

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/002751

発行日 平成30年5月24日 (2018. 5. 24)

(43) 国際公開日 平成29年1月5日 (2017. 1. 5)

| | | | | |
|---------------------|-------------------|--------|-------|-------------|
| (51) Int.Cl. | | F I | | テーマコード (参考) |
| GO 1 N 33/50 | (2006. 01) | GO 1 N | 33/50 | F |
| GO 1 N 33/53 | (2006. 01) | GO 1 N | 33/53 | E |
| | | | | 2 GO 4 5 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

| | | | |
|--------------|------------------------------|----------|--|
| 出願番号 | 特願2017-526335 (P2017-526335) | (71) 出願人 | 306008724 富士レビオ株式会社 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 |
| (21) 国際出願番号 | PCT/JP2016/068982 | (74) 代理人 | 110001656 特許業務法人谷川国際特許事務所 |
| (22) 国際出願日 | 平成28年6月27日 (2016. 6. 27) | (72) 発明者 | イバネズ 有希奈 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2015-130037 (P2015-130037) | (72) 発明者 | ▲梅▼田 和之 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 |
| (32) 優先日 | 平成27年6月29日 (2015. 6. 29) | (72) 発明者 | 北村 由之 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国 (JP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 甲状腺ホルモン類標準液

(57) 【要約】

要約

ロット間の性能を揃えやすい甲状腺ホルモン類の標準液及びそれを用いた免疫測定における検量線の作成方法が開示されている。甲状腺ホルモン類標準液は、甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む。検量線の作成方法は、互いに異なる既知濃度の甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む、複数の甲状腺ホルモン類標準液を準備することと、各甲状腺ホルモン類標準液を免疫測定に供し、各甲状腺ホルモン類標準液に含まれる甲状腺ホルモン類の濃度と、免疫測定のスIGNALとの関係に基づき検量線を作成することを含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む甲状腺ホルモン類標準液。

【請求項 2】

前記甲状腺ホルモン類が、トリヨードサイロニン、遊離トリヨードサイロニン、サイロキシン又は遊離サイロキシンである請求項 1 記載の標準液。

【請求項 3】

前記シクロデキストリン又はその誘導体が、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン又はこれらのアルキル若しくはヒドロキシアルキル置換体である請求項 1 又は 2 に記載の標準液。

10

【請求項 4】

前記シクロデキストリン又はその誘導体が、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項 3 記載の標準液。

【請求項 5】

前記シクロデキストリン又はその誘導体の濃度が、0.1重量% ~ 10重量%である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の標準液。

【請求項 6】

pH が 6.5 ~ 10 である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の標準液。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の標準液を含む、甲状腺ホルモン類測定試薬。

20

【請求項 8】

甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む液の、甲状腺ホルモン類標準液としての使用。

【請求項 9】

互いに異なる既知濃度の甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む、複数の甲状腺ホルモン類標準液を準備することと、各甲状腺ホルモン類標準液を免疫測定に供し、各甲状腺ホルモン類標準液に含まれる甲状腺ホルモン類の濃度と、免疫測定のシグナルとの関係に基づき検量線を作成することを含む、免疫測定における検量線の作成方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、甲状腺ホルモン類の免疫測定に用いられる標準液に関する。

【背景技術】**【0002】**

トリヨードサイロニン (T_3) やサイロキシン (T_4) のような甲状腺ホルモン類は、血液中では代謝サイクルに従って生産、分解が繰り返されている。血中の T_3 や T_4 濃度は、様々な疾患の指標となるので、臨床検査において T_3 や T_4 の濃度が測定されている。また、血液中では、 T_3 や T_4 は、大部分が結合タンパク質と結合した状態で存在し、少量が遊離状態で存在するが、細胞内に入ってその機能を発揮するのは遊離型であるので、遊離型の T_3 (FT_3) や遊離型の T_4 (FT_4) も測定されている。具体的には、血中 FT_3 濃度は、甲状腺機能亢進症 (上昇) 並びに Low T_3 症候群及び甲状腺機能低下症 (以上、減少) の指標として利用されている。血中 T_3 濃度は、バセドウ病、初期の亜急性甲状腺炎及びブランマー病等 (以上、上昇) 並びに重症消耗性疾患、下垂体腫瘍及びシーハン症候群など (以上、減少) の指標として利用されている。また、血中 FT_4 濃度は、甲状腺機能亢進症及びバセドウ病 (以上、上昇) 並びに甲状腺機能低下症 (減少) の指標として利用されており、血中 T_4 濃度は、バセドウ病、ブランマー病及びホルモン不応症等 (以上、上昇) 並びに慢性甲状腺炎、ヨード欠乏、シーハン症候群など (以上、減少) の指標として利用されている。

40

【0003】

50

これらの甲状腺ホルモン類の血中濃度は、従来から、免疫測定により測定されている。免疫測定においては、検体とは別に、検量線作成用に、既知濃度の各甲状腺ホルモン類を含む標準液の測定が行われる。より正確な免疫測定を可能とするため、標準液には、保存安定性が要求されるが、甲状腺ホルモン類は水溶液中での安定性が低いことが問題となる。現在、甲状腺ホルモン類にとって本来の環境である血液と類似した媒体が標準液の媒体として用いられている。具体的には、活性炭処理により甲状腺ホルモン類、及びこれに類似した成分を除去した健常ヒト血清を媒体としている（特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

10

【特許文献1】特開平6-94709号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従来から甲状腺ホルモン類の標準液の媒体として用いられている、活性炭処理した健常ヒト血清では、原料となるヒト血清のロットにより標準液の性能（安定性、再現性）にバラつきが生じやすく、安定的に同等の品質の標準液を提供するにあたり、原料確保が困難な状況にある。

【0006】

従って、本発明の目的は、ロット間の性能を揃えやすい甲状腺ホルモン類の標準液を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本願発明者らは、鋭意研究の結果、シクロデキストリン又はその誘導体を甲状腺ホルモン類と共存させることにより、ヒト血清を用いることなく、甲状腺ホルモン類を長期に亘って安定に保存することができることを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む甲状腺ホルモン類標準液を提供する。また、本発明は、上記本発明の標準液を含む、甲状腺ホルモン類測定試薬を提供する。

30

【0009】

また、本発明は、甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む液の、甲状腺ホルモン類標準液としての使用を提供する。

【0010】

さらに本発明は、互いに異なる既知濃度の甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む、複数の甲状腺ホルモン類標準液を準備することと、各甲状腺ホルモン類標準液を免疫測定に供し、各甲状腺ホルモン類標準液に含まれる甲状腺ホルモン類の濃度と、免疫測定のシグナルとの関係に基づき検量線を作成することを含む、免疫測定における検量線の作成方法を提供する。

【発明の効果】

40

【0011】

本発明により、ロット間の性能を揃えやすい甲状腺ホルモン類の標準液が提供された。本発明の甲状腺ホルモン類標準液は、ヒト血清を用いていないので、従来法のように原料となる血清ロットごとに性能（安定性、再現性）の差異が生じやすいという問題が起きない。

【発明を実施するための形態】

【0012】

上記の通り、本発明の甲状腺ホルモン類の標準液は、緩衝液中に甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを含むものである。

【0013】

50

甲状腺ホルモン類としては、 T_3 、 T_4 、 FT_3 及び FT_4 を挙げることができ、 FT_3 及び FT_4 が好ましい。標準液中の甲状腺ホルモン類の濃度は、標準液であるので、既知の設定濃度である。 FT_3 の場合は、通常、50pg/mL以下、特に30pg/mL以下の濃度で数段階設定される。 FT_4 の場合には、通常、20ng/dL以下、特に10ng/dL以下の濃度で数段階設定される。 T_3 の場合には、通常、15ng/mL以下、特に8ng/mL以下の濃度で数段階設定される。 T_4 の場合には、通常、50 μ g/dL以下、特に30 μ g/dL以下の濃度で数段階設定される。

【0014】

シクロデキストリンは、特に限定されないが、 α -シクロデキストリン及び β -シクロデキストリンが好ましい。また、シクロデキストリン誘導体としては、アルキル若しくはヒドロキシアルキル置換体が好ましく、これらのアルキル基又はヒドロキシアルキル基中の炭素数は1~6が好ましい。これらの中でも、甲状腺ホルモン類の保存安定性の観点から、ヒドロキシプロピル基で置換された、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HPBC)が特に好ましい。これらのシクロデキストリン又はその誘導体(以下、単に「シクロデキストリン類」とも称する)は市販もされているので、市販品を好ましく用いることができる。シクロデキストリン類は、1種類でもよいし、複数種類を組み合わせて用いることもできる。

10

【0015】

シクロデキストリン類の濃度(複数種類を用いる場合にはその合計濃度)は、0.1重量%~10重量%が好ましく、さらに好ましくは1.0重量%~5.0重量%である。シクロデキストリン類の濃度を0.1重量%以上とすることで、十分な安定性効果を示すことができる。一方、10重量%以下とすることで、測定値に影響を与えることなく、 FT_3 、 FT_4 の免疫測定の実施を可能とすることができる。

20

【0016】

本発明において用いられる緩衝液は、水を溶媒とする水系緩衝液であり、特に限定されないが、pH6.5~10、特にpH7.5~10、さらにpH8.5~9.5の緩衝液とすることが好ましい。このようなpHの範囲で緩衝能を有する緩衝液の例として、炭酸水素ナトリウム、CABS(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-ブタンスルホン酸)、エタノールアミン、AMP(2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール)、CAPSO(N-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-3-アミノプロパンスルホン酸)、メチルアミン及びCAPS(N-シクロヘキシル-3-アミノプロパンスルホン酸)等の緩衝液を挙げることができ、これらの緩衝液を使用することが好ましいが、これらに限定されるものではない。上記の緩衝液のようにpH緩衝能が6.5~10の範囲内でない緩衝液であっても、pH調節剤を用いてpH6.5~10の範囲内に調節することで使用することができる。例えば、MES(2-モルフォリノエタンスルホン酸一水塩)及びリン酸緩衝液のような免疫測定において常用されている他の種々の緩衝液も用いることができる。

30

【0017】

本発明の標準液は、必要に応じ、pH調節剤を含んでもよい。pH調節剤としては、水酸化ナトリウムのような無機塩基を挙げることができ、pHが6.5~10.0の範囲内になる適量を用いることができる。

40

【0018】

本発明の標準液は、さらに、塩化ナトリウムを含んでもよい。塩化ナトリウムの濃度は、血液中の塩化ナトリウム濃度と同程度、すなわち、0.85重量%~0.9重量%程度でよい。

【0019】

本発明の標準液は、さらに、ブロッキング剤を含んでもよい。ブロッキング剤は、非特異吸着を防止するために免疫測定において常用されているものであり、ウシ血清アルブミン(BSA)、スキムミルク、ゼラチン等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。ブロッキング剤を含む場合、その濃度は特に限定されず、適宜設定されるが、通常1.0重量%~3.0重量%程度、特に1.5重量%~2.5重量%程度である

50

。

【0020】

本発明の標準液は、腐敗防止のため、アジ化ナトリウムのような汎用される殺菌剤を適量含んでいてもよい。

【0021】

本発明の甲状腺ホルモン類標準液は、免疫測定において、従来の甲状腺ホルモン類標準液と全く同様に用いることができる。甲状腺ホルモン類の免疫測定自体は周知であり、そのための免疫測定キットも市販されている。本発明の標準液は、それらの市販の免疫測定キットの標準液としても利用可能である。

【0022】

甲状腺ホルモン類の免疫測定自体は周知であり、そのための免疫測定キットも市販されているので、ここで詳しく記載する必要はないが、好ましい免疫測定方法について簡単に述べると、例えば、FT₃の定量では、担体である粒子にT₂（ジヨードサイロニン）を結合したT₂結合粒子と、FT₃を含む検体と、標識抗T₃モノクローナル抗体とを反応させ、粒子を回収して、粒子に結合した標識抗T₃モノクローナル抗体を測定することにより、検体中のFT₃を定量することができる（下記実施例1参照）。担体粒子としては、B/F分離を容易にするために磁性粒子が好ましいが、磁性粒子に限定されるものではない。また、標識としては、アルカリフォスファターゼ等の免疫測定において標識酵素として常用されている酵素を用いることができる。標識酵素を定量するために用いる、標識酵素の基質としても、免疫測定において常用されている、化学発光基質や発色基質等を用いることができる。FT₄の定量のためには、T₃を結合した粒子と、FT₄を含む検体と、標識抗T₄モノクローナル抗体とを反応させ、粒子に結合した標識抗T₄モノクローナル抗体を測定することにより、検体中のFT₄を定量することができる（下記実施例2参照）。なお、これらの方法は、粒子に結合された甲状腺ホルモンと、検体中の甲状腺ホルモンとの競合に基づく競合法であるが、免疫測定方法は、競合法に限定されるものではなく、サンドイッチ法や凝集法等の他の免疫測定方法も用いることができる。

【0023】

本発明の甲状腺ホルモン類標準液を用いて検量線を作成する場合には、まず、互いに異なる既知濃度の甲状腺ホルモン類と、シクロデキストリン又はその誘導体とを緩衝液中に含む、複数の甲状腺ホルモン類標準液を準備する。準備する甲状腺ホルモン類標準液の数は、通常、2種類以上、好ましくは4種類以上である。上限は特にないが、通常、10種類以下である。

【0024】

次に、各標準液を、上記のような免疫測定に供して、シグナルを測定する。例えば、上記した競合法では、標識酵素と、該酵素の基質とを反応させ、生じたシグナル（例えば、化学発光基質の場合には化学発光強度）を測定する。

【0025】

次に、各標準液中の甲状腺ホルモン類の濃度を横軸に、測定されたシグナルを縦軸にプロットして検量線を作成することができる。

【0026】

以下、本発明を実施例に基づき具体的に説明する。もっとも、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0027】

実施例1 FT₃の測定

実施例1-1 各種シクロデキストリン類含有標準液の安定性試験

以下の組成を有するFT₃標準液を調製した。

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH 9mL/L

シクロデキストリン類各種 0.1または1.0重量%

(ただし、甲状腺ホルモン無添加(1濃度目)の場合は含有せず)

BSA 20.0g/L

1N NaOH 適量(pHが6.8になるまでの微調整用)

FT₃ 0pg/mL(無添加、1濃度目)、1.95 pg/mL±20%、2濃度目)又は30pg/mL(6濃度目)(免疫測定に用いた市販のFT₃免疫測定キットであるルミパルスFT3-III(商品名、富士レビオ社製)に含まれるFT₃標準液の1濃度目~6濃度目のうちの1濃度目、2濃度目及び6濃度目の濃度に調製)

【0028】

調製した各FT₃標準液を、-80℃または37℃で1週間または2週間保存し、保存後の標準液中のFT₃を免疫測定した。測定は、市販のFT₃測定キットであるルミパルスFT3-III(商品名、富士レビオ社製)を用い、測定機器として市販のルミパルスG1200(商品名、富士レビオ社製)を用いて行った。なお、ルミパルスFT3-III(商品名、富士レビオ社製)を用いた免疫測定は、この商品の添付文書に記載されたとおりに行った。

【0029】

具体的には、次のように行った。まず、キットに含まれるT₂結合フェライト粒子懸濁液250μLと、調製した上記各FT₃標準液30μLと、キットに含まれるアルカリホスファターゼ(ALP)標識抗T₃モノクローナル抗体(ヒツジ)溶液50μLとを37℃で20分間反応させた。次に、フェライト粒子を磁石で集め、反応液を除去した後、粒子の洗浄を行った。次いで、基質液(AMPPD、(3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(3''-ホスホリルオキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン・2ナトリウム塩))200μLを粒子に加え、37℃で5分間反応させた。次に波長477nmに発光極大を持つ光の発光量を測定した。なお、当該測定は、単一モノクローナル抗体に対するFT₂とFT₃の競合反応を原理としており、発光量は抗体に反応するFT₂量と正の相関を示し、反応系中に存在するFT₃量と負の相関を示す。したがって、発光量が多いほどFT₃濃度が低いことを示す。

【0030】

1週間後の結果を下記表1-1に、2週間後の結果を表1-2に示す。なお、本明細書において、特に説明のない限り、表中の数値は、-80℃で同期間保存した各濃度の標準液について得られた発光量を100とした相対値で示すものとする。

【0031】

【表1-1】

<1週間後>

| CD添加量 | α-CD | | β-CD | | γ-CD | |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 99 | 99 | 98 | 99 | 99 | 100 |
| 2濃度目 | 102 | 104 | 102 | 104 | 104 | 102 |
| 6濃度目 | 112 | 109 | 109 | 109 | 102 | 104 |

| CD添加量 | α-β-CD | | 2-ヒドロキシエチル-β-CD | | HPBC | |
|-------|--------|------|-----------------|------|------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | N.D. | 100 | 102 | 101 | 101 | 98 |
| 2濃度目 | 103 | 100 | 103 | 102 | 104 | 100 |
| 6濃度目 | 104 | 106 | 107 | 107 | 108 | 104 |

CD:シクロデキストリン

【0032】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】
 < 2 週間後 >

| CD添加量 | α -CD | | β -CD | | γ -CD | |
|-------|--------------|------|-------------|------|--------------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 98 | 99 | 99 | 99 | 99 | 100 |
| 2濃度目 | 111 | 110 | 111 | 109 | 110 | 107 |
| 6濃度目 | 113 | 115 | 112 | 112 | 118 | 108 |

| CD添加量 | メチル- β -CD | | 2-ヒドロキシメチル- β -CD | | HPBC | |
|-------|------------------|------|-------------------------|------|------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | N.D. | 100 | 100 | 99 | 100 | 98 |
| 2濃度目 | 110 | 105 | 110 | 106 | 111 | 103 |
| 6濃度目 | 113 | 111 | 109 | 91 | 113 | 108 |

10

CD : シクロデキストリン

【 0 0 3 3 】

- 8 0 保存の標準液を用いた場合との発光量の相違は、 $\pm 20\%$ 以内であることを要し、 $\pm 10\%$ 以内であることが好ましく、 $\pm 5\%$ 以内であることがより好ましい。表 1 の結果より、FT₃標準液は、いずれのシクロデキストリン類を添加しても良好な安定性を示すことが判明した。また、特にHPBCで良好な安定性を示すことが判明した。

20

【 0 0 3 4 】

実施例 1 - 2 至適 pH の検討

シクロデキストリン類をヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、濃度を 1.0 重量%、pH を 6.8、8.0 又は 9.0 とした以外は、実施例 1 - 1 と同様の方法で FT₃ 標準液を調製した。

【 0 0 3 5 】

調製した各 FT₃ 標準液を、- 8 0 または 3 7 で 1 週間保存し、保存後の標準液中の FT₃ を免疫測定した。結果を下記表 2 に示す。

30

【 0 0 3 6 】

【表 2】

| CD添加量 | pH6.8 | | pH8.0 | | pH9.0 | |
|-------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 101 | 98 | 99 | 98 | 98 | 99 |
| 2濃度目 | 104 | 100 | 103 | 100 | 104 | 99 |
| 6濃度目 | 108 | 104 | 105 | 102 | 106 | 101 |

【 0 0 3 7 】

表 2 の結果より、FT₃ 標準液において、pH 8.0 ~ pH 9.0 が至適 pH であることが判明した。

40

【 0 0 3 8 】

実施例 1 - 3 至適濃度の検討

シクロデキストリン類をHPBCまたは β -シクロデキストリン、濃度を 0.02 重量%、0.1 重量%、0.5 重量%、1.0 重量%、5.0 重量%、または 10.0 重量%、pH を 8.0 とした以外は、実施例 1 - 1 と同様の方法で FT₃ 標準液を調製した。

【 0 0 3 9 】

調製した各 FT₃ 標準液を、- 8 0 または 3 7 で 1 週間保存し、保存後の標準液中の FT₃ を免疫測定した。結果を下記表 3 に示す。

50

【 0 0 4 0 】

【 表 3 】

| | HPBC | | | | | |
|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| CD添加量 | 0.02% | 0.1% | 0.5% | 1.0% | 5.0% | 10.0% |
| 1濃度目 | 98 | 99 | 100 | 98 | 99 | 99 |
| 2濃度目 | 102 | 103 | 101 | 100 | *99 | *101 |
| 6濃度目 | 103 | 105 | 104 | 102 | 99 | 101 |

| | β -CD | | | | | |
|-------|-------------|------|------|------|-------|-------|
| CD添加量 | 0.02% | 0.1% | 0.5% | 1.0% | 5.0% | 10.0% |
| 1濃度目 | 100 | 99 | 100 | 98 | N. D. | N. D. |
| 2濃度目 | 104 | 103 | 102 | 105 | N. D. | N. D. |
| 6濃度目 | 105 | 102 | 103 | 107 | N. D. | N. D. |

10

C D : シクロデキストリン

N . D . : 溶解不能により実施せず

* : F T ₃ 濃度 4.52 pg/mL ± 20%

20

【 0 0 4 1 】

表 3 に示すように、H P B C を用いた場合においては 5 . 0 重量 % 付近が至適濃度であり、 β -シクロデキストリンを用いた場合においては、0 . 1 重量 % 付近が至適濃度であることが判明した。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 - 4 長期保存安定性試験

以下の組成を有する F T ₃ 標準液 (A 標準液) を調製した。A 標準液は、従来の活性炭処理健常ヒト血清をベースとして用いた標準液である。

< A 標準液 >

活性炭処理健常ヒト血清に 0.1% (w/v) のアジ化ナトリウムを加え、F T ₃ 濃度が下記の濃度となるように T ₃ を添加した。

F T ₃ 0pg/mL (無添加、1 濃度目)、1.95 pg/mL ± 20%、2 濃度目) 又は 30pg/mL (6 濃度目)

30

【 0 0 4 3 】

一方、以下の組成を有する F T ₃ 標準液 (B 1 標準液) を調製した。B 1 標準液は、本発明に係る標準液である。

< B 1 標準液 >

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH 9mL/L (pH 8.0 まで滴定)

HPBC 1.00 重量 % (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1 濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

F T ₃ 0pg/mL (無添加、1 濃度目)、1.95 pg/mL ± 20%、2 濃度目) 又は 30pg/mL (6 濃度目)

40

【 0 0 4 4 】

調製した各 F T ₃ 標準液を、- 80 °C、10 °C 又は 25 °C で 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月又は 5 ヶ月保存し、保存後の標準液中の F T ₃ を免疫測定した。

結果を下記表 4 に示す。

【 0 0 4 5 】

50

【表 4】

| | 1ヶ月後 | | 2ヶ月後 | | 3ヶ月後 | | 4ヶ月後 | | 5ヶ月後 | |
|-------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| | A | B 1 | A | B 1 | A | B 1 | A | B 1 | A | B 1 |
| 10℃保存 | | | | | | | | | | |
| 1濃度目 | 100 | 99 | 100 | 99 | 101 | 101 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 2濃度目 | 101 | 101 | 101 | 101 | 100 | 102 | 100 | 102 | 100 | 102 |
| 6濃度目 | 97 | 102 | 99 | 102 | 102 | 102 | 99 | 102 | 97 | 102 |
| 25℃保存 | | | | | | | | | | |
| 1濃度目 | 101 | 99 | 100 | 99 | 100 | 101 | 100 | 99 | 101 | 98 |
| 2濃度目 | 100 | 101 | 102 | 101 | 99 | 102 | 101 | 104 | 99 | 105 |
| 6濃度目 | 96 | 102 | 102 | 104 | 99 | 104 | 103 | 107 | 100 | 111 |

10

【0046】

表 4 に示されるように、本発明の FT_3 標準液は、従来の血清ベースの標準液と比しても、実用に耐える優れた長期保存安定性を示した。

【0047】

実施例 1 - 5 緩衝液の検討

以下の組成を有する FT_3 標準液 (A 標準液) を調製した。A 標準液は、従来の活性炭処理健常ヒト血清をベースとして用いた標準液である。

20

< A 標準液 >

活性炭処理健常ヒト血清に 0.1% (w/v) のアジ化ナトリウムを加え、 FT_3 濃度が下記の濃度となるように T_3 を添加した。

FT_3 0pg/mL (無添加、1 濃度目)、1.95 pg/mL \pm 20%、2 濃度目) 又は 30pg/mL (6 濃度目)

【0048】

一方、以下の組成を有する FT_3 標準液 (B 1 ~ B 3 標準液) を調製した。B 1 ~ B 3 標準液は、本発明に係る標準液である。

< B 1 標準液 (MES : pKa = 6.15) >

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH 8.0まで滴定)

HPBC 1.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1 濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

FT_3 0pg/mL (無添加、1 濃度目)、1.95 pg/mL \pm 20%、2 濃度目) 又は 30pg/mL (6 濃度目)

30

【0049】

< B 2 標準液 (NaHCO₃ : pKa = 10.3) >

NaHCO₃ 8.40g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH 9.0まで滴定)

HPBC 2.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1 濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

FT_3 0pg/mL (無添加、1 濃度目)、1.95 pg/mL \pm 20%、2 濃度目) 又は 30pg/mL (6 濃度目)

40

【0050】

< B 3 標準液 (CAPS : pKa = 10.4) >

CAPS 22.1g/L

50

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH 9.0まで滴定)

HPBC 2.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

FT₃ 0pg/mL (無添加、1濃度目)、1.95 pg/mL ± 20%、2濃度目) 又は30pg/mL (6濃度目)

【0051】

調製した各FT₃標準液を、-80、10又は25で6ヶ月保存し、保存後の標準液中のFT₃を免疫測定した。

結果を下記表5に示す。

【0052】

【表5】

| | A | B1 | B2 | B3 |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 10℃保存 | | | | |
| 1濃度目 | 99 | 99 | 99 | 100 |
| 2濃度目 | 100 | 100 | 100 | 99 |
| 6濃度目 | 99 | 104 | 101 | 100 |
| 25℃保存 | | | | |
| 1濃度目 | 99 | 98 | 98 | 100 |
| 2濃度目 | 100 | 103 | 98 | 100 |
| 6濃度目 | 100 | 109 | 105 | 108 |

【0053】

表5に示す通り、pKa値の高いNaHCO₃バッファー、CAPSバッファーを用いてpH9.0付近で標準液を調製した場合に、pKa値の低いMESを用いてpH8.0付近で標準液を調製した場合と比して、高い安定性を示すことが示唆された。

【0054】

実施例2 FT₄の測定

実施例2-1 各種シクロデキストリン類含有標準液の安定性試験

以下の組成を有するFT₄標準液を調製した。

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH 9mL/L

シクロデキストリン類各種 0.1または1.0重量%

(ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1濃度目) の場合は含有せず)

BSA 20.0g/L

1N NaOH 適量 (pHが6.8になるまでの微調整用)

FT₄ 0ng/dL (無添加、1濃度目)、0.24ng/dL ± 20%、2濃度目) 又は10ng/dL (6濃度目) (免疫測定に用いた市販のFT₄免疫測定キットであるルミパルスFT4-N (商品名、富士レビオ社製) に含まれるFT₄標準液の1濃度目~6濃度目のうちの1濃度目、2濃度目及び6濃度目の濃度に調製)

【0055】

調製した各FT₄標準液を、-80又は37で1週間又は2週間保存し、保存後の標準液中のFT₄を免疫測定した。測定は、市販のFT₄測定キットであるルミパルスFT4-N (商品名、富士レビオ社製) を用い、測定機器として市販のルミパルスG1200 (商品名、富士レビオ社製) を用いて行った。なお、ルミパルスFT4-N (商品名、富士レビオ社製) を用いた免疫測定は、この商品の添付文書に記載されたとおりに行った。

【 0 0 5 6 】

具体的には、次のように行った。まず、キットに含まれる T_3 結合フェライト粒子 $250\mu\text{L}$ と、調製した上記各 FT_4 標準液 $10\mu\text{L}$ と、キットに含まれるアルカリホスファターゼ(ALP)標識抗 T_4 モノクローナル抗体(マウス) $50\mu\text{L}$ とを 37°C で 20 分間反応させた。次に、フェライト粒子を磁石で集め、反応液を除去した後、粒子の洗浄を行った。次いで、基質液(AMPPD、(3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(3''-ホスホリルオキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン・2ナトリウム塩)) $200\mu\text{L}$ を粒子に加え、 37°C で 5 分間反応させた。次に波長 477nm に発光極大を持つ光の発光量を測定した。なお、当該測定は、単一モノクローナル抗体に対する FT_3 と FT_4 の競合反応を原理としており、発光量は抗体に反応する FT_3 量と正の相関を示し、反応系中に存在する FT_4 量と負の相関を示す。したがって、発光量が多いほど FT_4 濃度が低いことを示す。

10

【 0 0 5 7 】

1週間後の結果を下記表6-1に、2週間後の結果を表6-2に示す。なお、表中の数値は、 -80°C で同期間保存した各濃度の標準液について得られた発光量を 100 とした相対値で示す。

【 0 0 5 8 】

【表6-1】

< 1週間後 >

| | α -CD | | β -CD | | γ -CD | |
|-------|--------------|------|-------------|------|--------------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| CD添加量 | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 99 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| 2濃度目 | 102 | 103 | 103 | 103 | 102 | 102 |
| 6濃度目 | 107 | 108 | 108 | 102 | 105 | 102 |

20

| | メチル- β -CD | | 2-ヒドロキシメチル- β -CD | | HPBC | |
|-------|------------------|------|-------------------------|------|------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| CD添加量 | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 100 | 100 | 99 | 100 | 99 | 100 |
| 2濃度目 | 103 | 104 | 104 | 105 | 103 | 105 |
| 6濃度目 | 106 | 107 | 109 | 112 | 106 | 105 |

30

CD : シクロデキストリン

【 0 0 5 9 】

【表6-2】

< 2週間後 >

| | α -CD | | β -CD | | γ -CD | |
|-------|--------------|------|-------------|------|--------------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| CD添加量 | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 99 | 101 | 101 | 98 | 100 | 99 |
| 2濃度目 | 105 | 107 | 104 | 107 | 113 | 103 |
| 6濃度目 | 113 | 116 | 113 | 119 | 116 | 101 |

40

| | メチル- β -CD | | 2-ヒドロキシメチル- β -CD | | HPBC | |
|-------|------------------|------|-------------------------|------|------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| CD添加量 | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 101 | 100 | 100 | 139 | 100 | 98 |
| 2濃度目 | 107 | 108 | 150 | 110 | 107 | 107 |
| 6濃度目 | 121 | 118 | 119 | 84 | 113 | 115 |

50

CD：シクロデキストリン

【0060】

- 80 保存の標準液を用いた場合との発光量の相違は、 $\pm 20\%$ 以内であることを要し、 $\pm 10\%$ 以内であることが好ましく、 $\pm 5\%$ 以内であることがより好ましい。表1の結果より、FT₄標準液は、いずれのシクロデキストリン類を添加しても濃度を調整することで良好な安定性を示すことが判明した。また、特に -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル -シクロデキストリンで良好な安定性を示すことが判明した。

【0061】

実施例2-2 至適pHの検討

シクロデキストリン類をヒドロキシプロピル -シクロデキストリン、濃度を1.0重量%、pHを6.8、8.0又は9.0とした以外は、実施例2-1と同様の方法でFT₄標準液を調製した。

10

【0062】

調製した各FT₄標準液を、-80 または37 で1週間保存し、保存後の標準液中のFT₄を免疫測定した。結果を下記表7に示す。

【0063】

【表7】

| CD添加量 | pH6.8 | | pH8.0 | | pH9.0 | |
|-------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% | 0.1% | 1.0% |
| 1濃度目 | 99 | 100 | 100 | 99 | 100 | 97 |
| 2濃度目 | 103 | 105 | 101 | 100 | 101 | 95 |
| 6濃度目 | 106 | 105 | 97 | 103 | 98 | 100 |

20

【0064】

表7の結果より、FT₄標準液において、pH8.0～pH9.0が至適pHであることが判明した。

【0065】

実施例2-3 至適濃度の検討

シクロデキストリン類をHPBCまたは -シクロデキストリン、濃度を0.02重量%、0.1重量%、0.5重量%、1.0重量%、5.0重量%、または10.0重量%、pHを8.0とした以外は、実施例2-1と同様の方法でFT₄標準液を調製した。

30

【0066】

調製した各FT₄標準液を、-80 または37 で1週間保存し、保存後の標準液中のFT₃を免疫測定した。結果を下記表8に示す。

【0067】

【表 8】

| | HPBC | | | | | |
|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| CD添加量 | 0.02% | 0.1% | 0.5% | 1.0% | 5.0% | 10.0% |
| 1濃度目 | 100 | 100 | 99 | 99 | 100 | 98 |
| 2濃度目 | 100 | 101 | 101 | 100 | 100 | *104 |
| 6濃度目 | 104 | 97 | 97 | 103 | 100 | 97 |

| | β -CD | | | | | |
|-------|-------------|------|------|------|-------|-------|
| CD添加量 | 0.02% | 0.1% | 0.5% | 1.0% | 5.0% | 10.0% |
| 1濃度目 | 100 | 99 | 97 | 100 | N. D. | N. D. |
| 2濃度目 | 99 | 102 | 99 | 102 | N. D. | N. D. |
| 6濃度目 | 101 | 106 | 102 | 102 | N. D. | N. D. |

CD：シクロデキストリン

N. D.：溶解不能により実施せず

*：FT₄濃度 0.57 ng/dL ± 20%

【0068】

表 8 に示すように、HPBC を用いた場合においては 5.0 重量% 付近が至適濃度であり、 β -シクロデキストリンを用いた場合においては、0.5 重量% 付近が至適濃度であることが判明した。

【0069】

実施例 2 - 4 長期保存安定性試験

以下の組成を有する FT₄ 標準液 (C 標準液) を調製した。C 標準液は、従来の活性炭処理健常ヒト血清をベースとして用いた標準液である。

< C 標準液 >

活性炭処理健常ヒト血清に 0.1% (w/v) のアジ化ナトリウム (NaN₃) を加え、FT₄ 濃度が下記の濃度となるように T₄ を添加した。

FT₄ 0ng/dL (無添加、1 濃度目)、0.24 ng/dL ± 20%、2 濃度目) 又は 10ng/dL (6 濃度目)

【0070】

以下の組成を有する FT₄ 標準液 (D 1 標準液) を調製した。D 1 標準液は、本発明に係る標準液である。

< D 1 標準液 >

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH 9mL/L

HPBC 1.00 重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1 濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

1N NaOH 適量 (pH が 8.0 になるまでの微調整用)

FT₄ 0ng/dL (無添加、1 濃度目)、0.24ng/dL ± 20%、2 濃度目) 又は 10ng/dL (6 濃度目) (免疫測定に用いた市販の FT₄ 免疫測定キットであるルミパルス FT4-N (商品名、富士レピオ社製) に含まれる FT₄ 標準液の 1 濃度目 ~ 6 濃度目のうちの 1 濃度目、2 濃度目及び 6 濃度目の濃度に調製)

【0071】

調製した各 FT₄ 標準液を、-80℃、10℃ 又は 25℃ で 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月又は 5 ヶ月保存し、保存後の標準液中の FT₄ を免疫測定した。

【 0 0 7 2 】

結果を下記表 9 に示す。

【 0 0 7 3 】

【表 9】

| | 1ヶ月後 | | 2ヶ月後 | | 3ヶ月後 | | 4ヶ月後 | | 5ヶ月後 | |
|-------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| | C | D | C | D | C | D | C | D | C | D |
| 10℃保存 | | | | | | | | | | |
| 1濃度目 | 99 | 102 | 100 | 100 | 100 | 99 | 99 | 100 | 101 | 98 |
| 2濃度目 | 99 | 101 | 100 | 101 | 100 | 102 | 101 | 103 | 101 | 99 |
| 6濃度目 | 101 | 102 | 102 | 100 | 101 | 104 | 100 | 101 | 105 | 101 |
| 25℃保存 | | | | | | | | | | |
| 1濃度目 | 100 | 100 | 101 | 101 | 99 | 99 | 99 | 101 | 99 | 99 |
| 2濃度目 | 100 | 99 | 99 | 101 | 98 | 103 | 99 | 103 | 98 | 100 |
| 6濃度目 | 100 | 102 | 98 | 100 | 99 | 101 | 100 | 102 | 96 | 99 |

10

【 0 0 7 4 】

表 9 に示されるように、本発明の F T₄ 標準液は、従来の血清ベースの標準液と比しても、実用に耐える優れた保存安定性を示した。

【 0 0 7 5 】

20

(実施例 2 - 5) 緩衝液組成の検討

以下の組成を有する F T₄ 標準液 (C 標準液) を調製した。 C 標準液は、従来の活性炭処理健常ヒト血清をベースとして用いた標準液である。

< C 標準液 >

活性炭処理健常ヒト血清に 0.1% (w/v) のアジ化ナトリウム (NaN₃) を加え、 F T₄ 濃度が下記の濃度となるように T₄ を添加した。

F T₄ 0ng/dL (無添加、1濃度目)、0.24 ng/dL ± 20%、2濃度目) 又は 10ng/dL (6濃度目)

【 0 0 7 6 】

一方、以下の組成を有する F T₄ 標準液 (D 1 ~ D 3 標準液) を調製した。 D 1 ~ D 3 標準液は、本発明に係る標準液である。

30

< D 1 標準液 (M E S : p K a = 6 . 1 5) >

MES 10.7g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH8.0まで滴定)

HPBC 1.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

F T₄ 0ng/dL (無添加、1濃度目)、0.24ng/dL ± 20%、2濃度目) 又は 10ng/dL (6濃度目)

40

【 0 0 7 7 】

< D 2 標準液 (N a H C O₃ : p K a = 1 0 . 3) >

NaHPO₄ 8.40g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH 9.0まで滴定)

HPBC 2.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

F T₄ 0ng/dL (無添加、1濃度目)、0.24ng/dL ± 20%、2濃度目) 又は 10ng/dL (6濃度目)

50

【 0 0 7 8 】

< D 3 標準液 (C A P S) >

CAPS 22.1g/L

NaCl 8.77g/L

NaN₃ 1.00g/L

4N NaOH (pH 9.0まで滴定)

HPBC 2.00重量% (ただし、甲状腺ホルモン無添加 (1 濃度目) の場合は含有しない)

BSA 20.0g/L

F T₄ 0ng/dL (無添加、 1 濃度目)、0.24ng/dL ± 20%、 2 濃度目) 又は10ng/dL (6 濃度目)

10

【 0 0 7 9 】

調製した各 F T₄ 標準液を、 - 8 0 、 1 0 又は 2 5 で 6 ヶ月保存し、保存後の標準液中の F T₄ を免疫測定した。

結果を下記表 1 0 に示す。

【 0 0 8 0 】

【表 1 0】

| | C | D 1 | D 2 | D 3 |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 10℃保存 | | | | |
| 1濃度目 | 100 | 100 | 99 | 100 |
| 2濃度目 | 100 | 102 | 101 | 101 |
| 6濃度目 | 98 | 102 | 100 | 100 |
| 25℃保存 | | | | |
| 1濃度目 | 99 | 100 | 100 | 100 |
| 2濃度目 | 99 | 104 | 101 | 101 |
| 6濃度目 | 100 | 107 | 96 | 99 |

20

【 0 0 8 1 】

表 1 0 に示す通り、p K a 値の高い N a H C O₃ バッファー、C A P S バッファーを用いて pH 9 . 0 付近で標準液を調製した場合に、p K a 値の低い M E S を用いて pH 8 . 0 付近で標準液を調製した場合と比して、高い安定性を示すことが示唆された。

30

【産業上の利用可能性】

【 0 0 8 2 】

本発明は、甲状腺ホルモンに関連する多様な疾患を診断する上で重要な、血液サンプル中の甲状腺ホルモン類の測定の信頼性を高めるのに有用な標準液を提供するものである。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/JP2016/068982 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/50(2006.01) i 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) G01N33/50 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | JP 2014-010102 A (Tosoh Corp.), 20 January 2014 (20.01.2014), claims 1 to 5; paragraphs [0014], [0015] (Family: none) | 1-9 |
| Y | JP 06-213898 A (Boehringer Mannheim GmbH), 05 August 1994 (05.08.1994), paragraph [0013] & US 5342788 A column 4, lines 1 to 10 & EP 583717 A1 & DE 4226949 A1 | 1-9 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 18 August 2016 (18.08.16) | | Date of mailing of the international search report 06 September 2016 (06.09.16) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068982

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | JP 2000-516344 A (Dade Behring Inc.), 05 December 2000 (05.12.2000), page 7, lines 4 to 20 & US 5795789 A column 3, line 49 to column 4, line 7 & WO 1998/055874 A1 & EP 928421 A1 & DE 69812312 T2 & ES 2194317 T3 | 1-9 |
| A | JP 11-510598 A (Abbot Laboratories), 14 September 1999 (14.09.1999), page 4, lines 4 to 6 & US 5679573 A column 1, lines 6 to 9 & WO 1997/005491 A1 & EP 842435 A1 & DE 69635275 T2 & CA 2227532 A1 & AT 306672 T & ES 2253755 T3 | 1-9 |
| A | JP 2003-024098 A (Toyobo Co., Ltd.), 28 January 2003 (28.01.2003), paragraph [0030] (Family: none) | 1-9 |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 6 8 9 8 2 | |
|--|--|--|----------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/50(2006,01)1 | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/50 | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年 | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 | |
| Y | JP 2014-010102 A (東ソー株式会社) 2014.01.20, 請求項1~5、 段落[0014]、[0015] (ファミリーなし) | 1-9 | |
| Y | JP 06-213898 A (ベーリンガー マンハイム ゲーエムベーハー) 1994.08.05, 段落[0013] & US 5342788 A, 第4欄第1-10行 & EP 583717 A1 & DE 4226949 A1 | 1-9 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | |
| * 引用文献のカテゴリー | | の日の後に公表された文献 | |
| 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの | | 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | |
| 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの | | 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの | |
| 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | | 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの | |
| 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 | | 「&」同一パテントファミリー文献 | |
| 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | | |
| 国際調査を完了した日 18.08.2016 | | 国際調査報告の発送日 06.09.2016 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 海野 佳子 | 2 J 3906 |
| | | 電話番号 03-3581-1101 内線 3252 | |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 6 8 9 8 2 |
|-----------------------|---|--------------------------------------|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| Y | JP 2000-516344 A (デイド、 ベーリング、 インコーポレイテッド) 2000.12.05, 第7頁第4-20行 & US 5795789 A, 第3欄第49行-第4欄第7行 & WO 1998/055874 A1 & EP 928421 A1 & DE 69812312 T2 & ES 2194317 T3 | 1-9 |
| A | JP 11-510598 A (アボット・ラボラトリーズ) 1999.09.14, 第4頁第4-6行 & US 5679573 A, 第1欄第6-9行 & WO 1997/005491 A1 & EP 842435 A1 & DE 69635275 T2 & CA 2227532 A1 & AT 306672 T & ES 2253755 T3 | 1-9 |
| A | JP 2003-024098 A (東洋紡績株式会社) 2003.01.28, 段落[0030] (ファミリーなし) | 1-9 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, 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

Fターム(参考) 2G045 AA20 AA25 BA11 BB32 DA56 FB03

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 甲状腺激素标准溶液 | | |
| 公开(公告)号 | JPWO2017002751A1 | 公开(公告)日 | 2018-05-24 |
| 申请号 | JP2017526335 | 申请日 | 2016-06-27 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 富士瑞必欧株式会社 | | |
| 申请(专利权)人(译) | FUJIREBIO | | |
| [标]发明人 | イバネズ有希奈 北村由之 | | |
| 发明人 | イバネズ 有希奈 ▲梅▼田 和之 北村 由之 | | |
| IPC分类号 | G01N33/50 G01N33/53 | | |
| CPC分类号 | G01N33/50 G01N33/96 | | |
| FI分类号 | G01N33/50.F G01N33/53.E | | |
| F-TERM分类号 | 2G045/AA20 2G045/AA25 2G045/BA11 2G045/BB32 2G045/DA56 2G045/FB03 | | |
| 优先权 | 2015130037 2015-06-29 JP | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

总结 公开了促进批次之间的均匀性能的甲状腺激素标准溶液以及使用该标准溶液制备免疫测定中的校准曲线的方法。 甲状腺激素标准溶液在缓冲溶液中含有甲状腺激素和环糊精或其衍生物。 用于创建校准曲线的方法是制备多种在缓冲溶液中包含不同浓度的甲状腺激素和环糊精或其衍生物的甲状腺激素标准溶液，并制备每种甲状腺激素标准溶液。 该方法包括进行免疫测定，并基于每种甲状腺激素标准溶液中所含甲状腺激素的浓度与免疫测定信号之间的关系来制备校准曲线。

| | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| (19) 日本国特許庁 (JP) | 再公表特許(A1) | (11) 国際公開番号 WO2017/002751 |
| 発行日 平成30年5月24日 (2018. 5. 24) | (43) 国際公開日 平成29年1月5日 (2017. 1. 5) | |
| (51) Int. Cl. G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) | F I G O I N 33/50 G O I N 33/53 | テーマコード (参考) 2 G O 4 5 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) | | |
| 出願番号 特願2017-526335 (P2017-526335) | (71) 出願人 306008724 | |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP2016/068982 | 富士レビオ株式会社 | |
| (22) 国際出願日 平成28年6月27日 (2016. 6. 27) | 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 | |
| (31) 優先権主張番号 特願2015-130037 (P2015-130037) | (74) 代理人 110001656 | |
| (32) 優先日 平成27年6月29日 (2015. 6. 29) | 特許業務法人谷川国際特許事務所 | |
| (33) 優先権主張国 日本国 (JP) | (72) 発明者 イバネズ 有希奈 | |
| | 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 | |
| | (72) 発明者 ▲梅▼田 和之 | |
| | 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 | |
| | (72) 発明者 北村 由之 | |
| | 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 富士レビオ株式会社内 | |
| | 最終頁に続く | |
| (54) 【発明の名称】 甲状腺ホルモン類似標準液 | | |