(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2016-521353
(P2016-521353A)
(43)公表日　平成28年7月21日(2016.7.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	**(2006.01)**	G01N	33/53	D	2G045
G01N 33/50	**(2006.01)**	G01N	33/50	P	4B063
G01N 33/483	**(2006.01)**	G01N	33/483	C	
G01N 33/84	**(2006.01)**	G01N	33/483	F	
G01N 33/49	**(2006.01)**	G01N	33/84		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 43 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-505575(P2016-505575)
(86)(22)出願日　平成26年3月27日(2014.3.27)
(85)翻訳文提出日　平成27年11月16日(2015.11.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/032071
(87)国際公開番号　WO2014/160891
(87)国際公開日　平成26年10月2日(2014.10.2)
(31)優先権主張番号　61/805,900
(32)優先日　平成25年3月27日(2013.3.27)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　510089007
セラノス，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４３０４，　パロ　アルト，　ページ　ミル　ロード　１７０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】サンプル分析のための方法、機器、及びシステム

(57)【要約】
生物学的サンプルを分析するための、方法、機器、及びシステムが提供される。生物学的サンプルは、検体の存在について最初の検定により分析され、及び後続する検定の遂行、又は遂行の方法は、前記最初の検定の結果に付随し得る。例えば、前記以下のものは先立つ検定の結果に依存し得る：後続する検定が遂行されるか否か；どの後続する検定が遂行されるか；後続する検定の遂行の方法；後続する検定の配列の順序；後続する検定において遂行されるステップ、又はステップの順序；後続する検定の遂行のタイミング；後続する検定に用いられる試薬の選択；後続する検定において用いられる検出方法；及び他の検定の明細は、先立つ検定の結果に依存し得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
　機器中の生物学的サンプルを検査する方法であって、以下を含む方法：
前記生物学的サンプル中の検体について、前記機器中で最初の検定を遂行することであって、それにより最初の結果が得られ、前記最初の検定が、前記生物学的サンプル中で、前記検体の存在が検出されないか、又は正常レベルで検出されることを示す陰性の結果を提供することができるか、又は前記生物学的サンプル中で、前記検体の存在が検出されるか、又は異常なレベルで検出されることを示す陽性の結果を提供することができ；及び
前記最初の結果に付随して前記生物学的サンプルの更なる検査を決定することであって、前記最初の結果が陰性の場合には、次いで前記生物学的サンプルについての更なる検定は遂行されず；及び前記最初の結果が陽性の場合は、次いで前記生物学的サンプルについて更なる検定が前記機器上で遂行される。
【請求項２】
　前記更なる検定が、抗体に基づく検定、核酸検定、一般化学検定、及び血球計算検定より成る検定の群から選択されるタイプの検定を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
　前記更なる検定が、異なる前記最初の検定とは異なるタイプの検定を含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
　前記更なる検定により検出されるべき前記検体が、前記最初の検定により検出される検体とは異なる検体を含む、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
　前記最初の検定が、検体の測定を含み、及び前記更なる検定が血球計算検定を含む、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
　前記血球計算検定が、細胞の形態学的特性の測定を含む、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
　前記細胞の形態学的特性測定が、血液サンプル中の血液細胞の形態学的特性の測定を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
　前記最初の検定が、前記最初の結果を得るために検出器を用いることを含み、wherein 前記検出器は、光学的検出器、ｐH検出器、電気化学的検出器、温度センサー、イオン感受性電極、放射検出器、及び他の検出器から選択される、請求項１～７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
　前記更なる検定が、更なる結果を得るために検出器の使用を含み、前記検出器は、光学的検出器、ｐH検出器、電気化学的検出器、温度センサー、イオン感受性電極、放射検出器、及び他の検出器から選択される、請求項１～７のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
　前記更なる検定が、前記検体の検出に対して、前記最初の検定よりも、感受性の高い検定を含む、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
　前記生物学的サンプルが、血液、血清、血漿、咽喉の拭い取り、鼻の拭い取り、鼻咽頭の洗浄液、唾液、尿、胃液、脳脊髄液、涙液、糞便、粘液、汗、耳垢、脂、腺分泌物、精液、膣液、腫瘍性組織から収集された間質液、眼液、呼気、毛髪、指の爪、皮膚、生検組織、胎盤液、羊水、臍帯血、リンパ液、体腔液、唾液、膿、微生物相、胎便、母乳及び／又は他の分泌物若しくは排泄物から選択されるサンプルを含む、請求項１～１０のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】

前記最初の検定及び前記更なる検定が、単一の生物学的サンプルの異なる部分について遂行される、請求項１～１１のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
前記単一の生物学的サンプルの少なくとも１つの異なる部分が、希釈された生物学的サンプルを含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記最初の検定及び前記更なる検定が、異なる生物学的サンプルについて遂行される、請求項１～１１のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記異なる生物学的サンプルが、それぞれ同じタイプの生物学的サンプルである、請求項１５に記載の方法。
【請求項１６】
前記異なる生物学的サンプルのそれぞれが、血液サンプルである、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記異なる血液サンプルのそれぞれが、血液の異なる分画である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記血液の分画が、全血、血清、及び血漿から選択される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記異なる生物学的サンプルsが、それぞれ異なるタイプの生物学的サンプルである、請求項１５に記載の方法。
【請求項２０】
前記異なるタイプの生物学的サンプルが、血液、血清、血漿、咽喉の拭い取り、鼻の拭い取り、鼻咽頭の洗浄液、唾液、尿、胃液、脳脊髄液、涙液、糞便、粘液、汗、耳垢、脂、腺分泌物、精液、膣液、腫瘍性組織から収集された間質液、眼液、呼気、毛髪、指の爪、皮膚、生検組織、胎盤液、羊水、臍帯血、リンパ液、体腔液、唾液、膿、微生物相、胎便、母乳及び／又は他の分泌物若しくは排泄物より成る生物学的サンプルのタイプの群から選択される、請求項１９に記載の方法法。
【請求項２１】
前記更なる検定が、前記更なる検定により検査される生物学的サンプルが、前記機器内に受け入れられた時間から短い時間の間に遂行される、請求項１に記載の方法。
【請求項２２】
前記最初の検定及び前記更なる検定が、それぞれ同じ生物学的サンプルの少なくとも一部に対して遂行される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルが、前記最初の検定の結果が得られた後に得られる、請求項１５～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
機器中で遂行された前記最初の検定の結果が陽性の場合に、次いで前記生物学的サンプルについての更なる検定が前記機器内で、サンプルが前記機器に受け入れられた時間から短い時間内に遂行され、前記短い時間が、前記更なる検定の遂行に先立つ時間である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記短い時間が、３時間以下；約２時間以下；約１時間以下；約５０分間以下；約４５分間以下；約４０分間以下；約３５分間以下；約３０分間以下；約２５分間以下；約２０分間以下；約１５分間以下；約１０分間以下；約５分間以下；約４分間以下；約３分間以下；約２分間以下；及び約１分間以下から成る短い時間の量の群から選択される、請求項２１～２４のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】

生物学的サンプルを検査するための機器であって、前記機器は、請求項１～２５にいずれかの方法に従って最初の検定及び更なる検定を遂行する機器。
【請求項２７】
前記更なる検定が、血球計算測定を含む、請求項２６に記載の生物学的サンプルの検査のための機器。
【請求項２８】
前記血球計算検定が、細胞の形態学的特性の測定を含む、請求項２７に記載の生物学的サンプルの検査のための機器。
【請求項２９】
前記生物学的サンプルが、血液サンプルを含む、請求項２６～２８のいずれかに記載の、生物学的サンプルの検査のための機器。
【請求項３０】
請求項２６～２９のいずれかに記載の機器を含む、生物学的サンプルの検査のためのシステム。
【請求項３１】
前記生物学的サンプルが、血液サンプルを含む、生物学的サンプルの検査のための、請求項２７に記載のシステム。
【請求項３２】
機器中で生物学的サンプルを検査する方法であって、以下を含む方法：
前記生物学的サンプル中の検体について、前記機器中で最初の検定を遂行することであって、それにより最初の結果が得られ、前記最初の検定が、前記生物学的サンプル中で、前記検体の存在が検出されないか、又は正常レベルで検出されることを示す陰性の結果を提供することができるか、又は前記生物学的サンプル中で、前記検体の存在が検出されるか、又は異常なレベルで検出されることを示す陽性の結果を提供することができ；及び
前記最初の検定の結果に関わりなく、前記生物学的サンプルの更なる検査を遂行することであって、前記生物学的サンプルについて更なる検定は前記機器中で遂行され；及び
前記最初の検定に付随して、前記生物学的サンプルの更なる検定の結果を報告すること。
【請求項３３】
前記最初の検定の結果を報告することを含む、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記更なる検定の結果が、もし前記最初の検定が陰性の結果を提供する場合には報告されず、及び前記更なる検定の結果が、前記最初の検定が陽性の結果を提供する場合に報告される、請求項３２又は３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記更なる検定の結果が、前記最初の検定が陽性の結果を提供する場合には報告されず、及び前記更なる検定の結果が、前記最初の検定が、陰性の結果を提供した場合に報告される、請求項３２又は３３に記載の方法。
【請求項３６】
前記更なる検定が、前記最初の検定と同じ検体に対する検定であり、及び前記更なる検定が、前記最初の検定よりも感度の高い、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルが、前記最初の検定の結果が得られる前に取得される、請求項３２～３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記最初の検定及び前記更なる検定が、前記同じ生物学的サンプルの部分に対して行われる、請求項３２～３６のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
前記生物学的サンプルの少なくとも１つの前記部分が、前記生物学的サンプルの希釈された部分である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】

前記更なる検定が、抗体に基づく検定、核酸検定、一般化学検定、及び血球計算検定から成る検定タイプの群から選択されるタイプの検定である、請求項３２～３９のいずれかに記載の方法。

【請求項４１】

前記更なる検定が、前記最初の検定とは異なるタイプの検定を含む、請求項３２～３９のいずれかに記載の方法。

【請求項４２】

前記更なる検定により検出されるべき検体が、前記最初の検定により検出された検体とは異なる検体を含む、請求項３２～３９のいずれかに記載の方法。

【請求項４３】

前記最初の検定が検体の測定を含み、及び前記更なる検定が、血球計算検定を含む、請求項３２～３９のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

（発明の背景）

生物学的サンプル中の検体及び病原体の、迅速な及び正確な検出及び同定は、被験者における疾患及び障害の診断にとって有用である。しかしながら、そのような分析は、多段階のプロセスであることができ、及び順次に、異なる検定が遂行されることが、有利であり得るか、又は必要とされ得る。検定機器及びシステムは、完全な分析に要求される検定の、全てではなく、１つのために構成され得る。

【０００２】

従って、生物学的サンプルの分析のための改良された方法、機器、及びシステムが必要とされる。

【０００３】

（相互参照による組み込み）

本明細書において言及される、全ての刊行物、特許及び特許出願は、個々の刊行物、特許及び特許出願のそれぞれが、参照により組み込まれるために、あたかも明確に、及び個々に参照により示されるのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

（発明の要旨）

最初の検定又は複数の最初の検定を含み、及び更に後続する検定又は複数の検定を含み、その遂行、及び／又は遂行の順序、そのような後続する検定又は複数の検定は、そのような最初の検定の結果に付随する、サンプルに対して複数の検定を遂行するために構成され得る、生物学的サンプルの分析のための方法、機器、及びシステムが提供される。従って、後続する検定又はそのような後続する複数の検定は、付随する様式で遂行されることができ、後続する検定の遂行は１つ以上の先立つ検定の結果に依存する。実施形態では、後続する検定が行われるか、又は全く行われないかは、先立つ検定の結果に依存する。実施形態では、後続する検定又は後続する検定におけるステップの遂行の順序は、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、複数の可能な後続する検定からの、後続する検定の選択は、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定の遂行の方法は先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定の遂行のタイミングは、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定において、用いられる試薬の選択は、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定において、用いられる検出の方法は、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定において第二の生物学的サンプルを用いるか又は用いないかの選択は、第一の生物学的サンプルが用いられた先立つ検定の結果に依存することができる。実施形態では、第二の生物学的

サンプルを取得するか又はしないかの選択は、第一の生物学的サンプルが用いられた、先立つ検定の結果に依存し得る。実施形態では、後続する検定において、使用するための、第二の生物学的サンプルを取得するか又はしないかの選択は、第一の生物学的サンプルが用いられた、先立つ検定の結果に依存し得る。

【０００５】

実施形態では、生物学的サンプルの分析は、前記サンプル、又は前記サンプルの一部分を、検体の存在について検定することを含み得る。検体は、検定の被検体である。検体は、検定の被検体である、生物学的サンプルの天然成分であり得るか、又は生物学的サンプルには通常は見出されない、元素、化合物、物質、又は細胞であり得る。検体は、サンプル中に存在する化学的化合物、例えば、小分子、タンパク質、核酸、又は他の化合物であり得る。検体は、サンプル又はサンプルの一部分の物理的又は化学的特性を含み得る。検体は、サンプル、又はサンプルの一部分の中の細胞又はウイルスのマーカー又は物理的又は化学的特性を含み得る。検体は、サンプル、又はサンプルの一部分の中の細胞又はウイルス、又はそれらの一部分を含み得る。

【０００６】

従って、本明細書においては、方法、機器、及びシステムが開示される。実施形態では、生物学的サンプルを検査するための方法は、以下を含む：

前記生物学的サンプル中の検体の存在について、最初の検定を遂行することであって、それにより最初の結果が得られ、前記最初の検定は。生物学的サンプル中に、前記検体の存在が検出されないことを示す陰性の結果を提供することができるか、又は生物学的サンプル中で検体の存在が検出される、陽性の結果を提供することができ；及び

更に前記生物学的サンプルを検査することを、前記最初の結果に依存して決定することであって、もし最初の結果が陰性の場合、次いで更に前記生物学的サンプルについての検定は行われず；及びもし最初の結果が陽性の場合、次いで更に前記生物学的サンプルについての検定が遂行される。

【０００７】

実施形態では、生物学的サンプルを検査するための方法は、以下を含む：

前記生物学的サンプル中の検体の存在について、機器中で最初の検定を遂行することであって、それにより最初の結果が得られ、前記最初の検定は、生物学的サンプル中に、前記検体の存在が検出されないことを示すか、若しくは正常レベルで検出されるかの、陰性の結果を提供することができるか、又は生物学的サンプル中で検体の存在が検出されるか、若しくは異常なレベルが検出されるかの、陽性の結果を提供することができ；及び

前記最初の結果に依存して、更に前記生物学的サンプルの検査を行うかを決定することであって、もし最初の結果が陰性の場合、次いで更に前記生物学的サンプルについての検定は行われず；及びもし最初の結果が陽性の場合、次いで更に前記生物学的サンプルについての検定が遂行される。

【０００８】

実施形態では、そのような更なる検定は、抗体に基づく検定、核酸検定、一般化学検定、及び血球計算検定より成る群から選ばれる検定のタイプであり得る。実施形態では、前記更なる検定は、最初の検定のタイプとは、異なるタイプの検定を含み得る。実施形態では、そのような更なる検定は、前記最初の検定よりも、前記検体の検出について、より感受性の高い検定を含み得る。実施形態では、そのような更なる検定により検出されるべき検体は、前記最初の検定により検出された検体とは異なる検体を含み得る。

【０００９】

実施形態では、そのような最初の検定は、前記最初の結果を得るための検出器を含むことができ、前記検出器は、光学的検出器、ｐＨ検出器、電気化学的検出器、温度センサー、イオン感受性電極、放射検出器、及び他の検出器から選ばれる。実施形態では、そのような更なる検定は、更なる結果を得るために、検出器の使用を含むことができ、前記検出器は、光学的検出器、ｐＨ検出器、電気化学的検出器、温度センサー、イオン感受性電極、放射検出器、及び他の検出器から選ばれる。

【００１０】
　本明細書において開示される方法は、検定の配列の遂行ためのプロトコルを含む。実施形態では、プロトコルは、付随する検定を含むことができ、その遂行は、先立つ検定の結果に依存し、第一の検定の結果は、もしそれが基準を満たせば、後続する検定を、引き起こすか、変更するか又は防止する。実施形態では、そのような後続する検定は、基準を満たす先立つ結果が不在の場合には遂行され得ない。実施形態では、後続する検定の遂行は、２つの、又は３つの、又は更に多い基準に依存し得る。プロトコルは、付随する検定の配列を含み、後続する検定の遂行は、後続する検定の遂行に先立って遂行された検定の結果により決定される。実施形態では、１つ以上の付随する検定の配列を含むプロトコルは、検定がオーダーされた時点で要求され得る。実施形態では、１つ以上の付随する検定の配列を含むプロトコルは、検定が指令された時点で要求され得る。実施形態では、１つ以上の付随する検定の配列を含むプロトコルは、検定が指令された時点で要求されることができ、並びに配列及び付随するステップの明細は、検定がオーダーされた後の時点で決定され得る。
【００１１】
　実施形態では、その遂行、又は遂行の配列が、最初の検定の結果に依存する１つ以上の検定を含むプロトコルは、生物学的サンプルの取得のための指示、又はプロトコルを含み得る。実施形態では、そのようなプロトコルは、付随する検定が必要な場合に、付随する検定の遂行のための十分な生物学的サンプルを提供するために、十分な容積又は量の生物学的サンプルが取得されることを命令するか又は要求することができる。実施形態では、そのようなプロトコルは、付随する検定が必要な場合に、生物学的サンプルを等分に分割することを命令するか又は要求することができる。実施形態では、そのようなプロトコルは、付随する検定が必要な場合に、付随する検定の遂行のための十分な生物学的サンプルを提供するために、生物学的サンプルを希釈することを命令するか又は要求することができる。実施形態では、そのようなプロトコルは、付随する検定が必要な場合に、生物学的サンプル、又はその一部分若しくはその希釈物が、付随する検定の遂行において保持されることを、命令するか又は要求することができる。
【００１２】
　随意的に、本明細書における実施形態は、付随する検定が、試験の指示又は他の指示において示されている場合に、最初の検定の結果には無関係に、それに付随する検定が自動的に実行されるプロトコルを除外しないことを理解されたい。そのような付随する検定は、同時に、又は最初の検定からの何らかの結果が利用可能になる前にさえ、実行され得る。そのような代替的なプロトコルは、試薬、希釈剤、及び／又は他の物質の追加的な使用をもたらすが、並行した、同時の又は継続的なワークフローは、限定はされないが、最初の検定の処理又は最初の検定が完了を待つなどの間に、過剰のシステム利用可能性があるなどの場合等の、ある状況では有益であることができる。
【００１３】
　実施形態では、最初の検定は、感受性がより低い検定を含むことができ、及び後続する検定は感受性がより高い検定を含むことができ；実施形態では、後続する検定の遂行は、最初の検定の結果に依存し得る。例えば、最初の検定は、最初の条件下で遂行される核酸検定を含むことができ、及び後続する検定は第二の条件下で遂行される核酸検定を含むことができ、この第二の条件は、第一の条件よりも、より厳格な核酸検定条件を含み（例えば、この第二の条件は、第一の条件よりも、より高い温度を含むか、又はこの第二の条件は、第一の条件よりも、より低いイオン強度を含むか、又はこの第二の条件は、第一の条件では存在しなかった、若しくはより低い濃度でしか存在しなかった、変性剤（ホルムアミドなどの）を含む。実施形態では、核酸検定を含む最初の検定は、中程度に厳格な条件下で行われることができ、及び後続する検定は、高度に厳格な条件下で遂行される、核酸検定を含み得る。
【００１４】
　実施形態では、最初の検定検定の第一のタイプ、及び最初の検定の結果が第二の検定の

タイプをを含み得るかに依存して後続する検定を含むことができ；例えば、最初の検定は、抗体に基づく検定を含み、及び後続する検定は核酸検定を含み得る。
【００１５】
従って、出願人は更に機器中で生物学的サンプルを検査する方法であって、以下を含む方法を開示する：前記生物学的サンプル中の検体について前記機器中で、最初の検定を遂行することであって、それにより最初の結果が得られ、前記最初の検定が、前記生物学的サンプル中の、検体の存在が検出されないか、若しくは正常レベルで検出されることを示す陰性の結果を提供することができるか、又は生物学的サンプル中に検体の存在が検出されるか、若しくは異常なレベルで検出されることを示す陽性の結果を提供することができ；前記生物学的サンプルの試験を更に遂行することであって、更なる検定は、前記生物学的サンプルについて、前記機器中で、前記最初の検定の結果に無関係に遂行され；及び前記最初の検定の結果に依存する前記生物学的サンプルの更なる検定の結果を報告すること。
【００１６】
実施形態では、前記方法は、更に前記最初の検定の結果を報告することを含む。実施形態では、前記更なる検定の結果は、前記最初の検定が陰性の結果を提供する場合には報告されず、及び前記更なる検定の結果は、前記最初の検定が、陽性の結果を提供する場合に報告される。実施形態では、前記更なる検定の結果は、前記最初の検定が、陽性の結果を提供するる場合には報告されず、及び前記更なる検定の結果は、前記最初の検定が陰性の結果を提供する場合に報告される。
【００１７】
実施形態では、前記更なる検定は、前記最初の検定と同じ検体についての検定であることができ、及び前記更なる検定は、前記最初の検定よりも感受性がより高いことができる。
【００１８】
実施形態では、前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルは、前記最初の検定が得られる前に取得される。実施形態では、前記最初の検定及び前記更なる検定は、同じ生物学的サンプルの一部に対して遂行される。実施形態では、前記生物学的サンプルの部分の少なくとも１つは、前記生物学的サンプルの希釈された部分である。実施形態では、前記更なる検定は、抗体に基づく検定、核酸検定、一般化学検定、及び血球計算検定よりなる群から選ばれるタイプの検定を含む。実施形態では、前記更なる検定は、最初の検定とは、異なるタイプの検定を含む。実施形態では、前記更なる検定により検出されるべき検体は、前記最初の検定により検出される検体とは異なる検体を含む。実施形態では、前記最初の検定は検体の測定を含み、及び前記更なる検定は血球計算検定を含む。
【００１９】
前記方法、組成物、機器、及びシステムは小量の生物学的サンプルのみを必要とする迅速な検査を提供し、及び従って他の方法、組成物、検定、機器、及びシステム機器及びシステムに対して利点を提供する。本明細書において開示される機器及びシステムは、少量のサンプルだけを必要とする、そのような迅速な検定を遂行するために構成され、そのような少量のサンプル、尿、唾液、涙液、物質は、鼻の拭い取り、咽喉の拭い取り、頬の裏の拭い取り、又は他の生物学的サンプルから得られる。従って、前記方法、機器、及びシステムは、少量のサンプルだけを必要とする、迅速な検査を提供し、及び従って他の方法、組成物、検定、機器、及びシステムに対する利点を提供する。
【００２０】
実施形態では、生物学的サンプルは、血液、血清、血漿、咽喉の拭い取り、鼻の拭い取り、鼻咽頭洗浄液、唾液、尿、胃液、脳脊髄液、涙液、糞便、粘液、汗、耳垢、脂、腺分泌物、精液、膣液、腫瘍性組織から収集された間質液、眼液、呼気、毛髪、指の爪、皮膚、生検組織、胎盤液、羊水、臍帯血、リンパ液、体腔液、唾液、膿、微生物相、胎便、母乳及び／又は他の分泌物若しくは排泄物から選ばれるサンプルを含み得る。
【００２１】

実施形態では、そのような最初の検定及びそのような更なる検定は、異なる生物学的サンプルについて、遂行され得る。実施形態では、前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルは、前記最初の検定の結果が得られる前に取得され得る。実施形態では、前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルは、前記最初の検定の結果が得られた後に取得される。

【００２２】

従って、出願人は前記更なる検定が試験される生物学的サンプルが、機器内に、受け入れられた時点から、短い時間の間に更なる検定が遂行される、方法を本明細書において開示する。実施形態では、前記最初の検定及び前記更なる検定のそれぞれは、同じ生物学的サンプルの少なくとも一部に対して遂行され；そのような実施形態では、前記更なる検定は、最初の生物学的サンプルが前記機器内に受け入れられてから、短い時間の間に遂行される。

【００２３】

実施形態では、最初の検定が遂行された場合に、更なる検定が遂行される。本明細書において開示される方法の実施形態では、機器中で遂行された前記最初の検定の結果が陽性の場合、次いで、同じ機器内で、サンプルを前記機器内に受け入れてから短い時間内に、生物学的サンプルについての更なる検定が遂行され、前記短い時間は、更なる検定の遂行に先立つ時間である。実施形態では、同じサンプルが、前記最初の検定及び前記更なる検定の両方の遂行のために用いられるか、又は同じサンプルの一部が、前記最初の検定及び前記更なる検定の両方の遂行のために用いられる。そのような短い時間は、例えば、約３時間以下；約２時間以下；約１時間以下；約５０分間以下；約４５分間以下；約４０分間以下；約３５分間以下；約３０分間以下；約２５分間以下；約２０分間以下；約１５分間以下；約１０分間以下；約５分間以下；約４分間以下；約３分間以下；約２分間以下；及び約１分間以下より成る短い時間であり得る。

【００２４】

実施形態では、前記更なる検定が遂行される生物学的サンプルは、前記最初の検定の結果が得られた後に得られ；そのような実施形態では、前記更なる検定は、更に生物学的サンプルが前記機器内に受け入れられてから、短い時間内に遂行される。そのような更に生物学的サンプルは、最初の生物学的サンプルが得られた時間に従って得られ得る。実施形態では、更なる生物学的サンプルが、生物学的サンプルが得られる、単一のセッションの間に被験者から得られる。実施形態では、更なる生物学的サンプルは、前記最初の生物学的サンプルが得られるセッションに続く、第二の又は後続するセッションの間に被験者から得られる。実施形態では、第二の、又は後続する、セッションは、前記最初の生物学的サンプルが、約１０分間以下；又は約２０分間以下；又は約３０分間以下；又は約４０分間以下；又は約５０分間以下；又は約１時間以下；又は約２時間以下；又は約３時間以下；又は他の時間の期間以内の時間の期間内に得られるセッションに続き得る。

【００２５】

本明細書において開示される検定及び方法は、サンプルを処理するために、機器、又はシステム上で遂行され得る。本明細書において開示される検定及び方法は、直ちに、自動化された検定機器、及び自動化された検定システム中に組み込まれて使用され得る。実施形態では、本明細書において開示される機器は、生物学的サンプル中の検体の検出、同定、又は測定に適し得る。

【００２６】

実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器は：生物学的サンプルの少なくとも一部を輸送するための、流体取扱いシステム；及び検体を検出又は測定するために有効な検出器を含み得る。実施形態では、検出器は、光学的検出器、ｐＨセンサー、電気化学的検出器、放射検出器、温度センサー、及び他のセンサーの１つ以上を含み得る。光学的検出器は、カメラ、光電子増倍管、光ダイオード、分光計、及び他の光学的要素の１つ以上を含み得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するためのは、サンプルの少なくとも一部を輸送するためのシステムを

含み得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器は、試薬を輸送するためのシステムを含み得る。実施形態では、サンプルの少なくとも一部を輸送するためのシステム、又は試薬を輸送するためのシステムは、流体取扱いシステムを含み得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器の流体取扱いシステムは、生物学的サンプルの少なくとも一部を輸送するために構成されることができ、及び試薬を輸送するためにも構成され得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器は、サンプルの少なくとも一部を試薬により希釈するために構成され得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器は、試薬をサンプルの少なくとも一部と混合するために構成され得る。

【００２７】

実施形態では、生物学的サンプルの少なくとも一部を輸送するための流体取扱いシステムを含む機器は、生物学的サンプルと接触するための手段を含み得るか；又は生物学的サンプルを受け入れるための手段を含み得るか；又は生物学的サンプルを保存するための手段を含み得る。実施形態では、生物学的サンプルはカートリッジにより提供され得る。実施形態では、カートリッジは、その中に生物学的サンプルが含まれる容器を保持し得る。生物学的サンプルを保持するために構成された容器は、生物学的サンプルを保存するために構成されることができ、及び流体取扱いシステムによる前記生物学的サンプルへのアクセスを許容するために構成され得る。流体取扱いシステムによる、生物学的サンプルへのアクセスは、前記生物学的サンプルの少なくとも一部の輸送を許容するために；前記生物学的サンプルの混合を許容するために；前記生物学的サンプルの少なくとも一部への試薬の添加を許容するために；又は前記生物学的サンプルの２つ以上の部分への分割を許容するために有効であることができる。

【００２８】

実施形態では、生物学的サンプル中の検体の存在を検出するために構成された機器を含むシステムが提供される。実施形態では、機器又はシステムは、前記検出及び／又は測定の結果を報告するために有効な表示要素及び／又は通信要素を含み得る、通信組立品を更に含み得る。実施形態では、表示要素及び／又は通信要素等の通信組立品は、双方向通信に適し得る。実施形態では、通信組立品は、サンプルの検定から得られたデータを通信するために構成され得る。実施形態では、サンプル中の検体の存在についてサンプルを検定するための機器は、制限なしに、加熱組立品、冷却組立品、超音波発生装置、並びに他の要素及び組立品を含む他の要素及び組立品を含み得る。

【００２９】

例えば、本明細書において開示されるシステムは、前記機器又はシステムにより検出されるべき検体に基づくか、又は別の検体に基づいて、プロトコルを送受信するための通信組立品を含み得る。実施形態では、検定プロトコルは、被験者からのサンプルからすでに取得された結果に基づいて変更され得るか、又は被験者からの異なるサンプルからすでに取得された結果に基づいて変更され得る。実施形態では、通信組立品は、前記機器からコンピュータへ情報を通信するためのチャネルを含むことができ、前記チャネルは、コンピュータネットワーク、電話ネットワーク、金属通信リンク（ｍｅｔａｌ　ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ　ｌｉｎｋ）、光学的通信リンク、及び無線通信リンクから選択される。実施形態では、本明細書において開示されるシステムは、信号を中央の場所又はエンドユーザーに送信することができ、及びそのような信号を送信するための通信組立品を含み得る。本明細書において開示されるシステムは、プロトコルを必要に応じて、又は定期的に更新するために構成され得る。

【００３０】

従って、出願人は本明細書において開示される方法に従い、生物学的サンプル中の検体を測定するために構成された機器を開示する。本明細書において開示される方法に従い、生物学的サンプル中の検体を測定するために構成された機器は、サンプルの約１０００μＬ未満、又はサンプルの約５００μＬ未満、サンプルの約２５０μＬ未満、又はサンプル

の約１５０μＬ未満、又はサンプルの約１００μＬ未満、又はサンプルの約５０μＬ未満のを含む、生物学的サンプルからの検体を測定するために構成され得るか、又は実施形態では、前記生物学的サンプルはサンプルの約２５μＬ未満を含み、前記生物学的サンプルは、サンプルの約１０μＬ未満を含み、又はサンプルの約１０μＬを超えない量を含む。そのような機器は、生物学的サンプル中の検体を、約１時間で、又は実施形態では、約４０分間未満で、又は約３０分間未満で測定するために構成され得る。

【００３１】

本明細書において開示される機器は、前記生物学的サンプル中の、第一の検体及びの測定のための検定を遂行するために構成されることができ、及び第二の検体及びの測定のための検定を遂行するためにも構成されることができる。実施形態では、前記生物学的サンプル中の第二の検体の測定のための検定の遂行は、前記生物学的サンプル中の第一の検体の測定の結果に付随し得る。例えば、本明細書において開示される機器は、検体の測定のための検定を遂行するために構成されることができ、及び血液サンプル中の血液細胞の形態学的特性の測定を含む検定を遂行するためにも構成され得る。本明細書において開示される機器は、第一の検体の測定のための検定を遂行するために構成されることができ、及び別の血液検体の測定、例えば、ビタミン、ホルモン、薬剤又は薬剤の代謝物、又は他の検体を含む検定を遂行するために構成されることができる。そのような機器は、前記機器により遂行される、前記検定、又は前記検定の遂行の順序が、別の機器との通信により変更され得るように構成され得る。

【００３２】

出願人は本明細書において開示される機器を含むシステムについても開示する。実施形態では、前記システムは、第一の検体の測定のための検定を遂行するために構成され、及び血液サンプル中の別の検体の測定のための検定も遂行するために構成された機器を含む。実施形態では、前記システムは、検体の測定のための検定を遂行するために構成され、及び血液サンプル中の血液細胞の形態学的特性測定のための検定を遂行するためにも構成された機器を含む。そのようなシステム、前記機器により遂行される検定、又は前記検定の遂行の順序の実施形態は、別の機器との通信により変更され得る。

【００３３】

この要旨は、以下の発明の詳細な説明で更に記載される概念の単純化された形態における選択を紹介するために提供される。この要旨は、主張される主題の主要な特徴又は本質的な特性を特定することを意図しておらず、主張される主題の範囲を限定するために用いられることを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】図１は、全血のサンプルからの血液細胞の代表的画像を示し、異なる画像化の技法及び染料により得られることができる、画像の様々なタイプを図示している。

【００３５】

【図２】図２は、単球、リンパ球、好酸球、及び好中球の画像を含む、全血中のいくつかの細胞タイプの代表的な合成画像を示す。

【００３６】

【図３】図３は、この実施例で記載された血球計算検定により、特定され及び定量された単球（図３Ａ）、好塩基球（図３Ｂ）、リンパ球（図３Ｃ）、及び好中球及び好酸球（図３Ｄ）を含む、様々な細胞タイプを示す。

【００３７】

【図４】図４は、本明細書において開示される血球計算方法が、他の方法による同定と一致する、各種の異なる細胞タイプを識別することを実証するプロットを示す。図４Ａは、一連の白血球細胞（“ＷＢＣ”）のプロットを示し；図４Ｂは、一連の赤血球細胞（“ＲＢＣ）のプロットを示し；図４Ｃは、一連の血小板のプロットを示し；図４Ｄは、一連の好中球のプロットを示し；図４Ｅは、一連の単球のプロットを示し；及び図４Ｆは、一連のリンパ球のプロットを示す。

【発明を実施するための形態】
【００３８】
（発明の詳細な記載）
本明細書において開示される方法、機器、及びシステムを用いるか、又はそれらにより用いられる、試薬、検定、方法、キット、機器、及びシステムの例の記載及び開示は、例えば、米国特許第８，０８８，５９３号；米国特許第８，３８０，５４１号；２０１３年２月１８日に出願された米国特許出願第１３／７６９，７９８号；２０１３年2月１８日に出願された米国特許出願第１３／７６９，７７９号；２０１３年2月１８日に出願された米国特許出願第１３／７６９，８１７号；２０１３年2月１８日に出願された米国特許出願第１３／７６９，８１８号；２０１３年2月１８日に出願された米国特許出願第１３／７６９，８２０号；２０１１年9月２６日に出願された米国特許出願第１３／２４４，９４７号；２０１２年9月２５日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０１２／５７１５５号；２０１１年9月２６日に出願された米国特許出願第１３／２４４，９４６号；２０１１年9月２６日に出願された米国特許出願第１３／２４４，９４９号；２０１３年3月２７日に出願された、米国特許出願第６１／８０５，９００号；及び２０１１年9月２６日に出願された米国特許出願第６１／６７３，２４５号において見出されることができ、これらの特許及び特許出願の全ては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【００３９】
（定義）
本発明の方法、機器、及びシステムが開示され、及び記載される前に、本明細書において用いられる専門用語は、特定の実施形態を記載する目的のみのための物であり、及び制限することを意図していないことを理解されたい。本開示は、説明的であり、及び例示的な記載及び例を提供するために、明示されない限り、本明細書において開示される機器、システム、及び方法は、本明細書において記載される特定の実施形態には限定されないことも理解されたい。
【００４０】
本明細書及び付属する特許請求の範囲で用いられる単数形である、「ａ（１つ）」「ａｎ（１つ）」「ｔｈｅ（前記の）」は、文脈において明白に示さない限り、複数の意味を含むことに注意されたい。従って、例えば、“ａ　ｓａｌｔ”への言及は、従って、例えば、単一の塩又は異なる塩の混合物等を指す。
【００４１】
本明細書及び付属する特許請求の範囲では、伊連の用語に対する言及がなされるが、それらは以下の意味を持つものとして定義される：
【００４２】
“ｒｐｍ”（１分間当たりの回転数）、“ｍｉｎ”（分）、“ｓｅｃ”（秒）等の頭字語及び略語は、それらの慣習的な意味を有する。
【００４３】
本明細書において用いられる、用語“検定”及び文法的な等価物は、検体の同定、サンプル中の検体の量の測定、及び検体の検出のために、サンプルに適用される検査、測定、観察、又は他の実験的な手順を指す。検定は、サンプルの物理的な性質を検出、同定、又は測定する物理的検定であることができ；検定は、サンプルの化学的な性質を検出、同定、若しくは測定するか、又は化学反応をサンプル中で、若しくはサンプルと共に遂行する化学的検定であることができ；及び光学的な、電気的な又は電子的な、化学的な、又は検出及び測定の他の手段を用いる検定を含む。
【００４４】
本明細書において用いられる、用語“検体”は、検定又は分析の対象であり、その存在又は量が、前記検定の遂行により決定されるべきものである。検体は、生物学的サンプルの天然成分であることができ；検体は流体サンプル又は溶液中で遊離することができるか、又は他の化合物に結合され得るか（例えば、運搬体タンパク質に）、細胞上に存在し得るか、又は細胞中に存在し得ることができ；検体は、薬剤、薬剤の代謝物又は他の化合物

等の生物学的サンプルには通常は見出されない化合物であることができ；感染性物体（例えば、ウイルス、微生物、又は他の外来性生命又は物質）；毒素；又は分析の対象となる、他の化合物、元素、細胞、又は細胞性マーカーであることができる。検体は、細胞、又はウイルス、又はそれらの一部を含むことができ；及び細胞、ウイルス、組織、又はそれらの一部分の物理的又は化学的特性を含むことができる。

【００４５】

検体のための検定は、サンプルで、その検体の存在を検出すること、又はその検体の量を決定すること、又はその検体を同定すること、又はその検体を特性化すること、又はさもなければその検体についての情報を得ることに向けられる、検査又は手順である。

【００４６】

本明細書において用いられる、用語“陰性の結果”及びその文法的な等価物は、前記生物学的サンプル中に、標的の検体が検出されないか、又は正常レベルにおいて検出される検定の結果を指す。

【００４７】

本明細書において用いられる、用語“陽性の結果”及びその文法的等価物は、前記生物学的サンプル中に、標的の検体が検出されるか、又は異常なレベルにおいて検出される検定の結果を指す。

【００４８】

本明細書において用いられる、用語“反射的（ｒｅｆｌｅｘ）検査”及び“反射的（ｒｅｆｌｅｘ）検定（検査と等価）”は、その遂行が、以前の検査（“最初の検査”又は“最初の検定”と称され得る）の結果に付随するものを指す。反射的検査が遂行されるか否か、又はそのタイミング、又はその中での順序は、前記最初の検査の結果により決定される。

【００４９】

本明細書において用いられる、用語“ｃｏｎｔｉｎｇｅｎｔ（ｃｏｎｔｉｎｇｅｎｔ ｏｎ：～に付随する、～に依存する、～次第である）”は、先立つ事象、結果、条件、又は状態に依存することを指す。従って、活動が基準に依存する（ｃｏｎｔｉｎｇｅｎｔ ｏｎ）場合（例えば、活動の発生；検査の結果；状態又は条件の存在；又は何らかの種類の基準を満たすこと）、活動の遂行は、基準を条件とし、及びその活動は、基準に依存して、生じるか若しくは遂行されるか、又は生ぜず、若しくは遂行されず、又は特定の方式で生じるか、若しくは遂行される。例えば、反射的検査の１つの形態は、一般的検査からの陽性の結果が、より特異的な性質の自動的な検査を引き起こす；例えば、インフルエンザウイルスの存在が陽性のインフルエンザの反射的検査は、被験者からのサンプル中に存在するインフルエンザの特定の株を同定するか、又はインフルエンザの特定の株が被験者からのサンプル中に存在するか否かを決定するより特異的な検査を自動的に引き起こす。

【００５０】

本明細書において用いられる、用語“付随する検定”は、検定の遂行（または遂行することに失敗すること）が、先立つ事象又は条件に依存することを指し、例えば、付随する検定は、先立つ検定の結果が基準を満たす場合にのみ遂行され得るものであり；付随する検定は、先立つ検定の結果が基準を満たす場合に、遂行されないものであり；付随する検定は、先立つ検定の結果が基準を満たす場合に、１つの方法で遂行されるものであり得るが、もし基準が満たされない場合には、他の方法で遂行される。従って、単一の付随する検定は、単一の基準に依存するか；又は、単一の付随する検定は、複数の基準に依存する。複数の付随する検定は、単一の基準に依存し得るか；又は、複数の付随する検定は複数の基準に依存し得る。

【００５１】

同様に、検定のステップは“付随するステップ”、即ち、先立つ検定、若しくは先立つ検定のステップ（付随するステップが生じる、検定を含む）の発生か、又は結果に付随するものである。

【００５２】

本明細書において用いられる、用語“抗体に基づく検定”は、サンプル中の検体の存在、及び所望の場合には、その量を定量するための、検体の、抗体、抗体フラグメント、又は抗体ミメティック（例えば、他の化合物との交差反応性がほとんどないか、又は全くなく、標的に特異的に結合するイムノアドヘシン、アプタマー、又は他の構築物）による特異的な結合を用いる、生物学的サンプルに見出され得る検体の検定を指す。従って、本明細書において用いられる、用語“抗体に基づく検定”は、検体を検出、同定又は定量するための、免疫検定（ＥＬＩＳＡを含む）、受容体に基づく検定、並びに受容体及びリガンドの特異的な結合を利用する他の検定を含む。ウエスタンブロットは抗体に基づく検定と称され得る。

【００５３】

アプタマーは、標的の分子に結合する能力を有する核酸分子である。この核酸は、デオキシリボ核酸、リボ核酸、リンクされたペプチド核酸、又は他の核酸、そのアナログ、又は誘導体であり得る。アプタマーの生成及び使用は当技術分野では周知である；例えば、米国特許第Ｎｏ５，４７５，０９６号を参照されたい。

【００５４】

用語“イムノアドヘシン”は、異種（ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ）タンパク質（“アドヘシン”）の結合特異性と、免疫グロブリンの定常領域のエフェクター機能を組み合わせた、抗体様分子を指す。構造的に、このイムノアドヘシンは、抗体の抗原認識及び結合サイト以外の（即ち、“異種”である）、所望の結合特異性を持つアミノ酸配列、及び免疫グロブリンの定常領域を融合したものである。イムノアドヘシン分子のアドヘシン部分は、典型的には、少なくとも受容体又はリガンドの結合サイトを含む、連続的なアミノ酸配列である。このイムノアドヘシン中の、免疫グロブリン定常領域配列は、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３、又はＩｇＧ４サブタイプ、ＩｇＡ（ＩｇＡ－１及びＩｇＡ－２を含む）、ＩｇＥ、ＩｇＤ又はＩｇＭ等の任意のグロブリンから取得できる。文献において報告されるイムノアドヘシンは、Ｔ細胞受容体のフュージョン（Ｇａｓｃｏｉｇｎｅら、ＰｒｏｃＮａｔｌＡｃａｄＳｃｉＵＳＡ　８４：２９３６～２９４０［１９８７］）、ＣＤ４（Ｃａｐｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ　３３７：５２５～５３１［１９８９］）、ＣＤ４４（Ａｒｕｆｆｏら、Ｃｅｌｌ　６１：１３０３～１３１３［１９９０］）、及びＩｇＥ受容体α（Ｒｉｄｇｗａｙら、ＪＣｅｌｌＢｉｏｌ１１５：要旨　１４４８［１９９１］）を含む。免疫グロブリンのフュージョンの産生については、１９９５年6月２７日に発行された、米国特許第５，４２８，１３０号も参照されたい。

【００５５】

本明細書において用いられる、用語“血球計算検定”は、サンプル中の細胞又は粒子を、典型的には光学的手段（例えば、顕微鏡）により、検出、又は同定、又は定量する検定を指す。例えば、サンプル中の細胞又は粒子に関する数、又は密度、又は他の数的な値を提供するために、細胞又は粒子が、サンプル又はサンプル内の視野の中で計数されることができる。サンプル中の、細胞又は粒子のサイズ、又は光学的強度、又は他の特性が、測定又は特性化され得る。同定を促進するために、又は細胞及び細胞型の区別を容易にするために、血球計算検定により検定される、サンプル中の細胞は、標識されるか、又はさもなければ処理されることができる。従って、例えば、細胞表面マーカーは、標識されることができ、及び細胞の特定の細胞表面抗原を指向する、抗体又は抗体フラグメントへの曝露により光学的に識別されることができ、この抗体又は抗体フラグメントは、蛍光染料又は他の識別可能なマーカーにより標識される。血球計算検定における細胞の同定及び特性化のために、抗体及び抗体フラグメント（及びそれらのミメティック）に加え、アプタマー、イムノアドヘシン、核酸分子、核酸ミメティック、染料、及び細胞の特徴、細胞小器官、分子、又は特性に特異的な、他のプローブ又は標識も用いられ得る。

【００５６】

本明細書において用いられる、細胞又は粒子の“形態学的特性の測定“は、サンプル中の細胞、粒子、又は細胞又は粒子の群の、サイズ、形状、又は他の物理的な特性の同定、定量、又は特性化を指向する血球計算的検定を指す。細胞又は粒子の外観の観察、測定、

又は特性化は、形態学的特性の測定の１つのタイプである。細胞又は粒子のサイズの測定又は特性化は、細胞又は粒子の直径、断面積、容積、又は他の特性の測定又は特性化を指すことができる。細胞又は粒子の形状の測定又は特性化は、対称性（又は非対称性）、又は突起の存在又は数、細胞表面の平滑性（又は粗面性）、又は細胞又は粒子の他の特性の測定又は特性化を指すことができる。細胞又は粒子の寸法に亘る、明るさ、又は他の光学的性質の測定又は特性化は、細胞又は粒子の形態学的特性の測定を含む。他の形態学的特性も、観察、測定及び特性化され得る。

【００５７】

用語“標識”又は“マーカー”又は語句“検出可能な標識”及び“マーカー部分”は、本明細書において用いられる場合には、“標識された”抗体を生成するために、抗体と、直接的に、又は間接的に連結する検出可能な化合物又は組成物を指す。この標識は、それ自身で検出可能（例えば放射性同位体標識又は蛍光性標識）であるか、又は酵素的標識の場合には、検出可能な基質化合物又は組成物（標識は、例えば、染料、蛍光性部分、発光性部分、化学発光性部分、酵素的標識、磁性標識、常磁性標識、造影剤、ナノ粒子、放射性同位体、エピトープ、タグ、ビオチン、ストレプトアビジン、又は消光剤）の化学的変更を触媒し得る。染料としては、例えば、二本鎖ＤＮＡにインターカレートする蛍光性染料としては、例えば、ＳＹＢＲＧｏｌｄ^{TM}、ＳＹＢＲＧｒｅｅｎＩ^{TM}、ＳＹＢＲＧｒｅｅｎＩＩ^{TM}、臭化エチジウム、ＢｌｕｅＶｉｅｗ^{TM}、メチレンブルー、ＤＡＰＩ、及びアクリジン・オレンジが挙げられる。更に蛍光性染料としては、例えば、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｇｏｌｄ、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｏｒａｎｇｅ、Ｑｕａｓａｒ ５７０、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｒｅｄ ５９０、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｒｅｄ ６１０、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｒｅｄ ６１０、ＣＡＬ Ｆｌｕｏｒ Ｒｅｄ ６３５、Ｑｕａｓａｒ ６７０（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ＶＩＣ、ＮＥＤ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ５５（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、Ｏｙｓｔｅｒ ５５６、Ｏｙｓｔｅｒ ６４５（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ＬＣ ｒｅｄ ６１０、ＬＣ ｒｅｄ ６１０、ＬＣ ｒｅｄ ６４０、ＬＣ ｒｅｄ ６７０、ＬＣ ｒｅｄ ７０５（Ｒｏｃｈｅ Ａｐｐｌｉｅｓ Ｓｃｉｅｎｃｅ）、Ｔｅｘａｓ ｒｅｄ、ＦＡＭ、ＴＥＴ、ＨＥＸ、ＪＯＥ、ＴＭＲ、及びＲＯＸが挙げられる。使用され得る消光剤としては、例えば、ＤＤＱ－Ｉ、ＤＤＱ－ＩＩ （Ｅｕｒｏｇｅｎｔｅｃ）、Ｅｃｌｉｐｓｅ（Ｅｐｏｃｈ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、Ｉｏｗａ Ｂｌａｃｋ ＦＱ、Ｉｏｗａ Ｂｌａｃｋ ＲＱ（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ＢＨＱ－１、ＢＨＱ－２、ＢＨＱ－３（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ＱＳＹ－７、ＱＳＹ－２１（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅ）、及びＤａｂｃｙｌが挙げられる。

【００５８】

本明細書において用いられる、用語“小分子”は、型的には、典型的なタンパク質よりも小さい、非ポリマー性の有機化合物を指す。小分子の例としては、アセチルサリチル酸（アスピリン）、カフェイン、コレステロール、ビタミンＤ、及び他の分子が挙げられる。小分子は、典型的には約５００ダルトン未満の分子量を有する。本明細書において用いられる、小分子は、小さい有機分子、又は小さい無機分子であり得る。

【００５９】

本明細書において用いられる、用語“一般化学検定”は、サンプル中の検体の、存在を検出し、及び所望の場合には、その量の定量を行うために、化学的又は物理的反応を用いる、生物学的サンプル中に見出され得る、元素又は化合物の検定を指す。本明細書において用いられる、“一般化学検定”は、小分子検体（イオン及びナトリウム又はカリウム等の元素を含む）を検出することを指向できるか、又はサンプルの化学的特性（例えば、ｐＨ、O_2飽和、又は化学的で決定される他のサンプル特性）を指向できる。

【００６０】

本明細書において用いられる、用語“核酸検定”は、生物学的サンプル中に見出され得る核酸（デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ））のための検定を指し；そ

のような検定は、サンプル中の検体の存在、及び所望の場合はその量を定量するために、典型的にはプローブ及び標的の核酸の間のハイブリダイゼーションを用いる。核酸検定としては、例えば、全てのタイプのポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）検定、ノーザンブロット、サザンブロット、及び他の検定が挙げられる。

【００６１】

ハイブリダイゼーション反応の“厳密性”は、当業者にとっては容易に決定することができ、及び一般的に、プローブ、長さ、洗浄温度、及び塩濃度に依存する経験的な計算である。一般的に、より長いプローブは、適正なアニーリングのために、より高い温度を必要とする一方、より短いプローブは、より低い温度を必要とする。ハイブリダイゼーションは、一般的に、その融点未満の温度で、相補的な鎖が環境中に存在する場合に、変性されたＤＮＡが再アニールする能力に依存する。プローブ及びハイブリッド可能な配列の間の望まれる相同性の程度が高いほど、使用可能な相対的温度は高くなる。結果として、相対的な温度が高いほど、反応条件をより厳密にする傾向があることに従う一方で、より低い温度では、より厳密ではなくなる。追加的な詳細及びハイブリダイゼーション反応の厳密性の説明については、ｓＡｕｓｕｂｅｌ　ら、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、（１９９５）を参照されたい。

【００６２】

本明細書において定義される、“厳密な条件”又は“高度に厳密性の条件”は、以下により特定され得る：（１）例えば５０°Ｃで、００１５Ｍ塩化ナトリウム／０００１５Ｍクエン酸ナトリウム／０１％ドデシル硫酸ナトリウム等低イオン強度、及び洗浄に高温度を使用すること；（２）ハイブリダイゼーションの間にホルムアミドなどの変性剤を使用すること、例えば、４２°Ｃでの５０％（ｖ／ｖ）ホルムアミド及び０１％ウシ血清アルブミン／０１％Ｆｉｃｏｌｌ／０１％ポリビニルピロリドン／ｐＨ６５の７５０ｍＭ塩化ナトリウムを含む５０ｍＭのリン酸ナトリウム緩衝液、７５ｍＭクエン酸ナトリウム；又は（３）４２°Ｃでの５０％ホルムアミド、５ｘＳＳＣ（０７５ＭＮａＣｌ、００７５Ｍクエン酸ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ６８）、０１％ピロリン酸ナトリウム、５ｘデンハルト（Ｄｅｎｈａｒｄｔ）溶液、超音波処理されたサケ精液ＤＮＡ（５０μｇ／ｍｌ）、０１％ＳＤＳ、及び１０％デキストラン硫酸並びにｉｎ０２ｘＳＳＣ（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）中での４２°Ｃでの洗浄、及び５５°Ｃでの、５０％ホルムアミド、に続いて、５５°Ｃでの、ＥＤＴＡを含む０１ｘＳＳＣより成る高度の厳密性洗浄。

【００６３】

“中程度に厳密な条件”　は、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：　Ａ　臨床検査施設　Ｍａｎｕａｌ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ、１９８９年に記載されたものに特定され、及び上記のものよりも、厳密さが少ない、洗浄溶液及びハイブリダイゼーション条件（例えば、温度、イオン強度及び％　ＳＤＳ）の使用を含む。中程度に厳密な条件の例は、３７°Ｃでの：２０％ホルムアミド、５ｘＳＳＣ（１５０ｍＭＮａＣｌ、１５ｍＭトリクエン酸ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７６）、５ｘデンハルト溶液、１０％デキストラン硫酸、及び２０ｍｇ／ｍｌの変性され、せん断されたサケ精液ＤＮＡを含む溶液中での終夜インキュベーションに続いて、約３７～５０°Ｃでフィルターを１ｘＳＳＣ中で洗浄する。当業者は、必要に応じて、プローブ長さ等の因子に適合するために、温度、イオン強度等を必要に応じて調整する方法を認識するであろう。

【００６４】

用語“血液”及び“全血”は、動物内に存在する血液、及び被験者から直接得られる血液サンプル中の血液を指す。血液は、赤血球細胞、白血球細胞、アルブミン等のタンパク質、グロブリン、及び凝固因子、塩、水、及び他の構成成分を含む。

【００６５】

用語“血漿”及び“血液血漿”は、血液細胞の除去後に残る、血液（例えば、血液サン

プル）の液体部分を指す。赤血球細胞及び白血球細胞は、血液サンプルの遠心分離により取り除かれることができ、遠心分離管の底のペレット化された細胞の上に血漿を残す。血漿は血液凝固因子を保持し、及び抗凝血化された血液サンプルから得られる。

【００６６】

用語“血清”及び“血液血清”は、血液が凝固することを許容された後に、凝固が取り除かれた後に残る、血液の液体部分を指す。血清は、凝固因子を欠くために、血漿とは異なる：というのは、凝固は、血液凝固を形成し、及びそこに残存するフィブリン、トロンビン、及び他のタンパク質を必要とするために、血清これらのタンパク質を欠く一方で、血漿はそれらを含む。

【００６７】

本明細書において用いられる、“指先穿刺”は：ｉ）被験者の皮膚の中に、小さな穴を開けて、少量の血液（例えば、液滴、又は１、２、若しくは数滴）が流れ、及び収集のために利用可能になることを許容する行為；ｉｉ）穿刺することそれ自身；及びｉｉｉ）それにより収集された血液を指す。血液は、被験者の皮膚を貫通するために有効な、例えば、ランセット又は他の鋭い用具の使用による、指先穿刺の中で解放される。典型的には、この方法では、少量の血液のみが収集される（例えば、血液の量は、約２５０μＬ以下、又は約２００μＬ以下、又は約１５０μＬ以下、又は約１００μＬ以下、又は約５０μＬ以下、又は約２５μＬ以下、又は約１５μＬ以下、又は約１０μＬ以下、又は約１０μＬ以下、又は約５μＬ以下、又は約３μＬ以下、又は約１μＬ以下である）。指先穿刺からの血液が、例えば、ｂｙ針、シリンジ、毛細管、又は他の方法により収集され得る。指先穿刺からの血液は、別の場所への輸送のために；使用または分析に先立つ保存のために；直ちに使用するために；又はそれらの組み合わせのために、収集されることができる。

【００６８】

本明細書において用いられる、用語“生物学的サンプル”は、被験者から収集された、流体、組織、又は他の物質を指す。生物学的サンプルの例としては、それらに限定はされないが、血液、血清、血漿、咽喉の拭い取り、鼻の拭い取り、鼻咽頭の洗浄液、唾液、尿、胃液、脳脊髄液、涙液、糞便、粘液、汗、耳垢、脂、腺分泌物、精液、膣液、腫瘍性組織から収集された間質液、眼液、呼気、毛髪、指の爪、皮膚、生検組織、胎盤液、羊水、臍帯血、リンパ液、体腔液、唾液、膿、微生物相、胎便、母乳及び／又は他の分泌物若しくは排泄物が挙げられる。生物学的サンプルは、鼻咽頭の洗浄液、又は被験者の体腔又は表面の洗浄、又は被験者の体腔又は表面に拭い取りを適用した後の、拭い取りの洗浄により得られるにより得られる他の流体を含み得る。鼻の拭い取り、咽喉の拭い取り、糞便サンプル、毛髪、指の爪、耳垢、呼気、及び他の固体、半固体、又は気体状サンプルは、それらの分析に先立ち、例えば、固定された又は可変の時間の間、抽出緩衝液の中で処理される。この抽出緩衝液又はその等分は、所望であれば、次いで他の流体サンプルと同様に処理され得る。被験者の組織サンプルの例としては、それらに限定はされないが、結合組織、筋肉組織、神経組織、上皮組織、軟骨、がん性サンプル、又は骨が挙げられる。前記サンプルは、ヒト又は動物から得られ得る。前記サンプルは、ネズミ、サル、ヒト、家畜、スポーツ用動物、又はペットなどの哺乳類、脊椎動物から得られ得る。前記サンプルは、生きている又は死んだ被験者から得られ得る。前記サンプルは、被験者から新鮮に得られることができるか、又は何らかの形の前処理、保存又は輸送を受けることができる。

【００６９】

本明細書において用いられる、“一部分”及び“部分”（例えば、生物学的サンプルの）は、制限なしに、等分（等しい容積であり得るか、又は等しくない容積であり得る）；希釈物（その中では、サンプルの希釈物を生成するために、サンプル、又はその一部分が希釈剤と混合される）；分画（例えば、血清、又は血漿、又は遠心分離により生成されるペレット等の全血の分画）；及びそれらの混合を含む。

反射的検査

【００７０】

本明細書において開示される方法、機器、及びシステムは、第二の検定が、又は後続す

る検定が、最初の検査又は検査の結果に付随して遂行される、“反射的検査”を提供するか、又は遂行するために用いられ得る。

【００７１】

実施形態では、反射的検査は、最初の検査において陰性の結果を得てから遂行され得る。例えば、陰性の結果は、特定の症状により示唆された、疑われた疾患又は状態にり患していないことを示すことができ、及び異なる疑われる疾患又は状態に向けられた異なる検定が遂行されるべきであることを示唆する。そのような実施形態では、前記最初の検査で陰性の結果を得た結果として異なる疑われる疾患又は状態のための反射的検査が遂行されることができる。

【００７２】

実施形態では、反射的検査は、最初の検査から陽性の結果を得てから遂行され得る。例えば、最初の検査は、例えば、ＨＩＶ検査であることができる。そのような例では、被験者からのサンプルに対する、ＨＩＶについての抗体に基づく検定（例えば、ＨＩＶ－１検査、又はＨＩＶ－２検査）の陽性の結果が、同じ被験者からのサンプルのＨＩＶに対する核酸検定（例えば、ＨＩＶ－１検査のための核酸検定、又はＨＩＶ－２検査のための核酸検定）を用いる、検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶのための抗体に基づくＨＩＶ検定における陽性の結果が、核酸検定における同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶのための最初の核酸検定における陽性の結果が、後続する、ＨＩＶのための、より高い厳密性の核酸検定による、同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、抗体に基づくＨＩＶ検定（例えば、ＥＬＩＳＡ又は他の検定）における陽性の結果が、ＨＩＶのためのウエスタンブロット（これも抗体に基づく検定）による、同じ被験者からのサンプルの検定を引き起こし得る。実施形態では、抗体に基づくＨＩＶ検定における陽性の結果が、血球計算検定における同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶのための核酸検定における陽性の結果が、血球計算検定における、同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶのための抗体に基づくＨＩＶ検定における陽性の結果が、一般化学検定における、同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶのための核酸検定に基づくＨＩＶ検定における陽性の結果が、一般化学検定における同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶの症状を示す血球計算検定における陽性の結果が、抗体に基づく検定、又は核酸検定、又は一般化学検定、又はこれらの検定の１つ以上の組み合わせにおける、同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。実施形態では、ＨＩＶの症状を示す、いかなる検定における陽性の結果も、血球計算検定、抗体に基づく検定、又は核酸検定、又は一般化学検定、又はこれらの検定の１つ以上の組み合わせにおける同じ被験者からのサンプルの検査を引き起こし得る。

【００７３】

上記で議論された実施形態は、ＨＩＶを例として用いる例示的なものであるが、生物学的サンプルも、本明細書において開示される方法、機器、及びシステムによる、任意の疾患又は状態の検定及び分析と同様に検定され及び分析されることが理解されるであろう。

【００７４】

更なる例として、最初の検定は、白血球細胞について、血液サンプルを検査することを含む、全血細胞計数検査を含むことができ、正常範囲外の白血球細胞の計数（例えば、１２歳を超える男性に対してマイクロリットル（μＬ）当たり約２０００細胞未満は正常範囲外である）は、被験者の血液を更に検査することを含む、反射的検査を引き起こし得る。実施形態では、そのような血液の更なる検査は、本明細書において開示される機器上の血球計算器により遂行される自動的な検査であり得る。例えば、そのような反射的血球計算検査は、血球計算器を用いて、前記サンプル中の白血球細胞を細胞型により特定し、及び／又は定量することを含む。そのような血球計算器検査は自動的な血球計算器検査であることができ、及び血球計算検定を遂行するために人間の介入を必要としないでよい。実施形態では、そのような血液の更なる検査は、熟練者により遂行される“手動の”検査で

あり得る。実施形態では、血液の更なる検査を含む、そのような反射的検査は、機器上の血球計算器により遂行される自動的な検査、及び熟練者により遂行される“手動の”検査の両方を含み得る。

【００７５】

更なる例として、陽性の肝炎のための検査が、同じ被験者からのサンプルの更なる検査を引き起こし得る。実施形態では、肝炎のための最初の検査は、障害のある肝機能、例えば、増大された血清アミノトランスフェラーゼのレベル、又は増大されたアルカリ性ホスファターゼのレベル、又は増大されたγ－グルタミルトランスフェラーゼのレベル、又は増大されたビリルビン、又は肝炎により変化され得る他の血液マーカーを示す検体のための検査を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの、そのような更なる検査は、抗体に基づく検定を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの、そのような更なる検査は、核酸検定を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルのそのような更なる検査は、明細書において開示される機器上の血球計算器により遂行される、自動的な検査を含み得る。

【００７６】

更なる例として、陽性のＣ型肝炎のため検査が、同じ被験者からのサンプルの更なる検査を引き起こし得る。実施形態では、Ｃ型肝炎のための最初の検査は、Ｃ型肝炎ウイルスに対する抗体の存在のための検査を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの更なる検査は、Ｃ型肝炎ウイルスを示す核酸の存在のための核酸検定を含み得る。実施形態では、Ｃ型肝炎のための最初の検査は、サンプル中のＣ型肝炎ウイルスの存在を示すエピトープ（抗体の標的）の存在についての抗体に基づく検定を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの更なる検査は、Ｃ型肝炎ウイルスの存在を示す核酸の存在についての核酸検定であり得る。実施形態では、Ｃ型肝炎についての最初の検査は、Ｃ型肝炎ウイルスの存在を示す核酸の存在についての検査を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの更なる検査は、Ｃ型肝炎ウイルスに対する抗体の存在のための核酸検定であり得る。

【００７７】

更なる例として、陽性の梅毒の存在についての検査が、同じ被験者からのサンプルの更なる検査を引き起こし得る。実施形態では、梅毒の存在についての最初の検査は、梅毒菌を示す核酸の存在のための核酸検査を含み得る。実施形態では、梅毒の存在についての後続する検査は、梅毒菌の存在についてのより高い厳密性の核酸検査を含み得る（梅毒についての前記最初の核酸検査の厳密性に比較して）。実施形態では、梅毒の存在についての後続する検査は、梅毒菌の存在についてのウエスタンブロット検査を含み得る。

【００７８】

実施形態では、梅毒の存在についての最初の検査は、梅毒菌の抗体の存在についての検査を含み得る。実施形態では、被験者からのサンプルの更なる検査は、本明細書において開示される機器上の血球計算器により遂行される、自動的な検査であり得る。実施形態では、本明細書において開示される機器上の血球計算器により遂行される自動的な検査は、梅毒菌の存在を決定及び／又は定量するための、患者からの血液サンプルの暗視野照明を用いる血球計算検査であり得る。実施形態では、そのような更なる検査は、熟練者による“手動”検査であり得る。

【００７９】

最初の検定は、Ｂ型肝炎の存在についての検定であり得る。例えば、妊娠した女性から得られたサンプルがＢ型肝炎表面抗原（抗体に基づく検定）について検査され得る。最初の検査が、Ｂ型肝炎表面抗原の存在について陽性であることが見出される場合、Ｂ型肝炎ウイルスについての感度の高い及び特異的検査について核酸の反射的検査が遂行され得る；この反射的検査は、サンプル中のウイルス量の定量も提供する。この核酸反射的検査は、抗体に基づくＢ型肝炎表面抗原検定とは異なるサンプルについて遂行されることができ；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルを部分に分割することにより得られたオリジナルのサンプルの一部であることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持

され；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルと同時に、又はほぼ同時に得られた別個のサンプルであることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；又はこの異なるサンプルは、オリジナルのサンプルが得られた後に得られたサンプルであり得る（例えば、前記最初の検査の結果が決定された後）。

【００８０】

更なる例として、妊娠した女性から得られたサンプルがＢ型肝炎表面抗原（抗体に基づく検定）について検査され得る。この最初の検査が、Ｂ型肝炎表面抗原について陽性であることが見出される場合、梅毒の存在についての反射的検定が遂行され得る。そのような反射的梅毒検定は、例えば、サンプル中の梅毒菌の存在を示す核酸の存在についての、核酸反射的検査であり得る。実施形態では、そのような反射的梅毒検定は、サンプル中の梅毒菌の存在を示すタンパク質の存在についての、抗体に基づく反射的検査であり得る。実施形態では、そのような反射的梅毒検定は、例えば、サンプル中の梅毒菌の存在ｂについての血球計算検定であり得る。この反射的検査は、抗体に基づくＢ型肝炎表面抗原検定とは異なるサンプルについて遂行されることができ；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルを部分に分割することにより得られたオリジナルのサンプルの一部分であることができ、及び必要に応じて正体の使用のために保持され；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルと同時に、又はほぼ同時に得られた別個のサンプルであることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；又はこの異なるサンプルはオリジナルのサンプルが得られた後に得られたサンプルであり得る（例えば、前記最初の検査の結果が得られた後に）。

【００８１】

更なる例として、尿サンプルが、尿中の血液の存在について、亜硝酸塩の存在について、痕跡量より多いタンパク質の存在について、又は白血球細胞（例えば、白血球）について検定され得る。実施形態では、尿サンプルについて遂行される最初の検定は、抗体に基づく検定であり得る。そのような抗体に基づく検定が陽性であることが見出された場合、次いで、尿のサンプルが血球計算検査に付される反射的検査が遂行され得る。そのような血球計算検査は、自動化され得るか、又は手動であることができるか（即ち、顕微鏡、又はカメラ、又は両方を用いて技術者により行われる前記サンプルの観察を含み）、又はこれらの組み合わせであり得る。この血球計算反射的検査は、抗体に基づく最初の検定とは異なるサンプルに対して遂行されることができ；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルを部分に分割することにより得られたオリジナルのサンプルの一部であることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルと同時に、又はほぼ同時に得られた別個のサンプルであることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；又はこの異なるサンプルはオリジナルのサンプルが得られた後に得られたサンプルであり得る（例えば、前記最初の検査の結果が得られた後に）。

【００８２】

更なる例として、上述のように、尿サンプルは、尿中の血液の存在について、亜硝酸塩の存在について、痕跡量より多いタンパク質の存在について、又は白血球細胞の存在について（例えば、白血球）検定され得る。実施形態では、尿サンプルについて遂行される最初の検定は抗体に基づく検定であり得る。そのような抗体に基づく検定が陽性であることが見出された場合、次いで、尿のサンプルを用いて、細菌の検定が遂行される、反射的検査が遂行され得る。実施形態では、尿の細菌の存在についてのそのような検定は、尿が最近の培養に適した基質に加えられ、及びこの基質が、細菌の成長を誘導する条件の下に培養される、細菌培養物を含む。そのような細菌培養物反射的検査は抗体に基づく最初の検定とは異なるサンプルについて遂行されることができ；この異なるサンプルオリジナルのサンプルの一部であることができ、オリジナルのサンプルを部分に分割することにより得られた、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；この異なるサンプルは、オリジナルのサンプルと同時に、又はほぼ同時に得られた別個のサンプルであることができ、及び必要に応じて将来の使用のために保持され；又はこの異なるサンプルはオリジナルのサ

ンプルが得られた後に得られたサンプルであり得る（例えば、前記最初の検査の結果が得られた後に）。

【００８３】

実施形態では、生物学的サンプルを機器に提供した後に、全ての検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。実施形態では、単一の生物学的サンプルを機器に提供した後に、全ての検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。実施形態では、複数の生物学的サンプルを機器に提供した後に、全ての検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。実施形態では、生物学的サンプルを機器に提供した後に、最初の検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行され、及び更にサンプルが要求され；そのような更なるサンプルを機器にロードすると、後続するサンプルに対する、少なくとも１つの後続する検定が、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。実施形態では、生物学的サンプルを機器に提供した後に、最初の検定が、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行され、及び更にサンプルが要求され；そのような更なるサンプルを機器にロードすると、後続するサンプルに対する、全ての後続する検定が、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。

【００８４】

実施形態では、生物学的サンプルを機器に提供した後に、最初の検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行され、及び更にサンプルが自動的に取得され；少なくとも１つの後続する検定が、そのような後続するサンプルについて、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。実施形態では、生物学的サンプルを機器に提供した後に、最初の検定は、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行され、及び更にサンプルが自動的に取得され；全ての後続する検定が、そのような後続するサンプルについて、機器又はシステム、例えば、本明細書において開示される機器又はシステムにより自動的に遂行される。

【００８５】

従って、実施形態では、反射的検査は、検定結果に応答して遂行され得る。例えば、第一の検定の結果Ａは、第二の検定Ｂが実行されるべきか否かを決定するようなものであることができ；この例で、検定Ａは前記最初の検定であり、及び検定Ａの結果に付随する、検定Ｂは反射的検定である。従って、例えば、検定Ａが支持されると、カートリッジは、検定Ａにより要求される試薬により、予め充填されることができ、及び検定Ｂにより要求される試薬によっても、予め充填され得る。検定Ａの結果が、反射的検定を開始するための、予め定義された基準を満たす場合、次いで検定Ｂが、機器中で同じサンプルにより実行される。この機器のプロトコルは、反射的検査を実行する可能性を占めるために計画されている（即ち、必要な試薬カートリッジ中に充填され、検定Ａ及び検定Ｂを遂行するために十分なサンプルｉが取得され、及び十分なサンプルが、検定Ｂの実行が必要な場合のために蓄えに保持されている）。

【００８６】

実施形態では、検定Ｂのいくつかのプロトコルのステップは、検定Ａの結果が完結する前に遂行され得る。例えば、サンプル調製は、機器上で前もって完了され得る。

【００８７】

実施形態では、検定Ａ及び検定Ｂを遂行するために十分なサイズのサンプルが被験者から得られ得る。実施形態では、サンプルは被験者から得られることができ、及び検定Ａ及び検定Ｂを遂行するために十分な容積の希釈されたサンプルを提供するために、試薬（例えば、水、生理食塩水、干渉溶液、又は他の希釈剤等の希釈剤）により希釈され得る。実施形態では、サンプルは被験者から得られることができ、検定Ａを遂行するために用いら

れ、及び指示された場合に検定Ｂの遂行のために利用可能であるために保存される。実施形態では、サンプルは被験者から得られることができ、及び２つの部分に分割され、そのうちの１つは検定Ａを遂行するために用いられることができ、及び他の１つは指示された場合に検定Ｂの遂行のために利用可能であるために保存される。実施形態では、２つの部分（そのうちの１つは検定Ａを遂行するために用いられることができ、及び他の１つは検定Ｂを遂行するために用いられ得る）に分割されたサンプルの両方の部分は、等しく取り扱われ得る。実施形態では、２つ（そのうちの１つは検定Ａを遂行するために用いられることができ、及び他の１つは検定Ｂを遂行するために用いられ得る）に分割されたサンプルの部分は、互いに異なって取り扱われ得る。

【００８８】

実施形態では、反射的検定は、被験者からの第二のサンプルについて遂行され得る。そのような実施形態では、第二のサンプルは、基準が検定Ａの結果により満たされた後に、被験者から得られることができる。検定Ａの結果は、第二の、又は後続する、サンプルに対する要求を引き起こし得る。実施形態では、第二の、又は後続するサンプルへの要求は、例えば、機器に表示されるメッセージ、インターフェースに表示されるメッセージ、電子的アドレス（例えば、電子メール、又はインターネット・ポスティング、又はツイート、又は電子的メッセージングシステムの他のアドレス）に送られるメッセージ、被験者、又は機器のオペレーター、又はヘルスケア・プロバイダー、又は支払者（例えば、保険会社）へのメッセージ、又は２つ以上のこれらのメッセージ、又は２つ以上のこれらの個人又は実体へのメッセージ等のメッセージを含み得る。

【００８９】

第二の又は後続するサンプルは、前記最初のサンプルと同じタイプのサンプルを含み得る。第二の又は後続するサンプルは、前記最初のサンプルと異なるタイプのサンプルを含み得る。

【００９０】

代替的に、そのような実施形態では、第二のサンプルは、検定Ａの結果により、基準が満たされることに先立って取得され得る；例えば、被験者から２つのサンプルが同時に得られることができるか、又は前記最初の検定Ａからの結果を得ることに先立って異なる時間に得られることができる。実施形態では、両方のサンプルは、等しく取り扱われ得る。実施形態では、両方のサンプルは互いに異なって取り扱われ得る。

【００９１】

サンプルを処理するために、本明細書において開示される検定及び方法は、機器上、又はシステム上で遂行され得る。本明細書において開示される検定及び方法は、自動化された検定機器であり得るサンプル処理のための機器、又は自動化された検定システムであり得る、サンプル処理のためのシステムに、直ちに組み込まれて、及び用いられ得る。そのような機器、及びそのようなシステムは、本明細書において開示される方法の実施にとって有用であり得る。例えば、機器はサンプルを受け取るために有用であり得る。機器は、サンプルを調製するために、又は処理するために有用であり得る。機器は、サンプルについての検定を遂行するために有用であり得る。機器は、サンプルからデータを得るために有用であり得る。機器は、サンプルから得られたデータを送信するために有用であり得る。機器は、サンプルの処理又は検定に続いてサンプルを廃棄するために有用であり得る。

【００９２】

機器はシステムの一部であることができ、その構成成分は、サンプル処理機器であり得る。機器はサンプル処理機器であり得る。サンプル処理機器は、サンプルの収集、臨床検査のためのサンプルの調製、又は本明細書において開示される、１つ以上の試薬との化学反応又は他の化学的又は物理的処理を達成することを促進するために構成され得る。サンプル処理機器は、サンプルからデータを得るために構成され得る。サンプル処理機器は、サンプルから得られたデータを送信するために構成され得る。サンプル処理機器は、サンプルからのデータを分析するために構成され得る。サンプル処理機器は、別の機器、又は臨床検査施設、又は臨床検査施設に関係する個人と、サンプルから得られたデータを分析

するために、通信するために構成され得る。
【００９３】
サンプル処理機器は、被験者から、直接的、又は間接的のいずれかによりサンプルを受け入れるために構成され得る。サンプルは、例えば、血液サンプル（例えば、指先穿刺、静脈穿刺、又は動脈から得られたサンプル）、尿サンプル、生検サンプル、組織切片、糞便サンプル、又は他の生物学的サンプル；水サンプル、土壌サンプル、食品サンプル、空気サンプル；又は他のサンプルであり得る。血液サンプルは、例えば、全血、血漿、又は血清を含み得る。サンプル処理機器は、被験者からのサンプルを前記機器の筐体を通じて受け取ることができる。前記サンプル収集はサンプル収集サイト、又は他の場所で生じ得る。前記サンプルサンプル収集サイトにおいて、前記機器に提供され得る。
【００９４】
サンプルの例は、様々な流体又は固体サンプルを含み得る。ある場合には、前記サンプルは、流体被験者からの体液サンプルであり得る。前記サンプルは、水性又は気体のサンプルであり得る。ある場合には、固体又は半固体サンプルが提供され得る。前記サンプルは、被験者から収集された組織及び／又は細胞を含み得る。前記サンプルは生物学的サンプルであり得る。
【００９５】
サンプルの任意の容積が被験者から取得され得る。容積の例は、それらに限定はされないが、約１０ｍＬ以下、５ｍＬ以下、３ｍＬ以下、１マイクロリットル（μＬ、本明細書では“ｕＬ”でもある）以下、５００μＬ以下、３００μＬ以下、２５０μＬ以下、２００μＬ以下、１７０μＬ以下、１５０μＬ以下、１２５μＬ以下、１００μＬ以下、７５μＬ以下、５０μＬ以下、２５μＬ以下、２０μＬ以下、１５μＬ以下、１０μＬ以下、５μＬ以下、３μＬ以下、１μＬ以下、５００ｎＬ以下、２５０ｎＬ以下、１００ｎＬ以下、５０ｎＬ以下、２０ｎＬ以下、１０ｎＬ以下、５ｎＬ以下、１ｎＬ以下、５００ｐＬ以下、１００ｐＬ以下、５０ｐＬ以下、又は１ｐＬ以下を含む。実施形態では、生物学的サンプルは、２５０μＬ以下の容積を有し得る。実施形態では、生物学的サンプルは、１００μＬ以下の容積を有し得る。実施形態では、生物学的サンプルは、５０μＬ以下の容積を有し得る。サンプルの量は、サンプルの約１滴であり得る。サンプルの量は、突かれた指、又は指先穿刺から収集される量であり得る。サンプルの量は、マイクロ針又は静脈採血から得られた量であり得る。ここに記載されるものを含む、任意の容積が、前記機器に提供され得る。
【００９６】
実施形態では、生物学的サンプルは細胞を含み得る。
【００９７】
いくつかの実施形態では、サンプル処理機器は、カートリッジを受け入れ、及び保持するために構成され得る。いくつかの実施形態では、サンプル処理機器は、カートリッジを含み得る。前記カートリッジは、前記サンプル処理機器から取り外し可能であり得る。いくつかの実施形態では、サンプルは、前記サンプル処理機器のカートリッジに提供され得る。代替的に、サンプルは、サンプル処理機器の別の部分に提供され得る。前記カートリッジ及び／又は機器は、サンプルを受け入れるために構成された、サンプル収集ユニットを含み得る。
【００９８】
カートリッジは、サンプルを含むことができ、及びサンプルの処理又は検査において用いられる試薬、サンプルの処理又は検査において用いられる使い捨て品、又は他の物質を含み得る。サンプル処理機器上へのカートリッジの配置、又はサンプル処理機器内へのカートリッジのの挿入に続いて、前記カートリッジの１つ以上の構成要素が、前記サンプル処理機器の他の構成要素と流体連通にもたらせられることができる。例えば、サンプルが、カートリッジで収集された場合、前記サンプルは、前記サンプル処理機器の他の部分に移動され得る。同様に、１つ以上の試薬がカートリッジに提供された場合、前記試薬は、前記サンプル処理機器の他の部分に移動されるか、又は前記サンプル処理機器他の構成要

素が、前記試薬にもたらされることができる。いくつかの実施形態では、前記試薬又はカートリッジの構成要素は、カートリッジのオンボードに留まる。いくつかの実施形態では、チュービング又は保守管理（例えば、手動又は自動化された保守管理）を必要とする流体工学は含まれない。

【００９９】

実施形態では、カートリッジ生物学的サンプルを含むことができ、又は２つ以上の生物学的サンプルを含むことができる。実施形態では、生物学的サンプルは被験者からのものであり、及び複数の生物学的サンプルは、単一の被験者からのものであり得る。代替的な実施形態では、複数の生物学的サンプルは、複数の被験者からのものであり得る。カートリッジは、前記機器により読み取り可能な１つ以上の識別子を有する。前記機器は、自動化された穿刺カートリッジを含み得る。前記カートリッジは、使い捨てであり得る。１つ以上の使い捨ての構成要素は、サンプルを被験者から採集するために用いられ得る。前記使い捨ての構成要素は、使い捨てではない機器に前記サンプルを提供し得る。代替的に、使い捨ての構成要素は、前記サンプル処理機器であり得る。

【０１００】

実施形態では、カートリッジは、試薬又は複数の試薬を含むことができ、及び前記試薬又は複数の試薬の前記機器への送達を許容するために構成され得る。カートリッジは、生物学的サンプル及び試薬を前記機器に送達するために構成され得る。カートリッジは、複数の生物学的サンプル及び試薬を、前記機器に送達するために構成され得る。カートリッジは、生物学的サンプル及び複数の試薬を前記機器に送達するために構成され得る。カートリッジは、複数の生物学的サンプル及び複数の試薬を、前記機器に送達するために構成され得る。識別情報は、サンプルに関して生成された信号に基づく情報、サンプルに対して遂行された反応に関して生成された信号に基づく情報、サンプルに関して検出された信号に基づく情報、サンプルに対して遂行された反応に関して検出された信号に基づく情報、機器識別情報、カートリッジ識別情報、構成要素識別情報、及び前記機器から送信された他の情報を含み得る。

【０１０１】

カートリッジにより運搬される、サンプル又は試薬は、サンプル処理機器等の機器に移転され得る。サンプル又は試薬は、機器内に移転され得る。そのようなサンプル又は試薬の移転は、カートリッジから機器への連続的な流体経路を提供することなく達成され得る。そのようなサンプル又は試薬の移転は、機器内に、連続的な流体経路を提供することなく達成され得る。実施形態では、そのようなサンプル又は試薬の移転は、流体取扱いシステム（例えば、ピペット）により達成されることができ；例えば、サンプル、試薬、又はその等分は、チップを、その中に含まれたサンプル、試薬、又はその等分と共に前記サンプル処理機器上の又は中の場所に移転する、流体取扱いシステムと操作可能に接続された、ピペットチップ等の先端が開口した移転構成要素に吸引されることができる。前記サンプル、試薬、又はその等分は、前記サンプル処理機器上の又は中の場所に預け入れられることができる。サンプル及び試薬、又は複数の試薬は、流体取扱いシステムを用いて、同様の様式で混合され得る。前記カートリッジの１つ以上の構成要素は、自動化された様式で、前記サンプル処理機器の他の部分に移転されることができ、及びその逆も成り立つ。

【０１０２】

本明細書において開示される機器、システム及び方法の実施形態では、流体取扱いシステムは、サンプル溶液を容器に輸送し及び送達し、並びに容器をサンプル溶液で満たす（部分的にか、又は完全にかのいずれか）ための、用いられ得る。実施形態では、流体取扱いシステムはピペットを含む。ピペットは、ピペットチップを受け入れるために、例えばチップを取りつけて、前記ピペットに取りつけられたピペットチップを輸送するために構成されることができる。実施形態では、ピペットは、ピペットチップを受け入れるために構成されたノズルを含む。ピペットは、サンプル溶液等の流体を、このピペットに取りつけられたピペットチップ中に吸引するために構成され得る（例えば、ピペットのノズルに取りつけられたピペットチップ）。実施形態では、ピペットは、溶液等のサンプルを、ピ

ペット（例えば、ピペットのノズルに）に取りつけられたピペットチップから分注するために構成されることができる。ピペットは、機器の表面又は構成要素に力を伝達するために構成され得る。実施形態では、ピペットノズルは、機器の表面又は構成要素に接触でき、このことは、その表面又は構成要素に力を伝達するために有効である。実施形態では、ピペットノズルは、容器の嵌合する窪みに接触することができ、及び実施形態では、容器の嵌合する窪みに係合し得る。実施形態では、２、又はそれより多いピペットノズルが容器の嵌合する窪みに接触することができ、及び実施形態では、容器の嵌合する窪みに係合し得る。実施形態では、流体取扱いシステムのピペットは移動可能であり、及び好適には少なくとも２、及びより好適には３つの次元（例えば、水平に、横方法に及び垂直にの１つ、２つ又は全て）において移動可能である。

【０１０３】

サンプル処理機器等の機器は、流体取扱いシステムを有し得る。流体取扱いシステムは、サンプル等の流体の輸送、希釈、抽出、等分化、混合、及び他の活動を遂行し得るか、またはその遂行を支援できるそのような。いくつかの実施形態では、流体取扱いシステムは、機器の筐体内に収容され得る。流体取扱いシステムは、流体の収集、送達、処理及び／又は輸送、乾燥試薬の溶解、液体の混合及び／又は乾燥試薬と液体の混合と同時に、非流体性の構成要素、サンプル、又は物質の収集、送達、処理及び／又は輸送を可能にする。前記流体は、サンプル、試薬、希釈剤、洗浄液、染料、又は前記機器により使用される任意の他の流体であることができ、及びそれらに限定はされないが、均一な流体、異なる液体、乳化物、懸濁液、及び他の流体を含み得る。制限なしにピペットを含む流体取扱いシステムは、前記機器の周囲で容器（流体をその中に含むか、又は含まない）を輸送するためにも用いられ得る。前記流体取扱いシステムは、流体を分注するか、又は吸引し得る。前記サンプルは、流体中を浮遊する、１つ以上の微粒子又は固体物質を含み得る。

【０１０４】

実施形態では、流体取扱いシステムは、ピペット、ピペットチップ、シリンジ、毛細管、又は他の構成要素を含み得る。前記流体取扱いシステムは、内部表面及び外部表面及び開放端を持つ部分を有し得る。前記流体取扱いシステムは、ピペット本体及びピペットノズルを含み得るピペットを含むことができ、及びピペットチップを含み得る。ピペットチップは、ピペットノズルから、取り外すことができても、又はできなくてもよい。実施形態では、流体取扱いシステムは、ピペットチップに嵌合したピペットを使うことができ；ピペットチップは、使い捨てであり得る。チップは、ピペットと嵌合した時に液密の密封を形成し得る。ピペットチップは、１回、２回、又はより多い回数使用され得る。実施形態では、流体取扱いシステムは、前記流体を、吸引、分注、混合、輸送、又はさもなければ取り扱うために、ピペット又は同様の機器を、ピペットチップと共に、又はなしで用い得る。前記流体は、所望の場合には前記流体取扱いシステムから分注され得る。前記流体は、例えば、ピペットチップ中の開口部から分注されるのに先立って、ピペットチップ内に収容されることができる。実施形態、又は使用の間の例では、前記流体の全てが分注されることができ；他の実施形態、又は使用中の例では、チップ内の流体の一部分が分注され得る。ピペットは、流体を選択的に吸入し得る。前記ピペットは、選択された量の流体を吸入し得る。前記ピペットは、前記チップ内又は容器内で前記流体を混合するために、撹拌機構を作動する能力を有し得る。前記ピペットは、チップ又は容器を組み込むことができ、非液体形態の物質又は試薬を含む、混合のための連続した流動ループを生成する。ピペットチップは、２部分の基質反応におけるような、複数の流体の、同時の、又は順次の計量された送達による混合物を促進することもできる。

【０１０５】

前記流体取扱いシステムは、１つ以上の流体的に単離された、又は水圧駆動的に独立したユニットを含み得る。例えば、前記流体取扱いシステムは１つ、２つ、又はそれを超えるピペットチップを含み得る。前記ピペットチップは、流体を受け入れて拘束するために構成され得る。前記チップは、互いに流体的に単離され得るか、又は互いに水圧駆動的に独立し得る。それぞれのチップ内に含まれる流体は、流体的に分離されているか、又は互

いに、他のチップの中の流体及び前記機器内の他の流体と、水圧駆動的に独立している。前記流体的に分離されたか、又は水圧駆動的に独立したユニットは、前記機器他の部分及び／又は互いに対して相対的に移動し得る。前記流体的に分離されたか、又は水圧駆動的に独立したユニットは、個別に移動し得る。流体取扱いシステムは、１つ以上の基部又は支持部を含み得る。基部又は支持部は、つ以上のピペット又はピペットユニットを支持し得る。基部又は支持部は、前記流体取扱いシステムの１つ以上のピペットを互いに接続させ得る。

【０１０６】

サンプル処理機器は、被験者から得られたサンプルに対する処理ステップを遂行するためか、又は活動を行うため構成され得る。サンプルの処理は、例えば、サンプル希釈、サンプルの等分への分割、抽出、試薬との接触、ろ過、分離、遠心分離、又は他の予備的な又は処理作業若しくはステップを含む、サンプル調製を含み得る。サンプル処理機器は、前記サンプルに対する、１つ以上のサンプル調製作業又はステップを遂行するために構成され得る。随意的に、サンプルは、化学的反応及び／又は物理的処理ステップのために調製され得る。サンプル調製活動又はステップは、以下の一つ以上を含み得る：遠心分離、分離、ろ過、希釈、富化、精製、沈殿、インキュベーション、ピペッティング、輸送、クロマトグラフィー、細胞溶解、血球計算、粉砕、破砕、活性化、超音波処理、マイクロカラム処理、磁気ビーズによる処理、ナノ粒子による処理、又は他のサンプル調製作業又はステップ。例えば、サンプル調製は、血液を血清及び／又は微粒子分画に分離するための、又はその他の任意のサンプルを様々な成分に分離するための１つ以上のステップを含み得る。サンプル調製は、血液サンプル、又は他の生物学的サンプル等のサンプルを希釈及び／又は濃縮する１つ以上のステップを含み得る。サンプル調製は、抗凝血剤又は他の成分をサンプルに加えることを含み得る。サンプル調製は、サンプルの精製も含み得る。実施形態では、全てのサンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは、単一の機器により遂行され得る。実施形態では、全てのサンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは、単一の機器の筐体内で遂行され得る。実施形態では、ほとんどのサンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは単一の機器により遂行され、及び単一の機器の筐体内で遂行され得る。実施形態では、多くのサンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは、単一の機器により遂行され、及び単一の機器の筐体内で遂行され得る。実施形態では、サンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは、２つ以上の機器により遂行され得る。

【０１０７】

サンプル処理機器は、サンプルについて１つ以上の検定を実行し、及び前記サンプルからのデータを取得するために構成され得る。検定は、１つ以上の物理的な又は化学的な処理を含むことができ、及び１つ以上の化学的又は物理的な反応を実行することを含み得る。サンプル処理機器は、少量の体液サンプルに対して１つ、２つ以上の検定をを遂行するために構成され得る。本明細書の他の部分に記載されるように、１つ以上の化学的反応は、容積を有するサンプルに対して生じることができる。例えば、１つ以上の化学的反応は、フェムトリットル未満の容積を有するピルの中で生じ得る。一例では、前記サンプル収集ユニットは、血液又は間質液の単一の一滴以下に相当する体液サンプルを受け取るために構成され得る。実施形態では、サンプルの容積は大変少なく、その容積は、１０００μＬ、約５００μＬ、約２５０μＬ、約１５０μＬ、約１００μＬ、約７５μＬ、約５０μＬ、約４０μＬ、約２０μＬ、約１０μＬ未満であるか、又はその他の小さな容積を下回るものである。実施形態では、全てのサンプル検定行為又はステップは、単一のサンプルについて遂行される。実施形態では、全てのサンプル検定行為又はステップは、単一の機器により遂行される。

【０１０８】

サンプル処理機器は、サンプルに対して複数の検定を遂行するために構成され得る。実施形態では、サンプル処理機器は、単一のサンプルに対して複数の検定を遂行するために構成され得る。複数の検定は、同時に実行されることができ；順次に実行されることができ；又はいくつかの検定は同時に実行されることができる一方、他の物は順次に実行され

得る。１つ以上の対照検定及び／又は校正器（例えば、検定／試験のための校正器の制御の構成を含む）も前記機器に組み込まれることができ；対照検定及び校正器に対する検定は、サンプルに対して遂行される検定と同時に検定されることができるか、又はサンプルに対する検定の前、若しくは後に、遂行され得るか、又はそれらの任意の組み合わせであってよい。実施形態では、多くのサンプル検定行為又は複数の検定のステップは、単一の機器により遂行され、及び単一の機器の筐体内で遂行され得る。実施形態では、サンプル処理、調製、又は検定行為又はステップは、２つ以上の機器により遂行され得る。

【０１０９】

実施形態では、そのような機器を含むか、又は用いる機器、及びシステム及び方法は、サンプル中の検体を検出するために構成された検出器を含み得る。検出器は、例えば、分光計、光電子増倍管、電荷結合機器、カメラ、又は検体の存在を示す光に基づく信号を検出するために構成された他の機器又はシステム等の光学的検出器であり得る。実施形態では、検出器は、発光されるか、伝達されるか、又は吸収されるかに関わらず、サンプル中の検体の存在を信号で伝えるために有効である、化学発光、発光、蛍光、吸光度、透過、濁度、色の変化、又は光における他の変化を含む信号を検出するために構成され得るか、又は検出することに対して有効であり得る。実施形態では、検出器は、電気化学的検出器、又は温度センサー、又はｐＨセンサー、又は放射センサー、又はイオン感受性電極、又はサンプル中の検体の存在を検出する能力のある他のセンサーを含み得る。

【０１１０】

検体を検出するための方法は、核酸の検出のための検定（例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡ）、ペプチド及びタンパク質の検出のための検定（糖タンパク質を含む）、他の病原体に関する分子の検出のための検定、補体固定検定、血球凝集検定（例えば、インフルエンザについて）、及び他の検定を含む。核酸の検出のための方法は“核酸検定”と称されることができ、及びポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）方法（定量的ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）、逆転写酵素ＰＣＤ（ＲＴ－ＰＣＲ）、“リアルタイム”ＰＣＲ、１－ステップＰＣＲ、２－ステップＰＣＲ、及び当技術分野で周知の他の方法）を含む。ペプチド及びタンパク質を検出するための方法は、例えば、酵素免疫吸着検定（ＥＬＩＳＡ）及び抗体又は抗体フラグメントを利用する他の検定等の酵素免疫検定等の“抗体に基づく検定”、補体に基づく反応、紫外光又は他の波長の光の吸光度の測定、特異的な受容体－リガンド相互作用を利用する検定、及び当技術分野で周知の他の検定を含む。他の病原体関連分子のための検定は、細菌の糖及び脂質（例えば、細菌のリポ多糖類（ＬＰＳ））、及び当技術分野で周知の他の検定を含む。そのような検定で使用するための検出器は、光学的検出器、ｐＨ検出器、電気化学的検出器、温度センサー、イオン感受性電極、放射検出器、又は他の検出器であってよい。

【０１１１】

サンプル処理機器は、前記サンプルに関する１つ以上の信号を検出するために構成され得る。サンプル処理機器は、記サンプルの性質の１つ以上を特定するために構成され得る。例えば、前記サンプル処理機器は、検体濃度又は複数の検体の存在又は濃度、又は前記サンプル中の疾患状態（例えば、体液、分泌物、組織、又は他のサンプル中の又はそれらを介して）を、検出するために構成され得る。代替的に、前記サンプル処理機器は、１つ以上の検体の存在又は濃度を検出するために分析され得る信号（疾患状態を示す）か、又は前記サンプル中の疾患状態を、検出するために構成され得る。この信号は、前記機器のオンボードで分析され得るか、又は別の場所で分析され得る。臨床検査を実行することは、分析又は収集されたデータの比較を含んでも、又は含まなくてもよい。

【０１１２】

化学的反応又は他の処理ステップは、前記サンプルと共に、又は前記サンプルなしで遂行され得る。前記機器により調製され得るか、又は実行され得るステップ、検査、又は検定の例は、限定はされないが、核酸検定、受容体に基づく検定、血球計算検定、比色検定、酵素的検定、電気泳動的検定、電気化学的検定、分光的検定、クロマトグラフィー的検定、顕微鏡的検定、局所的検定、熱量測定的検定、比濁的検定、凝集検定、放射性同位体

検定、粘度測定検定、凝固検定、凝固時間検定、タンパク合成検定、組織学的検定、培養物検定、浸透圧検定、及び／又は他のタイプの検定、遠心分離、分離、ろ過、希釈、富化、精製、沈殿、粉砕、インキュベーション、ピペッティング、輸送、細胞溶解、又は他のサンプル調製行為又はステップ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。前記機器により調製され得るか、又は実行され得るステップ、検査、又は検定は、顕微鏡法、血球計算、及び画像を調製するか、又は利用する他の技法を含む、画像化を含むことができる。前記機器により調製され得るか、又は実行され得るステップ、検査、又は検定の例は、更に組織学、形態学、運動学、力学、及び／又は細胞に対するそのような評価を含むサンプルの状態の評価を更に含み得る。

【０１１３】

機器は、反射的検査の遂行に先立ち、全てのオンボードのステップ（例えば、単一の機器により遂行され得るステップ又は活動）を、短い時間の量において遂行する能力を有し得る。機器は、反射的検査の遂行に先立ち、単一のサンプルに対する全てのオンボードのステップを、短い時間の量において遂行する能力を有し得る。例えば、反射的検査の遂行に先立ち、被験者からのサンプル収集から、データを送信するまで及び／又は分析までは、約３時間以下、２時間以下、１時間以下、５０分以下、４５分以下、４０分以下、３０分以下、２０分以下、１５分以下、１０分以下、５分以下、４分以下、３分以下、２分以下、又は１分以下を必要とし得る。サンプルを前記機器内に受け入れてから、前記機器からそのようなサンプルに関するデータを送信するまで、及び／又は分析までの時間の量は、タイプ又は前記サンプルに対して遂行されるステップ、検査、又は検定の数に依存し得る。サンプルを前記機器内に受け入れてから、前記機器からそのようなサンプルに関するデータを送信するまで、及び／又は分析までは、約３時間以下、２時間以下、１時間以下、５０分以下、４５分以下、４０分以下、３０分以下、２０分以下、１５分以下、１０分以下、５分以下、４分以下、３分以下、２分以下、又は１分以下を必要とし得る。

【０１１４】

機器は、サンプルを処理又は検定した後に、生物学的サンプルなどのサンプルを廃棄のために準備するか、若しくは廃棄のために構成され得る。

【０１１５】

実施形態では、サンプル処理機器は、サンプルから得られたデータを送信するために構成され得る。実施形態では、サンプル処理機器は、ネットワークを通じて通信するために構成され得る。サンプル処理機器は、ネットワークと連結できるための通信モジュールを含み得る。サンプル処理機器は、有線接続又は無線的にネットワークに接続され得る。前記ネットワークは、ローカル・エリア・ネットワーク（ＬＡＮ）またはインターネットなどの広域ネットワーク（ＷＡＮ）などのネットワークであり得る。いくつかの実施形態では、前記ネットワークはパーソナル・エリア・ネットワークであってよい。前記ネットワークはクラウドを含み得る。前記サンプル処理機器は、前記ネットワークに、仲介機器なしで接続され得るか、又は仲介機器がサンプル処理機器をネットワークに接続するために必要であり得る。サンプル処理機器は、ネットワークを通じて、別の機器と通信でき、前記別の機器は、限定はされないが、パーソナルコンピュータ、サーバーコンピュータ、又はラップトップコンピュータ；Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標）　ＣＥ機器等のパーソナル・デジタル（ＰＤＡ）、セルフォン等の電話、スマートフォン（例えば、ｉＰｈｏｎｅ、及びｒｏｉｄ、Ｂｌａｃｋｂｅｒｒｙ等）、又は位置把握携帯電話（ＧＰＳ等の）；ネットワークに接続されたローミング機器等のローミング機器；無線電子メール機器等の無線機器又はコンピュータ・ネットワークと無線的に通信する能力を有する他の機器；又はネットワークを通じて通信することができ、及び電子的なやり取りを行い得る任意のタイプのネットワーク機器を含む、任意のタイプのネットワーク化された機器であり得る。そのような通信は、クラウドコンピューティングインフラストラクチャー、又は他の機器によりアクセスされ得る、任意の他のタイプのデータ保存インフラストラクチャーにデータを提供することを含み得る。

【０１１６】

サンプル処理機器は、サンプルに関するデータを、例えば、ヘルスケア専門家、臨床検査施設等のヘルスケア専門家の場所、又はその関係者に提供し得る。臨床検査施設、ヘルスケア専門家、又は被験者の１つ以上は、又は前記サンプル処理機器から提供されるデータを受信するか、又はアクセスし得るネットワーク機器を有し得る。サンプル処理機器は、サンプルに関するデータをデータベースに提供するために構成され得る。サンプル処理機器は、サンプルに関するデータを、電子医学記録システム、臨床検査施設情報システム、臨床検査施設自動化システム、又は他のシステム又若しくはソフトウエアに提供するために構成され得る。サンプル処理機器は、データを報告書の形態で提供し得る。

【０１１７】

実施形態では、そのような機器を含むか、又は用いる機器、及びシステム、及び方法は、制御装置を含み得る。実施形態では、制御装置はプロセッサを含む。実施形態では、制御装置は機器の構成要素に接続され、及びその操作を制御することができ；そのような構成要素は、典型的には前記機器の筐体内に配設される。実施形態では、制御装置は、流体取扱いシステムの操作を制御し得る。実施形態では、制御装置は、検出器の操作を制御し得る。実施形態では、制御装置は、前記機器のいかなる構成要素、又はユニットの操作も制御し得る。他の構成要素は、例えば、カメラ、化学的検定ユニット、核酸検定ユニット、加熱ユニット、通信ユニット、タンパク質化学ユニット、又は他の構成要素、若しくはユニットを含み得る。実施形態では、制御装置は、プロトコルに従い、機器の１つ以上の構成要素の操作を制御し得る。実施形態では、制御装置が、それにより機器の任意の１つ以上の構成要素、又はユニットの操作を制御するプロトコルは、プログラムされることができ、例えば、前記機器上に駐在できる。実施形態では、それにより機器の任意の１つ以上の構成要素又はユニットの操作を制御するプロトコルは、別の機器から、又はユーザーから、又はネットワークから、又はクラウドから得られることができる。実施形態では、それにより機器の任意の１つ以上の構成要素、又はユニットの操作を制御するプロトコルは、別の機器から、又はユーザーから、又はネットワークから、又はクラウドからの情報若しくは指示に従い、更新されることができるか、又は更新可能であることができる。実施形態では、機器は、情報、又は指示、又は更新、又はプロトコルを、インターフェースを介して受け取り得る。実施形態では、機器は情報、又は指示、又は更新、又はプロトコルを、通信組立品を介して受け取り得る。

【０１１８】

実施形態では、そのような機器を含むか、又は用いる機器、及びシステム及び方法は、ユーザーに、前記機器の操作に関する情報、前記機器により遂行される検定の進行に関する情報、又は前記機器により遂行される検定の結果に関する情報を提供するために有効なディスプレーを含み得る。実施形態では、ディスプレーは、可視的なディスプレーを含み得るか、又は印刷されたディスプレーを含み得るか、又はユーザーがスピーチとして理解可能な音声信号を含み得るか、又はそのようなディスプレーの任意の組み合わせ又は全てを含み得る。実施形態では、ディスプレーは、ユーザーインターフェースを含み得る。ディスプレーが、ユーザーインターフェースを含む実施形態では、機器は、例えば、情報、コマンド、プロトコル、又は他の入力を受け取り得る。例えば、ユーザーインターフェースは、第二の、又は後続する、生物学的サンプルについての要求を通信し得る。例えば、ユーザーインターフェースは、第二の、又は後続する生物学的サンプルを取得することに関する指示を通信し得る。

【０１１９】

実施形態では、そのような機器を含むか、又は用いる機器、及びシステム及び方法は、ユーザー、別の機器、臨床検査施設、ネットワーク、クラウド、又は他の通信標的の１つ以上と通信するために有効である、通信組立品を含み得る。実施形態では、通信組立品は、通信標的に、前記機器の操作に関する情報、前記機器により遂行される検定の進行に関する情報、又は前記機器により遂行される検定の結果に関する情報を提供する。実施形態では、通信組立品は、機器が、例えば、情報、コマンド、プロトコル、又は例えば、ユーザー、別の機器、臨床検査施設、ネットワーク、クラウド、又は他の通信源等の外部ソー

スからの他の入力を受け取ることを許容するために構成され得る。

【０１２０】

　実施形態では、プロトコルは、サンプルの１つ以上の調製に関する指示；複数のサンプルの調製；化学的反応の遂行；複数の化学的反応の遂行；複数の化学的反応の遂行の配列；臨床検査の遂行；複数の臨床検査の遂行；複数の臨床検査の遂行の配列；検体の存在の検出；複数の検体の存在の検出；複数の検体の存在の検出の配列；検体の濃度の検出；複数の検体の濃度の検出；複数の検体の濃度の検出の配列；前処理データ；及びデータ処理のステップの配列に関する指示を含み得る。実施形態では、プロトコル情報は、前記プロトコルに従い、前記機器の筐体内で、前記生物学的サンプルから得られた送信されたデータに従い変更され得る。

【０１２１】

　本明細書において開示される方法及び検定の実施形態が、以下の実施例において更に記載される。

<u>実施例１－ＨＩＶ検定</u>

【０１２２】

　生物学的サンプル中のヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）の検出の検定は、典型的には、陰性の結果、即ちＨＩＶが前記サンプル中に検出されないという報告を与える。しかしながら、生物学的サンプル中のこのウイルスの検出は大変重要であり、及び前記サンプルが得られた被験者にとって、大変悲惨な結末を持ち得るために、出願人は最初の検定に対する陽性の結果に基づいて、確認追跡検査を遂行するための方法を開示する。実施形態では、そのような確認追跡検査は、ヘルスケア提供者、又は被験者への陽性の検定結果の報告に先立って遂行され得る。実施形態では、そのような確認追跡検査は、ヘルスケア提供者又は被験者への陽性の検定結果の報告と同時に、又は続いて遂行され得る。

【０１２３】

　実施形態では、抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、被験者から得られた生物学的サンプルに対して遂行されることができ；例えば、抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、被験者から得られた血液のサンプルについて遂行され得る。実施形態では、抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、被験者から得られた血液サンプル以外の体液のサンプルについて遂行されることができ；そのようなサンプルは例えば、尿、唾液、精液、涙液、間質液のサンプル、鼻の拭い取りから得られたサンプル、咽喉の拭い取りから得られたサンプル、膣の拭い取りから得られたサンプル、又は他のサンプルであり得る。実施形態では、なる検定を遂行するために、更にサンプルを取得する必要なしに、生物学的サンプル又はサンプルの一部分の十分な量がサンプルの自動的な反射的検査を許容するために取得される。実施形態では、最初の検定に対して必要な生物学的サンプルの量だけが取得され；そのような実施形態では、最初の検定の結果に付随する更なる検定を遂行するために、必要であれば、更なる生物学的サンプルは、後で得られることができる。

【０１２４】

　例えば、抗体に基づく検定は、サンプルを、標的の抗原に対して特異的な抗体が結合すされる基質と接触させることを含み得る。そのような抗体に基づく検定の実施形態では、前記サンプルは既知の量の標識された複合体を含む試薬により、混合され、又は希釈され、前記標識された複合体は、結合された抗体に結合する。例えば、前記標識された複合体は、検出可能な標識と共有結合で結合した標的の検体を含む複合体であり得る。サンプル及び試薬の混合物は、次いで抗体が結合する基質を含むチャンバーに加えられ、及び標的の検体、及び検体－複合体が基質に結合するために十分な時間の間インキュベートされる。インキュベーションの期間に続いて、残っているかもしれない結合していない検体及び結合していない検体－複合体を洗い流すために、前記チャンバーは、洗浄溶液で洗浄される。洗浄後に、基質に結合した標識された複合体の量が決定されることができ、及び前記サンプル中の標的の検体の量が決定される。そのような決定は、例えば、標的が全く無い状態で結合した、標識された複合体の量と比較することにより、及び随意的に１つ以上の既知の量標的の存在において結合された標識された複合体の量と比較することにより、又

はさもなければ、参照曲線等の参照値と比較することにより行われ得る。例えば、洗浄後に、標識の検出を可能にする試薬が、チャンバーに加えられる（例えば、前記標識が基質の存在下に光を発する化学発光性標識の場合、標識の検出を可能にする前記試薬は、必要な基質を含み得る）。

【０１２５】

実施形態では、前記抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、抗ＨＩＶ－１抗体スクリーニング検査を含み得る。実施形態では、前記抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、抗ＨＩＶ－２抗体スクリーニング検査を含み得る。実施形態では、前記抗ＨＩＶ抗体スクリーニング検査は、抗ＨＩＶ－１及び抗ＨＩＶ－２抗体スクリーニング検査を含み得る。実施形態では、そのような検定の可能な結果は、ＨＩＶ－１の存在について前記サンプルが陰性であることを報告する結果を含むことができ、及びＨＩＶ－１の存在について前記サンプルが陽性であることを報告する結果を含むことができ；そのような実施形態では、正常な結果は、前記サンプルがＨＩＶ－１の存在について陰性であることを報告する結果を含む。実施形態では、そのような検定の可能な結果は、ＨＩＶ－２の存在について前記サンプルが陰性であることを報告する結果を含むことができ、及びＨＩＶ－２の存在について前記サンプルが陽性であることを報告する結果を含むことができ；そのような実施形態では、正常な結果は、前記サンプルがＨＩＶ－２の存在について陰性であることを報告する結果を含む。

【０１２６】

本明細書において開示される、そのような検査結果が、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陰性である結果、又はＨＩＶ－２の存在について陰性である結果を含む場合、更なるＨＩＶ検査は自動的には遂行されない。本明細書において開示される、前記ＨＩＶ検査が、ＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２の両方の存在についての検査を含む場合、及びそのような検査の結果が、前記サンプルがＨＩＶ－１の存在について陰性であり、及びＨＩＶ－２の存在について陰性である場合、更なるＨＩＶ検査は自動的には遂行されない。

【０１２７】

本明細書において開示される、そのような検査結果が、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陽性である結果、又はＨＩＶ－２の存在について陽性である結果、又はＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２の両方について陽性である結果を含む場合、更なるＨＩＶ検査が自動的に遂行される。そのような更なるＨＩＶ検査は同じサンプルについて遂行され得るか、又は追加的なサンプルについて遂行され得る。更なるＨＩＶ検査が追加的サンプルについて遂行される実施形態では、この追加的なサンプルは、もともと被験者から得られたサンプルであるか、又はもともと被験者から得られたサンプルから得られることができ；又は実施形態では、更なるサンプルが、前記被験者から得られることができ、及び更なるＨＩＶ検査に用いられる。

【０１２８】

最初のＨＩＶ検査から得られた陽性の結果に後続して、更なるＨＩＶ検査が自動的に遂行される実施形態では、この更なるＨＩＶ検査は核酸検定を含み得る。例えば、最初のＨＩＶ検査から得られた陽性の結果に後続して、更なるＨＩＶ検査が自動的に遂行される実施形態では、この更なるＨＩＶ検査はウエスタンブロットＨＩＶ検査を含み得る。

【０１２９】

実施形態では、そのような更なるＨＩＶ検査の可能な結果は、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陰性であるか、又はＨＩＶ－２の存在について陰性であるか、又はＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２の両方について、陰性であることを報告する結果を含み得る。そのような実施形態では、正常な結果は、前記サンプルが、ＨＩＶの存在について陰性のであることを報告する結果を含む。本明細書において開示される、更なるＨＩＶ検査の結果が、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陰性であるか、又はＨＩＶ－２の存在について陰性である結果を含む場合には、適切であれば、前記被験者から得られた生物学的サンプルにはＨＩＶが含まれないことを示すものとして、ヘルスケア提供者、又は被験者に報告され得る。

【０１３０】
しかしながら、実施形態では、そのような更なるHIV検査の結果は、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陽性であるか、又はＨＩＶ－２の存在について陽性であるか、又はＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２の両方について、陽性であることを報告する結果を含み得る。

【０１３１】
しかしながら、更なるＨＩＶ検査の結果が、前記サンプルが、ＨＩＶ－１の存在について陽性であるか、又はＨＩＶ－２の存在について陽性である結果を含む場合は、そのような結果は、ＨＩＶが、前記被験者から得られた生物学的サンプル中に存在することを示す。従って、そのような結果は、前記被験者がＨＩＶに感染している可能性を示す。そのような結果は、適切であれば、前記被験者から得られた生物学的サンプルにはＨＩＶが含まれるとして、ヘルスケア提供者、又は被験者に報告され得る。

【０１３２】
ＨＩＶ－１又はＨＩＶ－２のいずれかについて陽性の結果の場合には、追加的な検査が示唆され得る。例えば、ＨＩＶは免疫システムの疾患であるために、血液、及び特に、被験者から得られた、血液サンプル中の白血球細胞に向けられる血球計算検査が、陽性のＨＩＶ結果に付随して遂行され得る。血球計算検査の実施例は、本明細書の後続する実施例において提供される。

実施例２－白血球細胞計数検定

【０１３３】
実施形態では、最初の検定は、被験者から得られた血液サンプルの白血球細胞計数の定量のための検定であり得る。例えば、白血球細胞計数は、完全な血液細胞計数の一部として得られることができる。白血球細胞計数検定は、被験者から得られた血液の白血球細胞計数が、正常範囲の外にある、例えば、マイクロリットル（μＬ）当たり約２０００細胞未満であることを決定できる。最初の白血球細胞計数の検定結果が、血液サンプルの白血球細胞計数が正常範囲の外にあることを決定する場合、反射的血液検査が要求され得る。従って、出願人は、所定の範囲の外側にある白血球細胞計数結果に基づいて、確認追跡検査を遂行するための方法を開示する。実施形態では、そのような確認追跡検査は、前記最初の白血球細胞計数結果のヘルスケア提供者又は被験者への報告に先立って、遂行され得る。

【０１３４】
例えば成人男子被験者に対する正常範囲（例えば、１２歳を超える男子被験者）は、３２００白血球細胞／μＬ～１０，６００白血球細胞／μＬであり得る。最初の検査の結果が、ｔｈａｔ血液サンプルが２０００白血球細胞／μＬ未満の白血球細胞計数（例えば、１８００細胞／μＬの白血球細胞計数）の場合、次いで反射的血液検査が遂行され得る。そのような反射的血液検査は、被験者からの血液サンプル中の白血球細胞の血球計算等の被験者の血液の血球計算試験を含むことができる。実施形態では、反射的検定において試験される血液サンプルは、前記最初の検査で試験された血液サンプルの一部分であることができ、例えば、サンプルの一部分が更なる検査のために保存される。実施形態では、前記反射的検定で検査された血液サンプルは、ｍａｙｂｅ血液サンプルは、前記最初の検査で試験された血液サンプルと同時に得られたものであることができ、例えば、第二の血液サンプルが得られ、及び更なる検査のために保存される。実施形態では、反射的検査のために、後続する血液サンプルは、前記被験者から、前記最初の血液サンプルが得られた後に取得され得る。実施形態では、前記後続する血液サンプルは、前記最初の検定の結果の決定の後に取得され得る。

【０１３５】
続く実施例において、より詳細に議論されるが、自動的な血球計算検定は、サンプル中の白血球細胞の識別、定量及び分類のために用いられ得る。血液サンプルは、赤血球細胞及び血小板による干渉を防ぐために、例えば、赤血球細胞及び血小板の膨潤、及び溶解を引き起こし、白血球細胞が沈降し及び基質に貼りつくことを許容するか、又は他の手段によ

り、前処理されることができる。白血球細胞は、細胞マーカーに対して特異的な１つ以上の標識であって、従って白血球細胞の特定及び分類に対して有用な標識に接触され得る。そのような標識は、標識の検出及びそれにより標識された細胞の検出を容易にするために、蛍光性標識等の標識を含み得る。

実施例３－血球計算

【０１３６】

最初の検査結果に付随する、検定及び検査は、生物学的サンプル中の細胞を観察し及び記載する、１つ以上の細胞の集団の細胞の数を決定するか、又は異常な細胞が存在するか否かを決定するか、又は細胞タイプの異常な数が存在するか否かを決定する細胞を特定する検定及び検査を含む、検定及び検査を含み得る。そのような検査及び検定は、血球計算を用い得る。

【０１３７】

血球計算は、生物学的サンプル中の細胞の２次元画像を作成し及び分析することを含むことができ、前記細胞は標識され（例えば、蛍光性、化学発光性、酵素的、又は他の標識）及び平板化され（例えば、基質の上に沈降することを許容され）及びカメラにより画像化される。このカメラは、レンズを含むことができ、及び顕微鏡に取りつけられることができるか、又は顕微鏡と連動して用いられ得る。細胞は、取りつけられた標識（例えば、標識により照射される光から）により、２次元画像において識別され得る。

【０１３８】

指先穿刺から得られた８０マイクロリットルの全血が２ｍｇ／ｍｌＥＤＴＡにより予め充填された蓋をかぶせられた容器の中に充填された。この蓋をかぶせられた容器は、血液血漿から血液細胞を分離するために１２００ｘｇで５分間遠心分離された。この蓋をかぶせられた容器の遠心分離は、この蓋をかぶせられた容器の中での血液サンプルの２つの主な構成要素（この蓋をかぶせられた容器の頂点から底へ）：１）血液血漿及び２）充填された血液細胞：への分離をもたらした。このプロセスは、血液の滴が分離されて残らずに、液体の主体と融合することを確実にする。加えて、このプロセスは、血漿の要素から細胞を分離し、従って代謝を低下させ及びこのサンプルのより長い保存を可能にする。

【０１３９】

遠心分離された、蓋をかぶせられた容器は、複数の流体的に分離された試薬、チップ、及び血球計算キュベットを含むカートリッジ中に充填された。前記カートリッジは、検定に必要な全ての試薬を含んでいた。前記カートリッジは、少なくとも遠心分離機、ピペット及びキュベットを充填するためのプラットフォームが装備された、機器中に充填された。前記ｉｎ前記機器中のピペットは、複数のノズルを有し、いくつかのノズルは、いくつかの他のノズルとは異なるサイズであった。

【０１４０】

前記機器の内側で、前記ピペット上のノズルは、キュベット運搬体ツールの上に下げられ、前記運搬体ツール上の対応する穴に係合することを引き起こす。このツールは後続して、カートリッジ上に移動され、及び血球計算器キュベットの上に下げられる。ツール上のピンは次いでキュベット上の対応する穴に係合することができ、及びそれを拾い上げることができる。前記キュベットは、前記機器の中の他の場所にある、充填ステーションに移動された。

【０１４１】

次に、前記機器の内部で、前記ピペットのより大きなノズルが、カートリッジ中に保存されるピペットチップに係合するために、前記カートリッジの上に下げられた。前記ピペット及びチップは共に、次いで前記蓋をかぶせられた容器中のサンプル内に、ピペットチップを配置し、繰り返し、チップに物質を吸入し及びチップから分注することにより、蓋をかぶせられた容器中で、細胞及び血漿を混合するために用いられた。前記細胞が血漿中に再懸濁されると、前記全血サンプル完全に混合され、５マイクロリットルの混合された全血が、血液サンプルの性質の測定のための等分を提供するために吸入された。この５マイクロリットルの等分は、前記サンプル中の赤血球細胞及び血小板に向けられた測定のた

めに用いられた。以下に記載されるように、５マイクロリットルの等分を取り除いた後に残るサンプルの一部分は、前記サンプル中の白血球細胞に向けられた測定に用いられた。

【０１４２】

この５マイクロリットルの全血は、全血を２０倍に希釈するためにリン酸緩衝生理食塩水及び２重量％のウシ血清アルブミンの混合物を含む容器中に分注された（１００マイクロリットルの希釈されたサンプルをもたらした）。力強く混合した後に、５マイクロリットルのこのサンプルは、標識抗体試薬：ａｌｅｘａ－ｆｌｕｏｒ　６４７（ＡＦ６４７）に結合された抗ＣＤ２３５ａ、フィコエリトリン（ｐｈｙｃｏｅｒｙｔｈｒｉｎ）（ＰＥ）に結合された抗ＣＤ４１及び抗ＣＤ６１の混合物を含む別の容器に移動された。この混合物は５分間インキュベートされた、後続して、１０マイクロリットルのこの混合物は、９０マイクロリットルの＜０１重重量％の両性イオン性界面活性剤を含む緩衝液と混合された。この界面活性剤分子は、赤血球膜の曲げ特性を修正して、全ての細胞が安定な球形を取ることができるようになる。この変形は、使用された緩衝液が、細胞質と等張であるために、等容積であり、及び細胞膜を通過する流体の交換は生じないことができる。これを別の２分間インキュベートした後で、３０マイクロリットルのこの溶液は、固定剤であるグルタルアルデヒド、及び直径１０ｕｍの非蛍光性ビーズ含む溶液と混合された。この混合物は、０．１％グルタルアルデヒド及びマイクロリットル当たり１０００ビーズの最終濃度を有した。グルタルアルデヒドは、迅速に細胞を固定し、従って細胞溶解及び他の活性な生物学的プロセスを防止する。

【０１４３】

前記ピペットは、次いでカートリッジ中のチップと係合され、７マイクロリットルの上述の混合物を吸引し、及びこの７マイクロリットルを、運搬体ツール上に配置されたキュベット内のチャネルに充填した。この混合物がキュベット中に充填された後、前記ピペットは、１０マイクロリットルの鉱油をカートリッジ中の容器から吸引し、及び鉱油の滴を、キュベットの充填されたチャネルの両方の開放端に配置した。鉱油は、充填されたキュベットチャネルからの液体の蒸発を防止するために開放チャネルの端に加えられた。次に、前記機器レベルのサンプル取扱い装置は、前記キュベット運搬体／キュベットの組み合わせと係合し、及びこのキュベット運搬体／キュベットの組み合わせを前記カートリッジを含むモジュールから、前記機器の血球計算モジュールへ輸送した。血球計算モジュールでは、前記機器レベルのサンプル取扱い装置は、キュベット運搬体／キュベットの組み合わせを、血球計算モジュールの顕微鏡のステージの上に配置した。２分間の待ち時間に加えて、これらの操作に必要な時間が、画像化に先立ち、前記膨潤した細胞が、底部に沈降することを許容した。

【０１４４】

前記キュベット運搬体／キュベットが顕微鏡のステージ上に配置された後で、このステージは所定の場所まで移動されるので、血球計算器の光学的システムが、前記サンプルを含むチャネルの一端を視認できる。この場所において、前記光学的システムは、リングライトからの暗視野照明により取得された前記サンプルの画像をリレーした。キュベット平面に垂直な軸上の前記光学的システムの作動と連結した、これらの画像は、最良の焦点の平面を見出すために用いられた。一旦焦点が合うと、前記光学的システムは、用いられている蛍光色素分子に整合した異なる波長における前記サンプルの蛍光画像を取得するために用いられた。例えば、抗ＣＤ２３５及びａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　６４７の複合体により標識された赤血球細胞を可視化するために、赤（６３０ｎｍ波長）の光源が、前記サンプルを励起するために用いられ、及び６５０ｎｍ～７００ｎｍの波長が、前記サンプルを画像化するために用いられた。多色鏡及び帯域通過フィルターの組み合わせが、前記光学的信号から望まれない波長をカットするために用いられた。前記細胞は、キュベットの底に沈降していたために単一焦点面における画像は、その領域内の全ての細胞を可視化するために十分であった。

【０１４５】

画像からのデータは、前記サンプル処理機器に付随する制御装置により処理された。こ

こで用いられた画像処理アルゴリズムは、適応閾値及びエッジ検出の組み合わせを用いて画像を検出するために、細胞の蛍光画像を利用した。局所的強度及び強度勾配に基づき、目的の領域（ＲｏＩ）が、それぞれの細胞の周囲に形成された。暗視野画像を用いて、前記サンプル中のビーズも識別され、及びＲｏＩｓが、ビーズの周囲に形成された。各視野中の全てのＲｏＩが、数え上げられ、及びその視野のそれぞれの画像中のそれらの強度が計算された。画像処理アルゴリズムによる情報出力は、それぞれのＲｏＩについての、形状又は形態学的測定及び蛍光及び暗視野強度から構成された。この情報は、それぞれの対象を赤血球細胞（ＣＤ２３５ａに対して陽性だが、ＣＤ４１／ＣＤ６１に対して陰性）、血小板（ＣＤ４１／ＣＤ６１に対して陽性、及びＣＤ２３５ａに対して陰性）又はビーズのいずれとして分類するために統計的な方法を用いて分析された。周囲の長さ、直径及び真円度等の形状記述子が、それぞれの赤血球細胞及び血小板の容積を計算するために用いられた。ビーズは、既知の濃度で加えられているために、全てのチャネルに亘るビーズ対細胞の平均比率が、細胞／マイクロリットルの単位での細胞濃度の計算に用いられた。前記サンプルの処理のために遂行されたステップに基づき、オリジナルの全血サンプル中の細胞の濃度に到達するためにこの濃度は希釈に対して補正された。サンプルから以下の量が算出された：１）前記キュベット中の赤血球細胞の数；２）前記キュベット中の赤血球細胞の平均容積；３）前記キュベット中の赤血球細胞の赤血球細胞分布幅（ＲＤＷ）；４）前記キュベット中の血小板数；及び５）前記キュベット中の血小板の平均容積。これらの計算に基づき、前記オリジナルの血液サンプルについて、以下が算出された。

【表１】

測定値	結果	例示的範囲
赤血球細胞濃度（１０^{6}細胞／マイクロリットル)	４８	４～６
赤血球細胞の平均容積、フェムトリットル	８８	８０～１００
赤血球細胞分布幅（RDW）、(%)	１２	１１～１４６
血小板の濃度（１０^{3}細胞／マイクロリットル)	２５４	１５０～４００
血小板の平均容積、フェムトリットル	１０４	７５～１１５

【０１４６】

ＲＢＣ及び血小板情報の分析に用いられた、５マイクロリットルの等分を取り除いた後、残りの７５マイクロリットルのサンプルは、全血サンプルの白血球細胞集団の分析に用いられた。この残りの７５マイクロリットルの全血は、同じ容器内の前記サンプルを前記ピペットにより、繰り返し吸入し、及び分注することにより混合された。混合された残りの全血の７５マイクロリットルの内の約４０マイクロリットルがピペットチップ中に吸引され、及び前記ピペットにより前記カートリッジ中の遠心分離管に移動された。前記血液サンプルを含む遠心分離管は、ｃｏｎ前記ピペットにより係合され、並びにモジュール内の遠心分離機中の揺動バケット中に移動され、及び預け入れられた。この遠心分離機は、１２００ｘｇを３分間提供するために回転され、前記血液を、上澄みとしてのＥＤＴＡを含む血漿及びペレット中の充填された細胞に分離した。

【０１４７】

遠心分離の後で、前記遠心分離管は、遠心分離機から取り除かれ、及び前記カートリッジに戻された。前記血漿の上澄みは、前記ピペットにより除去され、及び前記カートリッジ中の別の反応容器に移動された。前記カートリッジ中の試薬容器から、１６マイクロリットルの再懸濁緩衝液が、前記ピペットにより吸引され、及び前記遠心分離管中の細胞ペレットに加えられた。前記ピペットは、次いで、前記再懸濁緩衝液中の細胞ペレットを、前記遠心分離管中の混合物を繰り返し吸引し、及び分注することにより再懸濁した。次に

、前記ピペットは、２１マイクロリットルの再懸濁された全血を吸引し、及びそれを、２マイクロリットルの混合された抗ＣＤ１４－パシフィック・ブルー（ｐａｃｉｆｉｃ　ｂｌｕｅ）及びＤＲＡＱ５$^{(R)}$を含む別の容器に加え、及び２分間インキュベートした。この混合物の２０マイクロリットルが、次いで８０マイクロリットルの溶解緩衝液に加えられた。この溶解緩衝液は、サポニン等の温和な界面活性剤とパラホルムアルデヒドなどの固定剤の溶液である。この洗剤は、多数の穴が細胞の膜に形成されることを引き起こす。赤血球細胞は、それらの独特の膜特性に起因して、特にこの穴の形成を受けやすく、及び完全に溶解し、それらの内容物は周囲の液体に漏出する。固定剤の存在は、白血球細胞の意図されない溶解を防止する。血小板も、溶解されずに残る。このステップの目的は、赤血球細胞は、約１０００：１で白血球細胞より多いために、赤血球細胞を混合物から除くことである。血小板は画像化に干渉せず、及び従ってこのプロセスには無関係である。前記溶解緩衝液は、１０μＭの非蛍光性ビーズも既知の濃度において含んでいた。

【０１４８】

５分間のインキュベーションの後、前記容器は、１２００ｘｇで３分間、再び回転された。上澄みがピペットチップで吸引され、赤血球細胞のゴースト及び他の破片を取り除き、及び前記カートリッジ中の廃棄物領域中に預け入れられた。充填された白血球細胞を持つ、約１５マイクロリットルの液体が前記細胞ペレット中に存在した。

【０１４９】

前記細胞ペレット中に存在する白血球細胞の粗い概算を決定するために、前記ピペットは、第一に、前記容器中の白血球細胞を再懸濁し、及び次いでその液体を吸引し、ブレードの中の分光計に移動した。この白血球細胞懸濁物は、ａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　６４７染料及びＤＲＡＱ５$^{(R)}$の励起波長である、６３２ｎｍの波長の光により照射された。前記細胞懸濁物により照射された光は６５０ｎｍのロングパスフィルターでカットされ、及び前記分光計内で測定された。この測定は、前記細胞懸濁物中の白血球細胞の粗い濃度を推算するために、予め作成された校正曲線と相関付けられた。典型的には、細胞濃度は、約１０００細胞／マイクロリットル～約１００，０００細胞／マイクロリットルの範囲に亘った。この推算は、前記キュベット中の細胞濃度が、予め定義された標的の濃度の周囲の２倍の範囲内に拘束されることを確実にするために、適切な希釈因子を計算するために用いられた。このステップの目的は、前記キュベット上に、細胞が高すぎるか、又は低すぎる濃度で存在しないことを確実にすることである。もし前記細胞密度が高すぎると、画像処理アルゴリズムの正確性が障害を受け、及びもし前記細胞密度が低すぎると、ａ不十分な数の細胞が、サンプル化される。

【０１５０】

上記のステップで計算された希釈因子に基づき、ＣＤ４５（汎白血球マーカー）、ＣＤ１６（好中球マーカー）及びＣＤ１２３（好塩基球マーカー）に対する標識された抗体を含む希釈剤が、前記細胞懸濁物に加えられ及び混合された。

【０１５１】

キュベット運搬体と複合した前記キュベットが、前記キュベット運搬体ブロックに配置されると、１０マイクロリットルの血球計算緩衝液中に再懸濁された白血球細胞の混合物は、前記キュベット中の２つのチャネル中に、それぞれ充填される。前記混合物が前記キュベットのチャネル中に充填された後に、前記ピペットは、前記カートリッジ中の容器から１０μｌの鉱油を吸引し、及び鉱油の滴を、白血球細胞が充填された前記キュベット中の両方のチャネルの開放端に配置した。

【０１５２】

次に、前記機器レベルのサンプル取扱い装置は、前記キュベット運搬体／キュベットの組み合わせに係合し、及び前記キュベット運搬体／キュベットの組み合わせを、前記カートリッジを含むモジュールから、前記機器の血球計算モジュールに輸送した。血球計算モジュールにおいて、前記機器レベルのサンプル取扱い装置は、前記キュベット運搬体／キュベットを、前記血球計算モジュールの顕微鏡のステージ上に配置した。前記キュベット運搬体／キュベットが顕微鏡のステージに配置された後で、白血球細胞を含む前記キュベ

ットの２つのチャネルは、ＲＢＣ／血小板混合物について上述されたように、画像化された。

【０１５３】

前記白血球細胞の暗視野画像は、視野中の細胞の数の計数のために用いられた（図１Ａに示されるように）。細胞表面マーカーが、画像中の個々の白血球細胞の前記細胞タイプを決定するために用いられ；例えば、ＣＤ１４は単球をマークし；ＣＤ１２３は好塩基球をマークし；ＣＤ１６は、好中球をマークし；及びＣＤ４５－ＡＦ６４７は、全ての白血球をマークするために用いられた（図１Ｂ～１Ｅ）。核の染色剤であるＤＲＡＱ５(R)は、細胞核をマークするために、及び核のある細胞（白血球細胞等）を核を持たない成熟した赤血球細胞から区別するために用いられた。

【０１５４】

ここで用いられた画像処理アルゴリズムは、適応閾値及びエッジ検出の組み合わせを用いて画像を検出するために、細胞の蛍光画像を利用した。局所的強度及び強度勾配に基づき、目的の領域（ＲｏＩ）の境界が、それぞれの細胞の周囲に形成された。暗視野画像を用いて、前記サンプル中のビーズも識別され、及びＲｏＩがビーズの周囲に形成された。各視野中の全てのＲｏＩが、数え上げられ、及びその視野のそれぞれの画像中のそれらの強度が計算された。画像処理アルゴリズムによる情報出力は、それぞれのＲｏＩについての、形状又は形態学的測定及び蛍光及び暗視野強度から構成された。この情報は、それぞれの対象を、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球、好中球又はビーズに分類するために、統計的な方法を用いて分析された。異なるタイプの細胞の数え上げに基づき、対応するビーズの計数及びサンプル処理の間に実行された希釈比率、オリジナルの全血のマイクロリットル当たりの細胞の絶対濃度が計算された。これは、全ての白血球細胞及びそれぞれのサブタイプについて計算され、及び両方の絶対濃度（細胞／マイクロリットル）及び割合（％）として報告された。

【０１５５】

そのような測定の結果の画像及びプロットの例が、図１、２、及び３中に提示される。

【０１５６】

図１は、全血のサンプルからの血液細胞の代表的な画像を示し；これらの画像は、異なる画像化技法及び染料を用いて撮影された。図１Ａに示される画像は、暗視野照明を用いて全血からの細胞を撮影したものである。図１Ｂに示される画像は、ＰＡＣ　Ｂｌｕｅ染料により標識された抗ＣＤ１４抗体からの蛍光を示す全血からの細胞を撮影したものであり；前記蛍光性細胞は単球である。図１Ｃに示される画像は、ＰＥＣｙ５染料で標識された抗ＣＤ１２３抗体からの蛍光を示す全血の細胞を撮影したものであり；前記蛍光性細胞は好塩基球である。図１Ｄに示される画像は、ＰＥ染料で標識された抗ＣＤ１６抗体からの蛍光を示す全血の細胞を撮影したものであり；前記蛍光性細胞は好中球である。図１Ｅに示される画像は、ＡＦ６４７染料で標識された、抗ＣＤ４５抗体からの蛍光を示す全血の細胞を撮影したものであり；これらの条件下では全ての白血球が蛍光を発する。図１Ｆに示される画像は、細胞核を染色するためにＤＲＡＱ５(R)により染色された全血の細胞を撮影したものである。従って、白血球及び血小板が染色され及びこれらの条件下で蛍光を発するが、赤血球細胞（核を欠く）ａｒは染色されず及び蛍光を発しない。

【０１５７】

図２は、本明細書において開示される方法に従って取得された画像からの全血中の細胞タイプの代表的な合成画像である。単球の画像（標識され、及び赤っぽい中心が青紫のリングに囲まれて、図の上左の象限に見られる）、リンパ球（標識され、及び明るい赤の中心がより薄暗い赤のリングに取り囲まれて図の中心に見える）、好酸球（標識され、及び緑の中心が赤い境界に囲まれて、図の下左の象限に見える）、及び好中球（標識され、及び緑の中心が、黄色及び緑の境界に囲まれて、図の下右の象限に見える）が、この図の中に示される。

【０１５８】

そのような血液サンプル中に見出される、様々な細胞タイプを識別し、及び定量するこ

とは興味深い。そのような分類プロセスにアプローチするには複数の方法があることができ、いくつかの実施形態では、多次元分類についての統計的な問題としてみなされ得る。この分野でこれらのタイプの分類の問題を解決するために広範囲の方法が利用可能であることを理解されたい。そのような分析の特定の実施形態が、以下に提供される。

【０１５９】

図３は、この例に記載される前記血球計算検定により識別され、及び定量された様々な細胞タイプのプロットを示す。図３Ａは、単球を識別するための、マーカーＦＬ－１７の強度対マーカーＦＬ－９の強度によるスポット（細胞）のプロットを示す。図３Ｂは、好塩基球を識別するための、前記マーカーＦＬ－１９の強度対前記マーカーＦＬ－１５の強度によるスポット（細胞）のプロットを示す。図３Ｃは、リンパ球を識別するための、マーカーＦＬ－１５の強度対前記マーカーＦＬ－１１の強度による、スポット（細胞）のプロットを示す。図３Ｄは、好中球及び好酸球を識別するための、前記マーカーＦＬ－１５の強度対前記マーカーＦＬ－９ｔの強度による、スポット（細胞）のプロットを示す。

【０１６０】

前記単球の最初の同定（９６％、図３Ａに示される）が、後続する好塩基球の同定（０６８％、図３Ｂに示される）の案内として用いられた。図３Ａ及び３Ｂに示される前記単球及び好塩基球の同定は、好中球及び好酸球の後続する同定の案内として用いられた（図３Ｄに示されるＷＢＣの６８％が好中球であり、及び３２％が好酸球である）。最終的に、図３Ｃに示されるように、リンパ球が同定された（図３ＤにプロットされるＷＢＣの９３％であり、前記オリジナルのサンプルの細胞の１８％に相当する）。

【０１６１】

本発明の方法は、他の方法に良好に相関する。白血球細胞、赤血球細胞、及び血小板の計数は、ＥＤＴＡにより抗凝血化された全血サンプルにより行われた。前記白血球細胞は、前記サンプル中の好中球、単球、及びリンパ球の数を決定するために更に計数された。図９に示される測定では、ＥＤＴＡにより抗凝血化された全血サンプルは２つに分けられ、及び前記サンプルの１部分が、本明細書において開示される方法を用いて、本明細書において開示されるシステムにおいて、試験された。前記サンプルの他の部分は、市販の多重パラメーター自動化された血液学分析器である、Ａｂｂｏｔｔ　ＣＥＬＬ－ＤＹＮ　Ｒｕｂｙ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ａｂｂｏｔｔ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、イリノイ州レイク・フォレスト（Ｌａｋｅ　Ｆｏｒｅｓｔ）、アメリカ合衆国）上で試験された。両方の方法から得られた結果の比較が図４に示される。

【０１６２】

図４Ａ～４Ｃに示されるように、本発明の方法により測定された、白血球細胞（“ＷＢＣ”、図４Ａ）の数、赤血球細胞（“ＲＢＣ”、図４Ｂ）の数及び血小板の数（図４Ｃ）は、本発明の方法により分析されたものと同じサンプルの、対応する等分を用いて、他の方法により測定された、ＷＢＣ、ＲＢＣ、及び血小板の数と、良好に相関した。図４Ｄ－～４Ｆに示されるように、どちらの方法により測定された、好中球、単球、及びリンパ球の数は非常に類似しており、及び互いに良好に相関した。

【０１６３】

上記のものは、本明細書に記載される、好適な実施形態の完全な記載であるが、様々な代替物、修正及び等価物を用いることが可能である。従って、本発明の範囲は、上記の記載を参照して決定されるべきではなく、その代りに、添付の特許請求の範囲、及びその等価物の完全な範囲を参照して決定されるべきである。好まれるか又は否かに関わらず、いかなる特性も、好まれるか又は否かに関わらず、任意の他の特性と組み合わされ得る。所定の請求項が、「～のための手段（ｍｅａｎｓ　ｆｏｒ）」として、明確に言明されていない限り、添付された請求項は、手段プラス機能の限定を含むものとは解釈されない。本明細書の記載、以下の特許請求範囲の全体を通して用いられるように、「ａ（１つ）」「ａｎ（１つ）」「前記（前記の）」は、文脈において明白に示さない限り、複数の意味を含むことを理解されたい。更に、本明細書の記載、以下の特許請求範囲の全体を通して用いられるように、「ｉｎ（～の中に）」の意味は、文脈で明白に示されない限り、「ｉｎ（

～の中に）」、および「ｏｎ（～の上に）」を含む。最後に、更に、本明細書の記載、および以下の特許請求の範囲の全体を通して用いられる、「ａｎｄ（および）」、「ｏｒ（または）」の意味は、文脈で明白に示されない限り、接続詞および離接的接続詞を含み、交換可能に使用され得る。従って、文脈で明白に指示しない限り、文脈の中で「ａｎｄ（および）」、または「ｏｒ（または）」という用語が使用される場合、そのような接続の使用法は「ａｎｄ／ｏｒ（および／または）」を除外しない。

【０１６４】

　この文書は著作権保護の対象になる資料を含む。それらが米国特許商標局の特許ファイル又は記録に現われるので、版権所有者（本明細書における特許出願人）は、特許文献及び開示の複製に反対しないが、そうでなければ、何であるかに関わらず、全て著作権を保有する。以下の注意が適用される：著作権２０１３～２０１４年テラノス社

【図１】

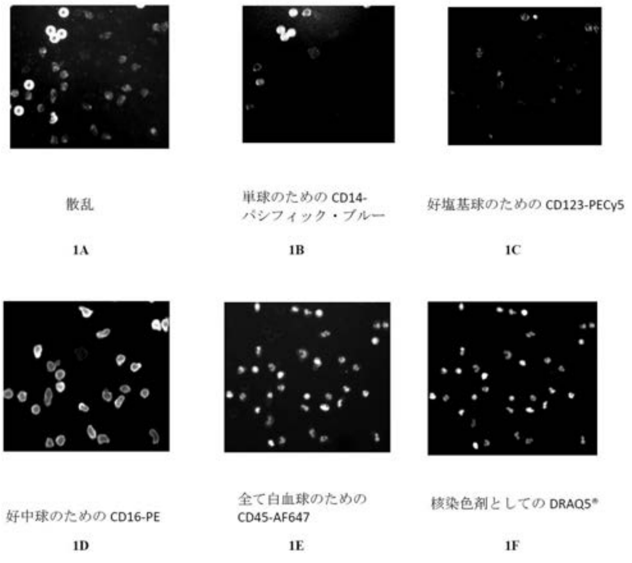

図1

【図２】

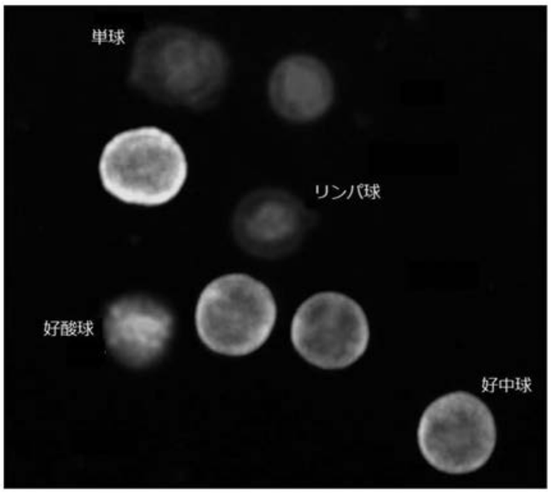

図2

【図３】

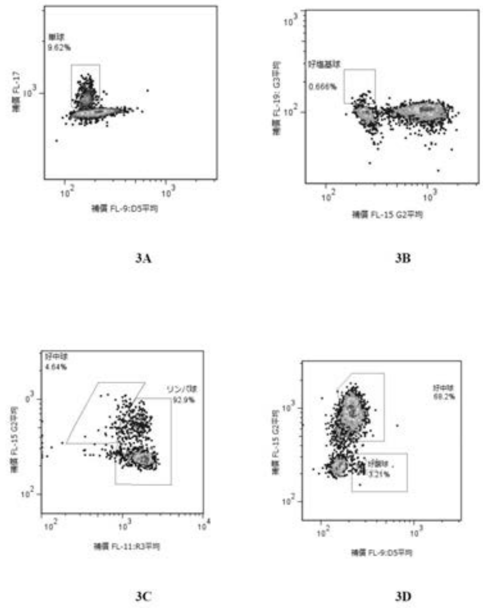
3A
3B
3C
3D

図3

【図４】

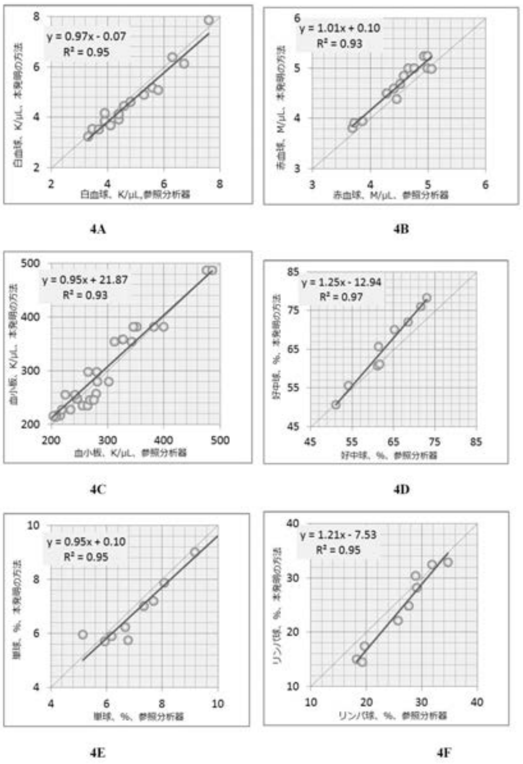
y = 0.97x - 0.07
R² = 0.95
白血球、K/μL、参照分析器
4A
y = 1.01x + 0.10
R² = 0.93
赤血球、M/μL、参照分析器
4B
y = 0.95x + 21.87
R² = 0.93
血小板、K/μL、参照分析器
4C
y = 1.25x - 12.94
R² = 0.97
好中球、%、参照分析器
4D
y = 0.95x + 0.10
R² = 0.95
単球、%、参照分析器
4E
y = 1.21x - 7.53
R² = 0.95
リンパ球、%、参照分析器
4F

図4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 2014/032071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER ***G01N 33/48*** *(2006.01)* ***C12M 3/00*** *(2006.01)* ***G06M 11/02*** *(2006.01)*

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 33/48, 33/483, 33/487, 33/49, 33/50, 33/53, C12M 3/00, G06M 11/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

G01N 33/4875 (CPC), G01N 33/492 (CPC), G01N 33/5002 (CPC)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Patentscope, Espacenet, USPTO, RUPAT, EAPATIS, CIPO, PAJ, KIPRIS, K-PION, SIPO, DWPI, PubMed, SCOPUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0111225 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 17.05.2007, paragraphs [0011], [0015] - [0023], [0026] - [0027], [0030], [0055] - [0056], [0071], fig. 3, claims 1, 5, 6, 8-13, 24, 27	1-3, 21, 22, 26-36
A	ROSNER M. et al. "Merging high-quality biochemical fractionation with a refined flow cytometry approach to monitor nucleocytoplasmic protein expression throughout the unperturbed mammalian cell cycle." Nature protocols, 2013, Vol. 8, No. 3 (Published online 28 February 2013): 602-626; doi:10.1038/nprot.2013.011, especially pp. 603-604	1-3, 21, 22, 26-36
A	WO 2006/083969 A2 (AMNIS CORPORATION) 10.08.2006, abstract, p. 3-6	1-3, 21, 22, 26-36
A	US 2008/0255705 A1 (BECKMAN COULTER, INC.) 16.10.2008, abstract	1-3, 21, 22, 26-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 document 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
14 July 2014 (14.07.2014)	14 August 2014 (14.08.2014)

Name and mailing address of the ISA/RU:	Authorized officer
FIPS, Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1 Facsimile No. +7 (499) 243-33-37	T. Babakova Telephone No. (495)531-65-15

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 2014/032071

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
   because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
   because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-20, 23-25, 37-43
   because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ	***1/04***	***(2006.01)***	Ｇ０１Ｎ	33/49	Ｅ	
Ｃ１２Ｑ	***1/68***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｑ	1/04		
Ｃ１２Ｑ	***1/06***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｑ	1/68	Ａ	
			Ｃ１２Ｑ	1/06		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,DE,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,LT,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ｉＰｈｏｎｅ
２．ＢＬＡＣＫＢＥＲＲＹ

(72)発明者 ヤング，　ダニエル
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４３０４，　パロ　アルト，　ページ　ミル　ロード　１７０１
(72)発明者 ホームズ，　エリザベス　エー．
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４３０４，　パロ　アルト，　ページ　ミル　ロード　１７０１

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB04 CB07 CB11 CB12 CB14 CB15
4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ03 QQ04 QR48 QR55 QR62 QS31
QX01 QX04 QX07 QX10

专利名称(译)	用于样本分析的方法，设备和系统		
公开(公告)号	JP2016521353A	公开(公告)日	2016-07-21
申请号	JP2016505575	申请日	2014-03-27
[标]申请(专利权)人(译)	赛拉诺斯股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	塞拉诺斯公司		
[标]发明人	ヤングダニエル ホームズエリザベスエー		
发明人	ヤング, ダニエル ホームズ, エリザベス エー.		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/50 G01N33/483 G01N33/84 G01N33/49 C12Q1/04 C12Q1/68 C12Q1/06		
CPC分类号	C12Q3/00 G01N33/5094 G01N33/56966 G01N33/56983 G01N2333/16 G01N2333/70557 G01N2333/70596 G01N2469/10		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/50.P G01N33/483.C G01N33/483.F G01N33/84 G01N33/49.E C12Q1/04 C12Q1/68.A C12Q1/06		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB04 2G045/CB07 2G045/CB11 2G045/CB12 2G045/CB14 2G045/CB15 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ04 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS31 4B063/QX01 4B063/QX04 4B063/QX07 4B063/QX10		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	61/805900 2013-03-27 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了用于分析生物样品的方法，设备和系统。通过初始测定分析生物样品中分析物的存在，并且后续测定的性能或性能方法可以与初始测定的结果相关联。例如，以下可能取决于先前测试的结果：是否进行后续测试;后续测试的顺序;在后续测定中执行的序列，或步骤的顺序;执行连续测试的时间;执行后续测试选择用于测定的试剂;用于后续测定的检测方法;并且其他测定细节可取决于先前测定的结果。

測定値	結果	例示的範囲
赤血球細胞濃度（10^6細胞/マイクロリットル）	48	4~6
赤血球細胞の平均容積、フェムトリットル	88	80~100
赤血球細胞分布幅（RDW）、（%）	12	11~146
血小板の濃度（10^3細胞/マイクロリットル）	254	150~400
血小板の平均容積、フェムトリットル	104	75~115