

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519972

(P2017-519972A)

(43) 公表日 平成29年7月20日(2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 2 1	2 GO 4 5
GO 1 N 33/80 (2006.01)	GO 1 N 33/80	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 K	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2016-564216 (P2016-564216)	(71) 出願人	516315775 グリフォルス ダイアグノステック ソリ ューションズ インコーポレーテッド アメリカ合衆国・カリフォルニア・946 08・エメリービル・ホールトン・ストリ ート・4560
(86) (22) 出願日	平成27年5月23日 (2015.5.23)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月18日 (2016.11.18)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001067	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 国際公開番号	W02015/180834	(72) 発明者	ピーター・シュウィン スイス・CH-1700・フリブル・シ ュマン・デュ・カルヴェール・4 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成27年12月3日 (2015.12.3)		
(31) 優先権主張番号	102014007851.5		
(32) 優先日	平成26年5月26日 (2014.5.26)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

(54) 【発明の名称】 不完全抗体を用いて血液型抗原を検出するためのデバイス及び方法

(57) 【要約】

本発明は、少なくとも1つのインジケータゾーンを有する分離マトリックスを含む、液体試料において細胞結合型分析物を決定するためのデバイスに関する。本発明は、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とする。分離マトリックスは、好ましくは、ラテラルフローアッセイデバイスの膜の形をとって、又はゲルマトリックスとして、設計される。特に好ましい様式において、デバイスは、液体試料をアプラインするためのチャージングゾーン(5)、細胞結合型分析物と相互作用することができる少なくとも1つのインジケータゾーン、及びインジケータゾーンを通過した後の液体を吸収する少なくとも1つの吸収領域(3)を有する膜(2)を含む。インジケータゾーンは、チャージングゾーン(5)と吸収領域(3)との間にある。本発明は、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つのインジケータゾーンを有する分離マトリックスを含む、液体試料において細胞結合型分析物を決定するためのデバイスであって、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とするデバイス。

【請求項 2】

液体試料のアプライのためのワークゾーン(5)、細胞結合型分析物と相互作用することができる少なくとも1つのインジケータゾーン、及び液体がインジケータゾーンを通過した後に前記液体を吸収する少なくとも1つの吸収領域(3)を有する膜(2)を含み、インジケータゾーンが、ワークゾーン(5)と吸収領域(3)との間に位置し、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とする、請求項1に記載のデバイス。

10

【請求項 3】

ゲル材で充填されたチューブを含有する、請求項1に記載のデバイス。

【請求項 4】

細胞結合型分析物が血液型抗原である、請求項1から3のいずれか一項に記載のデバイス

【請求項 5】

細胞結合型分析物が、血液型抗原A、B、AB、D、C、E、c、e、Cw、K、k、Jka、Jkb、Fya、Fyb、M、N、S、s、P1、Kpa、Kpb、Lua、Lub、Lea、Leb、Mia、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、及びXgaから選択される、請求項4に記載のデバイス。

20

【請求項 6】

細胞結合型分析物が、血液型抗原k、S、Fya、Kpa、Kpb、Mia、Lua、Lub、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、及びXgaから選択される、請求項5に記載のデバイス。

【請求項 7】

第1の抗体がIgG型又はIgA型、好ましくはIgG型の抗体である、請求項1から6のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 8】

第1の抗体に対する結合要素が、第1の抗体に対する抗体又はその断片、及びレクチン又はその断片から選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載のデバイス。

30

【請求項 9】

抗体が抗IgG抗体若しくは抗IgA抗体、好ましくはIgMクラスのモノクローナル抗IgG抗体であり、又はレクチンがプロテインA若しくはプロテインGである、請求項8に記載のデバイス。

【請求項 10】

液体試料において第1及び第2の細胞結合型分析物を同時に決定するためのデバイスであって、液体試料のアプライのためのワークゾーン(5)、細胞結合型分析物と相互作用することができる少なくとも2つのインジケータゾーン、及び液体がインジケータゾーンを通過した後に前記液体を吸収する少なくとも1つの吸収領域(3)を有する膜(2)を含み、インジケータゾーンが、ワークゾーン(5)と少なくとも1つの吸収領域(3)との間に位置し、(i)第1のインジケータゾーンが、第1の細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であること、並びに(ii)第2のインジケータゾーンが、(a)第2の細胞結合型分析物に対する、完全抗体である第1の抗体を含み、又は(b)第2の細胞結合型分析物に対する、不完全抗体である第1の抗体、及び第1の抗体に対する結合要素を含むことを特徴とするデバイス。

40

【請求項 11】

第1及び第2の細胞結合型分析物が血液型抗原である、請求項10に記載のデバイス。

【請求項 12】

第1の細胞結合型分析物が、血液型抗原k、Fya、Kpa、Kpb、Lua、Lub、Mia、Dia、Jsa、

50

Jsb、Coa、Cob、Wra、Xga、及びSから選択され、第2の細胞結合型分析物が、A、B、AB、C、D、E、c、e、Cw、K、Lea、Leb、Jka、Jkb、Fyb、P1、及びsから選択される、請求項11に記載のデバイス。

【請求項13】

第1のインジケータゾーン(i)における第1の抗体、及び/又は第2のインジケータゾーン(ii)における第1の抗体が、IgG型又はIgA型の抗体、好ましくはIgG型の抗体である、請求項10から12のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項14】

第1のインジケータゾーン(i)及び/又は第2のインジケータゾーン(ii)における第1の抗体に対する結合要素が、第1の抗体に対する抗体又はその断片、及びレクチン又はその断片から選択される、請求項10から13のいずれか一項に記載のデバイス。

10

【請求項15】

結合要素が抗IgG抗体若しくは抗IgA抗体であり、又はレクチンがプロテインA若しくはプロテインGである、請求項14に記載のデバイス。

【請求項16】

第1のインジケータゾーン(i)における結合要素及び/又は第2のインジケータゾーン(ii)における第2の抗体が、IgM抗体又はIgG抗体である、請求項14に記載のデバイス。

【請求項17】

第1のインジケータゾーン(i)における第1の細胞結合型分析物に対する第1の抗体及び第1の抗体に対する結合要素、並びに/又は第2のインジケータゾーン(ii)における第2の細胞結合型分析物に対する第1の抗体及び第1の抗体に対する第2の結合要素がIgG抗体である、請求項10から16のいずれか一項に記載のデバイス。

20

【請求項18】

第2のインジケータゾーン(ii)が、第2の細胞結合型分析物に対するIgM抗体を含む、請求項10から17のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項19】

インジケータゾーンにおいて、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素をアプライする工程であって、第1の抗体が不完全抗体である、工程を含む、請求項1から18のいずれか一項に記載のデバイスを作製するための方法。

30

【請求項20】

第1の抗体及び結合要素が、お互いに別々に、又は混合物としてアプライされる、請求項19に記載の、デバイスを製造するための方法。

【請求項21】

少なくとも1つの細胞結合型分析物を決定するための方法であって、請求項1から18のいずれか一項に記載のデバイスの膜(2)のワークゾーン(5)へ試料をアプライする工程であって、前記試料が、試料液体を、インジケータゾーンを通して吸収領域(3)へ流れさせ、インジケータゾーンにおいて、試料液体中の分析物に複合体を形成させるのに十分な量で存在する、工程を含む方法。

40

【請求項22】

細胞結合型分析物が膜にアプライされる前に、細胞結合型分析物を抗体とインキュベートする工程を含まない、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

液体試料が、血液、又は血液の成分、好ましくは全血、赤血球濃縮物、凝固した血液、又は対照血液等の試験液体からなる、請求項21又は請求項22に記載の方法。

【請求項24】

血液を分析するための、特に血液型抗原又は抗原エピトープを決定するための請求項1から18のいずれか一項に記載のデバイスの使用。

【請求項25】

血液を分析するための、特に、A、B、AB、D、C、E、c、e、Cw、K、k、Jka、Jkb、Fya、

50

Fyb、M、N、S、s、P1、Kpa、Kpb、Lua、Lub、Lea、Leb、Mia、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、及び/又はXga血液型抗原若しくは抗原エピトープの複数を同時に決定するための請求項1から18のいずれか一項に記載のデバイスの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、不完全抗体を用いて血液型抗原を決定するための、特に、血液型抗原を同時に決定するためのデバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血液型血清学的診断においては、特に新生児の輸血又は溶血性疾患に関連して重要なパラメータが一般的に検出される。これには、とりわけ、血液型によって特徴がある赤血球の表面上の抗原の検出が挙げられる。更に重要な抗原系は、血小板、顆粒球、及びリンパ球上にも見出されており、それらは、同様に、輸血及び/又は移植において役割を果たす。

10

【0003】

血液型抗原を決定するために、試験しようとするヒト(ドナー又はレシピエント)の赤血球は、血液型特異的抗体を含有する試薬と一緒にされることが公知である。試験は、通常、試験パッチが、赤血球含有試料を、特定の血液型特性に対する抗体を含有する試料と混合することにより作製される液体試験である。その後、試験パッチは、規定の時間、かつ規定の条件下でインキュベートされ、インキュベーションが完了した時、又は遠心分離工程のすぐ後、パッチは、赤血球のあり得る凝集又は吸着について視覚的にか、又は光学的方法によるかのいずれかで、調べられる。血液型血清学における一般的なエンドポイント測定は、赤血球凝集であり続けている。直接的に凝集する抗体はまた、血液型血清学において完全抗体と呼ばれている。赤血球を直接的に凝集させることができない抗体は、同様に、血液型血清学において、不完全抗体と呼ばれている。

20

【0004】

ラテラルフロー試験形式を用いる血液型抗原の同時的決定は、WO 2005/005991から公知である。WO 2005/005991の例は、完全抗体であり、直接的に赤血球凝集をもたらすIgM抗体を用いる血液型抗原の決定を開示している。しかしながら、そのWO明細書は、ラテラルフロー試験の助けを借りて不完全抗体を用いる血液型抗原の決定を開示していない。

30

【0005】

ラテラルフロー試験は、迅速な試験として、例えば、妊娠検査として、感染マーカーを決定するために、又は薬物スクリーニングとして、現今、広く用いられている。ラテラルフロー試験の配置は、試験しようとする試料のためのワークゾーンが適用される固体担体、結合要素、例えば、捕捉抗体又は抗原が結合し、かつ結合反応を検出することができる分離膜、及び試験しようとする試料が分離膜を通して流れることを可能にする吸収性吸収領域からなる。

【0006】

通常ラテラルフロー試験の試験膜は、一般的に、クロマトグラフィー様分離を有すると説明される。試料中の分析物は、膜に固定された結合要素と特異的に結合し、その結合要素は、一般的に、前後又は上下に位置する諸バンド内のインジケータゾーンとして配置される。結合複合体は、インジケータ粒子により視認可能となり、インジケータ粒子は、一般的に、コンジュゲート放出パッド内に乾燥した形で、その配置内にすでに存在している。コンジュゲート放出パッドは、典型的には、ワークゾーンと膜との間に設置される。プレコーティングされる着色インジケータ粒子は、例えば、探求されることになっている分析物に対する抗体でコーティングされる。

40

【0007】

現今、患者及びドナーに関する輸血前検査において日常的に明確にされなければならない最も重要な血液型特性は、A、B、D、C、E、c、e、Cw、K、k、Jka、Jkb、Fya、Fyb、M、

50

N、S、s、P1、Lea、Leb、Kpa、Kpb、Lua、Lubである。試験され得る抗原又は抗原エピソードは、例として、ABO式血液型のもの、Rh式、Kell式、Lewis-Hh式、Duffy-Kidd式、MNS式、Lutheran式、及びP式のもの、Diego式血液型、Yt式血液型、Scianna式血液型、Dombrock式血液型、Colton式血液型、Chido/Rodgers式血液型、Gerbich式血液型、Cromer式血液型、Knops式血液型、Landsteiner-Wiener式血液型、Xg式血液型、Kx式血液型、Indian式血液型、Ok式血液型、Raph式血液型、John Milton Hagen式血液型、Langereis式血液型、Sid式血液型、FORS式血液型、JR式血液型、及び/又はLAN式血液型のもの、特に、A1、A2、AB、B、D、C、c、E、e、Cw、K、k、M、N、S、s、Jka、Jkb、Fya、Fyb、Kpa、Kpb、Jsa、Jsb、Lea、Leb、Lua、Lub、P1、I、H、Xga、U、Vw、Wra、Lan、Vel、Dia、及び/又はMiaである。

10

【0008】

赤血球は、それらの負の正味表面電荷及びそれらにより発現されたゼータ電位のために、細胞間の自然な統計的最小距離はおよそ300オングストロームである。その最小距離は、生理的媒体中、生理的媒体中で、その分子サイズからIgMクラスの抗体により架橋され得るが、自然には、IgGクラスの抗体によっては架橋され得ない。これは、概して、IgMクラス抗体だけが、赤血球凝集による直接的エンドポイント測定のための血液型血清学において利用できることを意味する。直接的凝集抗体はまた、血液型血清学において完全抗体と呼ばれる(たいていのIgM抗体は完全抗体である)。

【0009】

最新の先行技術によれば、血液型は、一般的に、IgG抗体を用いて、直接的赤血球凝集により検出することができない。赤血球を直接的に凝集させることができない抗体は、同様に、血液型血清学において、不完全抗体と呼ばれる(たいていのIgG抗体は不完全抗体である)。

20

【0010】

このため、特定の血液型性質の検出に、(モノクローナル)IgMが利用できるか、それともモノクローナルIgG又はポリクローナル抗体が利用できるかに応じて、いわゆる異なる相、並びに反応時間及び温度で作業することが必要な状況にあり、したがって、作業手順を調和させ、又は一致させることをより困難である。

【0011】

IgM抗体が利用できるならば、エンドポイントとして赤血球凝集を用いる直接的決定は、更なる抗体又は増感剤又はタンパク質分解性酵素の混合なしで、かつインキュベーション(即時の回転)なしで可能である場合が多い。広く用いられるゲル法では、インキュベーションは、そのような試験の実施に必要ではない;試験しようとする赤血球及び抗体試薬を含む反応混合物は、単純に、ゲルカードのワークゾーンへピペティングされ、中性の生理的媒体、すなわち、抗体を含有しない生理的媒体(例えば、Diagnostic Grifols社製のDG Gel Neutral Card)中で9~10分間、遠心分離されなければならないだけである。同じ手法の別の変型において、IgMクラスの血液型特異的抗体は、ゲルマトリックスへすでに導入されている。その後、試験しようとする赤血球が、単に、ゲルカード(例えば、Diagnostic Grifols社製のDG Gel ABO RH (2D))のワークゾーンへピペティングされなければならないだけである。

30

40

【0012】

特定の血液型特性を決定するために利用できる抗体が、IgMクラスに属さない場合には、手法/相の変化が、赤血球凝集をエンドポイントとして可能にするために必要とされる。これは、例えば、最新の先行技術に従って利用できる市販のIgM抗体がない、上記で言及された特性のうちの以下についての場合である: k、Fya、Kpa、Kpb、及びLua。Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、Xga等の更なる特性は、同様に、関心の対象である。これらのいずれの抗原も、その検出のために市販のモノクローナルIgM抗体を利用することができない。

【0013】

IgG抗体は、一般的に、自然の反発により2つの赤血球間に存在する距離を克服する能力

50

がないため、抗原特異的IgG抗体との反応は、特定の抗原に陽性である細胞の感作のみを達成することができるが(すなわち、抗体結合を達成することができるが、赤血球凝集を達成することができず、したがって、診断エンドポイントも達成することができない)、簡単な視覚的な診断検出にそれ自体が必要である赤血球凝集という視認可能なエンドポイントを生じない:例えば、血液型特性Duffy a (Fya)を有する赤血球がIgGクラスの抗Fya抗体とインキュベートされた場合には、抗体-抗原反応(感作)が生じるが、これは赤血球凝集という視認可能なエンドポイントをもたらさない。これを達成するために、感作された細胞は、追加として、クラス特異的抗体(この場合、抗IgG)とインキュベートされなければならない、その抗体の助けを借りて、IgG抗体で感作された細胞は、架橋され得、赤血球凝集というエンドポイントが生じ得る(間接的クームス試験)。この目的のために広く用いられているゲル法は、この試験では、37 で10~15分間のインキュベーション時間、その後、抗ヒトグロブリン又はクームスカード(例えば、Diagnostic Grifols社製のDG Gel Combs Card)において9~10分間の遠心分離を必要とする。

10

【0014】

同様に広く用いられているチューブ法において、およそ20秒間の遠心分離前のインキュベーションは、即時の回転の場合、必要とされない。間接的クームス試験では、インキュベーションは、最初、血液型特異的不完全抗体と37 で15~60分間、実行され、続いて、複数の洗浄工程が、抗ヒトグロブリン試薬が加えられる前に必要とされ、その後、遠心分離が20秒間、実行される。

20

【先行技術文献】**【特許文献】****【0015】****【特許文献1】** WO 2005/005991**【特許文献2】** DE 10330982 A1**【特許文献3】** WO 2005/005986**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0016】**

したがって、利用できる標準化IgM抗体、特に市販のIgM抗体がない細胞結合型分析物、特に血液型抗原を決定するためのデバイス及び方法の必要性が存在する。市販の抗体等の標準化IgM抗体が2つの細胞結合型分析物の1つのみに利用できるだけで、先行技術における両方の分析物の決定が相又は手法の変化を必要とする場合、少なくとも2つの細胞結合型分析物を同時に決定するためのデバイス及び方法の必要性が更に存在する。

30

【課題を解決するための手段】**【0017】**

本発明の第1の態様によれば、少なくとも1つのインジケータゾーンを有する分離マトリックスを含む、液体試料において細胞結合型分析物を決定するためのデバイスであって、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とするデバイスが提供される。

40

【0018】

好ましい実施形態によれば、デバイスは、液体試料のアプライのためのワークゾーン(5)、細胞結合型分析物と相互作用することができる少なくとも1つのインジケータゾーン、及び液体がインジケータゾーンを通過した後にその液体を吸収する少なくとも1つの吸収領域(3)を有する膜(2)を含み、インジケータゾーンが、ワークゾーン(5)と吸収領域(3)との間に位置し、インジケータゾーンが、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であることを特徴とする。

【0019】

更なる好ましい実施形態によれば、デバイスは、ゲル材で充填されたチューブを含有す

50

る。ゲル法は、赤血球の凝集反応を決定するために用いられる。ゲルカラムは、凝集していない赤血球に対して、凝集した赤血球の移動を遅くし、又は停止させ、それにより分離をもたらすフィルターとして働く。本発明によれば、ゲルのインジケータゾーンは、細胞結合型分析物に対する抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含有し、第1の抗体が不完全抗体である。

【0020】

本発明の第2の態様によれば、液体試料において第1及び第2の細胞結合型分析物を同時に決定するためのデバイスであって、液体試料のアプライのためのワークゾーン(5)、細胞結合型分析物と相互作用することができる少なくとも2つのインジケータゾーン、及び液体がインジケータゾーンを通過した後にその液体を吸収する少なくとも1つの吸収領域(3)を有する膜(2)を含み、インジケータゾーンが、ワークゾーン(5)と少なくとも1つの吸収領域(3)との間に位置し、(i)第1のインジケータゾーンが、第1の細胞結合型分析物に対する第1抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であること、並びに(ii)第2のインジケータゾーンが、(a)第2の細胞結合型分析物に対する、完全抗体である第1の抗体を含み、又は(b)第2の細胞結合型分析物に対する、不完全抗体である第1の抗体、及びその抗体に対する結合要素を含むことを特徴とするデバイスが提供される。

10

【0021】

驚くべきことに、本出願の発明者らは、インジケータゾーンにおいて第1の不完全抗体及び第1の抗体に対する第2の抗体と一緒にアプライすることによって、第1の抗体として不完全抗体を用いて細胞結合型分析物を決定することが可能となるように、分離マトリックスを、好ましくは、ラテラルフロー試験デバイスの膜の形で、又はゲルマトリックスとして有するデバイスを形成することが可能であることを見出した。結果として、利用できる、IgM型の市販の抗体等の標準化抗体がない細胞結合型分析物を、ラテラルフロー試験デバイス等の分離マトリックスを用いて決定することが、初めて可能である。これは、結果として、以前には、一般的に、追加のインキュベーション工程を必要とする間接的クームス試験を用いてのみ、決定することができた、そのような分析物を決定するのに必要とされる時間の相当な短縮を生じる。本発明による手順はまた、当業者にとっても驚きである。当業者は、例えば、第2の抗体として抗IgG分子を用いる場合、これらは、全血において高濃度で存在する非分析物特異的IgG分子によって中和されると想定したのであろうから

20

30

【0022】

したがって、第1がIgG抗体によって決定され、かつ第2がIgM抗体によって決定されて、それによる手法又は相の変化が必要とされることなく、2つの血液型抗原を同時に(すなわち、複数のパラメータを決定するために複数のゲルチューブを有する単一のラテラルフローデバイス又は単一のゲルカードにおいて)決定することは、先行技術において不可能であった。したがって、本発明は、異なる媒体及び異なるインキュベーションなしに、単一の均一の方法工程のみを必要とする単一のラテラルフロー設定を用いる同時決定の利点を提供する。

【0023】

本発明の第3の態様によれば、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する第2の抗体又はその断片をアプライする工程であって、第1の抗体が不完全抗体である、工程を含む、上記デバイスを作製するための方法が提供される。

40

【0024】

本発明の第4の態様によれば、インジケータゾーンにおいて、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素をアプライする工程であって、第1の抗体が不完全抗体である、工程を含む、少なくとも1つの細胞結合型分析物を決定するための方法が提供される。

【0025】

本発明の第5の態様によれば、血液を分析するための、特に、血液型抗原又は抗原エピ

50

トープを決定するための、本発明によるデバイスの使用が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0026】

定義

本発明に関して、以下の語句は、下記に示された意味を有するものとする。

【0027】

語句「完全抗体」は、生理食塩水媒体において赤血球の凝集をもたらす抗体を意味する。完全抗体には、IgM抗体又はその断片が挙げられ、ただし、その断片がまだ凝集の能力があるという条件である。IgM抗体はモノクローナル又はポリクローナルであり得る。

【0028】

語句「不完全抗体」は、赤血球とインキュベートされた場合、その凝集をもたらさない抗体を意味する。不完全抗体には、それらのサブクラス又は抗体断片を含む、IgG抗体、IgA抗体、IgD抗体、及びIgE抗体が挙げられ、ただし、その断片が、その抗体全体に対する第2の抗体に結合する能力がまだあるという条件である。これらの抗体は、モノクローナル又はポリクローナルであり得る。様々なクラスの抗体を作製する方法は、当業者に公知である。

【0029】

語句「細胞結合型分析物」は、天然で、細胞、好ましくはヒト細胞、特に赤血球の表面と結合している任意の分子を意味する。それらには、例えば、受容体又は血液型抗原が挙げられ、血液型抗原が好ましい。

【0030】

語句「血液型抗原」には、ABO式血液型、Rh式、Kell式、Lewis-Hh式、Duffy-Kidd式、MNS式、Lutheran式、及びP式、Diego式血液型、Yt式血液型、Scianna式血液型、Dombrock式血液型、Colton式血液型、Chido/Rogers式血液型、Gerbich式血液型、Cromer式血液型、Knops式血液型、Landsteiner-Wiener式血液型、Xg式血液型、Kx式血液型、Indian式血液型、Ok式血液型、Raph式血液型、John Milton Hagen式血液型、Langereis式血液型、Sid式血液型、FORS式血液型、JR式血液型、及び/又はLAN式血液型の抗原、特に、A1、A2、A B、B、D、C、c、E、e、Cw、K、k、M、N、S、s、Jka、Jkb、Fya、Fyb、Kpa、Kpb、Jsa、Jsb、Lea、Leb、Lua、Lub、P1、I、H、Xga、U、Vw、Wra、Lan、Vel、Dia、及び/又はMiaが挙げられる。

【0031】

ラテラルフローデバイスの作製

原理上、ラテラルフローデバイスを作製するために適している方法は、DE 10330982 A1及びWO 2005/005986に記載されているが、下文に示されているように、それは変更される。DE 10330982 A1及びWO 2005/005986の開示は、参照により本明細書に組み入れられている。

【0032】

本発明によるデバイスを作製するための方法は、インジケータゾーンにおいて、細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素をアプライする工程であって、第1の抗体が不完全抗体である、工程を含む。

【0033】

細胞結合型分析物に対する第1の抗体及び第1の抗体に対する結合要素は、一緒にか、又はお互いに別々にかのいずれかで、インジケータゾーンの領域における膜へアプライすることができる。それらがお互いに別々にアプライされる場合、結合要素がアプライされる前で、第1の抗体のアプライ後に乾燥工程が起こることが好ましい。第1の抗体の濃度は、経験的に決定され、細胞結合型分析物に対する親和性に依存する。結合要素の濃度は、第1の抗体の濃度及びその性質に基づいた試験シリーズによって最適化することができる。

【0034】

決定され得る分析物は、好ましくは、血液型抗原である。第1の抗体は、特に好ましくは、血液型抗原A、B、AB、D、C、E、c、e、Cw、K、k、Jka、Jkb、Fya、Fyb、M、N、S、s

10

20

30

40

50

、P1、Kpa、Kpb、Lua、Lub、Lea、Leb、Mia、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、及びXgaから選択される細胞結合型分析物、特に好ましくは、k、S、Fya、Kpa、Kpb、Lua、Lea、Leb、Mia、Lua、Lub、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、及びXgaに対するものである。第1の抗体は、この場合、不完全抗体であり、好ましくは、IgG又はIgA抗体、特に好ましくは、IgG抗体である。例えば、以下の抗体を用いることができる：抗Fya：クローンP3TIM(Merck Millipore社、VL)；抗S：クローンP3S13JS123(Diagast社、参照番号78007)；抗k：クローンP3A118OL67(Merck Millipore社、FA)；及び抗D：クローンESD-1(Alba Bioscience社)。

【0035】

結合要素は、好ましくは、第1の抗体又はその断片、及びレクチン又はその断片に対する抗体から選択される。第1の抗体に対する抗体は、特に好ましくは、抗IgG抗体である。抗IgG抗体は、市販されており、クローンMS-278(Merck Millipore社)、及びポリクローナル抗体として、例えば、mono-type又は抗IgG抗ヒトグロブリン(Medion Grifols Diagnostics社)が特に好ましい。第1の抗体がIgA抗体である場合、第2の抗体は抗IgA抗体である。抗IgA抗体は市販されている。抗IgG又は抗IgA抗体は、IgM型又はIgG型のものであり得、IgMクラスのモノクローナル抗IgGが好ましい。好ましいレクチンはプロテインA及びプロテインGである。

10

【0036】

本発明の第2の態様により第1及び第2の細胞結合型分析物を同時に決定するためのデバイスが作製されることになっている場合、(i)第1のインジケータゾーンは、第1の細胞結合型分析物に対する第1の抗体又はその断片、及び第1の抗体に対する結合要素を含み、第1の抗体が不完全抗体であり、並びに
(ii)第2のインジケータゾーンが、(a)第2の細胞結合型分析物に対する、完全抗体である第1の抗体、又は(b)第2の細胞結合型分析物に対する、不完全抗体である第1の抗体、及びその抗体に対する結合要素を含む。

20

【0037】

第1の細胞結合型分析物は、好ましくは、血液型抗原k、Fya、Kpa、Kpb、Lua、Lub、Mia、Dia、Jsa、Jsb、Coa、Cob、Wra、Xga、及びSから選択され、第2の細胞結合型分析物は、好ましくは、A、B、AB、C、D、E、c、e、Cw、K、Lea、Leb、Jka、Jkb、Fyb、P1、及びsから選択される。

【0038】

選択肢(a)による第2の細胞結合型分析物に対する第1の抗体は、赤血球凝集を直接的にもたらす、完全抗体、特に、IgM抗体である。選択肢(b)による第2の細胞結合型分析物に対する第1の抗体は、不完全抗体であり、好ましくは、選択肢(b)による第1の抗体は、IgG又はIgA抗体である。選択肢(b)による第1の抗体に対する結合要素は、赤血球凝集による決定を可能にする。結合要素は、好ましくは、IgG又はIgM抗体である。或いは、プロテインA又はプロテインG等のレクチンもまた用いられ得る。

30

【0039】

本発明に従って用いられるデバイスの膜は、多孔質膜である。好ましい膜材料は、例えば、ニトロセルロース(例えば、Sartorius社製のUniSart、Millipore社製のHiFlow、Whatman Schleicher & Schuell社製のWhatman、AE99又はFF85/100)、ポリエチレン(Porex Corporation社製のLateral Flo)、又はナイロン(CUNO社製のNovylon)である。膜は、できる限り大きい細孔径を有することが好ましい。膜の高い空隙率が、特に、決定しようとする試料の細胞成分、例えば、赤血球の多孔性構造への透過を促進するからである。吸収性膜の使用は特に有利である。しかしながら、本発明によるデバイスは、それらの性質に限定されない。高い毛細管流速(毛細管流速は、色素溶液が所定の膜上で40mmの距離を覆うのに必要とされる時間[秒]である)を有する任意の膜が優先される。毛細管流速が100未満である膜は、特に好ましい。

40

【0040】

本発明の好ましい実施形態において、封止要素は、多孔質膜上において、本発明によるデバイスのワークゾーンの、流れの方向に対して下流に、配置される。2次元又は3次元の

50

封止要素が用いられ、それは、多孔質膜上に置かれ、それと共に、多孔質膜の表面の残りの部分から分離した試料ワークゾーンが生じる。本発明によれば、封止要素は、主に、液体バリアとして働き、試料液体及び試験試薬の多孔質膜への指向性分布を可能にする。本発明によれば、封止要素は更に、液体が望ましくないことに、ラテラルフローデバイスの他の領域に入るのを防ぐために、試料ワークゾーンを封鎖する。

【0041】

封止要素の好ましい実施形態は、水かき、又は舟、若しくは漏斗の形である。封止要素は、封止要素を作製するために用いられる材料から切断される。漏斗又は舟の形の場合、封止要素は、内部開口部と共に提供され、その内部開口部の好ましい変形は、漏斗形の場合、封止要素の下面(膜接触側)へと先細りする、円形、四角形、又は長方形である。封止要素の好ましい材料は、水を吸収しない(疎水性)材料である。特定の実施形態において、その材料は、片側が接着性フィルム、例えば、感圧性又は自動接着性アクリル酸系接着剤でコーティングされている。したがって、封止要素は、多孔質膜の表面へ直接、結合することができる。或いは、封止要素は、ラテラルフローケーシングへ接続され得、例えば、接着性に結合され得、この実施形態におけるラテラルフローケーシングは、封止要素を多孔質膜の表面上に押しつけ、それにより、封止要素の機能が達成される。

10

【0042】

2次元封止要素を形成するための好ましい材料は、任意の形の粘着性テープ又は粘着性ホイル(例えば、Beiersdorf AG社製のTesa 4124、Adhesives Research社製のARcare 7815)である。3次元封止要素を形成するための好ましい材料は、種々の材料厚、好ましくは3~5mmの厚さをもつ、柔軟な密閉気孔エラストマー材料又は柔軟なシリコン材料(例えば、Pitzner社製のEPDM140気泡ゴム、Castan社製の硬度40度以下のシリコンゴム又は固形ゴム)である。

20

【0043】

更なる好ましい実施形態において、例えば、20個の個々の空洞を有する1小片(舟形)からなる複数の封止要素が1つの膜上に配置される。

【0044】

この設計の結果として、本発明によるデバイスは、全血等の細胞を含有する液体試料を吸収する能力があり、それにより、その細胞を濾過する必要がない。更に、封止要素は、大きな試料体積を多孔質膜(ワークゾーン)へ、それをあふれさせることなく、アプライすることを可能にする。したがって、封止要素は、多孔質膜の吸収性の使用を支援する。更に、封止要素は、方向性のある試料の流れを保証する。しかしながら、本発明によるデバイスは、封止要素の有無に関わらず、十分機能することができる。

30

【0045】

本発明によるデバイスの吸収領域(吸収パッド)としては、好ましくは20~30g/100cm²の吸水率を有する、機械的に安定な材料(例えば、Millipore社)が好ましい。本発明によるデバイスの吸収パッドとラテラルフロー膜との間の接触は、圧力及び多孔質膜とのオーバラッピングにより確立される。膜上での吸収パッドの正確な位置決めは、ラテラルフロー膜を有するバックグシートへ吸収パッドを接着性に結合させることにより、達成される。

40

【0046】

更なる実施形態において、本発明によるデバイスのコンポーネントは、機械的強化のために、支持体又はバックグシートにあてがわれる。しかしながら、本発明によるデバイスは、バックグシートの有無に関わらず、機能することができる。好ましくは、100µm以上の材料厚を有する、水を吸収しない機械的に安定な材料が優先され、それらは、接着性フィルム、例えば、感圧性又は自動接着性アクリル酸系接着剤(例えば、0.005"ポリエステルW/GL-187、G&L社)で、片側又は両側にコーティングされている。多孔質膜及び吸収パッドは、バックグシートに固定される。両側が接着性であるバックグシートの場合、接着性の2つ目の側は、更なる表面、例えば、ラテラルフローケーシングの内側へスタックを固定するために用いられる。

50

【0047】

更なる実施形態において、本発明によるデバイスのコンポーネントがあてがわれているバックシート有り、又は無しのいずれかでの本発明によるデバイスは、ケーシング内に統合されており、それにより、膜コンポーネントはお互いに押しつけあい、ケーシングが、封止要素の機能を援助する。しかしながら、本発明によるデバイスは、この場合、ケーシングの有無に関わらず、同様にうまく、等しく機能することができる。

【0048】

決定方法

本方法は、液体試料をアプライすることにより実行される。液体試料は、好ましくは、血液、又は血液の成分、特に好ましくは全血の成分、赤血球濃縮物、凝固した血液、又は対照血液等の試験液体からなる。試料は、それがアプライされる前に、この場合、バッファで希釈されてもよい。

【0049】

本発明は、図及び例を用いて、本発明を限定することなく、下記でより詳細に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】例として、同時に血液型抗原を決定するためのラテラルフロー試験のための本発明によるデバイスの透視図である。本例において、デバイスは、バックシート1、多孔質膜2、吸収パッド3、及び水かきの形をとる2次元、又は舟形をとる3次元である封止要素4からなる。多孔質膜2は、それにより、感圧性又は自動接着性アクリル酸系接着剤と共に供給されたバックシート1に固定されている。吸収パッド3は、同様に、バックシート1に固定され、吸収パッド3の一部が、多孔質膜2と重なっている。多孔質膜2の上側に固定された封止要素4は、ワークゾーン5を膜表面の残りの部分から分離させ、試料液体及び試験試薬の多孔質膜2への指向性分布を可能にする。インジケータゾーン領域6は、ワークゾーン5と、吸収パッド3と接触している多孔質膜2の領域との間に配置されている。

【図2】血液型抗原Jka、Jkb、Fya、Fyb、S、s、k、及びP1の成功した同時的決定を示す図である。ドナーは、Jka-Jkb+Fya-Fyb+S-s+k+P1+である。試料は、これにより、中央に位置したワークゾーンにアプライされた。試料は、ワークゾーンの左に位置したインジケータゾーンと、ワークゾーンの右に位置したインジケータゾーンの両方を通して流れる。

【図3】一方において、血液型抗原D、Fya、及びkに対する第1のIgG抗体並びに第1の抗体に対する第2の抗IgG抗体を用いた本発明による方法と、他方において、第2の抗体を含まない比較上の方法との比較を示す図である。右側において、抗IgGが、更なる陰性対照として3回、アプライされている。図3aは、用いられた分配計画を示す。図3b～図3eは、異なるドナー由来の試料を用いて得られた実験結果を示す。

【実施例】

【0051】

(実施例1)

血液型決定

試験ストリップの作製

試験ストリップは、膜の中央に位置したワークゾーン、加えて、中心のワークゾーンから両側に等距離にある2つのインジケータゾーン領域及び2つの吸収領域からなる。Millipore HiFlow Plus 065型の膜が、8バンド～10バンドの設計では、19×48mm(幅/長さ;x/y)のサイズにストリップ状にトリムされ、バックシート(例えば、G&L社製)に接着性に結合している。19×17mmのサイズであり、かつ膜と7mm、重なっている2つの吸収パッド(Millipore)は、ワークゾーンより遠位の膜の末端と接着性に結合している。以下の種々の血液型特異的抗体の溶液の6mm長のバンド(各0.6μl)が、ディスペンサー、例えば、AD3200(Biodot社)を用いて、2本の線の列にオフセットされるように、インジケータゾーン領域にアプライされる:抗Jka:クローンP3HT7(Diagast社、参照番号78003);抗Jkb:クローンP3143(Diagast社、参照番号78004);抗Fya:クローンP3TIM+抗IgGクローンMS278(Merck

10

20

30

40

50

Millipore社、VL+JZ);抗Fyb:クローンSpA264LBg1 (Merck Millipore社、FF);抗S:クローンP3S13JS123+抗IgGクローンMS278 (Diagast社、参照番号78007+Merck Millipore社、JZ);抗s:クローンP3BER (Merck Millipore社、FE);抗P1:クローンP3MON2 (Merck Millipore社、VN);抗k:クローンP3A1180L67+抗IgGクローンMS278 (Merck Millipore社、FA+JZ)。全ての抗体は、製剤の前に約10回、濃縮される。

【0052】

抗Jka抗体は、ワークゾーンの左に、位置 $x = 3\text{mm}/y = 9\text{mm} \sim y = 15$ に位置させる。3つの他の抗体(抗Jkb、抗Fya、及び抗Fyb)は、抗Jka抗体の位置と平行して、 $x=2.5\text{mm}$ の間隔で反復的に分配される。抗S抗体は、ワークゾーンの右に、位置 $x = 3\text{mm}/y = 34\text{mm} \sim y = 40$ に位置させる。3つの他の抗体(抗s、抗k、及び抗P1)は、抗S抗体の位置に対して $x = 2.5\text{mm}$ の間隔で反復的に分配される。抗赤血球特異的検証抗体(Val = プロセス対照;抗ヒトRBCのウサギIgG画分、Rockland社、209-4139)を、一連の血液型特異的抗体の最後のバンドに対して $x = 2.5\text{mm}/y = 3\text{mm}$ オフセットでドットとしてアプライする。対照ドット(Ctl=陰性対照;抗体を除く、様々な抗体製剤の全ての成分を含有する)を、Valドットに対して $y=3\text{mm}$ オフセットでアプライする。全ての抗体溶液は、1% BSA及び9.4% APP3溶液[32.4%(w/v) D(+)-トレハロース二水和物、0.055%(v/v) Genapol PF10、21.8%(v/v)メタノール、PPBバッファー: 15mMリン酸カリウムバッファー/10mM NaCl/0.05%(w/v) NaN_3]を含有する。抗体を、以下のように、抗P1を除いて、7のpHを有する0.07M Tris/HCLバッファーに希釈し、抗P1を、4のpHを有する0.01Mクエン酸バッファーに希釈する:抗Jka 1:5、抗Jkb 1:5、抗Fya 1:5 +抗IgG 1:25、抗S 1:5 +抗IgG 1:100、抗s(小) 1:16.7、抗k 1:10 +抗IgG 1:100、抗P1 1:10、及び抗RBC 1:10。抗体を分配した後、膜を、45℃で1時間、乾燥させ、ポリカーボネートケーシング(Medion Grifols Diagnostics AG社)において封止要素と一緒に溶接する。

【0053】

試験設定:

血液試料は、通常の抗凝固剤(例えば、EDTA、CPDA-1、ACD、クエン酸塩)を含有するチューブに、又は天然の形で、採取することができる。試験チューブにおいて、1滴(50 μl)の抗凝固剤処理された全血を、4滴(200 μl)のDiluent F(Medion Grifols Diagnostics社)と混合し、又は1滴の赤血球沈降物を、8滴(400 μl)のDiluent Fと混合し、又は2滴(100 μl)の、凝固した血液の細胞を、2滴のDiluent Fと混合する。2滴(100 μl)の生じた懸濁液を、記載された試験配置のワークゾーンにアプライする。30秒後、6滴(300 μl)のDiluent Fを、ワークゾーンにアプライする。5分後、結果を読み取り、記録する。

【0054】

結果:

抗RBC検証ドット(val)が明らかな陽性シグナル(赤色ドット)を示し、かつ対照ドット(ctl)が陰性結果を示した場合には、その試験は有効である。赤色バンドの存在は、試験された血液試料が特定の血液型特性について陽性であることを示す。ワークゾーンにおける対応する位置でのバンドの欠如は、試験された血液試料が、対応する血液型特性について陰性であることを意味する。

【0055】

図2は、血液型抗原Jka、Jkb、Fya、Fyb、S、s、k、及びP1の成功した同時的決定を示す。ドナーは、Jka-Jkb+Fya-Fyb+S-s+k+P1+である。

【0056】

(実施例2)

本発明による方法を用いた血液型決定及び比較例

試験ストリップを、実施例1と同様に作製した。抗体として以下を用いた:抗D、クローンESD-1 (Alba社)、ヒトIgG;抗k (cellano)、クローンP3A1180L67 (Millipore社)、ヒトIgG;抗Fya、クローンP3TIM (Millipore社)、ヒトIgG、及び第2の抗体として:抗IgG、クローンMS278 (Millipore社)、マウスIgM。

【0057】

図3aは、用いられた分配計画を示す。図3b～図3eは、異なるドナー由来の試料を用いて得られた実験結果を示す。血液型抗原に対するIgGクラスの第1の抗体、及びその第1の抗体に対する第2の抗体を用いた決定のみが、明らかに検出可能なバンドをもたらし、IgGクラスの第1の抗体を用いた決定が、明らかに認識可能なバンドをもたらさないことを、明らかにすることができる。右手側において、抗IgGを、更なる陰性対照として3回、アブライする。図3b～図3eは、この陰性対照の場合においてバンドが得られなかったことを示している。

【符号の説明】

【 0 0 5 8 】

- 1 バッキングシート
- 2 多孔質膜
- 3 吸収パッド
- 4 封止要素
- 5 ワークゾーン
- 6 インジケータゾーン領域

【 図 1 】

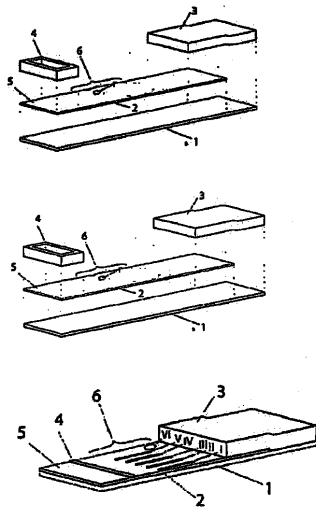


Fig. 1

【 図 2 】

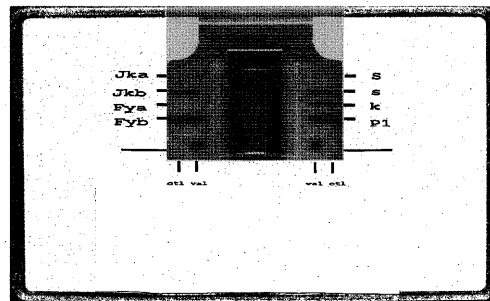


Fig. 2

【 図 3 】

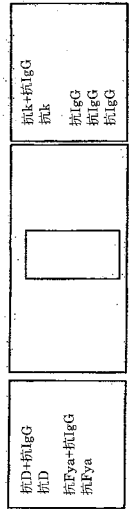


Fig. 3A

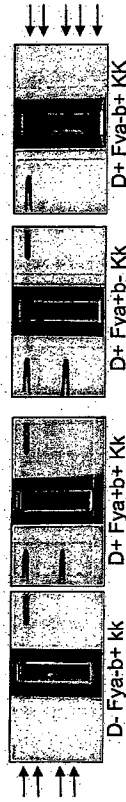


Fig. 3b

Fig. 3c

Fig. 3d

Fig. 3e

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/001067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/558 G01N33/80 ADD.		
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) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/005991 A1 (PRISMA DIAGNOSTIKA GMBH [DE]; SCHWIND PETER [CH]; LOESTER KLEMENS [DE]) 20 January 2005 (2005-01-20) Ansprüche 1-19; Figuren; Beispiele; ganzes Dokument -----	1,2,4,5,7-9,19-24
X	WO 2008/080544 A1 (MEDION DIAGNOSTICS AG [CH]; SCHWIND PETER [CH]; AEBISCHER IWAN [CH]) 10 July 2008 (2008-07-10) Ansprüche 1-31, vor allem 1, 9, 10, 14 und 27; Beispiele; Figuren; ganzes Dokument -----	1,2,4-25
A	WO 2005/005986 A1 (PRISMA DIAGNOSTIKA GMBH [DE]; SCHWIND PETER [CH]; LOESTER KLEMENS [DE]) 20 January 2005 (2005-01-20) the whole document ----- -/--	1-25
<input checked="" 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		Date of mailing of the international search report
13 July 2015		28/07/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Schindler-Bauer, P

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/001067

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>C CUMMEROW ET AL: "Apheresis product identification in the transplant center: development of point-of-care protocols for extended blood typing of stem cell apheresis products", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 47, no. 6, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 860-865, XP055201436, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2011.182 the whole document -----</p>	1-25
A	<p>SALAMA A ET AL: "Rapid detection of antibodies to immunoglobulin A molecules by using the particle gel immunoassay", VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, vol. 81, no. 1, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 45-48, XP002351362, ISSN: 0042-9007, DOI: 10.1046/J.1423-0410.2001.00047.X the whole document -----</p>	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/001067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005005991 A1	20-01-2005	AT 514092 T	15-07-2011
		AU 2004256210 A1	20-01-2005
		BR P10411866 A	08-08-2006
		CA 2531688 A1	20-01-2005
		CN 1816746 A	09-08-2006
		DE 10330982 A1	17-02-2005
		DK 1646876 T3	19-09-2011
		EG 24046 A	13-04-2008
		EP 1646876 A1	19-04-2006
		ES 2368715 T3	21-11-2011
		HK 1094721 A1	03-12-2010
		IL 172998 A	29-12-2011
		JP 5090734 B2	05-12-2012
		JP 2009513939 A	02-04-2009
		KR 20060059958 A	02-06-2006
		NZ 544545 A	28-02-2009
		PL 1646876 T3	29-02-2012
		PT 1646876 E	19-09-2011
		RU 2353293 C2	27-04-2009
		US 2007248983 A1	25-10-2007
		WO 2005005991 A1	20-01-2005
		ZA 200601129 A	26-09-2007
		WO 2008080544 A1	10-07-2008
BR P10722063 A2	01-04-2014		
CA 2674117 A1	10-07-2008		
CN 101606065 A	16-12-2009		
DE 102006062619 A1	03-07-2008		
EP 2118661 A1	18-11-2009		
JP 5484068 B2	07-05-2014		
JP 2010515030 A	06-05-2010		
NZ 578670 A	25-05-2012		
RU 2009128620 A	10-02-2011		
US 2010136585 A1	03-06-2010		
WO 2008080544 A1	10-07-2008		
WO 2005005986 A1	20-01-2005		
		AU 2004256206 A1	20-01-2005
		BR P10412412 A	22-08-2006
		CA 2531459 A1	20-01-2005
		CN 1894584 A	10-01-2007
		CY 1108704 T1	09-04-2014
		DE 10330981 A1	10-02-2005
		DK 1644737 T3	02-02-2009
		EP 1644737 A1	12-04-2006
		ES 2315684 T3	01-04-2009
		HK 1095879 A1	06-05-2011
		IL 172997 A	30-12-2010
		JP 5090733 B2	05-12-2012
		JP 2009513938 A	02-04-2009
		KR 20060091288 A	18-08-2006
		MX PA06000345 A	03-07-2006
		NZ 544544 A	28-02-2009
		PT 1644737 E	14-01-2009
		RU 2358267 C2	10-06-2009
		US 2007042499 A1	22-02-2007
		WO 2005005986 A1	20-01-2005
		ZA 200601127 A	26-09-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/001067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/001067

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01N33/558 G01N33/80 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01N		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/005991 A1 (PRISMA DIAGNOSTIKA GMBH [DE]; SCHWIND PETER [CH]; LOESTER KLEMENS [DE]) 20. Januar 2005 (2005-01-20) Ansprüche 1-19; Figuren; Beispiele; ganzes Dokument	1,2,4,5, 7-9, 19-24
X	WO 2008/080544 A1 (MEDION DIAGNOSTICS AG [CH]; SCHWIND PETER [CH]; AEBISCHER IWAN [CH]) 10. Juli 2008 (2008-07-10) Ansprüche 1-31, vor allem 1, 9, 10, 14 und 27; Beispiele; Figuren; ganzes Dokument	1,2,4-25
A	WO 2005/005986 A1 (PRISMA DIAGNOSTIKA GMBH [DE]; SCHWIND PETER [CH]; LOESTER KLEMENS [DE]) 20. Januar 2005 (2005-01-20) das ganze Dokument	1-25
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juli 2015		28/07/2015
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schindler-Bauer, P

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2015/001067

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>C CUMMEROW ET AL: "Apheresis product identification in the transplant center: development of point-of-care protocols for extended blood typing of stem cell apheresis products", BONE MARROW TRANSPLANTATION, Bd. 47, Nr. 6, 1. Juni 2012 (2012-06-01), Seiten 860-865, XP055201436, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2011.182 das ganze Dokument -----</p>	1-25
A	<p>SALAMA A ET AL: "Rapid detection of antibodies to immunoglobulin A molecules by using the particle gel immunoassay", VOX SANGUINIS, S. KARGER AG, BASEL, CH, Bd. 81, Nr. 1, 1. Juli 2001 (2001-07-01), Seiten 45-48, XP002351362, ISSN: 0042-9007, DOI: 10.1046/J.1423-0410.2001.00047.X das ganze Dokument -----</p>	1-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/001067

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005005991 A1	20-01-2005	AT 514092 T	15-07-2011
		AU 2004256210 A1	20-01-2005
		BR P10411866 A	08-08-2006
		CA 2531688 A1	20-01-2005
		CN 1816746 A	09-08-2006
		DE 10330982 A1	17-02-2005
		DK 1646876 T3	19-09-2011
		EG 24046 A	13-04-2008
		EP 1646876 A1	19-04-2006
		ES 2368715 T3	21-11-2011
		HK 1094721 A1	03-12-2010
		IL 172998 A	29-12-2011
		JP 5090734 B2	05-12-2012
		JP 2009513939 A	02-04-2009
		KR 20060059958 A	02-06-2006
		NZ 544545 A	28-02-2009
		PL 1646876 T3	29-02-2012
		PT 1646876 E	19-09-2011
		RU 2353293 C2	27-04-2009
		US 2007248983 A1	25-10-2007
		WO 2005005991 A1	20-01-2005
		ZA 200601129 A	26-09-2007
		WO 2008080544 A1	10-07-2008
BR P10722063 A2	01-04-2014		
CA 2674117 A1	10-07-2008		
CN 101606065 A	16-12-2009		
DE 102006062619 A1	03-07-2008		
EP 2118661 A1	18-11-2009		
JP 5484068 B2	07-05-2014		
JP 2010515030 A	06-05-2010		
NZ 578670 A	25-05-2012		
RU 2009128620 A	10-02-2011		
US 2010136585 A1	03-06-2010		
WO 2008080544 A1	10-07-2008		
WO 2005005986 A1	20-01-2005		
		AU 2004256206 A1	20-01-2005
		BR P10412412 A	22-08-2006
		CA 2531459 A1	20-01-2005
		CN 1894584 A	10-01-2007
		CY 1108704 T1	09-04-2014
		DE 10330981 A1	10-02-2005
		DK 1644737 T3	02-02-2009
		EP 1644737 A1	12-04-2006
		ES 2315684 T3	01-04-2009
		HK 1095879 A1	06-05-2011
		IL 172997 A	30-12-2010
		JP 5090733 B2	05-12-2012
		JP 2009513938 A	02-04-2009
		KR 20060091288 A	18-08-2006
		MX PA06000345 A	03-07-2006
		NZ 544544 A	28-02-2009
		PT 1644737 E	14-01-2009
		RU 2358267 C2	10-06-2009
		US 2007042499 A1	22-02-2007
		WO 2005005986 A1	20-01-2005
		ZA 200601127 A	26-09-2007

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/001067

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

(72)発明者 アリアーネ・シーザー

スイス・CH - 3 1 8 4 ・ ヴュンネヴィル・ゾネンヴェーク・1

Fターム(参考) 2G045 AA09 AA40 CA25

专利名称(译)	使用不完全抗体检测血型抗原的装置和方法		
公开(公告)号	JP2017519972A	公开(公告)日	2017-07-20
申请号	JP2016564216	申请日	2015-05-23
[标]发明人	ピーター・シュウインド アリアーネ・シーザー		
发明人	ピーター・シュウインド アリアーネ・シーザー		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/80 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/558 G01N33/80 G01N33/559		
FI分类号	G01N33/543.521 G01N33/80 G01N33/53.K		
F-TERM分类号	2G045/AA09 2G045/AA40 2G045/CA25		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
优先权	102014007851 2014-05-26 DE		
其他公开文献	JP6683626B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种用于确定液体样品中细胞结合的分析物的设备，该设备包括具有至少一个指示剂区的分离基质。本发明的特征在于，指示剂区包含用于细胞结合分析物的第一抗体或其片段和该第一抗体的结合成员，该第一抗体是不完全的抗体。分离基质优选设计为侧向流动测定装置的膜的形式或设计为凝胶基质。以特别优选的方式，该装置包括用于施加液体样品的充电区(5)，能够与细胞结合的分析物相互作用的至少一个指示剂区，以及在通过指示剂区之后的液体。它包括具有至少一个用于吸收的吸收区域(3)的膜(2)。指示剂区位于充电区(5)和吸收区(3)之间。本发明的特征在于，指示剂区包含用于细胞结合的分析物的抗体或其片段和用于第一抗体的结合成员，所述第一抗体是不完全的抗体。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 公表特許公報(A)	(11) 特許出願公表番号 特表2017-519972 (P2017-519972A)
	(43) 公表日	平成29年7月20日(2017.7.20)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考) 2G045
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 2 1	
GO 1 N 33/80 (2006.01)	GO 1 N 33/80	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 K	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)		
(21) 出願番号	特願2016-564216(P2016-564216)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成27年5月23日(2015.5.23)	グリフォルス ダイアグノステック ソリ
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月18日(2016.11.18)	ューションズ インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001067	アメリカ合衆国・カリフォルニア・946
(87) 国際公開番号	W02015/180834	08・エメリービル・ホルトン・ストリ
(87) 国際公開日	平成27年12月3日(2015.12.3)	ート・4560
(31) 優先権主張番号	102014007851.5	(74) 代理人
(32) 優先日	平成26年5月26日(2014.5.26)	100108453
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	弁理士 村山 靖彦
		100110364
		弁理士 栄広 信哉
		100133400
		弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者
		ピーター・シュウインド
		スイス・CH-1700・フリブル・シ
		ュマン・デュ・カルヴェール・4
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不完全抗体を用いて血液型抗原を検出するためのデバイス及び方法