

(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  
2018年6月14日(14.06.2018)



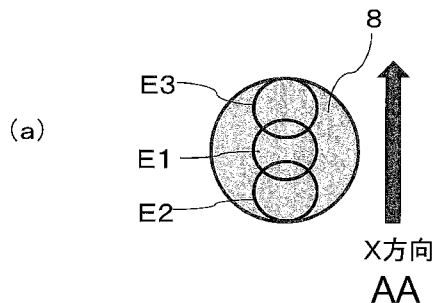
(10) 国際公開番号  
**WO 2018/105607 A1**

- (51) 国際特許分類:  
G01N 21/64 (2006.01) G01N 21/17 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/043635
- (22) 国際出願日: 2017年12月5日(05.12.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2016-239297 2016年12月9日(09.12.2016) JP
- (71) 出願人: コニカミノルタ株式会社 (KONICA MINOLTA, INC.) [JP/JP]; 〒1007015 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 青木 洋一 (AOKI Youichi); 〒1007015 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 コニカミノルタ株式会社内 Tokyo (JP). 野田 哲也 (NODA Tetsuya); 〒1007015 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号 コニカミノルタ株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 S S I N P A T (SSINPAT PATENT FIRM); 〒1410031 東京都品川区西五反田七丁目13番6号 五反田山崎ビル6階 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, DJ, DK, DM, DO,

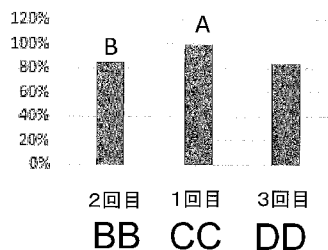
(54) Title: MEASURING DEVICE, MEASUREMENT ABNORMALITY DETECTING METHOD, AND PROGRAM

(54) 発明の名称: 測定装置、測定異常検知方法、およびプログラム

[図3]



(b)



AA X-direction  
 BB Second time  
 CC First time  
 DD Third time

(57) Abstract: [Problem] To provide a measuring device capable of detecting measurement abnormalities easily, without increasing a hardware load. [Solution] This measuring device is provided with: a radiating means for radiating light onto a region being measured; a light measuring means for measuring light output from the region being measured as a result of the radiation by the radiating means; a driving means for moving the position of at least one of the region being measured and the radiating means; and a determining means for determining abnormalities in the measurement results by comparing



WO 2018/105607 A1

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

measured values of light measured a plurality of times using the light measuring means, while using the driving means to vary the position of the region being measured. The determining means determines that a measurement abnormality has occurred if a reference measured value, which is the measured value that was measured first, is lower than a comparative measured value, which is the highest measured value from among the second and subsequent measured values.

(57) 要約: [課題] ハード的な負荷を増大させず、測定異常を容易に検知することができる測定装置を提供する。 [解決手段] 被測定領域に光を照射する照射手段と、前記照射手段による照射により前記被測定領域から出力された光を測定する光測定手段と、前記被測定領域および前記照射手段の少なくとも一方の位置を移動させる駆動手段と、前記駆動手段によって前記被測定領域の位置を変化させながら、前記光測定手段で複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定手段とを備え、前記判定手段は、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定する。

## 明 細 書

**発明の名称**：測定装置、測定異常検知方法、およびプログラム  
**技術分野**

[0001] 本発明は、たとえば気泡や異物などによって被測定物の測定が阻害された場合に測定異常を判定する測定装置、測定異常検知方法、およびプログラムに関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来より、測定異常を検知する技術が多数存在する。その一例として、イオン濃度の測定時に試料が通る流路に気泡が混入したことにより生じる気泡ノイズ異常を判定する電解質分析装置が知られている（例えば、特許文献1参照）。この電解質分析装置は、試料の測定前後における内部標準液のイオン濃度の差が基準値を超えた場合に気泡ノイズ異常であると判定するものである。

[0003] しかしながら、この電解質分析装置は、内部標準液を用いることを前提としているため、濃度範囲が明らかな物質の濃度を測定することはできても、濃度範囲が大きく振れ予測が不可能な物質の濃度を測定することはできない。このように、内部標準液を用いることはできない場合、同一サンプルでの測定異常判断が必要となる。

[0004] ここで、同一サンプルを用いた測定異常を行う従来例としては、散乱光を用いた方法が知られている（例えば、特許文献2参照）。この散乱光を用いた方法によれば、透過光を測定する方法に比べ、反応を大きな変化として測定することができるが、異物反応による影響を受け易いという問題がある。異物反応とは、溶存酸素が析出することによる光路上の気泡の成長や、血液内に含まれる異物の非特異的な凝集反応、反応液に含まれるごみの非特異的な凝集反応などである。

[0005] ただし、この散乱光を用いた方法は、散乱特有の現象があるがゆえに使用できる方法であり、散乱法以外の測定法を利用する装置においては利用でき

ない。また、散乱光の特性を利用する為、角度に応じた複数の受光器を必要とするため装置負荷も大きくなる。

- [0006] このため、散乱光を利用せずに測定異常を判定できる手段が求められる。その具体例としては、カメラで流路中を観察し、異物を特定する異物検出装置も知られている（例えば、特許文献3参照）。この異物検出装置は、流路中で観察された対象物の形状に基づいてその対象物が異物なのか気泡なのかを判別するものである。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0007] 特許文献1：特開2014-41060号公報  
特許文献2：特開2014-21008号公報  
特許文献3：特開2008-102027号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0008] しかしながら、上述の異物検出装置においては、ハード的な負荷が増大する上、解析ソフトの開発などの負担も大きくなる。また、上述の異物検出手段は、異物が存在するその瞬間を検出するため、測定時のみの検出では反応中の異物混入は検出できず、反応中の異物も検出するためには反応中常時モニタリングする必要があり負荷が大きい。さらに、反応中や測定時の観察を行う場合において、本来の反応装置、測定装置と、異物検出装置との配置関係にも工夫が必要となる。
- [0009] 本発明の目的は、ハード的な負荷を増大させず、測定異常を容易に検知することができる測定装置、測定異常検知方法、およびプログラムを提供することである。

### 課題を解決するための手段

- [0010] 上述した目的のうち、少なくとも一つを実現するために、本発明の一側面を反映した測定装置、測定異常検知方法、およびプログラムは、以下の事項

を包含する。

[0011] 被測定領域に光を照射する照射手段と、前記照射手段による照射により前記被測定領域から出力された光を測定する光測定手段と、前記被測定領域および前記照射手段の少なくとも一方の位置を移動させる駆動手段と、前記駆動手段によって前記被測定領域の位置を変化させながら、前記光測定手段で複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定手段とを備え、前記判定手段は、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定する測定装置。

[0012] 被測定領域に光を照射することにより、前記被測定領域から出力された光を測定する光測定工程と、前記被測定領域の位置を変化させながら複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定工程とを含み、前記判定工程では、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定する測定異常検知方法。

[0013] コンピュータに、被測定領域に光を照射することにより、前記被測定領域から出力された光を測定する光測定機能、前記被測定領域の位置を変化させながら複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定機能を実行させるプログラムであって、前記判定機能は、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定するプログラム。

### 発明の効果

[0014] 本発明によれば、ハード的な負荷を増大させず、測定異常を容易に検知することができる測定装置、測定異常検知方法、およびプログラムを提供することができる。

### 図面の簡単な説明

[0015] [図1]実施の形態に係る測定装置の構成を示す図である。

[図2]実施の形態に係るチップ構造体を上方から見た図である。

[図3]実施の形態に係る照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

[図4]実施の形態の変形例に係る照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

[図5]気泡のサイズによって変化する蛍光の光量を比較したグラフである。

[図6]気泡が流路内に含まれたチップ構造体を上方から見た図である。

[図7]実施の形態に係る照射エリアに含まれる気泡のサイズと蛍光の光量との関係を示すグラフである。

[図8]実施例1における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

[図9]実施例2における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

[図10]実施例3における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

。

[図11]実施例4における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

。

[図12]実施例4の変形例における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。

[図13]実施例5における照射エリアの位置、および気泡を示す図である。

[図14]実施例5の測定結果を示す図である。

[図15]実施例6の測定結果を示す図である。

[図16]実施の形態に係る測定装置において測定異常と判定しない場合における気泡の位置の具体例を示す図である。

### 発明を実施するための形態

- [0016] 以下、図面を参照して本発明の実施の形態に係る測定装置について、表面プラズモン励起増強蛍光分光法（SPFS）用の測定装置を例に説明する。図1は、本実施の形態の測定装置2の構成を示す図である。図1に示すように、測定装置2は、誘電体部材であるプリズム4の表面に金属薄膜6を備え、さらにその表面に反応場8や液体の流入出口10が設けられたチップ構造体12を備えている。

- [0017] また、チップ構造体 1 2 のプリズム 4 側には、プリズム 4 内に入射され、金属薄膜 6 に向かって励起光 E L を照射する照射手段 1 4 を備え、さらに照射手段 1 4 から照射され金属薄膜 6 で反射した反射光 R L を受光する受光手段 1 6 が備えられている。
- [0018] 一方、チップ構造体 1 2 の反応場 8 側には、後述する蛍光物質が発する蛍光 F L の光量を測定する光測定手段 1 8 が設けられている。また、反応場 8 と光測定手段 1 8 との間には、集光部材 2 0 とフィルタ 2 2 が設けられている。
- [0019] さらに、測定装置 2 には、チップ構造体 1 2 の位置を移動させる駆動手段 3 1、および測定装置 2 の各部を統括的に制御する制御手段 3 3 が備えられている。制御手段 3 3 (判定手段) は、光測定手段 1 8 によって測定された蛍光 F L の測定異常の判定や、駆動手段 3 1 の制御等を行う。
- [0020] ここで、測定が行われる前には、一次抗体を含む一次抗体液が流路 2 4 へ供給され、一次抗体が反応場 8 に固定され、一次抗体液が流路 2 4 から回収される。続いて、タンパク質等の抗原を含む試料液が流路 2 4 へ供給され、一次抗体に抗原が結合させられ、試料液が流路 2 4 から回収される。さらに続いて、蛍光物質によって標識された二次抗体を含む二次抗体液が流路 2 4 へ供給され、二次抗体が抗原に結合させられる。
- [0021] 測定が行われる場合には、励起光 E L がプリズム 4 へ入射させられる。プリズム 4 へ入射した励起光 E L は、金属薄膜 6 とプリズム 4 との界面で反射され、反射光 R L となってプリズム 4 から出射する。金属薄膜 6 とプリズム 4 との界面への励起光 E L の入射角は共鳴角  $\theta 1$  に設定される。
- [0022] 励起光 E L がプリズム 4 へ照射されている間は、金属薄膜 6 とプリズム 4 との界面から金属薄膜 6 の側へエバネッセント波が漏れ出し、エバネッセント波と金属薄膜 6 の表面のプラズモンとが共鳴し、エバネッセント波の電場が増強される。この増強された電場が蛍光物質に作用し、反応場 8 から蛍光 F L が放射される。蛍光 F L の光量は、光測定手段 1 8 により測定される。そして、蛍光 F L の光量から、抗原の有無、抗原の捕捉量等が求められる。

[0023] 次に、本実施の形態の測定装置 2 を用いて蛍光 F L の測定異常を判定する測定異常検知方法について、まず、正確な測定結果であると判定される場合を例に説明する。図 2 は、チップ構造体 1 2 を上方から見た図であり、図 3 は、反応場 8 に励起光が照射される照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。本実施の形態においては、駆動手段 3 1 により、チップ構造体 1 2 を X 方向に移動させて 3 回蛍光 F L の光量の測定（光測定工程）を行う場合を例に説明する。まず、図 3（a）に示すように、1 回目に、反応場 8 の X 方向中央に位置する第 1 の照射エリア E 1 に励起光 E L を照射し、第 1 の照射エリア E 1 で発せられて集光部材 2 0 とフィルタ 2 2 を透過した蛍光 F L の光量を光測定手段 1 8 で測定する（1 回目の測定）。

[0024] 2 回目には、駆動手段 3 1 により、チップ構造体 1 2 の位置を - X 方向に移動させ、図 3（a）において反応場 8 の下方（以下、下方と略す。）に位置する第 2 の照射エリア E 2 に励起光 E L を照射し、第 2 の照射エリア E 2 で発せられた蛍光 F L の光量を光測定手段 1 8 で測定する（2 回目の測定）。

[0025] ここで、2 回目には、第 2 の照射エリア E 2 の下方が第 1 の照射エリア E 1 と重複するようにして測定を行う。なお、抗原を標識する蛍光物質は、励起光 E L の照射を受ける度に色が褪せる性質（褪色性）を有している。このため、図 3（b）のグラフに示すように、1 回目に測定された蛍光 F L の光量の測定値（以下、測定値と略す。）を 1 0 0 % とした場合、2 回目に測定された測定値は、8 0 % 強程度となる。なお、図 4 に示すように、照射エリアを重複させずに測定を行った場合には、蛍光物質が褪色しないため、すべての測定値が同じ値となる。

[0026] 3 回目には、駆動手段 3 1 により、チップ構造体 1 2 の位置を + X 方向に移動させ、図 3（a）において反応場 8 の上方（以下、上方と略す。）に位置する第 3 の照射エリア E 3 に励起光 E L を照射し、第 3 の照射エリア E 3 で発せられた蛍光 F L の光量を光測定手段 1 8 で測定する（3 回目の測定）。

- [0027] なお、本実施の形態において、2回目、3回目の測定を行う際におけるチップ構造体12のX方向の移動量は、反応場8のサイズと照射エリアのサイズ、および反応場8と第1の照射エリアE1との位置誤差を考慮して設定される。
- [0028] たとえば、反応場8のサイズが照射エリアのサイズの3倍未満である等、反応場8のサイズが照射エリアのサイズと比較して十分な大きさを有していなかったとする。この場合、チップ構造体12のX方向の移動量を第1の照射エリアE1のサイズより小さくし、たとえば、図3(a)に示すように第1の照射エリアE1と第2の照射エリアE2が一部重なるようにする。
- [0029] これにより、第1の照射エリアE1が多少反応場8の中心から位置ずれしても、第2の照射エリアE2および第3の照射エリアE3の少なくとも一方は、その大部分が反応場8内に含まれるようになる。よって、後述の比較測定値が正しく取得でき、精度良く測定異常を検知することができる。
- [0030] 一方、反応場8のサイズが照射エリアのサイズの3倍以上である等、反応場8のサイズが照射エリアのサイズと比較して十分な大きさを有していたとする。この場合、チップ構造体12のX方向の移動量を第1の照射エリアE1のサイズより大きくし、たとえば、図4(a)に示すように、第1の照射エリアE1と第2の照射エリアE2が重ならないようにする。この場合、蛍光物質の褪色の影響がなくなるため、より精度良く測定異常を検知することができる。
- [0031] また、チップ構造体12のX方向の移動量は、少なくとも照射エリアのサイズの0.5倍以上であることが望ましい。仮にチップ構造体12のX方向の移動量を照射エリアのサイズの0.5倍未満とした場合、第1の照射エリアE1、第2の照射エリアE2、第3の照射エリアE3の3つが重複する可能性があるためである。なお、3つの照射エリアが重複した場合、重複した照射エリアでの蛍光物質の褪色の影響が非常に大きくなり、測定異常の検知精度が低下するおそれがある。
- [0032] 3回目の測定の後、制御手段33により、正常に光量の測定がなされてい

るか否かの判定を行う（判定工程）。具体的には、まず、1回目の測定値と2回目以降の測定値の中で最も高い測定値とを比較する。ここで、1回目の測定値は測定の基準となる測定値であり、本測定の測定値となる。2回目以降の測定値は抗原抗体の解離や蛍光物質の褪色の影響を含むため1回目の測定値を本測定の結果としている。このため、以下の説明では、1回目の測定値を基準測定値Aとし、2回目以降の測定値の中で最も高い測定値を比較測定値Bとする。

[0033] そして、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低い場合（ $A < B$ ）には、測定異常と判定し、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低くない場合（ $A \geq B$ ）には、正常な測定であると判定する。図3（a）に示された事例においては、基準測定値Aが比較測定値Bよりも高い（ $A \geq B$ ）ことから、正常な測定であると判定される。なお、本実施の形態における測定は、検出限界以上の測定値を対象とするものである。検出限界とは、検出できる最小量のことを指し、検出下限とも呼ぶ。一般的には、バラつきも含めたブランク測定値との切り分けが可能な最低濃度のことを示す。

[0034] 次に、測定異常の判定がなされる場合について説明する。測定異常の判定は、主に気泡や異物などの反応または測定を阻害する阻害要因が照射エリアに位置し、測定される蛍光FLの光量が低下する場合にはなされる。

[0035] 図5は、気泡のサイズによって変化する蛍光FLの光量を比較したグラフである。ここで、図5に示すs1は、気泡の含まれていないチップ構造体12（図2参照）を+X方向に移動させながら蛍光FLを測定した場合の光量の変化率である。また、s2、s3、s4は、それぞれ $\phi 1.8$ mmの気泡BUが流路24内に含まれたチップ構造体12（図6（a）参照）、 $\phi 1.5$ mmの気泡BUが流路24内に含まれたチップ構造体12（図6（b）参照）、 $\phi 1.0$ mmの気泡BUが流路24内に含まれたチップ構造体12（図6（c）参照）、を+X方向に移動させながら蛍光FLを測定した場合の光量の変化率である。なお、照射エリアのサイズは $\phi 1.5$ mmとした。

[0036] 図5に示すように、気泡BUのサイズが大きくなるほど蛍光FLの光量が

低下する。ここで、気泡BUのサイズが照射エリアのサイズより大きいS2 ( $\phi 1.8\text{ mm}$ ) や、気泡BUのサイズが照射エリアと同等のS3 ( $\phi 1.5\text{ mm}$ ) においては、気泡BU内と照射エリアがほぼ重なる位置で90%以上も蛍光FLの光量が低下することがわかる。

[0037] また、図7は、照射エリアに含まれる気泡BUのサイズと蛍光FLの光量との関係を示すグラフである。図7に示すように、気泡BUのサイズと蛍光FLの光量の低下率はほぼ比例し、気泡BUのサイズが照射エリアのサイズとほぼ等しくなると100%低下することがわかる。

[0038] 以下、第1の照射エリアE1に気泡BUが含まれていることで測定異常の判定がなされる場合の実施例について説明する。なお、実施例は、1回目の本測定の終了後、X方向に0.8mmずつ照射エリアをずらして2回目と3回目の測定を行ったものである。また、実施例1~4において、基準測定値Aは後述する係数で補正せずに判定を行っている。

[0039] [実施例1]

図8は、図3を参考に説明したのと同じ手順で測定を行った場合における照射エリアの位置と蛍光の測定結果を示す図である。実施例1においては、図8(a)に示すように、第1の照射エリアE1に気泡BUが含まれているため、1回目に測定される蛍光FLの光量が低下する。このため、図8(b)に示すように、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低くなり ( $A < B$ )、測定異常と判定される。

[0040] [実施例2]

実施例2は、図9(a)に示すように、1回目の測定において第1の照射エリアE1が反応場8の中央の下方にずれた場合の測定例である。この場合、第2の照射エリアE2、第3の照射エリアE3も下方にずれる。第2の照射エリアE2の大部分は、反応場8から外れた部分（蛍光物質の存在しない部分）に位置するため、図9(b)に示すように、2回目の測定値は3回目の測定値よりも大幅に低くなり、3回目の測定値が比較測定値Bとなる。ここで、第1の照射エリアE1には気泡BUが含まれ1回目に測定される蛍光

FLの光量は低下するため、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低くなり ( $A < B$ )、測定異常と判定される。

[0041] [実施例3]

実施例3は、図10(a)に示すように、実施例2とは反対に1回目の測定において第1の照射エリアE1が反応場8の中央の上方にずれた場合の測定例である。この場合、第2の照射エリアE2、第3の照射エリアE3も上方にずれる。第3の照射エリアE3の大部分は、反応場8から外れた部分に位置するため、図10(b)に示すように、3回目の測定値は2回目の測定値よりも大幅に低くなり、2回目の測定値が比較測定値Bとなる。ここで、気泡BUが含まれた第1の照射エリアE1を測定した基準測定値Aは比較測定値Bよりも低くなり ( $A < B$ )、測定異常と判定される。

[0042] [実施例4]

実施例4は、図11(a)に示すように、実施例1の照射エリアが反応場8の中央の左側にずれた場合の測定例である。この場合、それぞれ第2の照射エリアE2、第3の照射エリアE3の一部が反応場8から外れているため、2回目、3回目の測定値は第2の照射エリアE2、第3の照射エリアE3が反応場8内に収まる場合の測定値よりも低下する。一方で、第1の照射エリアE1に気泡BUが含まれているため、1回目の測定値も気泡BUが含まれていない場合と比べて低下する。実施例4では、図11(b)に示すように、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低いため ( $A < B$ )、測定異常と判定される。

[0043] 以上、実施例1～4を具体例として、測定異常の判定がなされる例について説明したが、実施例1～4のように測定しても正確な判定ができない場合がある。たとえば、図12(a)に示すように、実施例4の気泡BUが小さい場合、図12(b)に示すように、基準測定値Aが比較測定値Bよりも若干高くなり正常な測定であると判定されてしまう。このような場合、基準測定値Aに係数を乗算して補正を行うことにより、より正確に測定異常を判定する。係数は、照射エリア同士が重複する部分の面積と蛍光物質の褪色性の

度合（以下、褪色率という。）から算出される。この係数は、蛍光物質の褪色率が高いほど小さくなり、蛍光物質の褪色率が低いほど大きくなる。また、測定の対象となる第1の照射エリアE1と他の照射エリアが重複している重複面積が大きいほど小さくなり、重複面積が小さいほど係数は大きくなる。

[0044] [実施例5]

実施例5では、基準測定値Aを係数で補正した場合の測定例について説明する。ここで、図13は、蛍光FLの光量の測定を行った場合のチップ構造体12における照射エリアの位置、および気泡BUを示す図である。また、実施例5の反応場8においては、褪色率が所定の褪色率よりも高い（すなわち褪色しやすい）蛍光物質が抗原に標識されている。

[0045] ここで、たとえば、第1の照射エリアE1に気泡が含まれていない正常な状態において、係数による補正を行わずに測定異常の判定を行ったとする。そして、照射エリアが重複することによる褪色の影響で、2回目の測定値（比較測定値B）が1回目の測定値（基準測定値A）よりも5%低下したとする。

[0046] このケースで、第1の照射エリアE1に気泡が混入した状態で測定を行い、気泡BUのサイズが比較的小さく影響度が5%程度だった場合、1回目の測定値（基準測定値A）も本来の測定値よりも5%低下することになる。このため、図14に示すように、1回目の測定値（基準測定値A）と2回目の測定値（比較測定値B）にほとんど差が生じない。したがって、仮に1回目の測定値と2回目以降の測定値が同じ値であれば、正常な測定であると判定されてしまう。

[0047] このような場合、蛍光物質の褪色率と照射エリアの重複面積に基づいてたとえば係数95%を算出し、図14の矢印で示すように、100%の基準測定値Aを95%に低減することにより、基準測定値Aが比較測定値Bよりも低くなり（ $A < B$ ）、測定異常と判定される。これにより、蛍光物質が褪色しやすい場合においても、比較的小さな異物が第1の照射エリアE1に混入

した場合でも正確に測定異常の判定を行うことができる。

[0048] [実施例6]

実施例6では、反応場8の面内にて検体を捕捉する一次抗体量にムラがあり、かつ抗原に標識された蛍光物質が褪色し難くなっている場合について説明する。まず、蛍光物質の褪色率が低い場合、第1の照射エリアE1と第2の照射エリアE2が一部重複していたとしても、1回目の測定値と2回目の測定値に差が出難くなる。特に、反応場8の面内にて検体を捕捉する一次抗体量に全くムラがない理想状態では、1回目の測定値と2回目の測定値は、図15に示すようにほぼ等しくなる。しかし、反応場8の面内で検体を捕捉する濃度にムラがあり、たとえば、第2の照射エリアE2の方が第1の照射エリアE1よりも高濃度の検体を捕捉した場合、気泡BUがなくても1回目の測定値が2回目の測定値より低くなり、測定異常と誤判定されてしまう。

[0049] このような場合には、想定される一次抗体量のムラ量を考慮して算出した係数、たとえば100%を上回る係数110%を1回目の測定値に乗算し、図14の矢印で示すように、基準測定値Aを嵩上げする補正を行う。これにより、反応場8の面内にて検体を捕捉する一次抗体量にムラがあり、蛍光物質が褪色しにくい場合においても正確に測定異常の判定を行うことができる。

[0050] この実施の形態の発明によれば、光測定手段18により測定された測定結果に基づいて測定異常を検知することができるため、測定異常を検知するためのカメラや他光学系を搭載する必要がない。このため、ハード的な負荷を増大させず、測定異常を容易に検知することができる。

[0051] また、基準測定値Aに係数を乗算して判定を行うことにより、蛍光物質の褪色が大きい系や、反応場での捕捉濃度ムラがある系において、比較的小さな異物に対しても正確に測定異常を判定することができる。このため、たとえば、反応場8に気泡BUがあった場合に正常な反応もしくは測定が行えず、本来抗原が陽性であるにも拘わらず、低い測定値が検出されることにより陰性と判断される（偽陰性）ことを的確に防止することができる。

- [0052] また、カメラなどを用いて逐次気泡BUの位置等を把握するのでなく、光測定手段18により測定された蛍光FLの光量を用いて測定異常の判定を行うため、必ずしも測定時に測定エリアに気泡BUが含まれていなくても、たとえば、気泡BUによって一次抗体と抗原の結合が妨げられたなどの反応中の異常まで判定することができる。
- [0053] すなわち、この実施の形態の発明によれば、ハード的な負荷を増大させず、かつ、測定時・反応時を通して発生した測定異常を容易に検知することができる測定装置、測定異常検知方法を提供することができる。
- [0054] なお、図16は、上述の実施の形態において、測定異常と判定されない場合の具体的な気泡BUの位置を示す図である。図16(a)は、気泡BUの位置が第1の照射エリアE1の上方にずれているため、測定に気泡BUの影響が出ない例である。また、図16(b)は、気泡BUの位置が第1の照射エリアE1の右側にずれているため、測定に気泡BUの影響が出ない例である。図16(c)は、気泡BUの位置が第1の照射エリアE1と若干重複しているが上方にずれているため、測定に大きな影響が出ない例である。図16(d)は、気泡BUが小さく位置も第1の照射エリアE1の右側にずれているため、測定に気泡BUの影響が出ない例である。
- [0055] また、上述の実施の形態においては、チップ構造体12をX方向に移動させて3回蛍光FLの光量の測定を行っているが、測定は3回以上であってもよい。たとえば、チップ構造体12をX方向に移動させて3回蛍光FLの光量の測定を行った後、第1の照射エリアE1を挟んでY方向（チップ構造体12をX方向と直交する方向）に移動させてさらに2回蛍光FLの光量の測定を行い、計5回の測定を行うなど、二次元的に測定を行ってもよい。これにより、たとえば、X方向に気泡が並んでいて、照射エリアをX方向にずらした3回の測定では測定異常を判定が困難な場合においても、照射エリアを気泡のないY方向にずらして得られた測定値を比較測定値Bとすることで、的確に測定異常を判定することができる。
- [0056] また、上述の実施の形態においては、測定阻害要因として気泡BUが第1

の照射エリアE 1に含まれている場合を例に説明しているが、測定阻害要因はたとえばフィブリンや埃などの異物であってもよい。異物が存在する場合も気泡BUと同じく、その異物サイズに応じて測定値が低下する。

[0057] また、上述の実施の形態においては、照射エリアの位置を変化させて測定を行うのに、駆動手段3 1によってチップ構造体1 2の位置を移動させる場合を例に説明しているが、駆動手段3 1によって光照射手段1 4を移動させて測定を行ってもよい。また、チップ構造体1 2と光照射手段1 4の双方を移動させて測定を行ってもよい。さらに、光照射手段1 4を移動させることで、光測定位置がずれる場合には、光測定手段1 8も移動させて測定を行ってもよい。

[0058] また、上述の実施の形態においては、SPFS用の測定装置2を例に説明しているが、本発明の測定装置、測定異常検知方法については、SPFSに限定されるものではない。

[0059] また、上述の測定異常の検知をコンピュータにより実行させるためのプログラム及び該プログラムを記録した、例えば、磁気テープ（デジタルデータストレージ（DSS）など）、磁気ディスク（ハードディスクドライブ（HDD）、フレキシブルディスク（FD）など）、光ディスク（コンパクトディスク（CD）、デジタルバーサタイルディスク（DVD）、ブルーレイディスク（BD）など）、光磁気ディスク（MO）、フラッシュメモリ（SSD（Solid State Drive）、メモリーカード、USBメモリなど）などのコンピュータ可読記録媒体も本発明の一態様として含まれる。

## 符号の説明

- [0060] 2 測定装置  
4 プリズム  
6 金属薄膜  
8 反応場  
1 2 チップ構造体  
1 4 照射手段

- 1 6 受光手段
- 1 8 光測定手段
- 2 0 集光部材
- 2 2 フィルタ
- 2 4 流路
- 3 1 駆動手段
- 3 3 制御手段
- E L 励起光
- F L 蛍光
- R L 反射光

## 請求の範囲

- [請求項1] 被測定領域に光を照射する照射手段と、  
前記照射手段による照射により前記被測定領域から出力された光を測定する光測定手段と、  
前記被測定領域および前記照射手段の少なくとも一方の位置を移動させる駆動手段と、  
前記駆動手段によって前記被測定領域の位置を変化させながら、前記光測定手段で複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定手段とを備え、  
前記判定手段は、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定する測定装置。
- [請求項2] 前記照射手段によって照射される被測定領域内の照射エリアのうち、1回目の測定の際に照射される第1の照射エリアは、2回目以降の測定の際に照射される他の照射エリアと一部が重複する請求項1記載の測定装置。
- [請求項3] 前記照射手段による照射は、前記第1の照射エリアを挟んで3回以上行われる請求項1または2記載の測定装置。
- [請求項4] 前記判定手段は、所定の係数によって補正された前記基準測定値を測定異常の判定の際に用いる請求項1～3の何れか一項に記載の測定装置。
- [請求項5] 前記被測定領域は、生化学的反応が行われる反応場であり、  
前記測定結果は、前記反応場に位置する蛍光物質から発せられる光の光量から算出される請求項1～4の何れか一項に記載の測定装置。
- [請求項6] 前記所定の係数は、前記第1の照射エリアが前記他の照射エリアと重複する部分の面積、および前記蛍光物質の褪色率を用いて算出される請求項5記載の測定装置。
- [請求項7] 前記測定異常の原因となる測定阻害要因は、気泡または異物である

請求項 1 ～ 6 の何れか一項に記載の測定装置。

[請求項8] 前記判定手段による判定は、検出限界以上の光量の測定値を対象とする請求項 1 ～ 7 の何れか一項に記載の測定装置。

[請求項9] 被測定領域に光を照射することにより、前記被測定領域から出力された光を測定する光測定工程と、

前記被測定領域の位置を変化させながら複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定工程とを含み、

前記判定工程では、1 回目に測定された測定値である基準測定値が 2 回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定する測定異常検知方法。

[請求項10] 前記被測定領域内の照射エリアのうち、1 回目の測定の際に照射される第 1 の照射エリアは、2 回目以降の測定の際に照射される他の照射エリアと一部が重複する請求項 9 記載の測定異常検知方法。

[請求項11] 前記被測定領域への照射は、前記第 1 の照射エリアを挟んで 3 回以上行われる請求項 9 または 10 記載の測定異常検知方法。

[請求項12] 前記判定工程においては、所定の係数によって補正された前記基準測定値が測定異常の判定の際に用いられる請求項 9 ～ 11 の何れか一項に記載の測定異常検知方法。

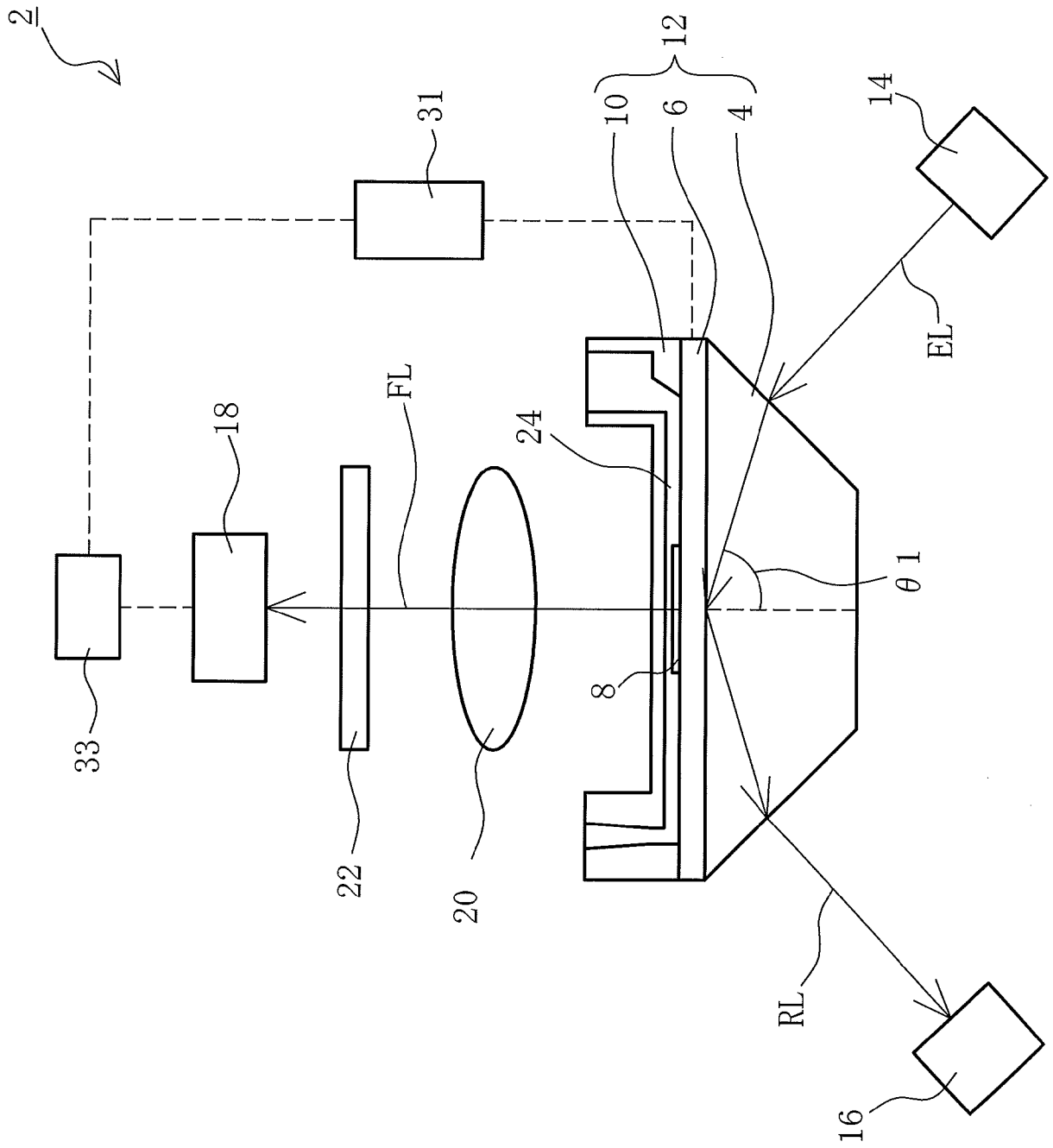
[請求項13] 前記被測定領域は、生化学的反応が行われる反応場であり、  
前記測定結果は、前記反応場に位置する蛍光物質から発せられる光の光量から算出される請求項 9 ～ 12 の何れか一項に記載の測定異常検知方法。

[請求項14] 前記所定の係数は、前記第 1 の照射エリアが前記他の照射エリアと重複する部分の面積、および前記蛍光物質の褪色率を用いて算出される請求項 13 記載の測定異常検知方法。

[請求項15] 前記測定異常の原因となる測定阻害要因は、気泡または異物である請求項 9 ～ 14 の何れか一項に記載の測定異常検知方法。

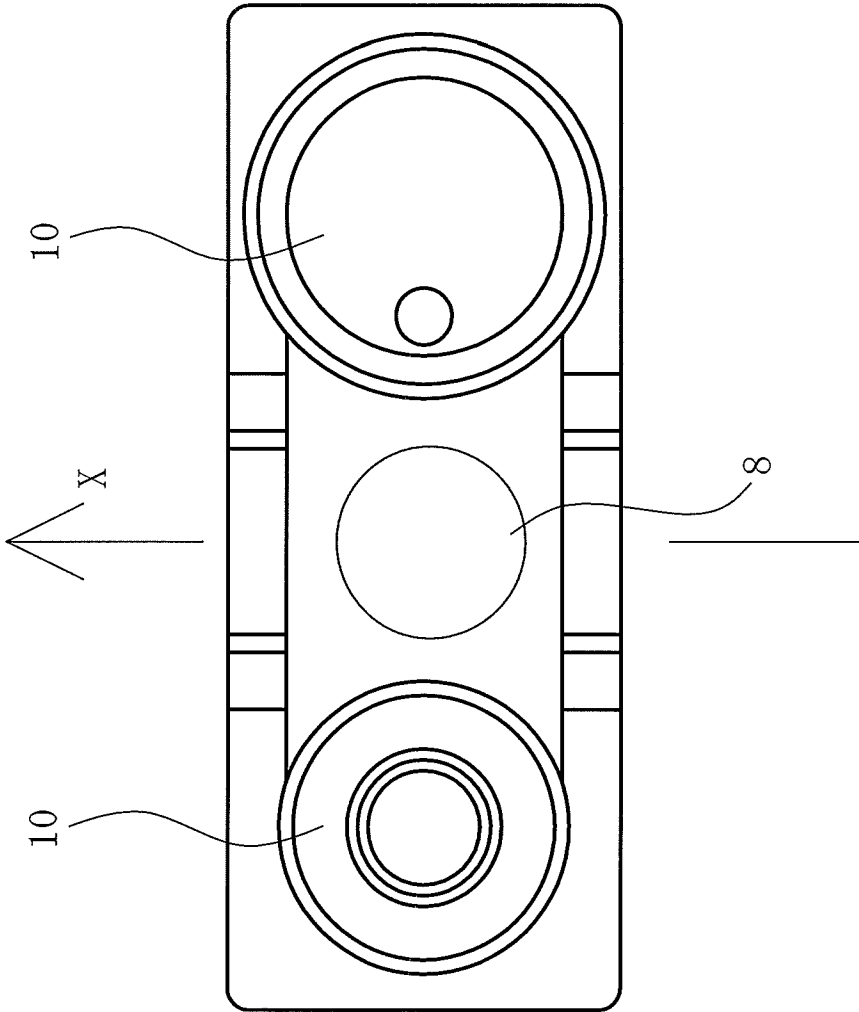
- [請求項16] 前記判定手段による判定は、検出限界以上の光量の測定値を対象とする請求項9～15の何れか一項に記載の測定異常検知方法。
- [請求項17] コンピュータに、  
被測定領域に光を照射することにより、前記被測定領域から出力された光を測定する光測定機能、  
前記被測定領域の位置を変化させながら複数回測定された前記光の測定値を比較することで測定結果の異常を判定する判定機能を実行させるプログラムであって、  
前記判定機能は、1回目に測定された測定値である基準測定値が2回目以降の測定値の中で最も高い測定値である比較測定値よりも低い場合に測定異常と判定するプログラム。
- [請求項18] 請求項17に記載のプログラムを記録したコンピュータ可読記録媒体。

[図1]

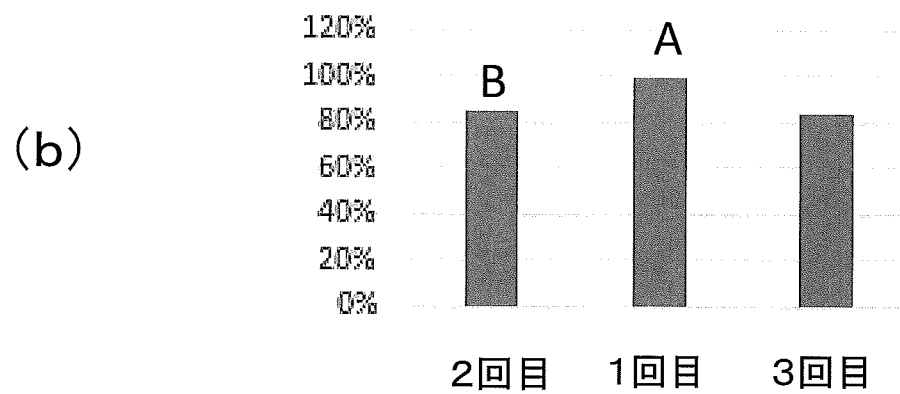
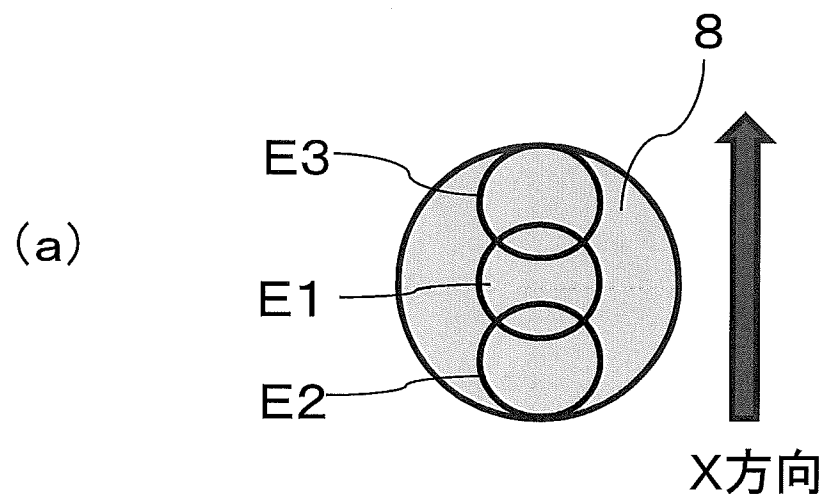


[図2]

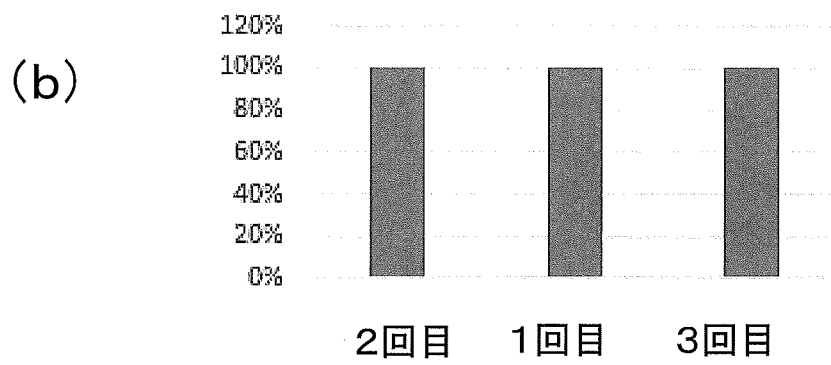
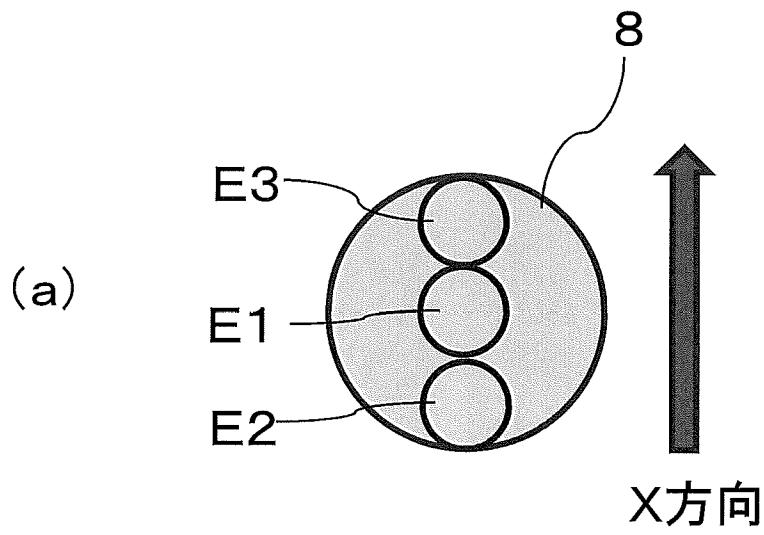
12



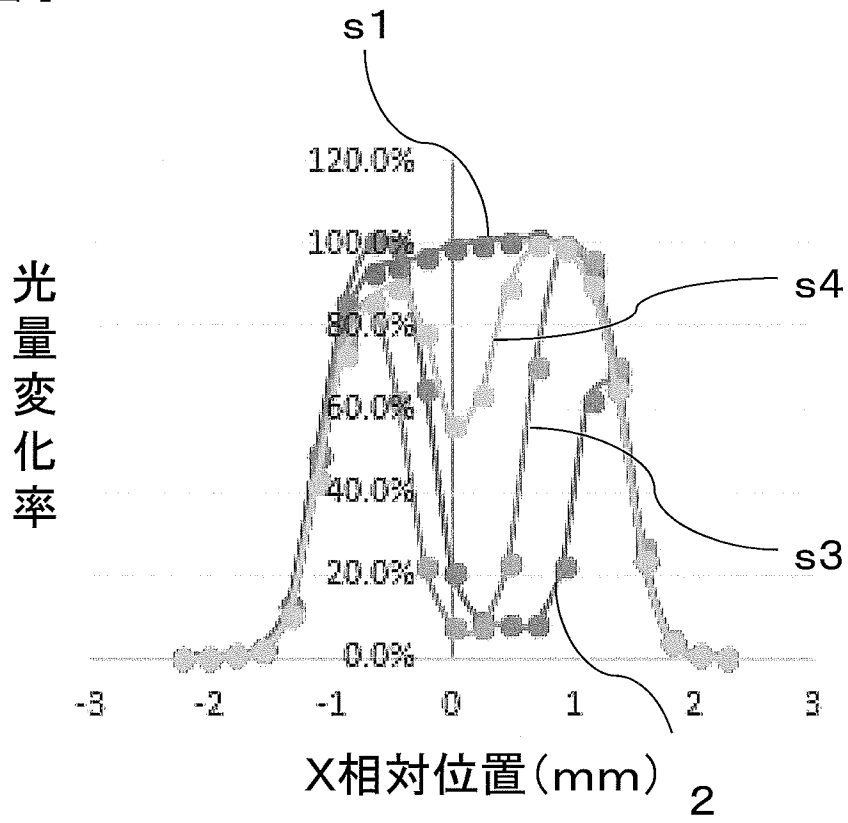
[図3]



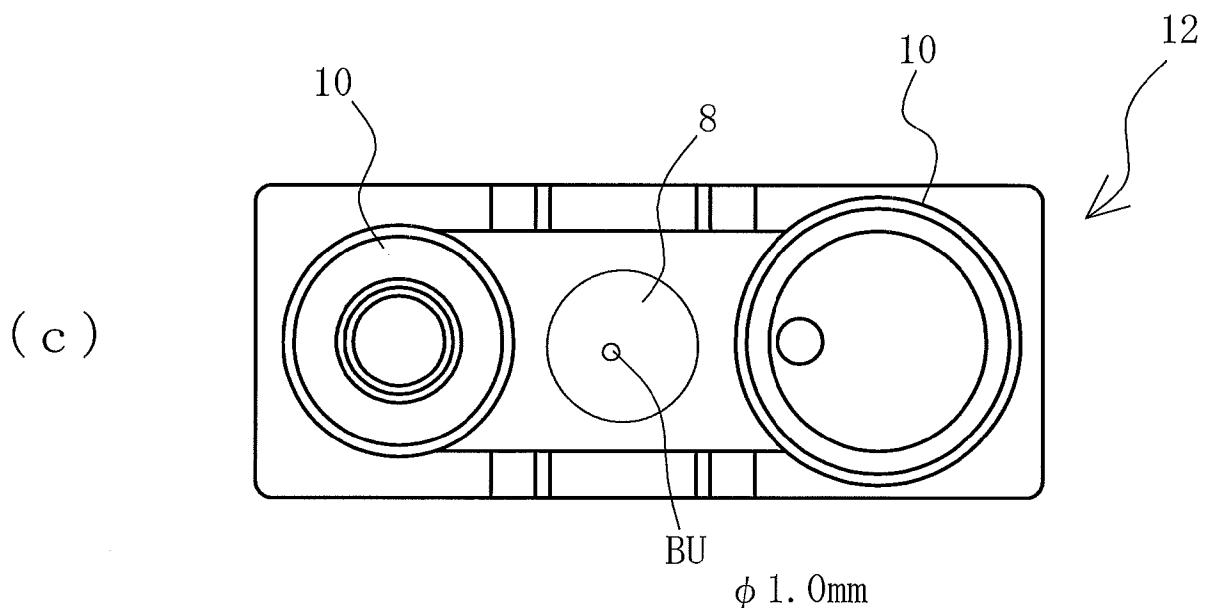
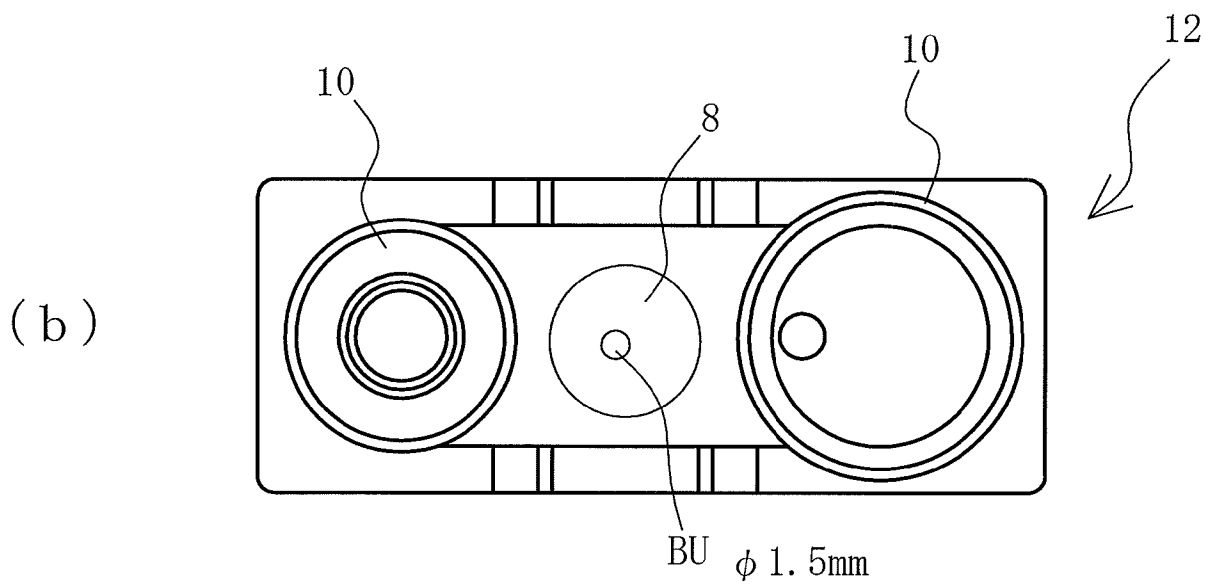
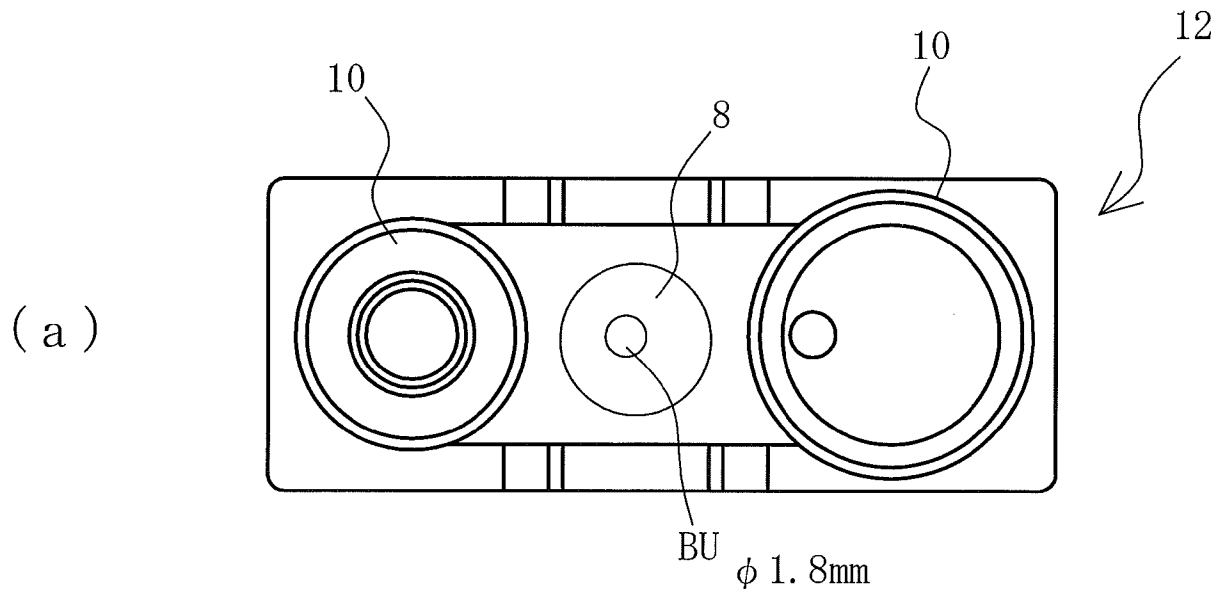
[図4]



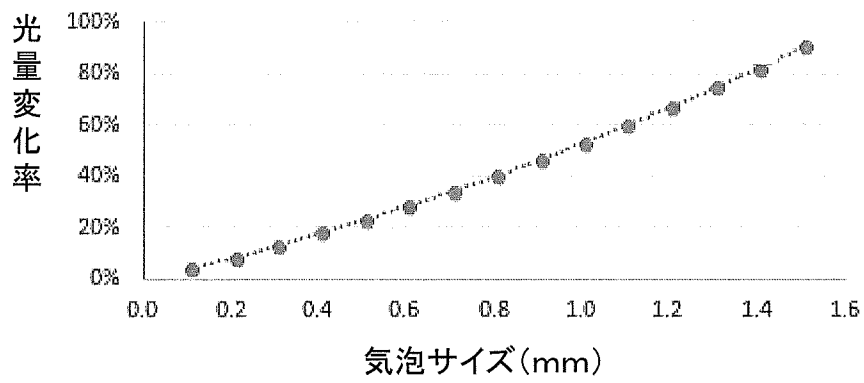
[図5]



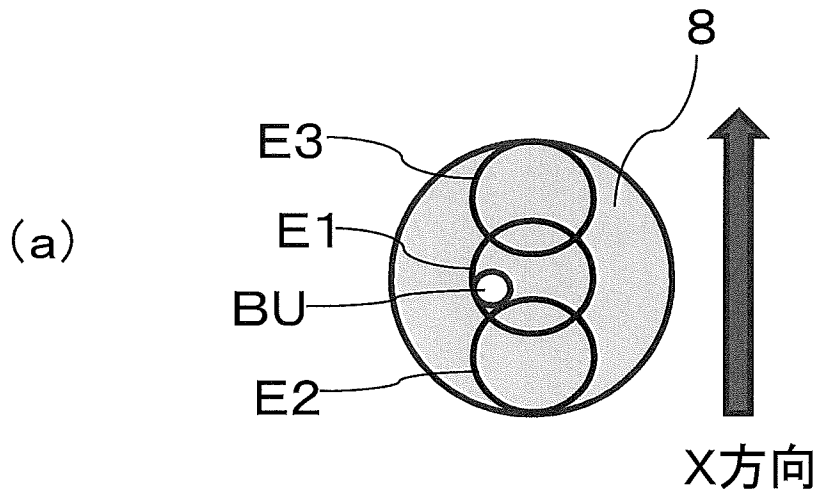
[図6]



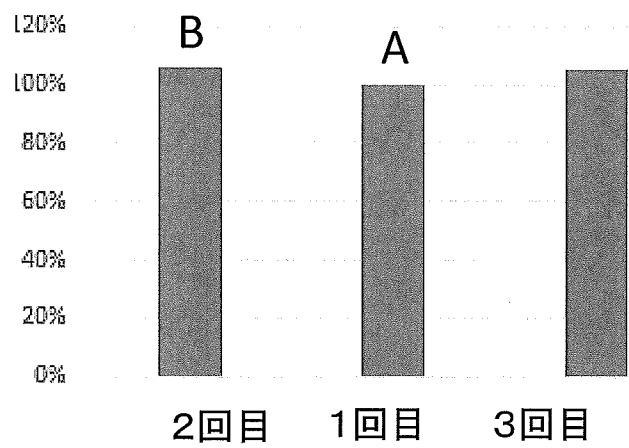
[図7]



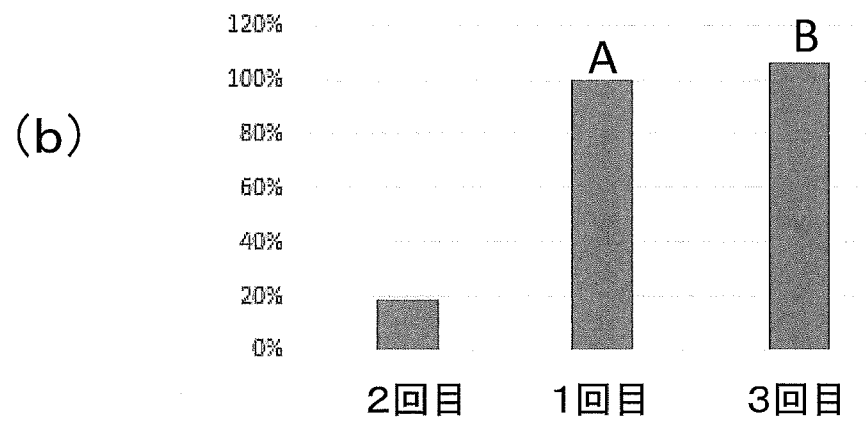
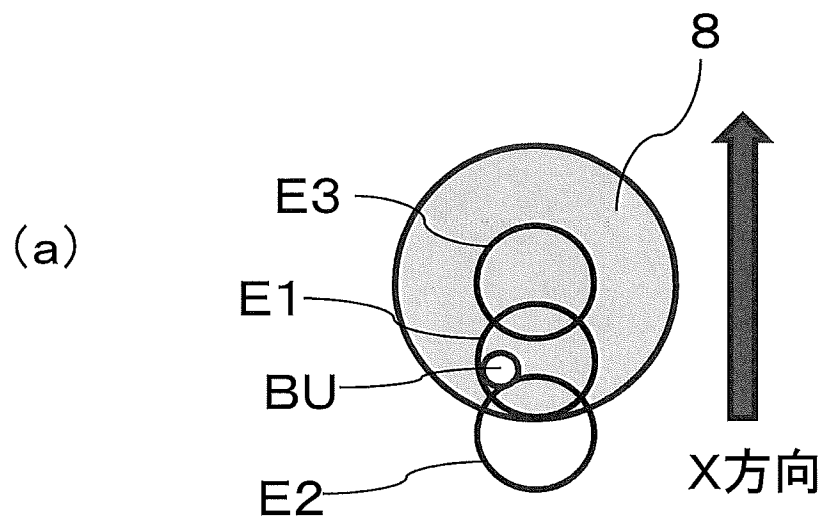
[図8]



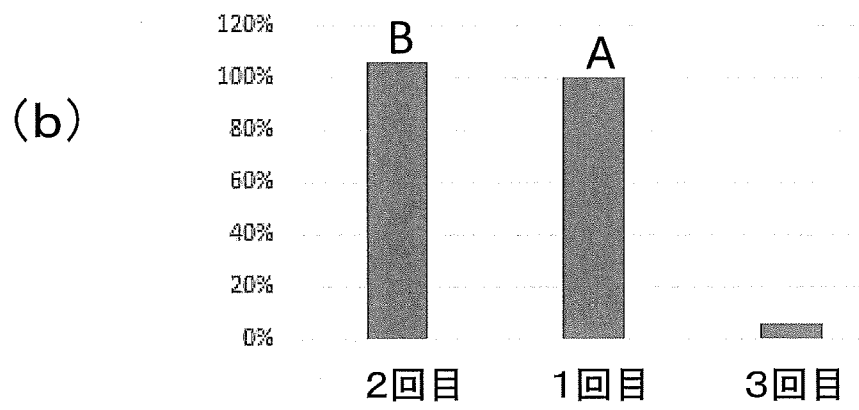
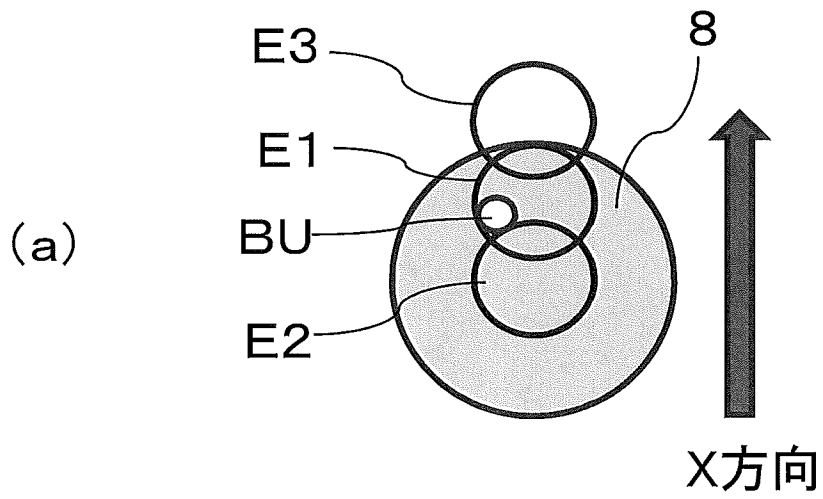
(b)



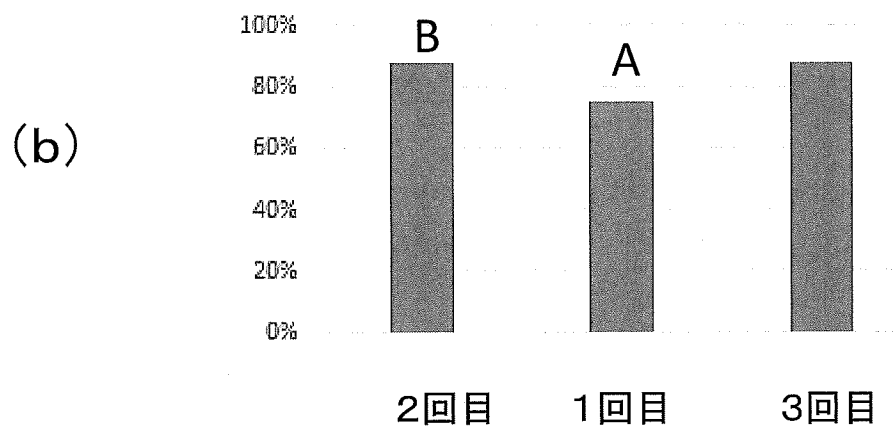
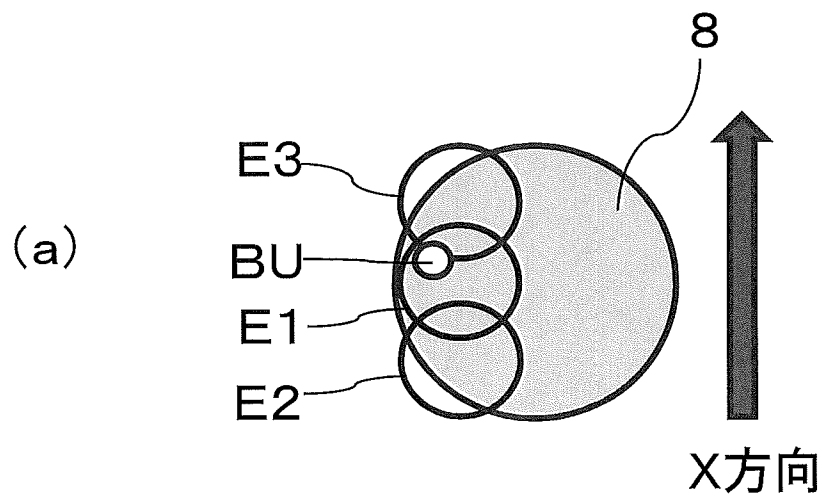
[図9]



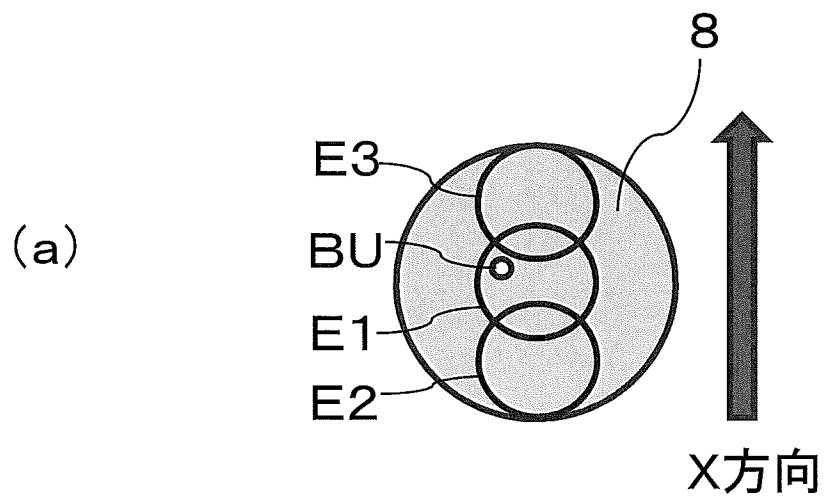
[図10]



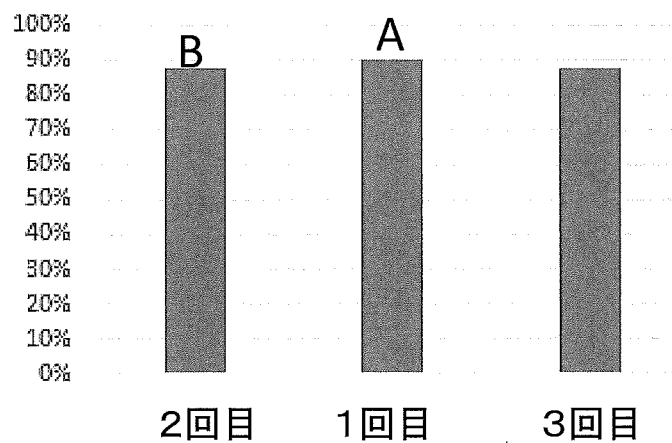
[図11]



[図12]

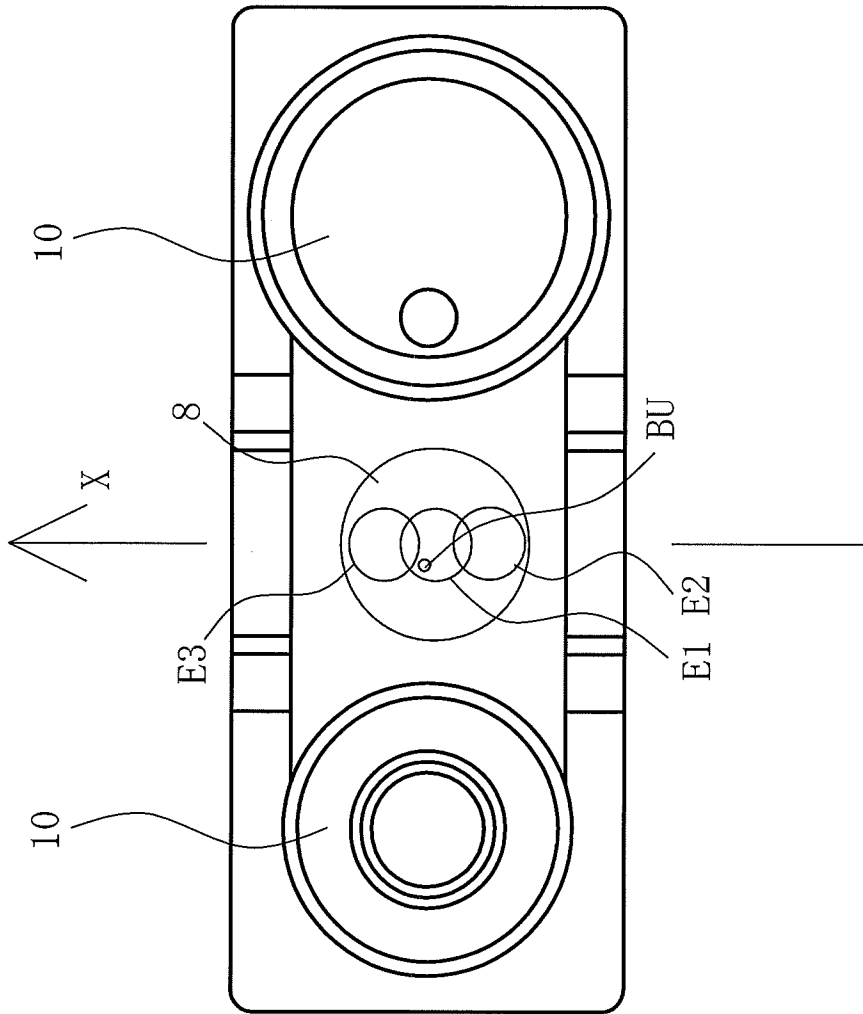


(b)

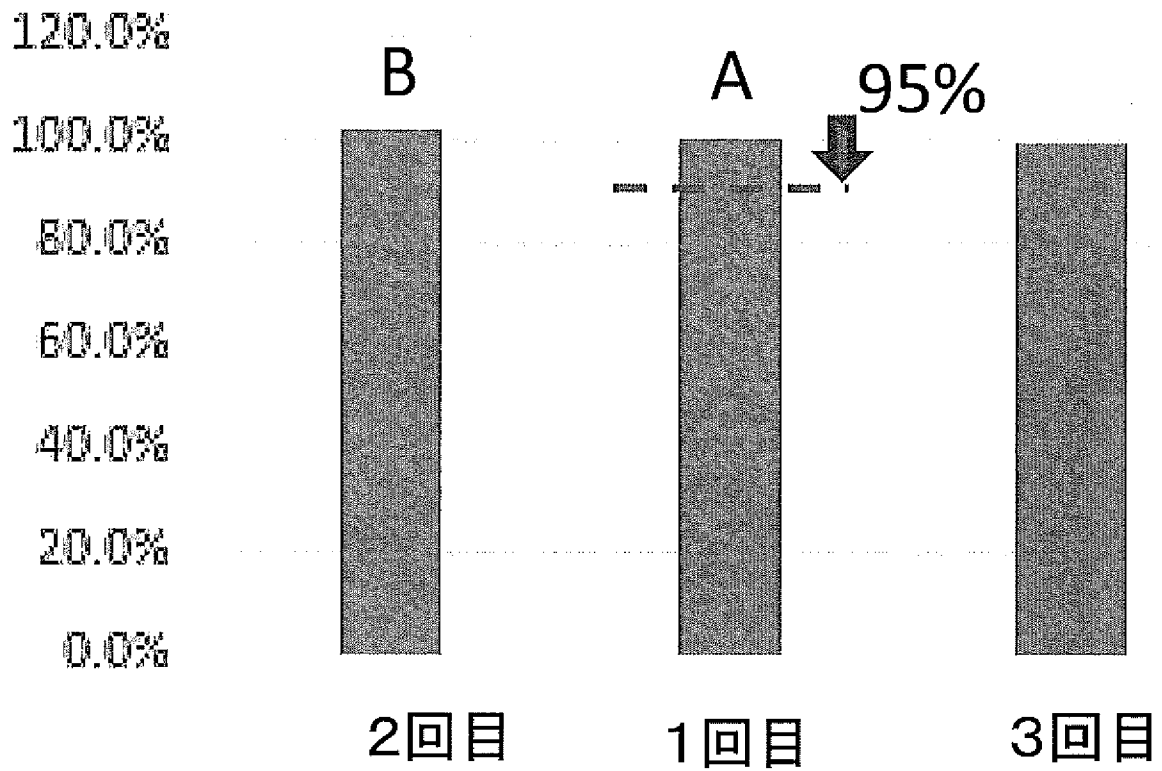


[13]

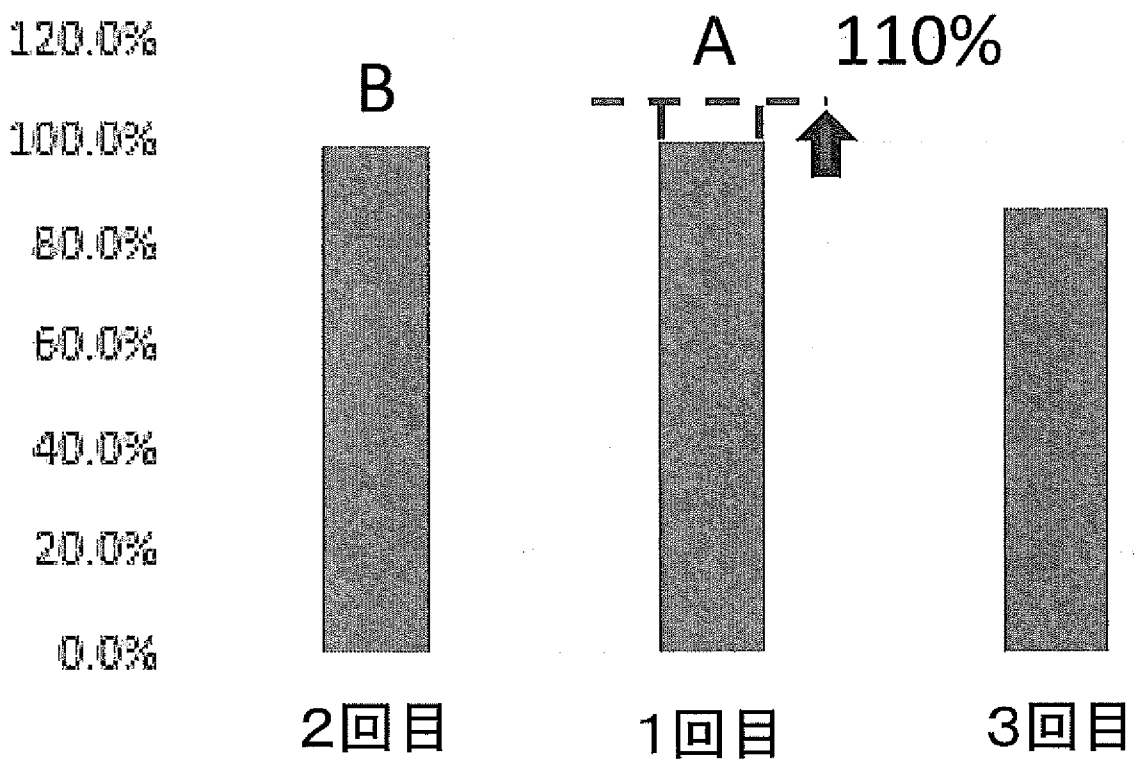
12



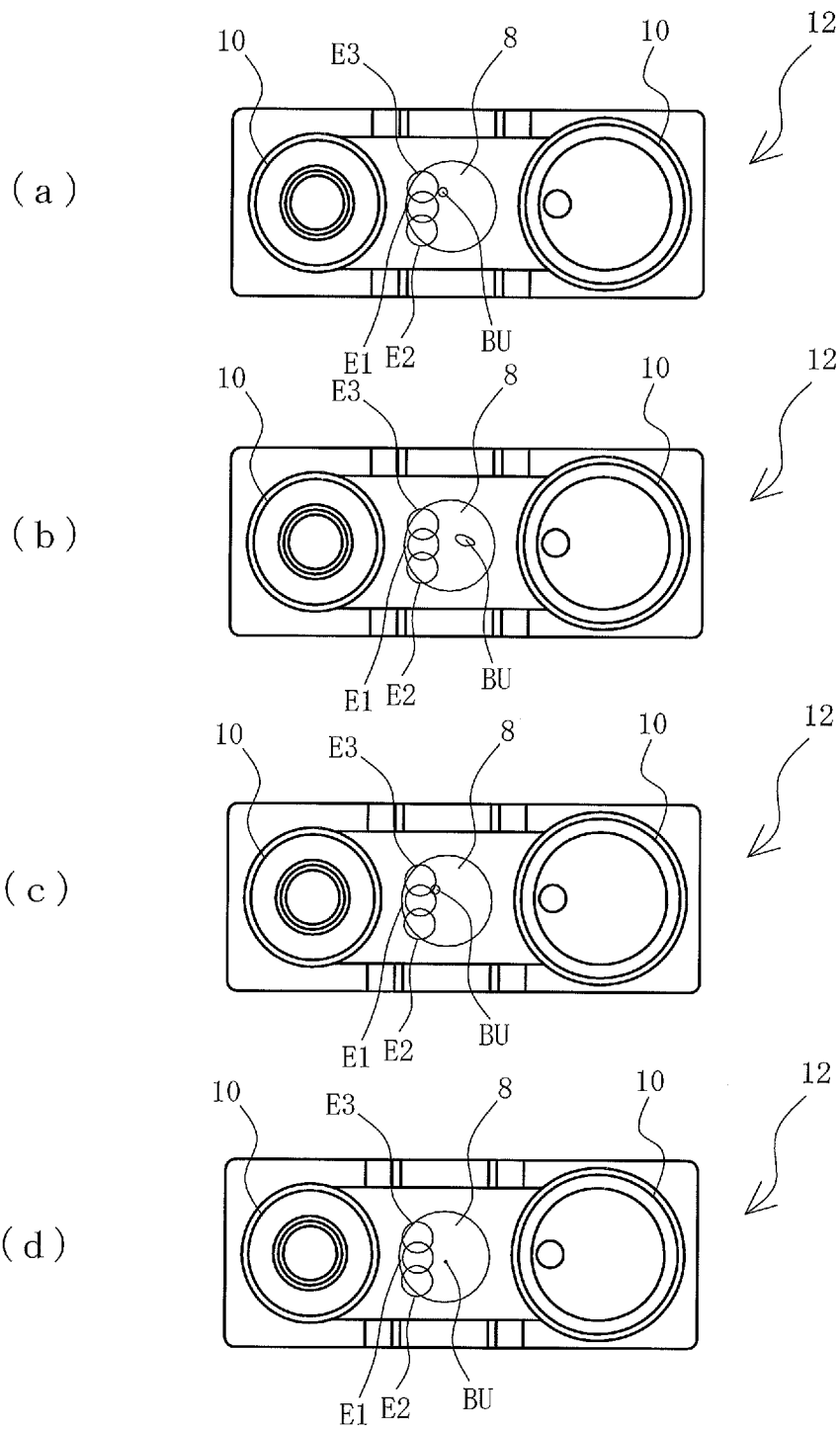
[図14]



[図15]



[図16]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/043635

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. G01N21/64 (2006.01) i, G01N21/17 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. G01N21/00-21/958													
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018													
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/171139 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 23 October 2014 (Family: none)</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012/172987 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 20 December 2012 &amp; US 2014/0117255 A1 &amp; EP 2722665 A1</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016/152159 A1 (TOYO SEIKAN GROUP HOLDINGS, LTD.) 29 September 2016 &amp; JP 2016-183916 A</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>	Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 2014/171139 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 23 October 2014 (Family: none)	1-18	A	WO 2012/172987 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 20 December 2012 & US 2014/0117255 A1 & EP 2722665 A1	1-18	A	WO 2016/152159 A1 (TOYO SEIKAN GROUP HOLDINGS, LTD.) 29 September 2016 & JP 2016-183916 A	1-18	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.											
A	WO 2014/171139 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 23 October 2014 (Family: none)	1-18											
A	WO 2012/172987 A1 (KONICA MINOLTA, INC.) 20 December 2012 & US 2014/0117255 A1 & EP 2722665 A1	1-18											
A	WO 2016/152159 A1 (TOYO SEIKAN GROUP HOLDINGS, LTD.) 29 September 2016 & JP 2016-183916 A	1-18											
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.													
<input type="checkbox"/> See patent family annex.													
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"I" 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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>		* Special categories of cited documents:	"I" 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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"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	
* Special categories of cited documents:	"I" 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												
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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												
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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												
"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)	"&" document member of the same patent family												
"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													
Date of the actual completion of the international search 02 February 2018 (02.02.2018)	Date of mailing of the international search report 20 February 2018 (20.02.2018)												
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/JP2017/043635

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-291795A (FUJIPHOTOFILMCO., LTD.) 20 October 2005 (Family: none)	1-18
A	WO 2015/015898 A1 (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 05 February 2015 & JP 2016-183860 A	1-18
A	WO 2015/029595 A1 (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 05 March 2015 & US 2016/0245690 A1 & CN 105518439 A	1-18
A	JP 2011-247656 A (YOKOGAWA ELECTRIC CORP.) 08 December 2011 (Family: none)	1-18
A	JP 2015-82088 A (SONY CORP.) 27 April 2015 & US 2015/0115176 A1 & US 2016/0178524 A1	1-18

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. G01N21/64(2006.01)i, G01N21/17(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（IPC）） Int.Cl. G01N21/00-21/958		
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 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年		
国際調査で利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）		
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	WO 2014/171139 A1（コニカミノルタ株式会社）2014. 10. 23, （ファミリーなし）	1-18
A	WO 2012/172987 A1（コニカミノルタ株式会社）2012. 12. 20, & US 2014/0117255 A1 & EP 2722665 A1	1-18
A	WO 2016/152159 A1（東洋製罐グループホールディングス株式会社） 2016. 09. 29, & JP 2016-183916 A	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 02.02.2018	国際調査報告の発送日 20.02.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/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） 伊藤 裕美 電話番号 03-3581-1101 内線 3258	2W 9515

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	JP 2005-291795 A (富士写真フイルム株式会社) 2005. 10. 20, (ファミリーなし)	1-18
A	WO 2015/015898 A1 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2015. 02. 05, & JP 2016-183860 A	1-18
A	WO 2015/029595 A1 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2015. 03. 05, & US 2016/0245690 A1 & CN 105518439 A	1-18
A	JP 2011-247656 A (横河電機株式会社) 2011. 12. 08, (ファミリーなし)	1-18
A	JP 2015-82088 A (ソニー株式会社) 2015. 04. 27, & US 2015/0115176 A1 & US 2016/0178524 A1	1-18