

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-13912
(P2022-13912A)

(43)公開日 令和4年1月18日(2022.1.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 35/00 (2006.01)	G 0 1 N 35/00	A 2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/72 (2006.01)	G 0 1 N 35/00	E 2 G 0 5 8
G 0 1 N 33/92 (2006.01)	G 0 1 N 33/72	A
	G 0 1 N 33/72	B
	G 0 1 N 33/92	
審査請求 有 請求項の数 15 O L 外国語出願 (全17頁)		

(21)出願番号 特願2021-110144(P2021-110144)
 (22)出願日 令和3年7月1日(2021.7.1)
 (31)優先権主張番号 20184038.6
 (32)優先日 令和2年7月3日(2020.7.3)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)

(71)出願人 501205108
 エフ ホフマン - ラ ロッシュ アクチェン
 ゲゼルシャフト
 スイス連邦、ツューハー - 4 0 7 0 バ
 ーゼル、グレンツアッハーシュトラッセ
 1 2 4
 (74)代理人 110001896
 特許業務法人朝日奈特許事務所
 (72)発明者 ジャン - ビエール ポリガー
 スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ
 、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・
 オブ ロッシュ ディアグノスティクス
 インターナツィオナル アクチェン ゲ
 ゼルシャフト
 (72)発明者 リク ハルベルス

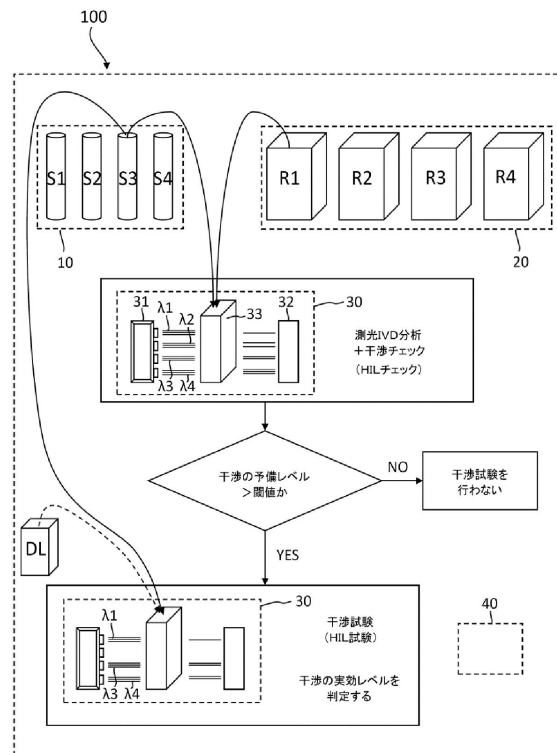
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 測光干渉判定

(57)【要約】 (修正有)【課題】結果の質を損なうことなく、分析資源の使用とスループットの損失、コスト、結果が出るまでの時間、を最小限にすることを可能にし、ユーザがリスクのある決断を下さなくても済むようにする、測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定すること。

【解決手段】試料/試薬混合物を得るために少なくとも1つの試薬によって試料のアリコート进行处理し、体外診断分析の結果を得るために試料/試薬混合物を測光測定にかけ、同じ測光測定中に、同じ試料/試薬混合物中の1つまたは複数の干渉物質を半定量的に判定することによって干渉の予備レベルを判定する。さらに、事前決定された閾値を超える干渉の予備レベルを判定したときのみ、上記1つまたは複数の干渉物質を定量的に判定することによって干渉の実効レベルを判定するために不希釈または試薬以外の液体で希釈された同じ試料の別のアリコートの別個の測光測定をトリガする。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法であって、

試料 / 試薬混合物を得るために少なくとも 1 つの試薬によって試料のアリコート进行处理し、体外診断分析の結果を得るために前記試料 / 試薬混合物を測光測定にかけ、同じ測光測定中に、同じ試料 / 試薬混合物中の 1 つまたは複数の干渉物質を半定量的に判定することによって干渉の予備レベルを判定することと、

事前決定された閾値を上回る干渉の予備レベルを判定したときのみ、前記 1 つまたは複数の干渉物質を定量的に判定することによって干渉の実効レベルを判定するために、不希釈または試薬以外の液体で希釈された同じ試料の別のアリコートの別個の測光測定をトリガすることを含む、方法。

10

【請求項 2】

前記 1 つまたは複数の干渉物質は、ヘモグロビン、ビリルビン、脂質物質のうちのいずれか 1 つまたは複数の物質である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

試料および / または試薬および / または分析固有特性に基づいて、各体外診断分析に対する方法適用可能性および / または方法適用可能性のスケールを事前決定することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試料対試薬量比および / または 1 つもしくは複数の試薬の種類および / または試料の種類および / または 1 つもしくは複数の使用光波長に基づいて、各体外診断分析に対する方法適用可能性および / または方法適用可能性のスケールを事前決定することを含む、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記方法適用可能性は、少なくとも所定の最大試料対試薬量比までは、前記試料対試薬量比に比例し、前記試料対試薬量比が高いほど前記方法適用可能性が高い、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

分析固有であり、前記方法が適用可能な前記体外診断分析のための、干渉の前記予備レベルの閾値を事前決定することを含む、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

同じ試料のために複数の異なる体外診断分析が計画されているか否かを判定し、肯定の場合には、前記方法適用可能性のスケールに従って最高から最低の順に、または分析固有閾値に従って最高から最低の順に、計画されている前記体外診断分析に優先順位を付けることを含む、請求項 3 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

同じ試料からの計画されている分析の事前決定された前記分析固有閾値のうちの少なくとも 1 つを上回る干渉の予備レベルが判定された場合、前記方法は、少なくとも干渉の前記実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値未満であると判定されない限り、前記分析固有閾値を超える少なくとも 1 つまたは複数の前記体外診断分析のさらなる実行を防ぐこと

40

【請求項 9】

干渉の前記予備レベルが前記事前決定された閾値未満である限り、または干渉の前記予備レベルが前記事前決定された閾値を上回る場合に干渉の前記実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値未満であると判定した後でのみ、体外診断分析の前記結果を出力し、それ以外の場合は、前記体外診断分析の前記結果にフラグを立てることを含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記測光体外診断分析は、比濁、比臙、比色分析のうちのいずれかである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 1】

前記測光体外診断分析は、凝固分析もしくは臨床化学分析または両者の組み合わせである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

干渉の前記予備レベルを判定することは、前記体外診断分析で使用される 1 つもしくは複数の光波長と同じ光波長を使用することを含むか、または、それより多くの光波長が利用可能な場合には、それらの利用可能な光波長のうちのいずれか最適な 1 つもしくは複数の波長を選択することを含む、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

干渉の前記予備レベルを判定することは、前記体外診断分析時に得られる測光測定値を試料 / 試薬混合物形成または反応の開始の初期時点まで外挿することを含む、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

体外診断分析器 (1 0 0) であって、試料ユニット (1 0) と、試薬ユニット (2 0) と、試料 / 試薬混合物または試料 / 液体混合物の、試料 (S 1 から S 4) の前記測光測定のための検出ユニット (3 0) と、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法に関連する動作を行うための命令を備えたコンピュータ可読プログラムを実行するコントローラ (4 0) とを含む、体外診断分析器 (1 0 0) 。

【請求項 1 5】

分析器 (1 0 0) は凝固分析器もしくは臨床化学分析器または両者の組み合わせである、請求項 1 4 に記載の体外診断分析器 (1 0 0) 。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法およびその方法を実施するための体外診断分析器に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

医療において、医師の診断と患者の治療とは、患者試料中の分析物の濃度またはその他のパラメータの測定に依存することが多い。この測定は、典型的には、様々な検出技術を使用して体外診断分析を実施するように構成可能な体外診断分析器によって実施され、その多くは、例えば比濁分析、比臙分析、比色分析を含む測光に基づく。患者の生命はこのような測定の精度と信頼性に基つき得るため、試料中に存在する可能性があり、場合によっては体外診断分析の結果にバイアスをかける可能性がある干渉が特定され、考慮に入れられることが重要な場合がある。具体的には、試料が測光測定に対して干渉する物質を含む場合がある。そのような干渉物質の例は、溶血試料中のヘモグロビン、黄疸試料中のビリルビン、脂肪血試料中の高濃度トリグリセリドまたはその他の脂質および乳状物質、例えば *intralipid* (登録商標) のような患者治療中に使用される混入物質などであり、これらの組み合わせも含まれる。したがって、試料を体外診断分析にかけるのと並行して、またはその前に、試料の品質検査が推奨される。具体的には、当技術分野で知ら

30

40

【0 0 0 3】

しかし、この試料品質検査は、一方では、ピベッタ、検出器、消耗品のような分析器の機能資源を使用し、具体的にはそれにより分析器のスループット低下させる可能性があり、干渉物質が存在する場合にすべての試料を検査する場合は最大 5 0 % になる場合もあり、他方では体外診断分析のコストを上昇させ、結果が出るまでの時間を遅らせ、それによって特に緊急性の試料の場合に深刻な結果を招くことがあるため、必ずしも可能でないかまたは必ずしも望まれない。

【0 0 0 4】

50

その結果、体外診断分析器のなかには、すべての、または一部の体外診断分析のみの前に、試料品質検査を手動で使用可能または使用不能にする選択肢をユーザに与えるように構成されているものがあり、それによって干渉がある場合に分析の結果にバイアスがかかる可能性があるリスクを受け入れている。

【発明の概要】

【0005】

上記の背景に鑑みて、本明細書では、結果の質を損なうことなく、分析資源の使用とスループットの損失とを最小限にし、コストを最小限にし、結果が出るまでの時間を最小限にすることを可能にするとともに、ユーザがリスクのある決断を下さなくても済むようにする、測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法およびその方法を実施するための体外診断分析器が示される。

10

【0006】

この方法は、試料/試薬混合物を得るために少なくとも1つの試薬によって試料のアリコート処理し、体外診断分析の結果を得るために試料/試薬混合物を測光測定にかけ、同じ測光測定中に、同じ試料/試薬混合物中の1つまたは複数の干渉物質を半定量的に判定することによって干渉の予備レベルを判定することを含む。この方法は、事前決定された閾値を上回る干渉の予備レベルを判定したときのみ、上記1つまたは複数の干渉物質を定量的に判定することによって干渉の実効レベルを判定するために、不希釈または試薬以外の液体で希釈された同じ試料の別のアリコートの別個の測光測定をトリガすることをさらに含む。

20

【0007】

本明細書で使用する「試料」という用語は、例えば、その中に存在することが疑われる1つまたは複数の対象分析物を検出するため、または、直接的または間接的に対象分析物の存在および/または質にも関係し得る、色、濁度、凝固時間などの試料のパラメータを測定するためなどに、測光体外診断分析の対象とされるのに適した生体物質を指す。

【0008】

試料は、血液、尿、唾液、眼球水晶体液、脳脊髄液、汗、乳汁、腹水、粘液、髄液、腹膜滲出液、羊水、組織、細胞などを含む、生理液などの任意の生物学的供給源から抽出可能である。試料は、血液から血漿または血清を調整するなど、使用前に前処理され得る。処理方法は、濾過、遠心分離、蒸留、希釈、濃縮、溶解、精製、感染成分の不活性化、試薬の添加などを含み得る。試料は、供給源から得られたまま直接、または試料の特性に変更を加えるように前処理を行った後、例えば、1つまたは複数の体外診断試験を実施するために別の溶液で希釈された後、または試薬と混合された後に、使用される場合がある。一実施形態によると、試料はクエン酸処理またはEDTA処理された血液試料である。さらに別の実施形態によると、試料は血液から抽出された血清である。

30

【0009】

「試薬」という用語は、例えば反応が起こるために、および測光測定を可能にするために、試料および/または他の試薬と混合可能な、必要な液体または物質を示すために一般的に使用される。試薬は、典型的には、試料および具体的には試料中の分析物と接触すると反応を促進する化学剤または生物剤である少なくとも1つの反応物質を含有する溶液である。試薬は、例えば試料中に存在する1つまたは複数の分析物に結合し、またはそのような分析物を化学的に変換することが可能な、および/または、試料中に分析物が存在する場合に測光により測定可能な変化を引き起こすことが可能な、例えば化合物または作用剤であり得る。試薬の例には、酵素、酵素基質、共役色素、タンパク結合分子、核酸結合分子、抗体、キレート剤、促進剤、阻害剤、エピトープ、抗原などがある。

40

【0010】

「測光体外診断分析」という用語は、免疫比濁および比濁分析、比濁凝固分析、ならびに比色分析を包含し得る。免疫比濁および比濁分析ならびに比濁凝固分析では、特定の分析物と分析物固有の結合パートナーとの凝集に基づいて試料/反応混合物の濁度の変化から特定の分析物が定量化され、一方、比色分析では、特定の分析物が呈色試薬を用いて定量

50

化される。「呈色試薬」という用語は、340 nmから800 nmの範囲の典型的な波長で測光により測定および定量化可能な、対象分析物が存在する場合に変色、発色または退色を生じさせる、あらゆる分析試薬または分析試薬の混合物を包含する。多くの比色分析は、それによって1段階または複数段階反応において有色生成物を生じさせる酵素および対応する基質を必要とし、変色は、基質自体によるものではなく、NAD/NADHのような対応する酵素補助因子によって引き起こされ得る。1段階または複数段階反応において有色生成物を生じさせる、分析物と化学試薬との特定の反応に基づく比色分析もある。EMIT（競合的酵素免疫分析法）またはCEDIA（クローン化酵素ドナー免疫分析法）のような比色免疫分析では、色は、典型的には、特徴的で検出可能な吸収特性を有する生成物を生じさせる、ガラクトシダーゼまたはデヒドロゲナーゼのようなレポータ酵素とそれに対応する基質との反応によって生じる。レポータ酵素と基質との反応は、典型的には、分析物と抗体との免疫反応の後に起こり、この免疫反応は次に酵素反応をトリガまたは阻止する。典型的な臨床化学分析のような他の比色分析では、分析物と酵素または任意のその他の特定の化学剤またはこれらの組み合わせとの反応によって、色が発色、変色、または退色させられる。

10

20

30

40

50

【0011】

「比濁法および比臙法」という用語は、濁度が光の透過および散乱に与える作用の測定に基づいて、溶液における混濁量または濁度を判定するための、当技術分野で知られている方法である。液体における濁りは、細粒化懸濁粒子の存在によって生じる。濁った試料に光線を通させた場合、光線の強度は散乱によって低下し、散乱光の量は粒子の濃度、粒度および粒度分布に依存する。例えば凝集または凝固反応の結果として大きくなる粒度に起因して上昇した濁度を測定することができる。臨床化学分析では、この上昇した濁度は、分析物によって生じた免疫凝集の直接的尺度、または分析物によって生じた免疫凝集阻止反応の間接的尺度となり得る。凝固分析または濁度凝固分析では、この上昇した濁度は進行性凝血形成の直接的尺度である。比臙法では、散乱光の強度が測定され、一方、比濁法では試料を透過した光の強度が測定される。

【0012】

比濁分析は、入射光線が試料を通過するときの入射光線の強度の測定を要する。光線は、懸濁液を通過するか、または粒子によって吸収、反射または散乱され得る。その結果、光が懸濁液を透過するとき光の強度が低下する。非吸収粒子の場合、散乱による光強度の低下は、濁度として表される。

【0013】

比臙分析とは、入射光線が試料を通過するときに入射光線からある規定角度で散乱した光の測定を指す。比臙法では、散乱種のサイズが急速に大きくなるため、経時的な散乱光の強度が測定される。散乱光は初期分析物/抗原濃度に比例する。

【0014】

粒子増強免疫分析は、例えば臨床化学分析器での血清タンパク質、治療薬剤および乱用薬物の定量化のために体外診断で日常的に使用される。反応混合物中の特定の分析物と分析物固有結合パートナーとの光学的検出を増強するために、分析物または分析物固有結合パートナーが適切な粒子に連結される。これによって、分析物が分析物固有結合パートナーで被覆された粒子と反応し、凝集する。分析物の量が増えるにつれて、凝集と複合体のサイズが大きくなり、さらに光散乱の変化を生じさせる。凝集した粒子は次に比濁測定および比臙測定によって判定される。

【0015】

粒子ベースの分析の大部分は、典型的な平均直径が30 nmと600 nmの間で、最も多く使用される種類がポリスチレンである、ラテックスナノ粒子を採用する。有機、無機、およびポリマー材料を含む他の多くの粒子材料も使用可能である。

【0016】

凝固体外診断分析は、体外でのフィブリン形成の測定による単一または複数の凝固因子の活動の測定を可能にする。これらの分析の一次結果は、試料または試料/反応混合物への

Ca²⁺イオンのような活性剤または「開始試薬」の添加時点から、凝集分析と同様にして検出可能なフィブリン塊の形成までの、通例、秒単位で測定される凝固時間である。凝固時間は、試料中に含まれ、それぞれの分析によって判定されるすべての凝固促進因子および抗凝固因子および物質の影響が作用し始める、試料の止血可能性、凝固性の尺度でもある。凝固時間は、濁度のような試料/試薬混合物の光学特性の測定によって測光的に判定することも可能である。具体的には、試料/試薬混合物の濁度が連続的に測定され、凝固時間が、例えば米国特許公開第2019/0018030A1号に記載されているような評価手順を用いて、特性の時間依存変化からエンドポイントとして判定可能である。したがって、一部の凝固体外診断分析、具体的には凝固時間測定は、比濁凝固分析、比濁分析または比臈分析一般として分類され得る。それに対して一部の他の凝固体外診断分析は、比色分析として分類され得る。例えば、凝固因子Xa分析では、検出可能な発色標識または蛍光標識に結合されるペプチドを使用することができ、分析物が存在する場合はその分析物が発色ペプチドをペプチドと測光により検出可能な標識とに分解する。

10

【0017】

この種の凝固分析の典型的な例は、クイック試験またはトロンボプラスチン時間とも呼ばれるプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、トロンビン時間(TT)、パトロキソビン時間(BT)、またはエカリン時間(ECT)である。これらの分析とその変形は、通常、凝固系の部分範囲内の異常のスクリーニングのため(スクリーニング試験、グローバル試験、探索試験)、または、個別因子の活動測定のために使用される。出血傾向または血栓傾向を生じさせる可能性がある凝固系の異常には、例えば、(a)凝固因子の極めて低いかまたは極めて高い濃度または活動、(b)凝固因子の変異体、(c)阻害因子の極めて低いかまたは極めて高い濃度または活動、(d)阻害因子の変異体、または(e)凝固系の要素に対する抗体が含まれる。臨床業務日に、スクリーニング分析が主として出血性素因または向血栓性素因の診断のため、および凝固系に作用する薬剤を用いた治療のモニタリングのためにも採用される。例えば、APTTの判定は、一方では、「固有経路」を介して開始され、共通経路に通じ、凝固因子FVII、FIX、FXI、FXH、プレカリクレイン、HMWキニノゲン、FV、FX、FIIおよびフィブリノゲンからなる、凝固カスケードの部分の異常のスクリーニングに役立つ。正常範囲を上回るAPTT結果、すなわち長い凝固時間は、これらの因子のうちの1つまたは複数の因子の異常、例えば血友病Aとも呼ばれるFVII異常を指し示している可能性がある。他方、APTTは、例えばヘパリンなどの抗凝固剤の存在に対して感度よく反応し、したがってヘパリン治療のモニタリングにも使用される。

20

30

【0018】

測光凝固分析は典型的には、1つまたは複数の異なるタイプの試薬を必要とする。「第1の試薬タイプ」は、第1の反応が起こるために試料処理ワークフローの早い段階で必要とされ、典型的には分析が完了するには第2の試薬タイプを必要とする試薬である。一実施形態によると、第1の試薬タイプは培養試薬、例えば、反応が完了するために、または許容可能な完了度に達するために、特定の条件下、例えば特定の時間および特定の温度で試料と接触し続けることが求められる試薬である。単一の分析が、例えば、反応の異なる時点で順次に添加される第1のタイプの1つまたは複数の試薬を必要とする場合がある。第1のタイプの試薬の例は、凝固因子およびその他の凝固パラメータ、例えば活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の判定のための試薬である。「第2の試薬タイプ」は、分析を完了させるために第1のタイプの1つまたは複数の試薬とすでに反応している試験液による試料処理ワークフローの後の方の段階で必要とされる試薬であるか、または、第1のタイプの試薬の添加を必要とせず分析を完了させるためにそれ自体で十分な試薬である。したがって、第2の試薬タイプは、第1の試薬タイプの反応を継続させるかまたは第1の試薬の反応を停止させる機能、または試料の第1の試薬タイプとの反応の検出を可能にする機能を有し得る。第2の試薬タイプは、検出前または検出中に分析において使用される唯一の試薬または最後の試薬であり得る。一実施形態によると、第2の試薬タイプは、開始試薬とも呼ばれる時間トリガ試薬、すなわち、第2の試薬タイプが試料または

40

50

試料 / 反応混合物に添加された瞬間からの時間測定をトリガする試薬である。時間トリガ試薬の一例は、凝固トリガ試薬、例えばCaCl₂溶液などの塩類溶液である。

【0019】

本明細書で使用する「干渉」という用語は、測光体外診断分析の結果の正しい値を変化させる試料中に存在する物質の作用を指す。本明細書で使用する干渉を示す試料とは、ヘモグロビン、ビリルビンおよび脂質などの1つまたは複数の干渉物質、または測光体外診断分析に一般的に使用される波長の光を吸収または散乱させ得るその他の干渉物質を有する試料を指す。その他の干渉物質は、例えば治療または乱用のために試料中に存在する薬剤および調合薬、または免疫グロブリンであり得る。場合によっては、高濃度の干渉物質の場合、試料をその色によって視覚的に分類することも可能である。

10

【0020】

「溶血」という用語は、赤血球およびその他の血球の細胞内成分の細胞外流体中への漏出と定義され、異なるメカニズムにより生じ得る。体内溶血または体外溶血は、結果の明白な低下または上昇を生じさせ得る。細胞外濃度の10倍の細胞内濃度を有する細胞成分が、溶血時に血漿 / 血清中で増大する（例えば、カリウム、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）。血漿と血清の分析物濃度の差は血球（基本的には血小板）の溶解にも起因する。したがって、血清中のニューロン特異性エノラーゼ、ポタシウムおよび酸性ホスファターゼがより高い。血球成分は分析の測定に直接または間接的に干渉し得る。赤血球から漏出したアデニル酸キナーゼは、分析混合物中のアデニル酸キナーゼの阻害因子が不十分である場合に特に、クレアチンキナーゼおよびCK-MB活動の増加を生じさせ得る。それに対して、CK-MBの免疫化学的定量化はアデニル酸キナーゼによる作用を受けない。遊離ヘモグロビンの擬似ペルオキシダーゼ活動が、ジアゾニウム発色を阻害することによって、ジェンドラシックおよびグルーフのビリルビン法における干渉に参与する。血球から漏出したプロテアーゼは、凝固因子の活動を低下させることがあり、一方フィブリン分解物形成が増大し得る。

20

【0021】

「ビリルビン」は、血漿中に自由分子として生じるか、またはアルビニンに共有結合し得る。比濁法を使用する凝固分析では、25 mmol / Lを超えるビリルビン濃度は、抗トロンピンIIIの測定値の臨床的に関連する変化を生じさせる。より高いビリルビン濃度では、ある種の凝固分析において干渉が有意になる。アルカリ性条件下での酸化に起因するビリルビンの吸収の低下は、除タンパクを使用しないヤッフェ法の改良版に対するビリルビン干渉の主な原因である。強酸性環境では、抱合型ビリルビンの吸収がUV波長にシフトし、したがって、その還元作用により、リンモリブデン酸塩法によるリン酸塩の判定において干渉を生じさせる。ビリルビンは、オキシダーゼ / ペルオキシダーゼベースの分析において干渉する。ビリルビンは、その濃度に比例して、試験システムにおいて形成されるH₂O₂と反応することができ、それによってグルコース、コレステロール、トリグリセリド、尿酸塩、およびクレアチンの測定に使用される酵素法において体系的により低い結果を生じさせる。ビリルビンは、アルブミンに結合する色素に競合的に干渉する。

30

【0022】

本明細書で使用する「脂肪血」という用語は、肉眼で見える試料中の濁りを指す。これは通常、300 mg / dl (3 mmol / Lから4 mmol / L)を上回るトリグリセリド濃度で観察される。濁りの最も一般的な原因は、トリグリセリドの濃度上昇である。脂質は、光の散乱と吸収によってほぼすべての測光測定に干渉する。明らかな結果は、プランキング法に応じて上昇または低下し得る。高濁度では、方法の線形性の限界に起因して測定が不可能な場合がある。

40

【0023】

「干渉の実効レベル」は、干渉物質、すなわち干渉物質の存在および量、またはその非存在を、いわゆる干渉試験によって、定量的に判定することによって判定可能である。干渉試験の一例は、「血清指標」試験である。H指標（溶血）、I指標（黄疸）、およびL指標（脂肪血）として表されるヘモグロビン、ビリルビン、および脂質の主要干渉物質の定

50

量的指標値が生成され得る。これは、典型的には、不希釈またはより典型的には試薬以外の液体によって所定比率に希釈された試料のアリコートを用意し、それを異なる波長の測光測定にかけることによって実施される。具体的には、脂肪血(L)は、典型的には700/600nmの波長で測定されるが、これはこの範囲には溶血および黄疸による影響がないためである。溶血(H)は、典型的には600/570nmで測定され、脂肪血に起因する吸収について補正が行われる。黄疸(I)は、典型的には505/480nmで測定され、脂肪血および溶血に起因する吸収について補正が行われる。干渉試験が、信頼性があり、定量的であるためには、測光測定が一定した、または不変の光学的条件下で行われるように、試料が少なくとも測定中は安定した状態を維持することが重要である。これは、希釈の場合、希釈液は、水または生理溶液、例えばNaCl溶液などの食塩水など、試薬以外の不活性液であること、すなわち試料と反応しない液体であることが必要である。このような試験およびその実施方法は当技術分野でよく知られており、本明細書では詳述しない。

10

【0024】

本明細書で開示する、測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法は、試料/試薬混合物を得るために少なくとも1つの試薬で試料のアリコート进行处理することと、体外診断分析の結果を得るために試料/試薬混合物を測光測定にかけることと、同じ測光測定中に、同じ試料/試薬混合物中の1つまたは複数の干渉物質を半定量的に判定することにより干渉の予備レベルを判定することを含む。この方法は、所定の閾値を上回る干渉の予備レベルの判定時にのみ、1つまたは複数の干渉物質を定量的に判定することによって干渉の実効レベルを判定するために不希釈または試薬以外の液体で希釈された同じ試料の別のアリコートの別個の測光測定をトリガすることをさらに含む。

20

【0025】

したがって、定量干渉試験が行われ、同じ試料による体外診断分析時、すなわち試薬が存在する状態で、事前決定された閾値を上回る干渉の予備レベルが判定される場合にのみ、実効干渉レベルが判定される。

【0026】

本明細書において、別個の試料アリコートに対する専用の定量干渉試験と、試料測光体外診断分析にかけられる試料/反応混合物に対して測光体外診断分析中に行われる干渉試験とを区別するために、前者には「干渉試験」という用語を使用し、後者には「干渉チェック」という用語を使用する。

30

【0027】

干渉試験とは異なり、干渉チェックは半定量的であり、試薬が存在する状態で反応が起こり、進行することにより体外診断分析中に光学的条件が変化する可能性があるため、干渉試験より信頼性は高くない。また、特定の体外診断分析に応じて、試料希釈係数が変わる場合があり、場合によっては最適範囲外にあることがある。また、特定の体外診断分析に応じて、体外診断分析に使用され、干渉チェックにも使用される波長が、干渉試験で使用される最適波長と少なくとも部分的に異なることがある。

【0028】

したがって、干渉の予備レベルのみを判定することによって、可能な干渉の標識を提供するために干渉チェックが使用され、その場合、干渉試験によって確認される必要がある。重要なことには、干渉チェックによって、可能な干渉が示されない場合、干渉試験を回避することができ、それによって、結果の品質を損なうことなく分析資源の使用とスループットの損失を最小限にし、コストを最小限にし、結果を得るための時間を最小限にし、また、ユーザがリスクのある決断を下さなくても済むようにする。

40

【0029】

本明細書で使用される「トリガ」という用語は、自動的に開始され、実行される完全自動手順、または、例えば自動的に実行される手順を確定および/または開始するためにユーザに手動で介入するように促す自動警告またはアラートを意味する。

【0030】

50

一実施形態によると、この方法は、試料および/または試薬および/または分析固有特性に基づいて体外診断分析器が実行することができる各体外診断分析に対する方法適用可能性および/または方法適用可能性のスケールを事前決定することを含む。

【0031】

「方法適用可能性」という用語は、具体的には、干渉試験の必要をなくすかまたは干渉試験の必要を判定することを可能にする十分な信頼度をもって、干渉チェックによって干渉の予備レベルを判定する分析固有期待値を指す。信頼度が高いほど、特定の分析に対する方法適用可能性が高い。一部の分析の場合には、信頼度が十分でないことがあり、したがってこの方法が適用可能ではなく、他の分析の場合には、信頼度に応じて方法適用可能性のスケールを決定することも可能である。

10

【0032】

一実施形態によると、この方法は、試料対試薬量比、および/または1つもしくは複数の試薬の種類および/または試料の種類、および/または1つもしくは複数の使用光波長に基づいて、各体外診断分析に対する方法適用可能性および/または方法適用可能性のスケールを事前決定することを含む。

【0033】

一実施形態によると、方法適用可能性および/または方法適用可能性のスケールにおける位置は、少なくとも所定の最大試料対試薬量比までは、試料対試薬量比に比例し、試料対試薬比が高いほど方法適用可能性が高い。具体的には、特定の分析固有試料対量比に従って試料が試薬によって過度に希釈される場合、この方法は適応可能ではない場合がある。

20

【0034】

一実施形態によると、この方法は、分析固有であってこの方法が適用可能な体外診断分析のみのための、干渉の予備レベルの閾値を事前決定することを含む。

【0035】

本明細書で使用する「閾値」という用語は、干渉チェックに言及しているかまたは干渉試験に言及しているかを問わず、それを超えると体外診断試験の結果の正確さが保証されない可能性がある、1つまたは複数の干渉物質の濃度の上限を指す。

【0036】

濃度値は、基準値を基準にして正規化可能であり、各干渉物質について例えば0から100までの範囲の指標値として表され得る。例えば、ヘモグロビン(H)については、H指標値100が1300mg/dLのヘモグロビンに対応し得る。ビリルビン(黄疸を表すI)については、I指標値100が66mg/dLのビリルビンに対応し得る。脂質(L)については、指標値100は2000mg/dLの脂質に対応し得る。

30

【0037】

したがって、閾値は、許容最高濃度として、または間接的に、典型的には100未満の許容最大指標値として表すことができ、異なる体外診断分析についておよび/または干渉チェックおよび干渉試験についてそれぞれ異なり得る。

【0038】

一実施形態によると、この方法は、同じ試料のために複数の異なる体外診断分析が計画されているか否かを判定し、肯定の場合には、方法適用可能性スケールに従って最高から最低の順に、または分析固有閾値に従って最高から最低の順に、計画された体外診断分析に優先順位を付けることを含む。このようにして、干渉チェックによって与えられる標識のより高い信頼度を達成することができる。また、より高い閾値に関連付けられた分析から開始することによって、それぞれの閾値が異なる場合、干渉の予備レベルがそれぞれの分析固有閾値未満であるが同じシリーズ内の他の分析の閾値よりは高い分析の結果の少なくとも一部を最終的に出力することが可能である。

40

【0039】

一実施形態によると、同じ試料から計画された分析の事前決定された分析固有閾値のうち少なくとも1つを上回る干渉の予備レベルが判定された場合、この方法は、少なくとも干渉の実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値未満であると判定されない限り、少な

50

くとも分析固有閾値を超える1つまたは複数の体外診断分析のさらなる実行を防ぐことを含む。トリガされた干渉試験によって判定された干渉の実効レベルが干渉チェックによって判定された予備レベルより低く、干渉試験の事前決定された閾値よりも低い場合、少なくともその分析または閾値が干渉の実効レベルより高い分析について、同じ試料を使用したさらなる体外診断分析の実行が再開し得る。

【0040】

一実施形態によると、この方法は、干渉の予備レベルが事前決定された閾値未満である限り、または干渉の予備レベルが事前決定された閾値を上回る場合には干渉の実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値未満であると判定した後でのみ、体外診断分析の結果を出力し、それ以外の場合は、体外診断分析の結果にフラグを立てることを含む。

10

【0041】

一実施形態によると、すべての体外診断分析について干渉の実効レベルが所定の閾値未満であると判定された後、および、その試料を使用したすべての計画された体外診断分析が完了した後で最後にのみ、干渉の予備レベルが最終的にそれぞれの閾値未満である体外診断分析を含む、同じ試料を使用して行われたすべての体外診断分析の結果が出力される。この場合、すべての結果が出力されるかまたは結果がまったく出力されないかのいずれかであり得る。

【0042】

一実施形態によると、干渉の予備レベルを判定することは、体外診断分析のために使用されるのと同じ光波長を使用することを含む。例えば他の体外診断分析のために使用されるため、その特定の体外診断分析に必要な波長より多くの波長が利用可能な場合、この方法は、干渉の予備レベルを判定するためにそれらの利用可能な波長のうちの1つまたは複数の最適な波長を選択することを含み得る。

20

【0043】

一実施形態によると、干渉の予備レベルを判定することは、体外診断分析中に得られる測光測定値を試料/試薬混合物形成または反応の開始の初期時点まで外挿することを含む。これは、試薬が存在する状態で反応が起こり、進行するにつれて、体外診断分析中に光学的条件が変動する可能性があるためである。体外診断分析中に得られる測光測定値を試料/試薬混合物形成または反応開始の初期時点まで外挿することによって、この変動を考慮に入れることができ、試薬が存在しない状態であるが同じ希釈係数を使用した実効値により近い、より正確な値を推定することができる。

30

【0044】

「体外診断分析中に得られる測光測定値」という用語は、測光体外診断分析の結果の同じ測定データを指し、追加のデータではない。具体的には、干渉チェックのために必要な数より多くの波長またはそれらの波長のうちの干渉チェックに対してより適した選択された波長が体外診断分析のために使用される場合に例えば一部の波長のみについて、これらのデータの一部のみが使用され、および/または例えば測光測定の初期段階で得られたデータのサブセットのみが使用される。

【0045】

本明細書では体外診断分析器についても開示される。

40

【0046】

「体外診断分析器」とは、体外診断のための試料の分析専用の検査室用自動化装置である。体外診断分析器は、必要に応じて、および/または所望の検査室ワークフローに応じて、異なる構成を有し得る。複数の装置および/またはモジュールを互いに結合することによって、追加の構成が得られる。「モジュール」とは、典型的には臨床診断システム全体よりもサイズが小さく、専用機能を有する作業セルである。この機能は、分析機能であり得るが、事前分析または事後分析機能であってもよく、または事前分析機能、分析機能または事後分析機能のうちのいずれかの補助機能であってもよい。具体的には、例えば、1つまたは複数の事前分析および/または事後分析ステップを実行することによって、モジュールは試料処理ワークフローのうちの専用作業を行うために1つまたは複数の他のモジ

50

ルールと共働するように構成され得る。したがって、体外診断分析器は、1つの分析装置またはそれぞれのワークフローを有するそのような分析装置のいずれかの組み合わせとすることができ、その場合、事前分析モジュールおよび/または事後分析モジュールが個別の分析装置に結合されるか、または複数の分析装置によって共用され得る。別の事前分析および/または事後分析では、機能は分析装置に組み込まれたユニットによって実行され得る。体外診断分析器は、試料および/または試薬および/または系流体のピペット操作および/またはポンプ操作および/または混合のための液体処理ユニットなどの機能ユニット、および仕分け、格納、移送、識別、分離、検出のための機能ユニットを含み得る。体外診断分析器の例には、臨床化学分析器、免疫化学分析器、凝固分析器、血液分析器、分子診断分析器がある。この列挙は網羅的ではない。

10

【0047】

本明細書で開示されている体外診断分析器は、少なくとも試料ユニットと、試薬ユニットと、試料/試薬混合物または試料/液体混合物の、試料の測光測定のための検出ユニットと、上述の方法実施形態のいずれかに関連する動作を実行するための命令を備えたコンピュータ可読プログラムを実行するコントローラとを含む。

【0048】

一実施形態によると、体外診断分析器は、凝固分析器もしくは臨床化学分析器またはその両方の組み合わせである。

【0049】

「コントローラ」という用語は、任意の物理または仮想処理デバイス、および具体的には、動作計画に従って動作を行い、具体的には測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法の実行に関連する動作を行う命令を備えたコンピュータ可読プログラムを実行するプログラマブルロジックコンピュータを包含する。コントローラは、体外診断分析器の一部であるかまたは、体外診断分析器と通信する別個のロジックエンティティとすることができる。実施形態によっては、コントローラは、データ管理ユニットと一体化されてよく、サーバコンピュータに含まれてもよく、かつ/または複数の体外診断分析器にわたって分散されてもよい。コントローラは、体外診断分析の実行に関連するワークフローおよびワークフローステップが体外診断分析器によって実施されるようにして外診断分析器を制御するように構成されることもできる。具体的には、コントローラは、上記の方法ステップのいずれかを実行するために、入来する分析指令および/または受信した分析指令と、それらの分析指令の実行に関連する複数のスケジュールされたプロセス動作とを考慮に入れるように、スケジューラおよび/またはデータマネージャと通信および/または共働することができる。

20

30

【0050】

その他およびさらなる目的、特徴および利点は、原理をより詳細に説明する例示の実施形態の以下の説明および添付図面から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】**【0051】**

【図1】体外診断分析器と、体外診断分析器によって実行される測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法とを概略的に示す図である。

40

【図2】図1の方法の分析固有適用可能性を事前決定するためのいくつかの基準を概略的に示す図である。

【図3】この方法が適用可能な体外診断分析のためにのみ、干渉のレベルの分析固有閾値を事前決定する方法を概略的に示す図である。

【図4】同じ試料のために複数の異なる体外診断分析が計画される場合の、図1の方法のさらなる態様を概略的に示す図である。

【図5】干渉の予備レベルの判定に関連する方法ステップのいくつかの態様を示す図である。

【発明を実施するための形態】**【0052】**

50

当業者には、図中の要素は、簡単および明確にするための例示であり、必ずしも一律の縮尺で描かれていないことが分かる。例えば、本開示の実施形態をわかりやすくするために、図中の要素のうちの一部の要素の寸法が他の要素に対して相対的に誇張されている場合がある。

【0053】

図1に、試料ユニット10と、試薬ユニット20と、試料/試薬混合物S1からS4/R1からR4または試料/液体混合物S1からS4/DLの、試料S1からS4の測光測定のための検出ユニット30と、体外診断分析器100によって実施される測光体外診断(IVD)分析に対する干渉のレベルを判定する方法に関連する動作を実行するための命令を備えたコンピュータ可読プログラムを実行するコントローラ40とを含む、体外診断分析器100を概略的に示す。検出ユニット30は、異なる波長1から4の光を放射することができる少なくとも1つの光源31を含む。一実施形態によると、光源31は、特定の波長または特定の波長範囲の光を放射するように個別に構成された複数の発光ダイオード(LED)を含む。検出ユニット30は、試料/試薬混合物S1からS4/R1からR4または試料/液体混合物S1からS4/DLの、試料S1からS4の測光測定のための、少なくとも1つの光学検出器32と、光源31と光学検出器32との間に配置された、光学キュベット33を含むかまたは光学キュベット33を受け入れるように構成された少なくとも1つの検出位置とをさらに含む。少なくとも1つの検出器32は、測光測定中に、例えば異なる波長1から4を交互にまたは連続的に切り換えることによって、一度に1つの波長から光を受光するように構成され得る。あるいは、少なくとも1つの検出器32は、異なる波長1から4を区別するように構成され得るか、または異なる波長1から4の検出専用の領域に分割され得る。図1に示す要素の数、および特に試料S1からS4、試薬R1からR4、または波長1から4の数は例示に過ぎず、任意の数とすることができる。具体的には、光源31は、典型的には、異なる波長を必要とする異なる種類の体外診断分析の数に少なくとも対応する、干渉のレベルが判定される干渉物質の数に少なくとも対応し、場合によってはそれより多い数の波長の光を放射するように構成される。典型的には、利用可能な波長、および測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定するために使用される波長の数が多いほど、判定は精密で信頼性が高くなり得る。

10

20

【0054】

図1を続けて参照すると、測光体外診断分析に対する干渉のレベルを判定する方法も示されており、この方法は、試料/試薬混合物S3/R1を得るために少なくとも1つの試薬R1によって試料S3のアリコート进行处理することと、体外診断分析の結果を得るために試料/試薬混合物S3/R1を測光測定にかけることと、同じ測光測定中に、同じ試料/試薬混合物(S3/R1)中の1つまたは複数の干渉物質を半定量的に判定することによって干渉の予備レベルを判定すること(干渉チェック)とを含む。この実施例では、1つまたは複数の干渉物質は、ヘモグロビンと、ビリルビンと、脂質物質とのうちのいずれか1つまたは複数の物質であり、干渉チェックは「HILチェック」であり、ここで「H」は、試料中の赤血球からのヘモグロビンの漏出を生じさせる溶血を表し、「I」は、試料中のビリルビンレベルが高い場合の黄疸を表し、「L」は試料中の脂質レベルが高い場合の脂肪血を表す。

30

40

【0055】

この方法は、事前決定された閾値を上回る干渉の予備レベルの判定時にのみ、1つまたは複数の干渉物質を定量的に判定することによって干渉の実効レベルを判定するために、不希釈または試薬以外の液体DLによって希釈された(液体DLが使用される場合を破線で示す)同じ試料S3の別のアリコートの別個の測光測定である、干渉試験、この場合はHIL試験をトリガすることを含む。干渉試験用の検出ユニット30は干渉チェック用の検出ユニット30と同じであってよいが、利用可能な波長1から4のうちの波長であって、場合によってはIVD分析および干渉チェックに使用される波長とは異なる、最適な波長1、3、4が採用され得る。

【0056】

50

図 2 に、体外診断分析器が実施するように構成されている各体外診断分析に対する適用可能性および / または方法適用可能性のスケールを図 1 の方法を参照しながら事前決定するためのいくつかの基準を概略的に示す。具体的には、方法適用可能性、または方法適用可能性のスケールにおける特定の体外診断分析の位置は、試料の種類、例えば全血、血清、血漿またはその他の血液製剤、尿などにに基づき、および / または試薬の種類、例えば測光測定の実質的に変化させない培養試薬であるか否か、または測光測定の実質的に変化させる反応を開始させる開始試薬またはトリガ試薬であるか否かに基づき、または試薬または試薬混合物自体の固有の測光的特性（試薬のみに起因する測光背景信号、例えば固有試薬濁度）に基づき、および / または、試料の種類と 1 つまたは複数の試薬の種類との特定の組み合わせ、検出の種類、例えば比濁法、比濁法、比色法、反応速度などのような分析固有の特性に基づき得る。一実施形態によると、各体外診断分析の所定の方法適用可能性および / または方法適用可能性のスケールは、試料対試薬量比に基づく。具体的には、方法適用可能性は、少なくとも所定の最大試料対試薬量比までは、試料対試薬量比 V_S / V_R に比例し、試料対量比 V_S / V_R が高いほど方法適用可能性が高い。具体的には、検出器感度および検出のダイナミックレンジにも応じて、試料が理想または最適希釈係数より低く希釈されるにつれて、干渉チェックは次第に信頼性が低くなり得る。また、試薬によってはある程度の固有濁度を有し得るため、試料対試薬量比 V_S / V_R を考慮する際にこの濁度も関与することがあり、試料対試薬量比 V_S / V_R が同等であれば試薬濁度が低いほど方法適用可能性が高い。

10

【 0 0 5 7 】

20

一実施形態によると、各体外診断分析に対する方法適用可能性および / または方法適用可能性のスケールの事前決定は、体外診断分析を実施することを主目的としており干渉チェックを目的としていない場合がある体外診断分析器 1 0 0 で使用される、および / または、利用可能な光波長に基づく。具体的には、体外診断分析に使用される波長（ I V D 分析）が干渉チェックに最適な波長（干渉チェック）に近いほど、方法適用可能性が高い。

【 0 0 5 8 】

図 3 に、この方法が適用可能な体外診断分析についてのみ、干渉のレベルの分析固有閾値を事前決定する方法を概略的に示す。具体的には、異なる I V D 分析 1 から n に、干渉の予備レベルに対する異なる閾値 $T S_1$ から $T S_n$ と、干渉の実効レベルに対する異なる閾値 $T S'_1$ から $T S'_n$ とが関連付けられ得る。

30

【 0 0 5 9 】

異なる I V D 分析に対する方法適用可能性または方法適用可能性のスケールの事前決定と、I V D 分析 1 から n のそれぞれの閾値 $T S_1$ から $T S_n$ 、 $T S'_1$ から $T S'_n$ の事前決定とは、典型的には分析作成中に行われ、その結果はそれぞれの分析に関連付けられ、分析固有のプロファイルに記録される。これは、上記の基準のいずれか 1 つまたは複数を考慮し、特に分析固有の希釈係数と、使用される波長と、特定の分析で使用される試料および試薬の光学特性とに基づいて適用可能性範囲を実験的に判定し、検証し、背景信号を、例えば試薬のみを測定、または分析で使用されるのと同じ希釈係数を使用して試料は使用せずに測定することによって差し引き、干渉の予備レベルを干渉の実効レベルと比較し、所与の値の範囲内における干渉チェックの信頼性のある予測可能性を確認することによって行われる。

40

【 0 0 6 0 】

図 4 に、この場合もコントローラ 4 0 によって管理される図 1 の方法のさらなる態様を概略的に示す。具体的には、この方法は、複数の異なる I V D 分析 1、3、4 が同じ試料 S 2 のために計画されているか否かを判定することと、肯定の場合、計画された I V D 分析 3、4、1 に、干渉の予備レベルに関連して、方法適用可能性スケールに従って最高から最低への順に、または分析固有閾値 $T S_3$ 、 $T S_4$ 、 $T S_1$ に従って最高から最低への順に優先順位を付けることとを含む。したがって、この方法は、この実施例におけるすべての計画された I V D 分析 1、3、4 について方法が適用可能であるが、最高の閾値 $T S_3$

50

を有するとともに、他の I V D 分析 4、1 と比較して方法適用可能性のスケールでより高い位置にある I V D 分析 3 から開始することを含む。方法適用可能性のスケールにおけるより高い位置は必ずしも、干渉の予備レベルの閾値がより高いことを意味しないことに留意されたい。

【 0 0 6 1 】

一実施形態によると、第 1 の I V D 分析 3 を実行することによって、同じ試料 S 2 から、計画されている I V D 分析 3、4、1 についてそれぞれ事前決定された分析固有閾値 T S 3、T S 4、T S 1 のすべてを下回る干渉の予備レベルが判定された場合、この方法は、残りの計画されている I V D 分析 4、1 の実行を続けることを含む。それに対して、同じ試料 S 2 から計画されている I V D 分析 3、4、1 のそれぞれ事前決定された分析固有閾値 T S 3、T S 4、T S 1 のうちの少なくとも 1 つを上回る干渉の予備レベルが判定された場合、この方法は、干渉試験をトリガすることと、少なくとも干渉の実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値 T S ' 4、T S ' 1 を下回ると判定されない限り、それぞれ分析固有閾値 T S 4、T S 1 を超える少なくとも I V D 分析 4 および / または I V D 分析 1 のさらなる実行を防ぐこととを含む。

10

【 0 0 6 2 】

同じ試料 S 2 から計画されている I V D 分析のいずれかについて干渉の実効レベルの事前決定された閾値 T S ' 3、T S ' 4、T S ' 1 のうちの 1 つまたは複数の閾値を超える場合、この方法は、残りの I V D 分析 4、1 があればそのさらなる実行を防ぐこととを含む。また、この方法は実行された I V D 分析 3 の結果があればそれにフラグを立てることも

20

【 0 0 6 3 】

一実施形態によると、この方法は、干渉の予備レベルが事前決定された閾値 T S 3、T S 4、T S 1 未満である限り、または、干渉の予備レベルが事前決定された閾値 T S 3、T S 4、T S 1 を上回る場合に干渉の実効レベルがそれぞれの事前決定された閾値 T S ' 3、T S ' 4、T S ' 1 未満であると判定した後にのみ、体外診断分析の結果を出力することを含む。

【 0 0 6 4 】

図 5 に、干渉の予備レベルの判定に関する方法ステップのいくつかの態様を示す。具体的には、異なる波長 1、2、3、4 をそれぞれ使用して、経時的な一連の測光測定データからなる各曲線（吸収 [光学密度 (O D) / c m] 対時間 [秒] ）が得られる、I V D 凝固分析の典型的な結果の一般例が示されている。例えば米国特許公開第 2 0 1 9 / 0 0 1 8 0 3 0 A 1 号に記載されているような知られている数式およびアルゴリズムを使用してこの曲線から、凝固 I V D 分析の結果、例えば凝固時間を、計算することができるが、干渉の予備レベルを判定するために同じデータ値または少なくともその一部、例えば最初の測定点の一部を、本明細書に記載の方法に従って使用することができる。具体的には、一実施形態によると、干渉の予備レベルの判定は、体外診断分析に使用されるのと同じ光波長を使用すること、またはより多くの光波長が利用可能な場合には利用可能な波長 1、2、3、4 のうちのいずれか最適な波長 1、3、4 を選択することを含む。

30

40

【 0 0 6 5 】

より具体的には、一実施形態によると、干渉の予備レベルの判定は、体外診断分析時に得られる測光測定値を、試料 / 試薬混合物の形成または反応の開始の初期時点まで外挿すること、または初期時点に最も近い測定データ点の平均を取ることを含む。実際には、図 5 の曲線は、この例では時点 0 から開始していないことがわかる。これは、測光検出を開始する前に、例えば検出位置とは異なる位置で、試料と試薬とが互いに混合される場合であることがある。したがって、反応の開始と測光測定の開始との間には時間のずれがある場合があり、一方、干渉チェックの場合、最適なデータ点は反応の開始に可能な限り近いデータ点である。

【 0 0 6 6 】

50

干渉チェックは、少なくとも1回または定期的に、体外診断分析器100によって、場合によっては同じ種類の複数の分析に共通して使用するために、各使用波長 1、 3、 4について少なくとも1つの空測光測定値を得ること（図示せず）を含み得る。これは、例えば、単独で、またはそれぞれのIVD分析で使用される同じ希釈係数を使用し、試料なしで試薬を各波長について測定することによって得ることができる。次に、この空測定値をIVD分析時に得られた測定値から差し引くことができる。あるいは、この空値を、同じ条件下での分析作成時に判定された分析プロファイルから取ることができる。

【0067】

上記の明細書では、本開示を十分に理解することができるように、多くの特定の詳細が記載されている。しかし、当業者には、本教示を実施するためにこれらの特定の詳細を採用する必要はないことがわかるであろう。また、本開示が不明瞭にならないように、周知の材料または方法については詳細に説明していない場合がある。

10

【0068】

具体的には、上記の説明を踏まえて、本開示の実施形態の修正および変形も当然に可能である。したがって、添付の特許請求の範囲内で、本開示は上記の実施例で具体的に考案されているものとは異なる方式で実施することもできることを理解されたい。

【0069】

上記の明細書全体を通じて、「一実施形態」、「ある実施形態」、「一実施例」または「ある実施例」という場合、その実施形態または実施例に関連して記載されている特定の特徴、構造または特性が少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体の様々な個所で「一実施形態」、「ある実施形態」、「一実施例」または「ある実施例」という語句が記載されている場合、必ずしもすべてが同じ実施形態または実施例を指しているとは限らない。

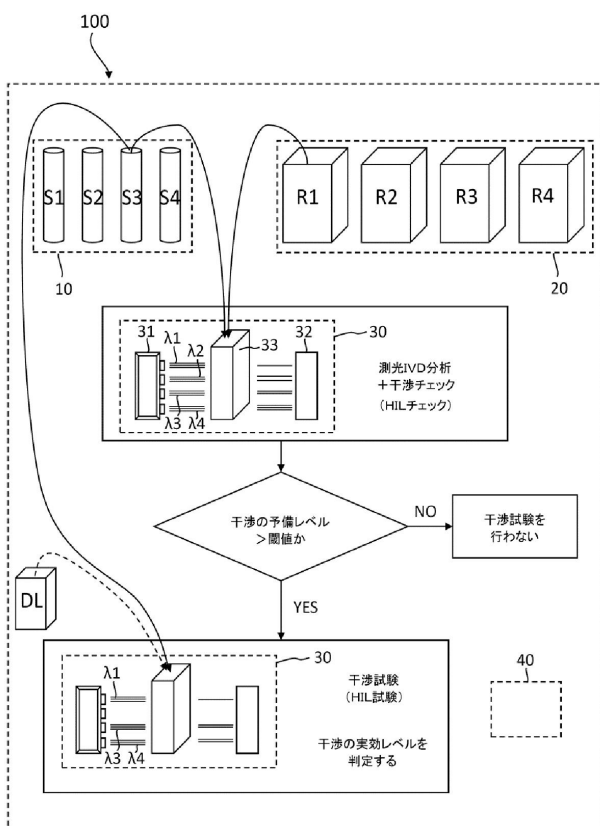
20

【0070】

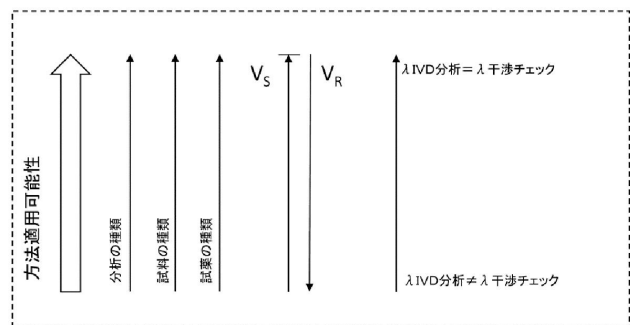
また、1つまたは複数の実施形態または実施例において、特定の特征、構造または特性が任意の適切な組み合わせおよび/または部分的組み合わせで組み合わせられてもよい。

【図面】

【図1】



【図2】

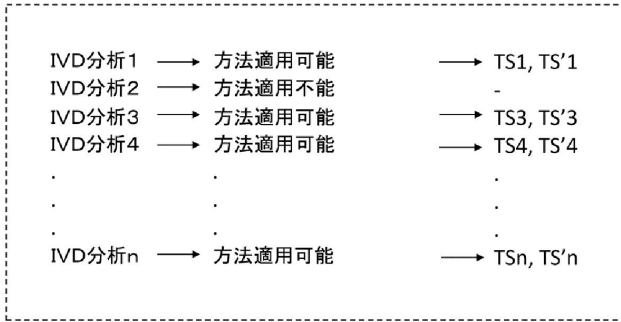


30

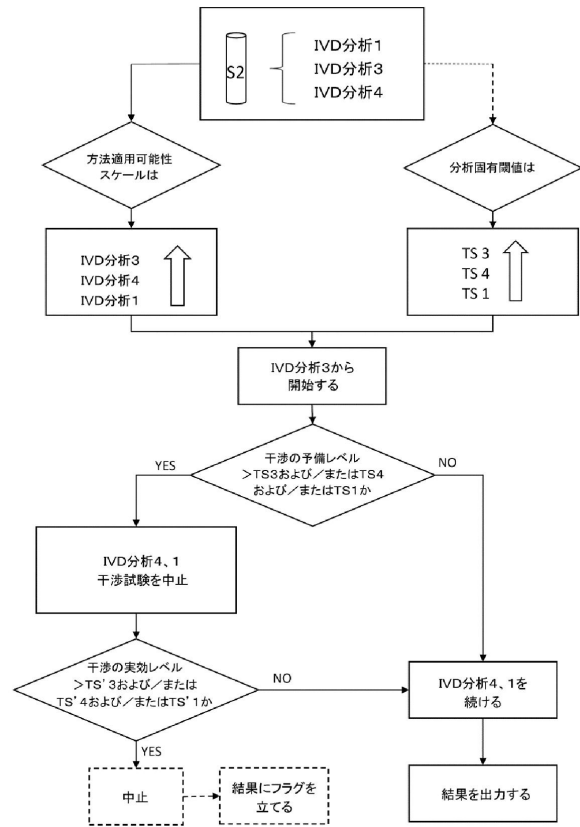
40

50

【 図 3 】



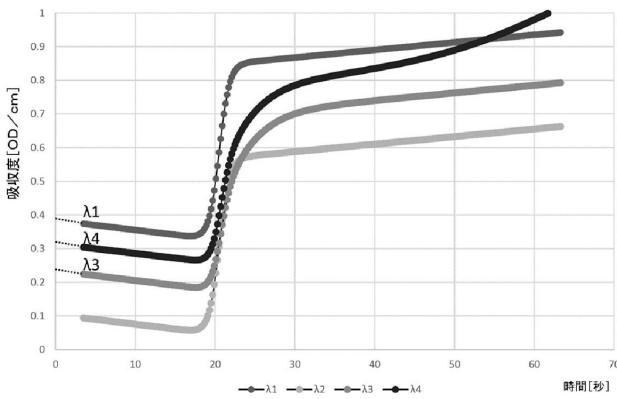
【 図 4 】



10

20

【 図 5 】



30

【 外国語明細書 】

40

- [2022013912000007.pdf](#)
- [2022013912000008.pdf](#)
- [2022013912000009.pdf](#)
- [2022013912000010.pdf](#)

50

フロントページの続き

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

(72)発明者 ロルフ クノーベル

スイス連邦、6 3 4 3 ロートクロイツ、フォルレンシュトラッセ 2、ケア・オブ ロッシュ デ
ィアグノスティクス インターナツィオナル アクチェン ゲゼルシャフト

F ターム (参考) 2G045 DA51 DA53 DA60 FA29
 2G058 AA09 CC14 GA01 GD05 GD06