

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4117577号

(P4117577)

(45) 発行日 平成20年7月16日(2008.7.16)

(24) 登録日 平成20年5月2日(2008.5.2)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 1/00	(2006.01)	GO 1 N	1/00	1 O 1 A	
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N	33/53	D	
GO 1 N 33/569	(2006.01)	GO 1 N	33/569	F	

請求項の数 8 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2006-328455 (P2006-328455)	(73) 特許権者	592202066
(22) 出願日	平成18年12月5日(2006.12.5)		インヴァーネス メディカル・バイオスター、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-591432 (P2000-591432) の分割		アメリカ合衆国 02453-3448
原出願日	平成11年12月17日(1999.12.17)		マサチューセッツ州 ウォルサム, ソーヤー ロード 51, スウィート 200
(65) 公開番号	特開2007-57549 (P2007-57549A)	(74) 代理人	100105991
(43) 公開日	平成19年3月8日(2007.3.8)		弁理士 田中 玲子
審査請求日	平成18年12月8日(2006.12.8)	(74) 代理人	100106840
(31) 優先権主張番号	09/223,066		弁理士 森田 耕司
(32) 優先日	平成10年12月29日(1998.12.29)	(72) 発明者	ジェフリー・ダブリュー・ステイーフェンズ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国80026コロラド州ラフアイエット、ワネカ・レイク・トレイル1603番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析手法で用いられる試料の液体成分および固体成分を提供する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

便サンプルの便をサンプル採取デバイスの収集部に蓄積させ、蓄積された便を含む前記サンプル採取デバイスの前記収集部を溶液と接触させ、前記サンプル採取デバイスの前記収集部を柔軟性のある反応容器中に配置して、前記溶液と接触させながら、前記柔軟性のある反応容器の側部に圧力を与えることにより、前記柔軟性のある反応容器の前記側部から前記収集部を圧搾して混合物を形成させ、前記混合物中に存在する被分析物について分析を行う、ことを含む方法。

【請求項 2】

前記収集部はブラシを含み、前記収集部の前記圧搾は、前記柔軟性のある反応容器の前記側部から前記ブラシのブリストルを変形させることを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記蓄積は、前記ブラシを前記便サンプルと接触させながら前記ブラシを前記便サンプルに対して回転させることを含む、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記被分析物はクロストリジウム・デフィシレ毒素である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記分析は、光と光学的基板との相互作用に基づく光学的なものである、請求項 1 記載の方法。

10

20

【請求項 6】

サンプル採取デバイスのブラシを便サンプルの便に対して回転させて、前記サンプルの便を前記サンプル採取デバイスのブラシ中に蓄積させ、蓄積された便を含む前記ブラシを、柔軟性のある反応容器中に存在する溶液と接触させ、前記ブラシを前記柔軟性のある反応容器中で前記溶液と接触させたまま、前記柔軟性のある反応容器の前記側部に圧力を与えることにより前記柔軟性のある反応容器の側部から前記ブラシを圧搾して、蓄積された便および前記溶液を含む混合物を形成し、そして前記混合物中に存在する被分析物について分析を行う、ことを含む方法。

【請求項 7】

前記被分析物がクロストリジウム・デフィシレ毒素である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記分析が、光と光学的基板上の薄膜との相互作用に基づく光学式免疫分析法である、請求項 6 記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、さまざまな試験または分析手法で用いるための試料収集および試料搬送の技術分野に関する。

【背景技術】**【0002】**

関連技術について以下説明するが、いずれも添付したクレームに対する先行技術であるとは認められない。

【0003】

米国特許第 5,709,838 号は、物質をサンプル採取して、収集されたサンプルをテストキットに搬送するためのサンプル採取デバイスを開示している。このサンプル採取デバイスは、へら（スパチュラ：spatula）とハンドルから構成されている。スパチュラ部分は、テスト容器内に放置できるように、ハンドルから切り離すことができる。この装置は、乾燥した粒上の試料、および蒸発可能な媒体内に溶解された物質の両方に対して有用であることが分かっている。

【0004】

便からヘモグロビンをサンプル採取するデバイスが米国特許第 5,460,781 号に開示されている。このデバイスは、分析テストに対して固体物質を持ち込むことなく、粘度の異なる便サンプルから水分およびヘモグロビンを抽出することができる繊維束を備えている。十分なサンプルを確実に収集するために、このデバイスを便サンプルの複数の点に配置する必要がある。

【0005】

米国特許第 4,225,557 号によれば、便サンプルに直接接触できる診断用テストストリップを含む装置、および分析前においては便サンプルをシールできるように、カバーまたは閉められるデバイスが開示されている。

【0006】

便試料を搬送する別の方法が米国特許第 4,492,124 号に開示されている。この方法においては、細長いハンドルと、円筒状の抜取デバイスを用いる。試料の抜き取りサンプルを用いて充填すべき試料の中に、抜取デバイスを押し込む。その後、抜取デバイスを試料から取り出して、ハンドルから搬送および/またはテストに適した容器内へ放す。サンプル取出デバイスを押し出すことにより、あるいはサンプル抜取デバイスからサンプルを洗浄することにより、抜取デバイスを介して、サンプルを取り除く。

【0007】

米国特許第 5,543,115 号によれば、細長いシャフトおよび溝を有するサンプル収集手段を備えたサンプル取扱デバイスが開示されている。収集されたサンプルは、デバ

10

20

30

40

50

イスの溝の間のチャンネル内に収集される。デバイスは、任意の固体または半固体の物質からなるサンプルを収集するのに有用であることが分かっている。

【0008】

米国特許第5,066,463号は、便検査装置を開示しており、この装置は、便サンプルを収集した後、装置の中空部分に搬送するのに用いられる攪拌レーキ (rake) を備えている。

【0009】

国際特許公開第97-32529号によれば、患者から糞便の詰まりを取り除く装置が開示されている。この装置は、包まれた糞便の塊りを平坦にするためのフレキシブルな突起部を含むシャフトを有する。

10

【0010】

米国特許第5,238,847号および第5,215,713号によれば、糊状で塗布可能なサンプル内の被分析物を検出するためのテストキットが開示されており、スパチュラを用いて、サンプルをサンプル領域上に塗布することができる。

【特許文献1】米国特許第5,709,838号

【特許文献2】米国特許第5,460,781号

【特許文献3】米国特許第4,225,557号

【特許文献4】米国特許第4,492,124号

【特許文献5】米国特許第5,543,115号

【特許文献6】米国特許第5,066,463号

20

【特許文献7】国際特許公開第97-32529号

【特許文献8】米国特許第5,238,847号

【特許文献9】米国特許第5,215,713号

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、固体および液体の成分からなるサンプルのアリクオート (部分標本: aliquot) を提供する方法に関する。クレームされたサンプル採取方法は、再現可能性を改善し、さまざまな分析テストまたは臨床テスト手法に対する困難な試料基質 (specimen matrix) を搬送しやすくする。サンプル採取方法は、広範なサンプルの粘性および固形物に関して適合性を有する。サンプル採取方法は、サンプルの液体成分および固体成分の両方を収集して、本来のサンプル成分の標本である試料を収集する。標本となる試料がなければ、検出すべき因子は、対応する濃度で現れず、さらには検出時において、検出されない可能性がある。サンプル採取方法を用いて、広範なテスト方法体系に対してサンプルを搬送することができる。分析手法は、サンプルの1つまたはそれ以上の成分を特定するための任意の方法であってもよい。この分析テスト方法は、これらに限定されるわけではないが、例えば、簡単な分光測光法による分析、放射線測光法による分析、化学分析、免疫測定法による分析、核酸分析、クロマトグラフィ技術による分析がある。サンプルが患者から得られる場合、またはサンプルの化学成分を分析する場合、このテスト方法により、ごく微量の血液、クロストリジウム・デフィシレ (*Clostridium difficile*) 毒素、またはその他の感染性因子を含むさまざまな被分析試料 (analyte) に対するサンプルを検査することができる。

30

40

【0012】

本発明により実現可能となったテスト方法に関し、試料の密度または粘性によらず、サンプルを均一に再現性よく搬送できるということは、現在のサンプル採取方法に利点を与えるということを意味する。本発明の方法は、同様に、簡便であって、反応容器またはテスト容器に搬送されるまで、サンプルをサンプル採取デバイス内に閉じ込めておく間、サンプル材料が露出するのを最小限に抑えることができる。

【0013】

第1の態様において、本発明は、分析手法で用いられる液体成分および固体成分を含む

50

サンプルのアリクオートを提供する方法に特徴付けられる。この方法は、サンプルの液体成分および固体成分に比例した液体成分および固体成分を有するサンプルのアリクオートを保持するように構成され、配置されたサンプル採取デバイスにサンプルを接触させるステップと、このとき、サンプル採取デバイスはサンプルのアリクオートを保持している状態にあり、分析手法で用いられるアリクオートを提供するステップとを有する。

【 0 0 1 4 】

この方法は、対象となる被分析試料がサンプルの液体成分および固体成分の両方で分配される場合に、液体成分および固体成分を有するサンプルのアリクオートを得ることを意図したものである。クレームされた方法がサンプル採取するのに有用である場合のサンプルとして、これらに限定されるものではないが、例えば、1つまたはそれ以上の潜在的成分の存在を確認すべき非生物学的起源を有するスラリーまたは懸濁液や、便、唾、鼻水、鼻息、全血、膿汁、他の滲出液、または組織ホモジェネートなどの生物学的起源を有する試料が挙げられる。「サンプルのアリクオート」とは、先に収集されたサンプルの一部、火傷または傷を負った部位または鼻腔など本来ある場所から採取可能なサンプルの一部、または製造容器または準備容器から採取可能なサンプルの一部のことである。当業者ならば、サンプル収集するためのさまざまな手段をよく知っている。当業者ならば、検出すべき被分析試料、および用いられる分析手法の感度に基づいて、アリクオートを構成するサンプルの必要量を決定することができる。この分析手法は、サンプルのアリクオート内に含まれる可能性のある件の被分析試料の有無および量を検出するための任意の方法であってもよい。当業者ならば、選択された件の被分析試料に対して適した分析手法を決定することができる。

10

20

【 0 0 1 5 】

サンプル採取デバイスがサンプルの上または中に配置されて、サンプルの液体成分および/または固体成分が露出され、さらにサンプルの液体成分および/または固体成分がサンプル採取デバイスに対して固定されるように、サンプルがサンプル採取デバイスと接触する。サンプル採取デバイスが、サンプルに対して水平方向または回転方向に移動したとき、サンプルの比例的な標本となる液体成分および固体成分が、確実に、搬送され、サンプル採取デバイスに添付されることが要求される。サンプル採取デバイスは、サンプルの液体成分および固体成分に比例した液体成分および固体成分を有するサンプルのアリクオートを保持するように構成され、配置されている。すなわち、サンプル採取デバイスは、分析手法で用いるために搬送されるまで、材料を損失させることなく、存在するならば、サンプルのアリクオートの液体成分および固体成分の両方を保持することができる。比例とは、アリクオートの液体成分および固体成分が、サンプル内のこれらの相対的成分量の標本となることを意味する。

30

【 0 0 1 6 】

一旦、サンプル採取デバイスが適当な量のサンプルを採取すると、分析手法で用いられるように、アリクオートが提供される。すなわち、アリクオートは、分析手法で用いるためにサンプル採取デバイスから取り出される。サンプルのアリクオートを保持するサンプル採取デバイスと直接的に接触させることにより、または分析手法において後に用いられる溶液内にサンプル採取デバイスを浸漬させることにより、アリクオートを取り出すことができる。この溶液を反応容器内に収容することができる。この溶液は、サンプルのアリクオートから被分析試料の抽出を容易にし、分析手法（テスト溶液）において用いられる試薬を含み、あるいは単にサンプル採取デバイスからアリクオートを取り出す上で有用な液体を有しているだけでもよい。反応容器内でサンプル採取デバイスを攪拌、振動、および/または圧搾などの物理的な処理を行うことにより、アリクオートをサンプル採取デバイスから溶液に搬送しやすくすることができる。

40

【 0 0 1 7 】

好適な実施形態において、サンプル採取デバイスはブラシである。ブラシは、細胞を収集するように設計されたブラシである。サンプルは、便である。分析手法は、クロストリジウム・デフィシレ毒素を検出するためのものである。分析手法は、光学式免疫学的検定

50

法 (optical immunoassay) である。サンプルは、非生物学的起源を有するスラリーまたは懸濁液である。サンプルは、唾、鼻水、鼻息、全血、膿汁、細胞滲出液、または組織ホモジェネートからなるグループから選択される。アリクオートを提供するステップは、テスト溶液内に散布採取デバイスを浸漬させるステップを有する。接触させるステップは、サンプル採取デバイスをサンプル内に押すステップと、サンプル採取デバイスをサンプル内で回転させるステップと、サンプル採取デバイスをサンプルから取り除くステップとを有する。アリクオートは、反応容器へ搬送される。アリクオートは、テスト表面へ直接的に搬送される。

【0018】

ブラシが好適なサンプル採取デバイスである。ただし、当業者には理解されるが、サンプル採取デバイスは、サンプルの液体成分および固体成分の標本となる量のサンプルの各成分を捕獲し、保持できる材料からなる任意の形態を有していてもよい。ブラシは、ハンドルに固定されたプリストル (剛毛: bristle) を有する。当業者ならば、詳述されたブラシの特徴から、ブラシ部の形状、ブラシ内のプリストルの形状、ブラシ内のプリストルの密度、ブラシ部の長さ、ブラシ内のプリストルの長さ、プリストルの形状、プリストルの材料成分、ブラシ部内のプリストルの分布パターン、およびブラシのハンドル設計を容易に決定することができる。さらに当業者ならば、市販されているブラシをどのように選択するか、特定のサンプルのアリクオートを提供する上で有用なブラシをどのように構成するかを容易に判断することができる。

【0019】

好適な実施形態において、ブラシは細胞を収集するために設計される。「細胞を収集するために設計されたブラシ」という文言は、細胞を子宮頸管などから得る上で有用なブラシを意味する。これらのブラシは、細胞学的ブラシと呼ばれる。このようなブラシの一例として、CYTOBRUSH T M細胞学的ブラシ (Medscand, AB, Malmo, Sweden) がある。細胞学的ブラシとして数多くの利用可能なデザインがある。いくつかのデザインは、米国特許第3,881,464号、米国特許第4,759,376号、米国特許第5,133,361号、米国特許第5,713,369号、および国際特許公開第91-16855号に開示されている。これらのブラシは、癌検査のために子宮頸および子宮頸内をサンプル採取するように設計されたものである。これらのブラシは、まっすぐで、均一な長さおよび密度を有するプリストルを備える。プリストルの長さおよび分布を変更することにより、ブラシの形状を整え、これを形成してもよい。あるいは、ブラシのシャフトの周りにプリストルをらせん状に巻くこともできる。ブラシの長さを変えてもよい。

【0020】

このサンプル採取方法は、とりわけ、下痢状便サンプルを再現性よく搬送するために用いると好適である。というのも、こうしたサンプルは、液体成分および固体成分の両方を含んでいるためである。

【0021】

クロストリジウム・デフィシレにより形成される毒素を検出するための分析手法は、当業者には広く知られており、これに限定するものではないが、細胞毒分析法、免疫分析法、および光学式免疫分析法 (OIA (登録商標)) がある。

【0022】

光学式免疫分析法とは、光と薄膜の相互作用に基づいた方法を意味する。薄膜と相互作用する光にある種の変調が生じ、一般には位相遅延が生じる。その他の効果も利用できる。薄膜デバイスの設計に依存するが、光が相殺的に干渉し、可視光の色変化が生じるか、偏光解析法、比較偏光解析法、固定角度偏光解析法、またはその他の偏光解析法を用いて測定される偏向において変化が生じる。可視光の色変化が生じる場合、色変化の検出器として、単純な反射計を目の代わりに用いることができる。薄膜表面は、表面形状計測法、走査トンネル顕微鏡法、または原子間力顕微鏡法を用いて分析できる。薄膜との相互作用による光の減衰に起因して、光の1つまたはそれ以上の波長が抑制または増幅され、単色光または多色光の強度が変化し、光の偏光度 (強度、および/または偏向波長または偏向

10

20

30

40

50

の度合い)が変化し、あるいはその他の測定可能な現象が生じる。これらの光の変化が合成された結果として、減衰が生じることもある。薄膜は、無機質、有機質または無機質/有機質の薄膜であってもよい。薄膜は、光学的サポート上に構成される。この光学的サポートとして、最終的な分析フォーマットで用いられる検出方法に適合するものが選択される。薄膜として、光学的サポート、検出方法、および分析システムの(抗体受容層などの)その他の構成部品に適合するものが選択される。材料の選択および材料の適合性の基準については、米国特許第5,550,063号、米国特許第5,482,830号、米国特許第5,468,606号、米国特許第5,639,671号、およびR.M. Ostroff, et al., Chin. Chem., 44, 2031-2035, 1998に開示されている。

【0023】

サンプルは、非生物学的起源を有するスラリーまたは懸濁液であることが好ましい。「スラリー」とは、微小な固体成分を含む液体を意味する。「懸濁液」とは、液体調合薬などの、液体内に分散する細分割された固体からなる二層系である。「非生物学的起源」とは、任意の植物または動物から得られたものではないということの意味する。サンプルは、生物学的起源を有する任意の物であってもよいが、好適には、唾、鼻水、鼻息、全血、膿汁、細胞滲出液、または組織ホモジェネートである。

【0024】

サンプル採取デバイス内に含まれるアリクオートを、分析手法で利用できるように準備された「反応容器」へ搬送することができる。反応容器は、これに限定するものではないが、ポリプロピレン製チューブと、ガラス、ポリエチレン、または水晶からなる容器とを有するコンテナである。サンプルが反応容器に搬送されると、このサンプルをテスト溶液内で十分に拡散させる必要がある。サンプルのアリクオートを保持するサンプル採取デバイスの一部をテスト溶液内に浸漬させることにより、これは実現される。択一的には、例えば、免疫分析または核酸分析のためのメンブレン系分析デバイス、蛍光発光分析または顕微鏡分析のための顕微鏡スライド、または細菌分析のための固体培養プレートなどの、分析手法が実行される任意の表面である「テスト表面」に、サンプルのアリクオートを直に搬送することができる。

【0025】

さらなる好適な実施形態による方法は、クロストリジウム・デフィシレ毒素を検出するための光学式免疫分析法で用いるために、便サンプルのアリクオートを提供する方法である。この方法は、便サンプルの液体成分および固体成分に比例した便サンプルの液体成分および固体成分を保持するように構成され、配置されたサンプル採取ブラシを便と接触させるステップと、このとき、サンプル採取デバイスがサンプルのアリクオートを保持している状態にあり、クロストリジウム・デフィシレ毒素に関する光学式免疫分析法で用いられるアリクオートを提供するステップとを有する。

【0026】

さらに好適な実施形態において、光学式免疫分析法が実施される前に、アリクオートが反応容器に搬送され、このブラシは細胞を収集するように設計されたブラシである。

【0027】

好適な実施形態に関する以下の詳細な説明およびクレームから、本発明の他の特徴および利点が明らかとなる。

【0028】

本願明細書に引用されたすべての文献、刊行物、および特許は、ここに一体のものとして完全に統合される。

【発明を実施するための最良の形態】**【0029】**

以下の実施形態は、本発明に係るさまざまな態様および実施形態をさらに説明するために例示されたものであって、発明の範囲を限定しようとするものではまったくない。

【0030】

(実施例1: ブラシの選択および構成)

10

20

30

40

50

好適なサンプル採取デバイスはブラシであって、子宮頸から細胞を収集するために用いられる細胞学的ブラシである (Oosina Englewood, NJ; Hardwood Products, Co., Guilford, ME; Medical Packaging Corp., Camarillo, CA)。しかし、当業者ならば明らかなように、さまざまな種類およびデザインを有するブラシが、クレーされた方法を用いるのに適している。また説明されたブラシ特性を考慮しながら、サンプルの液体成分および固体成分に基づいて、どの市販されているブラシが特定のサンプルに対して適しているか、当業者ならば判断することができるであろう。あるいは、当業者ならば、サンプルの組成物および記述されたブラシ特性に基づいて適当なブラシを設計することができるであろう。本発明において、ブラシを直接的にサンプル内に配置して、特定量のサンプルを取り出すために用いる。その後、ブラシを試験管またはその他の反応容器内に挿入して、反応試薬とともに混合することができる。ブラシを用いて溶液内でサンプルを混合することにより、所望する被分析試料と反応させ、連続的な試験を行うために均一なサンプル基材を形成することができる。試料をサンプル採取するためにブラシを用いる主な利点は、固体物質、粘性物質、および液体をブラシの各プリストル間で捕獲することができる点にある。物質は、ブラシ内に確実に保持され、サンプル採取する人が触れることなく、適当な反応容器へ搬送することができる。サンプルのアリクオートが傷口または鼻腔通路などの体内から採取される場合は、ブラシを使用前に殺菌しておくといよい。

10

【 0 0 3 1 】

多様な細胞学的ブラシが市販されている。市販されているデザインを選択する場合、あるいは少量の液体を含む固体サンプルから主に液体であるサンプルまでの範囲にあるサンプルからアリクオートを得るために用いられる新規のブラシを設計する場合に、考慮すべきファクタを検証する。選択されるブラシに関して、デバイスのブラシ部の形状、ブラシ内のプリストルの密度、ブラシ部の長さ、ブラシ内のプリストルの長さ、プリストルの直径、プリストルの材料成分、およびブラシ部内のプリストル分布のパターンを検討する必要がある。ブラシのハンドルのデザインも検討する必要がある。ハンドルは、ユーザがサンプルに触れない程度に長くなければならない。しかし、ハンドルは、サンプルの固さに屈せず、壊れることなくサンプルを貫通するのに必要な圧力のもとで、サンプルを貫通するのに十分な程度に頑丈でなければならない。また、ハンドルは、サンプルが搬送され、サンプルを反応媒体内で容易に攪拌できる反応容器に対して適合するものでなければならない。サンプルが傷口や鼻腔経路から直接に収集される場合は、よりフレキシブルなハンドルが望ましいことがある。

20

30

【 0 0 3 2 】

デバイスのブラシ部の形状により、反応容器に搬送されるサンプル容量 (アリクオート) が決まる。ブラシ部の長さ、ブラシ部内のプリストルの長さ、プリストルの密度、およびブラシ部内のプリストル分布のパターンにより、ブラシの形状が決まる。ブラシ部に互って、プリストルをらせん状に形成してもよい。これにより、プリストルの連続的な分布を形成する。プリストルを独立した列状に形成してもよい。個々のプリストルの長さにより、ブラシ部の形状が決まる。プリストルは、1つまたはそれ以上の長さを有していてもよいし、長さを各列毎に変えてもよいし、またはプリストルなどを変えることにより長さを変えてもよい。

40

【 0 0 3 3 】

プリストルの固さは、プリストル製造時に用いられる材料の組成および直径に依存する。市販されているブラシのほとんどのプリストルは、ナイロン製である。プリストル製造時に用いられる材料は、ブラシの疎水特性をも左右する。プリストルは、サンプルを貫通および収集するのを支援するようないくつかの固さレベルを有する必要がある。

【 0 0 3 4 】

プリストルは、鈍い端部と鋭い端部を含むように、製造時に切断してもよい。鋭い端部は、より固い粘度を有するサンプルを貫通し、保持することを支援するので好適である。

【 0 0 3 5 】

プリストルの密度は、より流動性のあるサンプルを収集する部分を形成する上で十分な

50

ものでなければならない。流体は、静電気の相互作用、および空気/液体間の相互作用より強力なプリストルに対するシール形成により、プリストル間に保持される。より固いサンプルは、単に、粘性により接着することになる。

【0036】

サンプル採取の特定用途に対するブラシの適正なデザインは、サンプル搬送デバイスとしてのブラシ性能の経験的観察に基づいて選択される。所与のサンプルのタイプに対するサンプルの固さおよび組成の範囲は、評価に際して利用する必要がある。これにより、サンプル採取デバイスは、すべての可能性のあるサンプル粘度に対しても、十分な容量のサンプルを確実に収集することができる。主に、分析的なテスト方法および検出に関する本質的な限界により、必要なサンプル量が決定される。非常に感度の高い方法によれば、あまり感度の高くない方法に比べて、より少ない量のサンプルを必要とする。同様に、非常に感度の高い方法は、ブラシから収集されたサンプルと作用させるために、反応容器へ導入可能な液体試薬の量に対してあまり影響を受けない。ただし、テスト用試薬の容量は、できるだけ少量の試薬を加えることにより、確実に、完全にサンプル回収できるように最適化する必要がある。試薬として、緩衝剤、溶剤、洗剤、酸、塩基、検出試薬などが含まれる。テスト用試薬は、収集サンプルを溶かして、単に収集サンプルを懸濁させるのを支援し、あるいは、後の検出のためにサンプルの成分を変えてもよい。サンプルの粘性の範囲において、分析手法を用いてテストすべき被分析試料の少なくとも検出可能な量に対して、サンプル回収の再現可能性を評価すべきである。

【0037】

選択されるブラシは、サンプルおよび試薬と適合するものでなければならない。これは、分析手法を妨害または阻害するように、物質をサンプルまたはテスト用試薬内に解放してはならないということの意味する。当該テスト方法に関して、ブラシが溶解することにより被分析試料の回収が影響を受けないということを証明できない限り、ブラシは、テスト用試薬内で溶解することがあってはならない。ブラシは、取り出しプロセスを行っている間は、サンプル(アリコート)を保持してはならない。あるいは、ブラシは、他のテスト用試薬と結合して、この方法の感度を低減させてはならない。

【0038】

上述のパラメータに基づいて、当業者ならば、さまざまな分析手法で用いられる多様な粘土を有する広範なサンプルからアリコートを提供する際に用いられるブラシを選択し、設計することができる。

【0039】

ブラシを用いたサンプル収集プロセスは、極めて単純である。ブラシのハンドルを握って、サンプル採取デバイスのブラシ部を覆うようにブラシ部をサンプル内へ押し込む。長いブラシ部を用いて、サンプルを完全に貫通することなく、十分なサンプルを収集することができる。ブラシ材料をサンプルに曝さないようにしておくこと、サンプル採取があまりにも不安定になる。ブラシをサンプルに貫通させると、ハンドルを回転させて、ブラシ部のすべてをサンプルに曝して、サンプル収集を改善する。その後、ブラシをサンプルから取り出して、サンプルのアリコートを反応容器に移す。直接免疫蛍光検査法などのいくつかの事例においては、サンプルデバイスを用いて、サンプルを顕微鏡スライドなどのテスト表面上に塗りつけてもよい。反応容器には1つまたはそれ以上のテスト用試薬を入れ、粘着するサンプルをブラシのプリストルから剥がしやすくしてもよい。サンプル採取デバイスまたはブラシを用いてテスト用試薬とサンプルを混ぜてもよい。サンプルに依存するが、サンプルのアリコートを反応容器内に搾り出すために、(かき混ぜたり、振ったり、変形させたりして)ブラシに外的振動を与えてもよい。1つの従来方法は、柔軟性のあるポリプロピレン製のチューブ内にサンプル採取デバイスおよび反応流体を配置するもので、このとき、ユーザは、チューブの側部を搾って、ブラシ内のプリストルを変形させることができる。ブラシが変形すると、サンプルのアリコートが解放される。均質な混合物が得られると、サンプル採取デバイスは破棄される。このとき、分析すべきサンプルの種類に応じた任意の規制条件または環境条件に合致するように破棄されなければなら

10

20

30

40

50

い。こうして、テスト流体が準備でき、事前設定された分析手法を用いて分析することができる。

【0040】

(実施例2：サンプル採取方法の利用)

サンプル採取する多様な状況において、潜在的なサンプル収集デバイスに対して、極めて広範なサンプルの粘度が存在する。以下の実施例は、クレームされたサンプル採取方法の利用を説明するものであるが、これに限定しようとするものではない。このサンプル採取デバイスを用いて、以前に収集されたサンプルのアリコートを用いることができる。あるいは、後で培養または分析するために、あるいは製造容器または準備容器から収集するために、このサンプル採取デバイスを用いて、火傷跡または傷口あるいは鼻腔経路から直接にサンプル収集することができる。サンプル採取デバイスにより、綿棒などから体内にある収集位置へ繊維を付着させてはならない。

10

【0041】

製造プロセスにより、粘性または固体成分が変化するスラリーを形成することができる。製造プロセスにおける次のステップ、あるいは破棄または破棄のための処理の前において、スラリー内の1つまたはそれ以上の構成要素の関数として、スラリーの成分を決定する必要がある。サンプルは、活性薬剤成分に対するHPLCなどの分析手法を用いてテストする必要のある薬剤製造プロセスからの中間合成スラリーであってもよい。

【0042】

土壌サンプルは、水分含有量およびサンプル領域内の汚染度に依存して、多様な粘度を有することができる。したがって、サンプルは汚染された土壌サンプルであり、汚染除去処理を監視するために、1つまたはそれ以上の汚染物質を抽出して分析してもよい。残余貴金属または毒素に関して、採掘場所からのテーリングをテストすることができる。同様に、回収率や汚染物質などに対して処理している間に、採掘スラリーをテストすることができる。ビールやワインの発酵プロセスにあるイーストペーストを収集する際に、このサンプル採取方法を用いることができる。汚染度および/または微生物の活性度に関して、イーストペーストをテストすることができる。活性材料は、次の発酵プロセスで利用できるように、発酵体に戻される。薬剤の発酵プロセスにおいて、薬剤を製造する組替え微生物がサンプル採取され、汚染度および/または活性度に関して評価される。同様に、このサンプル採取方法を用いて、バクテリアやその他の種類の汚染物質のために、処理された生肉をサンプル採取する。特に、乳児用食品を最終梱包する前にサンプル採取して、あるいは最終梱包された製品を選択的に抜き取るなどして、その他の種類の処理された食品および飲料をサンプル採取するために、このサンプル採取方法が用いられる。好適な用途は、便サンプルを採取して搬送することである。

20

30

【0043】

粘度が変化するサンプルに対して生じるサンプル採取上の問題の一例を、便試料を用いて説明する。便試料を採取することは、数多くの病状に関して重要なことである。例えば、ごく微量の血液により、結腸癌や直腸癌または前癌性の病状が分かる。テスト方法に対して便試料を安全に取り扱い、かつ効率的に搬送することは困難である。とりわけ下痢症状を伴う便試料は、粘度に関して、十分に形状を有する便から、極めてゆるい、ほとんど水様性のものである。本発明は、便サンプルの液体成分および/または固体成分として存在し得る件の被分析試料が分析手法に搬送されるような、臨床サンプルに見られる多様な粘度を有するサンプルを採取するための、1つの搬送システムを提供する。呼吸器系の感染症を検出するために、唾をテストすることは極めて好適である。呼吸器系感染症の種類として、結核ウィルス、呼吸器系シンチウムウィルス(RSウィルス)、およびインフルエンザがある。この方法は、唾をサンプル採取する上でも極めて有用である。

40

【0044】

(実施例3：クロストリジウム・デフィシレ毒素分析)

好適な被分析試料は、特定の患者数に対する下痢症状の原因菌として知られているクロストリジウム・デフィシレが生成する毒素である。この毒素は、標準的な細胞毒分析、免

50

疫分析、または最も好適には光学式免疫分析（OIA（登録商標））として広く知られた方法により検出される（米国特許第5,486,606号、米国特許第5,541,057号、および米国特許第5,550,063号を参照されたい。）。

【0045】

クロストリジウム・デフィシレ毒素に対して光学式免疫分析を行うためには、以下の構成部品が必要である。まず、光学的基板を選択する必要がある。この分析を行うためには、アモルファスシリコンでコーティングされたシリコンまたはガラスなどの既知の反射率を有する反射光学基板を選択する。このテストは1回使用の定量分析のために考案されているので、視覚的な信号表示が好ましい。視覚的な信号を形成するためには、光学基板を反射防止（AR）膜でコーティングする必要がある。反射防止膜用に選択された材料は、
10
反射率に関して光学基板と関連付ける必要があり、後の生物学的な膜の存在に対して、（標準的な光学的計算を用いて決定される）理論的な厚みを用いて補正される。この反射防止膜は、窒化シリコン、窒素酸化シリコン、一酸化シリコン、二酸化ジルコニウム、二酸化チタニウムであって、その他の材料も同様に、この層を形成する上で適している。この場合、気相成長させた窒化シリコンが用いられた。

【0046】

一旦、光学式デバイスが設計されると、枝分かれ構造を有するシロキサンからなる接合層が光学表面に塗布される。この接合層により、生物学的な捕獲試薬を接合し、保持し、かつより安定させる上で好適な環境を整える。この捕獲試薬または受容材料は、件の被分析試料に対して特に反応するような任意の生物学的成分から選択することができる。この
20
場合、毒素に対する多クローン抗体は、クロストリジウム・デフィシレにより生成される。接合膜が被膜された光学式デバイスを、所定時間、抗体を含む溶液内に浸漬させることにより、この抗体膜を形成する。被膜溶液から取り出した後、光学式デバイスを、蒸留水ですすぎ、乾燥させ、さらに安定性が増すように、その上を保護膜で被膜する。こうして完成した光学式デバイスは、個別のテスト表面に分割され、プラスチック製の分析デバイスが形成される。当業者ならば、米国特許第5,418,136号の開示に基づいて、視覚的信号を形成するか、機械が検出する信号を形成するその他の光学式免疫学的検定デバイスを構成することができる。

【0047】

クロストリジウム・デフィシレの光学式免疫学的検定法（CdTOX A0IA）は、次のように
30
実施される。サンプル採取デバイスを用いたサンプルに挿入して、ブリストルが便内容物で満たすように回転させる。ブラシのブリストルを充填した後、ブリストルをサンプルから取り出し、余分な内容物を取り除くために、ブリストルを試料容器の壁に対して回転させる。その後、抗体300 μ l（酵素共役溶液）を含む柔軟性を有するポリプロピレン製反応チューブにブラシを搬送する。ブラシを用いて試料と共役溶液を混合し、チューブを搾り出してブラシを破棄する。試料/共役溶液の1、2滴の混合物をOIA表面に搬送し、室温で5分間培養することにより、OIA分析が行われる。試料内にクロストリジウム・デフィシレ毒素が存在する場合、酵素共役溶液、毒素、およびOIA表面に結合する抗体の間で複合体が形成される。緩衝剤で処理された塩溶液および清浄乾燥空気（blotted dry）
40
の流れを用いて洗浄される。沈殿酵素基剤を1滴OIA表面に付加し、室温で5分間培養する。上述の複合体が存在する場合、酵素はこの基剤と反応して、沈殿物を形成する。沈殿物が存在する場合、OIA表面上に視覚的に検出可能な薄膜が形成される。

【0048】

（実施例4：サンプル採取デバイスの使用）

懸濁液をサンプル採取する性能について、寸法の異なる4つの市販されたブラシを比較した。（表1を参照されたい。）用いられるブラシは、Medical Packing Corp.（MPC, Camarillo, CA）製の短いブラシおよび標準（std）ブラシと、Oosina（Englewood, NJ）製の短いブラシおよび標準（std）ブラシであった。このブラシを用いて、下痢状サンプルを模倣したサンプルの粘性を与えるために、蛋白質、粒子、およびその他の物質からなる懸濁液をサンプル採取した。サンプルの粘度は、厚いペースト状である。クロストリジウ
50

ム・デフィシレ分析において上述した懸濁液をサンプル採取するために、各種10本のブラシを用いた。収集された内容物の重量は、充填されたブラシからブラシ単体の重量を差し引くことにより計算され、報告されている(表1参照)。%CVとは、平均を標準偏差で割ったもので、サンプル採取の誤差を意味する。表1に示されているように、ブラシが捕獲できるサンプル(アリクオート)の量は、ブラシの設計により変化し、驚くべきことに、サンプル収集量は、ブラシを用いたサンプル収集方法に依存して、ほとんど変化せず、極めて再現性よく一定量のサンプルを収集することができる。

【0049】

【表1】

	MPC— 短い	Qosina— 短い	MPC— 標準	Qosina— 標準
長さ	12.0mm	12.0mm	19.0mm	21.0mm
直径—根元	6.5mm	6.5mm	6.5mm	8.0mm
直径—先端	5.5mm	5.0mm	5.0mm	5.0mm
重量 (g)	0.26	0.28	0.38	0.50
	0.34	0.31	0.38	0.54
	0.29	0.32	0.38	0.64
	0.31	0.32	0.39	0.57
	0.29	0.34	0.41	0.56
	0.31	0.29	0.40	0.62
	0.31	0.30	0.36	0.52
	0.29	0.25	0.38	0.60
	0.27	0.24	0.35	0.57
	0.24	0.33	0.46	0.52
平均	0.29	0.30	0.39	0.56
標準偏差	0.029	0.033	0.030	0.046
%CV	9.91%	11.16%	7.80%	8.11%

【0050】

その他の実施形態はクレーム内にある。

10

20

30

40

フロントページの続き

審査官 高見重雄

- (56)参考文献 特開平08-075725(JP,A)
特開平08-285845(JP,A)
特開平09-126959(JP,A)
実開平02-021557(JP,U)
特表平08-501228(JP,A)
特表2002-510385(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 1/00
G01N 33/53
G01N 33/569

专利名称(译)	用于提供液体组分的方法和用于分析技术的样品的固体组分		
公开(公告)号	JP4117577B2	公开(公告)日	2008-07-16
申请号	JP2006328455	申请日	2006-12-05
[标]申请(专利权)人(译)	热电公司点护理结束快速诊断		
申请(专利权)人(译)	热电公司 - 点护理结束快速诊断		
当前申请(专利权)人(译)	In'vanesu医疗 - 生物星公司		
[标]发明人	ジェフリー・ダブリュー・スティーフェンズ		
发明人	ジェフリー・ダブリュー・スティーフェンズ		
IPC分类号	G01N1/00 G01N33/53 G01N33/569 G01N33/48 G01N1/04 G01N1/10 G01N33/483		
CPC分类号	G01N33/56911 G01N33/5302 G01N2333/33		
FI分类号	G01N1/00.101.A G01N33/53.D G01N33/569.F		
F-TERM分类号	2G052/AA33 2G052/AB16 2G052/AD09 2G052/AD14 2G052/AD49 2G052/AD54 2G052/BA02 2G052/BA11 2G052/CA03		
代理人(译)	田中玲子 森田浩二		
优先权	09/223066 1998-12-29 US		
其他公开文献	JP2007057549A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种提供液体组分和分析技术中使用的样品的固体组分的方法。ZSOLUTION：这种提供含有液体成分和分析技术中使用的固体成分的样品的等分试样的方法具有一个步骤，用于容纳含有液体成分和与液体成分成比例的固体成分的样品的Aliquat。样品的固体组分，和使样品与排列的样品收集装置接触，以及将样品收集装置置于Aliquat保持状态以提供分析技术中使用的蚂蚁夸脱的步骤。Z

	MPC - 短い	Qosina - 短い	MPC - 標準	Qosina - 標準
長さ	12.0mm	12.0mm	19.0mm	21.0mm
直径 - 根元	6.5mm	6.5mm	6.5mm	8.0mm
直径 - 先端	5.5mm	5.0mm	5.0mm	5.0mm
重量 (g)	0.26	0.28	0.38	0.50
	0.34	0.31	0.38	0.54
	0.29	0.32	0.38	0.64
	0.31	0.32	0.39	0.57
	0.29	0.34	0.41	0.56
	0.31	0.29	0.40	0.62
	0.31	0.30	0.36	0.52
	0.29	0.25	0.38	0.60
	0.27	0.24	0.35	0.57
	0.24	0.33	0.46	0.52
平均	0.29	0.30	0.39	0.56
標準偏差	0.029	0.033	0.030	0.046
%CV	9.91%	11.16%	7.80%	8.11%