

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5297040号
(P5297040)

(45) 発行日 平成25年9月25日(2013.9.25)

(24) 登録日 平成25年6月21日(2013.6.21)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 33/543 (2006.01)

GO 1 N 33/543 5 8 1 Z

GO 1 N 33/53 (2006.01)

GO 1 N 33/53 K

請求項の数 32 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2007-538509 (P2007-538509)
 (86) (22) 出願日 平成17年10月28日(2005.10.28)
 (65) 公表番号 特表2008-518223 (P2008-518223A)
 (43) 公表日 平成20年5月29日(2008.5.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/004166
 (87) 国際公開番号 W02006/046054
 (87) 国際公開日 平成18年5月4日(2006.5.4)
 審査請求日 平成20年10月27日(2008.10.27)
 (31) 優先権主張番号 0423885.3
 (32) 優先日 平成16年10月28日(2004.10.28)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 505353331
 プラットフォーム・ダイアグノスティクス
 ・リミテッド
 イギリス国, ダブリューエフ5・9ダブリ
 ユーエス ウェスト・ヨークシャー、オセ
 ット、デューズベリー・ロード 27, ピ
 ー・オー・ボックス 88 スプリングス
 トン・ハウス
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アッセイシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプル中の分析物の量を決定するための凝集に基づくアッセイにおいて用いるための試験デバイスであって、前記試験デバイスは、少なくとも2つのキャピラリー経路を含み、少なくとも一方がアッセイ経路であって、他方が前記アッセイ経路との比較のためのコントロールの経路であり、各経路が、前記サンプルを受け取る上流末端から下流末端へ伸展し、前記キャピラリー経路の各々が、検出領域への液体流のパターンが前記経路に沿った流速の指標であるような方法で液体の存在または不存在を決定するための、キャピラリー経路中の事前に決定された位置に1より多い検出領域を含み、前記試験デバイスが、読取装置に取り外し可能に取り付けることができ、前記読取装置が、前記キャピラリー経路の各々における検出領域での液体の非視覚的検出のための検出手段と、前記コントロール経路とアッセイ経路におけるパターンの比較に基づいて分析物の存在および/または量を示すための電気的手段とを含む試験デバイス。

【請求項 2】

前記サンプルおよび/または試薬を受け取るために前記上流末端に区域を含む請求項1に記載の試験デバイス。

【請求項 3】

前記キャピラリー経路の入口に一方向弁を含み、該弁を開く際に、前記区域に適用された前記サンプル/試薬が前記経路に入ることはできるが、前記経路を出ることができない請求項2に記載の試験デバイス。

【請求項 4】

読取装置に前記試験デバイスを取り外し可能に取り付けるための手段を含む請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の試験デバイス。

【請求項 5】

前記キャピラリー経路の 1 つ以上に、事前に適用された凝集試薬を含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の試験デバイス。

【請求項 6】

前記事前に決定された位置が、事前に適用された凝集試薬の下流である請求項 5 に記載の試験デバイス。

【請求項 7】

比較の目的のために、各経路が、上流末端から検出領域まで、同じ長さである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の試験デバイス。

【請求項 8】

サンプル中の分析物の量を決定するための凝集に基づくアッセイにおいて用いるための読取装置であって、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の試験デバイスが、前記読取装置に取り外し可能に取り付けられ、前記読取装置が、各経路における液体の流速の指標である検出領域への液体流のパターンを検出するための、前記試験デバイスの各々のキャピラリー経路における 1 より多い検出領域での液体の非視覚的検出のための検出手段と、前記コントロール経路とアッセイ経路との間でのパターンの比較に基づいて分析物の存在および / または量を示すための電気的手段とを含む読取装置。

【請求項 9】

前記検出手段が、反射率計、光散乱の測定のような光学的手段；流体検出；濁度測定；電気的手段、および比濁分析を含む請求項 8 に記載の読取装置。

【請求項 10】

前記検出手段が、電気光学的検出手段である、請求項 9 に記載の読取装置。

【請求項 11】

前記検出手段が、光依存性ダイオード (L D D) または感光性レジスタのアレイを含む、電気光学的検出手段である請求項 10 に記載の読取装置。

【請求項 12】

前記電気光学的検出器が、光透過率によってバーコードを読み取るために用いられるタイプである請求項 11 に記載の読取装置。

【請求項 13】

前記デバイスが機能していることを確認することを経て検出領域に達するサンプルの存在を検出するように前記検出手段がプログラミングされている請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の読取装置。

【請求項 14】

前記試験デバイスが機能していることを確認することを経てコントロールのキャピラリー経路の上流領域でサンプルの存在を検出するように前記検出手段がプログラミングされている請求項 8 ~ 13 のいずれかに記載の読取装置。

【請求項 15】

前記電気的手段が、シグナル処理手段と、ディスプレイ手段とを含む請求項 8 ~ 13 のいずれかに記載の読取装置。

【請求項 16】

前記シグナル処理手段がまた、前記アッセイにおいて作動するタイマーを含む請求項 15 に記載の読取装置。

【請求項 17】

サンプル中の分析物の量を決定するための凝集に基づくアッセイシステムであって、請求項 8 ~ 16 のいずれか一項に記載の読取装置と、前記読取装置に取り外し可能に取り付けることができる請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の試験デバイスとを含むシステム。

【請求項 18】

提供された試験デバイスの数と同数のアッセイを行うために 1 つ以上の請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の試験デバイスと、試薬とを含むキット。

【請求項 19】

読取装置、緩衝液、説明書、チャート、乾燥剤、コントロールのサンプル、色素、バッテリーおよび / またはシグナル処理 / ディスプレイ手段をさらに含む請求項 18 に記載のキット。

【請求項 20】

請求項 17 に記載のシステムを用いて、サンプル中の分析物の量を決定するための方法であって、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の試験デバイスにサンプルを適用するステップと、
アッセイを実施し、読取装置の検出装置を用いて、複数の検出領域で、液体の存在または非存在を検出するために、請求項 8 ~ 15 のいずれか一項に記載の読取装置に、前記デバイスを取り外し可能に取り付けるステップであって、各経路における液体の流速の指標となる前記検出領域への液体流のパターンを提供し、検出する、ステップと、

前記デバイスの前記コントロール経路とアッセイ経路との間で、存在する分析物の量の表示としての流速を比較するステップとを含む方法。

【請求項 21】

前記凝集試薬が、凝集粒子に結合され、検出されるべき分析物について優先的な親和性を有する結合パートナーを含む請求項 5 または 6 に記載の試験デバイス、または該試験デバイスを含むシステム、もしくはキット。

【請求項 22】

前記結合パートナーが、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、抗原、タンパク質、酵素、結合タンパク質、アプタマー、オリゴヌクレオチド、糖、およびそれらのフラグメントである請求項 21 に記載の試験デバイス、システム、またはキット。

【請求項 23】

前記結合パートナーに結合される前記粒子が、微生物、細胞、巨大分子、金粒子、ビーズ、ラテックスビーズ、チャコール、カオリナイトまたはベントナイトを含む請求項 22 に記載の試験デバイス、システム、またはキット。

【請求項 24】

凝集粒子が細胞である請求項 23 に記載の試験デバイス、システム、またはキット。

【請求項 25】

凝集粒子が赤血球である請求項 24 に記載の試験デバイス。

【請求項 26】

前記凝集試薬システムが、ヘム (heam) に基づくシステムである請求項 24 に記載の試験デバイス、システム、またはキット。

【請求項 27】

前記システムが、AGEN Simli Red (商標) システムである請求項 25 に記載の試験デバイス、システム、またはキット。

【請求項 28】

前記サンプルが、尿、全血、血液画分、精液、汗、唾液、羊水、脳脊髄液、胸水、歯肉滲出液、嚢胞抽出物および組織抽出物である請求項 1 ~ 19、及び 21 ~ 27 のいずれかに記載の試験デバイス、システム、キット、または読取装置。

【請求項 29】

前記分析物が、抗原、抗体、オリゴヌクレオチド、ホルモン、アプタマー、糖またはそれらの組み合わせおよびフラグメント、生物体またはそのフラグメント、または治療および非治療的な薬物である請求項 1 ~ 19、及び 21 ~ 28 のいずれかに記載の試験デバイス、システム、キット、または読取装置。

【請求項 30】

血液サンプルの血液型特徴を決定するためのシステムであって、

i) 複数の別々のキャピラリー経路を有する請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の試験デバイスであって、経路に沿って血液がその上流末端から下流末端へ流れ、前記各経路は血液の存在、不存在が検出され得る検出領域を有し、前記経路は、血液の血液型特徴に依存した組み合わせで、前記経路の全てではないが少なくとも 1 つにおいて血液の凝集を生じる試薬をさらに含む試験デバイスと、

ii) 前記検出領域への血流のパターンを検出するように、前記キャピラリー経路の各々において各検出領域で血液の存在を検出するための検出手段と、

iii) 工程 ii) において決定されるパターンから血液型特徴を識別するための電気的手段と

を含む、システム。

10

【請求項 3 1】

血液サンプルの血液型を決定する方法であって、

i) 請求項 3 0 に記載のシステムを提供する工程と；

ii) 各々のキャピラリー経路の上流末端へ試薬を導入する工程であって、試薬が血液の血液型特徴に依存した組み合わせで、前記経路の全てではないが少なくとも 1 つにおいて血液の凝集を生じる工程と；

iii) 前記キャピラリー経路の上流末端に血液を導入する工程と；

iv) 前記キャピラリー経路内の血流のパターンを決定するために、前記キャピラリーの検出領域で血液の存在を検出する工程と；

v) iii) において決定されたパターンから血液型特徴を識別するために電気的手段を用いる工程と

20

を含む方法。

【請求項 3 2】

前記工程 iv) が患者管理システムに電気的シグナルを提供し、前記患者管理システムが電気的処理手段および記憶手段を組み込み、前記システムが、

(a) 試験用に提供された、以前に決定され、記録された血液型特徴を記憶し；

(b) 請求項 3 0 に記載のシステムから前記提供された血液の血液型特徴の結果を電気的に受け取り；

(c) 提供される血液が、以前に記録されたのと同じ血液型特徴のものであるかまたはそうでないかを確認するために、(a) および (b) の情報を比較し；

30

(d) 血液が提供される患者の血液型特徴について情報を記憶し；そして

(e) 患者への投与について前記血液が誤った型のものである場合、警告出力を提供する、請求項 3 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

イントロダクション

本発明は、サンプル中の分析物の検出のための凝集に基づくアッセイシステムに関する。また、アッセイシステムの試験デバイスおよび読取装置、ならびにこのシステムを用いるアッセイ方法、ならびに本発明の構成要素を含むキットも提供される。

40

【背景技術】

【0002】

イムノアッセイ、および詳細には、ラジオイムノアッセイおよび酵素イムノアッセイのような技術は、革新的な診断医薬を有する。このようなアッセイは、抗体 - 抗原の相互作用の検出に基づく。多くの検出システムが利用可能であり、これには、比色定量的に、または蛍光的に、のいずれかでエンドポイントを測定するために特定の基質とともにインキュベーションする必要がある、酵素で標識された抗原、抗体またはその複合体の使用を含む。

【0003】

これらのアッセイは高感度であるが、検出システムは複雑であり、従って高価である。

50

代表的には、検出システムにはいくつかの洗浄工程を要し、このことは、このアッセイが一般にポイントオブケアタイプの評価には適していないことを意味する。

【 0 0 0 4 】

凝集イムノアッセイは当分野で周知であり、そして、サンプル中の対応する抗原または抗体の存在を示す、抗原または抗体が結合する粒子の凝集に依存する。凝集アッセイのより単純な形態の一つでは、特定の分析物に対する抗体が、ビーズまたは他の可視的な物質に結合される。例えば、ラテックス凝集反応では、ラテックスビーズの表面に結合される、システム中に存在する分析物の存在が検出される。代表的には、抗体は二価であって、これによってラテックスビーズが分析物の存在下で凝集塊を形成させる。このような凝集塊は、陽性の結果を示し、裸眼で見ることができる。

10

【 0 0 0 5 】

B i o - D i a g n o s t i c s L t d . は、その特許出願第 W O 9 9 / 3 5 4 9 7 号において、血液型を識別するための凝集に基づくアッセイデバイスを開示する。このデバイスは、4つの血液型表示チャンネル、すなわち、3つのキャピラリーチャンネルであって、その長さに沿って一部の道が表示器 A、B または O の 1 つまたはその他へ形成されるキャピラリーチャンネルと、血液の R h 型の指標である + の記号の形態の表示器を組み込むさらなる 1 つのキャピラリーチャンネルとを組み込む。各々の表示器の上流では、チャンネルは凝集システムを有し、これがこのチャンネルの表示に対応する血液を凝集させてこのチャンネル中の流れを妨げさせる。従って、サンプルが導入されるとき、血液は、このキャピラリーチャンネルに沿って妨害されずに流れて、この表示を赤く着色させる。例えば、血液が A 型であれば、凝集が生じて、このチャンネルの表示部分へ血液が流れることが妨げられる。従ってこの表示は赤く着色されず、白のままである。この方式では、この血液型は、視覚的に決定され得る。しかし、このような試験において、視覚的な結果を正確に読み取って解釈するためには使用者に依存するため、人為的な誤りの余地がある。このアッセイはまた、キャピラリーの全体的ブロックを生じる凝集に依存しており、従って、凝集反応が弱い場合、またはサンプル容積が不十分でキャピラリーの全てを満たすのに不十分である場合、間違った結果が生じ得る。また、この結果は、不安定であるかもしれず、後の時点で読む場合異なる結果を生じる。

20

【 0 0 0 6 】

W O 0 4 / 8 3 8 5 9 は、キャピラリーに基づく凝集アッセイを記載しており、これは、キャピラリー経路を含み、この経路は分析物との凝集を生じ得る試薬システムを含有する。この試薬システムは、事前に決定された位置でキャピラリー壁に結合された抗体、または予め決定された位置でキャピラリーシステムに位置するビーズに結合された抗体を含む。キャピラリー経路に対する適用の際、サンプル（および、任意選択的に付属的な試薬）は、それが凝集試薬システムに達するまで、その経路に沿って流れる。分析物が存在する場合、凝集が生じ、そのキャピラリーに沿ったサンプルのさらなる流れを妨げるかまたは遅らせる。この経路の下流末端でのサンプルの存在についての検出手段は、サンプルの適用から予め決定された時間後に生じ、サンプルが検出できないのであれば分析物が存在し、このことは陽性の結果を示す。このデバイスは、凝集手段としてラテックスビーズを用いる。

30

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

本発明は、改良された凝集に基づくアッセイシステム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】

【 0 0 0 8 】

従って、本発明の第一の態様では、サンプル中の分析物の存在および/または量を決定するための凝集に基づくアッセイにおいて用いるための試験デバイスが提供され、試験デバイスは、サンプルおよび/または試薬を受け取り、かつ上流末端から下流末端へ伸び、かつ 1 つ以上の検出領域を含む 1 つ以上のキャピラリー経路を含み、試験デバイスは、読

50

取装置に取り外し可能に取り付けることができ、読取装置は、検出領域に液体流のパターンを提供するためにこのキャピラリー経路の各々における１つ以上の検出領域での液体の非視覚的検出のための検出手段と、このパターンに基づいて分析物の存在および／または量を示すための電気的手段とを含む。

【０００９】

本発明の第二の態様では、サンプル中の分析物の存在および／または量を決定するための凝集に基づくアッセイにおける使用のための読取装置が提供され、ここでは試験デバイスが、取り外し可能に取り付けられてよく、読取装置は、検出領域に液体流のパターンを提供するための試験デバイスの各々のキャピラリー経路における１つ以上の検出領域での液体の非視覚的検出のための検出手段と、そのパターンに基づいて分析物の存在および／または量を示すための電気的手段とを含む。

10

【００１０】

本発明の第三の態様では、サンプル中の分析物の存在および／または量を決定するための凝集に基づくアッセイシステムが提供され、システムは、試験デバイスを含み、試験デバイスは、サンプルおよび／または試薬を受け取り、かつ上流末端から下流末端へと伸び、かつ１つ以上の検出領域を含む１つ以上のキャピラリー経路を含んでおり、読取装置に取り外し可能に取り付けることができ、この読取装置は、検出領域に液体流のパターンを提供するために、試験デバイスのキャピラリー経路の各々における１つ以上の検出領域での液体の非視覚的検出のための検出手段と、パターンに基づいて分析物の存在および／または量を示すための電気的手段とを含む。

20

【００１１】

従って、本発明は、試験デバイスと読取装置とが別々であるシステムを提供し、試験デバイスは、アッセイの実施のために読取装置中で取り外し可能に取り付けることができる。これは、試験デバイスが使い捨て可能な一回使用型のデバイスであり得るが、代表的にはさらに複雑であって製造業者にとって高価であるシステムの読取装置要素が同時に廃棄される必要は無いという利点を有する。これによって、システムを安価に提供することができるようにするだけでなく、システム全体の交換を要することなくシステムの各々の構成要素を作成するように改善または改変し得る。さらに、より洗練された読取装置が使用されてもよく、そして試験デバイスは、単一の読取装置でまとめて提供されてもよい。

30

【００１２】

読取装置を使用することによって、本発明のシステムは、このシステムの結果を非視覚的な方式で得られることができるようにし、これによって、試験デバイスから直接結果を読み取ることに伴う人為的な間違いの可能性が減少する。

【００１３】

本発明の凝集に基づくアッセイは、サンプルと凝集試薬との接触の際に生じた凝集に基づいて分析物の有無または量を検出するためのアッセイを包含する。本発明では、凝集に基づくアッセイを、サンプルおよび試薬を受け取るキャピラリー経路で行う。試薬としては、凝集試薬およびアッセイに必要な任意の他の物質（例えば緩衝液）の両方を包含する。後者としては、例えば、電解質（固体であって、液体を溶解の際の導電性にさせるか、または、緩衝液の形態で、事前に溶解される固体）、またはキャピラリー経路に沿った試薬／サンプルの流れを補助するか、もしくはサンプルの容積を増やす液体が挙げられる。適切な液体としては、緩衝液、例えば、PBS、pH 7.4 および生理学的食塩水が挙げられる。

40

【００１４】

試薬は、例えば製造中に、事前に決定された位置で試験デバイスに事前に適用されてもよいし、または試験デバイスに別々に、例えば、容器もしくはバイアル中で提供されてもよく、そしてサンプルの導入とともに、導入の前に、もしくは導入の後に、アッセイの前もしくは間に試験デバイスに導入されてもよい。

【００１５】

試薬が事前に適用される場合、これは代表的には、サンプルと接触する試験デバイスの

50

任意の部分に対して、従って、代表的にはサンプルが導入される区域 (zone) の全てもしくは一部、またはキャピラリー経路に対してである。好ましくは、任意の事前に適用された試薬は、検出領域の上流に存在する。アッセイの開始後に導入される試薬については、それらを別々に提供して、それらを直接区域またはキャピラリー経路に導入することが好ましいかもしれない。これは、例えば、追跡液 (チェース液: chase fluid) を用いる場合であってもよい。

【0016】

本発明の試験デバイスは、少なくとも1つのキャピラリー経路を含んでもよく、ただし好ましくは2つを含んでもよく、1つは、アッセイ経路であり、他方は、コントロールの経路である。しかし、複数のサンプルを単一のユニットで試験すること、または単一のサンプルを複数の分析物について、例えば、血液型分析において試験することが所望される場合、さらなる経路が提供され得ることが予想される。本発明の試験デバイスは代表的には、携帯可能なサイズのものである。1つのアッセイの実施について用いられ、次いで廃棄されるように、一回使用型のデバイスであることが好ましい。

【0017】

各々のキャピラリー経路は、上流末端および下流末端を有し、そして好ましくは、サンプル/試薬を受け取るためにその上流に、区域またはウェルを有する。区域は、サンプル/凝集試薬が適用され、そこからサンプル/凝集試薬がキャピラリー経路に入るパッドを含んでもよい。このパッドは、吸収剤、好ましくは、繊維性の物質、例えばセルロースから形成されてもよい。繊維性パッドは、キャピラリー経路に対して、反対の毛管力 (a counter capillary force) を発揮することができ、そしてパッド物質の選択は、キャピラリー経路の寸法および表面処理に依存する。なぜなら、これらが毛管力を決定するからである。あるいは、一方向弁が、このキャピラリー経路の入口の区域に設けられてもよく、その結果この区域に加えられたサンプル/試薬は、この弁が開かれている際、この経路に入ることが可能であるが、この経路を出ることができない。あるいは、経路にサンプル/試薬を直接加えるために、ピペットまたは他の適切なデバイスが用いられてもよい。

【0018】

各々のキャピラリー経路は、1つ以上の検出領域であり、検出領域では読取装置における検出手段によって液体の有無がモニターされる。検出領域は、予め決定された位置、好ましくは任意の予め加えられた試薬の下流である。例えば、検出領域によって規定されるような、キャピラリー経路内の既知の距離に沿って流速を測定することによって、サンプル中の分析物に関する定量的な結果が、このキャピラリーに沿って流速を測定することによって得られる。従って、サンプル中の分析物の量が多いほど、凝集反応が強くなり、この経路に沿った流速が遅くなる。分析物の量の評価は、この流速を校正チャートまたはアルゴリズムに対して比較することによって行われ得る。

【0019】

検出領域は、検出手段がサンプルの存在または不存在をモニターするキャピラリー経路内の位置であるので、それらは、検出手段が機能するのに必要な任意の手段に適切に適合されてもよいし、またはそのような手段を含んでもよい。これは、当然ながら、用いられる検出手段の性質に依存し、ただし、例えば、検出手段が電氣的回路からなる場合は、この検出領域は、電極を含んでもよく、これが検出領域中の任意のサンプルと接触し、これによって回路が完成する。あるいは、検出手段が光透過率を用いる場合、この領域は透明であってもよい。

【0020】

各々のキャピラリー経路の長さは、この経路の内部断面積、ならびにサンプルおよび試薬の性質および流速のような因子と組み合わせて、凝集反応の時間的尺度によって影響される。分析物が存在する場合、凝集反応が生じるのを可能にする時間を確保するために、キャピラリー経路は少なくとも十分な長さを有さなければならない。代表的には、経路の長さは、10 ~ 500 mm、さらに好ましくは35 ~ 45 cmの領域である。キャピラリー経路は、製造および流れの基準に基づいて、任意の断面、例えば、円、四角または三角

を有してもよい。経路は、断面では、 $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ の辺長を有する正三角形の形態であってもよい。

【0021】

好ましくは、2つ以上の経路が単一の試験デバイスにおいて提供される場合、それらは、互いに平行に、好ましくは直線的に延びる。比較の目的のために、各々のこのような経路が、少なくとも1つの上流末端から検出領域まで、好ましくは最も下流の検出領域まで同じ長さであることが好ましい。この経路は、その長さ全体にわたって、互いに平行に（好ましくは直線的に）流れることが特に好ましい。便宜上、各々の経路は、直線である必要は無いが、試験デバイスのサイズおよび形状に適合する任意の形態をとってもよい。従って、各々の経路は、その長さに沿って一連の屈曲または曲線をとってもよい。試薬/サンプルの流動を可能にする任意の形態が許容可能であるが、好ましい形態は、 180 度の屈曲によって接続される、一連の平行な直線経路を含む。あるいは、各々の経路は、このユニット上の別々形態として提供され得る。

10

【0022】

試験デバイスは、任意の適切な物質、例えば、必要に応じて透明な、ポリカーボネート、ポリスチレン、または射出成形プラスチックから形成されてもよい。キャピラリー経路は、好ましくは、このユニットの表面でフタなしのチャンネルとして形成され、それに対する、好ましくは通常は親水性の膜（例えば、ポリエステルの）またはシールで固定することによって閉じられる。これは、任意の適切な手段、例えば、親水性接着剤、最も好ましくは、「ガス発生、ガス抜け（outgas）」または「クリープを起こす（creep）」ことのないものによってこのユニットの本体に固定されてもよい。好ましくは用いられる任意の手段は、タンパク質を変性する成分（例えば、シアン化物）を含有せず、そうでなければ試験デバイスの機能が損なわれるかもしれない。このユニットが取り付けられるプラスチック材料は疎水性であってもよく、このキャピラリー経路は、例えば、 $0.1 \sim 10\%$ のTween 20中での洗浄によって、親水性試薬での製造の間に必要に応じて処理される。次いで、凝集および他の試薬が、上部が開いた経路に提供されてもよい。

20

【0023】

試験デバイスは、読取装置中に取り外し可能に取り付けることができ、その結果、アッセイの実行の際、この読取装置および試験デバイスは、一時的に組み込まれたデバイスとなる。従って、読取装置および/または試験デバイスは、取り付けの際、読取装置の検出手段が、好ましくは接触を通じて、検出領域と連絡され得るような手段を含むか、またはそのように配置される。厳密には必要ではないが、試験デバイスおよび読取装置の1つまたは両方に存在する手段によって、例えば、固定機構またはロック機構による構成要素の係合を可能にしてもよい。単一の実施形態では、この手段は、試験デバイス中に、読取装置中の協同工程に際してユニットを配置するための構成（例えば、ステップ構成）を含む。

30

【0024】

読取装置は、キャピラリー経路中の事前に決定された位置でサンプルの存在、または不存在を決定するための検出手段を含み、本明細書において検出領域として規定される。本発明において用いられる検出手段は、非視覚的であり、このことは、検出領域でのサンプルの有無が裸眼以外の手段によって決定されることを意味する。これは、人為的な間違いの影響を減少し、そしてまたポイントオブケアの状況では、使用者によるアッセイの実行の間に継続的なモニタリングが必要ではないことを意味する。さらに、この結果は永続的でかつ安定である。

40

【0025】

検出手段によって、検出領域に存在する任意の液体の存在、または不存在を検出する。液体は代表的には、本明細書に記載されるような試薬および/またはサンプルであるが、コントロールの目的のために、またはユニットの操作性を決定するために用いられる他の試験液体が含まれてもよい。

【0026】

50

検出手段は、キャピラリー経路における検出領域の1つ以上と連絡して、液体の有無を決定する。得られた結果は、各々の検出領域についてイエス/ノーの表示の形態であり、電気的手段によって分析物の存在および/または量に解釈されるパターンを形成する。

【0027】

検出手段の任意の便利な形態が本発明に従って使用されてもよい。これらとしては、反射率計のような光学的手段、電気的手段、ならびに光散乱の測定、液体検出、濁度測定および比濁分析のような方法の適用のための手段が挙げられる。好ましい検出手段としては、例えば、光依存性ダイオード(LDD)または感光性レジスタのアレイを含み得る、電気光学的検出手段が挙げられる。アッセイによって決定される分析物に依存して、特定の感光性エレメントが光(すなわち、キャピラリーに沿ったサンプルの流動が停止されていないキャピラリーの検出領域での光)を受け取ることが理解される。ソフトウェアが電気光学的検出器と関連付けられて、これによって電気光学的検出器によって提供される特定のシグナルから分析物が決定されうる。

【0028】

好都合な事に、好ましい電気光学的検出器は、光透過率(光の反射率の反対)によってバーコードを読み取るために用いられるタイプのものである。このような実施形態では、試験デバイスの検出領域は、光学的に透明であってもよく、その結果、試験デバイスの一方の側に照射の光源を、そしてこのユニットの他方の側に電気光学的検出器を提供することによって、検出領域でサンプルの存在またはその他が決定され得る。好都合な事に、試験デバイスは、光透過物質(例えば、ポリカーボネート)から生成されてもよい。

【0029】

検出手段は、そのデバイスが適切に機能していることを確認することを経て検出領域に達するサンプルの存在を検出するようにプログラミングされてもよい。言い換えれば、サンプルがキャピラリー経路、代表的にはコントロールのキャピラリーの検出領域で検出されなければ、試験デバイスは、正確に機能しておらず、その結果この試験は、新しい試験デバイスで繰り返す必要があるとみなされなければならない。キャピラリー経路の上流領域でサンプルの存在を検出するために検出手段を含み、このユニットが適切に機能していることを再度確認することを経て、このサンプルがこれらの経路に入ったことを確認することも好ましい。

【0030】

この検出手段によって得られる結果のパターンを解釈するために、電気的手段が提供される。これらは代表的には、シグナル処理およびディスプレイ手段を、必要に応じて電源または電源への接続手段とともに含む。電源は、WO 04/85389に記載されているような印加によって作動されるものであってもよい。あるいは、電源は、従来のバッテリーであってもよい。

【0031】

電気的手段は、検出手段からの結果のパターンを、ディスプレイ上の読取可能な出力に変換し得る。好ましくは、電気的手段は、試験における適切なポイントで作動するタイマーを含む。従って、電気的手段は、検出手段と連絡し、結果をデジタル信号または他のシグナルに変換する。次いで、このシグナルは、ディスプレイデバイスに伝達され、ディスプレイデバイスが提示するシグナルは検出可能な方式である。これは、言葉またはシグナルの形態でのイエス/ノーのタイプの結果であってもよく、または存在する分析物の量の指標である値を示す定量的な結果であってもよい。好ましくは、後者の場合、結果のさらなる解釈が必要でないように、数値的な値が提供される。

【0032】

アッセイで用いられる凝集試薬は、本明細書に記載されるサンプルおよび分析物のタイプとともにキャピラリー経路において使用するのに適切な任意の試薬であり得る。代表的には、凝集システムは、凝集粒子に結合した、検出される分析物に対して優先的な親和性を有する結合パートナーを含む。分析物に対する結合パートナーの結合は、凝集粒子の凝集を生じる。結合パートナーは、予め決定された標的に優先的な親和性を有する(すなわ

10

20

30

40

50

ち、その標的に特異的である)任意の物質であってもよい。従って、結合パートナーとしては、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、抗原、酵素または他の結合タンパク質を含むタンパク質、アプタマー、オリゴヌクレオチド、糖、およびそれらのフラグメントが挙げられる。結合分子は、分析物および凝集粒子の性質に基づいて、上記から選択され、その結果それらは、必要に応じて互いに結合し得る。

【0033】

結合パートナーに結合した凝集粒子は、生物学的であってもまたは非生物学的であってもよく、例えば、微生物、細胞、高分子、金粒子、ビーズ、(好ましくはラテックス)、チャコール、カオリナイトまたはベントナイトであってもよい。最も好ましくは、凝集粒子は細胞、詳細には赤血球であり、そして分析されるサンプルに、天然に存在することが好ましい。赤血球は、任意の供給源に由来してもよいが、好ましい供給源は、モルモットおよびシチメンチョウである。使用前に、赤血球を抗体でコーティングして、任意の適切な方法を用いて、保存または固定してもよい。

10

【0034】

試薬の結合分子が、その標的に直接結合することが好ましいが、これは厳密には必要ではなく、そして結合は、分析物に結合する分子のような中間体を介して生じてもよい。中間体は、サンプル中に天然に存在してもよいし、または別々に提供されてもよい。これらとしては、レセプター、抗体、抗原、結合分子、ホルモンレセプター、オリゴヌクレオチド、糖、アプタマーなどが挙げられる。

【0035】

20

本発明は、タンパク質、抗原、抗体、オリゴヌクレオチド、ホルモン、アプタマー、糖またはそれらの組み合わせおよびフラグメント、生物体、例えば、真菌、細菌、ウイルス、原虫、多細胞性寄生生物、またはそれらのフラグメント、または治療薬および非治療的な薬物を含む任意の分析物の検出に適合される。

【0036】

本発明は、試験する体液サンプル、例えば、尿、全血、血液画分、例えば、血漿、精液、汗、唾液、羊水、脳脊髄液、胸水、歯肉滲出液、嚢胞抽出物および組織抽出物に適切である。

【0037】

本発明のある実施形態では、血液サンプルの血液型特徴を決定するためのシステムが提供され、このシステムは、

30

i) 複数の別々のキャピラリー経路を有する試験デバイスであって、キャピラリー経路に沿って血液がその上流末端から下流末端へ流れ、この経路は血液の存在または非存在が検出され得る検出領域を有し、この試験経路はさらに、血液の血液型特徴に依存した組み合わせで、この経路の全てではないが少なくとも1つにおいて血液の凝集を生じる試薬を含む試験デバイスと、

ii) 前記検出領域に血流のパターンを提供するように、前記キャピラリー経路の各々における検出領域で血液の存在を検出するための検出手段と、

iii) 工程ii)において決定されるパターンから血液型特徴を識別するための電気的手段とを含む。

40

【0038】

この実施形態では、本発明は試薬を組み込む試験デバイスを使用し、この試薬は、試験用の血液サンプルについて決定されている血液型特徴に依存する全体的組み合わせで、キャピラリー経路の少なくとも1つに沿って血流を停止させるかまたは遅らせるが、1つのさらなるキャピラリー経路に少なくとも沿って検出領域に達するように血液を進ませる。別の実施形態では、この試薬は、血液サンプルとともにまたはその後導入されてもよい。

【0039】

別の実施形態では、血液サンプルの血液型特徴を決定する方法が提供され、この方法は以下の工程を含む。

50

- i) 本明細書において前述のシステムを提供する工程と；
- ii) 各々のキャピラリー経路の上流末端へ試薬を導入する工程であって、これにより血液の血液型特徴に依存した組み合わせで、この経路の全てではないが少なくとも1つにおいて血液の凝集を生じる工程と；
- iii) キャピラリー経路の上流末端に血液を導入する工程と；
- iv) キャピラリー経路内の血流のパターンを決定するために、キャピラリーの検出領域で血液の存在を検出する工程と；
- v) iii) において決定されたパターンから血液型特徴を識別するために電気的手段を用いる工程。

【0040】

10

好ましくは、このシステムの試験デバイスは、少なくとも3つ、好ましくは少なくとも4つ、そしてさらに好ましくは5つのキャピラリー経路を含み、その結果、各々の血液群は、コントロールとともに試験され得る。

【0041】

電気光学的検出は、どの血流が試験デバイスの検出領域を受け入れ、そして受け入れないかについて、キャピラリーの組み合わせを決定するために用いられる好ましい方法である。この組み合わせは、試験用の血液型特徴を独自に特定し、その決定によって、シグナルが電気的手段によって提供されうる。

【0042】

これらの実施形態では、誤った血液型の血液が患者に投与されることを防ぐために、電気的保護装置を含む患者管理システム全体の一部として、そしてそれに従ってシグナルが使用されることがさらに好ましいかもしれない。従って、例えば、このような患者管理システムは、コンピューター（または他の電気的処理および記憶手段）を含んでもよく、コンピューターは、

20

- (a) 試験用に提供された血液の、以前に決定された血液型特徴を記憶し；
- (b) 本発明のシステムからこの提供された血液の血液型特徴の結果を電気的に受け取り；
- (c) 提供される血液が、以前に記録されたのと同じ血液型特徴のものであるかまたはそうでないかを確認するために、(a) および (b) の情報を比較し；
- (d) 血液が提供される患者の血液型特徴について情報を記憶し；そして
- (e) 患者に対する投与についてこの血液が誤った型のものである場合、警告出力を提供する。

30

【0043】

従って、例えば、このシステムは、血液が投与され得る前に患者管理システムに患者についての識別番号を入力しなければならないようなシステムであり得る。この患者識別番号は、患者の血液型特徴に関連しており、これは、試験用の血液サンプルについて決定された血液型特徴と不適合である場合、警告（例えば、音声および/または視覚的な警告）を発生させる。投与されようとする血液が処置されている患者に合った型の血液でないことを患者管理システムが確認した場合は開かれないコンピューター制御の弁を通して、投与されるべき血液を流さなければならないというさらなる可能性もある。

40

【0044】

さらなる例として、血液試験デバイスは、血液のRh型の特徴（正または負）とともに血液がA型、B型、AB型またはO型であるかを決定するために使用されるデバイスであってもよい。この目的のためには、試験デバイスは、4つの血液試験キャピラリー経路、すなわち、以下の表1に従って血液を阻止するため各々1つを有してもよい。各々のキャピラリー経路で使用される試薬システムは、凝集システム、例えば、表にも示されるような、モノクローナル抗体であってもよい。

【0045】

【表 1】

キャピラリー経路番号	試薬は特徴を有する血液を阻止する	試薬システム
1 番	A 型	抗 A
2 番	B 型	抗 B
3 番	O 型	なし
4 番	Rh+ve	抗 D

【 0 0 4 6 】

血液が「A 陽性 (A Positive)」型であれば、トラック 1 およびトラック 4 の血液は、阻止され、トラック 2 ～トラック 3 の血液が検出領域に到達する。従って、トラック 2、トラック 3 の検出領域での血液の存在は、この血液が「A 陽性」であることの確認である。「A B 陰性 (AB Negative)」である血液の場合は、トラック 1 およびトラック 2 の血液が阻止され、トラック 3 ～トラック 4 の血液が検出領域に到達する。異なる組み合わせが明白に他の血液型にあてはまる。電気光学的検出を用いて、どの血流が試験デバイスの検出領域に到達するか、しないかについてキャピラリーの組み合わせを決定する。この組み合わせは、試験用の血液型特徴を独自に特定し、その決定が、光学的検出の配置によって、シグナルが提供されることを可能にし、これが次に、以下に詳細に記載されるような多数の方法で使用され得る。

10

【 0 0 4 7 】

さらなる態様では、1 つ以上の試験デバイスを含む本発明に関するキットが提供されてもよく、そして同数のアッセイについて必要に応じて十分な試薬が、好ましくは個々に包装されて提供され、そして、読取装置、緩衝液、試薬、適用手段（例えば、ピペット）、説明書、チャート、乾燥剤、コントロールのサンプル、色素、バッテリー、電気的手段およびコンピューターを含む上述のような物質および装置が提供され得る。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 4 8 】

図 1 に例示される試験デバイス 1 は、上部および底部の面積が大きい、成形された光透過性の（透明な）本体 2 を含む。この上部表面は、その一端に向かってサンプルウェル 3 を有して成形され、それから、やはりこの上部表面に成形された複数の V 形状の経路 4 が平行に延びている。図 2 に示されるとおり、このような経路 4 の各々が 60° の尖角を有し、各々の側（断面にみられるとおり）が、好ましくは 0.1 ～ 1.3 mm の範囲の等しい長さである。この経路 4 は、三角のキャピラリー経路の 2 つの側面を提供するものとし、この経路は本体 2 に接着結合されるカバーシート 5 で完成する。このカバーシートは、例えば、ポリエステル膜であってもよく、そして上記にさらに詳細に記載されるタイプの接着方法によって本体 2 に結合される。このカバーシートが正しい位置にあれば、サンプルウェル 3 に導入された血液は、キャピラリー経路の下流末端に向かって（毛管現象によって）流れることができる。

30

【 0 0 4 9 】

本体 2 は、疎水性プラスチック物質であってもよく、そしてデバイスの構築の前に、親水性試薬、例えば、Tween 20 の 0.1 ～ 10 % 溶液で処理されてもよい。適切な凝集試薬システム（好ましくはモノクローナル抗体）は、特定の血液型特徴を有する血流を生じるために個々のチャネル 4 の上流のキャピラリー経路に存在する（上にさらに詳細に記載するとおり）。

40

【 0 0 5 0 】

このキャピラリー経路は各々が、上述の試薬システムのやや下流の、図示する参照番号 6 で表される長さわたり下流検出領域を有する。

【 0 0 5 1 】

本体 2 の下流末端は、読取装置に取り付けるためのステップの形態 7 を有する。

【 0 0 5 2 】

50

5つのキャピラリーチャンネルが形成されて、以下のように指定されてもよい。

【0053】

【表2】

キャピラリー経路番号	試薬は特徴を有する血液を阻止する	試薬システム
1番	A型	抗A
2番	B型	抗B
3番	O型	なし
4番	Rh+ve	抗D
5番	コントロール	なし（任意）

10

【0054】

上記にさらに詳細に説明したとおり、血液はコントロール経路5番の検出領域に達し（このデバイスが適切に機能している条件で）、そしてまた試験用の血液の血液特徴に依存するパターンで、他のトラックの全てではないがいくつかの検出領域にも達する。

【0055】

図3は、試験の結果を実証するための読取装置を図示する。この配置は、内部の上部照明光源12（例えば、LED）を有するケーシング11と、感光性の構成要素の下部検出アレイ13とを含む。このケーシングはさらに、スロット14を有し、検出操作のためにユニット1の正確な位置を確実にするために、そのスロット14の中へ、試験デバイス1が、（ステップの形態7によって）ケーシング11の後ろで対応する内部収容部に位置するまで挿入され得る。さらに詳細には、これは、照明光源12の下でかつ、検出アレイ13の上のユニット1の検出領域6の位置決めを包含する。

20

【0056】

検出操作の目的で、光源12が照射されて、ユニット1を通してアレイ13へ透過する光のパターンが検出され、上記にさらに詳細に記載されるように、このパターンにより試験用のサンプルの血液型特徴が同定される。

【0057】

従って検出器アレイ13は、血液型特徴を識別する電気的シグナルを提供し得る。次いでこのシグナルは、上にさらに詳細に記載されるように、患者管理システムで使用され得る。

30

【0058】

キャピラリー凝集試験は、市販の赤血球凝集キット試薬（AGEN SimpliRED（商標）D-ダイマー試験）を用いて行った。

【0059】

試験デバイスの準備

50%エタノールでの洗浄、続いて0.25%のTween 20での洗浄によって試薬の沈着のためにキャピラリー試験ベッドを準備した。赤血球凝集試薬（AGEN SimpliRED（商標）D-ダイマー「試験試薬」）（5μl）を、キャピラリー「試験」トラックに、その長さのほぼ中間にピペティングした。キャピラリーの「参照」トラックは、空のままにしておいた。試薬の沈着後、試験手順を行う前に、試験ベッドを乾燥させて接着テープを用いて密閉した

40

【0060】

サンプル調製

D-ダイマー試験における使用のためのサンプルを以下のとおり調製した。

ヒトドナーの全血を、細胞/血漿画分に分離して、総容積（血漿画分）のうち25%をD-ダイマー分析物（AGEN SimpliRED（商標）D-ダイマー「ポジティブコントロール」）および/または10mMのリン酸緩衝化生理食塩水pH7.4、0.5%ウシ血清アルブミンで置き換えて、それによって、0%~25%の（ポジティブコントロール試薬濃度の）D-ダイマー濃度を含有する一連の「シミュレートされた（simulate

50

d) 」D - ダイマー陽性血液サンプルを生成した。

【0061】

試験手順

キャピラリー凝集試験手順は、以下の方法で行った。

(i) 20 μ l のサンプル血液を準備した試験デバイスの出発領域に導入した。(液体を毛管現象によってトラックの最初の10 cmに入れた(各々のトラックにほぼ10 μ l))。

(i i) 2分後、10 mMのリン酸緩衝化生理食塩水pH7.4の180 μ lをデバイスの液体リザーバに導入した。(これによって、キャピラリーの流動を再開させた)。

(i i i) 液体が試験および参照キャピラリートラックの末端に達するのに要する時間を記録した。

10

【0062】

D - ダイマー用量応答実験

試験デバイスを、AGEN SimpliRED (商標) D - ダイマー試験赤血球凝集試薬を用いて、前述の「試験デバイスの準備」に従って調製した。0% ~ 25% (AGEN SimpliRED (商標) D - ダイマー試験陽性のコントロールに関して) の間のある範囲のD - ダイマー濃度を含有するヒトの全血サンプルを、前述の「サンプル調製」に従って調製した。試験手順は、前述の「試験手順」に従って行い、そして試験および参照レーンの泳動時間を記録した($n = 10$)。試験と参照のキャピラリーの泳動時間の間の相違を、「シミュレートされた」サンプルのD - ダイマー濃度に対してプロットした(図4)。

20

【0063】

本明細書の詳細な説明および特許請求の範囲全体にわたって、「含む(comprise)」および「含有する(contain)」という用語、ならびに種々の用語、例えば、「含む(comprising)」および「含む(comprises)」とは、「限定はしないが、~を含む(including but not limited to)」を意味し、そして他の部分、付加物、構成要素、成分または工程を排除することを意図しない(そして排除しない)。

【0064】

本明細書の詳細な説明および特許請求の範囲全体にわたって、単数は、文脈が他を要求するので無い限り複数を包含する。詳細には、不定冠詞が用いられる場合、文脈が他を要求するのでない限り、本明細書は、複数および単数を考慮するものと理解されるべきである。

30

【0065】

本発明の特定の態様、実施形態または実施例と連動して記載される、特色、整数、特徴、化合物、化学部分または基は、それと不適合でない限り、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に対して適合可能であることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】本発明はここで、特定の非限定的な例によって、本発明において使用される試験デバイスの一実施形態の分解斜視図である図1を参照して記載される。

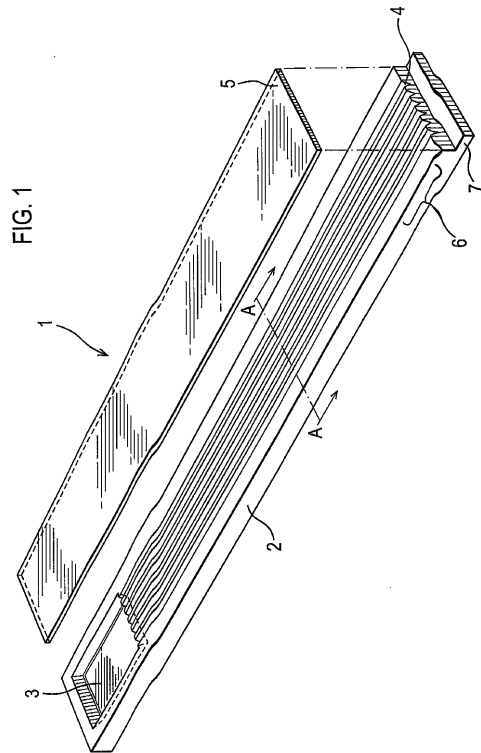
40

【図2】図2は、図1のA - Aの線に沿った断面図である。

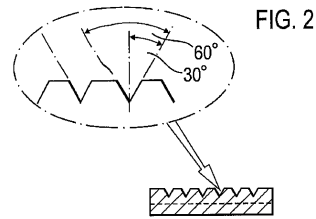
【図3】図3は、本発明による試験結果の検出を、かなり縮小した尺度で、模式的に図示する。

【図4】図4は、本発明によるアッセイの結果を示すグラフである。

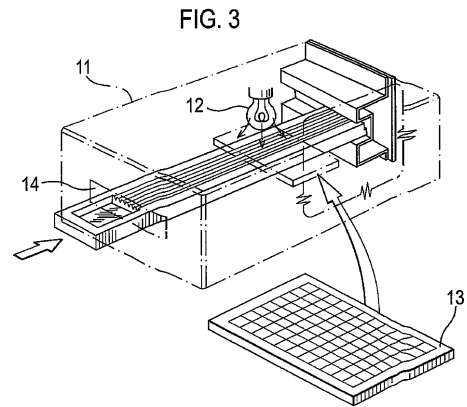
【図 1】



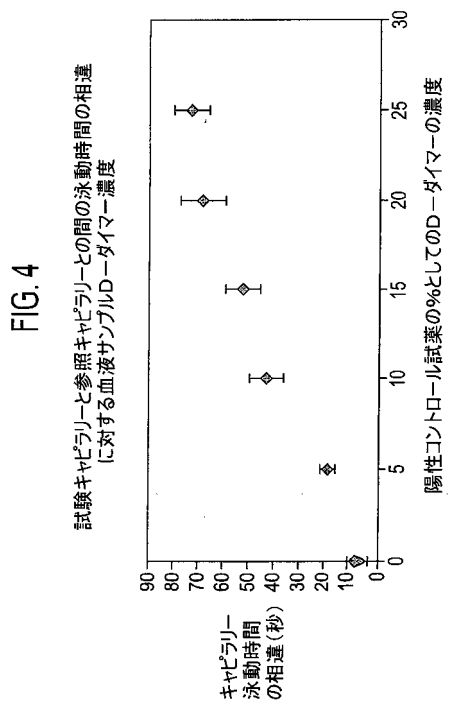
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

- (72)発明者 ミンター, スティーヴン・ジョン
イギリス国, エスケイ 22・4 キューエル ストックポート, ニュー・ミルズ, ハイ・ピーク, オーヴン・ヒル・ロード, ムアロッジ・ファーム
- (72)発明者 ボンド, ダミアン・ジョゼフ・ピーター
イギリス国, オーエル 13・9 エイチジェイ ランカシャー, バカップ, トッドモーデン・ロード, ザ・グリーンズ 3
- (72)発明者 ルデル, カロライン・ジェニファー
イギリス国, シーエイチ 61・6 ユージェイ マージーサイド, ウィラル, ヘスウォール, ヒルフィールド・ドライヴ 67

審査官 草川 貴史

- (56)参考文献 国際公開第 2004/083859 (WO, A1)
特開平 01 - 203038 (JP, A)
特開平 03 - 067171 (JP, A)
特表 2002 - 501173 (JP, A)
特表 2006 - 520898 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 33/48 - 33/98
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

专利名称(译)	分析系统		
公开(公告)号	JP5297040B2	公开(公告)日	2013-09-25
申请号	JP2007538509	申请日	2005-10-28
[标]申请(专利权)人(译)	平台诊断有限公司		
申请(专利权)人(译)	平台诊断有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	平台诊断有限公司		
[标]发明人	ミンター,スティーヴン・ジョン ボンド,ダミアン・ジョゼフ・ピーター ルデル,カロライン・ジェニファー		
发明人	ミンター,スティーヴン・ジョン ボンド,ダミアン・ジョゼフ・ピーター ルデル,カロライン・ジェニファー		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/53 G01N33/80		
CPC分类号	G01N33/80 G01N33/5304 G06Q50/24		
FI分类号	G01N33/543.581.Z G01N33/53.K		
优先权	2004023885 2004-10-28 GB		
其他公开文献	JP2008518223A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种用于确定样品中分析物的存在和/或量的基于凝集的分析系统，该系统包括用于非视觉的基于凝集的分析系统。一种检测装置，具有一个或多个毛细管路径，包括适于检测的检测区域，该读取装置包括：检测装置，用于检测每个毛细管路径中的检测区域中的样品；以及用于指示物体的存在和/或数量的电气装置。还提供了使用该系统的单独测试和读取器组件和测定方法。

キャピラリー経路番号	試薬は特徴を有する血液を阻止する	試薬システム
1番	A型	抗A
2番	B型	抗B
3番	O型	なし
4番	Rh+ve	抗D