

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年1月12日(12.01.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/006963 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
G01N 1/10 (2006.01) G01N 33/96 (2006.01)
G01N 1/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/070008
- (22) 国際出願日: 2016年7月6日(06.07.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-135066 2015年7月6日(06.07.2015) JP
特願 2016-133959 2016年7月6日(06.07.2016) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP). 株式会社リージャー(LEISURE, INC.) [JP/JP]; 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目3番8号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 浦野 光(URANO Hikaru); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 石坂 達也(ISHIZAKA Tatsuya); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 中津川 晴康(NAKATSUGAWA Haruyasu); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 大澤 進(OSAWA Susumu); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目3番8号 株式会社リージャー内 Tokyo (JP). 杉本

晋哉(SUGIMOTO Shinya); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目3番8号 株式会社リージャー内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: BLOOD TEST KIT AND ANALYSIS METHOD USING SAME

(54) 発明の名称: 血液検査キット、及びそれを用いた分析方法

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a blood test kit, by which blood collection amount is visualized and uniformized so that a blood test can be performed at a high accuracy using a minor amount of blood, and a blood analysis method. Provided is a blood test kit for analyzing the concentration of a target component in a blood specimen using a standard component constantly existing in blood, said blood test kit comprising a blood collecting device for collecting a blood specimen, a diluent for diluting the collected blood specimen, and a housing device for housing the diluted blood specimen, wherein the blood collecting device is a capillary.

(57) 要約: 採血量の可視化及び一定化を図ることによって微量血液での血液検査を高精度で行うことができる、血液検査キット及び血液分析方法を提供することを課題とする。血液検体を採取するための血液採取器具と、採取した血液検体を希釈するための希釈液と、血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、を含み、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、前記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キットを提供する。



WO 2017/006963 A1

明 細 書

発明の名称：血液検査キット、及びそれを用いた分析方法

技術分野

[0001] 本発明は、血液検体中の対象成分を分析するための血液検査キット、及びそれを用いた血液分析方法に関する。

背景技術

[0002] 一般に、採血には、医師等一定の有資格者が注射器を用いて静脈から血液を採取する一般採血と、検査対象者が、自分の手の指等に採血針を刺して血液を採取する自己採血とがある。

[0003] 一般採血により採取された血液は、採取容器に密閉された状態で医療機関又は検査機関に搬送され、そこで検査が行われている。血液を血球と血漿とに分離せずに搬送する場合には、医療機関又は検査機関にて遠心分離機により血液を血球と血漿とに分離した後に検査が行われる。また、検査対象者が行う自己採血では、採血後の血液は分離膜により血球と血漿とに分離され、この分離された状態で検査場所に輸送され、そこで検査が行われる。

[0004] 特許文献1には、自己採血により採取された血液検体の検査方法が記載されている。具体的には、1) 容量を定量することなしに採取した定量すべき成分を含有する未知容量の生体試料と一定量の指示物質を含有する一定量の水性溶液とからなる定量用試料を調製する工程、2) 一定量の指示物質を含有する一定量の水性溶液中の指示物質の濃度 (C_1) と定量用試料中の指示物質の濃度 (C_2) とから生体試料の希釈倍率 (a) を求める工程、3) 定量用試料中の定量すべき成分の濃度 (Y) を求める工程、4) 上記2) で求めた生体試料希釈倍率 (a) と上記3) で求めた定量用試料中の定量すべき物質の濃度 (Y) とから生体試料中の定量すべき成分を決定する工程を含む生体試料中の定量すべき成分の定量方法が記載されている。

[0005] 特許文献2には、検体中の分析対象成分量を測定し、さらに、これ以外の恒常的に検体中に元来存在する標準成分の量を測定し、この標準成分の量と

、検体中での標準成分の既知濃度とから検体の量を決定し、この検体量と、分析対象成分量とから、検体中の分析対象成分の濃度を決定する定量分析法が記載されている。

[0006] また、特許文献3には、血液希釈定量器具を用いてヒトや動物から微量血液を採取しそのまま又は希釈したのち一定量を他の機器や容器又は直接試薬に供給することが記載されている。さらに特許文献4には、希釈用水溶液中の指示物質の吸光度を利用して、生物学的試料中の定量すべき成分の濃度を定量する方法が記載されている。

[0007] さらに、微量採血管を用いて採血した血液を、溶血性希釈液で希釈して血球成分を溶血させ、しかる後該希釈溶血試料を免疫学的測定系に添加し、抗原又は抗体を測定することを特徴とする溶血式測定方法が特許文献5に記載されている。

[0008] 一方、血液検体を検査対象者が採取する際には、小型ナイフが具備されたランセットにて採取し、血液中の任意成分の濃度の定量に使用されているが、通常100 μ L以上の血液検体を採取することが必要とされている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開2003-161729号公報

特許文献2：特開2001-330603号公報

特許文献3：特開2009-122082号広報

特許文献4：特開2009-109196号広報

特許文献5：特開平10-221334号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 特許文献1に記載の方法においては、血液検体が微量である場合には、血液検体量に対する希釈液の割合を高くすることが必要になる。しかし、この場合、血液検体を希釈する前後での希釈液の体積変化率が非常に小さくなる

ため、内部標準物質の濃度の変化率が小さくなり、測定値の繰り返し再現性が低下するという問題がある。

[0011] 特許文献2には、健常者全血約100 μ Lを多孔質膜に滴下し、血球を分離して血清を展開した後に、150 μ Lの生食等張PBS（Phosphate-buffered saline：pH7.4）を添加して得た液を遠心分離して得られた上清を分析試料として分析しているが、100 μ L未満の採血については記載されていない。

[0012] 特許文献3の方法では、10 μ Lの血液量をマイクロピペットで正確に採取して分析しているが、採血に不慣れな患者が採取する場合には一定量を正確に採取することは難しく、誤差を含む採血で検査をした場合には測定値に誤差が含まれる結果となる。

[0013] 特許文献4に記載の測定方法は希釈倍率が10倍程度の測定であり、希釈倍率をさらに高めて希釈血液量を十分に確保する場合には、特許文献1と同様に、測定値の繰り返し再現性が低下するという問題がある。

[0014] 上記の通り、微量の血液検体を使用する場合の分析を高精度で行うためには、特許文献1～4の方法では充分ではなかった。一方、採血者にとっては、血液採取は皮膚を傷つける侵襲的な行為であり、また血液の赤色を凝視することに不快を感じる場合もあることから、できるだけ早く採血して、傷部から流出している血液を止めたいと考えることが一般的である。このような事情から、採血量は必ずしも常に一定量であるとは限らず、ばらつく場合が多い。血液採取量のばらつきが大きいと希釈倍率の精度低下を招くことから、採血量の可視化及び一定化が望まれている。

[0015] 本発明が解決しようとする課題は、採血量の可視化及び一定化を図ることによって微量血液での血液検査を高精度で行うことができる、血液検査キット及び血液分析方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、血液検体を採取するための血液採取器具と、採取した血液検体を希釈するための希釈液と

、血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、を含む、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットにおいて、上記血液採取器具をキャピラリー状のものとすることにより、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明によれば以下の発明が提供される。

- [0017] [1] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含み、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、上記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [2] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含む、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、
上記希釈液が、血液中に存在しない標準成分を含有し、
上記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [3] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液であって、血液中に存在しない標準成分を含有する希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含む、血液検査キットであって、
上記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [4] 上記希釈液が、血液中に恒常的に存在する標準成分を含まない、1から3のいずれかに記載の血液検査キット。
- [5] 上記血液検査キットが、血液検体の希釈物から血漿を分離回収するための分離器具を含む、1から4のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 6 〕 上記キャピラリーに、採取した血液検体の容量を確認するための目盛が付されている、 1 から 5 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 7 〕 上記目盛が、採取する血液検体の容量範囲の下限を示す位置に付されており、かつ

上記キャピラリーが、ストッパーを有し、

上記ストッパーが、採取した血液検体の容量が、採取する血液検体の容量範囲の上限を超えないためのものである、 1 から 6 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 8 〕 上記キャピラリーが、定められた容量の血液検体を採取するための形状を有する、 1 から 7 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 9 〕 上記キャピラリーが、内部に抗凝固剤を有する、 1 から 8 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 1 0 〕 上記キャピラリーが、合成樹脂からなる、 1 から 9 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 1 1 〕 上記キャピラリーの内壁が、親水性処理されたものである、 1 0 に記載の血液検査キット。

〔 1 2 〕 上記キャピラリーの血液検体を吸引する側の端部が、テーパーを有する、 1 0 又は 1 1 に記載の血液検査キット。

〔 1 3 〕 上記キャピラリーの、採取すべき血液検体の容量範囲を示す少なくとも 1 つの位置に目盛が付されており、上記キャピラリーの内径が、上記目盛の位置を越えた部位から大きくなる、 1 0 から 1 2 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 1 4 〕 上記キャピラリーの、採取すべき血液検体の容量範囲を示す少なくとも 1 つの位置に目盛が付されており、上記キャピラリーの上記目盛が付された位置を含む部分の内径が他の部分より小さい、 1 0 から 1 2 のいずれかに記載の血液検査キット。

〔 1 5 〕 上記キャピラリーを構成する材が、 6 0 0 n m 以上の領域の波長の光の少なくとも一部を吸収する成分を含有する、 1 0 から 1 4 のいずれか

に記載の血液検査キット。

[16] 血液中に恒常的に存在する上記標準成分が、ナトリウムイオン又は塩化物イオンである、1又は2に記載の血液検査キット。

[17] 血液中に恒常的に存在する上記標準成分が、ナトリウムイオン又は塩化物イオンと、さらに別の血液中に恒常的に存在する標準成分である、1又は2に記載の血液検査キット。

[18] 上記別の標準成分が、総タンパク又はアルブミンである、17に記載の血液検査キット。

[19] さらに別の血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて、上記血液検体中の対象成分の濃度の分析を検証する、17又は18に記載の血液検査キット。

[20] 上記血液中に存在しない標準成分が、リチウムイオン又はグリセロール三リン酸である、2に記載の血液検査キット。

[21] 上記血液中に存在しない標準成分が、リチウムイオン又はグリセロール三リン酸である、3に記載の血液検査キット。

[22] 1から21のいずれかに記載の血液検査キットを用いることを特徴とする、血液検体中の対象成分の濃度を分析する方法（医療行為を除く。）。

発明の効果

[0018] 本発明の血液検査キット及び血液分析方法によれば、採血量の可視化及び一定化を図ることによって微量血液での血液検査を高精度で行うことができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、血液検体の希釈物を収容するための収容器具の構成の一例を示す。

[図2]図2は、キャピラリーの一例の断面図を示す。

[図3]図3は、キャピラリーの形状と目盛の位置の一例を示す。

[図4]図4は、キャピラリーの形状と目盛の位置の一例を示す。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の実施の形態を説明する。なお、 $X \sim Y$ で示される範囲は、上限 X と下限 Y の値を含む。血液中に恒常的に存在する標準成分のことを、外部標準物質又は外部標準ということがある。また、血液中に存在しない標準成分のことを、内部標準物質又は内部標準ということがある。

[0021] 微量の血液を採取する方法として濾紙を用いて血液分析を行う方法が特開平10-104226号公報に開示されている。また濾紙の代わりに血液保持性の高い多孔質材を用いる方法が特許文献2に開示されている。これらの方法では、素材に吸収された血液成分を緩衝液などで抽出して測定することになるため、血液に恒常的に存在する外部標準物質であるナトリウムイオン、塩化物イオン、カルシウムイオン、蛋白などを、血液を溶出して再溶解した場合の緩衝液による希釈率を見積もる基準物質として用いることが記載されている。しかしながらこれらの方法では、血液の採取量はさまざまで、採取した血液の希釈率が高くなってしまうとその後の分析精度が下がって結果がばらつき、一旦血液を凝集させて固化するために分析対象となる成分の安定性の保証が不十分になることがあった。また、乾燥した試料から生体成分を抽出する緩衝液は、pH調整や生体成分安定化のためにNaOHやNaCl、HClを添加した緩衝液を利用する必要がある。このため、試料の成分で比較的高い濃度で存在し、恒常性があり、個体間差が少ないナトリウムイオンや塩化物イオンの濃度を外部標準として、希釈された元の他の生体成分濃度の補正をすることに利用できないという問題があった。

[0022] 一方、採取した微量血液を内部標準入り緩衝液で希釈し、内部標準物質の希釈倍数から希釈血漿中の未知量の存在する成分量を定量する方法として特許文献1に記載の方法が開示されている。内部標準物質としてはN-(2-ヒドロキシー-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン・ナトリウム塩(HSDA)、あるいはアシッドブルー9(ブリリアントブルーFCF)が利用されており、血液を安定に保持するための緩衝剤や防腐剤が用いられている。このような処方、血液を凝固させないことでその成分の安定

性を維持することを実現したが、やはり血液採取量がばらつき、採取量が少ない場合には、希釈後の内部標準物質の希釈率が小さくなることや、血液成分そのものが低下する為に、検査精度の信頼性が低下する問題であった。また、緩衝液で希釈する方法は生体成分がpH 7.4の生理的条件下の緩衝液で保存され、輸送中の安定性にも優れているが、内部標準添加緩衝液への試料による内部標準の希釈率が小さく、少ない試料添加では測定誤差が生じ易い問題があった。

[0023] さらにこれら先行技術の実施例では、抽出する緩衝液にはリン酸緩衝生理食塩水が生体成分の安定保持に優れているので利用されているが、リン酸緩衝生理食塩水にはナトリウムイオンや塩化物イオンが含まれている。そのためナトリウムイオンや塩化物イオンは外部標準として利用できず、カルシウムイオン、蛋白等が利用されている。従って、微量血液での血液検査を精度高く行う為には、従来技術にあるように希釈率を補正する外部標準物質の使用や、従来提案されている内部標準物質を含有する緩衝液の使用では検査精度の確保が充分でなかった。

[0024] また、血液中の恒常性物質とはいえ、例えば、ナトリウムイオンにおいては、正常値 $134 \sim 146 \text{ mmol/L}$ の分布の幅を有するため、より正確な希釈倍率を算出することが必要となる。希釈倍率の精度が低下すると検査精度に悪影響を与えて、検査の信頼性を損なってしまうリスクが高まってしまう。特に、キットを構成する部材から緩衝液中に溶出する外部標準物質による汚染（いわゆるコンタミ）が多少なりともあった場合に、血液採取量が多かったり少なかったりすると、コンタミの希釈倍率算出に与える影響度が異なってしまう。特許文献2には、このようなキットを構成する部材から緩衝液中に溶出する外部標準物質のコンタミの希釈倍率算出に与える影響度を一定にすることに関しては、一切言及していない。

[0025] また、特許文献1には、内部標準に関する記載はあるが、外部標準と併用することに関する記載はない。従って、外部標準のコンタミに関する記載はなく、コンタミを防止するための具体的な手段は一切提案されていない。さ

らに特許文献5にはキャピラリで採血するが、NaClを含む緩衝液で希釈されており、外部標準を用いることに関する記載はない。

[0026] 本発明は、微量血液を緩衝液で希釈して対象成分の濃度を分析する方法において、より正確に希釈倍率を決定して対象成分の濃度の分析を行うための血液検査キット、及びキットを用いた血液分析方法を提供することを目的としてなされたものである。そのための解決手段として、キャピラリーを用いて血液を採取することにより、血液採取量を一定値（少なくとも許容最低採血量以上である）とすることを採用している。また、好ましい態様においては、外部標準を用いるのみならず、内部標準を用いることとしている。

[0027] また、従来のファイバロッド（繊維）を用いる血液採取は、採血者にとって、採血量が分かりにくく、かつファイバロッド内部に染み込んだ血液が緩衝液中に完全に放出されないことによる検体ロス、すなわち少ない採血量による検査精度を低下させる要因を含んでしまう。これに対し、本発明は、キャピラリーを用いて血液を採取することで、採取した血液検体の容量が目視で確認でき、また検体ロスを防止することができる。採血した血液検体の容量が目視で確認できることは、採血者にとっても安心である。

[0028] 本発明により、血液検体中の対象成分を分析する方法において、患者自らが血液を採取する場合であっても、血液採取量を容易に一定値とでき、かつ少なくとも望ましい血液検体の容量範囲の最低量以上とすることができる。またキットを構成する部材から緩衝液中に溶出する外部標準物質の希釈倍率算出に与える影響を一定にして、分析対象成分の定量を精度よく行うことが可能となる。

[0029] さらに本発明では、実施態様として、目盛付きのキャピラリーを用いるが、採取した血液の容量を採血者が把握できるので、希釈倍率を比較的正確に予想することが可能となり、測定結果に基づく希釈倍率の算出値が妥当であるか否かを、精度よく見積もることが可能となる。採血者にとっては、採取された血液検体の容量が許容範囲内であること、及び少なくとも最低量は満たしていることを目視で確認できるため、安心して検査機関に血液検体を搬

送することができるという利点もある。また、目盛付きキャピラリーを用いることにより、採取した血液検体の容量を把握することができ、その把握した容量の情報を、血液検体とともに検査機関に提供することができる。提供された情報は、検査機関においては算出した希釈倍率が適切であることのチェックに用いることができる。

[0030] [1] 血液検査キット

本発明の血液検査キットは、血液検体を採取するための血液採取器具と、採取した血液検体を希釈するための希釈液と、血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、を含み、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、上記血液採取器具が、キャピラリーであることを特徴とする。

[0031] 血液検体中の対象成分の濃度を分析するとは、対象成分の濃度を決定すること（すなわち、対象成分を定量すること）、又は対象成分の濃度が所定の基準値以上であるか所定の基準値以下であるかを決定することなどを包含し、分析の形態は特に限定されない。

[0032] [採血方法と量]

本発明の血液検査キットは、血液検体中の対象成分の分析のために血液検体を採取するためのものである。本発明の血液検査キットによる血液の採取は、対象者自身が行ってもよく、医師等の有資格者が行ってもよい。

[0033] 好ましい態様では、患者本人が、ランセットなどのナイフ付の器具を用いて指先などを傷つけて皮膚外にでた血液を採取する。患者の負担を減らすために、侵襲性低く血液を採取することが好ましく血液を採取するときに無痛、あるいは、痛みが非常に少ない状態で採血できることが望ましく、その場合、傷の深さ、大きさは小さいことが望ましく、採取できる血液も非常に少なくなる。従って、本発明の血液検査キットで採取される検体の容量（すなわち、採血量）は100 μ L以下であることが好ましい。このように少ない採血量でも、本発明では、血液採取量を一定値とすることが容易であり、算出される希釈倍率のばらつきを抑えることができる。

[0034] [血液中に恒常的に存在する標準成分]

上記のように、血漿成分の希釈倍率の高い希釈血漿の希釈後の対象成分について、希釈前の血液の血漿中に存在する濃度を正確に分析するためには、希釈液中にあらかじめ存在する物質の濃度の変化率から求める方法では、濃度の変化の割合が非常に小さくなるために測定誤差が大きく、また、測定の再現性が悪化する弊害がある。従って本発明の好ましい態様の一つは、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットである。

[0035] ここで、標準成分を「用いて」とは、標準成分についての標準値（恒常値）に基づき、対象成分の濃度を分析するための希釈倍率を決定する意である。したがって、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析することは、血液中に恒常的に存在する標準成分の恒常値（標準値）に基づき希釈倍率を決定し、対象成分の濃度を分析することでもある。

[0036] 血液中に恒常的に存在する標準成分は、例えば、ナトリウムイオン、塩化物イオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、総タンパク、及びアルブミン等が挙げられる。血液検体の血清及び血漿中に含まれるこれらの標準成分の濃度は、ナトリウムイオン濃度は、 $134 \sim 146 \text{ mmol/L}$ （平均値： 142 mmol/L ）、塩化物イオン濃度は、 $97 \sim 107 \text{ mmol/L}$ （平均値： 102 mmol/L ）、カリウムイオン濃度は、 $3.2 \sim 4.8 \text{ mmol/L}$ （平均値： 4.0 mmol/L ）、マグネシウムイオン濃度は、 $0.75 \sim 1.0 \text{ mmol/L}$ （平均値： 0.9 mmol/L ）、カルシウムイオン濃度は、 $4.2 \sim 5.1 \text{ mmol/L}$ （平均値： 4.65 mmol/L ）、総タンパク濃度は、 $6.7 \sim 8.3 \text{ g/100 mL}$ （平均値： 7.5 g/100 mL ）、アルブミン濃度は、 $4.1 \sim 5.1 \text{ g/100 mL}$ （平均値： 4.6 g/100 mL ）である。本発明では、患者の痛みを和らげるために採血する血液量が非常に少ない場合における対象成分の測定を可能にするためのものであり、微量の血液を希釈液で希

釈した際に、希釈液中に存在する「血液中に恒常的に存在する標準成分」の濃度を精度よく測定する必要がある。希釈倍率が高くなると、もともと血液中に存在する成分の希釈液中の濃度が低下し、希釈倍率によっては濃度測定時に、測定誤差を含む可能性がある。従って、微量な血液成分を希釈倍率高く希釈したときに、上記標準成分を十分に精度高く検出するためには、微量な血液中に高い濃度で存在する標準成分を測定することが好ましい。本発明では、血液検体中に恒常的に存在する成分の中でも高濃度に存在する、ナトリウムイオン (Na^+) 又は塩化物イオン (Cl^-) を用いることが好ましい。更には、上述の血液中に恒常的に存在する標準成分の中でも血液中に存在する量が一番高いナトリウムイオンを測定することが最も好ましい。ナトリウムイオンは、平均値が標準値（基準範囲の中央値）を表し、その値は、 142 mmol/L であり、血漿中の総陽イオンの90モル%以上を占める。

[0037] [血液中に存在しない標準成分]

本発明の好ましい態様の一つは、血液中に存在しない標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットである。このような検査キットは、血液中に恒常的に存在する標準成分とともに、血液中に存在しない標準成分を用いるためのものであってもよく、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いずに、血液中に存在しない標準成分を単独で用いるためのものであってもよい。

[0038] いずれの場合も、血液中に存在しない標準成分は、後述する希釈液に所定の濃度になるように添加して用いることができる。血液中に存在しない標準成分としては、血液検体中に全く含まれないか、若しくは含まれていたとしても極微量である物質を使用することができる。血液中に存在しない標準成分としては、血液検体中の対象成分の測定に干渉を与えない物質、血液検体中の生体酵素の作用を受けて分解しない物質、希釈中で安定な物質、血球膜を透過せず血球中に含まれない物質、緩衝液の保存容器に吸着しない物質、精度良く測定できる検出系が利用できる物質を用いることが好ましい。

[0039] 血液中に存在しない標準成分としては、希釈液に添加した状態で長期間保

管しても安定な物質が好ましい。血液中に存在しない標準成分の例としては、グリセロール三リン酸、アルカリ金属としてLi、Rb、Cs、又はFr、そしてアルカリ土類金属としてはSr、Ba、又はRaが挙げられ、Li及びグリセロール三リン酸が好ましい。

[0040] これらの血液中に存在しない標準成分は、血液希釈後の濃度測定時に第二の試薬を添加することで発色させ、その発色濃度から希釈血液中の濃度を求めることができる。例えば、希釈液に添加したリチウムイオンの測定は、キレート比色法（ハロゲン化ポルフィリンキレート法：パーフルオロ-5，10，15，20-テトラフェニル-21H，23H-ポルフィリン）を利用して生化学自動分析装置で大量試料を微量の試料で容易に測定できる。

[0041] [希釈液]

本発明の血液検査キットは、採取した血液検体を希釈するための希釈液を含む。希釈液は、キットが血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するためのものである場合、血液中に恒常的に存在する標準成分を含有しない。「含有しない」とは、「実質的に含有しない」ことを意味する。ここで、「実質的に含有しない」とは、希釈倍率を求める時に使用する恒常性のある物質をまったく含まないか、あるいは含まれていたとしても、血液検体を希釈した後の希釈液の恒常性のある物質の測定に影響を及ぼさない程度の極微量の濃度で含まれる場合を意味する。血液中に恒常的に存在する標準成分として、ナトリウムイオン又は塩化物イオンを用いる場合には、希釈液としては、ナトリウムイオン又は塩化物イオンを実質的に含有しない希釈液を使用する。

[0042] 血液のpHは、健常者では通常pH7.30～7.40程度で一定に保たれていることから、対象成分の分解や変性を防止するために、希釈液は、pH6.5～pH8.0、好ましくはpH7.0～pH7.5、更に好ましくはpH7.3～pH7.4のpH域で緩衝作用を有する緩衝液であることが好ましく、希釈液は、pHの変動を抑える緩衝成分を含有する緩衝液であることが好ましい。

[0043] 従来、緩衝液の種類としては、酢酸緩衝液（Na）、リン酸緩衝液（Na）、クエン酸緩衝液（Na）、ホウ酸緩衝液（Na）、酒石酸緩衝液（Na）、Tris（トリス（ヒドロキシメチル）アミノエタン）緩衝液（Cl）、Hepes（[2- [4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸]）緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水（Na）等が知られている。これらの中でpH 7.0～pH 8.0付近の緩衝液としては、リン酸緩衝液、Tris緩衝液、Hepes緩衝液が代表的なものである。しかしながら、リン酸緩衝液はリン酸のナトリウム塩が含まれていること、Tris緩衝液は、解離pKaは8.08であるため、pH 7.0～pH 8.0付近で緩衝能を持たせるためには通常は塩酸と組み合わせて使用されることが、Hepesのスルホン酸の解離のpKaは7.55であるが、イオン強度一定での緩衝溶液を調整するため、通常は水酸化ナトリウムと塩化ナトリウムとHEPESの混合物が用いられることから、これらはpHを一定に保つ作用を有する緩衝液としては有用であるが、本発明において外部標準物質として用いることが好ましい物質であるナトリウムイオンあるいは塩化物イオンを含有するため、キットが血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するためのものである場合、適用は好ましくない。

[0044] キットが血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて 血液検体中の対象成分の濃度を分析するためのものである場合、用いる緩衝液としては、ナトリウムイオン又は塩化物イオンを含有しない（含有しないの意味は、すでに述べたとおりである。）ことが好ましい。このような緩衝液は好ましくは、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（AMP）、2-エチルアミノエタノール、N-メチル-D-グルカミン、ジエタノールアミン、及びトリエタノールアミンからなる群から選択される少なくとも1種のアミノアルコール化合物、並びにGood's緩衝液（グッドバッファー）でpKaが7.4付近の緩衝剤であるHEPESとも称する2- [4-（2-ヒドロキシエチル-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸）（pKa=7.55）、T

ESとも称するN-トリス（ヒドロキシメチル）メチル-2-アミノエタンスルホン酸（ $pK_a = 7.50$ ）、MOPSとも称する3-モルホリノプロパンスルホン酸（ $pK_a = 7.20$ ）、及びBESとも称する（N，N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-2-アミノエタンスルホン酸（ $pK_a = 7.15$ ）からなる群から選択される緩衝剤を含む希釈液である。上記の中でも、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（AMP）とHEPES、TES、MOPS又はBESとの組み合わせが好ましく、さらに、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（AMP）とHEPESとの組み合わせが最も好ましい。なお pK_a は、酸解離定数を表す。

[0045] 上記緩衝液を調製するためには、アミノアルコールとGood's緩衝液を1：2～2：1、好ましくは1：1.5～1.5：1、更に好ましくは1：1の濃度比で混合すればよい。緩衝液の濃度は限定されないが、アミノアルコール又はGood's緩衝液の濃度は、0.1～1000mmol/L、好ましくは、1～500mmol/L、さらに好ましくは10～100mmol/Lである。

[0046] 緩衝液中には、分析対象成分を安定に保つことを目的にキレート剤、界面活性剤、抗菌剤、防腐剤、補酵素、糖類等が含有されていてもよい。キレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）塩、クエン酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、陽イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤、両性界面活性剤又は非イオン界面活性剤が挙げられる。防腐剤としては、例えば、アジ化ナトリウムや抗生物質等が挙げられる。補酵素としては、ピリドキサルリン酸、マグネシウム、亜鉛等が挙げられる。赤血球安定化剤の糖類としては、マンニトール、デキストロース、オリゴ糖等が挙げられる。特に、抗生物質の添加により、手指採血時に手指表面から一部混入する細菌の増殖を抑えることができ、細菌による生体成分の分解を抑制し、生体成分の安定化を図ることができる。

[0047] 緩衝液はまた、血液中に存在しない標準成分を用いて対象成分を分析するためのキットにおいては、この血液中に存在しない標準成分を含む。後述す

る内部標準物質を含まず、血液分析の測定系に干渉を与えないことも重要である。

[0048] 全血を希釈するとの観点からは、緩衝液の浸透圧を血液と同等（ 285 mOsm/kg （ mOsm/kg は、溶液の水 1 kg が持つ浸透圧で、イオンのミリモル数をあらわす））又はそれ以上とすることにより血球の溶血を防止することができる。浸透圧は、対象成分の測定、及び血液中に恒常的に存在する標準成分の測定に影響しない塩類、糖類又は緩衝剤等により、等張に調整することができる。緩衝液の浸透圧は、浸透圧計により測定することができる。

[0049] [希釈液の量、希釈倍率]

血液検査として、肝機能、腎機能、メタボリズムなど、特定の臓器、特定の疾患を検査する場合には、臓器や疾患に特有の複数の測定対象成分の情報を入手して、臓器の状態、生活習慣の予測などを行うために、一般的には、複数の測定対象成分の分析が同時に行われる。例えば、肝臓の状態を検査するためには、一般的には、ALT（アラニントランスアミナーゼ）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、 γ -GTP（ γ グルタミルトランスぺプチダーゼ）、ALP（アルカリホスファターゼ）、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン等、数種類以上もの物質の血液中の濃度が測定される。このように、複数の対象成分をいつの血液検体から測定するためには、再測定の可能性も考慮して、希釈された血液の量はある程度必要となる。従って、採取した血液を希釈する希釈液は、ある程度の量を確保することが重要である。侵襲性を少しでも低く血液を採取することを考慮すると、採血量 $100\text{ }\mu\text{L}$ 以上は避けたいので、従って、希釈倍率は7倍程度以上となる。

[0050] [キャピラリー]

本発明のキットは、血液採取器具として、キャピラリーを採用する。微量の血液検体を希釈液で希釈して成分を定量分析する方法において、希釈液中の内部標準物質として、例えばグリセロール-3-リン酸を使用する場合は

、血液検体が十分量、具体的には100 μ L程度あれば、精度高く希釈倍率を算出できる。また外部標準物質を使って希釈倍率を算出する場合にも、血液量が少なければ希釈倍率が高くなり、キットの部材から希釈中に溶出する外部標準物質のコンタミの影響を受け易くなり、定量分析の測定精度が落ちる。本発明者らは、微量の血液検体を希釈液で希釈して成分の濃度を分析する上で、例えば100 μ Lを超えない血液採取量であって、しかも部材から希釈液中に溶出する外部標準物質のコンタミの影響を抑え、精度の高い検査結果を得るための手段を鋭意検討した。その結果、血液採取器具として、キャピラリーを用いることで、血液採取量を一定値採取することが最適であることを見出した。

[0051] 以下、図面に示した実施例を参照しつつ、本発明に係るキャピラリーの実施の形態について説明する。

[0052] [キャピラリーの構造等]

図2は、本発明に係るキャピラリーの一実施例の断面図である。キャピラリーは、通常、内径が略一定の細い筒状本体201からなる管である。その両端202及び203の一方を血液に接触させると、毛細管現象（重力に逆らって液体がキャピラリー内部に浸透していく現象）により、血液をキャピラリー内部に採取することができる。そして適当な量の血液を吸い上げたときに、キャピラリー採血器具の他方の端を指で押さえる等して封止し、吸引を停止する。次いで、端を指で押さえたままの状態として内部に血液検体を保持したキャピラリーを、血液検体を希釈するための希釈液が収容された収容器具まで運ぶ。そしてキャピラリーの一端を収容器具内に保持した後、端を押さえていた指を離すことで、血液検体を収容器具内に収容する。キャピラリーは、指で押さえて封止する代わりに、キャップ、シリコンパテ、パラフィン樹脂等のシーラー、粘土等を使用して封止してもよい。

[0053] キャピラリーの内径は、血球の大きさや毛細管現象が生じること等を考慮して0.5～2.0mmであることが好ましい。キャピラリーの長さは、扱いやすさ等を考慮して、5～15cmであることが好ましく、血液検査キッ

トを構成することを考慮するとコンパクトであることが望ましいことから、 $5 \sim 10 \text{ cm}$ であることがより好ましい。キャピラリーで採取することができる血液の容量は、例えば内径が $1.1 \text{ mm} \sim 1.2 \text{ mm}$ である場合、長さが 7.5 cm あれば、 $70 \mu\text{L}$ の血液採取が可能である。

[0054] 〔目盛、ストッパーを有するキャピラリー〕

図3は、採取した血液検体の容量を確認するための目盛が付されているキャピラリーの一実施例である。キャピラリーにより採取することができる血液検体の最大容量は、理論的にはキャピラリーの内部を一杯に満たす量であるが、キャピラリーには、採取する血液検体の容量範囲の下限を示す位置と上限を示す位置とに、下限目盛204及び上限目盛205を付すことができる。それにより採取した血液検体の容量が適切か否かを判断することができる。例えば、 $65 \mu\text{L}$ 程度で血液検体が採取されることが好ましい場合、 $\pm 10 \mu\text{L}$ である $55 \mu\text{L}$ と $75 \mu\text{L}$ に目盛をつけるとよい。もちろん、中心値の $65 \mu\text{L}$ にも目盛（中心目盛206）をつけてもよいが、下限又は上限を示す目盛と見誤らないように、外観が異なる目盛をつけることが好ましい。採取する血液検体の容量範囲とは、血液検体に含まれる対象成分の分析を精度よく行うために許容される血液検体の容量範囲であり、上記の例では、 $55 \sim 75 \mu\text{L}$ である。

[0055] キャピラリーの目盛を付した位置を含む部分の内径は、他の部分より小さくしてもよい。内径が小さい部分、すなわち管が細い部分に目盛りがあると、容量をより正確に採取することができるからである。また内径を小さくすることによりキャピラリー内の血液の上昇スピードが速くなるため、封止するタイミングがとりやすいからである。

[0056] 下限を示す位置に付す目盛4は、これより少ないと検査精度に影響するため、目盛り線が太く見易いことが好ましい。このようにキャピラリーの上下で非対称としておくことで、採血者はキャピラリーの血液に接触させるための血液接触端212を、他方の端である封止端213と取り違えてしまうリスクを減じることができる。一方、上限を超えての血液採取は、部材からの

外部標準物質のコンタミによる影響をより抑える方向ではあるが、血液採取量が下限に近い場合と比べると、ばらつきは増える傾向にある。血液採取量をより確実に上限以下とするためには、例えば、キャピラリーの上限を示す位置（例えば図3の上限目盛205）の内部に、穴の開いたストッパーを設け、このストッパーに血液が達したときにキャピラリーの上端を指等で封止して吸引を停止することとしてもよい。ストッパーを用いることで、たとえ指等で封止するタイミングが少しずれたとしても、血液の吸引速度が抑えられ、より確実に上限以下の容量の血液を採取することができる。また、複数の目盛を付すと採血を行う者が混乱する原因となり得るので、キャピラリーには目盛を付さず、穴あきストッパーだけを設けることも好ましい。

[0057] またキャピラリーの血液に接触させる側の端212の内径を他の部分より小さくしてもよい。これにより毛細管現象を起こりやすくすることができる。このとき、キャピラリーの血液に接触させる側の端部207は、端に行くほど内径が小さくなるテーパ型としてもよい。

[0058] [キャピラリーの形状の例]

さらにキャピラリーは、定められた容量の血液検体を採取するための形状とすることができる。このようなキャピラリーの例は、内部が血液検体で一杯に満たされると、定められた容量となるように設計されたものである。他の例は、定められた容量の血液検体を採取すると、それ以上採取できないような形状であるものであり、具体的には、例えば図4に示したように、キャピラリーのある位置から内径を急激に大きくし（例えば内径を2mmを超えるようにし）、その位置を超えると毛細管現象が生じ難くなるようにしたものである。あるいは、キャピラリーのある位置から内径を極小さくすることで、目盛りのズレに対する容量の変化が小さくなり、計量精度を高めることが可能となる。このような形状のキャピラリーには、採取する血液容量の上限を示す位置又は下限を示す位置に目盛を付してもよい。内径を変える位置は、目盛を付した位置又は目盛を超えた位置とすることができるが、内径を大きくする場合は、後者が好ましい。内径が大きくなる手前の、管が細い部

分に目盛りがあると、容量を正確に判断しやすいからである。なお、目盛を超えた位置とは、目盛まで採取した場合の容量より $1\ \mu\text{L}$ から $7\ \mu\text{L}$ 分、好ましくは $3\ \mu\text{L}$ から $5\ \mu\text{L}$ 分、増加した容量を示す位置をいう。

[0059] 〔抗凝固剤含有キャピラリー〕

本発明に用いられるキャピラリーは、ランセット等で穿刺して得られる血液を直接キャピラリーで採取する場合には、内部に抗凝固剤を有していることが好ましい。このようなキャピラリーの例は、例えばヘパリン又は EDTA 塩等の抗凝固剤が、キャピラリー内面に塗布されているものである。抗凝固剤としては、種々のものを用いることができるが、分析の際に外部標準を用いる場合は、その外部標準を実質的に含まないものが選択される。

[0060] 〔合成樹脂製キャピラリー〕

本発明に用いられるキャピラリーは、ガラス製であっても合成樹脂製であってもよい。また他の素材の上に合成樹脂でコーティングされていてもよい。なお本明細書では、プラスチックを合成樹脂と同義に用いている。キャピラリーは、ガラス製よりも破損が起きにくいとの安全上の観点から、プラスチック製であることが好ましい。例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリ酢酸ビニル、ポリウレタン、アクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂（ABS 樹脂）、アクリロニトリルスチレン樹脂（AS 樹脂）、アクリル樹脂（PMMA）、ポリカーボネート、シリコン樹脂等が挙げられる。

[0061] キャピラリーがガラス製の場合、ガラスの水接触角は、は 10 度以下であるためにキャピラリーの内壁はそのままでも十分な親水性があり、キャピラリーの毛細管現象が十分に発揮され、すばやく血液を採取できる。一方、キャピラリーがプラスチック製である場合、例えばポリカーボネートの水接触角は、 85 度であり、アクリルの水接触角は 70 度である。血液をすばやく採取するためには、キャピラリー内壁を親水性に処理されていることが好ましい。親水性処理として、例えば、プラズマ処理による親水化が可能である。

[0062] プラスチック製であることは、上述したように血液に接触させる端部をテーパー型にする加工や、キャピラリーの内径を変える加工が容易であるとの観点からも好ましい。

[0063] [色つきキャピラリー等]

自己採血でキャピラリーを使用する場合、血液の赤色を凝視することに抵抗がある人もいる。一般的に医療従事者や研究者が使用する血液を採取するためのキャピラリーは透明であるが、本発明で使用するキャピラリーの好ましい態様の一つは、血液の赤色が目立たないように色を付けたものである。キャピラリーがプラスチック製であれば、着色は容易である。あるいは、キャピラリーは透明であるが、採取した血液が赤色以外の色に見えるように、血液中のヘモグロビンの吸収波長領域を遮蔽できる透過媒体を用いた眼鏡等を、血液検査キットの構成要素の一つとしてもよい。

[0064] 一方、酸素と結びついたヘモグロ빈は赤く見えるが、波長600nmから長波長側に向けて急峻に吸収し難くなる。従って、例えば、680nmより長い波長を吸収するフィルターを用いることで、血液の赤色を目立たなくする（オレンジ色のように見える）ことができる。

[0065] [血液検体の希釈物から血漿を分離回収するための分離器具]

本発明のキットにより採取された血液検体は、分析が行われるまで、希釈された状態で長時間経過する可能性がある。その間に、例えば赤血球の溶血が起こると、血球内に存在する物質や酵素などが血漿あるいは血清中に溶出して検査結果に影響を与えたり、溶出したヘモグロビンが有する吸収により、分析対象成分の光学的な吸収などの光情報で分析対象成分量を測定する場合に影響を及ぼす可能性がある。従って、溶血を防止することが好ましい。そのため、血液検体の希釈物から血漿を分離回収するための分離器具をキットに含む態様が好ましい。分離器具の好ましい例は、分離膜である。分離膜は、例えば血液検体の希釈物に圧力を加えることによって、血球成分は分離膜で捕獲し、血漿成分を通過させて、血球を分離して血漿成分を回収するように用いることができる。この場合、抗凝固剤を用いることが好ましい。ま

た、測定の精度を確保するために、分離膜を通過した血漿が血球側へ逆流しないことが好ましく、そのためには具体的には、特開 2003-270239 号公報に記載の、逆流防止手段をキットの構成要素とすることができる。

[0066] 本発明のキットは、100 μ L 以下の採血量であっても、測定精度よく分析対象成分を分析できる方法を実現可能とするものであり、患者に、100 μ L 以下の少ない採血量でも精度よく測定することが可能であることや、キャピラリーのどの位置まで血液を採取すべきか等の情報が記載された取り扱い説明書を含むキットであることが好ましい。

[0067] [キットの具体例]

好ましい態様の一つにおいて、キットは、キャピラリーのほか、希釈液、希釈液が収容された第一の収容器具（血液検体の希釈物を収容するための収容器具でもある。）、希釈液で希釈された血液検体から血漿を分離回収するための分離器具、分離器具を保持するための保持器具、回収した血漿を収容するための第二の収容器具、及び収容した血漿を第二の収容器具内に維持するための封止器具を含む。キャピラリー以外の具体的な器具としては、例えば、特許第 3597827 号公報の図 1 から図 13 に記載された器具を使用することができる。特許第 3597827 号公報の図 1 を、本願の図 1 として援用する。

[0068] 血液分離器具 1 は採血容器 2（希釈液が収容された収容器具、第一の収容器具ということもある。血液検体の希釈物を収容するための収容器具でもある。）と、採血容器 2 に嵌挿可能な筒体 3（回収した血漿を収容するための第二の収容器具）と、筒体 3 に冠着可能なキャップピストン 4 と、キャップピストン 4 の下端に設けられた密閉蓋 5（封止器具）とを備え、使用前は、図 1 に示すように、採血容器 2 の上端開口部はキャップ 6 によりパッキン 7 を介して密閉されている。本発明における希釈された血液検体を収容するための収容器具は、図 1 の構成においては、採血容器 2 と筒体 3 の組み合わせに対応する。すなわち、希釈された血液検体を収容するための収容器具は 1 個でも 2 個以上の組み合わせでもよい。

- [0069] 採血容器 2 は透明な材質製で円筒状を成し、その上端部には、外面に螺子部 8 が形成され、内面に係止部 9 が突設されている。また、採血容器 2 の下端部には、逆円錐状の底部 10 が形成され、底部 10 の周囲に円筒状の脚部 11 が形成されている。脚部 11 は、血液の分析検査時に使用するサンプルカップと同一外径を有しており、好ましくは、その下端の対向する位置にそれぞれ鉛直方向にスリット溝 12 が形成されている。さらに、採血容器 2 内には、図 1 に示されているように、所要量、例えば、500 mm³の希釈液 13 が予め入れられていてもよい。
- [0070] 筒体 3 は透明な材質製で円筒状を成し、その上端部には拡張部 14 が形成されている。拡張部 14 は薄肉部 15 を介して本体部 16 と接続されている。筒体 3 の下端部には、縮径部 18 が形成され、縮径部 18 の内面には係止突起部 19 が形成されている。さらに、縮径部 18 の下端部には外鍔部 20（保持器具）が形成され、外鍔部 20 の下端開口部は濾過膜 21（分離器具）により覆われ、濾過膜 21 は血液中の血漿の通過を許容し、血球の通過を阻止するようになっている。
- [0071] 縮径部 18 の外周にはシリコンゴム製のカバー 22 が装着されている（図 1）。
- [0072] キャップピストン 4 は、略円筒状の摘み部 26 と、摘み部 26 と同心で下方に延びる心棒部 27 とで構成されている。摘み部 26 の内側上端部には筒体 3 の拡張部 14 が嵌合可能な円筒状の空間 28 が形成され、また、その下方は螺刻され、螺子に螺合可能となっている。心棒部 27 はその下端部 29 がピン状に形成され、下端部 29 に密閉蓋 5 が着脱可能に設けられている（図 1 参照）。密閉蓋 5 はシリコンゴム製である。
- [0073] 血液検体の希釈物からの血漿の分離回収操作は、具体的には、次のように行う。希釈液を収容する採血容器 2 に、キャピラリーで採取した血液を投入した後、採血容器 2 の上部を持って泡立てないように注意しながら血液と希釈液とを十分に振り混ぜる。次に、濾過膜 21 を保持する筒体 3（血漿、血球分離時のシリンダ側面への回りこみによる液漏れを防止）を濾過膜が下に

なるように採血容器 2 に差し込み、ゆっくりと一定のスピードで採血容器 2 の底面まで濾過膜を押し下げる。このとき、筒体 3 の濾過膜を通して血漿が上部に上がり、血球は採血容器 2 の下部に残る。その後、キャップピストン 4 を筒体 3 にゆっくりと差し込んで、密閉栓 5 により逆流による血漿と血球の混合を防止する。

[0074] 上記した器具による血液分離方法の詳細は、特許第 3 5 9 7 8 2 7 号公報の段落番号 0 0 2 3 ～ 0 0 2 6 並びに図 1 2 及び図 1 3 に記載されており、その内容は本明細書に引用される。

[0075] 本発明の血液検査キットに含まれる各々の要素の個数は特に限定されず、各々 1 個でもよいし、2 個以上の複数でもよい。

[0076] 本発明の血液検査キットに含まれる、キャピラリー以外の部材の材料は、破損しにくさ、衛生面、価格等の観点から、合成樹脂であることが好ましい。例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリスチレン、ポリ酢酸ビニル、ポリウレタン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ乳酸、アクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂（ABS 樹脂）、アクリロニトリルスチレン樹脂（AS 樹脂）、アクリル樹脂（PMA）、ポリカーボネート、シリコーン樹脂等が挙げられる。

[0077] 本発明の血液検査キットは、キャピラリーと、血液検体を希釈するための希釈液と、希釈された血液検体を収容するための収容器具と、さらに所望により上記した任意の要素とを、これらを収納する収納容器に収納した形態として提供することができる。

[0078] [2] 血液分析方法

本発明はまた、本明細書の上記 [1] で説明した構成のキットを用いた血液分析方法を提供する。血液分析方法は、ヒトに対する医療行為（医師が行う行為）である態様とヒトに対する医療行為ではない態様（例えば、採血者が患者自身であり、かつ分析者が医師以外の者である態様、非ヒト動物に対する態様、等）が含まれる。本発明の血液分析方法は、対象者自身が血液を採取する自己採血で実施してもよいし、医師等の有資格者が注射器を使用し

て血液を採取する一般採血においても実施してもよい。好ましい態様としては、患者本人が、ランセットなどのナイフ付の器具を用いて指先などを傷つけて皮膚外にでた血液を採取する。

[0079] 本発明において、分析対象となる生体試料は血液であり、血液とは、血清又は血漿を含む概念である。好ましくは、被験者より微量の血液を採取し、緩衝液で希釈した後、フィルタや遠心分離により血球を分離することにより得られた血漿又は血清を用いることができる。血液検体の成分としては、分離手段により血液検体から分離された血漿成分であることが好ましい。

[0080] 血液検体の起源はヒトに限定されず、ヒト以外の動物（非ヒト動物）である哺乳類、鳥類、魚類等であっても良い。ヒト以外の動物としては、例えば、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、クマ、パンダ等が挙げられる。好ましくは、生体試料の起源はヒトである。

[0081] 本発明の血液分析方法の第一の態様としては、血液検体中に恒常的に存在する標準成分を用いて、対象成分の濃度の分析を行う。血液検体中に恒常的に存在する標準成分については、[1]での説明が、ここでもそのまま当てはまる。

[0082] 被検者の血液中における血漿成分の占有率は、容積の比率で約55%であるが、被検者の塩分摂取量の変化などで変動する。そのため、本発明においては、血漿中に恒常的に存在する標準成分の標準値を用いて血漿の希釈倍率を算出し、算出した希釈倍率を用いて血液検体中の血漿中の対象成分の濃度を分析する。希釈倍率を算出する方法としては、血漿の希釈液中の外部標準物質（例えば、ナトリウムイオンなど）の測定値（濃度X）と、血液検体の血漿中に含まれる上記外部標準物質（例えば、ナトリウムイオンなど）の既知濃度値（濃度Y；ナトリウムイオンの場合には 142 mmol/L ）とから、血液検体中の血漿成分の希釈倍率（ Y/X ）を算出することにより希釈倍率を求めることができる。この希釈倍率を用いて、血漿の希釈液中の対象成分の測定値（濃度Z）を測定し、この測定値に希釈倍率を掛け合わせることで、実際に血液検体の血漿中に含まれる分析対象成分の濃度 $[Z \times$

$Y/X)$] を測定することが可能となる。

[0083] ナトリウムイオンなどの濃度は、例えば、炎光光度法、ガラス電極法、滴定法、イオン選択電極法、酵素活性法等により測定することができる。特に好ましい態様において、ナトリウムイオンの測定は β -ガラクトシダーゼがナトリウムイオンで活性化することを利用し、緩衝液で希釈された試料のナトリウムイオン濃度とガラクトシダーゼ活性が比例関係にあることを利用した酵素的測定法が採用される。

[0084] また、部材に由来する標準成分の量を規定した血液検査キットが実際に使用されているか、また、血液の希釈と血漿の回収の方法が正常に行われているか確認するためには、血漿中の別の標準成分から独立に希釈倍率を追加的に求めて、その値が上で求めた希釈倍率と一致することを確認することが好ましい。一致するとは、2つの測定値 (a , b) において、それらの差のそれらの平均値に対する割合、すなわち $|a - b| / \{(a + b) / 2\} \times 100$ が、20%以下であることであり、好ましくは10%以下であることであり、より好ましくは5%以下であることである。これにより、血液検体中の対象成分の濃度の分析が正常に行われていることの検証が可能となる。ここで、ナトリウムイオン又は塩化物イオン以外の血漿中に恒常的に存在する標準成分の例としては、総タンパク又はアルブミンから選択されることが好ましく、総タンパクであることがより好ましい。総タンパクの測定法は、ビュレット法や、紫外吸収法、ブレッドフォード法、ローリー法、ビシンコニン酸 (Bicinchoninic Acid: BCA) 法、蛍光法など公知の方法があり、測定試料の特性や感度、試料量などに応じて適宜使用する方法を選択することができる。

[0085] 本発明の血液分析方法の第二の態様としては、血液中に存在しない標準成分を用いて、対象成分の濃度の分析を行う。この場合、血液中に存在しない標準成分を含む希釈液を含む血液検査キットを用いる。

[0086] 本発明の血液分析方法の第三の態様としては、血液中に恒常的に存在する標準成分、及び血液中に存在しない標準成分を用いて、対象成分の濃度の分

析を行う。2つの標準成分を併用することで、より信頼性の高い分析方法とすることができる。

[0087] このとき、血液検体の希釈倍率は、血液中に恒常的に存在する標準成分としてナトリウムイオンを、血液中に存在しない標準成分としてリチウムイオンを用い、ナトリウムイオンの測定を β -ガラクトシダーゼ活性が比例関係にあることを利用した酵素活性法（後述）で行い、リチウムイオンの測定をキレート比色法（後述）で行う場合には、下記式1から4のいずれかの式で算出することができる。

[0088] [数1]

$$\text{式1: } X = (A + C) / (B + D)$$

$$\text{式2: } X = \{(A^2 + C^2)^{1/2}\} / \{(B^2 + D^2)^{1/2}\}$$

$$\text{式3: } X = a \times (B + D) \pm b$$

（ここで、 a 及び b は係数であり、あらかじめ $(B + D)$ と希釈倍率のデータを取得し、式3であらわされる標準曲線を作成しておく。）

$$\text{式4: } X = A / B'$$

（ここで、 $B' = (A \times D) / C$ である。）

[0089] 上記式において、 A 、 B 、 C 、 D 、 B' 及び X は、以下のように定義される。

A : 緩衝液を発色させた際の吸光度

B : 血漿添加後の吸光度変化量

C : 血漿ナトリウム中央値 142 mmol/L の吸光度

D : 血漿希釈後のナトリウムイオン濃度における吸光度

B' : 血漿ナトリウムの吸光度から算出した希釈倍率による、希釈血漿中の血液中に存在しない標準成分の吸光度の補正值

X : 血漿希釈倍数

[0090] 希釈率を求める際のもう一つの算出方法として、二乗平均法を用いた式5で算出し、希釈液中の分析対象成分の濃度に、式5で算出した希釈率を乗じて血液検体の成分中の対象成分の濃度を分析する態様も好ましい。

[0091] [数2]

$$\text{式5: } X = [\{(A/B)^2 + (C/D)^2\} / 2]^{1/2} \quad (1)$$

[0092] 血液検体の成分中の対象成分の濃度は、希釈液中の対象成分の濃度から、

上記希釈倍率に基づいて算出できる。

[0093] 分析の対象成分は限定されず、生体試料中に含まれるあらゆる物質が対象となる。例えば臨床診断に用いられる血液中の生化学検査項目、腫瘍マーカーや肝炎のマーカー等各種疾患のマーカー等が挙げられ、タンパク質、糖、脂質、低分子化合物等が挙げられる。また、測定は物質濃度だけでなく、酵素等の活性を有する物質の活性も対象となる。各対象成分の測定は、公知の方法で行うことができる。

[0094] ナトリウムイオンの測定ではナトリウムイオンにより酵素ガラクトシダーゼは酵素活性が活性化することから、緩衝液で希釈された非常に低濃度ナトリウムイオン（ 24 mmol/L 以下）試料を数 μL で測定する酵素的測定法が使用できる。この方法は生化学・免疫自動分析装置に適応でき、ナトリウムイオン測定のために別の測定機器を必要としない点で効率性が高く経済的である。

[0095] 以下の実施例により本発明を説明するが、本発明は実施例によって限定されない。

実施例

[0096] （参考例1）

1. 微量血液試料を希釈した希釈液の調製

ボランティアの患者から、インフォームドコンセントを行った後に静脈から注射器で採取した 7 mL を採血管に得た。この採血した血液から、 $80 \mu\text{L}$ 、 $60 \mu\text{L}$ をそれぞれ10回ずつ、内径 1 mm のキャピラリーで秤量した。また、血液吸引器の先端のファイバーロットで10回ずつ、ファイバーロット全体が赤く染まるまで血液を吸引させて、下記のように調製した希釈液-1の $360 \mu\text{L}$ にそれぞれ混合し、フィルターで血球成分を分離して、希釈血漿を試料として生化学自動分析装置を用いて、生体成分の各濃度を測定した。

[0097] （希釈液組成）

希釈液を以下の組成で調製した。浸透圧は、 OSMOATAT OM-6

040（アークレイ（株）社製）を用いて測定した値を表示した。浸透圧の単位は、溶液の水1kgが持つ浸透圧で、イオンのミリモル数をあらわす。

HEPES 50mmol/L

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（AMP） 50mmol/L

D-マンニトール 284mmol/L

塩化リチウム 1mmol/L

EDTA-2K 0.8mmol/L

PALP（ピリドキサルリン酸） 0.05mmol/L

チアベンダゾール 0.0001質量%

アミカシン硫酸塩 0.0003質量%

硫酸カナマイシン 0.0005質量%

メロペネム三水和物 0.0005質量%

浸透圧 355mosm/kg

pH 7.4

[0098] 2. ナトリウムイオン濃度の測定

1. で調製したそれぞれの希釈液について、ナトリウムイオン濃度の測定を行った。測定には、 β -ガラクトシダーゼがナトリウムイオンで活性化することを利用し、それぞれの希釈液中のナトリウムイオン濃度と β -ガラクトシダーゼ活性が比例関係にあることを利用した酵素活性法により測定した。具体的には、ナトリウムイオンを含まない精製水で血液の希釈液を5倍希釈した後、3 μ Lを秤量し、下記のように調製した第一試薬52 μ Lを加えて、37℃で5分間加温し、下記のように調製した第二試薬を26 μ L加え、1分間の吸光度の変化をJCA-BM6050型生化学自動分析装置（日本電子（株）社製）を用いて主波長410nm、副波長658nmで吸光度を測定することにより求めた。あらかじめ作成した検量線から、ナトリウムイオンの濃度を測定した。

[0099] （ナトリウムイオン測定試薬の調製）

以下の組成のナトリウムイオン測定試薬を調製した。

第一試薬

HPEPS・LiOH (pH8.0)	100mmol/L
D-マンニトール	60mmol/L
N-アセチルシステイン	30mmol/L
硫酸マグネシウム	1.52mmol/L
β -ガラクトシダーゼ	1.1kU/L
TritonX-100	0.05質量%

第二試薬

HPEPS・LiOH (pH8.0)	100mmol/L
o-Nitrophenyl- β -D-Galactopyranoside	15mmol/L

[0100] 3. ナトリウムイオン濃度による血漿の希釈倍率の測定

上記のように求めた希釈液中のナトリウムイオン濃度 (X) と、血液の血漿中のナトリウムイオン濃度の標準値 (Y) とからそれぞれの希釈液の希釈率 (Y/X) を求め、採血した血液から、キャピラリーで80 μ L、60 μ Lそれぞれ、10ずつ作製した試料、およびファイバーロットで10ずつ作製した試料の希釈率の平均値と希釈倍率のばらつきの尺度である変動係数であるCV (coefficient of variation) (%) をもとめた。結果を表1に示した。

[0101] [表1]

採血量 (μ L)	秤量方法	希釈液-1 (μ L)	希釈倍率 (平均値10回測定)	希釈倍率のCV(%) (10回測定)	備考
80 μ L	キャピラリー	360	9.2	2.4	実施例
60 μ L	キャピラリー	360	11.9	2.5	実施例
(不明)	ファイバーロット	360	10.2	10.5	比較例

[0102] 4. ナトリウムイオン濃度とリチウムイオン濃度による血漿の希釈倍率の測定

(希釈液中のリチウムイオンの測定)

上記の希釈液組成になるように調製した希釈液に添加したリチウムイオン濃度の測定は、キレート比色法（ハロゲン化ポリフィリンキレート法：p e r f l u o r o - 5 , 1 0 , 1 5 , 2 0 - t e t r a p h e n y l - 2 1 H , 2 3 H , - p o r p h y r i n）により行った。具体的には、リチウムイオンを含まない精製水を用いて血液の希釈液を4.5倍に希釈した後、5 μ Lを秤量し下記に示した組成となるように調製した第三試薬55 μ Lを加えて、37℃で10分間加温し、JCA-BM6050型生化学自動分析装置（日本電子（株）社製）を使用して、主波長545 nm、副波長596 nmで吸光度を測定することにより求めた。あらかじめ作成した検量線から、リチウムイオンの濃度を測定した。

[0103] (リチウムイオン用測定試薬の調製)

以下の組成のリチウムイオン測定試薬を調製した。

第三試薬

P e r f l u o r o - 5 , 1 0 , 1 5 , 2 0 - t e t r a p h e n y l
- 2 1 H , 2 3 H - p o r p h y r i n 0.05質量%

ジメチルスルホキシド 5質量%

トリエタノールアミン 2質量%

ポリエチレングリコール- α -オクチルフェニルエーテル 2質量%

ドデシル硫酸ナトリウム 2質量%

[0104] (希釈倍率の測定)

先に求めたナトリウムイオン濃度の結果と、上記の希釈液組成になるように調製した希釈液、及び、上記で調製した微量血液試料を希釈した希釈血漿に対して、血液血漿の希釈倍率を求める方法と計算式を以下に示す。

A：リチウムイオン濃度測定時の希釈液を発色させた際の吸光度

B：希釈血漿中のリチウムイオン濃度測定時に測定した吸光度の変化量

C：血漿ナトリウム中央値142 mmol/Lの吸光度

D：血漿を希釈液で希釈した後のナトリウムイオン濃度における吸光度

X：血漿希釈倍数

血漿の緩衝液による希釈倍数は下記の（１）式の関係を用いた

[0105] [数3]

$$X = \left[\left\{ (A/B)^2 + (C/D)^2 \right\} / 2 \right]^{1/2} \quad (1)$$

[0106] 上記の式（１）を用いて、１．で調製した血漿の希釈液それぞれについて、希釈率の平均値と希釈倍率のばらつきの尺度である変動係数CV（％）を求めた。結果を表２に示した。

[0107] [表2]

採血量 (μ L)	秤量方法	希釈液－１ (μ L)	希釈倍率 (平均値10回測定)	希釈倍率のCV(％) (10回測定)	備考
80 μ L	キャピラリー	360	9.2	2.0	実施例
60 μ L	キャピラリー	360	11.9	2.2	実施例
－	ファイバーロット	360	10.2	7.2	比較例

[0108] ５．リチウムイオン濃度による血漿の希釈倍率の測定

上記の希釈液組成になるように調製した希釈液、及び、上記で調製した微量血液試料を希釈した希釈血漿に対して、４．で求めた血液検体を希釈した希釈後の希釈液中のリチウムイオン濃度（A）と、血液を希釈する前の希釈液中のリチウムイオン濃度（B）とから、それぞれの希釈液の希釈率 $[B / (B - A)]$ を求め、試料の希釈率の平均値と希釈倍率のばらつきの尺度である変動係数CV（％）をもとめた。結果を表３に示した。

[0109] [表3]

採血量 (μ L)	秤量方法	希釈液－１ (μ L)	希釈倍率 (平均値10回測定)	希釈倍率のCV(％) (10回測定)	備考
80 μ L	キャピラリー	360	9.1	2.6	実施例
60 μ L	キャピラリー	360	11.9	2.7	実施例
－	ファイバーロット	360	10.3	10.8	比較例

[0110] 表１、表２及び表３の結果から、血液中に存在する恒常性のある成分であるナトリウムイオンを標準物質に用いた場合において、ファイバーロットを用いて採血する場合に対して、目盛付きキャピラリーを用いることで、希釈

倍率の測定値の繰り返し再現性はファイバーロットに対して非常に良く、また、内部標準物質であるリチウムイオンを用いた場合でも、繰り返し再現性が非常に良いことがわかった。従って、血液検査キットに用いる手軽さ、低いコストを考えるとキャピラリーが優れていることが判った。更に、血液中に存在する恒常性のある成分であるナトリウムイオンを標準物質として用い、加えて、ナトリウムイオンを実質的に含まない希釈液に含まれるリチウムイオンを標準物質として併用することで、更に一段と希釈倍率の測定値の繰り返し再現性は非常に良い結果が得られ、同様の結論を得た。この結論から、血液検体中の対象成分の濃度を精度よく計算して求めることが可能であることがわかった。

[0111] (参考例2)

参考例1で調製した80 μ Lの血液をキャピラリーで秤量し、希釈液と混合しフィルターで血球成分を分離した希釈血漿試料に対して、下記に示す方法により、総タンパクの濃度を測定した。

[0112] (希釈血漿試料中の総タンパクの濃度の測定)

ビュレット法を測定原理とする測定を行った。ビュレット試薬：3.0 mmol/L、硫酸銅 400 μ L、酒石酸カリウムナトリウム 21.3 mmol/L、NaOH 0.75 mol/Lを準備し、希釈血漿と混合した。混合後、37℃で10分間放置して、アルカリ性下で血漿中のタンパクと銅イオンによる540～560 nmの青紫色を呈する錯体が形成されるまで待ち、545 nmで吸光度を測定し、標準溶液の吸光度から得た検量線を用いて血球分離後の希釈血漿中の総タンパク濃度を定量した。

[0113] 総タンパクの濃度から求めた希釈倍率の平均値は、参考例1で調製した、ナトリウムイオン濃度から求めた希釈倍率の平均値と一致した値が得られた。これにより、ナトリウムイオン濃度から求めた希釈倍率の測定が正常に行われていることの検証が可能であることが分かった。

符号の説明

[0114] 1 血液分離器具

- 2 採血容器
- 3 筒体
- 4 キャップピストン
- 5 密閉蓋
- 6 キャップ
- 7 パッキン
- 8 螺子部
- 9 係止部
- 10 底部
- 11 脚部
- 12 スリット溝
- 13 希釈液
- 14 拡径部
- 15 薄肉部
- 16 本体部
- 18 縮径部
- 19 係止突起部
- 20 外鍔部
- 21 濾過膜
- 22 カバー
- 26 摘み部
- 27 心棒部
- 28 空間
- 29 下端部
- 31 段差部
- 33 上端部
- 34 頂部
- 201 筒状本体

2 0 2 端

2 0 3 端

2 0 4 下限目盛

2 0 5 上限目盛

2 0 6 中心目盛

2 0 7 端部

2 1 2 血液接触端

2 1 3 封止端

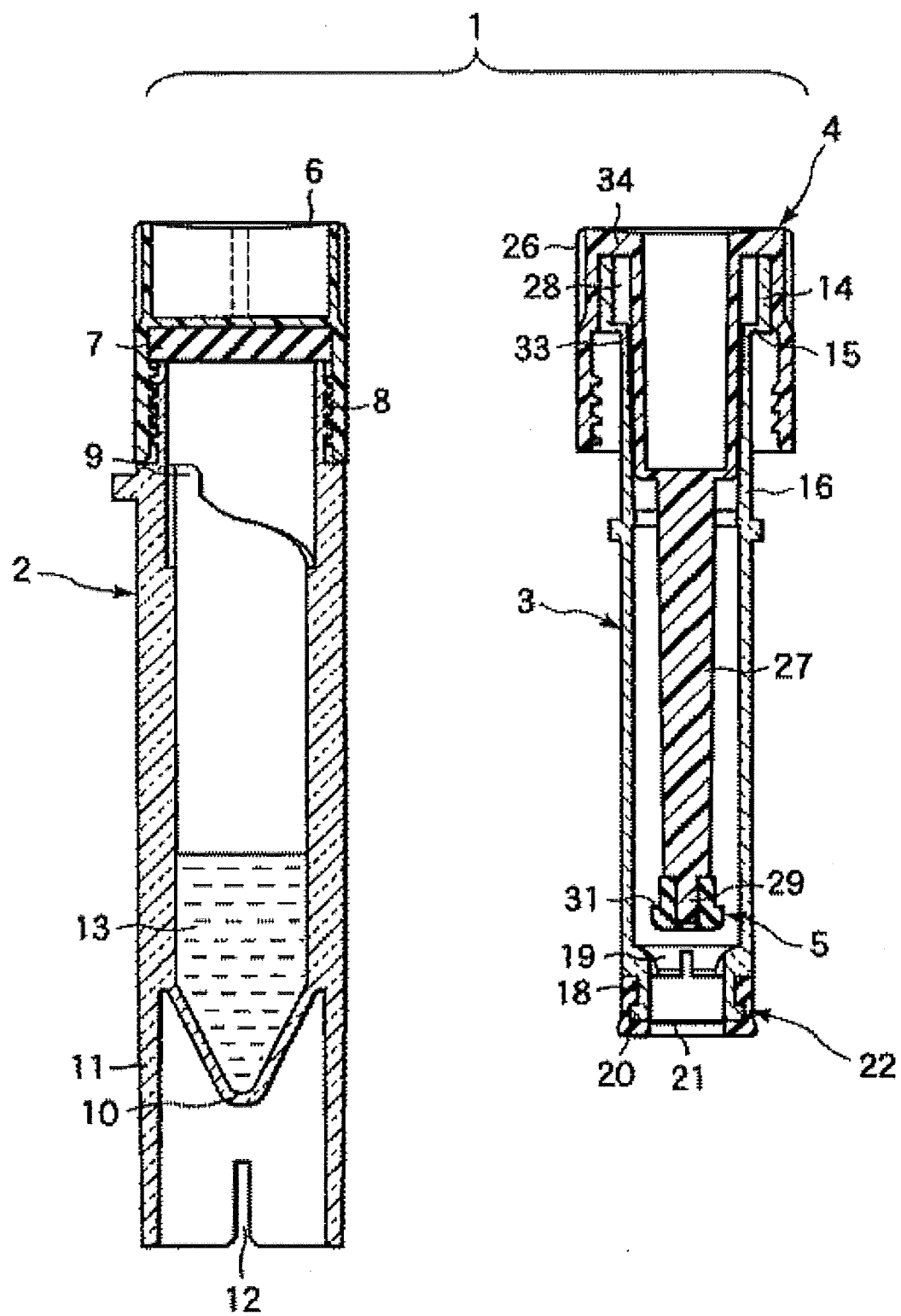
請求の範囲

- [請求項1] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含み、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、
前記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [請求項2] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含む、血液中に恒常的に存在する標準成分を用いて血液検体中の対象成分の濃度を分析するための、血液検査キットであって、
前記希釈液が、血液中に存在しない標準成分を含有し、
前記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [請求項3] 血液検体を採取するための血液採取器具と、
採取した血液検体を希釈するための希釈液であって、血液中に存在しない標準成分を含有する希釈液と、
血液検体の希釈物を収容するための収容器具と、
を含む、血液検査キットであって、
前記血液採取器具が、キャピラリーである、血液検査キット。
- [請求項4] 前記希釈液が、血液中に恒常的に存在する標準成分を含まない、請求項1から3のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項5] 前記血液検査キットが、血液検体の希釈物から血漿を分離回収するための分離器具を含む、請求項1から4のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項6] 前記キャピラリーに、採取した血液検体の容量を確認するための目盛が付されている、請求項1から5のいずれか1項に記載の血液検査キット。

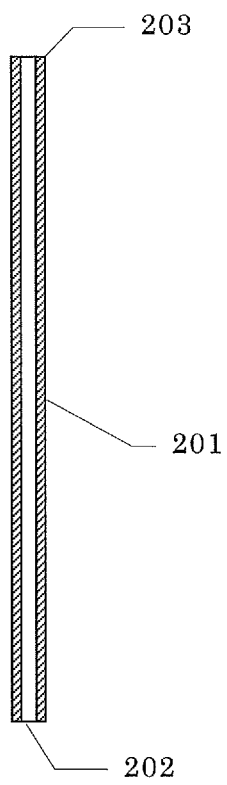
- [請求項7] 前記目盛が、採取する血液検体の容量範囲の下限を示す位置に付されており、かつ
- 前記キャピラリーが、ストッパーを有し、
- 前記ストッパーが、採取した血液検体の容量が、採取する血液検体の容量範囲の上限を超えないためのものである、請求項1から6のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項8] 前記キャピラリーが、定められた容量の血液検体を採取するための形状を有する、請求項1から7のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項9] 前記キャピラリーが、内部に抗凝固剤を有する、請求項1から8のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項10] 前記キャピラリーが、合成樹脂からなる、請求項1から9のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項11] 前記キャピラリーの内壁が、親水性処理されたものである、請求項10に記載の血液検査キット。
- [請求項12] 前記キャピラリーの血液検体を吸引する側の端部が、テーパーを有する、請求項10又は11に記載の血液検査キット。
- [請求項13] 前記キャピラリーの、採取すべき血液検体の容量範囲を示す少なくとも1つの位置に目盛が付されており、前記キャピラリーの内径が、前記目盛の位置を越えた部位から大きくなる、請求項10から12のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項14] 前記キャピラリーの、採取すべき血液検体の容量範囲を示す少なくとも1つの位置に目盛が付されており、前記キャピラリーの前記目盛が付された位置を含む部分の内径が他の部分より小さい、請求項10から12のいずれか1項に記載の血液検査キット。
- [請求項15] 前記キャピラリーを構成する材が、600nm以上の領域の波長の光の少なくとも一部を吸収する成分を含有する、請求項10から14のいずれか1項に記載の血液検査キット。

- [請求項16] 血液中に恒常的に存在する前記標準成分が、ナトリウムイオン又は塩化物イオンである、請求項1又は2に記載の血液検査キット。
- [請求項17] 血液中に恒常的に存在する前記標準成分が、ナトリウムイオン又は塩化物イオンと、さらに別の血液中に恒常的に存在する標準成分である、請求項1又は2に記載の血液検査キット。
- [請求項18] 前記別の標準成分が、総タンパク又はアルブミンである、請求項17に記載の血液検査キット。
- [請求項19] さらに別の標準成分を用いて、前記血液検体中の対象成分の濃度の分析を検証する、請求項17又は18に記載の血液検査キット。
- [請求項20] 前記血液中に存在しない標準成分が、リチウムイオン又はグリセロール三リン酸である、請求項2に記載の血液検査キット。
- [請求項21] 前記血液中に存在しない標準成分が、リチウムイオン又はグリセロール三リン酸である、請求項3に記載の血液検査キット。
- [請求項22] 請求項1から21のいずれか1項に記載の血液検査キットを用いることを特徴とする、血液検体中の対象成分の濃度を分析する方法（医療行為を除く。）。

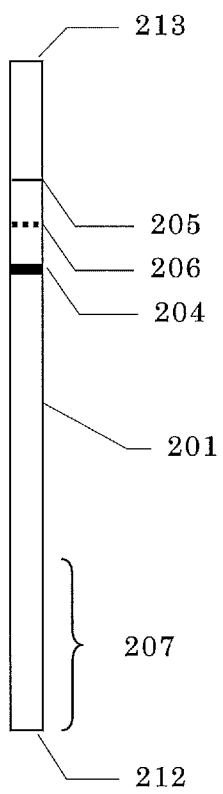
[図1]



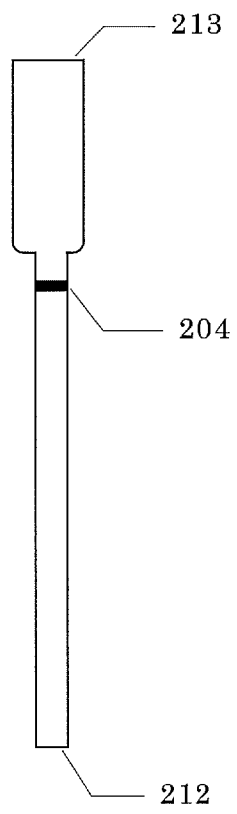
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N33/48(2006.01)i, G01N1/10(2006.01)i, G01N1/12(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i, G01N33/96(2006.01)i

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)

G01N33/48, G01N1/10, G01N1/12, G01N33/50, G01N33/96

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2011-112451 A (Physical Screening Inc.), 09 June 2011 (09.06.2011), claims 1 to 5; paragraphs [0002], [0007], [0016] to [0019], [0026], [0030] & WO 2011/065212 A1	3, 5-15, 21-22 1-2, 4, 16-20
Y	JP 2001-330603 A (Arkray, Inc.), 30 November 2001 (30.11.2001), claims 1 to 5; paragraphs [0003], [0008] to [0012], [0016] to [0020] & US 2001/0055784 A1 claims; paragraphs [0004], [0009] to [0018] & EP 1156335 A2	1-2, 4, 16-20

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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
27 September 2016 (27.09.16)

Date of mailing of the international search report
04 October 2016 (04.10.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-221334 A (Shima Laboratories Co., Ltd.), 21 August 1998 (21.08.1998), claim 9; paragraph [0013]; fig. 1 (Family: none)	6-15
A	JP 3093189 U (Yugen Kaisha Seiri Kagaku Kenkyusho), 18 April 2003 (18.04.2003), paragraph [0012] (Family: none)	6-15
A	JP 2000-232972 A (Daikin Industries, Ltd.), 29 August 2000 (29.08.2000), claims 1 to 2; fig. 1 (Family: none)	6-15
A	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No. 74708/1983 (Laid-open No. 180674/1984) (Terumo Corp.), 03 December 1984 (03.12.1984), claims (Family: none)	15
A	Masatoshi HORITA et al., "Establishment of Mail Medical Examination System Using Immediate Plasma Separating Device by the Self-Collection Blood : The Method of Dilution Ratio Calculation by Using Internal Standard for the Sample with Different Amount of Collecting Blood", The Japanese Journal of Clinical Pathology, 25 July 2008 (25.07.2008), vol.56, no.7, pages 577 to 583	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N33/48(2006.01)i, G01N1/10(2006.01)i, G01N1/12(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i, G01N33/96(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N33/48, G01N1/10, G01N1/12, G01N33/50, G01N33/96

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2011-112451 A (株式会社フィジカルスクリーニング) 2011.06.09, [請求項 1]-[請求項 5], [0002], [0007], [0016]-[0019], [0026], [0030] & WO 2011/065212 A1	3, 5-15, 21-22 1-2, 4, 16-20
Y	JP 2001-330603 A (アークレイ株式会社) 2001.11.30, [請求項 1]-[請求項 5], [0003], [0008]-[0012], [0016]-[0020] US 2001/0055784 A1, Claims, [0004], [0009]-[0018] & EP 1156335 A2	1-2, 4, 16-20

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.09.2016

国際調査報告の発送日

04.10.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大瀧 真理

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

2 J

9812

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 10-221334 A (株式会社シマ研究所) 1998. 08. 21, [請求項 9], [0013], [図 1] (ファミリーなし)	6-15
A	JP 3093189 U (有限会社生理化学研究所) 2003. 04. 18, [0012] (ファミリーなし)	6-15
A	JP 2000-232972 A (ダイキン工業株式会社) 2000. 08. 29, [請求項 1]-[請求項 2], [図 1] (ファミリーなし)	6-15
A	日本国実用新案登録出願 58-74708 号(日本国実用新案登録出願公開 59-180674 号)の願書に添付した明細書及び図面の内容を撮影したマイクロフィルム (テルモ株式会社) 1984. 12. 03, 実用新案登録請求の範囲 (ファミリーなし)	15
A	堀田正敏 ほか, 自己採血による即時血漿分離輸送検査システムの構築—採取料の異なる試料への内部標準による希釈倍率算定法, 臨床病理, 2008. 07. 25, 第 56 巻、第 7 号, 第 577-583 頁	1-22