

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4056524号
(P4056524)

(45) 発行日 平成20年3月5日 (2008.3.5)

(24) 登録日 平成19年12月21日 (2007.12.21)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 21/35 (2006.01)

GO 1 N 21/35 Z

GO 1 N 21/77 (2006.01)

GO 1 N 21/77 B

GO 1 N 27/46 (2006.01)

GO 1 N 27/46 3 3 6 G

GO 1 N 27/46 M

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-516648 (P2004-516648)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月24日 (2003.6.24)
 (65) 公表番号 特表2005-531760 (P2005-531760A)
 (43) 公表日 平成17年10月20日 (2005.10.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/006613
 (87) 国際公開番号 W02004/003549
 (87) 国際公開日 平成16年1月8日 (2004.1.8)
 審査請求日 平成17年1月11日 (2005.1.11)
 (31) 優先権主張番号 10229314.7
 (32) 優先日 平成14年6月29日 (2002.6.29)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 501205108
 エフ ホフマン-ラ ロッシュ アクチエ
 ン ゲゼルシャフト
 スイス連邦、ツューハー-4070 パー
 ゼル、グレンツアッハーシュトラセ 1
 24
 (74) 代理人 100065226
 弁理士 朝日奈 宗太
 (74) 代理人 100117112
 弁理士 秋山 文男
 (72) 発明者 フロイ、ギュンター
 ドイツ連邦共和国、67158 エラーシ
 ュタット、ファルツグラフェンシュトラ
 セ 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料液および対照液の自動区別

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料液または対照液の少なくとも1種の性質を検出する分析測定システムを利用して、試料液と対照液とを自動的に区別する方法であって、該自動区別が、分析測定システムが検出した試料液または対照液の性質に関する、対照液の特性の存在によってまたは少なくとも2つの判定基準によって行なわれ、
 前記分析測定システムが、測光的な被評価試験エレメントおよび測光計を含み、
 前記自動区別が、対照液の性質に基づくものであり、該性質は、試料液中に存在しない、
 対照液に添加される物質によるものである
 ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記分析測定システムが、試験エレメントおよび付属の測定手段を含むことを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項 3】

初期段階での測定シグナルの変化を第1判定基準として使用し、最終段階の測定シグナルの変化を第2判定基準として使用することを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項 4】

測定値が変化する初期段階の時間間隔を第1判定基準として使用し、初期段階に比べて測定値が本質的に変化しない最終段階の測定シグナルの変化を第2判定基準として使用することを特徴とする請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に分析測定システムに関係する、試料液と対照液とを自動的に区別する方法に関する。さらに、本発明は、該方法に適当な対照液にも関する。

【背景技術】

【0002】

体液中の、通常低分子量の代謝物の個々の含量の同定による身体機能の検査は、現代医学に必要不可欠の手段である。顕著な例は、糖尿病患者の血糖自己検査や、最近増加している事象である血中コレステロール含量および血中乳酸塩濃度の測定である。とくに後者は、個別的なフィットネスを検査するスポーツ医学で注目されている。

10

【0003】

現在、体液、特に血液や尿を、確実、迅速および簡単に分析するために、多数の試験ストリップ (test strips) が通常用いられている。簡単な試験ストリップは、たとえば試験ストリップ上の試薬層の変色手段や、分析濃度と相関する色彩軽量計を比較することによって、被対象分析物の濃度を視覚的に決定することができる。試験ストリップおよび測定手段を含む測定システムがより便利である。このシステムは、試験ストリップの上または中に存在する試薬と分析物の反応によって生じる変化 (通常、測光的または電気化学的な変化) を検出する。

【0004】

20

試験ストリップは100%同じロットでは製造できないため、測定手段をロットごとに較正する必要がある。これは今日では、測定手段が読み取り、あるいは利用者が測定手段に入力し、測定値評価アルゴリズムを自動的に調節するロット仕様のコードで自動的に行われる。

【0005】

しかし、試験ストリップや測定手段は、製造方法により制約されるロット仕様の違いのほかに、たとえば試験ストリップの長期のまたは不適切な保管によって、または測定手段の利用条件によって生じ得る該手段の測定精度や信頼性に変動が生じる。そのため、定期的な間隔で誤りを適時に検出し、必要な場合は除去できるように、測定システムの機能および品質制御を実施する必要がある。このため、測定システムの製造者は、それぞれの測定システムに特定の対照液を提供している。対照液は、通常、本質的に既知の所定の濃度をもつ分析物の水性緩衝溶液からなる。しかしながら、該対照液は、可能な限り現実的な測定条件をシミュレートする目的で、たとえば本来の試料液の粘度や色彩を可能な限り正確に模擬する他の添加物を含んでもよい。このような対照液は、たとえば米国特許第5, 187, 100号および米国特許第5, 605, 837号から知られている。

30

【0006】

米国特許第5, 187, 100号に、ライフスキャン社 (Lifescan, Inc.) の One - Touch (登録商標) システムによる血糖測定用に考案された対照液が記載されている。One - Touch (登録商標) システムは、測定手段と試験ストリップとからなる635 nmおよび700 nmの2波長測定に基づく光学的測定システムである。米国特許第5, 187, 100号の対照液は、本質的に全血液の流動特性をシミュレートしており、それに対して該対照液は、所定量のグルコースが添加された、水中の変形可能で非水溶性のポリマー粒子の2相分散として記載されている。その他の含有成分のほかに、米国特許第5, 187, 100号の対照液に対して、染料、銅フタロシアニンテトラスルホン酸、テトラナトリウム塩の添加も、いわゆるオフセットアジャスタ (offset adjuster) として挙げられている。しかしながら、この文献には、手段による試料液と対照液との区別が重要であるだろうことが記載されていない。むしろ前記対照液は、試料液と対照液との違いが可能な限り小さくなるよう記載されている。

40

【0007】

米国特許第5, 605, 837号は、ライフスキャン社の SURESTEP (登録商標

50

システムによる使用のために考案された対照液を記載する。SURESTEP（登録商標）システムは、同様に測定手段と試験ストリップとからなる、660nmおよび940nmで検出する血糖測定用の光学的2波長測定システムである。試料液中にグルコースが存在するとき試験ストリップ上の染料形成の増加が、660nmで検出されるのに対し、940nmでの測定は、十分な量の試験ストリップ上の血液の存在をチェックするのに利用される。後者の機能を対照液に対しても保証するために、該対照液は不透明な粒子、たとえば炭素または酸化鉄で着色され、それによって940nmで吸収を観察することができる。この文献にも、測定手段が試料液と対照液とを自動的に区別できる方法は記載されていない。

【0008】

10

欧州特許公開第0,800,086号（バイエル）は、対象液が前記手段によって検出され、試料と該対照液とを区別できる電気化学的測定システム用の対照液を記載する。この手順において、対照液の検査による測定値は測定値として記憶されないのが好ましい。欧州特許公開第0,800,086号は、試料液および対照液測定の動的流動時間的経過を考慮するアルゴリズムを提唱するものである。しかしながら、この方法は、電気化学的システム以外の測定システム（たとえば測光システム）には転用できない。さらに欧州特許公開第0,800,086号に記載された区別は、リードカレント（read current）とバーンカレント（burn current）のあいだの関係が成立することを前提とする。

【0009】

したがって、試料液と対照液とを自動的に区別することができる光学のおよび/または電気化学的測定システムで使用方法、およびそれに対応する対照液が必要である。

20

【発明の開示】

【0010】

本発明の課題は、従来の技術の不利益を取り除くことである。

【0011】

これは、独立請求項に特徴づけられている本発明の主題によって達成される。本発明の好ましい実施態様は、従属請求項に定義している。

【0012】

本発明は、試料液をの特性を検出する分析測定システムを利用して、試料液および対照液とを自動的に区別する方法であって、該自動区別が、測定システムが検出した試料液または対照液の性質に関する少なくとも2つの判定基準によって行なわれる自動的に区別する方法に関する。

30

【0013】

試験エレメント（同義で試験ストリップとも呼ばれる）および測定手段とからなる分析システムの品質および/または機能検査は、分析システムでの測定において得られる測定結果が常に適正、正確および反復可能であることを保証すべきである。特に、これは目的とする治療のための手がかりを医師に与える医療診断のために、誤診や誤った治療を確実に排除のに必要不可欠な前提条件である。

【0014】

本発明によると、分析測定システムは、試験エレメントおよび付属の測定手段を含む。

40

【0015】

測定システムは、測光的な被評価試験エレメント（同義でしばしば試験ストリップまたはテストデバイスとも呼ばれる）および測光計を含むのが好ましい。この好ましい実施態様において、測定システムにより光学的に検出できる試料液および対照液の性質は、検出され、たとえば吸収、透過、寛解、蛍光または燐光などで評価される。

【0016】

また、本発明によると、測定システムは、電気化学的な被評価試験エレメント（しばしば試験ストリップ、テストデバイスまたはセンサとも呼ばれる）および電気化学的測定手段を含むのが好ましい。このようなシステムで検出および評価される電気化学的性質は、電圧（たとえば電位差測定）、電流（たとえば電流測定またはボルタンメトリー）、電荷

50

(たとえば電量分析)などを含む。

【0017】

本発明の意味における試験エレメントは、1種またはそれ以上の分析物に対するある検出システムにおける特定の試薬を含む。検出システムは、試料液中に分析物が存在する場合、たとえば発色や特性電流によって生じる、測定システムの測定手段で検出できるシグナルを出す。適当な試験エレメントおよび検出システムの多数の実施態様は、当業者に知られている。たとえば、検出システムは、酵素、電子伝達物質および指標染料を含んでよい。

【0018】

本発明の方法は、対照液として標的分析物の水溶液(たとえばグルコース、コレステロールまたは乳酸塩)を、本質的に使用する。標的分析物は、所定の既知の濃度で溶液中に存在するのが好ましい。緩衝物質、安定剤、無機塩などの通常の添加物を、この溶液に添加してよい。添加物を選択する場合は、それらが、試験ストリップの所望の検出反応に影響しないこと、特に競合しないことを注意さえすればよい。光学的検出システムの場合、たとえば、添加物は、指標物質の発色に影響を及ぼしてはならない。これは、同様に、試験ストリップ上で起こる電気化学的検出システムまたは酵素反応にも当てはまる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

[第1実施態様]

本発明によると、試料液と対照液との自動的な区別は、試料液には含まれないまたは別の特徴を有する対照液の特性に基づくことが好ましい。これは、光学的または電気化学的に検出できる性質、特に吸収、寛解または導電性(たとえば、試料液と比較される対照溶液の異なる塩含量)または流動特性(たとえば、水性の対照溶液は、血液試料よりも急速にキャピラリーを充たすことができる)とすることができる。

【0020】

この特性は、試料液中に存在しない対照液に添加する物質によって生じるものであることが好ましい。

【0021】

測光法による測定システムの場合は、対照液に染料が添加されることが好ましい。添加される染料は、分析同定用の測定シグナルが検出される波長領域で本質的に吸収されないIR染料であることが特に好ましい。本発明によると、近赤外領域で吸収される染料(いわゆるIR染料)が特に好適であることが分かる。たとえば以下の化合物類が好適であることが実証されている: キノリンキノンの金属錯体、ニッケルジチオレン染料、ニッケルテトラミン染料、キノン染料、フタロシアニン染料、ナフトシアニン染料、特殊アゾ染料(M. Matsuoka, Infrared absorbing dyes, Plenum Press, New York, 1990参照)。たとえば、SYNTHON Chemie GmbH & Co. KG (Wolfen, Germany)から入手できるIR染料、ST 1651(2-[2-[2-クロロ-3-[[1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-(4-スルホブチル)-2H-ベンズ[e]インドール-2-イリデン]-1-シクロペンテン-1-イル]エテニル]-1,1-ジメチル-3-(4-スルホブチル)-1H-ベンズ[e]インドリウム、分子内塩、ナトリウム塩)が完全に好適であることが判明している。

【0022】

電気化学的測定システムの場合は、対照液に添加する物質が電気化学的に活性であることが好ましい。添加物質が、血液、血漿、血清またはその他の体液に比べて対照溶液の導電性を明らかに変化させる電解質(たとえば食塩など)である場合が、本発明において特に好適であることが実証されている。等張体液に比べて大きく増加した対照溶液の導電性は、測定手段による区別(対照試料/測定溶液)に利用される。たとえば、適当な読み取りは、手段により特定される導電性閾値に基づく表示で始動され、または測定を対照溶液の測定として同定する測定値記憶装置に入力される。

【0023】

10

20

30

40

50

別の態様において、電気化学的に不活性である、すなわち測定シグナルに影響を与えない物質が対照溶液に添加され、単に対照溶液の流動性質（たとえばテストデバイスキャピラリーが好ましい）を遅延させるために利用される。キャピラリーに流入する測定溶液の充填時間は、2点測定で（たとえば導電性または電気抵抗によって）決定される。この時間が生理的溶液（血液、血漿、血清、髄液など）の規格を超える場合、それが測定手段によって対照溶液として検出および証明される対照溶液である。好ましい添加剤は、増粘剤である（たとえばアルギン酸誘導体；セルロース誘導体；膨張剤）。

【0024】

本発明の特に好ましい実施態様において、対照液に添加する物質は、分析測定システムの検出システムに影響を及ぼさないものである。分析測定システムによる対照液の測定は、測定システムと検出システムの特性を観察することに利用される。このため、対照液は、通常、既知量の分析物を含む。この量は検出システムによって同定される。対照液中の添加物質の存在は、分析物の濃度が同じ場合、試料液および対照液において異なる測定結果が得られるように、検出システム中の反応や測定システム中の工程を変化させるものでないべきである。

【0025】

本発明によると、本発明で使用する対照液に添加される物質は、対照液を同定できるように、本来の測定工程を妨害するものであってはならず、また本質的に影響を及ぼすものであってはならない。これは、光学的測定システムの場合、添加物質が測定システムの検出波長で吸収されない吸収スペクトルを有することを意味する。電気化学的測定システムの場合、添加物質はその酸化還元性質によって電気化学的測定工程を妨害するものであってはならないことに配慮しなければならない。たとえば添加物質の酸化還元電位は、検出電圧を電流滴定センサシステムに印加された結果、電流の流れが生ずる際、電極に変換されるレベルにすべきでない。さらに、添加物質は、前記添加物質と同様、検出反応に影響を及ぼすものであってはならない。

【0026】

本発明による方法は、試料液と対照液とを区別する判定基準が対照液と試料液の異なる湿潤挙動に基づくことが好ましい。試料液と対照液とを区別する判定基準として湿潤速度が使用される方法が特に好ましい。

【0027】

[第2実施態様]

さらに本発明の範囲内で、試料液と対照液とを区別するために、第2判定基準が使用される区別が提案される。第2実施態様による方法は、試料液には含まれない性質を有する対照液なしに行うことができる。むしろこの区別は、共通の性質の異なる等級に基づくものである。しかしながら、試料液が含まないまたは異なる形態で含む性質は、付加的に区別に使用できる。第1実施態様に関する説明にしたがって、この付加的な性質は対照液に物質を添加して生成することができる。

【0028】

分析測定システムによって測定された試料の性質は、対照液が測定される場合よりも区別をつけて長い時間展開をすることが見出された。特に、対照液の測定シグナルは、天然の試料（たとえば血液試料）よりも急速に最終値に近づき、この最終値はより不変的であることが見出された。

【0029】

たとえば、光学的測定システムを考慮すると、対照液を使用するとき、試料液（特に非常に急速に安定な寛解値となる血液）を使用する場合よりも、寛解にかなり高い減少が観察されることが判明している。これに関する詳細は実施例1に記載している。以下の実施例1のように、測光的試験エレメントおよび測光計を含む測光的な試験システムでIR染料を含む対照溶液が使用され、試料液として血液が使用され、測光計がIR領域で吸収または寛解を測定することが、本発明において特に好ましい。

【0030】

また、電気化学的な被評価試験エレメントおよび電気化学的測定手段を含む電気化学的な試験システムにおいて、電気化学的に活性な添加物質を含む対照溶液が使用され、試料液として血液が使用され、それぞれの導電性または粘度を検出することによって、電気化学的測定手段が対照溶液と試料液とを区別することが好ましい。この場合も、対照液の測定シグナルが試料液よりも急速に最終値に近づき、この最終値はより不変的であることが見出された。

【0031】

これらの観察に基づき、試料液または対照液の適用後に測定値の時間的経過が記録され、該測定値がどれだけ急速に最終値に近づくかについて評価され、この最終値の不変性が測定される方法が提案される。図1は典型的な時間的シグナル経過を示す。対照液について、シグナルに強力で不安定な変化が生じる初期位相と、最終値を表す本質的に一定の測定値をもつ最終位相が見られる。試料液と対照液とを区別するために、あるシグナル振幅が生じ、それぞれの幅が初期位相として検出される時間幅を測定することができる。さらに、最終点または最終位相は、終止判定基準によって測定することができる。可能な終止判定基準は、たとえば所定の差分値より少ないシグナル変化または所定の値より少ない平均値分だけ変動する複数の測定値である。初期位相の時間間隔またはシグナル変化速度は、第1判定基準として使用することができる。第2判定基準として、最終位相の測定値の変動または最終位相の測定値の変化を使用することができる。この変動は、たとえば平均値からの偏差の加算または標準偏差の決定によって測定できる。短い初期位相および最終位相における測定値の高い不変性は、測定値が対照液の特性に基づき（たとえば添加物質によって）決定される場合、特に言明される。この物質の濃度は、測定中は本質的に一定であることが好ましい。測定を特性に調整することによって、迅速かつ確実な検出を保証することができる。これにより、短い初期位相および最終位相において測定値のより高い不変性となる。適切な調整は、たとえば対照液中の染料および染料の吸収を測定する検出ユニットによって達成することができる。

【0032】

第1または第2実施態様による本発明の別の主題は、本発明の方法による使用に好適な対照液である。この目的において、この対照液は電気化学的に活性な物質および/または染料を含み、該物質および/または染料は測定システムの検出システムに影響を及ぼさないものであることが有益である。前述のとおり、対照液がIR染料を含むことが特に好ましい。

【0033】

本発明は、以下の実施例によってより詳しく説明する。

【実施例1】

【0034】

血液試料および対照液を、反射測光法により880nmでRoche Diagnostics GmbH (Mannheim, Germany)製の測光法による血糖試験ストリップAccuCheck (登録商標)コンパクトを使用して測定した。0.2秒工程で寛解を測定した。

【0035】

対照液として、市販で入手できる、たとえばSYNTHON Chemie GmbH & Co. KG (Wolfen Germany ETC)より入手できる、IR染料ST1651 (2-[2-[2-クロロ-3-[1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-(4-スルホブチル)-2H-ベンズ[e]インドール-2-イリデン]-1-シクロペンテン-1-イル]エテニル]-1,1-ジメチル-3-(4-スルホブチル)-1H-ベンズ[e]インドリウム、分子内塩、ナトリウム塩)の3mg/g溶液が添加されたAccuCheck (登録商標)コンパクトコントロールを使用した。

【0036】

時間t(秒)に対する寛解の典型的な時間的経過(相対的寛解R)を図1に示す。血液試料(2および3)は対照溶液(1)よりも本質的によりゆっくり寛解を減少させ、この

10

20

30

40

50

寛解は測定した時間窓内で安定した最終値に達しないことが明確に識別できる。

【 0 0 3 7 】

対照液を同定するこの実施例において、判定基準は以下が好適であることが実証されている。

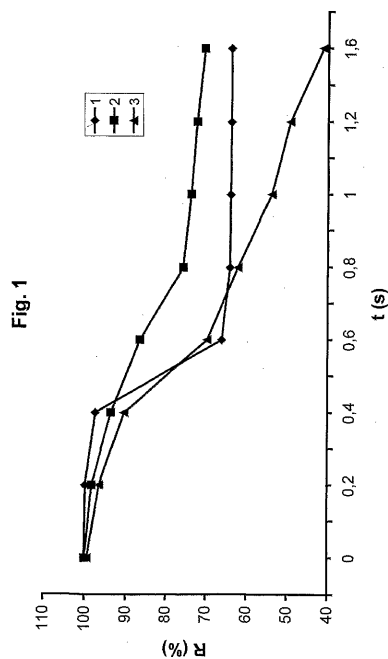
- 1 .) 湿潤および非湿潤試験フィールド間の測定値差は、25 %またはそれ以上にしなければならない(相対的寛解“rel.rem.”の換算による)、ならびに同時に、
- 2 .) その直後の測定サイクルに対する完全湿潤試験フィールドの測定値差は、7 %rel.rem.またはそれ以下にしなければならない。

【 0 0 3 8 】

対照液のみがこれら両判定基準を同時に満たした。つまり血液試料液は常に、前記判定基準の少なくとも一方を満たさないことによって現れる別の湿潤挙動を示した。

10

【 図 1 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ホルン、カリナ
ドイツ連邦共和国、6 4 6 6 5 アルスバッハ - ヘーンライン、アルタ ベルクシュトラッセ 9
1
- (72)発明者 ガー、オットー
ドイツ連邦共和国、6 7 5 5 1 ヴォルムス、サント ゲオルゲンシュトラッセ 1 6
- (72)発明者 キントツィッヒ、ハンス
ドイツ連邦共和国、6 7 3 1 1 ティーフエンタール、イン デル ムルト 4
- (72)発明者 ムラウスキー、ハンス - リューディガー
ドイツ連邦共和国、6 8 6 2 3 ランベルトハイム、カルル - レッペル - シュトラッセ 1 0

審査官 横尾 雅一

- (56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 1 5 3 8 3 9 (J P , A)
特開平 0 1 - 0 3 5 3 7 4 (J P , A)
特開平 0 5 - 0 9 9 9 3 0 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 1 1 1 4 8 (J P , A)
特表平 0 4 - 5 0 1 3 1 0 (J P , A)
特開昭 6 0 - 0 2 7 8 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N21/00-21/61
G01N27/26-27/416
G01N33/00-33/98