

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

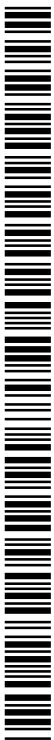
(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2016年9月1日(01.09.2016)



(10) 国際公開番号  
WO 2016/136558 A1

- (51) 国際特許分類:  
*G01N 33/86* (2006.01) *G01N 35/00* (2006.01)  
*G01N 21/82* (2006.01) *G01N 35/02* (2006.01)  
*G01N 33/49* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/054599
- (22) 国際出願日: 2016年2月17日(17.02.2016)
- (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 2015-039006 2015年2月27日(27.02.2015) JP
- (71) 出願人: 学校法人東日本学園(SCHOOL JURIDICAL PERSON HIGASHI-NIPPON-GAKUEN) [JP/JP]; 〒0610293 北海道石狩郡当別町字金沢1757番地 Hokkaido (JP). シスメックス株式会社(SYS-MEX CORPORATION) [JP/JP]; 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 Hyogo (JP).
- (72) 発明者: 家子 正裕(IEKO, Masahiro); 〒0610293 北海道石狩郡当別町字金沢1757番地 学校法人東日本学園・北海道医療大学内 Hokkaido (JP). 熊野 穰(KUMANO, Osamu); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 山口 温輝(YAMAGUCHI, Haruki); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 鈴木 健史(SUZUKI, Takeshi); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸
- 通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 野河 信太郎, 外(NOGAWA, Shintaro et al.); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満5丁目16-3 西天満ファイブビル 野河特許事務所 Osaka (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, JP, 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))



WO 2016/136558 A1

(54) Title: METHOD FOR ACQUIRING INFORMATION ON CAUSE OF PROLONGATION OF COAGULATION TIME, AND DEVICE AND PROGRAM FOR PERFORMING SAID METHOD

(54) 発明の名称: 凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法とそれを実施するための装置及びプログラム

(57) Abstract: The present invention relates to a method for acquiring information on a cause of the prolongation of a coagulation time. The present invention also relates to a device, a system and a computer program all of which can be used for the analysis of blood coagulation.

(57) 要約: 本発明は、凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法に関する。また、本発明は、血液凝固の分析のための装置、システム及びコンピュータプログラムに関する。

## 明 細 書

発明の名称：

凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法とそれを実施するための装置及びプログラム

### 技術分野

[0001] 本発明は、凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法に関する。また、本発明は、血液凝固の分析のための装置、システム及びコンピュータプログラムに関する。

### 背景技術

[0002] 血液検査の一つである凝固検査は、止血機構の状態を把握するために、血液の凝固時間を測定することにより行われる。凝固時間の延長が認められる場合、原因として、先天的な血液凝固因子の欠乏もしくは異常による先天性凝固障害、又は、凝固反応を阻害する自己抗体による後天性凝固障害が疑われる。先天性凝固障害と後天性凝固障害とは、凝固時間の延長を示した被検血漿と、正常血漿とを混合して得た試料の凝固時間を測定する試験(クロスミキシングテスト)で鑑別できる。すなわち、先天性凝固障害の場合は、正常血漿との混合により凝固時間の延長が是正されるが、後天性凝固障害の場合は、凝固時間の延長は是正されない。

[0003] 自己抗体を原因とする後天性凝固障害は、その病態が自己抗体の種類によって異なることが知られている。例えば、血液凝固因子に対する自己抗体(凝固因子インヒビターとも呼ばれる)を有する患者は、一般に出血症状を示す。一方、ループスアンチコアグラント(LA)と呼ばれる自己抗体は、リン脂質依存性の凝固反応に必要なリン脂質を阻害するにもかかわらず、LAを有する患者は血栓症状を示す。したがって、凝固因子インヒビターを含む検体と、LAを含む検体とを鑑別することは、臨床的に重要である。しかし、上記のとおり、どちらの検体でも凝固時間の延長が認められるので、通常の凝固検査では両者を鑑別することは困難である。

[0004] 現在、クロスミキシングテストにおいて、調製直後の試料及び37℃にて2時間インキュベートした試料について凝固時間を測定し、得られた各試料の凝固時間と、正常血漿と被検血漿との混合比率とをプロットしたグラフのパターン変化から、凝固因子インヒビターを含む検体と、LAを含む検体とを鑑別する方法が行われている。例えば、非特許文献1には、凝固因子インヒビターは温度及び時間に依存的であり、LAはそれらに依存しないことに基づいて、両者を鑑別することが開示されている。しかし、グラフのパターン変化を見分けることによる鑑別には経験が必要であり、熟練者でなければ鑑別が難しいケースも多い。

[0005] 一方、LAについては、ICA(Index of Circulating Anticoagulant)と呼ばれる、クロスミキシングテストの結果を定量的に評価するための指標を用いて判定をする方法が知られている(非特許文献2参照)。ICAは、被検血漿、正常血漿、及びそれらの等量混合物の凝固時間から算出される。算出されたICAの値が所定の閾値以上であるとき、被検血漿はLAを含むと判定される。また、本発明者の一人は、RC-S(Response Curve-Score)と呼ばれる指標を考案し、これを用いてLA陽性検体を検出している(非特許文献3参照)。

## 先行技術文献

### 非特許文献

[0006] 非特許文献1: Collins P.ら、Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Reseach Notes 2010; 3: 161-169

非特許文献2: Pengo V.ら、Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009; 7: 1737-1740

非特許文献3: 内藤澄悦ら、交差混合試験の新たな判定方法によるLA検出の評価と有用性. 臨床病理、第60巻補冊、第166頁、2012

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] しかし、クロスミキシングテストの結果に基づいて、血液検体が凝固因子インヒビターを含むか否かを定量的に評価するための指標は、これまで知られていない。そのため、そのような指標を新たに見出し、血液検体が凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるかを簡便に判定することを可能にする手段が望まれる。

## 課題を解決するための手段

[0008] 本発明の第1の態様によれば、凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法が提供される。この方法は、被験者の血液検体の凝固時間である第1凝固時間、正常血液検体の凝固時間である第2凝固時間、及び上記被験者の血液検体と上記正常血液検体とを混合した混合検体の凝固時間である第3凝固時間を、凝固時間測定試薬を用いて測定する工程と、所定の条件下でインキュベートした上記被験者の血液検体の凝固時間である第4凝固時間、上記所定の条件下でインキュベートした上記正常血液検体の凝固時間である第5凝固時間、及び上記所定の条件下でインキュベートした上記混合検体の凝固時間である第6凝固時間を、上記試薬を用いて測定する工程と、上記第1、第2及び第3凝固時間に基づいて第1定量化指標を取得し、上記第4、第5及び第6凝固時間に基づいて第2定量化指標を取得する工程と、上記第1定量化指標の値と上記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得する工程とを含む。

[0009] 本発明の第2の態様によれば、血液凝固分析装置が提供される。この装置は、検体と凝固時間測定試薬とが混和されてなる測定試料を調製する測定試料調製部と、調製された測定試料に光を照射し、この測定試料から光量に関する光学的情報を取得する光学的情報取得部と、制御部と、入力部と、表示部とを備える。この装置では、制御部が、被験者の血液検体と上記試薬とが混和されてなる第1測定試料、正常血液検体と上記試薬とが混和されてなる第2測定試料、及び上記被験者の血液検体と上記正常血液検体とを混合した混合検体と上記試薬とが混和されてなる第3測定試料を調製するように上記

測定試料調製部を制御し、上記第1、第2及び第3測定試料から、それぞれ第1、第2及び第3光学的情報を取得するように上記光学的情報取得部を制御し、上記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、上記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、所定の条件下でインキュベートした上記被験者の血液検体から取得された第4凝固時間、上記所定の条件下でインキュベートした上記正常血液検体から取得された第5凝固時間、及び上記所定の条件下でインキュベートした上記混合検体から取得された第6凝固時間の入力を、上記入力部によって受け付けると、上記第4、第5及び第6凝固時間に基づいて第2定量化指標の値を取得し、上記第1定量化指標の値と上記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として上記表示部に出力することを特徴とする。

[0010] 本発明の第3の態様によれば、血液凝固分析装置が提供される。この装置は、検体と凝固時間測定試薬とが混和されてなる測定試料を調製する測定試料調製部と、調製された測定試料に光を照射し、この測定試料から光量に関する光学的情報を取得する光学的情報取得部と、上記検体を所定の条件下でインキュベートするインキュベート部と、制御部と、表示部とを備える。この装置では、制御部が、被験者の血液検体の一部、正常血液検体の一部、及び上記被験者の血液検体と上記正常血液検体とを混合した混合検体の一部を上記所定の条件下でインキュベートするように上記インキュベート部を制御し、上記被験者の血液検体と上記試薬とが混和された第1測定試料、上記正常血液検体と上記試薬とが混和された第2測定試料、及び上記混合検体と上記試薬とが混和されてなる第3測定試料を調製するように上記測定試料調製部を制御し、上記第1、第2及び第3測定試料から、それぞれ第1、第2及び第3光学的情報を取得するように上記光学的情報取得部を制御し、上記所定の条件下でインキュベートした被験者の血液検体と上記試薬とが混和された第4測定試料、上記所定の条件下でインキュベートした正常血液検体と上記試薬とが混和された第5測定試料、及び上記所定の条件下でインキュベ-

トした上記混合検体と上記試薬とが混和されてなる第6測定試料を調製するように上記測定試料調製部を制御し、上記第4、第5及び第6測定試料から、それぞれ第4、第5及び第6光学的情報を取得するように上記光学的情報取得部を制御し、上記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、上記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、上記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得し、上記第4、第5及び第6凝固時間から第2定量化指標の値を取得し、上記第1定量化指標の値と上記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として上記表示部に出力することを特徴とする。

[0011] 本発明の第4の態様は、プロセッサ及びこのプロセッサの制御下にあるメモリを含むコンピュータを備える、血液凝固分析のためのシステムを提供する。上記のメモリには、被験者の血液検体と凝固時間測定試薬とが混和された第1測定試料の第1光学的情報、正常血液検体と上記試薬とが混和された第2測定試料の第2光学的情報、及び上記被験者の血液検体と上記正常血液検体とを混合した混合検体と上記試薬とが混和されてなる第3測定試料の第3光学的情報を取得するステップと、所定の条件下でインキュベートした上記被験者の血液検体と上記試薬とが混和された第4測定試料の第4光学的情報、上記所定の条件下でインキュベートした上記正常血液検体と上記試薬とが混和された第5測定試料の第5光学的情報、及び上記所定の条件下でインキュベートした上記混合検体と上記試薬とが混和されてなる第6測定試料の第6光学的情報を取得するステップと、上記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、上記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得するステップと、上記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、上記第4、第5及び第6凝固時間から第2定量化指標の値を取得するステップと、上記第1定量化指標の値と上記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得するステップと

を、上記コンピュータに実行させるためのコンピュータプログラムが記録されている。

[0012] 本発明の第5の態様は、コンピュータが読み取り可能な媒体に記録されている、血液凝固分析のためのコンピュータプログラムを提供する。このコンピュータプログラムは、被験者の血液検体と凝固時間測定試薬とが混和された第1測定試料の第1光学的情報、正常血液検体と上記試薬とが混和された第2測定試料の第2光学的情報、及び上記被験者の血液検体と上記正常血液検体とを混合した混合検体と上記試薬とが混和されてなる第3測定試料の第3光学的情報を取得するステップと、所定の条件下でインキュベートした被験者の血液検体と上記試薬とが混和された第4測定試料の第4光学的情報、上記所定の条件下でインキュベートした正常血液検体と上記試薬とが混和された第5測定試料の第5光学的情報、及び上記所定の条件下でインキュベートした上記混合検体と上記試薬とが混和されてなる第6測定試料の第6光学的情報を取得するステップと、上記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、上記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得するステップと、上記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、上記第4、第5及び第6凝固時間から第2定量化指標の値を取得するステップと、上記第1定量化指標の値と上記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得するステップとを、上記のコンピュータに実行させることを特徴とする。

### 発明の効果

[0013] 本発明によれば、被験者の血液検体が凝固因子インヒビターなどの凝固時間の延長原因を有するかについて、定量的に評価することを可能にする。

### 図面の簡単な説明

[0014] [図1]クロスミキシングテストのグラフの一例である。図中、Aは、正常血漿の凝固時間を示し、Bは、被検血漿の比率が10%(v/v)の混合血漿の凝固時間を示し、Cは、被検血漿の比率が20%(v/v)の混合血漿の凝固時間を示し、D

は、被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間を示し、Eは、被検血漿の比率が80%(v/v)の混合血漿の凝固時間を示し、Fは、被検血漿の比率が90%(v/v)の混合血漿の凝固時間を示し、Gは、被検血漿の凝固時間を示す。

[図2]血液凝固分析装置の外観の構成を示す斜視図である。

[図3]血液凝固分析装置が備える測定装置の内部を上側から見た場合の平面図である。

[図4A]第2の態様に係る血液凝固分析装置が備える測定装置の構成を示す図である。

[図4B]第3の態様に係る血液凝固分析装置が備える測定装置の構成を示す図である。

[図5]測定装置が備えるランプユニットの構成を示す図である。

[図6A]測定装置が備える検出部の構成を示す図である。

[図6B]測定装置が備える検出部の構成を示す図である。

[図6C]測定装置が備える検出部の構成を示す図である。

[図6D]測定装置が備える検出部の構成を示す図である。

[図7]血液凝固分析装置が備える制御装置の機能構成を示す図である。

[図8]血液凝固分析装置が備える制御装置のハードウェア構成を示す図である。

[図9A]測定試料の調製及び測定の処理の手順を示すフローチャートである。

[図9B]測定データの分析処理及び分析結果の表示処理の手順を示すフローチャートである。

[図10]遅延型の凝固時間の入力処理の手順を示すフローチャートである。

[図11A]遅延型の凝固時間の入力前の分析結果画面の一例を示す図である。

[図11B]遅延型の凝固時間の入力画面の一例を示す図である。

[図11C]遅延型の凝固時間の入力後の分析結果画面の一例を示す図である。

[図12A]血液検体における凝固因子インヒビターについての情報を取得する判定処理の手順を示すフローチャートである。

[図12B]血液検体におけるLAについての情報を取得する判定処理の手順を示

すフローチャートである。

[図13]第1 定量化指標と第2 定量化指標との比の値に基づいて、各種の検体を解析した結果を示すボックスプロットである。

[図14]第1 定量化指標と第2 定量化指標との差の値に基づいて、各種の検体を解析した結果を示すボックスプロットである。

[図15A]第1 定量化指標のみに基づいて、各種の検体を解析した結果を示すボックスプロットである。

[図15B]第2 定量化指標のみに基づいて、各種の検体を解析した結果を示すボックスプロットである。

### 発明を実施するための形態

#### [0015] [1. 凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法]

第1の態様に係る凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法(以下、単に「方法」ともいう)について、以下に説明する。本実施形態に係る方法では、まず、被験者の血液検体、正常血液検体及びそれらを混合した検体のそれぞれについて凝固時間を測定する。また、後述の所定の条件下でインキュベートした各検体についても凝固時間を測定する。

[0016] 本実施形態において、被験者の血液検体は、被験者から得た血液(全血)又は該血液から調製した血漿であればよい。それらの中でも、血漿が好ましく、血小板除去血漿がより好ましい。なお、血小板は、遠心分離やフィルター分離など公知の手法により除去できる。

[0017] 好ましい実施形態では、被験者の血液検体は、凝固時間の延長原因を有する疑いのある血液検体である。そのような血液検体としては、例えば、通常の凝固検査により凝固時間の延長が認められた検体、凝固時間の延長原因を有する疑いのある者を含む複数の被験者から得た検体群などが挙げられる。

[0018] 本実施形態において、凝固時間の延長原因は特に限定されないが、例えば、凝固因子インヒビター、LA、凝固因子欠損、血液凝固に作用する薬剤などが挙げられる。凝固因子インヒビターは特に限定されないが、例えば、第III因子インヒビター、第IX因子インヒビター、第V因子インヒビターなどが

挙げられる。欠損が疑われる凝固因子は特に限定されないが、例えば、第V因子、第VII因子、第VIII因子、第IX因子、第X因子、第XI因子、第XII因子などが挙げられる。血液凝固に作用する薬剤は特に限定されないが、例えば、ヘパリン、ワーファリンなどが挙げられる。

[0019] 正常血液検体は、健常者から得た血液又は該血液から調製した血漿であればよい。また、市販の正常血漿を用いてもよい。市販の正常血漿としては、例えば、CRYOcheck Pooled Normal Plasma(Precision BioLogic Inc)などが挙げられる。

[0020] 本実施形態に係る方法は、クロスミキシングテストの原理に基づいているので、被験者の血液検体と正常血液検体とを少なくとも1つの混合比で混合した検体(以下、「混合検体」ともいう)が用いられる。被験者の血液検体と正常血液検体との混合比は、被験者の血液検体の量又は後述の定量化指標の種類などに応じて適宜決定できる。混合検体における被験者の血液検体の比率として、例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90及び95%(v/v)から少なくとも1つ選択する。これらの中でも、被験者の血液検体の比率が50%(v/v)の混合検体を調製することが好ましい。なお、混合検体の調製は、用手法で行ってもよいし、全自動凝固時間測定装置で行ってもよい。

[0021] 本実施形態では、所定の条件下でインキュベートしていない検体の凝固時間及び当該条件下でインキュベートした検体の凝固時間を測定するので、上記の被験者の血液検体、正常血液検体及び混合検体のそれぞれを、少なくとも二組ずつ用意する。

[0022] 本実施形態において、第1凝固時間とは、上記の被験者の血液検体を、後述の所定の条件下でインキュベートせずに測定して得た凝固時間である。第2凝固時間とは、上記の正常血液検体を、後述の所定の条件下でインキュベートせずに測定して得た凝固時間である。第3凝固時間とは、上記の混合検体を、後述の所定の条件下でインキュベートせずに測定して得た凝固時間である。すなわち、第1、第2及び第3凝固時間の測定は、上記の各検体につ

いて通常の凝固時間を測定することと変わるところはない。例えば、第1、第2及び第3凝固時間の測定は、上記の各検体を調製した後、通常45分未満のうちに、好ましくは30分以内に、より好ましくは15分以内に凝固時間を測定することにより行うことができる。本明細書において、第1、第2及び第3凝固時間を「即時型の凝固時間」とも呼ぶ。

[0023] 本実施形態において、第4凝固時間とは、上記の被験者の血液検体を、所定の条件下でインキュベートしてから測定して得た凝固時間である。第5凝固時間とは、上記の正常血液検体を、所定の条件下でインキュベートしてから測定して得た凝固時間である。第6凝固時間とは、上記の混合検体を、所定の条件下でインキュベートしてから測定して得た凝固時間である。所定の条件としては、凝固因子インヒビターによる阻害反応を促進させるための温度及び時間を設定すればよい。そのような条件としては、例えば、15℃以上40℃以下にて、45分以上4時間以下、好ましくは1時間以上3時間以下でインキュベートすることが挙げられる。当該技術では、37℃にて2時間インキュベートする条件が広く用いられている。

[0024] 本実施形態では、第4、第5及び第6凝固時間の測定は、調製した上記の各検体を所定の条件下でインキュベートすることを除いて、第1、第2及び第3凝固時間の測定と同じである。例えば、第4、第5及び第6凝固時間の測定は、上記の各検体を調製して、これらを所定の条件下でインキュベートした後、通常45分未満のうちに、好ましくは30分以内に、より好ましくは15分以内に凝固時間を測定することにより行うことができる。検体をインキュベートする手段は、特に限定されない。用手法でインキュベーションを行う場合は、例えば、所定の温度に設定したウォーターバス又は恒温槽にて検体をインキュベートすることが挙げられる。あるいは、検体を一定の間インキュベートする機能を有する全自動凝固時間測定装置で行ってもよい。本明細書において、第4、第5及び第6凝固時間を「遅延型の凝固時間」とも呼ぶ。

[0025] 本実施形態において、凝固時間測定試薬(以下、単に「試薬」ともいう)は

、当該技術において公知の測定原理に基づく凝固時間を測定するための試薬であればよい。例えば、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、希釈プロトロンビン時間(dPT)、希釈活性化部分トロンボプラスチン時間(dAPTT)、カオリン凝固時間(KCT)、希釈ラッセル蛇毒凝固時間(dRVVT)、トロンビン時間(TT)、及び希釈トロンビン時間(dTT)の少なくとも1種を測定するための試薬が挙げられる。これらの中でも、dAPTT測定試薬が好ましい。また、市販の凝固時間測定試薬及び試薬キットを用いてもよい。例えば、APTT測定試薬としては、トロンボチェックAPTT-SLA(シスメックス社)、トロンボチェックAPTT(シスメックス社)、Actin FSL(シスメックス社)などが知られている。

[0026] 各凝固時間の測定は、上記の各検体と凝固時間測定試薬とを混和してなる測定試料について行う。測定試料の調製自体は、当該技術において公知である。例えば、各検体と試薬との反応時間は、通常1分以上10分以下であり、好ましくは3分以上5分以下である。温度条件は、通常25℃以上45℃以下であり、好ましくは35℃以上38℃以下である。測定試料の調製は、用手法で行ってもよいし、全自動凝固時間測定装置で行ってもよいが、全自動凝固時間測定装置で行うことが好ましい。全自動凝固時間測定装置としては、例えば、CS-5100(シスメックス社)、CS-2400(シスメックス社)、CS-2000i(シスメックス社)が挙げられる。

[0027] 測定試料についての凝固時間の測定手順自体は、当該技術において公知である。測定試料の凝固時間の測定は、用手法で行ってもよいし、全自動凝固時間測定装置で行ってもよい。好ましくは、全自動凝固時間測定装置で測定を行う。この装置により凝固時間を測定する場合は、測定試料に光を照射して、得られた光学的情報に基づいて凝固時間が算出される。照射する光は、凝固時間の測定に通常用いられる光であればよく、例えば、波長が660 nm近傍である光が挙げられる。光源は特に限定されないが、例えば、発光ダイオード、ハロゲンランプなどが挙げられる。光源から測定試料に光を照射することにより、該測定試料から散乱光及び透過光が生じる。本実施形態では、

光量に関する光学的情報として、例えば、散乱光量又は透過光量に関する情報が挙げられ、散乱光強度、透過度、吸光度などが好ましい。

[0028] 本実施形態において、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間のいずれを先に測定するかは、特に限定されない。遅延型の凝固時間の測定はインキュベーション時間を要するので、その間に、即時型の凝固時間を先に測定してもよい。

[0029] 本実施形態において、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間は、同じ手段によって測定してもよいし、異なる手段によって測定してもよい。異なる手段で測定する場合、例えば、即時型の凝固時間を全自動凝固時間測定装置で測定し、遅延型の凝固時間を用手法で測定してもよい。あるいは、即時型の凝固時間を用手法で測定し、遅延型の凝固時間を全自動凝固時間測定装置で測定してもよい。また、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間をいずれも全自動凝固時間測定装置で測定する場合、当該装置は同じ装置であってもよいし、異なる装置であってもよい。

[0030] 次いで、本実施形態に係る方法では、上記の第1、第2及び第3凝固時間に基いて第1定量化指標を取得し、上記の第4、第5及び第6凝固時間に基いて第2定量化指標を取得する。

[0031] 本実施形態において、定量化指標は、被験者の血液検体、正常血液検体及び／又はそれらの混合検体の凝固時間に基いて、クロスミキシングテストの結果を定量的に評価するための指標であれば、特に限定されない。また、公知の定量化指標を用いてもよい。公知の定量化指標としては、例えば、ICA、PC(Percent Correction)及びRC-Sなどが挙げられる。なお、ICAは非特許文献2に開示され、PCはChang S-H.ら、"Percent Correction" Formula for Evaluation of Mixing Studies., Am J Clin Pathol 2002;117:62-73に開示され、RC-Sは非特許文献3に開示されている。以下に、ICA、PC及びRC-Sについて、図1を参照して説明する。なお、下記の各式におけるA～Gはそれぞれ、図1中のA～Gに対応する。

[0032] ICAは、ロスナー・インデックス(Rosner Index)とも呼ばれ、L A検体の判

定に用いられる指標である。ICAは、下記の式により算出される。

$$ICA = [(D - A) / G] \times 100$$

(式中、A：正常血漿の凝固時間、D：被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間、G：被検血漿の凝固時間)

[0033] PCは、下記のとおり、混合検体における被検血漿の比率に応じて算出式が異なる。

$$PC(9:1) = [(G - B) / (G - A)] \times 100$$

$$PC(8:2) = [(G - C) / (G - A)] \times 100$$

$$PC(5:5) = [(G - D) / (G - A)] \times 100$$

$$PC(2:8) = [(G - E) / (G - A)] \times 100$$

$$PC(1:9) = [(G - F) / (G - A)] \times 100$$

(式中、A：正常血漿の凝固時間、B：被検血漿の比率が10%(v/v)の混合血漿の凝固時間、C：被検血漿の比率が20%(v/v)の混合血漿の凝固時間、D：被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間、E：被検血漿の比率が80%(v/v)の混合血漿の凝固時間、F：被検血漿の比率が90%(v/v)の混合血漿の凝固時間、G：被検血漿の凝固時間)

[0034] RC-Sは、ロスナー・インデックスを応用した指標であり、次のようにして算出される。まず、被検血漿の比率が20及び50%(v/v)の混合検体についてのスコアを、下記の式により算出する。

$$RC-S(20) = [(C - B) / D] \times 100$$

$$RC-S(50) = [(D - C) / E] \times 100$$

(式中、B：被検血漿の比率が10%(v/v)の混合血漿の凝固時間、C：被検血漿の比率が20%(v/v)の混合血漿の凝固時間、D：被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間、E：被検血漿の比率が80%(v/v)の混合血漿の凝固時間)

[0035] 次に、被検血漿の比率が20及び50%(v/v)の混合検体について、図1の反応曲線が直線であった仮定した場合のコントロールスコアを、下記の式により算出する。

$$RC-Sc(20) = [[(3 \times B + D) / 4 - B] / D] \times 100$$

$$RC-Sc(50) = [(C + E) / 2 - B] / E \times 100$$

(式中、B：被検血漿の比率が10%(v/v)の混合血漿の凝固時間、C：被検血漿の比率が20%(v/v)の混合血漿の凝固時間、D：被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間、E：被検血漿の比率が80%(v/v)の混合血漿の凝固時間)

[0036] そして、被検血漿の比率が20及び50%(v/v)の各混合検体について、コントロールスコア(Sc)に対するスコア(S)の比率を算出し、算出した2つの比率の和を定量化指標とする(下記の式を参照)。

$$S/Sc(20+50) = (RC-S(20) / RC-Sc(20)) \times 100 + (RC-S(50) / RC-Sc(50)) \times 100$$

[0037] 本実施形態において、第1定量化指標及び第2定量化指標の種類は、同じであってもよいし、異なってもよいが、同じであることが好ましい。

[0038] そして、本実施形態に係る方法では、上記で得られた第1定量化指標の値と第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得する。

[0039] 本実施形態では、上記の演算は特に限定されないが、好ましくは、第1定量化指標の値と第2定量化指標の値との比もしくは差の値、又はこの比の値と差の値とを組み合わせた値を演算する。なお、比の値と差の値とを組み合わせた値としては、例えば、比の値と差の値との和、差、積、比などが挙げられる。

[0040] 本実施形態において、比の値は、下記のいずれかの式で算出される値であってもよい。

$$(\text{比の値}) = (\text{第1定量化指標の値}) / (\text{第2定量化指標の値})$$

又は

$$(\text{比の値}) = (\text{第2定量化指標の値}) / (\text{第1定量化指標の値})$$

[0041] 本実施形態では、上記の式から算出された値を100倍して得られる比率(%)を、比の値として取得してもよい。あるいは、上記の式から算出された値に

定数を足した値を、比の値として取得してもよい。

[0042] 本実施形態において、差の値は、下記のいずれかの式で算出される値であってもよい。

$$(\text{差の値}) = (\text{第1定量化指標の値}) - (\text{第2定量化指標の値})$$

又は

$$(\text{差の値}) = (\text{第2定量化指標の値}) - (\text{第1定量化指標の値})$$

[0043] 本実施形態では、上記の式から算出された値に定数を乗じた値を、差の値として取得してもよい。

[0044] 本発明者らは、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間に基づく上記の比及び差の値が、凝固因子インヒビターとその他の延長原因との鑑別を可能にすることを見出している。よって、本実施形態に係る方法では、上記の演算結果を、凝固時間の延長原因に関する情報として取得することができる。

[0045] 本実施形態に係る方法では、得られた凝固時間の延長原因に関する情報に基づいて、被験者の血液検体における凝固因子インヒビターについての情報をさらに取得することができる。具体的には、上記の比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値と、第1の閾値とを比較し、比較結果に基づいて、被験者の血液検体が、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかについての情報を取得する。

[0046] 例えば、比の値が、第2定量化指標の値を第1定量化指標の値で除した値であるとき、次のようにして、上記の情報を取得してもよい。すなわち、比の値が第1の閾値以上である場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得できる。反対に、比の値が第1の閾値より小さい場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得できる。

[0047] 比の値が、第1定量化指標の値を第2定量化指標の値で除した値であるときは、次のようにして、上記の情報を取得してもよい。すなわち、比の値が第1の閾値より小さい場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを

含む検体の疑いがあるという情報を取得できる。反対に、比の値が第1の閾値以上である場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得できる。

[0048] 差の値が、第2定量化指標の値から第1定量化指標の値を減じた値であるときは、次のようにして、上記の情報を取得してもよい。すなわち、差の値が第1の閾値以上である場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得できる。反対に、差の値が第1の閾値より小さい場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得できる。

[0049] 差の値が、第1定量化指標の値から第2定量化指標の値を減じた値であるときは、次のようにして、上記の情報を取得してもよい。すなわち、差の値が第1の閾値より小さい場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得できる。反対に、差の値が第1の閾値以上の場合、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得できる。

[0050] 本実施形態では、第1の閾値は特に限定されない。例えば、凝固因子インヒビター陽性検体、及びLAなどの他の延長原因を有する検体についてのデータの蓄積により、上記の比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値に対応する第1の閾値を経験的に設定できる。あるいは、凝固因子インヒビター陽性検体群とLAなどの他の延長原因を有する検体群のそれぞれについて即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間を測定して、第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値の比及び／又は差を取得し、取得した比及び／又は差の値に基づいて、両群を明確に区別可能な値を、第1の閾値として設定できる。第1の閾値の算出には、ROC解析などの統計学的手法を用いてもよい。

[0051] 本実施形態に係る方法では、被験者の血液検体が、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得した場合、第1定量化指標又は第2定量化指標の値に基づいて、被験者の血液検体におけるLAについての情報を取得することもできる。

[0052] 具体的には、上記の第1定量化指標又は第2定量化指標の値と第2の閾値とを比較し、比較結果に基づいて、被験者の血液検体が、LAを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター及びLA以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかについての情報を取得できる。すなわち、第1定量化指標及び第2定量化指標から選択されたいずれか1つの値が第2の閾値以上であるとき、被験者の血液検体は、LAを含む検体の疑いがあるという情報を取得できる。反対に、選択された定量化指標の値が第2の閾値より小さいとき、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター及びLA以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得できる。

[0053] 本実施形態では、第2の閾値は特に限定されない。例えば、LA陽性検体と、他の延長原因を有する検体についてのデータの蓄積により上記の第1定量化指標又は第2定量化指標の値に対応する第2の閾値を経験的に設定できる。あるいは、LA陽性検体群と、凝固因子インヒビター及びLA以外の延長原因を有する検体群のそれぞれについて即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間を測定して、第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値を取得し、取得した値に基づいて両群を明確に区別可能な値を、第2の閾値として設定できる。第2の閾値の算出には、ROC解析などの統計学的手法を用いてもよい。

[0054] [2. 血液凝固の分析のための装置、システム及びコンピュータプログラム]

以下に、本実施形態に係る血液凝固分析装置の一例を、図面を参照して説明する。しかし、本実施形態はこの例のみに限定されない。図2に示されるように、血液凝固分析装置10は、測定試料の調製及び光学的測定を行う測定装置50と、測定装置50により取得された測定データを分析すると共に測定装置50に指示を与える制御装置40とを備える。測定装置50は、測定試料からの光量に関する光学的情報を取得する測定部20と、測定部20の前方に配置された検体搬送部30とを備える。

[0055] 測定部20には、蓋20a及び20bと、カバー20cと、電源ボタン20dが設けられている。ユーザは、蓋20aを開けて、試薬テーブル11及

び12(図3参照)に設置されている試薬容器103を新たな試薬容器103と交換したり、また、別の試薬容器103を新たに追加したりすることができる。試薬容器103には、収容する試薬の種類と、試薬に付与されたシリアルナンバーからなる試薬IDを含むバーコードが印刷されたバーコードラベル103aが貼付されている。

[0056] ユーザは、蓋20bを開けて、ランプユニット27(図3参照)を交換できる。また、ユーザは、カバー20cを開けて、ピアサ17a(図3参照)を交換できる。検体搬送部30は、検体ラック102に支持された検体容器101を、ピアサ17aによる吸引位置まで搬送する。検体容器101は、ゴム製の蓋101aにより密封されている。

[0057] 血液凝固分析装置10を使用する場合、ユーザは、まず、測定部20の電源ボタン20dを押して測定部20を起動させ、制御装置40の電源ボタン439を押して制御装置40を起動させる。制御装置40が起動すると、表示部41にログオン画面が表示される。ユーザは、ログオン画面にユーザ名及びパスワードを入力して制御装置40にログオンし、血液検体分析装置10の使用を開始する。

[0058] 測定装置の構成について、以下に説明する。図3に示されるように、測定部20は、試薬テーブル11及び12と、キュベットテーブル13と、バーコードリーダ14と、キュベット供給部15と、キャッチャ16と、検体分注アーム17と、試薬分注アーム18と、緊急検体セット部19と、光ファイバ21と、検出部22と、キュベット移送部23と、加温部24と、廃棄口25と、流体部26と、ランプユニット27とを備えている。

[0059] (測定試料調製部)

試薬テーブル11及び12とキュベットテーブル13は、それぞれ、円環形状を有し、回転可能に構成されている。試薬テーブル11及び12は試薬収納部に相当し、ここには試薬容器103が載せ置かれる。試薬テーブル11及び12に載せ置かれた試薬容器103のバーコードは、バーコードリーダ14により読み取られる。バーコードから読み取られた情報(試薬の種類、

試薬 1 D)は、制御装置 40 に入力され、ハードディスク 434 (図 8 参照)に格納される。また、試薬テーブル 11 及び/又は 12 には、混合検体の調製のための正常血液検体が収容された試薬容器 103 が載せ置かれてもよい。

[0060] キュベットテーブル 13 には、キュベット 104 を支持可能な複数の孔からなる支持部 13a が形成されている。ユーザによってキュベット供給部 15 に投入された新しいキュベット 104 は、キュベット供給部 15 により順次移送され、キャッチャ 16 によりキュベットテーブル 13 の支持部 13a に設置される。

[0061] 検体分注アーム 17 と試薬分注アーム 18 には、それぞれ、上下移動及び回転移動できるようにステッピングモータが接続されている。検体分注アーム 17 の先端には、検体容器 101 の蓋 101a を穿刺できるように先端が鋭利に形成されたピアサ 17a が設置されている。試薬分注アーム 18 の先端にはピペット 18a が設置されている。ピペット 18a の先端は、ピアサ 17a と異なり平坦に形成されている。また、ピペット 18a には、静電容量式の液面検知センサ 213 (図 4 A 及び B 参照)が接続されている。

[0062] 検体搬送部 30 (図 2 参照)によって検体容器 101 が所定位置に搬送されると、ピアサ 17a が、検体分注アーム 17 の回転移動により検体容器 101 の真上に位置付けられる。そして、検体分注アーム 17 が下方方向に移動され、ピアサ 17a が検体容器 101 の蓋 101a を貫通し、検体容器 101 に収容されている血液検体が、ピアサ 17a により吸引される。緊急を要する血液検体が緊急検体セット部 19 にセットされている場合、ピアサ 17a は、検体搬送部 30 から供給される検体に割り込んで、緊急を要する血液検体を吸引する。ピアサ 17a により吸引された血液検体は、キュベットテーブル 13 上の空のキュベット 104 に吐出される。

[0063] 血液検体が吐出されたキュベット 104 は、キュベット移送部 23 のキャッチャ 23a により、キュベットテーブル 13 の支持部 13a から、加温部 24 の支持部 24a に移送される。加温部 24 は、支持部 24a に設置されたキュベット 104 に収容されている血液検体を、所定の温度(例えば 37°C)

で一定時間加温する。加温部 24 による血液検体の加温が終了すると、このキュベット 104 は、キャッチャ 23 a によって再び把持される。そして、このキュベット 104 は、キャッチャ 23 a により把持されたまま所定位置に位置付けられ、この状態で、ピペット 18 a により吸引された試薬がキュベット 104 内に吐出される。

[0064] ピペット 18 a による試薬の分注では、まず、試薬テーブル 11 及び 12 が回転され、測定項目に対応する試薬を収容する試薬容器 103 が、ピペット 18 a による吸引位置に搬送される。そして、原点位置を検知するためのセンサに基づいて、ピペット 18 a の上下方向の位置が原点位置に位置付けられた後、液面検知センサ 213 によりピペット 18 a の下端が試薬の液面に接触するまで、ピペット 18 a が下降される。ピペット 18 a の下端が試薬の液面に接触すると、必要な量の試薬を吸引できる程度に、さらにピペット 18 a が下降される。そして、ピペット 18 a の下降が停止され、ピペット 18 a により試薬が吸引される。ピペット 18 a により吸引された試薬は、キャッチャ 23 a によって把持されたキュベット 104 に吐出される。そして、キャッチャ 23 a の振動機能により、キュベット 104 内の血液検体と試薬が攪拌される。これにより、測定試料の調製が行われる。その後、測定試料を収容するキュベット 104 は、キャッチャ 23 a により、検出部 22 の支持部 22 a に移送される。

[0065] (光学的情報取得部)

ランプユニット 27 は、検出部 22 による光学的信号の検出に用いられる複数種類の波長の光を供給する。図 5 を参照して、ランプユニット 27 の構成の一例を説明する。ランプユニット 27 は光源に相当し、ハロゲンランプ 27 a と、ランプケース 27 b と、集光レンズ 27 c ~ 27 e と、円盤形状のフィルター部 27 f と、モータ 27 g と、光透過型のセンサ 27 h と、光ファイバケーブル 27 i とを備える。

[0066] ランプユニット 27 からの光は、光ファイバ 21 を介して、検出部 22 に供給される。検出部 22 には、穴状の支持部 22 a が複数設けられており、

各支持部 22 a には、キュベット 104 が挿入可能となっている。各支持部 22 a には、それぞれ、光ファイバ 21 の端部が装着され、支持部 22 a に支持されたキュベット 104 に光ファイバ 21 からの光が照射可能となっている。検出部 22 は、光ファイバ 21 を介して、ランプユニット 27 から供給される光をキュベット 104 に照射し、キュベット 104 を透過する光(又はキュベット 104 からの散乱光)の光量を検出する。

[0067] 図 6 A～D を参照して、検出部 22 に配された複数の支持部 22 a のうちの一つの構成の例を示すが、他の支持部 22 a も同様の構成を有する。図 6 A を参照して、検出部 22 には、光ファイバ 21 の先端が挿入される円形の穴 22 b が形成される。さらに、検出部 22 には、穴 22 b を支持部 22 a に連通させる円形の連通孔 22 c が形成されている。穴 22 b の径は、連通孔 22 c の径よりも大きい。穴 22 b の端部には、光ファイバ 21 からの光を集光するレンズ 22 d が配置されている。さらに、支持部 22 a 内壁面には、連通孔 22 c に対向する位置に孔 22 f が形成される。この孔 22 f の奥に、光検出器 22 g が配置されている。光検出器 22 g は受光部に相当し、受光光量に応じた電気信号を出力する。レンズ 22 d を透過した光は、連通孔 22 c、支持部 22 a 及び孔 22 f を介して、光検出器 22 g の受光面に集光される。光ファイバ 21 は、端部が穴 22 b に挿入された状態で、板ばね 22 e によって抜け止めされる。

[0068] 図 6 B を参照して、支持部 22 a にキュベット 104 が支持されると、レンズ 22 d によって集光された光は、キュベット 104 およびキュベット 104 に収容された試料を透過して、光検出器 22 g に入射する。試料において血液凝固反応が進むと、試料の濁度が上昇する。これに伴い、試料を透過する光の光量(透過光量)が減少し、光検出器 22 g の検出信号のレベルが低下する。

[0069] 図 6 C を参照して、散乱光を用いる場合の検出部 22 の構成を説明する。支持部 22 a の内側面において、連通孔 22 c と同じ高さの位置に、孔 22 h が設けられる。この孔 22 h の奥に、光検出器 22 i が配置される。支持

部22aにキュベット104が挿入され、光ファイバ21から光が出射されると、キュベット104内の測定試料によって散乱された光が、孔22hを介して光検出器22iに照射される。この例では、光検出器22iからの検出信号は、測定試料による散乱光の強度を示す。また、図6Dに示されるように、測定試料を透過する透過光と、測定試料により散乱される散乱光との両方を検出できるようにしてもよい。

[0070] 上記のように、検出部22は、ランプユニット27から供給される光をキュベット104に照射し、測定試料からの光学的情報を取得する。取得された光学的情報は、制御装置40に送信される。制御装置40は、光学的情報に基づいて分析を行い、分析結果を表示部41に表示する。

[0071] 測定終了後、不要となったキュベット104は、キュベットテーブル13により搬送され、キャッチャ16により廃棄口25に廃棄される。なお、測定動作の際に、ピアサ17aとピペット18aは、流体部26から供給される洗浄液などの液体により、適宜洗浄される。

[0072] 測定装置のハードウェア構成について、以下に説明する。図4Aに示されるように、測定部20は、制御部200と、ステッピングモータ部211と、ロータリーエンコーダ部212と、液面検知センサ213と、センサ部214と、機構部215と、取得部216と、バーコードリーダ14と、ランプユニット27を含む。

[0073] 制御部200は、CPU201と、メモリ202と、通信インターフェース203と、I/Oインターフェース204を含んでいる。CPU201は、メモリ202に記憶されているコンピュータプログラムを実行する。メモリ202は、ROM、RAM、ハードディスクなどからなる。また、CPU201は、通信インターフェース203を介して、検体搬送部30を駆動させると共に、制御装置40との間で指示信号及びデータの送受信を行う。また、CPU201は、I/Oインターフェース204を介して、測定部20内の各部を制御すると共に、各部から出力された信号を受信する。

[0074] ステッピングモータ部211は、試薬テーブル11及び12と、キュベッ

トテーブル13と、キャッチャ16と、検体分注アーム17と、試薬分注アーム18と、キュベット移送部23を、それぞれ駆動するためのステップングモータを含んでいる。ロータリーエンコーダ部212は、ステップングモータ部211に含まれる各ステップングモータの回転変位量に応じたパルス信号を出力するロータリーエンコーダを含んでいる。

[0075] 液面検知センサ213は、試薬分注アーム18の先端に設置されたピペット18aに接続されており、ピペット18aの下端が試薬の液面に接触したことを検知する。センサ部214は、ピペット18aの上下方向の位置が原点位置に位置付けられたことを検知するセンサと、電源ボタン20dが押されたことを検知するセンサを含んでいる。機構部215は、キュベット供給部15と、緊急検体セット部19と、加温部24と、流体部26を駆動するための機構と、ピアサ17aとピペット18aによる分注動作が可能となるようピアサ17aとピペット18aに圧力を供給する空圧源を含んでいる。取得部216は、検出部22を含んでいる。

[0076] 別の実施形態に係る装置では、図4Bに示されるように、測定部20は、インキュベート部217をさらに含む。インキュベート部217は、遅延型の凝固時間を測定するために、被験者の血液検体、正常血液検体及び混合検体を所定の条件(例えば37°Cで2時間)の下でインキュベートする。インキュベート部217は、加温部24を含んでいてもよいし、別途備えた加温部(加温部24とは異なる加温部)を含んでいてもよい。

[0077] 制御装置40の構成について、以下に説明する。図2に示されるように、制御装置40は、表示部41と、入力部42と、コンピュータ本体43とから構成されている。制御装置40は、測定部20から光学的情報を受信する。そして、制御装置40のプロセッサは、光学的情報に基づいて凝固時間を算出する。さらに、制御装置40のプロセッサは、算出された凝固時間に基づいて第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値と、それらの比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値とを算出する。また、制御装置40のプロセッサは、血液検体の判定のためのコンピュータプログラムを実行しても

よい。なお、制御装置40は、本実施形態に係る血液凝固分析のためのシステムに相当する。

[0078] 制御装置40の機能構成について、図7に示されるように、制御装置40は、取得部401と、記憶部402と、算出部403と、判定部404と、出力部405とを備える。取得部401は、測定部20と、ネットワークを介して通信可能に接続されている。出力部405は、表示部41と通信可能に接続されている。

[0079] 取得部401は、測定部20から送信された光学的情報を取得する。記憶部402は、光学的情報から凝固時間を算出するための式、凝固時間から第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値を算出するための式、ならびに第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値を用いて演算するための式などを記憶する。また、記憶部402は、判定に必要な第1の閾値及び第2の閾値も記憶する。算出部403は、取得部401で取得された情報を用い、記憶部402に記憶された式にしたがって、第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値、ならびにそれらの比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値を算出する。出力部405は、算出部403によって算出された値を、血液検体についての参考情報として出力する。

[0080] 本実施形態では、判定部404は、算出部403によって算出された値が、記憶部402に記憶された閾値よりも小さいか否かを判定してもよい。この場合、出力部405は、判定部404による判定結果を、血液検体についての参考情報として出力する。

[0081] 図8に示されるように、制御装置40のコンピュータ本体43は、CPU431と、ROM432と、RAM433と、ハードディスク434と、読出装置435と、入出力インターフェース436と、通信インターフェース437と、画像出力インターフェース438と、電源ボタン439とを備える。CPU431、ROM432、RAM433、ハードディスク434、読出装置435、入出力インターフェース436、通信インターフェース437、画像出力インターフェース438及び電源ボタン439は、バス44

0によって通信可能に接続されている。

[0082] CPU 431は、ROM 432に記憶されているコンピュータプログラム及びRAM 433にロードされたコンピュータプログラムを実行する。CPU 431がアプリケーションプログラムを実行することにより、上述した各機能ブロックが実現される。これにより、コンピュータシステムが、血液検体を判定するための判定装置としての端末として機能する。

[0083] ROM 432は、マスクROM、PROM、EPROM、EEPROMなどによって構成されている。ROM 432には、CPU 431によって実行されるコンピュータプログラム及びこれに用いるデータが記録されている。

[0084] RAM 433は、SRAM、DRAMなどによって構成されている。RAM 433は、ROM 432及びハードディスク 434に記録されているコンピュータプログラムの読み出しに用いられる。また、RAM 433は、これらのコンピュータプログラムを実行するとき、CPU 431の作業領域としても利用される。

[0085] ハードディスク 434は、オペレーティングシステム、CPU 431に実行させるためのアプリケーションプログラム(血液検体の判定のためのコンピュータプログラム)などのコンピュータプログラム、当該コンピュータプログラムの実行に用いるデータ、及び制御装置 40の設定内容がインストールされている。

[0086] 読出装置 435は、フレキシブルディスクドライブ、CD-ROMドライブ、DVD-ROMドライブなどによって構成されている。読出装置 435は、CD、DVDなどの可搬型記録媒体 441に記録されたコンピュータプログラムまたはデータを読み出すことができる。

[0087] 入出力インターフェース 436は、例えば、USB、IEEE 1394、RS-232Cなどのシリアルインターフェイスと、SCSI、IDE、IEEE 1284などのパラレルインターフェイスと、D/A変換器、A/D変換器などからなるアナログインターフェイスとから構成されている。入出力インターフェース 436には、キーボード、マウスなどの入力部 42が接

続されている。ユーザは入力部42を介して指示を入力し、入出力インターフェース436は、入力部42を介して入力された信号を受け付ける。

[0088] 通信インターフェース437は、例えば、Ethernet(登録商標)インターフェースなどである。制御装置40は、通信インターフェース437により、プリンタへの印刷データの送信が可能である。通信インターフェース437は測定装置50に接続されており、CPU431は、通信インターフェース437を介して、測定装置50との間で指示信号及びデータの送受信を行う。

[0089] 画像出力インターフェース438は、LCD、CRTなどで構成される表示部41に接続されている。画像出力インターフェース438は、画像データに応じた映像信号を表示部41に出力し、表示部41は、画像出力インターフェース438から出力された映像信号に基づいて画像を表示する。

[0090] 図4A及びBを参照して、測定動作の際、測定部20のCPU201は、検出部22(図3参照)から出力された検出信号をデジタル化したデータ(光学的情報)を、メモリ202に一時格納する。メモリ202の記憶領域は、支持部22a毎にエリア分割される。各エリアには、対応する支持部22aに支持されたキュベット104に対して所定波長の光を照射したときに取得されるデータ(光学的情報)が、順次格納される。こうして、所定の測定時間にわたって順次、データがメモリ202に格納される。測定時間が経過すると、CPU201は、メモリ202に対するデータの格納を中止し、格納したデータを、通信インターフェース203を介して制御装置40に送信する。制御装置40は、受信したデータを処理して解析を行い、解析結果を表示部41に表示する。

[0091] 第2の態様に係る装置による測定処理の一例を以下に説明するが、本発明はこの例に限定されない。この例では、当該装置によって即時型の凝固時間(第1、第2及び第3凝固時間)を測定し、別途測定した遅延型の凝固時間(第4、第5及び第6凝固時間)の入力を受け付けることにより、被験者の血液検体について凝固時間の延長原因に関する情報を出力する。なお、この例では

、遅延型の凝固時間は、上記態様に係る装置で測定してもよいし、別の分析装置で測定してもよいし、用手法により測定してもよい。

[0092] 測定部20における処理は、主として測定部20のCPU201の制御の下で行われ、制御装置40における処理は、主として制御装置40のCPU431の制御の下で行われる。図9Aを参照して、測定処理が開始されると、測定部20は、上記のように、検体搬送部により搬送された検体容器101から被験者の血液検体(血漿)を吸引し、これを、キュベットテーブル13上の空のキュベット104に分注する。また、測定部20は、試薬収容部に収容された正常血液検体が入った試薬容器103から正常血液検体(血漿)を吸引し、これを、キュベットテーブル13上の空のキュベット104に分注する。ここで、被験者の血液検体と正常血液検体との混合検体は、ユーザが用手法によって予め調製して、検体容器101に収容してもよい。あるいは、混合検体は、測定部20により調製してもよい。測定部20による混合検体の調製は、例えば、次のとおりである。測定部20は、正常血液検体が収容された試薬容器103から所定量の正常血液検体(血漿)を吸引して、これを空のキュベット104に分注する。そして、測定部20は、被験者の血液検体が収容された検体容器101から所定量の血液検体(血漿)を吸引し、これを、正常血液検体が入っているキュベット104に分注して攪拌することにより、混合検体を調製する。

[0093] 次いで、測定部20は、被験者の血液検体、正常血液検体及び混合検体のそれぞれが分注されたキュベット104を加温部24に移送して、キュベット104内の血液検体を所定温度(例えば37°C)に加温して、各検体を調製する(ステップS11)。そして、測定部20は、キュベット104に試薬を添加して、測定試料を調製する(ステップS12)。測定部20は、キュベット104に試薬を添加した時点から凝固時間の計測を開始する。その後、測定部20は、試薬が添加されたキュベット104を検出部22に移送し、キュベット104に光を照射して測定試料を測定する(ステップS13)。この測定では、波長660 nmの光に基づくデータ(散乱光量又は透過光量)が、測定時

間、順次、メモリ202に格納される。このとき、データは、試薬添加時点からの経過時間に対応付けられた状態でメモリ202に格納される。そして、測定時間が経過すると、測定部20は、測定を中止し、メモリ202に格納された測定結果(データ)を制御装置40に送信する(ステップS14)。

[0094] 制御装置40が測定部20から測定結果(データ)を受信すると(ステップS21: YES)、制御装置40は、受信した測定結果に対して分析処理を実行する(ステップS22)。すなわち、制御装置40は、測定試料について、即時型の凝固時間及び第1定量化指標(例えばICA、PC又はRC-S)の算出を行う。分析処理(ステップS22)を行った後、制御装置40は、即時型の凝固時間を測定した検体についての分析結果の表示処理を実行する(ステップS23)。

[0095] 上記の分析処理及び表示処理について、図9Bを参照して説明する。ステップS31において、制御装置40の取得部401は、測定部20から受信したデータ(散乱光量又は透過光量)に基づいて、光学的情報(散乱光強度、又は透過度もしくは吸光度)を取得する。ステップS32において、算出部403は、取得部401が取得した光学的情報から、記憶部402に記憶された凝固時間を算出するための式にしたがって、即時型の凝固時間(第1、第2及び第3凝固時間)を算出し、算出された値を記憶部402に記憶する。ステップS33において、算出部403は、記憶部402に記憶された即時型の凝固時間の値から、記憶部402に記憶された定量化指標を算出するための式にしたがって、第1定量化指標の値を算出し、算出された値を記憶部402に記憶する。ステップS34において、出力部405は、分析結果として、即時型の凝固時間、第1定量化指標の値、即時型の凝固時間をプロットしたグラフなどを表示部41に表示させる。

[0096] なお、遅延型の凝固時間を上記態様に係る装置により測定する場合は、ユーザにより調製及び所定の条件下でのインキュベートがなされた各検体を、上述の即時型の凝固時間の測定と同様にして測定すればよい。

- [0097] 次いで、第2の態様に係る装置では、即時型の凝固時間を測定した各検体についての分析結果を示す画面にて、別途測定した遅延型の凝固時間の入力を受け付けると、凝固時間の延長原因に関する情報の分析処理と表示処理を開始する。これらの処理について、以下に説明する。
- [0098] 図10を参照して、制御装置40のCPU431は、即時型の凝固時間を測定した各検体についての分析結果画面D1(図11A)を表示した状態で、ユーザからの遅延型の凝固時間の入力指示を受け付ける(ステップS41)。
- [0099] 図11Aを参照して、画面D1は、遅延型の凝固時間が入力されていない状態を示している。画面D1は、検体番号を表示する領域D11と、測定項目名を表示する領域D12と、測定日時を表示するための領域D13と、検体コメントを表示する領域D14と、凝固時間及び混合比を表示する領域D15と、参考情報を表示する領域D16と、凝固時間をプロットしたグラフを表示する領域D17と、入力画面を表示させるためのボタンD18とを含む。図11Aにおいて、領域D15には、混合比及び即時型の凝固時間が表示されている。混合比の欄において、「0/1」は正常血液検体を意味し、「1/10」、「1/5」及び「1/2」はそれぞれ被検血漿率が10、20及び50%(v/v)の混合検体を意味し、「1/1」は被験者の血液検体を意味する。図11Aにおいて、領域D16には、第1定量化指標としてICAが表示されている。
- [0100] 画面D1においてユーザがボタンD18を選択すると、CPU431は、遅延型の凝固時間の入力指示を受け付け(ステップS42: YES)、遅延型の凝固時間の入力画面D2(図11B)を表示する(ステップS43)。第2凝固時間の入力指示が与えられない場合(ステップS42: NO)、CPU431は処理を終了する。
- [0101] 図11Bを参照して、画面D2は、検体の希釈倍率(混合比)、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間を表示する領域D21と、数字入力ボタンD22と、検体コメントを表示する領域D23と、入力指示を決定するボタンD24と、入力指示をキャンセルするボタンD25とを含む。図11Bでは、遅延型の凝固時間として、被験者の血液検体、正常血液検体、及び希釈倍率

が1/2の混合検体のそれぞれの凝固時間の入力を受け付けた後の領域D 2 1 を示している。

[0102] 画面D 2において、ユーザが、入力部4 2又は数字入力ボタンD 2 2を介して、別途測定した遅延型の凝固時間(第4、第5及び第6凝固時間)を入力すると、CPU 4 3 1は遅延型の凝固時間の入力を受け付け(ステップS 4 4 : Y E S)、遅延型の凝固時間から第2定量化指標の値を算出し、第1定量化指標の値と第2定量化指標の値との比又は差の値を算出する(ステップS 4 5)。あるいは、比及び差の値を組み合わせた値を算出してもよい。そして、CPU 4 3 1は、分析結果画面D 3(図1 1 C)を表示する(ステップS 4 6)。遅延型の凝固時間が入力されない場合(ステップS 4 4 : N O)、CPU 4 3 1は処理を終了する。

[0103] 図1 1 Cを参照して、画面D 3は、画面D 1が更新されたものである。画面D 3は、検体番号を表示する領域D 3 1と、測定項目名を表示する領域D 3 2と、測定日時を表示するための領域D 3 3と、検体コメントを表示する領域D 3 4と、凝固時間及び混合比を表示する領域D 3 5と、参考情報を表示する領域D 3 6と、凝固時間をプロットしたグラフを表示する領域D 3 7とを含む。図1 1 Cにおいて、領域D 3 5には、混合比、即時型の凝固時間、及び遅延型の凝固時間が表示されている。領域D 3 6には、即時型の凝固時間から算出したICAと、遅延型の凝固時間から算出したICA(ICA D)と、凝固時間の延長原因に関する情報として、第1定量化指標の値と第2定量化指標の値との比(ICA D/ICA)が表示されている。領域D 3 7には、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間のそれぞれをプロットしたグラフが表示されている。

[0104] 第3の態様に係る装置による測定処理の一例を以下に説明するが、本発明はこの例に限定されない。この例では、当該装置によって即時型の凝固時間(第1、第2及び第3凝固時間)及び遅延型の凝固時間(第4、第5及び第6凝固時間)を測定し、被験者の血液検体について凝固時間の延長原因に関する情報を出力する。すなわち、この例では、ユーザによる遅延型の凝固時間の入

力を要しない。

- [0105] この例では、測定部20は、上記の被験者の血液検体、正常血液検体及び混合検体のそれぞれを、少なくとも二組ずつ調製し、一方を即時型の凝固時間の測定用検体とし、もう一方を遅延型の凝固時間の測定用検体とする。即時型の凝固時間の測定処理は、上記の第2の態様に係る装置による測定処理について述べたことと同様である。遅延型の凝固時間の測定処理は、図9Aに示されるステップS11において、調製した各検体を、インキュベート部にて所定の条件下でインキュベートしたことを除いて、即時型の凝固時間の測定処理と同様である。具体的には、ステップS11において、測定部20は、血液検体が分注されたキュベット104をインキュベート部217に移送して、キュベット104内の血液検体を所定の条件(例えば37°Cで2時間)の下でインキュベートする。
- [0106] 図9Aを参照して、制御装置40が測定部20から測定結果(データ)を受信すると(ステップS21: YES)、制御装置40は、受信した測定結果に対して分析処理を実行する(ステップS22)。すなわち、制御装置40は、測定試料について、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間と、第1定量化指標及び第2定量化指標(例えばICA、PC又はRC-S)の算出を行う。分析処理(ステップS22)を行った後、制御装置40は、各検体についての分析結果の表示処理を実行する(ステップS23)。
- [0107] 上記の分析処理及び表示処理について、図9Bを参照して説明する。ステップS31において、制御装置40の取得部401は、測定部20から受信したデータ(散乱光量又は透過光量)に基づいて、光学的情報(散乱光強度、又は透過度もしくは吸光度)を取得する。ステップS32において、算出部403は、取得部401が取得した光学的情報から、記憶部402に記憶された凝固時間を算出するための式にしたがって、即時型の凝固時間(第1、第2及び第3凝固時間)及び遅延型の凝固時間(第4、第5及び第6凝固時間)を算出し、算出された値を記憶部402に記憶する。ステップS33において、算出部403は、記憶部402に記憶された即時型の凝固時間及び遅延型の凝

固時間の各値から、記憶部402に記憶された定量化指標を算出するための式にしたがって、第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値を算出し、算出された値を記憶部402に記憶する。また、算出部403は、第1定量化指標の値と第2定量化指標の値との比又は差の値を算出し、算出された値を記憶部402に記憶する。あるいは、比及び差の値を組み合わせた値を算出してもよい。ステップS34において、出力部405は、分析結果として、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間、第1定量化指標の値及び第2定量化指標の値、即時型の凝固時間及び遅延型の凝固時間をプロットしたグラフなどを表示部41に表示させる。例えば、表示部41は、図11Cに示される画面D3を表示する。

[0108] 別の実施形態では、制御装置40は、上記の比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値と、第1の閾値とを比較し、比較結果に基づいて、被験者の血液検体が、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかについての情報を取得してもよい。

[0109] 図12Aを参照して、制御装置による判定のフローを以下に説明する。図12Aでは、第1定量化指標として、即時型の凝固時間から算出されたICA(以下、「即時型ICA」ともいう)と、第2定量化指標として、遅延型の凝固時間から算出されたICA(以下、「遅延型ICA」又は「ICA D」ともいう)とから比の値( $ICA D/ICA$ )を算出し、この比の値と第1の閾値とを比較して血液検体の判定を行なう場合を例として説明する。しかし、本実施形態は、この例に限定されない。この例においては、ICAに代えて、PC又はRC-Sを用いてもよいし、比の値に代えて、差の値、又は、比及び差の値を組み合わせた値を用いてもよい。

[0110] まず、ステップS101において、制御装置40の算出部403は、記憶部402に記憶された即時型ICA及び遅延型ICAの値を用いて、両者の比の値( $ICA D/ICA$ )を算出する。次に、ステップS102において、判定部404は、算出部403で算出された比の値と、記憶部402に記憶された第1の閾

値とを用いて、血液検体が、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかを判定する。ここで、比の値が第1の閾値よりも小さくないとき(すなわち、比の値が第1の閾値以上であるとき)、処理はステップS103に進行する。ステップS103において、判定部404は、被験者の血液検体が凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるとの判定結果を出力部405に送信する。一方、比の値が第1の閾値よりも小さいとき、処理はステップS104に進行する。ステップS104において、判定部404は、血液検体が凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるとの判定結果を出力部405に送信する。

- [0111] ステップS105において、出力部405は、判定結果を出力し、表示部41に表示させたり、プリンタに印刷させたりする。あるいは、音声で出力してもよい。これにより、判定結果を、血液検体についての参考情報としてユーザに提供できる。判定結果に関する参考情報は、文字情報でもよいし、フラグのような標識でもよい。さらに、参考情報として、第1の閾値を表示してもよい。
- [0112] 別の実施形態では、制御装置40は、被験者の血液検体が、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得した場合、第1定量化指標又は第2定量化指標の値に基づいて、被験者の血液検体におけるLAについての情報を取得することができる。
- [0113] 図12Bを参照して、制御装置による判定のフローを以下に説明する。このフローでは、即時型ICAの値と第2の閾値とを比較して、血液検体の判定を行なう場合を例として説明する。しかし、本実施形態は、この例に限定されない。この例においては、ICAに代えて、PC又はRC-Sを用いてもよいし、即時型ICAの値に代えて、遅延型ICAの値と第2の閾値とを比較してもよい。
- [0114] 図12Bに示されるステップ201、ステップ202及びステップ203については、図12Aのステップ101、ステップ102及びステップ103について述べたことと同様である。ステップS202において、即時型ICA

と遅延型ICAとの比の値(ICA D/ICA)が第1の閾値よりも小さいとき、処理はステップS204に進行する。ステップS204において、判定部404は、即時型ICAの値と、記憶部402に記憶された第2の閾値とを用いて、血液検体が、LAを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター及びLA以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかを判定する。ここで、即時型ICAの値が第2の閾値よりも小さくないとき(すなわち、即時型ICAの値が第2の閾値以上であるとき)、処理はステップS205に進行する。ステップS205において、判定部404は、被験者の血液検体がLAを含む検体の疑いがあるとの判定結果を出力部405に送信する。一方、即時型ICAの値が第2の閾値よりも小さいとき、処理はステップS206に進行する。ステップS206において、判定部404は、血液検体が凝固因子インヒビター及びLA以外の延長原因を有する検体の疑いがあるとの判定結果を出力部405に送信する。

[0115] ステップS207において、出力部405は、判定結果を出力し、表示部41に表示させたり、プリンタに印刷させたりする。あるいは、音声で出力してもよい。これにより、判定結果を、血液検体についての参考情報としてユーザに提供できる。判定結果に関する参考情報は、文字情報でもよいし、フラグのような標識でもよい。さらに、参考情報として、第1の閾値及び第2の閾値を表示してもよい。

[0116] 以下に、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

## 実施例

[0117] 実施例1

第1定量化指標と第2定量化指標との比の値により、凝固因子インヒビター陽性検体群と他の検体群との鑑別が可能であることを検討した。

[0118] (1) 試薬及び検体

凝固時間測定試薬として、APTT試薬のトロンボチェックAPTT-SLA(シスメック株式会社)を用いた。また、カルシウム液として、20 mM塩化カルシウム

液(シスメックス株式会社)を用いた。被検血漿として、LA陽性患者の血漿(15例)、凝固因子(第V因子、第VIII因子、第IX因子又は第XI因子)の欠損患者の血漿(17例)、ヘパリン投与患者の血漿(8例)及び凝固因子(第VIII因子)インヒビター陽性患者の血漿(48例)を用いた。正常血漿として、CRYOcheck Pooled Normal Plasma(Precision BioLogic Inc.社)を用い、精度管理用コントロール試料として、コアグトロールIX・IIX(シスメックス株式会社)を用いた。

[0119] (2)検体の処理及び測定

各被検血漿について、被検血漿と正常血漿とを1:1で混合して、被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿を調製した。被検血漿、正常血漿及び混合血漿の調製後、すぐに凝固時間を測定して、第1、第2及び第3凝固時間(即時型の凝固時間)を得た。また、被検血漿、正常血漿及び混合血漿の調製後、これらを37℃にて2時間インキュベートしてから凝固時間を測定して、第4、第5及び第6凝固時間(遅延型の凝固時間)を得た。なお、即時型の凝固時間の測定では、正常血漿と被検血漿との混合及び凝固時間の測定をCS-2400(シスメックス株式会社)により行った。遅延型の凝固時間の測定では、正常血漿と被検血漿との混合を的手法で行い、被検血漿、正常血漿及び混合血漿を37℃で2時間インキュベートした後、測定をCS-2400(シスメックス株式会社)により行った。具体的な測定手順は次のとおりである。各血漿が合計で50µLになるように反応キュベットに分注し、37℃で1分間加温した。ここに、予め37℃で加温した上記のAPTT試薬(50µL)を添加して、37℃で3分間反応させた。そして、20 mM塩化カルシウム液(50µL)を混合して、透過度を測定した。得られた透過度から凝固時間を算出した。

[0120] (3)定量化指標(ICA)の算出

下記の式に従って、即時型の凝固時間から各検体についてのICA(即時型ICA)を算出した。同様に、遅延型の凝固時間から各検体についてのICA(遅延型ICA)を算出した。

[0121] 
$$ICA = [(b - c) / a] \times 100$$

(式中、a：被検血漿の凝固時間、b：被検血漿の比率が50%(v/v)の混合血漿の凝固時間、c：正常血漿の凝固時間)

[0122] (4)即時型ICAと遅延型ICAとの比の算出

下記の式に従って、各検体についての即時型ICAと遅延型ICAとの比を算出した。

$$\text{比(\%)} = [(\text{遅延型ICAの値}) / (\text{即時型ICAの値})] \times 100$$

[0123] (5)解析結果

各検体についての即時型ICAと遅延型ICAとの比の値からボックスプロットを作成した。凝固因子インヒビター陽性検体群と他の各検体群との比較をWilcoxon Signed-Rank Testにより行った。結果を図13に示す。また、凝固因子インヒビター陽性検体群に対してROC解析を行った結果、即時型ICAと遅延型ICAとの比の最適なカットオフ値(閾値)は132%であった。このカットオフ値を用いたときの凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度は93.8%であり、特異度は85.0%であった。

[0124] 図13に示されるように、凝固因子インヒビター陽性検体群についての比の値は、他の検体群と比較して有意に高値を示した。また、ROC解析の結果より、凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度及び特異度は良好であった。よって、即時型ICAと遅延型ICAとの比の値を用いることにより、凝固因子インヒビター陽性検体群と、他の延長原因を有する検体群とを精度よく鑑別できると考えられる。また、即時型ICAと遅延型ICAとの比の値を用いることで、APTT延長を示すヘパリン検体との鑑別も可能となることが示唆される。

[0125] 実施例2

第1定量化指標と第2定量化指標との差の値により、凝固因子インヒビター陽性検体群と他の検体群との鑑別が可能であるかを検討した。なお、実施例2では、実施例1で取得した即時型ICA及び遅延型ICAの値を用いた。

[0126] (1)即時型ICAと遅延型ICAとの差の算出

実施例1で取得した即時型ICA及び遅延型ICAの値を用いて、下記の式に従

って、各検体についての即時型ICAと遅延型ICAとの差を算出した。

$$\text{差} = (\text{遅延型ICAの値}) - (\text{即時型ICAの値})$$

[0127] (2)解析結果

各検体についての即時型ICAと遅延型ICAとの比の値からボックスプロットを作成した。凝固因子インヒビター陽性検体群と他の各検体群との比較をWilcoxon Signed-Rank Testにより行った。結果を図14に示す。また、凝固因子インヒビター陽性検体群に対してROC解析を行った結果、即時型ICAと遅延型ICAとの差の最適なカットオフ値(閾値)は6.4であった。このカットオフ値を用いたときの凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度は91.7%であり、特異度は98.8%であった。

[0128] 図14に示されるように、凝固因子インヒビター陽性検体群についての差の値は、他の検体群と比較して有意に高値を示した。また、ROC解析の結果より、凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度及び特異度は良好であった。よって、即時型ICAと遅延型ICAとの差の値を用いることにより、凝固因子インヒビター陽性検体群と、他の延長原因を有する検体群とを精度よく鑑別できると考えられる。また、即時型ICAと遅延型ICAとの差の値を用いることで、APTT延長を示すヘパリン検体との鑑別も可能となることが示唆される。

[0129] 実施例3

即時型ICAと遅延型ICAとの比又は差と、即時型ICAの値とを組み合わせることで、病態の鑑別が可能であるか否かを検討した。具体的には、下記のマトリックスに基づいて、実施例1で用いた検体を分類し、分類結果についての感度及び特異度を調べた。なお、実施例3では、即時型ICAと遅延型ICAとの比のカットオフ値(閾値)を132%とし、即時型ICAと遅延型ICAとの差のカットオフ値(閾値)を6.4とし、即時型ICAのカットオフ値(閾値)を12.4とした。

[0130]

[表1]

	遅延型ICA / 即時型ICA 132%以上	遅延型ICA / 即時型ICA 132%未満
即時型 ICA 12.4以上	凝固因子インヒビター	LA
即時型 ICA 12.4未満	凝固因子インヒビター	凝固因子インヒビターとLA以外の検体群

[0131] 表1に示されるマトリックスを使用した結果、LA陽性検体に対する感度は92.6%、特異度は82.2%であった。また、凝固因子インヒビター陽性検体に対する感度は93.8%、特異度は85.0%であった。

[0132] [表2]

	遅延型ICA - 即時型ICA 6.4以上	遅延型ICA - 即時型ICA 6.4未満
即時型 ICA 12.4以上	凝固因子インヒビター	LA
即時型 ICA 12.4未満	凝固因子インヒビター	凝固因子インヒビターとLA以外の検体群

[0133] 表2に示されるマトリックスを使用した結果、LA陽性検体に対する感度は92.6%、特異度は82.2%であった。また、凝固因子インヒビター陽性検体に対する感度は91.7%、特異度は98.8%であった。

[0134] よって、即時型ICAと遅延型ICAとの比又は差と、即時型ICAの値とを組み合わせ用いることにより、実施例1で用いた4種の検体群を、凝固因子インヒビター群、LA群、及びこれら以外の延長原因を有する群に区別できることが示された。

[0135] 比較例

即時型ICA及び遅延型ICAのいずれか一方の値により、凝固因子インヒビター陽性検体群と他の検体群との鑑別が可能であるかを検討した。なお、この比較例では、実施例1で取得した即時型ICA及び遅延型ICAの値を用いた。

[0136] 各検体についての即時型ICA及び遅延型ICAのそれぞれの値からボックスプロットを作成した。凝固因子インヒビター陽性検体群と他の各検体群との比較をWilcoxon Signed-Rank Testにより行った。結果を図15A及びBに示す。凝固因子インヒビター陽性検体群に対してROC解析を行った結果、即時型ICAの最適なカットオフ値は11.0であった。このカットオフ値を用いたときの凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度は87.5%であり、特異度は45.0%であった。また、遅延型ICAの最適なカットオフ値は23.0であった。このカットオフ値を用いたときの凝固因子インヒビター陽性検体群に対する感度は81.3%であり、特異度は66.3%であった。

[0137] 図15Aに示されるように、凝固因子インヒビター陽性検体群についての即時型ICAの値は、LA陽性検体群及び凝固因子欠損検体群とは有意差が認められたが、ヘパリン検体群と比較して有意差は認められなかった。また、図15Bに示されるように、凝固因子インヒビター陽性検体群についての遅延型ICAの値は、ヘパリン検体群及び凝固因子欠損検体群とは有意差が認められたが、LA陽性検体群と比較して有意差は認められなかった。よって、即時型ICA又は遅延型ICAの値を単独で用いても、凝固因子インヒビター陽性検体群を他の検体群と切り分けることは困難であることが示された。

[0138] 本出願は、2015年3月13日に提出された日本国特許出願特願2015-39006号に関し、特許請求の範囲、明細書、図面及び要約書の全ては本明細書中に参照として組み込まれる。

## 符号の説明

- [0139] 10 血液凝固分析装置  
11、12 試薬テーブル(試薬収容部)  
20 測定部  
22g、22i 光検出器(受光部)

- 2 7 ランプユニット(光源)
- 3 0 検体搬送部
- 4 0 制御装置(制御部)
- 4 1 表示部
- 4 2 入力部
- 4 3 コンピュータ本体
- 5 0 測定装置(測定試料調製部及び光学的情報取得部)

## 請求の範囲

- [請求項1] 被験者の血液検体の凝固時間である第1凝固時間、正常血液検体の凝固時間である第2凝固時間、及び前記被験者の血液検体と前記正常血液検体とを混合した混合検体の凝固時間である第3凝固時間を、凝固時間測定試薬を用いて測定する工程と、
- 所定の条件下でインキュベートした前記被験者の血液検体の凝固時間である第4凝固時間、前記所定の条件下でインキュベートした前記正常血液検体の凝固時間である第5凝固時間、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体の凝固時間である第6凝固時間を、前記試薬を用いて測定する工程と、
- 前記第1、第2及び第3凝固時間に基づいて第1定量化指標を取得し、前記第4、第5及び第6凝固時間に基づいて第2定量化指標を取得する工程と、
- 前記第1定量化指標の値と前記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得する工程と
- を含む、凝固時間の延長原因に関する情報を取得する方法。
- [請求項2] 前記第1定量化指標が、第1凝固時間、第2凝固時間及び／又は第3凝固時間に基づいて、クロスミキシングテストの結果を定量的に評価するための指標であり、前記第2定量化指標が、第4凝固時間、第5凝固時間及び／又は第6凝固時間に基づいて、クロスミキシングテストの結果を定量的に評価するための指標である、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記第1定量化指標及び第2定量化指標が、それぞれIndex of Circulating Anticoagulant (ICA)、Percent Correction (PC)及びResponse Curve-Score (RC-S)から選択されるいずれか1つである、請求項1又は2に記載の方法。
- [請求項4] 前記凝固時間の延長原因に関する情報が、前記第1定量化指標の値

と前記第2 定量化指標の値との比もしくは差の値、又は前記比の値と前記差の値とを組み合わせた値である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

[請求項5] 前記凝固時間の延長原因に関する情報に基づいて、前記被験者の血液検体における凝固因子インヒビターについての情報を取得する工程をさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

[請求項6] 前記凝固因子インヒビターについての情報を取得する工程が、前記第1 定量化指標の値と前記第2 定量化指標の値との比もしくは差の値、又は前記比の値と前記差の値とを組み合わせた値と、第1の閾値とを比較し、比較結果に基づいて、前記被験者の血液検体が、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかについての情報を取得する工程である、請求項5に記載の方法。

[請求項7] 前記比の値が、第2 定量化指標の値を第1 定量化指標の値で除した値であり、

前記比の値が第1の閾値以上である場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

前記比の値が第1の閾値より小さい場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、

請求項6に記載の方法。

[請求項8] 前記差の値が、第2 定量化指標の値から第1 定量化指標の値を減じた値であり、

前記差の値が第1の閾値以上である場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

前記差の値が第1の閾値より小さい場合、前記被験者の血液検体は

、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、  
請求項6に記載の方法。

[請求項9] 前記情報を取得する工程において、被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得した場合、第1定量化指標又は第2定量化指標の値に基づいて、前記被験者の血液検体におけるループスアンチコアグラントについての情報を取得する工程をさらに含む、請求項6～8のいずれか1項に記載の方法。

[請求項10] 前記ループスアンチコアグラントについての情報を取得する工程が、第1定量化指標及び第2定量化指標から選択されたいずれか1つの値と、第2の閾値とを比較し、

選択された定量化指標の値が第2の閾値以上であるとき、前記被験者の血液検体は、ループスアンチコアグラントを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

選択された定量化指標の値が第2の閾値より小さいとき、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター及びループスアンチコアグラント以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、  
請求項9に記載の方法。

[請求項11] 前記凝固時間測定試薬が、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、希釈プロトロンビン時間、希釈活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒時間、トロンビン時間、及び希釈トロンビン時間からなる群より選択される少なくとも1種を測定するための試薬である、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

[請求項12] 前記血液検体が、全血又は血漿である請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

[請求項13] 検体と凝固時間測定試薬とが混和されてなる測定試料を調製する測定試料調製部と、

調製された前記測定試料に光を照射し、前記測定試料から光量に関する光学的情報を取得する光学的情報取得部と、

制御部と、

入力部と、

表示部と

を備え、

前記制御部は、被験者の血液検体と前記試薬とが混和されてなる第1測定試料、正常血液検体と前記試薬とが混和されてなる第2測定試料、及び前記被験者の血液検体と前記正常血液検体とを混合した混合検体と前記試薬とが混和されてなる第3測定試料を調製するように前記測定試料調製部を制御し、

前記第1、第2及び第3測定試料から、それぞれ第1、第2及び第3光学的情報を取得するように前記光学的情報取得部を制御し、

前記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、前記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、

所定の条件下でインキュベートした前記被験者の血液検体から取得された第4凝固時間、前記所定の条件下でインキュベートした前記正常血液検体から取得された第5凝固時間、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体から取得された第6凝固時間の入力を、前記入力部によって受け付けると、前記第4、第5及び第6凝固時間に基づいて第2定量化指標の値を取得し、

前記第1定量化指標の値と前記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として前記表示部に出力する、

血液凝固分析装置。

[請求項14] 前記制御部は、前記所定の条件下でインキュベートした前記被験者の血液検体と前記試薬とが混和されてなる第4測定試料、前記所定の条件下でインキュベートした前記正常血液検体と前記試薬とが混和されてなる第5測定試料、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体と前記試薬とが混和されてなる第6測定試料を調製するように前記測定試料調製部を制御し、

前記第4、第5及び第6測定試料から、それぞれ第4、第5及び第6光学的情報を取得するように前記光学的情報取得部を制御し、

前記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得する、

請求項13に記載の装置。

[請求項15] 前記被験者の血液検体を搬送する搬送部と、前記試薬及び前記正常血液検体を載置するための試薬収容部とを備えており、

前記測定試料調製部は、前記搬送部により搬送された前記被験者の血液検体と前記試薬収容部に収容された前記試薬とから前記第1測定試料を調製し、前記試薬収容部に収容された前記正常血液検体と前記試薬とから前記第2測定試料を調製し、前記搬送部により搬送された前記被験者の血液検体と前記試薬収容部に収容された前記正常血液検体と前記試薬とから前記第3測定試料を調製する、

請求項13又は14に記載の装置。

[請求項16] 前記光学的情報が、連続的又は断続的に測定された散乱光量、透過度又は吸光度であり、前記第1定量化指標及び第2定量化指標が、それぞれIndex of Circulating Anticoagulant (ICA)、Percent Correction (PC)及びResponse Curve-Score (RC-S)から選択されるいずれか1つである、請求項13～15のいずれか1項に記載の装置。

[請求項17] 前記制御部が、前記第1定量化指標の値と前記第2定量化指標の値との比もしくは差の値、又は前記比の値と前記差の値とを組み合わせた値に基づいて、前記被験者の血液検体における凝固因子インヒビタ

一についての情報をさらに取得する、請求項13～16のいずれか1項に記載の装置。

[請求項18] 前記制御部が、前記比もしくは差の値又はそれらを組み合わせた値と、第1の閾値とを比較し、比較結果に基づいて、前記被験者の血液検体が、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるか又は凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるかについての情報を取得する、請求項17に記載の装置。

[請求項19] 前記比の値が、第2定量化指標の値を第1定量化指標の値で除した値であり、

前記比の値が第1の閾値以上である場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

前記比の値が第1の閾値より小さい場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、

請求項18に記載の装置。

[請求項20] 前記差の値が、第2定量化指標の値から第1定量化指標の値を減じた値であり、

前記差の値が第1の閾値以上である場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビターを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

前記差の値が第1の閾値より小さい場合、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、

請求項18に記載の装置。

[請求項21] 前記制御部は、被験者の血液検体が、凝固因子インヒビター以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得した場合、第1定量化指標又は第2定量化指標の値に基づいて、前記被験者の血液検

体におけるループスアンチコアグラントについての情報を取得する、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の装置。

[請求項22] 前記制御部は、第 1 定量化指標及び第 2 定量化指標から選択されたいずれか 1 つの値と第 2 の閾値とを比較し、

選択された定量化指標の値が第 2 の閾値以上であるとき、前記被験者の血液検体は、ループスアンチコアグラントを含む検体の疑いがあるという情報を取得し、

選択された定量化指標の値が第 2 の閾値より小さいとき、前記被験者の血液検体は、凝固因子インヒビター及びループスアンチコアグラント以外の延長原因を有する検体の疑いがあるという情報を取得する、  
請求項 21 に記載の装置。

[請求項23] 検体と凝固時間測定試薬とが混和されてなる測定試料を調製する測定試料調製部と、

調製された前記測定試料に光を照射し、前記測定試料から光量に関する光学的情報を取得する光学的情報取得部と、

前記検体を所定の条件下でインキュベートするインキュベート部と、  
制御部と、  
表示部と  
を備え、

前記制御部は、被験者の血液検体の一部、正常血液検体の一部、及び前記被験者の血液検体と前記正常血液検体とを混合した混合検体の一部を前記所定の条件下でインキュベートするように前記インキュベート部を制御し、

前記被験者の血液検体と前記試薬とが混和された第 1 測定試料、前記正常血液検体と前記試薬とが混和された第 2 測定試料、及び前記混合検体と前記試薬とが混和されてなる第 3 測定試料を調製するように

前記測定試料調製部を制御し、

前記第1、第2及び第3測定試料から、それぞれ第1、第2及び第3光学的情報を取得するように前記光学的情報取得部を制御し、

前記所定の条件下でインキュベートした被験者の血液検体と前記試薬とが混和された第4測定試料、前記所定の条件下でインキュベートした正常血液検体と前記試薬とが混和された第5測定試料、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体と前記試薬とが混和されてなる第6測定試料を調製するように前記測定試料調製部を制御し、

前記第4、第5及び第6測定試料から、それぞれ第4、第5及び第6光学的情報を取得するように前記光学的情報取得部を制御し、

前記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、前記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、

前記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得し、前記第4、第5及び第6凝固時間から第2定量化指標の値を取得し、

前記第1定量化指標の値と前記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として前記表示部に出力する、

血液凝固分析装置。

[請求項24]

プロセッサ及び前記プロセッサの制御下にあるメモリを含むコンピュータを備え、

前記メモリには、下記のステップ：

被験者の血液検体と凝固時間測定試薬とが混和された第1測定試料の第1光学的情報、正常血液検体と前記試薬とが混和された第2測定試料の第2光学的情報、及び前記被験者の血液検体と前記正常血液検体とを混合した混合検体と前記試薬とが混和されてなる第3測定試料

の第3 光学的情報を取得するステップと、

所定の条件下でインキュベートした被験者の血液検体と前記試薬とが混和された第4 測定試料の第4 光学的情報、前記所定の条件下でインキュベートした正常血液検体と前記試薬とが混和された第5 測定試料の第5 光学的情報、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体と前記試薬とが混和されてなる第6 測定試料の第6 光学的情報を取得するステップと、

前記第1、第2 及び第3 光学的情報から、それぞれ第1、第2 及び第3 凝固時間を取得し、前記第4、第5 及び第6 光学的情報から、それぞれ第4、第5 及び第6 凝固時間を取得するステップと、

前記第1、第2 及び第3 凝固時間から第1 定量化指標の値を取得し、前記第4、第5 及び第6 凝固時間から第2 定量化指標の値を取得するステップと、

前記第1 定量化指標の値と前記第2 定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得するステップと

を前記コンピュータに実行させるためのコンピュータプログラムが記録されている、

血液凝固分析のためのシステム。

[請求項25]

コンピュータが読み取り可能な媒体に記録されているコンピュータプログラムであって、下記のステップ：

被験者の血液検体と凝固時間測定試薬とが混和された第1 測定試料の第1 光学的情報、正常血液検体と前記試薬とが混和された第2 測定試料の第2 光学的情報、及び前記被験者の血液検体と前記正常血液検体とを混合した混合検体と前記試薬とが混和されてなる第3 測定試料の第3 光学的情報を取得するステップと、

所定の条件下でインキュベートした被験者の血液検体と前記試薬とが混和された第4 測定試料の第4 光学的情報、前記所定の条件下でイ

ンキュベートした正常血液検体と前記試薬とが混和された第5測定試料の第5光学的情報、及び前記所定の条件下でインキュベートした前記混合検体と前記試薬とが混和されてなる第6測定試料の第6光学的情報を取得するステップと、

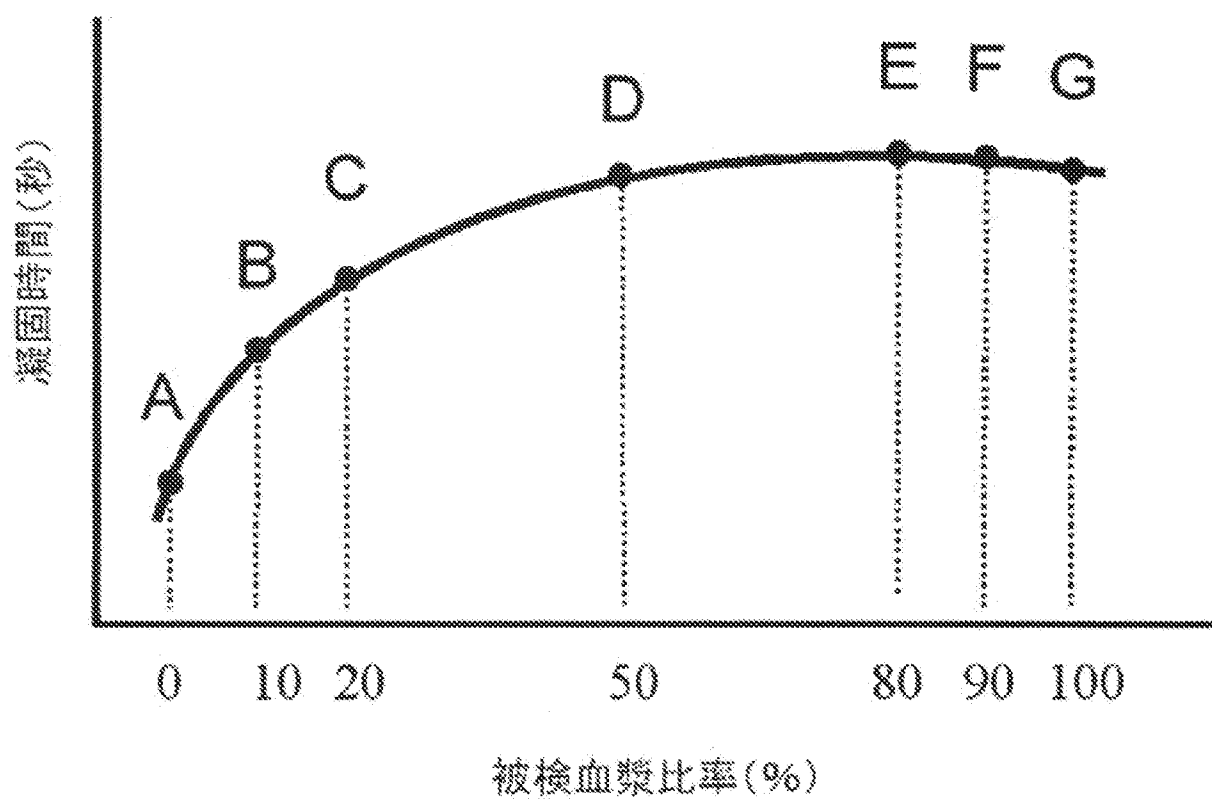
前記第1、第2及び第3光学的情報から、それぞれ第1、第2及び第3凝固時間を取得し、前記第4、第5及び第6光学的情報から、それぞれ第4、第5及び第6凝固時間を取得するステップと、

前記第1、第2及び第3凝固時間から第1定量化指標の値を取得し、前記第4、第5及び第6凝固時間から第2定量化指標の値を取得するステップと、

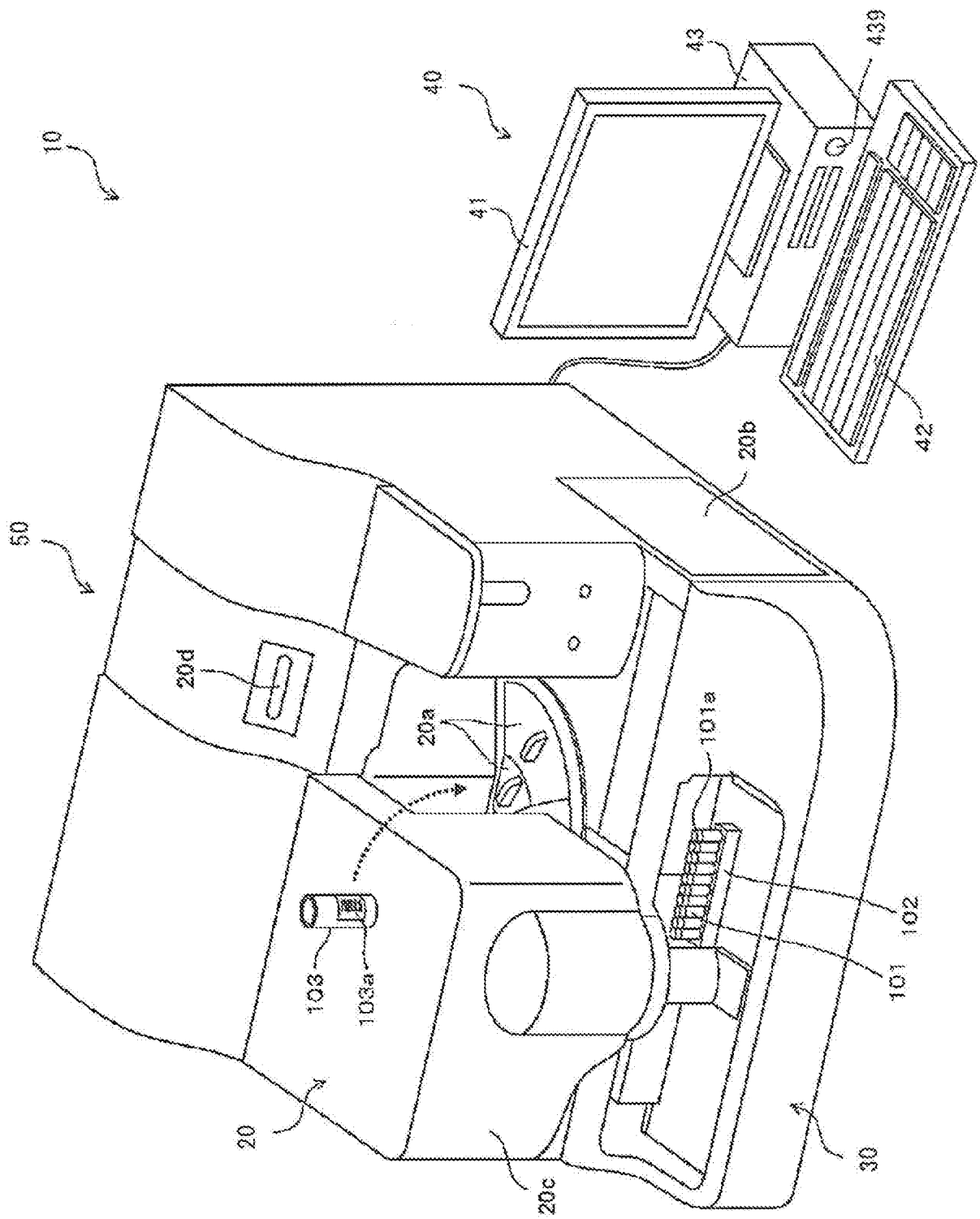
前記第1定量化指標の値と前記第2定量化指標の値とを用いて演算し、演算結果を凝固時間の延長原因に関する情報として取得するステップと

を前記コンピュータに実行させる、血液凝固分析のためのコンピュータプログラム。

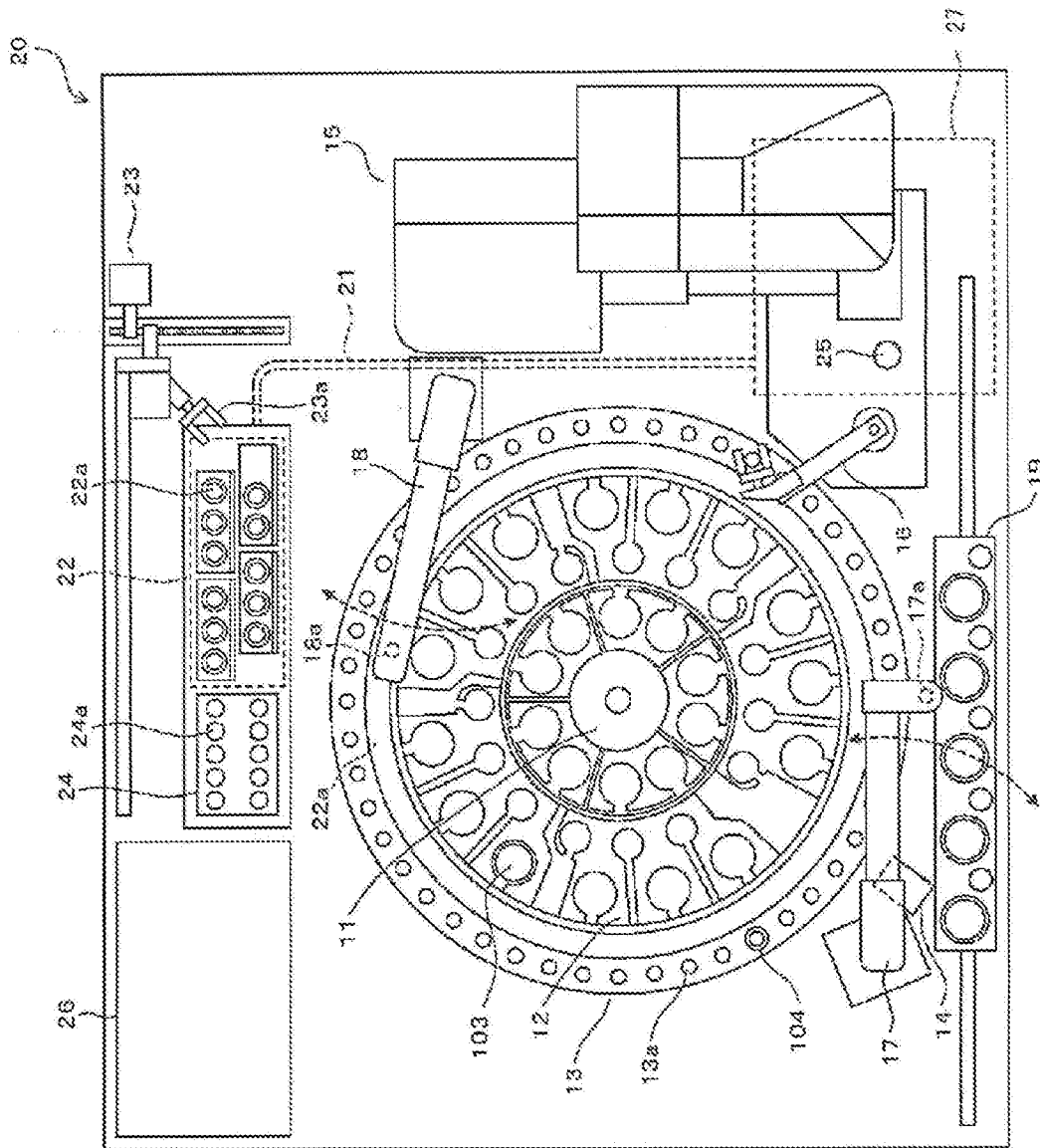
[図1]



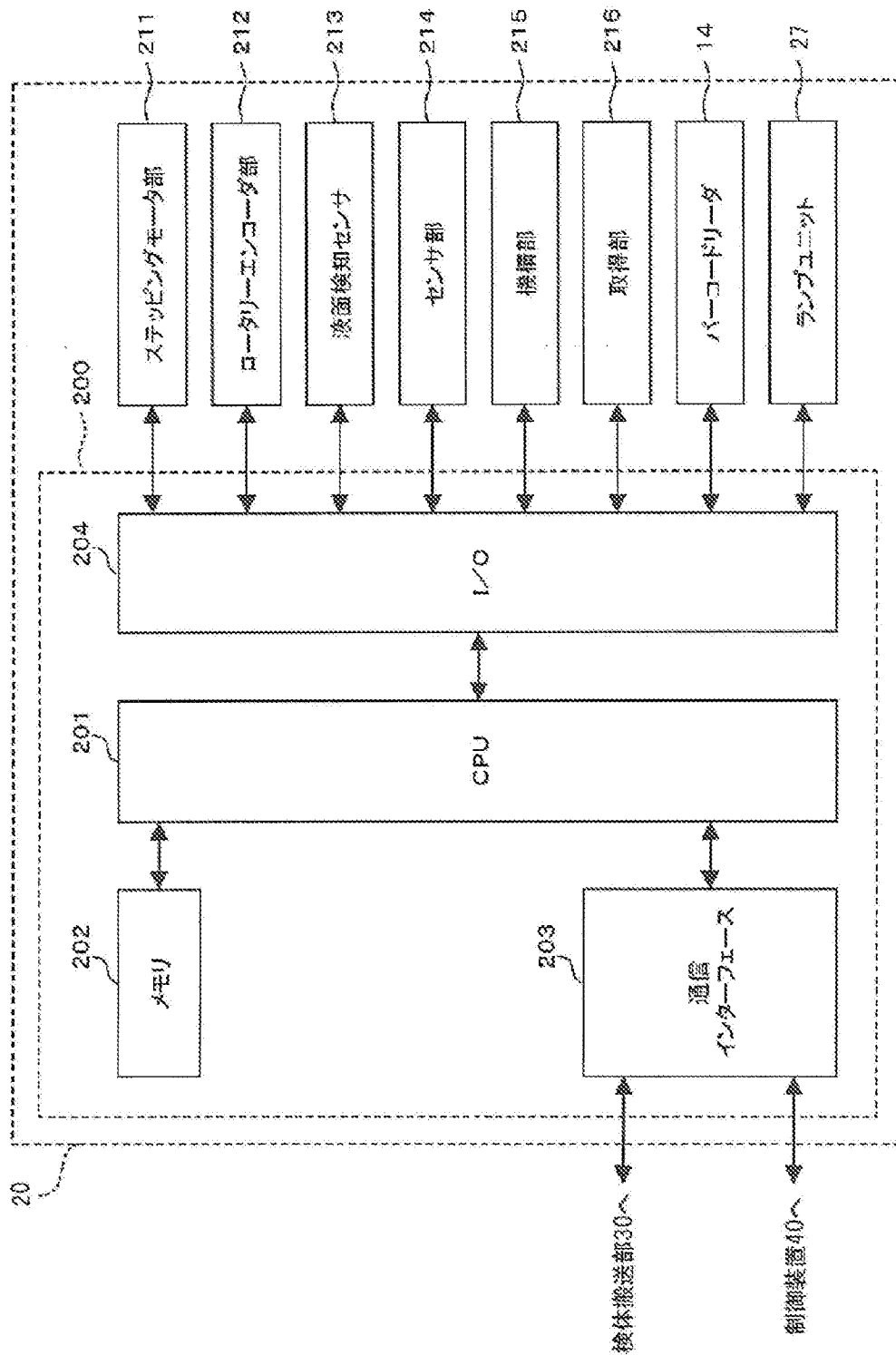
[図2]



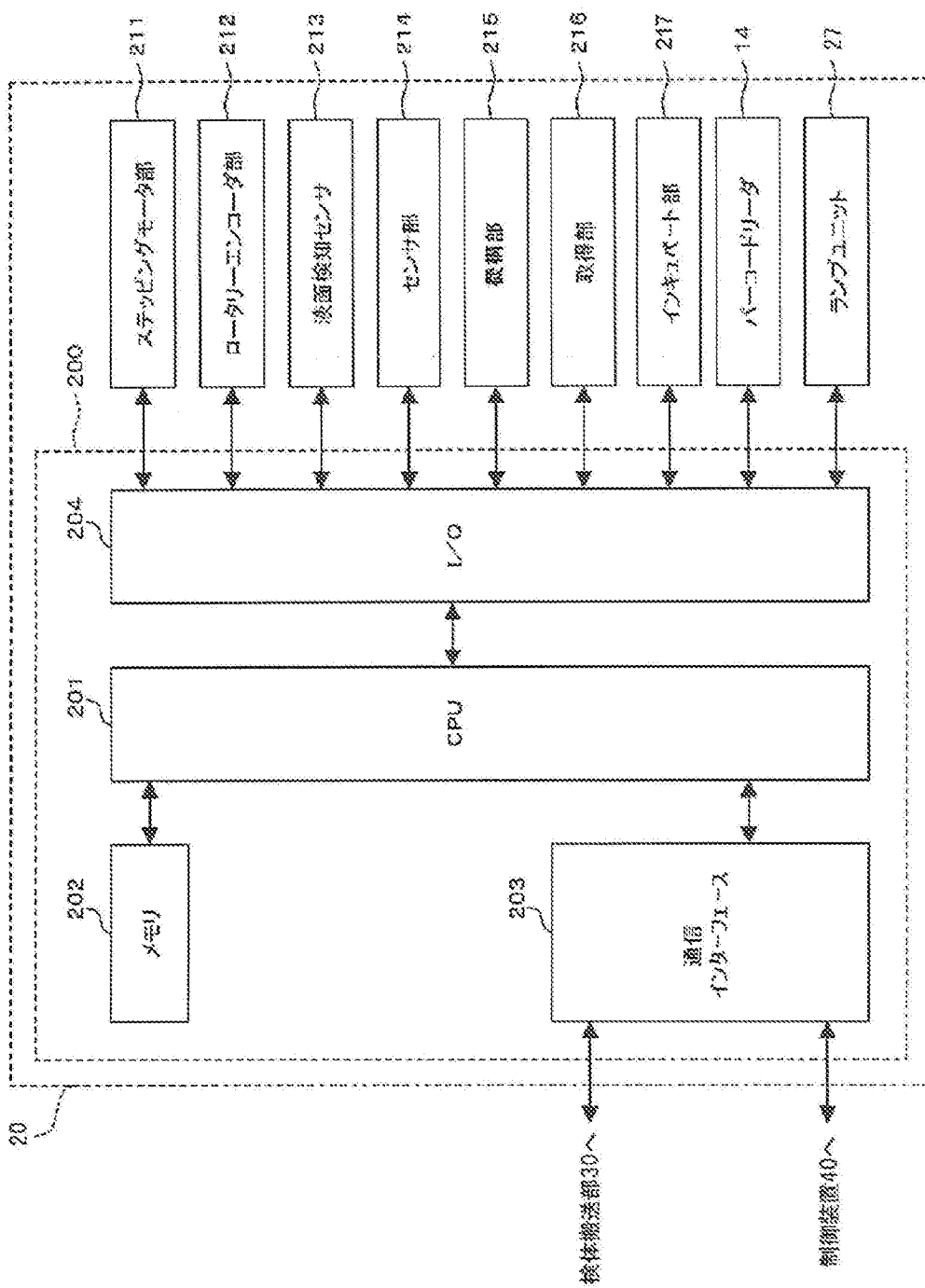
[3]



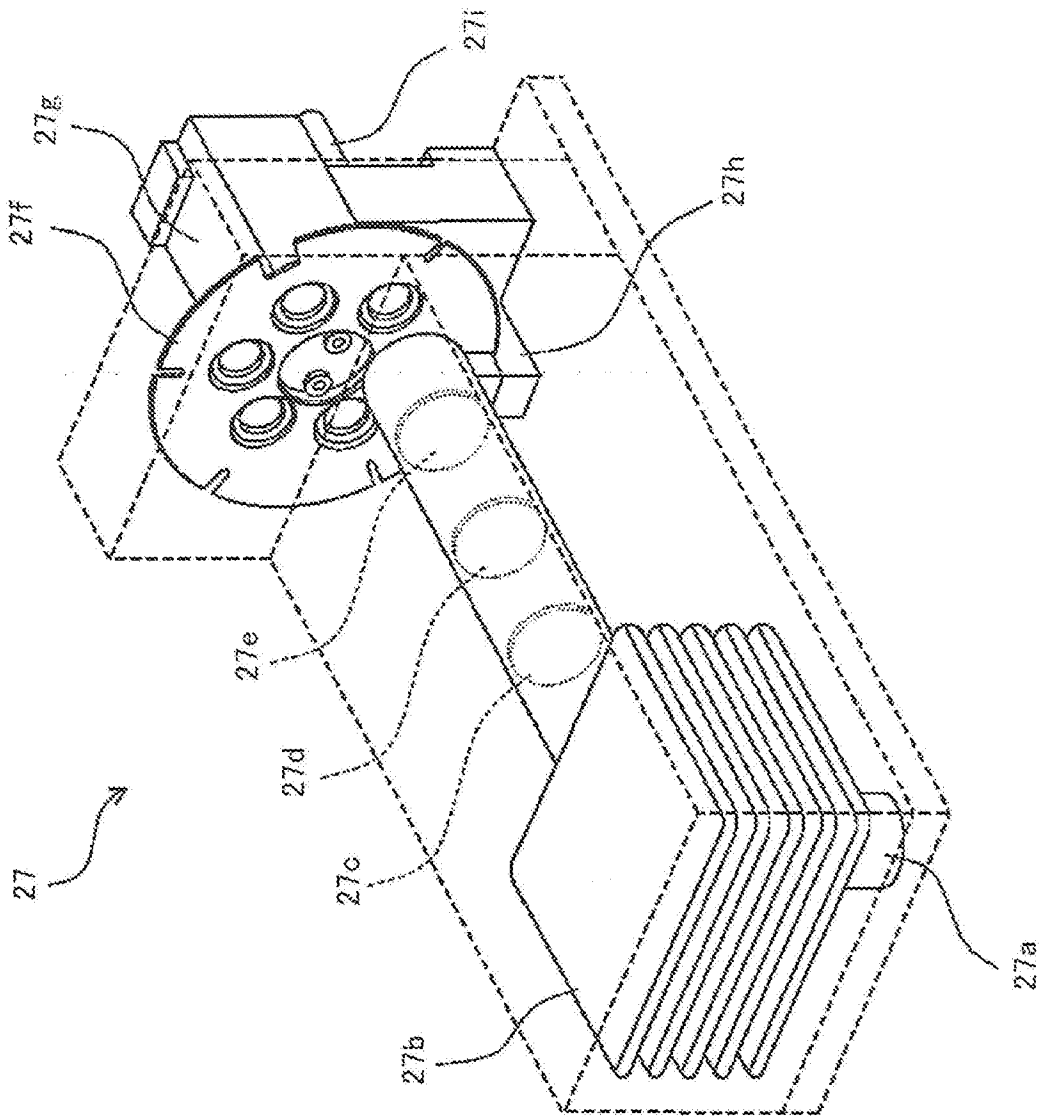
[図4A]



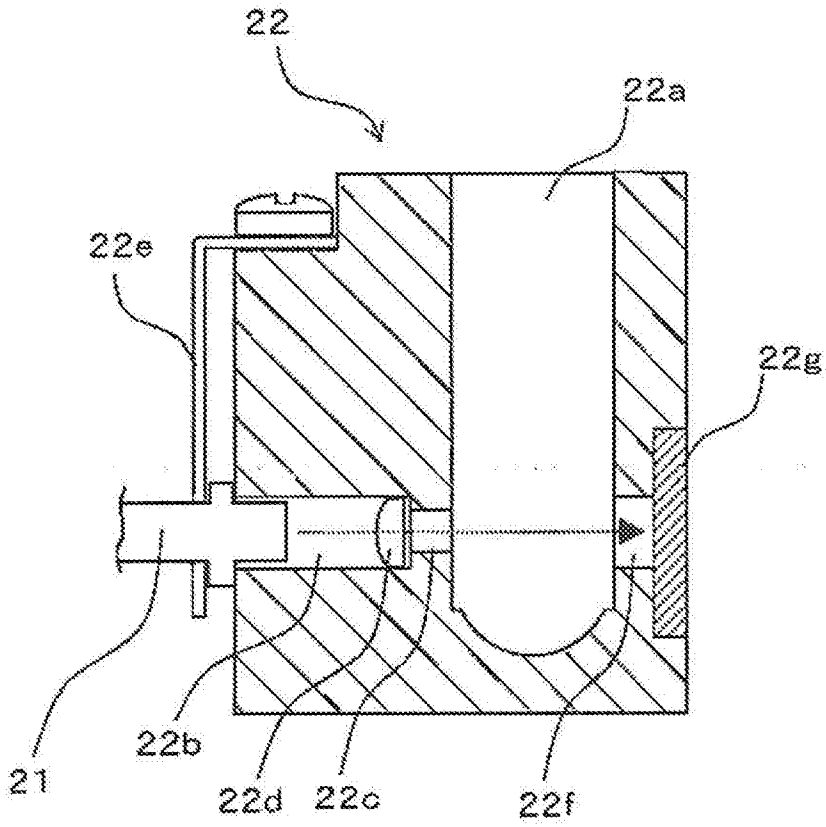
[図4B]



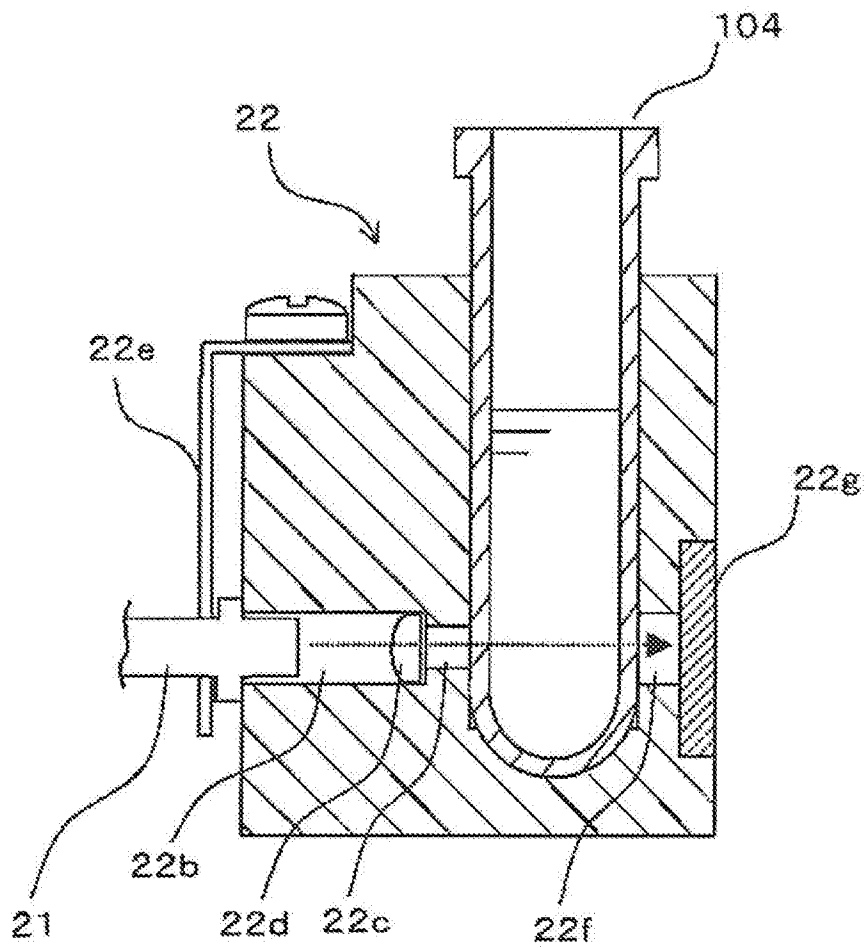
[図5]



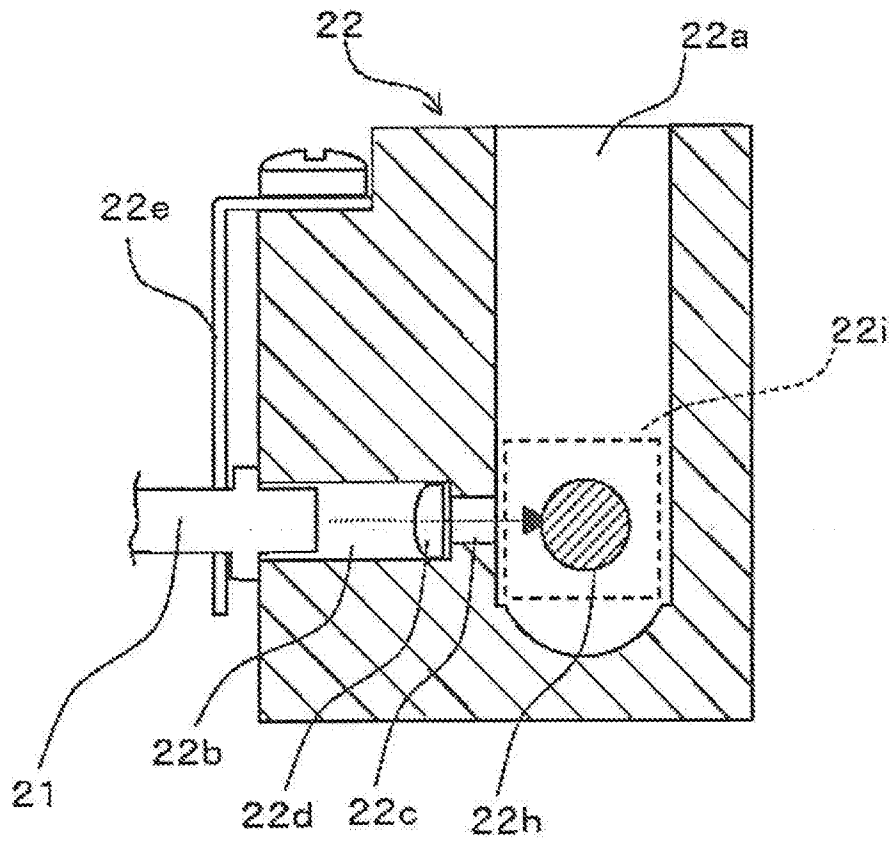
[図6A]



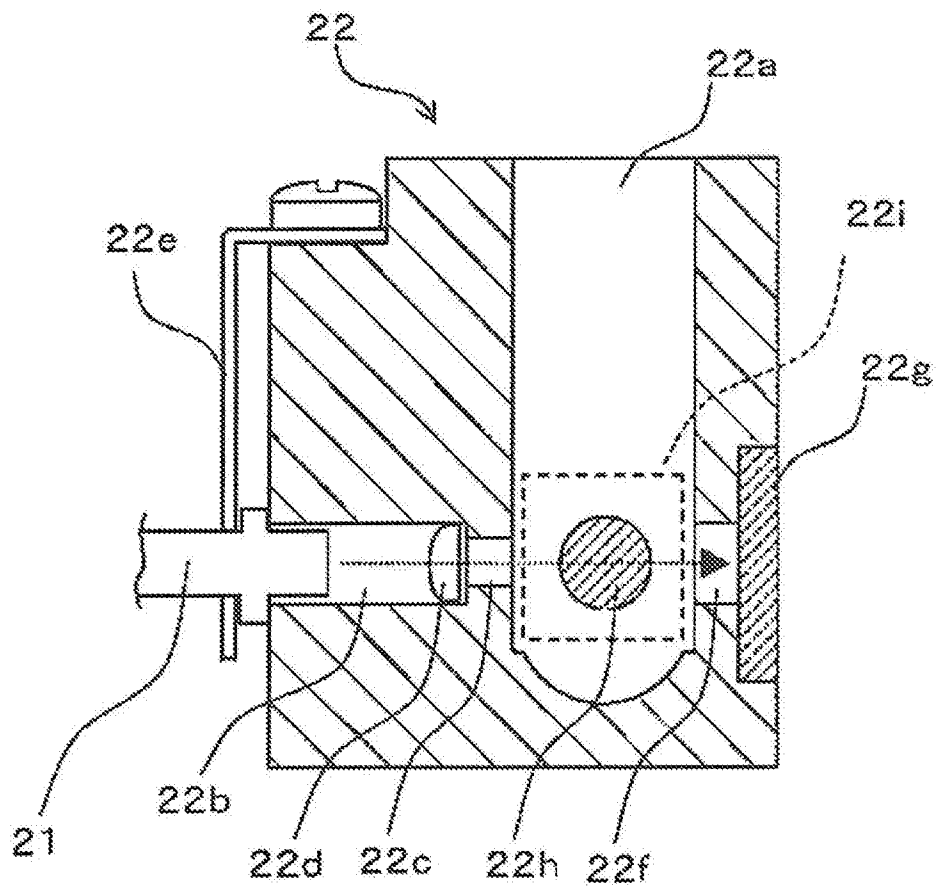
[図6B]



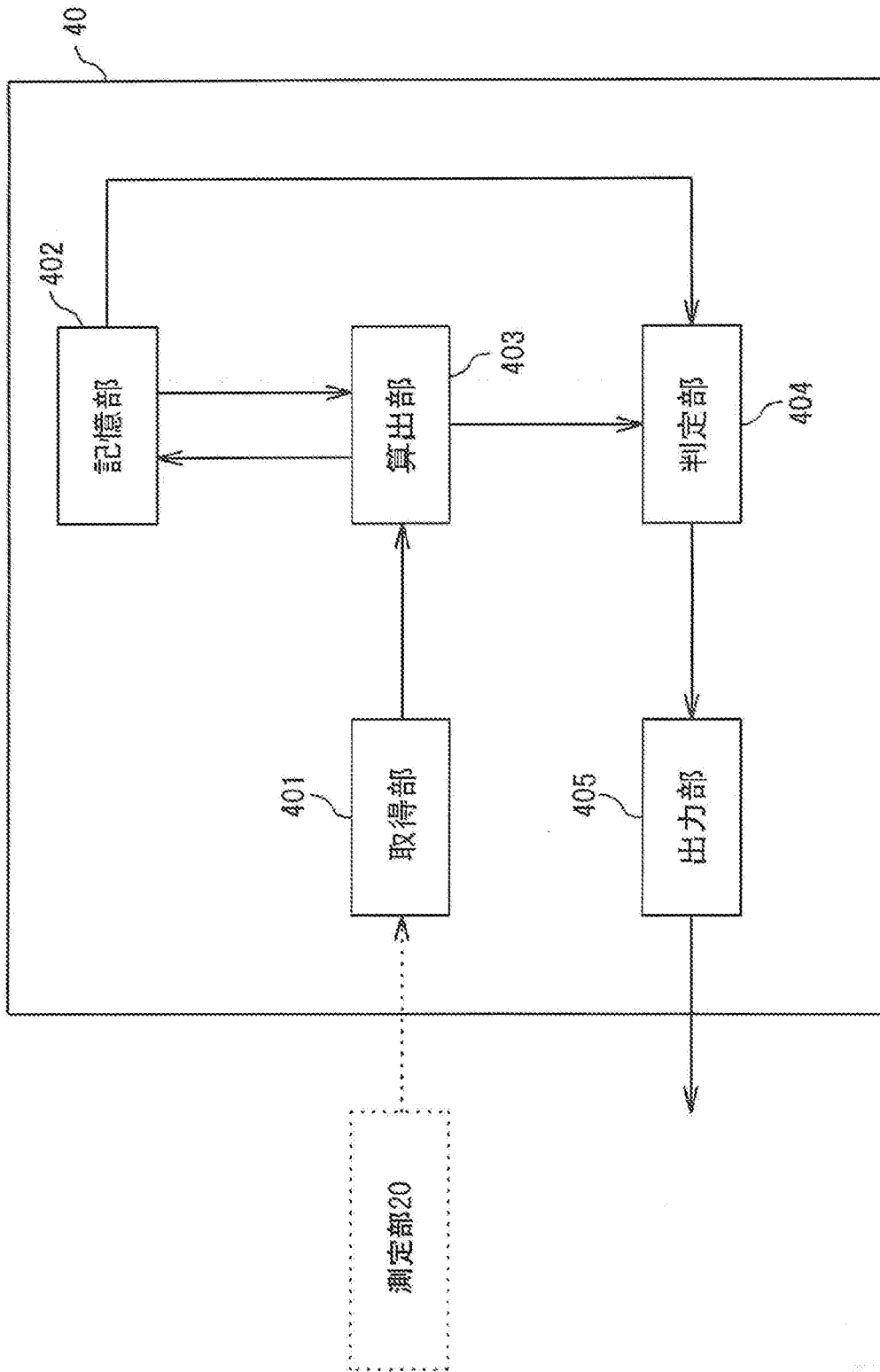
[図6C]



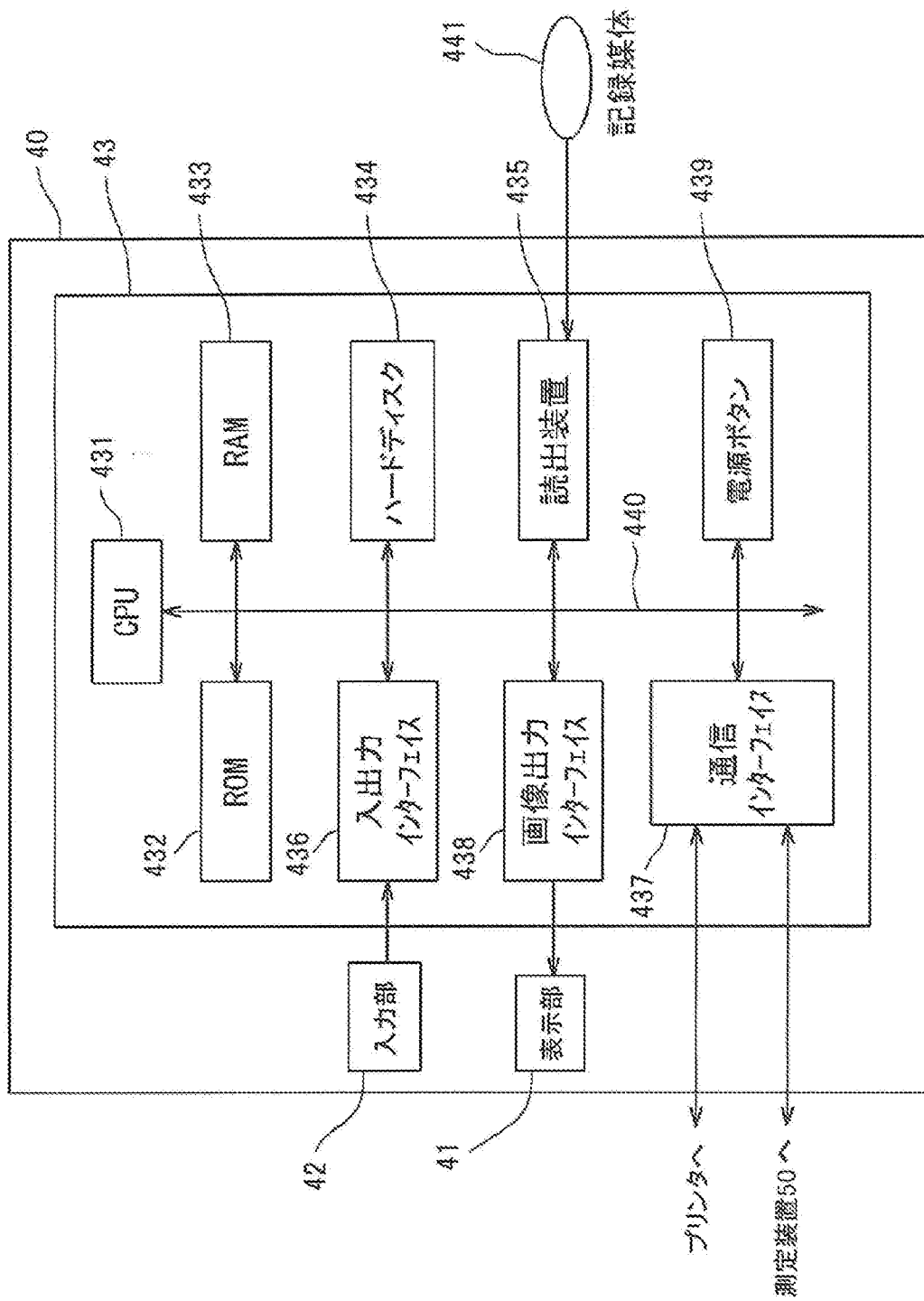
[図6D]



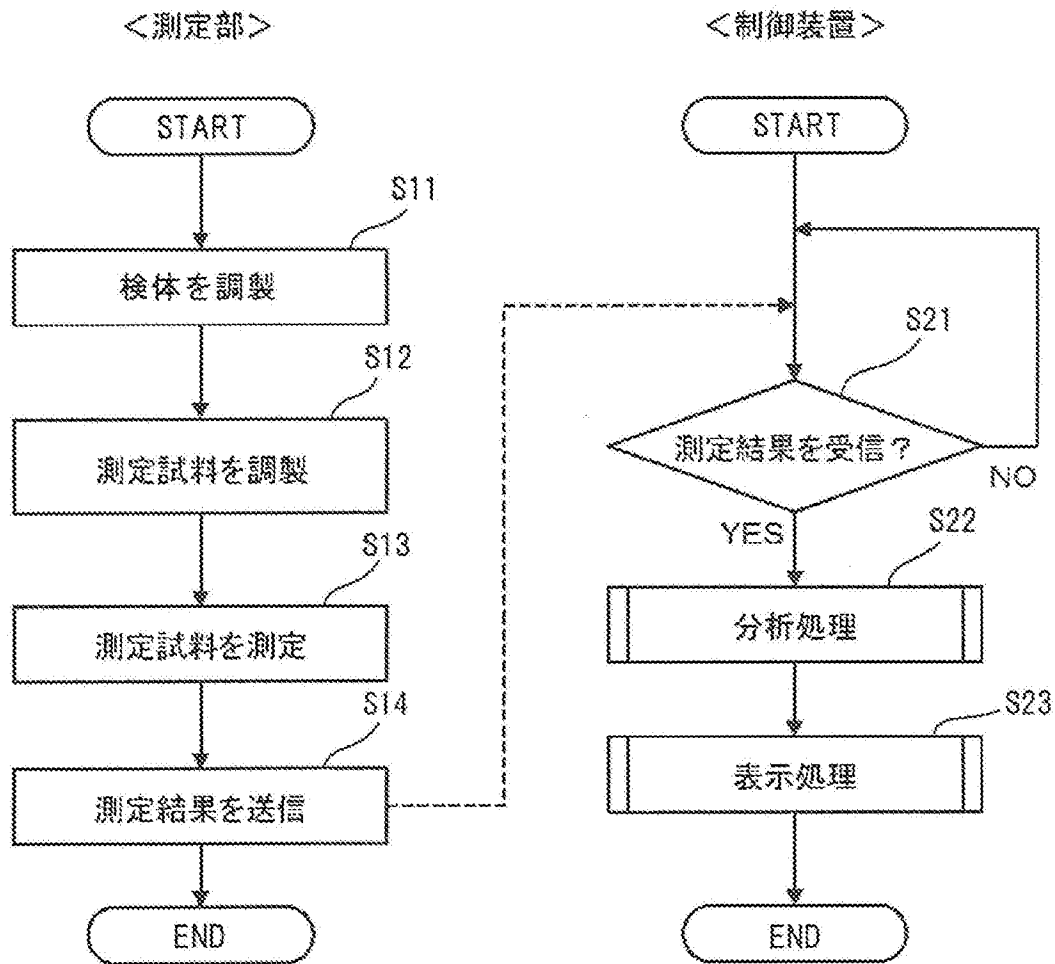
[図7]



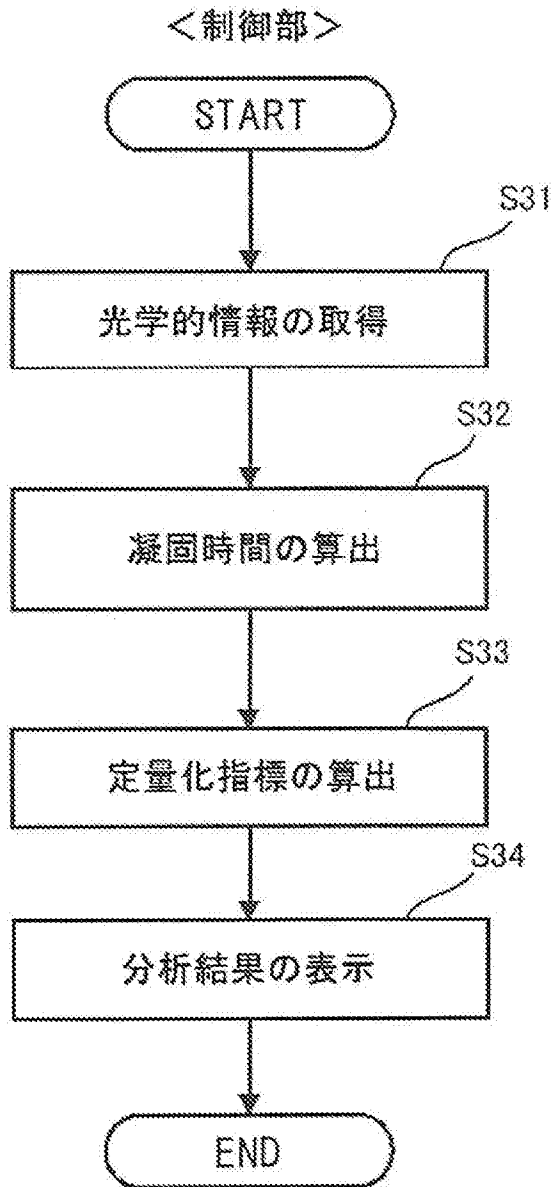
[図8]



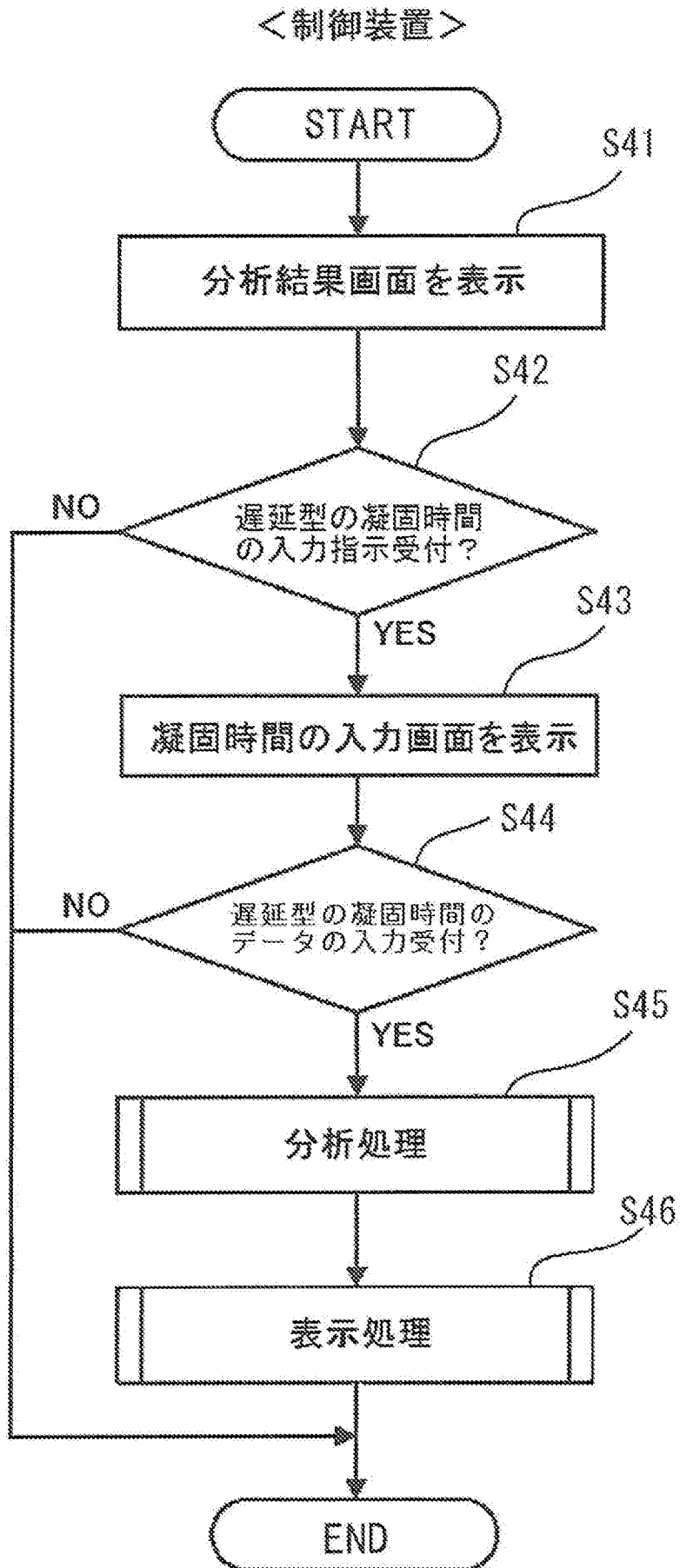
[図9A]



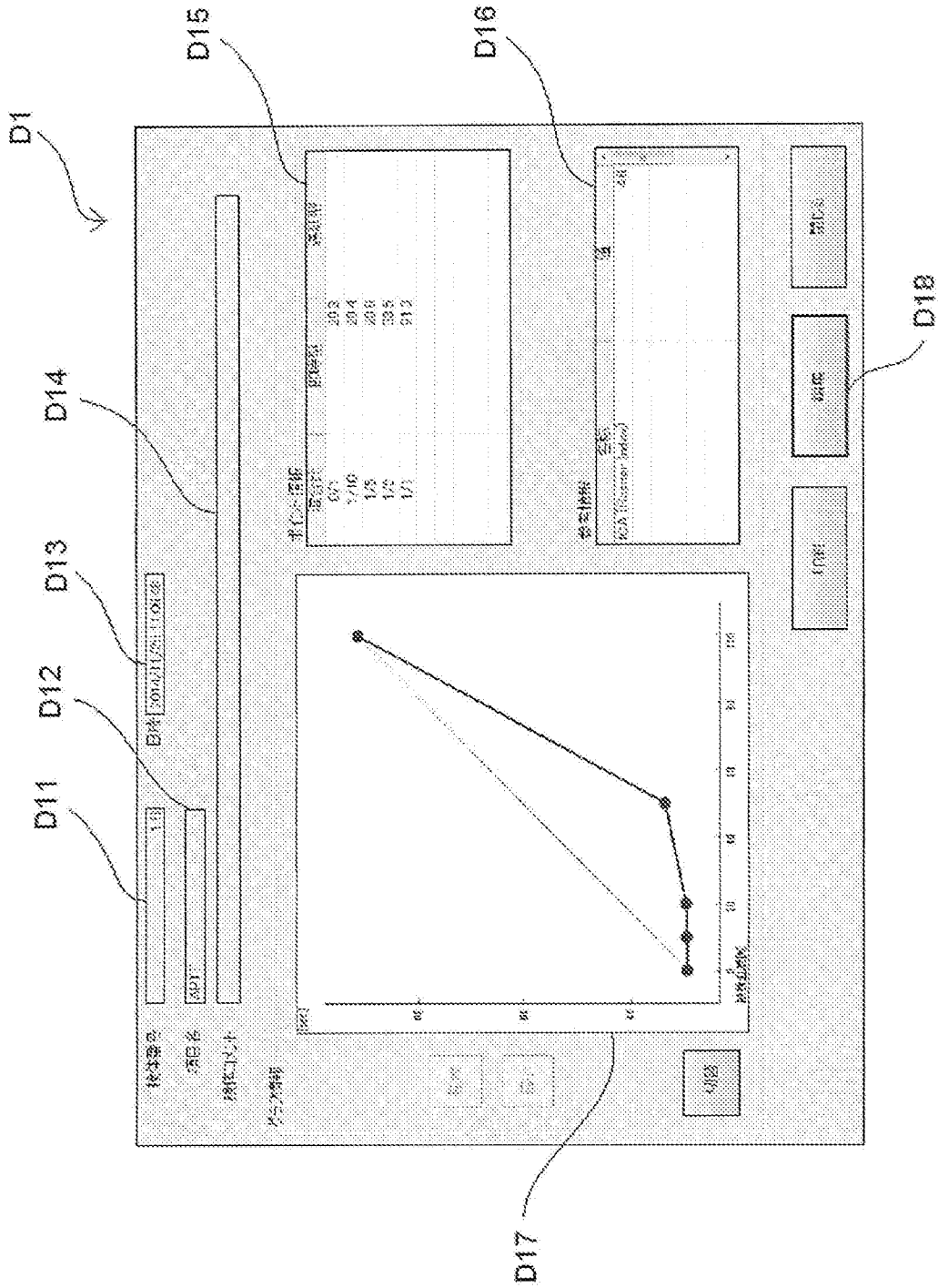
[図9B]



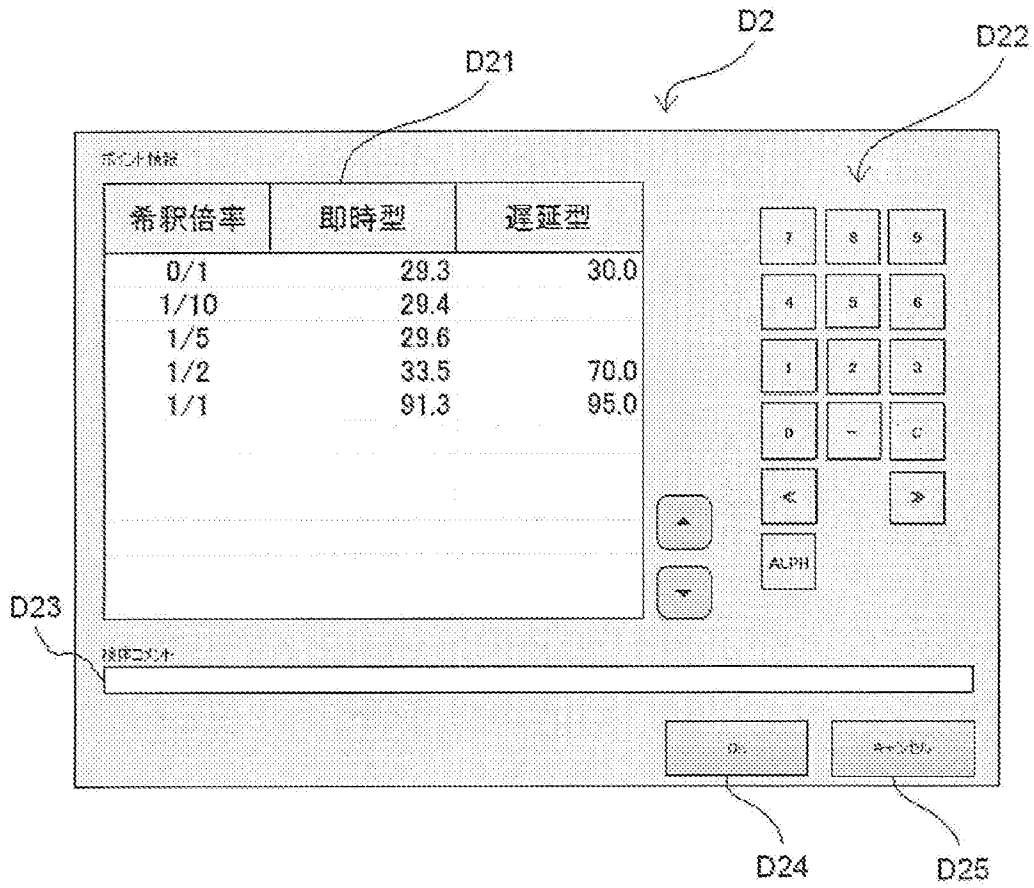
[図10]



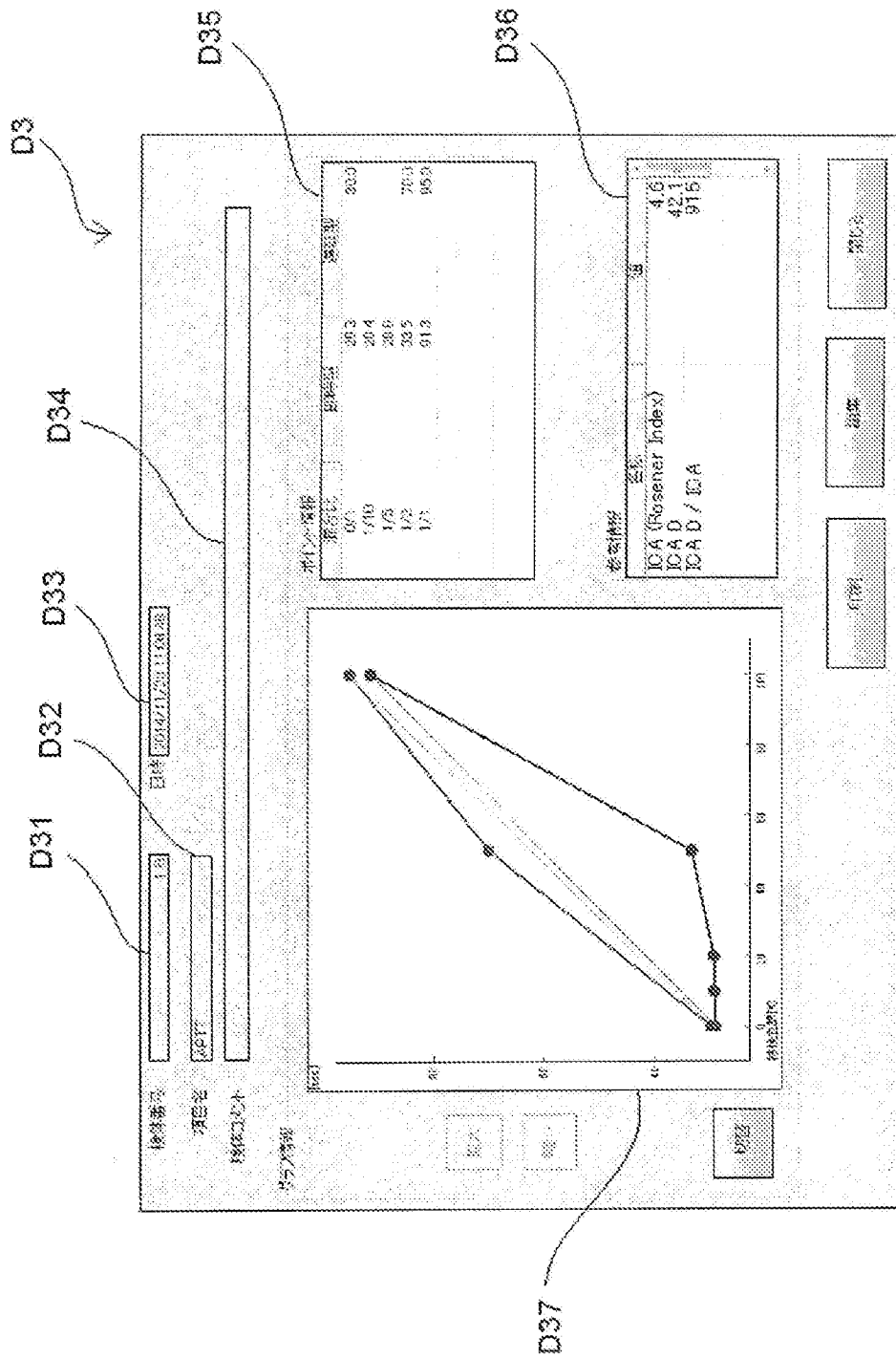
[図11A]



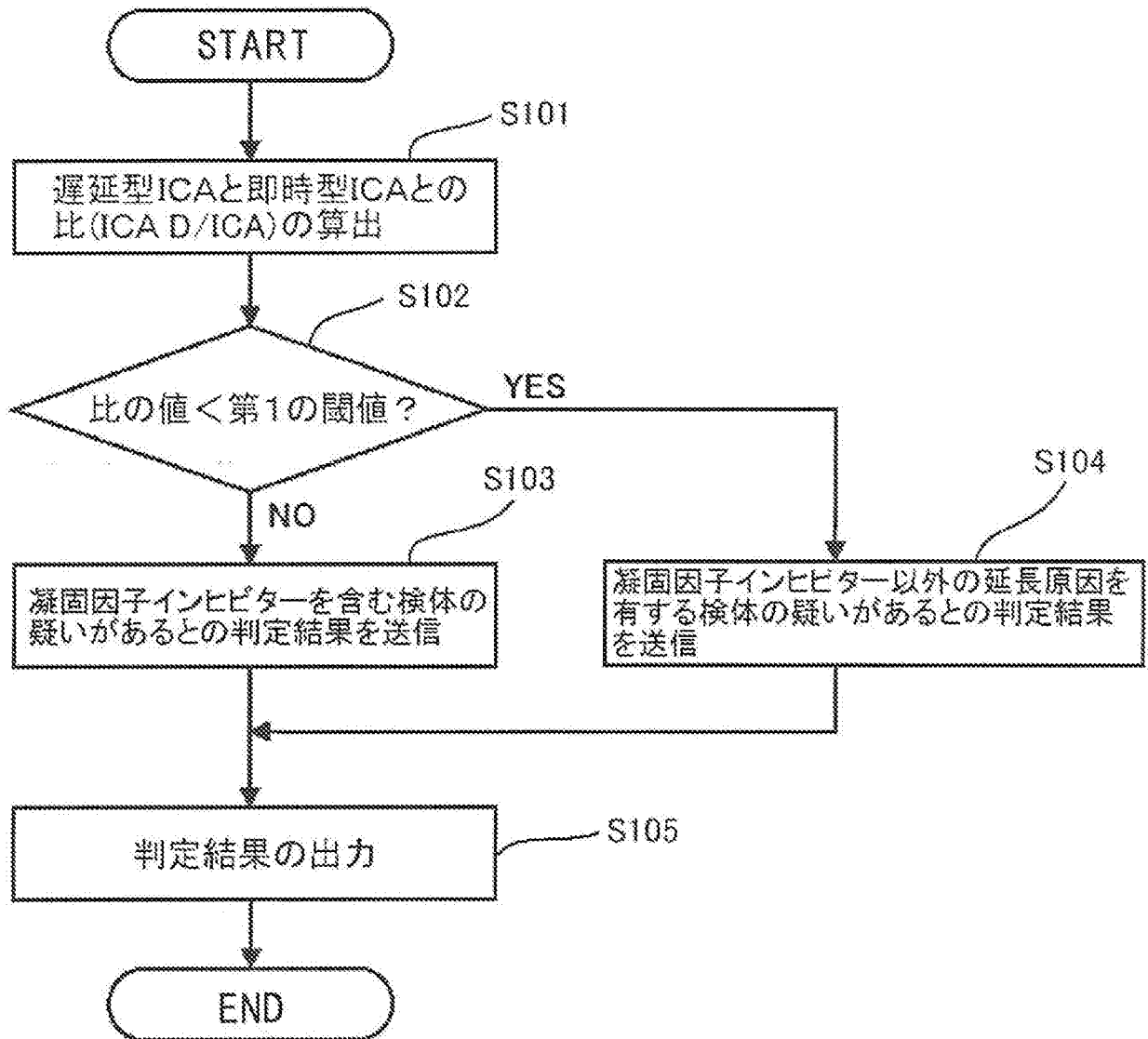
[図11B]



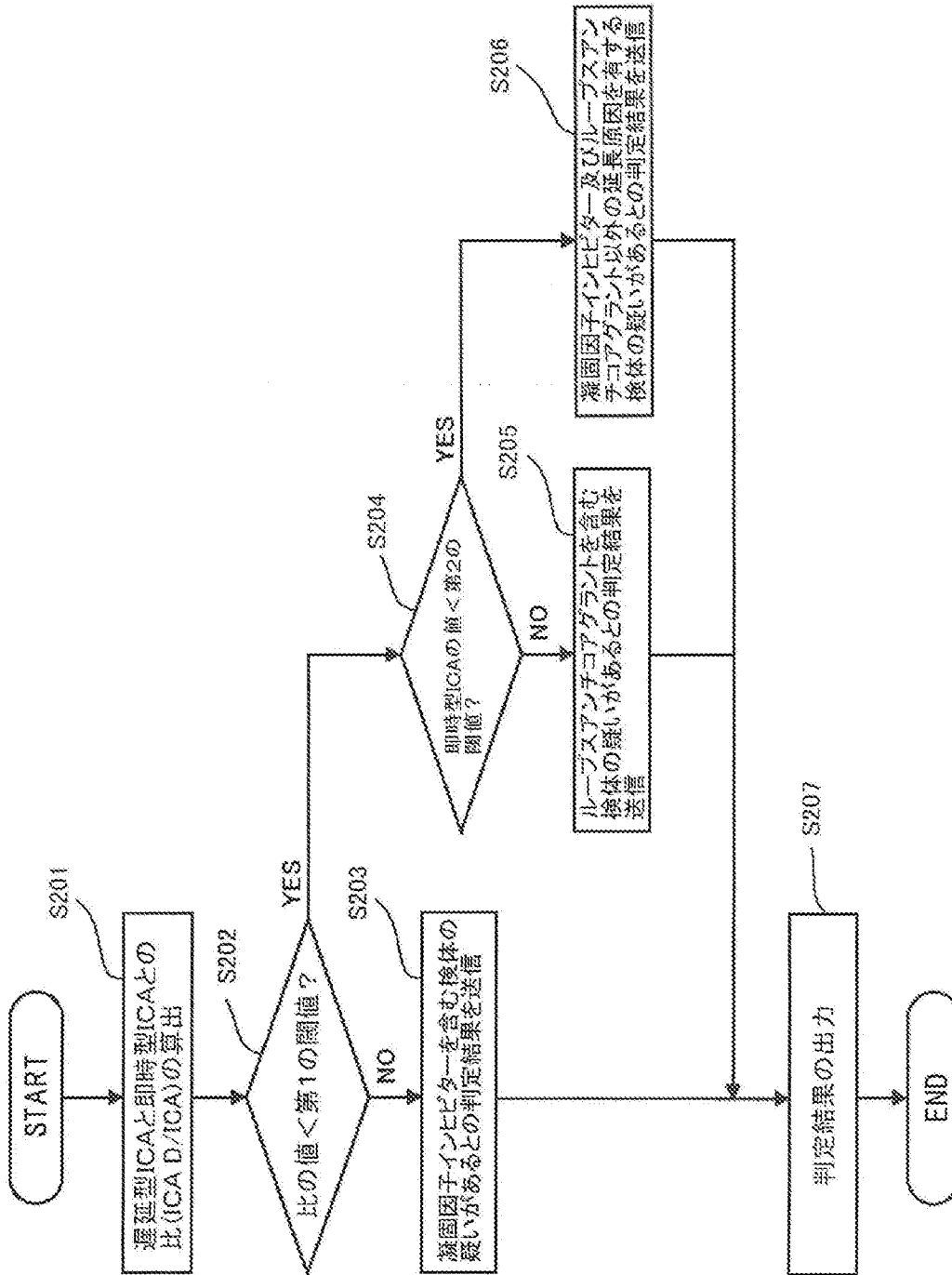
[図11C]



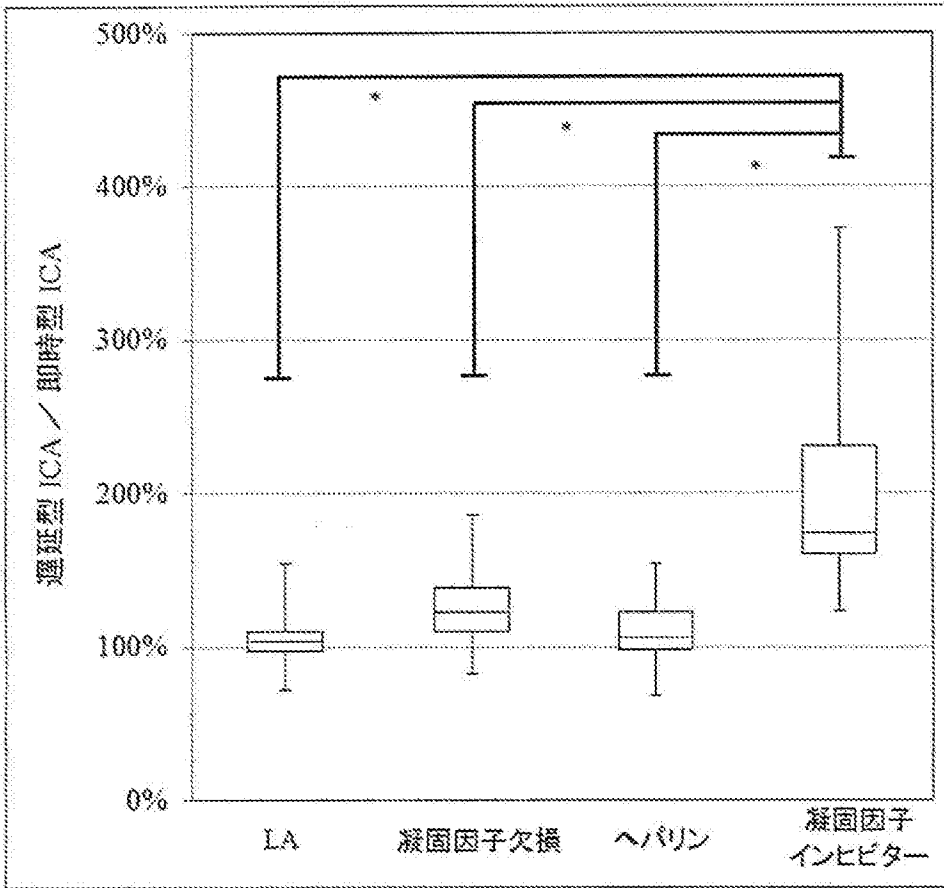
[図12A]



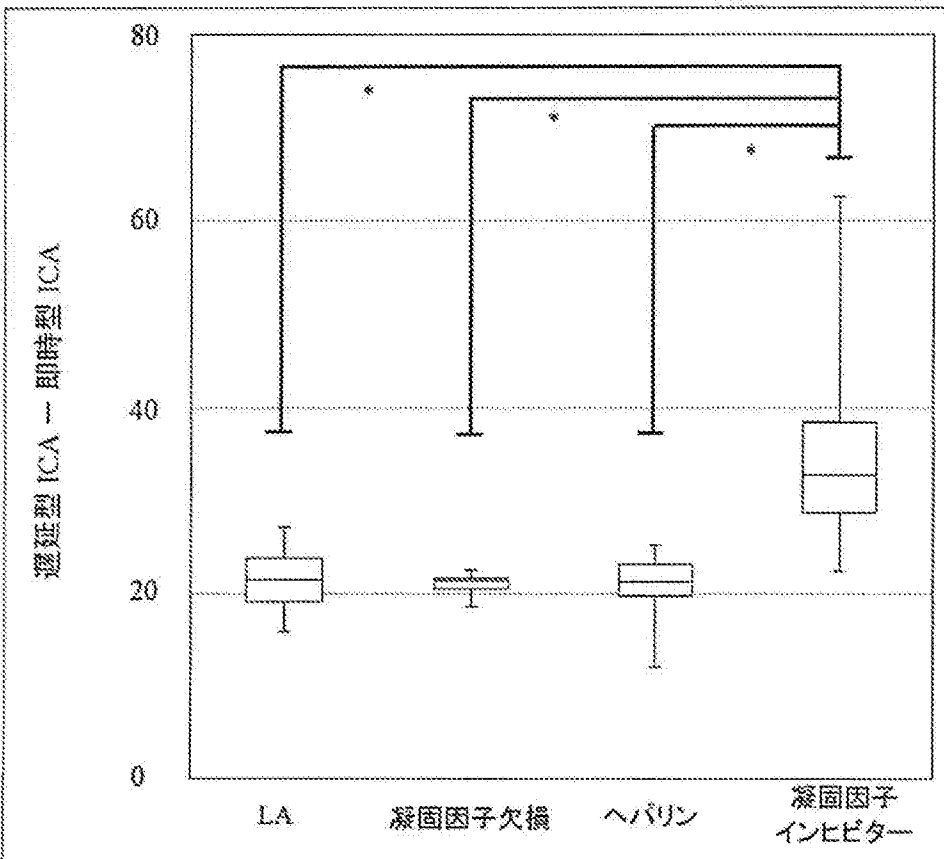
[図12B]



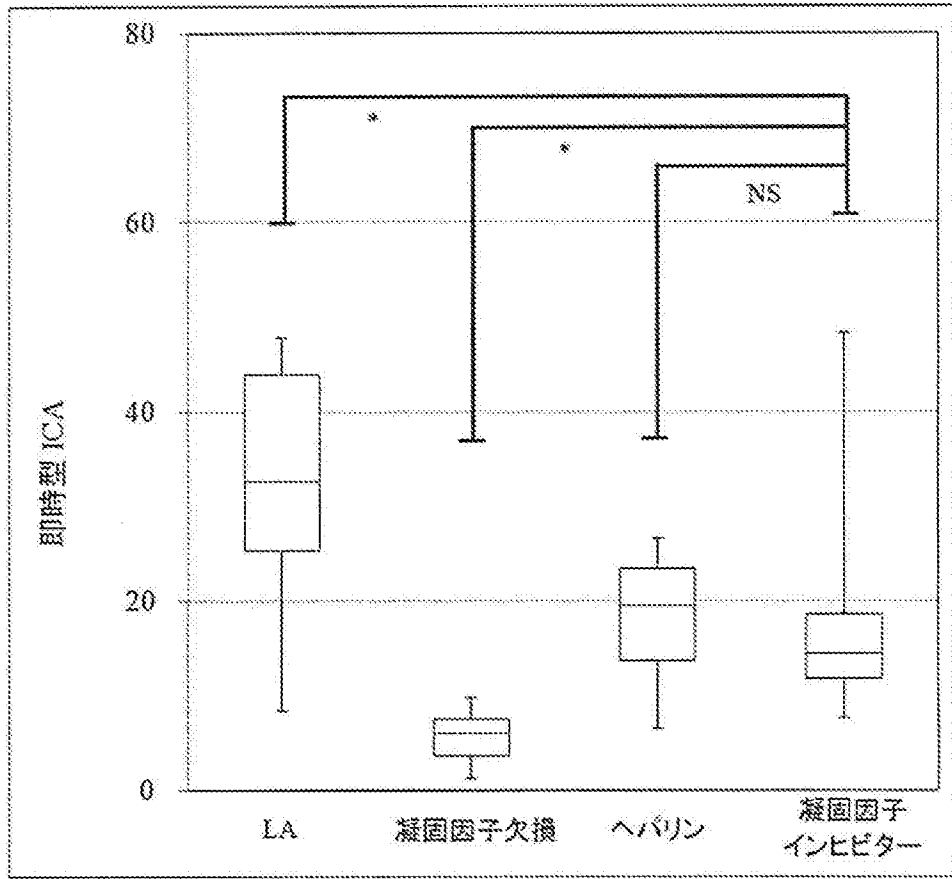
[図13]



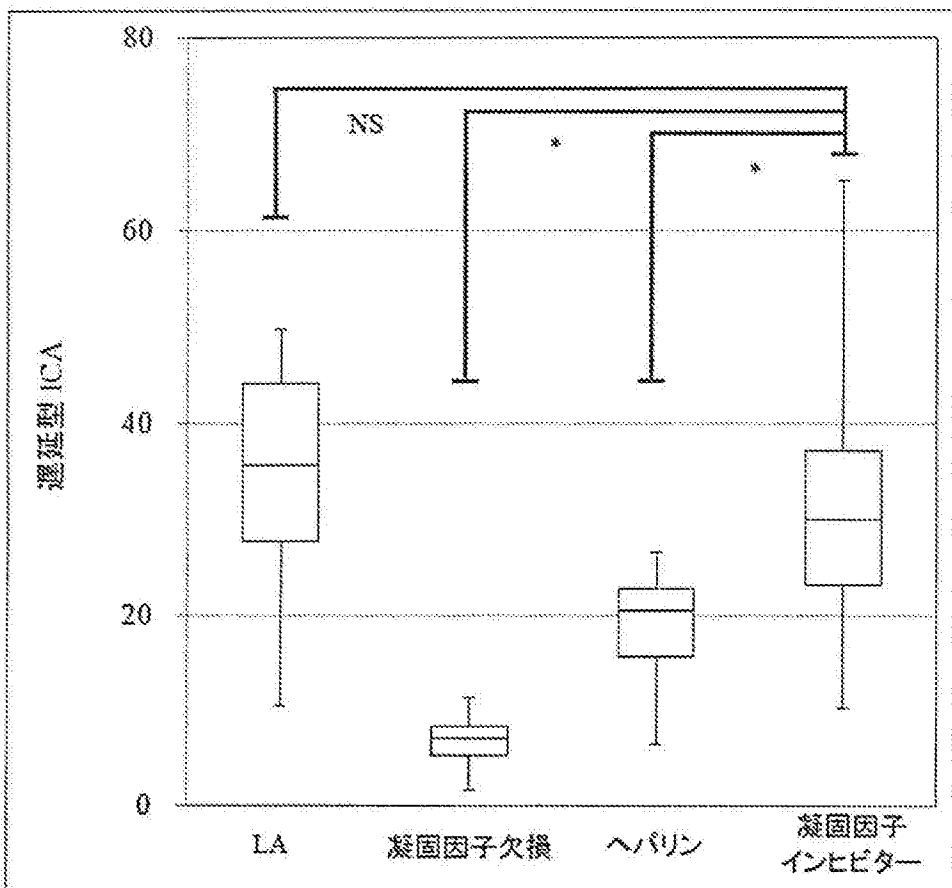
[図14]



[図15A]



[図15B]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2016/054599

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
G01N33/86(2006.01)i, G01N21/82(2006.01)i, G01N33/49(2006.01)i, G01N35/00(2006.01)i, G01N35/02(2006.01)n

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)  
G01N33/86, G01N21/82, G01N33/49, G01N35/00, G01N35/02

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), CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS(STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hirofumi FUNAKUBO, "Kessensho Saikin no Wadai-LA to Cross Mixing Shiken ni Tsuite-", Yamaguchi Ringi, 2009, vol.34, no.3, pages 62 to 66, Gyoko Inshi Inhibitor Teisei	1-25
A	Yutaka KOMIYAMA, "Rinsho ni Yakudatsu Cross Mixing Shiken", Modern Medical Laboratory, 2013, vol.41, no.9, pages 780 to 781, 2. Hanno Jikan	1-25
A	Kazuhiko KAGAWA, "Blood - blood coagulation compensation test", Modern Medical Laboratory, 2006, vol.34, no.8, pages 735 to 742, Ketsueki Gyoko Hosei Shiken	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 04 April 2016 (04.04.16)	Date of mailing of the international search report 19 April 2016 (19.04.16)
---	--

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/JP2016/054599

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Ken ARAI, "Gyoko Sogai Busshitsu Kenshutsu no Tameno Kongo Shiken no Jissai to Mondaiten", Journal of the Japanese Society for Laboratory Hematology, 2010, vol.11, no.1, pages 133 to 139, 5. Preincubation	1-25
A	JP 2011-133396 A (Sysmex Corp.), 07 July 2011 (07.07.2011), claims 14, 16; paragraph [0004] & US 2011/0159597 A1 paragraph [0009]; claims 15, 17 & EP 2339021 A1 & CN 102141570 A	1-25
A	JP 4505045 B2 (Sekisui Medical Co., Ltd.), 14 July 2010 (14.07.2010), claims & US 2014/0127726 A1 abstract; claims & WO 2012/173260 A1 & EP 2722675 A1 & CN 103688177 A & KR 10-2014-0033422 A	1-25
A	PENGO V, UPDATE OF THE GUIDELINES FOR LUPUS ANTICOAGULANT DETECTION, J THROMB HAEMOST, 2009, Vol.7, No.10, Page.1737-1740, Table.1	1-25
A	Sumiyoshi NAITO, "Kosa Kongo Shiken no Aratana Hantei Hoho ni yoru LA Kenshutsu no Hyoka to Yuyosei", The Japanese Journal of Clinical Pathology, 2012, vol.60, supplementary issue, page 166	1-25
A	CHANG SH, A "PERCENT CORRECTION" FORMULA FOR EVALUATION OF MIXING STUDIES, AM J CLIN PATHOL, 2002, Vol.117, No.1, Page.62-73, page 62	1-25

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. G01N33/86(2006.01)i, G01N21/82(2006.01)i, G01N33/49(2006.01)i, G01N35/00(2006.01)i, G01N35/02(2006.01)n</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. G01N33/86, G01N21/82, G01N33/49, G01N35/00, G01N35/02</p>														
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>			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				
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													
<p>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)</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/BIOSIS (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>舟久保博文, 血栓症 最近の話題—LA とクロスミキシング試験について—, 山口臨技, 2009, Vol. 34 No. 3, Page. 62-66, 凝固因子インヒビター定性</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>小宮山豊, 臨床に役立つクロスミキシング試験, 検査と技術, 2013, Vol. 41 No. 9, Page. 780-781, 2. 反応時間</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>香川和彦, 血液 血液凝固補正試験, 検査と技術, 2006, Vol. 34 No. 8, Page. 735-742, 血液凝固補正試験</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			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	舟久保博文, 血栓症 最近の話題—LA とクロスミキシング試験について—, 山口臨技, 2009, Vol. 34 No. 3, Page. 62-66, 凝固因子インヒビター定性	1-25	A	小宮山豊, 臨床に役立つクロスミキシング試験, 検査と技術, 2013, Vol. 41 No. 9, Page. 780-781, 2. 反応時間	1-25	A	香川和彦, 血液 血液凝固補正試験, 検査と技術, 2006, Vol. 34 No. 8, Page. 735-742, 血液凝固補正試験	1-25
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	舟久保博文, 血栓症 最近の話題—LA とクロスミキシング試験について—, 山口臨技, 2009, Vol. 34 No. 3, Page. 62-66, 凝固因子インヒビター定性	1-25												
A	小宮山豊, 臨床に役立つクロスミキシング試験, 検査と技術, 2013, Vol. 41 No. 9, Page. 780-781, 2. 反応時間	1-25												
A	香川和彦, 血液 血液凝固補正試験, 検査と技術, 2006, Vol. 34 No. 8, Page. 735-742, 血液凝固補正試験	1-25												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> </td> <td> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>04.04.2016</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>19.04.2016</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>三木 隆</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3252</p>	<p>2 J</p> <p>3 3 1 2</p>												

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	荒井健, 凝固阻害物質検出のための混合試験の実際と問題点, 日本検査血液学会雑誌, 2010, Vol.11 No.1, Page.133-139, 5. プレインキュベーション	1-25
A	JP 2011-133396 A (シスメックス株式会社) 2011.07.07, [請求項14][請求項16][0004] & US 2011/0159597 A1[0009] Claim15 Claim17 & EP 2339021 A1 & CN 102141570 A	1-25
A	JP 4505045 B2 (積水メディカル株式会社) 2010.07.14, [特許請求の範囲] & US 2014/0127726 A1 ABSTRACT Claim & WO 2012/173260 A1 & EP 2722675 A1 & CN 103688177 A & KR 10-2014-0033422 A	1-25
A	PENGO V, UPDATE OF THE GUIDELINES FOR LUPUS ANTICOAGULANT DETECTION, J THROMB HAEMOST, 2009, Vol.7, No.10, Page.1737-1740, Table.1	1-25
A	内藤澄悦, 交差混合試験の新たな判定方法によるLA検出の評価と有用性, 臨床病理, 2012, Vol.60 補冊, Page.166	1-25
A	CHANG SH, A "PERCENT CORRECTION" FORMULA FOR EVALUATION OF MIXING STUDIES, AM J CLIN PATHOL, 2002, Vol.117, No.1, Page.62-73, 62ページ	1-25