

(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2016-509202

(P2016-509202A)

(43) 公表日 平成28年3月24日(2016.3.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 35/08 (2006.01)	GO 1 N 35/08 A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	2 G O 5 8
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/53 K	
GO 1 N 33/52 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 4 5 A	
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/52 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-548883 (P2015-548883)	(71) 出願人	515164826
(86) (22) 出願日	平成25年12月17日 (2013.12.17)		レウコドックス, リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月17日 (2015.6.17)		イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム,
(86) 国際出願番号	PCT/IL2013/000093		ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビ
(87) 国際公開番号	W02014/097287		ルディング, 3階, 3 ハマーペ ストリ
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)		ート
(31) 優先権主張番号	61/737, 854	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
(31) 優先権主張番号	61/737, 856		弁理士 小田 直
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)	(74) 代理人	100202751
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩堀 明代
(31) 優先権主張番号	13/716, 246	(74) 代理人	100191086
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高橋 香元
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的状態を検出するシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明は、化学性を決定する自蔵式システム、機器、および方法を提供し、システムは、その中で検定を行う固定カートリッジであって、カートリッジは、試料と反応するように作られた少なくとも1つの試薬を収容するように構成され、少なくとも1つのレポート機能性は、検定の結果を報告するために少なくとも1つの試薬の試料との反応を報告するように構成された固定カートリッジと、カートリッジ上に外部から力を加えて、少なくとも1つの試薬を放出させるように構成された第1の圧接手段と、除去可能な力を加えて、カートリッジの中に第1の方向の流体動きを誘発し、力が除去されると、第1の方向と反対方向の流体動きを引き起こすように構成された少なくとも1つの第2の圧接手段とを含む機械式制御装置と、反応を検出するように構成された光学式読取り装置と、光学式読取り装置からデータを受け取って、データを処理して化学性を決定するように構成されたプロセッサとを含む。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

化学性を決定する検定を実行する自蔵式システムであって、前記システムは、

a) その中で前記検定を行う固定カートリッジであって、前記カートリッジは、試料と反応するように作られた少なくとも1つの試薬を収容するように構成され、少なくとも1つのレポータ機能性は、前記検定の結果を報告するために前記少なくとも1つの試薬の前記試料との反応を報告するように構成された固定カートリッジと、

b) 機械式制御装置であって、

i. 前記カートリッジ上に外部から力を加えて、前記少なくとも1つの試薬を放出させるように構成された第1の圧接手段と、

ii. 除去可能な力を加えて、前記カートリッジの中に第1の方向の流体動きを誘発し、前記力が除去されると、前記第1の方向と反対方向の流体動きを引き起こすように構成された少なくとも1つの第2の圧接手段とを含む機械式制御装置と、

c) 前記反応を検出するように構成された光学式読取り装置と、

d) 前記光学式読取り装置からデータを受け取って、前記データを処理して前記化学性を決定するように構成されたプロセッサとを含むシステム。

10

**【請求項 2】**

前記カートリッジは、前記最少で1つのレポータ機能性の検出用に前記カートリッジ上の読取りチャンネルを合わせるように構成されたアライメント手段をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

20

**【請求項 3】**

カートリッジは、複数の流体開放チャンネルをさらに備えており、前記チャンネルは全て、互いに液体連通している、請求項1に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記カートリッジは、流体試料を受け取った後、密封され、所定量の前記試料を、前記複数の流体開放チャンネルの少なくとも一部の中に通すように構成される、請求項3に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記カートリッジは、前記流体チャンネルの中に陰圧および陽圧の少なくとも1つを印加するように構成された、少なくとも1つの膨張可能、変形可能な弾性室をさらに備える、請求項4に記載のシステム。

30

**【請求項 6】**

前記少なくとも1つの変形可能な弾性室は、密封された搭載格納室に格納された前記少なくとも1つの試薬を反応室内の所定量の前記試料にさらに接触させて、前記反応を誘発するように構成される、請求項5に記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記第1の圧接手段は、動くとき前記格納チャンバ上のもろい密封部を破壊するように構成されるように、前記搭載された格納室に近接して配置される、請求項6に記載のシステム。

40

**【請求項 8】**

前記アライメント手段は、前記所定量の前記試料の反応の検出用の前記カートリッジ上の読取りチャンネルと合うように構成される、請求項7に記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記複数の流体開放チャンネルのいくつかは、 $0.1\text{ mm}^2$  から  $2\text{ mm}^2$  以下の断面である、請求項7に記載のシステム。

**【請求項 10】**

前記所定量は、10マイクロリットルから500マイクロリットル以下の体積である、請求項8に記載のシステム。

**【請求項 11】**

前記カートリッジは、複数の搭載された試薬を前記試料および反応生成物の前記少なく

50

とも1つと接触させるように構成される、請求項1に記載のシステム。

【請求項12】

前記カートリッジは、前記複数の搭載された試薬と、前記試料および前記反応生成物の前記少なくとも1つとのカスケード連続反応を誘発するように構成される、請求項11に記載のシステム。

【請求項13】

前記カートリッジは、200マイクロリットルから10000マイクロリットル以下の容積の少なくとも1つの反応室を備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項14】

前記カートリッジ外部の温度制御装置をさらに備え、前記装置が、前記反応の温度を制御するように構成される、請求項1に記載のシステム。

10

【請求項15】

前記カートリッジの保管寿命は、6か月から24ヵ月以下である、請求項1に記載のシステム。

【請求項16】

前記カートリッジは、無弁である、請求項1に記載のシステム。

【請求項17】

前記検定は、フローサイトメトリー検定である、請求項1に記載のシステム。

【請求項18】

前記化学性は、生化学的状態である、請求項1に記載のシステム。

20

【請求項19】

前記生化学的状態は、生物学的状態を表している、請求項18に記載のシステム。

【請求項20】

前記試料は、生物学的試料である、請求項1に記載のシステム。

【請求項21】

前記生物学的試料は、生体試料である、請求項20に記載のシステム。

【請求項22】

前記生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液(CSF)、漿液、腹膜流体、および滑液の血液、尿、血漿、血清、および唾液から成る前記群から選択される、請求項21に記載のシステム。

30

【請求項23】

前記カートリッジは、無弁である、請求項1に記載のシステム。

【請求項24】

前記カートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである、請求項1に記載のシステム。

【請求項25】

前記試料は、毛管作用を利用して前記カートリッジに導入される、請求項1に記載のシステム。

【請求項26】

前記カートリッジは、以下の要素、すなわち

40

- i . 貯蔵器、
- ii . ポンプ、
- iii . 導管、
- iv . 小型フローセル、
- v . 輸送チャネル、
- vi . 読取りチャネル、
- vii . マイクロ流体要素、
- viii . 圧縮気体保持要素、
- ix . 圧縮気体放出要素、
- x . ノズル要素、

50

- x i . 混合要素、
- x i i . 蛇腹要素、
- x i i i . 特定のシーケンスに従って前記要素を起動するように構成されたソフトウェア、および
- x i v . 特定のシーケンスに従って前記要素を起動するハードウェアの少なくとも1つを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項27】

- 前記カートリッジに配置されている前記少なくとも1つの試薬は、
- a . 少なくとも1つの目標抗体、
  - b . 少なくとも1つのポジティブ制御識別抗体、および
  - c . 少なくとも1つのネガティブ制御識別検出部分の少なくとも1つを備える、請求項1に記載のシステム。

10

【請求項28】

- 前記カートリッジに配置されている前記少なくとも1つの試薬は、
- a . 目標信号基準組成物、および
  - b . 基準識別子組成物の少なくとも1つを備えた少なくとも1つの基準組成物を備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項29】

- 前記カートリッジに配置されている前記少なくとも1つの試薬は、
- a . ポジティブ制御部分、および
  - b . ネガティブ制御部分の少なくとも1つを備える、請求項1に記載のシステム。

20

【請求項30】

- 前記カートリッジに配置されている前記少なくとも1つの試薬は、少なくとも1つの敗血症バイオマーカーを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項31】

- 被験対象の生物学的状態を決定する方法であって、前記方法は、
- a . 所定の期間、前記被験対象からの試料を請求項1に記載の前記システムで温置すること、および
  - b . 前記少なくとも1つのレポータ機能性に応答した表示を受け取り、それによって、前記化学性に従って前記被験対象の前記生物学的状態の表示を提供することから成る方法

30

【請求項32】

- 前記生物学的状態は、白血病、血小板減少症、免疫系疾患、局所感染、尿路障害、自己免疫性疾患、および敗血症などの血液疾患から選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記表示は、定量的である、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

前記方法は、20分以内に完了される、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

- 哺乳類の被験対象の生物学的状態を決定する方法であって、前記方法は、
- a . 前記被験対象が前記生物学的状態を有するとき、前記被験対象からの検体を請求項1に記載のシステムで少なくとも1つの組成物と共に所定の期間温置して、少なくとも1つの反応生成物を形成すること、および
  - b . 前記システムの少なくとも1つのレポータ要素に応答する前記少なくとも1つの反応生成物の表示を受け取り、それによって、前記被験対象の前記生物学的状態の前記表示を提供することから成る方法。

40

【請求項36】

- 被験対象の敗血症の前記有無を確認する自動化された方法であって、
- a . 前記被験対象からの血液試料を請求項1に記載される前記システムで敗血症マーカーに特有の前記部分である蛍光標識結合部分と接触させることであって、前記血液試料の前

50

記体積は、50 μL 以下である、前記被験対象からの血液試料を蛍光標識結合部分と接触させることと、

b. 前記試料の前記結合部分の前記有無、またはレベルを検出し、それによって、20分以内に前記被験対象の敗血症の前記有無を確認することとから成る方法。

【請求項37】

前記敗血症マーカーは、CD64である、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記敗血症マーカーは、CD163である、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

前記血液試料を第2の敗血症マーカーに特有の第2の蛍光標識結合部分と接触させることをさらに含む、請求項36に記載の方法。

10

【請求項40】

前記敗血症マーカーは、CD64であり、前記第2の敗血症マーカーは、CD163である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

自蔵式固定カートリッジの化学性を決定する検定を行う方法であって、前記方法は、

a. 試料を請求項1に記載の前記システムに導入することと、

b. 少なくとも1つの試薬を前記試料と反応させることと、

c. 少なくとも1つのレポーター機能性に関連する信号を検出することであって、前記少なくとも1つのレポーター機能性は、前記少なくとも1つの試薬の前記試料との反応を報告するように構成されており、それによって前記化学性を決定する、少なくとも1つのレポーター機能性に関連する信号を検出することとから成る方法。

20

【請求項42】

少なくとも1つの製品を形成して、前記製品に関連する信号を検出することをさらに含む、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記検定は、フローサイトメトリー検定である、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

前記化学性は、生化学的状態である、請求項41に記載の方法。

【請求項45】

前記生化学的状態は、生物学的状態を表している、請求項44に記載の方法。

30

【請求項46】

前記試料は、生物学的試料である、請求項41に記載の方法。

【請求項47】

前記生物学的試料は、生体試料である、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

生前記体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液(CSF)、漿液、腹膜流体、および滑液から成る前記群から選択される、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記少なくとも1つの試薬は、

a. 細胞表面マーカー、

b. 細胞染色、

c. 固体担体と結合する試薬、

d. 化学指示薬、および

e. 生物学的細胞指示薬を備える、請求項41に記載の方法。

40

【請求項50】

前記細胞表面マーカーは、CD64、CD4、CD8、幹細胞指示薬、微小残存病変指示薬、およびリンパ球亜型指示薬から成る前記群から選択される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

50

前記細胞染色は、白血球区別指示薬、アポトーシス指示薬から成る前記群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 52】

前記固体担体と結合する前記試薬は、固定化酵素、固定化基質、血漿タンパクビーズ、抗体ビーズ、抗原ビーズ、および E L I S A 検定から成る前記群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 53】

前記化学指示薬は、変色指示薬、比濁指示薬、pH 指示薬、吸着指示薬、発光指示薬、および化学反応指示薬から成る前記群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 54】

前記生物学的細胞指示薬は、細胞周期ステージ指示薬、細胞増殖指示薬、サイトカイン指示薬、代謝指示薬、およびアポトーシス指示薬から成る前記群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 55】

前記少なくとも 1 つの試薬は、少なくとも 2 つの試薬を備える、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 56】

前記少なくとも 2 つの試薬は、

- a . 細胞表面マーカおよび細胞要素染色、
- b . 細胞表面マーカおよび血漿タンパクビーズ検定、
- c . 細胞表面マーカおよび溶液変化マーカ、
- d . 細胞要素染色および血漿タンパクビーズ検定、および
- e . 細胞要素染色および溶液変化マーカの少なくとも 1 つを備える、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記生物学的状態は、白血病、血小板減少症免疫系疾患、局所感染、尿路障害、自己免疫性疾患、および敗血症などの血液疾患から選択される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 58】

固定カートリッジの中で化学反応を形成する方法であって、前記方法は、

- a . 請求項 1 に記載される前記カートリッジの中に少なくとも 1 つの組成物を格納すること、および
- b . 前記カートリッジの中の少なくとも 1 つの可膨張室を作動させて、前記少なくとも 1 つの試薬に少なくとも 1 つの気圧をかけ、それによって前記化学反応を誘発することから成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、K a s d a n 他による 2012 年 12 月 17 日出願の米国仮特許出願第 61 / 737 , 854 号、K a s d a n 他による 2012 年 12 月 17 日出願の米国仮特許出願第 61 / 737 , 856 号、および 2012 年 12 月 17 日出願の米国特許出願第 13 / 716 , 246 号の優先権を請求し、これらの出願を参考文献として本明細書に援用する。

【0002】

本発明は一般に、生物学的状態を検出する装置および方法に関し、より詳細には、少量の流体試料の生物学的状態を検出する方法と機器に関する。

【背景技術】

【0003】

診断するのが難しい医学的状态は、多数ある。多くの場合、医師による診断は、患者の症状の組み合わせについての医師の観察に基づく。これは、誤診に結びつくこともある。

さらに、薬かまたは他のモダリティかにかかわらず、治療に対する患者の反応は、多くの場合、医師の観察で追跡調査される。

【0004】

多くの実験室試験は、患者の生物学的状態を決定するために、生体検体または体液に関する診断領域で行われる。しかしながら、こうした試験は、診断実験室ではオフラインで行われる。多くの場合、実験室業務は、日中に単一の8時間シフトの間にだけ行われ、労働集約的な傾向がある。本技術分野のいくつかの先行技術公告として、なかでも、米国特許公告第8,116,984号、同第2006215155号、および同第2012187117号が挙げられる。

【0005】

先に述べた発明があるにもかかわらず、患者の生物学的状態を検出して診断する装置および方法の改良を実現する必要性がまだ満たされないまま残っている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

患者の生物学的状態を検出して診断する改良型の機器および方法を提供することが、本発明のいくつかの態様の目的である。

【0007】

本発明のいくつかの実施形態では、患者の生物学的状態を検出して診断する改良型の方法、機器、およびキットが提供される。

【0008】

本発明の他の実施形態では、患者からの試料の生物学的部分の迅速な検出を実現する方法およびキットが説明される。

【0009】

本発明のさらなる実施形態では、患者からの少量の流体試料の生物学的部分の検出を実現する方法およびキットが開示される。

【0010】

しかるに、本発明の実施形態によれば、化学性を決定する検定を実行する自蔵式システムが提供されており、システムは、

a) その中で検定を行う固定カートリッジであって、カートリッジは、試料と反応するように作られた少なくとも1つの試薬を収容するように構成され、少なくとも1つのレポータ機能性は、検定の結果を報告するために少なくとも1つの試薬の試料との反応を報告するように構成された固定カートリッジと、

b) 機械式制御装置であって、

i. カートリッジ上に外部から力を加えて、少なくとも1つの試薬を放出させるように構成された第1の圧接手段と、

ii. 除去可能な力を加えて、カートリッジの中に第1の方向の流体動きを誘発し、力が除去されると、第1の方向と反対方向の流体動きを引き起こすように構成された少なくとも1つの第2の圧接手段とを含む機械式制御装置と、

c) 反応を検出するように構成された光学式読取り装置と、

d) 光学式読取り装置からデータを受け取って、データを処理して化学性を決定するように構成されたプロセッサとを含む。

【0011】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、最少で1つのレポータ機能性の検出用にカートリッジ上の読取りチャンネルを合わせるように構成されたアライメント手段をさらにも含む。

【0012】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、複数の流体開放チャンネルをさらに備えており、チャンネルは全て、互いに液体連通している。

【0013】

10

20

30

40

50

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、液状検体を受け取った後、密封され、所定量の試料を、複数の流体開放チャンネルの少なくとも一部の中に通すように構成される。

【0014】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、流体チャンネルの中に陰圧および陽圧の少なくとも1つを印加するように構成された、少なくとも1つの膨張可能、変形可能な弾性室をさらに含む。

【0015】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの変形可能な弾性室は、密封された搭載格納室に格納された少なくとも1つの試薬を反応室内の所定量の試料にさらに接触させて、反応を誘発するように構成される。

10

【0016】

さらに、本発明の実施形態によれば、第1の圧接手段は、動く格納チャンバ上のもろい密封部を破壊するように構成されるように、搭載された格納室に近接して配置される。

【0017】

そのうえさらに、本発明の実施形態によれば、アライメント手段は、所定量の試料の反応の検出用のカートリッジ上の読取りチャンネルと合うように構成される。

【0018】

さらに、本発明の実施形態によれば、複数の流体開放チャンネルのいくつかは、 $0.1\text{ mm}^2$  から  $2\text{ mm}^2$  の断面である。

20

【0019】

特に、本発明の実施形態によれば、所定量は、10マイクロリットルから500マイクロリットルの体積である。

【0020】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、複数の搭載された試薬を試料および反応生成物の少なくとも1つと接触させるように構成される。

【0021】

場合によっては、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、複数の搭載された試薬と、試料および反応生成物の少なくとも1つとのカスケード連続反応を誘発するように構成される。

30

【0022】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、200マイクロリットルから10000マイクロリットルの容積の少なくとも1つの反応室を含む。

【0023】

さらに、本発明の実施形態によれば、システムは、カートリッジ外部の温度制御装置をさらに含んでおり、装置は、反応の温度を制御するように構成される。

【0024】

加えて、本発明の実施形態によれば、カートリッジの保管寿命は、6月から24ヵ月である。

【0025】

重要なことに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、無弁である。

40

【0026】

特に、本発明の実施形態によれば、検定は、フローサイトメトリー検定である。

【0027】

加えて、本発明の実施形態によれば、化学性は、生化学的状態である。

【0028】

さらに、本発明の実施形態によれば、生化学的状態は、生物学的状態を表している。

【0029】

さらに本発明の実施形態によれば、試料は、生物学的試料である。

【0030】

50

場合によっては、本発明の実施形態によれば、生物学的試料は、生体試料である。

【0031】

さらに、本発明の実施形態によれば、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液(CSF)、漿液、腹膜流体、および滑液の血液、尿、血漿、血清、および唾液から成る群から選択される。

【0032】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、無弁である。

【0033】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである。

10

【0034】

そのうえさらに、本発明の実施形態によれば、試料は、毛管作用を利用してカートリッジに導入される。

【0035】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジは、以下の要素、すなわち、

i . 貯蔵器、

ii . ポンプ、

iii . 導管、

iv . 小型フローセル、

v . 輸送チャネル、

20

vi . 読取りチャネル、

vii . マイクロ流体要素、

viii . 圧縮気体保持要素、

ix . 圧縮気体放出要素、

x . ノズル要素、

xi . 混合要素、

xii . 蛇腹要素、

xiii . 特定のシーケンスに従って要素を起動するように構成されたソフトウェア、および

xiv . 特定のシーケンスに従って要素を起動するハードウェアの少なくとも1つを含む。

30

【0036】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジに配置されている少なくとも1つの試薬は、a . 少なくとも1つの目標抗体、b . 少なくとも1つのポジティブ制御識別抗体、およびc . 少なくとも1つのネガティブ制御識別検出部分の少なくとも1つを含む。

【0037】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジに配置されている少なくとも1つの試薬は、

a . 目標信号基準組成物および

b . 基準識別子組成物の少なくとも1つを含む、少なくとも1つの基準組成物を含む。

40

【0038】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジに配置されている少なくとも1つの試薬は、

a . ポジティブ制御部分および

b . ネガティブ制御部分の少なくとも1つを含む。

【0039】

さらに、本発明の実施形態によれば、カートリッジに配置されている少なくとも1つの試薬は、少なくとも1つの敗血症バイオマーカを含む。

【0040】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、被験対象の生物学的状態を決定する方法が

50

提供されており、方法は、

a. 所定の期間、被験対象からの試料を本明細書に記載されるシステムで温置すること、および

b. 少なくとも1つのレポータ機能性に応答した表示を受け取り、それによって、化学性に従って被験対象の生物学的状態の表示を提供することを含む。

【0041】

さらに、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少症、免疫系疾患、局所感染、尿路障害、自己免疫性疾患、および敗血症などの血液疾患から選択される。

【0042】

さらに、本発明の実施形態によれば、表示は、定量的である。

【0043】

そのうえ、本発明の実施形態によれば、方法は、20分以内に完了される。

【0044】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、哺乳類の被験対象の生物学的状態を決定する方法が提供されており、方法は、

a. 被験対象が生物学的状態を有するとき、被験対象からの検体を本明細書に記載されるシステムで少なくとも1つの組成物と共に所定の期間温置して、少なくとも1つの反応生成物を形成すること、および

b. システムの少なくとも1つのレポータ要素に応答する少なくとも1つの反応生成物の表示を受け取り、それによって、被験対象の生物学的状態の表示を提供することを含む。

【0045】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、被験対象の敗血症の有無を確認する自動化された方法が提供されており、これは、

a. 被験対象からの血液試料を本明細書に記載されるシステムで敗血症マーカに特有の部分である蛍光標識結合部分と接触させることであって、血液試料の体積は、50  $\mu$ L以下である、被験対象からの血液試料を蛍光標識結合部分と接触させることと、

b. 試料の結合部分の有無、またはレベルを検出し、それによって、20分以内に被験対象の敗血症の有無を確認することを含む。

【0046】

さらに、本発明の実施形態によれば、敗血症マーカは、CD64である。

【0047】

さらに、本発明の実施形態によれば、敗血症マーカは、CD163である。

【0048】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、血液試料を第2の敗血症マーカに特有の第2の蛍光標識結合部分と接触させることをさらに含む。

【0049】

さらに、本発明の実施形態によれば、敗血症マーカは、CD64であり、第2の敗血症マーカは、CD163である。

【0050】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、自蔵式固定カートリッジの化学性を決定する検定を行う方法が提供されており、方法は、

a. 試料を本明細書に記載されるシステムに導入することと、

b. 少なくとも1つの試薬を試料と反応させることと、

c. 少なくとも1つのレポータ機能性に関連する信号を検出することであって、少なくとも1つのレポータ機能性は、少なくとも1つの試薬の試料との反応を報告するように構成されており、それによって化学性を決定する、少なくとも1つのレポータ機能性に関連する信号を検出することを含む。

【0051】

10

20

30

40

50

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、少なくとも1つの製品を形成して、製品に関連する信号を検出することをさらに含む。

【0052】

さらに、本発明の実施形態によれば、検定は、フローサイトメトリー検定である。

【0053】

さらに、本発明の実施形態によれば、化学性は、生化学的状態である。

【0054】

さらに、本発明の実施形態によれば、生化学的状態は、生物学的状態を表している。

【0055】

さらに、本発明の実施形態によれば、試料は、生物学的試料である。

10

【0056】

さらに、本発明の実施形態によれば、生物学的試料は、生体試料である。

【0057】

さらに、本発明の実施形態によれば、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液(CSF)、漿液、腹膜流体、および滑液から成る群から選択される。

【0058】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、

- a. 細胞表面マーカ、
- b. 細胞染色、
- c. 固体担体と結合する試薬、
- d. 化学指示薬、および
- e. 生物学的細胞指示薬の少なくとも1つを含む。

20

【0059】

さらに、本発明の実施形態によれば、細胞表面マーカは、CD64、CD4、CD8、幹細胞指示薬、微小残存病変指示薬、およびリンパ球亜型指示薬から成る群から選択される。

【0060】

さらに、本発明の実施形態によれば、細胞染色は、白血球区別指示薬、アポトーシス指示薬から成る群から選択される。

【0061】

30

さらに、本発明の実施形態によれば、固体担体と結合する試薬は、固定化酵素、固定化基質、血漿タンパクビーズ、抗体ビーズ、抗原ビーズ、およびELISA検定から成る群から選択される。

【0062】

さらに、本発明の実施形態によれば、化学指示薬は、変色指示薬、比濁指示薬、pH指示薬、吸着指示薬、発光指示薬、および化学反応指示薬から成る群から選択される。

【0063】

さらに、本発明の実施形態によれば、生物学的細胞指示薬は、細胞周期ステージ指示薬、細胞増殖指示薬、サイトカイン指示薬、代謝指示薬、およびアポトーシス指示薬から成る群から選択される。

40

【0064】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの試薬は、少なくとも2つの試薬を含む。

【0065】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも2つの試薬は、

- a. 細胞表面マーカおよび細胞要素染色、
- b. 細胞表面マーカおよび血漿タンパクビーズ検定、
- c. 細胞表面マーカおよび溶液変化マーカ、
- d. 細胞要素染色および血漿タンパクビーズ検定、および
- e. 細胞要素染色および溶液変化マーカの少なくとも1つを含む。

50

## 【0066】

さらに、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少症免疫系疾患、局所感染、尿路障害、自己免疫性疾患、および敗血症などの血液疾患から選択される。

## 【0067】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、固定カートリッジの中で化学反応を形成する方法が提供されており、方法は、

a. 本明細書に記載されるカートリッジの中に少なくとも1つの組成物を格納すること、および

b. カートリッジの中の少なくとも1つの可膨張室を作動させて、少なくとも1つの試薬に少なくとも1つの気圧力をかけ、それによって、化学反応を誘発することを含む。

10

## 【0068】

しかるに、本発明の実施形態によれば、患者の生物学的状態を評価するキットが提供されており、キットは、

a) 生物学的検体を受け取って前述の検体を少なくとも1つの組成物と結合させる使い捨て要素と、

b) 前述の患者が前述の生物学的状態を有している場合、前述の検体と反応して反応生成物を形成するように構成された少なくとも1つの検出器部分を備えた少なくとも1つの組成物と、

c) 反応生成物の表示を提供して、それによって、生物学的状態の表示を提供するように構成された少なくとも1つのレポート要素とを備える。

20

## 【0069】

さらに、本発明の実施形態によれば、キットは、

d) キットを使用するための使用法をさらに備える。

## 【0070】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨て要素は、使い捨てカートリッジである。

## 【0071】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てカートリッジは、使い捨てマイクロ流体カートリッジである。

## 【0072】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、以下の要素、すなわち、

30

a) 貯蔵器、

b) ポンプ、

c) 導管、

d) 小型フローセル、

e) 輸送チャネル、

f) マイクロ流体要素、

g) 圧縮ガス保持要素、

h) 圧縮ガス放出要素、

40

i) ノズル要素、

j) 混合要素、

k) 蛇腹要素、

l) 特定のシーケンスに従って前述の要素を起動させるように構成されたソフトウェア、および

m) 特定のシーケンスに従って前述の要素を起動するハードウェアの少なくとも1つを備える。

## 【0073】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも2つの要素を備える。

50

## 【0074】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも3つの要素を備える。

## 【0075】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも4つの要素を備える。

## 【0076】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも5つの要素を備える。

## 【0077】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも10個の要素を備える。

## 【0078】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも20個の要素を備える。

## 【0079】

さらに、本発明の実施形態によれば、使い捨てマイクロ流体カートリッジは、少なくとも30個の要素を備える。

## 【0080】

本発明の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1時間で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0081】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30分で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0082】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、15分で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0083】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10分で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0084】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、5分で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0085】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1分で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0086】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、30秒で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0087】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、10秒で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0088】

本発明の別の実施形態によれば、マイクロ流体キットは、1秒で迅速な表示を提供するように構成されている。

## 【0089】

しかるに、本発明の実施形態によれば、迅速な生物学的検定を行うマイクロ流体検定キットが提供されており、キットは、

a) 反応物を備えた使い捨て要素であって、使い捨て要素は、生物学的実体を備えた試料を受け取るように構成されており、前述の反応物を前述の生物学的実体と結合させて反

10

20

30

40

50

応生成物を形成する、使い捨て要素と、

b) 前述の反応物が消失していることの迅速な表示を提供し、それによって、生物学的実体の迅速な検定を提供するように構成される少なくとも1つのレポータ要素とを備える。

【0090】

しかるに、本発明の実施形態によれば、生物学的実体の迅速な検定を行うマイクロ流体検定キットが提供されており、キットは、

a) 反応物を備えた使い捨て要素であって、使い捨て要素は、生物学的実体を備えた試料を受け取るように構成されており、前述の反応物を前述の生物学的実体と結合させて反応生成物を形成する、使い捨て要素と、

b) 前述の反応生成物が出現したことの迅速な表示を提供し、それによって、生物学的実体の迅速な検定を提供するように構成された少なくとも1つのレポータ要素とを備える。

【0091】

しかるに、本発明の実施形態によれば、生物学的状態を評価する組成物が提供されており、組成物は、

a. 試料組成物であって、

i. 標的部分を備えた生体検体、

ii. ポジティブ制御部分、および

iii. ネガティブ制御部分の少なくとも1つを備えた試料組成物と、

b. 検出組成物であって、

i. 少なくとも1つの標的抗体、

ii. 少なくとも1つのポジティブ制御識別抗体、および

iii. 少なくとも1つのネガティブ制御識別検出部分または特性の少なくとも1つを備えた検出組成物と、

c. 少なくとも1つの基準組成物であって、

i. 標的信号基準組成物、および

ii. 基準識別子組成物の少なくとも1つを備えた少なくとも1つの基準組成物とを備える。

【0092】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、生物学的状態を評価する組成物が提供されており、組成物は、

a. 試料組成物であって、

iii. 標的部分を備えた生体検体、

iv. ポジティブ制御部分、および

v. ネガティブ制御部分の少なくとも1つを備えた試料組成物と、

b. 抗体組成物であって、

vi. 少なくとも1つの標的抗体(CD64抗体)、

vii. 少なくとも1つのポジティブ制御識別抗体(CD163)、および

viii. 少なくとも1つのネガティブ制御識別抗体または特性の少なくとも1つを備えた抗体組成物と、

c. 少なくとも1つの基準組成物であって、

ix. 標的信号基準組成物、および

x. 基準識別子組成物の少なくとも1つを備えた少なくとも1つの基準組成物とを備える。

【0093】

さらに、本発明の実施形態によれば、組成物は、

d. 少なくとも1つの溶解試薬、および

e. 少なくとも1つの希釈液を備えた少なくとも1つの調整部分をさらに備える。

【0094】

10

20

30

40

50

さらに、本発明の実施形態によれば、生物学的状態は、白血病、血小板減少症免疫系疾患、局所感染、尿路障害、自己免疫性疾患、および敗血症などの血液疾患から成る群から選択される。

【0095】

さらに、本発明の実施形態によれば、生体検体は、血液、血清、血漿、尿、唾液、脳脊髄液(CSF)、漿液、腹膜流体、および滑液から成る群から選択される。

【0096】

本発明の別の実施形態によれば、標的部分は、好中球上にCD64表面抗原を含む。

【0097】

さらに、本発明の別の実施形態によれば、ポジティブ制御部分は、単核細胞を含み、ネガティブ制御は、リンパ球を含む。

10

【0098】

さらに、本発明の実施形態によれば、標的部分は、好中球上のCD64であり、ポジティブ制御部分は、単核細胞上のCD64発現を含み、ネガティブ制御部分は、CD64発現のないリンパ球を含む。

【0099】

さらに、本発明の実施形態によれば、標的指示薬は、少なくとも1つの標的抗体上のシグナリング部分に結合する。

【0100】

さらに、本発明の実施形態によれば、少なくとも1つの基準組成物は、ビーズを含む。

20

【0101】

さらに、本発明の実施形態によれば、ビーズは、ポリスチレンマイクロビーズを含む。

【0102】

さらに、本発明の実施形態によれば、標的抗体基準組成物は、第1の蛍光信号を含み、基準識別子組成物は、第2の蛍光信号を含む。

【0103】

さらに、本発明の実施形態によれば、第1の蛍光信号は、FITCを含み、第2の蛍光信号は、Starfire Red蛍光体を含む。

【0104】

しかるに、本発明の実施形態によれば、試料のバイオマーカを定量化する方法が提供されており、方法は、

30

a. 試料を、特にバイオマーカと結合する蛍光標識結合部分と接触させることと、

b. 標識試料の少なくとも一部から第1の蛍光信号を検出することと、

c. 蛍光標識粒子の個体群から第2の蛍光信号を検出することとあって、個体群は、周知の蛍光強度を一定時間にわたって含む、蛍光標識粒子の個体群から第2の蛍光信号を検出することと、

d. 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に標準化させ、それによってバイオマーカを定量化することとあって、標準化は、第1の蛍光信号と第2の蛍光信号を比較することができるソフトウェアを備えた装置を使用することを含んでいる、第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に標準化させることとを含む。

40

【0105】

さらに、本発明の実施形態によれば、バイオマーカは、敗血症バイオマーカである。

【0106】

さらに、本発明の実施形態によれば、バイオマーカは、CD64またはCD163である。

【0107】

さらに、本発明の実施形態によれば、試料は、血液試料である。

【0108】

本発明の別の実施形態によれば、結合部分の蛍光標識および粒子の蛍光標識は、同じ蛍光標識である。

50

## 【0109】

更に、本発明の実施形態によれば、結合部分は、抗体である。

## 【0110】

本発明の実施形態によれば、ソフトウェアは、特定のロットの蛍光標識粒子を認識することができる。

## 【0111】

さらに、本発明の実施形態によれば、個別の蛍光信号は、少なくとも1つの第1の蛍光信号および少なくとも1つの第2の蛍光信号を含む。

## 【0112】

さらに、本発明の実施形態によれば、蛍光標識結合部分は、試料の第1の細胞群および第2の細胞群を標的にする。

## 【0113】

本発明の別の実施形態によれば、結合部分が第2の細胞群に結合していることを検出することにより、試料用の内部のポジティブ制御を提供する。

## 【0114】

さらに、本発明の実施形態によれば、結合部分は、抗CD64抗体であり、第1の細胞群は、多形核白血球を含む。

## 【0115】

さらに、本発明の実施形態によれば、第2の細胞群は、単核細胞を含む。

## 【0116】

本発明の実施形態によれば、方法は、結合部分によって結合されていない、試料の少なくとも1つの細胞群の存在を確認し、それで、試料用の内部のネガティブ制御を提供する工程をさらに含む。

## 【0117】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、生物学的状態を評価する組成物が提供されており、組成物は、

a. 試料であって、

i. 標的部分を備えた生体検体、

ii. ポジティブ制御部分、および

iii. ネガティブ制御部分の少なくとも1つを備えた試料と、

b. 抗体組成物であって

iv. 少なくとも1つの標的抗体、

v. 少なくとも1つのポジティブ制御識別抗体、および

vi. 少なくとも1つのネガティブ制御識別抗体または特性の少なくとも1つを備えた抗体組成物と、

c. 少なくとも1つの基準組成物であって、

vii. 標的抗体基準組成物、および

viii. 基準識別子組成物の少なくとも1つを備えた少なくとも1つの基準組成物とを備える。

## 【0118】

本発明の実施形態によれば、組成物は、

a) 少なくとも1つの溶解試薬および

b) 少なくとも1つの希釈液を備えた少なくとも1つの調整部分をさらに備える。

## 【0119】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、被験対象の敗血症の有無を確認する方法が提供されており、方法は、

a) 被験対象からの血液試料を、敗血症マーカーに特有の蛍光標識結合部分と接触させることであって、血液試料の体積は、50  $\mu$ L以下である、被験対象からの血液試料を蛍光標識結合部分と接触させることと、

b) 試料の結合部分の有無、またはレベルを検出し、それによって、被験対象の敗血症

10

20

30

40

50

の有無を確認することを含む。

【0120】

しかるに、本発明の別の実施形態によれば、試料のバイオマーカを定量化する方法が提供されており、方法は、

a) 試料を、特にバイオマーカと結合する蛍光標識結合部分と接触させることと、

b) 標識試料の少なくとも一部から第1の蛍光信号を検出することと、

c) 蛍光標識粒子の個体群から第2の蛍光信号を検出することであって、個体群は、周知の蛍光強度を一定時間にわたって含む、蛍光標識粒子の個体群から第2の蛍光信号を検出することと、

d) 第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に標準化させ、それによって、バイオマーカを定量化することであって、標準化は、第1の蛍光信号と第2の蛍光信号を比較することができるソフトウェアを備えた装置を使用することを含んでいる、第1の蛍光信号を第2の蛍光信号に標準化させることを含む。

10

【0121】

いくつかの実施形態によれば、試料は、液体でもよく、他の実施形態によれば、試料は、コロイドまたは懸濁液でもよい。別の実施形態によれば、試料は、粉末形状または結晶形状などの固体でもよい。

【0122】

診断に関する先行技術の検定にかかる典型的ターンアラウンドタイムは、30分から120分である。多くの場合、実験室の結果を待つ間時間が失われると、結果的に患者のさらなる悪化を引き起こし、死につながることもあり得る。場合によっては、医師は、実験室結果がなくても行動しなければならない。これは、患者に誤った治療を提供することにつながる可能性がある。本発明は、生命を救い、患者に迅速で適正な治療を提供するように迅速な検定を提供する。

20

【0123】

しかるに、本発明の実施形態によれば、被験対象の敗血症の有無を確認する自動化された方法が提供されており、方法は、

a) 被験対象からの血液試料を敗血症マーカに特有の部分である蛍光標識結合部分と接触させることであって、血液試料の体積は、50  $\mu$ L以下である、被験対象からの血液試料を蛍光標識結合部分と接触させることと、

30

b) 試料の結合部分の有無、またはレベルを検出し、それによって、20分以内に被験対象の敗血症の有無を確認することを含む。

【0124】

さらに、本発明の実施形態によれば、敗血症マーカは、CD64である。

【0125】

さらに、本発明の実施形態によれば、第2の敗血症マーカは、CD163である。

【0126】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、血液試料を第2の敗血症マーカに特有の第2の蛍光標識結合部分と接触させることをさらに含む。

【0127】

さらなる、本発明の実施形態によれば、敗血症マーカは、CD64であり、第2の敗血症マーカは、CD163である。

40

【0128】

さらに、本発明の実施形態によれば、結合部分は、抗体である。

【0129】

さらに、本発明の実施形態によれば、検出工程は、試料を受け取ることができ、かつ結合部分を検出することができる装置で行われる。

【0130】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、蛍光標識粒子の個体群を検出することで装置を較正する工程をさらに含む。

50

## 【0131】

本発明の別の実施形態によれば、粒子は、蛍光標識結合部分と同じ蛍光標識を含む。

## 【0132】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、第2の蛍光標識結合部分と同じ蛍光標識を含む粒子の第2の個体群をさらに含む。

## 【0133】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、蛍光標識結合部分を検出した後、内部較正を行うことをさらに含む。

## 【0134】

特に、本発明の実施形態によれば、較正は、5分未満で完了される。

10

## 【0135】

いくつかの実施形態によれば、粒子は、マイクロビーズである。

## 【0136】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、15分未満で行われる。

## 【0137】

さらに、本発明の実施形態によれば、方法は、結合部分によって結合されていない、試料の少なくとも1つの細胞群の存在を確認し、それで、試料用の内部のネガティブ制御を提供する工程をさらに含む。

## 【0138】

本発明は、下記の本発明の好適な実施形態の詳細な説明を図面と共に考察することにより十分に理解されるであろう。

20

## 【0139】

本発明をさらに十分に理解いただくように、特定の好適な実施形態に関して下記の例示的な図を参照しながら本発明を説明してゆく。

## 【0140】

これより特定の図を詳細に参照していくが、詳細は、例としてかつ本発明の好適な実施形態を解説する考察目的で示されているにすぎず、本発明の原則および概念的態様についての最も有用で理解し易い説明であると考えられるものを提供する目的で提示されていることを強調する。この点に関しては、本発明の構造的な細部を、本発明の基本的理解に必要なもの以上に詳細に示そうとする試みは行われてなく、説明を図と併せて考察すれば、本発明のいくつかの形態を実際に具体化する方法が当業者には明らかとなるであろう。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0141】

【図1A】本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するシステムの簡易三次元正面図である。

【図1B】本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する読取り装置アセンブリの簡易三次元の内部正面図である。

【図1C】本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する読取り装置アセンブリの簡易三次元の内部背面図である。

【図2A】本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する光学式読取り装置アセンブリの簡易拡大図である。

40

【図2B】本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する光学式読取り装置アセンブリの光電子増倍管の別の簡易拡大図である。

【図3A】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリ、カートリッジ操作ユニット、および前方散乱検出ユニットを示す。

【図3B】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリの右側面図を示す。

【図3C】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリの左側面図を示す。

【図3D】本発明の実施形態による、前方散乱検出アセンブリである。

【図3E】本発明の実施形態による、前方散乱検出アセンブリの側面図である。

【図4A】本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリの切取図を示す。

50

- 【図 4 B】本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリの分解右側面図を示す。
- 【図 4 C】本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリの左側面拡大図を示す。
- 【図 4 D】本発明の実施形態による、カートリッジ操作装置 (CHU) の背面図を示す。
- 【図 4 E】本発明の実施形態による、カートリッジ操作装置 (CHU) の正面図を示す。
- 【図 5】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリの分解図を示す。
- 【図 6】本発明の実施形態による、図 1 A のシステムの使い捨てカートリッジの簡略図である。
- 【図 7 A】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリの光学的配置の簡易概略図である。
- 【図 7 B】本発明の実施形態による、読取り装置光学系アセンブリの光学配置の別の簡易概略図である。 10
- 【図 8 A】本発明の実施形態による、図 7 A または図 7 B の光学的ユニットでの多波長励起の 1 つの例の概略的描写である。
- 【図 8 B】本発明の実施形態による、図 8 A の多波長励起を使用している、図 7 B のダイクロイックフィルタ用の波長に応じた伝送のグラフィック出力を示す。
- 【図 8 C】本発明の実施形態による、図 8 A の多波長励起と図 5 B のダイクロイックフィルタを使用している光学的ユニットの一部の概略図である。
- 【図 9 A】本発明の実施形態による、図 1 A のシステムの試料採取カートリッジの概略図である。
- 【図 9 B】本発明の実施形態による、フローサイトメータ装置の中の使い捨てカートリッジの概略図を示す。 20
- 【図 10】本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な決定のための方法の簡易流れ図である。
- 【図 11】本発明の実施形態による、ヒト患者 (PMN) からの試料と比較した基準ビード (RM) の経時的な光出力を示す三次元グラフである。
- 【図 12】A, B。本発明の実施形態による、基準ビードとヒト患者からの試料の経時的な光出力のグラフを示す。
- 【図 12 C】本発明の実施形態による、基準ビードとヒト患者からの試料の経時的な光出力のグラフを示す。
- 【図 13 A】本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリの外部側面図である。 30
- 【図 13 B】本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリの内部側面図である。
- 【図 14】A - O、本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリの一連のプロセスイベントを示す。
- 【図 15】本発明の実施形態による、微小流れ分光計読み取りの概略図である。
- 【図 16】本発明の実施形態による、光学的処理の方法の流れ図である。
- 【図 17 A】本発明の実施形態による、グラフィカルユーザインターフェイスを使用する工程の概略図である。
- 【図 17 B】本発明の実施形態による、グラフィカルユーザインターフェイスを使用する工程の概略図である。
- 【図 18】本発明の実施形態による、信号処理ソフトウェアの役割を示すカートリッジブロック線図である。 40
- 【図 19 A】本発明の実施形態による、生物学的検出用アルゴリズムの流れ図である。
- 【図 19 B】本発明の実施形態による、生物学的検出用アルゴリズムの流れ図である。
- 【図 20 A】本発明の実施形態による、バンド幅が水平化され、平滑化された配列を示す。
- 【図 20 B】本発明の実施形態による、バンド幅が水平化され、平滑化された配列を示す。
- 【図 21 A】本発明の実施形態による、観察される信号の蛍光体分解を解く概略図である。
- 【図 21 B】本発明の実施形態による、観察される信号の蛍光体分解を解く概略図である。 50

。

【図 2 2 A】本発明の実施形態による、F A C S と対比した、M E S F 検出についての F I T C ビードを用いたシステム性能についてのグラフ比較である。

【図 2 2 B】本発明の実施形態による、F A C S と対比した、M E S F 検出についての F I T C ビードを用いたシステム性能についてのグラフ比較である。

【図 2 3 A】本発明の実施形態による、A l e x a 4 8 8 M E S F についてのシステム性能の線形性のグラフ表示を示す。

【図 2 3 B】本発明の実施形態による、A l e x a 4 8 8 M E S F についてのシステム性能の線形性のグラフ表示を示す。

【図 2 4】本発明の実施形態による、C D 4 から C D 8 検定の経時的な光出力を示す三元グラフである。

【図 2 5】本発明の実施形態による、C D 4 から C D 8 検定のクラスタ分析を示すグラフ表示である。

【図 2 6】本発明の実施形態による、図 2 5 のクラスタ分析のクラスタ分離を示すグラフ表示である。

【図 2 7】本発明の実施形態による、図 2 5 のクラスタ分析のクラスタ分離を示すグラフ表示である。

【図 2 8】本発明の実施形態による、異なる配列オプションの比較表である。

【図 2 9 A】本発明の実施形態による、散乱プロットからデータの群を選択するアルゴリズムの特定の実装例の流れ図である。

【図 2 9 B】本発明の実施形態による、散乱プロットからデータの群を選択するアルゴリズムの一般の実装例の流れ図である。

【図 3 0】本発明の実施形態による、4 つの異なるイベント群を示す 4 つの蛍光体シグネチャの散乱プロット行列である。

【図 3 1 A】本発明の実施形態による、S t a r f i r e R e d ( S F R ) シグネチャ値のデータのヒストグラムである。

【図 3 1 B】本発明の実施形態による、図 3 1 A に示されるヒストグラムのその多項式および第 1 および第 2 の導関数のプロットである。

【図 3 2 A】本発明の実施形態による、P E 4 8 8 シグネチャ値のデータのヒストグラムである。

【図 3 2 B】本発明の実施形態による、図 3 2 A のヒストグラムにあてはめた多項式ならびに対応する第 1 および第 2 の導関数を示す。

【図 3 3 A】本発明の実施形態による、P E A F 4 8 8 シグネチャ値のデータのヒストグラムである。

【図 3 3 B】本発明の実施形態による、図 3 3 A のヒストグラムにあてはめた多項式ならびに対応する第 1 および第 2 の導関数を示す。

【図 3 4 A】本発明の実施形態による、ダイオード 1 チャンネルシグネチャ値のデータのヒストグラムである。

【図 3 4 B】本発明の実施形態による、図 3 4 A のヒストグラムにあてはめた多項式ならびに対応する第 1 および第 2 の導関数を示す。

【0 1 4 2】

すべての図において、類似の参照番号は、類似の部分を特定している。

【発明を実施するための形態】

【0 1 4 3】

詳細な説明では、本発明をよく理解いただくために多数の特定の詳細を記載している。しかし、当業者には理解されるように、それらは特定の実施形態であり、本発明は、本明細書に記載して請求する本発明の特徴的な特徴を具体化する別の方法でも実施することができる。

【0 1 4 4】

K a s d a n 他による国際特許出願公開第 W O 2 0 1 1 / 1 2 8 8 9 3 号は、医学的状

10

20

30

40

50

態の迅速な決定のための装置、システム、および方法を記載しており、同出願公開を参考文献としてここに援用する。

【0145】

図1Aを参照すると、この図は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するための読取り装置アセンブリ100およびカートリッジ110を備えたシステム101の簡易三次元正面図である。

【0146】

図1Aには、読取り装置アセンブリ100およびカートリッジ110が示される。カートリッジは、図のように読取り装置アセンブリに挿入される。カートリッジが読取り装置アセンブリに挿入されると、検定の分析前処理および分析が、すべて自動的に行われる。分析の結果は、ユーザインターフェイスタッチスクリーン115上に示され、このスクリーンは、読取り装置の動作を制御するのにも使用される。

10

【0147】

図1Bは、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する読取り装置アセンブリ100の簡易三次元の内部正面図103を示す。

【0148】

読取り装置アセンブリの内部コンポーネントが、図1Bに示される。左側面図120が見えており、ITXコンピュータ、122、Galilモータ制御装置、124、電子電源126、カートリッジ操作ユニット(CHU)128および前方散乱検出器130の中に挿入されるカートリッジ、110を示す。同様に見える、右側面図140は、読取り光学系142、データ獲得基板144、および一般の電子プリント回路基板146を示す。

20

【0149】

図2Aを参照すると、この図は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するための読取り光学系アセンブリ200の簡易拡大線図である。図2Bは、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出する光学式読取り装置アセンブリの光電子増倍管250の別の簡易拡大線図である。

【0150】

図2Aは、読取り光学系アセンブリ200の主要なモジュラ構成要素を示す。平面図22に加えて、光学アセンブリの完成した側面図220が示される。レーザユニット203は、そのヒートシンクアセンブリ221中にレーザおよびビームエキスパンダ223を含む。アセンブリは、励起および発光収集光学系204をさらに備える。読取り光学系アセンブリは、光電子増倍管アセンブリ202、レーザミラーカバー205、PMTミラーカバー206、改造M6止めねじ207、ボックスクランプ208、および多様なねじ209から211をさらに備える。読取り光学系アセンブリは、図2Aに示すように組み立てられる。

30

【0151】

図2Bは、PMTアセンブリの詳細を示す。PMTアセンブリの側面図および端面図は、側面図270および端面図272としてそれぞれ示されている。PMTアセンブリの主要な要素は、PMTボックス251、PMT格子アセンブリ252、PMTブリッジアセンブリ255、PMTカバー258、PMTユニット259、PMTレンズアセンブリ260、PMTピンホールナット261、ピンホール262、ピンホールフード263、および調節バー265を含む。

40

【0152】

図3Aは、本発明の実施形態による、読取り光学系アセンブリ310、カートリッジ操作ユニット312、および前方散乱検出ユニット314を示す。

【0153】

図3Bは、本発明の実施形態による、完成した読取り光学系アセンブリ142の右側面図を示す。

【0154】

図3Cは、本発明の実施形態による、読取り光学系アセンブリの左側面図を示す。

50

## 【0155】

図3Dは、本発明の実施形態による、前方散乱検出アセンブリ130である。このアセンブリは、自動焦点プロセスの間、読取りチャンネル1452(図14M)などの読取りチャンネルを照らすためのLED、352、低角度散乱を遮断するためのストップ358、および検出フォトダイオードに向けて所望の前方散乱を集めるためのレンズ356を含む。(前方散乱検出器130、図1B)。

## 【0156】

図3Eは、本発明の実施形態による、前方散乱検出アセンブリ130の側面図である。この図には、照明レンズ350、集光レンズ356、357、および358、ならびに検出フォトダイオード360が示される。

10

## 【0157】

図4Aは、本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリ130の切取図を示す。これは、読取り装置アセンブリの切取図であり、その正面のおよび左側面上の構成要素を示す。これらの構成要素は、ITX基板122、カートリッジ操作ユニット128、および前方散乱検出アセンブリ(130)を含む。

## 【0158】

図4Bは、本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリ129の分解右側面図を示す。この図の3つの主要な構成要素は、読取り光学系アセンブリ142、カートリッジ操作ユニット128、および前方散乱検出モジュール130である。

20

## 【0159】

図4Cは、本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリの左側拡大図を示す。この図には、ITXコンピュータ基板122、カートリッジ操作ユニット128、前方散乱検出アセンブリ130、および読取り光学系アセンブリ(142)の他方の側部が示される。

## 【0160】

図4Dは、本発明の実施形態による、カートリッジ操作ユニット(CHU)128の背面図を示す。この図では、挿入されたカートリッジ(110)の取手199が見える。センサ412は、その中で、モータ410の位置を検出するように構成されており、膨れ部を押しつぶすように作られるアクチュエータ414、ならびにアクチュエータ416(940、図9、1415、1417図14Aから図14L)は、モータのシャフト417上に見える。開口418が設けられ、顕微鏡対物レンズ438からカートリッジ上の読取りチャンネルが見える。

30

## 【0161】

図4Eは、本発明の実施形態による、カートリッジ操作ユニット(CHU)の正面図を示す。この図は、カートリッジ操作ユニット(CHU)128の正面図を示す。この図では、カートリッジ110の上部に取手が見える。マイクロ流体経路が見えるようにポート420が設けられる。カートリッジの中で正確な動作が起こることを確実にするため、このポートはカメラ430によって検視される。開口441が別に設けられており、前方散乱は、カートリッジ操作ユニットから出て、前方散乱検出アセンブリ130によって観察される。

40

## 【0162】

図5は、本発明の実施形態による、読取り装置アセンブリ130の分解図を示す。

## 【0163】

図6は、本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な決定のための使い捨てカートリッジ6050の簡略図である。

## 【0164】

使い捨てカートリッジ6050は、血液、尿、血清、または血漿などの、これらに限定するわけではないが生体流体を受け取るように構成される。使い捨てカートリッジは、いくつかの異なる区分6052、6054、6056、および6058を有するように構築されて作られている。区分6052は、体液吸引区分であり、この区分は、患者(または

50

動物)から直接的または間接的に体液を受け取るように構成され、この区分は、体液の貯蔵器としての機能を果たす。

【0165】

使い捨てカートリッジ6050は、空気圧手段、液体圧手段、機械的手段、およびそれらの組み合わせなどの、これらに限定するわけではないが、区分間の流体運搬手段を備える。体液吸引区分6052は、所定量の体液(体液試料6051)を分析前試料処理区分6054に運搬するように構成される。

【0166】

分析前試料処理区分6054では、

- a) 少なくとも1つの抗体を用いた培養、
- b) 少なくとも1つの抗原を用いた培養、
- c) 体液の少なくとも1つの細胞タイプの染色、
- d) 体液の少なくとも1つの細胞タイプを酵素により溶解すること、
- e) 体液の少なくとも1つの細胞タイプを浸透圧で溶解すること、
- f) 生体流体の少なくとも一部の加熱または冷却、
- g) 基準物質を生体流体に加えること、および
- h) 体液の少なくとも1つの要素との化学反応などの、これらに限定するわけではないが、少なくとも1つの準備工程が体液で実行される。

10

【0167】

次いで、生体流体の前処理済み試料は、分析前試料処理区分6054から試料励起/相互作用帯域または区分6056まで運搬される。この前処理済み試料は、連続的にまたはバッチモードで試料励起/相互作用区分6056に運搬され得る。

20

【0168】

図7Aは、本発明の実施形態による、読取り光学系アセンブリ400の光学配置の簡易概略図である。

【0169】

レーザ440または他の適切な光源が、光ビーム442を提供し、この光ビームは、対物レンズ438を通して試料450に向かい、光学ユニットに戻るビーム442からの信号を記録するためのダイクロイックフィルタ443、ビームスプリッタ444、集束レンズ445、ピンホール446、およびシリコン読取りユニット447が含まれる複数の光学要素に向けられ得る。追加的な光学要素として、随意的なアテニュエータ448、高域フィルタ449、集束レンズ451、スリット452、凹面格子453、およびPMT配列454を含むことができる。本発明の実施形態を表示する、要素のこの配置により、励起光の生成、励起光を試料上に合焦させること、試料の励起光および蛍光体の相互作用の結果に反射および放射された光信号を集めることと、レーザ440からの光照明にตอบสนองする試料の蛍光を決定するように前述の反射された光を記録することが可能になる。

30

【0170】

図7Aでは、レーザ照射442は、ダイクロイックフィルタ443によって反射され、対物レンズ438を通り、流動粒子458を含有するチャンネル上に合焦される。この照明は、細胞に結合するタンパク質マーカに付着した蛍光体を刺激する。

40

【0171】

その結果得られた蛍光照明は、対物レンズ438によって集められ、この発光の波長が長いので、ダイクロイックフィルタ443を通過し、ビームスプリッタ444によって反射されて高域フィルタ449を通る。高域フィルタは、いかなる反射レーザ照射も遮断する。集束レンズ451は、多波長発光照明をスリット452上に合焦させる。凹面格子453は、スリットを多波長でPMT配列454の要素上に画像化する。これで、蛍光発光のマルチスペクトル検出を確立するプロセスは完了する。

【0172】

対物レンズによって集められた大部分の照明は、ビームスプリッタ444によって反射されるが、ごく一部は通過することができ、集束レンズ445によって、ピンホール44

50

6 を通って、単一のフォトダイオードまたは CCD センサなどの焦点面配列でもあり得るシリコン読取りユニット 447 上に合焦される。合焦動作の間、この読取りユニット 447 上の信号が最大化するとき、最良の焦点が実現される。この信号が最大化するとき、PMT 配列 454 上での信号の強度も最大化する。

【0173】

図 7B を参照すると、これは、本発明の実施形態による、読取り光学系アセンブリ 400 (図 7A) の光学配置 460 の別の簡易概略図である。

【0174】

図 7B では、図 7A のように、レーザ照射は、ダイクロイックフィルタ 472 によって反射され、対物レンズ 476 を通り、流動粒子を含有するチャンネル上に合焦される。この照明は、細胞に結合するタンパク質マーカに付着した蛍光体を刺激する。その結果得られた蛍光照明は、対物レンズ 476 によって集められ、この発光の波長が長いため、ダイクロイックフィルタ 472 を通過し、ビームスプリッタ 468 によって反射されて高域フィルタ 470 を通る。高域フィルタ 470 は、いかなる反射レーザ照射も遮断する。集束レンズ 466 は、多波長発光照明をスリット 478 上に合焦させる。凹面格子 482 は、スリットを多波長で PMT 配列 476 の要素上に画像化する。これで、蛍光発光のマルチスペクトル検出を確立するプロセスは完了する。対物レンズ 476 によって集められた大部分の照明は、ビームスプリッタ 468 によって反射されるが、ごく一部は通過することができ、ピンホール 464 を通って、シリコン読取りユニット 462 上に合焦される。合焦動作の間、この読取りユニット上の信号が最大化するとき、最良の焦点が実現される。この信号が最大化するとき、PMT 配列 476 上での信号の強度も最大化する。

【0175】

図 8A は、本発明の実施形態による、図 7A または図 7B の光学ユニットの多波長励起の一例の概略的描写である。

【0176】

図 8A を参照すると、これは、本発明の実施形態による、図 7A または図 7B の光学ユニットの多波長励起の一例の概略的描写 500 である。図 8A から図 8C は、複数の励起波長を許容する、図 7A および 7B の光学構成の延長部分を示す。

【0177】

図 8A は、異なる波長の複数のレーザを結合させて、それらの波長の全てを含んだ単一の同軸ビーム 514 を産生する構成を示す。緑 502 や赤 506 などの 2 つの異なる波長は、ダイクロイックミラー 504 を用いて結合することができる。ビームの 1 つ、赤色 506 は、ダイクロイックミラーによって反射されるが、第 2 のビーム、緑色 502 は、ダイクロイックミラーを通過して、両方の波長を含んだ単一のビーム 508、黄色を産生する。この複合波長ビームは、次に、第 2 のダイクロイックミラー 516 への入力の一つとして使用され、第 3 の波長 512 は第 2 のダイクロイックミラーで反射されて、全ての 3 つの波長を含んだ単一の同軸ビーム 510 を産生する。

【0178】

図 8B を参照すると、これは、本発明の実施形態による、図 7B のダイクロイックフィルタ 500 に関する波長に応じた伝送の出力 520 をグラフで示しており、図 8A の多波長励起を使用している。

【0179】

対物レンズ 554 (図 8C) を通して試料を照らすのに図 8C のミラー 552 と類似のまたは同一のマルチバンドダイクロイックミラー (図示せず) が使用され、結果的に得られる発光は、マルチビーム励起 514 (図 8A) の波長以外のすべての波長でダイクロイックミラー 552 を通過することができる。

【0180】

このようにして、単一の励起システムの全ての検出波長を実質的に維持しながら、ダイクロイックミラー 552 への適切な変更および複数のレーザ 502、506、512 の追加を行いながら、単一の波長で使用される同じエビ構成を実際に使用して、多波長励起を

10

20

30

40

50

提供することができる。

【0181】

図8Cを参照すると、図8Aの多波長励起および図5Bのダイクロイックフィルタを使用している、本発明の実施形態による、光学ユニットの部分550の概略的描写が見られる。部分550は、場合によっては、サブシステム475(図7B)と置き換えることができる。

【0182】

表1は、本発明で使用する代表的な構成要素に関する代表値を示す。

【表1】

レーザ波長	405 nm	488 nm
レーザ出力	50 mW	20 mWまたは50 mW
感知スペクトル範囲	200 nm	200 nm
スペクトル分解能	25 nm	25 nm
検出器の数	8	8
収集光学系	顕微鏡対物レンズ N. A. > 0.4, W. D. ≈ 6 mm	顕微鏡対物レンズ N. A. > 0.4, W. D. ≈ 6 mm
検出器タイプ	S. S. PMT 8 c h	S. S. PMT 8 c h

10

20

【0183】

前述の考察の大部分では、本発明のいくつかの実施形態の光学要素に焦点を当てていたが、これと共に提示される診断システムの重要な構成要素の1つは、使い捨て試料カートリッジである。

30

【0184】

図9Aを参照すると、これは、本発明の実施形態による、図1Aの試料採取カートリッジ110の概略図である。カートリッジ650は、試料(図示せず)を導入することができる分析前構成要素652を含む。

【0185】

試料は、一般的には、全血またはその構成要素(血清など)である。他の液体試料を、追加的にまたは代替的に使用してもよい。分析前構成要素652にて、試料は、構成要素652の中に予めパックされた化学薬品と相互作用することができる。相互作用は、受動的でもよく、または能動的な混合を含み得る。分析構成要素652の中に含まれる化学薬品は、湿潤型でもまたは乾燥型でもよく、一般的に、蛍光プローブに関連する抗体を含んでいる。抗体は、所定の生物学的マーカなどと結合する能力に関して予め選択される。典型的実験では、所定の量(一般的に50マイクロリットル未満)の血液を使い捨てカートリッジ650の分析前構成要素652に導入する。試料は、所定の期間、一般的に10分未満の間、分析前構成要素652の中にある化学試薬と能動的に混合される。次いで、試料は、論述される手段によって、毛細管領域653を通して移動され、そこで、試料は対物レンズ638から送られる光ビーム642に曝される。試料流れの方向は、毛細管領域653の中の矢印で示されるとおりである。

40

【0186】

毛細管領域653は、光ビーム642を通り越すと、単縦列で粒子が流れることができるように設計される。このような配置のおかげで、粒子の数を数えること、ならびに各粒

50

子上に生物学的マーカが存在していることを（それらの関連する蛍光タグにより）確認するために粒子を個々に照合することが両方ともできる。このような物理的な配置のおかげで、各粒子上で（大きさ、形状、および数など、粒子特有の特性に依存しない）1つ以上の生物学的マーカを検出することができる。

【0187】

最後に、光ビーム642に曝された後試料を受け取る収集構成要素654が存在する。これは、廃物領域であり、これによって、試料の調製、分析、および廃物収集に関して完全な自蔵式で処理できる。使い捨てカートリッジは、どのような関連形状であってもよく、その構成要素および機能性の理解を容易にするために図6にあるように示されることに留意されたい。

10

【0188】

上記のように、試料は、蛍光タグを細胞/粒子に結合できるようにする分析前処理の後、光学ユニット（図示せず）によって生成される光ビーム642の下を流れなければならない。分析される細胞のそれぞれにある細胞特有のマーカを正確に決定できるように、流れは、一般的に「単縦列」である。流れを誘導する方法には、電気刺激、薬物誘導、および真空引きが、これらに限定するわけではないが含まれる。電気刺激システムでは、分析前構成要素652から収集構成要素654に向かって移動するべく帯電粒子を誘導するように、電荷を毛細管領域653にかけて横断させる。電荷は、その中に使い捨てカートリッジ650が配置されているサイトメータによって、または外部源から供給することができる。

20

【0189】

代替的に、毛細管領域は、試料が図9Aに示すように左から右に移動することを促進する薬物特徴（親水性/疎水性、正電荷/負電荷）を含むことができる。代替的に、収集構成要素654から真空をかけて、分析前構成要素652から試料を引き出して毛細管領域653を通すことができる。他の方法を使用して、液体試料を分析用光ビーム642の下で移動させてもよい。

【0190】

本明細書に記載されるように、光学系処理および試料処理は別々に処理されてきた。適切な試料分析に必要な光学特徴のいくつかを使い捨てカートリッジに含むことができるので、このような配置は義務的でない。

30

【0191】

図9Bを参照すると、これは、本発明の実施形態による、システム100などのフローサイトメータ装置の中にある使い捨てカートリッジ800の概略図を示す。次に、毛細管領域853の拡大図を示す図9Bに注目する。

【0192】

毛細管領域853において、粒子は、矢印880で示唆される方向に流れる。粒子890は、光842を放って毛細管853を貫通させる対物レンズ838を通り越して流れる。粒子890がほぼ単縦列様式で移動して光842を越えることを促進するように、毛細管領域853の中に流れ規制要素894が存在してもよい。多数粒子がまとめて通過したことは、処理ソフトウェアを通して解像することができる。

40

【0193】

粒子890上の分子マーカ895は、光842によって照らすことができ、その蛍光発光は、近接光電子増倍管899で捕捉される。光電子増倍管899は、蛍光発光の波長、およびしたがって、どの生物学的マーカ895が、粒子890上に存在するののかを識別することができる。このようにして、本発明のシステムは、どの生物学的マーカが、本発明のシステムで検出される粒子890上に存在するののかを決定することができる。光電子増倍管899は、複数の管または微細波長区別用要素の配列を有することができ、代替的に、薄膜、CCD、または他の適切な受光読取りユニットと置き換えることができる。図9Bは、透過構成のシステム101（図1）の構成の1つの実施形態を示しており、検出器（光電子増倍管899）は、カートリッジ800の対物レンズ838とは反対の側に配

50

置されていることを理解されたい。

【0194】

本発明のシステムは、診断プロセスを実行させるように作られた制御装置ソフトウェアを備える。制御装置ソフトウェアは、フローサイトメータの一体部分であってもよく、または代替的に、以下のものに限定するわけではないがラップトップコンピュータ、iPod、iPad、セル方式電話、または本体コンピュータなどの関連する計算装置122（図1B）に組み込まれていてもよいことを理解されたい。

【0195】

図10を参照すると、これは、本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な決定のための方法の簡易流れ図1000である。本明細書に記載される方法は、患者の健康状態を決定する本発明の1つの非制限的な実施形態を示すことを理解されたい。同様に、別の実施形態も本発明の部分であると解釈される。

10

【0196】

体液供給工程1002では、血液、尿、血清、または血漿などの体液は、人間または動物の患者から提供される。通常、試料は新鮮であるが、保存試料、冷蔵試料、または冷凍を解凍した試料でもよい。流体は、典型的には液体で、温度が4°Cから37°Cである。

【0197】

体液導入工程1004では、体液試料6051（図6）の一部または全部を、使い捨てカートリッジ（110、図1A）の中に導入する。

20

【0198】

反応工程1006では、流体試料をカートリッジの少なくとも1つの反応物と反応させて、処理試料を形成する。いくつかの実施形態によれば、上記で詳細に記載したように、この工程は分析前試料処理区分6054（図6）で行われる。

【0199】

衝突工程1008では、限定的ではないが試料励起/相互作用区分6056などで放射線を処理試料に衝突させ、それによって、複数の、スペクトルの異なる信号を光学系ユニット142（図1C、上記説明を参照のこと）の方向に発生させる。

【0200】

スペクトル発光検出工程1010では、複数の、スペクトルの異なる信号を、複数の発光検出器454（図7A）で検出する。検出器は、データを出力する。

30

【0201】

その後、データ処理工程1012では、出力データを、信号処理器6036（図6）で、および/またはコンピュータ122（図1C）で処理して医学的状態を表す出力を提供する。

【0202】

図11は、本発明の実施形態による、ヒト患者（PMN）からの試料と比較した基準ビード（RM）の経時的な光出力を示す三次元グラフである。

【0203】

図11は、本発明の実施形態による、ヒト患者（PMN）からの試料と比較した基準ビード（RM）の経時的な光出力を示す三次元グラフを示す。500nmから525nm、525nmから550nm、550nmから575nm、575nmから600nm、600nmから625nm、および625nmから650nmの6つの帯域での発光振幅を、試料時間ごとにグラフで表示する。異なる蛍光体は、異なる発光スペクトルを有する。個別の波長でのスペクトル成分または形状、および振幅は共に、アクリジンオレンジで着色される好中球（AO）および明るい広域スペクトル蛍光体を含む基準ビード（RM）に関して有意差があることを理解されよう。AO発光のピークは、525nmから550nmの帯域にあるが、RMのピークは、500nmから525nmの帯域にあり、任意の帯域のAOよりかなり大きな振幅である。

40

【0204】

50

図 1 2 A から図 1 2 C は、本発明の実施形態による、基準ビードとヒト患者からの試料の経時的な光出力のグラフを示す。

【 0 2 0 5 】

図 1 2 A から図 1 2 C を参照すると、本発明の実施形態による、基準ビードとヒト患者からの試料の経時的な光出力のグラフが見られる。これらの二次元図には、それぞれの帯域からのトレースが、同じグラフ上にオーバーレイされている。図 1 2 A は、図 1 2 B の好中球からの囲みパルスを示す。5 2 5 n m から 5 5 0 n m チャンネルの振幅は、5 0 0 n m から 5 2 5 n m チャンネルの振幅より大きいことがこれらのグラフより明らかであり、これが、A O の特性である。図 1 2 C は、A O 着色好中球発光スペクトルと R M 発光スペクトルのものとの比較を示す。5 0 0 n m から 5 2 5 n m の帯域のスペクトルの 5 2 5 n m から 5 5 0 n m の帯域の振幅のスペクトルに対する相対振幅は、2 つの蛍光体を明らかに識別する。さらに、R M 発光の最大振幅は、A O の最大振幅よりかなり大きい。

10

【 0 2 0 6 】

本明細書で説明して示すような本発明のシステムは、4 つの以下のシナリオ、すなわち

a ) 正確な診断決定をするため、生物学的マーカーや白血球状態などの複数個の情報が必要な場合、

b ) 疾患曲線上での患者の位置を決定するため、複数の順次的な測定を行われなければならない場合、

c ) 白血球および類似のデータが迅速にかつ P O C 環境で必要とされる場合、および

d ) 蛍光信号は、波長が重複しており、かつ所与の波長の範囲に関する各信号の相対寄与を決定する必要がある場合、の少なくとも 1 つのシナリオ、これに限定するわけではないが、などの使用を提示する。

20

【 0 2 0 7 】

本発明は、未加工の蛍光発光データの適切なデータ解析、および相対的な生物学的マーカーの有効濃度への変換に関するソフトウェアおよびアルゴリズムを含む。

【 0 2 0 8 】

図 1 3 A は、本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリ 1 3 0 0 の外部側面図であり、図 1 3 B は、本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリ 1 3 0 0 の内部側面図 1 3 5 0 を示す。

30

【 0 2 0 9 】

図 1 4 A から図 1 4 O は、本発明の実施形態による、カートリッジアセンブリの一連のプロセスイベントを示す。

【 0 2 1 0 】

図 1 4 A から図 1 4 O は、本発明の実施形態による、生物学的状態を検出するシステム 1 0 1 ( 図 1 A ) の動作についての概略図の順次的なセットである。

【 0 2 1 1 】

図 1 4 A では、血液試料 1 4 0 1 は、検体受入れ要素 1 4 1 8 に入り、室 1 4 0 4 を満たす。

【 0 2 1 2 】

図 1 4 B では、処理組成物 1 2 0 ( 図 1 ) を備えた膨れ部 1 4 2 0 が、圧縮され、抗体カクテルが、1 0 マイクロリットルの血液試料と混合される。

40

【 0 2 1 3 】

図 1 4 C では、混合蛇腹 1 4 1 5 は、圧縮され、これにより、第 1 の混合室 1 4 1 2 の中で抗体カクテルと 1 0 マイクロリットルの血液試料が混合されて、第 1 の混合物 1 4 0 3 を形成する。

【 0 2 1 4 】

図 1 4 D では、蛇腹は解放され、混合物 1 4 0 3 は、蛇行チャンネル 1 4 1 3 に沿って引き上げられて第 2 の混合室 1 4 1 1 に入る。蛇腹が解放されると、第 1 の混合物は、第 2 の混合室から蛇行チャンネルに沿って第 1 の混合室に戻る。蛇腹が圧縮されるたびに、混合

50

物は、第2の室に向かって移動し、蛇腹が解放されるたびに、混合物は、全体または一部が第1の室に戻る。この混合は、複数回行われ得る。

【0215】

図14Eから図14Gでは、第2の組成物膨れ部1422は、圧縮され、溶解組成物などの第2の組成物122(図1)を解放し、それによって第2の混合物1405を形成する。第2の混合物は、蛇腹1415の圧縮によって混合され、第2の混合物は、第2の混合室から蛇行チャンネル1413に沿って第1の混合室に戻る。蛇腹が圧縮されるたびに、混合物は、第2の室1411に向かって移動し、蛇腹が解放されるたびに、混合物は、全体または一部が第1の室1412に戻る。この混合は、複数回行われ得る。

【0216】

図14Hから図14Jでは、制御基準などの第3の組成物124(図1)を備えた第3の膨れ部1424は、解放されて第2の混合室に入り、それによって第3の組成物1407を形成する。第3の混合物は、蛇腹1415の圧縮によって混合され、第3の混合物は、第2の混合室から蛇行チャンネル1413に沿って第1の混合室に戻る。蛇腹が圧縮されるたびに、混合物は、第2の室1411に向かって移動し、蛇腹が解放されるたびに、混合物は、全体または一部が第1の室1412に戻る。この混合は、複数回行われ得る。

【0217】

図14Jから図14Mでは、読取り蛇腹1417が、圧縮され、読取り蛇腹が、いくらかの第3の組成物を読取りキュベット1430に向かって押し進める。

【0218】

図14Nおよび図14Oでは、第3の組成物からの粒子1460が、キュベット1430から読取りチャンネル1452に沿って読取り領域1450へと流れる。細胞は読取り領域を通過し、1つ以上のレーザ1462、1463によって励起される。少なくとも1つの励起レーザビーム1464が、細胞1460と衝突し、発光ビーム1466が、検出器1470によって検出される。1つの例では、これは、細胞発光蛍光であり、検出器1470は、分光計である。

【0219】

図15は、本発明の実施形態による、微小流れ分光計読み取りについての概略図である。

【0220】

個別の細胞1505が、微小流体チャンネル(図14M、1452とみられる)の検出領域1510を貫流する。加えて、多波長蛍光タグと結合した抗体で標識されたタグ付き細胞1520が、検出領域まで流れる。ダイオードレーザ1530は、放射線/ビーム1510を細胞およびタグ付き細胞に衝突させる。細胞およびタグ付き細胞は、異なる発光スペクトル(図示せず)を発する。光学格子1540は、発光スペクトルを、格子1540を通してその成分波長1550に分光する。

【0221】

光電子増倍管(PMT)配列1560またはアバランシダイオード配列は、8つのスペクトル領域に対応する8つの異なる空間的位置で蛍光を検出する。

【0222】

図16は、本発明の実施形態による、光学的処理方法1600の流れ図である。

【0223】

レーザ形成工程1602では、レーザ励起ビーム形状が形成される。

【0224】

反射工程1604では、励起ビームを、ダイクロイックミラー504(図8Aまたは472、図7B)から対物レンズ476(図7B)を通過させて読取りチャンネル1452(図14M)上へ反射する。

【0225】

前方散乱測定工程1606では、読取りチャンネルで粒子1460(図14N)からの前方散乱を測定してイベントを検出する。

10

20

30

40

50

## 【0226】

次いで、通過工程1608では、粒子蛍光発光を、ダイクロイックミラーを通過させて、ビームスプリッタ468から検出経路の中に反射させる。

## 【0227】

画像化工程1610では、反射されないビーム発光の部分を、ビームスプリッタを通過させてシリコンダイオード462(図7B)などのイメージセンサ上へ送る。

## 【0228】

工程1610と平行して、ビームフィルタリング工程1612では、励起波長を上回る波長だけがフィルタを通過するように、検出経路でビームの反射された部分をフィルタにかける。

## 【0229】

合焦工程1614では、工程1612からのフィルタ処理ビームをピンホールまたはスリットに合焦させて、分析される読取り帯域を選択する。

## 【0230】

次いで、分光工程1616では、分光ピンホールまたはスリットをマルチ要素電気光学検出器(6034、図6)上に分光して画像化する。

## 【0231】

図17Aおよび図17Bは、本発明の実施形態による、グラフィカルユーザインターフェイスを使用する工程の概略図である。

## 【0232】

ユニットの電源を入れると、秒読みインジケータ1703と共に、システムが自己検査を行っていることをユーザに通知するメッセージを伴って第1の画面1702が現れる。自己検査が終了すると、検定選択画面1704が現れる。ユーザは、行われる検定に対応するボタンを押す。次画面1706は、患者識別番号を入力するために使用される。これは、タッチパッド1709の数字に触れて、またはバーコードをスキャンして行うことができる。入力が終了すると、ユーザは、進むボタン1707に触れ、すると、ユーザにカートリッジ1708を入れるように要求する画面が現れる。ユーザがカートリッジを挿入すると、システムは、そのバーコードラベルで識別されるカートリッジが選択された検定に対応していることを確認して、処理を開始する。処理する間、処理進行状況と残り時間を示す画面1710が表示される。分析前処理および分析処理が完了されると、可能性のある結果の範囲の中で結果がどこにあるのか(1713)についての表示と共に、結果が画面1712に表示される。ユーザが「次の画面インジケータへ進む1711」に触れた後、カートリッジを取り外すようユーザに指示する画面1714が現れる。ユーザには、繰り返しアイコン1715を押すことで別の試料でこの試験を繰り返す、または画面1716上で最新結果を表示する選択肢がある。

## 【0233】

図18を参照すると、これは、本発明の実施形態による、医学的状態の迅速な決定のための図1Aのシステム101の使い捨てカートリッジ1850に関する方法の簡略図である。

## 【0234】

使い捨てカートリッジ1850の方法を実施する場合、血液、尿、血清、または血漿などの、これらに限定するわけではないが、生体流体が、ドナーからカートリッジ1851へ移される。使い捨てカートリッジの方法は、分析および診断を遂行する複数の工程1852、1854、1856および1858を含む。工程1852において、体液吸引工程では、患者(または動物)から直接または間接的に体液を受け取って、体液を貯蔵器に移す。

## 【0235】

使い捨てカートリッジの方法1850は、空気圧、液体圧、機械的手段、およびそれらの組み合わせなどの、これらに限定するわけではないが、流体運搬手段を利用して流体を移動する。体液吸引工程1852は、分析前試料処理工程1854用の所定の量の体液(

10

20

30

40

50

体液試料 1851) を運搬するように構成される。

【0236】

分析前試料処理 1854 では、

- i) 少なくとも 1 つの抗体を培養すること、
- j) 少なくとも 1 つの抗原を培養すること、
- k) 体液の少なくとも 1 つの細胞タイプを染色すること、
- l) 体液の少なくとも 1 つの細胞タイプを酵素溶解すること、
- m) 体液の少なくとも 1 つの細胞タイプを浸透圧溶解すること、
- n) 生体流体の少なくとも一部を加熱または冷却すること、
- o) 基準材料を生体流体に加えること、および

p) 体液の少なくとも 1 つの要素と化学反応させることの内の、これらに限定するわけではないが、少なくとも 1 つの準備工程を体液で行う。

【0237】

次いで、分析前試料処理工程 1854 の後、生体流体の前処理済み試料を、試料励起 / 相互作用工程 1856 に移す (1855)。励起 / 相互作用 1856 用のこの前処理済み試料の移動は、連続的にまたはバッチモードで行うことができる。

【0238】

試料励起 / 相互作用 1856 の部分は、試料が励起照明の光路の中に位置するように配置するためのものである。励起照明は、可視領域の中または外にある干渉性放射線または非干渉性放射線などの、放射線を前処理済み試料の中にする。前処理済み試料からの結果的な単一または複数の発光が検出され 1834、処理されて 1836、分析および診断を要約するレポートを生成する 1812。

【0239】

マルチスペクトル発光検出 1834 は、マルチスペクトル帯域での前処理済み試料から発光を受け取る。場合によっては、これらの帯域は、非オーバーラップ帯域である。マルチスペクトル発光検出 1834 は、スペクトル帯域を表しているデータをマルチスペクトル蛍光信号処理 1836 に送るようになっている。

【0240】

マルチスペクトル蛍光信号処理 1836 は、

- a) 光子計数分析、
- b) マルチスペクトル発光検出 1834 の他の光出力を測定する他の検出解析要素 (図示せず)、などの 2 つ以上の部分要素 (図示せず) を備えることができる。

【0241】

方法は、試料励起 / 相互作用処理から試料を受け取るための、使用済み試料処分方法 1858 をさらに備える。

【0242】

方法は、コンピュータプログラム 1810 をさらに備えており、コンピュータプログラムは、複数のスペクトルの異なる信号および前述のデータを処理するように作られたプロセッサに関するデータを受信し、かつ前述の医学的状態に関する少なくとも 1 つの出力を出力するように構成される。提供される出力の 1 つのタイプは、コンピュータの画面 1812 上へ出力される視覚的出力である。

【0243】

図 19A は、本発明の実施形態による、異なる粒子を区別する方法 600 の簡易流れ図である。

【0244】

8 チャネル光電子増倍管配列 601 のそれぞれのチャネルから処理への入力、時系列である。さらに、複数の散乱チャンネル 609 からのデータが導入される。蛍光時系列および散乱時系列はそれぞれ、それぞれのスペクトル相互相関アルゴリズム 606 および散乱アルゴリズム 607 を使用して平滑化し、ノイズを最小化しながら、個別に処理することができる。2 つの可能な処理方法は、ボックスカー平均アルゴリズム 602 およびマッ

10

20

30

40

50

チドフィルタリングアルゴリズム 604 である。さらに、個別のチャンネル群は相関して、マルチスペクトル相互相関 606 をもたすことができる。時系列で導出されたこれらの 1 つ以上を使って、イベント位置を決定することができる。

#### 【0245】

8チャンネル時系列の中でイベントの位置が突き止められると、最小平均自乗誤差あてはめ 610 を使用して、周知の蛍光体シグネチャの観点からそのイベントの組成物が決定される。次に、周知の蛍光体のその組成物の観点からイベントを解説する。このように解説される各イベントは、イベントに関する 8 時系列からのデータおよびその説明と共にイベント記憶装置、すなわちメモリに格納される 612。データ記憶装置の中のイベントごとの蛍光体組成物に基づいて、粒子のタイプを決定することができる。例えば、好中球 616 は、W1 として図 5 に示される CD64 抗体に付着する単一蛍光体を特徴とする。このように、CD64 抗体に付着する単一蛍光体を主に特徴とするイベントは、好中球として識別される。

10

#### 【0246】

同様に、単核細胞 618 は、蛍光体 W1 および W2 を特徴とするので、これらの蛍光体シグネチャの両方を有するイベントは、単核細胞と識別される。同様に、ビード 620 は、蛍光体 W1 および W3 を有するイベントを特徴とする。リンパ球 622 は、大きな蛍光性を示さないが、それらの散乱によりイベントとして識別される。蛍光体の周知の組み合わせのどれとも一致しないイベントは、不合格品 626 として識別される。

20

#### 【0247】

識別されたイベントの個体群が提供されると、好中球個体群のメジアン強度およびビード個体群のメジアン強度が決定される。好中球メジアンとビードメジアンの比率が、所望の白血球 64 インデックスである。ポジティブ制御値は、ビード個体群上の同じ蛍光体のメジアン強度によって分けられる単核細胞に結び付けられる CD64 蛍光体のメジアン強度として決定される。ネガティブ制御値は、リンパ球に結び付けられる CD64 蛍光体のメジアン強度によって決定される。これらは、Leuko64 検定を行う際のキー工程である。

#### 【0248】

図 19B は、本発明の実施形態による、生物学的検出用アルゴリズム 1900 の流れ図である。

30

#### 【0249】

図 19B は、CD4 / CD8 検定は、イベント記憶装置 1912 の中のイベントごとに粒子タイプを決定することで行われることを図式的に示す。この粒子選択を完遂する 1 つの方法は、クラスタ化して、図 25 に示すシグネチャ Alexa488、PE488N、および PEAF488N に基づいてイベント記憶装置のデータクラスタを決定する K 手段を用いることである。これら 3 つのシグネチャに基づいて、フィコエリトリン (PE) 蛍光体は CD4 抗体に付着するので、PE488N の大きい値を有するイベントは、CD4 ポジティブリンパ球 1938 と分類される。Alexa488 蛍光体はこの CD8 抗体に付着するので、Alexa488 の大きい値を有するイベントは、CD8 ポジティブリンパ球 1940 と分類される。この蛍光体は、他の WBC を除いたリンパ球で示される CD3 抗体に付着するので、PEAF488N の大きい値を有するイベントは、リンパ球と分類される。群 1942 は、PEAF488N の大きい値を有するが、PE488N、および CD4 または CD8 のどちらかを示していないリンパ球に対応する Alexa488 の小さい値を有する。最後に、非リンパ球 WBC 1936 は、CD3 を示さないそれらのイベント用のパン WBC 抗体によって決定することができ、パン WBC 抗体を示さないそれらのイベントとして不合格品となる。

40

#### 【0250】

図 20A および図 20B は、本発明の実施形態による、バンド幅が水平化されかつ平滑化された配列を示す。

#### 【0251】

50

図20Aおよび図20Bは、F488シグネチャを有する蛍光ビードに対するシステムの典型的反応を示す。500nmから700nmまでの25nm帯域の反応は、それぞれ2010、2020、2030、2040、2050、2060、2070、および2080である。トレースは、8チャンネル蛍光検出器からの出力をメジアントレース値として特徴付けられ、減算されるノイズと共に表わす。背景レベルを上回る大きい信号は、長さ10のボックスカー平均化器によって平滑化された未加工の信号である。F488シグネチャ用ピーク値は、525nmから549nmの範囲2020に発生している。25ナノメートルごとの帯域、2030、2040、2050、2060、2070、および2080で振幅を低下させながら、次の最高値は、500nmから524nmの範囲2010に発生している。

10

## 【0252】

図21Aおよび図21Bは、本発明の実施形態による、観察された信号の蛍光体分解を解く概略図である。

## 【0253】

図21Aは、観察された8チャンネル発光値xに対応するシグネチャ値ベクトル(1つまたは複数)bに関する行列方程式 $Ax = b$ を解くために用いられるMatlab機能である。Matlabの関数は、Matlab式 $x = A \setminus b$ を使用してxの値を求めるのに使用される。

## 【0254】

図21Bは、蛍光体シグネチャを図21Aに記載される行列Aとして使用した表である。

20

## 【0255】

図22Aおよび図22Bは、本発明の実施形態による、MESF検出対FACSを用いた、システム性能とFITCビードとのグラフ比較である。

## 【0256】

図22Aは、本発明の線形性とBecton Dickinson FACSフローサイトメータの線形性との比較を示す。FITC MESFビードに関して作表されたメジアン値は、表2210の縦列2211に示される。FACSフローサイトメータ用メジアン蛍光強度水準(任意の単位)は、縦列2212に示され、本発明用のメジアン蛍光強度水準は、縦列2213に示される。縦列2214は、メジアン値が本発明に関して基づいているイベントの数を示す。本発明に関する全範囲の値についての線形性プロットは、2220に示され、FACSフローサイトメータについての線形性プロットは、2230に示される。さらに、相関値の二乗、 $R^2$ に沿った点を通る最適適合線が、これらの図のそれぞれに示される。これらプロットの比較は、本発明およびFACSフローサイトメータの比較可能な性能を示す。

30

## 【0257】

図22Bは、最初の4つの最小データポイントに限定した範囲における、本発明の線形性2240とFACSフローサイトメータの線形性2250との比較を示す。先と同様に、比較可能性能が示される。

## 【0258】

図23Aおよび図23Bは、本発明の実施形態による、Alexa488MESFでのシステム性能の線形性についてのグラフ表示を示す。

40

## 【0259】

図23Aおよび23Bは、高速度2310および流れ速度2330の両方を追加してシステムが動作される場合の、Alexa蛍光体488MESFビードシリーズに関する、本発明の線形性性能を示す。この場合、性能の基準は、イベントの長さに標準化されたF488シグネチャである。この標準化されたシグネチャは、F488Nと称される。表の記載事項2320および2340は、回帰直線フィットに関する統計を要約している。

## 【0260】

図24は、本発明の実施形態による、CD4からCD8の検定の経時的な光出力を示す

50

三次元グラフである。

【0261】

図24は、第32番目の間隔の間それぞれの検出器でのイベント発光の相対振幅を示す表面プロットである。左から右に進む目盛り2440は、10 $\mu$ s間隔である。右から左に進み、1から8まで番号が付される目盛り2450は、検出器要素である。8は、波長帯1に対応し、7は、波長帯2に対応し、最後に、1は、波長帯8に対応する。図25の2510で示されるフィコエリトリンのタグの付いたCD4イベントの例は、トレース2430である。図25の2520で示されるAlexa蛍光体488のタグの付いたCD8イベントの例は、トレース2410である。最後に、図25の群2530で示されるAlexa蛍光体610のタグだけが付いた非CD4非CD8リンパ球の例は、トレース2420である。

10

【0262】

図25は、本発明の実施形態による、CD4からCD8検定のクラスタ分析を示すグラフ表示である。

【0263】

図25は、K手段クラスタ化をシグネチャAlexa488N、PE488N、およびPEAF488Nに適用した結果を示す散乱プロット行列である。クラスタ2510、2520および2530のそれぞれの意味は、図19Bの説明に記載される。

【0264】

図26および図27は、本発明の実施形態による、図19Aのクラスタ分析のクラスタ分離を示すグラフ表示である。

20

【0265】

図26は、CD64検定を遂行するのに必要な好中球、単核細胞、リンパ球、および基準ビード個体群の4色の分離を示す散乱プロット行列である。最左縦列2710では、4色が完全に分離している。上部フレーム2720では、波長帯2(Alexa488)に基づくMOとBEADSからNEおよびLYが分離しており、波長帯4(PE)に基づくビードからMOが分離している。

【0266】

中間フレーム2730では、波長帯6(A610)に基づくNEからLYが分離している。

30

【0267】

下部フレーム2740では、波長帯8(Starfire Red)に基づく細胞からビードが分離している。

【0268】

分離は、個別の狭帯域(シグネチャでない)に基づくので、45度クラスタ2750、2760、2770は、2つの帯域での発光存在を示し、いずれの場合も、下表の発光シグネチャから分かるような予想通りである。

【0269】

図28は、本発明の実施形態による、さまざまな配列オプションの比較表である。

【0270】

図28は、浜松ホトニクス社が生産した光電子増倍管配列の表の一覧である。H95308チャンネル配列は、現存する発明の現在の実装例で使用されているものである。当業者であれば理解されるように、16チャンネル配列製品または32チャンネル配列製品のいずれかを使用することにより、より微細な分解能またはスペクトル試料採集の範囲の拡大化が実現される。

40

【0271】

図29Aは、本発明の実施形態による、散乱プロットからデータの群を選択するアルゴリズム1300についての特定の実装例の流れ図である。

【0272】

図29Aのアルゴリズムは、群3010、3020、3030および3040(図30

50

)のそれぞれを選択し、それぞれの群で特定のパラメータ値を決定する、図29Bの一般的なアルゴリズムについての特定の実施例である。

【0273】

第1のシグネチャ順位付け工程1304では、Star Fire Red (SFR)シグネチャを使用して、波長帯とシグネチャ値の全てのデータセット1302を(最小のSFRシグネチャから最大のものまで)順位付ける。

【0274】

第2の工程1320では、群1210を選択するための図14Aに示されるSFRシグネチャ値のヒストグラムの分析。これは、図31Aのヒストグラム1400における群1402の上端部にある小さい群1404である。次の工程は、図29A工程1322に示すようにこの群をデータセット全体から除去するためのものである。除去される群は、ビードデータセット1324である。

10

【0275】

次いで、ビードデータセットが除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1340は、以下のように処理される。順位付け工程1342では、データは、最小のPE(フィコエリトリン)シグネチャから最大のPE(フィコエリトリン)シグネチャまでそのPE(フィコエリトリン)シグネチャに従って構成される。

【0276】

PEヒストグラムセットを分析する工程1344では、データを処理して単核細胞に対応する群を見つける。

20

【0277】

単核細胞データセットを抽出する工程1346では、波長帯とシグネチャ値の単核細胞データセット1348を抽出する。さらに、ビードおよび単核細胞が除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1360は、以下のように処理される。セット1360は、PEAFシグネチャ順位付け工程1362に従った順番でのそのPEAF(正式名称PEAF(登録商標)488)(ビードおよびPEに関する上記参照)シグネチャに従って構成される。

【0278】

PEAFヒストグラムを分析して、リンパ球に対応する群を見つける工程1364では、セット1360を分析して、何らかのデータがリンパ球に対応する挙動をしているかどうかを確認する。

30

【0279】

抽出工程1366では、波長帯とシグネチャ値のリンパ球データセット1368がセット1360から抽出され、残りのデータセットは、ビード、単核細胞、およびリンパ球が除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1380である。

【0280】

ダイオード1シグネチャによる順位付け工程1382では、データセット1380は、ダイオード1シグネチャによって分析される(上記参照)。次いで、データセット1380を分析工程1384で分析して、好中球の特性を備えたデータの群を見つける。

【0281】

抽出工程1386では、非好中球の特性を備えたデータの群1388を除去する。残りの群1391(好中球であると考えられる)を算出工程1392で使用して、群パラメータから所望の測定基準を算出する。

40

【0282】

図29Bを参照すると、これは、本発明の実施形態による、散乱プロットからデータの群を選択するアルゴリズム1350の一般的な実装例の流れ図である。

【0283】

第1のシグネチャ順位付け工程1305では、第1のシグネチャを使用して、波長帯とシグネチャ値のデータセット1303を順位付ける。

【0284】

50

第2の工程1321では、群3010を選択する図31Aに例示されるように、第1のシグネチャ1325に対応する群を見つけるための第1のシグネチャ値のヒストグラムの分析。これは、図31Aのヒストグラム1400における群1402の上端部にある小さい群1404である。これは、群を選択する1つの方法であるが、追加的なデータセット値を組み合わせて使用する他の方法を用いてもよいことを留意されたい。次の工程は、図31B工程1323に示すようにこの群をデータセット全体から除去するためのものである。除去される群は、第1のシグネチャデータセット1325である。

【0285】

次いで、第1のデータセットが除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1341は、以下のように処理される。順位付け工程1343では、データは、その第2のシグネチャに従って構成される。

10

【0286】

第2のシグネチャヒストグラムセットを分析する工程1345では、データを処理して、第2のシグネチャに対応する群を見つける。

【0287】

第2のシグネチャデータセットを抽出する工程1347では、波長帯とシグネチャ値の第2のシグネチャデータセット1349を抽出する。さらに、第1のシグネチャ群および第2のシグネチャ群が除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1361は、以下のように処理される。セット1361は、 $i$ 番目のシグネチャ順位付け工程1363に従った順番で $i$ 番目のシグネチャに従って構成される。

20

【0288】

$i$ 番目のヒストグラムを分析して、 $i$ 番目のシグネチャに対応する群を見つける工程1365では、セット1361を分析して、何らかのデータが $i$ 番目のシグネチャに対応する挙動をしているかどうかを確認する。

【0289】

$i$ 番目のシグネチャ抽出工程1367では、波長帯とシグネチャ値の $i$ 番目のシグネチャデータセット1369を、セット1381から抽出し、残りのデータセットは、第1のシグネチャ群、第2のシグネチャ群、および $i$ 番目のシグネチャ群が除去された波長帯とシグネチャ値のデータセット1381である。

【0290】

$N$ 番目のシグネチャによる順位付け工程1383では、データセット1381は、 $N$ 番目のシグネチャによって分析される。次いで、データセット1381を分析工程1385で分析して、 $N$ 番目のシグネチャ特性を備えていない特性を有するデータの群を見つける。

30

【0291】

抽出工程1387では、非 $N$ 番目のシグネチャの特性を備えたデータの群1397を除去する。残りの群1395( $N$ 番目の群であると考えられる)を算出工程1393で使用して、群パラメータから所望の測定基準を算出する。

【0292】

図31Aは、本発明の実施形態による、Starfire Red(SFR)シグネチャ値のデータのヒストグラム1400である。

40

【0293】

図31Bは、本発明の実施形態による、図31Aに示されるヒストグラム1400の、多項式1452、およびその第1の導関数1456およびその第2の導関数1458についてのプロット1450である。

【0294】

図31Bを参照すると、図31Aの上位群1404を決定する方法は、以下の通りである。十分な次数の多項式1452を、図14Bに示されるヒストグラムデータ1454(図13Aに示されるセット1324のような)にあてはめる。この多項式の第1の導関数1456および第2の導関数1458を算出する。第1の導関数の複数のゼロ1460は

50

、ゼロの線に沿った方形の囲み線で示される。多項式が最大でありかつゼロ導関数を有する点 1 4 6 2 は、その中に X が付された囲み線で示される。ヒストグラムのこの点は、大きい群 1 4 0 2 ( 図 3 1 A ) のピークに対応する。多項式の導関数の次のゼロ 1 4 6 4 は、ヒストグラムの大きい群の終点に対応する。この値を上回るヒストグラムのすべての点は、小さい群の中にある。データセットは、S F R 4 8 8 の値に基づいて最小から最大まで順位付けされているので、ならびにヒストグラム水平軸も、S F R 4 8 8 の中で最小値から最大値まで順位付けされているので、大きい群の終点は、S F R 4 8 8 の値であり、それを上回る、S F R 4 8 8 で順位付けされたデータセットの記録は、除去され、図 1 3 A に示すような波長帯とシグネチャ値のビードデータセット 1 3 2 4 として識別されるものである。

10

【 0 2 9 5 】

図 3 2 A は、本発明の実施形態による、P E 4 8 8 シグネチャ値のデータのヒストグラム 1 5 0 0 である。

【 0 2 9 6 】

図 3 2 B は、本発明の実施形態による、図 3 2 A のヒストグラムにあてはめた多項式ならびに対応する第 1 の導関数 1 5 5 6 および第 2 の導関数 1 5 5 8 を示す。

【 0 2 9 7 】

次に、データセットの中の残りの記録は、最小から最大まで P E 4 8 8 シグネチャを使用して再度順序付けされる。P E 4 8 8 シグネチャ値 1 5 0 2 のヒストグラム 1 5 0 0 は、図 3 2 A に示される。この場合も同様に、所望の単核細胞個体群に対応する大きい群 1 5 0 2 の右側に小さい群 1 5 0 4 がある。図 3 2 B は、図 3 2 A のヒストグラム 1 5 0 0 のデータ 1 5 5 4 にあてはめた多項式 1 5 5 2、ならびに対応する第 1 の導関数および第 2 の導関数を示す。上位群 1 5 0 4 は、先に記載したように、S F R 4 8 8 ヒストグラムの上位群と同じ方法で決定される。これらの場合では共に、一次元ヒストグラムだけを分析して所望の個体群を選択する基準として使用したが、データセットの各記録からの複数のフィールドを使用して、群選択を遂行してもよいことを留意されたい。

20

【 0 2 9 8 】

図 3 1 A で強調したように、単核細胞群 1 5 0 4 は、そのとき主としてリンパ球、好中球、および非溶解赤血球および他のデブリなどの他の粒子を含有するデータセットから除去される。

30

【 0 2 9 9 】

図 3 3 A は、本発明の実施形態による、P E A F 4 8 8 シグネチャ値のデータ 1 6 0 2 のヒストグラム 1 6 0 0 である。

【 0 3 0 0 】

図 3 3 B は、本発明の実施形態による、図 3 3 A のヒストグラムデータ 1 6 5 4 にあてはめた多項式 1 6 5 2、ならびに対応する第 1 の導関数 1 6 5 6 および第 2 の導関数 1 6 5 8 を示す。

【 0 3 0 1 】

データセットの中に残っている記録は、リンパ球に対応する P E A F 4 8 8 シグネチャを使用して、再度順位付けされる。P E A F 4 8 8 シグネチャのヒストグラム 1 6 0 0 は、図 3 3 A に示され、図 3 3 B では、対応する多項式を第 1 の導関数および第 2 の導関数にあてはめている。上で概説されたプロセスをこの場合も同様に適用して、ヒストグラムの上端部に現れた小さい群 1 6 0 4 を識別して大きい群 1 6 0 2 から除去する。次に、そのとき主として好中球、および非溶解赤血球および他のデブリなどの他の粒子を含有するデータセット 1 3 8 0 を残して、リンパ球群が、図 2 9 A に示すように除去される。

40

【 0 3 0 2 】

好中球 1 3 9 1 は、F 4 8 8 シグネチャを有する蛍光体でタグ付けされるが、溶液中の非結合蛍光体が原因で、他の粒子が、このシグネチャを示すように見える。しかし、他の粒子は好中球より小さく、好中球は、ダイオード 1 ( 前方散乱検出器 ) チャンネルによって測定されるような最大の前方散乱を有する群を備える。ダイオード 1 チャンネルのヒストグ

50

ラムは、図34Aに示される。

【0303】

図34Aは、本発明の実施形態による、ダイオード1チャンネルシグネチャ値のデータについてのヒストグラム1700である。

【0304】

図34Bは、本発明の実施形態による、図34Aのヒストグラムからのデータ1754にあてはめた多項式1752、ならびに対応する第1の導関数1756および第2の導関数1758を示す。

【0305】

上記のように、好中球である大型の粒子に対応する上位群1704（図34A）が選択される。これで、元のデータセット1302を図29Aに示す4つの異なるイベント群（1324、1348、1368、1391）に分解することが完了する。

【0306】

群毎に、さまざまなパラメータをデータセットのフィールドから算出することができる。一例を次の表に示す。

【表2】

観察	NAM	MED UG	MED F48 8	MED 波長帯 2	MED 波長帯 2N	インデ ックス 488	インデ ックス 波長帯 2	インデ ックス 波長帯 2N
SFR488	166	978.72	3395.26	3062.00	503.80	1.00	1.00	1.00
PE488	73	3851.88	5968.83	5843.50	723.66	1.76	1.91	1.44
PEAF48 8	332	1164.38	-4.36	37.00	4.63	0.00	0.01	0.01
F488	620	379.98	379.98	361.00	37.92	0.11	0.12	0.08
ダイオ ード1	59	7027.00	-113.54	-73.00	-6.81	-0.03	-0.02	-0.01

【0307】

観察縦列は、群の名前を含む。NAM縦列は、群の中のイベントの数である。MEDUG縦列は、その群用のシグネチャのメジアン値である。例えばSFR488の行では、メジアンSFR488シグネチャ値は、978.72である。MEDF488縦列は、特定の群用のF488シグネチャのメジアン値を含む。MED波長帯2の縦列は、群の中の波長帯2値のメジアン値を含む。MED波長帯2Nの縦列は、群での波長帯2N値のメジアン値を含む。INDEX488の縦列は、その群用のMEDF488値の、SFR488群のMEDF488値に対する比率を含む。同様に、INDEX波長帯2およびINDEX波長帯2Nは、その群用の波長帯2および波長帯2Nメジアンの、SFR488群のメジアンに対する比率である。

【0308】

白血球サブセットに対応する特定の群およびこれらの群に基づいて特定のインデックスを算出する特定のアルゴリズムを説明してきたが、図29Bの一般的な線図に示すように、データセットから群を選択し、これらの群に関連するパラメータに基づいて数値を算出する必要がある場合はいつでも、当業者はこの基本的な手法を用いることができる。

【0309】

他の適切な動作または一連の動作を、いくつかの実施形態に従って使用してもよい。例えば、実質的に連続して、あらかじめ定義された回数だけ反復して、または1つ以上の状態を満たすまで、いくつかの動作または一連の動作を繰り返してもよい。いくつかの実施形態では、いくつかの動作を、平行して、順々に、または他の適切な実行順に行ってもよい。

【0310】

10

20

30

40

50

例えば「処理する」、「算出する」、「計算する」、「決定する」、「確立する」、「分析する」、「検査する」などの用語を使用している本明細書の考察は、コンピュータのレジスタおよび/またはメモリの中の(例えば電子的な)物理量として表されるデータを、コンピュータのレジスタおよび/またはメモリまたは動作および/またはプロセスを実行する命令を記憶することができる他の情報記憶媒体の中の物理量として同じように表される他のデータへ操作するおよび/または変換する、コンピュータ、計算プラットフォーム、計算システム、または他の電子計算装置の動作及び/またはプロセスに関するものである。

【0311】

いくつかの実施形態は、全てがハードウェア実施形態、全てがソフトウェア実施形態、またはハードウェア要素およびソフトウェア要素の両方を含む実施形態という形をとってもよい。いくつかの実施形態は、ファームウェア、常駐ソフトウェア、マイクロコードなど、これらに限定するわけではないが、を含むソフトウェアで実施することができる。

10

【0312】

いくつかの実施形態は、クライアント/サーバアーキテクチャ、発行者/加入者アーキテクチャ、完全集中型アーキテクチャ、部分的集中型アーキテクチャ、完全分散型アーキテクチャ、部分的分散型アーキテクチャ、拡張可能なピアツーピア(P2P)アーキテクチャ、または他の適切なアーキテクチャまたはそれらの組み合わせを利用してよい。

【0313】

いくつかの実施形態は、コンピュータまたは何らかの命令実行システムが使用する、またはそれに関連するプログラムコードを提供する、コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体からアクセス可能なコンピュータプログラム製品という形をとってもよい。例えば、コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体は、命令実行システム、機器、または装置が使用する、またはそれに関連するプログラムを含む、保存する、通知する、伝播する、または運搬することができる何らかの機器であってもよい、またはそれを含んでもよい。

20

【0314】

いくつかの実施形態では、媒体は、電子式、磁気式、光学式、電磁気式、赤外線(IR)式、または半導体のシステム(または機器または装置)、または伝搬媒体であってもよい、またはそれを含んでもよい。コンピュータ可読媒体のいくつかの論証的な例として、半導体または固体メモリ、磁気テープ、着脱可能なコンピュータディスク、ランダムアクセスメモリ(RAM)、読取り専用メモリ(ROM)、剛性磁気ディスク、光ディスクなどを挙げることができる。光ディスクのいくつかの論証的な例として、読取り専用メモリコンパクトディスク(CD-ROM)、読取り書込みコンパクトディスク(CD-R/W)、DVDなどが挙げられる。

30

【0315】

いくつかの実施形態では、プログラムコードを記憶するおよび/または実行するのに適切なデータ処理システムは、例えばシステムバスを通して直接的または間接的に記憶素子に接続される少なくとも1つのプロセッサを含んでもよい。記憶素子には、例えばプログラムコードを実際に行う間に使用されるローカルメモリ、大容量記憶装置、および実行中に大容量記憶装置からコードを検索しなければならない回数を減らすために、少なくともいくつかのプログラムコードを一時的に記憶することができるキャッシュメモリを含むことができる。

40

【0316】

いくつかの実施形態では、入力装置・出力装置または入出力装置(キーボード、ディスプレイ、ポインティング装置など、これらに限定するわけではない)は、直接的に、または介在入出力制御装置を通してシステムに接続されてもよい。いくつかの実施形態では、ネットワークアダプタをシステムに接続させて、データ処理システムを、例えば介在専用ネットワークまたは公衆ネットワークを通して他のデータ処理システムまたは遠隔プリンタまたは記憶装置に接続させることを可能にしてもよい。いくつかの実施形態では、モデ

50

ム、ケーブルモデムおよびイーサネット（登録商標）カードは、ネットワークアダプタの種類論証的な例である。他の適切な構成要素を使用してもよい。

【0317】

いくつかの実施形態は、特定の用途に適切であるような、または特定の設計要件に従うような、ソフトウェアによって、ハードウェアによって、または、ソフトウェアおよび/またはハードウェアを任意で組み合わせて実装してもよい。いくつかの実施形態には、互いに離れていてもよい、または全体または一部が結合していてもよいユニットおよび/またはサブユニットを含むことができ、それらを、特定の、多目的の、または一般的なプロセッサまたは制御装置を使用して実装してもよい。いくつかの実施形態には、データの一次的または長期記憶用の、または特定の実施態様の動作を容易にするために、バッファ、レジスタ、スタック、記憶ユニット、および/またはメモリユニットを含むことができる。

10

【0318】

いくつかの実施形態は、例えば、機械によって実行される場合に、本明細書に記載される方法および/または動作を機械に行わせる命令または命令一式を記憶することができる機械可読な媒体または物品を使用して実装してもよい。そのような機械には、例えば、何らかの適切な処理プラットフォーム、計算プラットフォーム、計算装置、処理装置、電子装置、電子システム、計算システム、処理システム、コンピュータ、プロセッサなどを挙げることができ、それらを、ハードウェアおよび/またはソフトウェアを任意で適切に組み合わせて使用して実装してもよい。機械可読な媒体または物品として、例えば何らかの適切なタイプのメモリユニット、メモリ装置、メモリ物品、メモリ媒体、記憶装置、記憶物品、記憶媒体、および/または記憶ユニット、例えばメモリ、着脱可能媒体または固定式媒体、消去可能媒体または消去不可媒体、書込み可能媒体または書換え可能媒体、デジタル式媒体またはアナログ式媒体、ハードディスクドライブ、フロッピー（登録商標）ディスク、読取り専用メモリコンパクトディスク（CD-ROM）、記録可能コンパクトディスク（CD-R）、書換え可能コンパクトディスク（CD-RW）、光ディスク、磁気媒体、さまざまな種類のデジタル多用途ディスク（DVD）、テープ、カセットなどを挙げることができる。命令には、何らかの適切なタイプのコード、例えばソースコード、コンパイル済みコード、解釈済みコード、実行可能コード、静的コード、動的コードなどを挙げることができ、それらを、何らかの適切な高レベルの、低レベルの、オブジェクト指向の、視覚的な、コンパイル済みの、および/または、解釈済みのプログラム言語、例えばC、C++、ジャバ、ベーシック、パスカル、フォートラン、コボル、アセンブリ言語、マシンコードなどを使用して実装してもよい。

20

30

【0319】

1つ以上の実施形態を参照しながら本明細書で説明される機能、動作、構成要素、および/または特徴は、1つ以上の他の実施形態を参照しながら本明細書で説明された1つ以上の他の機能、動作、構成要素、および/または特徴と組み合わせてもよい、またはそれらと組み合わせて使用してもよい、または逆も同様である。

【0320】

1つ以上の、コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体を任意で組み合わせて使用してもよい。コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体は、例えば、以下に限定するわけではないが、電子式、磁気式、光学式、電磁気式、赤外線式、または半導体のシステム、機器、装置、または伝搬媒体でもよい。コンピュータ可読媒体のさらなる具体例（網羅的ではないリスト）として、以下が含まれる。1つ以上のワイヤ間の電氣的接続部、可搬式コンピュータディスク、ハードディスク、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読取り専用メモリ（ROM）、消去およびプログラム可能な読取り専用メモリ（EPROMまたはフラッシュメモリ）、光ファイバ、可搬式の読取り専用メモリコンパクトディスク（CDROM）、光学式記憶装置、インターネットまたはイントラネットをサポートするような伝送媒体、または磁気記憶装置。コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体は、例えば紙または他の媒体を光走査してプログラムを電子的

40

50

に取り込み、次いで、コンパイルし、解釈し、または必要に応じて好適な方法で処理し、コンピュータメモリに記憶することができるように、その上にプログラムが印刷される、紙または別の適切な媒体であってもよいことに留意されたい。本文書の文脈において、コンピュータ使用可能なまたはコンピュータ可読な媒体は、命令実行システム、機器、または装置が使用する、またはそれに関連するプログラムを含む、保存する、通知する、伝播する、または運搬することができる何らかの媒体であってもよい。コンピュータ使用可能な媒体は、ベースバンドで、または搬送波の一部として、それとともに統合されたコンピュータ使用可能なプログラムコードと共に伝播されるデータ信号を含むことができる。コンピュータ使用可能なプログラムコードは、無線、有線、光ケーブル、RFなど、これらに限定するわけではないが、何らかの適切な媒体を使用して送信することができる。

10

**【0321】**

本発明の動作を実行するコンピュータプログラムコードは、ジャバ、スモールトーク、C++などのオブジェクト指向プログラム言語、および「C」プログラム言語または類似的プログラム言語などの従来型の手続き型プログラム言語など、1つ以上のプログラム言語を任意に組み合わせて書き込むことができる。プログラムコードは、全面的にユーザのコンピュータ上で、独立型ソフトウェアパッケージとして部分的にユーザのコンピュータ上で、部分的にユーザのコンピュータ上で、部分的に遠隔コンピュータ上で、または全面的にリモート遠隔コンピュータまたはサーバ上で実行することができる。後者のシナリオでは、遠隔コンピュータは、ローカルエリアネットワーク(LAN)または広域ネットワーク(WAN)などの何らかのタイプのネットワークを通してユーザのコンピュータに接続され得る、すなわち外部コンピュータへの接続が形成され得る(例えば、インターネットを通じてインターネットサービスプロバイダーを使用して)。

20

**【0322】**

本発明は、本発明の実施形態による方法、機器(システム)、およびコンピュータプログラム製品の流れ図説明図および/またはブロック線図を参照しながら本明細書に記載される。流れ図説明図および/またはブロック線図の各ブロックおよび流れ図説明図および/またはブロック線図のブロックの組み合わせは、コンピュータプログラム命令によって実施できることを理解されよう。これらコンピュータプログラム命令は、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、または他のプログラム可能なデータ処理機械のプロセッサに提供されて、コンピュータまたは他のプログラム可能なデータ処理機械のプロセッサを利用して実行する命令が、流れ図および/またはブロック線図の1つ以上のブロックに明記される機能/行為を実施する手段を構築するように、機械を作り出すことができる。

30

**【0323】**

さらに、コンピュータ可読媒体に記憶された命令が流れ図および/またはブロック線図の1つ以上のブロックに明記される機能/行為を実施する命令手段を含む製造品を生産するように、これらコンピュータプログラム命令を、コンピュータまたは他のプログラム可能なデータ処理機器に特定の様式で機能するように指示することができるコンピュータ可読媒体に、記憶することができる。

**【0324】**

さらに、コンピュータプログラム命令を、コンピュータまたは他のプログラム可能なデータ処理機器にロードして、コンピュータまたは他のプログラム可能な機器上で実行する命令が流れ図および/またはブロック線図の1つ以上のブロックに明記される機能/行為を実施するプロセスを提供するように、コンピュータまたは他のプログラム可能な機器上で行われる一連の動作工程がコンピュータ実施プロセスを作り出すことができる。

40

**【0325】**

図中の流れ図およびブロック線図は、本発明のさまざまな実施形態によるシステム、方法、およびコンピュータプログラム製品の可能な実施態様のアーキテクチャ、機能性、および動作を示す。この点に関して、流れ図またはブロック線図の各ブロックは、特定の論理関数を実施する1つ以上の実行可能な命令を備えたモジュール、セグメントまたはコードの一部を表示することができる。いくつかの代替的な実施態様では、ブロックに記され

50

る機能は、図に記された順序とは異なる順序で起こってもよいことを留意されたい。例えば、連続して示される2つのブロックは、実際には実質的に並行して実行されてもよく、あるいは、ブロックは、関連する機能性によって、逆順序で実行されることもあり得る。さらに、ブロック線図および/または流れ図説明図の各ブロック、およびブロック線図および/または流れ図説明図のブロックの組み合わせは、特定の機能または行為を行う特殊目的のハードウェアベースのシステム、または特殊目的のハードウェアおよびコンピュータ命令の組み合わせによって実施できることに留意されよう。

#### 【0326】

上述の実施形態は、主として、適切なプロセッサ上で引き続いて実行するソフトウェアコードの試験網羅性を評価することに取り組んでいるが、本明細書に記載される方法および装置は、ファームウェアコードの試験網羅性を評価することにも使用することができる。ファームウェアコードは、C言語など、任意の適切な言語で書いてもよい。本特許出願の文脈では、ならびに特許請求の範囲では、そのようなコードも、ソフトウェアコードの一種とみなしている。

10

#### 【0327】

本発明のカートリッジは、処理組成物が、ビードなどの表面に付着するタンパク質を備えるように構築して構成することができる。表面にタンパク質が付着した複数のビードまたは他の構造要素は、下記方法論の何れか1つ以上によって作ることができる。

・静電気または表面との疎水的相互作用を利用した吸着、固定化ポリマー類への閉じ込めなどによる単純な付着

20

- ・非共有結合的または物理的な付着、
- ・タンパク質のビード面への共有結合
- ・生物学的認識（例えばビオチン/ストレプトアビジン）。

・2つの工程、すなわち第1の層を、表面が反応基（例えばエポキシ、アミノ、チオールなど）を示すように、第1の層は、シランの化学的性質によって形成すること、および第2の層（例えば固定化されるタンパク質またはリンカー分子）を、固定化反応基を利用して共有結合することを必要とする。

・装置の内側上で官能化ポリマー被覆への共有結合、または金の表面上に自己集合した単分子膜（SAM）の遊離末端への結合。

#### 【0328】

30

反応型は、抗原抗体結合、サンドイッチ（抗体-抗原-抗体などの）、物理的な閉じ込め、受容体リガンド、酵素基質、タンパク質-タンパク質、アダマ、共有結合、またはバイオ認識の何れか1つ以上を含むことができる。

#### 【0329】

表2は、本発明の機器100および方法のいくつかの代表的な適用を示す。

【表 3】

表 2 本発明の機器および方法の適用

適用	試験のタイプ	本発明の 関連図	典型的先行技 術実験室ター ンアラウンド 時間 (TAT) — 参考文献を 参照	本発明ター ンアラウンド時 間 (TAT)	参考文献
適用 #1—CD 64 感染症およ び敗血症	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	米国特許第 8, 1 16, 984 号、 Davis, B H 他 (2006)
1—胎仔ヘモグ ロビン試験	血漿タン パク	図 1 から 図 2、およ び図 6 か ら図 8 D	4 時間	10 分	Dziegiel 他 (2006)
2—低血小板数	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Segal, H. C. 他 (2005)
3—血液学ラボ 用芽細胞フラグ の分析	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Guerti, K. 他
4—CD34 幹 細胞計数検定	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Sutherland 他 (1996)
5—血小板活性 化検定 CD62	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Graff 他 (2 002) Divers, S. G. 他 (2 003)
6—D-ダイマ ー (ビード系タ ンパク質)	血漿タン パク	図 1 から 図 2、およ び図 6 か ら図 8 D	4 時間	10 分	Stein 他 (2 004) Rylatt, D. B. 他 (1 983)
7—絨毛膜羊膜 炎 CD64	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Hillier 他 (1988)
8—CD20 細 胞定量化 (治療 モニタリング)	表面マー カ	図 1 から 図 2、およ び図 3 か ら図 5 D	4 時間	10 分	Rawstron 他 (2001) Cheson 他 (1996)

10

20

30

40

9 - CD52細胞 定量化 (治療 モニタリング)	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	R a w s t r o n 他 (2001)
10 - 循環癌細 胞	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	C r i s t o f a n i l l i e t 他 (2004)
11 - 網状血小 板検定	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	M a t i c 他 (1 998) A u l t 他 (19 93) W a n g 他 (20 02)
12 - 血小板パ ックの細菌検出			4時間	10分	B l a j c h m a n 他 (2005) M c D o n a l d 他 (2005)
13 - 血小板関 連抗体	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	M i c h e l s o n (1996)
14 - 血液製剤 の残余白血球数	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	B o d e n s t e i n e r (2003)
15 - CD4 HIVエイズ	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	R o d r i g u e z (2005) D i e y e 他 (2 005)
16 - 白血病パ ネル-非常に複 雑	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	D r e x l e r 他 (1986)
17 - 尿の膀胱 癌スクリーニ ング-尿サンプル	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	R a m a k u m a r 他 (1999) L o t a n 他 (2 009)
18 - HLA DR敗血症およ び免疫抑制	表面マ ーカ	図1から 図2、およ び図3か ら図5D	4時間	10分	H e r s h m a n 他 (2005) P e r r y 他 (2 003)
19 - イヌ用R ECAFタンパ ク質および他の 癌	血漿タン パク	図1から 図2、およ び図6か ら図8D	4時間	10分	M o r o 他 (20 05)
20 - 細胞免疫 力-頸部スクリ ーニング			4時間	10分	H i l f r i c h 他 (2008)

10

20

30

40

21-プロカルシトニン（ビード系タンパク質）＋実現可能性	血漿タンパク	図1から図2、および図6から図8D	4時間	10分	Assicot他（1993） Christ-Crain他（2004）
------------------------------	--------	-------------------	-----	-----	---------------------------------------

## 【0330】

方法のそれぞれの工程は、実行するのに所定の時間をかけることができ、それらの工程の間には、培養工程および/または待機工程が存在し得るが、それらは、簡潔化するため示していないことを理解されたい。

10

## 【0331】

いくつかの実施形態によれば、検体または試料の体積は、200  $\mu$ L未満、100  $\mu$ L未満、50  $\mu$ L未満、25  $\mu$ L未満、または11  $\mu$ L未満である。

## 【0332】

一般的に、試料総体積は、10  $\mu$ Lから1000  $\mu$ Lまで、100  $\mu$ Lから900  $\mu$ Lまで、200  $\mu$ Lから800  $\mu$ Lまで、300  $\mu$ Lから700  $\mu$ Lまで、400  $\mu$ Lから600  $\mu$ Lまで、または420  $\mu$ Lから500  $\mu$ Lまでの範囲内である。

## 【0333】

いくつかの実施形態によれば、処理組成物室106、108、110（膨れ部とも呼ばれる）の容積は、約1  $\mu$ L以上1000  $\mu$ L以下である。他の実施形態によれば、検体の体積は、約10  $\mu$ L以上200  $\mu$ L以下である。他の実施形態によれば、検体の体積は、約1  $\mu$ L、10  $\mu$ L、20  $\mu$ L、30  $\mu$ L、40  $\mu$ L、50  $\mu$ L、60  $\mu$ L、70  $\mu$ L、80  $\mu$ L、90  $\mu$ L、100  $\mu$ L、120  $\mu$ L、140  $\mu$ L、160  $\mu$ L、180  $\mu$ L、200  $\mu$ L、250  $\mu$ L、300  $\mu$ L、350  $\mu$ L、400  $\mu$ L、450  $\mu$ L、または500  $\mu$ Lである。

20

## 【0334】

いくつかの実施形態によれば、処理組成物120、122、124の体積は、最大で約500  $\mu$ Lである。他の実施形態によれば、検体の体積は、最大で約200  $\mu$ Lである。他の実施形態によれば、検体の体積は、最大で約500  $\mu$ L、450  $\mu$ L、400  $\mu$ L、350  $\mu$ L、300  $\mu$ L、250  $\mu$ L、200  $\mu$ L、180  $\mu$ L、160  $\mu$ L、140  $\mu$ L、120  $\mu$ L、100  $\mu$ L、90  $\mu$ L、80  $\mu$ L、70  $\mu$ L、60  $\mu$ L、50  $\mu$ L、40  $\mu$ L、30  $\mu$ L、20  $\mu$ L、10  $\mu$ L、または1  $\mu$ Lである。

30

## 【0335】

いくつかの実施形態によれば、反応物の体積は、少なくとも約1  $\mu$ Lである。他の実施形態によれば、検体の体積は、約10  $\mu$ L以上である。他の実施形態によれば、検体の体積は、少なくとも約1  $\mu$ L、10  $\mu$ L、20  $\mu$ L、30  $\mu$ L、40  $\mu$ L、50  $\mu$ L、60  $\mu$ L、70  $\mu$ L、80  $\mu$ L、90  $\mu$ L、100  $\mu$ L、120  $\mu$ L、140  $\mu$ L、160  $\mu$ L、180  $\mu$ L、200  $\mu$ L、250  $\mu$ L、300  $\mu$ L、350  $\mu$ L、400  $\mu$ L、450  $\mu$ L、または500  $\mu$ Lである。

## 【0336】

さまざまな処理組成物の移動の順序は、反応シーケンスにとって重要であり得る。通常は、予め定義される。

40

## 【0337】

読取り領域1450（図14Mから図14N）は、1つ以上の評価工程に関して構成され、構築される。これらの工程には、

- そこを通る放射線の転送、
- その上に放射線を衝突させる、
- 反射放射線、屈折放射線、および/または伝搬放射線を検出する、
- 放出放射線を検出する、
- その画像を1つ以上取り込む、

50

f) 取り込み画像で画像分析を行う、  
 g) 処理済み検体の電気特性を測定する、  
 h) その上に音波エネルギーを衝突させる、  
 i) そこから音波エネルギーを検出する、および  
 j) 上記の工程の任意の1つ以上の出力を分析する、の何れか、またはそれらの組み合わせが含まれ得る。

【0338】

いくつかの実施形態によれば、カートリッジは、参考文献として本明細書に援用している Kasdan 他による国際特許出願公開第 WO 2011/128893 号に記載されるシステムに導入される。

10

【0339】

いくつかの実施形態によれば、機器は、比色ストリップ（図示せず）などの、結果を示す搭載手段を有してもよい。追加的にまたは代替的には、結果は、システム 101 とは分離され遠く離れた表示ユニットに表示される。

【0340】

血液試料は、通常は、直前に患者から取り出された全血液である。全血液は、主として、赤血球細胞（RBC または赤血球とも呼ばれる）と、血小板と、リンパ球および好中球を含む白血球細胞（白血球とも呼ばれる）とを備える。好中球、特に活性好中球の数の増加は、特に細菌感染症、環境曝露、およびいくつかの癌の結果による炎症の初期（急性）段階の間、血流で普通に見られる。

20

【0341】

CD64（区別のクラスタ64）は、高親和性で単一遺伝子性 IgG 型抗体に結合する Fc レセプタとして知られる内在性膜糖タンパク質の一種である。好中球 CD64 発現を数量化することで、現在の医療行為で使用される標準的な診断検査と比べて、感染/敗血症の診断検出を改良することができる。

【0342】

CD163（区別のクラスタ163）は、CD163 遺伝子によってコード化されるヒトタンパク質である。単核細胞/マクロファージ/リネージの細胞にマークを付けることも示されてきた。

【0343】

一般的に、試料総体積は、10  $\mu$ L から 1000  $\mu$ L まで、100  $\mu$ L から 900  $\mu$ L まで、200  $\mu$ L から 800  $\mu$ L まで、300  $\mu$ L から 700  $\mu$ L まで、400 から 600  $\mu$ L まで、または 420  $\mu$ L から 500  $\mu$ L までの範囲内である。

30

【0344】

いくつかの実施形態によれば、処理組成物室 106、108、110（膨れ部とも呼ばれる）の容積は、約 1  $\mu$ L 以上 1000  $\mu$ L 以下である。他の実施形態によれば、検体の体積は、約 10  $\mu$ L 以上 200  $\mu$ L 以下である。他の実施形態によれば、検体の体積は、約 1  $\mu$ L、10  $\mu$ L、20  $\mu$ L、30  $\mu$ L、40  $\mu$ L、50  $\mu$ L、60  $\mu$ L、70  $\mu$ L、80  $\mu$ L、90  $\mu$ L、100  $\mu$ L、120  $\mu$ L、140  $\mu$ L、160  $\mu$ L、180  $\mu$ L、200  $\mu$ L、250  $\mu$ L、300  $\mu$ L、350  $\mu$ L、400  $\mu$ L、450  $\mu$ L、または 500  $\mu$ L である。

40

【0345】

いくつかの実施形態によれば、処理組成物 120、122、124 の体積は、最大で約 500  $\mu$ L である。他の実施形態によれば、検体の体積は、最大で約 200  $\mu$ L である。他の実施形態によれば、検体の体積は、最大で約 500  $\mu$ L、450  $\mu$ L、400  $\mu$ L、350  $\mu$ L、300  $\mu$ L、250  $\mu$ L、200  $\mu$ L、180  $\mu$ L、160  $\mu$ L、140  $\mu$ L、120  $\mu$ L、100  $\mu$ L、90  $\mu$ L、80  $\mu$ L、70  $\mu$ L、60  $\mu$ L、50  $\mu$ L、40  $\mu$ L、30  $\mu$ L、20  $\mu$ L、10  $\mu$ L、または 1  $\mu$ L である。

【0346】

いくつかの実施形態によれば、反応物の体積は、少なくとも約 1  $\mu$ L である。他の実施

50

形態によれば、検体の体積は、約10μL以上である。他の実施形態によれば、検体の体積は、少なくとも約1μL、10μL、20μL、30μL、40μL、50μL、60μL、70μL、80μL、90μL、100μL、120μL、140μL、160μL、180μL、200μL、250μL、300μL、350μL、400μL、450μL、または500μLである。

【0347】

本発明のシステム101を使用して検定を完了させるのに必要な時間は、本明細書に記載されるものを含む非限定的な例に伴ういくつかの要因によって変わる。いくつかの実施形態では、検定を完了させるのに必要な時間は、約0.5分以上100分以下である。他の実施形態では、検定を完了させるのに必要な時間は、約1分以上20分以下である。さらに他の実施形態では、検定を完了させるのに必要な時間は、約1分以上10分以下である。いくつかの例では、検定を完了させるのに必要な時間は、約1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、50分、60分、80分、または100分以上である。

実施例

適用番号1 - CD64感染症及び敗血症

【0348】

カートリッジ110(図1A)は、血液試料を受け取るために設けられる。カートリッジは、対応する数の処理組成物120、122、124をそれぞれ収容するように作られたいくつかの処理組成物室106、108、110を備える。これら組成物は、参考文献としてここに援用している、Davis, BH他(2006)による米国特許公告第8,116,984号にさらに詳細に記載される。手短に言えば、試薬Aは、マウスの単クローン抗体の混合物(緩衝食塩水含有)を備え、試薬B-10倍濃縮エンレイソウ溶解溶液(塩化アンモニウム含有)、試薬C-Starfire Redで標識された5.2μmポリスチレンビーズおよびフルオレセインイソチオシアネート(FITC)(<0.1%のアジ化ナトリウムおよび0.01%のツイーン20含有)の懸濁液。

【表4】

表3 CD64およびCD163抗体を使用して敗血症を検出する本発明の方法論における工程の時系列

LeukoDx装置-本発明				
工程	説明	体積 (uL)	所要時間(分)	コメント
1	血液および抗体を混合する	血液- 10 抗体- 50	4	
2	RBC溶解緩衝液を加える	250	3	緩衝液を37°Cまで加熱する必要がある
3	温置する、ボルテックスする		3	
4	標準化ビードを加える	2	1未満	
5	読み取る		1未満	
	合計	312	10	

【0349】

敗血症の場合、「標準化」によって、基準ビード個体群蛍光性発光のメジアンに対する

目標個体群蛍光性発光のメジアン比率を取ることの意味する。

【0350】

いくつかの実施形態によれば、表示器は、光エレクトロニクスコアを備えていてもよく、これは、蛍光信号の識別および検出を可能にする。

【0351】

合焦に使用されるコアのCCDを、化学発光信号を読み取るのに使用することもできる。ユーザに対する表示器は、結果が落ち着く場所を基準範囲と比較して示すこともできる。

【0352】

これら公告の内容は、追加的または代替的な詳細、特徴、および/または技術的な背景を教示するのに適切どころを参照する参考文献として本明細書に援用される。

10

【0353】

本発明は、本明細書に含まれる詳細説明に記載される、または図面に示される詳細に適用することに限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態が可能であり、さまざまな方法で実行することおよび実施することが可能である。当業者であれば容易に理解されるように、添付の請求の範囲の中で画定され、かつそれによって画定される範囲から逸脱することなく、さまざまな変更および改変を先に記載されたような本発明の実施形態に加えることができる。

参考文献

Assicot, Marcel 他「敗血症および感染症患者の高血清プロカルシトニン濃度」(High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection)、The Lancet、341.8844(1993)、515-518

20

Aulesa, C. 他「病院参照実験室でのCoulter LH 750の検証」(Validation of the Coulter LH 750 in a hospital reference laboratory) Laboratory Hematology 9.1(2003)、15-28、Hawkins, Robert C. 「実験室ターンアラウンド時間」(Laboratory turnaround time) The Clinical Biochemist Reviews 28.4(2007)、179

Ault, Kenneth A. 「血小板機能および網状血小板のフローサイトメトリ測定」(Flow cytometric measurement of platelet function and reticulated platelets) Annals of the New York Academy of Sciences 677.1(1993)、293-308

30

Blajchman, Morris A. 他「血小板の細菌検出、現在の課題および可能な解決法」(Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions) Transfusion medicine reviews 19.4(2005)、259-272

Bodenshteyner, David C. 「濾過後の白血球総数を正確に測定するフローサイトメトリ技法」(A flow cytometric technique to accurately measure post-filtration white blood cell counts) Transfusion 29.7(1989)、651-653

Cheson, Bruce D. 他「慢性リンパ球性白血病に関する国立癌研究所後援ワーキンググループガイドライン、診断および治療用改訂ガイドライン」(National Cancer Institute-sponsored working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment) Blood 87.12(1996)、4990-4997

40

Christ-Crain, Mirjam 他「抗生物質を使用したプロカルシトニン誘導治療の効果および下気道感染、クラスタランダム化、単盲検介入試行の結果」(Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial) Lancet 363.9409(2004)、600-607

Cristofanilli, Massimo 他「転移性乳癌での循環癌細胞、疾患の進行、および生存性」(Circulating tumor cells, disease progression, and survival

50

in metastatic breast cancer) *New England Journal of Medicine* 351.8(2004)、781-791

Davis, Bruce H. 他「好中球CD64は、救急部患者の感染症または敗血症についての改良型指標である」(Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients) *Archives of pathology & laboratory medicine* 130.5(2006)、654-661

Dieye, Tandakha Ndiaye 他「資源不足環境での絶対的CD4T細胞計数、直接的な体積測定対ビードベースの臨床フローサイトメトリー計器」(Absolute CD4 T-cell counting in resource-poor settings: direct volumetric measurements versus bead-based clinical flow cytometry instruments) *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 39.1(2005)、32-37

Divers, S. G. 他「保管された血小板濃縮液の質の評価のためのCD62、可溶性CD62、およびライソソーム関連膜タンパク質1および2の定量化」(Quantitation of CD62, soluble CD62, and lysosome-associated membrane proteins 1 and 2 for evaluation of the quality of stored platelet concentrates) *Transfusion* 35.4(2003)、292-297

Drexler, Hans G. 他「免疫学的白血病表現型検査の診断値」(Diagnostic value of immunological leukemia phenotyping) *Acta haematologica* 76.1(1986)、1-8

Dziegiel, Morten Hanefeld, Leif Kofoed Nielsen, およびAdela Berkowicz「フローサイトメトリーによる胎児母体出血の検出」(Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry) *Current opinion in hematology* 13.6(2006)、490

Fischer, Johannes C. 他「血液製剤中残留白血球のフローサイトメトリー計数における経費削減、単一プラットフォームビードフリーフロー率校正方法の利用」(Reducing costs in flow cytometric counting of residual white blood cells in blood products: utilization of a single platform bead free flow rate calibration method) *Transfusion* 51.7(2011): 1431-1438

Graff, Jochen 他「血小板活性化マーカーCD62と血小板由来増殖因子の粒状放出の間の密接な関係」(Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300.3(2002)、952-957

Guerti, K. 他「PENTRA 60C+自動血液学分析装置のシステム性能評価およびADVIA 2120との比較」(Performance evaluation of the PENTRA 60C+ automated hematology analyzer and comparison with the ADVIA 2120) *International journal of laboratory hematology* 31.2(2009)、132-141

Hershman, M. J. 他「単核細胞HLA-DR抗原発現は、外傷患者の臨床結果を特徴づける」("Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient) *British Journal of Surgery* 77.2(2005)、204-207

Hilfrich, Ralf, およびJalil Hariri「p16バイオマーカーと組み合わせた子宮頸の軽度および中程度形成異常病変の範囲でのヒトパピローマウイルスL1カプシドタンパク質検出の予後関連性」(Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker) *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 30.2(2008)、78-82

Hillier, Sharon L. 他「絨毛羊膜感染症および熟化不全の組織学的絨毛羊膜炎の症例管理研究」(A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity) *New England Journal of Medicine* 31

10

20

30

40

50

9 . 1 5 ( 1 9 8 8 ) 、 9 7 2 - 9 7 8

H o f f m a n n 、 J o h a n n e s J M L 「敗血症バイオマーカーとしての好中球 CD64」(Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker) Biochemia Medica 21 . 3 ( 2 0 1 1 ) 、 2 8 2 - 2 9 0

K i b e 、 S a v i t r i 、 K a t e A d a m s 、 および G a v i n B a r l o w 「救命救急診療での敗血症の診断および予後のバイオマーカー」(Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care) Journal of Antimicrobial Chemotherapy 66 . 補足2 ( 2 0 1 1 ) 、 i i 3 3 - i i 4 0

L a R o s a 、 S t e v e n P . 、 および S t e v e n M . O p a l 「バイオマーカー、その未来」(Biomarkers: the future) Critical care clinics 27 . 2 ( 2 0 1 1 ) 、 4 0 7

10

L i u 、 N . I . N . G . 、 A . H . W u 、 および S h a n S . W o n g 「新生児の血便中胎児ヘモグロビンを検出する定量的 Apt 試験の改善」(Improved quantitative Apt test for detecting fetal hemoglobin in bloody stools of newborns) Clinical chemistry 39 . 11 ( 1 9 9 3 ) 、 2 3 2 6 - 2 3 2 9

L o t a n 、 Y a i r 他 「看護尿ベースタンパク質腫瘍マーカーの点を使用するハイリスク無症候性個体群における膀胱癌スクリーニング」(Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker) The Journal of urology 182 . 1 ( 2 0 0 9 ) 、 5 2 - 5 8

M a s s e 、 M . 他 「濾過された赤血球または血小板中の超低白血球濃度を計数する簡易方法の検証」("Validation of a simple method to count very low white cell concentrations in filtered red cells or platelets) Transfusion 32 . 6 ( 2 0 0 3 ) 、 5 6 5 - 5 7 1

20

M a t i c 、 G o r a n B . 他 「網状の血小板の全血液分析、検出および検定安定性の改良」(Whole blood analysis of reticulated platelets: improvements of detection and assay stability) Cytometry 34 . 5 ( 1 9 9 8 ) 、 2 2 9 - 2 3 4

M c D o n a l d 、 C . P . 他 「血小板濃縮液における細菌の検出での固相蛍光サイトメトリー技法の使用」(Use of a solid-phase fluorescent cytometric technique for the detection of bacteria in platelet concentrates) Transfusion Medicine 15 . 3 ( 2 0 0 5 ) 、 1 7 5 - 1 8 3

30

M i c h e l s o n 、 A l a n D . 「フローサイトメトリー、血小板機能の臨床検査」(Flow cytometry: a clinical test of platelet function) Open Access Articles ( 1 9 9 6 ) 、 2 9 0

M i l l e r 、 E . M . 、 F r e i r e 、 S . L . S . 、 W h e e l e r 、 A . R . 「マイクロ流体装置のプロテオミクス」(Proteomics in microfluidic devices) Encyclopedia of Micro- and Nanofluidics、L i 、 D . Q . 編、シュプリンガー、ドイツ、ハイデルベルク、2008、第3巻、1749 - 1758頁

M o r o 、 R i c a r d o 他 「新規な広域スペクトル癌マーカー」(A new broad-spectrum cancer marker) Vitro Diagnostic Technology ( 2 0 0 5 )

P e r r y 、 S a r a E . 他 「低単核細胞HLA-DR発現は、重度の敗血症の結果を予測するのに有用か？」(Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis?) Intensive care medicine 29 . 8 ( 2 0 0 3 ) 、 1 2 4 5 - 1 2 5 2

40

R a m a k u m a r 、 S a n j a y 他 「膀胱癌の検出におけるスクリーニング法の比較」(Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer) The Journal of urology 161 . 2 ( 1 9 9 9 ) 、 3 8 8 - 3 9 4

R a w s t r o n 、 A n d y C . 他 「高感度フローサイトメトリー検定を用いた慢性リンパ球性白血病の最小疾患レベルの定量化は、結果の予測を改善し、治療を最適化するのに使用することができる。」(Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the predic

50

tion of outcome and can be used to optimize therapy.) Blood 98 . 1 ( 2 0 0 1 )  
、 2 9 - 3 5

R o d r i g u e z、 W i l l i a m R . 他「資源不足環境でのHIVモニタリング  
用マイクロチップCD4計数法」(A microchip CD4 counting method for HIV monitori  
ng in resource-poor settings) PLoS medicine 2 . 7 ( 2 0 0 5 )、 e 1 8 2

R y l a t t、 D . B . 他「単クローン抗体を使用するヒトDダイマー用免疫検定法」  
(An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies) Thrombosis resea  
rch 3 1 . 6 ( 1 9 8 3 )、 7 6 7 - 7 7 8

S a c k s、 D a v i d B . 他「真正糖尿病の診断および管理における実験室分析用  
ガイドラインおよび勧告」(Guidelines and recommendations for laboratory analysis  
in the diagnosis and management of diabetes mellitus) Clinical Chemistry 4 8 .  
3 ( 2 0 0 2 )、 4 3 6 - 4 7 2

S e g a l、 H . C . 他「重度の血小板減少症での血小板計数血液学分析装置の精度お  
よび血小板輸血への潜在的衝撃」(Accuracy of platelet counting haematology analys  
ers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion) Bri  
tish Journal of Haematology 1 2 8 . 4 ( 2 0 0 5 )、 5 2 0 - 5 2 5

S t e i n、 P a u l D . 他「急性静脈血栓および肺動脈塞栓症の排除用D - ダイマ  
ー、系統的レビュー」(D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and p  
ulmonary embolism: a systematic review) Annals of internal medicine 1 4 0 . 8 ( 2 0 0 4 )、 5 8 9

S u t h e r l a n d、 D . R o b e r t 他「フローサイトメトリーによるCD34  
+ 細胞決定用ISHAGEガイドライン」(The ISHAGE guidelines for CD34+ cell det  
ermination by flow cytometry) Journal of hematotherapy 5 . 3 ( 1 9 9 6 )、 2 1  
3 - 2 2 6

W a n g、 C h a o 他「網状の血小板は、化学療法後の血小板数回復を予測する。」( Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy.) T  
ransfusion 4 2 . 3 ( 2 0 0 2 )、 3 6 8 - 3 7 4

10

20

【 図 1 A 】

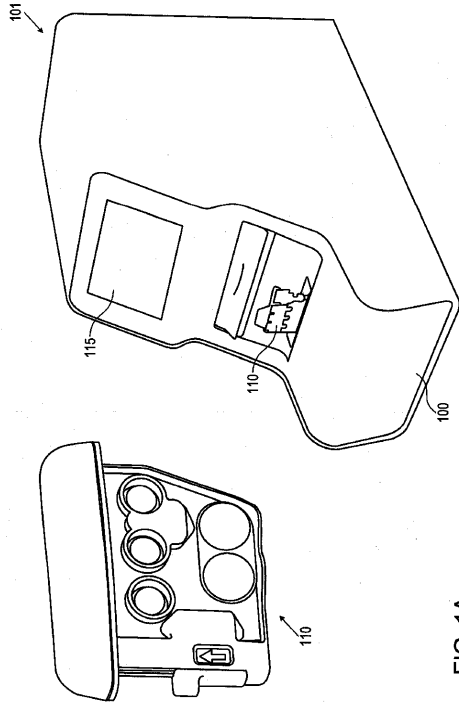


FIG. 1A

【 図 1 B 】

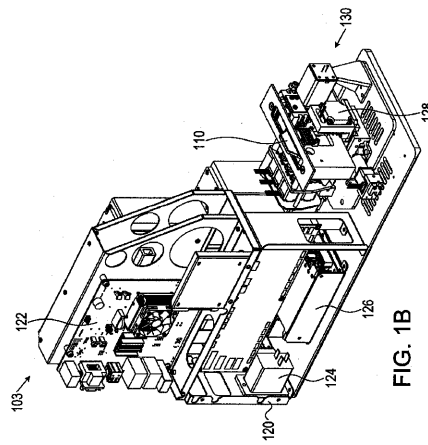


FIG. 1B

【 図 1 C 】

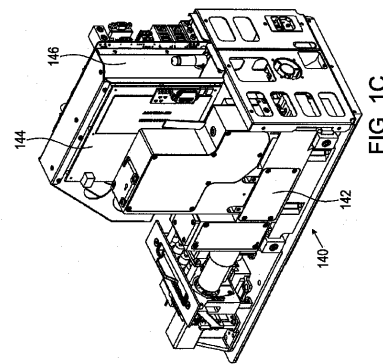


FIG. 1C

【 図 2 A 】

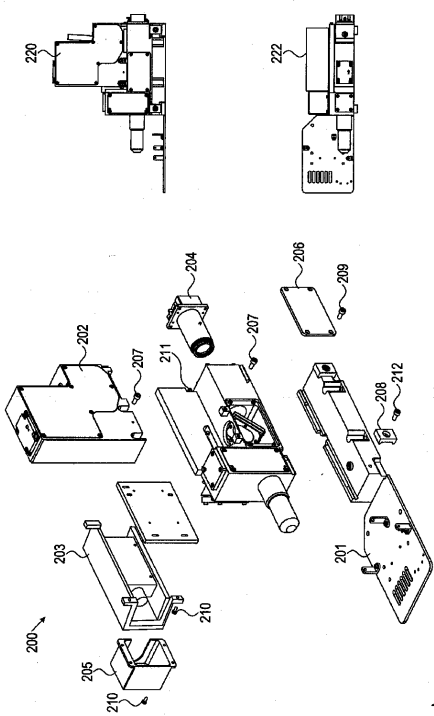


FIG. 2A

【 図 2 B 】

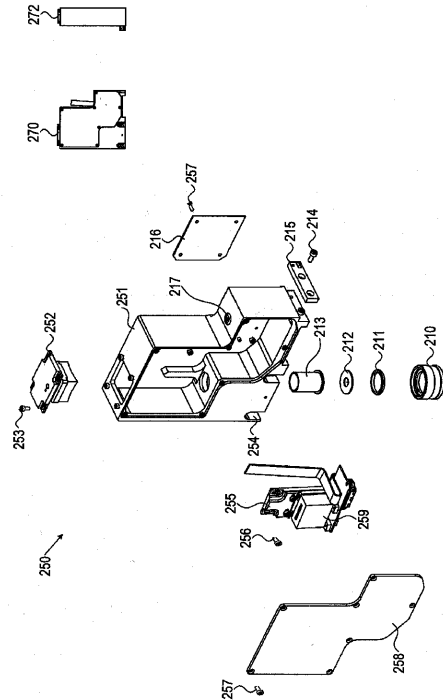
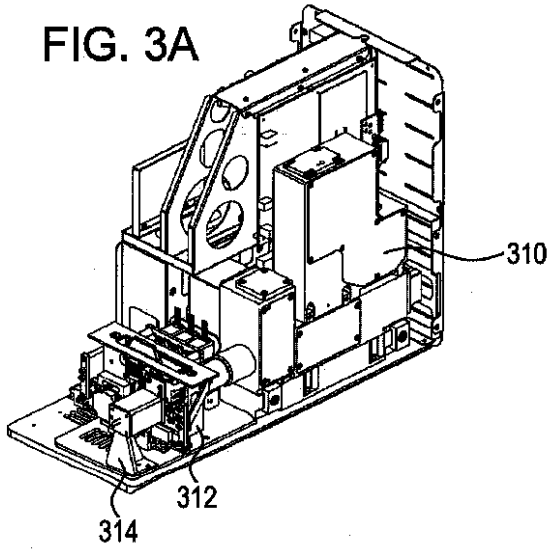


FIG. 2B

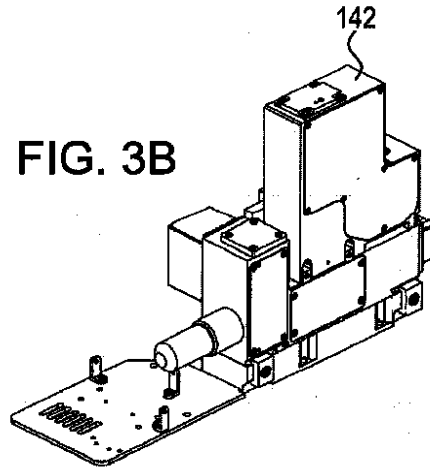
【 図 3 A 】

FIG. 3A



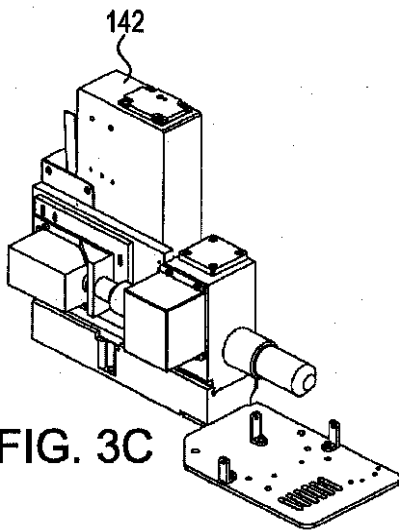
【 図 3 B 】

FIG. 3B



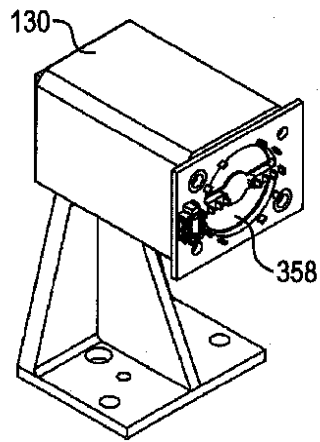
【 図 3 C 】

FIG. 3C



【 図 3 D 】

FIG. 3D



【 図 3 E 】

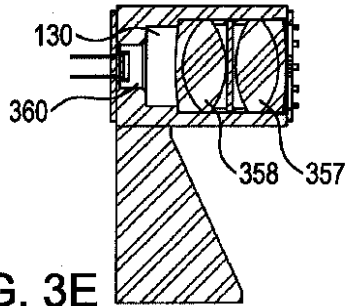


FIG. 3E

【 図 4 B 】

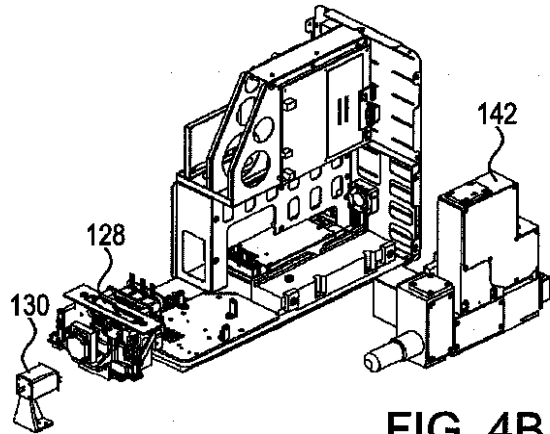


FIG. 4B

【 図 4 A 】

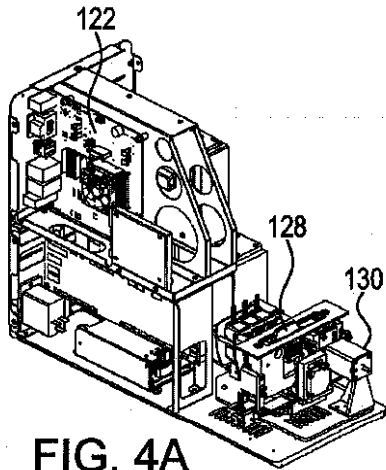


FIG. 4A

【 図 4 C 】

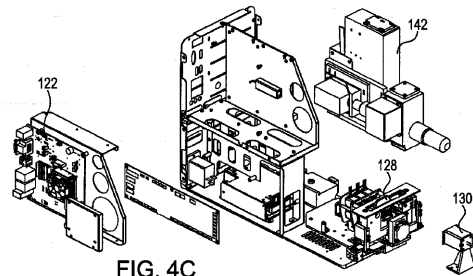


FIG. 4C

【 図 4 D 】

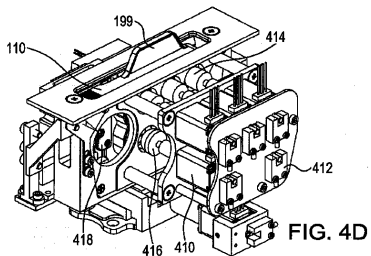


FIG. 4D

【 図 4 E 】

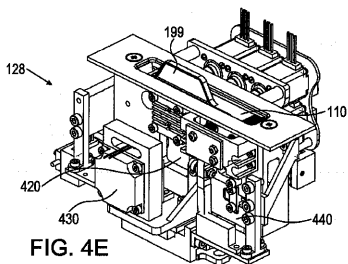


FIG. 4E

【 図 5 】

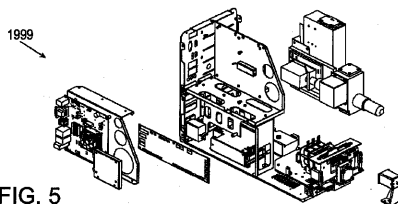
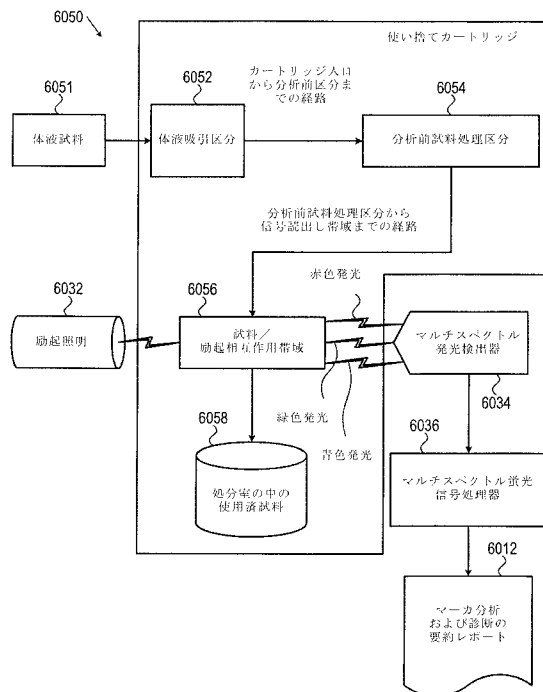


FIG. 5

【 図 6 】



【 図 7 A 】

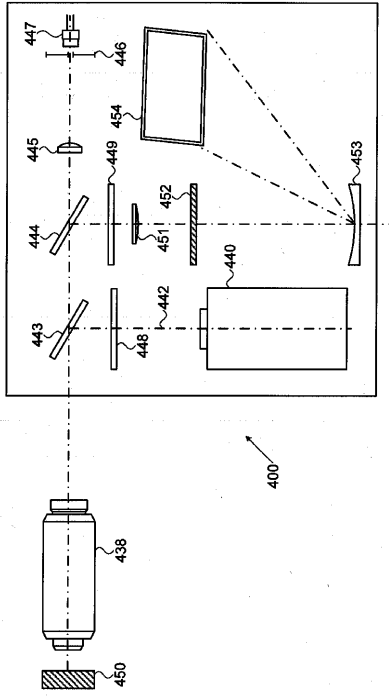
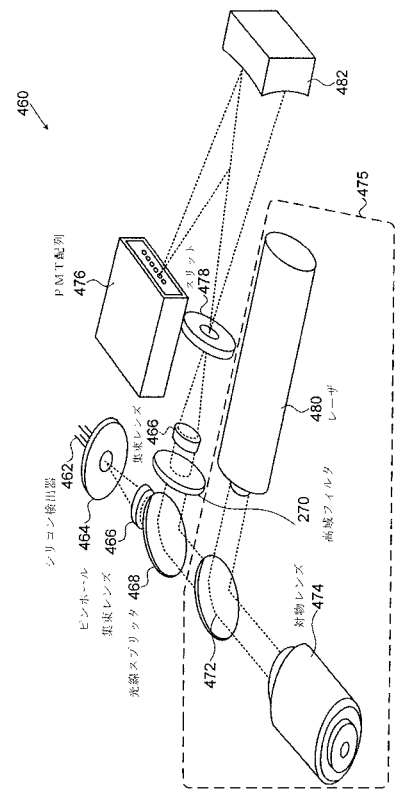
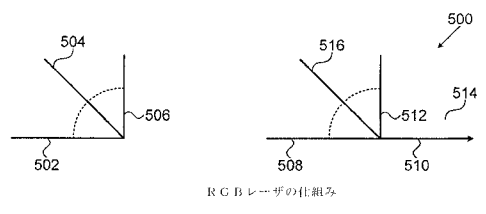


FIG. 7A

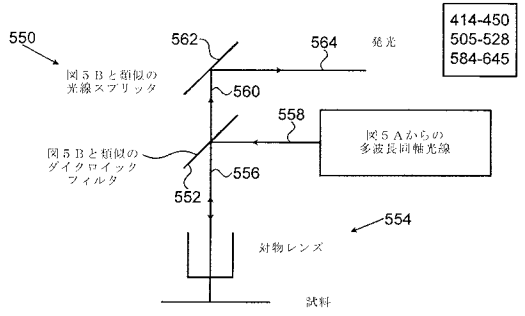
【 図 7 B 】



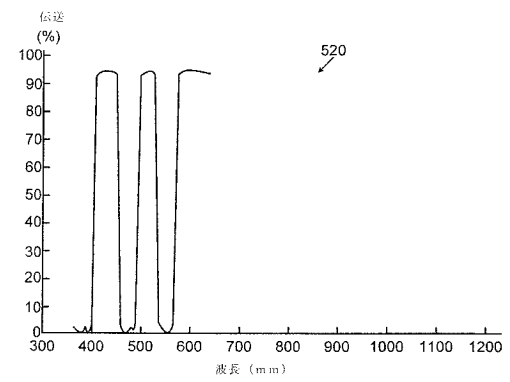
【 図 8 A 】



【 図 8 C 】



【 図 8 B 】



【 図 9 A 】

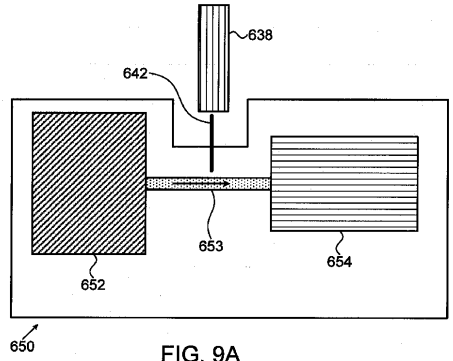


FIG. 9A

【図9B】

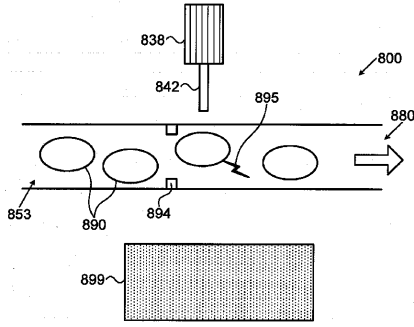
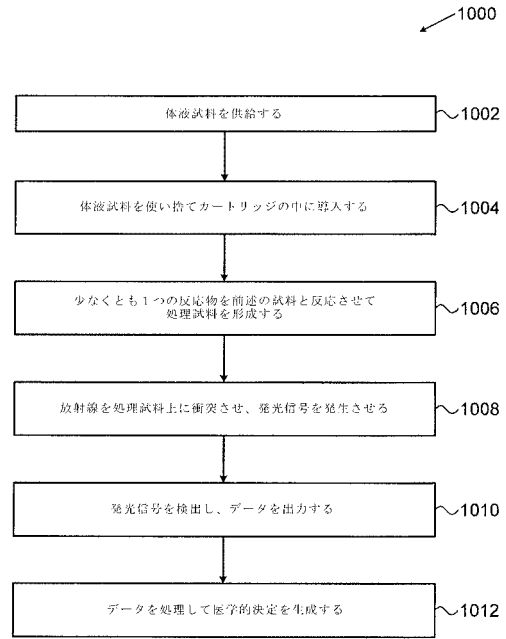
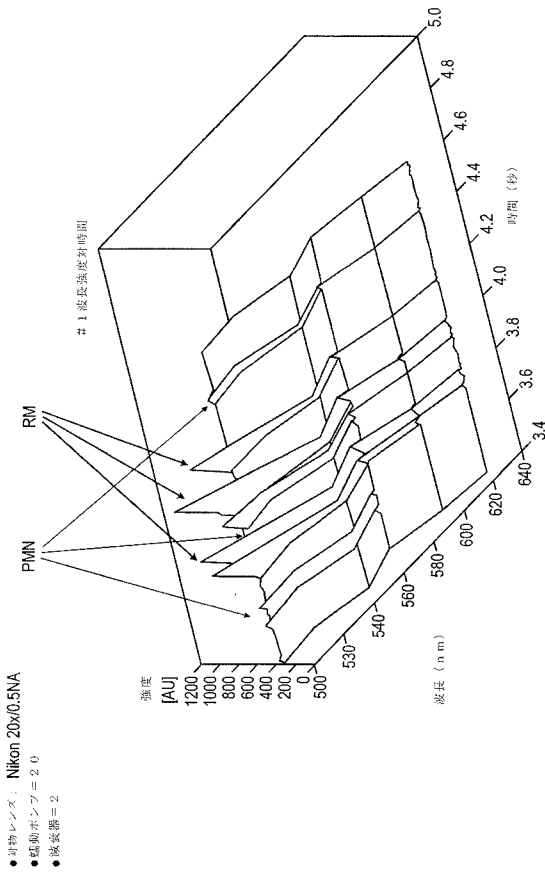


FIG. 9B

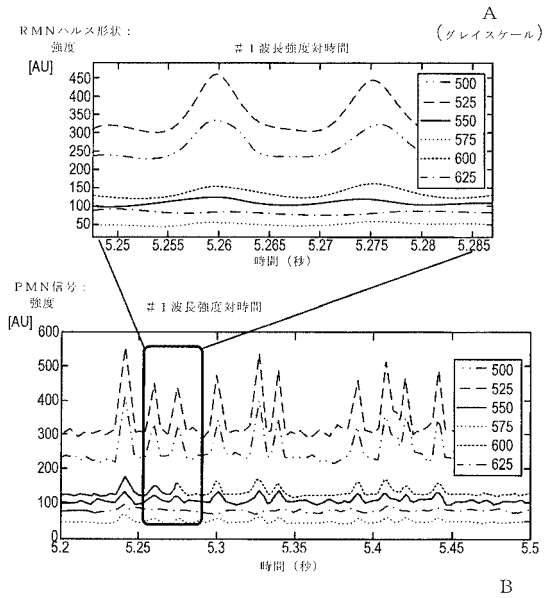
【図10】



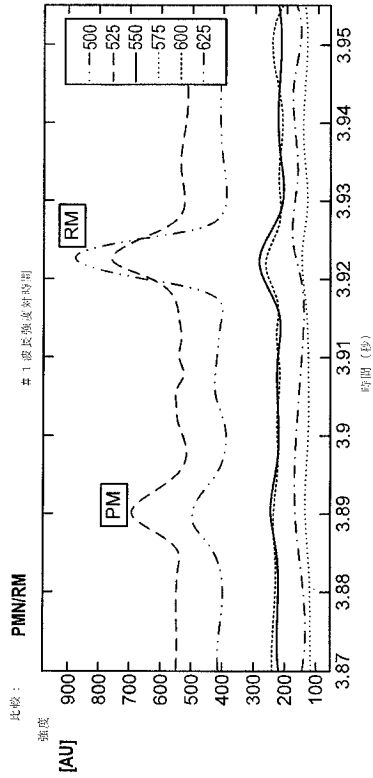
【図11】



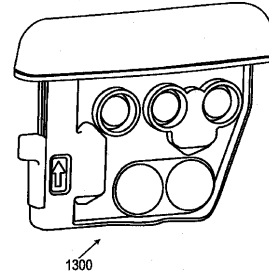
【図12】



【 図 1 2 C 】



【 図 1 3 A 】



【 図 1 3 B 】

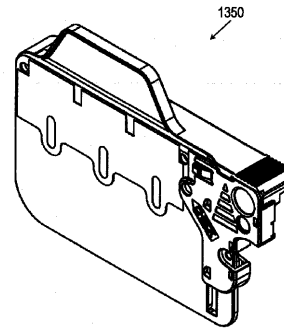


FIG. 13B

【 図 1 4 A 】

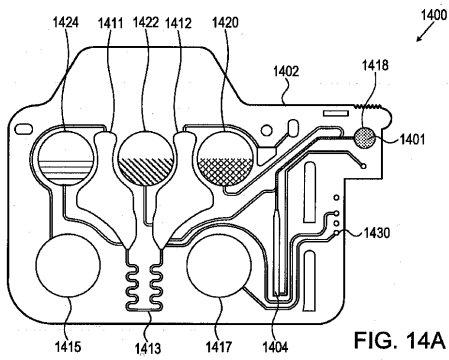


FIG. 14A

【 図 1 4 C 】

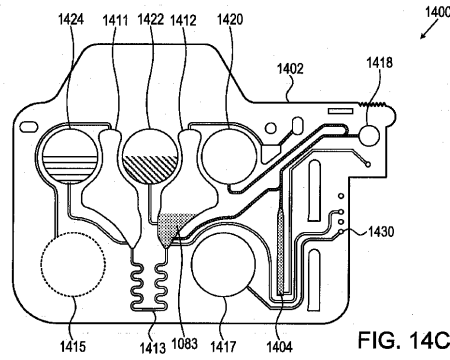


FIG. 14C

【 図 1 4 B 】

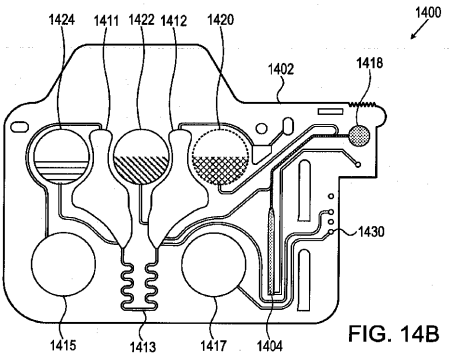


FIG. 14B

【 図 1 4 D 】

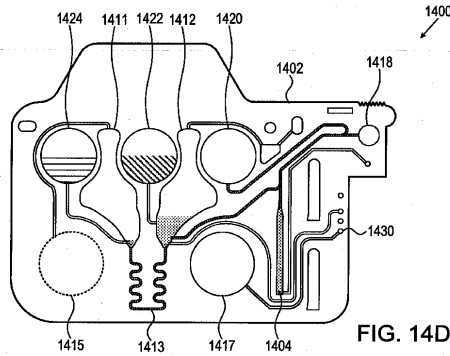


FIG. 14D

【 図 1 4 E 】

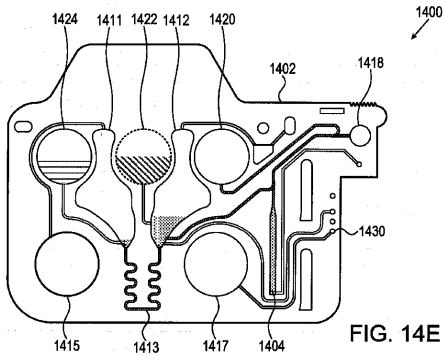


FIG. 14E

【 図 1 4 G 】

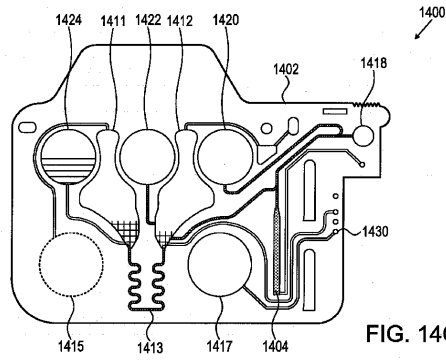


FIG. 14G

【 図 1 4 F 】

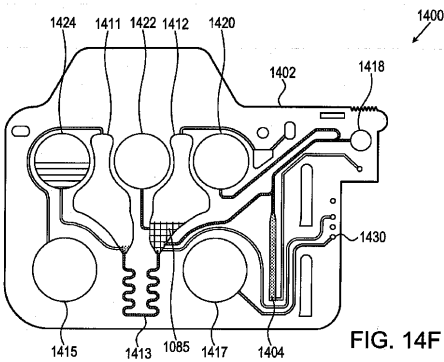


FIG. 14F

【 図 1 4 H 】

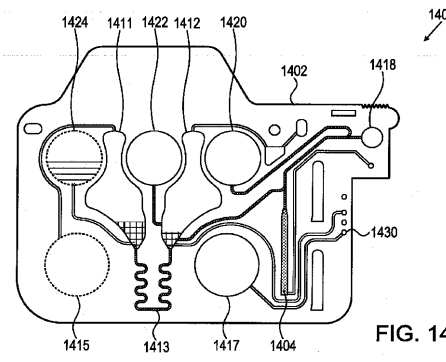


FIG. 14H

【 図 1 4 I 】

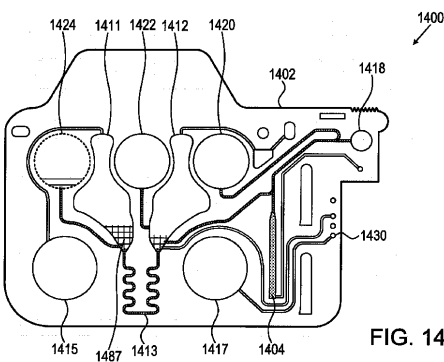


FIG. 14I

【 図 1 4 K 】

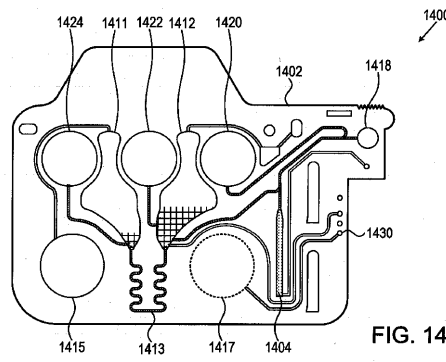


FIG. 14K

【 図 1 4 J 】

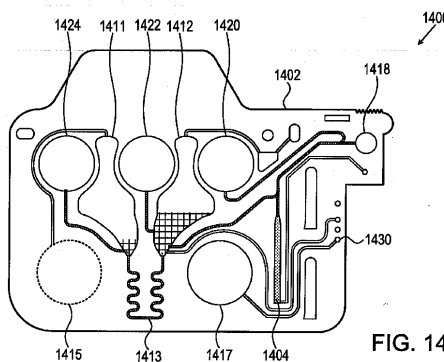


FIG. 14J

【 図 1 4 L 】

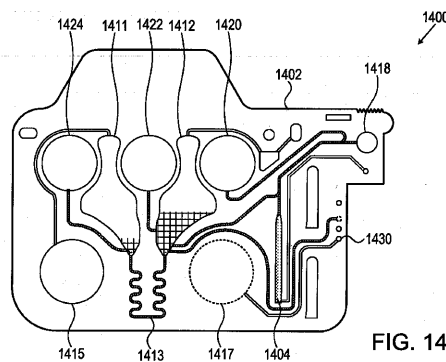


FIG. 14L

【図14M】

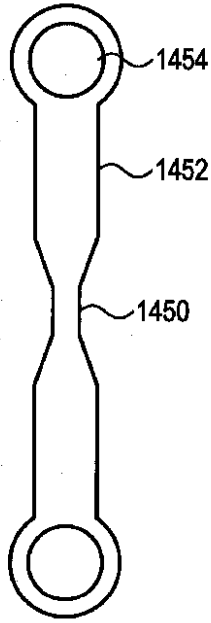


FIG. 14M

【図14N】

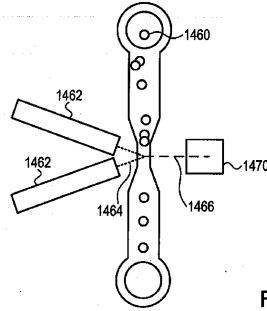


FIG. 14N

【図14O】

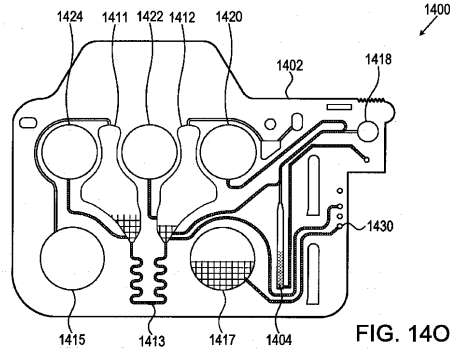


FIG. 14O

【図15】

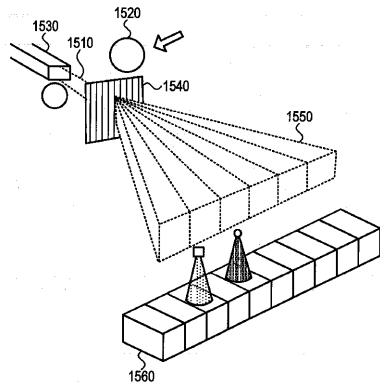
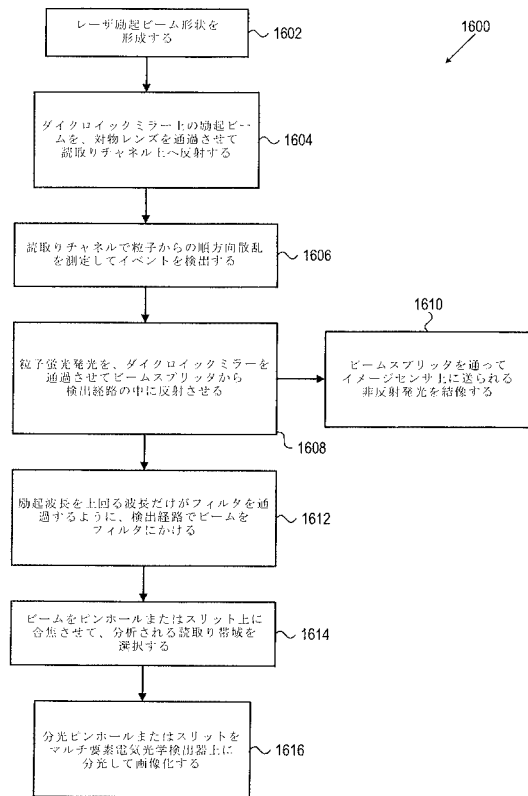
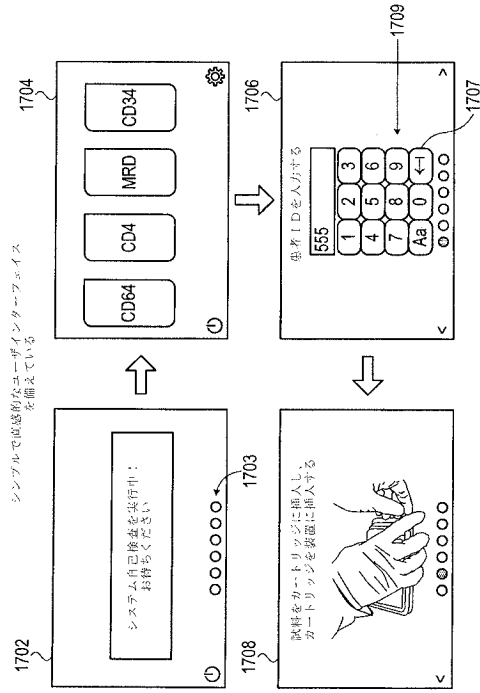


FIG. 15

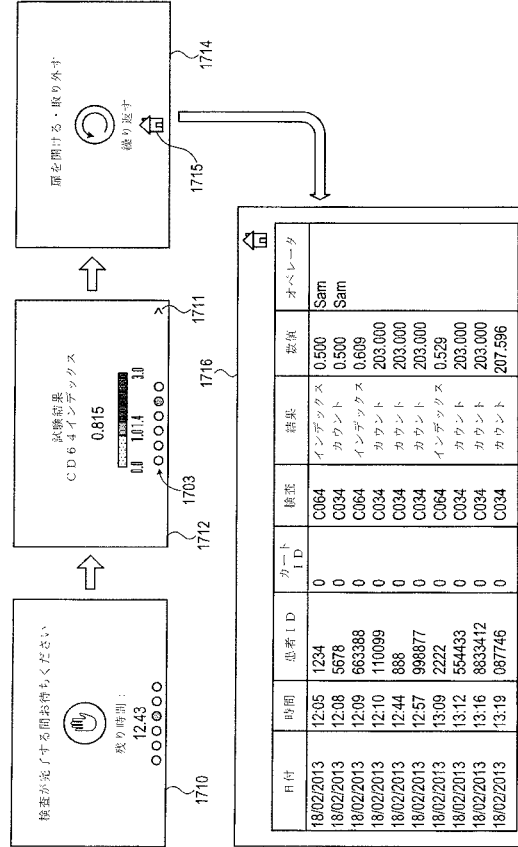
【図16】



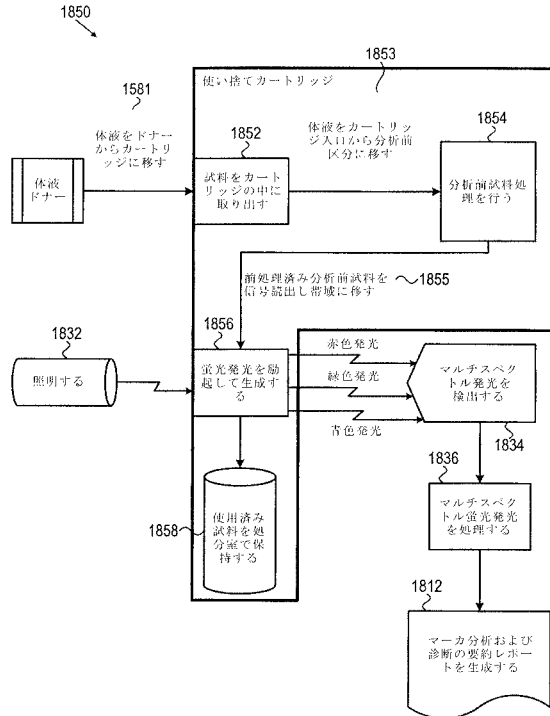
【図17A】



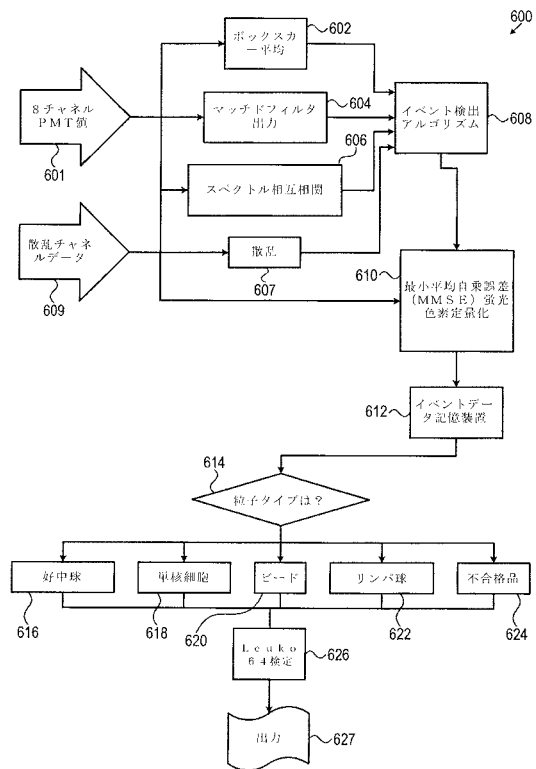
【図17B】



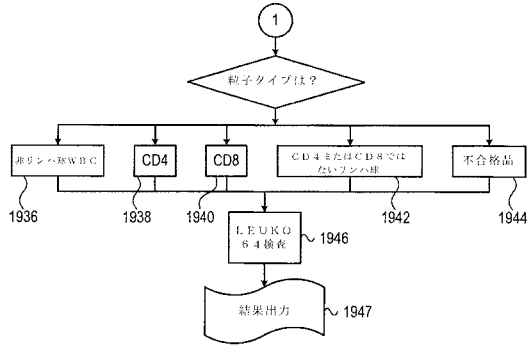
【図18】



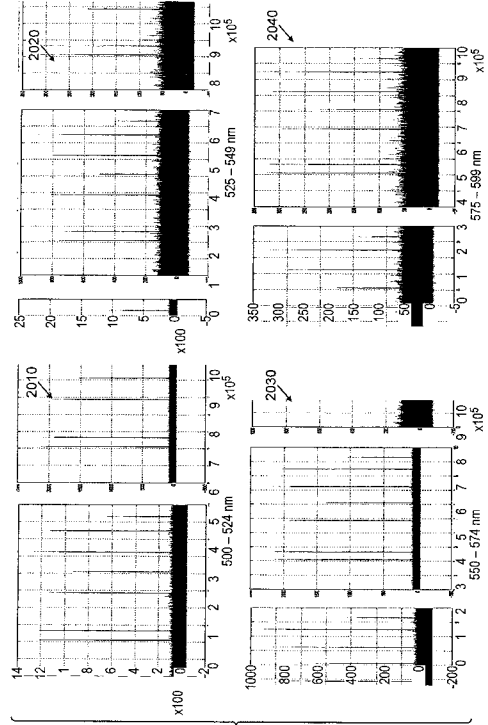
【図19A】



【図19B】



【図20A】



【図20B】

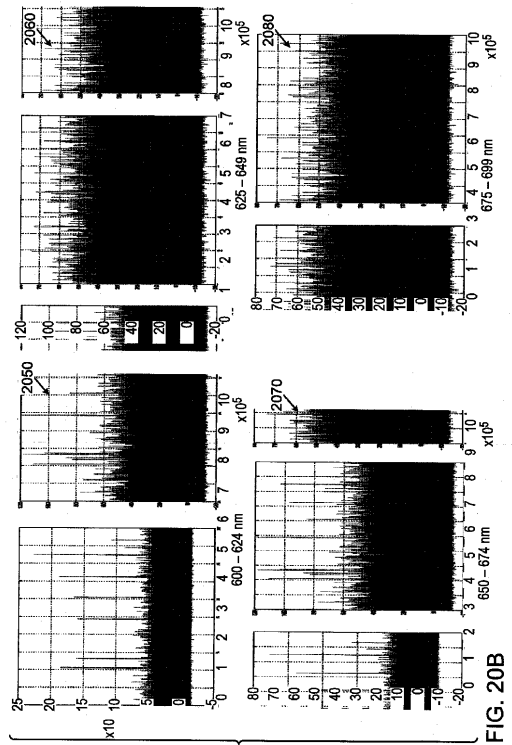
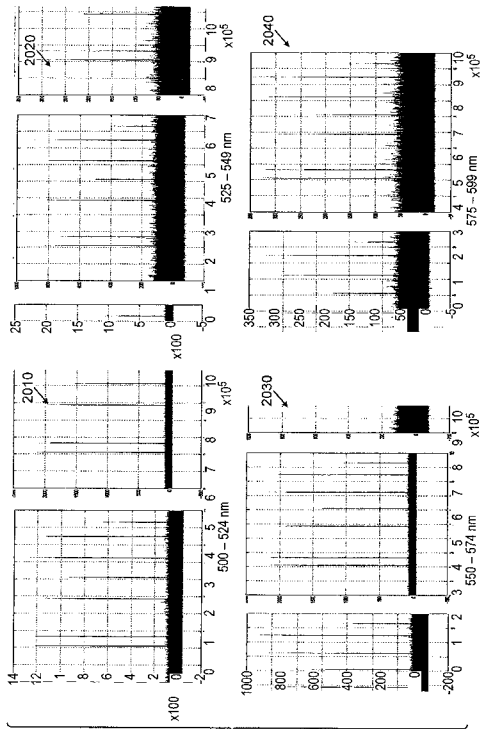


FIG. 20B

【 図 2 1 A 】

観測信号（ハルス）の蛍光体分解を解く

関数 (x) = 蛍光体ソルバー (A, b)

蛍光体ソルバーは、観測される 8-チャンネル応答の蛍光体組成物を解く

詳細説明:

このルーチンは、x を求める、等式  $Ax = b$  の解答

A は、8 行の行列であり、その列は、標準化された蛍光体応答である。すなわち各列の 8 要素の合計は 1 である。

b は、8 行の列ベクトル、または観測された応答であるような列ベクトルの行列である

x は、b が列ベクトルである場合、列 A の数（可能な蛍光体の数）と等しい数の行の列ベクトルである。b が行列である場合、x は、列 A の数と等しい数の行と b の列の数と等しい数の列の行列である。b の各列は、観測された蛍光体応答と最も一致する A の列の蛍光体の重み付けである。

例えば 6 要素蛍光体表示を使用する

```
% A' = [1 10 5 0 0 0;
%       1 5 10 4 0 0;
%       0 0 3 10 5 0;
%       0 0 10 7 3 2]
% A' =
% 1 10 5 0 0 0
% 1 5 10 4 0 0
% 0 0 3 10 5 0
% 0 0 10 7 3 2
% b' = [1 11 5 0 0 0;
%       2 15 15 4 0 0;
%       2 20 13 10 5 0]
% b' =
% 1 11 5 0 0 0
% 2 15 15 4 0 0
% 2 20 13 10 5 0
% [x] = 蛍光体ソルバー (A, b)
% x =
% 1.1191 1.0000 2.0000
% -0.0416 1.0000 0.0000
% 0.0301 0.0000 1.0000
% -0.0253 -0.0000 -0.0000
%
x = A\b;
終了
```

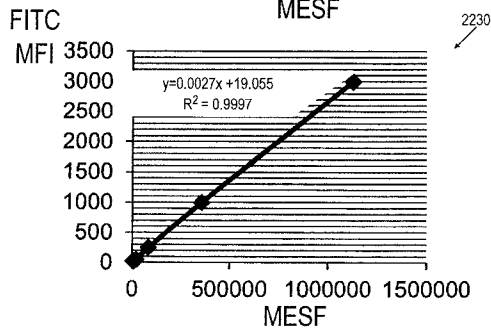
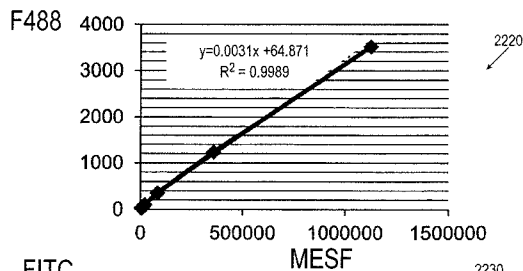
【 図 2 1 B 】

現在の蛍光体シグネチャ行列 A

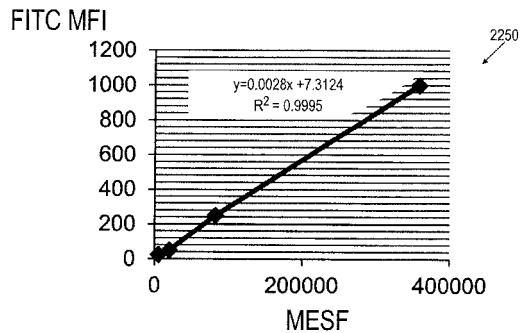
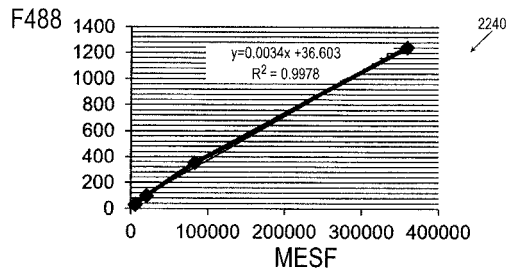
F488	ノイズ	PE488	SFR488
0.269784	0.125	0.005805	0
0.471087	0.125	0.015633	0
0.158544	0.125	0.318742	0
0.062158	0.125	0.396312	0
0.021845	0.125	0.156353	0
0.006157	0.125	0.072972	0
0.006048	0.125	0.024215	0.426647
0.004377	0.125	0.009968	0.573353

【 図 2 2 A 】

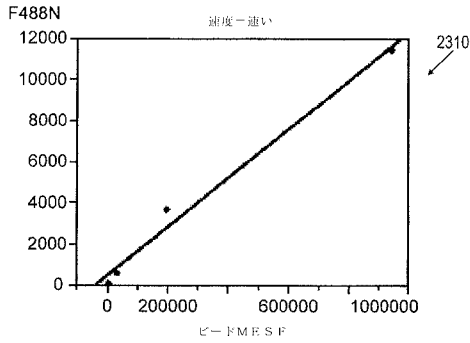
MESF 値	FITC_MFI 値	MESF 値	F488 値	F488 #
5268	25	5268	30.5	13
20165	50	20165	99.6	54
83051	250	83051	354	82
358662	1000	358662	1240	456
1127616	3000	1127616	3519.8	1640



【 図 2 2 B 】



【 図 2 3 A 】



直線性フィット

$$F488N=463.95252+0.0118577 \text{ ビードMESF}$$

フィットの要約

R二乗	0.986887
R二乗調整	0.980331
二乗平均平方根誤差	736.7946
応答の平均	3944.267
観測 (または合計重量)	4

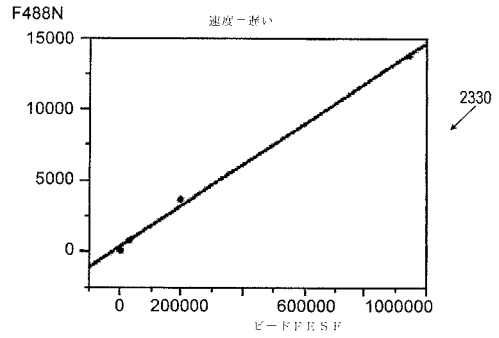
分散の分析

ソース	DF	二乗の合計	平均二乗	比率
モデル	1	81714622	81714622	150.5244
誤差	2	1085733	542866.31	Prob>F
総計	3	82800355		0.0066

パラメータ推定値

用語	推定	標準誤差	t比率	PROB>[t]
切片	463.95252	464.9579	1.00	0.4235
ビードMESF	0.0118577	0.00966	12.27	0.0066

【 図 2 3 B 】



直線性フィット

$$F488N=372.07609+0.0143173 \text{ ビードMESF}$$

フィットの要約

R二乗	0.986889
R二乗調整	0.995334
二乗平均平方根誤差	431.117
応答の平均	4574.303
観測 (または合計重量)	4

分散の分析

ソース	DF	二乗の合計	平均二乗	F比率
モデル	1	119130179	119130179	640.9608
誤差	2	371724	195861.87	Prob>F
C. 総計	3	119501903		0.0016

パラメータ推定値

用語	推定	標準誤差	t比率	PROB>[t]
切片	372.07609	272.0585	1.37	0.3048
ビードMESF	0.0143173	0.000566	25.32	0.0016

【 図 2 4 】

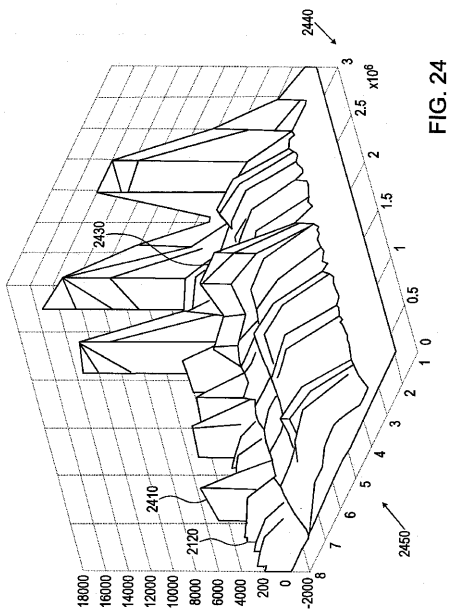
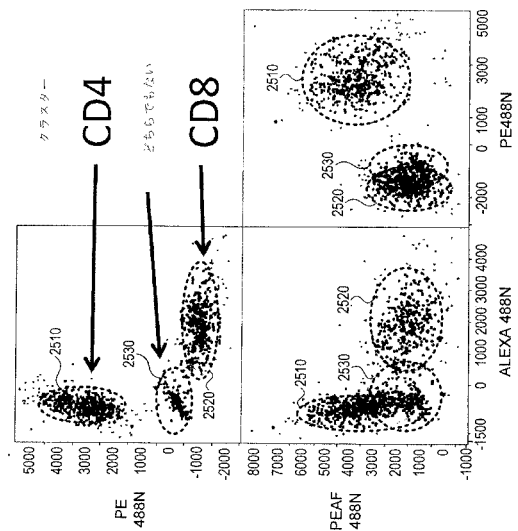
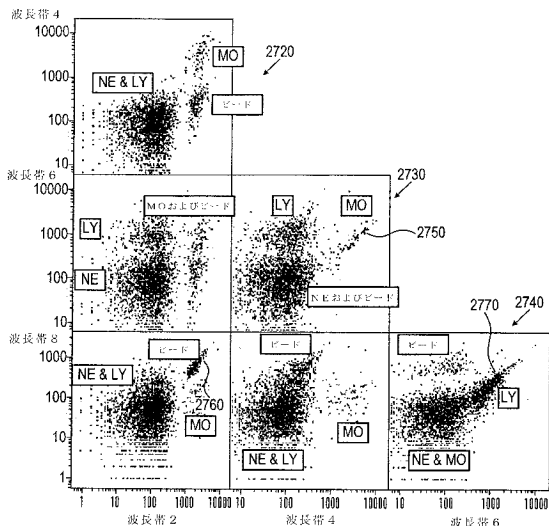


FIG. 24

【 図 2 5 】



【図 26】



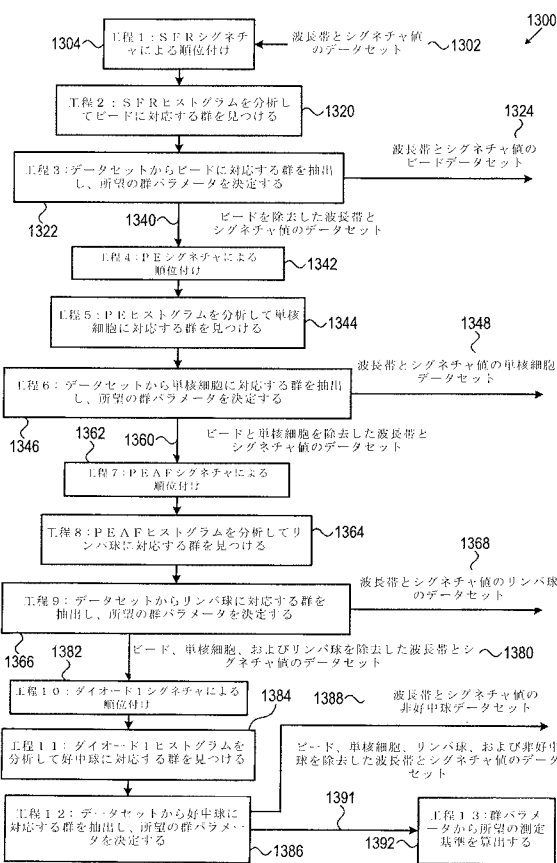
【図 27】

波長帯	F488	ノイズ	PE488	SFR488	PEAF488
1: 500-524	0.269784	0.125	0.005805	0	0.006927
2: 525-549	0.471087	0.125	0.015633	0	0.016996
3: 550-574	0.158544	0.125	0.318742	0	0.038335
4: 575-599	0.062158	0.125	0.398312	0	0.040674
5: 600-624	0.021845	0.125	0.156353	0	0.364123
6: 625-649	0.006157	0.125	0.072972	0	0.340389
7: 650-674	0.006048	0.125	0.024215	0.428647	0.127784
8: 675-700	0.004377	0.125	0.009968	0.573353	0.064773

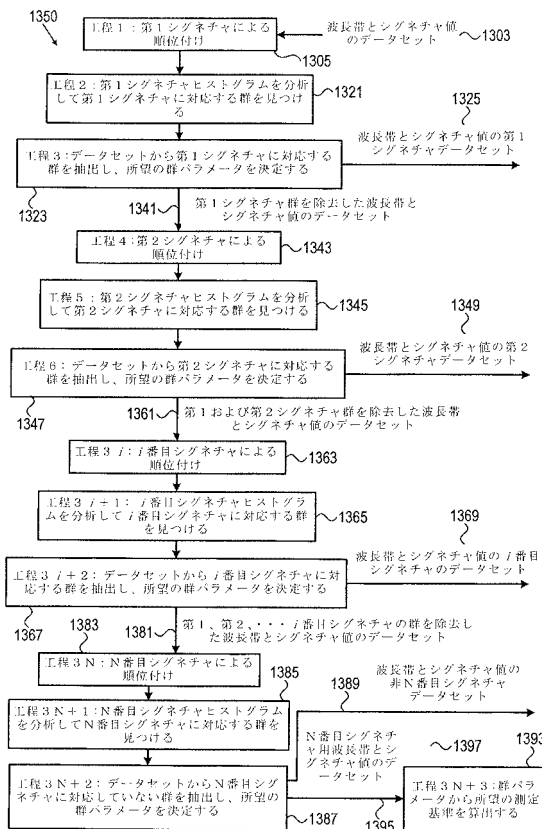
【図 28】

波長帯	細胞液電材料	P.O.M	P.O.M	P.O.M
重さ (g)		25.5	48.0	62.0
ダイオード製造/スプレッドの番号		MC12	MC110	MC12
チャネルピッチ (mm)		2.8	1	1
チャネル間の有効面積 (mm)		2.0x2.5	0.8 x 16	0.8 x 7
陣構造タイプ		8チャネル1LU1並列配列	16チャネル並列配列	32チャネル並列配列
タイプ番号		H8530シリーズ	H105158シリーズ	H7260シリーズ

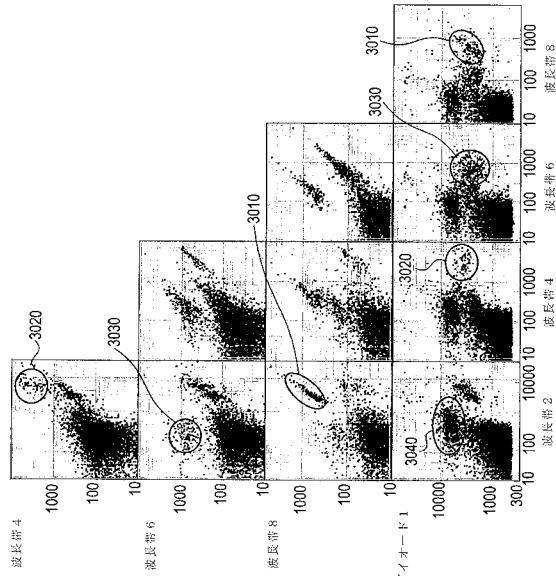
【図 29 A】



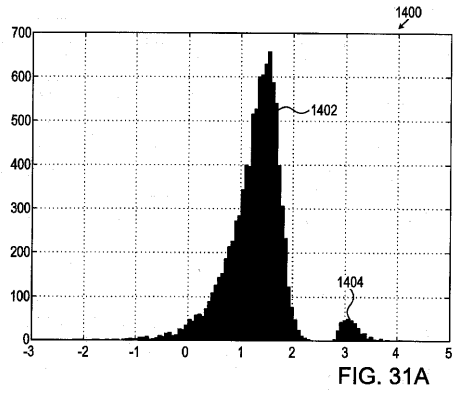
【図 29 B】



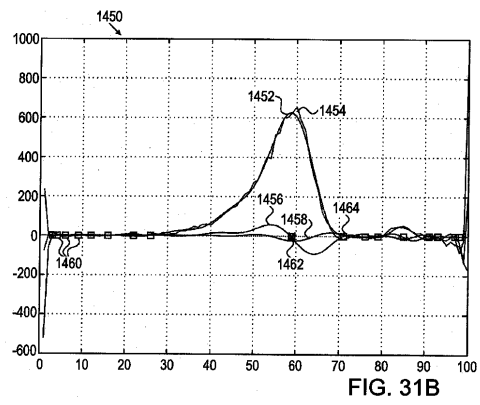
【図30】



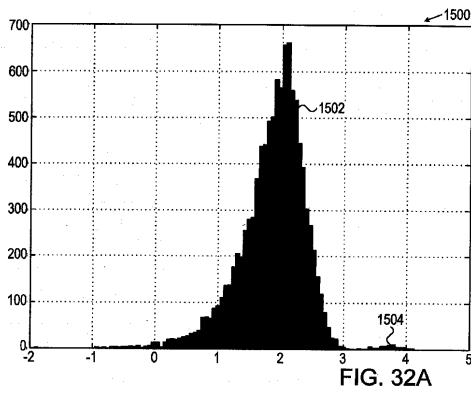
【図31A】



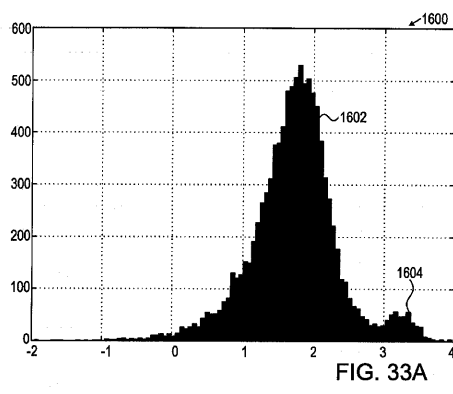
【図31B】



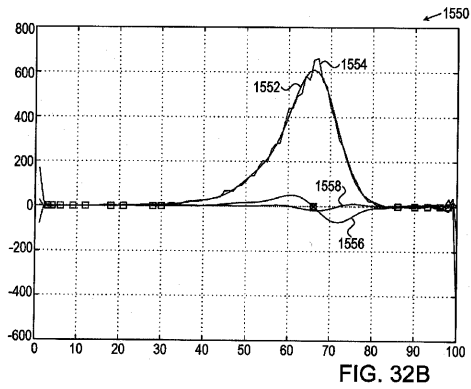
【図32A】



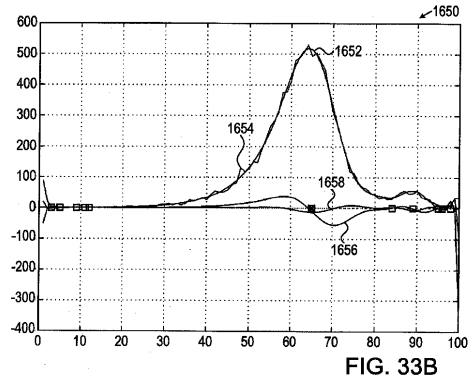
【図33A】



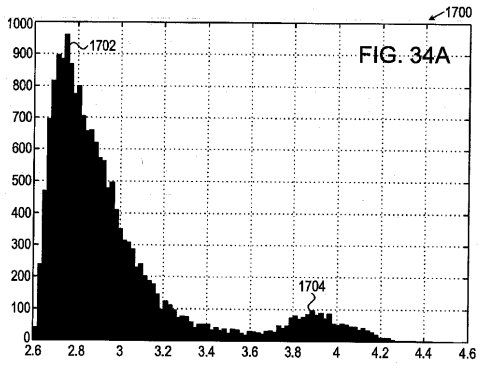
【図32B】



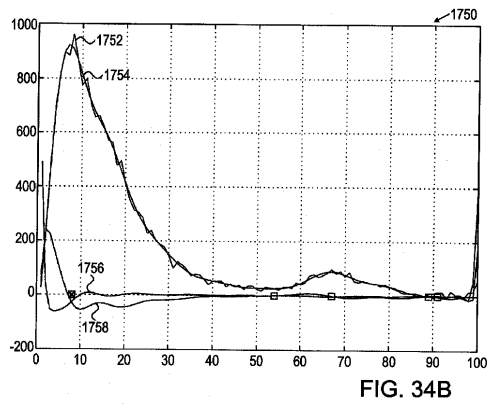
【図33B】



【 図 3 4 A 】



【 図 3 4 B 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2013/000093
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC (2014.01) G01N 33/53, G01N 21/75, C12M 1/34, G01N 33/558  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2014.01) G01N, C12M  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: THOMSON INNOVATION, Esp@cenet, Google Patents, WPI Data, Google Scholar Search terms used: cartridge ;assay ;reporter ;reaction ;*fluid*; CPC codes: G01N 21/6428; G01N 21/6486; G01N 33/5094		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011128893 A2 Leucodx, LTD 20 Oct 2011 (2011/10/20) Page 4 lines 7-9; page 4 lines 10-14;page 4 lines 20-23;page 16, lines 29-31-page17, lines 1-2; page 24, lines 2-13; page 8, lines 18-20;page 19, lines 20-21;page 16, lines 23-28; figure 4, a and b; page 21, lines 1-3;page 5, lines 8-9; claim 7;page 5, lines 19-20;page 6, lines 4-5; page 8 lines 3-4, page 9; line 5, page 10 lines 16-18; claim 13; claim 30;page 5, lines 12-15;claim 15.	1,11,15-23,26-29,31,33-35,37-45,47-51,53,57
Y	WO 2006055816 A2 Trillium Diagnostics, Inc. 26 May 2006 (2006/05/26) The whole document	37-40,50
A	US 20101051124 A1 Mir Imran 04 Mar 2010 (2010/03/04) The whole document, especially claims 1, 8, 17 and 19 and paragraphs 19 and 24.	1-58
A	US 2003170881 A1 I-Stat Corporation 11 Sep 2003 (2003/09/11) The whole document, especially claims 21-22, Figure 6, paragraphs 2 and 64.	1-58
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 Apr 2014		Date of mailing of the international search report 02 Apr 2014
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer PACE Umberto Telephone No. 972-2-5651625

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/IL2013/000093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012092010 A1 Abbot Point Of Care, Inc. 05 Jul 2012 (2012/07/05) The whole document, especially paragraphs 16-17, 51, 70, 72.	1-58

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No. PCT/IL2013/000093
--

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2011128893 A2	20 Oct 2011	CN 102859365 A	02 Jan 2013
		EP 2558870 A2	20 Feb 2013
		US 2013102087 A1	25 Apr 2013
		WO 2011128893 A2	20 Oct 2011
		WO 2011128893 A3	29 Mar 2012
WO 2006055816 A2	26 May 2006	EP 1836557 A2	26 Sep 2007
		EP 1836557 A4	21 Jan 2009
		JP 2008520247 A	19 Jun 2008
		JP 5047803 B2	10 Oct 2012
		US 2009117605 A1	07 May 2009
		US 8116984 B2	14 Feb 2012
		US 2012084013 A1	05 Apr 2012
		US 8364418 B2	29 Jan 2013
		US 2013230867 A1	05 Sep 2013
		WO 2006055816 A2	26 May 2006
		WO 2006055816 A9	20 Jul 2006
		WO 2006055816 A3	24 Aug 2006
		US 20101051124 A1	04 Mar 2010
US 2003170881 A1	11 Sep 2003	AT 408143 T	15 Sep 2008
		AU 2003220041 A1	22 Sep 2003
		AU 2003220041 A8	22 Sep 2003
		CA 2478608 A1	18 Sep 2003
		CA 2478608 C	28 Jun 2011
		CA 2737892 A1	18 Sep 2003
		CA 2737892 C	10 Sep 2013
		DE 60323466 D1	23 Oct 2008
		EP 1481246 A2	01 Dec 2004
		EP 1481246 B1	10 Sep 2008

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/IL2013/000093

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		ES 2312763 T3	01 Mar 2009
		JP 2005519304 A	30 Jun 2005
		JP 4347700 B2	21 Oct 2009
		JP 2009150902 A	09 Jul 2009
		JP 4763066 B2	31 Aug 2011
		US 2003170881 A1	11 Sep 2003
		US 7419821 B2	02 Sep 2008
		US 2009065368 A1	12 Mar 2009
		US 8017382 B2	13 Sep 2011
		US 2011290669 A1	01 Dec 2011
		US 8222024 B2	17 Jul 2012
		US 2013224775 A1	29 Aug 2013
		US 8642322 B2	04 Feb 2014
		US 2012305409 A1	06 Dec 2012
		US 8679827 B2	25 Mar 2014
		WO 03076937 A2	18 Sep 2003
		WO 03076937 A3	18 Dec 2003
		WO 03076937 A9	22 Apr 2004
WO 2012092010 A1	05 Jul 2012	CN 103282122 A	04 Sep 2013
		US 2012167672 A1	05 Jul 2012
		WO 2012092010 A1	05 Jul 2012

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>G 0 1 N 37/00</b>	<b>(2006.01)</b>	G 0 1 N	33/48	P
		G 0 1 N	37/00	1 0 2
		G 0 1 N	37/00	1 0 1

(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. i P o d
2. i P a d

- (72)発明者 カスダン,ハービー,リー  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 メイツソンニエル,ジュリエン  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ズタ,ヨアブ  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ロゼン,ミチャ  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ヒンメル,ヤエル  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 プロダー,イエホシュア  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 デイビス,ブルース  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ゴールドマン,ブルース  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ギロン,ボアズ  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 ボテサザン,ジオン  
イスラエル国,91451 エルサレム,ハー ホツビム,エーヴィーエックス ビルディング,  
3階,3 ハマーベ ストリート
- (72)発明者 プラスバーク,エリエツァー

イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,  
3階, 3 ハマーベ ストリート

(72)発明者 センメル, イラン

イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,  
3階, 3 ハマーベ ストリート

(72)発明者 アスチケナシー, ジャックエス

イスラエル国, 9 1 4 5 1 エルサレム, ハー ホツビム, エーヴィーエックス ビルディング,  
3階, 3 ハマーベ ストリート

F ターム(参考) 2G045 AA02 AA16 AA25 AA26 BA13 BB24 CA02 CA11 CA12 CA17  
CA24 CA25 CA26 CB03 CB07 CB21 DA36 FA29 FA37 FB01  
FB03 FB12 FB13 FB15 HA10 HA14 JA01 JA04 JA07 JA09  
JA11  
2G058 DA07 FA07 GA02 GD07 GE06

专利名称(译)	用于检测生物状况的系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2016509202A</a>	公开(公告)日	2016-03-24
申请号	JP2015548883	申请日	2013-12-17
[标]申请(专利权)人(译)	拉吴协社'盒有限公司		
申请(专利权)人(译)	Reukodukkusu有限公司		
[标]发明人	カスダンハービーリー メイッソンニエルジュリエン ズタヨアブ ロゼンミチャ ヒンメルヤエル ブロダーイエホシユア デイビスブルース ゴールドマンブルース ギロンボアズ ボテサザンジオン プラスバーグエリエツァー センメルイラン アステケナシージャックエス		
发明人	カスダン,ハービー,リー メイッソンニエル,ジュリエン ズタ,ヨアブ ロゼン,ミチャ ヒンメル,ヤエル ブロダー,イエホシユア デイビス,ブルース ゴールドマン,ブルース ギロン,ボアズ ボテサザン,ジオン プラスバーグ,エリエツァー センメル,イラン アステケナシー,ジャックエス		
IPC分类号	G01N35/08 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/52 G01N33/48 G01N37/00		
CPC分类号	G01N33/56972 B01L3/502 B01L3/5027 B01L3/502715 B01L3/50273 B01L3/502761 B01L2200/025 B01L2200/10 B01L2300/041 B01L2300/0654 B01L2300/0816 B01L2300/0867 B01L2300/0877 B01L2300/0883 B01L2300/123 B01L2300/18 B01L2400/0406 B01L2400/0481 B01L2400/0487 G01N15 /1459 G01N15/1484 G01N21/03 G01N21/6428 G01N21/75 G01N33/5091 G01N33/5302 G01N33 /54386 G01N33/569 G01N33/582 G01N33/68 G01N33/6872 G01N2015/1006 G01N2021/0328 G01N2021/6439 G01N2021/6482 G01N2035/00158 G01N2333/70535 G01N2333/70596 G01N2800 /26		
FI分类号	G01N35/08.A G01N33/53.D G01N33/53.K G01N33/543.545.A G01N33/52.Z G01N33/48.P G01N37/00.102 G01N37/00.101		
F-TERM分类号	2G045/AA02 2G045/AA16 2G045/AA25 2G045/AA26 2G045/BA13 2G045/BB24 2G045/CA02 2G045 /CA11 2G045/CA12 2G045/CA17 2G045/CA24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB21 2G045/DA36 2G045/FA29 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB03 2G045/FB12 2G045 /FB13 2G045/FB15 2G045/HA10 2G045/HA14 2G045/JA01 2G045/JA04 2G045/JA07 2G045/JA09 2G045/JA11 2G058/DA07 2G058/FA07 2G058/GA02 2G058/GD07 2G058/GE06		

代理人(译)	Iwahori明代
優先権	61/737854 2012-12-17 US 61/737856 2012-12-17 US 13/716246 2012-12-17 US
其他公开文献	JP6298474B2 JP2016509202A5
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>

摘要(译)

本发明提供了用于进行确定化学状态的测定的独立系统，该系统包括用于在其中进行测定的固定盒，至少一种适于与样品反应的试剂；至少一种报告功能适于报告所述至少一种试剂与所述样品的反应，以报告所述测定的结果，其中所述至少一种试剂，所述样品和所述至少一种报告官功能包含在所述盒内。

(21) 出願番号	特願2015-548883 (P2015-548883)	(71) 出願人	515164826
(86) (22) 出願日	平成25年12月17日 (2013.12.17)		レウコドゥックス, リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月17日 (2015.6.17)		イスラエル国, 91451 エルサレム,
(86) 国際出願番号	PCT/IL2013/000093		ハー ホツビム, エーグイーエックス ビ
(87) 国際公開番号	W02014/097287		ルディング, 3階, 3 ハマーベ ストリ
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)		ート
(31) 優先権主張番号	61/737,854	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
(31) 優先権主張番号	61/737,856		弁理士 小田 直
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)	(74) 代理人	100202751
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩堀 明代
(31) 優先権主張番号	13/716,246	(74) 代理人	100191086
(32) 優先日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		弁理士 高橋 香元
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く