

(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2005-514621
(P2005-514621A)

(43) 公表日 平成17年5月19日(2005.5.19)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/543	GO 1 N 33/543 5 2 1	
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53 C	
GO 1 N 33/545	GO 1 N 33/545 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)

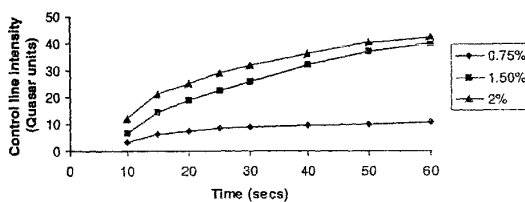
<p>(21) 出願番号 特願2003-558500 (P2003-558500)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成15年1月9日 (2003.1.9)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成16年6月11日 (2004.6.11)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2003/000274</p> <p>(87) 国際公開番号 W02003/058243</p> <p>(87) 国際公開日 平成15年7月17日 (2003.7.17)</p> <p>(31) 優先権主張番号 02250119.1</p> <p>(32) 優先日 平成14年1月9日 (2002.1.9)</p> <p>(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)</p>	<p>(71) 出願人 504225806 ユニパス・リミテッド 英国、ベッドフォード・エムケイ44・3 ユービー、プライオリィ・ビジネス・パーク</p> <p>(74) 代理人 100071010 弁理士 山崎 行造</p> <p>(74) 代理人 100121762 弁理士 杉山 直人</p> <p>(74) 代理人 100126767 弁理士 白銀 博</p> <p>(74) 代理人 100122839 弁理士 星 貴子</p> <p>(74) 代理人 100118647 弁理士 赤松 利昭</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析デバイス

(57) 【要約】

液体試料における対象の少なくとも1つの分析物の存在を判定する分析デバイスが開示され、このデバイスは、試料における対象の分析物の存在と量との何れか一方又は双方を表す第1の信号(試験信号)を生成する手段と、第2の信号を生成する手段とを備え、その第2の信号は、(a)試験が首尾よく処理されたこと、及び(b)読み取るべき試験のために、分析デバイスと液体試料との接触に続いて十分な時間が経過して、第1の信号が適切に生成されたことを示す。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

液体試料における対象の少なくとも 1 つの分析物の存在を判定する分析デバイスであって、このデバイスは、試料における対象の分析物の存在と量との何れか一方又は双方を表す第 1 の信号即ち試験信号を生成する第 1 の信号生成手段と、第 2 の信号を生成する第 2 信号生成手段とを備え、その第 2 の信号は、

(a) 試験が首尾よく処理されたこと、及び

(b) 読み取るべき試験のために、分析デバイスと液体試料との接触に続いて十分な時間が経過して、第 1 の信号が適切に生成されたことを示す分析デバイス。

【請求項 2】

請求項 1 のデバイスにおいて、分析物は h C G であるデバイス。

【請求項 3】

側流免疫グラフィック分析デバイスである請求項 1 または 2 のデバイス。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 の何れか一項に記載のデバイスにおいて、第 1 信号生成手段及び第 2 信号生成手段は、ラテックス標識付け特定結合再結合剤を含むデバイス。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 の何れか一項に記載のデバイスにおいて、第 2 信号は、前記デバイスが前記試料と接触した約 1 分後に形成されるデバイス。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載のデバイスにおいて、第 2 信号は、透明材料の層により被覆された試験デバイスの一部分に出現する可視信号であるデバイス。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 の何れか一項に記載のデバイスにおいて、第 2 信号は、10 秒未満の信号形成時間を有するデバイス。

【請求項 8】

請求項 7 に記載のデバイスにおいて、第 2 信号は、8 秒未満の信号形成時間を有するデバイス。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 の何れか一項に記載のデバイスにおいて、前記デバイスが標識付け分析物特定結合剤の貯蔵所と、その下流側の標識付け調整特定結合剤の貯蔵所とを含むデバイス。

【請求項 10】

液体試料における対象の分析物の存在を判定する分析を実行する方法であって、この方法は、請求項 1 乃至 9 の何れか一項に記載の分析デバイスを試料に接触させる段階と、第 2 信号の出現を観察する段階と、第 2 信号が出現したときに第 1 の信号を観察する段階とを含む方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法において、前記試料は体液の試料である方法。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法において、前記試料は尿である方法。

【請求項 13】

請求項 10 乃至 12 に記載の何れか一項において、前記分析物は h C G であるデバイス。

【発明の詳細な説明】**【発明の分野】****【0001】**

本発明は分析デバイス、分析を実行する方法、及び分析デバイスを製作する方法に関する。

【発明の背景】**【0002】**

10

20

30

40

50

免疫クロマトグラフィック原理を採用する分析デバイスは公知である。特に一般的なものは「側流(lateral flow)」分析デバイスである。側流型のデバイスにおいては、指標付けされた結合試薬が多孔材料のストリップ上に解放可能に固定される。液体試料が多孔ストリップの一端に塗布されて、ストリップの毛管特性が液体試料をストリップに添って移送して、指標付けされた結合試薬を解放し、試料内に対象の分析物が存在するならば、この結合試薬は(その第1の結合側で)対象の分析物を特に結合する。指標付け結合試薬は、対象の分析物の第2の結合側について仕様の結合を有する第2の試薬により試験領域で捕捉されるのが通例である。過剰な指標付け結合試薬は次いで調整領域で典型的に捕捉され、その調整領域は指標付け試薬を特に結合する調整試薬により試験領域の下流側にある。この形式の分析デバイスは例えば欧州特許第0291194号に更に詳細に説明されている。 10

【0003】

(欧州特許第0291194号及び第0560411号に開示された説明による)公知の側流分析デバイス、例えば試験デバイスへ塗布された尿試料におけるhCGの存在を検出するClearblue(登録商標)妊娠テストキット(英国ベッドフォードのUnipath Ltdから入手可能である)においては、2つの可視的な信号を生成し得る。1つの信号は「調整」信号であり、誘導された青ラテックスビードの局地化により形成され、そのラテックスビードは免疫グロブリン分子で被覆されて、捕捉抗体により捕捉されて、試料の流れの方向に概ね直交する試験棒上のラインに沈積され、捕捉抗体はビード上に支持された免疫グロブリンについての仕様の結合活性を有する。この信号の生成はユーザーへ以下を伝える。 20

【0004】

(i)ラテックスビード上の免疫グロブリンも試験棒上の捕捉抗体も充分に変性されておらず、さもなければ、2つの分子の間の仕様の結合体と相当に干渉するテストキットの製作又は保管の間に低下している。

【0005】

(ii)十分な液体試料が解放可能な固定ラテックスビードを移動可能にするように加えられており、これらを捕捉抗体が位置している「調整」領域から少なくともできる限り遠ざけるように試験棒に沿って移送させる。

【0006】

(i)の重要性は、試験棒上の免疫グロブリンが対象の分析物を特に結合する1つであることである。この調整信号は、捕捉抗体及びラテックス束縛抗体が依然として結合の能力があり、これは、試験キットにおける他の免疫グロブリン基試薬(例えば分析仕様免疫グロブリン試薬)がそれらの仕様の結合能力を等しく保持していることを意味する。(ii)の重要性は「調整」領域が「試験領域」の下流に位置し、その試験領域においては分析物が、試料の流れの方向に概ね直交して試験棒上のラインに沈積された更なる分析物仕様免疫グロブリンにより(任意の特定結合ラテックス指標付け免疫グロブリンと共に)束縛される。試験領域に固定された分析物特定免疫グロブリンのラインは、調整領域に固定された抗体のラインに上流側で実質的に平行である。 30

【0007】

この方式においては、正しく機能した分析において試験棒に接触したhCGを包含する尿試料は、調整領域及び試験領域の両方におけるラテックスビードの沈積をもたらし、即ちユーザーに可視的な2つの青ラインが形成される結果として、調整領域に1つのライン及び試験領域に1つのラインがもたらされる。 40

【0008】

キットに与えられた使用説明はユーザーに対して、分析結果は試験棒を試料との接触状態から離れた1分後に読み取るように指示している。従ってユーザーは正確な時間間隔が経過した後に分析結果を読み取るように外部タイマーを利用する必要がある。

【0009】

指標は一般に直接指標であり、これは裸眼で容易に視認できるので、指標付けされた試薬が十分な量に蓄積されている場合は可視的な信号が形成される。 50

【0010】

この種の分析デバイスに伴う問題は、分析デバイスを液体試料との接触状態から話した後、試験信号を明らかにするのに僅かな時間を要することである。明らかにユーザーは分析の結果をできるだけ早く読み取るうとするものの、同様に、ユーザーは過度に長時間を待つことなく、適切な分析結果を得るための十分な時間が経過して、その試験は読み取りに早すぎないということを感じるに足る必要がある。

【0011】

この問題を取り扱うために、欧州特許第0826777号に開示されたように、「タイマー」を分析デバイスに取り入れることが公知である。特に、欧州特許第0826777号の開示する分析デバイスは、通常の実験試薬に加えて、試料の試験デバイスへの塗布の後、所定の時間間隔で相互作用して検出可能な色変化を形成する様々な成分を含む。

10

【0012】

更に「タイマー」試薬は量調整機能を果たすともいわれている。分析デバイスが湿気に晒されることは一般に望ましくない。しかしながら、タイマー試薬は水和したときに色付けされた生成物を生成するので、デバイスが湿気に晒されるとタイマーが露呈する。しかし「量調整」機能は非常に限定されているので、デバイスが計量不能な量の湿気に晒されたことを信号するのみである。欧州特許第0826777号に開示された装置は例えば試験試薬がそれらの仕様の結合特性（これは時間と共に劣化する）を保持しているか否かを信号することができず、このことは分析デバイスが温度条件下で保管されているときに顕著であり、例えば最適状態には及ばない。

20

【0013】

発明の概要

本発明の第1の局面においては、液体試料における対象の少なくとも1つの分析物の存在を決定する分析デバイスが与えられ、このデバイスは、試料内の対象の分析物の存在と量との何れか一方又は双方を表す第1の信号（「試験」信号）を生成する手段と、第2の信号を生成する手段とを備え、その第2の信号は、

(a) 試験が首尾よく処理されたこと、及び

(b) 読み取るべき試験のために、分析デバイスと液体試料との接触に続いて十分な時間が経過して、第1の信号が適切に生成されたことを示す。

【0014】

好ましくは分析デバイスは免疫クロマトグラフ型であり、更に詳しくは側流免疫クロマトグラフィック分析デバイスである。

30

【0015】

対象の分析物は適切な分子であり、例えばポリペチド又はペプチド、核酸、ステロイドその他である。適切には、分析物はホルモンである。特定の実施形態においては、分析物は、性ホルモン例えばルテイン化ホルモン(LH)、或いは妊娠関連ホルモン例えばヒト絨毛膜性線刺激ホルモン(hCG)である。他の実施形態においては、対象の分析物は薬物濫用、例えばアヘン、アンフェタミン、コカインとしてもよい。

【0016】

液体試料は環境液体（例えば河川、湖、海などの水源の水、或いは水溶液）としてもよいが、更に好ましくは体液の試料であり、例えば血液、血漿、血清、唾液、尿、汗、涙、膿液その他である。上述のように尿は好ましい試料である。というのは、尿は浸入性採取技術を用いることなく容易に入手でき、しかも好適な分析物hCGのための関連試料となるためである。

40

【0017】

第1信号と第2信号との何れか一方又は双方は例えば可視信号としてもよい。一般には第1信号と第2信号とが共に可視信号であることが好ましい。第1と第2とのそれぞれの信号を生成する手段は一般的には通常の形式である。例えば第1信号即ち「試験」信号及び第2信号は、欧州特許第0291194号及び欧州特許第0560411号に概ね開示されたように、色付けラテックスビード又は他の直接指標付け結合医薬の捕捉又は局地化

50

により形成し得る。当業者には試験デバイスは試料内の対象の1つよりも多くの分析物の存在のための試験に使用し得ることが明らかである。例えば対象の各分析物を特定するために2つの異なる分析物特定結合試薬をデバイス上に設けてもよい。従って第1の「試験」信号は幾つかの実施形態においては、複数の別々の信号を含んでもよく、各信号は各分析物の有無に対応する。従って用語「第1の信号」は単独の試験信号を生成するように構成されているものではないことに留意されたい。

【0018】

更に、第2の信号それ自体が複数の信号を含むことが少なくとも可能である。例えば、単独の位置にて生成される第2信号についても好ましいが、分析デバイス上の2つの異なる位置、例えば調整信号を表す「調整」領域と、「タイマー」信号を表す「タイマー領域」において生成される第2信号も可能である。このような第2の信号の2つの成分が別々の場所で生成される実施形態においては、調整信号とタイマー信号とが(a)実質的に同時に(即ち互いに1乃至5秒間以内)と(b)同一の信号生成試薬によってどの何れか一方又は双方により生成されることが好ましい。1つの手段、例として2つの成分調整/タイマー信号の実質的同時生成を得る手段は、分析デバイス上の点における調整領域及びタイマー領域を与え、これらは調整及びタイマー信号生成試薬により実質的に同時に達成される。調整信号生成試薬とタイマー信号生成試薬とは試験棒に沿う実質的に同一の伝播速度を有するので、調整領域とタイマー領域とは並列関係で設けてもよい。

10

【0019】

従来技術の分析デバイス、例えばClearblue(登録商標)テストキットは第1即ち「試験」信号及び第2即ち「調整」信号を生成する手段を含み、その第2信号は試験が首尾よく処理されたことを示す。しかしながら、このClearblue(登録商標)テストキットに設けられた分析デバイスにおいては、分析デバイスと試料との接触に続く所定の予め定められた間隔の後(分析結果を読み取るように意図された所望の時間点と一致する)に調整信号が現れることを補償する手段は無い。対照的に、本発明の基本的要求は、信号が調整信号として働いて(即ちこの調整信号は試験試薬が、獲得すべき意味ある試験結果について十分な機能及び特定の結合特性を包含していることを示す)、試験が首尾よく処理されたことを示し、この信号はデバイスが試料と接触した後の所定の予め定められた時間にのみ生成され、この時間は分析結果を読み取るように意図された所望の時間点とも一致する。

20

【0020】

この方式において、第2信号は調整信号として働くのみならず、一体的分析「タイマー」としても働く。従って使用において分析デバイスは、少なくとも2つの個別の目的を有する信号を発生させるようになる。

30

【0021】

特に本発明の分析デバイスは第1の信号(試験信号)、即ち対照の分析物が試料内に存在するならば陽性試験信号、分析物が存在しないか或いはこの分析デバイスについて要求された最小検知性を下回る濃度で存在するときは陰性信号(信頼性に依存する)が適切に形成される時間においてのみ第2の信号(2つの目的の調整/タイマー信号)が形成されるように配置されていることが必要である。実際的には陰性結果は通常は試験領域に可視信号が存在していないことにより示される。

40

【0022】

代表的な分析デバイス、例えばClearblue(登録商標)妊娠テストキットは、デバイスを試料との接触状態から離して約1分後に読み取るようにされており、デバイスは通常は約5秒間に亘って尿流内に保持される。従って本発明の好ましい実施形態による分析デバイスは、デバイスを試料との接触状態から離して約1分後に第2の信号を発生させる。しかしながら、他の分析デバイスは通常は他の時間間隔(例えば30秒乃至5分)読み取るようにしてもよく、従って他の実施形態においては、試料との接触の後に1分よりも長い短い時間において第2の信号が形成されるようにしてもよい。

【0023】

分析デバイスと試料との接触と第2信号の形成との間の経過時間を調整するためには非

50

常に広範な方法を採用し得る。これらの方法は、試料を調整領域へ移送するのに要する時間を調節する方法と、ラテックスビード又は他の信号生成試薬が調整領域に到達するのに要する時間を調整する方法との何れか一方又は双方を含むが、これらに限定されるものではない。

【0024】

Clearblue(登録商標)分析デバイスにおいては、一般に第2信号(即ち「調整」信号)は分析デバイスを試料との接触から離れた約20秒後に現れる。従って通常のClearblue(登録商標)分析デバイスを本発明の陽性に適合するように変更する目的では、1分が経過して試験結果を読み取る準備ができたことをユーザーに示すために第2信号の出現を約40秒遅延させる必要がある。

10

【0025】

このような第2信号の出現における遅延は、試料の流れ速度とデバイス内の信号生成試薬との何れか一方又は双方を低減させる少なくとも1つの方法を含む。例えば、以下の通りである。

【0026】

(i)ラテックスビードの寸法又は信号生成試薬へ付加された他の部分を増大させる。

【0027】

(ii)試料の流動特性を例えば分析デバイスへの流量率抑制剤を採用して交番させる。この交番をなすには、例えば有効量の多水酸基混合剤(例えば砂糖(例:シヨ糖)又は他の粘性体をデバイスの芯又は他の部分へ取り入れるようにすることができ、混合剤は試料との接触に応じて再懸架して、その流動特性、特に試料の粘性を交番させる。

20

【0028】

(iii)分析デバイスの流動特性を交番させる。これは例えば、異なる流量特性を有する膜(例えば、異なる多孔性と異なる材料との何れか一方又は双方)の選択か、或いは膜の一面又は両面を薄層化する(代表的には薄層化は上面、即ち分析結果を読み取るときに観察者から遠い面のみである)ことによる。使用が好ましい分析デバイスは試験ストリップを備え、このストリップは2つの部分、即ち流量率が比較的に高い膜を有する上流部分と、流量率が比較的に低い膜を有し、試験領域と調整領域との間の下流側部分とからなる。

【0029】

これに代えて、第2信号の出現における遅延は距離を延長することにより得ることができ、試料は(再懸架された信号生成試薬と共に)調整領域に到達する以前に分析デバイス内で拡散させる必要がある。これは、調整領域を芯から遠ざけて更に下流側へ移動させることにより単純に有効にできる。他の試みは通常のClearblue(登録商標)デバイスにおけるほぼ同一の時間に第2信号が表れるようにするが、試験領域に第1信号を生成する試験反応に要する時間は短縮させる。これは試験領域を更に上流側に芯へ向かって移動させることにより有効とし得る。何れの試みにおいても、正味の試みは試験領域と調整領域との間の空間的(ひいては時間的にも)分離を増大させて、試験信号と調整信号とが読み取りのために同時に準備されるようにする。

30

【0030】

他の種の試みは信号の生成に影響しないが、ユーザーによるその検出又は知覚に際して遅延させるように意図されている。従って例えば第2信号が色付けライン、スポット又は他のマーク或いは可視信号の出現であり、所望の効果は、生成された可視信号がユーザーにより観察される前に遅延を増大させることにより得られる。例えば半透明な被覆を調整領域に塗布して、調整領域をユーザーに対して不完全に暗くする。これは例えばプラスチック薄層又は他の材料の半透明層を調整領域の下面(即ち分析結果を読み取るようにユーザーにより試験される試験棒の側)に施すことにより達成される。適切な材料はARcare(登録商標)7823(英国Adhesives Research Europe Ltd, [Great Dunmow, Essex]から入手可能)、及びS/S "frosted Silver"薄層(英国Davies Industrial Supplies(英国[Letchworth, Herts])から入手可能)を含む。

40

50

【0031】

上述の方法には互いに両立しないものはないので、任意の方法を単独で或いは少なくとも1つの他の任意の方法と組み合わせ用いてもよいことは当業者には明らかであろう。更に、ここに列挙したものは、網羅を意図したものではないので、所望の目的を達成する他の方法も本発明の開示事項の利点を与えることが当業者には自明であろう。

【0032】

これらの実施形態においては、第2信号が生成されるのに要する時間を低減することは望ましいので、上記に概説した方法と概ね逆をなしても所望の効果を達成することも当業者には自明であろう。

【0033】

本発明の更に相当に好ましい特徴は、「信号形成」時間と称されるものを低減することである。この「信号形成時間」とは、一部の観察者（即ち20%未満）に知覚可能な第2信号の初期出現から、（人口集団から無作為に選出された）観察者の95%以上に知覚可能な明白な信号に第2信号を形成させるのに要する時間である。例えば従来Clearblue（登録商標）分析デバイスの調整信号は比較的長い信号形成時間を有し、調整領域における最初の仄かな青い色合いから非常に明確な容易に知覚できる青いマークを形成するまでに約15秒を要する。これは信号が調整指示計として働く単なる信号機能を果たすのみ場合には容認できるが、信号がタイマーとしても働くように意図されている場合には、長い信号形成時間は、いつ分析試験結果を読み取るべきか（例えば第2信号の初期知覚に際してか、又はその完全な形成の知覚に際してか、或いは介在する15秒の形成時間の間の或る中間点においてか）についてユーザーの心象に疑義をもたらすので好ましくない。

【0034】

従って本発明の好ましい特徴は、第2信号の信号形成時間が15秒未満であり、好ましくは12秒未満であり、更に好ましくは10秒未満であり、最も好ましくは8秒未満である。分析結果を読み取るときにユーザーに即時信号を与えるように、一般に短い信号形成時間が好ましい。

【0035】

信号形成時間を短縮する幾つかの方法が発明者により工夫されてきた。1つの手法は、調整ラテックス標識付け抗体（又は、他の実施形態においては他の標識付け調整信号形成試薬）の個別の補給所を調整領域へ近接させるか、又は、この個別の補給所をより近接して規定された領域に置くかの何れか一方或いは両方である。これは調整ラテックスが、試料の採取により再懸架したときに、分析デバイスに沿って移動する間にむしろ分散する傾向があるので、調整ラテックスが長時間に亘って調整領域に到達する。この分散は、調整ラテックスが調整領域に到達する前に移動するように距離を短縮することにより低減される。従って例えば1つの実施形態において、第2信号の形成に要する時間は調整領域を下流側へ移動させることにより短縮でき、同時に、「信号形成」時間は調整ラテックスを調整領域へ近接して配置することにより短縮できる。

【0036】

信号形成時間を短縮する更に好ましい他の方法は、分析デバイスへ塗布された調整ラテックスの量を増加することである。これは分析デバイスへ塗布する調整ラテックスの再懸架の濃度を増大することにより都合よく達成できる。

【0037】

約2% w/vラテックスは代表的な実施形態に特に適しており、分析デバイス当たり約22 μ gの調整ラテックスの沈積がもたらされる。

【0038】

第2の局面において、本発明は分析を実行する方法を与え、この方法は上述に規定した本発明の第1の局面による分析デバイスの使用を含む。

【0039】

本発明の様々な特徴について、添付図面を参照して図示的な例示により更に詳細に説明する。

10

20

30

40

50

【例】

【0040】

例1 - 第2信号(「タイマー」調整)形成についての時間調整

分析デバイスの試料との接触と調整領域における第2信号の形成との間の遅延を交番させることの実現可能性の検証を実行するために多数の実験をなした。1つのモデルとして、発明者はUnipath Ltd(英国ベッドフォード)から市販されているClearblue(登録商標)妊娠テストキットを用いた。

【0041】

Clearblue(登録商標)デバイスの説明においては、分析デバイスを尿試料に接触させた60秒後に調整信号を形成する必要がある、その目的は、この信号が所望の時間が経過して分析結果を読み取る準備ができてユーザーに対して付加的に示すことである。既存のClearblue(登録商標)デバイスによる予備的な試験は、一般に調整信号は尿試料との初期(20秒)定温放置から20乃至25秒後に現れることを示している。従って既存のデバイスを改造するためには第2信号の出現を35乃至40秒遅延させる必要がある。

10

【0042】

様々な試みが第2の信号の出現における所望の遅延を得る観察により調査された。

【0043】

1.1 第1の試みは調整領域を芯から更に離す下流側への移動である。

【0044】

試験は、試料前方が1分において達したデバイス上の位置を決定するように実行した。ニトロセルローズの下部から測定して25.0mmの値が得られた。

20

【0045】

ニトロセルローズストリップの下部下流端から測定した16.5mmにおける調整ライン(現在のClearblue(登録商標)デバイスにおける調整ラインの位置)は0.75%w/v固体ラテックスと、尿試料との接触から20秒の定温放置時間とを用いたところ、10秒後に調整ライン信号が5キューサー(Quasar)(任意)単位の強度で既に可視となり、60秒後には強度は12乃至13キューサー単位となった。(説明の例としてQuasar(商標)装置が、側流試験棒により生成された可視信号の強度を定量化するために発明者が用いたデバイスである。試験棒を通じて光を輝かせ、この光の強度を試験棒の他の側における検出器により測定した。吸収された光(ひいては試験信号の強度)の割合は棒上の信号の有無においてデバイスを透過した光量を比較することにより評価した)。25mmにおける調整ラインを用いると、10秒における強度が概ね1キューサー単位であり、また60秒においては6キューサー単位と8キューサー単位との間であり、3乃至5単位の強度(即ち非熟練者が調整ラインを知覚する最低強度)に達するのに40秒を要する。従って調整ライン位置を16.5mm乃至25.0mmに移動させることは調整ライン形成を相当地に遅延させる。

30

【0046】

1.2 低速流出ニトロセルローズ

Clearblue(登録商標)デバイスに現在用いられているもの以外に低速流ニトロセルローズ膜を用いて遅延調整信号形成をなすことが提案された。ニトロセルローズの流速は細孔の大きさにより制御され、これはニトロセルローズ混合体における水の量(小さな範囲内で流速を制御)か、又はニトロセルローズの混合全体の変更(例えば洗剤、界面活性剤、水及びニトロセルローズの量の変更を採用)して流速の大きな交番を引き起こすかの何れかにより制御される。Schleicher and Schuell GmbH("S&S" Dassel,ドイツ)とMilliporeとの両社からの多くの膜を試験した。即ちS&S 170/100及びMillipore HiFlow(高速流)膜範囲HF75, HF90, HF120, HF135, HF180, HF240である。

40

【0047】

S&S 170/100膜を100nm径ラテックス粒子による実験に用いた。100nmラテックスは170/100ニトロセルローズ膜の調整ライン位置(16.5mm)へ1分以内に流れ

50

るが、380nm粒子（従来のClearblue（登録商標）デバイスに用いられた大きさ）は調整領域に到達するまでに5分以上を要することが判明している。従ってS&S 170/100膜の使用は小さな大きさのラテックス粒子と関連させるのに適している。

【0048】

実験はMillipore社（ベッドフォード、マサチューセッツ、米国）から入手可能なニトロセルローズ膜のHiFlow膜範囲（HF75, HF90, HF120, HF135, HF180及びHF240）のニトロセルローズの各速度を用いて調整ライン形成においても処理した。液体をストリップ上で4cm流すのに要する秒単位の時間に関する値はMillipore社において試験されたときのものである。

【0049】

ニトロセルローズ膜のために望ましい特性は、調整ラインは、試料との定温放置後の40秒では見ることができない（即ち<5クェーサー単位）が、60秒では見ることが出来る（即ち>5クェーサー単位）ということである。5クェーサー単位の強度は、非熟練者による判別可能な最小信号強度として採用した。様々な膜について、hCGを伴わない尿試料と、濃度400mIU/mlのhCGを包含する尿試料とを用いて試験した。これらの結果はそれぞれ図1及び図2に示してある。

【0050】

図1及び図2は、hCGを含まない尿試料（図1）または濃度400mIU/mlのhCGを包含する尿試料（図2）との定温放置に続く40または60秒後の（任意の「クェーサー」単位で測定された）調整領域信号の強度を示す棒チャートであり、従来のClearblue（登録商標）デバイスと、様々な流速による異なるMilliporeニトロセルローズ膜を用いて準備された同等なデバイスの各々についてのものである。

【0051】

図は、所望の基準に最もよく整合するのはHF180であることを示し、これは試験下の試料がhCGを包含しているか否かに拘わらず、40秒後に5単位以下の強度の調整領域信号を与えるが、60秒後には約10単位の信号を与える。

【0052】

1.3 調整領域の部分的遮蔽

調整ラインが標準的に形成されることが可能であるが、その消費者による知覚が十分に遅延するならば、調整信号の効果的出現を遅延させることが可能である。ユーザーによる調整ラインの知覚は調整領域の区画上を透明材料で被覆することにより遅延させることができる。これは、十分な強度の調整ラインのみがユーザーにより調整領域に見ることができることを意味している。

【0053】

裏当ラミネート（ARcare（登録商標）7823、Adhesives Research Europe Ltd製）を（粘着テープを用いて）所定位置に固定して、試験領域を覆うことのないようにした（従って試験ラインの出現自体は交番しない）が、調整領域は覆った。使用したラミネートは透過性で、不透明な外観であり、調整窓を通じて見る側に配置された。このラミネートは、約5クェーサー単位に値する信号強度により描き出された調整ライン形成の知覚を緩慢に低下させるので、既存のClearblue（登録商標）についての調整ラインの視認性を20秒から30秒遅延させる。他のラミネート材料の試料は現在試験中である。

例2：信号形成時間の低減

上述したように、本発明における如く調整信号がタイマー機能も果たす際には、信号形成時間を最小化することが望ましい。発明者は従来のClearblue（登録商標）分析デバイスについて信号形成時間を低減することを試験する幾つかの実験をなした。従来のClearblue（登録商標）製品は、0.5%w/vラテックス懸架からデバイスへ塗布された約7.6µgの調整ラテックスを包含する。試験ラテックスは調整ラインにも接合される。発明者は、デバイス上に付着された調整ラテックスの量を増大するならば調整信号形成時間が低減されることを確かめようとした。実験は、調整ラテックスを分析デバイス上へ0.75、1.50及び2.0%（w/v）ラテックスの懸架から付着させて、信号形成時間

10

20

30

40

50

を比較した。この結果は、信号強度（「クエーサー」単位）対時間のグラフである図3に示す。

【0054】

図3は、0.75%懸架からの調整ラテックスにより、調整ラインを非熟練者が見ることのできる強度（即ち5単位）へ形成するのに15秒を要することを示している。ラテックスが2.0%（w/w）固体で付着した場合に、調整ラインを同様な強度へ形成するためには10秒未満である。この結果は60秒における調整ラインの強度が0.75%固体のラテックスを用いて得られる11クエーサー単位の強度から2.0%固体のラテックスを用いて得られる42クエーサー単位へ大きく増大する。

【図面の簡単な説明】

【0055】

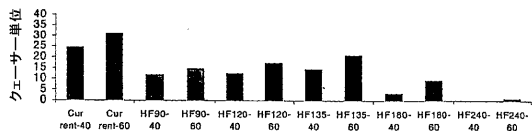
【図1】図1は様々なニトロセルローズ膜を含む分析デバイスを用いて40又は60秒後に生成された調整信号の強度を比較する棒チャートである。

【図2】図2は様々なニトロセルローズ膜を含む分析デバイスを用いて40又は60秒後に生成された調整信号の強度を比較する棒チャートである。

【図3】図3は時間（秒）に対する調整信号の強度（任意の「クエーサー(Quasar)」ユニット）のグラフである。

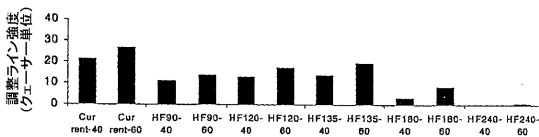
【図1】

Figure1-0mlU/mL hCG尿標準を用いた様々な流量率のニトロセルローズについての40及び60秒における調整ライン信号の比較



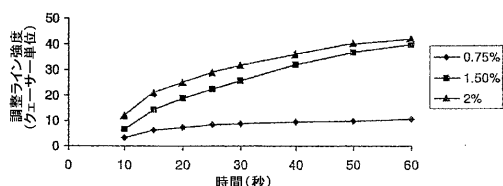
【図2】

Figure2-400mlU/mL hCG尿標準を用いた様々な流量率のニトロセルローズについての40及び60秒における調整ライン信号の比較



【図3】

Figure3



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/EP 03/00274
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/76 G01N33/52		
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 G01N		
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, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 560 411 A (UNILEVER NV) 15 September 1993 (1993-09-15) cited in the application abstract; claims page 6, line 4-7 page 8, line 34-42 page 12, line 15-55	1-13
X	US 5 719 034 A (TOMASCO MICHAEL F ET AL) 17 February 1998 (1998-02-17) cited in the application abstract; claims column 2, line 41 column 3, line 57	1, 3, 5, 9-12
		-/--
<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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 4 June 2003		Date of mailing of the international search report 04/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stricker, J-E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/00274

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 86302 A (MENDEL HARTVIG IB ;UNGER ERIK (SE); PHARMACIA DIAGNOSTICS AB (SE)) 15 November 2001 (2001-11-15) abstract; claims	1,3,6, 9-11
X	WO 01 35094 A (PHAM TUAN) 17 May 2001 (2001-05-17) abstract; claims	1,10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/00274

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0560411	A	15-09-1993	AT 101721 T	15-03-1994
			EP 1248112 A2	09-10-2002
			EP 0560410 A2	15-09-1993
			EP 0560411 A2	15-09-1993
			GR 3034325 T3	29-12-2000
			AT 225509 T	15-10-2002
			AT 195022 T	15-08-2000
			AU 626207 B2	23-07-1992
			AU 1622888 A	02-12-1988
			AU 4438697 A	19-03-1998
			AU 682071 B2	18-09-1997
			AU 8048994 A	09-03-1995
			AU 679279 B2	26-06-1997
			AU 8049094 A	09-03-1995
			DE 3856421 D1	31-08-2000
			DE 3856421 T2	14-12-2000
			DE 3856542 D1	07-11-2002
			DE 3887771 D1	24-03-1994
			DE 8805565 U1	18-08-1988
			DE 1248112 T1	20-03-2003
			DE 291194 T1	19-03-1992
			DE 560410 T1	20-12-2001
			EP 0291194 A1	17-11-1988
			ES 2050704 T3	01-06-1994
			ES 2184734 T3	16-04-2003
			ES 2150428 T3	01-12-2000
			FR 2614423 A3	28-10-1988
			WO 8808534 A1	03-11-1988
			GB 2204398 A , B	09-11-1988
			HK 140995 A	15-09-1995
			IT 214285 Z2	24-04-1990
			JP 2705767 B2	28-01-1998
			JP 6180320 A	28-06-1994
			JP 2705768 B2	28-01-1998
			JP 6160388 A	07-06-1994
			JP 2919392 B2	12-07-1999
			JP 9178748 A	11-07-1997
			JP 7046107 B	17-05-1995
			JP 1503174 T	26-10-1989
			US 5622871 A	22-04-1997
			US 5602040 A	11-02-1997
			US 5656503 A	12-08-1997
			US 6228660 B1	08-05-2001
			US 6187598 B1	13-02-2001
			US 2001008774 A1	19-07-2001
			US 2001041368 A1	15-11-2001
			AU 656966 B2	23-02-1995
			AU 1704992 A	27-08-1992
			AU 656967 B2	23-02-1995
			AU 1705092 A	27-08-1992
US 5719034	A	17-02-1998	AT 203774 T	15-08-2001
			AU 714671 B2	06-01-2000
			AU 3675497 A	12-03-1998
			CA 2214292 A1	03-03-1998
			DE 69705903 D1	06-09-2001
			DE 69705903 T2	28-03-2002
			DK 826777 T3	08-10-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/00274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5719034	A	EP 0826777 A1	04-03-1998	
		ES 2159379 T3	01-10-2001	
		GR 3036990 T3	31-01-2002	
		JP 10142225 A	29-05-1998	
		NO 974022 A	04-03-1998	
		PT 826777 T	30-11-2001	
		AT 224059 T	15-09-2002	
		AU 706456 B2	17-06-1999	
		AU 4812696 A	10-10-1996	
		CA 2172681 A1	28-09-1996	
		CN 1143763 A	26-02-1997	
		DE 69623522 D1	17-10-2002	
		DE 69623522 T2	28-05-2003	
		DK 735369 T3	20-01-2003	
		EP 0735369 A1	02-10-1996	
		ES 2182945 T3	16-03-2003	
		JP 8297124 A	12-11-1996	
		NO 961218 A	30-09-1996	
		PT 735369 T	31-01-2003	
		TW 450997 B	21-08-2001	
US 5620863 A	15-04-1997			
US 5843691 A	01-12-1998			
WO 0186302	A	15-11-2001	AU 5281201 A	20-11-2001
			EP 1282820 A1	12-02-2003
			WO 0186302 A1	15-11-2001
			US 2002001852 A1	03-01-2002
WO 0135094	A	17-05-2001	AU 1600901 A	06-06-2001
			EP 1230545 A1	14-08-2002
			WO 0135094 A1	17-05-2001

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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,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,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(72)発明者 ビースリー、ナタリー・エリザベス

英国、ノーザンプトンシャー・エヌエヌ8・2エルエックス、ウェリングボーロー、キャンベル
・ロード 18

(72)発明者 ビュースター、バリー・シンクラー

英国、ハートフォードシャー・エスジー8・9イーエス、ロイストン、タウン・ロード 10

(72)発明者 デイ、スーザン・キャトリン

英国、ケンブリッジシャー・ピーイー28・4アールダブリュー、ハンチンドン、ブラムトン、ベ
ルナルド・ロード 16

(72)発明者 ウォーカー、エイドリアン・レスリー

英国、ケンブリッジシャー・ピーイー19・6ピーイー、セント・ネオツ、リトル・パクストン、
パーク・アベニュー 42

专利名称(译)	分析装置		
公开(公告)号	JP2005514621A	公开(公告)日	2005-05-19
申请号	JP2003558500	申请日	2003-01-09
[标]申请(专利权)人(译)	统一路有限公司		
申请(专利权)人(译)	Yunipasu有限公司		
[标]发明人	ビースリーナタリーエリザベス ビュースターバリーシンクラー デイスーザンキャトリン ウォーカーエイドリアンレスリー		
发明人	ビースリー、ナタリー・エリザベス ビュースター、バリー・シンクラー デイ、スーザン・キャトリン ウォーカー、エイドリアン・レスリー		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/53 G01N33/545 G01N33/558 G01N33/76		
CPC分类号	G01N33/558 G01N33/543 G01N33/545 G01N33/553 G01N33/76 Y10S435/805 Y10S435/97 Y10S436/805 Y10S436/81		
FI分类号	G01N33/543.521 G01N33/53.C G01N33/545.A		
代理人(译)	山崎 行造 杉山直人 白银 博 赤松俊明		
优先权	2002250119 2002-01-09 EP		
其他公开文献	JP4425637B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于确定液体样品中至少一种感兴趣分析物的存在的测定装置，该装置包括用于生成第一信号（“测试”信号）的装置，该第一信号表示感兴趣分析物的存在和/或量例子；和用于产生第二信号的装置，该第二信号的产生表示（a）测试已成功进行，并且（b）在测定装置与用于测试的液体样品接触之后已经过去了足够的时间读取并且第一个信号已经正确生成。

