

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4201989号
(P4201989)

(45) 発行日 平成20年12月24日(2008.12.24)

(24) 登録日 平成20年10月17日(2008.10.17)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 33/558 (2006.01)

GO 1 N 33/558

GO 1 N 33/543 (2006.01)

GO 1 N 33/543 5 2 1

請求項の数 23 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2000-584302 (P2000-584302)	(73) 特許権者	501204972
(86) (22) 出願日	平成11年11月18日 (1999.11.18)		ブラクシス バイオシステムズ リミテッ
(65) 公表番号	特表2002-530677 (P2002-530677A)		ド ライアビリティ カンパニー
(43) 公表日	平成14年9月17日 (2002.9.17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/027595		583 サン ラモン アコスタ プール
(87) 国際公開番号	W02000/031539		ヴァード 12945
(87) 国際公開日	平成12年6月2日 (2000.6.2)	(74) 代理人	100059959
審査請求日	平成16年11月1日 (2004.11.1)		弁理士 中村 稔
(31) 優先権主張番号	09/199,255	(74) 代理人	100067013
(32) 優先日	平成10年11月23日 (1998.11.23)		弁理士 大塚 文昭
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラテラルフロー検定実行方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料内の検体の量を評価するための装置であって、

a) 試験片を保持するための容器を備えるハウジングであって、検出すべき検体を含む試料が前記試験片に添加される前記ハウジングと；

b) 前記試験片へと前記試料が加えられたことを検出する機構と；

前記試験片から放出される信号を検出するセンサと；

前記試料内の検体の量を決定するプロセッサおよびメモリ資源と、
を含み、

前記機構 b) は、電気的ポテンシャルを受けて電界を発生させる離隔された電気的リード線のペアを含み、前記電気的リード線は、誘電層を有するコンデンサを形成し、該コンデンサの静電容量は、前記試験片が前記試料を受容した場合に変化し、前記静電容量の変化を検出することにより、前記試験片へと前記試料が加えられたことを検出する、前記装置。

10

【請求項 2】

前記プロセッサと前記メモリ資源とは、前記電気的リード線に結合され、前記試料が前記試験片に加えられたことが検出された場合に検定の時間計測を開始する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記試験片を加熱するよう操作可能な加熱要素をさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 4】

前記加熱要素は、前記試験片の局在化した領域に熱を加えるよう操作可能である、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

温度フィードバック制御機構をさらに含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 6】

前記試験片はカートリッジに収容され、該カートリッジは前記容器に保持される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記電氣的リード線はインディューサ - コンデンサ回路のコンデンサ要素を形成する、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記電氣的リード線は、前記試験片に充分近接して整列された同一平面上のプレートの対を含んでおり、前記試料が前記試験片へと加えられた場合に、同一平面上のプレートと、前記試験片との間の誘電定数の変化を検出する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記試験片へと前記試料が加えられることにより開始される温置時間の後に前記プロセッサおよび前記メモリ資源は、前記試験片を分析する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記センサは光学センサである、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 11】

前記試験片を収容する前記カートリッジの前記容器への挿入を検出する赤外センサをさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記メモリ資源は、前記プロセッサに対してアクセス可能な複数の検定表を記憶する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記装置は、さらに前記カートリッジに収容された前記試験片があるいは前記センサのいずれかを他方に対して移動させるよう操作可能なモータを含む、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 14】

前記容器は前記試験片を収容する前記カートリッジを受容し、前記装置は、前記試験片を収容する前記カートリッジ上のコードを読み取るよう操作可能な光学センサをさらに含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の装置及び容器内に位置決めされるようにされている試験片を含むキットであって、

該試験片は、

検出すべき検体への結合が可能であって固定されている検体結合剤を含む、検体測定領域と、

40

制御結合剤への結合が可能であって固定されている第 1 制御剤を含む、第 1 制御測定領域と、

前記第 1 制御測定領域の前記第 1 制御剤と同一の制御結合剤への結合が可能であって固定されている第 2 制御剤を含む、第 2 制御測定領域とを含む、

前記第 1 制御測定領域及び第 2 制御測定領域は、異なる量の固定された第 1 制御剤及び第 2 制御剤を含む、前記キット。

【請求項 16】

前記試験片はラテラルフロー試験片である、請求項 15 に記載のキット。

50

【請求項 17】

試料内の検体の量を評価するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の装置の使用。

【請求項 18】

試料内の検体の量を評価するための方法であって、

(i) 請求項 1 に記載の装置の容器に試験片を収容する工程であって、該試験片は、検体測定領域を含む少なくとも 1 つの検体検出領域、第 1 制御測定領域を含む第 1 制御検出領域、第 2 制御測定領域を含む第 2 制御検出領域を含み、

検出剤に結合された第 1 検体結合剤、前記検体測定領域内に固定された第 2 検体結合剤、検出剤に結合された制御結合剤、第 1 制御及び第 2 制御測定領域内に固定された制御剤

10

を含み、

前記第 1 検体結合剤は、前記試料内の検体へ結合して第 1 検体合成物を形成することが可能であり、前記第 2 検体結合剤は、前記第 1 検体合成物への結合が可能であり、前記制御剤は、前記制御結合剤への結合が可能である、前記工程；

(ii) 前記試験片へ前記試料を加え工程；

(iii) 前記検体、第 1 制御検出領域及び第 2 制御検出領域からそれぞれ発生する第 1、第 2 及び第 3 の信号強度を検出する工程；及び

(iv) 前記検体検出領域、前記第 1 制御検出領域、及び前記第 2 制御検出領域から求めたベースラインに基づいて、試料内の検体の量を決定する工程を含む、前記方法。

20

【請求項 19】

前記試験片へ前記試料が加えられた場合に、静電容量の変化を検出する工程をさらに含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記試料内の検体の量は、前記検体測定領域からの信号強度と、第 1 制御測定領域、第 2 制御測定領域、またはこれらの組合せからの信号強度とを比較することにより決定された、相対強度に基づいて決定される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

30

前記検体、前記第 1 制御検出領域、及び前記第 2 制御検出領域についてのベースラインは、検体、第 1 制御測定領域、及び第 2 制御測定領域の何れかの側、検体、第 1 制御検出領域、及び第 2 制御検出領域内の各々における第 1 信号強度、第 2 信号強度及び第 3 信号強度の値の間の補間によって求められる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記試験片は少なくとも 3 つの検体測定領域を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記試験片へ加えられる前記試料は、検体検出領域、第 1 制御検出領域、または第 2 制御検出領域に到達する前に、前記第 1 検体結合結合剤及び制御結合剤に接触する、請求項 18 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】**【0001】**

背景技術

発明の分野

本発明は、ラテラルフロー検定の実行および分析のための方法および装置に関する。より具体的には、本発明は、対象試料に存在する検体の量を確定するための方法および装置を提供するものである。

【0002】関連技術の説明

免疫検定技術は、実験試料内における検体の存在を簡単に、かつ相対的に早く確定する方

50

法を提供する。免疫検定試験から提供される情報は、しばしば患者の治療に対して重要である。検定は、被験者が特定の疾病を有するか、または特定の体調にある場合に存在する抗体など、特定の検体の存在を検出するために特に行われる。周知の技術の下に行われる検定は多種あり、H.pyloriやエイズ、または妊娠などの体調に対して行われる検定を含む。

【 0 0 0 3 】

免疫検定技術の利点は、病院や研究室における環境に使用されるような複雑かつ高価な機器を使用せずに検定試験が行えることにある。検定のための装置は、現在では家庭または治療が行われる場所において疾病または体調を早く発見する用途に提供される。このような装置は、特に試験中の検体、または体調に対して定量的な結果を提供する。このような装置の実施の形態には、試験されるべき検体が検出された場合に視覚的に識別可能とする試験片を含む。

10

【 0 0 0 4 】

しかしながら、検定を定性的に分析する装置には、しばしばユーザエラーが起こり易く、病院や研究室において検定の実行やその分析などの目的において使い慣れた機器が有する正確さに欠ける。例えば、検定装置は、しばしばユーザに対し、発生中の化学的反応の目視による確認を求める。幾つかの用途においては、ユーザがたとえ数分といえども検定装置の読み取り時間を誤った場合には、検定の結果が陰性から陽性に変化する。また、他の装置も陰性の結果から十分に陽性を識別できない。

20

【 0 0 0 5 】

より正確な検定結果の確定または分析のため、リーダには周知の技術が与えられている。概ね、リーダは、検定結果の分析を改善することで、ヒューマン・エラーの原因を取り除くことができる。しかしながら、リーダは、検定結果の読み取り、または判断におけるオペレータの主観を減少することができるものの、他の検定の可変性の原因の制御または緩和を容易にすることはない。この原因には、不正確な検定実施時間、や反応温度が制御されていないことによる変動、オペレータにより導入される他の考えられる変動が含まれる。

【 0 0 0 6 】

本発明は、周知の技術の上記および他の不都合を処理するものである。

【 0 0 0 7 】

発明の要約

したがって、本発明の目的は、治療場所、患者の近くでの治療、および小研究室環境などの様々な環境において検定を実行するための方法および装置を提供することにある。

30

【 0 0 0 8 】

本発明の他の目的は、ラテラルフロー検定結果のきわめて正確な定量的分析を行う方法および装置を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明の他の目的は、より正確な結果を得るために、ラテラルフロー検定のタイミングの正確な制御のための方法および装置を提供することにある。

【 0 0 1 0 】

本発明の他の目的は、試験片上で実行される複数のラテラルフロー検定の分析のために選択される検定表の保存のための方法および装置を提供することにある。

40

【 0 0 1 1 】

本発明の他の目的は、試験片上で実行されるラテラルフロー検定の結果を正確に分析するアルゴリズム実行のための方法および装置を提供することにある。

【 0 0 1 2 】

本発明のもう一つの目的は、ラテラルフロー検定の結果を確定する試験片用のベースラインを発生するアルゴリズム実行のための方法および装置を提供することにある。

【 0 0 1 3 】

これらの目的を考慮し、本発明の態様にラテラルフロー検定実行のための方法を示す。同

50

方法には、検出領域内の試験片から発生する最初の第1検出信号を検出し、第1測定領域の外部の検出信号の値と、第1検出領域内の検出信号との値の間の補間により、第1測定領域のためのベースラインを発生させる。この方法では、第1測定領域の開始境界および終了境界を試験片上に位置決めすることができる。測定領域を有する追加の検出領域を上記態様に加えることもできる。

【0014】

本発明の他の態様においては、ラテラルフロー検定実行のための方法には、検出剤に結合された第1検体結合剤および第2検体結合剤を含む試験片をカートリッジ上に配置する。この方法には、第1検体結合剤化合物を形成するために、試料の少なくとも一部が第1検体結合剤に結合される試験片の適用領域に試料を堆積させ、第2化合物を形成するために第1検体結合剤の化合物の少なくとも一部が第1測定領域内の第2検体結合剤に結合される測定領域を含む第1検出領域へと、ラテラルフローにより第1検体結合剤化合物を移動させる。加えて、この方法には、第1の検出領域から発生する第1の検出信号の強度を検出し、第1測定領域からの信号強度のベースラインを発生させ、ベースラインに関連して第2化合物を表す信号強度の値を定量化することによる第1検出領域内で発生する第1検出信号の強度の検出を含む。

10

【0015】

本発明の他の態様においては、ラテラルフロー検定実行の方法には、電界形成のため空間的に分離された電気的リード線を横切って電位を印加することを含む。この方法には、さらに空間的に分離されている電気的リード線から離間させて試料を電界に導入し、電界を

20

【0016】

他の好ましい態様においては、ラテラルフロー検定実行のための方法には、試験片の適用領域におけるカートリッジの試験片上に試料を堆積することを含み、この試験片は、第2測定領域を有する第1検出領域を含む。この方法は、さらにプロセッサおよび複数の検定表保存用のメモリ資源を含むハウジング内へとカートリッジを挿入し、試験片上でのラテラルフロー検定実行のための複数検定表からの検定表を選択し、第1測定領域を含む試験片の第1検出領域から発生する検出信号の強度を検出し、複数の検定表から選択された検定表からのパラメータを使用しての第1検出領域用の信号強度の値を定量化することを含む。

30

【0017】

本発明の他の態様においては、ラテラルフロー検定実行のための装置が提供される。この装置には、試料を受け取る試験片を保持するための容器を有するハウジングが含まれる。この装置は、試験片の第1測定領域から発生する第1検出信号を検出するためのセンサを含む。プロセッサおよびメモリ資源は、第1測定領域の外側の検出信号の値と、第1検出領域の内側の検出信号の値との間の補間により、第1測定領域のためのベースラインを生成する。

【0018】

本発明の他の態様では、ハウジングの容器内に含まれる空間的に分離された一組の電気的リード線を含むラテラルフロー検定を実行するための装置が提供される。電気的リード線は、電位を受けて電界を発生させる。試験片は、容器内に収容され、試料を受容すると電界の変化を誘発させるように電気的リード線に十分に近接している。

40

【0019】

【発明の実施の形態】

発明者がアラン・プラトー、リチャード・セイヤー、ロバート・ディネロ、およびジョージ・シエラの名が挙げられる、1998年11月23日に出願された題名、「改良ラテラルフロー検定」の米国特許出願は、本出願に含ませることができる。

【0020】

図を参照すると、図1には、ラテラルフロー検定の実行および分析用の迅速検定・リーダ

50

１００を含む、本発明の好ましい態様を示す。リーダ１００は、試験片を有するカートリッジを収容するための容器１２０を含んでいる。プロセッサおよびメモリ資源などのコンピュータ・システムは、検定の制御および分析のため、リーダ１００に搭載されている。コンピュータ・システムは、キーボード１３０などの入力装置およびディスプレイ１４０などの出力装置に結合され、検定の実行中のユーザ対話を可能としている。リーダ１００は、バッテリーが搭載されているか、および／またはＡＣ電源に結合して使用される。リーダ１００は、内臓されるコンピュータ・システムへの、または同システムからのソフトウェアのアップロードまたはダウンロードのため、シリアル・ポートまたは他の通信出力部も与えられている。本発明による検定の実行に含まれるステップには、試験片（図２に示す）上での検定の実施および試験片上で実施される検定の結果の分析または判断が含まれる。

10

【００２１】

図２に、カートリッジ容器（図１に示す）を収容できる寸法とされた好ましい態様のカートリッジ２１０を詳細に示す。カートリッジ２１０は、カートリッジ容器１２０に挿入されるフロント・エンド２１５と、操作面２８０を含むバック・エンド２９０とを含んでいる。ラテラルフロー検定実行用の試験片２００は、カートリッジ２１０内に収容されている。カートリッジ２１０は、上面２２０上のリーダ１００のコンピュータ・システムとの通信用のセンサコードを含んでいる。センサ・コードとしては、カートリッジ容器１２０内のバーコード・リーダ（図４に第２光センサとして示す）との通信用バーコード２３０とすることが好ましい。

20

【００２２】

試験片２００は、バック・エンド２９０に近接する適用領域２６０およびフロント・エンド２１５に近接する検定領域２５０を与えるため、カートリッジ２１０の水で覆われた開口部を通して露出されている。カートリッジ２１０とリーダとが接続されている場合に、カートリッジ２１０の適用領域２６０を含む部分がリーダ１００から伸張するように、検定領域２５０は、カートリッジ容器１２０に対して寸法付けされている。試料は、ラテラルフローによる検定領域２５０への移送のために、適用領域２６０において試験片２００上へと堆積される。制御領域２５０上の保護層（図示せず）は、試料を保護すると共に、試験片の化学的成分を汚染および蒸発から保護している。

30

【００２３】

試験片２００上に堆積された試料は、検体を含む場合がある。ここで使用されている用語「検体」は、定量的に確定される分子または化合物を表す。検体の実施の形態には、ホルモンやその他の分泌蛋白質などのタンパク、酵素、および細胞表面タンパク；糖タンパク、ペプチド、微粒子、多糖類；抗体（モノクローナルまたはポリクローナルＡｂを含む）；核酸、薬剤；ウィルスまたはウィルスの粒子；細胞壁の一部；および他の抗原特定基を処理する化合物が含まれる。目的の検体は免疫原性の部分を含み、抗体（後述する）が目的の検体の部分まで上昇することを意味する。

【００２４】

好ましい態様においては、試験片２００は、第１検体結合剤の母集団、または選択的に検出剤に結合された検体に非特異的な薬剤を含む場合もある。他の好ましい態様においては、試験片２００は、複数の母集団を含む場合もある。例えば、検出剤に結合された薬剤を結合した第１検体の第１母集団、および検出剤に結合した検体に非特異的な薬剤の第２母集団が存在してもよい。

40

【００２５】

検体に非特異的な薬剤は、目的の検体に対して非特異的な薬剤として定義される。第１検体結合剤は、特異的に目的の検体に結合する抗体である。好ましい態様においては、抗体に結合した第１検体は、目的の検体に対する抗体である。他の好ましい態様においては、目的の検体が周知の特異性を有する抗体である場合に、母集団は、検体抗体が向けられる抗原を含んでいてもよい。抗体は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体とすることができる。ここで使用されている用語「抗体」は、目標の抗体への結合に十分な抗体

50

フラグメントをも参照するものである。また、好ましい態様においては、検体結合部位を有する抗原の不均一な混合物を含む合成タンパク、ペプチド、ハプテン、および溶解物などの目的の検体に特異的に結合する分子も使用することができる。

【0026】

異なる検出剤が検出剤に結合する第1および/または第2抗体結合剤および抗体に非特異的な薬剤とは異なる母集団と共に使用される場合がある。このような状況は、例えば同じ試験片上で2つの異なる目的の検体の検定が求められた場合に起こり得る。2つの異なる検出剤の使用は、2つの異なる目的の検体の検出を容易にする。例えば、検出剤が蛍光性の薬剤である場合には、異なる波長において蛍光を発するための検出剤を選択することができる。

10

【0027】

好ましい態様では、検出剤は粒子状である。本発明を実施する際に有用な粒子の実施の形態には、コロイド状金粒子；コロイド状硫黄粒子；コロイド状セレン粒子；コロイド状硫酸バリウム粒子；コロイド状硫酸鉄粒子；ヨウ素酸塩金属粒子；ハロゲン化銀粒子；シリカ粒子；コロイド状酸化（含水）金属粒子；コロイド状硫酸金属粒子；コロイド状セレン化鉛粒子；コロイド状セレン化カドミウム粒子；コロイド状リン酸化金属粒子；コロイド状金属フェライト粒子；有機または無機層によりコーティングされた上記のいずれかのコロイド状粒子；タンパクまたはペプチド分子；リポソーム；またはポリスチレン・ラテックス・ビーズなどの有機ポリマー・ラテックス粒子などを含んでもよい。コロイド状金粒子が望ましい粒子である。粒子のサイズは、被膜の試験片の有効性に関連する場合がある：粒子は、液体の毛細管現象によりメンブレンに沿って運ばれるに適した十分に小さなサイズを有することが好ましい。

20

【0028】

金コロイドは、G. フレンスの自然物理学1973年、ネーチャー・フィジカル・サイエンス241:20(1973年)に概要が示されている方法などの従来の方法により製造することができる。これとは別の方法としては、米国特許第5,578,577、第5,141,850；第4,775,636；第4,853,335；第4,859,612；第5,079,172；第5,202,267；第5,514,602；第5,616,467；第5,681,775に記される方法を挙げることができる。

【0029】

粒子サイズの選択は、バルクゾル試薬およびその結合、試験片からの粒子の放出の効率と完全性、および反応の速度と完全性などに影響を及ぼす。粒子の表面領域は、結合部分の間のステアリンによる阻害にも影響を与える。

30

【0030】

粒子には、検出を容易にするためのラベルを付することができる。ラベルの実施の形態としては、発光ラベル；染料などの比色ラベル；蛍光ラベル；電気活性剤などの化学ラベル（例：シアン化鉄）；酵素ラベル；放射ラベル；またはラジオ周波数ラベルやその他のラベルが含まれる。試験片内に存在する粒子の数は、粒子のサイズと組成、試験片と被膜試験片の組成、および検定の感度のレベルにより変化する。

【0031】

検体に非特異的な薬剤も検出剤に結合する可能性がある。この薬剤は、目的の検体以外の物質に結合する能力により選択される。例えば、目的の検体がH. Pyloriに対する抗体の場合、検体に非特異的な薬剤は、H. Pyloriに対する抗体内で未発見、またはまれに発見される抗原に対する抗体の可能性がある。上述した結合は、目的の検体以外の物質に特異的か、または同物質に非特異的であってもよい。

40

【0032】

好ましい態様においては、検体に非特異的な薬剤は抗体であり、より好ましくは兔のIgGである。抗体は、モノクローナル抗体、またはポリクローナル抗体である。ここで使用されている「抗体」の用語は、目的の検体に充分結合できる抗体フラグメントをも参照する。また、目的の検体に非特異的な非特異的結合部位を有する合成タンパクも使用可能である。他の態様においては、目的の検体以外の結合基に非特異的に結合するレセプターが使

50

用でき、その逆も可能である。最後に、検体に非特異的な薬剤は、抗原、他の有機分子、または目的の検体に非特異的なタンパクに結合されたハプテンなどである。他の適切な検体に非特異的な薬剤としては、米国特許第5,096,837に記されており、IgG、BSA、他のアルブミン、カゼイン、グロブリン、および免疫グロブリンを挙げることができる。

【0033】

好ましい態様においては、検体に非特異的な薬剤は、制御結合剤を含んでいる。制御結合剤は、目的の検体に特異的に結合される分子以外の分子に特異的に結合するように選択される。この場合、制御結合剤は、下記に示すように制御結合領域内で結合可能である。制御結合剤として有用な物質としては、上記の第1検体結合剤として有用な物質を挙げることができる。好ましい態様では、制御結合剤は、兎のアンチジニトロフェノール（アンチDNP）抗体を含む。制御結合剤の付加的で、かつ有益な特徴には、質量の安定、目的の検体に対する非特異性、試験における再現性と予測可能性、分子サイズ、および制御剤への結合性などを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

適切な第1検体結合剤として上述した物質のうちの1つ、またはそれ以上は、試験片200上の1つ以上の測定領域における第2検体結合剤として使用することができる。測定領域、制御領域、または検体結合領域である。好ましい態様においては、第2検体結合剤は、抗体である目的の検体により認識される抗原である。第2検体結合剤は、抗原かまたは目的の検体（抗体）に特異的な第2抗体の可能性もある。他の好ましい態様においては、目的の検体は抗原である。抗体である第2検体結合剤は、第1検体結合剤との比較で後者も抗体である場合には、検体の異なる抗原確定基に向けられる。これとは別に、検体が同様の抗原確定基の複数のコピーを持つ抗原である場合には、第2検体結合剤が第1検体結合剤と同じ抗原確定基に向けられる。

【0035】

制御結合領域に存在する制御剤は、特異的に制御結合剤と結合して制御結合対を形成する。上述したように、制御剤は、本発明において開示されている制御結合剤と特異的に結合する物質である。本発明による制御結合対の特別な効果は、それらの対が内部制御、すなわち、個別試験片上に存在する検体の比較される測定結果に対する制御ということにある。このため、本発明による制御は、試験片間における変動を較正するために使用することができる。このような較正は、例えば試験片の統計的サンプリングに基づいた外部制御には非実用的である。加えて、異なる試験片のロット間における、および試験毎の変動は、本発明により、制御結合剤および制御剤の使用により最小化することができる。さらに、非特異的結合の影響を低減することができる。これらの較正は、すべて外部的なオフ-試験片制御では達成することが困難である。

【0036】

検定の間に、試料からの検体および検出剤に結合された第1検体結合剤が測定領域内の第2検体結合剤により試験片上で結合される。この結合は、試験片200から発生する信号強度の持続を妨げる化合物の濃度となる。化合物は、抗体、検出剤、および他の検体結合領域および/または制御領域に伴う他の粒子を含む上述した検体および試薬の組み合わせにより形成される。実行中の特定の検定に基づき、制御結合領域が、リニアまたはノンリニアといった適切な動的レンジを獲得するため選択して使用できる。ハイ・アンド・ロー制御の個々の定量値がフィッティングされ、検体結合領域用の定量値を確定する較正パラメータとして使用される標準曲線を与える。一度制御剤の量が（下記反射の濃度などから）定量化されると、上述した量は相対強度（RI）などの、より意味のある測定単位上にマップされる。RI値も、目的の検体の濃度値として割り当てられる。この場合、存在する検体のコピー数や存在する検体の濃度などの意味のある測定単位が標準曲線から読み取られる。最後に、検定結果がプラスであると想定されるカットオフ値を上回るカットオフ値への信号（S/CO）も、RI値から得ることができる。

【0037】

検定の実行中には、測定領域は、試料が試験片に加えられた後に発生する信号に、測定で

10

20

30

40

50

きるほどに影響する化合物の凝縮物を含む。試料中の検体が、検体結合剤および検出剤に結合した検体に非特異的な薬剤を含む成分に結合し、化合物が凝縮した領域を形成させる第2検体結合剤と測定領域内の検出剤とに結合した検体に非特異的な薬剤にさらに結合した場合に、信号が発生する。さらに、測定領域内の化合物は、適用領域260上の検体結合剤の第1母集団と試料内の検体との組み合わせ、および/または検体結合剤の第1母集団と試験片の検定領域250上の第2検体結合剤との組み合わせによっても形成される。検体結合剤の第1母集団についても、適用領域260に対して一度試料が提供されると、制御領域内の制御剤に結合する制御結合剤を含む。

【0038】

検出領域は、1つ以上の測定領域を含む試験片上の領域である。化合物の凝縮に対応する検出領域から発生する信号を検出信号という。ベースラインは、検出信号を除く試験片のいずれかの部分から発生する信号の近似値、または平均値である。好ましい態様においては、上記信号および試験片の検出信号は反射率をベースとする測定である。このように、1つ以上の測定領域は、試験片200の高反射率の、または本質的に白い表面に対する相対的に暗い領域を形成する化合物および合成物を濃縮された量で含む。これとは別の変更例においては、検出信号は、蛍光または放射性物質を使用する化合物などの別の化合物から得られる。このような場合においては、ベースラインの信号が測定領域を含む領域を除く試験片上の類似の信号の平均値を表す。どの変更例においても、リーダ100が有するセンサを使用して、ベースラインに関連する測定領域から発生する信号を検出することができる。

【0039】

さらに後に詳述するように、本発明は、バックグラウンド信号の変動がある場合における試験片の1つ以上の検出領域を横切ってベースラインを決定することにより周知の技術を越えるものである。各検出領域は、ラテラルフロー検定のある一定の結果が自動、または半自動分析装置、または人間による読み取りによって決定できるように位置決めされることが好ましい。一度各検出領域のベースラインが決定されると、測定領域は定量化され、および/またはベースラインに関連して比較される。その後、個々の化合物の凝縮物に対応する測定領域の値は、試料内の抗原を検出するために互いに比較される。

【0040】

好ましい態様においては、試験片200は、ニトロセルロースなどのフィルムを含む本質的に白い反射性のバックグラウンドを有する高い結合性皮膜から形成される。もし存在する場合は、検体は、第1測定領域内の化合物を発生させるために検出剤に結合された第1検体結合剤および検定領域250の検体結合領域内の第2検体結合剤と反応する。化合物は、検定領域250全体の反射強度に影響を与える光吸収化合物である。試料の添加は、適用領域から制御結合領域内の制御剤と結合する検出剤に結合される検定領域250における制御結合剤へと達するのが望ましい。特定の用途においては、試料の添加は、適用領域250から検体結合剤および検出剤に結合し、さらに制御結合領域内の制御剤に結合する検体に非特異的な薬剤を移送させる。この方法において、制御結合領域に対応する測定領域は、それぞれ第2および第3測定領域を形成する光吸収化合物を相対的に既知の量で含んでいる。測定領域の影響を除いた試験片200検出領域の反射面は、好ましい態様のベースラインである。ベースラインに関連し、個々の測定領域の反射強度に基づいて制御および/または検体結合領域から形成された測定領域に対して、値が割り当てられる。好ましい態様においては、ハイ・アンド・ロー制御領域を形成する測定領域の値が、1や3などの定められた値に規格化される。その後、相対強度曲線が、ハイ・アンド・ロー制御の絶対単位値を使用する標準曲線に対し、ハイ・アンド・ロー制御結合領域の値の間でフィッティングされる。次に、検体結合領域の測定領域内の光吸収化合物の凝縮は、ハイ・アンド・ロー制御曲線により定義された相対強度曲線上に反射強度の値を位置決めすることにより定量化される。検定の目標である検体の存在は、検体結合領域の測定領域における検体凝縮値が検定に利用されるカットオフ値を上回ったときに示される。

【0041】

本発明の下では、試料としては、全血、血清、プラズマ、尿、または他の、人間に対して検定を実行する場合に使用される生物学的試料を挙げることができる。本発明は、家畜または食品からの試料や獣医学的試料などの人間以外の試料にも適用可能である。検体は、試験片 200 上の検体、および提供された試料のタイプに部分的に依存する試料から形成された化合物に存在する。

【0042】

好ましい態様の試験片 200 は、3つの検体結合領域および2つの制御結合領域を含む5つの測定領域を提供する。各検体結合領域は、H.Pylori、エイズ、ヘルペス、および肝炎などの疾病に対して検体の存在を示すために利用される。より大きなまたは小さな検体結合領域、または制御結合領域も本発明で考慮することもできる。好ましい態様は、E.Coli やサルモネラ菌などの食物汚染を検出するために利用されてもよい。

10

【0043】

図3は、リーダ100の全コンポーネントを示すブロック図である。好ましい態様のコンピュータ・システムは、メモリ資源310を有するプロセッサ300を含むものとして図示されている。以下により詳細に説明するように、メモリ資源310は、各々が特定の検定に適したパラメータおよびフィールドを有する複数の検定表を記憶する。プロセッサ300は、メモリ資源310からパラメータを受信し、検定の制御および分析のためのアルゴリズムを実行する。プロセッサ300は、キーボード130または他の好適な装置を含む入力装置390からパラメータまたはプロンプトも受信する。出力385がユーザに対して情報または検定の結果の提供を促す。出力385には、ディスプレイ140、プリンタ、または他の音声/画像装置が含まれる。プロセッサは、入力情報を受信するか、またはシリアル・ポート395を通じて出力情報を提供する。シリアル・ポート395は、リーダ100と外部コンピュータと間の情報転送用の赤外ポートを含んでいてもよく、また、ピン・コネクタやモデムなどの他の周知のシリアル・ポートを含んでいてもよい。コンピュータ・システムに提供される情報には、メモリ資源の検定表を再構成するパラメータが含まれる。同情報は、入力装置390、シリアル・ポート395、またはこれらとは別にインサータブル・メモリ・チップなどの交換メモリ・チップを通じて提供される。

20

【0044】

図3に示すように、好ましい態様においては、プロセッサ300のアナログ/デジタル変換器320を通じて第1および第2センサ340および330へのリンクを提供する。アナログ/デジタル変換器320は、光学センサからのアナログ信号をプロセッサ300用に電圧カウントに変換する。これとは別の様態においては、アナログ/デジタル変換器は、蛍光、放射能、または磁束検出信号、または他のセンサにより検出可能な検出信号などの別の検出信号を検出するセンサからの信号を変換する。センサのうちの1つは、カートリッジ210の表面220上の検出可能コード上に含まれる情報を、コンピュータ・システムに入力するために使用される。好ましい態様においては、第1センサおよび第2センサは、試験片200から発生する反射強度の測定用光センサとされる。このように好ましい態様においては、試験片から発生する検出可能な反射率を高める光源350を含んでいてもよい。プロセッサ300は、検定の信頼性および速度を改善するために試料を定められた温度まで温めるヒータ380に接続される。以下に説明するように、プロセッサ300は、検定のための温度および温置時間を制御する。この場合には、検定は、選択された温度および時間だけ温められる。モータ370もプロセッサに接続されており、試験片200および/またはカートリッジ210にわたって第1および第2センサ340および330の走査用の適切な機構を提供する。

30

40

【0045】

図4は、本発明の好ましい態様の詳細を示すリーダ100の正面図である。図4に示すように、カートリッジ容器は、カートリッジ210を試験片200(図2に示す)に付随するコンポーネントへとアクセスできる位置に保持させている。カートリッジ容器120は、また上部プリント配線板480と、左側壁470と、右側壁430とを含んでいる。上部プリント配線板480と側壁470、430は、組み合わされて、検定の性能にも影響

50

する汚染または不要な要素から試験片 200 の検定領域 250 をカバーすると共に、保護している。第 1 光学センサ 420 は、カートリッジ容器 120 の上部プリント回路板から延びていて、試験片 200 の検定領域 250 上に揃えられている。第 1 光学センサ 420 は、検定が開始されると検定領域 250 の反射率を測定する。いずれかの光学センサと共に光源が使用され、試験片 200 を照射する。第 2 光学センサ 410 は、カートリッジ 210 (図 3 に示す) の上面 220 上のバーコード 230 の読み取りのために使用される。図 4 に、好ましい態様における第 1 光学センサ 420 および第 2 光学センサ 410 は、カートリッジ上のバーコード 230 とカートリッジ内に露出する検定領域 250 の間の高さの差を補償するため、互いに縦方向にオフセットされているのが示されている。カートリッジ容器 120 は、下部プリント配線板 460 に搭載され、それらのコンポーネントを、

10

【0046】

図 4 に、第 1 パッド 440 および第 2 パッド 450 が自動開始トリガ 400 を形成するために下部プリント配線板上に配置されているのがさらに示されている。より詳細に後述するように、自動始動トリガ 400 は、コンピュータ・システム 300 (図 3) および付随する回路と接続されて適用領域 260 上に堆積された試料の最初の一滴を検出する。他の効果のうちでも、自動始動トリガ 470 は、試料が適用領域 260 上に堆積されると同時に、接続されたタイマの開始を可能とする従来技術を部分的に改善する。

【0047】

図 5 は、本発明で説明するコンピュータをさらに詳細に示したカートリッジ容器 120 の正面等角図である。図示されているように、カートリッジ容器 120 は、カートリッジ 210 を収容するための前面開口部 570 と、バック・エンド 560 とを含んでいる。カートリッジ 210 用の左右の収容機構 515、525 は、前面開口部 570 からバックエンド 560 にまで達していて、下部プリント配線板 460 に近接している。収容機構は、カートリッジ 210 (図 2 に示す) のフロント・エンド 215 に摩擦によってはめ込まれる寸法とされている。

20

【0048】

カートリッジ容器 120 は、試験片 200 に関連して第 1 光学センサ 420 を運動させるモーション・機構を含むことが好ましい。この目的のため、左右のレール 510、520 は、それぞれ左右の側壁 510 および 520 の上部にそれぞれマウントされ、前面開口部 570 と、バックエンド 560 とによって画成される長手方向へと延ばされている。スレッド 530 は、左側レール 510 上に横向きに搭載され、右側レール 520 へと延びる上部プリント配線板を保持する。第 1 光学センサ 420 および第 2 光学センサ 410 は、スレッド 530 から延びる上部プリント配線板 480 に取り付けられている。モータ 370 は、スレッド 530 に連結されていて、スレッドをレール 510 および 520 に沿って長手方向に導くようにさせている。その結果、スレッド 530 の動作は、上部プリント配線板を移動させて、第 1 光学センサ 420 および第 2 光学センサ 410 もまたカートリッジ容器 120 内で長手方向に移動させる。この配置においては、第 1 光学センサ 420 および第 2 光学センサ 410 は、検定の実行中に挿入された試験片 200 上を移動する。この構成は、試料が適用領域 260 上に堆積された場合に試験片 200 を持続して固定させ、適用領域 260 から検定領域 250 へのラテラルフローを可能とさせている。これとは別に、モータ 370 は、カートリッジ 210 に結合され、センサに対して試験片 200 を移動させる。第 1 光学センサ 420 は、フォト・トランジスタ、またはフォト・ダイオード装置などの単一素子光学センサを通じてコンピュータ・システムと通信するのが好ましい。しかしながら、デジタルカメラ、ダイオード・アレイ、CCD アレイ、または他の感光性画像装置などの複数アレイとされた光学センサも、マイクロプロセッサに演算コストを加えるものの、また本発明において使用することができる。

30

40

【0049】

図 5 には、また試験片 200 の局所的に加熱するための加熱要素 540 を含むカートリッジ容器 120 も示されている。上述したように、検定実行のタイミングおよび信頼性は、

50

検定の最中に試料を加熱することにより大幅に改善することができる。図5の態様が示すように、加熱要素540は、試験片200の局所的な領域に熱を伝えるのに十分な熱伝導特性を有する銅、または金属要素とされている。この場合、加熱要素540は、カートリッジ容器120ではなく、試験片を加熱することで迅速な検定を提供する。このように、加熱要素540は、検定の速度および信頼性を高めつつ、フィールド操作のためのバッテリーの寿命を維持する。

【0050】

加熱要素は、コンピュータ・システムに対し、付随する回路（図示せず）を通じて加熱要素を接続することにより制御される。付随する回路は、加熱要素540の温度を正確に規定するために、温度フィードバック回路、または比例コントローラやPIDコントローラなどの他のセンサを含んでいてもよい。コンピュータ・システムは、加熱要素のスイッチ・オンおよびスイッチ・オフのための正確な温度および温置時間を提供する。この場合、加熱要素540は、特定の検定のための最適な温度および温置時間で動作される。後述するように、特定の検定のための最適温度および温置時間は、コンピュータ・システムのメモリ資源310内に記憶されている検定表により提供される。したがって、好ましい態様の加熱要素540は、広範囲な検定を実行するために、リーダ100の柔軟性を向上させている。

【0051】

図5に、好ましい態様の自動始動トリガ400のさらなる詳細を示す。自動始動トリガ400を含む第1パッド440および第2パッド450は、金属板およびメッシュを含む電気的リード線とすることができる。図示されているように、第1パッド440、第2パッド450は、下部プリント配線板460の同一平面にマウントされている。それぞれのパッドは、コンデンサを形成し、それぞれのパッドがコンデンサ板を形成するようにされているのが好ましい。これとは別の変更例においては、パッドが組み合わされて、試料の堆積時に顕著に変化する検出可能な電界を与えるようにされているのもよい。カートリッジ容器120内へのカートリッジ210の挿入に際しては、検定領域250が加熱要素540に接触するように試験片200が整列される。試験片が整列されると、適用領域260が第1パッド440および第2パッド450に接近する。試験片200の整列は、符号580に対応する領域により図示されている。静電容量または電界が試料を堆積させることにより影響を受けるように、パッドは試験片200に関連するいかなる場所にも位置決め可能なため、別の変更例では、第1パッド、第2パッド440、450が下部プリント配線板460から離れるように移動することを可能とする。同様に、パッドの配列は、非平面または垂直とされているのもよく、上述した別の位置においても試料を堆積させることにより影響を受ける電界を発生し続けるようにされているのもよい。

【0052】

図6は、好ましい態様の自動始動トリガ400の詳細を示すブロック図である。第1パッド440および第2パッド450は、試料が試験片200の適用領域260上に堆積された場合の検出用に電位的に接続されるように、下部プリント配線板460（図4）上に整列される。自動始動トリガは、センサ・アウトプット・ライン640を通じてコンピュータ・システムと接続される。トリガ400からの信号は、コンピュータ・システムへの受信に先立って増幅される。図5の好ましい態様に示すように、試験片200は、試験片200の中央線上で整列される第1パッド440および第2パッド450の一部分の上側で整列される（図5に示す）。試験片200は、第1パッド440および第2パッド450により形成されたコンデンサ間に、誘電層の一部を形成させるために、十分に接近して配置されている。これとは別に、第1パッド440および第2パッド450は、試験片200の底部部分に隣接していてもよい。この構成においては、第1パッド440および第2パッド450は、センシング・パッド上の電圧のランプ・アップの原因となる電流源610に接続されている。スイッチ620は、センシング・パッド440および450の定期的な放電が可能になるように電流源610に接続されている。第1パッド440および第2パッド450の電圧は、第1センシング・パッド440と、第2センシング・パッド4

10

20

30

40

50

40 との間の容量に関連する平均値のこぎり歯波形の信号を送出する。ロー・パス・フィルタ 630 を接続して、センシング・パッド 440、450 の電圧の平均値を生成させることもできる。試料が堆積される前には、適用領域 260 は乾燥しており、試験片 260 により部分的に形成される誘電定数は低い。試料が適用領域 260 に塗布されると、誘電定数は著しく増加し、センシング・プレート間の静電容量が変化する原因となる。コンピュータ・システムによって実行されるソフトウェア・アルゴリズムは、その後静電容量の曲線におけるしきい値変化に基づいて試料の存在を検出するための第 1 パッド 440 および第 2 パッド 450 を横切る静電容量と、時間との間の曲線を比較するために使用される。これとは別の変更例では、試料を堆積することで電氣的リード線の間の電界の変化を誘発することもできる。この場合、自動始動トリガ 400 が、試験片 200 の適用領域 260 への試料を加える際に、第 1 パッド 440 および第 2 パッド 450 の静電容量の変化を検出する。一度試料が自動始動トリガ 400 によって検出されると、コンピュータ・システムは、検定の時間計測を開始する。検定の時間計測は、試料が堆積された直後のセンサおよびプロセッサによる検定の分析を可能にする。このように、リーダ 100 は、試験片 200 の最終分析が行われる瞬間の誤った時間計測による不正確さを防ぐことにより、周知の技術を超える効果を提供することができる。

10

【0053】

パッド 440、450 の静電容量の変化を検出するためには幾つか別の方法がある。例えば、第 1 パッド 440 および第 2 パッド 450 は、インディユーサ - コンデンサ (「LC」) 回路のコンデンサ要素を形成するために使用することができる。LC 回路は、発振器に接続され、付随する回路は、流体試料が適用領域 260 に加えられた場合に静電容量の変化を感知するために利用される。

20

【0054】

本発明の別の態様においては、自動始動トリガが本発明のリーダ 100' に接続、またはこのリーダ内に含まれていて、試験片上に試料を堆積させることにより発生する物理的变化を検出するようにすることもできる。例えば、センサをプロセッサに接続して、試験片 200 または試験片上に堆積される試料の表面張力の変化を検出させることもできる。または、センサを試験片に結合させて、試料決定の前後で試験片の導電率を決定することもできる。このようなセンサは、試験片 200 へ試料を堆積させる前、またはその後の適用領域 250 の一端の電圧ポテンシャルの利用および適用領域の他端の電流または電圧の決定も行う。Zweig に対する米国特許第 5,554,531 号およびアレンに対する米国特許第 5,580,794 号など、従来技術における自動始動トリガの他の変更例は、いずれも本文中で共に参照として含めることができる。

30

【0055】

好ましい態様においては、自動始動トリガ 400 は、センサパッド 440、450 に共用されている誘電層または電界の変化により影響を受け、連続波形を発生させる。例えば、カートリッジ 210 の挿入は、センサ・パッド間の誘電層または電界が、結果として得られた波形に対して試料の存在を誤って示すのに十分なだけの変化を与えるようにさせている。このため、好ましい態様においては、カートリッジ 210 の挿入後の時間的ディレイまでの自動始動トリガ 400 によるプロセッサへの信号送出を防止する機構も含まれる。好ましい態様においては、上記機構には、カートリッジ 210 の挿入時にコンピュータ・システムに信号を送出するカートリッジ容器 120 内に搭載された赤外センサを含んでいる。プロセッサ 300 は、プログラミングされるか、または資源と共に提供されて、自動始動トリガがカートリッジ 210 の挿入後の時間的ディレイの期間に対する静電容量変化がプロセッサへと信号を送ってしまうのを防止している。時間的ディレイは、カートリッジの挿入後にユーザが試料を堆積させるのに必要な最小時間よりも短くされていることが好ましい。このようにすることで、カートリッジの挿入によりプロセッサが検定用のタイマを誤って開始するように信号を送ることがない。むしろ、時間的ディレイは、試料が堆積されるまでは、検定用のタイマに信号が送られないように保証するものである。

40

【0056】

50

上述したように、リーダ 1 0 0 には、プロセッサ 3 0 0 および検定の制御や分析のためのパラメータおよび情報を保持するメモリ資源 3 1 0 などの資源が含まれている。メモリ資源 3 1 0 に記憶されたパラメータおよびフィールドは、検定の結果を分析および判断するアルゴリズム実行用のフィールドを含む。フィールドおよびパラメータは、実行中の特定の検定に従って選択された検定表内でグルーピングされる。この方法により、検定表は、各検定を正確に分析するためのフィールドおよび検定を含む他にも、個別検定の分析のためのフィールドおよびパラメータのいかなる組み合わせでも暗号化する。検定表は、検定用の 1 つ以上の更新パラメータを提供することもできるし、また新たな検定用の付加的検定表を含むように構成することができる。検定表は、入力装置 3 9 0 と、シリアル・ポート 3 9 5 と、交換可能メモリ資源 3 1 0 との組み合わせにより再構成することができる。このようにして、検定表は、カートリッジ 2 1 0 上のバーコードを通じての単一要素の変更や、完全に新しい検定表のアップローディングを含む多くの方法により再構成することができる。好ましい態様においては、メモリ資源としては、リーダ 1 0 0 のコンパートメント内または表面上に簡単に脱着できる Dallas Buttons がメモリ・リソースとして採用されている。

10

【 0 0 5 7 】

より詳細には、好ましい態様のメモリ資源 3 1 0 には、検定表内のフィールドとして下記パラメータが含まれる：

ZONELOCATION：このフィールドは、試験片 2 0 0 上の測定領域の場所または相対位置を示す。このフィールドは、15 ビットであることが望ましく、うち 3 ビットが特定の測定領域を識別する。測定領域は、検体結合領域または制御結合領域に対応するように選択されるので、それぞれの領域を相互に試験片 2 0 0 上のいずれかに位置決めすることを可能とする。好ましい態様においては、3 つの検体結合領域および 2 つの制御結合領域を含む試験片上の 5 つの測定領域を含んでいる。制御結合領域は、ハイ・アンド・ロー制御であり、各検体結合領域には、1 つ以上の検定用の検体が含まれる。リーダの制御結合領域および検体結合領域用の測定領域の位置を選択可能とする能力は、ラテラルフローの間に上流測定領域の存在が下流測定領域の化学的な同一性に影響を与えるので、特に効果的である。したがって、制御結合領域および検体結合領域の相対位置は、各検定間で相違する。好ましい態様においては、制御および検体結合領域が、特定検定用の試験片 2 0 0 上のそれらの最適な位置に位置決めされるのを保証する柔軟性を与える。

20

30

【 0 0 5 8 】

HIGHCONTROL / LOWCONTROL：これらのフィールドは、ハイ・アンド・ロー制御結合領域から生成する検出信号の相対値を特定する。これらのフィールドからの値は、検定表からアルゴリズムに割り当てられる。

【 0 0 5 9 】

ASSAYID：検定に利用される特定の検定表は、このフィールドにより指定される。このフィールドは、試験片 2 0 0 を搬送するカートリッジ 2 1 0 上のバーコードから特定されることが好ましい。

【 0 0 6 0 】

MAXCONTROLRAT / MINCONTROLRAT：これらのフィールドは、高および低制御結合領域に対応する測定領域間の最大および最小比率を特定する。

40

【 0 0 6 1 】

METHODSIZE：このフィールドは、検定の結果を判断する方法および検定内で使用される試料のサイズを決定する。プロセッサ 3 0 0 は、相対強度曲線を使用して内部的に検定の結果を決定することが好ましい。検定表に記録、または入力されたこのフィールドの値に基づいて、上述した結果は、信号カットオフ値、標準値、または相対強度曲線を使用するユーザに対して表示される。標準または相対強度曲線により、検体結合領域の測定領域から発生する検出信号が曲線から定量化され、その後カットオフ値と比較されて陽性と読み取るためにに十分な検体が存在しているかを確定する。検体結合領域の測定領域から発生する検出信号は、カットオフ値により除算されて、信号カットオフ値を確定する。所定の検

50

定の判断のための方法を選択、または予め決定する機能は、リーダ１００によりユーザに提供される柔軟性をさらに強化する。

【００６２】

KINITICSTARTTIME：このフィールドは、試料が加えられてから１回目の読み取りまでの時間間隔の特定に使用される。

【００６３】

ASSEYTIME：このフィールドは、合計検定時間を秒単位で特定する。

【００６４】

ASSAYTEMP：このフィールドは、所定の検定を行うために必要な温度を特定する。

【００６５】

LOWCONTROLMINDR / LOWCONTROLMAXDR：これらのフィールドは、定量的に最小および最大制御値を特定する。好ましい態様では、これらフィールドは、下記に詳細を示すように、反射濃度（DR）によって表現される。低制御が下記LOWCONTROLMINDRまたは上記LOWCONTROLMAXDRである場合には、エラーとされる。

【００６６】

CUTOFFRATIO：このフィールドは、与えられた検体結合領域の測定領域がプラスかマイナスかを決定するために使用される。このフィールドは、研究室内の実験に基づいて定められた値として、検定に提供される。好ましい態様においては、このフィールドは、検定表に記録されているフィールドの値に対する乗算ファクタを与えるバーコードにより変更される。そして、バーコードの変更はカットオフ値を変更する。このように、検定は厳格なカットオフ値に限定されず、むしろアルゴリズムに対する可変入力としてのカットオフ値を提供する。この機能は、必要に応じたカットオフ値の変更を可能にする。

【００６７】

プロセッサ３００は、メモリ資源の検定表を使用し、同時に検定の結果を正確に分析および判断するアルゴリズムを実行するため、入力装置３９０および／またはシリアル・ポート３９５を通じて入力されたパラメータおよびフィールドも使用する。上述のプロセッサは、第２光学センサ４１０経由でバーコード２３０からのアルゴリズムを実行させるためのプロンプトまたは入力情報も受信する。

【００６８】

図７に、ラテラルフロー検定の結果の判断により、プロセッサ３００が実行する好ましいアルゴリズムを示す。本発明のアルゴリズムは、ベースラインを生成し、ベースラインに関連する測定領域を定量化し、制御結合領域および検体結合領域に対応する測定領域を比較することによりラテラルフロー検定の結果を判断する。ベースラインは、あたかも測定領域が存在していないかのように生成されて、試験片２００の信号を近似する。好ましい状態に対して最も正確な結果を得るために、ベースラインは、検定が実行された後に試験片２００の反射率を近似する。しかしながら、実際の検定後の試験片２００のベースラインは、試験片にわたり一定ではない。むしろ、幾つかの要因により不均一、またはむらのあるベースラインが形成される。例えば、試験片から生成される反射率の測定により検定を実行している場合には、ベースラインの反射率は、（１）試験片の長さに沿って、湿った領域および乾燥した領域のパッチを作成する試料により作成された波面；（２）測定領域間の光吸収粒子を形成させる非特異的結合；（３）ニトロセルロース層内の歪；および（４）カートリッジ２１０内にフラットな試験片２００を導入する際の製造上の問題により、影響を受ける。なお、全血が試料として使用される場合には、ベースライン反射は赤血球またはヘモグロビンからの影響を受ける。

【００６９】

周知の技術により提供される幾つかの態様においては、これらの問題は、乾燥した試験片からベースラインを生成するか測定領域を評価するための計算に既知の定数としてベースラインを入力することにより回避することができた。しかしながら、周知の技術により決定されたこれらのベースラインの近似は、近似が検定実行後の試験片からのものではないために、精度に欠ける。このように、周知の技術で検定の判断のために取り入れられたベ

10

20

30

40

50

ースラインでは、試験片の反射率を実際に変更し、それにより検定の結果に影響するリップルなどに対する対処ができない。同様に、周知の技術では、試料が試験片上に堆積された後に形成される化合物を含む測定領域に対処できないものである。

【0070】

他の効果の中でも、本発明は、検定実行後に試験片200からのベースラインを近似することにより、周知の技術を部分的に改善することができる。得られる近似は、測定領域の評価および測定領域の互いの比較に対して大幅に精度を向上させる。好ましい態様においては、アルゴリズムが、試験片のバックグラウンドに関連して試験片の反射率の強度が可変な検出領域内の比較的フラットなベースラインを近似することによって、ベースラインを生成する。特に、検出領域は、濃縮された量の光吸収化合物を含む制御結合領域および/または検体結合領域に対応する測定領域を含んでいる。その後、アルゴリズムは、ベースラインを使用してベースラインに対して測定領域を定量化または評価し、その後各測定領域の値を比較して疾病の存在を決定する。好ましい態様では、ベースラインを使用して測定領域の反射濃度(DR)を確定することにより測定領域が定量化される。または、試験片の残から発生した検出信号に対して測定領域から発生した検出信号を比較する式、または関数を通じて測定領域が定量化される。測定領域は、ベースラインに関連して定性的に評価されるか、検定の結果を決定するためにベースラインを使用してマップされる。

10

【0071】

アルゴリズムのステップ700においては、第1光学センサ420が試験片200を走査または観察し、試験片の反射率の強度に対応する生データRAWのアレイを判断する。本発明の別の態様においては、蛍光または放射能などの検出信号を検出するセンサが与えられてもよい。いずれの場合も、アレイRAWは、特定の変更例ではセンサに接続されて、別の検出信号強度を反映する、アナログ/デジタル変換機の電圧カウントを指示してもよい。試験片200からの反射率を測定する好ましい態様の下で良好に実行された検定においては、より大量の光吸収粒子が凝集することにより、ハイ制御領域の測定領域は、ロー制御領域よりも比較的暗い、すなわち反射強度が低くなる。試料が複数の検体を含んでいることに対応して、検体結合領域において1つ以上の測定領域が存在することもある。このように、検体結合領域の暗さまたは反射強度は、可変な測定領域である。アレイRAWは、測定領域の反射率を含む試験片から生成する反射強度を記録する。配列RAWは、次に配列RAWの移動平均を表すロー・パスフィルタによりフィルタされる。フィルタされたデータは、配列FILTに保持される。

20

30

【0072】

ステップ720は、2値状態をFILTの個別要素に割り当てるブール演算を表す。好ましい態様においては、ブール演算は、個別の配列要素の近似を、平均的な白色反射率に近づけるように設計されている。ブール演算により割り当てられた状態が「真」である場合、FILTの個別要素は「ホワイト」とされる。本発明の開示の目的においては、「ホワイト」は、試験片用の平均的な白色のしきい値の近似値の範囲内に収まる要素として参照される。ブール演算が「偽」の場合は、FILTの個別要素は「ダーク」である。「ダーク」の用語は、白くない要素、または上記のブール条件の下での偽を示す。2値状態をFILTの要素に割り当てるために、多くの演算が本発明において使用することができる。例えば、ブール演算は、隣接するポイントまたはポイントの選択されたブロックの反射強度間の実質的变化を反映する。

40

【0073】

好ましい態様においては、ブール演算は、図7aの回路725に示すダイオード・レジスタ・コンデンサを含むノンリニア減衰回路をモデルとする。コンデンサ上の充電電圧は、下記等式をモデルとする：

充電コンデンサの場合；

【0074】

【数1】

$$(1) \quad V_{out,i+1} = (V_{out} + V_{in})_i / 2$$

および、減衰コンデンサの場合；

【 0 0 7 5 】

【 数 2 】

$$(2) \quad V_{out,i+1} = V_{out,i} - V_{out,i} * (1/DF)$$

上記式中、DFは指数、またはより高次の減衰ファクタを表す。DFの値は、実際の試験片内で観察されるリップルまたは他の欠陥の度合いに整合するように選択されるのが望ましい。DFの大きな値は、リップルの少ない「良好な」試験片に適しており、小さな信号の最適な検出を提供する。DFの小さな値は、ベースラインからの小さな信号を識別する能力の低下の代償となる、より大きな不都合を排除させることになる。このモデルでは、 V_{in} はFILTにより提供され、アレイNONLは V_{out} を記憶する。好ましい態様下では、上記式(1)が真の場合、FILTの要素はCHG内で「ホワイト」状態に指定され、NONLの決定にあたって上記式(1)が適用される。上記式(1)が偽であり続ける場合は、FILTの要素はCHG内で「ダーク」状態として指定され、NONLの決定にあたって上記式(2)が適用される。一度CHGアレイおよびNONLアレイが決定されると、ベースラインを表すアレイBASEが定式化される。最初に、BASEがステップ730でゼロに設定される。

【 0 0 7 6 】

サブルーチン800は、FILT、CHG、およびNONLに記憶された情報に基づき、試験片上の検出領域のためにベースライン近似値を生成する。最初のステップ810は、BASEに関連してFILTの導関数を計算し、その値を配列DERIV1に記録する。次のステップ820は、BASEに関連してDERIV1の導関数を計算し、その値を配列DERIV2に記録する。ステップ830においては、すべての極大値および極小値は、DERIV1により決定され、アレイMAXIMに記録される。MAXIMの要素は、ローカル最大値/最小値またはアレイ要素FILTに対応する測定領域へのエンド・ポイントとされる。なお、CHG、DERIV1およびDERIV2の個別要素は、FILTの同様の要素に対応する。

【 0 0 7 7 】

その後アルゴリズムは、ステップ840において、試験片上に存在する各測定領域への開始ポイントを識別する。好ましい態様のステップ845は、MAXIMの要素がCHGが「ホワイト」から「ダーク」に変化する場合、または「ホワイト」から「ダーク」に切り替わる位置にある場合に、MAXIMの要素が測定領域に対する開始ポイントである場合以外を示している。この基準は、ローカル極大値または極小値ではなく、極大値が測定領域への開始ポイントであることを保証するものである。DFを適切に選択することにより、ほとんどのローカル極大値および極小値がFILTから除外される。一度開始ポイントが発見されると、ステップ850は、先ずCHGが状態を「ダーク」から「ホワイト」に変化させる際、MAXIMの要素を識別することにより測定領域の終了ポイントを探す。その後アルゴリズムは、測定領域のエンド・ポイントである「ホワイト」状態にある後続ポイント決定の基準を採用する。この基準には、第1のしきい値および第2導関数のしきい値がステップ850内で見出されたポイントに続くMAXIMの要素において見出されたか否かを判断するステップ860および870を含む。第1および第2導関数のしきい値は、定められた定数として採用される。

【 0 0 7 8 】

一度測定領域へのエンド・ポイントが見出されると、ステップ880内のアルゴリズムが測定領域の開始ポイントと、終了ポイントと間を補間する。この補間は、開始および終了ポイント間のベースラインを近似する直線または他の他の関数により、上記の2つのポイントを連結することにより行われる。このアルゴリズムは、測定領域を超えてポイントを囲む検出領域内のベースラインも補間する。検出領域内への補間は、測定領域外の極大値

10

20

30

40

50

および極小値のそれぞれを連結することにより行われる。すべての補間領域は、その後 B A S E に記録される。

【 0 0 7 9 】

好ましい態様においては、試験片 2 0 0 上に 2 つから 5 つの範囲の領域が存在する。ステップ 8 8 5 において、アルゴリズムは、F I L T 内の全データがすべての測定領域が位置決めされたか否かをチェックして、すべての測定領域が位置決めされたことを保証する。追加するポイントがある場合は、アルゴリズムは、ステップ 8 5 0 に戻って試験片 2 0 0 上に追加する測定領域があるか否かを判断する。F I L T のすべての値がチェックされると、ステップ 8 9 0 は、B A S E および N O N L の 2 つの行列の対応する要素を比較する場合に、最大 B A S E を N O N L と共に実行し、B A S E は 2 つの要素のうちの大きい方を受け取る。このステップは、サブルーチン 8 0 0 により生成されるベースラインへのもう一つの近似として機能する。

10

【 0 0 8 0 】

ベースラインの近似値は、後続ループ内の B A S E が「 0 」以外の試験片の平均ベースラインの近似値である場合を除き、ステップ 8 1 0 から 8 9 0 を再び繰り返すことによって改善される。平均的なベースラインの値を有する B A S E に関連して D E R I V 1 および D E R I V 2 が計算される場合に、ベースラインの第 2 近似値が相違する。結果としてのベースラインは、試験片に対する平均ベースラインのよりスムーズな近似値である。ベースラインの確定のためのサブルーチンは何度も繰り返されるが、2 度の繰り返しの後では有効な改善は得られない。

20

【 0 0 8 1 】

一度ベースラインが生成されると、アルゴリズムは、F I L T および B A S E を使用して試験片の反射強度を決定するために処理を続行する。ステップ 9 1 0 において、反射強度は、下記式によって表される D R を決定するにより計算される：

【 0 0 8 2 】

【 数 3 】

$$DR = \log [(FILT-BLACK)/(BASE-BLACK)]$$

B L A C K は、カートリッジ容器内のライトが消灯された場合の試験片の反射に対応する定数のアレイである。好ましい態様においては D R は、極大値のそれぞれのペアの間の極小値に対してのみ計算される。この処理は、リーダのフィールド使用のための小規模のプロセッサの使用を可能とする。また、F I L T の全要素の D R は、より高性能のプロセッサによって決定することもできる。本発明の変更例においては、検出信号およびベースラインの強度間の相違は、異なる式および基準を用いて評価することもできる。上記式は、反射率ベースの検定に対して適用される。

30

【 0 0 8 3 】

ステップ 9 2 0 においては、各確定測定領域用の D R は、検定表に記録された選択された限界に対してチェックされる。このステップには、HIGH CONTROL と LOW CONTROL、MAX CONTROL RAT と MIN CONTROL RAT、および他の検定内エラーを示すパラメータが含まれる。測定領域間の分離も、好ましい態様内で検定表に MIN BAND SPACING および max band spacing として保持されている、予め選択された間隔に一致していることがチェックされる。

40

【 0 0 8 4 】

正規な測定領域がステップ 9 2 5 内で検出され、ステップ 9 3 0 において異なるシーケンスとして記録される。一度すべての有効測定領域が記録されると、アルゴリズムは、ステップ 9 4 0 においてシーケンス内におけるギャップをチェックする。ギャップが発見される場合としては、例えば検定がマイナスである場合など、試料が抗原を含んでいない場合を挙げることができる。ステップ 9 4 5 においてギャップが発見されると、そのギャップは、ステップ 9 5 0 で測定領域のテーブルに挿入または追加される。アルゴリズムは、検出された測定領域の数と、ギャップとが、一度リーダ 1 0 0 への入力期待する測定領域の数と整合すると、ステップ 9 6 0 において停止される。それ以外は、ステップ 9 1 0 ~

50

960を反復する。

【0085】

図8に、ベースラインの生成およびベースラインに関連した制御および検体結合領域のための測定領域の評価の詳細を示す、好ましい態様のアルゴリズムによって生成される値のグラフを示す。曲線Aは、FILTから導出され、A/D変換器から検出された電圧カウントによる試験片の定量化された表現となっている。曲線Aの電圧カウントは、試験片から発生する反射強度を表すが、これとは別の態様においては、電圧カウントは、試験片から発生するいかなる検出信号の強度を示している。好ましい態様においては、より輝度または反射率が高い表面は、図8に示すグラフにおいてより高いカウントを生成する。領域Iにおいては、曲線Aは、第1光学センサ420が試験片200から離れていることを示す。領域IIにおいては、光学センサは、露出された試験片200およびカートリッジ110のエッジにより形成されたシャドー領域を走査する。シャドー領域は、プロセッサにより、第1光学センサ420の制御および/または検体結合領域用の測定領域の位置との同期に使用される。DERIVの値は、反射がないためシャドー領域内では概ね大きくなる。一度曲線Aの導函数がシャドー領域の勾配に対応する定められたしきい値を超えると判断されると、その後、光学センサの位置が試験片200の開始としてマークされる。

10

【0086】

曲線Aの領域IIIには、試験片200上の測定領域Z1が含まれる。このアルゴリズムは、測定領域Z1の開始ポイントMx11および終了ポイントMx12を検出する。それぞれの開始ポイントおよび終了ポイントは、領域IIIに含まれ、測定領域Z1のすぐ外側にあり、測定領域の反射が平均バックグラウンド反射と大幅に異なる。曲線Aにより示されているように、開始ポイントMx11は、「ホワイト」状態から「ダーク」状態に変化する曲線Aにおける後に続く曲線A上の極大値である。上述したように、状態の変化はCHGに記録される。極小値Mi11は、開始ポイントMx11と、終了ポイントMx11との間のポイントであり、最低カウントの最小反射の測定領域の領域を表す。極大値Mx12は、状態が「ダーク」から「ホワイト」へと変化する曲線Aを伴い、図7のアルゴリズムのステップ860および870のしきい値試験に適合する。曲線Bは、曲線Aをさらに定量化するために、好ましい態様のアルゴリズムから生成されたベースラインを示す。ベースラインは、測定領域Z1の外側の曲線Aのフィルタされたポイントに適合する。測定領域Z1内では、関数が開始ポイントMx11と、終了ポイントMx12とを連結してベースラインを形成する。この関数は、他の関数が使用されている場合でも、2つのポイントの間の直線とすることが好ましい。

20

30

【0087】

領域IVおよびVは、測定領域Z2およびZ3を生じる。測定領域Z1と同様に、曲線Bにより表されるベースラインは、測定領域Z2およびZ3それぞれの開始ポイントMx21、Mx31と、終了ポイントMx22、Mx32との間を補間する。同様に、各測定領域Z2およびZ3は、最小反射特性の測定領域それぞれの領域を示す、極小値Mi22、Mi33を含んでいる。

【0088】

図8に示すように、測定領域Z1とZ2とは、試験片上のハイ・アンドロー制御結合領域に対応し、測定領域Z3は、検体結合領域に対応する。検定実行および結果分析における柔軟性を提供するために、好ましい態様では、メモリ資源310内に記憶された検定表と共に利用することができる。特に、特定領域の位置がZONELOCATIONにより制御され、測定領域Z1またはZ2が検体結合領域を選択的に表すようにさせることができる。測定領域Z1およびZ2の値は、HIGHCONTROLおよびLOWCONTROLにより制御される。フィールドSPACINGは、測定領域の間の相対距離を提供するために使用することができる。

40

【0089】

曲線Cは、曲線Bに関連して定量化される曲線Aを表す。好ましい態様においては、FILTに対応する曲線AおよびBASEに対応する曲線Bの値を使用して測定領域内でDRを近似することにより曲線Cが決定される。それぞれの測定領域のDRは、各測定領域の

50

極小値のDRを決定することにより決定される。または、曲線Aで表されるFILTの各要素用のDRは、曲線BおよびBASEに関連して決定される。出力は、相対強度曲線により表される。図8において、測定領域Z1/Z2により表されるハイ・アンド・ロー制御用の値の比は、約3である。検体結合領域を表す測定領域Z3の値は、測定領域Z1およびZ2用の値に相対して決定される。この方法において、それぞれの測定領域の値は、RIにより決定することができる。

【0090】

好ましい状態においては、検体結合領域を表す測定領域Z3の値がカットオフ値より大きい場合は、リーダ100がユーザに対して「陽性」の結果を与える。カットオフ値は、バーコードまたは他の入力装置内に入力された関数により、CUTOFRATIOを乗じることで検定間に変更することができる。

10

【0091】

上述した説明により、好ましい状態のアルゴリズムには、(1)図7aに示すアナログ・ダイオードRC組み合わせなどのブール関数のデジタル利用に基づいたピーク検出器と；(2)試験片200から発生した信号の強度を記録する生データから情報を導出する場合の第1導関数および第2導関数からの情報を使用したノンリニア補間と；(3)さらなる信頼性のためのステップ(2)の反復とを含むことができる。

【0092】

好ましい状態においては上記した方法を使用することができるが、他の方法も、検定の実行下にある、または実行された試験片にわたるベースラインを生成することが可能である。概ね、後述する他の方法の効果は、上記した方法よりも少なく、後述する方法は、付加的演算コストを必要とし、精度に欠け、適用性や多様性に制約を受けることになる。試験片にわたる最初の方向の検出信号の値を評価するために、ピーク検出器を対称的に利用し、その後試験片を横切る最初の方向とは反対方向の検出信号の値を評価するため再度使用する場合には、上述した他の方法は、試験片200からの検出信号を表すデータの極大値/極小値を検出するためのピーク検出器の利用を含むことができる。このようなフィルタは、検出信号の値を表すデータが試験片200の検定領域のフロントおよびバックエンドに対して対称とされる場合に、より適切である。CHGなどのアレイに記録されているブール値は、明/暗変換のしきい値を明確にするため、第1導関数のしきい値と第2導関数のしきい値との使用を必要とする非対称性に欠けているので、上述したピーク検出器は、CHGといったアレイをもはや必要としない。対称フィルタへの変更は、ノンリニア補間の幾つかのステップを省略し、かつ演算上の複雑さの多少の増加という代償を伴うものの、同様な結果を得ることができる。

20

30

【0093】

用途において、本願に説明されているように「アナログ」回路を必要としない他の幾つかのクラスのフィルタも可能である。なお、「極大値」ではなくピーク検出器からの「ピーク」に基づいた補間ステップも可能である。このような補間は、データの概ねの傾向が立上がりまたは立下りである場合には、ベースラインを過大評価し、このためDRも過大評価することとなるので、サブオプションである。しかしながら、このような方法の1つの効果は、完全に導関数の使用を回避できることである。

40

【0094】

さらに、ベースラインを生成する上述した方法を使用する好ましい状態に対する他の変更例には、ピーク間のギャップがベースラインに戻らない場合といった、ピーク対を検出するために過大なバンド幅が得られた場合には、ピーク最大値を使用することもできる。このステップは、取り込まれる第1導関数からの極大値テーブルを与えることにより利用することができる。

【0095】

本発明の好ましい状態に関する上述した記述は、図示および説明の目的で与えられたものである。本発明は、開示されている正確な形態へと、排他的に限定することを意図するものではない。明らかに、多くの修正例および変更例は、当業者には十分に理解可能である

50

う。本発明およびその実的な適用の原理を明解に説明するために、態様を順をおって選択し記述することで、当業者は、様々な態様において、かつ意図する特定の使用に適合する種々の態様および種々の修正を伴う本発明を理解可能である。本発明の範囲は、下記請求項および均等範囲により定義することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の原理に基づくリーダの等角図。

【図 2】 好ましい態様の試験片を有するカートリッジの等角図。

【図 3】 本発明の好ましい態様のブロック図。

【図 4】 好ましい態様のリーダの正面図。

【図 5】 好ましい態様のリーダの正面等角図。

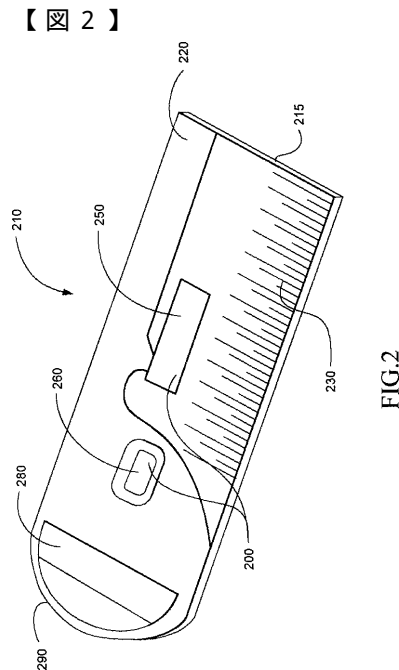
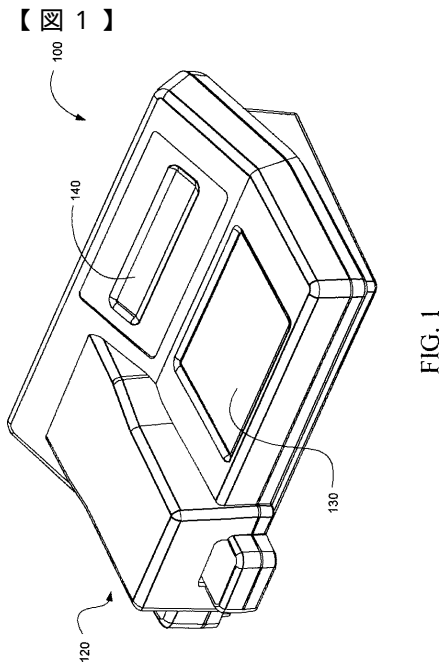
【図 6】 本発明と共に与えられる自動始動トリガのブロック図。

【図 7】 検定結果の分析のための好ましい態様により実行されるアルゴリズムのフローチャート。

【図 7 A】 好ましい態様のアルゴリズムで使用されるモデルの略図。

【図 8】 本発明により得られる結果の例示的なデータのグラフ。

10



【 図 4 】

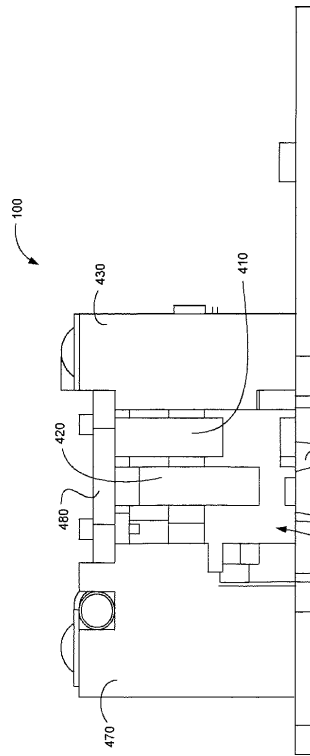


FIG. 4

【 図 6 】

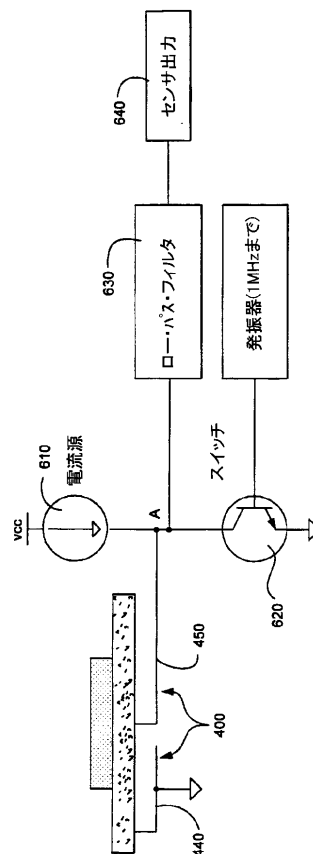


FIG. 6

【図 7 A】

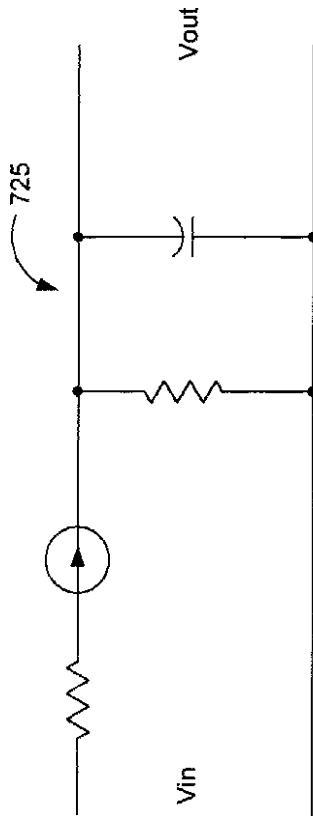


FIG. 7A

【図 7 B】

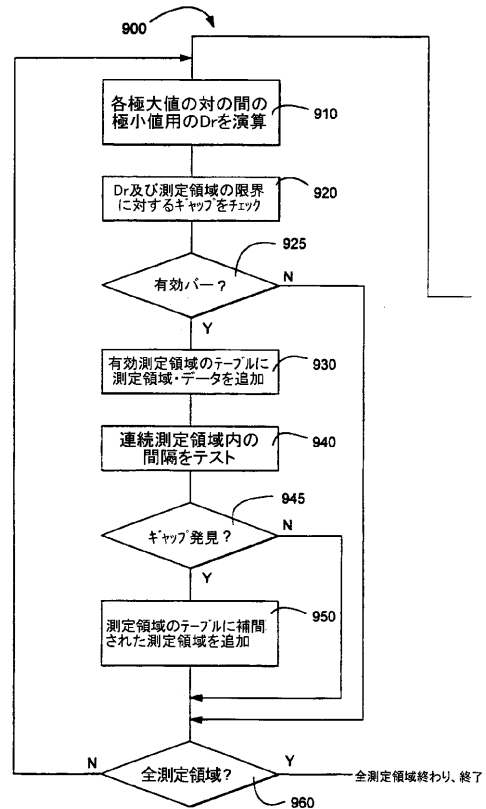


FIG. 7B

【図 7 C】

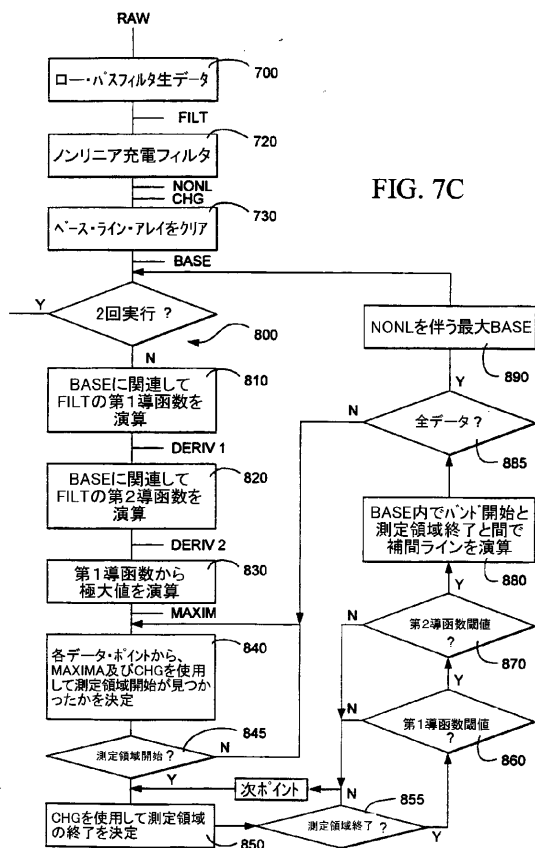


FIG. 7C

【図 8】

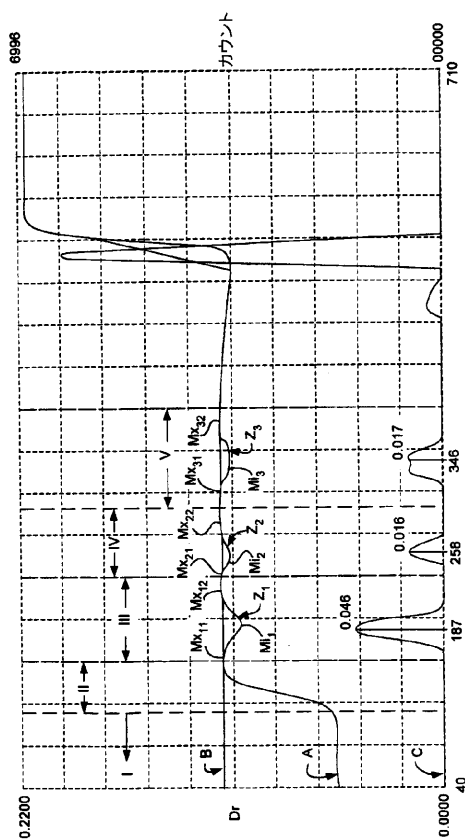


FIG. 8

フロントページの続き

- (74)代理人 100096194
弁理士 竹内 英人
- (74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 ポリト アラン ジェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 2 6 ダンヴィル レッド パイン コート 1 7 7
- (72)発明者 サイヤー リチャード エム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 0 7 アラモ ゲアリーデール コート 1 1 2
- (72)発明者 ディネロ ロバート ケイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 4 2 ヘイワード エル ポータル ドライヴ 2 7
9 5 4
- (72)発明者 シエラ ジョージ エイチ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 1 8 コンコルド プルマン コート 9 4 6
- (72)発明者 ニクソン デニス
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 0 3 0 5 4 メリマック ハッチンソン ロード 1 9
- (72)発明者 フィリップス アラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 4 ロス アルトス ボーダー ロード 1 0 1 5
- (72)発明者 ニューバース スチュアート
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 0 マウンテン ヴュー ロラ レーン 6 7 8

審査官 松本 征二

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 1 3 2 7 3 4 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 3 5 8 1 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 0 0 9 6 2 0 (W O , A 1)
特表平 0 8 - 5 0 8 0 9 4 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 1 0 7 7 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 33/53