

(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
2024年5月30日(30.05.2024)



(10) 国際公開番号

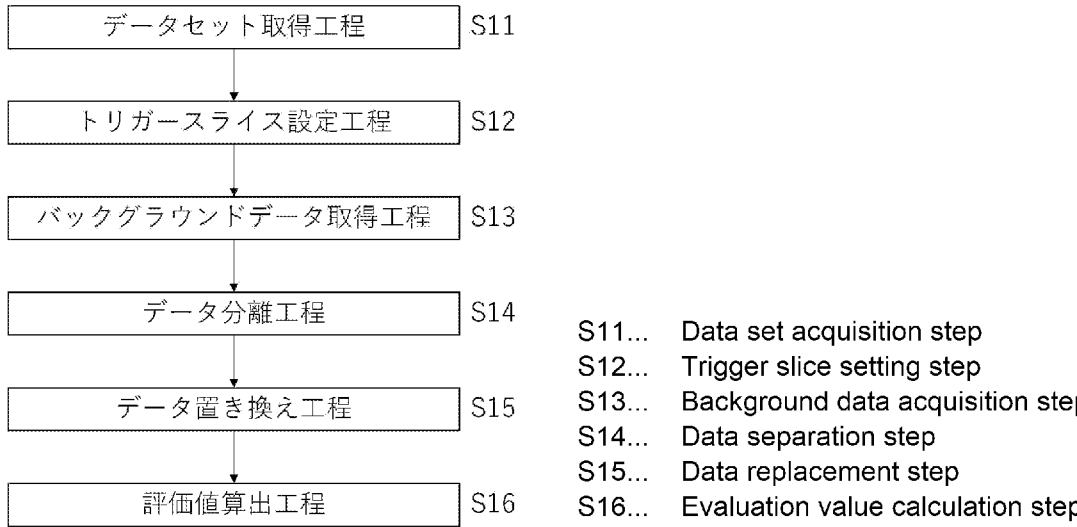
WO 2024/111263 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 15/1429 (2024.01) G01N 21/64 (2006.01)
G01N 37/00 (2006.01) G01N 15/14 (2024.01)
G01N 21/05 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/036503
- (22) 国際出願日: 2023年10月6日(06.10.2023)
- (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 2022-187462 2022年11月24日(24.11.2022) JP
- (71) 出願人: ソニーグループ株式会社(SONY GROUP CORPORATION) [JP/JP]; 〒1080075 東京都港区港南1丁目7番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田原 克俊 (TAHARA Katsutoshi); 〒1080075 東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 渡邊 薫 (WATANABE Kaoru); 〒1080014 東京都港区芝四丁目10番5号 オーキッドプレイス田町ビル6階 薫風国際特許事務所 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,

(54) Title: BIOLOGICAL SAMPLE ANALYSIS DEVICE, BIOLOGICAL SAMPLE ANALYSIS SYSTEM, AND METHOD FOR VERIFYING STATUS OF BIOLOGICAL SAMPLE ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 生体試料分析装置、生体試料分析システム、及び生体試料分析装置の状態の検証方法

[図3]



(57) Abstract: The purpose of present disclosure is to provide a new technique for verifying a device status. The present disclosure provides a biological sample analysis device equipped with an information processing unit that executes information processing using signal intensity data of light generated by irradiating light onto a flow path through which particles flow. The information processing unit executes, in the verification process for verifying the device status, a data replacement step for replacing signal intensity data of light generated by irradiating light onto any one type of particle group, out of data sets of signal intensity data of light generated by irradiating light onto a sample containing a plurality of types of particle groups with stepwise different fluorescence intensity levels, with signal intensity data obtained by

CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

irradiating light onto the flow path through which particles do not flow.

(57) 要約: 本開示は、装置状態の検証のための新たな技法を提供することを目的とする。本開示は、粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えている生体試料分析装置を提供する。前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する。

明 細 書

発明の名称：

生体試料分析装置、生体試料分析システム、及び生体試料分析装置の状態の検証方法

技術分野

[0001] 本開示は、生体試料分析装置、生体試料分析システム、及び生体試料分析装置の状態の検証方法に関する。より詳細には、本開示は、流路内を流れる粒子への光照射により生じる光に基づき分析を実行する生体試料分析装置及び生体試料分析システム並びに当該生体試料分析装置の状態を検証するための方法に関する。

背景技術

[0002] 例えば細胞、微生物、及びリポソームなどの粒子集団を蛍光色素によって標識し、当該粒子集団のそれぞれの粒子にレーザ光を照射して励起された蛍光色素から発生する蛍光の強度及び／又はパターンを計測することによって、粒子の特性を測定することが行われている。当該測定を行う粒子分析装置の例として、フローサイトメータやセルソータを挙げることができる。

[0003] フローサイトメータやセルソータは、流路内を1列に並んで通流する粒子に特定波長のレーザ光（励起光）を照射して、各粒子から発せられた蛍光及び／又は散乱光を検出することにより、複数の粒子を1つずつ分析するように構成されうる。これらの装置は、光検出器で検出した光を電気的信号に変換して数値化し、統計解析を行うことにより、個々の粒子の特性、例えば種類、大きさ、及び構造などを判定することができる。

[0004] このような粒子分析装置に関して、データ品質の維持の観点から精度管理（QC：Quality Control）は重要である。精度管理に関して、例えば以下の特許文献1には、異なる蛍光強度を有する蛍光色素で標識された複数の粒子からなるサンプルからの蛍光信号に基づき複数の蛍光強度を取得し、前記サンプルの蛍光強度割合に基づいて検出された複数の蛍光強度それぞれに対す

る強度範囲を認識し、蛍光検出部の感度に関する情報を算出する情報処理部を備える情報処理装置が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2016/185755号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] フローサイトメータや細胞分離システムなどの生体試料分析装置の状態検証のために、例えば8ピークビーズなどの装置状態検証用試料を流路内に流して光検出処理が行われる。当該光検出処理によって得られたデータに基づき、例えば線形性 (Linearity)、MESF (Molecules of Equivalent Soluble Fluorochrome)、Q値、及びB値などの評価値が算出される。

[0007] 8ピークビーズには、7レベルの蛍光ビーズと1種類の無蛍光ビーズが含まれている。一般的にMESFは、Dim1のMFI (Mean Fluorescence Intensity) に基づく評価値であり、そのデータを構成している成分としては、前記無蛍光ビーズの蛍光成分と装置のバックグラウンドが主となる。

[0008] 装置のバックグラウンドは当該装置の性能に直結するため、この値を検証することが必要と考えられる。ここで、無蛍光ビーズは、蛍光ビーズと比べると大幅に弱いものの、蛍光を生じる。無蛍光ビーズの蛍光レベルが高い場合には、装置のバックグラウンドの性能を正確に評価できなくなることがある。また、8ピークビーズなどの検証用試料に対して滅菌作業などの処理を実行すると、無蛍光ビーズの蛍光レベルが変化することがあり、これは装置のバックグラウンドの性能評価に影響を及ぼしうる。

[0009] そこで、本開示は、装置状態の検証のための新たな技法を提供することを目的とする。特に、通常の状態の検証用試料だけでなく、上記のように蛍光レベルが変化した検証用試料が用いられた場合においても適切に装置状態を検証するための技法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本開示は、

粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、

前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、

生体試料分析装置を提供する。

前記情報処理部は、前記データ置換処理後のデータセットを用いて、装置状態を検証するための1以上の評価値を算出する。

前記1以上の評価値は、前記装置の精密度評価値、前記装置の線形性評価値、及び前記装置の感度評価値のうちのいずれか一つ以上を含んでよい。

前記複数種の粒子群のうち、最も信号強度が低い粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換されてよい。

前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と1種以上の蛍光粒子群とを含んでよく、

前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換されてよい。

前記生体試料分析装置は、前記データセットを用いて、トリガースライスを設定するトリガースライス設定工程を実行するように構成されてよい。

前記生体試料分析装置は、前記トリガースライスを用いて、粒子が流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得する。

前記生体試料分析装置は、粒子が流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得するバックグラウンドデータ取得工程を実行する。

前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、前記試料を流路内へ流さずに、シース液だけを流路内へ流した状態において実行しうる。

前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、所定の時間間隔で実行しうる。

前記バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数は、前記データセットのイベントデータの数及び前記検証用試料によって形成されるピークの数に基づき設定された数であってよい。

前記バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数は、前記データ置換工程において置換される信号強度データの数に基づき設定された数であってよい。

前記生体試料分析装置は、前記データセットを、前記複数種の粒子群それぞれに対応するデータへと分離するデータ分離工程をさらに実行するように構成されてよい。

前記生体試料分析装置は、前記データ分離工程においてクラスタリング処理によってデータ分離を実行するように構成されていてよい。

前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記複数種の粒子群のうちの最も蛍光レベルが低い粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されてよい。

前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と、1種以上の蛍光粒子群とを含み、

前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されてよい。

前記生体試料分析装置はフローサイトメータであってよい。

また、本開示は、

粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた

情報処理を実行する情報処理部を備えており、

前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、

生体試料分析システムも提供する。

また、本開示は、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料を流路へ流し、当該流路内を流れる粒子への光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を含む、

生体試料分析装置の状態の検証方法も提供する。

図面の簡単な説明

- [0011] [図1] 蛍光レベルの変動を説明するためのプロットデータの例である。
- [図2] 本開示の生体試料分析装置の構成例を示す図である。
- [図3] 検証処理のフロー図の一例である。
- [図4] トリガースライスを説明するための図である。
- [図5] 蛍光色素チャンネルによるデータ分離結果の違いを説明するための図である。
- [図6] クランプを説明するための図である。
- [図7] MF I 及びME F を示す表である。
- [図8] 蛍光レベルの変動を説明するためのプロットデータの例である。
- [図9] 評価値の差及び差率を示す表である。
- [図10] 本開示の生体試料分析装置の構成例を示す表である。
- [図11] 生体粒子分取処理のフロー図の一例を示す図である。

[図12]粒子分取部の模式的な拡大図を示す図である。

[図13]制御部の模式的な構成例を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本開示を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本開示の代表的な実施形態を示したものであり、本開示の範囲がこれらの実施形態のみに限定されることはない。なお、本開示の説明は以下の順序で行う。

1. 第1の実施形態（生体試料分析装置）

（1）基本概念

（2）構成例

（3）検証処理

（4）実施例

（5）生体粒子分取装置の構成例

2. 第2の実施形態（生体試料分析システム）

3. 第3の実施形態（生体試料分析装置の検証方法及び当該検証方法を実行するためのプログラム）

[0013] 1. 第1の実施形態（生体試料分析装置）

[0014] （1）基本概念

[0015] 生体試料分析装置の装置状態を検証するために用いられる試料（以下「装置状態検証用試料」又は「検証用試料」ともいう）の一例として、段階的に異なる蛍光強度レベルの複数種の粒子群を含む試料が挙げられる。当該試料の一例である8ピークビーズに関しては、上記のとおり、段階的に蛍光レベルが異なる7種の蛍光ビーズと1種類の無蛍光ビーズとを含む。

[0016] 上記で述べた通り、8ピークビーズなどの検証用試料に対して滅菌作業などの処理を実行すると、ビーズ（例えば無蛍光ビーズ）の蛍光レベルが変化することがある。蛍光レベルの変化の例を、図1を参照しながら説明する。同図のAは、滅菌されていない8ピークビーズに対してフローサイトメトリーを実施して得られた信号強度のプロットデータを示す。同図のBは当該8

ピークビーズに対して滅菌処理を行った後にフローサイトメトリーを実施して得られた信号強度のプロットデータを示す。これらのプロットデータの横軸は信号強度であり、縦軸はイベント数である。

同図のAにおいては、8つのピークは互いに分離されている。一方で、同図のBにおいては、蛍光強度レベルが低い粒子群に関して蛍光レベルが変動し、最も低い蛍光強度の粒子群D i m 1の蛍光強度レベルが特に大きく変動しており、蛍光強度レベルが上昇している。このような蛍光強度レベルの変動は、例えば装置の状態を評価するための評価値（例えばM E S Fなど）に悪影響を及ぼす。同図における粒子群D i m 1は無蛍光ビーズであり、無蛍光ビーズも、滅菌処理によって蛍光強度レベルが変動することがある。

[0017] 本開示に従う生体試料分析装置は、前記検証用試料を用いた生体試料分析装置の装置状態検証処理を実行する。当該検証処理において、前記試料に対する光検出処理において得られるデータセットのうち、前記複数種の粒子群のうちのいずれか一種の粒子群に関する信号強度データが、バックグラウンドの信号強度データへと置き換えられる。例えば前記8ピークビーズを用いた検証処理において、当該8ピークビーズに対する光検出処理において得られるデータセットのうち、例えば無蛍光ビーズに関する信号強度データが、バックグラウンドの信号強度データ（粒子が流れていない流路への光照射により得られた信号強度データ）へと置換される。

当該置換により得られたデータセットを用いることで、装置状態の評価値は、バックグラウンドが反映された値となる。これにより、例えばビーズが滅菌処理された場合においても、ビーズの状態における変化により影響を受けることなく、装置状態を適切に評価することができる。

また、当該置換は、滅菌されていないビーズが用いられる検証処理においても適用できる。すなわち、本開示に従い、滅菌されていないビーズを用いた場合及び滅菌されたビーズを用いた場合のいずれにおいても、装置状態を適切に評価することができる。

[0018] 本開示において、例えば滅菌処理などによって蛍光レベルが変動したビー

ズを使うために、Dim 1 にバックグラウンドのみによるデータが適用されてよい。これにより、MESF などの装置状態評価値は、バックグラウンドを反映した値になり、それは装置の性能の評価値となり、ビーズの状態に左右されなくなる。かつ、この手法は蛍光レベルが変動していない 8 ピークビーズでも、使用が可能である。

無蛍光ビーズの蛍光レベルが高いと、装置状態の評価を適切に行うことができなくなる場合がある。この場合、MESF は装置状態を正確に表してはいないことになる。特に、滅菌作業等で無蛍光ビーズのレベルが上がり、評価が困難になることが多い。これは、従来は滅菌ビーズでの装置状態評価はフローサイトメータなどの分析装置でこれまでは実施されなかった理由の 1 つでもある。

[0019] 一実施態様において、本開示に従う生体試料分析装置は、粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えてよく、ここで、前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行するように構成されてよい。当該データ置換工程によって得られる置換後データセットは、適切な装置状態検証を実行するために有用である。

前記生体試料分析装置は例えば、粒子が流れる流路に光照射する光照射部と、前記光照射によって生じた光を検出する検出部と、前記光照射部及び前記検出部を制御する情報処理部と、を含むものとして構成されてよい。

[0020] 以下では、まず本開示に従う生体試料分析装置の構成例を説明し、次に、当該装置が実行する検証処理について説明する。

[0021] (2) 構成例

[0022] 本開示の生体試料分析装置の構成例を図 2 に示す。図 2 に示される生体試

料分析装置6100は、流路Cを流れる生体試料Sに光を照射する光照射部6101、前記生体試料Sに光を照射することにより生じた光を検出する検出部6102、及び前記検出部により検出された光に関する情報を処理する情報処理部6103を含む。生体試料分析装置6100の例としては、フローサイトメータ及びイメージングサイトメータを挙げることができる。生体試料分析装置6100は、生体試料内の特定の生体粒子Pの分取を行う分取部6104を含んでもよい。前記分取部を含む生体試料分析装置6100の例としては、セルソータを挙げることができる。

[0023] (生体試料)

生体試料Sは、生体粒子を含む液状試料であってよい。当該生体粒子は、例えば細胞又は非細胞性生体粒子である。前記細胞は、生細胞であってよく、より具体的な例として、赤血球や白血球などの血液細胞、及び精子や受精卵等生殖細胞を挙げることができる。また前記細胞は全血等検体から直接採取されたものでもよいし、培養後に取得された培養細胞であってもよい。前記非細胞性生体粒子として、細胞外小胞、特にエクソソーム及びマイクロベシクルなどを挙げることができる。前記生体粒子は、1つ又は複数の標識物質（例えば色素（特に蛍光色素）及び蛍光色素標識抗体など）によって標識されていてもよい。なお、本開示の生体試料分析装置により、生体粒子以外の粒子が分析されてもよく、キャリブレーションなどのために、ビーズなどが分析されてもよい。

[0024] (流路)

流路Cは、生体試料Sが流れるように構成される。特に、流路Cは、前記生体試料に含まれる生体粒子が略一列に並んだ流れが形成されるように構成されうる。流路Cを含む流路構造は、層流が形成されるように設計されてよい。特に、当該流路構造は、生体試料の流れ（サンプル流）がシース液の流れによって包まれた層流が形成されるように設計される。当該流路構造の設計は、当業者により適宜選択されてよく、既知のものが採用されてもよい。流路Cは、マイクロチップ（マイクロメートルオーダーの流路を有する

チップ) 又はフローセルなどの流路構造体 (flow channel structure) 中に形成されてよい。流路Cの幅は、1 mm以下であり、特に10 μ m以上1 mm以下であってよい。流路C及びそれを含む流路構造体は、プラスチックやガラスなどの材料から形成されてよい。

[0025] 流路C内を流れる生体試料、特に当該生体試料中の生体粒子に、光照射部6101からの光が照射されるように、本開示の生体試料分析装置は構成される。本開示の生体試料分析装置は、生体試料に対する光の照射点 (interrogation point) が、流路Cが形成されている流路構造体中にあるように構成されてよく、又は、当該光の照射点が、当該流路構造体の外にあるように構成されてもよい。前者の例として、マイクロチップ又はフローセル内の流路Cに前記光が照射される構成を挙げることができる。後者では、流路構造体 (特にそのノズル部) から出た後の生体粒子に前記光が照射されてよく、例えばJet

in Air方式のフローサイトメータを挙げることができる。

[0026] (光照射部)

光照射部6101は、光を出射する光源部と、当該光を照射点へと導く導光光学系とを含む。前記光源部は、1又は複数の光源を含む。光源の種類は、例えばレーザー光源又はLEDである。各光源から出射される光の波長は、紫外光、可視光、又は赤外光のいずれかの波長であってよい。導光光学系は、例えばビームスプリッター群、ミラー群又は光ファイバなどの光学部品を含む。また、導光光学系は、光を集光するためのレンズ群を含んでよく、例えば対物レンズを含む。生体試料と光が交差する照射点は、1つ又は複数であってよい。光照射部6101は、一の照射点に対して、一つ又は異なる複数の光源から照射された光を集光するよう構成されていてもよい。

[0027] (検出部)

検出部6102は、生体粒子への光照射により生じた光を検出する少なくとも一つの光検出器を備えている。検出する光は、例えば蛍光又は散乱光 (例えば前方散乱光、後方散乱光、及び側方散乱光のいずれか1つ以上) であ

る。各光検出器は、1以上の受光素子を含み、例えば受光素子アレイを有する。各光検出器は、受光素子として、1又は複数のPMT（光電子増倍管）及び／又はAPD及びMPPC等のフォトダイオードを含んでよい。当該光検出器は、例えば複数のPMTを一次元方向に配列したPMTアレイを含む。また、検出部6102は、CCD又はCMOSなどの撮像素子を含んでもよい。検出部6102は、当該撮像素子により、生体粒子の画像（例えば明視野画像、暗視野画像、及び蛍光画像など）を取得しうる。

[0028] 検出部6102は、所定の検出波長の光を、対応する光検出器に到達させる検出光学系を含む。検出光学系は、プリズムや回折格子等の分光部又はダイクロイックミラーや光学フィルタ等の波長分離部を含む。検出光学系は、例えば生体粒子への光照射により生じた光を分光し、当該分光された光が、生体粒子が標識された蛍光色素の数より多い複数の光検出器にて検出されるよう構成される。このような検出光学系を含むフローサイトメータをスペクトル型フローサイトメータと呼ぶ。また、検出光学系は、例えば生体粒子への光照射により生じた光から特定の蛍光色素の蛍光波長域に対応する光を分離し、当該分離された光を、対応する光検出器に検出させるよう構成される。

[0029] また、検出部6102は、光検出器により得られた電気信号をデジタル信号に変換する信号処理部を含みうる。当該信号処理部が、当該変換を行う装置としてA/D変換器を含んでよい。当該信号処理部による変換により得られたデジタル信号が、情報処理部6103に送信されうる。前記デジタル信号が、情報処理部6103により、光に関するデータ（以下「光データ」ともいう）として取り扱われうる。前記光データは、例えば蛍光データを含む光データであってよい。より具体的には、前記光データは、光強度データであってよく、当該光強度は、蛍光を含む光の光強度データ（Area、Height、Width等の特徴量を含んでもよい）であってよい。

[0030] （情報処理部）

情報処理部6103は、例えば各種データ（例えば光データ）の処理を実

行する処理部及び各種データを記憶する記憶部を含む。処理部は、蛍光色素に対応する光データを検出部6102より取得した場合、光強度データに対し蛍光漏れ込み補正（コンペンセーション処理）を行いうる。また、処理部は、スペクトル型フローサイトメータの場合、光データに対して蛍光分離処理を実行し、蛍光色素に対応する光強度データを取得する。前記蛍光分離処理は、例えば特開2011-232259号公報に記載されたアンミキシング方法に従い行われてよい。検出部6102が撮像素子を含む場合、処理部は、撮像素子により取得された画像に基づき、生体粒子の形態情報を取得してもよい。記憶部は、取得された光データを格納できるように構成されていてよい。記憶部は、さらに、前記アンミキシング処理において用いられるスペクトラルリファレンスデータを格納できるように構成されていてよい。

[0031] 生体試料分析装置6100が後述の分取部6104を含む場合、情報処理部6103は、光データ及び／又は形態情報に基づき、生体粒子を分取するかの判定を実行しうる。そして、情報処理部6103は、当該判定の結果に基づき当該分取部6104を制御し、分取部6104による生体粒子の分取が行われうる。

[0032] 情報処理部6103は、各種データ（例えば光データや画像）を出力することができるように構成されていてよい。例えば、情報処理部6103は、当該光データに基づき生成された各種データ（例えば二次元プロット、スペクトルプロットなど）を出力しうる。また、情報処理部6103は、各種データの入力を受け付けることができるように構成されていてよく、例えばユーザによるプロット上へのゲーティング処理を受け付ける。情報処理部6103は、当該出力又は当該入力を実行させるための出力部（例えばディスプレイなど）又は入力部（例えばキーボードなど）を含みうる。

[0033] 情報処理部6103は、汎用のコンピュータとして構成されてよく、例えばCPU、RAM、及びROMを備えている情報処理装置として構成されてよい。情報処理部6103は、光照射部6101及び検出部6102が備えられている筐体内に含まれてよく、又は、当該筐体の外にあってもよい。

。また、情報処理部6103による各種処理又は機能は、ネットワークを介して接続されたサーバコンピュータ又はクラウドにより実現されてもよい。

[0034] (分取部)

分取部6104は、情報処理部6103による判定結果に応じて、生体粒子の分取を実行する。分取の方式は、振動により生体粒子を含む液滴を生成し、分取対象の液滴に対して電荷をかけ、当該液滴の進行方向を電極により制御する方式であってよい。分取の方式は、流路構造体内にて生体粒子の進行方向を制御し分取を行う方式であってよい。当該流路構造体には、例えば、圧力（噴射若しくは吸引）又は電荷による制御機構が設けられる。当該流路構造体の例として、流路Cがその下流で回収流路及び廃液流路へと分岐している流路構造を有し、特定の生体粒子が当該回収流路へ回収されるチップ（例えば特開2020-76736に記載されたチップ）を挙げるができる。

[0035] (3) 検証処理

[0036] (3-1) 検証処理の概要

本開示に従う生体試料分析装置は、流路内を流れる粒子への光照射によって生じた光に基づき、生体試料の分析処理を実行するように構成されてよい。例えば、当該分析処理を実行する前に、又は、当該分析処理を実行している間に、前記生体試料分析装置は、装置の状態を検証する検証処理を実行してよい。なお、前記生体試料分析装置は、当該分析処理の後に、前記検証処理を実行してもよい。

[0037] 当該検証処理において、例えば、装置状態検証用試料が、前記流路内に流される。そして、当該検証用試料に含まれる各粒子に対して光照射が行われ、当該光照射によって生じた光に基づき、装置の状態を評価するために評価値が算出される。前記検証用試料は、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料であってよく、例えば蛍光分離処理によって複数のピークが確認されるように構成された試料であってよい。前記ピークの数、例えば2~10であり、特に3~10であってよい。当該検証用試

料の例として、複数のピークを有するビーズ集団を挙げることができ、より具体的には、3ピークビーズ、4ピークビーズ、5ピークビーズ、6ピークビーズ、7ピークビーズ、8ピークビーズ、9ピークビーズ、及び10ピークビーズを挙げることができる。

[0038] 前記検証用試料に含まれる複数種の粒子群のうちのいずれか一つの群は、無蛍光粒子であってよい。すなわち、前記複数種の粒子群は、1種の無蛍光粒子群と、1種以上の蛍光粒子群と、から構成されてよい。例えば、8ピークビーズは、1種の無蛍光ビーズと7種の蛍光ビーズとを含む。本開示は、無蛍光粒子群を含む検証用試料を用いた検証処理を実行するために特に有用である。

[0039] 当該検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットが取得される。

そして、当該データセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データが、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換される。

当該置換後のデータセットは、生体試料分析装置の状態を評価するために有用である。例えば、当該置換後データセットを用いて、当該装置の精密度、当該装置の線形性、及び当該装置の感度のうちのいずれか一つ以上の評価値が算出されてよい。当該置換後データセットを用いて算出された評価値は、装置状態を適切に評価するために有用であり、特にQC (Quality Control) の観点から特に有用である。

なお、本明細書内において、前記置換が行われていないデータセットを「置換前データセット」ともいう。

また、前記置換後のデータセットを「置換後データセット」ともいう。

また、当該置換を行うために、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データが用いられるところ、当該信号強度データを「バックグラウンドデータ」ともいう。

すなわち、本開示において、前記置換前データセットと前記バックグラウンドデータとを取得し、これらのデータから、前記置換後データセットが生成される。そして、当該置換後データセットを用いて、装置状態を評価するための評価値が算出される。このようにして算出された評価値は、検証用試料が滅菌された場合であっても、装置の状態を適切に評価するために有用である。もちろん、この検証処理は、検証用試料が滅菌されていない場合においても適用できる。

[0040] 前記検証用試料が1種の無蛍光粒子群と1種以上の蛍光粒子群とを含む場合において、前記置換前データセットは、前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データと、前記1種以上の蛍光粒子群それぞれの信号強度データと、を含む。

この場合において、好ましくは、前記置換前データセットのうち、無蛍光粒子群の信号強度データが、バックグラウンドデータへ置換される。すなわち、当該置換によって、バックグラウンドデータと前記1種以上の蛍光粒子群の信号強度データとを含む置換後データセットが生成される。このようにして生成された置換後データセットは、装置状態を検証するために適している。無蛍光粒子群は、例えば滅菌処理によって特に蛍光レベルが変動しやすいので、無蛍光粒子群の信号強度データのバックグラウンドデータへの置換は、適切な検証処理のために特に好ましい。

[0041] 上記のとおり、前記検証処理において、前記置換前データセットが取得される。当該置換前データセットは、検証用試料を流路に流し、当該検証用試料に含まれる各粒子への光照射により生じた光（特には蛍光）の信号強度のデータのセットであってよい。当該検証用試料に含まれる各粒子は、上記で述べた層流のうちの、サンプル流に含まれていてよい。そして、当該サンプル流は、上記で述べたとおり、シース液の流れに含まれていてよい。

また、前記検証処理において、前記バックグラウンドデータが取得される。当該バックグラウンドデータは、検証用試料が流れていない状態における流路への光照射により生じた光の信号強度のデータのセットであってよい。

当該バックグラウンドデータは、前記流路内に、試料を流さずに（すなわちサンプル液を流さずに）、シース液だけを流した状態において、定期的に光検出処理を実行することによって取得されてよい。

このようにして、前記置換前データセットと前記バックグラウンドデータとが取得されてよい。

[0042] (3-2) 検証処理の例

前記検証処理の例を、以下で図3を参照しながら説明する。同図は、当該検証処理のフロー図の一例である。

[0043] 同図に示されるように、当該検証処理は、データセット取得工程S11、トリガースライス取得工程S12、バックグラウンドデータ取得工程S13、データ分離工程S14、データ置換工程S15、及び評価値算出工程S16を含んでよい。以下で各工程について説明する。

[0044] (3-2-1) データセット取得工程S11

[0045] データセット取得工程S11において、生体試料分析装置6100は、検証用試料を流路へ流し、当該流路内を流れる各粒子への光照射により生じた光の信号強度データを取得する処理を実行する。すなわち、データセット取得工程S11において、当該検証用試料に対してフローサイトメトリーが実行される。

例えば前記光照射部が当該光照射を実行し、前記検出部が当該光照射によって生じた光を検出する。検出された光の信号強度データは、前記検出部から前記情報処理部へ送信される。

例えば、前記検証用試料が、複数のピークを有するビーズ集団である場合において、当該ビーズ集団に含まれる各ビーズへの光照射により生じた蛍光の信号強度データが取得される。当該ビーズ集団の例は、上記で述べたとおりである。

前記所定の蛍光ビーズは、例えばサイズ及び蛍光強度において均一であることが好ましい。前記所定の蛍光ビーズは、例えば400nm～800nmの波長域において蛍光が得られるビーズであってよい。

[0046] 前記検証用試料は、例えば滅菌された検証用試料であってよい。滅菌処理は、検証用試料に含まれる粒子の蛍光強度における変化をもたらさう。本開示に従い検証処理を実行することで、蛍光強度における当該変化が起こった検証用試料を用いた場合においても、適切な評価値を得ることができる。

[0047] 前記データセット取得工程において取得される信号のイベント数は、例えば10,000イベント以上、20,000イベント以上、30,000イベント以上、40,000イベント以上、又は50,000イベント以上であってよい。このようなイベント数によって、より適切な装置状態評価が可能となる。

また、前記イベント数は、検証処理効率化の観点から、例えば1,000,000イベント以下、500,000イベント以下、300,000イベント以下、又は、100,000イベント以下であってよい。

[0048] 前記イベント数は、光検出処理により得られた全イベントの数であってよく、又は、全イベントのうちのシングレットデータの数であってもよい。特には、前記イベント数は、シングレットデータの数であってよい。すなわち、前記データセットは、シングレットデータのデータセットであってよい。

前記データセット取得工程において、シングレットデータを取得する処理がさらに実行されてよい。当該シングレットデータを取得するために、当技術分野で既知の技法が用いられてよく、例えばAutoGateなどのソフトウェアによるデータ処理が行われてよい。

[0049] 前記データセット取得工程において、検証用試料がサンプル液として前記流路内に流されてよい。当該検証用試料のサンプル液はシース液に包まれていてよく、特には当該サンプル液が当該シース液によって包まれた層流が、流路内に流される。前記生体試料分析装置は、このように流れている前記検証用試料に含まれる各粒子への光照射によって、信号強度データを取得する。

[0050] (3-2-2) トリガースライス設定工程 S 1 2

トリガースライス設定工程 S 1 2 において、前記生体試料分析装置は、前

記データセット取得工程において取得されたデータセットを用いて、後述のバックグラウンドデータにおいて用いられるトリガースライスを設定する。当該トリガースライス設定は、例えば前記情報処理部によって実行されてよい。

例えば、前記生体試料分析装置は、上記で述べたように、前記データセット取得工程において取得された全イベントのうちから、シングレットデータを取得する。前記生体試料分析装置は、当該シングレットデータから、トリガースライス (TriggerSlice) のMedian値を算出する。当該Median値が、後述のバックグラウンドデータにおいて用いられるトリガースライスとして設定されてよい。

[0051] 当該トリガースライスについて、図4を参照して説明する。同図は、光検出器によって検出される蛍光の信号強度を縦軸とし且つ時間を横軸としたグラフにおける各イベントの信号強度の変化を模式的に示す。

フローサイトメトリーなどの粒子分析において、光検出器は、分析のために必要のないシグナルも検出することがある。そのようなシグナルを除外するために、目的粒子由来のシグナルであるかを判定するための閾値 (Threshold) が設定される。或る粒子から生じた光の信号強度が所定の閾値以上である場合に、当該粒子は目的粒子であると判定され、或る粒子から生じた光の信号強度が所定の閾値未満以上である場合に、当該粒子は目的粒子でないと判定される。目的粒子であると判定された粒子の信号強度データは、分析において用いられ、目的粒子でないと判定された粒子の信号強度データは、分析において用いられない。当該閾値は、光検出器に予め設定されてよい。そして、当該閾値以上のシグナルを生じたイベント (すなわち目的粒子の信号強度データ) が、分析対象のデータとして取得される。

トリガースライスは、同図に示されるように、シグナルが前記閾値以上である時間であり、すなわちThresholdを跨いでいる時間である。

トリガースライス設定工程において、シングレットデータに含まれる各イベントから、それぞれトリガースライスが取得される。そして、取得された

各イベントのトリガースライスから、トリガースライスのMedian値が算出される。このようにして算出されたMedian値が、後述のバックグラウンドデータ取得工程において利用される。

このように、トリガースライスという時間を設定し、設定されたトリガースライスにおけるバックグラウンドデータを取得することによって、より適切に検証処理を実行することができる。

[0052] (3-2-3) バックグラウンドデータ取得工程 S 1 3

バックグラウンドデータ取得工程 S 1 3 において、前記生体試料分析装置は、検証用試料が流れていない状態における流路への光照射により生じた光の信号強度データ（すなわちバックグラウンドデータ）を取得する。

当該バックグラウンドデータを取得するために、例えば前記検証用試料を流路内へ流さずに、シース液だけを流路内へ流した状態において、光照射及び当該光照射により生じた光の検出が行われる。

例えば前記光照射部が当該光照射を実行し、前記検出部が当該光照射によって生じた光を検出する。検出された光の信号強度データは、前記検出部から前記情報処理部へ送信される。

[0053] バックグラウンドデータを取得するための当該光照射は、前記データセット取得工程 S 1 1 において行われた光照射と同じ条件で実行されてよい。例えば、バックグラウンドデータを取得するための当該光照射のレーザーパワーは、前記データセット取得工程 S 1 1 において行われた光照射のレーザーパワーと同じであってよい。

[0054] バックグラウンドデータを取得するための当該光照射により生じた光の検出において、前記トリガースライス設定工程 S 1 2 において設定されたトリガースライスが用いられてよい。すなわち、当該トリガースライスの時間において検出される信号強度が、1つのイベントデータとして取り扱われてよい。

[0055] バックグラウンドデータを取得するための当該光照射により生じた光の検出は、オートトリガー (AutoTrigger) によって実行されてよい。すなわち、

所定の時間間隔で当該光検出は実行されてよい。

[0056] 取得されるバックグラウンドデータを構成する信号強度データの数は、好ましくは $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \right]$ 以上であってよく、好ましくは、 $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \right]$ 超であってよく、より好ましくは $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 1.1 \right]$ 以上、さらにより好ましくは $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 1.2 \right]$ 以上、さらにより好ましくは $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 1.3 \right]$ 以上であってよい。

取得されるバックグラウンドデータを構成する信号強度データの数は、例えば $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 2 \right]$ 以下、 $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 1.8 \right]$ 以下、又は $\left[\left(\text{上記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数} \right) / \left(\text{検証用試料によって形成されるピークの数} \right) \times 1.5 \right]$ 以下であってよい。

前記取得されるバックグラウンドデータを構成する信号強度データの数は、特には前記オートトリガーによる検出回数に相当するものであってよい。

例えば8ピークビーズなどの検証用試料に含まれる各ピークを構成する粒子の数は、ほぼ同じである。そのため、バックグラウンドデータを構成する信号強度データの数が上記の範囲内であることによって、当該バックグラウンドデータは、後述のデータ置換工程において置き換えられるデータに対応するデータとなり、これは適切に検証処理を実行することに貢献する。

このように、前記バックグラウンド取得工程において取得される信号強度

データの数は、前記データセット取得工程において取得されたイベントデータの数及び前記検証用試料によって形成されるピークの数に基づき設定されてよい。

[0057] 例えば上記データセット取得工程S 1 1において8ピークビーズを用いて取得されたデータのイベント数が80000である場合を想定する。この場合において、8ピークビーズでは各ピークにはほぼ同数のビーズが含まれているので、1つのピーク当たりのイベント数は $80000 / 8 = 10000$ である。ピーク毎のビーズ数において若干の数的な偏りがあること考慮し、例えば10000の1/3だけ増加させた13333の信号強度データが、バックグラウンドデータとして取得されてよい。

[0058] なお、バックグラウンドデータのデータ数が不足している場合は、同じデータをループして適用してもよい。

[0059] また、前記データセット取得工程S 1 1において（又はバックグラウンドデータ取得工程S 1 3が実行される前に）、置換されるべき信号強度データの数が特定されている場合は、バックグラウンドデータ取得工程において、当該置き換えられるべき信号強度データの数と同じ数（又はそれ以上）のバックグラウンド信号強度データが得られてもよい。

この場合、前記データセット取得工程S 1 1において各ピークへのデータ分離工程（後述のデータ分離工程S 1 4と同様の工程）が行われてよく、これにより、置換されるべき信号強度データの数が特定されてよい。

例えば、前記トリガースライス設定工程S 1 2において、シングレットデータの取得に加えて、後述のデータ分離工程S 1 4において述べる各粒子群への分類が行われてよい。そして、例えば最も蛍光強度が低い粒子群（例えば無蛍光ビーズ）に分類された粒子群へと分類されたイベント数が得られてよい。当該イベント数と同じ数だけ、バックグラウンドデータが取得されてよい。

このように、前記バックグラウンド取得工程において取得される信号強度データの数は、後述のデータ置換工程においてバックグラウンドデータと置

換される信号強度データの数に基づき設定されてよい。

[0060] また、バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数だけ、前記データセット取得工程において、置換される信号強度データが取得されてもよい。

例えば、バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数に予め設定されていてもよい。置換されるべき粒子群に分類されるイベント数が、当該設定された数となるように、データセット取得工程及び／又はデータ分離工程が実施されてよい。

例えば、バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数に上記で述べた13333に設定された場合において、バックグラウンドデータと置換される粒子群へと分類されるイベント数が最大で13333となるようにデータセット取得工程及び／又はデータ分離工程が実行されてよい。

[0061] 前記バックグラウンドデータ取得工程において、前記生体試料分析装置は、サンプル液（検証用試料）を前記流路へ流すことなく、シース液だけを前記流路へ流す。すなわち、前記流路内に検証用試料が流れていない状態で、前記流路への光照射及び当該光照射により生じた光の検出が実行される。

前記流路内へこのようにシース液だけを流すために、例えば、前記生体試料分析装置は、前記バックグラウンドデータ取得工程を実行する前（且つ前記データ取得工程の後）に、検証用試料を前記流路へ供給するためのポンプを停止させてよく、又は、当該検証用試料を前記流路へ供給する流路に設けられたバルブを閉じてよい。当該ポンプ停止又は当該バルブ停止によって、前記流路内に前記シース液だけが流れる状態が実現されてよい。

[0062] (3-2-4) データ分離工程S14

データ分離工程S14において、前記生体試料分析装置は、データセット取得工程S11において取得された信号強度データのデータセットに対して、データ分離処理を行う。当該データ分離工程S14において、データセット取得工程S11において取得された信号強度データのデータセットのうち

のシングレットデータに対して、当該データ分離処理が実行されてよい。当該データ分離工程は、例えば前記情報処理部によって実行されてよい。

[0063] データ分離工程 S 1 4 において、前記検証用試料の信号強度データが、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群それぞれのデータへと分離される。例えば、前記検証用試料が 8 つのピークを有する場合は、当該検証用試料について取得された信号高強度データのデータセットが、各ピークに対応する 8 つの粒子群のデータへと分離される。当該分離は、バックグラウンドデータと置換されるべき信号強度データを特定するために有用である。

このように、生体試料分析装置は、前記データ分離工程を実行して、後述のデータ置換工程においてバックグラウンドデータと置換される信号強度データを特定してよい。このように特定された信号強度データをバックグラウンドデータと置換することによって、適切な評価値を得るために有用な信号強度データセットが得られる。

[0064] 前記データ分離工程において、当該蛍光色素チャンネルにおいて取得された信号強度データは、イベント毎にクラスタリングされうる。当該クラスタリングによって、各イベントが、前記複数種の粒子群のいずれかの群へと分類されうる。例えば前記検証用試料が 8 つのピークを有する場合は、当該検証用試料について取得された信号高強度データのデータセットに含まれる各イベントデータが、8 つのグループのいずれかへとクラスタリングされる。このように、前記生体試料分析装置は、前記データ分離工程においてクラスタリング処理によってデータ分離を実行するように構成されてよい。

[0065] 当該クラスタリングのために用いられる蛍光色素チャンネルとして、例えば、前記複数種の粒子群を良好に分離することができる 1 以上の蛍光色素チャンネルが選択されてよい。

滅菌作業を検証用試料に対して行うと、取得される蛍光信号強度におけるレベル変動が、全ての蛍光色素チャンネルで起こりうる。蛍光色素チャンネルによっては、低い信号強度の領域における 2 つのピークがくっつき、これら 2

つのピーク間でのデータ分離が困難になることもある。そのため、データ分離工程においては、分離が良好な蛍光色素チャンネルを用いて、イベントごとにクラスタリングされて、前記複数種の粒子群へと分類される。例えば8ピークピーズに関して、データ分離工程におけるクラスタリングによって、8つの粒子群D i m 1 ~ D i m 8へと分類される。

データ分離について、図5を参照しながら説明する。同図のA~Cは、8ピークピーズを2つの蛍光色素チャンネルにおける信号強度によって各イベントをプロットした二次元プロットデータである。同図のAにおいて、X軸がF I T Cチャンネルにおける信号強度であり、Y軸がP Eチャンネルにおける信号強度である。同図のBにおいて、X軸がV i o B l u eチャンネルにおける信号強度であり、Y軸がP Eチャンネルにおける信号強度である。同図のCにおいて、データ分離自体は分離性能の良いV i o B l u e / P Eチャンネルを用いて行い、F I T C / P Eで展開した場合のプロットデータである。

同図のAにおいて、D i m 1に分類されるべきイベントがD i m 2へと分類されている場合、及び、D i m 2へ分類されるべきイベントがD i m 1へ分類されている場合がある。すなわち、D i m 1とD i m 2との間の分離が適切に行われていない。一方で、同図のBにおいては、分離が適切に行われており、かつ、Bの分離におけるクラスタリングの情報を基に、F I T C / P Eで二次元プロットを作図したものがCであり、Cにおいても、Bと同じく適切に分離が行われており、Aよりも良好である。

これらのプロットデータに基づき、V i o B l u eチャンネル及びP Eチャンネルが、データ分離工程において用いられる蛍光色素チャンネルとして選択されうる。

このように適切に分離される蛍光色素チャンネルを用いてクラスタリングを行うことによって、正確な評価値を得ることができる。

[0066] 一実施態様において、前記蛍光色素チャンネルの選択は、例えば或る一つの蛍光色素チャンネルにおける信号強度をX軸とし且つ他の一つの蛍光色素チャンネルにおける信号強度をY軸とした二次元プロットデータに基づき実行され

てよい。

前記選択を実行するために、前記生体試料分析装置は、例えば、当該装置の検出部が有する複数の蛍光色素チャネルのうちのいずれか2つの蛍光色素チャネルにより取得された信号強度データを用いて、上記で述べた二次元プロットデータを生成してよい。例えば、2つの蛍光色素チャネルの複数の組み合わせそれぞれについて、二次元プロットデータが作成されてよい。

これにより、前記生体試料分析装置のユーザは、前記データ分離工程において用いられる蛍光色素チャネルを選択することができる。

また、生成された二次元プロットデータに基づき、前記生体試料分析装置が、前記データ分離工程において用いられる蛍光色素チャネルを選択してもよい。

[0067] 他の実施態様において、前記蛍光色素チャネルの選択は、各蛍光色素チャネルのS I (Separation Index) に基づき実行されてもよい。例えば、前記生体試料分析装置は、各蛍光色素チャネルのS Iを算出し、算出されたS Iのうちから、S Iが最も高い上位2つの蛍光色素チャネルを選択しうる。選択された当該2つの蛍光色素チャネルにより取得された信号強度データを用いて、前記クラスタリングが実行されてもよい。

前記S Iは、例えば、任意の2つの蛍光色素チャネルにより取得された信号強度データのうち隣り合う2つのピークをもたらす2種の粒子群の信号強度を用いて算出されてよい。例えば、当該2種の粒子群それぞれの、信号強度の中央値及び標準偏差を用いて算出されうる。

例えば前記複数種の粒子群のうち、2種の粒子群をそれぞれ第一粒子群Dim1及び第二粒子群Dim2とし、且つ、第二粒子群Dim2の信号強度が第一粒子群Dim1の信号強度よりも高い場合を想定する。この場合において、S Iは以下の式により表される。

$$S I = (\text{Dim2_Median} - \text{Dim1_Median}) / (rSD_Dim2 + rSD_Dim1)$$

当該式において、Dim2_Medianは第二粒子群Dim2の信号強度の中央値であり、Dim1_Medianは第一粒子群Dim1の信号強度の中央値である。また、rSD_Dim2

は、第二粒子群Dim2の信号強度の標準偏差であり、 rSD_Dim1 は、第一粒子群Dim1の信号強度の標準偏差である。

[0068] 前記クラスタリング処理は、例えばk平均法(k-means法)などの既知の手法により実行されてよい。前記クラスタリング処理のより具体的な手法の例は、例えば国際公開第2016/185755号に記載されている。

例えば、前記クラスタリング処理において、光検出によって取得された信号強度データに基づき各粒子群の信号強度データの第一の中心強度を算出し、前記第一の中心強度に基づきクラスタリングが繰り返し実行されてよい。これにより、各イベントを適切に各粒子群へと分類することができる。

[0069] (3-2-5) データ置換工程S15

前記データ置換工程S15において、前記生体試料分析装置は、データセット取得工程S11において取得されたデータセットのうち、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換する。すなわち、上記で述べたとおり、置換前データセットのうちのいずれか一種の粒子群に関する信号強度データが、バックグラウンドデータへと置換される。これにより、バックグラウンドデータを含む置換後データセットが生成される。当該データ置換工程は、例えば前記情報処理部によって実行されてよい。

[0070] 前記データ置換工程において置換される信号強度データは、前記データ分離工程において分離された複数種の粒子群それぞれの信号強度データのうちのいずれか一つであってよい。特に、前記データ置換工程において置換される信号強度データは、最も信号強度が低い粒子群の信号強度データであってよい。すなわち、前記生体試料分析装置は、前記複数種の粒子群のうちの最も蛍光レベルが低い粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されてよい。

蛍光レベルが低い粒子群は特に蛍光レベルが変動しやすいので、当該粒子

群の信号強度データを置換することによって、本開示に従うデータ置換の効果が特に顕著に発揮される。

[0071] 特に好ましくは、前記置換前データセットは、上記で述べたとおり、無蛍光粒子群の信号強度データを含み、前記データ置換工程において、当該無蛍光粒子群の信号強度データがバックグラウンドデータへと置換される。すなわち、前記複数種の粒子群を含む試料が、1種の無蛍光粒子群と、1種以上の蛍光粒子群とを含む場合において、前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されてよい。

無蛍光粒子群は特に蛍光レベルが変動しやすいので、当該粒子群の信号強度データを置換することによって、本開示に従うデータ置換の効果が特に顕著に発揮される。

[0072] (3-2-6) 評価値算出工程 S 1 6

前記評価値算出工程 S 1 6 において、前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において得られた置換後データセットを用いて、当該装置の状態を評価するための1以上の評価値を算出する。前記1以上の評価値は、例えば前記装置の精密度評価値、前記装置の線形性評価値、及び前記装置の感度評価値のうちのいずれか一つ以上を含んでよい。当該評価値算出工程は、例えば前記情報処理部によって実行されてよい。

[0073] 好ましくは、当該評価値算出工程において、前記精密度評価値が算出される。前記精密度評価値は、例えば M E S F であってよい。前記精密度評価値（特には M E S F）は、好ましくは、前記置換後データセットのうちのバックグラウンドデータを用いて算出されてよく、特にはバックグラウンドデータのうち正の信号強度データのみを用いて算出される。

各蛍光色素チャネルの出力に対して、無サンプル時におけるバックグラウンドの信号強度データの長時間平均が0になるようにクランプが適用される。バックグラウンドが大きくなるのは、光学ノイズ又は電気ノイズが大きく

なる時である。また、バックグラウンドは、図6に示されるように、交流（AC）のようなスイングを示す。この交流的なスイングのレベルが大きくなると、正值のみに基づく統計値（例えば平均値）は大きくなり、装置の状態に対する評価値として使用できる。

[0074] 前記評価値算出工程において、前記精密度評価値に加えて、前記装置の線形性評価値及び／又は前記感度評価値が算出されてよい。前記線形性評価値は、例えばLinearityであってよい。前記感度評価値は、例えばQ値及び／又はB値であってよい。Q値は検出効率である。B値はバックグラウンドである。

[0075] これらの評価値の詳細及び算出方法について、以下で、8ピークビーズの場合に関して説明する。他の検証用試料についても、当業者は適宜各評価値を算出することができる。

[0076] (a) 定義

粒子群Dim1：蛍光強度が最小のピークに属する粒子群

粒子群Dim2：蛍光強度が下から2番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim3：蛍光強度が下から3番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim4：蛍光強度が下から4番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim5：蛍光強度が下から5番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim6：蛍光強度が下から6番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim7：蛍光強度が下から7番目のピークに属する粒子群

粒子群Dim8：蛍光強度が最大のピーク（下から8番目）のピークに属する粒子群

(Dim1～Dim8は、それぞれPeak1～Peak8とも呼ばれる。)

MFI：mean fluorescence intensity（平均蛍光シグナル強度の最高値と最低値を1及び0に換算した値）

MEF2～MEF8：Dim2～Dim8のリファレンスMESF値

MESF：Molecules of Equivalent Soluble Fluorochromes（一粒子当りの蛍光分子数）

Dim1～Dim8の平均値：MFI1～MFI8

MFI1～MFI8のLog値：LogMFI1～LogMFI8

Dim1～Dim8のリファレンス値：MEF1～MEF8

MEF2～MEF8のLog値：LogMEF2～LogMEF8

Dim1の計算されたMESF値：MESF

Dim2～Dim4のMESF：MESF2～MESF4

Dim2～Dim8の変動係数：CV2～CV8

Dim2～Dim8の標準偏差：SD2～SD8

[0077] (b) 直線度 (Linearity)

LogMFI2～LogMFI8とLogMEF2～LogMEF8を用いて R^2 (決定係数) を求め、その平方根を算出したRを直線度(Linearity)とする。

直線度は、100%に近いほど良い。

[0078] (c) 精密度 (MESF : Molecules of Equivalent Soluble Fluorochromes、蛍光検出感度

ともいう)

[1] LogMFI2～LogMFI8とLogMEF2～LogMEF8を用いて回帰直線を求める。

[2] 回帰直線よりMFI1を用いて、蛍光検出感度 (MESF) を求める。

蛍光検出感度 (MESF) は、Dim1のリファレンス値 (通常は0) に近いほど良い。

[0079] (d) 感度 (Q値及びB値)

Dim2～Dim4のMESF2～MESF4を求める。

$(SD2)^2 = ((CV2)^2 - (CV8)^2) \times (MESF2)^2$ で求め、同様に $(SD3)^2$, $(SD4)^2$ も求める。

。

横軸にMESF2～MESF4、縦軸に $(SD2)^2 \sim (SD4)^2$ をプロットして、その回帰直線を求め、その傾きをa, 切片をbとする。

Q値は、その回帰直線の傾きの逆数 ($1/a$) である。

B値は、前記回帰直線の傾きと切片との比 (b/a) である。

[0080] 前記1以上の評価値を算出するために、検証用試料のMEF (Molecules o

f Equivalent Fluorochrome) が用いられてよい。当該MEFは、予め前記生体試料分析装置が保有していてよく、例えば前記生体試料分析装置の前記情報処理部（特には記憶部）に格納されていてよい。

一実施態様において、本開示において用いられる前記検証用試料は、上記で述べた通り各ピークの蛍光レベルが変化したものであってよく、例えば滅菌された検証用試料であってよい。この場合において、前記1以上の評価値を算出するために用いられるMEFは、前記蛍光レベルが変化した検証用試料のMEFであり、特には滅菌された検証用試料のMEFである。

この実施態様において、前記1以上の評価値を算出するために用いられるMEFとしては、前記蛍光レベルの変化が起こっていない検証用試料のMEFは利用に適しておらず、すなわち滅菌されていない検証用試料のMEFの利用は不適である。

[0081] そこで、本開示の生体粒子分析装置は、検証用試料のMEFを予め保有していてよく、又は、以下のとおりにして検証用試料のMEFを取得してもよい。

まず、基準試料の信号強度データセットを、上記データセット取得工程S11において述べたように取得す。当該基準試料の信号強度データセットを、上記データ分離工程S14において述べたように各種の粒子群ごとに分離して、前記複数種の粒子群それぞれ（特には蛍光粒子群それぞれ）のMFIを取得する。

同様に、検証用試料についても、信号強度データセットを取得し、そして、前記複数種の粒子群それぞれ（特には蛍光粒子群それぞれ）のMFIを取得する。

各粒子群について、基準試料のMFIと検証用試料のMFIとの比から、検証用試料の各粒子群のMFIを算出する。具体的には以下の式から、MFIが算出される。

$$(\text{検証用試料の或る粒子群のMEF}) = (\text{基準試料の当該或る粒子群のMEF}) \times (\text{検証用試料の当該或る粒子群のMFI}) / (\text{基準試料の当該或る粒$$

子群のMF I)

[0082] 図7に、基準試料のMF I (測定値である) 及びMEF (既知である) の例、並びに、検証用試料のMF I (測定値である) 及びMEF (算出される値である) の例が示されている。例えばDim2に関して、検証用試料のMEFを算出するために、基準試料のDim2のMF I 及びMEF並びに検証用試料のMF I を用いて、 $205 \times 86283 / 123916 = 143$ というMEFが算出される。

[0083] 検証用試料のMEFは、同じロットの検証用試料に適用されることが好ましい。前記生体試料分析装置は、検証用試料のMEFを、例えば二次元コード(例えばQRコード(登録商標)など)などからネットワークを介しても入手してよい。

[0084] (3-3) 他の工程

[0085] 前記生体試料分析装置は、前記評価値算出工程の後に、算出された評価値を表示装置に出力する出力工程を実行してもよい。当該出力工程によって評価値が表示されることで、当該装置のユーザに、生体試料分析を実行するかの判断を促すことができ、また、生体試料分析装置の調整を行うかの判断を促すことができる。これらの判断を促すための画面を、当該生体試料分析装置は、当該表示装置に表示させてもよい。

[0086] 前記生体試料分析装置は、前記評価値算出工程の後に、算出された評価値に基づき、生体試料分析を実行するかを判定してもよい。すなわち、当該装置が自動的に、検証処理後に生体試料分析を実行するかを判定してもよい。当該判定のために、生体試料分析装置は、生体試料分析を実行してよいかを判定するための所定の閾値を予め有してよく、当該閾値以上であるか又は当該閾値以下であるかに応じて、生体試料分析が実行されてよい。

[0087] (4) 実施例

[0088] 市販入手可能な8ピークビーズを滅菌せずに用いて、セルソータの装置状態の検証処理を行った。同様に、当該8ピークビーズを滅菌して、同様にセルソータの装置状態の検証処理を行った。前記8ピークビーズは、1種の無

蛍光ビーズと7種の蛍光ビーズとを有するものであり、フローサイトメトリーを実行した場合に8つのピークを形成するように構成されている。前記セルソータは、上記(2)において述べたように、光照射部、検出部、情報処理部、及び分取部を有するものであった。

[0089] まず、未滅菌の8ピークビーズの蛍光分離結果及び滅菌された8ピークビーズの蛍光分離結果を図8に示す。同図の上側のAには、未滅菌の8ピークビーズの蛍光分離結果が示されており、同図の下側のBには、滅菌された8ピークビーズの蛍光分離結果が示されている。これらの結果に示されるように、未滅菌の8ピークビーズに関しては、良好に蛍光分離された。一方で、滅菌された8ピークビーズに関しては、例えば無蛍光ビーズのピークとその隣のピークとが近くなっており、これらのピークは分離できていない。

[0090] また、未滅菌8ピークビーズ及び滅菌済8ピークビーズそれぞれについて、得られた信号強度のデータセットを用いて、装置状態を検証するための評価値を算出した。算出された評価値は、線形性評価値 (Linearity)、精密度評価値 (MESF)、及び感度評価値 (Q値及びB値) である。

[0091] 未滅菌8ピークビーズを用いた場合の評価値と滅菌済8ピークビーズを用いた場合の評価値との間の差 (ΔX 。Xは各評価値である。) 及び差率 (X差率。Xは各評価値である。) が図9の上側表Aに示されている。当該差及び当該差率は、以下の計算式により算出された。

$$\Delta X = (\text{滅菌済8ピークビーズの評価値}) - (\text{未滅菌8ピークビーズの評価値})$$
$$X \text{ 差率 } (\%) = \left(\frac{(\text{滅菌済8ピークビーズの評価値}) - (\text{未滅菌8ピークビーズの評価値})}{(\text{滅菌済8ピークビーズを用いた場合の評価値}) + (\text{未滅菌8ピークビーズを用いた場合の評価値})} \right) \times 100$$

[0092] 同図に示されるとおり、滅菌済8ピークビーズの線形性評価値は、未滅菌8ピークビーズと異なっており、低下している。滅菌済8ピークビーズの精密度評価値は、未滅菌8ピークビーズと異なっており、増加している。滅菌済8ピークビーズの感度評価値は、未滅菌8ピークビーズと異なっており、

減少又は増加している。

このように、当該8ピークビーズは、滅菌処理によって蛍光レベルが変動し、これに伴い、装置状態を評価するための評価値が変化する。

[0093] 次に、未滅菌8ピークビーズ及び滅菌済8ピークビーズそれぞれについて得られた信号強度のデータセットを用いて、本開示に従う検証処理を実行した。すなわち、当該信号強度データセットのうちの無蛍光ビーズの信号強度データを当該セルソータのバックグラウンドデータへ置換した置換後データセットを用いて評価値を算出した。算出された評価値は、上記と同様に、線形性評価値 (Linearity)、精密度評価値 (MESF)、及び感度評価値 (Q値及びB値) である。

[0094] 未滅菌8ピークビーズを用いた場合の評価値と滅菌済8ピークビーズを用いた場合の評価値との間の差及び差率が図9の下側表Bに示されている。同図に示されるとおり、滅菌済8ピークビーズの線形性評価値は、未滅菌8ピークビーズと同じであり、同図の表Aに示されたものから大幅に改善されている。滅菌済8ピークビーズの精密度評価値は、未滅菌8ピークビーズとほぼ同じであり、同図の表Aに示されたものから大幅に改善されている。滅菌済8ピークビーズの感度評価値は、未滅菌8ピークビーズとほぼ同じであり、同図の表Aに示されたものから大幅に改善されている。

[0095] このように、本開示に従う検証処理を実行することによって、滅菌された検証用試料を用いた場合においても、装置状態を適切に評価することが分かる。

また、線形性及び感度の改善については、バックグラウンドデータの適用に加え、上記で述べたように算出されたMEFを用いたことも貢献していると考えられる。

また、精密度の改善については、バックグラウンドデータの適用に加え、上記で述べたように算出されたMEFを用いたこと及び分離に適切な蛍光色素チャンネルを用いたことも貢献していると考えられる。

[0096] (5) 生体粒子分取装置の構成例

[0097] 一実施態様において、本開示の生体試料分析装置は、生体粒子分取装置として構成されてよく、例えば細胞分取装置として構成されてよい。当該生体粒子分取装置は、液滴を形成せずにマイクロチップ内で生体粒子の分析及び／又は分取を行う装置であってよい。当該生体粒子分取装置が、上記で述べた検証処理を実行するように構成されてよい。この実施態様について、以下で図10及び図11を参照して説明する。

[0098] 図10に、生体粒子分取用マイクロチップの構成例及び当該マイクロチップを含む生体粒子分析装置の構成例の模式図を示す。図11に、当該生体粒子分析装置による生体粒子分取操作のフロー図の一例を示す。

[0099] 図10に示される生体粒子分取用マイクロチップ150は、サンプル液流路152と、サンプル液流路152と合流部162で合流するシース液流路154とを有する。生体粒子分取用マイクロチップ150には、さらに、サンプル液インレット151及びシース液インレット153が設けられている。

なお、図10において、シース液流路154の一部が点線で示されている。当該点線で示されている部分は、実線で示されるサンプル液流路152よりも低い位置（後述する光軸方向にずれた位置）にあり、点線で示される流路と実線で示される流路とが交差する位置で、これら流路は連通していない。また、図10においては、サンプル液流路152は、サンプル液インレット151から合流部162までの間で2回曲がるように示されているが、これはサンプル液流路152とシース液流路154との区別を容易にするためである。サンプル液流路152は、サンプル液インレット151から合流部162までの間でこのように曲がることなく直線的に構成されてよい。

[0100] 生体粒子分取操作において、サンプル液インレット151から生体粒子を含むサンプル液がサンプル液流路152に導入され、且つ、シース液インレット153から生体粒子を含まないシース液がシース液流路154に導入される。

[0101] 生体粒子分取用マイクロチップ150は、合流部162を一端に有する合

流流路 155 を有する。

前記サンプル液及び前記シース液は、合流部 162 で合流し、そして、合流流路 155 内を、粒子分取部 157 に向かって流れる。特に、前記サンプル液及び前記シース液が合流部 162 で合流して、例えばサンプル液の周囲がシース液で囲まれた層流が形成される。好ましくは、層流中には生体粒子が略一列に並んでいる。サンプル液流路 152 と 2 つのシース液流路 154 とが合流部 162 で合流しており且つ当該合流部 162 を一端とする合流流路 155 を有するという流路構造によって、略一列に並んで流れる生体粒子を含む層流が形成される。これにより、以下で説明する検出領域 156 における光照射において、1 つの生体粒子への光照射により生じた光と他の生体粒子への光照射により生じた光とを区別しやすくなる。

[0102] 生体粒子分取用マイクロチップ 150 は、さらに、合流流路 155 の他端に粒子分取部 157 を有する。図 12 に、粒子分取部 157 の拡大図を示す。図 12 の A に示されるとおり、当該他端で、合流流路 155 は、接続流路 170 を介して生体粒子回収流路 159 と接続されている。図 12 の A に示されるとおり、合流流路 155、接続流路 170、及び生体粒子回収流路 159 は同軸上にあってよい。

粒子分取部 157 に回収対象粒子が流れてきた場合に、図 12 の B に示されるとおり、合流流路 155 から接続流路 170 を通って生体粒子回収流路 159 へ入る流れが形成されて、回収対象粒子が生体粒子回収流路 159 内へ回収される。このように、回収対象粒子は、接続流路 170 を通って生体粒子回収流路 159 へと流れる。

粒子分取部 157 に回収対象粒子でない生体粒子が流れてきた場合に、回収対象粒子でない当該生体粒子は、図 12 の C に示されるとおり、分岐流路 158 へと流れる。この場合において、生体粒子回収流路 159 へ入る流れは形成されない。

[0103] 生体粒子回収流路 159 は、図 10 に示されるとおり、粒子分取部 157 から直線状に伸び、Uターンし、そして、サンプル液インレット 151 及び

シース液インレット153が形成する面と同じ面へ到達するように形成されている。生体粒子回収流路159を流れる液体は、回収流路末端163からチップ外へと排出される。

2つの分岐流路158も、図10に示されるとおり、粒子分取部157から直線状に伸び、Uターンし、そして、サンプル液インレット151及びシース液インレット153が形成する面と同じ面へ到達するように形成されている。分岐流路158を流れる液体は、分岐流路末端166からチップ外へと排出される。

[0104] 生体粒子回収流路159は、図10において、Uターンする部分で、実線及び点線へと表示方法が変更されている。この変更は、その途中で光軸方向における位置が変化していることを示す。このように光軸方向の位置を変化させることで、分岐流路158と交差する部分で、生体粒子回収流路159及び分岐流路158が連通しない。

[0105] 回収流路末端163及び2つの分岐流路末端166のいずれもが、サンプル液インレット151及びシース液インレット153が形成されている面に形成されている。さらに、導入流路161へ液体を導入するための導入流路インレット164も、当該面に形成されている。このように、生体粒子分取用マイクロチップ150は、液体が導入されるインレット及び液体が排出されるアウトレットの全てが1つの面に形成されている。これにより、当該チップの生体粒子分析装置100への取り付けが容易になる。例えば、2以上の面にインレット及び／又はアウトレットが形成されている場合と比べて、生体粒子分析装置100に設けられている流路と生体粒子分取用マイクロチップ150の流路との接続が容易になる。

生体粒子分取用マイクロチップ150は、図10及び図12に示されるとおり、接続流路170へ液体を導入するための導入流路161を有する。

導入流路161から液体を接続流路170へ導入することで、接続流路170内が当該液体によって満たされる。これにより、目的外の生体粒子が生体粒子回収流路159へ侵入することを防ぐことができる。

[0106] 生体粒子分取用マイクロチップ150は、合流流路155の他端で、合流流路155と接続されている2つの分岐流路158を有する。このように、本技術において用いられる生体粒子分取用マイクロチップにおいて、前記合流流路は、前記接続流路と前記少なくとも一つの分岐流路へと分岐してよい。

回収対象粒子以外の生体粒子は、生体粒子回収流路159へ侵入することなく、2つの分岐流路158のいずれかへ流れる。

[0107] また、図10に示されるとおり、生体粒子分取用マイクロチップ150は、当該マイクロチップに加えて、光照射部101、検出部102、及び制御部103を含む生体粒子分析装置100の一部を構成する。光照射部101、検出部102、及び制御部103は、上記(2)で述べた光照射部6101、検出部6102、及び情報処理部6103にそれぞれ相当し、それらの説明が本構成例においても当てはまる。生体粒子分析装置100の制御部103は、図13に示されるとおり、信号処理部104、判定部105、及び分取制御部106を含みうる。

[0108] 以上で説明した生体粒子分取用マイクロチップ150を用いた生体粒子分取操作は、図11に示されるとおり、生体粒子を含む液体を合流流路155に流す通流工程S101と、合流流路155を流れる生体粒子が回収対象粒子であるかを判定する判定工程S102と、回収対象粒子を生体粒子回収流路159内へと回収する回収工程S103とを含む。以下で各工程について説明する。

[0109] (5-1) 通流工程

通流工程S101において、サンプル液インレット151及びシース液インレット153から、生体粒子を含むサンプル液及び生体粒子を含まないシース液が、それぞれサンプル液流路152及びシース液流路154に導入される。

当該サンプル液及び当該シース液が合流部162で合流して、例えばサンプル液の周囲がシース液で囲まれた層流が形成される。好ましくは、層流中

には生体粒子が略一列に並んでいる。すなわち、通流工程S101において、略一列に並んで流れる生体粒子を含む層流が形成されうる。

このようにして、通流工程S101において、生体粒子を含む液体が、特に層流として、合流流路155内を通流される。前記液体は、合流流路155内を、合流部162から粒子分取部157へ向かって流れる。

[0110] (5-2) 判定工程

判定工程S102において、合流流路155を流れる生体粒子が回収対象粒子であるかが判定される。当該判定は、判定部105により行われうる。判定部105は、当該判定を、光照射部101による生体粒子への光照射によって生じた光に基づき行いうる。

制御部103に含まれる信号処理部104は、検出部102により得られたデジタル電気信号の波形を処理して、判定部105による判定のために用いられる光の特徴に関する情報（データ）を生成しうる。当該光の特徴に関する情報として、信号処理部104は、デジタル電気信号の波形から、例えば当該波形の幅、当該波形の高さ、及び当該波形の面積のうちの1つ、2つ、又は3つを取得しうる。また、当該光の特徴に関する情報には、例えば、当該光が検出された時刻が含まれてよい。以上の信号処理部104による処理は、特に、前記散乱光及び／又は蛍光が検出される実施態様において行われうる。

制御部103に含まれる判定部105は、流路中を流れる生体粒子への光照射により生じた光に基づき、当該生体粒子が回収対象粒子であるかを判定する。

[0111] (5-3) 回収工程

回収工程S103において、判定工程S102において回収対象粒子であると判定された生体粒子が、生体粒子回収流路159内へ回収される。回収工程S103は、マイクロチップ150中の粒子分取部157において行われる。粒子分取部157において、合流流路155を流れてきた前記層流は、2つの分岐流路158へと別れて流れる。図10に記載の粒子分取部15

7は2つの分岐流路158を有するが、分岐流路の数は2つに限られない。粒子分取部157には、例えば1つ又は複数（例えば2つ、3つ、又は4つなど）の分岐流路が設けられうる。分岐流路は、図10におけるように1平面上でY字状に分岐するように構成されており、又は、三次元的に分岐するように構成されていてもよい。

回収工程S103において、生体粒子回収流路159内の圧力変動により、前記回収対象粒子が前記接続流路を通過して前記生体粒子回収流路内へと回収される。当該回収は、例えば、上記で述べた通り、生体粒子回収流路159内に負圧を発生させることにより行われてよい。当該負圧は、例えばマイクロチップ150の外部に取り付けられているアクチュエータ107（特にピエゾアクチュエータ）により、生体粒子回収流路159を規定する壁が変形されることにより生じうる。当該負圧によって、生体粒子回収流路159へ入る当該流れが形成されうる。当該負圧を発生させるために、例えば、生体粒子回収流路159の壁を変形させることができるように、アクチュエータ107がマイクロチップ150外部に取り付けられうる。当該壁の変形によって、生体粒子回収流路159の内空が変化されて、負圧が発生されうる。アクチュエータ107は、例えばピエゾアクチュエータでありうる。回収対象粒子が生体粒子回収流路159へと吸い込まれる際には、前記層流を構成するサンプル液又は前記層流を構成するサンプル液及びシース液も、生体粒子回収流路159へと流れうる。このようにして、回収対象粒子は、粒子分取部157において分取されて、生体粒子回収流路159へと回収される。

回収対象粒子でない生体粒子が接続流路170を通過して生体粒子回収流路159へと入ることを防ぐために、接続流路170には導入流路161が備えられている。接続流路170には、導入流路161から液体が導入される。当該液体の導入によって、当該液体により接続流路170が満たされる。さらに、当該液体の一部によって接続流路170から合流流路155に向かう流れが形成されることで、回収対象粒子以外の生体粒子が生体粒子回収流

路 159 へ入ることが防がれる。接続流路 170 から合流流路 155 に向かう流れを形成する液体は、合流流路 155 を流れる液体が分岐流路 158 へと流れる流れによって、合流流路 155 内を流れることなく、当該液体と同様に分岐流路 158 を流れる。

なお、接続流路 170 に導入された液体の残りは、生体粒子回収流路 159 へと流れる。これにより、生体粒子回収流路 159 内は当該液体によって満たされうる。

分岐流路 158 へと流れた流れは、分岐流路末端 160 にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。また、生体粒子回収流路 159 へと回収された回収対象粒子は、回収流路末端 163 にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。回収流路末端 163 には、チューブなどの流路を介して容器が接続されうる。当該容器に、回収対象粒子が回収されてよい。

[0112] 2. 第 2 の実施形態（生体試料分析システム）

[0113] 本開示は、上記 1. において述べた検証処理を実行するように構成された生体試料分析システムも提供する。すなわち、当該システムは、粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行するように構成されてよい。

[0114] 当該生体試料分析システムは、当該情報処理部に加えて、上記 1. において説明した光照射部及び検出部を有してよく、さらに、分取部を有してもよい。これらの構成要素は、1つの装置内に設けられていてもよく、又は、複数の装置に分けられていてもよい。例えば、前記生体試料分析システムは、前記情報処理部として構成された情報処理装置を有してよい。当該生体試料分析システムは、前記情報処理装置に加えて、前記光照射部及び前記検出部

(並びに前記分取部)を有する分析装置を含むものとして構成されてもよい。これらの装置は、互いに有線又は無線で接続されていてよい。また、これらの装置は、ネットワークを介して接続されていてよい。

[0115] 前記システムは、本開示に従う検証処理を例えば以下のとおりの処理を実行しうる。

上記1.において説明した図3のフロー図のデータセット取得工程S11において、前記生体試料分析システムを構成する前記分析装置(特に光照射部及び検出部)が光照射及び当該光照射により生じた光を検出し、前記情報処理装置が、当該光の信号強度データセットを取得する。

トリガースライス設定工程S12において、前記情報処理装置が、トリガースライス設定を実行する。設定されたトリガースライスを、前記情報処理装置は前記分析装置へ送信する。

バックグラウンドデータ取得工程S13において、前記分析装置は、前記トリガースライスを用いてバックグラウンドデータ取得のための光照射及び光検出を実行し、当該光検出によって検出されたバックグラウンドデータを前記情報処理装置へ送信する。当該バックグラウンドデータを前記情報処理装置が受信する。

前記情報処理装置は、取得した前記信号強度データセット及び前記バックグラウンドデータを用いて、データ分離工程S14、データ置換工程S15、及び評価値算出工程S16を実行する。

[0116] 3. 第3の実施形態(生体試料分析装置の検証方法及び当該検証方法を実行するためのプログラム)

[0117] 本開示は、上記1.において述べた検証処理を実行することを含む生体試料分析装置の状態の検証方法も提供する。すなわち、当該検証方法は、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料を流路へ流し、当該流路内を流れる粒子への光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得さ

れた信号強度データと置き換えるデータ置換工程を含む。当該検証方法は、例えば上記 1. において図 3 を参照して説明したとおりに実行されてよく、その説明が当該検証方法についても当てはまる。

[0118] また、本開示は、前記検証方法を生体試料分析装置又は情報処理装置に実行させるためのプログラムも提供する。当該プログラムは、例えば生体試料分析装置又は情報処理装置（特には記憶部）に格納されていてよく、又は、情報記憶媒体に格納されていてよい。前記情報記憶媒体は、例えば SD カード、マイクロ SD カード、CD、DVD、フラッシュメモリ、又は磁気記録媒体であってよい。

[0119] なお、本開示は、以下のような構成をとることもできる。

[1]

粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、

前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、

生体試料分析装置。

[2]

前記情報処理部は、前記データ置換処理後のデータセットを用いて、装置状態を検証するための 1 以上の評価値を算出する、[1] に記載の生体試料分析装置。

[3]

前記 1 以上の評価値は、前記装置の精密度評価値、前記装置の線形性評価値、及び前記装置の感度評価値のうちのいずれか一つ以上を含む、[2] に記載の生体試料分析装置。 [4]

前記複数種の粒子群のうち、最も信号強度が低い粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換される、〔1〕～〔3〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔5〕

前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と1種以上の蛍光粒子群とを含み、

前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換される、

〔1〕～〔4〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔6〕

前記生体試料分析装置は、前記データセットを用いて、トリガースライスを設定するトリガースライス設定工程を実行するように構成されている、〔1〕～〔5〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔7〕

前記生体試料分析装置は、前記トリガースライスを用いて、粒子が流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得する、〔6〕に記載の生体試料分析装置。

〔8〕

前記生体試料分析装置は、粒子が流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得するバックグラウンドデータ取得工程を実行する、〔1〕～〔7〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔9〕

前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、前記試料を流路内へ流さずに、シース液だけを流路内へ流した状態において実行する、〔8〕に記載の生体試料分析装置。

〔10〕

前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、所定の時間間隔で実行する、〔8〕又は〔9〕に記載の生体試料分析装置。

[1 1]

前記バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数、前記データセットのイベントデータの数及び前記試料によって形成されるピークの数に基づき設定された数である、[8] ~ [1 0] のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

[1 2]

前記バックグラウンド取得工程において取得される信号強度データの数、前記データ置換工程において置換される信号強度データの数に基づき設定された数である、[8] ~ [1 1] のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

[1 3]

前記生体試料分析装置は、前記データセットを、前記複数種の粒子群それぞれに対応するデータへと分離するデータ分離工程をさらに実行するように構成されている、[1] ~ [1 2] のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

[1 4]

前記生体試料分析装置は、前記データ分離工程においてクラスタリング処理によってデータ分離を実行するように構成されている、[1 3] に記載の生体試料分析装置。

[1 5]

前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記複数種の粒子群のうちの最も蛍光レベルが低い粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されている、

[1] ~ [1 4] のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

[1 6]

前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と、1種以上の蛍光粒子群とを含み、

前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されている、

〔1〕～〔15〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔17〕

前記生体試料分析装置はフローサイトメータである、〔1〕～〔16〕のいずれか一つに記載の生体試料分析装置。

〔18〕

粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、

前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、

生体試料分析システム。

〔19〕

段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料を流路へ流し、当該流路内を流れる粒子への光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を含む、

生体試料分析装置の状態の検証方法。

符号の説明

- [0120] 6100 生体試料分析装置
6101 光照射部
6102 検出部

6 1 0 3 情報処理部

請求の範囲

- [請求項1] 粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、
- 前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、
- 生体試料分析装置。
- [請求項2] 前記情報処理部は、前記データ置換処理後のデータセットを用いて、装置状態を検証するための1以上の評価値を算出する、請求項1に記載の生体試料分析装置。
- [請求項3] 前記1以上の評価値は、前記装置の精密度評価値、前記装置の線形性評価値、及び前記装置の感度評価値のうちのいずれか一つ以上を含む、請求項2に記載の生体試料分析装置。
- [請求項4] 前記複数種の粒子群のうち、最も信号強度が低い粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換される、請求項1に記載の生体試料分析装置。
- [請求項5] 前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と1種以上の蛍光粒子群とを含み、
- 前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データが、前記データ置換工程において置換される、
- 請求項1に記載の生体試料分析装置。
- [請求項6] 前記生体試料分析装置は、前記データセットを用いて、トリガースライスを設定するトリガースライス設定工程を実行するように構成されている、請求項1に記載の生体試料分析装置。
- [請求項7] 前記生体試料分析装置は、前記トリガースライスを用いて、粒子が

流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得する、請求項 6 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 8] 前記生体試料分析装置は、粒子が流れていない前記流路への光照射により生じた光の信号強度データを取得するバックグラウンドデータ取得工程を実行する、請求項 1 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 9] 前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、前記試料を流路内へ流さずに、シース液だけを流路内へ流した状態において実行する、請求項 8 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 10] 前記バックグラウンドデータ取得工程における信号強度データの取得を、所定の時間間隔で実行する、請求項 8 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 11] 前記バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数は、前記データセットのイベントデータの数及び前記試料によって形成されるピークの数に基づき設定された数である、請求項 8 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 12] 前記バックグラウンドデータ取得工程において取得される信号強度データの数は、前記データ置換工程において置換される信号強度データの数に基づき設定された数である、請求項 8 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 13] 前記生体試料分析装置は、前記データセットを、前記複数種の粒子群それぞれに対応するデータへと分離するデータ分離工程をさらに実行するように構成されている、請求項 1 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 14] 前記生体試料分析装置は、前記データ分離工程においてクラスタリング処理によってデータ分離を実行するように構成されている、請求項 1 3 に記載の生体試料分析装置。

[請求項 15] 前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記複数種の粒子群のうちの最も蛍光レベルが低い粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度

データと置換するように構成されている、

請求項 1 に記載の生体試料分析装置。

[請求項16] 前記複数種の粒子群を含む試料は、1種の無蛍光粒子群と、1種以上の蛍光粒子群とを含み、

前記生体試料分析装置は、前記データ置換工程において、前記1種の無蛍光粒子群の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置換するように構成されている、

請求項 1 に記載の生体試料分析装置。

[請求項17] 前記生体試料分析装置はフローサイトメータである、請求項 1 に記載の生体試料分析装置。

[請求項18] 粒子が流れる流路への光照射によって生じた光の信号強度データを用いた情報処理を実行する情報処理部を備えており、

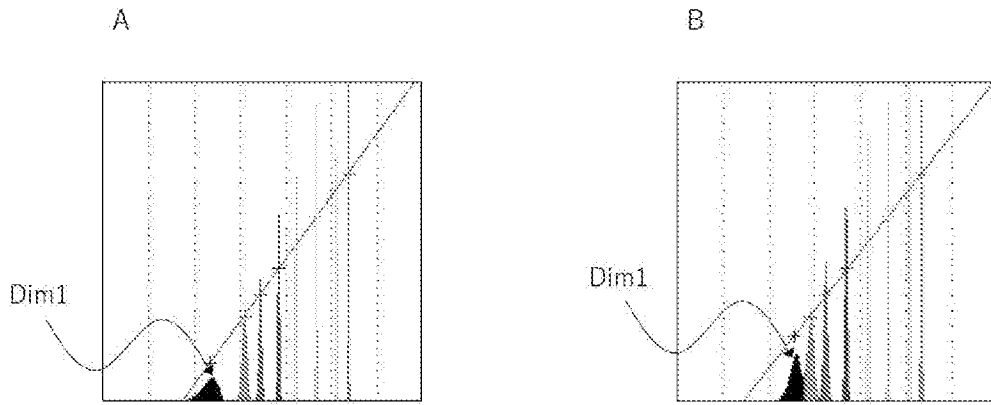
前記情報処理部は、装置状態を検証する検証処理において、段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料に対する光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を実行する、

生体試料分析システム。

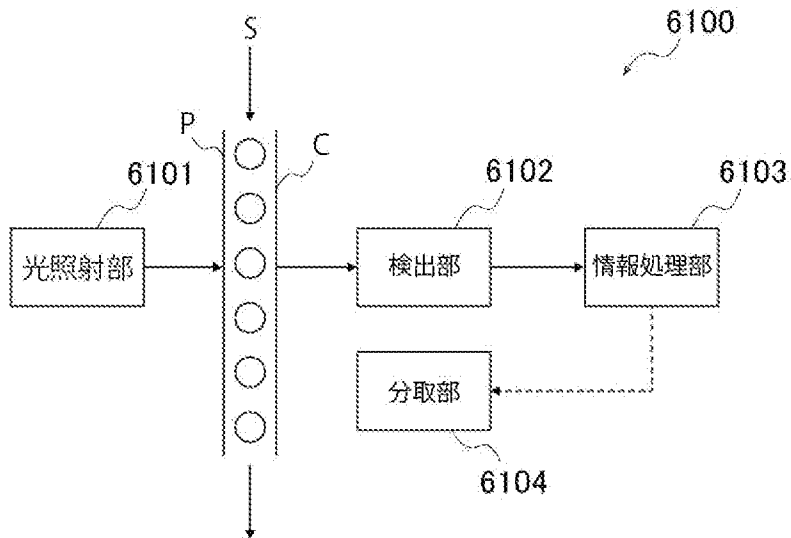
[請求項19] 段階的に異なる蛍光強度レベルを有する複数種の粒子群を含む試料を流路へ流し、当該流路内を流れる粒子への光照射によって生じた光の信号強度データのデータセットのうちの、いずれか一種の粒子群への光照射によって生じた光の信号強度データを、粒子が流れていない前記流路への光照射により取得された信号強度データと置き換えるデータ置換工程を含む、

生体試料分析装置の状態の検証方法。

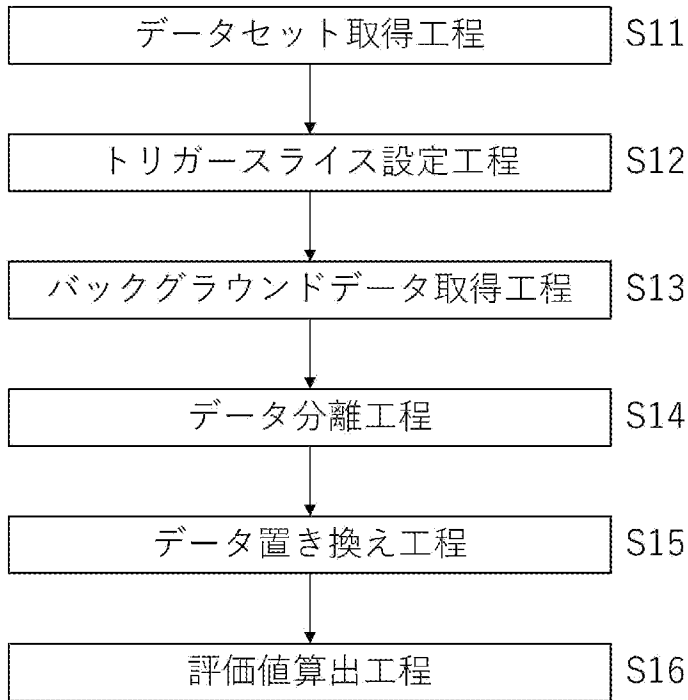
[図1]



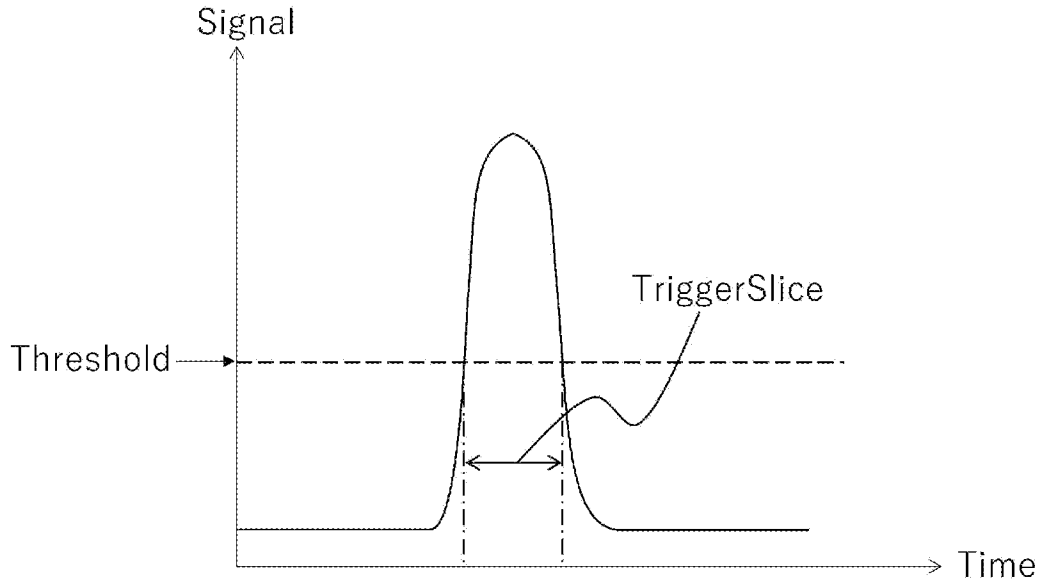
[図2]



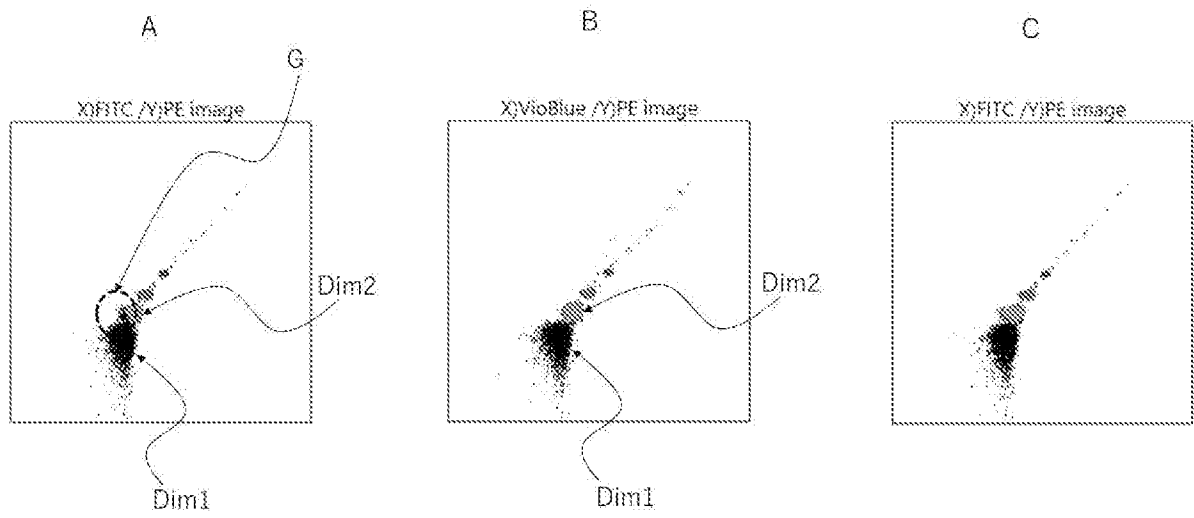
[図3]



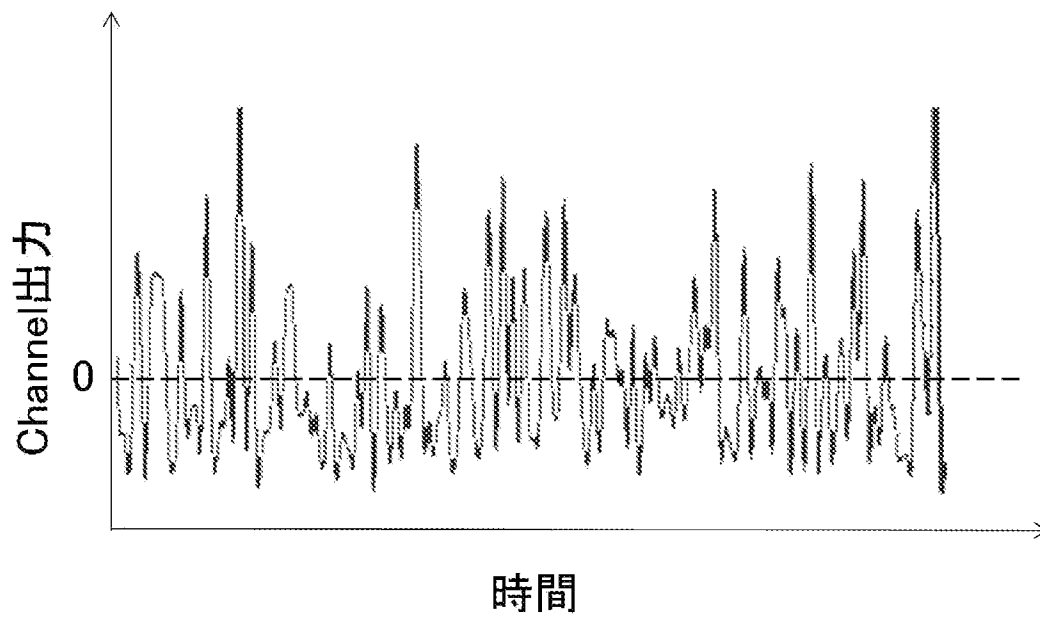
[図4]



[図5]



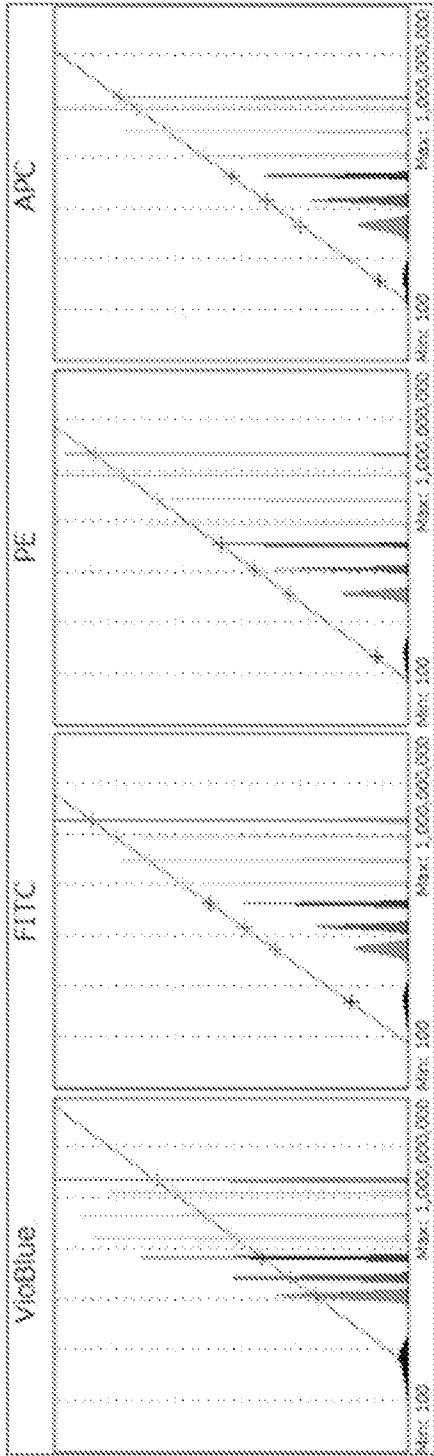
[図6]



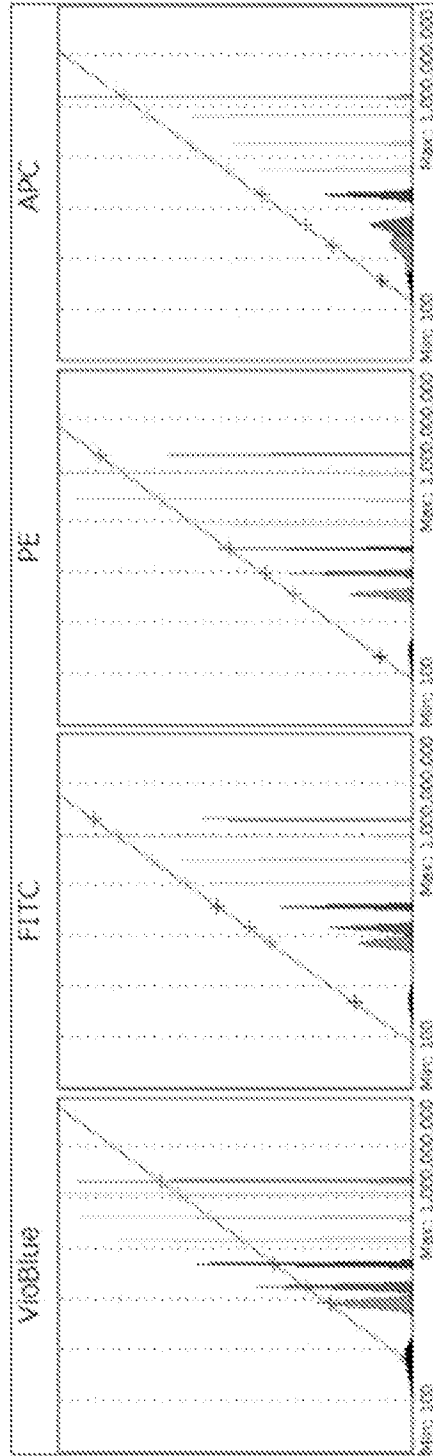
[図7]

	基準試料（未滅菌ビーズ）		検証用試料（滅菌済ビーズ）	
	MFI(測定)	MEF(既知)	MFI(測定)	MEF(算出)
Dim1		0		0
Dim2	123,916	205	86,283	143
Dim3	277,899	470	184,447	312
Dim4	696,304	1,211	519,588	904
Dim5	1,656,637	2,740	1,546,593	2,558
Dim6	4,661,955	7,516	4,257,986	6,865
Dim7	12,986,704	20,122	12,389,029	19,196
Dim8	23,508,084	35,573	22,755,560	34,434

[8]



A



B

[図9]

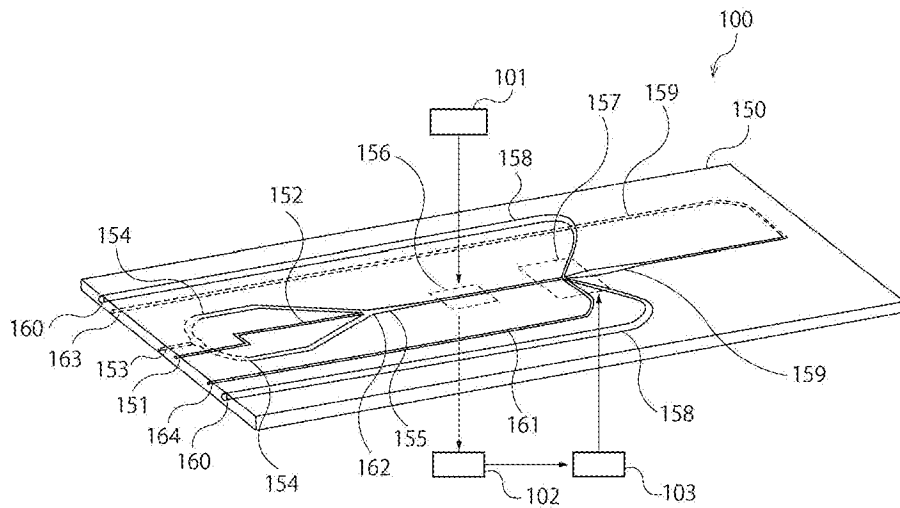
A

Channel	Δ Linearity	Δ MESF	MESF差率	Δ Q	Q差率	Δ B	B差率
VioBlue	-0.05%	66.76	90.09%	-0.0560	-14.27%	153.67	83.65%
FITC	-0.15%	448.55	130.52%	-0.0004	-0.94%	-129.99	-37.69%
PE	-0.05%	110.79	113.21%	-0.0117	-7.14%	165.24	46.40%
APC	-0.13%	94.78	108.05%	-0.0320	-64.65%	494.30	200.00%

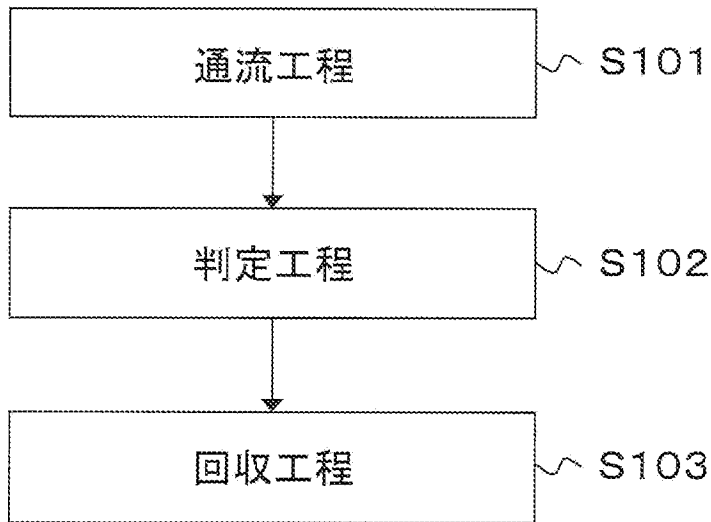
B

Channel	Δ Linearity	Δ MESF	MESF差率	Δ Q	Q差率	Δ B	B差率
VioBlue	0.00%	-0.04	-0.33%	0.0144	3.37%	7.87	7.10%
FITC	0.00%	0.22	0.33%	-0.0008	-1.88%	50.18	11.54%
PE	0.00%	-0.08	-0.28%	-0.0044	-2.63%	8.01	2.89%
APC	0.00%	0.67	2.52%	0.0011	1.67%	60.38	200.00%

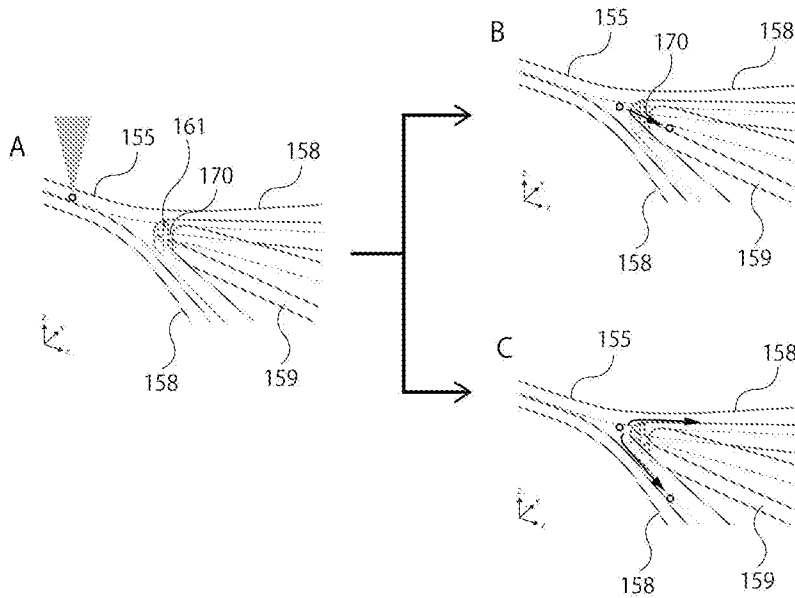
[図10]



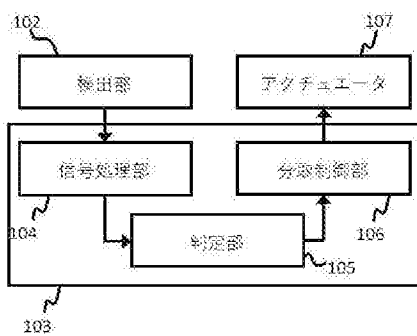
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/036503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>G01N 15/1429</i> (2024.01)i; <i>G01N 37/00</i> (2006.01)i; <i>G01N 21/05</i> (2006.01)i; <i>G01N 21/64</i> (2006.01)i; <i>G01N 15/14</i> (2024.01)i FI: G01N15/14 B; G01N15/14 C; G01N21/05; G01N21/64 F; G01N37/00 101		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N15/14; G01N37/00; G01N21/05; G01N21/64		
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 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/185755 A1 (SONY CORP) 24 November 2016 (2016-11-24)	1-19
A	WO 2019/181205 A1 (SONY CORP) 26 September 2019 (2019-09-26)	1-19
A	JP 2012-154885 A (OLYMPUS CORP) 16 August 2012 (2012-08-16)	1-19
A	JP 05-079970 A (TOA MEDICAL ELECTRONICS CO LTD) 30 March 1993 (1993-03-30)	1-19
A	JP 2015-132622 A (LUMINEX CORP) 23 July 2015 (2015-07-23)	1-19
A	JP 2021-525359 A (BERKELEY LIGHTS, INC.) 24 September 2021 (2021-09-24)	1-19
A	WO 2022/066316 A1 (BECTON, DICKINSON AND COMPANY) 31 March 2022 (2022-03-31)	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2023		Date of mailing of the international search report 14 November 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/036503

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016/185755	A1	24 November 2016	JP	2016-217789	A	
WO	2019/181205	A1	26 September 2019	US	2021/0041342	A1	
JP	2012-154885	A	16 August 2012	(Family: none)			
JP	05-079970	A	30 March 1993	US	5548395	A	
				EP	539022	A2	
JP	2015-132622	A	23 July 2015	US	2012/0002040	A1	
				WO	2012/012168	A2	
				CN	103003683	A	
				HK	1212024	A	
JP	2021-525359	A	24 September 2021	US	2021/0209752	A1	
				WO	2019/232473	A2	
				CN	112204380	A	
				KR	10-2021-0015947	A	
WO	2022/066316	A1	31 March 2022	CN	116348754	A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 15/1429(2024.01)i; G01N 37/00(2006.01)i; G01N 21/05(2006.01)i; G01N 21/64(2006.01)i; G01N 15/14(2024.01)i FI: G01N15/14 B; G01N15/14 C; G01N21/05; G01N21/64 F; G01N37/00 101		
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）） G01N15/14; G01N37/00; G01N21/05; G01N21/64 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 - 2023年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2023年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2023年 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
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 2016/185755 A1 (ソニー株式会社) 24.11.2016 (2016 - 11 - 24)	1-19
A	WO 2019/181205 A1 (ソニー株式会社) 26.09.2019 (2019 - 09 - 26)	1-19
A	JP 2012-154885 A (オリンパス株式会社) 16.08.2012 (2012 - 08 - 16)	1-19
A	JP 05-079970 A (東亜医用電子株式会社) 30.03.1993 (1993 - 03 - 30)	1-19
A	JP 2015-132622 A (ルミネックス コーポレーション) 23.07.2015 (2015 - 07 - 23)	1-19
A	JP 2021-525359 A (パークレー ライツ, インコーポレイテッド) 24.09.2021 (2021 - 09 - 24)	1-19
A	WO 2022/066316 A1 (BECTON, DICKINSON AND COMPANY) 31.03.2022 (2022 - 03 - 31)	1-19
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" 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、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、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	31.10.2023	国際調査報告の発送日 14.11.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 外川 敬之 2J 3718 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/036503

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2016/185755 A1	24.11.2016	JP 2016-217789 A	
WO 2019/181205 A1	26.09.2019	US 2021/0041342 A1	
JP 2012-154885 A	16.08.2012	(ファミリーなし)	
JP 05-079970 A	30.03.1993	US 5548395 A	
		EP 539022 A2	
JP 2015-132622 A	23.07.2015	US 2012/0002040 A1	
		WO 2012/012168 A2	
		CN 103003683 A	
		HK 1212024 A	
JP 2021-525359 A	24.09.2021	US 2021/0209752 A1	
		WO 2019/232473 A2	
		CN 112204380 A	
		KR 10-2021-0015947 A	
WO 2022/066316 A1	31.03.2022	CN 116348754 A	