

(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2004-526953

(P2004-526953A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

GO 1 N 33/53

GO 1 N 33/543

F I

GO 1 N 33/53 A

GO 1 N 33/543 5 2 1

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号	特願2002-561952 (P2002-561952)	(71) 出願人	503273929 アダムス・ケン
(86) (22) 出願日	平成14年1月30日 (2002.1.30)		カナダ国 M3H 2M2 オンタリオ、 トロント、レイナー・ロード 203
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月30日 (2003.7.30)	(71) 出願人	503273930
(86) 国際出願番号	PCT/CA2002/000119		マクファーデン・ダウグ・ケー
(87) 国際公開番号	W02002/061437		カナダ国 M4C 5S6 オンタリオ、 トロント、ドンカスター・アベニュー 79
(87) 国際公開日	平成14年8月8日 (2002.8.8)	(74) 代理人	100088546 弁理士 谷川 英次郎
(31) 優先権主張番号	60/264, 732	(72) 発明者	アダムス・ケン
(32) 優先日	平成13年1月30日 (2001.1.30)		カナダ国 M3H 2M2 オンタリオ、 トロント、レイナー・ロード 203
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 男性におけるアンドロポーズの診断方法及び装置

(57) 【要約】

本発明は、アンドロポーズおよび/または生殖腺機能の低下を診断および評価するための方法、装置およびキットを提供する。この方法は、男性の流体サンプルを生物学的測定法で分析し、アンドロポーズの指標となる一つ以上の臨床マーカーの濃度を測定することを含む。本発明の方法は、簡単で、迅速かつ非侵襲性である。この方法によれば、患者本人が自宅に居ながら検査でき即座に結果を知ることができる。結果に基づいて、患者は初期治療およびアンドロポーズ諸症状および関連するいかなる臨床症状の緩和を導く、専門的な医療援助を求めることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の方法から成る、アンドロポーズの非侵襲性診断方法：

男性の流体サンプルを用いてアンドロポーズを示す濃度にある 1 以上の臨床マーカーの存在を生物学的測定法で分析する方法。

【請求項 2】

前記生物学的測定法が免疫学的測定法である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記免疫学的測定法が、標識された、臨床マーカー結合性化合物結合体と特異的に結合する抗体を含む、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記臨床マーカー結合性化合物が、標識された F S H 結合性化合物である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記臨床マーカー結合性化合物がプロテイン A、F S H アルファサブユニット抗体、F S H ベータサブユニット抗体から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記標識された臨床マーカー結合性化合物が視覚的にアンドロポーズのレベルを検出できる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記流体サンプルが、尿、唾液、精液、汗、粘液、血液、血漿および血清から選択される、請求項 1 - 6 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 8】

前記流体サンプルが尿である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記臨床マーカーが、F S H、L H、アンドロゲン、アンドロゲン前駆体およびアンドロゲン代謝産物から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

アンドロゲン前駆体が、プレグネノロン、プロゲステロン、17 - ヒドロキシプレグネノロン、17 - ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン (D H E A) およびデルタ - 4 - アンドロステン 3 , 17 - ジオンから選択される、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

アンドロゲン代謝産物が、テストステロン代謝産物、ジヒドロテストステロン代謝産物、極性代謝産物、結合体およびエストラジオールから選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

次のステップから成る、アンドロポーズの臨床マーカーを用いた男性のアンドロポーズ状態を決定するための非侵襲性診断法：

前記体液サンプルを、標識された、臨床マーカー結合性化合物が存在する第 1 領域支持体に注ぎ、前記体液サンプル中のあらゆる臨床マーカーが前記標識された臨床マーカー結合性化合物に結合して結合体を形成する；

40

前記第 1 領域に隣接し、前記形成された結合体を認識する抗体が位置する第 2 領域に体液サンプルを流入させる；

前記第 2 領域においてアンドロポーズ状態を示す前記結合体の存在または量を視覚的に検出する。

【請求項 13】

前記臨床マーカーが、F S H、L H、アンドロゲン、アンドロゲン前駆体およびアンドロゲン代謝産物から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

アンドロゲン前駆体が、プレグネノロン、プロゲステロン、17 - ヒドロキシプレグネノ

50

ロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびデルタ-4-アンドロステン3,17-ジオンから選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

アンドロゲン代謝産物が、テストステロン代謝産物、ジヒドロテストステロン代謝産物、極性代謝産物、結合体およびエストラジオールから選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記マーカーがFSHである、請求項13に記載の方法。

【請求項17】

前記流体サンプルが、尿、唾液、精液、汗、粘液、血液、血漿および血清から選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記流体サンプルが尿である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

次のステップから成る、男性患者の更年期障害を予測するアンドロポーズ臨床マーカーの存在を検出する方法：

前記患者の体液サンプルを用いて生物学的測定法でアンドロポーズ臨床マーカーの存在を検出する。

前記サンプルのアンドロポーズ臨床マーカーを検出した場合には、該サンプルを、前記患者においてアンドロポーズの状態を示すものとして分類する。

【請求項20】

前記生物学的測定法が免疫学的測定法である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記免疫学的測定法が標識された臨床マーカー結合性化合物と特異的に結合する抗体を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記臨床マーカー結合性化合物が標識されたFSH結合結合性化合物である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記臨床マーカー結合性化合物がプロテインA、FSHアルファサブユニット抗体、FSHベータサブユニット抗体から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記標識臨床マーカー結合性化合物が視覚的にアンドロポーズのレベルを検出できる、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記流体サンプルが、尿、唾液、精液、汗、粘液、血液、血漿および血清から選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記流体サンプルが尿である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記臨床マーカーが、FSH、LH、アンドロゲン、アンドロゲン前駆体およびアンドロゲン代謝産物から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

アンドロゲン前駆体が、プレグネロン、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレグネロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびデルタアンドロステン3,17-ジオンから選択される、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

アンドロゲン代謝産物が、テストステロン代謝産物、ジヒドロテストステロン代謝産物、

10

20

30

40

50

極性代謝産物、結合体およびエストラジオールから選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

次の装置から成る、患者のアンドロポーズの状況进行评估する装置：

- 筐体；

- 前記筐体内に配置され、男性被検者のサンプル中に存在しかつ第 1 領域に注入される男性更年期状態の臨床マーカーと結合可能な、標識された臨床マーカー結合化合物が位置する第 1 領域と、前記第 1 領域に隣接し該標識された臨床マーカー結合性化合物に結合された臨床マーカーを認識する抗体が位置する第 2 領域を有する支持体。

【請求項 31】

前記筐体が前記第 2 領域において第 1 および第 2 の露出孔を有する、請求項 30 に記載の装置。

【請求項 32】

前記筐体がプラスチック材質である、請求項 31 に記載の装置。

【請求項 33】

前記装置が第 1 領域の前記支持体上に吸収パッドをさらに含む、請求項 32 に記載の装置。

【請求項 34】

前記装置が第 2 領域の前記支持体上に吸収パッドをさらに含む、請求項 33 に記載の装置。

【請求項 35】

前記吸収パッドがセルロースエステルである、請求項 33 または 34 に記載の装置。

【請求項 36】

前記セルロースエステルがニトロセルロースである、請求項 35 に記載の装置。

【請求項 37】

前記標識された臨床マーカー結合性化合物が金コロイド - モノクローナル抗ベータ F S H 結合体である、請求項 30 に記載の装置。

【請求項 38】

前記抗体がポリクローナル抗アルファ F S H 抗体である、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 39】

前記装置が前記支持体の前記第 2 領域にポリクローナル抗免疫グロブリンのコントロール領域をさらに含む、請求項 32 に記載の装置。

【請求項 40】

次から成る、患者のアンドロポーズ状況を评估するための診断キット：

- 標識された臨床マーカー結合化合物が位置する第 1 領域を有する支持体；

- 前記第 1 領域に隣接し、前記標識された臨床マーカー結合化合物を認識する抗体が位置する第 2 領域。

- 使用説明書。

【請求項 41】

前記標識された臨床マーカー結合性化合物が金コロイド - モノクローナル抗ベータ F S H 結合体である、請求項 40 に記載のキット。

【請求項 42】

前記抗体がポリクローナル抗アルファ F S H 抗体である、請求項 41 に記載のキット。

【請求項 43】

前記装置が前記支持体の前記第 2 領域にポリクローナル抗免疫グロブリンのコントロール領域をさらに含む、請求項 42 に記載のキット。

【請求項 44】

前記キットが梱包して供与される、請求項 43 に記載のキット。

【請求項 45】

サンプルスポイトおよび / またはサンプル捕収剤をさらに含む、請求項 44 に記載のキッ

10

20

30

40

50

ト。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アンドロポーズ又は男性更年期障害と一般に称される男性のアンドロゲン減退の診断方法に関し、特に、男性におけるアンドロポーズの状態および/または生殖腺の機能の低下を診断する方法、装置、検査キットに関する。

【背景技術】

【0002】

男性更年期障害とも称されるアンドロポーズは、成人男性の加齢によって一般に広く起こる男性ホルモンの減退と定義される。アンドロポーズの開始年齢は非常に予測不可能である。アンドロポーズはいかなる年齢でも起こり、40歳前に発症することはまれであるが、10年ごとに発症確率が増加する。アンドロゲンのホルモン産生能の低下にともなう男性生殖腺機能の減退は、長年にわたって徐々に進行する傾向がある。臨床像の結果から、エストロゲンの低下による卵巣機能の減退に由来する女性の更年期障害の進行過程に近似している。

10

【0003】

アンドロポーズと女性更年期障害の双方において、性ホルモンの生物学的活性レベルの低下がこれら2つの臨床兆候と症状を生じさせる。生殖腺ホルモンレベルの低下は、性ホルモンの産生および分泌の低下による生殖腺機能の連続的減退の直接的な結果である。男性では、睾丸機能の低下はアンドロポーズのアンドロゲン（すなわちテストロンおよびその前駆体および代謝産物）レベルの減退に関連付けられる。

20

【0004】

男性のアンドロゲンレベルの減退は、疲労、気分や認識の変調（抑うつ、気分変動、過敏症）、筋肉の喪失促進、体重増加、体脂肪増加、関節損傷リスクの増加、骨粗鬆症、骨折、性欲減少、勃起障害及び血清脂質レベルの有害な変化に関連する。これらの臨床上的症状は、アンドロゲンレベルの正常な生理学的レベルへの成功裡な回復により、成功裡に治療又は改善することができる。更に、ホルモンレベルを回復することで、これらの状況に関連する病理学的疾患を効果的に緩和又は予防することが証明されている。

男性にとって更年期の臨床上的検出と治療を複雑にしているのは、以下の理由による。

30

- 予測不能な開始年齢（30歳代又は40歳代から100歳代かそれを超えてまで開始する）；

- 症状は、しばしば極めてゆっくりと知らない間に、数年及びしばしば数十年にわたって進行していく；

- アンドロポーズの症状は、加齢に通常関連している変化にしばしばよく似ている；

- ストレスや多くの他の慢性病との共存症が、アンドロポーズを見落とす原因となる類似の症状を産み出す；

- 更年期障害による性的機能障害の困難を経験した大多数の男性は、恥ずかしさのあまり彼らの主治医に打ち明けたり相談したりしない；また、

- 一般的知識の不足は、この状況下にある大部分の男性が自分の症状に対して医学的治療を求めようとしないことにつながっている。そして、医学的治療が求められているときでさえ、この状況がたびたび診断せれずそして治療されない状態になっている。

40

【0005】

開業医の焦点は、アンドロポーズの症状の治療であり、状況の早期診断ではなかった。アンドロゲン欠乏によって引き起こされた症状を緩和するためのアンドロポーズの治療には、アンドロゲンの投与が含まれる。例えば、プロピロン（登録商標）のようなテストステロン誘導体が経口投与される。アメリカ合衆国特許5,861,389号では、男性のアンドロゲン欠乏を治療するために、選択的アロマターゼ阻害薬の使用が開示されている。WO 99/52533（1999年10月21日公開）では、男性のアンドロゲン欠乏の治療として、エチステロン又はエチステロン誘導体の使用が開示されている。

50

【0006】

現在のところ、アンドロポーズ状態を測定するための単純、迅速、正確及び非侵襲性検査は存在しない。この状況が診断されずかつ治療されなければ発現する疾病率を軽減させるためのヘルスケアが決断できるように、このような検査が早期に望まれる。現状では、アンドロポーズ状態は侵襲性血液検査によって測定されており、ヘルスケア設備の中で医者によってのみ可能である。更に、この検査では、分析室で実行されるように結果を得るまで何日間かを要する。対照的に、女性の場合は更年期に関連する月経閉止により、更年期状態は容易に診断される。女性更年期を家庭内で診断するための臨床マーカーを検出する検査部品は既に関発されている（EP 0736771）。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記の理由から、より多くの男性がこの深刻な医学的状況に対し適切かつより早期に治療を受けることができるように、症状を呈している男性に検査手順を提供することは非常に望まれるところであろう。症状を呈していない男性もアンドロポーズの検査を行うことができる。対費用効果的、非侵襲的及び個人的態様でアンドロポーズを診断する正確かつ迅速に選択された臨床マーカーを検出する利用可能な診断方法を有することは、有益なことである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

20

本発明によれば、アンドロポーズ及び/又は生殖腺機能低下を診断しかつ評価する方法を提供する。本発明の方法は、単純、迅速かつ非侵襲的である。該方法は、無洗浄でワンステップの方法であって、特別に設計された診断装置（カセット）又はストリップに適切な流体サンプルを注入すること以外に何も要求されない。

【0009】

該方法は、患者が自宅において個人的に行うことができ、ほとんど即座に結果を得られる。研究室での分析は必要ない。該結果に基づいて、患者は早期治療及びアンドロポーズ症状や種々の関連する医学的状況の緩和に至る、専門的な医療援助を求めることができる。

【0010】

本発明の一つの側面によれば、正確かつ迅速にアンドロポーズを診断する1つ以上の臨床マーカーを検出する診断方法、装置及びキットであって、侵襲性採血方法を要求することなく自宅で行うことができる診断を提供し、また、男性患者にとっていかなる不快さも診断方法をたびたび繰り返す可能性をもたらす。該装置とキットはポータブルで、いかなる場所にも携帯しかつ使用でき、個人的使用に適している。

30

【0011】

従って、本発明の該方法、装置及びキットは、短時間つまり数分で信頼できる結果をアンドロポーズの状況を示す結果と共に提供する。また、本発明の該診断方法は、安全かつ信頼性があるものである。

【0012】

本発明の別の側面によれば、アンドロポーズを診断及び評価するための非侵襲性方法であって、該方法は、男性の流体サンプルについて生物学的検定を行うこと、そして、アンドロポーズを示す一定濃度におけるアンドロポーズの1つ以上の臨床マーカーの存在を測定することを含む。

40

【0013】

本発明の別の側面に従えば、男性患者のサンプル中の臨床マーカーの総計を計量することを含む男性患者のアンドロポーズの診断を助ける方法であって、ここで、サンプル中の一定レベルの臨床マーカーが患者のアンドロポーズを示す。

【0014】

本発明のさらに別の側面に従えば、体液サンプル中のアンドロポーズの1つ以上の臨床マーカーの存在を同定することを含む、男性被検者のアンドロポーズの非侵襲性検出の方法

50

であって、該方法は、以下のステップを含む。

(a) サンプルをアンドロポーズの臨床マーカーに特異的な少なくとも1つの抗体に接触させる；

(b) サンプル中の抗体と抗原が複合するに十分な時間だけサンプルと抗体混合物を培養する；

(c) いずれかの複合体を検出する；そして、

(d) いずれかの複合体を前記男性被検者のアンドロポーズの有無に相関させる。

【0015】

本発明のさらに別の側面によれば、男性患者のアンドロポーズの前兆指標としてアンドロポーズ臨床マーカーの存在を検出する方法であって、該方法は以下を含む：

- 前記患者の生物学的流体サンプル中のアンドロポーズ臨床マーカーの存在を検出するため生物学的検定を行う；そして、

- 前記サンプル中の該アンドロポーズ臨床マーカーの検出に基づき、前記患者におけるアンドロポーズの状況を示す前記サンプルを陽性として分類する。

【0016】

本発明のさらなる側面によれば、アンドロポーズの臨床マーカーの検出により、男性患者のアンドロポーズ状態を測定するための診断方法であって、該方法は以下の段階を含む：

- 前記患者の生物学的流体サンプルを、標識された臨床マーカー結合性化合物が配置された支持体上の第1領域に注入する。ここで、前記生物学的流体サンプルに存在するいずれの臨床マーカーも、結合体を形成する前記標識された臨床マーカー結合性化合物に結合する；

- 該生物学的流体サンプルを、前記第1領域に隣接し、前記形成された結合体を認識する抗体が配置された第2領域に流入させる；そして、

- 前記第2領域中で形成された結合体の存在又は量を、アンドロポーズの状況を示す総計として視覚的に検出する。

【0017】

本発明の一層さらなる側面に従えば、被検者のアンドロポーズ状態を評価する装置であって、該装置は以下を含む：

- 筐体；

- 前記筐体内に配置され、男性被検者のサンプル中に存在しかつ第1領域に注入されるアンドロポーズ状態の臨床マーカーと結合可能な、標識された臨床マーカー結合性化合物が位置する第1領域と、前記第1領域に隣接し該標識された臨床マーカー結合性化合物に結合された臨床マーカーを認識する抗体が位置する第2領域を有する支持体。

【0018】

本発明の一層さらなる側面に従えば、被検者のアンドロポーズ状態を評価するための診断キットであって、該キットは以下を含む：

- 標識された臨床マーカー結合性化合物が位置する第1領域を有する支持体；

- 前記第1領域に隣接し、前記標識された臨床マーカー結合性化合物を認識する抗体が位置する第2領域。

- 取扱説明書。

【0019】

実施例において、該キットは患者による自宅使用のために商業的に製造され、また、包装、取扱説明書、生物学的流体サンプルの採取器及び/又は点滴器を追加的に含んでもよい。

【0020】

本発明の方法やキットにおける有用な検出用マーカーは、FSH、LH、アンドロゲン、アンドロゲン前駆体及びアンドロゲン代謝産物を含み、かつ、これらに限定されない。テストステロンの前駆体は、プレグネノロン、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレブネノロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)及びデルタ-4-アンドロステン-3, 17-ジオンを含む。テストステロンとジヒドロ

10

20

30

40

50

テストステロン代謝産物は、17-ケトステロイド（アンドロステロン & エチオコラノロン）、ジオール形状の極性代謝産物、トリオール及び結合体、同様にエストラジオールを含む。当該技術の専門家によって理解されるとおり、本発明の方法とキットは2つ以上の臨床マーカー - 教えられただけの上に列挙又は臨床マーカーの組み合わせ - を含むように設計されてもよい。2つ以上の臨床マーカーが分解される場所では、適切な数と型の抗体が支持体の第2領域に存在することとなる。あるいは、1つ以上の臨床マーカーが分解される場所では、1つのマーカーとそれに対応する認識抗体とを含む分離された各ストリップが提供される。この仕方では、本発明のキットは複数の検査ストリップを含むこととなる。

【0021】

本発明に用いられる好ましい生物学的体液は尿であるが、当該技術の専門家によって理解されるとおり、他の体液、例えば唾液、精液、汗、粘液、血液及び血漿であってもよい。被侵襲的方法によって容易に採取できる生物学的体液であることが好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明は、新規な方法、装置及び検査キットシステムであって、男性のアンドロポーズの状況及び/又は生殖腺機能低下を、迅速、信頼性よく、単純かつ非侵襲的仕方で診断及び評価するものである。アンドロポーズの状況は、症状が問題になるまで本人によってしばしば認識されることはない。従って、診断は、結果を得るまで何日間も要する侵襲的血液検査を用いて医者によって行われるに過ぎない。そして、状況は要求されるとおりの治療がなされるだけのことである。そこで、本発明は、患者が望む時はいつでも自宅又は他の適切な個人的場所で気楽に診断検査を行うことができるようにするものである。このような自宅検査は、状況及び関連する症状の早期治療につながるものである。

【0023】

本発明の方法は、患者によって気持ちよく容易に実行することができ、彼らの器官系におけるある一定の臨床マーカー（又はそれらの混合物）のレベルを測定する非侵襲的診断方法である。該方法は、男性患者の生物学的流体サンプルを、標識された臨床マーカー結合性化合物が位置する第1領域を有する支持体へ注入することを含む。第1領域に隣接する支持体の第2領域には、結合された臨床マーカーが計量されることを認識する抗体群が位置する。臨床マーカーは患者のサンプル中に存在していなければならない、それは標識された臨床マーカー結合性化合物と結合し、結果的に標識された臨床マーカー結合性化合物複合体ないしは結合体となる。体液は、従って、複合体（又は結合体）が抗体と結合する第2領域へ支持体を經由して流入していく。標識されかつ複合された十分な量の臨床マーカーがサンプル中のアンドロポーズを示す濃度で検出されたならば、視覚的結果が容易に目に捉えることができる。第2領域は、検査が遊離している標識された臨床マーカーを生育的に検出しつつあることを示すため対照エリアをもってもよいし、又はもたなくともよい。

【0024】

生物学的サンプルは、尿、血液、血漿、血清、唾液及びそれらの混合物から成る群より選択することができる。好ましくは、サンプルは朝起床した際に排泄する尿サンプル、以下“朝一番尿”という、である。高い濃度の尿は誤った陽性結果を生じ、過度に薄められた尿は誤った陰性結果を生じるので、このようなサンプルの使用は誤った結果の発生を防止することとなる。これら双方の結果は、器官系内ホルモンの実際量の不正確な反射に起因している。

【0025】

アンドロポーズ又は生殖機能低下を示す、本発明における検出に有用な臨床マーカーは、テストステロン；テストステロン前駆体、例えばプレグネノロン、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレグネノロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）及びデルタ-4-アンドロステン-3, 17-ジオン；テストステロンとジハイドロテストステロン代謝産物、例えば17-ケトステロイド、アンドロステ

10

20

30

40

50

ロン及びエチオコラノロン、ジオール形状の極性代謝産物、トリオール及び結合体、同様にエストラジオールを含む。血清及び他の体液中の全てのこれらマーカ化合物のレベルは、テストステロンの影響で変化する（特に、睾丸で直接合成される前駆体は最もテストステロンの影響を受ける）。

【0026】

ステロイド性ホルモン（及びその前駆体と代謝産物）に加えて、本発明での使用に潜在的に有用なその他のマーカは、FSH（卵胞刺激ホルモン）、LH（黄体形成ホルモン）、及びGnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）である。GnRHは、視床下部で合成されるデカペプチドであり、FSHとLHの放出を刺激する下垂体前葉腺へ輸送される。FSHとLHは睾丸内でテストステロンと精液産生を刺激するポリペプチドホルモンである。テストステロンがGnRH、FSH及びLHの分泌を直接抑制する。その結果、テストステロンのレベルが減少すると、GnRH、FSH及びLHの生殖腺分泌は上昇する。FSHはLHの1.5倍の寿命である血清を有しているため、その上昇はLHよりも一層劇的となる傾向がある。この理由により、上昇した血清FSHのレベルが女性更年期のための主な生物学的マーカの一つとなり、そしてアンドロポーズにおいても同様に極めて信頼性高く上昇するのである。成人男性においては、GnRH、FSHとLHの分泌はすぐれて脈動的である。結果として生殖腺性ホルモンの産生もまた、一日を通じ極めて広い範囲で変動する。ホルモンが脈動的分泌（GnRH、FSH、LH及びテストステロンのような）をした場合、1回の血清値は平均的血漿レベルを代表してはいない。そのような場合は、ランダムに採取した数サンプルのレベルを計量して平均化すること、又は、1回の測定用に20～30分間の間隔で採取した3つ以上で割り切れる数の血漿のサンプルをプールすること、のいずれかが必要となる。この平均化の効果は、腎臓で産生された尿が患者が尿サンプルを提供するために排泄する前に膀胱中に集められ混ぜ合わさるという形で、自然に現れる。尿の排泄率計測はホルモン又はホルモン代謝産物は血漿レベル又は分泌率を変動させる単離された血漿レベルの計測を超える一定の有利さを提案する。例えば、尿排泄は採取時間にわたる血漿レベルの平均を変動させる。この原則は、GnRH、FSH、LH及びテストステロン（又はこれらの前駆体又は代謝産物）のための1回の尿テストが、1回の血清テストよりも平均血漿レベルを正確に代表することが極めて濃厚に窺えることを意味している。

10

20

【0027】

サンプルが注入される支持体は、標識された臨床マーカ結合性化合物や結果として得られる複合体（結合された臨床マーカとの複合体であり、結合体とも呼ばれる）を含む第1領域を支持するに適したいずれの支持体とすることができる。同様に、第2領域は例えばヒトFSHのような臨床マーカに対する抗体を含んでいる。適当な支持体の例は、セルロースエステルであり、特に好ましくはニトロセルロースである。知られているように、ニトロセルロースはセルロースの硝酸エステルに関連しており、ニトロセルロース単独又は硝酸と他の酸、特に1番から7番までの炭素原子を有する脂肪族カルボン酸好ましくは酢酸との混合エステルのことである。かかる固体の支持体は、硝酸単独又は硝酸と酢酸のような他の酸の混合物でエステル化されたセルロースで構成され、しばしばセルロースペーパーと呼ばれる。ニトロセルロースが支持体として好ましい材料ではあるが、知られるであろうように、臨床マーカ結合性化合物を適切な濃度で支持するに十分な表面積を有するその他の材料、これに限定されないが例えばナイロンも、固体の支持体の製造にあたって採用することができる。

30

40

【0028】

好ましくは、吸収パッドは免疫指標複合体が発見される第1領域の支持体上に提供される。この吸収パッドは、尿のような生物学的流体サンプルを吸収する働きがあることにより、下にあるニトロセルロース製支持体をゆっくりと湿らせていく。生物学的流体サンプルは、そしてニトロセルロース製支持体に沿って毛細管現象により第2領域に移動する。このようにして、吸収パッドは結合体の貯水池として機能し、また十分な生物学的サンプルを保持して第1領域からサンプルがこぼれ出さないようにニトロセルロースを湿潤状態に

50

保つ。第2領域の吸収パッドは、過剰な生物学的サンプルを吸収するため第2領域の下流側に提供されており、つまり余剰貯水池として機能する。本発明は、第1領域内の吸収パッドがなくとも、実行することができることもまた認められている。

【0029】

支持体が防護形状で提供され、例えば、適切なタイプ例えばプラスチックのような材料で構成された不活性な防護カバーに入れられている。一つの実施態様として、支持体は第1及び第2領域を収容するカセット類似の構造になっており、各領域ともカセットの片面に小さな窓を通じてのみアクセスすることができる。この実施態様では、サンプルは第1及び第2領域に最小限のダメージの可能性でもって窓に注入することができる。このような中間的防護の提供は、患者の直接使用に特に適切かつ望まれるものである。

10

【0030】

該支持体は、部分的に保護された形状で提供することも可能である。カード形状、検査ストリップ又はディップスティックであるようなシート形状でも提供できる。支持体の部分から生物学的体液を注入する。この形状もまた、患者の直接使用に適切なものである。

【0031】

実施例は、例示の目的のために述べられているものであり、本発明の範囲の制限を意図するものではない。

【0032】

この開示及び実施例において、言及されてはいるが明白には述べられていない化学、蛋白質とペプチドに係る生化学及び免疫学の方法は、科学文献に報告され、また、当該技術の

20

【実施例1】

【0033】

- 検査の実施 - アンドロポーズ指標としてのFSHを用いて

【0034】

検査を行うため、好ましくは尿サンプルが正確な結果をもたらすことを目的に約1~2mlを支持体の第1領域に注入される。該サンプルは、点滴器を使用して該支持体に注入した場合は、3~5滴のサンプルで十分である。1~2ml(すなわち3~5滴)以上の使用は、検査に対して逆の影響はないであろうが、しかし、防護カバー中にある中間体に注入されたとき、過剰なサンプルがカバーのエッジからこぼれるので、望ましくないであろう。これ以下の使用は、支持体を湿らせるには不十分なサンプルとなり得、よって診断結果が得られる第2領域に対しサンプルの継続の流れを妨げることになり、いかなる結果もたらさないかもしれない。

30

【0035】

尿サンプルが標識されたFSH結合性化合物を有する第1領域に注入される。一般的に、結合性化合物の量は、尿サンプル中の抗原の量よりもかなり多い。当業者は、第1領域において使用されるべき結合性化合物がいかほどか、容易に決定することができるであろう。FSH結合性化合物は、反応の同定を可能にするが、この同定を行なうためにいずれのさらなる化合物又は反応物質をも必要としない、この分野において従来から行なわれているいずれの方法によっても標識することができる。このやり方で、該方法は単一の手順で行うことができ、また、患者による直接使用に特に適している。しかしもちろん、試験室の中で専門家によって使用することもできる。一つの例として、色度測定による同定が用いられる。コロイド金のような色度測定上の同定指標がこの型の同定には有用である。当該技術の専門家は、本発明での使用に適している色度測定指標の型を容易にわかるであろう。

40

【0036】

臨床指標(結合体を形成する)を結合するためのFSH結合性化合物は、FSHによって形成された免疫複合物やそれらに対する抗体(FSH免疫複合体)に結合できる化合物であればよい。適切なFSH結合性化合物の一例は、細菌性(ブドウ球菌性)のプロテインAである。プロテインAは、FSH免疫複合体のフォーメーションに発生する抗FSH構

50

造への構造的変化に起因して、F S H免疫複合体上の抗F S Hに特異的に結合する。

【0037】

F S H結合性化合物は、別の局面で一層の化合物へのF S H結合を妨げたり強制したりしないF S Hに結合できるいずれの化合物からも選択できる。このように、F S H結合性化合物は、非結合サブユニットをさらなる化合物に結合することから守るベータ又はアルファサブユニットのいずれかに対する抗体でよい。好ましくは、F S H結合性化合物はF S Hベータサブユニットに対する抗体である。そのようなF S H結合性化合物の例としては、F S Hベータサブユニットに対するモノクローナル抗体、またの名をモノクローナル抗ベータF S Hという。この場合、モノクローナル抗ベータF S Hは、さらなる結合から自由なF S Hアルファサブユニットから離れてF S Hベータサブユニットに結合する。モノクローナル抗ベータF S Hの使用は、F S Hベータサブユニットに対し特異性を提供する。ベータサブユニットはF S Hに生物学的活性を与えるので、このことは重要である。最も好適な実施態様としては、モノクローナル抗ベータF S Hはモノクローナルマウス抗ヒトベータF S Hである。

10

【0038】

支持体の第1領域は尿サンプルの注入に先だって、結合体を保持する。なぜなら、結合体は容易に注入された尿によって吸収されるからである。吸収パッドは結合体の貯水池として機能するため、また下にあるニトロセルロース製支持体を十分な尿で湿潤に維持するため、第1領域に用いられる。結合体は表面張力によってパッドに吸着され、注入された尿サンプルによって容易にピックアップされる。吸収パッドは適切な材料から構成することができ、当該技術の専門家によって知られているように、結合体を保持しかつ第1領域に戴置されている。

20

【0039】

支持体の第2領域は第1領域に隣接して位置している。この領域は、F S H又は抗F S Hに対して固定された抗体を含んでいる。すなわち、F S H単独を結合でき、F S Hアルファ又はベータサブユニットのいずれかと結合できる。一般的に、過剰な抗体は第2領域内で使用かつ存在し、適切な量は当該技術の専門家によって測定可能である。好ましい実施態様としては、第2領域はF S Hアルファサブユニットに対する固定された抗体を含んでいる。第2領域での固定化に適合する抗体の例は、F S Hアルファサブユニットに対するポリクローナル抗体、またの名をポリクローナル抗アルファF S Hという。F S Hアルファサブユニットに対する抗体の使用は、アルファサブユニットが抗体に莫大な結合サイトを提供し、それによって1つ以上の抗体の結合を許容するため有利である。ポリクローナル抗体の使用は特異性が低くまたアルファサブユニットに適切な莫大なサイトで結合できるという有利さもある。これら両方の特徴は、本方法の感度を向上させている。最も好適な実施態様では、ポリクローナル抗アルファF S Hは、ポリクローナルヤギ抗ヒトアルファF S Hである。

30

【0040】

抗F S Hが、アンドロポーズを示す濃度においてF S Hを検出するのに十分な量で、第2領域に塗布されている。この濃度は個人差があるであろう。好ましくは、ほぼ少なくとも6~12 IU/L(サンプルの国際単位/リットル)のF S H濃度がアンドロポーズを示すと考えられる。F S Hのこの濃度を検出するに要求される抗F S Hの量は、当該技術の専門家によって伝統的に使われている投薬反応分析により測定できる。他の有用な臨床指標の検出限界も同様にして測定できる。

40

【0041】

実際においては、サンプルは第1領域に注入された後、結合体を形成する結合性化合物をピックアップし、毛細管現象により第2領域に移動する。サンプル内にF S Hが含まれているならば、それは免疫複合体を形成するため第2領域に結合されている抗F S Hと結合する。結合体形成に使われたF S H結合性化合物に基づき、該結合体はF S H結合性化合物を経由して第2領域上に形成された抗F S H/F S H免疫複合体に連結するか、あるいは、第2領域に取り込まれた抗F S Hに結合する前に既にF S Hに連結しているかのい

50

れかとなる。いずれにしる、標識された結合体は第2領域内に保持され、それによって、ラベルの検出が可能となり、そしてサンプル中のF S Hが検出されることとなる。もしサンプル中にF S Hが存在しないならば、F S H結合性化合物の結合はなく、標識された結合体は第2領域内に保持されることはない。もしサンプル中のF S Hが遮断レベルを下回るならば、F S H結合性化合物の結合と標識された結合体の保持はあるものの、検出するには不十分となって陰性結果を示すこととなる。

【実施例2】**【0042】**

商品化キット

本発明の一つの具体例として、該方法は、図1Aに示すような装置（以下カセットという）10を用いて行われる。該カセットは、あらゆる標準的なカセット製造材料、例えばプラスチックなどから製造されている。該カセットは、吸収パッド14を有する第1領域12を収容しており、該吸収パッドには乾燥したコロイド金-モノクローナル抗-ベータF S H結合体が存在する。第1領域12は、ニトロセルロースの膜16上に戴置されている。該ニトロセルロースの膜16は、該吸収パッド14に隣接しかつポリクローナル抗-アルファF S Hで被覆された第2領域18を形成するために延長されている。該カセットには2つの窓があり、“点滴ゾーン窓”20と称する第1の窓が第1領域12に位置している。これはサンプルを流し込む場所である。第2の窓は“結果窓”22と称され、第2領域18に位置している。該結果窓22には、“C”というラベルが貼られたコントロールエリア24と“T”というラベルが貼られたテストエリア26がある。ニトロセルロース上のコントロールエリア24には、ポリクローナル抗-免疫グロブリンが飽和されている。従って、過剰に存在し遊離した標識された抗-ベータF S Hは、使用されたサンプル内のF S Hの有無に関わらず、着色されたコントロールラインを生成するコントロールエリアにおいて抗-免疫グロブリンと結合する。このことは、F S Hが含まれていないサンプルを使用した場合、標識された抗-ベータF S Hが遊離状態のままであることから生じるものである。F S Hが含まれているサンプルを使用した場合も、コントロールの存在を確実にするため過剰分が第1領域に使用されることにより、遊離した抗-ベータF S Hが存在するからである。抗-免疫グロブリンGの使用が好ましいが、抗-免疫グロブリンA、抗-免疫グロブリンM、抗-免疫グロブリンDおよび抗-免疫グロブリンEもコントロールラインにおいて使用することができる。（第2領域の）テストエリア26はポリクローナル抗-アルファF S Hのみで被覆されており、使用サンプル中に少なくとも6~12 IU/LのF S Hが存在すれば、目に見える着色線を生成するのみである。

【0043】

当該技術の専門家によって歓迎されるであろうように、この方法は、本質的に半-定量的であり、少なくとも6~12 IU/Lの如き特異的アンドロポーズ-表示F S H濃度において、陽性結果（図2A）が得られる。F S H濃度がこれ以下であれば、陰性結果（図2B）を登録することとなる。

【0044】

抗-F S H濃度が高くなった場合に、当該方法をより一層定量的にするため、すなわち、F S H濃度が少なくとも6~12 IU/Lであるという簡便な表示ではなく、患者の流体サンプル中の正確なF S H濃度をさらに迅速に鑑定するため、複数のテストエリアを第2領域に組み込むことが可能である。

【0045】

本発明のもう一つの局面としては、キットが有効にアンドロポーズの状態を診断するのに有用なキットが提供される。該キットは、結合体を含む第1領域を有する中間体を含む。該結合体は標識されたF S H-結合性化合物を含み、第2領域はヒトF S Hに対する抗体を含む。該中間体の第1及び第2領域は、第1領域から第2領域へサンプルの継続的流れを維持できるように隣接している。

【0046】

本発明の一つの具体例として、詳細に上述したように、該キットは、第1及び第2領域を

収容するカセット類似の構造（図 1 A 参照）を含む。保管中及び使用に先立ち該カセットの機能を維持するため、図 1 B で示すように、金属箔で包装し好ましくは密閉する。第 1 及び第 2 領域の性質は、既に上述のとおりである。

【 0 0 4 7 】

利用者の利便性を高めるために、該キットには、取扱説明書、尿サンプルを採取する容器及び適量のサンプルをカセット上の注入口すなわち“点滴ゾーン”に注入する点滴器のような手段を付加的に含めることができる。該キットは、適切に梱包され、要望に応じラベルが貼られている。該キットは、使い捨てである。

【 0 0 4 8 】

当該技術の専門家によって歓迎されるであろうように、本発明は、当該技術の専門家にとって明白であろう何通りもの方法で多様化され得るものであるし、この明細書及び特許請求の範囲の中に全ての明白な均等物及び類似物が含まれることを予定している。明細書は特許請求の範囲を解釈するガイドとしての役割を予定しており、それらを不必要に制限するためのものではない。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 9 】

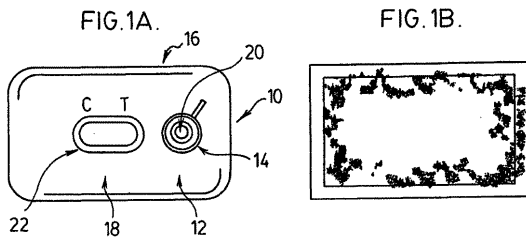
本発明の実施態様を以下の図面に基づき述べる。

【 図 1 】 本発明の方法を行う一つの実施態様に用いることができるカセット（ A ）と、使用のため配布される際の密閉状態（ B ）の該カセット

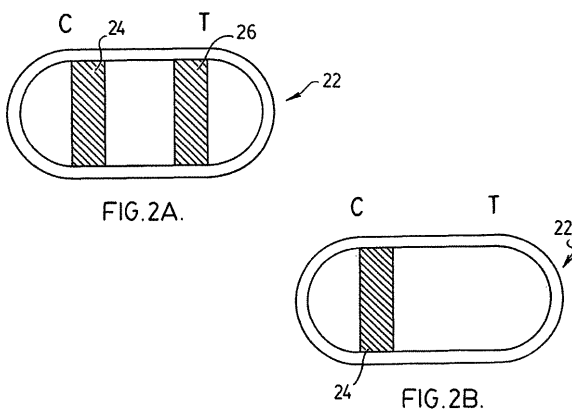
【 図 2 】 図 1 に示すタイプのカセットの結果窓であって、陽性結果（ A ）及び陰性結果（ B ）を示す 図面は、説明の目的のみであり、本発明の範囲をここに述べられているように限定していると解釈してはならない。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/061437 A2

- (51) International Patent Classification: G01N 33/76, 33/74
- (21) International Application Number: PCT/CA02/00119
- (22) International Filing Date: 30 January 2002 (30.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/264,732 30 January 2001 (30.01.2001) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: ADAMS, Ken [CA/CA]; 203 Reiner Road, Toronto, Ontario M3H 2M2 (CA). MACFADDEN, Dong, K. [CA/CA]; 79 Doncaster Avenue, Toronto, Ontario M4C 5S6 (CA).
- (74) Agents: BARTOSZEWICZ, Lola, A. et al.; Sim & McBurney, 330 University Avenue, 6th Floor, Toronto, Ontario M5G 1R7 (CA).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/061437 A2

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR DIAGNOSING ANDROPAUSE IN MALES

(57) Abstract: In accordance with the present invention there is provided a method, device, and kit for the diagnosis and assessment of andropause and/or reduced gonadal function. The method comprises conducting a biological assay on a male fluid sample and determining the presence of one or more clinical markers of andropause at a concentration indicative of andropause. The method of the present invention is simple, rapid and non-invasive. The method can be conducted privately by the patient at home with almost instantaneous results. Based on the results the patient can then seek professional medical help leading to earlier treatment and alleviation of andropausal symptoms and any associated medical conditions.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

Method and System for Diagnosing Andropause in Males**Field of the Invention**

The present invention relates to the diagnosis of androgen decline in males now commonly referred to as andropause or male menopause. In particular, the present invention relates to a diagnostic method, device and test kit for indicating andropausal status and/or reduced gonadal function in males.

Background of the Invention

Andropause, also referred to as male menopause, is defined as a progressive decline in the production of androgenic hormones which commonly occurs in ageing adult males. The age of onset of andropause is very unpredictable. Andropause can occur at any age, but it is uncommon before age 40, and the incidence increases with each decade of life. Associated with declines in androgenic hormone production are declines in male gonadal function which tend to develop very gradually over many years. The resulting clinical picture has many similarities to the menopausal process that occurs in females in which a decline in ovarian function results in a corresponding decline in the levels of estrogen.

In both andropause and female menopause the decline in biologically active levels of the sex hormones causes the clinical signs and symptoms associated with these two conditions. The declining levels of gonadal hormones are a direct result of a progressive reduction of gonadal function leading to a decrease in the production and secretion of the sex hormones. In men declining testicular function associated with andropause lowers the levels of androgens (i.e. testosterone and its precursors and metabolites).

A decline in androgen levels in males is associated with fatigue, alterations in mood and cognition (depression, mood swings, and irritability), accelerated losses of muscle mass, weight gain, increased body fat, increased risk of joint injury, osteoporosis, fractures, decreased libido, erectile dysfunction, and harmful

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

changes in serum lipid levels. These clinical symptoms can be successfully treated or improved with successful restoration of the androgen levels to normal physiological levels. Furthermore, restoring hormone levels has also been shown to effectively reduce and prevent the pathological diseases associated with these conditions.

For men the clinical detection and treatment of andropause is complicated by:

- the unpredictable age of onset (starting in the 3rd or 4th decade to 10th decade and beyond);
- the symptoms often develop very slowly and insidiously over years and often over many decades;
- the symptoms of andropause often mimic changes that may normally be associated with ageing;
- stress and comorbidity with many other chronic diseases produce similar symptoms that cause andropause to be overlooked;
- the majority of men that experience difficulties with sexual dysfunction due to andropause are too ashamed to confide in or consult with their own physicians; and
- the lack of general public awareness has meant that the vast majority of men with this condition do not seek medical treatment for their symptoms, and even when medical attention is sought, the condition frequently goes undiagnosed and thus untreated.

Focus by medical practitioners has been on the treatment of the symptoms of andropause rather than the early diagnosis of the condition. Treatments for andropause to alleviate symptoms caused by androgen deficiency include the administration of androgens. For example, testosterone derivatives such as Proviron™ may be administered orally. U.S. Patent 5,861,389 discloses the use of selective aromatase inhibitors for treating androgen deficiency in men. WO 99/52533 (published October 21, 1999) discloses the use of ethisterone or

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

ethisterone derivatives for treatment of androgen deficiency in males.

Presently, there exists no simple, rapid, accurate and non-invasive test for determining andropausal status. Such a test is clearly desirable in order that health care decisions can be made to reduce the morbidity that occurs when this condition goes undiagnosed and untreated. Currently, andropausal status is determined by an invasive blood test which can only be conducted by a doctor in a health care facility. Furthermore, the results of such a test make take days to obtain as performed in an analysis laboratory. In contrast, in women menopausal status is easily diagnosed by the cessation of menstruation associated with menopause. A test assembly has even been developed for detecting a clinical marker for home diagnosis of female menopause (EP 0 736 771).

Based on the above, it would be very desirable to provide a testing procedure for symptomatic men in order that more men proceed to receive appropriate and earlier treatment for this serious medical condition. Non-symptomatic men may also test for andropause. It is advantageous to have available a diagnostic method that accurately and rapidly detects a selected clinical marker for diagnosing andropause in a cost-effective, non-invasive and private manner.

Summary of the Invention

In accordance with the present invention there is provided a method for the diagnosis and assessment of andropause and/or reduced gonadal function. The method of the present invention is simple, rapid and non-invasive. The method is a no-wash, one-step method that does not require anything but the application of a suitable fluid sample to a specifically designed diagnostic device (cassette) or strip.

The method can be conducted privately by the patient at home with almost instantaneous results. Laboratory analysis is not required. Based on the results the patient can then seek professional medical help leading to earlier treatment and alleviation of andropausal symptoms and any associated medical conditions.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

In accordance with an aspect of the present invention is a diagnostic method, device and kit for accurately and rapidly detecting one or more clinical markers for diagnosing andropause which allows for such diagnosis to be performed at home without requiring invasive blood collecting methods and also affords the possibility of frequently repeating the diagnostic method without any discomfort for the male patient. The device and kit are portable and can be taken and used anywhere and are suitable for private use.

Accordingly, the method, device and kit of the present invention provide a reliable result in a short time period, minutes, with a result indicative of the andropausal condition. Also, the diagnostic method of the present invention is both safe and reliable.

In accordance with another aspect of the present invention is a non-invasive method for the diagnosis and assessment of andropause, the method comprising conducting a biological assay on a male fluid sample and determining the presence of one or more clinical markers of andropause at a concentration indicative of andropause.

According to another aspect of the invention is a method to aid in the diagnosis of andropause in a male patient comprising quantifying the amount of clinical marker in a sample of a male patient wherein a certain level of clinical marker present in the sample indicates andropause of the patient.

According to yet another aspect of the invention is a method for non-invasive detection of andropause in a male subject comprising identifying the presence of one or more clinical markers of andropause in a sample of body fluids, said method comprising the steps of (a) contacting the sample with at least one antibody specific for a clinical marker of andropause; (b) incubating the sample and antibody mixture for a sufficient period of time to allow complexing of the antibody and antigen in the sample; (c) detecting any complex; and (d) correlating any complex to the presence or absence of andropause in said male subject.

In accordance with yet another aspect of the present invention is a method

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

for detecting the presence of an andropause clinical marker as a predictive indicator of andropause in a male patient, the method comprising:

- conducting a biological assay for detecting the presence of an andropause clinical marker in a biological fluid sample from said patient; and
- upon detecting the andropause clinical marker in said sample classifying said sample as positive which indicates an andropausal condition.

In accordance with a further aspect of the present invention is a diagnostic method for determining the andropausal status of a male patient by detecting a clinical marker of andropause, the method comprising the steps of:

- applying a biological fluid sample of said patient to a first region on a support where is located a labelled clinical marker-binding compound, wherein any clinical marker present in said biological fluid sample binds to said labelled clinical marker-binding compound forming a complex;
- allowing the biological fluid sample to flow to a second region adjacent said first region where is located an antibody that recognizes said formed complex; and
- detecting the presence or amount of the formed complex in said second region in an amount indicative of the andropausal condition.

According to still a further aspect of the present invention there is provided a device for assessing andropausal status in a male subject, the device comprising;

- a housing;
- a support disposed within said housing having a first region where is located labelled clinical marker binding compound capable of binding with a clinical marker for andropausal status that is present in a sample from a male subject and applied to said first region, and a second region adjoining said first region where is located an antibody that recognizes clinical marker bound to the labelled clinical marker binding compound.

According to still a further aspect of the present invention there is provided a diagnostic kit for assessing andropausal status in a male subject, the kit

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

comprising

- a support having a first region where is located a labelled clinical marker-binding compound;
- a second region adjoining said first region where is located an antibody that recognizes said labelled clinical marker-binding compound;
- and
- instruction for use.

In a specific embodiment, the kit is manufactured commercially for home use by a patient and may additionally include packaging, instructions for use, biological fluid sample collector and/or dropper.

Useful markers for detection in the method and kit of the present invention include but are not limited to FSH, LH, androgens, androgen precursors and androgen metabolites. Precursors to testosterone include pregnenolone, progesterone, 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and delta-4-androstene-3,17-dione. Testosterone and dihydrotestosterone metabolites include the 17-ketosteroids (androsterone & etiocholanolone), polar metabolites in the form of diols, triols, and conjugates, as well as estradiol. It is understood by those of skill in the art that the method and kit of the invention may be designed to include more than one clinical marker as recited above or a combination of clinical markers as taught. Where more than one clinical marker is being analyzed a suitable number and type of antibodies are present in the second region of the support. Alternatively, where one or more clinical marker is being analyzed separate strips may be provided each of which include one marker and a corresponding recognizing antibody. In this manner, the kit of the present invention contains multiple test strips.

The preferred biological fluid for use in the present invention is urine, however, it is understood by those skilled in the art that other body fluids may also be used such as for example, saliva, semen, perspiration, mucous, blood and plasma. It is preferred that the biological fluid be one that is readily collectable by

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

non-invasive methods.

Brief Description of the Drawings

An embodiment of the present invention is described with reference to the following drawings in which:

Figure 1 illustrates a cassette (A) that may be used in one embodiment to conduct the method of the invention and the cassette in the sealed form (B) in which it is delivered for use; and

Figure 2 illustrates the results window of a cassette of the type shown in Figure 1 indicating a positive result (A) and a negative result (B).

The drawings are for illustrative purposes only and are not to be construed to limit the scope of the present invention as described herein.

Detailed Description of the Invention

The present invention is a novel method, device and test kit system for diagnosing and assessing the condition of andropause and/or reduced gonadal function in males in a rapid, reliable, simple and non-invasive manner. The condition of andropause is oftentimes not recognized by a male until symptoms become problematic. Diagnosis is then only done by a physician using an invasive blood test which results take days to obtain. Only then can the condition be treated as required. Therefore, the present invention allows for a patient to be able to conduct a diagnostic test at home or other suitable private venue in a comfortable manner whenever the patient desires. Such home testing leading to earlier treatment of the condition and associated symptoms.

The method of the present invention is a non-invasive diagnostic method that can readily be practised preferably by a patient to determine the level of a

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

certain clinical marker (or mixtures thereof) of andropause in their system. The method involves applying a fluid biological sample from the male patient to a support having a first region where a labelled clinical marker-binding compound is present. On a second region of the support, adjacent to the first region, antibodies which recognize the conjugated clinical marker being measured are present. Should the clinical marker be present in the patient's sample it would bind to the labelled clinical marker binding compound resulting in a labelled clinical marker-binding compound complex also referred to as conjugate. The fluid is then allowed to flow through the support to the second region where the complex (or conjugate) will bind to the antibody. If a sufficient amount of labelled and complexed clinical marker is detected in a concentration indicative of andropause in the sample then a visual result will be readily visible to the eye. The second region may or may not contain a control area to indicate that the test is viably detecting free labelled clinical marker.

The biological sample may be selected from the group consisting of urine, blood, plasma, serum, saliva and mixtures thereof. Preferably, the sample is a urine sample excreted upon rising in the morning, herein referred to as "first morning urine". Use of such a sample prevents the occurrence of false results since highly concentrated urine will yield a false positive result and an overly dilute urine will yield a false negative result. Both of these results are due to an inaccurate reflection of the actual amount of hormone(s) within the system.

Clinical markers indicative of andropause or a hypogonadal state and useful for detection in the present invention include testosterone; testosterone precursors such as pregnenolone, progesterone, 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and delta-4-androstene-3,17-dione; testosterone and dihydrotestosterone metabolites such as the 17-ketosteroids androsterone and etiocholanolone, polar metabolites in the form of diols, triols, and conjugates, as well estradiol. Levels of all these marker compounds in the serum and other bodily fluids will vary in relation to testosterone

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

(especially those precursors directly synthesized in the testicles and most closely related to testosterone).

In addition to the steroid sex hormones (and their precursors and metabolites), other potentially useful markers for use in the present invention are the hormones FSH (follicle stimulating hormone), LH (luteinizing hormone), and GnRH (gonadotropin-releasing hormone). GnRH is a decapeptide that is synthesized in the hypothalamus and transported to the anterior pituitary gland where it stimulates the release of FSH and LH. FSH and LH are polypeptide hormones that stimulate testosterone and sperm production in the testicles. Testosterone directly inhibits the secretion of GnRH, FSH, and LH. Hence in the presence of decreased levels of testosterone, the gonadal secretion of GnRH, FSH, and LH rises. FSH has a longer serum half life than LH, hence its rise tends to be more dramatic than LH. For this reason elevated serum FSH levels has been one of the main biological markers for menopause in women, and it is also quite reliably elevated in male andropause. In adult men the secretion of GnRH, FSH, and LH is quite pulsatile. As a result the production of the gonadal sex hormones also fluctuate quite widely through out the day. In the case of hormones that undergo pulsatile secretion (such GnRH, FSH, LH and testosterone), a single serum value may not be representative of mean plasma levels. In such instances it is necessary either to measure and average levels in several samples drawn at random or to pool aliquots of three or more samples of plasma drawn at twenty to thirty minute intervals for a single determination. This averaging effect occurs naturally as urine produced by the kidneys is collected and mixed in the bladder prior to a patient voiding to providing a urine sample. Measurement of the urinary excretion rate of a hormone or a hormone metabolite that reflects plasma levels or secretory rates offers certain advantages over the measurement of isolated plasma levels; for example, urinary excretion reflects the average of the plasma levels over the time of collection. This principle means that a single urine test for GnRH, FSH, LH and testosterone (or its precursors or metabolites) is much more likely to accurately

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

represent average serum levels than a single serum test.

The support to which the sample is applied may be any support suitable to support a first region comprising a labelled clinical marker binding compound and a resulting complex (with bound clinical marker which is also referred to as a conjugate) as well as a second region comprising antibody to the clinical marker such as for example, human FSH. An example of suitable support is a cellulose ester with nitrocellulose being especially preferred. It is understood that nitrocellulose refers to nitric acid esters of cellulose which may be nitrocellulose alone or a mixed ester of nitric acid and other acids, in particular, aliphatic carboxylic acids having from one to seven carbon atoms with acetic acid being preferred. Such solid supports which are formed from cellulose esterified with nitric acid alone or a mixture of nitric acid and another acid such as acetic acid are often referred to as nitrocellulose paper. Although nitrocellulose is a preferred material for the support, it is to be understood that other materials having a surface area sufficient for supporting a clinical marker-binding compound in a suitable concentration may also be employed for producing such solid supports including but not limited to nylon.

It is preferred that an absorbent pad be provided on the support in the first region in which the indicator-immune complex binder conjugate is found. Such absorbent pad acts to absorb the biological fluid sample such as urine thus allowing slow wetting of the underlying nitrocellulose support. The biological fluid sample then travels by capillary action along the nitrocellulose support to the second region. Thus an absorbent pad acts as a reservoir for the conjugate and to hold sufficient biological sample to wet the nitrocellulose with little if any flow over from the first region. A second absorbent pad may be provided downstream of the second region in order to absorb any excess biological sample and thus act as a waste reservoir. It is also acknowledged that the invention can be practised without the presence of an absorbent pad in the first region.

The support may be provided in protected form, for example, encased in an

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

inert protective covering made of any suitable material type material such as plastic for example. In one embodiment, the support is provided in a cassette-like structure which houses the first and second regions, each of which is accessible only through a small window on one face of the cassette. In this embodiment, the sample can be applied to the window with minimal possibility of damage to the first and second regions. Provision of the medium protected in this way is particularly appropriate and desirable for direct patient use.

The support can also be provided in a partially-protected form provided on a substrate in a sheet form being in the form of a card, test strip or dip stick in which part of the support to which the biological fluid is applied, extends beyond the cassette. This form of the support is also suitable for direct patient use.

Examples

The examples are described for the purposes of illustration and are not intended to limit the scope of the invention.

Methods of chemistry, protein and peptide biochemistry and immunology referred to but not explicitly described in this disclosure and examples are reported in the scientific literature and are well known to those skilled in the art.

Example 1 - Performing the Test - Using FSH as Andropause Marker

To conduct the test, a urine sample is preferably applied to the first region of the support in an amount of about 1 to 2 mls in order to yield accurate results. The sample can be conveniently applied to the support using a dropper in which case 3-5 drops of sample are sufficient. The use of more than 1-2 mls (or 3-5 drops) would not have any adverse affect to the test, but would be undesirable when applied to a medium in a protective covering since excess sample would spill over the edges of the covering. Use of less than this amount of sample may fail to yield any result since there may be insufficient sample to wet the support thereby preventing a continuous flow of the sample to the second region from which the

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

diagnostic result is obtained.

The urine sample is applied to the first region which has labelled FSH-binding compound. In general, the amount of binding compound present is greater than the amount of antigen present in the sample of urine. One skilled in the art would readily be able to determine how much binding compound is to be used in the first region. The FSH-binding compound may be labelled in any manner conventional in the art which allows identification of a reaction but which does not require the addition of any further compounds or reactants in order to conduct this identification. In this way, the method can be conducted in a single step and is particularly suited for direct use by a patient, but may also be used by a professional in a laboratory setting. In one example, colorimetric identification may be used. Colorimetric identifiers such as colloidal gold are useful for this type of identification. One skilled in the art would readily know the type of colorimetric identifiers that are suitable for use in the present invention.

The FSH-binding compound for binding the clinical indicator (forming the conjugate) may be any compound capable of binding to an immune complex formed by FSH and an antibody thereto (FSH immune complex). One example of a suitable FSH-binding compound is bacterial (staphylococcal) protein A. Protein A binds specifically to anti-FSH on formation of the FSH immune complex due to a conformational change in anti-FSH structure that occurs on formation of the FSH immune complex.

The FSH-binding compound may also be selected from any compound capable of binding to FSH which does not preclude or necessitate the binding of FSH to a further compound at a different site. Thus, the FSH-binding compound may be an antibody to either the beta or alpha subunit which does not prevent the unbound subunit from binding to a further compound. Preferably, the FSH-binding compound is an antibody to the beta-subunit of FSH. An example of such an FSH-binding compound is monoclonal antibody to the beta subunit of FSH, also referred to herein as monoclonal anti-beta FSH. In this case, monoclonal anti-beta

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

FSH binds to the beta subunit of FSH leaving the alpha subunit of FSH free for further binding. Use of monoclonal anti-beta FSH advantageously provides specificity for the beta-subunit of FSH. This is important since it is the beta-subunit that confers on FSH its biological activity. In a most preferred embodiment, the monoclonal anti-beta FSH is a monoclonal mouse anti-human beta FSH.

The first region on the support retains the conjugate prior to the application of the urine sample such that the conjugate is readily adsorbed by urine on application of the urine sample. An absorbent pad is used in the first region in order to act as a reservoir for the conjugate and to hold sufficient urine to wet the underlying nitrocellulose support. The conjugate is bound onto the pad by surface tension and is readily picked up by the applied urine sample. The adsorbent pad can be made of any suitable material as is understood by one skilled in the art so long as it can retain the conjugate and be mounted to a first region of the support.

The second region on the support is located adjacent to the first region. This region contains immobilized antibody to FSH, or anti-FSH, that is capable of binding FSH alone, or capable of binding either the alpha or beta subunit of FSH. In general, excess antibody is used and present in the second region and suitable quantities can be determined by one skilled in the art. In a preferred embodiment, the second region contains immobilized antibody to the alpha subunit of FSH. An example of an antibody that is appropriate for immobilization at the second region is polyclonal antibody to the alpha subunit of FSH, also referred to herein as polyclonal anti-alpha FSH. Use of an antibody to alpha subunit of FSH is advantageous in that the alpha subunit provides numerous binding sites for the antibody, thereby permitting the binding of more than one antibody. Use of polyclonal antibody is also advantageous in that it is less specific and can bind at the numerous sites available on the alpha subunit. Both of these features increases the sensitivity of the present method. In a most preferred embodiment, the polyclonal anti-alpha FSH is a polyclonal goat anti-human alpha FSH.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

Anti-FSH is coated on the second region in an amount sufficient to detect FSH at a concentration indicative of andropause. This concentration will vary with the individual. Preferably, a FSH concentration of about at least 6-12 IU/L (International Units per litre of sample) is considered to be indicative of andropause. The amount of anti-FSH required to detect this concentration of FSH can readily be determined using dose-response analyses conventionally used by those of skill in the art. Detection limits for other useful clinical indicators can also be similarly determined.

In practice, the sample is applied to the first region and picks up the binding compound to form a conjugate as it moves by capillary action to the second region. If there is FSH in the sample, then it will bind with the anti-FSH bound on the second region to form an immune complex. Depending on the FSH-binding compound used to form the conjugate, the conjugate will either couple to the anti-FSH/FSH immune complex formed on the second region via the FSH-binding compound, or will have already coupled to the FSH prior to its binding with the anti-FSH secured to the second region. Either way, the labelled conjugate is retained in the second region thereby permitting detection of the label, and thus, detection of FSH in the sample. If no FSH is present in the sample, there will be no binding of the FSH-binding compound and the labelled conjugate will not be retained in the second region. If there is less than the cut off level of FSH in the sample then there will be binding of the FSH-binding compound and retention of the labelled conjugate but this will be insufficient to detect and thus a negative result.

Example 2 - Commercial Kit

In one embodiment of the invention, the method is conducted using a device (referred to herein as a cassette) 10 as shown in Figure. 1A. The cassette is made of any standard cassette-making material, for example, plastic. The cassette houses a first region 12 having an absorbent pad 14 to which is present dried

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

colloidal gold-monoclonal anti-beta FSH conjugate. This first region 12 is mounted on a nitrocellulose membrane 16. The nitrocellulose membrane 16 extends to form a second region 18 located adjacent to the absorbent pad 14 and coated with polyclonal anti-alpha FSH. The cassette has two windows, the first of which is termed a "drop zone window" 20 and is located at the first region 12. This is where the sample is applied. The second window is termed the "results window" 22 and it is located at the second region 18. In the results window 22 there is a control area 24 labelled "C" and a test area labelled "T" 26. The control area 24 on the nitrocellulose is impregnated with polyclonal anti-immunoglobulin. Accordingly, free labeled anti-beta FSH which is always present in excess will bind to the anti-immunoglobulin at the control area producing a coloured control line regardless of whether there is FSH in the applied sample or not. This will occur because in the application of samples not containing FSH, the labelled anti-beta FSH will remain free. In the application of samples containing FSH, there will also be free anti-beta FSH because excess is applied to the first region in order to ensure the presence of a control. Although, the use of anti-immunoglobulin G is preferred, anti-immunoglobulin A, anti-immunoglobulin M, anti-immunoglobulin D and anti-immunoglobulin E may also be used at the control line. The test area 26 (in the second region) is coated with only polyclonal anti-alpha FSH and will only produce a visible coloured line if FSH of at least 6-12 IU/L is present in the sample.

As will be appreciated by those of skill in the art, the present method is semi-quantitative in nature such that a positive result (Figure 2A) is obtained at a specific andropause-indicating concentration of FSH, such as at least 6-12 IU/L. FSH concentrations below this indicative concentration will register a negative result (Figure 2B).

Multiple test areas of increasing anti-FSH concentration could be incorporated into the second region in order to make the method more quantitative, i.e. in order to more readily identify the exact concentration of FSH in a patient's

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

biological sample, rather than simply an indication that FSH concentration is at least 6-12 IU/L.

In another aspect of the present invention, a kit is provided that is useful to diagnose andropausal status. The kit comprises a medium having a first region comprising a conjugate. The conjugate comprises a labelled FSH-binding compound, and a second region comprising antibody to human FSH. The first and second regions of the medium are adjacent so as to allow continuous flow of the sample from the first to the second region.

In one embodiment of the invention, as described in detail above, the kit comprises a cassette-like structure (see Figure 1A) which houses the first and second regions. To maintain the cassette during storage and prior to its use, it is preferably sealed in a foil wrapping as shown in Figure 1B. The nature of the first and second regions is as already described *supra*.

For the convenience of the user, the kit may additionally include instructions, a container for collecting the urine sample and means to apply an appropriate amount of the sample to the application site or "drop zone" on the cassette such as a dropper. The kit may be suitably packaged and labelled as desired. The kit is disposable after use.

As will be appreciated by those of skill in the art, the invention may be varied in any number of ways as would be apparent to a person skilled in the art and all obvious equivalents and the like are meant to fall within the scope of this description and claims. The description is meant to serve as a guide to interpret the claims and not to limit them unnecessarily.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

We Claim:

1. A non-invasive method for the diagnosis of andropause in a male subject, the method comprising:
 - conducting a biological assay on a male fluid sample and determining the presence of one or more clinical markers of andropause at a concentration indicative of andropause.
2. The method of claim 1, wherein said biological assay is an immunological assay.
3. The method of claim 2, wherein said immunological assay comprises an antibody specific for binding to a labelled clinical marker binding compound conjugate.
4. The method of claim 3, wherein said clinical marker binding compound is a labelled FSH – binding compound which upon FSH binding forms a labelled conjugate.
5. The method of claim 4, wherein said clinical marker binding compound is selected from the group consisting of Protein A, antibody to alpha subunit of FSH and antibody to beta subunit of FSH.
6. The method of claim 5, wherein said labelled clinical marker binding compound conjugate is visually detectable at a level indicative of andropause.
7. The method of anyone of claims 1-6, wherein said fluid sample is selected from the group consisting of urine, saliva, semen, perspiration, mucous, blood, plasma and serum.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

8. The method of claim 7, wherein said fluid sample is urine.
9. The method of claim 8, wherein said clinical marker is selected from the group consisting of FSH, LH, androgens, androgen precursors and androgen metabolites.
10. The method of claim 9, wherein androgen precursors are selected from the group consisting of pregnenolone, progesterone, 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and delta-4-androstene-3,17-dione.
11. The method of claim 9, wherein androgen metabolites are selected from the group consisting of testosterone metabolites, dihydrotestosterone metabolites, polar metabolites, conjugates and estradiol.
12. A diagnostic method for determining the andropausal status of a male subject by non-invasive detection of a clinical marker of andropause, the method comprising the steps of:
 - applying a biological fluid sample of said subject to a first region on a support where is located a labelled clinical marker-binding compound, wherein any clinical marker present in said biological fluid sample binds to said labelled clinical marker-binding compound forming a conjugate;
 - allowing the biological fluid sample to flow to a second region adjacent said first region where is located an antibody that recognizes said formed conjugate; and
 - visually detecting the presence or amount of the formed conjugate in said second region in an amount indicative of the andropausal condition.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

13. The method of claim 12, wherein said clinical marker is selected from the group consisting of FSH, LH, androgens, androgen precursors and androgen metabolites.
14. The method of claim 13, wherein androgen precursors are selected from the group consisting of pregnenolone, progesterone, 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and delta-4-androstene-3,17-dione.
15. The method of claim 13, wherein androgen metabolites are selected from the group consisting of testosterone metabolites, dihydrotestosterone metabolites, polar metabolites, conjugates and estradiol.
16. The method of claim 13, wherein said marker is FSH.
17. The method of claim 16, wherein said fluid sample is selected from the group consisting of urine, saliva, semen, perspiration, mucous, blood, plasma and serum.
18. The method of claim 17, wherein said fluid sample is urine.
19. A method for detecting the presence of an andropause clinical marker as a predictive indicator of andropause in a male patient, the method comprising;
 - conducting a biological assay for detecting the presence of an andropause clinical marker in a biological fluid sample from said patient; and
 - upon detecting the andropause clinical marker in said sample classifying said sample as positive which indicates an andropausal condition in said patient.
20. The method of claim 19, wherein said biological assay is an immunological

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

assay.

21. The method of claim 20, wherein said immunological assay comprises an antibody specific for binding to a labelled clinical marker binding compound conjugate.
22. The method of claim 21, wherein said clinical marker binding compound is a labelled FSH – binding compound which upon FSH binding forms a labelled conjugate.
23. The method of claim 22, wherein said clinical marker binding compound is selected from the group consisting of Protein A, antibody to alpha subunit of FSH and antibody to beta subunit of FSH.
24. The method of claim 23, wherein said labelled clinical marker binding compound conjugate is visually detectable at a level indicative of andropause.
25. The method of claim 24, wherein said fluid sample is selected from the group consisting of urine, saliva, semen, perspiration, mucous, blood, plasma and serum.
26. The method of claim 25, wherein said fluid sample is urine.
27. The method of claim 26, wherein said clinical marker is selected from the group consisting of FSH, LH, androgens, androgen precursors and androgen metabolites.
28. The method of claim 27, wherein androgen precursors are selected from the group consisting of pregnenolone, progesterone, 17-hydroxypregnenolone, 17-

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and delta-4-androstene-3,17-dione.

29. The method of claim 27, wherein androgen metabolites are selected from the group consisting of testosterone metabolites, dihydrotestosterone metabolites, polar metabolites, conjugates and estradiol.

30. A device for assessing andropausal status in a patient, the device comprising;

- a housing;
- a support disposed within said housing having a first region where is located labelled clinical marker binding compound capable of binding with a clinical marker for andropausal status that is present in a sample from a male subject and applied to said first region, and a second region adjoining said first region where is located an antibody that recognizes clinical marker bound to the labelled clinical marker binding compound.

31. The device of claim 30, wherein said housing has a first and second aperture for exposing said first and a second aperture for exposing said second region.

32. The device of claim 31, wherein said housing is made of a plastic material.

33. The device of claim 32, wherein said device additionally comprises an absorbent pad overlying the first region of said support.

34. The device of claim 33, wherein said device additionally comprises an absorbent pad overlying said second region of said support.

35. The device of claims 33 or 34 wherein said absorbent pad is a cellulose ester.

WO 02/061437

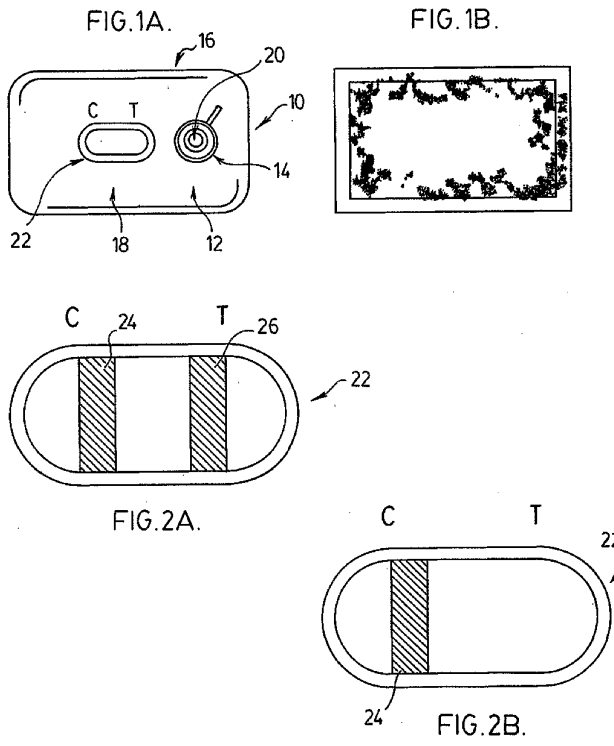
PCT/CA02/00119

36. The device of claim 35, wherein said cellulose ester is nitrocellulose.
37. The device of claim 30, wherein said labelled clinical marker binding compound is colloidal gold-monoclonal anti-beta FSH conjugate.
38. The device of claim 37, wherein said antibody is polyclonal anti-alpha FSH.
39. The device of claim 32, wherein said device additionally comprises a control region in said second region of said support where is located polyclonal anti-immunoglobulin.
40. A diagnostic kit for assessing andropausal status in a patient, the kit comprising
- a support having a first region where is located a labelled clinical marker-binding compound;
 - a second region adjoining said first region where is located an antibody that recognizes said labelled clinical marker-binding compound;
 - instructions for use.
41. The kit of claim 40, wherein said labelled clinical marker binding compound is colloidal gold-monoclonal anti-beta FSH conjugate.
42. The kit of claim 41, wherein said antibody is polyclonal anti-alpha FSH.
43. The kit of claim 42, wherein said device additionally comprises a control region in said second region of said support where is located polyclonal anti-immunoglobulin.

WO 02/061437

PCT/CA02/00119

44. The kit of claim 43, wherein said kit is provided within packaging.
45. The kit of claim 44, further comprising a sample dropper and/or sample collector.



【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/061437 A3

- (51) International Patent Classification: G01N 33/76, 33/74, 33/558, 33/543
- (21) International Application Number: PCT/CA02/00119
- (22) International Filing Date: 30 January 2002 (30.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/264,732 30 January 2001 (30.01.2001) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: ADAMS, Ken [CA/CA]; 203 Reiner Road, Toronto, Ontario M3H 2M2 (CA). MACFADDEN, Doug, K. [CA/CA]; 79 Doncaster Avenue, Toronto, Ontario M4C 5S6 (CA).
- (74) Agents: BARTOSZEWICZ, Lola, A. et al.; Sim & McBurney, 330 University Avenue, 6th Floor, Toronto, Ontario M5G 1R7 (CA).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PT, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 17 July 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/061437 A3

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR DIAGNOSING ANDROPAUSE IN MALES

(57) Abstract: In accordance with the present invention there is provided a method, device, and kit for the diagnosis and assessment of andropause and/or reduced gonadal function. The method comprises conducting a biological assay on a male fluid sample and determining the presence of one or more clinical markers of andropause at a concentration indicative of andropause. The method of the present invention is simple, rapid and non-invasive. The method can be conducted privately by the patient at home with almost instantaneous results. Based on the results the patient can then seek professional medical help leading to earlier treatment and alleviation of andropausal symptoms and any associated medical conditions.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/CA 02/00119
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 601N33/76 601N33/74 601N33/558 601N33/543		
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) IPC 7 601N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 736 771 A (OPPORTUNITY S R L) 9 October 1996 (1996-10-09)	30-45
Y	the whole document	1-29
Y	MORLEY JOHN E ET AL: "Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men." METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL, vol. 46, no. 4, 1997, pages 410-413, XP000900064 ISSN: 0026-0495 p. 410, section "hormone measurements"	1-29
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report	
14 November 2002	02/12/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2200 EV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Jacques, P	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CA 02/00119

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MORALES ALVARO ET AL: "Andropause: A misnomer for a true clinical entity." JOURNAL OF UROLOGY, vol. 163, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 705-712, XP009000342 ISSN: 0022-5347 the whole document	1-29
Y	STERNBACH HARVEY: "Age-associated testosterone decline men: Clinical issues for psychiatry." AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY, vol. 155, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 1310-1318, XP009000326 ISSN: 0002-953X abstract p. 1311, right-hand column, second paragraph to p. 1312, left-hand column, first paragraph.	1-29
A	MULLIGAN THOMAS ET AL: "Male menopause." DRUGS OF TODAY, vol. 34, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 455-461, XP009000427 ISSN: 0025-7656 the whole document	1-29

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/CA 02/00119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0736771 A	09-10-1996	IT MI950702 A1	07-10-1996
		AT 164228 T	15-04-1998
		DE 69501816 D1	23-04-1998
		DE 69501816 T2	09-07-1998
		EP 0736771 A1	09-10-1996

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マクファーデン・ダウグ・ケー

カナダ国 M4C 5S6 オンタリオ、 トロント、 ドンカスター・アベニュー 79

专利名称(译)	用于诊断男性更年期的方法和装置		
公开(公告)号	JP2004526953A	公开(公告)日	2004-09-02
申请号	JP2002561952	申请日	2002-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	肯·亚当斯 麦毛皮书房道琼斯ING电缆		
申请(专利权)人(译)	肯·亚当斯 麦克法登, Daugu情况		
[标]发明人	アダムスケン マクファーデンダウグケー		
发明人	アダムスケン マクファーデン・ダウグケー		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 G01N33/74 G01N33/76		
CPC分类号	G01N33/743 G01N33/76		
FI分类号	G01N33/53.A G01N33/543.521		
代理人(译)	谷川栄次郎		
优先权	60/264732 2001-01-30 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于诊断和评估安甬和/或性腺功能降低的方法，装置和试剂盒。该方法包括用生物测定分析男性流体样品并测量指示男性更年期的一种或多种临床标志物的浓度。本发明的方法简单，快速且无创。根据该方法，可以在住在家中的同时检查患者他/她自己并立即知道结果。根据结果，患者可以寻求专业的医疗援助，从而导致早期治疗和缓解安甬性症状和任何相关的临床症状。

		(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.09.02)
(51) Int. Cl. ⁷	FI	ターマコード (参考)
G01N 33/53	GO1N 33/53	A
G01N 33/543	GO1N 33/543	5 2 1
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43)		
(21) 出願番号	特願2002-561852(P2002-561852)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成14年1月30日(2002.1.30)	503273929
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月30日(2003.7.30)	アダムス・ケン
(86) 国際出願番号	PCT/CA2002/000119	カナダ国 M3H 2M2 オンタリ:
(87) 国際公開番号	W02002/061437	トロント、レイナー・ロード 24
(87) 国際公開日	平成14年8月8日(2002.8.8)	(71) 出願人
(81) 優先権主張番号	60/264,732	503273930
(32) 優先日	平成13年1月30日(2001.1.30)	マクファーデン・ダウグ・ケー
(33) 優先権主張国	米国 (US)	カナダ国 M4C 5S6 オンタリ:
		トロント、ドンカスター・アベニ:
		79
		(74) 代理人
		100088546
		弁理士 谷川 英次郎
		(72) 発明者
		アダムス・ケン
		カナダ国 M3H 2M2 オンタリ:
		トロント、レイナー・ロード 24
		最終頁に続

(54) 【発明の名称】 男性におけるアンドロポーズの診断方法及び装置