

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3696253号
(P3696253)

(45) 発行日 平成17年9月14日(2005.9.14)

(24) 登録日 平成17年7月8日(2005.7.8)

(51) Int. Cl.⁷

F I

GO 1 N 31/22
A 6 1 J 3/00
B 6 5 D 39/04
B 6 5 D 47/06
GO 1 N 1/10

GO 1 N 31/22 1 2 1 E
A 6 1 J 3/00 3 1 1 G
B 6 5 D 39/04 J
B 6 5 D 47/06 C
GO 1 N 1/10 N

請求項の数 7 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-502390
(86) (22) 出願日 平成9年6月18日(1997.6.18)
(65) 公表番号 特表2000-501191(P2000-501191A)
(43) 公表日 平成12年2月2日(2000.2.2)
(86) 国際出願番号 PCT/FI1997/000388
(87) 国際公開番号 W01997/048492
(87) 国際公開日 平成9年12月24日(1997.12.24)
審査請求日 平成16年4月16日(2004.4.16)
(31) 優先権主張番号 962542
(32) 優先日 平成8年6月19日(1996.6.19)
(33) 優先権主張国 フィンランド(FI)

(73) 特許権者
オリオン、ディアグノスティカ、オサケ、
ユキチュア
フィンランド共和国エスポー、コイブ-マ
ンカーン、ティエ、6、ペー

(74) 代理人
弁理士 吉武 賢次

(74) 代理人
弁理士 永井 浩之

(74) 代理人
弁理士 岡田 淳平

(74) 代理人
弁理士 勝沼 宏仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試薬用キャピティを有するストッパおよび前記ストッパを使用する検定法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

検定、特に生理学的液体に関する臨床テストを実施する際に使用するに適した閉鎖装置であって、前記閉鎖装置は診断用テスト容器または類似容器を閉鎖するに適した閉鎖組立体として設計される基本的構造を有し、前記閉鎖装置は本体部分(1)とプランジャ(3)とを含み、前記本体部分(1)は前記容器の口部上に密着搭載するに適したその軸方向に円筒形孔(2)を備え、前記本体部分(1)は前記診断テスト容器に対向する前記本体部分(1)の孔(2)の末端を開放自在に閉鎖するに適したフタ(7)を含み、また前記プランジャ(3)は前記本体部分(1)の孔(2)に対応する直径を有した前記孔(2)の中に滑動自在に搭載されて前記本体部分(1)に対して密封位置まで運動して、前記

10

本体部分(1)の孔(2)の前記フタ(7)と前記プランジャ(3)との間に残存するスペースの中に密封試薬貯蔵チャンバ(9)を形成する事ができるように構成された閉鎖装置において、前記本体部分(1)を軸方向に貫通する孔(2)の内側面は少なくとも1つのグループ(4)を備え、このグループ(4)の放射方向深さは前記プランジャ(3)の外径の到達範囲内にない程度に深く、前記グループ(4)は前記孔(2)の外端から、孔(2)の内側面にそって軸方向に、前記プランジャ(3)が前記孔(2)の中に部分的に挿入された時に前記試薬貯蔵チャンバ(9)と前記円筒形孔(2)の外端との間のガス流通を保持する事のできる長さ延在する事を特徴とする閉鎖装置。

【請求項2】

20

前記本体部分(1)は前記部分的に挿入された前記プランジャ(3)の位置を確認するためのストッパ(10)を含む事を特徴とする請求項1に記載の閉鎖装置。

【請求項3】

前記ストッパ(10)の設計は完全に挿入されたプランジャ(3)の末端位置の確認を可能とする事を特徴とする請求項2に記載の閉鎖装置。

【請求項4】

前記フタ(7)の内側面は、試薬貯蔵チャンバ(9)のスペースを形成するために凹形を成す事を特徴とする請求項1乃至3のいずれかに記載の閉鎖装置。

【請求項5】

前記フタ(7)がヒンジ(8)によって前記本体部分(1)に連結されている事を特徴とする請求項1乃至4のいずれかに記載の閉鎖装置。

10

【請求項6】

前記本体部分(1)が診断用テスト容器(11)または類似の容器の口部上に着脱自在に取付け可能である事を特徴とする請求項1乃至5のいずれかに記載の閉鎖装置。

【請求項7】

前記閉鎖装置は請求項1乃至6のいずれかに記載の少なくとも2つの基本構造を含む事を特徴とする閉鎖装置。

【発明の詳細な説明】

本発明は、検定、特に血液などの生物学的液体に対する臨床テストを実施するために使用するに適した閉鎖装置に関するものである。本発明の目的は、検定に使用される試薬を確

20

実なテスト結果を保証する状態に成し、この状態を長期間にわたってまた有害な環境条件のもとに保持し、さらに検定される標本の中に所望の瞬間に試薬を添加する事のできるようにする閉鎖装置を提供するにある。

本発明の他の目的は、一方において環境によって検定結果に加えられる誤差ファクタを除去し他方において検定によって環境に対して加えられる汚染リスクを低減させるように最大限に保護された条件のもとに前記検定を実施する事のできる閉鎖装置を提供するにある。

これらの目標またはその他の目標は、診断用テスト容器を閉鎖するに適した閉鎖組立体として設計される基本的構造を有する閉鎖装置において、検定に適した状態に製剤された試薬が任意所望の瞬間に前記閉鎖装置から診断テスト容器の中に放出されるように密封される閉鎖装置によって達成される。

30

類似の基本構造を有する閉鎖装置は業界公知であって、これを例えば薬剤の製剤に使用する事が考慮されてきた。この用途においては、有効治療薬がその所要の使用の瞬間の以前に調剤される事なく、薬剤の使用の直前に薬剤生成物の1つまたは複数の成分が薬ビンまたは類似の容器の中に貯蔵された他の成分に対して添加される。前者の成分をその添加の前に例えば薬ビンのフタなどの閉鎖スペースの中に貯蔵し、このフタを押し下げまたは類似に操作によりフタの内部から薬ビンの中への通路を開く事によって前記成分を使用する事ができる。このような基本的構造を有する閉鎖装置は特に特許GB 1,193,989、GB 1,479,370、EP 0,093,090、EP 0,338,349、EP 0,561,322およびEP 0,344,849に記載されている。

40

しかしこれらの通常の閉鎖装置は、多くの医学的用途および類似の用途において有効なテストを実施するためにはテストに使用される試薬が検定に好都合な状態にある必要があり、しかもこのような状態がテストの瞬間まで保持される必要があり、このテストの瞬間は本質的に閉鎖装置の製造完了の使用可能の瞬間より後になる事を考慮していない。さらに使用可能状態の待機期間中に存在する条件が、特にテストキットの野外使用の場合に試薬の安定にとって不都合であった。

本発明によれば、診断用テスト容器または類似容器を閉鎖するに適した閉鎖組立体として設計される基本的構造を有し、前記閉鎖装置は本体部分とプランジャとを含み、前記本体部分は前記容器の口部上に密着搭載するに適したその軸方向に円筒形孔を備え、前記本体部分は前記診断テスト容器に対向する前記本体部分の孔の末端を開放自在に閉鎖するに

50

適したフタを含み、また前記プランジャは前記本体部分の孔に対応する直径を有し、前記プランジャは前記孔の中に滑動自在に搭載されて前記本体部分に対して密封位置まで運動して、前記本体部分の孔の前記フタと前記プランジャとの間に残存するスペースの中に密封試薬貯蔵チャンバを形成する事ができるように構成された閉鎖装置によってこれらの問題点を解決するようにした本質的改良が提供される。本発明による閉鎖装置の本質的特徴は請求項1から明かである。

また本発明は、テスト容器を密封する閉鎖装置中に貯蔵されまた前記閉鎖装置から排出される試薬アリコートから成る検定試薬と標本を反応させる事によって標本、特に生理学的液体の標本を検定する方法に関するものである。この方法の特徴は請求項8に記載されている。さらに本発明は特に血液標本などの標本の臨床検定を実施するためのテストキット

10

に関するものである。このテストキットは、試薬を収容するフタによって密封された少なくとも1つのテスト容器を含み、前記試薬は、閉鎖装置が外気との連通から密封遮断される前に処理段階を受けている事を特徴とする。

以下、本発明を図面に示す実施例について詳細に説明するが本発明はこれに限定されない。付図において、

第1図は本発明による閉鎖装置の本体部分の部分的断面を示す断面図、

第2図は第1図の本体部分のA-A線にそった断面図、

第3図は本発明の閉鎖装置の他の基本的部分、プランジャの部分的断面図、

第4図は本発明による閉鎖装置の充填直前の状態を示す部分的断面図、

第5図は本発明による閉鎖装置の使用直前の状態を示す部分的断面図、

20

第6図は本発明による閉鎖装置の作動状態を示す部分的断面図、

第7図は本発明による閉鎖装置を使用する本発明の検定法の1実施態様の調剤段階を示す斜視図、

第8図は本発明による検定法の実施態様における第7図の段階の次の校正検定段階を示す斜視図、

第9図は本発明の検定法の実施に際しての本発明閉鎖装置の使用法を示す斜視図、また

第10図はテスト法の実際測定段階を示す斜視図である。

第1図について述べれば、図示の本発明による閉鎖装置の基本的部品は、テスト容器または反応器などの容器の口部の上に密着させられるような形状とサイズとを有するストッパ型本体部分1を含む。図示の本体部分1の実施態様を容器の口部の内側に密封装着するため、この本体部分はそのスカート上に環状密封リッジ6を備える。明かに、この本体部分を容器口部の外部に装着するように構成する事ができ、この場合、閉鎖装置は通常技術による本体部分の新規な成形および寸法定めを必要とする。

30

さらに本発明による閉鎖装置は、第2図において最もよく見られるような軸方向に延在する孔2を備える。この孔2の中に挿入され滑りばめされて軸方向に移動するようなサイズを有するプランジャ3が第3図に図示されている。閉鎖装置の本体部分の孔2の内側面とプランジャ3の外側面との間の密封のため、プランジャスカートは相互に離間された複数の円形密封リッジ5を備え、これらのリッジは後述の特殊機能を有する。

本発明によれば、中央を通る孔2の内側面は孔壁体にそって軸方向に走る複数のグループ4を備える。これらのグループ4は、本体部分1がテスト容器の口部の上に挿入された時にテスト容器から外側に向けられる本体部分の末端から始まる。これらのグループ4はテスト容器の前記口部から、本体部分の孔の一定軸方向長さによって延在する。またこれらのグループ4の深さは、本体部分の孔2中のプランジャ3のいかなる位置においてもプランジャ3の密封リッジ5がこれらのグループ4を閉塞しない程度に深い。

40

本体部分1の本質的部品は、本体部分がテスト容器の口部に搭載された時にテスト容器の内部に向けられるように本体部分1の末端に形成されたフタ構造7である。このフタ7の機能は本体部分1の孔2の容器側末端を閉鎖し、必要ならばこの孔2を開放するにある。フタ7の開放は通常のように、プランジャ3を孔2の中に滑り込ませる事によって実施される。フタ7は望ましくはヒンジ8によって本体部分1に対して接続され、このヒンジ8が閉鎖装置の種々の動作位置においてフタ7を本体部分1に固着する。フタ7の内側面は

50

凹部 9 を含み、この凹部 9 はそれ自体、テスト試薬を密封保持するために閉鎖装置の中に備えられたスペース部分を成す。

プランジャ 3 の環状密封リッジ 5 は、テスト容器の内部に対向するプランジャ末端に近く配置される。これらのリッジは図示の実施態様においては 3 個であって、閉鎖フタ 7 とこのフタ 7 に対向するプランジャ 3 の下端との間に残存する孔 2 のスペースから大気中へのガス流通を保持する事によって閉鎖装置の段階的組立てを実施させる。この状態は第 4 図に図示の本体部分 1 とプランジャ 3 との相対位置から明かであって、この場合、プランジャ 3 の密封リッジ 5 はなおも本体部分 1 のグループ 4 の中に配置されている。プランジャ 3 がさらに内側に押されると、プランジャ 3 の下方リッジ 5 が本体部分の孔 2 のグループを有しない内側面に到達して、プランジャ 3 の下方のスペースと外気との連通を遮断する

10

。第 4 図に図示の装置の組立て状態は試薬スペース 9 と外気との間のガス流通を可能とする状態であって、予め前記スペース 9 の中に充填された試薬の製剤段階に使用する事ができる。このような処理は例えば試薬を検定に適した状態また / あるいは検定前の試薬の貯蔵処理段階に必要な状態にもたらず処理を含む。このような製剤段階は、検定試薬の乾燥凍結による親液化処理、および / または不活性ガス中の貯蔵、試薬の滅菌または大気とのガス流通状態で実施されるその他の通常処理を含む事ができる。

本発明の閉鎖装置の応用例は光学測定に基づく検定法を含み、この検定に際しては試薬を適当に調合して検定に適した状態に準備しなければならない。試薬の正確な調合は閉鎖装置にペースト状試薬を装入する段階を含み、次にこの試薬を急速検定反応のために粒状にもたらさなければならない。この段階は試薬ペーストから湿分を除去するために、前記の親液化処理を使用して実施する事ができる。

20

この検定段階に際して、本体部分 1 の中にプランジャ 3 を挿入し、第 5 図に図示のその初位置から第 6 図に図示の位置まで押すと、プランジャ 3 が本体部分孔 2 の内側末端のフタ 7 を押してスナップ開放させる。そこで、スペース 9 の中に貯蔵された試薬がテスト容器の中に落下し、このテスト容器の中で検定が通常のように実施される。

プランジャ 3 と本体部分 1 の相対挿入位置を確認し従って閉鎖装置の作動状態を表示するため、本体部分 1 は望ましくは位置表示器またはストップ 10 を備える。このようにして、プランジャ 3 がこのストップ 10 に対してそれぞれ第 4 図、第 5 図および第 6 図に図示の位置まで押し下げられる時、所望動作に対するプランジャの正確な位置が検証される。同時に、ストップ 10 は望ましくない動作に対する防止手段として作用し、閉鎖装置が第 5 図に図示の貯蔵位置または使用可能位置にある時にプランジャ 3 とストップ 10 を相互に固着シールによって連結する事ができる。

30

第 7 図乃至第 10 図について本発明による方法を下記に説明する。

免疫学的定量検定および定性検定に際して、生理液、分泌液または組織液（血液、血清、血漿、脊髄液、胸膜分泌液、腹水、膿、外傷化膿液、尿、痰、糞、咽頭塗布標本など）から一般に抗体濃度または抗原濃度が測定される。これらのテストはその性質上、直接的、間接的または抑制的である。免疫学検定に際しては、抗体はその抗体に特異の抗原構造に結合する。検定の前に、抗体または抗原が特異性標識薬（マーカ）に結合される。このようなマーカは、特にポリマー粒子（染色粒子および磁性粒子を含む）、コロイド金、染色

40

基質、蛍光およびリン光分子および発光分子から成るグループから選定される。定量検定は代表的には光学測定技術（吸光、消光、ネフェロメトリー、反射、蛍光、リン光、発光およびその他）に基づく分析装置を使用する。多くの場合、このような光学測定は誤差を発生する光学バックグラウンドファクタ（患者の状態に依存する標本の脂質濃度、黄疸指数およびその他の変数など）の排除を前提とする。

このようなバックグラウンド除去はブランク標本検定と呼ばれ、実際アナライトの検定前に器機を使用して実施される。ブランク標本の測定後に、標本溶液に特異試薬を添加して標本アナライトの反応を検出するために、検定に使用される分析装置を始動する。前記の信号変化は標本中で検定されるアナライト濃度に比例するように選定される。

本発明による方法および装置は、広く相違するバックグラウンド特性を有する全血液など

50

の標本中のアナライトの正確な検定を容易に実施する事ができる。

バックグラウンド除去を可能にするため（ブランク標本を使用するため）、検定されるアナライトとの特異反応のための試薬はバックグラウンド除去測定の後においてのみ標本に対して加えられる。このような操作順序は本発明による閉鎖装置によって容易に実施される。本発明による方法においては、試薬スペース9が免疫テストの特異性標識化合物を充填され、この場合、マーカは遊離試薬の形を成し（例えば、酵素基質）または特定の抗体または抗原に結合される試薬（例えばマーカ粒子あるいはコロイド金の標識を付けられた物質）である。これらの抗体分子または抗原分子が検定に必要な信号を生じる事ができる。試薬結合または変色を検出するために光学技術が使用され、この場合、必要なら速度測定が可能である。測定システムにおいて、本発明による閉鎖装置は検定容器のストッパとして使用する事ができる。

10

テストに際して、検定容器11中に（第7図参照）所要量の緩衝溶液が添加され、この緩衝溶液は本発明においては容器中に導入される標本の中で所要の準備反応（例えば、溶血として知られる赤血球の分解、または他の免疫検定において有害ファクタであるリュウマチ性ファクタの補体のC1q成分の不活性化）を実施する事のできる緩衝溶液が選定される。緩衝溶液と標本の添加後に、容器を本発明による装置によって密封する事ができ、この装置が容器の閉鎖手段として作用し、次に容器の内容物を攪拌する。この段階における試薬スペース9はなおも標本容器から分離されているので、標識化合物は標本と緩衝液とによって形成された溶液と混合する事ができない。

必要なら、ある種の試薬、例えば溶血化合物（サポニン）または赤血球凝集化合物（レクチン）を閉鎖装置中のフタ7の外側面に配置する事ができ、この場合これらの化合物が実際の免疫反応前に所望の予備的反応（溶血、赤血球の凝集）を実施する事ができる。

20

予備的処理後に（第8図）、標本容器を光学測定検定装置の中に配置し、バックグラウンド除去の第1測定段階を（ブランク標本に対して）実施する。

バックグラウンド除去後に、本発明の閉鎖装置のプランジャを押し下げてフタ7を開く事により、試薬スペース9から標本容器の内部に達する通路を開く（第9図）。フタが開かれると、本発明の閉鎖装置と容器とから成る組立体を攪拌する事により特異性標識化合物がスペース9から放出される。この試薬添加段階後に、標識化合物とアナライトとの特異性反応が標本バックグラウンドからの干渉なしで光学法によって測定される（第10図参照）。

30

従って本発明は特異性試薬の簡単な貯蔵、転送および所望の瞬間における正確な投与を容易に実施する事ができる。さらに、本発明による装置は分析システムまたは検定パッケージ（テストキット）の機能部分として使用する事ができる。

以下、本発明の免疫検定法を図面に示す二、三の実施例について詳細に説明するが本発明はこれに限定されない。

実施例 1

C-反応性タンパク質（CRP）は一般に採用されている炎症指示薬であって、患者の全血または血清の標本からのその検定が標準的ルーチンを成している。CRP検定に関連して、代表的にはこの標本は光学技術（吸光、消光、ネフェロメトリー、反射、蛍光、リン光、発光およびその他）に基づくシステムを使用して分析される。この測定は、バックグラウンド除去のための標本（ブランク標本）の予備的測定を必要とし、この段階は実際アナライトの検定に先だってシステムによって実施される。標本容器は種々の型の緩衝溶液を含む事ができる。実際に、CRP検定におけるバックグラウンド除去のための測定は、溶血緩衝溶液を収容した標本容器の中に全血または血清の標本を添加する事によって実施される。あるいは溶血試薬を、標本溶液に向けられたフタの外側面に配置する事ができる。この場合、検定される標本を、例えばプランジャを備えた毛管注射器を使用して標本容器の中に投与する事ができる。次に、容器のストッパとして作用する本発明の閉鎖装置によって容器を閉鎖し、その後、緩衝溶液と標本を攪拌する。標本の攪拌と、緩衝溶液中の赤血球の溶血との後に、標本容器を分析装置の中に配置する。標本のバックグラウンド測定読み値を記録し、標本（ブランク標本）のゼロ値として設定する。

40

50

標本のバックグラウンド除去後に、装置は特異性反応物のCRPとの反応を記録し、この反応は本発明による閉鎖装置からの反応物の分離とこれに続くそのCRPとの混合によって開始される。この場合、標本の他の光学特性とは無関係の信号変化が得られる。従ってこの信号変化は検定される標本中のCRPの濃度に比例させられる。このような構造は、全血などの相異なるバックグラウンド特性を有する標本中のCRP濃度の正確な検定を容易に実施する事ができる。

ブランク標本に対するバックグラウンド除去を可能とするため、CRP検定用の特異性試薬はバックグラウンド除去段階の後においてのみ添加する事ができる。前記の方法において、試薬スペース9はCRP抗体を塗布された冷凍乾燥（親液性）ポリマー粒子を収容する。またCRP分子は抗体分子に特異的に結合して被覆されたポリマー粒子の凝集を生じるので、光学技術による反応速度の動的測定が可能である。もちろん、通常使用される任意の他の型のマーカを使用する事ができる（例えば、コロイド金、磁性粒子、染色粒子、染色アグリゲートおよびその他）。

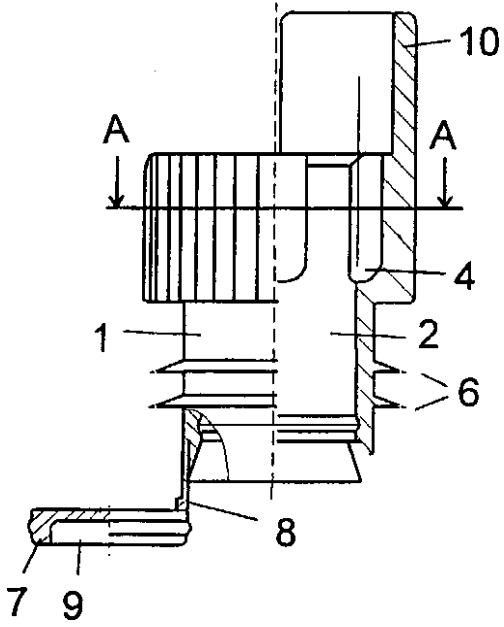
10

実施例 2

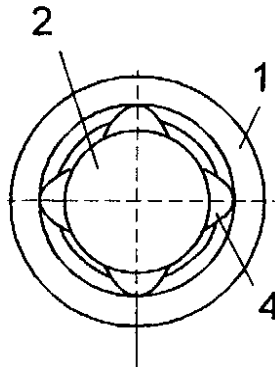
リウマチ性ファクタ（RF）の検定は各種のリウマチ疾患の診断においてきわめて重要である。RF検定は直接に全血または血清標本について実施する事ができる。このテストにおいて、特異性標識粒子に人の免疫グロブリン-G分子を被覆する。検定反応の緩衝溶液は、溶血化合物のほか、ポリアニオン分子を含有する事ができ、このポリアニオン分子は、さもなければ免疫グロブリン-GのFcフラグメントに結合する事によってRF-標識剤と非特異性反応する可能性のあるいわゆる補体のC1q成分に結合する。実際テストの各段階は実施例1と同一の順序で実施される。血液標本の添加後に、検定緩衝溶液のポリアニオン分子がC1q成分に結合して、非特異性反応を効果的に防止するが、全血標本が検定されている場合には赤血球の分解（溶血）が同時に生じる。標本の添加後に、（ブランク標本を使用した）バックグラウンド除去が実施例1と同様に実施される。本発明による閉鎖装置のフタ7を開く事により実際の特異性反応が開始されるので、人免疫グロブリン-Gを塗布された粒子がRFと反応する。このようにして形成されたアグリゲートが実施例1と同様にして測定される。

20

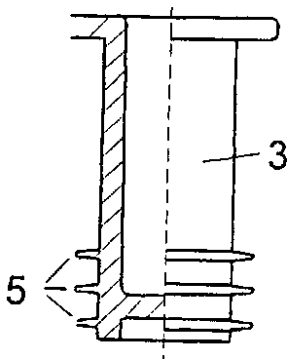
【図1】
Fig. 1



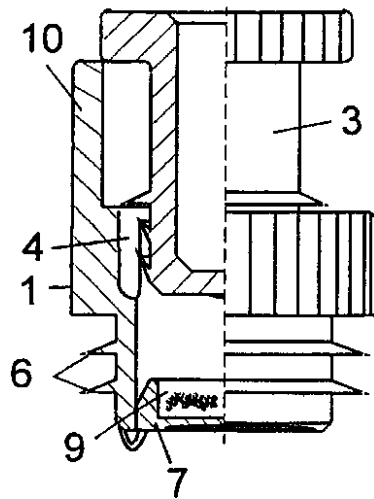
【図2】
Fig. 2



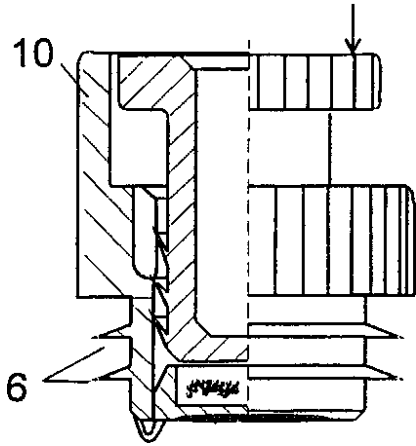
【図3】
Fig. 3



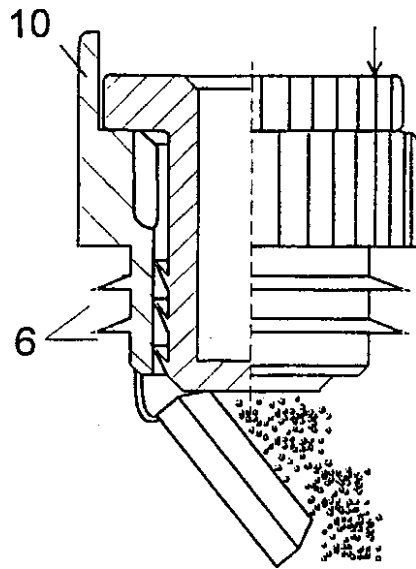
【図4】
Fig. 4



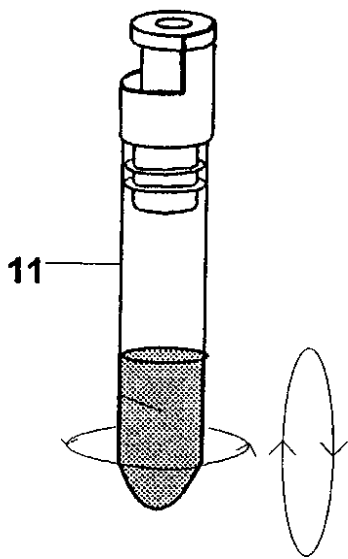
【図5】
Fig. 5



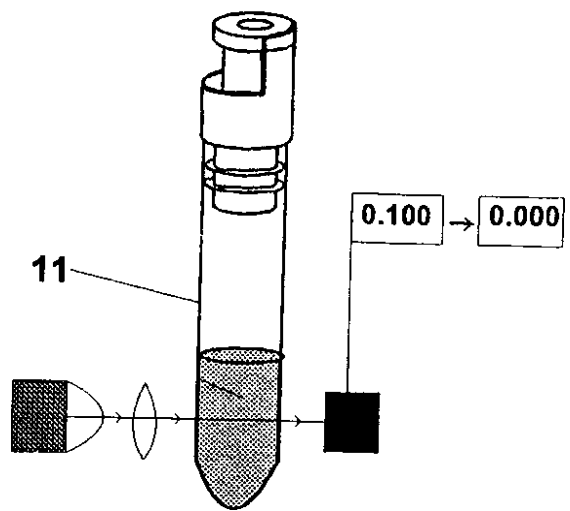
【図6】
Fig. 6



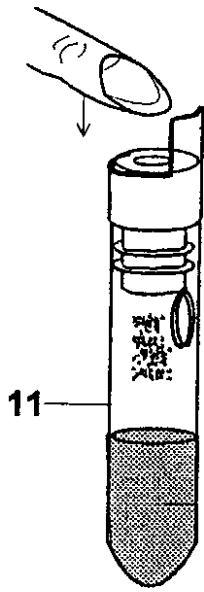
【図7】
Fig. 7



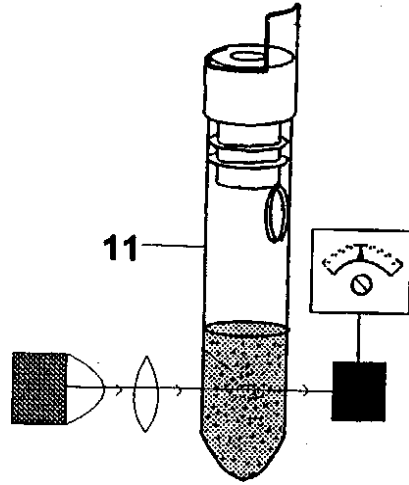
【図8】
Fig. 8



【図 9】
Fig. 9



【図 10】
Fig. 10



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I
// G 0 1 N 35/02 G 0 1 N 35/02 B

- (72)発明者 ルオトラ, ユハニ
フィンランド共和国エスポー、ホーキラーデンランタ、2 1 エイ 8
- (72)発明者 バックマン, ヘンリー
フィンランド共和国エスポー、レペリントリン、4 ジー 2 6
- (72)発明者 ヘルマン, タパニ
フィンランド共和国エスポー、ユコラナーデ、2 エフ 2 6
- (72)発明者 カーマ, カウコ
フィンランド共和国エスポー、マンティピータ、9 シー
- (72)発明者 カプラス, アンティー
フィンランド共和国ケラバ、マーラティー、1 3

審査官 竹中 靖典

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

G01N 31/22 121

A61J 3/00 311

B65D 39/04

B65D 47/06

G01N 1/10

G01N 35/02