

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009年4月9日 (09.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/044552 A1

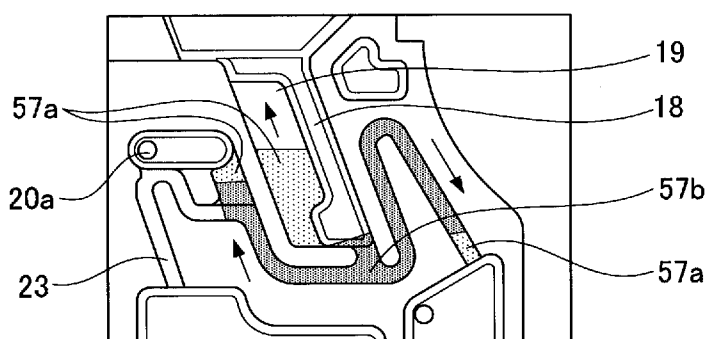
- (51) 国際特許分類:
G01N 35/08 (2006.01) G01N 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/002779
- (22) 国際出願日: 2008年10月3日 (03.10.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-260450 2007年10月4日 (04.10.2007) JP
特願2007-260451 2007年10月4日 (04.10.2007) JP
特願2007-270764 2007年10月18日 (18.10.2007) JP
特願2007-278249 2007年10月26日 (26.10.2007) JP
特願2007-294983 2007年11月14日 (14.11.2007) JP
特願2008-022195 2008年2月1日 (01.02.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): パナソニック株式会社 (PANASONIC CORPORATION)
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐伯博司 (SAIKI, Hiroshi). 田中正教 (TANAKA, Masanori). 三木崇 (MIKI, Takashi). 岡野美保 (OKANO, Miho). 藤井善之 (FUJII, Yoshiyuki). 田中宏橋 (TANAKA, Hirotaka). 鈴木拓也 (SUZUKI, Takuya).
- (74) 代理人: 原田洋平 (HARADA, Yohei); 〒5500005 大阪府大阪市西区西本町1丁目10番10号オーエックス西本町ビル4階 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: ANALYSIS DEVICE, AND ANALYSIS APPARATUS AND METHOD USING THE SAME

(54) 発明の名称: 分析用デバイスとこれを使用する分析装置および分析方法

[図15C]



(57) Abstract: An analysis device includes: a separation cavity (18) for separating a test liquid into a solution component and a solid component by using a centrifugal force; a higher specific gravity component quantitative cavity (23) for holding a portion of the separated solid component which has been transferred; a sample solution overflow cavity (22) arranged between the higher specific gravity component quantitative cavity (23) and the separation cavity (18) and connected to a coupling channel (21) for transporting the sample liquid from the separation cavity (18); and a capillary cavity (19) formed in the separation cavity (18) for temporarily holding a solution component (blood plasma) separated in the separation cavity (18). The blood

plasma component (57a) remaining in the separation cavity (18) is trapped by the capillary cavity (19).

(57) 要約: 試料液を溶液成分と固体成分とに遠心力を用いて分離する分離キャビティ18と、分離された固体成分の一部が移送されこれを保持する高比重成分定量キャビティ23と、高比重成分定量キャビティ23と分離キャビティ18との間に設けられ分離キャビティ18の試料液を移送する連結流路21に連結される試料溶液溢流キャビティ22と、分離キャビティ18内の分離された溶液成分(血漿)を一時的に保持するように分離キャビティ18の内部に形成された毛細管キャビティ19とを備え、分離キャビティ18に残留する血漿成分57aを毛細管キャビティ19によってトラップする。

WO 2009/044552 A1



(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

分析用デバイスとこれを使用する分析装置および分析方法

技術分野

- [0001] 本発明は、生物などから採取した液体の分析に使用する分析用デバイスと、これを使用する分析装置および分析方法に関するものであり、より詳細には、分析用デバイス内で分離された液体の固体成分の採取方法に関し、具体的には血液中の血球成分を採取する技術に関する。

背景技術

- [0002] 従来、生物などから採取した液体を分析する方法として、液体流路を形成した分析用デバイスを用いて分析する方法が知られている。分析用デバイスは、回転装置を使って流体の制御をすることが可能であり、遠心力を利用して溶液の計量、固体成分の分離、分離された流体の移送分配、溶液と試薬の混合等を行うことができるため、種々の生物化学的な分析を行うことが可能である。
- [0003] 遠心力を利用して溶液を移送する特許文献１（特開２００７－７８６７６号）に記載の分析用デバイス５０１は、図５１Ａに示すように、分離キャビティ７０に保持された血液を分析用デバイス５０１の回転によって遠心分離した後、分離キャビティ７０の下側から連結流路７１と溢流流路７２を介して計量流路７３に連結されており、血球成分を毛細管移送している。遠心分離によって連結流路７１内に残留する血漿成分を溢流流路７２にトラップさせた後に血球成分だけを計量流路７３に移送して規定量の血球成分を採取することができる。溢流流路７２にトラップされた血漿成分は溢流キャビティ７４に回収される。
- [0004] また、特許文献１には、図５５に示すように注入口６８からピペットなどの挿入器具によって試料液を収容キャビティ６９へ注入し、分析用デバイス５０１の回転によって、試料液を分離キャビティ７０へ移送し遠心分離した後、連結流路７１を介して溶液成分を連結流路７３に採取し、分析用デバイ

ス 5 0 1 の次の回転で連結流路 7 3 内の溶液成分を測定スポット 7 6 へ移送すると共に、連結流路 7 7 のサイフォン効果を利用して分離キャビティ 7 0 内の不要な試料液を溢流キャビティ 7 8 へ排出するように構成されている。

[0005] 従来より、1 台の装置により血液等の生物学的試料と分析試薬と反応させ、生物学的試料中の様々な成分を定量可能な大型の自動分析装置が実用化されており、医療分野においては無くてはならない存在となっている。しかしながら、すべての病院においてそのような装置が導入されているわけではなく、特に診療所等の小規模な医療機関においては、運用コスト等の様々な理由により、試料の分析を外部委託するという形態をとる病院も少なくない。分析を外部委託する形態をとる場合、分析結果を得るまでに時間を要し、その結果、患者は検査結果に基づく適切な治療を受けるために、必然的に再来院を余儀なくされるという不便さや、急患等の緊急を要する場合の迅速対応が難しい等の問題がある。

[0006] そのような背景の中、市場からは、低コスト、試料液の少量化、装置の小型化、短時間測定、多項目同時測定など、より高精度で、運用の自由度が高い分析装置の登場が望まれている。

[0007] 運用の自由度の高い分析装置を実現するためには、例えば、指先採血等で採取される少量の検体から複数種の成分濃度を短時間で高精度に測定できるという条件を満たすことが一つの理想形であろう。しかしながら、指先採血等でストレス無く得られる検体量は、せいぜい十数マイクロリットル程度であり、そのような少量の検体をそのままを分析するのでは前述の条件、特に複数種の成分分析を高精度に行うことは、技術的に難しい。

[0008] この課題に対する解決策の一つとして、分析システムを高感度化し、少量の検体を希釈液により希釈することにより、その容量を増加させた上で、特定の成分を分析するという方法がある。又、微量検体の対策のためだけでなく、任意の物質濃度が高い場合や分析装置の都合等の理由によっても、希釈液がよく利用される。

[0009] 近年、各種疾病の進行度合いを検査したい項目の 1 つとして、血液中の糖

化ヘモグロビンの濃度が挙げられる。ヘモグロビン誘導体の一つである糖化ヘモグロビンは、食事による血糖値変動の影響を排除した通常時の血糖レベルの判定が可能なこともあって、生活習慣病の早期発見のためによく測定される項目である。糖化ヘモグロビンはヘモグロビンA1cとも呼ばれ、赤血球の中に含まれるヘモグロビンにブドウ糖が結合したものであり、ヘモグロビンに対して糖化ヘモグロビンが存在する比率(%)で、数値化される。糖化ヘモグロビンの一般的な測定方法としては、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)法、免疫法、ホウ酸アフィニティー法などが挙げられる。またその中でも、免疫法は、ヘモグロビンA1cが存在する比率を測定するためには、ヘモグロビンとヘモグロビンA1cを個別に測定する必要がある。

[0010] ヘモグロビンの測定は、ヘモグロビン特有の光吸収特性を利用して、415nm近傍の波長もしくは540nm近傍の波長で測定する方法が一般的である。540nm近傍の波長で測定する方法としては、シアンメトヘモグロビン法やSLSHヘモグロビン法が広く知られている。

[0011] また、糖化ヘモグロビン(ヘモグロビンA1c)を免疫法で測定するためには、最初に、血液試料を溶血させることによって、赤血球からヘモグロビンを外に取り出し、次にヘモグロビンが非糖化ヘモグロビンであるか糖化ヘモグロビン(ヘモグロビンA1c)であるかを判別するために、ヘモグロビンの立体構造を変化させることによって、ヘモグロビンタンパクの糖化された部分をその立体構造の中から外に露出させる処理が必要である。

これを、ヘモグロビンの変性と呼ぶが、さらに、糖化された部分を特異的に認識する抗体と反応させることによって、免疫学的に糖化ヘモグロビン量(ヘモグロビンA1c)を測定することが可能となる。

[0012] なお、生物学的流体を光学的に分析する方法としては、糖化ヘモグロビンの分析用デバイスとしては非遠心性および非毛細管性の操作による逐次的反応試験実施用の反応カセットが知られている。

[0013] 図52Aは、特許文献2(特開平3-46566号)に記載されている生物学的流体の分析に使われるヘモグロビン比濁の反応カセットを示したもの

であり、上面および下面に透過面を有している容器本体４００と、試料が入った毛細管ホルダ４０１と、希釈液が入った希釈液容器４０２とで構成されている。容器本体４００には、酸化剤４０３，抗体粒子４０４，凝集剤４０５がセットされている。

[0014] その分析工程は、試料をサンプリングした毛細管ホルダ４０１を図５２Ｂに示すように容器本体４００に差し込み、希釈液容器４０２から容器本体４００へ希釈液４０６を供給する。図５２Ｂから図５２Ｃを経て容器本体４００を傾けることによって、試料と酸化剤４０３と希釈液４０６が反応路４０７内で混合され、さらに抗体粒子４０４，凝集剤４０５に混合液を移送され、反応工程の後に、容器本体４００を図５２Ｃの姿勢にして窓４０８から液体混合物４０９に光学的にアクセスして、液体混合物４０９の比濁度など、種々の生物化学的な分析を行える。

[0015] また、生物学的流体を光学的に分析する方法として、その他の先行技術文献情報としては、液体流路を形成した分析用デバイスを用いて分析する、例えば特許文献３（特表平５－５０８７０９号）が知られている。

[0016] 図５３は特許文献３に記載されている生物学的流体の分析に使われる分析用デバイスを示したものであり、流体流路を形成した分析用デバイス２４６は、回転装置を使って遠心力を利用しながら流体の制御をすることが可能で、サンプル溶液の計量、流体成分の遠心による分離、分離された流体成分の移送分配等を行えるため、種々の生物化学的な分析を行える。

[0017] より具体的には、回転装置２００は、試料入口ポート２５０を有する試料受容容器２４８と、希釈剤が含まれている希釈剤キャビティ２５２とを有し、分析用デバイス２４６の回転２１８による遠心力を利用して、試料液と希釈剤の両方を混合キャビティ２０５に移送し、分析用デバイス２４６の回転と減速により混合され、一定時間経過すると、濃縮された試料液中の細胞成分が、収容混合キャビティ２５４の半径方向外周に形成されている細胞保持範囲２０６である分離キャビティに収容される。その後、この細胞成分を含む液体は、流れ制限通路２６２を経て分留キャビティ２６０に移送され、こ

ここでさらに分析用デバイス 246 の回転と減速により、細胞成分を含む液体の細胞成分がより濃縮され、分留キャビティ 260 の半径方向の外側に形成されている細胞保持範囲 211 で保持される。一方、細胞のない液体は分配通路 264 内および分析キャビティ 268 の光学キュベット内へ移送され、ここで特定の分析が行われる。さらに、試料液は血液であり、細胞成分は血球成分である場合、混合キャビティ 254 と分留キャビティ 260 とにより、血球成分を分離し取り除いた血漿成分を効果的に抽出分配できる。

[0018] このように、液状試験試料中に存在する分析対象物の量を測定するための分析方法としては、分析試薬との分析反応を包含し、分光測定法を用いて分析する方法が知られおり、これを用いた分析反応容器もしくは装置などの専用の器具は、ピペットの使用や、液状試験試料と分析試薬との混合および加温放置のような、多数の煩雑な操作段階を必要とするイムノアッセイを実施するのに、特に有用であり、又、これら専用器具を検査場所まで搬送する必要もなく、その場での迅速測定が可能である。

[0019] 特許文献 4（特開 2004-150804 号公報）には図 54 に示すように、分析用デバイスの受液部 600 に注入された試料液 S を、前記分析用デバイスの流路 601 を介して前記分析用デバイスの測定スポット 601B へ遠心力、毛細管現象で移送し、測定スポット 601B において、測定スポット 601B にセットされていた試薬部 602 と前記試料液 S とを反応させ測定スポット 601B の混合液に光学的にアクセスして前記混合液の呈色反応を読み取るように構成されている。

[0020] 分析装置の前記光学的にアクセスとは、試薬が試料液 S によって溶解して呈色反応が起きている測定スポット 601B 内を、分析装置に搭載された光源で照射し、その反射光もしくは透過光を受光部で検出することで、その照射光量と検出光量との比の対数である吸光度：ABS は、

$$ABS = \log_{10} (I/O)$$

ここで、I は照射光量（入射光量）、O は検出光量（出射光量）

と、装置内に予め記憶されている吸光度と濃度との関係データ、いわゆる検

量線から試料液中の特定成分の濃度を換算する。

- [0021] この分析用デバイスは、流路601と測定スポット601B等を形成する各種の凹部が上面に形成されたベース基板と、このベース基板の前記上面に接着層で接着されるカバー基板とで構成されており、測定スポット601Bへの試薬602の担持は、カバー基板をベース基板の上面に接着する前に、測定スポット601Bに液体状の試薬を必要量だけ滴下し、自然乾燥または凍結乾燥した後に、前記ベース基板と前記カバー基板とを接着層で接着することで分析用デバイスが完成する。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0022] しかしながら、前記従来構成では、図51Bに示した拡大図のように、溢流流路72の開口面積を w_3 、計量流路73の開口面積を w_4 とした場合に、 $w_3 > w_4$ に設定することで開口面積の大きい溢流流路72の方に血漿成分を優先的に移送させてトラップさせて血球成分を計量流路73に移送して規定量の血球成分を採取しようとしているが、計量流路73の方向にも壁面の表面張力の影響によって少量の血漿が流入してしまうのが現状であって、血漿の混入を完全に抑制することができず、希釈倍率のばらつき要因となっている。
- [0023] 本発明は、前記従来課題を解決するもので、試料中の固体成分（血球）を正確に規定量だけ取り出して分析工程へ移送できる分析用デバイスと、これを使用する分析装置および分析方法を提供することを目的とする。
- [0024] また、特許文献1では、測定スポット76や溢流キャビティ78の内周位置に大気と連通する空気孔81、82が形成されている。分析中は、分析用デバイス501の前記回転に伴う遠心力によって測定スポット76や溢流キャビティ78の外周方向に試料液が押し込まれて保持されているため、外部へ漏洩する危険性が少ないが、分析し終わった分析用デバイス501を廃棄する過程の中で、試料液が空気孔81、82から漏洩し、作業員がその試料液に接触することによって感染事故を引き起こす危険性が高い。

[0025] 本発明は、分析用デバイス内に保持される試料液の取扱中の漏洩の危険性を低減できる分析用デバイスと、これを使用する分析装置および分析方法を提供することを目的とする。

[0026] また、特許文献2では、必要な反応液量も多くデバイスの小型化が難しいという課題がある。また非遠心で行うため定量機構がなく、希釈液の保存期間中などに希釈液が保存容器外へ自然蒸発するなどにより、前記希釈液が減少する現象が発生する。その際、反応液量が変わり測定精度が悪化するという課題を有している。

[0027] また、特許文献3では、遠心力を利用した定量および、測定技術を有しているものの、ラテックス試薬を利用した凝集反応を利用するような反応では、測定時に発生した凝集物が遠心力により沈降が発生して、正確な測定ができないという課題を有している。

[0028] 本発明は、簡単かつ迅速に、ヘモグロビン及びヘモグロビンA1cの成分分析を自動測定させることができる分析デバイス用分析方法を提供することを目的とする。

[0029] また、図52B、図52Cでは、前記回転もしくは揺動によって重力を用いて試料と希釈液の混合液を移動させて試薬と混合しようとしているにもかかわらず、分析用デバイス中の液量が微量（数十 μ L程度）であるため、分析用デバイスの内壁の表面と前記混合液との間に生ずる表面張力の作用によって、混合液が分析用デバイスの内壁に引き付けられて動きにくい状態になっており、攪拌が不十分であるのが現状である。

[0030] 本発明は、前記従来課題を解決するもので、微量の液と試薬を十分に攪拌して混合できる分析用デバイス及び攪拌装置を提供することを目的とする。

[0031] 図54において、試料液Sに含まれる特定成分の濃度は、前述のとおりの方法で換算されるが、これはランバード・ベールの法則にしたがって求められるものである。

[0032]
$$A_{BS} = \varepsilon \cdot c \cdot L$$

ここでABSは吸光度、 ε はモル吸光係数、 c は測定対象物の濃度、 L は測定対象物の光路長である。この式を見てもわかるように、同じ濃度の測定対象物を測定したとしても分析用デバイスの測定スポット601Bの光路長のばらつきにより、吸光度がそのばらつきに比例して誤差を含み、結果として検量線から換算される濃度にも誤差を含むことになる。

[0033] しかし光路長ばらつきは、部品のばらつきや貼り合わせ工程時に発生する貼り合わせばらつきなどで発生し、製造上の工夫だけでは完全には無くすることが出来ない。

[0034] そこで、分析精度の向上のためには、光路長を製造時に実測し、実測値を分析用デバイス情報としてバーコード等にして分析用デバイスへ書き込んでおき、分析時に補正を行う必要がある。

[0035] しかしながら、分析用デバイスの貼り合わせ後にレーザを利用した非接触式の位置計測器を用いて光路長を測定しようとしても、測定スポット601Bに担持した試薬602によってレーザ光が阻害されるため、測定スポットの光路長を測定できない。

[0036] また、試薬担持前に光路長を測定した場合、貼り合わせばらつきまでは考慮されないため、正しく光路長を測定できないという課題を有している。

[0037] 本発明は、前記従来の課題を解決するもので、製造段階において測定スポットに試薬が担持されていても正しく光路長を測定できる分析用デバイスを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0038] 本発明の分析用デバイスは、遠心力によって試料液を測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応物の読み取りに使用される分析用デバイスであって、前記試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路とを備え、前

記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さいことを特徴とする。

[0039] また、前記溢流流路と前記連結流路の分岐部における前記溢流流路の前記溢流流路での流れ方向と交差する方向の幅が、前記連結流路の前記連結流路での流れ方向と交差する方向の幅よりも広いことを特徴とする。

[0040] また、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法の半分以下であることを特徴とする。

[0041] 本発明の分析装置は、試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路とを備え、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さい分析用デバイスがセットされる分析装置であって、前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、前記回転駆動手段によって移送された前記分析用デバイス内の反応物にアクセスして分析する分析手段とを備え、前記回転駆動手段の回転と停止によって試料液を溶液成分と固体成分に分離して固体成分の一部を採取できるよう構成したことを特徴とする。

[0042] 本発明の分析方法は、試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路とを備え、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さい分析用デバイスを、軸心を有するロータにセットし、前記ロータを回転させて前記分析用デバイスに点着された試料液を前記分離キャビティに移送して遠心分離するステップと、前記ロータを停止させて前記分析用デバイスの分離キャビティから連結通路内の溶液成分を溢流流路で取り除き、固体成分を第1の保持部に移送す

るステップと、前記ロータを回転させて、前記第 1 の保持部内の固体成分と希釈溶液を混合するステップと、前記ロータを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの反応物にアクセスするステップとを有することを特徴とする。

[0043] 本発明の分析用デバイスは、遠心力によって試料液を測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応物の読み取りに使用される分析用デバイスであって、前記試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第 1 の保持部と、前記第 1 の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と、前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティとを備えたことを特徴とする。

[0044] また、前記連結流路の最外周位置に連通し前記分離キャビティに保持される試料液の液面よりも内周位置で屈曲するサイフォン構造を有する連結流路と、前記連結流路の最外周位置よりも外周に位置し前記連結流路を介して前記分離キャビティと連通する試料溶液溢流キャビティとを備えたことを特徴とする。

[0045] また、前記毛細管キャビティが、前記分離キャビティ内のどちらか一方の側面に形成されていることを特徴とする。

[0046] また、前記毛細管キャビティの一端が、前記分離キャビティ内に保持される試料液に浸かるように前記試料液の液面より外周位置まで形成されていることを特徴とする。

[0047] 本発明の分析装置は、試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第 1 の保持部と、前記第 1 の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送す

る連結流路に連結される溢流流路と、前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛细管キャビティとを備えた分析用デバイスがセットされる分析装置であって、前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、前記回転駆動手段によって移送された溶液に基づく前記分析用デバイス内の反応物にアクセスして分析する分析手段とを備え、前記回転駆動手段の回転と停止によって試料液を溶液成分と固体成分に分離し固体成分の一部を採取できるよう構成したことを特徴とする。

[0048] 本発明の分析方法は、試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と、前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛细管キャビティとを備えた分析用デバイスを、軸心を有するロータにセットし、前記ロータを回転させて前記分析用デバイスに点着された試料液を前記分離キャビティに移送して遠心分離し、前記ロータを停止させて遠心分離された後の試料液の溶液成分を前記分離キャビティの内部に形成された毛细管キャビティに保持するとともに、前記分離キャビティから連結通路へ流れた前記試料液の溶液成分と固体成分のうちの溶液成分を連結通路に連通した溢流流路で取り除き、固体成分を第1の保持部に移送するステップと、前記ロータを回転させて前記第1の保持部内の固体成分と希釈溶液を混合するステップと、前記ロータを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの反応物にアクセスするステップとを有することを特徴とする。

[0049] 本発明の分析方法は、試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応液にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスを用いた分析方法であって

、前記試料液と前記試料液中の特定成分と特異的に反応する抗体を感作したラテックス試薬を免疫反応させ、これを凝集試薬によって凝集処理して前記反応液を作成し、この反応液に前記分析用デバイスの回転中にアクセスして測定することを特徴とする。

[0050] また、前記ラテックス試薬の粒径平均値が $0.3\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする。

[0051] また、前記ラテックス試薬に感作された抗体と凝集試薬内の抗原との混合比が抗原過多であることを特徴とする。

[0052] また、前記ラテックス試薬と前記凝集試薬による反応後3分以内の凝集物粒径の平均値が 700nm 以下であることを特徴とする。

[0053] また、前記抗体が独立行政法人 産業技術総合研究所 (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) 特許生物寄託センター (International Patent Organism Depository) 受託番号FERM BP-10795号から産出されるモノクローナル抗体であることを特徴とする。

[0054] また、前記ラテックス試薬と前記凝集試薬による反応後3分以内の凝集物粒径の平均値が 700nm 以下であり、前記凝集物にかかる測定中の遠心力が 200G 以下であることを特徴とする。

[0055] また、前記免疫反応が前記試料液と分析用デバイス内で計量された希釈液とを混合した混合溶液に対してラテックス試薬を反応させていることを特徴とする。

[0056] また、前記免疫反応が前記試料液と分析用デバイス内で計量された希釈液とを混合した混合溶液に対してラテックス試薬を反応させており、前記試料液が血液であり、前記血液中の血球成分を遠心力によって濃縮した後、濃縮された血球成分を含む血液を一定量採取して前記希釈液と混合させることを特徴とする。

[0057] また、前記免疫反応が前記試料液と分析用デバイス内で計量された希釈液とを混合した混合溶液に対してラテックス試薬を反応させており、前記混合溶液を更に計量してから前記ラテックス試薬と反応させることを特徴とする

。

- [0058] また、前記試料液中の特定成分が前記ラテックス試薬と免疫反応できるように前記試料液を変性試薬によって変性させることを特徴とする。
- [0059] 本発明の分析用デバイスは、試料液が流れ込む操作チャンバーを有し、揺動動作中の加速度によって前記操作チャンバー内の前記試料液を攪拌する分析用デバイスであって、前記操作チャンバーの内周壁の形状を、前記揺動動作中の内周側から最外周位置に向かって先ずぼまりの傾斜した壁面で形成したことを特徴とする。
- [0060] また、前記操作チャンバーの内周壁の前記最外周位置の形状が、円弧形状であることを特徴とする。
- [0061] また、前記操作チャンバー内の内周面が撥水処理されていることを特徴とする。
- [0062] また、前記操作チャンバー内に界面活性剤を含んだ試薬を設けたことを特徴とする。
- [0063] 本発明の分析装置は、試料液が流れ込む操作チャンバーの内周壁の形状を、揺動動作中の内周側から最外周位置に向かって先ずぼまりの傾斜した壁面で形成した分析用デバイスがセットされる分析装置であって、回転軸芯を持ち前記分析用デバイスを保持するロータと、前記分析用デバイスに遠心力が作用するように前記ロータを回転させる回転駆動手段と、前記分析用デバイスの前記操作チャンバー内の液体にアクセスして測定する分析手段とを有することを特徴とする。
- [0064] また、前記回転駆動手段は、前記分析用デバイスに保持された前記試料液に働く表面張力よりも大きい遠心力を発生させることを特徴とする。
- [0065] 本発明の分析用デバイスは、測定スポットに移送された試料液と前記測定スポットにセットされた試薬との混合液に光学的にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、単一の前記測定スポットの中に、前記試薬を担持する試薬担持領域と、前記試薬担持領域に隣接し前記混合液が流入する分析領域とを設けたことを特徴とする。

- [0066] また、単一の前記測定スポットの底面と上面の少なくとも一方の面に凹凸を形成し、前記凹凸の一方を試薬担持領域とし、前記凹凸の他方を分析領域としたことを特徴とする。
- [0067] また、単一の前記測定スポットの底面と上面の少なくとも一方の面に、同一レベルの前記試薬担持領域と前記分析領域を形成し、前記試薬担持領域と前記分析領域の境目に凸部または凹部を形成したことを特徴とする。
- [0068] また、前記分析領域に疎水処理を施したことを特徴とする。
- [0069] また、単一の前記測定スポットの中に、種類の異なる前記試薬を担持する複数の試薬担持領域を設けたことを特徴とする。
- [0070] 本発明の分析装置は、単一の測定スポットの中に、試薬を担持する試薬担持領域と、前記試薬担持領域に隣接し前記混合液が流入する分析領域とを設けた分析用デバイスを保持し回転軸芯を有するロータと、前記分析用デバイスに遠心力が作用するように前記ロータを回転させる回転駆動手段と、前記分析用デバイスの前記操作チャンバ内の液体に光学的にアクセスして測定する分析手段とを有することを特徴とする。
- [0071] 本発明の分析用デバイスは、試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける試料にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限したことを特徴とする。
- [0072] 本発明の分析用デバイスは、試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける試料にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティは、前記遠心力の発生時の回転の内周部の厚み方向の断面寸法よりも外周部の厚み方向の断面寸法が小さくて毛細管力の作用する大きさに形成されていることを特徴

とする。

[0073] また、前記敷居よりも内周側の毛細管力の作用しないエリアに大気側と連通する空気孔を設けたことを特徴とする。

[0074] また、前記毛細管エリアよりも内周側の毛細管力の作用しないエリアに大気側と連通する空気孔を設けたことを特徴とする。

[0075] 本発明の分析装置は、試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限した分析用デバイスがセットされる分析装置であって、前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、前記回転駆動手段によって移送された溶液に基づく前記分析用デバイス内の試料にアクセスして分析する分析手段とを備え、前記回転駆動手段の回転によって試料液を前記測定スポットおよび前記溢流キャビティへ移送できるよう構成したことを特徴とする。

[0076] 本発明の分析方法は、試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限した分析用デバイスを回転させて、前記分析用デバイスに点着された試料液の少なくとも一部を測定スポットへ移送し、それ以外の試料液を溢流キャビティへ移送するステップと、前記移送された試料液と試薬を混合するステップと、前記分析用デバイスを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの試料にアクセスするステップとを有することを特徴とする。

発明の効果

[0077] この構成によれば、分離キャビティから計量流路へ正確に規定量の固体成分を移送することができ、分析用デバイスの測定精度を向上させることがで

きる。

[0078] また、この構成によれば、微量な試料液と試薬を混合攪拌でき、さらに分析用デバイスを小型化することができる。

[0079] また、この構成によれば、簡単かつ迅速に、ヘモグロビン及びヘモグロビンA 1 cの成分分析を自動測定させることができる。

[0080] また、この構成によれば、単一の前記測定スポットの中に試薬担持領域を設けるとともに、試薬担持領域とは別に前記単一の前記測定スポットの中に混合液が流入する分析領域を設けたので、試料液を測定スポットに送り込む前に前記分析領域を測定して光路長を測定できる。そして、試料液が測定スポットに送り込まれて前記試薬担持領域の試薬と反応した混合液を、前記分析領域に受け入れて分析できる。

[0081] また、この構成によれば、測定スポットや溢流キャビティ内に保持される試料液を毛細管力を利用してトラップして、空気孔からの流出を抑制することができ、作業者が感染事故を引き起こす危険性を低減できる。

図面の簡単な説明

[0082] [図1]本発明の実施の形態において分析用デバイスを分析装置にセットした状態の要部斜視図

[図2]同実施の形態の分析用デバイスの分解斜視図

[図3]同実施の形態の分析装置の外観図

[図4]同実施の形態の分析装置の構成図

[図5]同実施の形態の分析装置の断面図

[図6A]同実施の形態における分析用デバイスの回転停止位置を示す図

[図6B]同実施の形態における分析用デバイスの回転停止位置を示す図

[図6C]同実施の形態における分析用デバイスの回転停止位置を示す図

[図7A]同実施の形態における分析用デバイスの希釈ユニット開封部の平面図

[図7B]同実施の形態における分析用デバイスの希釈ユニット開封部の断面図

[図8A]同実施の形態における分析用デバイスの注入口周辺の拡大斜視図

[図8B]同実施の形態における分析用デバイスの注入口周辺の正面図

[図9] 同実施の形態における分析用デバイスのマイクロチャネル構成を示す平面図

[図10] 同実施の形態における分析用デバイスの断面位置を示す平面図

[図11A] 同実施の形態における分析用デバイスの各部の断面図

[図11B] 同実施の形態における分析用デバイスの各部の断面図

[図11C] 同実施の形態における分析用デバイスの各部の断面図

[図11D] 同実施の形態における分析用デバイスの各部の断面図

[図11E] 同実施の形態における分析用デバイスの各部の断面図

[図12] 同実施の形態における分析用デバイスの親水処理位置を示す平面図

[図13] 同実施の形態における分析用デバイスの構成図

[図14A] 同実施の形態における分析用デバイスの注入過程の説明図

[図14B] 同実施の形態における分析用デバイスの分離／計量過程の説明図

[図15A] 同実施の形態における毛細管キャビティ 19 を有した分離キャビティ 18 ならびに試料溶液溢流キャビティ 22 と連結流路 21 の分岐部の作用説明図

[図15B] 同実施の形態における毛細管キャビティ 19 を有した分離キャビティ 18 ならびに試料溶液溢流キャビティ 22 と連結流路 21 の分岐部の作用説明図

[図15C] 同実施の形態における毛細管キャビティ 19 を有した分離キャビティ 18 ならびに試料溶液溢流キャビティ 22 と連結流路 21 の分岐部の作用説明図

[図15D] 同実施の形態における毛細管キャビティ 19 を有した分離キャビティ 18 ならびに試料溶液溢流キャビティ 22 と連結流路 21 の分岐部の作用説明図

[図16A] 毛細管キャビティ 19 を有していない比較例の分離キャビティ 18 の作用説明図

[図16B] 毛細管キャビティ 19 を有していない比較例の分離キャビティ 18 の作用説明図

- [図17A] 同実施の形態における分析用デバイスの計量過程の説明図
- [図17B] 同実施の形態における分析用デバイスの混合過程の説明図
- [図18A] 同実施の形態における分析用デバイスの混合過程の説明図
- [図18B] 同実施の形態における分析用デバイスの混合過程の説明図
- [図19A] 同実施の形態における分析用デバイスの希釈溶液移送過程の説明図
- [図19B] 同実施の形態における分析用デバイスの計量過程の説明図
- [図20A] 同実施の形態における分析用デバイスの移送過程の説明図
- [図20B] 同実施の形態における分析用デバイスの試薬反応／測定過程の説明図
- [図21A] 同実施の形態における分析用デバイスの移送過程の説明図
- [図21B] 同実施の形態における分析用デバイスの試薬反応／測定過程の説明図
- [図22A] 同実施の形態における分析用デバイスの移送過程の説明図
- [図22B] 同実施の形態における分析用デバイスの試薬反応／測定過程の説明図
- [図23A] 同実施の形態における分析用デバイスの試料溶液溢流キャビティ 2 2 と連結流路 2 1 との分岐部の拡大図
- [図23B] 同実施の形態における分析用デバイスの試料溶液溢流キャビティ 2 2 と連結流路 2 1 との分岐部の要部の断面図
- [図24] 同実施の形態における分析用デバイスの詳細な構成図
- [図25] 実施例 2 におけるヘモグロビン濃度と吸光度との関係図
- [図26] 実施例 3 における H b A 1 c 濃度と吸光度変化量との関係図
- [図27] 実施例 5 における希釈定量の有無による混合溶液中の H b 値と糖化ヘモグロビン値の関係図
- [図28] 実施例 7 におけるラテックス粒子の遠心前と遠心後の濁度の変化の関係図
- [図29] 実施例 8 における抗体を感作したラテックス粒子を凝集反応させた後の平均粒径の経時的な平均粒径の変化図
- [図30A] 本発明の実施の形態 2 における分析用デバイスの分解斜視図
- [図30B] 同実施の形態における分析用デバイスの外観図
- [図31] 同実施の形態における攪拌装置の構成図

[図32] 同実施の形態における操作チャンバーの斜視図

[図33] 同実施の形態における揺動動作時の液体試薬にかかる力を示した図

[図34A] 本発明の実施の形態 3 における分析用デバイスの分解斜視図

[図34B] 同実施の形態における分析用デバイスの組立斜視図

[図35] 同実施の形態におけるベース基板の平面図

[図36] 図 3 5 の B - B B 線に沿った要部の拡大断面図

[図37A] 同実施の形態における試薬塗布工程の斜視図

[図37B] 同実施の形態における試薬塗布工程の C - C C 断面図

[図38A] 同実施の形態における試薬と試料液の混合液と光路長の関係を説明する断面図

[図38B] 同実施の形態における試薬と試料液の混合液と光路長の関係を説明する断面図

[図39] 同実施の形態における分析用デバイスをセットした分析装置での分析中の断面図

[図40A] 本発明の実施の形態 4 における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け前の平面図

[図40B] 同実施の形態における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け前の D - D D に沿った試薬塗布前の断面図

[図40C] 同実施の形態における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け後の断面図

[図41A] 本発明の実施の形態 5 における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け前の平面図

[図41B] 同実施の形態における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け前の E - E E に沿った試薬塗布前の断面図

[図41C] 同実施の形態における分析用デバイスの測定スポットのカバー基板貼り付け後の断面図

[図42A] 本発明の実施の形態 6 におけるベース基板の平面図

[図42B] 同実施の形態におけるベース基板の F - F F に沿った断面図

[図43A] 本発明の実施の形態 7 におけるベース基板の平面図

[図43B] 同実施の形態におけるベース基板の G-G に沿った断面図

[図44] 本発明の実施の形態 8 における分析用デバイスの断面図

[図45] 本発明の実施の形態 9 における分析用デバイスの測定スポットの断面図

[図46A] 本発明の実施の形態 10 における分析用デバイスの測定スポットのベース基板側の斜視図

[図46B] 同実施の形態における分析装置にセットした分析用デバイスの測定スポットの断面図

[図47A] 同実施の形態の分析装置による分析用デバイスの姿勢制御工程の説明図

[図47B] 同実施の形態の分析装置による分析用デバイスの姿勢制御工程の説明図

[図47C] 同実施の形態の分析装置による分析用デバイスの姿勢制御工程の説明図

[図47D] 同実施の形態の分析装置による分析用デバイスの姿勢制御工程の説明図

[図47E] 同実施の形態の分析装置による分析用デバイスの姿勢制御工程の説明図

[図48A] 図 9 における要部拡大図

[図48B] 図 48A における G-G 断面図

[図49] 溢流キャビティ 25, 26 の別の実施例の断面図

[図50] 測定スポット 29 の別の実施例の断面図

[図51A] 特許文献 1 における分析用デバイスの要部の平面図

[図51B] 特許文献 1 における分析用デバイスの要部の拡大図

[図52A] 特許文献 2 における説明図

[図52B] 特許文献 2 における説明図

[図52C] 特許文献 2 における説明図

[図53] 特許文献 3 における分析用デバイスを示した平面図

[図54] 特許文献 4 における分析用デバイスの平面図

[図55] 特許文献 1 の分析用デバイスの要部の平面図

発明を実施するための最良の形態

[0083] (実施の形態 1)

以下に、本発明の分析用デバイスとこれを使用する分析装置および分析方法の実施の形態を図 1 ～図 23 A、図 23 B に基づいて説明する。

[0084] 図 1 は本発明の実施の形態における分析用デバイス 1 を分析装置のロータ 103 の上にセットした状態を示し、図 2 は分析用デバイス 1 の前記ロータ 103 と接触している面を上側にして分解した状態を示している。

[0085] 分析用デバイス 1 は、試料液飛散防止用の保護キャップ 2 と、微細な凹凸形状を表面に有するマイクロチャネル構造が形成されたベース基板 3 と、ベース基板 3 の表面を覆うカバー基板 4 と、希釈液を保持している希釈液収容キャビティ 5 と、ベース基板 3 の上面に形成されている数個の凹部のうちの一つの凹部 50 にセットされた希釈液収容キャビティ 5 内の希釈液を排出する開封ボタン 6 とを合わせた 5 つの部品で構成されている。

[0086] ベース基板 3 とカバー基板 4 は、希釈液収容キャビティ 5 などを内部にセットした状態で接合され、この接合された状態のものに保護キャップ 2 が取り付けられている。また、開封ボタン 6 は、カバー基板 4 に形成された開封孔 7 の位置を中心に接合される。

[0087] ベース基板 3 の上面に形成されている数個の凹部の開口をカバー基板 4 で覆うことによって、後述の複数の収容エリア（後述の測定スポットと同じ）とその収容エリアの間を接続する流路などが形成されている（図 2 を参照）。収容エリアのうちの必要なものには各種の分析に必要な試薬が予め担持されている。

[0088] この分析用デバイス 1 は、注入口 11 から試料液、例えば血液などの溶液を採取することができ、保護キャップ 2 を閉めて分析装置の前記ロータ 103 にセットすることで、試料液の成分分析を行うことができる。102 は口

ータ 103 の回転中の軸心を示している。

- [0089] 分析用デバイス 1 は、注入口 11 から内部に取り込んだ試料液を、注入口 11 よりも内周にある前記軸心 102 を中心に分析用デバイス 1 を回転させて発生する遠心力と、分析用デバイス 1 内に設けられた毛細管流路の毛細管力を用いて、分析用デバイス 1 の内部で溶液を移送していくよう構成されており、保護キャップ 2 は注入口 11 の付近に付着した試料液が、分析中に遠心力によって外部へ飛散するのを防止するために取り付けられている。
- [0090] 本発明の分析用デバイス 1 を構成する部品の材料としては、材料コストが安価で量産性に優れる樹脂材料が望ましい。前記分析装置は、分析用デバイス 1 を透過した光を測定する光学的測定方法によって試料液の分析を行うため、ベース基板 3 およびカバー基板 4 の材料としては、PC、PMMA、AS、MS などの透明性が高い樹脂が望ましい。
- [0091] また、希釈液收容キャビティ 5 の材料としては、希釈液收容キャビティ 5 の内部に希釈液を長期間封入しておく必要があるため、PP、PE などの水分透過率の低い結晶性樹脂が望ましい。開封ボタン 6 については、希釈液收容キャビティ 5 の開封時に変形させて用いるため、弾性率の高い PP などの結晶性樹脂が望ましい。保護キャップ 2 の材料としては、成形性のよい材料であれば特に問題がなく、PP、PE などの安価な樹脂が望ましい。
- [0092] ベース基板 3 とカバー基板 4 との接合は、前記收容エリアに担持された試薬の反応活性に影響を与えにくい方法が望ましく、接合時に反応性のガスや溶剤が出にくい超音波溶着やレーザー溶着などが望ましい。
- [0093] また、ベース基板 3 とカバー基板 4 との接合によって両基板 3、4 の間の微小な隙間による毛細管力によって溶液を移送させる部分には、毛細管力を高めるための親水処理がなされている。具体的には、親水性ポリマーや界面活性剤などを用いた親水処理が行われている。ここで、親水性とは水との接触角が 90° 未満のことをいい、より好ましくは接触角 40° 未満である。
- [0094] 図 3～図 6A、図 6B、図 6C は分析用デバイス 1 がセットされる分析装置を示す。

- [0095] 図3において、分析用デバイス1は、分析装置本体100の前記軸心102を中心に回転するロータ103の上に、ベース基板3とカバー基板4のうちのカバー基板4の側を下にして装着され、蓋101を閉じた状態で分析が行われる。
- [0096] 図4と図5に示すように、この分析装置本体100は、ロータ103を回転させるための回転駆動手段107と、分析用デバイス1内の溶液を光学的に測定する光学測定手段109と、ロータ103の回転速度や回転方向、および光学測定手段の測定タイミングなどを制御する制御手段108と、光学測定手段109によって得られた信号を処理し測定結果を演算する演算部110と、演算部110で得られた結果を表示する表示部111とで構成される。
- [0097] 回転駆動手段107は、ロータ103を介して分析用デバイス1を軸心102の回りに任意の方向に所定の回転速度で回転させるだけではなく、所定の停止位置で軸心102を中心に所定の振幅範囲、周期で左右に往復運動をさせて分析用デバイス1を揺動させることができるように構成されている。ここでは回転駆動手段107としてモータ104を使用してロータ103を軸心102の回りに回転させている。軸心102は、この軸心102上の所定位置を中心に傾斜角度 θ° だけ傾斜して回転自在に取り付けられている。
- [0098] なお、ここでは分析用デバイス1の回転動作と揺動動作を1つの回転駆動手段107で行う構成としているが、回転駆動手段107の負荷を軽減させるために、揺動動作の駆動手段を別に設けてもかまわない。具体的には、ロータ103の上にセットした分析用デバイス1に対して、前記モータ104とは別に用意したバイブレーションモータなどの加震手段を、直接または間接的に接触させることによって分析用デバイス1を揺動させて分析用デバイス1内の溶液に慣性力を付与する。
- [0099] 光学測定手段109には、分析用デバイス1の測定部に光を照射する光源105と、光源105から照射された光のうち、分析用デバイス1を通過した透過光の光量を検出するフォトディテクタ106とを備えている。ロータ

１０３が透光性に劣る材料または透光性でない材料の場合には、ロータ１０３の分析用デバイス１の装着位置には、孔５１，５２が穿設されている。

[0100] ここでは光源１０５は出射光の波長を切り換え可能なものを使用し、フォトディテクタ１０６は光源１０５の出射光の何れの波長の光も検出できるものを使用している。

[0101] なお、光源１０５とフォトディテクタ１０６は、測定に必要な波長の種類に応じた複数対だけ設けることもできる。

[0102] また、分析装置本体１００には、分析用デバイス１内の希釈液収容キャビティ５を自動で開封する開封手段、具体的には、ロータ１０３にセットされた分析用デバイス１の開封ボタン６を操作できるように、ロータ１０３に上下運動ができるアームを設け、開封ボタン６を前記アームによって押し上げる機構を設けてもかまわない。

[0103] ロータ１０３は、図５に示すように傾斜した軸心１０２に取り付けられて水平線に対して傾斜角度 θ° だけ傾斜しており、分析用デバイス１の回転停止位置に応じて、分析用デバイス１内の溶液にかかる重力の方向を制御できる。

[0104] 具体的には、図６Ａに示す位置（真上を 0° （ 360° ）として表現した場合に 180° 付近の位置）で分析用デバイス１を停止させた場合は、分析用デバイス１の下側が正面から見て下側に向くため、分析用デバイス１内の溶液は外周方向（下側）に向かって重力を受ける。

[0105] また、図６Ｂに示す 60° 付近の位置で分析用デバイス１を停止させた場合は、分析用デバイス１の左上側５４が正面から見て下側に向くため、分析用デバイス１内の溶液は左上方向に向かって重力を受ける。同様に、図６Ｃに示す 300° 付近の位置では、分析用デバイス１の右上側５５が正面から見て下側に向くため、分析用デバイス１内の溶液は右上方向に向かって重力を受ける。

[0106] このように、軸心１０２に傾斜を設け、任意の位置に分析用デバイス１を停止させることで、分析用デバイス１内の溶液を所定の方角に移送させるた

めの駆動力の1つとして利用できる。

[0107] 分析用デバイス1内の溶液にかかる重力の大きさは、軸心102の傾斜角度 θ を調整することで設定することができ、移送する液量と、分析用デバイス1内の壁面に付着する力との関係に応じて設定することが望ましい。

[0108] 傾斜角度 θ は、 $10^{\circ} \sim 45^{\circ}$ の範囲が望ましく、傾斜角度 θ が 10° より小さいと溶液にかかる重力が小さすぎて移送に必要な駆動力が得られないおそれがあり、傾斜角度 θ が 45° より大きくなると軸心102への負荷が増大したり、遠心力で移送させた溶液が自重で勝手に動いて制御できなくなるおそれがある。

[0109] この実施の形態の分析装置本体100では、傾斜角度 θ を $10^{\circ} \sim 45^{\circ}$ の範囲の任意の角度に固定しており、回転駆動手段107であるモータ104や、光源105、フォトディテクタ106も傾斜を持つ軸心102と平行に取り付けられているが、傾斜角度 θ を任意の角度に調整でき、モータ104や、光源105、フォトディテクタ106も追従して角度が変更される構成にすることで、分析用デバイス1の仕様や、分析用デバイス1内の移送プロセスに応じて、最適な傾斜角度を設定することができる。ここで、傾斜角度 θ を任意の角度に調整できる構成の場合は、傾斜角度 θ の範囲は $0^{\circ} \sim 45^{\circ}$ が望ましく、重力の影響を受けたくない場合には傾斜角度を 0° 、すなわちロータ103を水平にして回転させることができる。

[0110] 図7A、図7B～図13は分析用デバイス1の詳細を示している。

[0111] 図7A、図7Bは分析用デバイス1の希釈ユニット開封部を示す。

[0112] 図7Aは開封ボタン6の取り付け位置を示す平面図、図7Bは図7AのA-A断面図を示す。

[0113] 希釈液収容キャビティ5の開封および排出は、図7Bに示すようにカバース基板4に接合された開封ボタン6の中心部を下方向から押し上げることで、ピン8が希釈液収容キャビティ5の表面に貼られているアルミシール10を突き破り、希釈液収容キャビティ5が開封される。さらに、希釈液収容キャビティ5が開封された状態で分析用デバイス1を回転させると、希釈液収容

キャビティ 5 内の希釈液は、開封孔 7 と排出孔 9 の間に形成された空間（ベース基板 3 とカバー基板 4 の間に形成された排出溝、およびカバー基板 4 と開封ボタン 6 の間に形成された空間）を経由して第 2 の保持部としての希釈液定量キャビティ 14 に排出される。

[0114] 図 8 A は分析用デバイス 1 の注入口周辺の拡大斜視図、図 8 B はその正面図である。図 9 は図 2 に示したベース基板 3 の前記カバー基板 4 との接合面の平面図を示す。

[0115] 分析用デバイス 1 は、注入口 11 に試料液を付着させることで、試料液を内部に形成された試料収容キャビティ 17 の毛細管力によって吸引させることができるため、指先などから血液を直接採取することができる。ここで、注入口 11 は、分析用デバイス 1 本体の一側面より軸心 102 の方向に突出した形状をしているため、注入口 11 以外の場所に指などが接触して血液が付着し、分析時に付着した血液が外部に飛散するのを防ぐという効果を有している。

[0116] また、試料収容キャビティ 17 の側面に、厚み方向の断面寸法が試料収容キャビティ 17 よりも大きく、大気と連通しているキャビティ 12, 13 を設けている。キャビティ 12, 13 を設けることで、試料収容キャビティ 17 内を流れる試料液は、側面部が先行して流れる毛管流ではなく、中央部が先行して流れる毛管流となって充填されるため、複数回に分けて充填させる場合でも、試料収容キャビティ 17 に保持されている試料液と後から採取した試料液の中央部同士が先に接触するように流れて行き、試料収容キャビティ 17 内の空気を側面のキャビティ 12, 13 に排出しながら充填されていく。そのため、注入口 11 に付着させる試料液の量が採取の途中で不足したり、採取の途中に注入口 11 から指先などが離れてしまったりした場合でも、試料収容キャビティ 17 内への採取が完了するまで何度でも採取することができる。ここでは、試料収容キャビティ 17 の厚み方向の断面寸法を $50 \sim 300 \mu\text{m}$ 、キャビティ 12, 13 の厚み方向の断面寸法を $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ で構成しているが、試料収容キャビティ 17 は毛細管力で試料液

を採取できる寸法、キャビティ 12, 13 は毛細管力で試料液が移送されない寸法であれば特に制限はない。

[0117] なお、図 10 に示す A-A, B-B, C-C, D-D, E-E の各位置の断面の拡大図を図 11A~図 11E に示す。20a, 20b1, 20b2, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g, 20h, 20i は空気孔である。また、親水処理が施されている親水処理位置 56 を図 12 にハッチングで示す。

[0118] 次に、本発明の実施の形態 1 における分析用デバイスのマイクロチャネル構成、および溶液の移送プロセスについて詳細に説明する。

[0119] 図 13 は分析用デバイス 1 の構造をブロック図で表示したもので、分析用デバイス 1 の内部には、試料液を採取する試料液採取部 150 と、試料液を希釈する希釈液を保持する希釈液保持部 151 と、試料液採取部 150 から移送される試料液を保持し、溶液成分と固体成分とに遠心分離した後、所定量の固体成分を含む試料液を採取する分離部 152 と、希釈液保持部 151 から移送される希釈液を計量する希釈液計量部 153 と、分離部 152 から移送される試料液と希釈液計量部 153 から移送される希釈液を保持し、内部で混合した後、分析に必要な量に希釈溶液を計量する混合部 154 と、混合部 154 から移送される希釈溶液を分析試薬と反応させて測定する測定部 155 が形成されている。

[0120] 試料液採取部 150 は、図 9 に示すように試料液を採取する注入口 11 と、注入口 11 を通じて試料液を毛細管力で採取し規定量だけ保持する試料収容キャビティ 17 と、試料液採取時に試料収容キャビティ 17 内の空気を排出するキャビティ 12, 13 とで構成されている。

[0121] 希釈液保持部 151 は、図 9 に示すように希釈液収容キャビティ 5 内に希釈液が保持されており、図 7B で説明した開封動作によって希釈液が展開される。

[0122] 分離部 152 は、試料液採取部 150 の下手側で図 9 に示すように、キャビティ 12 を介して試料収容キャビティ 17 と連通するように形成されて試

料収容キャビティ 17 から遠心力によって移送される試料液を保持して遠心力によって試料液を溶液成分と固体成分とに分離する分離キャビティ 18 と、分離キャビティ 18 と希釈液計量部 153 との間に形成されて分離キャビティ 18 で分離された固体成分の一部が移送されて保持する第 1 の保持部としての高比重成分定量キャビティ 23 と、高比重成分定量キャビティ 23 と分離キャビティ 18 とを連結して分離キャビティ 18 内の試料液を移送する連結流路 21 と、分離キャビティ 18 と希釈液計量部 153 との間に形成されて連結流路 21 内で分離された試料液の溶液成分を優先的に保持して固体成分だけを高比重成分定量キャビティ 23 に移送させる溢流流路としての試料溶液溢流キャビティ 22 と、分離された分離キャビティ 18 内の溶液成分が高比重成分定量キャビティ 23 に移送されるのを抑制するよう分離キャビティ 18 内に形成された毛細管キャビティ 19 と、分離キャビティ 18 を境に高比重成分定量キャビティ 23 と反対側に形成されて分離キャビティ 18 や連結流路 21、試料溶液溢流キャビティ 22 内の分析に必要な試料液を排出する連結流路 24 と、連結流路 24 経由で移送される不必要な試料液を保持する試料溶液溢流キャビティ 25、26 とで構成される。

[0123] 図 10 に示す E-E 位置の断面の拡大図を示す図 11 E のように、溢流キャビティ 25、26 は連通しており、さらに、遠心力の発生時の回転の外周部の毛細管エリアとしての溢流キャビティ 26 は、厚み方向の断面寸法 (g1) が内周部の溢流キャビティ 25 の厚み方向の断面寸法 (g2) よりも小さくて毛細管力の作用する大きさに形成されている。

[0124] ここで、連結流路 21、試料溶液溢流キャビティ 22、高比重成分定量キャビティ 23、連結流路 24、毛細管キャビティ 19、試料溶液溢流キャビティ 26 の厚み方向の断面寸法 (g1) を $50 \sim 300 \mu\text{m}$ で構成しているが、毛細管力で試料液を移送できる寸法であれば特に制限はない。また、分離キャビティ 18、試料溶液溢流キャビティ 25 の厚み方向の断面寸法 (g2) を $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ で構成しているが、必要な試料液の量に応じて調整可能である。

- [0125] 希釈液計量部 153 は、図 9 に示すように、希釈液保持部 151 の下手側に形成されて希釈液収容キャビティ 5 から遠心力によって移送される希釈液を規定量だけ保持する希釈液定量キャビティ 14 と、希釈液定量キャビティ 14 と分離部 152 との間に形成されて希釈液定量キャビティ 14 で計量された希釈液を前記混合部 154 へ移送する連結流路としてのサイフォン流路 15 と、希釈液定量キャビティ 14 を境にサイフォン流路 15 と反対側に形成されて希釈液定量キャビティ 14 へ移送される希釈液が所定量を越えた際に希釈液定量キャビティ 14 外へ溢流させるための溢流流路 16 と、保持キャビティ 14 で保持される液面高さを規定して溢流流路 16 を経由して希釈液が溢流される溢流キャビティ 27 と、溢流された希釈液を保持して光学測定手段 109 のリファレンス測定に使用される希釈液溢流キャビティ 29 と、希釈液溢流キャビティ 29 内に保持された希釈液が逆流して別のエリアに流出するのを防ぐための敷居 28 とで構成される。敷居 28 の位置は、測定スポット 29 に保持される試料の液面よりも内周位置に形成されている。
- [0126] 図 9 における要部拡大図を図 48A に示す。図 48B は敷居 28 の部分の G-G 断面図を示している。厚み方向の断面寸法 (g3) を毛細管力の作用する大きさに制限している。
- [0127] ここで、連結流路 15、溢流流路 16 の厚み方向の断面寸法を $50 \sim 300 \mu\text{m}$ 、敷居 28 の厚み方向の断面寸法 (g3) も $50 \sim 300 \mu\text{m}$ で構成しているが、毛細管力によって液の通過を制限できる寸法であればよい。
- [0128] また、希釈液定量キャビティ 14、溢流キャビティ 27、希釈液溢流キャビティ 29 の厚み方向の断面寸法を $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ で構成しているが、必要な試料液の量や吸光度を測定する条件 (光路長、測定波長等) に応じて調整可能である。
- [0129] 混合部 154 は、図 9 に示すように、分離部 152 と希釈液計量部 153 の下手側で高比重成分定量キャビティ 23 およびサイフォン流路 15 と連通するように形成されて高比重成分定量キャビティ 23 から移送される試料液と希釈液定量キャビティ 14 から移送される希釈液を保持して内部で混合す

る第3の保持部としての混合キャビティ30と、混合中に希釈溶液が混合キャビティ30内に設けられた空気孔20cから流出するのを防止するように形成されたリブ31と、混合キャビティ30に保持される希釈溶液の軸心102方向に対する液面高さよりも内側に形成されて混合されて混合キャビティ30から移送される希釈溶液を保持する第4の保持部としての保持キャビティ32と、保持キャビティ32の下手側に形成されて保持キャビティ32から遠心力によって移送される希釈溶液を規定量だけ保持する混合溶液定量キャビティ35と、保持キャビティ32と溢流キャビティ27との間に形成されて保持キャビティ32へ移送される希釈溶液が溢流キャビティ27へ流出するのを抑制する毛細管部33と、保持キャビティ32と混合溶液定量キャビティ35との間に形成されて保持キャビティ32へ移送される希釈溶液が混合溶液定量キャビティ35へ流出するのを抑制する連結流路34と、混合溶液定量キャビティ35と混合溶液定量キャビティ35の下手側に位置する測定部155との間に形成されて混合溶液定量キャビティ35で計量された希釈溶液を測定部155へ移送するサイフォン流路37と、混合溶液定量キャビティ35と溢流キャビティ27との間に形成されて混合溶液定量キャビティ35へ移送される希釈溶液が所定量を越えた際に混合溶液定量キャビティ35の外へ溢流させるための溢流流路36とで構成される。

[0130] ここで、毛細管部33、連結流路34、溢流流路36、サイフォン流路37の厚み方向の断面寸法を50～300 μ mで構成しているが、毛細管力が働く寸法であれば特に制限はない。また、保持キャビティ32、混合溶液定量キャビティ35の厚み方向の断面寸法を1000～3000 μ mで構成しているが、必要な希釈溶液の量に応じて調整可能である。

[0131] 測定部155は、図9に示すように、混合部154の下手側でサイフォン流路37を介して混合溶液定量キャビティ35と連通するように形成されて内部に担持されている試薬と混合溶液定量キャビティ35からサイフォン流路37を介して移送される希釈溶液を反応させて保持し第1の測定を行うための操作キャビティで測定スポットである変性反応キャビティ38と、操作

キャビティで測定スポットである免疫アッセイキャビティ 43 から見て操作キャビティであるこの変性反応キャビティ 38 に保持される第 1 反応液の軸心 102 の方向に対する液面高さよりも内側に形成されて、第 1 反応液の測定後に変性反応キャビティ 38 内の第 1 反応液を採取する受容キャビティとしての変性溶液定量キャビティ 39 と、変性反応キャビティ 38 と変性溶液定量キャビティ 39 との間に形成されて変性反応キャビティ 38 に戻る第 1 反応液の量を安定させるための毛細管キャビティ 40 と、変性溶液定量キャビティ 39 の下手側に形成されて変性溶液定量キャビティ 39 に採取された第 1 反応液が免疫アッセイキャビティ 43 へ流出するのを抑制する連結流路 41 と、変性溶液定量キャビティ 39 と毛細管キャビティ 40 との連結部に位置し、遠心力によって変性溶液定量キャビティ 39 内の第 1 反応液を破断させて所定量の希釈溶液を変性反応キャビティ 38 に戻すリブ 42 と、変性溶液定量キャビティ 39 の下手側で連結流路 41 を介して変性溶液定量キャビティ 39 と連通するように形成されて内部に担持されている試薬と変性溶液定量キャビティ 39 から連結流路 41 を介して移送される第 1 反応液を反応させて保持し第 2 の測定を行うための免疫アッセイキャビティ 43 と、測定スポットとしての凝集反応キャビティ 46 から見て操作キャビティであるこの免疫アッセイキャビティ 43 に保持される第 2 反応液の軸心 102 方向に対する液面高さよりも内側に形成されて、第 2 反応液の測定後に免疫アッセイキャビティ 43 内の第 2 反応液を採取する受容キャビティとしての免疫アッセイ定量キャビティ 44 と、免疫アッセイキャビティ 43 と免疫アッセイ定量キャビティ 44 との間に形成されて免疫アッセイキャビティ 43 に戻る第 2 反応液の量を安定させるための第 3 の連結部としての毛細管キャビティ 64 と、免疫アッセイ定量キャビティ 44 の下手側に形成されて免疫アッセイ定量キャビティ 44 に採取された第 2 反応液としての免疫アッセイ溶液 62 が凝集反応キャビティ 46 へ流出するのを抑制する連結流路 45 と、免疫アッセイ定量キャビティ 44 の下手側で連結流路 45 を介して免疫アッセイ定量キャビティ 44 と連通するように形成されて内部に担持されている試

薬と免疫アッセイ定量キャビティ 44 から連結流路 45 を介して移送される第 2 反応液を反応させて保持し第 3 の測定を行うための凝集反応キャビティ 46 とで構成される。

[0132] ここで、変性溶液定量キャビティ 39、毛細管キャビティ 40、連結流路 41、免疫アッセイ定量キャビティ 44、連結流路 45 の厚み方向の断面寸法を $50 \sim 500 \mu\text{m}$ で構成しているが、毛細管力が働く寸法であれば特に制限はない。また、変性反応キャビティ 38、免疫アッセイキャビティ 43、凝集反応キャビティ 46 の厚み方向の断面寸法を $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ で構成しているが、必要な希釈溶液の量や吸光度を測定する条件（光路長、測定波長、サンプル溶液の反応濃度、試薬の種類等）に応じて調整可能である。

[0133] 次に、分析用デバイス 1 の試料液分析工程について、血液中の血球内に含まれるヘモグロビンおよび HbA1c の濃度測定を例として、詳細に説明する。

[0134] なお、図 14A、図 14B～図 22A、図 22B はロータ 103 にセットされた分析用デバイス 1 をロータ 103 の表面側から見た状態で図示されており、軸心 102 に対して回転方向 C1 が図 1 における左回転、軸心 102 に対して回転方向 C2 が図 1 における右回転を示している。

[0135] 図 14A、図 14B は、本発明の実施の形態 1 における分析用デバイスの注入過程および分離／計量過程を示す。

[0136] — 工程 1 —

図 14A において、試料液である血液は、穿刺された指先などから分析用デバイス 1 の注入口 11 を介して試料収容キャビティ 17 の毛細管力によって、試料収容キャビティ 17 内が充填されるまで採取される。ここでは、試料収容キャビティ 17 の隙と対向面積によって決まる体積によって試料液、例えば約 $10 \mu\text{L}$ の血液を計量できる構成としているが、分析に必要な量に応じて試料収容キャビティ 17 の形状寸法を規定し、採取できる容量を調整してもかまわない。

[0137] 必要量の血液を採取した分析用デバイス 1 は、分析装置本体 100 のロータ 103 上に装着され、希釈液收容キャビティ 5 の開封手段によって開封動作が行われる。

[0138] — 工程 2 —

希釈液收容キャビティ 5 の開封が終了した後、ロータ 103 を回転（C 2 で示す右回転・3000 rpm）させることで試料收容キャビティ 17 の内の血液と希釈液は、図 14 B に示すように分離キャビティ 18 へ移送され、希釈液收容キャビティ 5 内の希釈液 300 μ L は希釈液定量キャビティ 14 へ移送される。ここで、血液を希釈して血球中の測定成分を取り出す際に、個人差を有するヘマトクリット値（血液中に含まれる血球成分の比率）の影響による希釈のばらつきを低減させるために、分離キャビティ 18 へ移送された血液を遠心力によって血漿成分と血球成分とに分離し、外周部の高ヘマトクリット血液を採取して希釈することで、希釈のばらつきを低減している。

[0139] また、この回転中に希釈液定量キャビティ 14 に移送されて規定量を越えた希釈液は、溢流流路 16 と、溢流キャビティ 27 と、敷居 28 を介して希釈液溢流キャビティ 29 内に流れ込んで保持される。

[0140] 図 15 A ～図 15 D は、毛細管キャビティ 19 を有している分離キャビティ 18 における前記遠心分離動作と、高比重成分定量キャビティ 23 を介して混合キャビティ 30 への移送フローを示している。

[0141] この実施の形態の毛細管キャビティ 19 は、分離キャビティ 18 内の左側の側面に接して形成されているが、分離キャビティ 18 内の右側の側面に接して形成しても同様である。毛細管キャビティ 19 の一端は、図 15 A に示すように分離キャビティ 18 内に保持される試料液としての血液 57 に浸かるように血液 57 の液面より外周位置まで形成されている。

[0142] また、連結流路 24 は、連結流路 21 の最外周位置に連通し分離キャビティ 18 に保持される試料液の液面よりも内周位置で屈曲するサイフォン構造を有している。試料溶液溢流キャビティ 26 は、連結流路 21 の最外周位置

よりも外周に位置し連結流路 24 を介して分離キャビティ 18 と連通している。

[0143] 図 15 A に示すように分離キャビティ 18 の底部に溜まった血液 57 は、遠心力によって図 15 B に示すように血漿成分 57 a と血球成分 57 b とに分離される。回転が停止して遠心力が無くなると、図 15 C に示すように、分離キャビティ 18 における血漿成分 57 a は毛細管キャビティ 19 に毛細管移送され、連結流路 21 の血漿成分 57 a と血球成分 57 b は、大気に連通した空気孔 20 a を有するキャビティ 58 に接続されている試料溶液溢流キャビティ 22 に向かって毛細管移送される。連結流路 24 の血漿成分 57 a と血球成分 57 b は大気に連通した空気孔 20 d を有する試料溶液溢流キャビティ 26 に向かって毛細管移送される。ここで、高比重成分定量キャビティ 23 の端部は、血球成分 57 b が到達している位置で連結流路 21 に接続されており、図 15 D に示すように、連結流路 21 から必要量の血球成分 57 b だけが高比重成分定量キャビティ 23 の毛細管力によって移送される。

[0144] この実施の形態では分離キャビティ 18 に毛細管キャビティ 19 が形成されているため、分離キャビティ 18 に残っている血漿成分 57 a の殆どを毛細管キャビティ 19 で保持することができ、高比重成分定量キャビティ 23 に必要量の血球成分 57 b だけを毛細管移送するのに役立っている。具体的には、図 16 A に示すように分離キャビティ 18 に毛細管キャビティ 19 を形成しない比較例の場合には、血漿成分 57 a が分離キャビティ 18 の底部に溜まっており、高比重成分定量キャビティ 23 の毛細管力によって毛細管移送されると、図 16 B に示すように分離キャビティ 18 の底部に溜まっていた血漿成分 57 a が、連結流路 21 から高比重成分定量キャビティ 23 に向かって混入して、必要量の血球成分 57 b を得ることができないことから、毛細管キャビティ 19 の有効性が分かる。

[0145] 更に、分離キャビティ 18 と高比重成分定量キャビティ 23 との間に設けられた、試料溶液溢流キャビティ 22 と連結流路 21 の分岐部を詳しく説明

する。

[0146] 図 2 3 A, 図 2 3 B は試料溶液溢流キャビティ 2 2 と連結流路 2 1 との分岐部の拡大図とその要部の断面図を示す。図 2 3 B は図 2 3 A における F-F 断面図を示す。連結流路 2 1 の厚み方向の断面寸法: g_1 を 0.2 mm とした場合、高比重成分定量キャビティ 2 3 へ血漿成分ができるだけ混じり込まないように、試料溶液溢流キャビティ 2 2 の厚み方向の断面寸法 g_2 は、 g_1 よりも小さく、例えば半分の 0.1 mm に形成するとともに、試料溶液溢流キャビティ 2 2 の試料溶液溢流キャビティ 2 2 での流れ方向と交差する方向の幅 w_2 が、連結流路 2 1 の連結流路 2 1 での流れ方向と交差する方向の幅 w_1 よりも広く形成されている。

[0147] このように、試料溶液溢流キャビティ 2 2 の厚み方向の断面寸法 g_2 を連結流路 2 1 の厚み方向の断面寸法 g_1 の半分にするすることで、試料溶液溢流キャビティ 2 2 に発生する毛細管力が連結流路 2 1 の毛細管力よりも大きくなるため、連結流路 2 1 と試料溶液溢流キャビティ 2 2 との分岐部において、血漿成分は優先的に試料溶液溢流キャビティ 2 2 内に移送される。さらに、試料溶液溢流キャビティ 2 2 の試料溶液溢流キャビティ 2 2 での流れ方向と交差する方向の幅 w_2 を、連結流路 2 1 の連結流路 2 1 での流れ方向と交差する方向の幅 w_1 よりも広くすることで、試料溶液溢流キャビティ 2 2 に発生する毛細管力が連結流路 2 1 の毛細管力よりも大きくなるため、連結流路 2 1 内の血漿成分を確実に試料溶液溢流キャビティ 2 2 へ移送することができる。ここで、断面寸法 g_2 が断面寸法 g_1 の半分以上の場合は、流路の表面状態の違いなどによって、試料溶液溢流キャビティ 2 2 と連結流路 2 1 の毛細管力が近くなって血漿成分の一部が高比重成分定量キャビティ 2 3 に流入する恐れがあるため、試料溶液溢流キャビティ 2 2 の厚み方向の断面寸法 g_2 は、連結流路 2 1 の厚み方向の断面寸法 g_1 の半分以下が望ましい。

[0148] また、連結流路 2 4 は連結流路 2 1 の最外周位置に連通しているため、高比重成分定量キャビティ 2 3 に保持された血球成分 5 7 b を遠心力によって混合キャビティ 3 0 に移送する際に、試料溶液溢流キャビティ 2 2、分離キ

ャビティ 18、毛細管キャビティ 19、連結流路 21、連結流路 24 内に保持された前記測定に必要な試料液を全て試料溶液溢流キャビティ 26 に排出することができ、残留する試料液の後追いによる混合キャビティ 30 への流入を防ぐことができる。

[0149] このように分離キャビティ 18 に毛細管キャビティ 19 を形成して、分離キャビティ 18 に残留する血漿成分 57a を毛細管キャビティ 19 によってトラップすることで、遠心分離後に高比重成分定量キャビティ 23 に混入する血漿成分を無くすることができ、かつ、連結流路 21 に混入している血漿成分 57a は試料溶液溢流キャビティ 22 によって毛細管力で吸い上げて除去することができるため、高比重成分定量キャビティ 23 に血球成分 57b が正確に規定量だけが保持されて後工程で混合キャビティ 30 に流れ込み、混合キャビティ 30 にはサイフォン流路 15 を介して希釈液定量キャビティ 14 から正確に規定量の希釈液が流れ込む。つまり、希釈液定量キャビティ 14 へ移送された希釈液は、保持される液面高さが溢流流路 16 と溢流キャビティ 27 の連結位置を超えると、溢流流路 16 を経由して溢流キャビティ 27 へ排出されるため、希釈液定量キャビティ 14 内に規定量だけ保持される。ここで、サイフォン流路 15 は、溢流流路 16 と溢流キャビティ 27 の連結位置より半径方向の内方に配置される曲管を備えたサイフォン形状であるため、分析用デバイス 1 の回転中に希釈液を希釈液定量キャビティ 14 内で保持することができる。

[0150] また、希釈液定量キャビティ 14 と溢流キャビティ 27 を連結する溢流流路 16 が毛細管であるため、分析用デバイス 1 の減速および停止時に慣性力や表面張力によって希釈液定量キャビティ 14 から溢流キャビティ 27 へ希釈液が流出することを毛細管力によって防ぐことができ、希釈液の計量を精度よく行うことができる。

[0151] — 工程 3 —

ロータ 103 の前記回転（C2 で示す右回転・3000rpm）を停止させて静止した後に、図 17A からロータ 103 を回転（C2 で示す右回転・

2000 rpm) させることによって、高比重成分定量キャビティ 23 で保持されていた必要量の血球成分 57b と希釈液定量キャビティ 14 の希釈液が混合キャビティ 30 に流れ込んで混合されて希釈され、余分な血球成分 57b は図 17B に示すように試料溶液溢流キャビティ 26 に保持される。そして光学測定手段 109 は、分析用デバイス 1 の希釈液溢流キャビティ 29 の希釈液が、光源 105 とフォトディテクタ 106 の間に介在するタイミングで読み取りを行うリファレンス測定を実施する。このときには、光源 105 の波長を 535 nm と 625 nm に切り換えてリファレンス測定している。

[0152] — 工程 4 —

次に、分析用デバイス 1 を図 18 A に示す 60° 付近の位置にして、 ± 1 mm 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 104 を 1000 rpm の周波数で制御して希釈液を攪拌する。

[0153] — 工程 5 —

その後、分析用デバイス 1 を図 18 B に示す 180° 付近の位置にして、 $\pm 1\text{ mm}$ 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 104 を 1000 rpm の周波数で制御して希釈液を攪拌する。

[0154] ここで混合キャビティ 30 と保持キャビティ 32 の間は連結部 59 で連通されており、攪拌時におけるこの連結部 59 の位置が、遠心力を発生させる回転の軸心 102 について混合キャビティ 30 に保持された混合溶液の液面よりも内周側に位置させたため、攪拌混合中の希釈液が保持キャビティ 32 へ流出することがない。

[0155] — 工程6 —

次に、分析用デバイス 1 を図 19 A に示す 300° 付近の位置にして、±1 mm 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 104 を 1000 rpm の周波数で制御して、混合キャビティ 30 の希釈後の血球成分 57b（混合溶液）を、連結部 59 を介して保持キャビティ 32 に揺動移送する。

[0156] ここで混合キャビティ 30 に保持された混合溶液は、分析用デバイス 1 を図 19A に示す 300° 付近の位置に移動させても、混合キャビティ 30 の壁面に働く表面張力によって保持されており（表面張力が混合溶液に働く重力よりも大きい）、分析用デバイス 1 を揺動させて混合溶液に慣性力を与えることで、混合キャビティ 30 の壁面に働く表面張力を打ち破り、混合溶液に働く慣性力と重力によって混合溶液を保持キャビティ 32 に移送可能としている。

[0157] — 工程 7 —

次に、分析用デバイス 1 をロータ 103 を回転（C2 で示す右回転・2000rpm）させることによって、図 19B に示すように保持キャビティ 32 から連結流路 34 を介して混合溶液定量キャビティ 35 に規定量の混合溶液が移送される。混合溶液定量キャビティ 35 へ移送される混合溶液が所定量を越えた分は溢流流路 36 を介して溢流キャビティ 27 へ溢流し、混合溶液定量キャビティ 35 には規定量の混合溶液 60 だけが保持される。

[0158] — 工程 8 —

ロータ 103 の前記回転（C2 で示す右回転・2000 rpm）を停止させて静止することによって、図 20A に示すように混合溶液定量キャビティ 35 の混合溶液がサイフォン流路 37 に呼び水され、さらに図 20A からロータ 103 を回転（C1 で示す左回転・2000 rpm）させることによって、混合溶液定量キャビティ 35 に保持された規定量の混合溶液が、サイフォン流路 37 を介して操作キャビティで測定スポットである変性反応キャビティ 38 に移送され、変性反応キャビティ 38 に予め担持されている変性試薬を溶解する。

[0159] — 工程 9 —

その後、図20Bに示す180°付近の位置において、±1mm程度の揺動を分析用デバイス1に与えるようにモータ104を1000rpmの周波数で制御して、分析用デバイス1の第1反応液としての変性反応キャビティ38の変性溶液61を攪拌する。

[0160] ここで変性反応キャビティ 38 と免疫アッセイキャビティ 43 の側との間は、毛細管キャビティ 40 と変性溶液定量キャビティ 39 を介して連通されている。ここで毛細管キャビティ 40 が第 2 の連結部として作用しており、攪拌時におけるこの毛細管キャビティ 40 の位置が、遠心力を発生させる回転の軸心 102 について変性反応キャビティ 38 に保持された混合溶液の液面よりも内周側に位置させたため、攪拌混合中の混合溶液が免疫アッセイキャビティ 43 の側の変性溶液定量キャビティ 39 へ流出することがない。

[0161] — 工程 10 —

次に、分析用デバイス 1 を静止させて変性反応キャビティ 3 8 の変性溶液 6 1 を変性反応させた後に、ロータ 1 0 3 を回転（C 1 で示す左回転・1 5 0 0 r p m）させて第 1 測定を実施する。

[0162] 第1測定は、光源105の波長を535nmに切り換えた発光状態において、分析用デバイス1の変性反応キャビティ38の変性反応させた変性溶液61を、光源105とフォトディテクタ106の間に介在するタイミングで読み取りを行う。演算部110は、予め希釈液溢流キャビティ29を光源105の波長を535nmにして読み取った基準値に基づいて第1測定によって得られた測定値を処理して、数値化した変性ヘモグロビン濃度を表示部111に表示する。

[0163] 混合溶液と変性反応キャビティ 38 に保持された変性試薬との反応を行った後、変性反応キャビティ内に形成された測定領域においてヘモグロビン誘導体の濃度の測定を行うことにより、混合溶液もしくは変性溶液中の総ヘモグロビンの決定を行う。

[0164] なお、変性前に混合キャビティ 30 において、ヘモグロビンの γ ピーク（ソーレ帯）の吸収を利用して、波長 410 nm の発光ダイオードの光源による比色度合いによるヘモグロビンの測定を行ってもよい。

[0165] ここで“変性”とは、たんぱく質の構造内から特異的な箇所を構造外へ出す（露出させる）ことをいい、後述する抗原抗体反応は、そのたんぱく質の構造内から露出された部位である“変性された部位”と特異的に反応するラ

テックス試薬によって行われる。

[0166]

— 工程 1 1 —

次に、分析用デバイス 1 を図 2 1 A に示す 60° 付近の位置にして、 ± 1 mm 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 1 0 4 を 1 5 0 0 r p m の周波数で制御することによって、変性反応キャビティ 3 8 に保持された変性溶液 6 1 が変性溶液定量キャビティ 3 9 に毛細管移送されて、変性溶液定量キャビティ 3 9 には第 1 反応液である規定量の変性溶液 6 1 が保持される。

[0167]

— 工程 1 2 —

次に、ロータ 1 0 3 を回転（C 1 で示す左回転・2 0 0 0 r p m）させることによって、変性溶液定量キャビティ 3 9 から連結流路 4 1 を介して免疫アッセイキャビティ 4 3 に変性溶液 6 1 が流入し、免疫アッセイキャビティ 4 3 に予め担持されているラテックス試薬を溶解する。

[0168]

— 工程 1 3 —

その後、図 2 1 B に示す 180° 付近の位置において、 ± 1 mm 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 1 0 4 を 1 0 0 0 r p m の周波数で制御して、分析用デバイス 1 の免疫アッセイキャビティ 4 3 の免疫アッセイ溶液 6 2 を攪拌する。前記免疫アッセイキャビティ 4 3 において、免疫アッセイ溶液は、ヘモグロビン誘導体の変性された部位に対して特異的な抗体を含む試薬（例えば、ラテックス試薬）により抗原抗体反応が行われる。

[0169]

ここで免疫アッセイキャビティ 4 3 と凝集反応キャビティ 4 6 の側との間には免疫アッセイ定量キャビティ 4 4 を介して連通されており、免疫アッセイキャビティ 4 3 と免疫アッセイ定量キャビティ 4 4 とを接続する毛細管キャビティ 6 4 の攪拌時における位置を、遠心力を発生させる回転の軸心 1 0 2 について免疫アッセイキャビティ 4 3 に保持された混合溶液の液面よりも内周側に位置させたため、攪拌混合中の混合溶液が凝集反応キャビティ 4 6 の側の免疫アッセイ定量キャビティ 4 4 へ流出することがない。

[0170]

— 工程 1 4 —

次に、分析用デバイス 1 を静止させて免疫アッセイ溶液 6 2 を抗原抗体反応させた後に、ロータ 1 0 3 を回転（C 1 で示す左回転・1 5 0 0 r p m）させて第 2 測定を実施する。

[0171] 第 2 測定は、光源 1 0 5 の波長を 6 2 5 n m に切り換えた発光状態において、ヘモグロビン誘導体の濃度を測定するのであるが、分析用デバイス 1 の免疫アッセイキャビティ 4 3 の抗原抗体反応した免疫アッセイ溶液 6 2 が、光源 1 0 5 とフォトディテクタ 1 0 6 の間に介在するタイミングで読み取りを行うことによりブランク測定が行われる。

[0172] — 工程 1 5 —

次に、分析用デバイス 1 を図 2 2 A に示す 6 0 ° 付近の位置にして、± 1 m m 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 1 0 4 を 1 5 0 0 r p m の周波数で制御して第 2 反応液である免疫アッセイ溶液 6 2 を免疫アッセイ定量キャビティ 4 4 に毛細管移送する。

[0173] — 工程 1 6 —

その後、ロータ 1 0 3 を回転（C 1 で示す左回転・2 0 0 0 r p m）させることによって、免疫アッセイ定量キャビティ 4 4 に保持された規定量の免疫アッセイ溶液 6 2 が、連結流路 4 5 を介して凝集反応キャビティ 4 6 に流入し、凝集反応キャビティ 4 6 に担持されている凝集試薬を溶解する。

[0174] — 工程 1 7 —

その後、図 2 2 B に示す 1 8 0 ° 付近の位置において、± 1 m m 程度の揺動を分析用デバイス 1 に与えるようにモータ 1 0 4 を 1 0 0 0 r p m の周波数で制御して、分析用デバイス 1 の凝集反応キャビティ 4 6 の凝集溶液 6 3 を攪拌する。すると、凝集反応キャビティ 4 6 においては、凝集剤が、前記抗体がヘモグロビン誘導体と結合していない未反応体と反応結合することにより、凝集が起きる。

[0175] — 工程 1 8 —

次に、分析用デバイス 1 を静止させて第 3 反応液としての凝集溶液 6 3 を凝集反応させた後に、ロータ 1 0 3 を回転（C 1 で示す左回転・1 5 0 0 r

p m) させて第3測定を実施する。

[0176] 第3測定は、光源105の波長を625nmに切り換えた発光状態において、分析用デバイス1の凝集反応キャビティ46の凝集反応した凝集溶液63が、光源105とフォトディテクタ106の間に介在するタイミングで読み取りを行い、凝集溶液63の濁り度合いを測定する。

[0177] 演算部110は、第2測定と第3測定によって得られた測定値を、希釈液溢流キャビティ29を光源105の波長を625nmにして予め読み取ってある基準値に基づいて処理して数値化したHbA1c濃度と、前記変性ヘモグロビン濃度を基に算出されるHbA1c%値を表示部111に表示する。

[0178] なお、混合キャビティ30と保持キャビティ32の部分では、保持キャビティ32が受容キャビティである。

[0179] また、変性反応キャビティ38と変性溶液定量キャビティ39の部分では、変性反応キャビティ38が操作キャビティであり、変性溶液定量キャビティ39が受容キャビティである。

[0180] また、免疫アッセイキャビティ43と免疫アッセイ定量キャビティ44の部分では、免疫アッセイキャビティ43が操作キャビティであり、免疫アッセイ定量キャビティ44が受容キャビティである。

[0181] 上記の実施の形態では、分析用デバイス1の変性反応キャビティ38、免疫アッセイキャビティ43、凝集反応キャビティ46における反応物を読み取るアクセス手段は、変性反応キャビティ38、免疫アッセイキャビティ43、凝集反応キャビティ46における反応物としての反応液に光学的にアクセスして読み取りを実行したが、変性反応キャビティ38、免疫アッセイキャビティ43、凝集反応キャビティ46の少なくとも何れかの測定スポットの反応物に静電結合または電磁結合して非接触に電氣的にアクセスして読み取ったり、変性反応キャビティ38、免疫アッセイキャビティ43、凝集反応キャビティ46の少なくとも何れかの測定スポットに電極を設けておき、この電極を介して測定スポットの反応物に電氣的にアクセスして読み取ったりすることもできる。前記反応物とは、液体であっても、固体であっても、

ゼリー状やゲル状などの半固形物であっても同様である。

[0182] このように構成したため、測定終了後に試料溶液溢流キャビティ 25, 26 のエリアには余剰分の血液が残るが、試料溶液溢流キャビティ 26 の毛細管エリアの容積を余剰分の血液以上に形成しておくことによって、余剰分の血液は試料溶液溢流キャビティ 26 の毛細管力によって保持してトラップされているため、試料溶液溢流キャビティ 26 よりも内周位置に形成された空気孔 20 d から分析用デバイス 1 の外部に流出することを抑制することができ、作業者が感染事故を引き起こす危険性を低減できる。

[0183] また、測定終了後に測定スポットである希釈液溢流キャビティ 29 のエリアには血球成分を希釈液で希釈した試料が残るが、流路を毛細管力の作用する大きさに制限する敷居 28 を形成したため、希釈液溢流キャビティ 29 から溢流キャビティ 27 に流出することが無く、希釈液溢流キャビティ 29 の内周側の空気孔 20 f から分析用デバイス 1 の外部に希釈した血球成分が流出することを抑制することができ、作業者が感染事故を引き起こす危険性を低減できる。

[0184] 上記の実施の形態では、余剰分の血液を保持する試料溶液溢流キャビティ 25, 26 の側において、血液が流出することを抑制することを目的として試料溶液溢流キャビティ 26 を毛細管力が作用する毛細管エリアとして構成したが、試料溶液溢流キャビティ 25 と試料溶液溢流キャビティ 26 の厚み方向の断面寸法を共に、毛細管力が作用しない大きさに形成して、試料溶液溢流キャビティ 25 と試料溶液溢流キャビティ 26 の境目に、図 49 に示すように希釈液溢流キャビティ 29 と溢流キャビティ 27 との境目に形成されていた敷居 28 と同様の敷居 90 を設け、流路の隙間を毛細管力が作用する g 3 に制限して構成することもできる。

[0185] 上記の実施の形態では、希釈した血球成分を保持している希釈液溢流キャビティ 29 と溢流キャビティ 27 の間に敷居 28 を形成して試料が流出することを抑制したが、試料溶液溢流キャビティ 26 に見られたように、希釈液溢流キャビティ 29 の厚み方向の断面寸法 g 4 を、図 50 に示すように溢流

キャビティ 27 の厚み方向の断面寸法 g 5 よりも小さくて毛細管力が作用する毛細管エリアとして構成することもできる。

[0186] 上記の説明では、希釈液溢流キャビティ 29 の場合を例に挙げて説明したが、測定スポットとしての凝集反応キャビティ 46 の場合も同様であって、希釈液溢流キャビティ 29 の内周側に設けた連結流路 45 を、希釈液溢流キャビティ 29 から毛細管キャビティとしての免疫アッセイ定量キャビティ 44 への試料液が流出しないように、毛細管力が作用する隙間に構成することによって、空気孔 20 i から試料液が流出することを抑制でき、作業者を危険から守ることができる。

[0187] また、本実施の形態では、光源は発光ダイオードを利用しているが、これに限定されるものではなく、又、光源波長については比色測定において、ヘモグロビンの光吸収作用がある波長領域であればよく、400～450 nm の領域に光吸収作用がある γ ピーク（ソーレ吸収帯）や、500～580 nm の領域に吸収作用があるヘモグロビンやヘモグロビン誘導体の可視部の光吸収作用を利用することができる。濁度については、可視光領域であれば吸収はあるものの 500～800 nm が適している。

[0188] 図 24 は上記の工程 1～工程 18 に関して、図 13 をより詳細に示したものである。

[0189] 分析用デバイス 1 に保持された試薬について、ヘモグロビン誘導体の測定の場合を、より具体的に説明する。

[0190] 本発明の実施の形態である、ヘモグロビン誘導体の測定方法は、変性用の試薬（変性剤）により、前記試料中のヘモグロビン誘導体を変性させる工程を含む。

[0191] ヘモグロビン（以後、Hb と記載する場合もあり）とは、 α 鎖と非 α 鎖（ β 、 γ 、 δ 鎖）のグロビンがヘムと結合し、会合して形成される四量体構造を基本とするものである。特に糖が結合した Hb A1 や、飲酒によるアセトアルデヒド化 Hb、透析患者などで見られるカルバミル化 Hb などその種類は多岐に亘る。このように、ヘモグロビン誘導体とは、前述したようなヘモ

グロビンの一部の領域が修飾され、構造が異なるものを意味し、ヘモグロビン誘導体の約90%を占めるHbA ($\alpha 2 \beta 2$)、約3%のHbA2 ($\alpha 2 \delta 2$)、約1%のHbF ($\alpha 2 \gamma 2$) などがある。HbAにおいては、 β 鎖アミノ酸末端に糖が結合していないHbA0と、糖が結合したHbA1がある。さらに、前記HbA1の中には、HbA1a、HbA1b、HbA1cがあり、これらもヘモグロビン誘導体である。その中でも、ヘモグロビンの β 鎖N末端に血液中の糖が結合したヘモグロビンA1cは、過去2～3ヶ月間の血液中の糖濃度を反映する指標として、広く知られている。

[0192] ヘモグロビン誘導体を決めるポイントとしては、ペプチド構造に特異な領域のアミノ酸配列があるか、もしくは、アミノ酸残基やペプチド末端がリン酸化もしくは糖化された領域が存在するかどうかである。例えば、HbA1aは β 鎖N末端がリン酸化されており、HbA1bは β 鎖N末端がアルデヒド化されており、またHbA1cは β 鎖N末端がフルクトシル化されている。また、HbFは、サブユニットが β と γ で異なる。アミノ酸単位の差では、HbA2の β サブユニットのN末端から9残基目、21残基目が異なる。本発明のヘモグロビン誘導体は、このような一部の領域が異なるものをいう。さらに、これら以外にも、ヘモグロビン誘導体には様々な種類があり、上述のアルコールの乱用によるアセトアルデヒド—ヘモグロビン付加物、尿毒症患者の血液中に存在する尿素—ヘモグロビン付加物、だけでなく、例えば、アスピリン—ヘモグロビンコンプレックスや、カルボキシメチル化ヘモグロビン等、多岐に亘る。ヘモグロビン誘導体としては、特に、ヘモグロビタンパク上の反応性アミン基とグルコースとの非酵素反応によって生成する糖化ヘモグロビンが有用な測定項目として挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0193] 本発明で示すヘモグロビン誘導体を測定する上で、ヘモグロビン誘導体のわずかに異なる領域を区別・認識して、それぞれのヘモグロビン誘導体を同定・定量する必要がある。その異なる部分、すなわちヘモグロビン誘導体の特異的な箇所をタンパク質の構造内から構造外へ出すことを、本発明では変

性という。

[0194] 変性の程度は、4次構造を構成するサブユニット構造が解離する程度、3次構造を構成する疎水結合、水素結合、ファンデルワールス力、イオン結合を解離する程度、2次構造を構成する α -ヘリックスや β シートの構造を変化させる程度、あるいは、直鎖状の構造になってもよい。一般的に、タンパク質は生体内で機能性物質として存在するが、それは、タンパク質がこれらの構造から形成される精密な立体構造を保っているからである。従って、構造を変化させるということは、少なからずタンパク質の機能が変わり、性質が変わったといえる。これは、機能が低下したことも向上したことも含む。これらを達成するための変性剤としては例えば、リチウム塩形態の陰イオンでヘモグロビンを変性させる方法（特開平3-51759公報）、非イオン性界面活性剤を含む方法（WO2006/112339）などがあるがこれらに限定されるものではない。

[0195] 本実施の形態における、免疫アッセイ用の試薬は、ヘモグロビン誘導体の変性された部位に対して特異的な抗体を含む試薬であり、本発明の免疫アッセイ抗原抗体反応を基本とした測定原理であればよく、一般的に知られている、免疫比濁法、免疫比濁法、ラテックス免疫凝集法、免疫凝集阻止法、ラテックス免疫凝集阻止法、蛍光免疫測定法、化学発光免疫測定法、電気化学免疫測定法、蛍光偏光免疫測定法、免疫クロマト法の、いずれであってもよい。

[0196] 本発明のヘモグロビン誘導体の測定方法において、とくに重要なのは、ヘモグロビン誘導体の糖化部位に対する特異的な抗体を利用した免疫アッセイである。糖化されたヘモグロビンとは、上記にも示したが、HbA1a、HbA1b、HbA1cである。この中で、とくにHbA1cは、近年、三大成人病の一つとして問題になっている糖尿病患者を管理するための指標になるもので、1～3ヶ月間の長期血糖コントロールの目安となるものである。具体的には、HbA1cの変性処理を行った後、HbA1c特有の β 鎖N末端のアミノ酸が糖化されたものに対する抗体を含む試薬を含むものである。

[0197] 本実施の形態における、凝集用の凝集剤とは、抗体と特異的に抗原抗体反応をする凝集多価抗原であるものであり、ヘモグロビン誘導体に特異的な箇所に対する抗体を使用して測定する免疫測定反応であれば、上記に限定しない。

[0198] 本発明の試薬の保持方法としては、液体状態、乾燥物状態、凍結乾燥物状態などに限定されるものではなく、実施上有意義な方法で保持できる。

[0199] 次に、ヘモグロビン誘導体の代表的検査項目であるヘモグロビンA 1 cについて、下記の実施例1～実施例8において、図25～図29と（表1）～（表6）を用いて、より具体的に説明する。

[0200] （実施例1）

本発明の実施の一例として、Hb A 1 c ラテックス凝集阻止法で検討した際の試薬組成について説明する。また本実施例において抗体はラテックスビーズに標識した状態で使用する。

（a）モノクローナル抗体の作成

免疫原の作製

Hb A 1 c の免疫原の作製については、以下のように実施した。まずHb A 1 c のβ鎖N末端部位と同等の構造を作製する為に、バリナーヒスチジンーロイシンーシスレオニンーシステイン（以下V H L T Cと省略）の配列でアミノ酸を結合され構成されるポリペプチドのバリンに、フルクトースを結合させることにより、フルクトシルV H L T Cを作製した。次に免疫原性を高めるために、フルクトシルV H L T Cのシステイン残基を介して、縮合試薬N-（6-Maleimidocaproyloxy）succinimide を使用して、チキンγグロブリン（以下C G Gと省略）のアミノ基に標識し、この結果得られたフルクトシルV H L T C標識C G Gを免疫原とした。

[0201] 1. マウスの免疫

生後約8週のマウス（B a l b / c）10匹に対して、前述のように作製した免疫原（フルクトシルV H L T C標識C G G）をエマルジョンにして、1匹当たり腹腔内に10 μ g ずつ注入した。この免疫作業は2週間おきに実施

した。

[0202]

2. 抗体産生のチェック

免疫を5回実施したマウスについて、眼静脈より50～100 μ Lの血液を遠心管に採取した。血清を遠心分離し、ELISA法による抗体価の評価を行ったところ、全てのマウスについて抗HbA1c抗体の産生が確認された。

[0203]

3. マウスのブースト

前述の抗体価の評価で、特に力価の高かったマウスについて、マウスの脾臓を肥大させるためにブースト（弱い免疫原の注射）を行った。免疫原はフルクトシルVHLTC標識CGG10 μ g分をPBSで希釈した溶液を使用した。

[0204]

4. 細胞融合

ブースト後3日を経過したマウスの脾臓細胞を摘出し、ポリエチレングリコールを用いた常法により、マウス骨髓腫由来細胞と融合した。この融合細胞については、96ウェルプレート上で15%のウシ胎児血清（以下、FCS）を含むHAT培地で培養した。1週間後、15%のFCSを含むHT培地と交換した。

[0205]

5. クローニング

ELISA法による抗体価の測定を行い、力価の高いウェルを選択した。

[0206]

ウェルあたり1個の細胞が含まれる濃度に希釈（限界希釈）し、96ウェルのマイクロプレートに分注した。プレートのサイズを上げながら培養を進め、適時、上清についてELISA法による抗体価測定を繰り返し、HbA1cに対して高い力価を示し、かつ良好な増殖を示している細胞群を最終的に選別した。

[0207]

6. 細胞の凍結保存

最終的に選別された細胞は、 3×10^6 細胞/mLの濃度で -80°C で凍結した後、液体窒素中に移して長期保存状態にした。

[0208]

7. 抗体の評価

得られた細胞を、マウス腹腔内に注入する一般的な手法により、腹水を作製し、protein Aセファロースゲルを充填したカラムにより抗体を精製した。このようにして得られた抗体について、ELISAプレートにコートしたヒトヘモグロビンA1cに対する上記各抗体の結合を阻害するフルクトシルVHLTC標識CGGの半値（インヒビションの半値）は、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター受託番号（国際寄託）FERM BP-10795号株由来のモノクローナル抗体は 2×10^{-10} Mである。

（b）ラテックス試薬

積水化学工業株式会社（SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.）製の $0.15 \mu\text{m}$ のポリスチレンラテックスを用い、キャビティ温にて2時間攪拌を行うことにより前記精製抗体を物理吸着法にて標識を行った。その後、 0.5% BSA（シグマ・アルドリッチ社（Sigma-Aldrich Co.）製）／PBS懸濁液中にてブロッキングを行い、その後遠心分離法によって未標識抗体の分離・洗浄を行い、再び 0.5% BSA（シグマ・アルドリッチ社製）／PBS懸濁液中で再懸濁を行うことにより抗体のラテックス試薬とした。

（c）凝集試薬

凝集試薬は、コバス試薬HbA1c ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社（Roche Diagnostics K.K.）製の凝集試薬（合成多価HbA1c抗原）を利用した。

（d）変性試薬

非イオン性界面活性剤を含む方法であり（WO2006/112339）を参考に下記の組成を決定した。

[0209] 1. スクロース・モノカプレート（和光純薬製）／反応時濃度 0.25%

2. フェリシアン化カリウム（和光純薬製）／反応時濃度 0.25%

（e）希釈液

希釈液は一般的なイオン交換法にて調製された純水を用いた。

[0210] (実施例 2)

以下に、ヘモグロビン濃度測定について検討した実施例を詳細に記す。

(a) 分析用デバイスの作成方法

分析用デバイスは上記の実施の形態の分析用デバイスに、実施例 1 に示したラテックス試薬、凝集試薬、変性試薬をそれぞれ、免疫アッセイキャビティ 43、凝集反応キャビティ 46、変性反応キャビティ 38 に凍結乾燥により担持することにより作成した。

(b) 混合溶液の調製

試料溶液（血液）は、人から採血した血液を純水を用いて、希釈することにより調製した。

[0211] 混合用液の Hb 濃度の測定は、和光純薬工業株式会社（Wako Pure Chemical Industries, Ltd.）より販売されている『ヘモグロビン B-テストワコー』を使用して濃度決定を行った。これは SLS-ヘモグロビン法によりヘモグロビンを検出する方法である。

(c) 分析用デバイスによる Hb 測定

試薬を担持した分析用デバイスを用いて、混合キャビティ 30 の上部に注入穴をドリルにより形成し、直接に混合溶液を注入した後、注入工をシールした。その後分析用デバイス 1 を分析装置本体 100 にセットし、実施例 1 に記載したとおり混合キャビティ 30 から変性反応キャビティ 38 への移送を行い、変性試薬と 1 分反応させたときの 535 nm の吸光度値を検出した。

[0212] 図 25 は、横軸に混合液のヘモグロビン濃度、縦軸には吸光度をプロットしたものである。結果、本方法により、Hb 濃度と吸光度の値が、Hb 濃度が、0 ~ 50.0 mg/dL の範囲で、比例関係になるので、Hb 濃度に応じた Hb 測定が十分可能であることが示唆された。

[0213] (実施例 3)

以下に、糖化ヘモグロビン（HbA1c）測定について検討した実施例を詳細に記す。

(a) 分析用デバイスの作成方法・・・実施例2に記載したとおり

(b) 混合溶液の調製

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より市販されているコバス試薬糖化ヘモグロビン同封の24.6 μ Mの糖化ヘモグロビン標準液を、純水により希釈することにより、既知の糖化ヘモグロビン濃度の混合液を調製した。

(c) 分析用デバイスによる糖化ヘモグロビン測定

試薬を担持した分析用デバイスを用いて、混合キャビティ30上部に注入穴をドリルにより形成し、直接に混合溶液を注入した後、注入工をシールした。その後分析用デバイス1を分析装置本体100にセットし、実施例1に記載したとおり混合キャビティ30から変性反応キャビティ38への移送を行い、その移送の各工程において、変性反応キャビティ38で変性試薬と混合溶液を1分反応を行い、免疫アッセイキャビティ43ではラテックス試薬と2分させた際のラテックスブランク（濁度）を625nmで測定、最後に凝集反応させた際の凝集濁度（濁度）を625nmで測定を行った。ラテックスブランクからの凝集濁度の変化量を算出した。

[0214] 図26は、横軸に糖化ヘモグロビン濃度、縦軸に吸光度変化量をプロットした図である。なお、糖化ヘモグロビン濃度をモルからmg/dLにするには、ヘモグロビン分子量を64500として計算を行った。結果、本法により、HbA1c濃度と吸光度の値が、HbA1c濃度が0.1～10.0mg/dLの範囲（より好ましくは、0.2～4.0mg/dL）で、ほぼ比例関係になっているので、糖化ヘモグロビンの測定が十分可能であることが示唆された。

[0215] (実施例4)

以下に、糖化ヘモグロビン/Hbの存在比を測定する方法について検討した実施例を詳細に記す。

(a) 分析用デバイスの作成方法・・・実施例2に記載のとおり

(b) 試料溶液の調製

試料溶液は、全血を３種類用いた。また（表１）は、その血液検体を糖化ヘモグロビン測定に広く用いられているＨＰＬＣ法を原理とした東ソー社の自動糖化ヘモグロビン分析計（ＨＬＣ－７２３ＧＨｂＶ）にて、糖化ヘモグロビン（％）を測定した結果である。

[0216] [表1]

	検 体 １	検 体 ２	検 体 ３
糖化ヘモグロビン 〔％〕	４．８	７．６	１１．２

[0217] （ｃ）分析用デバイスによる測定

分析用デバイス１の試料収容キャビティに前記３種類の血液試料と希釈液をそれぞれ注入し、分析装置本体１００にセットし、液体を移送し、５３５ｎｍでのヘモグロビン誘導体の吸光度と、６２５ｎｍでの濁度を測定することにより、ラテックスブランク及び、凝集度合いを吸光度により測定した。ヘモグロビン濃度の決定は、測定吸光度により実施例２のヘモグロビン濃度プロットより図２５から変性溶液に含まれるヘモグロビン濃度を算出した。また糖化ヘモグロビン濃度の決定は、濁度の変化量から、図２６から凝集溶液６３に含まれる糖化ヘモグロビン濃度を算出した。その結果を（表２）に示す。

[0218]

[表2]

	検 体 1	検 体 2	検 体 3
混合溶液中のHb濃度 [mg/dL]	25.6	24.6	22.2
混合溶液中の 糖化ヘモグロビン濃度 [mg/dL]	1.21	1.86	2.46
糖化ヘモグロビン [%]	4.7	7.6	11.1

[0219] (表2)によれば、本分析用デバイス1により糖化ヘモグロビンの占める割合を測定した結果は、あらかじめ東ソー社の自動糖化ヘモグロビン分析計(HLC-732GHbV)にて、糖化ヘモグロビンの占める割合を測定した結果((表1)参照)と非常に近く、本分析用デバイス1によって正確な糖化ヘモグロビン濃度の測定が可能であることが確認された。

[0220] (実施例5)

以下に、希釈液の定量について、検討した結果を詳細に記す。

(a) 分析用デバイスの作成

希釈液の保存時の蒸発を再現するため、300 μ Lの希釈液を分析用デバイスに保持させた状態で、2ヶ月4 $^{\circ}$ C、15 $^{\circ}$ C、25 $^{\circ}$ C、45 $^{\circ}$ C環境で保存した後に、この分析用デバイスに対して、実施例1に示した試薬ラテックス試薬、凝集試薬、変性試薬をそれぞれ、免疫アッセイキャビティ43、凝集反応キャビティ46、変性反応キャビティ38に凍結乾燥により担持させた。今回は比較のため、希釈液定量キャビティ14に連結したサイフォン流路の変わりに、混合キャビティ30と直接に連結させたものを準備し、これを比較例とした(図示せず)。

[0221] 分析結果

実施例2の方法で作成した分析用デバイス1に検体試料を注入し、実施例4に基づいて、糖化ヘモグロビン/Hbの存在比測定の測定を行った。各測

定結果のHb値と糖化ヘモグロビン値を図27に示し、(表3)には糖化ヘモグロビン／Hbの存在比の再現性について示している。

[0222] [表3]

糖化ヘモグロビン測定値

	希釈定量なし	希釈定量あり
1	4.7 %	4.9 %
2	4.7 %	4.7 %
3	5.0 %	4.7 %
4	4.9 %	4.7 %
5	4.4 %	4.6 %
6	4.4 %	4.6 %
7	4.7 %	4.9 %
8	4.9 %	4.7 %
平均	4.7 %	4.7 %
C. V.	4.8 %	2.4 %

[0223] 希釈定量を行ったものは、Hb濃度が、13.0～17.0mg/dLの範囲で、HbA1c濃度の値が、HbA1c濃度が0.6～0.8mg/dLの範囲となっている。一方、希釈定量を行わなかったものは、Hb濃度が、10.0～22.0mg/dLの範囲で、HbA1c濃度の値が、HbA1c濃度が0.4～1.0mg/dLの範囲となり、希釈定量を行わなかったものに比べ、Hb値のばらつきが小さくなった。さらには、希釈定量を行わなかったものは測定CV値が4.8%であったものが、希釈定量を行うと2.4%となり、糖化ヘモグロビン／Hbの存在比の再現性がよくなっていることが確認された。

[0224] (実施例 6)

以下に、試料溶液と各試薬との反応前において、試料溶液の分離工程の有効性について検討した実施例を詳細に記す。

[0225] 分析用デバイスの作成については、実施例 2 に記載のとおり行った。

[0226] 同一検体（糖化ヘモグロビン 4.8 %）の血漿量を変えることにより、Hb 濃度が 4.0 mg/dL、7.1 mg/dL、13.7 mg/dL、20.9 mg/dL のそれぞれ異なる試料血液 4 種類（検体 A、B、C、D）を調製し、これを用いて行った。各 Hb 濃度については、シスメックス KX-21 で検定を行った。検定値と分離工程の有無による混合溶液中の Hb 濃度を（表 4）（表 5）（表 6）に示す。

[0227] [表 4]

Hb測定結果

検 体	検体 Hb [g/dL]	濃縮工程なし 混合液中の Hb濃度 [mg/dL]	濃縮工程後の 混合液中の Hb濃度 [mg/dL]
検 体 A	4	7.8	12.5
検 体 B	7.1	14.1	28.4
検 体 C	13.7	27.4	36.1
検 体 D	20.9	41.6	45.3

[0228]

[表5]

糖化ヘモグロビン測定結果

検 体	検体 Hb [g/dL]	濃縮工程なし 混合液中の 糖化ヘモグロビン濃度 [mg/dL]	濃縮工程後の 混合液中の 糖化ヘモグロビン濃度 [mg/dL]
検 体 A	4	0.30	0.60
検 体 B	7.1	0.72	1.39
検 体 C	13.7	1.34	1.73
検 体 D	20.9	2.00	2.13

[0229] [表6]

糖化ヘモグロビン／Hb存在比

検 体	検体 Hb [g/dL]	濃縮工程なし 混合液中の 糖化ヘモグロビン濃度 [%]	濃縮工程後の 混合液中の 糖化ヘモグロビン濃度 [%]
検 体 A	4	3.8	4.8
検 体 B	7.1	5.1	4.9
検 体 C	13.7	4.9	4.8
検 体 D	20.9	4.8	4.7

[0230] まず、分離工程なしの場合には（表4）に示すように、検体A、B、C、Dの混合溶液のHb濃度は、それぞれ、7.8mg/dL、14.1mg/dL、27.4mg/dL、41.6mg/dLとなり、HbA1c濃度は（表5）に示すように、それぞれ、0.30mg/dL、0.72mg/d

L、1. 34 mg/dL、2. 00 mg/dLとなることから、HbA1c/Hb存在比は（表6）に示すように、それぞれ、3. 8%、5. 1%、4. 8%となった。

[0231] 一方、本実施例の分離工程を有する場合には、検体A、B、C、Dの混合溶液のHb濃度は（表4）に示すように、それぞれ12. 5 mg/dL、28. 4 mg/dL、36. 1 mg/dL、45. 3 mg/dLとなり、HbA1c濃度は（表5）に示すように、それぞれ0. 60 mg/dL、1. 39 mg/dL、1. 73 mg/dL、2. 13 mg/dLとなることから、HbA1c/Hb存在比は（表6）に示すように、それぞれ4. 8%、4. 9%、4. 8%、4. 7%となった。

[0232] このことから、分離工程を有する場合の方が、分離工程なしの場合と比べて、当初の混合溶液の糖化ヘモグロビン濃度4. 8%にほぼ近い値になり、高精度の結果が得られることがわかる。

[0233] これは、極端にHb濃度の低い検体Aや検体Bであっても、本実施例のような分離工程を行うことによって濃縮が可能になり濃度が高く維持できるので、濃度が低い場合における測定系に与える悪影響を抑制でき、その結果、分離工程なしの場合の測定できなかった検体のHb/糖化ヘモグロビンの存在比の正確な測定が可能になったものと推測される。

[0234] （実施例7）

図28は、0. 12 μ m～0. 8 μ mのラテックス粒子について、遠心前の濁度と45 G～180 Gでそれぞれ5分間遠心した後の濁度の変化割合を日本分光（顕微分光光度計 MSV350）により測定した結果である。0. 8 μ mより大きいラテックス粒子は遠心力による沈降の影響を大きく受けて濁度が減少している。その影響度合いは、粒径に大きく依存することが分る。これは、凝集後のラテックス平均粒径についても同様である。

[0235] ここで、濁度の変化量は、

濁度変化量（%）＝（ 遠心後の濁度 / 遠心前の濁度 ）×100
で算出される。

[0236] (実施例 8)

図 29 は抗体を感作した粒径 0.15 nm のラテックス粒子を凝集反応させた後の平均粒径を粒度分布計（シスメックス株式会社 SYSMEX CORPORATION ゼータサイザーナノ）を用いて測定した結果を示している。この結果から、反応後、3 分での凝集物の平均粒径は、凝集前のラテックス粒径の 2 倍以内に収まる。また、好ましくはラテックス試薬に感作された抗体と凝集試薬内の抗原との混合比が抗原過多状態の凝集反応では、経時的な平均粒径の増加がなく、凝集反応の粒径制御がより厳密に行うことができる。さらに、図 28 より凝集物の平均粒径については、700 nm 以下であれば、200 G 以下の遠心力で測定時間 1 分とした場合の吸光度への影響は 2 % 以下であり高精度測定が可能となる。

[0237] このように、本発明の分析用デバイスを用いた分析方法によれば、希釈液の定量および混合溶液の定量が確実にできる工程を設け、さらに微量な前記試料溶液を血漿成分（低比重成分）と血球成分（高比重成分）とに確実にする前記分離工程を備え、さらには測定時の移送シーケンスや分析用デバイスの流路パターンを簡略化できることから、免疫反応等の凝集阻止反応を利用した、比色もしくは比濁測定が高精度に行えることになり、特に、ヘモグロビン誘導体（例えば、ヘモグロビン A1c）の濃度を高精度に測定できる。

[0238] また、血液の分離機構により、全血中のヘモグロビン濃度の個人差を低減することにより、様々な検体の測定を可能にし、かつ測定精度が向上する。

[0239] さらに、オペレータの手技の影響を受けることなく、分析用デバイス内で簡便かつ迅速な血液成分の測定を行うことができる。

[0240] (実施の形態 2)

変性反応キャビティ 38, 免疫アッセイキャビティ 43, 凝集反応キャビティ 46 の形状について、具体例を図 30A, 図 30B~図 32 と図 33 に基づいて説明する。

[0241] 図 30A, 図 30B は分析用デバイスを示す。

[0242] 分析用デバイス 1 は、図 30A に示すようにベース基板 3 とこのベース基

板 3 の上面を閉塞するカバー基板 4 とで構成されている。ベース基板 3 には、保持キャビティ 304 と、操作チャンバー 305 と、保持キャビティ 304 と操作チャンバー 305 とを接続する連結流路 306 が形成されている。カバー基板 4 には空気の吸排を行う空気孔 307 a, 307 b が形成されている。

[0243] ベース基板 3 とこのカバー基板 4 との貼り合わせに際しては、操作チャンバー 305 に予め試薬 308 がセットされている。保持キャビティ 304 には試料液 309 が注入されている。

[0244] この分析用デバイス 1 は図 3 1 に示すように、傾斜したロータ 103 の上に、保持キャビティ 304 がロータ 10 の軸心 102 の側で、ロータ 103 の外周側に操作チャンバー 305 が位置するようにセットされる。回転駆動手段 107 は、軸心 102 を中心にロータ 103 を回転させて分析用デバイス 1 に遠心力を作用させる。もしくは所定の角度で反復回転させて揺動動作を行う、例えばモータである。なお、図 3 1 ではカバー基板 4 の表記が省かれている。

[0245] 空気孔 7 a, 7 b は保持キャビティ 304 から操作チャンバー 305 へ遠心力により試料液 306 を移送できるように空気の取り込みまたは排出を行う。これは、試料液 309 が移動するには移動先から移動元に空気が流れ込む必要があるが、連結流路 6 は試料液 309 で満たされており、空気孔 307 a がないと空気が移動できないためである。

[0246] また、試料液 309 が空気孔 307 a を通過して外に飛散することを防ぐために、空気孔 307 a, 307 b は操作チャンバー 305 よりも軸心 102 寄りに配置されている。

[0247] 前記操作チャンバー 305 の形状は、連結流路 306 とは反対側の奥側（後述の外周）の幅が次第に狭くなる形状で、ロータ 103 の回転方向と交差する方向の壁面 305 a, 5 b が分析用デバイス 1 の外周部分で交わって操作チャンバー 305 の先端部 305 c が構成されている。

[0248] 分析装置に上記の分析用デバイス 1 をセットした分析工程に従って構成を

説明する。

- [0249] 初めに、試料液 309 は保持キャビティ 304 に保持されている。回転駆動手段 107 がロータ 103 を回転させると遠心力が生じ、連結流路 306 によって試料液 309 が保持キャビティ 304 から操作チャンバー 305 へ移送される。移送された試料液 309 は操作チャンバー 305 の先端部 305c に流入し試薬 308 を浸す。回転駆動手段 107 は揺動動作を行い、操作チャンバー 5 内で試料液 9 と試薬 8 が混合される。
- [0250] ここで、揺動動作時に操作チャンバー 305 の混合液にかかる力を説明する。
- [0251] 図 32 はカバー基板 3 の表記を省いて揺動動作中の分析用デバイスと操作チャンバー 305 に流入した試料液 309 の液面 309a を表示した平面図、図 33 は図 32 における操作チャンバー 305 の壁面 305a, 305b を示したもので、操作チャンバー 305 の試料液 309 には壁面 305b から次のような力が作用する。壁面 305a の場合も同様である。
- [0252] 揺動動作時の壁面 305b に接触している試料液 309 には、回転の加減速時に起こる加速度 A と遠心力 B がかかっている。この二つの力を斜面上の力に置き換えると、加速度の分力 C と遠心力の分力 D に置き換わる。さらに、試料液 309 には表面張力 E が加わり、このときの試料液 309 にかかる力は、加速度の分力 C と表面張力 E と遠心力の分力 D の和になる。
- [0253] 図 33 では表面張力 E と遠心力の分力 D の和よりも、加速度の分力 C の方が大きいため、試料液 309 は加速度の分力 C の方向に動く。
- [0254] したがって、傾斜した壁面 305a, 305b の条件としては、傾斜した壁面 305a, 305b の間（先端部 305c）に溜まった試料液 309 の液面 309a と傾斜した壁面 305a, 305b で形成される液面－壁面角 θ を、加速度の分力 C が遠心力の分力 D と表面張力 E の和より大きく、かつ内周方向を向くように設定することである。
- [0255] 具体的には、液面－壁面角 θ が 90° の場合、加速度の分力 C はゼロになり、遠心力の分力 D は遠心力 B と等しくなる。そして、試料液 309 は外周

方向に移動しようとするが、先端部 305c に溜まっているため、試料液 309 は動かない。また、液面－壁面角 θ が 90° より小さい場合、加速度の分力 C と遠心力の分力 D は外周方向を向く。そして、試料液 309 は外周方向に移動しようとするが、先端部 305c に溜まっているため、試料液 309 は動かない。

[0256] これに対してこの実施の形態 2 では、液面－壁面角 θ が 90° より大きく形成されているため、表面張力 E と遠心力の分力 D の和よりも加速度の分力 C の方が大きい場合に、試料液 309 は加速度の分力 C の方向に動くことができる。なお、液面－壁面角 θ の角度が 90° より大きくなるほど、小さな加速度で攪拌できる。

[0257] さらに、傾斜した壁面 305a, 305b の長さは試料液 309 が揺動動作時に十分に動けるために、液面 309a よりも内周方向に延びている必要がある。

[0258] このように本実施の形態 2 においては、操作チャンバー 305 の外周方向に先端部 305c が形成されるように所定の角度で広がる傾斜した壁面 305a, 305b を形成することにより、回転方向に揺動動作時に試料液 309 が操作チャンバー 305 内で十分に動くことができ、かつ少ない液量でも試料液 309 に試薬 308 が十分に浸かる構成をとることができるため、試料液 309 が微量であっても試薬 308 を十分に溶解し混合することができる。

[0259] また、先端部 305c は尖っていると試料液 309 が先端にいくらか付着し、揺動動作を行っても動かないため、角を取り除き、先端部 305c を曲面とするとなお良い。具体的には、操作チャンバー 305 の先端部 305c の R 寸法は、深さの 3mm に対して、R 半径が 1mm～3mm が良好であった。なお、これは液量やチャンバーの深さや形状や表面状態に応じて任意に変更が可能である。

[0260] さらに効率よく攪拌を行うためには、操作チャンバー 305 の壁面 305a, 305b に撥水処理を行う。撥水処理の方法として、操作チャンバー 3

05内に撥水剤をコーティング、蒸着させる方法がある。また、撥水効果を得る方法として、ベース基板3の材質にポリプロピレン、ポリエチレン、フッ素樹脂等の撥水性材料を用いることが有効である。

[0261] 特に、傾斜した壁面305a, 305bとその近辺に撥水処理を行うことで、操作チャンバー305の壁面と試料液309の表面張力Eが下がり、より少ない加速度Aで攪拌を行うことができる。

[0262] さらに、試薬308内に界面活性剤を含めていることで、操作チャンバー305の壁面と試料液309の表面張力Eが下がり、より少ない力で攪拌できる。

[0263] さらに、試料液309内に界面活性剤を含めていることで、操作チャンバー305の壁面と試料液309の表面張力Eが下がり、より小さな加速度Aで攪拌できる。

[0264] 図31において分析装置本体100は、次のように構成されている。

[0265] この分析装置本体100は、ロータ103を駆動する回転駆動手段107と、分析用デバイス1内の溶液を光学的に測定する光学測定手段109と、ロータ103の回転速度や回転方向および光学測定手段109の測定タイミングなどを制御する制御手段108と、光学測定手段109によって得られた信号を処理し測定結果を演算するための演算部110と、演算部110で得られた結果を表示する表示部111とで構成されている。光学測定手段109には、操作チャンバー305の先端部305cに光を照射するための光源105と、光源105から照射された光のうち、分析用デバイス1を通過した透過光の光量を検出するフォトディテクタ106とを備えている。

[0266] 変性反応キャビティ38, 免疫アッセイキャビティ43, 凝集反応キャビティ46に試薬を担持させる具体例を、図34A, 図34b~図47A, 47B~図47Eに基づいて説明する。この具体例に示すように試薬を担持させることによって、製造段階において測定スポットに試薬が担持されていても正しく光路長を測定でき、測定精度の向上を期待できる。

[0267] (実施の形態3)

図 3 4 A, 図 3 4 B ~ 図 3 8 A, 図 3 8 B は本発明の実施の形態 3 を示す。

[0268] この実施の形態 3 の分析用デバイスは、図 3 4 A, 図 3 4 B に示すようにベース基板 3 にカバー基板 4 が貼り合わせて構成されている。ベース基板 3 のカバー基板 4 との貼り合わせ面には、一時的に試料液を収容しておくための保持キャビティ 7 0 4 と、試料液と試薬の呈色反応を光学的に検出するための複数の測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b, 7 0 5 c と、余った試料液を溜めておくための溢流キャビティ 7 0 6 が形成されている。これらの各室は、ベース基板 3 に形成された凹部の開口をカバー基板 4 で閉塞することで形成されている。7 0 3 a はカバー基板 4 の試料液注入口 7 0 2 から受け入れた試料液を保持キャビティ 7 0 4 へ送る第 1 流路、3 b は保持キャビティ 7 0 4 から測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b, 7 0 5 c, 溢流キャビティ 7 0 6 へ試料液を送る第 2 流路であって、ベース基板 3 に形成された凹部の開口をカバー基板 4 で閉塞することで形成されている。

[0269] ベース基板 3 のカバー基板 4 との貼り合わせは、測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b, 7 0 5 c となるベース基板 3 の凹部に試薬 7 0 8 a, 7 0 8 b, 7 0 8 c を担持させた後に、UV 接着剤、ホットメルト、両面テープなどの接着用の材料を用いて実行される。また、ベース基板 3 やカバー基板 4 の一部をレーザや超音波を用いて溶かして接合することもできる。

[0270] 図 3 5 はベース基板 3 の詳細を示し、図 3 6 はベース基板 3 とカバー基板 4 との接着層 7 1 1 による貼り合わせ後の図 3 5 の B-B B で示す測定スポット 7 0 5 a 付近の断面を示している。

[0271] 測定スポット 7 0 5 a の凹部の底面には、中央に周囲よりレベルが高い分析領域 7 2 1 が形成されており、分析領域 7 2 1 を取り巻く溝には試薬 7 0 8 a が担持されており、この部分が分析領域 7 2 1 に隣接した試薬担持領域 7 2 2 となっている。

[0272] 測定スポット 7 0 5 b, 7 0 5 c の凹部も同様に形成されており、測定スポット 7 0 5 b の分析領域 7 2 1 を取り巻く溝に担持された試薬 7 0 8 b は

試薬 708 a とは種類が異なっている。測定スポット 705 c の分析領域 721 を取り巻く溝に担持された試薬 708 c は試薬 708 a, 708 b とは種類が異なっている。

[0273] 図 37A は分析領域 721 を取り巻く溝への試薬 708 を担持させる工程を示しており、試薬塗布機 712 によって液状の試薬 708 a を試薬担持領域 722 に必要量だけ滴下し、その後に自然乾燥あるいは凍結乾燥することで固形化し、固定される。

[0274] 図 37B は図 37A の C-C 断面を示しており、各測定スポット 705 a, 705 b, 705 c の試薬担持領域 722 となる溝 707 a, 707 b, 707 c の深さ d は $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上あれば試薬の担持に好適である。測定スポット 705 b の溝 707 b, 測定スポット 705 c の溝 707 c へも同様にして試薬 708 b, 708 c が担持させてある。

[0275] なお、試薬 708 a, 708 b, 708 c を試薬担持領域 22 に担持させる際に試薬が分析領域 21 に付着しないように、測定スポット 705 a, 705 b, 705 c の各分析領域 721 には予め疎水処理を施すことが好ましい。

[0276] このようにして試薬を担持させた分析用デバイス 1 における測定スポット 705 a, 705 b, 705 c の各分析領域 721 の光路長がレーザ光を利用して測定され、得られた光路長の実測値が分析用デバイス情報としてバーコードにして分析用デバイスに印刷される。

[0277] この光路長の測定を図 38A に示すようにカバー基板 4 の側から計測を行う場合には、カバー基板 4 はレーザ測長機 723 から出射するレーザ光の波長は透過する材質で、かつ後に説明する分析装置での分析時に使用する発光ダイオード等の光源の波長の光も透過する材質で成形されている。ベース基板 3 は前記波長の光を透過する必要は無いが、分析装置での分析時に呈色反応を検出するため、受光部に入射する光量は一定光量確保する必要がある。

[0278] ここでレーザ測長機 723 が検出した分析領域 721 の実測距離 L_1 、レーザ測長機 723 が検出したカバー基板 4 の内側面 4 a の実測距離 L_2 であ

った場合には、光路長（ $L_1 - L_2$ ）をバーコードにして分析用デバイスに印刷する。

[0279] ベース基板 3 の材料に光を透過しない材料を使用して分析装置での分析時に呈色反応を反射式で測定する場合には、各分析領域 7 2 1 の面にアルミ等の蒸着を行うなどして、測定スポットを通過する光をカバー基板 4 の側に反射させ、カバー基板 4 の側に配置した受光部で検出する必要がある。ベース基板 3、カバー基板 4 共に光を透過する材料で構成することもできる。

[0280] 光路長の測定を図 3 8 B に示すようにベース基板 3 の側から計測を行う場合には、ベース基板 3 は計測に使用するレーザ光の波長を透過する材質で、かつ分析装置での分析時に使用する光源の波長の光も透過する必要がある。カバー基板 4 は光を透過する必要は無いが、カバー基板 4 の材料に光を透過しない材料を使用する場合、カバー基板 4 にアルミ等の蒸着を行うなどして、測定スポットを通過する光をベース基板 3 の側に反射させベース基板 3 の側に配置した受光部で検出する必要がある。ベース基板 3、カバー基板 4 が共に光を透過する材料で構成することもできる。

[0281] ここでレーザ測長機 7 2 3 が検出した分析領域 7 2 1 の実測距離 L_2 、レーザ測長機 7 2 3 が検出したカバー基板 4 の内側面 4 a の実測距離 L_1 であった場合には、光路長（ $L_1 - L_2$ ）をバーコードにして分析用デバイスに印刷する。

[0282] なお、分析用デバイス情報の記録方法としては、バーコードに限らず、光路長の情報を記録した IC タグ等のデータキャリアを分析用デバイスに付属させて構成することもできる。

[0283] このようにして試薬を担持させた分析用デバイス 1 を使用して、次のようにして分析処理が実行されている。

[0284] 試料液には、血液の血漿成分等が用いられ、遠心分離機で分離した血液の血漿成分をマイクロビペットなどで一定量抽出し、試料液注入口 7 0 2 から注入する。試料液注入口 7 0 2 から注入された試料液は、毛細管現象で保持キャビティ 7 0 4 へ移送される。以降の試料液の移送操作および分析は、分

析用デバイスを分析装置に挿入後、分析装置内にて行われる。

- [0285] 図5に示すように分析装置本体100のロータ103の上にロータ103の軸心102から離れた位置に分析用デバイス1がセッティングされる。104はロータ103を軸心102の回りに駆動するモータで、鉛直方向から角度 θ だけ傾けて取り付けられている。ロータ103には孔51, 52が設けられており、光源105から出射した光が、ロータ103にセットされた分析用デバイス1の測定スポット705a, 705b, 705cの各分析領域721の位置を透過してフォトディテクタ106で検出するよう配置されている。
- [0286] ロータ103が回転することによって図35に示すように矢印A方向へ遠心力が生じ、保持キャビティ704の内部の試料液の移送が行われ、試料液が測定スポット705a, 705b, 705cへと運ばれる。
- [0287] 試料液が測定スポット705a, 705b, 705cへ流れ込むことによって、試薬708a, 708b, 708cが試料液によって溶解し、その成分に応じて呈色反応が起きる。このときには、図39に示すように、分析領域721は試薬と試料液の混合液715によって光路長方向に満たされ、気泡による隙間がないようにしなければならない。測定スポット内に気泡がある場合は、回転による遠心力を利用して混合液715を一方向へ寄せるなどして、分析領域721が混合液715で満たされ光路長方向に隙間が生じないようにする必要がある。各測定スポット705a, 705b, 705cの分析領域721が混合液715で満たされた状態で光源105とフォトディテクタ106の間を通過するタイミングに分析装置本体100が読み取りを実行し、このときの吸光度と分析用デバイス1から読み取った各測定スポット705a, 705b, 705cの光路長の情報などから試料液中の特定成分の濃度を演算する。
- [0288] このように、測定スポットに試薬を担持させていたにもかかわらず試薬に妨げられることなく光路長を測定できるので、貼り合わせ工程の作業ばらつきによって接着層711の厚みばらつきが生じても、分析結果をより精度よ

く導き出すことが出来る。

[0289] (実施の形態 4)

図 3 6 に示した実施の形態 3 では、分析領域 7 2 1 の高さが試薬担持領域 7 2 2 よりも高く形成されていたが、図 4 0 A ~ 図 4 0 C に示す本発明の実施の形態 4 では、この点が異なっている。

[0290] 図 4 0 A はベース基板 3 とカバー基板 4 とを張り合わせて構成される分析用デバイス 1 のベース基板 3 の平面図を示し、図 4 0 B は図 4 0 A の測定スポット 7 0 5 の D - D D に沿った試薬塗布前の断面図、図 4 0 C はカバー基板貼り付け後の断面図を示している。

[0291] この実施の形態 4 では図 4 0 A、図 4 0 B に示すように分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 とを同一レベルに形成し、分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 との境目に凸部 7 2 4 を形成し、前記試薬塗布機 7 1 2 によって液状の試薬 7 0 8 a を試薬担持領域 7 2 2 に必要量だけ滴下して図 4 0 C に示すように担持させることによっても、分析領域 7 2 1 への試薬 7 0 8 a の侵入を食い止めることができる。測定スポット 7 0 5 b、7 0 5 c も同様である。

[0292] (実施の形態 5)

図 3 6 に示した実施の形態 3 では、分析領域 7 2 1 の高さが試薬担持領域 7 2 2 よりも高く形成されていたが、図 4 1 A ~ 図 4 1 C に示す本発明の実施の形態 5 では、この点が異なっている。

[0293] 図 4 1 A はベース基板 3 とカバー基板 4 とを張り合わせて構成される分析用デバイス 1 のベース基板 3 の平面図を示し、図 4 1 B は図 4 1 A の測定スポット 7 0 5 の E - E E に沿った試薬塗布前の断面図、図 4 1 C はカバー基板貼り付け後の断面図を示している。

[0294] この実施の形態 5 では図 4 1 A、図 4 1 B に示すように分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 とを同一レベルに形成し、分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 の境目に凹部 7 2 5 を形成し、前記試薬塗布機 7 1 2 によって液状の試薬を試薬担持領域 7 2 2 に必要量だけ滴下して図 4 1 C に示すように担

持させることによっても、分析領域 7 2 1 への試薬の侵入を食い止めることができる。測定スポット 7 0 5 b, 7 0 5 c も同様である。

[0295] (実施の形態 6)

上記の各実施の形態では分析領域 2 1 の外側を試薬担持領域 7 2 2 が取り巻く形状であったが、図 4 2 A, 図 4 2 B に示す本発明の実施の形態 6 では、この点が異なっている。

[0296] 図 4 2 A はベース基板 3 とカバー基板 4 とを張り合わせて構成される分析用デバイス 1 のベース基板 3 の平面図を示し、図 4 2 B は図 4 2 A の測定スポット 7 0 5 c の F-F F 断面を示している。

[0297] この実施の形態 6 では測定スポット 7 0 5 c の中で、分析用デバイス 1 をロータ 1 0 3 にセットして回転させることで発生する遠心力の方向 A の最外端に分析領域 7 2 1 よりも深い試薬担持領域 7 2 2 を形成し、この試薬担持領域 7 2 2 に試薬 7 0 8 c を担持させてある。測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b も同様である。

[0298] なお、この実施の形態 6 では分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 の高さが異なる場合を例に挙げて説明したが、分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 の高さを同じに形成するとともに、図 4 0 A ~ 図 4 0 C に見られた凸部 7 2 4 を前記遠心力の方向 A と交差する方向に設けて分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 を区切ることにによっても実現できる。

[0299] なお、この実施の形態 6 では分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 の高さが異なる場合を例に挙げて説明したが、分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 の高さを同じに形成するとともに、図 4 1 A ~ 図 4 1 C に見られた凹部 7 2 5 を前記遠心力の方向 A と交差する方向に設けて分析領域 7 2 1 と試薬担持領域 7 2 2 を区切ることにによっても実現できる。

[0300] (実施の形態 7)

上記の各実施の形態では分析領域 2 1 の外側を試薬担持領域 2 2 が取り巻く形状であったが、図 4 3 A, 図 4 3 B に示す本発明の実施の形態 7 では、この点が異なっている。

[0301] 図43Aはベース基板3とカバー基板4とを張り合わせて構成される分析用デバイス1のベース基板3の平面図を示し、図43Bは図43Aの測定スポット705cのG-G断面を示している。

[0302] この実施の形態7では図43Aに示すように測定スポット705cの中で、測定スポット705cの中央にこの分析用デバイス1をロータ103にセットして回転させることで発生する遠心力の方向Aに沿って分析領域721を形成し、前記遠心力の方向Aに沿って分析領域721の両側に図43Bに示すように分析領域21よりも深い試薬担持領域722を形成し、この試薬担持領域722に試薬8cを担持させてある。試薬担持領域722は分析領域721の前記両側ではなくて片側に形成しても良い。

[0303] この実施の形態7において分析領域721の両側に試薬担持領域722を形成した場合、2つの試薬担持領域722に担持させる試薬の種類は同じであったが、分析領域721の両側に形成した試薬担持領域722に担持させる試薬の種類は異なっても良い。

[0304] なお、この実施の形態7では分析領域721と試薬担持領域722の高さが異なる場合を例に挙げて説明したが、分析領域721と試薬担持領域722の高さを同じに形成するとともに、図40A～図40Cに見られた凸部724を前記遠心力の方向Aに沿った方向に設けて分析領域721と試薬担持領域722を区切ることも実現できる。

[0305] なお、この実施の形態7では分析領域721と試薬担持領域722の高さが異なる場合を例に挙げて説明したが、分析領域721と試薬担持領域722の高さを同じに形成するとともに、図41A～図41Cに見られた凹部725を前記遠心力の方向Aに沿った方向に設けて分析領域721と試薬担持領域722を区切ることも実現できる。

[0306] (実施の形態8)

上記の各実施の形態ではベース基板3とカバー基板4とを張り合わせて構成される分析用デバイス1のベース基板3の側にだけ試薬担持領域722を形成したが、図44に示す本発明の実施の形態8では、この点が異なってい

る。

[0307] 図 4 4 A はベース基板 3 とカバー基板 4 とを張り合わせて構成される分析用デバイス 1 の図 3 6 と同じ位置の断面図を示し、ベース基板 3 の側だけでなくカバー基板 4 の側にベース基板 3 の分析領域 7 2 1 と対向しない位置に溝 7 2 6 を形成し、この溝 7 2 6 に試薬 7 0 8 d を担持させて構成することもできる。測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b も同様である。

[0308] この実施の形態 8 においてベース基板 3 の側の試薬 7 0 8 a とカバー基板 4 の側の試薬 7 0 8 d とは、種類が同じであっても、異なっても良い。

[0309] なお、この実施の形態 8 の上記の説明では実施の形態 3 の変形例を説明したが、実施の形態 4 ～実施の形態 7 の各実施の形態においても、カバー基板 4 の側にも分析領域 7 2 1 と対向しない位置に溝を形成し、この溝に試薬を担持させて構成することもできる。

[0310] なお、この実施の形態 8 の上記の説明では実施の形態 3 の変形例を説明したが、実施の形態 4 ～実施の形態 7 の各実施の形態においても、カバー基板 4 の側にも分析領域と試薬担持領域とを区切る凸部または凹部を形成し、カバー基板 4 の側にも試薬を担持させて構成することもできる。

[0311] (実施の形態 9)

上記の実施の形態 3 の分析用デバイスでは、分析領域 7 2 1 の高さが試薬担持領域 7 2 2 よりも高く形成されていたが、図 4 5 に示す本発明の実施の形態 9 では、この点が異なっている。

[0312] 実施の形態 9 のベース基板 3 の平面図は図 3 5 A と同じであって、測定スポット 7 0 5 の B-B 断面が図 4 5 に示すように分析領域 7 2 1 の高さが試薬担持領域 7 2 2 よりも低く形成されている。その他は実施の形態 3 と同じである。測定スポット 7 0 5 a, 7 0 5 b も同様である。

[0313] (実施の形態 10)

上記の各実施の形態の分析用デバイスでは、単一の測定スポットに担持された試薬は、測定スポットに満たされた試料液に一度に溶け込んで反応し、その後に分析装置によって分析領域の光透過量から一つの特成分の濃度を

分析するのに使用されていたが、図 4 6 A、図 4 6 B と図 4 7 A ～図 4 7 E に示す本発明の実施の形態 1 0 は、特定成分の分析に試薬と試料液との反応ステップとして 2 段階必要な場合を示している。

[0314] 工程を追って説明する。

[0315] 図 4 6 A はベース基板 3 とカバー基板 4 とを張り合わせて構成される分析用デバイス 1 のベース基板 3 の要部の斜視図を示す。この分析用デバイス 1 を分析装置本体 1 0 0 の前記ロータ 1 0 3 にセットした状態の断面図を図 4 6 B に示す。図 4 6 B のベース基板 3 は図 4 6 A の H-H 断面を示している。

[0316] 図 4 6 A に示すように測定スポット 7 0 5 a となるベース基板 3 の凹部には、ロータ 1 0 3 の軸心 1 0 2 に対して最外周部に分析領域 7 2 1 として形成された液受け部 7 2 8 と、ロータ 1 0 3 の軸心 1 0 2 に対して液受け部 7 2 8 に隣接して液受け部 7 2 8 よりも内周側に試薬担持領域 7 2 2 としての第 1 試薬担持領域 7 2 2 a、第 2 試薬担持領域 7 2 2 b とが形成されている。

[0317] 液受け部 7 2 8 と第 1、第 2 試薬担持領域 7 2 2 a、7 2 2 b はカバー基板 4 で図 4 1 B に示すように閉塞されて測定スポット 7 0 5 a を形成しており、第 1、第 2 試薬担持領域 7 2 2 a、7 2 2 b とカバー基板 4 との内面との間には試料液に対して毛細管力が作用する隙間 7 2 9 が形成されている。第 1 試薬担持領域 7 2 2 a にはカバー基板 4 をベース基板 3 に張り合わせる前に第 1 の試薬 7 0 8 a a を担持させてある。第 2 試薬担持領域 7 2 2 b には第 1 の試薬 7 0 8 a a とは種類の違う第 2 の試薬 7 0 8 a b がカバー基板 4 をベース基板 3 に張り合わせる前に担持させてある。

[0318] 試料液を液受け部 7 2 8 に受け入れていない状態で、図 3 8 A、図 3 8 B の場合と同様にレーザ測長機 7 2 3 を用いて光路長 L を測定し、その光路長 L をバーコードにして分析用デバイス 1 に印刷または分析用デバイスに付けたデータキャリアに記録する。

[0319] このようにして第 1、第 2 試薬 7 0 8 a a、7 0 8 a b を担持させた分析

用デバイス 1 を使用して、次のようにして分析処理が実行されている。

- [0320] 試料液には、血液の血漿成分等が用いられ、遠心分離機で分離した血液の血漿成分をマイクロピペットなどで一定量抽出し、分析用デバイス 1 に注入する。注入された試料液は、毛細管現象とロータ 103 の回転によって発生する遠心力によって、流路 703 を介して図 47A に示すように液受け部 728 に移送される。次に分析用デバイス 1 が図 47B に示すように第 1 試薬担持領域 722a が下方になる位置でロータ 103 を停止させる。これによって、液受け部 728 の試料液 730 が第 1 試薬担持領域 722a の隙間 729 に保持されて、この状態でロータ 103 を規程時間停止させておくことで、試料液 730 に第 1 の試薬 708aa が溶け込んで反応する（第 1 反応）。
- [0321] 次にロータ 103 を回転させると、第 1 試薬担持領域 722a の隙間 729 に保持されていた混合液 731 が前記遠心力によって図 47C に示すように液受け部 728 に移送される。
- [0322] 次に、分析用デバイス 1 が図 47D に示すように第 2 試薬担持領域 722b が下方になる位置でロータ 103 を停止させる。これによって、液受け部 728 の混合液 731 が第 2 試薬担持領域 722b の隙間 729 に保持されて、この状態でロータ 103 を規程時間停止させておくことで、混合液 731 に第 2 の試薬 708ab が更に溶け込んで反応（第 2 反応）して混合液 732 となる。
- [0323] 次にロータ 103 を回転させると、第 2 試薬担持領域 722b の隙間 729 に保持されていた混合液 732 が前記遠心力によって図 47E に示すように液受け部 728 に移送される。分析装置本体 100 の前記光源 105 とフォトディテクタ 106 の間を、液受け部 728 が第 2 の試薬 708ab が溶け込んだ混合液 732 で満たされた測定スポット 705a が通過するタイミングに読み取りを実行し、このときの吸光度と分析用デバイス 1 から予め読み取って保持している測定スポット 705a の光路長 L の情報などから試料液中の特定成分の濃度を演算する。

[0324] このように、測定スポット5aに第1, 第2の試薬708aa, 708abを担持させてたにもかかわらず試薬に妨げられることなく光路長を測定できるので、貼り合わせ工程の作業ばらつきによって接着層711の厚みばらつきが生じてても、分析結果をより精度よく導き出すことが出来る。また、単一の測定スポット705aの中に種類の異なる試薬を担持する複数の試薬担持領域708aa, 708abを設けたため、試薬と試料液との反応ステップとして2段階必要な特定成分の分析を、分析装置本体100による分析用デバイス1の姿勢制御によって、単一の測定スポット705aだけを使用して実施できる。測定スポット705b, 705cも同様である。

[0325] なお、上記の各実施の形態において、分析の前処理の血球分離処理を分析用デバイス1の外で行ったが、分析装置本体100に分析用デバイス1をセットした後に、ロータ103の回転制御によって分離してから測定スポット705a, 705b, 705cに移送するよう構成することもできる。

[0326] また、上記の各実施の形態において、測定スポット705a, 705b, 705cへの試料液の移送をロータ103の回転に伴う遠心力を用いたが、遠心力によらずにポンプを用いて試料液を測定スポットへ移送するように構成することもできる。

[0327] なお、実施の形態3～実施の形態7, 実施の形態9では、単一の測定スポット705a, 705b, 705cの底面（ベース基板3の側）と上面（カバー基板4の側）の底面に凹凸を形成し、前記凹凸の一方を試薬担持領域とし、前記凹凸の他方を分析領域としたが、単一の測定スポット705a, 705b, 705cの底面（ベース基板3の側）と上面（カバー基板4の側）の上面に凹凸を形成し、前記凹凸の一方を試薬担持領域とし、前記凹凸の他方を分析領域として構成することもできる。

産業上の利用可能性

[0328] 本発明は、分離キャビティから計量流路へ正確に規定量の固体成分を移送することができるため、分析精度を向上させることができ、生物などから採取した液体の成分分析に使用する分析用デバイスの移送制御手段として有用

である。

[0329] 本発明は、特に、簡単かつ迅速なヘモグロビン及びヘモグロビンA_{1c}の成分分析の自動測定に使用する分野で有用である。

請求の範囲

- [1] 遠心力によって試料液を測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応物の読み取りに使用される分析用デバイスであって、
- 前記試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、
- 前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、
- 前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と
- を備え、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さいことを特徴とする
- 分析用デバイス。
- [2] 試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路とを備え、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さい分析用デバイスがセットされる分析装置であって、
- 前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、
- 前記回転駆動手段によって移送された前記分析用デバイス内の反応物にアクセスして分析する分析手段とを備え、
- 前記回転駆動手段の回転と停止によって試料液を溶液成分と固体成分に分離して固体成分の一部を採取できるよう構成した
- 分析装置。
- [3] 試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送され

これを保持する第1の保持部と、前記第1の保持部と分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路とを備え、前記溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さい分析用デバイスを、軸心を有するロータにセットし、前記ロータを回転させて前記分析用デバイスに点着された試料液を前記分離キャビティに移送して遠心分離するステップと、

前記ロータを停止させて前記分析用デバイスの分離キャビティから連結通路内の溶液成分を溢流流路で取り除き、固体成分を第1の保持部に移送するステップと、

前記ロータを回転させて、前記第1の保持部内の固体成分と希釈溶液を混合するステップと、

前記ロータを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの反応物にアクセスするステップとを有する分析方法。

- [4] 遠心力によって試料液を測定スポットに向かって移送するマイクロチャンネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応物の読み取りに使用される分析用デバイスであって、

前記試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、

前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第1の保持部と、

前記第1の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と、

前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティとを備えた分析用デバイス。

- [5] 試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送され

これを保持する第 1 の保持部と、前記第 1 の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と、前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティとを備えた分析用デバイスがセットされる分析装置であって、

前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、

前記回転駆動手段によって移送された溶液に基づく前記分析用デバイス内の反応物にアクセスして分析する分析手段とを備え、

前記回転駆動手段の回転と停止によって試料液を溶液成分と固体成分に分離し固体成分の一部を採取できるよう構成した分析装置。

- [6] 試料液を溶液成分と固体成分とに前記遠心力を用いて分離する分離キャビティと、前記分離キャビティにて分離された前記固体成分の一部が移送されこれを保持する第 1 の保持部と、前記第 1 の保持部と前記分離キャビティとの間に設けられ前記分離キャビティの試料液を移送する連結流路に連結される溢流流路と、前記分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティとを備えた分析用デバイスを、軸心を有するロータにセットし、前記ロータを回転させて前記分析用デバイスに点着された試料液を前記分離キャビティに移送して遠心分離し、前記ロータを停止させて遠心分離された後の試料液の溶液成分を前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティに保持するとともに、前記分離キャビティから連結通路へ流れた前記試料液の溶液成分と固体成分のうちの溶液成分を連結通路に連通した溢流流路で取り除き、固体成分を第 1 の保持部に移送するステップと、

前記ロータを回転させて前記第 1 の保持部内の固体成分と希釈溶液を混合するステップと、

前記ロータを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの反応物にアクセスするステップと

を有する分析方法。

- [7] 試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャンネル構造を有し、前記測定スポットにおける反応液にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスを用いた分析方法であって、

前記試料液と前記試料液中の特定成分と特異的に反応する抗体を感作したラテックス試薬を免疫反応させ、これを凝集試薬によって凝集処理して前記反応液を作成し、この反応液に前記分析用デバイスの回転中にアクセスして測定する

分析用デバイスを用いた分析方法。

- [8] 試料液が流れ込む操作チャンバーを有し、揺動動作中の加速度によって前記操作チャンバー内の前記試料液を攪拌する分析用デバイスであって、

前記操作チャンバーの内周壁の形状を、前記揺動動作中の内周側から最外周位置に向かって先すぼまりの傾斜した壁面で形成した分析用デバイス。

- [9] 試料液が流れ込む操作チャンバーの内周壁の形状を、揺動動作中の内周側から最外周位置に向かって先すぼまりの傾斜した壁面で形成した分析用デバイスがセットされる分析装置であって、

回転軸芯を持ち前記分析用デバイスを保持するロータと、

前記分析用デバイスに遠心力が作用するように前記ロータを回転させる回転駆動手段と、

前記分析用デバイスの前記操作チャンバー内の液体にアクセスして測定する分析手段と

を有する分析装置。

- [10] 測定スポットに移送された試料液と前記測定スポットにセットされた試薬との混合液に光学的にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、

単一の前記測定スポットの中に、

前記試薬を担持する試薬担持領域と、

前記試薬担持領域に隣接し前記混合液が流入する分析領域とを設けた分析用デバイス。

- [11] 単一の測定スポットの中に、試薬を担持する試薬担持領域と、
前記試薬担持領域に隣接し前記混合液が流入する分析領域とを設けた分析用デバイスを保持し回転軸芯を有するロータと、
前記分析用デバイスに遠心力が作用するように前記ロータを回転させる回転駆動手段と、
前記分析用デバイスの前記操作チャンバ内の液体に光学的にアクセスして測定する分析手段と
を有する分析装置。

- [12] 試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャンネル構造を有し、前記測定スポットにおける試料にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、
試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限した
分析用デバイス。

- [13] 試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャンネル構造を有し、前記測定スポットにおける試料にアクセスする読み取りに使用される分析用デバイスであって、
試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティは、前記遠心力の発生時の回転の内周部の厚み方向の断面寸法よりも外周部の厚み方向の断面寸法が小さくて毛細管力の作用する大きさに形成されている
分析用デバイス。

- [14] 試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャンネル構造を有し、前記測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに

、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限した分析用デバイスがセットされる分析装置であって、

前記分析用デバイスを軸心周りに回転させる回転駆動手段と、

前記回転駆動手段によって移送された溶液に基づく前記分析用デバイス内の試料にアクセスして分析する分析手段とを備え、

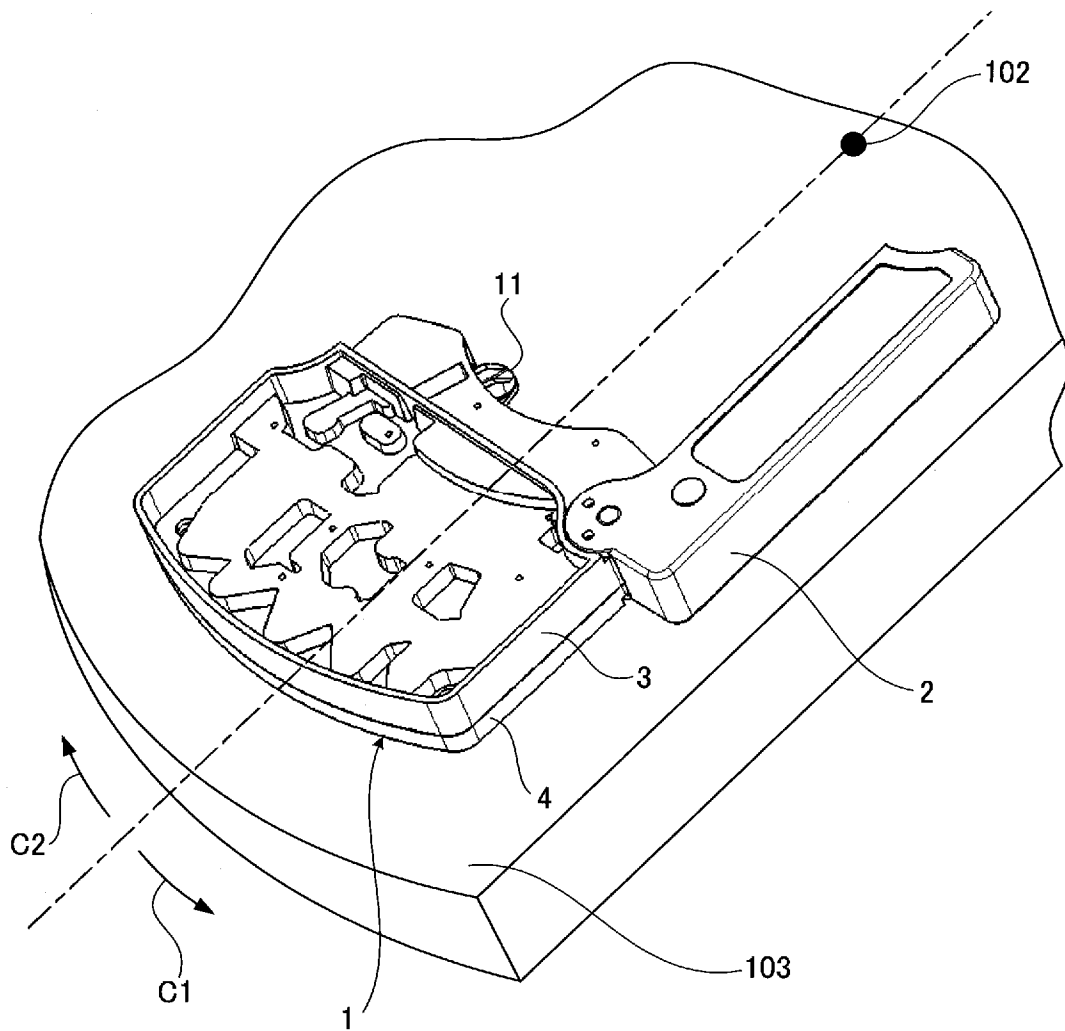
前記回転駆動手段の回転によって試料液を前記測定スポットおよび前記溢流キャビティへ移送できるよう構成した分析装置。

- [15] 試料液を遠心力によって測定スポットに向かって移送するマイクロチャネル構造を有し、前記測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限した分析用デバイスを回転させて、前記分析用デバイスに点着された試料液の少なくとも一部を測定スポットへ移送し、それ以外の試料液を溢流キャビティへ移送するステップと、

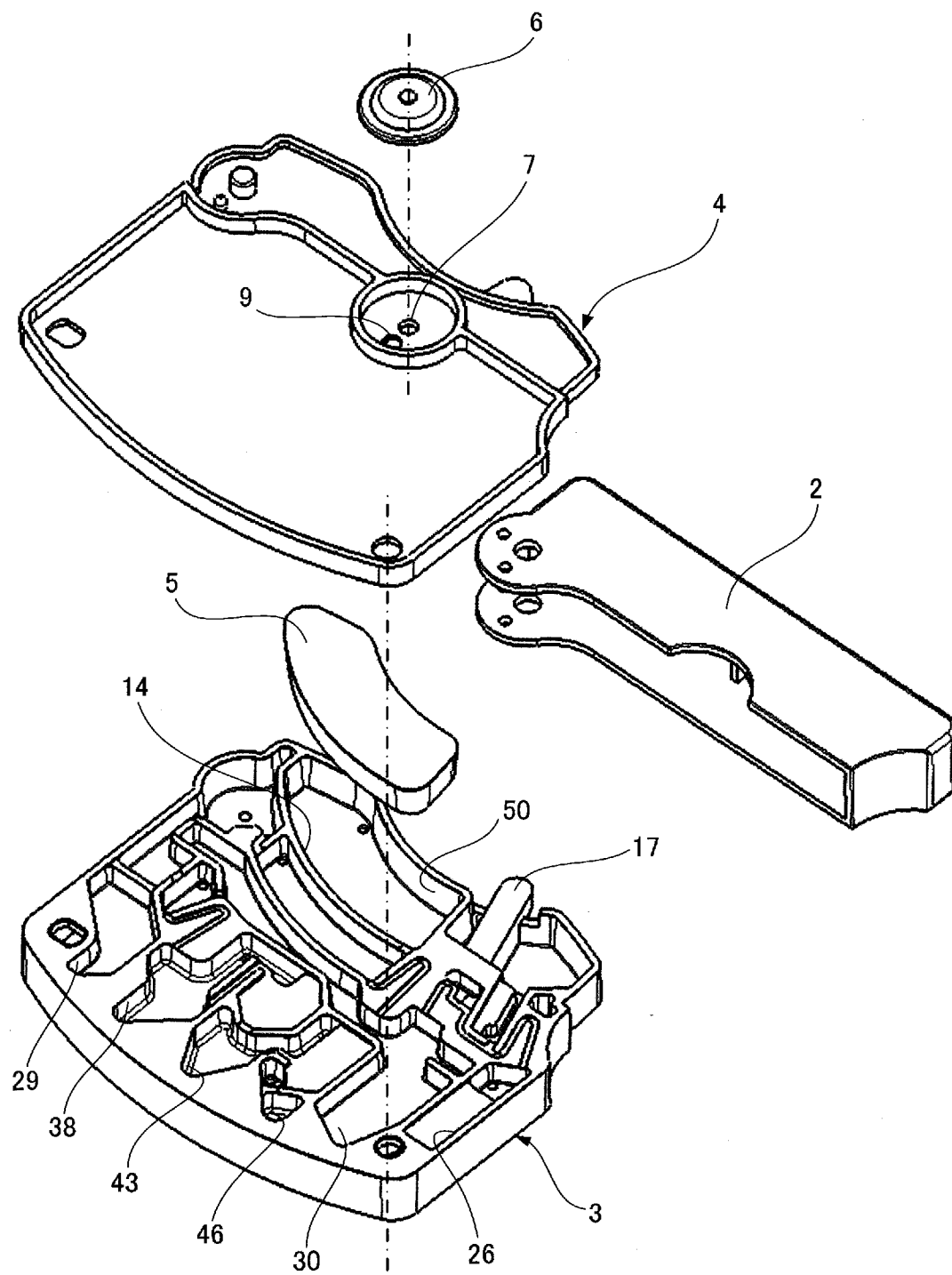
前記移送された試料液と試薬を混合するステップと、

前記分析用デバイスを回転させて読み取り位置に前記測定スポットが介在するタイミングに前記測定スポットの試料にアクセスするステップとを有する分析方法。

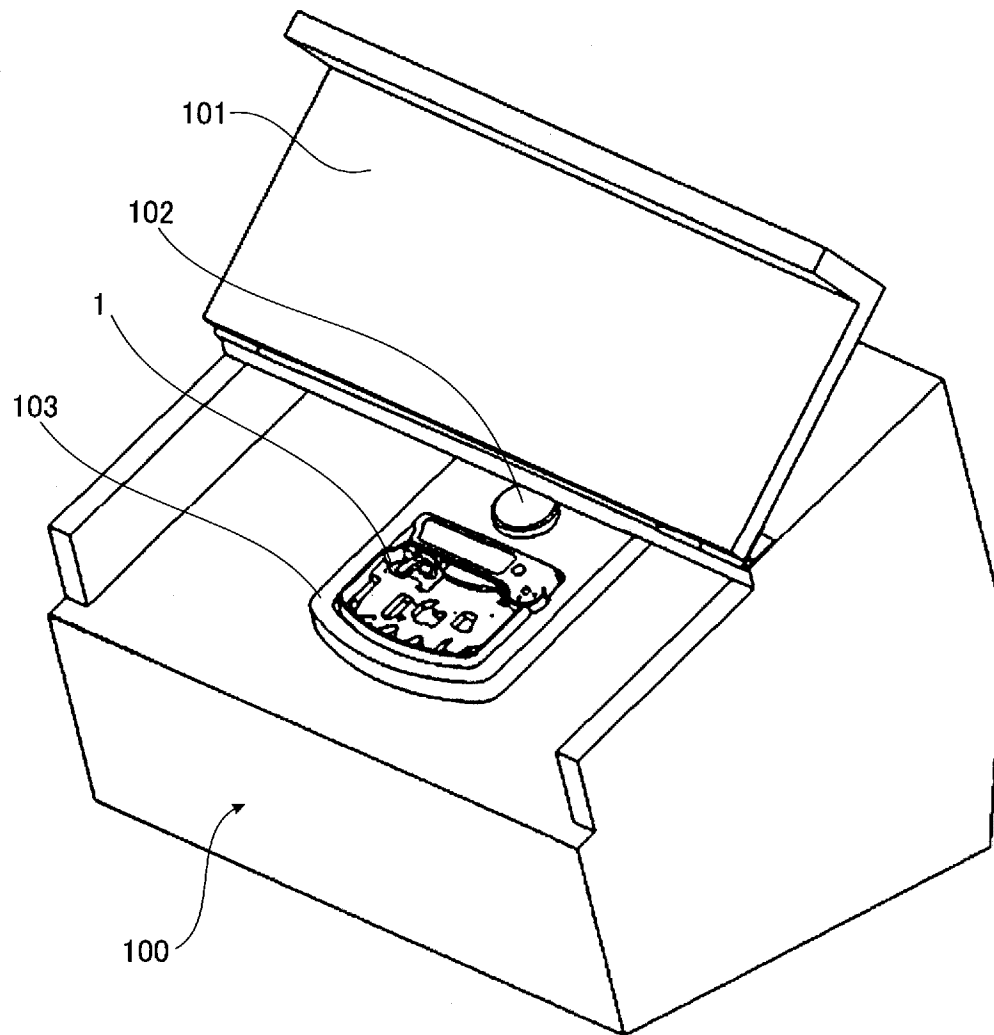
[図1]



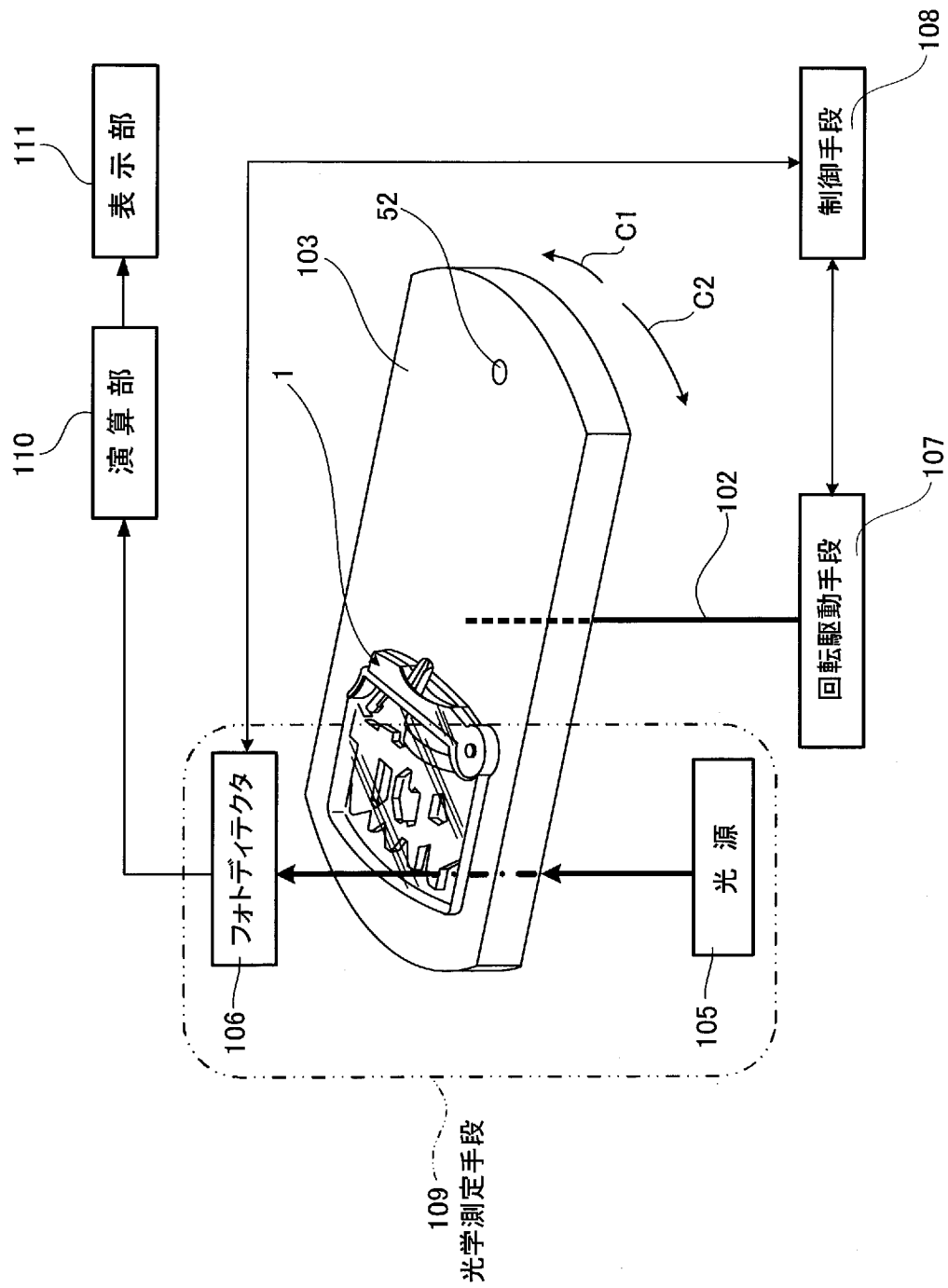
[図2]



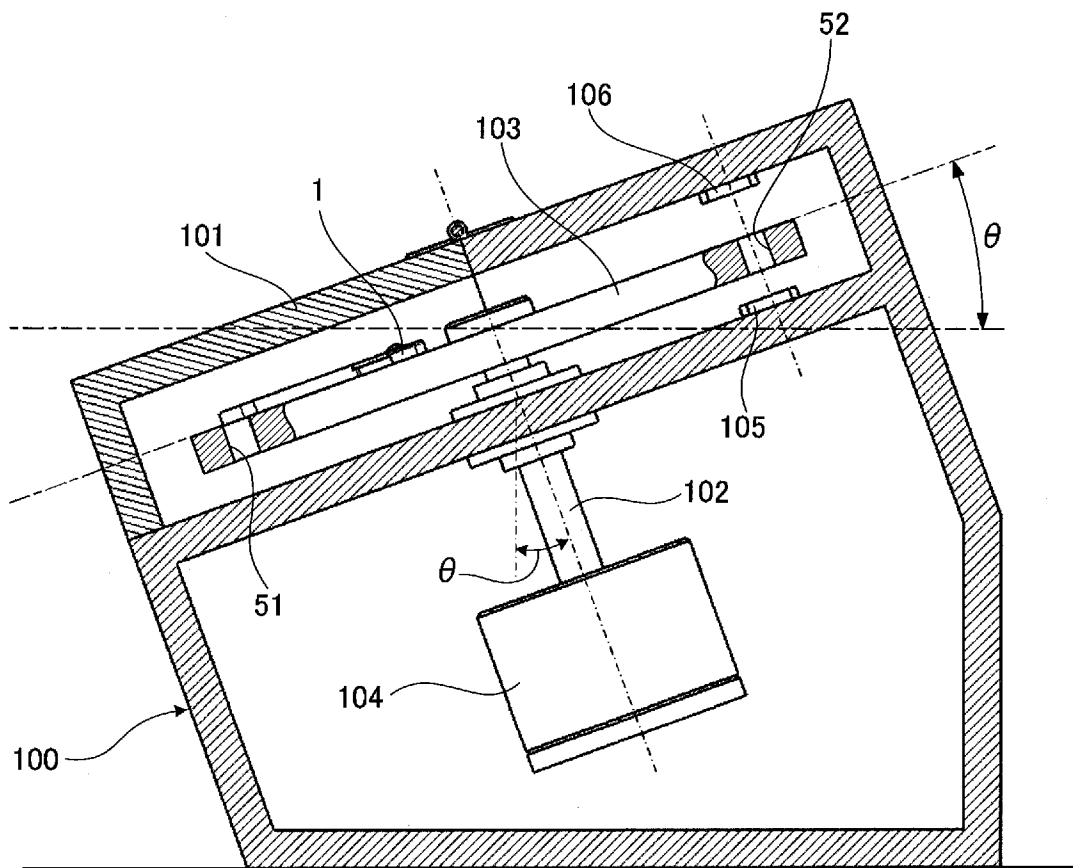
[図3]



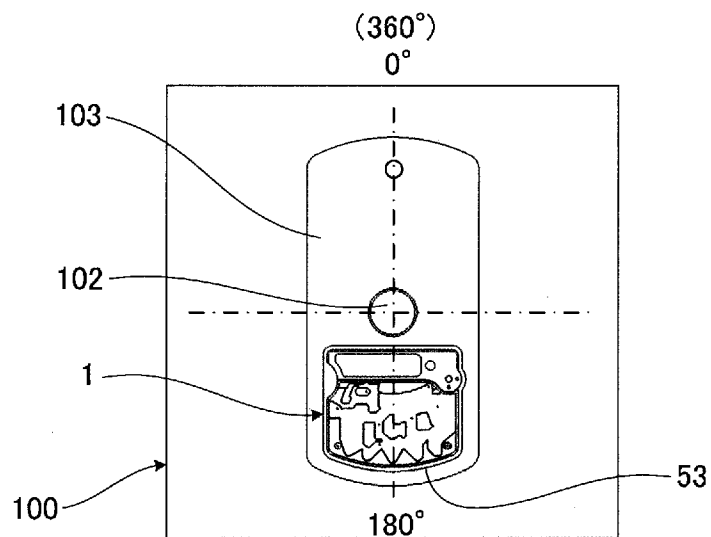
[図4]



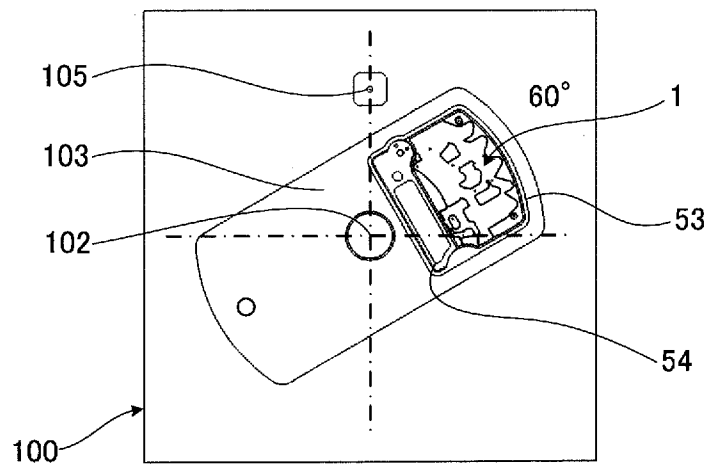
[図5]



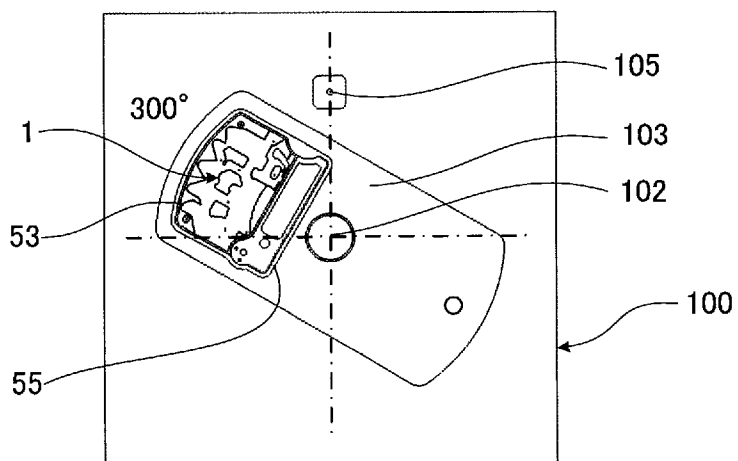
[図6A]



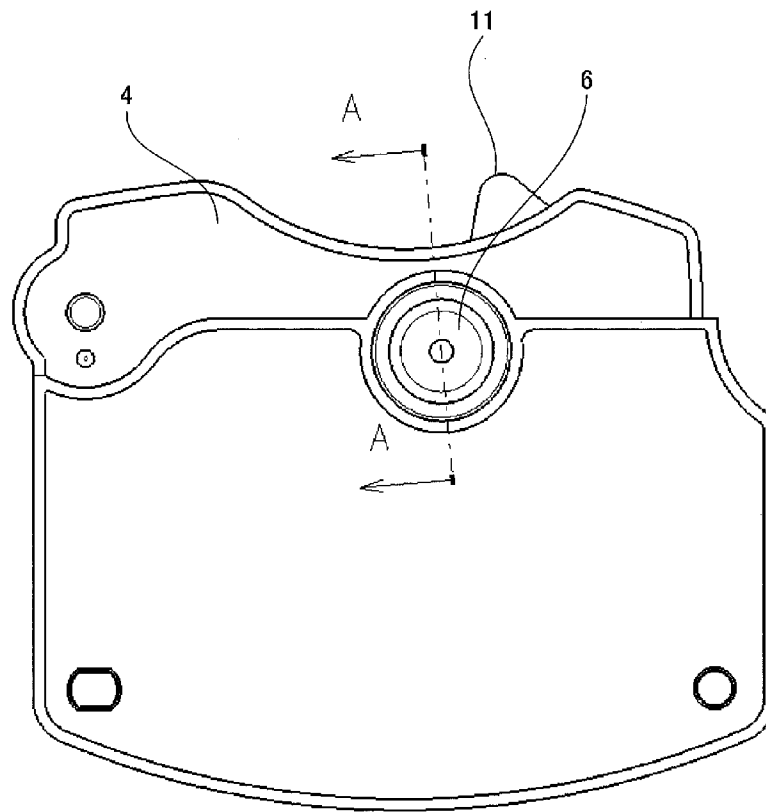
[図6B]



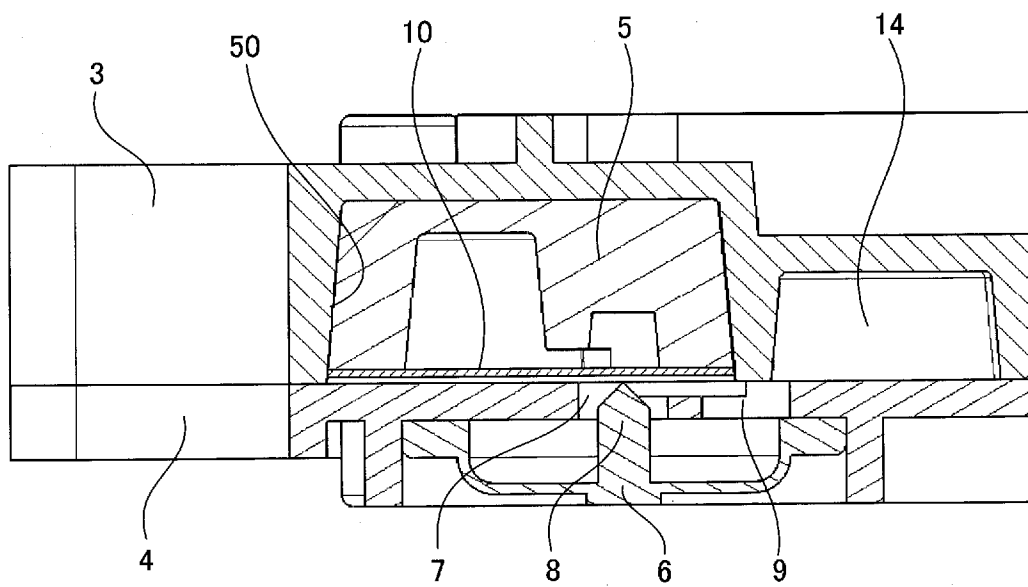
[図6C]



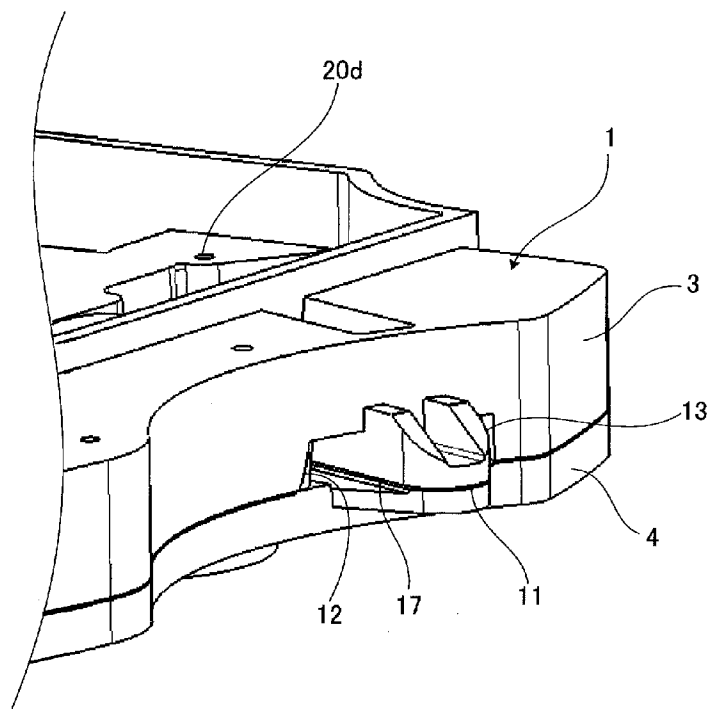
[図7A]



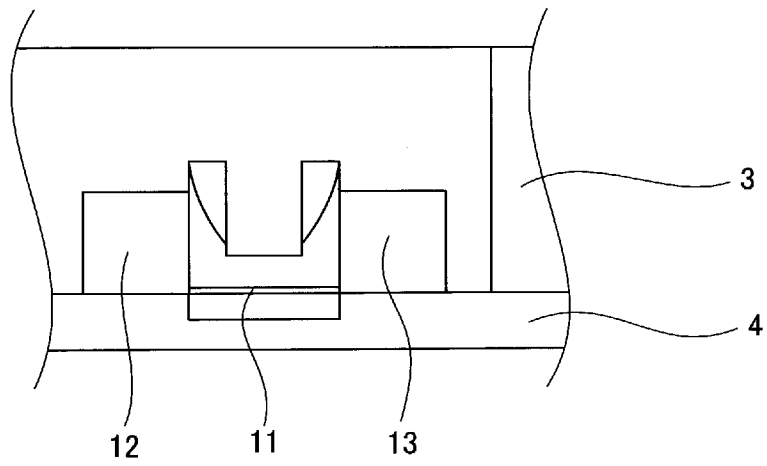
[図7B]



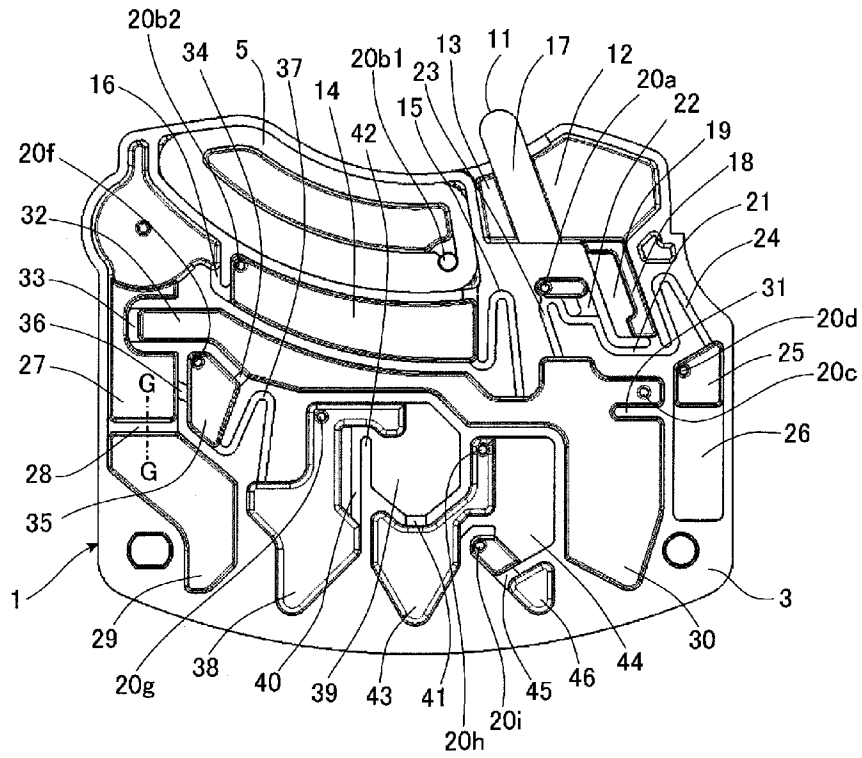
[図8A]



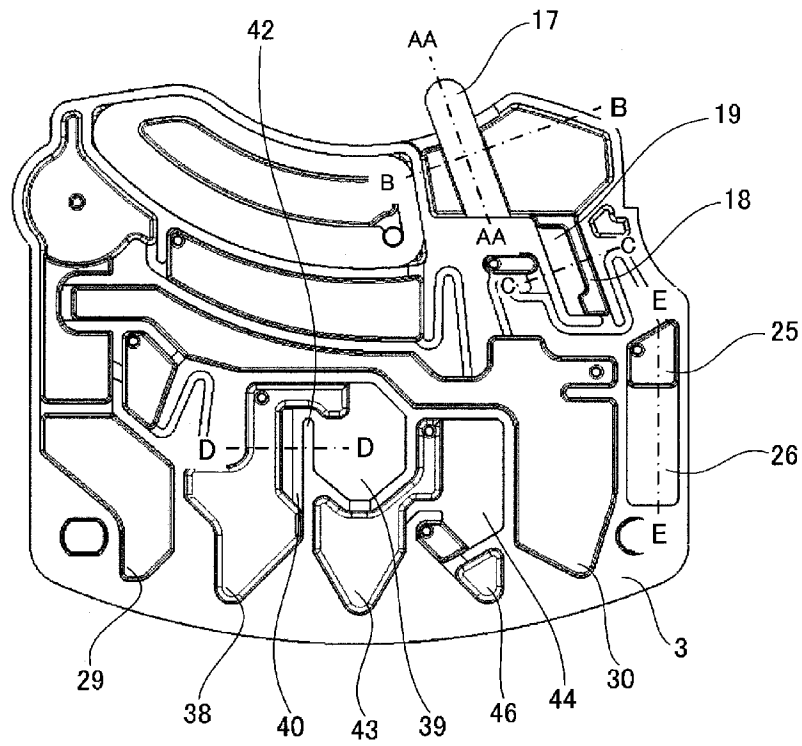
[図8B]



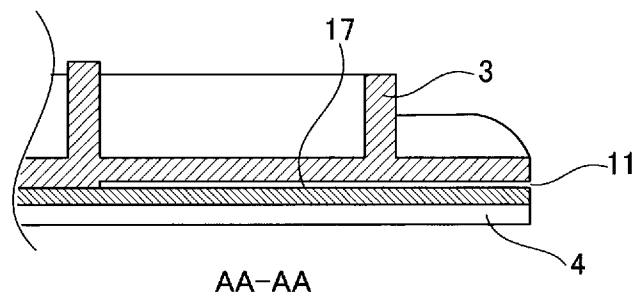
[図9]



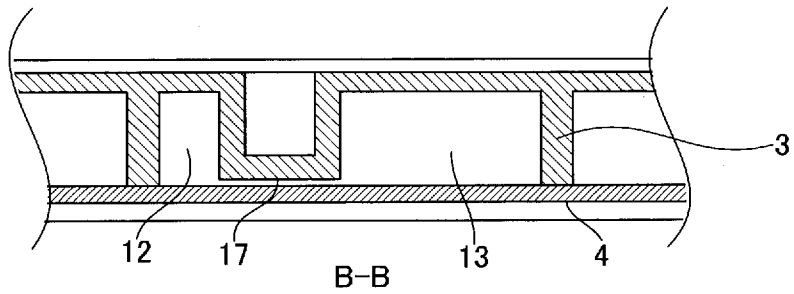
[図10]



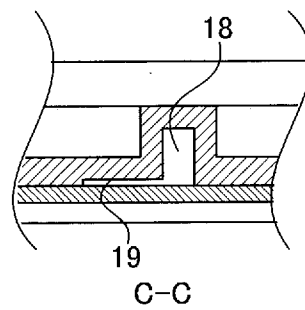
[図11A]



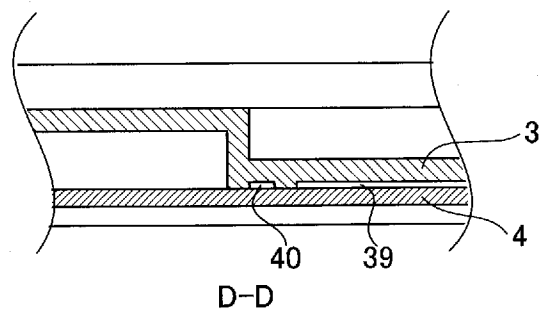
[図11B]



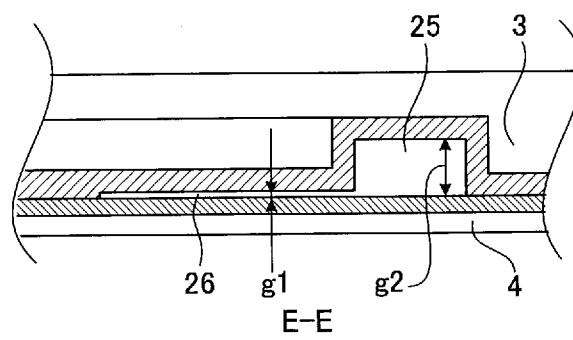
[図11C]



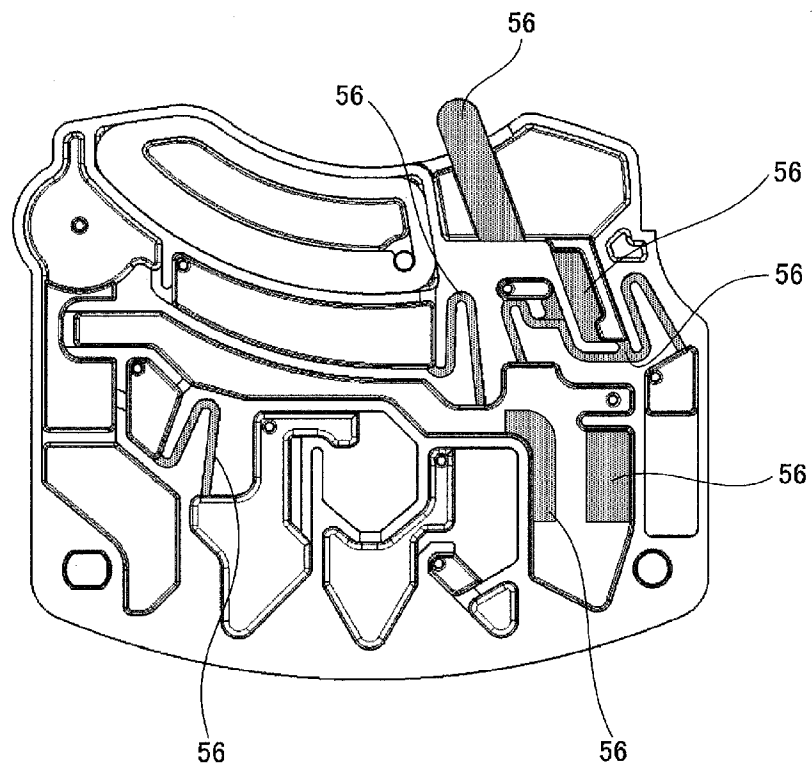
[図11D]



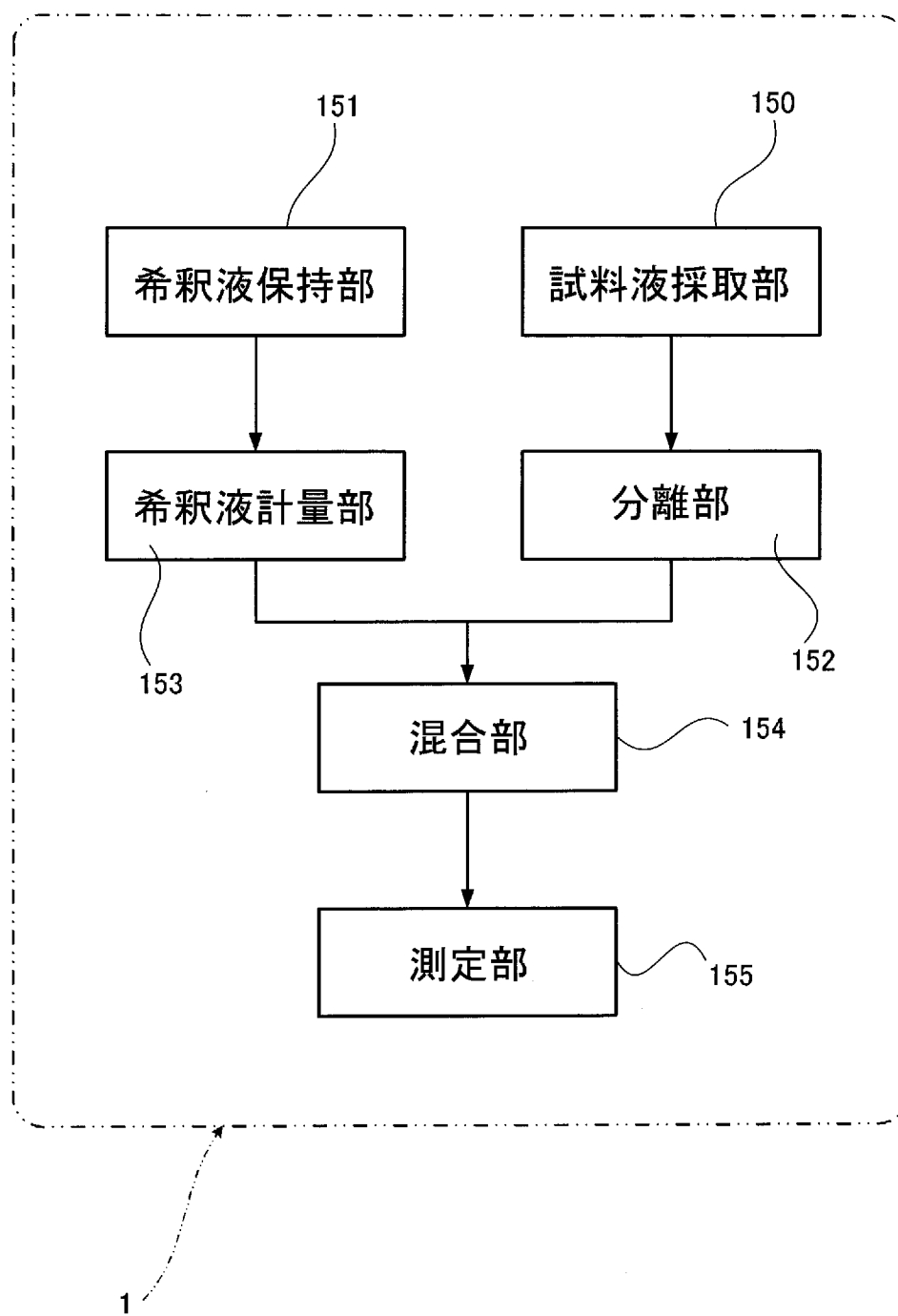
[図11E]

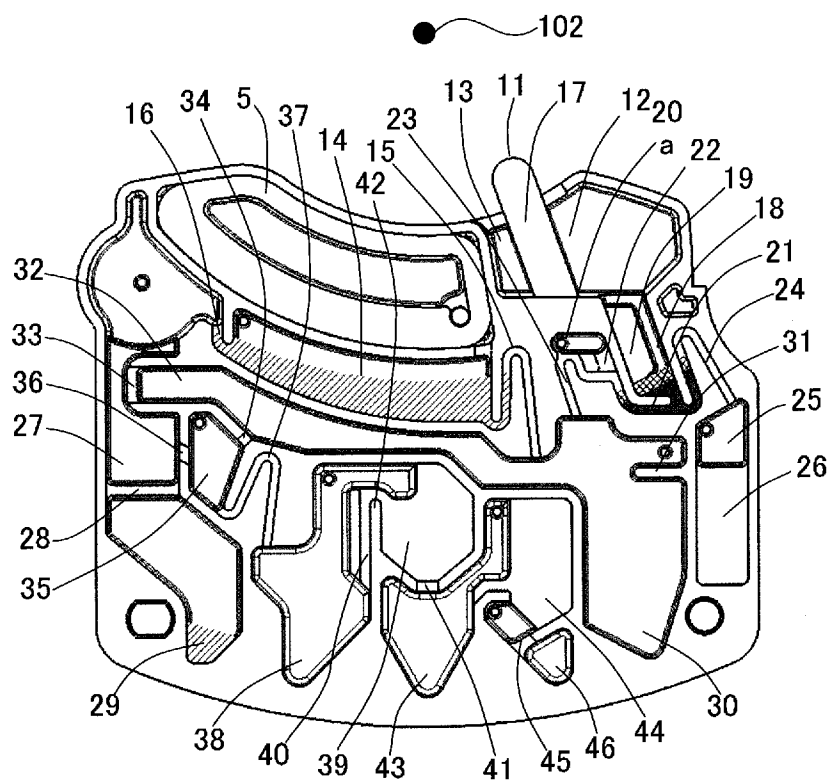


[図12]

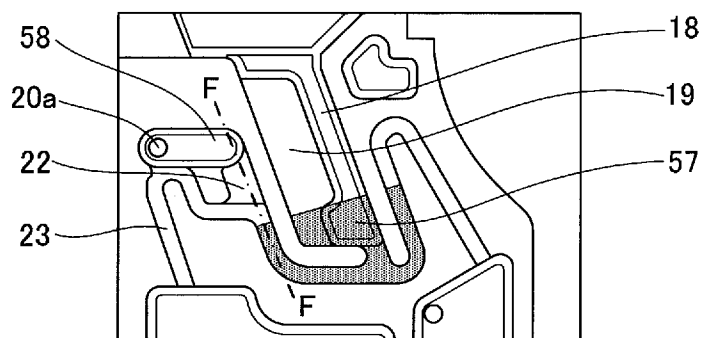


[図13]

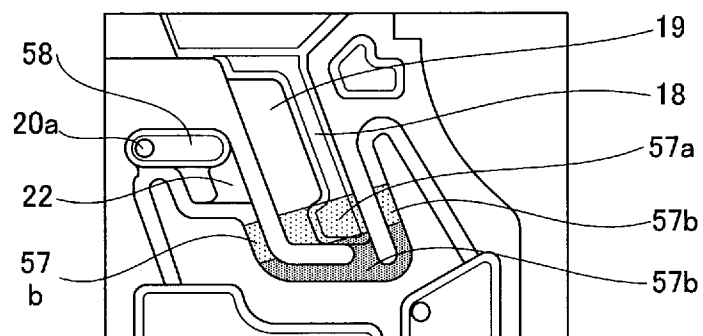




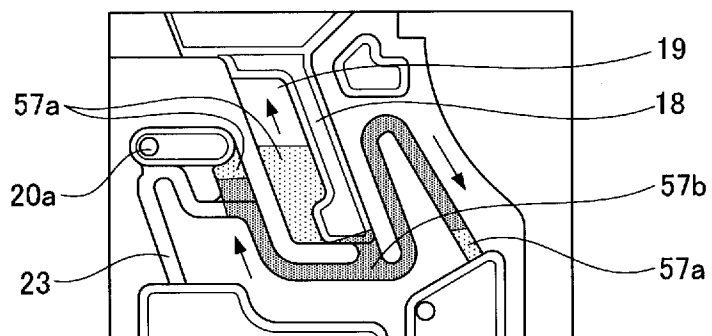
[図15A]



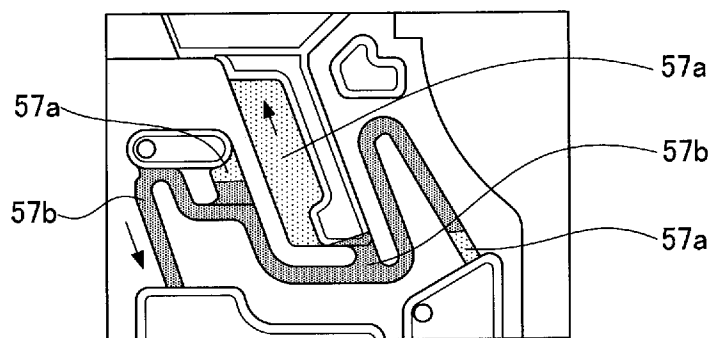
[図15B]



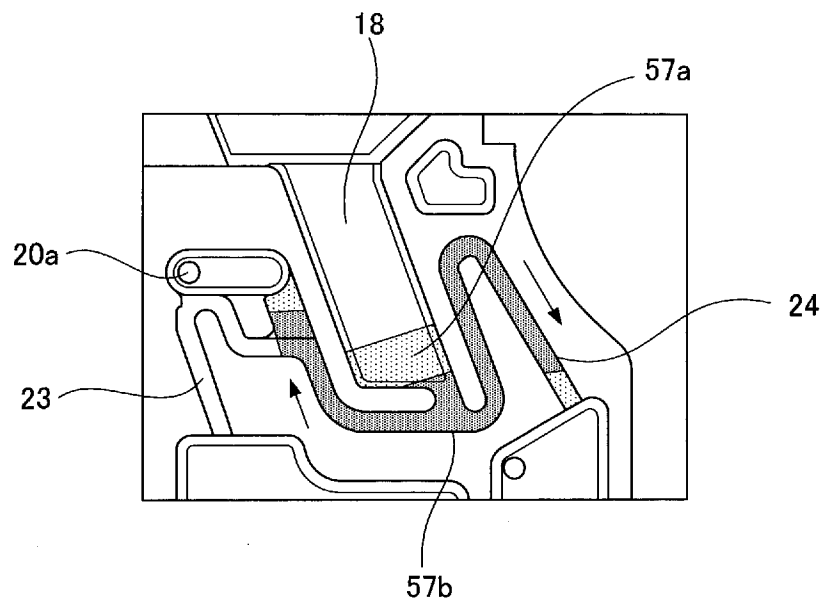
[図15C]



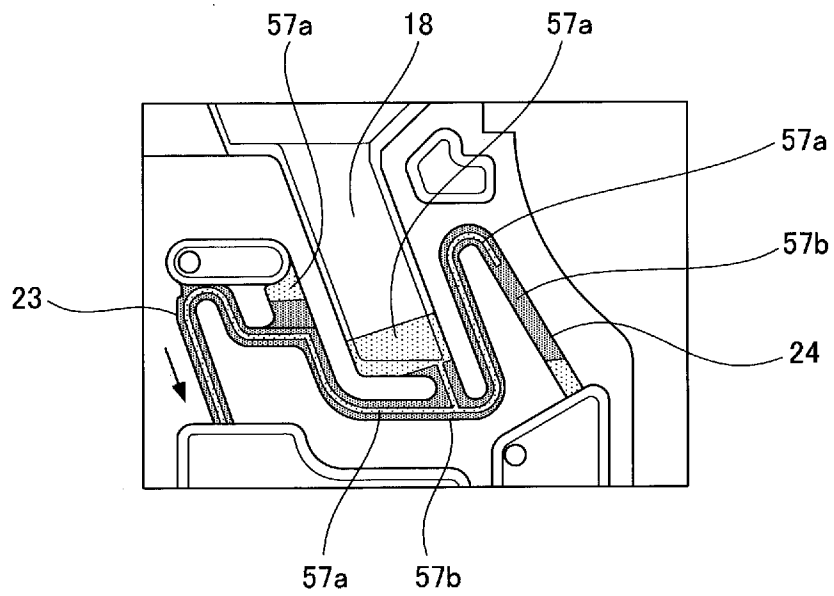
[図15D]



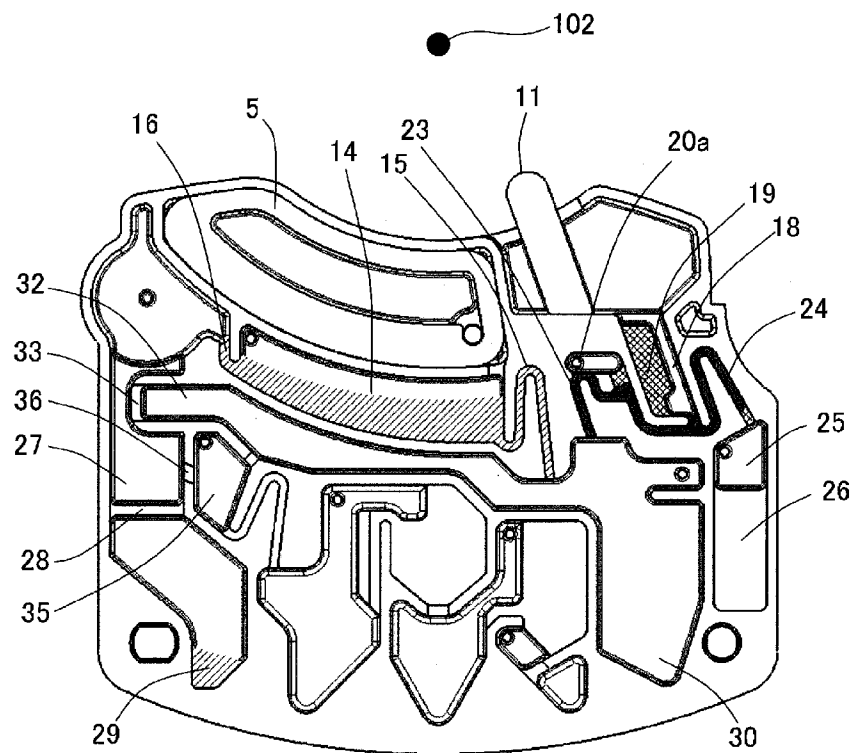
[図16A]



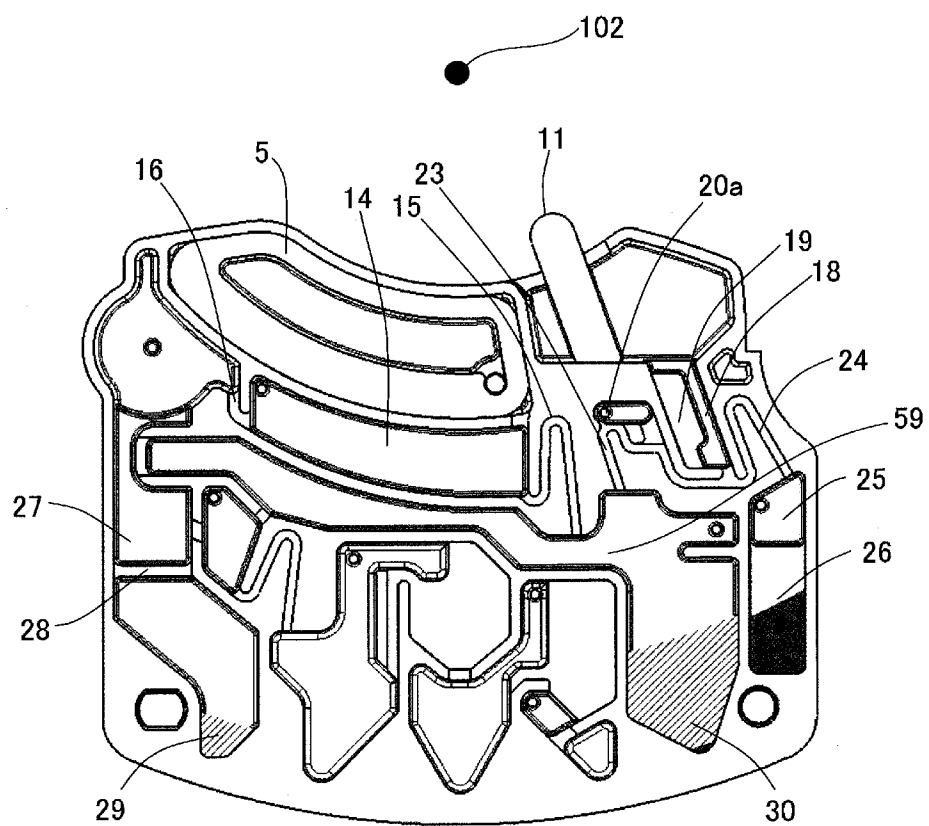
[図16B]



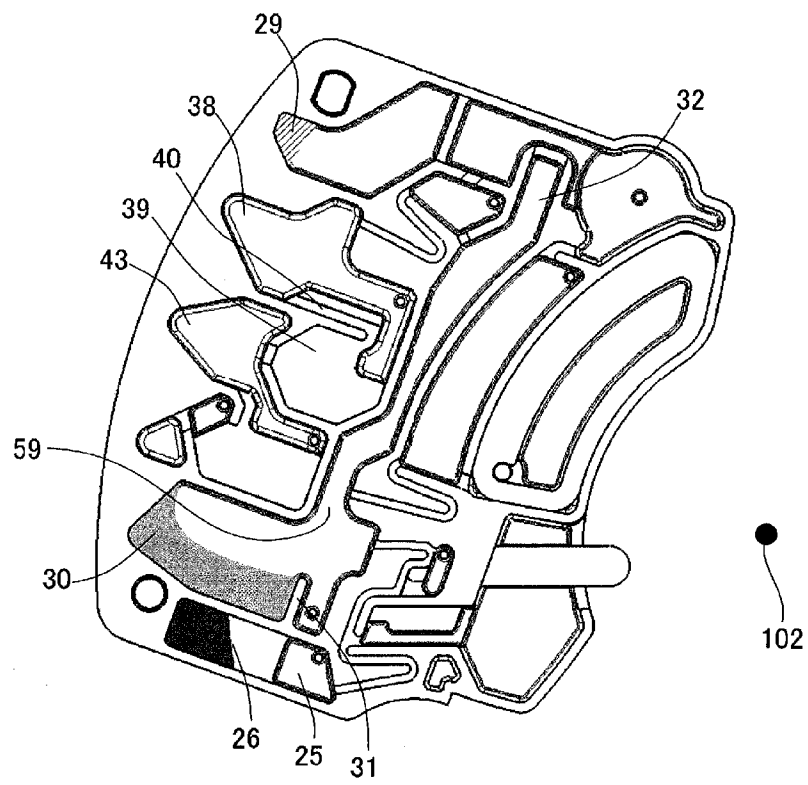
[図17A]



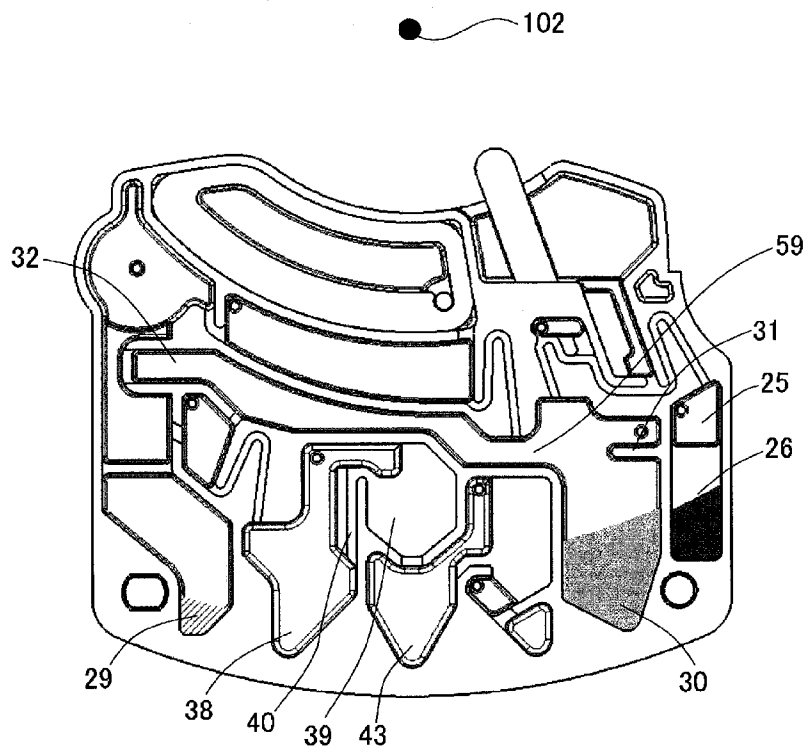
[図17B]



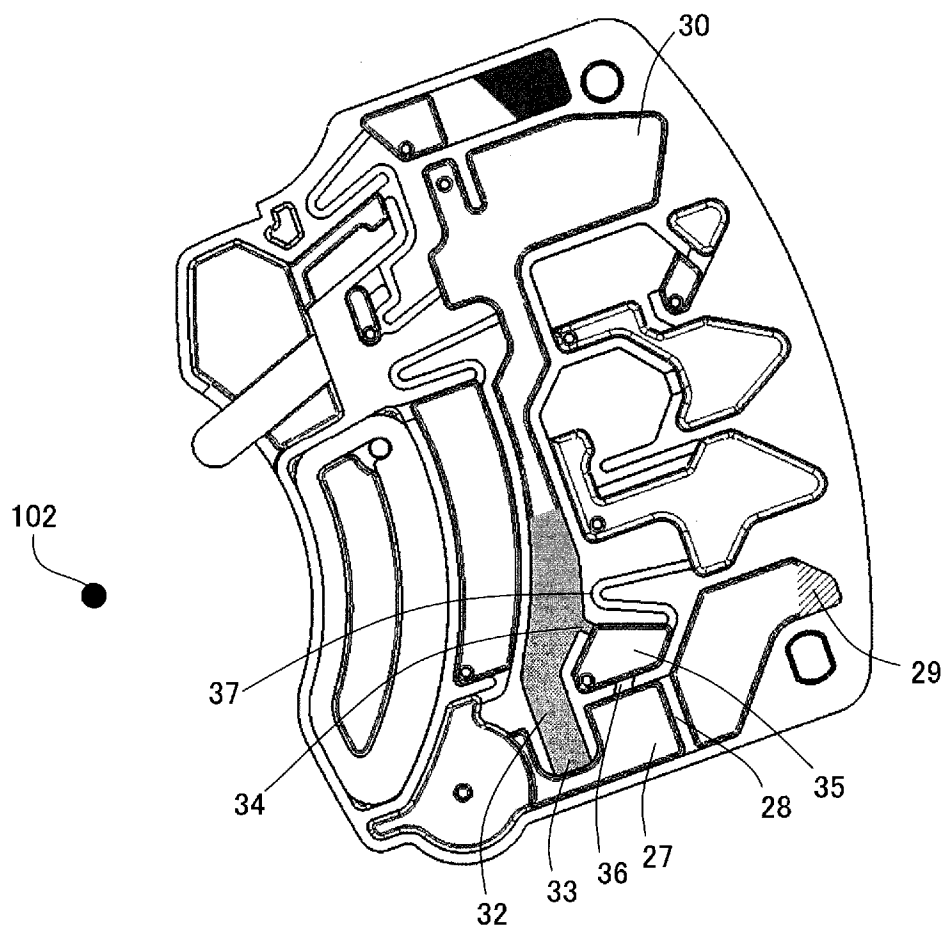
[図18A]



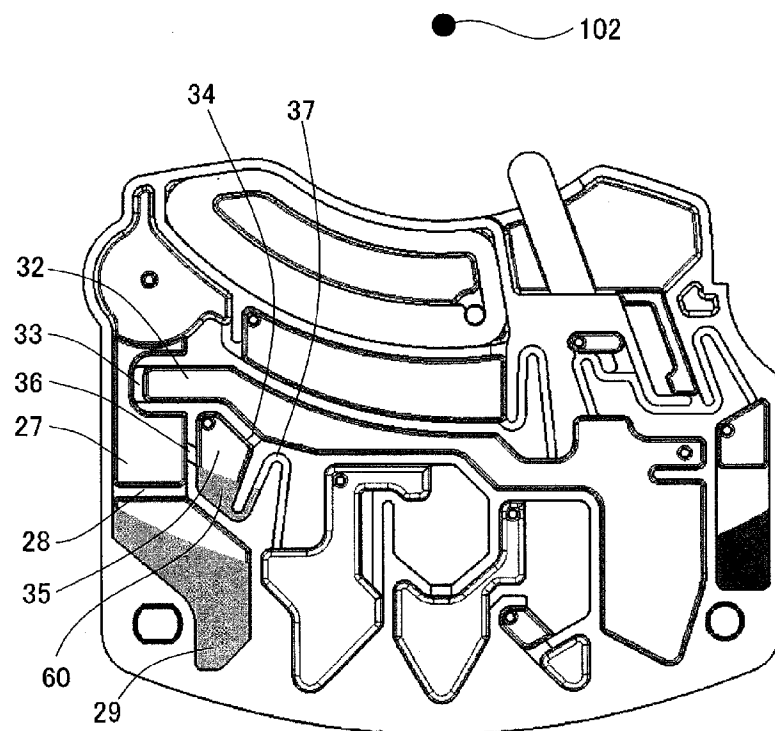
[図18B]



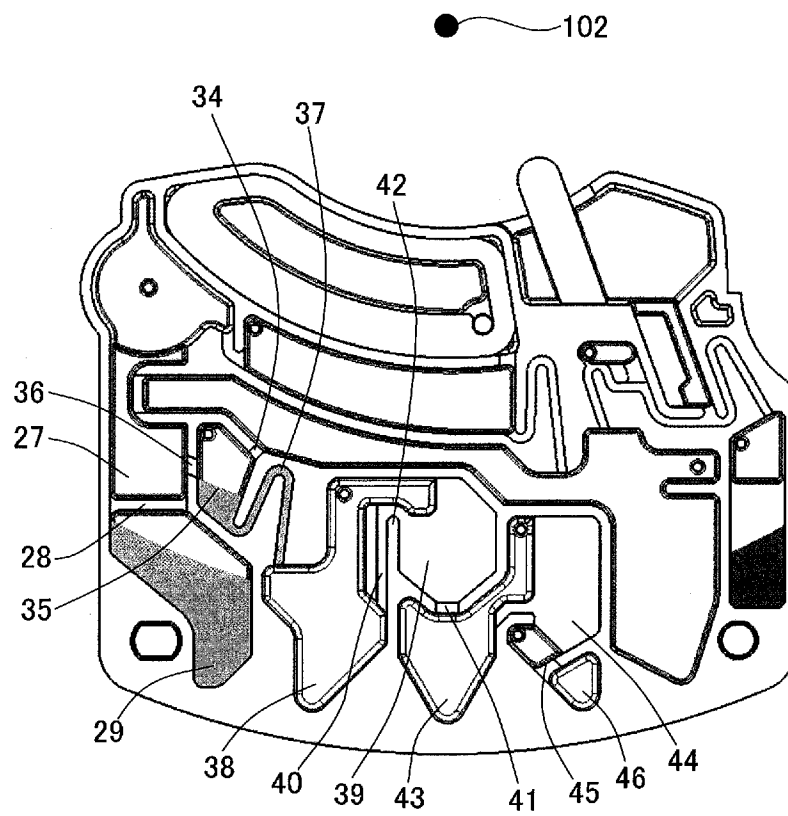
[図19A]



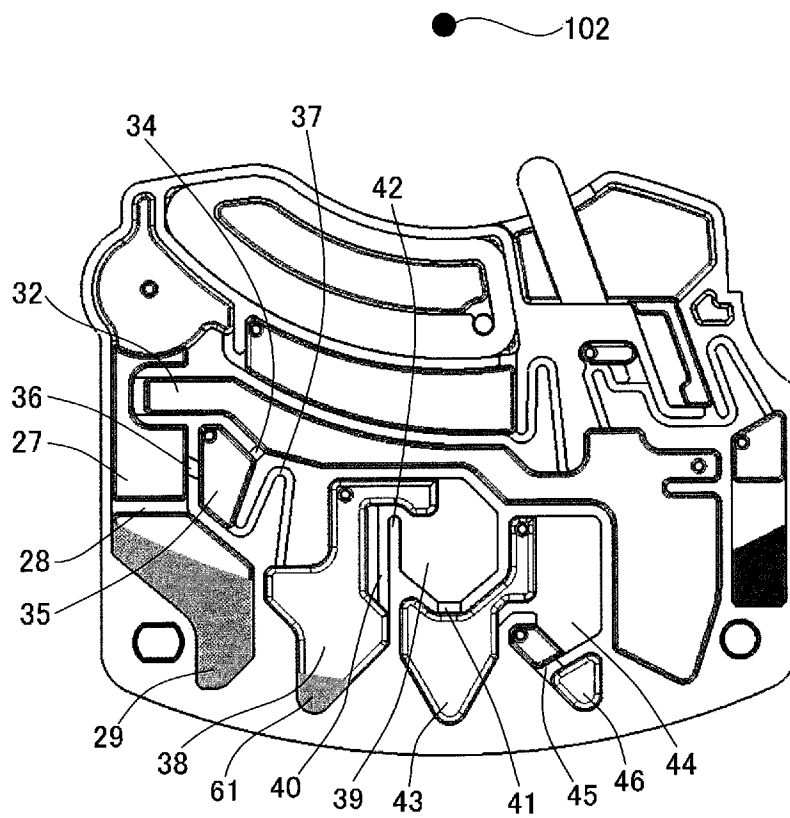
[図19B]



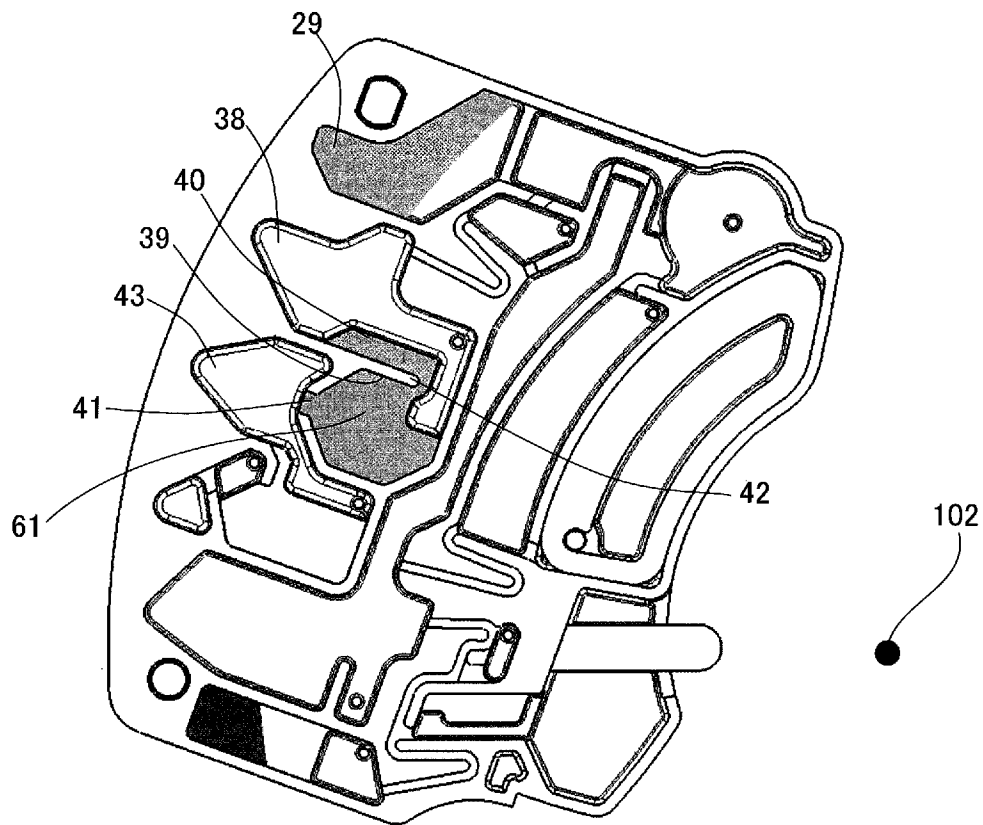
[図20A]



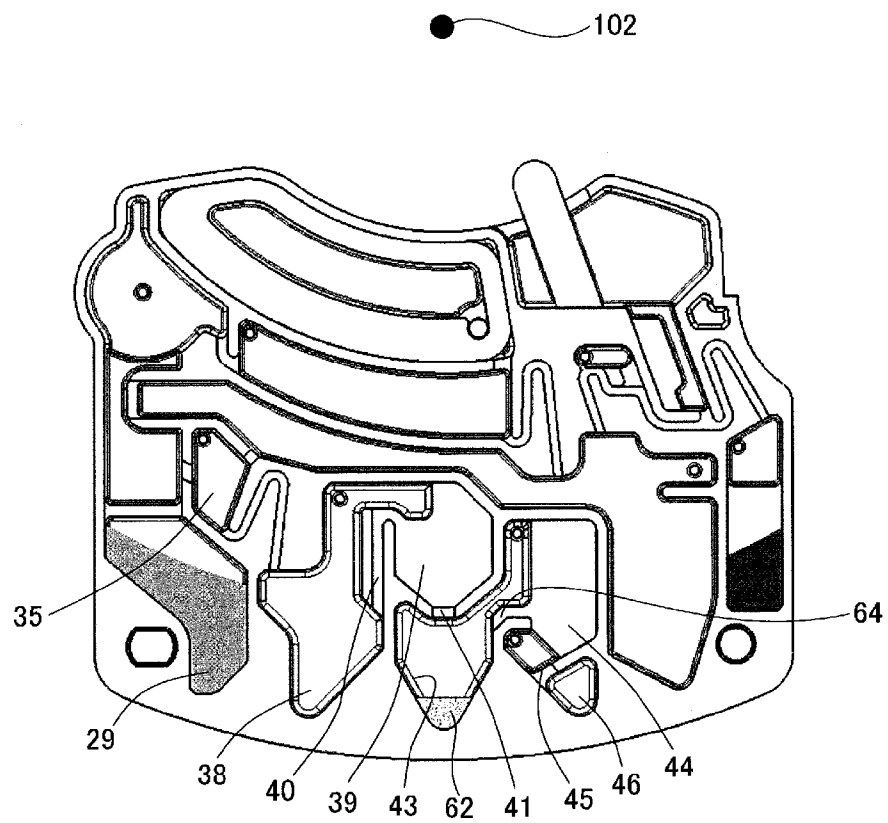
[図20B]



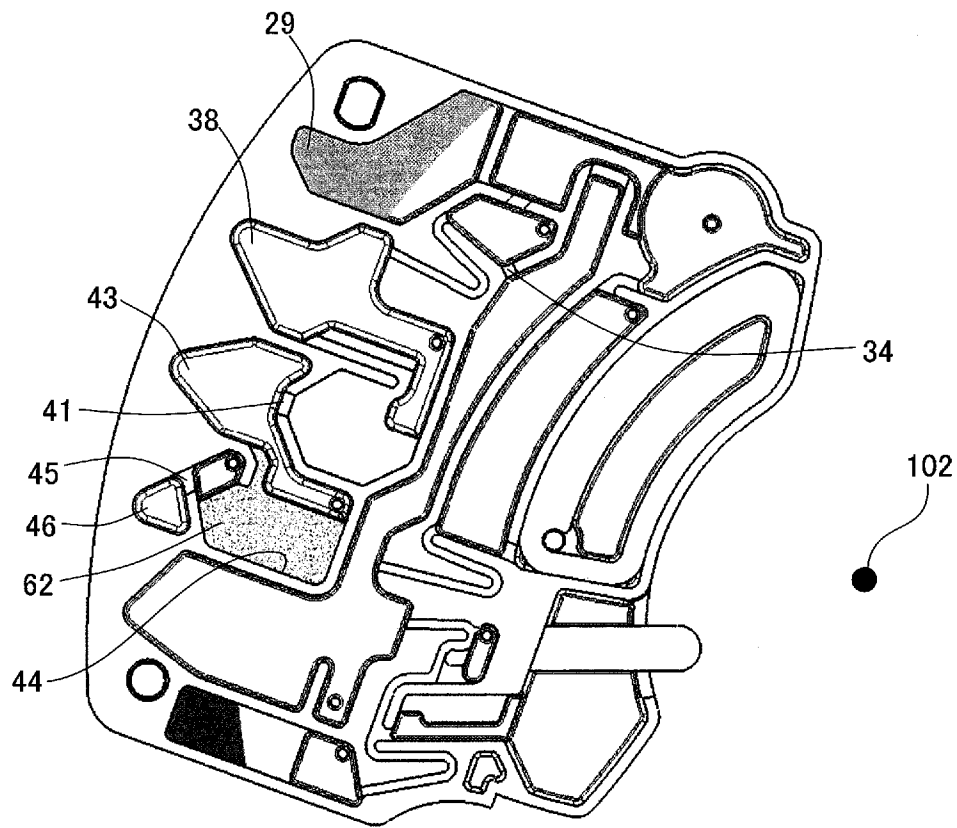
[図21A]



[図21B]



[図22A]



[図22B]

● 102

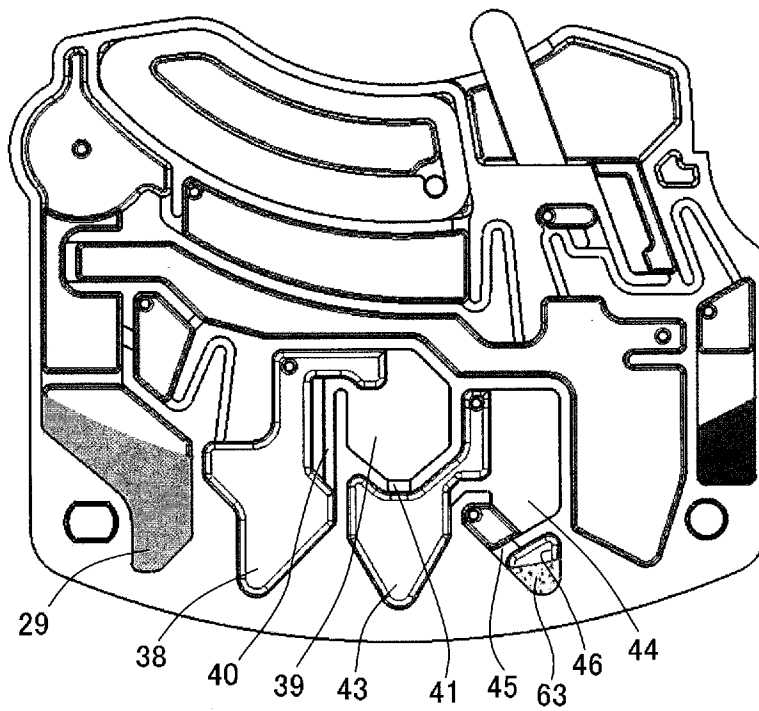
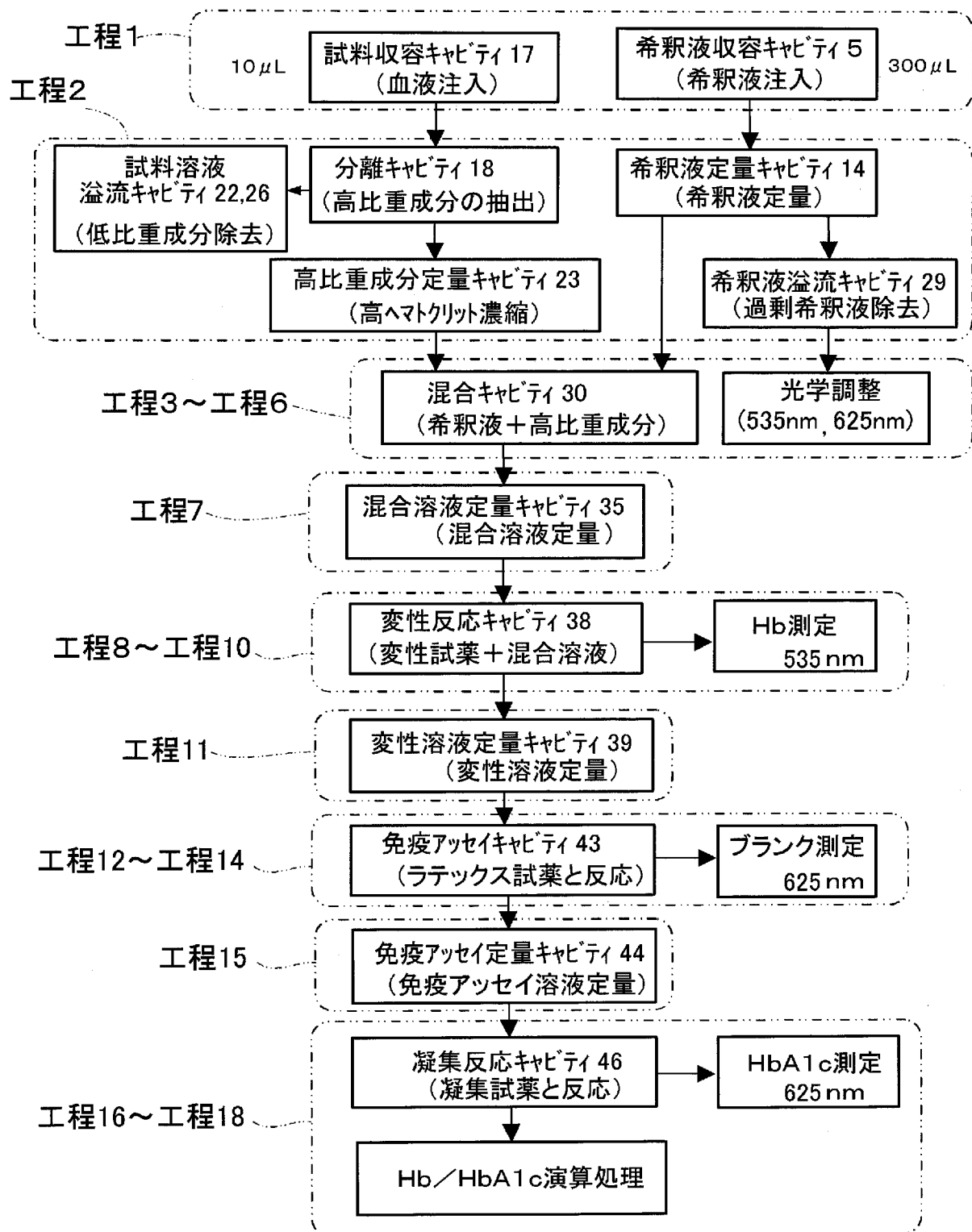
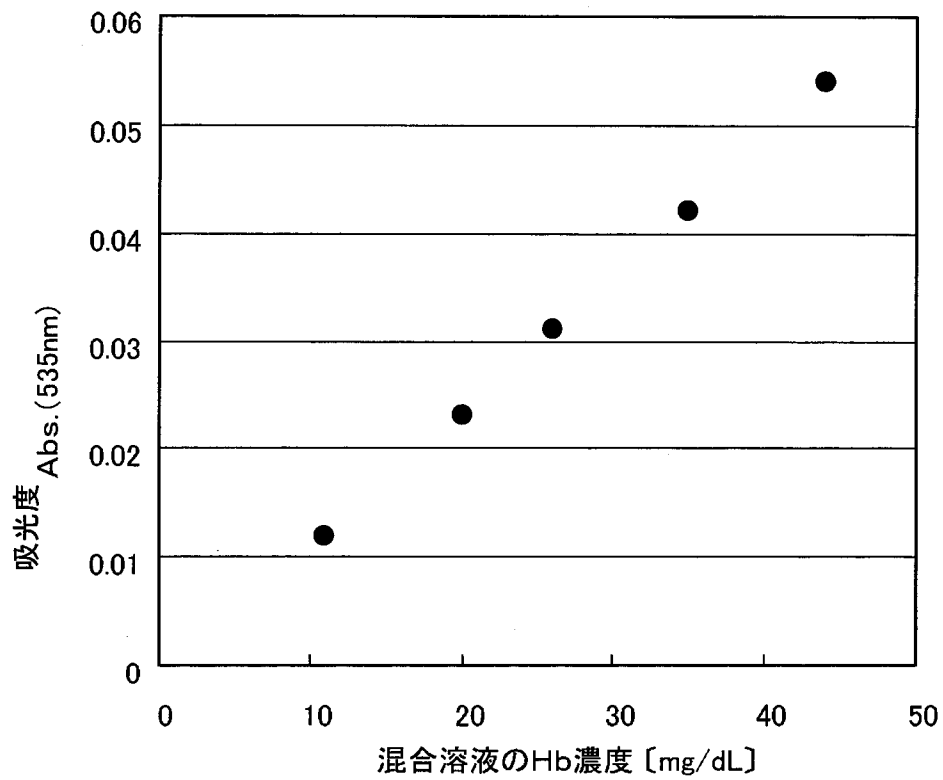


Figure 1 is a cross-sectional view of a mechanical assembly. It shows a base 3 with a central cavity 58. A shaft 4 passes through the base. A sleeve 21 is mounted on the shaft, with a pin 22 passing through it. A second pin 21 is also shown. Dimensions g1 and g2 are indicated.

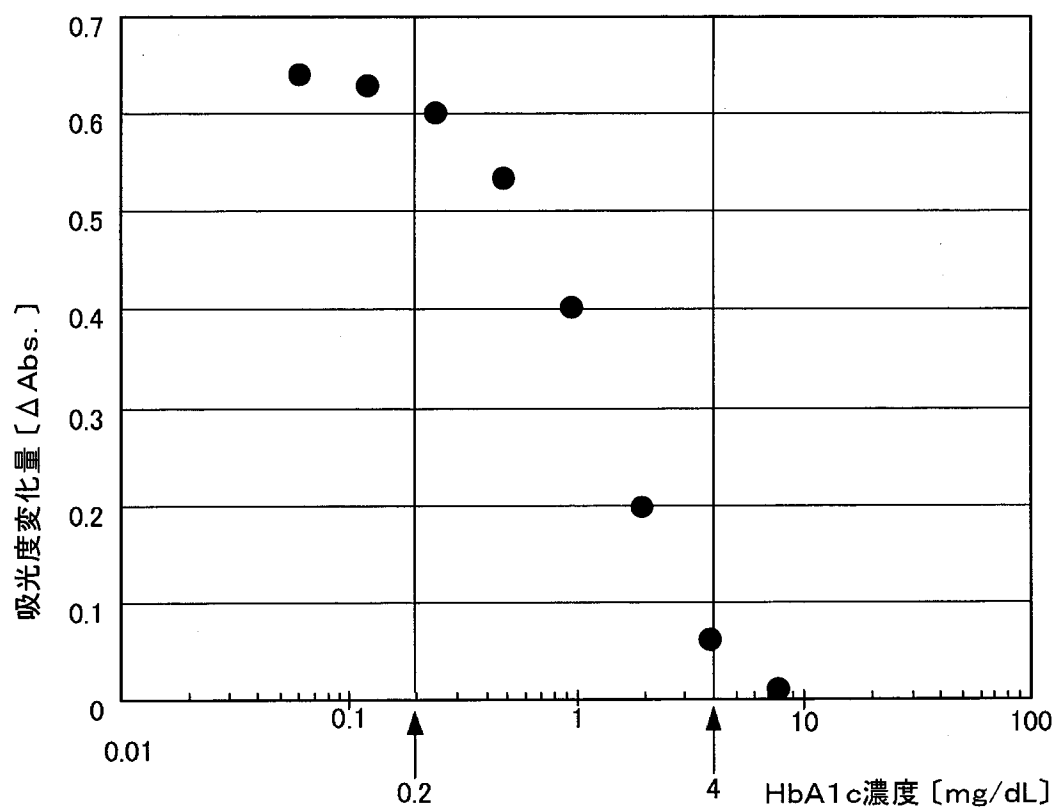
[図24]



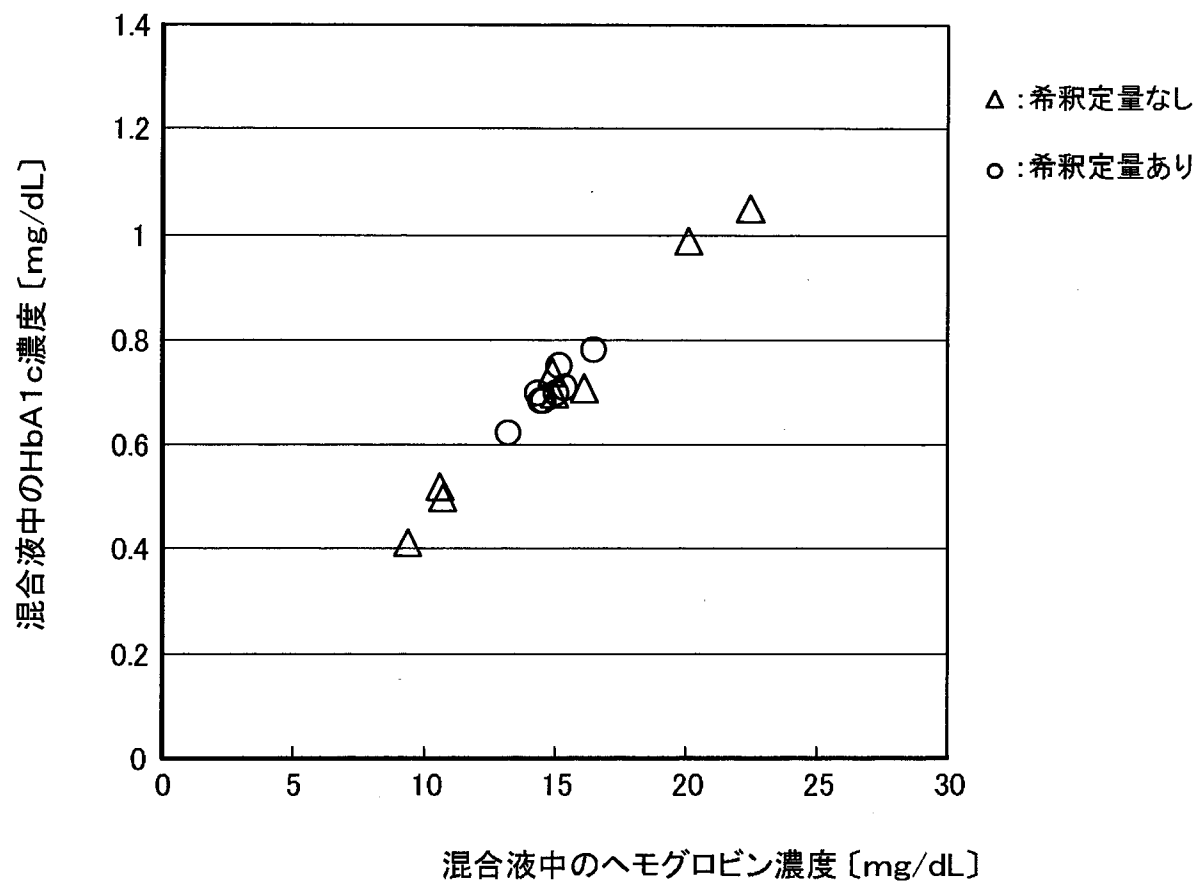
[図25]



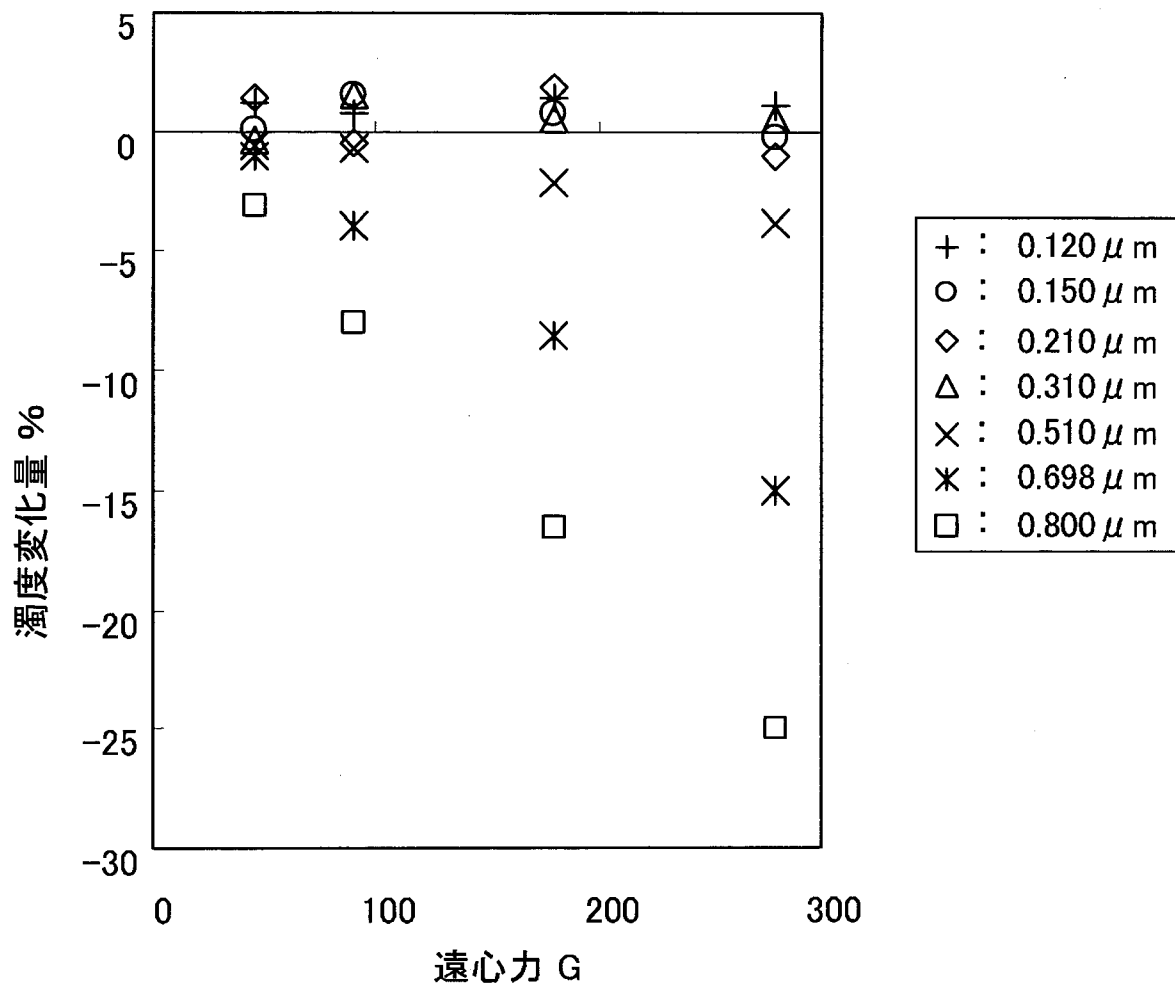
[図26]



[図27]

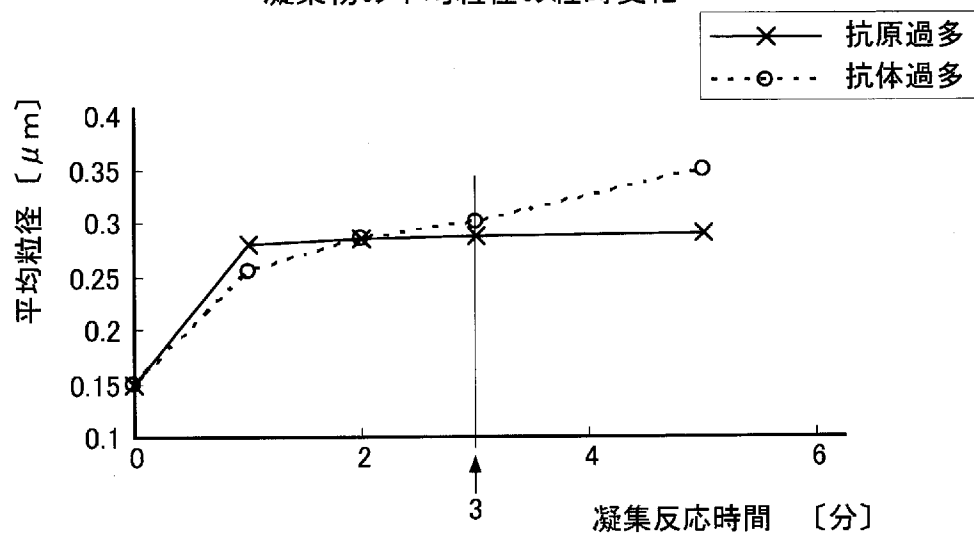


[図28]

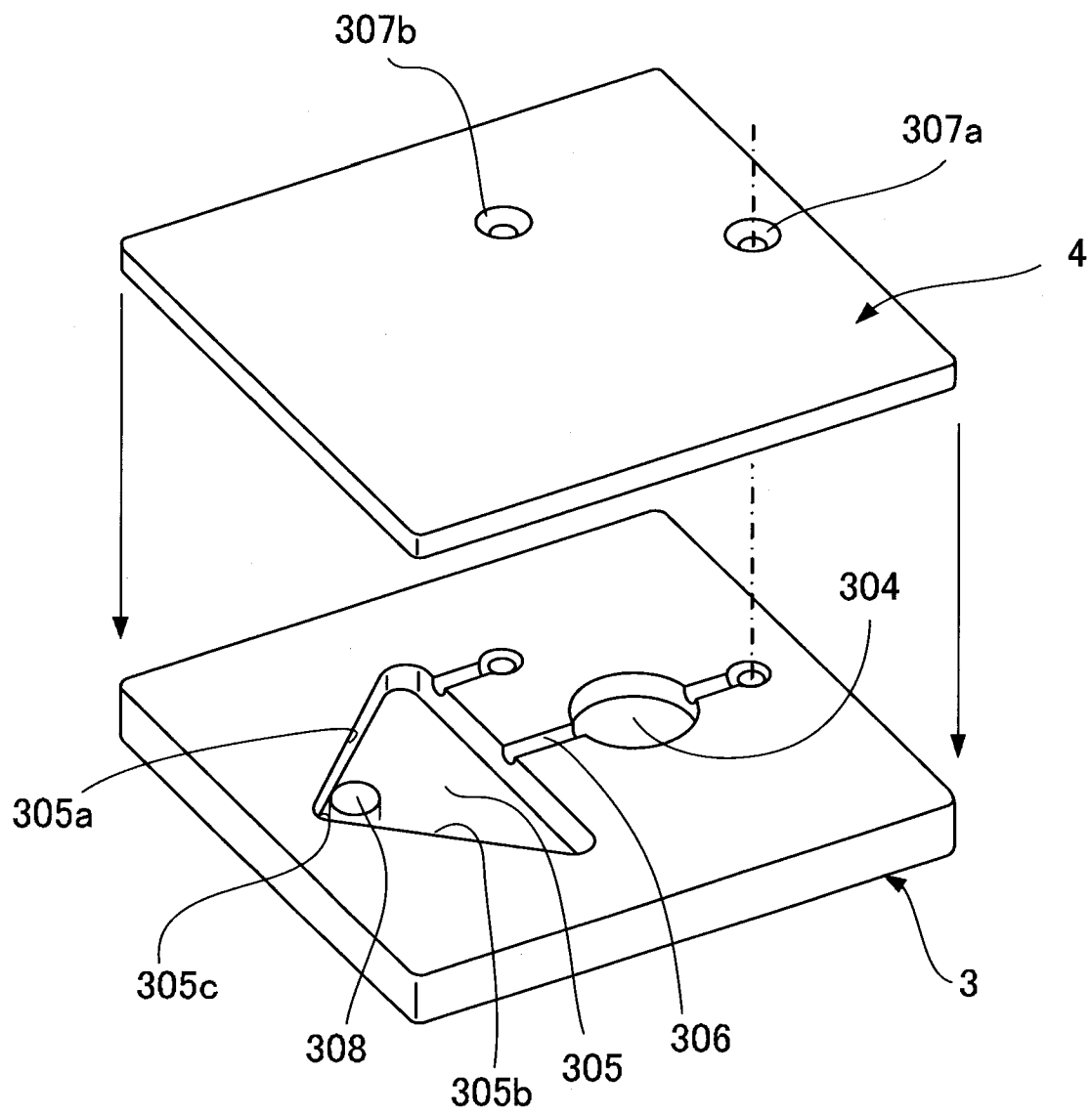


[図29]

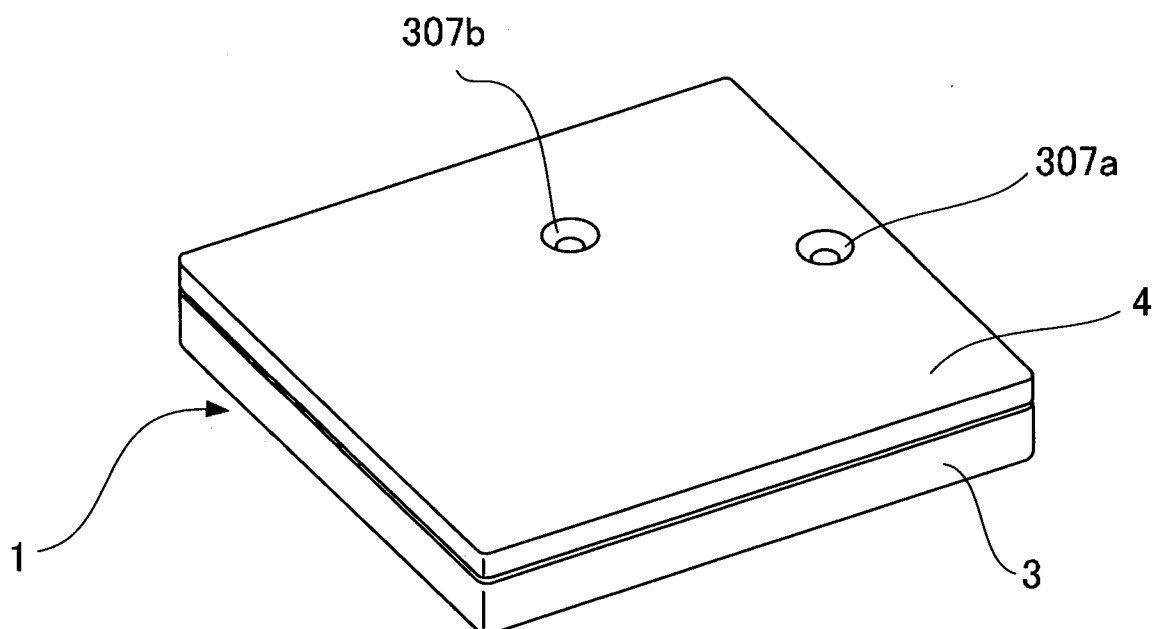
凝集物の平均粒径の経時変化



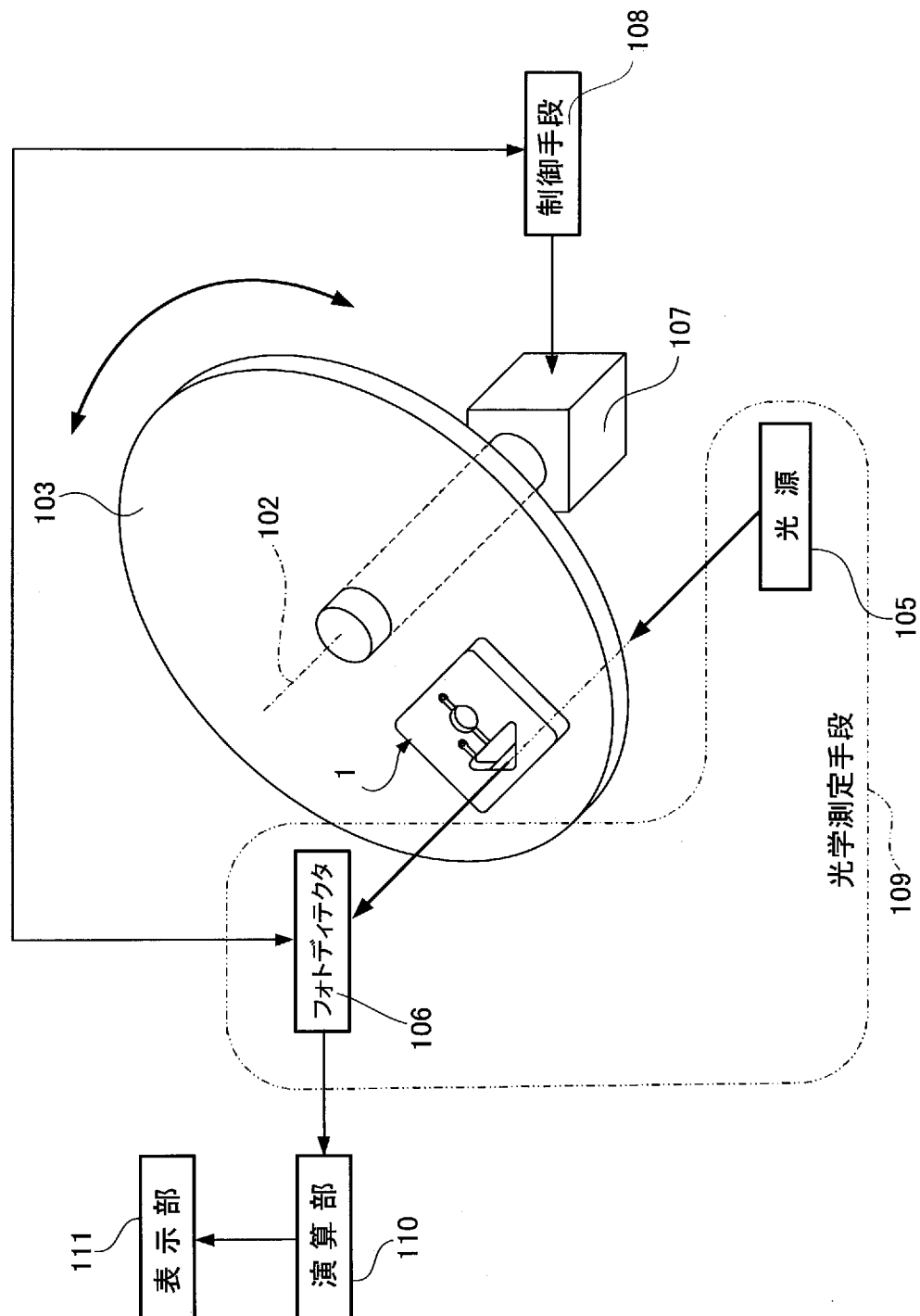
[図30A]



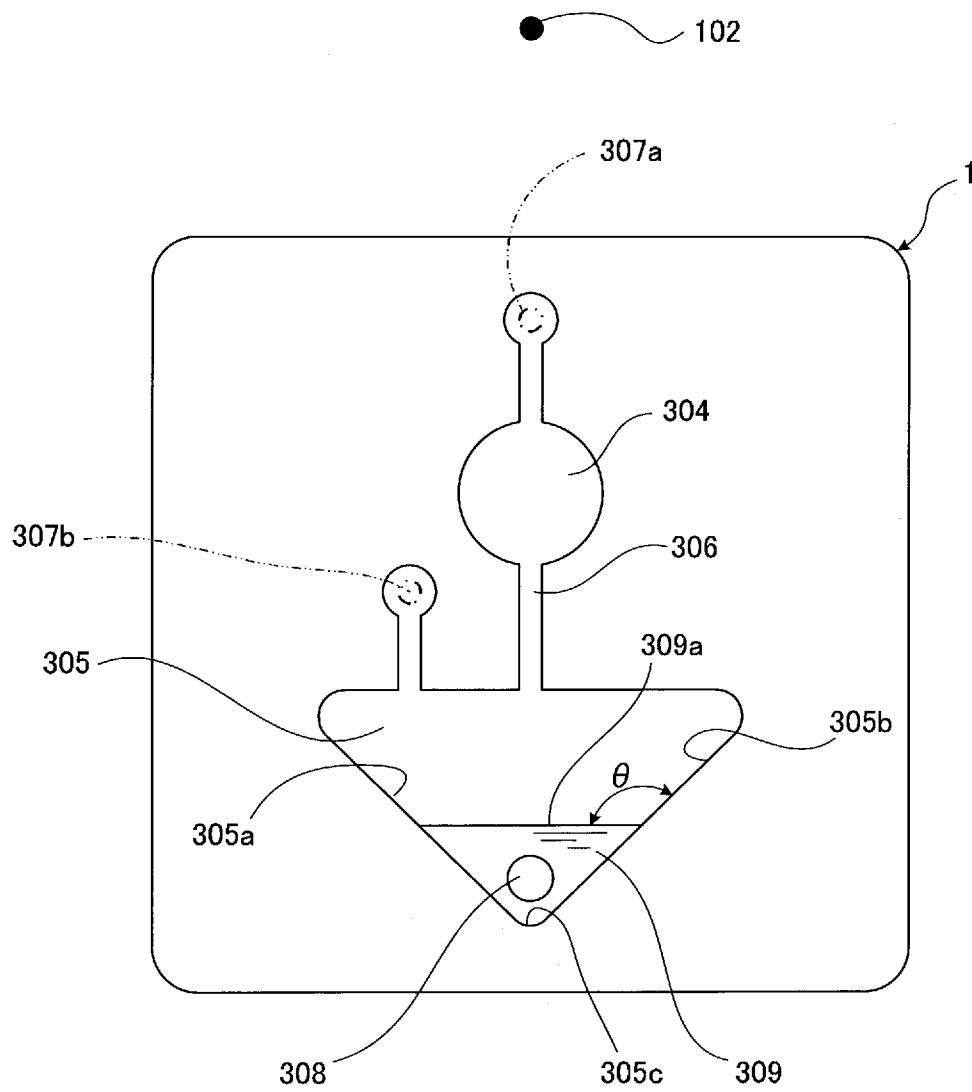
[図30B]



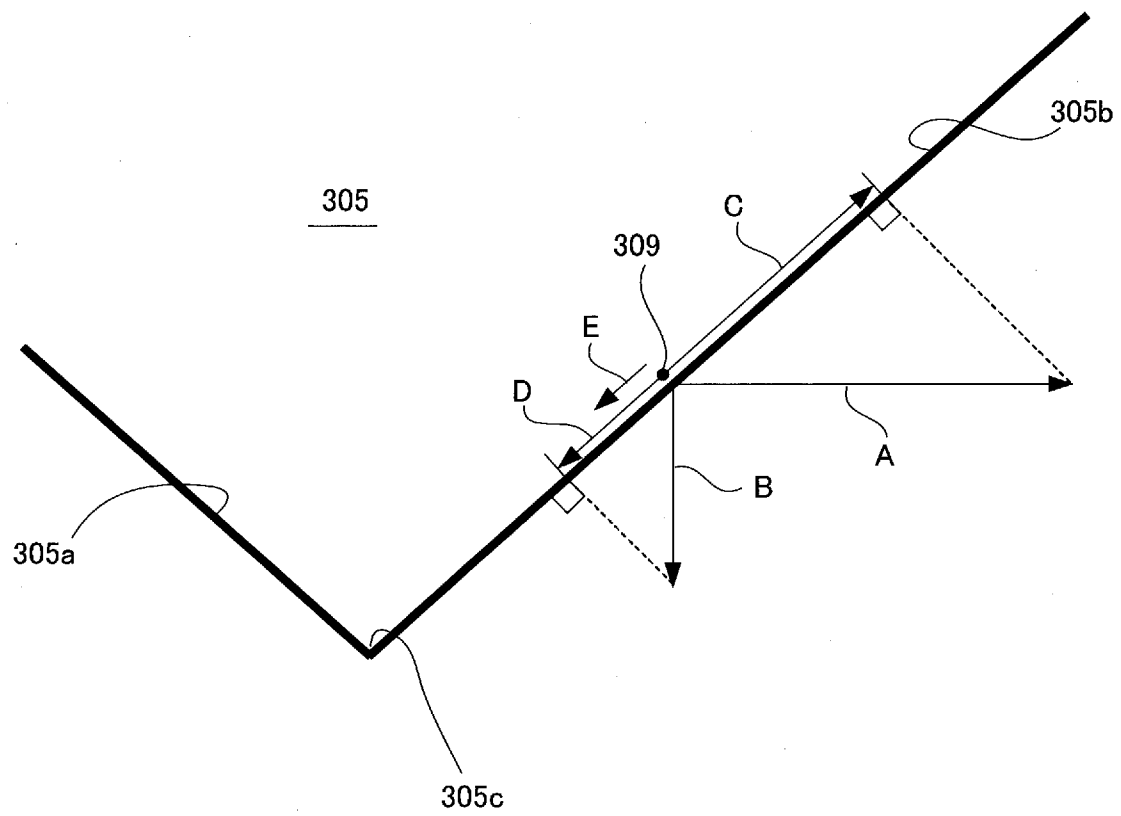
[図31]



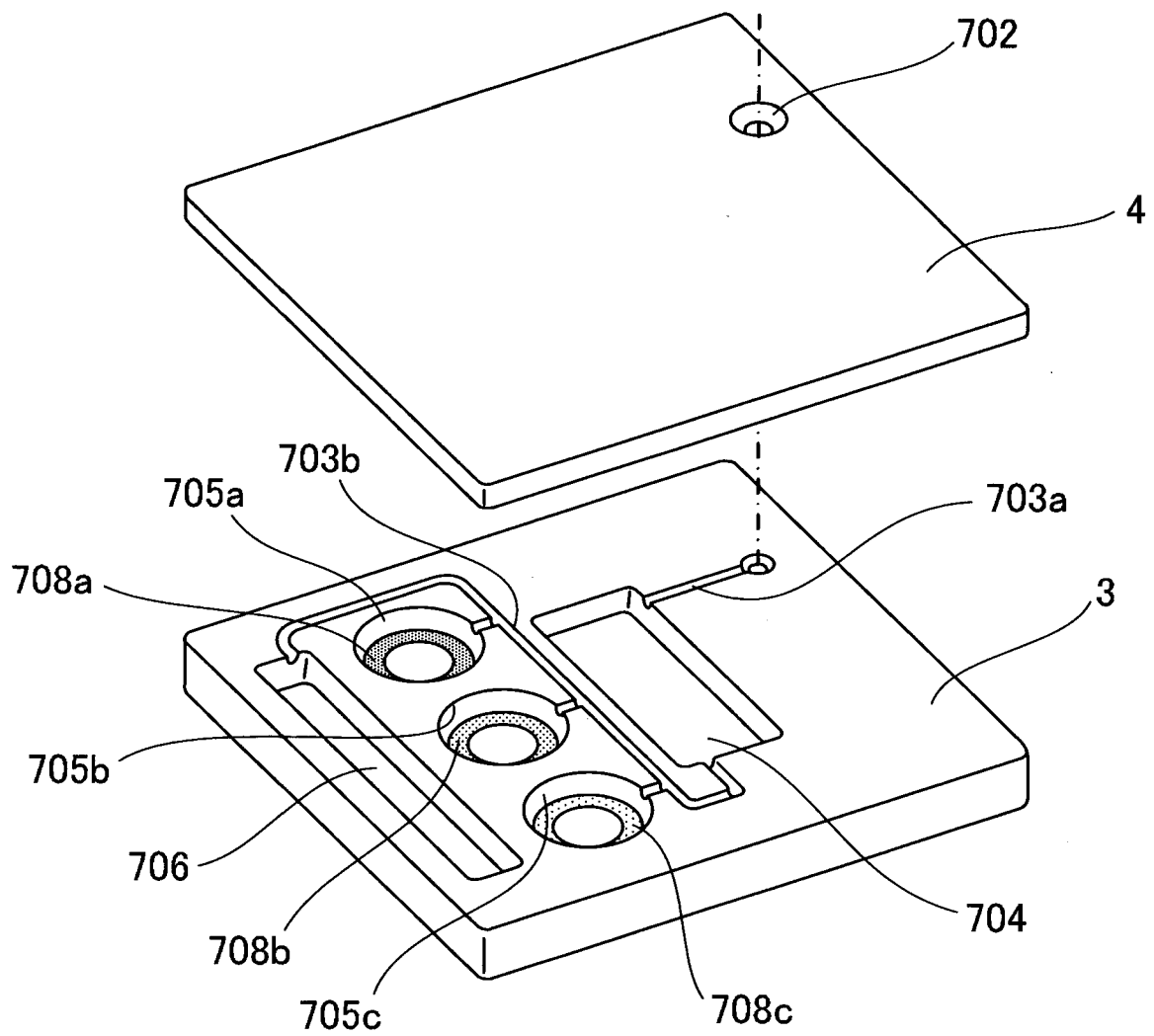
[図32]



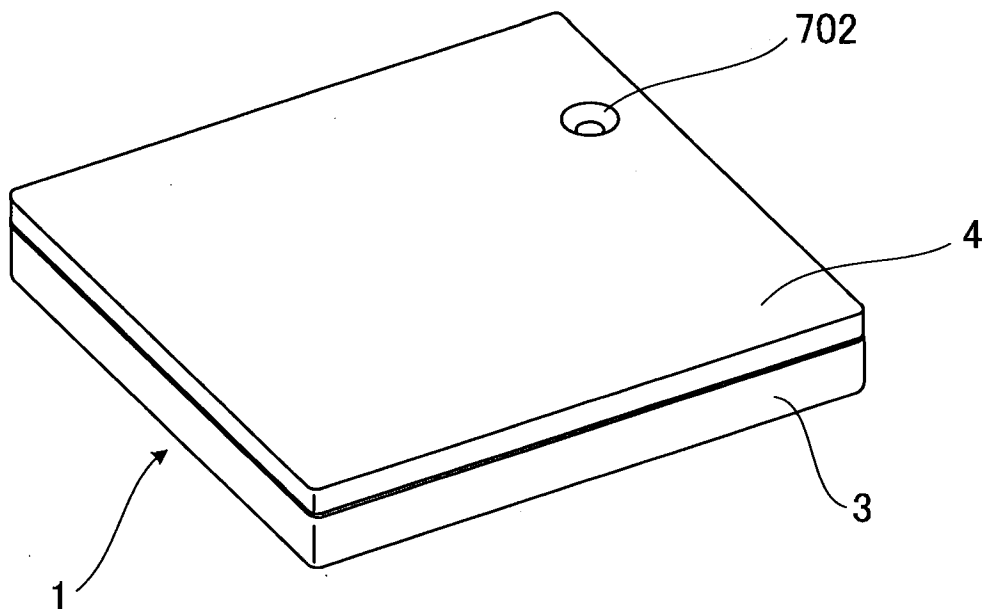
[図33]



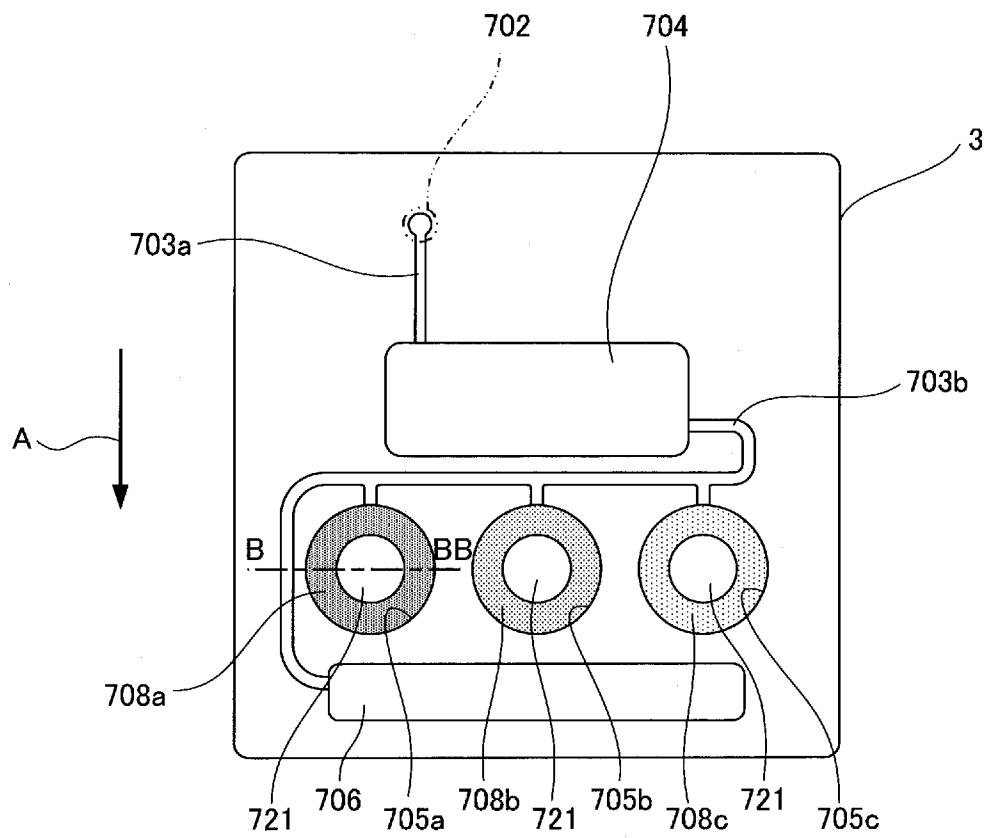
[図34A]



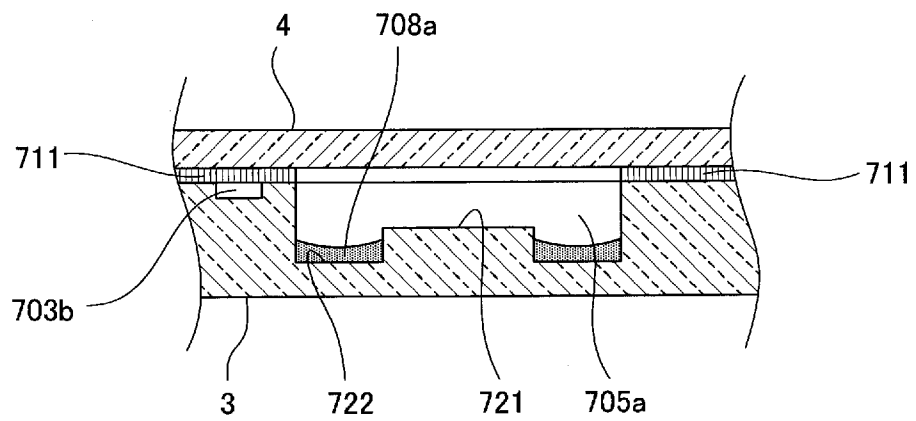
[図34B]



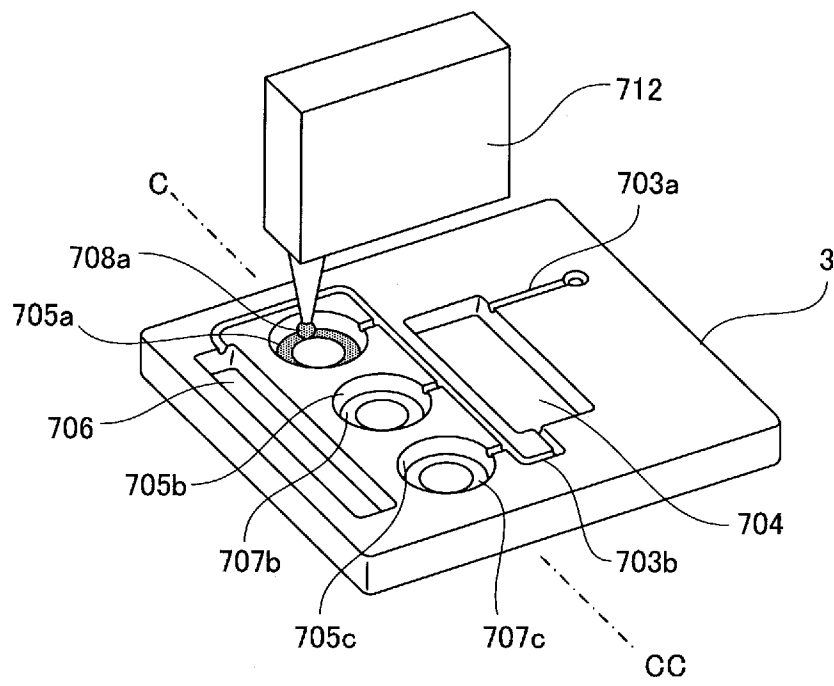
[図35]



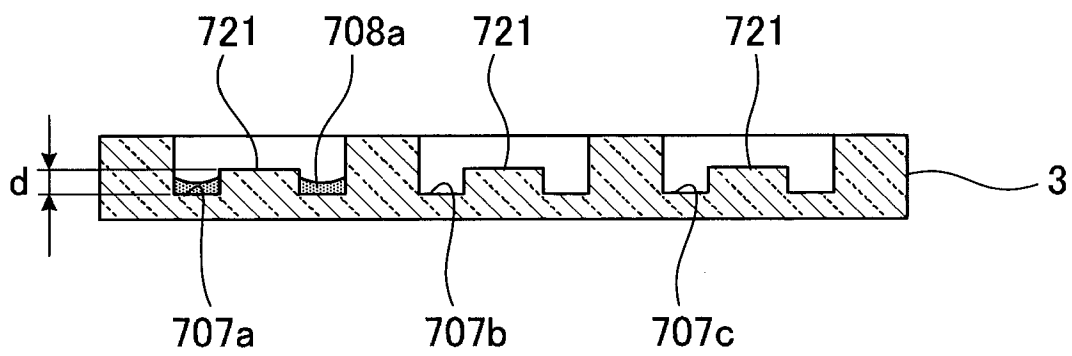
[図36]



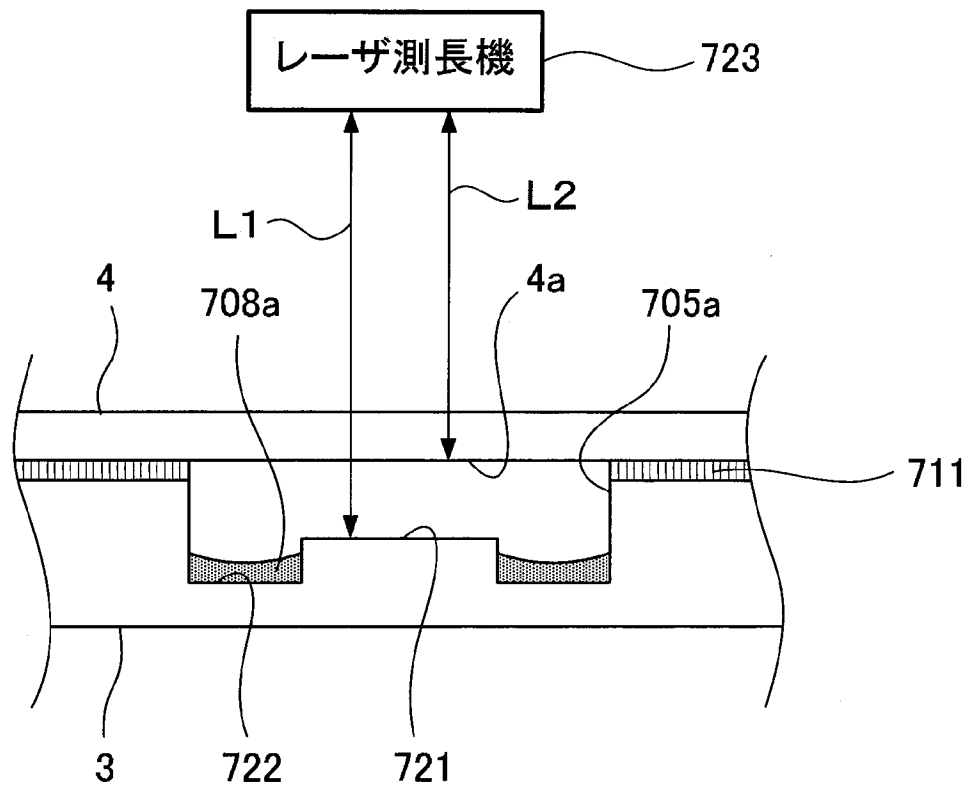
[図37A]



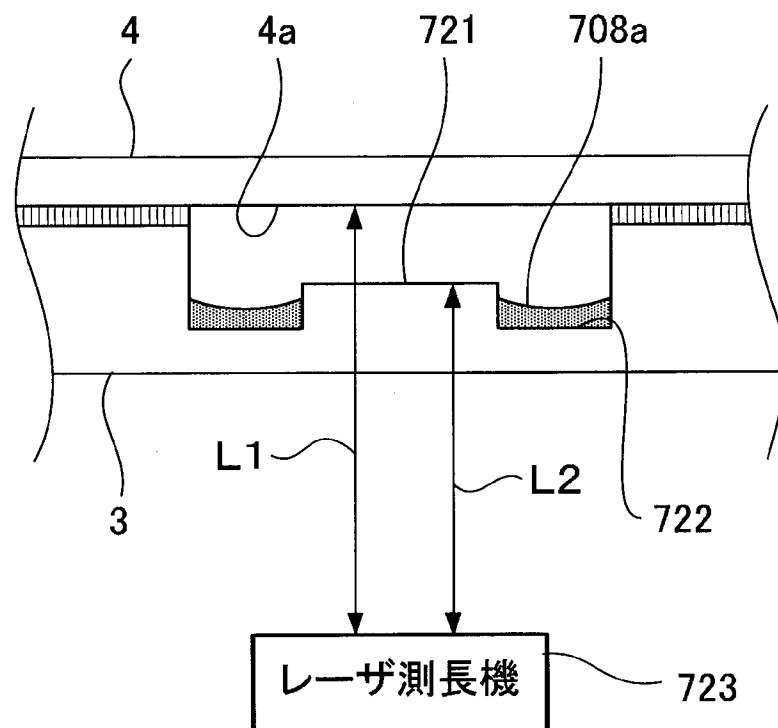
[図37B]



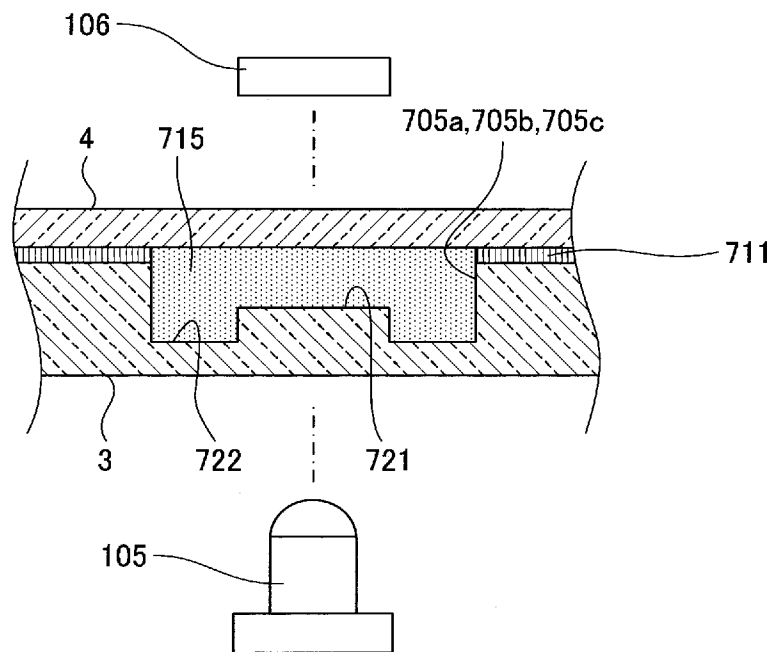
[図38A]



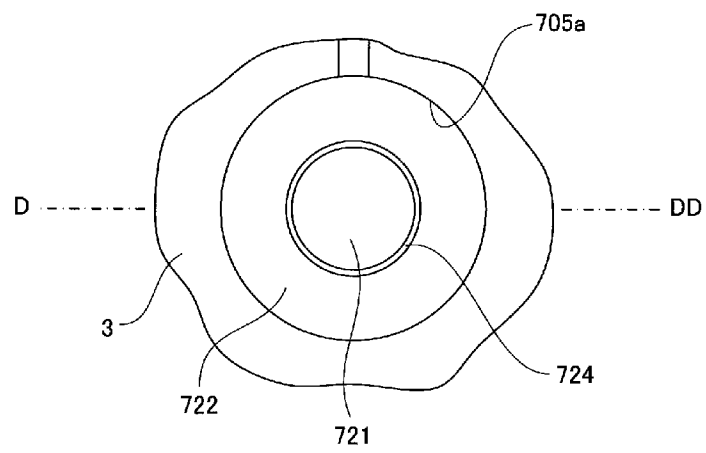
[図38B]



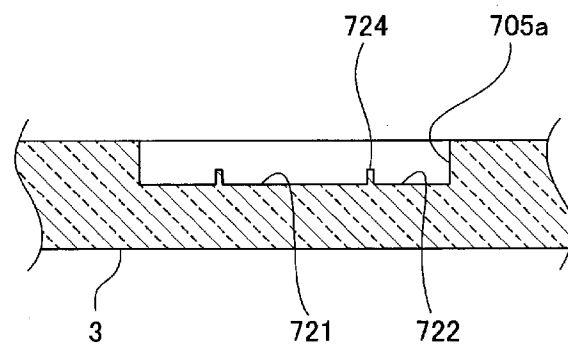
[図39]



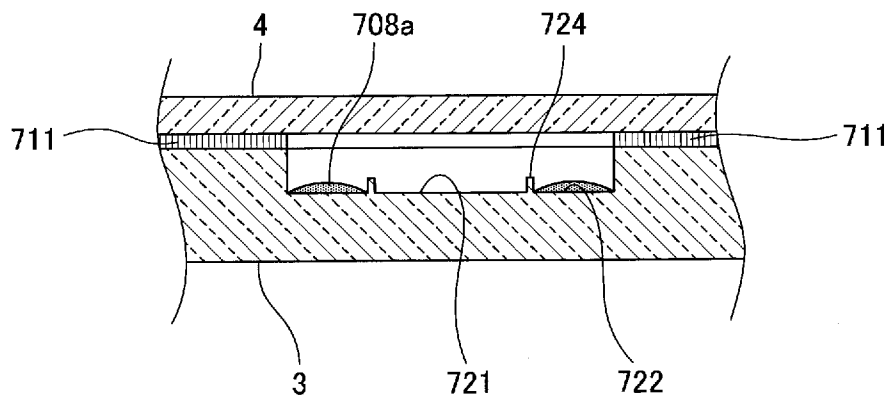
[図40A]



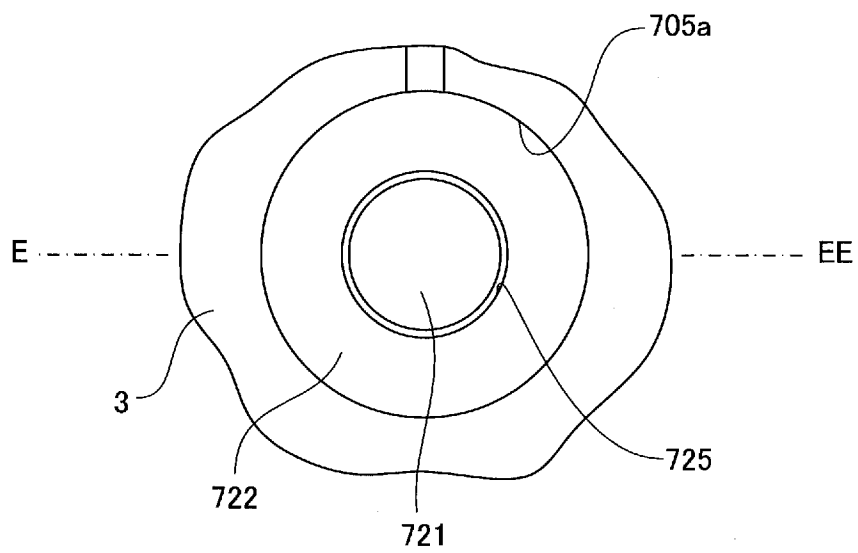
[図40B]



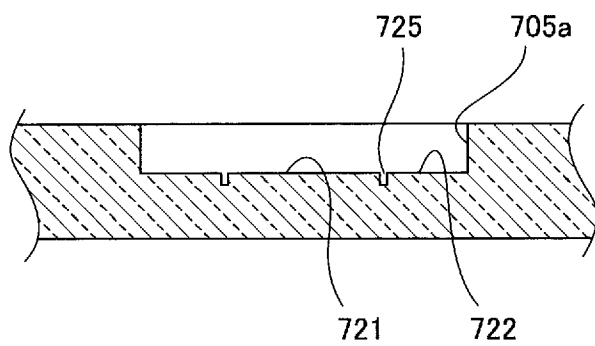
[図40C]



[図41A]



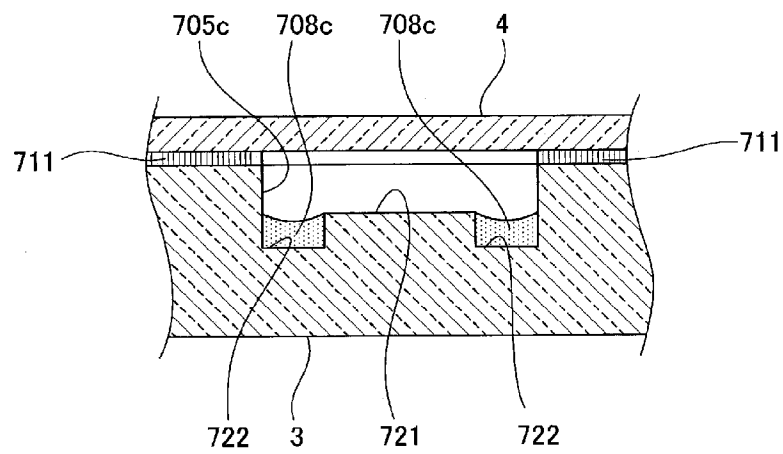
[図41B]



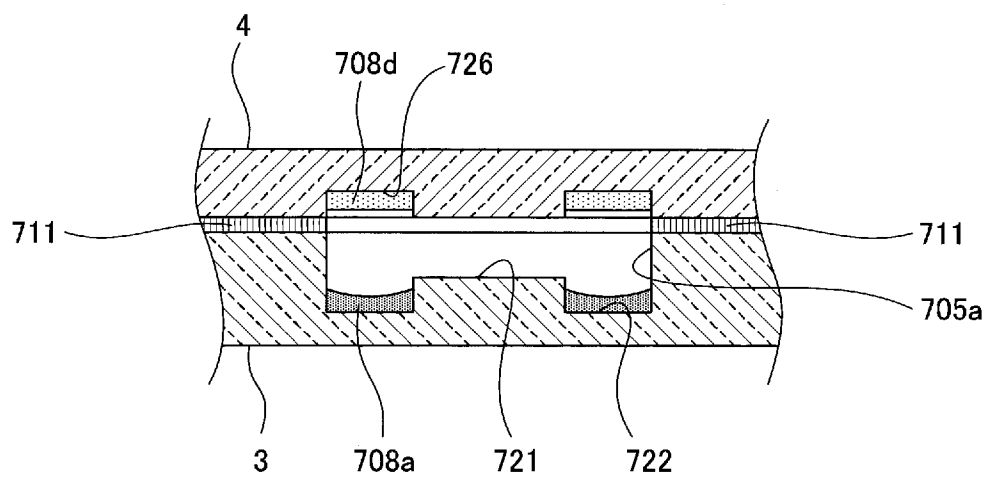
This diagram shows a cross-sectional view of a second embodiment of the device. It features a central vertical channel (721) within a block (3). A vertical rod (711) is positioned within the channel. A component (722) is located at the bottom of the channel, and a base (708c) is at the very bottom. The block (3) is surrounded by a material (4).

[illegible]

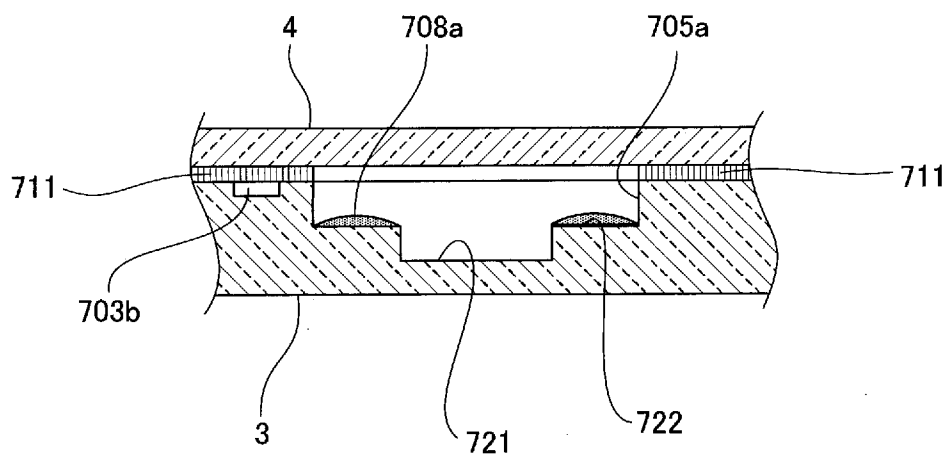
[図43B]



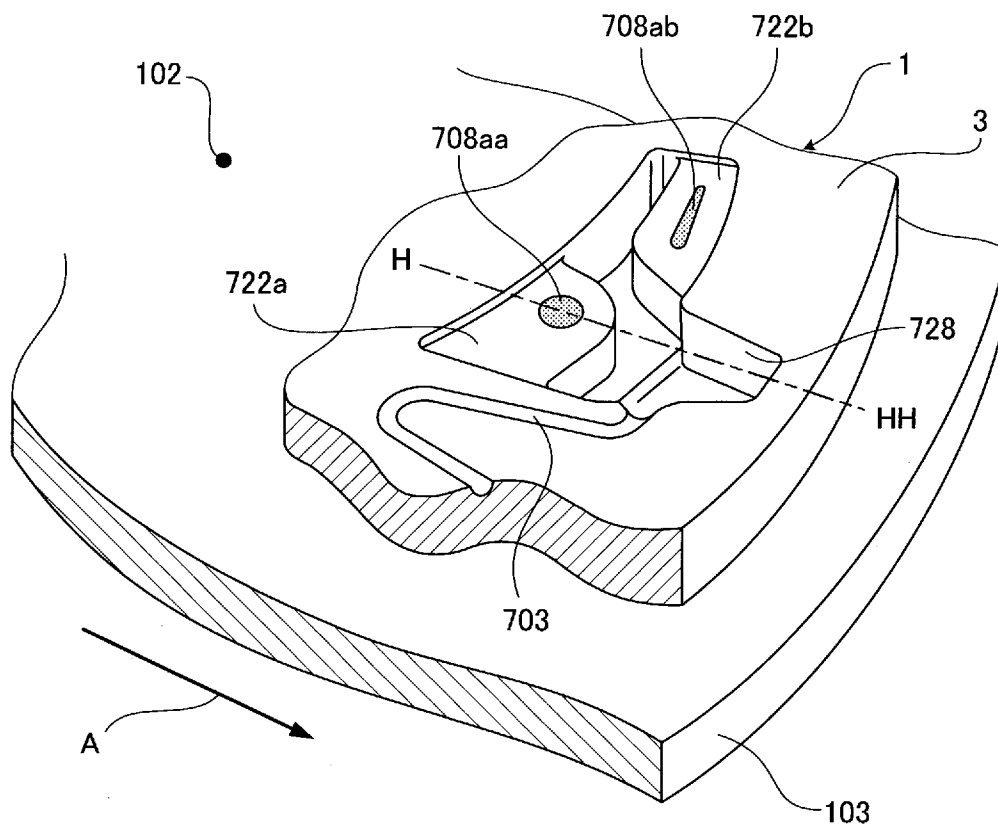
[図44]



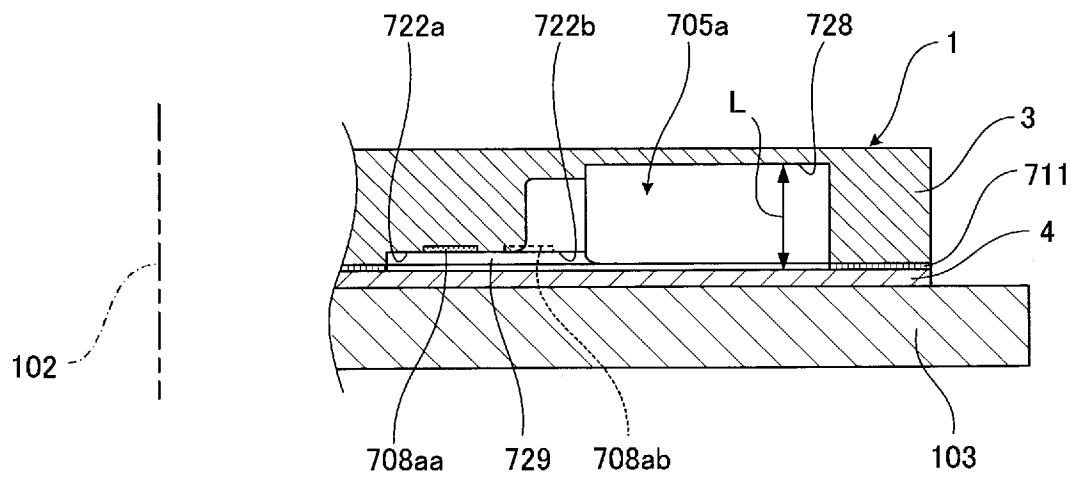
[図45]



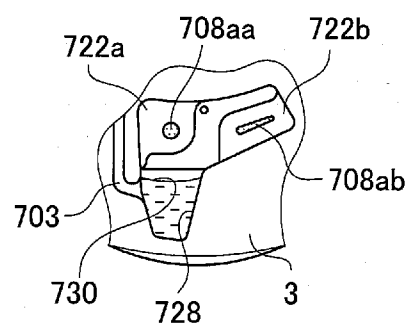
[図46A]



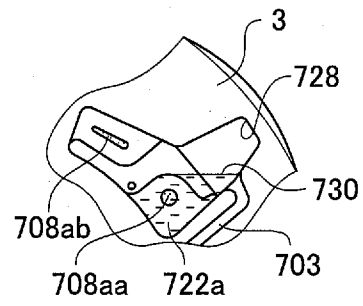
[図46B]



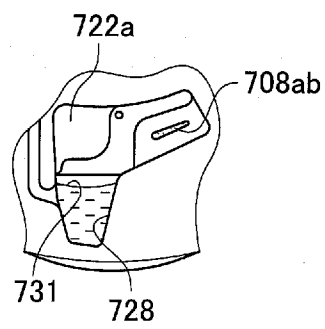
[図47A]



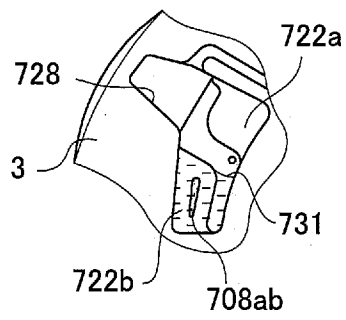
[図47B]



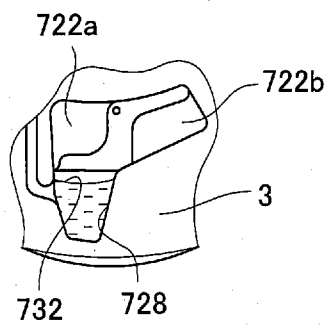
[図47C]



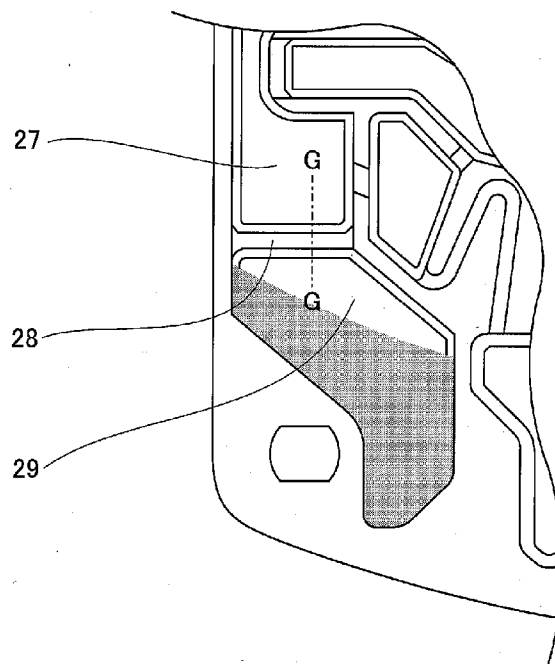
[図47D]



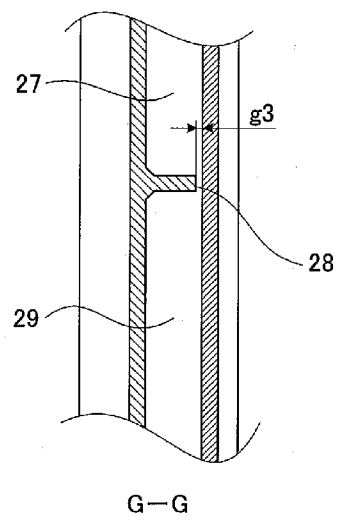
[図47E]



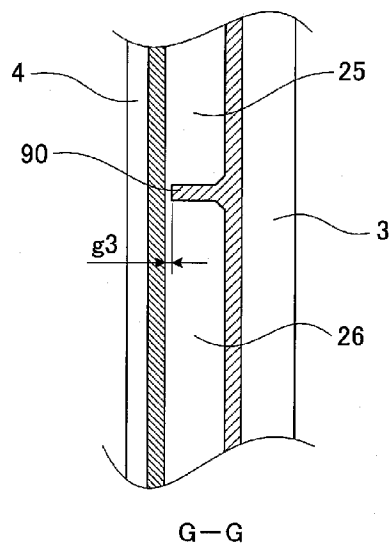
[図48A]



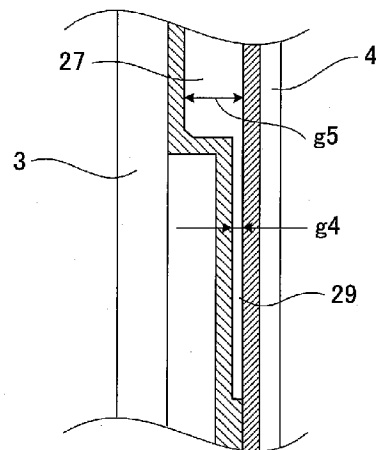
[図48B]



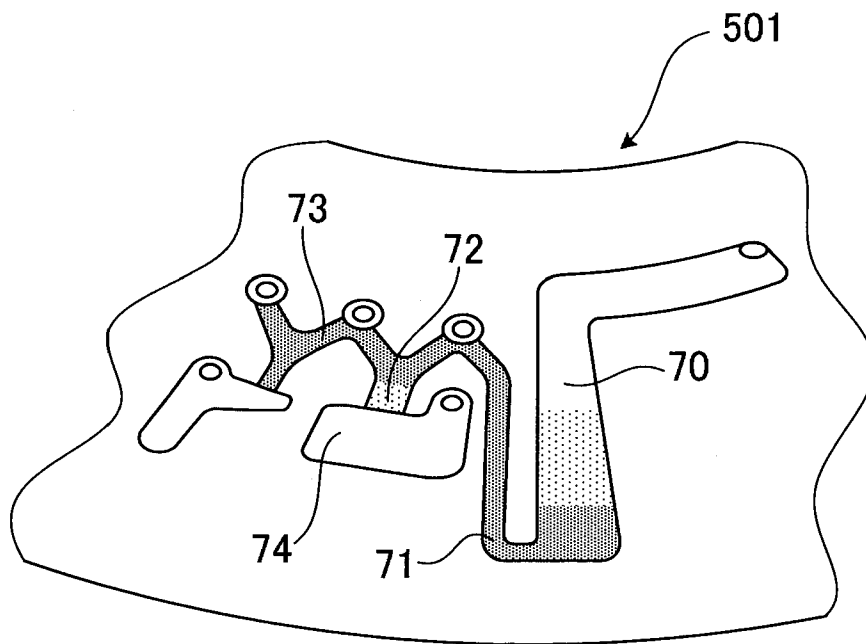
[図49]



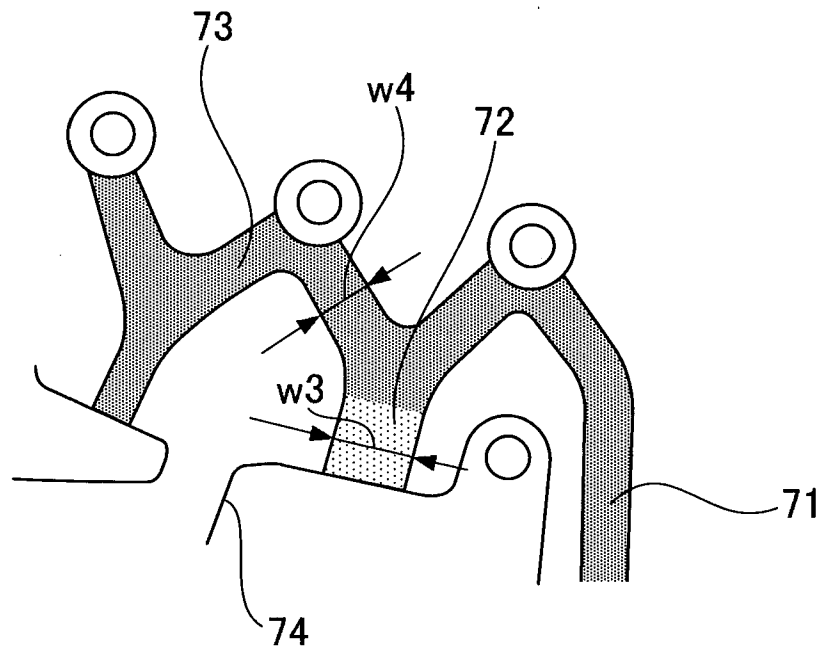
[図50]



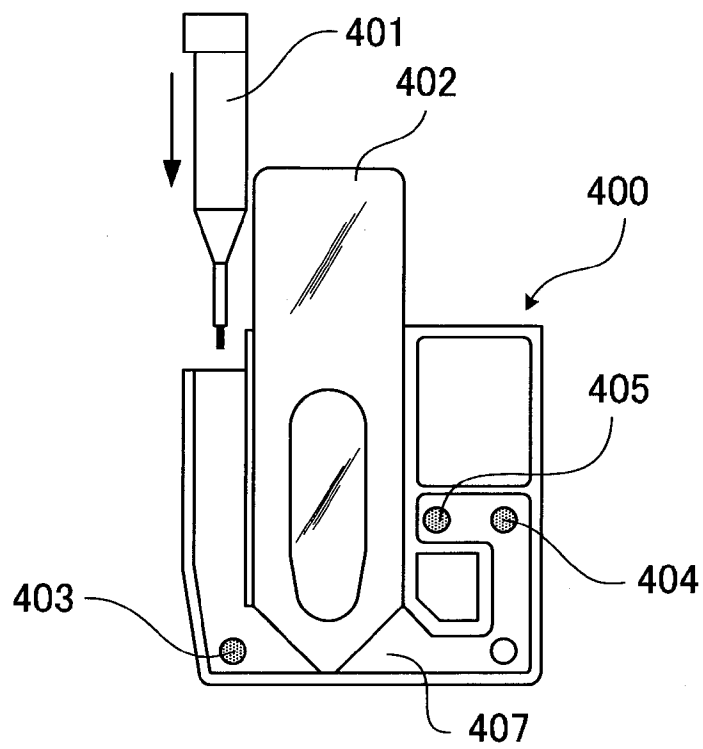
[図51A]



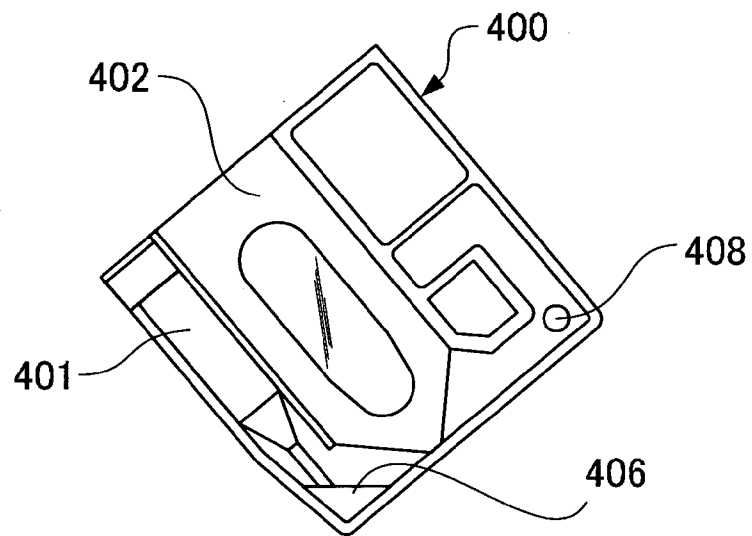
[図51B]



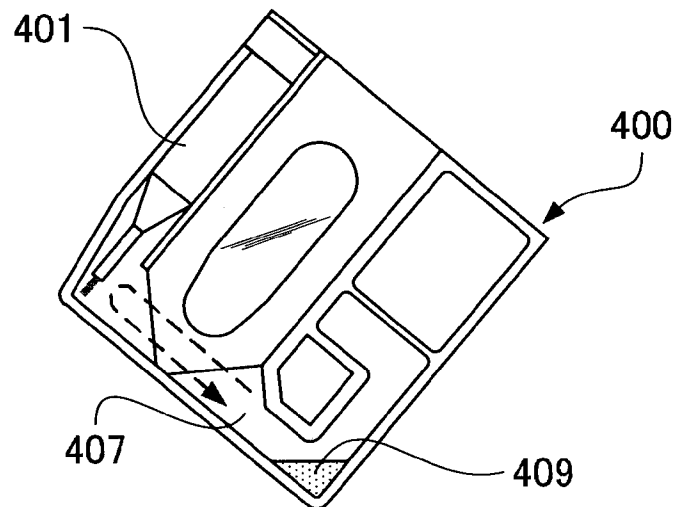
[図52A]



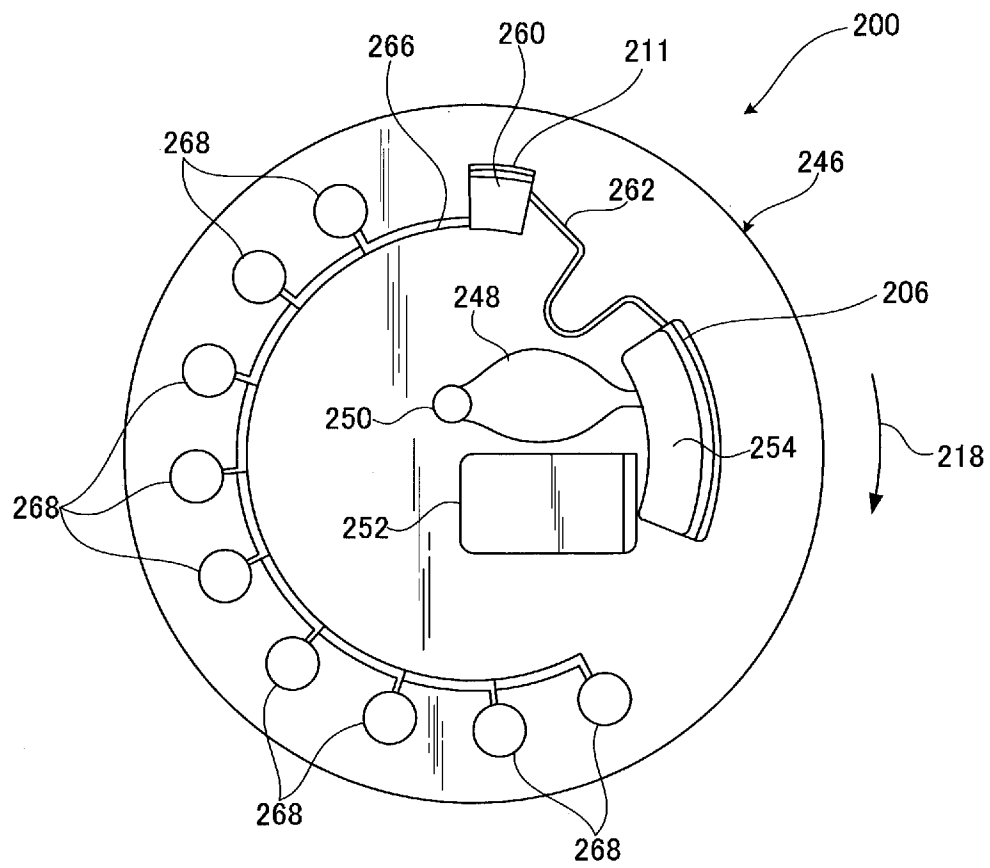
[図52B]



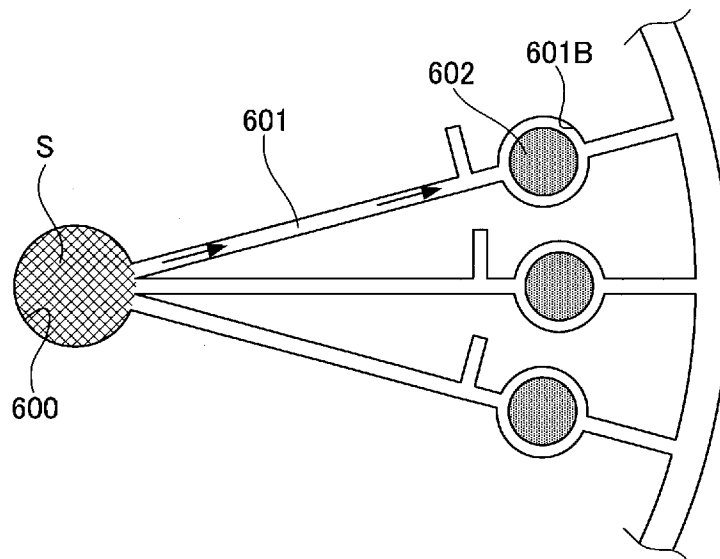
[図52C]



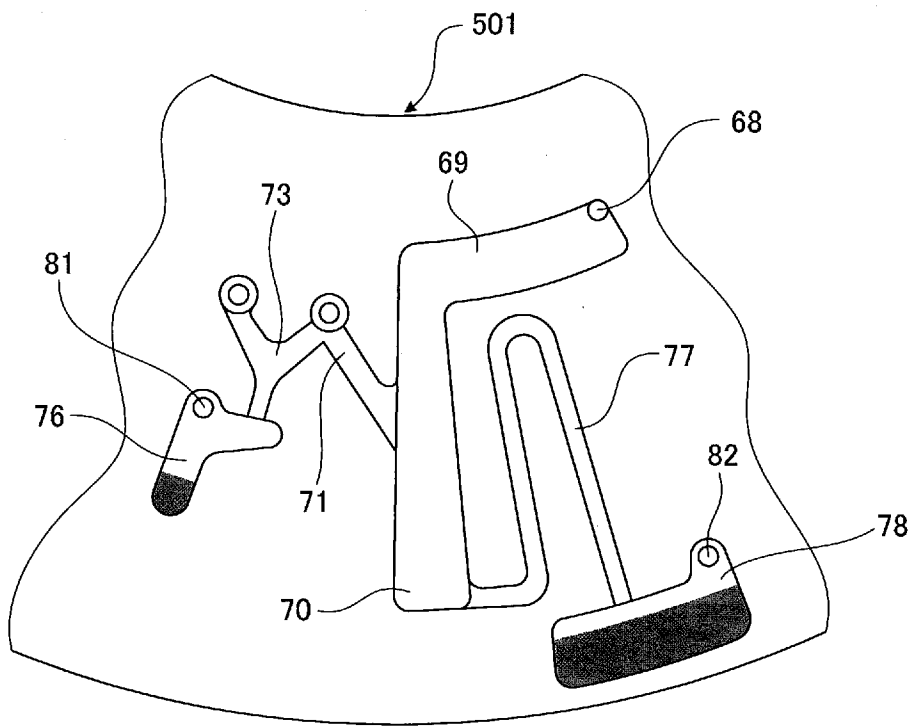
[図53]



[図54]



[図55]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/002779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N35/08(2006.01) i, G01N37/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N35/00-37/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2007-078676 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 29 March, 2007 (29.03.07), Par. Nos. [0163] to [0199]; Figs. 19 to 22 (Family: none)	4-6 1-3
Y A	JP 2004-283828 A (Steag Microparts GmbH), 14 October, 2004 (14.10.04), Full text; all drawings & US 2004/0232074 A1 & EP 1459773 A & DE 10313201 A & CN 1613542 A	1-3 4-6
A	JP 2007-010435 A (Rohm Co., Ltd.), 18 January, 2007 (18.01.07), Full text; all drawings (Family: none)	1-6

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 January, 2009 (06.01.09)

Date of mailing of the international search report
20 January, 2009 (20.01.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/002779

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 – 6

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

As is described in paragraph [0023], the inventions of claims 1-6 intend "to accurately extract only a predetermined amount of a solid component (blood cells) from a sample and transport it to an analysis step" and have a special technical feature relating to that "the cross sectional dimension of the overflow channel in the thickness direction is smaller than the cross sectional dimension in the thickness direction of the coupling channel" or "provision of a capillary cavity formed inside the separation cavity for temporarily holding the solution component separated in the separation cavity."

As is described in paragraph [0026], the invention of claim 7 relates to a problem that "a diluted liquid is naturally evaporated out of the container during a storage of the diluted liquid and the diluted liquid amount is decreased" and has a special technical feature relating to "an immunoreaction between a test liquid and a latex reagent sensitized with an antibody which specifically reacts with a particular component in the test liquid, a result of which immunoreaction is agglutinated by an agglutination reagent to prepare the reaction liquid."

As is described in paragraph [0030], the inventions of claims 8, 9 intend "to provide an analysis device and a mixing device which can sufficiently agitate and mix a small amount of liquid and a reagent" and are characterized in that "the inner wall of the operation chamber has a shape narrowed from the inner circumferential side toward the outermost circumferential position in the rocking operation."

As is described in paragraph [0037], the inventions of claims 10, 11 intend "to provide an analysis device which can correctly measure an optical path length even if a reagent is held in a measurement spot at the manufacturing stage and are characterized by "a rotor having a rotation shaft core and holding an analysis device having a reagent holding region for holding a reagent and an analysis region arranged adjacent to the reagent holding region into which the mixed liquid flows; rotation drive means for rotating the rotor so that a centrifugal force is applied to the analysis device; and means for accessing the liquid in the operation chamber of the analysis device so as to perform measurement."

As is described in paragraph [0025], the inventions of claims 12-15 intend "to reduce the danger of leak while handling the reagent held in the analysis device" and are characterized in that "a measurement spot where the sample liquid is held or an overflow cavity holding a surplus portion has a threshold of a flow channel arranged at an inner circumference of rotation upon generation of a centrifugal force as compared to the liquid surface of the held sample liquid so as to limit the cross sectional size in the thickness direction to a size at which a capillary force functions" or that "the measurement spot holding the sample liquid or the overflow cavity holding the surplus portion is so formed that a cross sectional dimension in the thickness direction of the inner circumference portion of rotation upon generation of a centrifugal force is greater than a cross sectional size of the external circumference portion in the thickness direction so that the capillary force can be obtained."

(Continued to next sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/002779

Thus, the inventions of claims 1-6, the invention of claim 7, the inventions of claims 8, 9, the inventions of claims 10, 11, and the inventions of claims 12-15 have different technical targets and special technical features. Accordingly, the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept. As has been described above, the inventions of the claims are divided into the five groups of inventions.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
 Int.Cl. G01N35/08(2006.01)i, G01N37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N35/00-37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2007-078676 A（松下電器産業株式会社）2007.03.29	4-6
Y	【0163】 - 【0199】 , 【図 19】 - 【図 22】（ファミリーなし）	1-3
Y	JP 2004-283828 A（ステアグ マイクロハーツ ケーエムベーター）2004.10.14	1-3
A	全文, 全図 & US 2004/0232074 A1 & EP 1459773 A & DE 10313201 A & CN 1613542 A	4-6
A	JP 2007-010435 A（ローム株式会社）2007.01.18 全文, 全図（ファミリーなし）	1-6

☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

0 6 . 0 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 0 . 0 1 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁（I S A / J P）
 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

福田 裕司

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

2 J

9 1 0 9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別のページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 ～ 6

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求の範囲 1～6 に記載された発明は、段落〔0 0 2 3〕に記載のとおり「試料中の固体成分（血球）を正確に規定量だけ取り出して分析工程へ移送できる」ことを目的としたものであって、「溢流流路の厚み方向の断面寸法が、前記連結流路の厚み方向の断面寸法よりも小さいことを」又は「分離キャビティ内の分離された溶液成分を一時的に保持するように前記分離キャビティの内部に形成された毛細管キャビティとを備えた」ことを特別な技術的特徴としている。

請求の範囲 7 に記載された発明は、段落〔0 0 2 6〕に記載のとおり「希釈液の保存期間中などに希釈液が保存容器外へ自然蒸発するなどにより、前記希釈液が減少する現象が発生する」ことを課題とするものであって、「試料液と前記試料液中の特定成分と特異的に反応する抗体を感作したラテックス試薬を免疫反応させ、これを凝集試薬によって凝集処理して前記反応液を作成し」たことを特別な技術的特徴としている。

請求の範囲 8，9 に記載された発明は、段落〔0 0 3 0〕に記載のとおり「微量の液と試薬を十分に攪拌して混合できる分析用デバイス及び攪拌装置を提供すること」を目的としたものであり、「操作チャンバーの内周壁の形状を、前記揺動動作中の内周側から最外周位置に向かって先ずぼまりの傾斜した壁面で形成した」ことを特別な技術的特徴としている。

請求の範囲 1 0，1 1 に記載された発明は、段落〔0 0 3 7〕に記載のとおり、「製造段階において測定スポットに試薬が担持されていても正しく光路長を測定できる分析用デバイスを提供する」ことを目的としたものであって、「単一の測定スポットの中に、試薬を担持する試薬担持領域と、前記試薬担持領域に隣接し前記混合液が流入する分析領域とを設けた分析用デバイスを保持し回転軸芯を有するロータと、前記分析用デバイスに遠心力が作用するように前記ロータを回転させる回転駆動手段と、前記分析用デバイスの前記操作チャンバ内の液体に光学的にアクセスして測定する」ことを特別な技術的特徴としている。

請求の範囲 1 2～1 5 に記載された発明は、段落〔0 0 2 5〕に記載のとおり、「分析用デバイス内に保持される試料液の取扱中の漏洩の危険性を低減」することを目的としたものであり、「試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティに、保持される試料液の液面よりも前記遠心力の発生時の回転の内周位置に流路の敷居を設けて厚み方向の断面寸法を毛細管力の作用する大きさに制限」すること、又は、「試料液が保持される測定スポットまたは余剰分を保持する溢流キャビティは、前記遠心力の発生時の回転の内周部の厚み方向の断面寸法よりも外周部の厚み方向の断面寸法が小さくて毛細管力の作用する大きさに形成されている」ことを特別な技術的特徴としている。

このように、請求の範囲 1～6、請求の範囲 7、請求の範囲 8，9、請求の範囲 1 0，1 1、請求の範囲 1 2～1 5 に記載された発明は、それぞれ技術課題や特別な技術的特徴が異なるものであるから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとはいえず、単一性を満たさない。よって、請求の範囲には、上記のとおり 5 つに区分される発明が記載されている。