センサを入れて配置することもできる。

【0034】

[0045]図2にはバーコードリーダ(228)も示されている。バーコードリーダは、キュベット(206)の面に存在するバーコードを読み取るために本出願で説明されている分析装置のいずれによってでも用いられることが可能である。キュベット(206)のバーコードは、たとえば、1次元バーコードや2次元バーコードであることが可能である。バーコードはキュベット(206)内のサンプルや試薬の含有物に関する情報を伝えることができる。このような情報は、たとえば、サンプルの取得元の患者、サンプルの取扱い又は処理に関与した1以上の個人、研究機関又はその他施設や、ロット番号又はキュベット内の物質の化学的類型や、分析装置を用いてサンプルに対して実行される1つ以上のアッセイのタイプに関連する情報を特定することができる。バーコードリーダ(228)は、バーコードのスキャン、読取り、検出や撮影を行なうことができる本技術分野で公知の任意のイメージャや検出器であることも可能である。いくつかの実施形態では、バーコードリーダ(228)は相補型金属酸化物半導体(CMOS)カメラを備える。分析装置(200)の励起光ビーム、放出光ビーム又は透過照明光ビームを遮断又はその他干渉することなくキュベット(206)上のバーコードを検出することができる任意の位置にバーコードリーダ(228)を配置することができる。

10

【0035】

[0046]図3は図1A及び図1Bの分析装置(100)の第1の光源(101)の抜粋した構成要素を示す。第1の光源(101)は、熱を散逸させるリブを有するハウジングすなわちキャップ(118)を含むことができ、これは1つ以上の発光ダイオード(LED)を含むことができる。いくつかの実施形態では、第1の光源(101)は2つ以上のLED光源を含む。いくつかの実施形態では、第1の光源(101)は、紫外光を発生するように構成されているLED光源を含む。図2にはアパーチャ(119)及びレンズ(120)も示されている。第1の光源(101)のレンズ(120)は単純なレンズであることが可能である。レンズ(120)は、共通の軸に沿って配置される2つ以上の単純なレンズからなる組み合わせレンズであることが可能である。いくつかの実施形態では、レンズ(120)は非球面レンズを備える。いくつかの実施形態では、レンズ(120)はコリメートレンズを備える。第1の光源(101)で使用するのに好適なレンズ(120)の例は、Thorlabs(ニュージャージー州ニュートン)から市販されている非球面レンズACL2520Uである。当業者であれば、本出願で説明されている用途に好適な他のレンズに想到する。

20

30

【0036】

[0047]光を発するためにLED以外の1つ以上の手段を第1の光源が別途含むことができることが分かる。このような別の光源は、たとえば、1つ以上のフォトダイオード、発光光源、光電子増倍管、アークキセノンランプ、白熱キセノン電球、パルスキセノンランプ、高圧水銀ランプ、キセノン水銀アークランプ、クオーツタングステンハロゲンランプ、低圧水銀ランプ、低圧水銀アルゴンランプ、軽水素重水素ランプ、キセノンフラッシュランプ、レーザ又はこれらの組み合わせを含むことができる。当業者であれば、本出願で説明されている用途に好適な他の光源に想到する。

40

【0037】

[0048]第1の光源は、発生している光の特性及び方向を変更するさらなる光学系を含むことができる。このような光学系の要素は、たとえば、1つ以上のレンズ、フィルタ、アパーチャ、デフューザ、ミラー、ビームスプリッタやウインドウを含むことができる。多くの場合、第2の光源は、励起光がサンプルを通る前に励起光を拡散及びコリメートするのに用いられる要素を含む。

【0038】

[0049]たとえば、第1の光源が発生する励起光の波長は200nm~500nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、200nm~380nm、230nm~410nm、260nm~440nm、290nm~470nm又は320nm~500nmである

50

ことが可能である。励起光の波長は330 nm～380 nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、330 nm～360 nm、335 nm～365 nm、340 nm～370 nm、345 nm～375 nm又は350 nm～380 nmであることが可能である。上限に関しては、励起波長は500 nm未満であることが可能であり、たとえば、470 nm未満、440 nm未満、410 nm未満、380 nm未満、350 nm未満、320 nm未満、290 nm未満、260 nm未満又は230 nm未満であることが可能である。下限に関しては、励起波長は200 nmを超えることが可能であり、たとえば、230 nmを超える、260 nmを超える、290 nmを超える、320 nmを超える、350 nmを超える、380 nmを超える、410 nmを超える、440 nmを超える又は470 nmを超えることが可能である。いくつかの実施形態では、励起光の波長は紫外線の波長範囲内にあり、たとえば、100 nm～400 nmである。

10

**【0039】**

[0050]いくつかの実施形態では、図1A～図1Eで示されているように、分析装置(100)は、ダイクロイックミラー(105)と、キュベット(106)に入れられたサンプルとの間に配置される励起対物レンズ(108)を含む。第1の光源(101)からの励起光(113)がダイクロイックミラー(105)で反射されて偏向されると、この光(113)は、励起光(114)をサンプルに集光させるように機能することができる励起対物レンズ(108)を通る。いくつかの実施形態では、励起対物レンズ(108)は、サンプルを保持するキュベット(106)の光学窓越しに励起光(114)を集光する。励起対物レンズ(108)は単純なレンズであることが可能である。励起対物レンズ(108)は、共通の軸に沿って配置される2つ以上の単純なレンズを備える組み合わせレンズであることが可能である。いくつかの実施形態では、励起対物レンズ(108)は非球面レンズを備える。いくつかの実施形態では、励起対物レンズ(108)はコリメートレンズを備える。

20

**【0040】**

[0051]図4は図1A及び図1Bの分析装置(100)の第2の光源(102)の抜粋した構成要素を示す。第2の光源は、熱を散逸させるリブを有するハウジングすなわちキャップ(121)を含むことができ、これは1つ以上のLED光源を含むことができる。いくつかの実施形態では、第2の光源(102)は2つ以上(たとえば、3つ、4つ又は4を超える)のLED光源を含む。いくつかの態様では、2つ以上のLED光源の各々は、当該2つ以上のLED光源のうちの他のLED光源から発せられる光の波長とは異なる波長を持つ光を発するように構成されている。いくつかの実施形態では、第2の光源(102)は、赤色可視光を発するように構成されている第1のLED光源と、緑色可視光を発するように構成されている第2のLED光源とを含む。いくつかの態様では、異なるサンプルを分析するのに用いたときに、赤色及び緑色発光ダイオードによって異なる感度及び/又は吸光度応答が得られた。たとえば、いくつかの例では、緑色透過照明光により、吸光度値が4未満であるよりリニアなサンプルの吸光度応答を生じさせることができ、赤色透過照明光により、吸光度値が4を超えるよりリニアなサンプルの応答を生じさせることができる。いくつかの態様では、第2の光源(102)の、2つを超えるLED光源の各々の主波長が、第2の光源の、当該2つを超えるLED光源のうちの他のLED光源の主波長とは異なる。本出願で用いられる場合、用語「主波長(dominant wavelength)」は光源(たとえば発光ダイオード)から発せられる光子の最も頻出する波長(most frequent wavelength)を指す。いくつかの実施形態では、第2の光源(102)は4つのLED光源を含み、各LED光源は、当該4つのLED光源のうちの他のLED光源が発する光の波長とは異なる波長を持つ光を発する。第2の光源に複数のLEDタイプが含まれることで、様々なアッセイ方法及び材料とともに使用の際に分析装置のロバスト性及び柔軟性を向上させることができる。

30

40

**【0041】**

[0052]第2の光源は、可視スペクトル外の光、たとえば、390 nm未満、380 nm未満、370 nm未満、360 nm未満、350 nm未満、340 nm未満、330 nm

50

未満、320nm未満、310nm未満、300nm未満、290nm未満又は280nm未満の波長を持つ光を発することができる。第2の光源は、1つのLED光源、2つのLED光源、3つのLED光源、4つのLED光源又は4つを超えるLED光源を含むことができる。第2の光源のLED光源は、第2の光源の別のLED光源が発する光の波長とは異なる波長の光を発したり、第2の光源の別のLED光源が発する光の波長と同様であったり同一であったりする波長の光を発したりすることができる。発光するためにLED以外の1つ以上の手段を第2の光源が別途含むことができることが分かる。このような別の光源は、たとえば、1つ以上のフォトダイオード、発光光源、光電子増倍管、アークキセノンランプ、白熱キセノン電球、パルスキセノンランプ、高圧水銀ランプ、キセノン水銀アークランプ、クオーツタングステンハロゲンランプ、低圧水銀ランプ、低圧水銀アルゴンランプ、軽水素重水素ランプ、キセノンフラッシュランプやレーザを含むことができる。当業者であれば、本出願で説明されている用途に好適な他の光源に想到する。

10

#### 【0042】

[0053]図4には、デフューザ(122)と、第2の光源ハウジング(121)をデフューザ(122)に接続する導光パイプ(123)も示されている。デフューザを用いて1つ以上のLED又はその他発光手段の位置のずれに対処することができる。当該デフューザは、たとえば、第2の光源の光路外にLEDが配置されているためにビームがそれることを緩和するように機能することができる。導光パイプを用いてLED光源からデフューザに光を伝達することができる。いくつかの実施形態では、図4に示されているように、導光パイプの断面は六角形である。導光パイプは反射材や1つ以上の光ファイバを含むことができる。第2の光源は第1のアパーチャ(124)及び第2のアパーチャ(125)も含み、第1のアパーチャ(124)は第2のアパーチャ(125)よりも小さい。第2の光源は第2のアパーチャ(125)に面する第1のレンズ(126)と、エアギャップの分だけ第1のレンズ(126)から離れている第2のレンズ(127)も含む。第2の光源(102)の第1のレンズ(126)及び第2のレンズ(127)の各々は個々に単純なレンズであることが可能である。第1のレンズ(126)及び第2のレンズ(127)の各々は個々に共通の軸に沿って配置される2つ以上の単純なレンズからなる組み合わせレンズであることが可能である。いくつかの実施形態では、第1のレンズ(126)及び第2のレンズ(127)の各々は個々に非球面レンズを備える。いくつかの実施形態では、第1のレンズ(126)及び第2のレンズ(127)の各々は個々にコリメートレンズを備える。第2の光源(102)で使用するのに好適な第1のレンズ(126)の例は、Thorlabsから市販されている非球面レンズACL2520Uである。第2の光源(102)で使用するのに好適な第2のレンズ(127)の例は、Phosotech(中国福建省)から市販されている色消しレンズACL1270である。

20

30

#### 【0043】

[0054]第2の光源は、発生している光の特性及び方向を変更するさらなる光学系を含むことができる。このような光学系の要素は、たとえば、1つ以上のレンズ、フィルタ、アパーチャ、デフューザ、ミラー、ビームスプリッタやウインドウを含むことができる。多くの場合、第2の光源は、透過照明光がサンプルを通る前に透過照明光を拡散及びコリメートするのに用いられる要素を含む。

40

#### 【0044】

[0055]たとえば、第1の光源が発生する透過照明光の波長は400nm~700nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、400nm~580nm、430nm~610nm、460nm~640nm、490nm~670nm又は520nm~700nmであることが可能である。上限に関しては、透過照明波長は700nm未満であることが可能であり、たとえば、670nm未満、640nm未満、610nm未満、580nm未満、550nm未満、520nm未満、490nm未満、460nm未満又は430nm未満であることが可能である。下限に関しては、透過照明波長は400nmを超えることが可能であり、たとえば、430nmを超える、460nmを超える、490nmを超える、520nmを超える、550nmを超える、580nmを超える、610nmを超え

50

る、640 nmを超える又は670 nmを超えることが可能である。いくつかの実施形態では、透過照明光の波長は可視光の範囲内にあり、たとえば、390 nm～700 nmである。

【0045】

[0056]たとえば、サンプルが発生する放出光の波長は400 nm～700 nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、400 nm～580 nm、430 nm～610 nm、460 nm～640 nm、490 nm～670 nm又は520 nm～700 nmであることが可能である。上限に関しては、発光波長は700 nm未満であることが可能であり、たとえば、670 nm未満、640 nm未満、610 nm未満、580 nm未満、550 nm未満、520 nm未満、490 nm未満、460 nm未満又は430 nm未満であることが可能である。下限に関しては、発光波長は400 nmを超えることが可能であり、たとえば、430 nmを超える、460 nmを超える、490 nmを超える、520 nmを超える、550 nmを超える、580 nmを超える、610 nmを超える、640 nmを超える又は670 nmを超えることが可能である。いくつかの実施形態では、放出光の波長は可視光の範囲内にあり、たとえば、390 nm～700 nmである。

10

【0046】

[0057]いくつかの実施形態では、第1の光検出器はフォトダイオードを含む。いくつかの実施形態では、第1の光検出器がフォトダイオードである。第1の光検出器はシリコンフォトダイオードであることが可能である。第1の光検出器は、1つ以上のフィルタやレンズを含むさらなる光学要素を含むことができる。第1の光検出器の電子的応答が温度によって変化する場合がある。いくつかの実施形態では、分析装置は、第1の光検出器の温度を検出するように構成されている1つ以上の励起温度センサを含む。励起温度センサは、たとえば、熱電対、測温抵抗体(RTD(resistive temperature detector))、サーミスタやサーモスタットを含むことができる。1つ以上の励起温度センサが第1の光検出器の温度を1箇所検出したり複数個所で検出したりすることができる。

20

【0047】

[0058]第2の光検出器を、たとえば、高ゲイン、低電圧、高速応答及びコンパクトサイズを含む特性を得るように選択することができる。いくつかの実施形態では、第2の光検出器はシリコン光電子増倍検出器を含む。いくつかの実施形態では、第2の光検出器はシリコン光電子増倍検出器である。第2の光検出器は、1つ以上のフィルタやレンズを含むさらなる光学要素を含むことができる。第1の光検出器の電子的応答が温度によって変化する場合がある。いくつかの実施形態では、分析装置は、第2の光検出器の温度を検出するように構成されている1つ以上の放出温度センサを含む。放出温度センサは、たとえば、熱電対、測温抵抗体(RTD)、サーミスタやサーモスタットを含むことができる。1つ以上の放出温度センサが第2の光検出器の温度を1箇所検出したり複数個所で検出したりすることができる。

30

【0048】

[0059]いくつかの実施形態では、分析装置のダイクロイックミラーは、サンプルと第1の光源の一部とを結ぶ線に対して略45度の角度で構成されている。第1の光源が発生する励起光ビームに対して略45度の入射角を持つようにダイクロイックミラーを配置することができる。本出願で用いられる場合、用語「実質的に」は、実際の角度測定値が、記載角度よりも10度小さい角度から記載角度よりも10度大きい角度の範囲にある、たとえば、記載角度よりも9度小さい角度から記載角度よりも9度大きい角度、記載角度よりも8度小さい角度から記載角度よりも8度大きい角度、記載角度よりも7度小さい角度から記載角度よりも7度大きい角度、記載角度よりも6度小さい角度から記載角度よりも6度大きい角度、記載角度よりも5度小さい角度から記載角度よりも5度大きい角度、記載角度よりも4度小さい角度から記載角度よりも4度大きい角度、記載角度よりも3度小さい角度から記載角度よりも3度大きい角度、記載角度よりも2度小さい角度から記載角度よりも2度大きい角度、又は記載角度よりも1度小さい角度から記載角度よりも1度大

40

50

きい角度であることを示すように記載角度測定値を修正するのに用いられる。たとえば、サンプルと第1の光源の一部とを結ぶ線に対するダイクロイックミラーの角度は35度～55度の範囲にあることが可能であり、たとえば、36度～54度、37度～53度、38度～52度、39度～51度、40度～50度、41度～49度、42度～48度、43度～47度又は44度～46度であることが可能である。

【0049】

[0060]典型的な実施形態では、ダイクロイックミラーは第1の光源からの励起光の少なくとも一部をキュベットに入れられたサンプルへと反射するように配置される。いくつかの実施形態では、ダイクロイックミラーが第1の光源からの励起光の少なくとも一部を略90度の角度で反射するように構成される。たとえば、第1の光源からの励起作用体の少なくとも一部を80度～100度、81度～99度、82度～98度、83度～97度、84度～96度、85度～95度、86度～94度、87度～93度、88度～92度又は89度～91度の範囲にある角度で反射するようにダイクロイックミラーを構成することができる。

10

【0050】

[0061]たとえば、ダイクロイックミラーのカットオフ波長は200nm～500nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、200nm～380nm、230nm～410nm、260nm～440nm、290nm～470nm又は320nm～500nmであることが可能である。ダイクロイックミラーのカットオフ波長は350nm～400nmの範囲にあることが可能であり、たとえば、350nm～380nm、355nm～385nm、360nm～390nm、355nm～395nm又は370nm～400nmであることが可能である。上限に関しては、カットオフ波長は500nm未満、たとえば、470nm未満、440nm未満、410nm未満、380nm未満、350nm未満、320nm未満、290nm未満、260nm未満又は230nm未満であることが可能である。下限に関しては、カットオフ波長は200nmを超える、たとえば、230nmを超える、260nmを超える、290nmを超える、320nmを超える、350nmを超える、380nmを超える、410nmを超える、440nmを超える又は470nmを超えることが可能である。

20

【0051】

[0062]たとえば、ダイクロイックミラーによって反射される励起光の割合は75%～100%の範囲にあることが可能であり、たとえば、75%～90%、77.5%～92.5%、80%～95%、82.5%～97.5%又は85%～100%であることが可能である。上限に関しては、ダイクロイックミラーによって反射される励起光の割合は100%未満であることが可能であり、たとえば、97.5%未満、95%未満、92.5%未満、90%未満、87.5%未満、85%未満、82.5%未満、80%未満又は77.5%未満であることが可能である。下限に関しては、ダイクロイックミラーによって反射される励起光の割合は75%を超えることが可能であり、たとえば、77.5%を超える、80%を超える、82.5%を超える、85%を超える、87.5%を超える、90%を超える、92.5%を超える、95%を超える又は97.5%を超えることが可能である。

30

40

【0052】

[0063]たとえば、ダイクロイックミラーが透過する励起光の割合は0%～25%の範囲にあることが可能であり、たとえば、0%～15%、2.5%～17.5%、5%～20%、7.5%～22.5%又は10%～25%であることが可能である。上限に関しては、ダイクロイックミラーが透過する励起光の割合は25%未満であることが可能であり、たとえば、22.5%未満、20%未満、17.5%未満、15%未満、12.5%未満、10%未満、7.5%未満、5%未満又は2.5%未満であることが可能である。下限に関しては、ダイクロイックミラーが透過する励起光の割合は0%を超えることが可能であり、たとえば、2.5%を超える、5%を超える、7.5%を超える、10%を超える、12.5%を超える、15%を超える、17.5%を超える、20%を超える又は22

50

． 5 % を超えることが可能である。

【 0 0 5 3 】

[0064] サンプルは分析される任意の物質や組成物であることが可能である。いくつかの実施形態では、サンプルは液体組成物を含む。いくつかの実施形態では、サンプルは単一の液体の成分からなる。いくつかの実施形態では、サンプルは注目する 1 つ以上の分析物を含む混合物である。サンプルは、対象から得られる任意の生体標本又はサンプルを含むことができる。サンプルは、全血、血漿、血清、赤血球、白血球（たとえば、末梢血単核細胞）、管腔洗浄液、乳頭吸引液、リンパ液（たとえば、リンパ節の播種性腫瘍細胞）、骨髓穿刺液、唾液、尿、便（すなわち排泄物）、痰、気管支洗浄液、涙液、穿刺吸引物（たとえば、ランダム乳輪周囲穿刺吸引細胞診によって収集されるもの）、その他任意の体液、腫瘍の生検（たとえば針生検）やリンパ節の生検（たとえば、センチネルリンパ節生検）などの組織サンプル（たとえば、腫瘍組織）、腫瘍の外科的切除物などの組織サンプル（たとえば、腫瘍組織）、及びこれらの細胞抽出物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、サンプルは、全血や、血漿、血清などの全血の一部の成分や、細胞ペレットである。

10

【 0 0 5 4 】

[0065] 本出願で用いられる場合、「対象 ( s u b j e c t ) 」は、霊長動物（たとえばヒト）、牛、羊、ヤギ、馬、犬、猫、ウサギ、ラット、マウスなどを含む（ただし、これらに限定されない）哺乳動物などの動物を指す。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

20

【 0 0 5 5 】

[0066] 本出願で用いられる場合、用語「分析物 ( a n a l y t e ) 」は、存在、量、発現レベル、活性状態及び / 又は同定が判断される注目する任意の分子、合成物又は錯体を指す。判断は、結合剤による特異的な認識を通じた判断であることが可能である。注目する分子、合成物又は錯体は、ポリペプチド又はタンパク質などの高分子、多糖類、毒素、細胞壁、細胞被包部 ( c e l l c a p s u l e ) 、ウイルス被包部 ( v i r a l c a p s u l e ) 、ウイルス被覆部 ( v i r a l c o a t ) 、鞭毛、フィムブリエ又はピリ線毛、微生物、タンパク質又は多糖類に錯化させた核酸、脂質、タンパク質又は多糖類に錯化させた脂質、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、炭水化物、化学部分又はこれらの組み合わせ（たとえば、リン酸化やグリコシル化したポリペプチドなど）であることが可能である。

30

【 0 0 5 6 】

[0067] いくつかの実施形態では、図 1 A ~ 図 1 E に示されているように、サンプルはキュベット内で保持される。キュベットは、サンプルを入れるように構成される少なくとも 1 つの内部空所を有する任意の小規模な容器であることが可能である。いくつかの実施形態では、キュベットは、本出願で説明されている分析装置の透過照明光、励起光及び放出光の透過を可能にするように配置されている光学窓を含む。いくつかの実施形態では、キュベットは、サンプル温度センサを用いてサンプルの温度測定を可能にするように配置されている光学窓を含む。この光学窓は、透過照明光、励起光及び放出光を透過するのに用いられる光学窓とは異なることが可能である。いくつかの実施形態では、キュベットは、キュベットを分析装置に特定の向きにしか挿入することができない形状を持つように構成されている。

40

【 0 0 5 7 】

[0068] いくつかの実施形態では、分析装置は、サンプルの温度を検出するように構成されている 1 つ以上のサンプル温度センサを含む。サンプル温度センサは、たとえば、熱電対、測温抵抗体 ( R T D ) 、サーミスタやサーモスタットを含むことができる。サンプル温度センサは赤外線センサを含むことができ、これにより、サンプル温度センサは、センサを測定される箇所となんら接触させることを必要とせずに、集光箇所の温度を測定することができる。1 つ以上のサンプル温度センサがサンプルの温度を 1 箇所検出したり複数箇所検出したりすることができる。いくつかの実施形態では、サンプル温度センサは

50

、キュベットの底の温度を測定する。

【0058】

[0069]いくつかの実施形態では、図1A～図1Eで示されているように、分析装置は1つ以上のバンドパスフィルタを含む。バンドパスフィルタは、たとえば、ダイクロイックミラーから第2の検出器に可視光のみを通過させることができる。たとえば、バンドパスフィルタを、200nm～900nmや390nm～700nmの範囲にある波長、たとえば、可視光スペクトル内の波長を持つ光のみを通過させるように選択したり構成したりすることができる。様々なフィルタ（ロングパス、ショートパス、バンドパスなど）が公知であって当業者に利用可能であり、検出に望ましい光の波長に応じて選択することができることが分かる。

10

【0059】

[0070]バンドパスフィルタは、個々に回転してダイクロイックミラーと第2の光検出器との間の位置に入ることが可能な複数のバンドパスフィルタを保持するように構成されているフィルタホイールの要素であることが可能である。典型的な実施形態では、フィルタホイールは、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、11個、12個又は12個を超えるバンドパスフィルタを含むことができる。

【0060】

[0071]いくつかの実施形態では、上記の分析装置の光学的構成要素及び電氣的構成要素は機器ハウジング内に入れられる。光、埃、微粒子物質又はその他物質が機器内部に漏れ入ったり機器内部から漏れ出たりするのを最小限に抑えるようにハウジングを構成することができる。たとえば、ハウジングの合成寸法（すなわち、長さ+幅+高さ）は20インチ～40インチの範囲にあることが可能であり、たとえば、20インチ～32インチ、22インチ～34インチ、24インチ～36インチ、26インチ～38インチ又は28インチ～40インチであることが可能である。上限に関しては、ハウジングの合成寸法は40インチ未満であることが可能であり、たとえば、38インチ未満、36インチ未満、34インチ未満、32インチ未満、30インチ未満、28インチ未満、26インチ未満、24インチ未満又は22インチ未満であることが可能である。下限に関しては、ハウジングの合成寸法は20インチを超えることが可能であり、たとえば、22インチを超える、24インチを超える、26インチを超える、28インチを超える、30インチを超える、32インチを超える、34インチを超える、36インチを超える又は38インチを超えることが可能である。

20

30

【0061】

[0072]図5Aは、光学的構成要素及び電氣的構成要素を上記の機器ハウジングで取り囲む典型的な分析装置（500）を示す。いくつかの実施形態では、図5Aに図示されているように、分析装置（500）は、分析装置（500）によって実行されるアッセイに関連するコマンド又はその他情報を入力するのに操作者が用いることができるタッチ画面ディスプレイ（501）も含む。操作者に対して、アッセイ結果、さらなるデータ、指示やコマンドプロンプトを出力するのにタッチ画面（501）を用いることもできる。タッチ画面（501）をハウジングの外面上や外面内に取り付けることができる。

【0062】

[0073]コマンド又はその他情報を、たとえば、英数字やバーコードの形態でタッチ画面（501）を介して分析装置（500）に入力することができる。いくつかの実施形態では、英数字をタッチ画面（501）に表示されている画面上のキーボードを用いて入力する。いくつかの実施形態では、バーコードをバーコードリーダを用いて入力する。バーコードリーダは、分析装置（500）の内部構成要素であったり、分析装置（500）の外部構成要素であったり、分析装置（500）とは別体で分析装置（500）と通信する機器の部品であったりすることが可能である。

40

【0063】

[0074]いくつかの実施形態では、タッチ画面（501）は、分析や、検出や、測定が行なわれるサンプルに関連する情報を入力する際にユーザを誘導するグラフィカルユーザイ

50

ンタフェース（G U I）を表示する。たとえば、G U Iは関連するデータの入力のための複数のフィールドを表示することができる。このようなデータの例は、たとえば、ユーザの識別、患者の識別、順序の識別、アッセイの識別、サンプルの識別他を含むことができる。各データ入力フィールドを画面上の選択ボタンとともに表示することができる。各データ入力フィールドそれぞれが画面上の選択ボタンであることが可能である。いくつかの実施形態では、画面上のボタンはバーコードを表わす外観を持ち、その時点で、バーコードをバーコードリーダを用いてスキャンすることによってボタンに関連するフィールドにデータを入力することができることを示す。いくつかの実施形態では、ユーザがバーコードを表わす外観を持つ画面上のボタンを押すと、ボタンの外観が空のフィールドの表示に切り替わり、その時点で、画面上のキーボードを用いて入力することによってボタンに関連するフィールドにデータを入力することができることを示す。したがって、必要に応じて交互に手動入力とバーコードスキャン入力との間で、ボタンの外観と、関連するフィールドにデータを入力する方法とを切り替えることができる。いくつかの実施形態では、G U Iの1つのフィールドにデータが、たとえば、バーコードスキャン、タイプ入力又はその他手段により入力されると、G U Iの次のフィールドがアクティブになり、このフィールドが入力データを受け入れる準備ができていていることを示す。

10

**【0064】**

[0075]図5Bは、付属する蓋（502）が開放構成である様子の図5Aの分析装置（500）を示す。蓋（502）は、配置を変更することができ、開閉させて分析装置の内部の少なくとも一部を露出させることができる任意のカバーであることが可能である。蓋（502）を、ヒンジ、支承体（bearing）又は公知であって当業者に利用可能な他の任意の手段を用いて分析装置（500）に取り付けることができる。いくつかの実施形態では、蓋（502）は、剥ぎ取り式の蓋（break-away lid）であるように構成される。これらの例では、たとえば、蓋（502）を持ち上げるかつ/又は蓋（502）の裏を押上げることによって蓋（502）を開放するために加える力が特定の閾値を超える場合に蓋（502）が分析装置から外れる。この剥ぎ取り式の蓋により、蓋（502）単体の場所での分析装置（500）に取り付けられた状態でのいずれかで蓋（502）が損傷する可能性を下げることができる。

20

**【0065】**

[0076]図5Cは、図1A～図1Eに示されている光学的構成要素の典型的な位置を示す、図5A及び図5Bの分析装置（500）の断面図を示す。いくつかの実施形態では、図5Cに図示されているように、分析装置はプリンタモジュール（503）も含む。プリンタモジュール（503）は内蔵の用紙供給部（505）から出した用紙に印字することによって印字レポート（504）を作成することができる。プリンタモジュール（503）をタッチ画面（501）と同じ外面に配置したり異なる外面に配置したりすることができる。このような内蔵型プリンタモジュール（503）を用いることで、分析装置のハウジング内部に光、埃やクリーニング材が侵入するのを軽減することができる。このような汚れは、分析装置（500）の上面に取り付けられる外部付属物としてプリンタが用いられる場合に侵入する可能性がより高くなる。

30

**【0066】**

[0077]いくつかの実施形態では、分析装置は、たとえば、分析装置の光源、検出器及びセンサに電力を供給するように構成されている電源も含む。いくつかの実施形態では、分析装置は、分析装置の機能に関連する動作を記憶して実行するように構成されているプロセッサ及びメモリも含む。本出願で説明されている方法ステップのいずれか1つ以上をこのようなプロセッサ及びメモリを用いて記憶して実行することができる。

40

**【0067】**

[0078]いくつかの実施形態では、分析装置はデータディスプレイや記憶装置に対する有線接続部を有する。有線接続部は、RS-232やD-sub出力ポートなどの1つ以上のシリアル出力ポート、ユニバーサルシリアルバス（USB）出力ポート、デジタルビデオインタフェース（DVI）出力ポート、DisplayPort出力ポート、シリ

50

アル A T アタッチメント ( S A T A ) 出力ポート及びビデオグラフィックスアレイ ( V G A ) ポートの 1 つ以上を含むことができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、分析装置はデータディスプレイや記憶装置に対する無線接続部 (たとえば、 W i F i やセルラネットワークを介するもの) を有する。表示デバイスは、デスクトップ、ラップトップやモバイルコンピューティングデバイスの構成要素であることが可能なモニタや画面を含むことができる。記憶装置はローカル記憶装置やネットワークや「クラウド」ベースの記憶装置であることが可能である。分析装置は、外部デバイスの通信ポートと接続されるように構成されるコネクタを含むことができる。いくつかの実施形態では、分析装置のコネクタはシリアルコネクタである。シリアルコネクタは、たとえば、 R S - 2 3 2 コネクタ、 E t h e r n e t (登録商標) コネクタ、 F i r e W i r e (登録商標) コネクタ、 U S B コネクタや、 2 つの異なるシリアルコネクタタイプ間の互換を許容するように構成されているアダプタコネクタであることが可能であるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 6 8 】

[0079] I I . 方法

図 6 は、サンプルからの放出光と、サンプルによる透過照明光の吸光度とを検出するための一実施形態に係る方法 ( 6 0 0 ) のフローチャートを示す。動作 6 0 1 で、励起波長を持つ励起光を発生するように構成されている第 1 の光源と、透過照明光を用いてサンプルを透過照明で照明するように構成されている第 2 の光源と、励起光を検出するように構成されている第 1 の光検出器と、放出光及び透過照明光を検出するように構成されている第 2 の光検出器と、 ( 1 ) 励起光の少なくとも一部を反射することによってサンプルを落射照明で照明し、 ( 2 ) 励起光の少なくとも一部を第 1 の光検出器へと透過し、 ( 3 ) 放出光の少なくとも一部を第 2 の光検出器へと透過し、 ( 4 ) 透過照明光の少なくとも一部を第 2 の光検出器へと透過するように構成されているダイクロイックミラーとを備える装置を用意する。本方法で用意される装置は、上記の装置のいずれかであることが可能である。

20

【 0 0 6 9 】

[0080] 動作 6 0 2 で、装置にサンプルを挿入する。挿入されるサンプルは上記のサンプルのいずれかであることが可能である。いくつかの実施形態では、サンプルはキュベット内にある。いくつかの実施形態では、キュベットは、特定の向きで装置の空所内に特別に嵌合するように構成されている 1 つ以上の外面特徴部を有するように構成されている。この鍵と鍵孔型の構成により、キュベットが機能しない向きに挿入されるのを防止したり、非対応キュベットが装置に挿入されるのを防止したりすることができる。いくつかの実施形態では、光学窓、バーコード他などのキュベット特徴部が分析装置内の要素に対して適切に位置決めされることにより、分析装置の要素がキュベットの対応する要素と適切に係わり合うことができることを確実にこなうのに特定の向きと特定のキュベット設計とを要する。

30

【 0 0 7 0 】

[0081] 動作 6 0 3 で、装置の第 1 の光源を用いてサンプルを落射照明で照明する。落射照明は図 1 C に示されているものであることが可能である。落射照明は、特定の分析方法に応じて選択される励起光を用いたものであることが可能である。励起光の特性は上記の励起光の特性のいずれかであることが可能である。

40

【 0 0 7 1 】

[0082] 動作 6 0 4 において、装置のダイクロイックミラーを透過した励起光を第 1 の検出器を用いて検出する。励起光の透過は図 1 C に示されているものであることが可能である。第 1 の検出器によって測定される励起光の強度により、第 1 の光源の出力を補正したりその他調節を行ったりするのに用いることができる値が得られる。たとえば、与えられた励起光波長及びダイクロイックミラーカットオフ波長に対して、期待される励起光の透過強度を決めることができる。第 1 の検出器によって測定される励起光強度がこの期待値未満である場合、これに応じて第 1 の光源の出力を上げることができる。第 1 の検出器によって測定される励起光強度が期待値を超える場合、これに応じて第 1 の光源の出力を下げることができる。光源出力を調節する量を、たとえば、光源出力に関する励起光強度

50

の関数を適用することによって計算することができる。このような関数を、たとえば、励起光強度と光源出力との関係を示すデータの回帰分析によって得ることができる。

【0072】

[0083]動作605で、装置のダイクロイックミラーを透過したサンプルからの放出光を第2の検出器を用いて検出する。いくつかの実施形態では、第2の検出器が放出光を落射照明毎に1回測定する。いくつかの実施形態では、第2の検出器が放出光を落射照明毎に複数回測定する。たとえば、第2の検出器は放出光を落射照明毎に、2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、25回、30回、40回、50回、60回、70回、80回、90回、100回、200回、300回、400回、500回又は500回を超える回数測定することができる。

10

【0073】

[0084]動作606で、第2の光源を用いて透過照明光を発生させてサンプルを透過照明で照明する。透過照明は図1Dに示されているものであることが可能である。透過照明は、特定の分析方法に応じて選択される透過照明光を用いたものであることが可能である。透過照明光の特性は上記の透過照明光の特性のいずれかであることが可能である。

【0074】

[0085]動作607で、ダイクロイックミラーを透過した透過照明光を第2の検出器を用いて検出することによって、サンプルによる透過照明光の吸光度を検出する。吸光度は、透過照明光の既知の波長での透過照明光の減衰量として測定される。いくつかの実施形態では、第2の検出器が透過照明光を透過照明毎に1回測定する。いくつかの実施形態では、第2の検出器が透過照明光を透過照明毎に複数回測定する。たとえば、第2の検出器は透過照明光を透過照明毎に、2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、25回、30回、40回、50回、60回、70回、80回、90回、100回、200回、300回、400回、500回又は500回を超える回数測定することができる。

20

【0075】

[0086]いくつかの実施形態では、サンプルの落射照明後に、サンプルの固有の蛍光を第2の検出器を用いて測定する。たとえば特定の緩衝剤などのサンプルのいくつかの成分は、さらなる蛍光測定を観測するときには検討対象にされ得る顕著な固有の蛍光を持つ場合がある。このような固有の蛍光すなわちバックグラウンド蛍光は、注目するアッセイすなわち分析物に関係のない蛍光シグナルの誤った解釈を惹起させる場合がある。いくつかの実施形態では、このバックグラウンド効果を補償及び補正を行なうために、1つ以上のサンプル成分の実測した固有の蛍光をサンプル全体の実測した蛍光から差し引いて、注目する1つ以上の分析物、分析対象錯体やアッセイ反応生成物の蛍光寄与分を表わす信号の計算を達成する。

30

【0076】

[0087]いくつかの実施形態では、装置は、第2の光検出器の温度を検出するように構成されている放出温度センサも含む。放出温度センサを用いて検出される温度を、第2の光検出器によって出力される信号を補正するのに用いることができる。いくつかの実施形態では、装置は、第1の光検出器の温度を検出するように構成されている励起温度センサも含む。励起温度センサを用いて検出される温度を、第1の光検出器によって出力される信号を補正するのに用いることができる。センサ温度の影響が現れる信号出力の補正は、たとえば、センサ信号出力とセンサ温度との関係を示す数学関数を適用することを含むことができる。補正は、様々なセンサ温度でのセンサ信号出力の履歴参照測定値を備えるルックアップテーブルを参照することを含むことができる。

40

【0077】

[0088]いくつかの実施形態では、サンプルを装置に挿入する前にブランクの吸光度を第2の光検出器を用いて測定する。ブランクの吸光度は、透過照明光のどの部分もサンプルによって吸収されない場合の第2の光検出器に到達する透過照明光の強度の測定値である。その後、このブランクの吸光度によって所定の制御信号値を得る。制御信号値は、サンプル吸光度を、制御信号に対するサンプル信号の比の対数として後で計算するのに用いる

50

ことができる。いくつかの実施形態では、サンプルを装置から取り出した後に第2の光検出器を用いてブランクの吸光度を測定する。サンプルを取り出した後のブランクの吸光度は、サンプルが分析装置内にあった間に制御信号値が激しくは変化していなかったことを確認するのに用いることができる。

【0078】

[0089]いくつかの態様において、本開示では、分析装置と分析装置に含まれるオプティクスとを較正したり標準化したりモニタしたりするデバイスが具体化されている。オプティクスを較正したり標準化したりするのに参照発光デバイスを用い、参照発光デバイスは既知の発光特性やピークを持つ材料で形成され、分析装置の出力を期待される出力と比較して、分析装置を参照発光に適切に較正する。参照デバイスを形成する材料は蛍光色素及びアクリルマトリックスやエポキシであることが可能である。

10

【0079】

[0090]一態様では、キュベット内のアクリルマトリックスやエポキシ中で固められた蛍光ランタニドクリプテート色素が参照発光デバイスである。たとえば、米国特許第6,515,113号明細書、米国特許第6,406,297号明細書及び米国特許第6,864,103号明細書並びにWO2015/157057にクリプテート色素が開示されている。これらのすべては参照により本明細書に援用される。アクリルマトリックスやエポキシ中で固められたクリプテートは構造的に強靱であり、耐久性があり、保存寿命が長い。このようなデバイスは、分析装置が使用される可能性が高いほとんどすべての環境で耐えることができる。アクリルやエポキシ内で固められたランタニドクリプテート色素は安定性及び再現性の高い参照発光を発光し、多数の異なる波長で発光を検出するように構成されている分析装置の較正及びモニタを行なうのに用いることができる。様々な実施形態では、特定の参照デバイスからのすべての発光の変動の幅が比較的狭く、類似性が高いことを期待することができるという点で、発光の再現性は高い。

20

【0080】

[0091]製造後、運用に入る前に参照発光デバイスをチェックして特性評価を行なうことができる。たとえば、ランタニドクリプテート色素には既知の特徴的な発光ピークがあり、運用に入る前にこの特性ピークを確認する。その後、参照発光デバイスを用いて分析装置をモニタしたり標準化したり較正したりすることができる。他の既知の蛍光合成物を参照発光デバイスに用い、本開示の分析装置、方法及びシステムに用いることができる。

30

【0081】

[0092]いくつかの実施形態では、サンプルを装置に挿入する前に第1及び/又は第2の光検出器を用いて暗電流を検出する。いくつかの実施形態では、サンプルの落射照明の前に、暗電流の読取り値を第1及び/又は第2の光検出器を用いて測定する。暗電流の読取り値は、励起光が存在しない状態での検出器の応答の測定値である。その後、励起光が存在する状態で得られる信号値を後で補正するのに用いることができる制御信号値が暗電流によって得られる。いくつかの実施形態では、サンプルの落射照明を行なった後に第1の光検出器を用いて暗電流を測定する。落射照明後の暗電流の読取り値は、サンプルが落射照明で照明されていた間に暗電流が激しくは変化していなかったことを確認するのに用いることができる。

40

【0082】

[0093]「第1の」構成要素と記載されている場合に、第2の構成要素が設けられることを必ず必要とするということにはならない。さらに、「第1の」構成要素や「第2の」構成要素や「第3の」構成要素と記載されている場合、明記されていない限り、記載対象の構成要素は特定の位置に限定されない。要素又は特性に関して本出願で用いられている場合の用語「第1」、「第2」及び「第3」は、2つ以上の要素又は特性をより明確に区別するものにすぎず、別段記載されていない限り、順序を示すことを意図していない。本出願で用いられる場合、「a」又は「an」は「少なくとも1つ」又は「1つ以上」を意味する。

【0083】

[0094]上記のデバイス及び方法は理解を明確にする目的で図示例及び例としてある程度

50

詳細に説明されているが、当業者であれば、添付の請求項の範囲でいくつかの変形及び修正を実施することができることを理解する。さらに、本明細書に記載されている各参考文献は、各参考文献が個別に参照により援用されているかのようなものであると同程度に、その全体が参照により援用される。本出願と、本明細書に記載されている参考文献との間に矛盾が存在する場合、本出願を優先するものとする。

【図面】

【図 1 A】

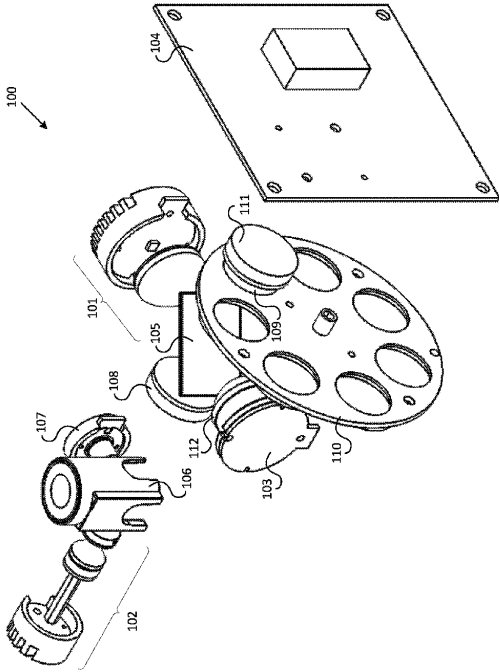


FIG. 1A

【図 1 B】

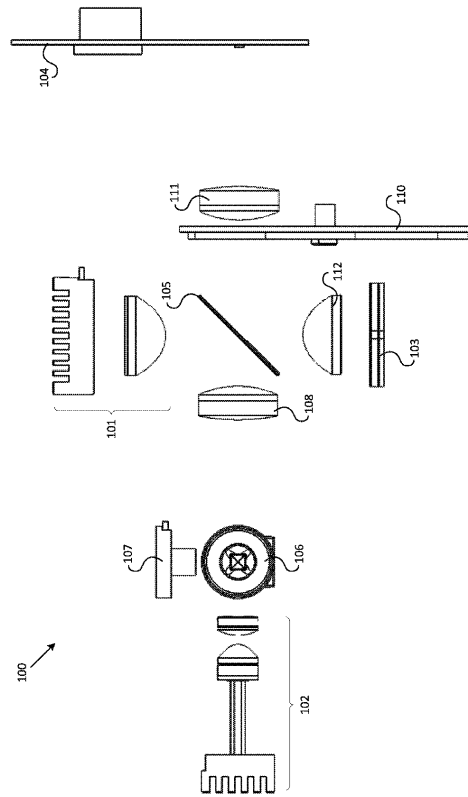


FIG. 1B

10

20

30

40

50

【図 1 C】

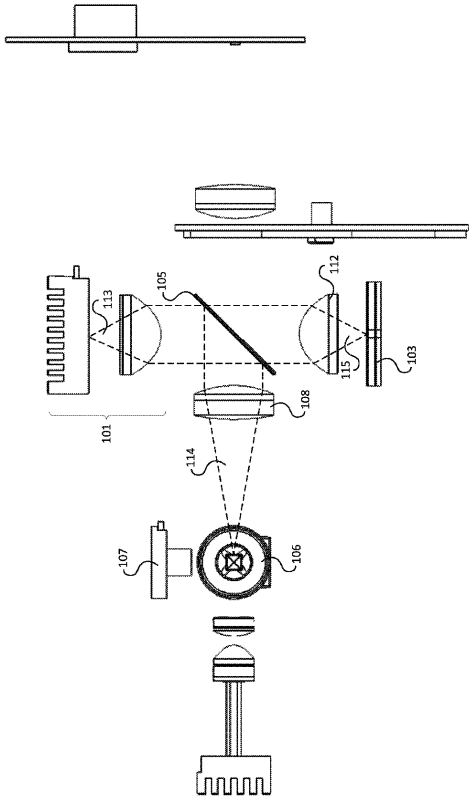


FIG. 1C

【図 1 D】

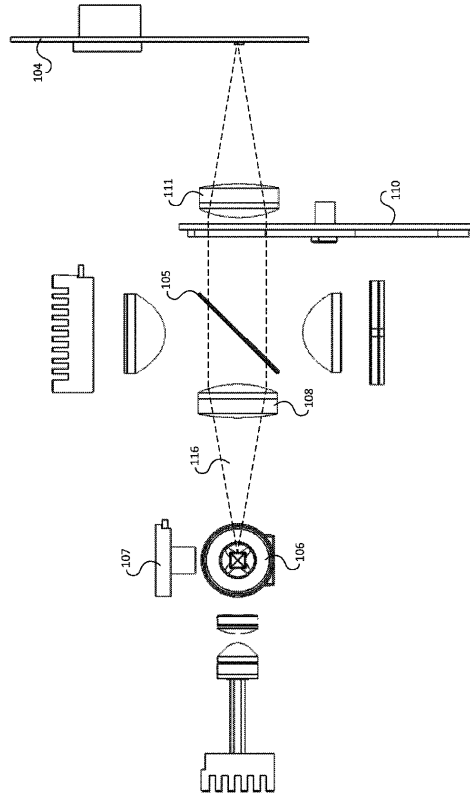


FIG. 1D

【図 1 E】

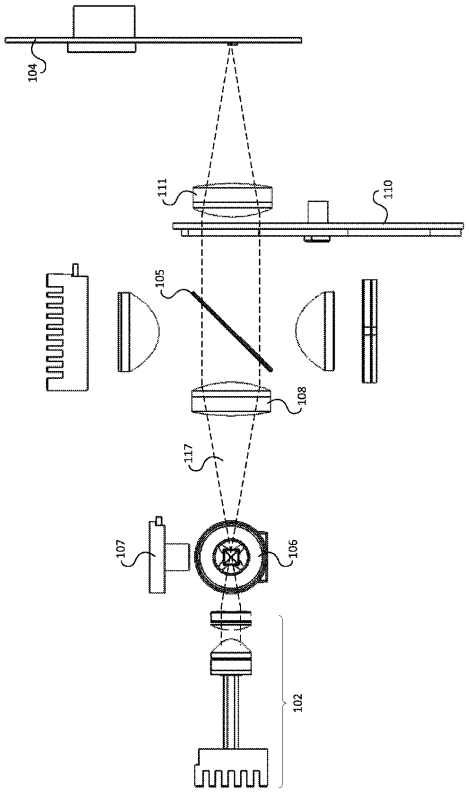


FIG. 1E

【図 2】

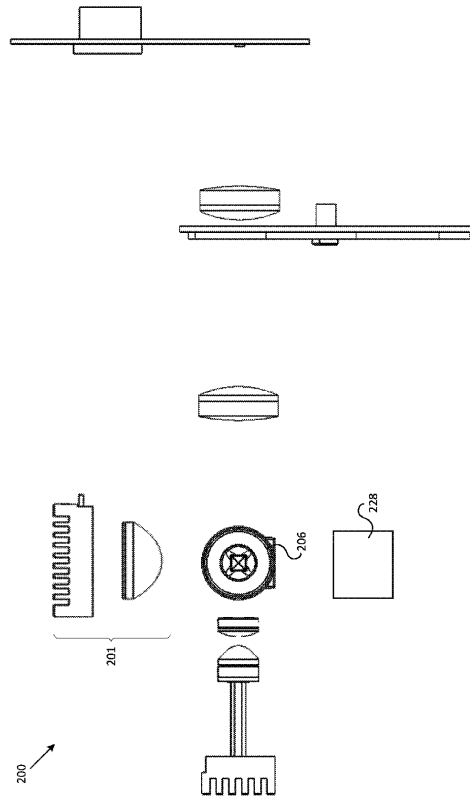


FIG. 2

10

20

30

40

50

【 図 3 】

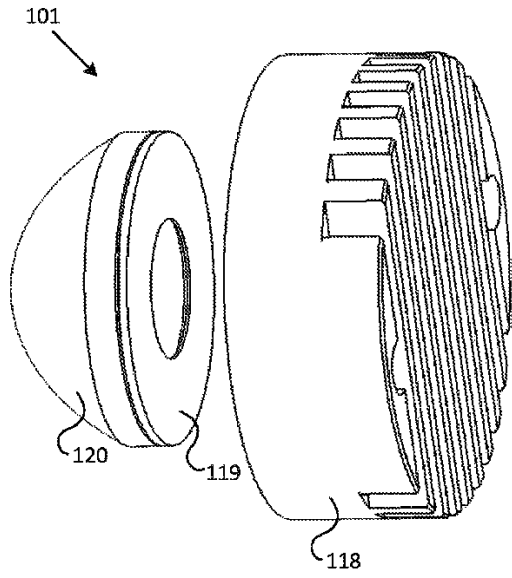


FIG. 3

【 図 4 】

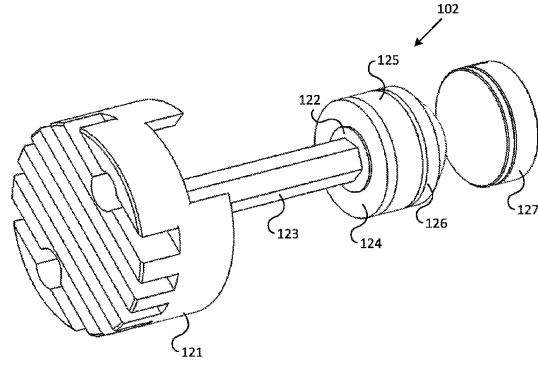


FIG. 4

10

20

【 図 5 A 】

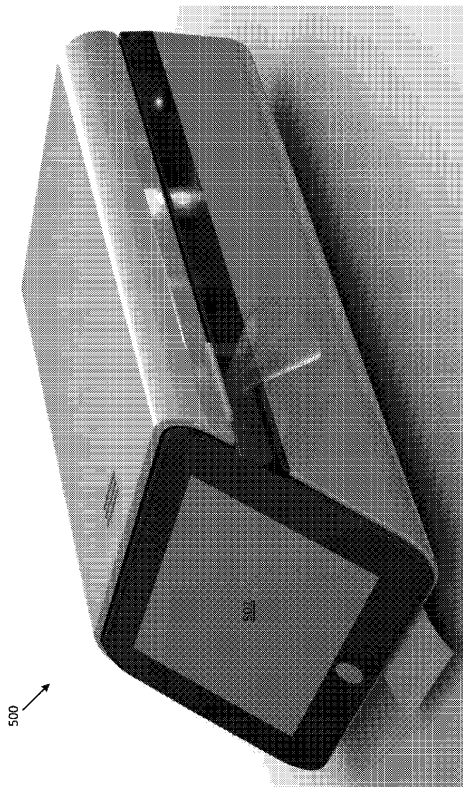


FIG. 5A

【 図 5 B 】

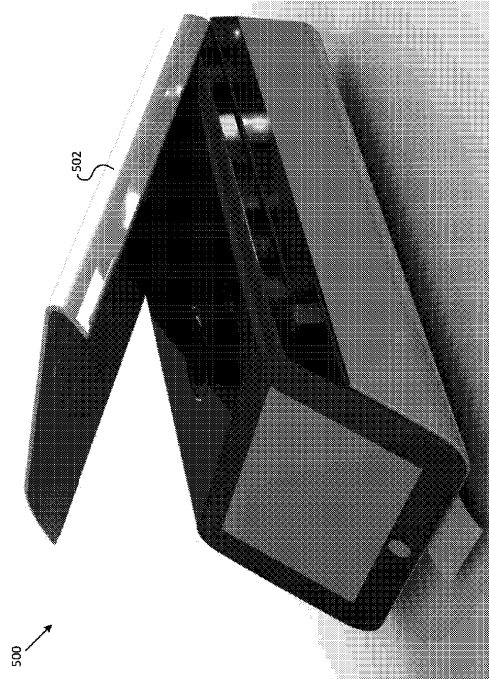


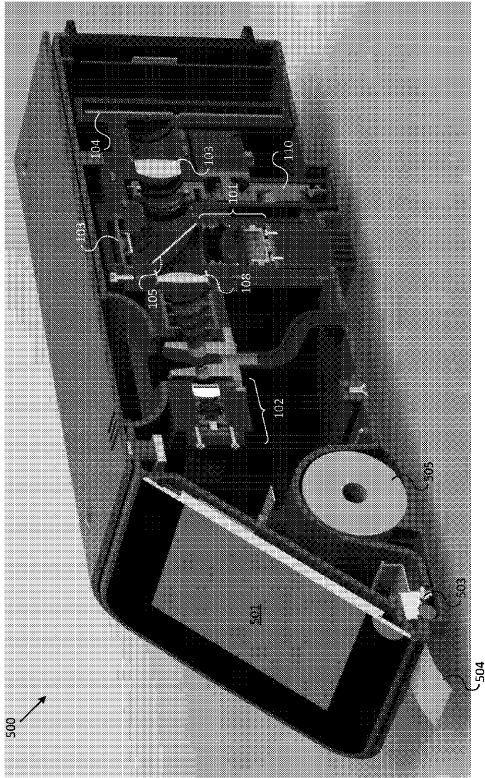
FIG. 5B

30

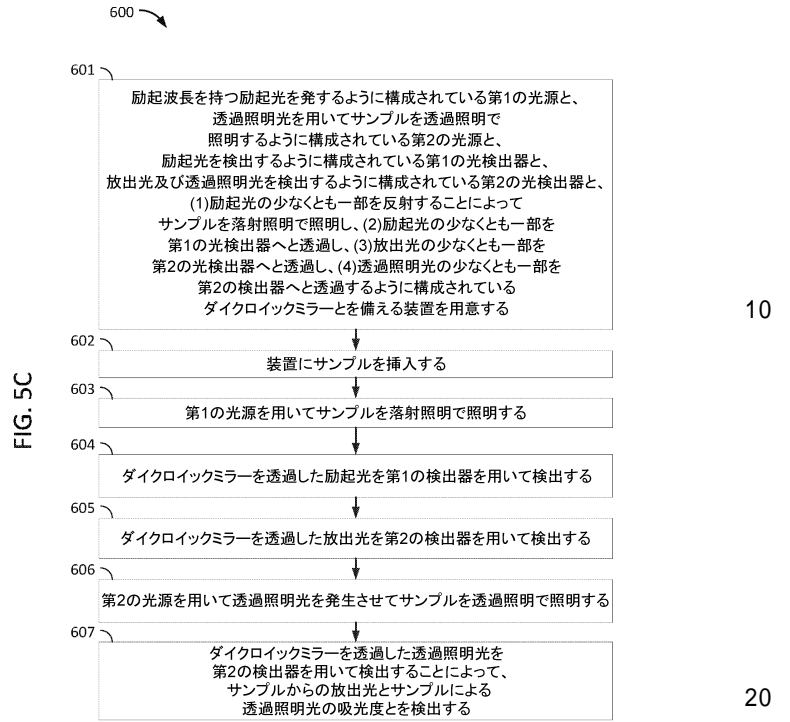
40

50

【図5C】



【図6】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

イブ 9410

(72)発明者 ヘイル, マイケル

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サンディエゴ, キャロル パーク ドライブ 9410

(72)発明者 シリクリシュナン, ラジ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サンディエゴ, キャロル パーク ドライブ 9410

(72)発明者 メイヤーニック, マーク

アメリカ合衆国, コロラド州, ボールダー, センター グリーン コート 2900

(72)発明者 ファン, シャオペイ

アメリカ合衆国, コロラド州, ボールダー, センター グリーン コート 2900

審査官 横尾 雅一

(56)参考文献 特表2017-536550(JP,A)

特開2014-081391(JP,A)

米国特許出願公開第2020/0086312(US,A1)

特表2016-510412(JP,A)

特開2015-017940(JP,A)

中国特許出願公開第102519881(CN,A)

特表2013-512450(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - G01N 21/74

G02B 19/00 - G02B 21/00

G02B 21/06 - G02B 21/36

G01J 3/00 - G01J 3/52

G01N 35/00 - G01N 37/00