

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090630 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.09

(51) Int. Cl. G01N 33/543 (2006.01)  
G01N 21/3577 (2014.01)  
G01N 21/59 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.03.02

---

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ АНАЛИЗА И СПОСОБ АНАЛИЗА

---

(31) 2017-173405

(32) 2017.09.08

(33) JP

(86) PCT/JP2018/008048

(87) WO 2019/049395 2019.03.14

(71) Заявитель:  
АЛФРЕСА ФАРМА КОРПОРЕЙШН  
(JP)

(72) Изобретатель:  
Нисимура Казуя, Дон Йосукэ,  
Фукумото Юко, Ву Сикин (JP)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены устройство для анализа, способ анализа и т.п., которые предсказывают концентрацию даже для образца с высокой концентрацией, которая может и без того выходить за диапазон измерения, используя результат измерения абсорбции в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определяют оптимальную степень разведения для проведения измерения. В качестве настоящего изобретения можно перечислить, например, устройство для анализа, содержащее средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения образца, и средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

A1

202090630

202090630

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-561184EA/072

### **УСТРОЙСТВО ДЛЯ АНАЛИЗА И СПОСОБ АНАЛИЗА**

#### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001]

Настоящее изобретение относится к устройству для анализа и способу анализа, устройству разведения и способу разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, и к иммунологическому реагенту для применения в этих устройствах и способах.

#### **ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[0002]

В последнее время предпринимаются попытки автоматизации и сокращения времени измерения в различных исследованиях, например, в клинических исследованиях. В качестве способа исследования широко используются способы измерения, использующие иммунологическую реакцию для измерения некоторого вещества в биологическом образце. Известны многие иммунологические способы измерения, включая радиоиммуноанализ (RIA), иммуноферментный анализ (EIA), иммунонефелометрию, латекс-агглютинацию, агглютинацию с коллоидным золотом и иммунохроматографию. Среди них для автоматизации измерения и кратковременного измерения подходит иммунологическая агглютинация, например латекс-агглютинация или агглютинация с коллоидным золотом, которая не требует отделения реакционной жидкости и операции промывки.

[0003]

Однако, когда концентрации измеряемого компонента, содержащегося в образце, находятся в широком диапазоне, возникает проблема в том, что нельзя точно и эффективно измерить целевой компонент из-за влияния феномена "прозоны". Феномен "прозоны" относится к явлению, когда реакция останавливается из-за высокой концентрации целевого компонента в фактическом образце, и определяется, что целевой компонент предположительно отсутствует либо присутствует в низкой концентрации.

[0004]

В качестве решения прозоны изобретен, например, способ сдерживания этого явления путем добавления поверхностно-активного вещества или т. п. вместо проведения разведения (патентный документ 1) и способ измерения при разработке антитела для определенного целевого компонента с высокими концентрациями, например сывороточного амилоида А или С-реактивного белка (патентные документы 2 и 3), однако явление нельзя сдержать в достаточной мере с помощью таких способов, либо такое устройство нельзя использовать в зависимости от целевого компонента.

[0005]

Кроме того, когда включается операция разведения, диапазон измерения целевого компонента, как правило, превышает контрольный уровень примерно в 10-50 раз. Для

такого образца с высокой концентрацией вне диапазона измерения проводят сложные операции, которые требуют точности, например разведение перед измерением, одинаковое разведение до и после измерения и повторное разведение для подготовки измеримого образца. Однако, например, в клинической среде очень нужно количественное измерение некоторого компонента с очень широким диапазоном концентраций, например фекального кальпротектина, или фекального гемоглобина, или фекального лактоферрина и так далее, с распределением концентраций в 10000 раз. Для быстрого и точного измерения содержащегося в образце целевого компонента, на который с большой степенью вероятности влияет феномен "прозоны", нужно, чтобы образец был разведен в оптимальной степени.

## ДОКУМЕНТЫ ИЗВЕСТНОГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

### ПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

[0006]

Патентный документ 1: JP-B2-3851807

Патентный документ 2: JP-B2-4413179

Патентный документ 3: JP-A-2009-85702

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0007]

Как описано выше, традиционно при измерении или т. п. с помощью иммунологического реагента на основе агглютинации, например, при измерении таких компонентов, как фекальный гемоглобин, фекальный кальпротектин и фекальный лактоферрин и т. п., для которых измеряемый объект обладает широким диапазоном, после последовательности измерений для образца с высокой концентрацией вне диапазона измерения устанавливается, что концентрация образца выходит за диапазон измерения, и соответственно необходимо опять разводить образец и снова измерять, и повторять операции разведения и измерения до тех пор, пока образец не попадет в подходящую область концентрации. В способе измерения или т. п., использующем иммунологическую реакцию на основе агглютинации, существует проблема в том, что феномен "прозоны" возникает при высокой концентрации анализируемого компонента, и соответственно, трудно быстро и точно анализировать концентрацию и характер изменения.

[0008]

В свете вышеизложенного цель настоящего изобретения - предоставить устройство для анализа и способ анализа, которые предсказывают концентрацию даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, используя результат измерения абсорбции (в качестве альтернативы называемый изменением абсорбции или т. п., означает изменение абсорбции, абсорбцию, разницу абсорбции, скорость изменения абсорбции и так далее) в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определяют оптимальную степень разведения для проведения измерения.

[0009]

Также цель настоящего изобретения - предоставить устройство для анализа, способ анализа и иммунологический реагент для применения в устройстве для анализа и способе анализа, которые предсказывают концентрацию даже для образца с высокой концентрацией, которая может и без того выходить за диапазон измерения, используя результат измерения абсорбции в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определяют оптимальную степень разведения для проведения измерения с последующим разведением (повторная проверка разведения).

[0010]

Кроме того, цель настоящего изобретения - предоставить устройство для анализа и способ анализа, которые выводят концентрацию без последующей повторной проверки разведения даже для образца с высокой концентрацией, которая может и без того выходить за диапазон измерения, используя результат измерения абсорбции в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец.

[0011]

Также цель настоящего изобретения - предоставить устройство разведения и способ разведения, которые предсказывают концентрацию даже для образца с высокой концентрацией, которая может и без того выходить за диапазон измерения, используя результат измерения абсорбции в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определяют оптимальную степень разведения для проведения разведения.

[0012]

Также цель настоящего изобретения - предоставить иммунологический реагент, который соответствующим образом используется в устройстве для анализа и способе анализа, и устройство разведения и способ разведения.

#### СРЕДСТВО ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

[0013]

Авторы настоящего изобретения приложили усилия к решению вышеупомянутых проблем и изобрели устройство для анализа, способ анализа и иммунологический реагент для применения в устройстве для анализа и способе анализа, и обнаружили, что вышеупомянутые цели можно достичь с помощью вышеупомянутого устройства и т. п., чтобы в конечном счете завершить настоящее изобретение.

[0014]

Устройство для анализа из настоящего изобретения является устройством для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

[0015]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство (А), которое обнаруживает прозону, может быть средством обнаружения, использующим результат измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

[0016]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство обнаружения может быть средством обнаружения, которое обнаруживает прозону, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее.

[0017]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство (В), которое определяет область высокой концентрации, может быть средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

[0018]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство определения может быть средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее.

[0019]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения устройство для анализа может дополнительно включать средство (С), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (В), которое определяет область высокой концентрации.

[0020]

В устройстве для анализа из настоящего изобретения анализируемый компонент может включать тканевый компонент.

[0021]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения является устройством для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента на основе результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

[0022]

Устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D),

которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием начального момента, в который превышена пороговая величина, вместо результата измерения абсорбции в ходе реакции.

[0023]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое проводит нелинейный подбор для результата измерения абсорбции (y) и времени реакции (x) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

[0024]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента, где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

[0025]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

[0026]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента, где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

[0027]

С другой стороны, способ анализа из настоящего изобретения является способом анализа для испытываемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (a), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (b), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытываемой жидкости.

[0028]

В способе анализа из настоящего изобретения на этапе (a), который обнаруживает прозону, обнаружение прозоны может проводиться с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

[0029]

Также в способе анализа из настоящего изобретения на этапе (a), который обнаруживает прозону, прозону можно обнаружить, опираясь на результат измерения

абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

[0030]

Также в способе анализа из настоящего изобретения на этапе (b), который определяет область высокой концентрации, степень разведения испытываемой жидкости может определяться с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

[0031]

Также в способе анализа из настоящего изобретения на этапе (b), который определяет область высокой концентрации, степень разведения испытываемой жидкости может определяться, опираясь на результат измерения абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

[0032]

Также в способе анализа из настоящего изобретения способ анализа может дополнительно включать этап (c), который разводит испытываемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации.

[0033]

В способе анализа из настоящего изобретения анализируемый компонент может включать тканевый компонент.

[0034]

Также способ анализа из настоящего изобретения является способом анализа для испытываемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (a), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента на основе результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

[0035]

Способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием начального момента, в который превышена пороговая величина, вместо результата измерения абсорбции в ходе реакции.

[0036]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который проводит нелинейный подбор для результата измерения абсорбции (y) и времени реакции (x) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

[0037]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d),

который выводит концентрацию анализируемого компонента, где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

[0038]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

[0039]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента, где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

[0040]

С другой стороны, устройство разведения из настоящего изобретения является устройством разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (A), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента;

средство (B), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

средство (C), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (B), которое определяет область высокой концентрации.

[0041]

Также способ разведения из настоящего изобретения является способом разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (a), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента;

этап (b), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

этап (c), который разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации.

[0042]

Кроме того, иммунологический реагент из настоящего изобретения является иммунологическим реагентом для применения в устройстве для анализа и способе анализа и в устройстве разведения и способе разведения, при этом у иммунологического реагента

верхний предел концентрации, который измеряется без разведения, в 0,5-1 раз превышает концентрацию, где возникает прозона в средстве (B) или на этапе (b), который определяет область высокой концентрации.

[0043]

В иммунологическом реагенте из настоящего изобретения тканевый компонент может быть антигеном или антителом.

#### РЕЗУЛЬТАТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0044]

В соответствии с устройством для анализа и способом анализа из настоящего изобретения, поскольку устройство для анализа и способ анализа включают средство (A) и этап (a), которые обнаруживают прозону во время измерения анализируемого компонента; и средство (B) и этап (b), которые определяют область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости, становится возможным предсказать концентрацию даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, и определить оптимальную степень разведения для проведения измерения. Определение высокой концентрации может зависеть от определения, входит ли концентрация в диапазон измерения при 10-кратном разведении, когда у образца обнаруживается высокая концентрация при обнаружении прозоны. Можно добиться более простого и более быстрого измерения и анализа, автоматизируя все или часть средств и этапов.

[0045]

Когда устройство включает средство (C), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (B), которое определяет область высокой концентрации, или способ включает этап (c), который разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации, можно предсказать концентрацию даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, и определить оптимальную степень разведения для проведения измерения с последующим разведением. Разведение может проводиться автоматически или вручную для анализируемого компонента с определенной степенью разведения с помощью разбавителя или т. п. Поэтому измерение высококонцентрированного образца, которое до этого было трудным, может выполняться быстро и точнее без нагрузки на лаборанта, и также можно легко наблюдать и диагностировать изменение симптома у пациента. Например, образец от тяжелого больного иногда обладает высокой концентрацией и сопровождается операцией

разведения каждый раз при последующем наблюдении, поэтому образуется нехватка быстроты и точности. Однако настоящее средство дает возможность более простого и более быстрого взятия проб. Также устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части средств вплоть до средства разведения.

[0046]

Кроме того, в соответствии с устройством для анализа и способом анализа из настоящего изобретения можно выводить концентрацию без последующей повторной проверки разведения даже для образца с высокой концентрацией, которая и без того может выходить за диапазон измерения, используя изменение абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец. Можно добиться более простого и более быстрого измерения и анализа, автоматизируя все или часть средств и этапов.

[0047]

Также в соответствии с устройством разведения и способом разведения из настоящего изобретения можно предсказывать концентрацию даже для образца с высокой концентрацией, которая и без того может выходить за диапазон измерения, используя изменение абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определять оптимальную степень разведения для проведения разведения. Можно добиться более простого и более быстрого измерения и анализа, автоматизируя все или часть средств и этапов.

[0048]

Также в соответствии с иммунологическим реагентом из настоящего изобретения, поскольку у иммунологического реагента верхний предел концентрации, который измеряется без разведения, в 0,5-1 раз выше концентрации, где возникает прозона в средстве (B) или на этапе (b), который определяет область высокой концентрации, можно сделать устройство для анализа, способ анализа, устройство разведения и способ разведения проще и быстрее.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0049]

Фиг. 1 показывает один пример поясняющего изображения касательно концентрации антигенов и прозоны в иммуноанализе.

Фиг. 2 показывает один пример поясняющего изображения касательно начальной скорости реакции.

Фиг. 3 иллюстрирует поясняющее изображение касательно коэффициента скорости реакции.

Фиг. 4 показывает один пример поясняющего изображения касательно алгоритма измерения в настоящем изобретении.

Фиг. 5 показывает результат измерения или т. п. в примере 1-1 из настоящего

изобретения.

Фиг. 6 показывает результат измерения или т. п. в примере 1-2 из настоящего изобретения.

Фиг. 7 показывает результат измерения или т. п. в примере 2 из настоящего изобретения.

Фиг. 8 показывает результат измерения или т. п. в примере 3 из настоящего изобретения.

Фиг. 9 показывает результаты измерений или т. п. в примере 4 и сравнительном примере 1 из настоящего изобретения.

Фиг. 10 показывает результаты измерений или т. п. в примерах 4-6 из настоящего изобретения.

Фиг. 11 показывает поясняющее изображение касательно вычисления  $\Delta T$  в примере 7 из настоящего изобретения.

Фиг. 12 показывает результат измерения или т. п. в примере 7 из настоящего изобретения.

Фиг. 13 показывает поясняющее изображение в примере 8 из настоящего изобретения.

Фиг. 14 показывает поясняющее изображение в примере 8 из настоящего изобретения.

Фиг. 15 показывает результат подбора с помощью гамма-распределения в примере 8 из настоящего изобретения.

Фиг. 16 показывает результат вычисления точки перегиба в примере 8 из настоящего изобретения.

Фиг. 17 показывает результат коррелятивности точки перегиба у высококонцентрированного кальпротектина в примере 8 из настоящего изобретения.

## ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0050]

Ниже подробно описываются варианты осуществления настоящего изобретения.

[0051]

Сначала со ссылкой на поясняющее изображение касательно концентрации антигенов и прозоны, проиллюстрированное на фиг. 1, описывается зависимость между концентрацией антигенов (концентрацией образца, концентрацией анализируемого компонента) и прозоной. При измерении с использованием иммунологического реагента, например агглютинации, концентрация антигена или антитела в образце измеряется на основе изменения абсорбции. Хотя наблюдается монотонное увеличение изменения абсорбции и концентрации в диапазоне измерения (область, указанная "диапазоном измерения" на фиг. 1), изменение абсорбции имеет склонность к уменьшению вместе с концентрацией образца в области высокой концентрации (область, указанная "областью прозоны" на фиг. 1). Эта область называется "областью прозоны", где очень сложно провести точное вычисление концентрации. Традиционно, когда прозона обнаруживается

после однократного проведения измерения, лаборант проводит измерение повторно до тех пор, пока концентрация не попадет в надлежащий диапазон измерения путем увеличения или уменьшения степени разведения либо количества образца.

[0052]

Далее приводится описание касательно алгоритма измерения из настоящего изобретения. Сначала фиг. 2 иллюстрирует поясняющее изображение касательно начальной скорости реакции. Как показано на фиг. 2, предполагая, что каждая разница абсорбции ( $Abs$ ) между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции равна  $Abs_a$  и  $Abs_b$ , начальная скорость  $V1$  реакции задается формулой, показанной на фиг. 2. Аналогичным образом начальная скорость реакции в калибровочном образце для анализируемого компонента задается в виде  $V1_{std}$ . К тому же отношение начальной скорости  $V1$  реакции к начальной скорости  $V1_{std}$  реакции в калибровочном образце задается как относительная начальная скорость  $V1/V1_{std}$  реакции.

[0053]

Фиг. 3 иллюстрирует поясняющее изображение касательно коэффициента скорости реакции. Как показано на фиг. 3, коэффициент  $R$  скорости реакции для скорости  $V2$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции к начальной скорости  $V1$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции задается формулой  $(V2/V1)$ , показанной на фиг. 3. Аналогичным образом коэффициент  $R_{std}$  скорости реакции для скорости  $V2_{std}$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции к начальной скорости  $V1_{std}$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции в калибровочном образце задается формулой  $(V2_{std}/V1_{std})$ , показанной на фиг. 3. К тому же отношение коэффициента  $R$  скорости реакции к коэффициенту  $R_{std}$  скорости реакции в калибровочном образце задается в виде относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции.

[0054]

Фиг. 4 иллюстрирует поясняющее изображение касательно алгоритма измерения в настоящем изобретении. Хотя фиг. 4 иллюстрирует алгоритм измерения, включающий процесс калибровки с использованием калибровочного образца для анализируемого компонента и процесс измерения анализируемого компонента в виде алгоритма измерения, алгоритм измерения этим не ограничивается. Сначала в процессе калибровки с использованием калибровочного образца для анализируемого компонента запускается реакция между калибровочным образцом для анализируемого компонента с известной концентрацией и иммунологическим реагентом, и измерение проводится до окончания реакции, готовится калибровочная кривая изменения абсорбции, и вычисляется скорость  $V1_{std}$  реакции и коэффициент  $R_{std}$  скорости реакции.

[0055]

Далее в процессе измерения анализируемого компонента запускается реакция между анализируемым компонентом и иммунологическим реагентом и определяется, попадает ли образец в прозону (определение прозоны, состоящее в обнаружении прозоны), с использованием скорости  $V1_{std}$  реакции в процессе реакции (до окончания

реакции), и когда определяется, что образец входит в диапазон измерения, реакция заканчивается как есть, а результат измерения выводится или записывается для завершения измерения. С другой стороны, когда при определении прозоны определяется, что образец входит в прозону, потом проводится определение касательно степени высокой концентрации (определение высокой концентрации). При определении высокой концентрации используется коэффициент  $R_{std}$  скорости реакции. Другими словами, обнаружение прозоны определяет, есть ли потребность в разведении образца, а определение высокой концентрации определяет подходящую степень разведения. Подходящая степень разведения означает степень разведения для приведения высококонцентрированного образца к диапазону измерения. Например, в системе измерения с диапазоном измерения от 50 до 1000 ед/мл подходящей степенью разведения для образца с 2000 ед/мл является 10-кратное разведение, а подходящей степенью разведения для образца с 20000 ед/мл является 100-кратное разведение. Определение высокой концентрации зависит от оценивания концентрации и определения подходящей степени разведения даже для образца в области прозоны, превышающей верхний предел диапазона измерения.

[0056]

Фиг. 4 иллюстрирует пример проведения определения высокой концентрации, при котором образец классифицируется на два этапа: случай, где образец можно привести в диапазон измерения с помощью 10-кратного разведения, и случай, где образец можно привести в диапазон измерения с помощью 100-кратного разведения, и определение выполняется для случая, где образец можно привести в диапазон измерения с помощью 100-кратного разведения. Степень разведения и алгоритм после определения этим не ограничиваются, но степень разведения можно установить подходящим образом в зависимости от анализируемого компонента, диапазона измерения и протекания реакции у иммунологического реагента и т. п.

[0057]

Когда при определении высокой концентрации определяется, что образец можно привести в диапазон измерения с помощью 10-кратного разведения, образец 10-кратно разводят перед проведением повторной проверки разведения, повторно запускается реакция между анализируемым компонентом и иммунологическим реагентом, реакция заканчивается как таковая, и затем результат измерения выводится или записывается для завершения измерения. Между тем, когда при определении высокой концентрации определяется, что образец можно привести в диапазон измерения с помощью 100-кратного разведения (определяется, что нельзя привести в диапазон измерения с помощью 10-кратного разведения), образец 100-кратно разводят перед проведением повторной проверки разведения, повторно запускается реакция между анализируемым компонентом и иммунологическим реагентом, реакция заканчивается как таковая, и затем результат измерения выводится или записывается для завершения измерения.

[0058]

С другой стороны, когда концентрация анализируемого компонента выводится на основе изменения абсорбции или т. п. в процессе реакции анализируемого компонента без проведения повторной проверки разведения, концентрацию можно вывести на основе калибровочной кривой высокой концентрации, которая готовится заранее, вместо определения высокой концентрации. В этом случае количественная оценка обеспечивается без проведения повторной проверки разведения.

[0059]

В формуле, используемой при определении высокой концентрации, чувствительность меняется в зависимости от концентрации, например, чувствительность очень плохая при высокой концентрации, и иногда это затрудняет предсказание концентрации. Примеры 7 и 8 показывают примеры способа подготовки калибровочной кривой в области высокой концентрации.

[0060]

В качестве уточненного способа данные в динамике подбирались с помощью математической формулы, в которой поправочный член добавляется в кумулятивную функцию Y-распределения для извлечения параметра. Имеется линейное соотношение между концентрацией и значением, полученным путем деления параметра, так что в качестве калибровочной кривой можно использовать линию.

[0061]

Ниже конкретнее описываются конфигурации и элементы в настоящем изобретении.

[0062]

Устройство для анализа из настоящего изобретения является устройством для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

[0063]

Поскольку устройство для анализа из настоящего изобретения включает средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости, как описано выше, устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, и определение оптимальной степени разведения, и соответственно проведение точного

измерения за короткое время. Также устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части средств.

[0064]

Средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента, может быть, например, средством, которое вычисляет начальную скорость  $V_1$  реакции и определяет с использованием пороговой величины, которая устанавливается заранее. Прозону можно обнаружить даже на начальном этапе реакции с помощью средства, которое определяет на основе скорости на начальном этапе после начала измерения. Например, в алгоритме измерения, в котором время измерения одного образца составляет 10 минут или 15 минут, можно обнаружить прозону примерно через 1 минуту после начала реакции.

[0065]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство (А), которое обнаруживает прозону, может быть средством обнаружения, использующим изменение абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента.

[0066]

Изменение абсорбции в настоящем изобретении может быть изменением абсорбции при определенной длине волны либо может быть изменением разницы между абсорбциями при определенных длинах волн в двух точках. Например, когда используется реагент из коллоидного золота, также может использоваться разница между абсорбциями, измеренными при свете с двумя длинами волн, включая доминирующую длину волны 540 нм (длина волны максимальной абсорбции у частиц коллоидного золота, которая уменьшается с ходом реакции) и опорную длину волны 660 нм (длина волны абсорбции у частиц коллоидного золота, которая увеличивается с ходом реакции).

[0067]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство обнаружения может быть средством обнаружения, которое обнаруживает прозону, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее. В процессе калибровки путем запуска реакции между калибровочным образцом с точной концентрацией или т. п. и иммунологическим реагентом, измерения до окончания реакции, чтобы подготовить калибровочную кривую изменения абсорбции или т. п., и вычисления начальной скорости  $V_{1\text{std}}$  реакции можно получить пороговую величину с большей точностью в качестве пороговой величины при определении прозоны по сравнению с верхним пределом начальной скорости реакции в калибровочном образце. Также для разных партий иммунологического реагента в качестве пороговой величины можно задать более подходящую общую пороговую величину. Это эффективно для компенсации ошибки между разными партиями.

[0068]

Средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем

автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости, может быть, например, средством, которое вычисляет коэффициенты  $R$  и  $R_{std}$  скорости реакции и определяет степень высокой концентрации в соответствии с вычисленным значением (определение высокой концентрации). С помощью средства (B), которое проводит определение высокой концентрации, становится возможным более простое, более быстрое и более точное измерение и анализ даже для анализируемого компонента, для которого повторное измерение и разведение повторялись, опираясь на интуицию или путем проб и ошибок до тех пор, пока образец не попадет в измеримый диапазон.

[0069]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство (B), которое определяет область высокой концентрации, может быть средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента. Как показано на фиг. 3, 7, например, одно примерное средство проводит 10-кратное разведение, когда  $R \geq R_d$ , и проводит 100-кратное разведение, когда  $R < R_d$ , предполагая, что коэффициент  $R (= V_2/V_1 (A_2/A_1))$  скорости реакции для скорости  $V_2$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции ( $A_2$  на фиг. 7) к начальной скорости  $V_1$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции ( $A_1$  на фиг. 7) задается в виде формулы, показанной на фиг. 3, и устанавливается пороговая величина ( $R_d$ ). Концентрация разведения и количество ветвлений алгоритма после определения не ограничиваются вышеупомянутыми, и они могут устанавливаться подходящим образом в зависимости от анализируемого компонента, иммунологического реагента, протекания реакции и т. п. Например, степень разведения может 2-кратной, 3-кратной, 5-кратной, 7-кратной, 10-кратной, 20-кратной, 30-кратной, 50-кратной, 100-кратной и так далее, и количество этапов ветвлений при определении высокой концентрации может быть больше двух.

[0070]

Время  $t_a - t_b$  реакции может составлять, например, от 0 до 30%, и может составлять от 0 до 5%, от 5 до 10%, от 10 до 15%, от 15 до 20% и так далее от начала, когда общее время реакции составляет 100%. Например, когда время измерения образца равно 10 минутам, время реакции может составлять от 0 до 3 минут, от 0 до 1 минуты, от 1 до 2 минут, от 2 до 3 минут и так далее от начала измерения.

[0071]

Время  $t_c - t_d$  реакции может составлять, например, от 10 до 40%, и может составлять от 10 до 15%, от 15 до 20%, от 20 до 25%, от 25 до 30% и так далее от начала, когда общее время реакции составляет 100%. Например, когда время измерения образца равно 10 минутам, время реакции может составлять от 1 до 4 минут, от 1 до 2 минут, от 2 до 3 минут, от 3 до 4 минут и так далее от начала измерения. Хотя время  $t_a, t_b$  реакции и время  $t_c, t_d$  реакции могут перекрываться на одном отрезке, нужно отметить, что  $t_a$  предшествует  $t_c$  во времени.

[0072]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения средство определения может быть средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее. Как показано на фиг. 3, 8, например, одно примерное средство проводит 10-кратное разведение, когда  $(R/R_{std}) \geq R_f$ , и проводит 100-кратное разведение, когда  $(R/R_{std}) < R_f$ , предполагая, что пороговая величина ( $R_f$ ) устанавливается на основе относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции, как показано в формуле на фиг. 3, используя коэффициент  $R (= V_2/V_1 (A_2/A_1))$  скорости реакции для скорости  $V_2$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции к скорости  $V_1$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции, и коэффициента  $R_{std}$  скорости реакции ( $= V_{2std}/V_{1std}$ ) в калибровочном образце. В процессе калибровки путем запуска реакции между калибровочным образцом с точной концентрацией или т. п. и иммунологическим реагентом, измерения до окончания реакции, чтобы подготовить калибровочную кривую изменения абсорбции или т. п., вычисления коэффициента  $R_{std}$  скорости реакции и использования относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции можно получить пороговую величину с большей точностью в качестве пороговой величины ( $R_f$ ) при определении высокой концентрации по сравнению с верхним пределом коэффициента скорости реакции в калибровочном образце. Также для разных партий иммунологического реагента в качестве пороговой величины можно задать более подходящую общую пороговую величину. Это эффективно для компенсации ошибки между разными партиями.

[0073]

Также в устройстве для анализа из настоящего изобретения устройство для анализа может дополнительно включать средство (C), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (B), которое определяет область высокой концентрации. Средство (C), которое разводит, может быть, например, средством, которое добавляет растворитель испытуемой жидкости в образец, который нужно подвергнуть повторной проверке разведения, чтобы испытуемая жидкость была разведена со степенью разведения. Когда устройство для анализа включает средство (C), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенный средством (B), которое определяет область высокой концентрации, устройство для анализа становится устройством для анализа, допускающим предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, определение оптимальной степени разведения и выполнение разведения для проведения измерения. Также измерение высококонцентрированного образца, которое до этого было трудным, может выполняться быстро и точнее без нагрузки на лаборанта, и также можно легко наблюдать и диагностировать изменение симптома у пациента. Например, образец от тяжелого

больного иногда обладает высокой концентрацией и сопровождается операцией разведения каждый раз при последующем наблюдении, поэтому образуется нехватка быстроты и точности. Однако настоящее средство дает возможность более простого и более быстрого взятия проб. Также устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части средств вплоть до средства разведения.

[0074]

К тому же в устройстве разведения из настоящего изобретения можно обеспечить функцию путем соединения средства (С), которое разводит, с устройством для анализа, которое может включать средство (В), которое определяет область высокой концентрации для испытуемой жидкости. Средство, которое разводит, предпочтительно может быть частью устройства для анализа, и становится возможным еще более простое и более быстрое измерение путем автоматизации всех или части средств вплоть до средства разведения в виде одного блока с устройством для анализа.

[0075]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения является устройством для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента на основе изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

[0076]

Когда устройство для анализа из настоящего изобретения включает средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента на основе изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения, как описано выше, устройство для анализа становится устройством для анализа, допускающим выведение концентрации без последующей повторной проверки разведения даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец. Также устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части средств.

[0077]

Устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием момента, в который превышена пороговая величина, вместо изменения абсорбции или т. п. в ходе

реакции.

[0078]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое проводит нелинейный подбор для изменения абсорбции или т. п. (y) и времени реакции (x) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

[0079]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента, где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

[0080]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

[0081]

Также устройство для анализа из настоящего изобретения может включать средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента, где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

[0082]

Описанные ниже функции можно подходящим образом использовать в качестве вышеупомянутой функции.

[Математическая формула 1]

Нормальное распределение

$$g(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{2} \left( 1 + \operatorname{erf} \frac{(x - \mu)}{\sqrt{2}\sigma} \right)$$

[Математическая формула 2]

Экспоненциальное распределение

$$g(x, \lambda) = 1 - e^{-\lambda x}$$

[Математическая формула 3]

Гамма-распределение

$$g(x, k, \theta) = \frac{r(k, x/\theta)}{\Gamma(k)}$$

[Математическая формула 4]

Логистическое распределение

$$g(x, \mu, s) = \frac{1}{1 + e^{-(x - \mu)/s}}$$

[Математическая формула 5]

Группа функций, используемая для подбора

$$y = f(x) = g(x)$$

$$y = f(x) = E \cdot g(x)$$

$$y = f(x) = g(x) + F$$

$$y = f(x) = E \cdot g(x) + F$$

[0083]

С другой стороны, способ анализа из настоящего изобретения является способом анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (б), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

[0084]

Поскольку способ анализа из настоящего изобретения включает этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и этап (б), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости, как описано выше, способ анализа из настоящего изобретения становится способом анализа, допускающим предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, и определение оптимальной степени разведения, и соответственно проведение измерения. Также способ анализа из настоящего изобретения становится способом анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части этапов.

[0085]

Этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента, может быть, например, этапом, который вычисляет начальную скорость  $V_1$  реакции и определяет с использованием пороговой величины, которая устанавливается заранее. Прозону можно обнаружить даже на начальном этапе реакции с помощью этапа, который определяет на основе скорости на начальном этапе после начала измерения. Например, в алгоритме измерения, в котором время измерения одного образца составляет 10 минут или 15 минут, можно обнаружить прозону примерно через 1 минуту после начала реакции.

[0086]

Также в способе анализа из настоящего изобретения этап (а), который обнаруживает прозону, может быть этапом обнаружения, использующим изменение абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента.

[0087]

Также в способе анализа из настоящего изобретения этап обнаружения может быть этапом обнаружения, который обнаруживает прозону, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее. В процессе калибровки путем запуска реакции между калибровочным образцом с точной концентрацией или т. п. и иммунологическим реагентом, измерения до окончания реакции, чтобы подготовить калибровочную кривую изменения абсорбции или т. п., и вычисления скорости  $V_{1\text{std}}$  реакции можно получить пороговую величину с большей точностью в качестве пороговой величины при определении прозоны по сравнению с верхним пределом начальной скорости реакции в калибровочном образце. Также для разных партий иммунологического реагента в качестве пороговой величины можно задать более подходящую общую пороговую величину. Это эффективно для компенсации ошибки между разными партиями.

[0088]

Этап (b), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости, может быть, например, этапом, который вычисляет коэффициенты  $R$  и  $R_{\text{std}}$  скорости реакции и определяет степень высокой концентрации в соответствии с вычисленным значением (определение высокой концентрации). С помощью этапа (b), который проводит определение высокой концентрации, становится возможным более простое и более быстрое измерение и анализ даже для анализируемого компонента, для которого повторное измерение и разведение повторялись, опираясь на интуицию или путем проб и ошибок до тех пор, пока образец не попадет в измеримый диапазон.

[0089]

Также в способе анализа из настоящего изобретения этап (b), который определяет область высокой концентрации, может быть этапом определения, который определяет степень разведения испытуемой жидкости с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента. Как показано на фиг. 3, 7, например, один примерный этап проводит 10-кратное разведение, когда  $R \geq R_d$ , и проводит 100-кратное разведение, когда  $R < R_d$ , предполагая, что коэффициент  $R (= V_2/V_1 (A_2/A_1))$  скорости реакции для скорости  $V_2$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции ( $A_2$  на фиг. 7) к начальной скорости  $V_1$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции ( $A_1$  на фиг. 7) задается в виде формулы, показанной на фиг. 3, и устанавливается пороговая величина ( $R_d$ ). Концентрация разведения и количество ветвлений алгоритма после определения не ограничиваются вышеупомянутыми, и они могут устанавливаться подходящим образом в зависимости от анализируемого компонента, иммунологического реагента, протекания реакции и т. п. Например, степень разведения может 2-кратной, 3-кратной, 5-кратной, 7-

кратной, 10-кратной, 20-кратной, 30-кратной, 50-кратной, 100-кратной и так далее, и количество этапов ветвлений при определении высокой концентрации может быть больше двух.

[0090]

Время  $t_a - t_b$  реакции может составлять, например, от 0 до 30%, и может составлять от 0 до 5%, от 5 до 10%, от 10 до 15%, от 15 до 20% и так далее от начала, когда общее время реакции составляет 100%. Например, когда время измерения образца равно 10 минутам, время реакции может составлять от 0 до 3 минут, от 0 до 1 минуты, от 1 до 2 минут, от 2 до 3 минут и так далее от начала измерения.

[0091]

Время  $t_c - t_d$  реакции может составлять, например, от 10 до 40%, и может составлять от 10 до 15%, от 15 до 20%, от 20 до 25%, от 25 до 30% и так далее от начала, когда общее время реакции составляет 100%. Например, когда время измерения образца равно 10 минутам, время реакции может составлять от 1 до 4 минут, от 1 до 2 минут, от 2 до 3 минут, от 3 до 4 минут и так далее от начала измерения. Хотя время  $t_a, t_b$  реакции и время  $t_c, t_d$  реакции могут перекрываться на одном отрезке, нужно отметить, что  $t_a$  предшествует  $t_c$  во времени.

[0092]

Также в способе анализа из настоящего изобретения этап определения может быть этапом определения, который определяет степень разведения испытуемой жидкости, опираясь на изменение абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, которое измеряется заранее. Как показано на фиг. 3, 8, например, один примерный этап проводит 10-кратное разведение, когда  $(R/R_{std}) \geq R_f$ , и проводит 100-кратное разведение, когда  $(R/R_{std}) < R_f$ , предполагая, что пороговая величина ( $R_f$ ) устанавливается на основе относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции, как показано в формуле на фиг. 3, используя коэффициент  $R (= V_2/V_1)$  скорости реакции для скорости  $V_2$  реакции между временем  $t_c$  и  $t_d$  реакции к скорости  $V_1$  реакции между временем  $t_a$  и  $t_b$  реакции, и коэффициента  $R_{std}$  скорости реакции ( $= V_{2std}/V_{1std}$ ) в калибровочном образце. В процессе калибровки путем запуска реакции между калибровочным образцом с точной концентрацией или т. п. и иммунологическим реагентом, измерения до окончания реакции, чтобы подготовить калибровочную кривую изменения абсорбции или т. п., вычисления коэффициента  $R_{std}$  скорости реакции и использования относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции можно получить пороговую величину с большей точностью в качестве пороговой величины ( $R_f$ ) при определении высокой концентрации по сравнению с верхним пределом коэффициента скорости реакции в калибровочном образце. Также для разных партий иммунологического реагента в качестве пороговой величины можно задать более подходящую общую пороговую величину. Это эффективно для компенсации ошибки между разными партиями.

[0093]

Также в способе анализа из настоящего изобретения способ анализа может дополнительно включать этап (с), который разводит испытываемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации. Этап (с), который разводит, может быть, например, этапом, который добавляет растворитель испытываемой жидкости в образец, который нужно подвергнуть повторной проверке разведения, чтобы испытываемая жидкость была разведена со степенью разведения. Когда способ анализа включает этап (с), который разводит испытываемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации, способ анализа становится способом анализа, допускающим предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции даже в момент измерения испытываемой жидкости, содержащей высококонцентрированный образец и иммунологический реагент, определение оптимальной степени разведения и выполнение разведения для проведения измерения. Также измерение высококонцентрированного образца, которое до этого было трудным, может выполняться быстро и точнее без нагрузки на лаборанта, и также можно легко наблюдать и диагностировать изменение симптома у пациента. Например, образец от тяжелого больного иногда обладает высокой концентрацией и сопровождается операцией разведения каждый раз при последующем наблюдении, поэтому образуется нехватка быстроты и точности. Однако настоящее средство дает возможность более простого и более быстрого взятия проб.

[0094]

К тому же в способе разведения в соответствии с настоящим изобретением можно обеспечить функцию путем независимого проведения этапа определения испытываемой жидкости с помощью этапа (b), который определяет область высокой концентрации, и соединения этапа (с), который разводит. Становится возможным еще более простое и более быстрое измерение предпочтительно путем автоматизации всего или части вместе с этапом (b), который определяет область высокой концентрации.

[0095]

Также способ анализа из настоящего изобретения является способом анализа для испытываемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента на основе изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

[0096]

Когда способ анализа из настоящего изобретения включает этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента на основе изменения абсорбции или

т. п. в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения, как описано выше, способ анализа становится способом анализа, допускающим выведение концентрации без последующей повторной проверки разведения даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец. Также способ анализа из настоящего изобретения становится способом анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части этапов.

[0097]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием момента, в который превышена пороговая величина, вместо изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции.

[0098]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который проводит нелинейный подбор для изменения абсорбции или т. п. (y) и времени реакции (x) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

[0099]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента, где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

[0100]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

[0101]

Также способ анализа из настоящего изобретения может включать этап (d), который выводит концентрацию анализируемого компонента, где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

[0102]

Описанные ниже функции можно подходящим образом использовать в качестве вышеупомянутой функции.

[Математическая формула 6]

Нормальное распределение

$$g(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{2} \left( 1 + \operatorname{erf} \frac{(x - \mu)}{\sqrt{2}\sigma} \right)$$

[Математическая формула 7]

Экспоненциальное распределение

$$g(x, \lambda) = 1 - e^{-\lambda x}$$

[Математическая формула 8]

Гамма-распределение

$$g(x, k, \theta) = \frac{r(k, x/\theta)}{\Gamma(k)}$$

[Математическая формула 9]

Логистическое распределение

$$g(x, \mu, s) = \frac{1}{1 + e^{-(x - \mu)/s}}$$

[Математическая формула 10]

Группа функций, используемая для подбора

$$y = f(x) = g(x)$$

$$y = f(x) = E \cdot g(x)$$

$$y = f(x) = g(x) + F$$

$$y = f(x) = E \cdot g(x) + F$$

[0103]

С другой стороны, устройство разведения из настоящего изобретения является устройством разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом устройство включает:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента;

средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

средство (С), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (В), которое определяет область высокой концентрации.

[0104]

Поскольку устройство разведения из настоящего изобретения включает средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и средство (С), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (В), которое определяет область высокой концентрации, как описано выше, устройство разведения из

настоящего изобретения становится устройством разведения, допускающим предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определение оптимальной степени разведения, и соответственно проведение разведения. Устройство для анализа из настоящего изобретения становится устройством для анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части средств. Для соответствующих конфигураций средств (А), (В) и (С), реагентов и т. п. можно подходящим образом использовать такие же средства, как описаны выше.

[0105]

Также способ разведения из настоящего изобретения является способом разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, при этом способ включает:

этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента;

этап (b), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

этап (с), который разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации.

[0106]

Поскольку способ разведения из настоящего изобретения включает этап (а), который обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; этап (b), который определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и этап (с), который разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), который определяет область высокой концентрации, как описано выше, способ разведения допускает предсказание концентрации даже для высококонцентрированного образца, который и без того может выходить за диапазон измерения, с использованием изменения абсорбции или т. п. в ходе реакции в момент измерения испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент и образец, и определение оптимальной степени разведения, и соответственно проведение разведения. Также способ анализа из настоящего изобретения становится способом анализа, допускающим более простое и более быстрое измерение и анализ путем автоматизации всех или части этапов. В качестве соответствующих конфигураций этапов (а), (b) и (с), реагентов и т. п. можно подходящим образом использовать такие же этапы, как описаны выше.

[0107]

Кроме того, иммунологический реагент из настоящего изобретения является иммунологическим реагентом для применения в устройстве для анализа и способе анализа и в устройстве разведения и способе разведения, при этом у иммунологического реагента

верхний предел концентрации, который измеряется без разведения, в 0,5-1 раз превышает концентрацию, где возникает прозона в средстве (B) или на этапе (b), который определяет область высокой концентрации.

[0108]

Конфигурируя иммунологический реагент из настоящего изобретения, как описано выше, можно сделать устройство для анализа, способ анализа, устройство разведения и способ разведения проще и быстрее.

[0109]

Хотя иммунологический реагент из настоящего изобретения является иммунологическим реагентом, у которого верхний предел концентрации, который измеряется без разведения, в 0,5-1 раз превышает концентрацию, где возникает прозона, иммунологический реагент из настоящего изобретения может быть иммунологическим реагентом, у которого концентрация превышает в 0,6-0,9 раз, иммунологическим реагентом, у которого концентрация превышает в 0,8-1 раз, или иммунологическим реагентом, у которого концентрация превышает в 0,5-0,8 раз.

[0110]

Иммунологический реагент на основе агглютинации в настоящем изобретении относится к иммунологическому реагенту, для которого абсорбцию, проницаемость или т. п. при определенной длине волны можно измерить с помощью абсорбциометра, и можно подходящим образом использовать любой иммунологический реагент, который вызывает реакцию "антиген-антитело" с анализируемым компонентом. Примеры иммунологического реагента включают реагент из коллоидного золота, реагент из латекса, реагент с металлическими частицами, реагент с частицами кремния и иммунонефелометрический реагент. Среди них предпочтителен реагент из коллоидного золота или реагент из латекса.

[0111]

Также в качестве анализируемого компонента в настоящем изобретении можно без особого ограничения использовать любые компоненты, которые можно измерять и анализировать с помощью иммунологического реагента на основе агглютинации. Анализируемый компонент может включать тканевый компонент. Примеры анализируемого компонента включают кальпротектин, лактоферрин, гемоглобин, трансферрин, иммуноглобулин, С-реактивный белок, альбумин, макроальбумин, ферритин,  $\alpha$ -фетопроtein, цистатин С, человеческий хорионический гонадотропин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и специфический антиген простаты. Среди них предпочтительны кальпротектин, лактоферрин, гемоглобин или трансферрин, потому что их можно соответствующим образом измерять и анализировать. С использованием устройства для анализа и способа анализа из настоящего изобретения становится возможным просто и быстро проводить количественное измерение и анализ даже для анализируемого компонента, для которого быстрое и точное количественное определение традиционно было сложным, потому что такой компонент смешивался во

многих образцах в широком распределении концентраций.

[0112]

Также в настоящем изобретении используется испытуемая жидкость, содержащая иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, и испытуемая жидкость помимо иммунологического реагента и анализируемого компонента может подходящим образом содержать растворитель, добавку и т. п., необходимые для подготовки испытуемой жидкости, если работа и результат настоящего изобретения не затруднены. Примеры растворителя включают воду, спирт, раствор соли, разбавитель и буфер. Примеры добавки включают кислоту, основу, регулятор pH, неорганическую соль, сахараиды, аминокислоты, хелатообразующий агент, поверхностно-активное вещество, антикоагулятор, диспергатор и пигмент. Примеры испытуемой жидкости, содержащей тканевый компонент, включают жидкости, содержащие кровь человека или животного, костный мозг и т. п., фекальные суспензии, в которых рассредоточены фекалии человека или животного, мочу человека или животного для исследования или смешанную мочу, слюну, носовое отделяемое и мазок слизистой.

[0113]

Также в устройстве для анализа, способе анализа, устройстве разведения и способе разведения из настоящего изобретения в качестве соответствующих конфигураций других средств, этапов и т. п. можно подходящим образом использовать известные в данной области техники.

#### ПРИМЕРЫ

[0114]

Ниже будут описываться примеры и т. п., которые конкретно показывают конфигурацию и результат настоящего изобретения. Параметры оценки в примерах и т. п. измерялись следующим образом.

[0115]

#### <Подготовка измерительного реагента>

Измерительный реагент из коллоидного золота для фекального кальпротектина состоял из двух жидких реагентов: буфера R1 и реакционной жидкости с коллоидным золотом R2, описанных ниже.

[0116]

#### Буфер R1

Для получения буфера R1 к 100-ммольному буферу HEPES, содержащему 3% хлористого натрия, 0,05% поверхностно-активного вещества и так далее, добавили полиэтиленгликоль 20000.

[0117]

#### Реакционная жидкость с коллоидным золотом R2

Моноклональное антитело мыши к кальпротектину человека разводили 10-ммольным буфером HEPES (pH 7,1), содержащим 0,05% азида натрия, чтобы приготовить раствор с концентрацией 50 мкг/мл. 100 мл этого раствора добавили к 1 л раствора

коллоидного золота и перемешивали 2 часа в охлажденном состоянии. Затем добавили 110 мл 10-ммольного буфера HEPES (pH 7,1), содержащего 0,5% BSA, и перемешивали при 37°C в течение 90 минут. Результирующий раствор центрифугировали при 12000 G в течение 40 минут и удаляли надосадочную жидкость, а затем добавили 1 л 10-ммольного буфера HEPES (pH 7,5), содержащего 0,1% BSA, для диспергирования нагруженного антителом коллоидного золота, и затем снова центрифугировали при 12000 G в течение 40 минут и удаляли надосадочную жидкость, и связанное с антителом коллоидное золото диспергировали с помощью 10-ммольного буфера HEPES (pH 7,5), содержащего 0,1% BSA, чтобы получить общий объем 160 мл, и соответственно подготовили связанный с антителом к кальпротектину реагент из коллоидного золота. Для получения реакционной жидкости с коллоидным золотом R2 связанный с антителом реагент из коллоидного золота развели с помощью буфера, содержащего антикоагулятор или т. п., чтобы абсорбция при 540 нм составила 10.

[0118]

<Подготовка образца>

Кальпротектин, выведенный из лейкоцита человека, добавили в фекальный раствор для получения высококонцентрированного образца кальпротектина. Высококонцентрированный образец кальпротектина развели с помощью фекального раствора в кратностях 1, 0,8, 0,6, 0,4, 0,2, 0,1, 0,08, 0,06, 0,04, 0,02, 0,01, 0,008, 0,006, 0,004 и 0,002 для получения образцов.

[0119]

<Измерение абсорбции>

Измерение абсорбции проводилось с использованием автоматизированного Анализатора Hemotect NS-Prime (доступен в компании OTSUKA ELECTRONICS, LTD). Точнее говоря, образец, буфер R1 и реакционная жидкость R2 были добавлены в жидкость в пропорции 1:14:5, они вступили в реакцию при 37°C, и абсорбцию в течение реакции измеряли при свете с двумя длинами волн: 540 нм в качестве доминирующей длины волны (длина волны максимальной абсорбции у коллоидных металлических частиц, которая уменьшается с ходом реакции) и 660 нм в качестве опорной длины волны (длина волны абсорбции у коллоидных металлических частиц, которая увеличивается с ходом реакции), и разница между абсорбциями, измеренными при свете с двумя длинами волн, была указана в качестве разницы абсорбции на каждой диаграмме.

[0120]

[Пример 1-1]

Показаны результаты касательно обнаружения прозоны.

Для образцов, разведенных от 0,002 до 1-кратного, были измерены соответствующее изменение абсорбции, начальная скорость V1 реакции и т. п., обнаружен диапазон, который можно измерить как есть (диапазон измерения), и область прозоны, и вычислена пороговая величина в каждом реагенте, используя четыре вида измеряющих фекальный кальпротектин реагентов с коллоидным металлом LotA, LotB, LotC, LotD с

разными концентрациями компонентов R1 в качестве примера реагентов из разных партий. Время измерения каждого образца составило 6,8 минут. Среди четырех видов измерительных реагентов LotD показал прозону при наименьшей концентрации, и прозона наблюдалась с 1300 ед/мл. С другой стороны, LotA показал прозону при наивысшей концентрации среди четырех видов измерительных реагентов, и прозона наблюдалась с 2180 ед/мл (не показано). Провели определение прозоны и сравнение начальной скорости  $V_1$  реакции между разными реагентами, используя полученный в LotD результат в качестве области прозоны, как показано на фиг. 5.

[0121]

В этом случае соответствующие пороговые величины у LotA, LotB, LotC и LotD распределились между 0 и 0,4 значения начальной скорости  $V_1$  реакции на вертикальной оси.

[0122]

[Пример 1-2]

Показаны результаты касательно обнаружения прозоны.

Как показано на фиг. 6, вычислена относительная начальная скорость  $V_1/V_{1std}$  реакции, используя начальную скорость  $V_{1std}$  реакции у калибровочного образца в дополнение к полученному в примере 1-1 результату. Таким же образом, как в примере 1-1, провели определение прозоны и сравнение относительной начальной скорости  $V_1/V_{1st}$  реакции между разными реагентами. В этом случае пороговые величины у LotA, LotB, LotC и LotD были получены между 0,8 и 1,2 значения относительной начальной скорости  $V_1/V_{1std}$  реакции на вертикальной оси. Обнаружено, что в примере 1-1 пороговую величину касательно определения прозоны нужно устанавливать отдельно для каждой партии, тогда как в примере 1-2 общую пороговую величину можно использовать независимо от партий.

[0123]

[Пример 2]

Показаны результаты касательно обнаружения прозоны и определения высокой концентрации с использованием данных измерений в примере 1-1. Как показано на фиг. 7 и в таблице 1, используя LotA, LotB, LotC и LotD, был вычислен коэффициент  $R (= A_2/A_1)$  скорости реакции для скорости  $A_2$  реакции при времени реакции между 1 и 2 минутами к скорости  $A_1$  реакции при времени реакции между 0 и 1 минутой. Провели определение высокой концентрации и сравнение коэффициента скорости реакции между разными реагентами, и на чертежах показали диапазон измерения, который измеряется как есть, диапазон, который измеряется при 10-кратном разведении, и диапазон, который измеряется при 100-кратном разведении. Хотя была разница в коэффициенте скорости реакции между партиями, диапазон, который измеряется при 10-кратном разведении, и диапазон, который измеряется при 100-кратном разведении, частично перекрывались друг с другом, и путем задания пороговой величины ( $R_d$ ) равной 1,0 можно было выполнить определение подходящей степени разведения (определение высокой концентрации) во

всех партиях.

[0124]

[Таблица 1]

|        | LotA | LotB | LotC | LotD |
|--------|------|------|------|------|
| Rd=1.0 |      |      |      |      |
| 21200  | 0.87 | 0.81 | 0.50 | 0.40 |
| 16900  | 0.87 | 0.60 | 0.50 | 0.39 |
| 13400  | 0.90 | 0.82 | 0.50 | 0.40 |
| 8150   | 1.06 | 0.71 | 0.57 | 0.44 |
| 4190   | 1.69 | 1.20 | 0.93 | 0.65 |
| 2120   | 3.37 | 2.46 | 1.94 | 1.28 |
| 1770   | 3.86 | 2.87 | 2.40 | 1.58 |

[0125]

[Пример 3]

Показаны результаты проведения обнаружения прозоны и определения высокой концентрации. Как показано на фиг. 8 и в таблице 2, график касательно относительного коэффициента  $R/R_{std}$  скорости реакции вычислен с использованием коэффициента  $R_{std}$  скорости реакции для калибровочного образца в дополнение к результату из примера 2. Фиг. 8 показывает результаты определения высокой концентрации, относительного коэффициента скорости реакции у каждого реагента и сравнение диапазона измерения, который измеряется как есть, диапазона, который измеряется при 10-кратном разведении, и диапазона, который измеряется при 100-кратном разведении. По сравнению с примером 2 распределение относительного коэффициента скорости реакции менее всего подвергалось влиянию изменения между партиями. Также обнаружено, что успешное деление независимо от партий обеспечивается установкой пороговой величины ( $R_f$ ) в 0,2. Обнаружено, что определение высокой концентрации было устойчивее в примере 3 по сравнению с примером 2, поскольку пример 3 менее подвержен влиянию изменения между партиями.

[0126]

[Таблица 2]

|        | LotA | LotB | LotC | LotD |
|--------|------|------|------|------|
| Rf=0.2 |      |      |      |      |
| 21200  | 0.17 | 0.13 | 0.14 | 0.16 |
| 16900  | 0.17 | 0.13 | 0.14 | 0.16 |
| 13400  | 0.17 | 0.14 | 0.14 | 0.16 |
| 8150   | 0.20 | 0.16 | 0.16 | 0.18 |
| 4190   | 0.32 | 0.27 | 0.27 | 0.27 |
| 2120   | 0.65 | 0.54 | 0.55 | 0.52 |
| 1770   | 0.74 | 0.64 | 0.68 | 0.65 |

[0127]

[Примеры с 4 по 6]

Как показано на фиг. 9, для иммунологических реагентов, подходящих для определения высокой концентрации, проверялись подходящие условия чувствительности. В дополнение к результату из примера 1 подготовили реагент с крайне небольшой чувствительностью (сравнительный пример 1), и измерение проводилось таким же образом, как в примерах 1 и 3. Хотя прозона составляла 4200 ед/мл, когда использовался реагент из сравнительного примера 1, в примере 4 прозона составляла 2180 ед/мл (реагент

LotA в примере 1).

[0128]

Как показано на фиг. 10, выполнено сравнение определения высокой концентрации из настоящего изобретения с использованием двух видов реагентов (партии реагентов LotC и LotD в примере 1) в дополнение к примеру 4. Точнее говоря, для четырех видов иммунологических реагентов, которые отличаются по чувствительности, как показано на фиг. 10, сравнили область возникновения прозоны и определение высокой концентрации (относительный коэффициент скорости реакции), и в сравнительном примере 1 относительный коэффициент скорости реакции показал очень большое значение. Также при этом показан нижний предел области прозоны у каждого используемого иммунологического реагента. В примерах с 4 по 6 нижний предел области прозоны приближался (от 1 до 2 раз) к диапазону измерения (1200), тогда как в сравнительном примере 1 нижний предел области прозоны удалялся (в 4 раза) от диапазона измерения. Этот результат подразумевает, что условие чувствительности, подходящее для иммунологического реагента, заключается в том, что нижний предел области прозоны превышает диапазон измерения от 1 до 2 раз.

[0129]

[Пример 7]

Нижеследующее описывает устройство для анализа или способ анализа со средством (D) или этапом (d), которое (который) выводит концентрацию анализируемого компонента из момента, в который превышена пороговая величина изменения абсорбции в ходе реакции. Как показано на фиг. 11, время реакции нанесено на горизонтальную ось, а изменение абсорбции нанесено на вертикальную ось. Момент пересечения между предустановленной пороговой величиной и кривая реакции задан как  $\Delta T$ . Концентрация анализируемого компонента выведена, принимая  $\Delta T$  в качестве характерного свойства.

[0130]

Фиг. 12 показывает результат измерения кальпротектина. Время реакции нанесено на горизонтальную ось, а изменение абсорбции нанесено на вертикальную ось. Когда пороговая величина устанавливалась в 0,1, зависимость между  $\Delta T$  и концентрацией была линейной на графике в двойном логарифмическом масштабе, показывая, что концентрация анализируемого компонента и  $\Delta T$  связаны степенной функцией ( $Y=aX^b$ ). Можно вывести концентрацию анализируемого объекта без проведения разведения с использованием калибровочной кривой высокой концентрации, использующей эту корреляцию.

[0131]

[Пример 8]

Сначала фиг. 13 иллюстрирует поясняющее изображение касательно способа для вычисления точки перегиба с использованием кумулятивной функции распределения для гамма-распределения. Кумулятивная функция распределения и функция плотности вероятности связаны дифференциальным и интегральным исчислением. Точка перегиба

(максимум дифференциального значения) кумулятивной функции распределения является модой функции плотности вероятности. Моду функции плотности вероятности можно вычислить математически, и путем подгонки хода реакции к кумулятивной функции распределения можно легко получить точку перегиба независимо от изменения измерения. Фактически на точку перегиба отсутствует влияние, даже когда к кумулятивной функции распределения добавляется коэффициент пропорциональности и постоянный член, и таким образом, показанная на фиг. 14 группа функций подбора может использоваться в качестве функции подбора.

[0132]

Фиг. с 15 по 17 показывают результаты касательно средства и этапа выведения анализируемого компонента при высокой концентрации при измерении высококонцентрированных образцов кальпротектина. Изменение абсорбции в ходе реакции подгонялось к функции, заданной добавлением коэффициента пропорциональности и постоянного члена к кумулятивной функции распределения для гамма ( $\gamma$ ) распределения. В вышеупомянутой функции подбор можно было успешно выполнять при любой концентрации (фиг. 15). Обращая внимание на точку перегиба (точку максимума производной по времени) в качестве параметра, производная по времени (изменения абсорбции) нанесена относительно времени реакции. Значение производной по времени показало форму колокола, и с увеличением концентрации положение пика сдвигалось в сторону короткого времени (фиг. 16).

[0133]

Также была исследована зависимость между концентрацией образца и точкой перегиба. Как показано на фиг. 17, продемонстрировано линейное соотношение, когда (точка перегиба)<sup>-0,5</sup> нанесена на вертикальную ось по отношению к концентрации. Также обнаружено, что с использованием этой корреляции в качестве калибровочной кривой высокой концентрации можно использовать линию, которая выводит концентрацию даже в области примерно 20-кратного верхнего предела концентрации (1200 ед/мл) у выведения концентрации на основе изменения абсорбции после окончания реакции. В результате можно выводить концентрацию анализируемого компонента без проведения повторной проверки разведения. Также производная по времени соответствует функции плотности вероятности, и положение пика в этом процессе является модой функции плотности вероятности. Обнаружено, что калибровочную кривую в области высокой концентрации можно вычислить легче с использованием устройства для анализа, способа анализа и т. п. из настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащее:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

2. Устройство для анализа по п. 1, в котором средство (А), которое обнаруживает прозону, является средством обнаружения, использующим результат измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

3. Устройство для анализа по п. 2, в котором средство обнаружения является средством обнаружения, которое обнаруживает прозону, опираясь на результат измерения абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

4. Устройство для анализа по любому из п. п. 1-3, в котором средство (В), которое определяет область высокой концентрации, является средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

5. Устройство для анализа по п. 4, в котором средство определения является средством определения, которое определяет степень разведения испытуемой жидкости, опираясь на результат измерения абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

6. Устройство для анализа по любому из п. п. 1-5, дополнительно содержащее средство (С), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (В), которое определяет область высокой концентрации.

7. Устройство для анализа по любому из п. п. 1-6, в котором анализируемый компонент включает тканевый компонент.

8. Устройство для анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащее:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента; и

средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента на основе результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

9. Устройство для анализа по п. 8, содержащее средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием момента, в который превышена пороговая величина, вместо результата измерения абсорбции в ходе реакции.

10. Устройство для анализа по п. 8, содержащее средство (D), которое проводит

нелинейный подбор для результата измерения абсорбции ( $y$ ) и времени реакции ( $x$ ) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

11. Устройство для анализа по п. 10, содержащее средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента,

где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

12. Устройство для анализа по п. 11, содержащее средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

13. Устройство для анализа по п. 11, содержащее средство (D), которое выводит концентрацию анализируемого компонента,

где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

14. Способ анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащий:

этап (a), на котором обнаруживают прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (b), на котором определяют область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости.

15. Способ анализа по п. 14, в котором на этапе (a), на котором обнаруживают прозону, обнаружение прозоны проводится с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

16. Способ анализа по п. 15, в котором на этапе (a), на котором обнаруживают прозону, прозона обнаруживается, опираясь на результат измерения абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

17. Способ анализа по любому из п. п. 14-16, в котором на этапе (b), на котором определяют область высокой концентрации, степень разведения испытуемой жидкости определяется с использованием результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента.

18. Способ анализа по п. 17, в котором на этапе (b), на котором определяют область высокой концентрации, степень разведения испытуемой жидкости определяется, опираясь на результат измерения абсорбции в ходе реакции калибровочного образца для анализируемого компонента, который измеряется заранее.

19. Способ анализа по любому из п. п. 14-18, дополнительно содержащий этап (c), на котором разводят испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), на котором определяют область высокой концентрации.

20. Способ анализа по любому из п. п. 14-19, в котором анализируемый компонент включает тканевый компонент.

21. Способ анализа для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащий:

этап (а), на котором обнаруживают прозону во время измерения анализируемого компонента; и

этап (d), на котором выводят концентрацию анализируемого компонента на основе результата измерения абсорбции в ходе реакции анализируемого компонента без последующей повторной проверки разведения.

22. Способ анализа по п. 21, содержащий этап (d), на котором выводят концентрацию анализируемого компонента с использованием момента, в который превышена пороговая величина, вместо результата измерения абсорбции в ходе реакции.

23. Способ анализа по п. 21, содержащий этап (d), на котором проводят нелинейный подбор для результата измерения абсорбции (y) и времени реакции (x) в ходе реакции, извлекает параметр и выводит концентрацию анализируемого компонента.

24. Способ анализа по п. 23, содержащий этап (d), на котором выводят концентрацию анализируемого компонента,

где нелинейный подбор использует кумулятивную функцию распределения либо функцию, полученную путем добавления к кумулятивной функции распределения одного или обоих из коэффициента пропорциональности и постоянного члена.

25. Способ анализа по п. 24, содержащий этап (d), на котором выводят концентрацию анализируемого компонента с использованием моды функции плотности вероятности, полученной путем дифференцирования кумулятивной функции распределения в качестве параметра.

26. Способ анализа по п. 24, содержащий этап (d), на котором выводят концентрацию анализируемого компонента,

где кумулятивная функция распределения использует любое из нормального распределения, экспоненциального распределения, биномиального распределения, логистического распределения и гамма-распределения.

27. Устройство разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащее:

средство (А), которое обнаруживает прозону во время измерения анализируемого компонента;

средство (В), которое определяет область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

средство (С), которое разводит испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной средством (В), которое определяет область высокой концентрации.

28. Способ разведения для испытуемой жидкости, содержащей иммунологический реагент на основе агглютинации и анализируемый компонент, содержащий:

этап (а), на котором обнаруживают прозону во время измерения анализируемого компонента;

этап (b), на котором определяют область высокой концентрации путем автоматического определения степени разведения испытуемой жидкости; и

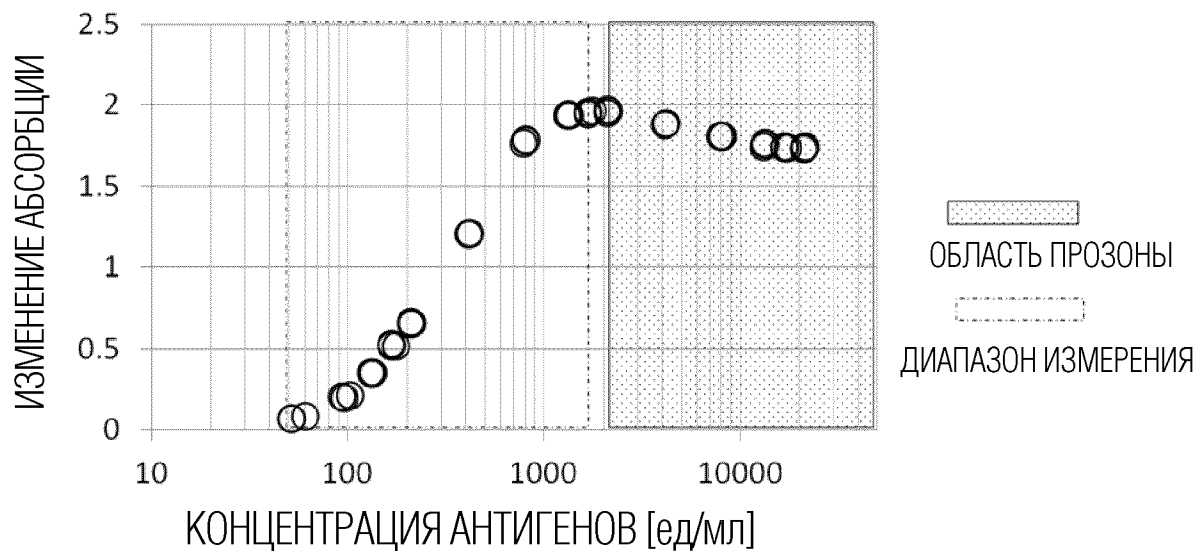
этап (с), на котором разводят испытуемую жидкость со степенью разведения, определенной этапом (b), на котором определяют область высокой концентрации.

29. Иммунологический реагент для применения в устройствах для анализа по п. п. 1-13, или устройстве разведения по п. 27, или способах анализа по п. п. 14-26, или способе разведения по п. 28, при этом у иммунологического реагента верхний предел концентрации, который измеряется без разведения, в 0,5-1 раз превышает концентрацию, где возникает прозона в средстве (B), которое определяет область высокой концентрации, или на этапе (b), который определяет область высокой концентрации.

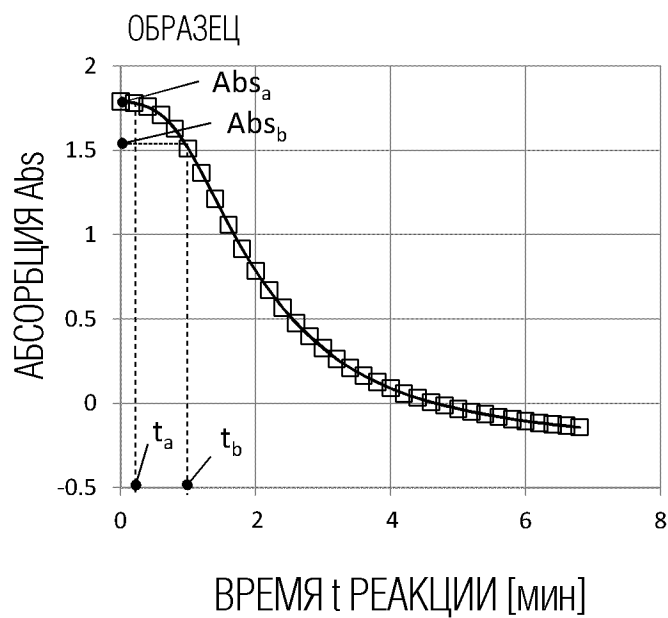
30. Иммунологический реагент по п. 29, где тканевый компонент является антигеном или антителом.

По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2



НАЧАЛЬНАЯ СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ

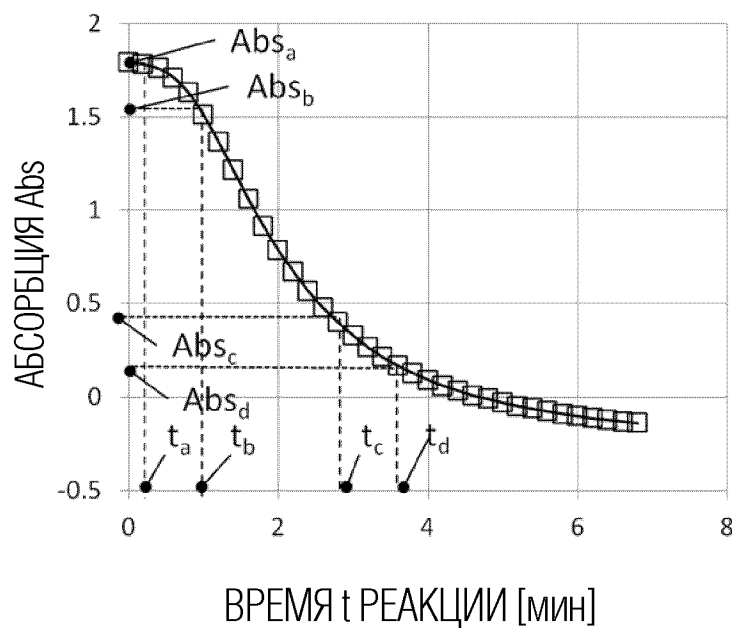
$$V1 = - \frac{Abs_a - Abs_b}{t_a - t_b}$$

$$V1_{std} = - \frac{Abs_{a\ std} - Abs_{b\ std}}{t_a - t_b}$$

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НАЧАЛЬНАЯ СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ

$$V1/V1_{std}$$

ФИГ. 3



КОЭФФИЦИЕНТ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ

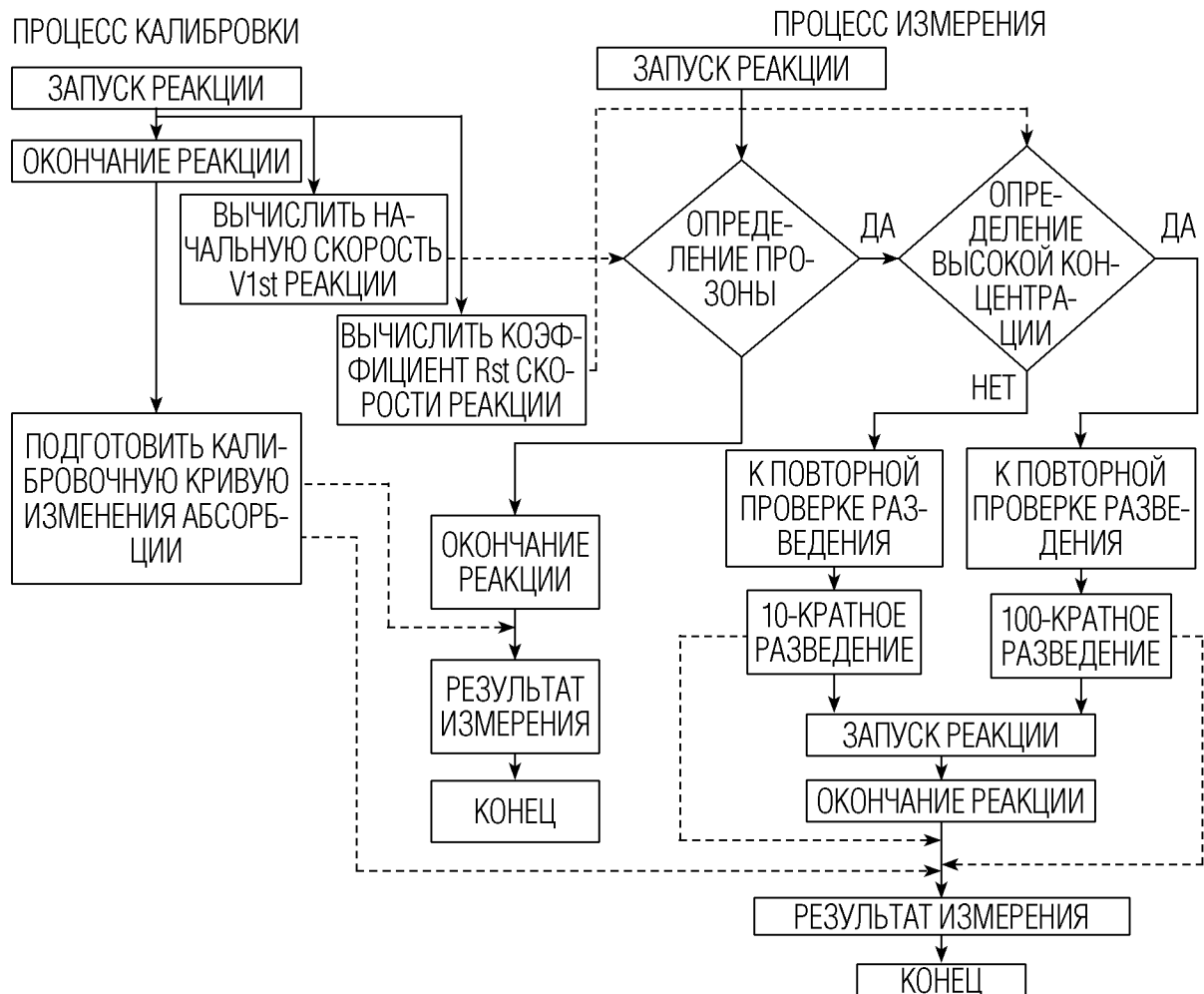
$$R = \frac{\frac{Abs_c - Abs_d}{t_c - t_d}}{\frac{Abs_a - Abs_b}{t_a - t_b}}$$

$$R_{std} = \frac{\frac{Abs_{cstd} - Abs_{dstd}}{t_c - t_d}}{\frac{Abs_{astd} - Abs_{bstd}}{t_a - t_b}}$$

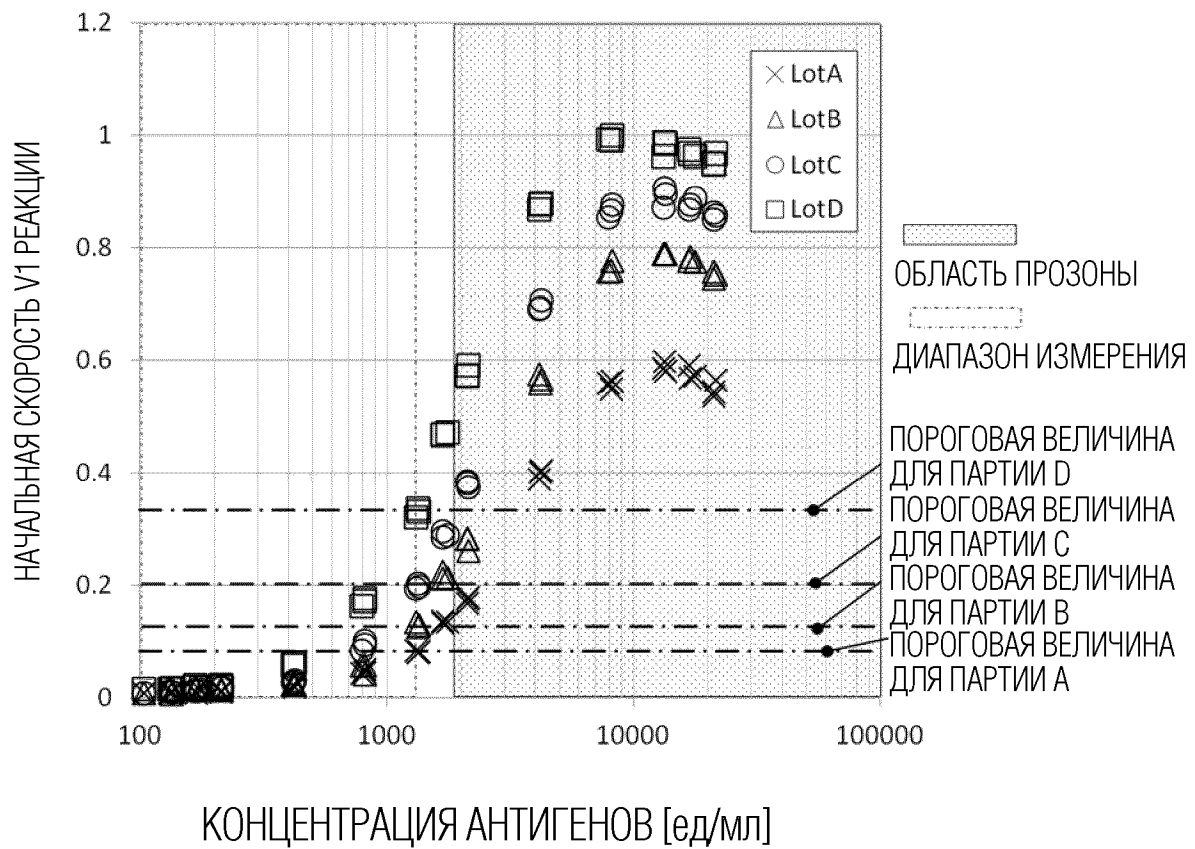
ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ

$$R/R_{std}$$

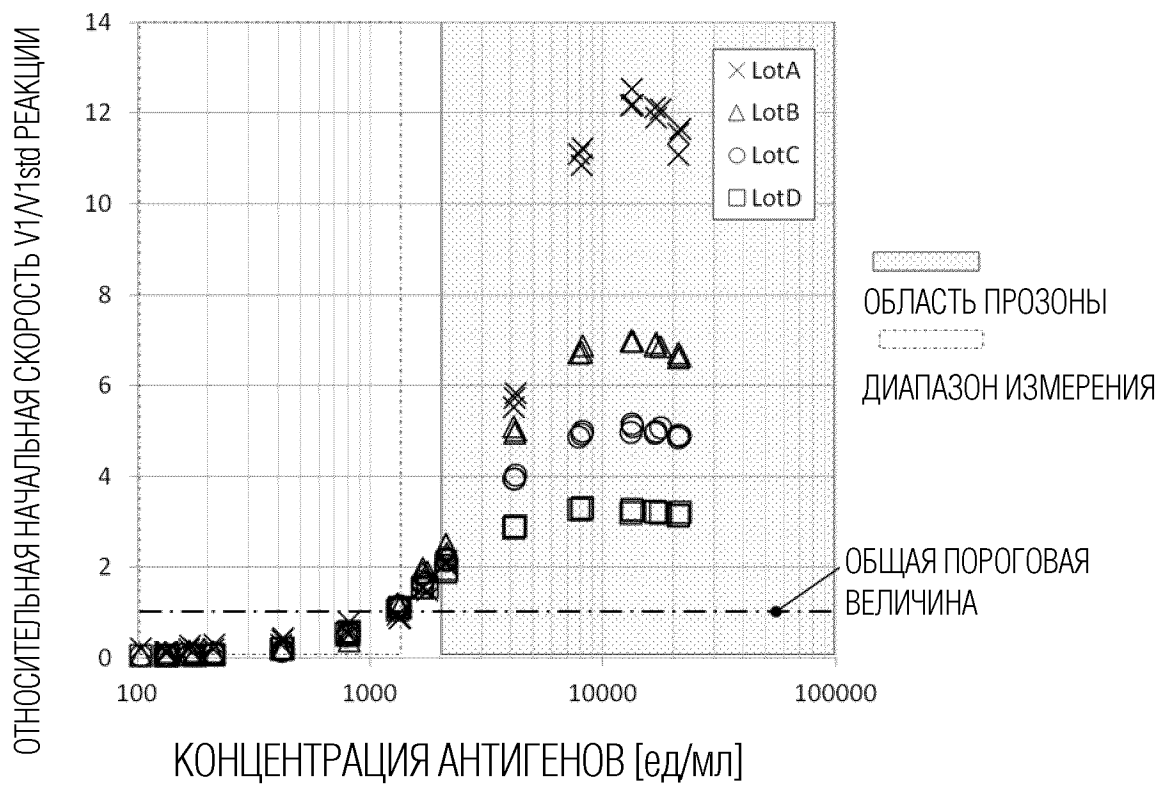
ФИГ. 4



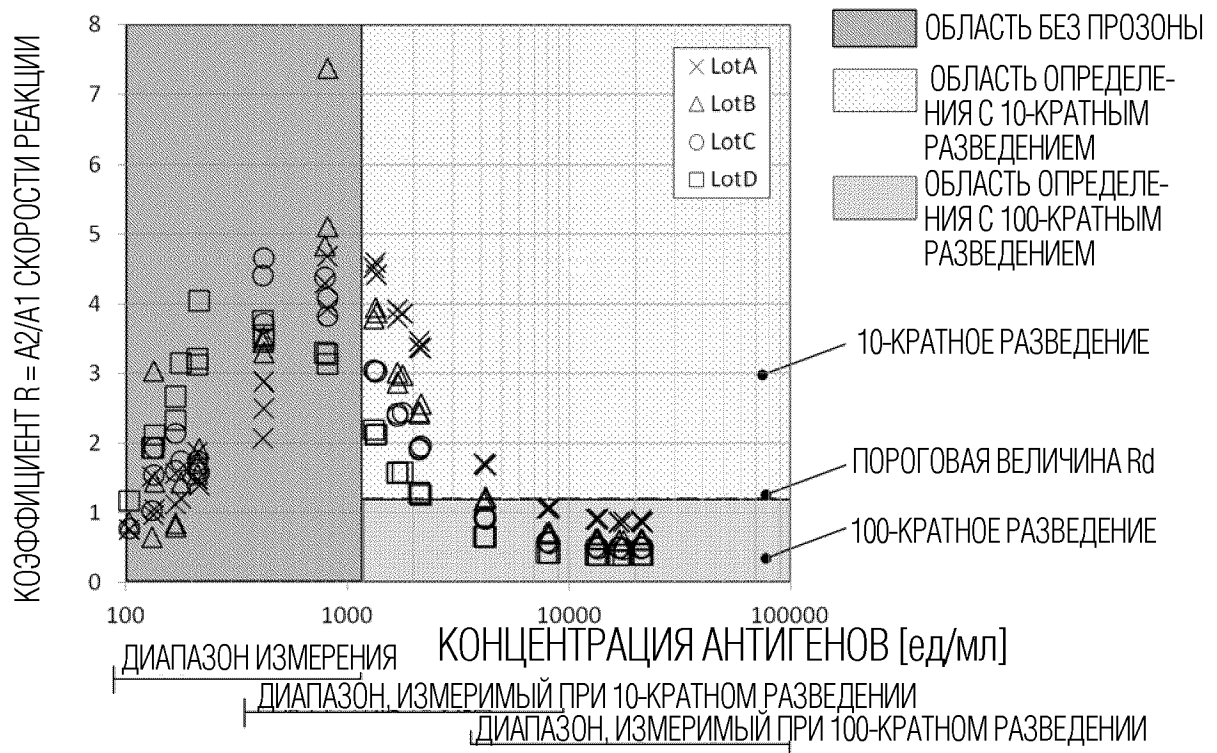
ФИГ. 5



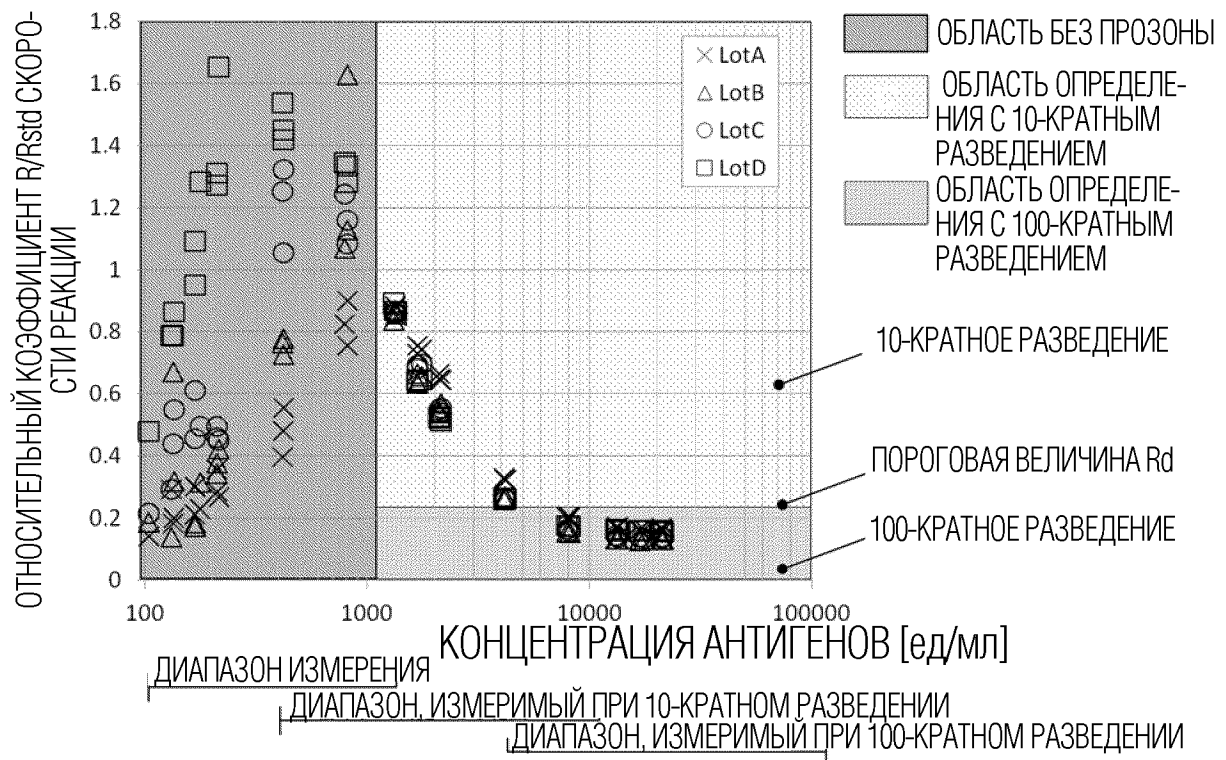
ФИГ. 6



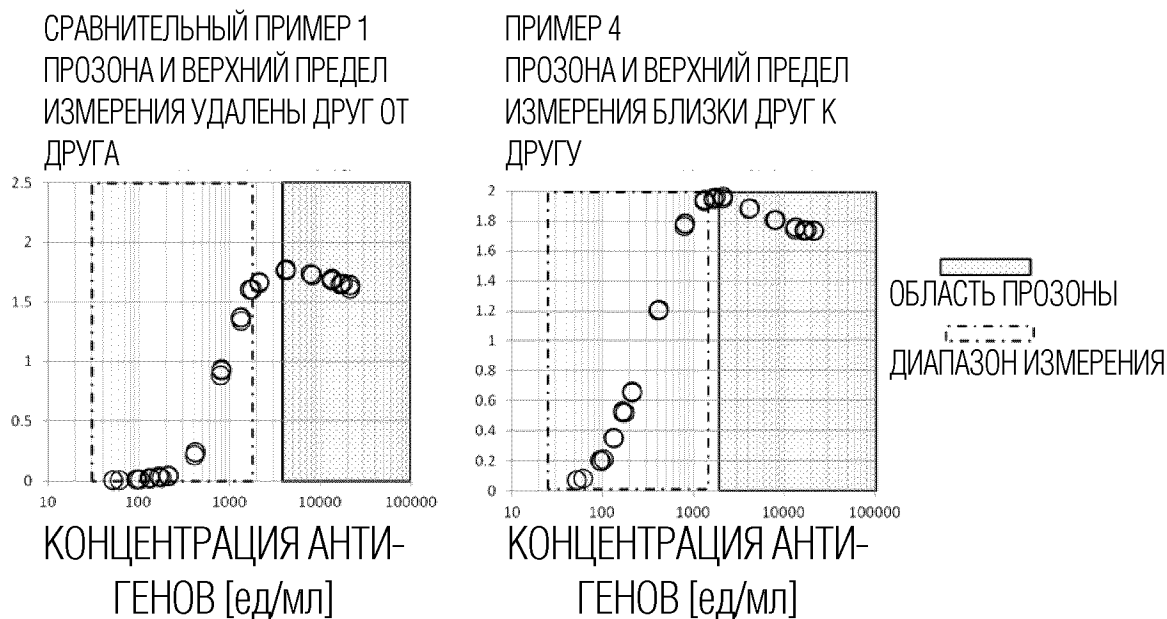
ФИГ. 7



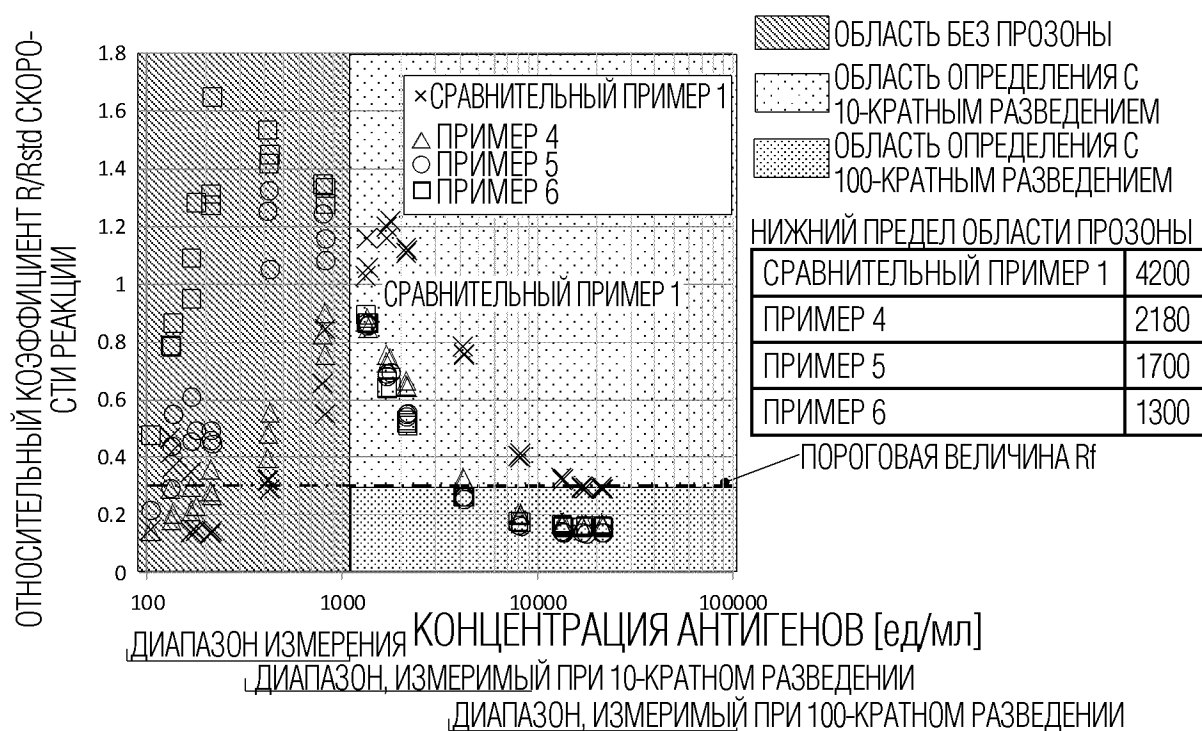
ФИГ. 8



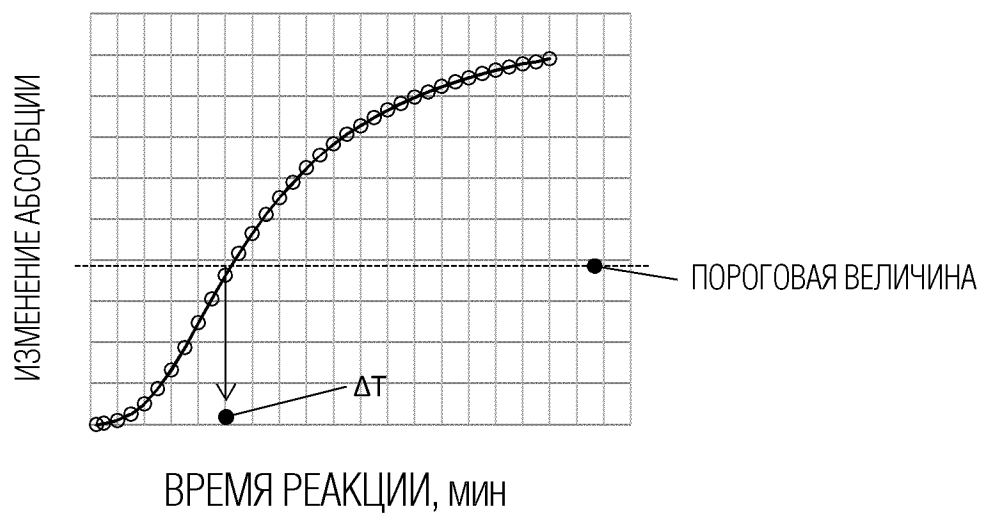
ФИГ. 9



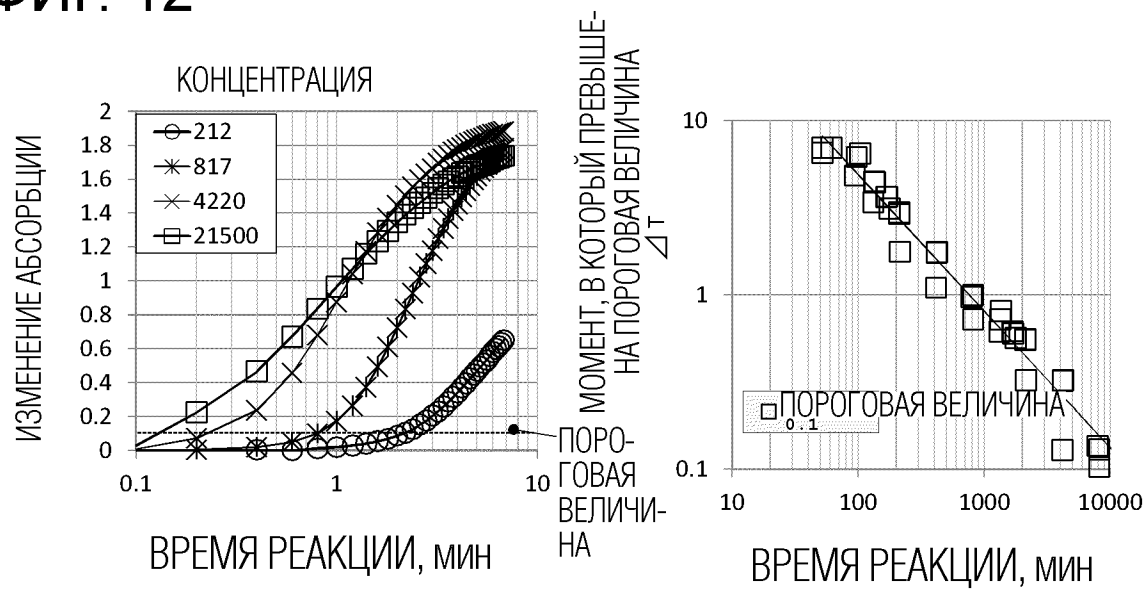
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



## ФИГ. 13

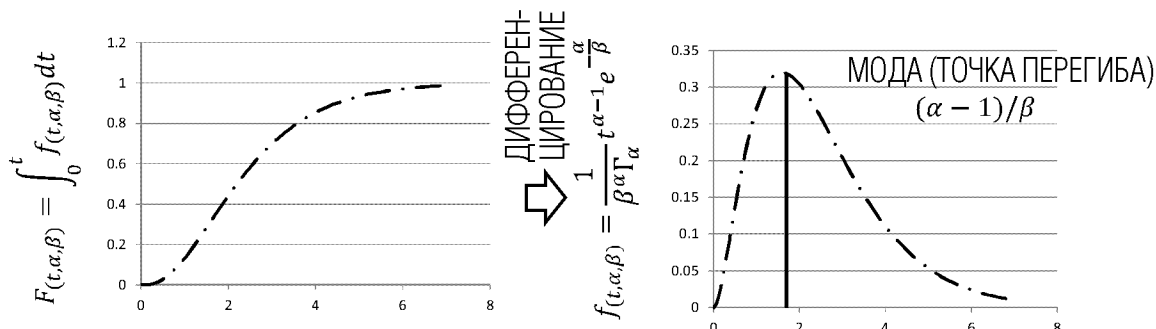
$$Abs_{(t,\alpha,\beta,c,d)} = d - c F_{(t,\alpha,\beta)}$$

$$F_{(t,\alpha,\beta)} = \int_0^t f_{(t,\alpha,\beta)} dt$$

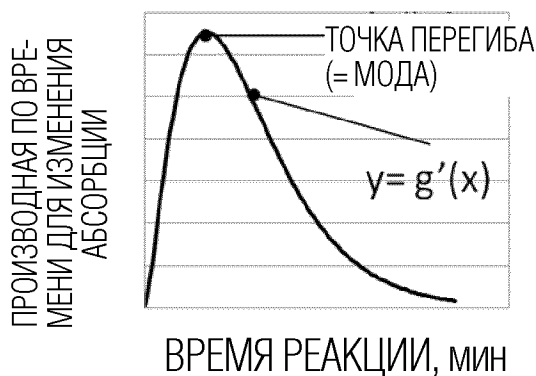
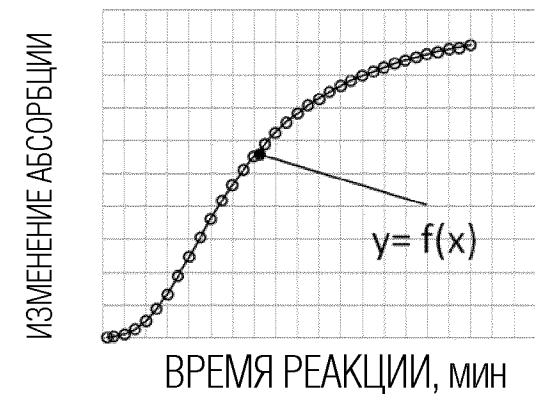
$$f_{(t,\alpha,\beta)} = \frac{1}{\beta^\alpha \Gamma_\alpha} t^{\alpha-1} e^{-\frac{t}{\beta}}$$

КУМУЛЯТИВНАЯ ФУНКЦИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ГАММА-РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

ФУНКЦИЯ ПЛОТНОСТИ ВЕРОЯТНОСТИ ДЛЯ ГАММА-РАСПРЕДЕЛЕНИЯ



## ФИГ. 14



НОРМАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

$$g(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

ГАММА-РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

$$g(x, k, \theta) = \frac{\gamma(k, x/\theta)}{\Gamma(k)}$$

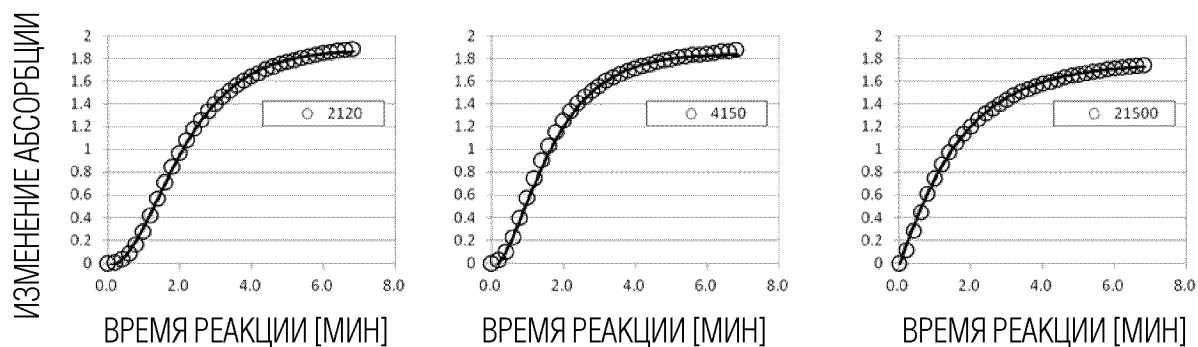
ЛОГИСТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

$$g(x, \mu, s) = \frac{1}{1 + e^{-(x-\mu)/s}}$$

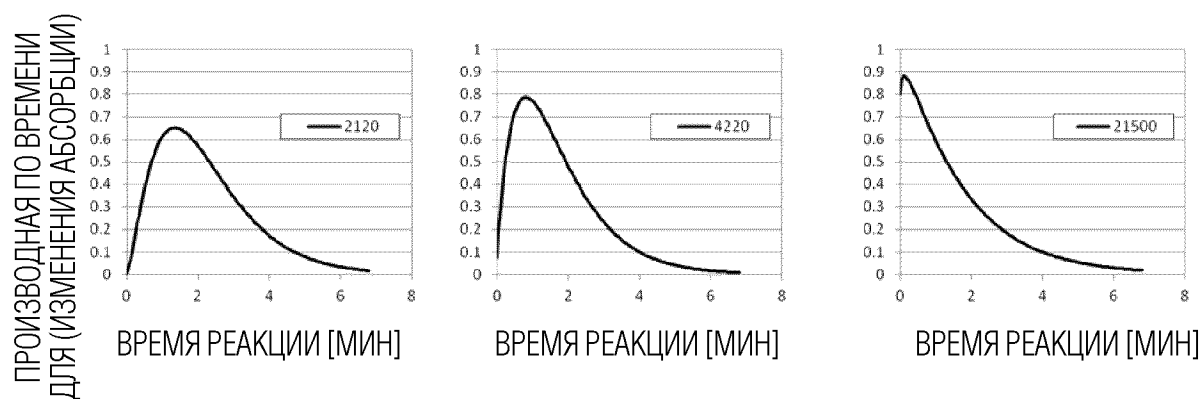
ГРУППА ФУНКЦИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ПОДБОРА

$$\begin{aligned} y &= f(x) = g(x) \\ y &= f(x) = E \cdot g(x) \\ y &= f(x) = g(x) + F \\ y &= f(x) = E \cdot g(x) + F \end{aligned}$$

ФИГ. 15



ФИГ. 16



ФИГ. 17

