

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-502361

(P2010-502361A)

(43) 公表日 平成22年1月28日(2010.1.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 M 1/36 (2006.01)</b>	A 6 1 M 1/36 5 6 5	4 C 0 3 8
<b>A 6 1 B 5/1459 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 2 1	4 C 0 7 7

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2009-527355 (P2009-527355)	(71) 出願人	595038051
(86) (22) 出願日	平成19年8月24日 (2007. 8. 24)		メドトロニック ミニメド インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月27日 (2009. 4. 27)		イテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/018694		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ノー
(87) 国際公開番号	W02008/030347		スリッジ デボンシャイアー ストリート
(87) 国際公開日	平成20年3月13日 (2008. 3. 13)		1 8 0 0 0
(31) 優先権主張番号	11/470, 585	(74) 代理人	100075258
(32) 優先日	平成18年9月6日 (2006. 9. 6)		弁理士 吉田 研二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096976
			弁理士 石田 純
		(72) 発明者	ステイル ギャリー エム
			アメリカ合衆国 カリフォルニア パサデ
			ナ ウォルドルー アベニュー 4 2 5 #
			3 0 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インテリジェント治療推奨アルゴリズムおよびその使用方法

## (57) 【要約】

インスリンポンプパラメータに対する治療推奨値をインテリジェントに提案するアルゴリズムと方法について説明する。インスリンポンプパラメータには、基礎レート、炭水化物対インスリン比 (C I R)、およびインスリン感受性係数 (I S F) が含まれる。治療推奨値を提案するかどうかの判断は、更新された推奨変更値と閾値との比較に基づき決定される。インスリンポンプパラメータに対する推奨変更値は、インスリンポンプパラメータに対する前回の推奨変更値と、実際の血糖値と目標血糖レベルとの差とに基づき更新される。本アルゴリズムと方法は、治療推奨値が安全性パラメータの範囲内であることを確認してから治療推奨値を表示する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

インスリンポンプパラメータに対する治療推奨値を自動的に提示する方法であって、  
血糖値を取得するステップと、  
前記インスリンポンプパラメータに対する前回の推奨変更値と、前記血糖値と目標血糖レベルとの差と、に基づいて前記インスリンポンプパラメータに対する前記推奨変更値を更新するステップと、  
前記更新された推奨変更値を閾値と比較するステップと、  
前記更新された推奨変更値が前記閾値を超えている場合に前記治療推奨値を導くステップと、  
前記治療推奨値が安全性パラメータの範囲内であることを確認するステップと、  
前記治療推奨値を表示するステップと、  
を含むことを特徴とする方法。

10

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記血糖値が連続血糖値モニタによって取得されることを特徴とする方法。

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記インスリンポンプパラメータが基礎レートであることを特徴とする方法。

20

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記インスリンポンプパラメータが炭水化物対インスリン比 (C I R) であることを特徴とする方法。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記インスリンポンプパラメータがインスリン感受性係数 (I S F) であることを特徴とする方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記治療推奨値が安全パラメータの範囲内であることを確認するステップが、

直近の血糖値履歴をチェックするステップと、  
前記血糖値が前記血糖値履歴と相対的に一貫していることを確認するよため前記直近の血糖値履歴に移動標準偏差分析を適用するステップと、  
を含むことを特徴とする方法。

30

**【請求項 7】**

請求項 6 に記載の方法であって、前記治療推奨値がインスリンを増加させる場合にのみ前記移動標準偏差分析を適用することを特徴とする方法。

**【請求項 8】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記治療推奨値が安全パラメータの範囲内であることを確認するステップが、

前記治療推奨値を特定の最大値に制限するステップをさらに含むことを特徴とする方法。

40

**【請求項 9】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記治療推奨値が安全パラメータの範囲内であることを確認するステップが、

前記インスリンポンプパラメータを絶対最大値または絶対最小値に制限するステップを含むことを特徴とする方法。

**【請求項 10】**

請求項 4 に記載の方法であって、前記推奨変更値を更新するステップが、  
前記 C I R に対する前記推奨変更値を第 1 食後血糖値から更新するステップと、  
第 2 食後血糖値が存在する場合は、前記第 2 食後血糖値を使用して前記推奨変更値を更新するステップと、

50

追加の食後血糖値が存在する場合はさらに当該追加の食後血糖値に対して前記更新ステップを繰り返すステップと、

をさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の方法であって、食後期間の途中にイベントが発生した場合は、前記第 1、第 2、およびさらに追加の食後血糖値はスキップされることを特徴とする方法。

【請求項 1 2】

請求項 5 に記載の方法であって、前記推奨変更値を更新するステップが、

前記 I S F に対する前記推奨変更値を第 1 補正用追加インスリン投与後血糖値から更新するステップと、

第 2 補正用追加インスリン投与後血糖値が存在する場合は、前記第 2 補正用追加インスリン投与後血糖値を使用して前記推奨変更値を更新するステップと、

さらに追加の補正用追加インスリン投与後血糖値が存在する場合はその追加の補正用追加インスリン投与後血糖値に対して前記更新ステップを繰り返すステップと、

をさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の方法であって、前記補正用追加インスリン投与後の所定の時間枠内の途中にイベントが発生した場合は、前記第 1、第 2、および追加の補正用追加インスリン投与後血糖値はスキップされることを特徴とする方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の方法であって、前記推奨変更値が前記閾値を超えた場合に前記推奨変更値をリセットするステップをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 5】

インスリンポンプの基礎レートに対する治療推奨値を自動的に提案する方法であって、時間区間の終わりに血糖値を取得するステップと、

同じ区間での前記基礎レートに対する前日の推奨変更値と、前記血糖値と目標血糖レベルとの差と、に基づき前記基礎レートに対する前記推奨変更値を更新するステップと、

前記更新された推奨変更値を閾値と比較するステップと、

前記更新された推奨変更値が前記閾値を超えた場合に前記治療推奨値を導出するステップと、

前記治療推奨値が安全性パラメータの範囲内であることを確認するステップと、

前記治療推奨値を表示するステップと、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の方法であって、前記基礎レートが夜間基礎レートであることを特徴とする方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 に記載の方法であって、前記血糖値が取得される前の前記時間区間中に食事または補正用追加インスリンがあった場合は、前記血糖値はスキップされることを特徴とする方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 5 に記載の方法であって、前記治療推奨値が安全パラメータの範囲内であることを確認するステップが、

直近の血糖値履歴をチェックするステップと、

前記血糖値が前記血糖値履歴と相対的に一貫することを確認するように前記血糖値履歴に移動標準偏差分析を適用するステップと、

を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

本発明は糖尿病管理に関し、特に、血糖値情報を利用してインスリンポンプパラメータを調節する糖尿病管理に関する。

【背景技術】

【0002】

通常、健康な人のすい臓は、血漿血糖レベルが上昇するとインスリンを生成し血流中に放出する。すい臓にある（ベータ）細胞によって必要に応じてインスリンが生成され、血流に分泌される。1型糖尿病として知られる状態（細胞によって生成されるインスリンが不十分な場合は2型糖尿病の場合もある）であるが、細胞が機能停止つまり死滅した場合、インスリンを他の供給源から人体に与える必要がある。

【0003】

従来インスリンは、注射器によって注入されてきた。近年では、特に糖尿病患者へのインスリンの投与において注入ポンプ治療の利用が増加している。例えば、外部注入ポンプをベルトやポケットなどに装着し、針またはカニューレを経皮的に皮下組織に挿入した注入管を介してインスリンを人体に投与する。1995年時点ではポンプ治療の利用は米国内の1型糖尿病患者の5%以下であったが、現在では112万人を超える米国内の1型糖尿病患者の25%以上が注入ポンプ治療を利用している。注入ポンプによってインスリンの投与方法は改善されたが、すい臓のすべての機能を代替するには注入ポンプの能力は限られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許5822715号明細書

【特許文献2】米国特許5956501号明細書

【特許文献3】米国特許6233539号明細書

【特許文献4】米国特許6379301号明細書

【特許文献5】米国特許6544212号明細書

【特許文献6】米国特許7167818号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2005/0272640号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

具体的には、注入ポンプは、ユーザが入力するコマンドやパラメータに基づきインスリンを投与するのみなので、血糖値の現在値に基づいてすい臓をシミュレートするようにポンプを改良する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、現在の血糖値および入力された目標血糖レベルに基づき、インスリンポンプパラメータに対する治療推奨値を自動的に提案するアルゴリズムと方法に関する。ポンプパラメータには、基礎レート、炭水化物対インスリン比（CIR）、およびインスリン感受性係数（ISF）が含まれる。好適な実施形態では、ポンプパラメータに対する推奨変更値を、そのポンプパラメータに対する前回の推奨変更値と、現在の血糖値と目標血糖レベルとの差とに基づき更新する。更新された推奨変更値を閾値と比較し、推奨変更値の絶対値が閾値を超える場合は治療推奨値を導出する。さらにアルゴリズムは、治療推奨値を表示する前に治療推奨値が安全パラメータの範囲内であることを確認する。好適な実施形態では、血糖値が血糖値履歴に対して相対的に一貫している場合に治療推奨値を安全性パラメータの範囲内であると判断する。さらに好適な実施形態では、血糖値が相対的に一貫しているかどうかを移動標準偏差分析によって判断する。

【0007】

好適な実施形態では、血糖値を連続血糖値モニタによって取得する。または実施形態によっては、試験紙式血糖測定器によって血糖値を取得してもよい。さらに他の実施形態で

10

20

30

40

50

は、様々な安全性パラメータを実装する。好適な実施形態では、状況によっては治療推奨値を特定の最大値に制限する。さらに他の実施形態では、ポンプパラメータを絶対最大値または絶対最小値に制限してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明の好適な実施形態に係る、基礎レートについてのインテリジェント治療推奨アルゴリズムを示すフローチャートである。

【図2】本発明の好適な実施形態に係る、炭水化物対インスリン比についてのインテリジェント治療推奨アルゴリズムを示すフローチャートである。

【図3】本発明の好適な実施形態に係る、インスリン感受性係数についてのインテリジェント治療推奨アルゴリズムを示すフローチャートである。

【図4】本発明の好適な実施形態に係る、3時間の区間で分割した基礎レートプロファイルの例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の実施形態を添付の図を参照しながら詳細に説明する。なお、類似した符号は複数の図における対応する部分を示す。

【0010】

インスリンポンプは、正常なすい臓によるインスリン分泌をシミュレート（模擬）するように設計されている。そのためインスリンポンプは終日に渡ってインスリンを一定量投与するが、これを基礎レートという。インスリンポンプの基礎レートは、空腹状態において目標血糖レベルを保つために必要な量のインスリンを投与する。基礎レートによるインスリンは、人体が必要とする基本的なインスリン量に相当するよう意図され、人体が1日に必要とする総インスリン量の約50パーセントを補う。つまりインスリンポンプはすい臓と同様に、終日24時間に渡って持続的に基礎レートでインスリンを投与する。またインスリンポンプは、1日の異なる時間区間に、1つのレートで、又は複数の異なるレートで、インスリンを投与するように設定することもできる。このような1日における様々な時間区間での異なる基礎レートは、患者の生活スタイルおよびインスリンの必要量によって決まる。例えばインスリンポンプのユーザの多くは、就寝中の夜間は基礎レートを低くし、日中には基礎レートを高くする必要があるが、またユーザによっては1日の間で規則的に運動する時間に基礎レートを低くしたいと望む場合もある。

【0011】

追加インスリン（bolus：ボラス）は、食事や間食に通常伴う血糖の上昇に対応するために摂取する追加のインスリン量である。基礎レートでは長時間に渡って少量のインスリンを持続的にポンプで注入するのに対し、追加インスリンでは極めて短時間に相対的に多量のインスリンを注入する。追加インスリンは多くの場合広い意味で「食事用追加インスリン」と「補正用追加インスリン」の2つのカテゴリに分類できる。食事用追加インスリンは、食事によって上昇が予想される血糖レベルを制御するために必要なインスリンである。補正用追加インスリンは、予測以上に上昇した血糖レベルを制御するために必要なインスリンである。患者は多くの場合、血糖レベルの予想外の上昇を食事とかかわる食事用追加インスリン投与の準備中に気が付く場合が多いので、補正用追加インスリンは多くの場合、食事用追加インスリンと同時に与えられる。

【0012】

現在のインスリンポンプでは、推奨追加インスリン量をユーザに提案可能である。追加インスリン推定部を備えたインスリンポンプの例が米国特許第6,554,798号明細書に開示されており、その内容全体を参照によって本明細書に引用したものとする。追加インスリン推定部は追加インスリン量の提案に必要な演算を実行するために、あらかじめプログラムしておく必要がある3つの値を使用する。実施形態によっては、より多いまたはより少ない値を必要とし使用してもよい。追加インスリン推定部には、以下の値を入力し保存する必要がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

目標血糖値 ( T a r g e t )。これはユーザが目指し維持しようとする目標の血糖値 ( B G ) である。具体的には、通常目標血糖値は、食前血糖値で 7 0 ~ 1 2 0 m g / d l、食後血糖値で 1 0 0 ~ 1 5 0 m g / d l である。

## 【 0 0 1 4 】

インスリン感受性係数 ( I S F )。これは 1 単位のインスリンの摂取によってユーザの血糖値が m g / d l 単位でどのくらい低下するかを示す値である。I S F 値は個々のユーザによって異なるが、例として 1 単位に対し 5 0 m g / d l の低下である。

## 【 0 0 1 5 】

炭水化物対インスリン比 ( C I R )。これは 1 単位のインスリンによって対応できる炭水化物の量を示す値である。C I R は例として、1 5 g の炭水化物に対して 1 単位のインスリンである。他と同様に、C I R 値は個々のユーザによって異なる。

## 【 0 0 1 6 】

インスリンポンプのメモリに上記の値を設定すると、追加インスリン推定部は、予測される炭水化物摂取量の入力値 ( C a r b o h y d r a t e s T o B e C o n s u m e d ) と現在の血糖値 ( C u r r e n t B G ) および目標の血糖値 ( T a r g e t B G ) に基づいて、追加インスリン量 ( B o l u s ) を提案する。好適な実施形態では次の式を使用する。

## 【 数 1 】

$$Bolus = \frac{(CurrentBG - TargetBG)}{ISF} + \frac{CarbohydratesToBeConsumed}{CIR}$$

ユーザが、予測される炭水化物の摂取量に対してのみインスリンポンプによる追加インスリン量の提案を希望する場合は、プログラムする必要のある値は、炭水化物比に関する値のみであって、等式内の血糖値 ( B G ) に関する部分は無視される。実施形態によっては、この等式の変形や別の等式を使用してもよい。

## 【 0 0 1 7 】

1 つの欠点は、患者の目標血糖レベルを達成し維持できるように調節するには、現状では I S F、C I R、および基礎レートなどのポンプパラメータを糖尿病患者本人または医師によってある期間に渡って常に注意深く監視する必要があることである。例えば、朝の空腹時血糖値が医療関係者または糖尿病患者本人が設定した目標血糖レベルよりも規則的に高くなる場合は、夜間の基礎レートを調節する必要がある。さらに、ポンプパラメータを設定した後で患者の体調や行動パターンが変化し、ポンプパラメータの追加の変更が必要となることもある。これらの変更には、パラメータをどのくらい変更する必要があるかを決定するために、大量の記録と分析が必要となる。このように変更が困難であると、結果的にポンプパラメータの変更に遅れが生じてしまう。血糖値の測定が指先穿刺型測定によってのみ得られる場合、このような変更はさらに困難になる。この試行錯誤の工程において、ある期間に渡って血糖値を監視し、血糖レベルのパターンを分析することは、患者にとって多くの場合困難であり不便である。例えば、現状の基礎レートを調節する一般的な手順では、患者は指先の穿刺によって血糖レベルを 1 日の異なる時間に 8 回検査するが、この検査には夜中の 3 時の検査も含まれる。基礎レートを調整し、血糖値が大きく変動しなくなるまで、この手順を毎日繰り返す。

## 【 0 0 1 8 】

血糖値モニタに関しては、米国特許第 6 , 8 0 9 , 6 5 3 号などによって開示されており、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。血糖値モニタは、血糖レベルの監視を様々な点で改良し、多くの指先穿刺を必要とせず、1 日に渡って血糖レベルがどのように変化するか正確によりよく示すような連続的血糖値データを提供する。しかしながら、血糖値モニタによって生成されたデータは、注入ポンプによるインスリンの投与に関し、個別に使用される。医師またはユーザ自身などの中間処理者によって、

血糖データに従ってポンプパラメータへの変更の必要性を判断する必要がある。本発明は、血糖値測定器または連続血糖値モニタによって得られた血糖値情報を使用してインスリンポンプパラメータを監視し調節する改良された方法を提供する。

#### 【0019】

本発明の実施形態によれば、様々なポンプ治療パラメータに対するインテリジェント治療推奨値をアルゴリズムによって求め、目標血糖レベルを達成し維持するため患者がパラメータをより簡単に調節できるように支援する。アルゴリズムは、目標血糖レベルと実際の血糖測定値との違いに基づき、インスリンポンプパラメータに対する調節値を自動的に提案する。

#### 【0020】

好適な実施形態では、アルゴリズムは、血糖値モニタからの信号を受信可能なインスリン注入ポンプに組み込まれる。このような構成はMiniMed Paradigm（登録商標）Real Time Insulin Pump（商品名）およびContinuous Glucose Monitoring System（商品名）に見られるが、その内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。好適な実施形態では、アルゴリズムは注入ポンプのファームウェアに保存される。ただし、ポンプのROMメモリにおけるソフトウェアルーチンに別途保存してもよい。さらに注入ポンプの制御部によってアルゴリズムを実行し、様々なポンプ治療パラメータに対する治療推奨値を知的提案するために必要な工程を実行してもよい。または、PDA、スマートフォン、コンピュータなど、個別の装置によってこれらのアルゴリズムを実行してもよい。さらに他の実施形態では、これらのアルゴリズムを、連続血糖値モニタ、または、血糖値モニタまたは注入ポンプ装置と周辺制御装置との組み合わせによって実行してもよい。好適な実施形態では、インテリジェントな治療推奨値は、インスリンポンプに表示される。推奨値自体がポンプ制御部によって算出される場合でも、有線または無線手段によって他のデバイスから送信される場合も同じである。また別の実施形態では、インテリジェントな治療推奨値は、血糖値モニタのディスプレイ、携帯型のPDAやスマートフォン、またはコンピュータなどの関連装置によって提供してもよい。

#### 【0021】

##### 基礎レート

本発明の好適な実施形態による、基礎レートを調節する推奨値を提示するために使用するアルゴリズムを図1に示す。図1のアルゴリズムは、夜間基礎レートおよび日中基礎レートの両方に利用可能である。アルゴリズムは、ブロック100から始まる。ブロック110では、現在の第N日目にアルゴリズムを適用し、基礎レート区間Tをゼロに設定する。1日は基礎レート区間の数T個に分割され、各区間の終わりに血糖レベルを記録する。好適な実施形態では、区間を3時間に設定し、終日に渡り3時間の各区間の終わりに血糖値をチェックする。例えば、1つの基礎レート区間Tが午前3時から午前6時であるとする。この区間の基礎レートは午前6時の血糖値に基づき適応される。次の区間は午前6時から午前9時であって、午前9時の血糖値が使用される。図4に基礎レートプロファイルを3時間区間に分割した例を示す。基礎レート区間Tは、区間1から8で示される。図4で明らかなように、1つの基礎レートプロファイルに終日に渡って様々な基礎レートを含めることができ、基礎レートは各区間で必ずしも変える必要はない。図1におけるアルゴリズムの実行に基づき、各時間区間における基礎レートを個別に調節できる。当業者であれば理解するであろうが、これらの区間はユーザのスケジュールに合わせていつからでもスタートさせることができ、長さも3時間以上でも以下であってもよい。場合によっては、基礎レート区間はインスリンポンプでプログラム可能な最短基礎レート区間（例えば、MiniMed Paradigm（登録商標）ポンプであれば30分ごと）としてもよいし、または、最長24時間の単一区間としてもよい。ブロック120では、第N日目の間、各基礎レート区間Tにアルゴリズムを適用する。次にブロック130においてアルゴリズムは、基礎レート区間Tの間に食事用追加インスリンまたは補正用追加インスリンがあったかどうかを判断する。食事用追加インスリンまたは補正用追加インスリンによ

て、基礎レートに関係なく血糖値が変動するので、食事用追加インスリンまたは補正用追加インスリンは基礎レート算出に必要な分析の妨げとなるため、アルゴリズムは次の区間に進む。ブロック 130 を再び参照する。区間 T の間に食事用追加インスリンまたは補正用追加インスリンがあった場合は、アルゴリズムはブロック 125 において区間 T がその日の最後の区間かどうかを判断し、ちがう場合はブロック 120 において次の区間 T + 1 に進み、次の区間を照合する。区間 T がその日の最後の区間であった場合は、アルゴリズムはブロック 110 において次の日に進む。

【 0 0 2 2 】

食事用追加インスリンまたは補正用追加インスリンがない場合は、ブロック 140 において選択された基礎レート区間の終わりにおける血糖値に基づき基礎レートの推奨変更値を算出する。好適な実施形態では、この工程には次の誤差積分方程式を使用する。

10

【数 2】

$$\Delta I_{B_T}^N = \Delta I_{B_T}^{N-1} + K_I \cdot (BG_T - Target)$$

誤差積分方程式では最初のステップとして、基礎レート区間 T の終わりにおける実際の血糖値 (BG<sub>T</sub>) から目標血糖レベル (Target) を減算する。次にこれらの値の差に積分利得係数である定数 (K<sub>I</sub>) を乗算する。K<sub>I</sub> は、目標血糖レベルよりも高いまたは低い血糖濃度に対しどれだけ早くアルゴリズムが対応するかを決定する。K<sub>I</sub> は、患者の年齢、性別、および患者固有のその他のパラメータに加えて、患者のインスリン必要総量に関連する場合が多く、また、母集団内の様々な区分におけるインスリン投与の研究が行なわれれば、ベイズ統計を利用して K<sub>I</sub> を調節可能である。また K<sub>I</sub> は、高血糖か低血糖かによっても異なる (例えば、K<sub>I</sub> は高血糖よりも低血糖に対する調節時により高くなる)。K<sub>I</sub> と血糖値の差を乗算した結果が調整済み誤差 (scaled error) として認識される。次にこの調整済み誤差を特定の基礎レート区間についての、知られている最後の (例えば前日の) 推奨変更値

20

【数 3】

$$(\Delta I_{B_T}^{N-1})$$

に加算し、その時間区間に対する基礎レートの新規推奨変更値

30

【数 4】

$$(\Delta I_{B_T}^N)$$

を求める。例えば、第 70 日目の午前 3 時から午前 6 時の区間の基礎レートを分析する場合、BG<sub>T</sub> は午前 6 時における血糖値となる。次に、第 70 日目の午前 3 時から午前 6 時の基礎レート区間に対する調整済み誤差を第 69 日目の午前 3 時から午前 6 時の基礎レート区間に対する推奨変更値に加算する。

【 0 0 2 3 】

ブロック 150 において、アルゴリズムはブロック 140 で算出された推奨変更値の絶対値を、一般的には 0.05 または 0.1 単位 / 時間である所定の閾値と比較する。推奨変更値の絶対値が所定の閾値より低い場合は、アルゴリズムはブロック 125 に進み、次の区間または次の日に移る。一方、推奨変更値の絶対値が所定の閾値よりも高い場合は、ブロック 160 において推奨値の安全性を評価する。好適な実施形態では、ブロック 160 の安全性チェックによって、血糖値履歴のばらつきが大き過ぎず、治療推奨値を提示できることを確認する。治療推奨値は、血糖レベルに一貫したパターンがあり、ある程度の信頼性を持って治療推奨値を提案できる場合にのみ提示されるべきである。好適な実施形態では、アルゴリズムは移動標準偏差を利用して血糖値履歴のばらつきを判断する。この移動標準偏差は、直近のデータのクラスタ (かたまり) の標準偏差である。移動標準偏差 (mSTD (BG)) を平均血糖値 (BG<sub>avg</sub>) と目標血糖レベル (Target) との差と比較する。血糖履歴のばらつきが大き過ぎて治療推奨値を提示できない場合 (例えば

40

50



、 $mSTD(BG) > BG_{avg} - Target$ ）、治療推奨値はユーザに提示されず、ロジックはブロック 180 に進み、推奨変更値はリセットされる（例えば、  
【数 5】

$$\Delta I_{B_T}^N$$

はゼロにリセットされる）。次にアルゴリズムはブロック 180 からブロック 125 へ進み、その日に他の基礎レート区間があるかどうかを判断し、次の基礎レート区間を分析するか、または次の日に進む。実施形態によっては、高血圧よりも低血圧による危険の方が緊急度が高いので、基礎レートを増加させる場合にのみ安全性チェックを適用してもよい。低血圧によって人は 15 分か 30 分で意識を失ってしまうこともあるが、高血圧の場合、深刻な症状が現れ問題を引き起こすには数時間かかる。

【0024】

一方、ブロック 160 において血糖値履歴のばらつきが大き過ぎず治療推奨値を提示できる場合は（例えば、 $mSTD(BG) < BG_{avg} - Target$ ）、アルゴリズムはブロック 170 に進み、治療推奨値をユーザに提示する。治療推奨値は、閾値を超える最終推奨変更値の演算と関連しているが、これらの 2 つの値は同じである必要はない。例えば実施形態によっては、治療推奨値を特定の値（例えば、0.1 単位/時）に事前に設定しておき、推奨変更値が閾値を超えた場合は最終的に導かれた推奨変更値にかかわらず、その治療推奨値を提示するようにしてもよい。治療推奨値は、注入ポンプのディスプレイおよび/またはバイブレーション、音声などのその他の異なるアラームと組み合わせて表示してもよい。好適な実施形態では、基礎レートを増加させる治療推奨値の場合には、ブロック 170 でユーザに提示する治療推奨値を所定の最大値に制限し、追加の安全対策とする。好適な実施形態では、基礎レートに対する治療推奨値の最大増加幅は、夜間基礎レートで 0.1 単位/時間、そして日中基礎レートで 0.2 単位/時間である。実施形態によっては、治療推奨値の最大増加幅はそれ以上またはそれ以下に設定してもよい。さらに別の実施形態では、基礎レートの大幅な低下を制限したり、基礎レートに対する変更幅の大きさの制限に加えて、基礎レート全体に対する上限および下限を設けたりしてもよい。

【0025】

さらに、好適な実施形態では、現状で MiniMed Paradigm（登録商標）ポンプおよびその他のインスリンポンプにおいて変更可能な最小単位である 0.1 または 0.05 単位/時間刻みで常に治療推奨値を丸める。実施形態によっては、将来のポンプではより小さな単位での変更が可能となるため、治療推奨値を 0.025 単位/時間で丸めてもよい。ブロック 170 においてユーザに治療推奨値を提示した後、または提示しない場合でも、アルゴリズムは推奨変更値をリセットする（例えば、

【数 6】

$$\Delta I_{B_T}^N$$

はゼロにリセットされる）。アルゴリズムはユーザが治療推奨値を受け入れたか拒否したかに左右されず、いずれにせよ推奨変更値をリセットする。次にアルゴリズムはブロック 125 に進み、その日に別の基礎レート区間があるかどうかを判断する。ブロック 125 において基礎レート区間がその日の最終区間ではない場合、アルゴリズムはブロック 120 で次の基礎レート区間に進む。その日の最終基礎レート区間である場合は、アルゴリズムはブロック 110 で次の日に進み、工程を繰り返す。

【0026】

上記の説明は、単一日単位基礎レートプロファイル（つまり業界で同意語として使用されている「基礎投与パターン」または「個人投与パターン」）に適用されるが、実施形態によっては、インスリンポンプが複数の基礎レートプロファイルを含む場合でもアルゴリズムを適用することができる。具体的には、基礎レートプロファイル A の推奨変更値を

提示するには、基礎レートプロファイル A を前回の基礎レートプロファイル A のみと比較し、基礎レートプロファイル B の推奨変更値を提示するには、基礎レートプロファイル B を前回の基礎レートプロファイル B のみと比較することによって、アルゴリズムを利用できる。

【 0 0 2 7 】

炭水化物対インスリン比 ( C I R )

本発明の好適な実施形態による、炭水化物対インスリン比 ( C I R ) を調節する推奨値を提示するために使用するアルゴリズムを図 2 に示す。アルゴリズムはブロック 2 0 0 から始まり、各食事の後で食後血糖値をチェックし、C I R に対する推奨変更値を提示する場合もあるし、提示しない場合もある。ブロック 2 1 0 では、アルゴリズムを現在の食事 N に適用するようにカウンタ変数を設定する。好適な実施形態では、ブロック 2 2 0 においてアルゴリズムは食事 N の 2 時間後に血糖レベルをチェックする。理論上は、食後血糖値を計るには 2 時間後は理想的な時間であるが、それより後または前の時間を利用してもよい。食事 N に対する食後血糖値を取得した後、ブロック 2 3 0 においてアルゴリズムは食事 N の後、2 時間以内に別の食事を消費していないかを判断する。好適な実施形態では、アルゴリズムは最後の食事イベントから 2 時間以内の食事又はエラーコードを検索するが、この時間の長さは 2 時間より長くても短くてもよい。食事またはエラーコードによって C I R に関係なく血糖値が変動し、食事又はエラーコードは C I R 演算に必要な分析の妨げとなるため、アルゴリズムは次の食事に進む。食事またはエラーコードがある場合は、食事 N に関する演算をスキップしブロック 2 1 0 へ進み、次の食事について分析するかまたは次の日へ進む。最後の食事から 2 時間以内に食事が取られていなければ、アルゴリズムはブロック 2 4 0 へ進む。

【 0 0 2 8 】

ブロック 2 4 0 において食後血糖値に基づいて C I R に対する推奨変更値を算出する。好適な実施形態では、この工程には次の誤差積分方程式を使用する。

【数 7】

$$\Delta CIR^N = \Delta CIR^{N-1} - K_{I_{CIR}} \cdot (BG_{2h\_POST} - Target)$$

誤差積分方程式では最初のステップとして、食事 2 時間後の実際の血糖値 ( B G <sub>2h POST</sub> ) から目標血糖レベル ( T a r g e t ) を減算する。次にこれらの値の差に C I R の積分利得係数である定数

【数 8】

$$(K_{I_{CIR}})$$

を乗算する。

【数 9】

$$K_{I_{CIR}}$$

は、目標血糖レベルよりも高いまたは低い血糖濃度に対しどれだけ早くアルゴリズムが応答するかを決定する。

【数 1 0】

$$K_{I_{CIR}}$$

は、患者の年齢、性別、および患者固有のその他のパラメータに加えて、患者のインスリン必要総量に関係する場合が多く、また、母集団内の様々な区分におけるインスリン投与の研究が行なわれれば、ベイズ統計を利用して

を調節可能である。また

【数 1 1】

$$K_{I_{CIR}}$$

は、高血糖か低血糖かによっても異なる（例えば、

【数 1 2】

$$K_{I_{CIR}}$$

は高血糖よりも低血糖に対する調節時により高くなる）。

【数 1 3】

$$K_{I_{CIR}}$$

と血糖値の差を乗算した結果が調整済み誤差（scaled error）として知られる。次にこの調整済み誤差をCIRに対する最新の既知の推奨変更値（ $CIR^{N-1}$ ）から減算し、CIRに対する新規推奨変更値（ $CIR^N$ ）を求める。

【0029】

ブロック250において、アルゴリズムはブロック240で算出された推奨変更値の絶対値を所定の閾値（典型的にはインスリン1単位当たり炭水化物5グラム）と比較する。推奨変更値の絶対値が所定の閾値よりも低い場合は、アルゴリズムはブロック210に進み、次の食事イベントに移る。一方、推奨変更値の絶対値が所定の閾値よりも高い場合は、ブロック260において推奨値の安全性を評価する。好適な実施形態では、ブロック260の安全性チェックによって、血糖履歴のばらつきが大き過ぎず、治療推奨値を提示できることを確認する。治療推奨値は、血糖レベルに一貫したパターンがあり、ある程度の信頼性を持って治療推奨値を提案できる場合にのみ提示されるべきである。好適な実施形態では、アルゴリズムは移動標準偏差を利用して血糖値履歴のばらつきを判断する。この移動標準偏差は、直近のデータのクラスタの標準偏差である。移動標準偏差（ $mSTD(BG)$ ）を、平均血糖値（ $BG_{avg}$ ）と目標血糖レベル（ $Target$ ）との差と比較する。血糖値履歴のばらつきが大き過ぎて治療推奨値を提示できない場合（例えば、 $mSTD(BG) > BG_{avg} - Target$ ）、治療推奨値はユーザに提示されず、ロジックはブロック280に進み、推奨変更値はリセットされる（例えば  $CIR^N$  はゼロにリセットされる）。次にアルゴリズムはブロック280からブロック210へ進み、次の食事を分析する。実施形態によっては、高血糖よりも低血糖による危険の方が緊急度が高いので、CIRを低下させる場合にのみ安全性チェックを適用してもよい。

【0030】

一方、ブロック260において血糖値履歴のばらつきが大き過ぎず治療推奨値を提示できる場合は（例えば、 $mSTD(BG) < BG_{avg} - Target$ ）、アルゴリズムはブロック270に進み、治療推奨値をユーザに提示する。この場合も治療推奨値は、閾値を超える推奨変更値と必ずしも同じである必要はない。治療推奨値は、注入ポンプのディスプレイおよび/またはバイブレーション、音声などのその他の異なるアラームと組み合わせて表示してもよい。好適な実施形態では、CIRを低下させる治療推奨値の場合には、ブロック270でユーザに提示する治療推奨値を所定の最大値に制限し、追加の安全対策とする。例えば最大値制限は、現在のCIRをインスリン1単位当たり炭水化物10以上変更させないように設定してもよい。実施形態によっては、この治療推奨値の最大低下幅はそれより大きい値に設定してもそれより小さい値に設定してもよい。さらに別の実施形態では、CIRの大幅な増加に対する制限を実施してもよいし、CIRに対する治療推奨値の大きさの制限に加えて、CIR全体に対する上限または下限を設けてもよい。

【0031】

10

20

30

40

50

さらに、好適な実施形態では、現状でMiniMed Paradigm（登録商標）ポンプおよびその他のインスリンポンプにおいて変更可能な最小単位である整数刻みで常に治療推奨値を丸める。ブロック270においてユーザに治療推奨値を提示した後、または提示しない場合でも、アルゴリズムは推奨変更値をリセットする（例えば、CIR<sup>N</sup>はゼロにリセットされる）。アルゴリズムはユーザが治療推奨値を受け入れたか拒否したかに左右されず、いずれにせよ推奨変更値をリセットする。その後アルゴリズムはブロック210において次の食事に進む。

#### 【0032】

上記の好適な実施形態において説明したアルゴリズムは、各食事の後で推奨変更値を更新するが、実施形態によっては推奨変更値を閾値と比較する前にループ構造を使用して1日のすべての食事をチェックしてもよい。この場合推奨変更値は、1日の各食事の後調節され、最新の推奨変更値が所定の閾値と比較される。実施形態によっては、ループ構造を例えば朝食のように特定の食事のみに使用する。つまり朝食のCIRに対してのみ推奨変更値が調節される。さらに別の実施形態では、アルゴリズムはループ構造を1日に限定する必要はない。例えばアルゴリズムは、一週間のすべての食事をチェックしてからCIRに対する推奨変更値を提示するかどうかを決定してもよい。または閾値を超えるまでアルゴリズムを連続的に実行させてもよい。

#### 【0033】

インスリン感受性係数（ISF）

本発明の好適な実施形態による、インスリン感受性係数（ISF）を調節する推奨値を提示するために使用するアルゴリズムを図3に示す。このアルゴリズムでは、補正用追加インスリンを、食食用追加インスリンとは別に高血糖値を補正するための追加インスリンと定義する。従って、食食用と高血糖に対する補正用との両方の目的で追加インスリンが摂取された場合は、その追加インスリンはこのアルゴリズムには使用されない。アルゴリズムはブロック300から始まり、各補正用追加インスリン投与後の血糖値をチェックし、ISFに対する推奨変更値を提示する場合もあるし、提示しない場合もある。ブロック310では、現在の補正用追加インスリンNに対してアルゴリズムを適用するようにカウンタ変数を設定する。好適な実施形態では、ブロック320においてアルゴリズムは補正用追加インスリンイベントNを認識し、その補正用追加インスリン投与の2時間後に血糖値をチェックする。次にアルゴリズムは、ブロック330において補正用追加インスリンイベントNの後に食事またはエラーコードが発生していないかどうかを判断する。この好適な実施形態では、アルゴリズムは補正用追加インスリンイベント後2時間以内における食事またはエラーコードを検索するが、この時間の長さは2時間より長くても短くてもよい。食事またはエラーコードによって、ISFに関係なく血糖値が変動するので、食事またはエラーコードはISF算出に必要な分析の妨げとなるため、アルゴリズムは次の補正用追加インスリンに進む。

#### 【0034】

補正用追加インスリン投与後の2時間以内に食事またはエラーコードが発生していない場合は、ブロック340において補正用追加インスリン投与2時間後の血糖値に基づきISFの推奨変更値を算出する。好適な実施形態では、この工程には次の誤差積分方程式を使用する。

#### 【数14】

$$\Delta ISF^N = \Delta ISF^{N-1} - K_{ISF} \cdot (BG_{2h\_POST} - Target)$$

誤差積分方程式では最初のステップとして、補正用追加インスリン投与2時間後の実際の血糖値（BG<sub>2h\_POST</sub>）から目標血糖レベル（Target）を減算する。次にこれらの値の差にISFの積分利得係数である定数

【数 1 5】

$$(K_{I_{ISF}})$$

を乗算する。

【数 1 6】

$$K_{I_{ISF}}$$

は、目標血糖レベルよりも高いまたは低い血糖濃度に対しどれだけ早くアルゴリズムが対応するかを決定する。

10

【数 1 7】

$$K_{I_{ISF}}$$

は、患者の年齢、性別、および患者固有のその他のパラメータに加えて、患者のインスリン必要総量に関係し、また、母集団内の様々な区分におけるインスリン投与の研究が行なわれれば、ベイズ統計を利用して

【数 1 8】

$$K_{I_{ISF}}$$

20

を調節可能である。または、高血糖か低血糖かによっても異なる（例えば、

【数 1 9】

$$K_{I_{ISF}}$$

は高血糖よりも低血糖に対する調節時により高くなる）。

【数 2 0】

$$K_{I_{ISF}}$$

30

と血糖値の差を乗算した結果が調整済み誤差として認識される。次にこの調整済み誤差を I S F に対する最後の推奨変更値（ $I S F^{N-1}$ ）から減算し、I S F に対する新規推奨変更値（ $I S F^N$ ）を求める。

【0 0 3 5】

アルゴリズムはブロック 3 5 0 において、ブロック 3 4 0 で算出された推奨変更値の絶対値を所定の閾値（一般的にはインスリン 1 単位当たり 5 m g / d l ）と比較する。推奨変更値の絶対値が所定の閾値よりも低い場合は、アルゴリズムはブロック 3 1 0 に進み、次の補正用追加インスリンイベントに移る。一方、推奨変更値の絶対値が所定の閾値よりも高い場合は、ブロック 3 6 0 において推奨値の安全性を評価する。好適な実施形態では、ブロック 3 6 0 の安全性チェックによって、血糖履歴のばらつきが大き過ぎず、治療推奨値を提示できることを確認する。治療推奨値は、血糖レベルに一貫したパターンがあり、ある程度信頼性を持って治療推奨値を提案できる場合にのみ提示されるべきである。好適な実施形態では、アルゴリズムは移動標準偏差を利用して血糖値履歴のばらつきを判断する。この移動標準偏差は、直近のデータのクラスタの標準偏差である。移動標準偏差（ $m S T D (B G)$ ）を平均血糖値（ $B G_{avg}$ ）と目標血糖レベル（ $T a r g e t$ ）との差と比較する。血糖履歴のばらつきが大き過ぎて治療推奨値を提示できない場合（例えば、 $m S T D (B G) > B G_{avg} - T a r g e t$ ）、治療推奨値はユーザに提示されず、ロジックはブロック 3 8 0 に進み、推奨変更値はリセットされる（例えば  $I S F^N$  はゼロに

40

50

リセットされる)。次にアルゴリズムはブロック 380 からブロック 310 へ進み、次の補正用追加インスリンイベントを分析する。実施形態によっては、高血圧よりも低血圧による危険の方が緊急度が高いので、ISF を低下させる場合にのみ安全性チェックを適用してもよい。

#### 【0036】

一方、ブロック 360 において血糖値履歴のばらつきが大き過ぎず治療推奨値を提示できる場合は（例えば、 $mSTD(BG) < BG_{avg} - Target$ ）、アルゴリズムはブロック 370 に進み、治療推奨値をユーザに提示する。この場合も治療推奨値は、閾値を超える推奨変更値と必ずしも同じである必要はない。治療推奨値は、注入ポンプのディスプレイおよび/またはパイプレーション、音声などのその他の異なるアラームと組み合わせて表示してもよい。好適な実施形態では、ISF を低下させる治療推奨値の場合には、ブロック 370 でユーザに提示する治療推奨値を所定の最大値に制限し、追加の安全対策とする。例えば最大値制限は、現在の ISF をインスリン 1 単位当たり  $10 \text{ mg/dl}$  以上変化させないように設定してもよい。実施形態によっては、この治療推奨値の最大低下幅はそれより大きい値に設定しても小さい値に設定してもよい。さらに別の実施形態では、ISF の大幅な増加に対する制限を実施してもよいし、ISF に対する治療推奨値の大きさの制限に加えて、ISF 全体に対する上限または下限を設けてもよい。

#### 【0037】

さらに、好適な実施形態では、現状で MiniMed ParadigmR ポンプおよびその他のインスリンポンプにおいて変更可能な最小単位である整数刻みで常に治療推奨値を丸める。ブロック 370 においてユーザに治療推奨値を提示した後、アルゴリズムは推奨変更値をリセットする（例えば、 $ISF^N$  はゼロにリセットされる）。アルゴリズムはユーザが治療推奨値を受け入れたか拒否したかに左右されず、いずれにせよ推奨変更値をリセットする。その後アルゴリズムはブロック 310 において次の補正用追加インスリンイベントに進む。

#### 【0038】

上記の好適な実施形態において説明したアルゴリズムは、各補正用追加インスリンイベントの後で推奨変更値を更新するが、実施形態によっては推奨変更値を閾値と比較する前にループ構造を使用して 1 日のすべての補正用追加インスリンをチェックしてもよい。この場合推奨変更値は、1 日の各補正用追加インスリン算出後に調整され、最新の推奨変更値が所定の閾値と比較される。さらに別の実施形態では、アルゴリズムはループ構造を 1 日に限定する必要はない。例えば、アルゴリズムは、一週間のすべての補正用追加インスリンイベントをチェックしてから ISF に対する推奨変更値を提示するかどうかを決定してもよいし、または、閾値以上となるまでアルゴリズムを連続的に実行させてもよい。

#### 【0039】

従って、上記のように、本発明を実施するには様々な改良や代替が可能である。さらに、上記に代わる実施形態も可能である。例えば、上記の好適な実施形態において説明した誤差積分方程式の代わりに誤差積分方程式を修正して使用してもよい。区間 T の終わりに、実際の血糖値 (BG) ではなく、血糖値曲線下面積 (AUC) を使用することも可能である。例えば基礎レートについては、次のように修正された誤差積分方程式を使用してもよい。

#### 【数 21】

$$\Delta I_{B_T}^N = \Delta I_{B_T}^{N-1} + K_I * (AUC_T - Target)$$

工程を追加したり、アルゴリズムの順序を変更しても、本発明の根本的な教示を実施可能である。例えば、安全に関する変数を追加したり、アルゴリズムから削除したりすることもできる。さらに、並列処理アルゴリズムによる推奨値の場合は、ベイズ統計学を適用してポンプ治療パラメータの次数の変更を決定できる。従って上記の説明では本発明の特定の実施形態に言及しているが、本発明の精神から逸脱することなく多様な変更が可能で

10

20

30

40

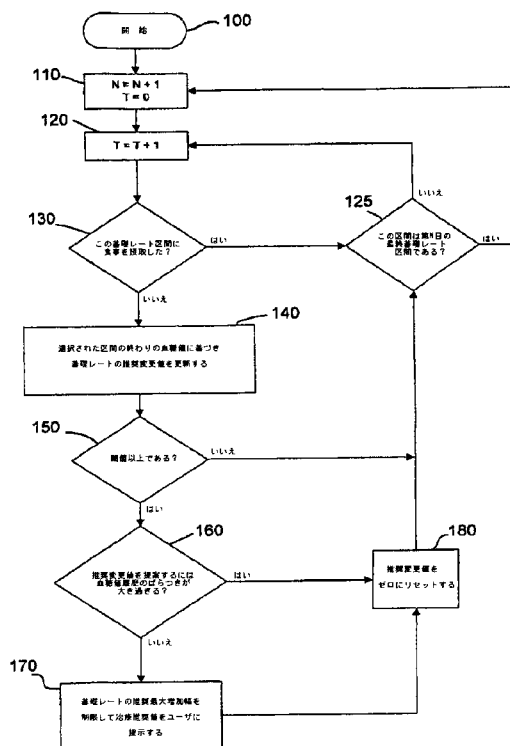
50

とは明らかであろう。本発明の請求項は、本発明の真の範囲と精神の範疇であるそのような変更を網羅するものである。

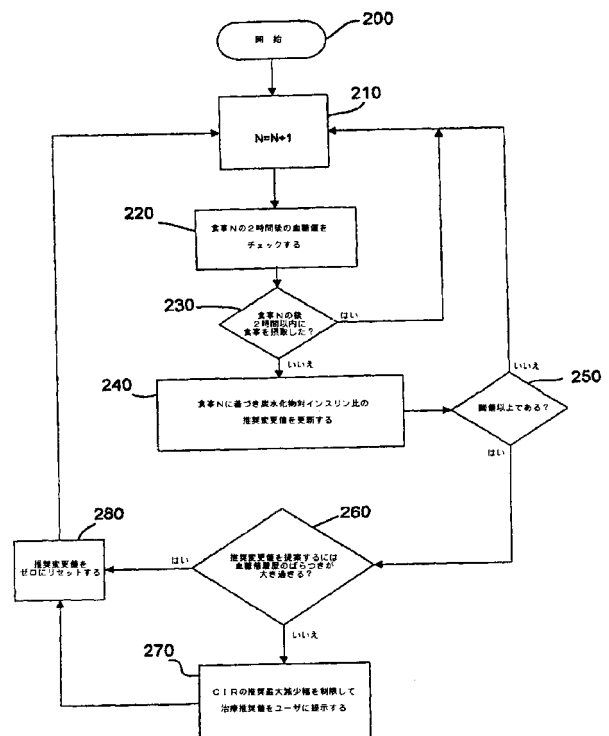
【0040】

したがって、ここで開示した実施形態はすべての面において説明のために示され制限を目的とはしていないことを理解されるべきであって、本発明の範囲は請求項によって示され、上記の説明によって示されるものではない。そして請求項と同等の内容および範囲に含まれるすべての変更は、請求項に含まれるものとする。

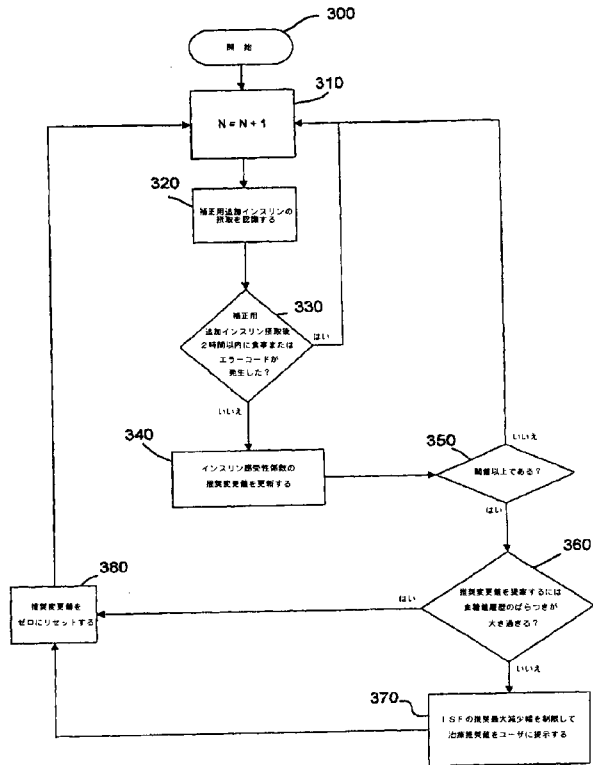
【図1】



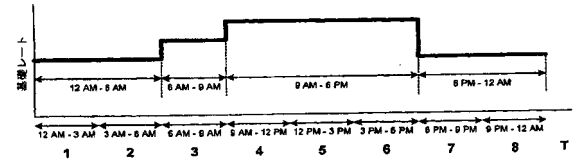
【図2】



【図 3】



【図 4】





## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 パンテレオン アントニオス

アメリカ合衆国 カリフォルニア ロサンジェルス パルマーソン プレイス 1972 #202

Fターム(参考) 4C038 KK10 KL03 KX01

4C077 AA08 DD30 HH03 HH20 JJ03 JJ20 KK27