

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6412027号

(P6412027)

(45) 発行日 平成30年10月24日 (2018.10.24)

(24) 登録日 平成30年10月5日 (2018.10.5)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 27/26 (2006.01)

GO 1 N 27/26 3 7 1 B

GO 1 N 27/416 (2006.01)

GO 1 N 27/416 3 3 8

GO 1 N 27/327 (2006.01)

GO 1 N 27/26 3 7 1 A

GO 1 N 27/327 3 5 3 R

GO 1 N 27/416 3 3 6 C

請求項の数 15 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-562148 (P2015-562148)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014.3.13)  
 (65) 公表番号 特表2016-510121 (P2016-510121A)  
 (43) 公表日 平成28年4月4日 (2016.4.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/054955  
 (87) 国際公開番号 W02014/140172  
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)  
 審査請求日 平成29年2月20日 (2017.2.20)  
 (31) 優先権主張番号 61/793,377  
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ１２４  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析物のフェイルセーフ電気化学的測定の方法、並びにそれを組み込んだデバイス、装置及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗酸化剤干渉から分析物の電気化学的測定をフェイルセーフにする方法であって、  
 電気的試験系列を電気化学的バイオセンサに適用して、流体試料を試薬と流体接触させる工程であって、前記バイオセンサが、

電極システムと、

前記電極システムと電気的に導通するレドックス媒介物を含む試薬と、

前記バイオセンサに提供された流体試料と接触するように構成された容器とを含み、  
 ここで、前記試験系列が少なくとも１つの直流（DC）ブロックを備え、前記少なくとも  
 １つのDCブロックが少なくとも１つの回復電位を含み、前記電極システムの閉回路条件  
 が前記少なくとも１つの回復電位の間に維持される、前記工程；

前記少なくとも１つの回復電位からの情報を含む、前記試験系列に対する電流応答情報を  
 測定する工程；及び

抗酸化剤が前記分析物濃度に干渉しているかどうかを決定するために分類器又は弁別器  
 を用いた統計的抗酸化剤フェイルセーフを提供する工程であって、前記統計的抗酸化剤フ  
 ェイルセーフが前記レドックス媒介物に関する前記少なくとも１つのDCブロックからの  
 情報に基づく、工程  
 を含む方法。

【請求項 2】

前記DCブロックが、励起電位と回復電位の間で交番するパルス系列を含む、請求項 1

に記載の方法。

【請求項 3】

前記励起電位に対する励起電流応答と前記回復電位に対する回復電流応答との情報を測定する工程；及び

前記励起電流応答と前記回復電流応答との前記情報を利用して前記流体試料の分析物濃度を決定する工程であって、前記決定が少なくとも 1 つの干渉物についての補正である、工程

を更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

抗酸化剤が前記分析物濃度に干渉しているかどうかの前記決定が、少なくとも 10 / 10 性能を提供するために利用される、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の方法。 10

【請求項 5】

抗酸化剤が前記分析物濃度に干渉しているかどうかの前記決定が、少なくとも部分的に、分析物濃度測定又は決定を不合格とすることである、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 6】

抗酸化剤が前記分析物濃度に干渉しているかどうかの前記決定が、少なくとも部分的に、分析物測定又は決定を修正することである、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗酸化剤のレベルが 10 mg / dL より大きいと決定される場合、前記フェイルセーフが作動される、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の方法。 20

【請求項 8】

流体試料中の分析物の電気化学的測定をフェイルセーフにする方法であって、電気的試験系列を電気化学的バイオセンサに加える工程であって、前記バイオセンサが、電極システムと、

前記電極システムに電気的に導通するレドックス媒介物を含む試薬と、

前記バイオセンサに提供された流体試料を、前記試薬と流体接触する流体試料と接触させるように構成されたレセプタクルであって、前記試験系列が少なくとも 1 つの直流 (DC) ブロックを備え、前記少なくとも 1 つの DC ブロックが、2 つの異なる傾斜速度で約 -450 mV から約 +450 mV の間で交番する緩やかな傾斜の双極性電位 (SRBP) であり、前記電極システムの閉回路条件が前記 DC ブロックの間に維持される、レセプタクルと 30

を備える、工程；

応答から前記試験系列までの情報を測定する工程；及び

還元形のレドックス媒介物 ( $M_{red}$ ) に対する酸化形のレドックス媒介物 ( $M_{ox}$ ) の比率に基づいて試薬層ヘルスフェイルセーフを提供する工程であって、 $M_{red}$  が所定の濃度を超える場合に前記フェイルセーフが分析物濃度の報告を防ぐ、工程を含む方法。 40

【請求項 9】

期待される  $M_{ox}$  特性が欠如する場合、前記フェイルセーフが作動される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記試験系列が、少なくとも 1 つの交流 (AC) ブロックを更に備える、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記試験系列が、第 2 の DC ブロックを更に備える、請求項 8 から 10 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 12】

電極システムと、 50

前記電極システムに電位を提供するレドックス媒介物を含む試薬と、  
前記バイオセンサに提供された流体試料を、前記試薬と流体接触する流体試料と接触させるように構成されたレセプタクル

を含むバイオセンサと相互作用し、当該バイオセンサ上で請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の方法を実施するように構成された分析物濃度測定デバイス。

【請求項 13】

前記デバイスが血中グルコース計器である、請求項 12 に記載のデバイス。

【請求項 14】

電極システムと、

前記電極システムに電位を提供するレドックス媒介物を含む試薬と、  
前記バイオセンサに提供された流体試料を、前記試薬と流体接触する流体試料と接触させるように構成されたレセプタクル

を含む少なくとも 1 のバイオセンサ、並びに試験メーターを含み、ここで当該システムが、少なくとも 1 のバイオセンサ上で、請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の方法を実施するように構成された分析物濃度決定システム。

【請求項 15】

前記システムがセルフモニタリング血中グルコース (SMBG) システムである、請求項 14 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、概して、数学及び医療に関し、より詳しくは、流体試料中の分析物を電気化学的に測定し、抗酸化剤の干渉及び/又は試薬の不良によって誤って上昇した分析物濃度を間違えて報告することを防ぐ抗酸化剤フェイルセーフ及び/又は試薬健康フェイルセーフを提供し、更に分析物濃度を修正する方法に関する。

【0002】

関連出願の相互参照

この特許出願は、2013年3月15日に出願された米国仮特許出願番号第61/793,377号の利益を主張するものであり、あたかもその全体の内容が記載されるように参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0003】

流体試料(即ち、生物学的又は環境的)中の分析物の電気化学的測定から著しい利益を実現することができる。例えば、セルフモニタリング血中グルコース(SMBG)デバイス及びシステムによる糖尿病治療は、血糖コントロールの向上と糖尿病関連罹患率の軽減とに寄与する。したがって、SMBGデバイス及びシステムの精度は、最適な血糖コントロールにとって重要である。

【0004】

しかし、グルコース等の分析物を電気化学的に測定する現在の方法の精度は、抗酸化剤又は他の還元剤を含む多くの干渉物による負の影響を受ける可能性がある。前記干渉物の利益のため、高投与量の抗酸化剤を注射又は静注により投与する医学的用途並びに適応外療法及び代替医療手法が増えつつけている。例えば、熱傷患者(burn patients)は、多くの場合、血漿中濃度が40mg/dL以上になるアスコルバート(ascorbate)の非経口投与で治療される。また、400mg/dLもの高いアスコルバート濃度となる更により多くの投与量を処方する代替療法もある。不都合にも、高投与量のアスコルバート等の抗酸化剤は、SMBGデバイス及びシステムの電気化学的応答に干渉する可能性があり、SMBGデバイス及びシステムによる誤って上昇したグルコース濃度の報告の原因となる可能性があり、その報告は、抗酸化剤療法を受けている糖尿病の人に著しい不利益を与える。具体的には、ある人が、正常血糖状態であるが、インスリンを投与することによって誤って上昇したグルコース濃度に応答する場合、低血糖及び/又は死亡とい

10

20

30

40

50

う結果になる可能性がある。米国食品医薬品局は、 $3\text{ mg/dL}$ のアスコルバートでも幾つかの電気化学的アッセイについてアスコルバート干渉があることを示唆する。

【 0 0 0 5 】

現在の電気化学的 S M B G 方法、デバイス及びシステムは、糖尿病の人に利便性に関する利点を提供するが、抗酸化剤等の干渉物の存在に対する、又はバイオセンサ試薬系による不良の検出のための更なる質検査を伴う、流体試料中の分析物を電気化学的に測定する向上した方法の必要が残っている。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

上述した不利益に鑑みて、本開示において、干渉物を検出し、幾つかの例において、バイアスがかかる可能性がある分析物の電気化学的測定をフェイルセーフにする方法が記載される。前記方法は、電気化学的分析物測定システムのレドックス媒介物に対する流体試料中に存在する抗酸化剤等の干渉物の衝撃に関する特定の情報を提供するように設計することができる交流 ( A C ) 及び / 又は直流 ( D C ) 応答を提供する試験系列から導き出された情報の使用を含む本発明の概念に基づく。例えば、抗酸化剤干渉によって誤って上昇した結果をフェイルセーフにするために、D C ブロックからの励起パルス及び / 又は回復パルスの電流応答、形状及び / 又は大きさ等の情報を用いることができる。特に、前記方法は、電気化学的システムの分析物予測バイアスが許容し得る抗酸化剤濃度と分析物予測バイアスが臨床的に許容し得ない抗酸化剤濃度とを弁別するために、少なくとも 1 つの D C ブロックから導き出されるレドックス媒介物に関する情報を用いる。したがって、前記方法は、患者の安全性を確保することを促進する。具体的には、抗酸化剤が還元形の幾つかのレドックス媒介物の量を増加させる可能性があり、それによって電気化学分析中に検出される電流を誤って増加させることが分かった。その上、試薬層の不良を検出するために、電気化学分析中のレドックス媒介物の状態に関する情報を用いることができることが分かった。したがって、本発明の概念は、流体試料中の分析物の濃度 ( 又は値 ) を測定する公知の方法と比較した場合におけるある種の利点、効果、特性及び目的を提供するものであって、それによって抗酸化剤及び / 又は試薬不良により誤って上昇した分析物濃度を間違えて報告する事故を軽減するものである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

一態様において、抗酸化剤を有する流体試料中の分析物濃度の測定、決定、算出又はそれ以外の場合、予測のための電気化学分析方法であって、前記方法が抗酸化剤のフェイルセーフを含む、方法が提供される。前記方法は、流体試料に少なくとも 1 つの D C ブロックの試験系列を提供し、前記試験系列に対する応答情報を測定する工程を含むことができ、前記少なくとも 1 つの D C ブロックは、レドックス媒介物状態を含む、試料及び / 又はバイオセンサの異なる態様に関する特定の情報を引き出すように設計される。

【 0 0 0 8 】

幾つかの例において、試験系列は、少なくとも 1 つの A C ブロックを含むこともできる。他の例において、試験系列は、第 2 の D C ブロックを含むこともできる。更に他の例において、試験系列は、少なくとも 1 つの A C ブロックと、少なくとも 1 つの D C ブロックと、第 2 の D C ブロックとを含む。

【 0 0 0 9 】

少なくとも 1 つの D C ブロックは、励起パルス間の開回路を使用する幾つかのパルス電流滴定方法とは対照的な連続パルス励起波形である ( 即ち、閉回路内の D C ブロックを通して電位が加えられ、制御される ) 。 D C ブロックは、グルコース等の分析物の検出に最適化された複数の短持続時間励起パルス及び回復パルスを含み、前記最適化は、パルス持続時間、励起パルスと回復パルスの間の傾斜遷移、各パルスの間で、且つ各パルス電流応答測定が行われる中で測定される電流応答の数に関連する。D C ブロックは、閉回路内で約  $0\text{ mV}$  から約  $+450\text{ mV}$  の間で交番する電位で少なくとも一 ( 1 ) つのパルスから約

十(10)のパルスであることができる。各パルスは、約50ミリ秒～約500ミリ秒加えることができる。その上、傾斜率は、約10mV/ミリ秒～約50mV/ミリ秒であることができる。

【0010】

別の場合、少なくとも1つのDCブロックは、閉回路内で約-450mV～約+450mVの電位の間で交番するか又は循環する間隔を有する緩やかな傾斜の双極性電位(SRB P)波形である。各間隔は、約100ミリ秒～約5秒加えることができる。その上、傾斜率は、約0.500mV/ミリ秒から約45mV/ミリ秒であることができる。

【0011】

ACブロックは、含まれる場合、複数の低振幅AC信号であることができる。

10

【0012】

更に、前記方法は、所定の濃度より高い抗酸化剤濃度を有する試料から所定の濃度より低い抗酸化剤濃度を含む試料の間の区別を行う分類器又は弁別器を用いる統計的抗酸化剤フェイルセーフであって、前記フェイルセーフが電気化学分析中のレドックス媒介物の状態に関する少なくとも1つのDCブロックからの情報に基づくものである、統計的抗酸化剤フェイルセーフを提供する工程を含むことができる。

【0013】

幾つかの例において、レドックス媒介物の状態に関する情報は、酸化形のレドックス媒介物( $M_{ox}$ )の量及び/又は還元形のレドックス媒介物( $M_{red}$ )の量である。

【0014】

20

幾つかの例において、抗酸化剤はアスコルバートであり、分析物はグルコースであり、レドックス媒介物は、 $M_{ox}$ 及び $M_{red}$ がそれぞれキノンジイミン(QDI)及びフェニレンジアミン(PDA)であるニトロソアニリン(nitrosoaniline)(NA)誘導レドックス媒介物である。このように、複数のパルスを含むDCブロックに対する電流応答は、主に、存在するグルコースの量に比例するPDAの量に相当する。対照的に、複数のSRBPを含むDCブロックに対する電流応答は、QDI及びPDAの濃度に関する定量的情報を提供する。

【0015】

別の態様において、流体試料中の分析物濃度の測定、決定、算出又はそれ以外の場合、予測のための電気化学分析方法であって、前記方法が試薬層健康フェイルセーフを含む、方法が提供される。上記のように、前記方法は、上記のように流体試料に少なくとも1つのDCブロックの試験系列を提供し、前記試験系列に対する応答情報を測定する工程を含むことができる。しかし、試薬層健康フェイルセーフは、試薬層健康フェイルセーフのための基礎として、 $M_{ox}$ 特性又は $M_{red}$ 特性の単純な存在又は欠如を検査することを含む。

30

【0016】

測定が臨床的に著しいバイアスについての電位を示す上記のいずれの態様においても、分析物濃度は表示されず、その代わりに、疑わしい干渉、試薬層不良又は更に通常のバイオセンサ不良の適切なメッセージと共にフェイルセーフにされる(即ち、報告されない)。

40

【0017】

上記の点に鑑みて、本明細書に開示される測定方法の内の1つ以上を組み込む、電気化学分析に関連して用いられるデバイス、装置及びシステムが提供される。これらのデバイス、装置及びシステムは、限定されるものではないが、アミノ酸、抗体、細菌、炭水化物、薬物、脂質、マーカー、核酸、ペプチド、タンパク質、毒素、ウイルス及び他の分析物並びにそれらの組み合わせを含む分析物の濃度を、抗酸化剤の存在下で決定するために用いることができる。幾つかの例において、抗酸化剤はアスコルバートであり、分析物はグルコースである。

【0018】

本発明の概念のこれらの及び他の、利点、効果、特性及び目的は、以下の記載からよく

50

理解されることになる。その記載において、本明細書の一部をなす添付の図面が参照されるが、添付の図面においては、限定するものではない、本発明の概念の実施形態が例証として示される。

【 0 0 1 9 】

上述したものの以外の利点、効果、特性及び目的は、以下の詳細な記載を検討することにより容易に明らかになるであろう。そのような詳細な記載では、以下の図面が参照される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】例示的な電気化学反応と、N A 誘導レドックス媒介物から例示的な分析物測定システムの作用電極への前記電気化学反応の電子伝達経路とを示す。

10

【図 2】計器とバイオセンサとを含む例示的な分析物測定システムを示す。

【図 3】分析物測定デバイス、装置又はシステムによって使用され得る例示的な試験系列を示す。

【図 4】抗酸化剤（例えばアスコルバート）フェイルセーフがない例示的な試験結果のグラフである。

【図 5】抗酸化剤アスコルバートフェイルセーフがある例示的な試験結果のグラフである。

【図 6】分析物試験システムによって使用され得る他の例示的な試験系列を示す。

【図 7】異なる濃度のアスコルバートを有する複数の試験試料についてのパルス D C 電位に対する電流応答を示す。

20

【図 8】0 m g / d L ~ 4 0 0 m g / d L の範囲のアスコルバート濃度と 1 2 0 m g / d L のグルコース濃度とを有する一セットの血液試料についての電流応答を示す。

【図 9】Q D I 特性及び P D A 特性を強調する図 8 の一部のより詳細な図を示す。

【図 1 0】m g / d L による参照アスコルバートに対する、n A による Q D I ピーク電流のグラフである。

【図 1 1】m g / d L による参照アスコルバートに対する n A による P D A ピーク電流のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

本発明の概念は各種の変形及び変更の形態の余地があるが、本発明の概念の好ましい実施形態は、例証として図面に示され、本明細書に詳細に記載されている。しかしながら、以下の好ましい実施形態の記載は、開示される特定の形態に本発明の概念を限定することを意図するものではなく、逆に、前記意図は、本明細書に記載される実施形態と以下の請求項とにより定義される通りのその精神及び範囲内にある全ての利点、効果、特性及び目的に及ぶことを理解すべきである。したがって、本発明の概念の範囲を解釈するためには、本明細書に記載される実施形態及び以下の請求項を参照すべきである。このように、本明細書に記載される実施形態は、他の課題を解決する際に有用な利点、効果、特性及び目的を有することができることに留意する必要がある。

30

【 0 0 2 2 】

ここで、以下に、本発明の概念の、全てではなく幾つかの実施形態を示す添付の図面を参照して、方法、デバイス、装置及びシステムをより完全に記載する。実際、本発明の概念は、多くの異なる形態で例示することが可能であり、本明細書で述べられる実施形態に限定されるように解釈されてはならず、むしろ、これらの実施形態は、本開示が適用可能な法的要件を満たすように提供される。

40

【 0 0 2 3 】

同様に、本明細書に記載される方法、デバイス、装置及びシステムの多くの変形及び他の実施形態は、上述の記載及び関連の図面に示される教示の利益を有する本開示が関係する当業者が想到するものである。したがって、本発明の概念は、開示される特定の実施形態に限定されるものではなく、且つ変形及び他の実施形態は、添付の特許請求の範囲に含まれることを意図されるものであることを理解すべきである。特定の用語が本明細書にお

50

いて使用されるが、前記特定の用語は、一般的で、記述的な意味においてのみ用いられるものであって、限定の目的のために用いられるものではない。

【 0 0 2 4 】

特に断らない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、本開示が関係する当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様の又は同等のあらゆる方法及び材料を本方法、デバイス、装置及びシステムの実施又は試験に用いることができるが、本明細書には、好ましい方法及び材料が記載されている。

【 0 0 2 5 】

その上、唯一の要素があることを文脈が明確に必要としない限り、不定冠詞「 a 」又は「 a n 」による要素の参照は、 1 超の要素が存在するという可能性を排除するものではない。したがって、不定冠詞「 a 」又は「 a n 」は、通常「少なくとも 1 つ」を意味する。

【 0 0 2 6 】

概要

信頼性のある方法で分析物濃度を提供するために A C 及び / 又は D C 電流応答から誘導された情報を用いる分析物測定方法が、本明細書において開示される。特に、前記方法は、電気化学的システムの分析物予測バイアスが許容し得る抗酸化剤濃度と、分析物予測バイアスが臨床的に許容し得ず、患者の安全性を確保するのに欠かせない抗酸化剤濃度とを弁別するために、 D C パルスの少なくとも 1 つのブロックから得られるレドックス媒介物の状態に関する情報を用いる。したがって、分析物濃度測定に対する抗酸化剤等の干渉物の影響を減らすために前記測定方法を用いることが可能であり、それによって、より「真の」分析物濃度が提供されるか、誤って上昇した分析物濃度の報告の阻止も行われる。

【 0 0 2 7 】

以下の実施例において、 N A 誘導レドックス媒介物を用いた。しかし、本明細書における通常の教示に基づいて、当業者は、選択されたレドックス媒介物に基づいて、拡散限界電流の励起の領域と、回復又は拡散限界でない電流の領域とのための付加電位についての適切な電位差を選択する方法を理解する。ここで、 + 4 5 0 m V 及び約 0 m V の選択は、 N A 誘導レドックス媒介物による励起及び回復パルスに適切である。そのような N A 誘導レドックス媒介物についても、拡散限界電流についてのより大きな付加電位の許容し得る範囲があり、同様に、加えられた回復電位についての許容し得る範囲があることが理解される。したがって、各レドックス媒介物は、当業者が励起又は回復のための適切な電位差を選択することができる特定のレドックス電位と特徴的な電子移動速度とを有する。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いる場合、「ニトロソアニリン誘導レドックス媒介物」又は「 N A 誘導レドックス媒介物」は、例えば米国特許第 5 , 1 2 2 , 2 4 4 号明細書に記載される通りの置換ニトロソアニリン ( n i t r o s o a n l i n e ) 化合物を意味する。 N A 誘導レドックス媒介物の一例は、 N , N - ビス ( ヒドロキシエチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ニトロソアニリンヒドロクロリドである。 N A 誘導レドックス媒介物の他の例としては、 4 , 6 - ジニトロ - 2 - ニトロソアニリン、 N ' - ビス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - p - ニトロソアニリン、 N , N ' - ジメチル - p - ニトロソアニリン、 N , N ' - ジエチル - p - ニトロソアニリン、 N - メチル - N ' - ( 4 - ニトロソフェニル ) - ピペラジン、 N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ニトロソインドリン、 2 , 4 - ジメトキシ - ニトロソベンゼン、 N , N ' - ビス - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - ニトロソアニリン、 N - ( 4 - ニトロソフェニル ) - モルフォリン、 N - ( 2 , 2 - ジエトキシ - エチル ) N ' - ( 4 - ニトロソフェニル ) - ピペラジン、 p - ニトロソフェノール、 3 - メトキシ - 4 - ニトロソフェノール、 N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N ' - p - ニトロソフェニル - ピペラジン、 N , N - ビス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - p - ニトロソアニリン、 o - メトキシ - N , N - ビス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ] - p - ニトロソアニリン、 p - ヒドロキシニトロソベンゼン、 N - メチル - N ' - ( 4 - ニトロソフェニル ) - ピペラジン、 p - キノンジオキシム、 N , N - ジメチル - p - ニトロソアニリン、 N , N - ジエチル - p - ニトロソアニリン、 N - ( 4 - ニトロソフェニル ) - モルフォリン、 N - ベンジル - N - ( 5 '

- カルボキシペンチル) - p - ニトロソアニリン、N, N - ジメチル - 4 - ニトロソ - 1 - ナフチルアミン、N, N, 3 - トリメチル - 4 - ニトロソアニリン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - ニトロソインドリン、N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - クロロ - 4 - ニトロソアニリン、2, 4 - ジメトキシ - ニトロソベンゼン、N, N - ビス - (2 - メトキシエチル) - 4 - ニトロソアニリン、3 - メトキシ - 4 - ニトロソフェノール、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ニトロソ - 1, 2, 3 テトラヒドロキノリン、N, N - ジメチル - 3 - クロロ - 4 - ニトロソアニリン、N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フルオロ - 4 - ニトロソアニリン、N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルチオ - 4 - ニトロソアニリン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - エチル) - 4 - ニトロソアニリン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (3 - メトキシ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) - 4 - ニトロソアニリン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) - 4 - ニトロソアニリン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - エチル) - 4 - ニトロソアナリン、3 - (4' - クロロ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - ジエチルアミノ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - エチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - トリフルオロメチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - メトキシカルボニル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - ニトロ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - メトキシ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、7 - アセチル - 3 - (4' - メトキシカルボニルフェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、7 - トリフルオロメチル - 3 - (4' - メトキシカルボニルフェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - オメガ - カルボキシ - n - プチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - アミノメチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - (2" - (5" - (p - アミノフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾイル) フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - アミノエチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、6 - (4' - エチルフェニル) アミノ - 3 - (4' - エチル - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、6 - (4' - [2 - (2 - エタノールオキシ) エトキシ] エトキシフェニル) アミノ - 3 - (4' - [2 - (2 - エタノールオキシ) エトキシ] エトキシ - フェニルイミノ - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - [2 - (2 - エタノールオキシ) エトキシ] エトキシ - フェニルイミノ - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジンボロン酸、(3 - (3', 5' - ジカルボキシ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (4' - カルボキシ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジン、3 - (3', 5' - ジカルボキシ - フェニルイミノ) - 3 H - フェノキサジン、3 - (3', 5' - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジンジスルホン酸、3 - (3 - フェニルイミノ) - 3 H - フェノチアジンスルホン酸、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。米国特許第 5, 122, 244 号明細書及び第 5, 286, 362 号明細書も参照すること。

#### 【0029】

本明細書で用いる場合、「1つの抗酸化剤」又は「複数の抗酸化剤」は、フリーラジカルや活性酸素種等の不安定分子によって引き起こされる損傷を防ぐことができる(即ち、一重項酸素、過酸化水素、ヒドロキシルラジカル等からの酸化によって引き起こされる損傷を防ぐ)化合物又は物質を意味する。還元剤として、抗酸化剤は、2つの方法で:(1)フリーラジカル等の酸化剤を不活化する直接作用型抗酸化剤として;及び(2)他の抗酸化剤又は抗酸化剤機構の機能、活性又は濃度を調節することができる間接的剤として、抗酸化剤の効果を発揮することができる。本明細書において関心があるものは、電気化学的酵素分析物測定システムにおいてレドックス媒介物を還元する抗酸化剤である。臨床的環境において典型的に用いられる抗酸化剤の例としては、アスコルバート(ビタミンC又はアスコルビン酸としても知られている)、クエン酸、デフェロキサミン(DFO)、グルタチオン、N - アセチルシステイン(NAC)、ピロリジンジチオカルバメート(PD

10

20

30

40

50



TC)、チリラザド (trylizad) - メシレート (TLM)、尿酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0030】

図1は、例示的な電気化学反応と、NA誘導レドックス媒介物から例示的な分析物測定システムの作用電極への電子伝達経路とを示す。速やかにQDIに転化した後、PDAに還元される中間体がNAによって形成される図1の電気化学反応は、グルコース等の分析物に応答して電気化学的バイオセンサ20で生じる可能性がある。PDAの各分子を作用電極で酸化させて2個の電子を遊離させることができ、前記2個の電子は作用電極によって検出され、QDIの周期的な再形成も生じる。アスコルバートは、有効な還元剤であり、速やかにQDIと反応することにより、PDAの量を増加させ、電流がより高くなり、そのより高い電流は作用電極で検出される。次いで誤って上昇した血中グルコース (bG) 濃度に変換するのが、この知覚されたより高い電流である。当業者は、このように速やかにQDIと反応して過剰なPDAを生成する有効な還元剤であるいずれかの電位干渉物によって同様の効果が引き起こされる可能性があることを認める。概説するならば、誤って上昇したbG濃度は、速やかに $M_{ox}$ を変換して人工的に大きな量の対応する $M_{red}$ を生成するのに有効ないずれかの干渉物に起因する可能性がある。

10

【0031】

更に具体的には、図1に示されるように、NA誘導レドックス媒介物は、電子受容体の存在下でグルコースの酸化を触媒する還元形の酵素 (例えば、フラビンアデニンジヌクレオチド依存性グルコースデヒドロゲナーゼ (FAD - GDH) 又はピロロキノリンキノングルコースデヒドロゲナーゼ (PQQ - GDH)) と反応し、速やかに加水分解を受ける還元されたNA誘導レドックス媒介物を生成し、QDIを形成する。次いで、QDIは、第2の酵素還元によって反応して、PDAを形成する。上記のように、PDAの各分子を酸化させて2個の電子を遊離させることができ、前記2個の電子は作用電極によって検出され、QDIの周期的な再形成も生じる。しかし、アスコルバートは、PDAの量を増加させることによって、知覚されたより高い電流を引き起こし、次いで、知覚されたより高い電流は、誤って上昇したbG濃度に変換される。

20

【0032】

しかし、ある種の好ましい実施形態がレドックス媒介物としてNAを用いるバイオセンサを扱うと共に、他の試薬層化学成分及びレドックス媒介物が本明細書に記載されるものと同一本発明の概念を利用することができることが理解される。したがって、図1の電気化学反応とNA誘導レドックス媒介物の使用とが非限定的な例であり、本明細書に開示される方法、デバイス、装置及びシステムが、複数の酵素及び異なるレドックス媒介物に関連して使用され得ることが更に認められる。

30

【0033】

有利には、前記測定方法は、電気化学的システムの分析物予測バイアスが許容し得る抗酸化剤濃度と、抗酸化剤予測バイアスが患者の安全性を確保するのに臨床的に許容し得ない抗酸化剤濃度とを弁別する能力を提供する。そのような方法は、分析物予測 (例えば、グルコース予測) のために用いられるものと異なる情報を必要とすることなく、この機能性を提供することができる。幾つかの例において、臨床的観点から許容し得るか又は許容し得ない、バイアスがかかった分析物評価をもたらす抗酸化剤濃度を弁別するために、アプローチ法が用いられる。他の例は、SMBG計器中における抗酸化剤フェイルセーフの形態でこの能力を実現する。フェイルセーフを起動する場合、不正確な分析物濃度ではなくエラーコード又は特定の抗酸化剤干渉エラーメッセージを送達するように計器を構成することができる。

40

【0034】

例えば、フェイルセーフは、「抗酸化剤濃度は、この血中グルコースアッセイについて許容し得る範囲よりも高いことが検出されたので、グルコース値を報告することができない」等の直接のメッセージを含むことができる。これによって、原因を決定し、この抗酸化剤によるバイアスを有し得ない適切な臨床分析器を見出すためのヘルスケア専門家の追

50

跡調査が可能になる。

【 0 0 3 5 】

他の例は、バイオセンサの試薬層及びレドックス媒介物が適切に作用しているかどうかを、又は試薬層が数多くの異なる干渉物によって支障を来しているかどうかを決定するための「試薬層健康」又は「化学成分健康」フェイルセーフを含む。このように、フェイルセーフは、「バイオセンサにおいて試薬層健康エラーが検出されたので、グルコース値を報告することができない」や、「バイオセンサにおいて化学成分健康エラーが検出されたので、グルコース値を報告することができない」等の直接のメッセージを含むことができる。これによって、使用者は、電気化学的測定を繰り返すために新しいバイオセンサを選択することができる。

10

【 0 0 3 6 】

本明細書で用いる場合、「試薬層健康」又は「化学成分健康」は、試験試料と接触した試験システム試薬、媒介物及び/又は媒介物前駆体が、既知又は未知の複数の干渉物のいずれによっても容認できないほどには影響されず、損なわれない付加試験信号に対する所望の電気化学的応答を提供する能力を意味する。

【 0 0 3 7 】

本明細書に開示される測定方法は、主に電流滴定を利用するが、前記方法は、他の電気化学的測定方法（例えば、クーロメトリ、ポテンシオメトリ又はボルタンメトリ）と共に用いることができると考えられる。例示的な電気化学的測定方法に関する更なる詳細は、例えば、米国特許第 4, 0 0 8, 4 4 8 号明細書；第 4, 2 2 5, 4 1 0 号明細書；第 4, 2 3 3, 0 2 9 号明細書；第 4, 3 2 3, 5 3 6 号明細書；第 4, 8 9 1, 3 1 9 号明細書；第 4, 9 1 9, 7 7 0 号明細書；第 4, 9 6 3, 8 1 4 号明細書；第 4, 9 9 9, 5 8 2 号明細書；第 4, 9 9 9, 6 3 2 号明細書；第 5, 0 5 3, 1 9 9 号明細書；第 5, 1 0 8, 5 6 4 号明細書；第 5, 1 2 0, 4 2 0 号明細書；第 5, 1 2 2, 2 4 4 号明細書；第 5, 1 2 8, 0 1 5 号明細書；第 5, 2 4 3, 5 1 6 号明細書；第 5, 2 8 8, 6 3 6 号明細書；第 5, 3 5 2, 3 5 1 号明細書；第 5, 3 6 6, 6 0 9 号明細書；第 5, 3 8 5, 8 4 6 号明細書；第 5, 4 0 5, 5 1 1 号明細書；第 5, 4 1 3, 6 9 0 号明細書；第 5, 4 3 7, 9 9 9 号明細書；第 5, 4 3 8, 2 7 1 号明細書；第 5, 5 0 8, 1 7 1 号明細書；第 5, 5 2 6, 1 1 1 号明細書；第 5, 6 2 7, 0 7 5 号明細書；第 5, 6 2 8, 8 9 0 号明細書；第 5, 6 8 2, 8 8 4 号明細書；第 5, 7 2 7, 5 4 8 号明細書；第 5, 7 6 2, 7 7 0 号明細書；第 5, 8 5 8, 6 9 1 号明細書；第 5, 9 9 7, 8 1 7 号明細書；第 6, 0 0 4, 4 4 1 号明細書；第 6, 0 5 4, 0 3 9 号明細書；第 6, 2 5 4 7 3 6 号明細書；第 6, 2 7 0, 6 3 7 号明細書；第 6, 6 4 5, 3 6 8 号明細書；第 6, 6 6 2, 4 3 9 号明細書；第 7, 0 7 3, 2 4 6 号明細書；第 7, 0 1 8, 8 4 3 号明細書；第 7, 0 1 8, 8 4 8 号明細書；第 7, 0 4 5, 0 5 4 号明細書；第 7, 1 1 5, 3 6 2 号明細書；第 7, 2 7 6, 1 4 6 号明細書；第 7, 2 7 6, 1 4 7 号明細書；第 7, 3 3 5, 2 8 6 号明細書；第 7, 3 3 8, 6 3 9 号明細書；第 7, 3 8 6, 9 3 7 号明細書；第 7, 3 9 0, 6 6 7 号明細書；第 7, 4 0 7, 8 1 1 号明細書；第 7, 4 2 9, 8 6 5 号明細書；第 7, 4 5 2, 4 5 7 号明細書；第 7, 4 8 8, 6 0 1 号明細書；第 7, 4 9 4, 8 1 6 号明細書；第 7, 5 4 5, 1 4 8 号明細書；第 7, 5 5 6, 7 2 3 号明細書；第 7, 5 6 9, 1 2 6 号明細書；第 7, 5 9 7, 7 9 3 号明細書；第 7, 6 3 8, 0 3 3 号明細書；第 7, 7 3 1, 8 3 5 号明細書；第 7, 7 5 1, 8 6 4 号明細書；第 7, 9 7 7, 1 1 2 号明細書；第 7, 9 8 1, 3 6 3 号明細書；第 8, 1 4 8, 1 6 4 号明細書；第 8, 2 9 8, 8 2 8 号明細書；第 8, 3 2 9, 0 2 6 号明細書；第 8, 3 7 7, 7 0 7 号明細書；及び第 8, 4 2 0, 4 0 4 号明細書、並びに R E 3 6 2 6 8、R E 4 2 5 6 0、R E 4 2 9 2 4 及び R E 4 2 9 5 3 に開示されている。

20

30

40

【 0 0 3 8 】

有利には、本明細書に記載される方法は、より正確に且つ速やかに分析物濃度、例えばグルコース濃度、とりわけ血中グルコース濃度を報告するために S M B G デバイス、装置及びシステムに組み込むことができる。

50

## 【 0 0 3 9 】

その上、前記測定方法は、非常に向上したシステム性能をもたらす高度なマイクロプロセッサ系アルゴリズム及びプロセスを用いて実現することができる。また、これらの測定方法は、10/10性能等、向上した性能を達成することができるアルゴリズムを作成するための柔軟性及び多くの方法も提供する。本明細書で用いる場合、「10/10性能」は、測定bG値が、 $> 100 \text{ mg/dL}$ のbG濃度について実際のbG値の約 $\pm 10\%$ 以内にあり、 $< 100 \text{ mg/dL}$ のbG濃度について実際のbG値の $\pm 10 \text{ mg/dL}$ 以内にあることを意味する。

## 【 0 0 4 0 】

本明細書に開示される方法の実施において有用であることができる更なる電気化学的測定方法に関する詳細は、以下の“METHODS OF SCALING DATA USED TO CONSTRUCT BIOSENSOR ALGORITHMS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”出願者整理番号31518; “METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE WITH A TEST SEQUENCE HAVING A PULSED DC BLOCK AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”整理番号番31519及び31521; “METHODS OF USING INFORMATION FROM RECOVERY PULSES IN ELECTROCHEMICAL ANALYTE MEASUREMENTS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”整理番号31522; “DESCRIPTOR-BASED METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”整理番号31523; 及び“METHODS OF DETECTING HIGH ANTIOXIDANT LEVELS DURING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS AND FAILSAFING AN ANALYTE CONCENTRATION THEREFROM AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME”整理番号31524、という名称の同時出願及び同時係属中の特許出願において見出すことができる。

## 【 0 0 4 1 】

分析物測定デバイス、装置及びシステム

本発明の測定方法の記載の前に、及びその記載に関連して、図2は、(試験要素としても知られている)電気化学的バイオセンサ20に作動的に連結される試験計器11等のデバイスを含む例示的な分析物測定システムを示す。計器11及びバイオセンサ20は、バイオセンサ20に提供される流体試料中の1種以上の分析物の濃度を決定するために作動可能である。幾つかの例において、試料は、例えば全血、血漿、血清、尿、唾液等の身体流体試料であってもよい。他の例において、流体試料は、1つ以上の電気化学的に反応性の分析物の存在又は濃度について試験される他の型の試料、例えば水環境試料であってもよい。

## 【 0 0 4 2 】

図2において、バイオセンサ20は、計器11の接続端子14に着脱自在に挿入される単回使用試験ストリップである。幾つかの例において、バイオセンサ20は、血中グルコース試験要素として構成され、グルコースを電気化学的に測定するための特性及び機能性を含む。他の例において、バイオセンサ20は、例えばアミノ酸、抗体、細菌、炭水化物、薬物、脂質、マーカー、核酸、ペプチド、タンパク質、毒素、ウイルス、他の分析物等、1つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成される。

## 【 0 0 4 3 】

計器 1 1 は、使用者に分析物濃度又は他の試験結果を含む各種の型の情報を表示するために用いられる電子ディスプレイ 1 6 と使用者の入力を受けるための使用者インターフェース 5 0 とを含む。計器 1 1 は、試験信号を生成し、信号をバイオセンサ 2 0 に加え、試験信号に対するバイオセンサ 2 0 の 1 つ以上の応答を測定するように作動可能なマイクロコントローラと関連の試験信号生成及び測定回路（図示せず）とを更に含む。幾つかの例において、計器 1 1 は、血中グルコース測定計器として構成することが可能であり、その一部が米国特許第 6 , 6 4 5 , 3 6 8 号明細書に開示される小冊子 “ A c c u - C h e k (登録商標) A v i v a B l o o d G l u c o s e M e t e r O w n e r ' s B o o k l e t ” ( 2 0 0 7 ) に記載される通りの A C C U - C H E K (登録商標) A V I V A (登録商標) 計器の特性及び機能性を含む。他の例において、計器 1 1 は、例えばアミノ酸、抗体、細菌、炭水化物、薬物、脂質、マーカー、核酸、タンパク質、ペプチド、毒素、ウイルス、他の分析物等の 1 つ以上の他の分析物を電気化学的に測定するように構成することができる。電気化学的測定方法と共に用いるために構成される例示的な計器に関する更なる詳細は、例えば、米国特許第 4 , 7 2 0 , 3 7 2 号明細書；第 4 , 9 6 3 , 8 1 4 号明細書；第 4 , 9 9 9 , 5 8 2 号明細書；第 4 , 9 9 9 , 6 3 2 号明細書；第 5 , 2 4 3 , 5 1 6 号明細書；第 5 , 2 8 2 , 9 5 0 号明細書；第 5 , 3 6 6 , 6 0 9 号明細書；第 5 , 3 7 1 , 6 8 7 号明細書；第 5 , 3 7 9 , 2 1 4 号明細書；第 5 , 4 0 5 , 5 1 1 号明細書；第 5 , 4 3 8 , 2 7 1 号明細書；第 5 , 5 9 4 , 9 0 6 号明細書；第 6 , 1 3 4 , 5 0 4 号明細書；第 6 , 1 4 4 , 9 2 2 号明細書；第 6 , 4 1 3 , 2 1 3 号明細書；第 6 , 4 2 5 , 8 6 3 号明細書；第 6 , 6 3 5 , 1 6 7 号明細書；第 6 , 6 4 5 , 3 6 8 号明細書；第 6 , 7 8 7 , 1 0 9 号明細書；第 6 , 9 2 7 , 7 4 9 号明細書；第 6 , 9 4 5 , 9 5 5 号明細書；第 7 , 2 0 8 , 1 1 9 号明細書；第 7 , 2 9 1 , 1 0 7 号明細書；第 7 , 3 4 7 , 9 7 3 号明細書；第 7 , 5 6 9 , 1 2 6 号明細書；第 7 , 6 0 1 , 2 9 9 号明細書；第 7 , 6 3 8 , 0 9 5 号明細書及び第 8 , 4 3 1 , 4 0 8 号明細書に開示されている。

10

20

## 【 0 0 4 4 】

当業者は、本明細書に記載される測定方法が、例えば病院試験システム、実験室試験システム及びその他等の他の測定、デバイス、装置、システム及び環境において用いることができることを理解する。

30

## 【 0 0 4 5 】

バイオセンサ及び計器は、図 2 に示されるものに加えて又はその代わりに、更なる及び/又は代替の属性及び特性を含むことができることが理解される。例えば、バイオセンサは、実質的に矩形形状を有する単回使用、使い捨て可能電気化学的試験ストリップの形態であることができる。バイオセンサは、例えば、異なる構成、寸法又は形状の試験ストリップ、非ストリップ試験要素、使い捨て可能試験要素、再使用可能試験要素、マイクロアレイ、ラボオンチップデバイス、バイオチップ、バイオディスク、バイオ CD、他の試験要素等の異なる形態を含むことができることはいうまでもない。幾つかの例において、バイオセンサは、例えば、グルコース及びケトンを検出するための二重アッセイバイオセンサ等のように、更なる電極及び試薬を含むことができる。例えば、米国特許出願第 1 3 / 6 6 7 , 0 5 7 号明細書及び第 1 3 / 6 6 7 , 1 5 4 号明細書を参照すること。電気化学的測定方法と共に用いるために構成される例示的なバイオセンサに関する更なる詳細は、例えば、米国特許第 5 , 6 9 4 , 9 3 2 号明細書；第 5 , 7 6 2 , 7 7 0 号明細書；第 5 , 9 4 8 , 6 9 5 号明細書；第 5 , 9 7 5 , 1 5 3 号明細書；第 5 , 9 9 7 , 8 1 7 号明細書；第 6 , 0 0 1 , 2 3 9 号明細書；第 6 , 0 2 5 , 2 0 3 号明細書；第 6 , 1 6 2 , 6 3 9 号明細書；第 6 , 2 4 5 , 2 1 5 号明細書；第 6 , 2 7 1 , 0 4 5 号明細書；第 6 , 3 1 9 , 7 1 9 号明細書；第 6 , 4 0 6 , 6 7 2 号明細書；第 6 , 4 1 3 , 3 9 5 号明細書；第 6 , 4 2 8 , 6 6 4 号明細書；第 6 , 4 4 7 , 6 5 7 号明細書；第 6 , 4 5 1 , 2 6 4 号明細書；第 6 , 4 5 5 , 3 2 4 号明細書；第 6 , 4 8 8 , 8 2 8 号明細書；第 6 , 5 0 6 , 5 7 5 号明細書；第 6 , 5 4 0 , 8 9 0 号明細書；第 6 , 5 6 2 , 2 1 0 号

40

50

明細書；第6, 582, 573号明細書；第6, 592, 815号明細書；第6, 627, 057号明細書；第6, 638, 772号明細書；第6, 755, 949号明細書；第6, 767, 440号明細書；第6, 780, 296号明細書；第6, 780, 651号明細書；第6, 814, 843号明細書；第6, 814, 844号明細書；第6, 858, 433号明細書；第6, 866, 758号明細書；第7, 008, 799号明細書；第7, 063, 774号明細書；第7, 238, 534号明細書；第7, 473, 398号明細書；第7, 476, 827号明細書；第7, 479, 211号明細書；第7, 510, 643号明細書；第7, 727, 467号明細書；第7, 780, 827号明細書；第7, 820, 451号明細書；第7, 867, 369号明細書；第7, 892, 849号明細書；第8, 180, 423号明細書；第8, 298, 401号明細書；第8, 329, 026号明細書、並びにRE 42560、RE 42924及びRE 42953に開示されている。

10

#### 【0046】

##### 測定方法

抗酸化剤フェイルセーフを有する測定方法：上記したように、本明細書に記載されている測定方法は、ブロックが電気化学分析中のレドックス媒介物の状態についての特定情報を提供するように設計されている少なくとも1つのDCブロックを有する試験系列に誘導された情報を用いることを含む本発明の概念に基づく。特に、前記情報は、電気化学分析中の $M_{ox}$ 及び $M_{red}$ （又は更に $M_{ox}$ 及び $M_{red}$ の比率）の特性に関する。

#### 【0047】

20

前記方法は、概して、体液等の流体試料に少なくとも1つのDCブロックを有する試験系列を加えることと、DC電流応答を測定することとを含む。別の場合、前記方法は、少なくとも1つのDCブロックに関連するACブロックも有する試験系列を加えることと、AC及びDC電流応答を測定することとを含むことができる。図3は、SMBG及び他の試験システムに関連して利用され得る例示的な試験系列を示す。試験系列は、例えば、1つブロックが低振幅AC信号を含み、制御されたDCブロックが続く、2つのブロックを含むことができる。

#### 【0048】

試験系列の一部の場合、ACブロックは、例えば、約2つのセグメントから約10のセグメント、約3つのセグメントから約9つのセグメント、約4つのセグメントから約8つのセグメント、約5つのセグメントから約7つのセグメント、又は約6つのセグメント等の複数のACセグメントを含むことができる。他の例において、ACブロックは、約2つのセグメント、約3つのセグメント、約4つのセグメント、約5つのセグメント、約6つのセグメント、約7つのセグメント、約8つのセグメント、約9つのセグメント又は約10のセグメントを含むことができる。更に他の例において、ACブロックは、10超のセグメント、即ち、約15のセグメント、約20のセグメント又は約25のセグメントを有することができる。更に他の例において、ACブロックは、1つのセグメントを含むことが可能であり、前記セグメントは、同時に加えられる複数の低周波AC信号を有する。

30

#### 【0049】

当業者は、ACセグメントの数が、応答の複雑性、測定を実施するために利用可能な関連の周波数範囲及び時間によって限定されることを理解する。より高い周波数は、概して、高帯域幅の電子機器及びより速いサンプリングを必要とするが、より低い周波数は、より長くかかり、典型的にはノイズがより多い。したがって、セグメントの最大数は、試料及び環境及び/又は対象の干渉物を弁別するために必要な最小限の計数及び周波数スパンを選択するこれらのパラメータの妥協点である。

40

#### 【0050】

本明細書で用いる場合、「約」は、所定の濃度、長さ、分子量、pH、電位、時間枠、温度、電圧、体積等の1つの値又は複数の値の統計的に意味がある範囲内を意味する。そのような値又は範囲は、所定の値又は範囲の、典型的には20%以内、より典型的には10%以内、更により典型的には5%以内の大きさの程度内にあることができる。「約」に

50

よって包含される許容偏差は、研究の下にある特定のシステムに依存し、当業者によって容易に認められ得る。

【 0 0 5 1 】

ＡＣブロックの各セグメントにおける各信号の周波数は、約 1 k H z ～ 約 2 0 k H z 、約 2 k H z ～ 約 1 9 k H z 、約 3 k H z ～ 約 1 8 k H z 、約 4 k H z ～ 約 1 7 k H z 、約 5 k H z ～ 約 1 6 k H z 、約 6 k H z ～ 約 1 5 k H z 、約 7 k H z ～ 約 1 4 k H z 、約 8 k H z ～ 約 1 3 k H z 、約 9 k H z ～ 約 1 2 k H z 、又は約 1 0 k H z ～ 約 1 1 k H z であることができる。他の例において、ＡＣブロックにおける各セグメントの周波数は、約 1 k H z 、約 2 k H z 、約 3 k H z 、約 4 k H z 、約 5 k H z 、約 6 k H z 、約 7 k H z 、約 8 k H z 、約 9 k H z 、約 1 0 k H z 、約 1 1 k H z 、約 1 2 k H z 、約 1 3 k H z 、約 1 4 k H z 、約 1 5 k H z 、約 1 6 k H z 、約 1 7 k H z 、約 1 8 k H z 、約 1 9 k H z 又は約 2 0 k H z であることができる。更に他の例において、ＡＣブロックの各セグメントにおける各信号の周波数は、2 0 k H z 超、即ち、約 3 0 k H z 、約 4 0 k H z 又は約 5 0 k H z であることができる。幾つかの例において、前記セグメントの内の 1 つ以上は、同一の周波数を有することができるが、一方で他の例においては、各セグメントは、他のセグメントとは異なる周波数を有する。しかし、4 つ周波数が、概して適切である。使用される正確な周波数は、測定システムクロックの最大周波数の単純な整数除算によって、容易に生成され得る。

10

【 0 0 5 2 】

しかし、ＡＣブロックのセグメントにおける信号についての最大周波数限界は、安価な電池式手持ち型機器については最高約 1 0 0 k H z であることができる。それを超えると、アナログ帯域幅、サンプリング速度、記憶及び処理速度に対する、増大する要求が急激に増すが、典型的なバイオセンサ応答の仮想部分は、周波数と共にますますより小さくなる。より低い周波数は、より長い周期を有し、同等の精度でサンプリングを行うのにより長い時間がかかる。

20

【 0 0 5 3 】

ＡＣブロックは、典型的には、少なくとも 2 つの異なる低振幅信号を含む。例えば、ＡＣブロックは、例えば約 1 0 k H z 又は約 2 0 k H z の後、約 1 k H z 又は約 2 k H z 等、二 ( 2 ) つの周波数に二 ( 2 ) つのセグメントを含むことができる。他の例において、ＡＣブロックは、複数の低振幅信号を含む。例えば、ＡＣブロックは、例えば約 1 0 k H z 、約 2 0 k H z 、約 1 0 k H z 、約 2 k H z 及び約 1 k H z 等、四 ( 4 ) つの周波数に五 ( 5 ) つのセグメントを有することができる。別の場合、ＡＣブロックは、例えば約 2 0 k H z 、約 1 0 k H z 、約 2 k H z 及び約 1 k H z 等、四 ( 4 ) つの周波数に四 ( 4 ) つのセグメントを有することができる。別の場合、ＡＣブロックは、約 1 0 k H z 、約 2 0 k H z 、約 1 0 k H z 、約 2 k H z 及び約 1 k H z で同時に加えられる四 ( 4 ) つの周波数を有することができる。更に代わりとして、ＡＣブロックは、所望の低振幅ＡＣ信号を同時に加える多重周波数励起波形を有することができる。ＡＣ周波数は、順次加えられるか、又は同時に組み合わせられて加えられ、フーリエ変換を介して分析され得る。

30

【 0 0 5 4 】

ＡＣブロックは、約 5 0 0 ミリ秒～約 1 . 5 秒、約 6 0 0 ミリ秒～約 1 . 2 5 秒、約 7 0 0 ミリ秒～約 1 秒、又は約 8 0 0 ミリ秒～約 9 0 0 ミリ秒加えられ得る。別の場合、ＡＣブロックは、約 5 0 0 ミリ秒、約 6 0 0 ミリ秒、約 7 0 0 ミリ秒、約 8 0 0 ミリ秒、約 9 0 0 ミリ秒、約 1 秒、約 1 . 2 5 秒又は約 1 . 5 秒加えられ得る。特に、ＡＣブロックは、約 1 0 0 ミリ秒～約 3 0 0 ミリ秒加えられる。

40

【 0 0 5 5 】

しかし、当業者は、ＡＣセグメントの数、周波数、持続時間及び順序を変化させることができることを理解する。

【 0 0 5 6 】

ＡＣ電流応答情報は、試験系列中のいかなる時にも得ることができる。より低い周波数におけるインピーダンスの結果は、電気化学的電池がＤＣ分極した後で得られる場合、分

50

析物濃度に影響され得る。幾つかの例において、一連のＡＣ電流応答測定は、試験系列において初期に得ることができる。流体試料がバイオセンサに加えられた直後に行われる測定は、拡散、温度及び試薬溶解度に影響される。他の例において、ＡＣ応答電流測定は、応答を安定させ、最初の１秒間の過渡応答を回避するために適切な試料を加えた後、十分な時間で得ることができる。同様に、応答電流測定は、１つ以上の周波数で行うことができる。それらの容量の性質のため、周波数オクターブ又はディケードにより分離した複数のＡＣ測定は、異なる感度又はより簡単な操作を提供することができる。

#### 【００５７】

電気化学的測定方法における例示的なＡＣブロックに関する更なる詳細は、例えば、米国特許第７，３３８，６３９号明細書；第７，３９０，６６７号明細書；第７，４０７，８１１号明細書；第７，４１７，８１１号明細書；第７，４５２，４５７号明細書；第７，４８８，６０１号明細書；第７，４９４，８１６号明細書；第７，５９７，７９３号明細書；第７，６３８，０３３号明細書；第７，７５１，８６４号明細書；第７，９７７，１１２号明細書；第７，９８１，３６３号明細書；第８，１４８，１６４号明細書；第８，２９８，８２８号明細書；第８，３７７，７０７号明細書及び第８，４２０，４０４号明細書に開示されている。

#### 【００５８】

少なくとも１つのＤＣブロックに関して、前記ＤＣブロックは、約０ｍＶと所定の正電位差の間で交番する常に加えられる電位差、又は従来のＤＣ電気化学的方法によって分析され得る他のゆっくりと経時変化する電位差を含むことができる。しかし、当業者は、付加電位差についての範囲が、用いられる分析物及び試薬化学成分に応じて変化する可能性があり、そして変化するようになることを理解する。

#### 【００５９】

ＤＣブロックは、例えば、約２つのパルスから約１０のパルス、約３つのパルスから約９つのパルス、約４つのパルスから約８つのパルス、約５つのパルスから約７つのパルス、又は約６つのパルス等の複数のパルスを含むことができる。他の例において、ＤＣブロックは、約２つのパルス、約３つのパルス、約４つのパルス、約５つのパルス、約６つのパルス、約７つのパルス、約８つのパルス、約９つのパルス又は約１０のパルスを含むことができる。更に他の例において、ＤＣブロックは、１０超のパルス、即ち、約１５のパルス、約２０のパルス又は約２５のパルスを有することができる。本明細書で用いる場合、「パルス」は、少なくとも１つの励起及び／又は１つの回復期間を意味する。しかし、パルスの数は、典型的には、試験系列の使用可能時間によって限定される。より短い持続時間が更に電極面からの探索を行い、試薬厚さ及び拡散改質剤に対する感度を増大させる。

#### 【００６０】

ＤＣブロックにおける各パルスの電位は、約０ｍＶ～約４５０ｍＶ、約１０ｍＶ～約４２５ｍＶ、約１５ｍＶ～約４００ｍＶ、約２０ｍＶ～約３７５ｍＶ、約２５ｍＶ～約３５０ｍＶ、約３０ｍＶ～約３２５ｍＶ、約３５ｍＶ～約３００ｍＶ、約４０ｍＶ～約２７５ｍＶ、約４５ｍＶ～約２５０ｍＶ、約５０ｍＶ～約２２５ｍＶ、約７５ｍＶ～約２００ｍＶ、約１００ｍＶ～約１７５ｍＶ、又は約１２５ｍＶ～約１５０ｍＶであることができる。他の例において、ＤＣブロックにおける各パルスの電位は、約１ｍＶ、約１０ｍＶ、約１５ｍＶ、約２０ｍＶ、約２５ｍＶ、約３０ｍＶ、約３５ｍＶ、約４０ｍＶ、約４５ｍＶ、約５０ｍＶ、約６０ｍＶ、約７０ｍＶ、約８０ｍＶ、約９０ｍＶ、約１００ｍＶ、約１１０ｍＶ、約１２０ｍＶ、約１３０ｍＶ、約１４０ｍＶ、約１５０ｍＶ、約１６０ｍＶ、約１７０ｍＶ、約１８０ｍＶ、約１９０ｍＶ、約２００ｍＶ、約２１０ｍＶ、約２２０ｍＶ、約２３０ｍＶ、約２４０ｍＶ、約２５０ｍＶ、約２６０ｍＶ、約２７０ｍＶ、約２８０ｍＶ、約２９０ｍＶ、約３００ｍＶ、約３１０ｍＶ、約３２０ｍＶ、約３３０ｍＶ、約３４０ｍＶ、約３５０ｍＶ、約３６０ｍＶ、約３７０ｍＶ、約３８０ｍＶ、約３９０ｍＶ、約４００ｍＶ、約４１０ｍＶ、約４２０ｍＶ、約４３０ｍＶ、約４４０ｍＶ又は約４５０ｍＶであることができる。更に他の例において、ＤＣブロックの各パルスの電位は、４

50 mV 超、即ち、約 475 mV、約 500 mV、約 525 mV、約 550 mV、約 575 mV、約 600 mV、約 625 mV、約 650 mV、約 675 mV、約 700 mV、約 725 mV 又は約 750 mV であることができる。更に他の例において、励起パルス電位は、約 +450 mV 超、約 +450 mV 未満であるか、又は約 +450 mV と等しくあることができる。幾つかの例において、前記パルスの内の 1 つ以上は、同じ電位を有することができるが、一方他の例においては、各パルスは、他のパルスとは異なる電位を有する。

#### 【0061】

上記したように、付加 DC 電位を励起パルス間の約 0 mV で固定することで回復パルスを提供することが可能であり、しかるに回復パルスは概して連続的な励起波形とされる。これは、正 DC パルス間の開回路の使用を規定することによって正パルス間の電流を集電し、分析する可能性を排除する既知の手法からの試験信号配列とは対照的である。

#### 【0062】

数に関係なく、各 DC パルスは、約 50 ミリ秒～約 500 ミリ秒、約 60 ミリ秒～約 450 ミリ秒、約 70 ミリ秒～約 400 ミリ秒、約 80 ミリ秒～約 350 ミリ秒、約 90 ミリ秒～約 300 ミリ秒、約 100 ミリ秒～約 250 ミリ秒、約 150 ミリ秒～約 200 ミリ秒、又は約 175 ミリ秒加えることができる。別の場合、各パルスは、約 50 ミリ秒、約 60 ミリ秒、約 70 ミリ秒、約 80 ミリ秒、約 90 ミリ秒、約 100 ミリ秒、約 125 ミリ秒、約 150 ミリ秒、約 175 ミリ秒、約 200 ミリ秒、約 225 ミリ秒、約 250 ミリ秒、約 275 ミリ秒、約 300 ミリ秒、約 325 ミリ秒、約 350 ミリ秒、約 375 ミリ秒、約 400 ミリ秒、約 425 ミリ秒、約 450 ミリ秒、約 475 ミリ秒又は約 500 ミリ秒加えることができる。特に、+450 mV の各 DC パルスは、約 250 ミリ秒加えることができ、0 mV の各 DC パルスは、約 500 ミリ秒加えることができる。更に代替的に、各パルスは、約 50 ミリ秒未満又は約 500 ミリ秒超加えることができる。充電電流を回避するには、持続時間は十分に長く、開始は十分にソフトであるべきである。とにかく、パルス持続時間は、妥当な 50 / 60 Hz のノイズの除去を可能にするのに充分長く加えるべきである。その上、パルス間の時間は、電気化学的電池を放電させ、電気化学的電池の前パルス状態にほぼ戻すのに十分に理想的に長い。更に、動作電位は、媒介物及び測定システムに依存する。本明細書の実施例は、NA 誘導レドックス媒介物の原理証明 (proof-of-principal) を示す。

#### 【0063】

概して、各 DC パルスの傾斜率は、ほとんど理想な電位遷移によって提供されるピーク電流に対して約 50 % 以上のピーク電流の減少を提供するように選択される。幾つかの例において、各パルスは、同じ傾斜率を有することができる。他の例において、一部のパルスは同じ傾斜率を有することができ、他のパルスは異なる傾斜率を有することができる。更に他の例において、各パルスは、各パルス自体の傾斜率を有する。例えば、有効な傾斜率は、約 5 mV / ミリ秒～約 75 mV / ミリ秒、若しくは約 10 mV / ミリ秒～約 50 mV / ミリ秒、15 mV / ミリ秒～約 25 mV / ミリ秒、又は約 20 mV / ミリ秒であることができる。別の場合、傾斜率は、約 5 mV / ミリ秒、約 10 mV / ミリ秒、約 15 mV / ミリ秒、約 20 mV / ミリ秒、約 25 mV / ミリ秒、約 30 mV / ミリ秒、約 35 mV / ミリ秒、約 40 mV / ミリ秒、約 45 mV / ミリ秒、約 50 mV / ミリ秒、約 55 mV / ミリ秒、約 60 mV / ミリ秒、約 65 mV / ミリ秒、約 70 mV / ミリ秒又は約 75 mV / ミリ秒であることができる。特に、傾斜率は、約 40 mV / ミリ秒～約 50 mV / ミリ秒であることができる。

#### 【0064】

所定のレドックス媒介物のための励起電位を決定するため、選択された作用電極 / 対電極 (WE - CE) 電位工程を加えた後一定の時間測定された電流をプロットしてもよい (例えば、3.5 秒)。いずれにせよ、当業者は、電流電位の横ばい状態で楽に操作しようと努力する。しかし、より高い電位は、対象の分析物測定に望ましくなく寄与する可能性がある他の (即ち、干渉) 反応をより高い電位が招く可能性があるので、必ずしもより良

10

20

30

40

50



好でない。

【 0 0 6 5 】

幾つかの例において、試験系列は単一の D C ブロックを含むが、一方で他の例においては、試験系列は、2 つ以上の D C ブロックを含む。

【 0 0 6 6 】

例示的な D C ブロックは、( 複電流滴定モードで ) 約 0 m V から約 + 4 5 0 m V の間で交番する ( 即ち、パルス化する ) ことができる。

【 0 0 6 7 】

A C ブロックのように、当業者は、D C パルスの数、電位、持続時間及び順序を変化させることができることを理解する。

10

【 0 0 6 8 】

前記方法において、A C 及び / 又は D C 応答電流情報は、約 2 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 2 0 0 , 0 0 0 / 秒、約 3 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 9 0 , 0 0 0 / 秒、約 4 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 8 0 , 0 0 0 / 秒、約 5 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 7 0 , 0 0 0 、約 6 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 6 0 , 0 0 0 / 秒、約 7 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 5 0 , 0 0 0 / 秒、約 8 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 4 0 , 0 0 0 / 秒、約 9 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 3 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 2 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 5 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 1 0 , 0 0 0 / 秒、約 2 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 / 秒、約 3 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 9 0 , 0 0 0 / 秒、約 4 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 8 0 , 0 0 0 / 秒、約 5 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 7 0 , 0 0 0 / 秒、又は約 6 0 , 0 0 0 / 秒で得ることができる ( 即ち、測定することができるか、又は記録することができる ) 。幾つかの例において、A C 及び / 又は D C 応答電流情報は、約 1 0 0 / 秒 ~ 約 2 0 0 / 秒、約 2 0 0 / 秒 ~ 約 3 0 0 / 秒、約 3 0 0 / 秒 ~ 約 4 0 0 / 秒、約 4 0 0 / 秒 ~ 約 5 0 0 / 秒、約 5 0 0 / 秒 ~ 約 6 0 0 / 秒、約 6 0 0 / 秒 ~ 約 7 0 0 / 秒、約 7 0 0 / 秒 ~ 約 8 0 0 / 秒、約 8 0 0 / 秒 ~ 約 9 0 0 / 秒、約 1 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 , 5 0 0 / 秒、約 1 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 2 , 0 0 0 / 秒、約 2 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 2 , 5 0 0 / 秒、約 2 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 3 , 0 0 0 / 秒、約 3 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 3 , 5 0 0 / 秒、約 3 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 4 , 0 0 0 / 秒、約 4 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 4 , 5 0 0 / 秒、約 4 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 5 , 0 0 0 / 秒、約 5 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 5 , 5 0 0 / 秒、約 5 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 6 , 0 0 0 / 秒、約 6 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 6 , 5 0 0 / 秒、約 6 , 5 0 0 ~ 約 7 , 0 0 0 / 秒、約 7 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 7 , 5 0 0 / 秒、約 7 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 8 , 0 0 0 / 秒、約 8 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 8 , 5 0 0 / 秒、約 8 , 5 0 0 ~ 約 9 , 0 0 0 / 秒、約 9 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 9 , 5 0 0 / 秒、約 9 , 5 0 0 / 秒 ~ 約 1 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 2 0 , 0 0 0 / 秒、約 2 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 3 0 , 0 0 0 / 秒、約 3 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 4 0 , 0 0 0 / 秒、約 4 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 5 0 , 0 0 0 / 秒、約 5 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 6 0 , 0 0 0 / 秒、約 6 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 7 0 , 0 0 0 / 秒、約 7 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 8 0 , 0 0 0 / 秒、約 8 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 9 0 , 0 0 0 / 秒、約 9 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 0 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 1 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 1 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 2 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 2 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 3 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 3 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 4 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 4 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 5 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 5 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 6 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 6 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 7 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 7 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 8 0 , 0 0 0 / 秒、約 1 8 0 , 0 0 0 / 秒 ~ 約 1 9 0 , 0 0 0 / 秒、又は約 2 0 0 , 0 0 0 / 秒で得ることができる。他の例において、A C 及び / 又は D C 応答電流情報は、最高で約 1 0 0 / 秒、約 2 0 0 / 秒、約 3 0 0 / 秒、約 4 0 0 / 秒、約 5 0 0 / 秒、6 0 0 / 秒、約 7 0 0 / 秒、約 8 0 0 / 秒、約 9 0 0 / 秒、約 1 , 0 0 0 / 秒、約 1 , 2 5 0 / 秒、約 1 , 5 0 0 / 秒、約 1 , 7 5 0 / 秒、約 2 , 0 0 0 / 秒、約 2 , 2 2 5 / 秒、約 2 , 5 0 0 / 秒、約 2 , 7 5 0 / 秒、約 3 , 0 0 0 / 秒、約 3 , 2 5 0 / 秒、約 3 , 5 0 0 / 秒、約 3 , 7 5 0 / 秒、約 4 , 0 0 0 / 秒、約 4 , 2 5 0 / 秒、約 4 , 5 0 0 / 秒、約 4 , 7 5 0 / 秒、約 5 , 0 0 0 / 秒、約 5 , 2 5 0 / 秒、約 5 , 5 0 0 / 秒、約 5 , 7 5 0 / 秒、約 6 , 0 0 0 / 秒、約 6 , 2 5 0 / 秒、約 6 , 5 0 0 、約 7 , 0 0 0 / 秒、約 7 , 2 5 0 / 秒、約 7 , 5 0 0 / 秒、約 7 , 7 5 0 / 秒、約 8 , 0 0 0 / 秒、約

20

30

40

50

8, 250 / 秒、約 8, 500 / 秒、約 8, 750、約 9, 000 / 秒、約 9, 250 / 秒、約 9, 500 / 秒、約 9, 750 / 秒、約 10, 000 / 秒、約 15, 000 / 秒、約 20, 000 / 秒、約 25, 000 / 秒、約 30, 000 / 秒、約 35, 000 / 秒、約 40, 000 / 秒、約 45, 000 / 秒、約 50, 000 / 秒、約 55, 000 / 秒、約 60, 000 / 秒、約 65, 000 / 秒、約 70, 000 / 秒、約 75, 000 / 秒、約 80, 000 / 秒、約 85, 000 / 秒、約 90, 000 / 秒、約 95, 000 / 秒、約 100, 000 / 秒、約 105, 000 / 秒、約 110, 000 / 秒、約 115, 000 / 秒、約 120, 000 / 秒、約 125, 000 / 秒、約 130, 000 / 秒、約 135, 000 / 秒、約 140, 000 / 秒、約 145, 000 / 秒、約 150, 000 / 秒、約 155, 000 / 秒、約 160, 000 / 秒、約 165, 000 / 秒、約 170, 000 / 秒、約 175, 000 / 秒、約 180, 000 / 秒、約 185, 000 / 秒、約 190, 000 / 秒、約 195, 000、又は約 200, 000 / 秒で得ることができる。更に他の例において、A C 及び / 又は D C 応答電流情報は、200, 000 / 秒超で得ることができる。

10

#### 【0069】

A C 及び / 又は D C 電流応答情報は、試験系列から集めることが可能であり、A C 及び D C ブロックに対する電流応答を含む。幾つかの例において、A C 及び D C 測定のための単一共有信号経路を含むシステム設計を簡素化するために、D C 及び A C 測定のための A / D サンプリング速度で電流応答情報を集めることができる。通常のデジタル音声サンプリング速度範囲には約 44.1 kHz から約 192 kHz まだが含まれるが、これに限定

20

#### 【0070】

アドミタンス及びフェーズ値、又は以下で更に詳細に記載される通りの他の複雑なパラメータを決定するために、A C ブロックに対する電流応答情報（例えば、持続時間、形状及び / 又は大きさ）を用いてもよい。グルコースや、酸化 / 還元手法による分析における他の分析物対象等の分析物を測定するために、この D C ブロックに対する電流応答情報を用いることができる。更に、分析物濃度に対する H c t 及び温度の効果を検討するために電流応答情報を用いることもできる。

#### 【0071】

幾つかの例において、少なくとも 1 つの D C ブロックの前、少なくとも D C ブロックの後に A C ブロックを加えることができるか、又は A C ブロックに D C ブロックを散在させることができる。別の場合、少なくとも 1 つの D C 配列の前に A C ブロックを加えることができる。

30

#### 【0072】

したがって、例示的な試験系列は、(1) 複数の低振幅 A C 信号の A C ブロック；及び (2) 閉回路の約 0 mV の回復電位が加えられる同様に短い持続時間（例えば約 50 ~ 500 ミリ秒）の回復パルスによって分離される短い持続時間（例えば約 50 ~ 500 ミリ秒）の約 + 450 mV のパルスの D C ブロック、を含むことができる。

#### 【0073】

前記方法において、閉回路の約 0 mV の D C 電位を加えて、回復パルスを提供することによって、それを連続励起電位プロファイルとする。これは、ゼロでない D C パルス間における閉回路の使用とは対照的である。回復パルスの使用によって、ゼロでないパルスの間の電流応答情報に加えて、回復パルスの持続時間中の応答電流の集電及び分析が可能になる。グルコース等の分析物との電気化学反応の少なくとも一部を停止することによってシステムを他のゼロでないパルスを伴う後続の呼掛け信号の前の通常の出発点に戻す適切に長い回復期間として、回復パルスを視認することができる。

40

#### 【0074】

応答情報が集められると、前記方法は、次いで、所定の (predetermined) 濃度より高い抗酸化剤濃度を有する試料から所定の濃度より低い抗酸化剤濃度を含む試料

50

を区別する分類器又は弁別器を用いて統計的抗酸化剤フェイルセーフを提供することを含む。単極性又は双極性である電池及びパルス化電流滴定測定インピーダンス特性を提供することができる電気化学的システムと共にフェイルセーフ機能性を用いることができる。前記フェイルセーフ機能性を、電気化学的電池が広帯域周波数と単極性又は双極性形態のDCパルス化とで同時に励起される電気化学的システムにおいて用いることもできる。多くの異なる分析物の濃度を決定するように構成される試験システムに関連してフェイルセーフ機能を利用してよい。幾つかの例において、SMBGシステム等のグルコース試験システムと共にフェイルセーフを用いてもよい。算出グルコース濃度が信頼性のある安全な抗酸化剤濃度を試料が有するとフェイルセーフが同定する場合、使用者に算出グルコース濃度を示してもよい。それ以外の場合、抗酸化剤濃度又は他の干渉物が信頼性のあるグルコース濃度を送達し得る閾値を超えることを示すエラーコードを使用者に示してもよい。例えば、試料中のアスコルバートについての所定の閾値は、約3mg/dL以上、約4mg/dL以上、約5mg/dL以上、約6mg/dL以上、約7mg/dL以上、約8mg/dL以上、約9mg/dL以上又は約10mg/dL以上であることができる。

【0075】

統計量に基づいた抗酸化剤フェイルセーフに関して、それは、10mg/dL超の濃度の試料から10mg/dL未満のアスコルバート等の抗酸化剤濃度を含む試料の間を区別する弁別器であることができる。10mg/dLが例示的であり、その他の閾値を、対象の抗酸化剤の存在に対する試験システムの感度に依存して利用してもよいことはいうまでもない。以下の式に従ってフェイルセーフを構成することができる。

【0076】

【数1】

$$\text{確率(アスコルバート} > T1) = \frac{\sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)}{1 + \sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)}$$

【0077】

試料が試料の2つのクラスの内の1つに属する確率を同定するために、この式の非線形関数の決定値を用いてもよい。確率(Probability)(アスコルバート>T1)が、T2が間隔[0, 1]内にあるT2より大きい場合、フェイルセーフを作動させる。O<sub>j</sub>によって示される量は、「ACブロック」の名称のセクションからの電流応答情報と図3の「DCブロック」の名称のセクションから得られるDC量とに基づくACアドミタンス値Y<sub>20</sub>、Y<sub>10</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>1</sub>並びにフェーズ値P<sub>20</sub>、P<sub>10</sub>、P<sub>2</sub>及びP<sub>1</sub>である。j及びiで示される量は、適切なトレーニングデータで推定される定数(パラメータ)である。

【0078】

概念的には、この方法は、抗酸化剤フェイルセーフに関するものなので、課題についての記述を変化させる。抗酸化剤濃度を量的に決定し、抗酸化剤濃度が閾値を超えるかどうかを決定する代わりに、これらの方法は、DCブロックからの測定が低い又は高い抗酸化剤濃度に一致しているかどうかを決定する。即ち、課題は、離散的な抗酸化剤の定量化の内の1つから抗酸化剤の分類又は弁別の内の1つに変更される。このフェイルセーフは、図3のDCブロックにおけるわずかな最初の3つの「パルス」(即ち、励起-回復-励起)のみからのDC応答情報に基づくことが可能であり、それによって試験時間が著しく減少するが、但し、これらの3つのパルスからの電流応答データは、分析物濃度(例えば、血中グルコース)を決定するか、又はそれ以外の場合、算出することにも充分であるという点に留意する必要がある。したがって、例えば、図3において、電位系列についての合計時間は、2.5秒と短い。分析物の決定及び干渉物フェイルセーフの決定の目的に充分であると考えられるような多くのパルスからの同程度に多くの又は同程度に少ない電流応答

10

20

30

40

50

データを用いる適切なアルゴリズムを作成することができることが、当業者によって認められる。

#### 【 0 0 7 9 】

図 4 を参照すると、抗酸化剤（即ち、アスコルバート）フェイルセーフのない試験システム性能のグラフが示される。グラフの横軸は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での参照グルコース（即ち、対照試料中のグルコースの実際の濃度）を示す。グラフの縦軸は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での b G 回復（即ち、試験システムによって決定される b G 測定の値）を示す。+ 記号によって表されるデータポイントの符号化は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での試料のアスコルバート濃度を示す（0、4、10、15、25、35、45、60、80、100、150、200、300 及び 400）。+ 記号の縦の組分けは、特定のグルコース濃度、即ち  $25 \text{ mg} / \text{dL}$ （左側の組分け）、 $125 \text{ mg} / \text{dL}$ （中央の組分け）及び  $600 \text{ mg} / \text{dL}$ （右側の組分け）でスパイクされた試料についての測定結果を示す。

10

#### 【 0 0 8 0 】

図 4 において、Parkes 領域 A は、試験システムによる b G 測定が容認し得るように正確である測定を表す。より具体的（specifically）には、Parkes 領域 A は、測定が臨床的な転帰に影響を及ぼさないことを示し、Parkes 領域 B は、臨床的な転帰にほとんど影響を及ぼさない変更された臨床活動（clinical action）を示し、Parkes 領域 C は、臨床的な転帰に影響を与えるかもしれない変更された臨床活動を示し、Parkes 領域 D は、重大な医学的リスクを有する可能性がある変更された臨床活動を示し、Parkes 領域 E は、危険な帰結（consequences）を有する可能性がある変更された臨床活動を示す。また、Parkes 領域 A 中の破線が実際の 10 / 10 作業を表すということにも留意する必要がある。

20

#### 【 0 0 8 1 】

しかし（however）、図 4 には、Parkes 領域 A の外側にあり、且つ不正確な試験結果を含む全ての試験された血中グルコース濃度についての多くの測定（measurements）がある。特定の結果を以下の表 1 に示す。

#### 【 0 0 8 2 】

#### 【 表 1 】

表 1

30

基準	ストリップの数	%
合計	668	100
領域 A	365	53.05
領域 B	44	6.4
領域 C	52	7.56
領域 D	69	10.03
領域 E	158	22.97
外側のプロット	79	11.48
10/10 領域内	319	46.37

40

#### 【 0 0 8 3 】

図 5 を参照すると、統計的抗酸化剤（即ち、アスコルバート）フェイルセーフが作動した試験システム性能のプロットが示される。グラフの横軸は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での参照グルコース（即ち、対照試料中のグルコースの実際の濃度）を示す。グラフの縦軸は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での b G 回復（即ち、試験システムによって決定される b G 測定の値）を示す。+ 記号によって表されるデータポイントの符号化は、 $\text{mg} / \text{dL}$ での試料の抗酸化剤濃度を示す（0、4、10、15 及び 80）。+ 記号の縦の組分けは、特定のグルコース濃度、即ち  $25 \text{ mg} / \text{dL}$ （左側の組分け）、 $125 \text{ mg} / \text{dL}$ （中央の組分け）及び  $600 \text{ mg} / \text{dL}$ （右側の組分け）でスパイクされた試料についての測定結果を示す。Parkes 領

50

域 A、B、C、D 及び E は、図 4 に関連して上記した同じ指示を提供する。図 5 に示すように、しかるに 10 / 10 作業を示す領域 A の中に全ての b G 測定 ( m e a u r e m e n t s ) がある。特定の結果を以下の表 2 に示す。

【 0 0 8 4 】

【表 2】

表 2

基準	ストリップの数	%
合計	180	100
領域 A	180	100
領域 B	0	0.00
領域 C	0	0.00
領域 D	0	0.00
領域 E	0	0.00
外側のプロット	0	0.00
10 / 10 領域内	164	91.11

10

【 0 0 8 5 】

以下の表 3 及び 4 には、それぞれ図 4 ~ 5 に関する更なる情報が示される。

20

【 0 0 8 6 】

【表 3】

表 3

標的 グルコース (mg/dL)	作動したフェイルセーフなし					
	アスコルバート (mg/dl)	Parkes領域				
	A	B	C	D	E	
10	0	32	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	0	0	16	0	0
	25	0	0	1	15	0
	35	0	0	0	5	11
	45	0	0	0	0	16
	60	0	0	0	0	32
	100	0	0	0	0	16
	150	0	0	0	0	16
	200	0	0	0	0	16
	300	0	0	0	0	16
	400	0	0	0	0	16
120	0	32	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	15	1	0	0	0
	25	16	0	0	0	0
	35	15	1	0	0	0
	45	5	11	0	0	0
	60	0	10	6	0	0
	100	0	0	12	4	0
	150	0	0	0	16	0
	200	0	0	0	16	0
	300	0	0	0	13	3
	400	0	0	0	0	16
600	0	32	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	16	0	0	0	0
	25	16	0	0	0	0
	35	16	0	0	0	0
	45	16	0	0	0	0
	60	16	0	0	0	0
	100	16	0	0	0	0
	150	16	0	0	0	0
	200	10	6	0	0	0
	300	0	15	1	0	0
	400	0	0	16	0	0

10

20

30

40

【表 4】

表 4

標的 グルコース (mg/dL)	作動したフェイルセーフ有り					
	アスコルバート (mg/dl)	Parkes領域				
	A	B	C	D	E	
10	0	32	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0
	35	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0
120	0	32	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0
	35	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0
600	0	16	0	0	0	0
	4	16	0	0	0	0
	10	16	0	0	0	0
	15	4	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0
	35	0	0	0	0	0
	45	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0

【 0 0 8 8 】

集計表は、Parkes領域の各々にある異なるターゲットグルコース及びアスコルバート干渉濃度を有する試料からの観測結果の数を示す。表 3 は、アスコルバートフェイルセーフを作動させなかった場合の計数を示し、一方で表 4 は、アスコルバートフェイルセーフを作動させた場合の計数を示す。

【 0 0 8 9 】

また、本明細書に記載される他の実施形態については、図 5 に示される結果が実質的に

10

20

30

40

50

同一であることも留意する必要がある。前述の記載は、例示的な統計的フェイルセーフの記載であって、限定するものではないことはいうまでもない。

【 0 0 9 0 】

アスコルバート（又は他の干渉物）濃度に基づいて分類精度を向上させるためにフェイルセーフを修正すること；安全でないグルコース観測結果につながる可能性がある試料属性を区別するためにフェイルセーフを変更すること（例えば、Parkes領域C、D及びEを区別すること）；アスコルバート濃度のより広い範囲に亘ってシステムが作動し得るようにアスコルバート（又は他の干渉物）濃度を予測されたグルコースの調整に組み込むこと；必要メモリ、計算の数、計算時間を減らすために機械学習アプローチ法を用いること；及びインピーダンス形態、ACの電力、DCのログ変換を含む変換された観測可能値（AC及びDC測定値）の効果を利用すること、を含む多くの修正及び変更が検討される。

10

【 0 0 9 1 】

更に、2つのクラス（例えば、安全／非安全又は合格／不合格）の内の1つに属するものとして試料を区別する分類器又は弁別器；3つのクラス（安全、修正されない場合非安全、非安全及び修正不能）の内の1つに属するものとして試料を区別する分類器又は弁別器；又は正確及び不正確な測定値の結果に関連する2つ以上のカテゴリに測定値进行分类するために有効な他の分類器又は弁別器、を含む分類器又は弁別器の機能性は、多くの形態で提供され得る。分類器は、ロジスティック関数、決定樹及びサポートベクターマシンを含む多くの機械学習手法を利用することもできる。

20

【 0 0 9 2 】

分析物決定トレーニングにおいて、各クラスについてそれぞれ99.98%及び99.47%の分類精度（classification accuracy）に相当する10mg/dLのクラスの4つの観測結果と、>10mg/dLのクラスの6つの観測結果とを誤分類した。これらの結果を以下の表5にまとめる。

【 0 0 9 3 】

【表5】

表5： DCブロック1分類器についてのトレーニングセットの組成及び性能

30

トレーニングセット	予測アスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	予測アスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	合計
実際のアスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	24979	4	24982
実際のアスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	6	1140	1146
合計	24985	1144	26129

40

【 0 0 9 4 】

DCブロックに基づく分類器の適用によって、各クラスについてそれぞれ99.98%及び99.65%の全分類（classification）精度に相当する>10mg/dLのクラスにおける3つの観測結果と、10mg/dLのクラスにおける2つの観測結果との誤分類が生じた。これらの結果を以下の表6にまとめる。

【 0 0 9 5 】



【表 6】

表 6 : DCブロック 1 分類器についての独立試験セットの組成及び性能

独立試験セット	予測アスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	予測アスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	合計
実際のアスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	12488	3	12491
実際のアスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	2	572	574
合計	12490	575	13065

10

## 【 0 0 9 6 】

図 6 を参照して、( 1 ) 異なる周波数に複数の AC セグメントを有する AC ブロック ( AC ブロックという名称 ) ; ( 2 ) 媒介物が付加電位によって酸化されない  $0\text{ mV}$  の緩和電位によって分離される短い  $450\text{ mV}$  のパルスに有する DC ブロック ( DC ブロック 1 という名称 ) ; 及び ( 3 ) 2 つの異なる傾斜率の SRBP を有する第 2 の DC ブロック ( DC ブロック 2 という名称 ) を含む他の例示的な試験系列が示される。更に具体的には、AC ブロックは、四 ( 4 ) つの周波数において異なる五 ( 5 ) つのセグメント、即ち  $10\text{ kHz}$ 、 $20\text{ kHz}$ 、 $10\text{ kHz}$ 、 $2\text{ kHz}$  及び  $1\text{ kHz}$  のセグメントを有することができる。アドミタンス及びフェーズ値、又は以下で更に詳細に記載される通りの他の複雑なパラメータを決定するために、AC ブロックに対する電流応答情報を利用してよい。幾つかの例において、bG の決定等の分析物濃度の決定は、AC ブロックからの電流応答情報と DC ブロック 1 からの電流応答情報とに基づいて行われる。グルコースフェイルセーフを構成するために、DC ブロック 2 からの電流応答情報を用いてもよい。

20

## 【 0 0 9 7 】

図 6 に示される第 2 の DC ブロックは、SRBP DC 励起系列に関する研究から生じた。理論的には、電極における媒介物の電気化学反応を引き起こすために十分な電位によるいかなる DC 励起も、グルコース等の分析物を量的に測定するために用いることができる電流応答を生成する。この電流応答は、Hct 及び温度レベルを変化させることによって影響される。この研究は、性能を向上させるために励起パルス情報と組み合わせた回復パルス情報の使用を利用することができる方法と全く同じようにして分析物測定システムの性能及び / 又は能力を向上させるために更なる固有の情報を得て、用いることができるかどうかを決定するために SRBP DC 励起系列の値を評価した。

30

## 【 0 0 9 8 】

図 6 の最初の AC ブロックに対する電流応答は、グルコースに関する情報を含まないが、その代わり、DC 試験ブロックから誘導される bG 測定値を修正するために用いることができるヘマトクリット、温度及び他の因子に関する情報をコードする。DC ブロック 1 に対する電流応答は、主に、存在するグルコースの量に比例する PDA の量に相当する。対照的に、DC ブロック 2 に対する電流応答は、QDI 及び PDA の濃度に関する定量的情報を提供する。DC ブロック 1 のように、 $+450\text{ mV}$  及び  $-450\text{ mV}$  の電流応答は、PDA に相当し、存在するグルコースの量に比例する。しかし、SRBP によって、負極性及び正極性の付加電位傾斜中のより低い中域の付加電位における QDI の検出が可能になる。

40

## 【 0 0 9 9 】

図 7 を参照すると、異なる濃度のアスコルバートを有する 5 つの異なる血液試料についての DC ブロック 2 電位に対する電流応答が示される。アスコルバート ( ascorbate ) は QDI と反応し、それによって QDI 特性が低下するが、各電位走査についての Q

50

D I 特性は、「\*」によって示される。上記のように、アスコルバートは、速やかに Q D I と反応し、Q D I を還元することによって、P D A の量を増加させ、それによって、作用電極で検出される電流が高くなる。知覚されたより高い電流がグルコースに比例すると仮定されるので、これは結果として誤って上昇したグルコース測定値になる。高いアスコルバート濃度が D C ブロック 1 及び D C ブロック 2 の両方における P D A 関連電流応答の増大を引き起こすことを理解することは重要である。

#### 【 0 1 0 0 】

D C ブロック 2 が、高いアスコルバートを検出し、且つアスコルバート濃度の定量的推定値を生成するために用いることができる情報を提供することが認識された。アスコルバートを量的に予測することが可能であるので、フェイルセーフの実現のための限界値として特定のアスコルバート濃度におけるカットオフを用いることができることになる。アスコルバート値が、確立された限界値より小さい場合、予測されたグルコース値のバイアスは許容し得ると考えられ、b G 値が計器によって送達される。しかし、アスコルバート値が、確立された限界値より大きくなることによって、結果として安全でないグルコース推定値となる場合、エラーコードのみを最終使用者に送達してもよい。

#### 【 0 1 0 1 】

図 8 を参照して、0 ~ 4 0 0 m g / d L の範囲のアスコルバート濃度を有する一セットの血液試料についての D C ブロック 2 電位に対する電流応答が示される。試料の全ては、同じグルコース濃度 ( 1 2 0 m g / d L ) を有する。

#### 【 0 1 0 2 】

図 9 は、図 8 の一部の更に詳細な図、具体的には図 8 の最初の負極性及び正極性の走査を示す。Q D I 特性及び P D A 特性の両方は、電流応答情報内に存在し、アスコルバート濃度の関数として変化する。

#### 【 0 1 0 3 】

図 1 0 ~ 1 1 は、それぞれ Q D I 及び P D A 特性に関して図 9 に示されるデータの更に詳細な図を示す。具体的には、図 1 0 は、アスコルバート濃度の増加に伴う、Q D I に相当するピーク電流の明確な減少を示す。対照的に、図 1 1 は、アスコルバート濃度の増加に伴う、P D A に相当するピーク電流の明確な増加を示す。P D A の量がグルコースに正比例すると仮定される場合、どのようにして高いアスコルバート濃度の存在が、誤った、上昇したグルコース測定値を生じさせるのかについて理解することが可能である。これらの及び同様の Q D I 及び / 又は P D A 特性は、ここで例が記載される様々な抗酸化剤フェイルセーフ及び / 又は化学成分健康フェイルセーフにおいて利用され得る。

#### 【 0 1 0 4 】

例示的な一方法は、抗酸化剤の定量的推定値を必要としない抗酸化剤フェイルセーフを構成することを含む。例えば、一群の代表的なトレーニングデータは、2 つのクラスに分けることが可能であり、一方は 1 0 m g / d L のアスコルバート濃度を含むものであり、他方は > 1 0 m g / d L のアスコルバート濃度を含むものである。1 0 m g / d L のアスコルバート濃度が、依然として P a r k e s 誤差グリッドのゾーン A 及び B の中にあるバイアスがかかったグルコース推定値を生成することによって、結果として、実際にはインスリンが必要でない場合におけるインスリンの送達等の不適当な応答を人に対して引き起こすことのないグルコースの予測誤差が生じることが示された。次いで、分類のための数多くの数学的方法と共にトレーニングセットを用いることができる。分類方法は、一セットの既知のクラスに基づいた新しい又は不明な観測結果を分類する方法を提供する。これらの例示的な分類は、実際のアスコルバート値を予測するのではなく、正確にクラスを弁別する能力に基づく。この場合、1 0 m g / d L のいずれのアスコルバート濃度も、一方のクラスのみに属し、同様に、> 1 0 m g / d L のいずれのアスコルバート濃度も、他方のクラスのみに属する。フェイルセーフを実現するためには、新しい観測結果が属するクラスを正確に決定することが必要であるだけである。

#### 【 0 1 0 5 】

決定される分類器をトレーニングして、実現するために用いるデータは、D C ブロック

10

20

30

40

50

2の電流応答情報からのものであることができる。別の場合、DCブロック1のPDA関連電流応答情報と更なるAC情報とを用いて類似のフェイルセーフを作成してもよいが、多くの無関係な因子が電流応答に影響を及ぼす可能性があることを認識する必要がある。したがって、DCブロック1に基づく抗酸化剤分類器は、例えばアスコルバートによって引き起こされる増加電流が、更に、いまだに知られていない、分類器のトレーニングの際に考慮することができなかった新しい不適合の試料の型についての他の因子による増加電流から常に区別することができるという仮定に基づく。対照的に、DCブロック2は、QDIについての新しい情報を提供し、それによってアスコルバート等の抗酸化剤の存在を直接決定する方法が提供される。

【0106】

10

図1と図1の関連の考察とに戻ると、レドックス媒介物としてのNAの特定の選択のため、この型の抗酸化剤フェイルセーフが可能にされることを理解することが重要である。しかし、アスコルバート等の抗酸化剤によって容易に還元され得る種を形成するいずれのレドックス媒介物も、本明細書に記載されるアプローチ法を実現する同様の方法において用いることが可能であったが、但し、抗酸化剤によって還元された更なる量のレドックス媒介物の電解酸化によって、DCブロック2の間の電位励起において明白である応答効果が生じるが、還元されたレドックス媒介物の分析物系電解酸化は、典型的には明白ではない。これは、SMBGについて用いられる通常のレドックス媒介物の一部による場合ではないが、特に、NAに基づいたレドックス媒介物システムの1つの効果である。

【0107】

20

アスコルバートに加えて、実質的に固有の、しかし同様の符号（例えば、QDI特性の減少、QDI特性の増加、PDA特性の減少又はPDA特性の増加）を容易に生成するあらゆる干渉物をモニタすることができると考えられる。複数の干渉物間の特異性の欠如でさえ、上記の利点のいずれも否定するものではない。NA誘導レドックス媒介物を有するFAD-GDH化学成分が適切に作用している場合、（所定のグルコース、Hct及び温度レベルの）試料によって、QDI及びPDAピーク電流の特徴的比率を有する電流応答が生じる。

【0108】

試薬層/化学成分健康フェイルセーフ及び測定方法：上記の抗酸化剤フェイルセーフ方法に加えて、水和試薬層フェイルセーフ方法が提供される。前記方法は、概して、少なくとも1つのDCブロック並びに代替的に、少なくとも1つのACブロック及び更に第2のDCブロックを有する試験系列を加えることによって上記のように開始する。

30

【0109】

（血液等の流体試料と組み合わせた試薬系を意味する）水和化学成分システム及びレドックス媒介物が適切に作用している場合、（グルコース、ヘマトクリット、温度レベル等の所定の分析物における）あらゆる正常試料によって、QDI特性とQDI及びPDAピーク電流の特徴的比率（ $I_{ox} : I_{red}$ ）とを有する電流応答が生じる。QDI特性が識別可能でない場合、このことは、試薬層システムに何か深刻な誤りがあることを意味する。この状況は、結果として分析物との反応のみとは異なる機構から生じる更なる電流の生成をもたらすことによって、不正確で危険な測定値につながる。したがって、QDI特性の単純な質的存在又は欠如を検査することによって、試薬層健康フェイルセーフの基礎が提供される。この検査は、パターン認識と、判別分析と、電流応答からの選択値を用いた単純な発見的比較とを含む様々な方法で数学的に行うことができる。

40

【0110】

抗酸化剤（antioxidant）の定量的予測を利用する上記の方法とは対照的に、これらの方法は、数値的分類方法によって可能にされる抗酸化剤の弁別を利用する。上記の抗酸化剤フェイルセーフ方法のように、化学成分健康フェイルセーフ方法は、DCブロック2からの応答情報に基づくが（それによって試験時間を延長する）、しかし、SRBPの使用によって、異なる利点、即ちQDI特性を認める能力がもたらされる。アスコルバート等の抗酸化剤は、QDIと直接反応することによって、特性の強度を低下させ、

50

それによって、(1) アスコルバートを直接検出する能力；及び(2) 他の多くの他の因子と対比してアスコルバートによるPDAの増加を明確に区別する能力、が可能なる。また、PDA及びQDI特性の比率を検出する能力は、バイオセンサ化学成分及びレドックス媒介物が適切に作用しているかどうかを決定するために用いることができる試薬層健康フェイルセーフの基礎も提供する。これらの新しい能力は、ブロック2のみに含まれる新しい情報によって可能になる。

【0111】

> 10 mg / d Lのアスコルバートを含む試料から 10 mg / d Lのアスコルバートを有する試料を区別する分類器又は弁別器を用いて、試薬層フェイルセーフを示すことができる。分類器は、以下の式に従って構成され得る。

10

【0112】

【数2】

$$\text{確率(アスコルバート} > T1) = \frac{\sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)}{1 + \sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)}.$$

【0113】

上記の式において、 $\beta_j$ は、ACブロック及びDCブロック2から選択される $O_j$ 値についての最適化された係数である。

20

【0114】

以下で示される結果を生成するため、最適変数選択手法を用いて、ブロック2 DC電流応答からの八(8)つのAC値(4つの異なる周波数におけるフェーズ及びアドミタンス)と二十九(29)の値とから成った35の値( $N = 35$ )を選択した。ブロック2 DC電流応答値の選択は、最初の負極性及び正極性の電位傾斜に意図的に限定されたが、興味深いことに、選択されたDC変数のほぼ全ては、正極性の傾斜におけるQDI特性に相当した。

【0115】

確率(アスコルバート > T1)が、T2が間隔[0、1]内にあるT2より大きい場合、上記の式によって記載されているフェイルセーフを作動させる。非線形関数の結果は、新しい試料が前記2つのクラスの内の1つに属する確率を示す。表7に示すように、広範囲に亘るグルコース、ヘマトクリット、温度及び湿度レベル、各種記憶条件、臨床的干渉並びにアスコルバート濃度を表す試料を用いてトレーニングセットを構成した。トレーニングセットは、10 mg / d Lのアスコルバート濃度を有する24,982の試料と、> 10 mg / d Lのアスコルバートを有する1145の試料とを含んだ。トレーニング後、各クラスについてそれぞれ99.99%及び99.74%の分類精度(classification accuracy)に相当する各クラスからの三(3)つの観測結果のみが誤分類された。これらの結果を表7にまとめる。

30

【0116】

40

## 【表 7】

表 7 : トレーニングセットの組成及び性能

トレーニングセット	予測アスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	予測アスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	合計
実際のアスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	24979	3	24982
実際のアスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	3	1142	1145
合計	24982	1145	26127

10

## 【0117】

トレーニングに用いた同じ試料のいずれも含まなかった試験データセットを用いて、新しい分類器を試験した。前記トレーニングセットのように、独立した試験セットは、広範囲に亘るグルコース、ヘマトクリット、温度及び湿度レベル、各種記憶条件、臨床干渉並びにアスコルバート濃度を表す試料を含んだ。試験セットは、 $10\text{mg/dL}$ のアスコルバート濃度を有する12,492の試料と、 $> 10\text{mg/dL}$ のアスコルバートを有する575の試料とを含んだトレーニングセットを含んだ。分類器の適用によって、各クラスについてそれぞれ99.91%及び99.48%の全分類(classification)精度に相当する $10\text{mg/dL}$ のクラスにおける11の観測結果と、 $> 10\text{mg/dL}$ のクラスにおける3つの観測結果との誤分類が生じた。これらの結果を表8にまとめる。

20

## 【0118】

## 【表 8】

表 8 : 独立試験セットの組成及び性能

独立試験セット	予測アスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	予測アスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	合計
実際のアスコルバート $\leq 10\text{mg/dL}$	12481	11	12492
実際のアスコルバート $> 10\text{mg/dL}$	3	572	575
合計	12494	583	13067

30

## 【0119】

異なるDCブロック2値を採集する効果を更に研究するか、又はトレーニングセットを含む試料の組成を更に最適化する試みを行わなかったため、これらは例示的な結果のみを表す。これらは、非常に良好な分類結果を得ることができ、それによってアスコルバートフェイルセーフの基礎が提供されることを確実に示す。

40

## 【0120】

このアスコルバートフェイルセーフは、DCブロック2における最初の負極性及び正極性傾斜からのDC電流応答値を用いて示されたが、それによって、総試験系列を、DCブロック2を切断することによって更に短くすることができることが示される。しかし、DCブロック2付加電位を含む、後半の緩やかな傾斜の双極性サイクルから、アスコルバー

50

ト分類器を構成することもできた。試薬層健康フェイルセーフ方法は、付加電位の少なくとも1つのSRBPサイクルを必要とするが、同じ又は異なる傾斜速度を有する更なるサイクルを必要としない。更に、1つ以上のSRBPサイクルは、DCブロック1の前又は直後に生じる可能性がある。アスコルバートフェイルセーフは、同様にして、依然として作用することになる。

#### 【0121】

上記の方法は、例示的で且つ非限定的である。信頼性のある修正を行うことができる範囲内のアスコルバート値を示す更なるクラスを加えることが可能であった。これは、本明細書に記載される両方の例示的な方法を組み合わせることによって達成することが可能であった。この場合、前記範囲内の試料について真のアスコルバート濃度の定量的予測を行うことが可能であり、計器によって送達されたグルコース値を修正するためにこの値を用いることが可能であった。上記の方法は、使用することができた分類方法の型を限定することを意図するものでもない。分類器を構成する (construct) ために、決定樹、K最隣接 (KNN)、神経ネットワーク等の他の方法を用いることも可能であった。

#### 【0122】

したがって、試薬層健康フェイルセーフは、単にQDI特性の存在のための検査を行うことを含む。バイオセンサに組み込まれた化学成分及び媒介物が期待通りに作用している場合、QDI特性は、存在する必要がある、PDA特性と共に定義された範囲の比率を示す必要がある。QDI特性が識別可能でない場合、このことは、試薬層に何か誤りがあることを意味する。この状況は、結果としてグルコースとの反応のみとは異なる機構から生じる更なる電流の生成をもたらすことによって、不正確なグルコース測定値につながる。QDIピークの存在についての検査は、パターン認識と、判別分析と、電流応答からの選択値を用いた単純な発見的比較とを含む様々な方法で数学的に行うことができる。

#### 【0123】

SMBGシステムによって両方の例示的な方法を実現することができた方法についての実用的な実施例を、以下の作業によって記載することができる。

(1) . DCブロック1の後、DCブロック2を加えて、期待されるQDI特性が存在するかどうかを決定する。そうでない場合、次いで、試験を止めて、エラーコード(化学成分健康フェイルセーフ)を送る。

(2) . DCブロック1からの電流応答データを用いて、新しい試料(アスコルバートフェイルセーフ)のクラスのメンバーを予測するためにアスコルバート分類器を用いる；

(a) . 試料が  $10 \text{ mg/dL}$  のアスコルバートを有すると分類される場合、次いでグルコース値を報告する；

(b) . 試料が  $> 10 \text{ mg/dL}$  のアスコルバートを有すると分類される場合、次いでエラーコードを報告する

(c) . (オプション)

試料がオプションの第3のクラスに分類される場合、

グルコース値の修正が可能で、信頼性のあることを示し、次いで、アスコルバート濃度を予測して、補正(修正)グルコース値を報告する；又は

(d) . DCブロック2の適用を回避する(又は単に必要をなくす)。

#### 【0124】

作業のこの論理的フローが一例として示されるが、限定するものではないことを理解するべきである。

#### 【0125】

媒介物に関連したQDI及びPDA電気化学的符号を区別することを可能にする速度で印加電圧に傾斜をつける少なくとも1つのDC試験系列を利用する電流滴定SMBGシステムと共に、前記方法を用いることができる。傾斜をつけられた電圧は、線形であってもよく、又は正弦波や余弦波等の他の関数形に従ってもよい。前記方法は、アスコルバートによって還元され、且つ酵素とは異なる固有の電圧-電流符号を有する媒介物を含むいずれの電気化学的システムにも適用可能である。そのアスコルバート及びグルコース両方を

、ＡＣ情報及びＤＣブロック２のみから予測することが可能であり、それによってＤＣブロック１の必要がなくなるということにも留意する必要がある。更に、グルコースを予測するためにどんな情報を用いるのかに関係なく、前記方法の態様を、記載されているように行うことが可能であった。グルコースを定量するために用いられるＤＣブロック１電流応答は、ＰＤＡの量に比例する。ＤＣブロック２がＱＤＩ及びＰＤＡの両方についての符号を含むので、ＰＤＡ特性の強度に基づいてグルコースを定量することが可能であり、同時に、ＱＤＩ並びに／又はＱＤＩ及びＰＤＡ特性の比率に基づいてアスコルバートを定量することが可能である。緩やかな傾斜の双極性励起を伴う同様の電位系列を用いたアスコルバートの類似の検出を可能にする化学成分システム及び媒介物を使用する場合、前記方法は、電量系ＳＭＢＧシステムにも適用可能である。

10

#### 【０１２６】

確率的分類器は、ＤＣブロック１又はＤＣブロック２に基づいた手法のために実質的に同じ又は同一であってもよいことが理解される。トレーニング及び予測の両セットのための予測性能に関する分類器の質が非常に高く、且つグルコース、温度、Ｈｃｔ、塩、干渉及び他の変数の多くの異なるレベルを表す非常に多種多様なデータを用いてトレーニング及び予測のセットを組み立てたことが更に理解される。本明細書に開示される各種手法の全ては、優れた性能を示す。

#### 【０１２７】

本明細書に列挙される特許、特許出願、特許出願刊行物及び他の刊行物の全ては、あたかもそれらの全体が記載されるように参照により本明細書に援用される。

20

#### 【０１２８】

本発明の概念は、最も実用的で且つ好ましい実施形態であると現在考えられるものに関連して記載された。しかし、本発明の概念は、例証として示されたものであって、開示された実施形態に限定されることを意図したものではない。したがって、当業者は、本発明の概念が、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の概念の精神及び範囲内の全ての修正及び代替の配置を包含することを意図するものであることを認識するであろう。以下に、番号をつけられた実施形態を記載する。

#### 【０１２９】

１．抗酸化剤干渉から分析物の電気化学的測定をフェイルセーフにする方法であって、電気的試験系列を電気化学的バイオセンサに加える工程であって、前記バイオセンサが、電極システムと、前記電極システムとの電気通信するレドックス媒介物を含む試薬と、前記バイオセンサに提供された流体試料を、前記試薬と流体接触する流体試料と接触させるように構成されたソケットであって、前記試験系列が少なくとも１つの直流（ＤＣ）ブロックを備え、前記少なくとも１つのＤＣブロックが少なくとも１つの回復電位を含み、前記電極システムの閉回路条件が前記少なくとも１つの回復電位の間に維持される、ソケットとを備える、工程；前記少なくとも１つの回復電位からの情報を含む、前記試験系列に対する電流応答情報を測定する工程；及び抗酸化剤が前記分析物濃度に干渉しているかどうかを決定するために分類器又は弁別器を用いた統計的抗酸化剤フェイルセーフを提供する工程であって、前記統計的抗酸化剤フェイルセーフが前記レドックス媒介物に関する前記少なくとも１つのＤＣブロックからの情報に基づく、工程を含む方法。

30

40

#### 【０１３０】

２．前記ＤＣブロックが、励起電位と回復電位の間で交番するパルス系列を含む、実施形態１に記載の方法。

#### 【０１３１】

３．前記励起電位に対する励起電流応答と前記回復電位に対する回復電流応答との情報

50

を測定する工程；及び

前記励起電流応答と前記回復電流応答との前記情報を利用して前記流体試料の分析物濃度を決定する工程であって、前記決定が少なくとも1つの干渉物についての補正である、工程

を更に含む、実施形態1又は2に記載の方法。

【0132】

4. 前記抗酸化剤がアスコルバートであり、前記決定が、以下の式：

【0133】

【数3】

$$\text{確率(アスコルバート} > T1) = \frac{\sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)}{1 + \sum_{i=1}^M \alpha_i \cdot \tanh(\sum_{j=1}^N \beta_j \cdot O_j)},$$

10

【0134】

であって、確率（アスコルバート＞T1）が、T2が前記間隔[0、1]内にあるT2より大きい場合、前記フェイルセーフが作動される、式に基づいて行われる、実施形態1から3の何れか一項に記載の方法。

【0135】

5. 前記抗酸化剤決定が、少なくとも10/10作業を提供するために利用される、実施形態1から4の何れか一項に記載の方法。

20

【0136】

6. 前記抗酸化剤決定が、少なくとも部分的に、分析物濃度測定又は決定を不合格とすることである、実施形態1から5の何れか一項に記載の方法。

【0137】

7. 前記抗酸化剤決定が、少なくとも部分的に、分析物測定又は決定を修正することである、実施形態1から6の何れか一項に記載の方法。

【0138】

8. 前記抗酸化剤濃度が10mg/dLより大きいと決定される場合、前記フェイルセーフが作動される、請求項1から7の何れか一項に記載の方法。

30

【0139】

9. 流体試料中の分析物の電気化学的測定をフェイルセーフにする方法であって、電気的試験系列を電気化学的バイオセンサに加える工程であって、前記バイオセンサが、電極システムと、  
前記電極システムとの電気通信するレドックス媒介物を含む試薬と、  
前記バイオセンサに提供された流体試料を、前記試薬と流体接触する流体試料と接触させるように構成されたソケットであって、前記試験系列が少なくとも1つの直流(DC)ブロックを備え、前記少なくとも1つのDCブロックが、2つの異なる傾斜速度で約-450mVから約+450mVの間で交番する緩やかな傾斜の双極性電位(SRBP)であり、  
前記電極システムの閉回路条件が前記DCブロックの間に維持される、ソケットとを備える、工程；

40

前記応答から前記試験系列までの前記情報を測定する工程；及び

還元形のレドックス媒介物( $M_{red}$ )に対する酸化形のレドックス媒介物( $M_{ox}$ )の比率に基づいて試薬層健康フェイルセーフを提供する工程であって、 $M_{red}$ が所定の濃度を超える場合に前記フェイルセーフが分析物濃度の報告を防ぐ、工程を含む方法。

【0140】

10. 期待される $M_{ox}$ 特性が欠如する場合、前記フェイルセーフが作動される、実施形態9に記載の方法。

50



## 【 0 1 4 1 】

1 1 . 前記試験系列が、少なくとも 1 つの交流 ( A C ) ブロックを更に備える、実施形態 9 に記載の方法。

## 【 0 1 4 2 】

1 2 . 前記試験系列が、第 2 の D C ブロックを更に備える、実施形態 9 又は 1 1 に記載の方法。

## 【 0 1 4 3 】

1 3 . 実施形態 1 から 1 2 の何れか一項に記載の方法を実施するように構成された分析物濃度測定デバイス。

## 【 0 1 4 4 】

1 4 . 前記デバイスが血中グルコース計器である、実施形態 1 3 に記載のデバイス。

## 【 0 1 4 5 】

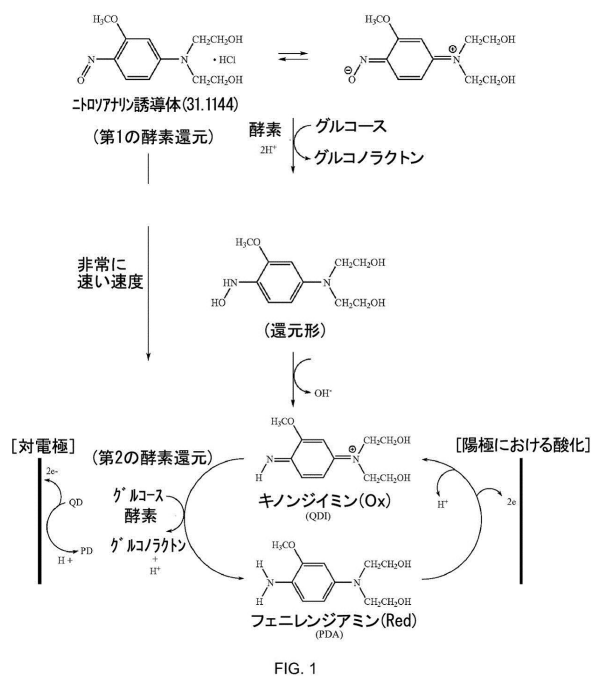
1 5 . 実施形態 1 から 1 2 の何れか一項に記載の方法を実施するように構成された分析物濃度決定システム。

## 【 0 1 4 6 】

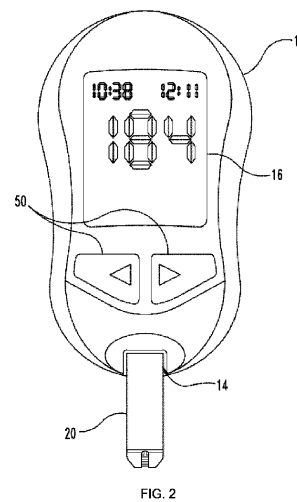
1 6 . 前記システムがセルフモニタリング血中グルコース ( S M B G ) システムである、実施形態 1 5 に記載のシステム。

10

【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】

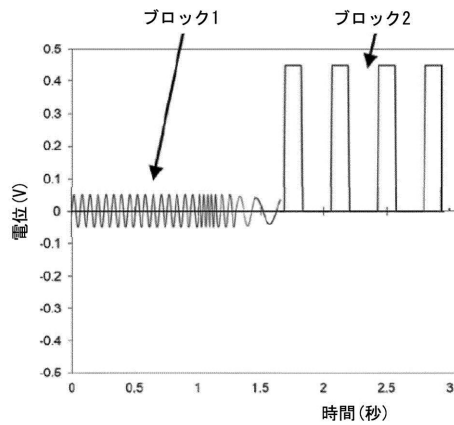


FIG. 3

【図 4】

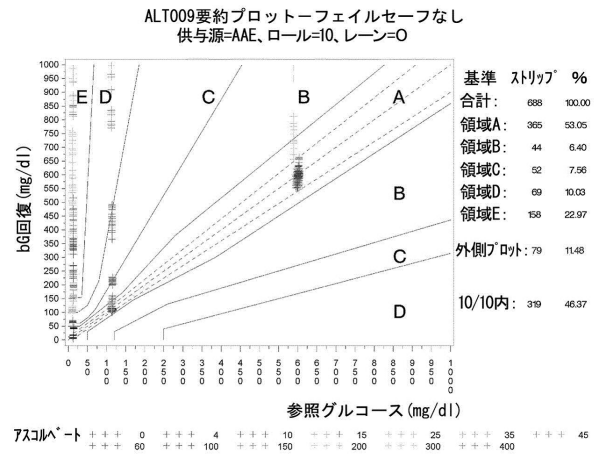


FIG. 4

【図 5】

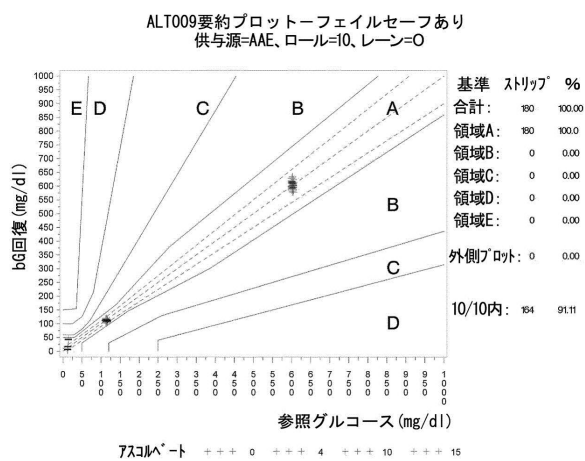


FIG. 5

【図 6】

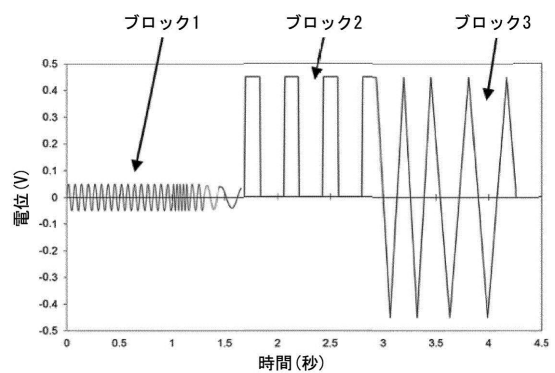
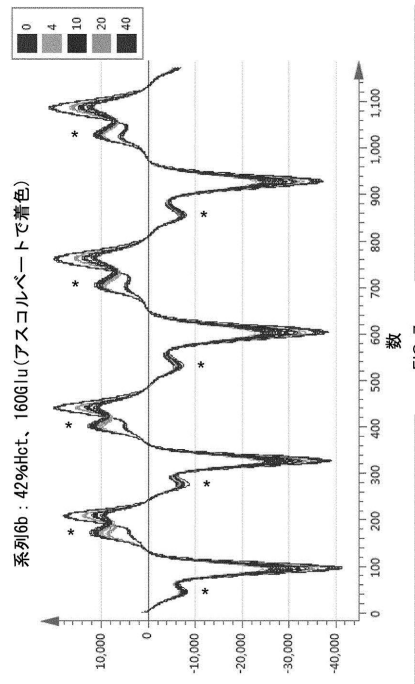
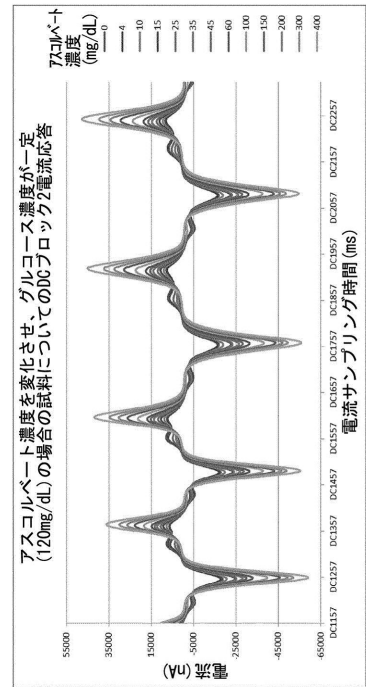


FIG. 6

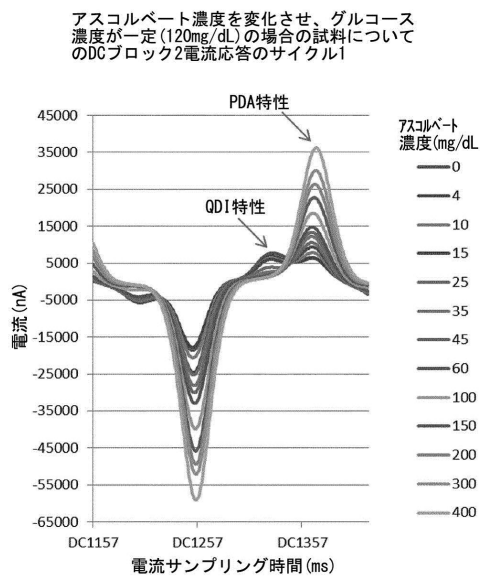
【図 7】



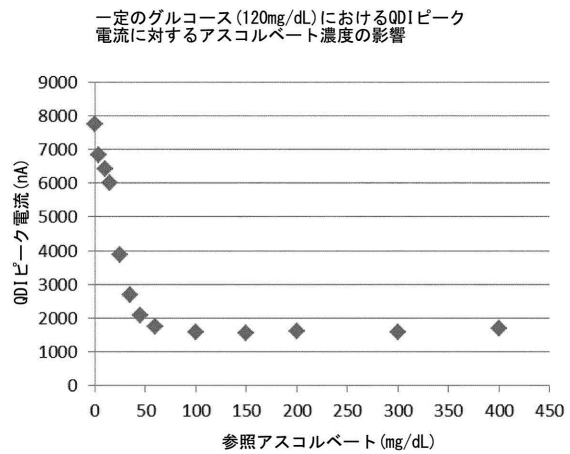
【図 8】



【図 9】



【図 10】



## 【図 11】

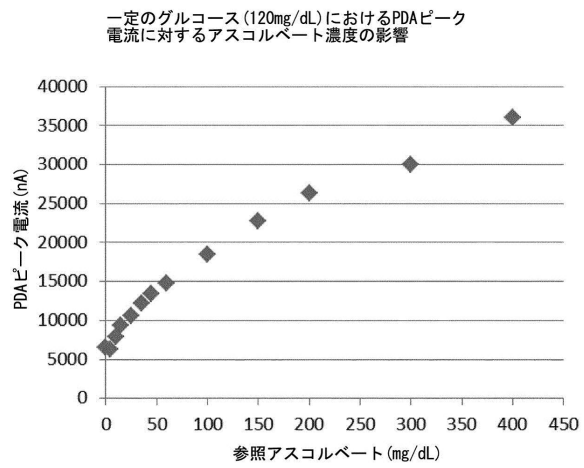


FIG. 11

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

G 0 1 N 27/416 3 3 6 B

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100166165

弁理士 津田 英直

(72)発明者 スコット イー・カーペンター

アメリカ合衆国, インディアナ 4 6 0 6 4 , ペンドルトン, ウェスト ステート ロード 3 8  
6 9 1 5

(72)発明者 シバ チッタジャル

アメリカ合衆国, インディアナ 4 6 2 7 8 , インディアナポリス, ソーテルヌ ドライブ 6 6  
0 4

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 特開2009-168815(JP, A)

特開2009-085950(JP, A)

特開2007-147638(JP, A)

特表2009-536744(JP, A)

特表2005-515413(JP, A)

特表2007-524826(JP, A)

特表2006-522923(JP, A)

特表2002-514452(JP, A)

国際公開第2012/084194(WO, A1)

米国特許出願公開第2011/0162978(US, A1)

米国特許出願公開第2014/0027312(US, A1)

欧州特許出願公開第01467206(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 27/26 - 27/49