

(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2007-528005

(P2007-528005A)

(43) 公表日 平成19年10月4日(2007.10.4)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
GO 1 N 33/543 (2006.01)		GO 1 N 33/543	5 2 1	2 G O 5 8
GO 1 N 35/02 (2006.01)		GO 1 N 35/02	F	
GO 1 N 35/04 (2006.01)		GO 1 N 35/04	E	
GO 1 N 33/53 (2006.01)		GO 1 N 33/53	D	
GO 1 N 33/545 (2006.01)		GO 1 N 33/545	A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁)				

(21) 出願番号 特願2007-502884 (P2007-502884)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月7日(2005.3.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年11月8日(2006.11.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/007276
 (87) 国際公開番号 W02005/086744
 (87) 国際公開日 平成17年9月22日(2005.9.22)
 (31) 優先権主張番号 60/551,595
 (32) 優先日 平成16年3月8日(2004.3.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/038,213
 (32) 優先日 平成17年1月21日(2005.1.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

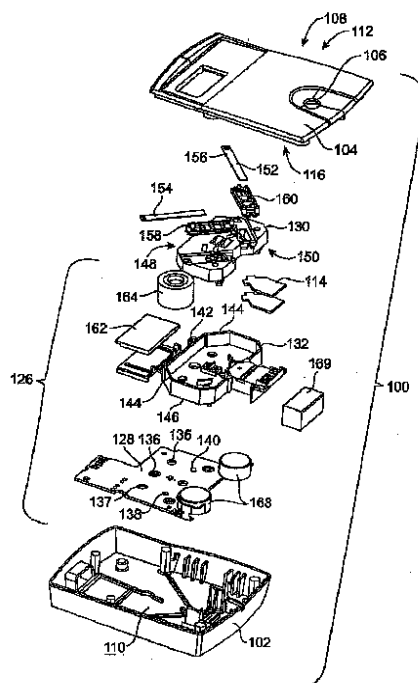
(71) 出願人 506190728
 メトリカ・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9408
 6, サニーヴェール, オークミード・パー
 クウェイ 510
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体液検体計測器とカートリッジとの複合システム

(57) 【要約】

体液検体計測器とカートリッジとの複合システムは、
 (a) ハウジングと、前記ハウジング内に配置された論理回路と、ハウジング内に配置されたビジュアルディスプレイと、ハウジング内に配置された測定システムとを備える体液検体計測器と、(b) 少なくとも1つの側方流アッセイ・テスト・ストリップを備えるカートリッジであって、側方流アッセイ・テスト・ストリップは、(i) 側方流輸送マトリックスと、(ii) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、(iii) 流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有するカートリッジを持ち、カートリッジは、体液検体計測器内に受け入れ可能で、測定システムが側方流アッセイ・テスト・ストリップ内の特異結合アッセイゾーンおよび一般化学アッセイゾーンにおける応答を検出する位置に来るような寸法を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体液検体計測器とカートリッジとの複合システムであって、

(a)ハウジングと、

前記ハウジング内に配置された論理回路と、

前記ハウジングに配置されたビジュアルディスプレイと、

前記ハウジング内に配置された測定システムとを備える体液検体計測器と、

(b)少なくとも1つの側方流アッセイ・テスト・ストリップを備えている、カートリッジであって、

前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、

(i)側方流輸送マトリックスと、

(i i)流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、

(i i i)前記流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを備えている、カートリッジとを備え、

前記カートリッジは、前記体液検体計測器内に受け入れ可能で、前記測定システムが前記側方流アッセイ・テスト・ストリップ内の前記特異結合アッセイゾーンおよび前記一般化学アッセイゾーンにおける前記応答を検出するよう位置決めされる寸法を有している、体液検体計測器とカートリッジとの複合システム。

10

20

【請求項 2】

前記測定システムは、光学的測定システムである請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記光学的測定システムは、反射率を測定する請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記カートリッジは、前記流体状試料を前記カートリッジ内に導入するのに先立って計測器内に受け入れられるように構成される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記カートリッジは、使い捨てデバイスである請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記体液検体計測器は、複数回使用デバイスである請求項 1 に記載のシステム。

30

【請求項 7】

前記カートリッジは、さらに、

試料受け入れパッドを備え、前記少なくとも1つの側方流アッセイ・テスト・ストリップは、一对の側方流アッセイ・テスト・ストリップを含み、それぞれの側方流アッセイ・テスト・ストリップは前記試料パッドと接触し、それにより前記流体状試料が前記試料パッド上に受け入れられたときに、前記流体状試料が側方流アッセイ・テスト・ストリップのそれぞれの上に逃れ、前記一对の側方流アッセイ・テスト・ストリップにおいて並列反応が発生する請求項 1 に記載のシステム。

40

【請求項 8】

前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンの上流の結合体ゾーン内に配置され、複数の検体の第1のものの存在下で反応し、前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーン内に検出可能応答を形成する、結合体を含む請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記結合体は、H b A 1 c を結合するように構成される請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記特異結合アッセイゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置され、前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンと前記一般化学アッセイゾーンとの間の結合体除去ゾーン

50

を含む請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 1】

前記結合体除去ゾーンは、抗結合体抗体の吸着により形成される請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記結合体除去ゾーンは、前記結合体に結合し、前記結合体を固定化する物質で含浸することにより形成される請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記結合体結合物質は、前記結合体に対し向けられる抗体である請求項 1 2 に記載のシステム。

10

【請求項 1 4】

前記結合体結合物質は、結合体微粒子同士を架橋し、結合体微粒子を固定化することができる重合体である請求項 1 2 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記一般化学アッセイゾーンは、前記特異結合アッセイゾーンの上流に配置される請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンの上に結合体除去ゾーンがない請求項 1 5 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記結合体ゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンとの間に配置される請求項 1 5 に記載のシステム。

20

【請求項 1 8】

前記結合体は、

前記輸送マトリックス上に拡散的に固定化されている標識された指示試薬を含む請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記標識された指示試薬は、着色微小粒子を含む請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記標識された指示試薬は、蛍光性微小粒子を含む請求項 1 8 に記載のシステム。

30

【請求項 2 1】

前記標識された指示試薬は、抗 H b A 1 c 抗体に結合された着色微小粒子である請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

前記第 1 の検体は、H b A 1 c 抗原である請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の特異結合パートナーに結合された粒子である請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の検体または類似物に結合された粒子である請求項 1 8 に記載のシステム。

40

【請求項 2 5】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の存在下で反応し、第 1 の検体：標識された指示薬複合体を含む混合物を形成する請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

さらに、

前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置された化学指示薬を含む請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記化学指示薬は、第 2 の検体の存在下で化学的に反応し、前記輸送マトリックス上の

50

前記一般化学アッセイゾーンに検出可能応答を形成するように構成される請求項 26 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記特異結合アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 1 および第 2 の検体から形成され、前記一般化学アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 2 の検体からのみ形成される請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

化学指示薬は、前記試料中に存在するヘモグロビンをメトヘモグロビンに転換する請求項 26 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記特異結合アッセイは、競合阻害免疫アッセイである請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 31】

前記特異結合アッセイは、直接競合免疫アッセイである請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記特異結合アッセイは、サンドイッチ免疫アッセイである請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記一般化学アッセイでは、直接比色分析に化学指示薬を使用する請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 34】

前記特異結合アッセイは、前記試料中の Hb A1c のレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在する全ヘモグロビンのレベルを検出するために使用される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 35】

前記特異結合アッセイは、前記試料中に存在するヒトアルブミンのレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在するクレアチニンのレベルを検出するために使用される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 36】

前記測定システムは、前記一般化学アッセイゾーン内の対応する全検出可能応答との比較により前記特異結合アッセイゾーン内の前記選択された検体のレベルを決定するように構成される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 37】

前記論理回路は、前記一般化学アッセイゾーン内の対応する検出可能応答との比較により前記特異結合アッセイゾーン内の前記選択された検体のレベルを補正するように構成される請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 38】

前記論理回路は、

事前に格納されている検体校正情報を含む請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 39】

前記論理回路は、前記事前に格納されている校正情報と適切にマッチしていることを確認するために、前記カートリッジが前記ハウジング内に受け入れられたときに前記カートリッジ内の製造ロット識別情報を読み取るように構成される請求項 38 に記載のシステム。

【請求項 40】

前記体液検体計測器は、さらに、

前記体液試料が前記カートリッジ内の前記少なくとも 1 つの側方流テスト・ストリップ内に受け入れられたときに前記計測器をアクティブにするように構成された自動スタート回路を備える請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 41】

前記ハウジングは、前記カートリッジの中心を揃え、位置合わせするための V 字型スト

10

20

30

40

50

ッパを備え、

前記カートリッジは、前記カートリッジが前記体液検体計測器内に受け入れられたときにV字型ストッパに当たる形で受け入れられるように構成されたV字型ノッチを含む請求項1に記載のシステム。

【請求項42】

前記ハウジングは、流体状試料受け入れ開口部を備え、前記カートリッジは、流体状試料受け入れ開口部を備え、

前記ハウジング内の前記開口部は、前記カートリッジが前記ハウジング内に受け入れられたときに前記カートリッジ内の前記開口部の上に配置される請求項1に記載のシステム。

10

【請求項43】

さらに、

前記流体状試料を前記カートリッジの前記開口部内に分注するように構成された試料調製デバイスを備える請求項1に記載のシステム。

【請求項44】

さらに、

前記流体状試料を前記ハウジングの前記開口部内に分注するように構成された試料調製デバイスを備える請求項1に記載のシステム。

【請求項45】

前記試料調製デバイスは、希釈剤を含む請求項43に記載のシステム。

20

【請求項46】

前記試料調製デバイスは、界面活性剤、緩衝剤、およびフェリシアン化ナトリウムからなる群の少なくとも1つを含む請求項43に記載のシステム。

【請求項47】

前記輸送マトリックスは、前記結合体ゾーンを含む近位端、前記特異結合アッセイゾーンを含む中心セクション、および前記一般化学アッセイゾーンを含む遠位端を有する細長いストリップの形態である請求項1に記載のシステム。

【請求項48】

前記輸送マトリックスは、前記結合体ゾーンを含む第1の膜、前記一般化学アッセイゾーンを含む第2の膜、および前記特異結合アッセイゾーンを含む第3の膜を有する膜の積層の形態である請求項1に記載のシステム。

30

【請求項49】

前記第1の膜は、前記第2の膜の上に配置され、前記第2の膜は、前記第3の膜の上に配置される請求項48に記載のシステム。

【請求項50】

前記流体状試料は、溶解された全血である請求項1に記載のシステム。

【請求項51】

前記輸送マトリックスは、同じ材料でできている単一連続膜を含む請求項1に記載のシステム。

【請求項52】

40

前記輸送マトリックスは、互いに物理的に接触する異なる材料でできている少なくとも2つの膜を含む請求項1に記載のシステム。

【請求項53】

前記少なくとも2つの膜は、端と端で接触している請求項52に記載のシステム。

【請求項54】

前記少なくとも2つの膜の前記隣接端は、オーバーラップする請求項52に記載のシステム。

【請求項55】

前記少なくとも2つの膜は、一方が他方の上に来るように配置される請求項52に記載のシステム。

50

【請求項 5 6】

前記結合体ゾーンおよび特異結合アッセイゾーンは、第 1 の膜上に配置され、前記一般化学アッセイゾーンは、第 2 の膜上に配置される請求項 5 2 に記載のシステム。

【請求項 5 7】

前記第 1 の膜は、ニトロセルロースであり、前記第 2 の膜は、ナイロンである請求項 5 2 に記載のシステム。

【請求項 5 8】

前記結合体ゾーンは、第 1 の膜上に配置され、前記特異結合アッセイゾーンおよび前記一般化学アッセイゾーンは、第 2 の膜上に配置される請求項 5 2 に記載のシステム。

【請求項 5 9】

前記結合体除去ゾーンは、前記第 1 の膜と第 2 の膜との間の接合部により形成される請求項 5 6 に記載のシステム。

10

【請求項 6 0】

前記輸送マトリックスは、互いに物理的に接触する異なる材料でできている少なくとも 2 つの膜を含み、前記結合体は、前記第 1 の膜と接触し、前記第 1 の膜から上流にある第 3 の膜上に配置される請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 6 1】

前記結合体は、前記第 1 および第 3 の膜が互いに接触する場所に近いところにある前記第 3 の膜上に配置される請求項 6 0 に記載のシステム。

【請求項 6 2】

前記結合体は、前記第 3 の膜上にスプレーオンストライプとして配置される請求項 6 1 に記載のシステム。

20

【請求項 6 3】

前記第 3 の膜は、酢酸セルロースである請求項 6 1 に記載のシステム。

【請求項 6 4】

前記カートリッジは、さらに、

過剰な流体状試料を吸収するための側方流アッセイ・テスト・ストリップの下流端と接触している試料吸収パッドを備える請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6 5】

体液検体計測器とともに使用するカートリッジであって、

30

(a) 少なくとも 1 つの側方流アッセイ・テスト・ストリップであって、

(i) 側方流輸送マトリックスと、

(i i) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、

(i i i) 前記流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを備えている、少なくとも 1 つの側方流アッセイ・テスト・ストリップを備えており、

体液検体計測器内に受け入れ可能で、前記体液検体計測器内の測定システムが前記側方流アッセイ・テスト・ストリップ内の前記特異結合アッセイゾーンおよび前記一般化学アッセイゾーンにおける前記応答を検出するよう位置決めされる寸法を有している、カートリッジ。

40

【請求項 6 6】

前記カートリッジは、使い捨てデバイスである請求項 6 5 に記載のカートリッジ。

【請求項 6 7】

前記カートリッジは、さらに、

試料受け入れパッドを備え、前記少なくとも 1 つの側方流アッセイ・テスト・ストリップは、一対の側方流アッセイ・テスト・ストリップを含み、それぞれの側方流アッセイ・テスト・ストリップは前記試料パッドと接触し、それにより前記流体状試料が前記試料パッド上に受け入れられたときに、前記流体状試料が側方流アッセイ・テスト・ストリップのそれぞれの上に逃れ、前記一対の側方流アッセイ・テスト・ストリップにおいて並列反

50

応が発生する請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 6 8】

前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンの上流の結合体ゾーン内に配置され、複数の検体の第 1 のものの存在下で反応し、前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーン内に検出可能応答を形成する、結合体を含む請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 6 9】

前記結合体は、H b A 1 c を結合するように構成される請求項 6 8 に記載のシステム。

【請求項 7 0】

前記特異結合アッセイゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置され、前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンと前記一般化学アッセイゾーンとの間の結合体除去ゾーンを含む請求項 6 8 に記載のシステム。

【請求項 7 1】

前記結合体除去ゾーンは、抗結合体抗体の吸着により形成される請求項 7 0 に記載のシステム。

【請求項 7 2】

前記結合体除去ゾーンは、前記結合体に結合し、前記結合体を固定化する物質で含浸することにより形成される請求項 7 0 に記載のシステム。

【請求項 7 3】

前記結合体結合物質は、前記結合体に対し向けられる抗体である請求項 7 2 に記載のシステム。

【請求項 7 4】

前記結合体結合物質は、結合体微粒子同士を架橋し、結合体微粒子を固定化することができる重合体である請求項 7 2 に記載のシステム。

【請求項 7 5】

前記一般化学アッセイゾーンは、前記特異結合アッセイゾーンの上流に配置される請求項 6 8 に記載のシステム。

【請求項 7 6】

前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンの上に結合体除去ゾーンがない請求項 7 5 に記載のシステム。

【請求項 7 7】

前記結合体ゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンとの間に配置される請求項 7 5 に記載のシステム。

【請求項 7 8】

前記結合体は、

前記輸送マトリックス上に拡散的に固定化されている標識された指示試薬を含む請求項 6 8 に記載のシステム。

【請求項 7 9】

前記標識された指示試薬は、着色微小粒子を含む請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 0】

前記標識された指示試薬は、蛍光性微小粒子を含む請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 1】

前記標識された指示試薬は、抗 H b A 1 c 抗体に結合された着色微小粒子である請求項 6 8 に記載のシステム。

【請求項 8 2】

前記第 1 の検体は、H b A 1 c 抗原である請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 3】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の特異結合パートナーに結合された粒子である請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 4】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の検体または類似物に結合された粒子である請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 5】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の存在下で反応し、第 1 の検体：標識された指示薬複合体を含む混合物を形成する請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 6】

さらに、

前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置された化学指示薬を含む請求項 6 8 に記載のシステム。

10

【請求項 8 7】

前記化学指示薬は、第 2 の検体の存在下で化学的に反応し、前記輸送マトリックス上の前記一般化学アッセイゾーンに検出可能応答を形成するように構成される請求項 8 6 に記載のシステム。

【請求項 8 8】

前記特異結合アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 1 および第 2 の検体から形成され、前記一般化学アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 2 の検体からのみ形成される請求項 8 7 に記載のシステム。

【請求項 8 9】

化学指示薬は、前記試料中に存在するヘモグロビンをメトヘモグロビンに転換する請求項 8 6 に記載のシステム。

20

【請求項 9 0】

前記特異結合アッセイは、競合阻害免疫アッセイである請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 1】

前記特異結合アッセイは、直接競合免疫アッセイである請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 2】

前記特異結合アッセイは、サンドイッチ免疫アッセイである請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 3】

前記一般化学アッセイでは、直接比色分析に化学指示薬を使用する請求項 6 5 に記載のシステム。

30

【請求項 9 4】

前記特異結合アッセイは、前記試料中の H b A 1 c のレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在する全ヘモグロビンのレベルを検出するために使用される請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 5】

前記特異結合アッセイは、前記試料中に存在するヒトアルブミンのレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在するクレアチニンのレベルを検出するために使用される請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 6】

前記輸送マトリックスは、前記結合体ゾーンを含む近位端、前記特異結合アッセイゾーンを含む中心セクション、および前記一般化学アッセイゾーンを含む遠位端を有する細長いストリップの形態である請求項 6 5 に記載のシステム。

40

【請求項 9 7】

前記輸送マトリックスは、前記結合体ゾーンを含む第 1 の膜、前記一般化学アッセイゾーンを含む第 2 の膜、および前記特異結合アッセイゾーンを含む第 3 の膜を有する膜の積層の形態である請求項 6 5 に記載のシステム。

【請求項 9 8】

前記第 1 の膜は、前記第 2 の膜の上に配置され、前記第 2 の膜は、前記第 3 の膜の上に配置される請求項 9 7 に記載のシステム。

50

【請求項 99】

前記流体状試料は、溶解された全血である請求項 65 に記載のシステム。

【請求項 100】

前記輸送マトリックスは、同じ材料でできている単一連続膜を含む請求項 65 に記載のシステム。

【請求項 101】

前記輸送マトリックスは、互いに物理的に接触する異なる材料でできている少なくとも 2 つの膜を含む請求項 65 に記載のシステム。

【請求項 102】

前記少なくとも 2 つの膜は、端と端で接触している請求項 101 に記載のシステム。

10

【請求項 103】

前記少なくとも 2 つの膜の前記隣接端は、オーバーラップする請求項 101 に記載のシステム。

【請求項 104】

前記少なくとも 2 つの膜は、一方が他方の上に来るように配置される請求項 101 に記載のシステム。

【請求項 105】

前記結合体ゾーンおよび特異結合アッセイゾーンは、第 1 の膜上に配置され、前記一般化学アッセイゾーンは、第 2 の膜上に配置される請求項 101 に記載のシステム。

【請求項 106】

20

前記第 1 の膜は、ニトロセルロースであり、前記第 2 の膜は、ナイロンである請求項 101 に記載のシステム。

【請求項 107】

前記結合体ゾーンは、第 1 の膜上に配置され、前記特異結合アッセイゾーンおよび前記一般化学アッセイゾーンは、第 2 の膜上に配置される請求項 101 に記載のシステム。

【請求項 108】

前記結合体除去ゾーンは、前記第 1 の膜と第 2 の膜との間の接合部により形成される請求項 107 に記載のシステム。

【請求項 109】

前記輸送マトリックスは、互いに物理的に接触する異なる材料でできている少なくとも 2 つの膜を含み、前記結合体は、前記第 1 の膜と接触し、前記第 1 の膜から上流にある第 3 の膜上に配置される請求項 68 に記載のシステム。

30

【請求項 110】

前記結合体は、前記第 1 および第 3 の膜が互いに接触する場所に近いところにある前記第 3 の膜上に配置される請求項 109 に記載のシステム。

【請求項 111】

前記結合体は、前記第 3 の膜上にスプレーオンストライプとして配置される請求項 110 に記載のシステム。

【請求項 112】

前記第 3 の膜は、酢酸セルロースである請求項 110 に記載のシステム。

40

【請求項 113】

前記カートリッジは、さらに、

過剰な流体状試料を吸収するための側方流アッセイ・テスト・ストリップの下流端と接触している試料吸収パッドを備える請求項 65 に記載のシステム。

【請求項 114】

前記カートリッジは、さらに、

前記計測器により読み取られるように構成された識別タグを含む請求項 65 に記載のカートリッジ。

【請求項 115】

前記識別タグは、光学式走査バーコードである請求項 114 に記載のカートリッジ。

50

【請求項 1 1 6】

側方流アッセイ・テスト・ストリップであって、

(i) 輸送マトリックスと、

(i i) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、

(i i i) 前記流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを備えており、

単一の連続物質膜から形成される、側方流アッセイ・テスト・ストリップ。

【請求項 1 1 7】

前記特異結合アッセイゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンの上流にある請求項 1 1 6 に記載の側方流アッセイ・テスト・ストリップ。 10

【請求項 1 1 8】

さらに、

前記特異結合アッセイゾーンと前記一般化学アッセイゾーンとの間に配置されている結合体除去ゾーンを含む請求項 1 1 7 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 1 9】

前記結合体除去ゾーンは、抗結合体抗体の吸着により形成される請求項 1 1 8 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 2 0】

前記結合体除去ゾーンは、前記結合体に結合し、前記結合体を固定化する物質で含浸することにより形成される請求項 1 1 9 に記載のテスト・ストリップ。 20

【請求項 1 2 1】

前記結合体結合物質は、前記結合体に対し向けられる抗体である請求項 1 2 0 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 2 2】

前記結合体結合物質は、結合体微粒子同士を架橋し、結合体微粒子を固定化することができる重合体である請求項 1 2 0 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 2 3】

前記特異結合アッセイゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンの下流にある請求項 1 1 6 に記載のテスト・ストリップ。 30

【請求項 1 2 4】

前記輸送マトリックスは、ニトロセルロースで作られる請求項 1 1 6 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 2 5】

前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンの上流の結合体ゾーン内に配置され、複数の検体の第 1 のものの存在下で反応し、前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーン内に検出可能応答を形成する、結合体を含む請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 2 6】

前記結合体は、H b A 1 c を結合するように構成される請求項 1 2 5 に記載のシステム 40

【請求項 1 2 7】

前記特異結合アッセイゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置され、前記側方流アッセイ・テスト・ストリップは、さらに、

前記特異結合アッセイゾーンと前記一般化学アッセイゾーンとの間の結合体除去ゾーンを含む請求項 1 2 5 に記載のシステム。

【請求項 1 2 8】

前記結合体除去ゾーンは、抗結合体抗体の吸着により形成される請求項 1 2 7 に記載のシステム。

【請求項 1 2 9】

前記結合体除去ゾーンは、前記結合体に結合し、前記結合体を固定化する物質で含浸することにより形成される請求項 1 2 7 に記載のシステム。

【請求項 1 3 0】

前記結合体結合物質は、前記結合体に対し向けられる抗体である請求項 1 2 9 に記載のシステム。

【請求項 1 3 1】

前記結合体結合物質は、結合体微粒子同士を架橋し、結合体微粒子を固定化することができる重合体である請求項 1 2 9 に記載のシステム。

【請求項 1 3 2】

前記一般化学アッセイゾーンは、前記特異結合アッセイゾーンの上流に配置される請求項 1 2 5 に記載のシステム。 10

【請求項 1 3 3】

前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンの間には結合体除去ゾーンがない請求項 1 3 2 に記載のシステム。

【請求項 1 3 4】

前記結合体ゾーンは、前記一般化学アッセイゾーンと前記特異結合アッセイゾーンとの間に配置される請求項 1 3 2 に記載のシステム。

【請求項 1 3 5】

前記結合体は、
前記輸送マトリックス上に拡散的に固定化されている標識された指示試薬を含む請求項 1 2 5 に記載のシステム。 20

【請求項 1 3 6】

前記標識された指示試薬は、着色微小粒子を含む請求項 1 3 5 に記載のシステム。

【請求項 1 3 7】

前記標識された指示試薬は、蛍光性微小粒子を含む請求項 1 3 5 に記載のシステム。

【請求項 1 3 8】

前記標識された指示試薬は、抗 H b A 1 c 抗体に結合された着色微小粒子である請求項 1 2 5 に記載のシステム。

【請求項 1 3 9】

前記第 1 の検体は、H b A 1 c 抗原である請求項 1 3 5 に記載のシステム。 30

【請求項 1 4 0】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の特異結合パートナーに結合された粒子である請求項 1 3 5 に記載のシステム。

【請求項 1 4 1】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の検体または類似物に結合された粒子である請求項 1 3 5 に記載のシステム。

【請求項 1 4 2】

前記標識された指示試薬は、前記第 1 の検体の存在下で反応し、第 1 の検体：標識された指示薬複合体を含む混合物を形成する請求項 1 3 5 に記載のシステム。

【請求項 1 4 3】

さらに、
前記一般化学アッセイゾーンの上流に配置された化学指示薬を含む請求項 1 2 5 に記載のシステム。 40

【請求項 1 4 4】

前記化学指示薬は、第 2 の検体の存在下で化学的に反応し、前記輸送マトリックス上の前記一般化学アッセイゾーンに検出可能応答を形成するように構成される請求項 1 4 3 に記載のシステム。

【請求項 1 4 5】

前記特異結合アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 1 および第 2 の検体から形成され、前記一般化学アッセイゾーン内の前記検出可能応答は、前記第 2 の検体からの 50

み形成される請求項 1 4 4 に記載のシステム。

【請求項 1 4 6】

化学指示薬は、前記試料中に存在するヘモグロビンをメトヘモグロビンに転換する請求項 1 4 3 に記載のシステム。

【請求項 1 4 7】

前記特異結合アッセイは、競合阻害免疫アッセイである請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 4 8】

前記特異結合アッセイは、直接競合免疫アッセイである請求項 1 1 6 に記載のシステム。

10

【請求項 1 4 9】

前記特異結合アッセイは、サンドイッチ免疫アッセイである請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 5 0】

前記一般化学アッセイでは、直接比色分析に化学指示薬を使用する請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 5 1】

前記特異結合アッセイは、前記試料中の H b A 1 c のレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在する全ヘモグロビンのレベルを検出するために使用される請求項 1 1 6 に記載のシステム。

20

【請求項 1 5 2】

前記特異結合アッセイは、前記試料中に存在するヒトアルブミンのレベルを検出するために使用され、前記一般化学アッセイは、前記試料中に存在するクレアチニンのレベルを検出するために使用される請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 5 3】

横断流アッセイ・テスト・ストリップであって、
膜の積層を含む輸送マトリックスと、
流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、

前記流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための前記輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを備えている、横断流アッセイ・テスト・ストリップ。

30

【請求項 1 5 4】

前記輸送マトリックスは、
前記結合体ゾーンを含む第 1 の膜、前記一般化学アッセイゾーンを含む第 2 の膜、および前記特異結合アッセイゾーンを含む第 3 の膜を有する膜の積層の含む請求項 1 5 3 に記載の横断流アッセイ・テスト・ストリップ。

【請求項 1 5 5】

前記第 1 の膜は、前記第 2 の膜の上に配置され、前記第 2 の膜は、前記第 3 の膜の上に配置される請求項 1 5 4 に記載のテスト・ストリップ。

40

【請求項 1 5 6】

前記一般化学ゾーン内の前記検出可能応答は、前記積層の上にある前記膜から測定可能であり、前記特異結合アッセイゾーンは、前記積層の底にある前記膜から測定可能である請求項 1 5 5 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 5 7】

前記一般化学ゾーン内の前記検出可能応答は、前記積層の底にある前記膜から測定可能であり、前記特異結合アッセイゾーンは、前記積層の上にある前記膜から測定可能である請求項 1 5 3 に記載のテスト・ストリップ。

【請求項 1 5 8】

側方流アッセイ・テスト・ストリップであって、

50

側方流輸送マトリックスと、

流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して前記流体状試料中に存在するヒトアルブミンのレベルを検出するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、
前記流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して前記流体状試料中に存在するクレアチニンのレベルを検出するための前記輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを備えている、側方流アッセイ・テスト・ストリップ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、あらゆる目的に関して参照により開示全体がそっくりそのまま本明細書に組み込まれる、2004年3月8日に出願された、「Multi-Use Body Fluid Analyte Meter and Associated Cartridges」という表題の米国仮特許出願第60/551,595号の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、一般に、体液検体計測システムに関するものであり、例示的な一実施形態では、ヘモグロビンA1c (HbA1c) 計測システムに関するものである。

【背景技術】

【0003】

妊娠および排卵のマーカーなどの多くの検体に対しては、定性的または半定量的検査が適している。しかし、正確な定量を必要とするさまざまな検体がある。これらは、ブドウ糖、コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、テオフィリンなどのさまざまな治療薬剤、ビタミンレベル、および他の健康指標を含む。概して、これらの定量は、これまで計測器を使って実行されてきた。これらの方法は、臨床分析に適してはいるが、計測器が高価であるため、医師の診療室および家庭でのポイントオブケア検査(point-of-care testing)には一般に望ましくない。

【0004】

従来技術のいわゆる「定量」分析アッセイは、実際には、真の定量結果をもたらさない。例えば、Swansonの米国特許第5,073,484号では、複数の閾値検査ゾーンのカスケードを使用することによる「検体の定量」を開示している。それぞれの検査ゾーンは、バイナリ方式で、試料中の検体の量がある所定の濃度よりも高いか、または低いことを示す。そのため、それぞれの検査ゾーンは、閾値に関する比較のみを判定し、正確な検体濃度を判定するわけではない。連続する検査ゾーンの間の検体濃度に対する範囲のみを決定することができる。検査ゾーンのそれぞれの結果を比較したとしても、正確な検体濃度を決定することはできない。真の定量アッセイは開示されていない。さらに、Swansonアッセイの較正曲線は、不連続であり、間に補間がない離散データ点を識別する。

【0005】

正確な定量を必要とする他の特定の検体は、ヘモグロビンA1c (HbA1c) であり、これは、前2から3ヶ月間にわたる患者の血糖コントロールを示す糖化ヘモグロビンの一形態である。HbA1cは、血液中のブドウ糖がヘモグロビンと不可逆的に結合し糖化ヘモグロビンを形成したときに形成される。赤血球の通常の寿命は90から120日なので、HbA1cは、赤血球が置き換えられるときにのみ取り除かれる。そのため、HbA1c値は、赤血球の全寿命にわたる血液中のブドウ糖の濃度に直接比例し、毎日の血糖監視で見られる変動の影響を受けない。

【0006】

米国糖尿病協会(ADA)は、患者の血糖が長時間にわたりコントロールされているかどうかを調べる最良の検査としてHbA1cを推奨している。検査は、インスリン治療中患者については3ヶ月毎に、または治療変更時、または血糖が上昇したときに、実施することが推奨されている。経口剤で安定している患者については、推奨頻度は、少なくとも

10

20

30

40

50

年 2 回である。

【 0 0 0 7 】

H b A 1 c 値は、前 2 から 3 ヶ月間にわたる平均血糖指数であるが、この値は、一番最近の糖値に合わせて重み付けされる。この偏りは、人体における赤血球の自然な破壊と置き換えによるものである。赤血球は、常時、破壊と置き換えを繰り返しているため、平均血糖値の著しい変化があった後、H b A 1 c の臨床的に意味のある変化を検出するのに 1 2 0 日を要しない。したがって、H b A 1 c 値の約 5 0 % は、直近 3 0 日間にわたる平均ブドウ糖濃度を表し、H b A 1 c 値の約 2 5 % は、前 6 0 日間にわたる平均ブドウ糖濃度を表し、H b A 1 c の残り 2 5 % は、前 9 0 日間にわたる平均ブドウ糖濃度を表す。

【 0 0 0 8 】

N a t i o n a l G l y c o h e m o g l o b i n S t a n d a r d i z a t i o n P r o g r a m (N G S P) は、H b A 1 c の臨床検査法 (laboratory and testing procedures) を認証するだけでなく、精密度プロトコルおよび他の標準化計画を策定している。最近の研究では、外来診療の状況で直ちに H b A 1 c の結果が得られることの臨床的、治療的価値を強調している。現在、H b A 1 c の検査を必要とする患者は、実験室分析のため血液サンプルを提出しなければならない。患者と医療専門家の両方が待たなければならない時間の長さは、実験室資源をどれだけ利用できるかに左右される。患者の潜在的治療は、検査の結果が出るまで遅らされる。これは、有効性を減らしてしまった時間と費用のかかる治療法となっている。

10

【 0 0 0 9 】

多くの健康管理機関が疾病管理を支持するようになり、ポイントオブケア検査ではできない、真に定量的な、適切なタイミングで調べられる診断アッセイに対するニーズが、ますます重要性を帯びてきた。疾病管理の使用を合理化し、その投資収益率を明らかにするために現在使用されているいくつかの方法のうちの 1 つが、臨床リスク層別化である。これは、類似の状態および患っている病気のさまざまな重症度を有する患者の母集団および亜母集団を識別して分析すること、および特定の有害転帰を経験するリスクを評価することを伴う。リスク層別化では、母集団を類似の複数のグループおよび複数のサブグループに分割することができ、この分割は、(数ある中でも) 特定の有害転帰 (例えば、心臓発作、脳卒中、癌、糖尿病妊娠など) を患うこと、入院、緊急救命室、または外来診療を必要とすること、診断および治療のあるレベルの費用を負担すること、および死亡、罹患、および他の合併症の相対リスクなどの因子に基づく。ある機関が、異なるレベル臨床リスクに応じて患者を層別化した場合、その後、患者予後をコスト効率よく改善するかなり高い可能性を有する特定の診療行為を計画し、発展させ、実施することができる。

20

30

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

したがって、診断分野では、後から家庭、医学的緊急事態の発生場所、医療専門家診療室、および診療所の外部の他の場所などの場所において熟練者も未熟練者もポイントオブケアで利用できる診断デバイスで使用するうえで十分に安価であり、タイミングよく使え、効率的であり、耐久性があり、信頼できる H b A 1 c などの検体の正確な定量的ための方法およびデバイスのニーズが存在する。デバイスが使い捨てであろうと、再利用可能であろうと、このニーズに応えるには、単一の試料源から同時に複数のアッセイを実行する必要がある。

40

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

第 1 の好ましい実施形態では、本発明は、体液検体計測器とカートリッジとの複合システムを提供し、このシステムは、(a) 体液検体計測器と (b) 少なくとも 1 つの側方流アッセイ・テスト・ストリップを中に備えるカートリッジとを含み、側方流アッセイ・テスト・ストリップは、(i) 側方流輸送マトリックスと、(i i) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の特異

50

結合アッセイゾーンと、(i i i) 流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有し、カートリッジは、体液検体計測器内に受け入れ可能で、測定システムが側方流アッセイ・テスト・ストリップ内の特異結合アッセイゾーンおよび一般化学アッセイゾーンにおける応答を検出する位置に来るような寸法を有する。好ましくは、測定システムは、光学的測定システムである。最も好ましくは、測定システムは、反射率測定光学系である。

【 0 0 1 2 】

第 2 の好ましい実施形態では、本発明は、体液検体計測器、少なくとも 1 つの側方流アッセイ・テスト・ストリップを中に備えるカートリッジとを提供し、側方流アッセイ・テスト・ストリップは、(i) 側方流輸送マトリックスと、(i i) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、(i i i) 流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有し、カートリッジは、体液検体計測器内に受け入れ可能で、体液検体計測器内の測定システムが側方流アッセイ・テスト・ストリップ内の特異結合アッセイゾーンおよび一般化学アッセイゾーンにおける応答を検出する位置に来るような寸法を有する。

10

【 0 0 1 3 】

第 3 の好ましい実施形態では、本発明は、側方流アッセイ・テスト・ストリップを提供し、これは、(i) 輸送マトリックスと、(i i) 流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、(i i i) 流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有し、側方流アッセイ・テスト・ストリップは、単一連続物質膜から形成される。

20

【 0 0 1 4 】

第 4 の好ましい実施形態では、本発明は、横断流アッセイ・テスト・ストリップを提供し、これは、膜の積層を含む輸送マトリックスと、流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有する。

【 0 0 1 5 】

第 5 の好ましい実施形態では、本発明は、側方流アッセイ・テスト・ストリップを提供し、これは、側方流輸送マトリックスと、流体状試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して流体状試料中に存在するヒトアルブミンのレベルを検出するための輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーンと、流体状試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して流体状試料中に存在するクレアチニンのレベルを検出するための輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーンとを有する。

30

【 発明の効果 】

【 0 0 1 6 】

さまざまな態様において、本発明は、側方流アッセイフォーマットで特異結合アッセイおよび一般化学アッセイを一緒に実行し、それにより、単一試料源から 1 つまたは複数の検体のレベルを定量的に判定するシステムおよび方法を提供する。

40

【 0 0 1 7 】

適宜、1 つの検体の測定を使用することで、同じ試料中の他の検体の測定結果を取得または補正することができる。特定の実施例では、特異結合アッセイを使用して糖化ヘモグロビン (H b A 1 c) のレベルを検出し、一般化学アッセイを使用して試料中の総ヘモグロビン (H b) のレベルを検出することにより、H b A 1 c の量を定量的に判定するシステムが提供される。

【 0 0 1 8 】

本発明は、試料中の複数の検体のレベルを判定するシステムを提供する。このシステムは、輸送マトリックスを横切るようにして側方流内で試料を移動するように構成された輸

50

送マトリックスを有する少なくとも１つのテスト・ストリップを含むことが好ましい。本発明は、適宜自給自足型（例えば、使い捨てデバイスにおいて）であるか、または輸送マトリックスのうち１つまたは複数を含む一連の使い捨てカートリッジを備える再利用可能計測器を備えることができる。

【００１９】

それぞれの輸送マトリックスは、試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成するための特異結合アッセイゾーンを含むのが好ましい。それぞれの輸送マトリックスは、さらに、試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して検出可能応答を直接、または化学修飾を通して、生成するための一般化学アッセイゾーンを含むのが好ましい。本発明は、さらに、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイゾーン内の検出可能応答から試料中の検体レベルを判定するシステムも含む。

10

【００２０】

本発明は、さらに、第２の検体と化学反応するための化学指示薬を含む試料中の第１および第２の検体のレベルを判定し、検出可能な結果を出力するためのシステムも提供する。システムは、輸送マトリックスを横切るようにして側方流中で試料を移動させるための１つまたは複数の輸送マトリックスを含む。それぞれの輸送マトリックスは、試料を受け取り、上に拡散的に固定化されている標識されている指示試薬と試料を接触させる結合体ゾーンを含むのが好ましい。標識された指示試薬は、第１の検体の存在下で反応し、第１の検体：標識された指示薬複合体を含む混合物を形成する。それぞれの輸送マトリックスは、結合体ゾーンから混合物を受け取り、輸送マトリックス上に非拡散的に固定化されている第１の試薬と混合物を接触させる捕捉ゾーン（つまり、特異結合アッセイゾーン）を含むのが好ましい。第１の試薬は、混合物の存在下で反応し、捕捉ゾーン内に固定化された標識された指示試薬のレベルから検出可能応答を、また捕捉ゾーン内の混合物中に存在する第２の検体のレベルから検出可能応答を形成する。本発明の特定の実施形態では、輸送マトリックスは、適宜、さらに、第１の検体：標識された指示試薬複合体を残りの混合物から受け取り固定化する干渉除去（結合体除去）ゾーンを含む。それぞれの輸送マトリックス上の測定ゾーン（つまり、一般化学アッセイゾーン）は、干渉除去ゾーンから残留混合物を受け取り、化学指示薬と第２の検体との間の反応からの検出可能応答を測定する。それとは別に、標識された指示試薬および第１の検体：標識された指示薬複合体は、測定ゾーンを過ぎて捕捉ゾーンまでのものが単に洗浄されるだけである。このような実施形態では、検体：標識された指示薬複合体は、さらに、末端吸収パッドの中へ洗い流すことができる。本発明は、捕捉ゾーンおよび測定ゾーン内の検出可能応答から試料中の第１および第２の検体のレベルを判定するシステムを含むのが好ましい。これからわかるように、このようなシステムは、光学的（例えば、反射率測定）検出器を備えることができる。しかし、本発明は、そのように限定されないことは理解されるであろう。例えば、他の光学的さらには非光学的測定／検出システムも、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの応答を検出するために使用することができ、すべて本発明の範囲内に保持される。

20

30

【００２１】

本発明は、さらに、複数の検体を分析するため、使い捨てアッセイ計測デバイス、または中に受け入れ可能な使い捨てカートリッジ複数回使用計測器のいずれかも提供する。使い捨て実施形態は、好ましくは、外面を持ち、内部領域を密閉する単一ハウジング、および複数の検体の存在を判定するために選択された複数の検体を含む試料を受け入れる試料受容器を含む。試料受容器は、ハウジングの外面上に配置される。任意選択の実施形態では、使い捨て計測器システムならびに複数回使用計測器および使い捨てカートリッジシステムは両方とも、さらに、試料を自立型試薬(self-contained reagent)と反応させて試料中の選択された検体の１つの量と相関する物理的に検出可能な変化をもたらす試料処理システムも含む。このような試料処理システムは、適宜、ハウジング内に密閉され、試料受容器と流体連通するようにできるか、または計器（およびそのカートリッジ）の外部にある試料受容器内に収容することができる。本発明は、さらに、複数の検出ゾーン内の物理的に検出可能な変化に応答し、試料中の選択された検体の量に相関する電気信号を発生す

40

50

る検出器を含む。このような検出器は、計測器のハウジング内に密閉される。本発明は、さらに、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの検出ゾーンの検出可能応答から試料中の第1および第2の検体のレベルを判定するために一意的に特有のアッセイ較正情報を格納するプロセッサも含む。プロセッサは、さらに、格納されている検出器較正情報を使用して検出器を較正し、電気信号を、分析結果を表示するデジタル出力に変換する。プロセッサは、ハウジング内に密閉され、検出器に接続される。本発明は、さらに、ハウジングの外部にデジタル出力を配信する出力デバイスも含む。出力デバイスは、プロセッサに接続される。

【0022】

使い捨てカートリッジが使用される本発明の実施形態では、そのような使い捨てカートリッジは、適宜、外面を持ち、内部領域を密閉する単一ハウジング、および複数の検体の存在を判定するために選択された複数の検体を含む試料を受け入れる試料受容器を含む。試料受容器は、カートリッジハウジングの外面上に配置される。カートリッジは、さらに、試料を自立型試薬と反応させて試料中の選択された検体の1つの量と関連する物理的に検出可能な変化をもたらす試料処理システムも含む。試料処理システムは、カートリッジハウジング内に密閉され、試料受容器と流体連通するか、または計器およびカートリッジの外部にある試料受容器内に収容することができる。

10

【0023】

複数回使用計測器が使用される本発明の実施形態では、複数回使用計測器は、複数の検出ゾーン内の物理的に検出可能な変化にตอบสนองし、試料中の選択された検体の量に相関する電気信号を発生する検出器を含む。これらの検出器は、計測器ハウジング内に密閉される。計測器は、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの検出ゾーンの検出可能応答から試料中の第1および第2の検体のレベルを判定するために計測器に付属する一組の使い捨てカートリッジに一意的に特有のアッセイ較正情報を格納するプロセッサを含む。プロセッサは、さらに、格納されている検出器較正情報を使用して検出器を較正し、電気信号を、分析結果を表示するデジタル出力に変換する。プロセッサは、計器ハウジング内に密閉され、検出器に接続される。計測器は、さらに、ハウジングの外部にデジタル出力を配信する出力デバイスも含む。出力デバイスは、プロセッサに接続される。

20

【0024】

診断キットは、試料中の第1および第2の検体のレベルを判定するために本発明に含まれる。キットは、上述のように、第2の検体と反応させて検出可能な結果を出力することにより試料に対し一般化学アッセイを実行するための化学指示薬を含む試料受容器、ならびに使い捨て計測器または複数回使用計測器および使い捨てカートリッジを含む。

30

【0025】

試料中の複数の検体のレベルを判定する輸送マトリックスは、本発明に含まれる。一実施形態では、輸送マトリックスは、輸送マトリックスを横切るようにして側方流中で試料を移動させるための少なくとも1つ膜を含む。膜上の特異結合アッセイゾーンは、試料を受け取り、特異結合アッセイを実行して、検出可能応答を生成し、膜上の一般化学アッセイゾーンは、試料を受け取り、一般化学アッセイを実行して、直接または化学修飾を通じて検出可能応答を生成する。さまざまな構成において、一般化学アッセイゾーンは、特異結合アッセイゾーンから上流または下流に配置することができる。

40

【0026】

本発明の輸送マトリックスは、試料中の第1および第2の検体のレベルを判定するために使用される。試料は、第2の検体と化学的に反応させて、検出可能な結果を出すための化学指示薬を含む。輸送マトリックスは、適宜、輸送マトリックスを横切るようにして側方流中で試料を移動させるための少なくとも1つ膜を含むことができる。膜は、試料を受け取り、膜上に拡散的に固定化されている標識されている指示試薬と試料を接触させる結合体ゾーンを含む。標識された指示試薬は、第1の検体の存在下で反応し、標識された第1の検体：指示薬複合体を含む混合物を形成する。膜は、さらに、結合体ゾーンから混合物を受け取り、捕捉ゾーン内の膜上に非拡散的に固定化されている第1の試薬と混合物を

50

接触させる捕捉ゾーン（つまり、特異結合アッセイゾーン）も含む。

【0027】

好ましくは、第1の試薬は、混合物の存在下で反応し、捕捉ゾーン内に固定化された標識された指示薬のレベルから検出可能応答を、捕捉ゾーン内の混合物中に存在する第2の検体のレベルから検出可能応答を形成する。膜上の任意選択の干渉除去（結合体除去）ゾーンは、第1の検体：標識された指示薬複合体だけでなく、複合体でない標識された指示試薬をも、残りの混合物から受け取り固定化する好ましい構成では、膜上の測定ゾーン（つまり、一般化学アッセイゾーン）は、干渉除去ゾーンから残留混合物を受け取り、化学指示薬と第2の検体とを反応させることからの検出可能応答を測定する。他の好ましい構成では、測定（つまり、一般化学アッセイ）ゾーンは、捕捉（つまり、特異結合）ゾーンから上流にあり、標識された指示試薬および第1の検体：標識された指示薬複合体は、測定ゾーンを過ぎて捕捉ゾーンまでのものが洗浄される。この第2の好ましい構成では、検体：標識された指示薬複合体は、さらに、末端吸収パッドの中へ洗い流される。

【0028】

上述の好ましい競合的阻害特異結合アッセイの代わりに、輸送マトリックスは、直接競合的アッセイまたはサンドイッチアッセイである特異結合アッセイを別に備えることができる。本発明の輸送マトリックスのさまざまな代替実施形態は、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイを実行するだけでなく、輸送マトリックス上に存在するゾーンの総数を増やすために、特異結合および一般化学アッセイゾーンの順序を逆転することを含む。

【0029】

本発明は、さらに、同じ試料上で異なる種類のアッセイを使用して試料中の複数の検体から少なくとも第1および第2の検体の存在を判定する方法を提供するが、この方法は、第2の検体と化学反応させるか、または修飾して一般化学アッセイから検出可能結果を出すために試料を化学指示薬で処理する工程と、同じ試料部分を標識された指示試薬で処理して、第1の検体との結合体を生成するか、または特異的結合パートナーに結合することについて検体と競合し、特異結合アッセイから検出可能結果を出力する工程と、一方のゾーン内の第1の検体結合体から応答を検出し、第2のゾーン内の化学指示薬の第2の検体から応答を検出するために複数のゾーンを順次横切る形で試料を輸送する工程と、第1および第2のゾーン内で検出可能応答から試料中の検体レベルを判定する工程とを含む。

【0030】

本発明は、試料中の少なくとも2つの検体のレベルを判定する他の方法を含む。この方法は、試料を、複数のゾーンを持つ輸送マトリックスの終端部分と接触させる工程と、試料を、輸送マトリックス上に拡散的に固定化されている標識された指示試薬に輸送する工程と、第1の検体の存在下で、標識された指示試薬を反応させて混合物を形成する工程と、混合物を、輸送マトリックス上に非拡散的に固定化されている第1の試薬に輸送する工程と、混合物の存在下で、第1の試薬を反応させて、固定化された第1の反応生成物、および試料中の検体レベルの1つまたは複数に関係する検出可能応答を形成する工程と、標識された指示薬を含まない残留混合物を、輸送マトリックス上に非拡散的に固定化されている第2の試薬に輸送する工程と、化学指示薬を残留試料と反応させて、第2の反応生成物、および試料中の第2の検体に関係する検出可能応答を形成する工程と、第1および第2の試薬との反応工程の検出可能応答から試料中の検体レベルの1つまたは複数を判定する工程とを含む。

【0031】

本発明に含まれる他の方法では、試料中の1つまたは複数の検体のレベルを判定するために、輸送マトリックスを横切るようにして側方流内で試料を移動する工程と、輸送マトリックス上の特異結合アッセイゾーン内で試料に対し特異結合アッセイを実行して検出可能応答を生成する工程と、輸送マトリックス上の一般化学アッセイゾーン内で試料に対し一般化学アッセイを実行して検出可能応答を生成する工程と、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイゾーン内の検出可能応答から試料中の1つまたは複数の検体のレベルを判

定する工程を使用する。それとは別に、特異結合および一般化学アッセイの順序は、逆転できる。

【0032】

好ましい実施形態では、本発明の計測器は、ヘモグロビン A1c (HbA1c) を測定するが、それに限定されない。本発明のさまざまな好ましい態様では、分析対象の血液を 1 滴、使い捨てカートリッジに入れるが、その際に、カートリッジは計測器内に装着されている。

【0033】

本発明から得られる他の利点は、単一ステップ - 機能を活性化するために試料をデバイス内に導入するだけでよい - で定量的結果を生成することができるという点である。デジタル結果は、処理または未処理試料のいずれかから数分以内に生成される。電子回路、検出器システム (例えば、反射率測定システム)、高分解能アナログデジタル信号変換器、一体型温度測定システム (必要ならば、自動温度補正を行う)、検体の (複数の) 結果を明確に読み出すためのデジタルディスプレイ、および結果をコンピュータまたは実験室もしくはは病院の情報システムに転送するための電子通信ポートは、すべて、本発明に包含することができる。アッセイの (複数の) 結果を通信するために、限定はしないが、音響または可聴音手段 (話し言葉を含む) および触覚手段 (点字を含む) を含む、他のシステムを使用することもできる。

【0034】

本発明は、その好ましい実施形態のいくつかにおいて、試料がアッセイデバイスに適用される前に、ある種の試料処理、つまり前処理を必要とした従来技術のシステムの制限を回避している。アッセイデバイスの外部で他の何らかの手段で実行されなければならない可能性のある試料処理の例として、血液分離 (血漿を作り出すため)、正確で精度の高い体積測定、干渉する物質の除去 (化学干渉物質、沈殿物)、希釈などがある。それとは別に、試料は、試料処理を行う他のデバイスから抽出することが可能である。このような処理は、本発明により除外されず、専用試料処理デバイスの使用を含むことができる。このようなデバイスの実施例は、限定はしないが、少量の血液が希釈および / または溶解され希釈デバイス、および少量の血漿を作ることができる血液採取および / または分離デバイスを含む。このようなデバイスは、本発明から完全に分離することも、本発明に (恒久的にまたは一時的に) 結合することが可能である。

【0035】

HbA1c の測定に特有の処理の実施例は、干渉物質に対するアッセイ性能または抵抗を改善する適宜追加の塩、タンパク質、または他の重合物質を含む、フェリシアン化ナトリウム、界面活性剤、および pH 緩衝液を含む溶液の中への希釈である。希釈溶液を小型のスクリーキャップバイアル (好ましくは、体積 2 mL 未満) に入れ、手掌での採血からの全血液のうちの少量 (好ましくは 10 μ L 未満) の試料を得るために毛細管デバイスを含めることもできるアッセイキットの一部として提供されるようにできる。次いで、この毛細管を使用して、血液試料を希釈剤に移すことができる。混合した後、ホールピペットまたはドロPPERを使用して、希釈された試料を本発明の試料口に入れることができる。

【0036】

本発明の複数回使用計測器および使い捨てカートリッジ実施形態は、限定はしないが、以下を含む多数の利点を有する。

まず、カートリッジは使い捨てであるが、計測器自体は、何度も繰り返して使用することができる。そこで、論理回路、電子回路、および光学的測定システムを含む、システムのより高価なコンポーネントの多数を計測器に組み込むことができる。そのようなものとして、これらのコンポーネントは、毎回使用した後に廃棄する必要はない。したがって、メーカーにとっても、ユーザにとってもコスト節減になる。

【0037】

本発明のカートリッジの第 2 の利点は、計測器自体の中で乾燥剤を使用しなくて済むと

10

20

30

40

50

いう点である。これは、高感度のテスト・ストリップが個別のカートリッジのそれぞれの中に配置されるという事実によるものである。このような個別のカートリッジは防湿包装材料（使用する直前に取り除くことができる）にくるむことができるため、計測器ハウジング内に乾燥剤を入れなくても、中にあるテスト・ストリップを乾燥した状態に保つことができる。本発明の計測器から乾燥剤が取り除かれることで、空間の無駄が省かれ、コンパクトで安価なデバイスを生産できるようになる。

【0038】

本発明のカートリッジシステムの第3の利点は、分析対象の実際の血液試料が（複数回使用）計測器の内部の仕組みを汚染しないという点である。むしろ、血液試料は、（使い捨て）カートリッジ自体中に常に収容されるということである。このシステムの利点は、システムがそうする代わりに単に、計測器の浄化または処分を行うことなく、血液試料の分析結果を計測器内の光学系により読み取られるフォーマットで提示するだけであるという点である。

10

【0039】

本発明のカートリッジシステムの第4の利点は、カートリッジおよび計測器が互いにマッチしている実施形態において、使い捨てカートリッジにより較正情報が提示される必要がない、したがってコスト節減になるという点である。

本明細書で説明されているような正確度、感度、および分解能の定義および説明

上述のように、本発明は、同時に同じ試料上で特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの両方を使用して複数の検体を定量可能な方法で同定するための新規性のある自明でないアッセイデバイスおよび方法を提供する。本発明によって得られる定量化は、アッセイ正確度、感度、および分解能を含む尺度により定義することができる。

20

【0040】

体液検体という用語は、本発明に直接加えられようと、希釈液として加えられようと、血液、尿、汗、涙などの体液中、さらには生体組織の流エキス中の、限定はしないが、ヘモグロビンA1c、コレステロール、トリグリセリド、アルブミン、クレアチニン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）などを含む、分析に関して注目される物質を意味すると解釈される。

【0041】

本明細書で定義されているように、感度は、アッセイまたは臨床化学の検出下限である。検出下限は、試料中の検体の量0、つまり完全欠損と区別可能な検体の検出可能な最小量である。検体の検出可能な最低量は、アッセイ信号対検体濃度をプロットする較正曲線から計算されるのが好ましい。ゼロ・キャリブレータ（zero calibrator）の平均信号の標準偏差を最初に決定する。次いで、場合に応じて、標準偏差の2倍を平均信号値に加えるか、平均信号値から差し引く。その後、較正曲線から直接読み取られるか、または計算される検体濃度が、検出下限となる。

30

【0042】

本発明は、感度を決定するどのような1つの方法にも、また他のどのような定量的測定システムにも限定されないことは理解されるであろう。例えば、使用可能な代替え方法では、ゼロを含む、複数のキャリブレータの平均および標準偏差を決定する。ゼロ・キャリブレータから区別可能な最低濃度は、許容可能な統計的信頼度、例えば95%以上で実験的に決定される。このアプローチの変更形態では、与えられた非精密度レベル、例えば15%以下で測定可能な検体の最低濃度を決定する。この検体濃度値は、定量限界と呼ばれることが多い。

40

【0043】

アッセイの感度を決定する他の方法では、分析化学アプローチを使用して、アッセイ信号と検体濃度とを比較する曲線の勾配に注目する。曲線の勾配の絶対値が大きいほど、感度は高い。例えば、本明細書に提示されている検査結果により示されるように物理的検出可能な変化を測定する方法として反射率を使用することで、検体濃度の単位変化当たり高い反射率を示す曲線だと、感度が高い。しかし、アッセイ信号対検体濃度曲線は、通常、

50

非線形である。その結果、曲線は、感度の高いまたは低い領域を持ち、これは分析結果の有用性に直接影響を及ぼす。ほかに、感度を決定する方法では信号変化が測定システム内の雑音レベルと比較して著しいかどうかを考慮しない、という問題がある。

【0044】

分解能は、本明細書で使用されているように、感度（検出下限）が定義されるという点で全非精密度（全CV）の関数として検体の非常に近いが、同一ではない、濃度を検査で区別する能力として定義される。検査の雑音または非精密度の合計が低いほど（CVが低いほど）、分解する能力つまり分解能は高い。分解能の個々の成分は、アナログデジタル変換分解能（アナログ信号からデジタル符号化された数を作成するために試用できるビットの個数）、計器測定システムのアナログ部分の雑音、および化学システムに固有の雑音（流れの不規則、材料バラツキ、組立てバラツキ、および配合バラツキを含む）を含む。

10

【0045】

正確度は、本明細書で定義されているように、基準またはプレディケートアッセイ (predicate assay) からの結果と密接に相関する結果を引き起こすアッセイの能力である。特に、正確度は、基準からの平均偏りに関して定義される。偏りは、実験値と基準値との差である。偏りがゼロ（つまり、同じ）である場合、検査は100%正確である。非精密であることにより生じる誤差を不正確であるまたは偏りがあることにより生じる誤差から区別するために、一連の反復決定 (replicate determinations) からの平均値が使用される。もちろん、この定義では、プレディケートアッセイで真の値が得られると仮定している。

【0046】

本発明のアッセイの正確度は、さらに、アッセイのマイクロプロセッサに、較正のための正確なパラメータ値および式をLEDスペクトル出力のバラツキを補正する正確なパラメータ値と共に供給することにより改善される。これらの正確な較正パラメータおよび式は、本発明の製造時に電子的手段によりアッセイデバイス（つまり、計測器またはカートリッジ、またはその両方）に読み込まれる。本発明の方法では、再利用可能な計器に組み込まれている一連の前もってプログラムされた離散定数または式に対する従来技術の依存を回避することにより他の誤差源をなくす。

20

【0047】

本発明は、複数のレベルで生じうる誤差を補正することによりアッセイの正確度を改善する。例えば、本発明では、標準物質および実験室基準方法に対する工場較正により平均偏りを都合よく減らせるアッセイを使用するのが好ましい。本発明では、補正できない基準検査の背景誤差を持ち込む従来技術で開示されている同時オンボード基準アッセイの使用を避ける。また、これは、臨床検査室で定期的に計器を較正しなければならないユーザによる二次標準物質の使用に内在する誤差を回避する。

30

【0048】

他の実施例は、較正のため臨床試料の、本発明による好ましい使用である。臨床試料、または臨床試料と同じ値がもたらされる場合には合成キャリブレーションで較正することにより、臨床背景またはマトリックス効果により引き起こされる誤差の問題を最小限に抑えられる。

【0049】

他の実施例は、測定背景または誤差が測定システム内から発生するという点である。これは、輸送マトリックス調整誤差（3つの次元すべての）、LEDスペクトルのバラツキ（製造時に較正される）、LEDエネルギー放射のバラツキ、光学的調整のバラツキ、および検出器から生じるアナログ電気信号の増幅および測定のバラツキを含む。これらの効果の事実上すべての効果は、レシオメトリック戦略 - 検出器出力信号を初期ドライブトリップ読み取り値から得られた検出器信号および基準検出器からの出力に比例させる - を使用することにより排除することができる。

40

【0050】

反射率測定のレシオメトリック戦略は、以下の漆器1に示されている。この戦略は、光学部品（または他の検出器システム）および電子回路の両方で生じるほとんどの利得（勾

50

配、または比例)およびオフセット(切片、または固定値)誤差の内部キャンセレーションに対応しており、すべての分析に使用される。式1を使用すると、反射率のバラツキが約10倍低減する。この式の中で、「R」は、反射率である。ドライストリップで初期読み取り値がとられ、次いで、ブランク(暗電流、「OFF」)読み取り値を差し引いた後、後続のすべての読み取り値はその初期値に比例する。すべての読み取り値は、さらにブランク(暗電流)読み取り値を差し引いた後も、基準光検出器の信号(「ref」)に比例する。式1は、以下の通りである。

【式1】

【0051】

$$R = \frac{\left(\frac{R_{final:ON} - R_{final:OFF}}{ref_{final:ON} - ref_{final:OFF}} \right)}{\left(\frac{R_{initial:ON} - R_{initial:OFF}}{ref_{initial:ON} - ref_{initial:OFF}} \right)}$$

10

20

【0052】

輸送マトリックスの関数の例示的な定義は、例えば、限定はしないが、以下を含むことができる。

測定を行いやすくするために検出可能な変化が特定の結合により局在化され、最適化された捕捉ゾーンが検出可能な変化の様な分布をもたらす、捕捉ゾーン。

【0053】

結合体、抗体、抗原などが拡散的に固定化され、最初に試料流体中の検体と反応または接触する、結合体ゾーン。最適化された結合体ゾーンでは、結合体および他の拡散的に固定化された物質と試料流体との様な混合物を生成し、適宜敏感な検出可能応答と親和性を有する、捕捉ゾーンに近い位置に配置するのが好ましい。これらの物質の溶解は、アッセイ期間内に完了しているか、または実質的に完了しているのが好ましい。

30

【0054】

検出可能な特性を有する検体の指示薬の場合のように(特異波長の光の吸収など)、検出可能な変化は特異的に局在せず、むしろ物質全体にわたって均一に分散され、濃度測定について試料の代表的部分を検出器に送る、非特異または一般化学測定ゾーン。

【0055】

後続の捕捉ゾーン内の検出可能な変化の大きさをもはや変えられないように試料流体中の物質が除去または修飾された、干渉除去ゾーン。最適化された干渉除去ゾーンは、検体結果に対し偏り、または許容可能な偏りを及ぼすように、指定された濃度までになるまで、1つまたは複数の干渉物質を除去または修飾することができる。

40

【0056】

アッセイの後続の機能要素とさらに互換性を持つようにするために試料の化学組成が修飾される、試料前処理ゾーン。試料前処理ゾーンは、最適化されると、pH、イオン強度などの同じものの他の重要な化学特性を調整し、ストリップ上の他の化学元素の適切な機能に適したものとなるようにする。

【0057】

血漿または類似の無着色の流体を作るために、赤血球が試料流体から除去される、血液

50

分離。好ましい血液分離ゾーンは、赤血球および全血の他の細胞成分を必要に応じて除去し、それらの成分のうち許容される数のみが結果の血漿内に残り、溶血が最小限に抑えられるようにする。例えば、いくつかのアッセイにおける許容可能なレベルの溶血（遊離ヘモグロビンの放出）は、ヘモグロビンの色が（複数の）検出器により検出可能かどうかにより定義することができ、ほぼゼロ（ $< 1\%$ ）から約2%までの溶血レベルを意味するのが好ましいと考えられる。

【0058】

試料オーバーフロー領域は、広い試料体積許容誤差に対応するためのものであり、そこでは、アッセイを実行するために必要な量を超える、過剰な試料体積が吸収される。好ましい試料オーバーフローゾーンは、特に許容可能な、または耐えられる誤差範囲内で検体結果に偏りを持ち込むことなく指定された範囲内にわたる試料体積を受け入れる。

10

【0059】

試料中の粒子物質を除去し、光学的に澄んだ流体を生成する、沈殿物濾過ゾーン。好ましい沈殿物濾過ゾーンは、沈殿物を含む試料が報告された検体結果に許容できない偏りを生じさせない限り、一様な流体流または検出可能な変化の発生に干渉しうる粒子状物質を除去する。

【0060】

標識された指示試薬およびその複合体が、干渉除去および沈殿物濾過ゾーンについて説明したのと類似の方法で除去される、結合体除去ゾーン。好ましい結合体除去ゾーンは、検出可能な変化の発生に干渉しうる標識された指示試薬およびその複合体を除去し、分析結果に有意な偏りももたらさないようにする。

20

【0061】

および、さまざまな試料流体または検体に特有と思われる他のもの（全血、血漿、血清、尿、唾液、膣スワブ、咽頭スワブ、身体の一部からの粘液性分泌物、汗、消化された組織試料など）。

【0062】

これらの機能に好ましい物質は、必要な特定の機能に応じて異なることがあり、

試料前処理ゾーン、検出ゾーン、および特に指定されていない他の領域については、上述のようにニトロセルロースと、

非特異的測定ゾーンについては、膜の吸着特性を変えて干渉物質を特異的に吸着するか、または検体の吸着を妨げるために未修飾のまたは化学的に修飾された、Pall Gelman社およびCUNO社により生産されているナイロン膜およびPall Gelman社により生産されているポリエーテルスルホンなどの一様な（対称的または非対称的な）微細孔濾過膜と、

30

沈殿物濾過および血液分離ゾーンについては、結合剤で処理されたグラスファイバ配合体、結合剤と混合されたグラスファイバ配合体、ポリエステルおよびグラフファイバの配合体、「サメ皮」風の物質、およびPall Gelman社、Millipore社、およびCUNO社により供給されているナイロン膜さらにはMemtec社により生産されている非対称ポリスルホン膜およびPall Gelman社により生産されているPresence（登録商標）ポリエーテルスルホン膜などの微細孔濾過膜と、

40

結合体ゾーンについては、ポリエステル不織布配合体、酢酸セルロース膜、および結合剤だけを含む、または結合体放出物質（多価アルコール、界面活性剤、親水性重合体、共重合体など）で処理されたグラスファイバ材料などの開放構造物質と、

干渉除去および結合体除去ゾーンについては、Whatman GF/QA、異好性遮断薬、抗HAMA（ヒト抗マウス抗体）物質、およびカオトロピック剤などのイオン交換物質、さらには、結合剤で処理されたグラスファイバ配合体、結合剤と混合されたグラスファイバ配合体、ポリエステルおよびグラフファイバの配合体、「サメ皮」風の物質、およびPall Gelman社およびCUNO社により生産されているナイロン膜さらにはMemtec社により生産されている非対称ポリスルホン膜およびPall Gelman社により生産されているPresence（登録商標）ポリエーテルスルホン膜など

50

の微細孔濾過膜と、

試料オーバーフロー領域については、Filtrona Richmond社により生産されているTransorb（登録商標）などの吸収物質とを含むことができる。

【0063】

例示的な一実施形態では、HbA1に特有のマルチセグメント化輸送マトリックスは、結合体ゾーン物質については、酢酸セルロース膜と、

捕捉（特異結合）ゾーン物質については、ニトロセルロース膜と、

非特異的（一般化学）測定ゾーン物質については、ナイロンとを含む。HbA1cの測定の特実の実施形態では、この物質は、微粒子状結合体を濾過し、色が全ヘモグロビンの測定に干渉することを防ぐ結合体除去ゾーンとして使用される。この物質の濾過特性は、限定はしないが、膜細孔サイズ、膜の表面電荷、および限定はしないがイオン相互作用、双極子間相互作用、および疎水性相互作用に基づいて化学的引力または斥力の発生機会を設けることができる化学物質の添加に依存しうる。

10

【0064】

しかし、本明細書に示されるように、本発明のさまざまな実施形態は、輸送マトリックスの必要な機能のうちの複数について同じ物質を使用することを伴う。例えば、ニトロセルロース膜は、結合体ゾーン、捕捉（特異結合）ゾーン、および非特異（一般化学）測定ゾーンの機能を提供することができる。それとは別に、ニトロセルロースは、捕捉（特異結合）ゾーンおよび非特異（一般化学アッセイ）測定ゾーンの機能を提供することができる。酢酸セルロースは、結合体ゾーンの機能を提供することができる。多の実施例では、ニトロセルロースは、結合体ゾーンおよび捕捉（特異結合）ゾーンの機能を提供し、ナイロンは、非特異（一般化学アッセイ）測定ゾーンの機能を提供する。

20

【0065】

一般化学アッセイは、限定はしないが、ブドウ糖、クレアチニン、コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、および尿素態窒素（BUN）などの検体に対し実行される反応を含むものとして定義される。一般化学アッセイでは、本発明は、好ましくは、酵素触媒反応を使用して、試料中の検体のレベルの一意的な値に関係するそれぞれの検出ゾーンにおいて検出可能応答または信号を発生する。検出ゾーンにおいて検出可能応答を発生する他のシステムは、本発明で使用するのにも適している。例えば、限定はしないが、検体は、酵素または一連の酵素と反応し、還元、酸化、pHの変更、ガスの発生、または沈殿物の生成により、検出可能生成物を生成することができる。非酵素反応は、触媒されようとされまいと、酵素反応と共に、または酵素反応の代わりに生じることもある。検出可能な生成物の実施例は、スペクトルの紫外線、可視光、近赤外線、および赤外線部分を含む、蛍光、発光により、または固有光波長の反射もしくは吸収により検出できる生成物を含む。一般化学アッセイに関して本明細書で使用されているような用語「指示薬」は、検体と反応するか、または検体に化学量論的に関係する検体反応生成物と反応することができるすべての化合物を含むことが意図されている。

30

【0066】

特異結合アッセイは、限定はしないが、レクチン炭水化物結合、相補核酸鎖相互作用、ホルモン受容体反応、ストレプトアビジン・ビオチン結合(streptavidin biotin binding)、および抗原と抗体との間の免疫アッセイ反応(immunoassay reaction)などの特異的結合パートナーの間の反応を含むものとして定義される。特異結合アッセイでは、本発明は、好ましくは、試料中の検体のレベルに関係するそれぞれの反応ゾーンにおいて検出可能応答または信号に対し粒子検出を使用する。特異結合ゾーンにおいて検出可能応答を与える他のシステムは、本発明で使用するのに適している。例えば、限定はしないが、検体またはその特異的結合パートナーは、蛍光もしくは発光または固有光波長の反射もしくは吸収を測定するために、指示薬との第2の抗体複合体または他の結合反応を使って直接的にまたは間接的に標識されるようにできる。特異結合アッセイに関して本明細書で使用されているように、「指示薬」は、検体またはその特異結合剤またはそれらの結合体を標識し、試料中の検体のレベルを示す検出可能応答または信号を発生することができるすべての化

40

50

合物を含むことが意図されている。

【0067】

本発明の化学反応および構成は、一体型アッセイデバイスで使用する事ができるが、本発明は、交換可能な試薬として他の計装反射率または透過率計測器において使用することが可能である。したがって、本発明は、さらに、本発明のアッセイデバイスを備える、制限された再利用分析計器内の交換可能カートリッジを含む、一体型アッセイ計器および分析アッセイ計器も包含する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0068】

添付図面全体を通して同一の参照番号は、同一の要素を示す。

10

H b A 1 c を測定するための使い捨て計測器診断デバイス 100 の好ましい一実施形態が図 1 に例示されている。計測器 100 は、カバーの外側面 108 から測定対象の 1 つまたは複数の選択された検体を含む試料 112 を受け入れるためのハウジングの内側 110 まで延びている入り口 106 などの受容器を有するハウジング 102 およびカバー 104 を備える。

【0069】

入り口 106 により、試料 112 を、カバー 104 の内面 116 に取り付けられている試料受け入れデバイスに導入することができる。試料受け入れデバイス 114 は、2 つのアッセイストリップと流体連通し、2 つのストリップの間に試料を分配するために使用される 2 層パッドを備える。適宜、試料受け入れデバイス 114 は、さらに、試料から望ましくない汚染物質を除去する試料フィルタパッドも備えることができる。試料フィルタパッドは、1 つのパッドが両方の機能を実行する受け入れパッドと同じであってもよい。計測器 100 は、異なる種類の汚染物質を除去する試料流の経路にそって複数の試料フィルタパッドを備えることができる。この 2 つのアッセイストリップは、1 つまたは複数の選択された検体の存在を判定するための化学試薬を含む。

20

【0070】

ハウジングの内部 110 は、プリント基板 (PCB) 128 を持つプリント配線アセンブリを備える反射率計 126 を囲む。反射率計 126 は、さらに、光学部品アセンブリ 130 およびシールド 132 も備える。PCB 128 は、1 面 134 に基準検出器 136 およびゾーン検出器 138、140 を直接搭載している。PCB の面 134 は、さらに、2 つの発光ダイオード (LED) 135、137 も、発光チャネルの対毎に 1 つずつ、PCB に直接装着する。LED 135、137 は、一体レンズ、エンクロージャ、またはハウジングなしのベアダイ形態が好ましい。結果として、LED 135、137 は、面 134 の上の四方八方に照射を行い、光学部品アセンブリ 130 のみにより方向が決められる。同様に、ゾーン検出器 138、140 および基準検出器 136 は、PCB の面 134 に直接取り付けられたベアダイである。LED 135、137 および検出器 136、138、140 は、すべて、同じ平面内に配置される。

30

【0071】

図 1 は、PCB 128 に関するシールド 132 の位置も例示している。LED 135、137 および基準検出器 136 が遮られるのを防ぐために、開口部 142 はシールド 132 を通して用意される。開口部 144 は、ゾーン検出器 138、140 が遮られるのを防ぐために用意される。シールド 132 は、迷放射線がゾーン検出器 138、140 に入るのを防ぐ直立壁 146 を含む。直立壁 146 は、反射率計 126 が完全に組み立てられたときに光学部品アセンブリ 130 の反射および屈折要素の隣に配置される。

40

【0072】

光学部品アセンブリ 130 は、少なくとも上面 148 および底面 150 を持つ一般的に平面状の支持材である。底面 150 は、LED 136、137 から放射される光を受け取るように構成され、光学部品アセンブリ 130 が、その放射光を第 1 のアッセイストリップ 154 および第 2 のアッセイストリップ 156 上の 1 つまたは複数の試料採取領域 152 に当てる。光学部品アセンブリの上面 148 は、さらに、試料採取領域 152 から戻っ

50

た拡散的反射光学的放射をゾーン検出器 138、140のうちの1つまたは複数に伝達するように構成されている。

【0073】

アッセイストリップ154および156は、ストリップキャリア158および160内にそれぞれ取り付けられる。キャリア158、160は、光学部品アセンブリの上面148に取り付けられ、アッセイストリップ154および156を適所に動かないように保持する。

【0074】

計測器100は、PCB 128および液晶ディスプレイ(LCD)162に電力を供給する電池168を備える。さらに、乾燥剤164および吸収剤169が、過剰試料体積オーバーフローに備えて、ハウジング102内に入れられる。

10

【0075】

図2Aおよび2Bは、特異結合アッセイ、および上述の診断デバイス100の好ましい実施形態での使用(つまり、アッセイ・テスト・ストリップ154および156での使用)に適した一般化学アッセイ用の層状輸送マトリックス200を例示している。本発明のこの実施形態では、輸送マトリックス200の流体移動経路内の多孔質材の4つの異なる断片があり、それぞれの断片は、互いに正確に一直線に並んでいる適当なプラスチック様のPETからできている裏当て材202に層を形成する。図2Aは、流体移動経路にそった長手方向断面(側面図)を示すが、図2Bは、対応する上面図を示す。試料は、輸送マトリックス200にそった矢印204に示されている方向で横に逃れ、第1の検出ゾーン206および第2の検出ゾーン208にそれぞれ入る。輸送マトリックス200は、スプロケット孔210に収まるピン、およびストリップの側面に当たるガイドにより一直線に保持される。

20

【0076】

輸送マトリックス200は、輸送マトリックス200の近位端216のパッド212の上側214上の入り口(図に示されていない)を通して試料を受け取るための試料パッド212を備える。図1に例示されている診断デバイスを使用する実施例では、好ましくはアッセイストリップの残り部分に物理的に取り付けられていない、試料パッドは、試料を受け取り、それを2つの別々の輸送マトリックス154、156とに分ける。

【0077】

任意選択の好ましい実施形態では、輸送マトリックス200は、好ましくは、約70から約240 μm の様な厚さ、好ましくは約135から約165 μ の様な厚さを持つニトロセルローズなどの物質でできている第1の検出ゾーンパッド220を含む。逃し速度は、約4cmにわたって約0.1から約0.6mm/秒、好ましくは平均値として約0.2から約0.4mm/秒の範囲でなければならない。裏当て材が見えないか、またはそれとは別に、裏当て材が白色PETなどの白色の反射材料であるような材料の不透明度であるのが好ましい。場合によっては、黒色裏当て材が好ましいと考えられる。材料は、さらに、製造しやすいように、妥当な乾燥および湿潤強度でなければならない。特異結合アッセイまたはタンパク質性構成成分が非拡散的に膜上に固定化されなければならない他の特異結合アッセイの場合、材料は、約1から200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、好ましくは80から150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の範囲のタンパク質吸着に関する高い能力を持たなければならない。

30

40

【0078】

さまざまな好ましい実施形態において、輸送マトリックス200は、互いに流体連通している異なる材料の複数のセグメントを含むのが好ましい。材料が複数のセグメントに分かれているので、それぞれのセグメントの材料を特定の機能に合わせて最適化できる柔軟性が得られる。複数セグメント分割輸送マトリックスでは、最適な結果を伴わないけれども、必要なすべての検査機能を実行できる「妥協の」材料を使用することを回避することができて都合がよい。(しかし、代わりに、輸送マトリックスは、必要なすべての検査機能を実行できる材料の単一の連続シートから形成することができる)。流体連通することは、試料を平面に貫流させる、および/または輸送マトリックスの平面の法線方向に流す

50

ことにより、輸送マトリックスを横切る側方流内で試料を移動する、および／または横断させることを含む。さらに、本発明により考察されているように、平面を通過する、および／または輸送マトリックスの平面の法線方向のこの二次元または三次元流体連通移動は、順次発生するか、または同時に発生しうる。

【0079】

好ましい一実施形態では、試料パッド212は、セルロースおよびグラスファイバ複合材料である、Gelman Sciences社のCytosep No. 1660または1662で作られるのが好ましい。試料パッドは、縦横約7から10mmのほぼ正方形で、厚さ約0.3048から0.5842mm(0.012から0.023インチ)である。適当な他の材料は、セルロース繊維約90%およびレーヨン10%の組成を持ち、微量のポリアミド湿潤強度樹脂とポリアクリルアミド乾燥強度樹脂を含むAhlstrom濾過材料グレード1281である。これは、秤量70g/m²、厚さ約0.355mmを持つ。

10

【0080】

試料パッド212は、図1に既に例示されている2つの輸送マトリックス154、156に付着し、それと流体連通する。試料は試料パッド212から、好ましい一実施形態では指示薬により抗HbA1cの結合体を拡散的に固定化するため酢酸セルロースで作られている結合体パッド218に流れる。結合体パッド218は、長さ約7mm、幅3mmで、厚さ約0.127から0.254mm(0.005から0.010インチ)とすることができる。結合体パッド218は、PET裏当て材への接着により付着させることができる。結合体パッド218の他の適当な材料は、Pall Biosupport社のAccuwik No. 14~20である。

20

【0081】

好ましい一実施形態では、結合体パッド218上に配置された拡散的に固定化された結合体225は、指示薬と共に抗HbA1cを含むことができる。結合体225についてほかに可能なものとして、抗結合抗体(anti-conjugate antibodies)(つまり、結合体以外の何かに結合されるかされないかに関係なく結合体に結合する物質)の吸着を含む。特定の実施例は、限定はしないが、(1)結合体に結合し、結合体を固定化する物質による含浸、(2)結合体に向けられる抗体、および(3)結合体微粒子同士を架橋し、結合体微粒子を固定化することができる重合体を含むことができる。

30

【0082】

結合体パッド218は、第1の検出ゾーンパッド220とオーバーラップし、またそれと流体連通する。第1の検出ゾーンパッド220は、長さ約7mm、幅約3mmで、厚さ約0.1524から0.2032mm(0.006から0.008インチ)である。第1の検出ゾーンパッド220では、試料112を、第1の検出ゾーン206を横切り輸送マトリックスの遠位端220に向かうように流すことができる。

【0083】

本発明の好ましい態様では、結合体225は、結合体パッド218と検出(つまり、捕捉)ゾーンパッド220のオーバーラップにできる限り近い場所に配置されるのが好ましい。結合体225を第1の検出ゾーンパッド220にできる限り近い場所に配置する利点は、色の筋がそこにできないようにすることにある。特に、流体状試料が最初に結合体225に到達すると、その粘度が増大する。したがって、流体状試料および結合体混合物は、最初に、第1の検出ゾーンパッド220とのオーバーラップの右隣の結合体パッド218上に集まる傾向がある。次いで、流体状試料および結合体混合物は、第1の検出ゾーンパッド220の幅の端から端まで横方向に一様になるような形で、第1の検出ゾーンパッド220上にあふれ出る。

40

【0084】

第1の検出ゾーンパッド220は、第2の検出ゾーンパッド222とオーバーラップし、またそれと流体連通する。第2の検出ゾーンパッド222は、一実施形態では、Millipore社のImmobilon Nylon+、0.45μm、またはPall

50

G e l l m a n社のB i o d y n e Cなどのナイロン膜から作られ、これは、指示薬および酵素混合物で含浸し、その後の乾燥の後保持される一様な不透明度を持つ。第2の検出ゾーンパッド222は、長さ約7mm、幅約3mmで、厚さ約0.1524から0.2032mm(0.006から0.008インチ)である。これにより、試料112を、第2の検出ゾーン208を横切り輸送マトリックスの遠位端220に向かうように流すことができる。

【0085】

第1の検出ゾーンパッド220および第2の検出ゾーンパッド222の接合部226は、指示薬結合結合体を効果的にトラップする。したがって、結合体パッド218内に拡散的に結合されている指示薬が、第2の検出ゾーンパッド222に入ることを妨げられる。それとは別に、第1および第2の検出ゾーンの順序を逆転することができる。この場合、結合体パッド218内に拡散的に固定化されている指示薬結合体225は、第1の検出ゾーンパッド220(全ヘモグロビンに対する非特異的化學測定ゾーンを含みうる)を通して洗浄され、第2の検出ゾーンパッド222(指示薬結合結合体を捕捉する特異結合アッセイゾーンを含みうる)に向かう。

10

【0086】

第2の検出ゾーンパッド222は、試料112を、第2の検出ゾーン206を横切り輸送マトリックスの遠位端230に向かうように流すことができる試料吸収パッド224とオーバーラップし、それと流体連通する。

【0087】

本発明の輸送マトリックス200のさまざまな異なる実施形態は、本発明の範囲内に含まれる。図2Cから2Lは、本発明の輸送マトリックス200のさまざまな実施形態の複数の実施例を示している。これらの例示的な実施形態はそれぞれ、後述のように、独自の特徴および利点を有する。本発明の輸送マトリックス200は、図2Aから2Lに示されている特定の実施形態に限定されないことは理解されるであろう。他の輸送マトリックスシステムを組み込むことができ、すべて、本発明の範囲内に保持される。

20

【0088】

図2Cは、特異結合アッセイゾーンが一般化学アッセイゾーンの上流に配置されている単一膜材料を採用する代替輸送マトリックスの側面図である。特に、単一の検出ゾーンパッド221が示されている。検出ゾーンパッドは、ニトロセルロースで作ることができるが、それに限定されるわけではない。結合体225は、検出ゾーンパッド221の図に示されているような場所に配置される。好ましい製造方法では、結合体225は、霧化器噴霧によりストライプとして検出ゾーンパッド221の上部に塗布される。

30

【0089】

流体状試料112(図1)は、試料パッド212上に受け入れられる。次いで、流体状試料は、輸送マトリックス220を通して(方向204に)逃れ、結合体225を通過する。この後、試料は、まず、第1の検出ゾーン206を通過し、次いで、第2の検出ゾーン208を通過する。残っている結合体は、結合体除去ゾーン227にトラップされ、その後、第2の検出ゾーン208に到達するチャンスが与えられる。次いで、過剰な流体状試料は、単に試料吸収パッド224の中へ洗い流される。

40

【0090】

図2Dは、図2Cに類似しているが、特異結合アッセイゾーン206と一般化学アッセイゾーン208の順序が逆転している。

図2Cおよび2Dのシステムの主な利点は、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの両方が実行される単一の膜のみが必要であるという点である。単一の膜を使用することにより、膜のオーバーラップ寸法の小さなバラツキのせいで持ち込まれる流れの非一様性がなくなる。また、結合体ゾーンと検出ゾーンとの間にオーバーラップがないため、結合体がストリップを通して洗浄される効率が高まる。

【0091】

図2Eは、図2Dに類似しているが、代わりに結合体225が最初に一般化学アッセイ

50

ゾーン 208 と特異結合アッセイゾーン 206 との間に配置される。輸送マトリックス 200 のこの実施形態の具体的一利点として、結合体 225 はいっさい一般化学アッセイゾーン 208 を通過しないという点が挙げられる。(対照的に、図 2A の実施形態では、結合体 225 が一般化学アッセイゾーン 208 に入らないように接合部 226 のところで膜のオーバーラップを使用した。)この構成で、結合体 225 が一般化学アッセイゾーン内で実行される反応(または検出)に干渉するという問題が解決される。接合部 226 のオーバーラップは不要であり、また化学結合体トラップ 227 も潜在的に不要なので、液体の流れの非一様性は、温存され、化学結合体トラップからの一般化学反応への干渉を引き起こす問題は回避される。

【0092】

10

図 2F は、結合体 225 が結合体パッド 218 上に配置されている輸送マトリックス 200 の一実施形態を示しており、特異結合アッセイゾーン 206 と一般化学アッセイゾーン 208 は両方とも、単一の検出ゾーンパッド 221 上に配置される。

【0093】

図 2G は、図 2F に類似しているが、特異結合アッセイゾーン 206 と一般化学アッセイゾーン 208 の順序が逆転している。

図 2F および 2G のシステムの主な利点は、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの両方が実行される単一の膜のみが必要であるという点である。さらに、結合体パッド 218 を採用することにより、結合体 225 を単一の検出ゾーンパッド 221 とのオーバーラップの近くに塗布し、上述のような方法で、中に筋が生じるのを防ぐことができる。多くの結合体パッド材料は、比較的粗い性質を持つため、液体の流れの非一様性に対し脆弱である。結合体 225 をオーバーラップの近くに配置すると、このリスクを回避できる。

20

【0094】

図 2H は、結合体 225 および特異結合アッセイゾーン 206 が両方とも第 1 の検出ゾーンパッド 220 上に配置されている輸送マトリックス 200 の一実施形態を示しており、一般化学アッセイゾーン 208 は、第 2 の検出ゾーンパッド 222 上に配置される。オーバーラップ 226 は、結合体 225 をトラップし、それにより、結合体 225 が第 2 の検出ゾーンパッド 222 に届かないようにする(したがって、一般化学アッセイに干渉すること、中で実行される一般化学アッセイにも干渉することもない)。

【0095】

30

図 2I は、特異結合アッセイゾーン 206 が上にある第 1 の検出ゾーンパッド 220、および一般化学アッセイゾーン 208 が上にある第 2 の検出ゾーンパッド 222 を有する代替輸送マトリックス 200 の側面図である。スプレッド/処理/濾過層 228 は、第 2 の検出ゾーンパッド 222 の下に配置される。スプレッド層 228 は、検出ゾーンパッド 222 内に移動する前に試料の横方向分布を確実なものとするように機能する。結合体除去ゾーン 227 は、結合体に結合するか、または結合体の凝集を引き起こし、それを固定化する機能を持つ物質を塗布することにより形成され、それにより、第 2 の検出ゾーンパッド内への移動を防ぐ。輸送マトリックス 200 のこの実施形態は、クレアチニンの検出に適しているのが理想であるが、それに限定されない。結合体除去ゾーンに適している物質は、限定はしないが、正または負に帯電した官能基、ポリエチレンイミンまたはポリ

40

【0096】

図 2J は、図 2I に類似しているが、ただし、代わりに、結合体 225 は結合体パッド 218 上に配置されている。上述のように、結合体パッド 218 は、試料の筋ができるのを防止するために使用することができる。

【0097】

図 2K は、図 2I に類似しているが、ただし、追加の層 209 がスプレッド層 228 の下に配置されている。第 1 の検出ゾーンパッド 220 と層 209 との間の接合部 226 は、結合体トラップとして働き、結合体 225 がスプレッド層 228 (および第 2 の検出パッド 2

50

22)に到達するのを妨げる。

【0098】

図2Lは、第1の検出ゾーンパッド220の下に配置されたスプレッド層228を有する代替え輸送マトリックス200の側面図である。一般化学アッセイゾーン208は、第1の検出ゾーンパッド220上に配置される。特異結合アッセイゾーン206は、第2の検出ゾーンパッド222上に配置される。

【0099】

図3Aおよび3Bは、上述の好ましい診断デバイス100の代替え実施形態で使用するのに適している特異結合アッセイおよび一般化学アッセイの積層輸送マトリックスを例示している。図3Aは、流体連通経路が主に多孔質材の平面に対し法線方向の横断流内にある輸送マトリックスの代替え実施形態300の分解側面図を示す。好ましい実施形態では、積層輸送マトリックス300の流体移動経路内に多孔質材の複数の異なる断片があり、それぞれ、直接的に、または他の多孔質材、チャネル、もしくは流体連通デバイスを通じて互いに流体連通している。輸送マトリックス300は、輸送マトリックス300の近位端316のパッド312の上側314上の入り口(図に示されていない)を通して試料302を受け取るための試料パッド312を備える。試料パッド312は、セルロースおよびグラスファイバ複合材料で作られるのが好ましい。

10

【0100】

試料パッド312は、指示薬により抗HbA1cの結合体を拡散的に固定化するために酢酸セルロースで適宜作ることができる第1の検体に対する結合体パッド318の上に被さり、それと流体連通する。結合体パッド318は、ニトロセルロース基材で適宜作ることができる第1の検体の捕捉および第1の検出ゾーンパッド320の上に被さり、それと流体連通する。第1の検出ゾーンパッドは、第1の検体の第1の検出ゾーン(図3Aでは特に線引きされていない)を備える。光の反射による検出の好ましいシステムでは、第1の検出ゾーンパッド内の第1の検体の検出は、第1の検出ゾーンを光学的に絶縁することにより著しく改善され、光の反射の損失は最小限に抑えられる。したがって、輸送マトリックス300は、適宜、輸送マトリックスの遠位端324のところで多孔質材を通過する反射光の損失を最小にする光学的絶縁膜を備えることができる。任意選択の光学的絶縁膜322は、第1の検出ゾーンパッド320と流体連通し、試料302を、指示薬結合結合体を効果的にトラップし、指示薬結合結合体が第1の検出ゾーンの遠位にある輸送マトリ

20

30

【0101】

適宜、第2の光学的絶縁膜328は、沈殿物濾過ゾーンパッド326の上に被さり、またそれと流体連通する。試料302は、第2の光学的絶縁膜328を通して、近位パッドおよび膜と流体連通している非特異的測定ゾーンパッド330に流れる。測定ゾーンパッド330は、適宜プレーンナイロンで製作することができ、指示薬および酵素混合物による含浸とその後の乾燥の後に保持される一様な不透明度を有する。測定ゾーンパッド330では、試料302を、第2の検出ゾーン(図3Aでは特に線引きされていない)を横切り輸送マトリックスの遠位端324に向かうように流すことができる。膜の積層の上部と底部をそれぞれ調べることで検出ゾーンパッド320および330の反射率の別の測定結果を得ることができる。

40

【0102】

図3Bは、流体連通経路が主に多孔質材の平面に対し並行な方向および法線方向の側方流および横断流の両方の中にある本発明の輸送マトリックスの他の代替え実施形態350の分解側面図を示す。一般に、輸送マトリックス350の流体移動経路内に多孔質材の複数の異なる断片があり、それぞれ、直接的に、または他の多孔質材、チャネル、もしくは流体連通デバイスを通じて互いに流体連通している。輸送マトリックス350は、輸送マトリックス350の近位端366のパッド362の上側364上の入り口(図に示されていない)を通して試料350を受け取るための試料パッド362を備える。試料パッド3

50

62は、適宜、セルロースおよびグラスファイバ複合材料で作ることができる。

【0103】

試料パッド362は、1つまたは複数の追加の輸送マトリックス（図に示されていない）の間で試料352を分ける試料分配パッド354と隣接し、流体連通する。試料分配パッド354は、指示薬により抗HbA1cの結合体を拡散的に固定化するために酢酸セルロースで作られるのが好ましい第1の検体に対する結合体パッド368の上に被さる。結合体パッド368は、ニトロセルロース基材でできているのが好ましい第1の検体の捕捉および第1の検出ゾーンパッド370の上に被さり、それと流体連通する。第1の検出ゾーンパッドは、第1の検体の第1の検出ゾーン（図3Bでは特に線引きされていない）を備える。

10

【0104】

輸送マトリックス350は、適宜、輸送マトリックスの遠位端374のところで多孔質材を通過する反射光の損失を最小にする光学的絶縁膜372を備えることができる。任意選択の光学的絶縁膜372は、第1の検出ゾーンパッド370と流体連通し、試料352を、指示薬結合結合体を効果的にトラップし、指示薬結合結合体が第1の検出ゾーンの遠位にある輸送マトリックス上の検出ゾーンに入るのを妨げる結合体除去ゾーンパッド376へ流すことができる。

【0105】

適宜、第2の光学的絶縁膜378は、沈殿物濾過ゾーンパッド376の上に被さり、またそれと流体連通する。試料352は、第2の光学的絶縁膜378を通して、近位パッドおよび膜と流体連通している非特異的測定ゾーンパッド380に流れる。測定ゾーンパッド380は、適宜プレーンナイロンで製作するのが好ましく、指示薬および酵素混合物による含浸とその後の乾燥の後に保持される一様な不透明度を有する。測定ゾーンパッド380では、試料352を、第2の検出ゾーン（図3Bでは特に線引きされていない）を横切り輸送マトリックスの遠位端374に向かうように流すことができる。

20

【0106】

本発明では、側方および横断試料流の配置の組み合わせを使用することを考慮すべきことに留意されたい。輸送マトリックスは、交互に並ぶ、または連続するパッド、膜などを、パッドの平面、膜などに並行の、または法線方向である流れで 사용할 ことができる。

【0107】

本発明の好ましい実施形態の1つは、HbA1cの定量検査を実施するものである。化学的試験および特異結合アッセイを同じ側方流ストリップ上で実行するために、検出ゾーンの1つは、検体を1つだけ読み取らなければならない。他の検出ゾーン内の測定は、2つの検体からの結果の組み合わせを反映しうる。しかし、方法では、それぞれの検体が組み合わされた検出ゾーンに対しどれだけ寄与しているかを判定しなければならない。例えば、検体2が酵素または着色検体であり、検体1が免疫化学反応を介してその存在が判定されなければならないタンパク質である場合、検出ゾーン2（例えば、一般化学アッセイゾーン）は、検体2のみを読み取り、検出ゾーン1（例えば、特異結合アッセイゾーン）は、検体1と2の両方を読み取る。検体2の寄与を説明するために、検体1の濃度を検出ゾーン1の測定で補正を行うことにより計算することができる。

30

40

【0108】

検出ゾーン2は、検出ゾーン1の反応の寄与を阻害するようにさまざまな方法で構成することができる。好ましい一実施形態では、ストライプのタンパク質捕捉ゾーンおよび青色のラテックス微粒子を使用して、検出ゾーン1（つまり、特異結合アッセイゾーン206）内で免疫反応を実行する。青色のラテックス微粒子がストリップの上の方に移動するのを阻止し、検出ゾーン2（つまり、一般化学アッセイゾーン208）内に見えなくなるようにしなければならない。図2A、2B、2H、および2Kに示されている発明のいくつかの実施形態では、正電荷を持つ孔サイズ小さいナイロン膜222または209が、青色のラテックス微粒子の捕捉ゾーンとして選択されている。正電荷が最も高いコーティングでは、ストリップの上方に流れたときに試料のクロマトグラフィがないということに関

50

して最良の結果がもたらされた。

【0109】

検体2の濃度は、図7に示されているように、検出ゾーン内の反射率から決定される。検出ゾーン1内の検体2の寄与を補正するために、数学的アルゴリズムを使用して、検体1の濃度を検出ゾーン1内の反射率および検体2の濃度の関数として定義した。このアルゴリズムは、図8にグラフとして示されている。このアルゴリズムは、一連の検体1の濃度を一連の検体の濃度で分析し、結果として得られる検出ゾーンの反射率を決定することにより求めた。

【0110】

診断キットは、試料中の第1および第2の検体のレベルを判定するために本発明に含まれる。キットは、第2の検体と反応させて検出可能な結果を出力することにより試料に対し一般化学アッセイを実行するための化学指示薬を含む試料受容器、ならびに上述のようなデバイスを含む。受容器という用語は、限定はしないが、ネジ式キャップのバイアル、スナップ式キャップのバイアル、容器、ポーチなどを含む。

【0111】

図4から6は、複数回使用計測器420に受け入れられる使い捨てカートリッジ430を含む本発明の好ましい一実施形態を例示している。計測器420は、論理回路424および光学系426を収納したハウジング422を備える。ビジュアルディスプレイ425は、ハウジング422の外面に配置される。カートリッジ430は、試料パッド432、および試料パッド432に接触する少なくとも1つのテスト・ストリップ434を含む。これから説明するが、カートリッジ430は、体液検体計測器420に受け入れ可能であり、テスト・ストリップ434はそれぞれ、ハウジング422内の光学系426により読み取られる位置に置かれる。

【0112】

テスト・ストリップ434は、上述のように輸送マトリックス200、300、または350の実施形態を含むのが好ましい。したがって、アッセイ・テスト・ストリップ434は、上述のようにアッセイ・テスト・ストリップ154および156と同じように機能する。好ましい一実施形態では、テスト・ストリップ434は、血液試料と反応し、血液試料内の選択された検体の量と相関する物理的に検出可能な変化をもたらす試薬を含む。最も好ましいのは、それぞれのテスト・ストリップ上の試薬が血液試料と反応し、ヘモグロビンA1c(HbA1c)の濃度を示すことである。ヘモグロビンA1c(HbA1c)を測定する際に使用するのに適している検出システムの実施例は、あらゆる目的に関して全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,837,546号、第5,945,345号、および第5,580,794号に記載されている。しかし、本発明は、そのような試薬および反応の使用に限定されないことは理解されるであろう。他の分析の可能性も考えられ、すべて、本発明の範囲内に保持される。

【0113】

図5Aからわかるように、テスト・ストリップ434の対を備えることができる。動作時に、血液試料は、まず、上部孔431(カートリッジ430内)を通して受け入れられ、次いで、試料パッド432上に直接落とされる。それぞれのテスト・ストリップ434は、試料パッド432と接触し、それにより、血液試料は試料パッド432から逃れ、テスト・ストリップ434のそれぞれに付く。したがって、並列反応は、血液とテスト・ストリップ内に事前に埋め込まれるか、またはテスト・ストリップをコーティングする試薬の間のテスト・ストリップ434の対において発生する。

【0114】

他の実施形態では、孔431は、カートリッジ430が計測器ハウジング422内に受け入れられたときに計測器420の完全な外部に残る。この実施形態の利点は、血液試料は決して、計測器420を通過することがなく、したがって、汚染の潜在性が低減されたシステムが得られる。

【0115】

10

20

30

40

50

それと共に、カートリッジ 4 3 0 の底部 4 5 0 と上部 4 6 0 は、試料パッド 4 3 2 と試料ストリップ 4 3 4 をサンドイッチ状に挟み、テスト・ストリップ 4 3 4 を適所に確実に保持する。カートリッジ底部 4 5 0 およびカートリッジ上部 4 6 0 の内面に示されているさまざまな特徴は、以下のように、光学モジュール（システム 4 2 6）内の光源および検出レンズと一列に適切に並ぶようにテスト・ストリップ 4 3 4 を適所に保持するために使用される。

【 0 1 1 6 】

図 5 B からわかるように、試料パッド 4 3 2 およびテスト・ストリップ 4 3 4 は底部 4 5 0 内に配置される。試料パッド 4 3 2 上の流体は、テスト・ストリップ 4 3 4 上に並行して逃れる。一連の支持リブ 4 5 2 は、底部 4 5 0 から上方に延び、テスト・ストリップ 4 3 4 の下に配置される。図 5 C からわかるように、一連の支持リブ 4 6 2 は、上部 4 6 0 から下方に延び、テスト・ストリップ 4 3 4 の上に配置される。支持リブ 4 5 2 および 4 6 2 は、テスト・ストリップ 4 3 4 を軽く圧迫する機能を持つ。これは、テスト・ストリップの一方の部分から次の部分へ流体が完全に移動するようにするのに都合がよい。特に、このような支持リブは、結合体パッド 2 1 8 と第 1 の検出ゾーンパッド 2 2 0 のオーバーラップ、第 1 の検出ゾーンパッド 2 2 0 と第 2 の検出ゾーンパッド 2 2 2（接合部 2 2 6 のところ）と試料吸収パッド 2 2 4 のオーバーラップを軽く圧迫するために使用することができる。（図 2 A を参照）。好ましい実施形態では、リブ 4 5 2 および 4 6 2 は、テスト・ストリップ 4 3 4 を横切り横方向に延び、それにより、テスト・ストリップ 4 3 4 内の左側 / 右側の流れの偏りを抑制する。さらに、支持リブ 4 5 4 および 4 6 4 は、試料パッド 4 3 2 とテスト・ストリップ 4 3 4 との間の接点を圧迫してくっつけて、それにより、流体輸送を簡単に通すようにすることができる。

【 0 1 1 7 】

カートリッジ 4 3 0 内の追加の流体制御特徴は、試料パッド 4 3 2 の周りにピンチ壁 4 5 6 および 4 6 6 を備え、これにより、内部またはカートリッジ 4 3 0 の周りに流体状試料がはねないようにすることができる。開口部 4 3 1 の周りの他のピンチ壁 4 6 8 を使用して、流体状試料を好ましい場所（テスト・ストリップ 4 3 4 の末端付近）に保持することができる。

【 0 1 1 8 】

図 5 D に示されているように、光学系 4 2 6 は、テスト・ストリップ 4 3 4 のそれぞれで生じる反応を測定 / 検出する（複数の）光学式読取装置を含む。例えば、光学系 4 2 6 は、血液試料中のヘモグロビン A 1 c（Hb A 1 c）濃度に相関するストリップ 4 3 4 上に生じる血液 / 検体反応を検出するために使用することができる。論理回路 4 2 4 は、光学的検出の結果を分析し、次いで、ハウジング 4 2 2 上のビジュアルディスプレイ 4 2 5 上に結果を視覚的に表示する。この濃度結果が表示された後、次いで、カートリッジ 4 3 0 は計測器 4 2 0 から取り外され、破棄される。新しい検査が実行される場合、新しいカートリッジ 4 3 0 は、計測器 4 2 0 内のハウジング 4 2 2 内に受け入れられる。

【 0 1 1 9 】

さらにこれからわかるように、カートリッジ 4 3 0 が計測器 4 2 0 内に完全に受け入れられると、カートリッジ 4 3 0 内のテスト・ストリップ 4 3 4 は、光学系 4 2 6 により読み取られる位置に置かれる。さらに、カートリッジ 4 3 0 が計測器 4 2 0 内に受け入れられると、試料受け入れ開口部 4 2 1（カートリッジ 4 3 0 内）は、試料受け入れ開口部 4 2 1（計測器 4 1 0 内）の真下に配置される。そのため、血液試料が孔 4 2 1 を通して落とされると、これは、孔 4 3 1 を通過し、試料パッド 4 3 2 上に着地する。そこから、血液試料はテスト・ストリップ 4 3 4 上に逃れ、テスト・ストリップ内の反応が開始する。この反応の結果は、光学系 4 2 6 により測定され、この光学系は情報を論理回路 4 2 4 に伝達し、次に、結果（例えば、ヘモグロビン A 1 C 濃度）をビジュアルディスプレイ 4 2 5 上に表示してユーザがそれを見られるようにする。これは、計測器 4 1 0 に入る（試料受け入れ開口部 4 2 1 を通して）血液 / 流体状試料が使い捨てカートリッジ 4 3 0 に封入されるという点で都合がよい。そのため、血液 / 流体状試料は、計測器 4 2 0 の内部の仕

組みをまったく汚染することがない。

【0120】

またこれからわかるように、カートリッジ430がハウジング422内に完全に受け入れられると、V字型ノッチ433がハウジング422内の光学系426に隣接するV字型ストッパ423に当たる形で受け入れられる。そのようなものとして、カートリッジ430がハウジング422内に完全に受け入れられると、テスト・ストリップ434はそれぞれ光学式読取装置426の真上（またはそれとは別に、真下）に位置する。V字型ストッパ423は、単に、図に示されているように光学系426のエッジを含むだけであるか、または代わりに、本発明の追加の要素（例えば、壁または内面）を含むことができる。

【0121】

これからわかるように、V字型ストッパ423およびV字型ノッチ433の連携により、ハウジング420内のカートリッジ430の中央揃え、および位置合わせが行われる。他の幾何学的形状を採用することもでき、すべて、本発明の範囲内に保持されることは理解されるであろう。例えば、V字型ノッチを代わりにハウジング422上に配置することができ、相補的なフィッティングのV字型エッジまたは壁を代わりにカートリッジ430上に配置することができる。多くの他の幾何学的形状が可能であり、すべての本発明の範囲内に保持される。

【0122】

カートリッジ430の「V」字型は、光学部品モジュール（つまり、光学系426に隣接する、またはその上に載る）上の盛り上がった「V」エッジと正確に合わさり、これにより、必ず適切に揃う。適宜、カートリッジ430の横エッジに、計測器420内のスプリング状の特徴とマッチするデントを用意し、カートリッジ430が計測器420内にきちんと収まったときに正のスナップイン動作を行えるようにできる。

【0123】

光学系426は、テスト・ストリップ434が血液試料に曝されたときにテスト・ストリップ434に生じる測定可能な変化を検出することにより動作する。示されている任意選択の実施形態では、テスト・ストリップ434の対が使用され、システム426内の別の光学式読取装置により読み取られる。本発明のこの実施形態の利点は、両方のテスト・ストリップ434上で同じ反応を同時に実行させ、その結果を比較することにより、正確で精度の高い結果が得られる。しかし、本発明は、2つのテスト・ストリップ434を使用する本発明の実施形態に限定されないことは理解されるであろう。むしろ、1つ、2つ、またはそれ以上のテスト・ストリップが考えられ、すべて、本発明の範囲内に保持される。さらに、複数のテスト・ストリップを、異なるアッセイを検査するため異なる検体を含む異なるテスト・ストリップと共に、本発明の範囲内にあると考えられる。

【0124】

本発明によれば、検体校正情報は、事前に論理回路424に格納することができる。例えば、与えられた複数回使用計測器420と共にパッケージされている使い捨てカートリッジ430はすべて、同じ製造ロットのものであるので、その校正パラメータを予め計測器420のメモリにプログラムしておくことができる。使用済みカートリッジ430は、検査が完了した後、単に、計測器420から取り出されるだけである。次いで、計測器420は、同じバッチからの新しいカートリッジ430と共に再利用することができる。それぞれのカートリッジ430は、適宜、個別にホイルで包んで、安定性を確保することができる（水分からの保護）。それとは別に、検体校正情報は、カートリッジ430に事前に格納しておく（その後、カートリッジ430が計測器420内に受け入れられたときに論理回路424により読み出す）ことができる。この代替実施形態を使用すると、単一の計測器420をカートリッジのさまざまなバッチから作られたカートリッジ430と共に使用することも可能である。このような実施形態では、計測器420の耐用年数が大幅に延びることであろう。

【0125】

本発明の任意選択の好ましい実施形態では、識別タグ480は、カートリッジ430の

10

20

30

40

50

外側に取り付けられている。このような識別タグは、カートリッジ挿入時に適切に位置決めされた検出器により読み取られる光学式機械読取可能コードを含むことができる。例えば、バーコードである。それとは別に、識別タグ480は、430内に配置されているRFタグであってもよい。

【0126】

状況によっては、試料がカートリッジに加えられたときに、またはカートリッジがハウジング内に受け入れられたときに計測器をアクティブにするように構成されている自動スタート回路も、備えることができる。このような自動スタートシステムの実施例は、すべての目的に関して全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,837,546号、第5,945,345号、および第5,580,794号のうちの1つまたは複数に記載されている。

10

【0127】

上で簡単に述べたように、最初に孔421を通して血液試料を導入するために一体型試料採取デバイスが適宜使用可能である。このような一体型試料採取器は、血液を孔421に通し、カートリッジ430内に導入する前に、血液試料と試料希釈緩衝液とを最初に混合するために使用することができる。一体型試料採取器の一実施形態では、試料希釈緩衝液を一体型試料採取器内のリザーバに入れることができる。一体型試料採取器は、適宜、計測器420の口(孔421)内に受け入れられる。

【実施例1】

【0128】

アッセイの直線性(回収)およびヘマトクリット許容範囲を含む、従来の実験(非臨床的)性能特性だけでなく、診療所試験室(POL)または家庭の環境において行われる可能性のある選択されたユーザ操作に関して、HbA1cを測定する好ましいデバイスの評価する一連の研究が実施された。FDAの「Guidance Document Review Criteria for Assessment of Glycohemoglobin (Glycated or Glycosylated) Hemoglobin In Vitro Diagnostic Devices, Center for Devices and Radiological Health (HFK-440 NChace/chron 2/24/91 Version 9/27/91)」が、これらの研究の計画時に考慮された。

20

30

【0129】

非臨床的性能研究は、以下の2つの方法のうちのいずれかで実施された。第1の方法では、既に「アップロード」されている校正係数を格納する上述のアッセイデバイス100のHbA1cユニットの完成品の好ましい実施形態を利用した。この方法では、評価のため試料がユニットに加えられ、次いで、データがパーソナルコンピュータにダウンロードされた。ダウンロードを実行するために、ユニットは、好ましいデバイスの通信ポートおよびシリアルポートアダプタを介して機械的に、電氣的にユニットを標準コンピュータに接続する「ドッキングステーション」内に配置された。ダウンロードされた反射率値は、次に、EXCEL(登録商標)スプレッドシート(Microsoft Inc.、ワシントン州レッドモンド)に転送され、そこに表示され、そして% HbA1cの単位に変換された。このシナリオでは、ダウンロードは、反応が完了した後いつでも実行可能であった。「ダウンロード可能」情報は、電池が機能している限りデバイスユニット内に保持される。ダウンロード工程に続いて、ユニットは破棄される。

40

【0130】

第2の方法では、「再利用可能」ユニットを使用した。この方法では、HbA1cテスト・ストリップは、ユニット内に置かれ、上述のように、ドッキングステーション上に締め付けられ固定される。評価のため試料がユニットに加えられ、反射率データは、「リアルタイム」で実行されることを除き、上述の方法の場合と類似の方法で自動的にダウンロードされた。

【0131】

50

直線性（回収）の研究は、修正された N C C L S プロトコルに従った（N C C L S Document EP - 6 - P Vol . 6、No . 18、「Evaluation of Linearity of Quantitative Analytical Methods」）。低い % H b A 1 c および高い % H b A 1 c を表す臨床試料が識別された。「低い」は、デバイスの H b A 1 c のダイナミックレンジの下端またはその近くの検体濃度を有する試料として定義され、「高い」は、その逆として定義された。% H b A 1 c の直線性を評価するために、低い試料および高い試料は混合され、表 1 に示されているように標識され 9 つの標品に分けられた。

【0132】

10 回繰り返して検査された試料原液（混合物 1 および 9）を除き、すべての検査について、試料は 5 回繰り返して検査された。実測された % H b A 1 c の平均値は、予測結果と比較され、回収率に関して分析された。直線性を評価し、相関係数を求めるために、直線回帰（図 9）が実行された。純粋な試料（混合物 1 および 9）の検査から得られた結果は、予測値の計算に使用される基準値として使用された。回収率は、実測値の 100 倍を予測値で除算した値として計算された。回収の結果に関するまとめが表 1 に示されている。

【0133】

このデータは、% H b A 1 c アッセイは、図 9 にグラフで示されているように、2 . 5 % H b A 1 c から 14 . 5 % H b A 1 c までの間が直線的であることを示している。したがって、% H b A 1 c のダイナミックレンジは、3 % から 15 % である（最も近い整数に丸める）。

【0134】

H b A 1 c の好ましいアッセイデバイスの性能に対する異なるヘマトクリットレベルの影響を調べる研究がほかに実施された。この研究の結果は、表 2 に表形式で示され、図 10 A および 10 B にグラフで示されている。2 つの % H b A 1 c レベル（糖尿病および非糖尿病）の全血液試料は、自己血漿中の赤血球の遠心分離および再懸濁によりさまざまなヘマトクリットレベルに調整された。次いで、標準手順により検査された。検査条件毎に、また対照（固有）試料毎に 5 つの反復分析が実行された。上限および下限（UL および LL）は固有試料値から全誤差（ $\pm [| \text{偏り} | + 3 \times \text{SEM}]$ ）に対する 99 % 信頼区間について計算された。PCV は血中血球容積のことであり、SEM は平均値の標準誤差のことである。図 10 A および 10 B では、上限および下限（UL および LL）は、破線（---）で示されている。中身の詰まった黒丸（●）であるデータ点は、本発明の H b A 1 c 検査デバイスの指定された全ヘモグロビン範囲内にはない試料からのものである。

【0135】

表 2 のかっこ内の結果は、全ヘモグロビンがアッセイに対する指定された全ヘモグロビン限界範囲（68 ~ 200 mg / mL）を外れた試料を表す。したがって、これらは、デバイスの LCD 上で報告されず、ユーザは、範囲外（OR）エラーコードを受け取ることになるであろう。これらは、ここでは、参考のため報告されるだけである。

【0136】

これらの結果は、H b A 1 c の本発明のアッセイデバイスに対する指定された全ヘモグロビン許容範囲（68 ~ 200 mg / mL）内のすべての試料が等価な値をもたらしたことを示す。すべての値は、平均対照（固有試料）値からの全誤差に対する 99 % 信頼区間内に入った。したがって、H b A 1 c に対するアッセイデバイスのヘマトクリット範囲は、20 % から 60 % PCV である。上に示されているように、この範囲内の試料からは、信頼できる結果が得られる。

【0137】

図 11 A は、専門教育を受けた医療従事者が指穿刺（finger-stick）患者試料を使用することにより実行される本発明のアッセイデバイスからの検査データを示す。これらの研究で得られた H b A 1 c 結果の割合は、DiASTAT と呼ばれる認定臨床検査法で得られた結果と実質的に同等であった。図 11 B は、本発明のアッセイキットを使用する自己検

10

20

30

40

50

査患者からのデータのグラフを示している。ここでもまた、非医療従事者が得た結果は、認定臨床検査法 D i a S T A T に匹敵していた。

【 0 1 3 8 】

2 日間にわたる検査における臨床決定範囲の非精密度は、始めは、以下の表 3 に示されているデータからわかるように 5 . 0 % C V と低かった。以下の表 4 に示されているように、5 日間にわたり毎日検査が拡大されていったときも性能は実質的に低下することはないかった。

【 実施例 2 】

【 0 1 3 9 】

クレアチニンの検出用のストリップの一般化学的部分の調製（例えば、図 2 I、2 J、2 K、および 2 L に示されているように）は、3 つの分離工程を使用する本発明により行うことができる。以下の例示的な工程は、一般化学ゾーンの調製で使用された。

【 0 1 4 0 】

第 1 の工程では、ナイロン膜のロールに 1 5 % の二酸化チタンの懸濁液を含浸させる。この懸濁液は、高速ミキサーで、1 % P V A 1 8 6 K 0 . 2 5 g / m L、蒸留水 0 . 5 9 6 6 g / m L、トリポリリン酸塩 0 . 0 0 0 7 5 g / m L、いぶし二酸化ケイ素 0 . 0 0 0 7 5 g / m L、および二酸化チタン 0 . 1 5 g / m L を順次混合することにより調製される。コーティングした後、膜を 1 0 分間 3 7 で乾燥させ、第 2 のコーティングよりも少なくとも 8 時間前に乾燥室状態の下で平衡化させる。

【 0 1 4 1 】

第 2 の工程は、バーモント州ノーススプリングフィールドの I V E K 社により製造されているような定量ポンプを備えるプラットフォームストライパーを使用して酵素溶液のストライプを作る。本発明と共に使用するのに適している他の用途は、限定はしないが、万年筆、パッドプリンタ、ピペット、エアブラシ、定量分注ポンプおよび先端システムなどを含む。所定の分配を行う適切なゾーン上への試薬を正確に測定する他のアプリケーションも適している。酵素溶液は、二酸化チタンで含浸された処理済みナイロン材料の一方のエッジから 5 . 2 5 m m の幅のストライプが形成される。この溶液は、クレアチニンアミジノヒドロラーゼ 1 0 0 0 U / m L、クレアチニンアミドヒドロラーゼ 4 0 0 0 U / m L、サルコシンオキシダーゼ 1 0 0 0 U / m L、ホースラディッシュペルオキシダーゼ 1 0 0 0 U / m L、T E S 2 2 . 9 2 g / L、ショ糖 1 0 g / L、T r i t o n X - 1 0 0 1 0 g / L、およびキサンタンガム 0 . 1 g / m L を含む。

【 0 1 4 2 】

最終工程では、酵素ストライプゾーン上に指示薬溶液のストライプを形成する。コーティング工程は、上述の工程に似ている。指示薬溶液は、ビス - M A P S - C 3 0 . 0 6 2 0 g / m L、イソプロピルアルコール 0 . 2 5 m L / m L、ショ糖 0 . 0 0 5 g / m L、S u r f a c t a n t 1 0 G 0 . 0 5 m L / m L、2 0 % P V P 4 0 K 0 . 0 5 m L / m L、および M i l l i - Q 水 0 . 6 5 m L / m L を含む。

【 0 1 4 3 】

計測膜層は、p H 7 . 5 の M O P S O 2 5 0 m M および P V A 1 8 6 K 0 . 5 % (W / V) からなる緩衝液中で幅約 7 m m のナイロン膜のロールを含浸することにより調製される。この含浸工程は、二酸化チタンのディップおよび乾燥工程に類似している。

【 0 1 4 4 】

図 2 I から 2 L のクレアチニンゾーン 2 0 8 は、以下の修正事項に従って調製される。図 2 I から 2 L に示されているナイロンは、計測膜層（約 5 × 3 m m）を含む。酵素膜（2 . 1 8 × 3 m m）は、図 2 I から 2 K に例示されている順序で、白色の P E T 裏当て材に接着剤（A R c a r e 8 0 7 2、0 . 5 7 0 4 8 4 × 0 . 0 7 6 2 m m (2 2 . 4 6 × 3 ミル)）で取り付けられる。

【 0 1 4 5 】

1 5 および 3 0 m M クレアチニン標準物質（単位 K / S）の間の最良の比例は、最適なものとなるように選択された。アッセイは、知られているクレアチニン標準物質 6 0 μ L

10

20

30

40

50

を図 1 で説明されているのと類似の診断デバイスに装填することにより実行された。酵素反応の進行は、終点が得られるまで監視されたが、これは典型的には試料を入れてから 3 から 5 分後であった。検査ゾーンの最終的な R/R_0 値は、調査された期間にわたって最小値を選ぶことにより得られた。

【0146】

クレアチニンの決定のため、2つの複製ストリップを、使い捨てストリップを分析できるブレッドボード反射率読取装置内に置くことができる。読取装置は、検査ゾーン 1 および検査ゾーン 2 の両方の終点反射率の読み取りを行う。クレアチニンについて生成された校正曲線（検査ゾーン 2）は、検体の未知の濃度を決定するために使用される。全ヘモグロビン（上の図 8 の「検体 2」）に関して生成されたのと類似の校正曲線を、検査ゾーン 2 について作成できる。

10

【0147】

検査ゾーン 1 は、微量アルブミン尿の検出および測定、または注目する他の検体に対するアルブミンに特異結合アッセイを実行するように製作することができる。

上記の教示に照らして、本発明の多数の修正形態および変更形態が可能である。したがって、本発明は、付属の請求項の範囲内において、本明細書で具体的に説明している以外の方法でも実施できることは理解されるであろう。

【0148】

【表 1】

20

表1. %HbA1c 回収率

混合番号	試料割合		実測 %HbA1c	N	予測 %HbA1c	回収率 (%)
	低	高				
1	10	-	2.46	10	-	-
2	9	1	3.75	5	3.62	103.7
3	8.5	1.5	4.45	5	4.20	105.9
4	7.5	2.5	6.00	5	5.37	111.7
5	5	5	8.86	5	8.34	106.2
6	2.5	7.5	12.95	5	11.38	113.8
7	1.5	8.5	12.85	5	12.61	101.9
8	1	9	13.70	5	13.23	103.5
9	-	10	14.48	10	-	-
平均						106.7

30

40

【0149】

【表 2】

表2. ヘマトクリット許容範囲結果の要約

	ヘマトクリット (PCV)	DRx(登録商標) (合計 Hb)	DRx(登録商標) (%HbA1c)	下限 (%HbA1c)	上限 (%HbA1c)
低 %HbA1c (非糖尿病)	(60)	(204.8)	(5.1)	4.1	5.7
	52	184.6	4.7		
	46	162.4	4.9		
	40	141	4.9		
	32	122.3	5.1		
	24	86.5	4.9		
	(17)	(64.8)	(5.6)		
高 %HbA1c (糖尿病)	70	193.8	9.4	7.0	9.8
	61	189.2	8.6		
	54	169.7	8.5		
	46	127.7	8.4		
	37	113.1	8.7		
	29	93.4	8.5		
	(20)	(58.8)	(8.1)		

10

20

30

【 0 1 5 0 】

【表 3】

表3

		% HbA1c		CV (%)	N (2日)
レベル	平均	標準偏差			
1	5.9	0.29	4.97	15	
2	10.3	0.80	7.81	15	

40

【 0 1 5 1 】

【表 4】

表4

レベル	% HbA1c		CV (%)	N(5日)
	平均	標準偏差		
1	6.12	0.47	7.66	30
2	11.34	1.02	8.95	30

10

【図面の簡単な説明】

【 0 1 5 2 】

【図 1】本発明の使い捨て計測器診断デバイスの好ましい一実施形態の分解斜視図である。

【図 2 A】特異結合アッセイおよび一般化学アッセイに関わる機能的要素の概略を例示する H b A 1 c 乾燥試薬アッセイ輸送マトリックスの一実施形態の側面図である。

【図 2 B】図 2 A に例示されている輸送マトリックスの上面図である。

【図 2 C】特異結合アッセイゾーンが一般化学アッセイゾーンの上流にある単一膜を採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。

20

【図 2 D】特異結合アッセイゾーンが一般化学アッセイゾーンの下流にある単一膜を採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 E】結合体の特異結合アッセイゾーンと一般化学アッセイゾーンとの間に配置されている単一膜を採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 F】特異結合アッセイゾーンと一般化学アッセイゾーンとがニトロセルロース上に配置されているニトロセルロースおよび酢酸セルロース膜を採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 G】図 2 F に類似しているが、特異結合アッセイおよび一般化学アッセイゾーンが逆転している、代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 H】結合体ゾーンおよび特異結合アッセイゾーンが第 1 の膜上に配置され、一般化学アッセイゾーンが第 2 の膜上に配置されている、代替え輸送マトリックスの側面図である。

30

【図 2 I】一般化学アッセイゾーンが配置される第 2 の膜の下にスプレッド層がある第 1 の膜の上に結合体除去ゾーンを採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 J】図 2 I に類似しているが、結合体パッドを使用する、代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 K】図 2 I に類似しているが、スプレッド層の下に結合体トラップを形成する追加の層を使用する、代替え輸送マトリックスの側面図である。

【図 2 L】特異結合アッセイゾーンが上にある第 1 の膜の下にスプレッド層を採用する代替え輸送マトリックスの側面図である。一般化学アッセイゾーンは、第 2 の膜の上に配置される。

40

【図 3 A】横断流を採用する特異結合アッセイおよび一般化学アッセイに関わる機能的要素を例示する本発明の輸送マトリックスの代替え実施形態の分解側面図である。

【図 3 B】側方流および横断流の組み合わせを採用する本発明の輸送マトリックスの代替え実施形態の分解側面図である。

【図 4】本発明による使い捨てカートリッジおよび複数回使用計測器システムの一実施形態の斜視図である。

【図 5 A】本発明のカートリッジの一実施形態の分解斜視図である。

【図 5 B】中に納められるテスト・ストリップを示す、使い捨てカートリッジの底部の上面図である。

50

【図 5 C】使い捨てカートリッジの上部の底面図である。

【図 5 D】カートリッジ内のテスト・ストリップを計測器内の光学検出器に対し位置合わせすることを示す、複数回使用計測器内に受け入れられる使い捨てカートリッジの上面切欠図である。

【図 6】複数回使用計測器の分解斜視図である。

【図 7】濃度と反射率との対比を示す検体 2 の試料標準曲線である。

【図 8】検出ゾーン 1 内の反射率読み取り値からの検体 1 の濃度と、検出ゾーン 2（一般化学アッセイゾーン）から決定されるような検体 2 の濃度を決定するアルゴリズムを示すグラフである。

【図 9】% H b A 1 c に対する回収データの直線性を示すグラフである。

10

【図 10 A】低 % H b A 1 c（非糖尿病）試料に対する H b A 1 C 検査結果に対するヘマトクリットの効果を示すグラフである。

【図 10 B】高 % H b A 1 c（糖尿病）試料に対する H b A 1 C 検査結果に対するヘマトクリットの効果を示すグラフである。

【図 11 A】専門教育を受けた医療従事者により採取された指穿刺試料からの % H b A 1 c 相関関係を示すグラフである。

【図 11 B】直接ユーザにより採取された指穿刺試料からの % H b A 1 c 相関関係を示すグラフである。

【図 1】

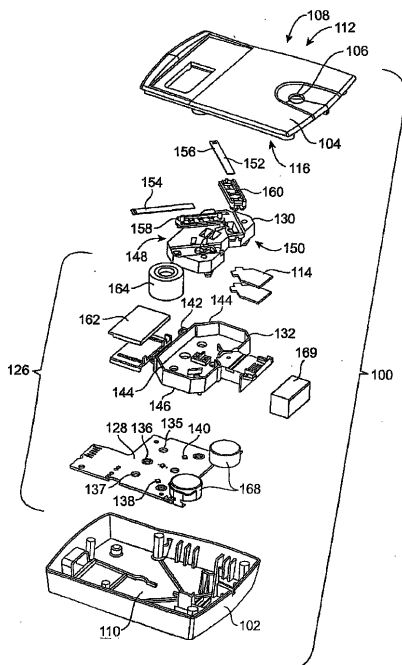
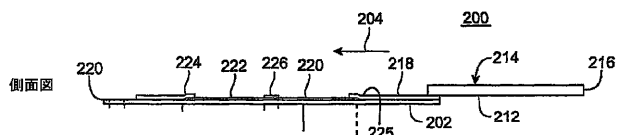
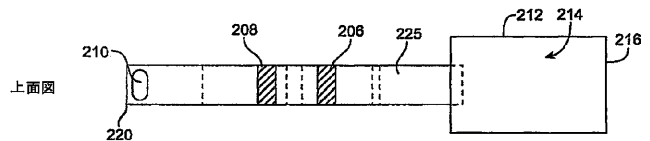


FIG. 1

【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】

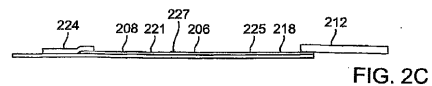


FIG. 2C

【図 2 D】

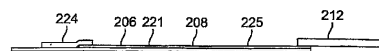


FIG. 2D

【図 2 E】

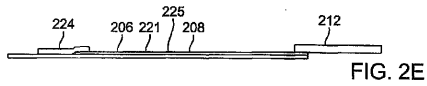


FIG. 2E

【図 2 F】

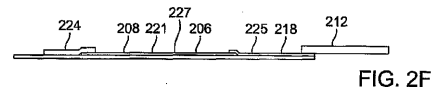


FIG. 2F

【図 2 G】

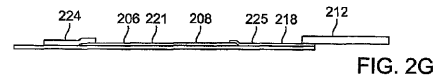


FIG. 2G

【図 2 H】

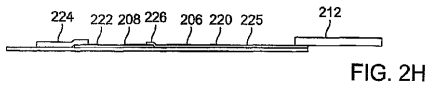


FIG. 2H

【図 2 I】

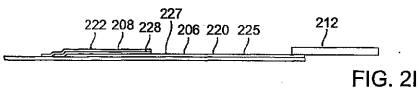


FIG. 2I

【図 2 J】

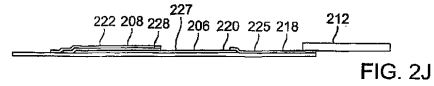


FIG. 2J

【図 2 K】

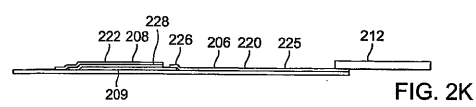


FIG. 2K

【図 2 L】

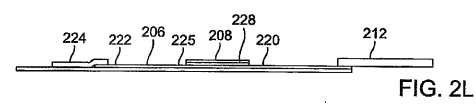


FIG. 2L

【図 3 A】

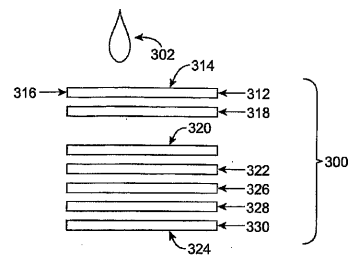


FIG. 3A

【図 3 B】

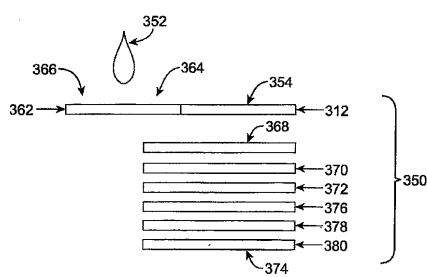


FIG. 3B

【図 4】

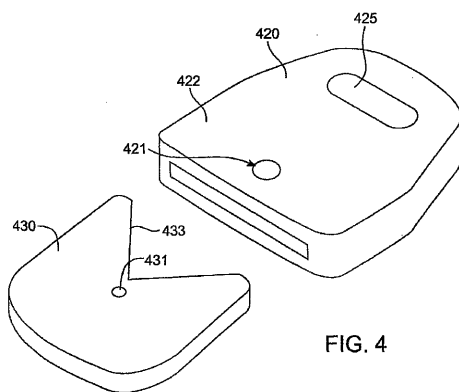


FIG. 4

【図 5 A】

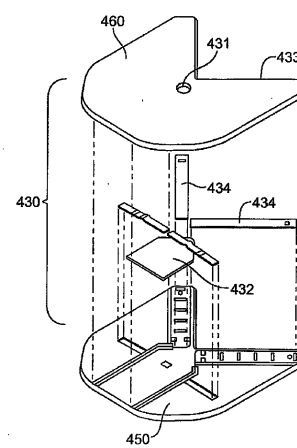


FIG. 5A

【図 5 B】

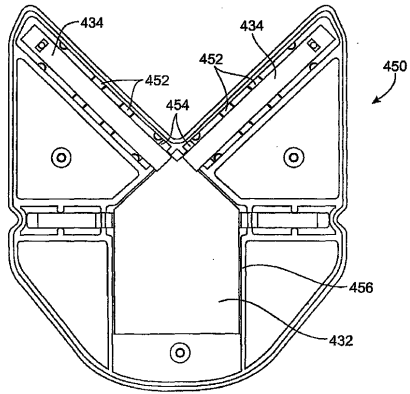


FIG. 5B

【図 5 C】

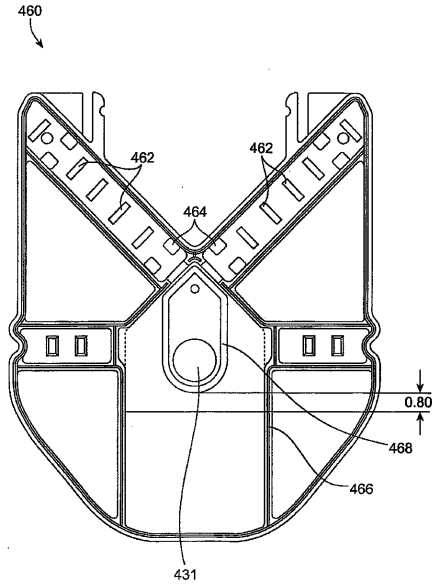


FIG. 5C

【図 6】

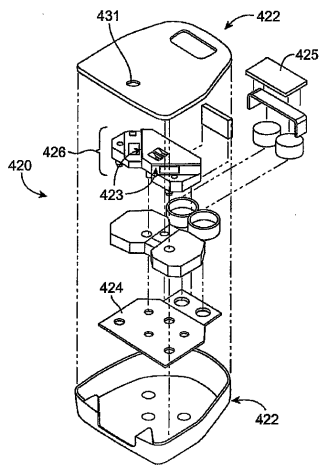
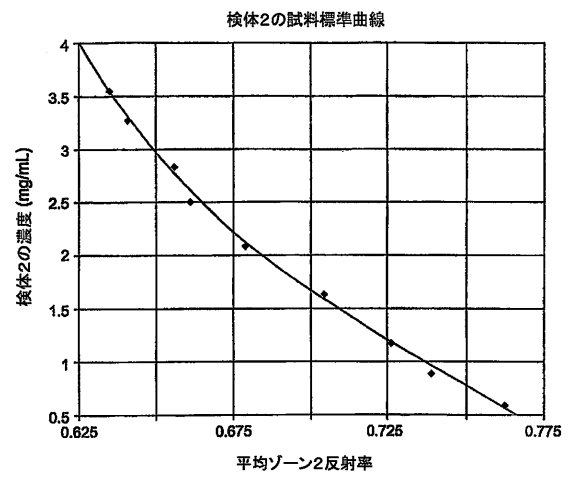
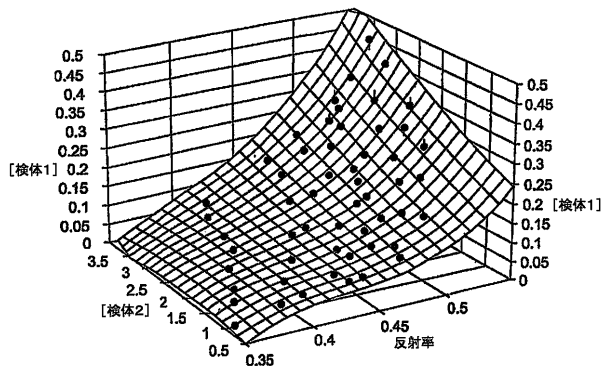


FIG. 6

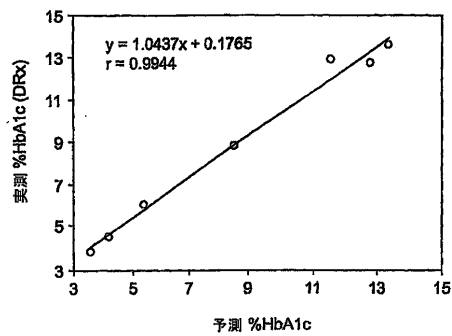
【図 7】



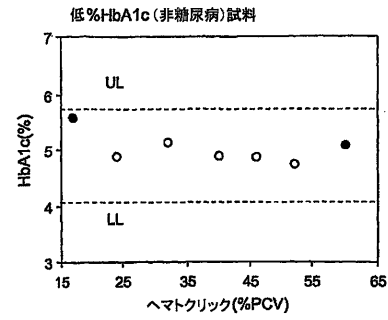
【図 8】



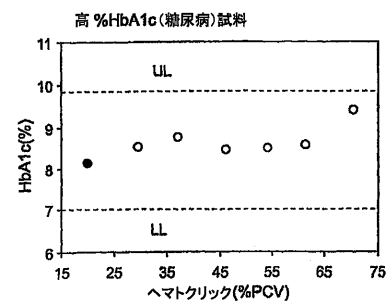
【図 9】



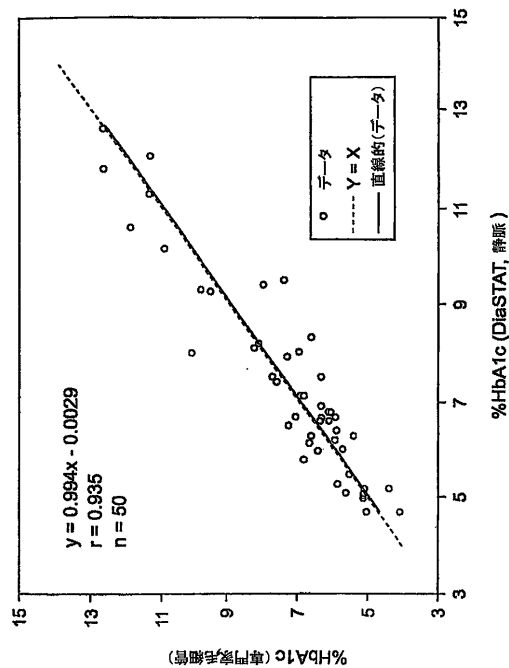
【図 10 A】



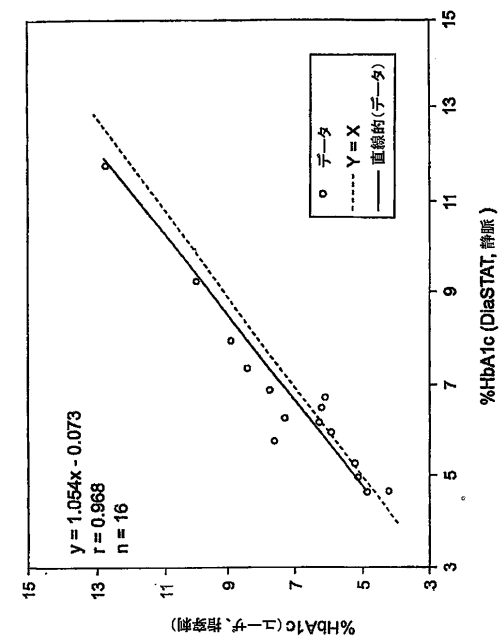
【図 10 B】



【図 11 A】



【図 11 B】



【国際調査報告】

60700100048



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/07276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: G01N 15/06(2006.01), 21/00(2006.01), 31/22(2006.01), 33/53(2006.01), 33/72(2006.01), 33/566(2006.01); B01L 3/00(2006.01); B32B 5/02(2006.01), 27/04(2006.01); C12Q 1/00(2006.01); C12M 1/34(2006.01), 3/00(2006.01)

USPC: 422/55, 56, 57, 58, 61, 68, 1, 82, 05, 104; 435/4, 7, 1, 287, 1, 287, 2, 287, 8, 288, 7; 436/501, 66, 164
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 422/55, 56, 57, 58, 61, 68, 1, 82, 05, 104; 435/4, 7, 1, 287, 1, 287, 2, 287, 8, 288, 7; 436/501, 66, 164

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,580,794 (Allen) 3 December 1996 (03.12.1996), Figures 1-3, and column 3, lines 64-67; column 4, lines 1-51; column 6, lines 23-48; column 7, lines 1-67; column 8, lines 1-67; column 10, lines 25-56; column 13, lines 40-57; column 14, lines 5-27; and column 15, lines 18-26.	1-8, 18, 25, 38, 40, 42, 50-52, 57, 60-63, 66-68, 78, 85, 99-101, 106, 109-112, 116, 124, 125, 135, and 142
Y	WO 88/08534 (May et al.) 3 November 1988 (03.11.1988), Figures 1, 2 and 10; and p4-16.	1, 19, 20, 23, 24, 30-33, 47-49, 53-56, 58, 64, 65, 79, 80, 83, 84, 90-93, 96-98, 102-105, 107, 113, 116, 117, 136, 137, 140, 141, 147-150, and 153-158

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.


See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"I" 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

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2006 (15.05.2006)

Date of mailing of the international search report

18 SEP 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Jacqueline DiRamio

Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

15. 2. 2007

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/07276

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,162,237 (Messenger et al.) 10 November 1992 (10.11.1992), Figures 5a-5g; and column 12, lines 36-68; column 13, lines 24-68; and column 14, lines 1-21.	9, 21, 22, 26-29, 34, 36, 37, 69, 81, 82, 86-89, 94, 126, 138, 139, 143-146, and 151
Y	WO 93/03175 (Fitzpatrick) 18 February 1993 (18.02.1993), Figure; p2, lines 10-35; p5, lines 6-10; and p12-15 under "The Trap Zone."	10-14, 59, 70-74, 108, 118-122, and 127-131
Y	US 6,365,417 (Fleming et al.) 2 April 2002 (02.04.2002), Figure 1; and column 9, lines 35-65.	15-17, 75-77, 123, and 132-134
Y	US 6,524,864 (Decastro) 25 February 2003 (25.02.2003), Abstract; Figure 3; column 6, lines 1-65, and claims.	35, 95 and 152
Y	US 6,368,873 (Chang et al.) 9 April 2002 (09.04.2002), column 1, lines 10-67; and column 2, lines 1-58.	35, 95 and 152
Y	US 6,106,780 (Douglas et al.) 22 April 2000 (22.04.2002), Figures; and column 3, lines 35-67; column 4, lines 1-21; column 5, lines 33-53; column 7, lines 3-15; column 8, lines 59-67; column 9, lines 1-8; and column 10, lines 19-29.	39, 41, 43, 44, and 114
Y	US 2003/0129767 (Bautista et al.) 10 July 2003 (10.07.2003), paragraphs [0048]-[0052]	45 and 46
Y	US 2002/0060247 (Krishnaswamy et al.) 23 May 2002 (23.05.2002), Figures and paragraphs [0032], [0033], and [0036].	115

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100093805

弁理士 内田 博

(72)発明者 ラメル, ウルス・エイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 7 , サニーヴェール, ロス・アルボレス・アベニュー
1 3 3 1

(72)発明者 テイ, ディラン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 1 3 1 , サンノゼ, シューメーカー・ウェイ 1 5 3 7

(72)発明者 ステイバース, キャロル・アール

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 3 , パロ・アルト, ロス・ロード 2 7 3 2

(72)発明者 ブラット, ジョエル・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 3 , マウンテン・ビュー, ジャンクション・アベニュー
2 1 4 9 , ユニット 7

(72)発明者 アービン, ベンジャミン・アール

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 0 1 4 , クパーティーノ, ヘルモサ・アベニュー 2 1 8 8
1

F ターム(参考) 2G058 CC08 CC11 EA14

专利名称(译)	体液样品测量仪与药筒组合系统		
公开(公告)号	JP2007528005A	公开(公告)日	2007-10-04
申请号	JP2007502884	申请日	2005-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	蚊子仪公司		
申请(专利权)人(译)	梅特利卡公司		
[标]发明人	ラメルウルスエイ テイディラン スティバースキャロルアール ブラットジョエルエム アービンベンジャミンアール		
发明人	ラメル,ウルス・エイ テイ,ディラン スティバース,キャロル・アール ブラット,ジョエル・エム アービン,ベンジャミン・アール		
IPC分类号	G01N33/543 G01N35/02 G01N35/04 G01N33/53 G01N33/545 B01L3/00 C12M1/34 G01N33/558 G01N33/72		
CPC分类号	G01N33/558 B01L3/5023 C12Q1/00 G01N33/726		
FI分类号	G01N33/543.521 G01N35/02.F G01N35/04.E G01N33/53.D G01N33/545.A		
F-TERM分类号	2G058/CC08 2G058/CC11 2G058/EA14		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫 内田 博		
优先权	60/551595 2004-03-08 US 11/038213 2005-01-21 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

体液分析仪和药筒的组合系统包括：(a) 壳体，设置在壳体中的逻辑电路，设置在壳体中的视觉显示器，以及设置在壳体中的测量系统包括体液样品计量器的盒和 (b) 至少一个侧向流动测定测试条，所述侧向流动测定测试条包括 (i) 侧向流动传输基质，(ii) 接收流体样品并进行特异性结合测定以产生可检测的响应在转运基质上的特异性结合测定区和 (iii) 接收流体样品并进行一般化学测定以检测响应药筒在运输基质上具有通用的化学分析区以产生可接受的范围内，尺寸，使得位置测量系统检测特异性结合测定区域，并在横流化验试片的一般化学化验区的响应。

