

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成24年2月16日(2012.2.16)

【公表番号】特表2008-542708(P2008-542708A)

【公表日】平成20年11月27日(2008.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-047

【出願番号】特願2008-512956(P2008-512956)

【国際特許分類】

G 01 N 33/543 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

【F I】

G 01 N 33/543 5 2 1

G 01 N 33/53 N

G 01 N 33/53 Q

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年12月20日(2011.12.20)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1部位のそれぞれの部位に固定化された複数のIgE抗原種を有する側流マトリックスに試料を送るように適応された装置の試料ポートに、試料を注入する工程と、

前記固定化された複数IgE抗原種を通して前記側流マトリックスに沿って、前記第1部位の下流にある第2部位に、前記試料を移動させる工程と、

緩衝液を前記側流マトリックスに注入する工程であって、IgE抗体と結合するように適応された標識試薬であって、側流マトリックス上の、試料ポートに対応する位置の上流において乾燥状態にある標識試薬を動かす工程と、

前記固定化複数IgE抗原種を通して側流マトリックスに沿って、前記第1部位の下流部位に、前記緩衝液によって動かされた前記標識試薬を移動させる工程とを含む、試料中のIgE抗体を同定するための二段階側流分析法。

【請求項2】

前記緩衝液が乾燥標識試薬上流の緩衝液ポートを通して注入される、請求項1に記載の二段階法。

【請求項3】

前記緩衝液が、前記緩衝液ポートから、前記側流マトリックスと流体連通する緩衝液ウェルに送られる、請求項2に記載の二段階法。

【請求項4】

前記試料が全血試料であり、前記装置が、前記試料を濾過して実質的に赤血球を含まない濾過試料を前記側流マトリックスに送るように適応される、請求項1～3のいずれか1項に記載の二段階法。

【請求項5】

前記試料が、その中で赤血球を凝集するように適応された少なくとも1つの材料層を通して前記試料を通過させることで、濾過される、請求項4に記載の二段階法。

【請求項6】

前記少なくとも1つの材料層が凝集剤を含む、請求項5に記載の二段階法。

**【請求項 7】**

前記濾過された試料の第2部位への移動が第2部位における可視変化によって検出され、前記緩衝液が可視変化の検出後に注入される、請求項1～6のいずれか1項に記載の二段階法。

**【請求項 8】**

前記緩衝液によって動かされた前記標識試薬が、第2部位に移動する、請求項1～7のいずれか1項に記載の二段階法。

**【請求項 9】**

前記標識試薬の第2部位への移動が第2部位における可視変化によって検出される、請求項8に記載の二段階法。

**【請求項 10】**

前記標識試薬が抗IgE抗体を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の二段階法。

**【請求項 11】**

請求項1～10のいずれか1項記載の方法によって、試料中のIgE抗体を同定するための側流免疫測定装置であって、

少なくとも1つの試料ポート、前記試料ポート上流の少なくとも1つの緩衝液ポート、および前記試料ポート下流の少なくとも1つの結果窓が設けられている筐体と、

前記試料ポート上流にあり、前記緩衝液ポートを通して注入される一定量の緩衝液を受け入れるように適応された緩衝液ウェルと、

緩衝液ウェルから下流位置に延びる少なくとも1つの側流マトリックスを含む、前記筐体内の側流経路と、

前記側流マトリックス上の、前記緩衝液ウェル下流且つ前記試料ポートに対応する位置の上流に配置されるIgE抗体と結合するように適応された乾燥標識試薬であって、緩衝液ウェルから側流マトリックスに沿って通過する緩衝液によって側流マトリックス中で動かされるように適応された前記乾燥標識試薬と、

前記結果窓を通して見える第1部位にある、前記側流マトリックス上のそれぞれの位置に固定化された複数のIgE抗原種と、

を含む、装置。

**【請求項 12】**

前記側流マトリックスがその上流端に、前記緩衝液ウェルから前記側流マトリックスへ緩衝液を送るように適応された上流芯を含む、請求項1～11に記載の装置。

**【請求項 13】**

前記標識試薬が前記側流マトリックスの前記上流芯上に提供される、請求項1～12に記載の装置。

**【請求項 14】**

前記筐体に前記結果窓下流の対照窓が設けられており、前記側流マトリックスがその下流端に下流芯を含み、前記下流芯上の、前記第1部位から離れた下流の位置であって前記対照窓を通して見える位置に、未標識IgEまたは抗マウス抗体が固定化される、請求項1～13のいずれか1項に記載の装置。

**【請求項 15】**

前記下流芯が、前記装置へのあらゆる液体添加に先だって前記対照窓を通して見える水溶性マークを含む、請求項1～14に記載の装置。

**【請求項 16】**

前記側流マトリックスが、前記上流芯と前記下流芯との間のニトロセルロースマトリックスまたはポリマーマトリックスを含む、請求項1～14又は1～15に記載の装置。

**【請求項 17】**

前記ニトロセルロースマトリックスが試料ポート上流に延びる、請求項1～16に記載の装置。

**【請求項 18】**

前記筐体に1つの試料ポートおよび1つの緩衝液ポートが設けられており、前記装置が

2つの側流経路、2つの結果窓、および2つの対照窓を含み、各側流経路がそれぞれの結果窓およびそれぞれの対照窓と関連付けされている、請求項11～17のいずれか1項に記載の装置。

【請求項19】

前記2つの側流経路が実質的に平行である、請求項18に記載の装置。

【請求項20】

さらに前記試料ポートと前記側流マトリックスとの間に血液分離システムを含む、請求項11～19のいずれか1項に記載の装置。

【請求項21】

前記血液分離システムが、その中で赤血球が凝集するように適応された少なくとも1つの材料層を含む、請求項20に記載の装置。

【請求項22】

前記血液分離システムが、凝集剤を含む少なくとも1つのガラス纖維濾紙層を含む、請求項21に記載の装置。

【請求項23】

前記凝集剤がマンニトールを含む、請求項22に記載の装置。

【請求項24】

前記血液分離システムが、前記試料ポート下の位置から前記側流マトリックスに延びる下層を含み、前記血液分離システムと前記側流マトリックスとの間に流体連通をなすように適応されている、請求項20～23のいずれか1項に記載の装置。

【請求項25】

前記複数のIgE抗原種が、前記第1部位で前記側流マトリックス上に固定化されている粒子であって、表面に親水性基を提示し、且つ、前記第1部位の前記側流マトリックスの流路の最少内部寸法よりも小さい直径を有する粒子に、付着されている、請求項11～24のいずれか1項に記載の装置。

【請求項26】

前記筐体が、前記結果窓に隣接する証印を含み、前記それぞれのIgE抗原種の位置が識別される、請求項11～25のいずれか1項に記載の装置。

【請求項27】

前記標識試薬が金属ゾルで標識された抗IgE抗体を含む、請求項11～26のいずれか1項に記載の装置。

【請求項28】

前記標識抗IgE抗体が金ゾルで標識される、請求項27に記載の装置。

【請求項29】

一定量の全血を収集するための毛細管、および前記毛細管からの前記一定量の全血を受け入れるように適応された請求項11～28のいずれか1項に記載の装置を含む、試料中のIgE抗体を同定するためのキット。

【請求項30】

前記標識抗体を動かし、前記標識抗体を前記側流マトリックスに沿って第2部位に輸送するのに十分な量の緩衝液をさらに含む、請求項29に記載のキット。

【請求項31】

血液試料を請求項11～28のいずれか1項に記載の装置の前記試料ポートに注入する工程と、所定時間経過後に緩衝液を前記緩衝液ポートに注入する工程とを含む、試料中のIgE抗体を同定するための二段階側流分析法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0009】

これらのそして追加的目的が、本発明によって提供される。一実施形態では、本発明は、試料中のIgE抗体を同定するための二段階側流分析法を対象とする。本方法は、第1部位の、それぞれの位置に固定化された複数のIgE抗原種を有する側流マトリックスに試料を送るように適応された装置の試料ポートに、例えば全血または血清である試料を注入する方法を含む。装置は任意に試料を濾過して、例えば実質的に赤血球を含まない濾過試料を流動マトリックスに送るように適応される。本方法はさらに前記試料を、固定化複数IgE抗原種を通して側流マトリックスに沿って第1部位の下流の第2部位に移動させる工程と、緩衝液を側流マトリックスに注入して、IgE抗体と結合するように適応された標識試薬であって、側流マトリックス上の試料ポートの上流において乾燥状態にある標識試薬を動かす工程と、固定化複数IgE抗原種を通して側流マトリックスに沿って第1部位の下流位置に、緩衝液によって動かされた標識試薬を移動させる工程とを含む。

#### 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

本発明は、さらに試料中のIgE抗体を同定するための側流免疫測定装置を対象にする。本装置は試料ポート、試料ポート上流の緩衝液ポート、試料ポート下流の結果窓(Resul t window)、および任意に結果窓下流の対照窓(Control window)が設けられている筐体を含む。本装置は、さらに試料ポート上流にあり緩衝液ポートを通して注入される一定量の緩衝液を受け入れるように適応された緩衝液ウェルと、緩衝液ウェルから下流位置に、例えば含まれるならば対照窓などへと延びて、側流マトリックスを含む筐体内の側流経路と、緩衝液ウェル下流にあり試料ポート上流の側流マトリックス上に配置される、IgE抗体と結合するように適応された乾燥標識試薬で、緩衝液ウェルから側流マトリックスに沿って通過する緩衝液によって側流マトリックス中を動かされるように適応された前期乾燥標識試薬と、結果窓を通して見える第1部位にある側流マトリックス上のそれぞれの位置に固定化された複数のIgE抗原種を含む。本装置は任意に、さらに第1部位から離れて下流にあり、筐体中に含む場合対照窓を通して見える、第2部位で側流マトリックス上に固定化される未標識のIgEまたは抗マウス抗体をさらに含んでもよい。

#### 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

他の実施形態では、本装置は、少なくとも1つの試料ポート、および試料ポート上流の少なくとも1つの緩衝液ポート、試料ポート下流の少なくとも1つの結果窓が設けてある筐体、および任意に、結果窓下流の少なくとも1つの対照窓と、試料ポート上流にあり緩衝液ポートを通して注入される一定量の緩衝液を受け入れるように適応された緩衝液ウェルと、それぞれが緩衝液ウェルから下流の位置に、例えば含まれるならば、対照窓の少なくとも1つなどに伸展して側流マトリックスを構成する筐体内の少なくとも2つの側流経路を含む。本装置はさらに、緩衝液ウェル下流にあり試料ポート上流の各側流マトリックス上に配置されるIgE抗体と結合するように適応され、緩衝液ウェルから側流マトリックスに沿って通過する緩衝液によって側流マトリックス内を動かされるように適応された乾燥標識試薬と、結果窓の少なくとも1つを通して見える、第1部位の各側流マトリックス上のそれぞれの位置に固定化された複数のIgE抗原種をさらに含む。本装置はさらに、筐体中に含む場合、前記第1部位から離れて下流にあり対照窓の少なくとも1つを通して見える第2部位の各側流マトリックス上に固定化された未標識IgEまたは抗マウス抗

体を含んでもよい。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

さらなる実施形態では、本発明は複数の非特異的結合対要素を含む試料中の特異結合対の第1要素を検出するための側流分析装置および方法を対象とする。本装置は、1つの試料ポート、試料ポート上流の1つの緩衝液ポート、試料ポート下流の少なくとも1つの結果窓、任意に結果窓下流の少なくとも1つの対照窓が設けられている筐体と、試料ポート上流にあり前記緩衝液ポートを通して注入される一定量の緩衝液を受け入れるように適応された緩衝液ウェルと、それぞれが緩衝液ウェルから下流位置に、例えば、対照窓の少なくとも1つなどへと延びて側流マトリックスを構成する筐体内の少なくとも2つの側流経路を含む。本装置はさらに、特異結合対の第1要素と結合でき、緩衝液ウェル下流で試料ポート上流にある各側流マトリックス上に配置され、緩衝液ウェルから側流マトリックスに沿って通過する緩衝液によって側流マトリックス内を動かされるように適応された乾燥標識試薬と、少なくとも一つの結果窓を通して見える第1部位の各側流マトリックス上に固定化された特異結合対の第2要素を含む。本装置は、未標識であり、第1部位から離れて下流にあり対照窓の少なくとも1つを通して見える第2部位で各側流マトリックス上に固定化された一定量の特異的結合対の第1要素を任意に含んでもよい。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

別の実施形態は、試料を第1部位に固定化された特異結合対の第2の要素を有する側流マトリックスに注入する工程と、固定化された特異結合対の第2の要素を通して側流マトリックスに沿って、第1部位の下流にある第2部位に試料を移動させる工程と、緩衝液を側流マトリックスに注入して、試料の側流マトリックスへと送る上流の位置で、側流マトリックス上で特異結合対の第1要素に結合できる乾燥標識試薬を動かす工程と、固定化された特異結合対の第2の要素を通して側流マトリックスに沿って、第1部位の下流位置に緩衝液によって動かされた標識試薬を移動させる工程とを含む、複数の非特異的結合対要素を含んだ試料中の特異結合対の第1要素を検出するための、発明に従った二段階側流分析法である。本発明はまた、このような方法を行うための側流分析装置を対象とする。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0019

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0019】

一実施形態では、本発明の装置は、試料ポート、および試料ポート上流の緩衝液ポート、試料ポート下流の結果窓が設けられている筐体および任意に結果窓下流の対照窓と、試料ポート上流にあり緩衝液ポートを通して注入される一定量の緩衝液を受け入れるように適応された緩衝液ウェルおよび筐体内の側流経路は、それぞれが緩衝液ウェルから下流位置を通じて、例えば対照窓および側流マトリックスを含む、筐体内の側流経路を含む。本装置は、緩衝液ウェル下流で試料ポート上流である側流マトリックス上に配置され、例えばIgE抗体などの特異結合対の第1要素と結合でき、緩衝液ウェルから側流マトリックスに沿って通過する緩衝液によって側流マトリックス内を動かされるように適応された、

例えば標識抗 Ig E 抗体などの乾燥標識試薬、および結果窓を通して見える第1部位で側流マトリックス上に固定化された、例えば複数の Ig E 抗原などの特異結合対の第2要素をさらに含む。装置は、含む場合、例えば簡便な未標識の特異結合対の第1要素など、標識試薬と結合できる一定量の未標識試薬と、第1部位から離れて下流にあり対照窓を通して見える第2部位で側流マトリックス上に固定化された未標識の Ig E 抗体を任意に含んでもよい。

#### 【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0023】

血液分離システム 36 は、筐体上部内で試料ポート 12 の下に横たわり、試料ポートと側流経路との間に延びるように適応される。血液分離システムは、側流経路を通過する試料が実質的に赤血球を含まないように、その中に赤血球を凝集するように適応された少なくとも 1 つの材料層を含んでもよい。血液分離システム 36 は、最上ガラス纖維濾紙層 38、中間ガラス纖維濾紙層 40、および底部ガラス纖維濾紙層 42 を含む。最上および中間濾紙層 38 および 40 の少なくとも 1 つ、好ましくは双方の中に、凝集剤を含有する。多数の凝集剤が当技術分野で知られており、ここで使用するのに適している。例えば凝集剤としては、マンニトール、ソルビトールまたはイノシトールなどの糖、1 つ以上の赤血球結合抗体、レクチンなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。組み立てられた側流分析装置中で、層 38 および 40 は試料ポート 12 の下に配置されて、試料ポートから試料を受け入れるのには十分大きいが、側流経路 32 および 34 に対して側方には伸展しない。底部層 42 は層 40 の下に配置されて側方に伸展し、各 2 つの側流ストリップに接触する。所望ならば底部濾紙層 42 はまた、赤血球凝集剤を含んでもよい。この層はまた、1 またはそれ以上の添加剤を含有して、層 38 および 40 から受け入れられた濾過試料の側流経路 32 および 34 への流れを容易にしてもよい。例えば一実施形態では、層 42 はガラス纖維に結合したポリビニルアルコールを含む。下流方向の側流マトリックスに沿った流れを容易にするために、底部層 42 と側流経路との間の接触は、層 42 と側流経路 32 および 34 の各間の薄い液体不浸透性層 44 および 46 の配置によって上流側に限定される。例えば、層 44 および 46 はラミネーションテープなどから形成されていてもよい。層 44 および 46 の各下流縁は図 2 中の点線 48 によって示され、層 42 が側流経路 32 および 34 に接触する縁 48 下流の領域を図示する。

#### 【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0030】

メインストリップ 52 との接触点上流の位置において、各下方芯 54 は乾燥標識試薬 58 を含む。以下でさらに詳細に述べるように、標識試薬は、ひとたび緩衝液が本装置に注入されると、側流マトリックス中を流れて動くように適応される。標識試薬は、第1特異結合対要素が、それによって固定化された第2特異結合対要素と反応するのとは異なる結合部位において、特異結合対の第1要素と反応できなくてはならない。さらに標識試薬は、視覚的に検出可能な標識を含むか、または視覚的に検出可能な標識と反応性であるかのいずれかである。特定の実施形態では、標識試薬は視覚的に検出可能な標識を含む。このような標識は当技術分野でよく知られており、発色団、蛍光団、放射性化合物、酵素などが挙げられるが、これに限定されるものではなく、標識試薬上でこのようないずれかの標識を用いてもよい。標識試薬は、金属ゾル粒子を含むがこれに限定されるものではない、当技術分野で知られている技術に従って粒子を構成して、その使用を容易にしてもよい。

一実施形態では、標識試薬は IgE 抗体と結合するように適応される。より具体的な実施形態では、標識試薬は標識抗 IgE 抗体を含む。より具体的な実施形態では、標識試薬は金ゾル標識抗 IgE 抗体を含み、例えばその上に抗 IgE 抗体を有する金ゾル粒子溶液をガラス纖維濾紙上に噴霧して、噴霧された溶液を乾燥させることで下方芯上に提供される。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

図 4 および 5 に示すように、装置は緩衝液ウェル 62 が設けられている底部筐体 60 をさらに含む。緩衝液ウェル 62 は、緩衝液ポート 14 を通して装置に注入される緩衝液を受け入れるための緩衝液ポート 14 の下に配置される。緩衝液ポートは、一定量の緩衝液、すなわち生理食塩水を保持するのに十分に大きいサイズであり、各下方芯 54 上の乾燥標識試薬を動かし、動かした標識試薬を各側流マトリックスに沿って、それぞれの上方芯 56 上の、それぞれの対照ゾーン 28、30 に輸送するのに効果的である。緩衝液ウェルはひとたび緩衝液が装置に注入されると、各側流経路の各下方芯 54 の上流端がウェル内の緩衝液と流体接触するように、本装置を横切って側方に伸展する。したがって緩衝液の単回注入は、中各側流経路内の側流を活性化する。緩衝液ウェル 62 からの各下方芯 54 に沿った、緩衝液液体の側流を容易にするために、緩衝液ウェルの下流壁は 64 に示すように勾配していてもよい。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0041】

側流マトリックス 150 は、メインストリップ 152 上流端と流体連絡する上流下方芯 154、およびメインストリップ 152 下流端と流体連絡する下流上方芯 156 をさらに含む。図 7 では、メインフローストリップ 152 の上流縁が点線 153 によって示される一方、メインストリップ 152 の下流縁は点線 155 によって示される。上流下方芯 154 は、メインストリップ 152 との接觸点の上流位置に、上述の様式でひとたび緩衝液が装置に注入されると、側流マトリックスを通る流れによって動かされるように適応された乾燥標識試薬 185 を含む。したがって上方芯 154 上流端は、好ましくは、図 4 に示す様式で、装置の底部筐体中に含有される緩衝液ウェル内に伸展する。下流上方芯 156 は対照窓 124 下に配置され、固定化未標識試薬 128 は、図 6 に示すように対照窓 124 を通して現れる位置にある。

【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

次に好ましくは生理食塩水である緩衝液が、緩衝液ポートを通じて緩衝液ウェルに添加される。緩衝液はウェル内に伸展する下方芯上流部分によってウェルから吸収され、下方芯の長さに沿って側方に流れるに連れて緩衝液は乾燥標識試薬を動かし、動かされた標識試薬を全長メインストリップに沿って上方芯に運ぶ。標識試薬がメインストリップ上の検出ゾーンを通過するに連れて、それは固定化 IgE アレルゲン粒子と結合したあらゆる IgE 抗体分析物と結合するので、視覚的に検出可能なマーキングが得られる。筐体上部上

の証印は、結果窓内のあらゆる視覚的に検出可能なマーキングと抗体／アレルゲン情報とを相関させ、検出ゾーン内で結合するIgE抗体の同定を判定するのを可能にする。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

したがって本発明の分析装置は、二段階分析を行うために適応される。本発明に従った装置の使用を容易にするために、本装置は、上述のように装置内で使用するのに適切な量の試料を提供するのに効果的なサイズの毛細管装置と組み合わせたキット中で提供してもよい。キットは、任意に、標識試薬を動かし、標識試薬を側流マトリックスに沿って対照ゾーン中に輸送するのに効果的な一定量の緩衝液、すなわち生理食塩水をさらに含んでもよい。さらに別の実施形態では、本発明に従ったキットは、上述されるような複数の分析装置、装置への注入のために試料を収集するための対応する複数毛細管、および装置の適切使用に十分な生理食塩水の供給を含んでもよい。生理食塩水は単一パッケージで供給されてもよく、または複数の分析装置に対応する複数の個々のパッケージで供給されてもよい。